



(19) RU (11) 2 215 542 (13) C2
(51) МПК⁷ A 61 L 27/14, 29/04, 31/04, A
61 K 47/30

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

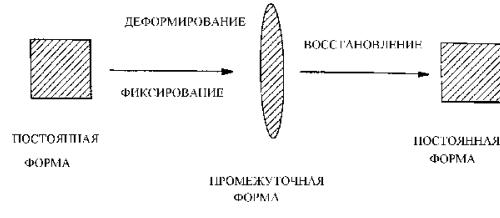
- (21), (22) Заявка: 2000124330/14, 23.02.1999
(24) Дата начала действия патента: 23.02.1999
(30) Приоритет: 23.02.1998 US 60/075,523
(43) Дата публикации заявки: 20.09.2002
(46) Дата публикации: 10.11.2003
(56) Ссылки: EP 0326426 A, 02.08.1989. WO 95/34331 A1, 21.12.1995. RU 2096044 C1, 20.11.1997.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 25.09.2000
(86) Заявка РСТ:
US 99/03977 (23.02.1999)
(87) Публикация РСТ:
WO 99/42147 (26.08.1999)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой

- (71) Заявитель:
МАССАЧУСЕТС ИНСТИТЮТ ОФ
ТЕКНОЛОДЖИ (US)
(72) Изобретатель: ЛЭНДЖЕР Роберт С. (US),
ЛЕНДЛЯИН Андреас (DE), ШМИДТ Аннетте
(DE), ГРАБЛОВИТЦ Ханс (DE)
(73) Патентообладатель:
МАССАЧУСЕТС ИНСТИТЮТ ОФ
ТЕКНОЛОДЖИ (US)
(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) БИОРАЗЛАГАЮЩИЕСЯ ПОЛИМЕРЫ, СПОСОБНЫЕ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФОРМЫ

(57)
Изобретение относится к биоразлагаемым и биосовместимым полимерным композициям с памятью собственной формы, которые могут найти применение в изделиях медицинского назначения и в качестве носителей терапевтических или диагностических агентов. Примерами таких полимеров являются PLG2000, PDS1300, PLGA2000 или PDC40. Изобретение расширяет арсенал средств или изделий заявленного назначения.

2 с. и 25 з.п.ф-лы, 8 ил., 15 табл.



R
U
2
2
1
5
5
4
2
C
2

C
2
1
5
5
4
2
C
2



(19) RU (11) 2 215 542 (13) C2

(51) Int. Cl.⁷ A 61 L 27/14, 29/04, 31/04, A
61 K 47/30

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2000124330/14, 23.02.1999
(24) Effective date for property rights: 23.02.1999
(30) Priority: 23.02.1998 US 60/075,523
(43) Application published: 20.09.2002
(46) Date of publication: 10.11.2003
(85) Commencement of national phase: 25.09.2000
(86) PCT application:
US 99/03977 (23.02.1999)
(87) PCT publication:
WO 99/42147 (26.08.1999)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj

(71) Applicant:
MASSACHUSETS INSTIT'JuT OF TEKNOLODZhI
(US)
(72) Inventor: LEhNDZhER Robert S. (US),
LENDLJaJN Andreas (DE), ShMIDT Annette
(DE), GRABLOVITs Khans (DE)
(73) Proprietor:
MASSACHUSETS INSTIT'JuT OF TEKNOLODZhI
(US)
(74) Representative:
Egorova Galina Borisovna

(54) BIODECOMPOSING POLYMERS ABLE RECOVERY OF FORM

(57) Abstract:
FIELD: polymers. SUBSTANCE: invention relates to biodecomposing and biocompatible compositions with memory of own form. PLG2000, PDS1300, PLGA2000 or PDC40 are examples of such polymers. These polymers can be used in medicinal articles and as carriers of therapeutic or diagnostic agents. EFFECT: expanded arsenal of agents and articles of claimed designation. 27 cl,

8 dwg, 15 tbl



R
U
2
2
1
5
5
4
2
C
2

C
2
1
5
5
4
2
C
2

R U ? 2 1 5 5 4 2 C 2

Предпосылки создания изобретения

Данная заявка в общем относится к области полимеров, способных к восстановлению формы, а более конкретно к биоразлагающимся полимерам, способным к восстановлению формы.

Способностью к восстановлению формы (память формы) является способность материала помнить свою первоначальную форму либо после механической деформации (фиг. 1), что является односторонним эффектом, либо при охлаждении и нагревании (фиг. 2), что является двухсторонним эффектом. Это явление основано на структурном фазовом превращении.

Первыми материалами, известными как имеющие эти свойства, были металлические сплавы с памятью формы (МСПФ) (SMAs), включая сплавы TiNi (Нитинол), CuZnAl и FeNiAl. Структурное фазовое превращение этих материалов известно как мартенситное превращение. Эти материалы были предложены для различных применений, включая сосудистые стенты, медицинские проводники, ортодонтические проводники, гасители вибрации, муфты трубопроводов, электросоединители, термостаты, пускатели, оправы очков и каркасы блюстгальтеров. Эти материалы еще не используется широко, в частности, потому что они являются относительно дорогими.

Полимеры с памятью формы (ПМПФ) (SMPs) были разработаны для замены или усиления использования МСПФ (SMAs), в частности, потому что полимеры являются легкими, имеющими высокую способность восстанавливать форму, легкими в обращении и экономичными по сравнению с МСПФ (SMAs). В литературе ПМПФ (SMPs) обычно характеризуются как фазово-сегрегированные линейные блок-сополимеры, имеющие жесткий сегмент и мягкий сегмент. Жесткий сегмент является обычно кристаллическим с определенной точкой плавления, а мягкий сегмент является обычно аморфным с определенной температурой стеклования. В некоторых вариантах, однако, жесткий сегмент является аморфным и имеет скорее температуру стеклования, чем точку плавления. В других вариантах мягкий сегмент является кристаллическим и имеет скорее точку плавления, чем температуру стеклования, точка плавления или температура стеклования мягкого сегмента является значительно более низкой, чем точка плавления или температура стеклования жесткого сегмента.

Когда ПМПФ (SMP) нагревается выше точки плавления или температуры стеклования жесткого сегмента, материал может формироваться. Эту (первоначальную) форму можно запомнить при охлаждении ПМПФ (SMP) ниже точки плавления или температуры стеклования мягкого сегмента, когда форма реформируется, фиксируется новая (промежуточная) форма. Первоначальная форма восстанавливается при нагревании материала выше точки плавления или температуры стеклования или другого термического перехода мягкого сегмента, но

ниже точки плавления или температуры стеклования или другого термического перехода жесткого сегмента. В другом способе закрепления промежуточной формы материал деформируется при температуре ниже Тперех мягкого сегмента, приводя к напряжению и деформации, которые поглощаются мягким сегментом. Когда материал нагревается выше точки плавления или температуры стеклования мягкого сегмента, но ниже точки плавления (или температуры стеклования) жесткого сегмента, напряжения и деформации снимаются, и материал возвращается к своей первоначальной форме. Возвращение к первоначальной форме, которое возникает при увеличении температуры, называется термическим эффектом памяти формы. Свойствами, которые описывают способности материала восстанавливать форму, являются возврат первоначальной формы и закрепленность промежуточной формы.

Патент ЕР-A-0326426 (Japan Medical Supply Co., Ltd.) рассматривает изделия, полученные формированием биоразлагающихся полимеров, способных к восстановлению формы, образованных из гомополимера лактида или гликолида. Эти полимеры изменяют форму только как функцию увеличения температуры и являются очень ограниченными в применении, так как оба полимера являются довольно хрупкими с удлинениями при разрыве менее 10%.

Некоторые физические свойства ПМПФов (иные, чем способность запоминать форму) значительно изменяются под влиянием внешних изменений температуры и напряжения, особенно в точке плавления или при температуре стеклования или другого термического эффекта мягкого сегмента. Эти свойства включают модуль упругости, жесткость, эластичность, паропроницаемость, демпфирование, показатель преломления и диэлектрическую постоянную. Модуль упругости (отношение напряжения в теле к соответствующей деформации) ПМПФ может изменяться в 200 раз при нагревании выше точки плавления или температуры стеклования мягкого сегмента. Жесткость материала также резко меняется, когда мягкий сегмент находится при или выше точки плавления или температуры стеклования. Когда материал нагревается до температуры выше точки плавления или температуры стеклования мягкого сегмента, демпфирующая способность может быть в пять раз выше, чем у традиционного каучукового продукта. Материал может легко восстановить свою первоначальную форму последующими многочисленными термическими циклами и может быть нагрет выше точки плавления жесткого сегмента и охлажден для фиксации новой первоначальной формы.

Традиционные полимеры, способные к восстановлению формы, обычно являются сегментированными полиуретанами и имеют жесткие сегменты, которые включают ароматические остатки. Патент США 5145935 (Hayashi), например, рассматривает полиуретановое эластомерное формованное изделие, способное к восстановлению формы, полученное из полиуретанового эластомера, полимеризованного из бифункционального диизоцианата,

R U ? 2 1 5 5 4 2 C 2

R U
2 2
1 5
5 4
2
C 2

бифункционального полиола и бифункционального удлинителя цепи.

Примеры полимеров, используемых для получения жестких и мягких сегментов известных ПМПФов, включают различные простые полизифиры, полиакрилаты, полiamиды, полисилоксаны, полиуретаны, полиэфирамиды, полиуретан/мочевины, поли(простой эфир)(сложные эфиры) и уретан/бутадиеновые сополимеры. Смотри, например, патент США 5506300 (Ward et al.), патент США 5145935 (Hayashi), патент США 5665822 (Bitler et al.) и работу Gorden "Applications of Shape Memory Polyurethanes", Proceedings of the First International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies, SMST International Committee, pp. 115-119 (1994).

Хотя эти полимеры были предложены для ряда применений, их медицинские применения ограничены устройствами, которые не имплантируются или не оставляются в теле человека. Желательно иметь полимеры, способные к восстановлению формы, но которые являются биоразлагающимися. Многие другие применения биоразлагающихся полимеров, способных к восстановлению формы, являются очевидными, например, для использования в получении вкладышей пеленок и медицинских простыней или в упаковках пищи или других материалов, где имеются проблемы утилизации. Из коммерчески доступных полиуретановых материалов не очевидно, что они могут вводить биоразлагающиеся материалы в полимер, способный к восстановлению формы, и сохранять структурные и другие физические и химические свойства, которые являются существенными для полимеров, способных к восстановлению формы, их применения. Кроме того, компоненты известных полиуретановых полимеров, способных к восстановлению формы, содержат ароматические группы, которые, как ожидается, не являются биосовместимыми.

Поэтому целью настоящего изобретения является создание биоразлагающихся полимеров, способных к восстановлению формы.

Еще одной целью настоящего изобретения является создание полимеров, способных к восстановлению формы, физические и химические структуры которых отличаются от имеющихся в традиционных полимерах, способных к восстановлению формы.

Краткое описание изобретения

Рассматриваются биоразлагающиеся полимерные композиции, способные к восстановлению формы, изготовленные из них изделия и способы их получения и применения. Полимерные композиции включают один или более жестких сегментов и один или более мягких сегментов, где композиции являются биосовместимыми, а, по меньшей мере, один из сегментов является биоразлагающимся или, по меньшей мере, один из сегментов является связанным с другим сегментом посредством биоразрушающейся связи.

