

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101589087 B

(45) 授权公告日 2012. 02. 15

(21) 申请号 200780036382. 1

(22) 申请日 2007. 09. 24

(30) 优先权数据

11/541, 514 2006. 09. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 03. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/020655 2007. 09. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02008/042157 EN 2008. 04. 10

(73) 专利权人 戈尔企业控股股份有限公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 B·J·斯维特林 K·A·马兹奇

S·A·里昂

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 白益华

(51) Int. Cl.

C08G 63/12(2006. 01)

A61L 31/14(2006. 01)

A61L 31/06(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1424302 A, 2003. 06. 18, 实施例 1-3.

CN 1646596 A, 2005. 07. 27, 实施例 1-5.

JP 特开平 7-70296 A, 1995. 03. 14, 权利要求 1.

审查员 庞明娟

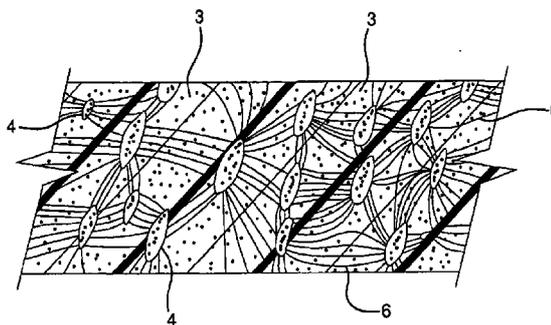
权利要求书 4 页 说明书 36 页 附图 11 页

(54) 发明名称

聚酯组合物、所述组合物的制备方法及由其制备的制品

(57) 摘要

本发明提供了交联的聚合物组合物, 该聚合物组合物的主链具有第一和第二二价饱和脂族部分、二价饱和脂族仲醇部分和三价饱和脂族部分。水解不稳定的酯键将这些部分连接在一起。这些聚酯可以是二醇、三醇和二酸的缩聚反应产物。第一二价饱和脂族部分、二价饱和脂族仲醇部分和三价饱和脂族部分与第二二价饱和脂族部分的摩尔比约为 0.85-1.5。优选地, 这些聚酯是无细胞毒性、生物相容、可生物吸收的, 或显示形状记忆行为, 具有至少一个大于约 30°C 且小于约 100°C 的转变温度, 最优选显示所有这些性质。该组合物适用于许多用途, 包括医疗应用。



CN 101589087 B

1. 一种以下组分的交联缩聚反应产物：
  - a. 多元醇,其包括饱和脂族三醇和饱和脂族二醇,所述多元醇中饱和脂族三醇的摩尔数与多元醇总摩尔数的摩尔比为 0.2-0.8 ;和
  - b. 至少一种饱和直链脂族二酸或其衍生物,其中多元醇与二酸的摩尔比为 0.85-1.5。
2. 如权利要求 1 所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述多元醇包括甘油和乙二醇。
3. 如权利要求 1 所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述至少一种饱和直链脂族二酸包括癸二酸。
4. 如权利要求 1 所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述二酸或其衍生物包括至少一种饱和直链脂族二酸的二酯,其中所述多元醇与所述饱和直链脂族二酸的二酯的摩尔比为 0.9-1.2。
5. 如权利要求 1 所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述二酸或其衍生物包括至少一种饱和直链脂族二酸的二酰卤,其中所述多元醇与所述饱和直链脂族二酸的二酰卤的摩尔比为 0.9-1.2。
6. 如权利要求 1 所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述产物包括无规连接部分。
7. 如权利要求 6 所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述饱和脂族三醇的摩尔数与多元醇总摩尔数的摩尔比为 0.20-0.65。
8. 如权利要求 1 所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述产物包括非无规连接部分。
9. 一种以下组分的交联缩聚反应产物：

多元醇,其包括甘油和乙二醇,所述多元醇中甘油的摩尔数与多元醇总摩尔数的摩尔比为 0.2-0.8 ;和

癸二酸,其中所述多元醇与癸二酸的摩尔比为 0.9-1.2。
10. 一种以下组分的交联缩聚反应产物：

多元醇,其包括甘油和 1,3- 丙二醇,所述多元醇中甘油的摩尔数与多元醇总摩尔数的摩尔比为 0.2-0.8 ;和

癸二酸,其中所述多元醇与癸二酸的摩尔比为 0.9-1.2。
11. 一种以下组分的交联缩聚反应产物：

多元醇,其包括甘油和 1,4- 丁二醇,所述多元醇中甘油的摩尔数与多元醇总摩尔数的摩尔比为 0.2-0.8 ;和

癸二酸,其中所述多元醇与癸二酸的摩尔比为 0.9-1.2。
12. 如权利要求 1-11 中的任一项所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述产物的残留酸度范围小于 1.0 毫当量酸 / 克产物。
13. 如权利要求 1-11 中的任一项所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述产物无细胞毒性。
14. 如权利要求 1-11 中的任一项所述的交联缩聚反应产物,其特征在于,所述产物具有形状记忆行为。
15. 一种多孔聚合物,其包含如权利要求 1-11 中任一项所述的交联缩聚反应产物。
16. 一种聚合物组合物,其主链包括：

第一和第二价饱和脂族部分；  
 二价饱和脂族仲醇部分；  
 三价饱和脂族部分；和  
 各部分之间的酯键；  
 其中，由下式给出摩尔比  $\beta$ ：

$$\beta = \frac{[M_1 + M_2 + M_3]}{[M_4]}$$

满足以下表达式：

$$0.85 \leq \beta \leq 1.5,$$

其中， $M_1$  是第一二价饱和脂族部分的摩尔数， $M_2$  是二价饱和脂族仲醇部分的摩尔数， $M_3$  是三价饱和脂族部分的摩尔数， $M_4$  是第二二价饱和脂族部分的摩尔数。

17. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物，其特征在于， $\beta$  的范围是 0.87-1.35。

18. 如权利要求 17 所述的聚合物组合物，其特征在于， $\beta$  的范围是 0.9-1.2。

19. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物，其特征在于，由下式给出摩尔比  $\varphi$ ：

$$\varphi = \frac{[M_2 + M_3]}{[M_1 + M_2 + M_3]}$$

并满足以下表达式：

$$0.20 \leq \varphi \leq 0.80。$$

20. 如权利要求 19 所述的聚合物组合物，其特征在于，各部分无规连接， $\varphi$  的范围是 0.20-0.65。

21. 如权利要求 20 所述的聚合物组合物，其特征在于， $\varphi$  的范围是 0.20-0.50。

22. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物，其特征在于，各部分是非无规连接。

23. 如权利要求 22 所述的聚合物组合物，其特征在于，所述组合物至少部分地相分离。

24. 如权利要求 22 所述的聚合物组合物，其特征在于，由下式给出摩尔比  $\varphi$ ：

$$\varphi = \frac{[M_2 + M_3]}{[M_1 + M_2 + M_3]}$$

并满足以下表达式：

$$0.50 \leq \varphi \leq 0.80。$$

25. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物，其特征在于，所述第一二价饱和脂族部分占所述聚合物组合物的 4-30 摩尔%。

26. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物，其特征在于，所述二价饱和脂族仲醇部分和三价饱和脂族部分占所述聚合物组合物的 4-30 摩尔%。

27. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物，其特征在于，所述第二二价饱和脂族部分占所述聚合物组合物的 20-30 摩尔%。

28. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物，其特征在于，所述酯键占所述聚合物组合物的 35-55 摩尔%。

29. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物，其特征在于，所述聚合物组合物是交联的。

30. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物，其特征在于，每克聚合物组合物的残留酸度小于 1.0 毫当量。

31. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物,其特征在于,所述组合物无细胞毒性。

32. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物,其特征在于,所述组合物具有形状记忆行为。

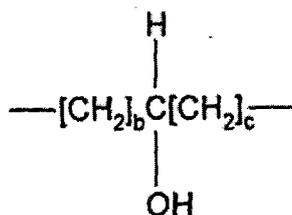
33. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物,其特征在于,所述组合物以 2°C / 分钟的速率从 100°C 的温度冷却至 20°C 的温度时结晶。

34. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物,其特征在于,所述组合物在 20°C -25°C 的温度下至少具有半结晶结构,在 30°C -100°C 的温度下具有无定形结构。

35. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物,其特征在于,所述第一二价饱和脂族部分是:  
 $-\text{[CH}_2\text{]}_a-$

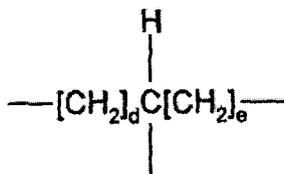
其中 a 是 2-10 的整数。

36. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物,其特征在于,所述二价饱和脂族仲醇部分是:



其中 b 和 c 独立地是 1-10 的整数。

37. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物,其特征在于,所述三价饱和脂族部分是:

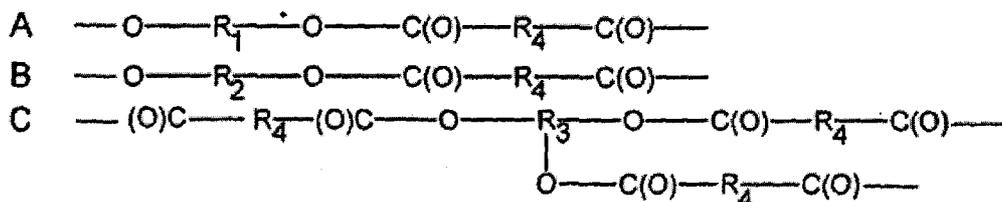


其中 d 和 e 独立地是 1-10 的整数。

38. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物,其特征在于,所述第二二价饱和脂族部分是:  
 $-\text{[CH}_2\text{]}_f-$

其中 f 是 2-10 的整数。

39. 如权利要求 16 所述的聚合物组合物,其特征在于,所述聚合物组合物基本上由连接的酯单元 A、B 和 C 组成,其中所述连接的酯单元具有以下通式:



其中,  $\text{R}_1$  表示第一二价饱和脂族部分,  $\text{R}_2$  表示二价饱和脂族仲醇部分,  $\text{R}_3$  表示三价饱和脂族部分,  $\text{R}_4$  表示第二二价饱和脂族部分。

40. 如权利要求 39 所述的聚合物组合物,其特征在于,  $\text{R}_1$  具有至多 10 个碳原子,  $\text{R}_2$  具有至多 4 个碳原子,  $\text{R}_3$  具有至多 4 个碳原子,  $\text{R}_4$  具有至多 10 个碳原子。

41. 如权利要求 39 所述的聚合物组合物,其特征在于,  $\text{R}_1$  包括 2 个碳原子。

42. 如权利要求 39 所述的聚合物组合物,其特征在于,  $\text{R}_1$  包括 3 个碳原子。

43. 如权利要求 39 所述的聚合物组合物,其特征在于,  $\text{R}_1$  包括 4 个碳原子。

44. 如权利要求 39 所述的聚合物组合物,其特征在于,  $\text{R}_2$  包括 3 个碳原子。



## 聚酯组合物、所述组合物的制备方法及由其制备的制品

### 发明领域

[0001] 本发明涉及聚合物组合物，具体涉及聚酯，更具体涉及二醇、三醇与二酸缩聚反应产生的交联聚酯，所述组合物的制备方法以及由此制备的制品。

[0002] 发明背景

[0003] 已知体内生物相容且生物吸收性的合成聚合物可用于制造植入式医疗器械。许多这种生物吸收性聚合物属于聚酯类。例如，已经在药物递送系统中采用的脂族聚酯。

[0004] 已知的可生物降解的聚酯聚合物/共聚物材料包括：聚二氧六环酮 (polydioxanone, PDS)、聚乙醇酸 (PGA)、聚 L-乳酸 (PLA) 以及聚乙醇酸和 L-乳酸或碳酸亚丙基酯 (TMC) 的共聚物。

[0005] 线形聚酯可通过环酯或内酯的开环聚合形成，或通过一种或多种双官能单体的缩聚合成。双官能单体的缩聚包括二酰氯和二醇的酯化，或二酯与二醇的酯交换反应。交联的聚酯可通过在缩聚反应单体中引入两个以上的官能性而形成。

[0006] 美国专利 1,779,367 揭示了某些高级多元酸和多元醇（尤其是甘油）的缩合反应产物。在一个实施例中，使 1 摩尔当量的甘油与 1.5 摩尔当量的癸二酸反应。

[0007] 美国专利 2,012,267 揭示了多元酸的亚烷基酯反应产物。据称这些酯是通过二元酸与通式如下的二醇的酯化形成的：

[0008]  $\text{OH}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ,

[0009] 其中，“m”是大于 2 的整数。在实施例 5 中，由 67.3 克癸二酸和 21.7 克乙二醇制备聚癸二酸乙二醇酯。

[0010] 美国专利 5,098,776 揭示了具有形状记忆性能的纤维片材。该片材包括天然或合成纤维和施涂形状记忆聚合物粉末形成的层。所述形状记忆聚合物可以是聚氨酯、苯乙烯丁二烯聚合物、结晶二烯聚合物和降苈烷聚合物。为赋予形状记忆性质，借助粘合剂将形状记忆聚合物粉末施加到一部分的片材上。

[0011] 美国专利 5,889,140 揭示了由具有生物降解性和形状记忆性质的可交联聚内酯基组合物构成的模塑制品。该组合物由 100 重量份数均分子量为 10,000-300,000 的聚内酯 (A) 和 0.1-30 重量份可交联单体 (B) 构成。通过照射活化能辐射或者在 120-250°C 进行加热，使可交联聚内酯基组合物发生交联。

[0012] 美国专利 6,160,084 揭示了可生物降解的形状记忆聚合物。在一个实施方式中，组合物包含刚性链段和柔性链段。刚性链段的转变温度比柔性链段的高。刚性链段的转变温度在 -30°C 到 270°C 之间。刚性链段或柔性链段都是可交联的。

[0013] 美国专利公开 2003/0118692 揭示了甘油和二酸（例如癸二酸）的可生物降解的缩聚产物。该专利公开宣称可通过改变交联密度来调节降解率。所述甘油和二酸的摩尔比在 1:1 到 1.5:1 之间。该专利公开指出，等摩尔量的甘油和癸二酸发生缩聚反应来制备聚癸二酸甘油酯。该专利公开还指出，所得聚合物具有两个结晶温度 -52.14°C 和 -18.50°C，两个熔点温度 5.23°C 和 37.62°C，在 37°C 下完全是非晶形的。提示所述聚合物可用作组织构建结构件，或者用于其他医疗或非医疗应用中。该专利公开没有报道该材

料的任何形状记忆性质。

[0014] 中国专利公开 1640909A 揭示了可生物降解的脂族三元聚酯弹性体。二元酸和二醇之间发生酯化反应以形成低分子量线形预聚物。在该反应中,二元酸与二醇的摩尔比在 1.5 : 1 到 3.5 : 1 之间。然后线形预聚物与单体多元醇之间发生酯化交联反应。该专利公开没有报道任何该材料的形状记忆性质,只是描述所得聚酯为弹性体。

## 发明内容

[0015] 揭示了交联的聚合物组合物,尤其是交联的聚酯,所述组合物的制备方法以及由此制备的制品。

[0016] 一方面,本申请提供了多元醇与至少一种饱和直链脂族二酸或其衍生物的交联缩聚产物。多元醇包括饱和脂族三醇和饱和脂族二醇。优选地,多元醇包括甘油以及乙二醇、1,3-丙二醇和 1,4-丁二醇中的一种。优选地,脂族二酸或其衍生物是癸二酸。饱和脂族三醇与全部多元醇的摩尔比约为 0.2-0.8。全部多元醇与二酸的摩尔比约为 0.85-1.5。

[0017] 另一方面,本申请提供了聚合物组合物,其主链包括第一和第二的二价饱和脂族部分、二价饱和脂族仲醇部分、三价饱和脂族部分以及各部分间的酯键。(1) 第一二价饱和脂族部分的摩尔数、(2) 二价饱和脂族仲醇部分的摩尔数和 (3) 三价饱和脂族部分的的摩尔数的总和与第二二价饱和脂族部分的摩尔数的摩尔比约为 0.85-1.5。另一方面,本发明提供了通过以下组分 (a) 与 (b) 发生缩聚反应制备交联的聚酯组合物的方法,所述组分 (a) 多元醇,包括饱和脂族三醇和饱和脂族二醇,(b) 直链脂族二酸或其衍生物(例如饱和直链脂族二酸的二酯、或饱和直链脂族二酸的二酰卤)或它们的混合物。组分 (a) 多元醇可包括甘油和乙二醇,优选三醇的摩尔数与全部多元醇的摩尔数的摩尔比约为 0.20-0.80。组分 (b) 二酸或二酸衍生物可包括癸二酸,优选多元醇的摩尔数与二酸的摩尔数的摩尔比约为 0.85-1.5。

[0018] 又一方面,本发明提供了具有交联的聚酯组合物的制品,该制品优选具有形状记忆性质,更优选具有至少一个超过约 30°C 且小于约 100°C 的转变温度。

[0019] 又一方面,本发明提供多孔制品或泡沫体,如具有包含交联的聚酯组合物的泡孔 (cell) 壁的泡沫或海绵状的多孔材料。优选地,泡沫或海绵状多孔材料具有形状记忆性质,更优选具有至少一个超过约 30°C 且小于约 100°C 的转变温度。

[0020] 又一方面,本发明提供了具有交联的聚酯组合物与至少一种其他材料的宏观组合的复合材料。优选地,所述其他材料是膜材料、纤维材料、多孔膜材料或它们的组合。优选地,交联的聚酯组合物、复合材料或两者都具有形状记忆性质,更优选地,所述交联的聚酯组合物具有至少一个超过约 30°C 且小于约 100°C 的转变温度。另一方面,本发明提供了具有聚四氟乙烯 (PTFE) 与形状记忆聚合物的宏观组合的复合材料。优选地,PTFE 是膨胀型 PTFE (ePTFE)。优选地,将形状记忆聚合物加热至至少一个超过约 30°C 且小于约 100°C 的转变温度时,所述聚合物具有表现形状记忆行为。更优选地,所述形状记忆聚合物是交联的聚酯组合物。

[0021] 附图简要说明

[0022] 图 1 是示例性的闭合泡孔的多孔泡沫产品的示意图。

[0023] 图 2 是浸透 (imbibed) 的 ePTFE 的示例性复合材料结构的示意图。

[0024] 图 3 是一侧用交联的聚合物组合物涂覆的具有 ePTFE 的示例性复合材料结构的示意图。

[0025] 图 4 是两侧用交联的聚合物组合物涂覆的具有 ePTFE 的示例性复合材料结构的示意图。

[0026] 图 5 是一侧用交联的聚合物组合物涂覆并浸透到 ePTFE 内的具有 ePTFE 的示例性复合材料结构的示意图。

[0027] 图 6 是示例性的多孔层压泡沫产品的示意图。

[0028] 图 7 是示例性的动脉瘤修复装置的纵向截面视图。

[0029] 图 8 是示例性的动脉瘤修复装置的轴向截面视图。

[0030] 图 9 是示例性的动脉瘤修复装置在泡沫交联聚合物组合物膨胀后的示意图。

[0031] 图 10 是示例性的管腔内递送装置在引入内腔过程中的示意图。

[0032] 图 11 是示例性的管腔内递送装置在杆部件的一部分膨胀后的示意图。

[0033] 图 12 是示例性的管腔内递送装置在引入器退出时的示意图。

[0034] 图 13 是示例性的管腔内递送装置在引入器退出且栓体膨胀之后的示意图。

[0035] 图 14 是示例性的管腔内递送装置在杆部件退出后的示意图。

[0036] 图 15 是处于扩张或展开形状的示例性的腔内装置的展开机构的示意图。

[0037] 图 16 是处于收缩或未展开形状的示例性的腔内装置的展开机构的示意图。

[0038] 图 17 是实施例 1 的聚合反应中温度和水生成的过程。

[0039] 图 18 是实施例 1 的反应产物的差示扫描量热测定 (DSC)、机械和形状恢复实验的结果。

[0040] 图 19 是实施例 20 的示例性多孔组合物的扫描电子显微照片。

[0041] 图 20 是实施例 24 的示例性复合材料的尺寸变化和温度的图。

[0042] 优选实施方式的详细描述

[0043] 下面将参考附图,在实施例中详细描述本发明的某些实施方式。但是,本发明可以以许多不同的方式实施,并且不应限定于在此提出的实施方式。

[0044] 在本说明书中,除非上下文明确有不同的说明,以下术语具有下述含义。“生物吸收性”表示置于活体内后材料能够随时间降解(例如通过酶、水解或其他化学反应)形成从体内代谢、同化或排泄的产物。

[0045] “生物相容性”表示材料在植入大多数哺乳动物中后,在植入部位不会引起不良组织反应。生物相容性可参照国际标准组织 (ISO) 第 10993 号标准第 6 部分:测试植入后的局部反应,第一版,1994 年 7 月进行评价。

[0046] “医疗器械”表示器械、仪器、设备、植入物、器具、机器或其他类似或相关的制品,包括但不限于:任何附件、组件、配件或部件,可用于治愈、诊断、缓解、防止或治疗人或其他动物的疾病,或用于影响人或其他动物身体的结构或任何功能。这种医疗器械包括但不限于:动脉瘤修复装置、插管、导管、内置假体、瘤栓、植入体、闭塞装置、牙周修复材料、填絮材料、假体、中隔闭塞装置、分流器、支持模、外科修复贴片、缝线、管、人造血管、血管闭塞装置、血管贴片、伤口敷料等。

[0047] “形状记忆行为”表示材料能够储存或记忆第一形状,使得聚合物可变形至第二形状并维持该形状直到适当刺激(例如加热超过转变温度),然后聚合物从第二形状回复到

第一形状。也可以用其他刺激,例如 pH 的改变、电刺激、光刺激等刺激形状记忆行为。

[0048] “转变温度”表示材料发生相转变时的温度范围,对于聚合物材料则表示聚合物材料在高于转变温度时为完全无定形,在低于转变温度时为结晶或半结晶。相变可通过常规差示扫描量热法 (DSC) 进行测得。

[0049] 下述交联的聚合物组合物的主链由四种单体重复单元构成。第一种单体重复单元是二价脂族部分。第二种单体重复单元是二价脂族醇部分。第三种单体重复单元是三价脂族部分。第四种单体重复单元是另一种二价脂族部分,该部分可与所述第一种单体重复单元相同或不同。

