



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113501916 B

(45) 授权公告日 2022.04.22

(21) 申请号 202110850790.2

(22) 申请日 2021.07.27

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113501916 A

(43) 申请公布日 2021.10.15

(73) 专利权人 中国科学院兰州化学物理研究所
地址 730000 甘肃省兰州市城关区天水中
路18号

专利权人 兰州大学第二医院
烟台中科先进材料与绿色化工产
业技术研究院

(72) 发明人 张耀明 屈睿升 王齐华 王廷梅
周栋 周晏仪 刘宝坤

(74) 专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569
代理人 刘丹丹

(51) Int.Cl.

C08F 283/01 (2006.01)

C08F 220/20 (2006.01)

C08F 2/48 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

B33Y 70/00 (2020.01)

(56) 对比文件

US 2021009750 A1, 2021.01.14

CN 107936186 A, 2018.04.20

CN 112126075 A, 2020.12.25

审查员 史巍

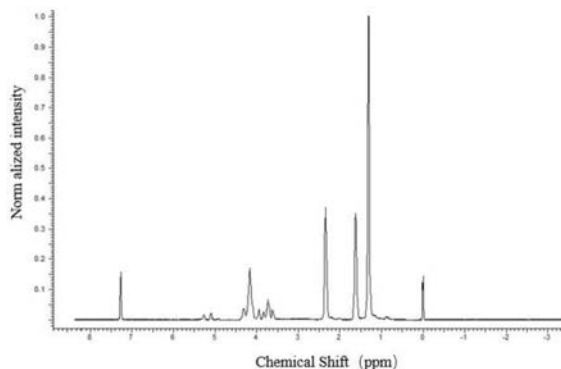
权利要求书2页 说明书10页 附图6页

(54) 发明名称

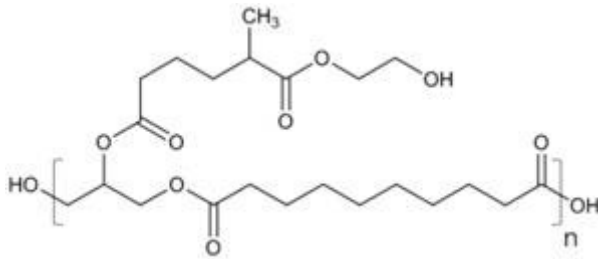
一种可降解的形状记忆聚合物及其制备方法和应用、4D打印可降解下腔静脉滤器

(57) 摘要

本发明提供了一种可降解的形状记忆聚合物及其制备方法和应用、4D打印可降解下腔静脉滤器,属于可植入医疗器械技术领域。本发明提供的形状记忆聚合物中,聚癸二酸甘油酯结构部分具有脂肪族长碳链结构,能够提供良好的生物相容性、生物降解性和良好的细胞结合性能;甲基丙烯酸羟乙酯结构部分提供下腔静脉滤器所需的力学支撑;丙烯酰化基团使复合材料具有可光固化性能。本发明使用上述形状记忆聚合物,结合3D打印技术制备4D打印可降解下腔静脉滤器,不仅可生物降解,具有良好的生物相容性,保证血管远期通畅率;且具有优异的力学性能和形变能力,可在短期内有效拦截血凝块。



1. 一种可降解的形状记忆聚合物,其特征在于,具有式I所示结构:

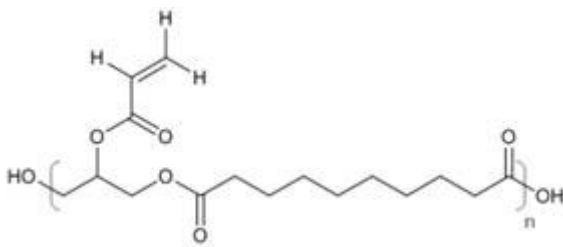


式I;式I中,n=7~18且n为整数。

2. 权利要求1所述可降解的形状记忆聚合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

将聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和光引发剂混合,在光照条件下进行交联反应,得到可降解的形状记忆聚合物。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯具有式1所示结构:



式1;所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯的数均分子量为1900~5100Da;

子量为1900~5100Da;

所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯和甲基丙烯酸羟乙酯的质量比为1:1~7:3。

4. 根据权利要求2或3所述的制备方法,其特征在于,所述光引发剂包括苯偶酰双甲醚、2-羟基-2-甲基-1-苯基-1-丙酮、4-异丁基苯基-4'-甲基苯基碘六氟磷酸盐、2-羟基-2-甲基-1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-1-丙酮和(2,4,6-三甲基苯甲酰基)二苯基氧化膦的一种或几种;所述光引发剂的质量为所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯和甲基丙烯酸羟乙酯总质量的0.5~5%。

5. 根据权利要求2或3所述的制备方法,其特征在于,所述光照条件包括:所用紫外光的波长为254nm或365nm,强度为8~20mW/cm²;所述光照的时间为15s~30s。

6. 根据权利要求2或3所述的制备方法,其特征在于,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯的制备方法包括以下步骤:

将聚癸二酸甘油酯溶液、缚酸剂和丙烯酰类改性剂混合,进行丙烯酰化反应,得到聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述聚癸二酸甘油酯溶液中聚癸二酸甘油酯的制备方法包括:将癸二酸和甘油混合,进行聚合反应,得到聚癸二酸甘油酯;所述癸二酸和甘油的摩尔比为1:1;所述聚合反应的温度为120~130℃,时间为36h~72h;

所述聚癸二酸甘油酯溶液所用溶剂包括二氯甲烷、氯仿、THF、甲苯、乙腈、二氯乙烷、三氯乙烷、四氯乙烷、五氯乙烷和六氯乙烷中的一种或几种;所述聚癸二酸甘油酯溶液的质量浓度为10~20%。

8. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述缚酸剂包括三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺和4-二甲氨基吡啶中的一种或几种;所述丙烯酰类改性剂为丙烯酰氯;所述聚

癸二酸甘油酯溶液中聚癸二酸甘油酯的羟基、缚酸剂和丙烯酰类改性剂的摩尔比为1: (0.5~1) : (0.5~1) ;

所述丙烯酰化反应的温度为0~4℃,时间为18~24h。

9. 权利要求1所述可降解的形状记忆聚合物或权利要求2~8任一项所述制备方法制备得到的可降解的形状记忆聚合物在可降解下腔静脉滤器中的应用。

10. 一种4D打印可降解下腔静脉滤器,其特征在于,所述4D打印可降解下腔静脉滤器的制备方法包括以下步骤:

将聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和光引发剂混合,得到打印墨水;

将所述打印墨水进行3D打印,光固化成型后,形成如权利要求1所述的可降解的形状记忆聚合物,得到4D打印可降解下腔静脉滤器。

一种可降解的形状记忆聚合物及其制备方法和应用、4D打印可降解下腔静脉滤器

技术领域

[0001] 本发明涉及可植入医疗器械技术领域,尤其涉及一种可降解的形状记忆聚合物及其制备方法和应用、4D打印可降解下腔静脉滤器。

背景技术

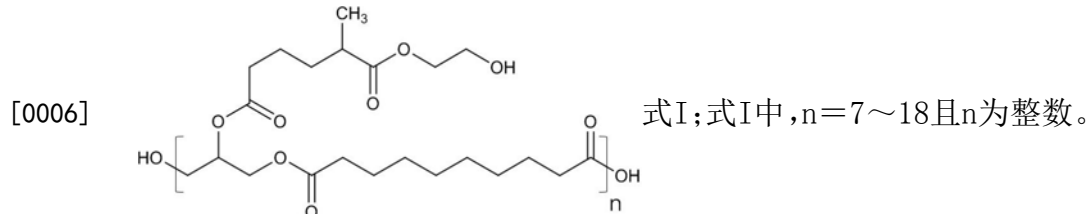
[0002] 深静脉血栓形成是血液在深静脉内异常凝结导致的静脉回流障碍性疾病,常发生于下肢。栓子脱落可引起肺动脉栓塞,在全球范围内具有较高的发病率及死亡率,通过置入下腔静脉滤器,利用其网状过滤结构捕获血凝块可以预防致死性肺动脉栓塞的发生。自从下腔静脉滤器进入介入治疗的舞台,经历了永久型滤器、临时型滤器和可回收型滤器等的一步步精进,但目前临床应用的深静脉滤器主要为镍钛合金等金属材料制成,长期留置体内可导致滤器断裂、移位、栓塞和症状性下腔静脉穿孔等严重并发症,并且滤器需要再次通过介入手术取出,增加了患者的经济负担和手术医生的射线曝光量,其发展应用进入瓶颈阶段,无需再次手术取出的可降解滤器成为研究的热点。但目前尚无成熟的深静脉滤器应用于人体。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种可降解的形状记忆聚合物及其制备方法和应用、4D打印可降解下腔静脉滤器,所述形状记忆聚合物所制备的下腔静脉滤器具有优异的力学性能、形变能力和良好的降解性能,可在短期内有效拦截血凝块。

