



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102143766 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 23

(21) 申请号 200980135834. 0

A61L 31/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 08. 04

A61L 31/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/086, 707 2008. 08. 06 US

12/534, 264 2009. 08. 03 US

(56) 对比文件

CN 101205356 A, 2008. 06. 25, 说明书第 9 页  
实施例 3、摘要、说明书第 4 页 1-3 段。

CN 1468273 A, 2004. 01. 14, 全文。

杨伏生等. 聚合物增强增韧机理研究进  
展. 《中国塑料》. 2001, 第 15 卷 (第 8 期), 全  
文。

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

2011. 03. 07

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/US2009/052626 2009. 08. 04

审查员 周丹

(87) PCT 国际申请的公布数据

W02010/017153 EN 2010. 02. 11

(73) 专利权人 麦德托尼克公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 J·张 S·刘 J·L·施莱

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公  
司 31100

代理人 张宜红

(51) Int. Cl.

A61L 27/26 (2006. 01)

A61L 27/50 (2006. 01)

A61L 27/58 (2006. 01)

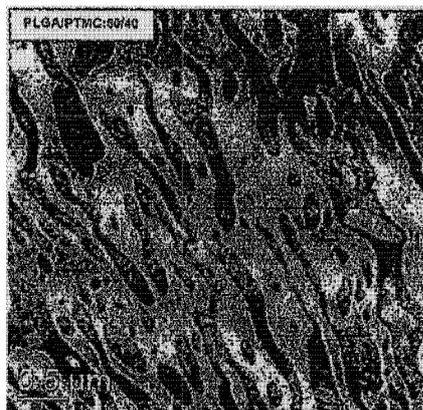
权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 28 页

(54) 发明名称

包括可生物降解性聚合物的掺混物的医疗器  
械和方法

(57) 摘要

本文公开了一种包含可生物降解性聚合物的  
掺混物的可植入医疗器械和方法。所述聚合物掺  
混物包含连续相, 其中聚合物链沿轴定向。此类聚  
合物掺混物具有 (例如) 用于医疗器械时所需的  
改良韧性等特性。



1. 一种包含聚合物掺混物的可植入医疗器械,所述聚合物掺混物包含:

连续的第一相,其含有具有链的第一可生物降解性聚合物,所述第一相的玻璃转变温度为至少 40°C,所述第一可生物降解性聚合物的链通过以高于 1 至 100 的拉伸比率拉伸和以 50°C / 分钟-100°C / 秒的冷却速度淬火来沿轴定向,其中所述拉伸比率被定义为经拉伸后沿拉伸轴的长度除以拉伸前该方向上的长度;和

与所述第一连续相相分离的第二相,其包含第二可生物降解性聚合物,所述第二相的玻璃转变温度为 15°C 或更低;

其中所述聚合物掺混物平行于定向轴的模量为所述第一可生物降解性聚合物的模量的至少 100%;

其中所述聚合物掺混物平行于定向轴的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%;和

其中基于所述聚合物掺混物的总重量,所述聚合物掺混物包含 5-40 重量%的第二相。

2. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,基于所述聚合物掺混物的总重量,所述聚合物掺混物包含 10-40 重量%的第二相。

3. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,基于所述聚合物掺混物的总重量,所述聚合物掺混物包含 15-30 重量%的第二相。

4. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述第一相的玻璃转变温度为至少 45°C。

5. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述第一相的玻璃转变温度为至少 50°C。

6. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述第一相的玻璃转变温度为至少 55°C。

7. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述第一相的玻璃转变温度为至少 60°C。

8. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述第二相的玻璃转变温度为 10°C 或更低。

9. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述第二相的玻璃转变温度为 5°C 或更低。

10. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述第二相的玻璃转变温度为 0°C 或更低。

11. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述第二相的玻璃转变温度为 -5°C 或更低。

12. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述第二相的玻璃转变温度为 -10°C 或更低。

13. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述聚合物掺混物平行于定向轴的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 150%。

14. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述聚合物掺混物平行于定向轴的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 200%。

15. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述聚合物掺混物平行于定向轴的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 300%。

16. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述聚合物掺混物平行于定向轴的模量是所述第一可生物降解性聚合物的模量的至少 120%。

17. 如权利要求 1 所述的可植入医疗器械,其特征在于:

所述第一相包含具有链的聚交酯均聚物或共聚物,其中所述聚交酯均聚物或共聚物的链沿轴定向;和

所述第二相包含选自下组的聚合物:聚碳酸亚丙基酯 (PTMC)、聚己酸内酯 (PCL)、聚羟

基丁酸酯及其组合。

18. 如权利要求 17 所述的器械,其特征在于,所述聚交酯均聚物或共聚物选自下组:聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(D,L-丙交酯)(PDLLA)、聚(L-丙交酯-D,L-丙交酯共聚物)(PLDLLA)、聚(L-丙交酯-乙交酯共聚物)(PLGA)、聚(D,L-丙交酯-乙交酯共聚物)(PDLGA)、聚(丙交酯-己内酯共聚物)、聚(丙交酯-碳酸亚丙基酯共聚物)、聚(丙交酯-羟基丁酸酯共聚物)、聚(丙交酯-二噁烷共聚物)及其组合。

19. 如权利要求 1 所述的器械,其特征在于,所述聚合物掺混物还包含选自下组的额外组分:增容剂、增塑剂、结合促进剂及其组合。

20. 如权利要求 19 所述的器械,其特征在于,所述增容剂为共聚物。

## 包括可生物降解性聚合物的掺混物的医疗器械和方法

### 背景技术

[0001] 可生物降解性聚合物被发现具有非常广泛的应用,包括从能在填埋场降解的垃圾袋到人体内可生物降解的可植入医疗器械。大多数应用都需要此类聚合物具有合适的物理特性和稳定性,以便在其进入促进生物降解的最终用途条件前,对其进行适当处理和运用。更进一步地,通常优选这类聚合物一旦进入此类最终用途条件后会快速或可控地发生生物降解。此外,通常希望用于可植入医疗器械的可生物降解性聚合物能够在生理状态下转变为不会刺激或伤害周围组织的材料。本领域已知的许多可生物降解性聚合物缺乏满足某些特殊应用所需的物理和 / 或化学特性的组合。

[0002] 例如,聚交酯均聚物(如,聚-L-丙交酯;PLA)和共聚物(如,聚(L-丙交酯-乙交酯共聚物;PLGA)经评估可用于制备可再吸收的医疗器械(如,脉管支架),原因是此类聚合物在体温下能够提供足够高的抗张性能(如,模量)以便作为医疗器械植入,并且在植入体内后它又能生物降解。然而,此类聚交酯在可植入医疗器械中的应用实际上受限于它们的脆性。

[0003] 人们不断需要具有可用于制备医疗器械的特性的新材料和方法。

### 发明内容

[0004] 脆性聚合物有些时候可以与在使用温度下硬度较低的聚合物掺混来降低其脆性。例如,聚交酯均聚物(如聚-L-丙交酯;PLA)和共聚物(如,聚(L-丙交酯-乙交酯共聚物;PLGA)可以与体温下与硬度较低的材料(如,聚碳酸亚丙基酯(PTMC)聚己酸内酯(PCL),和 / 或聚羟基丁酸酯)掺混以降低与聚交酯相关的脆性。然而,脆性的降低往往以抗张性能(如,模量)的降低为代价。

[0005] 本发明提供了可具有适用于医疗器械的特性的聚合物掺混物及其制备和使用方法。

[0006] 在一个方面,本发明提供了一种包含聚合物掺混物的可植入医疗器械。所述聚合物掺混物包括:连续的第一相和与所述第一连续相相分离的第二相。所述第一连续相具有至少 40°C 的玻璃转变温度,并包含具有链的第一可生物降解性聚合物(如,聚交酯均聚物或共聚物)。所述第一可生物降解性聚合物的链为轴向。所述第二相的玻璃转变温度为 15°C 或更低,并包含第二可生物降解性聚合物(如,选自聚碳酸亚丙基酯(PTMC)、聚己酸内酯(PCL)、聚羟基丁酸酯及其组合的聚合物)。

[0007] 在一些实施方式中,与定向轴平行的所述聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 100%;与定向轴平行的所述聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%。

[0008] 在一些实施方式中,与定向轴平行的所述聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 90%;与定向轴平行的所述聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%,所述聚合物掺混物包含占聚合物掺混物总重量至少 5%(按重量计)的第二相。

[0009] 在一些实施方式中,与定向轴平行的所述聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 80%;与定向轴平行的所述聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%,所述聚合物掺混物包含占聚合物掺混物总重量至少 20%(按重量计)的第二相。

[0010] 在另一方面,本发明提供了一种制备可植入医疗器械的方法。所述方法包括:在能有效形成聚合物掺混物的条件下混合(如,熔体混合)如下组分,包括具有链的第一可生物降解性聚合物,和第二可生物降解性聚合物。所述聚合物掺混物包含:连续的第一相和与所述第一连续相相分离的第二相。所述第一连续相具有至少 40°C 的玻璃转变温度,并包含所述第一可生物降解性聚合物。所述第二连续相具有 15°C 或更低的玻璃转变温度,并包含所述第二可生物降解性聚合物。所述方法进一步包括在能有效地将第一可生物降解性聚合物的链定向为沿拉伸轴的条件下拉伸(如,熔体拉伸)所述聚合物掺混物;任选地,对所述拉伸的聚合物掺混物进行淬火;由拉伸和任选淬火的聚合物掺混物形成医疗器械。

[0011] 在一些实施方式中,与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 100%;与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%。

[0012] 在一些实施方式中,与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 90%;与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%,所述聚合物掺混物包含占聚合物掺混物总重量至少 5%(按重量计)的第二相。

[0013] 在其它实施方式中,与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 80%;与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%,所述聚合物掺混物包含占聚合物掺混物总重量至少 20%(按重量计)的第二相。

[0014] 所述医疗器械和制备所述器械的方法有利于,至少对一些实施方式而言,从容易得到的通常认为适用于医疗器械的聚合物获得所需的特性组合。所需要的特性组合可以包括可生物降解性、刚度(如模量)、强度(如,最大抗拉强度)、韧性(如,断裂应变)及其组合。

[0015] 在说明书和权利要求书中,术语“包括”及其各种变化形式没有限制性含义。

[0016] 在本文中,“一个”、“一种”、“该”、“至少一个(种)”和“一个(种)或多个(种)”可以互换使用。

[0017] 如本文所述,除非另有说明,术语“或”通常表示“和/或”的包含性涵义。

[0018] 另外,在本文中,使用端值表示的数值范围包括该范围内包含该端值的所有数值(例如 1 至 5 的范围包括 1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5 等)。

[0019] 本发明的上述概述的意图并非是要描述本发明的每个公开的实施方式或每一具体实施。以下的详述更具体地例举了示例性的实施方式。在本申请的几处文字中,通过列出一些例子给出了指导,这些例子可以以各种组合来采用。在每种情况下,所列举的内容仅仅作为代表的,而不是穷举的列举。

[0020] 附图简要说明

[0021] 图 1 是显示未经拉伸的 PLGA 和每种未经拉伸的 PLGA : PTMC 掺混物的杨氏模量 (GPa ;左侧的 y 轴、实心方块) 和断裂应变 (% ;右侧的 y 轴,空心方块) 与 PTMC 重量分数 (x 轴) 的关系。

[0022] 图 2 为 PLGA 和 PLGA : PTMC 掺混物在平行于拉伸方向的各种拉伸 (%) 值时的杨氏模量 (GPa ;左侧的 y 轴,实心方块) 和断裂应变 (% ;右侧的 y 轴,空心方块) 的示意图。图 2A 针对 PLGA。图 2B-2H 针对 PLGA : PTMC 掺混物,其中 PTMC 含量分别是 5 重量%、10 重量%、15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量%和 40 重量%。

[0023] 图 3 是所观察到的各种重量分数 PTMC(y 轴) 的 PLGA : PTMC 掺混物在不同拉伸 (%) 值 (x 轴) 下的韧化和强化示意图。闭合圈内区域代表平行于拉伸方向的杨氏模量大于 2GPa,断裂应变高于 50%的掺混物。闭合圈外区域代表平行于拉伸方向的杨氏模量小于 2GPa 和 / 或断裂应变低于 50%的掺混物。

[0024] 图 4 为 PLGA 和 PLGA : PTMC 掺混物在垂直于拉伸方向的各种拉伸 (%) 值下的杨氏模量 (实心方块,左侧的 y 轴) 和断裂应变 (空心方块,右侧的 y 轴) 的示意图。图 4A 针对 PLGA。图 4B-4H 针对 PLGA : PTMC 掺混物,其中 PTMC 含量分别是 5 重量%、10 重量%、15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量%和 40 重量%。

[0025] 图 5 是所观察到的各种重量分数 PTMC(y 轴) 的 PLGA : PTMC 掺混物在不同拉伸 (%) 值 (x 轴) 下的韧化和强化示意图。上部的闭合圈内区域代表平行于拉伸方向的杨氏模量大于 2GPa,垂直于拉伸方向的杨氏模量小于 1.7GPa,沿两个方向上的断裂应变均高于 50%的掺混物。下部的闭合圈内区域代表平行于拉伸方向的杨氏模量大于 2GPa,垂直于拉伸方向的杨氏模量大于 1.7GPa,沿两个方向上的断裂应变均高于 50%的掺混物。

[0026] 图 6A 和 6B 为 80 : 20(重量比) 的 PLGA : PTMC 掺混物在平行于拉伸方向的各种拉伸 (%) 值时的杨氏模量 (GPa ;实心符号,左侧的 y 轴) 和断裂应变 (空心符号,右侧的 y 轴) 的示意图。图 6A 所示为各种 PTMC 分子量 (千克 / 摩尔 ;x 轴),图 6B 所示为各种混合时间 (分钟 ;x 轴)。图 6C 和 6D 为 85 : 15(重量比) 的 PLDLLA : PCL 掺混物在平行于拉伸方向拉伸值 (%) 为 200%时的杨氏模量 (GPa ;实心方块,左侧的 y 轴) 和断裂应变 (% ;空心方块,右侧的 y 轴) 的示意图。图 6C 所示为各种拉伸温度 (°C ;x 轴),图 6D 所示为各种拉伸速率 (英寸 / 分钟 ;x 轴)。

[0027] 图 7 为显示各 PTMC 含量时的未拉伸 PLGA : PTMC 掺混物的微观结构的透射电镜照片。样品用  $\text{RuO}_4$  染色,以暗色块表示 PTMC 区域。图 7A-7D 分别代表 PTMC 含量为 10 重量%、20 重量%、30 重量%和 40 重量%。

[0028] 图 8 所示为针对不同拉伸值 (%) 的 80 : 20(重量比) 的 PLGA : PTMC 掺混物进行广角 X 射线散射的示意图。所述 X 射线束垂直于拉伸方向。? 拉伸 (%) 值超过 100% 时出现的白斑表明链取向。

[0029] 图 9 所示为显示经以拉伸值 (%) 500% 垂直拉伸后的 80 : 20(重量比) PLGA : PTMC 掺混物的形态的透射电镜照片。拉伸前,PLGA : PTMC(80 : 20) 掺混物内的 PTMC 区域为如图 7B 所示的分散在 PLGA 连续相中的离散圆形颗粒。如图 9 所示,PLGA : PTMC(80 : 20) 掺混物中的 PTMC 区域被拉伸成沿拉伸方向延长的形状。

[0030] 图 10 所示为荧光标记的 PTMC : PLGA 掺混物在不同混和时间的凝胶渗透色谱 (GPC) 洗脱体积示意图。纯荧光标记的 PTMC 的洗脱曲线以混和时间 0 分钟标示。就混合样

品而言,可在较小洗脱体积(较高分子量)处观察到第二峰值,该峰值随混合时间增加而增高。

[0031] 图 11A 和 11B 所示为 80 : 20(重量比)PLGA : PTMC 掺混物的横截面的扫描电镜照片,(A) 为溶剂混合和 (B) 为 215°C 的熔体混合。溶剂混合样品的空穴明显,而熔体混合样品则不然。图 11C 和 11D 所示为 82.5 : 17.5(重量比)PLGA : PTMC 掺混物的透射电镜照片,(C) 为平行于拉伸方向的横截面和 (D) 为垂直于拉伸方向的横截面。

[0032] 图 12A 为不同测试温度下,82.5 : 17.5(重量比)PLGA : PTMC 掺混物的归一化到初始分子量的分子量(y 轴)与降解时间(天;x 轴)的关系图。图 12B 为不同测试温度下,82.5 : 17.5(重量比)PLGA : PTMC 掺混物的归一化到初始值的质量(y 轴)与降解时间(天;x 轴)的关系图。测试温度为 37°C (LGT37)、55°C (LGT55)、70°C (LGT70) 和 85°C (LGT85)。

[0033] 图 13A 所示为根据在不同温度下测量所获得的漂移降解数据(如,图 12A)制得的主降解曲线的示意图。图 13B 所示为漂移因子(shifting factor)的对数的倒数与  $1/(T-T_c)$  的关系图。所呈现的线性关系表示 PLGA : PTMC 掺混物的降解遵从时间-温度叠加原理。

[0034] 图 14A 为不同测试温度下,82.5 : 17.5(重量比)PLGA : PTMC 的 100% 拉伸掺混物的归一化到初始分子量的分子量(y 轴)与降解时间(天;x 轴)的关系图。图 14B 为不同测试温度下,82.5 : 17.5(重量比)PLGA : PTMC 的 100% 拉伸掺混物的归一化到初始值的质量(y 轴)与降解时间(天;x 轴)的关系图。测试温度为 37°C (stLGT37)、55°C (stLGT55)、70°C (stLGT70) 和 85°C (stLGT85)。

[0035] 图 15 所示是不同降解时间(周;x 轴)后,未拉伸 PLGA : PTMC 掺混物(圆形)和拉伸的 PLGA : PTMC 掺混物(平行方向为方形,垂直方向为三角形)的机械性能(y 轴)的示意图。实心符号表示抗拉模量(磅每平方英寸,PSI;左侧的 y 轴),空心符号表示断裂应变(%;右侧的 y 轴)。

[0036] 图 16A 和 16B 所示为 (A) 平行于拉伸方向和 (B) 垂直于拉伸方向的 85 : 15(重量比)PLA : PCL(方形)、85 : 15(重量比)PLA : PTMC(菱形)和 80 : 20(重量比)PLA : PTMC(三角形)掺混物的模量(GPa;实心符号,左侧的 y 轴)和断裂应变(%;空心符号,右侧的 y 轴)与拉伸(%)值的关系图。

### 具体实施方式

[0037] 本发明提供了可具有适用于医疗器械的特性的聚合物掺混物及其制备和使用方法。这类特性可以包括,例如,一种或多种可生物降解性、刚度(如模量)、强度(如,最大抗拉强度)、韧度(如断裂应变)及其组合。

