

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102803365 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 28

(21) 申请号 201080026297. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 05. 19

C08K 3/22 (2006. 01)

A61M 25/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

102009025293. 2 2009. 06. 15 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 12. 14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/003058 2010. 05. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02010/145741 DE 2010. 12. 23

(71) 申请人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

申请人 阿道夫普法夫和卡尔 - 弗里德里希
赖兴巴赫协会

(72) 发明人 马蒂亚斯 · 莱尔根米勒

扎比内 · 舍恩 阿道夫 · 普法夫
卡尔 - 弗里德里希 · 赖兴巴赫

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 邓毅

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

不透射线的形状记忆聚合物

(57) 摘要

本发明涉及形状记忆聚合物，其区别特征在于它们包含作为 X- 射线造影剂的 BiOC1 颜料。经这样掺杂的聚合物特别地用于医疗技术产品，例如，用于脊柱的固定钉、牙根管钉、作为骨水泥和用于导管材料。

1. 形状记忆聚合物,其特征在于,它们包含 BiOCl 颜料。
2. 权利要求 1 的形状记忆聚合物,其特征在于,该 BiOCl 颜料为薄片状的。
3. 权利要求 1 或 2 的形状记忆聚合物,其特征在于,该 BiOCl 颜料的粒径为 2–50 μ m。
4. 权利要求 1–3 中一项或多项的形状记忆聚合物,其特征在于,该 BiOCl 颜料以粉末形式使用。
5. 权利要求 1–4 中一项或多项的形状记忆聚合物,其特征在于,该聚合物中 BiOCl 颜料的比例为 5–50wt %,基于该聚合物或聚合物混合物的总重计。
6. 权利要求 1–5 中一项或多项的形状记忆聚合物,其特征在于,该聚合物选自热塑性塑料。
7. 权利要求 1–6 中一项或多项的形状记忆聚合物,其特征在于,该热塑性塑料选自聚氨酯 (TPU)、聚酯、聚乙烯醇、聚乙烯基硅氧烷、聚碳酸酯。
8. 权利要求 1–7 中一项或多项的形状记忆聚合物,其特征在于,它们具有的邵氏硬度为 50A–80D。
9. 权利要求 1–8 中一项或多项的形状记忆聚合物,其特征在于,它们具有 35–50°C 的回复温度。
10. 权利要求 1–9 中一项或多项的形状记忆聚合物,其特征在于,它们包含至少一种药物活性成分。
11. 制备依据权利要求 1–10 中一项或多项的形状记忆聚合物的方法,其特征在于,将所述 BiOCl 颜料配混到塑料中或者在所选塑料的聚合期间添加,并将所得混合物任选地在添加其他添加剂情况下在挤出机或注塑机中进行加工。
12. 权利要求 11 的制备形状记忆聚合物的方法,其特征在于,额外地将至少一种药物活性成分加到塑料粉末或配混物中,并将所得混合物任选地在添加其他添加剂情况下在挤出机或注塑机中进行加工。
13. 依据权利要求 1–10 中一项或多项的形状记忆聚合物的用途,作为骨水泥,用于生产根管锥、固定钉、支架、脉管植入体、导管材料、植入辅助设备、用于医药技术中的应用的参考钉。
14. 由依据权利要求 1–10 中一项或多项的形状记忆聚合物构成的成型体。

不透射线的形状记忆聚合物

[0001] 本发明涉及形状记忆聚合物 (Shape Memory Polymer), 其区别特征在于它们包含作为 X- 射线造影剂的 BiOCl 颜料。经如此掺杂的聚合物特别地用于医疗技术产品, 例如, 用于脊柱的固定钉、牙根管钉、作为骨水泥和用于导管材料。

[0002] 不透射线的添加剂例如硫酸钡、二氧化锆、氧化锌和含碘的化合物用于一系列医疗技术应用中, 以使该医疗技术产品在使用之后可通过 X- 射线成像可见, 或者也能够对其进行动态跟踪。常见的可能用途尤其是,