[0004] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

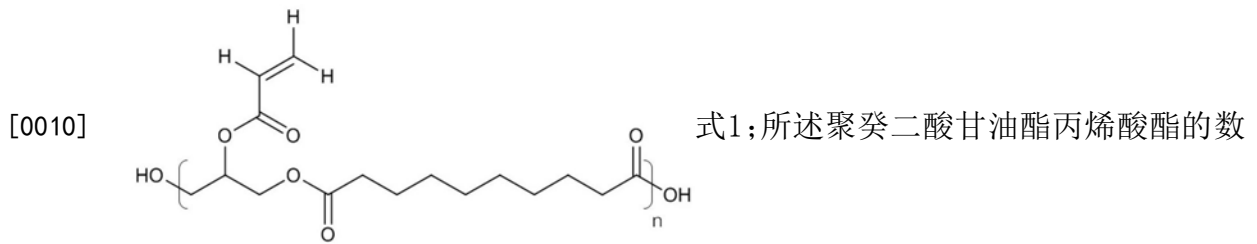
[0005] 本发明提供了一种可降解的形状记忆聚合物,具有式I所示结构:



[0007] 本发明提供了上述技术方案所述可降解的形状记忆聚合物的制备方法,包括以下步骤:

[0008] 将聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和光引发剂混合,在光照条件下进行交联反应,得到可降解的形状记忆聚合物。

[0009] 优选的,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯具有式1所示结构:



均分子量为1900~5100Da;

[0011] 所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯和甲基丙烯酸羟乙酯的质量比为1:1~7:3。

[0012] 优选的,所述光引发剂包括苯偶酰双甲醚、2-羟基-2-甲基-1-苯基-1-丙酮、4-异丁基苯基-4'-甲基苯基碘六氟磷酸盐、2-羟基-2-甲基-1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-1-丙酮和(2,4,6-三甲基苯甲酰基)二苯基氧化膦的一种或几种;所述光引发剂的质量为所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯和甲基丙烯酸羟乙酯总质量的0.5~5%。

[0013] 优选的,所述光照条件包括:所用紫外光的波长为254nm或365nm,强度为8~20mW/cm²;所述光照的时间为15~30s。

[0014] 优选的,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯的制备方法包括以下步骤:

[0015] 将聚癸二酸甘油酯溶液、缚酸剂和丙烯酰类改性剂混合,进行丙烯酰化反应,得到聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯。

[0016] 优选的,所述聚癸二酸甘油酯溶液中聚癸二酸甘油酯的制备方法包括:将癸二酸和甘油混合,进行聚合反应,得到聚癸二酸甘油酯;所述癸二酸和甘油的摩尔比为1:1;所述聚合反应的温度为120~130℃,时间为36h~72h;

[0017] 所述聚癸二酸甘油酯溶液所用溶剂包括二氯甲烷、氯仿、THF、甲苯、乙腈、二氯乙烷、三氯乙烷、四氯乙烷、五氯乙烷和六氯乙烷中的一种或几种;所述聚癸二酸甘油酯溶液的质量浓度为10~20%。

[0018] 优选的,所述缚酸剂包括三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺和4-二甲氨基吡啶中的一种或几种;所述丙烯酰类改性剂包括甲基丙烯酰氯、丙烯酰氯、甲基丙烯酰溴和甲基丙烯酸酐中的一种或几种;所述聚癸二酸甘油酯溶液中聚癸二酸甘油酯的羟基、缚酸剂和丙烯酰类改性剂的摩尔比为1:(0.5~1):(0.5~1);

[0019] 所述丙烯酰化反应的温度为0~4℃,时间为18~24h。

[0020] 本发明提供了上述技术方案所述可降解的形状记忆聚合物或上述技术方案所述制备方法制备得到的可降解的形状记忆聚合物在可降解下腔静脉滤器中的应用。

[0021] 本发明提供了一种4D打印可降解下腔静脉滤器,所述4D打印可降解下腔静脉滤器的制备方法包括以下步骤:

[0022] 将聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和光引发剂混合,得到打印墨水;

[0023] 将所述打印墨水进行3D打印,光固化成型后,得到4D打印可降解下腔静脉滤器。

[0024] 本发明提供的形状记忆聚合物中,聚癸二酸甘油酯结构部分具有脂肪族长碳链结构,赋予了聚合物很好的柔韧性和可加工性,能够提供良好的生物相容性、生物降解性和良好的细胞结合性能;丙烯酰化基团使聚合物具有可光固化性能;甲基丙烯酸羟乙酯结构部分在形状记忆聚合物中为硬段,在增强力学性能的同时可调控聚合物的玻璃化转变温度,使得聚合物具有适用于人体温度的形状记忆性能。本发明提供的聚合物不仅可生物降解,具有良好的生物相容性,而且所述聚合物在光固化后具有热响应的形状记忆性能(加热到

38~60℃后可以对结构进行变形,随后冷却固定,再次加热后形状恢复到初始结构),且力学性能优良。

[0025] 本发明上述形状记忆聚合物中,聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯中的丙烯酸酯双键基团使材料拥有光固化性能,可在紫外光下发生光交联快速固化,进而可用于数字光处理3D打印以及基于紫外光辅助固化的直写式3D打印。本发明结合3D打印技术制备4D打印可降解下腔静脉滤器,所述4D打印可降解下腔静脉滤器因所使用的形状记忆材料固有的热响应形变能力和优良的力学性能,在植入之前,滤器系统可以通过加热的方式先变得紧凑和小尺寸,缩小手术创伤,植入人体后,可在体温范围内扩展成精确的几何形状,满足病人不同情况对滤器形状的需求,且通过三维建模在滤器与血管接触部位增加细微的凹凸结构,增大摩擦力,使得植入的滤器固定牢靠,可避免滤器移位;同时其可生物降解性降低了传统金属滤器必然的长久性异物存在造成远期腔静脉穿孔、再次栓塞等并发症,无需再次手术取出。因此,由本发明提供的形状记忆聚合物得到的4D打印下腔静脉滤器不仅可生物降解,避免金属滤器长期留置的远期并发症,且具有优异的力学性能和形变能力,可有效拦截血栓,从而有利于住院患者致死性肺栓塞的预防,同时减少患者的手术次数,降低医疗成本。因此,由本发明提供的形状记忆聚合物得到的4D打印下腔静脉滤器不仅可在短时间内提供足够的力学强度,能有效拦截下肢及盆腔静脉系统的血栓脱落,预防致死性肺栓塞的发生,且可以在体内环境下完全降解,避免现有金属滤器存在的一系列晚期并发症,同时无需再次手术取出滤器,从而降低医疗成本,提高患者生存质量。

附图说明

[0026] 图1为实施例1制备的PGS的核磁谱图;

