



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115624647 B

(45) 授权公告日 2023.12.12

(21) 申请号 202211407583.0 *A61K 8/73* (2006.01)

(22) 申请日 2022.11.10 *A61K 8/19* (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号 *A61K 8/60* (2006.01)
 申请公布号 CN 115624647 A *A61K 8/86* (2006.01)

(43) 申请公布日 2023.01.20 *A61K 8/34* (2006.01)

(73) 专利权人 北京科技大学 *A61K 8/65* (2006.01)
 地址 100083 北京市海淀区学院路30号 *A61K 8/67* (2006.01)

(72) 发明人 陈颖芝 景启航 杨明强 *A61K 8/35* (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京市广友专利事务所有限 *A61K 8/49* (2006.01)
 责任公司 11237 *A61K 8/64* (2006.01)
 专利代理师 张仲波 王睿 *A61K 8/46* (2006.01)

(51) Int. Cl. *A61Q 19/00* (2006.01)
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/18 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/20 (2006.01)
A61L 15/26 (2006.01)
A61L 15/32 (2006.01)
A61L 15/42 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)

(56) 对比文件 *A61P 17/02* (2006.01)

CN 115300451 A, 2022.11.08
 CN 113368300 A, 2021.09.10
 KR 20150019707 A, 2015.02.25
 US 2018193261 A1, 2018.07.12
 CN 114605672 A, 2022.06.10
 KR 20090083750 A, 2009.08.04

审查员 赵哲晗

权利要求书2页 说明书12页 附图1页

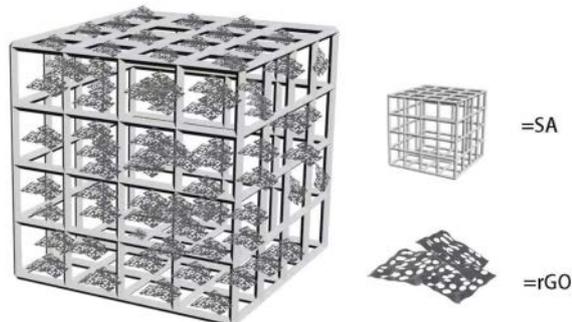
(54) 发明名称

一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料及其制备方法和应用,属于化妆品及医疗器械领域。所述生物膜医用敷料包含以下组分:海藻酸钠、还原氧化石墨烯、创口愈合药物、海藻糖、聚乙二醇、甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇、苯氧乙醇、透明质酸、抗坏血酸、胶原蛋白和去离子水。所述方法包括:将创口愈合药物的醇溶液注入含有海藻酸钠、海藻糖、聚乙二醇、还原氧化石墨烯、透明质酸、抗坏血酸、胶原蛋白的水溶液中,搅拌均匀后定型保温、浸入多价金属盐溶液,得到所需形状的水凝

胶生物膜贴片,及水凝胶液。本发明可应用于涂抹式可撕面膜、大型创口、修复面膜、伤口包扎等,具有成本低、可降解等优点。



CN 115624647 B

1. 一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料,其特征在于,以所述生物膜医用敷料的质量为100%计,包括以下质量百分含量的原料:海藻酸钠0.3%~3%、还原氧化石墨烯含量大于0%且不大于1%、姜黄素含量大于0%且不大于1%、海藻糖0.01~1%、聚乙二醇0.01%~1%、甘油3%~7%、丙二醇1%~5%、1,3-丙二醇1%~5%、1,2-己二醇0.1%~0.5%、苯氧乙醇0.1%~0.5%、透明质酸0.05%~0.5%、抗坏血酸0.05%~0.5%、胶原蛋白0.05%~0.5%,余量为去离子水;

所述生物膜医用敷料的基体是一种海藻酸钠复合还原氧化石墨烯的三维多孔结构,其他物质均匀分散在空隙中。

2. 根据权利要求1所述的一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料,其特征在于,所述生物膜医用敷料包括水凝胶液和贴片两种形态。

3. 根据权利要求2所述的一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料,其特征在于,所述生物膜医用敷料的含水率为80%~90%;

所述水凝胶液形态的生物膜医用敷料涂抹到皮肤后的成膜速度为1~10 $\mu\text{m}/\text{min}$;所述贴片形态的生物膜医用敷料拉伸范围为16.6%~83.3%。

4. 一种根据权利要求1至3任一项所述复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

S1、将0.1~1 g创口愈合药物溶于5~10 mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇混合的醇溶液中,得到溶液A;

S2、将海藻酸钠、聚乙二醇、还原氧化石墨烯、海藻糖、透明质酸、抗坏血酸、胶原蛋白与水混合,得到溶液B;

