



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98102212. X

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1098882C

[22] 申请日 1998.6.3 [21] 申请号 98102212. X  
 [71] 专利权人 中国科学院化学研究所  
 地址 100080 北京市海淀区中关村北 1 街 2 号关家玉  
 [72] 发明人 王身国 朗美东 贝建中  
 [56] 参考文献  
 CN1087098 1994.05.25 C08G81/00  
 EP781309 1997.07.02 C08L67/04  
 US5225521 1993.07.06 C08L67/04  
 US5550173 1996.08.27 C08L67/00  
 WO9734953 1997.09.25 C08L67/04  
 审查员 高胜华

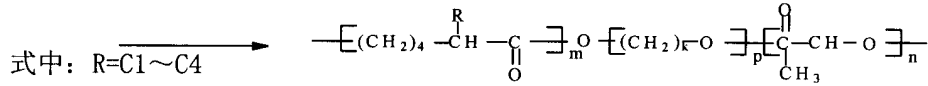
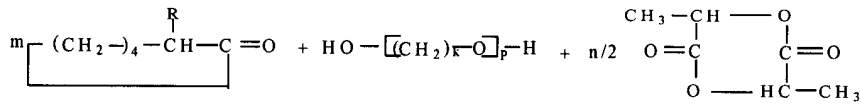
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

[54] 发明名称 一种生物降解高分子及其制法

[57] 摘要

本发明涉及一种具有生物降解性的聚己内酯-聚丙交酯-聚醚三元共聚物及其制法。用  $\epsilon$ -己内酯或其衍生物同各种丙交酯或其混合物，以及烷撑氧聚醚，在催化剂异辛酸亚锡的作用和真空(低于 13Pa)条件下，于 110-170℃ 反应 12-72 小时，得到的聚己内酯-聚丙交酯-聚醚三元共聚物。其聚醚链段分子量可在 44-22000 之间调节，(聚己内酯+聚丙交酯)同聚醚的聚合单元比可在 95:5~45:55(mol%)之间调节，聚己内酯同聚丙交酯聚合单元比可在 1:99~99:1(mol%)之间调节。此聚合物具有优良生物降解性能和力学性能，生物降解速度可以调节，且制备方法简易，便于生产。

- 1、一种生物降解高分子，其特征在于所述的生物降解高分子为聚己内酯—聚丙交酯—聚醚三元共聚物：其化学结构式为：



- 2、根据权利要求 1 所述的一种生物降解高分子，其特征在于所述的聚己内酯是聚ε-己内酯。
- 3、根据权利要求 1 所述的一种生物降解高分子，其特征在于所述的聚己内酯是聚ε-烷基取代己内酯，所述的烷基为 C1-C4 的烷基中任一种。
- 4、根据权利要求 1 所述的一种生物降解高分子，其特征在于所述的聚己内酯是聚ε-甲基己内酯和聚ε-乙基己内酯中的任一种。
- 5、根据权利要求 1 所述的一种生物降解高分子，其特征在于所述的聚醚是聚乙撑氧聚醚，聚三亚甲撑氧聚醚，聚四亚甲撑氧聚醚中的任一种。
- 6、根据权利要求 1 所述的一种生物降解高分子，其特征在于所述的聚醚是聚乙撑氧聚醚和聚四亚甲撑氧聚醚中的任一种。
- 7、根据权利要求 1 所述的一种生物降解高分子，其特征在于所述的聚丙交酯是聚-1-丙交酯，聚-d-1-丙交酯，聚-1-d,1-丙交酯，聚-1-d,1-丙交酯与聚-1-1-丙交酯的混合物中的任一种。
- 8、根据权利要求 1 所述的一种生物降解高分子，其特征在于所述的聚丙交酯是聚-1-1-丙交酯和聚-1-d,1-丙交酯中的任一种。
- 9、根据权利要求 1 所述的一种生物降解高分子的制法，其特征在于其二种聚酯聚合单元之和与聚醚聚合单元投料摩尔比为 95: 5~45: 55，聚己内酯同聚丙交酯的聚合单元摩尔比为 1: 99~99: 1，使用异辛酸亚锡催化剂，其用量为总投料重量的 0.005~1.0%，反应温度为 110~170℃，反应时间为 12~72 小时。

