



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101945672 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 12

(21) 申请号 200880127016. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 12. 22

A61K 49/04 (2006. 01)

A61L 31/18 (2006. 01)

(30) 优先权数据

0725070. 7 2007. 12. 21 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 08. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/004268 2008. 12. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02009/081169 EN 2009. 07. 02

(71) 申请人 艾奥弗尔玛科技公司

地址 瑞典伦德

(72) 发明人 托尔斯腾·阿尔门

比耶内·布吕德利 弗雷德·谢尔松

约·克拉韦内斯 王建生

(74) 专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有

限公司 11012

代理人 黄泽雄 崔华

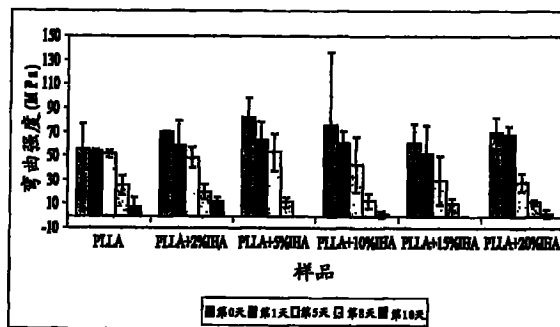
权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 5 页

(54) 发明名称

生物可降解的造影剂

(57) 摘要

本发明提供一种不透射线的组合物, 包含生理上可耐受的有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物和非丙烯酸聚合物, 其中所述衍生物并入所述非丙烯酸聚合物中。

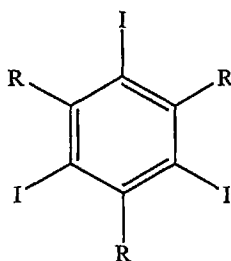


1. 一种不透射线的组合物,包含生理上可耐受的有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物以及非丙烯酸聚合物,其中所述衍生物并入所述非丙烯酸聚合物中。

2. 根据权利要求 1 所述组合物,其特征在于,所述衍生物为所述有机碘化合物的亲脂性酯。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合物,其特征在于,所述有机碘化合物选自泛影酸、碘苄胍、碘苯扎酸、碘比醇、碘卡酸、碘西他酸、碘达胺、胆影酸、碘克沙醇、碘化油、碘阿芬酸、对碘苯胺、邻碘苯甲酸、碘氯羟喹、邻碘马尿酸钠、邻碘苯酚、对碘苯酚、碘酞钠、视紫蓝质、碘吡啦啥、碘吡咯、双碘喹啉、碘¹²³I 非他胺、碘甘卡酸、碘海醇、碘美拉酸、碘美普尔、碘帕醇、碘番酸、碘喷托、碘苯酯、碘芬酸、碘普罗胺、碘普罗酸、碘吡多、碘吡酮、碘他拉酸、碘曲仑、碘佛醇、碘克沙酸、碘克利酸、碘昔兰和碘泊酸盐。

4. 根据权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,所述生理上可耐受的有机碘化合物的衍生物为式 (I) 的化合物:



(I)

其中每个 R 基可以相同或不同,包括酰氧基烷基羰基氨基、N-(酰氧基烷基羰基)酰氧基烷基氨基、N-酰氧基烷基羰基-N-烷基-氨基、酰氧基烷基氨基羰基、双(酰氧基烷基)氨基羰基、N-酰氧基烷基-N-烷基-氨基羰基、烷氧基烷基氨基羰基、N-烷基-烷氧基烷基氨基羰基、双(烷氧基烷基)氨基-羰基、烷氧基烷基羰基氨基、N-烷基-烷氧基烷基羰基氨基或 N-烷氧基烷基羰基-烷氧基烷基氨基,或者通过 1-10 个原子的桥(优选由选自 O、N 和 C 的桥原子构成)连接的三碘苯基,该三碘苯基任选地被以下基团取代:酰氧基烷基、酰氧基烷基羰基、酰氧基烷基氨基、酰氧基烷基羰基氨基、酰氧基烷基氨基羰基、烷氧基烷基、烷氧基烷基羰基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基羰基氨基或烷氧基烷基氨基羰基,或者任选地被可聚合的基团例如羟基烷基、(甲基)丙烯酸酯基或(甲基)丙烯酰胺基取代;或者一个或两个 R 基为可聚合的基团,例如为羟基烷基、(甲基)丙烯酸酯基或(甲基)丙烯酰胺基,任选地通过 1-10 个原子的桥连接,例如烷基氨基羰基桥或烷基羰基氨基桥;或者当一个 R 基为可聚合的基团时,其余的 R 基中的一个或两个可为烷基氨基、双烷基氨基、烷基羰基氨基、N-烷基-烷基羰基氨基、烷基氨基羰基或双-烷基-氨基羰基,(例如乙酰氨基)。

5. 根据权利要求 4 所述的组合物,其特征在于,每个 R 基包括通过 1-10 个原子的桥连接的三碘苯基,所述桥由选自 O、N 和 C 的桥原子构成。

6. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的组合物,其特征在于,所述聚合物为生物可降解的。

7. 根据权利要求 1-6 中任意一项所述的组合物,其特征在于,所述聚合物为生物相容性的。

8. 根据权利要求 1-7 中任意一项所述的组合物,其特征在于,所述聚合物包括聚乳酸、聚己内酯、聚乙醇酸、聚丙交酯-乙交酯共聚物。

9. 根据权利要求 1-7 中任意一项所述的组合物,其特征在于,所述聚合物包括:聚酯,如聚(L-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯)、聚(己内酯)、聚(乙醇酸)、聚(丙交酯-乙交酯)共聚物、聚(丙交酯-己内酯)共聚物、聚(乙内酯-己内酯)共聚物、聚三亚甲基碳酸酯、聚(3-羟丁酸酯)、聚(3-羟戊酸酯)、聚(4-羟丁酸酯)、聚(二氧六环酮);聚酰胺,如聚(己酰胺)、聚(己二酰己二胺)、聚(对苯二酰对二胺);聚烃,如聚(乙烯)、聚(丙烯)、聚(1-己烯)、聚(1-己烯-4-甲基-1,4-己二烯)共聚物、聚(四氟乙烯)、聚(乙醇醇);聚缩醛,如聚(甲醛);聚缩酮;聚二醇;聚氨酯;多嵌段聚氨酯;聚酞;聚磷腈;聚砜;有机硅树脂;ABS树脂;天然聚合物,如胶原、纤维蛋白;多糖,如壳聚糖。

10. 根据上述任一权利要求所述的组合物,其特征在于,所述聚合物为均聚物、嵌段共聚物、随机共聚物、接枝共聚物或聚合物共混物。

11. 根据上述任一权利要求所述的组合物,其特征在于,所述组合物进一步包含医疗药剂。

12. 根据权利要求 11 所述的组合物,其特征在于,所述医疗药剂选自抗增生剂(紫杉醇等)、免疫抑制剂(地塞米松、雷帕霉素、他克莫司、霉酚酸等)、抗炎剂(阿司匹林、布洛芬、萘普生等)、抗基质金属蛋白酶、降脂剂(辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀等)、抗血栓剂、抗血小板剂(例如氯吡格雷、噻氯匹啶、双嘧达莫、依前列醇、伊洛前列腺素、阿加曲班等)、抗生素和防腐剂,例如庆大霉素、粘菌素、红霉素、克林霉素、青霉素、诺氟沙星、氯霉素等。

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的组合物,其特征在于,所述医疗药剂以亲脂性酯的形式存在。

14. 一种制造权利要求 1-13 中任意一项所述的不透射线的组合物的方法,其中所述方法包括将非丙烯酸单体组合物与生理上可耐受的有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物结合,并进行聚合反应。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,所述方法另外包含聚合引发剂。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其特征在于,所述聚合引发剂选自过氧化苯甲酰(BPO)、2,2'-偶氮-二异丁腈(AIBN)、过氧化苯甲酸叔丁酯、锡-2-乙基己酸酯(SnOct)、二丁基锡二月桂酸酯、正己酸铋(III)、碱式水杨酸铋、辛酸亚锡和六甲基-环三硅氧烷。

17. 根据权利要求 1-13 中任意一项所述的不透射线的组合物在制造不透射线的物品中的用途。

18. 包含权利要求 1-13 中任意一项所述的不透射线的组合物的不透射线的物品。

19. 用权利要求 1-13 中任意一项所述的不透射线的组合物涂覆的物品。

20. 根据权利要求 18 或 19 所述的物品,其特征在于,所述物品为医疗装置。

21. 根据权利要求 20 所述的物品,其特征在于,所述医疗装置选自导管、管子、线绳、网、缝线、支架、套管、塞子、板、杆、导丝、转流管、螺钉、销钉、假体、气囊、针、夹子、U形钉、平台、药物传递系统、心脏瓣膜内支架、韧带内支架、肌腱和肌肉以及牙科填充复合物。

22. 根据权利要求 18 或 19 所述的物品,其特征在于,所述物品为玩具。

23. 一种包含不透射线的组合物的物品,其中所述不透射线的组合物包含聚合物以及有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物。

生物可降解的造影剂

技术领域

[0001] 本发明涉及用于生物材料中的生物可降解的造影剂,特别涉及与其周围环境生物相容从而对血液或其它周围组织不造成负面影响的造影剂。另外,本发明涉及制备含有生物可降解的造影剂的聚合物的方法。并且本发明还涉及不透射线的物体以及使物体不透射线的方法。

背景技术

[0002] 使物体不透射线的能力在多个领域中是非常重要的,例如,在医学领域中,在医疗过程和术后随访的过程中在 X 射线检查时能够看见医疗装置是重要的。由于金属的不透射线性,金属植入物可易于监测。

[0003] 若装置不是不透射线的,则它们可被制成包含不透射线的材料,例如一种能够吸收 X 射线的化合物(通常被称为 X 射线造影剂)。这使得所述医疗装置的放置能够在例如刚刚进行插入假体的手术之后或在接下来的几年中受到监测。通常,这种不透射线的材料为重金属化合物。当所述医疗装置由聚合物制成时,重金属化合物作为不溶颗粒并入所述聚合物中。通常以此方式使用硫酸钡和二氧化锆。其它的方法包括用金/银离子涂覆物体的表面。也已经提出了含有被物理性地俘获在组合物中的硫酸钡或银粉的不透射线的涂料和墨,对于非医疗的应用领域,通常可以以镀层的形式或复合在陶瓷中来使用铅。

[0004] 使物体不透射线的现有方法存在多种缺陷。特别是,用现有方法处理的医疗装置通常由于它们的不透射线的填料会导致生物相容性低。聚合物植入物中的添加剂易于扩散到周围环境中,并且可能造成炎症反应。这最终可能导致不利反应如坏死、疼痛和对所述物体的排异。

[0005] 例如,大部分的医用支架由金属制造,因此它们在通过 X 射线检查时是可见的。即使这样的金属支架具有某些有利的特性,然而它们仍然表现出多种严重的缺陷。增加了发生血管再狭窄、即平滑肌细胞和基质蛋白进一步堵塞血管的生物学过程的可能性。现有方法在医疗和工业领域中的其它缺陷包括电化腐蚀,装置的物理、机械和电磁性能的不利变化,制造所述装置的环境成本高以及工序繁琐。最近,提出了将一种由乙醇酸和乳酸的聚合物制成的生物相容性且/或生物可吸收的聚合物支架用于医用支架体系中。然而,这些材料的缺陷在于它们不是不透射线的。

