

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810163175.9

[51] Int. Cl.

C08G 18/42 (2006.01)

C08G 18/83 (2006.01)

C08G 63/60 (2006.01)

C08G 63/91 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 7 月 8 日

[11] 公开号 CN 101475677A

[22] 申请日 2008.12.18

[21] 申请号 200810163175.9

[71] 申请人 浙江大学

地址 310027 浙江省杭州市浙大路 38 号

[72] 发明人 吴林波 姬 斌 袁 征

[74] 专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公司

代理人 张法高

权利要求书 3 页 说明书 11 页

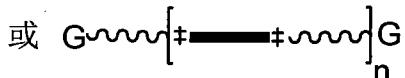
[54] 发明名称

结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种结构规整的多嵌段可生物降解热致形状记忆聚合物及其制备方法。该形状记忆聚合物由多个软段和硬段组成，软段和硬段交替地排列，软段和硬段均为共聚物，均具有均匀的链长，硬段的含量为 50 ~ 90wt%，软段的含量为 10 ~ 50wt%；软段为结晶性聚(ε - 己内酯 - 乙交酯)链段，其熔点高于体温 3℃ 以上；硬段为结晶性聚(L - 丙交酯 - 乙交酯)链段，其熔点高于体温 50℃ 以上，形变恢复速率可控；可相对独立地调控力学性能与降解速率，使其在体内环境中具有与植入组织相匹配的力学性能和可控的降解速率；成型加工性良好；生物相容性优异；因而可用作新型功能性生物医药材料。制备方法简单、反应时间短、不含残留有害试剂等特点，有利于实现商品化。

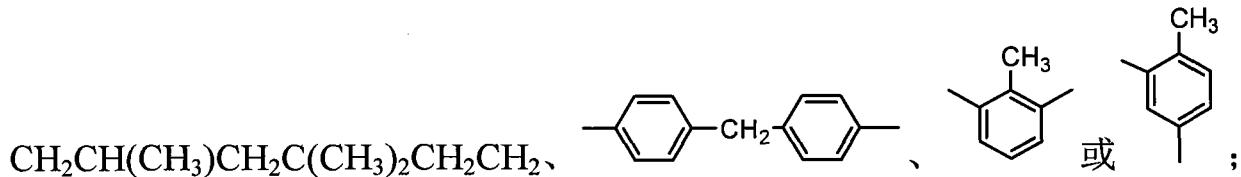
1、一种结构规整的多嵌段可生物降解热致形状记忆聚合物，其特征在于，它由多个软段和硬段组成的多嵌段聚合物，软段和硬段交替地排列，软段和硬段均为共聚物，均具有均匀的链长，硬段的含量为 50wt%~90wt%，软段的含量为 10wt%~50wt%，其结构式为：



