



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102131530 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 20

(21) 申请号 200980133220. 9

(22) 申请日 2009. 06. 26

(30) 优先权数据

61/076, 327 2008. 06. 27 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 02. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/048827 2009. 06. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02009/158600 EN 2009. 12. 30

(71) 申请人 心脏起搏器公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 S·德塞 M·C·施瓦兹 M·博登

M·克里希纳 M·C·史密斯

F·H·斯特里克勒 D·J·库克

(74) 专利代理机构 北京市路盛律师事务所

11326

代理人 吴振江

(51) Int. Cl.

A61L 27/14 (2006. 01)

A61L 27/34 (2006. 01)

A61L 31/04 (2006. 01)

C08G 18/32 (2006. 01)

C08G 18/40 (2006. 01)

C08G 18/62 (2006. 01)

C08G 18/65 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 16 页

(54) 发明名称

聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物及含有这类共聚物的医疗器械

(57) 摘要

本发明涉及聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物、涉及制备这类共聚物的方法和涉及含有这类聚合物的医疗器械。根据本发明的某些方面,提供聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物,其包含聚异丁烯链段、另外的非聚异丁烯链段的聚合物链段和含有二异氰酸酯残基的链段。根据本发明的其它方面,提供包含聚异丁烯链段和端基的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物,所述端基包括含有烷基链、烯基链或炔基链的端基。

1. 一种聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物或聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物,其包含聚异丁烯链段和另外的非聚异丁烯链段的聚合物链段。
2. 权利要求1的共聚物,其中所述另外的聚合物链段是软聚合物链段。
3. 权利要求2的共聚物,其中所述软聚合物链段选自聚醚链段、氟化聚醚链段、含氟聚合物链段、聚酯链段、聚丙烯酸酯链段、聚甲基丙烯酸酯链段、聚硅氧烷链段、氟化聚硅氧烷和聚碳酸酯链段。
4. 权利要求2的共聚物,其中所述另外的聚合物链段选自聚氧四亚甲基链段、聚氧六亚甲基链段、聚二甲基硅氧烷链段、聚氧全氟亚烷基链段、聚碳酸六亚甲酯链段。
5. 权利要求1的共聚物,其中所述聚异丁烯链段包含聚异丁烯二醇或聚异丁烯二胺的残基,且其中所述另外的聚合物链段包含选自以下聚合物二醇或二胺的残基:聚氧四亚甲基二醇、聚氧四亚甲基二胺、聚二甲基硅氧烷二醇、聚二甲基硅氧烷二胺、聚氧全氟亚烷基二醇、聚氧全氟亚烷基二胺、聚碳酸六亚甲酯二醇和聚碳酸六亚甲酯二胺。
6. 权利要求1的共聚物,其还包含含有二异氰酸酯残基的链段。
7. 权利要求6的共聚物,其中所述二异氰酸酯选自芳族二异氰酸酯、脂族二异氰酸酯和它们的组合。
8. 权利要求6的共聚物,其中所述二异氰酸酯选自4,4'-亚甲基双异氰酸苯酯、甲苯二异氰酸酯、1,5-萘二异氰酸酯、对亚苯基二异氰酸酯、3,3'-二甲基二苯基-4,4'-二异氰酸酯、3,3'-二甲基-二苯基甲烷-4,4'-二异氰酸酯和它们的组合。
9. 权利要求1的共聚物,其还包含链增长剂残基。
10. 权利要求9的共聚物,其中所述链增长剂残基选自脂族二醇、芳族二醇、脂族二醇和芳族二醇的组合、脂族二胺、芳族二胺以及脂族二胺和芳族二胺的组合。
11. 权利要求9的共聚物,其中所述链增长剂是 α, ω -C1-C10-烷烃二醇。
12. 权利要求9的共聚物,其中所述链增长剂1,2-乙二醇、1,4-丁二醇、1,6-己二醇、低分子量聚异丁烯二醇和低分子量聚(苯乙烯-b-异丁烯-b-苯乙烯)二醇。
13. 权利要求1的共聚物,其还包含含有长度为1-17个碳原子的烷基链、烯基链或炔基链的端基。
14. 权利要求13的共聚物,其中所述端基选自 $-\text{CH}_2]_n-\text{CH}_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-\text{CF}_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-\text{C}(\text{OH})_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-\text{C}_6\text{H}_5$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-b-[-\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-b-[-\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-b-[-\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-b-[-\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-b-[-\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-b-[-\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{C}(\text{OH})_3$ 基团、 $[-\text{CH}_2]_n-b-[-\text{CH}_2\text{O}]_n-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 基团和它们的组合,其中n在1至20的范围。
15. 权利要求1的共聚物,其中所述另外的聚合物链段是硬聚合物链段。
16. 权利要求15的共聚物,其中所述另外的聚合物链段选自聚(乙烯基芳烃)链段、聚(丙烯酸烷基酯)链段和聚(甲基丙烯酸烷基酯)链段。
17. 权利要求15的共聚物,其中所述另外的聚合物链段是聚苯乙烯链段。
18. 权利要求15的共聚物,其中所述聚异丁烯链段包含聚异丁烯二醇的残基,且其中所述聚苯乙烯链段包含聚苯乙烯二醇的残基。
19. 权利要求15的共聚物,其包含聚(苯乙烯-b-异丁烯-b-苯乙烯)二醇残基。

20. 一种植入式或插入式医疗器械,其包含含有权利要求 1 的共聚物的聚合物区域。
21. 权利要求 20 的植入式或插入式医疗器械,其中所述医疗器械选自支架、心脏瓣膜、植入式电导线、起搏器、除颤器和心力衰竭装置。
22. 权利要求 20 的植入式或插入式医疗器械,其中所述医疗器械包含植入式电导线,且其中聚合物区域是设置在电导体上的聚合物层。
23. 权利要求 22 的植入式或插入式医疗器械,其中所述电导线选自心脏导线和神经刺激导线。
24. 权利要求 20 的植入式或插入式医疗器械,其中所述聚合物区域还包含治疗剂。
25. 权利要求 20 的植入式或插入式医疗器械,其中所述聚合物区域还包含选自硅酸盐材料、氧化铝、银纳米粒子和硅酸盐 / 氧化铝 / 银纳米粒子复合材料的填充材料。
26. 一种聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物或聚异丁烯-氨基甲酸酯 / 脲共聚物,其包含聚异丁烯链段,还包含含有长度为 1-17 个碳原子的烷基链、烯基链或炔基链的端基。
27. 权利要求 26 的共聚物,其中所述端基包含选自以下的部分: $[-CH_2]_n-CH_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-CF_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-C_6H_5$ 基团和它们的组合,其中 n 在 1-17 的范围。
28. 一种植入式或插入式医疗器械,其包含含有权利要求 26 的共聚物的聚合物区域。

聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物及含有这类共聚物的医疗器械

[0001] 相关申请的声明

[0002] 本申请要求 2008 年 6 月 27 日提交的美国临时申请 61/076,327 的优先权,该临时申请通过引用全文结合到本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及氨基甲酸酯共聚物、脲共聚物和氨基甲酸酯/脲共聚物及含有这类共聚物的医疗器械。

背景技术

[0004] 在用于植入或插入到患者身体内的医疗器械中使用聚合物材料,这在现代医学的实践中是平常的。例如,诸如硅橡胶、聚氨基甲酸酯和含氟聚合物的聚合物材料,比如聚四氟乙烯 (PTFE)、膨胀 PTFE (ePTFE) 和乙烯-四氟乙烯 (ETFE),被用作医疗导线的涂层材料/绝缘材料,以提供机械保护、电绝缘或两者。

[0005] 作为另一个例子,药物洗脱支架是已知的,在支架上具有聚合物涂层来释放药物,以消除支架术后再狭窄的影响。药物洗脱冠状动脉支架的具体例子包括可从 Boston Scientific Corp. (TAXUS, PROMUS)、Johnson & Johnson (CYPHER) 及其它公司市售获得的支架。参见 S. V. Ranade 等人,Acta Biomater. 2005 年 1 月;1(1):137-44;和 R. Virmani 等人,Circulation 2004 年 2 月 17 日,109(6)701-5。各种类型的聚合物材料已被用于这种聚合物涂层,包括例如均聚物如聚(甲基丙烯酸正丁酯)和共聚物如聚(乙烯-co-乙酸乙烯酯)、聚(偏二氟乙烯-co-六氟丙烯)和聚(异丁烯-co-苯乙烯),例如聚(苯乙烯-b-异丁烯-b-苯乙烯)三嵌段共聚物 (SIBS),在例如 Pinchuk 等人的美国专利第 6,545,097 号中有描述。SIBS 三嵌段共聚物具有柔软、弹性、低玻璃化转变温度 (T_g) 的中嵌段和坚硬、高 T_g 的末端嵌段。因此,SIBS 共聚物是热塑性弹性体,换句话说,可形成物理交联的弹性(即可逆地可变形的)聚合物,所述物理交联能通过熔化聚合物而逆转(或者在 SIBS 的情况下,通过将聚合物溶解于合适的溶剂中来逆转)。SIBS 还是高生物相容性的。

发明内容

[0006] 本发明涉及聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物、聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物、制备这类共聚物的方法和含有这类聚合物的医疗器械。

