



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104988561 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 21

(21) 申请号 201510427308. 9

(22) 申请日 2015. 07. 20

(71) 申请人 江南大学

地址 214122 江苏省无锡市滨湖区蠡湖大道
1800 号

(72) 发明人 潘凯 刘晓亚 孙家娣 朱叶
顾瑶

(51) Int. Cl.

C25D 13/04(2006. 01)

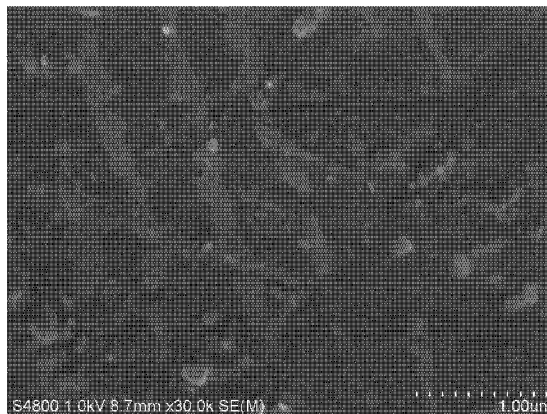
权利要求书1页 说明书3页 附图3页

(54) 发明名称

一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法。该制备方法包括：首先以透明质酸和蛋白为基元，在水相中自组装制备复合胶束粒子；再以上述复合胶束粒子溶液为电解液，结合恒电位电沉积技术在医用金属表面电诱导胶束成膜，得到基于透明质酸复合胶束的生物涂层，该涂层具有良好的生物相容性、生物可降解性、细胞相容性。该方法操作简便，条件温和，适用范围广。



1. 一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,其主要步骤为:

(1) 复合胶束的制备:首先配置一定浓度的透明质酸水溶液,加入适量蛋白,待蛋白完全溶解之后,调节上述溶液的 $\text{pH} = 3 \sim 6$,诱导复合体系发生自组装形成复合胶束,继续搅拌 $10 \sim 12$ 小时,固定复合胶束形貌;

(2) 生物涂层的制备:首先用 1200 目的金相砂纸打磨医用金属,然后依次用无水乙醇和丙酮对基材进行超声清洗,将上述预处理后的医用金属浸入步骤(1)所制备的复合胶束溶液中,采用电沉积技术施加恒电位电压,使荷电的胶束粒子向医用金属表面泳动并沉积成胶束膜,得到基于透明质酸复合胶束的生物涂层。

2. 根据权利要求 1 所述的一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,其特征在于,步骤(1)中所用透明质酸相对分子量在 $1 \times 10^3 \text{Da} \sim 1 \times 10^6 \text{Da}$,所用蛋白选自:牛血红蛋白、牛血清蛋白、球蛋白及鸡蛋白中的一种。

3. 根据权利要求 1 所述的一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,其特征在于,步骤(1)中所制备的透明质酸水溶液浓度为 $1 \sim 5 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,蛋白的加入量为 $1 \sim 3 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,透明质酸和蛋白之间的相互作用为静电作用、氢键作用。

4. 根据权利要求 1 所述的一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,其特征在于,步骤(1)中所制备的复合胶束具有 pH 敏感响应性、离子敏感响应性,胶束粒子尺寸在 $100 \sim 1000 \text{nm}$ 之间。

5. 根据权利要求 1 所述的一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述的医用金属选自:钛及钛合金、钴及钴基合金、316L 不锈钢。

6. 根据权利要求 1 所述的一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,其特征在于,步骤(2)中所采用的电沉积工艺条件为:恒电位电压范围为 $1 \sim 100 \text{V}$,电沉积时间为 $1 \sim 60 \text{min}$,所制备的涂层具有优异的生物相容性及细胞相容性。

一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,属于高分子材料和生物涂层相结合领域。

技术背景

[0002] 透明质酸是一种直链线型天然大分子,由 N-乙酰基-D-葡萄糖胺和 D-葡萄糖醛酸交替连结而成,大量存在于人的皮肤、关节和眼角膜等当中,具有优异的生物可降解性、细胞相容性、保湿性以及成膜性能,广泛运用在组织工程、化妆品、伤口防粘连及药物缓释等领域。透明质酸的主链上含有大量的羧基基团和羟基基团,可作为化学修饰位点,获得具有功能特性的透明质酸衍生物,利于制备透明质酸基多功能材料,拓展透明质酸的应用领域。

