



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106943625 A

(43)申请公布日 2017.07.14

(21)申请号 201710067821.0

(22)申请日 2017.02.07

(71)申请人 广州市朴道联信生物科技有限公司

地址 510300 广东省广州市国际生物岛螺旋三路一号办公区第六层603

(72)发明人 任力 刘卅

(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务有限公司 44205

代理人 胡辉

(51)Int.Cl.

A61L 27/24(2006.01)

A61L 27/18(2006.01)

A61L 27/54(2006.01)

A61L 27/26(2006.01)

D04H 1/728(2012.01)

权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54)发明名称

一种静电纺丝角膜修复材料的制备方法与应用

(57)摘要

本发明涉及一种电纺丝角膜修复材料的制备方法,其具体步骤是:(1)配制纺丝液;(2)电纺丝溶液功能化;(3)静电纺丝工艺制备角膜修复材料。本发明的方法工艺简单,生产效率高、表面结构可控、重复性好,适合于不同需求的应用推广;同时基于静电纺丝材料特异性结构,可用于生物医用材料、药物负载及药物控释相关领域。

1. 一种静电纺丝角膜修复材料的制备方法,具体步骤为:

(1) 配制纺丝液:将高分子材料加入有机溶剂中溶解,机械搅拌,转速范围为100~700 r/min,搅拌时间2~8 h,制得纺丝液;

(2) 电纺丝溶液功能化:添加药物到步骤 1) 纺丝溶液中,机械搅拌至混合均匀,得到含有功能性药物的电纺丝溶液;

(3) 静电纺丝:将电纺溶液置于医用注射器中,顶部连接管口内径为0.4mm的喷射针头,针头与收集装置间的距离为10~25cm,溶液流速 1~5 mL/h,在10~20kV电压下静电纺丝,即得静电纺丝角膜修复材料。

2. 根据权利要求1所述静电纺丝角膜修复材料的制备方法,其特征在于:添加的药物和高分子材料的质量比为1:(10~100)。

3. 根据权利要求1所述静电纺丝角膜修复材料的制备方法,其特征在于:所述的收集装置为平板或滚筒。

4. 根据权利要求1所述静电纺丝角膜修复材料的制备方法,其特征在于:所述高分子材料与有机溶剂质量比为1:(5 ~ 20)。

5. 根据权利要求1所述静电纺丝角膜修复材料的制备方法,其特征在于:所述有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、醋酸甲酯、四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺、氯仿、二氯甲烷、甲基异丁酮、甲基氰、乙醇、乙酸、石油醚、六氟异丙醇或丙酮中的至少一种。

6. 根据权利要求1所述静电纺丝角膜修复材料的制备方法,其特征在于:所述高分子材料为壳聚糖及其衍生物、胶原、明胶、聚乙烯醇、聚乳酸、聚己内酯、纤维素及其衍生物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚亚胺酯、聚碳酸酯以及多元醇类和长链脂肪酸类中的至少一种。

7. 根据权利要求1所述静电纺丝角膜修复材料的制备方法,其特征在于:所述药物为头孢唑啉、万古霉素、克林霉素、青霉素G、头孢他啶、头孢曲松、妥布霉素、喹诺酮类、氯霉素、庆大霉素、多黏菌素B、阿米卡星、阿昔洛韦、碘苷、环胞苷、阿糖腺苷中的至少一种。

## 一种静电纺丝角膜修复材料的制备方法与应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于生物医用材料领域,涉及一种电纺丝角膜修复材料的制备方法,具体涉及一种由静电纺丝工艺构建多重拓扑结构的角膜修复材料及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 眼球是一种复杂而精密的光学系统,涉及复杂的光学原理,主要由屈光传导系统和感光成像系统组成。其中,角膜是外界光线进入眼内的第一道通路,也是角膜组织用来抵御外界有害物质入侵的第一道防线,对人眼的视光学功能起着重要作用。角膜组织复杂的多层结构与巩膜组织一起对精细的眼内其他组织和物质起到特殊的保护作用。

[0003] 角膜病是我国主要的致盲眼病之一,目前我国约有四百万因角膜病引起致盲的患者。随着角膜修复和移植术等技术日趋成熟,迫切需要既具高生物活性、高生物相容性,又兼具角膜生理功能的修复材料。

[0004] 天然人角膜的结构与性能是制备角膜修复材料的“金标准”,特别是角膜具有特殊的层状结构,保证了角膜的透明性,并使其具有高度的透氧和离子透过性能,从而维持角膜正常的视觉和生理功能。角膜修复材料必须具有与角膜组织相同或者相似的力学性能和光学性能。

