



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102330059 B

(45) 授权公告日 2013.06.12

(21) 申请号 201110277736.X

(22) 申请日 2011.09.19

(73) 专利权人 成都西南交大科技园管理有限责任公司

地址 610031 四川省成都市交大路 144 号西南交大科技园座 A

专利权人 成都交大麦迪克科技有限公司

(72) 发明人 王进 杨志禄 冷永祥 孙鸿 黄楠

(74) 专利代理机构 成都信博专利代理有限责任公司 51200

代理人 张澎

(51) Int. Cl.

G23C 14/28 (2006.01)

G23C 14/12 (2006.01)

A61F 2/01 (2006.01)

(56) 对比文件

KR 1020110037717 A, 2011.04.13, 全文.

US 2008/234811 A1, 2008.09.25, 全文.

CN 101892475 A, 2010.11.24, 全文.

Erika E. 等. Plasma Deposition and Surface Characterization of Oligoglyme, Dioxane, and Crown Ether Nonfouling Films. 《Langmuir》. 2004, 第 21 卷 (第 3 期), 期刊第 870 页右栏第 1 段至第 872 页右栏第 1 段, 表 1.

审查员 鄢亚东

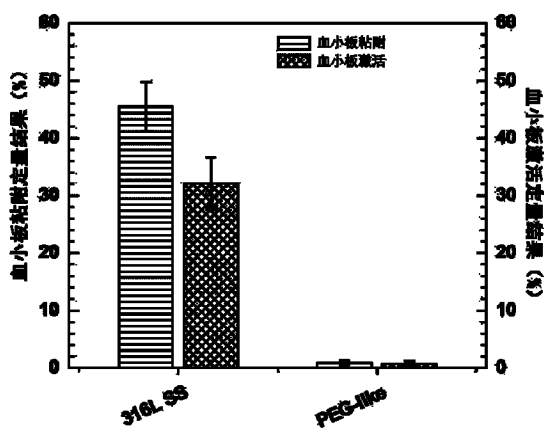
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

基于类聚乙二醇的可回收下腔静脉滤器表面膜制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种基于类聚乙二醇的可回收下腔静脉滤器表面膜制备方法, 将下腔静脉滤器放入等离子体聚合真空室, 当真空抽至 0.5Pa 时, 通入流量为 2.5sccm 的氩气, 在射频功率为 100W, 负偏压为 80V 的条件下进行 15 分钟的溅射清洗; 溅射清洗完成后, 真空室重新抽至 0.5Pa; 通入反应气体四甘醇二甲基醚, 使工作总压力 2-5Pa, 射频功率为 5-30W、负偏压为 80V、脉冲占空比为 10-100% 的条件下进行 30-120 分钟的等离子体聚合薄膜沉积。本发明方法制备的下腔静脉滤器具有表面类 PEG 薄膜层与下腔静脉滤器之间结合力强和优异的抗蛋白质及细胞粘附的生物除污性能。



1. 基于类聚乙二醇的可回收下腔静脉滤器表面膜制备方法,对 Ni 材质的下腔静脉滤器进行溅射清洗后表面沉积类聚乙二醇薄膜,包含如下步骤:

下腔静脉滤器放入等离子体聚合真空室,当真空抽至 0.5Pa 时,通入流量为 2.5sccm 的氩气,在射频功率为 100W,负偏压为 80V 的条件下进行 15 分钟的溅射清洗;溅射清洗完成后,真空室重新抽至 0.5Pa;通入反应气体四甘醇二甲基醚,使工作总压力 2-5Pa,射频功率为 5-30W、负偏压为 80V、脉冲占空比为 10-100% 的条件下进行 30-120 分钟的等离子体聚合薄膜沉积,在下腔静脉滤器表面沉积厚度为 25-100nm 的类聚乙二醇功能薄膜。

2. 根据权利要求 1 所述之基于类聚乙二醇的可回收下腔静脉滤器表面膜制备方法,所述 Ni 材质为 Ni 与 Ti 原子比 50% 的 NiTi 形状记忆合金或 316L 不锈钢。

基于类聚乙二醇的可回收下腔静脉滤器表面膜制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及功能材料,尤其是表面改性方法制成的人体使用的可回收下腔静脉滤器技术领域。

