

Zastrzeżenia patentowe

1. Bioresorbowalne, w pełni biokompatybilne termoplasty, zwłaszcza amorficzne, będące alifatycznymi kopoliestrami lub alifatycznymi poli(estro-ko-węglanami), lub poli(estro-ko-amidami), lub poli(estro-ko-węglano-ko-amidami), lub poli(amido-ko-węglanami), o udziale jednostek estrowych od 20 do 80 % molowych, węglanowych od 20 do 80 % molowych i amidowych od 1 do 30 % molowych wykazujące elastyczne własności w temperaturach niewiele wyższych od temperatury ciała ludzkiego w zakresie od 38 - 45° C, a w temperaturach niższych (w zakresie od 0° do 38° C) posiadających stosunkowo wysoki moduł sztywności, o sterowanej warunkami syntezy morfologii i własnościach pamięci kształtu, zawierające długie homobloki i krótkie wymieszane sekwencje pochodzące od zastosowanych komonomerów, o wzorze 7,



wzór 7

w którym n, k i m oznaczają liczbę naturalną od 2 do 200, składnik bloku A oznacza grupę o wzorze $-O-CH(R)-CO-$, $-O-(CHR)_{4...6}-CO-$ i/lub $-O-(CHR)_{4...6}-O-CO-$, w których R oznacza $-(CH_2)_aR_1$ lub $-(CHR_2-OCH_2)_b-OH$ lub $-(CHR_2-OCH_2)_b-NH_2$, gdzie a oznacza liczbę całkowitą od 0 do 10, b liczbę naturalną od 1 do 1000, R_1 oznacza $-H$ lub $-OH$ lub $-NH_2$, R_2 oznacza $-CH_3$ lub $-CH_2CH_3$, a składnik bloku B oznacza grupę o wzorze $-O-CH_2-CO-$, lub/i $-O-(CH_2)_{4...6}-CO-$, lub/i $-O(CH_2)_{4...6}-O-CO-$ posiadające wysoki moduł sztywności w temperaturach poniżej 38°C oraz wykazujące elastyczne właściwości w temperaturach niewiele wyższych od temp. ciała ludzkiego to jest w zakresie 38-45°C, posiadają dużą łatwość programowania kształtu tymczasowego, sterowaną warunkami syntezy morfologię i parametry własności pamięci kształtu.

