



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105920679 B

(45)授权公告日 2018.10.19

(21)申请号 201610266249.6

A61L 27/56(2006.01)

(22)申请日 2016.04.26

A61L 27/58(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61L 27/54(2006.01)

申请公布号 CN 105920679 A

A61L 27/20(2006.01)

(43)申请公布日 2016.09.07

A61L 27/22(2006.01)

(73)专利权人 青岛大学

C08J 3/24(2006.01)

地址 266071 山东省青岛市市南区宁夏路
308号

C08L 5/08(2006.01)

(72)发明人 张元明 韩光亭 左文倩 李显波
于仁霞

C08L 89/00(2006.01)

(74)专利代理机构 济南舜源专利事务所有限公
司 37205

(56)对比文件

CN 101036803 A, 2007.09.19,

US 5830708 A, 1998.11.03,

KR 20110062804 A, 2011.06.10,

CN 102580163 A, 2012.07.18,

代理人 王连君

审查员 扈娟

(51)Int.Cl.

A61L 27/60(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

一种具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料
的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种具有三维梯度孔结构的
皮肤支架材料的制备方法，其以相对分子质量在
1万以上的明胶和相对分子质量在10万以上，脱
乙酰度 $\geq 80\%$ 的壳聚糖为主要基材，以京尼平为
交联剂，在专用成型模具中，通过形成垂直方向
的温度梯度冷冻成型，即得内部成蜂窝状多孔结
构；且从下表面至上表面，各孔孔径分别从大到
小成梯度渐变，其中，上表面的孔径为5-70 μm ，
下表面的孔径为50-200 μm ，每相邻两孔彼此贯穿的、
具有皮肤仿生结构的多孔材料。本发明制
备工艺简单、易控，制造成本低，所制得的产品质
量好、品质稳定，具有皮肤仿真结构、具有良好的
吸水性、生物可降解性、生物相容性以及抗菌、抗
病毒和抗凝血功能性。

1. 一种具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

第一步，原料制备

按溶质与溶剂的质量比为1-10:100，将明胶置于去离子水、蒸馏水、生理盐水、注射用水或林格氏液中，加热搅拌至完全溶解，得到明胶溶液；

按溶质与溶剂的质量比为1-10:100，将壳聚糖加入到浓度为1%-10%的盐酸、醋酸、乳酸、苯甲酸或甲酸溶液中，搅拌至完全溶解，得到壳聚糖溶液；

按壳聚糖与明胶的质量比为0.5-1:1，向上述壳聚糖溶液中加入明胶溶液，混合均匀后，滴加京尼平溶液，使京尼平在混合体系中的浓度保持在0.15-0.5mmol/L，并采用磷酸氢二钠调节其pH值至中性；

上述明胶的相对分子质量≥1万；壳聚糖的相对分子质量≥10万，脱乙酰度≥80%；

第二步，在专用模具内冷冻成型

将京尼平-明胶-壳聚糖溶液倾倒入专用模具中，控制液深为0.5-5mm，在温度20-50℃的环境中，静置12-24h，以使其充分交联；然后，置于真空脱泡机内在真空度1000Pa下脱泡0.5-1h；

上述专用模具为一带上盖的平底容器，其周边壁面材质为绝热材料，底板材质为银或铜；

在专用模具内部底面上，均匀设置有若干数量、竖直朝上的导热针；导热针的长度≥5mm，导热针布置的疏密程度与仿生皮肤内毛孔分布的疏密程度一致；

然后，扣紧上盖并将专用模具置于平板式换热器换热表面上冷冻，直至冻结成型，得到固态多孔结构形式的京尼平-明胶-壳聚糖；

平板式换热器的冷却媒质为液氮；

上述冷冻过程是按如下方法控制的：平板式换热器换热表面温度采用阶梯升温方式，以-75℃为起始温度、-15℃为终点温度，在起始温度下保温45min，之后每升温5℃保温一次，每次保温时间为30-45min；

或者，平板式换热器换热表面温度采用阶梯降温方式，以-15℃为起始温度、-75℃为终点温度，在起始温度下保温45min，之后每降温5℃保温一次，每次保温时间为30-45min；

第三步，真空干燥

将所得固态多孔材料从专用模具中取出，放入真空干燥机中，真空干燥至绝干，即得成品。

2. 根据权利要求1所述的具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料的制备方法，其特征在于，所述平板式换热器换热表面温度由计算机控制，平板式换热器的换热表面的降温速率为-5℃/min~-10℃/min、平板式换热器的换热表面的升温速率为+5℃/min~+10℃/min。