[0003] - 导管材料中的硫酸钡,

[0004] - 骨水泥中的硫酸钡或二氧化锆,

[0005] - 用于稳定脊柱的部分弹性的固定钉中的硫酸钡,

[0006] - 用于牙根管治疗的牙胶锥 (Guttapercha-Stiften) 中的硫酸钡和 / 或氧化锌。

[0007] 例如, 射线不透过性是牙根管填充材料的众多要求中的一种。在此, 根管密封剂的射线不透过性应简化根管填充均匀性的评估以及根管填充中气泡和裂缝的识别。

[0008] 新的 X- 射线设备在 X- 射线辐射期间以越来越高的能量 (kVp) 工作, 为了产生相同可见度, 其要求更高的已知填充材料如硫酸钡的使用浓度, 或者需要具有更高射线不透过性的填充材料。

[0009] 由于材料性能随着越来越高的使用浓度 (例如硫酸钡的使用浓度) 而很大地且在一些情形下不利地受到损害, 例如在材料弹性方面, 因此正寻找在这方面具有更中性行为的且不会影响材料性能或仅不显著程度地影响材料性能的材料。

[0010] 形状记忆聚合物 (FGP)、特别是形状记忆塑料 (shape memory plastics = SMPs), 是能够在外部刺激的作用下改变它们外形的材料。在医疗技术中, 热敏性形状记忆塑料是特别重要的。在此, 形状记忆效应并非各个聚合物的特定物质性能; 相反地, 其直接得自于聚合物结构和聚合物形态的组合。

[0011] 形状记忆塑料能够在临时变形之后又呈现它们的初始形状。这种记忆能力可以通过外部刺激来激发, 例如通过提高环境温度或者通过将细分散的磁性氧化铁纳米颗粒结合到塑料中, 其将磁场能转化为热能。例如, 形状记忆聚合物, 例如由其制得的牙根管钉在用于人体内之后短时间内在 37°C 下达到所谓的转换 (Schalt-) 温度。随后聚合物的回复能力导致牙根管钉扩大到精确可定义的程度, 使得牙根管被完全填充和获得最佳适配能力, 且整个牙根管体系以生物相容方式可靠持久地密封。

[0012] 在使用基于形状记忆聚合物的牙根管钉时, 常用的 X- 射线造影剂硫酸钡显示出不利影响, 即形状记忆效应在聚合物的各个转换温度下不再变得完全有效且塑料脆性增加。由此, 在塑料冷成形期间越来越多地出现裂纹和 / 或断裂。在骨水泥中, 目前使用的造影剂例如硫酸钡不再具有期望的 X- 射线可见性且对水泥的弹性有不利影响。另外, 随着越来越多地使用不透射线的填料, 骨水泥的粘度调节变得更困难。通常, 在较高使用浓度下粘度过度增加, 使得加工处理例如通过针头注入变得困难。

[0013] 本发明目的在于提供具有良好生物相容性的具有较高光子吸收性的添加剂, 其是无毒的且可以非常好地结合到形状记忆聚合物中, 且对形状记忆效应不存在或仅存在少量

影响。

[0014] 令人吃惊地现已发现，BiOC1 颜料非常适合作为形状记忆聚合物中的不透射线添加剂，因为除了它们作为 X- 射线造影剂的作用之外，它们是无毒的，并且不具有固有颜色且可以非常好地结合到聚合物中。包含薄片状 BiOC1 颜料的聚合物的区别特征在于，在形状记忆聚合物中使用 BiOC1 颜料导致可以冷成形的且另外在相同或大约相同的回复动力学下具有形状记忆效应的弹性材料。这点意味着，在一定的转换温度（通常对于待插入的医疗技术产品而言是体温）下，在拉伸 / 牵引 / 变形步骤之后又完全采取先前特定的形状。

[0015] 本发明由此涉及包含作为不透射线添加剂的 BiOC1 颜料的形状记忆聚合物。

[0016] 本发明另外涉及依据本发明的形状记忆聚合物作为医疗技术中材料的用途，例如作为骨水泥，或用于生产模制品例如牙根管钉、固定钉，例如用于颈椎的，脉管植入体，例如支架，导管和用于植入辅助设备。