[0006] 对于由聚合物制成的装置,已经提出利用包含通过酯基与丙烯酸基相连的碘苯基的化合物(例如,2-甲基丙烯酰氧乙基(2,3,5-三碘苯甲酸酯)、2-甲基丙烯酰氧丙基(2,3,5-三碘苯甲酸酯)和3-甲基丙烯酰氧丙基-1,2-双(2,3,5-三碘苯甲酸酯)(参见 Davy 等人, *Polymer International* (国际聚合物) 43:143-154(1997))、2,5-二碘-8-喹啉基甲基丙烯酸酯(参见 Vazquez 等人, *Biomaterials* (生物材料) 20:2047-2053(1999))以及4-碘苯基甲基丙烯酸酯(参见 Krufft 等人, *J. Biometical Materials Res* (生物医学材料研究杂志). 28:1259-1266(1994)))作为制备聚合物基体中的单体。然而,显而易见的是,得到的聚合物不但会含有残留的未反应的有机碘单体,而且当暴露在生理液体中时会导致

生理相容性不明的有机碘化合物释出。

[0007] 当使用生物可降解的聚合物时,造影剂从聚合物基体中潜在地释出尤其是个问题。随着所述聚合物的降解会释放出并入的不透射线的物质。包含不透射线的化合物的生物可降解性聚合物可用于多个领域中,其中在许多领域中是不希望释放出具有潜在毒性的显影剂的。大量种类的生物可降解性聚合物被制成不透射线时将可用于临时性的医疗装置中。

[0008] 例如,生物可降解性聚合物可用于临时性的医疗装置如夹子、缝线等,所述临时性的医疗装置会在一段时间后降解,但仍然需要在植入后的一定期间内监测它们的定位情况。随着生物可降解性聚合物的降解(例如在可降解性缝线的情况下在体内),所述造影剂将会释出,因而生理相容性未知的不溶性颗粒或材料会释放到周围组织中。类似的问题也存在于非生物可降解性聚合物上,因为造影剂化合物可能会在所述装置内部分解并由于所述装置的表面与体液接触因而从所述表面释出。

[0009] 因此,现有方法的缺陷在于,由于所述造影剂特定的属性和/或它们不是均匀分布在聚合物内这一事实,所述造影剂减小了聚合物基体的机械强度。另外,不透射线的材料从所述装置中的任何释出散布了极为粗糙的颗粒和/或有毒物质。这在医疗应用领域中尤其是个问题,在医疗应用领域中,植入物的机械强度是非常重要的,并且/或者它会在体内随着时间的推移而降解,例如可降解的缝线等。因此需要不透射线的、机械强度高并且如若降解(无论是由于意外的装置故障还是故意降解)仅释放出生理上可耐受的物质材料。

发明内容

[0010] 现在,我们已经意识到,这些问题可通过将非丙烯酸聚合物与生理上可耐受的有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物相结合而得到解决。

[0011] 根据第一方面,本发明提供了一种不透射线的组合物,包含生理上可耐受的有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物和非丙烯酸聚合物,其中所述衍生物并入所述非丙烯酸聚合物中,例如溶解在或作为残余单体存在于所述非丙烯酸聚合物中。

[0012] 根据另一方面,本发明提供了一种不透射线的组合物,包含将含有生理上可耐受的有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物的非丙烯酸单体进行聚合的产物。

[0013] 特别优选,本发明的不透射线的组合物使最终的不透射线的组合物中的所有组分的分布基本上是化学均匀的。

[0014] 或者,生理上可耐受的有机碘化合物的衍生物可用于涂覆所述聚合物(例如包含所述聚合物的聚合物颗粒或物品),以使所述聚合物、即包含它的物品或组合物不透射线。这可以通过例如将液体形式的根据本发明的有机碘化合物的衍生物喷洒或浸渍涂覆到含有聚合物的部件上来实现。

[0015] 生理上可耐受的有机碘化合物的酶可裂解的衍生物表示可以被酶、特别是人或动物(例如哺乳动物宿主)的内源性的酶裂解以释放出生理上可耐受的降解产物的任何衍生物。一个例子是通过酶可裂解的键(如酯键)连至生理上可耐受的可聚合或亲聚合物的基团(例如酰基)的一种生理上可耐受的有机碘化合物。本发明的一个优选方面为,所述衍生物为有机碘化合物的酯。优选的衍生物包括碘海醇六乙酸酯(IHA)、碘帕醇五乙酸酯、泛影酸甲酯和胆影酸二甲酯(dimethyl dipamidate)。特别优选 IHA。

[0016] 本发明中使用的有机碘化合物的衍生物用作造影剂,且可自由溶解在非丙烯酸单体和/或聚合物中。因此得到的组合物实现了在聚合物内的有机碘衍生物的分布是化学均匀的。这种均匀的组合物有利于 X 射线检测,因为即使是很小的装置也会含有足以被探测到的碘化合物。并且,均匀性也会改善所述组合物的机械强度。

[0017] 理论上,本发明的不透射线的组合物可包含以重量计 0.5-80%、优选以重量计 1-50% (例如以重量计 2-20%)、特别地以重量计 5-15% (即以重量计为 10%左右)的生理上可耐受的有机碘化合物的可裂解的衍生物。

[0018] 在由裂解(例如通过身体的酯酶)释放出生理上可耐受的有机碘化合物的角度上,所述衍生物可被认为是相应的有机碘化合物的前药。

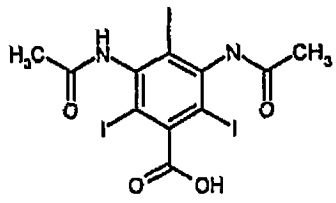
[0019] 优选本发明的生理上可耐受的有机碘化合物为监管部门批准的碘化造影剂,包括泛影酸、碘苄胍、碘苯扎酸、碘比醇、碘卡酸、碘西他酸、碘达胺、胆影酸、碘克沙醇、碘化油、碘阿芬酸、对碘苯胺(p-iodianiline)、邻碘苯甲酸、碘氯羟喹、邻碘马尿酸钠、邻碘苯酚、对碘苯酚、碘酞钠、视紫蓝质、碘吡啦哈、碘吡咯、双碘喹啉、碘¹²³I 非他胺、碘甘卡酸、碘海醇、碘美拉酸、碘美普尔、碘帕醇、碘番酸、碘喷托、碘苯酯、碘芬酸、碘普罗胺、碘普罗酸、碘吡多、碘吡酮、碘他拉酸、碘曲仑、碘佛醇、碘克沙酸(ioxiglimic acid)、碘克利酸(ioxalic acid)、碘昔兰和碘泊酸盐。

[0020] 用于本发明的衍生物的例子对应于已有的水溶性非离子造影剂(例如以上列出的那些),但带有衍生出的水增溶的羟基,从而通过提高其在所述聚合物中的溶解度使所述有机碘化合物易于保留在所述聚合物中,并且因此其分布的均匀性也有所提高,并且任何产生出的代谢物将与医用批准的造影剂相符。

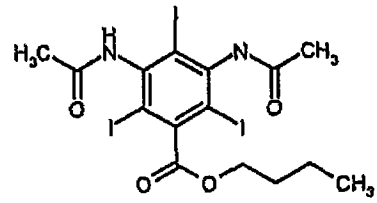
[0021] 使用这样的衍生物是特别有利的,因为例如由于生物液体的酯酶活性而从所述聚合物中释放出的任何有机碘化合物将会是生理上可耐受的化合物,或其生物分布、生物清除和生物可耐受性极接近于已知的和批准的造影剂的化合物。在暴露于酯酶活性之前,用亲脂基进行衍生也会使得所述有机碘化合物从所述聚合物中的浸出减少。根据本发明的特别优选的生理上可耐受的有机碘化合物的衍生物包括已知的非离子单体或二聚体有机碘 X 射线造影剂的类似物,其中增溶羟基为酰化的(例如乙酰化的)或形成 2,4-二氧戊环-1-基,和/或若所述化合物可聚合,则其中连有羧基或氮的环取代基被(甲基)丙烯酰胺基团或(甲基)丙烯酰胺烷氨基羧基取代,或者甚至更优选所述羟基是用生物可降解的单体衍生出的(例如用乙醇酸、乳酸或 ϵ -羟基己酸酯化)。

[0022] 可以以此方式修饰的传统的非离子 X 射线造影剂的例子(即生理上可耐受的有机碘化合物)包括:碘海醇、碘喷托、碘克沙醇、碘比醇、碘美普尔、碘帕醇、碘普胺、碘曲仑、碘佛醇和碘昔兰。优选使用监管部门批准(例如美国、日本、德国、英国、法国、瑞典或意大利)的造影剂的类似物。特别优选使用单体造影剂的类似物。这样的类似物可通过造影剂的酯化反应(例如通过羟基的酰化反应例如乙酰化反应,和/或通过制备羧基的烷基酯如乙酯)来制备。根据本发明的生理上可耐受的有机碘化合物的衍生物的典型例子(不可聚合的生物可降解性 X 射线前药)如下所示:

[0023]



泛影酸



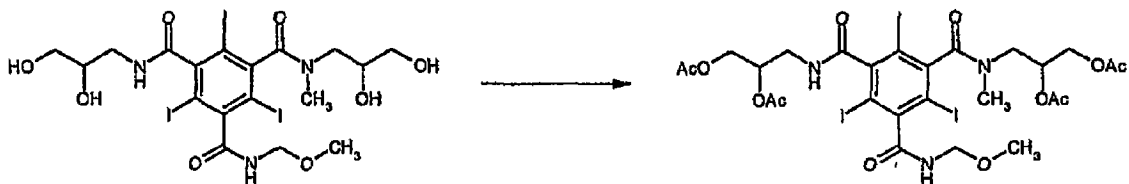
泛影酸丁酯前药

[0024]



