



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103980552 B

(45) 授权公告日 2016. 02. 24

(21) 申请号 201410181488. 2

CN 101910204 A, 2010. 12. 08,

(22) 申请日 2014. 04. 30

徐玉婷等. 基于点击化学反应的聚乙二醇壳聚糖接枝共聚物的合成及其表征. 《中国药科大学学报》. 2010, 第 41 卷 (第 6 期), 第 481-486 页.

(73) 专利权人 中国科学院化学研究所

地址 100190 北京市海淀区中关村北一街 2 号

石静等. 组织工程中 3D 生物打印技术的应用. 《中国组织工程研究》. 2014, 第 18 卷 (第 2 期), 271-275.

(72) 发明人 李志波 王小实 夏爽 盛力

符文鑫 林学春 马永梅 孙文华

徐坚 董金勇 李春成

审查员 丛丽晓

(74) 专利代理机构 北京庆峰财智知识产权代理
事务所 (普通合伙) 11417

代理人 刘元霞 谢蓉

(51) Int. Cl.

C08L 5/08(2006. 01)

C08L 87/00(2006. 01)

C08B 37/08(2006. 01)

C08G 81/00(2006. 01)

B29C 67/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101032430 A, 2007. 09. 12,

WO 2010141507 A1, 2010. 09. 12,

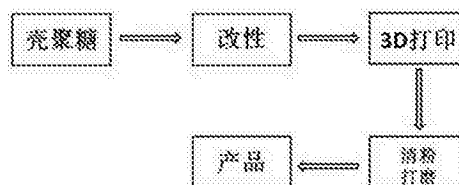
权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种适合 3D 打印的点击化学改性壳聚糖材料及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种适合 3D 打印的点击化学改性壳聚糖材料,其原料的各组分按重量计为:壳聚糖聚合物 85-95 份;低聚合度接枝物 2-8 份;叠氮化试剂 0.5-2 份;乙炔化试剂 0.5-2 份;卤化试剂 2-5 份。用本发明的材料及打印方法成形的多孔材料孔隙率较大、孔径分布可控、具有一定的强度。改性过程反应温和、高效。



1. 一种组合物在用作 3D 打印材料中的应用,其中所述组合物包括如下重量份的组分:

壳聚糖聚合物 85-95 份

低聚合度接枝物 2-8 份

叠氮化试剂 0.5-2 份

炔基化试剂 0.5-2 份

卤化试剂 2-5 份;

所述壳聚糖聚合物数均分子量为 10-40 万,选自 300kD 壳聚糖、400kD 壳聚糖;所述低聚合度接枝物为重复单元 10-50 的聚乳酸单甲醚 (mPLA) 或重复单元 10-50 的聚乙二醇单甲醚 (mPEG)。

2. 一种适合 3D 打印的点击化学改性侧链的壳聚糖材料在用作 3D 打印材料中的应用,其中所述壳聚糖采用由如下组合物制得:

壳聚糖聚合物 85-95 份

低聚合度接枝物 2-8 份

叠氮化试剂 0.5-2 份

炔基化试剂 0.5-2 份

卤化试剂 2-5 份;

所述壳聚糖聚合物数均分子量为 10-40 万,选自 300kD 壳聚糖、400kD 壳聚糖;所述低聚合度接枝物为重复单元 10-50 的聚乳酸单甲醚 (mPLA) 或重复单元 10-50 的聚乙二醇单甲醚 (mPEG)。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的应用,所述低聚合度接枝物为 mPEG-1000 或 mPEG-2000。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的应用,所述叠氮化试剂为叠氮化钠;炔基化试剂为溴丙炔;卤化试剂为溴化氢。

5. 如权利要求 4 所述的应用,所述卤化试剂为 7wt% 溴化氢溶液。

6. 一种权利要求 2 的应用中所述适合 3D 打印的点击化学改性侧链的壳聚糖材料的制备方法,包括如下步骤:

1) 按比例向低聚合度接枝物中滴加卤化试剂,滴加完成后反应,烘干得到溴代低聚合度接枝物;

