



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115487361 A

(43) 申请公布日 2022.12.20

(21) 申请号 202211130854.2

(22) 申请日 2022.09.16

(71) 申请人 四川大学

地址 610044 四川省成都市一环路南一段  
24号

(72) 发明人 张博 王云兵 杨立

(74) 专利代理机构 成都正德明志知识产权代理  
有限公司 51360

专利代理师 陈瑶

(51) Int. Cl.

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

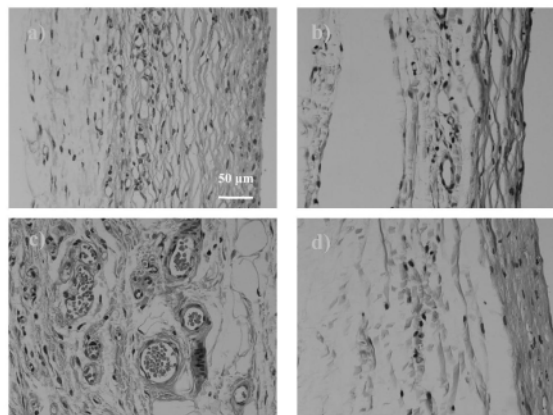
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜及其制备方法与应用

(57) 摘要

本发明公开了一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜及其制备方法与应用,该制备方法包括将导管材料通过碱洗制得羟基基团,再通过等离子体电离修饰苯硼酸硅烷偶联剂,最后浸入多酚/抗生素溶液中制得亲水抗菌水凝胶薄膜。本发明公开的方法能显著提高导管材料的生物相容性,同时使导管材料具有很好的亲水、抗菌抗炎功能,能够降低导管材料进入人体后不良反应的发生率。



1. 一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 将导管材料置于等离子体腔室中,加入苯硼酸基硅烷偶联剂和二氯甲烷溶剂,反应30-120s;

(2) 将步骤(1)得到的材料浸泡于多酚与抗生素的混合溶液中,于20-40℃条件下反应10-60min,清洗后重复浸泡2-5次,制得亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜。

2. 如权利要求1所述的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法,其特征在于,所述导管材料在步骤(1)反应前还包括预处理步骤,所述预处理步骤包括:将导管材料依次置于无水乙醇、0.01-0.5M氢氧化钠、去离子水中,于20-40℃条件下,超声清洗10-60min。

3. 如权利要求1所述的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法,其特征在于,所述苯硼酸基硅烷偶联剂包括:4-(三甲基硅烷)苯硼酸、4-氯-2-甲酯基苯硼酸、4-(三甲基甲硅烷基)苯基硼酸、4-甲硫基苯硼酸、2-氟-4-甲基苯硼酸。

4. 如权利要求1所述的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法,其特征在于,所述苯硼酸基硅烷偶联剂和二氯甲烷溶剂的体积比为1/200,二氯甲烷溶剂的浓度为99.5%。

5. 如权利要求1所述的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法,其特征在于,所述导管的长度为4-6cm,直径为4-6mm,加入苯硼酸基硅烷偶联剂的体积为50-2000 $\mu$ L。

6. 如权利要求1所述的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中的混合溶液中多酚的浓度为0.2-10g/L,抗生素的浓度为0.05-10g/L。

7. 如权利要求1所述的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法,其特征在于,所述多酚包括单宁酸、没食子酸、表儿茶素、表儿茶素没食子酸酯、表没食子酸儿茶素和表没食子儿茶素没食子酸酯中的至少一种。

8. 如权利要求1所述的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法,其特征在于,所述抗生素包括硫酸庆大霉素、硫酸万古霉素、硫酸卡那霉素和地塞米松中的至少一种。

9. 采用权利要求1-8任一项所述的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法制备得到的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜。

10. 如权利要求9所述的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜在制备医用生物材料的应用。

## 一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜及其制备方法与应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于生物医用材料制备技术领域,具体涉及到一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜及其制备方法与应用。

