

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680001128.3

[51] Int. Cl.

A61L 15/64 (2006.01)

A61L 17/00 (2006.01)

A61L 33/00 (2006.01)

A61B 19/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 10 月 10 日

[11] 公开号 CN 101052425A

[22] 申请日 2006.3.6

[21] 申请号 200680001128.3

[30] 优先权

[32] 2005.3.23 [33] JP [31] 084718/2005

[86] 国际申请 PCT/JP2006/304240 2006.3.6

[87] 国际公布 WO2006/100895 日 2006.9.28

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.27

[71] 申请人 株式会社 JMS

地址 日本广岛县

[72] 发明人 藤村健治 井手纯一 松浦洋治

[74] 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所
代理人 刘新宇 李茂家

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 2 页

[54] 发明名称

防粘连膜

[57] 摘要

本发明提供一种柔软性优异、且可防止产生裂缝的防粘连膜。一种包含丙交酯与己内酯的共聚物的防粘连膜，该防粘连膜包含所述共聚物中的丙交酯与己内酯的摩尔比为 65:35~80:20 范围的丙交酯-己内酯共聚物。如果是该防粘连膜，则即使是例如在生物体内以弯曲状态使用时、缠绕在腱等患处时，也可以在充分的期间不产生裂缝并起到防粘连作用。



1. 一种防粘连膜，其特征在于，该防粘连膜包含丙交酯与己内酯的共聚物，所述共聚物中的丙交酯与己内酯的摩尔比为65：35～80：20的范围。

2. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述共聚物中的丙交酯与己内酯的摩尔比为70：30～80：20的范围。

3. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述共聚物中的丙交酯与己内酯的摩尔比为75：25。

4. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述防粘连膜为用于在生物体内以弯曲状态使用的膜。

5. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述防粘连膜为缠绕用膜。

6. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述防粘连膜为用于缠绕于选自神经、腱、骨、关节、血管、淋巴管以及输卵管所组成的组中的至少一个部位的膜。

7. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述防粘连膜的厚度为50～300 μm 的范围。

8. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述共聚物的重均分子量为10万～150万的范围。

9. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述共聚物的重均分子量为20万～100万的范围。

10. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述共聚物的重均分子量为40万～80万的范围。

11. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述共聚物中的丙交酯的平均链长为10以下。

12. 根据权利要求1所述的防粘连膜，其中，所述共聚物中的丙交酯的平均链长为6以下。

防粘连膜

技术领域

本发明涉及一种用于防止生物组织间的粘连的防粘连膜。

背景技术

在临床领域中，为了防止生物组织彼此粘连，一直使用将患处和其周边组织物理性隔离的防粘连膜。作为前述防粘连膜，优选具有适度的柔软性、并且防粘连效果在必要的期间内发挥其作用、其后在生物体内被分解吸收的防粘连膜。

目前，作为防粘连膜，被实际使用的有例如，由氧化再生纤维素形成的膜、由透明质酸/羧甲基纤维素混合物形成的膜。但是，这些材料是源于天然的，因此可能品质不稳定，或无法完全排除病毒感染的危险。另外，这些材料倾向于在生物体内迅速分解吸收，进而与体液接触时成凝胶状并易流动。因此认为，使用了这种材料的防粘连膜被用于即使具有短时间（例如，1周左右）的防粘连效果也有效的妇产科和腹部外科等领域中，不适于需要长期（例如，约2周以上）与周边组织隔离的情况。

为了解决该问题，近年来，作为防粘连膜提出了生物适应性和生物吸收性优异的由乳酸、丙交酯、己内酯等的聚合物或共聚物形成的膜（参照例如，专利文献1、专利文献2）。另外，还提出了由丙交酯-己内酯共聚物制造医疗用产品的方法（参照专利文献3）。

