

医用聚氨酯弹性体的应用研究进展

王东青, 李 伟, 刘学栋, 黄岐善

(烟台万华聚氨酯股份有限公司, 山东 烟台 264002)

摘要:与传统医用材料如聚乙烯、聚氯乙烯、聚丙烯、橡胶等材料相比,热塑性聚氨酯弹性体具有更优良的生物稳定性、生物相容性及物理机械性能,因而在医学领域中得到了更为广泛的应用。对其在水凝胶、薄膜、改性应用方面进行了简单介绍,并指出医用聚氨酯弹性体今后的发展方向,以促进对聚氨酯弹性体微观相结构的控制以及对其进行共混改性以提高其生物相容性。

关键词:聚氨酯;弹性体;医用;热塑性;水凝胶;薄膜;改性

中图分类号:TQ323.8

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2006)S1-0100-03

Application and research advances in medical polyurethane

WANG Dong-qing, LI Wei, LIU Xue-dong, HUANG Qi-shan

(Yantai Wanhua Polyurethane Co.Ltd., Yantai 264002, China)

Abstract: Contrast to the traditional medical materials such as PE, PVC, PP, rubbers, etc., the thermoplastic polyurethane elastomer has been widely used in medical fields for its biocompatibility, biostability and mechanical properties. Its applications in hydrogel, film and its modification are introduced, and its development direction is pointed out to promote its biocompatibility by controlling microstructure and modification.

Key words: polyurethane; elastomer; medical application; thermoplasticity; hydrogel; film; modification

聚氨酯化学结构特征^[1]是其大分子主链中含有重复的氨基甲酸酯链段,其大分子主链由柔性链段(软段)和刚性链段(硬段)嵌段而成。软段通常由低聚物多元醇构成,而硬段通常由二异氰酸酯和小分子扩链剂组成,硬段之间的强静电作用促进硬段聚集形成微区,产生微相分离。血液的基本成分是蛋白质,组成蛋白质的多肽链中含有若干个酰胺键,与聚氨酯大分子链中的氨基甲酸酯极性相近,故与生物体具有良好的生物相容性和血液相容性,同时聚氨酯材料具有优异的物理机械性能和良好的生物可降解性,故广泛应用于医学领域^[2]。

聚氨酯在医学领域中的应用始于 20 世纪 50 年代末。20 世纪 80 年代初,用聚氨酯弹性体制作的人工心脏移植手术获得成功,使聚氨酯材料在生物医学上的应用得到了进一步发展,此后,如人工器官、医用防护、医用导管、水凝胶、弹性绷带等医用聚氨酯材料不断涌现。本文对近年来医用聚氨酯的产业现状、应用领域、研究进展和发展前景进行了综述。

1 热塑性聚氨酯弹性体

医用热塑性聚氨酯弹性体(TPU)常用的二异氰酸酯有芳香族 4,4'-二苯甲烷二异氰酸酯(MDI)及脂肪族亚甲基二环己基二异氰酸酯(H₁₂MDI);多元

醇有聚四亚甲基醚二醇(PTMEG)、聚碳酸酯二醇(PCD)、聚己内酯二元醇(PCL)及聚乙二醇(PEG)等;扩链剂有 1,4-丁二醇(BDO)和二元胺等。

医用聚氨酯与工业和民用聚氨酯相比用量虽小,但要求其性能要好、纯度要高,因此所用原料、溶剂等均需经严格处理,反应条件和生产工艺需要严格控制。目前世界上医用聚氨酯用量约为 1.5 万 t/a^[3],仅有几家国外大公司商业化生产医用聚氨酯材料,如美国诺誉(Noveon)、德国拜尔(Bayer)、美国陶氏化学(Dow Chemical)、德国巴斯夫(BASF)等公司,表 1 是 Noveon 公司医用级 TPU 的情况。陶氏化学公司医用级 TPU 牌号为 Pellethane 2363 系列,其合成原料为 MDI/PTMEG/BDO,主要用作人工心脏、导尿管及其组件和药物输送装置^[4-5]。BASF 公司医用级 TPU 牌号为 Elastollan SP 806,该产品为聚醚型 TPU,耐水解性能和耐霉菌性能优异。