[0038] 在一个方面,本发明提供了一种包含聚合物掺混物的可植入医疗器械。本文中采用的术语“聚合物掺混物”指的是肉眼水平下通常呈均匀状态的至少两种均匀混合的聚合物。

[0039] 所述聚合物掺混物包含:连续的第一相和与所述第一连续相相分离的第二相。本文中采用的聚合物掺混物的“相”指的是在肉眼水平上基本均匀的,优选为均匀的包含材料(如,聚合物的均聚物、共聚物和/或可混溶混合物)的区域。更具体说,术语“连续相”指

的是相内任何一点都可被相内的任何其它点不经出相而到达（即，两点间的移动路径完全在相内）的相。

[0040] 相应地，与连续相“相分离”的相指的是与其它相具有物理分界线的区域。相分离的相可以是离散相或另一种连续相。本文中采用的“离散相”指的是包含相同组分的多个不相连区域的相。所述离散相的区域可以是对称的（如，球形的）或不对称的（如，针形的）。任选地，相分离的相的不对称区域可以具有一个或多个方向。在某些实施方式中，所述相分离的相可以是各向异性的和沿一个轴方向的（即，单轴定向的）产后纵横比（即，相最大尺寸除以相最小尺寸）至少为 1.1 的区域。在其它实施方式中，所述相分离的相可以定向于两个方向。

[0041] 所述聚合物掺混物通常包括占聚合物掺混物总重量至少 0.1 重量%的第二相离散相，和在某些实施方式中，为占聚合物掺混物总重量至少 0.5 重量%、1 重量%、2 重量%、3 重量%、5 重量%、10 重量%、15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量%、35 重量%、40 重量%、45 重量%或 50 重量%的第二相离散相。

[0042] 所述第一连续相包括第一可生物降解性聚合物（如，聚交酯均聚物或共聚物）。本文中采用的“可生物降解性”和“生物可侵蚀性”可互换使用，指的是广泛范围的材料，包括例如，那些暴露于生理环境下会分解的材料。在某些实施方式中，所述第一和第二聚合物中的一种或两种是可生物降解性聚合物，任选地能够以足够高的速率发生生物降解以保证它们能被考虑用于特殊的医疗器械用途中。

[0043] 包含第一可生物降解性聚合物的连续相通常能为所述器械的机械稳定性作出贡献，尤其是在制造、植入和 / 或使用该器械的较高温度范围内（如，37°C 和以上）。同样地，所述连续相通常具有至少 40°C 的玻璃转变温度，在某些实施方式中，为至少 41°C、42°C、43°C、44°C、45°C、46°C、47°C、48°C、49°C、50°C、55°C 或 60°C。

[0044] 在某些实施方式中，连续相中所含有的具有链的第一可生物降解性聚合物可以是，例如，无定形玻璃状材料，在其玻璃转变温度以下它可能是刚性和脆性的。本文中采用的术语“刚性”指的是在所需温度下模量 (E) 高于 0.5GPa 的材料。本文中采用的术语“脆性”指的是断裂应变 ( $\epsilon$ ) 小于 10% 的材料。

[0045] 尽管可以使用很多种聚合物作为第一可生物降解性聚合物，示例性聚合物包括但不限于：聚交酯（如均聚物和 / 或共聚物）。聚交酯均聚物和共聚物包括例如，聚 (L- 丙交酯) (PLLA)、聚 (D, L- 丙交酯) (PDLLA)、聚 (L- 丙交酯 -D, L- 丙交酯共聚物) (PLDLLA)、聚 (L- 丙交酯 - 乙交酯共聚物) (PLGA)、聚 (D, L- 丙交酯 - 乙交酯共聚物) (PDLGA)、聚 (丙交酯 - 己内酯共聚物)、聚 (丙交酯 - 碳酸亚丙基酯共聚物)、聚 (丙交酯 - 羟基丁酸共聚物)、聚 (丙交酯 - 二噁烷共聚物) 及其组合。

[0046] 所述第一可生物降解性聚合物的链沿轴定向。本文中采用的“定向”指的是非各向同性链取向，其中，X、Y 和 / 或 Z 方向上的组装平均链投影中的至少一处投影与其它投影不同。

[0047] 所述聚合物掺混物的第二相与第一连续相相分离，其通常比第一连续相更具挠性，尤其是在制造、植入和 / 或使用该器械的较低温度范围内（如，25°C 和以下）。同样地，所述相分离的相通常具有 15°C 或更低的玻璃转变温度，在某些实施方式中，为 14°C 或更低、13°C 或更低、12°C 或更低、11°C 或更低、10°C 或更低、5°C 或更低、0°C 或更低、-5°C 或更低

或  $-10^{\circ}\text{C}$  或更低。

[0048] 在某些实施方式中,所述第二相离散相中含有的第二可生物降解性聚合物可以是,例如,高于其玻璃转变温度时为有弹力的无定形聚合物。本文中采用的术语“有弹力的”指的是在所需温度下模量 (E) 小于 0.5GPa 的材料。在某些实施方式中,所述第二可生物降解性聚合物可以是,例如,室温下有弹力的材料。

[0049] 尽管可以使用很多种聚合物作为第二可生物降解性聚合物,示意性聚合物包括但不限于:聚碳酸亚丙基酯 (PTMC)、聚己酸内酯 (PCL)、聚羟基丁酸、聚二噁烷及其组合。

[0050] 在一些实施方式中,与定向轴平行的所述聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 100%;与定向轴平行的所述聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%。

[0051] 在一些实施方式中,与定向轴平行的所述聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 90%;与定向轴平行的所述聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%,所述聚合物掺混物包含占聚合物掺混物总重量至少 5% (按重量计) 的第二相。

[0052] 在一些实施方式中,与定向轴平行的所述聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 80%;与定向轴平行的所述聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%,所述聚合物掺混物包含占聚合物掺混物总重量至少 20% (按重量计) 的第二相。

[0053] 所述第一可生物降解性聚合物的模量和断裂应变可以通过以下方式确定。可以将干透的可生物降解性聚合物在合适的温度下压模一段足以形成薄膜的时间。通常,薄膜厚度为 0.5 到 1 毫米。通常,合适的温度是指足够使聚物流动,但又不至于太高而使聚合物在成模阶段发生实质上降解的温度。可以用冲压裁剪机从薄膜上切割一微拉伸条 (ASTM D1708) 进行拉伸检测。

[0054] 经拉伸和在某些实施方式中经淬火的聚合物掺混物薄膜上平行于定向轴的模量和断裂应变可以通过以下方式测定。通常,薄膜厚度为 0.5 到 1 毫米。可以用冲压裁剪机从薄膜上切割一微拉伸条 (ASTM D1708) 使其长轴对准平行于拉伸方向。然后,可以按照 ASTM D1708 来测试所述微拉伸条。

[0055] 平行于定向轴的聚合物掺混物的模量通常为所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 80%、90%、100%、110% 或 125%。平行于定向轴的聚合物掺混物的断裂应变通常为所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%、130%、140%、150%、200%、300%、500%、1000% 或 2000%。

[0056] 在某些实施方式中,所述聚合物掺混物在垂直于定向轴上的模量和断裂应变可以与所述聚合物掺混物平行与定向轴的模量和断裂应变不同 (即,该聚合物掺混物表现出各向异性)。在某些实施方式中,所述聚合物掺混物在至少一个垂直于定向轴的方向上的模量和断裂应变可适用于可植入医疗器械。

[0057] 经拉伸和在某些实施方式中经淬火的聚合物掺混物薄膜在垂直于定向轴上的模量和断裂应变可以通过以下方式测定。通常,薄膜厚度为 0.5 到 1 毫米。可以用冲压裁剪机从薄膜上切割一微拉伸条 (ASTM D1708) 使其长轴对准垂直于拉伸方向。然后,可以按照 ASTM D1708 来测试所述微拉伸条。

[0058] 垂直于定向轴的方向上聚合物掺混物的模量通常为所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。垂直于定向轴的方向上聚合物掺混物的断裂应变通常为所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 100%、200%、300%、500%、1000% 或 2000%。

[0059] 除了第一和第二可生物降解性聚合物以外,本文所述的聚合物掺混物可以包括其它额外组分,包括但不限于:增容剂(如共聚物)、增塑剂、结合促进剂及其组合。

[0060] 在另一方面,本发明提供了一种制备可植入医疗器械的方法。所述方法包括:在能有效形成聚合物掺混物的条件下混合(如,熔体混合)如下组分,包括具有链第一可生物降解性聚合物,和第二可生物降解性聚合物。所述聚合物掺混物包含:连续的第一相和与所述第一连续相相分离的第二相。所述第一连续相具有至少 40°C 的玻璃转变温度,并包含所述第一可生物降解性聚合物。所述第二连续相具有 15°C 或更低的玻璃转变温度,并包含所述第二可生物降解性聚合物。所述方法进一步包括在能有效地将第一可生物降解性聚合物的链定向为沿拉伸轴方向的条件下拉伸(如,熔体拉伸)所述聚合物掺混物;可选地,对所述拉伸的聚合物掺混物进行淬火;和由拉伸和任选淬火的聚合物掺混物形成医疗器械。

[0061] 在一些实施方式中,与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 100%;与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%。

[0062] 在一些实施方式中,与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 90%;与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%,所述聚合物掺混物包含占聚合物掺混物总重量至少 5%(按重量计)的第二相。

[0063] 在其它实施方式中,与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的模量是所述第一可生物降解性聚合物模量的至少 80%;与拉伸轴平行的所述经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物的断裂应变是所述第一可生物降解性聚合物的断裂应变的至少 120%,所述聚合物掺混物包含占聚合物掺混物总重量至少 20%(按重量计)的第二相。

[0064] 除了所述第一和第二可生物降解性聚合物以外,熔体混合的一种或多种组分可以包括,例如,各种添加剂中的一种或多种,尤其是颗粒添加剂,如,例如,填充剂(如包括颗粒、纤维和/或薄片材料)、其它聚合物(如,可导致更高模量的聚合物颗粒材料如聚四氟乙烯)、成像颗粒材料(如,凭借(例如)荧光法观察材料放置情况的材料,如,硫酸钡)、生物衍生材料(如,骨颗粒、软骨、去矿化骨基质、血小板凝胶及其组合)及其组合。其它添加剂包括但不限于:生物活性剂、改善疏水性表面可湿性的湿润剂、改善氧化稳定性的抗氧化剂、赋予颜色或辐射不透性的染料或色素、增塑剂、溶剂、稳定剂、增容剂(如共聚物)和结合促进剂。添加剂可以溶于、悬浮于和/或分散于掺混物中。就颗粒添加剂而言,所述添加剂通常分散于掺混物中。

[0065] 包含第一可生物降解性聚合物和第二可生物降解性聚合物(如本文所述)的组分在能有效形成包含所述第一可生物降解性聚合物的连续相和包含所述第二可生物降解性聚合物的相分离的相的条件下混合。有多种混合方式可以采用,包括例如,熔体混合、溶剂混合、干粉混合、固态剪切粉碎和/或在超临界二氧化碳中混合。

[0066] 本文中所采用的术语“熔体混合”包括在能使至少一种组分熔化并在应力下流动的温度下混合。有多种方法可用于进行熔体混合,包括例如,分散和/或分配。可以采用,例如,简单剪切机、班伯里混炼机(Banbury mixer)、单或双螺旋挤压机、螺旋形极化天线混合器、多方向旋转混合器或其组合来进行混合。

[0067] 能有效形成包含所述第一可生物降解性聚合物的连续相和包含所述第二可生物降解性聚合物的相分离的相的特定熔体混合条件取决于选择用于混合的可生物降解性聚合物的特定组合。然而,除了本领域已知的熔体混合条件外,通过阅读本发明公开的说明书和实施例,本领域技术人员可以很容易预见到有效的熔体混合条件。参见例如,聚合物合金和掺混物:热力学和流变学(Polymer Alloys and Blends: Thermodynamics and Rheology); Utracki 编, Hanser Publishers, 纽约(1990)。

[0068] 就某些实施方式而言,所述第一组分包括一种或多种聚交酯均聚物和/或共聚物,所述第二组分包括聚碳酸亚丙基酯(PTMC)、聚己酸内酯(PCL)、聚羟基丁酸酯和聚二噁烷中的一种或多种。就某些实施方式而言,能有效形成包含一种或多种聚交酯均聚物和/或共聚物的连续相和包括聚碳酸亚丙基酯(PTMC)、聚己酸内酯(PCL)、聚羟基丁酸酯和聚二噁烷中一种或多种的相分离的相的熔体混合条件通常包括温度为 60 到 250°C (在某些实施方式中为 60 到 230°C),混合速率为 10 到 300 转每分钟(rpm)(取决于混合设备),时间为 1 分钟到 1 小时。

[0069] 在一些实施方式中,熔体混合所述第一可生物降解性聚合物和第二可生物降解性聚合物所采用的条件可有效导致反应性混合。本文中采用术语“反应性混合”是指在混合过程中会产生一种或多种新组分的方法。例如,聚甲基丙烯酸甲酯和双酚 A 聚碳酸酯的反应性混合可以形成共聚物。

[0070] 在某些实施方式中,用于熔体混合 PLGA 和 PTMC 的条件可有效引发转移酯化反应而使 PLGA 的酯基和 PTMC 的碳酸酯基团发生链段交换。链段交换可引发形成嵌段共聚物 PLGA : PTMC。由于该反应可能在链内部随机发生,所产生的共聚物可能是随机的多种嵌段共聚物。在原位形成此类共聚物的优点在于有可能可以避免分别制备此类共聚物(如,增容剂)的可能是困难和/或昂贵的方法。

[0071] 就那些用于熔体混合第一可生物降解性聚合物和第二可生物降解性聚合物的条件能有效形成具有第一聚合物区段和第二聚合物区段的共聚物的实施方式而言,所述共聚物优选位于包含第一聚合物的区域和包含第二聚合物的区域间的界面。由于此类共聚物优选位于区域间界面,所述共聚物可起到类似表面活性剂的作用,例如,来增强区域间的界面结合强度和/或缩小分散区域的大小,从而起到改进掺混物韧性的作用。

[0072] 也可通过溶剂混合来混合包含第一可生物降解性聚合物和第二可生物降解性聚合物(如本文所述)的组分。溶剂混合通常包括将各聚合物溶解或分散于溶剂,然后从聚合物的溶液或分散体中除去溶剂。通常采用同一种溶剂来溶解或分散待混合的每种聚合物。或者,采用不同溶剂来溶解或分散每种聚合物。通常,每种溶剂至少部分可溶于其它溶剂。通常,溶液或分散体包含 0.1 到 99.9 重量%的各聚合物。可采用多种溶剂,包括例如,四氢呋喃(THF)、氯仿、二氯甲烷及其组合。优选,所述溶剂具有足够的挥发性能够通过减压而除去。

[0073] 还可以采用超临界二氧化碳来混合所述包含第一可生物降解性聚合物和第二可

生物降解性聚合物（如本文所述）的组分。

[0074] 所述具有连续相和相分离的相（如本文所述）的聚合物掺混物可在能有效将所述第一可生物降解性聚合物的链沿拉伸轴定向的条件下拉伸。拉伸可包括熔化拉伸、冷拉伸及其组合中的一种或多种。本文中所采用的术语“熔化拉伸”是指在等于或高于材料的  $T_g$  的温度拉伸材料。本文中所采用的术语“冷拉伸”是指在低于材料的  $T_g$  的温度拉伸材料。拉伸可以与混合同时和 / 或在其后进行。

[0075] 可以采用多种方法进行拉伸, 包括例如, 单轴拉伸、双轴拉伸、挤压、注射成型、吹塑、吹膜及其组合。能有效将第一可生物降解性聚合物链沿拉伸轴定向的拉伸条件通常包括拉伸比率高于 1 至 100, 其中所述拉伸比率被定义为经拉伸后沿拉伸轴的长度除以拉伸前该方向上的长度。可以用拉伸百分比来方便地表示拉伸程度, 它等于  $100 \times (\text{拉伸比率} - 1)$ 。以一定速率拉伸以免破坏样品。通常, 拉伸速率（每单位时间的拉伸比率）为最高每分钟 20, 在一些实施方式中, 最高每分钟 10, 和在某些实施方式中, 最高每分钟 5。在某些实施方式中, 在等于或高于至少一种可生物降解性聚合物的  $T_g$  温度的温度下进行拉伸。通常, 在室温（如,  $25^\circ\text{C}$ ）或以上进行拉伸。在一些实施方式中, 在不高于  $180^\circ\text{C}$  的温度下进行拉伸, 在某些实施方式中, 在不高于  $150^\circ\text{C}$  的温度下进行拉伸, 和在一些实施方式中, 在不高于  $100^\circ\text{C}$  的温度下进行拉伸。

[0076] 任选地, 该经拉伸的聚合物掺混物可以被淬火。本文中所采用的术语“淬火”包括冷却样品到一定温度以锁定或冻结链定向。在某些实施方式中, 淬火有助于保持第一可生物降解性聚合物的链沿拉伸轴的定向。淬火可采用多种方式, 例如, 与流体（气体或液体）接触、与固体接触、浸没于液体及其组合。

[0077] 能有效保持第一可生物降解性聚合物的链沿拉伸轴的定向的淬火条件通常包括足够高的冷却速度, 从而使链定向程度基本上不会因松弛而显著降低。通常的冷却速度为  $50^\circ\text{C} / \text{分钟}$  到  $100^\circ\text{C} / \text{秒}$ 。

[0078] 就某些实施方式而言, 所述第一组分包括一种或多种聚交酯均聚物和 / 或共聚物, 所述第二组分包括聚碳酸亚丙基酯 (PTMC)、聚己酸内酯 (PCL)、聚羟基丁酸酯和聚二噁烷中的一种或多种。就这些实施方式而言, 能有效沿拉伸轴定向离散相的熔化拉伸条件通常包括拉伸比率为 1.5-5, 其中所述拉伸比率的定义为经拉伸后沿拉伸轴的长度除以拉伸前该方向上的长度。可以用拉伸百分比来方便地表示拉伸程度, 它等于  $100 \times (\text{拉伸比率} - 1)$ 。以一定速率拉伸以免破坏样品。通常, 拉伸速率（每单位时间的拉伸比率）为每分钟 1.1 到每分钟 10。在某些实施方式中, 在等于或高于至少一种可生物降解性聚合物的  $T_g$  温度的温度下进行拉伸。通常, 在  $60^\circ\text{C}$  到  $100^\circ\text{C}$  的温度下进行拉伸。就这些实施方式而言, 能有效保持离散相的至少一部分定向的淬火条件通常包括冷却速率为  $10^\circ\text{C} / \text{秒}$  到  $100^\circ\text{C} / \text{秒}$ 。

