



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111658815 A

(43)申请公布日 2020.09.15

(21)申请号 202010489884.7

A61L 24/08(2006.01)

(22)申请日 2020.06.02

(71)申请人 江阴奔翔生物科技有限公司

地址 214400 江苏省无锡市江阴市新澄路3号

申请人 四川大学

(72)发明人 但年华 余国飞 但卫华 丛亮亮

(74)专利代理机构 北京市盈科律师事务所

11344

代理人 闫东伟

(51)Int.Cl.

A61L 15/28(2006.01)

A61L 15/44(2006.01)

A61L 15/46(2006.01)

A61L 24/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

一种抗菌型海藻酸盐敷料及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种抗菌型海藻酸盐敷料及其制备方法。本发明以海藻酸盐敷料为原料,在经等离子体处理后浸入壳聚糖季铵盐溶液中接枝改性,反应一段时间后制备出抗菌型海藻酸盐敷料。由于本发明采用的抗菌剂是壳聚糖季铵盐,避免了传统含银海藻酸敷料中银离子、纳米银的潜在生物安全风险。同时由于采用等离子体处理技术对海藻酸盐敷料进行预处理,对材料本身并未造成不利影响。本发明得到的抗菌海藻酸盐敷料兼具良好的保湿、止血、抗菌抑菌功能,是一种多功能型体表敷料,可广泛应用于生物医学领域。

1. 一种抗菌型海藻酸盐敷料的制备方法,其特征:包括以下步骤:

(1) 配制壳聚糖季铵盐乙醇水溶液;

(2) 在20~45℃下,将10重量份的海藻酸盐敷料放入等离子体处理仪中,在气体氛围下进行等离子体处理后,立即投入到50~200重量份的步骤(1)中配制得到的壳聚糖季铵盐乙醇水溶液中反应,待反应完全后,倒去液体,保留固体;

(3) 将步骤(2)中得到的固体,以乙醇溶液清洗后干燥即可。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述乙醇水溶液的浓度为质量百分比40~80%;所述壳聚糖季铵盐在所述乙醇水溶液中的质量百分比浓度为0.2%~5%。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的气体为氧气、氩气、氮气或氨气中的一种或几种。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述等离子体处理仪的设置功率为10~300W;所述等离子体处理的时间为0.5~5分钟。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述等离子体处理仪的设置功率为60~90W。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的海藻酸盐敷料为海藻酸钙敷料或海藻酸钠敷料。

7. 根据权利要求1-6任一所述的制备方法制备得到抗菌型海藻酸盐敷料。

8. 根据权利要求7所述的抗菌型海藻酸盐敷料,其特征在于,所述敷料具有如下性能:对大肠杆菌的抑菌率为90%。对金黄色葡萄球菌的抑菌率为99%,对白色念珠菌的抑菌率为97%,对铜价绿单胞菌的抑菌率为88%,对总状毛霉菌的抑菌率为大于99.92%。

9. 根据权利要求8所述的抗菌型海藻酸盐敷料,其特征在于,所述敷料具有如下性能:

无膨胀吸收量为20.4923g/100cm²,凝胶特性为产生凝胶,弥散特性为不弥散,水蒸气透过率为5303.9g·m⁻²·24h⁻¹,阻水性为有渗水现象,气味控制为5分钟。

10. 根据权利要求9所述的抗菌型海藻酸盐敷料,其特征在于,所述敷料具有如下性能:样品浸提液细胞相对增值率RGR99.7%,细胞毒性反应0级;72h浸提液的细胞形态呈正常梭状,且密度分布均匀。

一种抗菌型海藻酸盐敷料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物医学材料领域,特别是涉及一种抗菌型海藻酸盐敷料及其制备方法。

背景技术

[0002] 所有慢性伤口都存在微生物,包括那些没有明显临床感染迹象的伤口。伤口的污染可能涉及低水平微生物的存在,这些微生物能够在伤口环境中持续存在。相比之下,伤口定植涉及到繁殖细菌的存在,尽管可能没有观察到相关的宿主反应。有时,伤口中存在微生物(如感染等),被认为是导致伤口愈合延迟的重要因素之一。

