



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1780596 B

(45) 授权公告日 2010.12.15

(21) 申请号 200480004112.9

代理人 于辉

(22) 申请日 2004.02.12

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61F 2/38(2006.01)

60/446,534 2003.02.12 US

A61K 9/10(2006.01)

A61K 47/34(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C08L 71/02(2006.01)

2005.08.12

(86) PCT申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2004/004174 2004.02.12

CA 2063278 A1, 1992.12.06, 说明书第4栏
第11行-15行.

(87) PCT申请的公布数据

审查员 王炜

W02004/071452 EN 2004.08.26

(73) 专利权人 辛塞拉公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 塔德乌什·Z·韦尔利兹

蒂莫西·C·费希尔

乔纳森·K·阿姆斯特朗

约翰·坎布里奇

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

权利要求书 3 页 说明书 27 页 附图 7 页

(54) 发明名称

无规和非无规环氧烷聚合物共混组合物

(57) 摘要

本申请发现了一种聚合材料,其包括(i)至少一种包括环氧乙烷和一种或多种其它环氧烷的无规共聚物和(ii)至少一种包括一种或多种聚环氧烷的非无规聚合物。优选所述聚合材料是聚合物共混物。所述非无规聚合物可以是环氧烷均聚物或嵌段共聚物。在相关的发现中,通过将(a)颗粒悬浮在(b)基质中可以制备粘合材料,所述基质由环氧乙烷和环氧丙烷的至少一种聚环氧烷共聚物或其组合制成。可根据不同用途调节处理特性(例如从流动的油到硬质蜡)。所述材料的应用包括用作粘合剂、内聚剂、填充物、润滑剂、表面活性剂或它们的任何组合。特别地,硬质材料可用于清洁或上蜡。

1. 一种组合物,其包括:(i)至少一种包括环氧乙烷和一种或多种其它环氧烷的无规共聚物,所述无规共聚物的摩尔质量至少为 5kg/mol;和(ii)至少一种包括一种或多种聚环氧烷的非无规共聚物。

2. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物可与骨、皮肤或其它身体组织粘合。

3. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物是生物相容的并基本上无毒性。

4. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物是基本上不可代谢的并容易以未变化的形式除去。

5. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物是水可溶的,但是为基本上无水形式。

6. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物配制时不含水。

7. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物在 25°C 时的稠度介于粘性油和硬质蜡之间。

8. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述其它环氧烷是环氧丙烷和/或环氧丁烷。

9. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物还共混有一种或多种添加剂,所述添加剂选自固体颗粒、其它聚合物和着色颜料。

10. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述无规共聚物的摩尔质量至少为 10kg/mol。

11. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述无规共聚物的摩尔质量至少为 20kg/mol。

12. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述无规共聚物的摩尔质量不超过 25kg/mol。

13. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述无规共聚物的摩尔质量不超过 50kg/mol。

14. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述无规共聚物的摩尔质量不超过 200kg/mol。

15. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述无规共聚物的摩尔质量为 1kg/mol ~ 1000kg/mol。

16. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述其它环氧烷是环氧丙烷,所述无规共聚物的(i)摩尔质量为 15kg/mol ~ 30kg/mol,其(ii)环氧乙烷与环氧丙烷的质量比为 25 : 75 至 75 : 25。

17. 权利要求 16 所述的组合物,其中所述无规共聚物的摩尔质量为 20kg/mol 至 25kg/mol。

18. 权利要求 16 所述的组合物,其中所述无规共聚物中环氧乙烷与环氧丙烷的质量比为 40 : 60 至 60 : 40。

19. 权利要求 1-18 中任一项所述的组合物,其中所述非无规聚环氧烷共聚物选自泊洛沙姆、meroxapol、poloxamine 以及反 poloxamine。

20. 权利要求 1-18 中任一项所述的组合物,其中所述非无规聚环氧烷共聚物是嵌段共聚物。

21. 权利要求 20 所述的组合物,其中所述嵌段共聚物是泊洛沙姆,该泊洛沙姆选自 P108、P188、P238、P288、P338、P235、P237、P335 和 P407。

22. 权利要求 20 所述的组合物,其中所述嵌段共聚物是环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物。

23. 权利要求 22 所述的组合物,其中所述嵌段共聚物的摩尔质量为 10kg/mol 至 50kg/mol。

24. 权利要求 22 所述的组合物,其中所述嵌段共聚物中环氧乙烷与环氧丙烷的质量比

为 25 : 75 至 95 : 5。

25. 权利要求 20 所述的组合物,其中所述嵌段共聚物是环氧乙烷和环氧丙烷的三嵌段共聚物。

26. 权利要求 25 所述的组合物,其中所述三嵌段共聚物的摩尔质量为 4kg/mol 至 20kg/mol。

27. 权利要求 25 所述的组合物,其中所述三嵌段共聚物中环氧乙烷与环氧丙烷的质量比为 25 : 75 至 95 : 5。

28. 权利要求 22 所述的组合物,其中所述嵌段共聚物的 (i) 摩尔质量为 6kg/mol 至 10kg/mol,其 (ii) 环氧乙烷与环氧丙烷的质量比为 60 : 40 至 90 : 10。

29. 权利要求 22 所述的组合物,其中所述嵌段共聚物的 (i) 摩尔质量为 10kg/mol 至 15kg/mol,其 (ii) 环氧乙烷与环氧丙烷的质量比为 60 : 40 至 90 : 10。

30. 一种用于内科或外科的组合物,其包括 (i) 至少一种生物活性试剂、内科 / 外科装置或其它治疗产品和 (ii) 权利要求 1-29 中任一项所述的组合物。

31. 制备权利要求 1-30 中任一项所述的组合物的方法。

32. 下列组分用于制备用于对个体进行内科或外科治疗的组合物或产品的用途:(i) 至少一种包括环氧乙烷和一种或多种其它环氧烷的无规共聚物,所述无规共聚物的摩尔质量至少为 5kg/mol ;和 (ii) 至少一种包括一种或多种聚环氧烷的非无规共聚物。

33. 权利要求 32 所述的用途,其中以口服给药、肠胃外给药或局部给药的方式将所述组合物给药至所述个体。

34. 权利要求 32 所述的用途,其中所述组合物作为栓剂给药至所述个体的粘膜。

35. 权利要求 32 所述的用途,其中所述组合物或产品在外科手术中通过插进所述个体的体腔或组织来给药。

36. 权利要求 32-35 中任一项所述的用途,其中将所述组合物或产品用作粘合剂、内聚剂、填充物、润滑剂、表面活性剂或它们的任何组合,以对所述个体进行内科或外科治疗。

37. 一种制备产品的方法,其包括将 (a) 至少一种生物活性试剂、内科 / 外科装置或其它治疗产品与 (b) 权利要求 1-30 中任一项所述的组合物混合。

38. 由权利要求 37 所述方法制得的产品。

39. 一种用于内科或外科的产品,其包括悬浮在 (ii) 权利要求 1-30 中任一项所述的组合物中的 (i) 颗粒。

40. 权利要求 39 所述的产品,其中所述颗粒占 10 体积%至 64 体积%。

41. 权利要求 39 所述的产品,其中所述颗粒尺寸为 35 微米至 500 微米。

42. 权利要求 39-41 中任一项所述的产品,其中所述颗粒选自骨碎片或粉末、去除矿物质的骨、羟磷灰石、聚乙烯或它们的任何组合。

43. 一种制备用于内科或外科的产品的方法,其包括使 (a) 颗粒悬浮在 (b) 载体中,所述载体包括 (i) 至少一种包括环氧乙烷和一种或多种其它环氧烷的无规共聚物,所述无规共聚物的摩尔质量至少为 5kg/mol ;和 (ii) 至少一种包括一种或多种聚环氧烷的非无规共聚物。

44. 由权利要求 43 所述方法制得的产品。

45. 一种制备聚合物共混组合物的方法,其包括共混 (i) 至少一种包括环氧乙烷和一

种或多种其它环氧烷的无规共聚物,所述无规共聚物的摩尔质量至少为 5kg/mol ;和 (ii) 至少一种包括一种或多种聚环氧烷的非无规共聚物。

46. 由权利要求 45 所述方法制得的组合物。

无规和非无规环氧烷聚合物共混组合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2003 年 2 月 12 日申请的美国临时专利申请第 60/446,534 号的优先权；本申请还涉及 2004 年 2 月 12 日提交的标题为“Random Alkylene Oxides With Medical and Surgical Utilities”的专利申请 (atty. dkt. 4278-6)。这两件申请在此作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种组合物,其包括 (i) 至少一种包括环氧乙烷和其它环氧烷的无规共聚物和 (ii) 至少一种包括一种或多种聚环氧烷的非无规聚合物(例如,均聚物和/或嵌段共聚物)。

背景技术

[0004] 在内科和外科领域中,一直需要处理特性可从粘性油延伸到硬质蜡的组合物。所需的组合物具有下面性能中的一种或多种:生物相容性、在生理条件的非代谢性、低毒性和腐蚀性、容易从身体以未变化形式除去、制造和存贮容易且价廉、使用寿命长及可变化的粘性和硬度。优选所述组合物在完成预定目的后,可被再吸收并且容易地从身体除去。

[0005] 这种组合物具有广泛的用途。在外科领域的应用中,处理特性与硬质粘性蜡相似的组合物可以用作止血剂,可用于防止骨表面出血。具有油状、脂状或蜡状特性(硬度依次升高)的组合物可用作外科仪器和移植物的润滑剂。所述组合物的应用包括用作颗粒移植材料、生物活性剂及其它药剂的载体或赋形剂。该组合物也适于用作颗粒材料、粘合剂/粘着剂、填充剂和/或润滑剂的基质;其也可以用作组合物的分散剂或悬浮剂、乳化剂、扩展剂、增稠剂和/或基础剂,尤其是对于化妆品和药物制剂而言。

[0006] 直到我们的发现为止,不存在用于内科和外科应用中的生物相容的、基本上无毒性的、水溶性组合物,并且在约 25°C 至 37°C 的温度范围内其处理特性可从油脂延伸到蜡,在制备时基本上不含水(例如,小于约 5% 或约 1% 的水)。所有此前公知的具有这种处理特性并且预期用于内科或外科应用中的水溶性组合物在其制剂中都含有水。

[0007] 目前用于内科和外科的制剂虽然各不相同但都不令人满意。大部分的问题在于不能完全生物相容或者不具有适合其预期应用的处理特性。蜂蜡通常用作骨止血剂,其是不可再吸收的,会干扰骨愈合,并引起炎症反应。源于生物物质的化合物,如胶原质,可能会引起免疫反应,并且甚至可能扩散传染物。目前使用的许多化合物属于水凝胶。水凝胶由水性介质中的亲水聚合物链的三维网络构成,其通过化学或物理结合而交联。理论上,至少网络是无穷大的,并且聚合物链基本上是单个分子。按照定义水凝胶按总重(或体积)计含有至少 10% 的水;但更通常的是其水含量比聚合物含量高 10 至 50 倍(w/w 或 w/v)。对于需要被处理并置于适当位置的材料而言,水凝胶一般不具有理想的物理性能。它们通常具有弹性,但是不具有塑性,缺少柔韧性和延展性,当经受压力、张力或剪切力时通常更易损毁,从而使材料发生不可逆的破裂或磨损。水凝胶内的水也会影响生物活性试剂的寿命。

石油基（例如，石蜡、矿脂）或从其它源（如蜂蜡或衍生于植物的蜡）得到的碳氢化合物具有合适的处理特性，但却不溶于水。硅油和硅凝胶既不是生物惰性的，也不溶于水。因此，仍需发现用于治疗合适聚合物。

[0008] 外科和牙科领域中，需要含有颗粒组分的移植材料，该颗粒组分用作组织内生的框架。所述颗粒组分可以选自广范围的天然和合成物质，包括但不限于天生自体骨（autogenous）或软骨、从其它源得到的骨或软骨（直接或处理后被接枝）、胶原质、羟磷灰石、聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、聚四氟乙烯（PTFE）、聚乙烯及二甲基聚硅氧烷。

[0009] 通过加入基质以临时将颗粒彼此粘合并形成用于提高处理特性且用作递送系统的油灰，可以显著提高颗粒移植物的性能。目前使用的或现有技术中公开的大部分基质是水溶液或水凝胶，包括胶原质、甘油、多聚糖、粘多糖、透明质酸、聚维酮和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。

[0010] 已经使用了白明胶形式的胶原质，其可从 Rofil Medical International 以 ARTEPLAST[®] 得到。其是一种可注射材料，其由悬浮在白明胶溶液中的 PMMA 微球组成。植入后，白明胶可被再吸收并被天然胶原质所代替。另一种制剂，ARTECOLL[®] 是一种当前可从欧洲和加拿大得到的产品。其由悬浮在从圈养的药用牛群中得到的牛胶原质中的光滑 PMMA 球组成，浓度为按重量计 25% PMMA/75% 胶原质，并含有 0.3% 的利多卡因。由于 ARTECOLL[®] 含有牛胶原质，所以推荐测试这种胶原质的变应性。牛胶原质具有引起受体患者免疫反应的可能。近来，已发现一种牛类的疾病，牛海绵状脑病（BSE），从牛组织传递到人体。因此，牛胶原质具有传播疾病的可能，不是同种异体骨（allograftbone）的理想基质。人胶原质没有这些动物基疾病。然而，胶原质在人体中吸收缓慢，尤其是在血管分布较低的多骨位置处。

[0011] 甘油以凝胶形式用作去除矿物质的同种异体骨的基质。例如，从 Osteotech 得到的 GRAFTON 是甘油和冻干的、去除矿物质的骨粉末的简单混合物（美国专利 5,073,373）。使用 GRAFTON 可以使外科医生将同种异体骨放在合适位置。但是由于甘油分子量极低（92 道尔顿）且在水中极易溶解，而水是在外科手术位置流动的血液的主要组分。当甘油温度从室温（在手术室中通常为 22℃）升至患者体温（通常 37℃）时，甘油粘性也明显降低。高水溶解度和低粘性的结合使的同种异体骨和甘油基质易于流动，并在放置后几乎立即流走，离开所放位置。这妨碍了同种异体骨在被外科医生所精心放置的位置的适度保持。使用低分子量甘油载体还要求使用高浓度甘油，以实现整体粘度。甘油和其它低分子量有机溶剂还具有毒性，并会刺激周围组织。美国专利 6,306,418 公开了使用甘油作为泌尿学领域中的 TEFLON 颗粒的基质。

[0012] 人造括约肌的外科移植经常被用于治疗患尿路失禁的患者。治疗患尿路失禁的患者的最通常和广泛使用的方法是在尿道周围注射以 POLYTEF 出售的组合物，其是一种糊状物，包括按重量计 1 : 1 的甘油基质和 TEFLON 颗粒的混合物。然而，注射后，在一定时间内甘油易于消散在体内，然后被代谢掉或被除去，从而只剩下 TEFLON 颗粒。这种糊状物的缺点在于，颗粒尺寸非常小，以至于它们可以移到身体的其它位置，如肺、脑等。已经知道在某些患者中，TEFLON 颗粒可诱导组织反应，形成 TEFLON 诱导的肉芽瘤。TEFLON 的这种组织反应也已引起了患者健康的问题。