专利文献1：日本特公昭64-2383号公报

专利文献2：日本特开2000-189509号公报

专利文献3：日本特许3161729号公报

发明内容

发明要解决的课题

然而，本发明人们再次注意到，虽然丙交酯-己内酯共聚物膜显示适度的分解吸收速度，但仍存在以下问题。作为柔软性最优异的膜，已知丙交酯与己内酯的摩尔比为50：50的丙交酯-己内酯共聚物膜。但是已知，这样的膜虽然柔软性优异、且易缠绕患处，但在例如缠绕腱而插入生物体内时，在约3周以内产生裂缝，由此导致腱周围的组织从前述裂缝处侵入而使腱与周边组织粘连，无法得到充分的防粘连效果。特别是腱这样的患处，治愈需要时间，因此例如需要3周左右与周边组织隔离来防止粘连，但在前述期间内产生裂缝的话无法进行充分的治疗。

因此，本发明的目的在于提供一种具有适度的柔软性、且使用时可以防止产生裂缝的防粘连膜。

用于解决课题的手段

本发明的防粘连膜，其特征在于，其包含丙交酯与己内酯的共聚物，所述共聚物中的丙交酯与己内酯的摩尔比为65：35～80：20的范围。

发明的效果

根据本发明的防粘连膜，通过将丙交酯与己内酯的摩尔比设定在前述范围，可以像例如在生物体内以弯曲的状态使用、或者在缠绕了患处的情况等那样，即使使用时对前述膜施加物理力，也发挥如下的效果。即，在充分的期间内不产生裂缝并起到防粘连作用，并且，经过前述期间后，可以在生物体内分解吸收。因此，作为缠绕腱等患处而使用的防粘连膜是非常有用的。另外，像这样，即使是柔软性优异的现有的防粘连膜，在例如使其弯曲或缠绕而使用时会产生裂缝而无法得到充分的

防粘连效果，这是本发明人们初次发现并注意到的课题。

附图说明

图1是表示本发明的实施例中的防粘连膜的照片。

图2是表示本发明的比较例中的防粘连膜的照片。

具体实施方式

本发明如上所述，其特征在于，防粘连膜包含丙交酯与己内酯的共聚物，所述共聚物中的丙交酯(A)与己内酯(B)的摩尔比(A:B)为65:35~80:20的范围。关于前述摩尔比(A:B)，在己内酯(B)的比例变得比65:35还大(丙交酯(A)的比例变小)时，例如以弯曲的状态将其埋入生物体内时，膜在充分的期间发挥防粘连效果之前发生裂缝，另外，在己内酯(B)的比例变得比80:20还小(丙交酯(A)的比例变大)时，例如缺乏柔软性，因此，可能会出现自身不可能缠绕腱这样的问题。前述摩尔比(A:B)优选为70:30~80:20，并优选为75:25。

前述共聚物的重均分子量并没有特别限制，例如，为10万~150万，优选为20万~100万，更优选为40万~80万。如果前述重均分子量为10万以上，膜强度会更优异，如果为150万以下，共聚物的合成会变得更加容易。

本发明中的共聚物可以是例如，无规聚合物、嵌段聚合物的任一个。另外，这些共聚物只要满足前述摩尔比，就可以将2种以上不同摩尔比的共聚物混合使用。此外，本发明中的防粘连膜，可以仅含有前述摩尔比的共聚物，还可以在不影响本发明的范围内进一步含有其它聚合物、共聚物。

本发明中的共聚物的制备方法没有特别限制，可以使用目

前公知的方法。通常，可以是使用丙交酯和己内酯作为起始原料，通过开环聚合使它们共聚，也可以是由乳酸合成丙交酯（乳酸的环状二聚物），使其与己内酯共聚。丙交酯与己内酯的聚合温度没有特别限制，但从所得膜的柔软性优异方面出发，优选例如150~170℃。此外，使用乳酸的丙交酯的合成方法也没有特别限制，可以使用目前公知的方法。

作为前述丙交酯，没有特别限制，可以使用L-丙交酯、D-丙交酯以及它们的混合物（D,L-丙交酯），另外，作为乳酸，可以使用L-乳酸、D-乳酸、它们的混合物（D,L-乳酸）。像这样使用乳酸作为起始原料时，在本发明的共聚物中，将单体的乳酸换算成二聚物的丙交酯，使换算后的丙交酯与己内酯的摩尔比满足前述的范围就可以。

