



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101190344 B

(45) 授权公告日 2010.05.12

(21) 申请号 200610144252.7

CN 1206750 A, 1999.02.03, 说明书摘要及权利要求 1.

(22) 申请日 2006.11.30

江雷. 从自然到仿生的超疏水性纳米界面材料. 科技导报 23(2), 4-8.

(73) 专利权人 国家纳米科学中心

地址 100080 北京市中关村北一街 2 号

(72) 发明人 樊红雷 韩东 江雷

审查员 何朝辉

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

代理人 王凤华

(51) Int. Cl.

A61L 33/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1706881 A, 2005.12.14, 权利要求 1-10 及实施例 1.

WO 9706195 A1, 1997.02.20, 说明书摘要及权利要求 1-20.

权利要求书 2 页 说明书 4 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料及其制法

(57) 摘要

本发明涉及一种具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料,材料表面结构由微米的褶皱以及纳米的凸起构成,纳米的凸起随机散落在褶皱上以及相邻褶皱之间的地方。该血液相容性材料的制法包括:先在基板上通过溶液自组装的方法构建一纳米粒子紧密排列的模板;然后将液态高分子倒在模板上,使其固化;将高分子膜从模板上分离出来,放到疏水剂中浸泡,作为一次膜;以一次膜为模板,制备二次膜;将二次膜在等离子清洗器中氧化;扭转得到本发明的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料。从测试实验可以看出,激活的血小板在该具有微纳耦合结构的界面几乎不粘附,这就大大降低了凝血或者血栓形成的机会,从而显著提高了材料的血液相容性。

1. 一种具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料,材料表面结构由微米的褶皱以及纳米的凸起构成,纳米的凸起随机散落在褶皱上以及相邻褶皱之间的地方;

所述的褶皱的宽度为 $0.1-10\mu\text{m}$,高度为 $10-200\text{nm}$,间距为 $0-5\mu\text{m}$;

所述的凸起的宽度为 $10-500\text{nm}$,高度为 $2-200\text{nm}$;

所述具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备步骤如下:

1) 首先在基板上通过溶液自组装的方法构建直径为 $20-500\text{nm}$ 的纳米粒子紧密排列的模板;

2) 然后将液态有机高分子或者融化的固态高分子倒在步骤 1) 的模板上,在真空度为 $58-76\text{cmHg}$ 、所用高分子的熔点以上的温度条件下减压保温 $5-60$ 分钟,再使其固化;

所述的高分子材料为聚二甲基硅氧烷、医用聚氯乙烯、胆甾型液晶、向列型液晶、聚对苯二甲酸甲酯、环糊精、聚四氟乙烯、聚烯烃、硅橡胶、聚氨酯、涤纶、聚乙醇酸、聚乳酸、聚乙烯醇、硬脂酰葡聚糖、N-异丙基丙烯酰胺、壳聚糖及其衍生物、1,6-己二异氰酸酯胆固醇单酯、聚二甲基硅氧烷基甲基丙烯酸酯、聚己内脂、聚甲基丙烯酸甲酯、聚苯乙烯、纤维素、聚羟基丙酸脂、明胶或它们中的两种、三种或多种材料组成共聚物;

3) 将步骤 2) 中的高分子膜从模板上分离出来,放到疏水剂中浸泡 $0.5-5$ 个小时,自然晾干,作为一次膜;

4) 以步骤 3) 制得的一次膜为模板,重复步骤 2) 的过程,从一次膜上剥离下来为二次膜;

5) 将步骤 4) 制得的二次膜裁成四边形,表面贴附于直径为 $1-20\text{cm}$ 的圆柱状物体上,将与一次膜相接触的一面暴露于空气,再在等离子清洗器中氧化 $0.5-60$ 分钟;

6) 以步骤 5) 中氧化后的二次膜的一条对角线为轴,把不在对角线上的其它两个端点向上折起,当这两个端点的投影落在对角线上时停止翻折,将其复原,得到具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料。

