



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115845123 B

(45) 授权公告日 2024.08.27

(21) 申请号 202211492541.1

C08J 3/28 (2006.01)

(22) 申请日 2022.11.25

C08L 89/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C08L 5/02 (2006.01)

申请公布号 CN 115845123 A

C08L 67/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2023.03.28

D04H 1/728 (2012.01)

D04H 1/435 (2012.01)

(73) 专利权人 东华大学

(56) 对比文件

地址 201620 上海市松江区人民北路2999号

CN 112300420 A, 2021.02.02

CN 102417734 A, 2012.04.18

CN 106075568 A, 2016.11.09

(72) 发明人 李晓然 王麦迪 丁彬 俞建勇

审查员 赵莉

(74) 专利代理机构 上海泰能知识产权代理事务所(普通合伙) 31233

专利代理师 黄志达

(51) Int. Cl.

A61L 26/00 (2006.01)

C08J 3/075 (2006.01)

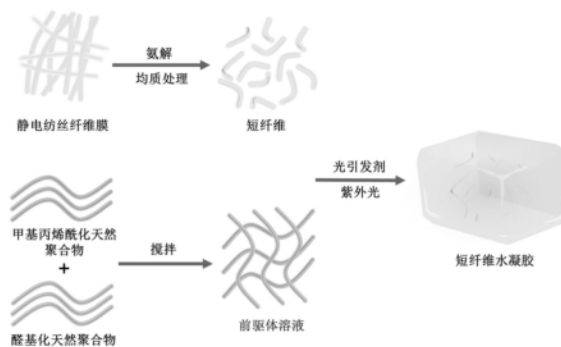
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种原位成型的短纤维水凝胶敷料的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种原位成型的短纤维水凝胶敷料的制备方法,将电纺短纤维、醛基化天然聚合物、甲基丙烯酰化天然聚合物、光引发剂以及溶剂混合,获得混合溶液,紫外光照射成型。本发明中电纺短纤维和水凝胶分子通过席夫碱反应交联,赋予了水凝胶敷料力学增强且加速凝胶化的作用,同时短纤维与水凝胶分子间的界面作用有利于其均匀分散。纤维与水凝胶分子间的动态席夫碱键协同甲基丙烯酰化天然聚合物紫外光引发自由基聚合形成双网络,以制备具有稳定结构的短纤维增强水凝胶。



1. 一种短纤维水凝胶敷料的制备方法,包括:

(1) 将脂肪族聚酯类高分子材料和有机溶剂混合,配制纺丝液,通过静电纺丝制备纤维膜;

(2) 将纤维膜浸泡二胺溶液,洗涤,然后加入至聚乙烯醇(PVA)溶液中,均质处理,离心洗涤,获得短纤维;其中所述均质处理的工艺参数为:转速为5000~12000rpm,均质时间为10~60min;二胺为1,6-己二胺、1,2-乙二胺、Fmoc-聚乙二醇-二胺中的一种或几种;

(3) 将短纤维、醛基化天然聚合物、甲基丙烯酰化天然聚合物、光引发剂、溶剂混合,配制混合溶液,紫外光照射2~30min,获得短纤维水凝胶敷料。

2. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中脂肪族聚酯类高分子材料为聚乳酸-羟基乙酸共聚物、聚己内酯、左旋聚乳酸、右旋聚乳酸、聚L-丙交酯-己内酯、外消旋聚乳酸中的一种或几种;有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、六氟异丙醇、二氯甲烷中的一种或几种;

所述步骤(1)中纺丝液中脂肪族聚酯类高分子材料的质量百分浓度为5~30%。

3. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中静电纺丝工艺参数为:纺丝电压为5~25kV,接收距离为5~30cm,灌注速度为0.1~2mL/h,温度为20~50℃,相对湿度为20~70%,纤维接收在基材上。

4. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中所述二胺溶液的浓度为0.1~10w/v%;所述PVA醇解度为87.0~89.0%,PVA溶液的浓度为0.1~2w/v%。

5. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中浸泡处理温度为37℃,时间为0.5~5h。

6. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中醛基化天然聚合物为将天然聚合物溶于溶剂中,避光条件下搅拌至均匀后,加入高碘酸钠( $\text{NaIO}_4$ ),在室温下反应3~12h,加入乙二醇溶液终止反应,将样品透析,冷冻干燥,获得醛基化天然聚合物;所述天然聚合物为葡聚糖、明胶、透明质酸中的一种;所述溶剂为去离子水、PBS中的一种。

7. 根据权利要求1所述制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中所述甲基丙烯酰化天然聚合物中天然聚合物为明胶、壳聚糖、透明质酸的一种;所述光引发剂为LAP、I2959中的至少一种;溶剂为PBS;所述混合溶液中短纤维的质量百分浓度为1~5%,醛基化天然聚合物的质量百分浓度为1~20%,甲基丙烯酰化天然聚合物的质量百分浓度为5~20%,光引发剂的质量百分浓度为0.1~1%。

8. 一种载药短纤维水凝胶敷料,其特征在于,所述敷料含权利要求1所述方法制备的短纤维水凝胶敷料、药物。

9. 根据权利要求8所述载药短纤维水凝胶敷料,其特征在于,基于权利要求1的制备方法,将药物与权利要求1所述步骤(1)纺丝液混合,或药物加入所述步骤(3)的混合溶液中;

其中药物的质量百分浓度为0.1~1%;所述药物为阿司匹林、双氯芬酸钠、布洛芬中的一种或几种。

10. 一种权利要求8所述载药短纤维水凝胶敷料在制备皮肤创面修复材料中的应用。

## 一种原位成型的短纤维水凝胶敷料的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于功能性水凝胶领域,特别涉及一种原位成型的短纤维水凝胶敷料的制备方法。

### 背景技术

[0002] 水凝胶材料可以提供类似于组织的特性,并同时兼具高保水性、生物相容性和生物降解性,是一类良好的药物载体材料。然而,大多数水凝胶为预成型,无法满足紧密贴合不规则伤口的需求。同时,水凝胶的力学性能较差,且所载的药物分子易从聚合物基质中突然释放或快速扩散。

### 发明内容

[0003] 针对现有技术的缺陷,本发明所要解决的技术问题是提供一种原位成型的载药短纤维水凝胶敷料的制备方法。

[0004] 本发明的一种短纤维水凝胶敷料的制备方法,包括:

[0005] (1) 将脂肪族聚酯类高分子材料和有机溶剂混合,配制纺丝液,通过静电纺丝制备纤维膜;

[0006] (2) 将纤维膜浸泡二胺溶液,洗涤,然后加入至PVA溶液中,均质处理,离心洗涤,获得短纤维;

[0007] (3) 将短纤维、醛基化天然聚合物、甲基丙烯酰化天然聚合物、光引发剂、溶剂混合,配制混合溶液,紫外光照射2~30min,获得载药短纤维水凝胶敷料。

[0008] 上述制备方法的优选方式如下:

[0009] 所述步骤(1)中脂肪族聚酯类高分子材料为聚乳酸-羟基乙酸共聚物、聚己内酯、聚乳酸、左旋聚乳酸、聚L-丙交酯-己内酯、外消旋聚乳酸中的一种或几种;有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、六氟异丙醇、二氯甲烷中的一种或几种;

[0010] 所述步骤(1)中纺丝液中脂肪族聚酯类高分子材料的质量百分浓度为5~30%。

[0011] 所述步骤(1)中静电纺丝工艺参数为:纺丝电压为5~25kV,接收距离为5~30cm,灌注速度为0.1~2mL/h,温度为20~50℃,相对湿度为20~70%,纤维接收在基材上。

[0012] 所述步骤(2)中二胺为1,6-己二胺、1,2-乙二胺、Fmoc-聚乙二醇-二胺中的一种或几种;所述二胺溶液的浓度为0.1~10% (w/v);所述PVA醇解度为87.0~89.0 (mol/mol), PVA溶液的浓度为0.1~2% (w/v)。

