



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106943884 A

(43)申请公布日 2017.07.14

(21)申请号 201710222403.4

(22)申请日 2017.04.07

(71)申请人 苏州灵岩医疗科技股份有限公司
地址 215164 江苏省苏州市吴中区胥口胥江工业园茅蓬路99号

(72)发明人 刘富 龚凯彬 王辉

(74)专利代理机构 苏州市方略专利代理事务所
(普通合伙) 32267

代理人 马广旭

(51) Int. Cl.

B01D 67/00(2006.01)

B01D 71/68(2006.01)

B01D 69/02(2006.01)

B01D 69/06(2006.01)

B01D 69/08(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种抗凝型聚砜透析膜的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种抗凝型聚砜透析膜的制备方法,将既有亲水性又具有抗凝血效果的肝素官能团羧基修饰在聚砜透析膜的表面。利用引发式化学气相沉积设备,经由引发式化学气相沉积法在膜表面形成一层含类肝素官能团的交联结构,由于气相反应聚合分散均匀,可实现其在受限空间内(如中空纤维膜或者组件内壁)的纳米级厚度修饰。羧酸在碱性环境中亲水性较强,该交联结构可在弱碱性的血液中形成亲水层以防止血液中蛋白类物质的粘附;同时,电负性的羧酸基可与正电性的凝血因子结合抑制凝血过程。本发明改性后的聚砜膜的亲水性显著提高、血液相容性明显改善,减少了血液透析时的副作用。

1. 一种抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

步骤(1):将聚砜加入溶剂中,在60-100℃下以转速为100-600转/分钟搅拌18-24h;静置10-14h脱泡后,得到均匀铸膜液,用成膜设备加工成膜;迅速放入25℃凝固浴水中,经由相沉淀转化成聚砜膜;

步骤(2):利用引发式化学气相沉积设备将反应官能单体、交联剂和引发剂加热到挥发;

步骤(3):向反应室中通入反应官能单体、交联剂和引发剂气体;

步骤(4):加热反应室升温到250-300℃,引发聚合;反应室底面通冷却水,冷却水温度保持在30℃,聚砜膜贴在反应室底面,沉积的聚合物吸附在聚砜膜上;

步骤(5):膜上的沉积物厚度增长到50-100nm后,停止加热,通大气终止反应,得所述抗凝型聚砜透析膜。

2. 根据权利要求1所述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:所述步骤(1)铸膜液中聚砜的质量分数为12wt% - 20wt%,溶剂的质量分数为80wt% - 88wt%,所述溶剂包括N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环。

3. 根据权利要求1所述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:所述聚砜膜为平板膜或中空纤维膜。

4. 根据权利要求1所述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)反应官能单体采用甲基丙烯酸;交联剂采用二甲基丙烯酸乙二醇酯;引发剂采用叔丁基过氧化氢。

5. 根据权利要求4所述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:所述步骤(2)中甲基丙烯酸加热到50℃,所述二甲基丙烯酸乙二醇酯加热到80℃。

6. 根据权利要求4所述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:所述步骤(3)中甲基丙烯酸流量为0.5-1.0sccm、二甲基丙烯酸乙二醇酯流量为1.0-1.6sccm,叔丁基过氧化氢流量为0.4-1.0sccm。

7. 根据权利要求1所述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:反应室采用加热丝加热。

8. 根据权利要求4所述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:采用刮刀将所述铸膜液均匀地刮在洁净的玻璃板上,然后将其立即浸入温度为25℃的凝固浴水中,进行固化成膜,得聚砜平板膜。

9. 根据权利要求1或8所述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:所述凝固浴水为去离子水。

10. 根据权利要求8所述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,其特征在于:所述刮刀采用间隙为200μm的刮刀。

一种抗凝型聚砜透析膜的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于膜分离技术领域,涉及一种抗凝型聚砜透析膜的制备方法。