[0050] 这些单体重复单元通过水解不稳定酯键连接在一起。或者,在生理学条件下,其他水解不稳定酯键将单体重复单元连接在一起,所述单体重复单元包括但不限于:酰胺键、碳酸酯键、硫酰胺键、硫酯键、氨基甲酸酯键等。

[0051] 单体重复单元和酯键的量可变化以实现对于各种应用具有适当性质的交联的聚酯组合物。优选地,第一、第二和第三种单体重复单元独立地在最终聚合物组合物中的含量分别为约 4-30 摩尔%。优选地,第四种单体重复单元在最终聚合物组合物中的含量为约 20-30 摩尔%。优选地,酯键在最终聚合物组合物中的含量为约 35-55 摩尔%。

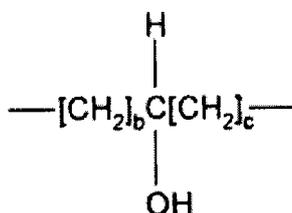
[0052] 第一种单体重复单元 ( $R_1$ ) 具有以下通式:

[0053]  $-\text{[CH}_2\text{]}_a-$

[0054] 其中, a 是 2-35 的整数,优选 2-20,更优选 2-10。

[0055] 第二种单体重复单元 ( $R_2$ ) 具有以下通式:

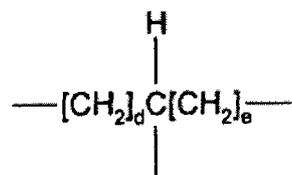
[0056]



[0057] 其中 b 和 c 独立地是 1-35 的整数,优选 1-20,更优选 1-10。

[0058] 第三种单体重复单元 ( $R_3$ ) 具有以下通式:

[0059]



[0060] 其中 d 和 e 独立地是 1-35 的整数,优选 1-20,更优选 1-10。

[0061] 第四种单体重复单元 ( $R_4$ ) 具有以下通式:

[0062]  $-\text{[CH}_2\text{]}_a-$

[0063] 其中 f 是 2-35 的整数,优选 2-20,更优选 2-10。

[0064] 最优选地,整数 a 的值为 2,整数 b、c、d 和 e 的值相同、且都是 1,整数 f 的值为 8。

[0065] 由以下公式得到摩尔比  $\phi$ :

[0066]

$$\varphi = \frac{[R_2 \text{的摩尔数} + R_3 \text{的摩尔数}]}{[R_1 \text{的摩尔数} + R_2 \text{的摩尔数} + R_3 \text{的摩尔数}]}$$

[0067]  $\varphi$  优选在 0.20-0.80 的范围内。如果交联的聚合物组合物是无规聚合物,  $\varphi$  更优选为  $0.20 \leq \varphi \leq 0.65$ , 最优选  $0.20 \leq \varphi \leq 0.50$ 。如果交联的聚合物组合物是非无规聚合物, 则  $\varphi$  更优选为  $0.50 \leq \varphi \leq 0.80$ 。

[0068] 由以下公式得到摩尔比  $\beta$  :

[0069]

$$\beta = \frac{[R_1 \text{的摩尔数} + R_2 \text{的摩尔数} + R_3 \text{的摩尔数}]}{[R_4 \text{的摩尔数}]}$$

[0070]  $\beta$  优选在 0.85-1.5 的范围内, 更优选地  $0.87 \leq \beta \leq 1.35$ , 最优选  $0.9 \leq \beta \leq 1.2$ 。

[0071] 交联的聚合物组合物(不包括添加剂)的密度  $\rho$  为 0.05 克/立方厘米(g/cc)到 1.50g/cc(不包括任何添加剂)。例如通过将交联的聚合物聚合物与气体(例如空气)组合, 可将交联的聚合物组合物制成泡沫或海绵状多孔材料。泡沫或海绵状材料的密度小于约 0.80g/cc, 优选密度约为 0.1-0.3g/cc。

[0072] 优选地, 通过滴定测得, 交联的聚合物组合物的残留酸度浓度大于约 0.0001 毫当量酸/克组合物(毫当量酸/克)且小于约 1.0 毫当量酸/克或更低, 更优选浓度小于约 0.5 毫当量酸/克, 最优选浓度小于约 0.3 毫当量酸/克。

[0073] 如果交联的聚合物组合物中存在残留酸, 该残留酸提供离子交换性质, 因而交联的聚合物组合物可与阳离子、聚阳离子和两性离子类物质形成离子盐。这些阳离子、聚阳离子和两性离子类物质包括但不限于: 铝离子、氨基酸、氨基糖、铵离子、钡离子、钙离子、甲壳质、壳聚糖、铜离子、铁离子、亚铁离子、镁离子、肽、聚乙烯亚胺、多肽、钾离子、伯氨基化合物、季胺化合物、季铵化合物、仲氨基化合物、钠离子以及它们的组合。

[0074] 残留酸基团和残留羟基基团也可与有机化合物、生物有机化合物和药物化合物反应, 以改变组合物的生物性质。偶联反应可改变交联的聚合物组合物的生物性质。这种生物性质包括但不限于: 血管发生性、抗瘢痕化性质、杀菌性、凝血性、细胞粘附性、细胞生长性、细胞迁移性、细胞发病性、细胞靶向性、预防感染性质、血栓形成性质、组织增殖性、组织向内生长性质和伤口愈合性质。

[0075] 残留酸基团和残留羟基可通过各种公知的分析方法进行定量。例如, 残留的未反应羟基在交联的聚合物组合物的红外光谱下清晰可见。滴定方法也可用于定量所述残留未反应的羟基和羧酸基团。例如, 可通过用强碱(例如氢氧化钾)滴定对交联的聚合物组合物中的残留未反应羧酸基团定量。

[0076] 22°C 时的杨氏模量优选大于 2.5 兆帕(MPa)。如果交联的聚合物组合物是无规聚合物, 则杨氏模量更优选大于约 6.0MPa, 最优选大于约 40MPa。如果交联的聚合物组合物是非无规聚合物, 则杨氏模量更优选大于约 5.0MPa, 最优选大于约 6.0MPa。37°C 时的杨氏模量比 22°C 时低。37°C 时的杨氏模量优选约为 0.1-200MPa, 更优选约为 1-25MPa, 最优选约为 2.5-10MPa。

[0077] 交联的聚合物组合物经水解降解。水解可催化或不催化。水解催化剂可包括但不限于酶(尤其是脂肪酶和酯酶)。水解可以在酶的水、盐水、血清或水性溶液中进行。水解

受到生物生命形式如细菌、真菌和霉菌的影响。水解也存在体内影响,例如当将交联的聚合物组合物植入哺乳动物体内时。水解伴随着重量损失。水解导致各种反应产物的产生,包括产生交联的聚合物组合物的二醇、三醇和二酸。这些反应产物在体内进一步降解、代谢、同化或排泄。优选地,交联的聚合物组合物具有生物相容性、生物吸收性和/或非细胞毒性。

[0078] 单元的链微结构序列或“顺序”可以是无规或非无规的。这些微结构序列可能影响交联的聚合物组合物的性质。非无规的微结构序列可描述为嵌段或多嵌段链的微结构。链顺序可通过各种分析方法进行表征,例如核磁共振(NMR)波谱法。

[0079] 交联的聚合物组合物可以是均质或相分离的(即特征为宏观拓扑或结构形态,其中富含特定单体重复单元的链与富含另一种单体重复单元的链空间分隔开)。可采用各种分析方法来表征交联的聚合物组合物是均质还是相分离的。这些方法包括但不限于:量热法、膨胀计测定法、光散射光谱法、显微镜和热机械分析。交联的聚合物组合物在大于约 20°C 至小于约 25°C 的温度可以是无定形或半结晶的。优选地,交联的聚合物组合物以 2°C/分钟的速率从约 100°C 的温度冷却至约 20°C 的温度时结晶。

[0080] 优选地,交联的聚合物组合物在大于约 20°C 到小于约 25°C 的温度范围内是半结晶。在这些优选的实施方式中,结晶相的体积分数或重量分数可以在 0.05 到 0.95 的范围内。可采用各种公知的分析方法(例如量热法、膨胀计测定法、X 射线衍射法和显微镜)来表征组合物是否是晶体/半结晶。

[0081] 在大于约 20°C 到小于约 25°C 的温度范围内为半结晶的那些交联的聚合物组合物优选在超过接近生理温度的温度(例如,大于约 30°C 的温度)是完全无定形。如果交联的聚合物组合物在接近生理学温度时是完全无定形,使其能够在体温刺激下具有形状记忆行为等性质。

[0082] 更优选地,这种交联的聚合物组合物在超过大于约 35°C 的温度下是完全无定形的,最优在高于 35°C 且小于约 100°C 的温度下是完全无定形。较高的温度有利于简化储存要求并防止形状记忆行为的不经意的激活。这样,形状记忆行为可通过外部热源或其他能源刺激产生,如下更全面所述。交联的聚合物组合物从半结晶到完全无定形的转变温度随所选的反应物、它们的相对比例以及所选的合成途径而变化。

[0083] 优选地,交联的聚合物组合物具有至少一个大于约 30°C 且小于约 100°C,更优选大于约 30°C 且小于约 50°C,最优选大于约 30°C 且小于约 45°C 的转变温度。

[0084] 优选地,交联的聚合物组合物具有形状记忆行为。这些组合物在其半结晶状态在没有外力作用下维持尺寸变化。如果在变形(例如冷拉变形)时材料为半结晶,则可维持形状没有显著改变结晶度。如果变形时材料为无定形,则例如通过冷却使形状记忆材料部分结晶的同时保持变形力。

[0085] 施加刺激后,形状改变可以至少部分地恢复。刺激可直接或间接引起结晶度改变。例如,刺激可包括热。导致温度升高可降低结晶度。在具有形状记忆行为的交联的聚合物组合物中,这种转变可以在大于约 35°C 到小于约 100°C 的任何温度下发生。形状记忆行为通过以下现象得到证实,聚合物材料在响应刺激后在至少一个维度的变化,或者当材料受到约束时,在施加刺激后在至少一个维度上维持材料形状所需的力的变化,或这两种行为。

[0086] 可对交联的聚合物组合物进行灭菌。优选的灭菌方法包括但不限于:高压灭菌、环氧乙烷和  $\gamma$  辐射。最优选的灭菌方法是  $\gamma$  辐射。优选的  $\gamma$  辐射剂量等于或小于约 25 千



[0099] 应理解,可选地,聚酯也可以是具有两个羟基的二醇、具有两个羧酸基团的二酸和具有三个羧酸基团的三酸的缩聚反应产物。

[0100] 在由二醇、二酸和三醇构成的实施方式中,  $R_1$  是由未取代的直链脂族二醇产生的共价连接的亚甲基的线性序列。该亚甲基线性序列在一端与酯基共价连接。在另一端,亚甲基线性序列可与酯基或伯羟基共价连接。酯基是未取代的直链脂族二醇的伯羟基与直链脂族二羧酸的羧酸基团的反应产物。伯羟基来源于未取代的直链脂族二醇。

[0101] 在由二醇、二酸和三醇构成的实施方式中,  $R_2$  是来源于直链脂族三醇的共价连接的碳原子的线性序列。线性序列的末端碳原子各自共价连接两个氢原子。在线性序列一端的末端碳原子也可共价连接酯基,另一端的末端碳原子共价连接酯基或伯羟基。共价连接的碳原子的线性序列的中间碳原子(例如当  $R_2$  具有三个共价连接的碳原子时的中间碳原子)与氢原子和仲羟基共价连接。酯基是直链脂族三醇的伯羟基与直链脂族二羧酸的羧酸基团的反应产物。伯羟基来源于直链脂族三醇。

[0102] 在由二醇、二酸和三醇构成的实施方式中,  $R_3$  是支化或交联的部分。它是来源于直链脂族三醇的共价连接的碳原子的线性序列。所述线性序列的末端碳原子各自共价连接两个氢原子。各末端碳原子与酯基共价连接。酯基是直链脂族三醇的伯羟基与直链脂族二羧酸的羧酸基团的反应产物。所述碳原子线性序列的中间碳原子(例如当  $R_3$  具有三个共价连接的碳原子时的中间碳原子)共价连接一个氢原子和一个酯基。酯基是直链脂族三醇的仲羟基与直链脂族二羧酸的羧酸基团的反应产物。

[0103] 在由二醇、二酸和三醇构成的实施方式中,  $R_4$  是来源于直链脂族二羧酸的共价连接亚甲基的线性序列。共价连接的亚甲基的线性序列在所述序列的一端还共价连接以下 a) 或 b) 或 c) 基团 :a) 酯基,该酯基是直链脂族二羧酸的羧酸基团与未取代的直链脂族二醇的伯羟基的反应产物,或 b) 酯基,该酯基是直链脂族二羧酸的羧酸基团与脂族三醇的伯羟基的反应产物,或 c) 酯基,该酯基是直链脂族二羧酸的羧酸基团与脂族三醇的仲羟基的反应产物。共价连接亚甲基的线性序列在所述序列的另一端还共价连接以下 a) 或 b) 或 c) 或 d) 基团 :a) 来源于所述直链脂族二羧酸的羧酸基团,或 b) 酯基,该酯基是直链脂族二羧酸的羧酸基团与优选未取代的直链脂族二醇的伯羟基的反应产物,或 c) 酯基,该酯基是直链脂族二羧酸的羧酸基团与脂族三醇的伯羟基的反应产物,或 d) 酯基,该酯基是直链脂族二羧酸的羧酸基团与脂族三醇的仲羟基的反应产物。

[0104] 直链脂族二醇包括但不限于:未取代的直链脂族二醇,例如 1,2- 乙二醇(即乙二醇)、1,3- 丙二醇、1,4- 丁二醇、1,5- 戊二醇、1,6- 己二醇、1,7- 庚二醇、1,8- 辛二醇、1,9- 壬二醇、1,10- 癸二醇以及它们的组合。优选的未取代的直链脂族二醇包括 1,2- 乙二醇、1,3- 丙二醇、1,4- 丁二醇。最优选 1,2- 乙二醇。

[0105] 直链脂族三醇包括但不限于:1,2,3- 三羟基丙烷、丁烷-1,2,4- 三醇以及它们的组合。虽然也可使用其他脂族三醇,但优选的脂族三醇是 1,2,3- 三羟基丙烷(即甘油)。

[0106] 直链脂族二羧酸包括但不限于:1,4- 丁二酸、1,5- 戊二酸、1,6- 己二酸、1,7- 庚二酸、1,8- 辛二酸、1,9- 壬二酸、1,10- 癸二酸、1,11- 十一烷二酸、1,12- 十二烷二酸以及它们的组合。更优选的直链脂族二酸是 1,4- 丁二酸(即琥珀酸)、1,6- 己二酸(即己二酸)和 1,10- 癸二酸(即癸二酸)。最优选的直链脂族二羧酸是癸二酸。优选地,直链二羧酸是未取代的。

[0107] 二羧酸可以一种或多种相应的二酯衍生物的形式,尤其是二甲醇或二乙醇酯衍生物的形式使用。二羧酸也可以一种或多种相应的二酰卤衍生物的形式,尤其是二酰氯衍生物的形式使用。二羧酸可以相应的酸酐的形式使用。例如,可用琥珀酸酐代替 1,4-丁二酸。

[0108] 除了上述优选的未取代直链脂族二醇、直链脂族三醇和直链脂族二羧酸之外,交联的聚合物组合物还可包含直链脂族  $\alpha$ ,  $\omega$ -羟基酸或其相应的环状二聚体,例如乙醇酸、乙交酯、乳酸、丙交酯、 $\beta$ -羟基丙酸、 $\gamma$ -羟基丁酸以及它们的组合。优选地,所述直链脂族  $\alpha$ ,  $\omega$ -羟基酸或其相应的环状二聚体的摩尔分数小于约 0.25,更优选小于约 0.15,最优选小于约 0.05。

[0109] 多个酯连接单元 A、B 和 C 通过酯基共价连接,形成交联的脂族聚酯组合物。酯连接单元 A、B 和 C 可通过多个在任何可能的链微结构序列中的共价酯连接进行排列。酯连接单元 A 可共价连接于以下单元:a) 另一个酯连接单元 A, b) 酯连接单元 B, 或 c) 酯连接单元 C。类似地,酯连接单元 B 可共价连接于以下单元:a) 酯连接单元 A, 或 b) 另一个酯连接单元 B, 或 c) 酯连接单元 C。酯连接单元 C 可共价连接于以下单元:a) 酯连接单元 A, 或 b) 酯连接单元 B。

[0110] 相分离的交联聚酯组合物的宏观拓扑或结构形态可具有亚微米到微米尺寸的空间独立区域。例如,富含酯连接单元 A 的链可分散在具有富含酯连接单元 B 的链的区域内,或者与其共连续。或者,宏观拓扑或结构形态也可表现为亚微米到微米尺寸的空间独立区域,该区域中具有富含酯连接单元 B 的链分散在具有富含酯连接单元 A 的链的区域内,或者与其共连续。

[0111] 交联的聚酯组合物中存在未反应的伯羟基和仲羟基以及羧酸基团。这些未反应的基团提供了对交联的聚酯组合物进行化学改性的方式。化学改性可通过任何能够与伯羟基、仲羟基或羧酸基团反应的化合物进行反应来实现。

[0112] 上述组合物可通过在多元醇和二元酸的典型缩聚反应条件下进行制备。可对缩聚反应进行催化或不进行催化。如果使用催化剂,优选是生物相容的,更优选是可生物吸收的。选择的具体制备条件取决于许多因素,包括但不限于:最终产物所需的性质、反应混合物的粘度以及聚合物或单体反应物的熔点温度。

[0113] 转化度是反应混合物中单体反应程度的量度。转化度可通过各种本领域已知的技术进行定量。例如,通过测定产生的副产物的量来监测反应。或者,可利用残留羧酸的滴定来监测反应。

[0114] 为了提高转化度,在升高的温度和/或惰性气氛(例如氮气)中进行反应。不断去除副产物也可提高转化度,在这方面真空或氮气氛也是有用的。反应通常在超过 120°C 的温度下进行。提高反应温度能够缩短获得特定转化度所需的反应时间。

[0115] 交联的聚酯组合物可通过不同的缩聚方法制备。将单体三醇、二醇和二元酸在升高的温度下混合,使单体混合物反应。在一步方法中,反应直接进行至超过胶凝点的所需转化度。当材料用于模塑、组合或不需要其他分离单元操作的情况下,优选该方法。

[0116] 在两步方法中,第一步是上述的初始反应,在转化度低于胶凝点时中止以产生中间反应产物。该中间反应产物室温下可以是蜡状固体,可用于模塑聚合物固体,或者可与致孔剂(porogen)组合形成聚合物泡沫体,或者可与其他材料宏观组合形成复合结构,或者可与二异氰酸酯组合形成下述氨基甲酸酯连接的泡沫体。在该方法的第二阶段,聚合反应

进行到超过胶凝点,产生交联的聚合物产物。

[0117] 优选地,第二阶段聚合反应继续进行直到存在的未反应羧酸的浓度小于约 1.0 毫当量酸 / 克,更优选小于 0.5 毫当量酸 / 克,以产生交联的聚合物组合物,最优选小于 0.3 毫当量酸 / 克。

[0118] 或者,可制备交联的聚合物组合物,使得单元的链微结构序列或“顺序”是非无规的。在该方法中,首先制备未交联的聚合物中间体。然后,这些中间体以适当的比例熔融混合,然后反应进行至超过胶凝点而产生交联的聚合物组合物。

[0119] 例如,在该方法中,第一聚合物由二酸和二醇构成,第二聚合物由二酸和二醇构成。最常见地,这些初始聚合物反应在转化度超出胶凝点之前中止。然后,这两种聚合物在有利于进一步聚合的条件下进行混合,使得中间体聚合物成为相互交联。应理解,这些中间体聚合物可以是均聚物或不是均聚物。

[0120] 多孔制品或泡沫体可由交联的聚合物组合物形成,例如图 1 所示。多孔泡沫体 (1) 的结构中包括空隙或孔隙 (2)。它们可称作泡孔。在图 1 中,泡孔是闭合泡孔,泡的孔壁或表面未破裂。应理解,泡沫或海绵状多孔材料可有闭合泡孔、开放泡孔或混合泡孔。这些泡孔壁包括交联的聚合物组合物 (3)。交联的聚合物组合物的多孔制品可具有或不具有形状记忆行为。

[0121] 多孔制品可通过本领域已知的方法和技术制备,例如溶剂浇铸、夹带空气、致孔剂去除、二氧化碳发泡等方法。

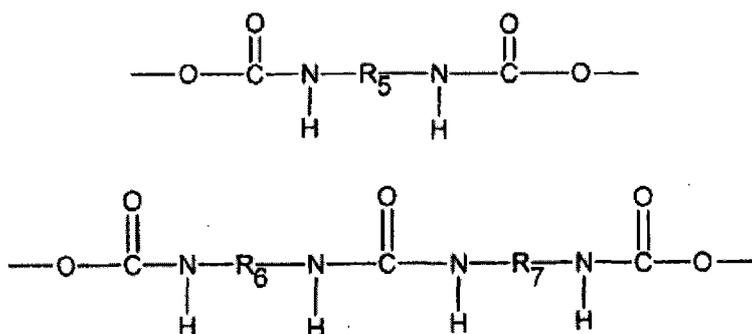
[0122] 现在将描述用于制备多孔制品的示例性的致孔剂去除方法。致孔剂可以是能够从聚合物组合物中去除以产生孔隙或空隙的固体、液体或气态材料,从而降低所得材料的有效密度。示例性的致孔剂包括但不限于:胶原、明胶、无机盐(例如,氯化钾、氯化钠、柠檬酸钠、酒石酸钠)、石蜡、蔗糖以及它们的组合物。致孔剂颗粒的尺寸和形状将影响所得孔的尺寸和形状,聚合物与致孔剂的比率与最终结构的孔隙率有关。

[0123] 优选地,通过去除致孔剂来制备多孔制品时,选择致孔剂使其可以通过利用非细胞毒素的溶剂(例如水)去除。或者,可以选择致孔剂,使得虽然可能是细胞毒性的溶剂在适当处理后不会残留在多孔制品中。

[0124] 例如,可利用氯化钠作为致孔剂,以产生对应于单个盐结晶的孔。在盐床工艺中,中间反应产物分布在整个盐结晶床中。中间产物可进一步聚合。盐结晶可通过例如用去离子水漂洗去除。盐结晶或其他致孔剂可以在聚合物完全交联之前或者交联之后,通过适当的方法去除。