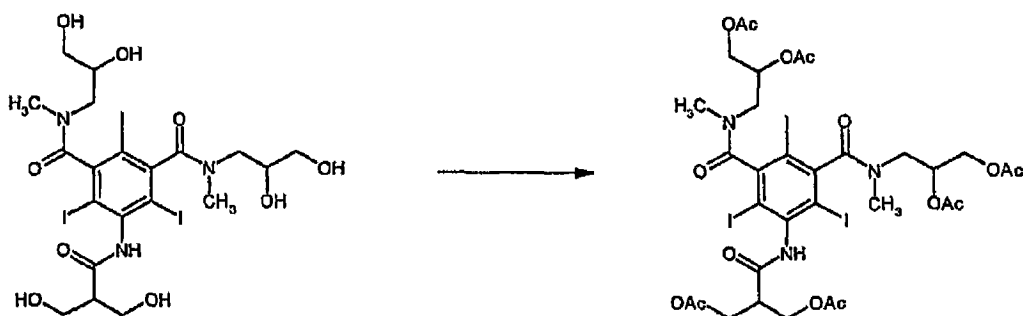
碘佛醇

碘佛醇醋酸酯前药



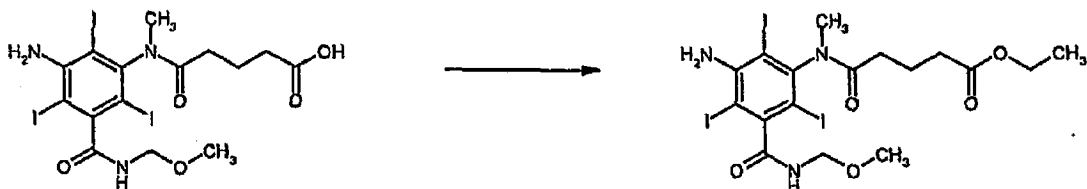
碘普罗胺

碘普罗胺醋酸酯前药



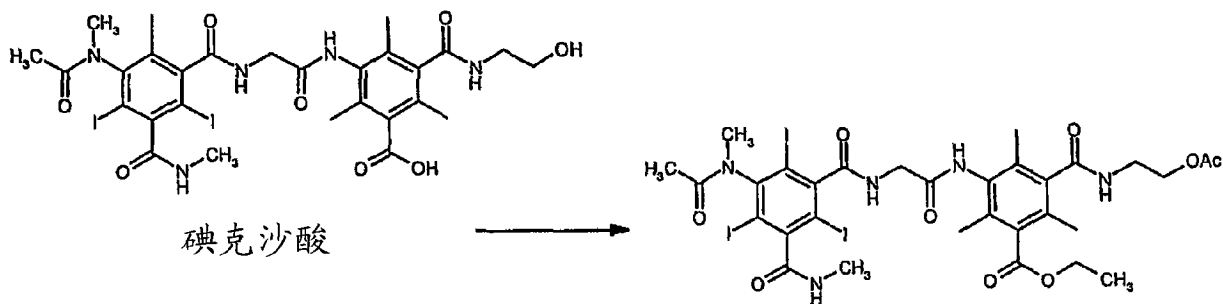
碘比醇

碘比醇醋酸酯前药



碘美普尔

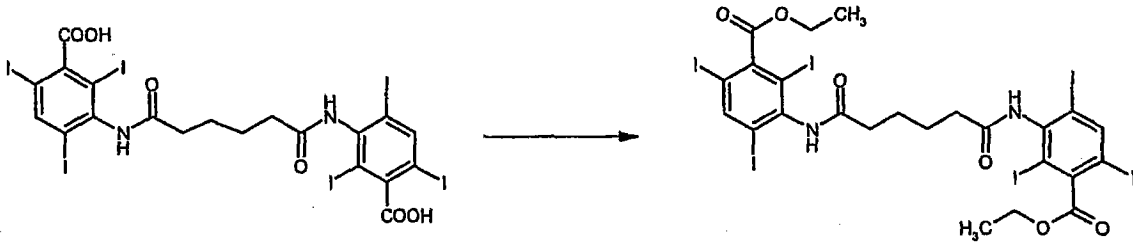
碘美普尔乙酯前药



碘克沙酸

碘克沙酸前药

[0025]



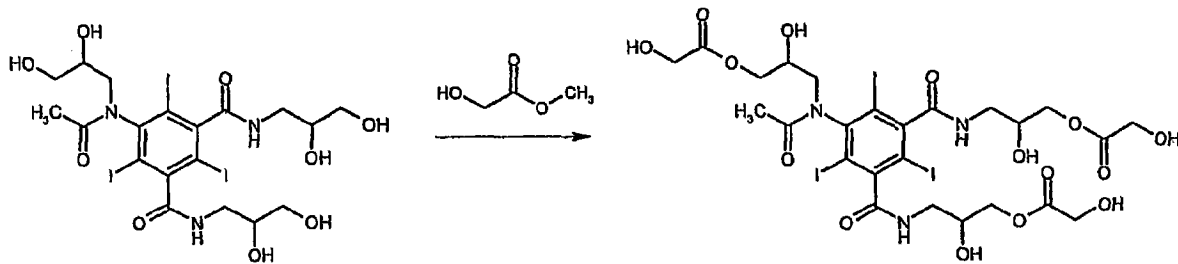
胆影酸

胆影酸乙酯前药

[0026] 这些非离子造影剂还可通过任选地活化的烯酸（例如氯化烯酸（如氯化甲基丙烯酸））的后续反应衍生为可聚合的单体衍生物，或者更优选与生物可降解/生物可吸收的可聚合单体发生衍生（例如与乙醇酸、乳酸或 ϵ -羟基己酸发生酯化反应）。

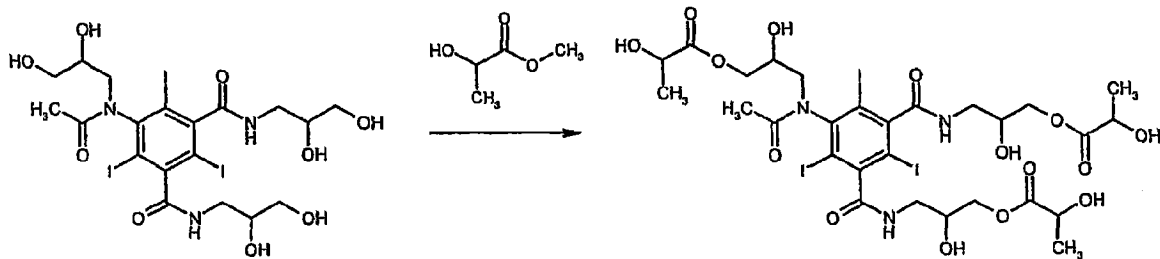
[0027] 可聚合的有机碘化合物的例子包括：

[0028]



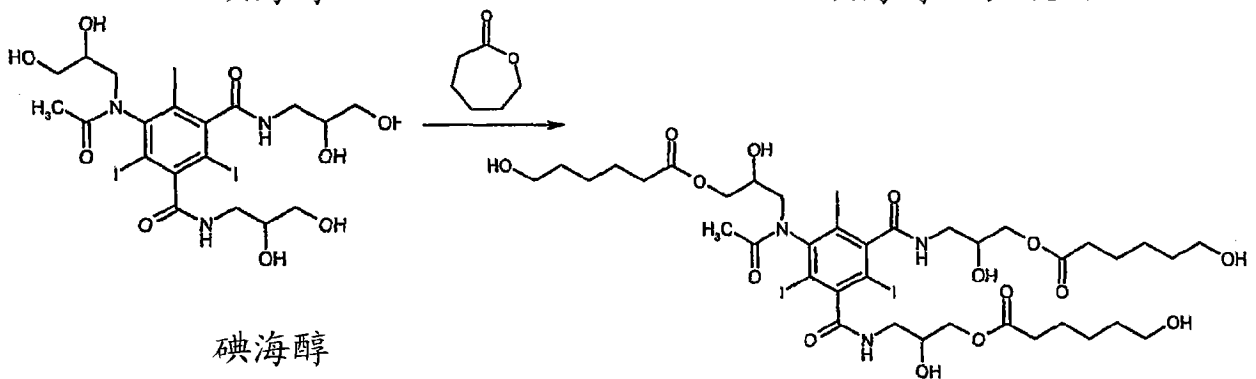
碘海醇

碘海醇三乙醇酸酯



碘海醇

碘海醇三乳酸酯



碘海醇

碘海醇三己酸酯

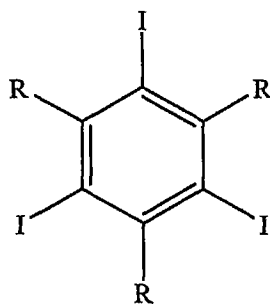
[0029] 如果需要，部分或所有的有机碘化合物可采用带有至少两个且任选地多达 10 个或更多的可聚合基团的交联剂的形式（例如乙醇酸、乳酸、 ϵ -羟基己酸等的酯）。但是通常，这样的交联剂仅构成一小部分，例如最多为使用的有机碘化合物总量的 20%（以碘的摩尔数计），更优选最多为 10%，特别地最多为 5%。通常通过使上述类型的常规的 X 射线

造影剂或它们的氨基苯前体（或上述物质中任意一种的部分酰化物）与任选地活化的烯酸（例如氯化甲基丙烯酸）或更优选它的羟基烷羧酸发生反应来制备这样的交联剂。

[0030] 次优选地，所述有机碘化合物可为不含不可聚合的亲脂性取代基（当然除碘以外）的碘苯，例如，简单的碘苯（如 1,4-二碘苯）或与（甲基）丙烯酸或乙醇酸结合的简单的碘代氨基苯（分别例如甲基丙烯酰胺-2,4,6-三碘苯和乙醇酰胺-2,4,6-三碘苯）。

[0031] 或者，根据本发明的生理上可耐受的有机碘化合物的衍生物可为式 (I) 的化合物：

[0032]



(I)

[0033] 其中每个 R 基可以相同或不同，包括酰氧基烷基羰基氨基、N-(酰氧基烷基羰基)酰氧基烷基氨基、N-酰氧基烷基羰基-N-烷基-氨基、酰氧基烷基氨基羰基、双(酰氧基烷基)氨基羰基、N-酰氧基烷基-N-烷基-氨基羰基、烷氧基烷基氨基羰基、N-烷基-烷氧基烷基氨基羰基、双(烷氧基烷基)氨基-羰基、烷氧基烷基羰基氨基、N-烷基-烷氧基烷基羰基氨基或 N-烷氧基烷基羰基-烷氧基烷基氨基，或者通过 1-10 个原子的桥（优选由选自 O、N 和 C 的桥原子构成）连接的三碘苯基，该三碘苯基任选地被以下基团取代：酰氧基烷基、酰氧基烷基羰基、酰氧基烷基氨基、酰氧基烷基羰基氨基、酰氧基烷基氨基羰基、烷氧基烷基、烷氧基烷基羰基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基羰基氨基或烷氧基烷基氨基羰基，或者任选地被可聚合的基团例如羟基烷基、(甲基)丙烯酸酯基或(甲基)丙烯酰胺基取代；或者一个或两个 R 基为可聚合的基团，例如为羟基烷基、(甲基)丙烯酸酯基或(甲基)丙烯酰胺基，任选地通过 1-10 个原子的桥连接，例如烷基氨基羰基桥或烷基羰基氨基桥；或者当一个 R 基为可聚合的基团时，其余的 R 基中的一个或两个可为烷基氨基、双烷基氨基、烷基羰基氨基、N-烷基-烷基羰基氨基、烷基氨基羰基或双-烷基-氨基羰基，（例如乙酰氨基）。在这些化合物中，任意的烷基或亚烷基部分优选含有 1-6 个碳原子，特别地含有 2-4 个碳原子，任意的桥可选地包含氧原子和 / 或氮原子，特别地包含一个或两个氮原子。另外，在这样的化合物中的两个烷氧基，尤其是连至相邻碳原子的基团可以融合成环状二醚，优选含有两个环氧原子和三个环碳原子，例如，2,4-二氧-3,3-二甲基-环戊烷-1-基。通常，优选两个 R 基通过羰基连至碘苯环，一个 R 基通过氮连至碘苯环。

[0034] 本发明的组合物中的非丙烯酸聚合物将根据该不透射线的组合物将要使用的用途来进行选择，因此对于本领域技术人员而言是显而易见的。合适的聚合物的例子有：聚苯乙烯、聚(乳酸)(PLA)、聚(ε-己内酯)(PCL)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(丙交酯-乙交酯)共聚物(PLGA)、聚(二氧六环酮)、聚(乙交酯-三亚甲基碳酸酯)共聚物、聚(乙烯醇)(PVA)、聚(乙烯基吡咯烷)、聚(羟丁酸酯)、聚(羟戊酸酯)、聚(癸二酸(sebaic acid)-十六烷

二酸酐)共聚物、聚(原酸酯)、聚(己内酰胺)、聚(丙烯酰胺)、聚(对苯二甲酸酯)、聚醚嵌段酰胺(PEBA)、聚(氨酯)等。聚合物的共混物、合金、均聚物、随机共聚物、嵌段共聚物和接枝共聚物也是适用的。

[0035] 特别优选生物稳定性/生物相容性聚合物,如聚酰胺、聚酐、聚碳酸酯、聚酯、聚醚、聚(烃)、聚氨酯、聚砜和聚硅氧烷,以及它们的共聚物,再如生物可吸收性聚合物,如聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚(二氧六环酮)酪氨酸以及它们的共聚物。聚羟烷基羧酸如聚(丙交酯-乙交酯)聚合物由于它们的生物相容性和生物可降解性因此是优选的。

