(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102341134 B
(45)授权公告日 2014.09.10

(21)申请号 200980157757.9
(22)申请日 2009.12.30
(30)优先权数据
61/142,019 2008.12.31 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2011.08.31
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2009/069855 2009.12.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2010/078451 EN 2010.07.08
(73)专利权人 波士顿科学医学有限公司
地址 美国明尼苏达州
(72)发明人 马克·博登 M·C·施华兹
弗雷德里克·H·斯特里克勒
R·弗斯特 U·欧嘉 东原知哉
(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
代理人 刘新宇 李茂家
(51)Int.Cl.
A61L 27/48(2006.01)
A61L 31/12(2006.01)
C08G 63/06(2006.01)
C08G 63/08(2006.01)
C08G 63/16(2006.01)
C08G 64/18(2006.01)
C08G 67/04(2006.01)
C08G 69/08(2006.01)
C08G 79/04(2006.01)
C08G 18/42(2006.01)

(56)对比文件
US 2006/0171985 A1,2006.08.03,
Lciszld Sipos等.Synthesis of poly(L-lactide)-block-polyisobutylene-block-poly(L-lactide), a new biodegradable thermoplastic elastomer.《Macromol Rapid Commun》.1995, 第16卷(第12期),935页最后一段至939页最后一段及937页图1.
Jeno&#733
Borda等.New potentially biodegradable polyurethanes.《POLYMERS FOR ADVANCED TECHNOLOGIES》.2006, 第17卷(第11-12期), 全文.

审查员 杨静

权利要求书2页 说明书24页

(54)发明名称

具有聚异丁烯和可生物降解聚合物链段的共聚物

(57)摘要

本发明涉及具有一个或多个聚异丁烯链段和一个或多个可生物降解的聚合物链段的共聚物,该共聚物的制备方法,含有该共聚物的医疗制品,和该医疗制品的制造方法。根据本发明的某些方面,提供包含多个聚异丁烯链段和多个可生物降解聚合物链段的共聚物。根据本发明的某些方面,提供包含氨基甲酸酯键、脲键、酰胺键、酯键、酐键、碳酸酯键、通常描述为“点击”化学键的键和两种以上这些键的组合的共聚物。

CN 102341134 B

1. 一种共聚物，其包含多个具有 20,000 以下的数均分子量的聚异丁烯链段和多个可生物降解的聚合物链段，所述共聚物包含 (a) 多个二异氰酸酯残基和 (b) 多个氨基甲酸酯键、多个脲键或所述氨基甲酸酯键与所述脲键的组合。

2. 根据权利要求 1 所述的共聚物，其包含 2 至 50 个聚异丁烯链段或包含 2 至 50 个可生物降解的聚合物链段。

3. 根据权利要求 1 所述的共聚物，其中所述共聚物包含多个可生物降解的聚合物链段，所述多个可生物降解的聚合物链段选自聚酯链段、聚碳酸酯链段、聚原酸酯链段、聚酐链段和聚膦嗪链段，或

其中所述共聚物包含多个可生物降解的聚合物链段，所述多个可生物降解的聚合物链段选自聚（氨基酸）链段。

4. 根据权利要求 1 所述的共聚物，其中所述共聚物包含多个可生物降解的聚合物链段，所述多个可生物降解的聚合物链段选自多羟基酸链段、聚碳酸酯链段和聚内酯链段及其组合，或

其中所述共聚物包含多个硬性的可生物降解的聚合物链段。

5. 根据权利要求 1 所述的共聚物，其包含多个三嵌段，所述多个三嵌段选自聚酯 - 聚异丁烯 - 聚酯三嵌段、聚碳酸酯 - 聚异丁烯 - 聚碳酸酯三嵌段、聚原酸酯 - 聚异丁烯 - 聚原酸酯三嵌段、聚酐 - 聚异丁烯 - 聚酐三嵌段、聚膦嗪 - 聚异丁烯 - 聚膦嗪三嵌段和聚（氨基酸）- 聚异丁烯 - 聚（氨基酸）三嵌段，或

其包含多个三嵌段，所述多个三嵌段选自聚（羟基酸 -b- 异丁烯 -b- 羟基酸）三嵌段、聚（碳酸酯 -b- 异丁烯 -b- 碳酸酯）三嵌段、聚（内酯 -b- 异丁烯 -b- 内酯）三嵌段及其组合。

6. 根据权利要求 1 所述的共聚物，其中所述二异氰酸酯残基包括非芳香族二异氰酸酯残基，或

其中所述二异氰酸酯残基包括芳香族二异氰酸酯残基。

7. 根据权利要求 6 所述的共聚物，其中所述二异氰酸酯残基包括芳香族二异氰酸酯残基，所述芳香族二异氰酸酯选自 4,4' - 亚甲基二苯基二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯、1,5- 萘二异氰酸酯、对苯撑二异氰酸酯、3,3' - 联甲苯胺 -4,4' - 二异氰酸酯、3,3' - 二甲基联苯基甲烷 -4,4' - 二异氰酸酯及其组合。

8. 根据权利要求 1 所述的共聚物，其进一步包含多个增链剂残基。

9. 根据权利要求 8 所述的共聚物，其中所述增链剂残基选自脂肪族二醇残基、芳香族二醇残基、脂肪族二胺残基和芳香族二胺残基，或其中所述增链剂残基选自 α、ω-C1-C10- 烷烃二醇残基。

10. 一种医疗制品，其包括聚合物区域，所述聚合物区域包含权利要求 1 所述的共聚物。

11. 一种可植入或可插入的医疗装置，其包括聚合物区域，所述聚合物区域包含权利要求 1 所述的共聚物，其中所述医疗装置选自支架导管、电极导线、整形外科螺钉、缝合线、静脉瓣膜、心脏瓣膜、移植物、动脉瘤圈、防粘着涂层、骨盆网、疝网和脊椎盘代替物。

12. 根据权利要求 11 所述的可植入或可插入的医疗装置，其中所述聚合物区域进一步包括治疗剂，

其中所述医疗装置是支架，所述治疗剂是抗再狭窄剂。

13. 根据权利要求 1 所述的共聚物，其包含选自氨基甲酸酯键、酰胺键、酯键、碳酸酯键、酐键、含有 1,2,3- 三唑部分的键及其组合的多个键，或

其中所述聚异丁烯链段通过键而键接至所述可生物降解的聚合物链段，所述键选自氨基甲酸酯键、脲键、酰胺键、酯键、碳酸酯键、酐键、含有 1,2,3- 三唑部分的键及其组合。

具有聚异丁烯和可生物降解聚合物链段的共聚物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求来自 2008 年 12 月 31 日提交的美国临时申请 61/142,019 的优先权，将其全部内容引入本文作为参考。

技术领域

[0003] 其中，本发明涉及具有聚异丁烯和可生物降解聚合物链段的共聚物、制备该共聚物的方法、含有该共聚物的医疗制品以及制造该医疗制品的方法等。

背景技术

[0004] 共聚物是重要类型的聚合物并具有众多的商业应用。它们独特的性能致使其应用于广泛的医疗产品。作为一个实例（众多实例中），已知在支架上具有聚合涂层以释放药物从而抵消支架内再狭窄的影响的药物洗脱支架 (drug-eluting stents)。药物洗脱冠状支架的具体实例包括从 Boston Scientific Corp.(TAXUS, PROMUS)、Johnson & Johnson(CYPHER) 等商购可得的支架。已用于这类聚合涂层的各种类型的聚合材料包括，例如，均聚物如聚（甲基丙烯酸正丁酯）和聚 (d, l- 乳酸）和共聚物如聚（乳酸 - 羟基乙酸）、聚（乙烯 - 醋酸乙烯酯）、聚（偏二氟乙烯 - 六氟丙烯）和聚（异丁烯 - 苯乙烯）。聚（苯乙烯 -b- 异丁烯 -b- 苯乙烯）三嵌段共聚物 (SIBS) 描述于例如 Pinchuk 等人的美国专利 6,545,097。另外参见 S.V.Ranade 等人，Acta Biomater.2005 Jan ;1(1) :137-44。SIBS 三嵌段共聚物具有柔性、弹性的低玻璃化转变温度 (Tg) 的聚异丁烯中间嵌段和硬性、升高的 Tg 的聚苯乙烯末嵌段 (endblock)。因此，SIBS 共聚物是热塑性弹性体，换言之，例如通过熔融聚合物、通过在其玻璃化转变温度以上将其加热或通过在适当的溶剂中溶解聚合物可以可逆地形成物理交联的弹性（即，可逆变形的）聚合物。SIBS 也是高度生物相容的。

发明内容

[0005] 本发明涉及具有一个或多个聚异丁烯 (PIB) 链段和一个或多个可生物降解聚合物链段的共聚物、制备该共聚物的方法、含有该共聚物的医疗制品和制造该医疗制品的方法。

[0006] 根据本发明的某些方面，提供包含多个聚异丁烯链段和多个可生物降解聚合物链段的共聚物。

[0007] 根据本发明的某些方面，提供含有一种或多种氨基甲酸酯键、脲键、酰胺键、酯键、酐键、碳酸酯键、通常描述为“点击”化学键（“click”chemistry linkages) 的键和两种以上这些键的组合的共聚物。

[0008] 在阅读以下具体实施方式和任一权利要求时，本发明的这些及其它方面和实施方案以及各种优点对于本领域普通技术人员将变得显而易见。

具体实施方式

[0009] 通过参考本发明以下多个方面和实施方案的详细说明，可获得本发明的更全面的理解。随后的本发明的详细说明意欲说明而非限制本发明。

[0010] 众所周知，“聚合物”是含有一种或多种一般称为单体的结构单元的多个拷贝（例如，2 至 5 至 10 至 25 至 50 至 100 至 250 至 500 至 1000 以上个拷贝）的分子。本文使用的术语“单体”可以是从使用术语的上下文中清楚地区分的自由单体和已引入聚合物中的那些。

[0011] 聚合物可能呈现很多结构，其中，包括直链、环状和支链结构。支链结构包括星状结构（例如，其中三个以上的链从中心区发散的结构）、梳形结构（例如，具有主链和多个侧链的结构，也称为“接枝”结构）、枝状结构（例如，树枝形和超支化聚合物）等等。

[0012] 本文使用的“均聚物”是含有单个结构单元（即，单体）的多个拷贝的聚合物，而“共聚物”是含有至少两种不同结构单元的多个拷贝的聚合物。

[0013] 本文使用的“聚合链段”或“链段”是聚合物的部分。

[0014] 根据本发明的共聚物可包含，例如以下链段：聚异丁烯链段、可生物降解聚合物链段和任选的增链剂残基等。链段可以是非支链的或支链的。链段可以包含一种结构单元（本文也称为“均聚合的链段”）或可能以例如随机、统计、梯度或周期（例如，交替的）分布等存在的多种结构单元（本文也称为“共聚合的链段”）。

