



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105887327 B

(45)授权公告日 2018.10.12

(21)申请号 201410202056.5

A61L 15/28(2006.01)

(22)申请日 2014.05.13

A61L 15/26(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61L 15/44(2006.01)

申请公布号 CN 105887327 A

A61L 15/42(2006.01)

(43)申请公布日 2016.08.24

D06M 11/65(2006.01)

(73)专利权人 香港理工大学深圳研究院

D06M 11/56(2006.01)

地址 518000 广东省深圳市南山区高新技

D06M 101/10(2006.01)

术产业园南区粤兴一道18号香港理工

D06M 101/38(2006.01)

大学产学研大楼501室

## (56)对比文件

(72)发明人 胡金莲 谭淋

CN 102691176 A,2012.09.26,

(74)专利代理机构 深圳市万商天勤知识产权事

CN 102691176 A,2012.09.26,

务所(普通合伙) 44279

CN 101954117 A,2011.01.26,

代理人 王志明 罗镇东

CN 2676917 Y,2005.02.09,

(51)Int.Cl.

CN 1721004 A,2006.01.18,

D04H 1/4382(2012.01)

CN 1961974 A,2007.05.16,

D04H 1/728(2012.01)

CN 101187111 A,2008.05.28,

A61L 15/32(2006.01)

JP 特开2005-290610 A,2005.10.20,

审查员 张文娟

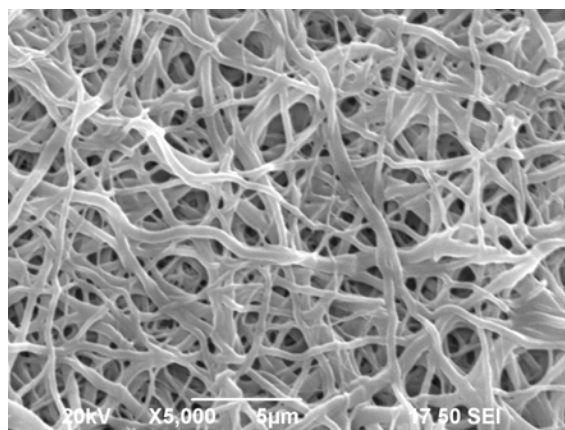
权利要求书1页 说明书5页 附图5页

## (54)发明名称

一种复合纳米纤维膜及其制备方法

## (57)摘要

本发明公开了一种复合纳米纤维膜,由壳聚糖、明胶和形状记忆聚氨酯三种材料复合组成,所述壳聚糖与明胶的重量比为(0.5-2):1,壳聚糖和明胶两种材料的总重量与所述形状记忆聚氨酯重量的比为(0.2-2):1.该复合纳米纤维膜的制备方法包括以下步骤:将壳聚糖、明胶和形状记忆聚氨酯三种材料溶解于溶剂中得均相溶液;将所述均相溶液通过静电纺丝方法制得所述复合纳米纤维膜,并将复合纳米纤维膜进行适宜的后处理.本发明提供的复合纳米纤维膜具备较好的细胞相容性、广谱抗菌活性、较好的止血性能、较好的透气性、较好的机械强度、较好的形状记忆功能、较好的水蒸气透过率、较好的热稳定性和较好的吸液率,可作为生物医用敷料使用.



1. 一种复合纳米纤维膜,其特征在于,由壳聚糖、明胶和形状记忆聚氨酯三种材料复合组成;

所述的形状记忆聚氨酯的分子量为50000~300000,以结晶-熔融温度为转变温度的温敏型形状记忆聚氨酯;

所述壳聚糖与明胶的重量比为(0.5-2):1,壳聚糖和明胶两种材料的总重量与所述形状记忆聚氨酯重量的比为(0.2-2):1。

2. 根据权利要求1所述的复合纳米纤维膜,其特征在于:所述的壳聚糖的分子量为100000~1000000,脱乙酰度为65%~90%,粘度为100~1000 mpa.s。

3. 根据权利要求2所述的复合纳米纤维膜,其特征在于:所述的明胶的分子量为1000~50000,Bloom值为100~300。

4. 一种如权利要求1所述的复合纳米纤维膜的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:将壳聚糖、明胶和形状记忆聚氨酯三种材料溶解于溶剂中得均相溶液;将所述均相溶液通过静电纺丝方法制得所述复合纳米纤维膜。

5. 根据权利要求4所述的复合纳米纤维膜的制备方法,其特征在于,还包括以下后处理步骤:将得到的纳米纤维膜浸泡于浓度为 $1 \times 10^{-6}$ ~ $1 \times 10^{-3}$ mol/L的硝酸银溶液或硫酸银溶液中0.5-5h,环境自然干燥得后处理后的复合纳米纤维膜。

6. 根据权利要求4所述的复合纳米纤维膜的制备方法,其特征在于:所述溶剂为酸性溶剂,所述壳聚糖、明胶和形状记忆聚氨酯的质量和与溶剂质量的比为(5-25):100。

7. 根据权利要求6所述的复合纳米纤维膜的制备方法,其特征在于:所述酸性溶剂为乙酸、甲酸、三氟乙酸、二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺中的一种或多种。

8. 根据权利要求4所述的复合纳米纤维膜的制备方法,其特征在于,所述静电纺丝方法的参数是:电压为10-30kv、喷头与收集板距离为8-20cm、收集板转数为1-50rpm、温度为16-28℃、湿度为20%-60%。