德国 Bayer 公司开发的医用热塑性聚氨酯牌号为 Texin 5590,它是一种脂肪族聚醚型 TPU,主要用于与血液接触的导液管材料。该材料除具有良好的生物相容性外,还具有足够的弹性及耐撕裂性能,这种导液管对病人更安全,可降低病人因长期使用导液管而引起血栓症的危险性。此外, Texin 5286、Texin 5290 和 Texin 5250 也均可用于医疗领域。

表1 Noveon公司医用级TPU^[3,6]

牌号	主要组分	特性	用途
Tecoflex	H ₁₂ MDI/BDO/PTMEG	低硬度,易溶胀,长期植入体内可能产生应力裂纹,不黄变	双组分浇注成型心脏,辅助装置及导尿管
Tecophilic	H ₁₂ MDI/BDO/PTMEG	亲水性	聚氨酯水凝胶
Carbothane	H ₁₂ MDI/BDO/PCD	优良耐水解性和生物稳定性	各种植入导管
Tecothane	MDI/BDO/PTMEG	耐溶剂,生物稳定性好	双组分浇注成型心脏,辅助装置
Tecoplast	MDI/BDO/PTMEG	硬度大,热变形温度高	中央静脉导管等

Covita公司开发了第一个关于生物稳定聚氨酯的专利产品^[7]——聚碳酸酯型聚氨酯,商品名Corethane™,该材料是由聚(1,6-己二醇、1,2-乙二醇)碳酸酯和MDI生成预聚物,再由1,4-丁二醇扩链而成,植入动物或人体后发挥作用的时间长达3年,且完全通过了作为人工血管的性能测试。

2 聚氨酯水凝胶

聚氨酯水凝胶可用作药物缓释系统和创伤敷料的载体基材、接触眼镜、外科植入器械包覆物、生物传感器、人工皮肤等医学材料^[8]。美国聚合物技术公司(American Polymer Technologies Inc.)研发的非离子型聚氨酯水凝胶^[9]可用于接触眼镜,这种水凝胶可通过溶液聚合和本体聚合,采用PEG与H₁₂MDI反应获得预聚物,再经三羟甲基丙烷或乙二醇交联扩链后,在特定的缓冲液内溶胀至恒重,即得水凝胶。Francis等^[10]以PEG、H₁₂MDI及二乙二醇为原料合成了温敏水凝胶,它在室温下为固体,当温度升高到体温及更高温度时便成为液体,可用于活性细胞的载体或药物缓释等载体基材,如可在合成水凝胶的过程中加入抗癌药物,将此固体水凝胶置于肿瘤处,在人体自身热量或外部热源的辐射下,水凝胶开始融化并逐渐释放出抗癌药物。美国Cardio Tech公司于2003年研制出亲水性聚氨酯水凝胶创伤敷料,商品名为SpyroDerm,该敷料外观呈透明凝胶状,可直接敷在伤口上,能吸收5倍于自身质量的伤口液体,且无需在检查伤口时移去,克服了传统敷料的粘结伤口、吸液性不稳定、在揭除时给病人带来痛苦和二次创伤等缺点。此外,聚氨酯水凝胶还可应用于