其中，—表示硬段，为结晶性的 L-丙交酯/乙交酯共聚物，其数均分子量为 2000~20000，多分散指数为 1.05~1.5，L-丙交酯结构单元与乙交酯结构单元的摩尔比为 99:1~75:25，熔点超过体温 50℃以上；

~~~表示软段，为结晶性的 ε-己内酯/乙交酯共聚物共聚物，其分子量为 2000~20000，多分散指数为 1.05~1.5，ε-己内酯结构单元与乙交酯结构单元的摩尔比为 99:1~75:25，熔点超过体温 3℃以上；

<sup>#</sup>为连接基团，其结构为 OCONH-R-NHCOO 或 OCO-R-COO，R 选自：(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>、CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、



G 为链端官能团，选自羟基、-OCONH-R-NHCOOR'或-OCO-R-COOR'，R'为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基；

n 为 1~30 间的整数。

2、一种权利要求 1 所述的结构规整的多嵌段可生物降解热致形状记忆聚合物的制备方法，其特征在于包括如下步骤：

(1) 以二元醇为引发剂，以辛酸亚锡为催化剂，加入 ε-己内酯和乙交酯，在 100℃~150℃下反应 4~16 小时，得到 ε-己内酯/乙交酯共聚物大分子二元醇 (PCG-diol)，ε-己内酯与乙交酯的摩尔比为 99:1~75:25，ε-己内酯和乙交酯的总量与引发剂的摩尔比为 17~200；以二元醇为引发剂，以辛酸亚锡为催化剂，加入 L-丙交酯和乙交酯，在 120℃~165℃下反应 4~16 小时，得到 L-丙交酯/乙交

酯共聚物大分子二元醇(PLLG-diol), L-丙交酯与乙交酯的摩尔比为 99:1~75:25, L-丙交酯和乙交酯的总量与引发剂的摩尔比为 14~200;

(2) 将步骤(1)得到的 PCG-diol 或 PLLG-diol 与二异氰酸酯按摩尔比 1:2~1:2.1 在 80℃~170℃下进行预聚反应, 反应 4~8 小时, 得到异氰酸酯基封端的 PCG 预聚物或 PLLG 预聚物;

(3) 在步骤(2)所得的 PCG 预聚物或 PLLG 预聚物加入 PLLG-diol 或 PCG-diol, 在 80℃~170℃下进行扩链反应, 反应 4~8 小时; PLLG-diol 或 PCG-diol 的摩尔数与步骤(2)中的 PCG-diol 或 PLLG-diol 的摩尔数相等;

(4) 加入小分子一元醇进行封端后处理, 然后脱除过量的一元醇, 得到结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物。

3、如权利要求 2 所述的一种结构规整的多嵌段可生物降解热致形状记忆聚合物的制备方法, 其特征在于所述的二元醇引发剂选自乙二醇、1,3-丙二醇或 1,4-丁二醇; 二异氰酸酯选自六亚甲基二异氰酸酯、2,2,4-三甲基己烷二异氰酸酯、2,4,4-三甲基己烷二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯或二苯基甲烷二异氰酸酯; 小分子一元醇选自正丁醇、正戊醇或正己醇。

4、一种权利要求 1 所述的结构规整的多嵌段可生物降解热致形状记忆聚合物的制备方法, 其特征在于包括如下步骤:

(1) 以二元醇为引发剂, 以辛酸亚锡为催化剂, 加入 $\epsilon$ -己内酯和乙交酯, 在 100℃~150℃下反应 4~16 小时, 得到 $\epsilon$ -己内酯/乙交酯共聚物大分子二元醇(PCG-diol),  $\epsilon$ -己内酯与乙交酯的摩尔比为 99:1~75:25,  $\epsilon$ -己内酯和乙交酯的总量与引发剂的摩尔比为 17~200; 以二元醇为引发剂, 以辛酸亚锡为催化剂, 加入 L-丙交酯和乙交酯, 在 120℃~165℃下反应 4~16 小时, 得到 L-丙交酯/乙交酯共聚物大分子二元醇(PLLG-diol), L-丙交酯与乙交酯的摩尔比为 99:1~75:25, L-丙交酯和乙交酯的总量与引发剂的摩尔比为 14~200;

(2) 将步骤(1)得到的 PCG-diol 或 PLLA-diol 与二酰氯按摩尔比 1:2~1:2.1 在含有吸酸剂的有机溶剂中在 0℃~80℃下进行预聚反应, 反应 4~8 小时, 得到酰氯基封端的 PCG 或 PLLG 预聚物;

(3) 在步骤(2)所得的 PCG 或 PLLG 预聚物中加入 PLLG-diol 或 PCG-diol, 在 0℃~80℃下进行扩链反应, 反应 4~8 小时; PLLG-diol 或 PCG-diol 的摩尔数与步骤(2)中的 PCG-diol 或 PLLG-diol 的摩尔数相等;

(4) 加入小分子一元醇进行封端后处理, 然后脱除副产物、溶剂和过量的一元醇, 得到结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物。

5、如权利要求4所述的一种结构规整的多嵌段可生物降解热致形状记忆聚合物的制备方法，其特征在于所述的引发剂选自乙二醇、1,3-丙二醇或1,4-丁二醇；二酰氯选自丁二酰氯、己二酰氯或癸二酰氯；小分子一元醇选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇；吸酸剂选自三乙胺、吡啶；有机溶剂选自二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃、丙酮或甲苯。

## 结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及可生物降解高分子材料及其制备方法，尤其涉及一种结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物及其制备方法。

### 背景技术

形状记忆材料是一类典型的智能材料，包括形状记忆合金(SMA)、形状记忆陶瓷(SMC)和形状记忆聚合物(SMP)。当其由一次成型获得的原始形状被二次加工成临时形状后，它能“记忆”原始形状，并在外界刺激作用下恢复原始形状。其形状恢复功能可由外加的热、光、电、磁等刺激来触发。从材料应用的角度来说，热触发是最直接、最有效的方式，因而热致形状记忆聚合物最具实用价值，也是目前研究开发的重点。2002年，美国麻省理工学院(MIT)的Lendlein和Langer教授在 *Science* 杂志上发表关于可生物降解热致形状记忆聚合物(热致 BSMP) 的报道(*Science* 296: 1673-6, 2002)，从此热致 BSMP 作为生物材料受到广泛的关注。