## 一种生物降解高分子及其制法

本发明涉及具有生物降解性的聚己内酯-聚丙交酯-聚醚三元共聚物及其制备方法。

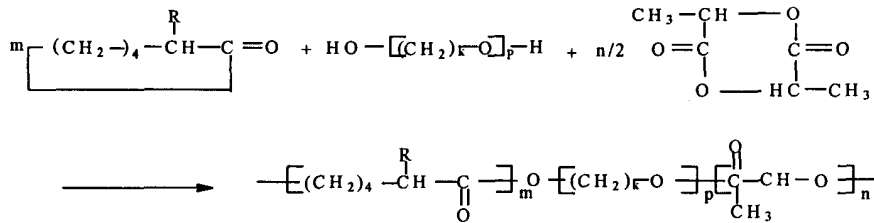
生物降解高分子是可以被酶或微生物促进降解，从而分子量下降、失去强度，以至最终降解或为小分子、单体，或成为二氧化碳和水的高分子。由于利用生物降解高分子作为医用缝合线、骨钉或其他医用修复材料后，可以利用材料会自行在体内降解和代谢，最终或被排出体外，或被机体所吸收，从而可以免除在器官修复后再需将它们取出的麻烦；用这样的材料作为药物载体后可以实现药物的长期控制释放或恒速释放等等，因此生物降解高分子在医学领域具有十分重要和不可替代的作用。生物降解高分子对于防止环境污染同样具有十分重要的意义，一旦它们的价格能够得到下降，将会在农业、环保等事业上具有不可估量的应用前景。

作为生物降解高分子最重要的应用性能是具有合宜的生物降解速度。脂肪族聚酯由于其中的酯键可以水解而引起主链断裂，因此是一类良好的生物降解高分子。聚己内酯作为一种脂肪族聚酯，既具有生物降解性，又具有优良的药物通透性，因而是一类较好的生物医用材料。然而由于聚己内酯的结晶性极强，结晶度很高，使结构较紧密，因此亲水性较差、生物降解速度十分缓慢。(中国发明专利ZL92113100.3)上公开通过将聚己内酯同具有优良亲水性和生物相容性的聚醚共聚的方法可降低聚己内酯的结晶性和提高共聚物的亲水性，达到了改进聚己内酯共聚物生物降解性的目的。鉴于聚丙交酯也是一类脂肪族聚酯，且具有优于聚己内酯的生物降解性能，Teyssie等(Macromolecules, 1986, 19, 1828 [美])曾报道通过己内酯同丙交酯的共聚，可以制得既具有优良的药物通透性，又具有可控生物降解速度的聚己内酯-聚丙交酯共聚物。但是此法需使用特殊的催化剂，制备条件苛刻，所以使整个共聚物的合成步骤较长，制备过程复杂；而且此共聚物的亲水性能仍然较差，降解速度不易控制。

本发明克服了已有技术中需采用特殊催化剂、且制备方法苛刻以及亲水性能差、降解速度不易控制的缺点，而提供了一种聚己内酯、聚醚同聚丙交酯

三元共聚物及其制备方法。

本发明的生物降解性聚己内酯-聚丙交酯-聚醚三元共聚物的化学结构式如下：



式中：  
 $R = C1 \sim C4$   
 $k = 2 \sim 10$   
 $n = 4 \sim 440$  ,  $n$  为聚酯部分聚合度  
 $m = 4 \sim 440$  ,  $m$  为聚酯部分聚合度  
 $p = 1 \sim 500$  ,  $p$  为聚醚部分聚合度

此共聚物中脂肪族聚酯成分与聚醚成分的聚合单元比，即  $(m+n) : p = 95 : 5 \sim 45 : 55$  (mol%)，二种脂肪族聚酯成份的比  $m : n = 1 : 99 \sim 99 : 1$  (mol%)。

本发明的聚己内酯-聚丙交酯-聚醚三元共聚物的制备方法是采用一步直接共缩聚的方法，即将己内酯、丙交酯和聚醚混匀后，在催化剂存在下于真空条件直接共缩聚。聚合反应温度为  $110 \sim 170^\circ\text{C}$ ，反应时间为  $12 \sim 72$  小时。

本发明可直接使用无毒性的商品异辛酸亚锡为催化剂，催化剂用量为投料反应物料总重量的  $0.001 \sim 2\%$ ，最佳的催化剂用量为投料反应物料总重量的  $0.005 \sim 1.0\%$ ，也可使用钛酸丁酯为催化剂。

