

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/32

A61K 47/34 A61K 9/14

A61K 9/16 B05D 3/04

A61P 43/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98806386.7

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1163275C

[22] 申请日 1998.5.6 [21] 申请号 98806386.7

[30] 优先权

[32] 1997.5.10 [33] GB [31] 9709561.6

[32] 1998.1.19 [33] GB [31] 9800936.8

[86] 国际申请 PCT/GB1998/001325 1998.5.6

[87] 国际公布 WO1998/051347 英 1998.11.19

[85] 进入国家阶段日期 1999.12.21

[71] 专利权人 诺丁汉大学

地址 英国诺丁汉

[72] 发明人 S·M·豪德尔 V·波波夫

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 3 页

[54] 发明名称 在超临界流体中制得的生物功能聚合物

[57] 摘要

包含生物功能聚合物基质和适合用于或结合于人或动物机体、养殖的或未养殖的活物中的生物功能材料基质的组合物的制备方法，其中，所述生物功能材料基质可任选地基本上不溶于聚合物基质和/或超临界流体，该方法包括将基质或它们的前体的混合物与超临界流体在超临界条件下及使聚合物塑化和溶胀并将生物功能材料基质分布在整个聚合物上的降低的粘度和物理掺合的条件下接触，和在亚临界条件下释放所述流体，其中，使基质适合以含基本上未变的化学形式和任选地以基本上未变的物理形式的生物功能材料基质的固体混合物的形式分离出来。用所述方法得到的组合物、其聚合物基体实例及其制备方法。



ISSN 1008-4274

1. 包含生物功能聚合物基质和适合用于或结合于人或动物机体、养殖的或未经养殖的活物中的生物功能材料基质的组合物的制备方法, 其中, 所述生物功能材料
- 5 基质不溶于聚合物基质和超临界流体, 该方法包括将基质的混合物与超临界流体在超临界条件及降低的粘度和物理掺合下接触, 使聚合物塑化和溶胀并将生物功能材料基质分布在整個聚合物上, 和在亚临界条件下释放所述流体, 其中, 所述方法在没有溶剂的条件下进行, 使基质适合以含未变的化学形式和以未变的物理形式的生物功能材料基质的固体混合物的形式分离出来。
- 10 2. 如权利要求 1 所述的制备方法, 它包括将以其成分单体、共聚单体、低聚物、共聚用低聚物或预聚物的形式呈现的生物功能性聚合物和生物功能性材料的混合物与超临界流体接触并同时反应, 形成聚合物基质。
3. 如权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 所述固体混合物包含生物功能材料基质, 该生物功能材料基质被生物功能聚合物基质以包衣形式包入胶囊, 或者被均匀
- 15 混合并均匀地分布在整個生物功能聚合物基质中。
4. 如权利要求 1 所述的制备方法, 它在没有溶剂或载体、无与液相生物功能材料有关的表面张力的条件下进行, 使固相材料基质混合至流体或固相聚合物和流体相超临界流体中。
5. 如权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 降低的粘度和物理掺合条件包括搅动
- 20 和通风或流化气流、搅拌。
6. 如权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 对所述温度和压力条件进行控制以提供流体与聚合物成分匹配的密度。
7. 如权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 从超临界条件向亚临界条件的转变通过使进行处理的压力容器减压而在原位实现。
- 25 8. 如权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 从超临界条件向亚临界条件的转变通过将容器内物质排出而在原位之外实现。
9. 如权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 所述聚合物选自适合以无毒方式导入或结合于人或动物机体或活物中的聚合物。
10. 如权利要求 1 所述的制备方法, 其中, 所述生物功能材料是适合在包含活
- 30 物的生物场所发挥功能或与活物结合的物质, 选自生物活性物质或生物惰性物质、杀生物物质。
11. 如权利要求 10 所述的制备方法, 其中, 所述生物功能材料是药理活性化合

物,选自医药或兽药;人或动物健康或生长促进剂、结构产品或化妆品、农用化学品或作物保护用产品,可通过吸收、相互作用、反应将天然存在或人工导入的毒药和毒素固定化的天然或合成的屏障剂。

12. 如权利要求 1 所述的制备方法,其中,所述超临界流体选自二氧化碳、氧化二氮、二硫化碳,脂族 C_{2-10} 烃及它们的卤化衍生物; C_{6-10} 芳香族化合物; C_{1-3} 醇; 卤化硫; 氨、氙、氦,在 $0-300^{\circ}\text{C}$ 的温度和 $7-1000$ 巴的压力下进入超临界条件。

13. 包含生物功能聚合物基质和适合用于或结合于人或动物机体、养殖的或未经养殖的活物中的生物功能材料基质的组合物,其中,所述生物功能材料基质不溶于聚合物基质和超临界流体,所述聚合物组合物通过将基质在超临界流体中掺合然后将其以包含生物功能材料基质的固体混合物的形式分离而得到,所述生物功能材料基质呈未变的化学形式,并呈在生物功能聚合物基质中的未变的物理形式,在处理生物功能性材料的过程中不使用溶剂,它适合以制剂形式用于前述权利要求 10 中所述的方法,所述制剂形式选自用于局部、经口、直肠、胃肠外、上表皮、粘膜、静脉内、肌内、呼吸道内给药的霜剂、凝胶、糖浆、软膏、喷雾剂、溶液、悬浮液、粉末、微粒、颗粒、药丸、胶囊、片剂、丸粒、栓剂、阴道栓剂、胶体填质、片块和大丸药;所述组合物适合作为包含天然金属、塑料、碳纤维或玻璃纤维网、纱布、条或增强材料的结构物;所述组合物或者是选自用于骨头或牙齿的插入物的粉末、丸粒、颗粒、片块、填充剂或粘固粉的制剂形式或用作整形外科用植入物或牙科植入物的固体集料或单根销、齿冠;所述组合物或者是适合将需保护的机体或物体包围或包围的屏障膜、层、衣服或片材形式的聚合物基质的有型产品;和它们的组合。

14. 如权利要求 13 所述的组合物,其粒径从粉末的亚微米至片块的厘米级。

15. 如权利要求 13 所述的组合物,它呈颗粒形式,其粒径或分布是均一或无序的。

16. 如权利要求 13 所述的组合物,它呈定形的或不定形的块状。

17. 如权利要求 13 所述的组合物,它适合通过延迟水渗透、基质通过在聚合物基体中的空隙的有限速率的扩散来释放生物功能材料基质,它包含一层或多层形式的一种或多种生物功能材料基质,所述基质释放是在生物降解期间随着逐渐降解使基质逐渐地暴露于所处的位置而进行的,而基体从人或动物机体中排泄出来或以外科方式除去,或从任何位置除去。

18. 如权利要求 13 所述的组合物,它包含填充量为 $0.01-99.9$ 重量%的生物功能材料基质。

19. 权利要求 13 所述的组合物在制备医药或兽药、人或动物健康或生长促进剂、结构产品或化妆品、农用化学品或作物保护用产品、可通过吸收、相互作用、反应将天然存在或人工导入的毒药或毒素固定化的天然或合成的屏障剂中的应用。