背景技术

[0002] 急性或慢性肾功能不全发展到严重阶段时,由于代谢物蓄积和水、电解质、酸碱平衡紊乱,会使内分泌功能失调而引起机体出现一系列自体中毒症状称为尿毒症。患者因尿毒症时含氮代谢产物和其他毒性物质不能排出并在体内积蓄,造成多个器官和系统的病变。对于肾功能衰竭患者来说,肾源是肾移植手术的难题,找到合适的肾源需要费一番周折。这时,血液透析技术成为维持肾病患者生命的关键。血液透析是肾功能衰竭患者肾脏替代治疗方式之一,它将体内血液引流至体外,经由透析器清除血液中过多的水分和毒素,并将净化过的血液回输。人工肾(血液透析器)的关键组件就是血液透析膜。血液透析膜是一种半透膜。在血液透析时,透析器中血液透析膜的两侧同时引进透析液与血液,膜两侧会产生溶质的渗透梯度和水压梯度,从而达到清除血液中毒素和过多水分的目的。改性纤维素和聚砜类是现今血液透析膜的最常用材料,这两类血液透析膜能基本满足临床要求,但也各自存在一些问题。比如醋酸纤维膜对一些尿毒性物质如 β_2 -微球蛋白清除率不高,难以减轻晚期尿毒病人的病痛。而疏水性很强的聚砜类透析膜会在血液透析过程中吸附血液中的蛋白质。其中,血小板的粘附与破裂会导致严重的凝血反应,这类血透膜在使用时需要经过亲水改性。

[0003] 如上,血液透析时透析膜与人体的相容性问题是透析膜在实际应用时的重大障碍。所以,血液透析膜的一个重要发展方向是寻找拥有良好生物相容性的膜。如果透析膜的物理化学性质与人体血管内皮极为相似,就会表现出无毒性、无细胞因子的释放、无抗原性的特点,从而不对凝血系统产生有害影响。通过浸没沉淀相转化法,聚砜可以被加工成微孔膜,应用于血液透析领域。但是,由于聚砜本身并不具备良好的亲水性。在透析过程中,血液中的疏水性蛋白类物质(如血小板)会在聚砜膜的表面粘附。细胞的粘附和挤压将导致细胞壁的破裂,细胞内的促凝血因子会释放出来导致凝血反应的发生。

[0004] 肝素是一种被广泛应用的抗凝血物质,它在有机体的凝血与抗凝血调节体系中发挥着重要作用。虽然肝素具有良好的抗凝血效果,但作为天然抗凝剂的肝素必须从有机体中提取,因此难以大规模量产。近年来,随着对肝素抗凝机理的深入研究,人们发现肝素抗凝血功能的实现得益于羧酸基和磺酸基两个官能团的存在。研究发现,含有羧酸或者磺酸基团的大分子同样具有抗凝血功能,这类大分子被称为类肝素。直接将类肝素分子混合到铸膜液中确实可以改善膜的血液相容性,但是添加剂与铸膜液理化性质的不同会影响到相转化成膜过程中指状孔的形成。半透膜的孔径大小是其分离性能的决定因素。因此,简单的将类肝素混入铸膜液将对透析膜的透析性能产生不良影响。

发明内容

[0005] 发明目的:为了克服以上不足,本发明提供一种抗凝型聚砜透析膜的制备方法。

[0006] 技术方案:为了克服现有技术中存在的不足,本发明提供了一种抗凝型聚砜透析膜的制备方法,包括以下步骤:

步骤(1):将聚砜加入溶剂中,在60-100℃下以转速为100-600转/分钟搅拌18-24h;静置10-14h脱泡后,得到均匀铸膜液,用成膜设备加工成膜;迅速放入25℃凝固浴水中,经由相沉淀转化成聚砜膜;

步骤(2):利用引发式化学气相沉积设备将反应官能单体、交联剂和引发剂加热到挥发;

步骤(3):向反应室中通入反应官能单体、交联剂和引发剂气体;

步骤(4):加热反应室升温到250-300℃,引发聚合;反应室底面通冷却水,冷却水温度保持在30℃,聚砜膜贴在反应室底面,沉积的聚合物吸附在聚砜膜上;

