



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102295736 A

(43) 申请公布日 2011.12.28

(21) 申请号 201110149679.7

A61L 31/18(2006.01)

(22) 申请日 2011.06.03

A61L 31/06(2006.01)

(71) 申请人 大连理工大学

地址 116024 辽宁省大连市甘井子区凌工路
2号

(72) 发明人 魏志勇 齐民 桑琳

(74) 专利代理机构 大连东方专利代理有限责任
公司 21212

代理人 赵淑梅

(51) Int. Cl.

C08G 18/66(2006.01)

C08G 18/42(2006.01)

C08G 18/32(2006.01)

C08G 18/10(2006.01)

A61L 27/50(2006.01)

A61L 27/18(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种具有 X 光显影功能的聚乳酸材料的制备方法

(57) 摘要

一种 X 光显影聚乳酸材料的制备方法,将双端羟基聚乳酸和二异氰酸酯按比例溶于有机溶剂中,搅拌加热至 50~100℃反应 1~4 小时,得到预聚物;向预聚物中按比例加入扩链剂,搅拌反应 0.5~2 小时,得目标产物。本发明采用具有良好生物可降解性的聚乳酸为原料,使制备的聚乳酸材料也具有降解性,适合植入材料只需起暂时性作用后自行降解的情况,如血管支架材料、组织工程支架植入材料以及其它人体植入材料等;本发明所得聚乳酸材料无需熟化,自然凝固成型即可作为 X 光显影材料使用。

1. 一种具有 X 光显影功能的聚乳酸材料的制备方法,其特征在于该制备方法包括如下步骤:

(1) 将双端羟基聚乳酸和二异氰酸酯按摩尔比 (0.2 ~ 0.8) : 1 溶于有机溶剂中,搅拌加热至 50 ~ 100℃ 反应 1 ~ 4 小时,得到预聚物;

(2) 向步骤 (1) 所得预聚物中加入扩链剂,按摩尔比扩链剂的加入量为扩链剂:二异氰酸酯 = (0.2 ~ 0.8) : 1,搅拌反应 0.5 ~ 2 小时,得目标产物。

2. 根据权利要求 1 所述的具有 X 光显影功能的聚乳酸材料的制备方法,其特征在于:所述双端羟基聚乳酸的分子量为 500 ~ 5000。

3. 根据权利要求 1 所述的具有 X 光显影功能的聚乳酸材料的制备方法,其特征在于:所述二异氰酸酯为二苯基甲烷二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯、1,4-环己基二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯或六亚甲基二异氰酸酯中的一种。

4. 根据权利要求 1 所述的具有 X 光显影功能的聚乳酸材料的制备方法,其特征在于:所述有机溶剂为四氢呋喃、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷中的一种。

5. 根据权利要求 1 所述的具有 X 光显影功能的聚乳酸材料的制备方法,其特征在于:所述扩链剂为小分子含有卤素原子的端羟基化合物或小分子含有卤素原子的端氨基化合物。

6. 根据权利要求 5 所述的具有 X 光显影功能的聚乳酸材料的制备方法,其特征在于:所述卤素原子是碘原子、溴原子中的一种。

7. 根据权利要求 6 所述的具有 X 光显影功能的聚乳酸材料的制备方法,其特征在于:所述低分子含有卤素的扩链剂为碘代双酚 A、溴代双酚 A、碘代苯二甲醇、溴代苯二甲醇、碘代苯二甲胺、溴代苯二甲胺、碘代苯二酚、溴代苯二酚、碘代苯二胺、溴代苯二胺、碘代乙二醇、溴代乙二醇、碘代乙二胺、溴代乙二胺、碘代丁二醇、溴代丁二醇、碘代丁二胺、溴代丁二胺中的一种。

一种具有 X 光显影功能的聚乳酸材料的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物医用可降解材料的制备与改性技术领域,具体涉及一种 X 光下显影的聚乳酸材料的制备方法。

背景技术

[0002] 近年来,高分子材料因其良好的生物相容性、物理机械性能、加工性能和生物可降解性能等,在现代医学中扮演着越来越重要的角色。当其作为医用植入材料时,如果无法用仪器观察到植入物植入后的情况将会给后期治疗带来诸多困难,这就要求植入材料具有显影性。X 光透视是临床上最为常用的和最经济的检测手段。然而,高分子材料自身大多只含有 C、H、O 等低电子密度和低比重的元素而不能被 X 光检测。目前主要是通过添加硫酸钡等重金属造影剂来在 X 光下显影,如中国专利 200720047301.5 公开了一种含抗肿瘤药物的显影聚乳酸类微球型血管栓塞剂,通过包裹不透 X 射线的显影材料来达到显影性。中国专利 200910197950.7 公开了一种可显影可降解聚乳酸复合材料及其制备方法,通过涂覆或共混加工复合粉末/溶剂型显影剂以达到显影性;但这种物理共混的方法造影剂用量大,约为 20 ~ 30wt%,同时很容易导致材料性能恶化变质,大量重金属离子的析出将会对人体产生危害。