[0005] 近年来人们采用各种天然和合成高分子材料、自体生物材料等,通过各种方法进行仿生修饰和改性,以期制备生物相容性良好、可促进受损角膜组织再生和修复的载体。因而,通过组成、结构和表面等各种仿生方法寻找一种生物相容性好,并能尽快恢复角膜视觉和生理功能的再生与修复材料已成为人们研究的热点。目前研究的用于角膜重建与修复的材料多为天然高分子,如壳聚糖、透明质酸、海藻酸盐、胶原、明胶、纤维素等。由于这类高分子材料具有优良的生物相容性、无毒性、可降解性,可促进组织细胞再生,同时具有良好的光学性能,使其成为角膜修复与替代的理想材料。

[0006] 静电纺丝是一种直接制备超细纤维的简便方法,其设备配置简单,主要是由高压电源、注射器泵、喷丝头、收集装置构成。可用于静电纺丝的高分子种类多样,不仅可以得到单一溶质的微、纳米纤维,还可以得到多种溶质混合制备得到的混合微纳米纤维等。由于通过静电纺丝得到的纤维表面积大,通过调整静电纺丝过程的各项参数还可以得到不同排列方式、不同拓扑结构、不同表面结构的纤维,可以满足应用过程中的各种需求。本发明基于角膜生理功能与结构之间关系,通过成分、结构和表面的仿生,制备出具有高度生物活性和功能的角膜修复材料,最终实现结构和性能与角膜组织相匹配的新型修复材料。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种形貌结构可控、生物相容性好、易于有效促修复且减少疤痕的静电纺丝角膜修复材料。

[0008] 本发明的另一目的在于提供上述角膜修复材料的制备方法。

[0009] 本发明的再一目的在于提供上述角膜修复材料的应用。

[0010] 本发明的目的通过以下技术方案实现：

[0011] 一种静电纺丝角膜修复材料的制备方法，具体步骤为：

[0012] (1) 配制纺丝液的：将高分子材料加入有机溶剂中溶解，机械搅拌，转速范围为100~700r/min，搅拌时间2~8h，制得纺丝液；

[0013] (2) 电纺丝溶液功能化：添加药物到步骤1) 纺丝溶液中，机械搅拌至混合均匀，得到含有功能性药物的电纺丝溶液；

[0014] (3) 静电纺丝：将电纺溶液置于医用注射器中，顶部连接管口内径为0.4mm的喷射针头，针头与收集装置间的距离为10~25cm，溶液流速1~5mL/h，在10~20kV电压下静电纺丝，即得静电纺丝角膜修复材料。

[0015] 优选的，添加的药物和高分子材料的质量比为1：(10~100)。

[0016] 优选的，收集装置为平板或滚筒。

[0017] 优选的，高分子材料与有机溶剂质量比为1：(5~20)。

[0018] 优选的，有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、醋酸甲酯、四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺、氯仿、二氯甲烷、甲基异丁酮、甲基氰、乙醇、乙酸、石油醚、六氟异丙醇或丙酮中的至少一种。

[0019] 优选的，高分子材料为壳聚糖及其衍生物、胶原、明胶、聚乙烯醇、聚乳酸、聚己内酯、纤维素及其衍生物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚亚胺酯、聚碳酸酯以及多元醇类和长链脂肪酸类中的至少一种。

[0020] 优选的，药物为头孢唑啉、万古霉素、克林霉素、青霉素G、头孢他啶、头孢曲松、妥布霉素、喹诺酮类、氯霉素、庆大霉素、多黏菌素B、阿米卡星、阿昔洛韦、碘苷、环胞苷、阿糖腺苷中的至少一种。

[0021] 与现有技术相比，本发明具有如下优点及有益效果：

[0022] (1) 本发明通过静电纺丝工艺来调控所形成角膜修复材料的结构和性能，可以实现从微观到宏观调控，多种结构的转变，特定的功能化设计和多种功能的整合；

[0023] (2) 本发明的制备过程工艺简单，重复性好，生产效率高、适合于生物医用材料制备方法的推广；

[0024] (3) 本发明的角膜修复材料可用于药物负载、药物控释和组织损伤修复相关领域。

## 附图说明

[0025] 图1无规纤维排列的静电纺丝胶原材料扫描显微镜图像。

[0026] 图2无规纤维排列的静电纺丝胶原材料接触角。

[0027] 图3纤维交叉取向(A)和单取向(B)的静电纺丝聚乳酸材料。

[0028] 图4纳米纤维素增强胶原静电纺丝材料与常规纯胶原材料的机械性能。

[0029] 图5静电纺丝工艺结合浇注成膜工艺制备复合双层膜截面图。

[0030] 图6角膜修复材料动物实验随时间变化的修复效果。

## 具体实施方式

[0031] 以下具体实施例对本发明作进一步阐述，但不作为对本发明的限定。

[0032] 实施例1

[0033] 1) 将3.0g胶原溶解于25mL六氟异丙醇中,机械搅拌8h,搅拌的转速为100r/min,制得静电纺丝液;