人体植入材料的包覆物,以提高与人的血液相容性和生物相容性^[11]。

3 医用薄膜

聚乙烯(PE)、聚氯乙烯(PVC)类薄膜具有防水、防液体渗漏等优点,曾十分受欢迎,但人体新陈代谢产生的汗液不能及时排出,使人有闷热、冷湿等不适感。聚氨酯薄膜具有防水透湿、阻隔细菌等功能,广泛应用于伤口敷料、外科手术^[12]等医用防护方面。目前亲水透湿类薄膜的生产工艺^[13]主要有流延和吹塑2种加工工艺。Bayer(美国)公司开发的吹塑聚氨酯薄膜Dureflex PS2010S及PS2020S^[14],湿气透过率为2600 g/(m²·d),撕裂强度为42.2 N/mm。国内医用聚氨酯薄膜生产商主要有山东科特乐股份有限公司,该公司利用TPU本身所具备的无孔亲水性透湿原理,研制出符合国家标准^[15]的新型TPU生物防护服面料、一次性TPU生物防护服和多次性TPU生物防护服,并通过了一系列的抗病毒实验。我国台湾地区医用TPU薄膜生产厂家主要有鼎基(Ding Zing)公司,医用聚氨酯牌号为MEDI-TAPE 067,可用于无菌外科用敷料、各种黏性胶带和黏性绷带等。Artimplant^[16]发明了一种由线型聚氨酯-脲嵌段共聚物组成的医用多孔薄膜,并将该薄膜设计成人体或哺乳动物在手术或受损后临时用的植入物,该薄膜中含有可水解的酯基,并在碳链上按一定的间隔相互隔开,伤口愈合后此膜便水解成很小的片段,从人体或哺乳动物的身体内分泌出去。其生产工艺是通过溶液聚合,先将MDI和PCL合成的预聚物溶于二甲基甲酰胺(DMF)中,再用1,3-二氨基丙烷和二丁胺扩链,将聚合物溶液稀释并涂于玻璃板上,使部分溶剂挥发,再用沉淀剂除去剩余的溶剂后可得到平均孔径为2 μm的薄膜。

4 聚氨酯医用改性

由于受原料、合成方法及力学性能要求的限制,对新型聚氨酯的开发研究较少。近年来,研究多集中于对现有的具有良好力学性能的聚氨酯改性上,因此可以通过表面改性、共聚、共混等手段进一步提高其血液相容性。Sidouni^[17]及Ishikawa^[18]利用辉光放电等技术对聚氨酯材料进行表面改性后,可减少材料表面出现凝血的几率。Piozzi等^[19]对以MDI、PPO和二羟甲基丙酸合成的聚氨酯薄膜材料表面进行抗生处理,即将该薄膜浸到含有一定浓度抗生素溶液内一段时间后,材料表面会吸附一定量的抗生

素,将表面冲洗干净后置于体内并进行评价,结果表明,此材料可减少对血清蛋白的吸附。Pekala 等^[20]对聚醚与聚硅氧烷形成的交联网络在与血液接触界面上的应用进行了研究,结果表明,这种交联网络可降低对纤维原蛋白的吸收,在与血液相接触的环境中有很大的应用潜力。Young 等^[21]合成了磺化聚氨酯接枝聚氨基酯(PU-PEO-SO₃)改性材料,即以二异氰酸酯如 HDI 等改性商品名为 Pellethane 的材料表面,使表面带有大量的异氰酸酯基团,然后再与端羟基聚氧化乙烯反应,使其中的一个羟基反应掉,最后再与丙基磺酸内酯反应得到表面改性的医用材料。由于该材料表面引入了大量的柔性亲水性基团,因此其润湿性、表面光滑度及对血小板和蛋白质的吸收得到了提高,同时降低了材料在体内的硬化,从而提高了其生物稳定性。美国 Kontron 公司生产的 Cardiothane-51(Avcothane-51)是由 90% 聚氨酯和 10% 聚二甲基硅氧烷(PDMS)构成的嵌段共聚物,该产品有较好的血液相容性和抗血栓能力,已用于主动脉内气囊、人工心脏及辅助装置、导管和血管中,良好的抗拉性、柔韧性和血液相容性使得这种材料成为硅树脂的绝佳替代品。上海橡胶制品研究所也合成了聚氨酯-聚硅氧烷嵌段共聚物,抗凝血实验和细胞毒性实验表明,这种嵌段共聚物是一种性能优良的医用高分子材料。英国医疗装置生产商 AorTech 国际公司合成了高有机硅含量的聚氨酯共聚物生物材料,商品牌号为 Elast-Eon,其具有优异的生物稳定性、血液相容性和耐挠曲性能。

5 应用前景

血液相容性、力学性能优异且有体内长期生物稳定性 TPU 的开发仍是今后医用材料领域最主要的研究课题,因此从分子设计角度考虑,对聚氨酯弹性体微观相结构的控制以及对其进行共混改性以提高其生物相容性仍是未来发展的主要方向。同其他医用材料相比,聚氨酯是一种高附加值产品,且能够生物降解^[22-24],不含镉、铬、铜、钡、铅、锌、锡、汞等重金属,不会对环境造成污染,因而在医学领域内更具应用潜力。

医用 TPU 的应用价值虽已肯定,但由于价格等原因,在医用合成材料中,热塑性聚氨酯只占一小部分份额。因此应在现有的基础上借鉴国外成功经验,摸索出一条适合我国国情的医用聚氨酯道路。

参考文献

[1] 安孟学,刘厚均,郁为民,等.聚氨酯弹性体手册[M].北京:材料

科学与工程出版社,2001:7-105.