[0013] 美国专利 4, 191, 747 公开了一种用从脂肪得到并研磨成粉末的改性骨粉进行的骨缺陷治疗方法。骨粉与盐溶液中的多聚糖混合, 并涂覆到骨缺陷位置。

[0014] 美国专利 5, 290, 558 公开了一种易流动的、去除矿物质的骨粉末组合物, 其中使用了与低分子量多羟基化合物混合的成骨骨粉末, 该多羟基化合物具有 2 个碳原子至 18 个碳原子, 所述组合物包括多种不同的糖, 如单糖、二糖、水分散性低聚糖和多聚糖。

[0015] 美国专利 5, 356, 629 公开了一种骨接合剂形式的刚硬凝胶的制备, 其用于通过与生物相容的颗粒混合来填充骨中的缺陷, 优选颗粒是用基质(例如, 透明质酸)中的多羟基乙基甲基丙烯酸酯涂覆的 PMMA, 以得到适用于移植进骨中的成型半固体块。透明质酸也可以单体形式或以分子量优选不大于约一百万道尔顿的聚合形式来使用。应注意的是, 非生物吸收但生物相容的颗粒可源于异种骨、同源骨、自体骨及其它物质。除了粉碎的松质骨、吸气骨髓、及其它自体骨源外, 生物活性物质也可以是成骨试剂, 如去除矿物质的骨粉末。其是髓骨修补移植用的接合剂。

[0016] Ersek 等人公开了以二相水凝胶材料递送的软颗粒的临床应用 (Plast. Reconstr. Surg. 95 :985-992, 1995)。这种材料包括二甲基聚硅氧烷的固体颗粒, 其尺寸从 100 微米至 600 微米, 并悬浮在聚维酮的水凝胶中。

[0017] 从 Uroplasty 得到的 BIOPLASTIQUE[®] 材料是一种二相材料, 由固体硅树脂颗粒组成, 其尺寸为 100 微米至 400 微米, 并悬浮在 PVP 中。但是注射这种材料后, 会引起低级传染反应。在兔子模型中, 水凝胶基质在 96 小时内被身体吸收, 并以完好的形式被肾除去。水凝胶基质被纤维蛋白和传染性细胞替换。纤维原细胞通过 14 天补充到该区域, 并开始用胶原质基质替换纤维蛋白床。胶原质包封并定位硅树脂, 动物研究没有表明外体迁移的任何迹象。胶原质进行沉积, 从而以略大于 1 : 1 的比例替换材料的有机组分。连接组织细胞增大, 并用主体胶原质原纤维替换约 30% 的基质。在 382 天时, 完成纤维化, 每个颗粒表现出包封在其本身的纤维胶囊中。这种材料具有使用硅树脂的突出缺点当评估长期安全性时会产生问题。

[0018] 美国专利 5, 641, 502 公开了一种材料, 其包括 (i) 衍生于羧基酸、tactones、碳酸酯、醚酯、酸酐、原酸酯、共聚物、三聚物和 / 或其共混物的聚合物, 并与 (ii) 至少一种表面活性剂共混, 所述表面活性剂是按重量计 2% 至 55% 的聚氧乙烯和聚氧丙烯的嵌段共聚物。此外, 按重量计 0% 至 70% 的沥滤剂可包括在共混物中, 以提供多孔微结构。

[0019] 目前正在研究泊洛沙姆 (poloxamer) 基热可逆水凝胶, 以用作药物递送系统。含有药物的冷却的泊洛沙姆溶液在低于 10°C 时为液体。其容易给药至体内所需要的位置, 并且当含有药物的溶液升至 37°C 时形成水凝胶。固化的凝胶保持在该位置, 并通过凝胶基质的扩散和 / 或逐渐溶解缓慢释放药物。这种组合物与我们的发明不同, 因为它们不包括无规共聚物组分, 而且也不具备本文公开的各种应用。

[0020] 美国专利 6, 281, 195 公开了一种用于递送成骨蛋白的泊洛沙姆水凝胶基质。特别地, 泊洛沙姆 407 (PLURONIC[®] F127) 以水凝胶的形式使用。但是水凝胶用作代替本发明组合物的基质, 却具有缺点。

[0021] 因此, 在外科领域中, 需要生物相容的、基本上无毒性的、并具有粘合性和内聚性的组合物。止血是应用这种组合物的例子。骨是一种富血供给的结构。骨中的血液通常在

导管系统和骨髓内流通,因此,使用常规方法如电烙法来止血是无效的。过去,通过将主要由蜂蜡组成的制剂涂覆在出血骨的切口表面上来进行骨止血。蜂蜡与骨粘合,并起到压塞导管和骨髓空间的作用,最后使血液凝块。不幸的是,蜂蜡不能被身体清除,会干扰骨愈合,而且会发生传染性反应。

[0022] 临时美国申请第 60/162,347 号公开了一种用作骨止血剂的水溶性蜡,其处理特性模仿蜂蜡的。其中公开了将环氧烷嵌段共聚物涂覆在骨出血位置以进行止血。与现有技术方法相比其优点包括发现骨生长未受抑制,水溶性组合物被再吸收,并排泄掉。公开的优选的材料是两种嵌段共聚物 9 : 1 的共混物:泊洛沙姆 235 (PLURONIC[®] P85) 和泊洛沙姆 238 (PLURONIC[®] F88)。但是无规共聚物组分既未教导也未暗示。共混泊洛沙姆 235 和泊洛沙姆 238 需要组分精确混合并突然冷却以保存共混物,其不是易于静止的混合物,具有所需的机械性能。

[0023] 现有技术中的骨止血剂缺少下面特性中的一种或多种:生物相容性、优异的处理特性、容易制造和保存。相比而言,本发明的优选实施方案提供了一种生物相容的、基本上无毒性的、稳定(即非代谢并容易除去的)组合物,该组合物还具有优异的处理特性。

[0024] 本发明的一个目的是提供一种组合物,其具有内科和外科应用所需的优异性能。其生物相容性、基本无毒性、水溶性、所需的处理性能(例如,硬度、展延伸、柔韧性)、乳化性、填充性、光滑性(例如,润滑性)、表面活性(例如,表面活性)、粘性(例如,粘合性、内聚性)、增稠性是特别令人感兴趣的特性。本申请还公开了本发明的其它优点。

[0025] 发明概述

[0026] 本发明涉及可用于内科、外科、牙科及各种其它商业(即非医用)应用中的组合物。也提供了制备和使用这种产品和相关产品的方法。

[0027] 一种聚合组合物,其可由(i)至少一种包括环氧乙烷和一种或多种其它环氧烷的无规共聚物和(ii)至少一种包括一种或多种聚环氧烷的非无规聚合物。所述非无规聚合物可以是至少两种聚环氧烷的均聚物或嵌段共聚物。所述组合物可以是聚合物共混物。所述组合物可以是生物相容的、对活组织基本上无毒性的、在生理条件下基本上不可代谢的、容易以未变化形式被身体除去、或其任何组合。所述组合物可以配制成水可溶的,但不含水(即除了微量的吸收水外基本上无水)。所述组合物的稠度介于粘性油和硬质蜡之间(包括油脂或糊状物)。水可以在使用前加入或在体内吸收,但优选的是在体内使用前,将所述组合物配制成含有小于约 5% 或 1% 的水的易流动液体或配制成其它制剂。一般地,特别是在体内使用前或进一步配制前不认为其是水凝胶。

[0028] 在制造中选择其它环氧烷、摩尔质量、质量比及过程可能影响化合物的性能:例如,硬度、粘合性、内聚性、展延伸、柔韧性及硬度。例如,"加工"所述组合物通过使其内部结构均匀化可以改变其特性。当在环境温度(例如,20°C 至 25°C)和体温(例如,37°C 或 40°C)间比较时,处理特性可以相似。

[0029] 这种产品可以给药至身体(例如,局部涂覆至皮肤或其它外露组织、贮存(depot)或栓剂、移植或置于其中、咽下、注射)。对于这种应用而言,生物相容性和基本无毒性是所需要的性能。

[0030] 另一种组合物可通过将(a)颗粒悬浮在(b)载体中来制备,该载体包括(i)至少

一种包括环氧乙烷和一种或多种其它环氧烷的无规共聚物和 (ii) 至少一种包括一种或多种聚环氧烷的非无规聚合物。这种材料可与硬质组织 (例如, 牙、骨、软骨) 粘合, 而对组织的不利反应最小, 基质可被再吸收以留下固体颗粒的多孔框架, 组织可以在孔内生长。在优选的实施方案中, 通过混合约 1 : 3 质量比的泊洛沙姆 188 与 22K 无规环氧烷共聚物 (AOC) 来形成软质蜡以制备所述组合物。

[0031] 可以通过共混 (a) 至少一种包括环氧乙烷和一种或多种其它环氧烷的无规共聚物和 (b) 至少一种包括一种或多种聚环氧烷的非无规聚合物来制备聚合物共混组合物。

[0032] 本发明的一个目的是提供载体和赋形剂。它们可以利用本文所述的有益性能中的任何一种, 以向人或动物的体内递送治疗剂 (例如, 生物活性试剂、装置、仪器)。例如, 赋形剂可以用作润滑剂以辅助治疗剂在身体或身体一部分内的通过或放置。

[0033] 另一个目的是提供用作赋形剂或轻泻剂的口服组合物。相似地, 其可提供一种局部涂覆用的化妆品和药物制剂用的组分, 尤其是使流体远离涂覆位置的应用。

[0034] 另一目的是提供一种实用的蜡质材料, 如失蜡铸造和水溶性蜡笔。该组合物可以用作清洁剂或污斑去除剂。提供润滑剂, 其是易流动液体或固体, 以方便通过并降低摩擦。

[0035] 本领域所属技术人员从下面的详细说明和权利要求书及其一般概括可以清楚本发明的其它方面。特别地, 本发明中的“组合物”包括仅含有聚合物 (例如, 无规共聚物和非无规聚合物的共混物或共混物) 的组合物, 及含有非聚合添加剂 (例如, 生物活性试剂、内科 / 外科装置、移植物、仪器、固体或多孔颗粒、治疗或非治疗产品及其结合) 的组合物。

附图说明

[0036] 图 1 显示用无规 AOC (约 22,000g/mol ; 环氧乙烷与环氧丙烷的质量比 50 : 50) 和嵌段 AOC、泊洛沙姆 188 (PLURONIC[®] F68) 制备的组合物的结晶, 非无规聚合物与无规共聚物 (F68 : 22K 无规 AOC) 的比例如下 : (A) 2 : 98, (B) 5 : 95, (C) 10 : 90, (D) 20 : 80, (E) 30 : 70, (F) 40 : 50, (G) 50 : 50, (H) 60 : 40, (i) 70 : 30, (J) 80 : 20, (K) 90 : 10, 或 (L) 98 : 2。在所有的组合物中形成单晶, 在结晶间没有出现间隙即, 单一组分固体)。这表明它们均由可相容的、均匀共混物组成。球晶尺寸在 5 : 95 和 50 : 50 的质量比间没有变化。质量比高于 60 : 40 时, 结晶尺寸增大, 球晶环和裂缝明显。裂缝使固体棒表现出不透明外观。对于质量比为 70 : 30 至 98 : 2 间的结晶可以看到明显的黑线。

[0037] 图 2 显示含有等质量比的无规 AOC 和非无规聚合物的组合物的结晶 : (A) 3.5K PEO 均聚物和 12K 无规 AOC, (B) 泊洛沙姆 188 和 12K 无规 AOC, (C) 35K PEO 均聚物和 12K 无规 AOC, (D) 2K PEO 均聚物和 3.9K 无规 AOC, 及 (E) 7.5K PEO 均聚物和 3.9K 无规 AOC。图 2A-2B 是在所用的条件和分辨率下相容的、可混合的共混物的例子。在结晶间没有间隙的球晶表明仅观察到单相。图 2C-2E 是不相容的 (不可混合的) 共混物的例子。可以观察到明显的多相, 熔融相中的 PEO 在冷却时形成分散的球状晶体。图 2D 显示存在一些相容的 (纤维) 区域。在本文用的 AOC 共混物定义内, 图 2A-2B 显示聚合物共混物的例子, 而不相容的组合物显示在图 2C-2E 中。

具体实施方式

[0038] 本领域所属技术人员可以理解, 本文所述的组合物可用于各种应用中。本发明提

供水可溶的、生物相容的、基本上无毒性的、基本上不可代谢的和 / 或容易除去的组合物。聚合物共混物 (聚合物合金) 形式的组合物是优选的。在所述条件下定义的 " 聚合物共混物 " 在宏观上是两种或多种不同聚合物的均匀组合物, 该组合物包括可相容的聚合物共混物和可混合的聚合物共混物, 但是此定义不包括不相容的聚合物共混物。组合物的预定性能和处理特性可通过选择合适的聚合物、及其摩尔质量和比例来设计。

[0039] 可以通过共混聚合材料来制备组合物, 该聚合材料包括 (i) 至少一种无规环氧烷共聚物 (无规 AOC) 和 (ii) 至少一种非无规环氧烷聚合物。所述无规 AOC 可以由环氧乙烷和一种或多种环氧烷组成。所述非无规聚合物可以是均聚物 (AOH) 和 / 或共聚物 (嵌段 AOC)。

[0040] 聚环氧烷 (PAO) 也被称作聚氧化烯 (POA), 可通过聚合环氧烷 (例如, 环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷) 来制备。均聚物仅由一种类型的环氧烷形成, 而共聚物由两种或多种不同的环氧烷形成, 称为环氧烷共聚物 (AOC)。前者的例子包括: 聚环氧乙烷 (PEO), 其是环氧乙烷 (EO) 的聚合物; 聚环氧丙烷 (PPO), 其是环氧丙烷 (PO) 的聚合物。聚环氧乙烷通常也称为聚乙二醇 (PEG) 或聚氧乙烯 (POE)。这种聚合物的分子量通常具有随长度 (或重复单元) 平均分布的特性。PEO 是两性的、极亲水的、水可溶的、生物相容的、基本上无毒性的, 商业上通常制备成宽分子量分布 (200g/mol 至 10,000,000g/mol)。低于 600g/mol 的 POE 的低分子量形式 (即平均少于 14EO 单体单元的低聚形式) 在室温下是低粘性液体; 高于 600g/mol 的 PEO 在 25°C 下是固体。PPO 不同于 PEO, 其是疏水的, 除了在低分子量 (小于约 1kg/mol) 时在水中通常不溶, 即使在高分子量 (例如, 6kg/mol) 时在 25°C 下也是液体。均聚物的摩尔质量至少约 1kg/mol, 约 2kg/mol, 或约 5kg/mol; 摩尔质量也可以不超过约 10kg/mol, 约 20kg/mol, 或约 50kg/mol。也可以使用前述上限和下限通过中间范围来进一步描述化合物。

