

具有 X-射线自显影功能的碘代聚氨酯栓塞剂材料的研究*

桑 琳¹ 魏志勇^{2**} 刘克亮² 宋克东³ 王 健⁴ 张万喜² 齐 民^{1**}

(¹ 大连理工大学材料科学与工程学院 大连 116024) (² 大连理工大学汽车工程学院 大连 116024)

(³ 大连理工大学精细化工国家重点实验室 大连干细胞和组织工程研究中心 大连 116024)

(⁴ 大连友谊医院放射科 大连 116100)

摘 要 设计合成四碘代双酚 A (IBPA) 作为扩链剂, 以聚丁二酸丁二醇酯 (PBS-OH) 为软段、异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 和 IBPA 为硬段, 通过偶联反应获得一种新型 X-射线聚氨酯显影材料. 红外光谱和核磁共振氢谱确定所合成碘代聚氨酯 (I-PU_s) 的结构与组成, 并用示差扫描量热法, 热重分析, X-射线衍射仪和临床 X-射线仪评价不同 IBPA 含量的碘代聚氨酯的热性能、结晶性和显影效果. 结果表明, 碘代扩链剂 IBPA 较高含量的引入对聚合物的热稳定性有一定的影响, 并促使聚氨酯由结晶态向非晶态转变. 引入 IBPA 对聚氨酯的显影效果有很好的促进增强作用, 聚氨酯材料及微球均具有较好的 X 光显影效果. 噻唑蓝比色法 (MTT) 评价细胞毒性证实制备的较高碘含量的聚氨酯材料均无细胞毒性, 是一种很好的血管栓塞剂材料.

关键词 聚氨酯, 碘代双酚 A, X-射线自显影, 栓塞剂

近年来, 随着临床影像设备、导管技术和栓塞剂的发展和应用, 血管介入栓塞剂引起人们越来越多的关注^[1]. 人们研究设计了多种物理性状的血管栓塞剂以适应不同部位、不同性质病变的需要. 其中, 聚合物微球作为一种颗粒状栓塞剂, 粒径可控 (50 ~ 800 μm)^[2~4], 临床上可负载肿瘤药物并对特定组织器官靶向注射, 阻断肿瘤组织的供血, 从而达到药物治疗肿瘤和栓塞的双重作用^[5~7].

聚氨酯 (PU) 由于具有优异的高弹性、耐磨性, 较好的生物相容性和血液相容性等优点, 已广泛应用为心脏瓣膜、导管及血管支架等血液接触材料, 是一种理想的栓塞剂材料. 但是, 聚氨酯由于只含有 C、H、O、N 等低电子密度而不能 X-射线检测, 给手术和术后监测和评估手术并发症带来困难. 目前商业上使用的 X 射线不透性聚氨酯微球是通过将钽粉、硫酸钡、钨等重金属^[8~10] 做 X-射线显影剂与聚合物共混或螯合得到, 但重金属盐易析出, 导致显影功能不稳定并对人体产生一定的健康风险.

人们进而尝试将含碘显影基团^[11~14] 通过化学键合的方法引入到聚氨酯中, 使其自身具有 X

光辐射不透过性. James 等将 2,3,5-三碘苯甲酰氯 (TIB)^[15]、N-(2,6-二碘羧苯基)-3,4,5-苯甲酰胺 (DCPTB)^[16] 和 4,4'-异亚丙基 (2,6-二碘) 双酚 A (IBPA) 化合物^[17,18] 等作扩链剂和 X-射线显影剂, 加入二异氰酸酯通过偶联反应制备得到自显影聚氨酯. 虞新林等采用碘苯胺^[19] 作封端剂和 (1,3-二羟基丙基)-2,3,5,6-四碘对苯二甲酰胺 (BDTIP)^[20,21] 作扩链剂合成显影功能稳定的聚氨酯材料. 但目前研究报道的含碘聚氨酯材料大多碘含量较低 (0.2 wt% ~ 9.6 wt%), 碘含量较高的聚氨酯结构、性能及细胞毒性方面的研究则少有报道.

本文首先合成了四碘代双酚 A (IBPA) 化合物, 并将其作为扩链剂与含有脂肪族异氰酸根的聚丁二酸丁二醇酯基预聚物反应, 获得一种较高碘含量的 X-射线自显影聚氨酯 (I-PU_s), 对不同碘含量的聚氨酯材料的热性能、结晶行为和显影效果进行了对比研究, 并利用噻吩蓝 (MTT) 比色法和细胞荧光染色测定材料的细胞毒性. 进而以“水油法”制备了显影聚合物微球, 利用 X 射线检测微球的显影效果, 以期在血管栓塞微球及相关植入医用领域应用.

* 2013-04-22 收稿, 2013-07-10 修稿; 国家自然科学基金 (基金号 31000427) 和中央高校基本科研业务费 (项目号 DUT12JB09) 资助项目.

** 通讯联系人, E-mail: zywei@dlut.edu.cn; minqi@dlut.edu.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2014.13145

1 实验部分

1.1 原料与试剂

双酚 A (4,4'-异亚丙基双酚, BPA, 纯度 >97%), 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI), 纯度 >97%, 碘化钠, 辛酸亚锡, 均购自北京百灵威科技公司; 1,4-丁二醇 (BDO), 纯度 99%, 丁二酸, *N,N*-二甲基乙酰胺 (DMAc), 三氯甲烷, 甲醇, 聚乙烯醇均为分析纯, 钛酸四丁酯, 氢氧化钠, 次氯酸钠, 均购自国药集团化学试剂有限公司产品。

1.2 碘代双酚 A (IBPA) 的合成

以 250 mL 圆底烧瓶为反应器, 将 4.00 g (0.0174 mol) 双酚 A 溶于 100 mL 干燥甲醇中, 加入过量碘化钠 (15.6 g, 0.104 mol) 和氢氧化钠 (1.38 g, 0.0352 mol) 在 0 °C 搅拌 30 min 后, 缓慢滴加次氯酸钠水溶液 (10% NaClO, 78.64 mL, 0.104 mol), 温度保持在 0 ~ 3 °C, 加入 40 mL 浓度为 10% 硫代硫酸钠溶液, 用稀盐酸调节溶液的 pH 值, 此时有大量的固体析出, 过滤干燥后得到碘代双酚 A (产率为 91%)^[22,23]. 核磁共振 (¹H-NMR) 特征峰数值如下:

BPA, ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.5 (6H), 6.6 (4H, Ar-H), 7 (4H, Ar-H), 9.1 (s, 2H, OH).