Точка плавления или температура стеклования, или другой термический эффект (далее Тперех) жесткого сегмента является, по меньшей мере, на 10°C и предпочтительно

на 20°C выше Тперех мягкого сегмента. Температура Тперех жесткого сегмента находится предпочтительно между -30 и 270 °C, более предпочтительно между 30 и 150°C и наиболее предпочтительно между 30 и 100°C. Массовое соотношение (жесткий сегмент): (мягкие сегменты) находится между примерно 5: 95 и 95:5, предпочтительно между 20:80 и 80:20. Полимеры, способные к восстановлению формы, содержат, по меньшей мере, одну физическую сшивку (физическое взаимодействие жесткого сегмента) или содержат ковалентные сшивки вместо жесткого сегмента. Полимеры, способные к восстановлению формы, также могут быть взаимопроникающими сетками или полувзаимопроникающими сетками.

Помимо переходов в состоянии от твердого к жидкому состоянию (точка плавления или температура стеклования) жесткие и мягкие сегменты могут подвергаться переходам от твердого к твердому состоянию и могут подвергаться ионным взаимодействиям, включающим полиэлектролитные сегменты и надмолекулярные явления на основе высокоорганизованных водородных связей.

Любые полимеры, которые являются кристаллическими или аморфными и имеют Тперех в определенном здесь интервале, могут быть использованы для образования жестких и мягких сегментов. Типичные представители биоразлагающихся полимеров включают полигидроксикислоты, полиалканоаты, полиангидриды, полифосфазены, поли(простой эфир)(сложные эфиры), поли(сложный эфир)амиды, сложные полизифиры и полиорт(сложные эфиры). Типичные примеры биоразрушающихся связей включают сложно эфирные, амидные, ангидридные, карбонатные и орто(сложно эфирные) связи.

Промышленные изделия могут быть получены из полимерных композиций, способных к восстановлению формы, например, литьевым формованием, пневмоформованием, экструзией и лазерной абляцией. Для получения предметов, имеющих форму в памяти, предмет может быть отформован при температуре выше Тперех жесткого сегмента и охлажден до температуры ниже Тперех мягкого сегмента. Если предмет последовательно формуется во вторую форму, он может быть возвращен в свою первоначальную форму нагреванием предмета выше Тперех мягкого сегмента и ниже Тперех жесткого сегмента.

Термоотверждающиеся полимеры могут быть получены предварительным формованием макромономеров, например экструзией с фиксированием первоначальной формы при температуре выше Тперех термоотверждающегося полимера, например, при фотоотверждении реакционных групп на макромономере.

Описание чертежей

На фиг. 1 показан односторонний эффект способности к восстановлению формы.

На фиг. 2 показан двухсторонний (термический) эффект способности к восстановлению формы.

На фиг. 3 показаны комбинации соответствующих классов термопластичных материалов.

R U ? 2 1 5 5 4 2 C 2

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2

На фиг. 4 представлена последовательность реакций для синтеза предпочтительного фотосшищающего агента.

На фиг. 5 показан фотоиндуцированный эффект способности к восстановлению формы.

На фиг. 6 показан механизм термического эффекта способности к восстановлению формы для многоблочного сополимера.

На фиг. 7 представлен график, показывающий зависимость напряжение - удлинение для многоблочного сополимера, способного к восстановлению формы.

На фиг. 8 представлен график, показывающий температуру плавления диолов, диметакрилатов и термоотверждающихся полимеров из поли(ϵ -капролактона) как функцию молекулярной массы M_n макромономеров.

Подробное описание изобретения

Рассматриваются биоразлагающиеся полимерные композиции, способные к восстановлению формы, изготовленные из них изделия и способы получения и применения.

Определения

Как использовано здесь, термин "биоразлагающиеся" относится к материалам, которые являются биопоглощающимися и/или деструктируют и/или разрушаются механическим разрушением при взаимодействии с физиологическим окружением на компоненты, которые являются метаболизуемыми или выделяемыми в течение периода времени от минут до трех лет, предпочтительно менее одного года, при сохранении необходимой структурной целостности. Как использовано здесь по отношению к полимерам, термин "деструктировать" относится к расщеплению полимерной цепи, так что молекулярная масса становится почти постоянной на олигомерном уровне, а частицы полимера сохраняют последующую деструкцию. Термин "полностью деструктировать" относится к расщеплению полимера на молекулярном уровне, так что имеется по существу полная потеря массы. Используемый здесь термин "деструктировать" включает "полностью деструктировать", если не указано иное.

Полимер является полимером, способным к восстановлению формы, если первоначальная форма полимера восстанавливается при нагревании его выше температуры восстановления формы (определенной как Тперех мягкого сегмента), даже если первоначально формованная форма полимера разрушается механически при более низкой температуре, чем температура восстановления формы, или запомненная форма восстанавливается при применении других факторов.

Как использовано здесь, термин "сегмент" относится к блоку или чередование полимера, образующему часть полимера, способного к восстановлению формы.

Как использовано здесь, термины жесткий сегмент и мягкий сегмент являются относительными терминами, относящимися к Тперех сегментов. Жесткий сегмент (сегменты) имеет более высокую Тперех, чем мягкий сегмент (сегменты).

Полимеры, способные к восстановлению формы, могут включать, по меньшей мере, один жесткий сегмент и, по меньшей мере,

один мягкий сегмент или могут включать, по меньшей мере, один вид мягкого сегмента, где, по меньшей мере, один вид мягких сегментов является сшитым, без присутствия жесткого сегмента.

Жесткие сегменты могут быть линейными олигомерами или полимерами и могут быть циклическими соединениями, такими как кроновые эфиры, циклические ди-, три- или олигопептиды и циклические олиго((сложный эфир)амиды).

Физическое взаимодействие между жесткими сегментами может быть на основе зарядпереносящих комплексов, водородных связей или других взаимодействий, поскольку некоторые сегменты имеют температуры плавления, которые являются выше температуры деструкции. В этих случаях отсутствует температура плавления или стеклования для сегмента. Для изменения связи сегмента требуется нетермический механизм, такой как растворитель.

Массовое соотношение (жесткий сегмент):(мягкие сегменты) находится между примерно 5:95 и 95:5, предпочтительно между 20:80 и 80:20.

Полимерные композиции, способные к восстановлению формы

Термопластичные материалы, способные к восстановлению формы, профилируются/формуются в желаемую форму выше Тперех жесткого сегмента (сегментов) и охлаждаются до температуры ниже температуры восстановления формы, где полимер может подвергаться механической деформации, и в полимере возникают деформации. Первоначальная форма деформированных полимеров восстанавливается при нагревании их до температуры выше температуры восстановления их формы. Выше этой температуры деформации в полимере снимаются, позволяя полимеру вернуться в первоначальную форму. Напротив, термоотверждающиеся материалы, способные к восстановлению формы, формуются в желаемую форму до того, как полимеризуются макромономеры, используемые для образования термоотверждающихся полимеров. После того как форма фиксируется, макромономеры полимеризуются.

Полимерные композиции предпочтительно сжимаются, по меньшей мере, на 1% или расширяются, по меньшей мере, на 5% от первоначальной толщины при температуре ниже температуры восстановления формы с деформацией, фиксируемой в результате применения таких факторов, как тепло, свет, ультразвук, магнитные поля и электрические поля. В некоторых вариантах материалы показывают степень восстановления 98 (сравни с экспериментальными примерами).

Когда прикладывается значительное напряжение, приводящее к усиленной механической деформации при температуре ниже температуры восстановления формы, деформации остаются в мягких сегментах или аморфных областях, и изменение формы в массе сохраняется даже после частичного снятия деформации за счет эластичности полимера. Если конфигурация молекулярных цепей разупорядочивается под влиянием правильного группирования молекулярных цепей при температуре ниже температуры

стеклования, предполагается, что перегруппировка молекулярных цепей имеет место через увеличение размера объема и снижение содержания свободного объема. Первоначальная форма восстанавливается в результате усадки агрегатов жестких сегментов при повышении температуры в соответствии с жестким контролем конформаций цепей и форма полимера возвращается к запомнившейся форме.

В дополнение к изменениям в состоянии от твердого к жидкому состоянию (точка плавления или температура стеклования) жесткие и мягкие сегменты могут подвергаться ионным взаимодействиям, включающим полизелектролитные сегменты или надмолекулярные эффекты на основе высокоорганизованных водородных связей. Полимер, способный к восстановлению формы, может также подвергаться переходам из твердого состояния в твердое состояние (например, изменение в морфологии). Переходы из твердого состояния в твердое состояние являются также хорошо известными специалистам, например, в поли(стирол-блок-бутадиене).

Различные изменения могут иметь место в структуре предмета, формованного с использованием полимеров, способных к восстановлению формы. Если предметы являются трехмерными, изменения формы могут быть двухмерными. Если предметы являются в основном двухмерными, такими как волокна, тогда изменения формы могут быть одномерными, например вдоль длины. Термическая и электрическая проводимость материалов также может меняться под воздействием изменений температуры.

Влагопроницаемость композиций может варьироваться, особенно, когда полимер формуется в тонкую пленку (то есть менее примерно 10 мкм). Некоторые полимерные композиции в их первоначальной форме имеют достаточную проницаемость, так что молекулы водяного пара могут проходить через полимерную пленку, тогда как молекулы воды не являются большими достаточно для проникновения через полимерную пленку. Полученные материалы имеют низкую влагопроницаемость при температурах ниже комнатной температуры и высокую влагопроницаемость при температурах выше комнатной температуры.

Для введения изменений формы могут быть использованы факторы, иные, чем температура. Как описано ниже по отношению к некоторым вариантам, изменения формы могут быть получены в результате воздействия световой активации или агента, такого как ион, который изменяет межполимерные связи.

1. Полимерные сегменты

Сегменты предпочтительно являются олигомерами. Как использовано здесь, термин "олигомер" относится к молекуле с линейной цепью, имеющей молекулярную массу до 15000 Да.

Полимеры выбираются на основе желаемой температуры (температуру) стеклования (если, по меньшей мере, один сегмент является аморфным) или точки (точек) плавления (если, по меньшей мере, один сегмент является кристаллическим), которая, в свою очередь, выбирается на основе желаемых применений с учетом среды

использования, предпочтительно среднечисленная молекулярная масса полимерного блока превышает 400 и предпочтительно находится в интервале между 500 и 15000.

5 Температура перехода, при которой полимер резко становится мягким и деформируется, может регулироваться путем изменения мономерной композиции и вида мономера, что дает возможность регулировать эффект способности к восстановлению формы при желаемой температуре.

10 Термические свойства полимеров могут быть определены, например, динамическим механическим термонализом или методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Кроме того, точка плавления может быть определена с использованием стандартного оборудования для определения точки плавления.

15 I. Термопротивные или термопластичные полимеры

20 Полимеры могут быть термопротивными или термопластичными полимерами, хотя термопластичные полимеры могут быть предпочтительными благодаря легкости их формования.

25 Предпочтительно степень кристалличности полимера или полимерного блока (блоков) находится между 3 и 80%, более предпочтительно между 3 и 60%. Когда степень кристалличности превышает 80%, тогда все мягкие сегменты являются аморфными, и готовая полимерная композиция имеет плохие характеристики способности к восстановлению формы.

30 Модуль упругости при растяжении полимеров ниже Тперех обычно находится между 50 МПа и 2 ГПа (гигапаскаля), тогда как модуль упругости при растяжении полимеров выше Тперех обычно находится между 1 и 500 МПа. Предпочтительно соотношение модулей упругости выше и ниже Тперех составляет 20 или более. Чем выше соотношение, тем лучше способность к восстановлению формы готовой полимерной композиции.