[0007] 根据本发明的某些方面,提供聚氨基甲酸酯、聚脲和聚氨基甲酸酯/聚脲,其包含聚异丁烯链段、另外的非聚异丁烯链段的聚合物链段和包含二异氰酸酯残基的链段。

[0008] 根据本发明的其它方面,提供包含聚异丁烯链段和端基的聚氨基甲酸酯、聚脲和聚氨基甲酸酯/聚脲,所述端基包括含有烷基链、烯基链或炔基链的端基。

[0009] 本领域普通技术人员在阅读“具体实施方式”和后续的任何权利要求之后,将很容

易明白本发明的这些和其它的方面和实施方案以及各种优点。

具体实施方式

[0010] 参考下文对本发明多个方面和实施方案的详细描述,将能更完全地理解本发明。下文对本发明的详细描述旨在说明而不是限制本发明。

[0011] 如所公知,“聚合物”是含有多个拷贝(例如 5 个至 10 个至 25 个至 50 个至 100 个至 250 个至 500 个至 1000 或更多个拷贝)的一种或多种组成单元(通常称为单体)的分子。本文所用的术语“单体”可指游离单体和指已掺入到聚合物中的那些单体,从使用这个术语的上下文可以清楚区别开来。

[0012] 聚合物可呈现多种构型,这些构型可选自例如线状构型、环状构型和分支构型等。分支构型包括星形构型(例如其中三条或更多条链从单个分支点延伸出来)、梳子构型(例如具有主链和多个侧链的构型,也称“接枝”构型)、树状构型(例如树枝形聚合物和超分支聚合物),等等。

[0013] 本文所用的“均聚物”是含有多个拷贝的单种组成单元(即单体)的聚合物。“共聚物”是含有多个拷贝的至少两种不同组成单元的聚合物。

[0014] 本文所用的“聚合物链段”或“链段”是聚合物的一部分。链段可以是无分支的或有分支的。链段可含有单一类型的组成单元(在本文中也称为“均聚链段”)或多种类型的组成单元(在本文中也称为“共聚链段”),这些多种类型的组成单元可例如以无规分布、统计学分布、梯度分布或周期性分布(例如交替分布)存在。

[0015] 本文所用的软链段是 T_g 呈现出低于体温、更通常 35°C 至 20°C 至 0°C 至 -25°C 至 -50°C 或更低的链段。硬链段是 T_g 呈现出高于体温、更通常 40°C 至 50°C 至 75°C 至 100°C 或更高的链段。 T_g 可通过差示扫描量热法(DSC)、动态力学分析(DMA)和热力学分析(TMA)来测量。

[0016] 聚氨基甲酸酯是由多官能的异氰酸酯(例如二异氰酸酯,包括脂族和芳族二异氰酸酯)和多元醇(例如巨醇(macroglycol))合成的共聚物家族。常用的巨醇包括聚酯二醇、聚醚二醇和聚碳酸酯二醇。通常,也可采用脂族或芳族二醇或二胺作为链增长剂,例如以赋予聚氨基甲酸酯改进的物理性质。如采用二胺作为链增长剂,则形成脲键,所得的聚合物可称为聚氨基甲酸酯/聚脲。

[0017] 聚脲是由多官能的异氰酸酯和聚胺合成的共聚物家族,所述聚胺例如二胺如聚酯二胺、聚醚二胺、聚硅氧烷二胺、聚炔二胺和聚碳酸酯二胺。和聚氨基甲酸酯一样,可以采用脂族或芳族二醇或二胺作为链增长剂。

[0018] 根据本发明的氨基甲酸酯共聚物、脲共聚物和氨基甲酸酯/脲共聚物通常包含一个或多个聚异丁烯链段。例如,根据本发明的某些方面,提供含有以下链段的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物:(a) 一个或多个聚异丁烯链段,(b) 一个或多个另外的聚合物链段(非聚异丁烯链段),和(c) 一个或多个含有一个或多个二异氰酸酯残基并任选含有一个或多个链增长剂残基的链段。

[0019] 另外的聚合物链段的例子包括软聚合物链段如聚醚链段、含氟聚合物链段(包括氟化聚醚链段)、聚酯链段、聚(丙烯酸酯)链段、聚(甲基丙烯酸酯)链段、聚硅氧烷链段和聚碳酸酯链段。

[0020] 软聚醚链段的例子包括线形、分支和环状的均聚（环氧烷）链段和共聚（环氧烷）链段，这类链段包括由一个或多个以下单体等形成的均聚链段和共聚链段：氧亚甲基、氧二亚甲基（环氧乙烷）、氧三亚甲基、环氧丙烷和四氢呋喃。

[0021] 为此，在一些实施方案中，可在合成过程中将聚醚二醇相容剂如聚氧四亚甲基二醇（PTMO 二醇）或聚氧六亚甲基二醇（PHMO 二醇）加到聚异丁烯二醇，以促进聚氨基甲酸酯硬链段均匀分布到 PIB 软链段中，及实现在聚合物中的有利微相分离。这种聚环氧烷还可改进重要的机械性质，例如以下性质中的一种或多种：拉伸强度、拉伸模量、挠曲模量、伸长、撕裂强度、挠曲疲劳和耐磨性等。可通过改变 PIB 二醇与聚醚二醇的重量比，例如从 99 : 1 至 95 : 5 至 90 : 10 至 75 : 25 至 50 : 50 至 25 : 75 至 10 : 90 至 5 : 95 至 1 : 99、更优选地从 90 : 10 至 85 : 15 至 80 : 20 至 75 : 35 至 70 : 30，来改变在反应混合物中的软链段组成。

[0022] 类似地，可改变本发明的聚氨基甲酸酯中的软链段与硬链段的重量比，例如从 99 : 1 至 95 : 5 至 90 : 10 至 75 : 25 至 50 : 50 至 25 : 75 至 10 : 90 至 5 : 95 至 1 : 99、更优选地从 95 : 5 至 90 : 10 至 80 : 20 至 70 : 30 至 65 : 35 至 60 : 40 至 50 : 50，以获得多个肖氏硬度、多种多样的物理和机械性质以及一系列功能性能。

[0023] 软含氟聚合物链段的例子包括全氟丙烯酸酯链段和氟化聚醚链段，例如线形的、分支的和环状的均聚（氟化环氧烷）链段和共聚（氟化环氧烷）链段，这类链段包括由一个或多个以下单体等形成的均聚链段和共聚链段：氧全氟亚甲基（perfluoromethylene oxide）、氧全氟二亚甲基（perfluorodimethylene oxide，全氟环氧乙烷）、氧全氟三亚甲基（perfluorotrimethylene oxide）和全氟环氧丙烷（perfluoropropyleneoxide）。

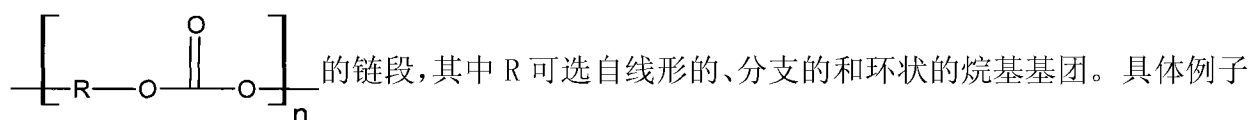
[0024] 软聚酯链段的例子包括由一个或多个以下单体等形成的线形的、分支的和环状的均聚链段和共聚链段：己二酸亚烷基酯，包括己二酸亚乙酯、己二酸亚丙酯、己二酸四亚甲酯（tetramethyleneadipate）和己二酸六亚甲酯（hexamethyleneadipate）。

[0025] 软聚（丙烯酸酯）链段的例子包括线形的、分支的和环状的均聚（丙烯酸酯）链段和共聚（丙烯酸酯）链段，这类链段包括由一个或多个以下单体等形成的均聚链段和共聚链段：丙烯酸烷基酯，如丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸异丙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸仲丁酯、丙烯酸异丁酯、丙烯酸-2-乙基己酯和丙烯酸十二烷基酯。

[0026] 软聚（甲基丙烯酸酯）链段的例子包括线形的、分支的和环状的均聚（甲基丙烯酸酯）链段和共聚（甲基丙烯酸酯）链段，这类链段包括由一个或多个以下单体等形成的均聚链段和共聚链段：甲基丙烯酸烷基酯，如甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸-2-乙基己酯、甲基丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸十二烷基酯和甲基丙烯酸十八烷基酯。

[0027] 软聚硅氧烷链段的例子包括线形的、分支的和环状的均聚硅氧烷链段和共聚硅氧烷链段，这类链段包括由一个或多个以下单体等形成的均聚链段和共聚链段：二甲基硅氧烷、二乙基硅氧烷和甲基乙基硅氧烷。

[0028] 软聚碳酸酯链段的例子包括那些包含一个或多个类型的碳酸酯单元



包括由一个或多个以下单体等形成的均聚链段和共聚链段：碳酸亚乙酯、碳酸亚丙酯和碳

酸亚己酯。

[0029] 另外的聚合物链段的例子还包括硬聚合物链段,如聚(乙烯基芳烃)链段、聚(丙烯酸烷基酯)链段和聚(甲基丙烯酸烷基酯)链段。

[0030] 硬聚(乙烯基芳烃)链段的例子包括线形的、分支的和环状的均聚(乙烯基芳烃)链段和共聚(乙烯基芳烃)链段,这类链段包括由一个或多个以下乙烯基芳烃单体等形成的均聚链段和共聚链段:苯乙烯、2-乙烯基萘、 α -甲基苯乙烯、对甲氧基苯乙烯、对乙酰氧基苯乙烯、2-甲基苯乙烯、3-甲基苯乙烯和4-甲基苯乙烯。

