



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109106974 A

(43)申请公布日 2019.01.01

(21)申请号 201810643547.1

A61L 24/10(2006.01)

(22)申请日 2018.06.21

A61L 24/00(2006.01)

A61B 17/12(2006.01)

(71)申请人 广州迈普再生医学科技股份有限公司

地址 510663 广东省广州市广州高新技术产业开发区科学城揽月路80号E区第三层

(72)发明人 李林静 邓坤学 袁玉宇

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51)Int.Cl.

A61L 24/08(2006.01)

A61L 24/06(2006.01)

A61L 24/04(2006.01)

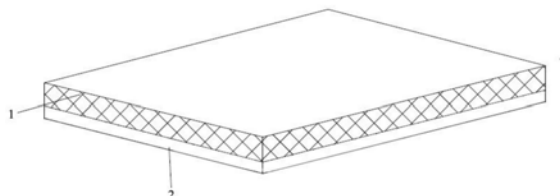
权利要求书2页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

凝胶组织封堵材料及其制备方法和封堵制品

(57)摘要

本发明提供一种凝胶组织封堵材料及其制备方法和封堵制品。所述凝胶组织封堵材料包括:基体,所述基体包括凝胶层;以及存在于基体至少一个表面的湿态粘附层,所述湿态粘附层通过所述基体的至少一个表面与粘附溶液接触而得到,所述粘附溶液中含有氨基化合物和缓冲液,所述氨基化合物溶解在所述缓冲液中。本发明的凝胶组织封堵材料具有优异的粘附性能和胀破强度以及合适的断裂伸长率,还具有良好的弹性,能与生物体表面或实质性脏器表面进行有效粘合,从而起到组织封堵的作用。



1. 一种凝胶组织封堵材料,其特征在于,包括:
基体,所述基体包括凝胶层;以及
存在于所述基体至少一个表面的湿态粘附层,所述湿态粘附层通过所述基体的至少一个表面与粘附溶液接触而得到,
所述粘附溶液中含有氨基化合物和缓冲液,所述氨基化合物溶解在所述缓冲液中。
2. 根据权利要求1所述的凝胶组织封堵材料,其特征在于,所述凝胶组织封堵材料的胀破强度为0.1Kpa-100Kpa,断裂伸长率为1%-1500%。
3. 根据权利要求1或2所述的凝胶组织封堵材料,其特征在于,所述凝胶层源自于高分子聚合物或其衍生物中的一种或两种以上的组合,优选地,所述高分子聚合物或其衍生物包括海藻酸钠和/或聚丙烯酰胺。
4. 根据权利要求3所述的凝胶组织封堵材料,其特征在于,所述海藻酸钠包括至少两种分子量不同的海藻酸钠;优选地,在所述海藻酸钠为两种分子量不同的海藻酸钠的情况下,分子量低的海藻酸钠与分子量高的海藻酸钠的质量比为(0.1-5):1。
5. 根据权利要求1-4任一项所述的凝胶组织封堵材料,其特征在于,所述粘附溶液中,所述氨基化合物的浓度为0.01g/mL~0.05g/mL。
6. 根据权利要求1-5任一项所述的凝胶组织封堵材料,其特征在于,所述氨基化合物包括含有氨基的合成高分子化合物和/或含有氨基的天然高分子化合物。
7. 根据权利要求1-6任一项所述的凝胶组织封堵材料,其特征在于,所述缓冲液的pH值为5.5-6.7,优选地,所述缓冲液为MES缓冲液、Bis-Tris缓冲液、PIPES缓冲液、磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液、柠檬酸-氢氧化钠-盐酸缓冲液、柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液、乙酸-乙酸钠缓冲液、磷酸盐缓冲液、磷酸氢二钠-磷酸二氢钾缓冲液、磷酸二氢钾-氢氧化钠缓冲液中的一种。
8. 根据权利要求1-7任一项所述的凝胶组织封堵材料,其特征在于,所述凝胶组织封堵材料与组织表面的粘附强度为 $1\text{J}/\text{m}^2$ - $2500\text{J}/\text{m}^2$,优选为 $200\text{J}/\text{m}^2$ - $2500\text{J}/\text{m}^2$ 。
9. 根据权利要求1-8任一项所述的凝胶组织封堵材料,其特征在于,所述粘附溶液中还含有活化因子;优选地,所述粘附溶液中,所述活化因子的浓度为0.1mg/mL-1000mg/mL;更优选地,所述活化因子包括碳化二亚胺、N-羟基琥珀酰亚胺、京尼平或醛类化合物中的一种或两种以上的组合。
10. 根据权利要求1-9任一项所述的凝胶组织封堵材料,其特征在于,所述凝胶组织封堵材料还包含有药物;优选地,所述药物包括凝血因子、生长因子中的一种或两种的组合。
11. 一种凝胶组织封堵材料的制备方法,其特征在于,包括将基体与湿态粘附层复合成型的步骤,其中,
所述基体包括凝胶层;
所述湿态粘附层通过所述基体的至少一个表面与粘附溶液接触而得到;
所述粘附溶液中含有氨基化合物和缓冲液,所述氨基化合物溶解在所述缓冲液中。
12. 根据权利要求11所述的制备方法,其特征在于,所述基体的制备方法包括:对基体溶液进行交联处理以获得所述基体。
13. 根据权利要求12所述的制备方法,其特征在于,所述交联处理包括化学交联处理和/或物理交联处理,优选包括化学交联处理和物理交联处理。