## 一种复合纳米纤维膜及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种形状记忆高分子材料,尤其涉及一种可以作为医用伤口敷料使用的复合纳米纤维膜材料。

### 背景技术

[0002] 静电纺丝技术是一个传统且高效的纳米纤维制备手段之一,对近年来纳米科技的发展有重要的推动作用。目前纳米纤维膜一般是采用具备一定功能与活性的高分子材料通过优化的电纺工艺而获得的无纺布膜。这样的无纺布膜通常具备较好的透气性、较好的水蒸气透过率、较好的吸液率等功能,同时其可具有类似细胞外基质的结构和功能,可促进损伤组织快速修复。因此多功能纳米纤维膜在医用伤口敷料、组织支架、体内药物载体等领域有着广泛的应用前景。

[0003] 随着对创面愈合过程的病理、生理的深入研究,人们对创面愈合、原位组织修复以及采用敷料的后期移除与降解等过程的理解愈加深刻且要求越来越高,促使医用伤口敷料的不断改进与发展。因此仅从单一或局限的抵御机械因素(如碰撞、发炎等)、抵御异物污染和化学刺激、防止二度感染等功能方面已经要求延伸发展多功能的医用伤口敷料。虽然目前许多新型的创面护理用敷料相对于传统敷料已经发生革命性的变化,且不同功能性的医用敷料(如:合成纤维类敷料类、多聚膜类敷料类、发泡多聚体类、敷料水胶体类、敷料藻酸盐敷料等)已被临床护理人员选用,但是几乎所有的敷料都还存在各种不同缺陷,包括:功能缺少(如通透性太高、黏附性太强、吸液能力差、不易降解或降解物有毒或致炎症等)、工业化生产难度大(如技术不稳定、生产效率低等)和成本太高(材料昂贵、设备投入大等)。即便目前藻酸盐类敷料是被国际认可的医用敷料,其依然存在成本较高以及需借助辅助敷料加以固定在伤口等问题。

[0004] 目前采用纳米纤维膜作为医用伤口敷料的市场产品微乎其微,但其独特的结构与功能已经得到人们深入研究以及趋于市场化的重视。不少研究者选择单一或复合的天然蛋白质类(如胶原蛋白、明胶、蚕丝蛋白、角蛋白等)、多糖类(壳聚糖、纤维素、透明质酸等)以及合成高分子(如聚己内酯,聚氨酯等)通过静电纺丝技术来获功能性的纳米纤维膜,并对其多功能的表现进行逐一研究(J. Han, et al. Biomacromolecules, 2010, 12, 399-408; C. Huang, et al. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2011, 82, 307-315; E. Vatankhah, et al. Journal of biomaterials applications, 2014, 28, 909-921)。Rho等选用戊二醛对胶原蛋白纤维进行化学交联,提高了其拉伸强度,并在交联后的纳米纤维表面再次涂敷一层I型胶原蛋白,研究发现其可有助于伤口的早期恢复(K. S. Rho, et al. Biomaterials, 2006, 27, 1452-1461);Schneider等将表皮生长因子引入到蚕丝蛋白纤维膜中,研究发现其可以显著加速伤口愈合(A. Schneider, et al. Actabiomaterialia, 2009, 5, 2570-2578);而为了获得较显著的抗菌性能的纳米纤维膜,Hong在PVA纳米纤维中引入银粒子,最终获得具广谱抗菌的纳米纤维膜,以便可作为伤口敷料使用(K. H. Hong, et al. Polymer Engineering & Science, 2006, 47, 43-

49);另外由于通常单一蛋白或多糖分子的纳米纤维膜,由于其机械强度不够或阻水侵蚀能力较弱,伤口愈合过程中容易变形,不少研究者将蛋白或多糖类分子与合成高分子共混进行电纺或加入化学交联剂来获得高强度的纳米纤维膜(E. J. Chong, et al. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3, 321-330; P. Rujitanaroj, et al. *Polymer*, 2008, 49, 4723-4732; M. Dubský, et al. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2012, 23, 931-941)。

[0005] 现有的用于伤口敷料的纳米纤维膜也存在一些不足之处:其功能较为局限或单一,功能之间不能互补或同时存在,如抗菌性较强的纳米纤维膜伤口敷料却存在细胞毒性;另外为了提高纤维膜强度,引入化学交联剂,却带来了不安全和成本提高问题。

## 发明内容

[0006] 本发明要解决的技术问题是提供一种具有多种功能、可以作为医用伤口敷料使用的复合纳米纤维膜。

[0007] 本发明解决其技术问题所采用的技术方案是:

[0008] 一种复合纳米纤维膜,由壳聚糖、明胶和形状记忆聚氨酯三种材料复合组成。

[0009] 所述壳聚糖与明胶的重量比为(0.5-2):1,壳聚糖和明胶两种材料的总重量与所述形状记忆聚氨酯重量的比为(0.2-2):1。

[0010] 所述的壳聚糖的分子量为100000~1000000,脱乙酰度为65%~90%,粘度为100~1000 mpa.s。

[0011] 所述的明胶的分子量为1000~50000,Bloom值为100~300。

[0012] 所述的功能聚氨酯的分子量为50000~300000,以结晶-熔融温度为转变温度的温敏型形状记忆聚氨酯。

[0013] 本发明还提供一种制备上述复合纳米纤维膜的制备方法:

[0014] 一种复合纳米纤维膜的制备方法,包括以下步骤:将壳聚糖、明胶和形状记忆聚氨酯三种材料溶解于溶剂中得均相溶液;将所述均相溶液通过静电纺丝方法制得所述复合纳米纤维膜。

[0015] 优选的,上述制备方法还包括以下后处理步骤:将得到的纳米纤维膜浸泡于浓度为 $1 \times 10^{-6}$ ~ $1 \times 10^{-3}$  mol/L的硝酸银溶液或硫酸银溶液中0.5-5h,环境自然干燥得后处理后的复合纳米纤维膜。

[0016] 所述溶剂为酸性溶剂,所述壳聚糖、明胶和形状记忆聚氨酯的质量和与溶剂质量的比为(5-25):100。

[0017] 所述酸性溶剂为乙酸、甲酸、三氟乙酸、二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺中的一种或多种。

[0018] 所述静电纺丝方法的参数是:电压为10-30kv、喷头与收集板距离为8-20cm、收集板转速为1-50rpm、温度为16-28℃、湿度为20%-60%。

[0019] 与现有技术相比较,本发明提供的复合纳米纤维膜具备较好的细胞相容性、广谱抗菌活性相容性、较好的止血性能、较好的透气性、较好的机械强度、较好的形状记忆功能、较好的水蒸气透过率、较好的热稳定性和较好的吸液率等多功能;本发明的复合纳米纤维膜的制备方法操作步骤十分简单,同时操作工艺也十分容易掌握。因而,本发明的复合纳米

纤维膜及其制备方法在医用伤口敷料领域具备可观的潜在应用和商业价值。

### 附图说明

[0020] 图1为本发明后处理前的复合纳米纤维膜的加速电压为20kv、倍数为5000倍、尺度是5微米的电镜照片；

[0021] 图2为本发明后处理前的复合纳米纤维膜的加速电压为20kv、倍数为20000倍、尺度是1微米的电镜照片；

[0022] 图3为本发明后处理前的复合纳米纤维膜的尺寸分布图；

[0023] 图4为本发明后处理后的复合纳米纤维膜的加速电压为20kv、倍数为5000倍、尺度是5微米的电镜照片；

[0024] 图5为本发明后处理后的复合纳米纤维膜的加速电压为20kv、倍数为20000倍、尺度是1微米的电镜照片；

[0025] 图6为本发明后处理后的复合纳米纤维膜的尺寸分布图；

[0026] 图7为本发明后处理后的复合纳米纤维膜的细胞毒性测试图；

[0027] 图8为本发明的复合纳米纤维膜的形状记忆效应测试图；

[0028] 图9为本发明的复合纳米纤维膜的形状固定率( $R_f$ )和形状回复率( $R_r$ )测试图。

### 具体实施方式

[0029] 下面通过实施例对本发明做进一步说明。

[0030] 在以下各实施案例中的含量或浓度,除特别说明外,均为重量含量或重量浓度。

[0031] 实施例1-2是原料中的形状记忆聚氨酯的实施例:

[0032] 实施例1

[0033] 在具有真空接口、温度计、机械搅拌的100ml三口烧瓶中加入40g 聚己内酯二醇(分子量4000g/mol), 3.6g 1,4-丁二醇。油浴加热至100度,真空度100Pa下真空脱水1.5小时,之后解除真空并降温到80℃,加入MDI 12.5克,快速搅拌20秒后,倒入聚四氟乙烯托盘中于100度烘箱熟化24小时即得形状记忆聚氨酯。

[0034] 实施例2

[0035] 在具有真空接口、温度计、机械搅拌的100ml三口烧瓶中中加入40g PBA(分子量4000g/mol)。油浴加热至100度,真空度100Pa下真空脱水1.5小时,之后解除真空并降温到80℃,加入MDI 5克,于氮气保护下控制反应温度为80℃反应2小时。之后加入DMAc 65g溶解,再于搅拌状态下缓慢滴加30g 含有浓度为2%的EDA的DMAc溶液,继续反应2小时即得形状记忆聚氨酯溶液。其中形状记忆聚氨酯可通过聚氨酯溶液在水中沉析、干燥得到。

[0036] 可以理解的,所述形状记忆聚氨酯还可以采用其他以结晶-熔融温度为转变温度的温敏型形状记忆聚氨酯,其合成原料为结晶性聚醚或聚酯多元醇、端羟基或端氨基扩链剂以及二异氰酸酯,其中端羟基或端氨基扩链剂以及二异氰酸酯组成的硬段的含量优选为40%-60%。所述的结晶性基聚醚或聚酯多元醇的分子量为2000-10000,优选为3000-6000。所述结晶性聚醚或聚酯多元醇在聚氨酯中的含量为10-50%,优选为10%-30%。所述结晶性聚醚或聚酯多元醇可选用聚四亚甲基醚二醇(PTMEG)、聚己内酯二醇(PCL)、聚己二酸丁二醇酯二醇(PBA)或聚己二酸己二醇酯二醇(PHA);所述端羟基或端氨基扩链剂可选用1,4-丁二醇

(BDO)、乙二醇(EG)或乙二胺(EDA);所述二异氰酸酯可选用二苯基甲烷二异氰酸酯(MDI)或1,6-己二异氰酸酯(HDI)。

[0037] 实施例3-7是制备本发明的复合纳米纤维膜的实施例:

[0038] 实施例3:

[0039] 称量0.15g分子量为200000、脱乙酰度为85%、粘度值为500mpa.s的壳聚糖,0.15g分子量为30000、Bloom值为200的明胶,以及0.70g实施例1制得的形状记忆聚氨酯,溶解于重量比为甲酸:冰醋酸 = 1:1的混合酸性溶剂中,使其浓度为10%。之后以静电纺丝方法制得复合纳米纤维膜,电纺参数是:电压为15kv、喷头与收集板距离为10cm、收集板转数为10rpm、温度为 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度为 $35 \pm 3\%$ 。

[0040] 最后进行后处理,后处理步骤是:将所述复合纳米纤维膜浸泡于浓度为 $1 \times 10^{-5}\text{mol/L}$ 硫酸银溶液3h;环境自然干燥。

[0041] 实施例4:

[0042] 称量0.2g分子量为500000、脱乙酰度为80%、粘度值为1000mpa.s的壳聚糖,0.1g分子量为30000、Bloom值为300的明胶,以及0.70g实施例1制得的形状记忆聚氨酯,溶解于单一组分的甲酸溶剂中,使其浓度为8%。之后以静电纺丝方法制得复合纳米纤维膜,电纺参数是:电压为18kv、喷头与收集板距离为12cm、收集板转数为5rpm、温度为 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度为 $45 \pm 3\%$ 。

[0043] 最后进行后处理,后处理步骤是:将所述复合纳米纤维膜浸泡于浓度为 $1 \times 10^{-4}\text{mol/L}$ 硝酸银溶液2h;环境自然干燥。

[0044] 实施例5:

[0045] 称量0.1g分子量为100000、脱乙酰度为65%、粘度值为200mpa.s的壳聚糖,0.2g分子量为10000、Bloom值为100的明胶,以及1.2g实施例1制得的形状记忆聚氨酯,溶解于重量比为三氟乙酸:甲酸 = 1:1的混合酸性溶剂中,使其浓度为6%。之后以静电纺丝方法制得复合纳米纤维膜,电纺参数是:电压为22kv、喷头与收集板距离11cm、收集板转数为20rpm、温度是 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度是 $35 \pm 3\%$ 。

[0046] 最后进行后处理,后处理步骤是:将所述复合纳米纤维膜浸泡于浓度为 $2 \times 10^{-5}\text{mol/L}$ 硫酸银溶液0.5h;环境自然干燥。

[0047] 实施例6:

[0048] 称量0.2g分子量为160000、脱乙酰度为80%、粘度值为600mpa.s的壳聚糖,0.4g分子量为8000、Bloom值为100的明胶,以及0.8g实施例2制得的形状记忆聚氨酯,溶解于重量比为甲酸:乙酸 = 1:1的混合酸性溶剂中,使其浓度为6%。之后以静电纺丝方法制得复合纳米纤维膜,电纺参数是:电压为25kv、喷头与收集板距离为15cm、收集板转数为50rpm、温度为 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度为 $30 \pm 3\%$ 。

[0049] 最后进行后处理,后处理步骤是:将所述复合纳米纤维膜浸泡于浓度为 $1 \times 10^{-5}\text{mol/L}$ 硫酸银溶液2h;环境自然干燥。

[0050] 实施例7:

[0051] 称量0.15g分子量为200000、脱乙酰度为85%、粘度值为500mpa.s的壳聚糖,0.15g分子量为30000、Bloom值为200的明胶,以及0.70g实施例2制得的形状记忆聚氨酯,溶解于重量比为甲酸:二甲基甲酰胺 = 2:1的混合酸性溶剂中,使其浓度为12%。之后以静电纺丝

方法制得复合纳米纤维膜,电纺参数是:电压为10kv、喷头与收集板距离为8cm、收集板转数为10rpm、温度为 $28 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度为 $25 \pm 3\%$ 。

[0052] 最后进行后处理,后处理步骤是:将所述复合纳米纤维膜浸泡于浓度为 $1 \times 10^{-3}$  mol/L硫酸银溶液5h;环境自然干燥。

[0053] 使用型号为“JEOL Model JSM-6490”的扫描电镜对实施例3-7制得的后处理前和后处理后的复合纳米纤维膜进行测定,结果请见图1-6,可知本发明的复合纳米纤维膜在后处理后直径增大。此外,由图4-6可知,经过后处理的本发明的复合纳米纤维膜依然保持良好的纤维形态,说明本发明的复合纳米纤维膜具备良好的阻水侵蚀的能力。

[0054] 本发明的后处理后的复合纳米纤维膜的细胞毒性测试请见图7,可知细胞相容性良好。

[0055] 本发明的复合纳米纤维膜的形状记忆测试请见图8,测试条件为:在 $40^\circ\text{C}$ 下将材料拉伸30%形变,然后在室温 $22-25^\circ\text{C}$ 下进行固定,再在 $40^\circ\text{C}$ 下回复,连续3次循环。测试得到本发明的复合纳米纤维膜的形状固定率( $R_f$ )和形状回复率( $R_r$ )请见图9,可知形状固定率在90%以上,而形状回复率在30%以上,具备良好的形状记忆功能。

[0056] 本发明的复合纳米纤维膜的透气性采用水蒸气透过性实验检测,采用以下公式计算:

$$\text{Water Vapor Permeability (WVP) (mg. cm}^{-2}\text{.h}^{-1}\text{)} \\ = \frac{\text{Water weight change (mg)}}{\text{CNMs exposure area (cm}^2\text{)} \times \text{exposure time (h)}}$$