35 40 45 50 55 60 Полимерные сегменты могут быть натуральными или синтетическими, хотя синтетические полимеры являются предпочтительными. Полимерные сегменты могут быть биоразлагающимися или небиоразлагающимися, хотя конечная полимерная композиция, способная к восстановлению формы, является биоразлагающейся. Биосовместимые полимеры являются особенно предпочтительными для медицинских применений. В общем случае эти материалы разрушаются гидролизом, при выдержке в воде или в ферментах в физиологической среде, поверхностной эрозией, эрозией в массе или их комбинацией. Небиоразлагающиеся полимеры, используемые для медицинских применений, предпочтительно не включают ароматические группы, иные, чем группы, присутствующие в аминокислотах, встречающихся в природе.

Типичные представители полимерных сегментов или полимеров включают протеины, такие как зеин, модифицированный зеин, казеин, желатин, клейковина, белок сыворотки и коллаген, и полисахариды, такие как альгинат, целлюлозы, декстранны,

пуллулан, и полигуалуроновую кислоту, а также хитин, поли(3-гидроксиалкоаты), особенно поли(β -гидроксибутират), поли(3-гидроксиоктаноат) и поли(3-гидроксикирные кислоты).

Типичные представители природных биоразлагающихся полимерных сегментов или полимеров включают полисахариды, такие как альгинат, декстран, целлюлоза, коллаген и их химические производные (замещения, введение химических групп, например алкила, алкилена, гидроксилирование, окисление и другие модификации), белки, такие, как альбумин, зеин и их сополимеры и смеси, в отдельности или в комбинации с синтетическими полимерами.

Типичные представители синтетических полимерных блоков включают полифосфазены, поливиниловые спирты, полiamиды, поли(сложный эфир)амиды, полiamинокислоты, синтетические полiamинокислоты, полиангидриды, поликарбонаты, полиакрилаты, поликалилены, полиакриламиды, полиалкиленгликоли, полиалкиленоксиды, полиалкилентерефталаты, полиорт(сложные эфиры), поливиниловые (простые эфиры), поливиниловые (сложные эфиры), поливинилгалоиды, поливинилпирролидон, сложные полиефиры, полилактиды, полигликолиды, полисилоксаны, полиуретаны и их сополимеры.

Примеры соответствующих полиакрилатов включают полиметилметакрилат, полиэтилметакрилат, полибутилметакрилат, полизобутилметакрилат, полигексилметакрилат, полизодецилметакрилат, полилаурилметакрилат, полифенилметакрилат, полиметилакрилат, полизопропилакрилат, полизобутилакрилат и полиоктадецилакрилат.

Синтетически модифицированные природные полимеры включают производные целлюлозы, такие как алкилцеллюлозы, гидроксиалкилцеллюлозы, простые эфиры целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы, нитроцеллюлозы и хитозан. Примеры соответствующих производных целлюлозы включают метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксибутилметилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, пропионат целлюлозы, ацетатбутират целлюлозы, ацетатфтат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу, триацетат целлюлозы и натриевую соль сульфата целлюлозы. Все они вместе называются здесь как "целлюлозы".

Типичные представители синтетических разрушающихся полимерных сегментов или полимеров включают полигидроксикислоты, такие как полилактиды, полигликолиды и их сополимеры, полиэтилентерефталат, полигидроксимасляная кислота, полигидроксивалиановая кислота, поли[лактид-со-(ϵ -капролактон)], полигликолид-со-(ϵ -капролактон)], поликарбонаты, полипсевдоаминокислоты, полiamинокислоты, полиангидриды, полиорт(сложные эфиры) и их смеси и сополимеры.

Примеры небиоразлагающихся полимерных сегментов или полимеров

включают сополимер этилена с винилацетатом, полиметакриловую кислоту, полiamиды, полиэтилен, полипропилен, полистирол, поливинилхлорид, поливинилфенол и их сополимеры и смеси.

Также могут использоваться быстро биородируемые полимеры, такие как поли(лактид-со-гликолиды), полиангидриды и полиорт(сложные эфиры), которые имеют карбоксильные группы, расположенные на наружной поверхности в качестве гладкой поверхности полимерных эродов. К тому же полимеры, содержащие подвижные связи, такие как полиангидриды и поли(сложные эфиры), являются хорошо известными своей гидролитической реакционнспособностью. Их скорости гидролитической деструкции можно обычно изменить простыми изменениями в полимерной макромолекуле и структуре их чередований.

Различные полимеры, такие как полиацетилен и полипиррол, являются проводящими полимерами. Эти материалы являются особенно предпочтительными для применений, в которых важной является электрическая проводимость. Примеры этих применений включают тканевую инженерию и любое биомедицинское применение, где должен стимулироваться рост клеток. Эти материалы могут найти особое использование в области компьютерной техники, так как они способны абсорбировать тепло без увеличения температуры лучше, чем МСПФ. Проводящие полимеры с памятью формы используются в области тканевой инженерии для стимулирования роста ткани, например, нервной ткани.

2. Гидрогели

Полимер может быть в форме гидрогеля (обычно абсорбирующего до примерно 90 мас. % воды) и может быть, необязательно, ионно сшит многовалентными ионами или полимерами. Ионное сшивание между мягкими сегментами может использоваться для удержания структуры, которая, будучи деформированной, может быть преобразована при разрыве ионных сшивок между мягкими сегментами. Полимер также может быть в форме геля в растворителях, иных, чем вода или водные растворы. В этих полимерах промежуточная форма может быть фиксирована гидрофильными взаимодействиями между мягкими сегментами.

В другом варианте полимер, способный к восстановлению формы, включает, по меньшей мере, один сегмент, который имеет Тпереход между -40 и 270°C и, по меньшей мере, один сегмент, который является связанным с, по меньшей мере, одним первым сегментом и который содержит ионные взаимодействия достаточной прочности, так что второй сегмент способен образовать физическую сшивку, где, по меньшей мере, один из первых или вторых сегментов включает биоразлагающийся участок, или, по меньшей мере, один из первых сегментов является связанным с, по меньшей мере, одним из вторых сегментов через биоразрушающуюся связь.

Гидрогели могут быть образованы из полиэтиленгликоля, полиэтиленоксида, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, полиакрилатов, полиэтилентерефталата, поливинилацетата и

их сополимеров и смесей. Некоторые полимерные сегменты, например, акриловой кислоты, являются эластомерными, только когда полимер гидратируется и образуются гидрогели. Другие полимерные сегменты, например, метакриловой кислоты, являются кристаллическими и способны плавиться, даже когда полимеры не гидратируются. Может использоваться любой тип полимерного блока в зависимости от желаемого применения и условий использования.

Например, для сополимеров акриловой кислоты, способность к восстановлению формы наблюдается только в состоянии гидрогеля, потому что звенья акриловой кислоты являются значительно гидратированными и ведут себя подобно мягкому эластомеру с очень низкой температурой стеклования. В сухом состоянии звенья акриловой кислоты ведут себя как жесткий пластик даже выше температуры стеклования и не показывают резкого изменения механических свойств при нагревании. Напротив, сополимеры, включающие метилакрилатные полимерные сегменты в качестве мягких сегментов, показывают способность к восстановлению формы даже в сухом состоянии.

3. Полимеры, способные образовывать гель при повышенных температурах

Некоторые полимеры, например поли(этиленоксид-со-пропиленоксид) (торговая марка ПЛУРОНИКС), растворяются в воде при температурах ниже температуры тела человека и становятся гидрогелями при температурах выше температуры тела человека. Введение этих полимеров в качестве сегментов в полимеры, способные к восстановлению формы, обеспечивает их способностью реагировать на изменения температуры в манере, противоположной типичным полимерам, способным к восстановлению формы. Эти материалы восстанавливают их форму при охлаждении ниже их температуры восстановления формы скорее, чем нагреваются выше их температуры восстановления формы. Это явление называется обратным термическим эффектом способности к восстановлению формы. Полимерные композиции, способные к восстановлению формы, включающие эти полимерные сегменты, используются в различных биомедицинских применениях, где полимер может вводиться как жидкость и охлаждаться для восстановления заданной формы *in situ*. Обратный термический эффект способности к восстановлению формы может быть получен при введении двух различных сегментов в полимер, которые являются смешивающимися при температурах ниже Тсмеш, но являются несмешивающимися при более высоких температурах. Фазовое разделение при более высоких температурах стабилизирует промежуточную форму.

Полимеры могут быть получены из коммерческих источников, таких как фирмы Sigma Chemical Co., Сент-Луис, Миссури; Polysciences, Уорентон, Пенсильвания; Aldrich Chimacal Co., Милуоки, Висконсин; Fluka, Ронконкома, Нью-Йорк, и BioRad, Ричмонд, Калифорния. Альтернативно полимеры могут быть синтезированы из мономеров, полученных из коммерческих источников, с использованием обычной

технологии.

II. Агрегат из полимерных сегментов

Полимер, способный к восстановлению формы, включает один или более жестких сегментов и один или более мягких сегментов, где, по меньшей мере, один из сегментов является биоразлагающимся, или, по меньшей мере, один из сегментов связан с другим сегментом посредством биоразрушающейся связи. Типичные примеры биоразрушающихся связей включают сложноэфирные, амидные, ангидридные, карбонатные или орто(сложноэфирные) связи.

1. Полимерные структуры

Эффект способности к восстановлению формы основан на морфологии полимеров. По отношению к термопластичным эластомерам первоначальная форма предмета фиксируется физическими сшивками, обусловленными жестким сегментом. По отношению к термоотверждающимся полимерам мягкие сегменты сшиваются ковалентно вместо сшивки жесткими сегментами, первоначальная форма фиксируется процессом сшивки.

В противоположность существующим сегментированным полиуретановым ПМПФ не требуется, чтобы описанные здесь сегменты композиций были линейными. Сегменты могут быть частично привитыми или присоединенными в боковых дендримерных группах.

A. Термопластичные и термоэластичные полимеры

Полимеры могут быть в форме линейных двухблочных, трехблочных, четырехблочных или многоблочных сополимеров, разветвленных или привитых полимеров, термопластичных эластомеров, которые содержат дендритные структуры, и их смесей. На фиг.3 показаны некоторые из комбинаций соответствующих классов термопластичных материалов, образующих жесткие и мягкие сегменты. Термопластичная полимерная композиция с памятью формы может быть смесью одного или более гомо- или сополимера с одним или более двухблочных, трехблочных, четырехблочных или многоблочных сополимеров, разветвленных или привитых полимеров. Эти типы полимеров являются хорошо известными специалистам.

Как использовано здесь, термин "разлагающиеся термоотверждающиеся" относится к (i) термоотверждающимся ПМПФам, содержащим только один мягкий сегмент, который содержит расщепляющиеся связи, и (ii) термоотверждающимся ПМПФам, содержащим более одного мягкого сегмента, в которых, по меньшей мере, один мягкий сегмент является разлагающимся или в которых различные мягкие сегменты соединяются расщепляющимися связями. Разлагающиеся термоотверждающиеся полимеры могут также включать ковалентно сшитый кристаллизующийся мягкий сегмент, имеющий Тпл между 250 и -40°C, или ковалентно сшитый кристаллизующийся мягкий сегмент, имеющий Тпл между 200 и 0 °C.