[0041] 除了标准线型结构外, 通过用含有多羟基 -、氨基 - 或硫羟基 - (其中每一个用作聚合物链生长的起始点) 的多官能团引发剂引发聚合反应也可制备聚环氧烷的分枝或星型结构。例如, 使用甘油 (三羟基) 作为引发剂可生成三臂分枝的聚合物, 而使用季戊四醇得到四臂聚合物。这种类型的 PEO 分子可商购获得 (例如, Sunbright™ 系列, NOF Corporation, Japan), 其带有 3 到超过 100 个臂。习惯上, 带有 3 至 10 个臂的聚合物称为 " 分枝型 ", 而超过 10 个臂的聚合物称为 " 星型 " 聚合物。" 蜂巢型 " 共聚物与分枝和星型相似, 但蜂巢型共聚物的引发剂是含有沿引发剂骨架分离的多羟基 -、氨基 - 或硫羟基 - (其中每一个用作聚合物链生长的起始点) 的多官能团聚合物。" 接枝 " 共聚物通过沿聚合物骨架引入聚合物侧链来制备, 该骨架具有不饱和的 C = C 键或侧链官能团 (例如, 羟基), 借助这些侧链官能团使用活性单官能团聚合物链可引入聚合物侧链。

[0042] 除了环氧烷衍生的重复单元外, 所有的聚环氧烷还含有相应于用来引发聚合物合成的分子的单个残基。对于线型聚合物而言, 这可以是相应于用来合成的环氧烷的烷撑二醇 (例如, 分别是乙二醇和环氧乙烷), 因此引发剂衍生的残基无法与聚合物链中的其它重复单元相区分。但是除了烷撑二醇外的小分子也经常用作引发剂, 例子包括甲醇或 N- 丁醇 (用于线型聚合物)、三羟甲基丙烷、甘油、季戊四醇 (用于分枝聚合物) 或乙二胺。引发剂质量相对于最终聚合物链的质量而言通常极小, 并且通常可忽略。因此, 术语聚环氧烷在这里以通常意义使用, 包括用烷撑二醇分子引发的聚环氧烷和用其它小分子引发的聚环氧

烷。

[0043] 水溶性聚环氧烷当涂覆至皮肤或口服时基本上无毒性, PEG 和一些泊洛沙姆(例如, F68 或泊洛沙姆 188) 已经过内科和外科应用分析, 并证实适于肠胃外使用。

[0044] 无规环氧烷共聚物

[0045] 无规 AOC 优选摩尔质量约为 1kg/mol 至 1000kg/mol (即聚合物的平均摩尔质量分布)。其摩尔质量可至少约为 5kg/mol, 约 10kg/mol, 或约 20kg/mol; 摩尔质量也可以不超过约 25kg/mol, 约 50kg/mol, 或约 200kg/mol。环氧乙烷与其它环氧烷的质量比优选约为 5 : 95 至 95 : 5。其质量比可至少约为 10 : 90, 约 25 : 75, 或约 40 : 60; 质量比也可以不超过约 60 : 40, 约 75 : 25, 或约 90 : 10。也可以使用前述上限和下限通过中间范围来进一步描述化合物。

[0046] 优选的无规 AOC 是环氧乙烷和 $C_nH_{2n}O$ 的共聚物, 其中 $n = 3$ 至 6。在特定的实施方案中, 摩尔质量可以约为 15kg/mol ~ 30kg/mol。优选地, 摩尔质量至少约为 20kg/mol 和/或不超过约 25kg/mol, 环氧乙烷与环氧丙烷的质量比基本上等摩尔。

[0047] 与嵌段 AOC 相比, 环氧烷的无规共聚物可直接从合适的环氧烷混合物来合成, 由此不同的环氧烷分子以无规顺序加到聚合物链中。无规 AOC 可以是 EO 和 PO 的共聚物。无规 EO/PO 共聚物具有特定的性能组合, 从而使其与 EO 和 PO 均聚物和嵌段 AOC 相区分, 使它们在某些药物应用中成为独特的赋形剂。最重要的是它们组合了 PEO 和 PPO 两种所需要的性能, 即它们在一定分子量范围内在室温或更高温度下是液体, 但可溶于水。相比而言, 除了在极低分子量时(少于 1000g/mol), PPO 不溶于水, POE 是固体。此外, 与大多数嵌段共聚物不同, 纯态的无规 AOC 不能自相连以形成结构域或者结晶结构(从而具有液体属性)。与所有其它 PAO 相似, 它们可溶解于选定的有机溶剂中, 能够溶解多种在水中溶解较差的有机和无机物质(包括疏水药物), 且毒性极低。

[0048] 一些证据表明, 小 PEO 分子(600g/mol 或更小)可在体内代谢以产生具有毒性的草酸盐。但是公知的是, 较大的 PAO 在体内是惰性的, 并且是不可代谢的, 经排泄无变化。这使较高分子量的无规 PAO 液体比液体 PEO 具有更大的优点。

[0049] 在优选的实施方案中使用分子量约为 22kg/mol (22K 无规 AOC), EO : PO 质量比约为 50 : 50 的无规环氧烷共聚物。这种化合物在商业上可从 BASF Corporation 以 PLURACOL[®] V-10 得到。根据其制造商, V-10 被研发用于水-乙二醇防火液压流体中, 此外适合用作水可溶的切割和研磨流体, 并适用于各种金属加工应用中。此外, 制造商公开了 V-10 的完全毒性信息还没有研发完, 当用 V-10 处理任何化学品时应该使用规范的预防措施: 例如, 应该使用眼睛保护, 并避免与皮肤的长直接接触。另一个优选的实施方案是分子量约为 12kg/mol (12K 无规 AOC), EO : PO 质量比约 75 : 25 的无规环氧烷共聚物。

[0050] 无规 AOC 由几个制造商制备, 包括 BASF、Dow Chemical、Sigma/Aldrich, 它们的商品名为: PLURADOT[®]、PLURACOL[®]、SYNALOX[®] EPB、EMKAROX[®]。它们的 EO : PO 比和分子量(例如, 1000 ~ 22,000g/mol)可以使用, 可以为线型和分枝结构, 并通常以其粘性为特征, 而不是分子量。Dow Chemical 提供多种分子量为 1,500 ~ 4,900 的无规 AOC, 包括下面代码的那些: EP 530、EP 1730、EP 435、EP 1660、15-200、112-2、UCON 50-HB-5100、UCON 50-HB-660。Sigma/Aldrich 提供分子量为 2,500 ~ 12,000 的多种无规 AOC, 包括下面代码

的那些 :43, 819-7、43, 820-0、43, 818-9、40, 918-9。PAO 的医用集中在嵌段 AOC。相比而言, 无规 AOC 的应用几乎全部限于非医用, 并且已预料到其潜在的医用优点。

[0051] 嵌段环氧烷共聚物

[0052] 嵌段 AOC 可以是线型或分枝的, 优选摩尔质量约 $1\text{kg/mol} \sim 100\text{kg/mol}$ (即聚合物的平均摩尔质量分布)。其摩尔质量至少约为 2kg/mol , 约 4kg/mol , 约 6kg/mol , 或约 10kg/mol ; 摩尔质量也可以不超过约 10kg/mol , 约 15kg/mol , 约 20kg/mol , 或约 50kg/mol 。优选的嵌段 AOC 是环氧乙烷和 $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}$ 的共聚物, 其中 $n = 3 \sim 6$ (环氧丙烷是优选的)。环氧乙烷与其它环氧烷的质量比优选约 $5 : 95 \sim 95 : 5$ 。其质量比至少约 $10 : 90$, 约 $25 : 75$, 或约 $40 : 60$; 质量比也可以不超过约 $60 : 40$, 约 $75 : 25$, 或约 $90 : 10$ 。也可以使用前述上限和下限通过中间范围来进一步描述化合物。优选的实施方案使用嵌段环氧烷共聚物, 其 (1) 摩尔质量约 $6\text{kg/mol} \sim 10\text{kg/mol}$, EO : PO 质量比为 $60 : 40 \sim 90 : 10$ 或 (2) 摩尔质量约 $6\text{kg/mol} \sim 10\text{kg/mol}$, EO : PO 质量比为 $60 : 40 \sim 90 : 10$ 。

[0053] 嵌段共聚物是依次合成的。首先, 中心嵌段通常由一种环氧烷 (例如, PO) 聚合而成, 然后在第二聚合步骤中使用另一种环氧烷 (例如, EO) 将一个或多个外部嵌段加到端部。泊洛沙姆 (例如, BASF 的 PLURONIC[®] 共聚物) 是 EO 和 PO 的线型 A-B-A 三嵌段共聚物, 其通式为 $(\text{EO})_x(\text{PO})_y(\text{EO})_x$, 其中 x, y 是嵌段中的 EO 和 PO 单体单元的平均数。通过控制环氧丙烷加入到丙二醇的两个羟基中可以制备所需分子量的疏水物; 然后加入环氧乙烷以将疏水嵌段夹在亲水嵌段间。亲水嵌段占最终分子重量的 $10\% \sim 80\%$ 。泊洛沙姆的分子量为 $1, 100 \sim 15, 000\text{g/mol}$, PO : EO 比例为 $9 : 1 \sim 2 : 8$ 。Merxapol (例如, BASF 的 PLURONIC[®] R) 是与泊洛沙姆相似的线型三嵌段共聚物, 但具有相反的 (B-A-B) 结构, 因此通式为 $(\text{PO})_y(\text{EO})_x(\text{PO})_y$ 。通过控制环氧乙烷加入到乙二醇中可以制备所需分子量的亲水物; 然后加入环氧丙烷以在中心亲水嵌段的外部产生疏水嵌段。嵌段共聚物的物理性能能从低粘性液体至糊状物再到固体, 这取决于分子量和 EO : PO 比例的精确组合 (高分子量和高 EO 比例导致高熔点)。参见 Schmolka 的综述 (J. Am. Oil Chem. Soc., 54 : 110-116, 1977)。

[0054] 在 BASF 的 PLURONIC[®] 代码中, 字母名称是源于产品在室温下的物理形式: L 代表液体, P 代表糊状物, F 代表片状 (固体) 形式。优选的嵌段 AOC 是 P108、P188、P238、P288、P338、P237、P335 和 P407。在数字名称中, 第一个数字 (或三个数字代码中的头二个数字) 乘以 300 代表疏水物的大约分子量。最后数字乘以 10 代表 PLURONIC[®] 共聚物中的亲水物的大约百分比 (w/w)。

[0055] 泊洛沙姆 188 (PLURONIC[®] F68) (8350g/mol , 80 % POE) 已被用于局部伤口清洁, 并被核准在静脉内用作全氟碳氧载体制剂的乳化剂。泊洛沙姆如泊洛沙姆 407 (PLURONIC[®] F127) ($12, 500\text{g/mol}$, 70 % POE) 足够高浓度 (通常大于约 30 % w/v) 的水溶液被用作药物递送的水凝胶制剂。这些是优选的嵌段 AOC。

[0056] Poloxamine (例如, BASF 的 TETRONIC[®] 嵌段共聚物) 是使用乙二胺引发剂制备的 4-臂对称聚环氧烷嵌段聚合物, 通式为 $[(\text{EO})_x - (\text{PO})_y]_2 - \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N} - [(\text{PO})_y - (\text{EO})_x]_2$, 是可用于制备组合物的环氧烷共聚物的另一个实例。也可以使用反 poloxamine, 其中在四个 PPO 嵌

段之前加入四个 PEO 嵌段。

[0057] 共混无规和非无规环氧烷聚合物

[0058] 构成本发明基础的发现在于某些无规 AOC 能够与选定的固体 AOH 和嵌段 AOC 形成可相容的或可混合的共混物（即聚合物合金 (alloys)）。这种此前未认识的性能使无规 AOC 与其它液体聚合物如低分子量 PEO 和 PPO 相区分，后者不与固体 PEO 或泊洛沙姆或液体泊洛沙姆形成共混物，通常仅与密切相关的共聚物形成共混物，这样的混合不能带来任何优点。通过调节非无规聚合物和无规共聚物间的质量比可制备各种硬度和粘性的组合物。对于组合物，质量比（嵌段 AOC：无规 AOC）可以是 1：199 ~ 199：1。与 22K 无规 AOC 的质量比约为 2：98 时，不再是易流动液体，而与 22K 无规 AOC 的质量比约为 1：19 时则是固体。所述质量比可以是至少约 1：4，约 1：3，或约 1：2；质量比也可以不超过约 2：1，约 3：1，或约 4：1。也可以使用前述上限和下限通过中间范围来进一步描述组合物。

[0059] 大多数聚合物的机械性能需要加入增塑剂来进行调节，以使它们适于预定应用。增塑剂用于使聚合物变软，更具柔韧性或延展性、低脆性。增塑剂必须能够与聚合物混合以实现其功能。大多数增塑剂是小分子，就其性能而言经常具毒性或非生物相容，容易从聚合物释放。聚合增塑剂对于多种应用极有价值，特别是具有生物相容性、无毒性、不代谢并可快速除去的聚合增塑剂。用于固体环氧烷聚合物和共聚物的聚合增塑剂此前没有公开。找到可用做软化剂或增塑剂的合适的生物相容材料，我们进行多种努力，并最终发现特定分子量范围的无规 AOC 能够与嵌段 AOC 和 AOH（参见下文各表）形成可相容的或可混合的共混物（即聚合物共混物或聚合物合金）。液体无规 AOC 可与固体非无规 PAO 一起使用以形成新的具有商业用途的聚合物共混物，这一结果没有预期到，就我们所知，此前也没有公开过。

[0060] 可以制备处理特性从类油脂稠度扩展到硬质蜡稠度的聚合物共混物。通过按实施例和表中所列的改变组分的选择及其比例可以得到不同程度的柔韧性和可塑性。以相似方式制备各种其它实施方案。固体 AOH 或嵌段 AOC 共聚物组分通常在室温下不溶解在液体无规 AOC 组分中。然而可按如下制备聚合物共混物：加热使固体组分变成熔融态。将无规 AOC 组分加热到相同温度，通过在熔融态中搅拌将两种组分充分混合。经冷却，形成 AOC 共混物。改变冷却速率也可被用来调节 AOC 共混物的处理特性和结构。

[0061] 可以使用相对少量的固体嵌段 AOC 组分来制备不流动的组合物。作为例子，含有 2 重量份固体泊洛沙姆 188 和 98 重量份的液体 22K 无规 AOC 的共混物在室温下不流动（参见下文各表）。另一方面，由泊洛沙姆 188 和水制备的水凝胶需要 30% 的固体含量，以在 37°C 时形成不流动的凝胶，但在低温下仍流动。