[0027] 图2为实施例1制备的PGSA的核磁谱图;

[0028] 图3为应用例1中4D打印可降解下腔静脉滤器的blender三维建模图(左侧为俯视图,右侧为侧视图);

[0029] 图4为应用例1中4D打印过程实物图;

[0030] 图5为应用例1制备的4D打印可降解下腔静脉滤器的实物图;

[0031] 图6为应用例1中的打印墨水在紫外光下固化成膜后进行的拉伸-应变试验曲线图;

[0032] 图7为应用例1中的打印墨水在紫外光下固化成膜后进行的差示扫描量热分析(DSC)图;

[0033] 图8为应用例1中的打印墨水在紫外光下固化成膜后进行的形状记忆循环试验曲线图;

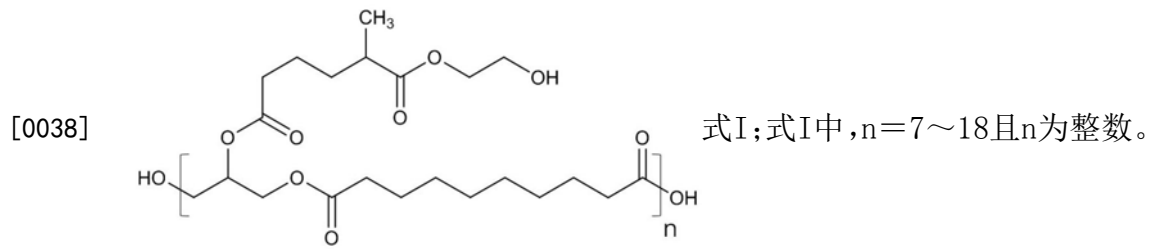
[0034] 图9为应用例1中的打印墨水在紫外光下固化成膜后进行的血小板黏附实验中的扫描电镜结果图;

[0035] 图10为应用例2中的打印墨水在紫外光下固化成膜后进行的差示扫描量热分析(DSC)图;

[0036] 图11为应用例3中的打印墨水在紫外光下固化成膜后进行模拟降解两周的重量损失曲线。

具体实施方式

[0037] 本发明提供了一种可降解的形状记忆聚合物,具有式I所示结构:

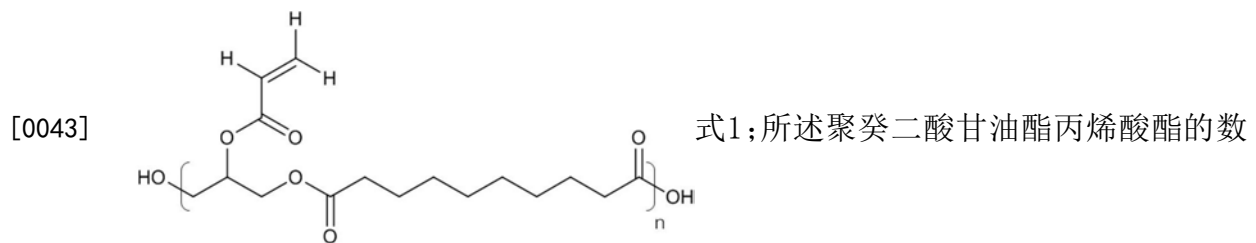


[0039] 本发明提供了上述技术方案所述可降解的形状记忆聚合物的制备方法,包括以下步骤:

[0040] 将聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和光引发剂混合,在光照条件下进行交联反应,得到可降解的形状记忆聚合物。

[0041] 本发明将聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和光引发剂混合。在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯和甲基丙烯酸羟乙酯的质量比优选为1:1~7:3,更优选为1.2:1。

[0042] 在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯具有式1所示结构:



均分子量为1900~5100Da。

[0044] 在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯的制备方法优选包括以下步骤:

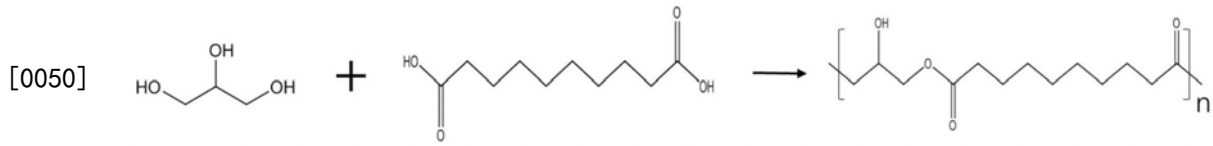
[0045] 将聚癸二酸甘油酯溶液、缚酸剂和丙烯酰类改性剂混合,进行丙烯酰化反应,得到聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯(PGSA)。

[0046] 在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯溶液中聚癸二酸甘油酯的制备方法包括:将癸二酸和甘油混合,进行聚合反应,得到聚癸二酸甘油酯。

[0047] 在本发明中,所述癸二酸和甘油的摩尔比优选为1:1;本发明对所述癸二酸和甘油混合的过程没有特殊的限定,按照本领域熟知的过程进行即可。

[0048] 在本发明中,所述聚合反应优选在无水、保护气氛和搅拌的条件下进行;所述保护气氛优选为氮气;本发明对所述搅拌的速度没有特殊的限定,保证反应顺利进行即可;所述聚合反应的温度优选为120~130℃,更优选为125℃,时间优选为36h~72h,更优选为48~60h。为保证聚合反应的无水条件,本发明优选在所述聚合反应的首个24小时过程中,使用分水器及冷凝管进行除水,去除分水器及冷凝管和 N_2 气氛,连接真空泵,设置真空度为-800mbar,继续进行聚合反应;本发明对所述除水的过程没有特殊的限定,按照本领域熟知的过程进行即可。

[0049] 在聚合反应过程中,癸二酸与甘油聚合,生成聚癸二酸甘油酯(PGS)聚合物,所述聚合反应的反应式为:



[0051] 完成所述聚合反应后,所得聚合产物体系优选无需进一步处理,直接使用。在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯(PGS)的数均分子量优选为1900~5100Da,更优选为3000~4000Da。

[0052] 在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯溶液所用溶剂优选包括二氯甲烷、氯仿、THF、甲苯、乙腈、二氯乙烷、三氯乙烷、四氯乙烷、五氯乙烷和六氯乙烷中的一种或几种;当所述溶剂优选为上述中的几种时,本发明对不同种类溶剂的配比没有特殊的限定,任意配比均可。在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯溶液的质量浓度优选为10~20%,更优选为15%。

[0053] 在本发明中,所述缚酸剂优选包括三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺和4-二甲氨基吡啶中的一种或几种;当所述缚酸剂优选为上述中的几种时,本发明对不同种类缚酸剂的配比没有特殊的限定,任意配比均可。

[0054] 在本发明中,所述丙烯酰类改性剂优选包括甲基丙烯酰氯、丙烯酰氯、甲基丙烯酰溴和甲基丙烯酸酐中的一种或几种;当所述丙烯酰类改性剂优选为上述中的几种时,本发明对不同种类丙烯酰类改性剂的配比没有特殊的限定,任意配比均可。

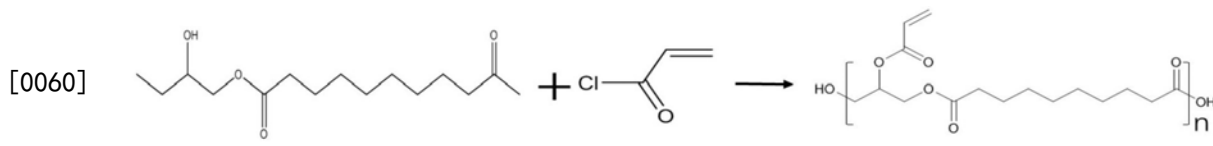
[0055] 在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯溶液中聚癸二酸甘油酯的羟基、缚酸剂和丙烯酰类改性剂的摩尔比优选为1:(0.5~1):(0.5~1),更优选为1:1:1。

