



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108137783 A

(43)申请公布日 2018.06.08

(21)申请号 201680060338.3

(22)申请日 2016.10.14

(30)优先权数据

62/243,057 2015.10.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.04.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/056972 2016.10.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/066520 EN 2017.04.20

(71)申请人 心脏起搏器股份公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 约瑟夫·T·小德兰尼

尼拉杰·古隆

大卫·R·伍尔夫曼

艾德格博拉·O·阿德努希

帕特里克·威洛比

阿德尼伊·O·阿雷姆

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 刘明海 胡彬

(51)Int.Cl.

C08G 18/76(2006.01)

C08G 18/08(2006.01)

A61L 31/06(2006.01)

C08J 3/09(2006.01)

C08G 18/66(2006.01)

C08J 7/02(2006.01)

C08G 18/12(2006.01)

C08G 18/24(2006.01)

C08G 18/32(2006.01)

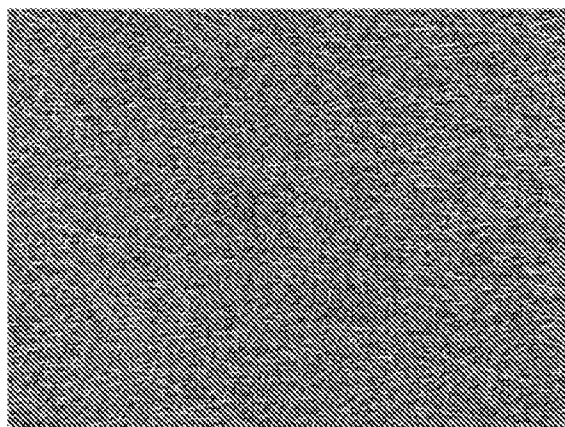
权利要求书1页 说明书9页 附图3页

(54)发明名称

原位可交联聚异丁烯-聚氨酯纳米纤维和涂层的生产

(57)摘要

一种用于制造包含聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物的装置的方法。该方法包括在溶剂体系内使聚异丁烯二醇、二异氰酸酯和扩链剂聚合以形成聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液,将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液沉积到该装置的至少一部分上,并从沉积的聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液蒸发溶剂体系。



1. 一种制备包含聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物的装置的方法,所述方法包括:  
在溶剂体系内将聚异丁烯二醇、二异氰酸酯和扩链剂聚合以形成聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液;  
将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液沉积在装置的至少一部分上;和  
从沉积的聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液中蒸发溶剂体系。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中聚合进一步包括在溶剂体系内的聚醚二醇,以形成聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中蒸发溶剂体系包括:  
在沉积聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液的同时蒸发溶剂体系的第一部分;和  
在沉积的聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液沉积之后蒸发溶剂体系的第二部分。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中在所述溶剂体系的第二部分蒸发期间,在聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物内形成脲基甲酸酯交联。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中在溶剂体系蒸发期间在聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物沉积之后聚合继续。
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系由一种或多种溶剂组分组成,并且所述一种或多种溶剂组分不包括羟基、酸、酰卤、伯胺、仲胺、伯酰胺或仲酰胺。
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系包括2,6-二甲基吡啶。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系包括苯甲醛和选自1,3-二氧戊环、1,4-二噁烷、甘油三乙酸酯、3-乙氧基丙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基亚砷、二元酸酯,四亚甲基砷和苯基乙酸甲酯组成的组的溶剂组分。
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的方法,其中沉积包括将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液进行溶剂浇铸、喷涂或浸涂到装置上的至少一种。
10. 根据权利要求1-8中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系包括:  
具有至少约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ 的极性Hansen溶解度参数和至少约 $4.4\text{MPa}^{0.5}$ 的氢键合Hansen溶解度参数的溶剂组分;或  
具有至少约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ 的极性Hansen溶解度参数的至少一种溶剂组分和具有至少约 $4.4\text{MPa}^{0.5}$ 的氢键合Hansen溶解度参数的至少一种其它溶剂组分。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中沉积包括将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液电纺丝和电喷雾到装置上的至少一种。
12. 根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物与溶剂体系之间的Hansen溶解度参数距离相对能差小于约1。
13. 一种装置,其包括聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物并根据权利要求1-12中任一项的方法制备,所述共聚物包含:  
多个线性聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物链段;和  
在线性聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物链段之间的多个脲基甲酸酯交联。
14. 根据权利要求13所述的装置,其中所述共聚物是热固性聚合物。
15. 根据权利要求13至14中任一项所述的装置,其中所述装置是可植入医疗装置。

## 原位可交联聚异丁烯-聚氨酯纳米纤维和涂层的生产

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年10月17日递交的临时申请第62/243,057号的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及医疗装置和用于制造医疗装置的方法。更具体地说,本发明涉及制造医疗装置的方法和包括聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物层的医疗装置。

### 背景技术

[0004] 聚合物材料广泛用于可植入医疗装置领域。例如,聚合物材料如硅橡胶、聚氨酯和含氟聚合物用作医疗引线、支架和其它装置的涂层和/或绝缘材料。

[0005] 将聚合物材料结合到可植入医疗装置中可以通过各种方法进行,这取决于具体应用。在一些应用中,例如,对于可植入引线体,聚合物材料可以在足以使聚合物材料流动但不足够高以使聚合物材料分解的温度下挤出。也就是说,在挤出和冷却之后形成引线的材料具有与原始聚合物材料大致相同的结构。

[0006] 在其它应用中,可能需要使用溶剂型沉积方法以将聚合物材料层引入到可植入医疗装置中。溶剂型沉积方法包括电喷雾、电纺丝、喷涂、浸涂和强力纺丝。对聚合物材料的所有溶剂型沉积加工重要的是聚合物材料处于溶液中,同时保持聚合物材料的基本结构。在一些情况下,表征某些聚合物材料的强度和耐化学特性也使得难以制备聚合物材料并形成聚合物材料的溶液。

[0007] 嵌段共聚物是由聚合单体的交替片段制成的聚合物材料。聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物是具有许多独特和理想的物理和机械性能的聚合物材料,包括热稳定性、耐化学性、生物相容性和不透气性等等。然而,这些物理特性也可能使聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物的制造和溶剂型沉积加工困难且耗时。聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物的制造和溶剂型沉积加工需要改进。