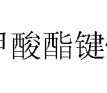
[0015] 本文使用的柔性链段是显示玻璃化转变温度（T_g）和 / 或熔解温度（T_m）为体温以下，更典型地 35℃至 20℃至 0℃至 -25℃至 -50℃或以下的柔性链段。硬性链段是显示 T_g 和 / 或 T_m 为体温以上，更典型地 40℃至 50℃至 75℃至 100℃或以上的硬性链段。T_g 和 T_m 可以通过差示扫描热量法（DSC）、动态机械分析（DMA）或热机械分析（TMA）测量。

[0016] 在各种实施方案中，本发明的共聚物是完全可生物崩解（biodisintegrable）的。在这些实施方案中，将聚异丁烯链段的分子量选定为足够低从而允许共聚物在体内最终崩解。该分子量根据聚合物在体内的位置而变化，并可以由本领域内的普通技术人员测定。

[0017] 根据本发明，所述的共聚物包含至少一个柔性聚异丁烯链段，并可任选的包含一个或多个另外的柔性链段（例如，一个或多个柔性可生物降解的聚合链段和 / 或一个或多个柔性增链剂残基等）。根据本发明，所述的共聚物还可包含零、一个或多个硬性链段（例如，一个或多个硬性可生物降解的链段和 / 或一个或多个硬性增链剂残基，如硬性二异氰酸酯残基等）。

[0018] 典型地，根据本发明，所述的共聚物包括 1 至 99 重量％的聚异丁烯链段（例如，1 至 2 至 5 至 10 至 25 至 50 至 75 至 90 至 95 至 98 至 99 重量％的聚异丁烯链段）和 1 至 99 重量％的可生物降解的链段（例如，1 至 2 至 5 至 10 至 25 至 50 至 75 至 90 至 95 至 98 至 99 重量％的可生物降解的链段）。

[0019] 在某些实施方案中，采用硬性可生物降解的链段（例如，聚交酯等），在这种情况下，共聚物可具有足量聚异丁烯以使共聚物弯曲或膨胀（expanded）而未裂化。可采用该共聚物的医疗制品的一个实例是血管支架。通过在共聚物中提供足量聚异丁烯，可使支架膨胀而不裂化。

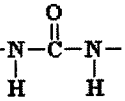
[0020] 聚氨酯是一类包含氨基甲酸酯键的共聚物。它们可由 (a) 本质上可能是单体的或聚合的单和多官能异氰酸酯和 (b) 本质上可能是单体的或聚合的单和多官能醇

合成。

[0021] 单官能和多官能单体异氰酸酯的具体实例包括脂肪族和芳香族二异氰酸酯例如以下所述的那些等。单官能和多官能聚合异氰酸酯的具体实例包括 (a) 具有至少一个聚异丁烯链段的单、二和三官能异氰酸酯，(b) 具有至少一个可生物降解的聚合链段（例如，可生物降解聚酯、聚碳酸酯、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸和 / 或聚膦嗪链段等）的单、二和三官能异氰酸酯，和 (c) 具有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的单、二和三官能异氰酸酯。

[0022] 单官能和多官能单体醇的具体实例包括脂肪族和芳香族多元醇，例如，包括如下文所述的二醇等。单官能和多官能聚合醇的具体实例包括 (a) 具有至少一个聚异丁烯链段的单、二和三官能醇，(b) 包含至少一个可生物降解的聚合链段（例如，可生物降解聚酯、聚碳酸酯、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸和 / 或聚膦嗪链段等）的单、二和三官能醇，和 (c) 具有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的单、二和三官能醇。通常采用的聚合醇包括大分子二醇类 (macroglycols) 例如 (a) 聚异丁烯二醇，(b) 可生物降解聚合物二醇（例如，可生物降解聚酯二醇、聚碳酸酯二醇、聚原酸酯二醇、聚膦嗪二醇、聚酐二醇、聚（氨基酸）二醇等），和 (c) 具有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的嵌段共聚物二醇。

[0023] 在某些具体的实施方案中，形成聚氨酯时可采用以下物质 (a) 聚合二醇和 (b) 脂肪族或芳香族单体二异氰酸酯。任选地，在本发明的共聚物中可采用单体脂肪族或芳香族二醇或二胺作为增链剂，例如以赋予聚氨酯改进的物理性能。在采用二胺作为增链剂的情况中，形成脲键并且所得聚合物可称为聚氨酯 / 聚脲。

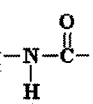
[0024] 聚脲是一类包含脲键的共聚物。它们可由 (a) 本质上可能是单体的或聚合的单和多官能异氰酸酯和 (b) 本质上可能是单体的或聚合的单和多官能胺合成。

[0025] 以上结合聚氨酯讨论了单官能和多官能异氰酸酯的具体实例。

[0026] 单官能和多官能单体胺的具体实例包括脂肪族和芳香胺，例如，选自以下所述的二胺等。单官能和多官能聚合胺的具体实例包括 (a) 具有至少一个聚异丁烯链段的单、二和三官能胺，(b) 具有至少一个可生物降解的聚合链段（例如，可生物降解聚酯、聚碳酸酯、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸和 / 或聚膦嗪链段等）的单、二和三官能胺，和 (c) 具有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的单、二和三官能胺。

[0027] 与本发明关联使用的通常采用的聚合聚胺包括聚合二胺例如 (a) 聚异丁烯二胺、(b) 可生物降解聚合物二胺（例如，可生物降解聚酯二胺、聚碳酸酯二胺、聚原酸酯二胺、聚膦嗪二胺、聚酐二胺、聚（氨基酸）二胺等）和 (c) 具有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的嵌段共聚物二胺。

[0028] 在某些具体实施方案中，在形成聚脲时可采用以下物质 :(a) 聚合二胺（例如，适于形成聚异丁烯单胺和二胺的步骤描述于 U.Ojha 等人，Nacromolecules 2008,41, 3832-3841）和 (b) 脂肪族或芳香族单体二异氰酸酯。任选地，可采用单体脂肪族或芳香族二醇或二胺作为增链剂。

[0029] 聚酰胺（即，包含酰胺键的聚合物）可由 (a) 单官能或多官能胺（本质上它

们可能是单体的或聚合的）或单官能或多官能异氰酸酯（本质上它们可能是单体的或聚合的）和 (b) 单官能或多官能羧酸或酰基氯 (acid chloride)（本质上它们可能是单体的或聚合的）合成。（其中异氰酸酯与羧酸反应，在化学反应过程中可能产生 CO_2）。

[0030] 以上结合聚氨酯和聚脲讨论了单官能和多官能的单体胺和聚合胺以及单官能和多官能的单体异氰酸酯和聚合异氰酸酯的具体实例。

[0031] 聚合单官能和多官能羧酸以及酰基氯的具体实例包括 (a) 具有至少一个聚异丁烯链段的单、二和三官能羧酸和酰基氯，(b) 包括至少一个可生物降解的聚合链段（例如，可生物降解的聚酯、聚碳酸酯、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸和 / 或聚膦嗪链段等）的单、二和三官能羧酸和酰基氯，和 (c) 具有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的单、二和三官能羧酸和酰基氯。例如，适于形成聚异丁烯单和二羧酸的步骤描述于 U.Ojha 等人，Macromolecules 2008,41,3832-3841。

[0032] 单体酸和酰基氯的具体实例包括单、二和三官能羧酸和酰基氯，其具体实例包括在下文所述的二羧酸及其酰基氯变体。

[0033] 在具体实施方案中，形成聚酰胺时可采用以下物质：(a) 聚合二胺或二异氰酸酯（例如，含至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二胺或二异氰酸酯），(b) 单体二羧酸或二酰基氯和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二胺或二异氰酸酯。在另一具体实施方案中，形成聚酰胺时可采用以下物质：(a) 单体二胺或二异氰酸酯，(b) 聚合二羧酸或二酰基氯（例如，含至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二羧酸或二酰基氯）和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二羧酸或二酰基氯。在另一具体实施方案中，形成聚酰胺时可采用以下物质：(a) 聚合二胺或二异氰酸酯（例如，含至少一个聚异丁烯链段的聚合二胺或二异氰酸酯），(b) 聚合二羧酸或二酰基氯（例如，含至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二羧酸或二酰基氯）和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二胺、二异氰酸酯、二羧酸和 / 或二酰基氯。在另一具体实施方案中，形成聚酰胺时可采用以下物质：(a) 聚合二胺或二异氰酸酯（例如，含至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二胺或二异氰酸酯），(b) 聚合二羧酸或二酰基氯（例如，含至少一个聚异丁烯链段的聚合二羧酸或二酰基氯）和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二胺、二异氰酸酯、二羧酸和 / 或二酰基氯。

[0034] 聚酯（即，包含酯键的聚合物）可由 (a) 单官能或多官能醇（本质上它们可能是单体的或聚合的）和 (b) 单官能或多官能羧酸（本质上它们可能是单体的或聚合的）或单官能或多官能酰基氯（本质上它们可能是单体的或聚合的）合成。以上结合聚氨酯讨论了单官能和多官能的单体醇和聚合醇的具体实例。以上结合聚酰胺讨论了单官能和多官能的单体羧酸和酰基氯和聚合羧酸和酰基氯的具体实例。

[0035] 在具体实施方案中，形成聚酯时可采用以下物质：(a) 聚合二醇（例如，含至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二醇），(b) 单体二羧酸或二酰基氯和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二醇。在另一具体实施方案中，形成聚酯时可采用以下物质：(a) 单体二醇，(b) 聚合二羧酸或二酰基氯（例如，含至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二羧酸或二酰基氯）和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二羧酸或二酰基氯。在另一具体实施方案中，形成聚酯时可采用以下物质：(a) 聚合二醇（例如，含至少一个聚异丁烯链段的聚合二醇），(b) 聚合二羧酸或二酰基氯（例如，含至少

一个可生物降解的聚合链段的聚合二羧酸或二酰基氯）和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二醇、二羧酸和 / 或二酰基氯。在另一具体实施方案中，形成聚酯时可采用以下物质 :(a) 聚合二醇（例如，含至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二醇），(b) 聚合二羧酸或二酰基氯（例如，含至少一个聚异丁烯链段的聚合二羧酸或二酰基氯）和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二醇、二羧酸和 / 或二酰基氯。

[0036] 聚碳酸酯（即，含有碳酸酯键的聚合物）可由 (a) 碳酰氯和 (b) 单官能或多官能醇（本质上它们可能是单体的或聚合的）合成。以上结合聚氨酯讨论了单官能和多官能的单体醇和聚合醇的具体实例。

[0037] 在具体实施方案中，形成聚碳酸酯时可采用以下物质 :(a) 碳酰氯，(b) 含有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二醇，和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二醇。在另一具体实施方案中，形成聚碳酸酯时可采用以下物质 :(a) 碳酰氯，(b) 含有至少一个聚异丁烯链段的聚合二醇，(c) 含有至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二醇，和 (d) 任选的增链剂，例如，单体二醇。