热致 BSMP 集生物相容性、生物降解吸收性和形状记忆功能于一身，是理想的医用植入材料。由于可以制成小尺寸的临时形状，特别适合微创手术，植入后再变形恢复到原有的形状和尺寸，可广泛用于医用缝合线、防止管道再狭窄植入支架、血管接合/绑扎、肌腱固定、骨固定等场合，并可同时作为药物控制释放的载体，这对某些应用如治疗管道再狭窄尤为有用。

作为生物材料，热致 BSMP 与 SMA 相比具有以下优越性：(1) 应变量大，可达 100-400%，甚至更高，而 SMA 仅 8%；(2) 可生物降解，术后不用取出，患者可免除二次手术的痛苦；(3) 可接受核磁共振检查，而 SMA 不行；(4) 对毗邻组织的压迫损伤较轻；(5) 加工方便，成本低，价格相对便宜。

对于具有实用价值的热致 BSMP 材料和器件而言，除了生物相容性和可降解吸收性外，还必须满足以下条件：

(1) 在体温下不发生或不显著发生形状记忆效应，而是在稍高于体温的温度下发生形状记忆效应，且形变恢复速率可控，这样有利于植入手术的进行；

(2) 高的形变固定率和恢复率；

(3) 降解速率可控；

(4) 在体内环境中具有与植入组织相匹配的力学性能。

(5) 力学性能与降解速率可独立地调控，即降解速率的改变不影响或不显著影响力学性能。

### (6) 具有良好的成型加工性。

在材料结构上，热致 BSMP 主要包括物理交联的多嵌段共聚物和化学交联的聚合物网络两大类(*Angew. Chem. Int. Ed.*, 41: 2034-57, 2002)，也有简单的均聚物、共聚物、共混物具有形状记忆功能的报道(US6281262)。

在专利 US6160084、WO9942147 中，Lendlein 等公开了两种结构的热致 BSMP，即物理交联/热塑性的多嵌段共聚物和化学交联/热固性的聚合物网络。在多嵌段共聚物中，硬段采用聚二氧环己酮，软段为聚己内酯，硬段和软段由氨酯键无规地连接起来，即硬段和软段均为无规排列；而且硬段和软段的转变温度均偏低，硬段仅 77-85°C，软段仅 33.5-37°C，在体内应用时由于水的增塑作用还会进一步降低，因此在体内应用时力学性能不高，且在低于体温(37°C)的温度下即发生形状恢复作用，实际上不适合在体内使用。在化学交联网络中，软段为低分子量聚己内酯链段，其转变温度在体温以下，实际上也难以在体内应用；而且，这些材料的制备时间特别长，在 10 天以上，不利于商品化；采用化学交联网络也不便于材料的加工，并存在较多的不可降解链段。此外，Lendlein 等还申请了星形交联热致 BSMP(CN200480025126.9)、热致 BSMP 缝合线(US20040015187)、具有药物释放功能的热致 BSMP(US20060140999)等专利。

2001 年，日本 Takiron 公司申请了以聚乳酸及其共聚物、共混物和填充物为热致 BSMP 的专利(US6281262)9，但存在形变恢复温度过高(65-85°C)且不易调控的不足，不方便应用。

在国内，西北工大、中科院北化所、长春应化所、哈工大等单位也进行了可生物降解形状记忆聚合物的研究，分别申请了辐射交联聚己内酯(CN03114594.9)、多嵌段共聚物(CN200410043386.0)、聚氨酯(200410010734.4)、纯聚乳酸(ZL200410013749.6)等热致 BSMP 材料的专利，并将其用于体外固定材料(CN200310115834.925, CN200610017025.826)、锁扣(CN200610023175.x27)、管腔内支架(200610030159.328)等。

中国专利 200410010734.4 公开的聚氨酯采用预聚体法制备，结构与传统聚氨酯类似，也属多嵌段结构，软硬段相间排列，但是，尽管其软段可降解，而在组成中占很大比重的硬段却不能降解，因此，在人体内应用实际上存在困难。

中国专利 CN200410043386.0 公开的多嵌段共聚物软、硬段均可降解，但是硬段和软段均是无规排列；而且，硬段采用聚丙交酯均聚物，力学性能和降解速率不便调节。此外，在专利 CN200410043386.0 和相关的文献(Polymers for Advanced Technologies, 16: 608-615, 2005)中，软段组成均接近 2:1 (己内酯:乙交

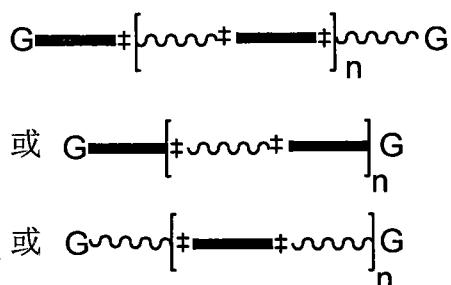
酯)。在这样的组成下，软段大分子二元醇熔点很低(31-39℃)，难以达到材料不在体温下发生形状记忆效应、而仅在稍高于体温的温度下发生形状记忆效应的目的。

一般而言，与化学交联、热固性的聚合物网络相比，物理交联、热塑性的多嵌段共聚物具有结构/性能调控因素多、调控范围大、易成型加工等优势，并可以做到全降解，是热致 BSMP 的更好选择。但是，总结现有公开的多嵌段热致 BSMP 材料，在结构上仍存在着硬段和软段无规则排列、硬段或软段结构单一、不可降解链段含量高等缺陷，导致性能不可调或调节范围窄、转变温度偏高或偏低、生物降解性变差、力学性能和降解性能不可独立调控等缺陷和不足，因而尚不能或不能完全达到上述要求。因此，设计、制备具有完善的结构从而具有上述优良性能的热致 BSMP 材料，是有待解决的技术问题。

## 发明内容

本发明的目的是克服现有技术的不足，提供一种结构规整的可生物降解形状记忆聚合物及其制备方法。

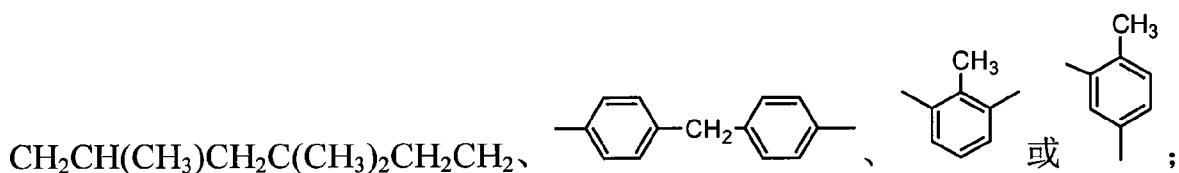
结构规整的多嵌段可生物降解热致形状记忆聚合物由多个软段和硬段组成的多嵌段聚合物，其特征在于，软段和硬段交替地排列，软段和硬段均为共聚物，均具有均匀的链长，硬段的含量为 50wt%~90wt%，软段的含量为 10wt%~50wt%，其结构式为：



其中，—表示硬段，硬段为结晶性的 L-丙交酯/乙交酯共聚物，其数均分子量为 2000~20000，多分散指数为 1.05~1.5，L-丙交酯结构单元与乙交酯结构单元的摩尔比为 99:1~75:25，熔点超过体温 50℃以上；