S3、将溶液A与溶液B按照体积比为1:5混合,搅拌均匀后调节pH至4~6,得到生物膜医用敷料浆料;

S4、将生物膜医用敷料浆料与多价金属盐溶液按体积比1:20混合,发生半交联反应,反应时间为1~40 min,得到生物膜医用敷料水凝胶液;

S5、将步骤S3的生物膜医用敷料浆料注入模具后,在-20 $^{\circ}\text{C}$ ~60 $^{\circ}\text{C}$ 下保温0~6 h得到生物膜医用敷料,将得到的生物膜医用敷料浸入1wt%~10 wt%多价金属盐溶液中,发生交联反应,反应时间为1~40 min,用去离子水冲洗表面,交联得到具有三维多孔结构的生物膜医用敷料贴片。

5. 根据权利要求4所述的方法,其特征在于,步骤S1中,所述甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的体积比为5:2:1:1:1。

6. 根据权利要求4所述的方法,其特征在于,步骤S2中,所述海藻酸钠、聚乙二醇、还原氧化石墨烯、海藻糖、透明质酸、抗坏血酸、胶原蛋白和水的质量比为40:3:1:2:2:2:1:2000;

所述海藻酸钠的形态结构为粉末,所述还原氧化石墨烯的形态结构为二维纳米片,所述聚乙二醇、海藻糖为保湿物质,所述透明质酸、胶原蛋白为抗衰老物质,所述抗坏血酸是抗氧化物质;

所述步骤S2,包括以下步骤:

S21、将海藻酸钠溶于离子水中,搅拌6~12 h得到海藻酸钠水溶液;

S22、将还原氧化石墨烯超声分散在去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6~

12 h,得到还原氧化石墨烯海藻酸钠分散液;

S23、将聚乙二醇加入还原氧化石墨烯海藻酸钠分散液中,继续磁力搅拌6~12 h,加入浓度为0.1%~1%的透明质酸钠溶液和浓度为0.1%~1%的抗坏血酸溶液并调节pH至4~5,再加入海藻糖、胶原蛋白和去离子水混合,得到溶液B。

7.根据权利要求4所述的方法,其特征在于,步骤S4和步骤S5中,所述多价金属盐选自氯化钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙、氯化锌、乳酸锌或葡萄糖酸锌中的一种。

8.根据权利要求4所述的方法,其特征在于,步骤S5中,所述保温范围为-20℃~0℃时得到的生物膜医用敷料的形态为流动填充型,具有更高的含水性和流动特性,适用于进入大的伤口,与皮肤有良好的三维共形性;

所述保温范围为0℃~40℃时得到的生物膜医用敷料的形态为弹性稳固型,具有高含水性和拉伸性兼具的特点,所述保温温度为40℃、保温时间为1h时得到的生物膜医用敷料拉伸率最高达为83.3%;

所述保温范围为40℃~60℃时得到的生物膜医用敷料的形态为非弹性稳固型,低含水的凝胶贴片具有现有凝胶贴片应用特性的同时兼具载药性的特点。

9.根据权利要求1至3任一项所述复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料或权利要求4至8任一项方法制备的复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料的应用,其特征在于,生物膜医用敷料水凝胶液应用于涂抹式可撕面膜,生物膜医用敷料贴片应用于大型创口、修复面膜、伤口包扎。

一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于化妆品及医疗器械领域,涉及一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 生物膜医用敷料类产品因其具有修复伤口创面并兼具美容效果而被广泛推广和应用。生物膜医用敷料类产品使用简单,长期使用能够缓解皮肤出现缺水、松弛、伤疤、衰老等问题。

[0003] 近年来,水凝胶材料由于具有优异的含水量、生物相容性及生物降解性,且理化性能可调控等优点,已成为当前生物膜医用敷料和创面敷料研究中的热点材料。相比于其它生物膜医用敷料材料在亲肤性、透气性、清洁力与营养成分递送上面的不足,水凝胶生物膜医用敷料具有高含水特性、强渗透性和贴肤性,可为皮肤或创面提供有利于愈合的湿润环境。其表面化学基团可以与有机纳米药物良好匹配,实现药物和营养成分的均匀有效负载,赋予材料优异的组织黏附、保湿、抗菌、抗氧化以及调控炎症因子表达等功能,因此其在生物膜医用敷料和创面敷料应用领域中具有广阔的前景。其中,海藻酸钠是一种天然多糖,具有生物相容性、强亲水性、低免疫原性以及生物惰性,在冷水和温水中均能溶解形成非常粘稠的溶液,作为水凝胶材料,具有良好的成膜性、增稠性和稳定性,是组织修复和药物载体的理想材料。