14. 根据权利要求13所述的制备方法, 其特征在于, 所述化学交联处理包括利用交联剂对基体溶液进行交联处理; 优选地,

在所述基体溶液中包含海藻酸钠的情况下, 所述交联剂包括含 Ca^{2+} 的水溶液。

在所述基体溶液中包含聚丙烯酰胺的情况下, 所述交联剂包括丙烯酰胺类交联剂。

15. 根据权利要求13或14所述的制备方法, 其特征在于, 所述物理交联处理的条件为: 在波长为190nm-280nm的紫外波长下照射0.1-12h, 环境温度为20℃-50℃。

16. 根据权利要求11-15任一项所述的制备方法, 其特征在于, 所述复合成型包括: 平铺、涂覆、流延和喷洒中的一种或两种以上的组合。

17. 一种封堵制品, 其特征在于, 包括根据权利要求1-10任一项所述的凝胶组织封堵材料, 或者根据权利要求11-16任一项所述的凝胶组织封堵材料的制备方法得到的凝胶组织封堵材料, 其中, 任选地, 在所述基体未具有所述湿态粘附层的一侧上具有背衬层, 在所述湿态粘附层上具有可剥离层。

凝胶组织封堵材料及其制备方法和封堵制品

技术领域

[0001] 本发明涉及一种凝胶组织封堵材料及其制备方法和封堵制品,属于医用植入材料领域。

背景技术

[0002] 组织封堵,例如:止血封堵、组织液渗漏封堵等,是医院各科室手术中的一个重要环节,对于手术的成功和患者的安危起着相当大的作用。有效止血是减轻患者痛苦,降低死亡率的关键,而快速有效的止血成为解决这一问题的重点。日常生活中难免会遇到各种突发事件、灾难所造成身体组织的破损。

[0003] 目前,常见的止血材料有微孔类无机材料(沸石)、多微孔淀粉、纤维蛋白胶、明胶海绵、羧甲基纤维素可溶性止血纱布、 α -氰基丙烯酸酯类组织胶等,这些材料虽然有很好的止血效果,但各自又存在一定的局限性。明胶的粘附性较差,容易从伤口上脱落;多孔沸石和多微孔淀粉在吸收血液中的水分后会放热,使伤口周围的温度升高造成灼伤口,难以愈合,并且这些组织封堵材料的功能比较单一。

[0004] 壳聚糖具有低过敏原性和天然抗菌性,能够快速止血,因此特别适合用于急救;此外,壳聚糖还具有生物相容性,可在体内降解、吸收,促进伤口愈合,减少疤痕的产生及抗炎作用等,因此在止血组织封堵材料、抑菌组织封堵材料、创伤修复组织封堵材料的应用上有着巨大的优势。但是现在的壳聚糖止血产品的止血速度及止血量依然无法满足大量快速出血时紧急处理的要求。

[0005] 另外,水凝胶作为一种生物相容性材料,是一类具有亲水基团的三维网络结构聚合物,由于聚合物链间的物理交联和化学交联作用,水凝胶能被水溶胀但不溶于水且保持一定的形状。在医学上,水凝胶可用于创面敷料、手术后防粘连、手术中止血、组织填充、防止组织液渗漏或气体泄漏等。但是往往胀破强度较低,无法起到更好的粘附封堵的作用。

[0006] 因此,研发一种具有优异的粘附性能和胀破强度的凝胶组织封堵材料,成为亟待解决的技术问题。

发明内容

[0007] 发明要解决的问题

[0008] 基于现有技术中存在的上述技术问题,例如:粘附性较差,容易从伤口上脱落;使伤口周围的温度升高造成灼伤口,难以愈合;止血速度及止血量依然无法满足大量快速出血时紧急处理的要求;液体渗漏无法快速制止;胀破强度较低等。本发明首先提供一种凝胶组织封堵材料。

[0009] 本发明的凝胶组织封堵材料具有优异的粘附性能和胀破强度以及合适的断裂伸长率,能与生物体表面或实质性脏器表面进行有效粘合。本发明的凝胶组织封堵材料的基体还具有良好的弹性,使得凝胶组织封堵材料可以更好地应用于本身具有舒张活动的脏器(例如心脏等)的封堵。

[0010] 进一步地,本发明还提供一种原料容易获取,制备方法简单的凝胶组织封堵材料的制备方法。

[0011] 用于解决问题的方案

[0012] 本发明提供一种凝胶组织封堵材料,其包括:

[0013] 基体,所述基体包括凝胶层;以及

[0014] 存在于基体至少一个表面的湿态粘附层,所述湿态粘附层通过所述基体的至少一个表面与粘附溶液接触而得到,

[0015] 所述粘附溶液中含有氨基化合物和缓冲液,所述氨基化合物溶解在所述缓冲液中。

[0016] 根据本发明的凝胶组织封堵材料,其中,所述凝胶组织封堵材料的胀破强度为0.1Kpa-100Kpa,断裂伸长率为1%-1500%。

[0017] 根据本发明的凝胶组织封堵材料,其中,所述凝胶层源自于高分子聚合物或其衍生物中的一种或两种以上的组合,优选地,所述高分子聚合物或其衍生物包括海藻酸钠和/或聚丙烯酰胺。

