



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103275351 A

(43) 申请公布日 2013.09.04

(21) 申请号 201310201809.6 *A61K 47/42* (2006.01)
(22) 申请日 2013.05.27 *A61K 47/38* (2006.01)
(71) 申请人 山东赛克赛斯药业科技有限公司 *A61K 47/36* (2006.01)
地址 250101 山东省济南市高新区开拓路 *A61K 47/32* (2006.01)
2222 号 *A61L 31/04* (2006.01)
申请人 蒲松涛 *A61L 27/22* (2006.01)
(72) 发明人 蒲松涛 孙春明 徐艳丽 孔建 *A61L 27/20* (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 *A61L 27/16* (2006.01)
公司 11322
代理人 鲁兵

(51) Int. Cl.
C08K 5/20 (2006.01)
C08L 33/24 (2006.01)
C08L 35/08 (2006.01)
C08J 3/24 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
A61K 49/12 (2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

一种交联剂、交联聚合物及其制备方法与应用

(57) 摘要

本发明公开了一种交联剂、交联聚合物及其制备方法与应用。该交联剂为含二个或二个以上缩醛基团的交联剂,该类交联剂毒性小、稳定性高、使用安全,可用于交联含邻或间二羟基、氨基、巯基或它们的组合结构单元的多种大分子或聚合物;该交联聚合物是用所述交联剂交联含邻或间二羟基、氨基、巯基或它们的组合结构单元的大分子或聚合物制备得到的,交联材料结构长期稳定,不降解,可具有良好生物相容性,且制备方法简单,成本低,适于工业化生产。本发明交联聚合物材料可作为医用卫生材料使用,包括用作栓塞剂和软组织修补填充剂。

1. 一种交联剂,是含二个或二个以上缩醛基团的交联剂,包括含二个或二个以上缩醛基团的化合物和含二个或二个以上缩醛基团的聚合物;所述的缩醛基团的结构为: $-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2$,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 为氢或含 C_1 - C_6 的脂肪基或芳香基, R_5 为含 C_1 - C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6$ 。

2. 根据权利要求1所述的交联剂,其特征在于:所述含缩醛基团的化合物是二元化合物,其结构为: $(\text{CH}_2)_n[-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2]_2$,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 为氢或含 C_1 - C_6 的脂肪基或芳香基, R_5 为含 C_1 - C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6$, $n=1-4$ 。

3. 根据权利要求1所述的交联剂,其特征在于:所述的含缩醛基团的化合物的结构为: $\text{X}[-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2]_n$,其中 X 为 C_1 - C_6 的烃基、 C_1 - C_6 含取代基团的烃基、含 N 杂原子的 C_1 - C_6 基团或含取代基团和 N 杂原子的 C_1 - C_6 基团, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 为氢或含 C_1 - C_6 的脂肪基或芳香基, R_5 为含 C_1 - C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6$, $n=2-4$ 。

4. 根据权利要求1所述的交联剂,其特征在于:所述含缩醛基团的聚合物是指含二个或二个以上侧链缩醛基团的聚合物或共聚物,所述侧链缩醛基团的结构为: $-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2$,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 为氢或含 C_1 - C_6 的脂肪基或芳香基、 R_5 为含 C_1 - C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6$ 。

5. 根据权利要求2-4任一所述的交联剂,其特征在于:所述交联剂为 N 、 N' -二(2,2-二甲氧基乙基)丁二酰胺、 N 、 N' -二(2,2-二甲氧基乙基)戊二酰胺、乙二胺二乙酸[N 、 N' -二(2,2-二甲氧基乙基)]二乙酰胺、二乙基三胺三乙酸[N 、 N' -二(2,2-二甲氧基乙基)]二乙酰胺、苯二甲酸[N 、 N' -二(2,2-二甲氧基乙基)二甲酰胺]、马来酸[N -(2,2-二甲氧基乙基)]酰胺共聚物、或 N -(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)丙烯酰胺的均聚物或共聚物;

N 、 N' -二(2,2-二乙氧基乙基)丁二酰胺、 N 、 N' -二(2,2-二乙氧基乙基)戊二酰胺、乙二胺二乙酸[N 、 N' -二(2,2-二乙氧基乙基)]二乙酰胺、二乙基三胺三乙酸[N 、 N' -二(2,2-二乙氧基乙基)]二乙酰胺、苯二甲酸[N 、 N' -二(2,2-二乙氧基乙基)二甲酰胺]、马来酸[N -(2,2-二乙氧基乙基)]酰胺共聚物、或[N -(2,2-二乙氧基乙基)](甲基)丙烯酰胺的均聚物或共聚物;

N 、 N' -二[甲基-(2,2-二乙氧基)乙基]丁二酰胺、 N 、 N' -二[甲基-(2,2-二乙氧基)乙基]戊二酰胺、乙二胺二乙酸 N 、 N' -二[甲基-(2,2-二乙氧基)乙基]二乙酰胺、二乙基三胺三乙酸 N 、 N' -二[甲基-(2,2-二乙氧基)乙基]二乙酰胺、苯二甲酸 N 、 N' -二[甲基-(2,2-二乙氧基)乙基]二甲酰胺]、马来酸[N -甲基(2,2-二乙氧基)乙基]酰胺共聚物、或 N -甲基(2,2-二乙氧基)乙基(甲基)丙烯酰胺的均聚物和共聚物。