[0003] 因而,人们尝试通过化学键合的方式在聚合物链上引入显影基团使高分子材料本身具有辐射不透过性。碘、溴等卤素原子相对原子质量较高密度大,能够吸收 X 光,具有很好的效果,因此将碘、溴等卤素原子通过共价键的方式引入聚合物链中来得到稳定的显影性的高分子材料,正得到越来越多的关注和研究。含碘丙烯酸树脂、聚碳酸酯、聚氨酯等 X 光显影改性高分子材料已有报道,具有稳定的显影性能。最近中国专利 200810223421.5 公开了一种显影性聚氨酯,其特征在于以聚四氢呋喃醚二醇和聚碳酸酯二醇为软段,在含卤素原子显影基团的端羟基或端氨基化合物作扩链剂,具有良好的稳定性和长效的显影效果。然而所选用的聚氨酯软段为聚四氢呋喃醚和聚碳酸酯不可降解聚合物,所制备的聚氨酯不能自行降解消失,因此,在很多需要起暂时性作用后自行降解的使用场合中受到限制。

[0004] 聚乳酸兼有良好的生物可降解性和良好生物相容性,无毒、无刺激性,力学性能优异,易成型加工等优点,是目前最为理想的生物可降解组织工程支架材料。然而聚乳酸不能在 X 光下显影,作为人体植入材料跟踪上存在障碍。因此,在聚乳酸分子链中通过共价键引入碘、溴等显影基团,使其在 X 光下能够显影。由于聚乳酸分子链上没有反应活性的基团,难以直接引入显影原子。因此,本发明通过共价键结合的方式将含有碘、溴等卤素显影基团的扩链剂,引入到聚乳酸基聚氨酯中,使材料本身具有辐射不透过性。

发明内容

[0005] 本发明提出一种 X 光显影聚乳酸类聚氨酯的制备方法,针对上述问题,将可降解材料聚乳酸作为软段与聚氨酯混合反应,通过共价键结合的方式将含有碘、溴等卤素显影基团的扩链剂引入到聚乳酸基聚氨酯中,从而使材料本身既能降解,同时具有辐射不透过

性。

[0006] 为达到上述目的,本发明按下述方法进行:

[0007] (1) 将双端羟基聚乳酸和二异氰酸酯按摩尔比(0.2~0.8):1溶于有机溶剂中,搅拌加热至50~100℃反应1~4小时,得到预聚物;

[0008] (2) 向步骤(1)所得预聚物中加入扩链剂,按摩尔比扩链剂的加入量为扩链剂:二异氰酸酯=(0.2~0.8):1,搅拌反应0.5~2小时,得目标产物。

[0009] 本发明中,所述二异氰酸酯为二苯基甲烷二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯、1,4-环己基二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯或六亚甲基二异氰酸酯中的一种;所述双端羟基聚乳酸的分子量为500~5000。

[0010] 本发明中,有机溶剂选自四氢呋喃、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷中的一种。

[0011] 所述扩链剂为小分子含有卤素原子的端羟基化合物或小分子含有卤素原子的端氨基化合物,其中卤素原子为溴原子或碘原子;本发明中扩链剂优选碘代双酚A、溴代双酚A、碘代苯二甲醇、溴代苯二甲醇、碘代苯二甲胺、溴代苯二甲胺、碘代苯二酚、溴代苯二酚、碘代苯二胺、溴代苯二胺、碘代乙二醇、溴代乙二醇、碘代乙二胺、溴代乙二胺、碘代丁二醇、溴代丁二醇、碘代丁二胺、溴代丁二胺中的一种。

[0012] 本发明所述方法简单、易行、可控;制备的显影材料具有良好的组织相容性和血液相容性,良好的理化性能、力学性能、加工性能,而且生物降解性能可控,辐射不透过性随聚乳酸的降解逐步衰减,因此在血管支架材料、组织支架植入材料以及其它人体植入材料等起暂时性作用的应用方面前景广阔。