2. 一种权利要求 1 所述的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,包括如下的步骤:

1) 首先在基板上通过溶液自组装的方法构建直径为 $20-500\text{nm}$ 的纳米粒子紧密排列的模板;

2) 然后将液态有机高分子或者融化的固态高分子倒在步骤 1) 的模板上,在真空度为 $58-76\text{cmHg}$ 、所用高分子的熔点以上的温度条件下减压保温 $5-60$ 分钟,再使其固化形成高分子膜;

所述的高分子材料为聚二甲基硅氧烷、医用聚氯乙烯、胆甾型液晶、向列型液晶、聚对苯二甲酸甲酯、环糊精、聚四氟乙烯、聚烯烃、硅橡胶、聚氨酯、涤纶、聚乙醇酸、聚乳酸、聚乙烯醇、硬脂酰葡聚糖、N-异丙基丙烯酰胺、壳聚糖及其衍生物、1,6-己二异氰酸酯胆固醇单酯、聚二甲基硅氧烷基甲基丙烯酸酯、聚己内脂、聚甲基丙烯酸甲酯、聚苯乙烯、纤维素、聚羟基丙酸脂、明胶或它们中的两种、三种或多种材料组成共聚物;

3) 将步骤 2) 中的高分子膜从模板上分离出来,放到疏水剂中浸泡 $0.5-5$ 个小时,自然晾干,作为一次膜;

4) 以步骤 3) 制得的一次膜为模板,重复步骤 2) 的过程,从一次膜上剥离下来为二次膜;

5) 将步骤4)制得的二次膜裁成四边形,表面贴附于直径为1-20cm的圆柱状物体上,将与一次膜相接触的一面暴露于空气,再在等离子清洗器中氧化0.5-60分钟;

6) 以步骤5)中氧化后的二次膜的一条对角线为轴,把不在对角线上的其它两个端点向上折起,当这两个端点的投影落在对角线上时停止翻折,将其复原,得到具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料。

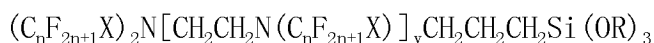
3. 如权利要求2所述的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,其特征在于:所述步骤1)的基板为玻璃板、硅片、金属板、金属氧化物板或高分子板。

4. 如权利要求2所述的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,其特征在于:所述步骤1)的溶液自组装方法为共价自组装、静电自组装或外延自组装。

5. 如权利要求2所述的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,其特征在于:所述步骤1)的纳米粒子为金属粒子、金属氧化物粒子、金属硫化物,金属硒化物、矿物质或高分子粒子。

6. 如权利要求2所述的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,其特征在于:所述步骤3)的疏水剂为氟硅烷、聚碳硅烷、氟代有机硅氧烷、硅酸酯、全卤代乙烷、丙烯酸聚合物改性蜡、氟化丙烯酸以及亲水亲油平衡值小于3的疏水表面活性剂、或C5-C17的长链烷烃。

7. 如权利要求6所述的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,其特征在于:所述的氟代有机硅氧烷化合物的结构式为:

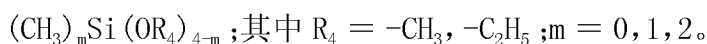


其中 $y = 0, 1$ 或 2 ; n 为选自 $2-10$ 之一的整数;

$R = -CH_3, -C_2H_5$; $X = -CH_2CH_2-$, 或 $-SO_2NR_1CH_2CH_2-$;

R_1 为 H , 或 C_1-C_4 的烷基。

8. 如权利要求6所述的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,其特征在于:所述的硅酸酯的结构式为:



9. 如权利要求6所述的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,其特征在于:所述的全卤代烷为 $CF_2ClCFCl_2$, CF_2ClCF_2Cl , $CFCl_2CFCl_2$ 或 CF_3CCl_3 。

10. 如权利要求2所述的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,其特征在于:所述步骤5)的等离子清洗器的功率为 $5-200$ 瓦。

一种具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料及其制法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种血液相容性界面医用人工材料,具体地说是涉及一种具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料,及其制备方法。