[0036] 优选所述聚合物包括:聚酯,如聚(L-丙交酯)、聚(L,D-丙交酯)、聚(己内酯)、聚(乙醇酸)、聚(丙交酯-乙交酯)共聚物、聚(丙交酯-己内酯)共聚物、聚(乙内酯-己内酯)共聚物、聚(L-丙交酯-己内酯-乙交酯)共聚物、聚三亚甲基碳酸酯、聚(3-羟丁酸酯)、聚(3-羟戊酸酯)、聚(4-羟丁酸酯)、聚(二氧六环酮);聚酰胺,如聚(己酰胺)、聚(己二酰己二胺)、聚(对苯二酰对二胺);聚烃,如聚(乙烯)、聚(丙烯)、聚(1-己烯)、聚(1-己烯--4-甲基-1,4-己二烯)共聚物、聚(四氟乙烯)、聚(乙醇醇);聚缩醛,如聚(甲醛);聚缩酮;聚二醇;聚氨酯;多嵌段聚氨酯;聚酐;聚磷腈;聚砜;有机硅树脂;ABS树脂;天然聚合物,如胶原、纤维蛋白;多糖,如壳聚糖。

[0037] 特别优选所述组合物中的聚合物为生物可降解或生物相容的(例如生理上可耐受的)聚合物。

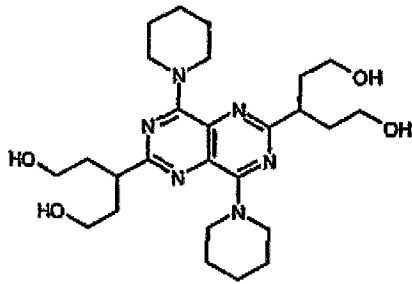
[0038] 本发明的不透射线的组合物可另外包含医疗药剂,特别地用于医疗应用。这样的药剂包含在多种常规的不透射线的组合物中,并且在本发明的组合物中可以以相近的浓度使用。

[0039] 所述医疗药剂可从多种类型的组中选择,取决于它们将用于的装置和相应的器官。药剂(例如用在支架或支架体系中)包括抗增生剂(紫杉醇等)、免疫抑制剂(地塞米松、雷帕霉素、他克莫司、霉酚酸等)、抗炎剂(阿司匹林、布洛芬、萘普生等)、抗基质金属蛋白酶、降脂剂(辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀等)、抗血栓剂和抗血小板剂(例如氯吡格雷、噻氯匹啶、双嘧达莫、依前列醇、伊洛前列腺素(iloprostenole)、阿加曲班等)。生物相容性/生物可吸收性聚合物可包括抗生素或防腐剂,例如庆大霉素、粘菌素、红霉素、克林霉素、青霉素、诺氟沙星、氯霉素等。

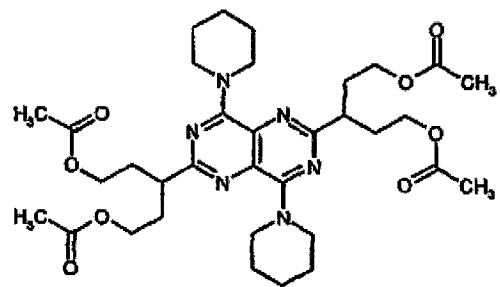
[0040] 所述医疗药剂通常通过不同的涂覆工艺(例如气刀、浸渍、帘式淋涂等)或基质装填(matrix loading)添加到医疗装置中。涂覆工艺使用得最为频繁,但所述药剂仅置于装置表面,将会快速释放到生物环境中。通过基质负荷这样一种将药剂并入医疗装置中的工艺可以实现延长的时间内释放医疗药剂。优选地,为了保持所述装置的机械强度(尤其是当所述医疗药剂含有亲水基,如醇、羧酸等的情况下),所述医疗药剂可为亲脂性酯的形式,如酰基衍生物,例如乙酰酯,和/或例如乙酯,或依赖于所述药剂的化学性质的任何生物可降解的前药,从而由于在植入后接触所述组合物的生理液体中的酯酶活性,使所述组合物中释放出所述药剂的过程能够持续延长的时间。这样的衍生物的典型例子有庆大霉素聚乙酸酯、双嘧达莫乙酸酯、依前列醇乙酯等。

[0041] 用在医疗聚合物中的典型前药的一些例子如下所示:

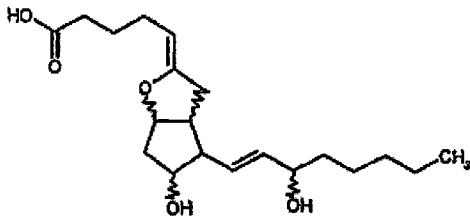
[0042]



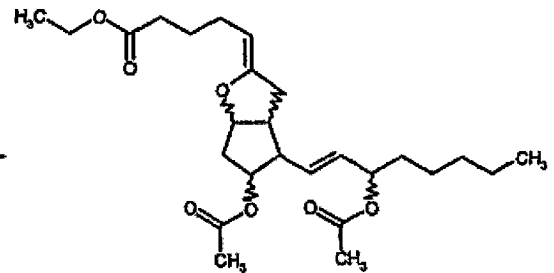
双嘧达莫



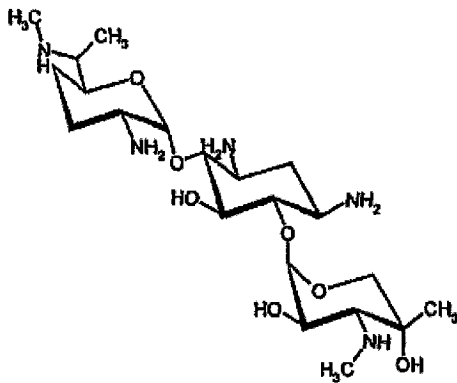
双嘧达莫四乙酸酯



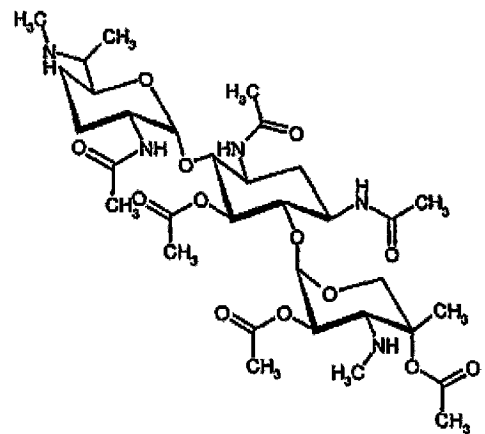
依前列醇



依前列醇二乙酸乙酯



庆大霉素



庆大霉素聚乙酸酯

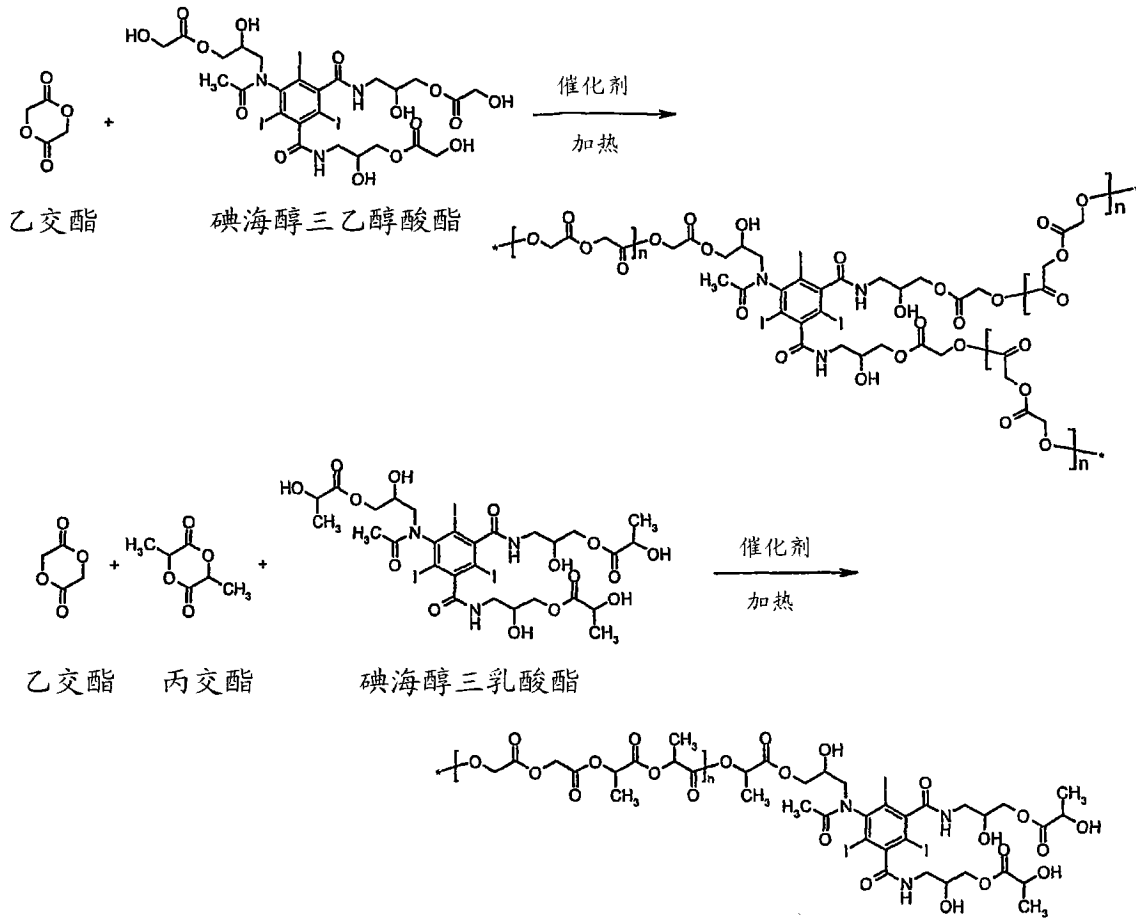
[0043] 或者,可通过将可聚合的羟烷基和/或通过酯基连接的乙烯系不饱和键并入药物分子从而将这样的药剂共聚到所述聚合物中,由此同样也使得由酯基活性造成的释放所述药剂的过程能够持续延长的时间。优选地,所述医疗药剂应为亲水性的,以防止快速地释放以及术后感染。

[0044] 本发明还提供了一种用于制造如本文所述的不透射线的组合物的方法,其中所述方法包括:令非丙烯酸单体的组合物与生理上可耐受的有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物结合,并进行聚合反应。所述生理上可耐受的有机碘化合物的衍生物参加或不参加所述聚合反应均可,即它可以是能够与所述非丙烯酸单体发生共聚的,但并不是必须如此。