[0058] 其中“Water Vapor Permeability”是指水蒸气透过性,“Water weight change”是指水的重量改变,“CNMs exposure area”是遮盖于水上方的本发明的复合纳米纤维膜的暴露面积,“exposure time”是指暴露时间。

[0059] 结果是:WVP= $4.20 \pm 0.10$  mg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>,透气性良好。

[0060] 本发明的复合纳米纤维膜的吸液率采用PBS缓冲液吸收进行检测,采用以下公式计算:

$$\text{WAR (\%)} = (\text{W}_{\text{wet}} - \text{W}_{\text{dry}}) / \text{W}_{\text{dry}} \times 100$$

[0062] 其中“WAR”是指吸液率,“ $\text{W}_{\text{wet}}$ ”是指吸满PBS缓冲液的本发明的复合纳米纤维膜的重量,“ $\text{W}_{\text{dry}}$ ”是指干燥状态下的本发明的复合纳米纤维膜的重量。

[0063] 结果是:WAR (%)= $46.4 \pm 0.3$ ,吸液率良好。

[0064] 本发明的复合纳米纤维膜的机械性能采用instron拉伸测定,其结果是:

[0065]

最大负载/N	最大负载时的拉伸应力/MPa	断裂伸长率/%
5.43	6.03	57.63

[0066] 可知本发明的复合纳米纤维膜具有良好的机械性能。

[0067] 以上所述仅为本发明的优选实施例,并不用于限制本发明,本发明的保护范围以权利要求书为准。本领域的普通技术人员可以根据本发明的公开内容,对本发明的具体实施例或参数等作出各种改变以实施本发明,而不必付出创造性的劳动。