2) 将叠氮化试剂溶于适量蒸馏水中,再加入步骤 1) 得到的溴代低聚合度接枝物,反应后冷却并后处理制得叠氮化低聚合度接枝物;

3) 将壳聚糖聚合物溶于缓冲液中,滴加乙炔化试剂,反应并后处理得到 N, O- 炔基化壳聚糖;

4) 将步骤 2) 和步骤 3) 得到的叠氮化低聚合度接枝物和炔基化壳聚糖溶于酸性溶液后再用碱性溶液调节 pH 至近中性;加入催化剂搅拌反应,后处理得到不溶性改性壳聚糖粉末。

7. 如权利要求 6 所述的制备方法,其中步骤 1) 控制在 10℃ 反应 1h,反应后加入适量二甲苯,升温回流,同时用分水器分水,减压蒸馏二甲苯,冷却后用丙酮洗涤二次,烘干。

8. 如权利要求 6 所述的制备方法,所述步骤 2) 是在 75℃ 反应 21h 后冷却到 0℃,所述后处理是指加入适量乙醚和氢氧化钾,分离有机相,水相用过量乙醚萃取 3 次,合并有机相;用无水硫酸镁干燥过夜后过滤,旋蒸去除乙醚。

9. 如权利要求 6 所述的制备方法,所述步骤 3) 的缓冲液是足量 2-(N- 吗啉代) 乙磺酸 (MES) 缓冲液;是在 70℃ 下反应 4h,所述后处理是指丙酮沉淀后抽滤,用乙醇反复洗涤沉淀至洗出液中经 TLC 检测无溴丙炔残余;于 35℃ 下真空干燥 24h。

10. 如权利要求 6 所述的制备方法,所述步骤 4) 中的酸性溶液是指 1% 稀盐酸溶液,所述碱性溶液是 5% 碳酸氢钠溶液;所述催化剂为质量浓度为 1% 的氯化亚铜溶液;搅拌反应 24h;后处理是指用 10mM 的 EDTA 溶液透析 12h,再用蒸馏水反复洗涤得到不溶性改性壳聚糖粉末。

11. 如权利要求 6 所述的方法,在步骤 4 之前选择不同分子量的接枝聚合物重复步骤 1) 和 2)。

12. 一种三维制品,其特征在于,所述制品包括权利要求 1 或 3-5 任一项应用中所述的组合物或者权利要求 2-5 任一项应用中所述的壳聚糖类材料经 3D 打印制成。

13. 权利要求 2 应用中所述适合 3D 打印的点击化学改性侧链的壳聚糖材料的成型方法,包括:

1) 将不同分子量壳聚糖材料粉末铺在激光烧结 3D 打印机工作台上,设定激光能量,控制烧结温度为 100-110℃;

2) 激光在计算机控制下,根据三维 CAD 模型文件沿高度方向按设定的层厚进行分层切片的截面数据,有选择地对壳聚糖粉末层进行扫描;

3) 一层加工完成后,工作台按设定的层厚下降一层的高度,再进行下一层铺粉和扫描,同时新加工层与前一层粘结为一体;

4) 重复步骤 1-3,直到整个三维壳聚糖材料实体加工完;

5) 将初始成形件取出,并进行后处理,获得最终成形壳聚糖材料。

一种适合 3D 打印的点击化学改性壳聚糖材料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种 3D 打印材料及其制备方法,具体涉及一种 3D 打印点击化学改性的壳聚糖材料及其制备方法。

背景技术

[0002] 3D 打印是增材制造技术的通俗称谓。一般指利用数字模型模拟三维实体,运用粉末状金属或塑料等可粘合材料,通过电脑控制打印喷头,可以逐层控制实体的轮廓形貌。它不需要传统的刀具、夹具及多道工序,利用三维设计数据在一台设备上由程序控制自动、快速和精确地制造出任意复杂形状的零件,从而实现设计和制造数字化“自由制造”。该技术可以实现许多过去难以制造的复杂结构零件的成形,并大大减少了加工工序,缩短了加工周期。3D 打印与传统成型方法相比,具有快速、精细的特点。目前,3D 打印技术已经逐渐应用于医学、电子器件、建筑、服装、航空等领域。