- [2] 李绍雄,刘益军.聚氨酯树脂及其应用[M].北京:化学工业出版社,2004:305.
- [3] 傅明源,孙酣经.聚氨酯弹性体及其应用[M].北京:化学工业出版社,1999:226-233.
- [4] 王玥.医用热塑性弹性体最新发展动向[J].世界橡胶工业,2004,31(6):41-46.
- [5] 计剑,邱永兴,俞小洁,等.抗凝血聚氨酯材料的研究进展[J].功能高分子学报,1995,8(2):225-235.
- [6] Medical Urethanes[EB].<http://www.estane.com/technology/Medical.asp#TPUFamily>,2002-04-15.
- [7] Corvita Corporation, Miami Fla. Crack-resistant polycarbonate urethane polymer prostheses: US,5133742[P].1992-07-28.
- [8] 牛洪,谢兴益,何成生,等.聚氨酯水凝胶在生物医学中的应用[J].聚氨酯工业,2004,19(5):6-9.
- [9] Haschke E, Sendjarecic V, Wong S, et al. Clear nonionic polyurethane hydrogels for biomedical applications[J]. Journal of Elastomers and Plastics, 1994, 26(1): 41-57.
- [10] Tyndale Plains-Hunter Ltd. Thermally reversible polyurethane hydrogels and cosmetic, biological and medical uses: US, 5000955[P]. 1991-03-19.
- [11] Siska C, Pham N L, Etienne S, et al. Polyethylene glycol-containing polyurethanes for biomedical applications[J]. Polymer International, 1998, 46: 251-259.
- [12] 庄小雄,韩朝阳,罗欣.医用聚氨酯手术薄膜[J].中国胶粘剂,2003,13(2):33-35.
- [13] 杜民慧,李建树,钟银屏.防水透湿聚氨酯薄膜及涂层的研究进展[J].聚氨酯工业,2003,18(1):1-4.
- [14] Johnson L, Schultze D. Breathable TPE films for medical applications[J]. Medical Device & Diagnostic Industry, 2000(7): 30-37.
- [15] GB/T 19082—2003, 医用一次性防护服技术要求[S].
- [16] Artimplant A B. Film for medical use, consisting linear block polymers of polyurethane and a method for the production of such a film: US, 6627258B1[P]. 2003-09-30.
- [17] Sidouni F Z, Nurdin N, Chabreck P, et al. Surface properties of a specifically modified high-grade medical polyurethane[J]. Surface Science, 2001, 91(3): 355-369.
- [18] Ishikawa Y, Sasakawa S. Development of blood compatible materials by glow discharge-treatment[J]. Radiation Physics and Chemistry, 1992, 39(6): 561-567.
- [19] Piozzi A, Francolini I, Occhiperti L, et al. Antimicrobial activity of polyurethanes coated with antibiotics: A new approach to the realization of medical devices exempt from microbial colonization[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2004, 280(1/2): 173-183.
- [20] Pekala R W, Rudoltz M, Lang E R, et al. Crosslinked polyether/polyloxane networks for blood-interfacing applications[J]. Biomaterials, 1986, 7(5): 372-378.
- [21] Young H K, Dong K H, Soo H K, et al. Enhanced blood compatibility of polymers grafted by sulfonated PEO via a negative cilia concept[J]. Biomaterials, 2003, 24(13): 2213-2223.
- [22] Howard G T. Biodegradation of polyurethane: A review[J]. International Biodeterioration & Biodegradation, 2002, 49(4): 245-252.
- [23] 陈志详,张政委,田华,等.生物降解高分子材料在医药领域中的应用[J].化学推进剂与高分子材料,2005,3(1):31-33.
- [24] 张子鹏,顾利霞.可生物降解聚氨酯[J].化工新型材料,1999,27(10):23-25. ■