背景技术

[0002] 肺动脉栓塞是临床发病率、死亡率较高的急症,病死率为 20% ~ 30%,其多因下肢深静脉血栓栓子脱落所致。下腔静脉滤器置入术是预防发生 PE 的有效手段。目前使用的静脉滤器大部分是永久性滤器,但永久式滤器置入后可引起下腔静脉阻塞、滤器移位、下腔静脉损伤等远期并发症。可回收滤器可在一定时限内安全回收取出,能有效避免永久性滤器的不足,近年来受到越来越多的关注和研究。目前临床使用的可回收滤器的“可回收”特性由滤器与下腔静脉接触部位发生内皮化的时间来决定。DVT 临床治愈的时间多已超出临时性滤器最长安全留置于体内的时间,导致许多临时性滤器最后往往还会被永久性滤器所置换。因此使滤器在腔静脉内保持更长时间后能够安全回收是目前研究的一个目标。此外,可回收滤器还存在可能发生的滤器引起的凝血和栓塞,导致不能维持腔静脉完全开放,继续发生肺动脉栓塞的问题。

[0003] 理想的可回收下腔静脉滤器的制造,一方面依赖于优化设计器械的结构,以实现滤器所需的良好血栓捕捉性、易植入性、优异的机械稳定性和固定性等特点;另一方面,对腔静脉滤器表面进行抗生物粘附的表面改性,通过抑制滤器表面与血管内壁和血液的相互作用,降低滤器被静脉内皮覆盖、包裹以及发生促凝形成栓塞的作用,以实现可回收滤器所需的良好回收性、抗凝性以及保持腔静脉的完全开放的特点。

[0004] 聚乙二醇(PEG)类材料最大特点是具备抗蛋白质和细胞粘附的性质。因此采用 PEG 或 PEO 涂层对器械进行表面改性,有望大大降低材料表面与蛋白质、细胞和组织间的相互作用,抑制这些生物物质在器械表面的粘附。目前,将 PEG 类材料应用于医用材料及器械表面改性的方法主要有三种:物理涂覆、静电自组装和化学改性。

[0005] 物理涂覆的 PEG 层与金属基底之间由于作用力太弱往往容易脱落。

[0006] PEG 自组装单层膜在较短时间内可以保持良好的抗细胞粘附性能,其缺乏长时间稳定性,常会因为外界因素而解组装。。

[0007] 化学改性方法,如硅烷化方法,对于金属材料而言,其表面缺乏与 PEG 分子反应的基团,因此难于在金属基材的腔静脉滤器表面实施化学改性。

[0008] 总之,提高下腔静脉滤器的生物除污特性,以实现下腔静脉滤器的可回收性,已成为临床应用中的迫切需求。

发明内容

[0009] 鉴于以上陈述的已有方案的不足,本发明旨在提供一种基于类聚乙二醇的薄膜改性的可回收下腔静脉滤器的制备方法,使之具有表面类 PEG 薄膜层与下腔静脉滤器之间结合力强,并且具有优异的抗蛋白质和细胞粘附的生物除污性能。

[0010] 本发明的目的通过如下手段来实现。

[0011] 基于类聚乙二醇的可回收下腔静脉滤器表面膜制备方法,对 Ni 材质的下腔静脉滤器进行溅射清洗后表面沉积类聚乙二醇薄膜,包含如下步骤:

[0012] 下腔静脉滤器放入等离子体聚合真空室,当真空抽至 0.5Pa 时,通入流量为 2.5sccm 的氩气,在射频功率为 100W,负偏压为 80V 的条件下进行 15 分钟的溅射清洗;溅射清洗完成后,真空室重新抽至 0.5Pa;通入反应气体四甘醇二甲基醚,使工作总压力 2-5Pa,射频功率为 5-30W、负偏压为 80V、脉冲占空比为 10-100% 的条件下进行 30-120 分钟的等离子体聚合薄膜沉积,在下腔静脉滤器表面沉积厚度为 25-100nm 的类聚乙二醇功能薄膜。

[0013] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

[0014] (一) 下腔静脉滤器表面的类 PEG 功能薄膜采用脉冲等离子体聚合沉积方法形成,相比于物理涂覆和静电组装的 PEG 层,更加致密、柔韧、与金属基底之间结合力强,类 PEG 功能薄膜是一种三维网状结构薄膜,其交联结构决定不易轻易发生分子链的脱离和蛋白质的沉积,从而提高 PEG 改性层的稳定性和持久性。

[0015] (二) 本发明中在下腔静脉滤器表面采用脉冲等离子体聚合沉积方法获得的类 PEG 功能薄膜中氧化乙烯 EO(-CH₂-CH₂-O-) 单元含量和交联度高,大量实验已证明高 EO 单元和交联度,有利于提高 PEG 改性层的生物除污性能。