3. 根据权利要求1所述的具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料的制备方法，其特征在于，所述导热针为锥形针，按细端在上、粗端在下方式布置。

4. 根据权利要求1-3任一所述的具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料的制备方法，其特征在于，所述专用模具为组合式结构，包括底座与管筒，底座与管筒承插连接，成过盈配合。

5. 根据权利要求1-3任一所述的具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料的制备方法，其

特征在于，所制得的明胶-壳聚糖三维梯度人体皮肤仿真结构多孔材料具有皮肤仿生结构，其内部成蜂窝状，包括若干数量的孔，每相邻两孔彼此贯通；并且，从下表面至上表面，各孔孔径分别从大到小成梯度渐变，其中，上表面的孔径为 $5\text{--}70\mu\text{m}$ ，下表面的孔径为 $50\text{--}200\mu\text{m}$ 。

一种具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种医用多孔材料的制备方法,尤其涉及一种具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料的制备方法。

背景技术

[0002] 生物移植材料是生物医用材料的一种,通常是指由手术植入到人体内,用于组织器官的替换、修复、重建,并和人体组织、器官和血液保持长期接触的材料。生物医用植入材料按其在活性组织中的行为,可分为生物稳定的、生物可降解吸收的和生物可部分降解吸收的。其中生物可降解吸收的移植材料由于其既能为机体提供暂时的支架或屏障,又能在作用完成后,通过降解成为人体可吸收的物质而去除,避免体内因长期存在外来异物而产生的排异反应、非感染性炎症及其它一些不良影响,同时也避免了二次手术,故对于组织和器官的修复和重建有重要意义。

[0003] 可降解吸收移植材料由于其使用环境的特殊性,临幊上对其有着很严格的评价标准。除应满足基本的医疗功能外,可降解吸收移植材料还应具备优良的生物相容性、可降解性、降解产物的安全性和可吸收性等。明胶和壳聚糖是美国食品药品管理局(FDA)批准用于组织工程等医学领域的天然生物材料。明胶是胶原水解而成的水溶性蛋白质混合物,明胶保持了胶原的三螺旋结构,含有类似精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)序列,具有优良的亲水性和生物相容性,能够促进细胞的粘附与生长,可吸收相当于重量5-10倍的水;同时,明胶去除了胶原的免疫原性,减少了可能存在的病原体感染。作为优良的天然生物材料,明胶已经广泛应用于组织工程领域。壳聚糖(chitosan,CS),由甲壳素经N-脱乙酰化处理后得到,是迄今为止发现的惟一一种天然碱性多糖,不仅生物相容性良好,可生物降解,降解产物安全无毒,具有广泛的抗菌、止血、止痛作用,而且还具有促进细胞生长的独特的生物活性。同时壳聚糖材料对温度相对稳定,不会因长期处于体内较温和的环境下而发生变形、缩水现象,从而在组织工程中的应用显示出巨大的优势。

[0004] 京尼平来源于栀子苷,是一种天然的交联剂,毒性远远低于合成类交联剂,如戊二醛、甲醛、EDC/NHS以及二异氰酸盐等。作为水溶性的双功能交联剂,京尼平可以和明胶、壳聚糖反应,制备得到力学性能优良的可降解吸收移植材料,在组织工程中应用广泛。另外,京尼平还可以通过交联反应,固定生长因子于支架内部,应用于组织再生修复。

[0005] 组织工程皮肤支架能够为皮肤细胞的体外培养提供合适环境,以解决糖尿病足溃疡、烧伤等问题造成的皮肤缺损问题。临幊常用或研究的皮肤组织工程支架多以均一孔径的支架为主,虽然材料制备简单,但是由于孔径单一,不适合全层皮肤的培养,使用于临幊时容易造成瘢痕。有研究表明,具有皮肤仿生结构的梯度渐变组织工程支架更利于皮肤的再生,针对皮肤仿生结构的皮肤组织工程支架,研究报道多为采用双层或多层复合的方法或其他方法制备,该方法较为耗时如Harley及Oh等人研究使用旋转/离心技术结合冷冻干燥技术构建径向具有梯度孔结构的多孔支架,支架的孔径大小可以通过旋转速度来调节,但此技术一般只适用于制备血管用管状支架材料,对于构建其他支架材料不适用(Harley,