Имеется, по меньшей мере, четыре различных типа термоотверждающихся полимеров, которые имеют способность

помнить форму. Они включают полимерные сетки, полузаимопроникающие сетки, взаимопроникающие сетки и смешанные взаимопроникающие сетки.

i. Полимерные сетки

Полимерная сетка получается ковалентным сшиванием макромономеров т.е. полимеров, которые содержат полимеризующиеся концевые группы, такие как двойные связи углерод-углерод. Процесс полимеризации может быть индуцирован использованием свето- или нагревочувствительных инициаторов или при вулканизации ультрафиолетовым светом (УФ-светом) без инициатора. Полимерные сетки, способные к восстановлению формы, получаются при сшивании одного или более мягких сегментов, которые соответствуют одному или более термическим переходам.

В варианте, предпочтительном для биомедицинских применений, сшивание осуществляется с использованием фотосшивающего агента и не требует химического инициатора. Фотосшивающий агент преимущественно исключает необходимость в молекулах инициатора, которые могут быть токсичными. На фиг.4 представлена диаграмма реакционной последовательности для синтеза предпочтительного фотосшивающего агента, который дает общий выход примерно 65%.

ii. Взаимопроникающие сетки

Взаимопроникающие сетки (ВПС) определяются как сетки, где два компонента являются шитыми, но не друг с другом. Первоначальная форма определяется сеткой с наиболее высокой плотностью сшивки и наиболее высокой механической прочностью. Материал имеет, по меньшей мере, две Тперех, соответствующие различным мягким сегментам обеих сеток.

iii. Смешанные взаимопроникающие сетки

Смешанные ВПС включают, по меньшей мере, одну физически шитую полимерную сетку (термопластичный полимер) и, по меньшей мере, одну ковалентно шитую полимерную сетку (термоотверждающийся полимер), которые не могут быть разделены никакими физическими методами. Первоначальная форма фиксируется ковалентно шитой сеткой. Промежуточные формы соответствуют Тперех мягких сегментов и Тперех жесткого сегмента термопластичного эластомерного компонента.

Особенно предпочтительная смешанная взаимопроникающая сетка получается полимеризацией реакционноспособного макромономера в присутствии термопластичного полимера, например, при фотополимеризации углерод-углеродных двойных связей. В этом варианте массовое отношение термоотверждающегося полимера к термопластичному полимеру находится предпочтительно между 5:95 и 95:5, более предпочтительно между 20:80 и 80:20.

iv. Полувзаимопроникающие сетки

Полувзаимопроникающие сетки (полу-ВПС) определяются как два независимых компонента, где одним компонентом является шитый полимер (полимерная сетка), а другим компонентом является нешитый полимер (гомополимер или сополимер), где компоненты не могут быть разделены физическими методами. Полу-ВПС имеет, по меньшей мере, один

термический переход, соответствующий мягкому сегменту (сегментам) и гомополимерным или сополимерным компонентам. Шитый полимер предпочтительно составляет между примерно 10 и 90 мас.% композиции полузаимопроникающей сетки.

v. Полимерные смеси

В предпочтительном варианте описанные здесь полимерные композиции, способные к восстановлению формы, образуются из биоразлагающейся полимерной смеси. Как использовано здесь, "биоразлагающейся полимерной смесью" является смесь, имеющая, по меньшей мере, один биоразлагающийся полимер.

Полимеры, способные к восстановлению формы, могут существовать как физические смеси термопластичных полимеров. В одном варианте полимерная композиция, способная к восстановлению формы, может быть получена при взаимодействии или смешении двух термопластичных полимеров. Полимерами могут быть полукристаллические гомополимеры, полукристаллические сополимеры, термопластичные эластомеры с линейными цепями, термопластичные эластомеры с боковыми цепями или любым видом дендритных структурных элементов и разветвленные сополимеры, и они могут быть смешаны в любой их комбинации.

Например, многоблочный сополимер с жестким сегментом с относительно высокой Тперех и мягким сегментом с относительно низкой Тперех может быть смешан со вторым многоблочным сополимером с жестким сегментом с относительно низкой Тперех и таким же мягким сегментом, как в первом многоблочном сополимере. Мягкие сегменты в обоих многоблочных сополимерах являются идентичными, так что полимеры смешиваются друг с другом, когда мягкие сегменты расплавляются. В полученной смеси имеются три температуры переходов: температура перехода первого жесткого сегмента, температура перехода второго жесткого сегмента и температура перехода мягкого сегмента. Следовательно, эти материалы способны запомнить две различные формы. Механические свойства этих полимеров могут регулироваться путем изменения массового соотношения двух полимеров.

Могут быть получены другие типы смесей, по меньшей мере, двух многоблочных сополимеров, в которых, по меньшей мере, один из сегментов является смешивающимся с, по меньшей мере, одним из сегментов других многоблочных сополимеров. Если два различных сегмента смешиваются и составляют вместе один домен, тогда термический переход домена зависит от массового содержания двух сегментов. Максимальное число запомнившихся форм определяется числом термических переходов смеси.

Смеси, способные к восстановлению формы, могут иметь лучшие способности к запоминанию формы, чем компоненты смеси в отдельности. Смеси, способные к восстановлению формы, состоят из, по меньшей мере, одного многоблочного сополимера и, по меньшей мере, одного гомо- или сополимера. В принципе, вместо многоблочного сополимера могут быть использованы двух-, трех- и четырехблочные

сополимеры.

Смеси, способные к восстановлению формы, широко используются в промышленных применениях, так как широкий ряд механических, термических свойств и способностей к запоминанию формы может быть получен только из двух или трех основных полимеров путем смешения их в различных массовых соотношениях. Двухшнековый экструдер является примером стандартного промышленного оборудования, которое может быть использовано для смешения компонентов и получения смеси.

III. Способы получения ПМПФов

Описанные выше полимеры либо являются коммерчески доступными, либо могут быть синтезированы с использованием традиционной химии. Специалисты могут легко получить полимеры с использованием известной химии. Примеры 1 и 2 ниже описывают экспериментальные методики, использованные для получения ПМПФов.

IV. Способы формования ПМПФ-композиций

Композиции могут быть отформованы в первую форму в соответствующих условиях, например при температуре выше Тперех жестких сегментов, и охлаждены ниже Тперех мягкого сегмента (сегментов). Стандартными технологиями являются экструзия и литьевое формование. Необязательно предмет может быть переформован во вторую форму. При использовании нагрева или другого соответствующего набора условий предмет возвращается к первоначальной форме.

Термореактивные полимеры могут быть получены экструдированием форполимеризованного материала (макромономеров) и фиксированием первоначальной формы при температуре выше Тперех термореактивного полимера, например, при фотовулканизации реакционных групп на мономере. Промежуточная форма фиксируется охлаждением материала ниже Тперех после деформирования материала. Фиг. 5 иллюстрирует фотоиндуцированный эффект способности к восстановлению формы.

Сшивание также может быть осуществлено в растворе макромономеров. Растворитель удаляется из образованного геля на последующей стадии.

Такие композиции, образованные из термопластичных полимеров, могут быть раздуть, экструдированы в листы или отформованы инжекционным формированием, например, с формированием волокон. Композиции также могут быть отформованы другими способами, известными специалистам, для формования твердых предметов, например лазерной абляцией, микромеханической обработкой, с использованием проволоки высокого сопротивления и с помощью процессов автоматизированного проектирования (АП) и автоматизированного производства (АПР). Эти способы являются предпочтительными для формования термореактивных полимеров.

V. Терапевтические, профилактические и диагностические применения

Любой из ряда терапевтических, профилактических и/или диагностических агентов может быть введен в полимерные композиции, которые могут локально или

систематически высвобождать введенные агенты с последующим поступлением к пациенту.

1. Терапевтические, диагностические и профилактические применения

Любой из ряда терапевтических агентов может быть введен в частицы для локального или систематического высвобождения введенных агентов с последующим поступлением к пациенту. Примеры включают синтетические неорганические и органические соединения или молекулы, протеины и пептиды, полисахариды и другие сахара, липиды и молекулы нуклеиновых кислот, имеющие терапевтическую,

профилактическую или диагностическую активность. Молекулы нуклеиновых кислот включают гены, плазмидную ДНК, неизолированную ДНК, антисмыловые молекулы, которые связаны с дополнительной ДНК для ингибирования транскрипции, рибозимы и

рибозимонаправляющие последовательности. Вводимые агенты могут иметь ряд биологических активностей, таких как вазоактивные агенты, нейроактивные агенты, гормоны, факторы роста, обезболивающие агенты, стероиды, антикоагулянты, противовоспалительные вещества,

иммуномодулирующие агенты, цитотоксичные агенты, профилактические агенты, антибиотики, антивирусы, антиаллергические вещества, антигены и антитела. В некоторых случаях протеины могут быть антителами или антигенами, которые в противном случае должны применяться инъекцией для получения соответствующей реакции. Протеины определяются как состоящие из 100 остатков аминокислот или более; пептиды составляют менее 100 остатков аминокислот. Если не указано иное, термин протеин относится как к протеинам, так и к пептидам. Так же могут применяться полисахариды, такие как гепарин. Соединения с широким интервалом молекулярной массы, например между 10 и 500000 г/моль, могут быть капсулированы.

Могут использоваться агенты для создания изображения, которые включают коммерчески доступные агенты, используемые в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), компьютеризированной томографии (КТ), компьютеризированной томографии с эмиссией единичного фотона, рентгенографии, флуороскопии, магнитно-резонансном изображении (МРИ), и ультразвуковые агенты.

VI. Изделия, устройства и покрытия

ПМПФ-композиции могут быть использованы для получения многочисленных формованных изделий для использования в биомедицинских и других применениях.

1. Изделия и устройства для биомедицинских применений

Полимерные композиции могут быть использованы для получения формованных изделий для использования в биомедицинских применениях. Например, могут быть получены швы, ортодонтные материалы, винты для костей, гвозди, пластиинки, катетеры, трубы, пленки, стенты, ортопедические корсеты, шплинты, ленты для получения повязок и каркасы для тканевой инженерии, контактные линзы, лекарствоподающие устройства, имплантаты

R U ? 2 1 5 4 2 C 2

и термические индикаторы.

ПМПФ-композиции предпочтительно получают из биосовместимых полимеров и, для большей части применений, из биоразлагающихся полимеров. Биоразлагающиеся полимеры разрушаются с регулируемой скоростью в зависимости от состава и сшивки полимера. Разрушающиеся полимерные имплантаты исключают необходимость возвращения имплантата и могут использоваться одновременно для подачи терапевтических агентов.

Материалы могут быть использованы во многих применениях, требующих нагрузку несущих способностей и регулируемого разрушения.

Полимерные композиции могут быть отформованы в форму имплантата, который может быть имплантирован в тело человека для выполнения механической функции. Примеры таких имплантатов включают стержни, штифты, винты, пластинки и анатомические формы.

Особенно предпочтительным использованием композиций является получение швов, которые имеют достаточно жесткую композицию для обеспечения легкости введения, но при достижении температуры тела мягкую и образуют вторую форму, которая является более удобной для пациента, пока еще позволяя лечение.

Другим предпочтительным использованием является область катетеров. Катетер может быть жестким при температуре тела для облегчения введения, но после отепливания до температуры тела может становиться мягким для обеспечения удобства для пациента.

В предпочтительном варианте изделия для имплантации формуются из полимеров, способных к восстановлению формы, которые не содержат ароматических групп.

Полимерные композиции могут комбинироваться с наполнителями, усиливающими материалами, материалами для получения радиоизображения, расширителями или другими материалами, как требуется для конкретного применения имплантата. Примеры наполнителей включают кальций-натрийметаfosfat, который описан в патенте США 5108755. Специалисты могут легко определить соответствующее количество этих материалов для введения в композицию.