5

在超临界流体中制得的生物功能聚合物

5 本发明涉及含生物功能材料的生物功能聚合物组合物的制备方法、该聚合物组合物及其制备装置，所述生物功能材料适合用于或结合于生物场所（如人或动物机体或养殖的或非养殖的活物）中。更具体地说，本发明涉及一种方法、聚合物组合物、组合物的聚合物组成、制备这些组合物的装置，其中，生物功能材料适合释放到人或动物机体或活物中和/或适合介入人或动物宿主结构物中。

10 从各种来源中已知超临界流体在制备聚合物中用作溶胀剂、起泡剂或纯化剂。超临界流体的作用是，增加树脂的流动性以改善其混合和加工性能，从而通过溶胀降低聚合物的玻璃化温度和使加工可在较低温度下进行，同时，超临界流体起杂质（包括未反应的单体和残留的常用溶剂）的溶剂的作用，这些杂质可在加工过程中除去以产生高纯度的产物。此外，通过向非临界气体状态的转变，超临界流体可用
15 来使聚合物充气，由此得到多孔材料。超临界流体已在将染料及其它在超临界流体中不溶的无机物质（例如无机碳酸盐和氧化物）以良好分散方式掺入聚合物中以改善其质量（尤其是在喷涂用油漆等产品中的分散性）方面得到应用。

聚合物也已用于生物医学应用方面以开发这样的材料：其生物相容性可加以改变以提高良好的组织反应，同时生产的材料也具有合乎要求的机械和表面性能。
20 生物功能复合材料（如分散在各种聚合物中的钙羟磷灰石）在整形外科、牙科和其它方面的应用已得到完全认可。这些材料用粉末形式的填充率非常高（高达 80%）的生物功能性无机固体制得，复合物是通过将粉末化的材料与固体或熔融聚合物剧烈混合或者通过在悬浮的无机粉末的存在下将单体聚合而形成的。在这二种情况下，材料最后均被截留于聚合物基质内。对粒径进行选择以得到较高的机械强度（约
25 25m）或表面抛光处理性能（约 1-8m）。然而，这些制备方法往往是不充分的，不能控制材料的混合，导致大的聚集体形成，从而使复合物易破碎并可能不适合工业加工。

此外，这些方法在将材料（它受到其溶解性和对加工条件的敏感性的限制）掺入聚合物方面的应用是有限的。

30 因此，需要一种具有以下特性的生物功能聚合物的制备方法，该生物功能聚合物具有所需的工业加工性能，适合作为生物功能材料释放剂或防毒剂或毒性屏障剂，或者作为植入物进入人或动物宿主结构物（如骨或软骨、牙齿和组织结构物）

而用于或结合于人或动物机体或活物中。用外科方法将生物功能聚合物植入宿主结构物的目的是将它们用作整形外科用骨和植入物、修复物、牙填充物或用于复原应用等。

此外，需要这样的具有所需机械性能的生物功能聚合物，所述机械性能不仅适合工业加工，而且适合植入上述人或动物宿主结构物。

本发明者现已惊奇地发现，利用超临界流体的性能可更有助于生物功能聚合物的制备，改善其加工和质量，这样的制备方法明显地与生物功能聚合物的溶解度限制和敏感性无关。

因此，本发明的第一个方面是，提供一种制备含生物功能聚合物基质和适合用于或结合于人或动物机体、养殖的或未养殖的活物中的生物功能材料基质的组合物的方法，其中，该生物功能材料基质可任选地基本上不溶于聚合物基质和/或超临界流体，该方法包括将基质或它们的前体的混合物与超临界流体在超临界条件下及使聚合物塑化和溶胀，将生物功能材料基质分布在整个聚合物上的降低的粘度和物理掺合的条件下接触，和在亚临界条件下释放流体，其中，使基质适合以含基本上未变的化学形式和任选地以基本上未变的物理形式的生物功能材料基质的固体混合物的形式分离出来。

此处所述的聚合物和/或材料基质的前体是指这样的成分：它们可在本发明的方法中与超临界流体一起在确定的工艺条件下混合，由此前体进行反应，原位形成基质。例如，生物功能材料的功能和非功能成分前体可根据本发明的方法同时反应和混合。

此处所述的固体混合物是指任何所需的形态。例如，可用生物功能聚合物基质以包衣形式将生物功能材料基质包入胶囊，类似颗粒形态，或者可将生物功能材料基质分布在整个生物功能聚合物基质中，类似（共）连续的形态。

在有些情况下，从包衣的或包入胶囊的颗粒向有分布的混合物的转变仅是尺寸数量级的渐变，由此，颗粒、丸粒、片块等可有效地包含许多被连续相的聚合物独立地涂布或包入胶囊的生物功能材料颗粒。为了方便这被称为颗粒形态。

业已惊奇地发现，可使本发明提供的方法适合制备含任何生物功能聚合物和材料基质的组合物，而不论其化学或物理性质如何，由此，经典的加工必要条件（例如得到合适的共混料所需的匹配的溶解性、熔融挤出、机械混合等）被发现不是成功地加工组合物以避免溶剂毒害和单体残留物所必需的。

因此，此方法可在有或没有另外的载体或溶剂的条件下通过选择生物功能材料基质（该基质可任选地不溶于聚合物基质和/或超临界流体）而进行。

但较好的是，当希望得到含固体混合物（该固体混合物含基本上未变的化学和物理形式的生物功能材料基质）的组合物时，在基本上没有另外的载体或溶剂的条件下使用基本上不溶于聚合物基质和超临界流体的生物功能材料来实施此方法。用此方式，发现呈提供所需生物活性或类似性能的形式用于其加工成组合物的生物功能材料将在加工后的组合物中保持此形式。

较好的是，此方法在基本上没有溶剂或载体的条件下通过将固相材料基质混到流体相或固相聚合物和流体相超临界流体中来实施，由此，由于没有与液相生物功能材料相关的表面张力而能使分散非常均匀。

本发明方法的一个特征是，选择降低的粘度和物理掺合条件以实现所需的塑化、溶胀和分布。该条件将根据所用的基质进行选择，将对聚合物/材料混合物在超临界流体中的状态进行监控以检测塑化和溶胀的合适状态。

较好的是，在整个过程中对条件进行控制以确保流体和聚合物成分的密度匹配和进行有效的物理掺合或混合，使生物功能材料能均匀地混合。掺合可以是物理混合、泵吸或以其它方式使流体在整个聚合物/材料体系中浸透或扩散。

较好的是，混合和降低的粘度根据已知的技术〔最好根据其内容在此纳为参考的美国专利 No. 5,548,004 (Ferro 公司)〕通过搅动与连带的剪切稀化（例如用通风或流化气流、搅拌等）而达到。