~~~表示软段，软段为结晶性的ε-己内酯/乙交酯共聚物共聚物，其分子量为 2000~20000，多分散指数为 1.05~1.5，ε-己内酯结构单元与乙交酯结构单元的摩尔比为 99:1~75:25，熔点超过体温 3℃以上；

[±]为连接基团，其结构为 OCONH-R-NHCOO 或 OCO-R-COO，R 选自：(CH₂)₂、(CH₂)₄、(CH₂)₆、(CH₂)₈、CH₂C(CH₃)₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂、



G 为链端官能团，选自羟基、-OCONH-R-NHCOOR'或-OCO-R-COOR'，R'为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基；

n 为 1~30 间的整数。

一种结构规整的多嵌段可生物降解热致形状记忆聚合物的制备方法包括如下步骤：

(1) 以二元醇为引发剂，以辛酸亚锡为催化剂，加入ε-己内酯和乙交酯，在100℃~150℃下反应 4~16 小时，得到ε-己内酯/乙交酯共聚物大分子二元醇(PCG-diol)，ε-己内酯与乙交酯的摩尔比为 99:1~75:25，ε-己内酯和乙交酯的总量与引发剂的摩尔比为 17~200；以二元醇为引发剂，以辛酸亚锡为催化剂，加入 L-丙交酯和乙交酯，在 120℃~165℃下反应 4~16 小时，得到 L-丙交酯/乙交酯共聚物大分子二元醇(PLLG-diol)，L-丙交酯与乙交酯的摩尔比为 99:1~75:25，L-丙交酯和乙交酯的总量与引发剂的摩尔比为 14~200；

(2) 将步骤(1)得到的 PCG-diol 或 PLLG-diol 与二异氰酸酯按摩尔比 1:2~1:2.1 在 80℃~170℃下进行预聚反应，反应 4~8 小时，得到异氰酸酯基封端的 PCG 预聚物或 PLLG 预聚物；

(3) 在步骤(2)所得的 PCG 预聚物或 PLLG 预聚物加入 PLLG-diol 或 PCG-diol，在 80℃~170℃下进行扩链反应，反应 4~8 小时；PLLG-diol 或 PCG-diol 的摩尔数与步骤(2)中的 PCG-diol 或 PLLG-diol 的摩尔数相等；

(4) 加入小分子一元醇进行封端后处理，然后脱除过量的一元醇，得到结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物。

所述的二元醇引发剂选自乙二醇、1,3-丙二醇或 1,4-丁二醇；二异氰酸酯选自六亚甲基二异氰酸酯、2,2,4-三甲基己烷二异氰酸酯、2,4,4-三甲基己烷二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯或二苯基甲烷二异氰酸酯；小分子一元醇选自正丁醇、正戊醇或正己醇。

另一种结构规整的多嵌段可生物降解热致形状记忆聚合物的制备方法包括如下步骤：

(1) 以二元醇为引发剂，以辛酸亚锡为催化剂，加入ε-己内酯和乙交酯，在100℃~150℃下反应 4~16 小时，得到ε-己内酯/乙交酯共聚物大分子二元醇

(PCG-diol), ϵ -己内酯与乙交酯的摩尔比为 99:1~75:25, ϵ -己内酯和乙交酯的总量与引发剂的摩尔比为 17~200; 以二元醇为引发剂, 以辛酸亚锡为催化剂, 加入 L-丙交酯和乙交酯, 在 120℃~165℃下反应 4~16 小时, 得到 L-丙交酯/乙交酯共聚物大分子二元醇(PLLG-diol), L-丙交酯与乙交酯的摩尔比为 99:1~75:25, L-丙交酯和乙交酯的总量与引发剂的摩尔比为 14~200;

(2) 将步骤(1)得到的 PCG-diol 或 PLLA-diol 与二酰氯按摩尔比 1:2~1:2.1 在含有吸酸剂的有机溶剂中在 0℃~80℃下进行预聚反应, 反应 4~8 小时, 得到酰氯基封端的 PCG 或 PLLG 预聚物;

(3) 在步骤(2)所得的 PCG 或 PLLG 预聚物中加入 PLLG-diol 或 PCG-diol, 在 0℃~80℃下进行扩链反应, 反应 4~8 小时; PLLG-diol 或 PCG-diol 的摩尔数与步骤(2)中的 PCG-diol 或 PLLG-diol 的摩尔数相等;

(4) 加入小分子一元醇进行封端后处理, 然后脱除副产物、溶剂和过量的一元醇, 得到结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物。

所述的引发剂选自乙二醇、1,3-丙二醇或 1,4-丁二醇; 二酰氯选自丁二酰氯、己二酰氯或癸二酰氯; 小分子一元醇选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇; 吸酸剂选自三乙胺、吡啶; 有机溶剂选自二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃、丙酮或甲苯。

本发明提出的热致 BSMP 材料为物理交联的多嵌段聚合物, 在结构上具有软段和硬段均为共聚物、链长均一、交替排列的特点, 软段的熔点超过体温 3℃以上, 硬段的熔点超过体温 50℃以上, 因此, 在性能上具有以下特点: 在体温下不发生发生形状记忆效应, 而是在稍高于体温的温度下发生形状记忆效应, 形变固定率和恢复率高, 且形变恢复速率可控; 可根据需要相对独立地调控力学性能与降解速率, 使其在体内环境中具有与植入组织相匹配的力学性能和可控的降解速率; 成型加工性良好; 生物相容性优异。

本发明提出的制备结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物的方法具有效率高、反应时间短、不含残留有害试剂等特点, 有利于实现商品化。