[0017] 在椎体加固中，通过使用 BiOC1 颜料显著提高了加固的可见性，且不会损害弹性。在骨水泥和导管中存在差不多的观察结果，通过使用 BiOC1 颜料不会不利地影响其流动性能或者弹性。

[0018] 形状记忆聚合物在现有技术中有描述，例如 DE 19812160C1、US 5962004、US 5716410、WO 99/42528、US 5458935、DE 19755872 和 A. Lendlein, S. Kelch, “Shape-memory polymers”, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2034–2057。

[0019] 适宜的形状记忆聚合物优选地由热塑性聚氨酯 (TPU)、还有由聚氯乙烯 (PVC)、聚苯乙烯 (PS)、聚酯、聚乙烯醇、聚乙烯基硅氧烷或聚碳酸酯，以及所述材料的混合物、和接枝聚合物和共聚物组成。

[0020] 特别优选的是 Shore 硬度为 50A 至 80D 的形状记忆聚合物，非常特别优选 Shore 硬度为 55A 至 75D 的。Shore 硬度为弹性体和塑料的材料特性值，且在标准 DIN 53505 和 DIN 7868 中确定。对于牙根管钉，尤其适宜的是具有 Shore 硬度为 55D 至 70D 的形状记忆聚合物，优选地是由 TPU 组成的。

[0021] 形状记忆聚合物优选地显示 35–50°C 的回复温度。

[0022] 适合作为植入体和用于生产导管的是，特别地，脂肪族热塑性聚氨酯，特别是脂肪族的、基于聚碳酸酯的热塑性聚氨酯，如其可以广泛的硬度和颜色商业获得，例如 Lubrizol Advanced Materials 公司的 ThermedicsTM 聚合物产品，商品名 Carbothane[®] TPU (脂肪族的、基于聚碳酸酯的 TPU)、Tecoflex[®] TPU (脂肪族的、基于聚醚的 TPU)、Tecophilic[®] TPU (脂肪族的、基于聚醚的 TPU)、Tecoplast[®] TPU (芳族的、基于聚醚的 TPU)、Tecothane[®] TPU (芳族的、基于聚醚的 TPU)、Estane[®] TPU (芳族的、基于聚酯和聚醚的 TPU)。所有这些聚合物适合用作医疗上纯的生物材料。Carbothane 具有非常高的水解稳定性和氧化稳定性，其显示出优异的长期生物稳定性且由此特别地用作脊椎中的加固钉、作为支架和用于牙根管钉。

[0023] 对于牙根管钉尤其可考虑热塑性塑料，例如热塑性聚氨酯、聚氯乙烯 (PVC)、聚苯乙烯 (PS)、聚酯、聚乙烯醇、聚乙烯基硅氧烷以及所述材料的混合物、和接枝聚合物和共聚物。由这些形状记忆聚合物构成的牙根管钉优选地包含 5–50wt %、特别地 10–30wt % 的 BiOC1 颜料，基于这些化合物的总重计。

[0024] 用于生产导管的形状记忆聚合物优选地由 PU、PVC、聚酯、聚丙烯或聚乙烯以及所

述材料的混合物、和接枝共聚物和共聚物，以及包含聚四氟乙烯（PTFE）的材料组成。由这些形状记忆聚合物构成的导管优选地包含 5–50wt%，特别地 10–30wt% 的 BiOCl 颜料，基于导管材料的总重计。

[0025] 用于椎体加强的形状记忆聚合物优选地由热塑性聚氨酯、**Carbothane®** TPU、**Tecoflex®** TPU、**Tecophilic®** TPU、**Tecoplast®** TPU、**Tecothane®** TPU、**Estane®** TPU、聚氯乙烯（PVC）、聚苯乙烯（PS）、聚酯、聚乙烯醇、聚乙烯基硅氧烷以及所述材料的混合物、和接枝共聚物和共聚物组成。由这些形状记忆聚合物构成的椎体加强材料优选地包含 5–50wt%，特别地 15–30wt% 的 BiOCl 颜料，基于这些化合物的总重计。