[0013] 所述步骤(2)中浸泡处理温度为37℃,时间为0.5~5h;所述均质处理的工艺参数为:转速为5000~12000rpm,均质时间为10~60min。

[0014] 所述步骤(2)中的洗涤为去离子水洗涤2~3次;离心洗涤2~3次,其中离心工艺参数为:转速为1000~6000rpm,离心时间为0.5~5min。

[0015] 所述步骤(3)中醛基化天然聚合物为将天然聚合物溶于溶剂中,避光条件下搅拌至均匀后,加入 $\text{NaIO}_4$ ,在室温下反应3~12h,加入乙二醇溶液终止反应,将样品透析,冷冻

干燥,获得醛基化天然聚合物。

[0016] 所述天然聚合物为葡聚糖、明胶、透明质酸中的一种;所述溶剂为去离子水、PBS中的一种。所述步骤(3)中混合溶液用超声波设备处理5~30min使短纤维在溶液中分散均匀。

[0017] 所述步骤(3)中所述甲基丙烯酰化天然聚合物中天然聚合物为明胶、壳聚糖、透明质酸的一种;所述光引发剂为LAP、I2959中的至少一种;溶剂为PBS溶液;所述混合溶液中短纤维的质量百分浓度为1~5%,醛基化天然聚合物的质量百分浓度为1~20%,甲基丙烯酰化天然聚合物的质量百分浓度为5~20%,光引发剂的质量百分浓度为0.1~1%。

[0018] 本发明的一种载药短纤维水凝胶敷料,所述敷料含所述方法制备的短纤维水凝胶敷料、药物。基于所述制备方法,将药物与所述步骤(1)纺丝液混合,或药物加入所述步骤(3)的混合溶液中。

[0019] 所述步骤(3)中所述载药短纤维水凝胶敷料中药物可通过在所述步骤(1)中与纺丝液混合,或在所述步骤(3)中溶液共混两种途径引入;

[0020] 所述药物的质量百分浓度为0.1~1%,所述药物为阿司匹林、双氯芬酸钠、布洛芬等中的一种或几种。

[0021] 所述步骤(3)中紫外光照射的波长为365nm。

[0022] 本发明的一种所述载药短纤维水凝胶敷料在皮肤创面修复材料中的应用。

[0023] 本发明利用二胺溶液对脂肪族聚酯类高分子材料进行表面改性并均质处理,随后将其与醛基化天然聚合物、甲基丙烯酰化天然聚合物和光引发剂共混。本发明利用席夫碱反应将短纤维和水凝胶交联,达到了水凝胶敷料力学增强且加速凝胶化的目的,同时短纤维与水凝胶间的界面作用有利于其均匀分散,以制备具有稳定结构的短纤维增强水凝胶。

[0024] 本专利拟采取将静电纺丝短纤维和水凝胶相结合的方法以制备载药短纤维水凝胶复合支架,该支架在紫外光条件下可实现原位成型。短纤维的加入增强了水凝胶的力学性能,有效模拟了天然细胞外基质结构,同时可通过在纤维或水凝胶基体中担载药物并实现药物的缓慢释放,促进组织的再生和修复。

[0025] 本发明利用静电纺丝技术制备脂肪族聚酯类高分子纤维膜,随后将纤维膜在二胺溶液中浸泡,进行纤维膜的氨基化,从而达到提高亲水性及功能化的目的。随后将短纤维、醛基化天然聚合物和甲基丙烯酰化天然聚合物共混并紫外照射,短纤维与醛基化天然聚合物发生席夫碱反应,甲基丙烯酰化天然聚合物碳碳双键在紫外光照条件下发生自由基聚合,最终水凝胶在原位快速形成稳固的双重交联网络。

[0026] 有益效果

[0027] (1) 本发明中所用主体材料为天然聚合物和静电纺丝短纤维,材料易得且加工工艺简便,具有产业化实施前景。

[0028] (2) 本发明制备的一种原位成型的载药短纤维水凝胶敷料,通过氨解与均质处理制得功能改性的脂肪族聚酯类高分子短纤维,表面所带有的氨基与水凝胶之间发生席夫碱反应,有利于调节聚合物与短纤维之间的界面作用力以及实现在水凝胶中均匀分散,同时短纤维的掺杂以及短纤维与聚合物之间的化学相互作用可提高纤维水凝胶的稳定性和力学性能。