[0003] 海藻酸盐敷料是指由海藻中提取出的海藻多糖经纺丝、成网等工序制备得到的纤维网状敷料。作为创面敷料,能够通过保持创面的湿润环境、诱导上皮细胞分化、增加伤口胶原蛋白含量等作用来促进伤口愈合。由于原料来自自然,因而具有良好的组织相容性,现已广泛应用于糖尿病足溃疡、烧伤创面、下肢静脉溃疡等修复重建领域,取得了良好的成效,但其对于伤口感染等问题仍无能为力。

[0004] 为了解决这个问题,人们通常采取的措施有:(1)注射抗生素协同治疗。(2)对创面用抗生素或局部抗菌剂进行处理。(3)将抗菌剂复合到敷料上。用于复合的抗菌剂通常包括抗生素、防腐剂、纳米银、天然抗菌剂等,然而抗生素的长期使用会导致细菌产生耐药性,最终产生超级细菌,因而人们通常采用的抗菌剂为含银物质,产品可分为金属型与离子型。通过引入含银物质,能够显著提升敷料的抗菌性能。但是在应用过程中,以离子形式存在的银离子被体内吸收的量会随用药面积增加而增加,毒性也不断累积。此外,将含银医用敷料用于创面,银离子能够从敷料上进入伤口,并在光照下会形成黑色的硫化银,这极大的影响了康复后创面的美观性。随着纳米技术的兴起,纳米银粒子曾一度成为研究的热点,并被应用于生物医用材料。较常见的方法,是在材料之外,先将银还原生成纳米银分散体,然后将医用材料浸入到纳米银分散体中,使纳米银复合到医用材料中。然而,随着研究的深入,人们认为纳米银颗粒尺寸过小,只比 Ag^+ 大一两个数量级,从理论上讲,完全有可能直接越过某些血-组织屏障而进入特定器官(如脑、睾丸等),存在较大的安全风险。除添加含银物质以外,也可添加其他抗菌物质来赋予敷料以抗菌性,如直接加入防腐剂或抗生素等,但这些方法的安全性都饱受质疑。

[0005] 为了克服引入含银物质等造成的潜在威胁,人们将目光转向了天然抗菌材料。壳聚糖是天然存在的阳离子多糖,生物相容性良好,且具备良好的杀菌作用,但其水溶性差、抑菌性能受pH变化影响大等缺点限制了其在生物医用材料方面的应用。

[0006] 壳聚糖季铵盐是将壳聚糖的氨基转变为季铵盐基团或接枝低分子季铵盐分子得到的产物,具有良好的水溶性、絮凝性、生物相容性、吸湿保湿性以及更加优良的抗菌性等特点,因此被广泛应用于各个领域。

[0007] 通过将壳聚糖季铵盐与材料物理共混,能够赋予生物材料一定的抗菌性能,是目前应用最为广泛的方法之一。但是,壳聚糖季铵盐分子中缺少具有化学活性的反应基团,难

以与生物材料产生牢固的共价键结合,同时,物理共混加入的壳聚糖季铵盐容易从生物材料中迁移、流失,难以赋予生物材料持久抗菌能力。

[0008] 目前的抗菌海藻酸盐敷料多为载银敷料,而生物相容性优良天然抗菌材料由于与材料结合不牢固的缺点限制了其应用。基于这些问题,我们希望通过增强抗菌剂与材料的结合能力的策略来解决这一问题。

发明内容

[0009] 本发明要解决的技术问题是,提供一种抗菌剂与材料具有较强结合能力的抗菌海藻酸盐敷料及其制备方法。

[0010] 为解决上述技术问题,本发明以海藻酸盐敷料为原料,在经等离子体处理后浸入壳聚糖季铵盐溶液中接枝改性,反应一段时间后制备出抗菌型海藻酸盐敷料。更具体的,本发明采取的技术方案是:

[0011] 一种抗菌型海藻酸盐敷料的制备方法,包括以下步骤:

[0012] 配制壳聚糖季铵盐乙醇水溶液;

[0013] 在20~45℃下,将10重量份的海藻酸盐敷料放入等离子体处理仪中,在气体氛围下进行等离子体处理后,立即投入到50~200重量份的步骤(1)配制得到的壳聚糖季铵盐乙醇水溶液中反应,待反应完全后,倒去液体,保留固体;