[0056] 在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯溶液、缚酸剂和丙烯酰类改性剂混合的过程优选为在保护气氛下,向聚癸二酸甘油酯溶液中加入缚酸剂,然后在0~5℃冰浴条件下搅拌20~40min,得到混合液;向所述混合液中逐滴加入丙烯酰类改性剂。在本发明中,所述保护气氛优选为氮气;本发明对所述搅拌和逐滴加入的速率没有特殊的限定,按照本领域熟知的过程进行即可。

[0057] 在本发明中,所述丙烯酰化反应的温度优选为0~4℃,更优选为2~3℃;时间优选为18~24h,更优选为20~24h,所述丙烯酰化反应的时间优选以丙烯酰类改性剂加入完毕后开始计算时间。

[0058] 在所述丙烯酰化反应的过程中,丙烯酰类改性剂与聚癸二酸甘油酯PGS反应生成聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯PGSA和盐酸,盐酸与缚酸剂反应成盐,促进丙烯酰化反应进行。本发明通过对所述PGS进行丙烯酰化改性,PGS聚合物上羟基与丙烯酰基反应,键合上丙烯酰基,从而得到C=C双键,使制备的PGSA具有光固化性能。

[0059] 在本发明中,以改性剂为丙烯酰氯为例,所述丙烯酰化反应过程的反应式为:

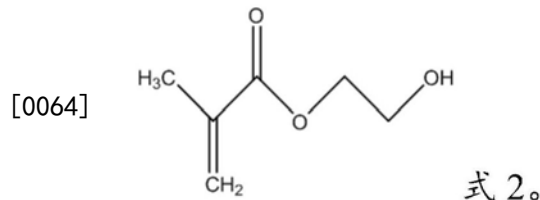


[0061] 完成所述丙烯酰化反应后,本发明优选将所得产物体系进行第一旋转蒸发去除二氯甲烷,将所得粘稠液体溶解于乙酸乙酯,过滤去除生成的三乙胺盐;将所得过滤后溶液进行第二旋转蒸发去除乙酸乙酯,得到聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯PGSA。在本发明中,所述第一旋转蒸发的温度优选为40℃,所述第二旋转蒸发的温度优选为45℃,真空度优选为

450mbar。本发明对所述过滤的过程没有特殊的限定,按照本领域熟知的过程进行即可;在本发明中,所述过滤的次数优选为2~3次。

[0062] 在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯为淡黄色粘稠液体,由于丙烯酰化对聚合物的分子量影响极小,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯的数均分子量为1900~5100Da,优选为3000~4000Da。

[0063] 在本发明中,所述甲基丙烯酸羟乙酯 (HEMA) 具有式2所示结构:



[0065] 在本发明中,所述光引发剂优选包括苯偶酰双甲醚 (DMPA, 型号更优选为651)、2-羟基-2-甲基-1-苯基-1-丙酮 (HMPP、型号更优选为1173)、4-异丁基苯基-4'-甲基苯基碘六氟磷酸盐 (型号优选为250)、2-羟基-2-甲基-1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-1-丙酮 (型号优选为2959) 和 (2,4,6-三甲基苯甲酰氯) 二苯基氧化膦 (TPO) 中的一种或几种;当所述光引发剂优选为上述中的几种时,本发明对不同种类光引发剂的配比没有特殊的限定,任意配比均可。在本发明中,所述光引发剂的质量优选为所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯和甲基丙烯酸羟乙酯总质量的0.5~5%,更优选为0.5~3%,进一步优选为1~2%。

[0066] 本发明对所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和光引发剂混合的过程没有特殊的限定,按照本领域熟知的过程将物料混合均匀即可。

[0067] 完成所述混合后,本发明在光照条件下进行交联反应,得到可降解的形状记忆聚合物。在本发明中,所述光照条件所用紫外光的波长优选为254nm或365nm,强度优选为8~20mW/cm²,更优选为10~15mW/cm²;所述光照(交联反应)的时间优选为15~30s,更优选为20~25s。

[0068] 完成所述交联反应后,本发明无需进行后处理,即可得到可降解的形状记忆聚合物。

[0069] 在所述交联反应过程中,聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯和甲基丙烯酸羟乙酯在光引发剂存在下通过自由基聚合发生光交联,形成聚合物。

[0070] 本发明提供了上述技术方案所述可降解的形状记忆聚合物或上述技术方案所述制备方法制备得到的可降解的形状记忆聚合物在可降解下腔静脉滤器中的应用。

[0071] 本发明提供了一种4D打印可降解下腔静脉滤器,所述4D打印可降解下腔静脉滤器的制备方法包括以下步骤:

[0072] 将聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和光引发剂混合,得到打印墨水;

[0073] 将所述打印墨水进行3D打印,光固化成型后,得到4D打印可降解下腔静脉滤器。

[0074] 在本发明中,所述聚癸二酸甘油酯丙烯酸酯、甲基丙烯酸羟乙酯和光引发剂及其混合的过程与上述技术方案制备可降解的形状记忆聚合物的过程相同,在此不在赘述。

[0075] 得到打印墨水后,本发明将所述打印墨水进行3D打印,光固化成型后,得到4D打印可降解下腔静脉滤器。在本发明中,所述3D打印所用设备优选为数字光处理3D打印设备(DLP 3D打印设备)。本发明对所述数字光处理3D打印设备没有特别的限定,采用本领域熟

知的相应设备即可；在本发明的实施例中，具体为ANYCUBIC PHOTO打印机。在本发明中，所述3D打印的层数优选为800~1000层，单层层高优选为0.05~0.1mm；所述3D打印的速度优选为30~60s/层。本发明对所述3D打印的其他参数没有特殊的限定，能够得到下腔静脉滤器的结构即可。

[0076] 在本发明中，采用数字光处理3D打印设备在每层打印的同时进行光固化成型，所述光固化成型在打印机自带的紫外光源照射条件下进行。在本发明中，所述紫外光源照射的条件与上述制备可降解的形状记忆合金的聚合物的过程中交联反应的条件相同，在此不再赘述。

[0077] 本发明对所述下腔静脉滤器的具体结构没有特殊的限定，根据实际需求进行调整即可，在本发明中，所述4D打印可降解下腔静脉滤器的直径优选为26~28mm，更优选为26mm，长度优选为40~50mm，更优选为40mm；在本发明的实施例中，所述4D打印可降解下腔静脉滤器的长度分别为40mm、45mm或50mm，直径为26mm，过滤柱直径为1mm。

[0078] 本发明使用形状记忆聚合物，结合3D打印技术制备4D打印可降解下腔静脉滤器，所述4D打印可降解下腔静脉滤器因所使用的形状记忆材料固有的热响应形变能力和优良的力学性能，在植入之前，滤器系统可以通过加热的方式先变得紧凑和小尺寸，缩小手术创伤，植入人体后，可在体温范围内扩展成精确的几何形状，满足病人不同情况对滤器形状的需求，且通过三维建模在滤器与血管接触部位增加细微的凹凸结构，增大摩擦力，使得植入的滤器固定牢靠，可避免滤器移位；同时其可生物降解性降低了传统金属滤器必然的长久性异物存在造成远期腔静脉穿孔、再次栓塞等并发症，无需再次手术取出。因此，由本发明提供的形状记忆聚合物得到的4D打印下腔静脉滤器不仅可生物降解，避免金属滤器长期留置的远期并发症，且具有优异的力学性能和形变能力，可有效拦截血栓，从而有利于住院患者致死性肺栓塞的预防，同时减少患者的手术次数，降低医疗成本。因此，由本发明提供的形状记忆聚合物得到的4D打印下腔静脉滤器不仅可在短时间内提供足够的力学强度，能有效拦截脱落的血栓，预防致死性肺栓塞的发生，且可以生物降解，避免金属滤器存在的一系列晚期并发症，同时无需再次手术取出滤器，从而降低医疗成本，提高患者生存质量。（注：4D打印是指由3D打印出来的结构能够在外界激励下发生形状或者结构的改变。）