Изделия могут вводить различные терапевтические и/или диагностические агенты, как описано выше.

2. Немедицинские применения

Имеются многочисленные применения полимерных композиций, способных к восстановлению формы, иные, чем биомедицинские применения.

Примеры применений немедицинского типа для биоразлагающихся полимеров включают предметы, для которых утилизация является проблемой, такие как одноразовые пеленки и упаковочные материалы.

3. Покрытия с регулируемым разрушением

Полимеры, способные к восстановлению формы, могут быть разработаны так, что скорость деструкции является варьируемой. Например, в одном варианте гидролитически деструктируемый полимер может быть селективно защищен нанесением гидрофобного ПМПФ-покрытия, которое

время предотвращает доступ воды к гидролитически расщепляемым связям блочного полимера. Защитная характеристика покрытия затем может быть модифицирована при необходимости приложением внешних факторов, так что диффузионные свойства покрытия изменяются так, чтобы позволить воде или другим водным растворам проникнуть через покрытие и инициировать процесс деструкции. Если скорость гидролиза является относительно высокой по сравнению со скоростью диффузии воды, тогда скорость диффузии воды через покрытие определяет скорость деструкции. В другом варианте в качестве диффузионного барьера для воды или водных растворов может быть использовано гидрофобное покрытие, состоящее из плотно сбитых мягких сегментов. Мягкие сегменты должны быть, по меньшей мере, частично сшиты связями, которые могут быть расщеплены в результате применения факторов. Скорость диффузии воды можно увеличить снижением плотности сшивки.

VII. Способы применения

Некоторые формованные изделия предназначаются для поддержания их заданной формы, пока они не будут задействованы в манере, несовместимой с их нормальным использованием. Например, бампер автомобиля будет сохранять свою заданную форму, пока по нему не ударят. Эти формованные изделия должны использоваться в их заданной форме и восстанавливаться, например, с использованием тепла, сразу, когда они повреждаются.

Другие формованные изделия разрабатываются для использования так, что первая форма предназначается для начального использования, а вторая форма предназначается для последующего использования. Примеры их включают биомедицинские устройства, которые могут образовывать вторую форму при достижении температуры тела человека, или при приложении внешних факторов, которые нагревают устройство выше температуры тела.

Еще другие формованные изделия разрабатываются для использования так, что их форма изменяется или корректируется под воздействием изменений температуры, такие как термодатчики в медицинских устройствах.

Настоящее изобретение поясняется дополнительно со ссылкой на следующие не ограничительные примеры.

Пример 1. Сополи(сложный эфир)уретановые полимеры, способные к восстановлению формы

Синтезируют группу биосовместимых и биоразлагающихся многоблочных сополимеров, показывающих термический эффект, способности к восстановлению формы. Эти полимеры состоят из кристаллического жесткого сегмента (Тпл) и мягкого сегмента, имеющего температуру термического перехода Тперех между комнатной температурой и температурой тела человека. В противоположность существующим сегментированным полиуретанам жестким сегментом является олиго(сложный эфир) или олиго(простой эфир)(сложный эфир), и в нем не содержится никакого ароматического компонента.

RU 2215542 C2 ? 215542

Механизм программирования промежуточной формы и восстановления постоянной формы многоблочного сополимера показан на фиг.6. Постоянная форма материала фиксируется плавлением полимера и охлаждением выше Тперех (фиг.6 - верхняя позиция). Затем полимер формуют в его промежуточную форму (фиг.6 - правая позиция), которую фиксируют охлаждением ниже Тперех (фиг.6 - нижняя позиция). После разгрузки промежуточную форму восстанавливают повторным нагреванием выше Тперех.

Синтез телехелатов, олигомеров с функциональными группами на обоих концах

Телехелатный макродиол синтезируют полимеризацией с раскрытием кольца циклических мономеров с ди(н-бутил)оловооксидом в качестве катализатора переэтерификации в атмосфере азота.

Жесткий сегмент

$\alpha,$ ω -Дигидрокси[олиго(этиленгликольгликолят)этоленолиго(этиленгликольгликолят)]

(PDS1200 и PDS1300) получают следующим образом. Мономер пара-диоксан-2-она получают дистилляцией (термической деполимеризацией) олигомера до использования. 57 г (0,63 моля) мономера, 0,673 г (10,9 ммоля) этиленгликоля и 0,192 г (0,773 ммоля) ди(н-бутил)оловооксида нагревают до 80°C в течение 24 ч. Конец реакции (равновесие) определяют с помощью ГПХ. Продукт растворяют в горячем 1,2-дихлорэтане и фильтруют горячим через воронку Бюхнера, заполненную силикагелем. Продукт получают осаждением в гексане и сушат под вакуумом в течение 6 ч.

Мягкий сегмент

i. Кристаллический

Поли(ϵ -капролактон)диолы с различными M_n являются коммерчески доступными, например, от фирм Aldrich и Polysciences. Здесь используют марку PCL-2000.

ii. Аморфный

$\alpha,$ ω -Дигидрокси[олиго(1-лактат-со-гликолят)этоленолиго(1-лактат-со-гликолят)] (сокращенно PLG2000-15) получают следующим образом. В 1000 мл двугорлой круглодонной колбе нагревают до плавления при 40 °C и перемешивают 300 г (2,08 моля) L, L-дилактида, 45 г (0,34 моля) дигликопида и 4,94 г (0,80 моля) этиленгликоля. Затем добавляют 0,614 г (2,5 ммоля) ди(н-бутил)оловооксида. С помощью ГПХ определяют, что через 7 ч реакция достигает равновесия. Реакционную смесь растворяют в 1,2-дихлорэтане и очищают в силикагельной колонке. Продукт получают осаждением в гексане и сушат под вакуумом в течение 6 ч.

Свойства телехелатов

Молекулярную массу M_n и термические свойства макродиолов определяют, как показано в таблице 1 в конце описания.

Синтез термопластичных эластомеров (многоблочный сополимер)

В 100 мл двугорлой круглодонной колбе, соединенной с экстрактором Сокслета, заполненным молекулярным ситом 0,4 нм, растворяют в 80 мл 1,2-дихлорэтана два различных макродиола (один жесткий сегмент и один мягкий сегмент), как указано в

таблице 2 ниже. Смесь кипятят до сухого состояния азеотропной экстракцией растворителя. Добавляют шприцем свежий дистиллированный триметилгесан-1,6-диизоцианат и реакционную смесь нагревают при 80°C не менее 10 суток. Через равные интервалы отбирают образцы смеси для определения молекулярной массы полимера методом ГПХ. В конце реакции получают продукт осаждением полимера в гексане и очищают повторным растворением в 1,2-дихлорэтане и осаждением в гексане.

Многоблочные сополимеры получают из следующих двух типов полимеров:

(i) PDS-полимеры содержат поли(ϵ -капролактон), Тперех для мягкого сегмента является точкой плавления;

(ii) PDL-полимеры содержат $\alpha,$ ω -дигидрокси[олиго(L-лактат-со-гликолят)этиленолиго(L-лактат-со-гликолят)], Тперех для мягкого сегмента является температурой стеклования (см. таблицу 2).

Свойства термопластичных эластомеров
Физические, механические и деструкционные свойства, определенные для композиций, приводятся в таблицах 3-9.

Гидролитическое разложение новых материалов определяют в буферном растворе с pH 7 при 37°C. Было установлено, что полимеры являются полностью разложившимися, и скорость их разложение можно регулировать концентрацией легкогидролизующихся сложноэфирных связей. Значения потери относительной массы $Mr = M(t)/M(t_0) (%)$ при 37°C и потери относительной молекулярной массы $Mr = M_w(t)/M_w(t_0) (%)$ при 37°C.

Токсичность двух различных многоблочных сополимеров определяют с использованием теста на куриное яйцо. Установлено, что кровяные сосуды работают регулярно, и на их условие не влияют полимерные образцы.

Свойства способности к восстановлению формы

На фиг. 7 показаны результаты испытаний на растяжение, проведенных на многоблочных сополимерах, как функция от числа термолитических циклов. Средняя скорость фиксирования формы термоциклически обработанных полимеров и зависимость скоростей восстановления после деформации как функция от числа циклов показаны в таблицах 10 и 11 соответственно. Полимеры имеют высокую фиксированность формы, и равновесное состояние достигается после только двух циклов.

Пример 2

Разлагающиеся термопротивные полимеры, способные к восстановлению формы, с кристаллизующимся мягким сегментом

Ряд поли(ϵ -капролактон)диметакрилатов и термопротивных полимеров был оценен по их механическим свойствам и характеристикам способности к восстановлению формы.

Синтез макромономера

Поли(ϵ -капролактон)диметакрилаты (PCLDMA) получают следующие образом. К раствору поли(ϵ -капролактон)диола с $M_n = 2000 \text{ г}\cdot\text{моль}^{-1}$ (20,0 г, 10 ммолей) и триэтиламина (5,3 мл, 38 ммолей) в 200 мл

R U ? 2 1 5 5 4 2 C 2

сухого ТГФ добавляют по каплям при 0 °C метакрилхлорид (3,7 мл, 38 ммолей). Раствор перемешивают при 0°C в течение 3 суток и отфильтровывают осадившуюся соль. После концентрирования смеси при комнатной температуре при пониженном давлении добавляют 200 мл этилацетата и раствор снова фильтруют и осаждают в десятикратном избытке смеси гексанов, этилового эфира и метанола (18:1:1). Бесцветный осадок собирают, растворяют в 200 мл дихлорэтана, осаждают снова и тщательно сушат при комнатной температуре при пониженном давлении.

Синтез термореактивных полимеров

Макромономер (или смесь мономеров) нагревают до температуры на 10°C выше его температуры плавления (Тпл) и заполняют им форму, образованную двумя стеклянными пластинаами (25 мм x 75 мм) и тефлоновой прокладкой толщиной 0,60 мм. Для достижения хорошей гомогенности форму выдерживают при Тпл еще 1 ч. Осуществляют фотовулканизацию на нагретой пластине при Тпл в течение 15 мин. Расстояние между головкой нагревательной лампы и образцом равняется 5,0 см. После охлаждения до комнатной температуры образец извлекают и проводят набухание до утра 100-кратным избытком дихлорметана и тщательно промывают. В конце образец сушат при комнатной температуре при пониженном давлении.

Свойства макромономеров и термореактивных полимеров

В таблице 12 перечисляются полученные поли(ϵ -капролактон)диметакрилаты наряду с соответствующей степенью акрилирования (Da,%). Число, следующее за PCLDMA, является молекулярной массой Mn поли(ϵ -капролактон)диола, использованного в синтезе, как определено с использованием ^1H -ЯМР и ГПХ, округленной до 500.

На фиг.8 показана температура плавления Тпл диолов, диметакрилатов и термореактивных полимеров поли(ϵ -капролактона) как функция молекулярной массы Mn макромономеров. На графике макродиолы представлены кривой с затушеванными квадратиками, макромономеры - кривой с затушеванными кружочками ..., термореактивные полимеры - кривой с затушеванными треугольниками -▲-

Прочностные свойства

поли(ϵ -капролактоновых) термореактивных полимеров С1-С7 при комнатной температуре представлены ниже в таблице 13, в которой Е - модуль упругости (модуль Юнга), ϵ_s - удлинение, δ_s - напряжение в точке текучести, δ_{max} - максимальное напряжение, ϵ_{max} - удлинение при δ_{max} , ϵ_R - удлинение при разрыве и δ_R - напряжение при разрыве.