[0003] 激光选区烧结技术 (Selective Laser Sintering, SLS) 借助于计算机辅助设计与制造,利用高能激光束的热效应使一层层材料软化或熔化而粘接成形并逐层叠加,获得三维实体零件。SLS 技术成形材料广泛,适用于多种粉末材料的成形制造。高分子材料具有成形温度低、所需激光功率小、成形精度高等优点,因此成为最早在 SLS 工艺中得到应用、也是目前应用最多和最成功的材料。

[0004] 壳聚糖是由自然界广泛存在的甲壳素经过脱乙酰作用得到的。甲壳素是自然界除了蛋白质外数量最大的含氮天然有机高分子,每年生物合成量约在 100 亿吨,仅次于纤维素,是地球上第二大再生资源,其中海洋生物的生成量约在 10 亿吨以上。一般而言,甲壳素 N-乙酰基脱去 55% 以上的就可称之为壳聚糖。壳聚糖的正电荷是其各种生物效应的基础。因其本身聚合分子结构类似皮肤表层,又带有正电荷,所以会与皮肤及毛发表面(通常带负电荷)紧密结合,可应用于化妆品。作为带正电荷的阳离子聚合物,它易与带负电荷的物质相互作用,产生电中性。因此,它既是一种絮凝剂,又能与许多金属离子螯合形成螯合物,可与病菌表面鞭毛及套膜吸附凝集,抑制其繁殖,因此具有广谱抑菌作用,尤其对革兰氏阳性菌特别明显。它能加速伤口愈合,抑制纤维组织增生,促进上皮细胞生长,在改善愈合质量方式上发挥作用。应用组织工程技术将体外培养的上皮细胞和成纤维细胞扩增后,可以接种于壳聚糖材料上,经体外培养形成的皮肤。将其移植于皮肤创面处可以实现创伤的修复和重建。因此,高分子量的壳聚糖可以作为皮肤敷材。

[0005] 点击化学 (click chemistry) 是由 2001 年诺贝尔化学奖获得者美国化学家 Sharpless 首次提出。最主要的一类点击化学反应是 Cu(I) 化合物催化叠氮化合物与炔基化合物反应生成 1,2,3-三唑五元环化合物,它能够将两种不同物质通过五元环共价结合起来。糖类化合物在生物体和药物中扮演着重要角色,它的修饰和改性工作一直备受关注。但由于糖类化合物结构复杂,使其在改性时常伴随副反应发生且产物收率低。而点击化学所独有的反应条件温和、产物收率高以及选择性好等特性,可避免传统改性方法带来

的这些问题。利用点击化学改性高分子量壳聚糖的侧链结构,可以得到性能不同的改性壳聚糖材料。

[0006] 目前,针对适合 3D 打印的点击化学改性壳聚糖材料制备的技术文献资料还很少。许多专利公开了低分子量的壳聚糖配合其他高分子主体材料使用,作为 3D 打印材料。中国专利申请 CN102886076A 公开了一种骨修复多孔支架及其快速成型方法,该方法利用聚酯类材料作为支架的基材,壳聚糖作为缓释微球材料填入支架基材中。中国专利申请 CN103479450A 公开了一种髌突假肢及其制作方法,壳聚糖同样作为骨填充物质。中国专利申请 CN103520771A 公开了一种复合生物活性材料微区雕刻(3D)仿生人工骨的方法。该方法将溶胶凝胶法制得的生物活性玻璃纳米(NBG)粉体与磷酸胆碱类聚合物、甲壳素混合,作为 3D 打印骨材料。

[0007] 单独使用壳聚糖作为 3D 打印材料,一般难以满足骨材料要求的机械强度。但是利用高分子量壳聚糖可以制造一定强度的皮肤组织支架材料,根据数字模型快速增材制造符合创口形状的人工皮肤。在这基础上,利用点击化学修饰壳聚糖的侧链,可以高效、方便地得到空隙率高、孔斜率可控的壳聚糖组织支架材料。从而扩展了溶解性较差的高分子量壳聚糖的应用前景。