IBPA, ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.7 (6H), 7.7 (4H), 9.66 (2H, OH).

1.3 PBS 二醇预聚物的合成

将过量的 1,4-丁二醇与丁二酸 (摩尔比为 1.3:1) 加入反应瓶中, 氮气环境下搅拌升温至 185 °C 酯化脱水 3.5 h, 然后加入一定量的钛酸四丁酯 (反应物总重量 0.5 wt%) 升温至 220 °C 缩聚反应, 保持体系压力 70 Pa, 缩聚 2.5 h 后, 得到 PBS-OH. 所合成 PBS-OH 的 ¹H-NMR 特征峰归属如下:

PBS-OH, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.67 (—CH₂CH₂—), 2.65 (—CH₂CO—), 3.65 (—CH₂OH), 4.10 (—CH₂O—).

1.4 碘代聚氨酯 (I-PU) 的合成

在装有机械搅拌器, 温度计和氮气保护装置的三口烧瓶中, 按照配比准确加入称量好的 PBS-OH 和 IPDI, 氮气保护下升温至 90 °C, 搅拌反应 3 h 后得到聚氨酯预聚体, 按比例加入提前溶解在 DMAc 的扩链剂 IBPA, 同时加入催化剂辛酸亚锡 (0.1 wt%), 升高温度至 100 °C, 继续搅拌反应

2 h, 将温度降至室温, 保持搅拌反应 10 h 后停止反应, 去离子水洗涤, 甲醇沉淀, 在 60 °C 真空烘箱中干燥 24 h. 本文合成了 3 种不同碘含量的碘代聚氨酯试样 (I-PU_s), 样品的硬段含量 (H. S.) 基于 IPDI 和 IBPA 在体系中所占的质量百分比, 样品的碘含量 (I) 是指碘元素在产物中所占的质量分数. 样品名称标号和配比见表 1.

1.5 碘代聚氨酯微球的制备

利用“水油法”制备碘代聚氨酯微球^[24]. 将聚乙烯醇 (PVA) 水溶液加入三口烧瓶中在一定速度下搅拌, 保持搅拌速度不变, 将碘代聚氨酯的三氯甲烷溶液以固定的滴加速度滴加到三口烧瓶中, 搅拌的剪切作用使有机相分成小球形成乳状液. 连续搅拌数小时后水浴加热挥发三氯甲烷, 待其挥发完毕, 将产品洗涤、过滤、真空干燥后再检测. 微球的形态及粒径分布用体式显微镜 (Olympus, LG-ps82) 进行观察分析.

1.6 分析测试与表征

红外光谱分析采用 Nicolet-20DXB 型红外光谱仪, 将制成的样品研磨成粉末, 与 KBr 粉末以 1:200 质量比压片成膜, 在 4000 ~ 400 cm⁻¹ 范围内扫描测定.

采用 Bruker 公司 AvanceII 400M 核磁共振仪测定聚合物的核磁共振 (¹H-NMR) 谱图, 以氘代氯仿 (CDCl₃) 或二甲亚砜 (DMSO-*d*₆) 为溶剂、四甲基硅烷 (TMS) 为内标.

X 射线衍射 (XRD) 测试, 在日本理学 D/Max-Ultima + 型 X 射线衍射仪上进行, Ni 过滤, Cu Kα 射线 (40 kV, 30 mA), λ = 0.15405 nm, 扫描角度 2θ 从 5° 至 30°, 步长 0.02 (°)/s, 扫描速率 1.2 (°)/min.

示差扫描量热仪 (DSC) 测试, 采用 Mettler-Toledo DSC1 型测试研究聚合物的热转变行为与结晶性能. 称取样品 5 ~ 6 mg, 氮气环境下从室温快速加热到 130 °C 恒温 5 min 消除热历史, 然后以 10 K/min 的速率冷却到 0 °C, 在 0 °C 保持 3 min, 再以 10 K/min 升温至 130 °C, 记录降温及二次升温曲线.

热稳定性测试采用德国 NETZSCH-209 热重分析仪 (TGA) 测定, 在氮气的环境下, 以 20 K/min 从室温升温到 600 °C.