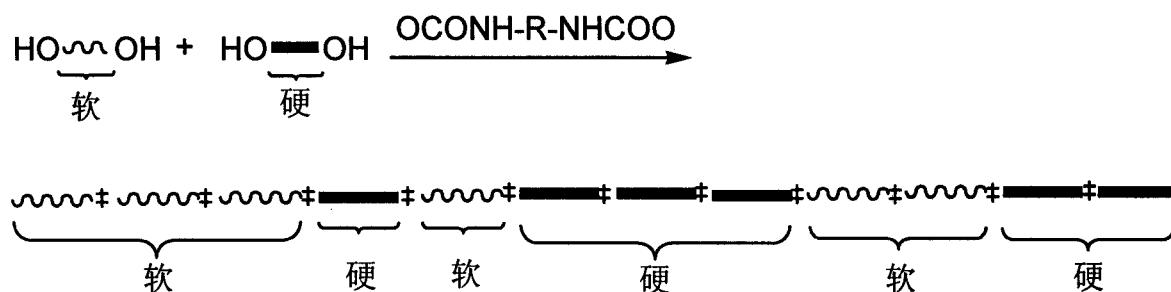
具体实施方式

本发明针对现有多嵌段可生物降解形状记忆聚合物结构上存在着硬段和软段无规则排列、硬段或软段结构单一、不可降解链段含量高等缺陷, 导致性能不可调或调节范围窄、转变温度偏高或偏低、生物降解性变差、力学性能和降解性能不可独立调控等缺陷和不足, 设计、合成出一种结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物, 其软段和硬段均为共聚物, 链长均一且交替排列, 软

段的熔点超过体温 3℃以上，硬段的熔点超过体温 50℃以上，因此，该聚合物可完全生物降解；可根据需要相对独立地调控力学性能与降解速率，使其在体内环境中具有与植入组织相匹配的力学性能和可控的降解速率；在体温下不发生形状记忆效应，而是在稍高于体温的温度下发生形状记忆效应，形变固定率和恢复率高，且形变恢复速率可控；成型加工性良好，生物相容性优异。

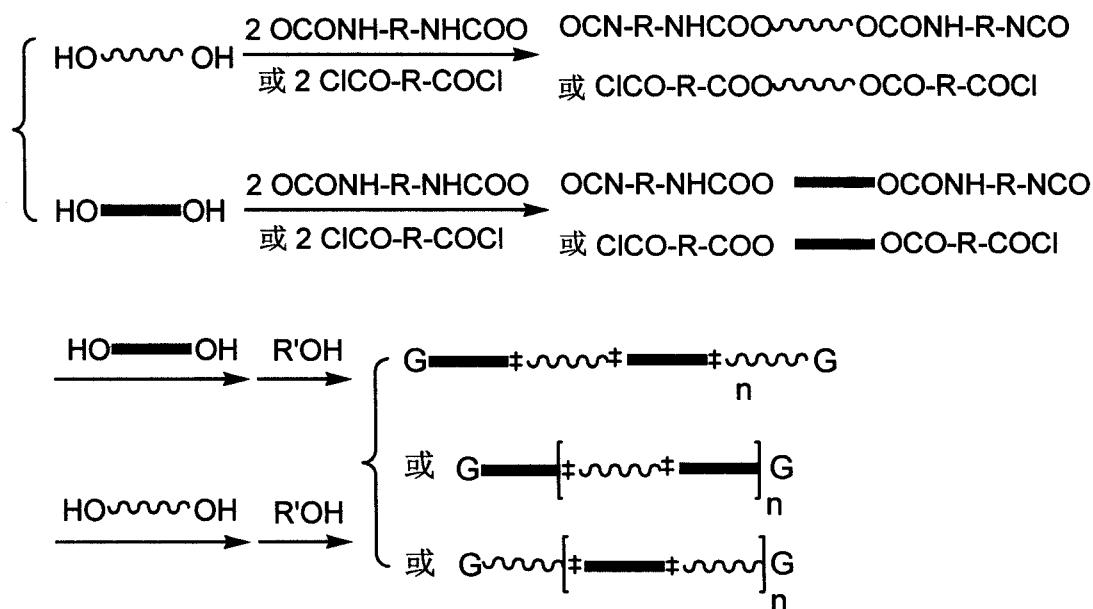
物理交联/热塑性的多嵌段共聚物具有形状记忆功能的原理在于，软段与硬段发生微观相分离，硬段构成固定相，软段构成可逆相。因此，相分离程度的大小对力学性能、二次成型、临时形状的固定和原始形状的恢复均有很大的影响。若相分离充分，则多嵌段共聚物明显地表现出软段和硬段的转变温度，也有利于提高力学性能、形变固定率和形变回复率；若相分离不充分，则相应的性能下降。

多嵌段共聚物的相分离程度受到链段的分子量和分子量分布的影响。分子量越大、分子量分布越窄，越有利于分相。对于用作形状记忆材料的可生物降解的多嵌段共聚物而言，一般是由内酯或交酯单体的开环聚合来分别制备软段和硬段，再通过扩链反应制得多嵌段共聚物。由于这种开环聚合往往具有活性聚合特征，因此很容易获得一定分子量、分子量分布窄的软段大分子二元醇和硬段大分子二元醇。但是，在进一步与二异氰酸酯反应合成多嵌段共聚物的过程中，由于二异氰酸酯与软段及硬段的反应没有选择性，若将软段大分子二元醇、硬段大分子二元醇和二异氰酸酯一起投料进行反应(即一锅法)，反应无规地进行，导致软段与硬段无规地排列而不是交替排列，相当于在所得多嵌段共聚物中软段和硬段的分子量分布大大变宽了(见下)，因而影响到相分离程度和最终的力学性能和形状记忆性能。