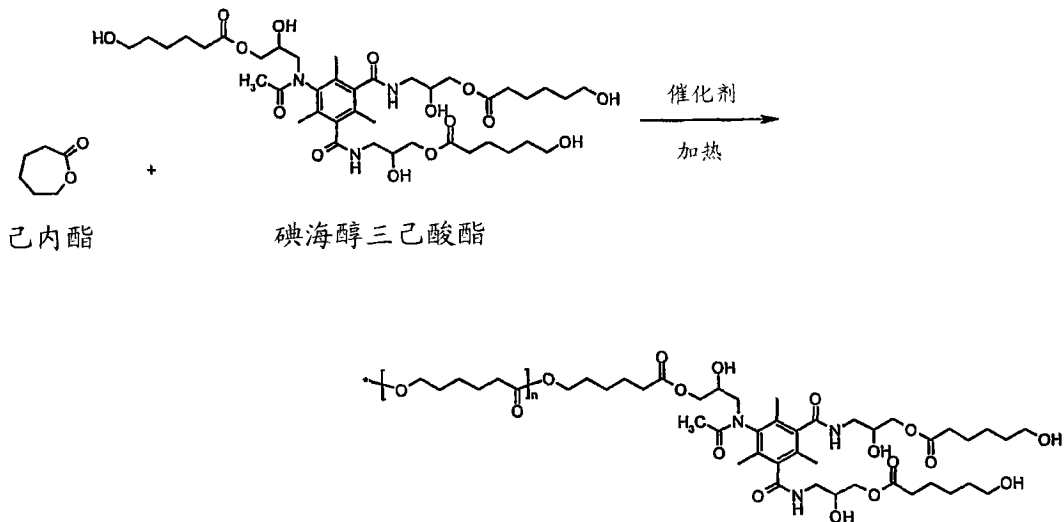
[0045] 所述非丙烯酸单体组合物包含至少一种非丙烯酸的可聚合单体,通常还包含含有羟烷基和/或乙烯系不饱和键的单体,可选的聚合引发剂,和可选的交联剂。如果需要,在制备所述的不透射线的组合物的过程中,所述聚合引发剂和交联剂可添加到该单体混合物中以供使用。

[0046] 大部分的生物可降解性聚合物通过缩聚反应（开环聚合反应）合成。其中的一个例子如下：

[0047]



[0048]



[0049] 其它的生物相容性聚合物（聚乙烯，例如 HDPE 或聚氯乙烯等）通过加聚反应合成，所述非丙烯酸的有机碘单体也可与这些聚合物共聚以得到生物可降解的造影剂的共聚物。

[0050] 若存在所述聚合引发剂，则其优选为生理上可耐受的乙烯系不饱和单体的聚合引发剂，例如，N,N-二甲基-对甲苯胺、N,N-二甲氨基苯甲醇（DMOH）或油酸-N,N-二甲氨基

苯甲酯 (DMAO), 或者作为开环聚合的典型的引发剂, 有锡 -2- 乙基己酸酯 (SnOct)、二丁基锡二月桂酸酯、正己酸铋 (III)、碱式水杨酸铋、辛酸亚锡、六甲基 - 环三硅氧烷等。所述引发剂一般为所述单体组合物的 0.01-10wt%, 优选 0.1-5wt%, 更优选 0.5-2wt%, 特别地为 0.1-1wt%。

[0051] 若交联剂 (例如含有两个或更多个可聚合基团的有机碘化合物、聚乙二醇等) 存在于所述单体组合物中, 则优选它最多为所述组合物的 5wt%, 更优选最多 2wt%, 特别地为所述组合物的 0.1-1wt%。

[0052] 聚合温度可在大范围内变化。优选所述聚合温度在 50-250°C 的范围内, 更优选 100-175°C, 特别优选 125-175°C。

[0053] 聚合反应时间也可以在大范围内变化。优选所述反应时间在 4 小时 -5 天的范围内, 更优选 6 小时 -2 天。

[0054] 所有这些参数均会影响形成的聚合物的物理化学性质, 即分子量、单体含量等。

[0055] 在优选的方法中, 将有机碘造影剂的可裂解不可聚合的衍生物添加到 (优选通过混合) 所述生物可降解性 / 生物相容性聚合物 (该聚合物例如为溶液、颗粒或粉末的形式) 中, 并通常在搅拌下加热形成熔体。所述聚合物的共混物可直接挤出和 / 或浇铸, 或者可选地进行冷却, 以使该聚合物组合物形成在其中均匀地分布所述造影剂的固体 (例如粉末或膜)。

[0056] 所述非丙烯酸聚合物和有机碘化合物可溶解在适当的溶剂中, 所述溶剂例如二氯甲烷、氯仿、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、甲苯等。所述共混物可在低压下蒸发, 以使所述聚合物组合物成为匀质的固体。

[0057] 更优选所述聚合物共混物可经喷雾干燥以得到有机碘化合物均匀分布其中的聚合物颗粒。

[0058] 可以对所述聚合物共混物 / 组合物以类似于任何工程热塑性塑料方式进行加工, 在加工过程中, 它们可被熔化, 制成纤维、棒和模塑的部件。最终的部件可以是挤出的、注塑的、压塑的, 或者是溶剂纺丝的或浇铸的。在一些情况下, 初级加工之后可以有后续的机加工, 形成最终的部件。

[0059] 本发明的不透射线的组合物具有多种用途。尤其是它们将用于制造不透射线的物体, 例如用于涂覆物体或用其模塑物体。本发明的组合物用于制造不透射线的物品的用途以及所述物品自身的用途构成了本发明的另一个方面。

[0060] 所述物品可为医疗装置。例如医疗支架、用于整形外科的可植入装置、组织工程、牙科领域、胃镜、药物传递、癌症治疗、其它的心血管疾病领域、非心血管 (如胆、食道、阴道、肺气管 / 支气管) 支架等。另外, 所述造影剂适用于制造可植入的不透射线的盘片、塞子以及其它用于跟踪组织移动 (例如, 癌组织和器官的移动) 区域的装置, 并且适用于愈合伤口、将组织连至骨头和 / 或软骨、止血、输卵管结扎、防止手术粘连等的 U 形钉和夹子。

[0061] 另外, 在本发明的一些优选实施方案中, 本发明的造影剂可有利地用于制造各种整形装置, 包括例如不透射线的生物可降解的螺钉、不透射线的生物可降解的缝线锚钉, 以及用于包括矫正、预防、重建以及修复前十字韧带 (ACL)、肩袖以及其它骨变形等。

[0062] 通过本发明可有利地制成不透射线的其它装置包括用于组织工程中的装置。适当的装置的例子包括组织工程平台和移植物 (如血管移植物、神经再生中使用的移植物

或植入物)。本发明的造影剂也可添加到用于制造多种有效地用于闭合内部伤口的装置的聚合物中。例如可以制成生物可降解的缝线、夹子、U形钉、有倒刺的缝线 (barbed of mesh sutures)、可植入的器官支架等,以用于各种外科手术、美容领域,并且可使心脏的伤口愈合。

[0063] 各种用于眼科领域的装置可有利地使用根据本发明的优选方面的不透射线的组合物制成。例如用于引导组织再生的装置、假牙佩戴者的牙槽脊的替代物和外科医生/牙科医生使用的装置可通过简单的X射线成像来确定这样的植入物的定位和持续的功能。

[0064] 本发明的造影剂还可用于制造用于治疗肥胖症的胃箍。制造不透射线的胃箍使得能够更加有效地监测人体内的装置,并更有效地治疗肥胖症。

[0065] 除了血管内支架和非心血管支架以外,本发明的聚合物还可用于众多的其它心血管或血管装置中。例如瓣膜、腱索替代物、瓣环成形术环、瓣膜修复补丁、血管移植物、血管吸管、隔膜缺陷补丁、动静脉通道封闭装置(塞子)等可用于心脏瓣膜、心管等的替代修复中。

[0066] 更具体地,这些包括内科/外科用管,例如用于肾脏和腹腔动脉造影或用于迷你气囊导管、护板、外科手套、插管套组、心导管、胃管、鼻管、胸导管、线绳、网、缝线、编织物、支架、导管、插管、塞子、括约肌、骨锚、板、杆、种子形小管(seed)、胶囊板、管子、导丝、转流管、螺钉、别针、假体、海绵体、气囊、针、标记物、探针、膜、自体输血装置、血液过滤器、血液气体交换装置、血泵、血液温度监测仪、骨生长刺激仪、呼吸循环连接器、动脉夹、哈巴狗血管夹、套管、移植物、可植入型泵、阳痿和失禁植入物、人工晶状体、导联、导联适配器、导联连接器、鼻纽扣、眼窝植入物、心脏隔离垫、心脏套(cardiac jacket)、夹子、覆盖物、扩张器、透析器、一次性温度探针、穹窿、排液装置、帘幕、耳芯(ear wicks)、电极、栓塞装置、食管听诊器、骨折碎片固定装置、手套、导丝、血液滤过装置、轮毂(hubs)、动脉内血液气体传感器、心脏内抽吸装置、子宫内压力装置、鼻中隔夹板、鼻塞、针、眼科装置、氧合器(片式和管式膜氧合器)、PAP刷、牙周纤维粘结剂、子宫托/帽、销钉、保持套囊(retention cuff)、螺钉、板、海绵体、U形钉、胃接口(stomach port)、外科工具、换能器保护器、尿道支架、阴道避孕器、瓣膜、导管环路、水和盐水泡囊、髌臼杯、瓣环成形术环、主动脉/冠状动脉定位器、人工胰腺、气囊、电池、骨水泥、胸腔植入物、心脏用材料,如纤维、毡、膜、标记物、网、补丁、水泥间隔物、耳蜗植入物、除颤器、发生器、整形外科植入物、起搏器、髌骨纽扣、阴茎植入物、纱布、塞子、板、接口、人工心脏瓣膜、板、转流管、管心针、脐带线、带瓣管道、外科用棉和血管通路装置。

[0067] 优选根据本发明的医疗装置选自导管、管子、线绳、网、缝线、棉、支架、套管、塞子、盘板、杆、导丝、转流管、螺钉、销钉、假体、气囊、针、夹子和U形钉。

[0068] 其它的优选装置有平台、药物传递系统、心脏瓣膜内支架、韧带内支架、肌腱和肌肉以及牙科填充复合物。

[0069] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含不透射线的组合物的物品,其中所述不透射线的组合物包含一种生理上可耐受的有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物和一种聚合物、优选非丙烯酸聚合物和/或生物可降解的聚合物。根据该实施方案的物品可为任意可想到进行X射线监测的物品。根据本发明的优选的物品包括玩具或玩具组件(例如积木、玩具娃娃的眼睛和纽扣以及动物玩偶),以及儿童可能会吞下的其它东西。因

此,本发明的另一个方面是一种包含不透射线的组合物的玩具,其中所述不透射线的组合物包含一种聚合物和一种有机碘化合物的可裂解的、优选酶可裂解的衍生物。

[0070] 另外,本文所述包含聚合物和可溶于所述聚合物的有机碘化合物的不透射线的组合物还潜在地可用于希望削弱 X 射线辐射的情况,例如 X 光照相室中的控制板或防护罩等。包含溶于聚合物中的有机碘化合物的辐射防护设备提供了本发明的另一个方面。

具体实施方式

[0071] 现在参考以下的非限制性的实施例对本发明进行进一步的说明。除非另有说明,份和百分比均以重量计。

[0072] 实施例 1

[0073] 碘海醇六乙酸酯在人血浆中的稳定性

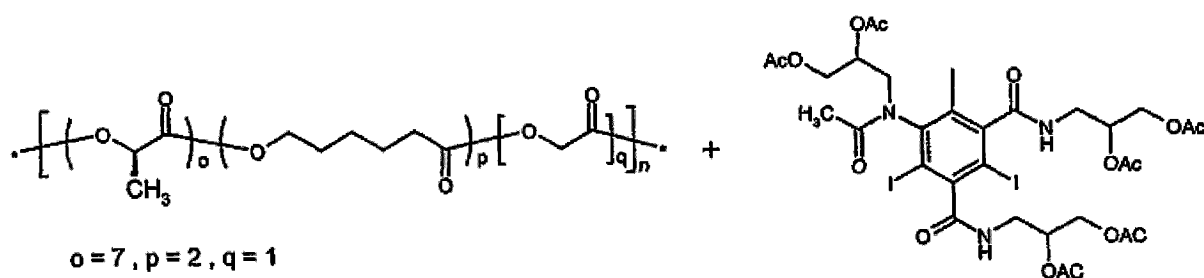
[0074] 向 100ml 容量瓶中加入 100mg IHA,之后加入 1.0ml DMSO 和去离子水直到 100ml,制备得到终浓度 1.0mg/ml 的碘海醇六乙酸酯原液。向 3.39ml 柠檬酸化的牛血浆中加入 1.61ml 所述 IHA 原液,制备得到终浓度 300 μ M 的血浆溶液。将柠檬酸化的人血浆在 37 $^{\circ}$ C 下温育,在 1、2、3、4、6、8、24、30 和 48h 时移取 0.25ml 血浆。通过离心过滤从试样中除去蛋白质,并用 HPLC 分析得到的滤液。对碘海醇六乙酸酯和碘海醇的浓度从 0 至 48h 作图,见图 1。