Представленная таблица 14 показывает прочностные свойства тех же поли(ϵ -капролактоновых) термореактивных полимеров при 70°C.

Характеристики способности к восстановлению формы

Определенные термомеханические

свойства термореактивных полимеров представлены в таблице 15. Среднечисленные молекулярные массы (Mn) - макромономера. Нижняя предельная температура Tl 0°C, а верхняя предельная температура Th 70°C. Растворение в промежуточной форме равняется 50%. Rr(2) - степень восстановления после деформации второго цикла, Rr, tot - общая степень восстановления после деформации после 5 циклов, Rf - средняя степень фиксации деформации.

Формула изобретения:

1. Разлагающаяся полимерная композиция, обладающая памятью собственной формы, содержащая (1) жесткие и мягкие сегменты или (2) по меньшей мере, один мягкий сегмент, который является спицами ковалентно или ионно, или (3) полимерные смеси, в которых полимер, обладающий памятью собственной формы, является разлагаемым и биосовместимым, и полимерные смеси содержат, по крайней мере, один ди-, три-, тетра- или многоблочный сополимер и, по крайней мере, один гомо- или сополимер.
2. Композиция по п. 1, содержащая а) по меньшей мере, один жесткий сегмент, который имеет Тперех между -40 и 270°C; в) по меньшей мере, один мягкий сегмент, который имеет Тперех, по меньшей мере, на 10°C ниже, чем жесткий сегмент (сегменты), который связан с, по меньшей мере, одним жестким сегментом, в которой, по меньшей мере, один из жестких или мягких сегментов включает разлагающийся участок, или, по меньшей мере, один из жестких сегментов связан с, по меньшей мере, одним из мягких сегментов посредством разрушающейся связи.
3. Композиция по п. 2, в которой Тперех жесткого сегмента находится в интервале между 30 и 150°C.
4. Композиция по п. 3, в которой Тперех жесткого сегмента находится в интервале между 30 и 100°C.
5. Композиция по п. 2, в которой Тперех мягкого сегмента (сегментов) является, по меньшей мере, на 20°C ниже Тперех жесткого сегмента (сегментов).
6. Композиция по п. 2, в которой, по меньшей мере, один из жестких и мягких сегментов является термопластичным полимером.
7. Композиция по п. 2, в которой жесткий сегмент содержит циклические участки.
8. Композиция по п. 2, в которой массовое соотношение жестких и мягких сегментов находится между примерно 5: 95 и 95: 5.
9. Композиция по п. 1, в которой полимер, обладающий памятью собственной формы, выбирается из группы, состоящей из привитых полимеров, линейных полимеров и дендримерных полимеров.
10. Композиция по п. 1, в которой полимер содержит разлагающийся участок, выбранный из группы, состоящей из полигидроксикислот, полипропиленгликоля (сложных эфиров), полиуретаэфиров, полигидроксикислот), синтетических полигидроксикислот), полиангиридридов, поликарбонатов, полигидроксиалканоатов) и полигидроксиалканоатов).
11. Композиция по п. 1, в которой полимер

R U ? 2 1 5 5 4 2 C 2

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2

содержит биоразрушающуюся связь, выбранную из группы, состоящей из сложноэфирных групп, карбонатных групп, амидных групп, ангидридных групп и ортосложнноэфирных групп.

12. Композиция по п. 1, в которой полимер является полностью биоразлагающимся.

13. Композиция по п. 1, содержащая разлагающийся термореактивный полимер, который содержит ковалентно сшитый кристаллизующийся мягкий сегмент, имеющий Тпл. между 250 и -40°C, или ковалентно сшитый мягкий сегмент, имеющий Тперех между 250 и -60°C.

14. Композиция по п. 13, в которой разлагающийся термореактивный полимер содержит ковалентно сшитый кристаллизующийся мягкий сегмент, имеющий Тпл. между 200 и 0°C, или ковалентно сшитый мягкий сегмент, имеющий Тперех между 200 и 0°C.

15. Композиция по п. 1, содержащая: а) по меньшей мере, один первый сегмент, который имеет Тперех между -40 и 270°C, в) по меньшей мере, один второй сегмент, который связан с, по меньшей мере, одним первым сегментом, и который содержит ионные взаимодействия достаточной прочности, чтобы второй сегмент был способен образовать физическую сшивку иную, чем точка плавления или стеклования, в которой, по меньшей мере, один из первых или вторых сегментов включает разлагающийся участок или, по меньшей мере, один из первых сегментов связан с, по меньшей мере, одним из вторых сегментов посредством биоразрушающейся связи.

16. Композиция по п. 15, в которой ионное взаимодействие содержит полиэлектролитные сегменты, или полиэлектролитные сегменты и ионы, или полианионный сегмент и поликатионный сегмент, или надмолекулярные эффекты на основе высокоорганизованных водородных связей.

17. Композиция по п. 1, в которой полимер имеет обратный температурный эффект, где композиция восстанавливает свою форму при охлаждении ниже ее температуры восстановления формы.

18. Композиция по п. 1, в которой полимер изменяет форму под действием света.

19. Композиция по п. 1, в которой полимер является полимерной смесью.

5 20. Композиция по п. 19, в которой полимерная смесь выбирается из группы, состоящей из физических смесей полимера, смесей полимеров, содержащих жесткие сегменты с различными Тперех и мягкие сегменты, имеющие такие же Тперех, смесей многоблочных сополимеров, в которых, по меньшей мере, один из сегментов первого сополимера является смешивающимся с, по меньшей мере, одним из сегментов второго сополимера, и смесей, по меньшей мере, одного многоблочного сополимера и, по меньшей мере, одного гомополимера или сополимера.

10 21. Композиция по п. 1, содержащая покрытие, изменяющее разложение полимера, обладающего памятью собственной формы.

15 22. Изделие, содержащее разлагающуюся полимерную композицию, обладающую памятью собственной формы, по любому из пп. 1-21.

20 23. Изделие по п. 22, дополнительно содержащее агент, выбранный из группы, состоящей из терапевтических, диагностических и профилактических агентов, у которого первоначальная форма полимера восстанавливается при изменении температуры или при использовании других факторов, таких, как свет.

25 24. Изделие по п. 22, в котором изделие является имплантируемым, а биоразлагающийся полимер, обладающий памятью собственной формы, является биосовместимым.

30 25. Изделие по п. 24, в котором полимер, обладающий памятью собственной формы, не содержит ароматических групп.

35 26. Изделие по п. 22, в котором изделие является медицинским устройством, выбранным из группы, состоящей из стентов, катетеров, протезов, трансплантов, винтов, штифтов, насосов, сеток, нитей, прибора для применения в ортодонтии, гвоздей, пластина, трубок, пленок, ортопедических браслетов, шплинтов, пленочных форм, контактных линз, имплантантов, термических индикаторов, каркасов для воссоздания ткани и устройств для доставки лекарств.

40 27. Композиция по п. 13 или 14, в которой полимер содержит сетку, выбранную из группы, содержащей полимерные сетки, взаимопроникающие сетки, полузаимопроникающие сетки и смешанные взаимопроникающие сетки.

50

55

60

Таблица 1

Молекулярная масса и термические свойства макродиолов

Марка	M_n по ГИХ (г.моль ⁻¹)	M_n по ОДП (г.моль ⁻¹)	Тпл (°C)	ΔH (Дж.г ⁻¹)	Тстекл (°C)	ΔC_p (Дж.г ⁻¹)
PCL2000	1980	1690	43	73,5	< -40	-
PDS1300	1540	1340	97	74,5	< -20	-
PDS1200	2880	1230	95	75,0	< -20	-
PLGA2000	2020	1960	-	-	29,0	0,62

ОДП - осмометрия с использованием давления паров.

Таблица 2

Синтез многоблочных сополимеров

Поли- мер	1.Диол	m(г) ль)	n(ммо)	2.Диол	m(г) ль)	n(ммо)	ТМДИ ммоль	Время (сут)
PDC22	PDS1200	3,0245	2,653	PCL2k	6,0485	3,024	5,738	10
PDL23	PDS1200	2,2787	2,000	PLGA2k	6,1443	3,070	5,163	10
PDC27	PDS1300	2,5859	1,724	PCL2k	5,3611	2,681	4,368	14
PDC40	PDS1300	3,6502	2,433	PCL2k	3,9147	1,957	4,510	13
PDC31	PDS1300	3,2906	2,194	PCL2k	4,8619	2,431	4,500	16
PDL30	PDS1300	3,7115	2,474	PLGA2k	4,0205	2,011	4,480	16

Состав сополи(сложный эфир)уретанов, определенный с помощью ^1H -ЯМР-спектроскопии (400 МГц)

Марка	Жесткий сегмент	Массовое содержание (%*)	Мягкий сегмент	Массовое содержание (%*)
PDL23	PDS	23,0	PLGA	54,2
PDL30	PDS	30,0	PLGA	52,1
PDC22	PDS	22,0	PCL	64,5
PDC27	PDS	27,0	PCL	61,1
PDC31	PDS	31,1	PCL	55,4
PDC40	PDS	40,4	PCL	46,2

*) Разность до 100 % является содержанием уретана.

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2

? 2 1 5 5 4 2 C 2

Таблица 4

Молекулярная масса M_w сополи(сложный эфир) уретановых пленок, определенная методом мультидетекторной ГПХ

Марка	ПОЛИМЕРНАЯ ПЛЕНКА		
	M _w (светорассеяние) (г.моль ⁻¹)	M _w (вискозимет.) (г.моль ⁻¹)	dn/dc (г.моль ⁻¹)
PDL23	161500	149000	0,065
PDL30	79100	83600	0,057
PDC22	119900	78500	0,078
PDC27	72700	61100	0,080
PDC31	110600	108600	0,065
PDC40	93200	86300	0,084

Таблица 5

Температуры переходов Тпл и Тстекл, энталпии плавления ΔНпл и изменения теплоемкости ΔСр полимерных пленок по данным ДСК (значения даны от повторного нагревания)

RU 2215542 C2

? 2 1 5 5 4 2 C 2

Марка	Тпл1 (°C)	ΔНпл1 (Дж.г ⁻¹)	Тстекл (°C)	ΔСр (Дж.г ⁻¹)	Тпл2 (°C)	ΔНпл2 (Дж.г ⁻¹)
PDL23	-	-	34,5	0,38	-	-
PDL30	-	-	33,5	0,25	85,0	8,5
PDC22	35,0	26,0	-	-	-	-
PDC27	37,0	25,0	-	-	75,5	3,5
PDC31	36,5	28,5	-	-	76,5	5,5
PDC40	35,0	7,0	-	-	77,5	7,0

Таблица 6

Механические свойства полимерных пленок при 50°С по данным испытаний на разрыв

Марка	Модуль упругости Е (МПа)	ε_r (%)	δ_r (МПа)	ε_{max} (%)	δ_{max} (МПа)
PDC27	1,5	1350	2,1	1300	2,3
PDC31	1,5	1400	4,9	1300	5,4
PDC40	4,0	1250	5,8	1300	5,9
PDL30	2,0	1400	2,1	1250	2,3

Таблица 7

Разрушаемость PDL22

Время разложения (сутки)	Mr (вискозиметрия) (%)	Mr (светорассеяние) (%)
14	81,3	85,7
21	67,1	74,6
29	62,9	65,6
42	43,6	47,7
56	54,4	41,9

C 2

R U ? 2 1 5 5 4 2

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2

Таблица 8

Разрушаемость PDL23

Время разложения (сутки)	Mr (вискозиметрия) (%)	Mr (светорассеяние) (%)
14	61,1	87,3
21	40,7	76,7
29	32,8	62,2
42	17,4	46,7
56	16,9	18,5