[0016] (三) 在改性过程中所采用的气体四甘醇二甲基醚和制备的类 PEG 功能薄膜已经被大量实验证明具有良好的生物安全性和血液相容性,使得本发明的下腔静脉滤器具有很好生物安全性、生物相容性。

[0017] (四) 本发明的操作简单,无须特殊的昂贵设备,可实现对具有复杂结构的下腔静脉滤器的薄膜聚合沉积。

[0018] 实验表明,本发明中下腔静脉滤器表面的类 PEG 功能薄膜的 EO 单元保持率高达 70%,对血小板粘附、血小板激活和纤维蛋白原吸附抑制率均大于 95%;对上皮细胞粘附抑制率最高达 91%。

[0019] 下面结合附图和具体的实施方式对本发明作进一步的详细说明。

附图说明

[0020] 图 1 和图 2 分别用本发明方法制备的下腔静脉滤器和普通的下腔静脉滤器表面与新鲜的健康人富血小板血浆接触培养 120 分钟样品的扫描电镜照片。

[0021] 图 3 为用本发明方法制备的下腔静脉滤器和普通的下腔静脉滤器表面的血小板与新鲜的健康人富血小板血浆接触培养 60 分钟后样品表面血小板粘附和激活量图。

[0022] 图 4 为用本发明方法制备的下腔静脉滤器及普通的下腔静脉滤器表面纤维蛋白原吸附量图。

[0023] 图 5 为用本发明方法制备的下腔静脉滤器及普通的下腔静脉滤器表面与人脐静脉内皮细胞培养 1 天和 3 天后样品表面细胞粘附量图。

[0024] 图 6 和图 7 分别为普通的下腔静脉滤器表面与人脐静脉内皮细胞培养 1 天和 3 天的荧光照片。

[0025] 图 8 和图 9 分别为用本发明方法制备的下腔静脉滤器表面与人脐静脉内皮细胞培养 1 天和 3 天的荧光照片。

具体实施方式

[0026] 实施例 1

[0027] 将 316L 不锈钢材质的下腔静脉滤器放入等离子体聚合真空室,当真空抽至 0.5Pa 时,通入流量为 2.5sccm 的氩气,在射频功率为 100W,负偏压为 80V 的条件下进行 15 分钟的溅射清洗;溅射清洗完成后,真空室重新抽至 0.5Pa,再通入反应气体四甘醇二甲基醚,使工作压力为 2Pa,射频功率为 5W、负偏压为 -80V、脉冲占空比为 10% 的条件下进行 30 分钟的等离子体聚合薄膜沉积,即在下腔静脉滤器表面沉积厚度为 25nm 的类聚乙二醇 (PEG-like) 功能薄膜。

[0028] 实施例 2

[0029] 将 NiTi 形状记忆合金材质 (Ni 与 Ti 原子比 50%) 的下腔静脉滤器放入等离子体聚合真空室,当真空抽至 0.5Pa 时,通入流量为 2.5sccm 的氩气,在射频功率为 100W,负偏压为 80V 的条件下进行 15 分钟的溅射清洗;溅射清洗完成后,真空室重新抽至 0.5Pa,再通入反应气体四甘醇二甲基醚,使工作压力为 5Pa,射频功率为 30W、负偏压为 -80V、脉冲占空比为 100% 的条件下进行 120 分钟的等离子体聚合薄膜沉积,即在下腔静脉滤器表面沉积厚度为 100nm 的类聚乙二醇 (PEG-like) 功能薄膜。

[0030] 实施例 3

[0031] 将 316L 不锈钢材质的下腔静脉滤器放入等离子体聚合真空室,当真空抽至 0.5Pa 时,通入流量为 2.5sccm 的氩气,在射频功率为 100W,负偏压为 80V 的条件下进行 15 分钟的溅射清洗;溅射清洗完成后,真空室重新抽至 0.5Pa,再通入反应气体四甘醇二甲基醚,使工作压力为 3Pa,射频功率为 15W、负偏压为 -80V、脉冲占空比为 30% 的条件下进行 60 分钟的等离子体聚合薄膜沉积,即在下腔静脉滤器表面沉积厚度为 50nm 的类聚乙二醇 (PEG-like) 功能薄膜。