[0018] 根据本发明的凝胶组织封堵材料,其中,所述海藻酸钠包括至少两种分子量不同的海藻酸钠;优选地,在所述海藻酸钠为两种分子量不同的海藻酸钠的情况下,分子量低的海藻酸钠与分子量高的海藻酸钠的质量比为(0.1-5):1。

[0019] 根据本发明的凝胶组织封堵材料,其中,所述粘附溶液中,所述氨基化合物的浓度为0.01g/mL~0.05g/mL。

[0020] 根据本发明的凝胶组织封堵材料,其中,所述氨基化合物包括含有氨基的合成高分子化合物和/或含有氨基的天然高分子化合物。

[0021] 根据本发明的凝胶组织封堵材料,其中,所述缓冲液的pH值为5.5-6.7,优选地,所述缓冲液为MES缓冲液、Bis-Tris缓冲液、PIPES缓冲液、磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液、柠檬酸-氢氧化钠-盐酸缓冲液、柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液、乙酸-乙酸钠缓冲液、磷酸盐缓冲液、磷酸氢二钠-磷酸二氢钾缓冲液、磷酸二氢钾-氢氧化钠缓冲液中的一种。

[0022] 根据本发明的凝胶组织封堵材料,其中,所述凝胶组织封堵材料与组织表面的粘附强度为1J/m²-2500J/m²,优选为200J/m²-2500J/m²。

[0023] 根据本发明的凝胶组织封堵材料,其中,所述粘附溶液中还含有活化因子;优选地,所述粘附溶液中,所述活化因子的浓度为0.1mg/mL-1000mg/mL;更优选地,所述活化因子包括碳化二亚胺、N-羟基琥珀酰亚胺、京尼平或醛类化合物中的一种或两种以上的组合。

[0024] 根据本发明的凝胶组织封堵材料,其中,所述凝胶组织封堵材料还包含有药物;优选地,所述药物包括凝血因子、生长因子中的一种或两种的组合。

[0025] 本发明还提供一种凝胶组织封堵材料的制备方法,其包括将基体与湿态粘附层复合成型的步骤,其中,

[0026] 所述基体包括凝胶层;

[0027] 所述湿态粘附层通过所述基体的至少一个表面与粘附溶液接触而得到;

[0028] 所述粘附溶液中含有氨基化合物和缓冲液,所述氨基化合物溶解在所述缓冲液中。

[0029] 根据本发明的制备方法,其中,所述基体的制备方法包括:对基体溶液进行交联处

理以获得所述基体。

[0030] 根据本发明的制备方法,其中,所述交联处理包括化学交联处理和/或物理交联处理,优选包括化学交联处理和物理交联处理。

[0031] 根据本发明的制备方法,其中,所述化学交联处理包括利用交联剂对基体溶液进行交联处理;优选地,

[0032] 在所述基体溶液中包含海藻酸钠的情况下,所述交联剂包括含 Ca^{2+} 的水溶液。

[0033] 在所述基体溶液中包含聚丙烯酰胺的情况下,所述交联剂包括丙烯酰胺类交联剂。

[0034] 根据本发明的制备方法,其中,所述物理交联处理的条件为:在波长为190nm-280nm的紫外波长下照射0.1-12h,环境温度为20℃-50℃。

[0035] 根据本发明的制备方法,其中,所述复合成型包括:平铺、涂覆、流延和喷洒中的一种或两种以上的组合。

[0036] 本发明还提供一种封堵制品,其中,包括根据本发明的凝胶组织封堵材料,或者根据本发明的凝胶组织封堵材料的制备方法得到的凝胶组织封堵材料,其中,任选地,在所述基体未具有湿态粘附层的一侧上具有背衬层,在所述湿态粘附层上具有可剥离层。

[0037] 发明的效果

[0038] 本发明的凝胶组织封堵材料具有优异的粘附性能和胀破强度以及合适的断裂伸长率,还具有良好的弹性,能与生物体表面或实质性脏器表面进行有效粘合,从而起到组织封堵的作用。

[0039] 进一步地,本发明的凝胶组织封堵材料的制备方法,具有更高的安全性和更低的成本,成型容易,适合工业大规模的生产。

附图说明

[0040] 图1为本发明一实施方式制备得到的凝胶组织封堵材料的立体结构图。

[0041] 附图标记说明:

[0042] 1:基体;2:湿态粘附层。

具体实施方式

[0043] 以下将详细说明本发明的各种示例性实施例、特征和方面。在这里专用的词“示例性”意为“用作例子、实施例或说明性”。这里作为“示例性”所说明的任何实施例不必解释为优于或好于其它实施例。

[0044] 另外,为了更好地说明本发明,在下文的具体实施方式中给出了众多的具体细节。本领域技术人员应当理解,没有某些具体细节,本发明同样可以实施。在另外一些实例中,对于本领域技术人员熟知的方法、手段、器材和步骤未作详细描述,以便于凸显本发明的主旨。