细胞毒性评价是将样品溶解在氯仿中涂覆在玻片上, 将涂有聚合物膜的盖玻片在 DMEM (含有 10% 胎牛血清) 细胞培养基中进行脂肪干细胞

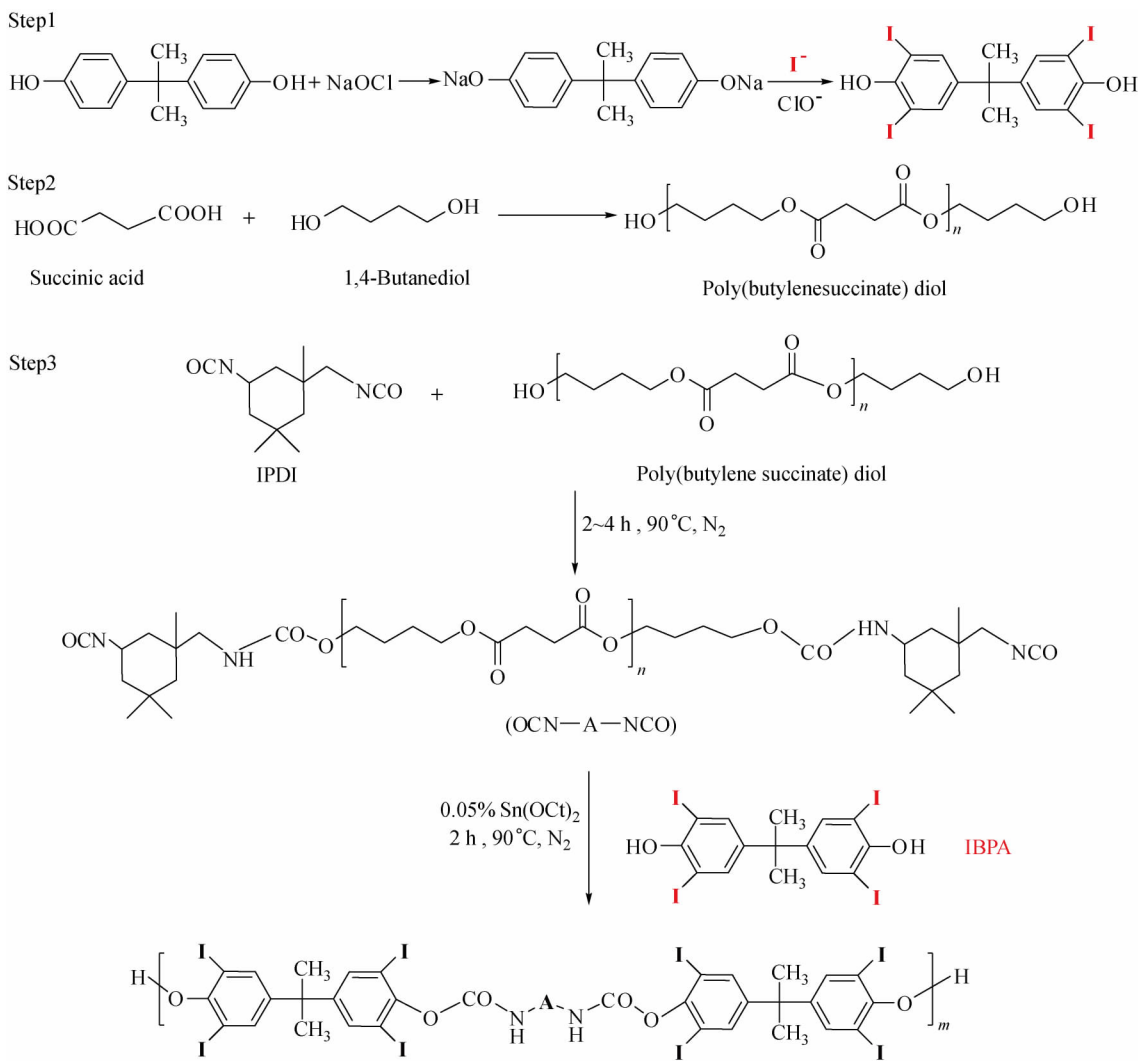
(RaDSC) 培养. 取细胞悬液接种于聚合物膜上, 每个比例碘代聚氨酯 5 个平行样, 每个样品上 5×10^4 个细胞, 恒温烘箱中培养, 于 24 h 和 48 h 取出培养细胞的盖玻片, 用活/死细胞染色法在荧光显微镜下观察细胞形态. 噻唑蓝 (MTT) 比色法使用酶联免疫检测仪于 570 nm 处测定各孔吸光度 (OD) 值. 根据公式 $RGR = (\text{材料组 OD 均值} / \text{阴性对照组 OD 均值}) \times 100\%$, 按照规定把 RGR 值转化成六级反应来评定材料的细胞毒性^[21].

X-射线不透性测试, 将样品粉末分散在模具中热压成型, 厚度约为 2 mm, 采用标准临床 X-射线仪 (GE, XR/A) 在 60 kV $\times$ 10 mA $\times$ 0.2 s 条件下测试, 与厚度为 2 mm 的铝板 (ISO 4049-1978) 做对照比较显影效果. 同时, 测试不同碘含量的聚氨酯微球样品的 X-射线显影性.

2 结果与讨论

2.1 碘代聚氨酯的合成和表征

首先合成了四碘代双酚 A 类化合物 (IBPA) 和双端基均为羟基的聚丁二酸丁二醇酯 (PBS-OH). BPA、IBPA 和 PBS-OH 的核磁共振氢谱 ($^1\text{H-NMR}$) 图的特征峰归属见实验部分 1.2 节和 1.3 节. 对比 BPA 和 IBPA 的特征峰数值, 苯环上 2 种不同亚甲基氢产生的特征峰 $\delta = 6.6$ 和 7 减少为一种氢原子特征峰 $\delta = 7.7$, 证实了 BPA 对位上的 4 个氢原子成功被碘原子取代^[13]. 所合成的 PBS-OH 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图特征峰数值为 $\delta = 1.67$ 、2.65 和 4.10, 分别为聚丁二酸丁二醇酯重复结构中 3 种不同亚甲基氢的特征峰, $\delta = 3.65$ 为与端羟基相连的亚甲基氢的位移峰^[25]. PBS-OH 的聚合度 (D_p) 和数均分子量 (M_n) 可由亚甲基氢



Scheme 1 Synthetic routes of IBPA, PBS-OH and I-PU

的积分面积($I_{4.10}$)和端羟基相连的亚甲基氢的积分面积($I_{3.65}$)比值按下述公式计算:

$$D_p = \frac{I_{4.10}}{I_{3.65}} + 1 \tag{1}$$

$$M_n = 172 \times D_p + 90 \tag{2}$$

计算所制备的 PBS-OH 数均分子量 M_n 约为 3200.