[0079] 在某些实施方式中, 经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物（如本文所述）可以形成无需进一步处理的医疗器械。例如, 制备出来的经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物可以是支架形式。或者, 可以任选采用额外处理步骤来形成医疗器械。例如, 经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物可再经挤压或吹塑形成医疗器械如, 例如, 支架。

[0080] 在某些实施方式中, 经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物（如本文所述）可以成形为医疗器械, 优选地为一种可生物降解性医疗器械。经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物可

经本领域已知方法成形,该方法包括压缩塑模、注射塑模、铸造、挤压、研磨、吹塑或其组合。本文中采用的“医疗器械”包括具有在操作时与组织、骨、血液或其它体液相接触的表面的设备,所述体液随后会用于病患。这可以包括,例如,用于手术的体外装置,如血液充氧器、血泵、血液传感器、输血管等与输回病人的血液直接接触的装置。还可以包括植入人体或动物体与血液接触的内假体,如植入血管或心脏的人造血管、支架、起搏器导线、心脏瓣膜等。还可以包括临时血管内用装置,如置于血管或心脏内进行监测或修复的导管、导线等。

[0081] 在某些实施方式中,经拉伸和任选淬火的聚合物掺混物(如本文所述)具有可用于某些医疗器械的物理特性(如,机械特性)。

[0082] 下文将通过实施例说明本发明。应该理解,下文中所述的具体实施例、材料、量和规程应根据本发明的范围和精神做最宽泛的解释。

## 实施例

[0083] 材料:除非特别有另外的说明,实施例中所有的分数、百分数、比值等均以重量计。 $M_n$  为数均分子量和  $M_w$  为重均分子量。除非另有说明,所有溶剂和试剂均或可以获自美国密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)。

[0084] 聚(L-丙交酯-乙交酯共聚物)(PLGA;摩尔比 85 : 15 的乳酸:乙醇酸;特性粘度为 5 到 7) 获自德国英格翰姆的柏翰林格英格翰姆公司(Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), 商品名 RESOMER LG 857。聚(L-丙交酯-D, L-丙交酯共聚物)(PLDLLA;摩尔比为 70 : 30 的 L-丙交酯: D, L-丙交酯;特性粘度为 5.5 到 6.5) 获自德国英格翰姆的柏翰林格英格翰姆公司, 商品名 RESOMER LR 708。聚(L-丙交酯- $\epsilon$ -己内酯共聚物)(PLC;摩尔比为 70 : 30 的 L-丙交酯:  $\epsilon$ -己内酯;特性粘度为 1.2 到 1.8) 获自德国英格翰姆的柏翰林格英格翰姆公司, 商品名 RESOMER LC 703。聚己酸内酯(PCL;CAS 编号 24980-41-4;平均  $M_n$  为 80,000) 获自美国密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich), 产品编号 440744。聚碳酸亚丙基酯(PTMC;平均  $M_w$  为 200-300;多分散性指数(PDI 为 1.5), 采用类似于张(Zhang)等在 Biomaterials 26 :2089-2094(2005) 上公开的方法来制备。

[0085] 掺混物的制备:小规模 PLGA : PTMC 掺混物(标称为 50 立方厘米)由热科学公司(Thermo Scientific)(沃尔特, 马萨诸塞州)生产的装配有布拉班德型(Brabender type)刀片的型号为 RHEOMIX 600P 的哈克多用途(Haake PolyLab)批料混合机制备。该掺混物用于研究机械和降解特性。用干燥器将干燥的组分在 57°C 预混合 18 小时。将预混物置入混合器,以刀片转速 50-100 转/分钟(rpm)在 180°C 到 215°C 熔体混合该预混物 7 到 8 分钟。将样品从混合器中取出,并在室温下冷却于密闭容器中以免暴露于水汽。

[0086] 较大规模 PLGA : PTMC 掺混物(多于 3 公斤)由热科学(Thermo Scientific)(沃尔特, 马萨诸塞州)生产的型号为 RHEOMEX PTW 25 的哈克多用途(Haake PolyLab)双螺杆挤压器制备。螺杆直径(D)为 25 毫米,螺杆长/圆桶直径(L/D 比)是 40。

[0087] 测试步骤:用热压机(美国瓦巴萨(Wabasa, USA))将掺混物样品压缩成片层。将样品(20 克)置于正方形金属框(15 厘米 x15 厘米 x0.1 厘米)上的两层聚四氟乙烯薄膜之间,转移进预加热热压机(225°C)中加热 2 分钟。然后,再施加 2 分钟压缩力(相当于 7MPa 的压力)后释放,将样品在压力下冷却到室温,形成片层。

[0088] 将片层切割成长方形小块 (5 厘米 x 3.8 厘米)。一些样品直接用于未拉伸样品的机械检测。将其它样品加载到拉伸检测仪 (MTS, MN) 中。将握柄和样品置于加热箱内加热 10 分钟以到达 75°C 的平衡。两个握柄之间的测量长度设定为 2.5 厘米, 将加载的样品以 25.4 厘米 / 分钟的速率拉伸到所需的拉伸比率。然后立即将样品浸入水中或与水浸纸接触来冷却样品, 以提供经拉伸和淬火的样品。

[0089] 沿平行和垂直于拉伸方向用冲压裁剪机从经拉伸和淬火的片层上切割下微拉伸条 (ASTM D1708)。在室温下, 在十字头速率为 2.54 厘米 / 分钟下用 MTS 拉伸仪进行拉伸测试。在最大模量后检测到拐点为 2% 应变。

[0090] 采用扫描电镜术 (SEM, Jeol 5900) 和透射电镜术 (TEM, Jeol 1210) 双重评估掺混物样品的微观结构的形态。就扫描电镜术而言, 能从样品的断裂面来测定其形态。在液氮中进行断裂以避免剪切形变。将样平表面包覆 5 纳米金层以预防静电。就透射电镜术而言, 将样品显微切片成 50 纳米厚的薄片 (莱卡 (Leica))。将薄片悬挂在密闭瓶中 0.5 重量%  $\text{RuO}_4$  水溶液上方 20 分钟, 用  $\text{RuO}_4$  蒸汽将其染色。

[0091] 用 X 射线散射实验来评估链取向。采用具有 0.8 毫米束准直透镜的布鲁克 -AXS 微衍射计 (Bruker-AXS Microdiffractometer) 和样品检测器距离 15.1 厘米来进行评估。使用  $2\theta$  范围为  $30^\circ$  的平面检测器来采集数据, 中心定于  $2\theta$  值为  $0^\circ$  和  $30^\circ$  处, 曝光时间为 60 秒。

[0092] 使用扫描量热法 (碧利斯 (Pyris) 1, 帕金埃尔默公司 (PekinElmer)) 来估算样品的热转变特性。样品通常经  $40^\circ\text{C}$  / 分钟扫描两次。第二次扫描用于改善信噪比。

[0093] 用从热压膜上切割下的圆盘样品 (直径为 12.5 毫米, 厚 0.75 毫米) 来测试材料降解。将单个圆盘浸于  $37^\circ\text{C}$  的磷酸缓冲溶液 (PBS, pH 7.4)。测试溶液与固体样品的体积比为至少 50。PBS 溶液每周至每月更换一次以保证其 pH 值 (7) 在测试期间保持一致。一定时间后将样品从溶液中取出, 采用凝胶渗透色谱法 (GPC) (装配有同型体 5 微米柱的安捷伦 (Agilent) 1100 型) 使用四氢呋喃 (THF) 作为流动相进行分子量检测。根据偶联的光散射 (在 18 个角度上用怀亚特公司的黎明 EOS (Dawn EOS, Wyatt) 测量) 和折射率检测 (用怀亚特公司的光实验室 DSP (Optilab DSP, Wyatt) 测量) 获得所有样品的绝对分子量。

[0094] 检测结果: 测量 PTMC 含量在 0 重量% 至 40 重量% 之间的未拉伸阳平的机械性能, 并计算每个样品的杨氏模量。图 1 所示为 PLGA 和每种 PLGA : PTMC 掺混物的杨氏模量 (GPa; 左侧的 y 轴, 实心方块) 和断裂应变 (%; 右侧的 y 轴, 空心方块) 与 PTMC 重量分数 (x 轴) 的关系。误差线代表经 3 次重复测量后计算得到的标准差。断裂应变从 PLGA 的 5%, 随着 PTMC 加载量的增加而升高到接近 250%, 表明掺混物韧性发生大幅度增长。然而, 随着韧性的增加, 我们观察到杨氏模量发生相应的减小。

[0095] 将掺混物压缩成片层, 并使用 MTS 拉伸仪以 25.4 厘米 / 分钟的速率和  $75^\circ\text{C}$  进行拉伸。拉伸后, 立即用冰水 (采用浸透冰水的湿纸) 将样品冷却到室温。在平行和垂直于拉伸方向的两个方向上进行拉伸检测来估算机械性能。图 2 为 PLGA 和 PLGA : PTMC 掺混物在平行于拉伸方向的各种拉伸 (%) 值时的杨氏模量 (GPa; 左侧的 y 轴, 实心方块) 和断裂应变 (%; 右侧的 y 轴, 空心方块) 的示意图。图 2A 针对 PLGA。图 2B-2H 针对 PLGA : PTMC 掺混物, 其中 PTMC 含量分别是 5 重量%、10 重量%、15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量% 和 40 重量%。误差线代表经 3 次重复测量后计算得到的标准差。随着拉伸度 (%) 在

拉伸方向上的升高,所有掺混物的刚性均增加。进一步,随着拉伸度(%)的增加,断裂应变减小。然而,在一个很大的PTMC含量和拉伸(%)值的变化范围内,其平行于拉伸方向的模量和断裂应变均大大高于未经拉伸的纯PLGA(2.3GPa模量和5%断裂应变)。

[0096] 结果如各种拉伸(%)值和重量分数的PTMC的抗拉模量和断裂应变的图中所示。图3是所观察到的各种重量分数PTMC(y轴)的PLGA:PTMC掺混物在不同拉伸(%)值(x轴)下的韧化和强化示意图。闭合圈内区域代表平行于拉伸方向的杨氏模量大于2GPa,断裂应变高于50%的掺混物。图3说明,通过组合运用混合和拉伸,可同时使PLGA变得坚韧和得到强化。

[0097] 还在垂直于拉伸方向的方向上进行拉伸测试,结果如图4所示。图4为PLGA和PLGA:PTMC掺混物在垂直于拉伸方向的各种拉伸(%)值下的杨氏模量(GPa;左侧的y轴,实心方块)和断裂应变(%;右侧的y轴,空心方块)的示意图。图4A针对PLGA。图4B-4H针对PLGA:PTMC掺混物,其中PTMC含量分别是5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%和40重量%。误差线代表经3次重复测量后计算得到的标准差。如图4所示,相比未经拉伸的纯PLGA(5%断裂应变),所有掺混物的断裂应变均大幅度增加,而模量却降低了。然而,随着PTMC含量和拉伸(%)的改变,所有掺混物的模量和断裂应变均稍有改变,这点与平行于拉伸方向的特性不同,后者随着拉伸(%)的增加,模量发生大幅度增加。

[0098] 平行和垂直于拉伸方向的拉伸测试结果组合显示在图5中。图5是所观察到的各种重量分数PTMC(y轴)的PLGA:PTMC掺混物在不同拉伸(%)值(x轴)下的韧化和强化示意图。上部的闭合圈内区域代表平行于拉伸方向的杨氏模量大于2GPa,垂直于拉伸方向的杨氏模量小于1.7GPa,沿两个方向上的断裂应变均高于50%的掺混物。下部的闭合圈内区域代表平行于拉伸方向的杨氏模量大于2GPa,垂直于拉伸方向的杨氏模量大于1.7GPa,沿两个方向上的断裂应变均高于50%的掺混物。下部闭合环中的原点代表平行于拉伸方向上的杨氏模量为2.2GPa,断裂应变为128%;和垂直于拉伸方向上的杨氏模量为1.8GPa,断裂应变为247%的掺混物。该图说明,通过组合运用混合和拉伸,可同时使PLGA变得坚韧和得到强化。

[0099] 我们改变了一些工艺参数来测定掺混物的一些特性对工艺条件变化的敏感程度。就某些实施方式而言,优选有利于进行质量和工艺控制的不敏感反应或稳健性。结果如图6所示。图6A和6B为80:20(重量比)的PLGA:PTMC掺混物在平行于拉伸方向的各种拉伸(%)值时的杨氏模量(GPa;实心符号;左侧的y轴)和断裂应变(%;空心符号,右侧的y轴)的示意图。图6A所示为各种PTMC分子量(千克/摩尔;x轴),图6B所示为各种混合时间(分钟;x轴)。图6C和6D为85:15(重量比)的PLDLLA:PCL掺混物在平行于拉伸方向拉伸值(%)为200%时的杨氏模量(GPa;左侧的y轴,实心方块)和断裂应变(%;右侧的y轴,空心方块)的示意图。图6C所示为各种拉伸温度(°C;x轴),图6D所示为各种拉伸速率(英寸/分钟;x轴)。误差线代表经3次重复测量后计算得到的标准差。除冷却速率外,掺混物的特性对所研究的工艺参数并不十分敏感。快速冷却看似有助于获得更高的模量(刚性)。拉伸200%的PLDLLA:PCL掺混物经水冷却(快速冷却)后能获得3.1GPa的模量。如果用空气冷却(较慢的冷却),模量为1.8GPa。

[0100] 图7为显示各PTMC含量时的未拉伸PLGA:PTMC掺混物的微观结构的透射电镜照

片。样品用  $\text{RuO}_4$  染色,以暗色块表示 PTMC 区域。图 7A-7D 分别代表 PTMC 含量为 10 重量%、20 重量%、30 重量%和 40 重量%。PTMC 含量低(如,10 重量%)时,PTMC 区域呈离散相。PTMC 含量较高(如,40 重量%)时,PTMC 相和 PLGA 相近乎彼此连续(co-continuity)。

[0101] 掺混物经拉伸后,会发生两种变化。第一种变化是经由广角 X 射线散射证明的链取向。图 8 所示为针对不同拉伸值(%)的 80 : 20(重量比)的 PLGA : PTMC 掺混物进行广角 X 射线散射的示意图。所述 X 射线光束垂直于拉伸方向。无定形掺混物(拉伸前)具有分散的散射环。随着拉伸(%)增加,会出现一些散射斑。拉伸(%)超过 100%时出现的白斑表明链取向。散射斑的强度随着拉伸(%)增加而增加,这表明拉伸能够诱使掺混物内的链取向。链取向是一种一维有序结构。X 射线辐射向优选方向散射导致呈现白斑。

[0102] 还会发生微米级的结构改变。图 9 所示为显示经以拉伸值(%)500%垂直拉伸后的 80 : 20(重量比)PLGA : PTMC 掺混物的形态的透射电镜照片。拉伸前,PLGA : PTMC(80 : 20)掺混物内的 PTMC 区域为如图 7B 所示的分散在 PLGA 连续相中的离散圆形颗粒。如图 9 所示,PLGA : PTMC(80 : 20)掺混物中的 PTMC 区域被拉伸成沿拉伸方向延长的形状。该区域拉伸能提高 PTMC 相的纵横比。具有较高纵横比的分散相能引起韧化效应。

[0103] 反应性混合实验:在第一个实验中,用荧光活化化合物(9-蒽甲醇)激活低分子量(约 12 千克/摩尔)PTMC 样品,获得标记的 PTMC,可组合采用荧光检测器和高压液相色谱(HPLC)对其进行测定。将标记的 PTMC 与 PLGA 样品(LG857,B1,约 600 千克/摩尔)以 PLGA : PTMC 为 80 : 20(重量比)的比例混合。用凝胶渗透色谱(GPC)分析该掺混物。图 10 所示为混合不同时间的荧光标记的 PTMC : PLGA 掺混物的凝胶渗透色谱(GPC)洗脱体积曲线的示意图。纯荧光标记的 PTMC 的洗脱曲线以混和时间 0 分钟标示。就混合样品而言,可在较小洗脱体积(较高分子量)处观察到第二峰值,该峰值随混合时间增加而增高。结果表明新材料(如,PTMC : PLGA 共聚物)已形成。

[0104] 进行第二实验,以比较常温下熔体混合的掺混物和溶剂混合的掺混物中 PTMC 和 PLGA 相间的结合强度。图 11 所示为 80 : 20(重量比)PLGA : PTMC 掺混物的横截面的扫描电镜照片,(A)为溶剂混合和(B)为 215°C 熔体混合。溶剂混合样品的空穴明显,而熔体混合样品则不然,这与在熔体混合的掺混物中 PTMC 和 PLGA 相间的结合强度较高相一致。图 11C 和 11D 所示为 82.5 : 17.5(重量比)PLGA : PTMC 掺混物的透射电镜照片,(C)为平行于拉伸方向的横截面和(D)为垂直于拉伸方向的横截面。熔体混合样品中各相之间的较高结合强度可归因于,例如,通过转移酯化反应形成新材料(如 PTMC : PLGA 共聚物)。显著地,转移酯化反应在低温下溶剂混合的样品中不太容易发生。

[0105] 降解测试:用于降解测试的样品包括纯 PLGA(未拉伸)、纯 PTMC(未拉伸)、未拉伸的 PLGA : PTMC(82.5 : 17.5)掺混物和单轴拉伸的 PLGA : PTMC(82.5 : 17.5)掺混物(拉伸(%)=100%)。将圆盘样品置于 PBS 溶液(pH7.4)中 37°C 培育各种不同的时间。根据需要更换降解介质以保持 pH 恒定。所有圆盘经初始称重;经不同时间的测试后用纸巾吸去表面水分后称重;和经真空烘箱 55°C 干燥 24 小时后称重。还将未拉伸掺混物样品在 55°C、70°C 和 85°C 培育以进行加速老化研究。

[0106] 不同温度下未拉伸掺混物的降解如图 12 所示。图 12A 为不同测试温度下,82.5 : 17.5(重量比)PLGA : PTMC 掺混物的归一化到初始分子量的分子量(y 轴)与降解

时间(天;x轴)的关系图。图12B为不同测试温度下,82.5:17.5(重量比)PLGA:PTMC掺混物的归一化到初始值的质量(y轴)与降解时间(天;x轴)的关系图。测试温度为37°C(LGT37)、55°C(LGT55)、70°C(LGT70)和85°C(LGT85)。通过 $M_n$ 和质量测量值的更快改变,我们证实较高温度下降解得更快。