[0038] 聚酐（即，包含酐键的聚合物）可由单官能或多官能羧酸（本质上它们可能是单体的或聚合的）合成。以上结合聚酰胺讨论了单官能和多官能的单体羧酸和聚合羧酸的具体实例。

[0039] 在具体实施方案中，形成聚酐时可采用以下物质 :(a) 含有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二羧酸和 (b) 任选的增链剂，例如，单体二羧酸。在另一具体实施方案中，形成聚酐时可采用以下物质 :(a) 含有至少一个聚异丁烯链段的聚合二羧酸，(b) 含有至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二羧酸，和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二羧酸。

[0040] 根据本发明也可形成包含通常描述为“点击”化学键的键的聚合物。例如，包含 1，2，3- 三唑部分的键可由 (a) 单官能或多官能叠氮化物（本质上它们可能是单体的或聚合的）和 (b) 单官能或多官能炔类（本质上它们可能是单体的或聚合的）之间的环化加成反应而形成。

[0041] 单官能和多官能聚合炔类的具体实例包括 (a) 具有至少一个聚异丁烯链段的单、二和三官能炔类，(b) 具有至少一个可生物降解的聚合链段（例如，可生物降解的聚酯、聚碳酸酯、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸和 / 或聚膦嗪链段等）的单、二和三官能炔类，和 (c) 具有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的单、二和三官能炔类。例如，适于形成聚异丁烯单和二炔类的步骤描述于 U.Ojha 等人，Macromolecules 2008，41，3832-3841。

[0042] 单官能和多官能聚合叠氮化物的具体实例包括 (a) 具有至少一个聚异丁烯链段的单、二和三官能叠氮化物，(b) 具有至少一个可生物降解的聚合链段（例如，可生物降解的聚酯、聚碳酸酯、聚原酸酯、聚酐、聚氨基酸和 / 或聚膦嗪链段等）的单、二和三官能叠氮化物，和 (c) 具有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的单、二和三官能叠氮化物。例如，适于形成聚异丁烯单和二叠氮化物的步骤描述于 U.Ojha 等人，Macromolecules 2008，41，3832-3841。

[0043] 在具体实施方案中，形成具有 1，2，3- 三唑键的聚合物时可采用以下物质 :(a) 聚合二叠氮化物（例如，含有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的聚

合二叠氮化物），(b) 单体二炔和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二叠氮化物。在另一具体实施方案中，形成具有 1,2,3- 三唑键的聚合物时可采用以下物质：(a) 单体二叠氮化物，(b) 聚合二炔（例如，含有至少一个聚异丁烯链段和至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二炔）和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二炔。在另一具体实施方案中，形成具有 1,2,3- 三唑键的聚合物时可采用以下物质：(a) 聚合二叠氮化物（例如，含有至少一个聚异丁烯链段的聚合二叠氮化物），(b) 聚合二炔（例如，含有至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二炔）和 (c) 任选的增链剂，例如单体二叠氮化物和 / 或二炔。在另一具体实施方案中，形成具有 1,2,3- 三唑键的聚合物时可采用以下物质：(a) 聚合二叠氮化物（例如，含有至少一个可生物降解的聚合链段的聚合二叠氮化物），(b) 聚合二炔（例如，含有至少一个聚异丁烯链段的聚合二炔）和 (c) 任选的增链剂，例如，单体二叠氮化物或二炔。

[0044] 利用上述及其他方案 (a) 可使单官能聚异丁烯 (PIB) 偶联至单官能可生物降解聚合物 (PDeg)，产生 PIB-PDeg 二嵌段共聚物，(b) 可使单官能聚异丁烯偶联至双官能可生物降解聚合物，产生 PIB-PDeg-PIB 三嵌段共聚物，(c) 可使双官能聚异丁烯偶联至单官能可生物降解聚合物，产生 PDeg-PIB-PDeg 三嵌段共聚物，(d) 可使双官能聚异丁烯偶联至双官能可生物降解聚合物，产生多嵌段 -PIB-PDeg-PIB-PDeg- 共聚物，(e) 可使单官能聚异丁烯偶联至三官能（或更多官能）可生物降解聚合物，产生星状共聚物，或 (f) 可使三官能（或更多官能）聚异丁烯偶联至单官能可生物降解聚合物，产生星状共聚物，以及许多其它可能性。正如本领域普通技术人员容易理解的那样，类似于类别 (a)、(b)、(c)、(e) 和 (f) 中的那些的二嵌段、三嵌段和星状共聚物结构也可由以下方法形成，在所述方法中，在存在适当的单官能、双官能、三官能（或更多官能）大分子引发剂 (macroinitiator) 的情况下进行聚合反应。（对于具体实例，参见下文的实施例 1）。从以下的聚氨酯讨论可看出，增链剂的使用通常导致多嵌段共聚物的形成。

[0045] 如前述所提及的，根据本发明的某些方面，提供共聚物，其包含：(a) 一个、两个、三个、四个以上聚异丁烯链段，(b) 一个、两个、三个、四个以上的可生物降解聚合物链段和 (c) 零、一个、两个、三个、四个以上任选的链段，例如，含一个或多个增链剂残基的链段等，以及其它可能情况。

[0046] 聚异丁烯链段的分子量可宽范围地变化，例如，具有 500 至 20,000，如 500 至 750 至 1,000 至 1,500 至 2,000 至 2,500 至 5,000 至 7,500 至 10,000 至 15,000 至 20,000 以及其它值范围的数均分子量 (M_n)。

[0047] 用于本发明的可生物降解聚合物链段的实例可选自以下等的适当构件：(a) 可生物降解的聚酯链段，其包括包含一个或多个选自羟基酸例如乙交酯、D- 丙交酯、L- 丙交酯、β - 羟基丁酸酯、β - 羟基戊酸酯、β - 苹果酸、D- 葡萄糖酸酯、L- 葡萄糖酸酯等和内酯例如 ε - 己内酯和 δ - 戊内酯等、对二氧环己酮（导致聚醚酯的形成）等的单体的均聚物和共聚物链段，例如选自以下链段：聚乙交酯、聚 -L- 丙交酯 (PLLA)、聚 -D- 丙交酯、聚 -D,L- 丙交酯、聚（β - 羟基丁酸酯）、聚 -D- 葡萄糖酸酯、聚 -L- 葡萄糖酸酯、聚 -D,L- 葡萄糖酸酯、聚（ε - 己内酯）、聚（δ - 戊内酯）、聚（对二氧环己酮）、聚（丙交酯 - 乙交酯）(PLGA)、聚（丙交酯 - δ - 戊内酯）、聚（丙交酯 - ε - 己内酯）、聚（丙交酯 - β - 苹果酸）和聚（β - 羟基丁酸酯 - β - 羟基戊酸酯）等，(b) 可生物降解的聚碳酸酯链段，包括包含一个或多个选自三亚甲基碳酸酯、四亚甲基碳酸酯、2,2- 二甲基三亚甲基碳酸酯等的碳酸酯单体的均聚物

和共聚物，例如选自以下链段：聚（三亚甲基碳酸酯）、聚（四亚甲基碳酸酯）、聚（2,2- 二甲基三亚甲基碳酸酯）、聚（丙交酯 - 三亚甲基碳酸酯）和聚（乙交酯 - 三亚甲基碳酸酯）等，(c) 由二醇和二乙氧基四氢呋喃之间的酯交换形成的聚原酸酯链段，例如由二醇例如反式环己烷二甲醇 (tCDM)、1,6- 己烷二醇 (1,6-HD)、1,12- 十二烷二醇 (1,12-DL) 等与双乙烯缩酮二乙醇例如 3,9- 双（亚乙基 2,4,8,10- 四氧杂螺 (tetraoxaspiro)[5,5] 十一烷）(DETOSU) 的反应形成的那些，和由三醇与原酸酯的聚合形成的那些，(d) 聚酐链段例如包含一个或多个选自丙二酸、琥珀酸、戊二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸 (SA)、马来酸、间苯二酸 (ISO)、十六烷二酸 (HDA)、富马酸 (FA)、对苯二甲酸 (TA)、己二酸 (AA)、十二烷二酸 (DD)、芥酸二聚体 (EAD) 和双（对羧基苯氧基）烷烃例如双（对羧基苯氧基）甲烷、双（对羧基苯氧基）丙烷 (CPP) 和双（对羧基苯氧基）己烷的单体的均聚物和共聚物链段，例如，选自以下的聚酐链段：聚（己二酸酐）、聚（辛二酸酐）、聚（癸二酸酐）、聚（十二烷二酸酐）、聚（马来酸酐）、聚（癸二酸 - 富马酸酐）、聚 [双（对羧基苯氧基）甲烷酸酐]、聚 [1,3- 双（对羧基苯氧基）丙烷酸酐]、聚 [1,6- 双（对羧基苯氧基）己烷酸酐] 和聚 [1,3- 双（对羧基苯氧基）丙烷 - 癸二酸酐] 等，(e) 聚（膦嗪）链段，和 (f) 聚（氨基酸）链段，包括包含以下的均聚物和共聚物链段：天然存在的氨基酸例如丙胺酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸、以及非典型的氨基酸例如羊毛硫氨酸、2- 氨基异丁酸、脱氢丙氨酸和 γ - 氨基丁酸，以及合成的氨基酸序列，例如，氨基酸衍生物例如包含 γ - 苄基 -L- 谷氨酸和 ε - 苄酯基 -L- 赖氨酸的那些，例如，聚（γ - 苄基 -L- 谷氨酸）(PBLG) 链段或聚（ε - 苄酯基 -L- 赖氨酸）链段，包含基于脱氨基的羟基氨基酸和羟基氨基酸的烷基或芳香酯的二聚体，特别是脱氨基酪氨酰 - 酪氨酸烷基和芳香酯（缩写为 DTR，其中 R 表示使用的具体烷基或芳香酯）的链段，例如脱氨基酪氨酰 - 酪氨酸乙酯 (DTE)、脱氨基酪氨酰 - 酪氨酸丁酯 (DTB)、脱氨基酪氨酰 - 酪氨酸己酯 (DTH)、脱氨基酪氨酰 - 酪氨酸辛酯 (DTO)、脱氨基酪氨酰 - 酪氨酸十二烷基酯 (DTD) 和脱氨基酪氨酰 - 酪氨酸苄基酯，例如，酪氨酸类聚碳酸酯链段（如，由碳酰氯和联苯酚缩聚形成的共聚物，联苯酚选自例如，脱氨基酪氨酰酪氨酸的乙基、丁基、己基、辛基、十二烷基和苄基酯等），酪氨酸类聚芳香酯链段（例如，通过酯键连接的联苯酚和二酸的共聚物，其中联苯酚选自例如，脱氨基酪氨酰 - 酪氨酸的乙基、丁基、己基、辛基、十二烷基和苄基酯等，二酸选自例如琥珀酸、戊二酸、己二酸、辛二酸和癸二酸等），和酪氨酸、亮氨酸和赖氨酸类聚酯 - 酰胺链段，例如，包括脱氨基酪氨酰酪氨酸烷基或芳香酯、脱氨基酪氨酰酪氨酸和各种二酸，如琥珀酸和己二酸等的组合。