碘代聚氨酯的合成路线如示意图 1 所示,首先异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI)与 PBS-OH 反应,得到的端基带有异氰酸根的聚丁二酸丁二醇酯基预聚物,进一步以预先制备的 IBPA 作为 X 光显影剂和扩链剂合成了 X-不透性聚氨酯(I-PUs).

图 1 为 IBPA、PBS-OH 和 PU-132 的红外光谱图,IBPA 和 PBS-OH 的特征峰均出现在合成聚合物的红外谱图中. 在 PU-132 的红外谱图中,2950 和 1710 cm^{-1} 分别为 PBS-OH 中 CH_2 基和 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动特征峰;新的特征峰 3410 和 1520 cm^{-1} 分别归属于氢键缔合 NH 和 C-NH 基团的特征吸收峰,说明 PBS-OH、二异氰酸酯和 IBPA 发生偶联反应生成了碘代聚氨酯聚合物.

核磁共振氢谱进一步确认所合成的碘代聚氨酯结构,图 2 为碘代聚氨酯 PU-132 的 ^1H -NMR 谱

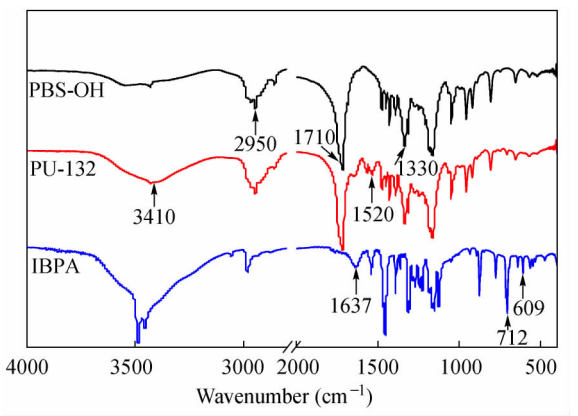


Fig. 1 FTIR spectra of PBS-OH, IBPA and PU-132

图,并对所有峰进行了归属 PBS-OH 的特征峰有 $\delta = 1.67$ (H^a)、2.65 (H^c)、3.65 ($\text{H}^{b'}$) 和 4.10 (H^b); IPDI 的特征峰有 $\delta = 2.09$ (H^g)、2.91 和 3.03 ($\text{H}^{f+f'}$),甲基峰氢 $\delta = 1.10$ (H^h),与 IBPA 中甲基氢的共振峰 $\delta = 0.95$ (H^d) 部分重叠;IBPA 结构单元中的亚甲基氢出现在 $\delta = 7.45$ (H^e),进一步表明成功的合成聚丁二酸丁二醇酯基碘代聚氨酯. 通过 I-PU 的 ^1H -NMR 谱图中特征峰的积分比可以确定其组成,计算聚合物实际组成见表 1,核磁计算的结果与起始设计的投料组成比非常接近.

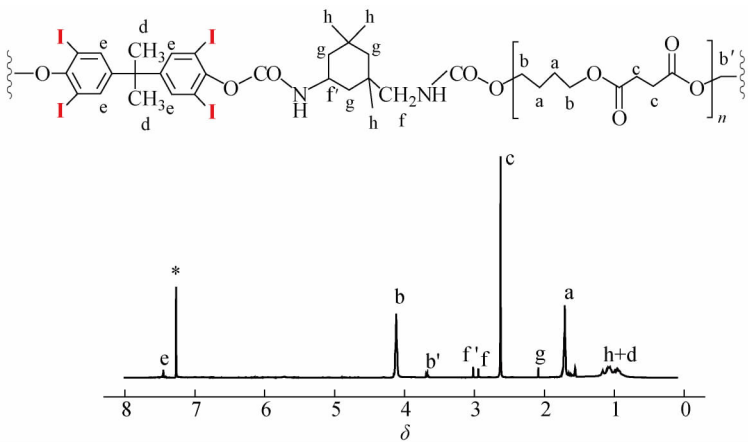


Fig. 2 ^1H -NMR spectrum of PU-132

Table 1 Chemical composition of I-PUs with different iodine contents

Samples	PBS-OH/IPDI/IBPA (molar ratio)		H. S. (wt%)	I (wt%)
	Feeding composition	Polymer composition		
PU-121	1.00/2.00/1.00	0.91/2.00/0.89	27.4	11.3
PU-132	1.00/3.00/2.00	0.94/3.00/1.90	40.7	19.1
PU-143	1.00/4.00/3.00	0.86/4.00/2.93	52.6	25.8

碘代聚氨酯的投料比和实际组成、硬段含量及含碘质量分数总结于表 1 中. 随着样品实际碘含量(I)的增加,基于 IPDI 和 IBPA 的样品中的硬段含量(H. S.)质量分数也随之上升,主导聚合物结晶部分的软段 PBS-OH 所占质量分数则相应下降. 我们推测聚合物中软硬段质量分数的变化将在很大程度上影响聚合物热性能、热稳定性、结晶行为等,将在下面的研究中阐述.