为解决上述问题，本发明首先利用内酯或交酯单体的开环共聚来制备窄分布的软段和硬段共聚物大分子二元醇，再将软段或硬段共聚物大分子二元醇与二异氰酸酯按 1:2~1:2.1 的摩尔比进行预聚反应，得到异氰酸酯基封端的软段或硬段预聚物；再在所得预聚物中加入硬段或软段共聚物大分子二元醇，进行扩

链反应；最后加入小分子一元醇进行封端后处理，得到结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物。这样制得的多嵌段共聚物中，硬段和软段交替排列且链长均保持均一，结构规整，见下，有利于发生微观相分离，从而有利于提高力学性能和形状记忆性能，形变固定率和形变回复率均很高，这是本发明的特色之一。通过调节开环共聚时单体与引发剂的摩尔比，可以调节软段、硬段的分子量或链长，从而调节软段、硬段的相对含量。



毋庸讳言，聚氨酯包括可生物降解聚氨酯常用预聚法制备，但现有的可生物降解聚氨酯多嵌段共聚物一般采用大分子二元醇、小分子二元醇与二异氰酸酯三组分反应制得，虽然软硬段也是交替排列，但在组成中占很大比重的硬段却不能降解。也有采用一锅法，即硬段大分子二元醇、软段大分子二元醇与二异氰酸酯三组分一起反应的报道，所得可生物降解多嵌段共聚物的软段和硬段均可降解(链段之间存在少量不可降解的氨酯键)，但软段、硬段无规排列，结构不规整。本发明以可生物降解的软段共聚物大分子二元醇、可生物降解的硬段共聚物大分子二元醇、二异氰酸酯为原料，采用预聚-扩链法制备多嵌段共聚物，不仅结构规整，而且软段和硬段均可降解，仅链段之间存在少量不可降解的氨酯键键，(这些少量的不可降解的氨酯键基本不影响多嵌段共聚物的降解和吸收)。为获得完全降解的多嵌段共聚物，本发明提出了另一种制备结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物的方法，即用二酰氯代替二异氰酸酯，同样通过预聚-扩链法制得。这一反应设计同样可以制得结构规整的多嵌段共聚物，且所有链段之间均以可降解的酯键连接，所得多嵌段共聚物可以完全降解和吸收。

这种完全可生物降解性是本发明的特色之二。

本发明提出的结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物的软段和硬段均为共聚物结构，因此，软段和硬段的性能包括降解速率、力学性能、转变温度均可根据需要通过软、硬段的分子量和组成进行调节，而且可以相对独立地调节。这是本发明的特色之三。

本发明提出的结构规整的多嵌段可生物降解形状记忆聚合物，软段的熔点超过体温3℃以上。因此，在进行体内植入手术时，不会在体温下发生形状恢复，有利于手术的进行；在手术完成之后，通过外加热的方式，使形状恢复，而且形状恢复时间的长短可根据需要由外加热的温度或生物速率来调节。这是本发明的特色之四。

现有的可生物降解多嵌段共聚物一般采用二元醇(包括大分子二元醇和小分子二元醇)与二异氰酸酯反应直接制得，产物的端基既可能是羟基，也可能是异氰酸酯基，产物中还可能存在未反应完全的二异氰酸酯。这对产物的处理、包装和生物相容性显然不利。对二元醇与二酰氯的反应也存在类似的问题，即产物的端基既可能是羟基，也可能是酰氯基，产物中还可能存在少量未反应完全的二酰氯。为克服这一点，本发明在扩链反应之后，再加入小分子一元醇进行封端后处理，将链端的异氰酸酯基或酰氯基转换成氨酯键或酯键，同时将可能未完全反应的二异氰酸酯或二酰氯消除，从而大大提高产物的生物相容性。这是本发明的特色之五。

本发明中，软段和硬段大分子二元醇及多嵌段共聚物的转变温度由差示扫描量热法(PE DSC7)测定，升温速率10 °C/min。分子量由凝胶渗透色谱(GPC, Waters 150C)测定，四氢呋喃为流动相，流率为1.0 ml/min，窄分布聚苯乙烯做校正。软段和硬段大分子二元醇分子量采用普适校正， $K_{PS}=1.258\times10^{-2}$ 、 $\alpha_{PS}=0.717$ 、 $K_{硬段}=5.4\times10^{-2}$ 、 $\alpha_{硬段}=0.639$ 、 $K_{软段}=1.09\times10^{-3}$ 、 $\alpha_{软段}=0.6$ 。本发明中，形状记忆效应采用德国Zwick/Roell Z202型万能材料试验机通过热机械循环实验测定。

下面通过实施例进一步描述本发明的实施方式，但本发明的范围不限于这些实施例。

实施例 1 ε-己内酯/乙交酯共聚物大分子二元醇(PCG-diol)的合成

在经充分抽/烤处理的反应瓶中加入ε-己内酯(CL, 51.3 g, 0.45 mol)、乙交酯(5.8 g, 0.05 mol)、1,4-丁二醇(0.52 g, 5.8 mmol)，搅拌均匀，再加入催化剂辛酸亚锡(28.6 mg, 0.05 wt%)，混匀、抽真空后封管，在120 °C下反应8 h；产物溶解在