[0045] 第一实施方式

[0046] 如图1所示,本发明的第一实施方式中,提供了一种凝胶组织封堵材料,包括:基体1,所述基体1包括凝胶层;以及存在于基体1至少一个表面的湿态粘附层2,所述湿态粘附层2通过所述基体1的至少一个表面与粘附溶液接触而得到,所述粘附溶液中含有氨基化合物

和缓冲液,所述氨基化合物溶解在所述缓冲液中。

[0047] 本发明的凝胶组织封堵材料的胀破强度在0.1Kpa-100Kpa之间,例如:可以为1Kpa-100Kpa,还可以为10Kpa-80Kpa,还可以为20Kpa-60Kpa,还可以为30Kpa-40Kpa;本发明的凝胶组织封堵材料的断裂伸长率在1%-1500%之间,可以为10%-1200%,还可以为100%-1000%,还可以为200%-800%,还可以为400%-600%。

[0048] 本发明的凝胶组织封堵材料具有优异的组织粘附性能,优异的胀破强度,优异的断裂伸长率。不仅能够很好的与生物体组织表面或者实质性脏器表面进行粘合,同时基体1还具有良好的抗张强度,能够在创伤表明形成有效的物理封堵作用。具体而言:

[0049] <基体>

[0050] 本发明的基体1包括凝胶层,其可以使用高分子聚合物或其衍生物中的一种或两种以上的组合通过交联处理得到。本发明的基体1的胀破强度在0.1Kpa-100Kpa之间,例如:可以为1Kpa-100Kpa,还可以为10Kpa-80Kpa,还可以为20Kpa-60Kpa,还可以为30Kpa-40Kpa;本发明的基体1的断裂伸长率在1%-1500%之间,可以为10%-1200%,还可以为100%-1000%,还可以为200%-800%,还可以为400%-600%。因此,本发明的凝胶组织封堵材料进一步具有优异的胀破强度以及合适的断裂伸长率以及优异的弹性。

[0051] 在本发明中,在垂直于所述基体1的方向(基体1的z方向上)上,本发明的所述基体1的长度(例如:可以是基体1的厚度)为0.1mm-5mm,例如可以为1mm-4mm,还可以为2mm-3mm。

[0052] 本发明的高分子聚合物或其衍生物可以是本领域中的高分子聚合物或其衍生物。如可以选自合成高分子聚合物和/或天然高分子聚合物。

[0053] 作为优选,在本发明中,所述高分子聚合物或其衍生物包括海藻酸钠和/或聚丙烯酰胺。海藻酸钠为离子交联型的高分子聚合物,聚丙烯酰胺为共价交联型的高分子聚合物。

[0054] 海藻酸钠($C_6H_7O_6Na$)_n主要由海藻酸的钠盐组成,由 α -L-甘露糖醛酸(M单元)与 β -D-古罗糖醛酸(G单元)依靠1,4-糖苷键连接并由不同比例的GM、MM和GG片段组成的共聚物。

[0055] 海藻酸钠在和多价阳离子(镁离子除外)反应后在大分子间形成交联键。当多价阳离子的含量增加时,海藻酸钠溶液变得越来越黏稠,最后形成凝胶并产生沉淀物。例如可通过使用含 Ca^{2+} 等的水溶液而制备凝胶。作为优选,在本发明中,海藻酸钠可以通过含 Ca^{2+} 的溶液交联形成凝胶。当海藻酸钠高分子在 Ca^{2+} 的作用下交联而失去了流变性后,水分子的流动受到了抑制,产生了含水量极高的海藻酸钠凝胶。该凝胶不是热可逆的,具有很好的稳定性。

[0056] 在本发明中,所述海藻酸钠包括至少两种分子量不同的海藻酸钠;例如可以选用两种分子量不同的海藻酸钠,分子量高(长链)的海藻酸钠具有柔韧性,而分子量低(短链)的海藻酸钠具有刚性,有利于水凝胶结构弹性的提高。优选地,在所述海藻酸钠为两种分子量不同的海藻酸钠的情况下,分子量低的海藻酸钠与分子量高的海藻酸钠的质量比为(0.1-5):1。

[0057] 在本发明中,可以使用单体丙烯酰胺或其衍生物和丙烯酸类交联剂在加速剂和催化剂的作用下聚合交联成三维网状结构的聚丙烯酰胺凝胶。具体而言,可以使用单体丙烯酰胺和交联剂亚甲基双丙烯酰胺,在加速剂四甲基乙二胺和催化剂过硫酸铵或核黄素的作用下聚合交联成三维网状结构的聚丙烯酰胺凝胶。

[0058] 在本发明中,所述基体1的材料可以包括海藻酸钠和聚丙烯酰胺。通过使用海藻酸

钠和聚丙烯酰胺可以制备得到的具有相互交叉的网络结构的凝胶层,能够增加基体1的强度。

[0059] <湿态粘附层>

[0060] 本发明的湿态粘附层2通过所述基体1的至少一个表面与粘附溶液接触而得到。在将湿态粘附层2的一侧附着在组织表面时,凝胶组织封堵材料与所述组织表面的粘附强度在 $1\text{J}/\text{m}^2\sim 2500\text{J}/\text{m}^2$ 之间,优选在 $200\text{J}/\text{m}^2\sim 2500\text{J}/\text{m}^2$ 之间;例如,可以为 $300\text{J}/\text{m}^2\sim 2200\text{J}/\text{m}^2$,可以为 $400\text{J}/\text{m}^2\sim 2000\text{J}/\text{m}^2$,还可以为 $500\sim 1500\text{J}/\text{m}^2$,还可以为 $600\sim 1000\text{J}/\text{m}^2$,还可以为 $700\sim 900\text{J}/\text{m}^2$ 等。