2.2 碘代聚氨酯的热性能和结晶性

我们用示差扫描量热法对 I-PU 的热性能与结晶性能进行了研究,第一次升温去除聚合物的热历史,随后的降温与二次升温曲线见图 3,由此获得 I-PU 的结晶温度(T_c)、结晶焓(ΔH_c)、熔融再结晶放热峰(T_{exo})、熔点(T_m)和熔融焓(ΔH_m)等热力学参数见表 2. 通过比较 PBS-OH 与 I-PU 的降温扫描曲线可以发现,结晶性很好的 PBS,在引入 IPDI 与 IBPA 后,其 T_c 由原来的 70.7 °C 下降到 64.1 °C, ΔH_c 逐渐下降,因此,随着硬段含量(H. S. %)的提高,其结晶能力有所下降. 由此,我们推测是由于引入的 IBPA 上含有的 4 个碘原子体积较大,空间位阻较大,抑制了聚合物链段运动及重排结晶行为^[15,16];同时 IPDI 也使聚合物的规整性降低,进一步使聚合物的结晶性变差.

随后 PBS-OH 和 I-PU 的熔融曲线中,聚合物 I-PU 熔点(T_m)与 PBS-OH 的熔点接近,说明 I-PU 的熔点是由 PBS 链段的结晶产生的. PBS-OH 呈现多重熔融行为,IBPA 使得 I-PU 中 PBS 的熔融和结晶行为受到限制,随着加入量的增加, I-PU 的熔融再结晶温度 T_{exo} 提高,且对应的熔融焓明显降低,说明晶体熔融再结晶和完善受到一定阻碍,与其在冷却过程结晶受到抑制相对应.

为了进一步研究 I-PU 中 PBS 链段的结晶情况,对 PBS-OH 和 I-PU 进行了 X-射线衍射测试(图 4). PBS-OH 衍射曲线中出现了 3 个主要的特征衍射峰,分别为 $2\theta = 19.5^\circ$ 、 21.9° 和 22.6° . I-PU 的衍射图中的特征衍射峰与 PBS-OH 的特征衍射峰出现位置相同,但峰的强度变弱,这说明 I-PU 的衍射峰是由 PBS 链段结晶引起的,IBPA 的引入使 I-PU 的结晶能力有所下降,且 IBPA 含量增加,衍射峰强度逐渐下降,与上述 DSC 的结果一致.

采用热重法对 PBS-OH 和 I-PU 的热稳定性测试如图 5,热分解温度结果列于表 2. 从结果可以发现, PBS-OH 与 I-PU 的热降解趋势相似, PBS-OH 起始分解温度(材料质量损失 5% 时的

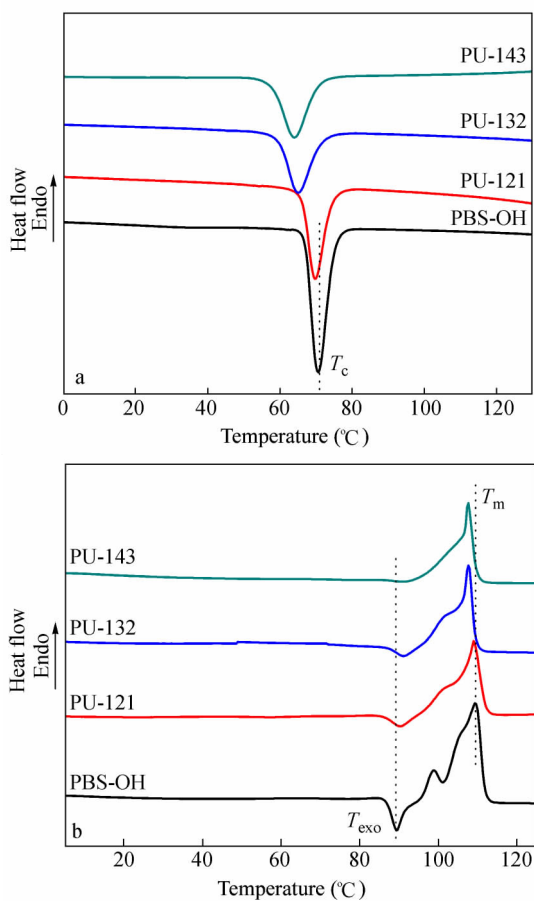


Fig. 3 (a) DSC cooling curves and (b) sequent melting curves of PBS-OH, PU-121, PU-132 and PU-143 copolymers at cooling or heating rate of 10 K/min

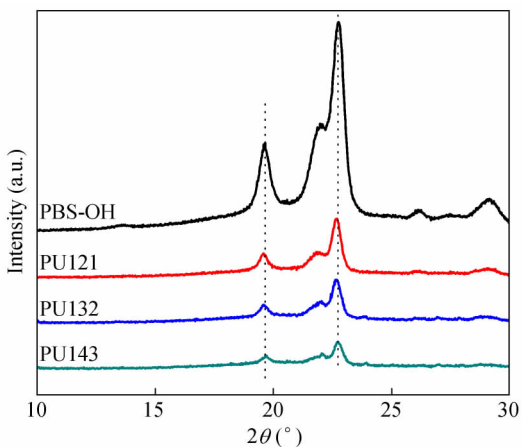


Fig. 4 XRD patterns of PBS-OH, PU-121, PU-132 and PU-143 copolymers

$T_{d5\%}$) 和最大分解温度 T_{dmax} 分别为 291 和 413 °C, I-PU 系列聚合物的 $T_{d5\%}$ 和 T_{dmax} 都有所提前. 研究表明 IBPA 的引入,一定程度上降低了 I-PU 的热稳定性. 在 PU-121、PU-132 和 PU-143 3 种合成碘代聚氨酯中,IBPA 含量较高的 PU-143 聚合物