6. 一种交联聚合物,是将权利要求1-5任一项所述的交联剂交联含多元邻或间二羟基、氨基、巯基或它们的组合结构单元的大分子或聚合物得到的。

7. 根据权利要求6所述的交联聚合物,其特征在于:所述含多元邻或间二羟基、氨基、巯基或它们的组合结构单元的大分子或聚合物中,聚合物包括含多个羟基的合成聚合物,如聚乙烯醇(PVA)及其共聚物,如与丙烯酸、甲基丙烯酸、乙烯、 N -乙烯基吡咯烷酮等的共聚物;大分子包括天然多聚糖大分子,如淀粉、纤维素、和壳聚糖及其衍生物或改性物,还包括天然杂原子大分子如蛋白质等。

8. 根据权利要求6或7所述的交联聚合物,其特征在于:所述交联聚合物中还包含有活性药物和/或造影剂,所述活性药物包括生物活性药物和化学药物,其中生物活性药物

包括但不限于 ;抗血管生成剂、化疗剂、辐射光敏物质、放射性治疗剂、基因治疗组合物,促进细胞生长或细胞分泌的生物活性药物如生长因子也可以被加入 ;可加入的化学药物包括但不限于 ;阿霉素、丝裂霉素、表阿霉素、博来霉素、紫杉醇、多西紫杉醇、格列卫、顺铂 ;所述的造影剂为如核磁共振成像 (MRI)、X- 射线成像剂,包括镉(III)、钽、钽氧化物、硫酸钡、金、钨、铂、磁性的氧化铁、铁铂金等。

9. 一种制备权利要求 6-8 任一项所述交联聚合物的方法,是将权利要求 1-4 任一项所述的交联剂、待交联的含多元邻或间二羟基、氨基、巯基或它们的组合结构单元的大分子或聚合物和催化剂混合均匀,交联后得到聚合物材料 ;所述催化剂为酸性化合物或聚合物,包括但不限于硫酸、盐酸、磷酸、二氯乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、甲基苯磺酸、聚乙烯磺酸等。

10. 权利要求 6-8 任一项所述的交联聚合物或权利要求 9 所述方法制备得到的交联聚合物在制备医用卫生材料包括栓塞剂或软组织修补填充剂中的应用。

一种交联剂、交联聚合物及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明涉及交联剂、用该交联剂交联的交联聚合物,以及该交联聚合物在制备医用材料中栓塞剂和软组织修补填充剂中的应用。

背景技术

[0002] 交联剂是能在线型或非线型单个分子之间起架桥作用,从而使多个分子相互键合连接形成网络结构的物质。醛类化合物是一类常用的交联剂,易与羟基、氨基、巯基、活化甲基、亚甲基、次甲基发生作用,可用作多种大分子或聚合物的交联剂,这些大分子或聚合物包括蛋白质、多聚糖、聚乙烯醇和聚丙烯胺等。

[0003] 在醛类化合物中戊二醛用途较为广泛,是其典型代表。但该化合物危害性大,易挥发,带有刺激性气味,对眼睛、皮肤和粘膜有强烈的刺激作用。对人体毒性大,吸入可引起喉、支气管的炎症、化学性肺炎、肺水肿、哮喘等,对环境有危害,对水体可造成污染。而且该化合物使用危险性大,其蒸气比空气重,能在较低处扩散到相当远的地方,遇火源会燃烧。容易自聚,聚合反应随着温度的上升而急骤加剧。若遇高热,容器内压增大,有开裂和爆炸的危险。

[0004] 因此,开发毒性小、稳定性高、使用安全的新交联剂十分必要。新交联剂在制备多种交联聚合物材料方面更有优势,尤其适合于制备优良的生物相容性材料。用于医疗卫生领域,包括用作医用栓塞剂和软组织修补剂。

发明内容

[0005] 本发明的一个目的是提供一种毒性小、稳定性高、使用安全的交联剂。

[0006] 本发明提供一种交联剂,是含二个或二个以上缩醛基团的交联剂,包括含二个或二个以上缩醛基团的化合物和含二个或二个以上缩醛基团的聚合物。

[0007] 所述的缩醛基团的结构为: $-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2$, 其中 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ 为氢或含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, R_5 为含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6$ 。

[0008] 其中,含缩醛基团的化合物是二元化合物,其结构为: $(\text{CH}_2)_n[-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2]_2$, 其中 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ 为氢或含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, R_5 为含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6, n=1-4$ 。

[0009] 或,含多元缩醛基团的化合物的结构为: $\text{X}-[\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2]_n$, 其中 X 为 C_1-C_6 的烃基、 C_1-C_6 含取代基团的烃基、含 N 杂原子的 C_1-C_6 基团或含取代基团和 N 杂原子的 C_1-C_6 基团, $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ 为氢或含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, R_5 为含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6, n=2-4$ 。

[0010] 其中,含缩醛基团的聚合物是指含二个或二个以上侧链缩醛基团的聚合物或共聚物,所述侧链缩醛基团的结构为: $-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2$, 其中 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ 为氢或含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基、 R_5 为含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6$ 。