[0107] 图13A所示为根据在不同温度下测量所获得的漂移降解数据(如,图12A)制得的主降解曲线的示意图。为了确认该数据漂移有实际意义,图13B所示为漂移因子( $a_T$ )的对数的倒数与 $1/(T-T_c)$ 的关系。参照温度 $T_c$ 是37°C。线性关系表明PLGA:PTMC掺混物的降解遵从时间-温度叠加原则,也就是说聚合物在较高温度下的较短时间的动力学过程与其在较低温度下较长时间的表现相当,具体参照如下方程:

$$[0108] \quad \ln(a_T) = \frac{-C_1(T-T_c)}{C_2+(T-T_c)} \quad (1)$$

[0109] 其中, $C_1$ 和 $C_2$ 是材料特异性参数, $T_c$ 是参照温度(本案中为37°C)。方程1可重新整理成以下线性关系:

$$[0110] \quad \frac{1}{\ln(a_T)} = -\frac{1}{C_1} - \frac{-C_2}{C_1(T-T_c)} \quad (2)$$

[0111] 数据拟合后得到 $C_1 = 9.5$ 和 $C_2 = 35.1$ 。如图13A所示的总曲线表明需要花费1000天才能完成降解。

[0112] 拉伸的PLGA:PTMC掺混物具有与未拉伸掺混物非常类似的降解表现。图14A为不同测试温度下,82.5:17.5(重量比)PLGA:PTMC的100%拉伸掺混物的归一化到初始分子量的分子量(y轴)与降解时间(天;x轴)的关系图。图14B为不同测试温度下,82.5:17.5(重量比)PLGA:PTMC的100%拉伸掺混物的归一化到初始值的质量(y轴)与降解时间(天;x轴)的关系图。测试温度为37°C(stLGT37)、55°C(stLGT55)、70°C(stLGT70)和85°C(stLGT85)。

[0113] 采用ASTM D1708D来检测降解诱导的经拉伸和未拉伸PLGA:PTMC掺混物的机械性能的变化。在不同时间点从降解实验中取样,在37°C水箱(安装于MTS)内进行拉伸测试。图15所示是不同降解时间(周;x轴)后,未拉伸PLGA:PTMC掺混物(圆形)和拉伸的PLGA:PTMC掺混物(平行方向为方形,垂直方向为三角形)的机械性能(y轴)的示意图。实心符号表示抗拉模量(磅每平方英寸,PSI;左侧的y轴),空心符号表示断裂应变(%;右侧的y轴)。最初,平行于拉伸方向的拉伸样品的模量高于垂直于拉伸方向上检测到的模量和未拉伸样品的模量。随着降解进行,未拉伸样品的模量保持近似。拉伸样品的模量快速降低,而两种样品的分子量和质量损失非常相似(如,图12和14)。5个月内,所有样品的断裂应变均未发生大幅度改变。

[0114] 对PLA:PCL掺混物(85:15,重量比)和PLA:PTMC掺混物(85:15和80:20,重量比)组合运用强化和韧化手段。图16为(A)平行于拉伸方向,和(B)垂直于拉伸方向上的模量(GPa;实心符号,左侧y轴)和断裂应变(%;空心符号,右侧y轴)与拉伸(%)的关系。结果与PLGA:PTMC掺混物类似。

[0115] 本发明引用的所有专利、专利申请、公开出版物和可通过电子渠道获得的材料的全部内容都通过引用结合入本文中。给出前述详细说明和实施例的目的仅是为了清楚地理