本发明方法的一个独特的优点是，该聚合物混合物状态的达到无需提供溶剂或聚合物熔体以将各组分合并进行混合，而且，无需除去可能是污染、毒性、失活等的来源的载体或溶剂。

聚合物组合物的各组分可以任何所需次序、在施用超临界条件之前或在该过程中合并。

流体可以任何相对于聚合物组合物的有效量存在。较好的是，在间歇法中，将基质浸在流体中或与流体接触。

从超临界向亚临界条件的转变可通过以下方法而在原位实现：使进行处理的压力容器减压，同时或者以其它方式停止混合，从而得到单块发泡聚合物。或者，可将进行处理的压力容器中的物质排至压力较低的第二压力容器中，从而用已知方式得到下述的均匀的多孔聚合物粉末。

可用确定容积及微孔和大孔部分的空隙百分数方式对处理过程进行控制。

宜在于第 3 步骤中释放流体之前或之后使体系变成非流体，以保持由流体引起的多孔结构。

在某些情况下，在释放流体之前和/或之后加入引发剂或促进剂以引发（部分）

固化可能是较佳的，引发可以与加入同时进行，也可稍后进行，通过提高温度进行活化。或者，可在释放流体之前或与此同时，用喷雾干燥步骤代替固化步骤。在这种情况下，可使用后固化法。该方法的优点是，较易制造和所用装置较简易。

- 根据需要且是本领域已知的，可随后对聚合物作进一步的处理，例如，再用本
5 领域已知的超临界流体或其它提取剂进行提取、后聚合和交联。

本发明的方法可用任何常用于制备聚合物的已知技术进行。

- 所述聚合物可选自任何已知的适合以无毒方式导入或结合于人或动物机体或活
物中的聚合物。合适的聚合物材料选自“*Polymeric Biomaterials*” (Severian Dumitriu
编, ISBN 0-8247-8969-5, Marcel Dekker 出版, 美国纽约, 1994 年) 中公开的合成的
10 可生物降解的聚合物, 合成的不能生物降解的聚合物; 和天然聚合物。聚合物最好
选自均聚物、嵌段和无规共聚物, 高分子共混料和可以是直链的、(多) 支链的或
交联的单体的复合物。

聚合物可包括但不限于仅作为举例说明而给出的下述聚合物。

合成的可生物降解的聚合物可选自:

- 15 聚酯, 包括聚乳酸、聚乙醇酸、乳酸与乙醇酸的共聚物、乳酸和乙醇酸与聚乙
二醇的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚 3-羟基丁酸酯、聚对二噁烷酮、聚富马酸丙二
醇酯;

聚原酸酯, 包括 Heller 在 *ACS Symposium Series* 567, 292-305, 1994 中所述的聚醇
/双烯酮缩醛加聚物;

- 20 聚酐, 包括 Tamada 和 Langer 在 *Journal of Biomaterials Science - Polymer Edition*,
3, 315-353, 1992 中和 Domb 在 *Handbook of Biodegradable Polymers* (A.J.Domb 和
R.M.Wiseman 编, Harwood Academic Publishers 出版) 第 8 章中所述的聚癸二酐
(PSA)、聚(羧基二羧基苯氧基苯氧基己烷) (PCPP)、聚〔二(对羧基苯氧
基) 甲烷〕 (PCPM), SA、CPP 和 CPM 的共聚物。

- 25 聚氨基酸;

聚假氨基酸, 包括 James 和 Kohn 在 *Controlled Drug Delivery Challenges and
Strategies* (美国化学协会, 华盛顿特区) 第 389 至 403 页中所述的那些。

聚磷腈, 包括聚(二氯)磷腈的衍生物、聚(有机)磷腈, Schacht 在 *Biotechnology
and Bioengineering*, 52, 102-108, 1996 中所述的聚合物。

- 30 偶氮聚合物, 包括 Lloyd 在 *International Journal of Pharmaceutics*, 106, 255-260,
1994 中所述的那些。

合成的不能生物降解的聚合物可选自:

乙烯基聚合物, 包括聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚丙烯、聚氯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇和乙烯醇与乙酸乙烯酯的共聚物、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酰胺、聚丙烯酸酯、聚乙二醇、聚二甲基硅氧烷、聚氨酯、聚碳酸酯、聚苯乙烯和衍生物。

- 5 天然聚合物可选自碳水化合物、多肽和蛋白质, 包括:

淀粉、纤维素和衍生物, 包括乙基纤维素、甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠; 胶原; 明胶; 葡聚糖和衍生物; 藻酸盐; 壳多糖; 和脱乙酰壳多糖;

- 10 不能生物降解的聚合物最好选自聚合物, 如聚酯、聚氨酯或聚环氧化合物、聚二马来酰亚胺、聚甲基丙烯酸酯 (如聚甲基丙烯酸甲酯或聚甲基丙烯酸缩水甘油酯)、聚碳酸丙二酯、聚碳酸乙二酯-碳酸丙二酯; 可生物降解的合成聚合物, 如聚乙醇酸、聚乙(醇酸)交酯、聚乳酸、聚丙交酯、聚对二烷噁酮、聚 dioxepanone、聚草酸亚烷基酯和聚己内酯 (如聚 γ -己内酯)。

- 15 聚合物可包含任何具有提高或控制作用的性能 (例如, 确定交联的程度和性质、弯曲性能和综合机械性能, 所述交联是为了改善聚合物对体内流体或药学有效剂的渗透性) 的另外的高分子成分。

如上所述, 生物功能材料可选自任何适合在包含活物的所需生物场所发挥功能或与活物结合的物质。生物功能材料可以是生物活性的、生物惰性的、杀生物的, 等等。

- 20 一般而言, 生物功能材料适合诱导所需人、动物或活物宿主结构物生长、使它们强健、给它们以补充或使它们增强, 或者可与对于宿主结构物或人或动物体的威胁进行斗争或可保护宿主结构物等免遭这些威胁。生物功能材料可选自任何能以其非临界状态和超临界状态中的任一个或两者随意地基本上不溶于超临界流体的无机或有机材料。

- 25 更具体地说, 生物功能材料包括但不限于下述例子, 这些例子通常分类为 (医药用) 药物和兽医用产品; 农用化学品, 如防治害虫药剂和植物生长调节剂; 人和动物保健产品; 人和动物生长促进用产物、结构产物或化妆品, 包括拟用于骨骼、器官、牙齿结构等的生长或修补或造型的产品; 用于毒药、毒素等的吸收性生物功能材料。

- 30 药品和兽医用产品 (即药物) 可定义为任何可改变生理进程以治疗、防止、治愈、减轻或诊断疾病的药理活性化合物。

药物可由无机或有机分子、肽、蛋白质、酶、低聚糖、碳水化合物、核酸等组

成。

药物可包括但不限于具有治疗以下疾病的效果的化合物：

感染，如抗病毒药物、抗菌药物、抗真菌药物、抗原生动物药物、驱虫剂。

- 5 心血管系统疾病，如增强收缩力药物、利尿剂、抗心率失常药物、 β -肾上腺素受体阻断药物、钙通道阻断剂、拟交感神经药物、抗凝血剂、抗血小板药物、溶解纤维蛋白的药物、降脂药物；