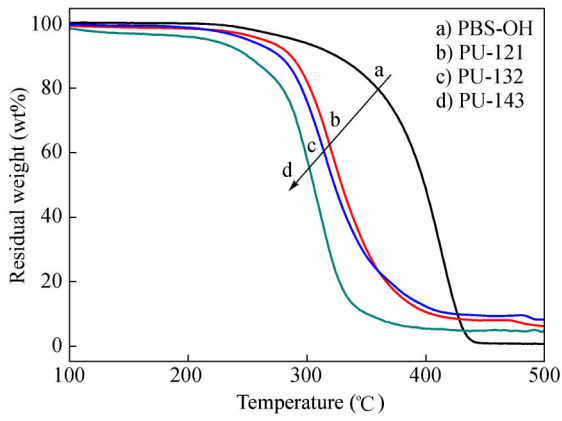


Fig. 5 TGA curves of PBS-OH, PU-121, PU-132 and PU-143 copolymers

Table 2 Thermal properties of I-PUs with different iodine contents

Sample	T_c (°C)	ΔH_c (J/g)	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)	T_{exo} (°C)	$T_{d5\%}$ (°C)	T_{dmax} (°C)
PBS-OH	70.7	90.85	109.3	83.15	89.3	291	413
PU-121	69.7	62.91	109.0	56.39	90.3	264	322
PU-132	65.0	54.38	107.7	48.76	91.0	251	315
PU-143	64.1	54.21	107.5	47.98	—	218	309

6 级反应以评定材料毒性程度, RGR (%) 为 75% ~ 99%, 级数 1 级, RGR (%) $\geq$ 100%, 级别在 0 级, 若材料级数为 0 和 1 级, 表明材料没有细胞毒性. 实验结果如图 6 所示, 样品 PU121、PU132 和 PU143 在 24 和 48 h 时 RGR (%) 均在 80% 以上, 细胞毒性均为 0 ~ 1 级, 说明合成的显影材料对细胞基本没有毒性. 细胞荧光染色观察可得, 细胞均贴壁生长并增殖较好, 细胞形态多呈菱形, 符合脂肪干细胞形态特点, 细胞在各个比例的 I-PUs 聚合物膜上没有明显的细胞增长差异. 研究表明很多含碘化合物的生理毒性是安全的, 其中一些含碘小分子化合物已作为 X 光显影剂广泛应用于临床^[26,27], 近来一些低碘含量的聚氨酯材料也被证实是细胞无毒性且生物相容性较好^[14,21]. 我们合成的含碘量较高的聚氨酯细胞毒性评价初步证实是一种无细胞毒性的生物安全材料, 为碘含量较高的聚合物进一步动物实验生理毒性研究和应用提供了参考依据.

2.4 碘代聚氨酯的 X-射线不透性

为了评估合成碘代聚氨酯材料的显影效果, 将碘代聚氨酯热压成厚度 2 mm 的方形样品, 并以同样厚度的铝板样品进行比较, 如图 7(a) 数码照片所示, 颜色逐渐加深. 图 7(b) 为铝板和 I-PUs 各比例样品在 X-射线照射下的显影效果. 与铝板相比, 碘代聚氨酯的显影效果大大优于铝板对照,

的从 218 °C 开始分解, 最大分解温度为 309 °C, 比 PBS-OH 的 T_{dmax} 低了约 100 °C, 热稳定性降低严重. 但通常聚合物的加工温度范围为熔点至起始分解温度, 3 种碘代聚氨酯的起始分解温度均高于 200 °C, 比其熔点高 100 °C 左右, 仍有较宽的温度区间用于合成聚合物的加工成型, 因此合成的碘代聚氨酯的热稳定性仍在可接受的范围内.

2.3 碘代聚氨酯的细胞毒性

通过 MTT 比色法和活/死细胞荧光染色评测材料的细胞毒性, 具体是将覆有聚合物膜的玻片在脂肪干细胞中培养 24 和 48 h, 以空白孔板做对照. 根据规定细胞相对增值率 RGR (%) 值转化成

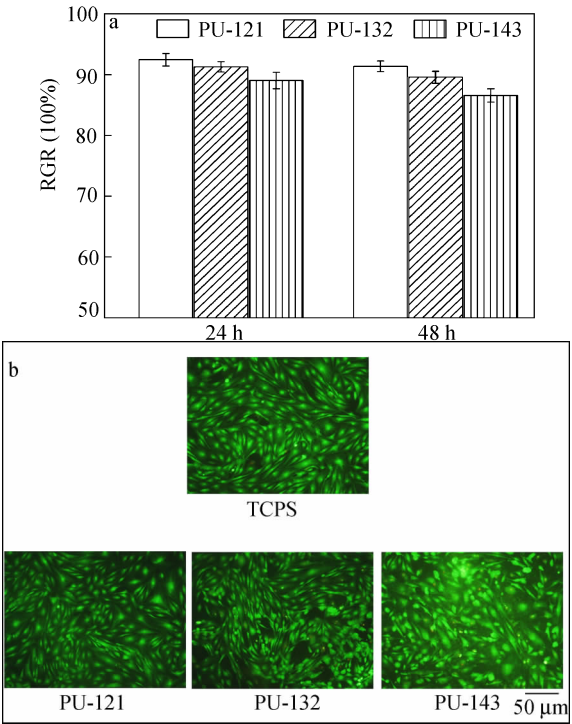


Fig. 6 (a) Mitochondrial activity (b) fluorescence micrographs of RaDSC cultured on I-PUs coated coverslips and tissue culture polystyrene (TCPS) for 48 h incubation after live/dead staining