发明内容

[0008] 针对目前 3D 打印可以单独使用的利用点击化学进行侧链改性的壳聚糖类材料的相关专利公开内容极少,本发明的目的在于提出了一种适合 3D 打印的利用点击化学改性侧链的壳聚糖类材料。为实现上述目标,本发明利用壳聚糖聚合物、低聚合度接枝物、卤化试剂、炔基化试剂、叠氮化试剂,获得改性壳聚糖材料。

[0009] 一种适合 3D 打印的点击化学改性侧链的壳聚糖组合物,其原料包括如下重量份的组分:

[0010] 壳聚糖聚合物 85-95 份

[0011] 低聚合度接枝物 2-8 份

[0012] 叠氮化试剂 0.5-2 份

[0013] 炔基化试剂 0.5-2 份

[0014] 卤化试剂 2-5 份。

[0015] 在本发明中,所述的壳聚糖聚合物数均分子量为 10-40 万,具体可以为 300kD 壳聚糖、400kD 壳聚糖。所述壳聚糖的用量优选为 88 或 93 重量份。

[0016] 所述的低聚合度接枝物为重复单元 10-50 的聚乳酸单甲醚(mPLA)或重复单元 10-50 的聚乙二醇单甲醚(mPEG),例如 mPEG-1000 或 mPEG-2000;优选为 4 或 8 重量份。

[0017] 在本发明中,所述叠氮化试剂是指含有叠氮基($-N_3$)的化合物,优选为金属叠氮化合物;如叠氮化钠,也可以是类似叠氮化物。其用量优选为 1 或 2 重量份。

[0018] 在本发明中,炔基化试剂是指那些能够通过反应给底物引入炔基的物质,可以为炔基化合物的卤化物,优选为溴丙炔等炔基试剂;优选为 1 或 2 重量份。

[0019] 在本发明中,卤化试剂优选为溴化氢等溴化试剂,更优选为 7% 溴化氢。

[0020] 在本发明的一个具体实例中,上述壳聚糖组合物,包括如下重量份的组分:4 重量份的 mPEG-1000、2 重量份的 7% 溴化氢、1 重量份的叠氮化钠、93 重量份的 400kD 壳聚糖、1

重量份溴丙炔。

[0021] 在本发明的另一个具体实例中,上述壳聚糖组合物,包括如下重量份的组分:8重量份的 mPEG-2000、5重量份的 7% 溴化氢、2重量份的叠氮化钠、88重量份的 300kD 壳聚糖、2重量份溴丙炔。

[0022] 本发明还提供一种适合 3D 打印的点击化学改性侧链的壳聚糖材料,其特征在于包括上述组合物。

[0023] 优选地,所述壳聚糖材料,由上述组合物制得。

[0024] 本发明的另一目的是提供一种上述适合 3D 打印的点击化学改性侧链的壳聚糖材料的制备方法,包括如下步骤:

[0025] (1) 按比例向低聚合度接枝物中滴加卤化试剂,滴加完成后反应,烘干得到溴代低聚合度接枝物;

[0026] (2) 将叠氮化试剂溶于适量蒸馏水中,再加入步骤(1)得到的溴代低聚合度接枝物,反应后冷却并后处理制得叠氮化低聚合度接枝物;

[0027] (3) 将壳聚糖聚合物溶于缓冲液中,滴加乙炔化试剂,反应并后处理得到 N, O- 炔基化壳聚糖;

[0028] (4) 将步骤(2)和步骤(3)得到的叠氮化低聚合度接枝物和炔基化壳聚糖溶于酸性溶液后再用碱性溶液调节 pH 至近中性;加入催化剂搅拌反应,后处理得到不溶性改性壳聚糖粉末。

[0029] 在上述方法中,步骤(1)控制在 10℃ 反应 1h,反应后加入适量二甲苯,升温回流,同时用分水器分水,减压蒸馏二甲苯,冷却后用丙酮洗涤二次,烘干。

[0030] 所述步骤(2)是在 75℃ 反应 21h 后冷却到 0℃,所述后处理是指加入适量乙醚和氢氧化钾,分离有机相,水相用过量的乙醚萃取 3 次,合并有机相。用无水硫酸镁干燥过夜后过滤,旋蒸去除乙醚。