[0031] 硬聚(丙烯酸酯)链段的例子包括线形的、分支的和环状的均聚(丙烯酸烷基酯)链段和共聚(丙烯酸烷基酯)链段,这类链段包括由一个或多个以下丙烯酸酯单体等形成的均聚链段和共聚链段:丙烯酸叔丁酯、丙烯酸己酯和丙烯酸异冰片酯。

[0032] 硬聚(甲基丙烯酸酯)链段的例子包括线形的、分支的和环状的均聚(甲基丙烯酸烷基酯)链段和共聚(甲基丙烯酸烷基酯)链段,这类链段包括由一个或多个以下甲基丙烯酸烷基酯单体等形成的均聚链段和共聚链段在内:如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸异丙酯、甲基丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯和甲基丙烯酸环己酯。

[0033] 本文所述的各种聚合物链段在分子量上可相差甚大,但通常由2-100个重复单元(单体单元)组成。

[0034] 可通过将本文所述的各种聚合物链段以多元醇(例如二醇、三醇等)和聚胺(例如二胺、三胺等)的形式提供,来将它们掺入到本发明的聚氨基甲酸酯、聚脲和聚氨基甲酸酯/聚脲中。虽然下面的讨论主要是基于使用多元醇,但应理解,可使用聚胺和多元醇/聚胺组合来进行类似的方法和产生类似的组合物。

[0035] 聚异丁烯多元醇的具体例子包括线形聚异丁烯二醇和分支(三臂)聚异丁烯三醇。参见例如J. P. Kennedy等人,“Designed Polymers by Carbocationic Macromolecular Engineering: Theory and Practice,” Hanser Publishers 1991, 第191-193页; Joseph P. Kennedy, Journal of Elastomers and Plastics 1985 17:82-88,以及其中引用的参考文献。更具体的例子包括在每一端具有末端-OH官能团的线形聚异丁烯二醇。聚异丁烯多元醇的更多例子包括聚(苯乙烯-co-异丁烯)二醇,包括聚(苯乙烯-b-异丁烯-b-苯乙烯)二醇在内,其可例如用与前面Kennedy参考文献中所述的方法类似的方法形成。聚醚多元醇的例子包括聚氧四亚甲基二醇(polytetramethylene oxide diol),其可获自多个来源,包括Sigma-Aldrich Co. (位于美国密苏里州 Saint Louis) 和 E. I. duPont de Nemours and Co. (位于美国特拉华州 Wilmington)。聚硅氧烷多元醇的例子包括聚二甲基硅氧烷二醇,其可获自多个来源,包括Dow Corning Corp. (位于美国密歇根州 Midland)、Chisso Corp. (位于日本东京)。聚碳酸酯多元醇的例子包括聚碳酸六亚甲酯二醇,如可获自Sigma-Aldrich Co.。聚氧氟亚烷基二醇的例子包括ZDOLT (Ausimont, 位于意大利 Bussi), 其为共聚氧全氟亚烷基二醇,含有无规分布 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O}-$ 单元和 $-\text{CF}_2\text{O}-$ 单元,两端由乙氧基化单元即 $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{O}(\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O})_p(\text{CF}_2\text{O})_q\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 封端,其中n、p和q为整数。各种分子量的聚苯乙烯二醇(α , ω -二羟基封端的聚苯乙烯)可获自Polymer Source, Inc. (位于加拿大蒙特利尔)。聚苯乙烯二醇和三臂的三醇可例如用与以下文献中描述的那些程序类似的程序形成:M. Weißmüller等人,“Preparation and end-linking of hydroxyl-terminated polystyrene star macromolecules,” Macromolecular Chemistry

y and Physics 200(3),1999,541-551。

[0036] 在一些实施方案中,采用基于嵌段共聚物的多元醇(例如二醇、三醇等)。这种嵌段共聚物多元醇的例子包括聚(氧四亚甲基-b-异丁烯)二醇、聚(氧四亚甲基-b-异丁烯-b-环氧烷)二醇、聚(二甲基硅氧烷-b-异丁烯)二醇、聚(二甲基硅氧烷-b-异丁烯-b-二甲基硅氧烷)二醇、聚(碳酸六亚甲基酯-b-异丁烯)二醇、聚(碳酸六亚甲基酯-b-异丁烯-b-碳酸六亚甲基酯)二醇、聚(甲基丙烯酸甲酯-b-异丁烯)二醇、聚(甲基丙烯酸甲酯-b-异丁烯-b-甲基丙烯酸甲酯)二醇、聚(苯乙烯-b-异丁烯)二醇和聚(苯乙烯-b-异丁烯-b-苯乙烯)二醇(SIBS 二醇)。

[0037] 如上所述,根据本发明的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物、共聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物通常包含一个或多个含有一个或多个二异氰酸酯残基、任选含有一个或多个链增长剂残基的链段。

[0038] 用于形成本发明的氨基甲酸酯共聚物、脲共聚物和氨基甲酸酯/脲共聚物的二异氰酸酯包括芳族和非芳族(例如脂族)二异氰酸酯。芳族二异氰酸酯可选自以下单体等的合适成员:4,4'-亚甲基双异氰酸苯酯(MDI)、2,4-和/或2,6-甲苯二异氰酸酯(TDI)、1,5-萘二异氰酸酯(NDI)、对亚苯基二异氰酸酯、3,3'-二甲基二苯基-4,4'-二异氰酸酯和3,3'-二甲基-二苯基甲烷-4,4'-二异氰酸酯。非芳族二异氰酸酯可选自以下单体等的合适成员:1,6-六亚甲基二异氰酸酯(HDI)、4,4'-二环己基甲烷二异氰酸酯、3-异氰酸甲基-3,5,5-三甲基环己异氰酸酯(异佛尔酮二异氰酸酯或IPDI)、环己二异氰酸酯和2,2,4-三甲基-1,6-六亚甲基二异氰酸酯(TMDI)。

[0039] 任选的链增长剂通常是脂族或芳族二醇(在这种情况下,在与异氰酸酯基团反应时形成氨基甲酸酯键),或者脂族或芳族二胺(在这种情况下,在与异氰酸酯基团反应时形成脲键)。链增长剂可选自以下单体等的合适成员: α , ω -烷烃二醇如乙二醇(1,2-乙二醇)、1,4-丁二醇、1,6-己二醇, α , ω -烷烃二胺如乙二胺、二丁基胺(1,4-丁二胺)和1,6-己二胺或4,4'-亚甲基双(2-氯苯胺)。

[0040] 链增长剂还可选自以下单体等的合适成员:基于硬和软聚合物链段(更通常为软聚合物链段)的短链二醇聚合物(例如分子量小于或等于1000的 α , ω -二羟基封端聚合物),所述链段如以上所述的那些链段,这类短链二醇聚合物包括短链聚异丁烯二醇、短链聚醚多元醇(如聚氧四亚甲基二醇)、短链聚硅氧烷二醇(如聚二甲基硅氧烷二醇)、短链聚碳酸酯二醇(如聚碳酸六亚甲基酯二醇)、短链聚(氟化醚)二醇、短链聚酯二醇、短链聚丙烯酸酯二醇、短链聚甲基丙烯酸酯二醇和短链聚(乙烯基芳烃)二醇。如聚氨基甲酸酯领域所公知,链增长剂可增加硬链段长度(或者换句话说,可提高氨基甲酸酯聚合物、脲聚合物或氨基甲酸酯/脲聚合物中硬链段材料相对于软链段材料的比例,这可进而得到具有较高的模量、较低的断裂伸长率和提高的强度的聚合物。

[0041] 在本发明的某些其它方面,提供包含以下组分的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物:(a)一个或多个聚异丁烯链段,(b)任选地一个或多个非聚异丁烯链段的另外的链段,(c)一个或多个二异氰酸酯残基,(d)任选地一个或多个链增长剂残基,和(e)包含长度为1-18个碳的烷基链、烯基链或炔基链的端基。例如,这种端基可选自(例如) $[-CH_2]_n-CH_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-CF_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-C_6H_5$ 基团(即 $[-CH_2]_n-ph$)和它们的组合,其中n为1至17(例如1至2至3至4至5至6至7

至 8 至 9 至 10 至 11 至 12 至 13 至 14 至 15 至 16 至 17)。

[0042] 根据本发明的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物可例如进行本体合成 (synthesized in bulk), 或者使用合适的溶剂 (例如能够溶解参与聚合反应的各种物质的溶剂) 合成。在某些实施方案中, 根据本发明的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物通过反应性挤出来合成。

[0043] 在某些实施方案中, 根据本发明的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物的生物稳定性和/或生物相容性可通过用短脂族链对共聚物进行封端来改进, 所述短脂族链不论什么合成过程, 都能迁移到聚合物表面并进行自装配, 以在体内植入时引起所需的免疫原性应答 (例如为 $[-CH_2]_n-CH_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-C(CH_3)_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-CF_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-C(CF_3)_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-CH_2OH$ 基团、 $[-CH_2]_n-C(OH)_3$ 基团和 $[-CH_2]_n-C_6H_5$ 基团等, 其中 n 的范围可为例如 1 至 2 至 5 至 10 至 15 至 20 等数值)。或者, 可在合成接近结束时, 将具有能迁移到表面并进行自装配的短脂族链的嵌段共聚物或嵌段三元共聚物 (例如 $[-CH_2]_n-b-[-CH_2O]_n-CH_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-b-[-CH_2O]_n-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-b-[-CH_2O]_n-CH_2CH_2CF_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-b-[-CH_2O]_n-CH_2CH_2C(CF_3)_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-b-[-CH_2O]_n-CH_2CH_2OH$ 基团、 $[-CH_2]_n-b-[-CH_2O]_n-C(OH)_3$ 基团、 $[-CH_2]_n-b-[-CH_2O]_n-CH_2CH_2-C_6H_5$ 基团等, 其中 n 的范围可为例如 1 至 2 至 5 至 10 至 15 至 20 等数值) 与本发明共聚物掺合。在反应性挤出的情况中, 它可在挤出物就要从挤出机排出之前进行掺合。