[0075] 如图 1 所示,碘海醇的浓度在最开始的 8h 稳定,然后从 8h 至 48h 所述浓度显著提高。同时,碘海醇六乙酸酯浓度随之以相反的趋势变化。在 37 $^{\circ}$ C 下温育之后,所述碘海醇六乙酸酯的浓度立即开始下降,在 24h 后不再能够探测到所述血浆中存留任何 IHA。

[0076] 实施例 2

[0077] 碘海醇六乙酸酯均匀分布其中的聚(L-丙交酯-己内酯-乙交酯,70 : 20 : 10) 共聚物的制备

[0078]

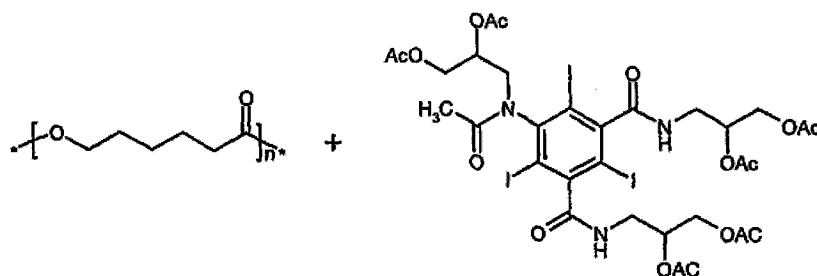


[0079] 将碘海醇六乙酸酯 (10mg) 添加到搅拌的聚(L-丙交酯-己内酯-乙交酯, 70 : 20 : 10) 共聚物 (90mg) 的 CH_2Cl_2 (2.0ml) 溶液中,并在 40 $^{\circ}$ C 下加热 30 分钟。将该混合物冷却至室温,在真空下蒸发以得到白色结晶态固体产物。

[0080] 实施例 3

[0081] 碘海醇六乙酸酯均匀分布其中的聚(ϵ -己内酯)的制备

[0082]

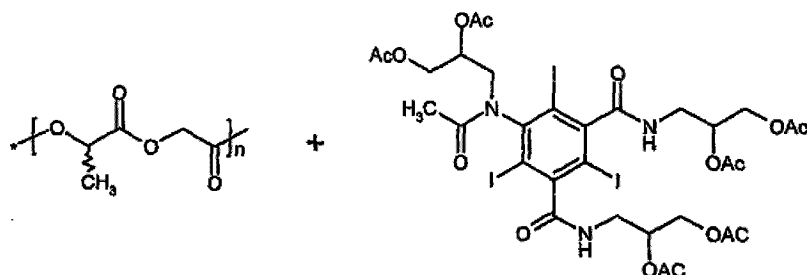


[0083] 将碘海醇六乙酸酯 (0.10g) 添加到搅拌的聚(ϵ -己内酯) (0.90g) 的 CH_2Cl_2 (2.0ml) 溶液中, 并在 40°C 下加热 30 分钟。将该混合物冷却至室温, 在真空下蒸发以得到白色结晶态固体产物。

[0084] 实施例 4

[0085] 碘海醇六乙酸酯均匀分布其中的聚(丙交酯-乙交酯, 50 : 50) 共聚物的制备

[0086]

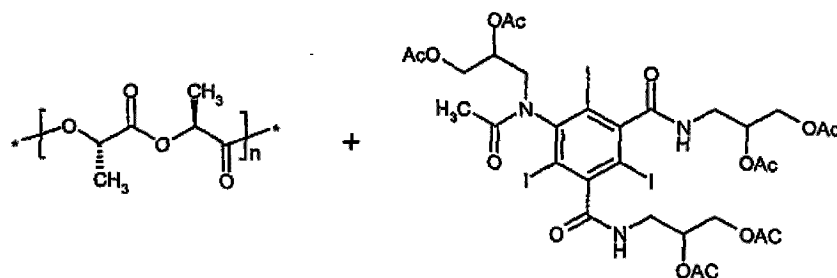


[0087] 将碘海醇六乙酸酯 (10mg) 添加到搅拌的聚(丙交酯-乙交酯, 50 : 50) 共聚物 (90mg) 的 CH_2Cl_2 (2.0ml) 溶液中, 并在 40°C 下加热 30 分钟。将该混合物冷却至室温, 在真空下蒸发以得到白色结晶态固体产物。

[0088] 实施例 4

[0089] 碘海醇六乙酸酯均匀分布其中的聚(DL-丙交酯)的制备

[0090]

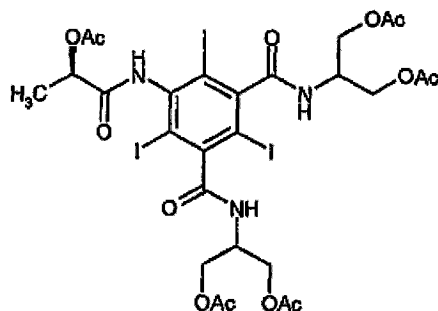


[0091] 将碘海醇六乙酸酯 (0.10g) 添加到搅拌的聚(DL-丙交酯) (0.90g) 的 CH_2Cl_2 (5.0ml) 溶液中, 并在 40°C 下加热 30 分钟。将该混合物冷却至室温, 产物用 MeOH (5.0ml) 沉淀。过滤出沉淀物并在真空下干燥以得到白色结晶态固体产物。

[0092] 实施例 6

[0093] 碘帕醇五乙酸酯的合成

[0094]

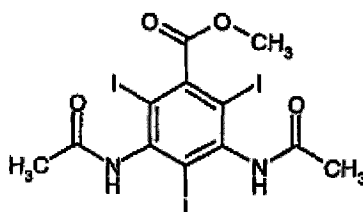


[0095] 在室温下将乙酸酐 (31.2g, 0.30mol) 滴加到碘帕醇 (20.0g, 25.7mmol) 的吡啶 (100ml) 悬浮液中。将该反应混合物搅拌 48h, 然后将其倒入水 (等渗透压的, 0.8L) 中, 并从溶液中沉淀出化合物。滤出沉淀物, 剩余部分重结晶以得到题述化合物, 为白色结晶态固体 (22.1g, 86%)。¹H-NMR (DMSO-_{d6}) δ 10.13 (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.81 (d, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 8H), 3.31 (s, 2H), 2.10 (d, 2H), 2.03 (br s, 12H), 1.51 (d, 2H)。

[0096] 实施例 7

[0097] 泛影酸甲酯的合成

[0098]

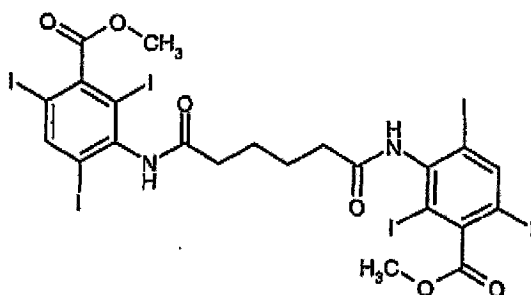


[0099] 将甲基碘 (1.55g, 10.98mmol) 添加到泛影酸 (5.0g, 8.14mmol) 和 Cs₂CO₃ (2.65g, 8.14mmol) 在 DMSO (15ml) 中的混合物中, 并在室温下搅拌 4h。将水 (70ml) 添加到反应混合物中, 沉淀出白色固体, 过滤, 残留物用快速柱色谱 (SiO₂, CH₂Cl₂) 分离, 以得到题述化合物, 为白色固体 (3.25g, 62.5%)。¹H-NMR (DMSO-_{d6}) δ 10.04 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.01 (s, 6H)。

[0100] 实施例 8

[0101] 胆影酸二甲酯的合成

[0102]



[0103] 将甲基碘 (0.074g, 0.52mmol) 添加到胆影酸 (0.20g, 0.17mmol) 和 Cs₂CO₃ (0.23g, 0.70mmol) 在 DMF (3ml) 中的混合物中, 并在室温下搅拌 24h。将该反应混合物在真空下蒸发, 并将残留物用快速柱色谱 (SiO₂, CH₂Cl₂) 分离, 以得到题述化合物, 为白色固体 (0.15g, 75%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.49 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 1.89 (br s, 4H), 1.40 (brs, 4H)。

[0104] 实施例 9

[0105] 含有碘海醇六乙酸酯的 PLLA (聚-L-丙交酯) 测试棒的压塑

[0106] 将碘海醇六乙酸酯与 PLLA 颗粒混合以得到含有 2、5、10、15 和 20wt% 造影剂的粉末混合物。然后将所述混合物在 200°C 下压塑 2 分钟,使其冷却至室温,切割成尺寸为 50mm×5mm×2mm 的 PLLA 试样。所述试样在 70°C 下退火以得到最终的试样。样品被切割成 150mg 的片,溶于 CH₂Cl₂ (5.0ml) 中,并用 HPLC 进行分析。色谱图显示碘海醇六乙酸酯没有发生降解。

[0107] 实施例 10

[0108] 含有碘海醇六乙酸酯的 PLLA 试样的质量损失测定

[0109] 测定了含有 2、5、10、15 和 20wt% 碘海醇六乙酸酯的 PLLA 试样的质量损失。将每种浓度的三个 PLLA 试样温育在 37°C 的 PBS (磷酸盐缓冲液) 中,通过在第 1、2、3、5、8 和 10 天称重来确定所述质量损失。结果显示在图 2 中。纯 PLLA 和添加了碘海醇六乙酸酯的 PLLA 的质量损失没有显著差异。

[0110] 实施例 11

[0111] 含有碘海醇六乙酸酯的 PLLA 试样的机械测试

[0112] 测定了含有 2、5、10、15 和 20wt% 碘海醇六乙酸酯的 PLLA 试样的弯曲强度。将每种浓度的三个 PLLA 试样温育在 37°C 的 PBS 中,通过四点弯曲测试测定在第 1、5、8 和 10 天时的弯曲强度。结果显示在图 3 中。纯 PLLA 和添加了碘海醇六乙酸酯的 PLLA 的弯曲强度没有显著差异。

[0113] 实施例 12

[0114] PLLA 试样的浸渍涂覆

[0115] 将纯 PLLA 试样浸入碘海醇六乙酸酯的 CH₂Cl₂ 饱和溶液中。将所述试样在真空中室温下干燥 2h,之后重复进行浸渍涂覆过程。涂覆后的 PLLA 试样在真空中室温下干燥过夜。所述 PLLA 试样用 X 射线成像,见图 4。

[0116] 实施例 13

[0117] 含有碘海醇六乙酸酯的聚己内酯的溶剂浇注

[0118] 将聚己内酯 (9.0g) 和碘海醇六乙酸酯 (1.0g) 的 CH₂Cl₂ (10ml) 溶液在 60°C 下搅拌 10 分钟,然后将 0.5、1.0 和 1.5ml 该聚合物溶液转移至三个微量瓶中,并在 40°C 下干燥 2h。含有碘海醇六乙酸酯的聚己内酯膜用 X 射线成像,见图 5a (0.5ml)、5b (1.0ml) 和 5c (1.5ml)。