解本发明。不应从中理解为不必要的限制。本发明不限于所揭示和描述的精确细节,对本领域技术人员而言显而易见的各种变体也将包含在由权利要求所限定的本发明范围内。

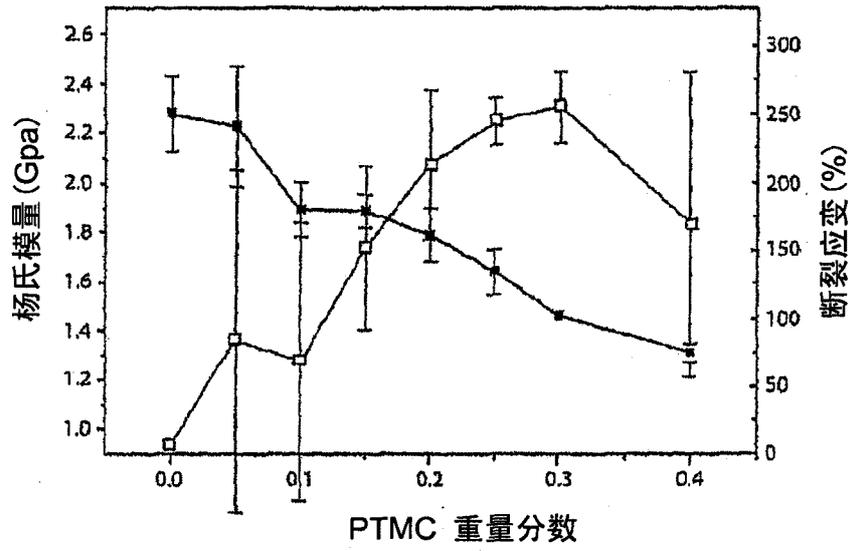


图 1

A

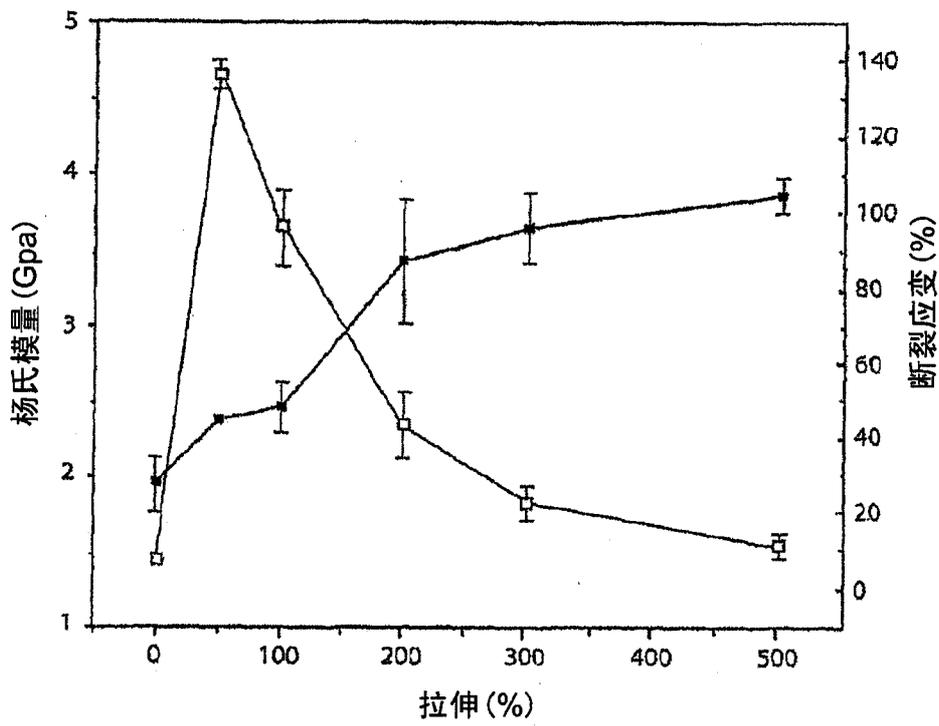


图 2A

B

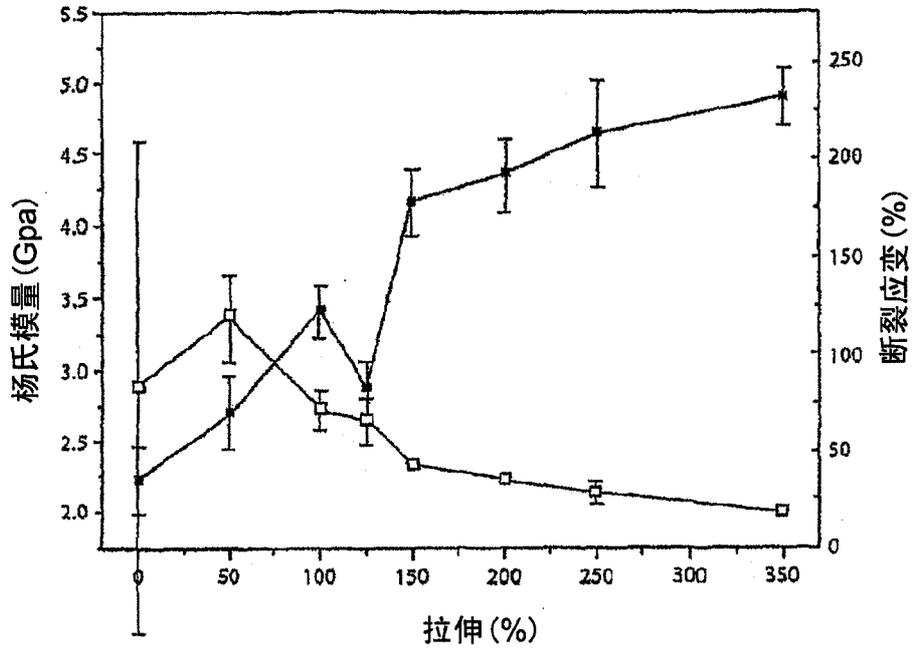


图 2B

C

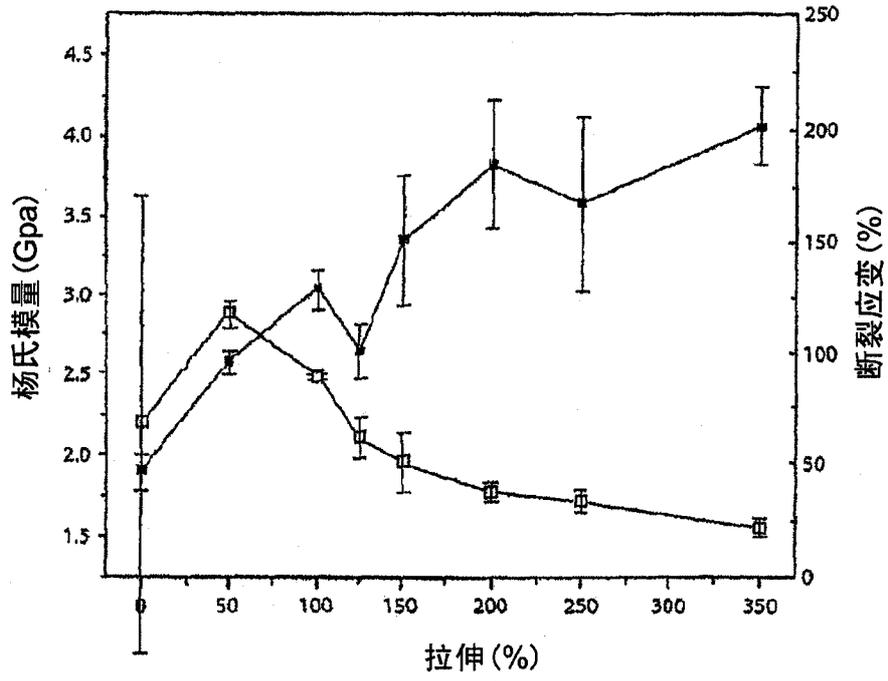


图 2C

D

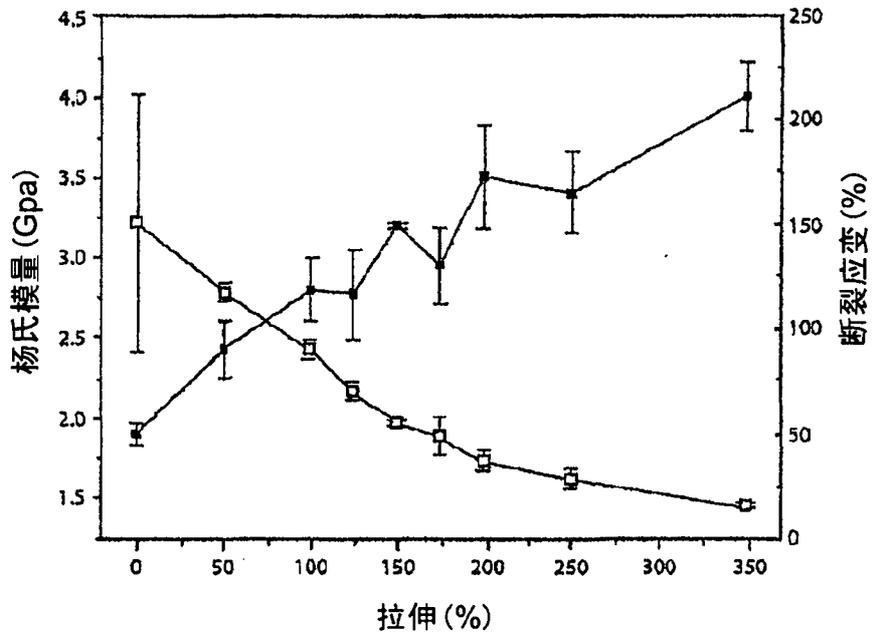


图 2D

E

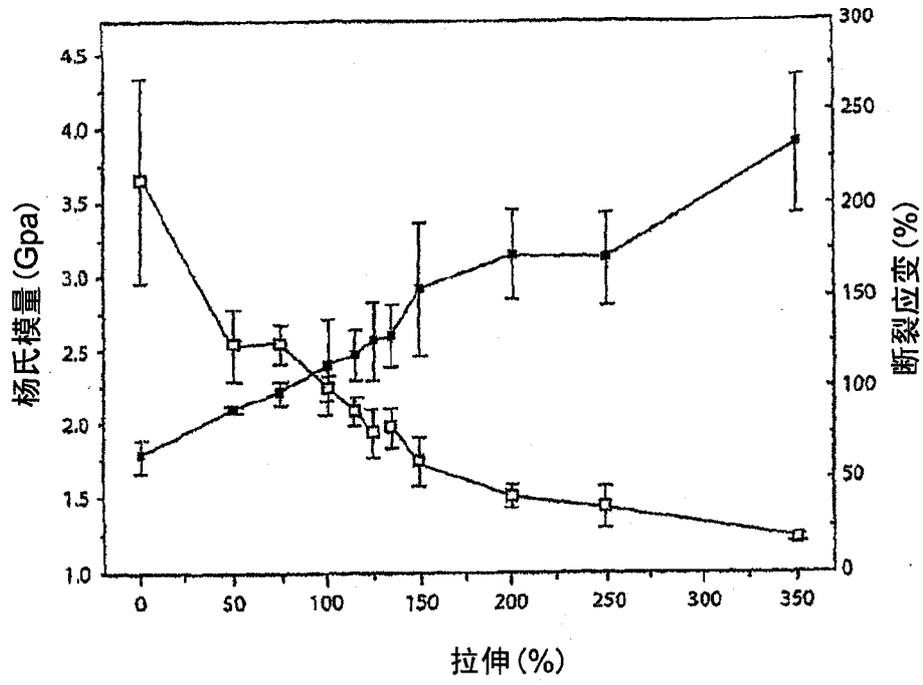


图 2E

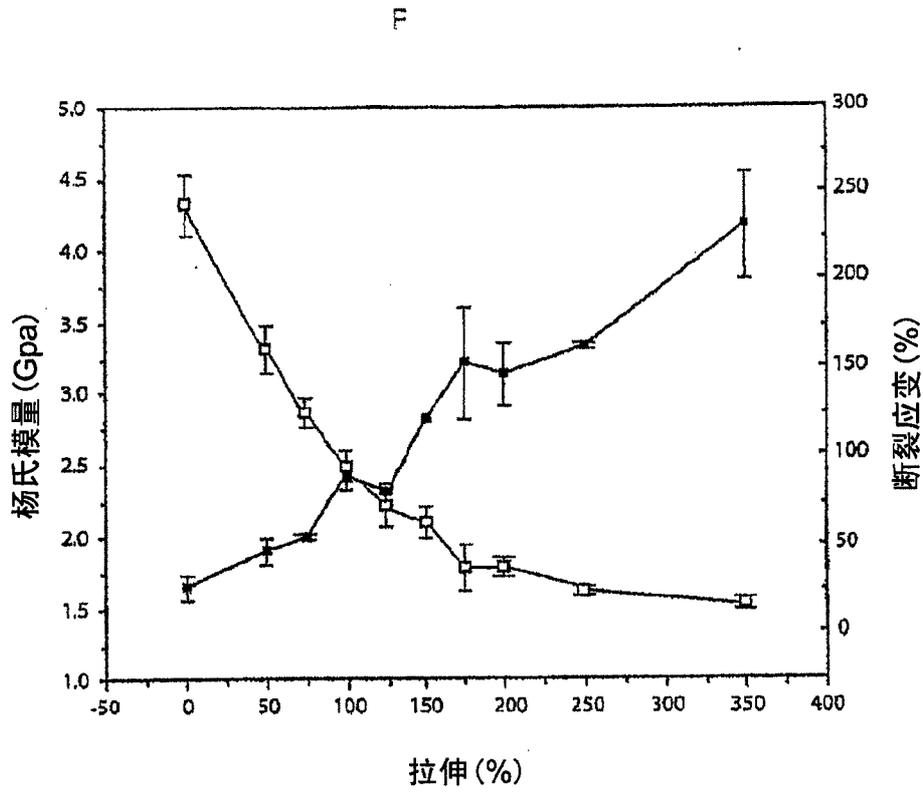


图 2F

G

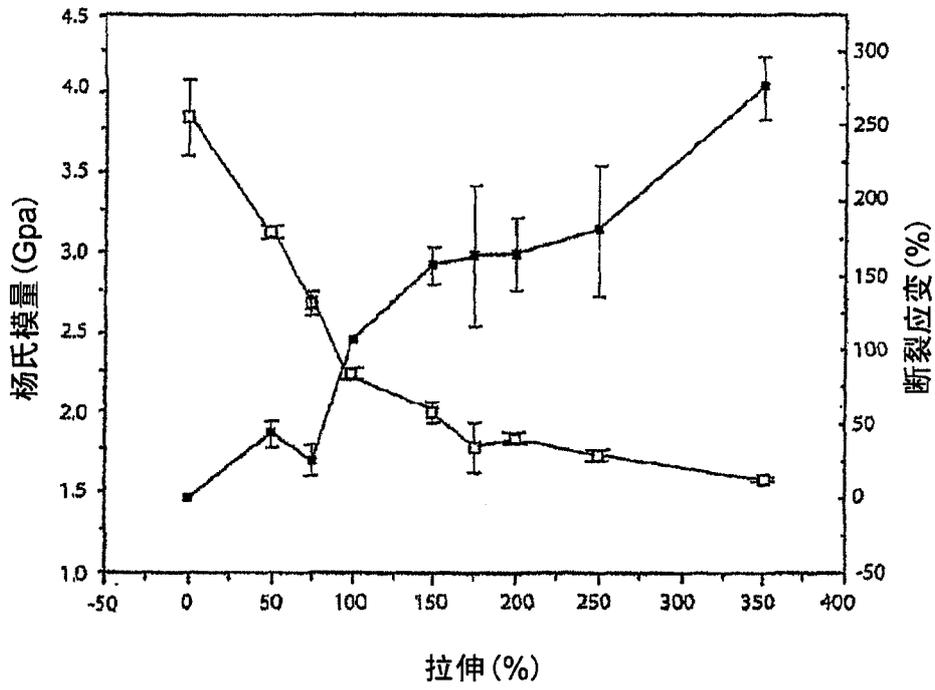


图 2G

H

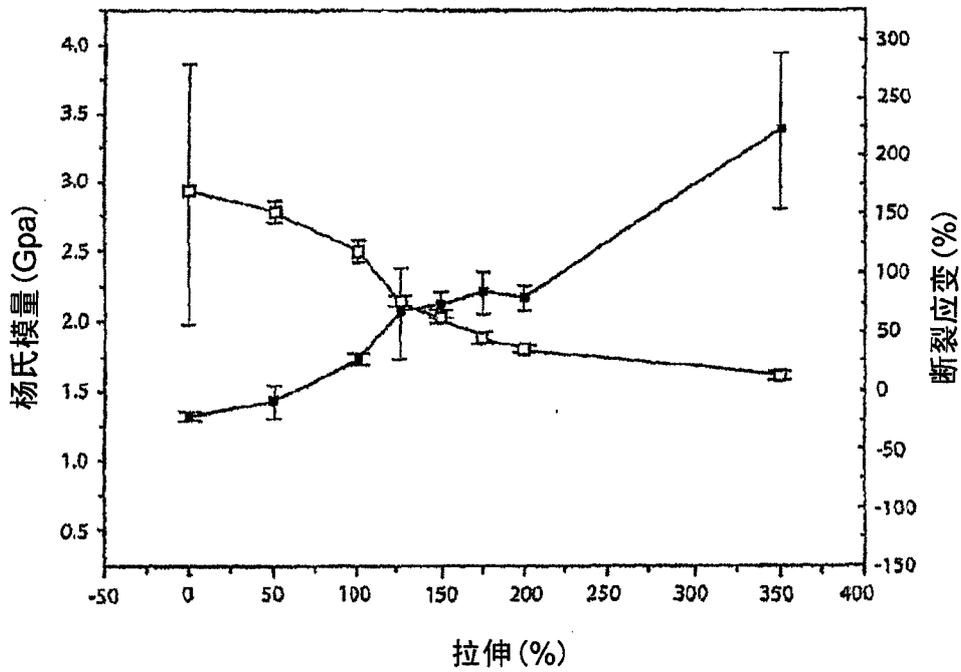


图 2H