- 胃肠道系统药物，如抗酸剂、解痉药、治愈溃疡药物、止泻药物、缓泻药、中枢神经系统催眠药和抗焦虑药、抗精神病药、抗抑郁剂、中枢神经系统兴奋剂、胃欲抑制剂、用来治疗恶心和呕吐的药物、止痛剂、抗癫痫药、用于帕金森病的药物、
10 用于治疗物质依赖的药物；

恶性疾病和免疫抑制剂，如细胞毒药物、免疫反应调节剂、性激素和恶性疾病拮抗剂。

呼吸系统药剂，如支气管扩张剂、皮质类固醇、色甘酸盐和相关治疗、抗组胺剂、呼吸兴奋剂、肺部表面活性剂，全身鼻腔给药减充血剂；

- 15 肌骨骼和关节药物，如用于风湿性疾病的药物、用于神经肌肉失调的药物；
免疫产品和疫苗。

- 农用化学品和作物保护品可定义为任何控制害虫或植物生长的药剂、植物疾病控制剂、土壤改良剂等。例如，害虫生长控制剂包括杀虫剂、杀螨剂、灭鼠剂、杀贝剂、杀蛭蟪剂、杀肠虫剂（线虫类、驱蠕虫药）、土壤熏蒸剂、害虫驱避剂和害虫
20 虫引诱剂（如信息素等）、化学战药剂、和生物控制药剂（如微生物、食肉动物和天然产物）。

植物生长调节剂包括除莠剂、除草剂、脱叶剂、干燥剂、落果剂和结果控制剂、生根化合物、发芽抑制剂、生长刺激剂和阻滞剂、苔藓控制剂和植物基因控制物或药剂；

- 25 植物疾病控制剂包括杀真菌剂、杀病毒剂、木材防腐剂和杀菌剂；

土壤改良剂包括肥料、微量金属添加剂、细菌作用控制刺激剂和土壤固结剂。

人和动物健康或生长促进产品可定义为拟用于一般健康目的的上述物质中的任一种，包括维生素、营养素、甾族化合物等。

- 上面所述的较佳的人和动物生长促进用产物、结构产物或化妆品包括磷灰石衍生物类，例如，钙羟磷灰石（起骨或牙齿成分的作用）、硅（起组织造型成分的作用）和类似物、前体或它们的功能衍生物、生物活性物质（如胶原、生物玻璃和生物陶瓷）和适合作为植入物加入半月板、软骨、组织等中的成分，最好能促进胶原、
30

纤维原细胞和这些宿主结构物的其它天然成分的生长、造型、增强（或强化）。

对毒药、毒素等的吸收性生物功能材料可定义为任何可通过吸收、相互作用、反应或以其它方式使天然存在或人工导入的毒药或毒素固定化的天然或合成的产物。

- 5 生物功能材料可以是任何适合发挥其功能的所需形式，例如，可以是固体、半固体（如触变胶或凝胶形式）、半流体或流体（如液体型浆料），可以是在聚合物和/或超临界流体中可混合的、不可混合的、可溶解的或不可溶解的。将生物功能材料形式改变成适合处理和发挥功能的较佳形式可能是方便的。生物功能材料最好是具有根据所需应用而选定的粒径的固体颗粒形式。粒径最好是与其组合物形式的
- 10 （可任选地与其任何孔的）粒径类似或更小等级的，最好为 $10^{-9} - 10^{-10} \text{m}$ ，例如，可以是毫微米、微米、毫米或厘米级的。材料基质的缓释可通过使用相对较大的丸粒或片块而得到，而使用例如较小颗粒则可得到速释。

- 前面所述的流体可包括任何已知的可如本领域公知的成为超临界状态的流体。如本领域所已知的，这些流体须经受高达临界点的温度和压力条件，在临界点，液
- 15 体与水蒸汽区域之间的平衡线消失。超临界流体的特征在于其既像气体又像液体的特性。尤其是，流体密度和溶度特性与液体相似，而其粘度、表面张力和在任何介质中的流体扩散速率与气体相似，产生像气体一样的介质渗透。

- 较佳的流体包括二氧化碳、氧化二氮、二硫化碳、脂族 C_{2-10} 烃（如乙烷、丙烷、丁烷、戊烷、己烷、乙烯）和它们的卤化衍生物（例如四氟化碳或四氯化碳和三氟
- 20 氯碳、三氟甲烷或三氯甲烷）、 C_{6-10} 芳香族化合物（如苯、甲苯和二甲苯）、 C_{1-3} 醇（如甲醇和乙醇）、卤化硫（如六氟化硫）、氨、氩、氦等。通常，这些流体在 $0 - 300^\circ\text{C}$ 的温度和 $7 - 1000$ 巴（最好是 $12 - 800$ 巴）的压力下可进入超临界条件。可以理解，流体的选择可根据其特性（例如，其扩散特性和作为溶剂的特性）进行。较好的是，流体起前面所述的聚合物组合物的其余组分（但不是前面所述的生物功
- 25 能材料）的溶剂的作用。流体的选择还根据可使前面所述的聚合物的工业制备变得容易的超临界条件进行。

较好的是，流体包含二氧化碳，并可任选地与任何前面所述的另外的流体混合，或者与称作“改性剂”的常用溶剂混合。

- 在本发明的另一个方面，提供一种包含生物功能聚合物基质及适合用于或结合
- 30 于人或动物机体或养殖的或非养殖的活物中的生物功能材料基质的组合物，其中，所述生物功能材料基质可任选地基本上不溶于聚合物基质和/或超临界流体中，所述聚合物组合物通过将基质在超临界流体中掺合然后将其以包含生物功能材料基

质的固体混合物的形式分离而得到,所述生物功能材料基质呈基本上未变的化学形式,并可任选地呈在生物功能聚合物基质中的基本上未变的物理形式。

5 聚合物组合物可以是适合前述用途的所需形式。对于用于活物的应用而言,例如在前面所述的农业化学、杀虫等用途中,聚合物组合物可以包含生物功能材料基质的干或湿喷雾、粉末、丸粒、颗粒、片块等的形式以可释方式通过溶解、蒸发等而加入。对于用于人或动物机体的生物功能组合物以保健品、药品的形式给药而言,该组合物可根据通常的实践而适宜地加以配制。

10 对于作为用本发明方法制得的药品和兽药品的用途,组合物可包括用于局部、经口、直肠、肠胃外、上表皮(epicutaneous)、粘膜、静脉内、肌肉、呼吸道内等施用途径给药的霜剂、凝胶、糖浆、软膏、喷雾剂、溶液、悬浮液、粉末、微粒、颗粒、药丸、胶囊、片剂、丸粒、栓剂、阴道栓剂、胶体填质、片块和大丸药等。

15 对于作为用于人或动物或活物的屏障剂的用途,组合物可以是包含均匀地分布在整个聚合物基质中的生物功能材料基质的合适形式,它可以制作成或浸渍成某种形状的产品,以提供适合将需保护的机体或物体封围或以其它方式包围的屏障膜、层、衣服或片材形式的产品。

