

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61L 33/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410013749.6

A61L 31/14 C08L 67/04

[43] 公开日 2005 年 1 月 26 日

[11] 公开号 CN 1569261A

[22] 申请日 2004.5.13

[74] 专利代理机构 哈尔滨市松花江专利商标事务所

[21] 申请号 200410013749.6

代理人 张伟

[71] 申请人 哈尔滨工业大学

地址 150001 黑龙江省哈尔滨市南岗区西大直街 92 号

[72] 发明人 蔡伟 鲁玺丽 赵连城

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 聚 L - 乳酸做为医用形状记忆材料的新用途

[57] 摘要

聚 L - 乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，它涉及一种聚 L - 乳酸的新用途。现有技术都认为聚 L - 乳酸不可能作为形状记忆聚合物得到实际应用，尤其是在医用可降解形状记忆材料方面无法应用。本发明就提供了一种聚 L - 乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，将聚 L - 乳酸在温度为 190 ~ 210°C、压力为 2 ~ 10 MPa 下成型成初始形状，即得到具有形状记忆特性的聚 L - 乳酸，所得聚 L - 乳酸可用于医用形状记忆材料。本发明首次将聚 L - 乳酸作为医用可降解形状记忆材料，在微创介入支架、血管接合、手术缝合线、骨折固定等方面有广泛的应用。

1、一种聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于将聚 L-乳酸在温度为 190~210℃、压力为 2~10MPa 下成型成初始形状，即得到具有形状记忆特性的聚 L-乳酸，将所得聚 L-乳酸用于医用形状记忆材料即可。

2、根据权利要求 1 所述的聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于所述医用形状记忆材料的使用方法为：在高于玻璃化转变温度以上施加变形为二次形状，冷却到玻璃化转变温度以下冻结变形；再次加热到玻璃化转变温度以上，材料恢复初始形状。

3、根据权利要求 1 所述的聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于所述医用形状记忆材料包括血管绑缚材料、肌腱结合材料、手术缝合线、骨折固定材料或介入支架材料。

4、根据权利要求 1、2 或 3 所述的聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于所述聚 L-乳酸由 L-丙交酯开环聚合生成。

5、根据权利要求 4 所述的聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于医用形状记忆材料还包括 L-丙交酯与其它交酯、内酯或醚段共聚形成的共聚物。

6、根据权利要求 5 所述的聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于所述共聚单体为 DL-丙交酯、乙交酯、 $\epsilon$ -己内酯、乙二醇或二氧杂环己二酮。

7、根据权利要求 1、2 或 3 所述的聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于医用形状记忆材料还包括由聚 L-乳酸与脂肪族聚酯和/或聚醚共混形成的高分子共混物。

8、根据权利要求 7 所述的聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于脂肪族聚酯为聚 DL-乳酸、聚  $\epsilon$ -己内酯，聚醚为聚乙二醇。

9、根据权利要求 1、2 或 3 所述的聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于医用形状记忆材料还包括由聚 L-乳酸和具有生物活性粒子组成的聚合物复合材料。

10、根据权利要求 9 所述的聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，其特征在于所述具有生物活性的粒子为羟基磷灰石粒子、磷酸二钙、磷酸三钙或生物玻璃。

## 聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途

### 技术领域:

本发明涉及一种聚 L-乳酸的新用途。

### 背景技术:

聚乳酸是一种重要的生物医用高分子材料，具有良好的生物相容性和生物可吸收性优点，已在骨折内固定、组织工程支架、外科缝合线、药物控释体系等方面得到了广泛应用。聚乳酸通常采用丙交酯的开环聚合方法合成，根据光学活性的不同，丙交酯分为 D-丙交酯，L-丙交酯以及 DL-丙交酯，其开环聚合的产物相应为聚 D-乳酸、聚 L-乳酸和聚 DL-乳酸。经文献检索发现，D-丙交酯和 L-丙交酯按摩尔比 1:1 的比例开环聚合得聚 D,L-乳酸共聚物以及由 DL-丙交酯合成的聚 DL-乳酸具有形状记忆特性，而在已有的文献中未见有关于聚 L-乳酸形状记忆特性的报道。