[0119] 实施例 14

[0120] 含有碘海醇六乙酸酯的聚丙烯试样的注塑

[0121] 将碘海醇六乙酸酯 (10g) 与聚丙烯颗粒 (SABIC® RA 12 MN 40) (90g) 混合,该粉末混合物经注塑 (DEMAG ERGOTech 25-80,螺杆温度 210°C) 得到含有 10wt% 碘海醇六乙酸酯的聚丙烯试样。该注塑的含有 10wt% 碘海醇六乙酸酯的聚丙烯试样用 X 射线成像,见图 6。

[0122] 实施例 15

[0123] 含有碘海醇六乙酸酯的聚酰胺试样的注塑

[0124] 将碘海醇六乙酸酯 (10g) 与聚酰胺颗粒 (PA6) (90g) 混合,该粉末混合物经注塑 (DEMAG ERGOTech 25-80,螺杆温度 240°C) 得到含有 10wt% 碘海醇六乙酸酯的聚酰胺试样。该注塑的含有 10wt% 碘海醇六乙酸酯的聚酰胺试样用 X 射线成像,见图 7。

[0125] 实施例 16

[0126] 含有碘海醇六乙酸酯 (IHA) 的 HDPE (高密度聚乙烯) 试样的注塑

[0127] 将碘海醇六乙酸酯 (10g) 与 HDPE (HMA016 ExxonMobil) (90g) 混合, 该粉末混合物经注塑 (DEMAG ERGOTech 25-80, 螺杆温度 180°C) 得到含有 10wt% 碘海醇六乙酸酯的 HDPE 试样。该注塑的含有 10wt% 碘海醇六乙酸酯的 HDPE 试样用 X 射线成像, 见图 8。

[0128] 实施例 17

[0129] 含有 IHA 的 PS 颗粒的乳液聚合

[0130] 1% 的 PVP K90 水溶液 (500ml) 在四颈圆底烧瓶中在机械搅拌的同时加热至 70°C。滴加苯乙烯 (70.0g, 672.1mmol)、碘海醇六乙酸酯 (30.0g, 27.9mmol) 和过氧化苯甲酰 (3.25g, 13.4mmol) 的溶液, 并将该乳液在 70°C 下搅拌 24h, 冷却至室温, 过滤出 PS 颗粒, 将该固体冻干以得到并入了碘海醇六乙酸酯的 PS 颗粒。