[0029] (3) 本发明制备的一种原位成型的载药短纤维水凝胶敷料,可实现药物的缓慢释放。

[0030] (4) 本发明制备获得原位成型的载药短纤维水凝胶敷料。

### 附图说明

[0031] 图1为本发明的原位成型载药短纤维水凝胶敷料制备示意图；

[0032] 图2为实施例1中均质处理后所得的短纤维扫描电镜照片；

[0033] 图3为实施例1的短纤维水凝胶照片；

[0034] 图4为实施例1短纤维水凝胶的注射及原位成型后照片；

[0035] 图5为实施例1短纤维水凝胶的压缩力学曲线；

[0036] 图6为实施例3中负载双氯芬酸钠的短纤维水凝胶的药物释放曲线。

### 具体实施方式

[0037] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明讲授的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0038] 一、材料:聚乳酸-羟基乙酸共聚物、乳酸与羟基乙酸的比例为75:25,购自济南岱罡生物材料有限公司;聚乳酸购自济南岱罡生物材料有限公司;六氟异丙醇规格为99.5%,购自麦克林试剂有限公司;1,6-己二胺规格为99.0%,购自上海阿拉丁试剂有限公司;PVA的醇解度为87.0~89.0%,购自上海阿拉丁试剂有限公司;明胶规格为牛源Type A,分子量为120000,购自上海荣恩试剂有限公司;壳聚糖购自上海阿拉丁试剂有限公司;甲基丙烯酸酐规格为99.0%,购自上海阿拉丁试剂有限公司;葡聚糖分子量为70000,购自上海阿拉丁试剂有限公司;N,N-二甲基甲酰胺规格为AR,≥99.5%(GC),购自上海泰坦化学有限公司;二氯甲烷规格为AR,≥99.5%,购自上海凌峰化学试剂有限公司;乙二醇规格为AR,98%,购自上海吉至生化科技有限公司;高碘酸钠规格为AR,99.5%,购自文冬(上海)化工有限公司;光引发剂I2959规格为98.0%,购自上海罗恩试剂有限公司;双氯芬酸钠规格为≥99.5%,购自上海源叶生物科技有限公司;阿司匹林规格为99.0%,购自北京伊诺凯科技有限公司。

[0039] 甲基丙烯酰化明胶(GM)的制备方法:将明胶溶解于PBS中,明胶浓度为5~15%,将甲基丙烯酸酐缓慢滴加,并在55℃下充分溶解,明胶与甲基丙酸酐的重量份比为5:4~6,加入过量的PBS终止反应,将样品透析,冷冻干燥,获得干燥的GM。

[0040] 甲基丙烯酰化壳聚糖的制备方法:将壳聚糖溶解于乙酸溶液中,然后加入一定量的乙醇溶液进行稀释,将甲基丙烯酸酐缓慢滴加,并在室温下反应12小时,将样品透析,冷冻干燥,获得干燥的甲基丙烯酰化壳聚糖。

[0041] 二、测试方法

[0042] 力学性能测试:采用HY-940FS微机电子万能试验机,对圆柱形短纤维水凝胶样品(直径10.5mm,厚度10.0mm)进行压缩测试,压缩速率为0.5~5mm min<sup>-1</sup>,每组测量十个平行样品。

[0043] 药物体外释放动力学测定:将载药短纤维水凝胶复合支架置于5mL的PBS中,在37℃下100rpm min<sup>-1</sup>下进行药物释放,在特定时间内取出2mL待测液,并及时补充2mL的PBS继

续实验。在指定波长下采用紫外分光光度计检测待测液的吸光度,根据标准曲线计算获得对应浓度,最终获得药物释放曲线。

#### [0044] 实施例1

[0045] 原位成型的载药短纤维水凝胶敷料及其制备方法,步骤如下:

[0046] (1) 将2g PLGA溶解于10mL六氟异丙醇溶液中以配制前驱体纺丝液;

[0047] (2) 将(1)中所配纺丝液置于10mL注射器中,采用静电纺丝装置进行纺丝,通过接收基材(油光纸)接收纤维膜。其中,静电纺丝工艺参数为:纺丝电压9kV,接收距离15cm,灌注速度1mL/h,温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ,相对湿度 $50 \pm 5\%$ ;