[0125] 多孔制品可包括氨基甲酸酯连接的泡沫体。氨基甲酸酯连接的泡沫体可由上述未交联的中间反应产物进行制备。例如,在熔融的中间体中加入二异氰酸酯。二异氰酸酯反应形成氨基甲酸酯和脲连接键。示例性的氨基甲酸酯和脲连接键如下:

[0126]



[0127] 其中,  $R_5$ 、 $R_6$  和  $R_7$  各自独立地是二价芳族或脂族部分。示例性的二异氰酸酯是 4,4'-亚甲基二(苯基异氰酸酯)。

[0128] 最终的泡沫密度随加入中间体的二异氰酸酯的重量分数变化。优选地,氨基甲酸酯连接键和脲连接键占聚合物组合物的摩尔分数等于或小于 15 摩尔%。

[0129] 这些泡沫体在室温下可以是半结晶或无定形。这些泡沫体可具有或不具有形状记忆行为,并且对哺乳动物细胞无毒。

[0130] 交联的聚合物组合物宜与其他材料宏观混合以构建复合材料,例如纤维复合材料、叠层物和颗粒复合材料。所述其他材料可连续或不连续分布在交联的聚合物组合物内。或者,交联的聚合物组合物可连续或不连续分布在所述其他材料内。

[0131] 用于制造复合材料的许多制造方法和技术是本领域已知的。例如,可将交联的聚合物组合物涂覆在所述其他材料上,层压在所述其他材料上或者浸透在所述其他材料内以形成复合材料。优选地,交联的聚合物组合物与所述其他材料相接触。这些其他材料可具有各种形式和形状。示例性的形式包括纤维、颗粒、棒、片和管。

[0132] 这些复合材料可包含各种其他材料,例如膜材料、纤维材料和多孔膜材料。优选地,这些其他材料是含氟聚合物,更优选聚四氟乙烯,最优选膨胀型聚四氟乙烯。或者,这些其他材料优选是可生物吸收的,更优选是乙交酯-碳酸亚丙酯共聚物 (PGA/TMC)。

[0133] 复合材料和/或其他材料可具有或不具有形状记忆行为。复合材料和/或其他材料可具有或不具有生物相容性。复合材料和/或其他材料可经水解降解或不降解。优选地,复合材料和/或其他材料是生物相容的和/或可生物吸收的。优选地,交联的聚合物组合物提供最终复合材料形状记忆性质。

[0134] 参考图 2-6,显示了根据本发明构建的各种复合材料。图 2 显示了浸透 ePTFE 的复合材料。ePTFE 材料具有限定微孔的互联原纤维的微结构。微结构包括结点 (4) 和原纤维 (6)。交联的聚合物组合物 (3),例如本文所述,吸入在所述微结构中。优选地,交联的聚合物组合物 (3) 牢固贴附于外表面和内表面,即 ePTFE 材料的原纤维和/或结点。浸透可以是部分或完全的。如果实现了全部或完全浸透,则浸透的 ePTFE 复合材料的结构可基本上由 PTFE 和本文所述交联的聚合物组合物构成。

[0135] 在图 3 中,ePTFE 材料部分 (8) 与交联的聚合物组合物部分 (3) 相连。在图 4 中,ePTFE 材料部分 (8) 在两个交联的聚合物组合物部分 (3) 之间。在 ePTFE 材料部分 (8) 和交联的聚合物组合物部分 (3) 之间限定界面 (10)。也可用随后交联的聚合物组合物 (3) 浸透 ePTFE (8),并且浸透的 ePTFE 还与第二交联的聚合物组合物部分 (3) 相连,如图 5 所示。两种交联的聚合物组合物可相同或不同。在图 6 中,具有泡孔 (2) 的多孔泡沫体 (1) 由本文所述交联的聚合物组合物 (3) 构成并与另一种材料 (8) 相连。

[0136] 在某些应用中,希望在界面处提供粘合剂或增容剂(12),如图3所示。

[0137] 纤维复合材料可以通过将交联的聚合物组合物与纤维材料混合形成。纤维材料可以是不连续(随机排列或不是)。或者,纤维材料可以连续的纤丝、织造或非织造材料、编织材料或三维预制坯。这种纤维复合材料可包括多层复合材料。所述纤维材料可以对于指定应用合理的任何重量分数或体积分数与交联的聚合物组合物混合。优选地,纤维材料的体积分数  $\Phi_{\text{纤维}}$  为  $0.01 \leq \Phi_{\text{纤维}} \leq 0.7$ 。

[0138] 优选的陶瓷和无机材料包括但不限于:氧化铝、水合硅酸铝、钛酸铋、氮化硼、磷酸钙、碳、碳纳米管、玻璃、石墨、羟基磷灰石、偏铈酸铅、铈酸铅镍、钛酸锆酸铅、铝酸锂、氧化物纳米管、碳化硅、氮化硅、氧化锡、二氧化钛、钇铝石榴石、二硼化锆以及它们的组合。

[0139] 所述纤维材料可以是陶瓷、无机材料、金属或聚合物。优选的金属纤维材料包括但不限于:铝、铜、金、铁、镁、镍-钛、铂、银、钢、它们的合金以及它们的组合。优选的聚合物纤维材料包括但不限于:纤维素、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素和羟乙基纤维素)、甲壳素、壳聚糖、胶原、含氟聚合物、聚丙烯酸酯、聚酰胺、聚酐、聚酯酰胺、聚酯、聚酯型聚氨酯、聚醚酰胺、聚醚酯、聚醚酯型聚氨酯、聚甲基丙烯酸酯、聚烯烃、聚氨酯、聚乙烯醇以及它们的组合。更优选的聚合物纤维材料包括:脂族聚酰胺、脂族聚酯、羧甲基纤维素、纤维素、甲壳质、壳聚糖、胶原、聚对苯二甲酸乙二醇酯、乙烯-丙烯共聚物、氟化乙烯-丙烯共聚物、四氟乙烯-乙烯共聚物、四氟乙烯-六氟丙烯共聚物、四氟乙烯-全氟丁基乙烯醚共聚物、四氟乙烯-全氟乙基乙烯醚共聚物、四氟乙烯-全氟甲基乙烯醚共聚物、四氟乙烯-全氟丙基乙烯醚共聚物、聚醚酰胺、聚醚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚乙烯醇以及它们的组合。最优选的聚合物纤维材料包括:脂族聚酰胺、脂族聚酯(例如开环聚合方法制备的可生物吸收的脂族聚酯,例如乙交酯-碳酸亚丙酯共聚物、聚L-丙交酯、聚D-丙交酯、聚D,L-丙交酯、乙交酯-丙交酯共聚物和聚 $\epsilon$ -己内酯、羧甲基纤维素、纤维素、甲壳质、壳聚糖、胶原、聚醚酰胺、聚醚酯、聚四氟乙烯(例如膨胀型聚四氟乙烯)、聚乙烯醇。生物吸收性纤维的纤维网状物可通过熔体喷出或纺粘进行制备。熔喷的纤维网状物可通过用汇聚的热空气气流夹带熔纺纤维以形成细丝进行制备。

[0140] 优选地,其他材料是由半结晶多组分聚合物体系的连续纤丝构成的自粘结的非织造网状物。尤其优选美国专利6,309,423的自粘结的网状物。

[0141] 薄膜基复合材料可由交联的聚合物组合物本身,或它与其他膜材料(包括多层膜叠层)的组合制备。所述膜材料可以是完全致密型或多孔型。所述膜材料可以是陶瓷、无机材料、金属或聚合物材料。优选金属薄膜材料和聚合物薄膜材料。

[0142] 优选的金属薄膜材料包括:铝、铜、金、铁、镁、镍-钛、铂、银、钢、它们的合金以及它们的组合。

[0143] 优选的聚合物薄膜材料包括:含氟聚合物、聚丙烯酸酯、聚酰胺、聚酐、聚酯酰胺、聚酯、聚酯型聚氨酯、聚醚酰胺、聚甲基丙烯酸酯、聚烯烃、聚硅氧烷、聚氨酯、聚乙烯醇以及它们的组合。更优选的聚合物薄膜材料包括:脂族聚酰胺、脂族聚酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、乙烯-丙烯共聚物、氟化乙烯-丙烯共聚物、四氟乙烯-乙烯共聚物、四氟乙烯-六氟丙烯共聚物、四氟乙烯-全氟丁基乙烯醚共聚物、四氟乙烯-全氟乙基乙烯醚共聚物、四氟乙烯-全氟甲基乙烯醚共聚物、四氟乙烯-全氟丙基乙烯醚共聚物、聚醚酰胺、聚乙烯、聚丙烯、聚硅氧烷、聚四氟乙烯、聚氨酯和聚乙烯醇。最优选的聚合物薄膜材料包括:脂族聚酰

胺、脂族聚酯（例如开环聚合方法制备的可生物吸收的脂族聚酯，例如聚 D, L- 丙交酯、聚 D- 丙交酯、乙交酯 - 丙交酯共聚物和聚  $\epsilon$  - 己内酯、乙交酯 - 碳酸亚丙酯共聚物和聚 L- 丙交酯）、聚醚酰胺、聚四氟乙烯（例如膨胀型聚四氟乙烯）和聚乙烯醇。

[0144] 所述膜材料可以对于指定应用合理的任何重量分数或体积分数与交联的聚合物组合物混合。优选地，膜材料的体积分数  $\Phi_{\text{薄膜}}$  为  $0.01 \leq \Phi_{\text{薄膜}} \leq 0.95$ 。

[0145] 所述薄膜叠层可包括一层或多层交联的聚合物组合物以及任选的一层或多层膜材料。例如，叠层可由 ePTFE 层和一种或多种交联的聚合物组合物构成。ePTFE 具有限定孔的互联原纤维的微结构。优选地，交联的聚酯组合物具有至少一个大于约 30°C 且小于约 100°C 的转变温度，且层压至 ePTFE 层。优选地，至少一些交联的聚酯组合物流入至少一些孔中以提供附连。或者，交联的聚酯组合物和 ePTFE 可通过表面粘附相连。

[0146] 在可选的实施方式中，ePTFE 材料可以根据本文所述方法与其他形状记忆聚合物材料组合。这些形状记忆聚合物材料包括但不限于本申请所述交联的聚酯组合物。

[0147] 例如，多层薄膜叠层可由本申请所述的三种不同的交联聚酯组合物构成。通过选择具有不同转变温度的合适的组合物，可以提供具有分段性的形状记忆行为的多层薄膜叠层。例如，可形成以压缩状态插入患者体内的压缩叠层。然后，通过适当刺激该叠层（例如，加热至 37°C），叠层可沿预定方向膨胀预定的量。在一些患者中，膨胀程度是合适的，而在其他患者中则需要额外的膨胀。对于后一类患者，再次刺激叠层以引发在一个或多个残留层中的形状记忆反应。例如，这可通过将叠层加热至 45°C 而实现，使叠层材料额外膨胀。通过在薄膜叠层上结合额外的交联的聚合物组合物层，可产生具有两个、三个、四个或更多个阶段的受控形状记忆行为的复合材料。或者，通过第一触发器刺激复合材料沿第一方向移动，然后通过第二触发器刺激复合材料沿第二方向（例如，与第一方向相反的方向）移动。

[0148] 所述交联的聚合物组合物的作用是使薄膜材料相互粘结，以形成包含交联的聚合物组合物的多层薄膜叠层制品。

[0149] 或者，复合材料中的其他材料可以是微孔膜，包括但不限于：纤维素类、氯化聚合物、氟化聚合物、四氟乙烯 - 乙烯共聚物、四氟乙烯 - 六氟丙烯共聚物、四氟乙烯 - 全氟丁基乙烯醚共聚物、四氟乙烯 - 全氟乙基乙烯醚共聚物、四氟乙烯 - 全氟甲基乙烯醚共聚物、四氟乙烯 - 全氟丙基乙烯醚共聚物、聚酰胺、聚碳酸酯、聚烯烃以及它们的组合。最优选的材料是根据美国专利 3, 593, 566 所述内容制备的膨胀型多孔聚四氟乙烯 (PTFE)，该专利通过参考被纳入本文。该材料可以多种形式从马里兰州埃克顿的戈尔企业控股股份有限公司 (W. L. Gore & Associates, Inc., Elkton, MD) 购得。所述膜的厚度优选从约 5  $\mu\text{m}$  直到 10mm，孔隙率大于 10%，孔直径小于 10 微米。

[0150] 如果使用膨胀型 PTFE 膜，则优选的厚度最高约为 1.0mm，最优选在 5  $\mu\text{m}$  至 0.019mm 之间，优选的孔隙率为 20-98%，最优选 70-95%，优选的孔直径在 0.05  $\mu\text{m}$  到 5  $\mu\text{m}$  之间，最优选约为 0.2  $\mu\text{m}$ 。

[0151] 其他复合材料可通过将交联的聚合物组合物与颗粒材料（例如填充的聚合物）组合形成。可选择所述颗粒材料以改善声学性质、尺寸稳定性、电学性质、磨耗性、润滑性、磁性、加工性、强度、韧性。颗粒材料可以是各种形式，包括但不限于：聚集体、块状物、立方体、纤维、薄片、球体、管状物以及它们的组合。颗粒材料包括但不限于：贝得石、膨润土、可生物降解的聚合物颗粒（例如，聚二氧六环酮、聚乙醇酸、聚乙交酯、聚乳酸、聚丙交酯以及乙醇

酸或乙交酯与乳酸、丙交酯或碳酸亚丙酯的共聚物)、方解石、碳、炭黑、陶瓷(例如,氧化铝和层状铝酸盐氧化物)、玻璃(例如球体或纤维)、锂蒙脱石、铝碳酸镁、伊利石、高岭石、云母、蒙脱石、绿脱石、皂石、锌蒙脱石、海泡石、硅镁石、滑石、蛭石以及它们的组合。优选地,颗粒材料是生物相容的颗粒,更优选是可生物吸收的。这些颗粒基复合材料可用作纳米复合材料。

[0152] 任选地,可用与另一材料连接的织造或非织造材料加强复合材料膜。合适的织造材料包括例如:由膨胀型多孔聚四氟乙烯织造纤维构成的平纹织物,可由马里兰州埃克顿的戈尔企业控股股份有限公司(W. L. Gore & Associates, Inc., Elkton, MD)购得;挤出或定向聚丙烯结网构成的卷材,可由明尼苏达州明尼阿波利斯的考外有限公司(Conwed, Inc., Minneapolis, Minn.)购得;和纽约州布莱芒尼的特考有限公司(Tetko Inc., Briarcliff Manor, N. Y.)的聚丙烯和聚酯的织造材料。合适的非织造材料包括例如:纺粘的聚丙烯或聚酯。

[0153] 例如,可通过任何常规的技术将聚丙烯织造物层压到另一材料上,这些技术包括但不限于:热辊层压、超声层压、粘合层压、强制热空气层压和其他技术,只要这些技术不会破坏所述另一材料的完整性。优选地,在另一材料与交联的聚合物组合之前进行层压。支持结构有助于加工和/或提供最终复合材料改善的机械性能。

[0154] 复合材料可通过在另一材料的空隙或孔隙内浸入由上述两步法制造方法中的第一阶段聚合反应得到的中间体聚合物组合而形成。优选地,中间体聚合物组合基本上浸透在另一材料内以填充空隙或孔隙。或者,只有一些空隙被填充或者所有空隙被部分填充。在另一种可选形式中,可用交联的聚合物组合涂覆另一材料,或者可将交联的聚合物组合浇铸为片材的形式并层压到另一材料上。在又一种可选形式中,交联聚酯的羟基或羧酸基团可与另一材料的部分相连。这些实施方式的组合也是可能的。

[0155] 在一个实施方式中,在浸透之前将中间体聚合物溶解在溶剂中以形成中间体溶液。将所得中间体溶液施加到另一材料上,从而浸入到另一材料的空隙或孔中并将空隙或孔闭塞。适合使用的溶剂包括但不限于:丙酮和甲基乙基酮。

[0156] 可通过任何常规涂覆技术将溶液施加到膜上,这些技术包括但不限于:前滚辊涂布、逆滚涂布、凹版涂布、刮涂、吻涂、浸渍、刷涂、涂漆和喷涂,只要液体溶液能够渗透到另一材料的空隙内。去除另一材料表面上的多余溶液。处理后,所述另一材料在室温干燥或在升高温度下干燥。炉温为60-200°C,优选120-160°C。优选地,重复该处理步骤直到另一材料的空隙被完全填充。

[0157] 实现预定填充度所需的实际处理次数取决于所述另一材料的厚度和孔隙率。优选地,用1-8次处理将溶液施加于所述另一材料。任选地,可在所述另一材料的两侧同时进行处理,从而减少所需的处理次数。

[0158] 或者,可采用热熔法使中间体聚合物至少部分地进入所述另一材料的孔隙内。例如,由二醇、三醇和二酸形成中间反应产物(如上所述),将该中间反应产物优选加热至熔融粘度大于约0.01泊且小于约1,000泊的温度,与多孔基材组合,使得所述中间反应产物被设置在所述基材的至少一些孔内,然后冷却所得复合材料。熔融粘度可通过标准技术进行测定,例如平行板或圆锥和板技术。

[0159] 与浸透方法无关,一旦另一材料的孔被中间体聚合物充分填充,则聚合反应优选

继续进行至达到所期望的残余酸度。优选地,残余酸度的范围在大于约 0.0001 毫当量酸/克到小于约 1.0 毫当量酸/克。优选在聚合反应期间,在真空或惰性气体下加热复合材料。也可使本发明的反应组合物与另一材料反应。

[0160] 本文所述的医疗器械可包括本文所述的交联的聚合物组合物(具有或不具有形状记忆)或其他形状记忆材料。交联的聚合物材料可与其他材料(包括但不限于其他聚合物、金属、无机和陶瓷材料)联用以形成适用于医疗器械的复合材料。这些材料或复合材料可以是多孔材料或泡沫材料或者其他材料。

[0161] 医疗器械可包含不具有形状记忆性质的聚酯组合物。例如,本文所述的聚合物组合物可用于止血栓,如下所述。

[0162] 或者,本文所述的医疗器械可利用形状记忆行为。在这方面,所述医疗器械包含至少一种具有未展开形状和展开形状的组件,分别对应于形状记忆聚合物的亚稳态和原始或储存状态。所述医疗器械可利用从亚稳态到原始状态的转变。形状记忆性质的刺激通过启动形状记忆材料从亚稳态到原始状态的转变而导致组件展开。转变可以通过任何刺激来激发,例如上文所述的刺激,包括但不限于光、热、辐射或其他的结果。

[0163] 如果刺激是热,则形状记忆组件通过加热至一定温度并持续一定的时间,足以熔化形状记忆材料的结晶或半结晶相来展开。

[0164] 通过将形状记忆组件(处于展开性质)加热至一定温度并持续一定的时间,足以熔化形状记忆材料的结晶或半结晶相,制备利用热作为刺激的医疗器械。加热时,形状记忆组件从展开形状变形至未展开形状。然后组件冷却。冷却期间,形成形状记忆材料的结晶或半结晶相。优选地,冷却至室温。因为形成结晶或半结晶相,形状记忆组件被固定在未展开形状。室温下形状记忆组件将不确定地保留该未展开形状(亚稳态),并在加热至一定温度并持续一定的时间足以熔化形状记忆材料的结晶或半结晶相后即能够恢复至原始或展开的形状。

[0165] 一种示例性的医疗器械是动脉瘤修复装置(20),如图 7-9 所示。该装置可用于递送处于压缩未展开形状的形状记忆组件,然后在设置到动脉瘤囊内之后选择性地展开以填充动脉瘤囊。

[0166] 动脉瘤修复装置(20)具有形状记忆组件(22),该组件(22)可由本文所述的任何材料构成。优选地,形状记忆组件(22)是泡沫材料(22)。在可选的实施方式中,动脉瘤修复装置(20)包括不具有形状记忆行为而是够机械扩张的泡沫组件(22)。

[0167] 优选地,压缩使泡沫材料沿至少一个维度比展开形状的同样维度的尺寸减小至少 50%,更优选至少 70%,最优选至少 75%。然后将泡沫材料冷却至室温。这提供了亚稳态的压缩的泡沫材料。

[0168] 然后,压缩泡沫材料活动固定于致动器(actuator),致动器被构造成能够选择性地刺激泡沫材料,使其从亚稳态转变至原始状态,从而展开装置。在图 7 中,致动器是基于电阻加热的。导电导线(26)至少部分地包覆绝缘层(28)。

[0169] 然后将绝缘的导线(26、28)置于屏蔽导体(32)内,屏蔽导体又被置于绝缘外壳(30)内。在最靠近泡沫材料(22)的远端,提供具有电阻元件(34)的致动器。优选地,致动器的每个元件都是生物相容的。

[0170] 应理解,刺激亚稳态压缩泡沫材料(22)的替代方式也是可能的。例如,代替电阻

加热,可利用光纤将激光导向亚稳态压缩泡沫材料(22)上以刺激其形状记忆行为。在该实施方式中,亚稳态压缩泡沫材料(22)中宜包括染料以促使形状记忆行为。

[0171] 使用中,将动脉瘤修复装置(20)由管内递送至动脉瘤部位。然后定位在动脉瘤内。一旦形状记忆材料(22)适当定位,向导线(26)施加电能。这又会导致加热电阻元件(34)。形状记忆材料(22)被电阻元件(34)加热至超过其转变温度,形状记忆材料(22)显示形状记忆行为,扩张至其原始状态,如图9所示。这样,扩张的形状记忆材料(24)将填充并阻塞动脉瘤囊。然后,致动器从扩张的形状记忆材料(24)移出并从患者体内退出。

[0172] 另一个示例性的医疗器械是管腔内递送装置(40),如图10-14所示。该管腔内递送装置(40)的目的是能够修复管腔开口,尤其是血管(例如股动脉)中的开口。常常形成所述开口以允许用于医疗手术的医疗器械的引入,所述手术例如治疗动脉瘤、脑血管畸形和被血块阻塞的动脉的血管内手术。例如,可使用形状记忆泡沫材料来修复由最小侵入性外科手术中使用的器械的引入和取出所导致的血管通路伤口。可以这种方式操纵、形成和递送泡沫材料,用作利用以下实施例所显示的止血性质的血管闭合装置。

[0173] 广义来说,这种装置包括引入器(44)和血管闭合组件(45)。引入器是本领域众所周知的。在图10-13所示的实施方式中,引入器(44)是限定中央内腔的护套。