[0011] 具体的,所述交联剂为 N, N' -二(2,2-二甲氧基乙基)丁二酰胺、 N, N' -二(2,2-二

甲氧基乙基) 戊二酰胺、乙二胺二乙酸 [N, N' - 二 (2, 2- 二甲氧基乙基)] 二乙酰胺、二乙基三胺三乙酸 [N, N' - 二 (2, 2- 二甲氧基乙基)] 二乙酰胺、苯二甲酸 [N, N' - 二 (2, 2- 二甲氧基乙基) 二甲酰胺]、马来酸 [N-(2, 2- 二甲氧基乙基)] 酰胺共聚物、N-(2, 2- 二甲氧基乙基) (甲基) 丙烯酰胺的均聚物和共聚物 ;N, N' - 二 (2, 2- 二乙氧基乙基) 丁二酰胺、N, N' - 二 (2, 2- 二乙氧基乙基) 戊二酰胺、乙二胺二乙酸 [N, N' - 二 (2, 2- 二乙氧基乙基)] 二乙酰胺、二乙基三胺三乙酸 [N, N' - 二 (2, 2- 二乙氧基乙基)] 二乙酰胺、苯二甲酸 [N, N' - 二 (2, 2- 二乙氧基乙基) 二甲酰胺]、马来酸 [N-(2, 2- 二乙氧基乙基)] 酰胺共聚物、[N-(2, 2- 二乙氧基乙基)] (甲基) 丙烯酰胺的均聚物和共聚物 ;N, N' - 二 [甲基 - (2, 2- 二乙氧基) 乙基] 丁二酰胺、N, N' - 二 [甲基 - (2, 2- 二乙氧基) 乙基] 戊二酰胺、乙二胺二乙酸 N, N' - 二 [甲基 - (2, 2- 二乙氧基) 乙基] 二乙酰胺、二乙基三胺三乙酸 N, N' - 二 [甲基 - (2, 2- 二乙氧基) 乙基] 二乙酰胺、苯二甲酸 N, N' - 二 [甲基 - (2, 2- 二乙氧基) 乙基] 二甲酰胺]、马来酸 [N- 甲基 (2, 2- 二乙氧基) 乙基] 酰胺共聚物、或 N- 甲基 (2, 2- 二乙氧基) 乙基] (甲基) 丙烯酰胺的均聚物和共聚物等。

[0012] 本发明另一目的是提供一种交联聚合物。

[0013] 该交联聚合物, 是用前述交联剂交联含多元邻或间二羟基、氨基、巯基或它们的组合二羟基、氨基、巯基或它们的组合结构单元的大分子或聚合物得到的。

[0014] 所述含多元邻或间二羟基、氨基、巯基或它们的组合结构单元的大分子或聚合物, 所述聚合物包括含多个羟基的合成聚合物, 如聚乙烯醇(PVA) 及其共聚物, 如与丙烯酸、甲基丙烯酸、乙烯、N- 乙烯基吡咯烷酮等的共聚物 ;所述大分子包括天然多聚糖大分子, 如淀粉、纤维素、和壳聚糖及其衍生物或改性物, 还包括天然杂原子大分子如蛋白质等。

[0015] 所述交联聚合物中还包含有活性药物和 / 或造影剂, 所述活性药物包括生物活性药物和化学药物, 其中生物活性药物包括但不限于 : 抗血管生成剂、化疗剂、辐射光敏物质、放射性治疗剂、基因治疗组合物, 促进细胞生长或细胞分泌的生物活性药物如生长因子也可以被加入 ;可加入的化学药物包括但不限于 : 阿霉素、丝裂霉素、表阿霉素、博来霉素、紫杉醇、多西紫杉醇、格列卫、顺铂。

[0016] 本发明还提供一种制备所述交联聚合物的方法, 是将所述交联剂、待交联的含多元邻或间二羟基、氨基、巯基或它们的组合结构单元的大分子或聚合物和催化剂混合均匀, 交联后得到聚合物材料 ;所述催化剂为酸性化合物或聚合物, 包括但不限于硫酸、盐酸、磷酸、二氯乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、甲基苯磺酸等。

[0017] 所述的交联聚合物或所述方法制备得到的交联聚合物在制备栓塞剂或软组织修补填充剂等生物相容性材料中的应用也属于本发明内容。

[0018] 本发明所提供的交联剂, 是含二个或二个以上缩醛基团的化合物或聚合物。该交联剂可用于交联的多种大分子或聚合物, 制备多种交联大分子或聚合物材料。本发明所提供的用所述交联剂制备交联聚合物的方法, 是用含二个或二个以上缩醛基团的交联剂交联大分子或聚合物得到交联聚合物, 交联反应可酸性条件下进行, 不受空气和环境湿度影响。本发明同时提供的一种交联聚合物材料, 由含二个或二个以上缩醛基团的交联剂在催化条件下交联大分子或聚合物制备得到, 其具有以下有益效果 :

[0019] 1) 本发明的交联聚合物材料结构长期稳定, 不降解 ;

[0020] 2) 本发明的交联聚合物材料形态大小可调节控制, 易于制作成型为各种不同大

小,形状和形态的材料;

[0021] 3) 本发明的交联聚合物材料可具有生物相容性,可用于生物医用和卫生材料领域;

[0022] 4) 本发明的交联聚合物材料可含有造影剂,使得本发明的交联聚合物材料显影功能,方便进行影像观察和跟踪;

[0023] 5) 本发明的交联聚合物材料可含有具有预防和/或治疗作用的活性物质包括生物活性药物和化学药物,使得本发明的交联聚合物材料具有预防和治疗功能;

[0024] 6) 制备本发明的交联聚合物材料的原料来源广泛,制备方法简单,成本低,适于工业化生产。

[0025] 下面结合具体实施例对本发明做进一步详细说明。

具体实施方式

[0026] 本发明涉及可用于生物医用和卫生材料领域的交联剂和交联聚合物的制备方法,交联聚合物材料及其应用,以下分别详细描述:

[0027] 交联剂

[0028] 本发明提供了一种交联剂,是含二个或二个以上缩醛基团的交联剂,包括含多元缩醛基团的化合物和含多元缩醛基团的聚合物。

[0029] 1、含多元缩醛基团的化合物

[0030] 含多元缩醛基团的化合物是指含二个或二个以上缩醛基团化合物,所述的缩醛基团的结构为: $-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2$, 其中 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ 为氢或含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, R_5 为含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6$ 。