[0079] 本发明采用3D打印技术制备4D打印下腔静脉滤器，速度快、效率高，无需模具可以实现个性化定制、结构精确可控且能够打印复杂样式，并且过程简单、设备要求低，成本低廉。

[0080] 下面将结合本发明中的实施例，对本发明中的技术方案进行清楚、完整地描述。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0081] 实施例1

[0082] 称取21g甘油(丙三醇)与46.1g癸二酸加入三口烧瓶中，采用磁力搅拌， N_2 保护下，在120℃进行聚合反应24h，并使用分水器及冷凝管除去水分；

[0083] 去除分水器及冷凝管和 N_2 气氛，连接真空泵，设置真空度为-800mbar，继续聚合24h，得到淡黄色粘稠的PGS聚合物(室温下为淡黄色蜡状)，测得数均分子量为3570Da；

[0084] 在三口烧瓶中加入25g PGS聚合物和250mL二氯甲烷，使所得聚癸二酸甘油酯溶液

的质量浓度为10%，在 N_2 保护下加入9.9166g三乙胺，然后在4℃冰浴下磁力搅拌30min，得到混合液；在混合液中逐滴加入8.869g丙烯酰氯，继续在 N_2 保护下进行丙烯酰化反应24h，得到浑浊的改性聚合物PGSA溶液；

[0085] 将浑浊的改性聚合物PGSA溶液通过旋转蒸发去除二氯甲烷(温度40℃，真空度450mbar)，将所得粘稠液体溶解于乙酸乙酯，反复2次过滤，所得聚合物溶液通过旋转蒸发去除乙酸乙酯(温度45℃，真空度450mbar)，得到淡黄色粘稠液体，即PGSA，其结构式如上述式1所示，分子量3570Da；

[0086] 取10g PGSA聚合物与8.182g甲基丙烯酸羟乙酯混合(质量百分比55%:45%)，加入181mg光引发剂TPO(按质量百分比1%)，在波长365nm、强度10mW/cm²的紫外光照射下，进行交联反应20秒，得到形状记忆聚合物，结构式如上述式I所示，其中 $n \approx 13$ 。

[0087] 实施例2

[0088] 称取21g甘油(丙三醇)与46.1g癸二酸加入三口烧瓶中，采用磁力搅拌， N_2 保护下，在120℃进行聚合反应24h，并使用分水器及冷凝管除去水分；

[0089] 去除分水器及冷凝管和 N_2 气氛，连接真空泵，设置真空度为-800mbar，继续聚合12h，得到淡黄色粘稠的PGS聚合物(室温下为淡黄色蜡状)，测得数均分子量为1953Da；并按照实施例1的改性方法进行丙烯酰化反应制备PGSA聚合物；

[0090] 取10g PGSA与5.385g甲基丙烯酸羟乙酯混合(质量百分比65%:35%)，加入307mg光引发剂DMPA(按质量百分比2%)混合均匀，在波长365nm、强度10mW/cm²的紫外光照射下，进行交联反应30秒，得到形状记忆聚合物，结构式如上述式I所示，其中 $n \approx 7$ 。

[0091] 实施例3

[0092] 称取21g甘油(丙三醇)与46.1g癸二酸加入三口烧瓶中，采用磁力搅拌， N_2 保护下，在120℃进行聚合反应24h，并使用分水器及冷凝管除去水分；

[0093] 去除分水器及冷凝管和 N_2 气氛，连接真空泵，设置真空度为-800mbar，继续聚合48h，得到淡黄色粘稠的PGS聚合物(室温下为淡黄色蜡状)，测得数均分子量为5026Da；并按照实施例1的改性方法进行丙烯酰化反应制备PGSA聚合物；

[0094] 取10g PGSA与6.667g甲基丙烯酸羟乙酯混合(质量百分比60%:40%)，加入167mg光引发剂2959(按质量百分比1%)混合均匀，在波长365nm、强度10mW/cm²的紫外光照射下，进行交联反应15秒，得到形状记忆聚合物，结构式如上述式I所示，其中 n 为 ≈ 18 。

[0095] 表征

[0096] 1) 对实施例1制备的PGS聚合物和PGSA聚合物进行核磁表征，结果见图1~2；图1为PGS聚合物的核磁谱图，图2为PGSA聚合物的核磁谱图；核磁谱图中1.30、1.62和2.34ppm处的峰属于癸二酸的亚甲基质子，4.0~4.5和4.8~5.3ppm的峰分别来自甘油的仲碳和叔碳的质子，在图2中，5.8~6.6ppm之间的峰为改性后C=C双键峰，3.5~5.5ppm之间的峰为丙三醇的标志峰，由图1和图2可知，癸二酸和丙三醇聚合成功并实现丙烯酰化。

[0097] 应用例1

[0098] 取实施例1中的10gPGSA聚合物与8.182g甲基丙烯酸羟乙酯混合(质量百分比55%:45%)，加入181mg光引发剂TPO(按质量百分比1%)混合均匀，得到打印墨水；使用ANYCUBIC PHOTO打印机，将所述打印墨水装入料盒中，利用3D打印技术按照图3所设计的滤器模型打印滤器(结构如图4所示)，在紫外光照射条件下进行3D打印，打印速度35s/层，打

印800层,单层层高0.05mm,得到4D打印可降解下腔静脉滤器(结构如图5所示),直径26mm,长度40mm,过滤柱直径1mm。

[0099] 应用例2

[0100] 取实施例2中的10g PGSA与5.385g甲基丙烯酸羟乙酯混合(质量百分比65%:35%),加入307mg光引发剂DMPA(按质量百分比2%)混合均匀,得到打印墨水;使用ANYCUBIC PHOTO打印机,将所述打印墨水装入料盒中,利用3D打印技术按照图3所设计的滤器模型打印滤器(结构如图4所示),在紫外光照射条件下进行3D打印,打印速度45s/层,打印900层,单层层高0.05mm,得到4D打印可降解下腔静脉滤器(结构如图5所示),直径26mm,长度45mm,过滤柱直径1mm。

[0101] 应用例3

[0102] 取实施例3中的10g PGSA与6.667g甲基丙烯酸羟乙酯混合(质量百分比60%:40%),加入167mg光引发剂2959(按质量百分比1%)混合均匀,得到打印墨水;使用ANYCUBIC PHOTO打印机,将所述打印墨水装入料盒中,利用3D打印技术按照图3所设计的滤器模型打印滤器(结构如图4所示):在紫外光照射条件下进行3D打印,打印速度40s/层,打印1000层,单层层高0.05mm,得到4D打印可降解下腔静脉滤器(结构如图5所示),直径26mm,长度50mm,过滤柱直径1mm。

[0103] 性能测试

[0104] 1) 将应用例1中的打印墨水在紫外光固化条件下(波长365nm,光强10mW/cm²,时间20s)固化成膜,使用万能拉伸试验机(Shimadzu AD-X(5000N))根据国际标准(ISO 527-2/1BB)对所得固化膜进行拉伸试验,结果如图6所示;由图6可知,弹性模量(MPa):118.06MPa;断裂应变(%):54.62%;拉伸强度(MPa):13.34MPa;说明由可降解的形状记忆聚合物组成的打印墨水固化后具有良好的抗拉伸性能。

[0105] 2) 将上述1)中打印墨水固化后的固化膜进行差示扫描量热分析,结果如图7所示,由图7可知,应用例1中光固化形成的聚合物的玻璃化转变温度为37.8℃,适用于人体温度。该结果证明,制备的4D打印可降解下腔静脉滤器可实际在人体中应用,进行形状转变,减小手术创伤。