[0044] 可采用各种合成策略以产生根据本发明的聚异丁烯-氨基甲酸酯聚合物、聚异丁烯-脲聚合物和聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲聚合物。这些策略通常涉及 (a) 一种或多种多元醇 (通常为二醇) 物质与一种或多种聚异氰酸酯 (通常为二异氰酸酯) 物质的反应, (b) 一种或多种聚胺 (通常为二胺) 物质与一种或多种聚异氰酸酯物质的反应, (c) 一种或多种多元醇物质、一种或多种聚胺物质与一种或多种聚异氰酸酯物质的反应。反应可例如在有机溶剂中进行, 或者使用超临界 CO_2 作为溶剂来进行。离子聚合物可用于聚合物沉淀。

[0045] 如前所指出, 虽然下面的讨论主要是基于使用多元醇, 但应理解, 可使用聚胺和多元醇/聚胺组合来进行类似的方法和产生类似的组合物。

[0046] 例如, 在某些实施方案中, 可采用一步方法, 其中第一巨二醇 (macrodiol) (M1) (例如嵌段共聚物二醇如 SIBS 二醇等) 和二异氰酸酯 (DI) (例如 MDI、TDI 等) 在单个步骤中反应。二异氰酸酯与第一巨二醇的摩尔比为 1 : 1。使用这个技术, 可形成具有交替的巨二醇残基和二异氰酸酯残基即 $-[DI-M1-]_n$ 的聚氨基甲酸酯, 其中 n 为整数。在一些实施方案中, 将二醇或二胺链增长剂 (CE) (例如 1,2-乙二醇、1,4-丁二醇、1,6-己二醇等) 包括在反应混合物中, 在这个情况中二异氰酸酯与第一巨二醇和链增长剂之组合的摩尔比为 1 : 1。例如, DI : M1 : CE 的比例可等于 2 : 1 : 1, 可等于 2 : 1.5 : 0.5, 可等于 2 : 0.5 : 1.5, 以及许多其它可能的比例。若采用 2 : 1 : 1 的 DI : M1 : CE 比例, 可形成具有以下结构的聚氨基甲酸酯: $-[DI-M1-DI-CE-]_n$ 。已报道这个类型的反应遵循统计学分布, 因此 M1 残基和 CE 残基不太可能如所示那样完美地交替出现。参见例如 F. Wang, “聚二甲基硅氧烷 Modification of Segmented Thermoplastic Polyurethanes and Polyureas (链段热塑性聚氨基甲酸酯和聚脲的聚二甲基硅氧烷修饰)”, 美国弗吉尼亚理工大学 (Virginia Polytechnic Institute and State University) 博士论文, 1998 年 4 月

13 日。

[0047] 在其它实施方案中,采用两步反应,其中第一巨二醇和二异氰酸酯以 $\geq 2:1$ 的 DI:M1 摩尔比在单个步骤中反应,以形成异氰酸酯封端的“预聚物”DI-M1-DI。然后,在第二个步骤中加入链增长剂,并如果需要的话同时加入另外的二异氰酸酯,以将二异氰酸酯与第一巨二醇和链增长剂之组合的总体摩尔比维持在 $1:1$ 。同上,若采用 $2:1:1$ 的 DI:M1:CE 摩尔比,可形成具有以下结构的聚氨基甲酸酯: $[-DI-M1-DI-CE-]_n$,不过 M1 残基和 CE 残基可能不如所示那样完美地交替出现。由于对反应的控制得到增强,由两步方法制备的聚氨基甲酸酯趋于比由一步方法制备的相应聚氨基甲酸酯具有更规则的结构。

[0048] 在某些其它实施方案中,可采用一步方法,其中将第一巨二醇(M1)(例如聚异丁烯二醇、SIBS 二醇等)、第二巨二醇(M2)(例如聚醚二醇、含氟聚合物二醇、聚硅氧烷二醇、聚碳酸酯二醇、聚酯二醇、聚丙烯酸酯二醇、聚甲基丙烯酸酯二醇、聚苯乙烯二醇等)和二异氰酸酯(DI)(例如 MDI、TDI 等)在单个步骤中反应。二异氰酸酯与第一和第二二醇的摩尔比为 $1:1$ 。例如,DI:M1:M2 的比例可等于 $2:1:1$,可等于 $2:1.5:0.5$,可等于 $2:0.5:1.5$,以及许多其它可能的比例。在采用 $2:1:1$ 的 DI:M1:M2 比例时,可形成具有以下结构的聚氨基甲酸酯: $[-DI-M1-DI-M2-]_n$,不过各条链不太可能如所示那样完美地交替出现。在一些实施方案中,将链增长剂加到反应混合物,使得二异氰酸酯与第一和第二巨二醇和链增长剂的摩尔比为 $1:1$ 。例如,DI:M1:M2:CE 的比例可等于 $4:1:1:2$,可等于 $2:0.67:0.33:1$,可等于 $2:0.33:0.67:1$,或者可等于 $5:1:1:3$,以及许多其它可能的比例。若采用 $4:1:1:2$ 的 DI:M1:M2:CE 比例,可形成具有以下结构的聚氨基甲酸酯: $[-DI-M1-DI-CE-DI-M2-DI-CE-]_n$,不过各条链不太可能如所示那样完美地交替出现。

[0049] 在一些实施方案中,采用两步方法,其中在第一步骤中将第一和第二巨二醇和二异氰酸酯以 $\geq 2:1:1$ 的 DI:M1:M2 比例反应,以形成异氰酸酯封端的第一和第二巨二醇,例如 DI-M1-DI 和 DI-M2-DI。在第二步骤中,加入链增长剂,其与巨二醇的异氰酸酯封端反应。在一些实施方案中,链增长剂的羟基基团或胺基团的摩尔数可超过巨二醇的异氰酸酯封端的摩尔数,在这种情况下可按需在第二步骤中加入另外的二异氰酸酯以维持合适的总体化学计量关系。同上,二异氰酸酯与第一巨二醇、第二巨二醇和链增长剂之全体的摩尔比通常为 $1:1$,例如 DI:M1:M2:CE 可等于 $4:1:1:2$,这在理论上可产生具有以下重复结构的理想化聚氨基甲酸酯: $[-DI-M1-DI-CE-DI-M2-DI-CE-]_n$,不过各条链不太可能如所示那样完美地交替出现。在其它例子中,DI:M1:M2:CE 比例可等于 $4:1.5:0.5:2$ 或者可等于 $5:1:1:3$,以及许多其它可能的比例。

[0050] 在一些实施方案中,可采用三个、四个或更多个步骤,其中在第一步骤中使第一巨二醇和二异氰酸酯通常以 $\geq 2:1$ 的 DI:M1 比例进行反应,使得在第一巨二醇的每一端形成异氰酸酯封端,从而形成异氰酸酯封端的第一巨二醇(不过也可能采用其它比例,包括 $1:1$ 的 DI:M1 比例,这将会每个巨二醇平均产生一个异氰酸酯封端)。接着进行第二步骤,其中加入第二巨二醇,使得它与异氰酸酯封端的第一巨二醇的一个或两个异氰酸酯封端反应。取决于 DI、M1 和 M2 的相对比例,这个步骤可用来产生诸如以下的结构(以及其它的统计学可能性):M2-DI-M1-DI-M2(对于 $2:1:2$ 的 DI:M1:M2 比例)、M2-DI-M1-DI(对于 $2:1:1$ 的 DI:M1:M2 比例)或 M1-DI-M2(对于 $1:1:1$ 的

DI : M1 : M2 比例)。

[0051] 在某些实施方案中,使混合的巨二醇预聚物(如前面段落中的那些预聚物等(例如 M2-DI-M1-DI-M2、M1-DI-M2-DI-M1、DI-M1-DI-M2 等)之一)同时与二醇或二胺链增长剂和二异氰酸酯反应,按需以维持化学剂量关系。例如,链增长过程可用于产生沿着以下序列等的理想化结构: $-\text{[DI-M2-DI-M1-DI-M2-DI-CE]}_n$ 、 $-\text{[DI-M1-DI-M2-DI-M1-DI-CE]}_n$ 或 $-\text{[DI-M1-DI-M2-DI-CE]}_n$,不过同样要指出的是各条链不太可能如所示那样完美地交替出现。

[0052] 在某些其它实施方案中,使混合的巨二醇预聚物与足够的二异氰酸酯反应以形成该混合巨二醇预聚物的异氰酸酯封端(例如产生 DI-M2-DI-M1-DI-M2-DI、DI-M1-DI-M2-DI-M1-DI 或 DI-M1-DI-M2-DI,以及其它的可能性)。然后可使这个异氰酸酯封端的混合巨二醇与二醇或二胺链增长剂(和二异氰酸酯,按需以维持化学剂量关系)反应。例如,可使异氰酸酯封端的混合巨二醇与等摩尔数量的链增长剂反应,以产生具有以下化学式等的理想化结构: $-\text{[DI-M2-DI-M1-DI-M2-DI-CE]}_n$ 、 $-\text{[DI-M1-DI-M2-DI-M1-DI-CE]}_n$ 或 $-\text{[DI-M1-DI-M2-DI-CE]}_n$ 。

