



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109851846 B

(45) 授权公告日 2022. 04. 05

(21) 申请号 201811594221.0

C08L 5/04 (2006.01)

(22) 申请日 2018.12.25

A61L 15/22 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61L 15/42 (2006.01)

申请公布号 CN 109851846 A

A61L 15/46 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.06.07

(56) 对比文件

(73) 专利权人 广东医科大学

CN 106237374 A, 2016.12.21

地址 524023 广东省湛江市文明东路2号

CN 107385917 A, 2017.11.24

(72) 发明人 陈兰美 陈声 侯婷婷 王佳纯

US 2009062849 A1, 2009.03.05

欧阳茜茜 陈锦灿 梁丽媚

CN 106822911 A, 2017.06.13

李思东 李程鹏

审查员 连佳敏

(74) 专利代理机构 佛山帮专知识产权代理事务

所(普通合伙) 44387

代理人 颜德昊

(51) Int. Cl.

C08J 9/42 (2006.01)

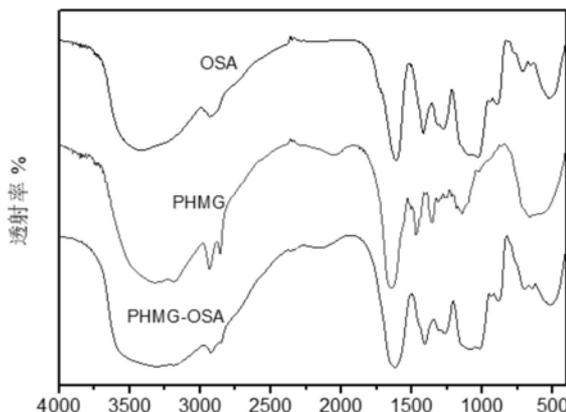
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种抗菌海藻酸钠交联海绵及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种具有抗菌功能的海藻酸钠交联海绵及其制备方法和应用,该发明专利采用预成型海藻酸钠海绵为起始原料,在催化剂存在条件下,通过非均相反应获得聚六亚甲基胍接枝并交联的海藻酸钠海绵。反应过程中,将聚六亚甲基胍(充当改性剂和交联剂)和预成型海藻酸钠海绵分别溶解和浸泡在醇类溶剂中。本方法的优点是既可赋予海藻酸钠海绵的抗菌功能,还可同步实现海绵的固化成型。所得海藻酸钠基抗菌海绵不溶于水,但具有良好的吸水性能,可应用于创伤表面的修复、保湿和防护。此外,本发明的制备方法简单、原料易得,可推广性强。



1. 一种抗菌海藻酸钠交联海绵,其特征在于,是双醛基海藻酸钠海绵与聚六亚甲基胍的醇溶液在催化剂三乙胺、加热条件下发生席夫碱反应再经还原剂氰基硼氢钠还原得到的聚六亚甲基胍改性后的海藻酸钠海绵。

2. 一种抗菌海藻酸钠交联海绵的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 先将双醛基海藻酸钠海绵浸泡在聚六亚甲基胍的醇溶液中,加入催化剂,并在80-100rpm的摇床中加热下反应4-8小时;

(2) 加入还原剂保温继续反应1-3小时,反应完成后用无水乙醇洗涤2-3次,冷冻干燥完成后即得。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的聚六亚甲基胍的浓度为0.05~0.1g/mL,聚六亚甲基胍的醇溶液用到的醇为甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇中的一种或多种。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述的聚六亚甲基胍的浓度为0.1g/mL。

5. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的催化剂为三乙胺,加入量为3-5滴。

6. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的还原剂为氰基硼氢钠。

7. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的步骤(1)中,加热温度为55℃,反应时间为6小时,摇床速度为90rpm。

8. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的步骤(2)中,保温温度为30℃,反应时间为2小时。

9. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的双醛基海藻酸钠海绵由双醛基海藻酸钠加入软化剂后,混匀、消泡后经倒板、预冻、冷冻干燥得到,具体包括如下步骤:

S1、将双醛基海藻酸钠配成6%-8%的双醛基海藻酸钠水溶液,并加入0.5w/w%-1w/w%的甘油软化剂;

S2、将S1所得的水溶液混匀消泡后倒入培养皿中,在-20℃条件下预冻4~6h,然后冷冻干燥完全即得。

10. 根据权利要求1所述的一种抗菌海藻酸钠交联海绵在伤口敷料中的应用。

## 一种抗菌海藻酸钠交联海绵及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物医用材料领域,具体涉及一种抗菌海藻酸钠交联海绵,以及采用同步接枝聚六亚甲基胍和交联法制备该抗菌海藻酸钠交联海绵的方法和该海绵的应用。

### 背景技术

[0002] 在日常生活中,皮肤收到损伤后,会立即出血形成各种创面。大面积的创面或严重的创面很容易受到各种菌的感染而延缓伤口的愈合,严重者甚至会导致病人死亡。因此,选择一种具有抗菌效果的伤口敷料对伤口的愈合具有十分重要意义。

[0003] 海藻酸钠是一种线性聚阴离子多糖,主要从褐藻和细菌中提取得到,并由1,4-糖苷键连接的 $\alpha$ -L-古洛糖醛酸(M单元)和 $\beta$ -D-甘露糖醛酸(G单元)组成。海藻酸钠分子链上具有丰富的游离羟基、羧基,可运用物理化学方法进行改性得到各种功能性的衍生物。由于海藻酸钠具有生无可降解性、生物相容性、无细胞毒性等优良特性,已经被广泛运用在生物医药、食品等领域。其衍生物海藻酸钙海绵是目前应用最广泛的伤口敷料之一,海藻酸钙海绵是由海藻酸钠海绵与含 $\text{CaCl}_2$ 的溶液进行交联并形成大分子间“蛋壳结构”,然后通过冷冻干燥所得。在使用过程中,多孔的海藻酸钙海绵可迅速吸收伤口的渗液,并在伤口表面形成一层湿润的凝胶,持续营造湿润环境,促进伤口恢复。此外,更换海藻酸钙敷料时,不会粘连伤口。但是海藻酸钙海绵不具备抗菌效果,大大限制了其在感染创伤上的运用。

[0004] 聚六亚甲基胍是一种抗菌聚合物,其结构上的胍基(亚胺脲)带有正电荷,通过静电作用来实现杀菌效果。由于其杀菌方式是非特异性的,因此细菌很难对其产生抗药性。但聚六亚甲基胍水溶性好,不能长效附着于伤口表面,因而不具有吸收渗液和保湿功能。

### 发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题,就是提出一种抗菌海藻酸钠交联海绵,以及采用同步接枝聚六亚甲基胍和交联法制备该抗菌海藻酸钠交联海绵的方法,该抗菌海藻酸钠交联海绵具有抗菌性,解决了传统上采用钙离子交联法所得的海藻酸钙海绵不具备抗菌功能的问题。本发明的制备改性海藻酸钠海绵的方法操作简单,所用原料廉价易得,不需要复杂的设备,适合工业化生产。

[0006] 为解决上述技术问题,本发明采用以下技术方案予以实现:

[0007] 一种抗菌海藻酸钠交联海绵,是双醛基海藻酸钠海绵和改性剂聚六亚甲基胍的醇溶液在催化剂三乙胺存在下、发生席夫碱反应和还原反应(还原剂为氰基硼氢钠,化学式为 $\text{NaBNCH}_3$ )所得到的。

[0008] 一种抗菌海藻酸钠交联海绵的制备方法,包括如下步骤:

[0009] (1) 先将双醛基海藻酸钠海绵浸泡在聚六亚甲基胍的醇溶液中,加入催化剂,并在80-100rpm的摇床中加热下反应4-8小时;