[0034] 2) 将溶液置于注射装置中,电压15kV,纺丝液流速5mL/h,喷丝头到接收滚筒的距离为15cm,采用平板接收装置,静电纺丝得到胶原膜;

[0035] 3) 室温下有机溶剂自然挥发后即得厚度约10微米的静电纺丝角膜修复材料。

[0036] 扫描显微镜观察可看到其微观结构纤维呈无规排列(图1)。接触角测试结果表面该胶原膜具有良好的亲水性(图2),符合角膜修复材料的应用要求。

[0037] 实施例2

[0038] 1) 将1.0g聚乳酸和0.01g妥布霉素溶解于5mL四氢呋喃中,机械搅拌2h,搅拌的转速为700r/min,制得静含有药物的电纺丝液;

[0039] 2) 将溶液置于注射装置中,电压20kV,纺丝液流速1mL/h,喷丝头到接收滚筒的距离为20cm,采用滚筒接收装置,滚筒转速为3000r/min,静电纺丝得到聚乳酸膜;

[0040] 3) 室温下有机溶剂自然挥发即得负载药物的静电纺丝角膜修复材料。

[0041] 扫描显微镜观察可看到其微观结构纤维呈规整取向排列,纤维平行排列程度高(图3)。

[0042] 实施例3

[0043] 1) 将5.0g胶原和0.05g纳米纤维素加入到浓度为1.5%的乙酸溶液中配制5%浓度的胶原溶液,机械搅拌4h,搅拌的转速为300r/min,混合均匀后将溶液注入自制模具中,制得胶原/纳米纤维素混合溶液;

[0044] 2) 将溶液注入自制模具中,室温下自然晾干后得胶原/纳米纤维素膜备用。将2.0g明胶和2.0g胶原溶解于12mL六氟异丙醇中,机械搅拌6h,搅拌的转速为400r/min,制得复合静电纺丝液;

[0045] 3) 将溶液置于注射装置中,电压20kV,纺丝液流速2mL/h,采用平板接收装置,将制得的胶原膜附于接收装置上,直接在胶原膜上静电纺丝室温下有机溶剂自然挥发后即得纳米纤维素增强的复合胶原静电纺丝角膜修复材料。

[0046] 如下表所示,所得到的修复材料与常规纯胶原材料相比具有良好的机械性能(图4)。

[0047]

	拉伸强度 (MPa)	最大拉伸应变(%)	杨氏模量(MPa)
实施例 3 电纺丝	25±3.62	35±4.25	912±50.33
纯胶原材料	10±2.09	23±2.71	730±63.67

[0048] 实施例4

[0049] 1) 将1.0g胶原加入到浓度为0.5%的乙酸溶液中配制1%浓度的胶原溶液,机械搅拌4h,搅拌的转速为300r/min,混合均匀后将溶液注入自制模具中,室温下自然晾干后得胶原膜备用;

[0050] 2) 将0.3g明胶和0.03g头孢唑啉溶解于6mL六氟异丙醇中,机械搅拌3h,搅拌的转速为400r/min,制得静电纺丝液。将溶液置于注射装置中,电压20kV,纺丝液流速1mL/h,喷丝头到接收滚筒的距离为15cm,将制得的胶原膜附于接收装置上,直接在胶原膜上静电纺

丝；

[0051] 3) 室温下有机溶剂自然挥发后即得负载药物的复合静电纺丝角膜修复材料。扫描显微镜观察可看到复合材料断面接触良好(图5)；另外,选取新西兰大白兔眼部角膜创伤为动物实验模型,首先切除一部分正常角膜制造一裸露创面,将所制备的胶原角膜修复材料裁剪为创面尺寸,经生理盐水浸泡后,移植于角膜损伤区域并缝合,通过定期观察拍照以及OCT检测结果表明该材料具有良好的修复效果(图6)。