### 发明内容

[0008] 实施例1是用于制造包含聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物的装置的方法。该方法包括在溶剂体系内使聚异丁烯二醇、二异氰酸酯和扩链剂聚合以形成聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液,将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液沉积到该装置的至少一部分上,并从沉积的聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液蒸发溶剂体系。

[0009] 在实施例2中,实施例1所述的方法,其中聚合进一步包括在溶剂体系内的聚醚二醇,以形成聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液。

[0010] 在实施例3中,实施例1或2所述的方法,其中蒸发所述溶剂体系包括在沉积所述聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液的同时蒸发所述溶剂体系的第一部分,并且在沉积的聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液沉积之后蒸发所述溶剂体系的第二部分。

[0011] 在实施例4中,实施例3所述的方法,其中在所述溶剂体系的第二部分蒸发期间,在聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物内形成脲基甲酸酯交联。

[0012] 在实施例5中,实施例1-4中任一项所述的方法,其中在溶剂体系蒸发期间在聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物沉积之后聚合继续。

[0013] 在实施例6中,实施例1-5中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系由一种或多种溶剂组分组成,并且所述一种或多种溶剂组分不包括羟基、酸、酰卤、伯胺、仲胺、伯酰胺或仲酰胺。

[0014] 在实施例7中,实施例1-6中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系包括2,6-二甲基吡啶。

[0015] 在实施例8中,实施例1-7中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系包括苯甲醛和选自自由1,3-二氧戊环、1,4-二噁烷、甘油三乙酸酯、3-乙氧基丙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基亚砷、二元酸酯,四亚甲基砷和苯基乙酸甲酯组成的组的溶剂组分。

[0016] 在实施例9中,实施例1-8中任一项所述的方法,其中所述沉积包括将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液进行溶剂浇铸、喷涂或浸涂到装置上的至少一种。

[0017] 在实施例10中,实施例1-8中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系包括具有至少约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ 的极性Hansen溶解度参数和至少约 $4.4\text{MPa}^{0.5}$ 的氢键合Hansen溶解度参数的溶剂组分,或至少一种具有至少约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ 的极性Hansen溶解度参数的溶剂组分和至少一种具有至少约 $4.4\text{MPa}^{0.5}$ 的氢键合Hansen溶解度参数的其它溶剂组分。

[0018] 在实施例11中,实施例10所述的方法,其中所述沉积包括将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液电纺丝和电喷雾到装置上的至少一种。

[0019] 在实施例12中,实施例1-11中任一项所述的方法,其中聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物与溶剂体系之间的Hansen溶解度参数距离相对能差小于约1。

[0020] 在实施例13中,包括聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物并根据实施例1-12中任一项所述的方法制备的装置,所述共聚物包含多个线性聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物链段;和线性聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物链段之间的多个脲基甲酸酯交联。

[0021] 在实施例14中,实施例13所述的装置,其中所述共聚物是热固性聚合物。

[0022] 在实施例15中,实施例13至14中任一项所述的装置,其中所述装置是可植入医疗装置。

[0023] 实施例16是用于制造包含聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物的可植入医疗装置的方法。该方法包括在溶剂体系内使聚异丁烯二醇、二异氰酸酯、扩链剂和任选地聚醚二醇聚合以形成聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液,将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液沉积到该可植入医疗装置的至少一部分上,并从沉积的聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液蒸发溶剂体系。

[0024] 在实施例17中,实施例16所述的方法,其中蒸发所述溶剂体系包括在沉积所述聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液的同时蒸发所述溶剂体系的第一部分,并且在沉积的聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液沉积之后蒸发所述溶剂体系的第二部分。

[0025] 在实施例18中,实施例17所述的方法,其中在所述溶剂体系的第二部分蒸发期间,在聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物内形成脲基甲酸酯交联。

[0026] 在实施例19中,实施例16-18中任一项所述的方法,其中在溶剂体系蒸发期间在聚

异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物沉积之后聚合继续。

[0027] 在实施例20中,实施例16-19中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系由一种或多种溶剂组分组成,其中所述一种或多种溶剂组分的沸点低于约350℃,相对蒸发速率大于约0.01,和蒸汽压大于约0.5mm Hg。

[0028] 在实施例21中,实施例16-20中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系由一种或多种溶剂组分组成,并且所述一种或多种溶剂组分不包括羟基、酸、酰卤、伯胺、仲胺、伯酰胺或仲酰胺。

[0029] 在实施例22中,实施例16-21中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系包括2,6-二甲基吡啶。

[0030] 在实施例23中,实施例22所述的方法,其中所述溶剂体系由2,6-二甲基吡啶组成。

[0031] 在实施例24中,实施例16-21中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系包括苯甲醛和选自1,3-二氧戊环、1,4-二噁烷、甘油三乙酸酯、3-乙氧基丙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基亚砷、二元酸酯,四亚甲基砷和苯基乙酸甲酯组成的组的溶剂组分。

[0032] 在实施例25中,实施例16-21中任一项所述的方法,其中所述溶剂体系包括苯甲醛、1,4-二噁烷和选自己内酯( $\epsilon$ )、二甲基亚砷、四亚甲基砷、碳酸亚丙酯、 $\gamma$ -丁内酯和N-甲基-2-吡咯烷酮组成的组的溶剂组分。

[0033] 在实施例26中,实施例16-25中任一项所述的方法,其中在溶剂体系内将聚异丁烯二醇、二异氰酸酯、扩链剂和任选的聚醚二醇聚合包括向溶剂体系中加入锡催化剂。

[0034] 在实施例27中,实施例16-26中任一项所述的方法,其中所述沉积包括将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液进行溶剂浇铸、喷涂或浸涂到可植入医疗装置上的至少一种。

[0035] 在实施例28中,实施例16-26所述的方法,其中所述溶剂体系包括具有至少约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ 的极性Hansen溶解度参数和至少约 $4.4\text{MPa}^{0.5}$ 的氢键合Hansen溶解度参数的溶剂组分,或至少一种具有至少约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ 的极性Hansen溶解度参数的溶剂组分和至少一种具有至少约 $4.4\text{MPa}^{0.5}$ 的氢键合Hansen溶解度参数的其它溶剂组分。