本发明共聚物的生物降解速度可以通过调节聚己内酯、聚醚和聚丙交酯三个组分的配比、调节聚醚的种类和分子量，调节聚丙交酯的种类（聚-1-丙交酯，聚-d-丙交酯，聚-d,1-丙交酯及聚-1-丙交酯同聚-d,1-丙交酯的共聚物）等多种因素来调节。

本发明的第一个技术特征是采用聚醚和聚丙烯交酯作为聚己内酯的共聚成份，可采用不同的聚醚或聚醚分子量，采用不同的聚丙烯交酯及其比例，使共聚物具有不同的结晶性和亲水性，以达到改变共聚物生物降解速度的目的。

本发明的第二个技术特征是使用亲水性较强的聚醚与脂肪族聚酯共聚，以提高共聚物的亲水性，从而达到调节共聚物因酯键水解而引起生物降解的目的。

本发明的第三个技术特征是使用无毒性、已商品化、且已被批准可以用于医用材料的化学品异辛酸亚锡为催化剂，因此既利于进行大规模生产，也利于将由此方法合成的共聚物应用于制备医用制品。此外，此技术也可以使用钛酸丁酯等作为催化剂。

本发明的第四个技术特征是采用各种单体和原料一步直接合成三元共聚物，具有工艺简单、流程短、价廉、利于大规模生产的优点。

本发明中的聚己内酯成份是聚 $\epsilon$ -甲基己内酯、聚 $\epsilon$ -烷基己内酯，所述的烷基为 $C_1-C_4$ 的烷基，即聚 $\epsilon$ -甲基己内酯、 $\epsilon$ -乙基己内酯、聚 $\epsilon$ -丙基(或异丙基)己内酯和聚 $\epsilon$ -丁基(或异丁基)己内酯中的任一种。最好的是聚 $\epsilon$ -己内酯和聚 $\epsilon$ -甲基己内酯中的任一种。聚丙烯交酯成份是聚-l-丙交酯、聚-d-丙交酯、聚-d, l-丙交酯，以及聚-l-丙交酯同聚-d, l-丙交酯的混合物。最好的是聚-l-丙交酯和聚-d, l-丙交酯中的任一种。聚醚成份可以是聚乙撑氧聚醚、聚三亚甲撑氧聚醚、聚四亚甲撑氧聚醚等聚烷撑氧聚醚中的任一种。较佳的是聚乙撑氧聚醚和聚四亚甲撑氧聚醚中的任一种。

本发明的聚己内酯-聚丙烯交酯-聚醚三元共聚物具有优良的生物降解性、良好的药物通透性、生物相容性和无毒性，且降低聚内酯的结晶性，提高了共聚物的亲水性和生物降解速度。是一类新型生物降解高分子，具有广泛的生物医学用途。此共聚物的合成方法不需要特殊的反应设备、流程短、工艺简单、便于工业化生产。由于共聚物产物的性能随其组成比，以及其中的聚醚种类及分子量，以及丙交酯的种类而改变，因此可以简单地通过控制投料的组分及其配比，有效方便地调节共聚产物的性能。

#### 实施例1、

$\epsilon$ -己内酯8.0克，l-丙交酯25.0g，聚乙撑氧聚醚(分子量6000)4.0克，混

合均匀后在惰性气氛(氮气或氩气)保护下,加入异辛酸亚锡0.02克,然后在真空条件(低于13Pa)下于120℃反应50小时。得到的三元共聚物特性粘数 $[\eta]=1.50(\text{dl/g})$ ,组成比(己内酯单元):(乳酸单元):(聚醚单元)=0.98:5.07:1.00(mol%),由氯仿溶液所铸成的薄膜其抗张强度为53.3MPa,断裂伸长为650%。

#### 实施例2、

同实施例1的反应操作,采用的投料比为 $\epsilon$ -己内酯32.0克,l-丙交酯9.8克,聚乙撑氧聚醚为3.0克,得到的共聚物组成比为(己内酯单元):(乳酸单元):(聚醚单元)=3.9:1.86:1.00(mol%),特性粘数为1.79dl/g,由氯仿溶液所铸成的薄膜抗张强度为32.1MPa,断裂伸长为1304%。