[0003] 相比于透明质酸分子链而言,其自组装胶束粒子具有较大的比表面积,同时兼有优异的生物相容性、生物可降解性、保湿性以及成膜性能,易于实现功能化,在生物涂层领域应用前景广泛。但在前人工作中,层层自组装、浸涂及喷涂法是目前制备基于胶束粒子涂层材料普遍采用的方法,如 Park 等将药物紫杉醇负载在透明质酸-g-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(HA-g-PLGA)自组装胶束当中,利用聚赖氨酸分子链与胶束粒子之间的层层自组装,制备载药涂层(J. Mater. Chem. 2009, 19(24), 4102-4107.)。这些方法步骤繁琐、可控性不强,适用范围窄,且涂层与基材之间作用力较弱。

[0004] 电沉积技术操作简便、所需设备投资少、生产成本低、对原材料的利用率高、工艺简单、易于操作、条件温和,是一种比较方便而且经济的方法。可通过调控电压、沉积时间及电解液浓度控制涂层的形成过程,且电沉积能够显著提高基材与涂层之间的结合强度,在生物涂层材料的制备中受到众多研究者的青睐。

[0005] 因而,本文发明了一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法。该制备方法将分子自组装技术与电沉积技术的优势结合到一起,操作步骤简便,实用性及适用性强,属于独创性发明。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供了一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法。该方法操作简便,条件温和、适用范围广,即通过电沉积技术,利用透明质酸和蛋白为基元,在水相中自组装制备复合胶束粒子,以复合胶束粒子溶液为电解液,通过恒电位电沉积技术在医用金属表面电诱导胶束成膜,得到基于透明质酸复合胶束的生物涂层。

[0007] 本发明的另一目的还在于可以通过控制复合胶束粒子溶液的终浓度及电沉积工艺条件,可以对胶束膜的性质进行调控。

[0008] 本发明的技术方案如下:

[0009] 一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,其制备步骤如下:

[0010] (1) 复合胶束的制备:首先配置一定浓度的透明质酸水溶液,加入适量蛋白,待蛋

白完全溶解之后,调节上述溶液的 $\text{pH} = 3 \sim 6$,诱导复合体系发生自组装形成复合胶束,继续搅拌 $10 \sim 12$ 小时,固定复合胶束形貌;

[0011] 所述透明质酸相对分子量在 $1 \times 10^3 \text{Da} \sim 1 \times 10^6 \text{Da}$,所用蛋白选自:牛血红蛋白、牛血清蛋白、球蛋白及鸡蛋白中的一种;

[0012] 所制备的透明质酸水溶液浓度为 $1 \sim 5 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,蛋白的加入量为 $1 \sim 3 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,透明质酸和蛋白之间的相互作用为静电作用、氢键作用;

[0013] 所述的复合胶束具有 pH 敏感响应性、离子敏感响应性,胶束粒子尺寸在 $100 \sim 1000 \text{nm}$ 之间。

[0014] (2) 生物涂层的制备:首先用 1200 目的金相砂纸打磨医用金属,然后依次用无水乙醇和丙酮对基材进行超声清洗,将上述预处理后的医用金属浸入步骤(1)所制备的复合胶束溶液中,采用电沉积技术施加恒电位电压,使荷电的胶束粒子向医用金属表面泳动并沉积成胶束膜,得到基于透明质酸复合胶束的生物涂层。

[0015] 所述的医用金属选自:钛及钛合金、钴及钴基合金、316L 不锈钢;所采用的电沉积工艺条件为:恒电位电压范围为 $1 \sim 100 \text{V}$,电沉积时间为 $1 \sim 60 \text{min}$,所制备的涂层具有优异的生物相容性及细胞相容性。

[0016] 本发明的有益效果:本发明创新性地以透明质酸和蛋白为基元,在水相中自组装制备复合胶束粒子,通过恒电位电沉积技术在医用金属表面电诱导胶束成膜,制备生物相容性和生物可降解性均较好的医用生物涂层材料,操作步骤简便,实用性及适用性强,属于独创性发明。

附图说明

[0017] 图 1 是实施例 1 中复合自组装胶束溶液的数码照片;

[0018] 图 2 是实施例 2 中复合胶束的投射电子显微镜图片;