[0036] 在实施例29中,实施例28所述的方法,其中所述沉积包括将聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物溶液电纺丝和电喷雾到可植入医疗装置上的至少一种。

[0037] 在实施例30中,实施例16-29中任一项所述的方法,其中所述二异氰酸酯是4,4'-亚甲基二苯基二异氰酸酯,所述扩链剂是1,4-丁二醇,且所述任选的聚醚二醇是聚四亚甲基氧化物二醇(polytetramethylene oxide diol)。

[0038] 在实施例31中,实施例16-30中任一项所述的方法,其中聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物与溶剂体系之间的Hansen溶解度参数距离相对能差小于约1。

[0039] 实施例32是包含聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物的可植入医疗装置。所述共聚物包括多个线性聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物链段和在线性聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物链段之间的多个脲基甲酸酯交联。

[0040] 在实施例33中,实施例32所述的装置,其中所述共聚物是热固性聚合物。

[0041] 在实施例34中,实施例32或33中任一项所述的装置,其中所述可植入医疗装置是医用引线,并且所述聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物在医用引线的表面上呈多个电纺纤维的形式。

[0042] 在实施例35中,实施例32或33所述的装置,其中聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物在装

置的至少一部分表面上呈喷涂涂层的形式。

[0043] 尽管公开了多个实施方案,基于示出和描述了本发明的示例性实施方案的下面的详细描述,对于本领域技术人员来说,本发明的其它实施方案将变得显而易见。因此,附图和详细描述应被视为本质上是说明性的而不是限制性的。

### 附图说明

[0044] 图1是根据本发明的(多个)实施方案的可植入医疗装置的示意图。

[0045] 图2A和2B是图1的可植入医疗装置的部分的示意性纵向截面图。

[0046] 图3是电纺丝的示意图。

[0047] 图4是根据本发明的实施方案在引线的电极线圈(electrode coil)上形成的聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物的薄聚合物网的图像。

[0048] 虽然本发明可修改为各种修改和替代形式,但具体实施方案已通过附图中的实施例示出并在下面详细描述。然而,并不打算将本发明限制于所描述的特定实施方案。相反,本发明意在覆盖落入由所附权利要求限定的本发明的范围之内内的所有修改,等同物和替代。

### 具体实施方式

[0049] 历史上,聚异丁烯-聚氨酯嵌段共聚物(PIB-PUR)可以在第一溶剂(例如甲苯)中制造或聚合,然后在真空或氮气层下干燥以尽可能多地从PIB-PUR蒸发甲苯。一旦第一溶剂蒸发,聚合停止。由于PIB-PUR具有优异的扩散阻隔特性,干燥PIB-PUR可能需要几周的时间。一旦从PIB-PUR蒸发足够的甲苯,PIB-PUR可以溶解在第二溶剂(例如吡啶)中,用于通过溶剂型沉积过程进行沉积。PIB-PUR不会继续在第二溶剂中聚合。由于PIB-PUR具有优异的耐化学性,将PIB-PUR变成溶液可能需要额外的几天时间。

[0050] 在本发明的实施方案中,用以形成PIB-PUR的聚合以及随后的用以将PIB-PUR沉积在医疗装置上的溶剂型沉积过程均使用相同的溶剂系统进行,如下所述。从聚合到沉积使用相同的溶剂体系消除了对干燥PIB-PUR的长处理步骤的需要,然后将其变回溶液以通过溶剂型方法进行沉积。在实施方案中,从聚合到沉积的整个过程可以在一天内完成。

[0051] 图1提供了使用示例性可植入医疗装置的医疗应用的说明性但非限制性示例。应用和位置仅是说明性的,因为包含本发明的实施方案的可植入医疗装置可以用于各种解剖学位置并用于各种其他目的。

[0052] 图1是根据本公开的各种实施方案的医用电引线10的局部剖视图。根据一些实施方案,医用电引线10可以被配置用于植入患者心脏内。根据其他实施方案,医用电引线10被配置用于植入患者的神经血管区域内。在又一个实施方案中,引线10可以是用于耳蜗植入物的引线。医用电引线10包括从近端16延伸到远端20的细长的绝缘引线主体12。近端16被配置为经由连接器24可操作地连接到脉冲发生器。至少一个导体32从引线的近端16处的连接器24延伸到引线的远端20处的一个或多个电极28。导体32可以是盘绕或电缆导体。根据采用多个导体的一些实施方案,引线可以包括盘绕和电缆导体的组合。当使用盘绕导体时,根据一些实施方案,导体可以具有同径向或同轴配置。

[0053] 根据待递送的治疗类型,医用电引线10可以是单极、双极或多极的。在采用多个电

极28和多个导体32的本公开的实施方案中,每个导体32适于以一对一的方式连接到单独电极28,从而允许每个电极28可被单独访问。另外,引线主体12可以包括一个或多个管腔,该一个或多个管腔适于接收引导元件,例如引导线或探针,用于将引线10递送到患者心脏内的目标位置。

[0054] 电极28可以具有本领域已知的任何电极配置。根据本公开的一个实施方案,至少一个电极可以是环形或部分环形电极。根据另一个实施方案,至少一个电极28是冲击线圈。根据本公开的又一个实施方案,至少一个电极28包括暴露的电极部分和绝缘的电极部分。在一些实施方案中,可以使用电极配置的组合。电极28可以用铂、不锈钢、钛、钽、钷、MP35N、其它类似的导电材料、任何前述的合金包括铂-铱合金在内以及前述的其它组合包括包覆金属层或多种金属材料涂覆或由它们形成。

[0055] 图2A和图2B是图1的引线10的示意性纵向截面图,其中为了清楚已经去除了内部结构。如图2A和2B所示,引线10包括设置在绝缘引线主体12的各个部分上的PIB-PUR层40。图2A和2B提供了引线10的可以包括PIB-PUR层40的区域的说明性但非限制性的示例。

[0056] 图2A示出了设置在绝缘引线主体12的一部分上的PIB-PUR层40。绝缘引线主体12的所示部分可以与诸如电极28的电极相邻,或者可以与电极间距开。相反,图2B示出了设置在电极28上的PIB-PUR层40。尽管PIB-PUR层40被示为覆盖全部电极28,但是在一些实施方案中,PIB-PUR层40仅覆盖电极28的一小部分、电极28的大部分或电极28的介于中间的部分。在图2A和2B所示的实施方案中,PIB-PUR层40可以是多孔的,以允许电极28与患者心脏内目标位置处的组织之间的电接触。