B.A., Hastings, A.Z., Yannas, I.V. & Sannino, A. Fabricating tubular scaffolds with a radial pore size gradient by a spinning technique. *Biomaterials* 27, 866–874, doi:10.1016/j.biomaterials.2005.07.012 (2006); Oh, S.H., Park, I.K., Kim, J.M. & Lee, J.H. In vitro and in vivo characteristics of PCL scaffolds with pore size gradient fabricated by a centrifugation method. *Biomaterials* 28, 1664–1671, doi:10.1016/j.biomaterials.2006.11.024 (2007)), Wu、Zhang和Mao等人使用不同致孔剂结合冷冻干燥技术形成梯度孔或双层支架结构,通过调节致孔剂大小来控制孔径分布,但是致孔剂较难完全去除干净,残留致孔剂对材料后期使用不利(Wu, H. et al. Fabrication of chitosan-g-polycaprolactone copolymer scaffolds with gradient porous microstructures. *Materials Letters* 62, 2733–2736, doi:10.1016/j.matlet.2008.01.029 (2008); Zhang, Q., Lu, H., Kawazoe, N. & Chen, G. Preparation of collagen porous scaffolds with a gradient pore size structure using ice particulates. *Materials Letters* 107, 280–283, doi:10.1016/j.matlet.2013.05.070 (2013); Mao, J.S., Zhao, L.G., Yin, Y.J. & Yao, K.D. Structure and properties of bilayer chitosan-gelatin scaffolds. *Biomaterials* 24, 1067–1074, doi:Pii S0142-9612(02)00442-8), Mao等人将试样置于单向导热的环境中,制备了双层支架材料,由于预冻温度单一,形成的支架孔径不可调控,且未形成梯度孔结构,Tanya J. Levingstone等使用层层自组装的方法构建三层梯度仿生软骨支架,每层支架均通过冷冻干燥制备,制备一次软骨支架需要三次冷冻干燥过程,费时费力(Levingstone, T.J., Matsiko, A., Dickson, G.R., O'Brien, F.J. & Gleeson, J.P. A biomimetic multi-layered collagen-based scaffold for osteochondral repair. *Acta Biomaterialia* 10, 1996–2004, doi:10.1016/j.actbio.2014.01.005 (2014))。

[0006] 完整皮肤具有表皮和真皮结构,而真、表皮细胞生长所需要的孔径大小不同。有研究表明,20μm更适合表皮细胞的生长,80μm更适合真皮成纤细胞的生长。并且,表皮细胞和真皮成纤细胞联合培养时细胞间的相互作用可更快促进伤口愈合,促进新皮的再生,并能避免瘢痕的形成。具有梯度孔结构的皮肤工程支架可同时容纳表皮细胞和真皮成纤细胞,比单层皮肤组织工程支架更具优越性。

发明内容

[0007] 本发明的目的是,提供一种上述的具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料的制备方法,其工艺简单、易控、制造成本低,产品质量稳定。

[0008] 本发明为实现上述目的所采用的技术方案是,一种具有三维梯度孔结构的皮肤支架材料的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0009] 第一步,原料制备

[0010] 按溶质与溶剂的质量比为1-10:100,将明胶置于去离子水、蒸馏水、生理盐水、注射用水或林格氏液中,加热搅拌至完全溶解,得到明胶溶液;

[0011] 按溶质与溶剂的质量比为1-10:100,将壳聚糖加入到浓度为1%-10%的盐酸、醋酸、乳酸、苯甲酸或甲酸溶液中,搅拌至完全溶解,得到壳聚糖溶液;

[0012] 按壳聚糖与明胶的质量比为0.5-1:1,向上述壳聚糖溶液中加入明胶溶液,混合均

匀后,滴加京尼平溶液,使京尼平在混合体系中的浓度保持在0.15-0.5mmol/L,并采用磷酸氢二钠调节其pH值至中性;

[0013] 上述明胶的相对分子质量≥1万;壳聚糖的相对分子质量≥10万,脱乙酰度≥80%;

[0014] 第二步,在专用模具内冷冻成型

[0015] 将京尼平-明胶-壳聚糖溶液倾倒入专用模具中,控制液深为0.5-5mm,在温度20-50℃的环境中,静置12-24h,以使其充分交联;然后,置于真空脱泡机内在真空度1000Pa下脱泡0.5-1h;