#### 实施例3、

同实施例1的反应操作,采用d,l-丙交酯及聚四亚甲撑氧聚醚,反应温度为160℃,反应时间为24小时,得到的共聚物特性粘数为1.75dl/g,

#### 实施例4、

同实施例1的反应操作,采用聚乙撑氧聚醚6.0g,l-丙交酯5.8克,d,l-丙交酯33.50克, $\epsilon$ -己内酯31.20克,在催化剂异辛酸亚锡0.075克作用下,于12Pa和150℃反应28小时。此共聚物由氯仿溶液所成薄膜的抗张强度为40MPa,断裂伸长为1079%。

#### 实施例5、

同实施例1方法所制得的(己内酯单元):(乳酸单元):(聚乙撑氧醚)=3.90:1.86:1.00(mol%)的聚己内酯-聚-l-丙交酯-聚乙撑氧聚醚三元共聚物,其[(己内酯单元)+(乳酸单元)]:(聚醚单元)=85.2:14.8(mol%),其中(己内酯单元):(丙交酯单元)=67.7:32.3(mol%)。在pH7.4的磷酸缓冲溶液和37℃温度下,无酶,有胰酶及有酯酶不同条件时的生物降解速度比较如图1所示。生物降解由聚合物特性粘数的下降来表示。

图1、聚己内酯-聚丙交酯-聚醚三元共聚物的生物降解性能

共聚组成比:[己内酯单元]:[乳酸单元]:[乙撑氧单元](mol%)=3.90:1.86:1.00

生物降解条件pH7.4,37℃

-△-无酶条件;-○-胰酶(3mg/10ml);-□-酯酶(3mg/10ml)

**实施例6、**

同实施例1的方法与配比，采用钛酸丁酯为催化剂，得到的三元共聚物特性粘数 $[\eta]=1.21$  (dl/g)，组成比(己内酯单元)：(乳酸单元)：(聚醚单元)=1.25：2.78=1.00(mol%)

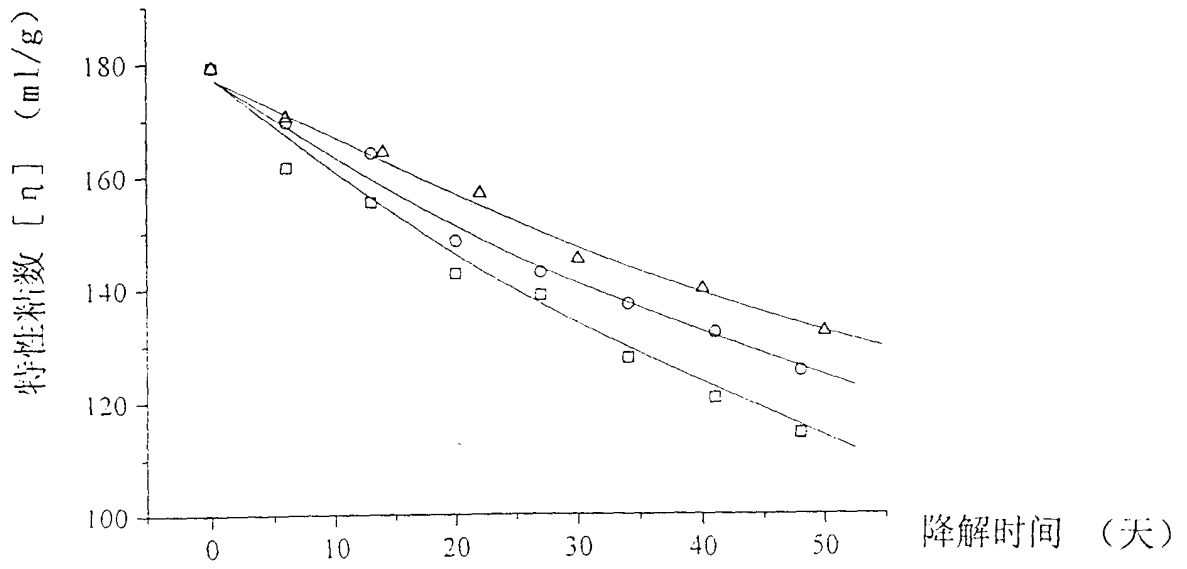


图 1