[0057] 在实施方案中,聚异丁烯二醇、二异氰酸酯、扩链剂和任选的聚醚二醇可在溶剂体系内聚合以形成PIB-PUR溶液。在一些实施方案中,聚异丁烯二醇可以是遥爪聚异丁烯二醇。使用遥爪聚异丁烯二醇产生多个线性PIB-PUR链段。在一些实施方案中,遥爪聚异丁烯二醇可以是饱和的。合适的二异氰酸酯可包括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)、对亚苯基二异氰酸酯、3,3'-联甲苯胺(tolidene)-4,4'-二异氰酸酯、3,3'-二甲基二苯基甲烷-4,4'-二异氰酸酯、1,6-六亚甲基二异氰酸酯(HDI)、4,4'-二环己基甲烷二异氰酸酯、3-异氰酸甲酯基-3,5,5-三甲基环己基异氰酸酯(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)。合适的扩链剂可以包括乙二醇(1,2-乙二醇)、1,4-丁二醇和1,6-己二醇。合适的任选的聚醚二醇可以包括聚四亚甲基氧化物二醇(PTMO二醇)、聚六亚甲基氧化物二醇(PHMO二醇)、聚亚辛基氧化物二醇和聚十亚甲基氧化物二醇。在一些实施方案中,可以在添加到溶剂体系中的催化剂存在下发生聚合。合适的催化剂可以包括2-乙基己酸锡(II)。

[0058] 根据实施方案的溶剂体系可以包括单一溶剂组分或多种溶剂组分。合适的溶剂体系能够将PIB-PUR保持在溶液中,不会干扰聚合过程,并且具有足够的挥发性以在不会损坏PIB-PUR的条件下从PIB-PUR溶液中蒸发。另外,为了用于使用电场来控制PIB-PUR溶液沉积的溶剂型沉积过程(例如电纺丝和电喷雾),合适的溶剂体系还可以具有足以支持PIB-PUR溶液和电场之间的相互作用的极性和氢键合水平。

[0059] 根据实施方案的溶剂系统能够将PIB-PUR保持在溶液中。Hansen溶解度参数(HSP)可用于预测材料是否可溶于另一种。HSP由表示在物质分子之间作用的力的三个参数组成:

分散力、极性分子间力和氢键合力(参见Charles M. Hansen, Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook (CRC Press, 第2版2007))。三个HSP定义了三维Hansen空间。材料的三个HSP是Hansen空间的坐标。因此,诸如单个溶剂组分或聚合物的材料的HSP确定了在Hansen空间中材料的相对位置。多个溶剂组分的混合物的HSP是构成混合物的单个溶剂组分的HSP的体积加权组合。因此,多个溶剂组分的混合物在Hansen空间中也具有相对位置。Hansen溶解度参数距离(Ra)是Hansen空间中任意两种材料之间的距离。Ra可以从下面的方程式1确定:

$$[0060] \quad Ra = \sqrt{4(\delta_{d2} - \delta_{d1})^2 + (\delta_{p2} - \delta_{p1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2}$$

方程式 1

[0061] 其中 $\delta_{d1}$ 、 $\delta_{p1}$ 和 $\delta_{h1}$ 分别是两种材料之一的分散、极性和氢键合HSP;和 $\delta_{d2}$ 、 $\delta_{p2}$ 和 $\delta_{h2}$ 是两种材料中另一种的分散、极性和氢键合HSP。特定溶剂组分或聚合物的HSP值可以凭经验确定,或也可以在公布的表中找到。

[0062] 可以确定待溶解材料的相互作用半径( $R_0$ )。 $R_0$ 是Hansen空间中的任何溶剂组分(或溶剂混合物)可能与材料形成溶液的距离。 $R_a$ 与 $R_0$ 的比值称为相对能量差(RED)并且是无量纲数值。对于具有大于1的RED值的材料和溶剂组分(或多个溶剂组分),材料和溶剂组分在其HSP上可能不足够相似以形成溶液。相反,对于具有小于1的RED值的材料和溶剂(或多个溶剂组分),材料和溶剂组分在其HSP上可能足够相似,使得材料可能与溶剂组分形成溶液。因此,RED可以预测材料是否可能与溶剂组分(或多个溶剂组分)形成溶液。

[0063] 在本公开内容的一些实施方案中,PIB-PUR的HSP和 $R_0$ 已经凭经验确定。对于PIB-PUR,分散HSP为约 $19.3\text{MPa}^{0.5}$ ,极性HSP为约 $9.3\text{MPa}^{0.5}$ ,和氢键合HSP为约 $10.5\text{MPa}^{0.5}$ 。PIB-PUR的 $R_0$ 为约5.9。各种溶剂的HSP可以在例如Charles M. Hansen, Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook (CRC Press, 第2版,2007)中找到,其全部内容通过引用并入本文。

[0064] 在一些实施方案中,溶剂体系可以具有小于约1的对于PIB-PUR的RED以将PIB-PUR保持在溶液中。例如,由2,6-二甲基吡啶组成的溶剂体系具有的分散HSP为约 $19.0\text{MPa}^{0.5}$ ,极性HSP为约 $8.9\text{MPa}^{0.5}$ ,和氢键合HSP为约 $5.4\text{MPa}^{0.5}$ 。因此,2,6-二甲基吡啶的溶剂体系相对于PIB-PUR的 $R_a$ 为约5.2和RED为约0.88。

[0065] 如上所述,合适的溶剂体系可能不会干扰聚合过程。也就是说,溶剂体系对聚异丁烯二醇、二异氰酸酯、扩链剂或任选的聚醚二醇是非反应性的。因此,溶剂体系的单一溶剂组分或多种溶剂组分不包括供质子基团或将与醇反应的任何物质。在一些实施方案中,溶剂体系的单一溶剂组分或多种溶剂组分不包括羟基、酸、酰卤、伯胺、仲胺、伯酰胺或仲酰胺。例如,由2,6-二甲基吡啶组成的溶剂体系不包括羟基、酸、酰卤、伯胺、仲胺、伯酰胺或仲酰胺。