[0026] 另外，该 BiOCl 颜料也可以用于制备骨水泥的形状记忆聚合物。骨水泥（聚合物）中 BiOCl 颜料的比例优选为 5–50wt%，特别地为 10–30wt%，基于骨水泥的总重计。

[0027] 但是，BiOCl 颜料在形状记忆聚合物中的使用浓度取决于所用的聚合物。通常，BiOCl 颜料以 5–50wt%、优选地 10–40wt%、特别地 10–30wt%（基于总重计）的用量加到聚合物中。

[0028] 除了作为 X- 射线造影剂的功能之外，该 BiOCl 颜料还可以作为填料且由此积极地影响塑料的热变形性、弹性、拉伸性。如果该 BiOCl 颜料仅用作 X- 射线造影剂，则使用浓度范围为 5–50w%，优选为 10–40wt% 且非常特别优选为 15–30wt%，基于聚合物或聚合物制剂的总重计。

[0029] BiOCl 颜料公开于例如 DE-PS 1003377、US 2975053、DE 2411966、EP 0496686B1 和 DE 4305280A1 中，并可商购获得，且例如由 Merck KGaA（德国）公司以商品名 **Bi-Flair®**、**Biron®**、RonaFlair™ 提供，以及由 BASF 公司以商品名 **Mearlite®** 提供。可商购获得的 BiOCl 颜料的粒径为 1–50 μm。对于 BiOCl 颜料在形状记忆塑料中的使用，优选适宜的是粒径为 2–50 μm、特别地为 5–20 μm 且非常特别优选 < 15 μm 的 BiOCl 颜料。由于多种不同的制备可能性，可以获得具有不同光学性能的薄片状 BiOCl 颜料，从哑光到有光泽的和从透明到遮盖性的。对于高光泽 BiOCl 颜料而言，单个颗粒的尺寸优选为 6–20 μm，特别地为 8–18 μm 且非常特别优选为 10–16 μm。

[0030] BiOCl 颜料是未涂覆的，作为薄片存在，且在形状记忆聚合物的制备中通常以松散粉末形式加到单体中。

[0031] 依据本发明的形状记忆聚合物例如通过将 BiOCl 颜料配混到塑料中来制备。另外可以在所选塑料的聚合之前或之中立即以粉末形式加入和混入 BiOCl 颜料，使得避免分开的配混。优选后一方法，因为通过这种谨慎结合，BiOCl 颜料的薄片结构具有明显更小的损伤。

[0032] 依据本发明掺杂的形状记忆聚合物通常如下来制备：首先将塑料颗粒预置入适宜混合机中，用可能的添加剂将它们润湿并随后添加和混合 BiOCl 颜料。在 BiOCl 颜料的结合期间，可以任选地将粘结剂、有机聚合物 – 相容的溶剂、稳定剂和 / 或在加工条件下热稳定的表面活性剂加到塑料颗粒中。塑料通常借助颜色浓缩体（母料）或配混物来着色。随后可以将如此所得混合物直接在挤出机或注塑机中加工。加工中所形成的成型体显示非常均匀的 BiOCl 颜料分布。

[0033] 本发明还涉及成型件，特别地用于医疗技术产品的成型件，其由依据本发明的包含 BiOCl 颜料的形状记忆聚合物构成。

[0034] 经这样掺杂的形状记忆聚合物特别适用于生产牙根管钉、用于脊椎的固定钉、导管材料、脉管植入体例如支架、植入辅助设备。

[0035] 在一个优选的实施方案中，构造由依据本发明的形状记忆聚合物构成的植入体，使得其包含至少一种药物活性成分，例如细胞抑制剂、抗血管生成活性物质、类皮质激素、NSAID、肝素、水蛭素，如果期望的话，它们以高浓度且在较长的时间段内释放到周围组织中。活性成分可以在聚合期间直接添加到单体中，并随后均匀分散地存在于塑料粉末或塑料颗粒中，或者可以在聚氨酯熔体或聚氨酯溶液的加工期间以期望数量加到成型体中。所述活性成分优选地溶解或分散于聚合物中，其中能够进行活性成分在融体中和聚合物的有机溶液二者中的溶解。由此，能够实现在聚氨酯中高至 30wt% 活性成分的活性成分掺混量。该加工如上所述通过挤出或注塑来进行，其中在挤出或注塑工艺中仅可以使用耐热的活性成分。