20 对于作为结构成分(例如包括聚合物和任选的另外的合成的或天然的金属、塑料、碳纤维或玻璃纤维网、纱布、条或用于医学或外科用途等的增强材料)的用途,可使组合物适合用作进入所需宿主结构物的干或湿的插入物,例如,可以是粉末、丸粒、颗粒或适合用作进入骨头的固体片块插入物的片块形式、用作进入骨头或牙齿的湿插入物的填充剂或粘固粉、或用作整形外科用植入物(如销)或牙科植入物(如齿冠等)的固体集料或片块。

较好的是,用于材料基质多级释放的组合物可包含一种或多种前面所述的生物功能材料基质,所述一种或多种前面所述的生物功能材料基质呈一层或多层形式,通过重复前面所述的本发明的方法或通过用常用方式涂布组合物而得到。

25 聚合物组合物的粒径可以是任何所需值,其范围从亚微米粉末直到厘米量级的片块。本发明的一个独特的优点是,聚合物组合物以所需均一粒径的形式(如粉末、丸粒等)得到。因此,若希望得到随机或不连续分布的粒径,则可将聚合物组合物研磨或可将大小不同的多批聚合物组合物掺合。

30 粒径可根据已知技术通过有控制地除去超临界流体而加以控制。若希望得到微粒组合物,宜通过喷嘴或类似的所需孔径的孔口以所需条件差异和移动速率(这些条件差异和移动速率应适合制成所需粒径)将加工混合物从超临界条件下的混合室移入亚临界条件下的单独容器中。可使用喷雾干燥装置和技术用于上述方法。该方

法的一个特征是,在处理阶段中得到的均匀固体混合物及合适的超临界流体在整个混合物中的均匀分布导致了最终的聚合物组合物产物的均一粒径。低粘度的能流过管道/孔口和剪切稀化的非牛顿流体尤其合适。

若希望得到片块形式的聚合物组合物,则宜用已知的使聚合物发泡的技术将超临界流体除去。因此,将聚合物混合物保持于混合容器中,以所需速率将条件从超临界转变成亚临界以从聚合物混合物中除去流体。根据聚合物的性质,可得到多孔发泡状态的片块,该片块具有因超临界流体的除去而产生的互相连接的孔和通道,而超临界流体的除去仅通过选择适合保持其发泡状态的聚合物稠度即可实现。

或者,可使用粘度较小的聚合物稠度,从而可通过除去超临界流体之后的聚合物混合物的松弛而得到基本上不发泡(亦即无孔)的片块。

片块可在其加工过程中例如通过从具有所需的片块形状的混合容器中除去超临界流体而形成所需的形状。或者,可将片块从混合容器中取出并切割成所需的形状。

本发明的一个独特的特征是,可使用聚合物的特性(密度、孔隙度和可生物降解性)以得到释放生物功能材料基质(如药物及在人或动物机体或活物中/或与它们结合的类似物)的有益效果,和/或作为在人或动物机体或活物中或与它们结合的结构植入物,以与植入部位的结构特性相匹配。

也可根据用生物功能材料基质填充聚合物的所需量选择组合物的性质和形式。业已发现,可将生物功能材料基质加至聚合物粘合已不再有效的最大填充量。有利的是,业已发现,根据本发明的方法,由于生物功能聚合物和材料基质的均一形态,可得到比已知方法高的填充量,已得到在0.01-99.9%之间,例如50重量%以上(或80重量%以上)的生物功能材料基质的填充量。

因此,本发明的聚合物组合物的特征在于所得到的形态,该形态可通过分析其横截面而加以确定。

可将能在聚合物组合物制造过程中掺入的另外的组分(例如引发剂、促进剂、硬化剂、稳定剂、抗氧化剂、增粘剂、填充剂等)掺入聚合物中。可掺入标记物和示踪物等以根据已知技术追踪或探测组合物的给药(亦即消耗)。

若希望将增粘剂加入聚合物组合物中,则可在加入聚合物组合物之前在有或没有前面所述的流体的存在下通过简单混合、喷雾或其它已知的包覆步骤用增粘剂浸渍或包覆生物功能材料颗粒。较好的是,包覆和与前面所述的流体的混合结合进行,从而得到极好的包衣。例如,将增粘剂溶解在前面所述的流体中,将所得溶液与前面所述的生物功能材料颗粒接触。或者,在混合和/或聚合过程中将增粘剂加

入高压釜中，从而使其以所需方式附着于生物功能材料颗粒上。

包括生物功能材料在内的填充剂的总量宜在 0.01-99.9 重量%之间，较好的为 0.1-99 重量%，更好的为 50 或 60 重量%以上，可达到例如 70 或 80 重量%。

- 可在将生物功能材料掺入聚合物之前或掺入过程中用任何适合提高其性能或机械特性的合适材料对其进行处理。生物功能材料可用各种成分进行处理，这些成分包括适合提高材料对高分子基质的粘附力的粘合剂、用于增加在整个基质中的分散并防止结块形成以促进作为悬浮液在整个超临界流体中的分散的分散剂、用于在原地促进任何生物功能效果的活化剂等。较好的是，可用粘合性物质（如硅烷等）对包含羟磷灰石的生物功能材料进行处理以使颗粒易于与高分子基质更好的粘附。
- 5 不受该理论的束缚，据认为，增粘剂粘附于生物功能材料上，从而使生物功能材料置于或选择可能与聚合物或各种组分粘合的粘合部位。

较好的是，增粘剂可溶于前面所述的流体中，从而可通过用流体或排出的气体对产物聚合物进行提取而将不粘附于生物功能材料或聚合物的残余增粘剂除去。

- 在本发明的又一方面，提供一种树脂、流体或前面所述的生物功能材料或它们的用于前面所述的聚合物组合物的制备的成分。
- 15

- 在本发明的再一个方面，提供一种用于制备前面所述的生物功能聚合物的装置。该装置宜包括一个或多个适合温度和压力升高的压力容器并具有将容器内物质混合的手段。所述压力容器可包括减压手段或将容器内物质排至压力较低的第二压力容器中的手段。所述装置包含本领域所公知的在增加容器压力的同时加入反应物
- 20 和各成分的手段。

- 在本发明的还有一个方面，提供一种用于前面所述的用途的前面所述的组合物，所述用途的例子包括作为药理活性产物（最好是医药或兽药）、人或动物健康或生长促进剂、结构产品或化妆品、农用化学品或作物保护用产品，可通过吸收、相互作用、反应等将天然存在或人工导入的毒药或毒素等固定化的天然或合成的屏障剂。
- 25

- 进入人或动物宿主结构物的干或湿插入物宜用任何已知技术（例如用于骨头的）在整形外科和修复术应用中植入、在牙科应用或牙齿重构术中作为粘固粉或齿冠植入，或者作为缓释植入物植入宿主结构物中。聚合物可用于化妆品/美学应用或用于医学应用。一个独特的优点是，包含生物功能材料的前面所述的聚合物可用
- 30 已知的在宿主结构物内促进生长的方式插入，由此，插入物与宿主结构物形成一体。