影像对比清晰, 证明此材料的辐射不透性明显. 因此, 将较高含量的 IBPA 引入到聚氨酯材料旨在保证显影功能的持久性和稳定性, 在不破坏材料

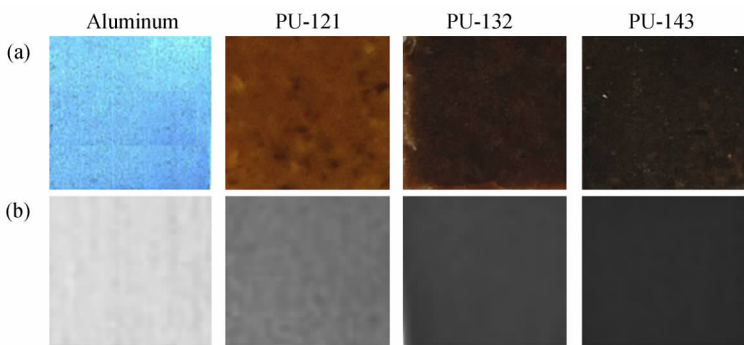


Fig. 7 Digital images (a) and X-ray images (b) of I-PU samples from left to right, the aluminum wedge, PU-121, PU-132 and PU-143 samples of 2 mm thickness

可加工性和保持材料生物安全性的基础上,可根据不同的临床显影需要选择适当的 IBPA 加入量.

2.5 碘代聚氨酯栓塞剂微球

由于本文设计合成制备 X-射线自显影的血管栓塞剂聚合物微球,因此我们利用“水油法”将合成碘代聚氨酯制备成微球^[28,29],在体式显微镜中观察到微球如图 8(a)所示,尺寸分布较宽,为

75 ~ 1000 μm ,粒径分布如图 8(b)所示. 为满足不同病变部分及病变性质的血管栓塞要求,可通过筛分的方法方便地将不同粒径大小的微球分别收集使用. 3 种不同碘含量的显影聚氨酯微球单层排列成“X”形(厚度约为 0.4 mm)(图 8(c)),并在 X-射线下评估聚氨酯微球的显影效果. X 光下,微球组成的“X”形状较清晰,并随 IBPA 含量的增加,显影效果逐渐增强(图 8(d)).

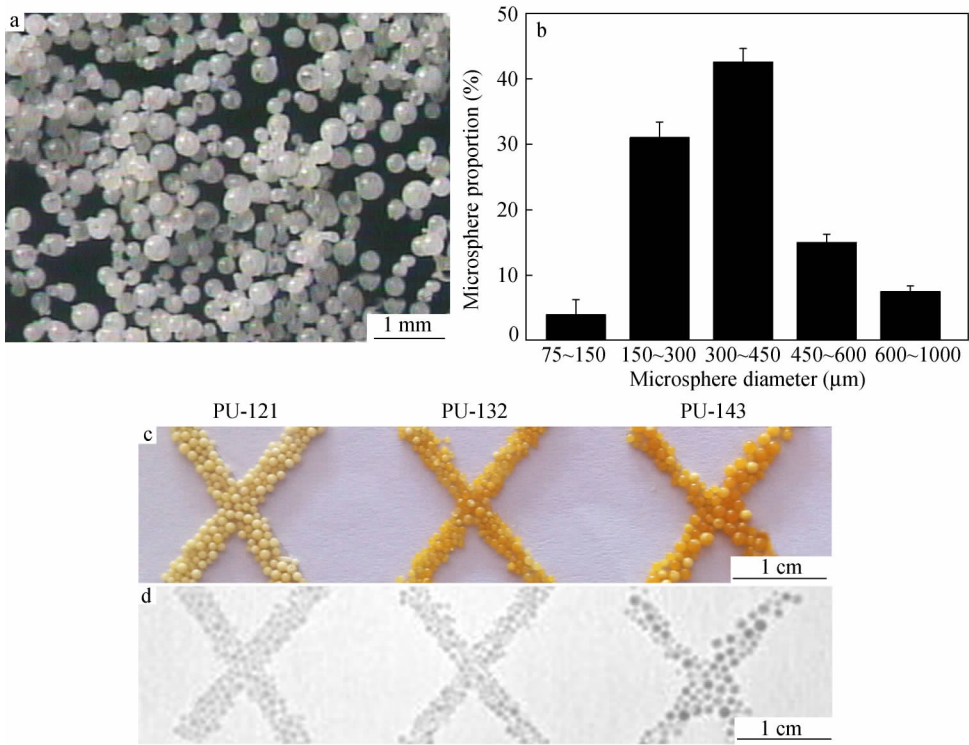


Fig. 8 Images of I-PU microspheres under microscope (a) and its size distribution (b), under normal light (c) and under direct X-ray (d)

3 结论

利用合成的碘代双酚 A 作为扩链剂和 X 光

显影剂,合成了 3 种具有不同碘含量的 X-射线不透性聚氨酯栓塞剂材料. 随 IBPA 含量的增大,合成的碘代聚氨酯 (I-PU) 的结晶性能减弱. 引入

IBPA 一定程度上降低了聚氨酯的热稳定性,但不影响含碘聚氨酯材料的后续加工. 碘代聚氨酯材料细胞毒性测试结果表明合成的较高碘含量聚氨酯没有细胞毒性;X 射线评价结果表明,碘代聚氨酯材料的显影效果均优于对照铝板,且随 IBPA

含量增加显影效果增强,制备的聚合物微球显影清晰. 因此,所合成的 X-射线自显影碘代聚氨酯材料在自显影栓塞剂微球方面具有很好的应用前景.