[0032] 实施例 4

[0033] 将 NiTi 形状记忆合金材质 (Ni 与 Ti 原子比 50%) 的下腔静脉滤器放入等离子体聚合真空室,当真空抽至 0.5Pa 时,通入流量为 2.5sccm 的氩气,在射频功率为 100W,负偏压为 80V 的条件下进行 15 分钟的溅射清洗;溅射清洗完成后,真空室重新抽至 0.5Pa,再通入反应气体四甘醇二甲基醚,使工作压力为 4Pa,射频功率为 25W、负偏压为 -80V、脉冲占空比为 75% 的条件下进行 100 分钟的等离子体聚合薄膜沉积,即在下腔静脉滤器表面沉积厚度为 80nm 的类聚乙二醇 (PEG-like) 功能薄膜。

[0034] 附图中的用本发明方法制备下腔静脉滤器均以实施例 1 所制得的产品为比较基础。

[0035] 从图 2 中可以看出,普通的下腔静脉滤器表面有大量的血小板粘附,血小板变形和团聚比较严重,有大量伪足产生,并且部分血小板有内容物流出,这表明在普通的下腔静脉滤器表面血小板激活程度较大。

[0036] 而图 1 则表明而本发明方法制备的下腔静脉滤器,其表面基本上没有血小板粘附,这表明本发明方法制备的下腔静脉滤器显示出很强的抵抗血小板粘附变形和激活能力。

[0037] 从图 3 中血小板粘附和激活的定量结果可以看出,本发明方法制备的下腔静脉滤

器对血小板粘附、血小板激活的抑制率均大于 95%。

[0038] 从图 4 中纤维蛋白原吸附的定量结果可以看出,本发明方法制备的下腔静脉滤器对纤维蛋白原吸附的抑制率均大于 95%。

[0039] 从图 5 中内皮细胞粘附 1 天和 3 天的定量结果可以看出,本发明方法制备的下腔静脉滤器对人脐静脉内皮细胞粘附的抑制率高达 90%。

[0040] 从图 6 和图 7 中可以看出,普通下腔静脉滤器虽然没有提供足够好的条件形成内皮细胞单层,与培养 1 天的内皮细胞相比,内皮细胞在培养 3 天后,其增殖率高达 85%。