### 背景技术

[0002] 随着临床手术的不断发展,医用导管广泛应用于刨宫产、泌外科、肿瘤切割等手术的护理,临床对医用导管种类、数量及性能的要求也不断提高。目前常用的医用导管(包括导尿管、导丝、球囊导管、引流管、中心静脉导管、造影导管)材料多为疏水性材料,如聚氯乙烯、聚氨酯、尼龙、聚醚醚酮、硅橡胶等高分子材料,在临床诊断和治疗过程带来便捷的同时,也存在着一些问题。由于聚合物材料在体液、酶等作用下,会产生盐离子、蛋白质及脂质类的沉积,进而引发细菌感染及炎症反应,容易造成尿道、食道、气管、血管、腔道等创伤组织感染,会造成诸多不良的并发症的产生,同时也给病人带来诸多病痛和不适。临床为了防止感染,通常是患者口服大剂量的抗生素药物,可以有效抑制伤口感染。但该处理方法易引发患者的抗生素耐药性,而且抗生素会损害肠胃的益生菌,而且抗生素效果不可持续、不利于有效解决感染带来的副作用。

[0003] 在临床应用中,医用导管采用高亲水的高分子材料,在与体液或组织液接触的过程中,高亲水的高分子材料的抗污性能比高疏水材料表面更优良,同时还能大大降低材料表面对细胞及蛋白质等的吸附,因此,对医用高分子材料进行表面亲水改性,就成为改性的主要方式。

[0004] 目前已经报道了天然植物中的多酚类化合物成分进行表面改性,构建具有良好界面结合力的亲水材料,另外它具有自由基清除、抗炎、抗污、抗血小板聚集等多种生物学功能,但是仅仅固定有多酚类化合物的导管材料,仍面临抗感染有待进一步提高的问题。

[0005] 因此,需要制备生物相容性更高,不良反应发生率更低的亲水抗菌抗炎材料。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜及其制备方法与应用,可以解决现有导管材料在体内的抗污、抗感染及抗炎功能差的问题。

[0007] 为达上述目的,本发明提供了一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法,包括以下步骤:

[0008] (1) 将导管材料置于等离子体腔室中,加入苯硼酸基硅烷偶联剂和二氯甲烷溶剂,反应30-120s;

[0009] (2) 将步骤(1)得到的材料浸泡于多酚与抗生素的混合溶液中,于20-40℃条件下反应10-60min,清洗后重复浸泡2-5次,制得亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜。

[0010] 采用上述方案的有益效果是:本发明先通过碱热处理,对导管材料的表面修饰亲水羟基基团,再通修饰苯硼酸基团,最后修饰多酚与抗生素功能性单元。通过结合苯硼酸处理的表面高效共价修饰多酚,同时引入的多酚与抗生素有良好的结合力,可以有效提高涂

层的亲水性、抗菌性和抗炎性能,极大满足医用导管的使用需求。该涂层中多酚与抗生素分子通过氢键供体-受体及静电作用,当细菌粘附后可以响应微环境pH,释放抗生素有效杀菌。当组织发生炎症反应释放过量氧自由基时,涂层中多酚-苯硼酸化学键会断裂,释放出多酚与抗生素,调节炎症反应,减轻组织的排异反应。

[0011] 多酚类化合物具有良好的亲水抗污、抗炎、抗菌及抗氧化功能,且其结构可提供多种作用力,包括静电、氢键、疏水作用、共价键等,可有效提高活性物质的装载及缓释,提高功能性物质的缓释及活性;通过功能性分子茶多酚与抗生素分子协同作用,不仅弥补了单一固定抗生素材料的抗污和抗炎性不足、体内不稳定引发炎症的缺陷,同时还通过茶多酚与抗生素两条途径,协同提升植介入导管材料的亲水抗污、抗炎、抗菌的能力,显著提高材料的生物相容性,在导管材料表面修饰多种功能分子,能通过多个路径协同抑制导管材料植入后不良事件的发生,解决固定单一生物分子修饰后所遗留的缺陷,从而得到的功能更加完善。

[0012] 在上述技术方案的基础上,本发明还可以做如下改进:

[0013] 优选的,导管材料在步骤(1)反应前还包括预处理步骤,所述预处理步骤包括:将导管材料依次置于无水乙醇、0.01M氢氧化钠、去离子水中,于20-40℃条件下,超声清洗10-60min。