[0061] 本发明的粘附溶液中含有氨基化合物和缓冲液,所述氨基化合物溶解在所述缓冲液中。一般而言,所述氨基化合物的浓度为 $0.01\text{g}/\text{mL}\sim 0.05\text{g}/\text{mL}$ 。

[0062] 在本发明中,所述氨基化合物可以是含有氨基的合成高分子化合物和/或含有氨基的天然高分子化合物。

[0063] 本发明的合成高分子化合物可以选自人工合成且生物相容性良好的合成高分子化合物。如可以是丙烯酰胺、聚丙烯酰胺、聚乙烯亚胺、超支化聚乙烯亚胺中的一种或两种以上的组合。另外,本发明的合成高分子化合物还可以是通过化学接枝改性等使不含高分子化合物中接枝有氨基,以获得含有氨基的合成高分子化合物。

[0064] 本发明的天然高分子化合物可以选自壳聚糖、透明质酸、明胶、胶原或氨基化改性的多糖聚合物的一种或两种以上的组合。在本发明中,所述氨基化改性的多糖聚合物可以是,接枝氨基的纤维素、接枝氨基的海藻酸钠等。另外,对壳聚糖、透明质酸也同样可以接枝氨基。

[0065] 本发明的氨基化合物中的游离的氨基可以与组织表面的羧基进行快速反应,从而形成共价键,使凝胶组织封堵材料牢固的粘附在组织表面。

[0066] 在本发明中,所述缓冲液的pH值为5.5-6.7。在该pH的范围内,可以进一步使凝胶组织封堵材料牢固的粘附在组织表面。

[0067] 作为优选,所述缓冲液为MES缓冲液(2-(N-吗啡啉)乙磺酸)、Bis-Tris缓冲液、PIPES缓冲液、磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液、柠檬酸-氢氧化钠-盐酸缓冲液、柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液、乙酸-乙酸钠缓冲液、磷酸盐缓冲液、磷酸氢二钠-磷酸二氢钾缓冲液、磷酸二氢钾-氢氧化钠缓冲液中的一种。

[0068] 进一步,在本发明的粘附溶液中,还可以含有活化因子。活化因子能够起到活化生物组织表面的羧基基团的作用,使得组织表面更容易与湿态粘附层2提供的氨基进行快速的反应,更加牢固的粘附在组织表面,从而进一步提高产品与组织表面的粘附性能。

[0069] 作为优选,所述粘附溶液中,所述活化因子的浓度为 $0.1\text{mg}/\text{mL}\sim 1000\text{mg}/\text{mL}$,优选为 $1\text{mg}/\text{mL}\sim 100\text{mg}/\text{mL}$;例如:可以为 $1\text{mg}/\text{mL}\sim 1000\text{mg}/\text{mL}$,可以为 $10\text{mg}/\text{mL}\sim 800\text{mg}/\text{mL}$,还可以为 $50\text{mg}/\text{mL}\sim 600\text{mg}/\text{mL}$,进一步可以为 $100\text{mg}/\text{mL}\sim 400\text{mg}/\text{mL}$,优选地,所述活化因子的浓度为 $1\text{mg}/\text{mL}\sim 100\text{mg}/\text{mL}$ 。更优选地,所述活化因子包括碳化二亚胺、N-羟基琥珀酰亚胺、京尼平或醛类化合物中的一种或两种以上的组合。

[0070] 另外,本发明的凝胶组织封堵材料还可以包含有药物;优选地,所述药物包括凝血因子、生长因子中的一种或两种的组合,在组织封堵的同时,促进凝血和/或组织生长。

[0071] 在本发明中,可以包含三层结构,即在基体1的两个表面均设置湿态粘附层2,同样

地,所述湿态粘附层2通过所述基体1的至少一个表面与粘附溶液接触而得到,所述粘附溶液中含有氨基化合物和缓冲液,所述氨基化合物溶解在所述缓冲液中。

[0072] 另外,在本发明中,所述凝胶组织封堵材料还可以包含有其它层结构,本发明对所包含的其它层结构不作具体限定,能实现本发明的功能即可。

[0073] 第二实施方式

[0074] 本发明的第二实施方式中,提供了一种凝胶组织封堵材料的制备方法,包括将基体与湿态粘附层复合成型的步骤,其中,

[0075] 所述基体包括凝胶层;

[0076] 所述湿态粘附层通过所述基体的至少一个表面与粘附溶液接触而得到;