[0048] 本发明的共聚物内的可生物降解聚合物链段可以是硬性链段或柔性链段。具有报道的 T_g 值的可生物降解聚合物链段的几个实例如下：(a) 聚酯链段例如聚 (1- 丙交酯）(T_g60-65℃）、聚 (d,1- 丙交酯）(T_g 55-60℃）、聚 (d,1- 丙交酯 - 乙交酯）(T_g 45-55℃）、聚（ε - 己内酯）(T_g-62℃）、聚 (3- 羟基丁酸酯）(T_g 1℃）、聚 (3- 羟基丁酸酯 -3- 羟基戊酸酯）(T_g ～ 0℃）、聚（对二氧环己酮）(T_g-10-0℃）、聚（碳酸亚乙酯）(T_g 10-30℃），和聚（三亚甲基碳酸酯）(T_g-15℃），(b) 聚酐链段例如聚 (CPP-ISO)(20 ： 80)(T_g 110℃）、聚 (CPP-ISO)(50 ： 50)(T_g 100℃）、聚 (CPP-ISO)(75 ： 25)(T_g230℃）、聚 (CPP-ISO-SA)(15 ： 58 ： 27)(T_g 46℃）、聚 (CPP-ISO-SA)(17 ： 66 ： 16)(T_g 83℃）、聚 (CPP-ISO-TA)

(50 ： 40 ： 10)(T_g 111.6℃)、聚(CPP-ISO-TA)(25 ： 60 ： 15)(T_g 105℃)、聚(EAD)(T_g ＜ 0℃)、聚(CPP-SA)(46 ： 54)(T_g 1.6℃)、聚(EAD-SA)(22 ： 78)(T_g ＜ 10℃)和聚(EAD-SA)(8 ： 92)(T_g ＜ 10℃)，和(c)聚原酸酯链段例如聚(DETOSU-tCDM)(T_g 120℃)、聚(DETOSU-1,6-HD)(T_g ～ 20℃)和聚(DETOSU-1,12-DL)(T_g ～ 0℃)。

[0049] T_g信息的来源包括I.Engelberg等人，Biomaterials,12(1991)292-304，M.Zilberman等人，Annu.Rev.Biomed.Eng.,8(2006)153-80，Domb的US 4,997,904，Polymer Data Handbook，James E.Mark，Ed.，Oxford University Press,1999，pp.303-4和457-8，Handbook of Biodegradable Polymers，Abraham J.Domb，Joseph Kost，David M.Wiseman，Eds.，CRCPress,1997，第6章和Scaffolding in Tissue Engineering，Peter X.Ma和Jennifer Elisseeff，Eds.，CRC Press,2005，第7章。

[0050] 在本发明的共聚物中的可生物降解聚合物链段的分子量可宽范围地变化，例如，具有200至50,000，如，200至500至1,000至2,500至5,000至10,000至25,000至50,000及其它值范围的数均分子量。

[0051] 如上所述，本文描述的包括聚异丁烯链段、可生物降解聚合物链段及其组合等的各种聚合链段可以通过以单或多官能聚合醇、异氰酸酯、胺、羧酸、酰基氯、炔类、叠氮化物等的形式提供它们，例如通过以氨基甲酸酯键、脲键、酰胺键、酯键、碳酸酯键、酐键和包含1,2,3-三唑部分的键等的形式使用它们而引入本发明的共聚物中。

[0052] 因此应该清楚，虽然以下大部分讨论是基于使用单和多官能聚合醇（典型地聚合二醇）来形成氨基甲酸酯键，但该方法可以使用除聚合醇之外的其它单或多官能聚合物质进行。

[0053] 聚异丁烯多元醇的具体实例包括直链聚异丁烯二醇和支链（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，pp.191-193，Joseph P.Kennedy，Journal of Elastomers and Plastics 1985 17:82-88，和其中引用的参考文献。还参见U.Ojha等人，Macromolecules 2008,41,3832-3841，其中报道了HO-烯丙基-聚异丁烯-烯丙基-OH二醇的合成。

[0054] 如前所述，在一些实施方案中，采用嵌段共聚物多元醇（例如，二醇、三醇等）。该嵌段共聚物多元醇的实例包括含有一个或多个聚异丁烯链段和一个或多个可生物降解聚合物链段（例如，可生物降解的聚酯、聚碳酸酯、聚原酸酯、聚酐、聚膦嗪和/或聚（氨基酸）链段等）的嵌段共聚物二醇。具体实例包括二嵌段二醇例如聚酯-聚异丁烯二醇、聚碳酸酯-聚异丁烯二醇、聚原酸酯-聚异丁烯二醇、聚酐-聚异丁烯二醇、聚膦嗪-聚异丁烯二醇和聚（氨基酸）-聚异丁烯二醇等；三嵌段二醇例如聚酯-聚异丁烯-聚酯二醇、聚碳酸酯-聚异丁烯-聚碳酸酯二醇、聚原酸酯-聚异丁烯-聚原酸酯二醇、聚酐-聚异丁烯-聚酐二醇、聚膦嗪-聚异丁烯-聚膦嗪二醇和聚（氨基酸）-聚异丁烯-聚（氨基酸）二醇等；等。如上所述，应当理解在本发明的实践中可以采用以二异氰酸酯、二胺、二羧酸、二酰基氯、二叠氮化物和二炔类形式的类似嵌段共聚物等。

[0055] 作为嵌段共聚物多元醇等的一个具体实例，可以采用报道于U.Ojha等人，Macromolecules 2008,41,3832-3841中的那样的HO-烯丙基-聚异丁烯-烯丙基-OH二醇等作为L-丙交酯开环聚合中的大分子引发剂，结果形成聚(L-丙交酯)-聚异丁烯-聚

(L- 丙交酯）三嵌段共聚物二醇。参见，L. Sipos 等人，Macromol. Rapid Commun. 2003, 16, 935-940。

[0056] 用于形成根据本发明的包含聚氨酯及其它共聚物的共聚物的二异氰酸酯包括单体芳香族和非芳香族（例如脂肪族）二异氰酸酯。芳香族二异氰酸酯可选自以下等的适当构件：4,4′ - 亚甲基二苯基二异氰酸酯 (MDI)、2,4- 和 / 或 2,6- 甲苯二异氰酸酯 (TDI)、1,5- 萘二异氰酸酯 (NDI)、对苯撑二异氰酸酯、3,3′ - 联甲苯胺 -4,4′ - 二异氰酸酯和 3,3′ - 二甲基联苯基甲烷 -4,4′ - 二异氰酸酯。非芳香族二异氰酸酯可选自以下适当构件等：1,6- 六亚甲基二异氰酸酯 (HDI)、4,4′ - 二环己甲烷二异氰酸酯、3- 异氰酸根合甲基 -3,5,5- 三甲环己基异氰酸酯（异佛尔酮二异氰酸酯或 IPDI）、环己基二异氰酸酯和 2,2,4- 三甲基 -1,6- 六亚甲基二异氰酸酯 (TMDI)。

[0057] 任选的增链剂典型地为脂肪族或芳香族二醇（在这种情况下，与异氰酸酯基反应时形成氨基甲酸酯键）或脂肪族或芳香族二胺（在这种情况下，与异氰酸酯基反应时形成脲键）。增链剂可以选自以下等适当的构件：α、ω- 烷烃二醇例如乙二醇 (1,2- 乙二醇）、1,3- 丙二醇、1,4- 丁二醇、1,5- 戊二醇、1,6- 己二醇、1,8- 辛二醇、1,9- 壬二醇、1,10- 癸二醇和 1,12- 十二烷二醇，环烷烃二醇例如 1,4- 环己烷二甲醇，芳香族二醇例如对二甲苯二醇和 1,4- 双 (2- 羟乙氧基）苯，α、ω- 烷烃二胺，例如乙二胺、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）。

[0058] 如聚氨酯领域内已知的那样，在某些实例中，可使用增链剂增加硬性链段的含量（或，换言之，可增加共聚物中硬性链段材料与柔性链段材料的比率），这可以反过来导致具有更高模量、更低断裂伸长率和强度增加的聚合物。

[0059] 如前所述，可以采用各种合成方案以产生根据本发明的聚氨酯共聚物。在某些实施方案中，这些方案包括以下物质的反应：(a) 一种或多种多元醇（通常聚合二醇）类物质，(b) 作为增链剂的一种或多种聚异氰酸酯（通常单体二异氰酸酯）类物质，和 (c) 如果需要，作为任选的另外的增链剂的一种或多种任选的类物质，例如单体二醇或单体二胺类物质。

[0060] 根据本发明的聚氨酯共聚物可以例如本体 (in bulk) 或使用适当的溶剂（例如，能够溶解参与聚合反应的各种物质的溶剂）合成。

[0061] 在某些实施方案中，可以采用一步法，其中将 (a) 大分子二醇 (macrodiol)(M)，例如二嵌段二醇如以上所列的那些之一（例如，聚酯 - 聚异丁烯二醇等）或三嵌段二醇例如以上所列的那些之一（例如，聚酯 - 聚异丁烯 - 聚酯二醇，等）和 (b) 二异氰酸酯 (DI)（例如，MDI、TDI 等）在单个步骤中反应。使用该技术形成大分子二醇和二异氰酸酯残基交替，即 $-[DI-M-]_n$ 的聚氨酯，其中 n 是整数。在某些实施方案中，可以采用具有不同可生物降解嵌段的三嵌段二醇的混合物（例如，聚丙交酯 - 聚异丁烯 - 聚丙交酯二醇和聚己内酯 - 聚异丁烯 - 聚己内酯二醇等的混合物）。

[0062] 在一些实施方案中，在反应混合物中包含二醇或二胺增链剂 (CE)（例如，1,2- 乙二醇、1,4- 丁二醇、1,6- 己二醇等）。例如在 M ： CE ： DI 的比率为 1 ： 1 ： 2 的情况中，可以形成具有以下理想化重复结构的聚氨酯，$-[DI-M-DI-CE-]_n$，虽然 M 和 CE 残基可能不会如所示的那样完美地交替。

[0063] 在其它实施方案中，可以采用两步反应，其中大分子二醇 (M) 和二异氰酸酯 (DI)

在第一步中反应以形成二异氰酸酯末端封端 (capped) 的“预聚物”DI-M-DI。然后，在第二步中，根据需要，与另外的二异氰酸酯一起添加增链剂。例如，在 DI-M-DI ： CE 的比率为 1 ： 1 的情况中，可以形成具有以下重复结构的聚氨酯，$-[DI-M-DI-CE-]_n$。由于增强的反应控制，由两步法制造的聚氨酯比通过一步法制造的相应聚氨酯可具有更规则的结构。