[0048] (4) 将(3)中纤维膜浸泡于2% (w/v) 1,6-己二胺溶液中,温度 $37^\circ\text{C}$ ,时间60min,之后取出并用去离子水洗涤3次;

[0049] (5) 将(4)中纤维膜置于200mL PVA中,浓度为0.5% (w/v),用均质机进行均质处理,均质工艺参数为:转速8000rpm,时间10min,将均质液离心洗涤3次,获得氨基改性的PLGA静电纺短纤维(APLGA),如图2所示,其纤维平均直径为 $2.4\mu\text{m}$ ,平均长度为 $22.2\mu\text{m}$ ;

[0050] (6) 将5g葡聚糖溶于125mL去离子水中,搅拌至完全溶解后在避光条件下添加5g $\text{NaIO}_4$ ,室温下搅拌3.5h,然后搅拌滴加3mL乙二醇,静置半小时以终止反应。所得溶液采用截留分子量为8000~10000规格的透析袋在去离子水中透析3天,透析期间每12h换水1次,冷冻干燥2天的到干燥的氧化葡聚糖(ODex);

[0051] (7) 将(5)中短纤维0.05g、(6)中0.1g ODex、0.5g GM、0.02g双氯芬酸钠和0.025g光引发剂I2959溶于5mL PBS (pH=7.4)中。将该混合溶液搅拌均匀后用超声设备(工作频率为50kHz)处理10min以分散短纤维,随后用365nm紫外光照射前驱液10min,制得原位成型的载药短纤维水凝胶敷料,如图3所示为短纤维水凝胶照片。如图4所示,载药短纤维水凝胶可通过一次性医用注射器均匀灌注至模具中,通过紫外光照原位形成水凝胶。

[0052] 本实例中的GM/ODex-APLGA载药短纤维水凝胶的压缩强度为36.2kPa,短纤维水凝胶的压缩强度与未添加纤维的GM/ODex水凝胶相比提高2.57倍(图5)。

#### [0053] 实施例2

[0054] 原位成型的载药短纤维水凝胶敷料及其制备方法,步骤如下:

[0055] (1) 将2g PLGA和0.02g阿司匹林溶解于10mL六氟异丙醇溶液中以配制前驱体纺丝液;

[0056] (2) 将(1)中所配纺丝液置于10mL注射器中,采用静电纺丝装置进行纺丝,通过接收基材(油光纸)接收纤维膜。其中,静电纺丝工艺参数为:纺丝电压9kV,接收距离15cm,灌注速度1mL/h,温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ,相对湿度 $50 \pm 5\%$ ;

[0057] (4) 将(3)中纤维膜浸泡于2% (w/v) 1,6-己二胺溶液中,温度 $37^\circ\text{C}$ ,时间60min,之后取出并用去离子水洗涤3次;

[0058] (5) 将(4)中纤维膜置于200mL PVA中,浓度为0.5% (w/v),用均质机进行均质处理,均质工艺参数为:转速8000rpm,时间10min,将均质液离心洗涤3次,获得APLGA短纤维;

[0059] (6) 将5g葡聚糖溶于125mL去离子水中,搅拌至完全溶解后在避光条件下添加5g $\text{NaIO}_4$ ,室温下搅拌3.5h,然后搅拌滴加3mL乙二醇,静置半小时以终止反应。所得溶液采用截留分子量为8000~10000规格的透析袋在去离子水中透析3天,透析期间每12h换水1次,冷冻干燥2天的到干燥的ODex;

[0060] (7) 将(5)中短纤维0.05g、(6)中0.1g ODex、0.5g甲基丙烯酰化壳聚糖和0.025g光引发剂I2959溶于5mL PBS (pH=7.4)中。将该混合溶液搅拌均匀后用超声设备(工作频率为50kHz)处理10min以分散短纤维,随后用365nm,紫外光照射前驱液10min,制得原位成型的载药短纤维水凝胶敷料。

[0061] 实施例3

[0062] 原位成型的载药短纤维水凝胶敷料及其制备方法,步骤如下:

[0063] (1) 将2g PLA溶解于8mL二氯甲烷和2mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中以配制前驱体纺丝液;