[0077] 所述粘附溶液中含有氨基化合物和缓冲液,所述氨基化合物溶解在所述缓冲液中。

[0078] 在本发明中,基体可以是现制的,也可以是预先制备得到的基体成品直接与湿态粘附层复合成型。

[0079] 在本发明中,所述基体的制备方法包括:对基体溶液进行交联处理。所述基体溶液的溶质包含有高分子聚合物或其衍生物中的一种或两种以上的组合。作为优选,所述基体溶液的溶质包括海藻酸钠和/或聚丙烯酰胺。更优选地,所述基体溶液的溶质包括海藻酸钠和聚丙烯酰胺。通过使用海藻酸钠和聚丙烯酰胺可以制备得到的具有相互交叉的网络结构的凝胶层,能够增加基体的强度。

[0080] 所述基体溶液的溶剂可以是平衡盐溶液,例如Hank's平衡液、PBS溶液等。

[0081] 在本发明中,所述交联处理为化学交联处理和/或物理交联处理。本文中所述的“交联”与“交联改性”具有相同或相似的含义,在“交联”的过程中,可以附带有“改性”的一些特点,本发明中为了简便,可以使用“交联处理”或“交联”代替“交联改性”。在本发明中,进行交联改性的目的是为了使得凝胶组织封堵材料在大量吸液的同时,能够很好的维持原有形态,不会很快就被所吸收的体液溶解或冲散。所述化学交联处理包括利用交联剂对基体溶液进行交联处理。

[0082] 在基体溶液包含海藻酸钠的情况下,所述交联剂可以包含 Ca^{2+} 等的溶液。即在本发明中,海藻酸钠可以通过 Ca^{2+} 交联形成海藻酸钠凝胶,例如:使用硫酸钙、氯化钙等。当使用硫酸钙时,所述硫酸钙溶液的质量分数为20%-50%。

[0083] 在基体溶液包含聚丙烯酰胺的情况下,所述交联剂还包含有丙烯酰胺类交联剂。举例而言,可以是亚甲基双丙烯酰胺等。

[0084] 具体而言,可以是使用单体丙烯酰胺和交联剂亚甲基双丙烯酰胺,在加速剂和催化剂的作用下聚合交联成三维网状结构的聚丙烯酰胺凝胶。所述加速剂可以是四甲基乙二胺,所述催化剂可以是过硫酸铵和/或核黄素。

[0085] 在基体溶液的溶质包括海藻酸钠和聚丙烯酰胺的情况下,可以同时使用包含 Ca^{2+} 等的溶液和丙烯酰胺类交联剂作为交联剂进行交联处理,从而得到具有相互交叉的网络结构的凝胶层,能够增加基体的强度。

[0086] 本发明的物理交联处理例如:可以是高温加热交联处理,紫外光交联处理、 γ 射线辐照交联处理等。优选采用紫外光交联处理。采用紫外光交联处理时,处理条件为:在波长为190nm-280nm的紫外波长下照射0.1h-12h,优选1h-3h,环境温度为20℃-50℃,优选25℃-

40℃。在本发明中,优选采用化学交联处理和物理交联处理的组合。

[0087] 在本发明中,所述复合成型包括:平铺、涂覆、流延和喷洒中的一种或两种以上的组合。通过复合成型将湿态粘附层复合在基体的一侧,从而得到本发明的凝胶组织封堵材料。具体而言,可以按照一定浓度配置匀质的粘附溶液,其中粘附溶液中氨基化合物的浓度为0.01g/mL~0.05g/mL。优选的,在粘附溶液中加入活化因子。所述活化因子为第一实施方式中的活化因子。

[0088] 另外,可以将剪切后得到的凝胶组织封堵材料密封包装,进行Co-60 γ 射线辐照灭菌处理。具体地,所述密封包装可以在干燥环境下,例如:环境湿度在30%以下快速封装;Co-60 γ 射线辐照剂量为15~30kGY。

[0089] 本发明制备的凝胶组织封堵材料,使用时无需提前准备,只需将其从包装中取出,即可用于创面,也可节省了宝贵的抢救时间,方便和简化了操作,同时产品携带和保存也更为简便。

[0090] 第三实施方式

[0091] 本发明的第三实施方式中,提供了一种封堵制品,包括根据第一实施方式的凝胶组织封堵材料,或者根据第二实施方式的凝胶组织封堵材料的制备方法得到的凝胶组织封堵材料。

[0092] 在本发明的封堵制品中,任选地,在所述基体的未具有湿态粘附层的一侧上具有背衬层,在所述湿态粘附层上具有可剥离层。本发明对所述背衬层和可剥离层的材料不作具体限定,不影响本申请的封堵制品的功能发挥即可。

[0093] 本发明的封堵制品可用于在组织渗血、毛细血管出血、小动脉出血、腔隙渗血时的止血,和/或,用于烧伤、创伤、外科手术创口的止血等,具有广阔的应用前景。本发明的封堵制品还可用于脑脊液渗漏或者实质性脏器液体渗漏等。

[0094] 另外,本发明的背衬层也可以是可剥离的也可以是不可剥离的,例如:用于组织渗血、毛细血管出血、小动脉出血、腔隙渗血时的人体内部的止血或脑脊液渗漏或者实质性脏器液体渗漏时,背衬层可以设置为可剥离的;在用于烧伤、创伤等外部皮肤的止血时,背衬层可以设置为不可剥离的。