REFERENCES

1 Chapple C R, Wein A J, Brubaker L, Dmochowski R, Pons M E, Haab F. *Eur Urol*, 2005, 48:552 ~ 565

2 Matsumaru Y, Hyodo A, Nose T, Hirano T, Ohashi S. *J Biomat Sci: Polym Ed*, 1997, 8:555 ~ 569

3 Qureshi A I. *The Lancet*, 2004, 363:804 ~ 813

4 Lookstein R A, Guller J. *The Mount Sinai J Med*, 2004, 71:17 ~ 28

5 Menei P, Venier E, Gamelin E, Saint-Andre J P, Hayek G, Jadaud E, Fournier D, Mercier P, Guy G, Benoit J P. *Cancer*, 1999, 325 ~ 330

6 Benoit J P, Faisant N, Venier-Julienne M C, Menei P. *J Control Release*, 2000, 285 ~ 296

7 Fournier E, Passirani C, Colin N, Breton P, Sagodira S, Benoit JP. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57:189 ~ 197

8 Thanoo BC, Sunny M C, Jayakrishnan A. *Biomaterials*, 1991, 12:525 ~ 528

9 Jayakrishnan A, Thanoo B C. *J Appl Polym Sci*, 1992, 44:743 ~ 748

10 Cabasso I, Smid J, Sahni S K. *J Appl Polym Sci*, 1989, 38:1653 ~ 1666

11 Wang X, Geng X, Ye L, Zhang A Y, Feng Z G. *React Funct Polym*, 2009, 69:857 ~ 863

12 Mawad D, Mouaziz H, Penciu A, Mehier H, Fenet B, Fessi H, Chevalier Y. *Biomaterials*, 2009, 30:5667 ~ 5674

13 Habnoui S E, Darcos V, Coudane J. *Macromol Rapid Commun*, 2009, 30:165 ~ 169

14 Aviv H, Bartling S, Kiesling F, Margel S. *Biomaterials*, 2009, 30:5610 ~ 5616

15 James N R, Jayakrishnan A. *Biomaterials*, 2007, 28:3182 ~ 3187

16 James N R, Philip J, Jayakrishnan A. *Biomaterials*, 2006, 27:160 ~ 166

17 Kiran S, James N R, Joseph R, Jayakrishnan A. *Biomaterials*, 2009, 30:5552 ~ 5559

18 Kiran S, James N R, Jayakrishnan A, Joseph R. *J Biomed Mater Res Part A*, 2012, 100:3472 ~ 3479

19 Xia Weijuan(夏维娟), Tuo Xinlin(庾新林), Lian Yanqing(连彦青), Wang Xiaogong(王晓工). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2009, (4):369 ~ 374

20 Qu W Q, Xia W J, Feng C, Tuo X L, Qiu T. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2011, 49:2191 ~ 2198

21 Zhang Zhihua(张智华), Qu Weiqiang(曲伟强), Tuo Xinlin(庾新林). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2012, (5):546 ~ 551

22 Edgar K J, Falling S N. *J Org Chem*, 1990, 55:5287 ~ 5291

23 Barros M T, Dey S S, Maycock C D, Rodrigues P. *Chem Commum*, 2012, 48:10901 ~ 10903

24 Wei Z J, Wang C Y, Zou S W, Liu H, Tong Z. *Polymer*, 2012, 53:1229 ~ 1235

25 Chen H, Wang X, Zeng J, Li L, Dong F, Wang Y. *Ind Eng Chem Res*. 2011, 50:2065 ~ 2072

26 Sovak M. *Eur Radiol*, 1995, 5:3 ~ 7

27 Stacul F. *Eur Radiol*, 2001, 11:690 ~ 697

28 Saralidze K, van Hooy-Corstjens C S, Koole L H, Knetsach M L. *Biomaterials*, 2008, 28:2457 ~ 2464

29 van Hooy-Corstjens C S, Saralidze K, Knetsch M L, Emans P J, Magusin P M, Mezari B, Koole L H. *Biomacromolecules*, 2008, 9:84 ~ 90

Radiopaque Iodinated Polyurethane for Embolic Agents

Lin Sang¹, Zhi-yong Wei^{2*}, Ke-liang Liu², Ke-dong Song³, Jian Wang⁴, Wan-xi Zhang², Min Qi^{1*}

(¹ School of Materials Science and Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024)

(² School of Automotive Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024)

(³ Dalian R&D Center for Stem Cell and Tissue Engineering, State Key Laboratory of Fine Chemicals,

Dalian University of Technology, Dalian 116024)

(⁴ Department of Radiology, Dalian Friendship Hospital, Dalian 116100)

Abstract A series of radiopaque iodinated polyurethanes (I-PU)s used for embolic agents were synthesized *via* coupling reaction between poly(butylene succinate) PBS and iodinated bisphenol-A (IBPA) with varying compositions using isophorone diisocyanate (IPDI). The IBPA with four iodine atoms per molecule was applied as a chain extender and X-ray contrast agent. The chemical structure and composition of I-PU)s were characterized by FTIR and ¹H-NMR. The effects of IBPA on crystallization and thermal properties of I-PU)s were systematically studied by means of differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry analysis (TGA) and wide-angle X-ray diffraction (WAXD). The results showed that the crystallization behavior and thermal stability were restrained with the introduction of IBPA, which was also confirmed by WAXD. However, in the X-radiography analysis, all the synthesized I-PU)s and their microspheres exhibited high radiopacity compared with an aluminum wedge of equivalent thickness. As expected, the X-ray visibility was increased with the iodine content increased. Basic cytotoxicity test was conducted by the method of thiazolyl blue tetrazolium bromide (MTT) colorimetric assay and fluorescent live/dead staining. Cells proliferating well on the polymer-coated coverslips demonstrated that all the synthesized I-PU)s were noncytotoxic biomaterials. This study presents a facile synthetic route of radiopaque polyurethanes with high iodine contents, which are expected to possess significantly advantage over the traditional polymer counterparts used for embolic agents and other related biomedical applications.

Keywords Polyurethane, Iodinated Bisphenol-A, X-ray radiopacity, Embolic agents

* Corresponding authors: Zhi-yong Wei, E-mail: zywei@dlut.edu.cn

Min Qi, E-mail: minqi@dlut.edu.cn