[0062] 可选择地，可将所述组合物配制成固体或液体形式（例如，研磨、摇动、捏合或搅拌），但优选加热组合物以得到均匀固体或粘稠形式。组合物可使用标准技术进行消毒，如高压或照射灭菌。可以手塑型；用刷子、光滑或成形的棒或注射器涂覆；形成杆或棒；或移植 / 放置在身体中。可以用赋形剂涂覆装置或将生物活性试剂与赋形剂混合。通过本领域公知的方法可以测量柔韧性、热塑性、粘性。相似地，通过本领域公知的方法可以分析生物相容性和无毒性。

[0063] 在一个优选的实施方案中，通过混合按重量计 1：1 比例的在室温下是固体的嵌段 AOC（如泊洛沙姆 188）与在室温下是液体的无规 AOC（如 22K 无规 AOC）的混合物来制备

组合物。然而,取决于预定应用,可制得物理性能处于一定范围内的 AOC 共混物(参见下文各表)。

[0064] 在其无水状态时,泊洛沙姆 407(PLURONIC[®] F127) 是一种硬质固体,其是含砂粉末或薄片形式,因此不是很好用。加入少量的 22K 无规 AOC 软化该硬质材料,从而制得具有改进处理特性的均匀蜡或类皂材料,但是仍具有与原泊洛沙姆 407 类似的表面活性和其它性能。通过提高无规 AOC 的浓度,所述组合物变得更具延展性。

[0065] 相反,22K 无规 AOC 在室温下是易流动的粘性液体。通过加入少至 2% (w/w) 的泊洛沙姆 188,形成聚合物共混物,其处理起来类似油脂状固体,并且在室温下不流动。

[0066] 可以预期,其它的合成 AOC 将被研发并可商购获得。例如,可以制备含有 AO 链的化合物,这显然并没有直接写入权利要求书的保护范围内。可以想到,可以制备在室温下为液体的高分子量化合物,这在无规 AOC 的严格分类之外,或者基本为固体的 AOC 化合物可以不由嵌段组成。完全可以想到,PAO 共聚物可被制成含有嵌段共聚物和无规共聚物部分。这类等同物应该包括在本申请的保护范围内。

[0067] 医用

[0068] 某些实施方案涉及粘合性材料,由于具有改进的性能,从而可用于整形外科、牙科、改造、脊髓和颅面外科及其它外科应用中。多种应用包括骨止血剂或作为粘合剂,例如,促进螺钉与螺丝起子刀片的粘合。在一个优选的实施方案中,使用 1 : 1 比例的 NF 级泊洛沙姆 407(PLURONIC[®] F127NF) 和 22K 无规 AOC 制备聚合物共混物。这种制剂的处理特性使其特别适于用作骨止血剂,这是由于即使当骨表面是湿的时,粘性蜡与骨粘合也良好。与现有技术相比,优选的实施方案提供生物相容的、基本上无毒性的、稳定(即非代谢并易于除去的)聚合物共混物,其具有优异的处理特性。

[0069] 多孔移植材料可用于修补或改造骨架。移植植物可用于填充骨缺陷,或者它们可用于增强或替换人或动物中的骨或软骨。孔径为 60 微米或更大的多孔移植植物表现出孔中的组织内生。胶原质沉积在各孔内,并形成高静态复合体 (highly static complex),可以抗传染和暴露。对于有效地用作移植材料的多孔组合物而言,其必须满足四个标准:(1) 生物相容性,(2) 孔必须足够大以使组织内生,(3) 孔必须相互连接,及 4) 移植植物的结构必须足够稳定和足够刚性,以在移植位置所处的条件下保持。为使用,材料也必须足够容易地用于临床设备中。还要求材料无毒性、具有相对较长的保存期、相对经济、具有良好的处理特性。需要改进处理特性,并加入可再吸收的组合物以填充或覆盖孔。填充或覆盖孔使移植植物在组织平面内滑行,并防止碎片进入移植植物。

[0070] 因此,另一个目的是制备多孔移植植物,其中孔用可再吸收的物质填充或覆盖。

[0071] 通过烧结固体颗粒如聚乙烯、PMMA、或钛可制备人和动物中所用的多孔移植植物;或者从天然物质得到,如多孔珊瑚状羟磷灰石情况中的珊瑚。聚乙烯是一种生物惰性材料,其在外科中具有多种应用。其是通过聚合乙烯合成的直链烃。羟磷灰石和磷酸三钙在成分上与骨中的主要矿物组分相似,根据配方,其可再吸收或再成型。不优选使用含有甲基丙烯酸酯和硅树脂的颗粒。

[0072] 将多孔移植植物放在一个或多个骨缺陷处是一种常用的外科手术。移植材料使骨生长进孔中,并被认为具骨传导性 (osteoconductive)。具有诱导骨形成的生物活性组分的移

植物,如由来自他处的骨制备的移植物,被认为具骨传导性。在需要天然骨最终来替换移植物的情况下,优选可由身体再成型的材料。在某些临床情况下,如成人头盖骨中的缺陷,不希望骨生长,并优选不可再吸收的制剂。研究表明,在颅面骨中,多种常用的固体移植物导致移植点附近的骨再吸收。多孔移植物不具有相同作用。

[0073] 大多数使组织内生的多孔移植物是带有微孔结构的粗糙固体结构。为临床使用,它们经常需要由外科医生制成所需的形式。移植物的微孔结构使移植物与组织粘合,更象一条 VELCRO 钩环搭扣,从而使移植物的放置变难。碎片沉积进孔中是使用多孔移植物的另一种不希望的缺点。为降低细菌传染的可能,移植物可在使用前在抗生素溶液中浸渍。

[0074] 孔被生物相容的赋形剂填充的移植物是对当前临床应用中的移植物的改进。临时填充那些孔,直到发生组织内生,这将消除碎片在移植物内的累积,并可能降低细菌传染的机会。使用合适的赋形剂临时填充孔,也将提高其处理特性,以使移植物更润滑,对组织破坏更小,从而可使移植物在外科放置中沿组织平面滑动。然后,合适的赋形剂在体液存在下变得有粘性,并降低移植放置后可能发生的位置不正。生物相容的赋形剂也可用作治疗产品的载体。例如,随着赋形剂的再吸收可释放出化合物。

[0075] 优选的载体或赋形剂应该是生物相容的、无毒性、不可代谢的、容易除去的、相对经济的,并且具有良好的处理特性。组合物可以使移植物光滑,以沿组织平面滑动,但当其到达最终位置时,应该也可以使移植物与周围结构更粘合。粘着可用于临时将组织固定在一起,直到形成永久粘合。无水制剂可以提高生物试剂的半衰期,并降低污染的可能性。

[0076] 在优选的实施方案中,水溶性骨蜡被涂覆到多孔移植物的表面,例如珊瑚状多孔羟磷灰石移植物,这使移植物在与组织流体接触时变得更光滑,从而通过降低与周围软组织的粘合加速移植物的放置。

[0077] 在另一个优选的实施方案中,制备多孔移植物使其孔大部分或完全被可再吸收的聚合物填充。这可通过例如在真空下将多孔聚乙烯移植物置入熔融的聚合物组合物中,然后使其冷却来实现。这样得到的移植物可沿组织平面滑动,保持柔韧性,并可防止碎片收集在孔内。一旦移植,血管和软组织就内生进移植物的孔中,同时聚合物共混物被再吸收。

[0078] 现有技术教导使用无规 AOC 作为润滑剂,其对金属表面具有高亲合力。但是无规 AOC 是液体,象油一样远离表面流动,除非连续替换。为配制保持在适当位置以润滑轴承等的油脂,这种产品的制造商经常将 AOC 或 AO 均聚物基油与离子皂混合,离子皂通常是锂、钙或钠基的。一直需要不易流动、非离子、非腐蚀并完全水溶性的类油脂润滑剂,尤其是生物相容并适用于内科和外科的润滑剂。在另一个实施方案中,水溶性组合物被用作不易流动、非腐蚀、水溶性的润滑剂。

[0079] 在外科手术中,仪器或其它装置的润滑经常限于生理盐水和患者自己的体液。使用源于人或动物的润滑物质有可能产生免疫反应和传染物的传递。需要安全、生物相容、价低的载体,其可用作当需要时可以使用的体外润滑剂。这种润滑剂可以降低组织损伤和/或提高在装置通过组织时装置的处理特性。外科仪器引起的损伤的例子是由内窥镜仪器沿窄组织平面移动引起的磨损组织烧伤。外科移植物,如从多孔聚乙烯制得的那些,特别难于通过组织平面,这是由于软组织易于与这些移植物粘合。胸部移植物,特别是经较小、细微切口放置的带有织纹表面的那些,极难在没有足够润滑下放置。因此,组合物可以用作装置(例如,移植物、仪器)的载体以方便插入。

[0080] 在一个实施方案中,AOC 共混物可以用作润滑剂和 / 或防护剂。例如,使用 1 : 19 比例的 NF 级泊洛沙姆 407 (PLURONIC[®] F127NF) 和 22K 无规 AOC 制备的聚合物共混物,可以在外科中使用仪器之前,将其涂覆至钢制外科仪器的表面。聚合物共混物用作防护剂,与现有技术相比其优点在于不是液体,因此不流动,也不会被通常与外科仪器接触的布吸收。其额外的优点是完全水溶性和无毒性。一旦在外科中使用,在存在组织流体时,仪器表面变得润滑,从而增大仪器沿组织表面滑动的能力。

[0081] 另一种实施方案是一种用于外科的粘合材料,其由基质(例如,PEO,或嵌段 AOC 共聚物或无规 AOC 共聚物,或其组合)与多孔或固体填充剂混合而成。

[0082] 在多种临床应用中,通过将可固定的固体颗粒或细粒的凝块放置在其所需位置以使软组织内生进颗粒间的空间,从而构造多孔结构是有利的。同种异体骨是一种固体颗粒的替代物。其容易得到,并且如如上所述,可预防与自体骨相关的外科并发症和患者发病率。同种异体骨可被认为是胶原质纤维增强的羟磷灰石基质,其含有活性骨形态发生蛋白(BMP),并可以消毒形式提供。可以从骨中除去矿物组分,以形成去除矿物质的骨基质(DBM)。这样,DBM 自然具有骨诱导性(osteoinductive)和骨诱导性。一旦外科移植,DBM 就完全结合在患者组织中,并已在骨外科中用于填充骨质缺陷。DBM 通常可以冻干或冰冻-干燥和消毒形式得到,以提供长保质期。这种形式的 DBM 通常极粗并且干燥,难于被外科医生处理。公知的是 DBM 可以在低分子量溶剂的基质中供应,但已知这些溶剂对周围组织具有毒性,并形成易流动的组合物。

[0083] 因此,一个实施方案是使用本发明组合物作为 DBM 基质。其例子是,可以使用含有质量比为 1 : 2 的泊洛沙姆 407 (PLURONIC[®] F127NF) 和 22K 无规 AOC 所形成的组合物。生成的 DBM 油灰具有优异的处理特性,并将使 DBM 粘合到预定位置,其对周围组织无毒性,在 DBM 中不含使骨形态发生蛋白失活的水。

[0084] 无机材料也可提供使新骨在手术位置生长的基质。这些无机材料包括可从海珊瑚得到的或合成的羟磷灰石。任一种形式都可与患者血液和 / 或骨髓混合。羟磷灰石颗粒可用于骨镶嵌或裱贴。颗粒可以与微纤维胶原质和患者血液混合。尽管混合物在本文中称为“糊状物”,但取决于其处理特性也可以被描述为凝胶、油灰或浆料。

[0085] 尺寸(即,最大尺寸)约 35 微米~ 500 微米(或约 50 微米~ 150 微米)的颗粒是理想的,以最小化因吞噬作用(phagocytosis)移动颗粒的可能,并增强注射能力。当 15 微米或更小的较小颗粒被细胞吞噬并被淋巴系统从将增强材料通过注射引入组织中的位置除去时,发生吞噬作用。在较小端,大于 15 微米(通常 35 微米或更大)的颗粒过大而不能被吞噬,并可通过公知的分离技术容易地分离(例如,过滤、凝胶排除、分子筛)。对于基本上为球形的颗粒而言,其中至少大部分颗粒为约 35 微米~ 500 微米。因此,可以相对简单地制备所需的较窄或相等尺寸范围的颗粒。

[0086] 颗粒可以占本发明组合物的至少约 10% (v/v),至少约 25% (v/v),不超过约 40% (v/v),不超过约 64% (v/v),或其组合。组合物可被捏合或经其它加工以使颗粒在组合物内均匀分布。然而,如果需要不均匀分布并且不同的组合物甚至可以层压在一起,那么可以避免这种加工。

[0087] 作为例子,尺寸为 50 ~ 300 微米的聚乙烯颗粒与含有 1 : 2 比例的泊洛沙姆

407 (PLURONIC[®] F127NF) 和 22K 无规 AOC 的组合物共混。得到的聚合物油灰可用于填充头盖骨缺陷。基质发挥两种重要的作用：其形成内聚性油灰，并使颗粒与预定移植位置粘合。因此，本发明组合物优于现有技术。

[0088] 赋形剂是非生物活性物质，通常与药物、装置及其它治疗剂一起用于制备治疗产品。可以按功能分为粘合剂、崩解剂、填充剂、稀释剂、悬浮剂、分散剂、润滑剂、流动增强剂、软化剂、增塑剂及涂料。尽管是生物惰性的，但它们也是治疗产品的关键和基本组分。它们可以降低生物活性试剂的不稳定性，增强生物可用性，和 / 或控制生物活性试剂的释放位置和速率。还要求它们按预定路线（口服给药、肠胃外给药、肠道给药或局部给药）递送药物制剂，并且在合适时增强产品的外观和味道。在许多治疗产品中，赋形剂占总剂量的大部分。赋形剂可在配制之前通过高压灭菌或照射来消毒，或者可在制备中进行消毒。此外，在治疗产品中可以包括载体。其可以是水、含有缓冲盐和 / 或生理盐的另一种水溶液、非水溶液、乳化液或悬浮液。所述装置可以是填充器、锚、导管、移植物、平板、修补物、螺钉、缝合线、外科仪器等；其可从骨（例如，碎屑或粉末）或其衍生物（例如，去除矿物质的骨）、陶瓷（例如，钙盐，特别是羟磷灰石）、玻璃、聚乙烯或金属（例如，不锈钢、钛）来制备。所述药物可以是骨生长因子或形态发生蛋白、激素、其它蛋白、核酸（例如，DNA、RNA 其类似物或混合物）、止痛剂或麻醉剂、抗生素、防腐剂、镇静剂、类固醇或非类固醇抗传染物等。

[0089] 本发明组合物也能很好地用作递送生物活性试剂、内科 / 外科装置（例如，移植物和仪器）、及其它治疗（例如，非聚合）产品的载体或赋形剂。制品可用载体涂覆，或者化学品可与赋形剂混合。在体内应用时可通过高压灭菌或照射来消毒。