[0095] 实施例

[0096] 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0097] 实施例1

[0098] (1) 称取1g海藻酸钠 ($M_w=400\text{Da}$) 和1g海藻酸钠 ($M_w=120\text{Da}$) 溶解在100mL的Hank's平衡盐溶液中,得到海藻酸钠溶液;称取12g丙烯酰胺溶解在100mL的Hank's平衡盐溶液中,充分搅拌溶解,得到丙烯酰胺溶液。

[0099] (2) 分别取50mL海藻酸钠溶液和50mL丙烯酰胺溶液于200mL的容器中,震荡5min,摇匀,得到基体溶液。

[0100] (3) 在基体溶液中依次加入0.5mL的浓度为0.02g/mL的亚甲基双丙烯酰胺水溶液、0.1mL的密度为0.775g/cm³的四甲基乙二胺溶液,3mL的浓度为0.06g/mL的过硫酸铵水溶液

和2.5mL的浓度为0.1g/mL的硫酸钙水溶液。充分分散摇匀后,缓慢倒入洁净的平皿,将平皿放置在波长为240nm-280nm的紫外波长下照射,在25℃的温度下照射12h,得到凝胶层,即基体I。

[0101] (4) 称取脱乙酰度为90%的壳聚糖粉末0.5g,溶解在20mL的MES缓冲液(pH=6)中,充分搅拌溶解,得到粘附溶液I。

[0102] (5) 取10mL粘附溶液均匀的涂覆在基体I的一侧,得到本发明的凝胶组织封堵材料I。

[0103] (6) 将得到的凝胶组织封堵材料进行密封包装,进行25kGY的Co-60 γ 射线辐照灭菌处理后得到封堵制品I。

[0104] 实施例2

[0105] (1) 称取1g海藻酸钠(Mw=1000Da)和1g海藻酸钠(Mw=300Da)溶解在50mL的Hank's平衡盐溶液中,得到海藻酸钠溶液;称取10g丙烯酰胺溶解在50mL的Hank's平衡盐溶液中,充分搅拌溶解,得到丙烯酰胺溶液。

[0106] (2) 分别取30mL海藻酸钠溶液和30mL丙烯酰胺溶液于100mL的容器中,震荡5min,摇匀,得到基体溶液。

[0107] (3) 在基体溶液中依次加入0.8mL的浓度为0.02g/mL亚甲基双丙烯酰胺水溶液、0.2mL的密度为0.775g/mL的四甲基乙二胺溶液,6mL的浓度为0.06g/mL的过硫酸铵水溶液和4mL的浓度为0.1g/mL的硫酸钙水溶液。充分分散摇匀后,缓慢倒入洁净的平皿,将平皿放置在波长为240nm-280nm的紫外波长下照射,在35℃的温度下照射10h,得到凝胶层,即基体II。

[0108] (4) 称取明胶粉末1g,溶解在20mL的MES缓冲液(pH=6)中,充分搅拌溶解,得到明胶溶液。然后称取0.2g活化因子(碳化二亚胺)粉末加入到20mL明胶溶液中,充分搅拌溶解,得到粘附溶液II。

[0109] (5) 取15mL粘附溶液流延在基体II的一侧,得到本发明的凝胶组织封堵材料II。

[0110] (6) 将得到的凝胶组织封堵材料进行密封包装,进行25kGY的Co-60 γ 射线辐照灭菌处理后得到封堵制品II。

[0111] 实施例3

[0112] (1) 称取1.5g海藻酸钠(Mw=1000Da)和1g海藻酸钠(Mw=400Da)溶解在80mL的Hank's平衡盐溶液中,得到海藻酸钠溶液;称取10g丙烯酰胺溶解在50mL的Hank's平衡盐溶液中,充分搅拌溶解,得到丙烯酰胺溶液。

[0113] (2) 分别取30mL海藻酸钠溶液和30mL丙烯酰胺溶液于100mL的容器中,震荡5min,摇匀,得到基体溶液。

[0114] (3) 在基体溶液中依次加入0.7mL的浓度为0.02g/mL的亚甲基双丙烯酰胺水溶液、0.15mL的密度为0.775g/cm³的四甲基乙二胺溶液,5mL的浓度为0.06g/mL的过硫酸铵水溶液和3mL的浓度为0.1g/mL的硫酸钙水溶液。充分分散摇匀后,缓慢倒入洁净的平皿,将平皿放置在波长为240nm-280nm的紫外波长下照射,温度35℃下照射10h,得到凝胶层,即基体III。

[0115] (4) 称取聚乙烯亚胺1g,溶解在40mLMES缓冲液(pH=6)中,充分搅拌溶解,得到聚乙烯亚胺溶液;然后称取0.2g活化因子(碳化二亚胺和琥珀酰亚胺)加入到40mL的聚乙烯亚

胺溶液中,其中 $m_{\text{碳化二亚胺}}:m_{\text{琥珀酰亚胺}}=4:1$,充分搅拌溶解,得到粘附溶液III。

[0116] (5)取30mL粘附溶液利用喷雾器喷洒在基体III的一侧,得到本发明的凝胶组织封堵材料III。

[0117] (6)将得到的凝胶组织封堵材料进行密封包装,进行25kGY的Co-60 γ 射线辐照灭菌处理后得到封堵制品III。

[0118] 对比例1

[0119] (1)称取1.5g海藻酸钠($M_w=1000\text{Da}$)和1g海藻酸钠($M_w=400\text{Da}$)溶解在80mL的Hank's平衡盐溶液中,得到海藻酸钠溶液;称取10g丙烯酰胺溶解在50mL的Hank's平衡盐溶液中,充分搅拌溶解,得到丙烯酰胺溶液。