[0106] 3) 将上述1)中打印墨水固化后的固化膜进行动态力学分析(DMA,Netzsch 242C),定量评价材料的形状记忆性能,在100℃下,固化膜在拉伸载荷(1.5N)下变形,然后以5℃/min的速率降温至0℃,等温10min,保持应变,最后,当温度以5℃/min的速率升温至100℃,形变开始恢复,所得形状记忆曲线结果如图8所示,根据 $R_f = (\epsilon_{\text{unload}}) / (\epsilon_{\text{load}}) \times 100\%$, $R_r = (\epsilon_{\text{unload}} - \epsilon_{\text{rec}}) / (\epsilon_{\text{load}}) \times 100\%$, ϵ_{unload} 是冷却和卸载负载后的应变, ϵ_{load} 是负载下的最大应变, ϵ_{rec} 是重新加热后恢复的应变,计算其形状固定率 $R(f) \approx 97\%$,形状恢复率 $R(r) \approx 93\%$ 。

[0107] 4) 将上述1)中打印墨水固化后的固化膜进行血液相容性评估,首先将来自健康志愿者的新鲜抗凝剂血液稀释后加入固化膜样本,同时用蒸馏水和生理盐水做阳性和阴性对照,通过紫外分光光度计(varioskan flash,Thermo Scientific,Finland)在545nm读数确定血液相容性,其分光度原始数据及计算公式如表1所示。

[0108] 表1分光度原始数据及计算公式

| | | | | | |
|--------|-----|-----------------------------|------------------------|------------------------|---|
| [0109] | 平行组 | 本实施例材料 (A _S) | 阳性对照 (A _P) | 阴性对照 (A _N) | 计算公式 |
| [0110] | 1 | 0.041 | 0.361 | 0.039 | $HR = \frac{A_S - A_N}{A_P - A_N} \times 100\%$ |
| | 2 | 0.041 | 0.354 | 0.038 | |
| | 3 | 0.038 | 0.359 | 0.037 | |

[0111] 由表1可知,应用例1)中打印墨水固化后的聚合物膜材料的溶血率(HR) = 0.625%,符合ISO10993-4标准(植入医疗器械的HR允许限值为5%),符合植入式医疗器械标准。

[0112] 5)将上述1)中打印墨水固化后的固化膜进行血小板粘附实验测试生物相容性,将固化膜置于来自健康志愿者的富血小板血浆中,37℃孵育1h后用戊二醛固定,使用扫描电镜观察血小板附着于固化膜样品上的数量来评估血小板粘附,其扫描电镜结果如图9所示;由图9可知,固化膜表面未见明显血小板黏附,再次证明本发明提供的形状记忆聚合物具有较好的生物相容性,可以应用于人体。

[0113] 6)将应用例2中的打印墨水在紫外光固化条件下(波长365nm,光强10mW/cm²,时间45s)固化成膜,进行差示扫描量热分析,结果如图10所示,由图10可知,固化后的聚合物膜材料玻璃化转变温度为20.8℃,证明本发明所述可降解形状记忆聚合物的玻璃化转变温度可根据PGSA与HEMA的比例改变而调节。

[0114] 7)将应用例3中的打印墨水在紫外光固化条件下(波长365nm,光强10mW/cm²,时间40s)固化成膜,将所得固化膜材料浸泡于PBS溶液(pH=7.4),置于恒温震荡器(37℃,50rpm)内,进行模拟降解测试,分别于第1周、第2周取出材料,真空干燥直至重量恒定,测得固化膜材料的重量损失如图11所示;由图11可知,第一周时固化膜材料重量降至96.7%,第二周时降至93.4%,证实本发明所述形状记忆聚合物可逐渐降解,被人体吸收。

[0115] 8)采用与应用例1相同的方法对应用例2~3得到的4D打印可降解下腔静脉滤器进行性能测试,结果表明,同样具有良好的抗拉伸性能和优异的形变能力。

[0116] 由以上应用例可以看出,由本发明提供的可降解形状记忆聚合物得到的4D打印下腔静脉滤器可以根据患者下腔静脉解剖情况个性化定制,且具有优异的力学性能和形变能力;此外,还具有转变温度可调控和良好的降解性能。