[0019] 图 3 是实施例 3 中生物涂层的 SEM 形貌图。

具体实施方式

[0020] 以下结合实施例对本发明作进一步说明,但本发明并不局限于此。

[0021] 实施例 1

[0022] 一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,具体制备步骤如下:

[0023] (1) 复合胶束的制备:将分子量为 $1 \times 10^4 \text{Da}$ 的透明质酸溶于水溶液,形成 $1 \text{mg}/\text{mL}$ 的透明质酸溶液,加入牛血红蛋白使溶液中蛋白最终浓度为 $1 \text{mg}/\text{mL}$,待牛血红蛋白完全溶解之后,调节上述溶液的 $\text{pH} = 4.5$,促使体系发生复合组装形成复合自组装胶束,继续搅拌 11 小时,固定复合胶束形貌,样品的数码照片如附图 1 所示。

[0024] (2) 生物涂层的制备:首先用 1200 目的金相砂纸打磨医用钛合金,然后依次用无水乙醇和丙酮对其进行超声清洗,将上述预处理后的医用钛合金作为阳极浸入步骤(1)所制备的复合胶束溶液中, 20V 恒电位电压下沉积 20min ,使荷负电的胶束粒子向医用钛合金表面泳动并沉积成胶束膜,得到基于透明质酸复合胶束的生物涂层。

[0025] 实施例 2

[0026] 一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,具体制备步骤如下:

[0027] (1) 复合胶束的制备:将分子量为 1×10^6 Da 的透明质酸溶于水溶液,形成 3mg/mL 的透明质酸溶液,加入牛血清蛋白使溶液中蛋白最终浓度为 2mg/mL,待牛血清蛋白完全溶解之后,调节上述溶液的 pH = 3,促使体系发生复合组装形成复合自组装胶束,继续搅拌 10 小时,固定复合胶束形貌,复合胶束的透射电子显微镜图片如附图 2 所示。

[0028] (2) 生物涂层的制备:首先用 1200 目的金相砂纸打磨医用镁合金,然后依次用无水乙醇和丙酮对其进行超声清洗,将上述预处理后的医用镁合金作为阳极浸入步骤 (1) 所制备的复合胶束溶液中,90V 恒电位电压下沉积 5min,使荷负电的胶束粒子向医用镁合金表面泳动并沉积成胶束膜,得到基于透明质酸复合胶束的生物涂层。

[0029] 实施例 3

[0030] 一种基于透明质酸复合胶束的生物涂层制备方法,具体制备步骤如下:

[0031] (1) 复合胶束的制备:将分子量为 1×10^5 Da 的透明质酸溶于水溶液,形成 5mg/mL 的透明质酸溶液,加入鸡蛋白使溶液中蛋白最终浓度为 3mg/mL,待鸡蛋白完全溶解之后,调节上述溶液的 pH = 5.8,促使体系发生复合组装形成复合自组装胶束,继续搅拌 12 小时,固定复合胶束形貌。

[0032] (2) 生物涂层的制备:首先用 1200 目的金相砂纸打磨医用钴基合金,然后依次用无水乙醇和丙酮对其进行超声清洗,将上述预处理后的医用钴基合金作为阳极浸入步骤 (1) 所制备的复合胶束溶液中,50V 恒电位电压下沉积 40min,使荷负电的胶束粒子向医用钴基合金表面泳动并沉积成胶束膜,得到基于透明质酸复合胶束的生物涂层,涂层的 SEM 形貌图如附图 3 所示。