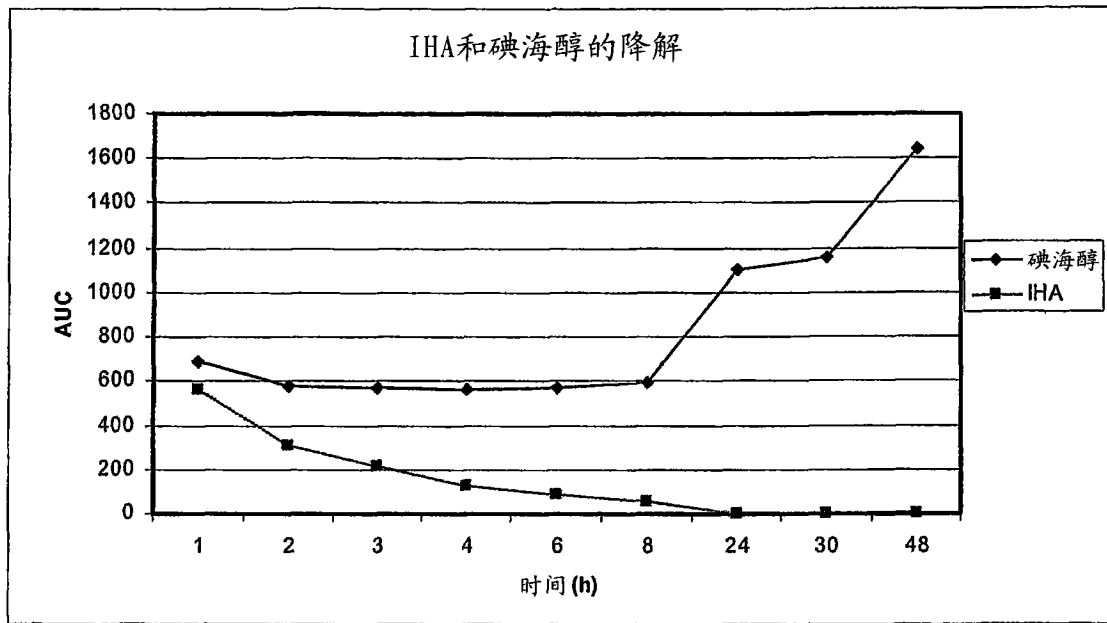


图 1

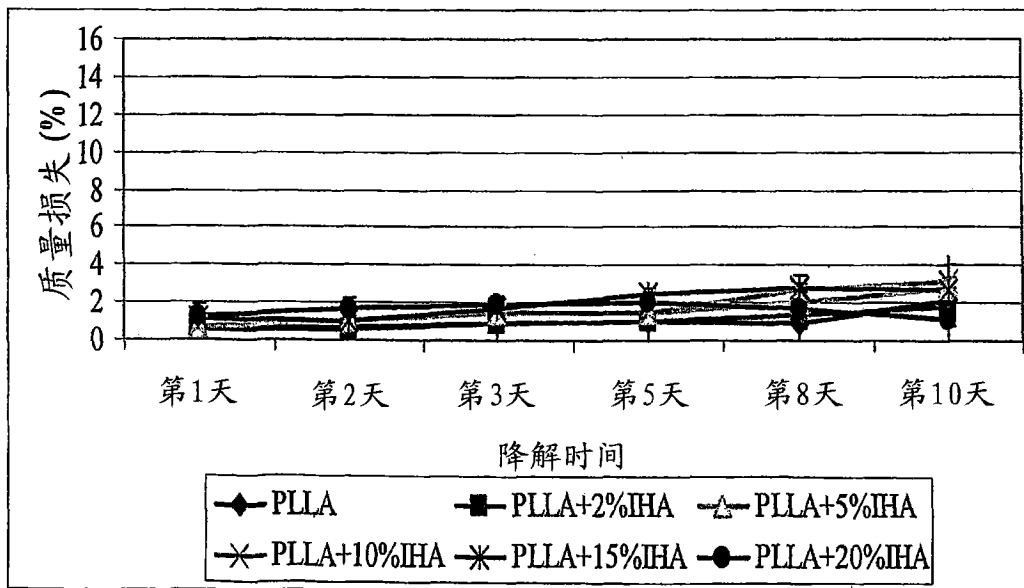


图 2

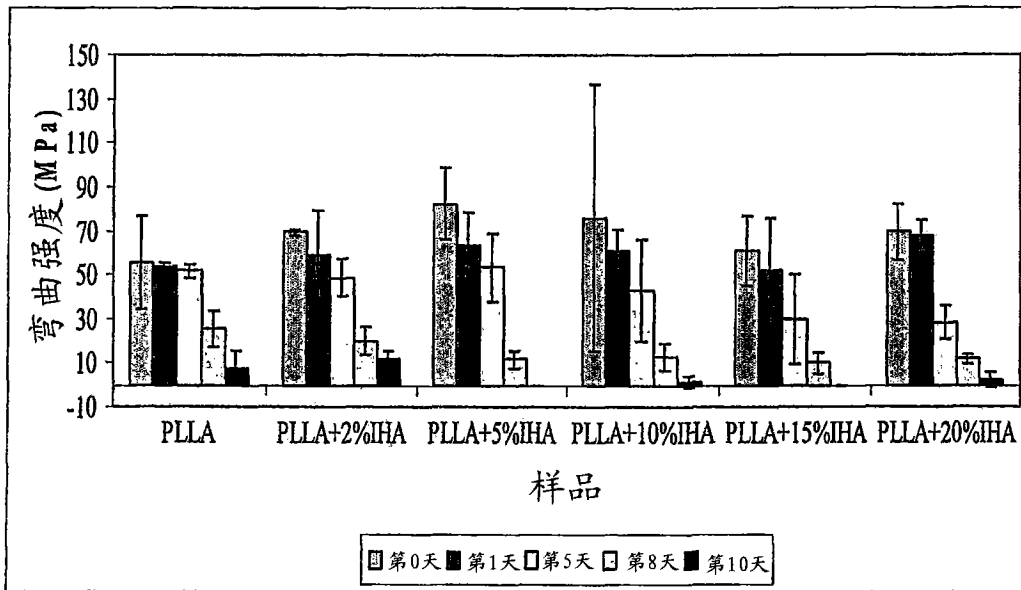


图 3

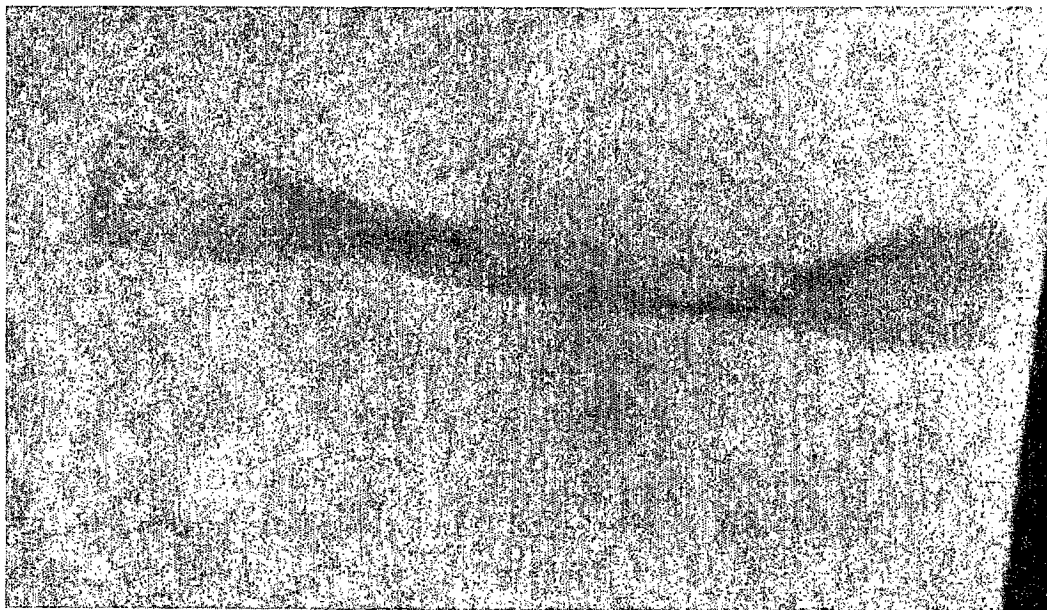


图 4

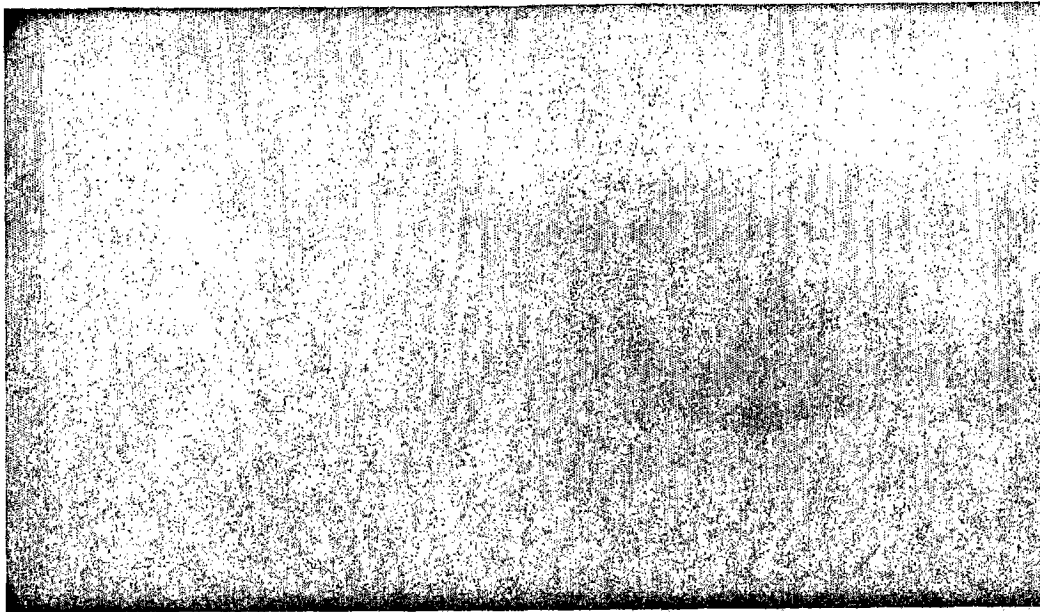


图 5a

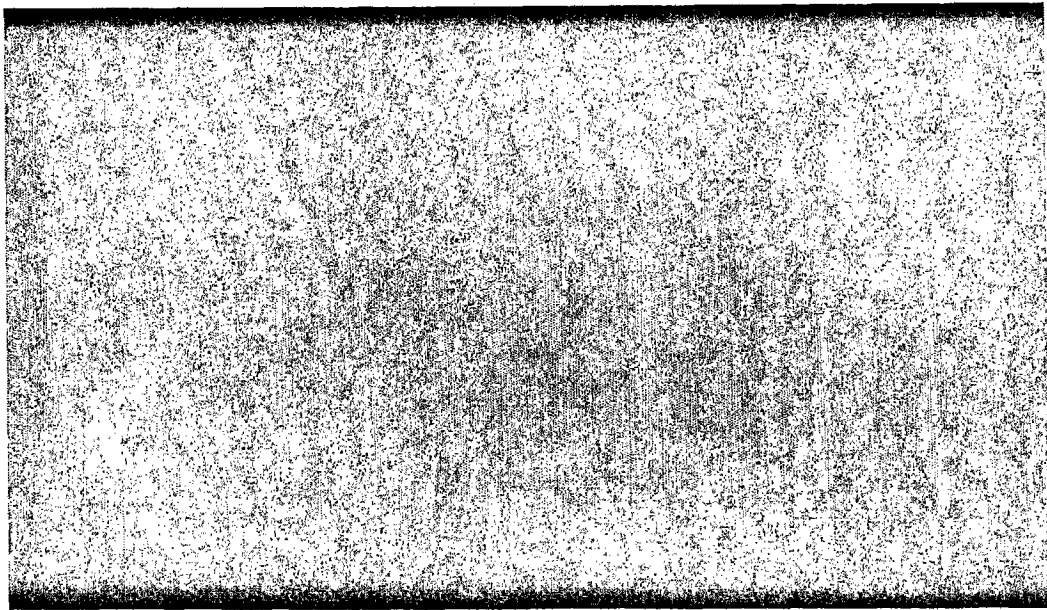


图 5b

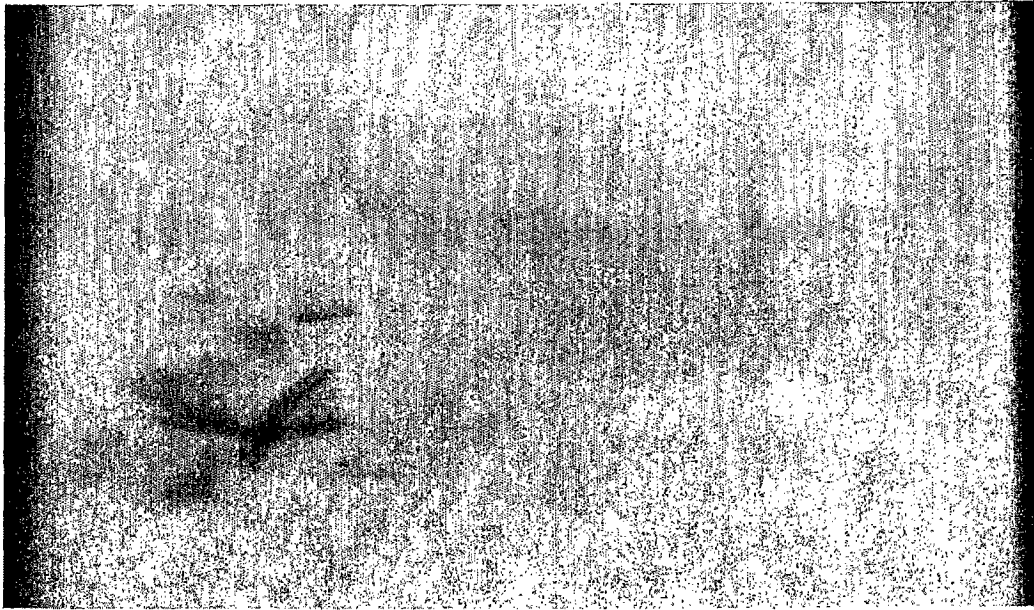


图 5c

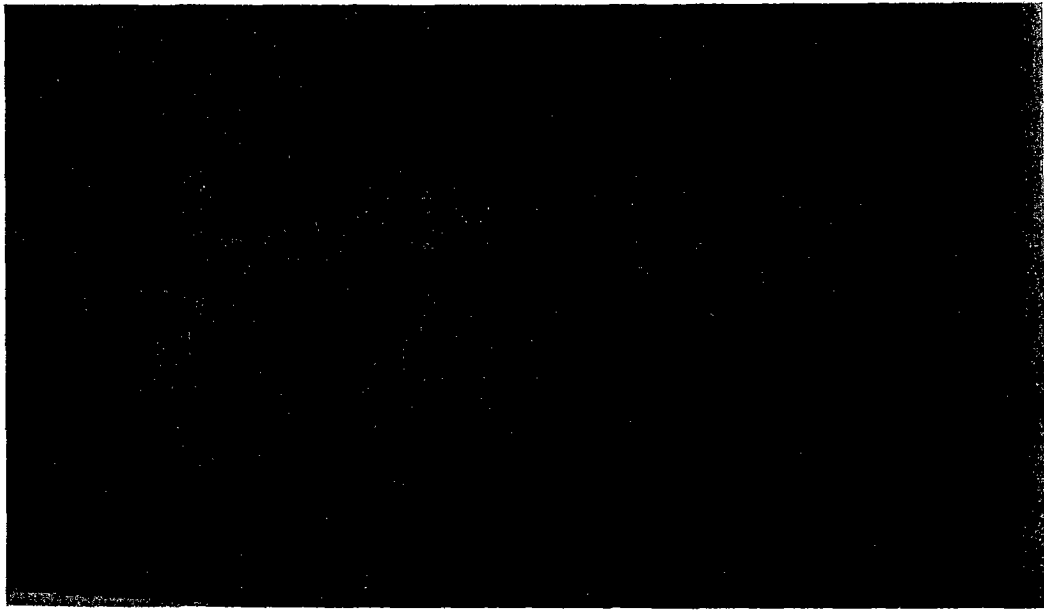


图 6

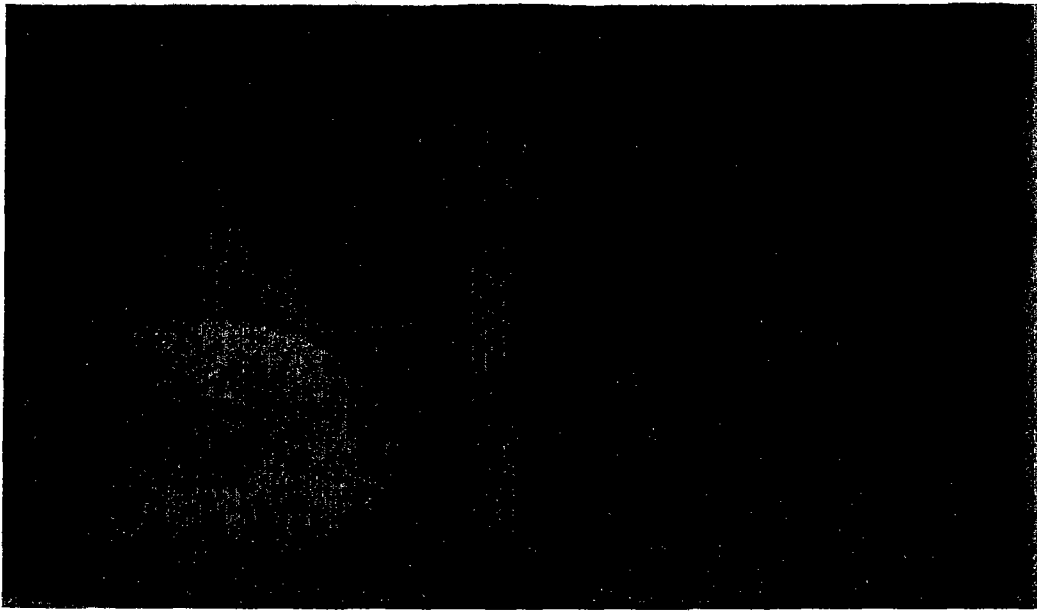


图 7

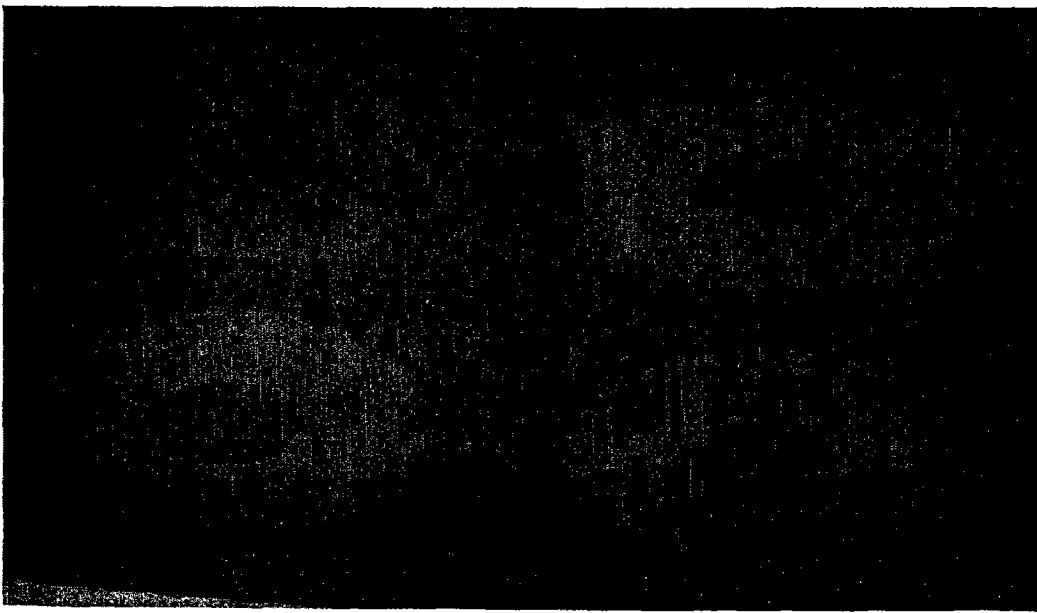


图 8