[0014] 优选的,导管材料的材质为PVC、PLA、PDO、PMMA、不锈钢或钛。

[0015] 优选的,苯硼酸基硅烷偶联剂包括:4-(三甲基硅烷)苯硼酸、4-氯-2-甲酯基苯硼酸、4-(三甲基甲硅烷基)苯基硼酸、4-甲硫基苯硼酸、2-氟-4-甲基苯硼酸。

[0016] 本发明中,等离子体处理表面均匀的苯硼酸基团,有助于导管共价结合多酚化合物,可以响应组织微环境炎症反应,智能释放多酚类化合物,调节炎症反应。

[0017] 优选的,苯硼酸基硅烷偶联剂和二氯甲烷溶剂的体积比为1/200。

[0018] 优选的,导管的长度为4-6cm,直径为4-6mm,加入苯硼酸基硅烷偶联剂的体积为50-2000 $\mu$ L。

[0019] 优选的,步骤(2)中的混合溶液中多酚的浓度为0.2-10g/L,抗生素的浓度为0.05-10g/L。

[0020] 优选的,多酚包括单宁酸、没食子酸、表儿茶素、表儿茶素没食子酸酯、表没食子酸儿茶素和表没食子儿茶素没食子酸酯中的至少一种。

[0021] 本发明中的多酚类化合物可以与阳离子抗生素复合,在正常生理环境中结合单元稳定,当微环境被细菌感染后,pH下降后会引发抗生素/多酚复合物会响应性释放抗生素分子,起到杀菌功能。

[0022] 优选的,抗生素包括硫酸庆大霉素、硫酸万古霉素、硫酸卡那霉素和地塞米松中的至少一种。

[0023] 本发明还公开了采用上述亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的制备方法制备得到的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜。

[0024] 本发明还公开了上述亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜在制备医用生物材料的应用。

[0025] 综上所述,本发明具有以下优点:

[0026] 1、本发明的制备方法制备的附有亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜的导管材料具有较好生物相容性,同时具有较好的的亲水、抗污、抗菌、抗炎的功能,从而能够降低导管材料进入

人体后不良反应的发生率。

[0027] 2、本发明制备的“硼酸化+多酚+抗生素”复合微环境响应薄膜,相较于单一功能的薄膜,其具有更佳的亲水抗污、抗菌、抗炎功能,该发明方法可用于妇科、肿瘤、内分泌科等手术护理的导丝、导管、鞘管等表面的处理,具有重要的实用价值。

[0028] 3、本发明制备的薄膜以固体材料为基体,利用等离子体预处理的方法,将硼酸化硅烷偶联剂修饰在固体材料表面形成稳定的硼酸化分子刷;茶多酚具有亲水抗炎的作用,抗生素具有良好的抗感染功能,通过多酚与抗生素的静电作用及氢键供受体作用将茶多酚和抗生素作为功能性物质修饰在导管表面,提高导管的生理功能。

[0029] 4、本发明方法利用等离子体技术,其制备方法简单、温和且适用性强,同时,可以调节反应条件,控制多酚和抗生素薄膜的结构和性质,静电作用的物理缠绕,形成具有稳定结构的薄膜,可以完整保持功能性分子的结构与生理功能。

## 附图说明

[0030] 图1为实施例1、对比例1-3制得的水凝胶薄膜的扫描电镜图;

[0031] 图2为实施例1、对比例1-3制得的水凝胶薄膜的亲水性测试图;

[0032] 图3为实施例1、对比例1-3制得的水凝胶薄膜的抗菌功能测试图;

[0033] 图4为实施例1、对比例1-3制得的水凝胶薄膜的体内炎症响应。

## 具体实施方式

[0034] 以下结合实施例对本发明的原理和特征进行描述,所举实例只用于解释本发明,并非用于限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0035] 实施例1

[0036] 本实施例提供了一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜,其通过以下方法制备得到:

[0037] (1) 将PVC导管依次放置于无水乙醇、0.01M氢氧化钠、去离子水中超声清洗15min,获得羟基化表面;

[0038] (2) 将PVC导管材料置于等离子体腔中,加入200 $\mu$ L苯4-(三甲基硅烷)苯硼酸/二氯甲烷(v/v=1/200),反应100s后,然后用乙醇和水依次进行清洗,用氮气吹干,获得苯硼酸基修饰的导管材料;