[0064] 在某些其它实施方案中，可采用一步法，其中将第一大分子二醇 (M1)（例如，聚异丁烯二醇）、第二大分子二醇 (M2)（例如，可生物降解聚合物二醇如可生物降解的聚酯二醇、聚原酸酯二醇、聚酐二醇、聚（氨基酸）二醇，等）和二异氰酸酯 (DI)（例如，MDI、TDI 等）在单个步骤中反应。例如，在 M1 ： M2 的比率为 1 ： 1 的情况中，可以形成具有以下理想化重复结构的聚氨酯，$-[DI-M1-DI-M2-]_n$，虽然链可能不会如所示的那样完美地交替。在一些实施方案中，可将增链剂 (CE) 添加到反应混合物。例如，在 M1 ： M2 ： CE 的比率为 1 ： 1 ： 2 的情况中，可以形成具有以下理想化重复结构的聚氨酯，$-[DI-M1-DI-CE-DI-M2-DI-CE-]_n$，虽然链可能不会如所示的那样完美地交替。

[0065] 在某些实施方案中，采用两步法，其中在第一步中将第一和第二大分子二醇 (M1，M2) 独立地与二异氰酸酯反应以形成异氰酸酯封端的第一和第二预聚物，例如 DI-M1-DI 和 DI-M2-DI。在第二步中，将这些预聚物与异氰酸酯末端封端的预聚物反应的增链剂 (CE) 反应。例如，在 DI-M1-DI ： DI-M2-DI ： CE 的比率为 1 ： 1 ： 2 的情况中，可以形成具有以下理想化重复结构的聚氨酯，$-[DI-M1-DI-CE-DI-M2-DI-CE-]_n$，虽然链可能不会如所示的那样完美地交替。

[0066] 在一些实施方案中，第一大分子二醇和二异氰酸酯在第一步中反应以形成第一预聚物，DI-M1-DI。该步之后是第二步骤，其中添加第二大分子二醇 (M2) 以使其与异氰酸酯封端的第一大分子二醇的一个或两个异氰酸酯末端封端反应。取决于 DI-M1-DI 和 M2 的相对比率，利用该步骤以产生如 M2-DI-M1-DI 和 M2-DI-M1-DI-M2 的结构。

[0067] 然后这些结构可以与另外的二异氰酸酯反应导致链延伸。例如，可将大分子二醇预聚物，M2-DI-M1-DI-M2 与二异氰酸酯 (DI) 反应以产生沿以下直链的结构，$-[M2-DI-M1-DI-M2-DI-]_n$。

[0068] 在某些实施方案中，将大分子预聚物，M2-DI-M1-DI-M2 与增链剂 (CE) 二异氰酸酯（根据保持化学计量的需要）反应。例如，可以使用链延伸方法来产生沿以下直链的理想化结构，$-[DI-M2-DI-M1-DI-M2-DI-CE-]_n$，虽然再次提及链不太可能如所示的那样完美地交替。

[0069] 因此，利用技术例如以上所述的那些及其它可能存在的技术，由此可将大分子二醇（例如，M、M1、M2 等）、二异氰酸酯 (DI) 和任选的增链剂 (CE) 组合以产生根据本发明的共聚物。

[0070] 如前所述，使用除二醇之外的聚合物质可产生类似结构。作为一个实例，在某些实施方案中，可采用一步法，其中将 (a) 大分子二胺 (macrodiamine)(M)，例如，二嵌段二胺（例如，聚（氨基酸）-聚异丁烯二胺等）或三嵌段二胺（例如，聚（氨基酸）-聚异丁烯-聚（氨基酸）二胺等）和 (b) 二异氰酸酯 (DI)（例如，MDI、TDI 等）在单一步骤中反应。使用该技术形成具有交替的大分子二胺和二异氰酸酯残基，即，$-[DI-M-]_n$ 的聚脲，其中 n 为整数。

[0071] 另外，也可采用类似于上述那些的进一步的反应。例如，在一些实施方案中，将二

醇或二胺增链剂(CE)包含于反应混合物中。作为另一实例,可采用聚(氨基酸)大分子二胺和聚异丁烯大分子二胺(M1,M2)的组合,以及其它可能情况。

[0072] 在各种实施方案中,提供可植入和可插入的医疗装置,这些医疗装置包含一个或多个含有一种或多种根据本发明的各方面的共聚物的聚合物区域。本文使用的"聚合物区域"是含有聚合物,例如,50重量%以下至75重量%至90重量%至95重量%至97.5重量%至99重量%以上聚合物的区域(例如,整个装置、装置组件、装置涂层等)。

[0073] 根据本发明可提供的医疗装置的实例在宽范围变化并包括用于外部应用到身体的医疗装置,例如用于输送治疗剂至完整皮肤和破损皮肤(包括创伤)的贴剂(patches)和可植入或可插入的医疗装置例如,支架(包括冠状血管支架,外周血管支架,脑、尿道、输尿管、胆汁、气管、胃肠和食管支架),支架涂层,支架移植物,血管移植物,腹主动脉瘤(AAA)装置(例如,AAA支架、AAA移植物等),血管通路泵(vascular access ports),透析口(dialysis ports),导管(例如,泌尿道导管或血管导管如球囊导管和各种中心静脉导管(central venous catheters)),导线,球囊,过滤器(例如,腔静脉过滤器和用于远端保护装置的筛网过滤器),栓塞装置包括脑动脉瘤填料圈(filler coils)(包括电解可脱卸圈和金属圈)、栓塞剂、组织膨化装置(tissue bulking devices),间隔缺损封堵装置,适于安装于动脉内以治疗远离装置的动脉部分的药物仓库(drug depots),心肌插件(myocardial plugs),贴剂,电极导线(lead)包括起搏器电极导线、心脏除颤电极导线和线圈,神经刺激电极导线例如脊髓刺激电极导线、深部脑刺激电极导线、外周神经刺激电极导线、耳蜗植入电极导线和视网膜植入电极导线,脉冲发生器,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,瓣膜包括心脏瓣膜和血管瓣膜,吻合夹和吻合环,耳蜗植入物,鼓膜造孔管,胸腔引流管,肾造口管,和用于软骨、骨、皮肤、神经(例如,用于神经通路再生包括脊髓)和其它体内组织再生的组织工程支架,缝合线(suture),缝合线锚固器(suture anchors),组织钉固器(tissue staples)和手术位点的结扎夹,插管,金属线绷带,尿道悬带,疝"网"(hernia" meshes"),人工韧带,韧带附着固定器(tacks for ligament attachment)和半月板修复,人造关节(joint prosthese),脊椎盘和脊核,整形外科假体例如骨移植物、骨板、肋片(fins)和融合器,整形外科固定装置例如踝、膝和手区域内的干扰螺钉,用于骨折固定的杆和针,用于颅颌面修复的螺钉和板,牙科植入物,隐形眼镜,眼内镜,斑点插件(punctum plug),青光眼分流器(glaucoma shunts),或者植入或插入体内的其它装置。

[0074] 在一些实施方案中,本发明的聚合物区域对应于整个医疗装置。在其它实施方案中,聚合物区域对应于医疗装置的一个或多个部分。例如,聚合物区域可以是医疗装置组件的形式,引入医疗装置的一种或多种纤维的形式和形成于全部或仅部分下层基板上的一个或多个聚合层的形式等。用于作为下层医疗装置基板使用的材料包括陶瓷、金属和聚合物基板。可将层在各种位置并以各种形状(例如,一系列矩形、条形或任何其它连续或非连续样式的形式)设置于下层基板上。本文使用的给定材料的"层"是其厚度与其长度和宽度两者相比小的该材料的区域。本文使用的层不必是平面的,例如,呈现下层基板的轮廓。层可以是非连续的(例如,图案化的)。

[0075] 除了根据本发明的一种或多种共聚物外,在一些实施方案中用于在医疗装置中使用的聚合物区域可任选地包含一种或多种辅剂。

[0076] 例如，在某些实施方案中，一种或多种治疗剂包含于（例如，共混于）根据本发明的聚合物区域之内，或附着于（例如，共价或非共价结合于）根据本发明的聚合物区域。“治疗剂”、“药物”、“药学活化剂”、“药学活性物质”及其它相关术语在本文可互换使用。

[0077] 可将宽范围的各种治疗剂与本发明结合使用，这些治疗剂包括用于治疗宽范围的各种疾病和病况（即，疾病或病况的预防，与疾病或病况有关的症状的减轻或消除，或者疾病或病况的基本或完全消除）的那些。

[0078] 用于与本发明结合使用的示例性治疗剂包括以下：(a) 抗血栓剂例如肝素、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) 消炎剂例如地塞米松、脱氢皮质醇、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺胺吡啶和 5- 氨基水杨酸；(c) 抗肿瘤 / 抗增殖 / 抗有丝分裂剂例如紫杉醇、5- 氟尿嘧啶、顺铂、长春碱、长春新碱、埃博霉素 (epothilones)、内皮抑素 (endostatin)、血管抑素 (angiostatin)、血管抑肽 (angiopeptin)、能够阻碍平滑肌细胞增殖的单克隆抗体和胸苷激酶抑制剂；(d) 麻醉剂例如利多卡因 (lidocaine)、布比卡因 (bupivacaine) 和罗哌卡因 (ropivacaine)；(e) 抗凝剂例如 D- 苯丙氨酸 - 脯氨酸 - 精氨酸氯甲基酮、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、血小板抑制剂和蜱抗血小板肽；(f) 血管细胞生长促进剂例如生长因子、转录激剂和翻译启动子；(g) 血管细胞生长抑制剂例如生长因子抑制剂、生长因子受体拮抗剂、转录抑制子、翻译抑制子、复制抑制剂、抑制性抗体、抗生长因子抗体、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，酪氨酸磷酸化抑制剂、染料木黄酮、喹喔啉）；(i) 前列腺环素类似物；(j) 降胆固醇剂；(k) 血管生成素；(l) 抗微生物剂例如三氯生、头孢霉素、氨基糖甙类和呋喃妥英 (nitrofurantoin)；(m) 细胞毒素剂、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理的试剂；(p) 白血球募集抑制剂，例如单克隆抗体；(q) 细胞因子；(r) 激素；(s)HSP90 蛋白（即，热休克蛋白，其是分子侣伴或持家蛋白并且对于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和功能是需要的）的抑制剂，包括格尔德霉素 (geldanamycin)；(t) α 受体拮抗剂（例如多沙唑嗪 (doxazosin)、坦（索）洛新 (Tamsulosin)) 和 β 受体激动剂（例如多巴酚丁胺、沙美特罗），β 受体拮抗剂（例如阿替洛尔、美托洛尔 (metaprolol)、布他沙明），血管紧张素 -II 受体拮抗剂（例如氯沙坦、缬沙坦、依贝沙坦、坎地沙坦和替米沙坦），和止痉挛的药（例如盐酸羟丁宁、黄酮哌酯、托特罗定、硫酸莨菪碱、双环胺 (diclomine)）；(u)bARKct 抑制剂；(v) 受磷蛋白抑制剂；(w)Serca 2 基因 / 蛋白；(x) 免疫反应改性剂包括氨基喹啉类，例如，咪唑喹啉类如雷西莫特 (resiquimod) 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制剂 (SERMs) 例如雷洛昔芬、拉索昔芬、阿佐昔芬、米泼昔芬、欧司哌米芬 (ospemifene)、PKS 3741、MF 101 和 SR 16234；(aa)PPAR 激动剂，包括 PPAR- α 、γ 和 δ 激动剂，例如罗格列酮、匹格列酮、萘格列酮 (netoglitazone)、非诺贝特、蓓萨罗丁 (bexaotene)、美塔格里达森 (metaglidasen)、来格列酮 (rivoglitazone) 和特萨格里扎 (tesaglitazar)；(bb) 前列腺素 E 激动剂，包括 PGE2 激动剂，例如前列地尔 (alprostadil) 或 ONO 8815Ly；(cc) 凝血酶受体活化肽 (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、莫昔普利和螺