前面所述的生物功能材料的释放宜通过将组合物加入所需位置来进行。不可生

物降解的聚合物组合物可通过延迟水渗透、基质通过聚合物基体等中的空隙的有限速率的扩散来释放基质，而基体从人或动物机体中排泄出来或以外科方式除去，或者随意地从任何位置除去。可生物降解的基质可在生物降解期间随着逐渐降解使基质逐渐地暴露于所处的位置而进行释放。

5 下面结合具体实例对本发明作进一步的描述。

在第一个具体实例中，提供一种包含基本上溶于或不溶于超临界流体的生物功能材料的生物功能聚合物基体，其中，所述聚合物具有不同的孔隙度，由此，生物功能材料以被包埋于较小和较大的孔的壁的方式分布在所有较小和较大的孔中。这也可称之为微粒形态学。

10 有利的是，本发明的聚合物基体的特征在于其改善的机械特性，这些机械特性使工业加工变得容易，并还可提供工业应用所需的机械强度和柔性。另一个优点是，本发明的聚合物适合仿制多孔的人和动物宿主结构物（如骨头、半月板和软骨、牙齿和组织结构物）的结构，从而提高了其作为结构用或释放用植入物的适应性并同时改善了其生物相容性。

15 上面所述的聚合物基体提供至少二种不同数量级大小的（例如微型的和大型的）孔，它们各占聚合物总空隙率的1%至99%。

至少二种孔类型的所需数量级大小可根据所需应用并具体地根据希望植入聚合物的宿主体系进行选择。同样地，微型和大型孔的分布可根据所需应用并具体地根据希望植入聚合物的宿主体系的机械强度和空隙百分率的要求性能进行选择。

20 生物功能材料适合保持于聚合物内，临时地或永久地在宿主结构物内。例如，所述材料可包含在宿主内形成一体的“骨架”，或者通常可在所需的一段时间里在宿主结构物内释放以影响宿主结构物（亦即机体）的功能。在各种情况下，聚合物可任选地包含这样的聚合物：它选自任何已知的适合在人或动物体内以无毒方式降解的聚合物。

25 在具体实例中，生物功能材料可包含这样的生物功能材料：它选自希望植入的宿主结构物的成分、或前体、衍生物或其功能类似物。

在这种情况下，微孔具有适宜的大小和分布，由此，用生物功能材料进行包埋提供了合乎要求的生物功能性而不会损害聚合物的机械特性。不受该理论的束缚，据认为，与包含不均匀分布和无机材料的大集料的已知聚合物的细网相比，用这种方式建立的生物功能材料的细网可提高聚合物的生物机械特性。例如，对于整形外科或牙科应用而言，通过用磷灰石成分作为生物功能材料包埋，可以合成的方式产生骨头“骨架”。

30

类似地，大孔具有适宜的大小和分布，由此，用生物功能材料包埋孔壁可产生仿造宿主结构物的孔的生物功能性孔，从而以合成的方式提供了其功能与天然宿主相同的植入物或类似物。

在具体实例中，生物功能材料也可含药物有效剂，所述药剂选自任何已知的希望进入人或动物体内以缓释方式释放的药剂。

在这种情况下，微孔具有适宜的大小和分布，从而用药物有效剂进行包埋提供了适合以从聚合物扩散或生物降解的方式均匀或可控缓释而不会损害聚合物的机械特性的药剂贮器。

类似地，大孔具有适宜的大小和分布，从而用药物有效剂包埋至所需厚度能产生药理活性剂可溶解并释放于其中的释放位置，且可生物降解的聚合物任选地在其壁上降解。

此处对微孔和大孔具有不同数量级大小的提法应理解为分别是任何单位尺寸及其相应为 10^n 倍。例如，微孔可以是 $10^{(10^{-7})}$ m 级的，而各大孔是 $10^{(7^{-5})}$ m 级的，较好的是，它们分别是 $10^{(8^{-7})}$ m 级的和 $10^{(6^{-5})}$ m 级的，更好的是，它们分别是微米级的和 10^2 微米级的。这些孔可以是任何所需形状。较好的是，这些孔形成弯曲的互连的通道的网络，更好的是，其中，微孔在大孔之间互连。

在本发明的另一个具体实例中，聚合物树脂体系可包含残余量的可溶于超临界流体的（共）单体、（共）低聚物和/或预聚物。

因此，在本发明的另一个具体实例中，提供一种制备前面所述的生物功能聚合物组合物的方法，该方法包括：在第一步骤中，在使流体处于超临界状态的温度和/或压力条件下得到前面所述的基质；在第二步骤中，将它们混合；在第三步骤中，在亚临界或超临界的温度和/或压力条件下将亚临界或超临界状态的流体释放，由此，将溶解在流体中的适量的（共）单体、（共）低聚物和/或预聚物从体系中除去，将可溶性和不溶性生物功能材料基质沉积和分布于整个组合物中。

本发明的一个特别令人惊奇的特征是，此方法不受残余的（共）单体等的制约，甚至可从残余的（共）单体等的存在或添加中受益，然而，由于纯度和毒性的原因，习惯上，残余的（共）单体等是需要避免的。

在本发明的具体实例的又一个方面，提供一种可固化成包含前面所述的聚合物的树脂体系，该树脂体系包含（共）单体、（共）低聚物、预聚物及它们与超临界状态的或适合在原位进入超临界状态的生物功能材料的流体溶液或流体分散液的混合物，其中，适量的（共）单体、（共）低聚物和/或预聚物可溶于超临界状态的流体中，前面所述的生物功能材料基本上不溶于超临界和亚临界状态之一的流体

中或在这两种状态的流体中均不溶。

在本发明的具体实例的再一个方面，提供一种用于制备前面所述的聚合物的固化的或部分固化的或非流体的树脂体系，该树脂体系包含与超临界状态的或适合进入超临界状态的生物功能材料的流体溶液或流体分散液混合的适量的残余的（共）

5 单体、（共）低聚物和/或预聚物，由此，残余组分可溶于流体中。

下面以非限定的方式结合实施例和附图对本发明进行举例说明。

实施例 1

10 聚合形成具有均匀分散的无机生物功能材料的凝胶。接着用超临界流体处理法提取可溶性单体/低聚残余物

原料是甲基丙烯酸甲酯单体和 50 体积 % 的羟磷灰石粉末。将原料在恒定的搅拌条件下混合，加入引发剂（AIBN）。加热至 65℃ 以上，引发聚合反应，在所用条件下约 75-90% 的单体转化成聚合物（ $M_w > 20,000$ ）而观察到变稠成凝胶时通过冷却终止聚合反应。

15 然后从反应容器中取出聚合物并置于高压釜中。用超临界二氧化碳（3000psi/35℃）以 1-10ml/分的流量提取 30 分钟，结果除去了所有可溶于 CO_2 的物质（即，残余的单体/低分子量低聚物、未反应的引发剂和引发剂副产物）。