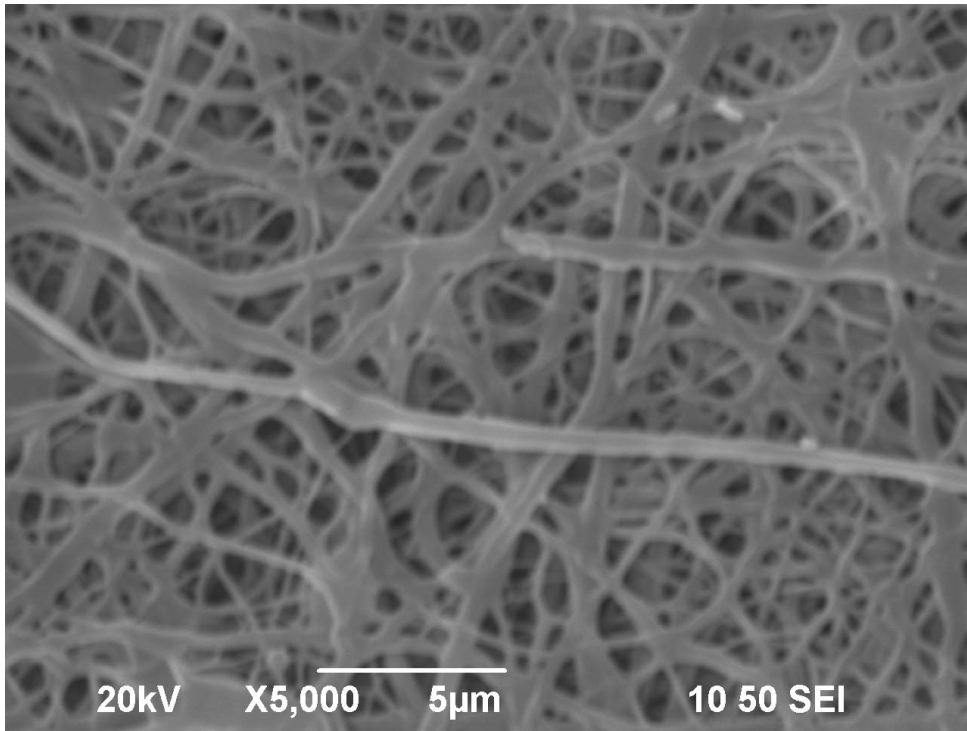


图1

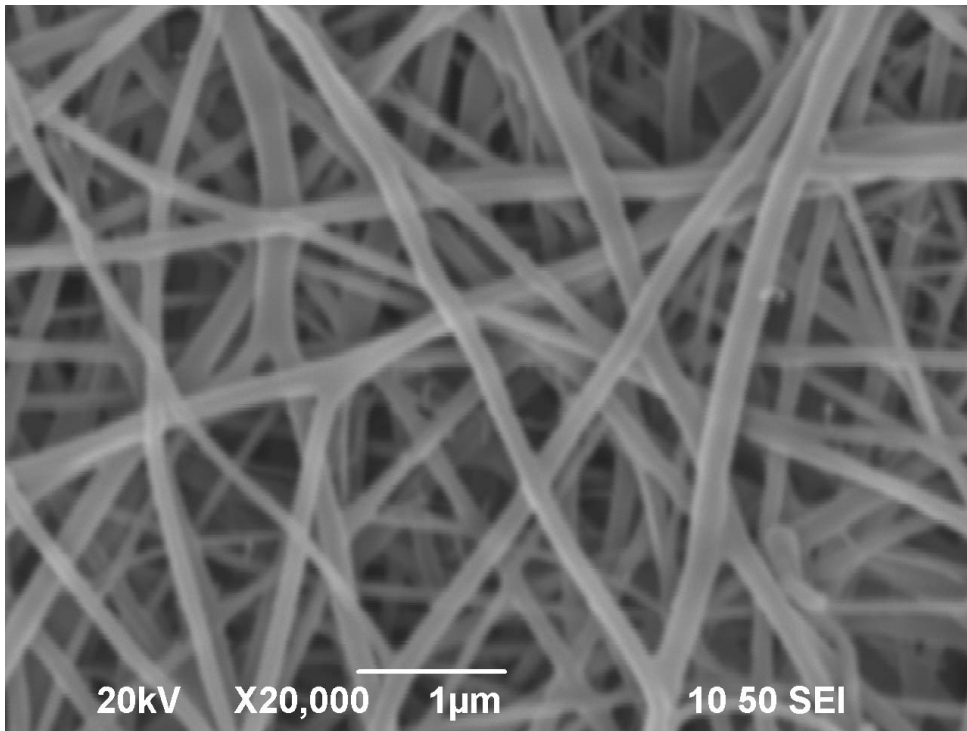


图2



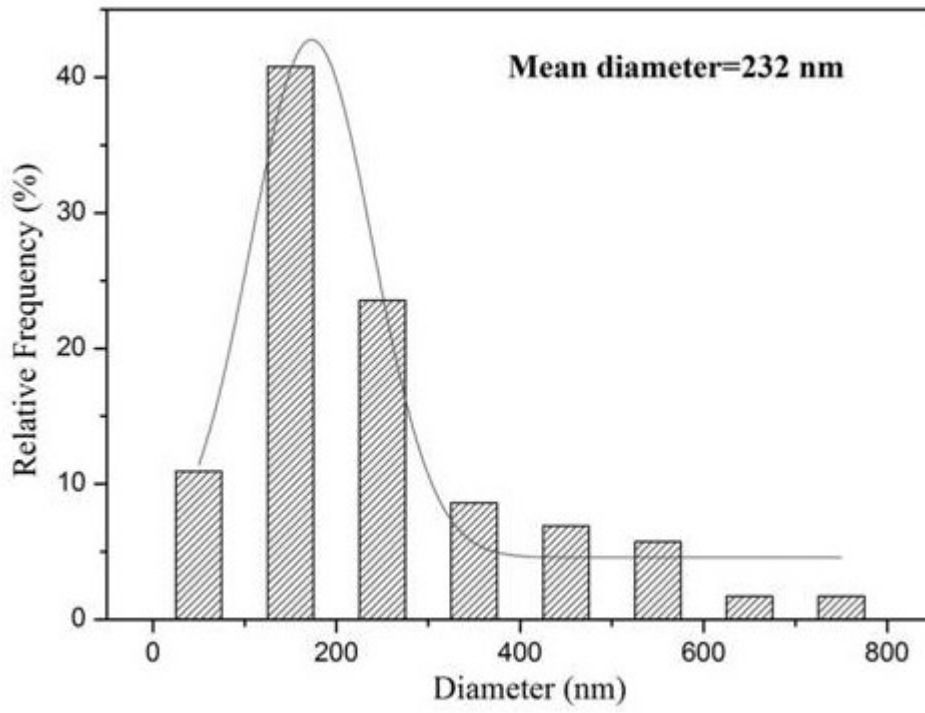


