



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102671629 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 19

(21) 申请号 201110061251. 7

(22) 申请日 2011. 03. 15

(71) 申请人 上海翠屹新材料科技有限公司

地址 201512 上海市金山区金山卫镇秋实路
688 号 1 号楼 2 单元 208 室

(72) 发明人 孙万恒

(51) Int. Cl.

B01J 20/24(2006. 01)

B01J 20/30(2006. 01)

A61M 1/38(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种具有良好血液相容性的吸附剂

(57) 摘要

本发明制备了一种具有良好血液相容性的用于一次性血液灌流器的吸附剂。通过将活性炭经过氧化处理，使其 PH 值小于 5.5，之后将聚乙烯醇涂覆成膜在经过氧化处理的活性炭上。再将包膜后的活性炭与双官能度的交联剂进行反应形成接枝后再与肝素在催化剂存在的条件下与接枝物反应，从而在聚乙烯醇膜的表面形成牢固的结合，提高了活性炭的血液相容性。

1. 一种具有良好血液相容性的用于一次性血液灌流器的吸附剂。其特征在于，该吸附剂以活性炭为载体，活性炭经过氧化处理后的 PH 值为小于 5.5；并在其上固定了抗凝血物质 - 肝素，肝素的含量为 0.5 ~ 3mg/g 活性炭。

2. 权利要求 1 所述的吸附剂的制备方法包含下列步骤。

- (1) 所用的活性炭经过表面氧化改性处理；
- (2) 表面氧化改性后的活性炭涂覆聚乙烯醇膜；
- (3) 聚乙烯醇膜上接枝具有双官能团的有机化合物；
- (4) 将肝素接枝负载于聚乙烯醇膜上；

3. 权利要求 2 中所述的活性炭表面氧化改性处理方法包括具有液相氧化性物质和气相氧化性物质。采用液相氧化性物质氧化时，氧化温度在 30 ~ 100℃；采用气相氧化时，其氧化温度为 280 ~ 450℃。改性后活性炭的 PH 值小于 5.5；

4. 权利要求 2 所述的氧化改性后活性炭涂覆聚乙烯醇膜的方法是将活性炭浸渍于浓度为 0.5 ~ 5% 的聚乙烯醇溶液中；浸渍温度为室温 ~ 80℃；聚乙烯醇溶液的质量是改性活性炭的质量的 2 ~ 30 倍（质量比）。

5. 权利要求 2 所述的聚乙烯醇膜上接枝具有双官能团的有机化合物是将涂覆聚乙烯醇后的活性炭浸渍于含有双官能团物质和催化剂的溶液中。溶液中双官能团物质的浓度为 0.5 ~ 20%（质量比）；催化剂在溶液中的浓度为 0.05 ~ 3%（质量比）；温度为 50 ~ 95℃；浸渍时间为 6 ~ 48h。

6. 权利要求 2 所述的肝素接枝负载于聚乙烯醇膜上是将接枝双官能团有机化合物后的活性炭浸渍于含肝素溶液中。溶液中的肝素浓度为 0.5 ~ 2%（质量比）；溶液中还加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺，该物质与肝素溶液的质量比为 0.001 ~ 0.05 : 1；加入的接枝双官能团有机化合物的活性炭与肝素溶液的质量比为 0.02 ~ 0.2 : 1；

7. 权利要求 2 所述的肝素接枝负载于聚乙烯醇膜上是将接枝双官能团有机化合物后的活性炭浸渍与肝素溶液并加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺后在 -5 ~ 15oC 反应；反应时间为 0.5 ~ 10h；之后升高温度至 20 ~ 40oC 继续反应，反应时间为 24 ~ 72h。

一种具有良好血液相容性的吸附剂

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医用材料领域,特别是制备血液灌流领域清除血液中毒素的吸附剂

背景技术

[0002] 血液灌流是血液净化治疗技术的重要组成部分。其原理是血液借助体外循环,引入装有固态吸附剂的容器中,以吸附清除血液中某些外源性或内源性毒素。此疗法的核心部分是吸附材料。目前最常用的吸附材料是活性炭和树脂。然而,由于通常所采用的吸附剂的血液相容性较低,在血液灌流过程中常出现血小板下降,白细胞降低,血压下降、发热等副作用。因此,开发具有良好血液相容性的吸附剂,降低血液灌流过程中的副作用,提升血液灌流疗法的安全性和病人的顺应性具有重要意义。