[0066] 合适的溶剂体系也具有足够的挥发性以在不会损坏PIB-PUR的条件下从PIB-PUR溶液中蒸发。液体挥发性的一个指标是相对蒸发速率(RER)。如本文所用,RER是液体相对于乙酸正丁酯蒸发速率的蒸发速率,其中乙酸正丁酯的蒸发速率为100。在一些实施方案中,RER大于约0.01,大于约0.1,大于约1或大于任何前述值之间的任何值的溶剂体系的单一溶剂组分或多种溶剂组分可以具有足以从PIB-PUR溶液中蒸发的挥发性。



[0067] 液体挥发性的另一个指标是它在1巴压力下的沸点。在一些实施方案中,沸点低于约150°C,约200°C,约250°C,约300°C,约350°C,或低于任何前述温度之间的任何温度的溶剂体系的单一溶剂组分或多种溶剂组分可以具有足以从PIB-PUR溶液中蒸发的挥发性。

[0068] 液体挥发性的另一个指标是其蒸汽压。在一些实施方案中,在25°C下蒸汽压大于约0.5毫米汞柱(mm Hg),大于约1mm Hg,大于约2mm Hg,大于约3mm Hg,大于约5mm Hg,或大于约10mm Hg,或大于任何前述蒸汽压之间的任何蒸汽压的溶剂体系的单一溶剂组分或多种溶剂组分可具有足以从PIB-PUR溶液蒸发的挥发性。

[0069] 在一些实施方案中,溶剂体系的单一溶剂组分或多种溶剂组分可具有大于约0.01,大于约0.1,大于约1,或大于任何前述值之间的任何值的RER;可具有小于约150°C,约200°C,约250°C,约300°C,约350°C,或小于任何前述温度之间的任何温度的沸点,并且可具有大于约0.5mm Hg,大于约1mm Hg,大于约2mm Hg,大于约3mm Hg,大于约5mm Hg,或大于约10mm Hg,或者大于任何前述蒸汽压力之间的任何蒸汽压的蒸汽压。例如,由2,6-二甲基吡啶组成的溶剂体系具有约17的RER,在1巴下的沸点为约144°C,和在25°C下的蒸汽压为3.4mm Hg。

[0070] 如上所述,其中溶剂型沉积过程使用电场来控制PIB-PUR溶液沉积(例如电纺丝和电喷雾)的实施方案,合适的溶剂体系还具有足以支持PIB-PUR溶液和电场之间的相互作用的极性和氢键合水平。在这样的实施方案中,合适的溶剂体系可以包括具有至少约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $5.6\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $6.2\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $6.8\text{MPa}^{0.5}$ ,或约 $7.4\text{MPa}^{0.5}$ 的极性HSP和至少约 $4.4\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $4.6\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $4.8\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ ,或约 $5.2\text{MPa}^{0.5}$ 的氢键合HSP的溶剂组分。在其它实施方案中,溶剂型沉积过程使用电场来控制PIB-PUR溶液沉积,合适的溶剂体系可以包括具有至少约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $5.6\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $6.2\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $6.8\text{MPa}^{0.5}$ ,或约 $7.4\text{MPa}^{0.5}$ 的极性HSP的至少一种溶剂组分和至少约 $4.4\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $4.6\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $4.8\text{MPa}^{0.5}$ ,约 $5.0\text{MPa}^{0.5}$ ,或约 $5.2\text{MPa}^{0.5}$ 的氢键合HSP的至少一种其它的溶剂组分。例如,由2,6-二甲基吡啶组成的溶剂体系具有的极性HSP为约 $8.9\text{MPa}^{0.5}$ ,和氢键合HSP为约 $5.4\text{MPa}^{0.5}$ 。

[0071] 在一些实施方案中,溶剂体系可以由单一溶剂组分组成。在一些实施方案中,单一溶剂组分可以选自由2,6-二甲基吡啶苯甲醛、1,3-二氧戊环、苯甲酸丁酯、苯乙酸甲酯、苄基甲基酮、肉桂酸乙酯、1,4-二噁烷、环己酮、苯丙酮、苯基乙酸乙酯、二氯甲烷、苄基乙基酮、四氢呋喃、异佛尔酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、三乙酸甘油酯、苯基乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二元酸酯和环戊基甲基醚组成的组。

[0072] 在其他实施方案中,溶剂体系可以包括两种溶剂组分,第一溶剂组分和第二组分。在一些实施方案中,第一溶剂组分可以是苯甲醛,第二溶剂组分可以包括1,3-二氧戊环、1,4-二噁烷、三乙酸甘油酯、3-乙氧基丙酸乙酯、四氢呋喃、二甲基亚砷、二元酸酯、四亚甲基砷和苯乙酸甲酯中的一种。在其他实施方案中,第一溶剂组分可以是1,3-二氧戊环,第二溶剂组分可以是己内酯( $\epsilon$ )、苯基乙腈和碳酸亚丙酯中的一种。在又一个实施方案中,第一溶剂组分可以是1,4-二噁烷并且第二溶剂组分可以是己内酯( $\epsilon$ )。在一些实施方案中,第一溶剂组分可以以大于或等于约50重量%的浓度存在,余量为第二溶剂组分。在一些实施方案中,第一溶剂组分与第二溶剂组分的重量比可以为50%/50%、60%/40%、70%/30%、80%/20%或90%/10%,或96%/4%,或任何前述重量比之间的重量比。

[0073] 在一些其他实施方案中,溶剂体系可以包括三种溶剂组分,第一溶剂组分、第二组

分和第三溶剂组分。在一些实施方案中,第一溶剂组分可以是苯甲醛,第二组分可以是1,4-二噁烷,并且第三溶剂组分可以是己内酯( $\epsilon$ )、二甲基亚砷、四亚甲基砷、碳酸亚丙酯、 $\gamma$ -丁内酯和N-甲基-2-吡咯烷酮中的一种。在其他实施方案中,第一溶剂组分可以是1,4-二噁烷,第二组分可以是己内酯( $\epsilon$ ),并且第三溶剂组分可以是芳香烃、甲苯、乙苯、苯甲酸丁酯、苯基乙腈和二甲苯中的一种。在一些实施方案中,第二溶剂组分的存在量可以少至约20重量%,约25重量%,或约30重量%,或者可以多至约35重量%,约40重量%,或约45重量%,或任何一对前述值之间。例如,在一些实施方案中,第二溶剂组分的存在量可以为约20重量%至约45重量%、约25重量%至约40重量%,或约30重量%至约35重量%。在一些实施方案中,第三溶剂组分可以以少至约2重量%、约5重量%、约10重量%或约20重量%的量存在,余量为第一溶剂组分。