[0064] (2) 将(1)中所配纺丝液置于10mL注射器中,采用静电纺丝装置进行纺丝,通过接收基材(油光纸)接收纤维膜。其中,静电纺丝工艺参数为:纺丝电压18kV,接收距离15cm,灌注速度0.8mL/h,温度 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 $50 \pm 5\%$ ;

[0065] (4) 将(3)中纤维膜浸泡于2% (w/v) 1,6-己二胺溶液中,温度 $37^{\circ}\text{C}$ ,时间60min,之后取出并用去离子水洗涤3次;

[0066] (5) 将(4)中纤维膜置于200mL PVA中,浓度为0.5% (w/v),用均质机进行均质处理,均质工艺参数为:转速8000rpm,时间10min,将均质液离心洗涤3次,获得APLA短纤维;

[0067] (6) 将5g葡聚糖溶于250mL去离子水中,搅拌至完全溶解后在避光条件下添加5gNaIO<sub>4</sub>,室温下搅拌3.5h,然后搅拌滴加3mL乙二醇,静置半小时以终止反应。所得溶液采用截留分子量为8000~10000规格的透析袋在去离子水中透析3天,透析期间每12h换水1次,冷冻干燥2天的到干燥的ODex;

[0068] (7) 将(5)中短纤维0.05g、(6)中0.1g ODex、0.5g GM、0.02g双氯芬酸钠和0.025g光引发剂I2959溶于5mL PBS (pH=7.4)中。将该混合溶液搅拌均匀后用超声设备(工作频率为50kHz)处理10min以分散短纤维,随后用365nm紫外光照射前驱液10min,制得原位成型的载药短纤维水凝胶敷料。