步骤(5):膜上的沉积物厚度增长到50-100nm后,停止加热,通大气终止反应,得所述抗凝型聚砜透析膜。

[0007] 本发明通过合理的方法对透析膜表面进行改性,改善其亲水性和抗凝血性能。其中,利用引发式化学气相沉积法(iCVD)可以在不改变膜内部结构的情况下将既有亲水性又具有抗凝血效果的肝素官能团羧基修饰在聚砜透析膜的表面。本发明的优势主要有:1)类肝素修饰层的厚度可在5-200纳米进行调控;2)气相反应聚合分散均匀,可实现其在受限空间内(如中空纤维膜或者组件内壁)的纳米级厚度修饰;3)可一步法实现亲水抗污及血液相容性的改善,减少了血液透析时的副作用。

[0008] 进一步的,上述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,所述步骤(1)铸膜液中聚砜的质量分数为12wt% - 20wt%,溶剂的质量分数为80wt% - 88wt%,所述溶剂包括N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环。铸膜液组分合理,溶剂来源广,适应性好,应用方便。

[0009] 进一步的,上述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,所述聚砜膜为平板膜或中空纤维膜。聚砜膜可以根据不同需要进行选择,适应性好。

[0010] 进一步的,上述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,所述步骤(2)反应官能单体采用甲基丙烯酸;交联剂采用二甲基丙烯酸乙二醇酯;引发剂采用叔丁基过氧化氢。羧酸除了作为抗凝官能团具有一定抗凝血效果外还具有一定的亲水性,透析膜表面修饰羧基团可以同时起到改善血液相容性和提高亲水性的双重效果。同时,一些含羧酸的单体比如甲基丙烯酸也符合iCVD对单体蒸气压的要求,材料来源广。因此,利用引发式化学气相沉积法将含羧酸根类的肝素修饰到透析膜表面可以显著提高透析膜血液相容性。

[0011] 进一步的,上述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,所述步骤(2)中甲基丙烯酸加热到50℃,所述二甲基丙烯酸乙二醇酯加热到80℃。加热温度低,易于实现,引发剂叔丁基过氧化氢在室温下即为气体。

[0012] 进一步的,上述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,所述步骤(3)中甲基丙烯酸流量为0.5-1.0sccm、二甲基丙烯酸乙二醇酯流量为1.0-1.6sccm,叔丁基过氧化氢流量为0.4-1.0sccm。通过控制三种气体流入反应室的量即可控制单体比例以及聚合度,十分便捷。

[0013] 进一步的,上述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,反应室采用加热丝加热。加热丝加热均匀,加热效果好。

[0014] 进一步的,上述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,采用刮刀将所述铸膜液均匀地

刮在洁净的玻璃板上,然后将其立即浸入温度为25℃的凝固浴水中,进行固化成膜,得聚砜平板膜。方法合理,易于应用。

[0015] 进一步的,上述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,所述凝固浴水为去离子水。去离子水性能稳定,可以保证制备的抗凝型聚砜透析膜的品质。

[0016] 进一步的,上述的抗凝型聚砜透析膜的制备方法,所述刮刀采用间隙为200 μm 的刮刀。

[0017] 有益效果:与现有技术相比,本发明具有以下优点:本发明利用含双键单体的自由基聚合反应机理,在气化的条件下生成含羧基的交联体系,然后沉积到聚砜膜的表面。由于羧酸电离后具有很强的亲水性,这种交联网络结构会在碱性水环境中形成一层水凝胶,有效防止血液中蛋白质和血小板的粘附。同时,羧基还具有淬灭凝血因子的作用,可抑制血液透析过程中的凝血过程提高透析膜的血液相容性。本发明提供了一种改善透析膜生物相容性的解决方案。

具体实施方式

[0018] 下面将通过几个具体实施例,进一步阐明本发明,这些实施例只是为了说明问题,并不是一种限制。

[0019] 实施例1:

将18g 聚砜加入82g N-甲基吡咯烷酮中,以转速为200转/分钟搅拌,在80℃下反应20h形成均一溶液。停止搅拌后在80℃下静置12h脱除气泡,得到均匀的铸膜液。采用间隙为200 μm 的刮刀将上述铸膜液均匀地刮在洁净的玻璃板上,然后将其立即浸入温度为25℃的凝固浴水中,进行固化成膜,制备出聚砜平板膜。利用引发式化学气相沉积设备O,将二甲基丙烯酸乙二醇酯、甲基丙烯酸分别加热到80℃和50℃使其挥发。引发剂叔丁基过氧化氢在室温下即为气体。控制气体流入设备反应室的量即为单体比例,控制甲基丙烯酸流量为0.7sccm、二甲基丙烯酸乙二醇酯流量为1.6sccm,叔丁基过氧化氢流量为0.6sccm;加热反应室的加热丝到270℃,引发单体聚合;反应室底面通冷却水,温度保持在30℃;聚砜膜贴在反应室底面,沉积的聚合物吸附在膜上。膜上的沉积物增长到100nm后,关闭加热丝,通大气终止反应。