普利；(ee) 胸腺素 β4；(ff) 磷脂包括磷酸胆碱、脂酰肌醇和卵磷脂；(gg)VLA-4 拮抗剂和 VCAM-1 拮抗剂；(hh) 非污染性 (non-fouling)、蛋白耐受剂 (protein resistant agents) 例如聚乙二醇和 (ii) 预治疗剂 (prohealing agents)。

[0079] 众多的治疗剂，未必排除上述所列的那些，已鉴定作为用于血管治疗方案的候选药，例如，作为靶向再狭窄的试剂（抗狭窄剂）。这样的试剂对于本发明的实施是有用的并包括一种或多种以下物质：(a)Ca 通路阻断剂，包括苯并硫氮杂类 (benzothiazapines) 例如地尔硫卓和克仑硫卓，二氢吡啶例如硝苯、氨氯地平和尼卡地平，和苯烷基胺例如异搏定，(b) 血清素通路调制剂包括：5-HT 拮抗剂例如酮舍林和萘呋胺，以及 5-HT 吸收抑制剂例如氟西汀，(c) 环核苷酸通路剂包括磷酸二脂酶抑制剂例如西洛他唑和双嘧达莫，腺苷酸 / 鸟苷酸环化酶刺激剂例如毛喉素，以及腺苷类似物，(d) 儿茶酚胺调制剂包括 α- 拮抗剂例如派唑嗪和布那唑嗪，β- 拮抗剂例如普萘洛尔和 α/β- 拮抗剂例如柳胺苄心定和卡维地洛，(e) 内皮素受体拮抗剂例如波生坦、司他生坦 (sitaxsentan) 钠、阿曲生坦、因豆尼坦 (endonentan)，(f) 氧化一氮供体 / 释放分子包括有机硝酸酯 / 亚硝酸酯例如硝化甘油、二硝酸异山梨醇酯和亚硝酸戊酯，无机亚硝基化合物例如硝普钠，斯德酮亚胺类 (sydnonimines) 例如吗多明和林西多明，二胺氧化物 (nonoates) 例如二醇二氮烯翁 (diazenium diolates) 和烷基二胺的 NO 加合物，S- 亚硝基化合物包括低分子量化合物（例如，甲巯丙脯酸、谷胱甘肽和 N- 乙酰基青霉胺的 S- 亚硝基衍生物）和高分子量化合物（例如，蛋白质、肽、寡聚糖、多糖、合成聚合物 / 寡聚体和天然聚合物 / 寡聚体的 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) 血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂例如西拉普利、福辛普利和恩纳普利，(h)ATII- 受体拮抗剂例如肌丙抗增压素和鲁莎坦 (losartin)，(i) 血小板粘着抑制剂例如白蛋白和聚氧化乙烯，(j) 血小板聚集抑制剂包括西洛他唑、阿斯匹林和噻吩并吡啶（噻氯吡啶、氯吡格雷）和 GP IIb/IIIa 抑制剂例如阿昔单抗 (abciximab)、埃替巴肽 (epitifibatide) 和替罗非班 (tirofiban)，(k) 凝聚通道调制剂包括类肝素例如肝素、低分子量肝素、葡聚糖硫酸酯和 β- 环糊精十四硫酸酯，凝血酶抑制剂例如水蛭素、水蛭肽、PPACK(D- 苯丙氨酸 -L- 丙基 -L- 精氨酸 - 氯甲基酮）和阿加曲班，FXa 抑制剂例如抗他汀 (antistatin) 和 TAP（蜱抗凝血剂肽），维生素 K 抑制剂例如杀鼠灵，以及活化蛋白 C，(L) 环加氧酶通路抑制剂例如阿司匹林、布洛芬、氟比洛芬、吲哚美辛和磺吡酮，(m) 天然和合成皮质类甾醇例如地塞米松、脱氢皮质醇、甲基泼尼松龙 (methprednisolone) 和氢化可的松，(n) 脂氧化酶通路抑制剂例如去甲二氢愈创木酸 (nordihydroguairetic acid) 和咖啡酸，(o) 白细胞三烯受体拮抗剂，(p)E- 和 P- 选择素的拮抗剂，(q)VCAM-1 和 ICAM-1 相互作用抑制剂，(r) 前列腺素及其类似物包括前列腺素例如 PGE1 和 PGI2 以及前列腺环素类似物例如西前列烯、依前列醇、卡巴环素 (carbacyclin)、伊洛前列素和贝拉普罗，(s) 巨噬细胞活化妨碍剂包括二膦酸酯，(t)HMG-CoA 还原酶抑制剂例如洛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、氟伐地汀、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 / 抗氧化剂例如丙丁酚，维生素 C 和 E，依布硒，反式维甲酸 SOD（奥古蛋白）和 SOD 模拟物，维替泊芬，罗培泊芬，AGI 1067 和 M40419，(w) 影响各种生长因子的试剂包括 FGF 通路试剂例如 bFGF 抗体和嵌合融合蛋白，PDGF 受体拮抗剂例如曲匹地尔，IGF 通路试剂包括生长抑素类似物例如血管肽素和奥曲肽 (octreotide)，TGF-β 通路试剂例如聚阴离子剂 (polyanionic agents)（肝素、岩藻

多糖）、核心蛋白多糖，和 TGF-β 抗体，EGF 通路试剂例如 EGF 抗体、受体拮抗剂和嵌合融合蛋白，TNF-α 通路试剂例如沙利度胺及其类似物，凝血噁烷 A2(TXA2) 通路调制剂例如磺曲苯、伐哌前列素、达唑氧苯和利多格雷，以及蛋白酪氨酸激酶抑制剂例如酪氨酸磷酸化抑制剂、染料木黄酮和喹喔啉衍生物，(x) 基质金属蛋白酶 (MMP) 通路抑制剂例如马立马司他、伊洛马司他、美托司他 (metastat)、巴马司他、戊聚糖聚硫酸酯、瑞马司他 (rebimastat)、因赛克力耐 (incyclinide)、阿雷司他 (apratastat)、PG 116800、RO 1130830 或 ABT 518，(y) 细胞运动抑制剂例如细胞松弛素 B，(z) 抗增殖 / 抗肿瘤剂包括抗代谢物例如嘌呤类似物（例如，6- 巯（基）嘌呤或克拉屈滨，其是氯化嘌呤核苷类似物），嘧啶类似物（例如，阿糖胞苷和 5- 氟尿嘧啶）和甲氨蝶呤，氮芥，烷基磺酸酯，氮丙啶，抗生素（例如，柔红霉素、阿德里亚霉素），亚硝基脲，顺铂，影响微管动力学的试剂（例如，长春碱、长春新碱、秋水仙素、Epo D、紫杉醇和埃博霉素），胱天蛋白酶活化剂，蛋白酶体抑制剂，血管生成抑制剂（例如，内皮抑素、血管抑素和角鲨胺），奥力莫司 (olimus) 家族药（例如，西罗莫司、依维莫司、他克莫司、佐他莫司等），西伐他汀，夫雷匹瑞多 (flavopiridol) 和苏拉明，(aa) 基质沉积 / 组织通路 (matrix deposition/organization pathway) 抑制剂例如常山酮 (halofuginone) 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 (endothelialization facilitators) 例如 VEGF 和 RGD 肽，(cc) 血液流变学调制剂例如己酮可可碱和 (dd) 葡萄糖交联破坏剂 (breakers) 例如阿拉氯胺 (alagebrium chloride) (ALT-711)。

[0080] 在存在治疗剂的情况中，可以与本发明的医疗装置结合使用载药量范围。典型地治疗剂载药量范围，例如从 1 重量％以下至 2 重量％至 5 重量％至 10 重量％至 25 重量％以上的聚合物区域。

[0081] 可由许多技术形成根据本发明的聚合物区域。

[0082] 例如，在本发明的共聚物具有热塑性的情况中，可使用各种热塑处理技术以形成其聚合物区域。使用这些技术，例如，通过 (a) 首先提供含有聚合物和任何其它任选试剂例如治疗剂的熔融物 (melt)，并 (b) 随后冷却该熔融物，可形成聚合物区域。热塑处理技术的实例包括压缩模制、注射模制、吹制、喷射、真空成形和压延成型，挤出为片材、纤维、棒、管及各种长度的其它横截面外形，和这些处理的组合。使用这些及其它热塑处理技术，可以制造整个装置或其部分。

[0083] 除热塑处理技术之外的其它处理技术也可使用以形成根据本发明的聚合物区域，这些技术包括基于溶剂的技术。使用这些技术，例如通过 (a) 首先提供含有聚合物和任何任选辅剂如治疗剂的溶液或分散液，和 (b) 随后除去溶剂，可形成聚合物区域。最终选定的溶剂将包含一种或多种溶剂物质，这些溶剂物质通常基于它们溶解形成聚合物区域的聚合物的能力，除了其它因素外，还包括干燥速度、表面张力等而选择。在某些实施方案中，基于其溶解或分散任选的试剂（如果有的话）的能力而选择溶剂。因此，可使任选的辅剂，例如治疗剂溶解或分散于涂布液中。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 (web coating techniques)、喷涂技术、浸渍技术、包含经由包括空气悬浮的机械悬浮的涂布的技术、喷墨技术、静电技术和这些处理的组合。

[0084] 在本发明的一些实施方案中，将含溶液的聚合物（采用基于溶剂的处理的情况中）或含熔融物的聚合物（采用热塑处理的情况中）涂布于基板以形成聚合物区域。例

如，基板可对应于例如通过喷涂和挤出等向其涂布聚合涂层的可植入或可插入的医疗装置的全部或部分。基板还可以是例如固化后从其除去聚合物区域的模板，如铸型 (mold)。在其它实施方案中，例如挤出和共挤出技术，没有基板的帮助而形成一个或多个聚合物区域。在具体实施例中，挤出整个医疗装置。在另外的实施例中，将聚合涂层与医疗装置主体一起并在下面共挤出。在另外的实施例中，挤出聚合物区域，然后将其装配于医疗装置基板上。