将高压釜减压，得到具有 50 体积 % 的分布在孔内的羟磷灰石的多孔物质。该聚合物示于图 1a) 和 1b) 中。图 1a) 和 1b) 是分别将 100 微米级细节放大（可看见大孔“通道”）和将 1 微米级细节放大（可看见微孔“骨架”）的扫描电子显微照片。我们可以清楚地看到，羟磷灰石均匀地分布在所有聚合物和开孔结构物中，包埋于图 1a) 中的孔壁中，呈被截留于图 1b) 的开孔结构物中的聚合物基质内的颗粒的形式。为了比较，显示用超临界流体处理法（超临界 CO_2 ，3000psi/50℃）由纯 PMMA 聚合物（未掺入羟磷灰石）制得的相应的结构物的图 2a)（大孔“通道”）与图 2b)（微孔“骨架”）。

实施例 2

需在超临界二氧化碳环境中进行的混合和聚合步骤

30 将甲基丙烯酸甲酯单体和羟磷灰石粉加入到高压釜中。高压釜装有高效率的搅拌装置和温度控制装置。在确定温度和压力（约 75℃，3000psi）下往高压釜中加入二氧化碳。往容器中加入引发剂（AIBN）引发聚合，其结果，羟磷灰石被高分子泡沫包覆。控制容器的压力和温度以确保二氧化碳溶剂和聚合物的密度匹配并有

效地搅拌直到羟磷灰石均匀混合。

将釜内物质排入压力较低的第二高压釜中，得到包覆于聚合物中的羟磷灰石的均匀的多孔粉末。

5 实施例 3

除用聚合物或高分子量低聚物和 HA 粉末作为原料外，其余与实施例 2 相同。在足以确保二氧化碳溶剂与聚合物的密度匹配的确定温度和压力（约 75℃，3000psi）下往高压釜中加入二氧化碳。将釜内物质排入压力较低的第二高压釜中，得到包覆于聚合物中的羟磷灰石的均匀的多孔粉末。

10

实施例 4

超临界流体在制药中的应用

在本发明应用的具体实例中，按实施例 3，将蛋白质过氧化氢酶（平均直径约 50 微米）的颗粒与可生物降解的聚合物聚（DL-丙交酯/乙交酯）（PLGA）在 15℃ 和 200 巴的超临界 CO₂ 的存在下混合。搅拌 30 分钟后，将高压釜减压，得到片块形的固态分散体，其中，过氧化氢酶颗粒与可生物降解的聚合物均匀混合在一起。图 3a) 和 3b) 是分别将 10 微米级细节放大（可看见颗粒和微孔）和将 50 微米级细节放大（可看见包埋于“通道”中的颗粒）的扫描电子显微照片。

掺入可生物降解的基体中的过氧化氢酶的百分比由过氧化氢酶与 PLGA 的重量 20 比确定。通常，掺入百分比在 1% 至 50% 之间。

通过聚合物降解将过氧化氢酶从基体中除去，使酶的活性能用过氧化氢分解分析法进行定量。该分析的结果显示，酶活性未由于超临界流体处理而有明显损失。

可用这些分散体作为可控给药手段，该手段可以由聚合物基体的孔隙度或 PLGA 与过氧化氢酶之比确定的速率释放过氧化氢酶。

25

实施例 5

制造片块或非粉末状复合材料的方法

与在实施例 2 和/或 3 中的相同，在第一高压釜内产生匀化的泡沫结构物。在这种情况下，停止搅拌，将高压釜减压，得到复合材料的发泡块。视需要，作进一步 30 的处理（提取、进一步聚合和交联）。

实施例 6

与在实施例 2、3、5 中的相同，但添加粘合物质（ γ -甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基甲硅烷）以进一步增加磷灰石颗粒对高分子基质的粘附力。粘合物质（ γ -甲基丙烯酰氧基丙基三甲氧基甲硅烷）可溶于超临界 CO_2 中，并可在混合和/或聚合步骤中注入高压釜中。硅氧烷基团附着在羟磷灰石上，留出可混入高分子基质中的自由的丙烯酸酯基团。

或者，可在混合之前用这样的物质对羟磷灰石颗粒进行预处理。预处理可通过超临界包覆步骤进行。硅氧烷粘合剂在超临界 CO_2 中溶解和随后置于羟磷灰石颗粒中的结果是，羟磷灰石颗粒被包覆。然后可用实施例 2、3、5 的方法处理这些颗粒。

上述粘合剂在 CO_2 中的溶解性确保了不粘附于羟磷灰石或聚合物基质的残余物质从最终产物中被除去。

上述实施例表明，本发明的方法可非常令人满意地除去残余单体等。由于单体等释放至人或动物体内是极不合要求和需要避免的，因此，本发明的方法在须考虑毒性的场合特别有利。

上述实施例还表明，对用于制备本发明生物功能聚合物的聚合物的选择与用常规技术制备这些材料时的选择截然不同。尤其是，某些聚合物（如聚乙烯）由于其单体残余物（乙烯）的量极少从而可将聚合物的毒性作用减到最小，因此，对于常规的生物功能聚合物制备可能是较佳的。上述情况表明，在一些情况下，选择具有适量的单体残余物等或将这些残余物加入并由此而可能得到有益效果的聚合物组合物也许是允许的或者甚至是所希望的，例如，可通过用流体或排出的气体除去单体而得到所需的孔隙度。