[0074] PIB-PUR溶液可以通过溶剂型沉积过程沉积在医用电引线10的至少一部分上。在溶剂型沉积过程中,溶剂体系的第一部分可以在PIB-PUR溶液的沉积过程中蒸发。一旦PIB-PUR溶液被沉积,溶剂体系的第二部分就会蒸发。令人惊奇的是,发现在溶剂体系的第二部分蒸发过程中,在沉积的PIB-PUR中原位形成了脲基甲酸酯交联(crosslinks)。在线性PIB-PUR链段之间形成脲基甲酸酯交联。由脲基甲酸酯交联提供的另外的结构产生PIB-PUR,其可以比通过先前方法制造和沉积的PIB-PUR更强且更耐用。例如,在一些实施方案中,由于脲基甲酸酯交联,所得到的沉积的PIB-PUR可以是热固性聚合物。

[0075] 如本文所述,PIB-PUR从聚合至沉积保持在相同溶剂体系内。也就是说,聚异丁烯二醇、二异氰酸酯、扩链剂和任选的聚醚二醇在用于沉积聚合的PIB-PUR溶液的不同溶剂体系中聚合。不希望受任何理论束缚,据信从聚合至沉积连续保持PIB-PUR在溶液中支持在PIB-PUR内聚合物链的持续反应性。另外,在PIB-PUR溶液沉积之后,可以继续聚合。当溶剂体系的第二部分蒸发时,保留在PIB-PUR溶液中的任何聚异丁烯二醇、二异氰酸酯、扩链剂和任选的聚醚二醇变得更浓,导致持续聚合。额外的聚合可以产生PIB-PUR,其可以比通过历史方法制造和沉积的PIB-PUR更强且更耐用,其中聚合在沉积过程之前随着溶剂的蒸发而结束。

[0076] 图3提供了示例性的溶剂型沉积过程电纺丝的示意图。可以使用电场从毛细管源52吸取PIB-PUR溶液54。PIB-PUR溶液54可以如上面参照图2A和2B所描述的那样形成,其采用如上所述的适于电纺丝的溶剂体系。在一些实施方案中,毛细管源52可以是注射器。PIB-PUR溶液54被吸引到接地的收集器58。高压电源56可以用来为该过程供电。诸如绝缘引线主体12(图1、2A和2B)的待涂覆元件60可以放置在待涂覆的收集器58上。当PIB-PUR溶液54从毛细管源52朝着收集器58被吸引到元件60时,PIB-PUR的表面积显著增加,导致溶剂体系的第一部分在沉积过程中从PIB-PUR溶液54蒸发。一旦沉积,随着聚合继续,溶剂体系的第二部分从PIB-PUR溶液54蒸发,并且如上所述,在沉积的PIB-PUR内形成脲基甲酸酯交联。干燥时,可以形成薄的纳米纤维聚合物网62。在一些实施方案中,纳米纤维尺寸可以通过调节PIB-PUR溶液54中聚合物的相对浓度来控制。

[0077] 虽然本文的描述讨论了医用电引线10上沉积的PIB-PUR层40,但是PIB-PUR层40可以沉积在任何医疗装置上,例如但不限于可植入电刺激系统或诊断系统,包括神经刺激系统如脊髓刺激(SCS)系统、深部脑刺激(DBS)系统、周围神经刺激(PNS)系统、胃神经刺激系统、耳蜗植入系统和视网膜植入系统等,以及心脏系统,包括植入式心律管理(CRM)系统、植

入式心律转复除颤器(ICD),以及心脏再同步和除颤(CRDT)设备等等;和导管。

[0078] 实施例

[0079] 本发明将在以下实施例中更具体地描述,其目的是仅用于说明,因为本发明的范围内的许多修改和变化对于本领域技术人员将是显而易见的。除非另有说明,否则以下实施例中报道的所有份数、百分数和比例均为重量计,实施例中使用的所有试剂均可从下述化学品供应商获得或可获得,或可通过常规技术合成。

[0080] 实施例1

[0081] 在2,6-二甲基吡啶中聚合PIB-PUR

[0082] 14.3g的聚异丁烯二醇(饱和,88.8%聚异丁烯)和6.82g的聚四亚甲基氧化物二醇的混合物最初与50g甲苯混合。将混合物在70°C的温度和氮气吹扫下加热过夜以除去水分和甲苯。将混合物与8.57g亚甲基二苯基二异氰酸酯和65g2,6-二甲基吡啶一起加入到100ml玻璃反应器中。将混合物在150RPM下搅拌并保持在90°C的温度下。由旋转的聚四氟乙烯桨提供搅拌。两小时后,将0.02g 2-乙基己酸锡(II)与3ml甲苯加入反应器中。五分钟后,向反应器中缓慢加入1.94g的1,4-丁二醇以及另外的25g的2,6-二甲基吡啶以防止溶液随着反应物在含有2,6-二甲基吡啶的溶液中聚合形成PIB-PUR而变得太粘稠。一小时后,PIB-PUR溶液准备用于溶剂型沉积过程。

[0083] 实施例2

[0084] 通过电纺丝在2,6-二甲基吡啶中沉积PIB-PUR

[0085] 将溴化锂盐(LiBr)与如上述实施例1中所述制备的PIB-PUR溶液的混合物组合以形成含有0.1重量%LiBr的溶液。将PIB-PUR溶液/盐混合物装入注射器并连接至电纺丝机的喷嘴。将PIB-PUR溶液/盐混合物以0.3毫升/小时的流速电纺丝到距离喷嘴尖端10厘米处的医用电引线的电极线圈上,以在电极线圈上形成聚合物网。环境条件包括34%的相对湿度和23°C的温度。图4是制得的PIB-PUR的薄聚合物网放大1000倍的的图像。