发明内容

[0003] 本发明的目的是制备一种具有良好血液相容性的吸附剂,在不降低吸附剂吸附能力的前提下,提高吸附剂的血液相容性。

[0004] 本发明所制备的一种具有良好血液相容性的吸附剂,其制备过程包括活性炭的改性处理,改性活性炭表面覆膜、覆膜活性炭用双官能基化合物进行改性后接枝具有良好血液相容性的化合物,并最终形成本发明。

[0005] 作为原料的活性炭的 BET 比表面积应大于 700m²/g,最好是大于 900m²/g。活性炭的形貌特征可以是柱状、片状或球状,优选是球状。

[0006] 所说的活性炭的改性处理是将活性炭置于氧化性介质中在其表面形成含氧官能团的过程。所说的氧化性介质可以是液相氧化性介质,如硝酸、硫酸、双氧水等,也可以是空气、氧气、臭氧等常温下呈气相的氧化性介质。活性炭在液相氧化性介质中的改性处理是将活性炭以重量比为 1 : 1 ~ 10 的比例置于液相氧化性介质中,氧化温度为 30 ~ 100 °C,氧化时间为 1 ~ 48h ;气相氧化是将活性炭置于加热炉中,在 280 ~ 450 °C 的条件下通入氧化性介质 30min ~ 10h。氧化性介质可以是空气、氧气或二者的混合物,也可以是含氧量 0.5 ~ 20% 的氮气。通过氧化性介质的处理,活性炭的 PH 值小于 5.5。其他可以使活性炭表面产生含氧官能团的方法也可以采用,如臭氧氧化、等离子体表面处理等。

[0007] 所说的改性活性炭表面覆膜是将改性处理后的活性炭置于带有搅拌装置的容器中,加入固含量 0.5 ~ 5% 的聚乙烯醇溶液,在搅拌下对活性炭进行浸渍。聚乙烯醇溶液的质量是活性炭质量的 2-30 倍。浸渍温度为室温 ~ 80 °C,浸渍时间 0.5 ~ 12h。浸渍完成后,将活性炭与溶液分离。所采用的分离方式以可是过滤、溶剂挥发、或加入沉淀剂使高分子析出的方法中的一种或多种。分离出的活性炭经充分洗涤除去游离的聚乙烯醇后,在 100 ~ 150 °C 下干燥形成表面覆膜的活性炭。

[0008] 表面覆膜的活性炭浸渍于含催化剂的交联剂溶液中。所说的交联剂可以是丁二醛、戊二醛、己二醛、环氧氯丙烷、环氧氯乙烷等双官能化合物中的一种或多种,交联剂溶液

的浓度为 0.5~20%。所说的催化剂是硫酸、盐酸、硝酸、磷酸中的一种或几种，催化剂在溶液中的浓度为 0.05~3%。交联剂溶液的质量是覆膜活性炭的 2~20 倍。在 50~95℃下反应交联 6~48h 后，将体系冷却到室温后，经过滤、充分洗涤并干燥形成中间体活性炭。

[0009] 中间体活性炭浸渍于 -5℃~15℃、浓度为 0.5~2% 的肝素水溶液中，并加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺共同搅拌反应 0.5~10h。该体系中以 1 份肝素水溶液中加入中间体活性炭 0.02~0.2 份，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 0.001~0.05 份。在低温下反应完成后，升高温度至 20~40℃继续反应 24~72 小时。滤除液相后，将所得产物用蒸馏水清洗后干燥即得具有良好血液相容性的活性炭。

具体实施方式：

[0010] ● 样品吸附性能测试：

[0011] 根据标准 YY0464-2009《一次性使用血液灌流器》的吸附性能测试方法测试样品对戊巴比妥钠、肌酐和维生素 B12 的吸附性能。

[0012] ● 全血凝血实验：

[0013] 将待测样品 1g 加入玻璃试管后在 37℃恒温。然后沿管壁加入 2ml 新鲜猪血于试管中，开始计时。3min 后每隔 0.5min 倾斜试管，至试管中血液不流动记为凝血时间。

[0014] ● 肝素负载量的测试

[0015] 甲苯胺蓝显色法测定聚氨酯表面的肝素含量

[0016] 实施例 1：

[0017] 比表面积为 945M²/g 的球形活性炭 100g 浸渍于 300g 浓度为 68% 的浓硝酸中，并于 80℃下氧化 1h。之后用去离子水冲洗掉游离的硝酸后在 150℃下干燥备用。此时球形活性炭的 PH 值为 3.5。