背景技术

[0002] 血液凝固是一种复杂的过程,虽然它在人体损伤情况下能暂时避免血液严重流失,但是在与外源性物质接触时,血液凝固系统也能够被激活,这将给医用人工材料的使用带来非常不利的影响。现有的医用人工材料在与血液相接触时,都会导致不同程度的凝血。例如,当前临床广为应用的人工血管是由涤纶材料或聚四氟乙烯材料制成的,均会引起不同程度的凝血和血栓的形成,从而将会导致血管阻塞,血液停滞,引起组织器官缺血,严重时可危及病人的生命。

[0003] 因此,所有与生物组织相接触的医用人工材料都应具有良好的生物相容性,包括血液相容性和组织相容性。评价医用人工材料的血液相容性一个重要指标就是这种材料对凝血系统的影响,也就是说是否会引起凝血或者血栓的形成。而血栓的形成是由血液中血小板的激活、粘附、变形以及聚集一系列过程导致的,因此,血小板的粘附是评价生物应用材料的主要指标之一。

[0004] 为了提高医用人工材料的抗凝血性能(即改善生物材料血液相容性),通常是开发具有理想血液相容性的新材料,或是对现有材料的表面进行修饰以改善材料的血液相容性。对于前者,目前尚未发现这类理想的血液相容性材料。对于后者,往往采用在没有血液相容性或者相容性较差的材料的表层涂敷抗血栓形成药物(抗凝剂)来改性,以期减少凝血的发生,但是,这种方法使用的抗凝剂如肝素进入血液循环后,将会干扰凝血系统的自身稳定,给患者带来许多副作用,如出血、血小板减少症等,长时间的使用也会出现抗凝剂的脱落,最终起不到降低血小板粘附的作用;或是采用将内皮或者间皮细胞移植到材料的表面来改善材料的血液相容性,但是特异性细胞会引起免疫反应导致患者对植入物产生排斥反应,这就不得不花时间高成本的针对每位个体培养特殊的细胞材料,另外,细胞与材料间的粘附力会随着时间的增长而减弱,细胞脱落就会达不到预期的效果。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于克服上述现有的血液相容性材料的种种缺陷,采用仿生设计原理,在人工材料表面构建微米的褶皱与纳米的凸起,经亲水处理,在流动条件下增加局部的剪切应力与扰动,从而提供一种可以有效减少激活血小板的粘附,提高血液相容性的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料。

[0006] 本发明的目的是通过如下的技术方案实现的:

[0007] 本发明提供的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料,材料表面结构由微米的褶皱以及纳米的凸起构成,纳米的凸起随机散落在褶皱上以及相邻褶皱之间的地方,其中,所述的褶皱的宽度为 $0.1-10\mu\text{m}$,高度为 $10-200\text{nm}$;间距为 $0-5\mu\text{m}$;所述的凸起的宽度为

10-500nm,高度为 2-200nm。

[0008] 本发明提供一种上述具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料的制备方法,如图 1 所示,包括如下的步骤:

[0009] 1) 首先在基板上通过溶液自组装的方法构建直径为 20-500nm 的纳米粒子紧密排列的模板;

[0010] 所述的基板为玻璃板、硅片、金属板、金属氧化物板以及高分子板等;所述金属氧化物板为 Al_2O_3 板;

[0011] 所述的溶液自组装方法为共价自组装、静电自组装、外延自组装等;

[0012] 所述的纳米粒子为 Au、Ag 等金属粒子,氧化钛、氧化锌、氧化铁等金属氧化物粒子,硫化镉等金属硫化物,硒化镉等金属硒化物,氧化硅等矿物质以及聚苯乙烯等高分子粒子;

[0013] 2) 然后将液态有机高分子或者融化的固态高分子倒在步骤 1) 的模板上,在真空度为 58-76cmHg、所用高分子的熔点以上的温度条件下减压保温 5-60 分钟,再使其固化形成高分子膜;