[0013] 本发明提出的X光显影聚乳酸材料制备方法,具有如下优势:本发明采用具有良好生物可降解性的聚乳酸为原料,使所制备的聚乳酸材料也具有降解性,特别适合所植入材料只需起暂时性作用后自行降解的使用场合,比如血管支架材料、组织工程支架植入材料以及其它人体植入材料等。由于聚乳酸不具备X光显影性,本发明选用具有X光下显影效果的含有碘或溴的小分子扩链剂,通过共价键结合的方式将碘或溴原子引入到聚乳酸聚氨基酯分子链中,使其具有X光显影效果。并且本发明所得目标产物无需熟化,自然凝固成型即可作为X光显影材料使用。

附图说明

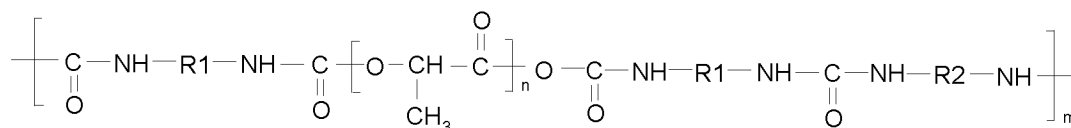
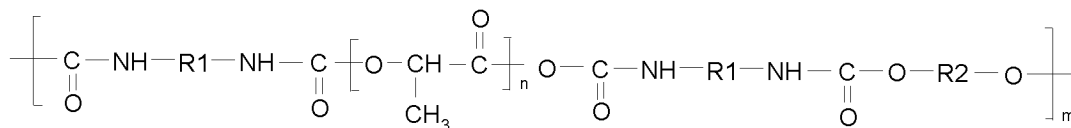
[0014] 图1为实施例样品在X光机下的显影效果;图中,A1代表参比铝箔,1~5分别为实施例1~5;

[0015] 图2为实施例样品的降解性能;降解环境:模拟体液,37℃,pH=7.4。

具体实施方式

[0016] 本发明制备的X光显影性聚乳酸材料,是由含碘或溴等卤素的小分子作为扩链剂将双端羟基聚乳酸与二异氰酸酯的预聚物链接成多嵌段共聚物,其结构通式如下:

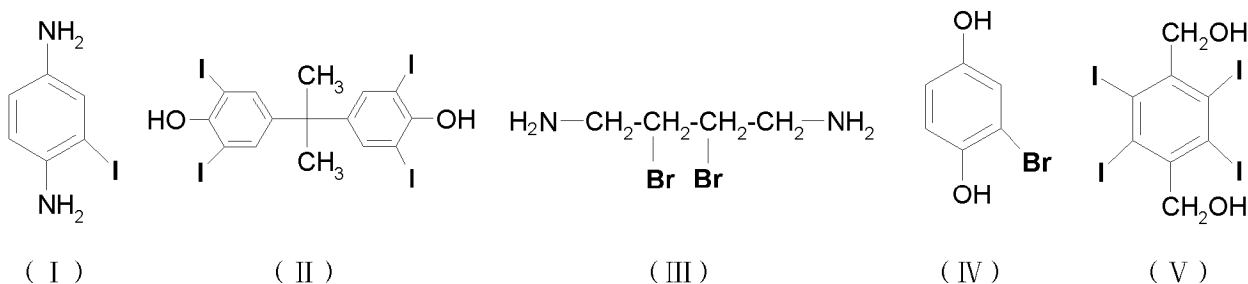
[0017]



[0018] 其中, R1 为芳基或烷基, R2 为碘代或溴代芳基、烷基。

[0019] 本发明的实施例中所用含碘或溴的扩链剂的结构式如下:

[0020]



[0021] 实施例 1:

[0022] 将预先真空脱水的分子量为 650 的双端羟基聚乳酸和 4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯在 N,N-二甲基甲酰胺中混合,混合摩尔比为 0.75 : 1,氮气保护下于 80℃ 搅拌混合反应 2 小时,得到预聚物;再加入预先溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中的碘代苯二胺(见结构式 I),其与 4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯摩尔配比为 0.25 : 1,搅拌反应约 2 小时出料。

[0023] 实施例 2:

[0024] 将预先真空脱水的分子量为 1000 的双端羟基聚乳酸和甲苯二异氰酸酯在二甲基亚砜中混合,混合摩尔比为 0.50 : 1,氮气保护下于 100℃ 搅拌混合反应 4 小时,得到预聚物;再加入碘代双酚 A(见结构式 II),其与甲苯二异氰酸酯摩尔配比为 0.50 : 1,搅拌反应约 4 小时出料。