### 发明内容:

由于发现了聚 L-乳酸的形状记忆特性，本发明的目的在于利用这种形状记忆特性而提供一种聚 L-乳酸做为医用形状记忆材料的新用途，将聚 L-乳酸在温度为 190~210℃、压力为 2~10MPa 下成型成初始形状，即得到具有形状记忆特性的聚 L-乳酸，将所得聚 L-乳酸用于医用形状记忆材料即可。经实验发现，聚 L-乳酸在 100℃以下可以变形，形变恢复温度也低于 100℃，因此，聚 L-乳酸在 100℃以下具有形状记忆特性，即具有形状记忆特性又具有生物可降解性的聚 L-乳酸做为医用材料，有着其它材料所无法比拟的优势：由于聚 L-乳酸具有形状记忆特性，它可以以紧缩的形式植入体内，在人体内通过加热，使其自行回复到需要的形状，这样可以减小创口，减轻患者的痛苦；聚 L-乳酸是生物可降解材料，它在人体内可降解成无毒的产物，从而可以避免非降解植入材料长期在体内存在引发的不良反应及毒性反应，也避免非降解材料在某些情况下需要二次手术取出给患者带来的痛苦；同时聚 L-乳酸具有良好的生物相容性：聚 L-乳酸可以通过常规的共聚和共混方法在很大的范围内调整其各方面的性能，以适应不同的医学需求，这一点是传统的医用形状记忆合金所不能比拟的；此外，聚 L-乳酸相对聚 DL 乳酸的力学性

能好，降解速度慢，更适于作为骨折固定材料。相对于已有的可降解形状记忆聚合物，聚 L-乳酸具有极其优越的力学性能，这对骨折内固定、支架应用领域是至关重要的。聚 L-乳酸在使用的时候变形过程如下：当已赋形的聚 L-乳酸加热到变形温度  $T_f$  ( $T_f$  高于玻璃化转变温度低于 100°C) 时，可逆相软化，在外力的作用下变形成第二种形状；在保持应力的作用下，将聚 L-乳酸冷却到玻璃化转变温度以下，可逆相进入玻璃态，分子链被冻结，聚 L-乳酸硬化成具有变形后形状的稳定固体；当具有第二种形状的聚 L-乳酸加热到形状恢复温度（在  $T_f$  温度以上，100°C 以下）时，可逆相又软化，聚 L-乳酸恢复到由固定相记忆的初始形状。其中所提到的变形方式可以是扩径、拉伸、压缩、弯曲、扭转任何一种或几种混合使用。聚 L-乳酸还可通过开环聚合反应与其它可降解单体共聚形成共聚物，聚 L-乳酸的共聚物主要为 L-丙交酯与其它交酯的共聚物、L-丙交酯与内酯的共聚物以及 L-丙交酯与醚段的共聚物。聚 DL-乳酸的降解速度比聚 L-乳酸的降解速度快，两者的共聚物可以调节其降解性能；聚乙交酯的玻璃化转变温度较聚 L-乳酸的低，约为 45 °C，聚  $\epsilon$ -己内酯的玻璃化转变温度很低，约为 -60°C，其中聚 L-乳酸与任意一种单体共聚或三者的共聚可以在很大范围内调节其形状恢复温度，同时可以在很大程度调节其力学性能和降解性能。同时聚 L-乳酸也可通过与其它生物可降解聚合物共混形成共混物来调节其形状恢复温度以及力学性能和降解性能，以更适宜生物医学应用。在聚 L-乳酸中添加具有生物活性的羟基磷灰石粒子、磷酸二钙、磷酸三钙和生物玻璃制成的聚 L-乳酸复合材料，其中，羟基磷灰石是自然骨的主要成分，具有极好的生物活性、骨传导性，能与骨组织形成直接的骨性结合，因此含有 HA 颗粒的聚 L 乳酸形状记忆聚合物在骨固定方面具有很大的应用潜力。

#### 具体实施方式：

具体实施方式一：将聚 L-乳酸在温度为 190~210°C、压力为 2~10MPa 下成型成初始形状，即得到具有形状记忆特性的聚 L-乳酸，将所得聚 L-乳酸用于医用形状记忆材料即可，所得医用形状记忆材料的使用方法为：在高于玻璃化转变温度以上施加变形为二次形状，冷却到玻璃化转变温度以下冻结变形；再次加热到玻璃化转变温度以上，材料恢复初始形状。所述聚 L-乳酸可由 L-丙交酯开环聚合生成，所用的医用形状记忆材料包括血管绑缚材料、

肌腱结合材料、手术缝合线、骨折固定材料或介入支架材料。

具体实施方式二：本实施方式中，医用形状记忆材料还包括聚 L-乳酸的共聚物，即 L-丙交酯与共聚单体其它交酯、内酯或醚段共聚形成的共聚物，所述共聚单体为 DL-丙交酯、乙交酯、 $\epsilon$ -己内酯、乙二醇或二氧杂环己二酮。