[0085] 实施例

[0086] 以下是用于进行本发明的具体实施方案的实施例。提供实施例仅用于说明性目的，绝不是意于限定本发明的范围。

[0087] 实施例 1PLLA-b-PIB-b-PLLA 的合成

[0088] 使用 HO- 烯丙基 -PIB- 烯丙基 -OH 大分子引发剂和辛酸锡作为催化剂在 120℃下通过 L- 丙交酯的开环聚合合成具有不同 PLLA 和 PIB 链段长度的六个 PLLA-b-PIB-b-PLLA 三嵌段共聚物。如之前 U.Ojha 等人，在 Macromolecules 2008,41,3832-3841 中报导的那样，通过具有定量功能转换 (quantitative functional conversion) 的溴烯丙基远螯 PIB(bromoallyl telechelic PIB) 的水解合成数均分子量 (M_n) 为 3400(多分散性指数 (PDI) = 1.05) 或 6700(PDI = 1.04) 的 PIB 二醇大分子引发剂。

[0089] 将 PLLA(350)-b-PIB(3400)-b-PLLA(350) 的典型合成步骤描述如下。将 HO- 烯丙基 -PIB- 烯丙基 -OH(2.0g,0.59mmol) 放入固定有回流冷凝器的双颈圆底烧瓶。装置保持于连续氮气吹扫下。将 10ml 干燥甲苯注入聚合物并室温下搅拌以形成均质混合物。然后减压下蒸发溶剂。向烧瓶中添加 L- 丙交酯 (419mg,2.95mmol) 并将混合物保持于真空、50℃下 3 小时。在氮气气氛下释放真空并用 10ml 玻璃注射器向混合物添加干燥甲苯 (4ml)。使用 2ml 注射器将 1ml 干燥甲苯中的辛酸亚锡 (20mg,1 重量％) 溶液添加到搅拌的溶液，并在氮气气氛、120℃下加热混合物 24 小时。将溶液冷却至室温并倒入蒸馏的甲醇 (25mL)，并保持静止 3 小时。移去上清液并分离沉淀物。通过在室温下将其溶解于氯仿 (5mL) 并将所得溶液添加到甲醇 (30mL) 来进行沉淀物的进一步纯化。沉淀聚合物。除去液体层并用过量甲醇反复洗涤聚合物。最终将聚合物在真空下干燥过夜以除去挥发性杂质。

[0090] 六个具有不同硬性嵌段：柔性嵌段 (HB ： SB) 组成的三嵌段共聚物描述于表 1 中。

[0091] 表 1.PLLA-b-PIB-b-PLLA 三嵌段共聚物的合成

[0092]

聚合物 PLLA/PIB/PLLA[3]	编号	PIB-[烯丙基-OH]$_2$ (mmol)[1]	产率(%) NMR/重量测量[2]	L-丙交酯 (mmol)[1]
350/3400/350	T3.34.3	1.18	100/87.2	5.9
710/3400/710	T7.34.7	1.12	100/91.7	11.2
1800/3400/1800	T18.34.18	1.20	~100/96.3	30.15
350/6700/350	T3.67.3	0.57	~100/84.6	2.83
710/6700/710	T7.67.7	0.59	100/98.0	5.9
1800/6700/1800	T18.67.18	0.58	~100/92.4	14.5

[0093] [1]用于三嵌段共聚物合成的羟基烯丙基远螯PIB和L-丙交酯的摩尔当量,[2]在使用沉淀法纯化聚合物后计算重量测量的产率,[3]给定的数字表示各种聚合链段的数均分子量。

[0094] 从表2可看出,来自GPC和^{1}H NMR分析的M_n值接近理论值,并显示定量聚合。对于前体物PIB大分子引发剂和三嵌段共聚物表2中还给出了PDI值。

[0095] 表2:前体物和三嵌段共聚物的分子量数据

[0096]

聚合物	PIB嵌段 (M_n)[1]	PDI	重量% (PIB/PLLA)[2]	M_n[3] 理论值	M_n[5] GPC	M_n[4] NMR	PDI[5]
T3.34.3	3400	1.10	83/17	4120	4500	4120	1.16
T7.34.7	3400	1.10	70/30	4840	5100	4840	1.14
T18.34.18	3400	1.10	49/51	7000	7400	7072	1.18
T3.67.3	6700	1.07	90/10	7420	7500	7492	1.10
T7.67.7	6700	1.07	82/18	8140	8500	8140	1.12
T18.67.18	6700	1.07	65/35	10300	11300	10444	1.15

[0097] [1]由GPC测定的羟基烯丙基远螯PIB的分子量,[2]表示M_{nPIB}与M_{nPLLA}的比率,[3]表示PLLA-b-PIB-b-PLLA三嵌段共聚物设计的分子量,[4]由^{1}HNMR光谱分析测定的三嵌段共聚物的M_n,5由GPC分析测定的三嵌段共聚物的M_n。

[0098] 实施例2由PLLA-b-PIB-b-PLLA形成聚氨酯

[0099] 将实施例1中形成的三嵌段共聚物二醇用MDI在升高的温度、在Sn(Oct)$_2$存在下在甲苯中链延伸以得到相应的多嵌段共聚物。

[0100] 将PLLA(350)-b-PIB(3400)-b-PLLA(350)的典型链延伸描述如下。将PLLA(350)-b-PIB(3400)-b-PLLA(350)(1.45g,0.35mmol)通过干燥甲苯的共沸蒸馏来干燥,并保持于氮气、室温下。向聚合物添加3mL干燥甲苯和甲苯中的辛酸亚锡(1mol%)。75℃下保温。向搅拌的混合物中添加甲基-联苯-二异氰酸酯(MDI)(100mg,0.40mmol),并连续搅拌7小时。在室温下蒸发溶剂。用己烷反复洗涤产品并真空下干燥。

[0101] 得到的具有不同 MDI 当量的 M_n 值列于表 3 中。

[0102] 表 3：多嵌段共聚物 (PLLA(1800)-b-PIB(6700)-b-PLLA(1800) ＝ 1 当量和 $Sn(Oct)_2$ ＝ 1mol％的三嵌段共聚物）的分子量和 PDI

[0103]

MDI (当量)	M_n (GPC-MALLS)	PDI	产率 [4]
前体物共聚物	10200	1.1	100
1.0[1]	36000[3]	1.4	91.5
1.10[1]	51000[3]	1.4	89.4
1.15[2]	55600	1.3	93.0
2.0[1]	38500[3]	1.5	94.2

[0104] [1] 使用氯仿作为洗脱液记录 GPC，[2] 使用 THF 作为流动相，[3]GPC-RI 图谱 (traces) 显示双模量分子量分布，[4] 重量测量计算产率

[0105] 根据表 3，用 1.15 当量的 MDI 得到最高 M_n。将该当量用于所有随后的链延伸。

[0106] 多嵌段共聚物的分子量和多分散性指数在表 4 中给出。得到在 43400-71400 范围内具有 PDI ＝ 1.4-1.6 的多嵌段共聚物的 M_n。

[0107] 表 4：链延伸的 PLLA-b-PIB-b-PLLA 三嵌段共聚物的分子量数据

[0108]

聚合物 [1]	M_n (GPC)[2]	PDI[5]	产率 [3]	重量% (HB/SB)[4]
M18.67	71400	1.56	94.0	37/63
M7.67	61600	1.50	92.0	20/80
M3.67	64000	1.60	93.6	13/87
M3.34	42400	1.53	86.0	22/78
M7.34	49600	1.52	92.2	33/67
M18.34	43400	1.40	96.4	52/48

[0109] [1] 使用 MDI 链延伸的三嵌段共聚物，[2] 使用 THF 作为洗脱液记录样品，[3] 报告了聚合物的重力测量的产率，[4]SB ＝柔性链段，HB ＝硬性链段，$M_{SB} = M_{PIB}$，$M_{HB} = M_{PLLA}+M_{MDI}$，[5] 多嵌段共聚物的 PDI 来源于 GPC-RI 图谱。

[0110] 所有的三嵌段和多嵌段共聚物在室温下的四氢呋喃 (THF)、氯仿和二氯甲烷 (DCM) 中可溶。所有的三嵌段和多嵌段共聚物（除了 M18.34）在室温下的甲苯中可溶。

[0111] 通过将聚合物溶解于氯仿 (5 重量％）中制备溶液浇铸样品。在 8000rpm 下离心溶液 10 分钟，并倒入特氟隆模具中。在室温下缓慢蒸发溶剂。

[0112] 在 115℃下以 3400psi 进行聚合物压缩成型 10 分钟。

[0113] 三嵌段和多嵌段共聚物的DSC温谱图在多数情况中（除了T3.67及其多嵌段对应物经第一次加热之外）显示～ -60℃和～ 45℃两个玻璃化转变温度（T_g），表示微相分离。如此合成的多嵌段共聚物在第一次加热扫描中显示T_m在150℃附近（表5）。虽然第二次加热扫描时熔融转变的焓与第一次相比降低，但基于具有更高PLLA含量（T7.67，T18.67和T18.34）的三嵌段共聚物的多嵌段共聚物在第一次和第二次加热扫描中均显示T_m。

[0114]

表5：多嵌段和三嵌段共聚物的DSC数据

聚合物[3]	第一次加热[1](℃)[5]			第一次加热[1](℃)[6]		第二次加热[1](℃)[5]			
	T_{g1}(PIB)[2]	T_{g2}(PLLA)[2]	T_m	T_{g1}[2]	T_{g2}[2]	T_{g1}(PIB)[2]	T_{g2}(PLLA)[2]	T_m	T_c[4]
3.67(M/T)	-63.1/-63.0	-	146.2/-	-64.5	27.3	-64.2/-63.8	18.8/26.9	-	-
7.67(M/T)	-62.5/-60.4	45.1/43.0	154.7/158.6	-62.0	48.2	-61.9/-62.5	40.4/41.8	-/158.7	-/109.3
18.67(M/T)	-62.0/-63.1	46.9/48.1	161.0/147.0	-59.9	46.8	-60.8/-63.8	41.2/43.9	161/145.3	118.4/105.8
3.34(M/T)	-60.3/-61.1	26.1/25.4	151.1/-	-61.3	32.1	-60.9 /-61.7	21.3/23.2	-	-
7.34(M/T)	-58.9/-58.3	46.2/45.3	145.5/147.5	-58.4	47.5	-59.0/-60.4	38.1/36.3	-	-
18.34(M/T)	-62.7/-57.1	48.5/55.0	145.1/155.1	-59.2	50.7	-62.7/-59.6	45.6/42.6	-/156.6	-