[0053] 如上所指出,在本发明的一些实施方案中,可形成具有含烷基链、烯基链或炔基链的端基(如 $[-\text{CH}_2]_n-\text{CH}_3$ 端基或 $[-\text{CH}_2]_n-\text{CF}_3$ 端基或 $[-\text{CH}_2]_n-\text{C}_6\text{H}_5$ 端基等许多其它端基)的氨基甲酸酯分子、脲分子和氨基甲酸酯/脲分子。例如,这种聚合物可如下形成:使氨基甲酸酯共聚物、脲共聚物和氨基甲酸酯/脲共聚物(如上述那些共聚物之一)与化学式 $\text{HO}[-\text{CH}_2]_n-\text{CH}_3$ 的分子或化学式 $\text{HO}[-\text{CH}_2]_n-\text{CF}_3$ 的分子或化学式 $\text{HO}[-\text{CH}_2]_n-\text{C}_6\text{H}_5$ 的分子进行反应,优选在确保氨基甲酸酯共聚物、脲共聚物和氨基甲酸酯/脲共聚物具有了异氰酸酯封端之后进行反应。

[0054] 根据本发明的各个方面,提供植入式和插入式医疗器械,其具有一个或多个含有一种或多种聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物或聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物的聚合物区域。本文所用的“聚合物区域”是含有聚合物、例如 50wt% 或更少至 75wt% 至 90wt% 至 95wt% 至 97.5wt% 至 99wt% 或更多的聚合物的区域(例如整个器械、器械部件、器械涂层等)。

[0055] 用于本发明的实施的医疗器械的例子包括植入式或插入式医疗器械,例如植入式电刺激系统,包括神经刺激系统,如脊髓刺激(SCS)系统、脑深部刺激(DBS)系统、外周神经刺激(PNS)系统、胃神经刺激系统、耳蜗植入系统和视网膜植入系统等,和心脏用系统,包括植入式起搏器系统、植入式心律转变器-除颤器(ICD),和心脏复律除颤(CRDT)装置,包括导线的聚合物部件,包括导线绝缘、外主体绝缘,和前述植入式电刺激系统的部件,支架(包括冠状血管支架、外周血管支架、大脑支架、尿道支架、输尿管支架、胆管支架、气管支架、胃肠道支架和食道支架),支架包覆材料,支架移植物,血管移植物,瓣膜,包括心脏瓣膜和血管瓣膜,腹主动脉瘤(AAA)装置(例如 AAA 支架、AAA 移植物等),血管连通口,透析口,栓塞装置,包括大脑动脉瘤填充线圈(包括 Guglielmi 可拆线圈和金属线圈),栓塞剂(embolicagent),组织张大装置,导管(例如肾导管或血管导管,如球囊导管和各种中心静脉导管),尺度索,球囊,滤器(例如腔静脉滤器和蒸馏保护装置的网丝滤器),隔膜缺陷封闭装置,心肌塞子,贴剂,心室辅助装置,包括左心室辅助心脏和泵,全人工心脏,分流器,接合夹和环,和用于软骨、骨头、皮肤和其它体内组织再生的组织工程支架(例如多孔支架、

电纺薄膜和组织整合用膜),尿道吊带,疝气“网”,人工韧带,整形外科假体,移植物,脊椎盘,牙科移植物,活组织检查装置,以及任何植入或插入到体内的涂层基材(其可包含例如金属、聚合物、陶瓷和它们的组合)。

[0056] 在一些实施方案中,本发明的聚合物区域对应于整个医疗器械。在其它实施方案中,聚合物区域对应于医疗器械的一个或多个部分。例如,聚合物区域可为医疗器械部件的形式、一根或多根结合到医疗器械中的纤维的形式、一个或多个在基础基材的全部或仅仅一部分上形成的聚合物层的形式,等等。用作医疗器械基础基材的材料包括陶瓷基材、金属基材和聚合物基材。各个层可在基础基材上在多个位置和以多种形状(例如以一系列的矩形、条纹或者任何其它连续或非连续图案的形式)提供。本文所用的给定材料的“层”是该材料中的厚度小于长度和宽度的区域。本文所用的层不需要是平坦的,例如呈现基础基材的轮廓。各个层可以是不连续的(例如图案化的)。

[0057] 在某些优选的实施方案中,根据本发明的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物或聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物可用于形成植入式电导线的内涂层和外涂层,可用于形成导线主体部件(例如O形密封圈等),或者可用于形成起搏器、除颤器或心力衰竭装置的聚合物部件,以及许多其它应用。

[0058] 因此,根据本发明的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物或聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物可用于形成有至少一个导体延伸通过其中的导线绝缘部件,包括单腔室和多腔室延伸和管状(管形)绝缘层,以及导线端头材料、集管(header)和各种其它导线部件。含有根据本发明的共聚物的材料还可用作电子信号产生部件/传感部件的封装/绝缘材料,所述部件的例子包括植入式脉冲发生器、植入式心律转变器-除颤器(ICD)和植入式心脏复律治疗(CRT)装置。这种电子信号产生部件/传感部件可例如与右心室导线系统、右心房导线系统和左心房/心室导线系统联用,且可用于例如治疗脊椎动物受试者(包括人类、宠物和牲畜)的心搏徐缓、心动过速(例如心室心动过速)或心脏协同失调。如前所指出,本发明还可适用于神经刺激系统的导线和电子信号产生部件/传感部件,所述神经刺激系统例如脊髓刺激(SCS)系统、脑深部刺激(DBS)系统、外周神经刺激(PNS)系统、胃神经刺激系统、耳蜗植入系统、视网膜植入系统和疼痛管理系统等。

[0059] 医疗器械领域目前使用的各种已知的聚氨基甲酸酯(如基于聚醚、聚酯和聚碳酸酯的聚氨基甲酸酯和/或它们与聚二甲基硅氧烷的共混物/共聚物)可在插入到患者身体时由于在体内遇到的严酷条件(例如氧化、水解、酶促条件等)而最终显示出环境应力开裂。若利用这种聚氨基甲酸酯作为导线绝缘材料,这种开裂可造成绝缘裂口,让体液进入导线从而例如在导体和/或产生流经导体的电流的电子部件之间形成短路。此外,在体内环境中往往还碰到电导线当中的金属导体缓慢腐蚀的情况。如此由缓慢腐蚀过程产生的金属离子已知会与各种绝缘材料(包括聚氨基甲酸酯)反应,造成金属离子氧化(MIO),而氧化会导致材料的降解和退化。这可导致电池快速耗尽,从而影响器械可靠地提供治疗的能力。

[0060] 另一方面,根据本发明的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯-脲共聚物或聚异丁烯-氨基甲酸酯/脲共聚物据认为具有增强的生物稳定性和生物相容性。在这点上,据认为与已知的聚氨基甲酸酯软链段(如基于聚醚、聚酯和聚碳酸酯的聚氨基甲酸酯和/或它们与聚二甲基硅氧烷的共混物/共聚物)相比,本发明的共聚物当中的聚异丁烯链段能很好地抵抗降解(例如氧化降解、水解降解、酶促降解、金属离子降解等)。还已知聚异丁

烯具有良好的阻隔性,并且是生物相容的。

[0061] 用于本发明的医疗器械的聚合物区域除了含有一种或多种聚合物外,还可任选含有一种或多种补充剂(supplemental agent)。

[0062] 例如,在一些实施方案中,将有机修饰的硅酸盐作为补充剂与形成聚合物区域的聚合物掺合。这种补充剂可起到产生曲折的水分通道的作用,从而降低该区域的水分渗透性。此外,这种硅酸盐可维持材料的强度和材料的模量。补充剂还包括诸如氧化铝、银纳米粒子和硅酸盐/氧化铝/银纳米粒子复合材料的补充剂。

[0063] 在一些实施方案中,有一种或多种治疗剂包含在根据本发明的聚合物区域的下方,包含在所述区域的当中(例如与该区域掺合),或者连接到(例如共价或非共价结合)所述区域。“治疗剂”、“药品”、“药物活性剂”、“药物活性物质”及其它相关术语在本文中可互换使用。

[0064] 有多种治疗剂可与本发明联合使用,包括那些用于治疗各种疾病和病症(即预防疾病或病症、减轻或消除疾病或病症相关的症状或者基本上或完全根除疾病或病症)的治疗剂。