[0014] 将步骤(2)中得到的固体,以乙醇溶液清洗后干燥即可。

[0015] 步骤(1)中,所述乙醇水溶液的浓度为质量百分比40~80%;所述壳聚糖季铵盐在所述乙醇水溶液中的质量百分比浓度为0.2%~5%。

[0016] 步骤(1)中,所述的气体为氧气、氩气、氮气或氨气中的一种或几种。

[0017] 步骤(2)中,所述等离子体处理仪的设置功率为10~300W;所述等离子体处理的时间为0.5~5分钟。

[0018] 优选的,所述等离子体处理仪的设置功率为60~90W。

[0019] 所述的海藻酸盐敷料为海藻酸钙敷料或海藻酸钠敷料。

[0020] 所述的壳聚糖季铵盐是将壳聚糖的氨基转变为季铵盐基团或接枝低分子季铵盐分子得到的产物。

[0021] 本发明方法制备得到抗菌型海藻酸盐敷料。所述抗菌型海藻酸盐敷料具有如下性能:对大肠杆菌的抑菌率为90%。对金黄色葡萄球菌的抑菌率为99%,对白色念珠菌的抑菌率为97%,对铜价绿单胞菌的抑菌率为88%,对总状毛霉菌的抑菌率为大于99.92%。

[0022] 根据权利要求8所述的抗菌型海藻酸盐敷料,其特征在于,所述抗菌型海藻酸盐敷料具有如下性能:

[0023] 由本发明制备方法获得的抗菌海藻酸盐敷料,具有如下性能:参照YY/T0471系列标准测得无膨胀吸收量为20.4923g/100cm²,凝胶特性为产生凝胶,弥散特性为不弥散,水蒸气接触时创面敷料的水蒸气透过率为5303.9g·m⁻²·24h⁻¹,阻水性为有渗水现象,气味控制为5分钟。

[0024] 具有的抗菌性能如下:对大肠杆菌的抑菌率为90%。对金黄色葡萄球菌的抑菌率为99%,对白色念珠菌的抑菌率为97%,对铜价绿单胞菌的抑菌率为88%,对总状毛霉菌的抑菌率为大于99.92%。

[0025] 具有的生物学性能:样品浸提液细胞相对增值率RGR达99.7%,细胞毒性反应为0级;72h浸提液的细胞形态呈正常梭状,且密度分布均匀。

[0026] 本发明制备的抗菌海藻酸盐敷料具备以下特性:

[0027] (1) 优良的抗菌抑菌功能:壳聚糖季铵盐能均匀包裹在等离子体预处理后的海藻酸盐纤维上,并通过氢键、共价键等牢固结合,因而能够赋予敷料以优良的抗菌性能。

[0028] (2) 良好的吸水性能:通过等离子体预处理并未破坏海藻酸盐的主体结构,因此本发明得到的抗菌海藻酸盐敷料继承了海藻酸盐优良的吸水性能,有利于维持创面的湿润环境,促进伤口愈合。

[0029] (3) 优良的止血性能:海藻酸盐敷料被认为具有一定的止血性能,而壳聚糖更是被公认的优良的止血材料,本发明得到的抗菌海藻酸盐敷料兼具海藻酸盐与壳聚糖结构,因而具有双重的止血效果,止血性能优良。

[0030] (4) 生物相容性好:本方法制备得到的抗菌海藻酸盐敷料,主要结构为海藻酸盐与壳聚糖季铵盐,两者均具有良好的生物相容性。

[0031] (5) 不易弥散:传统海藻酸盐敷料易弥散,在使用完之后通常需要通过温热的生理盐水来辅助祛除,较为麻烦。本发明采用等离子体预处理的方法,增加了敷料纤维的表面微观粗糙度,增加了纤维间的抱合性;同时,包裹在纤维表面的壳聚糖季铵盐分子相互作用,也使得敷料不易弥散。

[0032] (6) 持久的抑菌性能:与传统的物理共混存在的抗菌剂易随着时间流失、迁移的缺陷相比,由于采用等离子体处理对海藻酸盐敷料进行预处理,在敷料纤维表面引入了大量极性基团,壳聚糖季铵盐能够牢固的结合在敷料纤维表面,因而具有持久的抗菌性。