[0014] 所述的高分子材料为聚二甲基硅氧烷 (PDMS)、医用聚氯乙烯 (PVC)、胆甾型液晶 (LC)、向列型液晶、聚对苯二甲酸甲酯、环糊精、聚四氟乙烯、聚烯烃、硅橡胶、聚氨酯、涤纶、聚乙醇酸、聚乳酸、聚乙烯醇、硬脂酰葡聚糖、N-异丙基丙烯酰胺、壳聚糖及其衍生物、1,6-己二异氰酸酯胆固醇单酯、聚二甲基硅氧烷基甲基丙烯酸酯、聚丙交脂 (PLA)、聚己交脂 (PGA)、聚己内脂 (PCL)、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚苯乙烯 (PS)、纤维素、聚羟基丙酸脂、明胶或它们中的两种、三种或多种材料组成的共聚物;所述的聚氨酯为聚醚型聚氨酯 (PU);所述的聚烯烃为聚乙烯;

[0015] 3) 将步骤 2) 中的高分子膜从模板上分离出来,放到疏水剂中浸泡 0.5-5 个小时,自然晾干,作为一次膜;

[0016] 所述的疏水剂为氟硅烷、氟代有机硅氧烷、硅酸酯、全卤代乙烷、聚碳硅烷、丙烯酸聚合物改性蜡、氟化丙烯酸以及亲水亲油平衡值 (HLB) 小于 3 的疏水表面活性剂、或 C5-C17 的长链烷烃;所述氟硅烷为氟烷基烷氧基硅烷;

[0017] 其中,所述的氟代有机硅氧烷化合物的结构式为:

[0018] $(C_nF_{2n+1}X)_2N[CH_2CH_2N(C_nF_{2n+1}X)]_yCH_2CH_2CH_2Si(OR)_3$

[0019] 其中 $y = 0, 1$ 或 2 ; n 为选自 2-10 之一的整数;

[0020] $R = -CH_3, -C_2H_5$; $X = -CH_2CH_2-$, 或 $-SO_2NR_1CH_2CH_2-$

[0021] R_1 为 H, 或 C_1-C_4 的烷基

[0022] 所述的硅酸酯的结构式为:

[0023] $(CH_3)_mSi(OR_4)_{4-m}$; 其中 $R_4 = -CH_3, -C_2H_5$; $m = 0, 1, 2$

[0024] 所述的全卤代烷为 $CF_2ClCFCl_2, CF_2ClCF_2Cl, CFCl_2CFCl_2$ 或 CF_3CCl_3

[0025] 4) 以步骤 3) 制得的一次膜为模板,重复步骤 2) 的过程,从一次膜上剥离下来为二次膜;

[0026] 5) 将步骤 4) 制得的二次膜裁成四边形,表面贴附于直径为 1-20cm 的圆柱状物体上,将与一次膜相接触的一面暴露于空气,再在等离子清洗器中氧化 0.5-60 分钟;

[0027] 所述的等离子清洗器的功率为 5-200 瓦;

[0028] 6) 以步骤 5) 中氧化后的二次膜的一条对角线为轴,把不在对角线上的其它两个端点向上折起,当这两个端点的投影落在对角线上时停止翻折,将其复原,可得到本发明的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料。

[0029] 将步骤 6) 得到的界面结构材料作为底面,与具有微米级宽度的微流槽高分子模块进行键合,中间由微米级的高分子膜作为支撑构成微流小室;然后将血小板溶液经微流泵输送到该形成的微流小室,并保持恒定的速率让血小板溶液在微米耦合纳米结构表面流过一定的时间,并加入戊二醛溶液进行固定,并用乙醇进行梯度脱水;最后用荧光染料标定处理后的微室下表面的血小板,采用原子力显微镜与荧光显微镜同时对粘附的血小板数量进行测定,以判定材料血液相容性的好坏。