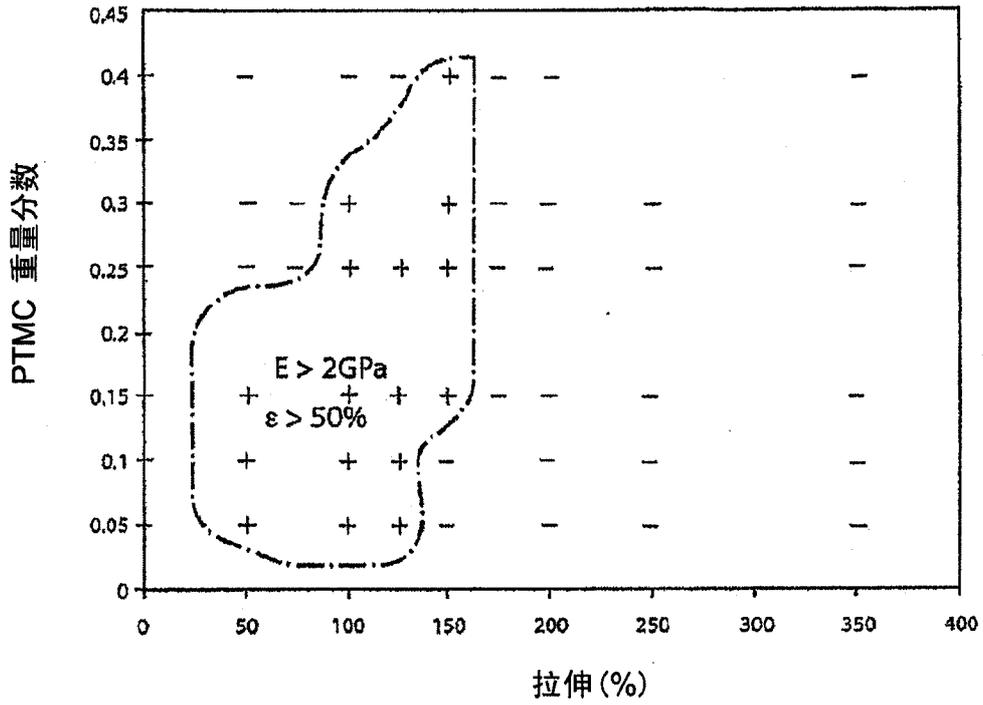


图 3

A

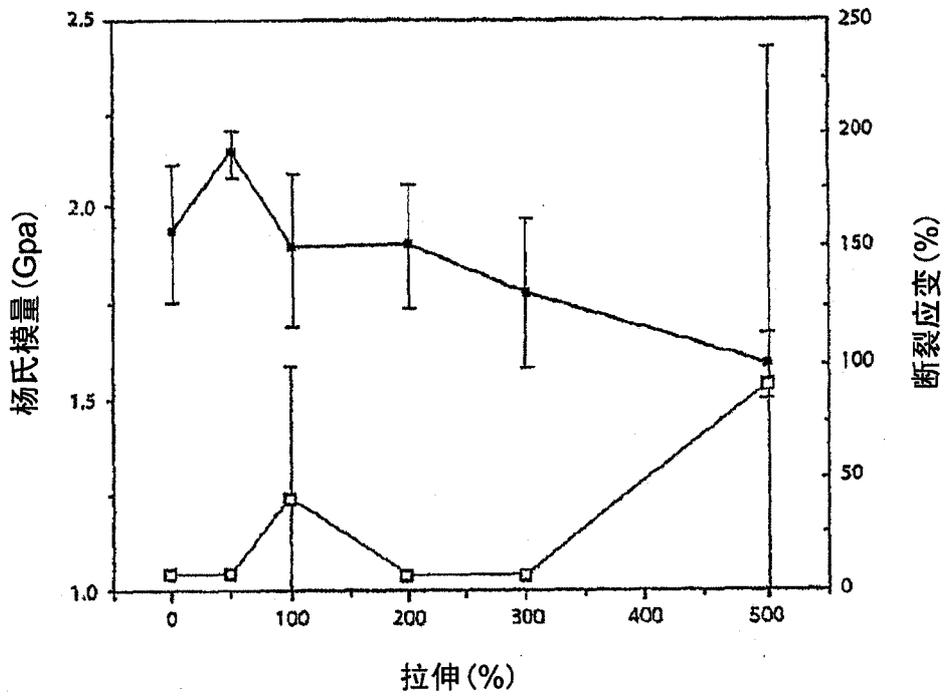


图 4A

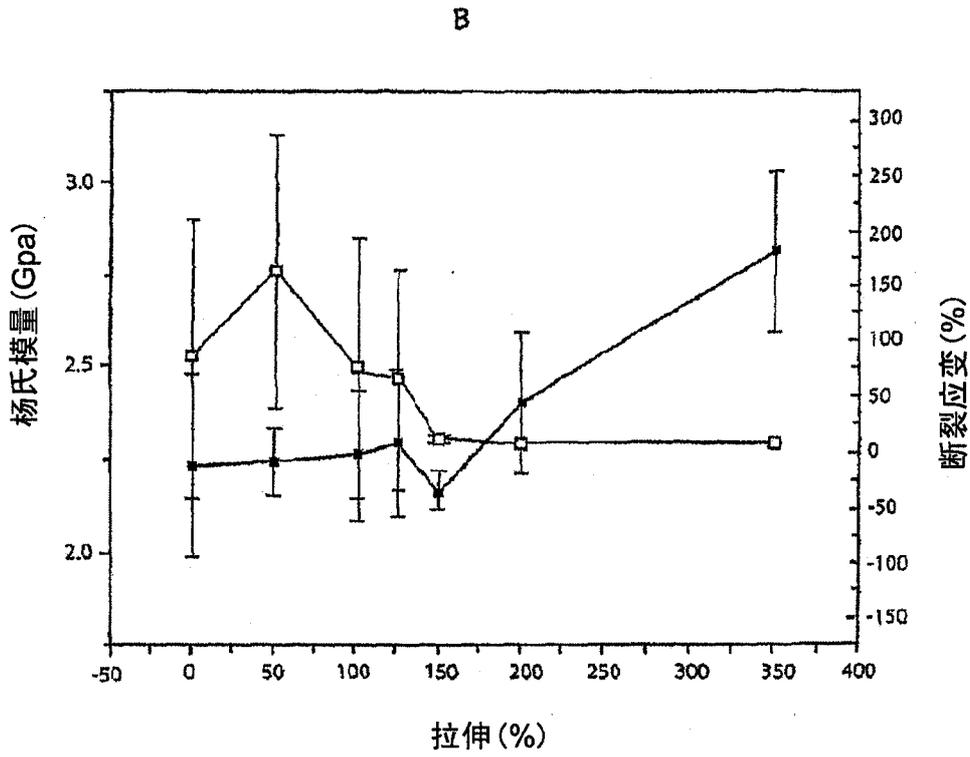


图 4B

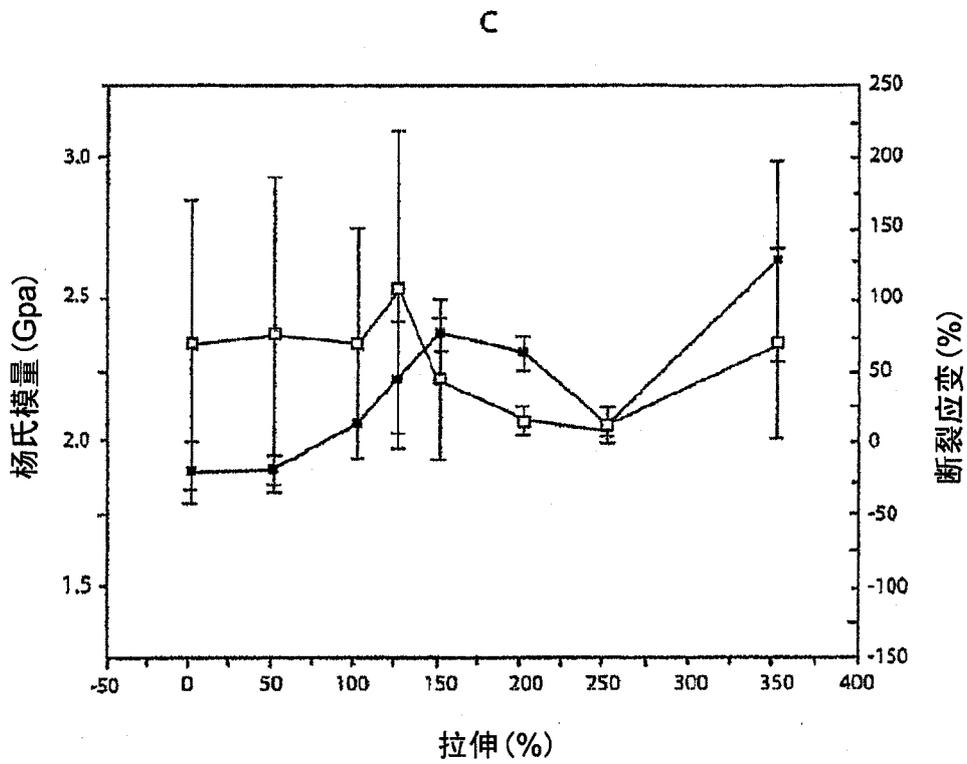


图 4C

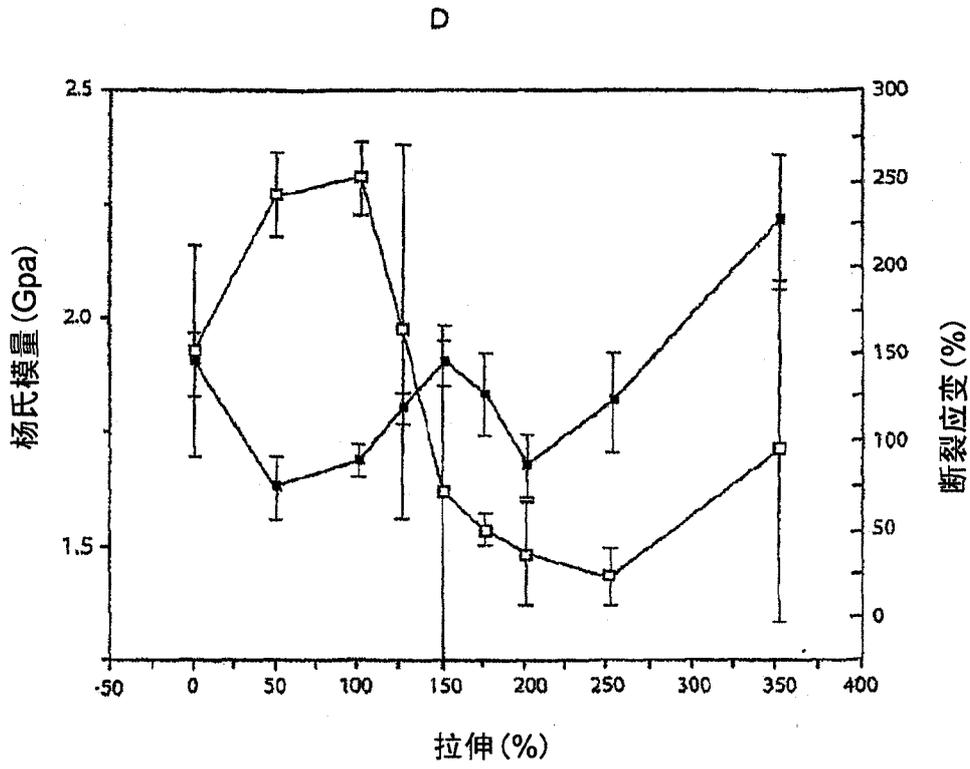


图 4D

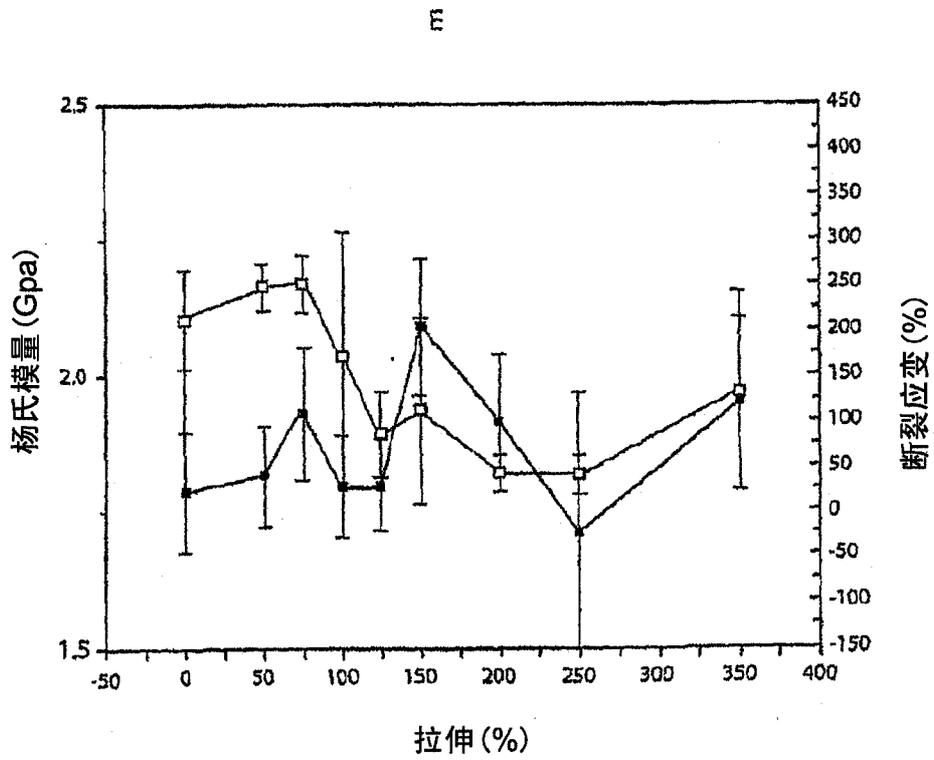


图 4E

F

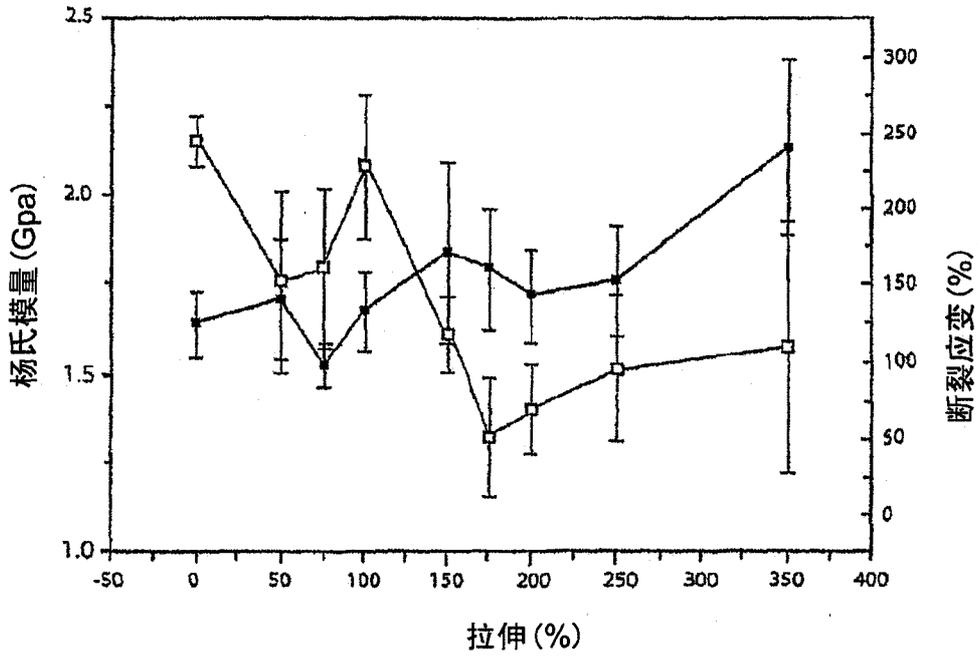


图 4F

G

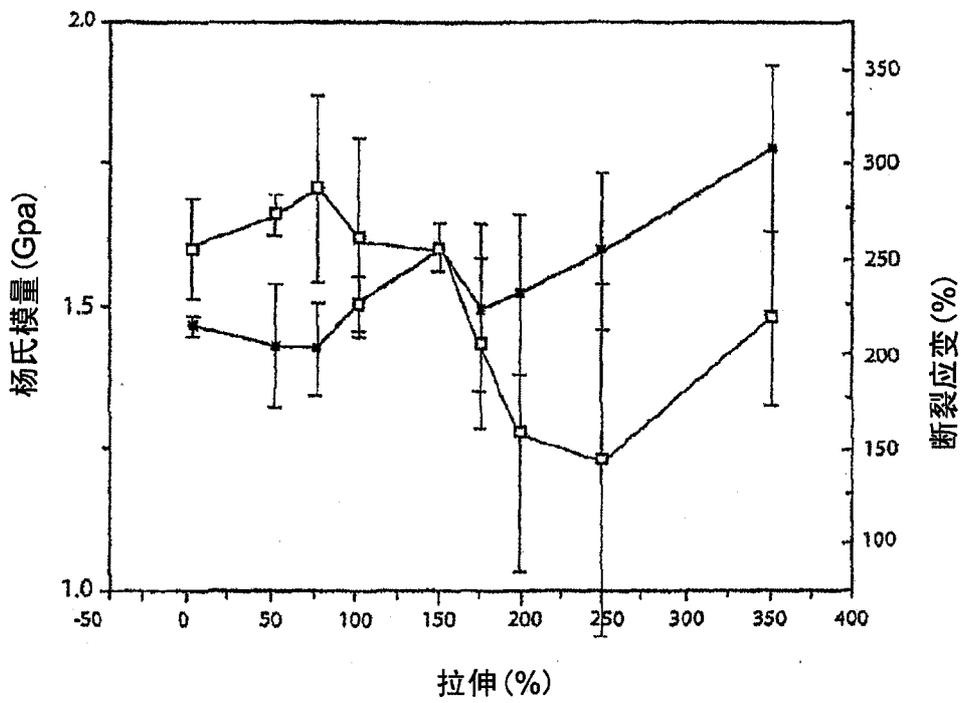


图 4G

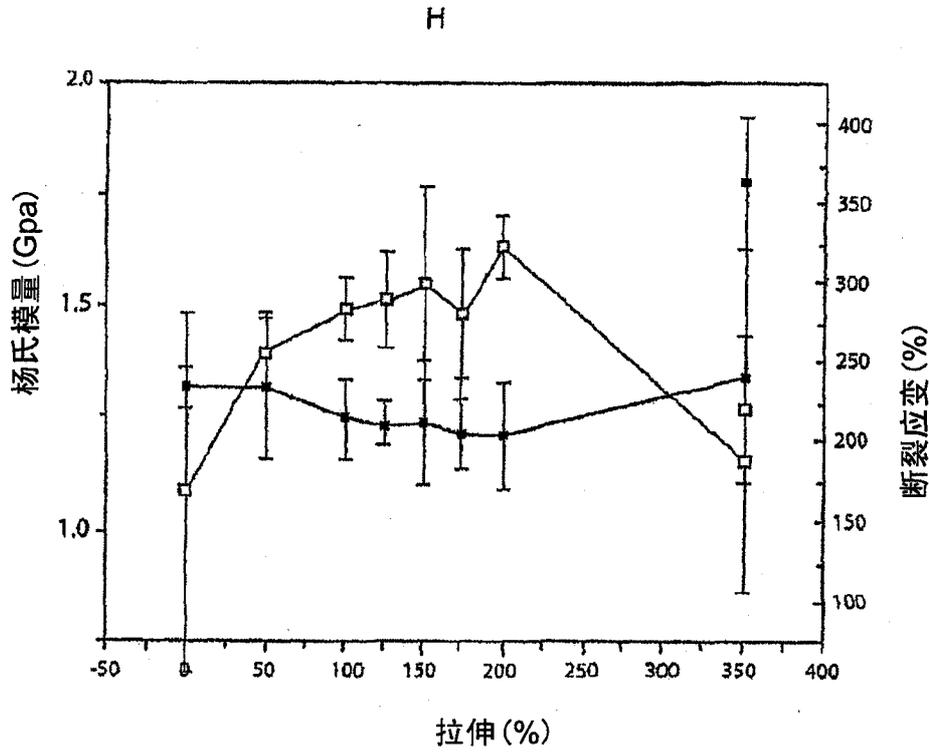


图 4H

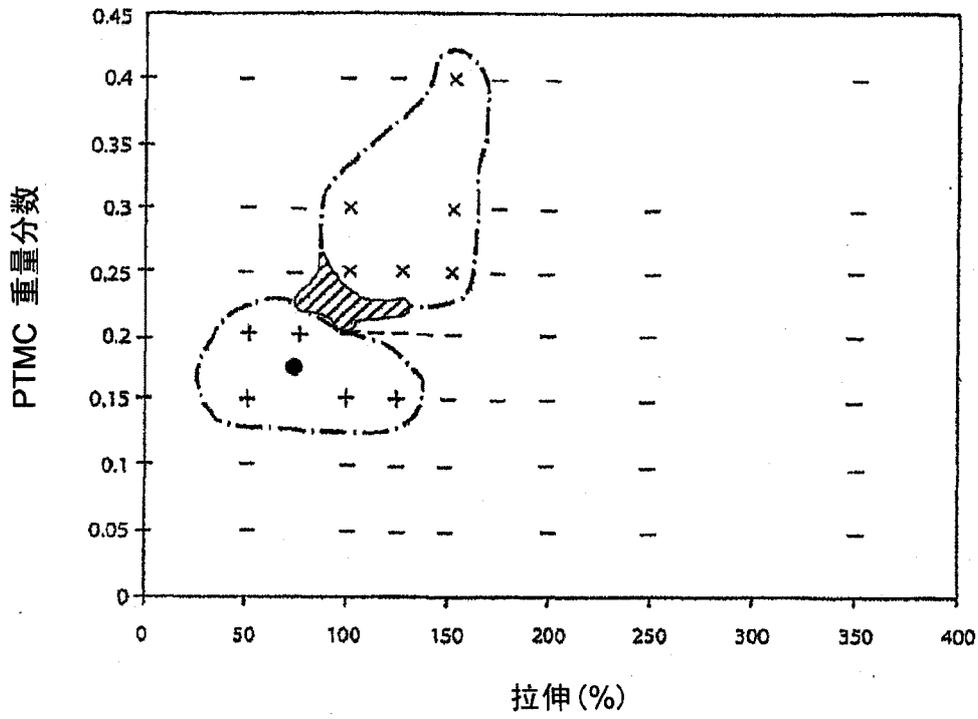


图 5

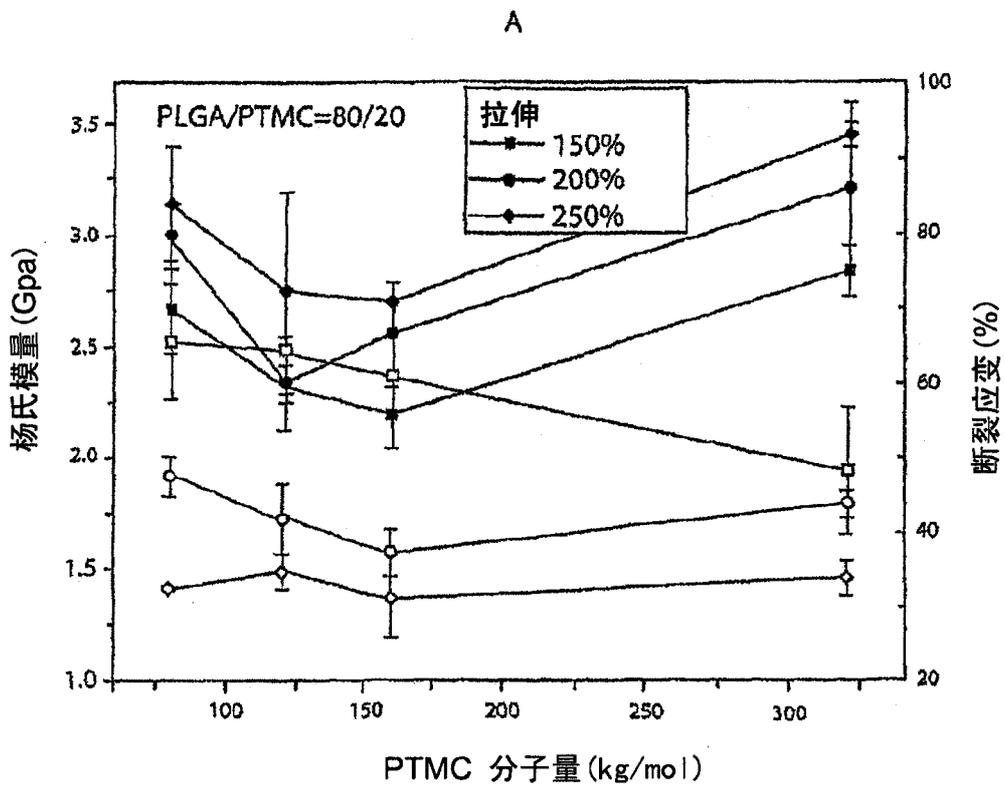


图 6A

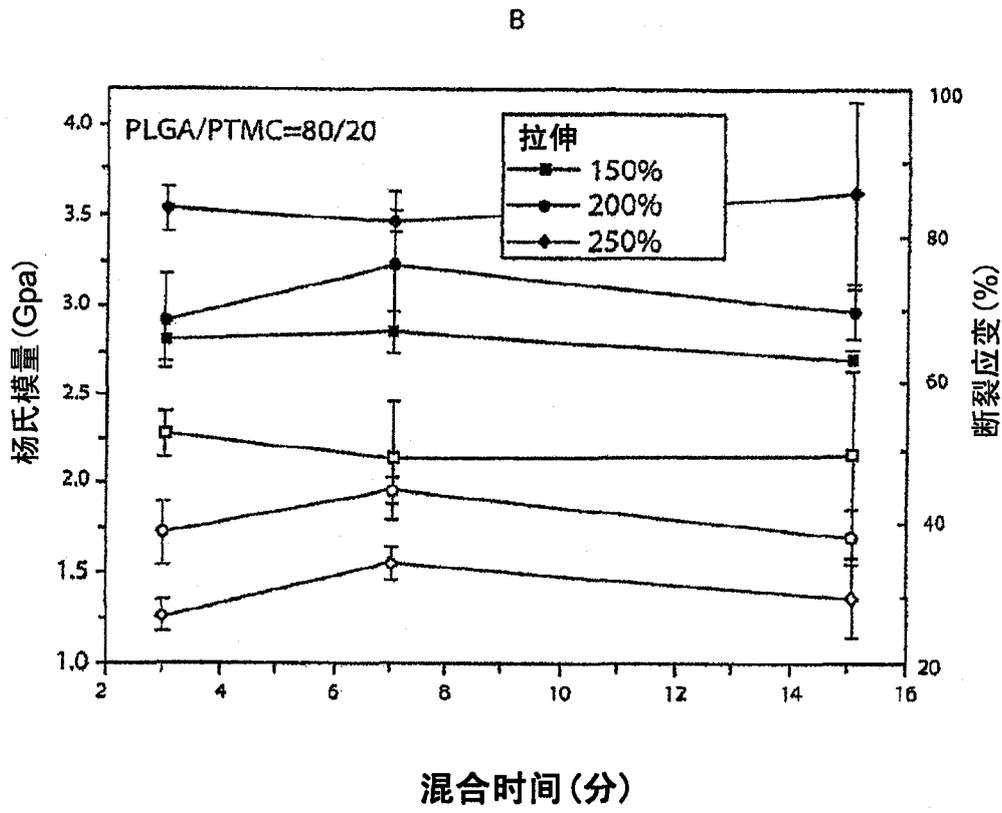