[0174] 血管闭合组件(45)(如图13所示)位于引入器(44)内,具有远端(46)和近端(48)。在图10-14所示的实施方式中,血管闭合组件(45)具有杆部件(50)、形状记忆部件(52)和推送器(54)。引入器(44)、杆部件(50)、形状记忆部件(52)和推送器(54)相互间可独立地移动。

[0175] 杆部件(50)在远端和近端间延伸,具有能够在收缩位置和扩张位置间选择性地变形的可膨胀的部分(56)。可膨胀的部分(56)靠近远端(46)。

[0176] 杆部件(50)例如可由编织的镍钛金属互化物(nitinol)导线构成。杆部件(50)的不可膨胀部分(58)可通过由聚合物材料基本上覆盖编织杆构成,聚合物材料防止该部分的编织导线径向扩张、伸长或缩短。或者,编织杆的扩张也可通过沿编织杆的内腔的一部分设置聚合物材料来进行限制。类似地,也可使用除聚合物材料之外的其他材料。

[0177] 将致动导线(60)设置在杆部件(50)内并与远端(46)相连。

[0178] 应理解,杆部件可由各种其他可生物相容的材料(例如不锈钢)构成,只要该材料能够在收缩和扩张位置之间选择性地变形。类似地,杆部件可利用其他制造技术而非编织构成,这些技术包括但不限于:粘合(例如生物相容性粘合剂)、熔焊、激光切割、激光焊接、软钎焊以及它们的组合。

[0179] 血管闭合组件(45)的形状记忆部件(52)可由上文所述的任何材料构成,只要该材料具有形状记忆性能。优选地,形状记忆部件(52)是可生物吸收的。在图10-14所示的实施方式中,形状记忆部件是设置在杆部件(50)周围的经压缩的形状记忆泡沫材料塞(52)。

[0180] 推送器(54)也可设置在引入器(44)内且靠近泡沫材料塞(52)。在图10-14所示的实施方式中,推送器(54)围绕杆部件(50)的近端部分。

[0181] 管腔内递送装置的使用过程如下。首先,将引入器(44)插入管腔(42)内。通常,首先将针(未示出)插入管腔(42)内。然后,将引导线(未示出)通过该针进入管腔。然后取出针。将引入器(44)沿引导线放置到管腔(42)内。

[0182] 引入器(44)的插入在管腔(42)中形成开口。各种医疗器械(未示出)可通过该

引入器 (44) 递送至患者体内。一旦完成医疗过程,将血管闭合组件 (45) 通过引入器 (44), 优选沿预先存在的引导线 (未示出) 递送至修复部位。

[0183] 杆部件 (50) 的可膨胀部分 (56) 的位置远离修复部位。然后,通过把持固定血管闭合组件 (45) 的近端 (48), 向近端牵拉致动导线 (60), 使可膨胀部分 (56) 膨胀。这导致血管闭合组件 (45) 的远端 (46) 向近端移动, 可膨胀部分 (56) 在不受限制的部分内膨胀形成沿垂直于装置的纵轴方向延伸的突出物 (62), 如图 11 所示。

[0184] 然后, 推送器 (54) 和塞 (52) 对着突出物 (62) 向远端推送。塞 (52) 锁定在推送器 (54) 和突出物 (62) 之间, 血管闭合组件 (45) 向近端退出直到突出物 (62) 接触管腔 (42) 的内表面, 如图 12 所示。

[0185] 塞 (52) 的形状记忆性质通过体温或刺激 (例如通过引入器提供的温热的盐水溶液) 而激活。该刺激导致塞展开 (即, 激活从亚稳态向其原始状态的转变)。然后, 引入器 (44) 退出。见图 12-13。不受限制的塞 (52) 膨胀以补缀管腔 (42) 的开口, 如图 13 和 14 所示。塞 (52) 设置为对着管腔 (42) 的外表面。在一些实施方式中, 聚合物泡沫材料的一部分也可位于引入器 (44) 所产生的洞 (64) 内, 如图 14 所示; 但是这不是有效修复所必需的。

[0186] 设置塞 (52) 之后, 通过向远端推送致动线 (60) 使可膨胀部分 (56) 收缩。杆部件 (50) 退出, 同时塞 (52) 由推送器 (54) 保持在适当位置, 而推送器 (54) 最终被取出。

[0187] 另一个示例性的医疗器械是腔内装置的展开机构 (80), 例如图 15-16 所示的支架 (stent)。其他示例性的腔内装置包括但不限于: 腔内假体、支架-移植物、腔静脉滤器等。支架 (82) 可由形状记忆合金构成或者不是由形状记忆合金构成。

[0188] 可在编织的支架 (82) 上施加形状记忆材料或形状记忆预聚物 (84)。形状记忆材料 (84) 可由本文所述的任何材料构成, 只要其具有形状记忆行为。例如, 形状记忆材料 (84) 可由复合材料构成, 例如包括具有形状记忆行为的交联的聚合物组合物以及另一种材料的复合材料。在一个优选的实施方式中, 形状记忆材料 (84) 是可生物吸收的。在另一个优选的实施方式中, 形状记忆材料 (84) 是包含交联的聚合物组合物和 ePTFE 非织造网状物的复合材料。

[0189] 现在将描述制造展开机构的一个示例性的方法。首先, 形成支架 (82)。如附图所示, 将镍钛金属互化物导线在心轴上编织成大致管状构件。或者, 可利用其他已知的材料和技术构成支架, 这些技术包括但不限于: 粘合 (例如生物相容性粘合剂)、熔焊、激光切割、激光焊接、软钎焊。另一个替代方式是利用激光由片材或插管制造支架。

[0190] 第二步是将形状记忆材料 (84) 施加到支架 (82) 上。例如, 形状记忆材料 (84) 可沿机器方向连续缠绕在编织支架 (82) 的外表面。然后将该组件加热至相对较高的温度 (例如 160°C) 持续较长时间 (例如 10 小时)。冷却至室温后, 包括支架 (82) 和施加的形状记忆材料 (84) 的组件可从心轴上取下。展开机构处于扩张或展开形状 (1), 如图 15 所示。这对应于形状记忆复合材料的原始状态。

[0191] 第三步是改变展开机构的轮廓。将展开机构 (80) 加热至一定温度保持一定的时间, 足以熔化形状记忆材料的结晶或半结晶相, 例如通过抓持和牵拉镍钛金属互化物编织物 (82) 两个相对的末端, 使其轴向拉伸。轴向拉伸导致展开机构的直径减小, 展开机构的总长度增加。图 16 显示了处于未展开形状的展开机构。然后展开机构 (90) 冷却。固定在

未展开形状（亚稳态）之后，将展开机构设置到递送导管上。

[0192] 展开机构的使用过程如下。通常，首先将针插入血管内。然后，将引导线通过该针进入血管。然后取出针。将引入器放置在引导线上进入血管内。然后，将带有展开机构的递送导管通过引入器在引导线上推进并进入血管。然后，将导管引导至血管系统（例如大动脉）内的所需位置，引导线退出。

[0193] 然后刺激展开机构，使其回复至展开形状，即展开机构缩短其长度并径向扩张，优选基本上恢复其原始尺寸。例如，可将展开机构加热至预定的温度，即形状记忆材料（84）的转变温度。加热可通过患者自身体温、通过引导器提供的温热盐水等方式实现。

[0194] 脂族交联的聚酯及由其构成的复合材料尤其适用于各种应用，具体是那些受益于生物相容性、生物吸收性、形状记忆行为或其组合的应用。医疗应用的示例性的例子包括但不限于：绷带、骨钉、药物递送装置、移植物、止血装置、支架、外科增强件、缝线、血管闭合装置等。非医疗应用包括但不限于：包装和食品制备以及考虑可处理性的其他应用。

[0195] 下面的实施例是为了阐述而不是限制本发明及其制备方法。

[0196] 实施例 1：

[0197] 根据两步法制得二酸、二醇和三醇的交联的聚合反应产物。第一步，将以下组分置于 500 毫升的玻璃反应器中：二酸组分是 202.25 克癸二酸（阿尔得里奇公司 (Aldrich)，99%），二醇是 43.46 克乙二醇（阿尔得里奇公司，99.8% 无水），三醇是 26.26 克甘油（阿尔得里奇公司，99.5% + 分光光度计量级）。反应器配备有搅拌器、加热装置、蒸汽冷凝装置、液体体积测量装置、温度调节装置、温度测量装置和氮气吹扫装置。

[0198] 室温下，反应物形成固相和液相的多相混合物。随着温度升高至约 170°C，混合物形成均质液体。当所有材料形成单相液体时记录时间和过程参数。将从反应器中形成的副产物水蒸气冷凝并收集在最小刻度 0.1cc 的容量接收管中。温度和水形成过程曲线如图 17 所示。总共收集到 32.2cc 的副产物水。

[0199] 第一步的聚合反应制得 237 克白色蜡状中间反应产物，相应于理论产率的 98.9%。该产物用氢氧化钾 (KOH) 进行滴定。滴定测得残留酸度为 0.8049 毫当量酸 / 克。室温该产物可溶于丙酮。

[0200] 第二步，22°C 下在四个 125 毫米直径的 Teflon™ 模具中各放入 9.05 克中间反应产物（上述制备）。将含有中间体的 Teflon™ 模具置于温度设定在 130°C 的真空烘箱中。压力最初设置在大气压。中间反应产物在 5 分钟内融化形成澄清粘稠液体。施加真空以去除夹带的气体和样品产生的挥发份。2 小时 25 分钟后，用恒定流速约 188cc / 分钟的氮气使压力升高至大气压。从真空烘箱中取出液体样品，通过轻柔“摇动”Teflon™ 模具使液体样品重新均匀地分布在整个 Teflon™ 模具底表面上。氮气流速和温度维持在约 180cc / 分钟，聚合反应在 130°C 继续 3900 分钟。然后，停止氮气流，压力再次降低。在该条件下聚合反应继续进行 4320 分钟。几小时内温度降低至室温。压力升高至大气压之后，从 Teflon™ 模具中取出产物，得到四个厚度约为 1 毫米的直径 125 毫米的圆盘。

[0201] 该产物在丙酮中不可溶，但可在丙酮中溶胀。冷却至 23°C，产物为光学不透明。滴定测得残留酸度为 0.0671 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中，最终产物在暴露于 35°C - 39°C 的温度时显示形状记忆行为。杨氏模量 E' 在 22°C 为 48MPa，在 37°C 为 9.0MPa。差示扫描量热测定 (DSC)、机械和形状恢复实验的结果在图 18 中示出。从 -80°C

起以 2°C / 分钟的速率加热,测定玻璃化转变温度  $T_g$  约为 -37°C。

[0202] 根据本文所述的细胞毒性测试进行测定,测得最终产物对哺乳动物细胞为无毒,1 级。

[0203] 对实施例 1 的残留进行体内测试。将样品外科植入新西兰白兔的背最长肌内。根据 ISO 10933 :第 6 部分进行测试。植入之前,材料通过 16-18kGy 的  $\gamma$  辐射进行灭菌。植入 45 天后,外科切除肌肉并固定在 10% 中性缓冲的 FORMALIN® 中。对肌肉进行切片、染色和显微镜检查。在任意植入部位均未发现组织不良反应的组织学迹象,提示材料是生物相容的。未发现植入物迹象。

[0204] 对比例 2 :

[0205] 将 202.25 克癸二酸和 62.07 克乙二醇在 500 毫升玻璃反应器中混合。反应器配备有搅拌器、加热装置、蒸气冷凝装置、液体体积测量装置、温度调节装置、温度测量装置和氮气吹扫装置。室温下,反应物形成固相和液相的多相混合物。随着温度升高至约 145°C,混合物形成均质液体。当所有材料形成单相液体时记录时间和过程参数。根据实施例 1 所述冷凝并收集从反应器逸出的副产物水蒸气。总的副产物水为 32.9cc。产生 227 克白色脆性中间反应产物,相应于理论产率的 98.1%。滴定测得残留酸度为 0.7119 毫当量酸 / 克。产物在 22°C 的丙酮中部分可溶,50°C 时溶解度稍高,在 70°C 的二甲亚砷中完全溶解,在 22°C 的六氟异丙醇 (HFIP) 中完全溶解。

[0206] 在直径 125 毫米的 Teflon™ 模具中加入 25.6 克如上所述制备的中间反应产物。将含有中间体的模具置于温度设定在 126°C 的真空烘箱中。压力最初设定在大气压。固体中间体在 10 分钟内融化形成澄清粘稠液体。温度维持在 125°C,压力降低。4,320 分钟后,烘箱压力升高至大气压并在几小时内冷却至环境温度。

[0207] 冷却后,产物为光学不透明。产物在 50°C 的丙酮中部分溶解,但比本实施例中上面所述的中间反应产物的溶解度要低。产物在 70°C 的二甲亚砷中完全溶解,在 22°C 的 HFIP 中完全溶解。滴定测得残留酸度为 0.4563 毫当量酸 / 克。最终产物不具有形状记忆行为。

[0208] 在 22°C 或在 37°C 进行评价,最终产物易碎而没有机械性能。加热至超过产物熔点时,产物转化为粘稠液体。

[0209] 对比例 3 :

[0210] 将 202.25 克癸二酸和 92.09 克甘油在 500 毫升玻璃反应器中混合。反应器配备有搅拌器、加热装置、蒸汽冷凝装置、液体体积测量装置、温度调节装置、温度测量装置和氮气吹扫装置。

[0211] 室温下,反应物形成固相和液相的多相混合物。随着温度升高至约 153°C,混合物形成均质液体。当所有材料形成单相液体时记录时间和过程参数。根据上述实施例所述冷凝并收集从反应器逸出的副产物水蒸气。总共收集到 31.6cc 的水。

[0212] 回收得到 259 克固体产物,相应于理论产率的 98.6%。冷却至环境温度后,产物形成光学透明的非常粘稠的粘液。用干冰进一步冷却产物,形成光学不透明的固体。中间反应产物在丙酮中完全溶解。滴定测得残留酸度为 0.764 毫当量酸 / 克。

[0213] 在 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿中加入 25.5 克上述制备的中间反应产物。将其置于温度设定在 126°C 的真空烘箱中。压力最初设置在大气压。观察到产物粘度降低。10 分钟后,压力降低,维持 125°C 的温度 4,320 分钟。然后在 3 小时内降低温度至室温,压

力升高至大气压。从 Teflon™ 模具中取出最终产物,得到厚度约为 2 毫米的 125 毫米直径的圆盘。

[0214] 冷却后,最终产物为光学透明。产物在丙酮中不可溶,但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.058 毫当量酸 / 克。

[0215] 最终产物在本文所述的形状记忆测试过程中不具有形状记忆行为。杨氏模量  $E'$  在 22°C 为 2.1MPa,在 37°C 为 2.1MPa。

[0216] 实施例 4:

[0217] 将 67.3 克对比例 2 制备和描述的中间体和 32.7 克对比例 3 制备和描述的中间体在 4 盎司的玻璃罐中混合,并置于 125°C 和大气压的真空烘箱中。将 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿和实验室混合螺旋桨组件在该时间也置于真空烘箱中。3 小时后,从真空烘箱中取出玻璃罐及其液体中间体内内容物并立即置于适当尺寸的加热心轴上,将热电偶插入熔融物料中,温度维持在 125±5°C 持续 5 分钟。然后,中间体在中等速率下混合 5 分钟,直到显示完全混合并形成可视为均质的单相液体。将 25 克液体转移至预热的 Teflon™ 结晶皿中,放回到 125°C 和大气压的真空烘箱中。压力降低,聚合反应继续 4260 分钟。然后,压力升高至大气压,从真空烘箱中取出模具和聚合物并置于 22°C 的实验台上冷却。1 小时后,从模具中取出,得到厚度约为 2 毫米的圆盘。

[0218] 冷却后,产物为光学不透明。产物在 50°C 的丙酮中溶胀,在 22°C 的 HFIP 中溶胀,在 70°C 的二甲亚砷中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.2293 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中,产物在暴露于 60°C -66°C 的温度时显示形状记忆行为。杨氏模量  $E'$  在 22°C 为 278MPa,在 37°C 为 160MPa。根据本文所述的细胞毒性测试进行测定,测得产物对哺乳动物细胞为无毒,0 级。

[0219] 实施例 5:

[0220] 将 46.8 克对比例 2 制备和描述的中间体和 53.2 克对比例 3 制备和描述的中间体在 4 盎司玻璃罐中混合。

[0221] 将含有这些中间体的玻璃罐置于 125°C 和大气压的真空烘箱中。将 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿和实验室混合螺旋桨组件在该时间也置于真空烘箱中。3 小时后,从真空烘箱中取出玻璃罐及其液体中间体内内容物并立即置于适当尺寸的加热心轴上,将热电偶插入熔融物料中,温度维持在 125±5°C 持续 5 分钟。然后,中间体在中等速率下混合 5 分钟,直到中间体显示完全混合并形成明显均质的单相液体。将 25 克液体转移至预热的 Teflon™ 结晶皿中,放回到 125°C 和大气压的真空烘箱中。降低压力,聚合反应持续 4260 分钟。然后,压力升高至大气压,从真空烘箱中取出模具和聚合物并置于 22°C 的实验台上冷却。

[0222] 冷却后,产物为光学不透明。1 小时后,从模具中取出,得到 2 毫米标称厚度的圆盘。产物在 22°C 的丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.1209 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中,产物在暴露于 40°C -52°C 的温度时显示形状记忆行为。杨氏模量  $E'$  在 22°C 为 107MPa,在 37°C 为 20.7MPa。根据本文所述的细胞毒性测试进行测定,测得产物对哺乳动物细胞为无毒,0 级。

[0223] 实施例 6:

[0224] 用 27.4 克对比例 2 所述制备的中间体和 72.6 克对比例 3 所述制备的中间体作为原料,重复实施例 4 和实施例 5 详述的过程。

[0225] 在模具中冷却 1 小时后,从模具中取出,得到 2 毫米标称厚度的圆盘。该产物为光学透明。22℃下 24 小时内,产物不再是光学透明。产物在 22℃的丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.1052 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中,产物在暴露于 32℃ -45℃的温度时显示形状记忆行为。杨氏模量  $E'$  在 22℃为 7.2MPa,在 37℃为 2.6MPa。根据本文所述的细胞毒性测试进行测定,测得产物对哺乳动物细胞为无毒,0 级。

[0226] 实施例 7 :

[0227] 将以下组分加入 250 毫升的玻璃烧杯中 :35.0 克癸二酸、8.59 克乙二醇和 3.19 克甘油。将烧杯及其内容物置于设定在 130℃的真空烘箱中。将用 Teflon™ 脱模剂处理的 100 毫米直径的皮氏培养皿置于真空烘箱中预热。最初多相的固 - 液混合物在 2 小时的时间内转化为低粘度液体。4 小时后,用磁力搅拌器混合该液体混合物 3 分钟,然后倒入预热的皮氏培养皿中。将皮氏培养皿及样品置于设定在 130℃的真空烘箱中。施加真空,聚合反应持续 4,320 分钟。然后,关闭真空烘箱电源,维持减压的同时使真空烘箱和产物冷却。当产物冷却至室温时,压力升高至大气压。从皮氏培养皿中取出产物,得到 2 毫米标称厚度的圆盘。

[0228] 冷却至 21℃后,产物为光学不透明。产物在丙酮中不可溶,但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 1.450 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中,产物在暴露于 51℃ -55℃的温度时显示形状记忆行为。

[0229] 实施例 8 :

[0230] 用以下原料组分重复实施例 7 详述的过程 :35.0 克癸二酸、8.06 克乙二醇和 3.98 克甘油。

[0231] 冷却至 21℃后,产物为光学不透明。产物在丙酮中不可溶,但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.7091 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中,产物在暴露于 40℃ -48℃的温度时显示形状记忆行为。

[0232] 实施例 9 :

[0233] 用以下原料组分重复实施例 7 详述的过程 :35.0 克癸二酸、7.52 克乙二醇和 4.78 克甘油。

[0234] 冷却至 21℃后,产物为光学不透明。产物在丙酮中不可溶,但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.6899 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中,产物在暴露于 35℃ -41℃的温度时显示形状记忆行为。

[0235] 实施例 10 :

[0236] 将以下组分加入 400 毫升的玻璃烧杯中 :50.0 克癸二酸、10.74 克乙二醇和 6.83 克甘油。用铝箔松散盖在烧杯上,将烧杯及其内容物置于设定在 125℃的真空烘箱中。最初多相的固 - 液混合物在 2 小时的时间内转化为低粘度液体。用磁力搅拌器混合该液体混合物 2 分钟,然后放回到设定在 125℃的真空烘箱中。施加真空,聚合反应持续 1,000 分钟,然后压力升高至大气压,机械搅拌样品 2 分钟。再施加真空 50 分钟。然后将混合物转移到 125 毫米预热的 Teflon™ 结晶皿中。一个圆盘含有约 30 克样品,而另一个含有约 23 克。将样品放回到减压且设定约为 130℃的真空烘箱中。维持该条件 3,100 分钟。然后,关闭真空烘箱电源,在维持减压的同时真空烘箱和产物冷却至 28℃。压力升高至大气压,从真空烘箱中取出产物,结晶皿产生两个标称厚度为 2 毫米的圆盘。

[0237] 冷却至环境温度后,产物是光学不透明的。产物在丙酮中不可溶,但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.7591 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中,产物在暴露于 34°C -38°C 的温度时显示形状记忆行为。根据本文所述的细胞毒性测试进行测定,测得最终产物对哺乳动物细胞有毒,级别 = 4。

[0238] 实施例 11 :

[0239] 在 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿中加入 10.0 克实施例 1 的中间反应产物。将含有半结晶中间体的培养皿置于设定在 130°C 的真空烘箱中。15 分钟后,通过轻柔摇动培养皿,使得液体中间体流动并覆盖整个培养皿底表面,均匀地分布在培养皿表面上。在相对较高的速率将氮气充入真空烘箱中,同时温度维持在 130°C。该条件下聚合 2,400 分钟后,停止氮气流,降低压力。在该条件下聚合 1,440 分钟后,压力升高至大气压,将含聚合产物的培养皿从真空烘箱中取出并置于 22°C 的实验台上冷却。

[0240] 冷却后,产物是光学不透明。产物在丙酮中不可溶,但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.2170 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中,产物在暴露于 42°C -48°C 的温度时显示形状记忆行为。

[0241] 通过在室温(约 21°C)下“冷拉”该样品,产物也显示形状记忆行为。沿单轴向拉伸或弯曲变形时,产物发生屈服。以 25.4 毫米 / 分钟的速率拉伸时产生约 0.10 的单轴拉伸应变。样品被拉长 100%,并在去除变形力后保持该变形的形状和尺寸。然后将冷拉变形产物加热至 57°C。30 秒内,产物恢复其最初未变形时的形状和尺寸。