[0065] 供与本发明联合使用的示例性治疗剂包括以下:(a) 抗血栓剂,如肝素、肝素衍生物、尿激酶、氯吡格雷和 PPACK(右旋苯丙氨酸脯氨酸精氨酸氯甲基酮);(b) 抗炎剂,如地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶和美沙胺;(c) 抗肿瘤剂/抗增殖剂/抗有丝分裂剂,如紫杉醇、5-氟尿嘧啶、顺铂、长春碱、长春新碱、埃博霉素(epothilones)、内皮生长抑素、血管生长抑素、血管抑肽(angiopeptin)、能够阻断平滑肌细胞增殖的单克隆抗体、和胸苷激酶抑制剂;(d) 麻醉剂,如利多卡因、布比卡因和罗哌卡因;(e) 抗凝血剂如 D-Phe-Pro-Arg 氯甲基酮、含 RGD 肽的化合物、肝素、水蛭素、抗凝血酶化合物、血小板受体拮抗剂、抗凝血酶抗体、抗血小板受体抗体、阿司匹林、前列腺素抑制剂、血小板抑制剂和蟬抗血小板肽;(f) 血管细胞生长促进剂,如生长因子、转录激活剂和翻译促进剂;(g) 血管细胞生长抑制剂,如生长因子抑制剂、生长因子受体拮抗剂、转录阻遏剂、翻译阻遏剂、复制抑制剂、抑制性抗体、抗生长因子的抗体、由生长因子和细胞毒素组成的双官能分子、由抗体和细胞毒素组成的双官能分子;(h) 蛋白激酶和酪氨酸激酶抑制剂(例如 tyrphostins、金雀异黄素、喹啉);(i) 前列环素类似物;(j) 胆固醇降低剂;(k) 促血管生成素;(l) 抗微生物剂,如三氯生、头孢菌素、氨基糖苷和呋喃妥因;(m) 细胞毒性剂、细胞生长抑制剂和细胞增殖影响剂(affector);(n) 血管舒张剂;(o) 干扰内源血管活性机制的药剂;(p) 白血病募集的抑制剂,如单克隆抗体;(q) 细胞因子;(r) 激素;(s) HSP 90 蛋白(即热激蛋白,其是分子伴侣蛋白或管家蛋白,为负责细胞生长和存活的其它客户蛋白(client protein)/信号转导蛋白的稳定性和功能所需)的抑制剂,包括格尔德霉素;(t) α 受体拮抗剂(如多沙唑啉、坦索洛新)和 β 受体激动剂(如多巴酚丁胺、沙美特罗)、 β 受体拮抗剂(如阿替洛尔、美托洛尔(metoprolol)、布他沙明)、血管紧张素-II 受体拮抗剂(如氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦和替米沙坦)和止痉药(如氯化奥昔布宁、黄酮哌酯、托特罗定、硫酸莨菪碱、双环维林(diclomine));(u) bARKct 抑制剂、(v) 受磷蛋白抑制剂、(w) Serca 2 基因/蛋白、(x) 免疫应答修饰剂,包括氨基喹啉,例如咪唑并喹啉,如瑞喹莫德和咪喹莫特;(y) 人载脂蛋白(例如 AI、AII、AIII、AIV、AV 等)、(z) 选择性雌激素受体调节剂(SERM),如雷洛昔芬、拉索昔芬、阿佐昔芬、米泼昔芬、

奥培米芬 (ospemifene)、PKS 3741、MF 101 和 SR 16234 ;(aa) PPAR 激动剂,包括 PPAR- α 、 γ 和 δ 激动剂,如罗西格列酮、吡格列酮、萘格列酮 (netoglitazone)、非诺贝特、贝沙罗汀 (bexaotene)、metaglidasen、利格列酮 (rivoglitazone) 和 tesaglitazar ;(bb) 前列腺素 E 激动剂,包括 PGE2 激动剂,如前列地尔或 ONO 8815Ly ;(cc) 凝血酶受体激活肽 (TRAP) ;(dd) 血管肽酶抑制剂,包括贝那普利、福辛普利、赖诺普利、喹那普利、雷米普利、咪达普利、地拉普利、莫尔普利和螺普利 ;(ee) 胸腺素 β 4、(ff) 磷脂,包括磷酸胆碱、磷脂酰肌醇和磷脂酰胆碱 ;(gg) VLA-4 拮抗剂和 VCAM-1 拮抗剂 ;(hh) 非污损性蛋白质抗性剂如聚乙二醇以及 (ii) 促愈合剂。

[0066] 有众多治疗剂 (未必不包括以上所列那些治疗剂) 已被鉴定为血管治疗方案的候选药剂,例如作为针对再狭窄的药剂 (抗再狭窄剂)。这种药剂可用于本发明的实施,包括以下各类药剂中的一种或多种 : (a) 钙通道阻断剂,包括苯并噻氮䓬类 (benzothiazapine) 如地尔硫䓬和克仑硫䓬,二氢吡啶如硝苯地平、氨氯地平和尼卡地平,以及苯烷基胺如维拉帕米 ; (b) 血清紧张素途径调节剂,包括 : 5-HT 拮抗剂如酮色林和萘呋胺,以及 5-HT 摄取抑制剂如氟西汀 ; (c) 环核苷酸途径药剂,包括磷酸二酯酶抑制剂如西洛他唑和双嘧达莫,腺苷酸 / 鸟苷酸环化酶刺激剂如毛喉素,以及腺苷类似物 ; (d) 儿茶酚胺调节剂,包括 α - 拮抗剂如哌唑嗪和布那唑嗪, β - 拮抗剂如普萘洛尔以及 α / β - 拮抗剂如拉贝洛尔和卡维地洛 ; (e) 内皮素受体拮抗剂如波生坦、西他生坦钠、阿曲生坦、endonentan ; (f) 氧化氮供体 / 释放分子,包括有机硝酸盐 / 亚硝酸盐如硝化甘油、二硝酸异山梨酯和亚硝酸戊酯,无机亚硝基化合物如硝普钠,斯德酮亚胺 (sydnonimines) 如吗多明和林西多明,nonoates 如偶氮鎢二醇盐 (diazoniumdiolates) 和烷二胺的 NO 加合物, S- 亚硝基化合物,包括低分子量化合物 (例如卡托普利、谷胱甘肽和 N- 乙酰青霉胺的 S- 亚硝基衍生物) 和高分子量化合物 (例如蛋白质、肽、寡糖、多糖、合成聚合物 / 低聚物和天然聚合物 / 低聚物的 S- 亚硝基衍生物), 以及 C- 亚硝基化合物, O- 亚硝基化合物、N- 亚硝基化合物和 L- 精氨酸 ; (g) 血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂如西拉普利、福辛普利和依那普利 ; (h) ATII 受体拮抗剂如沙拉新和氯沙坦 ; (i) 血小板黏附抑制剂如清蛋白和聚环氧乙烷 ; (j) 血小板聚集抑制剂,包括西洛他唑、阿司匹林和噻吩并吡啶 (噻氯匹定、氯吡格雷), 以及 GP IIb/IIIa 抑制剂如阿昔单抗、epitifibatide 和替罗非班 ; (k) 凝血途径调节剂,包括类肝素如肝素、低分子量肝素、硫酸葡聚糖和 β - 环糊精十四硫酸酯,凝血酶抑制剂如水蛭素、比伐卢定 (hirulog)、PPACK (D-phe-L- 丙基 -L-arg- 氯甲基酮) 和阿加曲班,FXa 抑制剂如 antistatin 和 TAP (蟬抗凝血肽), 维生素 K 抑制剂如华法林,以及活化蛋白 C ; (l) 环加氧酶途径抑制剂如阿司匹林、布洛芬、氟比洛芬、吲哚美辛和磺吡酮 ; (m) 天然和合成皮质类固醇如地塞米松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和氢化可的松 ; (n) 脂加氧酶途径抑制剂如去甲二氢愈创木酸和咖啡酸 ; (o) 白三烯受体拮抗剂 ; (p) E- 选择蛋白和 P- 选择蛋白的拮抗剂 ; (q) VCAM-1 和 ICAM-1 相互作用的抑制剂 ; (r) 前列腺素及其类似物,包括前列腺素如 PGE1 和 PGI2 以及前列环素类似物如西前列烯、依前列醇、卡巴环素 (carbacyclin)、伊洛前列素和贝前列素 ; (s) 巨噬细胞激活防止剂,包括双膦酸盐 ; (t) HMG-CoA 还原酶抑制剂如洛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀和西立伐他汀 ; (u) 鱼油和 ω -3- 脂肪酸 ; (v) 自由基清除剂 / 抗氧化剂如普罗布考、维生素 C 和 E、依布硒啉、反式维生素 A 酸 SOD (奥古蛋白) 和 SOD 模拟物、维替泊芬、罗他泊芬、AGI 1067 和 M40419 ; (w) 影响各种生长因子的药剂,包括 FGF 途径

药剂如 bFGF 抗体和嵌合融合蛋白, PDGF 受体拮抗剂如曲匹地尔, IGF 途径药剂, 包括促生长素抑制素类似物如血管抑肽和奥曲肽 (ocreotide), TGF- β 途径药剂如聚阴离子剂 (肝素、岩藻多糖)、饰胶蛋白聚糖和 TGF- β 抗体, EGF 途径药剂如 EGF 抗体、受体拮抗剂和嵌合融合蛋白, TNF- α 途径药剂如沙利度胺及其类似物, 血栓烷 A2 (TXA2) 途径调节剂如磺曲苯、伐哌前列素、达唑氧苯和利多格雷, 以及蛋白质酪氨酸激酶抑制剂如 tyrphostin、金雀异黄素和喹啉衍生物; (x) 基质金属蛋白酶 (MMP) 途径抑制剂如马立马司他、伊洛马司他、美他司他 (metastat)、巴马司他、多硫酸戊聚糖、瑞马司他、incyclinide、apratatstat、PG 116800、RO 1130830 或 ABT 518; (y) 细胞运动性抑制剂如松胞菌素 B; (z) 抗增殖剂 / 抗肿瘤剂, 包括抗代谢物如嘌呤类似物 (例如 6- 巯基嘌呤或克拉屈滨, 其为氯化的嘌呤核苷类似物)、嘧啶类似物 (例如阿糖胞苷和 5- 氟尿嘧啶) 和甲氨喋呤、氮芥、烷基磺酸盐、乙烯亚胺、抗生素 (例如柔红霉素、多柔比星)、亚硝基脲、顺铂、影响微管动力学的药剂 (例如长春碱、长春新碱、秋水仙碱、Epo D、紫杉醇和埃博霉素 (epothilone))、胰天蛋白酶激活剂、蛋白酶体抑制剂、血管发生抑制剂 (例如内皮生长抑素、血管生长抑素和角鲨胺)、莫司 (olimus) 家族药物 (例如西罗莫司、依维莫司、他克莫司、zotarolimus 等)、西立伐他汀、夫拉平度 (flavopiridol) 和苏拉明; (aa) 基质沉积 / 结构途径抑制剂如卤夫酮或其它喹唑啉酮衍生物、吡非尼酮和曲尼司特; (bb) 内皮化促进剂如 VEGF 和 RGD 肽; (cc) 血管流变学调节剂如己酮可可豆碱和 (dd) 葡萄糖交联裂解剂如阿拉氯胺 (alagebriumchloride) (ALT-711)。