从上面的说明中将可明白本发明的其他方面和优点。



图 1A

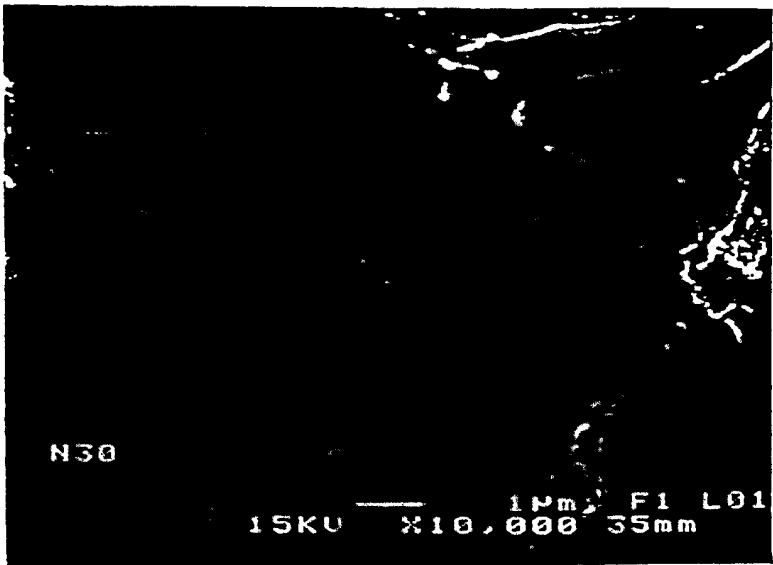


图 1B

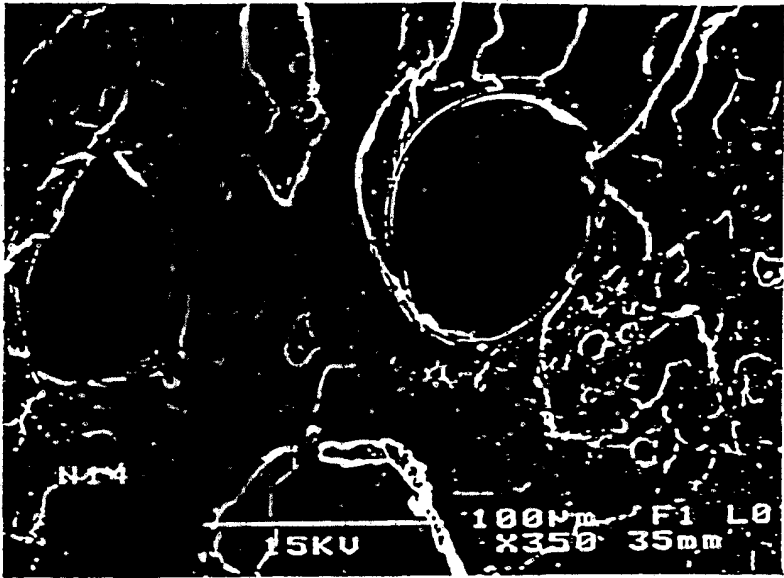


图 2A

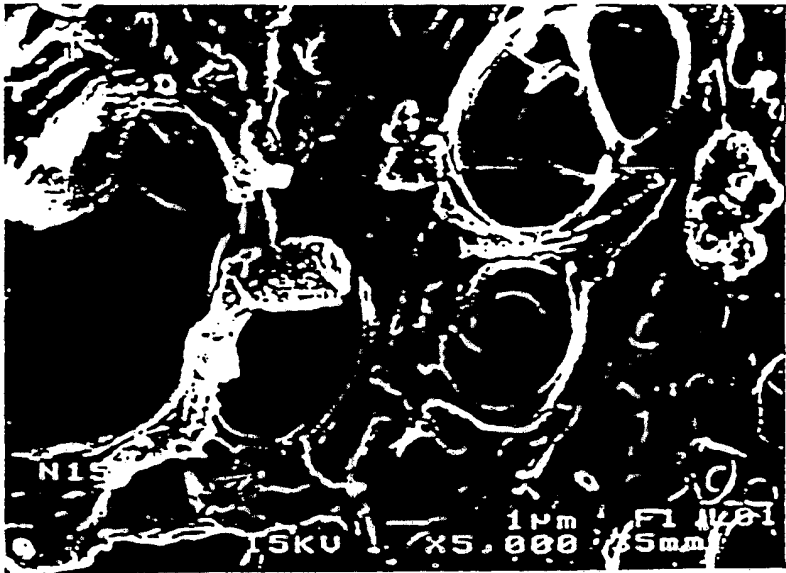


图 2B

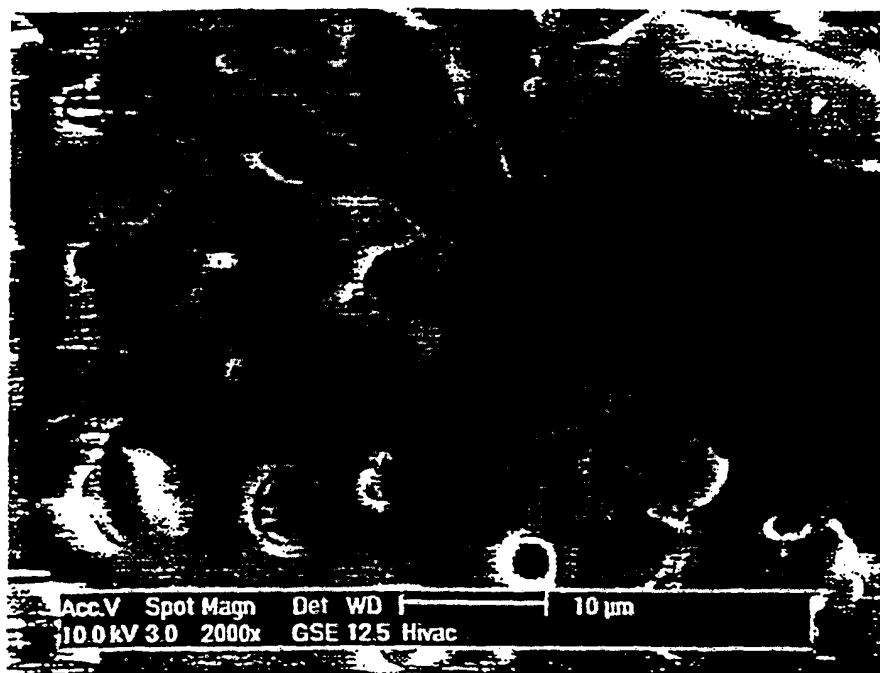


图 3A

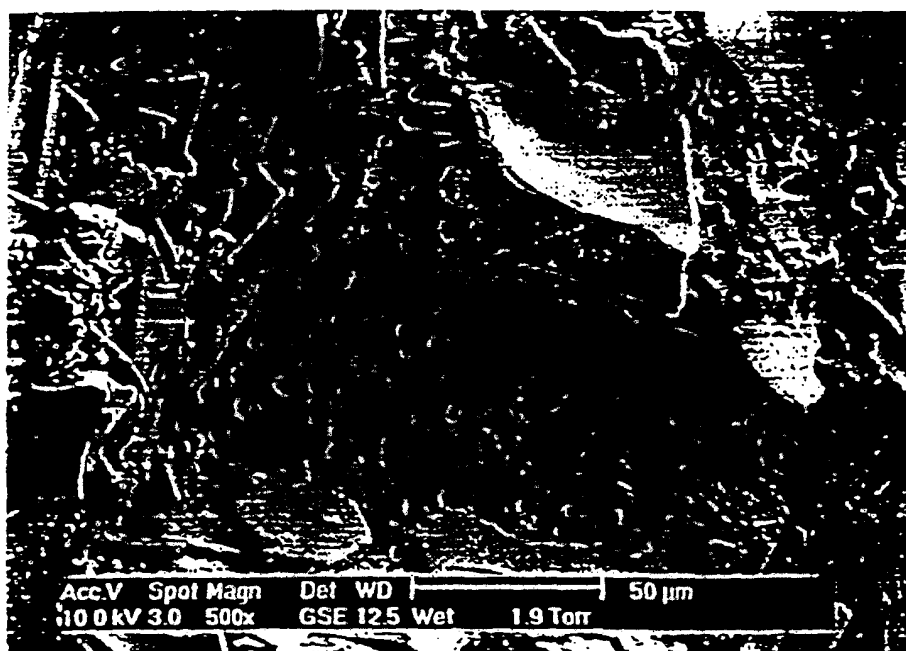


图 3B