[0018] 经过氧化处理的球形活性炭 80g 置于带回流装置和搅拌的三口烧瓶中，加入浓度为 5% 的聚乙烯醇 (1788) 水溶液 1600g。将搅拌速度调整至 180r/min 后开始升温至 80℃，并在此条件下保持 5h。降温至室温后关闭搅拌并将球形活性炭从溶液中过滤出来。经热水充分洗涤后，在 120℃下干燥形成表面覆膜的活性炭。

[0019] 将表面覆有聚乙烯醇的球形活性炭 80g 浸渍于 HCl 质量浓度为 1% 的戊二醛水溶液 600g 中，戊二醛的质量浓度为 10%。在 80℃下反应 24h 后，体系降温至室温，过滤出活性炭后，将其在去离子水中充分洗涤并于 120℃下干燥得中间体活性炭。

[0020] 中间体活性炭 80g 浸渍于浓度为 1%，温度为 0℃ 的肝素水溶液 800g 中。然后加入 4g 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺搅拌反应 5h。之后升高温度至 20℃继续反应 36h。反应结束后，经过滤去除液相，将所得产物经充分洗涤后形成目标产物，具有良好血液相容性的活性炭，并测试其吸附性能和凝血时间。测试结果列于表 1。

[0021] 实施例 2：

[0022] 比表面积为 1050M²/g 的球形活性炭 100g 浸渍于 300g 浓度为 80% 的浓硫酸中，并于 50℃下氧化 5h。之后用去离子水冲洗掉游离的硫酸后在 130℃下干燥备用。此时球形活性炭的 PH 值为 3。

[0023] 经过氧化处理的球形活性炭 80g 置于带回流装置和搅拌的三口烧瓶中，加入浓度为 1% 的聚乙烯醇 (2488) 水溶液 1600g。将搅拌速度调整至 180r/min 后开始升温至 50℃，

并在此条件下保持 10h。降温至室温后关闭搅拌并将球形活性炭从溶液中过滤出来。经热水充分洗涤后，在 120℃下干燥形成表面覆膜的活性炭。

[0024] 将表面覆有聚乙烯醇的球形活性炭 80g 浸渍于 HNO₃ 质量浓度为 2% 的己二醛水溶液 1600g 中，己二醛的质量浓度为 3%。在 90℃下反应 48h 后，体系降温至室温，过滤出活性炭后，将其在去离子水中充分洗涤并于 120℃下干燥得中间体活性炭。

[0025] 中间体活性炭 80g 浸渍于浓度为 0.5%，温度为 -5℃ 的肝素水溶液 400g 中。然后加入 12g 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺搅拌反应 3h。之后升高温度至 20℃ 继续反应 24h。反应结束后，经过滤去除液相，将所得产物经充分洗涤后形成目标产物，具有良好血液相容性的活性炭，并测试其吸附性能和凝血时间。测试结果列于表 1。

[0026] 实施例 3：

[0027] 比表面积为 1050M²/g 的球形活性炭 100g 浸渍于 300g 浓度为 20% 的双氧水中，并于 40℃下氧化 12h。之后用去离子水冲洗掉游离的 H₂O₂ 后在 120℃下干燥备用。此时球形活性炭的 PH 值为 3。

[0028] 经过氧化处理的球形活性炭 80g 置于带回流装置和搅拌的三口烧瓶中，加入浓度为 5% 的聚乙烯醇 (1799) 水溶液 240g。将搅拌速度调整至 180r/min 后开始升温至 80℃，并在此条件下保持 1h。降温至室温后关闭搅拌并将球形活性炭从溶液中过滤出来。经热水充分洗涤后，在 120℃下干燥形成表面覆膜的活性炭。

[0029] 将表面覆有聚乙烯醇的球形活性炭 80g 浸渍于 H₃PO₄ 质量浓度为 3% 的丁二醛水溶液 400g 中，丁二醛的质量浓度为 12%。在 90℃下反应 20h 后，体系降温至室温，过滤出活性炭后，将其在去离子水中充分洗涤并于 120℃下干燥得中间体活性炭。

[0030] 中间体活性炭 80g 浸渍于浓度为 2%，温度为 3℃ 的肝素水溶液 1000g 中。然后加入 50g 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺搅拌反应 5h。之后升高温度至 30℃ 继续反应 48h。反应结束后，经过滤去除液相，将所得产物经充分洗涤后形成目标产物，具有良好血液相容性的活性炭，并测试其吸附性能和凝血时间。测试结果列于表 1。