图3

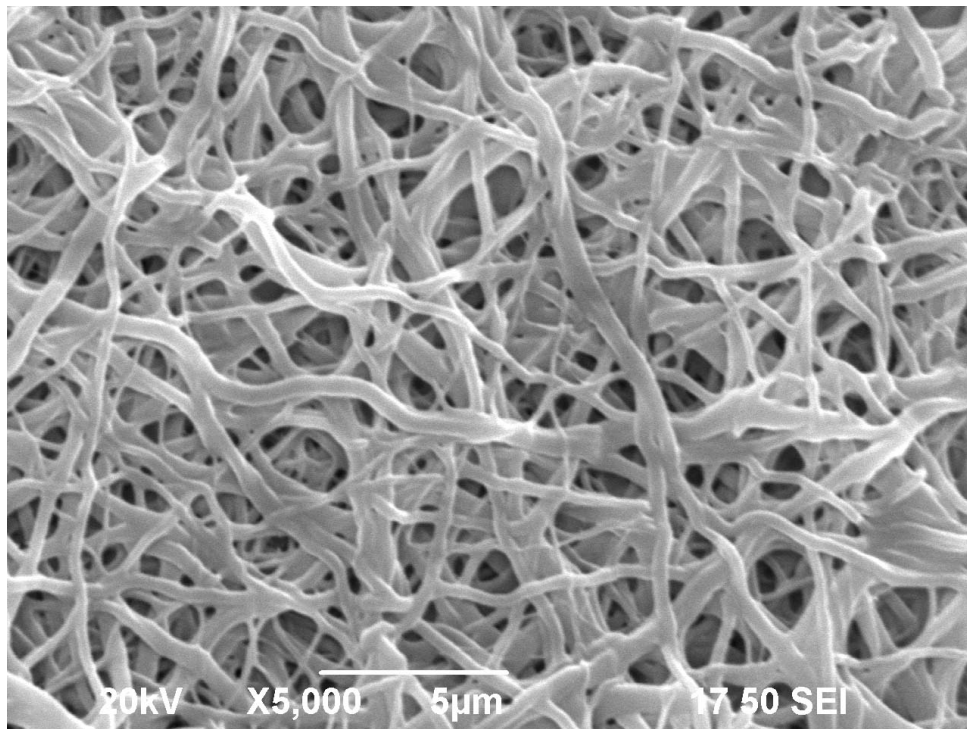


图4

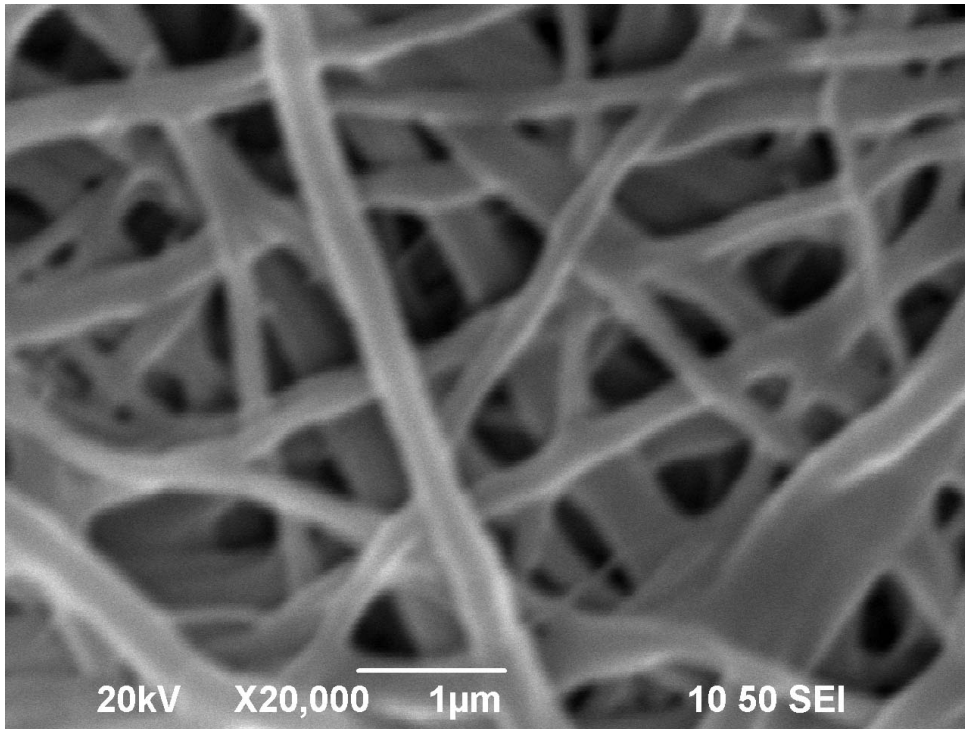


图5

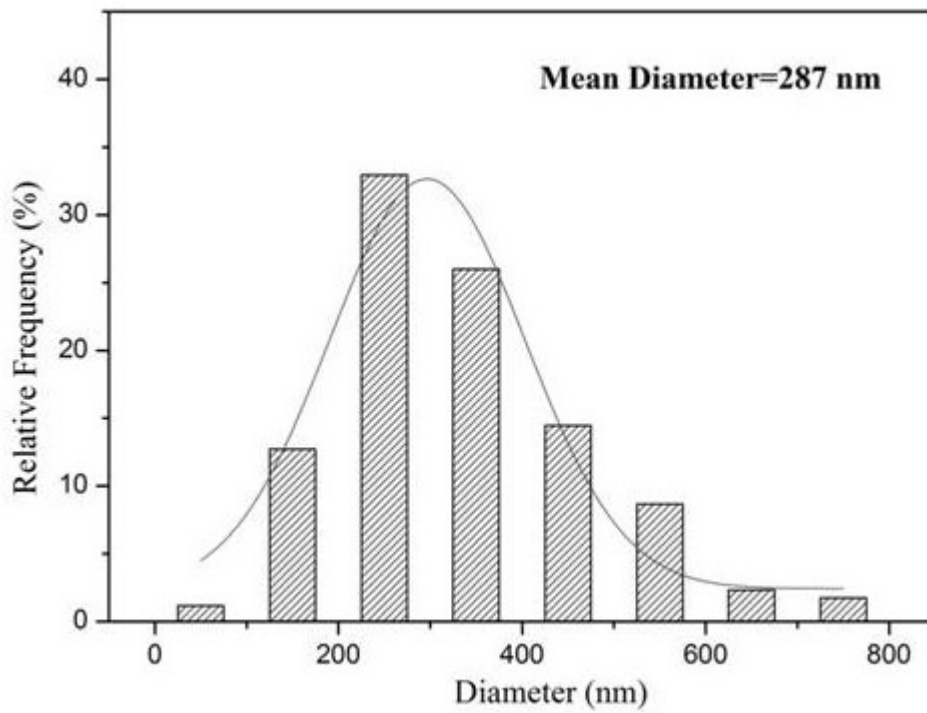