[0031] 所述步骤(3)的缓冲液是足量 2-(N- 吗啉代) 乙磺酸 (MES) 缓冲液;是在 70℃ 下反应 4h,所述后处理是指丙酮沉淀后抽滤,用乙醇反复洗涤沉淀至洗出液中经 TLC 检测无溴丙炔残余;于 35℃ 下真空干燥 24h。

[0032] 所述步骤(4)中的酸性溶液是指 1% 稀盐酸溶液,所述碱性溶液时 5% 碳酸氢钠溶液;所述催化剂为氯化亚铜溶液,优选质量浓度为 1%;搅拌反应 24h;后处理是指用 10mM 的 EDTA 溶液透析 12h,再用蒸馏水反复洗涤得到不溶性改性壳聚糖粉末。

[0033] 在本发明上述制备方法中,为得到分子量可控的接枝聚合物,在步骤(4)之前选择不同分子量的接枝聚合物重复步骤(1)和(2)。

[0034] 本发明还提供一种上述壳聚糖类组合物或壳聚糖类材料的应用,其特征在于,用作 3D 打印材料。

[0035] 本发明还提供一种三维制品,其特征在于,所述制品包括上述壳聚糖类组合物或高分子量壳聚糖类材料。

[0036] 本发明还提供一种上述适合 3D 打印的点击化学改性侧链的壳聚糖材料的成型方法,包括:

[0037] 将步骤(4)得到的改性壳聚糖粉末铺在激光烧结 3D 打印机工作台上,设定激光能量,控制烧结温度为 100-110℃。激光在计算机控制下,根据三维 CAD 模型文件沿高度方向

按设定的层厚进行分层切片的截面数据,有选择地对壳聚糖粉末层进行扫描。在被激光扫描的区域,壳聚糖粉末颗粒发生软化或熔化而粘接成形,未被激光扫描的壳聚糖粉末仍呈松散状,可作为支撑。一层加工完成后,工作台下降一层(设定的层厚)的高度,再进行下一层铺粉和扫描,同时新加工层与前一层粘结为一体。重复上述过程直到整个三维壳聚糖材料实体加工完为止。最后,将初始成形件取出,并进行适当后处理(如清粉、打磨等),获得最终成形壳聚糖材料。

[0038] 本发明利用点击化学,高效地得到侧链结构可控的改性壳聚糖材料。通过简单改变低聚接枝物的分子质量可以控制壳聚糖侧链长短,从而使得最终 3D 打印出的皮肤组织支架的性能得到提高。另外,本发明利用 3D 打印 SLS 技术使得改性壳聚糖材料在较低温度软化、粘接成形,可以简单而快捷地得到符合皮肤创口形状的壳聚糖皮肤组织支架。

[0039] 本发明突出的特点在于:

[0040] 1、本发明利用现有点击化学高效得到了适合 3D 打印的改性壳聚糖材料。

[0041] 2、本发明利用 SLS 技术可以温和地使改性壳聚糖材料成型。

[0042] 3、本发明得到的改性壳聚糖皮肤组织支架形状可控,有一定强度。

[0043] 4、本发明得到的改性壳聚糖皮肤组织支架的孔隙率高、孔径分布在一定范围内可控。

附图说明

[0044] 图 1 为本发明的生产工艺的流程图。

[0045] 图 2 为本发明的成形方法示意图。

[0046] 图中 1 为振镜、2 为激光器、3 为加热系统、4 为工作台、5 为铺粉辊、6 为成型件。

具体实施方式

[0047] 以下结合附图和具体实施例子对本发明作进一步详细说明。但不应该将此理解为本发明的范围仅限于以下的实例。

[0048] 实施例 1

[0049] 本发明应用的制备方法:

[0050] 1、向 4 重量份的 mPEG-1000 中滴加 2 重量份的 7% 溴化氢,滴加完成后在 10℃ 反应 1h,加入适量二甲苯,升温回流,同时用分水器分水,减压蒸馏二甲苯,冷却后用丙酮洗涤二次,烘干得到溴代聚乙二醇 mPEG-Br。