[0117] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

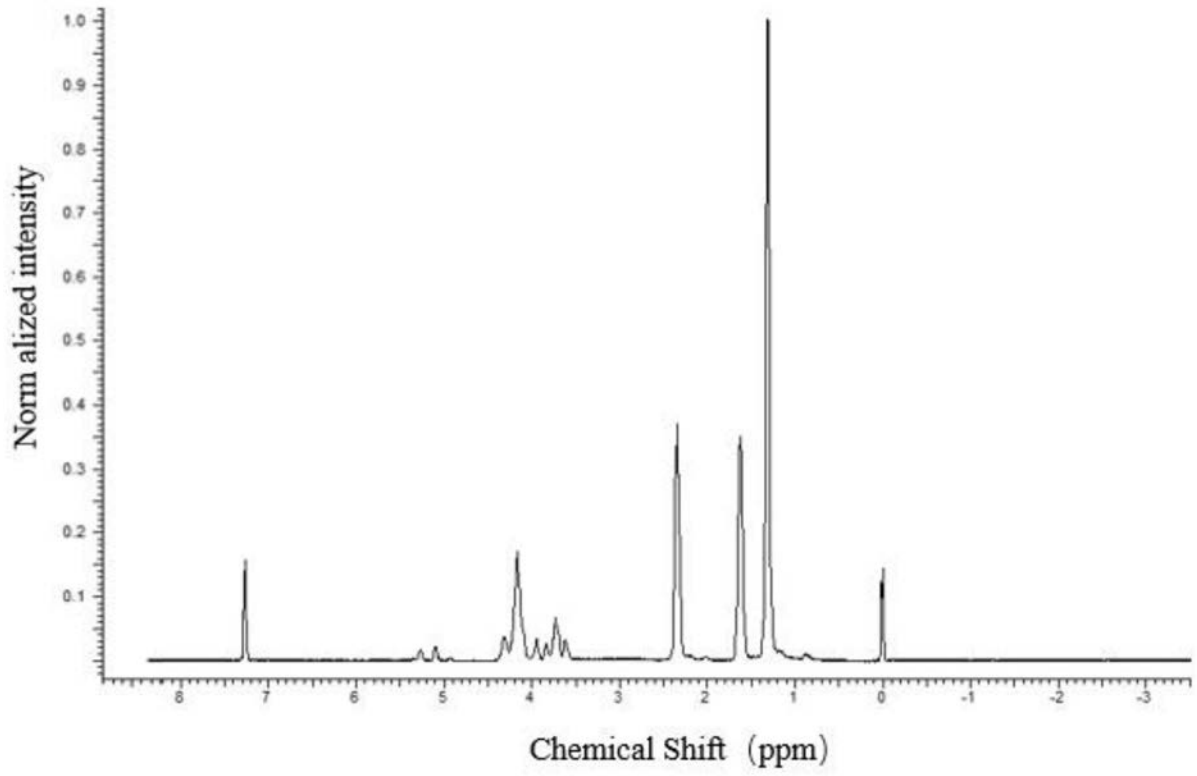


图1

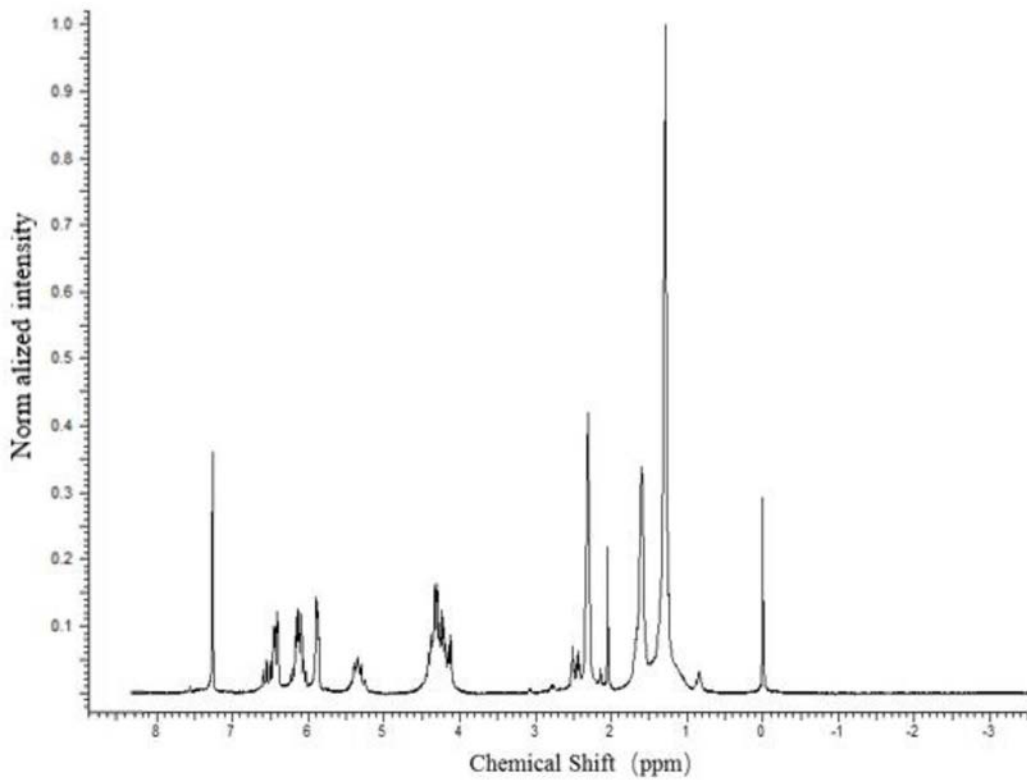


图2

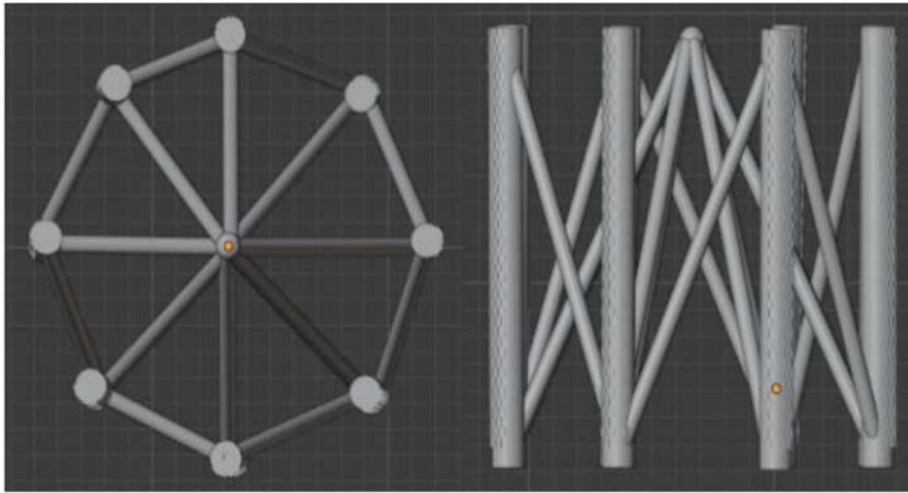


图3



图4

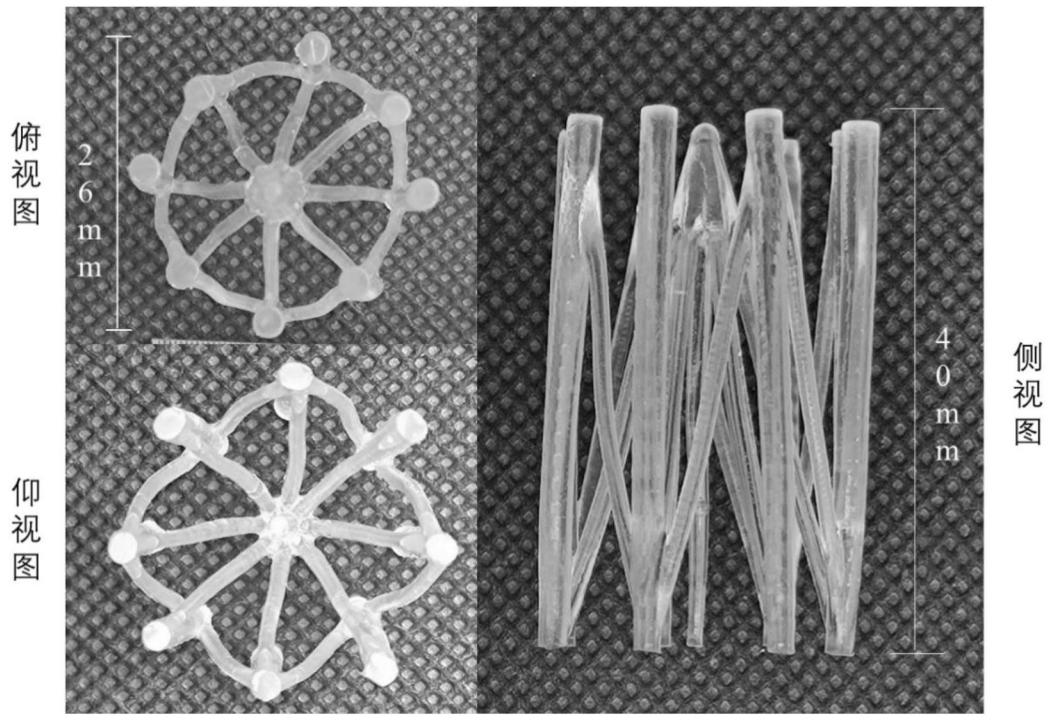


图5