[0031] 简单的含多元缩醛基团的化合物是二元化合物,其结构为: $(\text{CH}_2)_n[-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2]_2$, 其中 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ 为氢或含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, R_5 为含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6, n=1-4$ 。该化合物可由二元羧酸同相应含氨基和缩醛基团的化合物键合而来,为促进键合反应,常用活化的二元羧酸酯或其衍生物如酸酐和酰氯来制备,所述二元羧酸包括但不限于丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、苏伯酸、壬二酸、癸二酸、十一烷二酸、十二烷二酸、邻或间苯二甲酸、间苯二甲酸、对苯二甲酸、马来酸、富马酸、衣康酸、外伤性酸和己二烯二酸。

[0032] 复杂的含多元缩醛基团的化合物的结构为: $\text{X}-[\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2]_n$, 其中 X 为 C_1-C_6 的烃基、 C_1-C_6 含取代基团的烃基、含 N 杂原子的 C_1-C_6 基团或含取代基团和 N 杂原子的 C_1-C_6 基团, $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ 为氢或含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, R_5 为含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6, n=1-4$ 。其中, $n=2$ 时,具有 $\text{X}-[\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2]_2$ 结构的化合物可由二元酸酐同相应含氨基和缩醛基团的化合物键合而来,所述二元酸酐包括但不限于均苯四甲酸二酐(PMDA)、3,3',4,4'-二苯甲酮四羧酸二酐(TDA)、苯醌四羧酸二酐、乙基四羧酸二酐、乙二胺四甲酸二酐、二乙基三胺四羧酸二酐、1,4,5,8-萘四甲酸二酐和环丁烷-1,2,3,4-四羧酸二酐等。

[0033] 2、含多元缩醛基团的聚合物

[0034] 含多元缩醛基团的聚合物是指含二个或二个以上侧链缩醛基团的聚合物或共聚物,所述侧链缩醛基团的结构为: $-\text{CO}-\text{NR}_1-(\text{CR}_2\text{R}_3)_m-\text{CR}_4(\text{OR}_5)_2$, 其中 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ 为氢或

含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基、 R_5 为含 C_1-C_6 的脂肪基或芳香基, $m=1-6$ 。一个实例是 $N, N-R_1$ 和 $-(CR_2R_3)_m-CR_4(OR_5)_2$ 取代的聚(甲基)丙烯酸及其共聚物, 由取代的(甲基)丙烯酸单体聚合或共聚制得, 共聚单体为含不饱和双键的小分子单体, 包括但不限于乙烯、丙烯、丙烯酸、甲基丙烯酸、二甲基丙烯酸、2-丙烯酸基-2-甲基-1-丙磺酸钠、2-甲基丙烯酸基-2-丙烯酸-2-甲基-1-丙磺酸钠、丙烯酸、甲基丙烯酸、乙烯基吡咯烷酮、苯乙烯和乙酸乙烯酯等。另一个实例是 $N, N-R_1$ 和 $-(CR_2R_3)_m-CR_4(OR_5)_2$ 取代的马来酸酰胺共聚物, 可由马来酸酐共聚物和 $NHR_1-(CR_2R_3)_m-CR_4(OR_5)_2$ 通过高分子反应制得。

[0035] 具体来讲, 所述交联剂可为 N, N' -二(2, 2-二甲氧基乙基)丁二酰胺、 N, N' -二(2, 2-二甲氧基乙基)戊二酰胺、乙二胺二乙酸 [N, N' -二(2, 2-二甲氧基乙基)]二乙酰胺、二乙基三胺三乙酸 [N, N' -二(2, 2-二甲氧基乙基)]二乙酰胺、苯二甲酸 [N, N' -二(2, 2-二甲氧基乙基)二甲酰胺]、马来酸 [N -(2, 2-二甲氧基乙基)]酰胺共聚物、或 N -(2, 2-二甲氧基乙基)(甲基)丙烯酰胺的均聚物或共聚物等;

[0036] 所述交联剂也可为 N, N' -二(2, 2-二乙氧基乙基)丁二酰胺、 N, N' -二(2, 2-二乙氧基乙基)戊二酰胺、乙二胺二乙酸 [N, N' -二(2, 2-二乙氧基乙基)]二乙酰胺、二乙基三胺三乙酸 [N, N' -二(2, 2-二乙氧基乙基)]二乙酰胺、苯二甲酸 [N, N' -二(2, 2-二乙氧基乙基)二甲酰胺]、马来酸 [N -(2, 2-二乙氧基乙基)]酰胺共聚物、或 [N -(2, 2-二乙氧基乙基)](甲基)丙烯酰胺的均聚物或共聚物等;

[0037] 所述交联剂还可为 N, N' -二[甲基-(2, 2-二乙氧基)乙基]丁二酰胺、 N, N' -二[甲基-(2, 2-二乙氧基)乙基]戊二酰胺、乙二胺二乙酸 N, N' -二[甲基-(2, 2-二乙氧基)乙基]二乙酰胺、二乙基三胺三乙酸 N, N' -二[甲基-(2, 2-二乙氧基)乙基]二乙酰胺、苯二甲酸 N, N' -二[甲基-(2, 2-二乙氧基)乙基]二甲酰胺]、或马来酸 [N -甲基(2, 2-二乙氧基)乙基]酰胺的共聚物、或 N -甲基(2, 2-二乙氧基)乙基(甲基)丙烯酰胺的均聚物或共聚物等。