[0016] 上述专用模具为一带上盖的平底容器,其周边壁面材质为绝热材料,底板材质为银或铜;

[0017] 在专用模具内部底面上,均匀设置有若干数量、竖直朝上的导热针;导热针的长度≥5mm,导热针布置的疏密程度与仿生皮肤内毛孔分布的疏密程度一致;

[0018] 上述平板式换热器的冷却媒质为液氮;

[0019] 然后,扣紧上盖并将专用模具置于平板式换热器换热表面上冷冻,直至冻结成型,得到固态多孔结构形式的京尼平-明胶-壳聚糖;

[0020] 上述冷冻过程是按如下方法控制的:平板式换热器换热表面温度采用阶梯升温方式,以-75℃为起始温度、-15℃为终点温度,在起始温度下保温45min,之后每升温5℃保温一次,每次保温时间为30-45min;

[0021] 或者,平板式换热器换热表面温度采用阶梯降温方式,以-15℃为起始温度、-75℃为终点温度,在起始温度下保温45min,之后每降温5℃保温一次,每次保温时间为30-45min;

[0022] 第三步,真空干燥

[0023] 将所得固态多孔材料从专用模具中取出,放入真空干燥机中,真空干燥至绝干,即得成品。

[0024] 上述技术方案直接带来的技术效果是,制备工艺简单、易控,既有利于产品质量的稳定,有利于制造成本的降低。

[0025] 所制得的明胶-壳聚糖三维梯度人体皮肤仿真结构多孔材料具有皮肤仿生结构,其内部成蜂窝状,包括若干数量的孔,每相邻两孔彼此贯通;并且,从下表面上至下表面,各孔孔径分别从大到小成梯度渐变,其中,上表面的孔径为5-70μm,下表面的孔径为50-200μm。这种梯度孔结构的明胶-壳聚糖多孔材料,其适于用作皮肤工程支架,可同时容纳表皮细胞和真皮成纤细胞,比单层皮肤组织工程支架更具优越性。

[0026] 并且,由于多孔材料的主要化学成分为明胶、壳聚糖和京尼平。因而具有良好的生物相容性、可降解性和良好的吸水性能。

[0027] 更为重要的是,明胶不仅生物相容性良好,可生物降解,降解产物安全无毒,具有与皮肤类似的结构,优良的亲水性,可吸收相当于重量5-10倍的水,而且还具有促进细胞粘附和生长的功能。同时,明胶去除了胶原的免疫原性,减少了可能存在的病原体感染,已经广泛应用于组织工程领域。壳聚糖不仅生物相容性良好,可生物降解,降解产物安全无毒,具有广泛的抗菌、止血、止痛作用,而且还具有促进细胞生长的独特的生物活性。同时壳聚糖材料对温度相对稳定,不会因长期处于体内较温和的环境下而发生变形、缩水现象,从而

在组织工程中的应用显示出巨大的优势,特别适于用作人体皮肤工程支架。

[0028] 上述技术方案中,在明胶-壳聚糖中混入京尼平,其中的京尼平有两方面的用途。其一是,京尼平是栀子苷经 β -葡萄糖苷酶水解后的产物,是一种优良的天然生物交联剂,其毒性远低于戊二醛和其他常用化学交联剂,具有良好的生物相容性,以京尼平作为明胶和壳聚糖的化学交联剂,以使明胶和壳聚糖多个线型分子相互键合交联成网状结构,可使材料的降解性能得到明显改善,并提升其力学性能;其二是,京尼平对于治疗肝脏疾病、降压、通便以及缓解II型糖尿病的症状具有显著作用。京尼平成分的加入,使得最终制备出的多孔材料具有良好的肝脏疾病、高血压、便秘以及II型糖尿病等疾病辅助治疗功能。

[0029] 上述技术方案中,盛装有京尼平-明胶-壳聚糖溶液的专用模具叠放在平板式换热器换热表面上,进行热交换(制冷)。此时,在竖直方向上的不同标高位置处,在京尼平-明胶-壳聚糖溶液内部必然存在一定的温差或被冻结过程的先后顺序,且这种温差或被冻结过程的先后顺序必然导致最终冻结成型的京尼平-明胶-壳聚糖多孔材料从下表面至上表面,各孔孔径分别从大到小成梯度渐变。