[0031] 实施例 4：

[0032] 比表面积为 1050M²/g 的球形活性炭 200g 在含氧量为 5% 的氮气中于 350℃下氧化 10h。冷却后取出备用。此时球形活性炭的 PH 值为 4.5。

[0033] 经过氧化处理的球形活性炭 80g 置于带回流装置和搅拌的三口烧瓶中，加入浓度为 5% 的聚乙烯醇 (1788) 水溶液 2400g。将搅拌速度调整至 180r/min 后开始升温至 60℃，并在此条件下保持 5h。降温至室温后关闭搅拌并将球形活性炭从溶液中过滤出来。经热水充分洗涤后，在 150℃下干燥形成表面覆膜的活性炭。

[0034] 将表面覆有聚乙烯醇的球形活性炭 80g 浸渍于 H₂SO₄ 质量浓度为 3% 的环氧氯乙烷水溶液 800g 中，环氧氯丙烷的质量浓度为 15%。在 90℃下反应 48h 后，体系降温至室温，过滤出活性炭后，将其在去离子水中充分洗涤并于 120℃下干燥得中间体活性炭。

[0035] 中间体活性炭 80g 浸渍于浓度为 %，温度为 5℃ 的肝素水溶液 300g 中。然后加入 3g 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺搅拌反应 3h。之后升高温度至 40℃ 继续反应 72h。反应结束后，经过滤去除液相，将所得产物经充分洗涤后形成目标产物，具有良好血液相容性的活性炭，并测试其吸附性能和凝血时间。测试结果列于表 1。

[0036] 实施例 5：

[0037] 比表面积为 $1050\text{m}^2/\text{g}$ 的球形活性炭 200g 在含氧量为 15% 的氮气中于 300°C 下氧化 0.5h。冷却后取出备用。此时球形活性炭的 PH 值为 4。

[0038] 经过氧化处理的球形活性炭 80g 置于带回流装置和搅拌的三口烧瓶中, 加入浓度为 2.5% 的聚乙烯醇 (1799) 水溶液 2400g。将搅拌速度调整至 $180\text{r}/\text{min}$ 后开始升温至 50°C , 并在此条件下保持 10h。降温至室温后关闭搅拌并将球形活性炭从溶液中过滤出来。经热水充分洗涤后, 在 150°C 下干燥形成表面覆膜的活性炭。

[0039] 将表面覆有聚乙烯醇的球形活性炭 80g 浸渍于 HCl 质量浓度为 0.05% 的环氧氯丙烷水溶液 200g 中, 环氧氯丙烷的质量浓度为 20%。在 95°C 下反应 6h 后, 体系降温至室温, 过滤出活性炭后, 将其在去离子水中充分洗涤并于 120°C 下干燥得中间体活性炭。

[0040] 中间体活性炭 80g 浸渍于浓度为 2%, 温度为 15°C 的肝素水溶液 3500g 中。然后加入 1.5g 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺搅拌反应 0.5h。之后升高温度至 20°C 继续反应 48h。反应结束后, 经过滤去除液相, 将所得产物经充分洗涤后形成目标产物, 具有良好血液相容性的活性炭, 并测试其吸附性能和凝血时间。测试结果列于表 1。

[0041] 对比例

[0042] 将比表面积为 $1050\text{m}^2/\text{g}$ 的球形活性炭 100g 浸渍于 1000g 浓度为 5% 的聚乙烯醇缩丁醛的乙醇溶液中。并于 50°C 下回流 12h。体系冷却至室温后过滤得到球形活性炭后用乙醇充分洗涤后于 30°C 下在 -0.08MPa 真空度下干燥 1h, 制得表面涂层聚乙烯醇缩丁醛的球形活性炭。

[0043] 表 1 :材料性能测试结果如下 :

[0044]

材料	肌酐 吸附量 (%)	戊巴比妥钠 吸附量 (%)	维生素 B12 吸附量 (%)	凝血时间 (min)	肝素含量 (mg/g 活性炭)
实施例 1	97.2	95.6	89.2	47	3.68
实施例 2	99.5	97.3	92.5	52.5	4.24
实施例 3	99.3	98.5	91.2	80.5	5.22
实施例 4	97.6	95.4	91.4	66	5.02
实施例 5	98.8	96.6	90.6	82	5.87
对比例	99.5	97.8	90.3	23	-

[0045] 根据本发明所制备的涂层聚乙烯醇并接枝肝素的球形活性炭对肌酐、戊巴比妥钠、维生素 B12 等分子吸附性能与对比例相当。与对比例相比, 本发明所制备的吸附剂具有良好的血液相容性。