[0038] 被交联的大分子或聚合物

[0039] 本发明所用的被交联的大分子或聚合物, 主要是含邻或间二羟基、氨基、巯基或它们的组合结构单元的大分子或聚合物。所述大分子或聚合物为包括但不限于蛋白质、多糖类大分子、聚乙烯醇(PVA)及其共聚物, 包括但不限于与丙烯酸、甲基丙烯酸、乙烯、 N -乙烯基吡咯烷酮等的共聚物; 所述多糖类大分子包括但不限于淀粉、纤维素和壳聚糖。所述聚乙烯醇包括市售的多种型号产品, 例如 Vinol、Ivanol、Mowiol, 特别是 Mowiol3-83、4-88、4-98、6-88、6-98、8-88、8-98、10-98、20-98、26-88、40-88 及其类似产品等。聚乙烯醇的分子量为 2,000-1,000,000, 优选的分子量为 1-13 万。也可使用具有侧链改性基团如乙缩醛、丁缩醛、胺、羧酸根或羧酸等基团的聚乙烯醇, 以调节疏水性和粘接性。所述聚乙烯醇为部分或完全水解。

[0040] 具体来讲, 所述被交联的聚合物优选为聚乙烯醇、聚(乙烯醇- N -乙烯吡咯烷酮)、纤维素。

[0041] 交联聚合物的制备和交联聚合物材料成形方法

[0042] 本发明的交联聚合物, 是将含交联剂、被交联的大分子或聚合物和催化剂混合后在常温下或加热交联成形后得到的。催化剂通常为酸, 可用碱性物质中和除去或减压下除去。

[0043] 成型时,将交联剂、被交联的大分子或聚合物、催化剂和溶剂混合物注入模具中,再经加热交联后可形成具有特定大小和性状的交联聚合物材料。所述交联聚合物材料可用现有工艺制成颗粒、微球、水凝胶、泡沫多孔材料等。

[0044] 此外,为使本发明的交联聚合物材料具有特殊疗效或用于医学中的影像观察,所述交联聚合物中还可包含有活性药物和 / 或造影剂,可在交联成型前加入或在交联成型后加入到交联聚合物材料中。

[0045] 催化剂

[0046] 本发明中使用的交联反应催化剂主要为酸性物质,包括酸性化合物或聚合物,如硫酸、盐酸、磷酸、二氯乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、甲基苯磺酸、多聚磷酸、聚乙烯磺酸等。交联反应完成后,可用碱性溶液如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠溶液,中和洗涤除去或减压下使其蒸发除去。

[0047] 活性药物

[0048] 交联聚合物中可加入的具有预防和 / 或治疗作用的活性药物包括生物活性药物和化学药物,其中生物活性药物包括但不限于:抗血管生成剂、化疗剂、辐射光敏物质、放射性治疗剂、基因治疗组合物,促进细胞生长或细胞分泌的生物活性药物如生长因子也可以被加入;可加入的化学药物包括但不限于:阿霉素、丝裂霉素、表阿霉素、博来霉素、紫杉醇、多西紫杉醇、格列卫、顺铂。所述活性药物的添加量可根据各种药物的有效剂量和具体情况进行调整。

[0049] 造影剂

[0050] 使用造影剂的目的是使本发明的交联聚合物材料与组织材料有较好的对比度而便于显像(如核磁共振成像(MRI)、X-射线等)观察和跟踪,造影剂可以是水溶性的或水不溶性的。所述水不溶性的造影剂如钽、钽氧化物、硫酸钡、金、钨、铂、磁性的氧化铁、铁铂金等,该类造影剂可直接作为一个组分,在交联前与交联剂、被交联聚合物、催化剂和水混合,然后交联包裹于材料中,由于这些造影剂不溶于水且粒度大(>5微米),被长期固定在交联的聚合物材料网络中,使之长期可显影观察;水不溶性的造影剂的添加量为1-25%(质量百分含量)。所述水溶性的造影剂可为镧(III)(如三氯化镧 $GdCl_3$),通过羧基或N杂原子和羧基螯合被包含在材料中。

[0051] 实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,给出了详细的实施方式和具体的操作过程,实施例将有助于理解本发明,但是本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0052] 下述实施例中所用方法如无特别说明均为常规方法。

[0053] 在实施例中,除非另有明确说明,百分数以重量或体积计,温度以摄氏度或在环境温度下,压力为大气压或接近大气压。

[0054] 实施例一、制备交联剂

[0055] 1、制备交联剂 N,N'-二(2,2-二甲氧基乙基)丁二酰胺

[0056] 在250毫升圆底烧瓶中加入20毫升2-氨基二甲基缩乙醛、34毫升三乙胺和100毫升氯仿,用冰水浴冷却到0-5℃,搅拌下慢慢滴入24毫升(1/1,V/V)的丁二酰氯/无水氯仿溶液,滴完后让温度从0-5℃回升到室温,继续搅拌6-12小时,减压下蒸去溶剂,加入300毫升丙酮分散溶解固体产物,将其中的三乙胺盐减压过滤除去,再减压下蒸去丙酮,所得固体粗产物用石油醚或乙酸乙酯重结晶提纯2-3次,过滤得到产物,真空干燥,得白色固体产

物,产率 >60%。

[0057] 经检测,产物可溶于水、醇、丙酮、乙酸乙酯、乙醚,不溶于己烷、冷石油醚,熔点 94-96℃,核磁共振检测结果为:¹H NMR CDCl₃:2.5ppm(4H, -CH₂CH₂-);3.35ppm(16H, -OCH₃和 -CH₂-);4.35ppm(2H, -CH-);6.15ppm(2H, -NH-),表明获得了结构正确的 N,N'-二(2,2-二甲氧基乙基)丁二酰胺,化学结构式为:



[0059] 2、制备交联剂 N,N'-二(2,2-二甲氧基乙基)戊二酰胺

[0060] 在 250 毫升圆底烧瓶中加入 20 毫升 2-氨基二甲基缩乙醛、28 毫升三乙胺和 100 毫升氯仿,用冰水浴冷却到 0-5℃,搅拌下慢慢滴入 24 毫升 (1/1, V/V) 的戊二酰氯 / 无水氯仿溶液,滴加完后让温度回升到室温,继续搅拌 6-12 小时,减压下蒸去溶剂,加入 300 毫升丙酮分散溶解,将其中的三乙胺盐减压过滤除去,再减压下蒸去丙酮,所得固体粗产物用乙醚洗涤 2-3 次,过滤得到产物,真空干燥,得白色固体产物,产率 >70%。

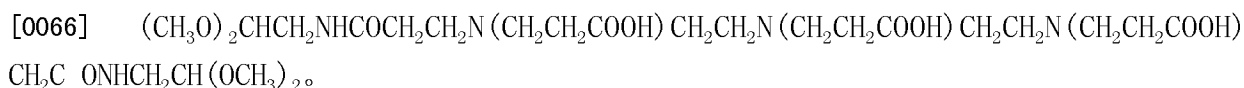
[0061] 经检测,产物可溶于水、醇、丙酮、乙酸乙酯,不溶于己烷,熔点 82-84℃,核磁共振检测结果为:¹H NMR CDCl₃:1.9ppm(-CH₂-);2.2ppm(4H, -CH₂-CO);3.35ppm(16H, -OCH₃和 -CH₂-);4.4ppm(2H, -CH-);6.3ppm(2H, -NH-),表明获得了结构正确的 N,N'-二(2,2-二甲氧基乙基)戊二酰胺,化学结构式为:



[0063] 3、制备交联剂二乙基三胺三乙酸 [N,N'-二(2,2-二甲氧基乙基)]二乙酰胺

[0064] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 2.1 毫升 2-氨基二甲基缩乙醛、10 毫升无水氯仿和 10 毫升无水 DMSO,用冰水浴冷却到 0-5℃,搅拌下滴入含 3.4 克二乙基三胺乙酸二酸酐的 25 毫升 DMSO 溶液,滴完后让温度回升到室温,继续搅拌 12 小时,减压下蒸去溶剂,用 90% 的醇溶解,乙酸乙酯沉淀,反复溶解沉淀二次,真空干燥,得无色固体产物,产率 >50%。

[0065] 经检测,产物可溶于水、醇水混合物、DMSO,不溶于氯仿、丙酮、乙酸乙酯和乙醚,熔点 125-130℃。产物为二乙基三胺三乙酸 [N,N'-二(2,2-二甲氧基乙基)]二乙酰胺化学结构式为:



[0067] 4、制备交联剂马来酸 [N-(2,2-二甲氧基乙基)]酰胺共聚物

[0068] 在 500 毫升圆底烧瓶中加入 300 毫升四氢呋喃,加入 7.0 克甲基乙烯醚 / 马来酸酐交替共聚物(摩尔比为 1:1 的甲基乙烯醚 / 马来酸酐;分子量(Mw)为 20000)溶解,搅拌下滴加 5 毫升 2-氨基二甲基缩乙醛,然后将溶液在 70-80℃下加热回流 5 小时,减压蒸发除去溶剂,产物在真空中干燥 12 小时,得白色固体产物,产率 >80%。

[0069] 对产物进行检测,显示聚合物中的酸酐官能团消失,在 1715 到 1500cm⁻¹(羧酸拉伸)和 1640 到 1500cm⁻¹(酰胺拉伸)出现吸收频带,表明开环反应完成,获得了甲基乙烯醚 / 马来酸 [N-(2,2-二甲氧基乙基)]酰胺共聚物共聚物。

[0070] 5、制备交联剂 N-(2,2-二甲氧基乙基)丙烯酰胺聚合物

[0071] 在 100 毫升圆底烧瓶中加入 20 克 N-(2,2-二甲氧基乙基)丙烯酰胺、30 毫升乙醇和 200 毫克自由基聚合引发剂偶氮二异丁腈(AIBN),搅拌溶解,入冰水浴中冷却,通氮气 15 分钟后,在 60℃反应 12 小时,停止加热,冷却后,加入适量丙酮稀释,倒入己烷中沉淀,再用

丙酮溶解,己烷沉淀 2-3 次,60℃真空干燥 6 小时,得聚合物,呈白色固体产物,产率 >70%。

N-(2, 2-二甲氧基乙基)聚丙烯酰胺其化学结构式为



[0073] 用类似方法,可制备相应的带二乙基缩乙醛的交联剂和其他含二个或二个以上缩醛基团的交联剂。

[0074] 本实施例制备的交联剂,均含二个或二个以上缩醛基团,均为熔点在 90℃以上的固体,挥发性极低,不易燃,无刺激性,毒性小,通常情况下结构稳定,不自聚,也不与大多数物质发生化学反应,易于保存,使用安全。这些特点和优越性是现有醛类交联剂不具备的。

[0075] 实施例二、制备交联聚合物材料

[0076] 用实施例 1 的交联剂制备交联聚合物(交联聚合物材料),制备方法示例如下:

[0077] 1、N,N'-二(2, 2-二甲氧基乙基)丁二酰胺交联聚乙烯醇制备颗粒状聚合物材料

[0078] 将聚乙烯醇加热溶解配制 10 毫升 15%水溶液,冷却后加入 50 毫克 N,N'-二(2, 2-二甲氧基乙基)丁二酰胺交联剂和适量的染料(如 4 毫克活性蓝,染料的作用是便于区别观察),搅拌溶解后,加 0.2 毫升 10N 的甲基苯磺酸溶液,搅拌 15 分钟,涂抹在玻璃片上,空气中干燥后,在 80℃下加热 3-6 小时得到交联聚合物,将交联聚合物放入 5%碳酸氢钠水中浸泡 3-12 小时,取出,再用水浸泡洗涤 3-5 次,得含水的交联聚合物膜材料,粉碎后可得颗粒状的含水聚合物材料。

[0079] 2、N,N'-二(2, 2-二甲氧基乙基)戊二酰胺交联聚乙烯醇制备多孔聚合物材料

[0080] 将聚乙烯醇加热溶解配制 10 毫升 15%水溶液,冷却后加入 50 毫克 N,N'-二(2, 2-二甲氧基乙基)戊二酰胺交联剂,搅拌溶解后,加 0.2 毫升 10N 的甲基苯磺酸溶液,搅拌 15 分钟,冷冻干燥,在 80℃下加热 3-6 小时得到交联聚合物,将交联聚合物取出后,放入 5%碳酸氢钠水中浸泡 3-12 小时,再用水浸泡洗涤 3-5 次,得多孔聚合物材料。

[0081] 3、N,N'-二(2, 2-二甲氧基乙基)丁二酰胺交联聚(乙烯醇-N-乙烯吡咯烷酮)制备凝胶聚合物材料

[0082] 将聚(乙烯醇-N-乙烯吡咯烷酮)加热溶解配制 50-100 毫升 10-30%水溶液,冷却后加入 0.1-1% N,N'-二(2, 2-二甲氧基乙基)丁二酰胺交联剂,搅拌溶解后,按 2-4 毫升/100 毫升溶液比例加入 37%浓盐酸),搅拌混合均匀,倒入 50-100 毫升广口瓶或模具中,加盖,在 50℃下加热 1-6 小时得到交联聚合物凝胶,取出凝胶,放入 5%碳酸氢钠水中浸泡 6-12 小时,再用水浸泡洗涤 3-5 次,得凝胶聚合物材料。

[0083] 4、N,N'-二(2, 2-二甲氧基乙基)戊二酰胺交联聚乙烯醇制备凝胶微球聚合物材料

[0084] 在 500 毫升的三口圆底烧瓶中加入 160 毫升的乙酸丁酯,搅拌下加入 10 克表面活性剂醋酸纤维素丁酸酯(CAB),搅拌 15 分钟,升温至 55-65℃,得到含表面活性剂的乙酸丁酯溶液。将聚乙烯醇加热溶解配制 60 毫升 15%水溶液,冷却后加入 500 毫克 N,N'-二(2, 2-二甲氧基乙基)戊二酰胺交联剂,搅拌溶解后,加入 50 毫克活性蓝染料,再加入 2 毫升 37%浓盐酸),搅拌混合均匀,在 400rpm 速度搅拌下加入到上述含表面活性剂的乙酸丁酯溶液中,在 55℃下继续搅拌反应 3-6 小时,停止搅拌和加热,冷却并倾去乙酸丁酯,用该溶剂和乙酸乙酯洗涤得到交联聚合物微球,将微球在 5%碳酸氢钠水中浸泡至少 30 分钟,反复用水洗涤 3-5 次,得凝胶微球聚合物材料,并筛分成大小不同范围的微球,如 1200-850 微

米、500-850 微米、250-500 微米、小于 250 微米。

[0085] 5、二乙基三胺三乙酸 N, N' - 二 [甲基 - (2, 2- 二乙氧基) 乙基] 二乙酰胺交联聚乙烯醇制备凝胶微球聚合物材料

[0086] 在 500 毫升的三口圆底烧瓶中加入 160 毫升的乙酸丁酯, 搅拌下加入 10 克 CAB (醋酸纤维素丁酸酯), 搅拌 15 分钟, 升温至 55-65℃, 得到含表面活性剂的乙酸丁酯溶液。将聚乙烯醇加热溶解配制 60 毫升 15% 水溶液, 冷却后加入 1 克二乙基三胺三乙酸 N, N' - 二 [甲基 - (2, 2- 二乙氧基) 乙基] 二乙酰胺交联剂, 搅拌溶解后, 加入 50 毫克活性蓝染料, 按 2-4 毫升 / 100 毫升溶液比例加入浓盐酸 (37%, 搅拌混合均匀, 在 400rpm 速度搅拌下加入到含表面活性剂的乙酸丁酯溶液中, 在 55℃ 下继续搅拌反应 12-24 小时, 停止搅拌和加热, 冷却并倾去乙酸丁酯得到交联聚合物微球产物, 产物在 5% 碳酸氢钠水中浸泡至少 30 分钟, 反复用水洗涤 3-5 次, 得凝胶微球聚合物材料, 并筛分成大小不同范围的微球, 如 1200-850 微米、500-850 微米、250-500 微米、小于 250 微米。

[0087] 本实施例 4-5 也可制备不含水的聚合物材料微球, 采用的方法是喷雾干燥, 通常可借助气体压力 (压力为 2-10 大气), 通过一个喷嘴雾化混合物溶液 (交联剂、待交联的聚合物、酸性催化剂、含表面活性剂的水和油相或有机溶剂的混合物溶液), 形成细小液珠, 再在 60-120℃ 下加热干燥使水挥发得到固体微球, 在此方法中交联和干燥可同时完成。