[0030] 概括而言,上述技术方案的关键点就在于:采用定向冷冻干燥法,通过控制模具内水平温度场的均匀性和纵向温度的渐变,孔径大小可由小孔5-70 μm 至大孔50-200 μm 梯度渐变,孔形态为蜂窝状连通结构的明胶-壳聚糖多孔材料。

[0031] 优选为,上述平板式换热器换热表面温度由计算机控制,平板式换热器的换热表面的降温速率为-5°C/min~-10°C/min、平板式换热器的换热表面的升温速率为+5°C/min~+10°C/min。

[0032] 该优选技术方案直接带来的技术效果是,可以更好地保证三维梯度孔的成形质量。

[0033] 进一步优选,上述导热针为锥形针,按细端在上、粗端在下方式布置。

[0034] 该优选技术方案直接带来的技术效果是,“导热针为锥形针,按细端在上、粗端在下布置”这一技术特征,与所需获得的“从下表面至上表面,各孔孔径分别从大到小成梯度渐变”这种结构形式的孔的形状相对应,这将更进一步地,尽快产品制备过程的冷冻成型速度和冷冻成型质量,更便于最终产品质量控制与质量稳定。

[0035] 进一步优选,上述专用模具为组合式结构,包括底座与管筒,底座与管筒承插连接,成过盈配合。

[0036] 该优选技术方案直接带来的技术效果是,便于冷冻成型后的多孔材料的简单、快速脱模,并可降低脱模过程中可能外力的施加,所造成的对多孔材料的冲击和损伤。

[0037] 综上所述,本发明相对于现有技术,具有制备工艺简单、易控,所制备出的多孔材料产品具有“从下表面至上表面,各孔孔径分别从大到小成梯度渐变”这种具有三维梯度孔结构形式;并且所制得的产品质量稳定、制造成本较低等有益效果。

具体实施方式

[0038] 下面结合实施例,对本发明进行详细说明。

[0039] 说明:

[0040] 一、以下各实施例的原料来源如下:

[0041] 明胶:相对分子质量 ≥ 1 万,为市售产品;

- [0042] 京尼平:为市售产品;
- [0043] 壳聚糖:相对分子质量 ≥ 10 万,脱乙酰度 $\geq 80\%$;为市售产品。
- [0044] 二、产品质量和性能参数指标检测与检验:
- [0045] 1、孔径的测量方法:使用手术刀,沿纵向剖切,置于电镜下,分别选择放大倍数30倍、50倍进行观测。
- [0046] 2、孔隙率的测量方法:液体位移法。
- [0047] 实施例1
- [0048] 按溶质与溶剂的质量比为2:100,将明胶置于去离子水中,加热搅拌至完全溶解,得到质量百分比浓度为2%的明胶溶液;
- [0049] 按溶质与溶剂的质量比为2:100,将壳聚糖溶于浓度为2%的醋酸中,搅拌至完全溶解,得到壳聚糖溶液;
- [0050] 按壳聚糖与明胶的质量比为0.5:1,向上述壳聚糖溶液中加入明胶溶液,混合均匀后,滴加京尼平溶液,使京尼平在混合体系中的浓度保持在0.15mmol/L,并采用磷酸氢二钠调节其pH值至中性,得到京尼平-明胶-壳聚糖溶液;
- [0051] 将京尼平-明胶-壳聚糖溶液倒入专用模具中,控制液深为3mm,在温度20-50℃的环境中,静置12-24h,以使其充分交联;
- [0052] 然后,置于真空脱泡机内在真空度1000Pa下脱泡0.5h;
- [0053] 之后,扣紧上盖并将专用模具置于平板式换热器换热表面上冷冻,直至冻结成型,得到固态多孔结构形式的京尼平-明胶-壳聚糖;
- [0054] 上述冷冻过程是按如下方法控制的:平板式换热器换热表面温度采用阶梯升温方式,以-75℃为起始温度、-15℃为终点温度,在起始温度下保温45min,之后每升温5℃保温一次,每次保温时间为30-45min;之后,将经过冷冻成型的样品,入真空冷冻干燥机冻干,即得产品。
- [0055] 经检验:
- [0056] 所得产品的空隙率为85%;从下表面至上表面,各孔孔径分别从大到小成梯度渐变,其中,小孔孔径为18μm,大孔孔径为96μm。
- [0057] 实施例2
- [0058] 除京尼平-明胶-壳聚糖溶液液面至模具底板高度为0.5mm、真空脱泡时间为1h、冷冻过程的控制方法为:平板式换热器换热表面温度采用阶梯降温方式,以-15℃为起始温度、-75℃为终点温度,在起始温度下保温45min,之后每降温5℃保温一次,每次保温时间为30-45min之外;
- [0059] 其余,均同实施例1。
- [0060] 经检验:
- [0061] 所得产品的空隙率为80%;从下表面至上表面,各孔孔径分别从大到小成梯度渐变,其中,小孔孔径为8μm,大孔孔径为145μm。
- [0062] 实施例3
- [0063] 除京尼平-明胶-壳聚糖溶液液面至模具底板高度为5mm、在温度20℃的环境中,静置24h、冷冻过程的控制方法为:平板式换热器换热表面温度采用阶梯降温方式,以-15℃为起始温度、-75℃为终点温度,在起始温度下保温45min,之后每降温5℃保温一次,每次