[0036] 本发明同样涉及依据本发明的不透射线的形状记忆聚合物作为植入材料的用途，例如用于制备牙根管钉，固定钉，例如用于脊椎和肋骨的，髋关节和膝关节的，用于制备骨水泥，脉管植入体，支架，导管，例如膀胱导管、血管导管、中央静脉导管、心脏导管，用于制备植入辅助设备，用于制备医疗领域中各种应用的参考钉 (Referenzstiften)。

[0037] 以下实施例旨在更详细地解释本发明，而非对其进行限定。上下文中，百分比数据表示重量百分比。所有温度以摄氏度计。

实施例

[0038] 实施例 1 :通过注塑制备塑料部件

[0039] 将三种 Lubrizol 公司的形状记忆**Carbothane®**塑料

[0040] -PC 3572D(硬质)

[0041] -PC 3595A(软质)

[0042] -PC 3555D(中等)

[0043] 分别与 45% 的 RonaFlair™B-50 (BiOC1 颜料，粒径为 2-35 μm, Merck KGaA 公司的) 配混并造粒。将颗粒填装入注塑机的料斗中，加热并在高压下注入模具空腔中。这样制得

[0044] - 牙根管钉

[0045] - 支架

[0046] - 固定钉

[0047] - 用于医疗领域各种应用的参考钉。

[0048] 最终产品的突出特征在于非常好的射线不透过性。

[0049] 实施例 2 :通过注塑制备塑料部件

[0050] 类似于实施例 1，将 Carbothane PC 3572D(Lubrizol) 与 40 % 的 RonaFlair™LF-2000 (BiOC1 颜料，粒径为 2-35 μm, Merck KGaA 公司的) 配混并造粒。将颗粒填装入注塑机的料斗中，加热并在高压下注入模具空腔中。这样制得

[0051] - 牙根管钉

[0052] - 支架

[0053] - 固定钉

[0054] - 用于医疗领域各种应用的参考钉。

[0055] 最终产品的突出特征在于非常好的射线不透过性。

[0056] 实施例 3 :通过注塑制备塑料部件

[0057] 类似于实施例 1, 将 Carbothane PC 3572D(Lubrizol 公司)与 45 % 的 RonaFlairTMFines(BiOC1 颜料, 粒径为 2-35 μm, Merck KGaA 公司的)配混并造粒。将颗粒填装入注塑机的料斗中, 加热并在高压下注入模具空腔中。这样制得

[0058] - 牙根管钉

[0059] - 支架

[0060] - 固定钉。

[0061] 最终产品的突出特征在于非常好的射线不透过性。

[0062] 实施例 4 :通过挤出制备导管软管

[0063] 将 Lubrizol 公司的 Carboethane PC 3572D 与 25% 的 RonaFlairTMB-50(BiOC1 颜料, 粒径为 2-35 μm, Merck KGaA 公司)掺混, 并通过加热使其转化为粘流性稠度并随后置入挤出机中。将该粘性塑料材料压实并通过成形的孔压到挤出模具内。该挤出模具是中空模具, 在一侧通过该挤出机将塑料材料压入其中而在另一侧以制成的软管形式离开。出于该目的, 材料流在模具之内通过心轴支撑体而分开且在形成软管内空腔的心轴周围流动。管体积由心轴确定, 而材料流从中流出的喷嘴直径决定软管的外横截面。冷却期间塑料的材料特有的收缩性能影响最终产品的尺寸。

[0064] 最终产品的突出特征在于其优异的 X- 射线不透过性。