氯仿中，用过量的甲醇沉淀，沉淀物经多次洗涤后在 50 °C 真空下干燥 48 h，所得样品记为 PCG-diol (90/10, 10000)，其中 90/10 表示ε-己内酯与乙交酯的摩尔比，10000 表示设计的数均分子量。PCG-diol (90/10, 10000) 的数均分子量为 10000，多分散指数为 1.49，熔点为 49.5 °C。

改变ε-己内酯与乙交酯的配比或单体(ε-己内酯与乙交酯二者之和)与引发剂 1,4-丁二醇的配比，制得一系列组成、分子量和熔点可调的 PCG-diol 大分子二元醇，具体见表 1。

表 1 PCG-diol 大分子二元醇的合成条件和结果

| PCG-diol | CL/GA ^a | M/I ^b | x^a (%) | $M_{n, cal}^a$ | $M_{n, GPC}$ | PDI | C/G ^e | T_m^f (°C) |
|--------------|--------------------|------------------|-----------|----------------|--------------|------|------------------|--------------|
| 99/1, 2000 | 99/1 | 16.8 | 93.5 | 1980 | 2050 | 1.16 | / | 41.3 |
| 90/10, 2000 | 90/10 | 16.7 | 92.1 | 1840 | 1550 | 1.26 | / | 40.8 |
| 90/10, 4000 | 90/10 | 34.2 | 94.2 | 3700 | 3200 | 1.17 | 79.4/20.6 | 43.1 |
| 90/10, 6000 | 90/10 | 51.8 | 98.2 | 5890 | 6300 | 1.22 | / | 48.3 |
| 90/10, 8000 | 90/10 | 69.3 | 98.1 | 7850 | 7900 | 1.4 | / | 49.3 |
| 90/10, 10000 | 90/10 | 86.8 | 97.2 | 9720 | 10000 | 1.49 | / | 49.5 |
| 90/10, 14000 | 90/10 | 121.8 | 94.3 | 13200 | 12600 | 1.46 | / | 49.7 |
| 80/20, 2000 | 80/20 | 16.7 | 98.5 | 1970 | 2000 | 1.24 | / | - |
| 80/20, 4000 | 80/20 | 34.2 | 93.3 | 3700 | 4000 | 1.28 | 67.8/32.2 | 37.7 |
| 80/20, 6000 | 80/20 | 51.7 | 98.0 | 5880 | 6300 | 1.30 | / | 38.1 |
| 80/20, 8000 | 80/20 | 69.1 | 94.3 | 7500 | 7300 | 1.33 | / | 39.2 |
| 80/20, 10000 | 80/20 | 86.6 | 98.1 | 9810 | 10700 | 1.43 | / | 42.5 |
| 80/20, 14000 | 80/20 | 121.6 | 98.2 | 13700 | 13700 | 1.39 | / | 42.9 |
| 75/25, 20000 | 75/25 | 174 | 97.2 | 19400 | 19600 | 1.36 | / | 41.6 |

实施例 2 L-丙交酯/乙交酯共聚物大分子二元醇(PLLG-diol)的合成

在经充分抽/烤处理的反应瓶中加入 LLA (64.8 g, 0.45 mol)、GA (5.8 g, 0.05 mol)、BDO (0.52 g, 5.8 mmol)，搅拌均匀，再加入催化剂辛酸亚锡(35.3 mg, 0.05 wt%)，混匀、抽真空后封管，在 160 °C 下反应 8 h；产物溶解在氯仿中，用过量的甲醇沉淀，沉淀物经多次洗涤后在 75 °C 真空下干燥 48 h，所得样品记为 PLLG-diol (90/10, 10000)，其数均分子量为 10500，多分散指数为 1.10，玻璃化温度为 44.3，熔点为 136 °C。

表 2 PLLG-diol 大分子二元醇的合成条件和结果

| PLLG-diol | LLA/GA | M/I | x^c (%) | M_n, cal^d | M_n, GPC | PDI | L/G ^e | T_g^f (°C) | T_m^g (°C) |
|--------------|--------|------|-----------|--------------|------------|------|------------------|--------------|--------------|
| 99/1, 2000 | 99/1 | 13.9 | 98.4 | 1970 | 2400 | 1.29 | / | 35.0 | 119.7 |
| 90/10, 2000 | 90/10 | 13.5 | 97.2 | 1940 | 2600 | 1.37 | / | 34.8 | 93.8 |
| 90/10, 4000 | 90/10 | 27.7 | 97.7 | 3900 | 3800 | 1.10 | 87.3/12.7 | 36.8 | 103.5 |
| 90/10, 6000 | 90/10 | 41.9 | 97.3 | 5800 | 6200 | 1.15 | / | 41.8 | 134.9 |
| 90/10, 8000 | 90/10 | 56.0 | 93.1 | 7500 | 7400 | 1.16 | / | 41.2 | 139.5 |
| 90/10, 10000 | 90/10 | 70.2 | 97.5 | 9800 | 10500 | 1.10 | / | 44.3 | 136.0 |
| 90/10, 14000 | 90/10 | 98.5 | 94.5 | 13300 | 13800 | 1.19 | / | 42.1 | 136.3 |
| 80/20, 2000 | 80/20 | 13.8 | 97.5 | 1950 | 2600 | 1.33 | / | 35.0 | 81.6 |
| 80/20, 4000 | 80/20 | 28.3 | 97.5 | 3900 | 4400 | 1.13 | 78.4/21.6 | 36.9 | 101.3 |
| 80/20, 6000 | 80/20 | 42.7 | 93.0 | 5500 | 5100 | 1.14 | / | 40.5 | 119.2 |
| 80/20, 8000 | 80/20 | 57.2 | 92.5 | 7400 | 6000 | 1.18 | / | 39.5 | 120.5 |
| 80/20, 10000 | 80/20 | 71.6 | 98.5 | 9850 | 11000 | 1.30 | / | 43.8 | 123.6 |
| 80/20, 18000 | 80/20 | 129 | 91.5 | 16500 | 17200 | 1.18 | / | 43.7 | 127.1 |
| 75/25, 20000 | 75/25 | 146 | 97.7 | 19500 | 19900 | 1.28 | / | 40.3 | 124.3 |