[0069] 如图6所示,本实例中的GM/ODex-APLA载药短纤维水凝胶在36h时的药物累计释放量为64.04%,具有较好的药物缓释效果。

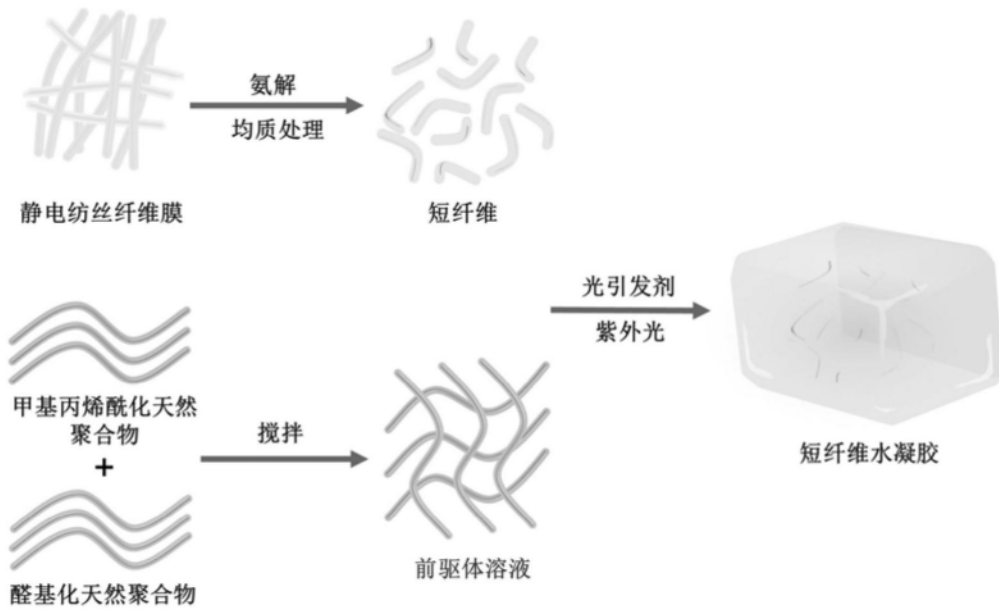


图1

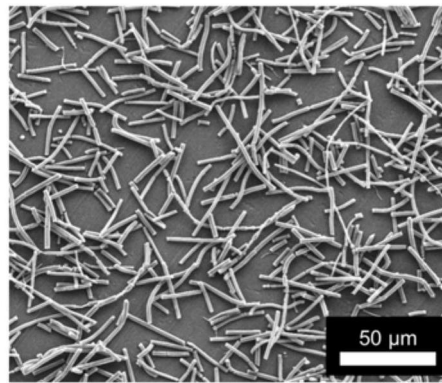


图2

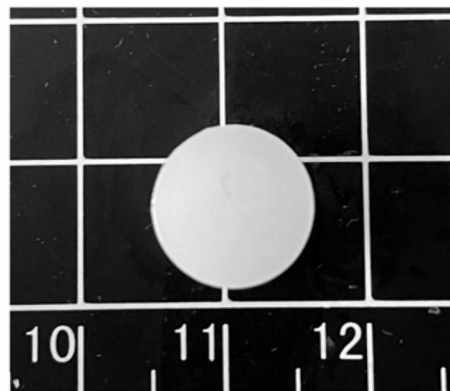


图3



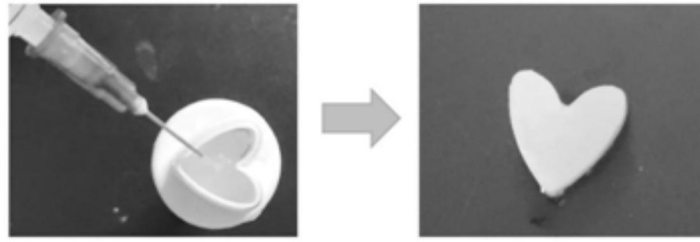


图4

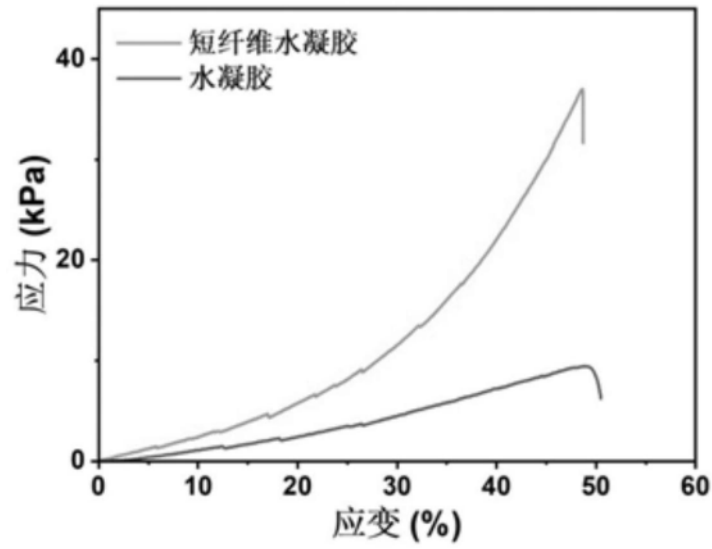


图5

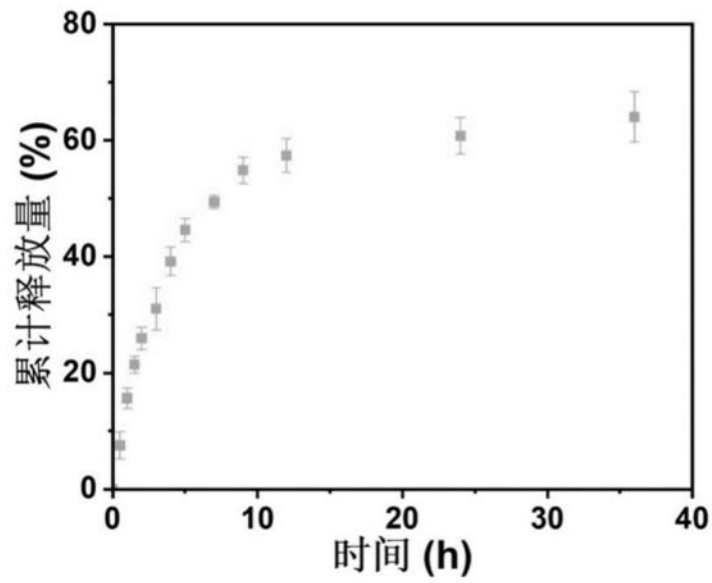


图6