[0020] 测试结果为,用碱性液滴(Ph=12)进行的静态亲水接触角测试中,聚砜的亲水接触角由94°变为37.6°,亲水性明显增强。在凝血测试中,APTT数值由改性前的40s增加为改性后的83s。血液相容性得到有效提高。

[0021]

实施例2:

将18g 聚砜加入77g 1,4-二氧六环中,以转速为250转/分钟搅拌,在80℃下反应24h形成均一溶液。停止搅拌后在60℃下静置12h脱除气泡,得到均匀的铸膜液。采用间隙为200 μm 的刮刀将上述铸膜液均匀地刮在洁净的玻璃板上,然后将其立即浸入温度为25℃的凝固浴水中,进行固化成膜,制备出聚砜的平板膜。利用引发式化学气相沉积设备,将二甲基丙烯酸乙二醇酯、甲基丙烯酸分别加热到80℃和50℃使其挥发。引发剂叔丁基过氧化氢在室温下即为气体。控制气体流入设备反应室的量即为单体比例,控制甲基丙烯酸流量为0.5sccm、二甲基丙烯酸乙二醇酯流量为1.2sccm,叔丁基过氧化氢流量为0.4sccm;加热反

应室的加热丝到270℃,引发单体聚合;反应室底面通冷却水,温度保持在30℃;聚砒膜贴在反应室底面,沉积的聚合物吸附在膜上。膜上的沉积物增长到70nm后,关闭加热丝,通大气终止反应。

[0022] 测试结果为,用碱性液滴(Ph=12)进行的静态亲水接触角测试中,改性前后,聚砒膜的亲水接触角由87°变为36.6°,亲水性明显增强。在凝血测试中,APTT(s)数值由改性前的40s增加为改性后的51.6s。血液相容性得到有效提高。

[0023]

实施例3:

将12g 聚砒入88g N-甲基吡咯烷酮中,以转速为300转/分钟搅拌,在80℃下反应18h形成均一溶液。停止搅拌后在100℃下静置10h脱除气泡,得到均匀的铸膜液。采用间隙为200μm 的刮刀将上述铸膜液均匀地刮在洁净的玻璃板上,然后将其浸入温度为25℃的凝固浴水中,进行固化成膜,制备出聚砒的平板膜。利用引发式化学气相沉积设备,将二甲基丙烯酸乙二醇酯、甲基丙烯酸分别加热到80℃和50℃使其挥发。引发剂叔丁基过氧化氢在室温下即为气体。控制气体流入设备反应室的量即为单体比例,控制甲基丙烯酸流量为1.0sccm、二甲基丙烯酸乙二醇酯流量为1.0sccm,叔丁基过氧化氢流量为1.0sccm;加热反应室的加热丝到270℃,引发单体聚合;反应室底面通冷却水,温度保持在30℃;聚砒膜贴在反应室底面,沉积的聚合物吸附在膜上。膜上的沉积物增长到50nm后,关闭加热丝,通大气终止反应。

[0024] 测试结果为,用碱性液滴(Ph=12)进行的静态亲水接触角测试中,改性前后,聚砒膜的亲水接触角由97°变为54°,亲水性明显增强。在凝血测试中,APTT(s)数值由改性前的40s增加为改性后的54.6s。血液相容性得到有效提高。

[0025]

实施例4:

将20g 聚砒和加入80g 二甲基甲酰胺中,剧烈搅拌以转速为400转/分钟搅拌,在80℃下反应20h形成均一溶液。停止搅拌后在80℃下静置14h脱除气泡,得到均匀的铸膜液。采用间隙为200μm 的刮刀将上述铸膜液均匀地刮在洁净的玻璃板上,然后将其立即浸入温度为25℃的凝固浴水中,进行固化成膜,制备出聚砒的平板膜。利用引发式化学气相沉积设备,将二甲基丙烯酸乙二醇酯、甲基丙烯酸分别加热到80℃和50℃使其挥发。引发剂叔丁基过氧化氢在室温下即为气体。控制气体流入设备反应室的量即为单体比例,控制甲基丙烯酸流量为0.7sccm、二甲基丙烯酸乙二醇酯流量为1.2sccm,叔丁基过氧化氢流量为0.6sccm;加热反应室的加热丝到250℃,引发单体聚合;反应室底面通冷却水,温度保持在30℃;聚砒膜贴在反应室底面,沉积的聚合物吸附在膜上。膜上的沉积物增长到50nm后,关闭加热丝,通大气终止反应。

[0026] 测试结果为,用碱性液滴(Ph=12)进行的静态亲水接触角测试中,改性前后,聚砒膜的亲水接触角由87°变为54.6°,亲水性明显增强。在凝血测试中,APTT(s)数值由改性前的40s增加为改性后的50.4s。血液相容性得到有效提高。

[0027]

实施例5:

将18g 聚砒加入82g 二甲基甲酰胺中,以转速为500转/分钟搅拌,在80℃下反应20h形

成均一溶液。停止搅拌后在80℃下静置12h脱除气泡,得到均匀的铸膜液。采用间隙为200 μ m的刮刀将上述铸膜液均匀地刮在洁净的玻璃板上,然后将其立即浸入温度为25℃的凝固浴水中,进行固化成膜,制备出聚砜的平板膜。利用引发式化学气相沉积设备,将二甲基丙烯酸乙二醇酯、甲基丙烯酸分别加热到80℃和50℃使其挥发。引发剂叔丁基过氧化氢在室温下即为气体。控制气体流入设备反应室的量即为单体比例,控制甲基丙烯酸流量为0.7sccm、二甲基丙烯酸乙二醇酯流量为1.0sccm,叔丁基过氧化氢流量为0.6sccm;加热反应室的加热丝到270℃,引发单体聚合;反应室底面通冷却水,温度保持在30℃;聚砜膜贴在反应室底面,沉积的聚合物吸附在膜上。膜上的沉积物增长到80nm后,关闭加热丝,通大气终止反应。

[0028] 测试结果为,用碱性液滴(Ph=12)进行的静态亲水接触角测试中,改性前后,聚砜膜的亲水接触角由87°变为53°,亲水性明显增强。在凝血测试中,APTT(s)数值由改性前的40s增加为改性后的55.6s。血液相容性得到有效提高。

[0029]

实施例6:

将14g 聚砜加入82g N-甲基吡咯烷酮中,以转速为600转/分钟搅拌,在80℃下反应20h形成均一溶液。停止搅拌后在80℃下静置12h脱除气泡,得到均匀的铸膜液。采用间隙为200 μ m的刮刀将上述铸膜液均匀地刮在洁净的玻璃板上,然后将其立即浸入温度为25℃的凝固浴水中,进行固化成膜,制备出聚砜的平板膜。利用引发式化学气相沉积设备,将二甲基丙烯酸乙二醇酯、甲基丙烯酸分别加热到80℃和50℃使其挥发。引发剂叔丁基过氧化氢在室温下即为气体。控制气体流入设备反应室的量即为单体比例,控制甲基丙烯酸流量为0.7sccm、二甲基丙烯酸乙二醇酯流量为1.0sccm,叔丁基过氧化氢流量为0.6sccm;加热反应室的加热丝到300℃,引发单体聚合;反应室底面通冷却水,温度保持在30℃;聚砜膜贴在反应室底面,沉积的聚合物吸附在膜上。膜上的沉积物增长到100nm后,关闭加热丝,通大气终止反应。

[0030] 测试结果为,用碱性液滴(Ph=12)进行的静态亲水接触角测试中,改性前后,聚砜膜的亲水接触角由87°变为54°,亲水性明显增强。在凝血测试中,APTT(s)数值由改性前的40s增加为改性后的52.6s。血液相容性得到有效提高。

[0031] 上述实施例并非对于本发明的限制,本发明并非仅限于上述实施例,只要符合本发明要求,均属于本发明的保护范围。