



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102344534 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 08

(21) 申请号 201110194878. X

(22) 申请日 2011. 07. 12

(71) 申请人 天津工业大学

地址 300160 天津市河东区成林道 63 号

(72) 发明人 王翔 曹雪 陈雪 赵俊龙

李秀丽 王竹林

(74) 专利代理机构 天津市鼎和专利商标代理有限公司 12101

代理人 朱瑜

(51) Int. Cl.

C08F 290/06 (2006. 01)

C08F 222/38 (2006. 01)

C08F 220/14 (2006. 01)

A61L 33/06 (2006. 01)

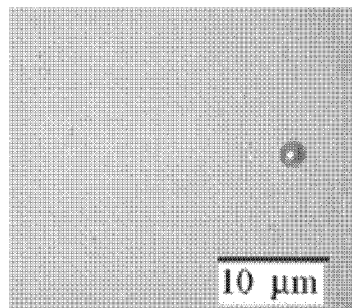
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯及其制备方法和使用方法

(57) 摘要

本发明公开了一种含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯及其制备方法和使用方法,将 4- 硝酸酯- 对丙烯酰胺苯基丁酸酯类化合物、丙烯酸甲酯类化合物、甲基聚乙二醇丙烯酸酯类化合物混合,在氮气保护下自由基聚合;反应温度为 20-90℃,反应时间 1-20 小时,用石油醚和四氢呋喃将生成的聚合产物反复沉淀、溶解,最后真空干燥,所得到的聚合物将具有一定的镇痛功能和更好的抗凝血效果。

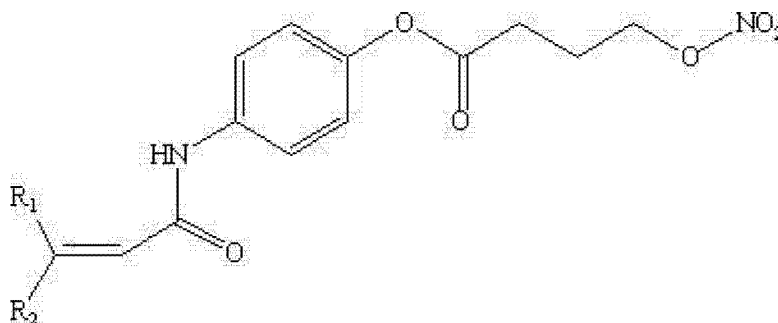


1. 一种含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的制备方法,其特征在于,包括以下步骤构成:

(1)将 4- 硝酸酯 - 对丙烯酰胺苯基丁酸酯类化合物、丙烯酸甲酯类化合物、甲基聚乙二醇丙烯酸酯类化合物混合,在氮气保护下自由基聚合,反应温度为 20-90℃,反应时间 1-20 小时,其中 4- 硝酸酯 - 对丙烯酰胺苯基丁酸酯类化合物的质量百分比为 1-20%,丙烯酸甲酯类化合物的质量百分比为 50%-85%,甲基聚乙二醇丙烯酸酯类化合物的质量百分比为 10-30%;

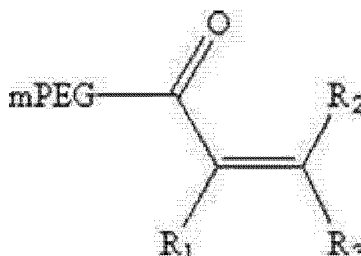
(2)用石油醚和四氢呋喃将步骤 1 生成的聚合产物反复沉淀、溶解,最后真空干燥。

2. 根据权利要求 1 所述的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述的 4- 硝酸酯 - 对丙烯酰胺苯基丁酸酯类化合物为:



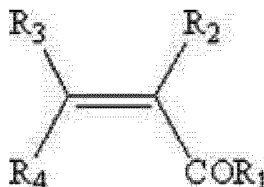
式中 R_1, R_2 为氢、苯环或 1-6 个碳的烃基。

3. 根据权利要求 1 所述的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的制备方法,其特征在于,步骤(1)中甲基聚乙二醇丙烯酸酯类化合物为:



mPEG 的分子量为 1000-5000,式中 R_1-R_3 为氢、苯环或 1-6 个碳的烃基。

4. 根据权利要求 1 所述的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的制备方法,其特征在于,步骤(1)中丙烯酸甲酯类化合物为:



式中 R_1-R_4 为氢、苯环或 1-6 个碳的烃基。

5. 根据权利要求 1 所述的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的制备方法,其特征在于,步骤(1)中选用 4- 硝酸酯 - 对丙烯酰胺苯基丁酸酯、丙烯酸甲酯和甲基聚乙二醇丙烯酸酯。

6. 根据权利要求 1 所述的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的制备方法,其特征在于,步骤(1)中进行自由基聚合,聚合使用氮气保护,用甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃作

为溶剂。

7. 根据权利要求 6 所述的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的制备方法,其特征在于,所述溶剂为四氢呋喃。

8. 一种如权利要求 1 的方法制备的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯。

9. 一种如权利要求 1 的方法制备的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的使用方法,其特征在于,将聚合产物用二氯甲烷或四氢呋喃溶解,配成质量百分比 1-20% 的溶液,用此溶液将需要处理的表面润洗 1-3 遍,热风吹干或真空干燥即可。

含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯及其制备方法和使用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯及其制备方法和使用方法,具体地说是用于高聚物表面抗凝血的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯及其制备方法和使用方法。

背景技术

[0002] 近年来,应用于血液接触的生物医用材料表面的血液相容性的研究受到了人们的关注,成为了一个研究热点。血液相容性 (Blood-compatibility) 是指材料与血液接触后不引起血浆蛋白的变性、不破坏血液的有效成分、不导致血液的凝固和血栓的形成。早在上世纪 60 年代就已经发现,生物材料植入体内与血液接触后,将会引起蛋白质分子在材料表面的吸附,进而诱发血液的凝固以致形成血栓。那之后,人们便为寻找一种与血液接触后不会触发血液凝固的生物材料(即抗凝血材料)展开了一系列的研究工作。对于应用于血液接触的生物医用材料,例如体外装置、血管移植物以及导管等,最重要的指标就是血液相容性。要解决血液相容性问题首先要了解材料的凝血过程及机理。

[0003] 血液在材料表面上的凝固是材料表面与血液相互作用的结果。当普通的生物医用材料与血液接触时,在 1 到 2 分钟内就会在材料表面产生凝血现象。一般认为:血液的凝血分为两个过程。首先,血浆蛋白(纤维蛋白、白蛋白、球蛋白)吸附在材料表面,形成厚度大约 20nm 的蛋白质吸附层。这一过程十分迅速,大约只需几秒。材料的表面性质极大地影响着吸附蛋白层组成、结构。这对血栓的形成起重要作用。其次,吸附在材料表面的蛋白质变性,在 Ca^{2+} 存在的条件下,将引起血小板的粘附、聚集、释放反应,结果导致血小板血栓的形成。与蛋白质、血小板吸附的同时,血液中的凝血酶原通过级联反应的方式被快速激活,生成凝血酶。凝血酶催化血液循环中的可溶性的纤维蛋白原转化为不溶的纤维蛋白。纤维蛋白自发地聚合形成纤维网,加上被吸附积淀下来的血小板,使血液的流动性下降,最后凝结成块状物即形成血栓。

[0004] 在形成血栓的整个过程中,蛋白质的吸附和血小板的粘附、聚集及释放反应还有促凝酶的产生,协同作用,相互促进,不断加速血栓的形成。其中最核心的过程是蛋白质吸附层的存在导致血小板粘附而出现的凝血。

[0005] 半个多世纪以来这种关系一直都只能用假说来描述材料表面性质、结构与抗凝血性能之间的关系的关系的假说已多达 10 余个。但是大多假说只从材料的表面能量上考虑而忽视了高分子链结构以及凝血过程中级联反应的特点。与此不同,林思聪在 1984 年提出了“维持正常构象假说”,此假说从生物大分子和高分子材料的化学结构及凝血机理的角度出发,提出当抗凝血材料和血液接触时其表面分子结构应能维持生物大分子的正常构象。该假说的内容主要有以下三点:(1) 抗凝血性材料表面的分子结构应能消除或减轻材料表面致使血蛋白/血细胞正常构象变化影响。(2) 血液与材料接触而引发的一系列生化反应。作为抗凝血性生物材料,其表面的分子结构应能维持与其相接触的血蛋白/血细胞的正常构