2. Elastomery według zastrz. 1, znamienne tym, że mają zaprogramowane na etapie syntezy własności, poprzez specjalne dobranie składu substratów, selekcji rodzaju zastosowanego inicjatora lub katalizatora, wybór odpowiedniej metody i warunków kopolimeryzacji, posiadające finalną segmentową strukturę łańcucha syntezowanego kopolimeru lub terpolimeru, charakteryzujących się obecnością jednocześnie długich elastycznych bloków monomerycznych i krótkich sztywnych segmentów łańcucha zbudowanych z wymieszanych sekwencji ko monomerowych, wykazujące efekt zapamiętywania kształtu, niezależnie od stopnia krystaliczności materiału.
3. Elastomery według zastrz. 1, znamienne tym, że dzięki dużej plastyczności w temperaturach powyżej 38°C i zjawisku silnego oddziaływania międzycząsteczkowego charakteryzują się również stosunkowo dużą szybkością powrotu do kształtu permanentnego, po zadziałaniu bodźca termicznego – temperatury zbliżonej do temperatury ciała ludzkiego (36-41°C).
4. Elastomery według zastrz. 1, znamienne tym, że są biokompatybilne oraz w pełni biodegradowalne, dzięki zastosowanym w metodzie inicjatorom i/lub specjalnie dobranym katalizatorom, zapewniającym pełną biokompatybilność otrzymanych materiałów, nie zawierające nawet śladów toksycznych zanieczyszczeń, a monomery tak dobrane iż utworzone w wyniku reakcji kopolimeryzacji łańcuchy polimerowe degradują się na produkty nietoksyczne łatwo wchłaniane przez organizm takie jak kwas mlekowy, glikolowy, ϵ -hydroksykapronowy i podobne.
5. Sposób wytwarzania bioresorbowalnych i biokompatybilnych elastomerów termoplastycznych wykazujących pamięć kształtu, zwłaszcza do zastosowań biomedycznych w procesie kopolimeryzacji, przebiegającej zgodnie ze znanym mechanizmem ROP, znamienne tym, że prowadzi się kopolimeryzację, monomerów wybranych z grupy obejmującej laktydy, zwłaszcza LL-laktyd i/lub DD-laktyd i/lub L,D-Laktyd i/lub glikolid o ogólnym wzorze 1 i/lub laktony o ogólnym wzorze 2, zwłaszcza ϵ -kaprolakton, 6-walerolakton i/lub cykliczne węglany, o wzorze 3, korzystnie węglan trimetylenu i/lub dimetylowy węglan trimetylenu, w obecności wcześniej otrzymanych alifatycznych oligoestrodiole o wzorze 4, o średniej masie cząsteczkowej M_n od 1kDa do 10 kDa i/lub wcześniej otrzymanych alifatycznych oligo(estro-ko-węglano)diole, o wzorze 5, o średniej masie cząsteczkowej M_n od 1kDa do 10 kDa, i/lub oligo(estro-ko-amido)diole o wzorze 6, o średniej masie cząsteczkowej M_n od 1kDa do 10 kDa oraz specjalnie dobranego niskotoksycznego inicjatora wybranego z grupy obejmującej kompleksy cynku rozpuszczalne w stopie monomerów, korzystnie jednowodny acetylacetonian cynku (II) i/lub dwuwodny acetylacetonian cynku (II) i/lub etylcynk (II), i/lub etanolan etylcynku (II)) i/lub kompleksy cyrkonu rozpuszczalne w stopie

- monomerów, korzystnie acetylacetonian cyrkonu (IV), etoksy acetylacetonian cyrkonu (IV) i/lub kompleksy tytanu (IV), korzystnie acetylacetonian tytanu (IV) i/lub kompleksy żelaza (III), korzystnie acetylacetonianu żelaza (III).
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że stosuje się inicjator wybrany z grupy obejmującej kompleksy cyrkonu (IV) lub/i tytanu (IV) lub/i żelaza(III) w ten sposób, iż oprócz inicjowania procesu polimeryzacji wywołały one silne zjawiska transestryfikacji międzycząsteczkowej, zachodzącej równolegle do głównej reakcji propagacji łańcucha kopolimeru lub terpolimeru i prowadzi się reakcję w stopie lub w roztworze rozpuszczalnika organicznego lub w mieszaninie rozpuszczalników organicznych, w relatywnie niskiej temperaturze w zakresie od 60°C do 150°C, korzystnie w temp. 110°C, uzyskując specyficzny przebieg transestryfikacji, co skutkuje w efekcie tworzeniem segmentowej struktury łańcucha, zawierającej długie homobloki i krótkie wymieszane sekwencje pochodzące od zastosowanych komonomerów.
 7. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że proces polimeryzacji prowadzi się w stopie lub roztworze metodą stopniową, w pierwszej fazie syntezy polimeryzację prowadzi się w stopie lub w roztworze rozpuszczalnika organicznego lub w mieszaninie rozpuszczalników organicznych korzystnie w roztworze benzenu lub/i chlorobenzenu lub/i toluenu lub/i tetrahydrofuranu THF, w temperaturze w zakresie od 0°C do 200°C, korzystnie w roztworze toluenu w temperaturze 50°C lub w stopie w temperaturze 110°C, a w skład mieszaniny reakcyjnej wchodzi monomery takie jak cykliczne laktony (korzystnie: ε-kaprolakton, 6-walerolakton) i/lub cykliczne niepodstawione węglany (korzystnie węglan trimetylenu) i/lub pochodne morfolino-2,5-dionu (korzystnie morfolino-2,5-dion, metylo morfolino-2,5-dion) i/lub bezwodniki kwasów dikarboksylowych, korzystnie bezwodnik kwasu bursztynowego lub bezwodnik kwasu maleinowego, przy czym reakcję oligomeryzacji prowadzi się do uzyskania od 50 % do 100% konwersji, a otrzymany w tej fazie oligomeryczny produkt stosuje się w fazie 2 syntezy.
 8. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że proces polimeryzacji prowadzi się w stopie lub roztworze metodą stopniową, przy czym w pierwszej fazie syntezy oligomeru polimeryzację prowadzi się w obecności małej ilości inicjatora lub katalizatora, zachowując stosunek molowy inicjatora do sumy moli komonomerów I/M od 1:10000 do 1:500, korzystnie I/M = 1:2500, przy czym inicjator lub katalizator prowadzonego procesu jest związkiem kompleksowym wybranym z grupy obejmującej monohydroksyacetylacetoniancyrkonu(II), acetylacetoniancyrkonu (IV) i/lub jest związkiem organicznym należącym do grupy amin trzeciorzędowych lub N-heterocyklicznych karbonów, korzystnie dimetyloaminopirydyna DMAP, 4-