[0039] (3) 将步骤(2)得到的导管材料浸入浓度为2g/L的表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)与0.1g/L庆大霉素混合溶液中,于30 $^{\circ}$ C条件下,反应15min,然后用去离子水清洗导管材料,重复浸泡2次,制得亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜。

[0040] 实施例2

[0041] 本实施例提供了一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜,其通过以下方法制备得到:

[0042] (1) 将PVC导管依次放置于无水乙醇、0.01M氢氧化钠、去离子水中超声清洗20min,获得羟基化表面;

[0043] (2) 将PVC导管材料置于等离子体腔中,加入500 $\mu$ L4-氯-2-甲酯基苯硼酸/二氯甲烷(v/v=1/200),反应120s后,然后用乙醇和水依次进行清洗,用氮气吹干,获得苯硼酸基修饰的导管材料;

[0044] (3) 将步骤(2)得到的导管材料浸入浓度为1g/L的没食子酸(GA)与0.05g/L硫酸卡那霉素混合溶液中,于37℃条件下,反应30min,然后用去离子水清洗导管材料,重复浸泡2次,制得亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜。

[0045] 实施例3

[0046] 本实施例提供了一种亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜,其通过以下方法制备得到:

[0047] (1) 将PVC导管依次放置于无水乙醇、0.01M氢氧化钠、去离子水中超声清洗30min,获得羟基化表面;

[0048] (2) 将PVC导管材料置于等离子体腔中,加入100 $\mu$ L2-氟-4-甲基苯硼酸/二氯甲烷(v/v=1/200),反应60s后,然后用乙醇和水依次进行清洗,用氮气吹干,获得苯硼酸基修饰的导管材料;

[0049] (3) 将步骤(2)得到的导管材料浸入浓度为3g/L的单宁酸(EGCG)与0.1g/L万古霉素混合溶液中,于25℃条件下,反应20min,然后用去离子水清洗导管材料,重复浸泡5次,制得亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜。

[0050] 对比例1

[0051] 一种亲水薄膜,其制备方法依次包括以下步骤:

[0052] (1) 将PVC导管依次放置于无水乙醇、0.01M氢氧化钠、去离子水中超声清洗15min,获得羟基化表面;

[0053] (2) 将PVC导管材料置于等离子体腔中,加入200 $\mu$ L4-(三甲基甲硅烷基)苯基硼酸/二氯甲烷(v/v=1/200),反应100s后,然后用乙醇和水依次进行清洗,用氮气吹干,获得苯硼酸基修饰的亲水导管材料。

[0054] 对比例2

[0055] (1) 将PVC导管依次放置于无水乙醇、0.01M氢氧化钠、去离子水中超声清洗15min,获得羟基化表面;

[0056] (2) 将PVC导管材料置于等离子体腔中,加入100 $\mu$ L4-甲硫基苯硼酸/二氯甲烷(v/v=1/200),反应30s后,然后用乙醇和水依次进行清洗,用氮气吹干,获得苯硼酸基修饰的导管材料;

[0057] (3) 将步骤(2)得到的导管材料浸入浓度为2g/L的表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)溶液中,于30℃条件下,反应15min,然后用去离子水清洗导管材料,制得亲水抗炎水凝胶薄膜。

[0058] 对比例3

[0059] 一种抗菌薄膜,其制备方法依次包括以下步骤:

[0060] (1) 将PVC导管依次放置于无水乙醇、0.01M氢氧化钠、去离子水中超声清洗15min,获得羟基化表面;

[0061] (2) 将PVC导管材料置于等离子体腔中,加入100 $\mu$ L4-(三甲基硅烷)苯硼酸/二氯甲烷(v/v=1/200),反应45s后,然后用乙醇和水依次进行清洗,用氮气吹干,获得苯硼酸基修饰的导管材料;

[0062] (3) 将步骤(2)得到的导管材料浸入浓度为0.1g/L庆大霉素混合溶液中,于37℃条件下,反应25min,然后用去离子水清洗导管材料,制得亲水抗菌水凝胶薄膜。

[0063] 试验例

[0064] 1、样品表面形貌

[0065] 将实施例1、对比例1-3制得的薄膜利用扫描电子显微镜进行检测,结果见图1,其中,图1a为对比例1,图1b为对比例2,图1c为对比例3,图1d为实施例1。由图1可知,实验例1制得的涂层结构分布致密均匀,具有稳定的结构,表面薄膜均匀。