[0067] 若存在治疗剂, 可在本发明的医疗器械上使用宽范围的装载量。典型的治疗剂装载量范围例如为占聚合物区域的 1wt% 或更少至 2wt% 至 5wt% 至 10wt% 至 25wt% 或更多。

[0068] 有多种技术可供形成根据本发明的聚合物区域。

[0069] 例如, 若本发明的聚异丁烯 - 氨基甲酸酯共聚物、聚异丁烯 - 脲共聚物或聚异丁烯 - 氨基甲酸酯 / 脲共聚物具有热塑性特性, 则可采用多种标准的热塑性加工技术来从这些聚合物形成聚合物区域。使用这些技术, 可例如通过以下步骤形成聚合物区域: (a) 首先提供含有聚合物和任何其它任选的物质如硅酸盐、治疗剂等熔体, 和 (b) 随后将熔体冷却。热塑性加工技术的例子包括模压成型、注射成型、吹塑成型、喷射、真空成型和压延、挤出成片材、纤维、杆材、管材和各种长度的其它横截面轮廓, 以及这些方法的组合。使用这些和其它的热塑性加工技术, 可制作整个器械或其部分。

[0070] 还可使用热塑性加工技术之外的其它加工技术来形成本发明的聚合物区域, 包括基于溶剂的技术。使用这些技术, 可例如通过以下步骤形成聚合物区域: (a) 首先提供含有聚合物和任何其它任选的物质如治疗剂、硅酸盐等的溶液或分散液, 和 (b) 随后除去溶剂。最终选择的溶剂将含有一种或多种溶剂物质, 它们通常根据它们溶解形成聚合物区域的聚合物的能力以及其它因素 (包括干燥速度、表面张力等) 来选择。在某些实施方案中, 溶剂根据其溶解或分散任选的物质 (如果存在的话) 来选择。因此, 任选的物质如治疗剂、硅酸盐等可溶解或分散于涂覆溶液中。优选的基于溶剂的技术包括但不限于溶剂浇铸技术、旋涂技术、网涂技术、喷涂技术、浸涂技术、涉及通过机械悬浮 (包括空气悬浮) 进行涂覆的技术、喷墨技术、静电技术和这些方法的组合。

[0071] 在本发明的一些实施方案中, 将含有聚合物的溶液 (若采用基于溶剂的加工法) 或含有聚合物的熔体 (若采用热塑性加工法) 施加到基材以形成聚合物区域。例如, 基材可

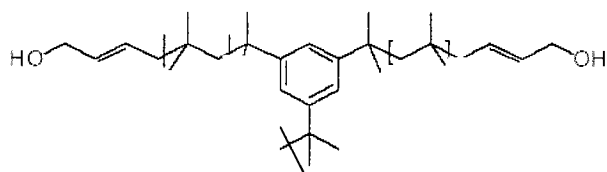
对应于要施加聚合物涂层（例如通过喷涂、挤出等方式施加）的植入式或插入式医疗器械的全部或一部分。基材还可以是例如模板如模具，聚合物区域在固化后从该模板移去。在其它实施方案例如挤出技术和共挤出技术中，一个或多个聚合物区域在没有基材的帮助下形成。在一个具体的例子中，整个医疗器械被挤出。在另一个例子中，聚合物涂层与医疗器械基础本体一起共挤出。在另一个例子中，挤出聚合物管材，然后将其装配在医疗器械基材上（例如作为电绝缘套或非电绝缘套装配在电导线上）。

[0072] 实施例

[0073] 实施例 1：用具有双键的聚异丁烯二醇进行一步合成

[0074] 以下聚异丁烯-聚氨基甲酸酯 (PIBPU) 制备是具有双键的聚异丁烯二醇（烯丙基 PIB 二醇）的一步本体聚合的一般程序实例。烯丙基 PIB 二醇可以是例如以下：

[0075]



[0076] 其在 Faust 等人的 WO 2008/060333 中有描述，其中 n 和 m 的范围可为例如 2-100，更优选地 5-50，甚至更优选地 10-30。

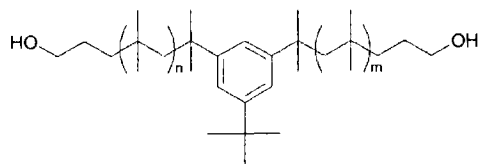
[0077] 向装备有搅拌器和冷凝器的 50ml 容量的二颈圆底烧瓶加入预干燥的烯丙基聚异丁烯二醇（烯丙基 PIB 二醇）($M_n = 2038$ 道尔顿, 10.0g, 4.9mM)（其中 $m = 15$, $n = 15$ ）和 1,4-丁二醇 (BDO) (0.44g, 4.9mM)，并在 70℃ 下将所得混合物真空 (2 托) 脱气 3 小时。将烧瓶的内容物冷却至 60℃，在惰性气氛下将 2-乙基己酸锡 (II) [$\text{Sn}(\text{Oct})_2$] (0.39g, 0.98mM) 加到反应内容物。将反应混合物加热到 85℃，在剧烈搅拌下逐渐加入纯化的亚甲基双（异氰酸苯酯）(MDI) (2.45g, 9.81mM)。将反应混合物在惰性气氛下维持在 85℃，继续搅拌 5 小时。在 5 小时结束时从反应混合物移取小量的等分试样，对未反应的 MDI 进行滴定，以监测聚合的进展。继续反应至充分转化。将反应内容物冷却至 45℃，并将内容物转移到不粘模具，在室温下保持 24-48 小时让反应进行至完成。

[0078] 可采用类似的程序，通过改变 MDI : BDO : 烯丙基 PIB 二醇比例和 / 或通过改变烯丙基 PIB 二醇的数均分子量，来制备具有不同的肖氏 A 硬度的 PIBPU，所述 MDI : BDO : 烯丙基 PIB 二醇比例例如为 3 : 2 : 1, 4 : 3 : 1, 4 : 2 : 2, 5 : 2 : 3, 5 : 3 : 2，所述烯丙基 PIB 二醇的数均分子量例如为 1478 道尔顿（当 $n = 10$, $m = 10$ ）至 3168 道尔顿（当 $n = 25$, $m = 25$ ），但是，m 和 n 可为例如 $m = 2-100$ 和 $n = 2-100$ ，更优选地 $m = 10-40$ 和 $n = 10-40$ ，以及其它数值。

[0079] 实施例 2：用无双键的聚异丁烯二醇进行一步合成

[0080] 以下聚异丁烯-聚氨基甲酸酯 (PIBPU) 制备是无双键的聚异丁烯二醇 (PIB 二醇) 的一步本体聚合的一般程序实例。在需要使用例如由紫外线、热、氧化、腐蚀、酶和免疫原等因素造成的降解减至最低的情况中，优选使用无不饱和度的 PIB 二醇。PIB 二醇可例如为：

[0081]



[0082] 其在 Kennedy 等人的 WO 2008/066914A1 中有描述,其中 n 和 m 的范围可例如为 2-100,更优选地 5-50,甚至更优选地 10-30。

[0083] 向装备有搅拌器和冷凝器的 50ml 容量的二颈圆底烧瓶加入预干燥的饱和聚异丁烯二醇 (PIB 二醇) ($M_n = 2014$ 道尔顿, 10.0g, 4.96mM) (其中 $m = 15, n = 15$) 和 1,4-丁二醇 (0.447g, 4.96mM), 并在 70℃ 下将所得混合物真空 (2 托) 脱气 3 小时。将烧瓶的内容物冷却至 60℃, 在惰性气氛下将 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (0.39g, 0.98mM) 加到反应内容物。将反应混合物加热到 85℃, 在剧烈搅拌下逐渐加入纯化的亚甲基双(异氰酸苯酯) (MDI) (2.48g, 9.93mM)。将反应混合物在惰性气氛下维持在 85℃, 继续搅拌 5 小时。在 5 小时结束时从反应混合物移取小量的等分试样, 对未反应的 MDI 进行滴定, 以监测聚合的进展。继续反应至充分转化。将反应内容物冷却至 45℃, 并将内容物转移到不粘模具, 在室温下保持 24-48 小时让反应进行至完成。