pirolidynopirydyna PPY, lub proces prowadzi się bez katalizatora lub inicjatora, a mieszanina reakcyjna zawiera dodatkowo wodę i/lub bezwodne alkohole wielowodorotlenowe wybrane z grupy obejmującej 1,4 butandiol i/lub 1,3 propandiol i/lub pentaerytryt i/lub gliceryna i/lub alifatyczne aminy, diaminy i triaminy pierwszorzędowe wybrane z grupy obejmującej heksan-1,6-diaminę, oktan-1,8-diaminę, 1,4-diaminobutan, tetrametyleno-1,4-diaminę, guanidynę i/lub alifatyczne diaminy lub tri- lub tetra- aminy drugorzędowe wybrane z grupy obejmującej *N,N*-dimetyloheksano-1,6-diamina, *N,N*-dimetyloktano-1,8-diamina, *spermidyna* *N*-(3-aminopropylo)-1,4-butanodiaminę, *sperminę* *N,N'*-bis(3-aminopropylo)butano-1,4-diaminę, a ilość zastosowanego alkoholu i/lub wody i/lub aminy wyrażona w stosunku molowym sumy moli stosowanych komonomerów do sumy ilości moli alkoholu i/lub wody i/lub aminy w mieszaninie reakcyjnej zawiera się w przedziale od 100 : 1 do 2500:1.

9. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że niekorzystną z punktu widzenia dalszego stosowania otrzymanych materiałów tendencję do płynięcia tworzywa pod wpływem stałego naprężenia w temperaturze pracy w temperaturze ciała ludzkiego, otrzymywanych amorficznych kopolimerów lub terpolimerów silnie ogranicza się poprzez wprowadzanie grup amidowych do łańcucha oligomeru syntezowanego w pierwszej fazie reakcji, stosując cykliczne pochodne morfolino-2,5-dionu w ilościach od 3% molowych do 25% molowych całkowitej zawartości mieszaniny reakcyjnej i użyciu tak otrzymanego oligomerycznego produktu w 2 fazie syntezy.
10. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że tendencje do płynięcia w temperaturze pracy około 37°C otrzymywanych amorficznych kopolimerów lub terpolimerów ogranicza się poprzez wprowadzanie w fazie pierwszej czyli podczas syntezy oligomerów, bocznych grup hydroksylowych lub/i bocznych grup karboksylowych, w łańcuchu syntezowanych oligomerów poprzez zastosowanie jako substratów cyklicznych laktydów i/lub laktonów i/lub cyklicznych węglanów zawierających boczne grupy hydroksylowe i/lub zawierających zablokowane chemicznie i/lub fizycznie grupy hydroksylowe i/lub karboksylowe, przy czym otrzymany oligomeryczny produkt stosuje się następnie jako substrat w 2 fazie syntezy.
11. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że tendencje do płynięcia w temperaturze pracy ok. 37°C otrzymywanych amorficznych kopolimerów lub terpolimerów ogranicza się poprzez syntezę oligomerów o budowie rozgałęzionej w wyniku zastosowania w syntezie alkoholi wielowodorotlenowych zwłaszcza pentaerytrytu i/lub gliceryny i/lub alifatycznych amin, diamin i triamin pierwszorzędowych zwłaszcza heksan-1,6-diaminy, oktan-1,8-diaminy, 1,4-diaminobutanu, tetrametyleno-1,4-diaminy, guanidyny