作为己内酯，可以列举出例如 ϵ -己内酯、 γ -己内酯、 δ -己内酯等，其中优选 ϵ -己内酯。

前述共聚物中的丙交酯的重复单元即平均链长，优选为例如10以下，更优选为6以下。该“共聚物中的丙交酯的重复单元即平均链长”是指共聚物形成时开环的丙交酯（2分子乳酸）连续彼此结合的平均分子数。如果前述丙交酯的平均链长为10以下，则例如所得膜的柔软性更优异、且变得易缠绕。这样的共聚物可以通过例如将聚合温度设高来获得，具体而言，通过相对高地设定聚合温度，可以将聚合度设定得相对地小。作为具体例子，聚合温度优选为例如150~170℃。

本发明的防粘连膜的厚度没有特别限制，优选为例如50~300 μm 的范围，更优选为100~200 μm ，特别优选100~150 μm 。如果厚度为50 μm 以上，强度更优异，如果为300 μm 以下，柔软性更优异，因此缠绕患处变得容易。

本发明的防粘连膜的制造方法没有特别限制，可以通过挤

压成型法、压力法、浇铸法等目前公知的成膜方法制造。作为具体例子，采用压力法时，制备前述共聚物的颗粒，并以热压机对该颗粒加压，由此可以膜化。另外，热压的条件也没有特别限制，通常温度为120~200℃、压力为1~10MPa。另外，采用浇铸法时，例如，在溶剂中溶解前述共聚物制备聚合物溶液，在平面上流延该溶液使溶剂挥发并进行膜化。作为前述溶剂，没有特别限制，可以列举出例如1,4-二噁烷、碳酸二甲酯、氯仿、丙酮等。像这样制造的膜可以直接作为防粘连膜使用。

本发明的防粘连膜在像前述那样缠绕腱等情况下、或在生物体内以弯曲的状态使用的情况下，都可以在充分的期间不产生裂缝并发挥防粘连功能。因此，本发明的防粘连膜尤其作为缠绕用或者以弯曲的状态使用时是非常有用的。

作为生物体中的使用方法，没有特别限制，可以被置于如产科领域、腹部领域等中，例如适合用于弯曲的患处。具体而言，适合用于例如腿部、臂部等的骨、关节，除此之外还特别适用于直径1~20mm左右的患处、腱、骨、关节、血管、淋巴管、输卵管等。与前面所述那样仅置于腹部等的情况相比，在这样的患处缠绕目前的防粘连膜时，会对前述膜施加物理力，因此其为原因之一而在治疗期间内产生裂缝。然而，根据本发明的防粘连膜，即使在这样的患处弯曲的状态使用、或者缠绕使用，治疗期间内都不发生裂缝，可以充分地将患处和周围组织之间物理地隔离。具体而言，缠绕腱等患处时，例如，约3~6周左右防止发生裂缝，其后，被生物体内分解吸收。腱等的需要防粘连的时间通常需要约3~4周左右，因此可以说，本发明的防粘连膜可以发挥充分的防粘连效果。

以下，通过实施例和比较例对本发明进行更具体的说明，但本发明并不限于这些。

实施例1

在辛酸锡(50ppm)的存在下,在反应温度170℃、减压下,使100质量份L-丙交酯和52.8质量份ε-己内酯反应16小时,合成了丙交酯-己内酯共聚物。所合成的前述共聚物的重均分子量(Mw)为80万,丙交酯(A)与己内酯(B)的摩尔比(A:B)为75:25。然后,在140℃、10MPa的条件下利用热压机对所得的丙交酯-己内酯共聚物颗粒加压,得到厚度150μm的共聚物膜。

(重均分子量的测定)

将丙交酯-己内酯共聚物溶解于氯仿,使用GPC(凝胶渗透色谱、展开剂:氯仿),通过标准聚苯乙烯换算来测定重均分子量。

(共聚物的摩尔比的测定)

使用干燥后的丙交酯-己内酯共聚物,进行¹H NMR光谱的测定。将5.2ppm附近作为丙交酯的峰,将4.1ppm附近作为己内酯的峰,通过这些峰的积分值比求出丙交酯与己内酯的摩尔比。