具体实施方式三：本实施方式中，医用形状记忆材料还包括由聚 L-乳酸与脂肪族聚酯和/或聚醚共混形成的高分子共混物，脂肪族聚酯为聚 DL-乳酸、聚  $\epsilon$ -己内酯，聚醚为聚乙二醇。

具体实施方式四：本实施方式中，医用形状记忆材料还包括由聚 L-乳酸和具有生物活性粒子组成的聚合物复合材料，具有生物活性的粒子为羟基磷灰石粒子、磷酸二钙、磷酸三钙或生物玻璃。

具体实施方式五：本实施方式是针对聚 L-乳酸的形状记忆特性所做的实验：L-丙交酯在辛酸亚锡的作用下开环聚合生成粘均分子量为 80,000 的聚 L-乳酸。聚 L-乳酸采用自制的模具，在 200°C，10MPa 压力下模压成型，得到长条状试样，用弯曲试验测定其形状记忆效应。试样在玻璃化转变温度以上 65°C 弯曲至一定角度  $\theta_i$ ，在保持应变的情况下冷却到玻璃化转变温度以下去除应力，然后试样再次被加热到玻璃化转变温度以上 65°C，得到试样最终的角度为  $\theta_f$ ，试样的形变回复率可由下式计算：

$$\text{形变回复率} = (\theta_i - \theta_f) / \theta_i$$

计算得粘均分子量为 80,000 的聚 L-乳酸在 65°C 时，形变回复率为 100%。

具体实施方式六：本实施方式是针对聚 L-乳酸的形状记忆特性所做的实验：L-丙交酯在辛酸亚锡的作用下开环聚合生成粘均分子量为 210,000 的聚 L-乳酸。聚 L-乳酸采用自制的模具，在 200°C，10MPa 压力下模压成型，得到长条状试样，如具体实施方式五中用弯曲试验测定其形状记忆效应，得到其在 70°C 时，形变恢复率为 100%。

具体实施方式七：本实施方式是针对聚 L/DL-乳酸共聚物的形状记忆特性所做的实验：L-丙交酯与 DL-丙交酯按 90:10 的比例在辛酸亚锡的作用下开环聚合得到聚 L/DL-乳酸共聚物，测其粘均分子量为 100,000。共聚物采用自制的模具，在 190°C 温度，10MPa 压力下模压成型，得到长条状试样，按照具体实施方式五中所述的用弯曲试验测定其形状记忆效应，得到其在 65°C 时，形变回复率为 100%。

具体实施方式八：本实施方式是针对聚 L-乳酸和聚 DL-乳酸共混物的形状记忆特性所做的实验：将粘均分子量为 100,000 的聚 L-乳酸和将粘均分子量为 100,000 聚 DL-乳酸按重量比 80:20。以氯仿为溶剂，将 PLLA、PDLLA 溶解成共溶液，甲醇沉淀，沉淀物经甲醇洗涤，室温晾干，再于 50℃ 真空干燥 36h，得到 PLLA/PDLLA 的共混物粉末。将共混物粉末在 190℃, 10MPa 的压力下模压成型，得到长条状试样，如具体实施方式五中所述，用弯曲试验测定其形状记忆效应，得到其在 65℃ 时形状回复率为 98.5%。

具体实施方式九：本实施方式是针对聚 L-乳酸和具有生物活性粒子组成的聚合物复合材料的形状记忆特性所做的实验：将粘均分子量为 100,000 的聚 L-乳酸溶于氯仿，然后将重量百分比为 30% 的 HA 粒子加入到溶液中，超声波分散，加入乙醇，沉淀出 PLLA 和 HA，然后过滤，在 50℃ 真空干燥 36h，得到 HA/PLLA 复合材料。将上述材料在 200℃, 10MPa 压力下模压成型，得到长条状试样，用弯曲试验测定其形状记忆效应，得到其在 70℃ 时的形状回复率为 95.3%。

具体实施方式十：本实施方式为本发明的聚 L-乳酸在实际使用时的过程：做为血管绑缚材料时，首先将聚 L-乳酸最初成型为直径很小圆环，通过扩径使聚 L-乳酸圆环的直径大于要绑缚的血管直径，这样可以方便操作，将此圆环套入即将要绑缚的血管末端，然后通入一定温度的生理盐水使其回复到最初的细径形状，紧紧的绑住了血管，从而起到止血的作用。