图 6B

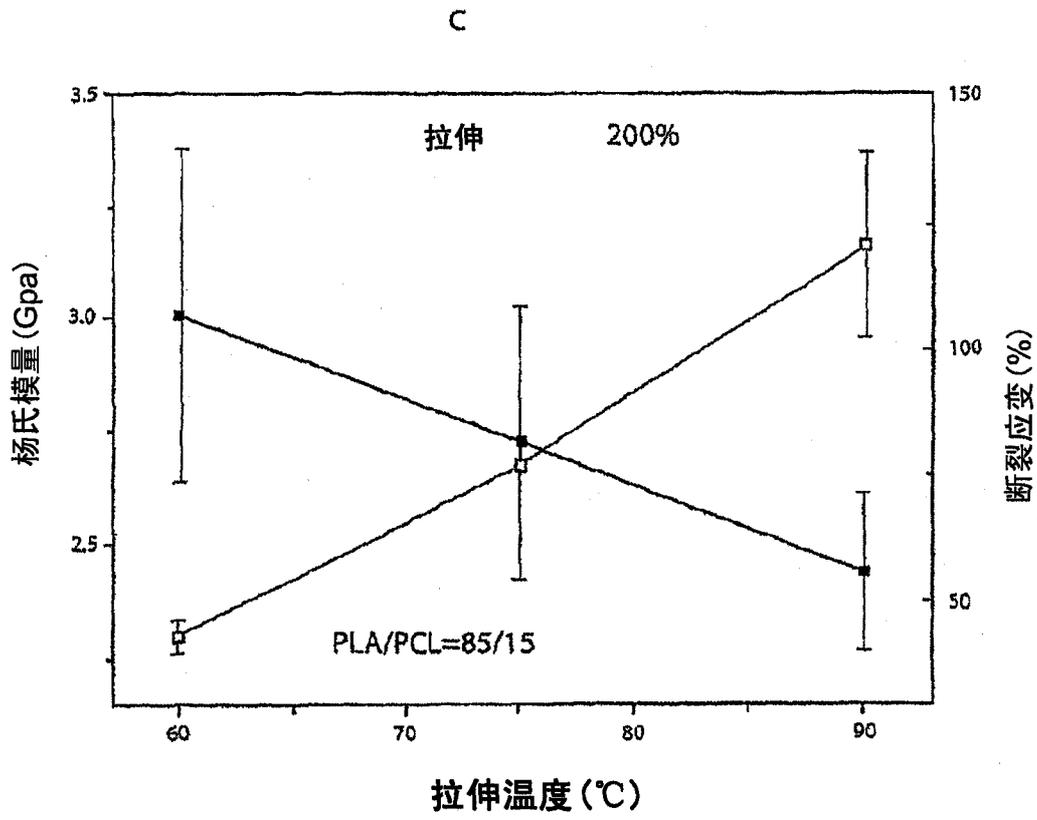


图 6C

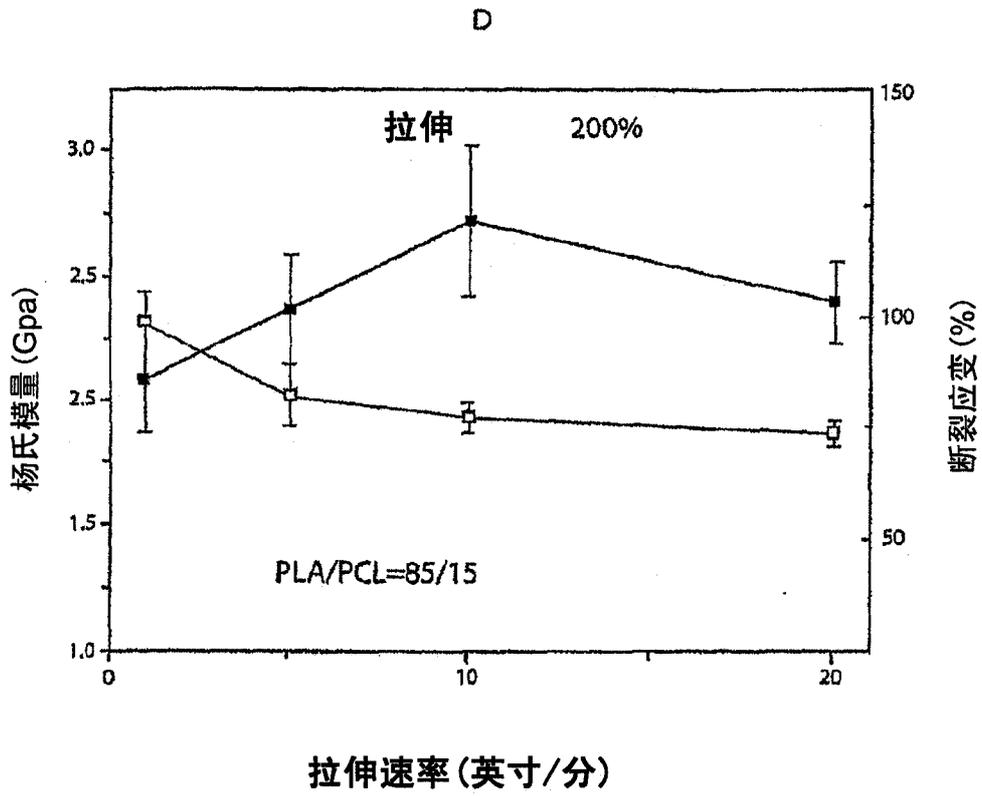


图 6D

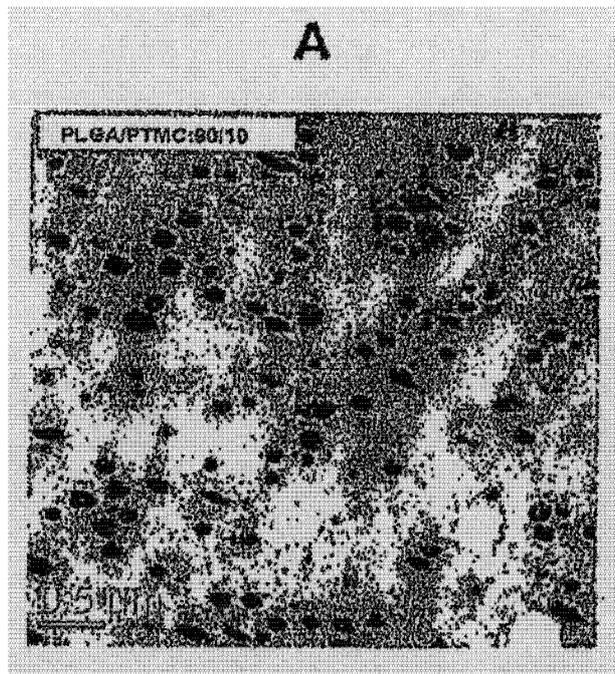


图 7A

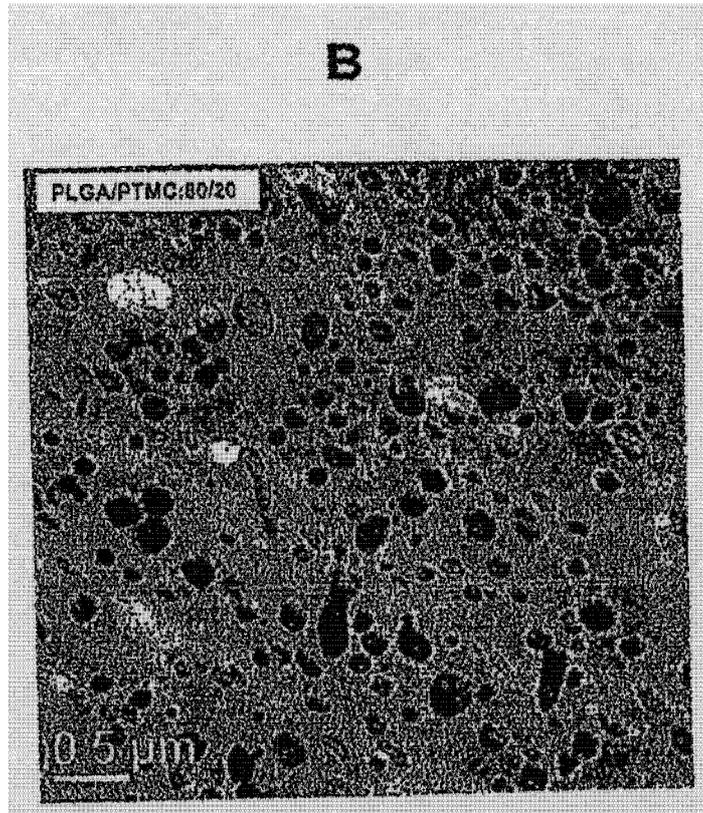


图 7B

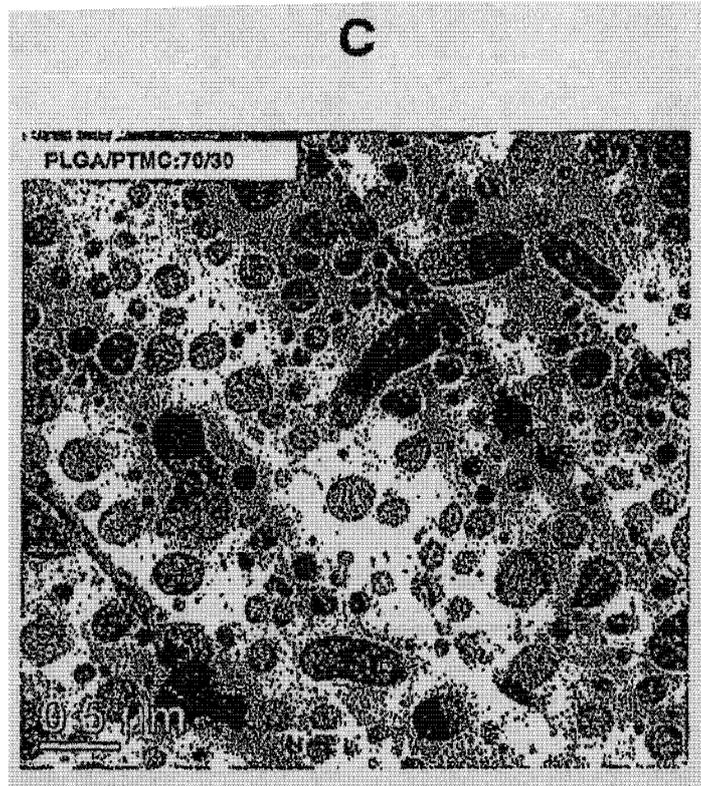


图 7C

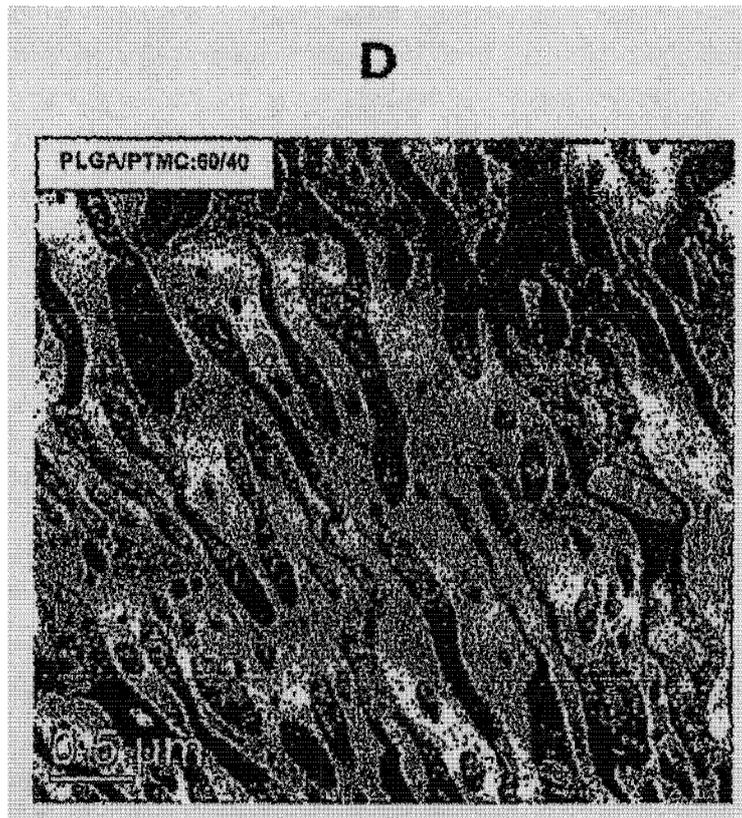


图 7D

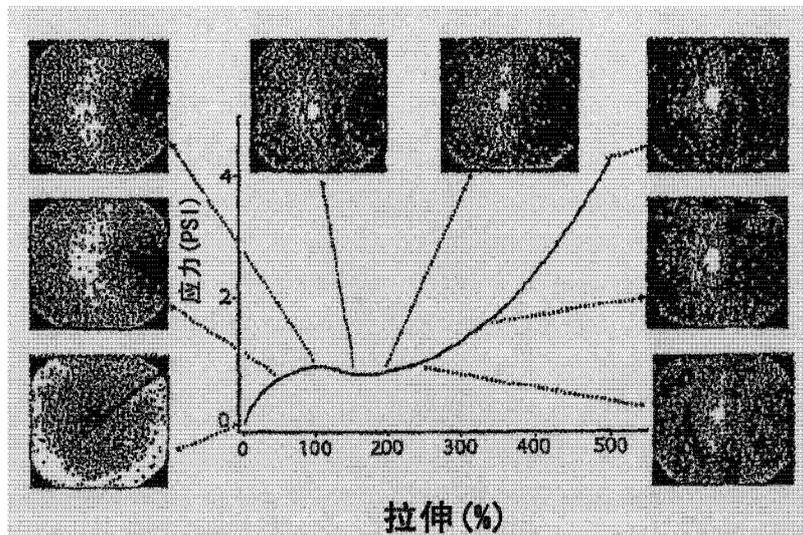


图 8

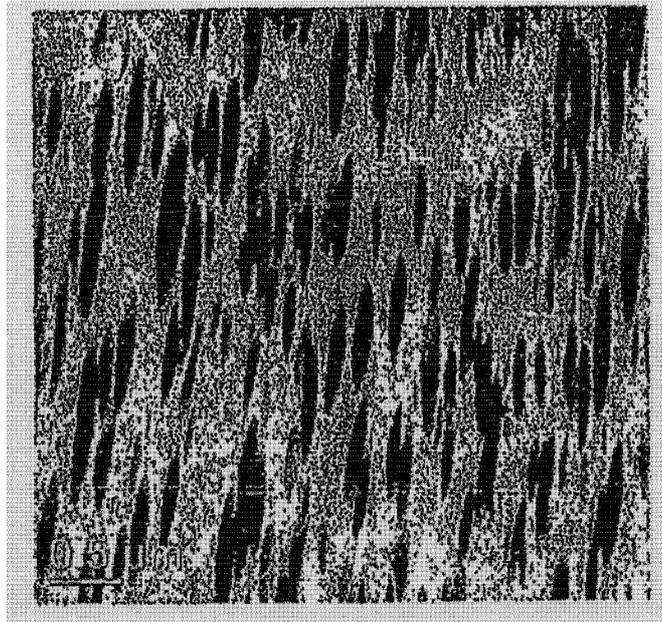


图 9

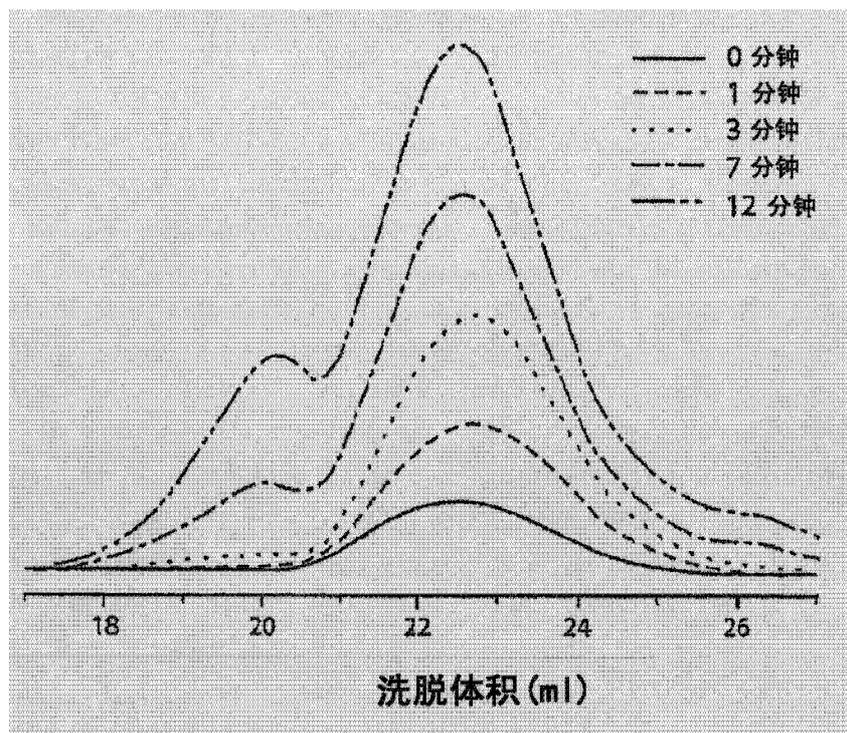


图 10

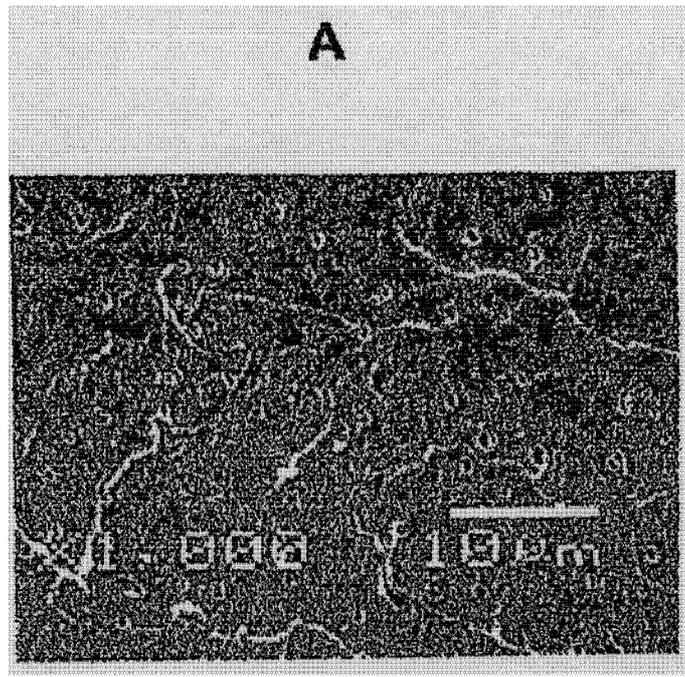


图 11A

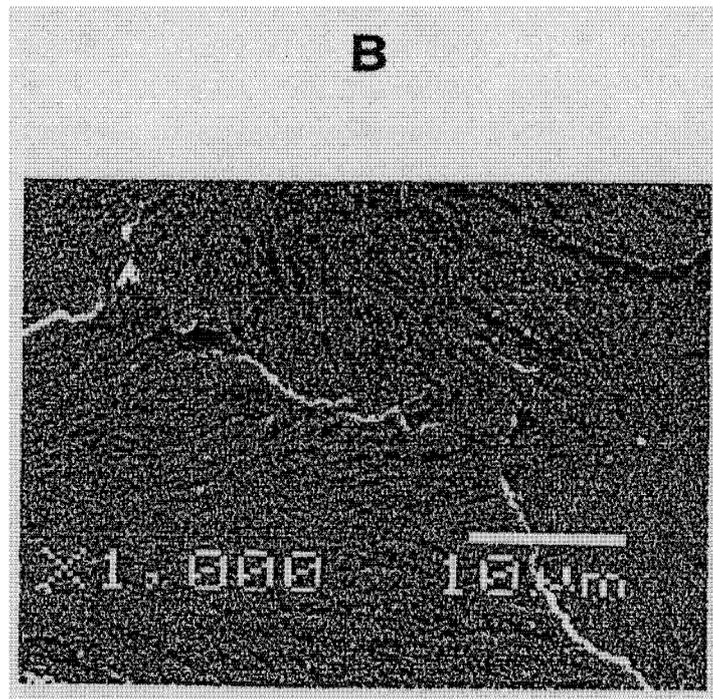