象。(3) 抗凝血性生物材料表面的分子结构必须是海藻状的链结构。这种链结构的特点是水溶性的、分子间作用力小以及有足够的链长而能在血液相中漂动。

[0006] 依据上述假说和材料表面的凝血机制可知:形成血栓的任何一个环节受到抑制或阻断,都可得到良好的抗凝血性。目前,提高高分子材料的抗凝血性主要有以下几种途径:(1) 构建生物惰性表面(2) 负载生物活性物质(3) 表面防生化(4) 表面微相分离等。根据这些途径,经过人们的不懈努力和探索,已合成了许多抗凝血性材料。

[0007] 目前被公认的三大类抗凝血性最好的材料分别是:(1) 表面肝素化材料(2) 磷脂聚合物(3) 聚乙二醇及其衍生物。

[0008] 聚乙二醇及其衍生物具有优良生物相容性、血液相容性及抗蛋白质黏附性。当聚乙二醇链段位于侧链(即成海藻状的 PEG 链结构)时,其生物相容性与血液相容性将由于空间效应而进一步得到增强。

[0009] 聚乙二醇链是各类水溶性高分子链结构中分子键作用力最小的。数据显示:(1) 海藻状的 PEG 链结构可以增加材料的抗凝血性;(2) PEG 链对材料抗凝血性的改善与其链长有关。

[0010] ZHANG An-Xiong, MENG Sheng 等采用自由基共聚合成了若干种具有不同结构聚乙二醇侧链的丙烯酸酯类(EOMA)与甲基丙烯酸丁酯(BMA)无规共聚物。并通过测量水接触角来考察所得不同组成结构的共聚物表面的亲水性;通过扫描电镜(SEM)观察血小板在各系列共聚物表面的吸附及变性情况。研究显示:含有(聚)乙二醇侧链的丙烯酸酯聚合物均具有较好的抗血小板黏附性。这类聚合物既具有疏水性链段又具有亲水性链段。正是由于这种两亲性结构的存在,使其性质不同于低分子表面活性剂,也不同于一般离子聚合物。这类含有两亲性结构的链段的共聚物由于具有微观相分离的形态,而具有优良的生物相容性、血液相容性及抗蛋白质黏附性。

[0011] NO 是存在于血管上皮细胞、巨噬细胞和神经系统中的生理性调节因子和信息分子。NO 与受体结合活化鸟苷酸环化酶进而使三磷酸鸟苷酸转变为环磷酸鸟苷(cGMP)。cGMP 作为第二信使,通过一系列信号放大发挥生理调节功能,如:舒张血管、降低血压、抑制平滑肌细胞增殖、维持其正常的有丝分裂、抑制血小板粘附聚集、抑制白细胞粘附浸润等。研究表明:NO 抗血小板聚集抗血小板和血细胞粘附的作用与 NO 抑制凝血酶和 TXA₂ 类似物诱导的血小板膜表面糖蛋白、P-选择素、CD₆₃ 和血小板表面糖蛋白 GPII_b/III_a 复合物表达的增强有关。因此,在现有的 PMEA 的基础上引入可以缓释 NO 的结构单元,就可以进一步加强其抗凝作用。

[0012] Zhang H P 等制备了一种能释放 NO 的硅橡胶。但其制备方法比较繁琐。

[0013] 现在新型 NO 供体药物的开发成了一大热点。新型的化合物包括有机硝酸酯类、咪唑氮氧类、噁三唑类、偶氮鎓二醇类、N-羟基胍类、FK-409 衍生物类等。其中以有机硝酸酯类化合物的种类最多。

[0014] 4-硝酸酯-对丙烯酰胺苯基丁酸酯(NAPB)是一种可作为 NO 供体的功能单体。而且,因其含有扑热息痛结构单元,所以它还具备对抗剧痛和神经性疼痛的活性。此结构已经应用于 Nicox 公司已进入临床试验的 NCX-701 中。那么,如果将 NAPB 与聚乙二醇丙烯酸酯(及其衍生物)、丙烯酸酯进行共聚,所得到的聚合物将具有一定的镇痛功能和更好的抗凝血效果。