图6

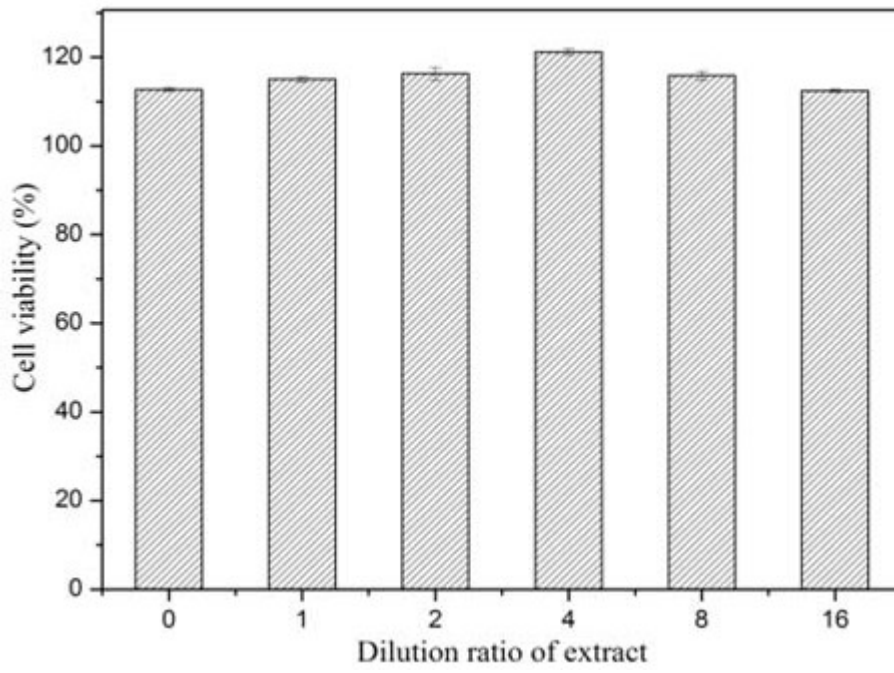


图7

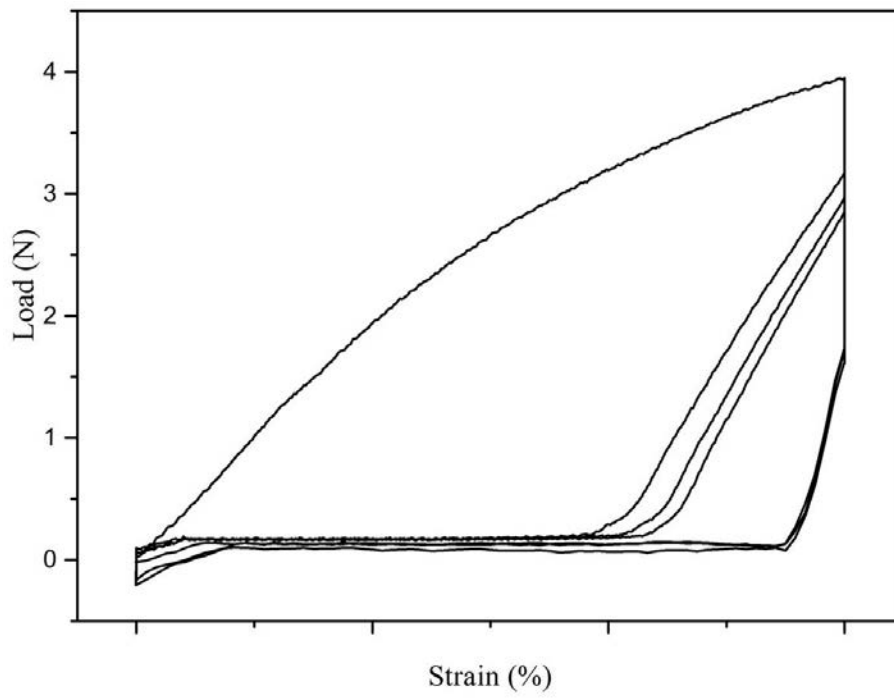


图8

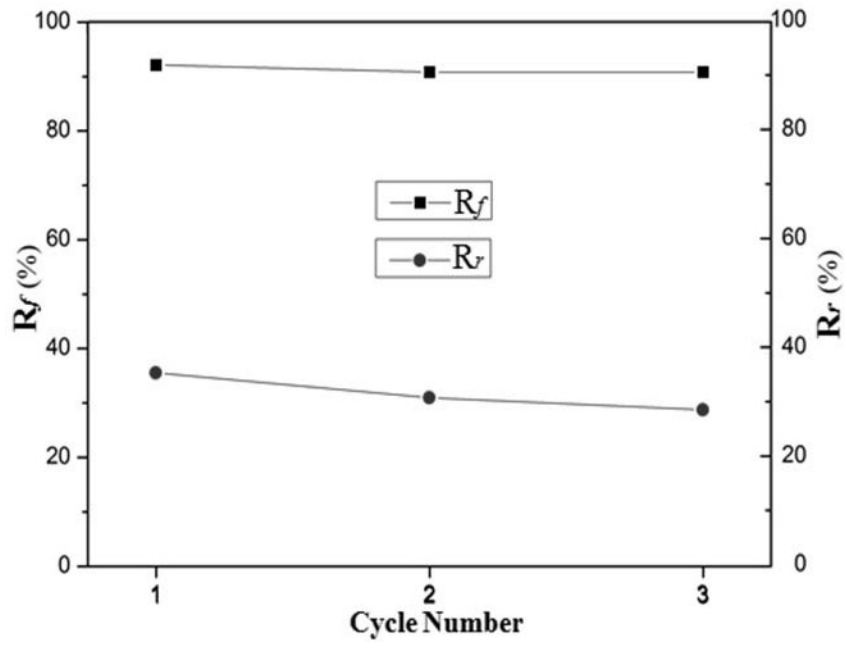


图9