[0033] (7) 原料价格低廉,制备方便:目前,壳聚糖季铵盐已产业化,价格与银、抗生素等抗菌剂相比,原料价格低廉。同时制备方法简便,与传统的将海藻酸盐与抗菌剂复合后再纺丝制得抗菌敷料相比,本方法采用等离子体预处理之后,在将敷料浸入到抗菌剂溶液中,具有操作简便,经济高效的优点。

[0034] 有益效果:

[0035] 本发明以海藻酸盐敷料为原料,经等离子体预处理后接枝壳聚糖季铵盐,一方面可以保留海藻酸盐敷料本身的优良性能,提高其结构稳定性;同时能够赋予材料以良好持久的抗菌抑菌功能,避免了传统含银海藻酸敷料中银离子、纳米银的潜在生物安全风险。本发明方法得到的海藻酸盐敷料是一种多功能型体表敷料,可广泛应用于生物医学领域。

附图说明

[0036] 图1是本发明抗菌海藻酸盐敷料的SEM扫描电镜图片。

[0037] 图2是本发明抗菌海藻酸盐敷料体外细胞毒性试验NCTC clone929细胞(小鼠成纤维细胞)×40光镜照片。

具体实施方式

[0038] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件进行。

[0039] 本发明实施例中所用的原料或试剂除特别说明之外,均市售可得。

[0040] 本发明中,制得的抗菌海藻酸盐敷料的SEM扫描电镜设备为JSM-5900LV型扫描电子显微镜,电镜实验设定参数为加速电压为5.00Kv,放大倍数为500倍。

[0041] 本发明中,参照国家标准和行业标准对本实施例获得的抗菌海藻酸盐敷料的理化性能进行检测,具体如下:

[0042] 无膨胀吸收量、凝胶特性、弥散特性、水蒸气接触时创面敷料的水蒸气透过率参照“YY/T 0471.1-2004接触性创面敷料试验方法第1部分:液体吸收性”。

[0043] 阻水性参照“YY/T 0471.3-2004接触性创面敷料试验方法第3部分:阻水性”。

[0044] 气味控制参照“YY/T 0471.6-2004接触性创面敷料试验方法第6部分:气味控制”。

[0045] 抗菌性能参照标准“GB/T 20944.3-2008纺织品抗菌性能的评价第3部分:振荡法”操作对实施例2所得敷料进行体外抗菌实验评价;参照标准“AATCC 100-2012抗菌纺织品的评价方法”对所得敷料进行抗菌活性实验评价。

[0046] 对本实施例获得的辅料进行生物相容性分析:参照标准“GB/T 16886.5-2017医疗器械生物学评价第5部分:体外细胞毒性试验”。采用其中的MTT法。

[0047] 实施例1

[0048] 1. 配制乙醇水溶液:称取无水乙醇40g,蒸馏水60g,加入三颈瓶中。

[0049] 2. 配制壳聚糖季铵盐乙醇水溶液:称取壳聚糖1g,加入三颈瓶中,搅拌均匀。

[0050] 3. 称取2g的海藻酸钙敷料,加入到等离子体处理仪中;

[0051] 4. 设置处理功率为60W,通入氩气,处理120秒后立即取出置于事先配置好的100重量份的壳聚糖季铵盐乙醇溶液中,37℃下振摇60分钟,倒去反应液。

[0052] 5. 加入200重量份的质量分数为60%的乙醇溶液,清洗60分钟,倒去废液。

[0053] 加入200重量份的无水乙醇,清洗30分钟,倒去废液,冷冻干燥即得抗菌海藻酸钙敷料。

[0054] 实施例2

[0055] 1. 配制乙醇水溶液:称取无水乙醇60g,蒸馏水40g,加入三颈瓶中。

[0056] 2. 配制壳聚糖季铵盐乙醇水溶液:称取壳聚糖2g,加入三颈瓶中,搅拌均匀。

[0057] 3. 称取2g的海藻酸钠敷料,加入到等离子体处理仪中;