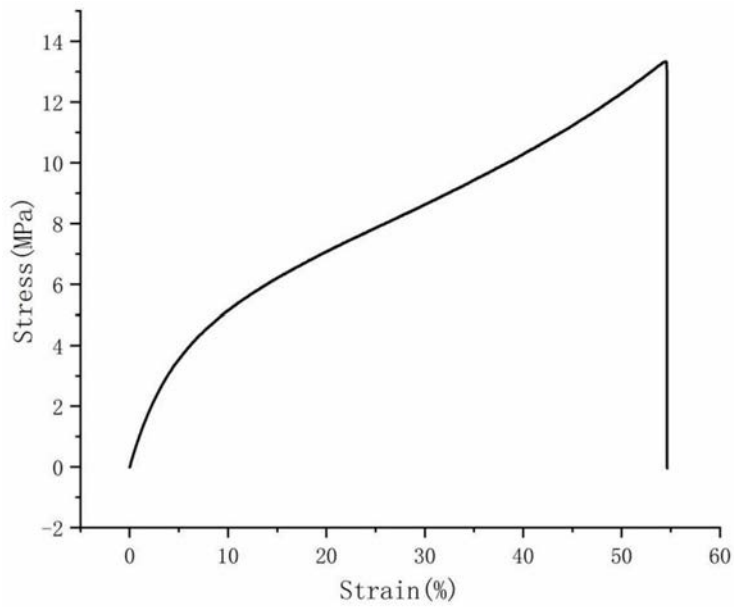


图6

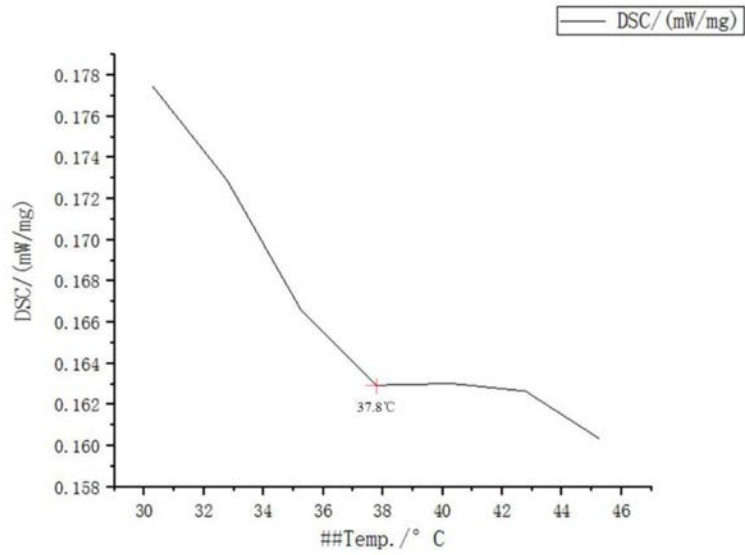


图7

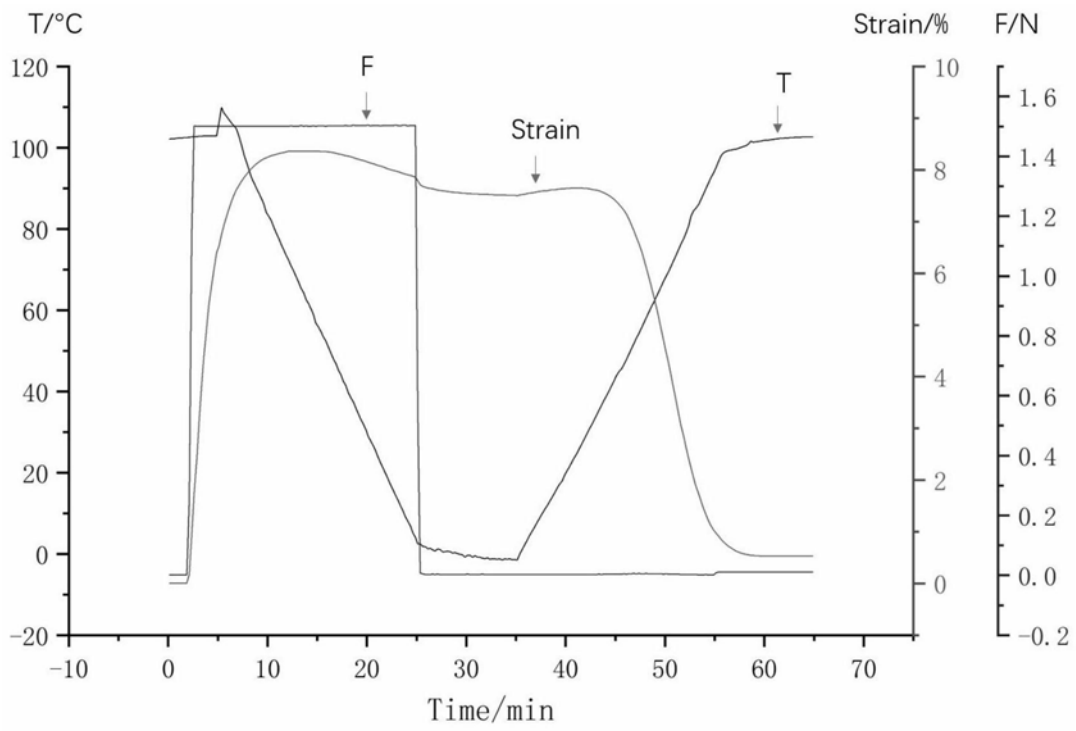


图8

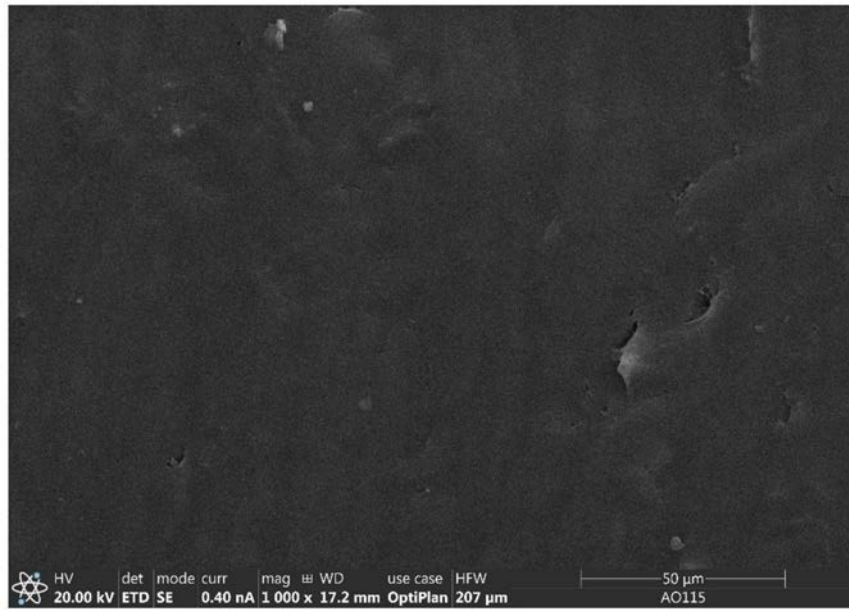


图9

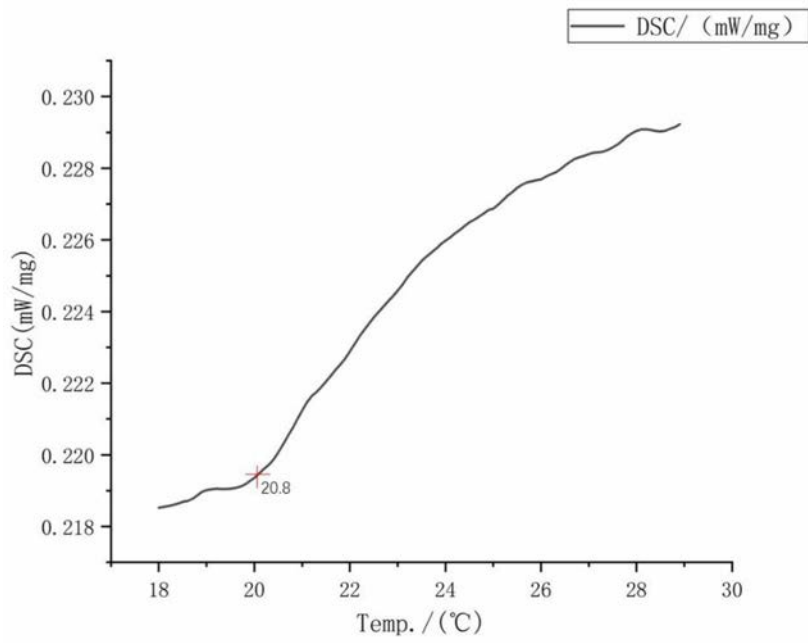


图10

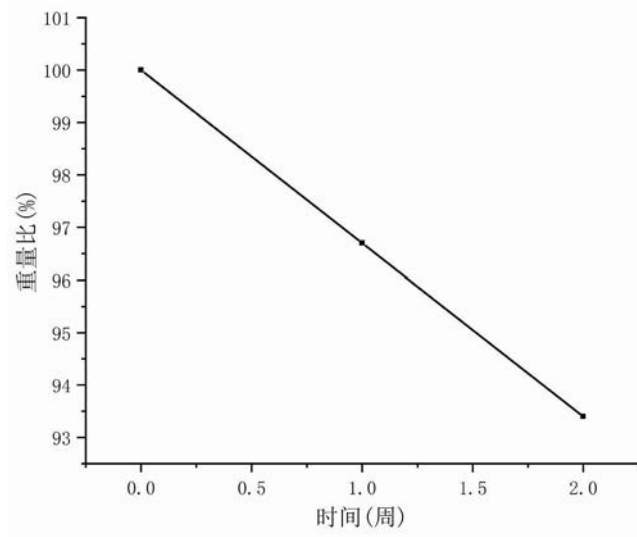


图11