[0120] (2)分别取30mL海藻酸钠溶液和30mL丙烯酰胺溶液于100mL的容器中,震荡5min,摇匀,得到基体溶液。

[0121] (3)在基体溶液中依次加入0.7mL的浓度为0.02g/mL的亚甲基双丙烯酰胺水溶液、0.15mL的密度为0.775g/cm³的四甲基乙二胺溶液,5mL的浓度为0.06g/mL的过硫酸铵水溶液和3mL的浓度为0.1g/mL的硫酸钙水溶液。充分分散摇匀后,缓慢倒入洁净的平皿,将平皿放置在波长为240nm-280nm的紫外波长下照射,在35℃的温度下照射10h,得到凝胶层,即基体IV。

[0122] (4)称取聚乙烯亚胺1g,溶解在40mLMES缓冲液(pH=6)中,充分搅拌溶解,得到聚乙烯亚胺溶液;然后称取0.2g活化因子(碳化二亚胺和琥珀酰亚胺)加入到40mL的聚乙烯亚胺溶液中,其中 $m_{\text{碳化二亚胺}}:m_{\text{琥珀酰亚胺}}=4:1$,充分搅拌溶解,得到粘附溶液IV。

[0123] (5)取30mL粘附溶液利用喷雾器喷洒在基体IV的一侧,然后将整个材料放至通风处,进行溶剂挥发干燥处理,得到对比例1的凝胶组织封堵材料IV。

[0124] (6)将得到的凝胶组织封堵材料进行密封包装,进行25kGY的Co-60 γ 射线辐照灭菌处理后得到封堵制品IV。

[0125] 性能测试

[0126] 胀破强度测试

[0127] 按照ASTM F2458-04方法,以实施例1-3的组织封堵制品进行测试,测试结果如表1所示。

[0128] 表1

[0129]

样品名称	实施例1	实施例2	实施例3
胀破强度/Kpa	55	78	90

[0130] 断裂伸长率测试

[0131] 根据GB/T 3923.1-2013,将样品裁剪成宽度为50mm宽的样条,然后设置设备的原标距长度为100mm,恒定伸长速率为20mm/min,常温条件下进行测试。

[0132] 按照以下公式计算断裂伸长率:

[0133] $\delta = \Delta L / L \times 100\%$ 。

[0134] 其中: δ 为断裂伸长率(%);

[0135] ΔL 为总变形长度(mm);

[0136] L 为原标距长度(mm)。

[0137] 以实施例1-3的组织封堵制品进行测试,测试结果如表2所示。

[0138] 表2

[0139]

样品名称	实施例1	实施例2	实施例3
断裂伸长率%	650	1100	1370

[0140] 粘附性测试

[0141] 按照ASTM F2458-05方法进行测试,以实施例1-3和对比例1的组织封堵制品进行测试,测试结果如表3所示。

[0142] 表3

[0143]

样品名称	实施例1	实施例2	实施例3	对比例1
粘附强度J/m ²	890	1650	2300	168

[0144] 由表1-3可以看出,本发明的封堵制品具有优异的粘附性能和胀破强度以及合适的断裂伸长率。

[0145] 由表3可以看出,当将粘附溶液喷洒在基体一侧并进行干燥后,即不存在湿态粘附层,制备得到的组织封堵制品IV的粘附强度仅为168J/m²,远低于本申请实施例1-3的封堵制品I-III的粘附强度。

[0146] 本发明的上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例,而并非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明权利要求的保护范围之内。

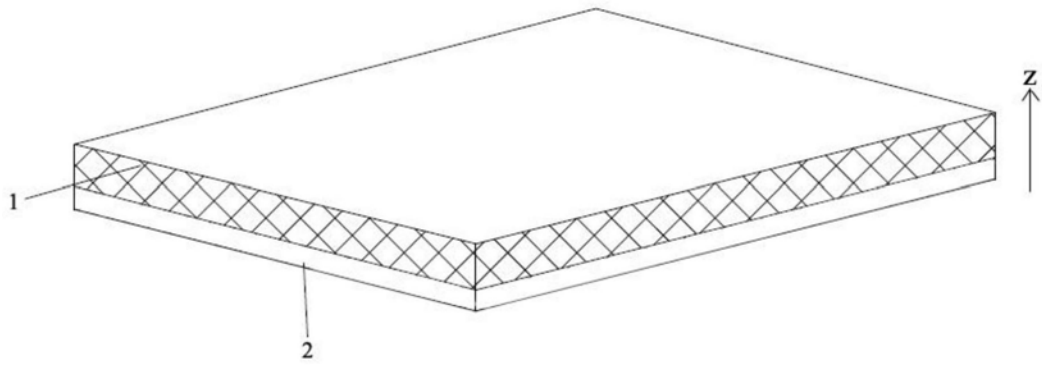


图1