[0058] 4. 设置处理功率为60W,通入氧气,处理120秒后立即取出置于事先配置好的100重量份的壳聚糖季铵盐乙醇溶液中,37℃下振摇60分钟,倒去反应液。

[0059] 5. 加入200重量份的质量分数为60%的乙醇溶液,清洗60分钟,倒去废液。

[0060] 加入200重量份的无水乙醇,清洗30分钟,倒去废液,冷冻干燥即得抗菌海藻酸钠敷料。

[0061] 本实施例制得的抗菌海藻酸盐敷料的SEM扫描电镜图片如图(1)所示。

[0062] 参照国家标准和行业标准对本实施例获得的抗菌海藻酸盐敷料的理化性能进行检测,具体如下:

[0063] 无膨胀吸收量、凝胶特性、弥散特性、水蒸气接触时创面敷料的水蒸气透过率参照“YY/T 0471.1-2004接触性创面敷料试验方法第1部分:液体吸收性”,测得数据为无膨胀吸收量为 $20.4923\text{g}/100\text{cm}^2$,凝胶特性为产生凝胶,弥散特性为不弥散,水蒸气接触时创面敷料的水蒸气透过率为 $5303.9\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot 24\text{h}^{-1}$ 。

[0064] 阻水性参照“YY/T 0471.3-2004接触性创面敷料试验方法第3部分:阻水性”,测得数据为有渗水现象。

[0065] 气味控制参照“YY/T 0471.6-2004接触性创面敷料试验方法第6部分:气味控制”,测得数据为5分钟。

[0066] 参照标准“GB/T 20944.3-2008纺织品抗菌性能的评价第3部分:振荡法”操作对实施例2所得敷料进行体外抗菌实验评价,结果显示本发明所得敷料对于创面常见受试菌种大肠杆菌ATCC 25922、金黄色葡萄球菌ATCC 6538、白色念珠菌ATCC 10231、铜绿假单胞菌ATCC 9027的抑菌率分别为90%、99%、97%、88%,表面所得敷料的抑菌性能良好。此外,参照标准“AATCC 100-2012抗菌纺织品的评价方法”对本实施例所得敷料进行抗菌活性实验评价,结果显示本发明所得敷料对总状毛霉菌的细菌减少百分率大于99.92%。

[0067] 对本实施例获得的辅料进行生物相容性分析:参照标准“GB/T 16886.5-2017医疗器械生物学评价第5部分:体外细胞毒性试验”采用其中的MTT法,浸提液100%浓度接触24h后,胞浆内有离散颗粒,无细胞溶解,无细胞增殖下降情况,细胞相对存活率为98.9%,细胞毒性为0级。其24h100%浸提液的细胞形态呈正常梭状,且密度分布均匀,参见图2。

[0068] 实施例3

[0069] 1. 配制乙醇水溶液:称取无水乙醇40g,蒸馏水60g,加入三颈瓶中。

[0070] 2. 配制壳聚糖季铵盐乙醇水溶液:称取壳聚糖4g,加入三颈瓶中,搅拌均匀。

[0071] 3. 称取2g的海藻酸钙敷料,加入到等离子体处理仪中;