[0242] 实施例 12 :

[0243] 用以下组分重复实施例 1 所述的过程:101.125 克癸二酸、21.730 克乙二醇和 13.81 克甘油。

[0244] 室温下,反应物形成固相和液相的多相混合物。随着温度升高至约 149°C,混合物形成均质液体。当所有材料形成单相液体时记录时间和过程参数。将从反应器逸出的副产物水蒸气冷凝并收集在最小刻度 0.1cc 的容量接收管中。总共收集到 15.9cc 水。中间反应产物是 117 克白色蜡状材料,相应于理论产率的 96.9%。冷却至环境温度后,产物为光学不透明。滴定测得残留酸度为 0.552 毫当量酸 / 克。室温下中间反应产物在丙酮中可溶。

[0245] 进行第二步聚合反应,包括:在 22°C 将 19.4 克上述制备的中间反应产物置于 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿中。将含有中间体的 Teflon™ 模具置于温度设定在 120°C 的真空烘箱中。压力最初设置在大气压。固体半结晶中间体在 15 分钟内熔化形成澄清粘稠液体。通过摇动使该液体分布在结晶皿上。然后降低压力。1,080 分钟后,真空烘箱压力升高至大气压,产物放回到减压和 120°C 的真空烘箱中之前取少量样品(样品 1)。在 1,440 分钟重复取样过程(样品 1),2,460 分钟取样(样品 3)和 5,305 分钟取样(样品 4)。每个样品的残留酸度在下表 1 中记录。

[0246] 冷却至 23°C 后,样品光学不透明。所有样品在丙酮中不可溶,但可在丙酮中溶胀。所有四种样品均具有形状记忆行为。根据本文所述的细胞毒性测试进行测定,测得样品 4 对哺乳动物细胞为无毒,级别 = 0。

[0247] 表 1

	聚合反应时间		残留酸度(毫当量酸/克)
	累积时间(分钟)	分段时间(分钟)	
[0248]	1080	1080	0.2586
	1440	360	0.2582
	2460	1020	0.1157
	5305	2845	0.0909

[0249] 实施例 13：

[0250] 根据上文实施例 1 所述方法制备中间反应产物。反应物包括 101.125 克癸二酸、21.730 克乙二醇和 13.81 克甘油。加热后，反应物在 165℃ 形成均质液体。总共收集到 13.2cc 的副产物水。

[0251] 冷却至环境温度后，中间反应产物形成光学不透明的白色蜡状材料。回收得到 120 克中间体，相应于理论产率的 97.2%。中间反应产物在丙酮中可溶。滴定测得残留酸度为 1.518 毫当量酸 / 克。

[0252] 室温下在 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿中加入 35 克中间反应产物。将样品置于 120℃ 的真空烘箱中。样品聚合 13,968 分钟后，冷却并升高压力至 22℃ 的环境条件。

[0253] 冷却后，产物光学不透明。产物在丙酮中不可溶，但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.0280 毫当量酸 / 克。产物暴露于 37℃ 的温度时具有形状记忆行为。根据本文所述的细胞毒性测试进行测定，测得产物对哺乳动物细胞无毒，级别 = 0。

[0254] 实施例 14：

[0255] 在 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿中加入 35 克根据实施例 13 的方法制备的中间反应产物。聚合反应在 120℃ 的温度和真空下进行 5,760 分钟。从真空烘箱中取出样品，并在环境温度下冷却至 22℃。

[0256] 冷却后，产物光学不透明。产物在丙酮中不可溶，但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.2294 毫当量酸 / 克。产物暴露于 37℃ 的温度时具有形状记忆行为。根据本文所述的细胞毒性测试进行测定，测得产物对哺乳动物细胞无毒，0 级。

[0257] 实施例 15：

[0258] 通过 25kGy 剂量的  $\gamma$  辐射对实施例 12 的最终产物（样品 4）进行灭菌。滴定测得残留酸度为 0.0960 毫当量酸 / 克。灭菌后产物暴露于 37℃ 的温度时具有形状记忆行为。根据本文所述的细胞毒性测试进行测定，测得产物对哺乳动物细胞无毒，级别 = 0。

[0259] 实施例 16：

[0260] 根据实施例 1 所述的方法制备残留酸度为 0.8690 毫当量酸 / 克的半结晶中间反应产物。

[0261] 在 125 毫米直径的 Teflon 结晶皿中加入 8.3 克所述中间体，并置于温度为 140℃ 的真空烘箱中。真空烘箱压力等于大气压。半结晶中间体在施加真空下 5 分钟内熔化形成澄清粘稠液体。在该条件下聚合反应持续进行 5,460 分钟。然后，压力升高至大气压，从真空烘箱中取出 Teflon™ 皿及其内容物并置于 22℃ 的实验台上冷却。

[0262] 冷却后，产物光学透明。产物在丙酮中不可溶，但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.0210 毫当量酸 / 克。产物在本文所述的形状记忆测试过程中不具有形状记忆行为。

[0263] 实施例 17：

[0264] 将 25.0 克癸二酸（阿尔得里奇公司，99%）、1.918 克乙二醇（阿尔得里奇公司，99.8% 无水）和 8.5367 克甘油（阿尔得里奇公司，99.5% + 分光光度计量级）置于 250 毫升玻璃烧杯中。将烧杯及其内容物置于设定在 120°C 的真空烘箱中。将 100 毫米直径的玻璃皮氏培养皿也置于真空烘箱中进行预热。培养皿的内表面用 Teflon™ 脱模剂进行处理。最初多相的固-液混合物在 3 小时的时间内转化为低粘度流体。用磁力搅拌器混合流体混合物几分钟，然后倒入预热的皮氏培养皿中，放回到 120°C 和减压条件下的真空烘箱中。在该条件下聚合反应持续进行 4,080 分钟。然后，压力升高至大气压，真空烘箱和产物冷却至 23°C。

[0265] 冷却至环境温度后，产物光学透明。产物在丙酮中不可溶，但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.2064 毫当量酸 / 克。产物在本文所述的形状记忆测试过程中不具有形状记忆行为。

[0266] 实施例 18：

[0267] 用替代的二醇制备交联的聚合物组合物的其他样品。将以下单体组分加入 0.5 升的玻璃反应器中：101.25 克癸二酸（阿尔得里奇公司，99%）、28.54 克 1,3-丙二醇（阿尔得里奇公司，99.6% + 无水）和 11.51 克甘油（阿尔得里奇公司，99.5% + 分光光度计量级）。反应器配备有搅拌器、加热装置、蒸气冷凝装置、液体体积测量装置、温度调节装置、温度测量装置和氮气吹扫装置。按照实施例 1 所述的方法。

[0268] 首先，反应物在室温下形成多相的固 / 液混合物。随着温度的升高，反应物在约 117°C 形成均质液体混合物。当反应器中的所有材料形成单相液体时记录时间和过程参数。将水蒸气冷凝并收集在最小刻度 0.1cc 的容量接收管中。总共收集到 14.0cc 水。

[0269] 冷却至环境温度后，中间反应产物光学不透明。在聚合反应的第一阶段制得 123.3 克白色蜡状中间反应产物，相应于理论产率的 96.9%。该中间反应产物在丙酮中可溶。滴定测得残留酸度为 1.0528 毫当量酸 / 克。

[0270] 在第二聚合反应阶段，在 22°C 将 20.0 克中间反应产物置于 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿中。将其置于温度设定在 120°C、压力等于大气压的真空烘箱中。固体半结晶中间体在 5 分钟内熔化形成澄清粘稠液体，然后降低压力。在该条件下聚合反应持续进行 6,060 分钟，然后温度降低至 22°C。

[0271] 压力升高至大气压之后，从 Teflon™ 模具中取出产物，得到一个标称厚度为 2 毫米的直径 125 毫米的圆盘。冷却后，该产物为光学不透明。产物在丙酮中不可溶，但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.174 毫当量酸 / 克。在本文所述的形状记忆测试过程中，产物在暴露于 42°C -47°C 的温度时显示形状记忆行为。

[0272] 实施例 19：

[0273] 将以下单体组分加入 0.5 升的玻璃反应器中：101.25 克癸二酸（阿尔得里奇公司，99%）、33.75 克 1,4-丁二醇（阿尔得里奇公司，反应物 + (ReagentPlus) > 99%）和 11.51 克甘油（阿尔得里奇公司，99.5% + 分光光度计量级）。反应器配备有搅拌器、加热装置、蒸汽冷凝装置、液体体积测量装置、温度调节装置、温度测量装置和氮气吹扫装置。根据实施例 1 所述的方法。

[0274] 首先，反应物在室温下形成多相的固 / 液混合物。随着温度的升高，反应物在约

118℃形成均质液体混合物。当反应器中的所有材料形成单相液体时记录时间和过程参数。将水蒸气冷凝并收集在最小刻度 0.1cc 的容量接收管中。总共收集到 13.5cc 水。

[0275] 冷却至环境温度后,中间反应产物光学不透明。收集得到 130.5 克白色蜡状中间反应产物,相应于 98.1%的产率。中间反应产物在丙酮中可溶。滴定测得残留酸度为 1.1276 毫当量酸/克。

[0276] 在第二阶段,在 22℃将 29.3 克中间反应产物置于 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿中。将其置于温度设定在 120℃真空烘箱中,施加真空。固体半结晶中间体在 4 小时内融化形成澄清粘稠液体。在该条件下聚合反应持续进行 5,760 分钟,然后温度降低至 22℃。

[0277] 冷却后,产物光学不透明。压力升高至大气压之后,从 Teflon™ 模具中取出产物,得到一个标称厚度为 2 毫米的直径 125 毫米的圆盘。产物在丙酮中不可溶,但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.2344 毫当量酸/克。在本文所述的形状记忆测试过程中,产物在暴露于 49℃ -51℃ 的温度时显示形状记忆行为。

[0278] 实施例 20:

[0279] 将 26.0 克癸二酸(阿尔得里奇公司,99%)、5.59 克乙二醇(阿尔得里奇公司,99.8%无水)和 3.55 克甘油(阿尔得里奇公司,99.5% + 分光光度计量级)在 250 毫升玻璃烧杯中混合。用铝箔松散盖在烧杯上,将烧杯置于设定在 127℃的真空烘箱中。165 分钟后多相的反应混合物转化成均质液体。再进行 240 分钟后,将 22.7 克液体反应混合物从 250 毫升玻璃烧杯转移至预热并用 Teflon™ 脱模剂处理过的 1,000 毫升玻璃烧杯中。将氯化钠(NaCl)结晶(187.5 克)倾倒入液相上,从而形成盐床,低粘度液相可通过该盐床渗滤。氯化钠相的固体体积分数约为 0.85。降低压力且温度升高至 127℃。在该条件下聚合反应持续进行 5,305 分钟。然后关闭真空烘箱电源,真空下材料冷却至 22℃。

[0280] 通过用反渗透水(电导率 < 5 微西门子/厘米)漂洗,直到水洗液的电导率小于 400 微西门子/厘米,从中间反应产物提取氯化钠。此时用手指探测时多孔反应产物是顺从。多孔反应产物的孔隙空间被水填充。

[0281] 将水润湿的中间反应产物置于 22℃的真空烘箱中,用真空泵降低压力以使该中间反应产物干燥至恒重。以这种方式干燥后,收集 19.7 克干燥产物,考虑聚合反应的副产物水之后相应于约 100%产率。多孔反应产物为圆盘形,厚度约 16 毫米。

[0282] 最终泡沫体产物的密度等于  $0.17 \pm 0.02 \text{g/cc}$ ,表明产物的空隙空间约为 85 体积%。用扫描电镜(SEM)进行检查,孔的几何形状类似氯化钠结晶形状,尺寸如图 19 所示。差示扫描量热法(DSC)表明,泡沫体产物的玻璃化转变温度  $T_g$  约为 -35℃,该产物在 22℃时为半结晶,超过 36℃时完全无定形。泡沫体产物在丙酮中不可溶,但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 1.0280 毫当量酸/克。泡沫体产物在 37℃水浴中具有形状记忆行为。

[0283] 实施例 21:

[0284] 根据实施例 1 第一聚合反应阶段所述的过程,使 101.125 克癸二酸(阿尔得里奇公司,99%)、21.730 克乙二醇(阿尔得里奇公司,99.8%无水)和 13.81 克甘油(阿尔得里奇公司,99.5% + 分光光度计量级)聚合,形成中间反应产物。该中间反应产物的残留酸度为 0.552 毫当量酸/克。

[0285] 在 23℃,将 20.0 克中间反应产物与 40.0 克丙酮在四盎司玻璃罐中混合。然后用磁力搅拌器搅拌混合物,1 小时内形成澄清均质的低粘度中间体 - 丙酮溶液。

[0286] 将 185.0 克氯化钠 (NaCl) 结晶倒入 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿中, 分布后形成厚度均匀的盐床, 低粘度液相通过盐床渗滤。将 Teflon™ 结晶皿和盐床置于 120°C 真空烘箱中, 压力降低以干燥盐床 2 小时。从真空烘箱中取出盐床并置于 45°C 的强制通风烘箱中再干燥 2 小时。

[0287] 将中间体 - 丙酮溶液倾倒入盐床上。中间体 - 丙酮溶液通过盐床渗滤。总共转移 57.1 克 33.33 重量%的中间体溶液, 其体积占据盐床空隙空间, 多余体积层位于盐床上。丙酮在 45°C 蒸发。将浸透中间体的盐床从 45°C 的强制通风烘箱转移至 120°C 真空烘箱并降低压力。这些聚合反应条件保持 1500 分钟后, 从真空烘箱中取出浸入交联的聚合物的盐床样品并置于 0°C 的冰箱中。1 小时后, 从冰箱中取出样品并置于 23°C 的实验台上。从 Teflon™ 结晶皿中取出样品, 发现其触感坚硬。

[0288] 在 21°C 用反渗透水 (电导率 < 5 微西门子 / 厘米) 洗涤, 直到水洗液的电导率小于 5 微西门子 / 厘米, 从中间体复合材料提取氯化钠。去除盐后, 探测样品时是顺应的。

[0289] 将水润湿的多孔中间反应产物干燥过夜, 然后在 37°C 真空干燥 4 小时, 然后在 120°C、减压条件下在真空烘箱中聚合。聚合反应在该条件下再持续进行 7 天。从真空烘箱中取出泡沫体产物, 置于 22°C 的实验台上冷却。干燥的最终泡沫体产物是厚度 10 毫米、重 17.5 克的圆盘。

[0290] 冷却的泡沫体的密度等于  $0.15 \pm 0.02 \text{g/cc}$ , 表明产物的空隙空间约为 85 体积%。泡沫体产物在丙酮中不可溶, 但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.1000 毫当量酸 / 克。

[0291] 根据本文所述的细胞毒性测试进行测定, 测得泡沫体产物对哺乳动物细胞无毒, 0 级。泡沫体产物具有形状记忆行为。通过 45°C 双轴向压缩使正圆柱形泡沫体变形, 然后冷却至 22°C。泡沫体维持该变形形状 21 小时后, 然后, 加热至 45°C 时, 泡沫体具有形状记忆行为。

[0292] 实施例 22:

[0293] 根据类似实施例 21 所述的方法制备另一个例子的泡沫组合物。单体组分是: 202.25 克癸二酸 (阿尔得里奇公司, 99%)、43.46 克乙二醇 (阿尔得里奇公司, 99.8% 无水) 和 26.26 克甘油 (阿尔得里奇公司, 99.5% + 分光光度计量级)。该中间反应产物的残留酸度为 0.5547 毫当量酸 / 克。

[0294] 将 20 克中间反应产物与 70 克丙酮混合, 将所得中间体 / 丙酮溶液 (75.8 克) 倾倒入盐床上, 该盐床包含 138 克粒度小于 70 目、堆密度为  $0.945 \text{g/cc}$  的盐。在 45°C 蒸发丙酮 24 小时。

[0295] 使浸透中间体的盐床在 137°C、真空下进一步聚合 2,880 分钟。如以上实施例所述, 通过用反渗透水漂洗提取氯化钠。

[0296] 所得泡沫材料的密度为  $0.24 \text{g/cc}$ , 表明包含约 75% 的空隙空间。产物在丙酮中不可溶, 但可在丙酮中溶胀。滴定测得残留酸度为 0.2005 毫当量酸 / 克。

[0297] 也通过 DSC 检查泡沫材料, 在等于或高于 38°C 的温度下该泡沫材料为完全无定形。交联的泡沫材料具有形状记忆行为。

[0298] 实施例 23:

[0299] 根据实施例 21 所述的方法制备另一个例子的泡沫组合物。该中间反应产物的残

留酸度为 0.6712 毫当量酸 / 克。中间反应产物与丙酮混合并将所得中间体 / 丙酮溶液倾倒在盐床上 (阿尔得里奇 A. C. S. 公司, 试剂级 > 99.0%)。根据实施例 21 所述进行丙酮蒸发、聚合反应、盐提取、水分蒸发和进一步聚合反应的过程, 制得 19 克密度等于 0.16g/cc 的交联的聚酯泡沫材料。交联的泡沫材料在 37°C 具有形状记忆行为。

[0300] 实施例 24:

[0301] 在 21°C, 将 20.3 克实施例 16 的中间体与 40.0 克丙酮在四盎司玻璃罐中混合。将磁力搅拌棒加入混合物中, 玻璃罐加盖并用磁力搅拌器搅拌直到形成澄清均质的低粘度溶液 (大约 1 小时内)。将中间体 - 丙酮溶液置于 45°C 强制通风烘箱中。将 185.0 克氯化钠 (NaCl) 结晶倒入 125 毫米直径的 Teflon™ 结晶皿中, 分布后形成厚度均匀的盐床, 低粘度液相可通过该盐床渗滤。将 Teflon™ 结晶皿和盐床置于 40°C 真空烘箱中, 降低压力以干燥盐床约 3 小时。

[0302] 从真空烘箱中取出盐床, 压力升高至大气压后, 将 58.0 克中间体 - 丙酮溶液倾倒在盐床上。中间体 - 丙酮溶液通过盐床渗滤并占据盐床空隙空间, 多余的体积层位于盐床上。

[0303] 将结晶皿及其内容物置于 45°C 强制通风烘箱中 20 小时。然后将浸透中间体的盐床转移至 40°C 真空烘箱中, 施加真空。维持该条件 3 小时。然后温度在约 2 小时的时间内升高至 130°C, 在该条件下聚合反应再持续进行 5520 分钟。

[0304] 压力升高至大气压后, 从真空烘箱中取出 Teflon™ 结晶皿和浸入聚合物的盐床并冷却至 0°C。1 小时后, Teflon™ 结晶皿和浸入聚合物的盐床升温至 22°C。此后, 从 Teflon™ 结晶皿中取出浸入聚合物的盐床。

[0305] 然后, 在 22°C 用反渗透水 (电导率 < 5 微西门子 / 厘米) 洗涤, 直到水洗液的电导率小于 30 微西门子 / 厘米, 从中间体复合材料提取氯化钠。去除盐后, 探测样品时是顺应的。

[0306] 对水润湿的中间体产物空气干燥 2 天, 然后在 37°C 真空干燥 19 小时。然后, 压力升高至大气压, 从真空烘箱中取出泡沫体产物并冷却至 22°C。

[0307] 回收得到标称厚度为 10 毫米的圆盘形状的干燥泡沫体产物。该泡沫体产物的密度为 0.14g/cc, 表明产物包含约 85% 的空隙空间。

[0308] 泡沫体产物的结晶熔点 ( $T_m$ ) 为  $2^\circ\text{C} < T_m < 9^\circ\text{C}$ 。泡沫体产物在丙酮中不可溶, 但可在丙酮中溶胀。测得残留酸度为 0.2377 毫当量 / 克。泡沫体产物不具有形状记忆行为。

[0309] 实施例 25

[0310] 22°C 下通过混合 1.60 克靛蓝胭脂红结晶和 100 毫升反渗透水来制备染料水溶液。将所得染料溶液转移至四盎司玻璃罐中。将实施例 23 的一些直径约 5 毫米的正圆柱形干燥泡沫体产物转移至该染料溶液中。以类似的方式, 将实施例 22 的一些直径约 4 毫米的正圆柱形干燥泡沫体产物转移至该染料溶液中。将这些泡沫体交替压缩并解压缩几次, 以将染料溶液浸透到泡沫体内。将含溶液和浸入溶液的泡沫体的玻璃罐加盖并置于 50°C 烘箱中 1 小时。然后从烘箱中取出玻璃罐和其内容物并置于 22°C 的实验台上冷却。再 2 小时之后, 将浸透溶液的泡沫体从溶液中取出并置于铝称量皿上, 然后转移至 50°C 真空烘箱中减压干燥 16 小时。然后, 压力升高至大气压, 将干燥的泡沫体转移至 22°C 的实验台上冷却。冷却后, 所有泡沫体为深蓝色。

[0311] 对一些直径 4 毫米的多孔聚合物圆柱形样品,对一些含有靛蓝胭脂红染料和一些未染色的样品进行评价。将样品置于铝板之间,其长轴平行于板。顶板上向下压大铜块的重物。将金属和多孔聚合物组件置于 60°C 腔室中 30 分钟。腔室温度降低至 0°C 并继续保持 30 分钟。温度升高至 25°C,取出金属和多孔聚合物组件。从铝板之间取出多孔聚合物样品,所述样品被压缩至厚度约 1 毫米的亚稳态。

[0312] 将染色和未染色的压缩亚稳态多孔样品用倍频的 Nd:YAG 激光源进行照射。蓝色染料具有以约 600 纳米为中心的宽吸收带。从倍频 Nd:YAG 源发射的光的波长为 532nm。过去由在反射模式下的染蓝色的泡沫体的 UV-VIS 谱构成测量值,该谱表明染蓝色的泡沫体在 532nm 存在强吸收。

[0313] 将每个样品置于激光束光路下 30 秒。以这种方式用激光照射三个染蓝色的泡沫体样品。在各种情况下,染蓝色的泡沫体显示响应激光刺激的均匀的形状和尺寸恢复。

[0314] 以类似的方式照射未染色的泡沫体样品 60 秒,作为对照试验。未染色的泡沫体未显示尺寸形状恢复作用。作为又一个对照试验,将一个染色和压缩的多孔聚合物样品置于热板上,以测定是否发生形状恢复。该泡沫体样品膨胀至直径约 4 毫米的圆柱体,表明基本上恢复。