[0090] 骨形态发生蛋白 (BMP) 和 TGF- β 是生物活性物质的两个例子。其它分化因子、干细胞因子、抗生素、抗体、抗原、化学治疗剂、细胞因子 / 化学因子、酶和其底物（例如，活化剂、抑制剂或反应物）、受体（特别是分泌形式及其模拟物）或其配体（例如，促效剂或拮抗剂）、信号分子（例如，信号转导通路的介导剂以及它们的促效剂或拮抗剂）可以包括在本发明组合物配方中。

[0091] 为用作载体或赋形剂，具有生物相容性、基本上无毒性、易于制造、容易被人或动物除去的特性是重要的。此外，所述组合物可以溶解疏水化合物，并由此将其释放进溶液中。无水制剂可以为在水性环境中易变化的生物活性试剂提供稳定的赋形剂。此外，如果存在水，组合物将粘合水，使其难于与生物活性试剂相互作用。水不溶的化合物可以加到聚合物组合物中，然后给药至患者。现有技术中没有公开这些特性。

[0092] 载体或赋形剂的实例是 (1) 聚合物共混物，其含有 1 : 2 质量比的泊洛沙姆 407 (PLURONIC[®] F127NF) 和 22K 无规 AOC，及 (2) 聚合物共混物，其含有 1 : 1 质量比的泊洛沙姆 188 (PLURONIC[®] F68NF) 和 22K 无规 AOC。

[0093] 某些载体，如病毒和传染性颗粒，同样需要不含水的赋形剂。一个实施方案是提供一种用于生物载体的赋形剂，其是生物相容的、基本上无毒性，并可配制成不含水。这种赋形剂用于将载体递送到细胞、组织、器官、动物和植物。

[0094] 一些外科仪器（例如，剪刀和夹子）的连接点通常需要清洁，而且连接点需要润滑。这种仪器可以在外科使用前浸泡在仪器洗液中。因此，除了用作清洁剂外，本发明组合物可以用作润滑剂。由于具有生物可相容性、可流动性、基本无毒性及水溶解性，本发明组

合物作为仪器洗液的效力可被增强。

[0095] 如上所述,组合物可用作药物递送或制备其它含有生物活性试剂的组合物的赋形剂,以将这种化合物通过各种路线递送至患者,包括经皮、肠、鼻内或呼吸、局部和粘膜(例如,直肠)递送。当口服咽下足够量时,由于能将水吸进胃肠道,因而所述组合物本身具有生物活性,并用作轻泻剂。

[0096] 开口创伤,尤其是被感染或渗出体液的那些创伤,是保健医生难于处理的问题。创伤照料管理的目的包括使伤口湿润,从而优化伤口愈合的条件;从伤口除去过量体液和碎片;并最小化或治疗感染。有利的是伤口敷料的组分保持湿润,具有除去或吸收过量体液的能力,并被配制成包括抗菌剂。因此,一个实施方案提供这种用于伤口照料的物质。

[0097] 有各种局部制剂(topical formulation),包括霜剂、凝胶和油膏,包括防晒霜和伤口敷料。一直需要可以吸收水、从而有益于治疗渗漏的伤口和积聚的腐烂物的润滑组分。该组合物可以包括在瓶中或管中,涂覆到伤口,然后可选择地用封闭性或非封闭性敷料覆盖。可选择地,其可在防腐条件下用敷料预包装。

[0098] 因此,在某些实施方案中,所述组合物可以用作轻泻剂或伤口敷料。

[0099] 非医用

[0100] 蜡是一种有机、塑料样物质,其在 25°C 下是固体,并在加热时融化成液体。由于蜡具有塑料属性,其在压力下不经加热也会变形。术语“蜡”用于指大量化学上不同的化合物,包括可在水中溶解的化合物。这些蜡据称有水分散体的性能。美国专利 6,554,052 教导了在珠宝制备中使用水溶性蜡来降低贵金属量,及其在‘失蜡’铸造法中的用途。需要改进水溶性蜡的处理特性及其易制造性。

[0101] 在一个实施方案中,本发明组合物用作蜡。

[0102] 需要制备一种无毒性并可用水洗去的蜡笔和彩色笔。美国专利 4,978,390 教导了一种蜡笔或标记铅笔形式的组合物,其可从织物、壁纸和着色表面洗去。所述组合物的优选实施方案含有聚(乙二醇)树脂的环氧衍生物。这种组合物的缺点是使用水后剩下残渣。需要一种简单、价低、基本上无毒性的水溶性蜡笔。

[0103] 合适的组合物(例如,约 3 重量份泊洛沙姆 338 和 1 重量份 22K 无规 AOC 的聚合物共混物)可制备出中度硬质蜡,其不脆并可擦到例如纸表面上,而不会象常规蜡笔那样剥落或断裂。各种无害染料可用于使组合物着色,包括目前用于使常规儿童用蜡笔着色的染料,这可在将材料铸造成合适形状的蜡笔前通过与熔融的聚合物混合物混合来方便地实现。这样制得的蜡笔仅由两种低价组分加上染料组成,无毒性,并具有常规绘画蜡笔的用途,但却是完全可溶于水的。当将以细粉末的形式加到熔融组合物中时,多种亲水染料(例如,亚甲基蓝)被分散而不是溶解。按这种方式制成的蜡笔具有暗淡且略斑驳的外观。在使用时,这些蜡笔仅略微在纸上留下痕迹。然而,由于蜡笔的蜡是水可溶的,所以随后将少量水涂到纸上,会增强亮度,饱和颜色通常明显不同与所用蜡笔的颜色。因此,这些组合物可用作新艺术材料。水溶性蜡笔的另一个明显的优点在于,如果用错了蜡笔,易于除去。可洗去的染料和其它着色剂被用作颜料。

[0104] 在另一个实施方案中,所述组合物用作颜料的载体,从而可用于制造可洗去的蜡笔。

[0105] 泊洛沙姆和其它清洁剂被用于表面和材料消毒。这种试剂经常是粉末或片状形

式。需要一种非离子皂、清洁剂或污渍去除剂,其具有泊洛沙姆的功能,包括在高矿物含量(例如,硬水)的溶液中或高盐度(例如,如盐水或海水)的溶液中起作用的能力,其能够以有利的形状提供,以具有改进的处理特性,如固体棒或带擦的杆(rub-on stick)。这里,所述组合物以方便使用的形式提供非离子清洁剂的表面活性功能。

[0106] 当需要非离子清洁剂或污渍去除剂时,所述组合物的表面活性是有益的。这种清洁剂的优点在于对环境安全,不会留下皂垢,在硬水和盐水环境中都可起作用。作为例子,约 60 重量%泊洛沙姆 188 和 40 重量% 22K 无规 AOC 的共混物可被熔融,并铸造成条型,优选相似于标准条皂的形状。所述制剂可用作清洁剂条,其外观极相似于甘油皂,如果需要可通过在制剂中加入其它清洁剂、助剂、着色剂、芳香剂和润湿剂。这种实施方案的主要意义在于,泊洛沙姆 188(其常规形式是硬质白色颗粒材料)的非离子表面活性性能可使其用于以前未尝试的用途,如以熟悉、简单便利的条型的形式进行手洗。其它泊洛沙姆或相似的嵌段共聚物也可用于替换泊洛沙姆 188。非离子皂条可有效地用作机械手动清洁剂,以除去油状和油脂污渍,在硬水中起作用,而不会产生皂垢,并可用于盐水中。

[0107] 水性剥离剂被用于铸型等应用中。需要无毒性、非腐蚀、溶于水、不易流动且价低的剥离剂,其与表面粘合,但在需要时被剥离,如在置于水性环境中时。

[0108] 在一个实施方案中,水溶性组合物被用作水性剥离剂。

[0109] 为用作溶于水、非石油基的合成润滑剂,可以通过改变各组分的比例,以将所述组合物配制成从硬质蜡到软油脂的各种不同等级。约 30% (w/w) 无规 AOC(如 22K 无规 AOC)和约 70% 嵌段 AOC(如泊洛沙姆 188)的共混物,被铸造成简单的棒型(例如,在可收缩的管中),从而提供中等硬度的润滑剂棒,其可以擦在需要的位置,或直接安全地涂覆到活动表面、切割工具(例如,锯条、钻头、刨床)或机械部件。所述组合物的溶于水、非油状的性能,在加工精致材料或木材时用于防止损伤或沾污和简化清洁。当所述组合物用作金属润滑剂时,由于无规 AOC 组分被吸附在热金属表面使其上光,所以所述组合物具有进一步的优点。非腐蚀性能也有利于金属加工应用。

[0110] 约 40%的 22K 无规 AOC、约 60%的泊洛沙姆 188 的中等共混物可以条或棒状形式用作滑雪橇、滑雪板等的擦涂(rub-on)润滑剂。对于这种应用,缺少毒性,证实对环境安全,且组分材料的非腐蚀性能特别有益。

[0111] 作为油脂的例子,95%~98%的 22K 无规 AOC 和 2%~5%的泊洛沙姆 188 共混,以提供硬至软的半固体油脂,其在室温下不会因重力而流动。其是一种可选择的有用油脂,特别是对于润滑金属部件,这是由于其比天然或石油基油更稳定,额外的优点是水可溶的、生物相容的且基本上无毒性。由于含有极低量的嵌段 AOC,所述共混物可以变成粘稠、带点粘性的油状液体,从而可用作润滑剂。

[0112] 任何润滑剂组合物都还可用作其它摩擦改性剂(TEFLON 颗粒、胶体等)的载体,包括可能有用但不易溶于油的摩擦改性剂。

[0113] 实施例

[0114] 下面的实施例更详细地描述了本发明,但仅是说明目的,各种变更和修改对于本领域所属技术人员是显然的。

[0115] 实施例 1- 聚合物组合物的表征

[0116] 可通过使用各种专门技术(例如,高灵敏度差分扫描量热法)来确定不同实施方

案的具体表征,这可用于探测共混物的精确性能及组分分子间的相互作用。特别地,通过共混物的玻璃态转变温度(T_g)相对于各组分 T_g 的变化来确定可混合性,条件是各组分的 T_g 明显不同。然而,对于聚合物混合物的这种测量极难于进行和解释,即使对于本领域专家而言。即使能够得到良好的结果,这些结果也仅适用于特定的组合物、体积分数和温度,即使采用最好的理论分析,这些数据对于其它组合的预测也没有太大价值,即使仅在分子量和结构上有略微差别。因此,证实更有利的是,通过在宏观上和微观上直接观察来筛选聚合物共混物,以确定哪种组合可提供所需的组合物理性能,确定聚合物在宏观规模上是否可相容或可混合。

[0117] 以各种比例将非无规 AOH 或 AOC 和无规 AOC 共混在一起。合适量(w/w)的每种聚合物放置在玻璃容器中,以制备 10g 聚合物混合物,并在微波炉上加热 60 ~ 90 秒以熔融固体组分(调整加热时间以使聚合物混合物到达约 80°C)。充分搅拌后,样品在 500g 离心 2 分钟以消除任何空气泡。在 80°C 的熔融态时,所有样品都具有透明的外观。

[0118] 为进行宏观分析,将熔融的聚合物共混物再加热至 80°C,并通过倒入 2 英寸 × 0.75 英寸 × 0.1 英寸深的铝模具中、在 4°C 下保持直到完全固化(少于 5min)来铸造成小条。通过目测并以模拟聚合物共混物某些预定应用的方式来手动成型,从而分析每个样品的外观和机械性能。为进行微观测试,用吸量管将 15 μ l ~ 20 μ l 的熔融物吸到玻璃显微载片上,该载片置于恒温调节的热板上。将盖片放在熔融物上,略微施加压力以使聚合物共混物刚好流到 25mm × 25mm 盖片的边缘,以形成均匀薄层。然后从热板上取下载片,并在显微镜下检测。以 10× 的放大倍数对共聚物球粒或不混合的共混物进行拍照。使用差分干涉对照系统(正交偏光镜)来增强球晶所显示的双折射特征图案(马尔他十字)。

[0119] 分析三个无规共聚物:3 分枝 22K g/mol 无规 AOC (22K 无规 AOC),其中 EO : PO 的比例为 1 : 1(BASF Pluracol[®] V-10);线型 12K g/mol 无规 AOC(12K 无规 AOC),其中 EO : PO 的比例为 3 : 1(Sigma-Aldrich#43,820-0);线型 3.9K g/mol 无规 AOC(3.9K 无规 AOC),其中 EO : PO 的比例为 1 : 1(Dow UCON 50-HB-5100)。非无规共聚物选自 Pluronic[®] 嵌段共聚物(F68, F88, F98, F108, F87, F127)和各种分子量(约 1.5K, 2K, 3.5K, 5K, 7.5K, 12K, 20K, 35Kg/mol)的 PEO(均聚物)。

[0120] 聚合物的宏观性能列于下表中,包括说明性数据和对每种所需性能的半定量评级,其中 F68 和 V-10 的 1 : 1 共混物用作参考点。数据表明不同类和不同摩尔质量的泊洛沙姆和 PEO 分子在三个无规共聚物中的相容性。

[0121] 对于 22K 无规共聚物而言,宏观上可相容的共混物可用 2% ~ 98% 比例范围内的 F68(泊洛沙姆 188)来制备,而没有不相容的迹象。含有低比例 F68(表中 2% 和 5%)的共混物与透明无色油脂相似,而其它的是从极软到极硬的蜡质固体,外观上与其它形式的蜡(例如,石蜡或蜡烛蜡)相似。共混物的处理性能与聚合物比例密切相关,随 F68 含量在 2% ~ 80% 范围内增大,硬度增大,柔韧性和展延伸下降。也分析了 22K 无规 AOC 与选定比例的 F88、F98、F108、F87 和 F127 的混合物。相对于 F68 组合物,每种其它嵌段共聚物使组合物具有略微不同的有用特性。例如, F127 嵌段共聚物与 22K 无规 AOC 的质量比为 50 : 50 时,与 F68 嵌段共聚物和 22K 无规 AOC 的相似组合物相比,制得的共混物更软、更柔韧、更发粘,并且其外观也理想地呈白色不透明,而 F68 组合物是透明的。从表中的数据可以明显看

出其它差别。

[0122] PEO 与 22K 无规 AOC 混合的相容性是 PEO 摩尔质量的函数。因此, 1.5Kg/mol ~ 5Kg/mol 的 PEO 得到宏观上可相容的共混物, 但是 7.5Kg/mol 的 PEO 则难于不相容或不相容, 12Kg/mol PEO 与 22K 无规 AOC 明显不相容, 这可由晶粒组织和共混物缺少内聚性来证实。可相容的 PEO 组合物通常与嵌段共聚物组合物相似, 但是较软并更易延展, 并且有不同的“手感”, 即触摸起来更油, 具有橡胶状粘性。