图 11B

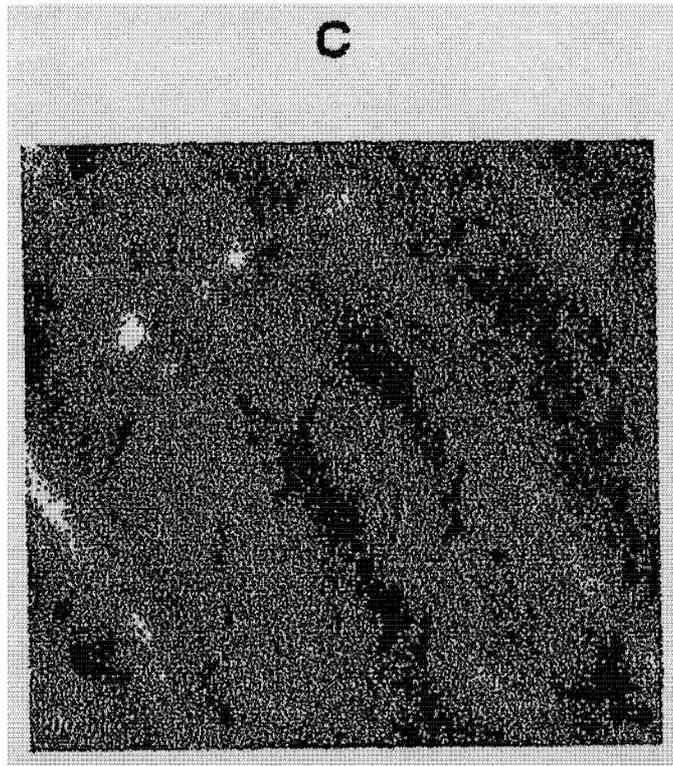


图 11C

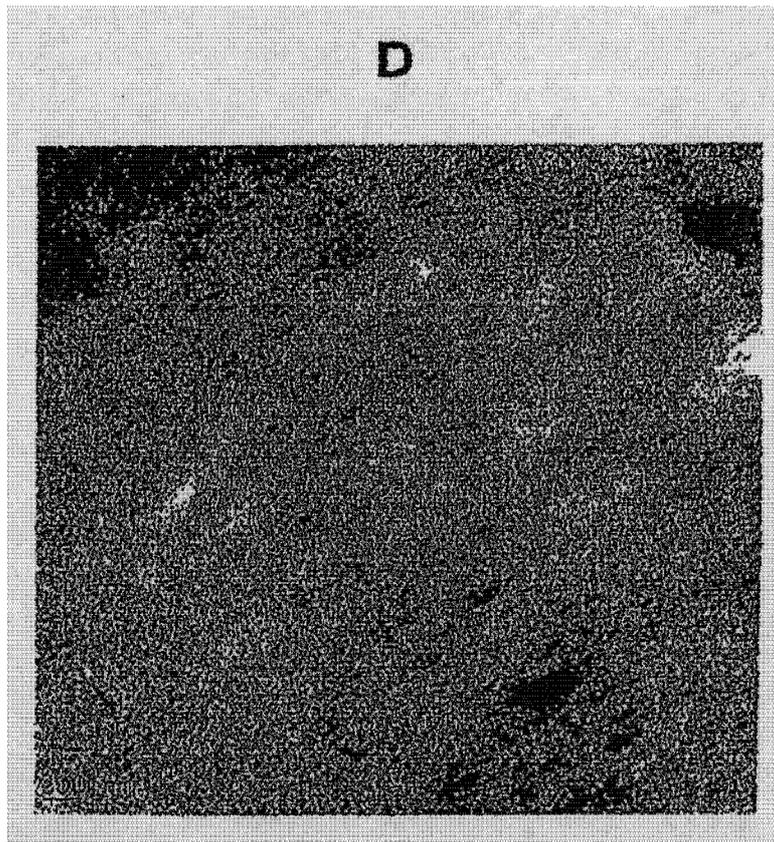


图 11D

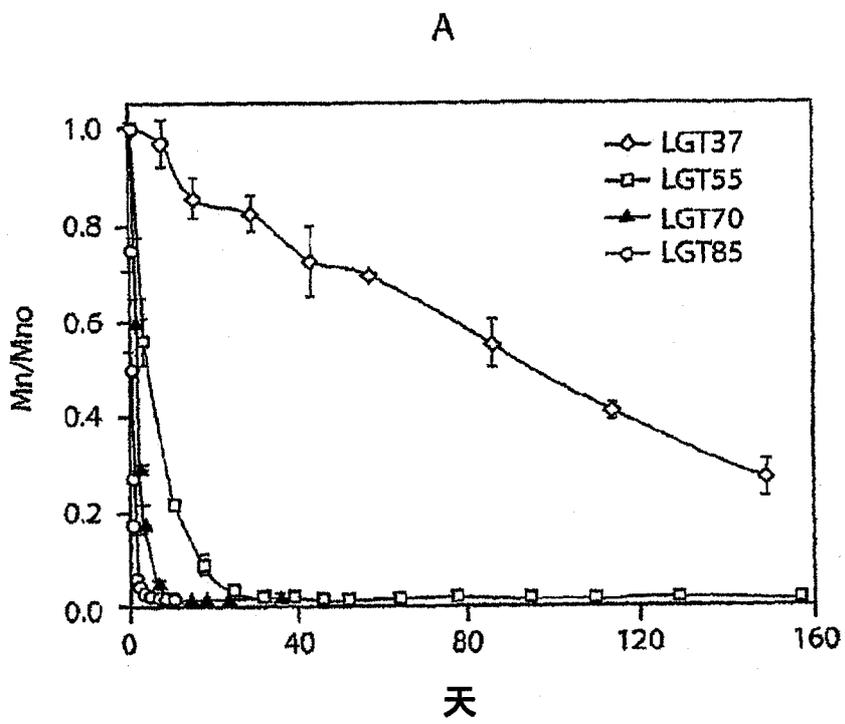


图 12A

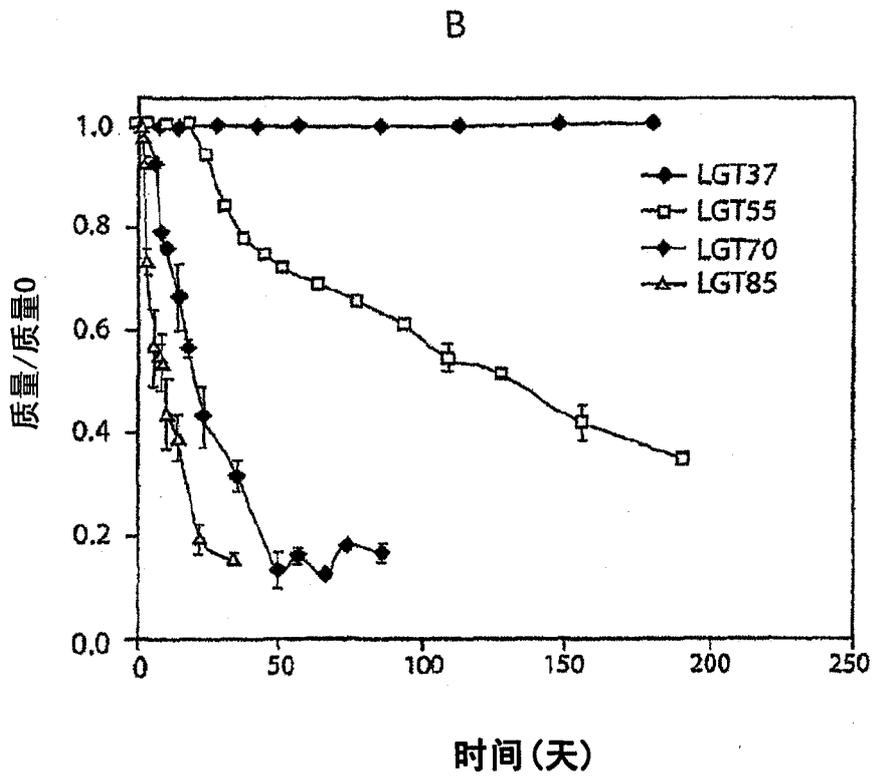


图 12B

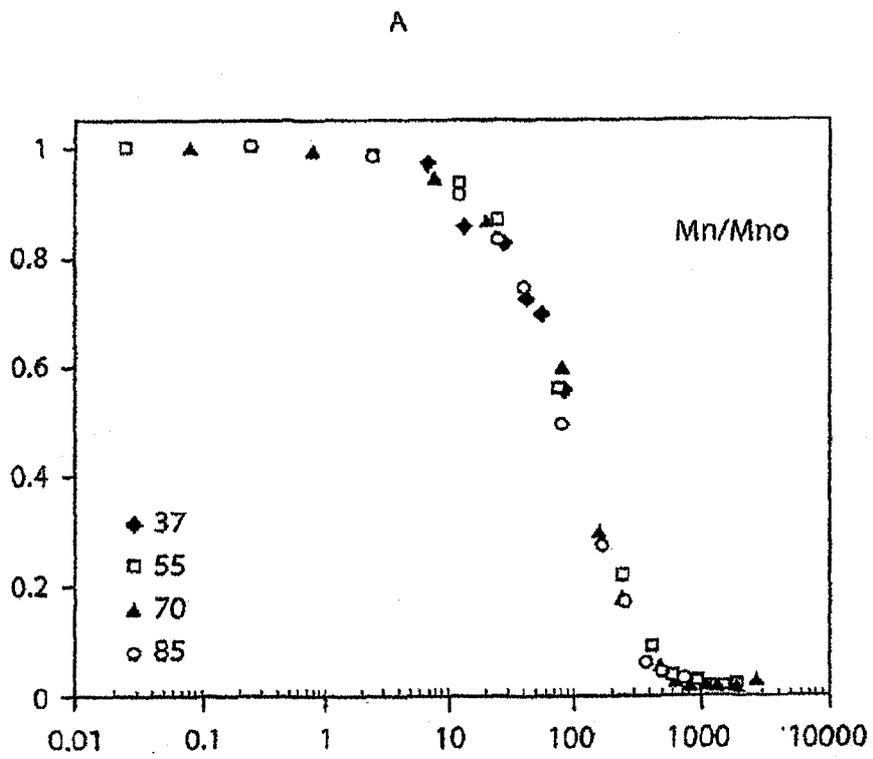


图 13A

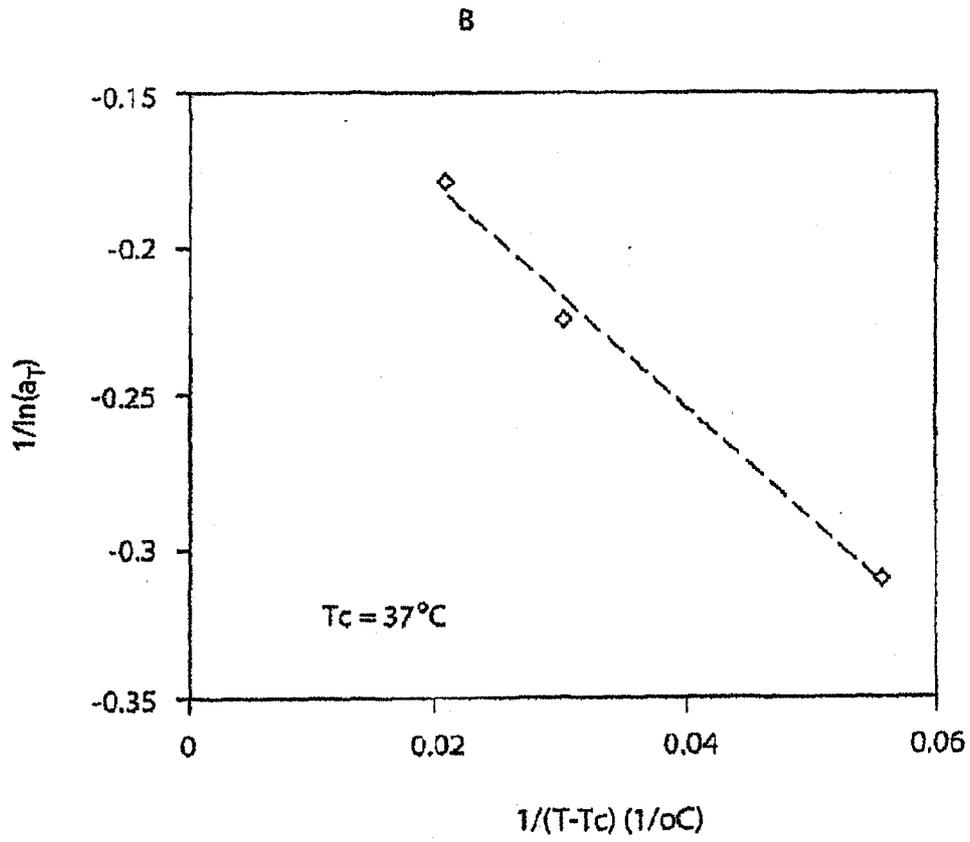


图 13B

A

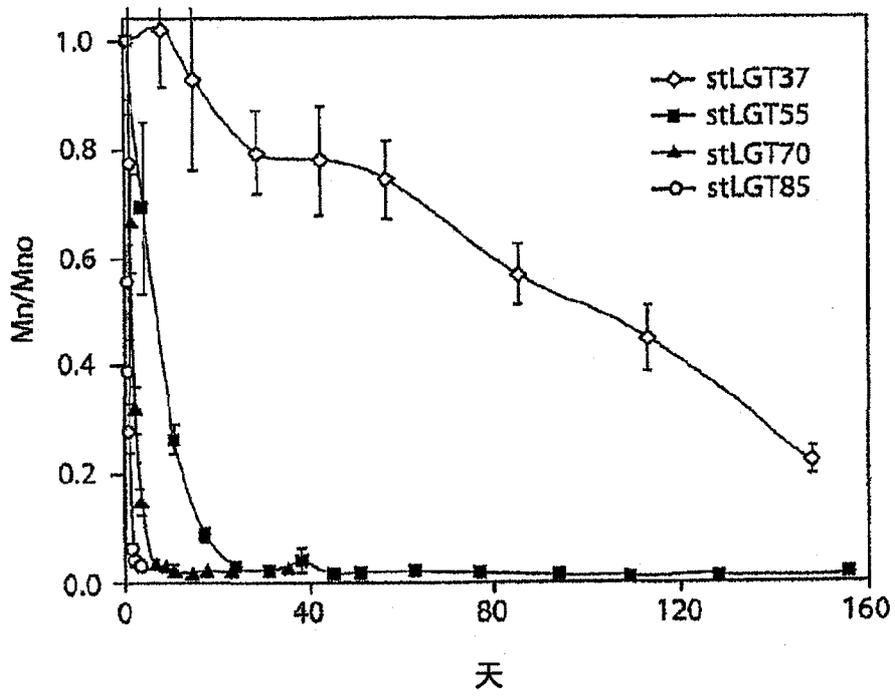


图 14A

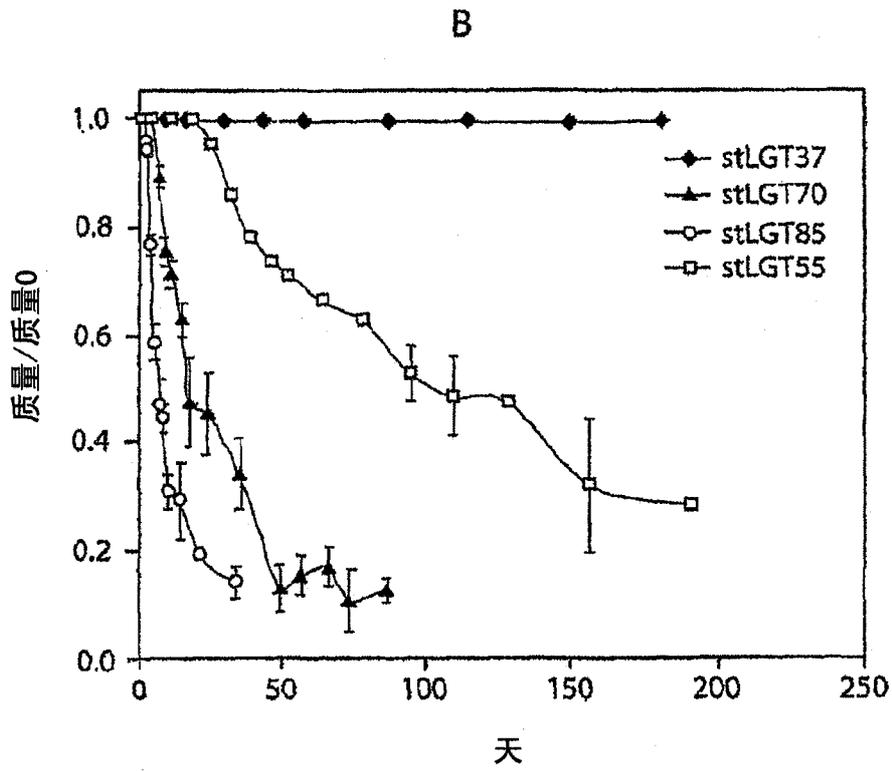


图 14B

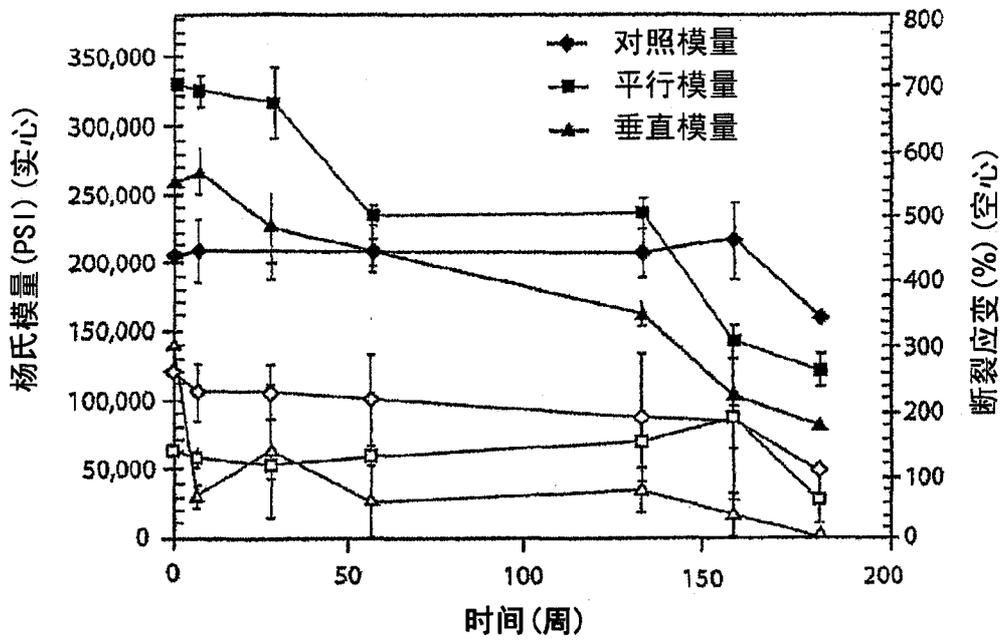


图 15

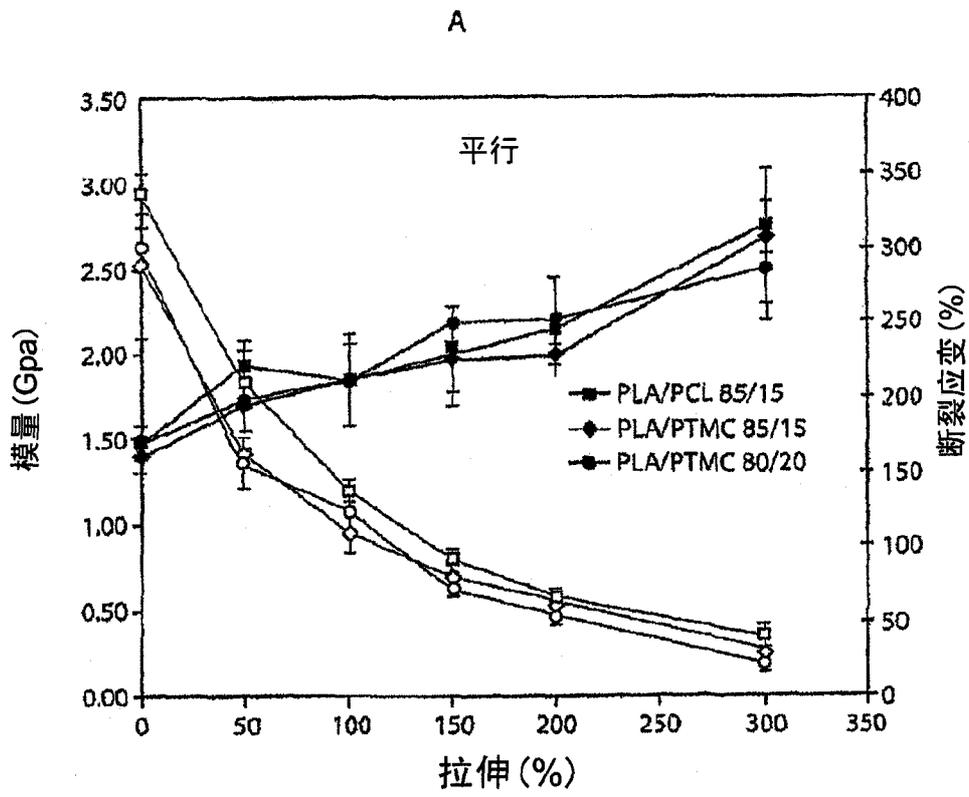


图 16A

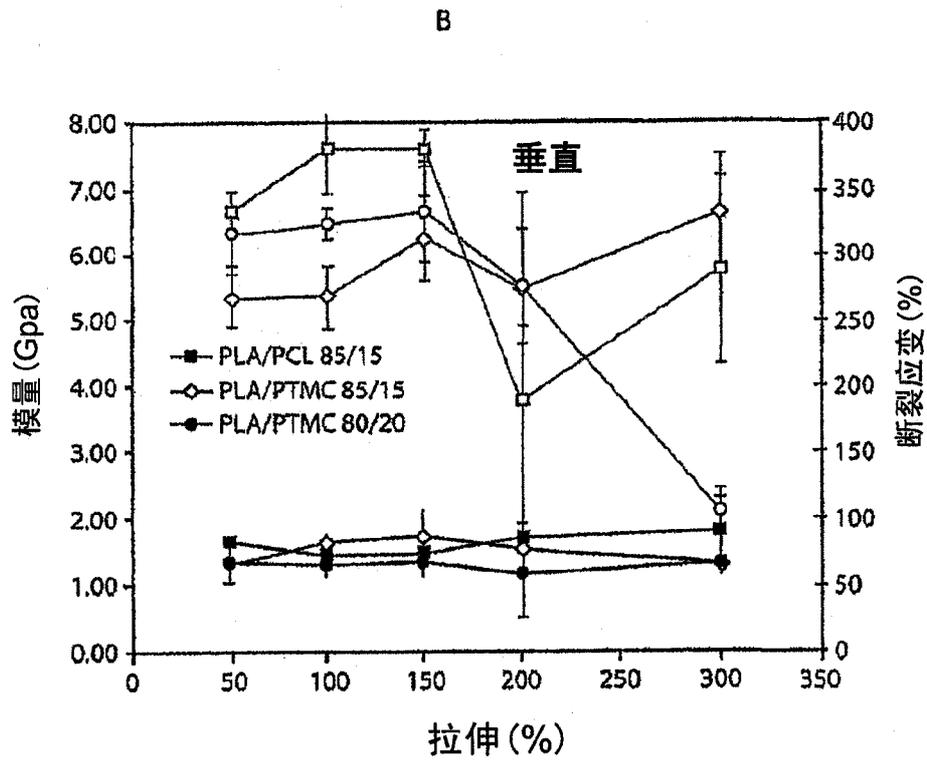


图 16B