[0010] (2) 加入还原剂保温继续反应1-3小时,反应完成后用无水乙醇洗涤2-3次,冷冻干燥完成后即得。

- [0011] 作为优选地,所述的聚六亚甲基胍醇的醇溶液中用到的醇为甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇中的一种或多种。
- [0012] 作为优选地,所述的聚六亚甲基胍的浓度为0.1g/mL。
- [0013] 作为优选地,所述的催化剂为三乙胺,加入量为3-5滴。
- [0014] 作为优选地,所述的还原剂为氰基硼氢钠( $\text{NaBNCH}_3$ )。
- [0015] 作为优选地,所述的步骤(1)中,加热温度为55℃,反应时间为6小时,摇床速度为90rpm。
- [0016] 作为优选地,所述的步骤(2)中,保温温度为30℃,反应时间为2小时。
- [0017] 作为优选地,所述的双醛基海藻酸钠海绵由双醛基海藻酸钠加入软化剂后,混匀、消泡后经倒板、预冻、冷冻干燥得到,具体包括如下步骤:
- [0018] S1、将双醛基海藻酸钠配成6%-8%的双醛基海藻酸钠水溶液,并加入0.5w/w%-1w/w%甘油软化剂;
- [0019] S2、将S1所得的水溶液混匀消泡后倒入培养皿中,在-20℃条件下预冻4~6h,然后冷冻干燥完全即得。
- [0020] 作为优选地,所述的步骤S1中,软化剂为甘油,加入量为1w/w%。
- [0021] 作为优选地,所述的步骤S1中,双醛基海藻酸钠浓度为6%。
- [0022] 此外,本发明还提出了上述抗菌海藻酸钠交联海绵在伤口敷料中的应用。
- [0023] 与现有技术相比,本发明具有的有益效果为:
- [0024] 本发明的聚六亚甲基胍改性海藻酸钠海绵是在固相中反应的,将聚六亚甲基胍接枝到海藻酸钠分子链上,不仅使海藻酸钠海绵具有抗菌性能,还解决了海绵固化成型的问题,由于聚六亚甲基胍接枝到海藻酸钠的同时发生了化学交联使海藻酸钠基海绵不溶于水,同时增强了海藻酸钠海绵的吸水性,这对于海藻酸钠海绵在伤口敷料中的运用具有重大意义。此外,本发明的制备方法操作简单、所用原料低廉易得,成本降低。

### 附图说明

- [0025] 图1为聚六亚甲基胍改性海藻酸钠海绵在水中溶胀12小时后的照片;
- [0026] 图2为氧化海藻酸钠、聚六亚甲基胍和聚六亚甲基胍改性海藻酸钠的红外光谱图。

### 具体实施方式

- [0027] 下面结合具体实施例对本发明做出进一步详细阐述,所述实施例只用于解释本发明,并非用于限定本发明的范围。下列各实施例中所使用的试验方法如无特殊说明,均为常规方法;所使用的材料、试剂等,如无特殊说明,为可从商业途径得到的试剂和材料。
- [0028] 本发明提出的抗菌海藻酸钠交联海绵的制备方法,包括如下步骤:
- [0029] (1) 将双醛基海藻酸钠配成6%-8%的双醛基海藻酸钠水溶液,并加入占比为0.5w/w%-1w/w%的甘油软化剂;
- [0030] (2) 将步骤(1)所得的水溶液混匀消泡后倒入培养皿中,在-20℃条件下预冻4~6h,然后冷冻干燥完全制得双醛基海藻酸钠海绵;
- [0031] (3) 将双醛基海藻酸钠海绵浸泡在0.05~0.1g/mL的聚六亚甲基胍的醇溶液中,加入3-5滴三乙胺催化剂,并在80-100rpm的摇床中加热至55℃反应4-8小时;

[0032] (4) 加入氰基硼氢钠 ( $\text{NaCNBH}_3$ ) 还原剂保温  $30^\circ\text{C}$  继续反应 1-3 小时, 反应完成后用无水乙醇洗涤 2-3 次, 冷冻干燥完成后即得。

[0033] 上述聚六亚甲基胍的醇溶液可选择甲醇、乙醇、丙醇和异丙醇中的一种或多种作为聚六亚甲基胍的溶剂。

[0034] 实施例 1

[0035] 一种同步接枝聚六亚甲基胍和交联法制备抗菌海藻酸钠海绵的方法, 具体过程包括:

[0036] (1) 将 0.6g 双醛基海藻酸钠分散于 10mL 水中得到 6% 双醛基海藻酸钠, 加入 1w/w% 甘油并混匀, 消泡后倒板、预冻、冷冻干燥得到双醛基海藻酸钠海绵;

[0037] (2) 将上述得到海绵浸泡在 30mL 0.05g/mL 浓度的聚六亚甲基胍醇的乙醇溶液中, 加入 3~5 滴三乙胺, 在速度为 90rpm 的摇床中、 $55^\circ\text{C}$  下反应 6h, 再加入 0.384g  $\text{NaCNBH}_3$ , 在  $30^\circ\text{C}$  继续反应 2h; 反应完后, 用无水乙醇洗涤 2~3 次, 冷冻干燥至完全干燥, 即得到聚六亚甲基胍改性海藻酸钠海绵。

[0038] 实施例 2

[0039] 一种同步接枝聚六亚甲基胍和交联法制备抗菌海藻酸钠海绵的方法, 具体过程包括:

[0040] (1) 将 0.6g 双醛基海藻酸钠分散于 10mL 水中得到 6% 双醛基海藻酸钠, 加入 1w/w% 甘油、混匀, 消泡后倒板、预冻、冷冻干燥得到双醛基海藻酸钠海绵;

[0041] (2) 将上述得到海绵浸泡在 30mL 0.1g/mL 浓度的聚六亚甲基胍的乙醇溶液中, 加入 3~5 滴三乙胺, 在摇床中 90rpm、 $55^\circ\text{C}$  下反应 6h, 再加入 0.384g  $\text{NaCNBH}_3$ , 在  $30^\circ\text{C}$  继续反应 2h; 反应完后, 用无水乙醇洗涤 2~3 次, 冷冻干燥至完全干燥, 即得到聚六亚甲基胍改性海藻酸钠海绵。

[0042] 测试实施例 1~2 制备的聚六亚甲基胍改性海藻酸钠海绵的抑菌效果。

[0043] (1) 抑菌圈试验法:

[0044] 将配好的琼脂分装成 10ml, 高压灭菌, 冷却至  $40^\circ\text{C}$  时加入 1ml 浓度为 1CFU/ml 的菌液, 混匀后倒入直径为 90mm 的无菌培养皿中, 室温凝固待用。把待测海绵放入上述培养基中, 盖好培养皿, 在  $37^\circ\text{C}$  的培养箱中培养 24h 后, 观察结果。其中海藻酸钠、聚六亚甲基胍和壳聚糖海绵为对比。如表 1 所示, 所制备的聚六亚甲基胍改性海藻酸钠海绵具有显著的抗菌效果, 其抗菌性能高于广泛使用的壳聚糖海绵。

[0045] 表 1 抑菌圈结果

处理组		抑菌圈直径 (mm)	
样品	浓度	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌
海藻酸钠	1%	0	0
聚六亚甲基胍	1%	10.68±0.43	12.32±0.14
聚六亚甲基胍改性海藻酸钠海绵	---	10.28±1.82	13.00±1.08
壳聚糖海绵	---	6.64±0.17	6.73±0.49

[0047] 表2元素分析结果

测试样品	C%	N%
OSA0.25	26.42	0.09
OSA0.5	26.81	0.07
PHMG	41.93	23.23
PHMG-OSA0.25	28.50	4.04
PHMG-OSA0.5	30.32	6.64

[0049] 元素分析结果(表2)表明,改性海绵产物(PHMG-OSA0.25和PHMG-OSA0.5)的氮含量显著提高,基于氮含量计算所得的接枝率分别为17.1%和28.4%。

[0050] 图1中为干燥的聚六亚甲基胍改性的海藻酸钠海绵在水中浸泡12小时后的照片。由图可见,改性海绵虽可吸收水分,但不能溶解于水中。此外,改性海绵能很好地保持原始形貌。