i/lub alifatycznych diamin lub tri- lub tetra- amin drugorzędowych zwłaszcza *N,N*-dimetyloheksano-1,6-diaminy, *N,N*-dimetylooktano-1,8-diaminy, *spermidyny* *N*-(3-aminopropyl)-1,4-butanodiaminy, *sperminy* *N,N'*-bis(3-aminopropyl)butano-1,4-diaminy, przy czym otrzymany oligomeryczny produkt stosuje się następnie jako substrat w 2 fazie syntezy.

12. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że w 2 fazie syntezy do stopu lub roztworu otrzymanych oligomerów, w celu otrzymania kopolimerów lub terpolimerów, dodaje się do mieszaniny reakcyjnej stopione lub rozpuszczone cykliczne monomery wybrane z grupy obejmującej laktydy zwłaszcza glikolid, LL-laktyd, L,D-laktyd, DD-laktyd) i/lub laktony zawierające grupy boczne zwłaszcza 5,5-dimetyloksepan-2-on, 6-(benzyloksy)oksepan-2-on, benzyl(7-oksooksepan-3-yl)acetonian) i/lub cykliczne węglany zawierające grupy boczne zwłaszcza 5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-on, 5-(benzyloksy)-1,3-dioksan-2-on, oraz inicjator kopolimeryzacji, rozpoczynając w ten sposób 2 fazę syntezy, którą prowadzi się w temperaturze od 60°C do 200°C zwłaszcza w zakresie temperatur od 80° do 120°, stosując jako inicjator tej fazy reakcji alkoholany, kompleksy i sole cyrkonu (IV) lub/i tytanu (IV) zwłaszcza acetylacetonian cyrkonu (IV), bezwodny sześciochlorek cyrkonu (IV), *t*-butoxy cyrkon (IV), acetylacetonian tytanu (IV)),
13. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że w fazie 2 kopolimeryzacji lub terpolimeryzacji nie dodaje się katalizatora lub inicjatora, jeśli w fazie pierwszej zastosowano inicjatory lub katalizatory takie jak związki cynku zwłaszcza jednowodny acetylacetonian cynku (II)) i/lub związki cyrkonu (IV) zwłaszcza acetylacetonian cyrkonu (IV)) lub związki tytanu (IV) zwłaszcza butanolan tytanu (IV)).
14. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że w wypadku zastosowania w fazie 1 i/lub 2 monomerów cyklicznych zawierających grupy boczne mało reaktywne, po skończeniu 2 fazy reakcji i wydzieleniu oraz oczyszczeniu produktu, na drodze reakcji chemicznej uaktywnia się je do czynnych grup hydroksylowych i/lub karboksylowych, poprzez reakcję redukcji wodorem w obecności katalizatora platynowego zwłaszcza reakcję redukcji grup benzyloksylowych i/lub benzyloacetonianowych.
15. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że spadek tendencji do płynięcia otrzymanego materiału, zwiększenie wytrzymałości mechanicznej oraz polepszeniem parametrów charakteryzujących własności zapamiętywania kształtu takich jak stopień powrotu do kształtu permanentnego, szybkość powrotu, czy wartość naprężenia wyzwalanego w czasie zjawiska powrotu do kształtu permanentnego uzyskuje się poprzez zwiększenie siły oddziaływań międzycząsteczkowych wywołanych

obecnością aktywnych grup hydroksylowych lub/i karboksylowych w łańcuchu otrzymanego kopolimeru lub terpolimeru.

16. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że poprzez dobór rodzaju inicjatora lub/i katalizatora, przy zastosowaniu tych samych monomerów, wprowadza się domeny krystaliczne do otrzymanego materiału poprzez zmianę mikrostruktury łańcucha otrzymywanych kopolimerów za pomocą związków cynku (II) jako inicjatorów reakcji zwłaszcza jednowodnego acetylacetonianu cynku (II), difenolancynku (II), etyloetoksy cynku (II), dietylocynku (II)) i prowadząc reakcję w stopie lub roztworze rozpuszczalnika organicznego lub w mieszaninie rozpuszczalników organicznych, zgodnie z wynalazkiem, w relatywnie niskiej temperaturze w zakresie od 50°C do 200°C, zwłaszcza w temperaturze 100°C, uzyskuje się ograniczenie udziału reakcji transestryfikacji w budowie końcowej struktury łańcuchów otrzymywanych kopolimerów lub terpolimerów i powstająca struktura łańcucha kopolimeru lub terpolimeru ma charakter multiblokowy z dużym udziałem długich monobloków i obecnością domen krystalicznych i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych.
17. Sposób według zastrz. 16, znamienny tym, że poprzez odpowiedni dobór inicjatora lub/i katalizatora lub/i układu katalitycznego będącego mieszaniną wspomnianych związków chemicznych oraz dobór temperatury reakcji i/lub zmiany temperatury reakcji, reguluje się stopień krystaliczności otrzymywanych materiałów polimerowych, a więc modyfikuje ich końcowe własności.
18. Sposób według zastrz. 16, znamienny tym, że w celu spotęgowania oddziaływań międzycząsteczkowych łańcuchów otrzymywanych kopolimerów lub terpolimerów i uzyskania długich sztywnych bloków w strukturze łańcucha, a tym samym powstanie domen krystalicznych w wytwarzanym materiale polimerowym, w skład mieszaniny reakcyjnej oprócz cyklicznych laktydów i/lub laktonów i/lub węglanów i/lub laktamów wchodzi alifatyczne oligoestry zakończone aktywną grupą lub grupami hydroksylowymi, jako usztywniające łańcuch grupy boczne zwłaszcza oligo(LL-laktyd), oligo(DD-laktyd), oligo(DD-laktyd-ko-LL-laktyd), oligo(LL-laktyd-ko-glikolid), oligo(DD-laktyd-ko-glikolid) i/lub alifatyczne oligowęglany zawierające grupy boczne zwłaszcza oligo(5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-on) i/lub alifatyczne oligo(estro-ko-węglany) zwłaszcza oligo(3,6-dimetyl-1,4-dioksan-2,5-dion-ko-5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-on) i/lub alifatyczne oligo(estro-ko-amidy), zwłaszcza oligo(3,6-dimetylo-1,4-dioksan-2,5-dion-ko-3,6-dimetylomorpholino-2,5-dion, oligo(3,6-dimetylo-1,4-dioksan-2,5 dion – ko- L-walina).

19. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że w celu spotęgowania oddziaływań międzycząsteczkowych łańcuchów otrzymywanych kopolimerów lub terpolimerów i uzyskania struktury zawierającej długie sztywne bloki, domen krystalicznych w wytwarzanym materiale polimerowym, proces prowadzi się dwuetapowo.
20. Sposób według zastrz. 5 albo 18, znamienny tym, że w celu spotęgowania oddziaływań międzycząsteczkowych łańcuchów otrzymywanych kopolimerów lub terpolimerów i uzyskania struktury zawierającej długie sztywne bloki, w pierwszym etapie procesu w wyniku reakcji ROP cyklicznych laktydów z grupami bocznymi zwłaszcza LL-laktydu, DD-laktydu i/lub laktonów zawierających grupy boczne zwłaszcza dimetylooksepan-2-on, 6-(benzyloksy)oksepan-2-on) i/lub pochodnych morfoliny zwłaszcza 3,6-dimetylmorpholino-2,5-dion, prowadzonej w roztworze rozpuszczalników organicznych zwłaszcza tetrahydrofuranu, toluenu i chloroformu lub w mieszaninie rozpuszczalników organicznych zwłaszcza w roztworze chlorobenzenu lub/i toluenu i/lub tetrahydrofuranu), lub w stopie, w temperaturze w zakresie od 0°C do 200°C zwłaszcza w roztworze toluenu w temperaturze 50°C, a w stopie w temperaturze 110°C, otrzymuje się oligoestry lub/i oligoestrowęgłany lub/i oligoestroamidy.
21. Sposób według zastrz. 5 albo 18, znamienny tym, że w celu spotęgowania oddziaływań międzycząsteczkowych łańcuchów otrzymywanych kopolimerów lub terpolimerów reakcję prowadzi się zachowując stosunek molowy inicjatora do sumy moli komonomerów I/M od 1:10000 do 1:500 zwłaszcza I/M = 1:2500.
22. Sposób według zastrz. 18 albo 19, znamienny tym, że w celu spotęgowania oddziaływań międzycząsteczkowych łańcuchów otrzymywanych kopolimerów lub terpolimerów jako inicjator lub katalizator prowadzonego procesu stosuje się metaliczny związek kompleksowy zwłaszcza monohydroksyacetylacetonian cynku (II), acetylacetonian cynku (IV)) i/lub związek organiczny należący do grupy amin trzeciorzędowych lub N-heterocyklicznych karbenów zwłaszcza dimetyloaminopirydyna DMAP, 4-pirolidynopirydyna PPY) lub proces prowadzi się bez katalizatora lub inicjatora.
23. Sposób według zastrz. 18 albo 19 albo 20, znamienny tym, że w celu spotęgowania oddziaływań międzycząsteczkowych łańcuchów otrzymywanych kopolimerów lub terpolimerów do mieszaniny reakcyjnej dodaje się dodatkowo wodę i/lub bezwodne alkohole wielowodorotlenowe i/lub ich mieszkanki zwłaszcza 1,4 butandiol i/lub 1,3 propandiol i/lub pentaerytryt i/lub gliceryna i/lub alifatyczne aminy i diaminy pierwszorzędowe zwłaszcza heksan-1,6-diamina, oktan-1,8-diamina) i/lub alifatyczne

diaminy drugorzędowe zwłaszcza *N,N*-dimetyloheksan-1,6-diamina, *N,N*-dimetyloktano-1,8-diamina w ilości od 100:1 do 2000:1 wyrażonej w stosunku molowym sumy moli komonomerów do ilości moli alkoholu w mieszaninie reakcyjnej.

24. Sposób według zastrz. 18, znamienny tym, że w celu spotęgowania oddziaływań międzycząsteczkowych łańcuchów otrzymywanych kopolimerów lub terpolimerów i uzyskania struktury zawierającej długie sztywne bloki, po uzyskaniu przereagowania zastosowanych substratów w zakresie od 50 do 100 % zwłaszcza 98%, rozpoczyna się drugi etap reakcji syntezy poprzez dodanie do mieszaniny produktów otrzymanych w pierwszym etapie monomerów takich jak cykliczne laktony, zwłaszcza ϵ -kaprolakton, δ -walerolakton i/lub glikolid i/lub cykliczne niepodstawione węglany zwłaszcza węglan trimetylenu i/lub cykliczne pochodne morfolino-2,5-dionu zwłaszcza metylomorfolino-2,5-dion.
25. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że w drugim etapie procesu w celu spotęgowania oddziaływań międzycząsteczkowych łańcuchów otrzymywanych kopolimerów lub terpolimerów, po stopieniu cyklicznych monomerów lub rozpuszczeniu w roztworze, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się inicjator kopolimeryzacji, rozpoczynając w ten sposób 2 fazę syntezy, którą prowadzi się w temperaturze od 60°C do 180°C zwłaszcza w zakresie temperatur od 80° do 120°, jako inicjator tej fazy reakcji stosuje się alkoholany, kompleksy i sole cynku (II) zwłaszcza jednowodny acetylacetonian cynku (II), bezwodny dichlorek cynku (II), fenylocynk (II) i/lub etylocynk (II), i/lub etanolanoetylocynku (II).


RZECZNIK PATENTOWY
Iwona Brodowska