[0088] 6、制备含 MRI 造影剂的凝胶微球聚合物材料

[0089] 按 1:1 摩尔比向二乙基三胺三乙酸 N, N' - 二 [甲基 - (2, 2- 二乙氧基) 乙基] 二乙酰胺交联剂中添加 MRI 造影剂三氯化镝 (GdCl₃ 10% 溶液), 用其余步骤与实例二. 5 中相同的方法制备得到含 MRI 造影剂的凝胶微球聚合物材料。

[0090] 本实例仅需在交联剂中加入造影剂, 即可在形成交联聚合物的同时通过 N 杂原子和羧基络合将造影剂包含在交联聚合物材料中, 以使本发明的交联聚合物材料与组织材料有较好的对比度而便于显像 (核磁共振成像 (MRI) 观察和跟踪。由于本发明的交联剂可络合 MRI 造影剂, 故可直接制备 MRI 可跟踪观察的凝胶聚合物材料产品。显而易见, 本发明的交联剂的特殊结构还可络合多种金属离子, 形成功能性材料。对 MRI 造影剂 (Gd) 和其他金属离子的络合也可在形成交联材料以后。

[0091] 7、N- (2, 2- 二甲氧基乙基) (甲基) 丙烯酰胺聚合物交联纤维素制备凝胶聚合物材料

[0092] 将纤维素溶解配制 10 毫升 10% 水溶液, 加入 50 毫克 N- (2, 2- 二甲氧基乙基) 丙烯酰胺聚合物交联剂和 5 毫克活性蓝染料, 搅拌溶解后, 加 0. 2 毫升 37% 浓盐酸, 搅拌 15 分钟, 在 50℃ 下加热 6 小时, 取出后, 放入 5% 碳酸氢钠水中浸泡 12 小时, 再用水浸泡洗涤 3-5 次, 得凝胶聚合物材料。

[0093] 8、马来酸 [N- (2, 2- 二甲氧基乙基)] 酰胺共聚物交联聚乙烯醇制备凝胶聚合物材料

[0094] 向 100 毫升 15% 聚乙烯醇水溶液中, 加入 100 毫克按实施例一. 4 制备的获得了甲基乙烯醚 / 马来酸 [N- (2, 2- 二甲氧基乙基)] 酰胺共聚物, 5 毫克活性蓝染料, 搅拌溶解后, 加 2 毫升 37% 浓盐酸, 搅拌 15 分钟, 在 50℃ 下加热 6-12 小时, 取出后, 放入 5% 碳酸氢钠水中浸泡 12 小时, 再用水浸泡洗涤 3-5 次, 得凝胶聚合物材料。

[0095] 显而易见, 上述交联聚合物材料中可加载多种添加剂, 如造影剂和活性药物。活性

药物的加入可得到含药物的交联聚合物材料。该材料在医用中药物能被释放出来而可以发挥药物的预防和 / 或治疗作用。一般情况下,这些添加剂可以在形成凝胶前加入,例如氯化银加入后,交联形成可长时间释放抗炎银离子的凝胶。

[0096] 实施例二显示了本发明的交联聚合物材料及其制备具有以下特点:

[0097] 1) 本发明的交联聚合物材料具有稳定的环缩醛结构,该材料长期稳定,不降解;

[0098] 2) 本发明的交联聚合物材料形态大小可调节控制,易于制作成型为各种不同大小,形状和形态的材料,如颗粒状、多孔形式、凝胶微球等,可含水或不含水,方便使用;

[0099] 3) 由于本发明的交联剂毒性低,不会改变被交联聚合的生物相容性,本发明的交联聚合物材料具有良好的生物相容性,可用于生物医用和卫生材料领域;

[0100] 4) 本发明的交联聚合物材料可含有造影剂,使得本发明的交联聚合物材料显影功能,方便进行影像观察和跟踪;

[0101] 5) 本发明的交联聚合物材料可含有具有预防和 / 或治疗作用的活性物质包括生物活性药物和化学药物,使得本发明的交联聚合物材料具有预防和治疗功能;

[0102] 6) 制备本发明的交联聚合物材料的原料来源广泛,制备方法简单,成本低,适于工业化生产。

[0103] 实施例三、本发明的凝胶微球聚合物材料作为血管栓塞剂中的应用

[0104] 将实施例二.4 制备的大小为 500-850 微米的凝胶微球或微粒聚合物材料 2 毫升和 5 毫升 pH=7.4 的磷酸盐缓冲盐溶液装入 20 毫升针筒,121℃下加热灭菌 30 分钟,冷却后,即可用作血管栓塞剂。

[0105] 使用方法:动物如兔全身麻醉后,使用导丝微导管,经股浅动脉,透视引导下将栓塞剂注入左侧肾动脉,堵塞血管,阻止血液流过。可联合其它治疗方法,如同时混入活性药物,注入需栓塞部位。

[0106] 实施例四、本发明的凝胶微球聚合物材料作为软组织修补填充剂中的应用

[0107] 将实施例二.4 制备的小于 250 微米的凝胶微球或微粒聚合物材料 1 毫升和 2 毫升 pH=7.4 的磷酸盐缓冲盐溶液装入 10 毫升针筒,121℃下加热灭菌 30 分钟,冷却后,即可用作软组织修补填充剂。

[0108] 使用方法:在局部麻醉后,直接注入动物皮下或软组织,修补填充,恢复或扩大组织形态。

[0109] 以上仅例举两种应用方式,使用本发明交联聚合物材料还以其它已知方式用于生物医用和卫生材料领域,在此不一一赘述。

[0110] 本领域技术人员从前述的详细描述中,显而易见可做诸多修改、变化和延伸,所有的修改、变化和延伸应包括在本发明的保护范围内。