保温时间为30-45min之外之外；

[0064] 其余，均同实施例1。

[0065] 经检验：

[0066] 所得产品的空隙率为87%；从下表面至上表面，各孔孔径分别从大到小成梯度渐变，其中，小孔孔径为21μm，大孔孔径为137μm。

[0067] 实施例4

[0068] 除明胶、壳聚糖分别与其溶剂的质量比为1:100、在温度50℃的环境中，静置18h之外；其余，均同实施例1。

[0069] 经检验：

[0070] 所得产品的空隙率为85%；从下表面至上表面，各孔孔径分别从大到小成梯度渐变，其中，小孔孔径为15μm，大孔孔径为105μm。

[0071] 实施例5

[0072] 除明胶、壳聚糖分别与其溶剂的质量比为5:100、真空脱泡时间为0.8之外；其余，均同实施例1。

[0073] 经检验：

[0074] 所得产品的空隙率为83%；从下表面至上表面，各孔孔径分别从大到小成梯度渐变，其中，小孔孔径为20μm，大孔孔径为120μm。

[0075] 实施例6

[0076] 除明胶、壳聚糖分别与其溶剂的质量比为8:100之外；其余，均同实施例1。

[0077] 经检验：

[0078] 所得产品的空隙率为82%；从下表面至上表面，各孔孔径分别从大到小成梯度渐变，其中，小孔孔径为5μm，大孔孔径为145μm。

[0079] 实施例8

[0080] 除京尼平在混合溶液中的浓度为0.25mmol/L之外；其余，均同实施例1。

[0081] 经检验：

[0082] 所得产品的空隙率为85%；从下表面至上表面，各孔孔径分别从大到小成梯度渐变，其中，小孔孔径为58μm，大孔孔径为182μm。

[0083] 实施例9

[0084] 除京尼平在混合溶液中的浓度为0.35mmol/L之外；其余，均同实施例1。

[0085] 经检验：

[0086] 所得产品的空隙率为87%；从下表面至上表面，各孔孔径分别从大到小成梯度渐变，其中，小孔孔径为65μm，大孔孔径为185μm。

[0087] 实施例10

[0088] 除京尼平在混合溶液中的浓度为0.5mmol/L之外；其余，均同实施例2。

[0089] 经检验：

[0090] 所得产品的空隙率为86%；从下表面至上表面，各孔孔径分别从大到小成梯度渐变，其中，小孔孔径为62μm，大孔孔径为190μm。

[0091] 说明：

[0092] 1、我们的经验表明：京尼平-明胶-壳聚糖溶液液面在专用模具内的深度，对最终

产品的最大与最小孔的孔径,以及孔隙率指标等有很大的影响;其次,降温速率、冷媒的供送方式,对最大与最小孔的孔径,以及孔隙率指标也有一定的影响。

[0093] 2、平板式换热器换热表面温度由计算机控制,平板式换热器的换热表面的降温速率为 $-5^{\circ}\text{C}/\text{min} \sim -10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 、平板式换热器的换热表面的升温速率为 $+5^{\circ}\text{C}/\text{min} \sim +10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。

[0094] 3、专用模具为一带上盖的平底容器,其周边壁面材质为绝热材料,底板材质为银或铜;

[0095] 在专用模具内部底面上,均匀设置有若干数量、竖直朝上的导热针,所述导热针的长度 $\geq 5\text{mm}$;所述导热针布置的疏密程度与仿生皮肤内毛孔分布的疏密程度一致。

[0096] 4、平板式换热器的冷却媒质为液氮。