[1]以10℃/分钟的加热和冷却速率记录样品，除非另作说明，[2]对应于PIB嵌段的玻璃化转变温度的T_{g1}和对应于PLLA嵌段的玻璃化转变温度的T_{g2}，[3]M/T表示对应多嵌段/三嵌段共聚物的T_g和T_m，[4]表示结晶温度，[5]表示如此合成的聚合物的第一次和第二次加热扫描，[6]表示氯仿浇铸/压缩成型多嵌段共聚物的第一次加热扫描

[0115] 表6给出如此合成的压缩成型膜和氯仿浇铸压缩成型膜的杨氏模量(Young's modulus)、最大应力和应变。

[0116] 具有小于 50 重量％ PLLA 的多嵌段共聚物的拉伸应力对于 PIB3,400 和 6,700 链段在 8-11MPa 之间变化。含有 51 重量％ PLLA 的 M18.34 多嵌段共聚物显示更大的强度(21MPa)。对于多嵌段共聚物的最大应变值在 100％至 400％范围内。

[0117] 含有 34.6 重量％和 30 重量％ PLLA 的 M18.67 和 M7.34 多嵌段共聚物分别具有 25MPa 和 28MPa 的杨氏模量值。含有 51 重量％ PLLA 的 M18.34 多嵌段共聚物具有 42MPa 的杨氏模量值。含有～ 17 重量％ PLLA 的聚合物 (M7.67、M3.34) 具有低得多的模量值（～ 4MPa)。含有 9.4 重量％ PLLA 的多嵌段共聚物具有～ 2MPa 的模量值。

[0118] PLLA-PIB 多嵌段共聚物的应力－应变测量揭示随着 PLLA 含量的增加，强度和杨氏模量也增加（应力－应变曲线的起始斜率）。

[0119] 使用动态机械分析 (DMA) 来测定多嵌段共聚物的各种热转变和机械稳定性。从 tan δ 曲线的峰顶点得到玻璃化转变温度 (T_g)。对于不同的膜测试的贮能模量值与静态拉伸性能一起列于表 6 中。观察到随着温度升高所有样品的贮能模量一般趋于下降。观察到在 -30℃附近贮能模量迅速降低，这对应于柔性链段 (PIB) 的玻璃化转变。对于具有相对高含量 PLLA 的样品 (M7.34 和 M18.34)，这之后是清晰弹性 (rubbery) 的高原区。它们进一步显示贮能模量在 60℃附近第二次迅速降低，这对应于硬性链段 (PLLA) 的玻璃化转变温度。

[0120]

表6：在不同条件下处理的多嵌段共聚物的机械性能

聚合物	如此合成的，压缩成型[5]					氯仿浇铸，压缩成型[4,5]		
	PLLA 重量%	拉伸应力 (MPa)[1]	拉伸应变 (%)[2]	杨氏模量 (MPa)[6]	贮能模量[3](MPa)	拉伸应力 (MPa)[1]	拉伸应变 (%)[2]
M18.67	34.6	11	240	25	1.24	9.2	337
M7.67	17.4	9	190	4	3.1	7.1	375
M3.67	9.4	8	400	2	0.75	7.0	537
M18.34	51	21	131	42	41.27	18.6	179
M7.34	30	10	111	28	16.83	9.8	330
M3.34	17.2	8	320	4	0.53	6.3	438

[1]表示断裂时的最大拉伸强度，[2]表示断裂时的拉断伸长率，[3]由室温下的动态机械分析得到的贮能模量，[4]在室温下溶剂浇铸的聚合物的5%溶液，[5]在115℃下压缩成型聚合物10分钟，[6]杨氏模量由应力-应变曲线的起始斜率得到。

[0121] 多嵌段共聚物的AFM分析显示硬性和柔性链段的相偏析。在M18.67(SB/HB＝63/37，重量％）的情况中，旋涂膜显示平均直径为7-10nm范围内的硬性链段的不规则相偏

析。M18.34(SB/HB = 48/52,重量%)的旋涂和退火的膜显示片状形态,和M3.67(SB/HB = 87/13,重量%)显示具有硬性链段区域的直径为5-9nm范围内的球状形态。

[0122] 实施例3PLLA-b-PIB-b-PLLA(PLLA重量%≥60)的合成

[0123] 利用描述于实施例1中的步骤,使用HO-烯丙基-PIB-烯丙基-OH(M_n = 3300)作为大分子引发剂通过L-丙交酯的开环聚合来合成具有PLLA的重量%≈60-90的三嵌段共聚物。

[0124] 三嵌段共聚物的命名和组成描述于下表7中。

[0125] 表7:三嵌段共聚物的PIB和PLLA重量%以及M_n数据

[0126]

聚合物	PIB(M_n)/PLLA(M_n)	PLLA:PIB (重量%)	理论值‡ (M_n)	GPC (M_n)	PDI†
T26.34.26	3300/5200	61:39	8500	8100	1.2
T66.34.66	3300/13200	80:20	15500	15200	1.2

[0127] 如上表7所述,GPC M_n数据和NMR M_n数据(未示出)接近于理论值,并且用定量转化得到聚合物。

[0128] 实施例4 PLLA-b-PIB-b-PLLA(PLLA重量%≥60)的链延伸

[0129] 如实施例2中描述的那样,用MDI在75℃下进行实施例3中的上述三嵌段共聚物的链延伸(结果示于表8中)。

[0130] 表8:多嵌段共聚物的分子量数据

[0131]

聚合物*	PIB(M_n)/PLLA(M_n)	HB:SB (wt%)	GPC (M_n)	PDI†
M26.34	3300/5200	62:38	53000	1.6
M66.34	3300/13200	80:20	-	-

[0132] *向HB添加的MDI的重量,†由GPC分析测定PDI

[0133] 多嵌段共聚物的T_g和T_m数据列于下表9中。所有的聚合物显示在141-170℃范围内的T_m。熔融转变的焓随PLLA含量的增加而增加。所有聚合物显示对于PLLA链段在39-52℃范围内的T_g。

[0134] 表9:PLLA-PIB多嵌段共聚物的熔融和玻璃化转变温度。

[0135]

聚合物	T_g^1 (℃)	T_m^1 (℃)	ΔH^1 (J/g)	T_g^2 (℃)	T_m^2 (℃)	ΔH^2 (J/g)
M66.34	-	170.78	51.65	52.24	161.9	35.01
M26.34	49.3	141.62	21.20	39.24	-	-

[0136] [1]第一次扫描（加热循环），[2]第二次扫描（加热循环）。

[0137] 多嵌段共聚物的 DMA 数据描述于表 10 中。聚合物的贮能模量在 2400-240MPa 的范围内。M26.34(-32 和 52℃）和 M66.34(-54 和 63℃）各自呈现两个 T_g 值。

[0138] 表 10 :PLLA-PIB 多嵌段共聚物的动态机械性能。

[0139]

聚合物	贮能模量 (MPa)*	T_{g1} (℃)	T_{g2} (℃)
M26.34	240	-32	52
M66.34	2,400	-54	63

[0140] * 在 25℃下测定的贮能模量值

[0141] 多嵌段共聚物的拉伸性能列于表 11 中。得到杨氏模量在 2.5-0.75GPa 范围内、断裂时的最大伸长率≈ 2.5-18％的多嵌段共聚物。

[0142] 表 11 :PLA-PIB 多嵌段共聚物的静态拉伸性能。

[0143]

聚合物	PLA 重量%	杨氏模量 (GPa)	拉伸应力 (MPa)	最大应变 (%)
M26.34	60	0.75	23	18
M66.34	80	2.5	17	2.5

[0144] 还合成了具有 PLLA ≥ 90 重量％的多嵌段共聚物，但它们太易碎而不能获得试样。

[0145] 实施例 5 聚（γ- 苄基 -L- 谷氨酸酯）(PBLG)-b-PIB-b-PBLG 的合成

[0146] PBLG-b-PIB-b-PBLG 三嵌段共聚物 (M_n = 4,770, PDI = 1.12) 的合成是使用 NH_2- 烯丙基 -PIB- 烯丙基 -NH_2(PIB 二胺）大分子引发剂通过 γ- 苄基 -L- 谷氨酸 N- 羧酐 (Glu-NCA) 的开环聚合而合成的。如之前 U.Ojha 等人，在 Macromolecules 2008,41, 3832-3841 中所报道的那样，具有 M_n = 2,390 和 PDI = 1.09 的 PIB 二胺大分子引发剂是通过 α，ω- 氯丙烯基官能化 PIB 和邻苯二甲酰亚胺钾的反应中得到的 α，ω- 邻苯二甲酰亚胺官能化 PIB 的肼解作用而合成的。进行 Glu-NCA 的常规胺聚合 (Biomacromolecules,5(5), 1653,2004) 和铵调节的聚合 (Chem.Commun.23,2944,2003) 两者。描述如下的 Glu-NCA 的铵调节的聚合与常规胺聚合相比提供更好的分子量控制和更低的 PDIs。

[0147] 特别地，在玻璃仪器中，将 α，ω- 氨基 - 官能化 PIB(0.41g,0.176mmol) 在氩气下溶解于干燥 THF(5mL)，然后添加乙酸 (0.10g,1.76mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后，将干燥甲苯 (30mL) 放入仪器中。在高真空管路 (vacuum line) 上将混合溶剂与过量乙酸一起蒸馏出。再次添加干燥甲苯 (30mL) 并共沸蒸馏以除去痕量水。通过高真空条件下 (10-6Torr) 干燥过夜得到所得的 α，ω- 铵 - 官能化 PIB。然后将聚合物再溶解于干燥 THF(11.5mL) 中。在高真空下向该溶液中添加 Glu-NCA(0.51g,1.94mmol) 和干燥 DMF(5.0mL)。在 60℃下搅拌聚合系 4 天。从仪器中取出溶液，然后在减压下蒸发 THF。将浓缩的 DMF 溶液倒入冷甲醇 (100mL) 以沉淀聚合物。将其在真空下过滤并干燥 24 小时以提供白色固体。产率：0.710g,85％。

[0148] 实施例 6PBLG-b-PIB-b-PBLG 的链延伸

[0149] 在100mL三颈圆底烧瓶中，将干燥的PBLG-b-PIB-b-PBLG(0.18g,0.0383mmol)在氮气下溶解于干燥的THF/DMF(4mL/1mL)中。加热溶液至40℃，并添加MDI(9.6mg,0.0384mmol)。继利用FT-IR的反应后，在40℃搅拌溶液24小时。在减压下浓缩溶液，然后倒入冷甲醇(20mL)中以沉淀聚合物。将其在真空下过滤并干燥24小时以提供作为白色固体的(ABA)n多嵌段共聚物(M_n = 28500，PDI = 2.8)。产率:0.120g,67%。

[0150] 虽然将各种实施方案具体地说明和描述于本文中，但应理解的是，本发明的修改和变化被上述教导所覆盖，并在所附的权利要求的范围内而没有背离本发明的精神和所期望的范围。