[0030] 从测试实验的原子力表征结果(如图 2a 所示)可以看出,激活的血小板在具有微纳耦合结构的界面几乎不粘附;从荧光图(如图 2b 所示)可以看出大测试面积上亮的血小板的数量很少;这就充分表明了该材料降低了凝血或者血栓形成的机会,从而显著提高了材料的血液相容性。

[0031] 人类自身的血管具有良好血液相容性,这是源于血管的内膜界面是一层紧密排列的内皮细胞,这些细胞构成了具有特定功能的界面,能够有效的降低血管中血小板的粘附甚至血栓的形成。本发明采用仿生设计原理,依据血管内膜在微纳层次的结构,在人工材料表面构建微米的褶皱与纳米的凸起,经亲水处理,在流动条件下增加局部的剪切应力与扰动,从而使得这种具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料可以有效减少激活血小板的粘附,提高血液相容性。本发明的这种材料在与血液、组织和/或其它体液直接相关领域具有广泛的应用前景。

[0032] 与现有的血液相容性材料相比,本发明的优点在于:

[0033] (1) 该发明在有机高分子表面模拟了微纳尺度的血管内膜结构,使得材料的界面接近真实血管内膜,使其抗凝血性能基本达到人体器官抗凝血性能的要求,提高了医用人工材料的生物相容性,提供了制备新型血液相容性材料的一个新途径。

[0034] (2) 本发明得到的材料克服了传统技术中仅在产品表面进行吸附、涂敷或接枝进行抗凝血改性所带来的效果不明显或使用时间很短暂的弊端,使得该材料不仅具有良好的抗凝血性能,而且延长了抗凝血性的使用寿命。

[0035] (3) 本发明不采用抗凝剂,是通过界面结构的作用提高了材料的血液相容性,因此材料引起的副作用会大大降低。

[0036] (4) 本发明具有微纳耦合界面结构的医用人工材料可用于制作接触血液的导管,需要抗凝血的医疗用具、医疗器皿、人工器官以及人工支架等与血液相接触的医疗器材及相关易耗品。

附图说明

[0037] 图 1 为本发明的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料制备方法的流程示意图;

[0038] 图 2 为血小板粘附实验后实施例 1 制得的具有特定微纳结构材料的原子力显微镜图像 (A) 与荧光图 (B)。

具体实施方式

[0039] 实施例 1

[0040] 将粒径为 100nm 的聚苯乙烯小球在溶液中进行共价自组装,在硅片上形成初始的聚苯乙烯纳米粒子紧密排列的模板。

[0041] 再把液态的聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 覆盖在模板上,室温条件下及 60cmHg 真空度下保持 10 分钟,然后转移到烘箱里 50℃ 下固化。

[0042] 将固化的高分子膜从硅片模板上剥离下来,然后放到全氟硅烷的乙醇溶液中浸泡 3 个小时,进行疏水化处理,自然晾干后作为一次膜。

[0043] 把液态的聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 覆盖在该一次膜上,室温条件下及 60cmHg 真空度下保持 20 分钟,再转移到烘箱里 70℃ 下固化,然后从一次膜上剥离下来,形成二次膜。

[0044] 将二次膜裁成四边形,表面贴附于直径为 3cm 的圆柱体上,有结构的一面(与一次膜相接触的一面)暴露于空气,再在功率为 20 瓦的等离子清洗器中氧化 10 分钟。

[0045] 最后将氧化过的二次膜从圆柱体上取下来进行扭转,以二次膜的一条对角线为轴,把不在对角线上的其它两个端点向上折起,当这两个端点的投影落在对角线上时停止翻折,将其复原,可以得到本发明的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料。

[0046] 从测试实验的原子力表征结果(附图 2a)可以看出,材料表面结构由微米的褶皱以及纳米的凸起构成,纳米的凸起随机散落在褶皱上以及相邻褶皱之间的地方。其中,所属的褶皱的宽度为 1 μ m,高度为 100nm,间距为 500nm;所述的突起的宽度为 100nm,高度为 10nm。从图 2a 中看到激活的血小板在具有微纳耦合结构的界面几乎不粘附;从荧光图(附图 2b)可以看出大测试面积上亮的血小板的数量很少;这些充分表明了该材料降低了凝血或者血栓形成的机会,从而显著提高了材料的血液相容性。