发明内容

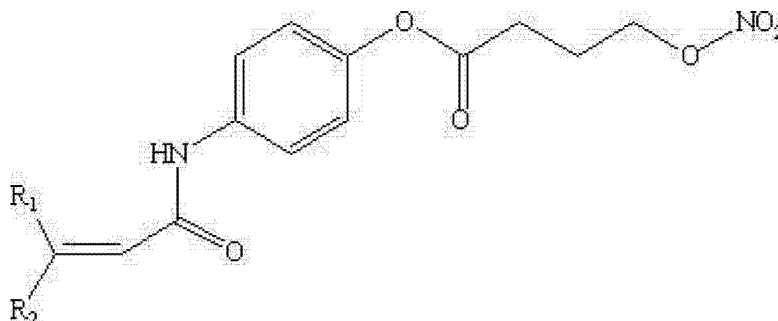
[0015] 本发明所要解决的技术问题是,提供一种用于高聚物表面抗凝血的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯及其制备方法和使用方法。

[0016] 为了解决上述技术问题,本发明采用的技术方案是:一种用于高聚物表面抗凝血的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的制备方法,包括以下步骤构成:

(1) 将 4-硝酸酯-对丙烯酰胺苯基丁酸酯类化合物、丙烯酸甲酯类化合物、甲基聚乙二醇丙烯酸酯类化合物混合,在氮气保护下自由基聚合;反应温度为 20-90℃,反应时间 1-20 小时,其中 4-硝酸酯-对丙烯酰胺苯基丁酸酯类化合物的质量百分比为 1-20%,丙烯酸甲酯类化合物的质量百分比为 50%-85%,甲基聚乙二醇丙烯酸酯类化合物的质量百分比为 10-30%;

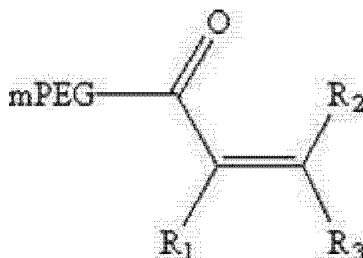
(2) 用石油醚和四氢呋喃将步骤 1 生成的聚合产物反复沉淀、溶解,最后真空干燥。

[0017] 步骤(1)中所述的 4-硝酸酯-对丙烯酰胺苯基丁酸酯类化合物为:



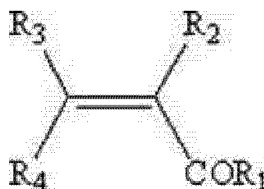
式中 R_1, R_2 为氢、苯环或 1-6 个碳的烃基。

[0018] 步骤(1)中甲基聚乙二醇丙烯酸酯类化合物为:



mPEG 的分子量为 1000-5000, 式中 R_1-R_3 为氢、苯环或 1-6 个碳的烃基。

[0019] 步骤(1)中丙烯酸甲酯类化合物为:



式中 R_1-R_4 为氢、苯环或 1-6 个碳的烃基。

[0020] 步骤(1)中选用 4-硝酸酯-对丙烯酰胺苯基丁酸酯、丙烯酸甲酯和甲基聚乙二醇丙烯酸酯。

[0021] 步骤(1)中进行自由基聚合,聚合使用氮气保护,用甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃作为溶剂。

[0022] 所述溶剂为四氢呋喃。

[0023] 一种上述方法制备的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯。

[0024] 一种上述的方法制备的用于高聚物表面抗凝血的含扑热息痛结构的聚甲基聚乙二醇丙烯酸酯的使用方法,将聚合产物用二氯甲烷或四氢呋喃溶解,配成质量百分比 1-20% 的溶液,用此溶液将需要处理的表面润洗 1-3 遍,热风吹干或真空干燥即可。

[0025] 本发明的有益效果是:因含有扑热息痛结构单元,所以具备对抗剧痛和神经性疼痛的活性,所得到的聚合物将具有一定的镇痛功能和更好的抗凝血效果。

附图说明

[0026] 本发明制备材料的血小板粘附实验。

具体实施方式

[0027] 下面结合附图和具体实施方式对本发明作进一步详细说明:

本发明所述的 4-硝酸酯-对丙烯酰胺苯基丁酸酯(NAPB)及其类似物为 4-硝酸酯-对丙烯酰胺苯基丁酸酯及其在丙烯酰胺结构上增加各种取代基的衍生物;所述的甲基聚乙二醇丙烯酸酯及其衍生物为甲基聚乙二醇丙烯酸酯及其在丙烯酰胺结构上增加各种取代基的衍生物;所述的甲基聚乙二醇丙烯酸酯及其衍生物中的甲基聚乙二醇的分子量为 1000-5000;所述的丙烯酸甲酯及其类似物为包含丙烯酸酯结构的各种衍生物、包含乙烯基磺酸钠(乙烯基磺酰胺)结构的各种衍生物和 2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酰胆碱;所述自由基引发剂为 Cl_2 、 Br_2 、有机过氧化物(如过氧化环己酮、过氧化二苯甲酰、叔丁基过氧化氢等)、偶氮类引发剂(如偶氮二异丁腈、偶氮二异庚腈)等;溶剂包括用甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃等;所述中“加入各种单体进行共聚”中单体为 NAPB(及其衍生物),丙烯酸甲酯(及其类似物),甲基聚乙二醇丙烯酸酯(及其衍生物)。包括同时加入多种 NAPB(及其衍生物),丙烯酸甲酯(及其类似物),甲基聚乙二醇丙烯酸酯(及其衍生物)进行共聚。

[0028] 本发明在聚合物单体中加入一定量的 NAPB 及其类似物,是因为它可以在和血液接触过程中缓慢释放 NO_3^- 。 NO_3^- 会转化为 NO,起到抗凝血和减轻炎症反应的作用。同时,缓释的扑热息痛也起到抗炎的活性。因此,本涂层与传统的 PMEA 相比具有更强的抗凝和抗凝活性。

[0029] 所述的聚合反应在氮气保护下自由基聚合,反应温度为 $30\sim 90^\circ\text{C}$;反应时间 $5\sim 36$ 小时。低于 5 小时聚合不完全,多于 36 小时,聚合度不再增加;所述的分离的涂布方法为将生成的聚合产物用二氯甲烷或四氢呋喃等溶剂溶解。配成质量百分比 1-20% 的溶液。用此溶液将需要处理的表面润洗 1-3 遍。热风吹干(或真空干燥)。

[0030] 下面对本发明进行详细说明:

1. 合成甲氧基聚乙二醇丙烯酸酯甲基丙烯酸酯聚合物:取的 5g 甲氧基聚乙二醇丙烯酸酯、0.57g 甲基丙烯酸甲酯和 0.22g NAPB 置于磨口锥形瓶中。边搅拌边用恒压滴液漏斗滴加四氢呋喃,使之充分混合。通氮气 15min。加入偶氮 0.1g 二异丁腈。回流、搅拌反应 24h。结束后产物在石油醚中沉淀 3 次,抽滤。产物真空干燥。

[0031] 2. 聚合物膜的制备

将上述聚合物配成的质量百分数为 10% 二氯甲烷溶液,反复涂布、真空干燥 2 次。每次真空干燥 1.5 小时,温度为 40°C 。

[0032] 3. 溶胀度测定

将聚合物膜置于 $\text{pH} = 6.8$ 的磷酸盐缓冲液 (PBS) 中浸泡 24 h, 取出后迅速用滤纸吸干表面的水分, 称取质量, 测定聚合物膜的溶胀度 EWC (Equilibrium water content)。

$$\text{[0033]} \quad \text{EWC} = (W_1 - W_0) / W_1$$

其中 W_0 为溶胀前膜的质量; W_1 为溶胀后膜的总质量。

[0034] 此涂层的 EWC 为 0.3。

[0035] 血小板粘附实验

将 9 份新鲜兔血迅速与 1 份质量百分比为 3.8% 的柠檬酸钠溶液混合, 再加入 8 份生理盐水稀释, 充分混合后于 1200 转 / 秒的速度下离心 15min 后, 取上层清液为富血小板血浆 PRP 待用。将聚合物膜浸在 PBS 溶液中 24h, 取出后干燥。将 PRP 滴在玻璃片上, 完全覆盖聚合物膜, 1h 后用 PBS 溶液冲洗 4 次, 再将聚合物膜浸入质量百分比 5% 的戊二醛溶液中固定, 取出后干燥, 喷金。扫描电子显微镜观察血小板的粘附量和变形情况。见图 1。聚合物膜表面几乎没有血小板聚集和变形。

[0036] 以上所述仅是本发明的优选实施方式, 应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以做出若干改进和润饰, 这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

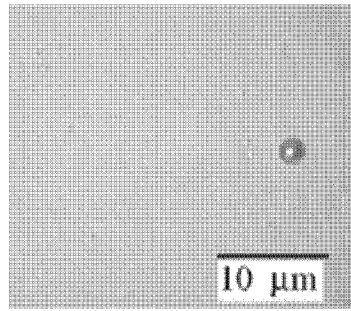


图 1