[0041] 从图 8 和图 9 中可以看出,在本发明方法制备的下腔静脉滤器表面很难附着内皮细胞生长,当内皮细胞培养 3 天后,细胞表现为圆形的病态形状。

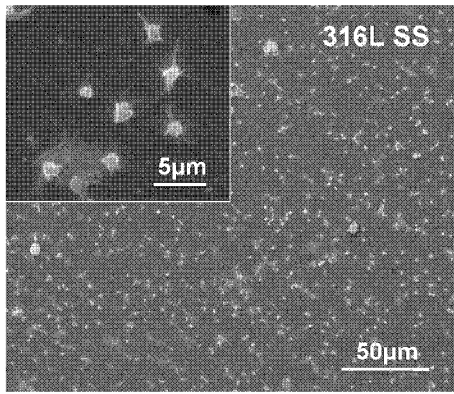


图 1

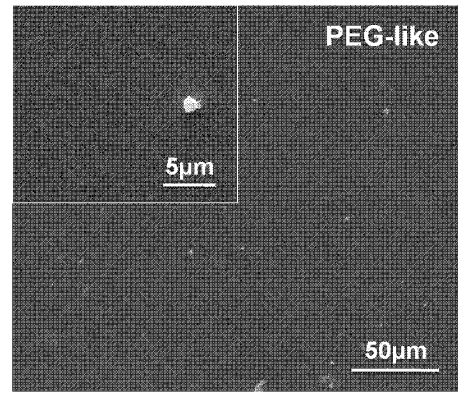


图 2

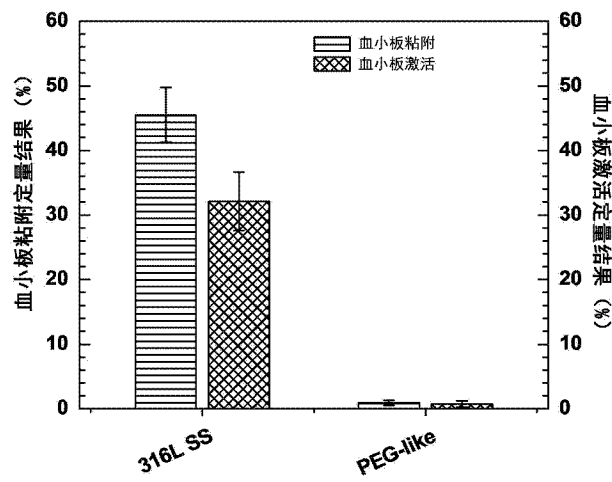


图 3

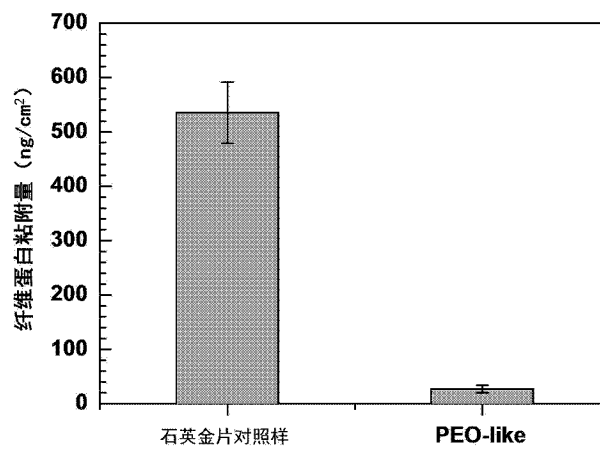


图 4

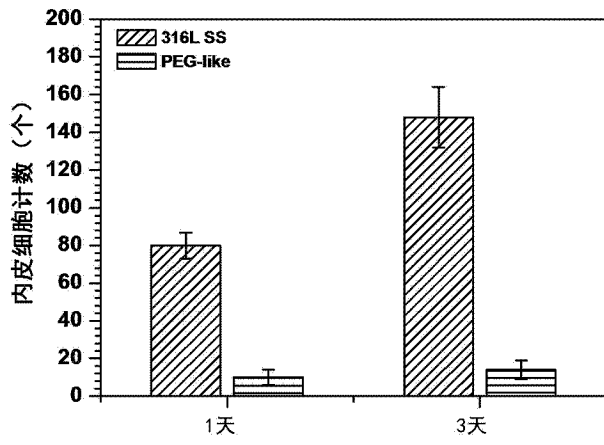


图 5

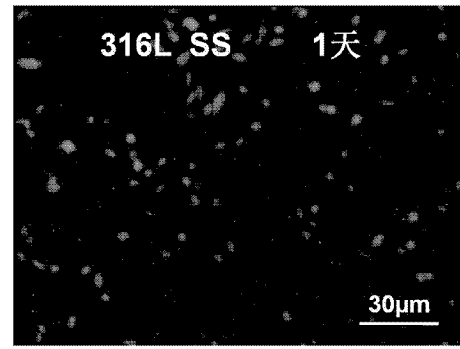


图 6

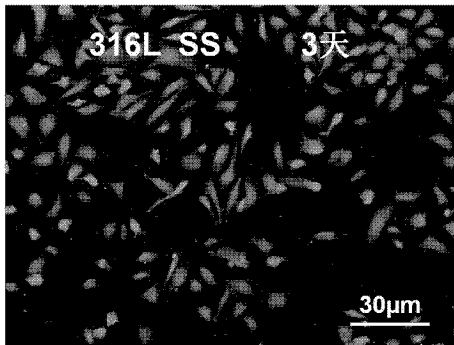


图 7

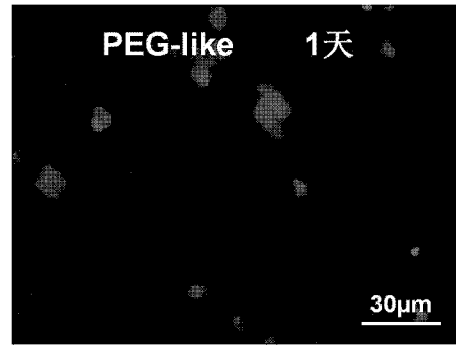


图 8

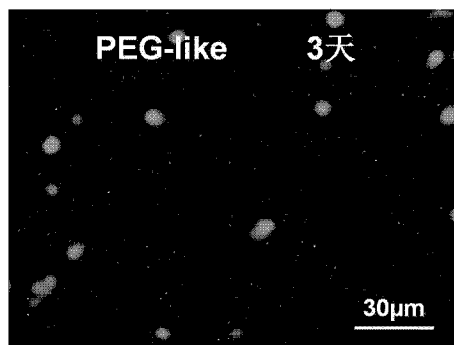


图 9