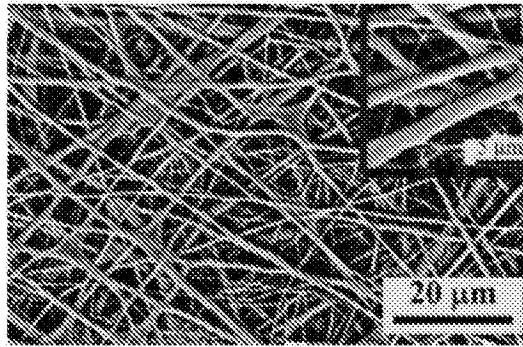


图1

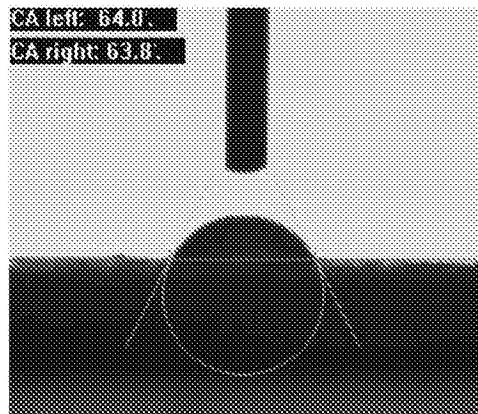


图2

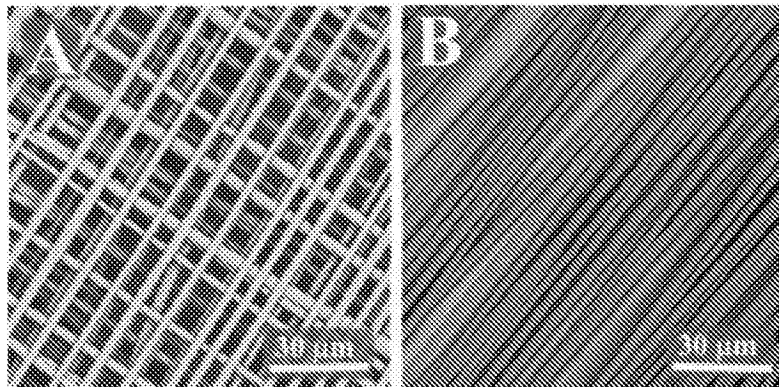


图3

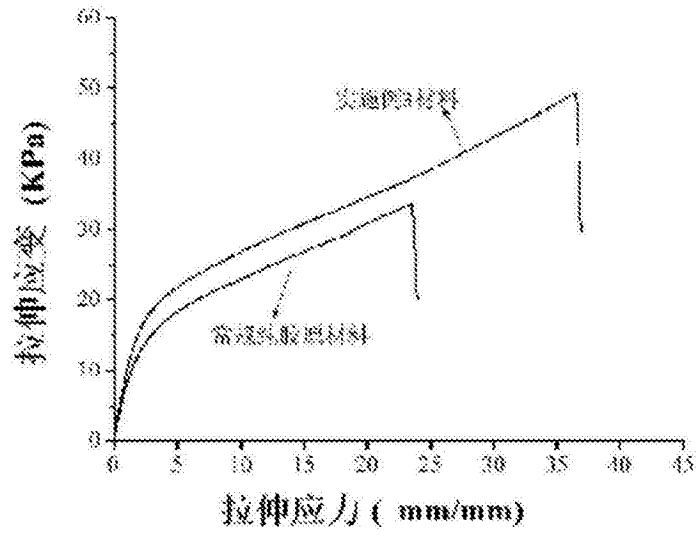


图4

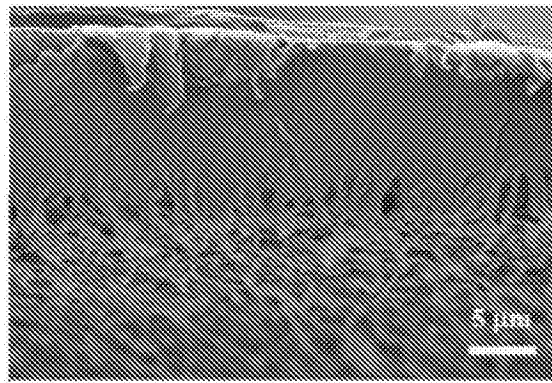


图5

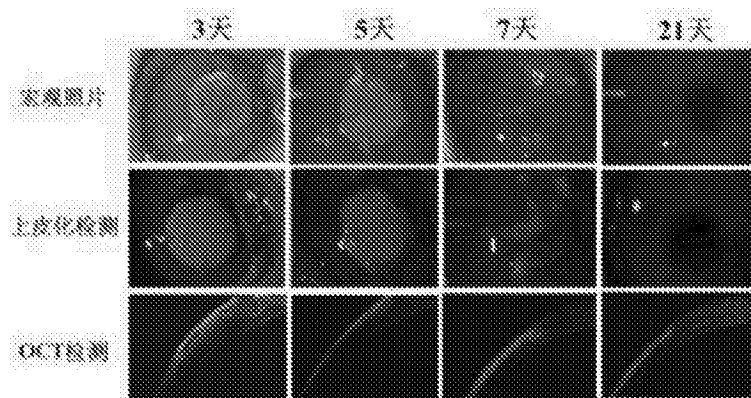


图6