[0047] 实施例 2

[0048] 将粒径为 100nm 的二氧化硅小球在溶液中进行共价自组装,在硅片形成初始的氧化硅纳米粒子紧密排列的模板。

[0049] 再把熔化的聚四氟乙烯覆盖在模板上,380℃ 下及 65cmHg 真空度下保持 20 分钟,然后慢慢冷却固化。

[0050] 将固化的高分子膜从硅片模板上剥离下来,然后放到聚碳硅烷溶液中浸泡 3 个小时,进行疏水化处理后作为一次膜。

[0051] 把熔化的聚四氟乙烯倒在该一次膜上,380℃ 下及 65cmHg 真空度下保持 20 分钟,然后慢慢冷却固化,再从一次膜上剥离下来,形成二次膜。

[0052] 将二次膜裁成四边形,表面贴附于直径为 5cm 的圆柱体上,有结构的一面(与一次膜相接触的一面)暴露于空气,再在功率为 100 瓦的等离子清洗器中氧化 15 分钟。

[0053] 最后将氧化过的二次膜从圆柱体上取下来进行扭转,以二次膜的一条对角线为轴,把不在对角线上的其它两个端点向上折起,当这两个端点的投影落在对角线上时停止翻折,将其复原,可以得到本发明的具有微纳耦合界面结构的血液相容性材料。

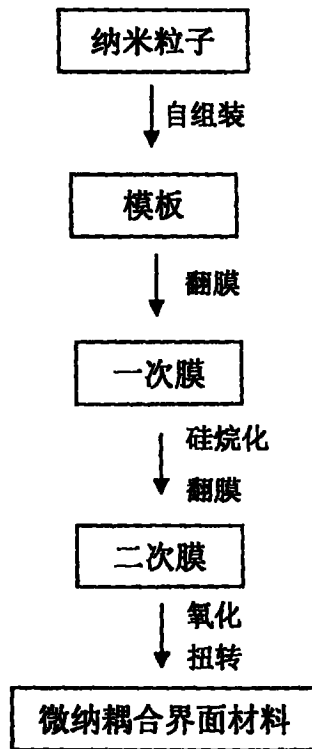


图 1

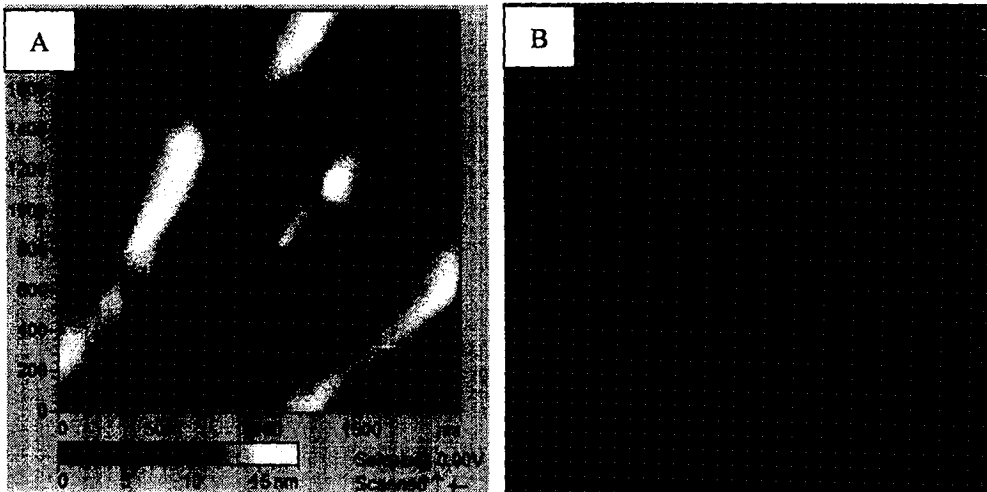


图 2