Таблица 9

Потери относительной массы

Время разложения (сутки)	PDC22 Mr (%)	PDL23 Mr (%)
14	99,2	98,1
21	99,3	97,5
29	98,6	97,2
42	98,3	96,9
56	97,3	93,3

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2

R U ? 2 1 5 5 4 2 C 2

Таблица 10

Средняя скорость фиксации формы Rf

Марка	Rf (%)
PDC27	97,9
PDC40	96,2
PDL30	97,7

Таблица 11

Зависимость скорости восстановления формы после деформации от количества циклов

Число циклов	PDC27	PDC40	PDL23
	Rr (%)	Rr (%)	Rr (%)
2	77,3	73,7	93,8
3	93,2	96,3	98,8
4	98,5	98,7	98,9
5	98,5	98,7	98,8

Таблица 12

Поли(ε-капролактон) диод и степень акрилирования

Наименование	Степень акрилирования Da (%)
PCLDMA 1500	87
PCLDMA 2000	92
PCLDMA 3500	96
PCLDMA 4500	87
PCLDMA 6500	93
PCLDMA 7000	85
PCLDMA 10000	86

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2

R U ? 2 1 5 5 4 2 C 2

Таблица 13

Прочностные свойства термоотверждающихся полимеров при
комнатной температуре

По ли ме р	E (МПа)	ε_s (%)	δ_s (МПа)	ε_{max} (%)	δ_{max} (МПа)	ε_R (%)	δ_R (МПа)
C1	2,4±0,6	-	-	16,1±2,0	0,4±0,1	16,1±2,3	0,38±0,02
C2	35±3	-	-	20,6±0,3	4,7±0,1	20,6±0,3	4,7±0,1
C3	38±1	48±1	11,2±0,1	180±20	12,1±1,2	190±20	11,7±1,6
C4	58±4	54±1	12,2±0,1	247±4	13,6±1,9	248±13	15,5±2,7
C5	72±1	56±2	15,5±0,2	275±10	15,6±1,7	276±6	15,0±1,0
C6	71±3	43±2	14,2±0,1	296±14	15,5±0,2	305±8	13,8±2,7
C7	71±2	42±5	13,6±0,2	290±30	16,2±0,5	290±30	15,7±0,9

Таблица 14

Прочностные свойства термоотверждающихся полимеров при

70°C

Полимер	E (МПа)	δ_{max} (МПа)	ε_R (%)
C1	1,84±0,03	0,40±0,08	24±6
C2	2,20±0,12	0,38±0,05	18±2
C3	6,01±0,12	2,05±0,21	43±9
C4	2,30±0,16	0,96±0,01	61±3
C5	1,25±0,08	0,97±0,15	114±13
C6	1,91±0,11	1,18±0,06	105±11
C7	0,70±0,09	0,79±0,10	210±7

? 2 1 5 5 4 2 C 2

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2

Таблица 15

Термомеханические свойства термоотверждающихся полимеров

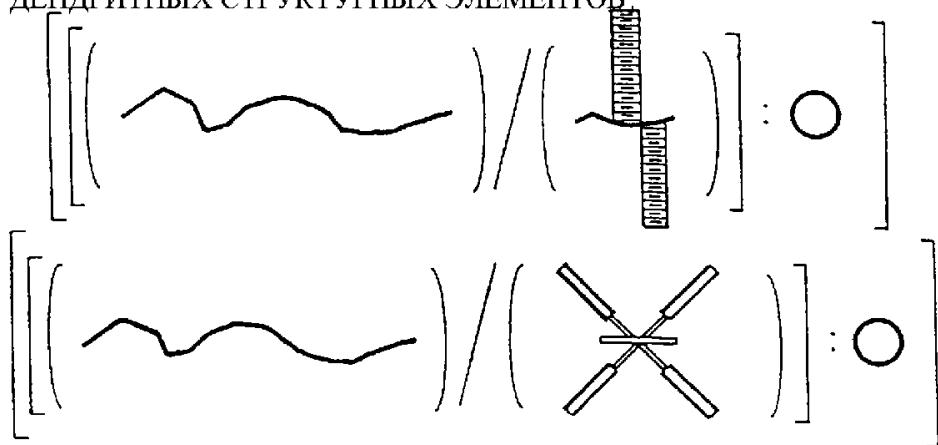
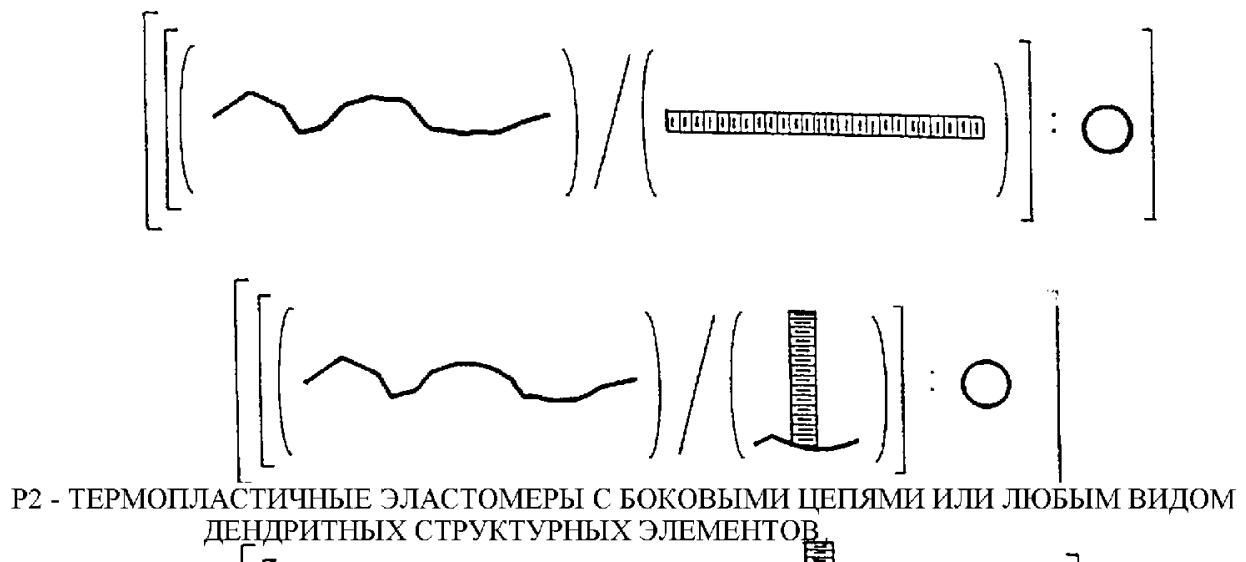
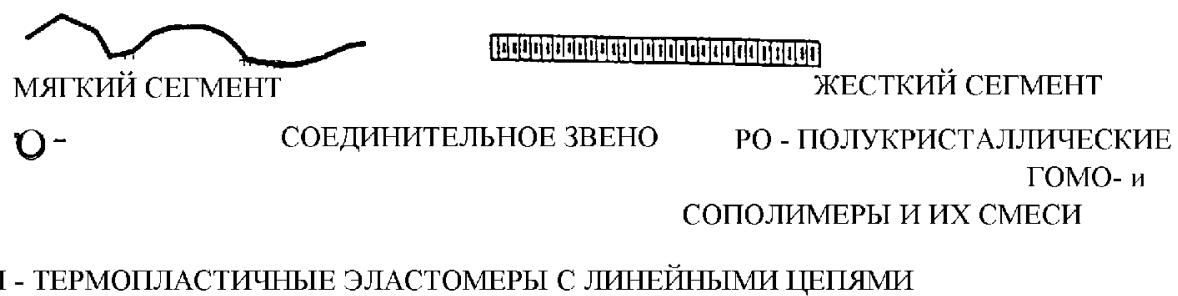
Полимер	Mn (г.моль ⁻¹)	Rr (2) (%)	Rr, tot (%)	Rf (%)
C4	4500	93,3	93,0	93,9±0,2
C5	6500	96,3	94,5	93,9±0,2
C6	7000	93,8	92,1	92,5±0,1
C7	10000	98,6	96,8	86,3±0,5