[0315] 实施例 26:

[0316] 将 136.98 克癸二酸(阿尔得里奇公司,99%)、34.62 克乙二醇(阿尔得里奇公司,99.8% 无水)和 22.02 克甘油(阿尔得里奇公司,99.5% + 分光光度计量级)在玻璃反应器中混合。反应器配备有搅拌器、加热装置、蒸汽冷凝装置、液体体积测量装置、温度调节装置、温度测量装置和氮气吹扫装置。

[0317] 首先,反应物在室温下形成多相的固/液混合物。随着温度的升高,反应物在约 127°C 形成均质液体混合物。当反应器中的所有材料形成单相液体时记录时间和过程参数。将副产物水蒸气冷凝并收集在最小刻度 0.1cc 的容量接收管中,总共收集到 21.9cc 的水。冷却至环境温度后,形成的中间反应产物光学不透明。中间反应产物在丙酮中可溶。滴定测得残留酸度为 0.4305 毫当量酸/克。

[0318] 然后由该未交联的中间反应产物制备三种泡沫体组合物。将未交联的中间体熔化并加入三个 50 毫升塑料烧杯中。向每个烧杯中加入一定量的已加热至 50°C 的 4,4'-亚甲基二(苯基异氰酸酯)(MDI)(猎人公司(Huntsman),FW = 250.26 克/摩尔,MP = 37°C, RUBINATE® 44),使得第一烧杯中 MDI 的重量分数为 0.15,第二烧杯中的重量分数为 0.25,第三烧杯为 0.35。然后用离心混合装置(Thinky AR250)将每个烧杯混合 30 秒,然后置于 120°C 烘箱中 40 分钟。混合物反应并原位产生气体,导致形成三种泡沫体组合物。

[0319] 冷却至室温后,发现三种泡沫体都是稳定的。泡沫体积随组合物中 MDI 重量分数的增加而增加。

[0320] 检查对应于 MDI 重量分数等于 0.15 的泡沫样品,以探测其物理、机械和形状记忆性质。样品在丙酮中不可溶。泡沫体是开放泡孔类型。22°C 时的泡沫密度约为 0.35 克/cc,提示包含约 65 体积%的空气或空隙空间。

[0321] 以 2°C/分钟的速率将样品从 20°C 起加热。在  $30^{\circ}\text{C} < T_1 < 42^{\circ}\text{C}$  和  $50^{\circ}\text{C} < T_2 < 65^{\circ}\text{C}$  的温度范围内具有两个吸热转变( $T_1$  和  $T_2$ )。杨氏模量  $E'$  在 25°C 为 7MPa,在 57°C 为 0.35MPa。泡沫体样品表明在 85°C 具有形状记忆行为。

[0322] 实施例 27：

[0323] 另一个泡沫体样品是由 101.13 克癸二酸（阿尔得里奇公司，99%）、21.73 克乙二醇（阿尔得里奇公司，99.8% 无水）和 13.81 克甘油（阿尔得里奇公司，99.5% + 分光光度计量级）的中间反应产物制得的。在第一聚合反应阶段中，收集到 15.0cc 水。冷却至环境温度后，产物光学不透明。产物在丙酮中可溶。滴定测得残留酸度为 0.6712 毫当量酸 / 克。

[0324] 然后由该未交联的中间反应产物制备三种泡沫体组合物。根据实施例 26 所述的方法，将加热的 MDI（猎人公司 (Huntsman)，FW = 250.26 克 / 摩尔，MP = 37°C，RUBINATE® 44）加入熔融的中间反应产物中，使得三个烧杯中 MDI 的重量分数分别为：第一烧杯 0.15，第二烧杯 0.25，第三烧杯 0.35。然后用离心混合装置 (Thinky AR250) 将这些混合物混合 30 秒，然后置于 120°C 烘箱中 40 分钟。该过程期间，混合物反应并原位产生气体，导致形成三种泡沫体组合物。

[0325] 冷却至室温后，所有三种泡沫体是稳定的。泡沫体积随组合物中 MDI 重量分数的增加而增加。

[0326] 实施例 28：

[0327] 另一个泡沫体样品是由 202.25 克癸二酸（阿尔得里奇公司，99%）、36.93 克乙二醇（阿尔得里奇公司，99.8% 无水）和 23.48 克甘油（阿尔得里奇公司，99.5% + 分光光度计量级）的中间反应产物制得的。在第一聚合反应阶段中，收集到 27.4cc 水。冷却至环境温度后，产物光学不透明。中间体在丙酮中可溶。

[0328] 然后由该未交联的中间反应产物制备三种泡沫体组合物。根据实施例 26 所述的方法，将加热的 MDI（猎人公司 (Huntsman)，FW = 250.26 克 / 摩尔，MP = 37°C，RUBINATE® 44）加入熔融的中间反应产物中，使得各个烧杯中 MDI 的重量分数分别为：0.15、0.25 或 0.35。然后用离心混合装置 (Thinky AR250) 将这些混合物混合 30 秒，然后置于 120°C 烘箱中 40 分钟。该过程期间，混合物反应并原位产生气体，导致形成三种泡沫体组合物。

[0329] 冷却至室温后，所有三种泡沫体是稳定的。泡沫体积随组合物中 MDI 重量分数的增加而增加。

[0330] 实施例 29：

[0331] 将实施例 21 未交联的中间反应产物加入含有丙酮的玻璃容器中，使得中间反应产物的浓度为 6 重量%。然后将混合物加热至 45°C 并进行搅拌。4 小时内获得均质溶液。将该溶液从热源中取出并冷却至室温。

[0332] 用该溶液浸透 ePTFE 非织造网状物，以形成复合材料预浸料坯。根据 Bacino 在美国专利 5,476,589 中所述的内容制备 ePTFE 非织造织物。利用绕线棒涂布方法浸润 ePTFE。将中间聚合物溶液直接输送到无载体的 ePTFE 非织造网状物上，用 29 号绕线涂布棒进行计量。线速度为 3 米 / 分钟，涂布棒上的缠绕角约为 145 度。在施加溶液时，将 ACCUPLY 背衬材料（从纽约州纽约客的精确塑料公司 (Accurate Plastics, Yonkers, N.Y.) 获得）施用到 ePTFE 网状物上，使得涂布聚合物溶液一侧朝背衬材料取向。ePTFE 用聚合物中间体溶液浸透之后，在对流烘箱中蒸发丙酮。

[0333] 采用相同的方法设置，在 ePTFE 非织造网状物的相背侧涂布聚合物中间体溶液。在第二涂布步骤中，用 8 号绕线棒来涂布裸露的 ePTFE。涂布后，在对流烘箱中蒸发丙酮。

[0334] 通过将复合材料预浸料坯带缠绕到不锈钢心轴上制得多层复合结构。心轴截面基

本为方形,具有四个 30mm×60mm 的平面。中间角各自圆化形成 5mm 的弧。首先将氟化乙烯丙烯 (FEP) 剥离膜施加到心轴上以防止预浸料复合材料带与心轴粘结。将预浸料复合材料带施加到心轴上,同时心轴以 10rpm 的速率旋转。该过程继续 8 分钟,以产生由 80 层预浸料复合材料带构成的多层复合结构。

[0335] 然后将心轴和复合材料组件置于 135℃ 的真空烘箱中,施加真空。浸透的聚合物中间体在该条件下进一步聚合 5,040 分钟后,然后温度降低至约 22℃,压力升高至大气压。室温下浸透的聚合物中间体发生交联且半结晶。通过在心轴转角用刀片切割复合材料,将所得 80 层复合材料结构分成四段。从心轴和 FEP 剥离层上取下各段,得到长 60 毫米、宽 30 毫米、厚约 0.3 毫米的四个平面的多层复合片材。该复合片材的密度约为 1.1g/cc。

[0336] 在本文所述的形状记忆测试过程(非多孔)中,该多层复合材料结构在暴露于 40℃ -55℃ 的温度时显示形状记忆行为。

[0337] 实施例 30:

[0338] 热致激活的剥离机构由包括 ePTFE 和本文所述交联的聚酯组合物的复合材料构成。该机构可位于导管远端以释放或俘获体内目标。

[0339] 将实施例 29 的复合材料预浸料带用二氧化碳激光切割成宽 0.254 毫米的条带。将 0.254 毫米的预浸料条带沿圆周缠绕在锥形心轴上,该锥形心轴通过在黄铜棒的末端倒角加工定形。将预浸料条带缠绕的心轴置于 120℃ 和减压下的真空烘箱中保持 24 小时。冷却至室温后,浸透聚合中间体的复合材料为光学不透明。如上文实施例 21 中所述,浸透的聚合物中间体发生交联。

[0340] 从心轴上取下复合材料,但在无外力或心轴支承的情况下保持圆锥形状。将直径 0.127 毫米的镍钛金属互化物导线插入复合材料锥体中心平行于其纵轴。将导线和复合材料组件置于 60℃ 水浴中几分钟,复合材料组件向导线径向压缩。压缩的同时,将复合材料组件和导线置于 0℃ 腔室中几分钟。然后从 0℃ 腔室中取出样品,解除压制力。复合材料保持其压缩的形状(即镍钛金属互化物导线超过其纵轴的圆柱形)。

[0341] 镍钛合金导线的末端与设定输出为 9 伏的 DC 电源相连。启动输出,导线电阻损耗导致镍钛金属互化物温度升高。这种温度的升高使得复合材料形成允许镍钛金属互化物导线退出的较大直径。该形状记忆复合材料基本上恢复至其最初的圆锥结构。

[0342] 实施例 31:

[0343] 另一种实施方式的具有形状记忆性质的复合材料是通过将乙交酯-碳酸亚丙酯共聚物 (PGA/TMC) 的非织造材料与交联的聚酯组合物混合而构成的。用于制备复合材料预浸料坯的 PGA/TMC 非织造网状物是根据 Hayes 在美国专利 6,165,217 和 6,309,423 中所述内容制备的。

[0344] 用刀片将约 4 克实施例 21 的未交联的半结晶中间体切割成小颗粒。将聚乙烯剥离膜平铺到 152.4mm×508mm 的不锈钢薄片上。将具有 0.2mm 的间隙的 101.6mm×101.6mm 刮板置于聚乙烯片上,整个组件置于 130℃ 的烘箱中约 10 分钟。从烘箱中取出组件,将未交联的半结晶中间体颗粒置于刮板的前部。在未交联的半结晶颗粒上方轻摇加热枪直到颗粒变成熔融物料。然后沿剥离衬料的表面缓慢牵拉刮板,以形成无定形未交联的中间体的均匀熔体薄膜。将 PGA/TMC 非织造网状物置于无定形熔融中间体薄膜上。粘性的中间体润湿并浸透 PGA/TMC 非织造网状物,形成厚度约 0.203 毫米的预浸料坯片材。

[0345] 冷却至室温后,用刀片从预浸料坯片切割 8 个矩形的预浸料坯条带。每个片材尺寸为长 80mm×宽 12.7mm。然后将这些预浸料坯条带组装成两个多层叠层,每个叠层有四层。将叠层置于 203.2mm×203.2mm 的玻璃板上,该板上覆盖厚度 0.076 毫米的 PTFE 薄膜。将另一 PTFE 薄膜和玻璃板置于叠层的顶部。将 678 克不锈钢重物置于叠层顶部以将条带压制到一起。

[0346] 将整个组件置于 145℃ 的真空烘箱中,减压。该条件维持 2.5 小时后,压力升高至大气压且温度降低。去除不锈钢重物,减压。再维持该条件 18.5 小时。然后压力重新升高至大气压,去除顶部玻璃板和 PTFE 薄膜。用真空泵再次降低压力。该聚合反应条件再维持 1440 分钟。温度降低至室温,压力升高至大气压。这样,由上述预浸料坯片材制得两个矩形平面复合材料结构,其尺寸为长 80mm×宽 12.7mm×厚 0.64mm。室温下复合材料的密度约为 1.2g/cc。

[0347] 在本文所述的形状记忆测试过程(非多孔)中,该多层复合材料结构在暴露于 39℃-46℃ 的温度时显示形状记忆行为。

[0348] 实施例 32:

[0349] 将以下组分置于第一个 250 毫升的玻璃烧杯中:35.0 克癸二酸、8.59 克乙二醇和 3.19 克甘油(第一样品)。在第二个 250 毫升的玻璃烧杯中加入 35.0 克癸二酸、7.52 克乙二醇和 4.78 克甘油(第二样品)。将烧杯及其内容物置于设定在 120℃ 的真空烘箱中。将用 Teflon™ 脱模剂处理的两个 100 毫米直径的皮氏培养皿置于真空箱中预热。

[0350] 最初多相的固-液混合物在 1 小时的时间内转变为低粘度流体。约 1 小时后,分别将约 22.7 克流体混合物倒入独立的预热的皮氏培养皿中。将每个皮氏培养皿及样品置于设定在 130℃ 的真空烘箱中。施加真空,聚合反应继续约 4,320 分钟。

[0351] 然后,关闭烘箱电源,维持减压的同时烘箱和产物冷却。然后压力升高至大气压,产物冷却至环境温度。从皮氏培养皿中去除样品,得到两个圆盘。滴定测得样品 1 和样品 2 的残留酸度分别为 1.450 毫当量酸/克和 0.6899 毫当量酸/克。

[0352] 将样品 1 切割成宽 2.0 毫米、长 30.0 毫米、厚 1.5 毫米的矩形条。获得样品 2 的两个类似大小的条带。将两个样品 2 的条带置于样品 1 条带的顶部之上,并用加热的 Carver 压机(印第安纳州瓦伯什河的卡弗有限公司(Carver, Inc., Wabash, IN))在 130℃、显著压制力下沿厚度压制 1 小时,对复合材料进行加工。压制的复合材料冷却至室温,然后从压机中取出。复合材料的标称厚度约为 3-4 毫米。

[0353] 通过将样品和管置于 60℃ 的烘箱中,使得复合材料被设置成曲梁形状。在该温度,无定形的复合材料被加工成管的曲率并用带保持原位。然后将复合材料置于冷冻机中,使材料冷却至 0℃。

[0354] 从冷却的弯曲样品上切割长 13.97 毫米的样品。该样品经过阶梯式加热程序,即温度从室温起以 5℃/分钟的速率升高至 40℃,保持该温度 10 分钟,然后再次以 5℃/分钟的速率升高至 70℃。尺寸变化见图 20。

[0355] 实施例 33:

[0356] 首先将实施例 23 的多孔反应产物进行压制并设定为亚稳态。将标称厚度 10 毫米的 6.45 平方厘米的半结晶泡沫材料置于 60℃ 水浴中几分钟。将无定形泡沫材料从水浴中取出并立即置于两个铝板之间,铝板用两个厚度为 2.54 毫米的铝间隔物隔开。利用夹具将

板固定在一起。将该组件在室温下静置过夜。将半结晶的亚稳态泡沫材料从板之间取出并置于真空下 5 分钟以去除残留水分。

[0357] 然后将压缩的亚稳态泡沫材料用二氧化碳激光切割成直径 3.05 毫米的圆柱体。激光产生的热量导致泡沫材料的温度升高,使得材料发生形状恢复。将直径 0.127 毫米的镍钛金属互化物导线推入穿过恢复的无定形泡沫材料圆柱体的中心平行于其长轴。

[0358] 将导线和泡沫材料置于 60°C 水浴中 5 分钟。对泡沫材料施加共径向压缩(圆柱体和导线)。维持压缩的同时将泡沫材料置于 0°C 腔室内 10 分钟。使半结晶亚稳态泡沫材料紧紧围绕镍钛金属互化物导线压缩。

[0359] 将导线-亚稳态泡沫组件插入体外动脉瘤模型中并输送到模拟动脉瘤中。模拟动脉瘤是在长度约 70 毫米,内径约 3.05 毫米壁的透明玻璃管中形成的直径约 6.35 毫米的囊泡。然后将导线与设定在 9 伏的 DC 电源相连。施加输出电压,导致镍钛金属互化物导线电阻加热。产生的热量导致泡沫体组合物的形状恢复,再次填充模拟的动脉瘤/囊泡。然后导线退出。

[0360] 实施例 34:

[0361] 根据以下方式构建血管闭合装置模型。将实施例 22 的标称厚度 7.62 毫米的 101.6 毫米 × 101.6 毫米泡沫片利用加热的 Carver 压机(印第安纳州瓦伯什河的卡弗有限公司(Carver, Inc., Wabash, IN))在 65°C、1 吨夹紧力下沿厚度压制约 3 小时。压制的泡沫体冷却至室温,然后从压机上取出。取出后,泡沫体的标称厚度约为 1.143 毫米。然后压制的泡沫体在压缩空气下冷却至室温以下。然后使用内径 2.388 毫米的皮下管(得自佛罗里达州迈阿密的 SP 公司(Small Parts, Miami Lakes, FL))将泡沫体冲切形成压缩栓,该皮下管研磨形成逐渐变细的尖锐前缘。压缩的栓从皮下切割管的末端取下,再次冷却至室温以下。

[0362] 用于闭合装置的管腔内递送装置包括具有中央管腔的膨胀编织杆。致动导线位于管腔内。致动导线在远端附连于编织杆。编织杆基本上被聚合物材料覆盖,该聚合物材料能够阻止编织杆的径向膨胀、伸长或缩短。在远端附近,编织杆的一部分未被覆盖且没有受到限制。未覆盖部分将聚合物覆盖层分隔成远端部分和近端部分。套管覆盖了聚合物覆盖层的近端部分。将套管和装置的近端固定,向近端牵拉致动导线时,装置远端向近端移动,编织杆在不受限制的部分内膨胀形成沿垂直于递送装置的轴线方向延伸的圆盘形突起物。将压缩的栓旋拧在近端聚合物覆盖层上,由套管向远端推送。然后致动导线向远端推送以使编织杆缩回。

[0363] 待修复的模拟血管体系由有机硅管构成,模拟动脉。将有机硅管置于外管中,外管用明胶填充以模拟周围组织。将引入器插入有机硅管。引入器的插入产生待闭合的模拟伤口。

[0364] 将血管闭合装置通过引入器递送至修复部位。在编织体膨胀之前,将编织体设置在远离受伤部位。用套管使闭合装置对着膨胀的编织体向远端推送。当闭合装置锁定在套管和编织体之间的位置时,组件退出直到编织体接触模拟动脉的内壁。通过引入器提供温热盐水以激活闭合装置的形状记忆性质。然后引入器退出。然后不受限制的闭合装置在模拟的受伤部位膨胀形成贴片。将聚合物泡沫体设置在模拟动脉外壁与模拟周围组织之间。放置该装置之后,通过向远端推送致动导线使编织体回缩。回缩后,整个递送装置退出。闭合装置被套管保持在位,而套管最终被取出。

[0365] 实施例 35：

[0366] 将 0.127 毫米镍钛金属互化物导线的 175 毫米 × 8 毫米 ID, 24 端编织体 (伊利诺斯州北巴灵顿的 MM 公司 (Medical Murray, North Barrington, IL)) 置于 8 毫米 OD SS 管 (新泽西州新布伦兹维克的 MMC 公司 (McMaster Carr, New Brunswick, NJ)) 上。将实施例 29 复合材料预浸料坯的 100 毫米宽的区域沿机器方向连续缠绕在镍钛金属互化物编织体和管的周围, 共 6-8 个完整缠绕。然后将该结构体真空加热至 160°C 保持 10 小时, 然后用液体二氧化碳冷却。当所得组件的温度达到室温时, 取出心轴。

[0367] 然后组件在 50°C 的烘箱中加热 10 分钟。从烘箱中取出后, 抓住镍钛金属互化物编织体的两个相对末端并伸展, 立即沿轴向拉伸来牵拉该组件, 从而减小复合材料-镍钛金属互化物编织体的直径并增加其长度。然后, 用液体二氧化碳冷却组件。冷却使编织体和复合材料固定在伸长的亚稳态。室温下组件保持亚稳态。将组件加热至 45°C 时, 组件的长度变短并在直径方向膨胀, 从而基本恢复其原始尺寸。该组件以这种方式操作多次。

[0368] 实施例 36：

[0369] 在猪肝脏撕裂模型中测试泡沫体的止血性。选择一些泡沫体进行测试。各材料的孔径和处理性能各不相同, 详见下表 2。所用样品是直径约 15 毫米, 长约 6-10 毫米的圆柱体形式。用纱布作为比较。

[0370]

材料	孔径	22°C 时的状态	样品是否具有储存的形状	止血性
纱布	N/A	N/A	N/A	-
实施例 20	大	半结晶	否	+
实施例 21	大	半结晶	否	+/-
实施例 22	小	半结晶	否	++
实施例 23	大	半结晶	是	++
实施例 24	大	无定形	否	+/-

[0371] 按压 5 分钟内无止血性；

[0372] +/- 按压 3 分钟内止血；

[0373] + 按压 1 分钟内止血；

[0374] ++ 按压 5 秒内止血

[0375] 该研究中采用了一种具有正常平均凝血时间的未处理的尤卡坦 (Yucatan) 猪。沿中线切开以使肝脏裸露。采用直径 13 毫米的环锯在肝脏中钻出深约 1 厘米的孔。伤口大量出血 5 秒后, 将样品材料插入伤口内。最初无外加压力。测量伤口出血停止时间。5 分钟后, 从伤口取出材料, 置于 10% 中性缓冲甲醛中, 处理后进行组织学分析。

[0376] 所有泡沫材料易于处理和应用于伤口, 所有材料充满血液, 在 3 分钟内产生止血

作用。实施例 22 的泡沫材料具有小孔,实施例 23 的泡沫材料(具有储存的形状)应用于伤口后无需对伤口施加压力即可在 5 秒内产生止血作用。实施例 20 的泡沫材料是施加压力后 1 分钟内产生止血作用。按压 1 分钟后在实施例 21 和 24 观察到周围缓慢出血,但无需进一步按压在 2 分钟后完全止血。

[0377] 对回收的样品进行组织学评价。与其他实施例相比,实施例 22 的泡沫材料的间隙中填充的红细胞较少,填充更大比例的蛋白质流体。在这些样本中,微结构包含基本完整的血液池。也不存在直接毒性(frak toxicity)的迹象。

[0378] 测试方法

[0379] 形状记忆:

[0380] 根据以下方法探测多孔产物的形状记忆行为:在 22°C,用内径 15.4 毫米的木塞钻孔器从干燥的泡沫体产物提取正圆形圆柱体。测定每个圆柱体的初始或默认状态的长度和直径尺寸,测定值精确至 0.01 毫米,分别以  $L_0$  和  $D_0$  表示。根据以下公式计算初始或默认状态圆柱体体积  $V_0$ :

$$[0381] \quad V_0 = \frac{1}{4} \pi D_0^2 L_0$$

[0382] 然后,使正圆形圆柱体在单一轴向压缩下变形产生亚稳态,同时处于无定形状态的聚合物泡沫体受到线性压缩应变  $\varepsilon$ ,  $0.3 \leq \varepsilon \leq 0.5$ 。变形后,温度降低至 0°C,同时保持恒定的压缩应变。保持该温度和压缩应变 25-40 小时后,温度升高至 22°C。约 1 小时后,压缩外力降低至 0。测定圆柱体的变形或亚稳态尺寸,测定值精确至 0.01 毫米,分别以  $L_d$  和  $D_d$  表示。根据以下等式计算每个圆柱体的亚稳态体积  $V_d$ :

$$[0383] \quad V_d = \frac{1}{4} \pi D_d^2 L_d$$

[0384] 根据以下等式计算亚稳态线性压缩应变  $\varepsilon_{L,d}$  和体积压缩应变  $\varepsilon_{V,d}$ :

$$[0385] \quad \varepsilon_{L,d} = \frac{(L_d - L_0)}{L_0}$$

$$[0386] \quad \varepsilon_{V,d} = \frac{(V_d - V_0)}{V_0}$$

[0387] 为确定样品是否尺寸稳定,将亚稳态圆柱体在无外力场条件下于 22°C 储存 8 天。

[0388] 为确定亚稳态泡沫圆柱体是否在热刺激下基本恢复其原始或默认状态尺寸,将各个圆柱体置于 30-100°C 的温热水溶液中。然后将亚稳态泡沫圆柱体置于该溶液中 1 小时。1 小时后,测定圆柱体的尺寸,测定值精确至 0.01 毫米,分别以  $L_r$  和  $D_r$  表示。根据以下等式计算形状恢复的泡沫圆柱体的体积:

$$[0389] \quad V_r = \frac{1}{4} \pi D_r^2 L_r$$

[0390] 在泡沫体水饱和时进行测定。然后,将饱和的泡沫圆柱体在 30-100°C 的真空烘箱中干燥至恒重。将形状恢复的泡沫圆柱体的线性尺寸和体积与原始或默认状态圆柱体进行比较。如果样品恢复其原始尺寸的至少 50% 则认为样品具有形状记忆行为。

[0391] 可在三步形状恢复实验中评价非多孔性产物的形状记忆行为。首先,在样品为无定形状态的温度下,通过使样品绕黄铜管弯曲而使正矩形棱柱样品发生变形。第二步,将样

品冷却至室温,去除变形力以确定样品是否保持弯曲形状。第三步,加热样品以确定样品是否倾向于恢复其变形前的形状。下面将更详细地描述该过程。

[0392] 在 22℃,将胶粘带(150mm×20mm)置于工作台上,将粘性一侧朝上。将需要测试的正矩形棱柱(35mm×5mm×2mm)样品置于胶带上,使其长轴按平行于胶粘带的长轴取向,并且约 50 毫米的胶粘带从样品一端突出。将样品固定在胶粘带上。

[0393] 将胶粘带的裸露一端附连于外径 20.7 毫米的黄铜薄壁管上,使得棱柱和胶带的长轴与管轴垂直。将管和需要测试的一个或多个样品置于 90℃的烘箱中 30 分钟,使它们发生变形。然后通过绕管缠绕胶粘带并将胶粘带的自由端固定于管,而使各样品发生变形。整个组件在 22℃冷却。

[0394] 从样品和管组件上去除胶粘带来解除变形力。将没能维持形状(即不能维持亚稳态)的样品视作不具有形状记忆性质。对维持变形状态(即维持亚稳态)的样品进一步评价,以确定变形形状的稳定性。将这些样品以变形或亚稳态储存。

[0395] 然后对样品进行测试以确定施加激活刺激后其原始状态是否基本恢复。

[0396] 从样品切割长约 10 毫米的变形棱柱样品。将这些长 10 毫米的样品置于石英刀刃上,相互间隔 5 毫米。以 1℃/分钟的速率将样品从 20℃加热。将在小于约 100℃的温度下基本恢复其原始状态的样品视作具有形状记忆性质。认为在约 30℃到 60℃之间的温度下基本恢复其原始状态的样品在人体医疗应用中尤其适用。

[0397] 模量

[0398] 用动态机械分析仪(DMA)在小于 1%的应变下,测定弹性模量,例如杨氏模量随温度的变化。温度变化速率为 1℃/分钟。频率为 1Hz。

[0399] 细胞毒性测试:

[0400] 用最低基础培养基(MEM)评价细胞毒性提取物的存在及其对哺乳动物活细胞的影响。用提取介质在 37℃±1℃对聚合物样品提取 24-30 小时。使 L929 小鼠成纤维细胞于 37℃接触该测试提取物 72 小时。染色后,借助光学显微镜检查细胞。生物效应的视觉评价确定单层细胞的健康状态。对细胞毒性进行评分,分为 0(无效应)至 4 分(大于 75%的细胞发生形态学改变)。2-4 分的结果是细胞毒性的。

[0401] 提取前聚合物样品未进行漂洗。提取样品时,1 克样品用 5 毫升含有 5%新生牛血清、292mg/l 的蒸馏去离子水配制的 L-谷氨酰胺、1.2g/l 碳酸氢钠、3.6g/l HEPES 和 100 μg/ml 庆大霉素的 MEM 进行提取。

[0402] 采用天然橡胶作为阳性对照,以和测试样品相同的方式进行提取。也包括阴性对照或空白提取。

[0403] 使足量的 L929 小鼠成纤维细胞在孔中生长 24-96 小时。用胰蛋白酶消化,制备细胞悬液。每种细胞悬液用 MEM 生长培养基稀释至浓度为 1-3×10<sup>5</sup> 个细胞/毫升。将稀释的细胞悬液轻轻混合并接种到 35 毫米的测试孔中。细胞在 37℃±1℃、5%±1% CO<sub>2</sub> 气氛、相对湿度大于约 90%的条件进行培养。继续培育直到形成融合单层(融合≥80%)。

[0404] 从测试孔的细胞抽吸 MEM 生长培养基,用相同体积的测试样品提取物进行替换。然后测试孔在上文规定的条件下再培育 72±3 小时。培育后,将在无菌磷酸盐缓冲盐水中的充分稀释的中性红加入各孔的细胞,以使最终染料浓度约为 50 μg/ml。然后将这些制剂放回培育箱中,在指定条件下培育 1-2 小时。最终培育之后,各孔被染成红色。活细胞被染

成红色。然而,无活力的细胞未被染色,这些细胞仍保持透明。在 100X 到 400X 的放大倍数下用光学显微镜检查细胞,对细胞毒性进行评分,用以下细胞毒性评分量表以 0-4 分表示。所有阳性对照在约 1.4 到约 1.64 稀释度的滴度下具有毒性。所有阴性对照评分为 0。

[0405] 细胞毒性评分量表

[0406]

评分	加入中性红并在根据上述条件进行培育后的显微镜观察结果
0	阴性效应,细胞形态和密度与阴性对照类似。
1	类似于对照,但 $\leq 25\%$ 的细胞颗粒化、溶胀或钝锯齿形。
2	$> 25\%$ 的细胞颗粒化、溶胀或钝锯齿形,和 / 或 25-49%的细胞死亡、溶解或脱落。
3	50% -74%的细胞是死亡、溶解或脱落细胞。
4	75-100%的细胞是死亡、溶解或脱落细胞。

[0407] 认为评分 0-1 是无毒的。认为评分 2-4 是有毒。

[0408] 虽然本文阐述和描述的本发明的具体实施方式,但本发明并不限于这些阐述和描述。应理解,改变或改进可在所附权利要求书的范围内包括和体现作为本发明的一部分。