[0033] 上述实施例用来解释说明本发明,而不是对本发明进行限制,在本发明的精神和权利要求的保护范围内,对本发明作出的任何修改和改变,都落入本发明的保护范围。



图 1

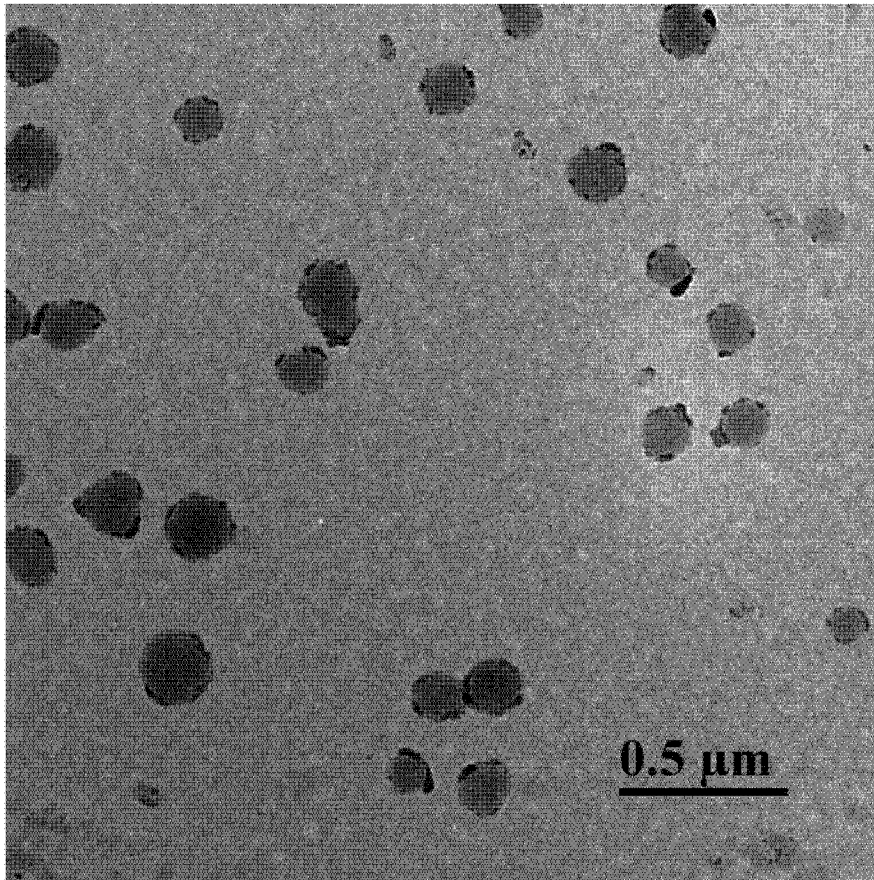


图 2

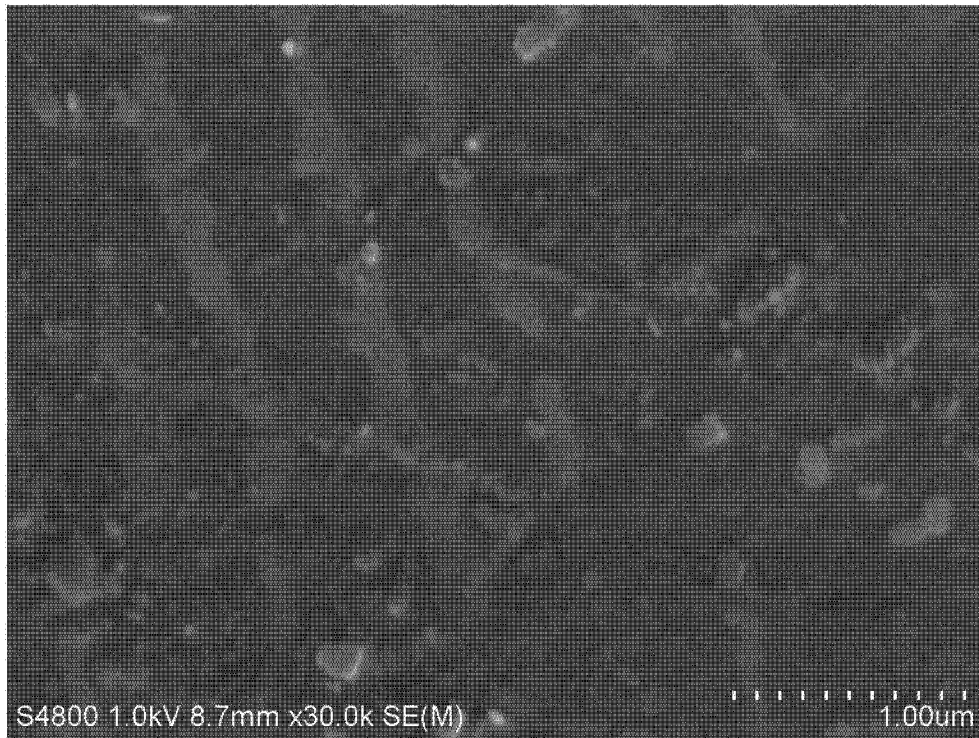


图 3