[0123] 12K 无规 AOC 无规共聚物也可与相同嵌段共聚物和 PEO 均聚物 (2K, 3.5K, 5K) 形成共混物, 与 12K 和以上的 PEO 样品不相容。12K 无规 AOC 共混物在机械性能和外观上几乎与 22K 无规 AOC 组合物相同。相比而言, 低分子量无规 EO : PO 共聚物, 3.9K 无规 AOC, 与研究中分析的嵌段共聚物或均聚物均不相容: 尽管在 80°C 明显完全混合, 但是共混的聚合物冷却后分离, 形成非无规聚合物的硬晶粒在粘性或液体载体 (主要是 3.9K 无规 AOC) 中的两相体系。这些结果表明需要较高分子量的无规 AOC 来与嵌段 AOC 和 PEO 形成可相容的共混物: 阈值大概在约 4Kg/mol 和约 12Kg/mol 之间。

[0124] 尽管大多数 AOC 聚合物组合形成宏观上均匀的材料, 但是需要进行微观研究以确实聚合物相的相容性。图 1 表明 22K 无规 AOC 和 F68 比例为 2% (w/w) ~ 98% (w/w) 的共混物在冷却后的低放大倍数 (125×) 图。首先观察 20% (w/w) ~ 60% (w/w) 的样品, 每个图像极相似, 每个球晶延伸通过材料, 以沿没有任何间隙或空隙的极精确的晶界与相邻球晶相遇。从 2% (w/w) ~ 10% (w/w) F68 共混物可以看出, 由于结晶 F68 的低含量, 所以球晶不明显, 但明显的是球晶大小相同, 而且没有间隙或其它缺陷。高于 60% (w/w) F68 时, 球晶尺寸有增加, 在球晶间的区域间出现线 (在显微镜下为黑色)。在冷却的同时观察聚合物共混物, 发现这些线事实上是突然在前进的球晶晶界间出现的液相中的不利缺陷, 这大概是由于气泡在材料收缩产生的负压下突然成核的原因。这些气泡缺陷的出现导致随着 F68 含量增大, 白色和不透明度增加。球晶结构的规则性和在球晶间不存在 22K 无规 AOC- 填充的空间表明所得材料实际是单相, 其中两种聚合物至少在微米水平上完全和密切彼此相连。

[0125] 图 2 显示 1 : 1 质量比的无规共聚物和非无规聚合物。图 2A-2B 显示可相容的共混物, 注意均匀的球晶图案, 且不存在缺陷。图 2C-2E 是不相容和不可混合的组合物。看到几个明显的相, 一些较大的 PEO 球晶区域散布在无规共聚物的较大透明球状区域中, 其内还有 PEO 小液滴, 其结晶成与相分离的液滴界面相应的形状。

[0126] 因此, 我们已经限定了无规和非无规环氧烷聚合物组合的相容性的范围, 从而可以制备具有适用材料性能的聚合物组合物。结果进一步表明如何选择精确的种类、摩尔质量、聚合物组分的比例, 以调节组合物的材料性能满足所需的规格。这些类型聚合物的可相容组合物的发现、聚合物组分的合适分子量范围的确定都是新的, 是预料之外的, 并且没有任何现有技术有过教导。

[0127] 实施例 2- 骨止血用的聚合物组合物

[0128] 优选用作骨止血剂的组合物可按下述方式制备: 将等重量的 NF 级泊洛沙姆 188 (PLURONIC[®] F68NF) 和 22K 无规 AOC 密封在耐热玻璃容器中, 并在加热炉中加热至 80°C。在 80°C 下搅拌烧瓶中的内容物达 8 小时。液体组合物在 80°C 下再静置 16 小时, 以使气泡从液体中逸出。然后液体直接送入 80°C 下的 TEFLON 涂覆的金属模具中。所述模具于 15 分钟内冷却至 4°C。移出固体聚合物组合物, 并放进用聚乙烯涂层作为衬里的单独箔

套中。然后将这些箔套放进适用于包装消毒的移植装置的袋子中。使用合适剂量的等离子体照射将产品消毒。

[0129] 进行研究,比较 AOC 蜡和商业上可得到的蜂蜡对成年大鼠的一对头盖骨缺陷的长期作用。使用牙钻在 10Sprague-Dawley 大鼠的中线任一侧手动通过顶骨切出两个直径为 4mm 的缺陷。所用的材料是圆盘形状,直径为 4mm,厚度为 1.0mm,或者是由等重量 NF-级泊洛沙姆 188 (PLURONIC[®] F68NF) 和 22K 无规 AOC 组成的 AOC 蜡,或者是蜂蜡(骨蜡, Ethicon, Inc.)。将两种材料移植进每个大鼠中。在手术中,两种材料在处理特性和止血作用上没有差别。在第 7 天、第 30 天、第 60 天、第 90 天切割动物。总体观察上,蜂蜡存在于每个动物中,但没有残余的 AOC 蜡。没有观察到 AOC 蜡的不利作用。福尔马林固定后,得到清晰的 X 光照片(16 英寸距离,50kV,0.1sec)。经检查 X 光图像,没有观察到 AOC 蜡对骨愈合有不利作用。然后在 5%乙酸中使骨样品去石灰质达 7 天,包埋在石蜡中,切片并用苏木精和曙红(H&E)染色。对样品进行显微观察,没有观察到 AOC 蜡对骨愈合、局部组织或底层脑有不利作用。

[0130] 实施例 3- 聚合物组合物的无毒性

[0131] 通过分析皮内反应性、全身毒性、细胞毒性、溶血性、诱变性及染色体失常可能性来验证组合物的生物相容性。所有测试用的组合物由等重量的 NF-级泊洛沙姆 188 (PLURONIC[®] F68NF) 和 22K 无规 AOC 组成。

[0132] 分析组合物的皮内反应性,以测试可能的刺激和过敏。通过皮内路线将 0.2ml 剂量的材料注射进兔子后背的五个单独位置,同时进行对照试验。注射后,在 24、48、72 小时观察红斑和浮肿,没有发现刺激迹象。组合物主要的刺激指数特征可以忽略。

[0133] 根据美国药典指南和国际标准化组织 (ISO) 10993 分析组合物的全身毒性。通过皮内路线将单次 50ml/kg 体重剂量的材料注射进小鼠内。以 7 天间隔观察动物,没有观察到全身毒性。

[0134] 基于 ISO 10993 使用体外生物相容性研究分析细胞毒性。制备溶液,补加 5%血清和 2%抗生素,置于单层铺满的 L-929 小鼠纤维原细胞上,所述细胞在 5% CO₂ 中繁殖并在 37°C 下于 5% CO₂ 中孵育 48 小时。在 48 小时对所述单层进行显微分析,细胞形态、细胞裂解或细胞毒性没有变化。

[0135] 并在体外测试所述组合物,观察当与人红细胞接触时是否引起溶血(红细胞溶解)。材料在人红细胞的溶液中孵育 4 小时。孵育后,没有检测到释放出血红蛋白,表明不存在溶血。

[0136] 使用细菌反向突变研究来确定组合物的可能致癌性,其中分析组氨酸依赖性的菌株的突变可能。遗传改性的 *S. typhimurium* 菌株 TA98, TA100, TA1535, TA1537 在没有组氨酸的情况下不能生长,除非发生特定突变。诱变原存在可以提高突变比率。经向每个细菌培养板上加入 5mg 所述材料,没有观察到细胞毒性或突变。

[0137] 通过体外测试哺乳动物细胞培养基中的染色体失常,进一步分析可能的致癌性。分析中国大颞鼠卵巢细胞以检测染色体结构的变化。观察已用 Giemsa 染色剂染色的中期染色体。没有检测到染色体失常。

[0138] 实施例 4- 羟磷灰石骨填充物的合成

[0139] 与羟磷灰石颗粒共混并用作骨填充物的优选组合物可按下述方式制备:将 1 重量份的 PLURONIC[®] F68NF(泊洛沙姆 188) 和 2 重量份的 22K 无规 AOC(PLURACO[®] V-10) 密封在耐热玻璃容器中,并在加热炉中加热至 80℃。在 80℃ 下搅拌烧瓶中的内容物达 8 小时。将 2 体积份的液体聚合物与尺寸为 50 ~ 300 微米的 3 份羟磷灰石颗粒共混。所得组合物在 80℃ 真空下再静置 16 小时,以使气泡从制剂中逸出。然后组合物直接装到 1cc 的注射器中,并冷却至 4℃。在 4℃ 放置 15 分钟后,将注射器放进用聚乙烯涂层作为衬里的箔套中。使用合适剂量的等离子体照射将产品消毒。

[0140] 实施例 5- 聚乙烯骨填充物的合成

[0141] 与高密度聚乙烯颗粒共混并用作骨填充物的优选组合物可按下述方式制备:将 1 重量份的 F68NF(泊洛沙姆 188) 和 2 重量份的 22K 无规 AOC 密封在耐热玻璃容器中,并在加热炉中加热至 80℃。在 80℃ 下搅拌烧瓶中的内容物达 8 小时。液体聚合物与尺寸为 50 ~ 300 微米的等质量的高密度聚乙烯颗粒共混。组合物在减压下在 80℃ 下再静置 16 小时,以使气泡从制剂中逸出。然后组合物直接装到 1cc 的注射器中,并冷却至 4℃。在 4℃ 放置 15 分钟后,将注射器放进用聚乙烯涂层作为衬里的箔套中。使用照射将产品消毒。

[0142] 实施例 6- 去除矿物质的骨基质的递送

[0143] 在消毒条件下,制备去除矿物质的骨基质(DBM)颗粒(尺寸 200 ~ 500 微米)。将 DBM 与组合物(2 : 3) 共混,使得每克共混物含有 5mg DBM。使用在 5% 白明胶溶液中混合的 DBM 作为对照。使用小鼠成肌细胞的亚克隆测定共混物的骨生成(成骨)可能性。这可通过分析细胞的亚烷基磷酸酶活性来得到。根据碱性磷酸酶活性的测量,成骨活性的量在两组中相同。研究结果表明,所述组合物是 DBM 的合适赋形剂。

[0144] 实施例 7- 药物递送用的制剂

[0145] 选择疏水红染料 Sudan IV 作为疏水药剂的代用品。这种染料广泛用作油脂染色剂。其与两种不同的嵌段 AOC/ 无规 AOC 组合物及合适的对照物组合,以分析组合物将疏水染料分散进水性环境中的能力。

[0146] 染料以两种不同的方式与组合物共混:(1) 熔融:将组合物加热至 80℃,每克蜡中加入 5mg 染料,搅拌熔融的混合物,直到染料完全溶解。然后将蜡冷却至室温。(2) 混合:由于某些药物对热不稳定,因此在室温下将染料(5mg/g) 和蜡捏合在一起,直到它们变成均匀着色的蜡。分析的蜡是:(A) 泊洛沙姆 188 和 22K 无规 AOC 的 1 : 1 共混物;(B) 泊洛沙姆 407 和 22K 无规 AOC 的 1 : 1 共混物;(C) 纯 22K 无规 AOC。对照物是(D) 蜂蜡和(E) Brij 700(一种 PEO- 硬脂酸酯表面活性剂,不适于肠胃外使用)。如上所述,通过熔融将染料(5mg/g) 加到(C), (D) 和(E) 中。将 0.25g A 或 B 加到 40ml 去离子水中,并完全溶解,其后将 12.5mg 染料加到两个烧杯中(A0 和 B0) 和含有 40ml 去离子水的第三个烧杯(F0) 中。其后,将 0.25g 的 A1、A2、B1、B2、C1、D1、E1 中的每一种加到 50ml 烧杯中的 40ml 去离子水中。然后所有的烧杯温和搅拌 2 小时。强烈的红色表明染料释放的更好,结果评级如下:

[0147] E1 :亮红溶液,极少染料颗粒剩余。

[0148] B1 :红溶液,少量染料颗粒剩余。

[0149] A1 :深粉红溶液,少量染料颗粒剩余。

[0150] B2 :污红溶液,剩余染料颗粒悬浮。

[0151] A2 :污粉红溶液, 剩余染料颗粒悬浮。

[0152] C1 :淡红溶液, 染料颗粒悬浮。

[0153] B0 :极淡绿溶液, 染料颗粒在烧瓶底部。

[0154] A0 :极淡绿溶液, 染料颗粒松散地凝集在空气 / 水界面。

[0155] F0 :极淡绿溶液, 染料颗粒牢固地凝集在空气 / 水界面。

[0156] D1 :透明溶液, 漂浮的着色蜡没有变化。

[0157] 所述染料在水或者 A 或 B 的溶液中几乎不溶, 并且不能从蜂蜡释放, 但是当完全混进所述组合物中时 (某种程度上接近 Brij 700, 一种强的非生物相容的表面活性剂), 其容易分散进溶液中。在机械混合固体染料 (粗粉末 / 结晶形式) 后, 也会分散明显比例的染料。这些结果清楚地表明, 生物相容的组合物具有有效地将疏水材料从无水形式释放到水性环境中的能力。

[0158] 可以使用其它生物活性试剂 (例如, 碳水化合物、脂质、其天然产物及合成类似物、核酸、人工合成的小分子、蛋白、抗生素、抗体、抗原、化学治疗剂、显影和对比剂、照射治疗剂、受体或其配体)。需要时也可分析组合物的贮存作用, 以确定生物活性是否增强。

[0159] 实施例 8- 水溶性蜡笔

[0160] 可按下述方式使优选的组合物与染料共混以制备水溶性蜡笔: 将 3 重量份的泊洛沙姆 388 和 1 重量份的 PLURACO[®] V-10 密封在耐热玻璃容器中, 并在加热炉中加热至 80°C。以 5mg/克聚合物的浓度加入染料, 并搅拌, 直到其溶解。然后液体组合物在 80°C 下静置 16 小时, 以使气泡从液体中逸出。通过将液体组合物倒入模具中并冷却至 4°C 达 15 分钟, 形成蜡笔。

[0161] 实施例 9- 生物相容的清洁剂

[0162] 分析组合物用作清洁剂的有效性。将其表面活性及从装置或仪器表面除去斑点或污染物的能力与临床设备中所用的其它清洁剂相比。在清洁剂与需要深度清洁的表面粘合的情况下, 可以使用粘性组合物; 否则, 为快速洗去和漂洗, 可以使用非粘性组合物。组合物的生物相容性是有利的, 这有利于清洁的装置或仪器在临床中的再次使用。这是一种可选择的粗清洁剂。

[0163] 实施例 10- 非腐蚀润滑剂

[0164] 分析组合物用作润滑剂的有效性。将其制备医用装置、外科移植物或仪器的能力与临床设备中所用的其它润滑剂相比。根据情况可以使用粘性变化 (例如, 油到油脂) 的组合物。由于安全的原因, 组合物的生物相容性及其快速除去性是有利的。

[0165] 本文引述的专利、专利申请、书及其它出版物以其全部内容作为参考。

[0166] 在描述数值范围时, 应该理解也公开了范围内的所有值 (例如, 1 ~ 10 也包括 1 ~ 10 间的每个整数及所有的中间值, 如 2 ~ 10, 1 ~ 5, 3 ~ 8)。术语 "约" 可以指与测量相关的统计不确定性或数量内的可变性, 本领域所属技术人员应该理解这不会影响本发明的操作或其可专利性。