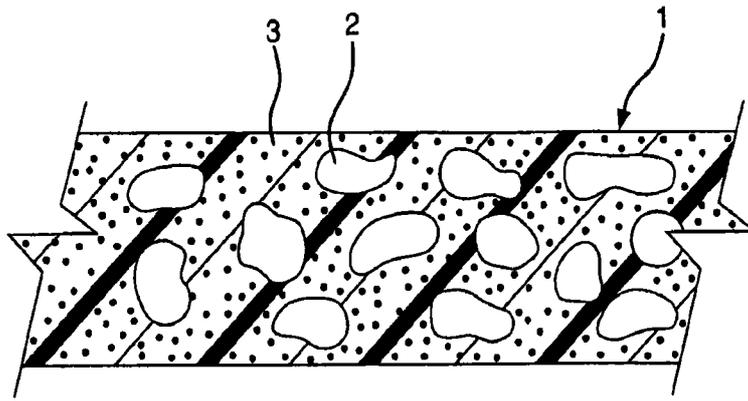


图 1

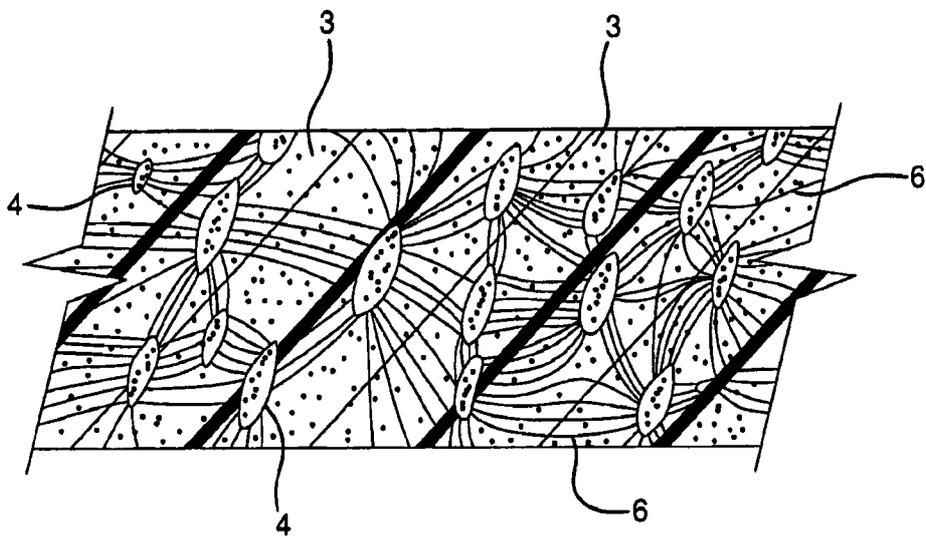


图 2

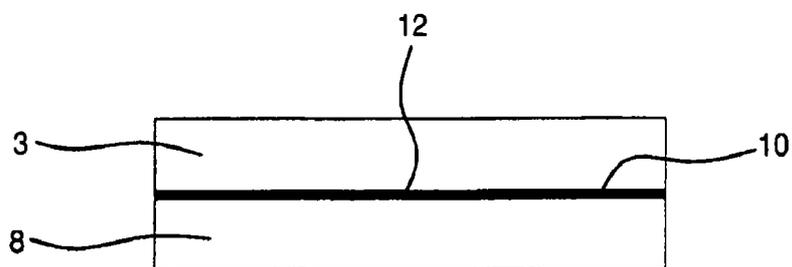


图 3

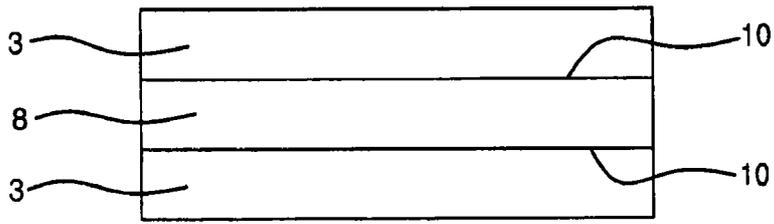


图 4

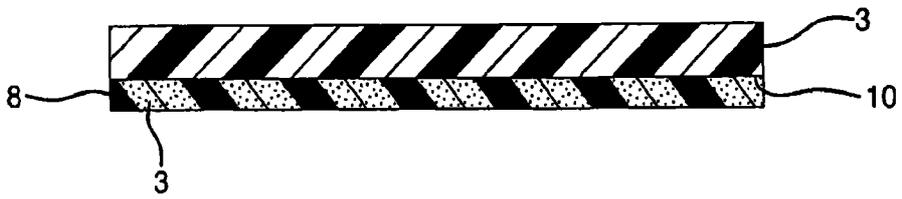


图 5

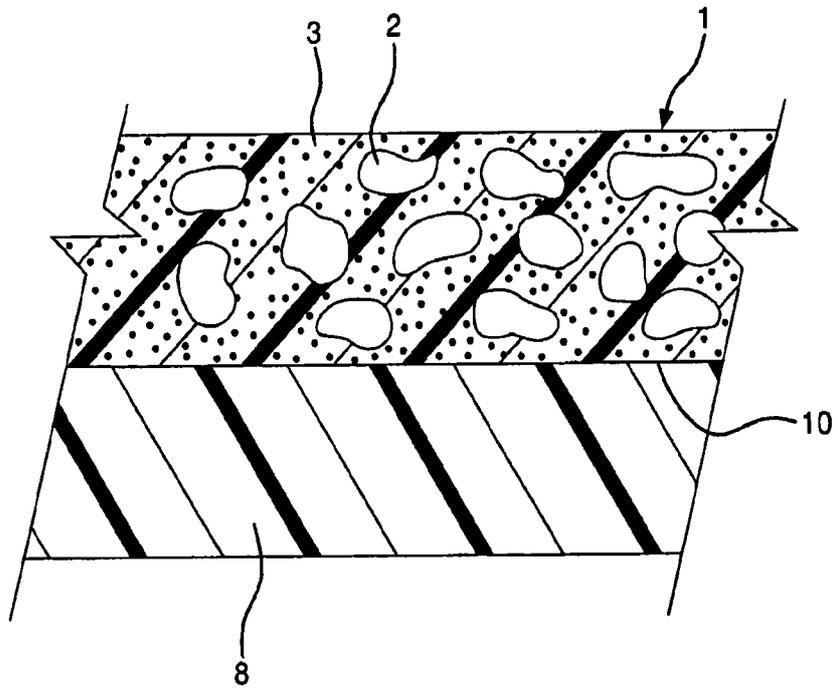


图 6

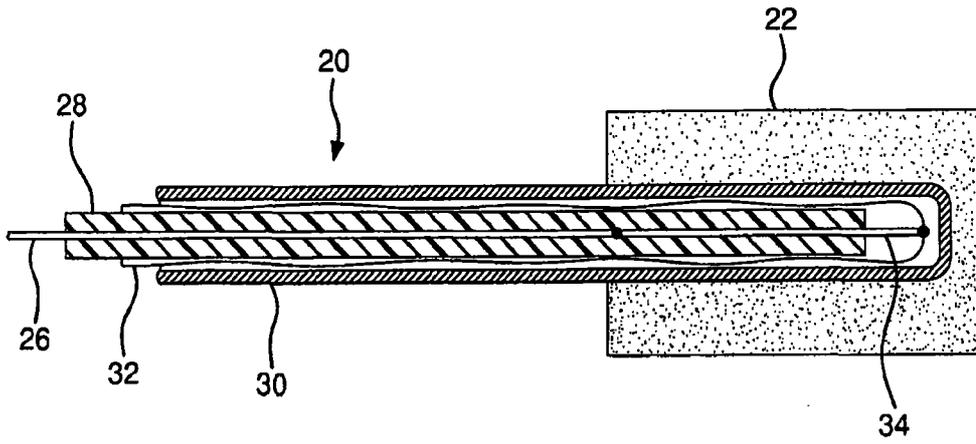


图 7

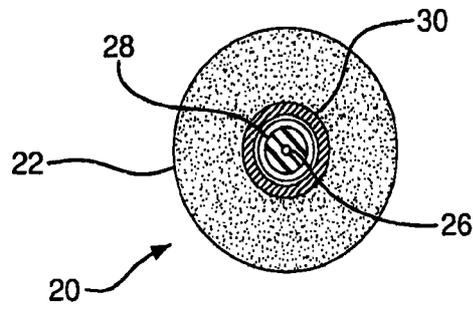


图 8

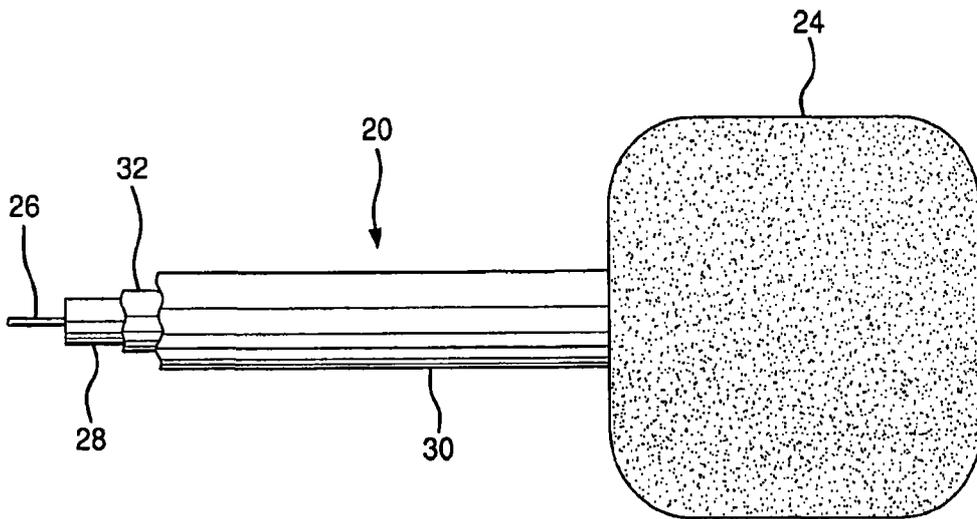


图 9

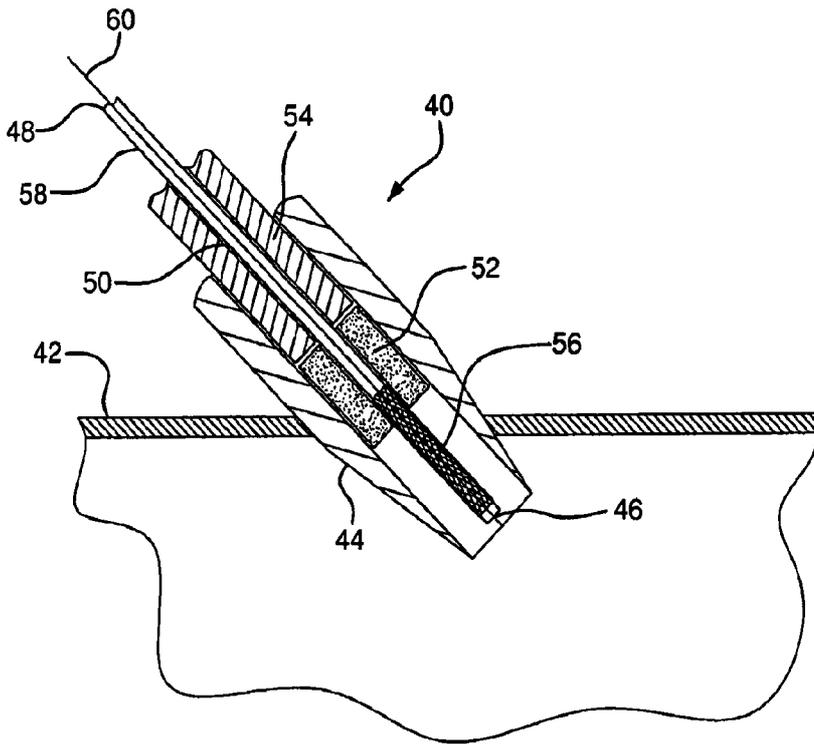


图 10

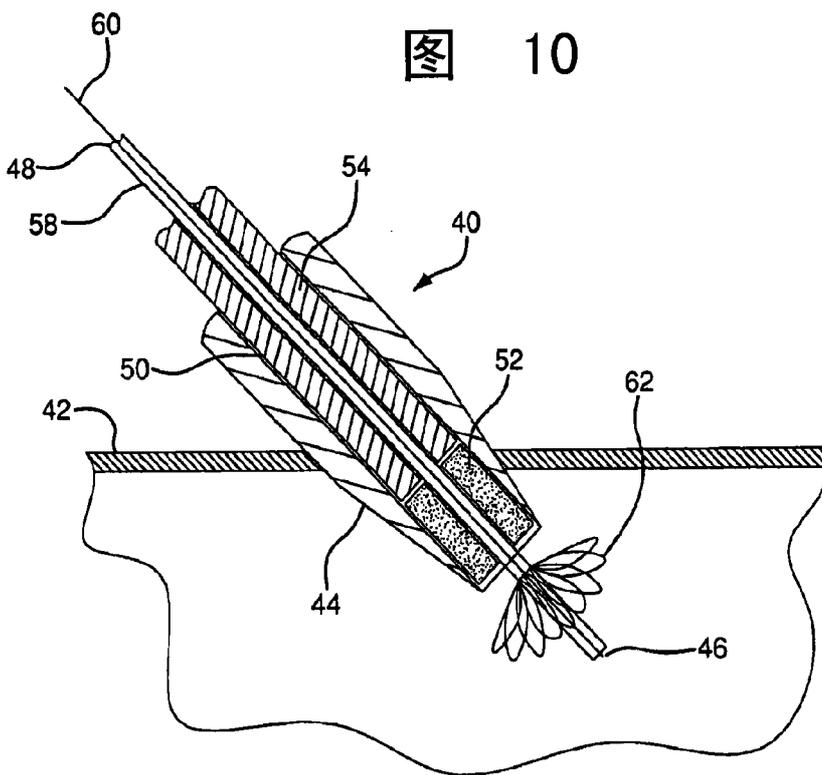


图 11

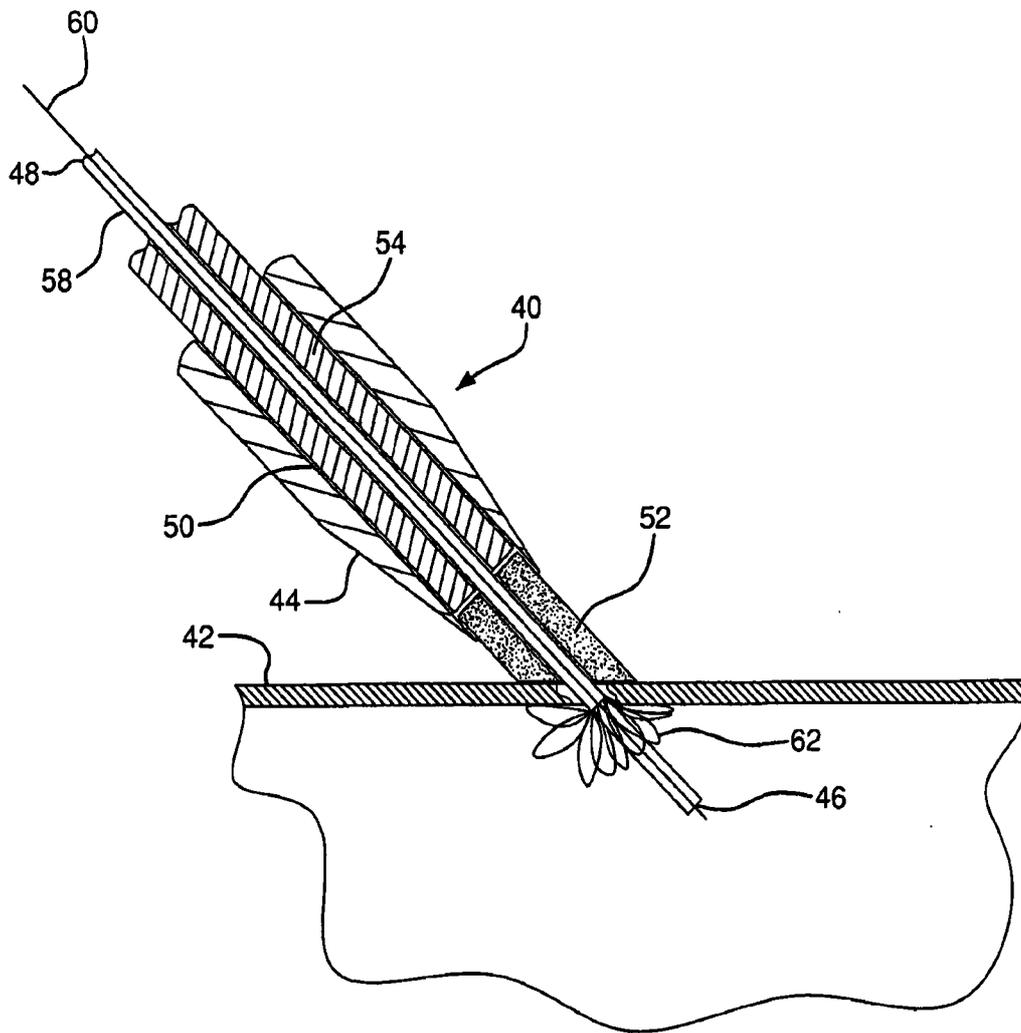


图 12

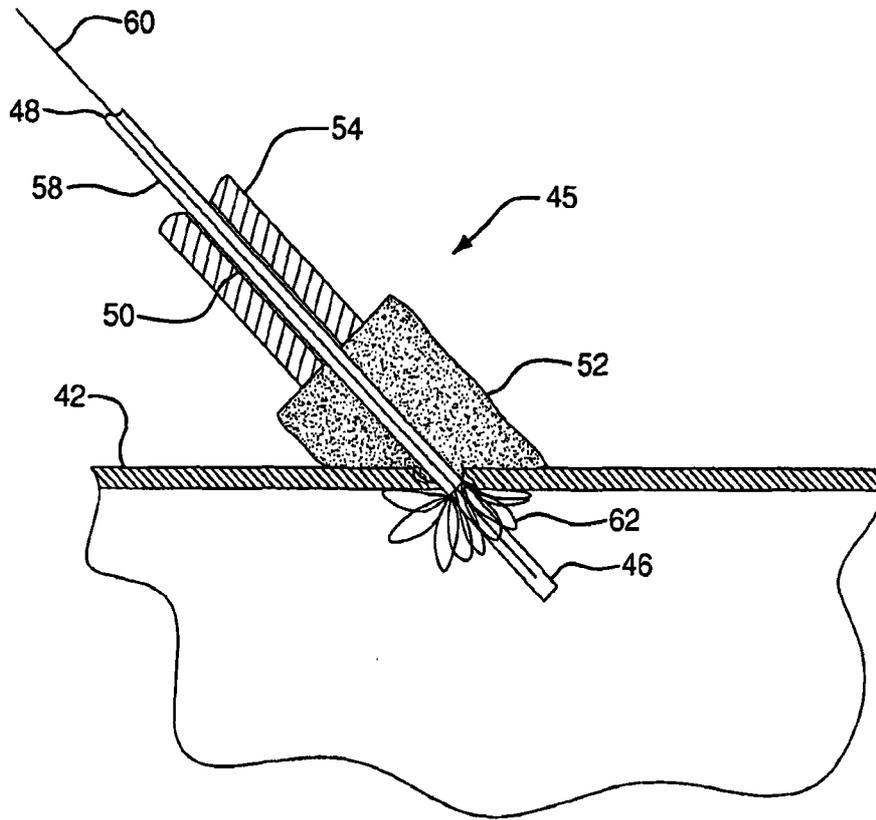


图 13

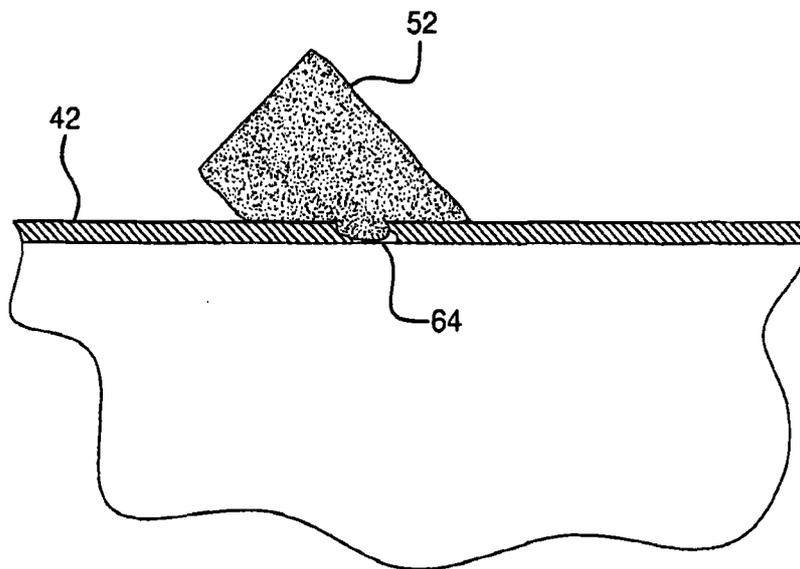


图 14

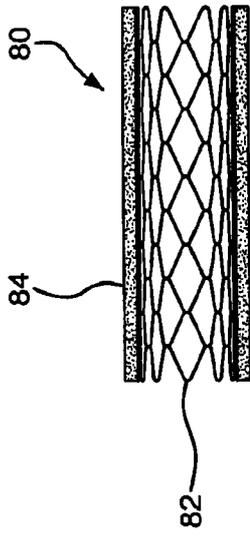


图 15

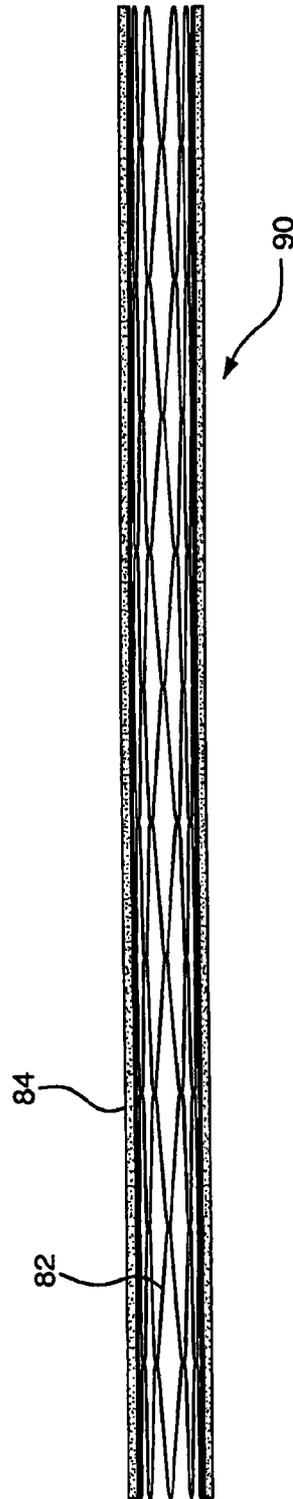


图 16

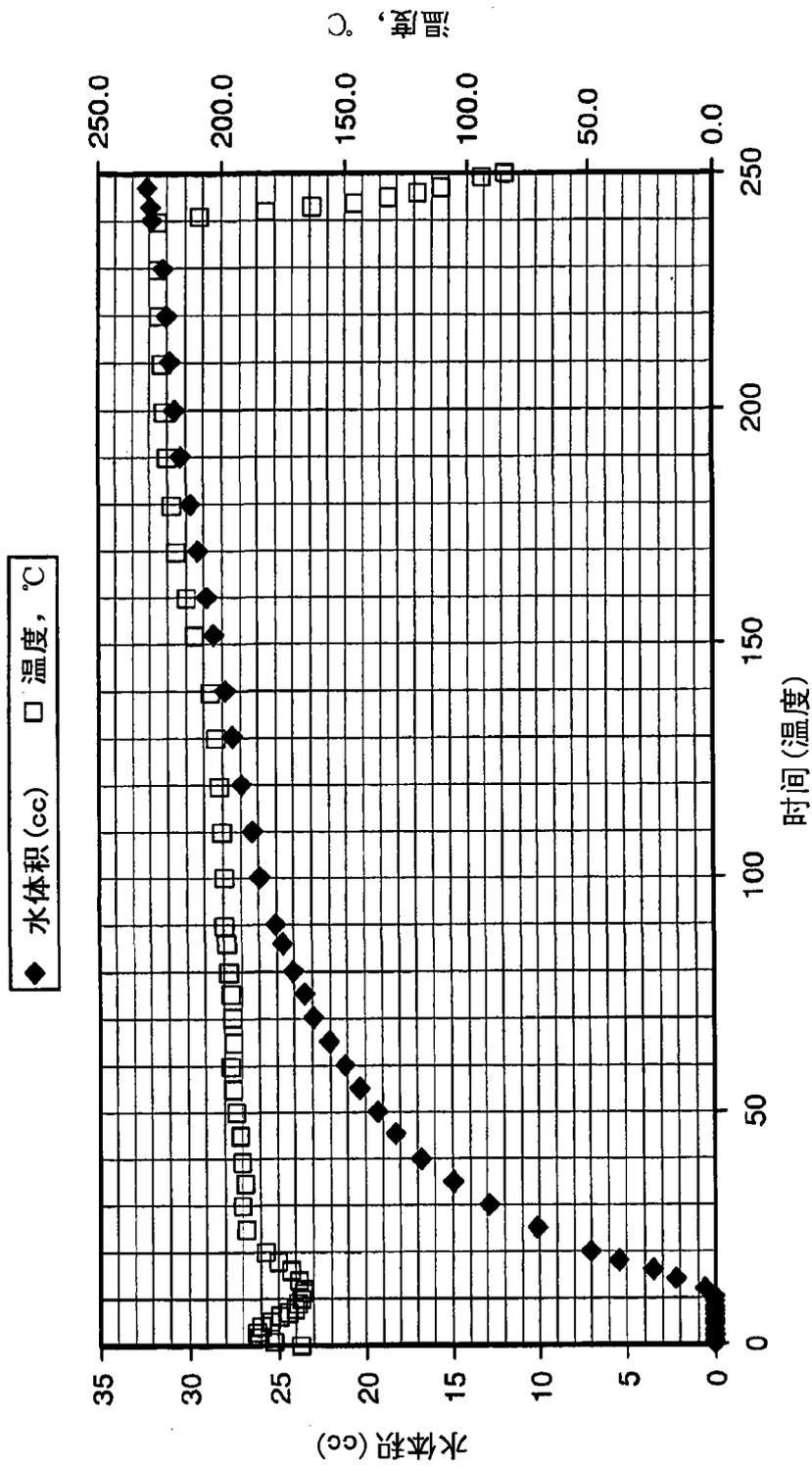


图 17

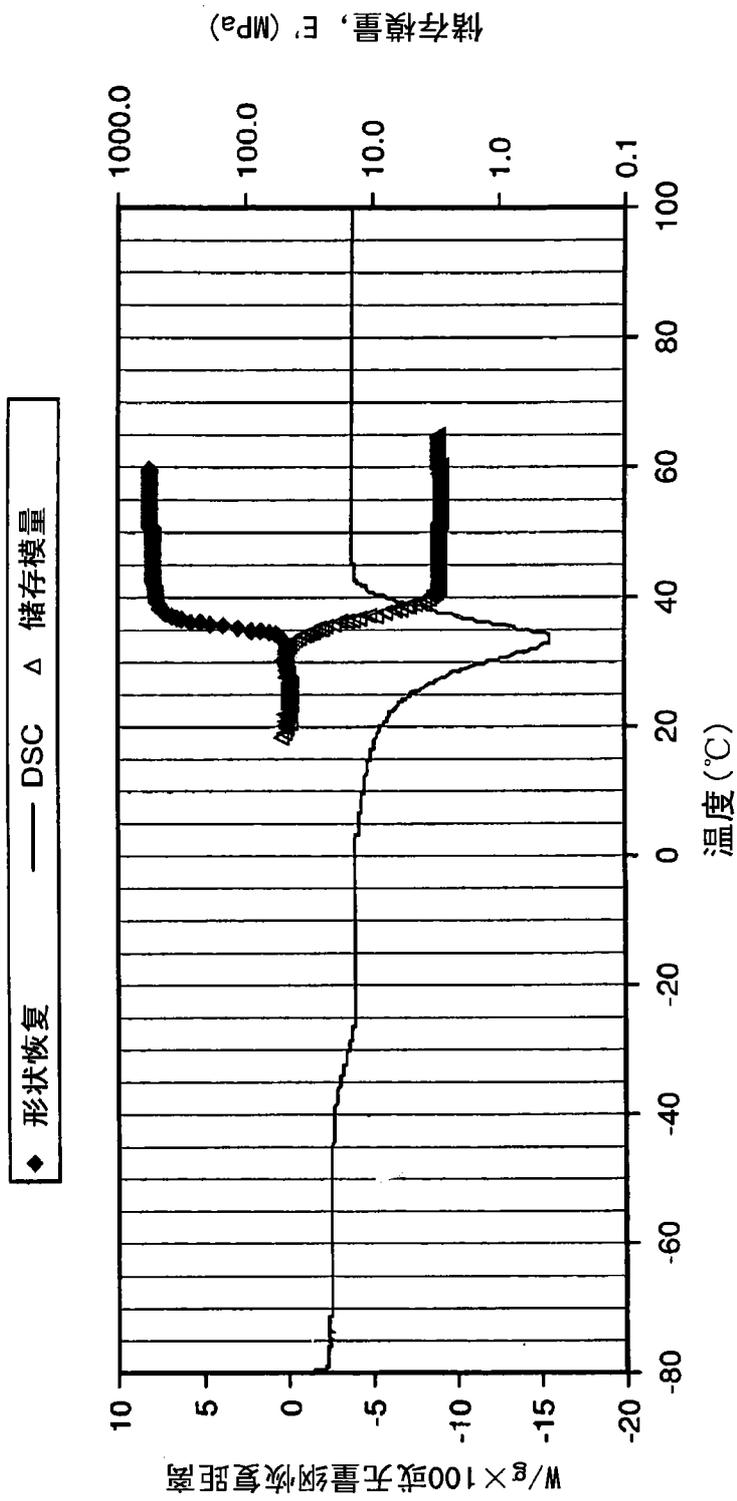


图 18

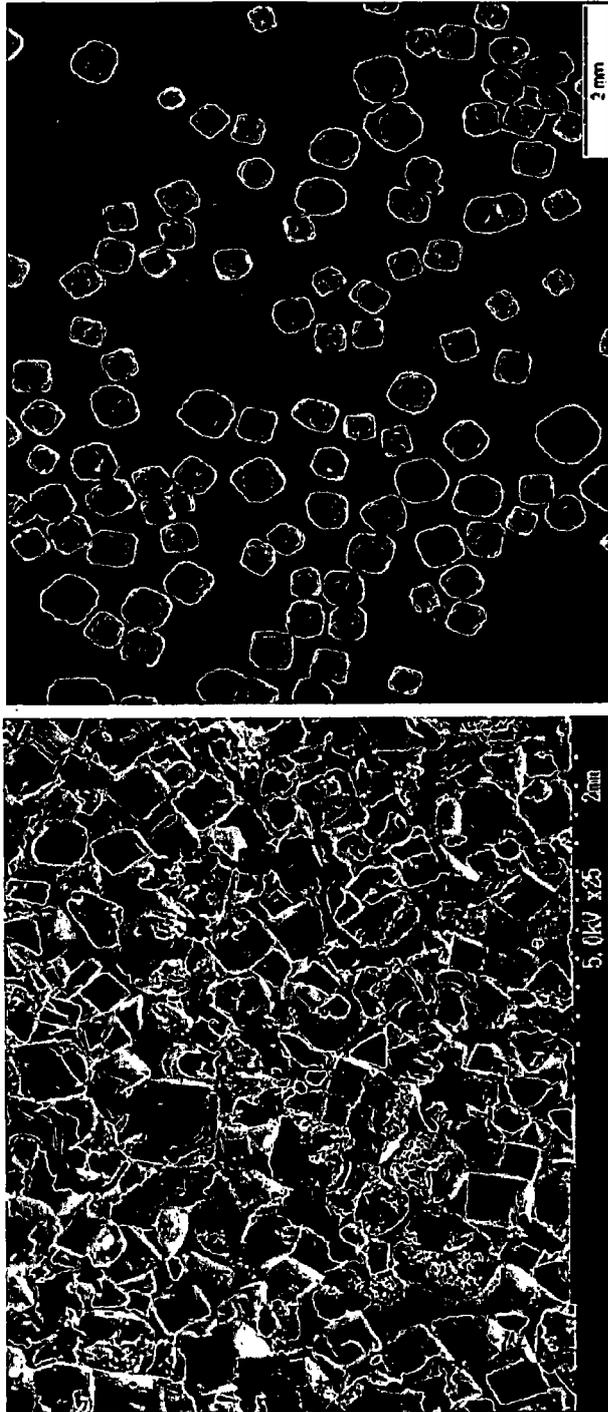


图 19

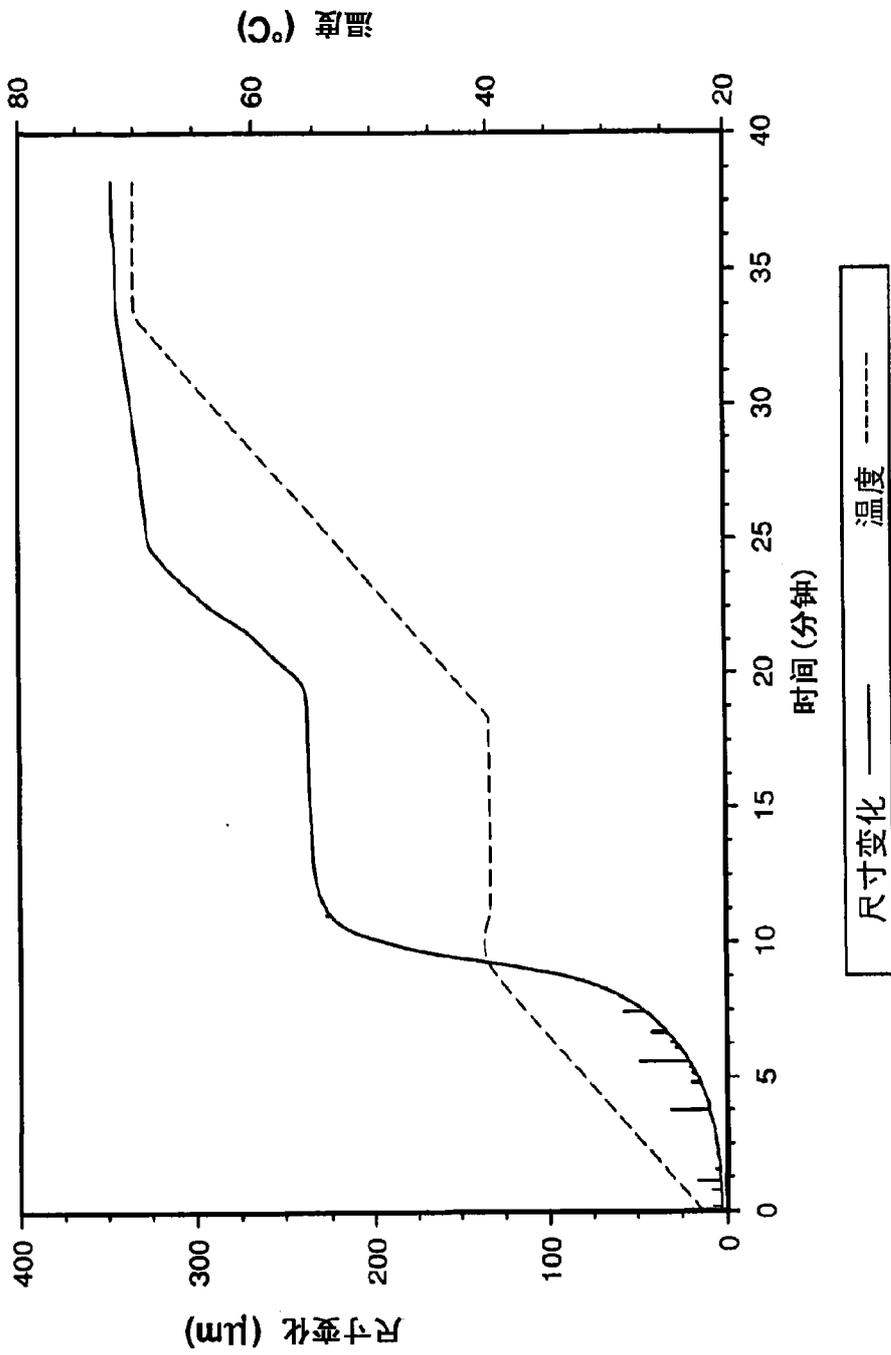


图 20