将犬(小猎犬(beagle)、体重8kg)的前肢指的皮肤切开,再切开腱鞘使前述腱鞘中的屈肌腱露出。用环氧乙烷气体(EOG)将共聚物膜(长10mm、宽20mm)灭菌后,将其缠绕到前述屈肌腱,并将前述共聚物膜之间缝合并固定在腱上。然后缝合切开部并进行石膏固定。植入前述共聚物膜起3周后将犬杀死,沿着腱切开手术部位,摘出所植入的共聚物膜,确认其状态。此外,对共计19个样品的共聚物膜进行同样的试验。

目视观察前述共聚物膜,结果在所有膜中都没有观察到裂缝。所摘出的共聚物膜的照片在图1中示出。进一步使用扫描型电子显微镜(SEM)观察前述共聚物膜的表面,结果即使通过SEM观察也没有看到膜表面的侵蚀。

实施例2

除了使用使100质量份L-丙交酯和79质量份 ϵ -己内酯反应得到的共聚物以外,进行与实施例1同样的操作(1个样品)。此外,所得的丙交酯-己内酯共聚物的重均分子量为50万,丙交酯(A)与己内酯(B)的摩尔比(A:B)为65:35。其结果与实施例1相同,通过目视观察,没有在膜上看到裂缝。

实施例3

除了使用使100质量份L-丙交酯和42.6质量份 ϵ -己内酯反应得到的共聚物以外,进行与实施例1同样的操作(1个样品)。此外,所得的丙交酯-己内酯共聚物的重均分子量为45万,丙交酯(A)与己内酯(B)的摩尔比(A:B)为80:20。其结果与实施例1相同,通过目视观察,没有在膜上看到裂缝。

(比较例1)

除了使用使100质量份L-丙交酯和119质量份 ϵ -己内酯反应得到的共聚物以外,进行与实施例1同样的操作(6个样品)。此外,所得的丙交酯-己内酯共聚物的重均分子量为60万,丙交酯(A)与己内酯(B)的摩尔比(A:B)为50:50。

目视观察各样品,结果可确认在所有的膜中都有约1~20mm左右的多个裂缝,裂缝主要沿着腱的长轴方向产生。所摘出的共聚物膜的照片在图2中示出。此外,不论哪一个共聚物膜都有与图2同样的裂缝。进一步通过SEM观察前述膜的表面,结果可确认即使在没有产生裂缝的部位,膜表面到处都发生侵蚀(表面的粗糙)。比较例1的共聚物膜由于己内酯的比例高,因此柔软性比实施例的共聚物膜高。然而,比较例的共聚物膜因缠绕患处而产生裂缝,因此由该结果可知,仅仅使柔软性提高是无法防止缠绕导致的裂缝的产生。

(比较例2)

除了使用使100质量份L-丙交酯和85.3质量份 ϵ -己内酯反应得到的共聚物以外,进行与实施例1同样的操作(1个样品)。此外,所得的丙交酯-己内酯共聚物的重均分子量为40万,丙交酯(A)与己内酯(B)的摩尔比(A:B)为60:40。目视观察各样品,结果在1个样品的膜中,与比较例1相同可确认约1~20mm左右的多个裂缝,裂缝主要沿着腱的长轴方向产生。

(比较例3)

除了使用使100质量份L-丙交酯和19.8质量份 ϵ -己内酯反应得到的共聚物以外,进行与实施例1同样的操作。此外,所得的丙交酯-己内酯共聚物的重均分子量为35万,丙交酯(A)与己内酯(B)的摩尔比(A:B)为90:10。然而,所制备的膜非常硬,因此无法缠绕腱。

实施例4

在已灭菌的Teflon(注册商标)棒(直径1.5mm、长度20mm)上缠绕与实施例1相同的经EOG灭菌的共聚物膜(长10mm、宽20mm),用缝合线将前述共聚物膜之间缝合,紧贴固定到前述Teflon(注册商标)棒上,以此作为样品。切开犬(小猎犬、体重8kg)的背部皮肤将前述样品植入皮下,其后,进行切开部的缝合。此外,植入时,前述样品仅插入到由在犬背部切口而制备的皮下囊(subcutaneous pocket)中,而不固定于皮下组织等。植入前述样品起3周后,将犬杀死,切开手术部位摘出样品,确认其状态(3个样品)。