[0167] 在权利要求书意义范围内的所有变化和替换及其法律上的等价范围都包括在本发明范围内。使用 "包括" 的权利要求的保护范围内可以包括其它元素; 除了术语 "包括" 外, 本发明还使用了过渡语 "基本上包括" (如果它们在本质上不影响本发明的实施, 那么在那些权利要求的保护范围内也可以包括其它元素) 和 "由...组成" (即除了杂

质或通常对本发明不重要的物质外,仅包括权利要求中所列的元素)的权利要求。这三种都用于保护本发明。

[0168] 应该理解,说明书中的内容不用于作为要保护的发明的限制,除非在权利要求书中明确说明。因此,授予的权利要求书是决定法律保护范围的基础,而不受用于解释权利要求书的说明书的限制。相比而言,可以预料到要保护的发明或破坏新颖性的现有技术也明确地不在本发明和具体实施方案的范围内。

[0169] 此外,在权利要求的限定间没有特定的关系,除非这种关系在权利要求书中明确地说明(例如,产品权利要求中的组分排列或方法权利要求中的步骤顺序不会限制权利要求,除非明确说明)。各要素的所有可能组合及交换被认为是本发明的内容。相似地,本发明说明书的概括被认为是本发明的一部分。

[0170] 综上所述,本领域所属技术人员理解,本发明可以其它具体形式实施,而不会脱离其精神或实质特性。所描述的实施方案应该仅被认为是说明性的,而不是限制性,因为本发明的法律保护范围由所附的权利要求书阐明,而不是由说明书阐明。

[0171]

表 1A

组合物		嵌段 AOC 或 AOH %		外观		聚合物相容性	
无规 AOC %		嵌段 AOC 或 AOH %		光吸收	表面质地		
22K	98	F68	2	极透明	1	极光滑	好
22K	95	F68	5	极透明	1	极光滑	好
22K	90	F68	10	极透明	1	极光滑	好
22K	80	F68	20	极透明	1	极光滑	好
22K	70	F68	30	极透明	2	光滑	好
22K	60	F68	40	透明到极透明	3	带纹	好
22K	50	F68	50	透明	3	带纹	好
22K	40	F68	60	半透明	4	鹅卵石状	好
22K	30	F68	70	白色不透明	5	粗糙	好
22K	20	F68	80	白色不透明	4	鹅卵石状	好
22K	10	F68	90	白色不透明	4	鹅卵石状	好
22K	5	F68	95	白色不透明	4	鹅卵石状	好
22K	2	F68	98	半透明	4	鹅卵石状	好
22K	50	F88	50	极透明	1	极光滑	好
22K	70	F98	30	极透明	4	鹅卵石状	好
22K	60	F98	40	透明	4	鹅卵石状	好
22K	50	F98	50	透明	4	鹅卵石状	好
22K	50	FI08	50	白色不透明	4	鹅卵石状	好
22K	25	FI08	75	白色不透明	4	光滑~粗糙	好
22K	50	F87	50	透明	2	光滑	好
22K	50	F127	50	白色不透明	4	鹅卵石状	好
22K	50	PEO 1.5K	50	半透明	2	光滑	好
22K	50	PEO 2.0K	50	半透明, 透明 (边缘)	4	鹅卵石状	好
22K	80	PEO 3.5K	20	透明	3	带纹	好
22K	70	PEO 3.5K	30	透明	3	带纹	好
22K	60	PEQ 3.5K	40	半透明, 透明	4	鹅卵石状	好
22K	50	PEO 3.5K	50	斑驳白色 / 透明	5	粗糙	好
22K	40	PEO 3.5K	60	斑驳白色 / 透明	5	粗糙	好
22K	30	PEO 3.5K	70	斑驳白色 / 透明	5	粗糙	好
22K	20	PEO 3.5K	80	白色	4	鹅卵石状	好
22K	50	PEO 5.0K	50	半透明, 透明片	4	鹅卵石状	好
22K	50	PEO 7.5K	50	白色不透明	4	鹅卵石状	部分
22K	50	PEO 12K	50	白色不透明	4	鹅卵石状	不相容

[0172]

表 2A

无规 AOC		嵌段 AOC 或 AOH		外观		聚合物相容性	
12K	%	嵌段 AOC 或 AOH	%	光吸收	表面质地		
12K	50	F68	50	极透明	鹅卵石状	4	好
12K	50	F88	50	极透明~白色(边缘)	光滑	2	好
12K	40	F98	60	斑驳白色 / 透明	鹅卵石状	4	好
12K	75	F108	25	极透明	带纹	3	好
12K	50	F108	50	半透明	鹅卵石状	4	好
12K	25	F108	75	斑驳白色 / 透明	鹅卵石状	4	好
12K	50	F127	50	白色不透明	鹅卵石状	4	好
12K	50	PEO 2.0K	50	半透明, 透明 (边缘)	鹅卵石状	4	好
12K	50	PEO 3.5K	50	白色, 半透明 (边缘)	带纹	3	好
12K	50	PEO 5.0K	50	斑驳白色 / 透明	鹅卵石状	4	好
12K	50	PEO 7.5K	50	白色不透明	鹅卵石状	4	好
12K	50	PEO 12K	50	白色不透明	鹅卵石状	4	好
12K	50	PEO 20K	50	亮白色	鹅卵石状	4	部分
12K	50	PEO 35K	50	亮白色	鹅卵石状	4	不相容
3.9K	50	F68	50	亮白色	带纹	3	不相容
3.9K	50	F127	50	亮白色	粗糙	5	不相容
3.9K	50	PEO 1.5K	50	亮白色	带纹	3	不相容
3.9K	50	PEO 2.0K	50	亮白色	带纹	3	不相容
3.9K	50	PEO 3.5K	50	亮白色	带纹	3	不相容
3.9K	50	PEO 5.0K	50	亮白色	带纹	3	不相容
3.9K	50	PEO 7.5K	50	白色	带纹	3	不相容
3.9K	50	PEO 12K	50	白色	(液体糊状物)	0	不相容
3.9K	50	PEO 12K	50	白色	(液体糊状物)	0	不相容

[0173]

表 1B

组合物		嵌段 AOC 或 AOH %		硬度		原始性能		整体质地	
无规 AOC %		嵌段 AOC 或 AOH %		硬度		塑性			
22K	98	F68	2	1	油脂	5	塑性流动	2	均匀
22K	95	F68	5	2	半固体	5	塑性流动	2	均匀
22K	90	F68	10	3	极软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	80	F68	20	4	极软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	70	F68	30	4	软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	60	F68	40	5	中等软	3	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	50	F68	50	6	中等	3	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	40	F68	60	6	中等	3	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	30	F68	70	7	中等	2	折断	2	均匀
22K	20	F68	80	8	硬	2	折断	2	均匀
22K	10	F68	90	9	极硬	1	脆	2	均匀
22K	5	F68	95	9	极硬	1	脆	2	均匀
22K	2	F68	98	10	硬	1	脆	2	均匀
22K	50	F88	50	6	中等	3	弯曲, 断裂	2	均匀
22K	70	F98	30	6	中等	3	弯曲, 断裂	2	均匀
22K	60	F98	40	6	中等	3	弯曲, 断裂	2	均匀
22K	50	F98	50	7	中等	2	折断	2	均匀
22K	50	F108	50	6	中等	3	弯曲, 断裂	2	均匀
22K	25	F108	75	9	极硬	1	脆	2	均匀
22K	50	F87	50	4	软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	50	F127	50	4	软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	50	PEO 1.5K	50	4	软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	50	PEO 2.0K	50	4	软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	80	PEO 3.5K	20	5	中等软	3	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	70	PEO 3.5K	30	3	极软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	60	PEO 3.5K	40	4	软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	50	PEO 3.5K	50	4	软	4	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	40	PEO 3.5K	60	5	中等软	3	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	30	PEO 3.5K	70	5	中等软	3	弯曲, 撕裂	2	均匀
22K	20	PEO 3.5K	80	7	中等硬	2	折断	2	均匀
22K	50	PEO 5.0K	50	8	硬	2	折断	2	均匀
22K	50	PEO 7.5K	50	7	中等硬	3	弯曲, 断裂	2	均匀
22K	50	PEO 12K	50	5	中等软	4	弯曲, 断裂	2	均匀
22K	50		50	9	极硬	1	脆	1	小颗粒

[0174]

表 2B

无规 AOC		嵌段 AOC 或 AOH		硬度		原始性能		整体质地	
无规 AOC	%	嵌段 AOC 或 AOH	%	硬度		塑性		整体质地	
12K	50	F68	50	中等硬	7	弯曲, 断裂	3	均匀	2
12K	50	F88	50	中等硬	7	弯曲, 断裂	3	均匀	2
12K	40	F98	60	硬	8	折断	2	小颗粒	1
12K	75	F108	25	软	4	弯曲, 撕裂	4	均匀	2
12K	50	F108	50	中等硬	7	弯曲, 断裂	3	均匀	2
12K	25	F108	75	硬	8	折断	2	小颗粒	1
12K	50	F127	50	软	4	弯曲, 撕裂	4	均匀	2
12K	50	PEO 2.0K	50	软	4	弯曲, 撕裂	4	均匀	2
12K	0	-PEO 3.5K	50	软	4	弯曲, 撕裂	4	均匀	2
12K	50	PEO 5.0K	50	中等硬	7	弯曲, 撕裂	3	均匀	2
12K	50	PEO 7.5K	50	中等	6	弯曲, 撕裂	3	均匀	2
12K	50	PEO 12K	50	中等	6	弯曲, 撕裂	3	均匀	2
12K	50	PEO 20K	50	中等	6	弯曲, 撕裂	3	小颗粒	1
12K	50	PEO 35K	50	中等	6	弯曲, 撕裂	3	大颗粒	0
3.9K	50	F68	50	中等硬	7	折断	2	小颗粒	1
3.9K	50	F127	50	软	4	脆	1	小颗粒	1
3.9K	50	PEO 1.5K	50	极软	3	(糊状物)	5	小颗粒	1
3.9K	50	PEO 2.0K	50	硬	8	折断	2	小颗粒	1
3.9K	50	PEO 3.5K	50	硬	8	折断	2	小颗粒	1
3.9K	50	PEO 5.0K	50	极软	3	(糊状物)	5	小颗粒	1
3.9K	50	PEO 7.5K	50	极软	3	(糊状物)	5	小颗粒	1
3.9K	50	PEO 12K	50	极软	3	(糊状物)	5	大颗粒	0

[0175]

表 1C

组合物		加工性能				内聚性	粘合性
无规 AOC %	嵌段 AOC 或 AOH %	硬度	延展性	柔韧性			
22K	98	F68	2	0.5			5
22K	95	F68	5	2			5
22K	90	F68	10	2			6
22K	80	F68	20	3		-2	5
22K	70	F68	30	3	3		4
22K	60	F68	40	3	3		4
22K	50	F68	50	4	3		2
22K	40	F68	60	5	3		1
22K	30	F68	70	5	2		0
22K	20	F68	80	5	2		0
22K	10	F68	90	6	2	1	0
22K	5	F68	95	7.5	0	2	0
22K	2	F68	98	9	0	2	0
22K	50	F88	50	9	0	2	0
22K	70	F98	30	10	0	2	0
22K	60	F98	40	5	2	0	2
22K	50	F98	50	4	3	0	1
22K	50	F108	50	5	3	0	1
22K	50	F108	50	5	2	0	0
22K	25	F108	75	4	3	0	0
22K	50	F87	50	4	3	0	5
22K	50	F127	50	9	3	-2	2
22K	50	PEO 1.5K	50	2	3	0	2
22K	50	PEO 2.0K	50	3.5	3	0	2
22K	80	PEO 3.5K	20	4	3	0	1
22K	70	PEO 3.5K	30	4.5	3	-1	5
22K	60	PEO 3.5K	40	2.5	4	-1	5
22K	50	PEO 3.5K	50	3.5	4	0	2
22K	40	PEO 3.5K	60	4	4	0	1
22K	30	PEO 3.5K	70	5	4	0	0
22K	30	PEO 3.5K	70	6	2	0	0

[0176]

表 2C

无规 AOC		嵌段 AOC 或 AOH		加工性能				
%	%	嵌段 AOC 或 AOH	%	硬度	延展性	柔韧性	内聚性	粘合性
22K	20	PEO 3.5K	80	7	1	1	1	0
22K	50	PEO 5.0K	50	3	3	3	-1	3
22K	50	PEO 7.5K	50	3	3	4	-2	5
22K	50	PEO 12K	50	9	1	0	2	0
12K	50	F68	50	2	3	2	0	2
12K	50	F88	50	2	3	2	0	1
12K	40	F98	60	0	1	0	2	0
12K	75	F108	25	4	3	4	0	4
12K	50	F108	50	2	3	2	0	3
12K	25	F108	75	0	1	0	2	0
12K	50	F127	50	4	3	4	0	3
12K	50	PEO 2.0K	50	4	3	4	-1	6
12K	50	PEO 3.5K	50	4	3	4	-1	6
12K	50	PEO 5.0K	50	4	3	4	0	3
12K	50	PEO 7.5K	50	4	3	4	-1	5
12K	50	PEO 12K	50	2	3	2	-3	4
12K	50	PEO 20K	50	5	0	0	-3	4
12K	50	PEO 35K	50	5	0	0	-3	4
3.9K	50	F68	50	5	0	0	-3	3
3.9K	50	F127	50	5	0	0	-3	3
3.9K	50	PEO 1.5K	50	5	0	0	-3	3
3.9K	50	PEO 2.0K	50	5	0	0	-3	3
3.9K	50	PEO 3.5K	50	5	0	0	-3	3
3.9K	50	PEO 5.0K	50	5	0	0	-3	3
3.9K	50	PEO 7.5K	50	5	0	0	-3	3
3.9K	50	PEO 12K	50	5	0	0	-3	3

硬度: 1 = 油脂状, 2 = 半固体, 3 = 极软, 4 = 软, 5 = 中等软, 6 = 中等硬, 7 = 中等硬, 8 = 硬, 9 = 极硬, 10 = 岩石硬
 延展性: 0 = 碎裂, 1 和 2 = 断裂, 3 = 不断裂, 4 = 可拉伸