[0072] 4. 设置处理功率为90W,通入氨气,处理60秒后立即取出置于事先配置好的100重量份的壳聚糖季铵盐乙醇溶液中,37℃下振摇60分钟,倒去反应液。

[0073] 5. 加入200重量份的质量分数为40%的乙醇溶液,清洗60分钟,倒去废液。

[0074] 加入200重量份的无水乙醇,清洗30分钟,倒去废液,冷冻干燥即得抗菌海藻酸盐敷料。

[0075] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本请所附权利要求书。

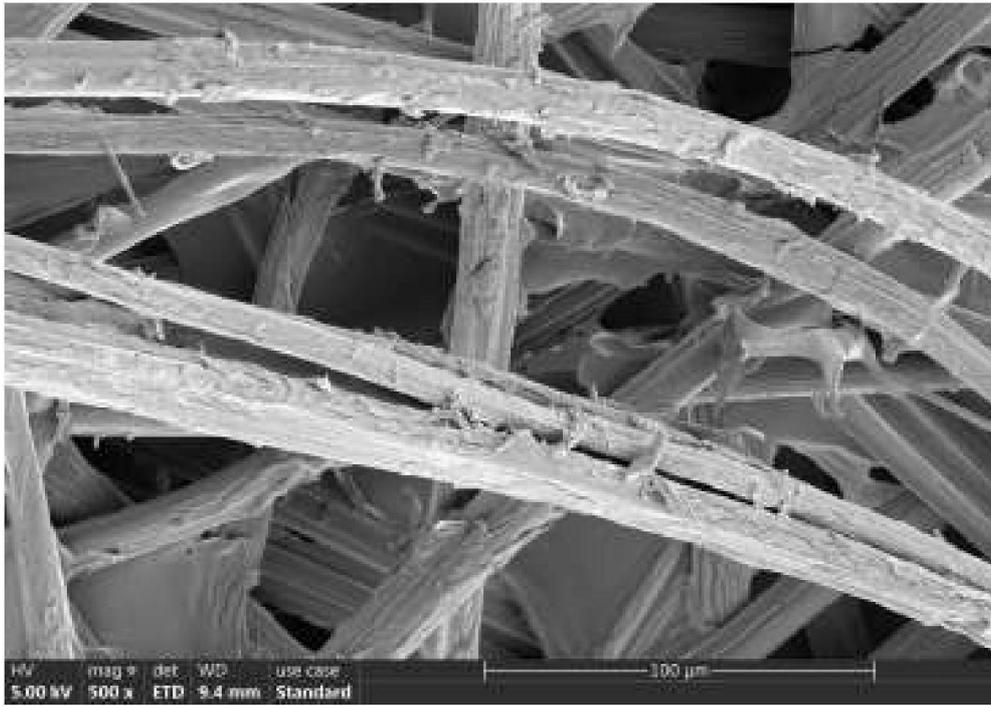


图1

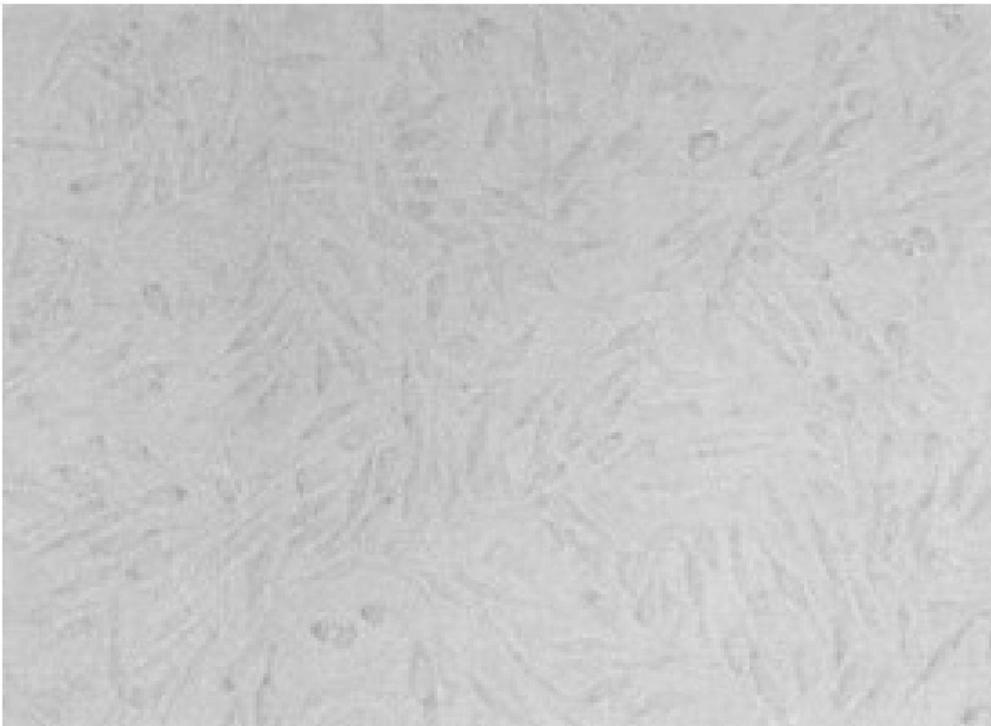


图2