[0051] 2、将 1 重量份的叠氮化钠溶于适量蒸馏水中,再加入步骤 1 得到的溴代聚乙二醇,在 75℃ 反应 21h 后冷却到 0℃,加入适量乙醚和氢氧化钾,分离有机相,水相用过量乙醚萃取 3 次,合并有机相。用无水硫酸镁干燥过夜后过滤,旋蒸去除乙醚得叠氮化聚乙二醇。

[0052] 3、将 93 重量份的 400kD 壳聚糖溶于足量 2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)缓冲液中。滴加 1 重量份溴丙炔,于 70℃ 下反应 4h。丙酮沉淀后抽滤,用乙醇反复洗涤沉淀至洗出液中经 TLC 检测无溴丙炔残余。于 35℃ 下真空干燥 24h,最终得到浅黄色粉末 N, O- 炔基化壳聚糖。

[0053] 4、将步骤 2 和步骤 3 得到的叠氮化聚乙二醇和炔基化壳聚糖溶于 1% 稀盐酸溶液后再用 5% 碳酸氢钠溶液调节 pH 至近中性。加入适量 1% 的氯化亚铜溶液。搅拌反应 24h。

用 10mM 的 EDTA 溶液透析 12h,再用蒸馏水反复洗涤得到不溶性改性壳聚糖粉末。

[0054] 本发明应用的成形技术：

[0055] 将步骤 4 得到的改性壳聚糖粉末铺在德国 EOS 公司激光烧结 3D 打印机 FORMIGA P110 工作台上,控制烧结温度为 100℃。通过计算机 CAD 辅助设计进行部件模型制作,然后通过计算机(配有 Windows 操作系统)控制 3D 打印机根据截面轮廓信息使激光在截面区域扫描,使得改性壳聚糖粉末颗粒发生软化或熔化而粘接成形,未被激光扫描的壳聚糖粉末仍呈松散状,可作为支撑。一层加工完成后,工作台下降一层(可设定 0.06/0.10/0.12/0.15/0.18mm)的高度,再进行下一层铺粉和扫描,同时新加工层与前一层粘结为一体。重复上述过程直到整个三维改性壳聚糖材料实体加工完为止。最后,将初始成形件取出,水洗清粉并使用砂纸轻轻打磨,获得最终成形壳聚糖多孔支架。整个工艺流程如图 1,成形过程如图 2。其相关性能如表 1。

[0056] 表 1 改性壳聚糖多孔支架性能测试

[0057]

最小孔径	51μm
最大孔径	506μm
平均孔径	342μm
孔隙率	74.4$\pm$0.6%
压缩模量	0.76MPa
MTT 法细胞毒性测试	1 级
特性粘度	617.93(mL*g⁻¹)
粘均分子量	4.2*10⁶

[0058] 作为对比,给出相同粘均分子量的未经改性的壳聚糖材料在相同加工条件下得到的多孔支架的性能参数,相关数据如表 2。

[0059] 表 2 未改性壳聚糖多孔支架性能测试

[0060]

最小孔径	34 μm
最大孔径	420 μm
平均孔径	263 μm
孔隙率	70.4 $\pm$ 0.6%
压缩模量	0.74MPa
MTT 法细胞毒性测试	1 级
特性粘度	607.93(mL*g ⁻¹)
粘均分子量	4.1*10 ⁶

[0061] 由以上两个表格可以看出, 点击化学改性的壳聚糖多孔支架孔隙率更高, 平均孔径更大, 强度有所增强。

[0062] 实施例 2

[0063] 本发明应用的制备方法:

[0064] 1、向 8 重量份的 mPEG-2000 中滴加 5 重量份的 7% 溴化氢, 滴加完成后在 10℃ 反应 1h, 加入适量二甲苯, 升温回流, 同时用分水器分水, 减压蒸馏二甲苯, 冷却后用丙酮洗涤二次, 烘干得到溴代聚乙二醇 mPEG-Br。