目视观察所摘出的各样品,结果在所有膜中都没有观察到裂缝。进一步,使用扫描型电子显微镜(SEM)观察前述共聚物膜的表面,结果即使通过SEM观察也没有看到膜表面的侵蚀。

(比较例4)

除了使用比较例1制备的共聚物膜以外,进行与实施例4同

样的操作（6个样品）。目视观察所摘出的各样品，结果在所有膜中都可确认约1~20mm左右的多个裂缝，裂缝主要沿着所缠绕的Teflon（注册商标）棒的长轴方向产生。

在下述表1中示出各实施例和比较例中通过目视观察有无裂缝的结果。

表1

	总样品数	确认没有裂缝的样品数	确认有裂缝的样品数
实施例1	19	19	—
实施例2	1	1	—
实施例3	1	1	—
比较例1	6	—	6
比较例2	1	—	1
比较例3	无法试验	—	—
实施例4	3	3	—
比较例4	6	—	6

如前述表1所示，使用实施例的防粘连膜时，完全没有看到产生裂缝。与此相对，比较例的防粘连膜高概率地产生裂缝，且比较例3的防粘连膜甚至无法进行缠绕。另外，通过实施例4的结果可知，防裂缝的效果在腱以外的部位也有效。

由以上可知，通过将丙交酯与己内酯的摩尔比设定在规定的范围，可以得到具有适度的柔软性、且可防止使用时产生裂缝的共聚物膜。

工业上的实用性

这样，本发明的防粘连膜具有适度的柔软性，且可防止使用时产生裂缝。因此，即使以例如弯曲状态、缠绕状态使用，并对前述膜施加物理力的情况下，也可以在充分的期间发挥防粘连功能，特别有用于在治疗上需要时间、并需缠绕防粘连膜的腱中使用。

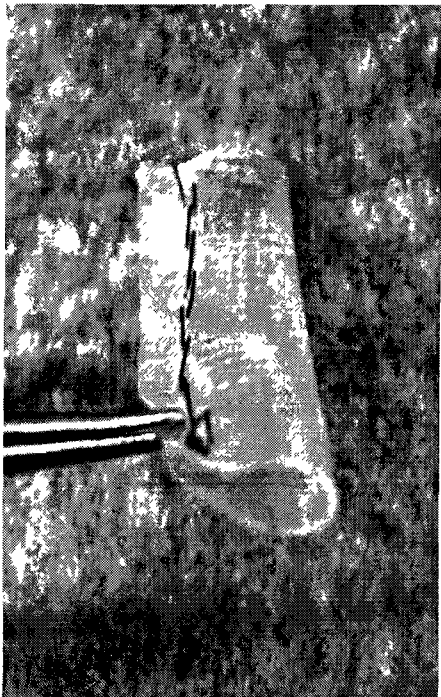


图 1

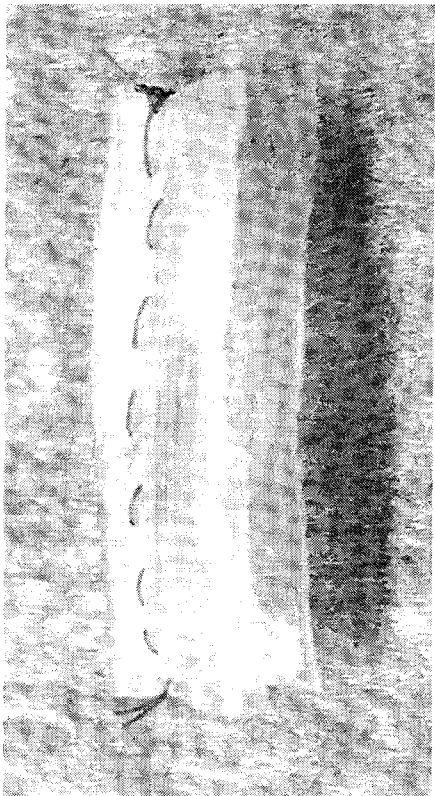


图 2