[0084] 可采用类似的程序, 通过改变 MDI : BDO : PIB 二醇比例和 / 或通过改变 PIB 二醇的数均分子量, 来制备具有不同的肖氏 A 硬度的 PIBPU, 所述 MDI : BDO : PIB 二醇比例例如为 3 : 2 : 1, 4 : 3 : 1, 4 : 2 : 2, 5 : 2 : 3, 5 : 3 : 2, 所述 PIB 二醇的数均分子量例如为 1454 道尔顿 (当 $n = 10, m = 10$) 至 3134 道尔顿 (当 $n = 25, m = 25$), 但是, m 和 n 可为例如 $m = 2-100$ 和 $n = 2-100$, 更优选地 $m = 10-40$ 和 $n = 10-40$, 以及其它数值。

[0085] 实施例 3 : 用具有双键的聚异丁烯二醇进行两步合成

[0086] 在第一步骤, 将如实施例 1 中的烯丙基聚异丁烯二醇 (烯丙基 PIB 二醇) 与化学计量过量的 MDI 反应以形成预聚物。在第二步骤, 加入 1,4-丁二醇作为链增长剂以获得高分子量聚氨基甲酸酯。以下描述代表性的程序。

[0087] 向装备有搅拌器和冷凝器的 50ml 容量的二颈圆底烧瓶加入预干燥的烯丙基聚异丁烯二醇 ($M_n = 2038$ 道尔顿, 10.0g, 4.9mM), 并在 70℃ 下将所得混合物真空 (2 托) 脱气 3 小时。在惰性气氛下加入 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (0.39g, 0.98mM), 将反应混合物加热到 85℃, 并在剧烈搅拌下逐渐加入纯化的亚甲基双(异氰酸苯酯) (MDI) (2.45g, 9.81mM)。将反应混合物在惰性气氛下维持在 85℃, 继续搅拌 1 小时, 然后加入 1,4-丁二醇 (0.44g, 4.9mM)。在 5 小时结束时从反应混合物移取小量的等分试样, 对未反应的 MDI 进行滴定, 以监测聚合的进展。继续反应至充分转化。将反应内容物冷却至 45℃, 并将内容物转移到不粘模具, 在室温下保持 24-48 小时让反应进行至完成。

[0088] 可采用类似的程序, 通过改变 MDI : BDO : PIB 二醇比例和 / 或通过改变烯丙基 PIB 二醇的数均分子量, 来制备具有不同的肖氏 A 硬度的 PIBPU (有和 / 或无双键), 所述 MDI : BDO : PIB 二醇比例例如为 3 : 2 : 1, 4 : 3 : 1, 4 : 2 : 2, 5 : 2 : 3, 5 : 3 : 2, 所述烯丙基 PIB 二醇的数均分子量例如为 1478 至 3168 道尔顿 (不过 m 和 n 可为例如 $m = 2-100$ 和 $n = 2-100$, 更优选地 $m = 10-40$ 和 $n = 10-40$, 以及其它数值)。在其它方法中, 使用平均分子量为 1454 至 3134 道尔顿 (不过 m 和 n 可为例如 $m = 2-100$ 和 $n = 2-100$, 更优选地 $m = 10-40$ 和 $n = 10-40$, 以及其它数值) 的无双键的聚异丁烯二醇 (PIB 二醇) 代

替烯丙基 PIB 二醇。

[0089] 实施例 4 :从聚异丁烯二醇和聚氧六亚甲基二醇进行合成

[0090] 具有不同比例的 PIB 二醇和聚醚二醇的混合物作为软链段的 PIBPU 可按两步方法合成。聚氨基甲酸酯硬链段由 BDO 和 MDI 形成。本实施例中多元醇在软链段中的分布为 PIB 二醇 (75wt%) 和聚氧六亚甲基二醇 (PHMO 二醇) (25wt%)。

[0091] PIB-PHMOPU 可如下合成。将饱和的 PIB 二醇 ($M_n = 2014$ 道尔顿, 10g, 4.96mM) 和聚氧六亚甲基二醇 (PHMO 二醇) ($M_n = 1180$, 3.22g, 2.73mmol) 从干甲苯 (40mL) 共沸蒸馏。将混合物在真空下维持在 60°C 下 2 小时。在另一个圆底烧瓶中将 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (0.6g, 0.149Mmol) 混合在 30ml 的干甲苯中, 在搅拌下加到该反应混合物, 并在干惰性气体下将反应混合物的温度提高到 85°C。在干惰性气体下向此混合物加入 MDI (3.72g, 14.88mM), 同时剧烈搅拌 1 小时。在惰性气氛下向所得的反应混合物加入 BDO (0.89g, 9.92mM), 在 110°C 下继续搅拌 5 小时。在 5 小时结束时从反应混合物移取小量的等分试样, 对未反应的 MDI 进行滴定, 以监测聚合的进展。继续反应至充分转化。将反应内容物冷却至 45°C, 并将内容物转移到不粘模具, 在室温下保持 24-48 小时让反应进行至完成。在真空下将聚合物干燥至恒重。

[0092] 实施例 5 :从聚异丁烯二醇和聚氧四亚甲基二醇进行合成

[0093] 具有不同比例的 PIB 二醇和聚醚二醇的混合物作为软链段的 PIBPU 可如下按两步方法合成。聚氨基甲酸酯硬链段由 BDO 和 MDI 形成。本实施例中多元醇在软链段中的分布为 PIBDiol (80wt%) 和聚氧四亚甲基二醇 (PTMO 二醇) (20wt%)。

[0094] PIB-PTMOPU 可如下合成。将饱和的 PIB 二醇 ($M_n = 2014$ 道尔顿, 10g, 4.96mM) 和聚氧四亚甲基二醇 (PTMO 二醇) ($M_n = 1080$, 2.5g, 2.31mM) 从干甲苯 (40mL) 共沸蒸馏。将此混合物在真空下维持在 60°C 下 2 小时。在另一个圆底烧瓶中将 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (0.6g, 0.149Mmol) 混合在 30ml 的干甲苯中, 在搅拌下加到该反应混合物, 并在干惰性气体下将反应混合物的温度提高到 85°C。在干惰性气体下向此混合物加入 MDI (3.72g, 14.88mM), 同时剧烈搅拌 1 小时。在惰性气氛下向所得的反应混合物加入 BDO (0.89g, 9.92mM), 在 110°C 下继续搅拌 5 小时。在 5 小时结束时从反应混合物移取小量的等分试样, 对未反应的 MDI 进行滴定, 以监测聚合的进展。继续反应至充分转化。将反应内容物冷却至 45°C, 并将内容物转移到不粘模具, 在室温下保持 24-48 小时让反应进行至完成。在真空下将聚合物干燥至恒重。

[0095] 实施例 6 :从聚异丁烯二醇和聚氧四亚甲基二醇进行合成

[0096] 具有不同比例的 PIB 二醇和聚醚二醇的混合物作为软链段的 PIBPU 可如下按两步方法合成。聚氨基甲酸酯硬链段由 BDO 和 MDI 形成。本实施例中多元醇在软链段中的分布为 PIB 二醇 (90wt%) 和 PTMO 二醇 (10wt%)。

[0097] PIB-PTMOPU 可如下合成。将饱和的 PIB 二醇 ($M_n = 2014$ 道尔顿, 10g, 4.96mM) 和聚氧四亚甲基二醇 (PTMO 二醇) ($M_n = 1080$, 1.11g, 1.02mM) 从干甲苯 (40mL) 共沸蒸馏。将混合物在真空下维持在 60°C 下 2 小时。在另一个圆底烧瓶中将 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (.4g, .99Mmol) 混合在 30ml 的干甲苯中, 在搅拌下加到该反应混合物, 并在干惰性气体下将反应混合物的温度提高到 85°C。在干惰性气体下向此混合物加入 MDI (2.48g, 9.92mM), 同时剧烈搅拌 1 小时。在惰性气氛下向所得的反应混合物加入 BDO (.44g, 9.92mM), 在 110°C 下继续搅拌 5 小时。在 5 小时结束时从反应混合物移取小量的等分试样, 对未反应的 MDI 进行滴定, 以监测聚合的进展。继续反应至充分转化。将反应内容物冷却至 45°C, 并将内容物转移到不粘模

具,在室温下保持 24-48 小时让反应进行至完成。在真空下将聚合物干燥至恒重。

[0098] 实施例 7. 反应性挤出

[0099] 在某些实施方案中,根据本发明的聚异丁烯-氨基甲酸酯共聚物通过反应性挤出来合成。例如,可使用合适的流量控制器,将聚异丁烯二醇(PIB 二醇)与一种或多种任选的另外二醇如 1,4-丁二醇(BDO)和/或聚醚二醇(例如聚氧四亚甲基二醇(PTMO 二醇)和/或聚氧六亚甲基二醇(PHMO 二醇)和合适的催化剂(例如 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$)的混合物输送到双螺杆配混挤出机中。这种类型的挤出机例如在 Rausch Jr. 等人的 US3,642,964 和 Meijs 等人的 US 6,627,724 有描述。可使用另一个流量控制器,将亚甲基双(异氰酸苯酯)(MDI)从另一个源头输送到挤出机。在能促进聚合过程的温度下运行挤出机。可改变 PIB 二醇、BDO、任选的聚醚二醇(例如 PTMO 二醇和/或 PHMO 二醇)、 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 和 MDI 的相对输送速率,以制备具有多个肖氏硬度、多种物理和机械性质及一系列功能性能的聚氨基甲酸酯。该合成可作为一步方法进行,或者以多个步骤进行。

[0100] 虽然本文中已具体说明和描述了各个实施方案,但应理解,在不背离本发明的精神和预定范围的情况下对本发明作出的修改和变化也被以上教导所涵盖,并且落入所附权利要求书的范围内。