[0065] 2、将 2 重量份的叠氮化钠溶于适量蒸馏水中, 再加入步骤 1 得到的溴代聚乙二醇, 在 75℃ 反应 21h 后冷却到 0℃, 加入适量乙醚和氢氧化钾, 分离有机相, 水相用过量乙醚萃取 3 次, 合并有机相。用无水硫酸镁干燥过夜后过滤, 旋蒸去除乙醚得叠氮化聚乙二醇。

[0066] 3、将 88 重量份的 300kD 壳聚糖溶于足量 2-(N-吗啉代) 乙磺酸 (MES) 缓冲液中。滴加 2 重量份溴丙炔, 于 70℃ 下反应 4h。丙酮沉淀后抽滤, 用乙醇反复洗涤沉淀至洗出液中经 TLC 检测无溴丙炔残余。于 35℃ 下真空干燥 24h, 最终得到浅黄色粉末 N, O- 炔基化壳聚糖。

[0067] 4、将步骤 2 和步骤 3 得到的叠氮化聚乙二醇和炔基化壳聚糖溶于 1% 稀盐酸溶液后再用 5% 碳酸氢钠溶液调节 pH 至近中性。加入适量 1% 的氯化亚铜溶液。搅拌反应 24h。用 10mM 的 EDTA 溶液透析 12h, 再用蒸馏水反复洗涤得到不溶性改性壳聚糖粉末。

[0068] 本发明应用的成形技术:

[0069] 将步骤 4 得到的改性壳聚糖粉末铺在德国 EOS 公司激光烧结 3D 打印机 FORMIGA P110 工作台上, 控制烧结温度为 100℃。通过计算机 CAD 辅助设计进行部件模型制作, 然后通过计算机 (配有 Windows 操作系统) 控制 3D 打印机根据截面轮廓信息使激光在截面区域扫描, 使得改性壳聚糖粉末颗粒发生软化或熔化而粘接成形, 未被激光扫描的壳聚糖粉末仍呈松散状, 可作为支撑。一层加工完成后, 工作台下降一层 (可设定 0.06/0.10/0.12/0.15/0.18mm) 的高度, 再进行下一层铺粉和扫描, 同时新加工层与前一层粘结为一体。重复上述过程直到整个三维改性壳聚糖材料实体加工完为止。最后, 将初始成形件取出, 水洗清粉并使用砂纸轻轻打磨, 获得最终成形壳聚糖多孔支架。相关性能如表

3。

[0070] 表 3 改性壳聚糖多孔支架性能测试

[0071]	最小孔径	55 μ m
	最大孔径	607 μ m
	平均孔径	401 μ m
[0072]	孔隙率	80.1 $\pm$ 0.6%
	压缩模量	0.66MPa
	MTT 法细胞毒性测试	1 级

[0073] 由表 3 可以看出,较高分子量的侧链改性壳聚糖多孔支架孔径分布更广,孔隙率更高,但强度有所下降。

[0074] 实施例 3:作为上述实施例的优化,制作聚乳酸改性的壳聚糖多孔材料,原料包括高分子量壳聚糖、低聚合度聚乳酸、叠氮化钠、溴化氢和溴丙炔。

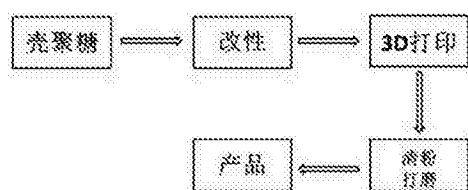


图 1

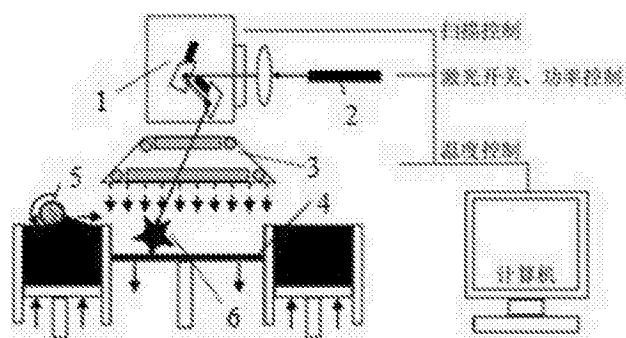


图 2