实施例 3

在装有恒压滴液漏斗、温度计和氮气管的三口烧瓶中加入 PCG-diol (90/10, 6000, 5.1 克, 0.81 mmol), 在氮气保护下, 升温至 80 °C, 边搅拌边滴加 TDI (1.7 mmol, 与 PCG-diol 的摩尔比为 2.1:1), 滴加完毕后在 80 °C 下预聚 4 小时; 然后, 加入 PLLG-diol (90/10, 6000, 5 克, 0.81 mmol), 在 110 °C 下进行扩链反应, 反应 8 小时; 降温至 110 °C, 再加入正丁醇 1 克, 进行后处理, 反应 1 小时; 抽真空, 脱除过量正丁醇, 得到 P(LLG-mb-CG)多嵌段共聚物, 其分子量为 53000, 软段/硬段摩尔比为 50/50。

反应结束后将聚合物熔体趁热加入模具中, 冷却后得到薄片状样品。用哑铃型模具压制出哑铃型试样, 其有效尺寸为 20×4×0.2~0.3 (mm)。在万能材料试验机上, 将试样加热到 49 °C, 恒温 5 min, 然后以 10 mm/min 的速度拉伸到应变 ϵ_m 为 100%; 在保持应变不变的情况下, 将试样冷却到 30 °C; 保温 5 min 后将试样取出, 用游标卡尺测量无应力条件下的应变 ϵ_u , 按 $R_f = \epsilon_u / \epsilon_m$ 计算应变固定率, 为 98.5%; 然后, 将该试样夹在两片玻璃中间, 一端固定, 玻璃片之间保持少许空隙, 放入温度预先设定为 49 °C 的烘箱中, 保持 5 min, 测量残留应变 ϵ_p , 按 $R_r = (\epsilon_m - \epsilon_p) / \epsilon_m$ 计算应变恢复率 R_r , 为 97.3%。

实施例 4

同实施例 3, 但大分子二元醇采用 PCG-diol (99/1, 2000) 和 PLLG-diol (80/20, 18000), 预聚反应条件为 100 °C/4 小时, 扩链反应条件为 150 °C/8 小时, 后处理

采用正己醇，得到的 P(LLG-mb-CG)多嵌段共聚物的分子量为 67000，软段/硬段摩尔比为 10/90。变形和形状恢复在 42℃下进行，应变固定率为 98.8%，应变恢复率为 95.9%。

实施例 5

同实施例 3，但大分子二元醇采用 PCG-diol (90/10, 4000) 和 PLLG-diol (75/25, 20000)，且由 PLLG-diol (75/25, 20000) 与六亚甲基二异氰酸酯 (HDI, PLLG-diol:HDI=1:2) 先进行预聚反应，条件为 135℃/8 小时，再加入 PCG-diol (90/10, 4000) 进行扩链反应，条件为 135℃/4 小时，后处理采用正戊醇，得到的 P(LLG-mb-CG) 多嵌段共聚物的分子量为 77000，软段/硬段摩尔比为 16.7/83.3。变形和形状恢复在 43℃ 下进行，应变固定率为 99.1%，应变恢复率为 96.3%。

实施例 6

同实施例 3，但大分子二元醇采用 PCG-diol (90/10, 2000) 和 PLLG-diol (90/10, 8000)，预聚反应条件为 120℃/4 小时，扩链反应条件为 145℃/8 小时，后处理采用正己醇，得到的 P(LLG-mb-CG) 多嵌段共聚物的分子量为 83000，软段/硬段摩尔比为 20/80。变形在 40℃ 下进行，应变固定率为 98.8%；变形后的样品在 37℃ 下不发生形状恢复，在 40℃ 下在 1.5 分钟内恢复形状，应变恢复率为 97.3%；在 45℃ 下 30 秒后恢复形状，在 50℃ 下在 15 秒内恢复形状。

实施例 7

在装有恒压滴液漏斗、温度计和氮气管的三口烧瓶中加入 PCG-diol (90/10, 6000, 5.1 克, 0.81 mmol) 和二氯乙烷 40 mL，在氮气保护下，在室温下边搅拌边滴加丁二酰氯 (1.7 mmol, 与 PCG-diol 的摩尔比为 2.1:1)，滴加完毕后在室温下预聚 4 小时；然后，加入 PLLG-diol (90/10, 10000, 8.5 克, 0.81 mmol)，在室温下扩链 8 小时；再加入正己醇 1 克，后处理 1 小时；抽真空，脱除过量正己醇，得到 P(LLG-mb-CG) 多嵌段共聚物的分子量为 67000，软段/硬段摩尔比为 37.5/62.5。变形和形状恢复在 49℃ 下进行，应变固定率为 99.3%，应变恢复率为 96.9%。