[0066] 2、样品亲水性

[0067] 将实施例1、对比例1-3制得的薄膜进行表面静态水接触角亲水性检测,结果见图2。其中,图2a为对比例1,图2b为对比例2,图2c为对比例3,图2d为实施例2。由图2可知,通过注射器在表面滴加5 $\mu$ L去离子水,液滴稳定后测量表面水滴与基底间的角度。研究发现,本发明制得的薄膜具有更好的亲水抗污性。

[0068] 3、样品抗菌功能

[0069] 将实施例1、对比例1-3制得的薄膜进行抗菌功能检测,具体测试方法为:将500 $\mu$ L的 $2 \times 10^6$ cfu/mL金黄色葡萄球菌滴加到不同样品表面,37 $^{\circ}$ C条件下孵育120min,使用PBS清洗3遍,通过活死染标记细菌绿色为活细菌红色为杀死的细菌,激光共聚焦观察微观形貌,结果见图3。其中,图3a为对比例1,图3b为对比例2,图3c为对比例3,图3d为实施例1。通过统计表面粘附细菌的数量和密度,由图3可知,本发明制得的薄膜具有更好的抗菌粘附。图3中红色比例为材料杀菌的比例,统计结果表明本发明制备的薄膜具有良好的杀菌功能。

[0070] 4、样品的抗炎症响应

[0071] 将实施例1、对比例1-3制得的薄膜进行皮下组织相容性评价,评价的具体方法为:将样品植入SD大鼠皮下组织28天后,取出样品及周围增生组织,进行HE切片染色,结果见图4。其中,图4a为对比例1,图4b为对比例2,图4c为对比例3,图4d为实施例1。由图4可知,本发明实例1具有更薄的纤维囊增生,表明该材料具有更好的组织相容性和更轻的炎症反应。

[0072] 综上所述,本发明制备的亲水抗菌抗炎水凝胶薄膜采用了三种方法赋予薄膜三种不同的性能,但是三种性能之间相辅相成,使本发明制备的薄膜不仅同时具有亲水性、抗炎性能和抗菌性能,还使三种性能的效果大大增加。

[0073] 虽然结合附图对本发明的具体实施方式进行了详细地描述,但不应理解为对本专利的保护范围的限定。在权利要求书所描述的范围,本领域技术人员不经创造性劳动即可作出的各种修改和变形仍属本专利的保护范围。