[0086] 实施例3

[0087] 通过喷涂在2,6-二甲基吡啶中沉积PIB-PUR

[0088] 将如实施例1所述制备的69.795g的PIB-PUR溶液和另外75ml的2,6-二甲基吡啶的混合物在离心机中以5000RPM处理20分钟以稀释PIB-PUR溶液,粘度从0.354Pa·s降低至0.048Pa·s。PIB-PUR含量在稀释前测得为26.6%,稀释后测得为15.2%。将稀释的PIB-PUR溶液装载到DAGR®重力空气刷中,并喷洒到用于医用电引线的编织内线圈上。在室温和60.2%相对湿度下将线圈设置在以350RPM旋转的心轴上。

[0089] 可以在不脱离本发明的范围的情况下对所讨论的示例性实施方案进行各种修改和添加。例如,虽然上述实施方案是指特定的特征,本发明的范围也包括具有不同的特征组合的实施方案和不包括所有的所描述特征的实施方案。因此,本发明的范围旨在涵盖落入权利要求书的范围内的所有这些替代、修改以及变型,以及它们的所有等同物。

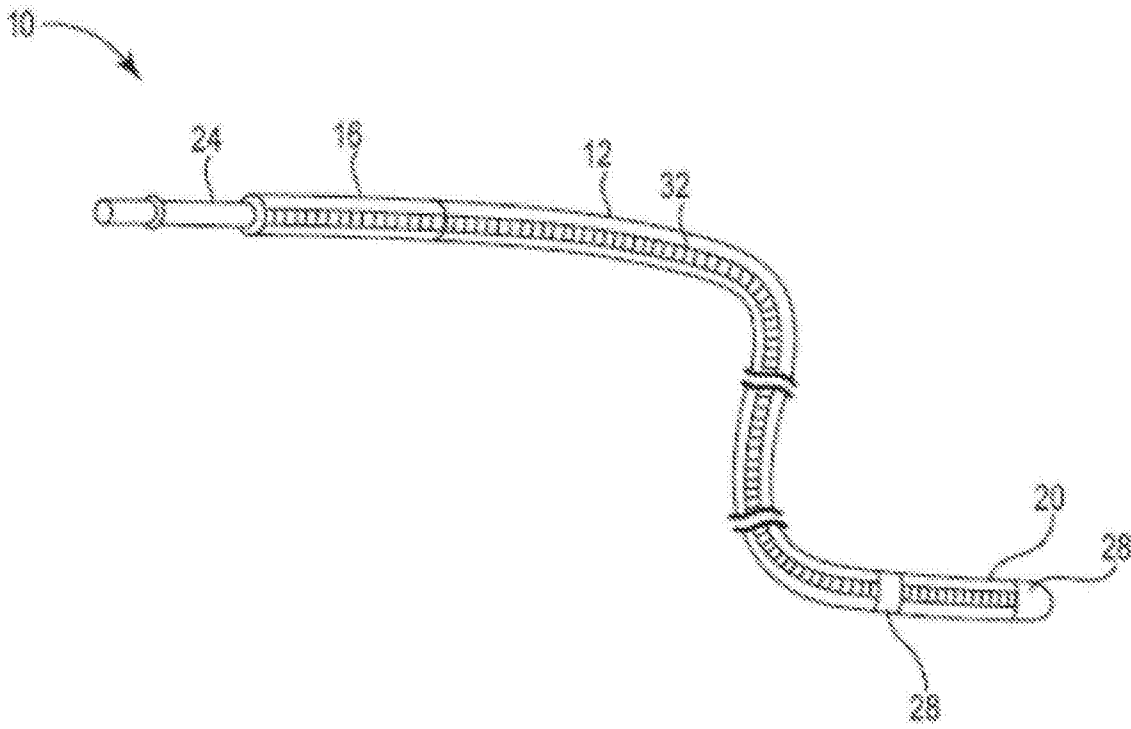


图1

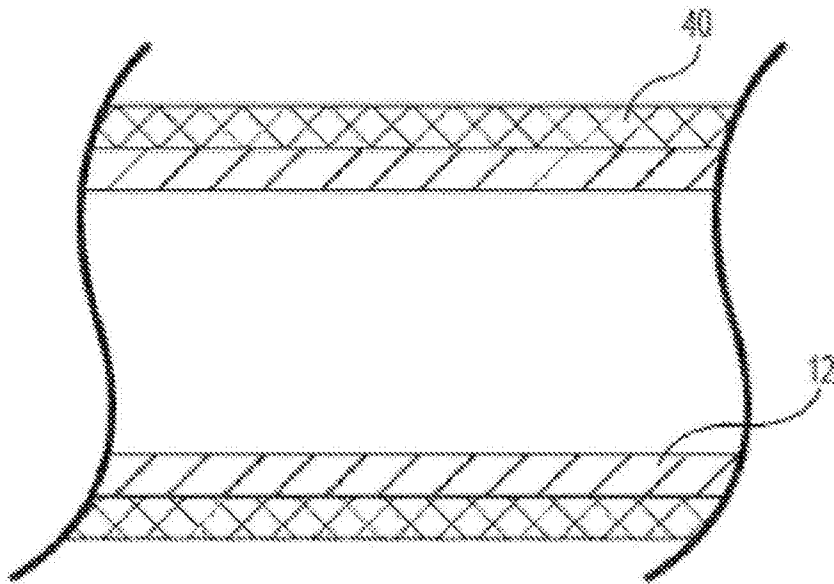


图2A

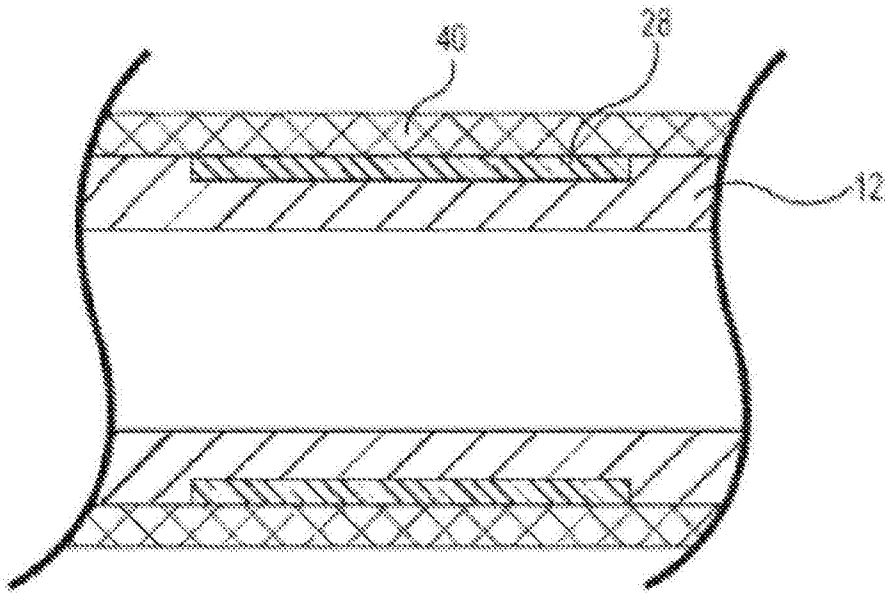


图2B

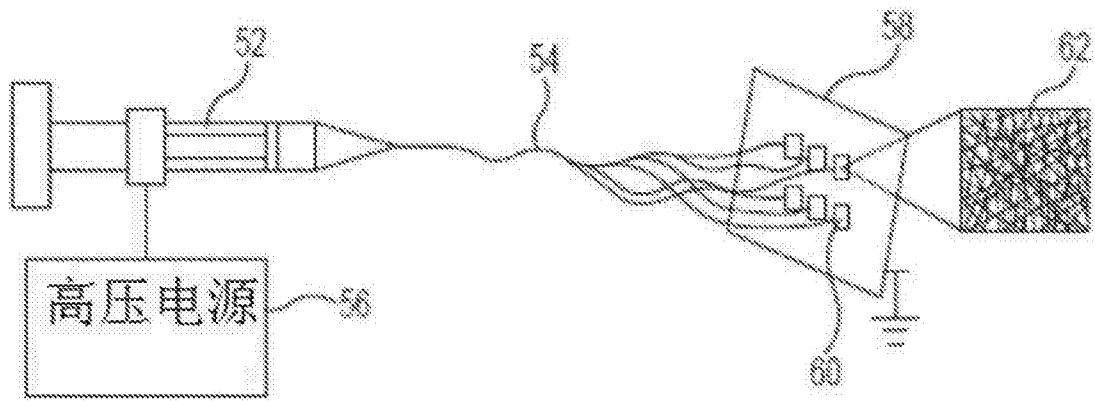


图3

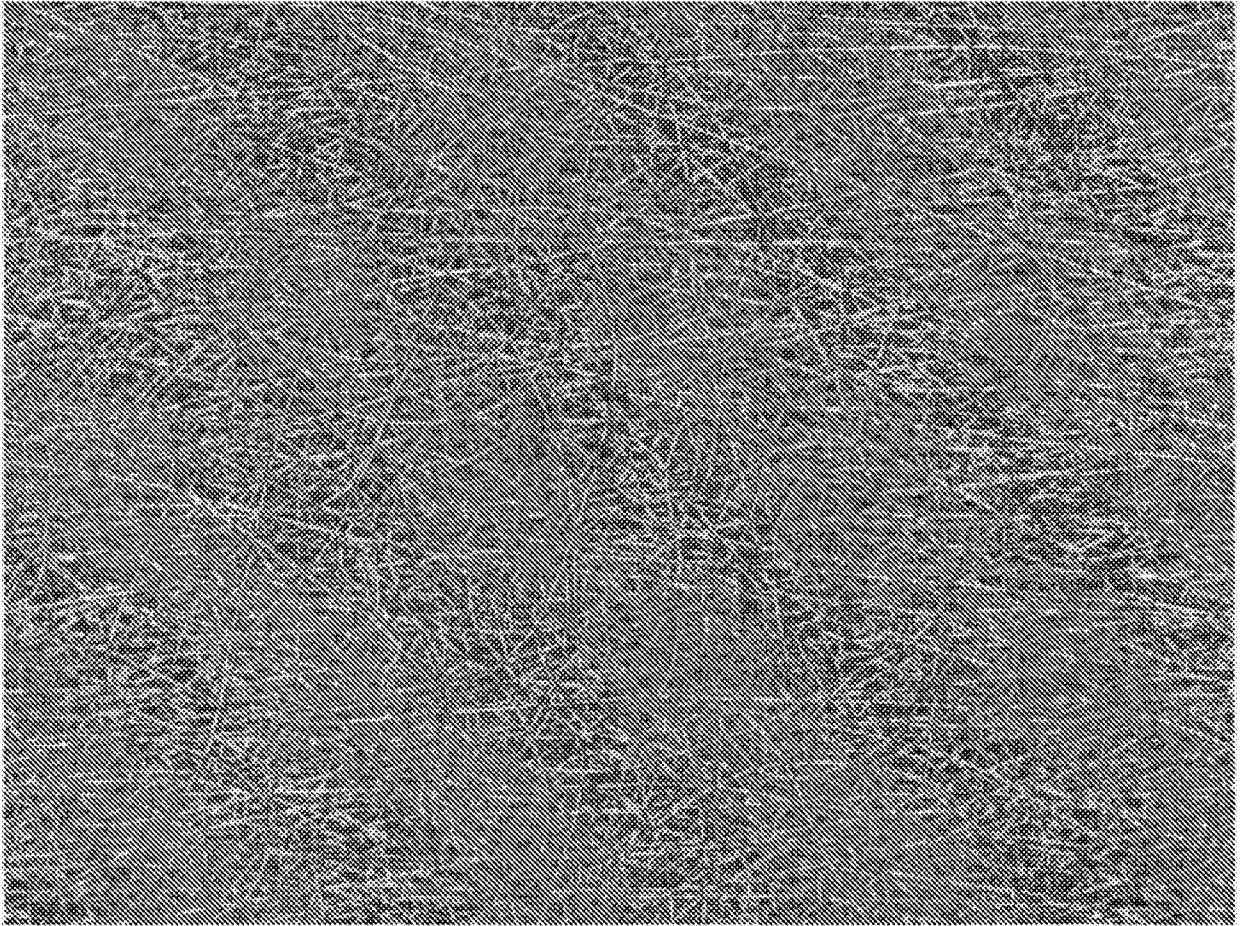


图4