柔韧性: 0 = 不可变形的, 1 = 模压性较差, 2 = 模压费力, 3 = 易模压, 4 = 极易模压

粘合性: 0 = 不发粘, 1 = 轻微发粘, 2 = 发粘, 3 = 极发粘, 4 = 中等粘, 5 = 粘, 6 = 极粘

内聚性: -2 = 内聚, -1 = 软或较低的内聚, 0 = 有内聚性, 1 = 硬/几乎无内聚性, 2 = 碎裂

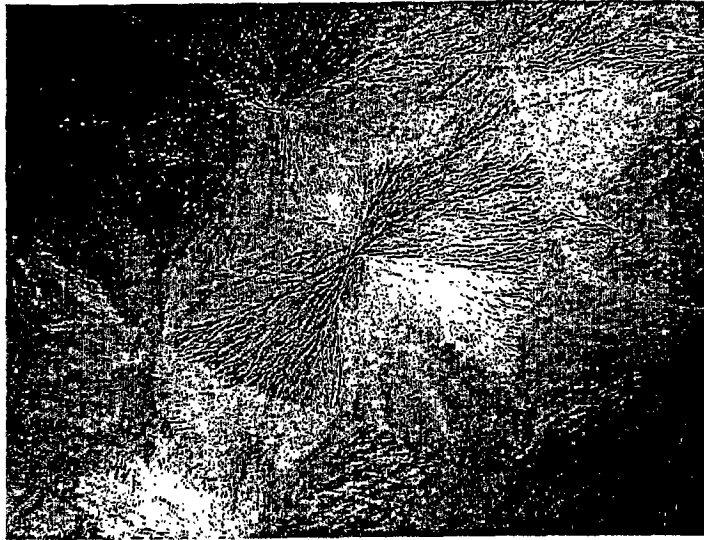


图 1A



图 1B

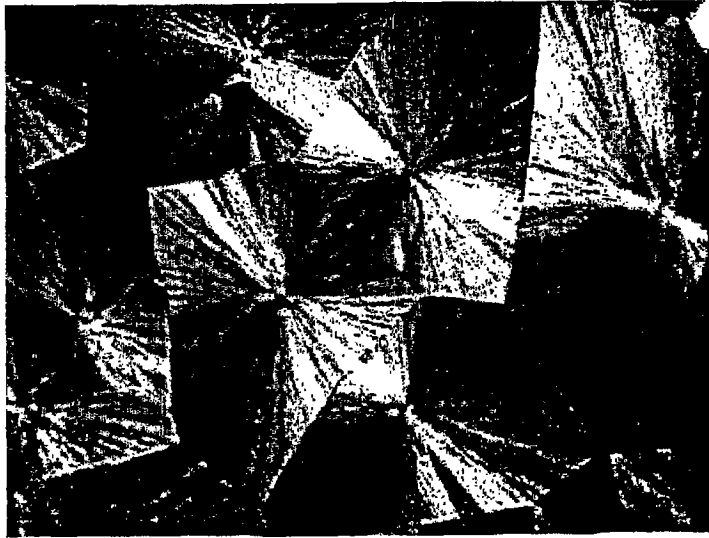


图 1C

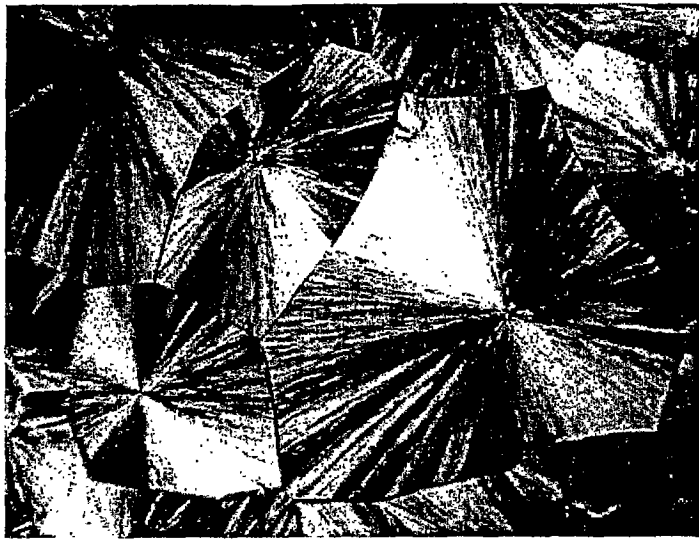


图 1D

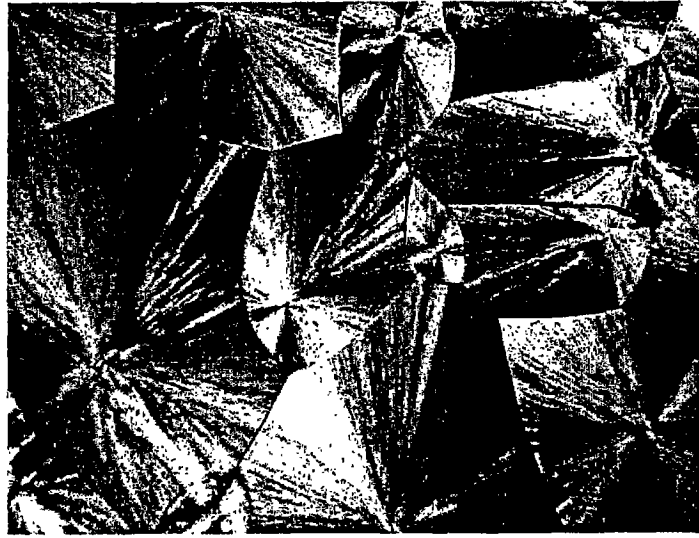


图 1E



图 1F

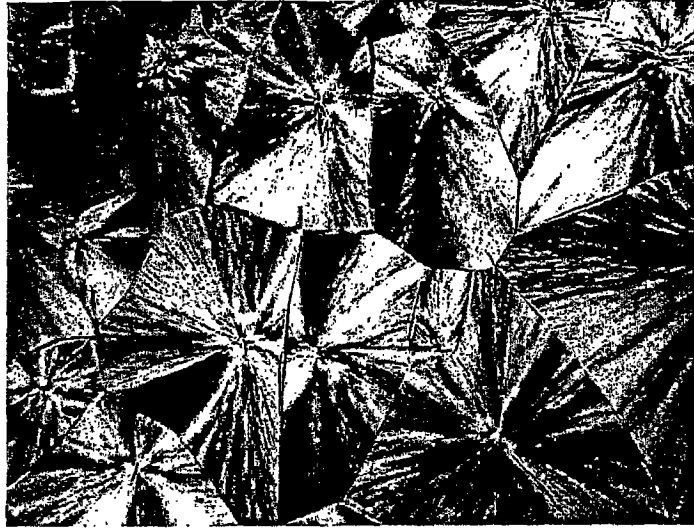


图 1G

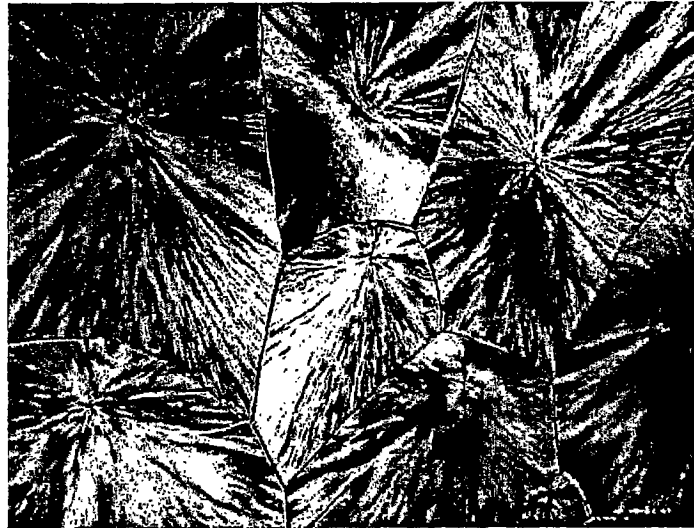


图 1H

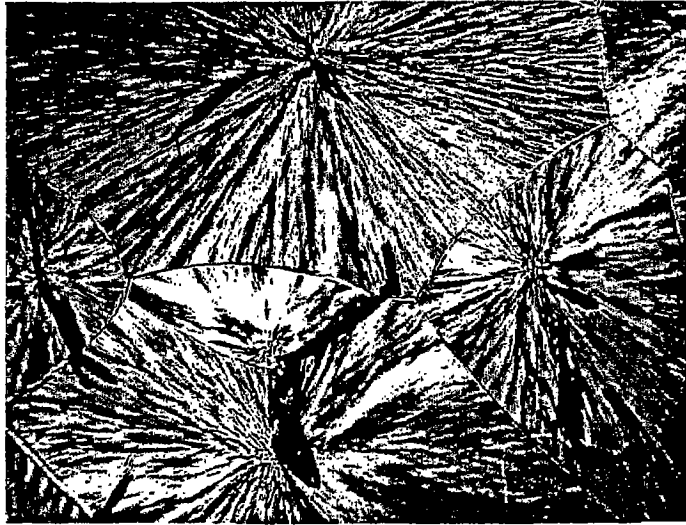


图 1I

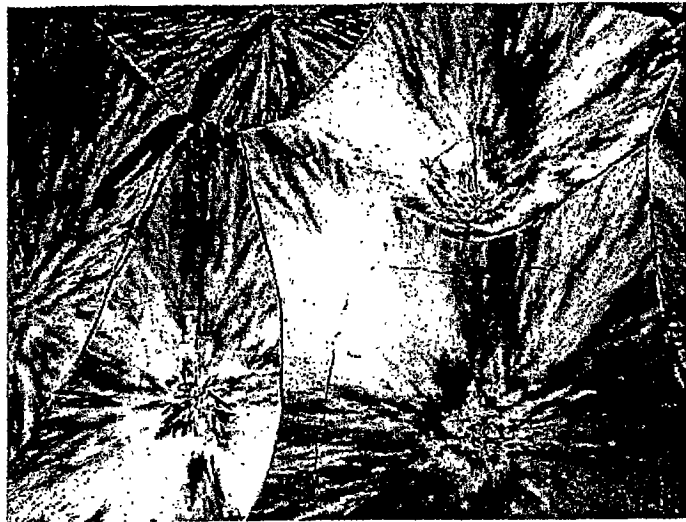


图 1J

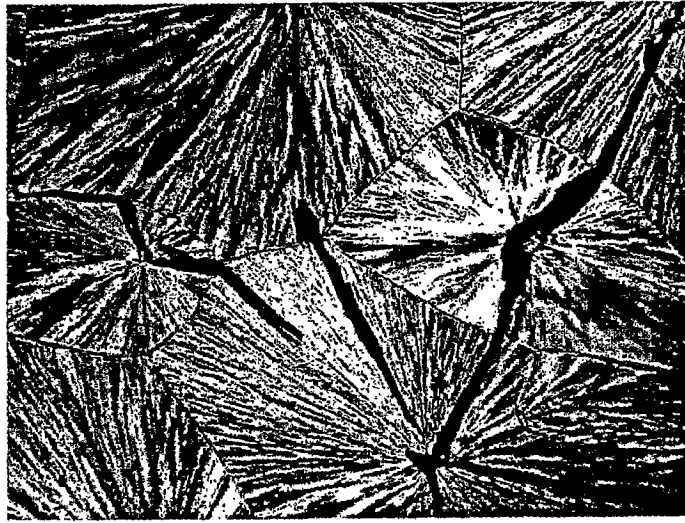


图 1K

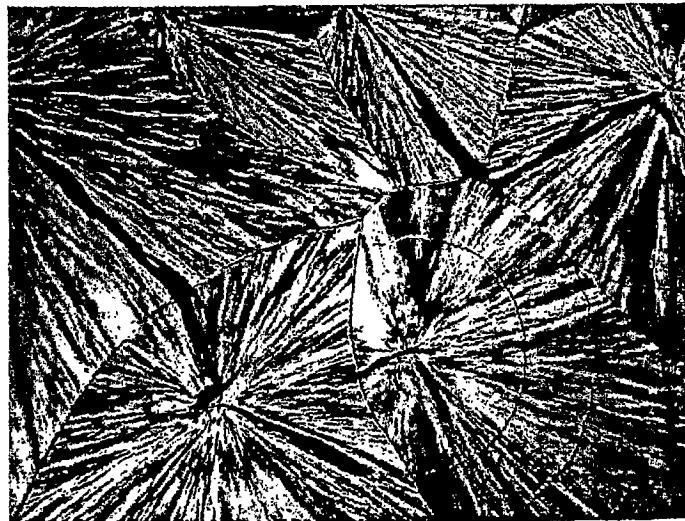


图 1L

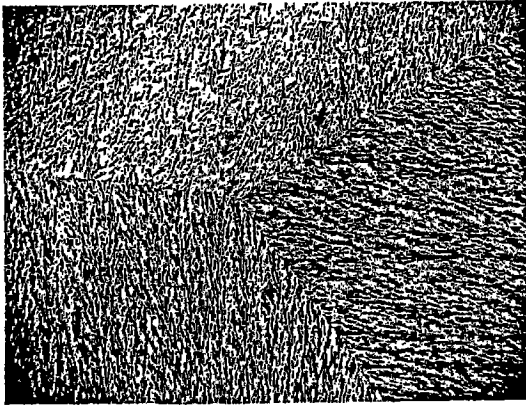


图 2A

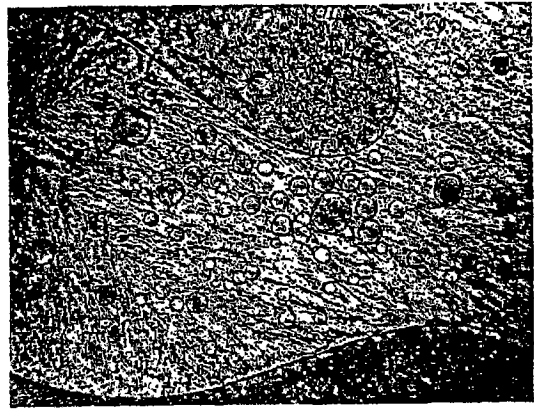


图 2D

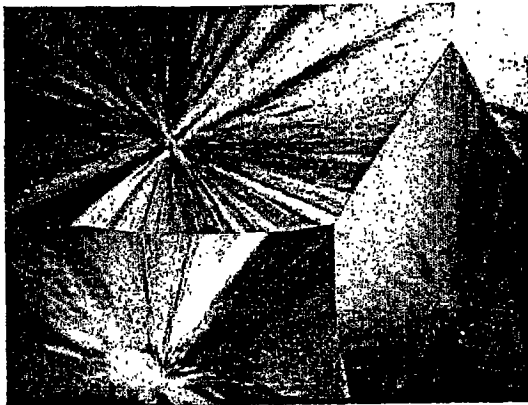


图 2B

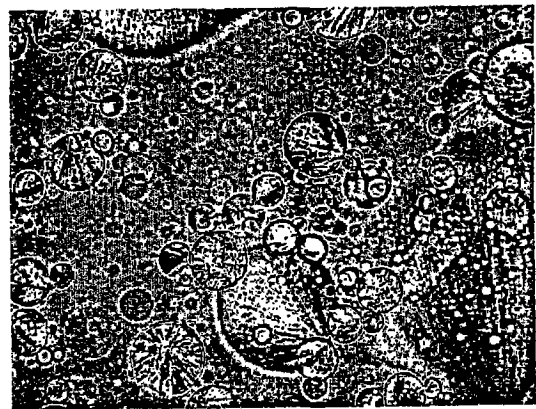


图 2E



图 2C