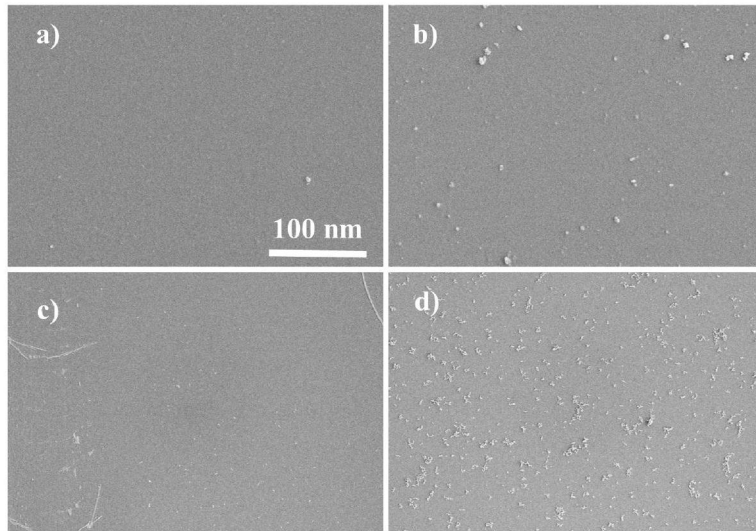


图1

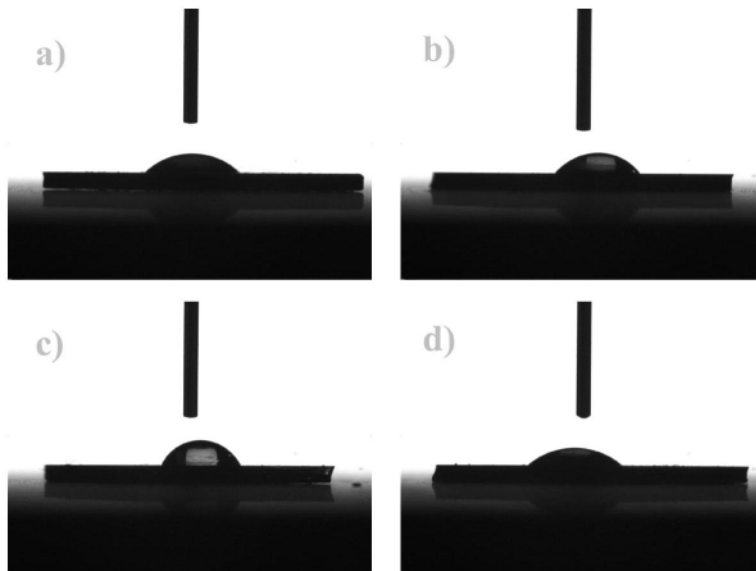


图2



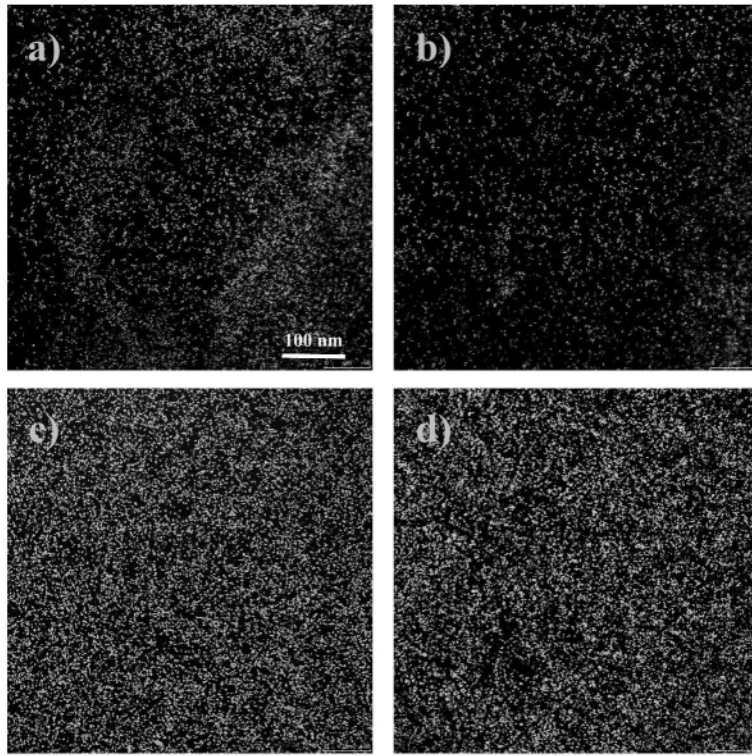


图3

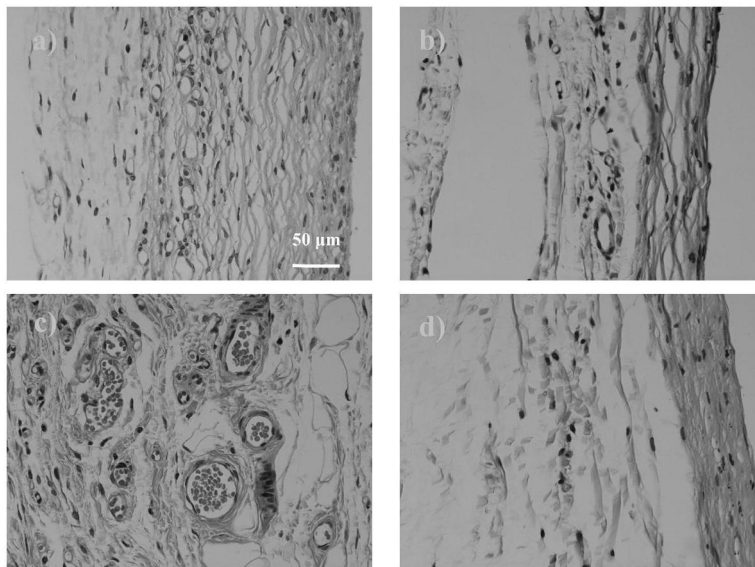


图4