[0025] 实施例 3:

[0026] 将预先真空脱水的分子量为 2000 的双端羟基聚乳酸和异佛尔酮二异氰酸酯在 N,N-二甲基甲酰胺中混合,混合摩尔比为 0.40 : 1,氮气保护下于 80℃ 搅拌混合反应 2 小时,得到预聚物;再加入溴代丁二胺(见结构式 III),其与异佛尔酮二异氰酸酯摩尔配比为 0.55 : 1,搅拌反应约 1 小时出料。

[0027] 实施例 4:

[0028] 将预先真空脱水的分子量为 4000 的双端羟基聚乳酸和六亚甲基二异氰酸酯在 1,4-二氧六环中混合,混合摩尔比为 0.60 : 1,氮气保护下于 80℃ 搅拌混合反应 2 小时,得到预聚物;再加入溴代苯二酚(见结构式 IV),其与六亚甲基二异氰酸酯摩尔配比为 0.40 : 1,搅拌反应约 2 小时出料。

[0029] 实施例 5:

[0030] 将预先真空脱水的分子量为 800 的双端羟基聚乳酸和 1,4-环己基二异氰酸酯在二甲基亚砜中混合,混合摩尔比为 0.65 : 1,氮气保护下于 50℃ 搅拌混合反应 3 小时,得到

预聚物；再加入预先溶解在二甲基亚砷中的碘代苯二甲醇（见结构式 V），其与 1,4-环己基二异氰酸酯摩尔配比为 0.40 : 1，搅拌反应约 2 小时出料。

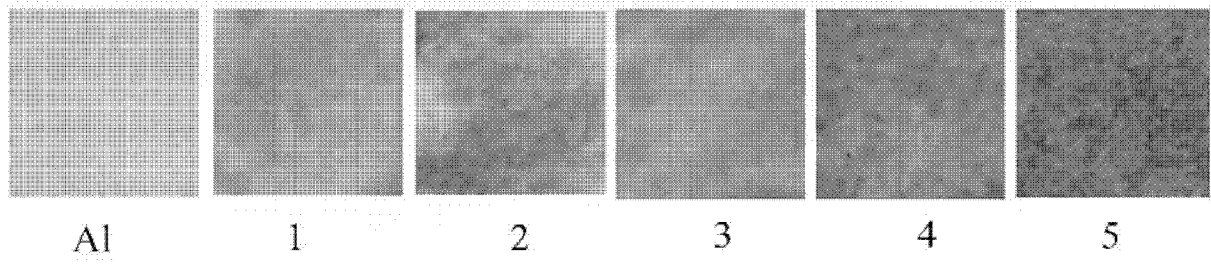


图 1

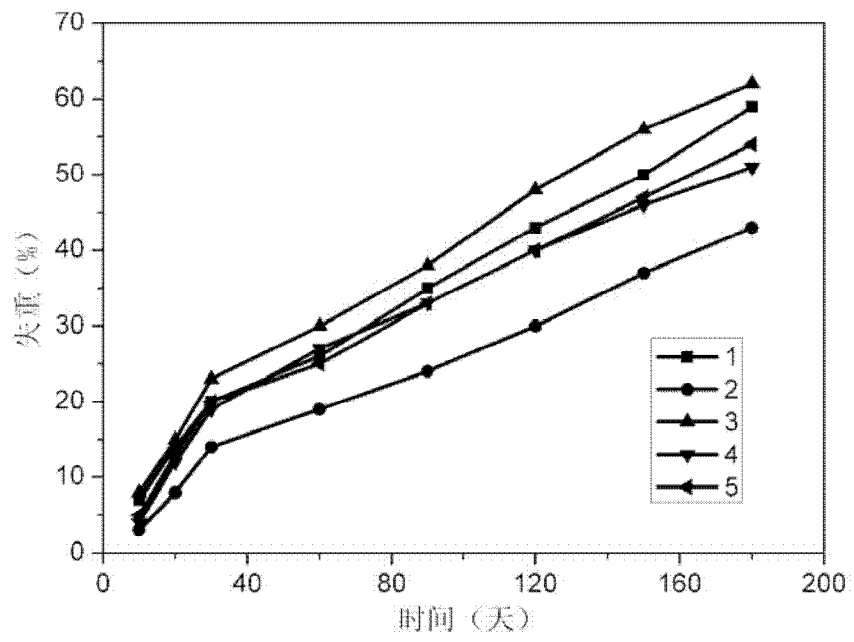


图 2