[0051] 图2列出了样品的红外光谱图。由图可见,OSA的羟基伸缩振动、羧酸盐的不对称和对称伸缩峰分别位于 $3420\text{cm}^{-1}$ 、 $1610\text{cm}^{-1}$ 和 $1419\text{cm}^{-1}$ 。PHMG的N-H伸缩振动位于 $3320$ 和 $3188\text{cm}^{-1}$ ,C=N伸缩振动和N-H面内弯曲位于 $1636\text{cm}^{-1}$ ,C-N伸缩振动位于 $1355\text{cm}^{-1}$ 。当OSA与PHMG通过C-N单键相连后,形成交联的PHMG-OSA海绵后,并未形成新的化学键,因而未能在红外光谱中检测到新的吸收信号。但是,与OSA和PHMG相比,PHMG-OSA的谱图可观察到明显的谱图叠加,如 $3310\text{cm}^{-1}$ 处和 $1633\text{cm}^{-1}$ 处的峰变宽,分别是由OSA的羟基和PHMG的氨基的峰、OSA的羧酸盐和PHMG的C=N的峰叠加所致。

[0052] 以上红外分析结果表明,产物谱图具备PHMG和OSA的特征吸收信号。结合红外分析、元素分析(表2)以及溶解度测试结果(图1),可证明目标产物已成功合成。

[0053] 上述对实施例的描述是为便于该技术领域的普通技术人员能理解和应用本发明。熟悉本领域技术的人员显然可以容易地对这些实施例做出各种修改,并把在此说明的一般原理应用到其他实施例中而不必经过创造性的劳动。因此,本发明不限于这里的实施例,本领域技术人员根据本发明的揭示,对于本发明做出的改进和修改都应该在本发明的保护范围之内。



图1

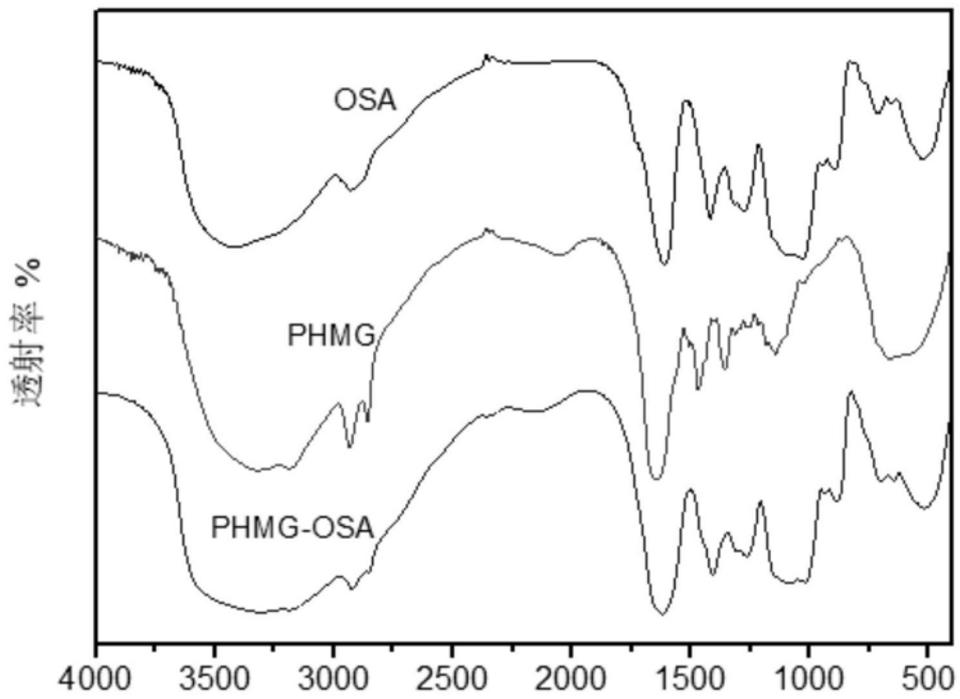


图2