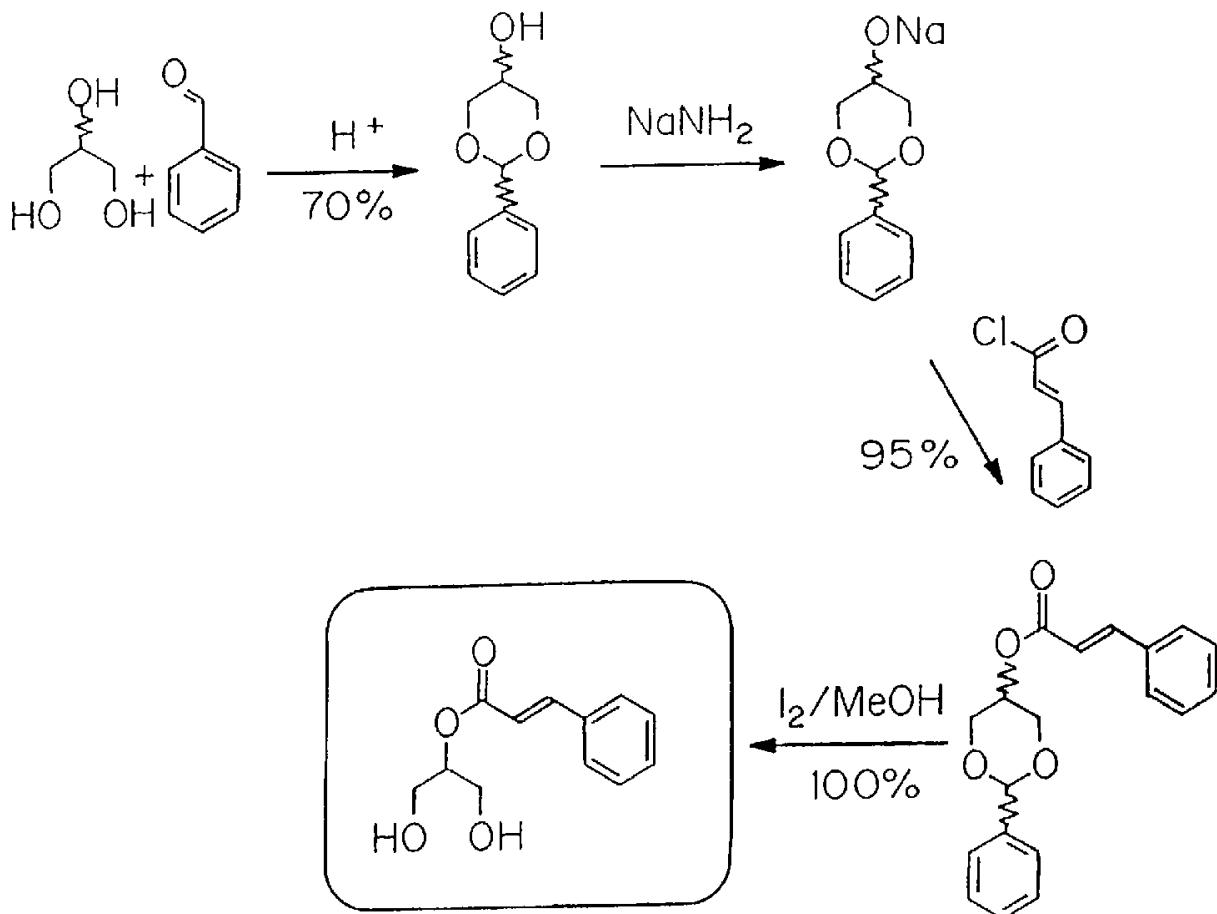
Фиг. 2

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2

RU ? 2 1 5 5 4 2 C 2

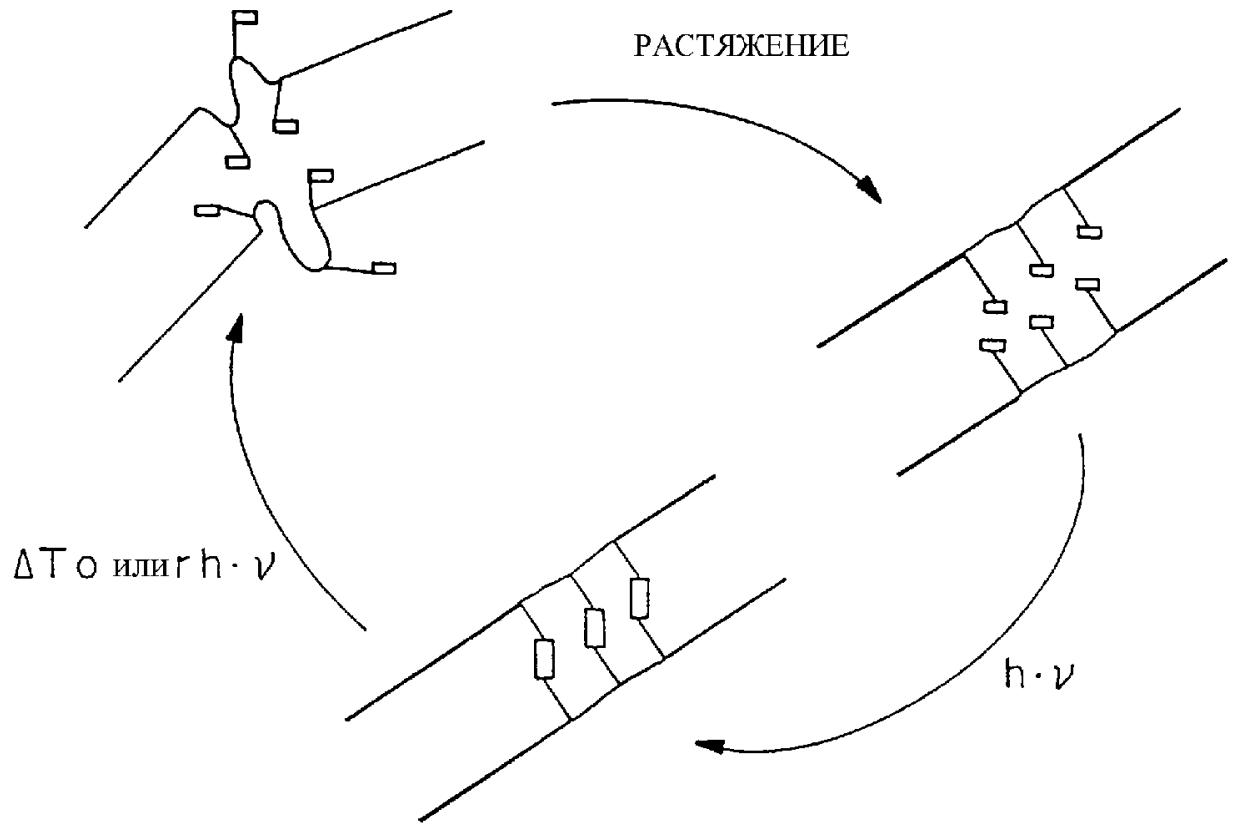


Фиг. 3

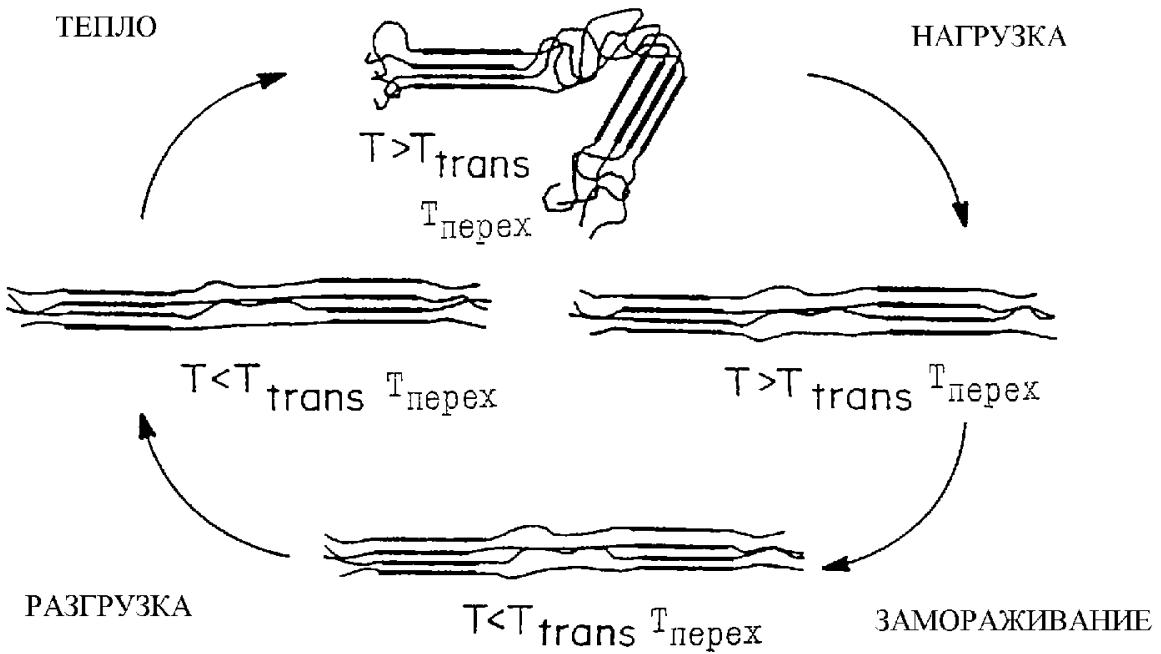


Фиг. 4

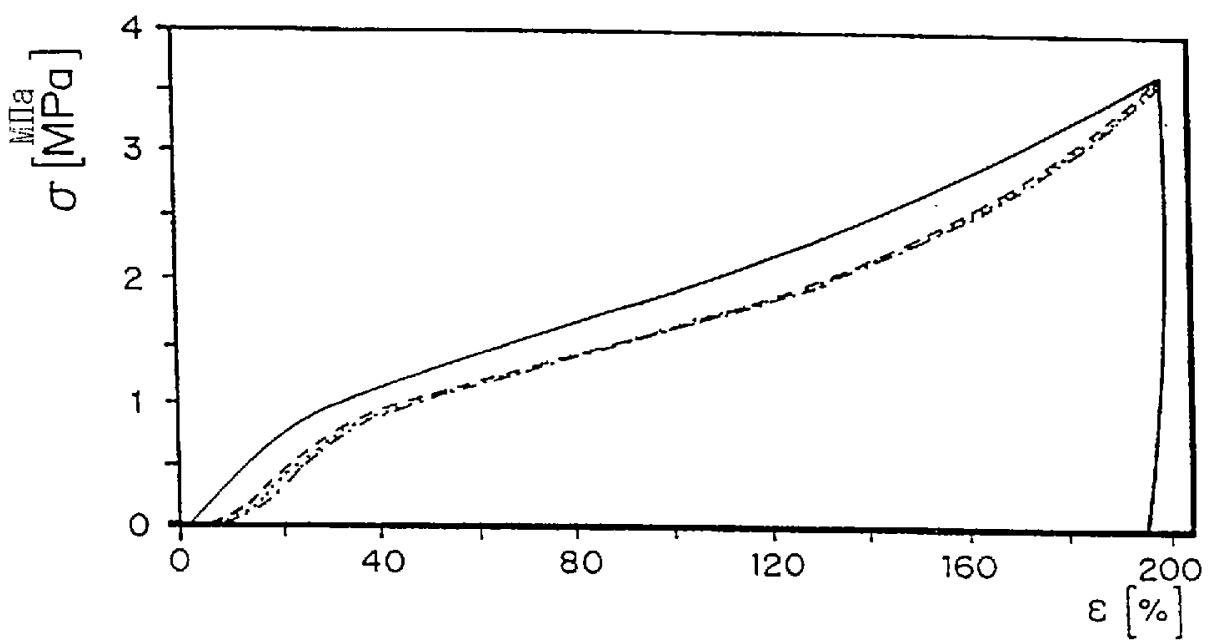
ПОСТОЯННАЯ ФОРМА



Фиг. 5



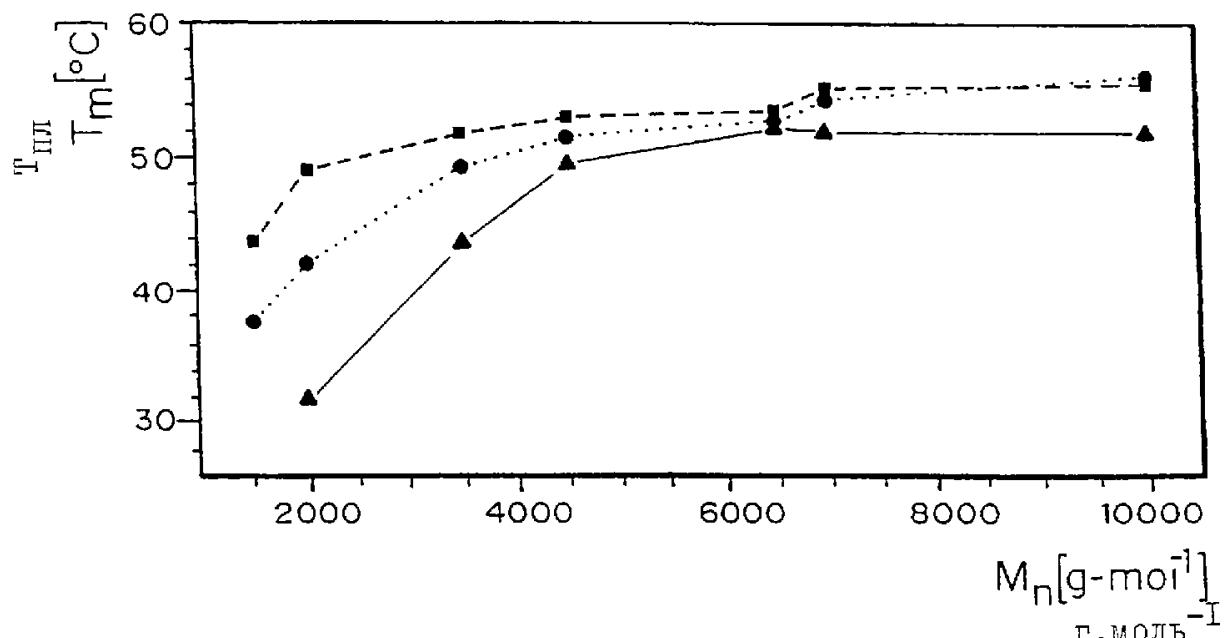
Фиг. 6



Фиг. 7

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2

R U ? 2 1 5 4 2 C 2



ФИГ. 8

R U ? 2 1 5 5 4 2 C 2

R U 2 2 1 5 5 4 2 C 2