[0004] 近年来,还原氧化石墨烯材料的高比表面积和孔结构使其具有优异的吸附性、抗菌抑菌、低温远红外等功能使其在多种领域有所应用。

[0005] 中国专利CN110772659A公开了一种抗菌和促伤口愈合用壳聚糖石墨烯纳米医用敷料的制备方法,其中将石墨烯接枝改性壳聚糖作为母料制成的医用敷料具有很好的抗菌和促进伤口愈合的效果;但是其中采用静电纺丝喷丝成膜技术得到纳米纤维毡,具有比表面积大、透气性好、与皮肤结合紧密的特点,但是无法负载药物,制备工艺复杂,成本高,应用性不广。

[0006] 同时针对上述成本高,对环境不友好的问题,姜黄素是一个很好的替代物质。姜黄素是一种具有抗炎和清除自由基功能的传统天然草药,已被证明是一种新的伤口愈合治疗方法。它是一种天然多酚抗氧化化合物,从姜科姜黄根茎中提取,通过减少活性氧和脂质过氧化作用来改善皮肤伤口愈合。虽然姜黄素具有上述诸多生理活性,但是由于其不溶于水,且在生物体内的吸收率和利用率较低,严重地限制了其应用与开发。因此,在保证姜黄素原有生理活性的基础上,通过改变剂型来提高生物利用率成为目前最常用的手段之一。用于伤口愈合的不同局部姜黄素制剂主要包括薄膜类、水凝胶和纳米制剂。

[0007] 中国专利CN209722240U公开了一种基于纳米乳液的姜黄素水凝胶球及其制备方法,但这种新方法无法解决目前生物膜医用敷料拉伸性差、形态单一、负载药物分散不均匀等和应用性不广等问题。

[0008] 综上所述,现有技术中的生物膜医用敷料大多是采用生物膜医用敷料布浸涂具有不同美容成分的化妆水、精华液等,存在作用局限、与皮肤的贴合性一般、营养吸收性差和同时不适宜长期使用等问题。因此,仍存在较大的改进空间。

发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题是现有技术中生物膜医用敷料存在皮肤贴合性差、弹性差、渗透性差和纳米药物添加时分散性差等问题。

[0010] 为解决上述技术问题,本发明提供如下技术方案:

[0011] 一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料,以所述生物膜医用敷料的质量为100%计,包括以下质量百分含量的原料:海藻酸钠0.3%~3%、还原氧化石墨烯0%~1%、创口愈合药物0%~1%、海藻糖0.01~1%、聚乙二醇0.01%~1%、甘油3%~7%、丙二醇1%~5%、1,3-丙二醇1%~5%、1,2-己二醇0.1%~0.5%、苯氧乙醇0.1%~0.5%、透明质酸0.05%~0.5%、抗坏血酸0.05%~0.5%、胶原蛋白0.05%~0.5%,余量为去离子水。

[0012] 优选地,所述创口愈合药物选自姜黄素、富勒烯、紫草素、尿囊素、大蒜素、抗菌肽或季铵盐中的一种或几种。

[0013] 优选地,所述生物膜医用敷料的基体是一种海藻酸钠复合还原氧化石墨烯的三维多孔结构,其他物质均匀分散在空隙中。

[0014] 优选地,所述生物膜医用敷料包括水凝胶液和贴片两种形态。

[0015] 优选地,所述生物膜医用敷料的含水率为80%~90%。

[0016] 优选地,所述水凝胶液形态的生物膜医用敷料涂抹到皮肤后的成膜速度为1~10 μ m/min。

[0017] 优选地,所述贴片形态的生物膜医用敷料拉伸范围为16.6%~83.3%。

[0018] 一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料的制备方法,包括以下步骤:

[0019] S1、将0.1~1g创口愈合药物溶于5~10mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇混合的醇溶液中,得到溶液A。

[0020] 优选地,所述甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的体积比为5:2:1:1:1。

[0021] S2、将海藻酸钠、聚乙二醇、还原氧化石墨烯、海藻糖、透明质酸、抗坏血酸、胶原蛋白与水混合,得到溶液B。

[0022] 优选地,所述海藻酸钠、聚乙二醇、还原氧化石墨烯、海藻糖、透明质酸、抗坏血酸、胶原蛋白和水的质量比为40:3:1:2:2:2:1:2000。

[0023] 优选地,所述海藻酸钠的形态结构为粉末,所述还原氧化石墨烯的形态结构为二维纳米片,所述聚乙二醇、海藻糖为保湿物质,所述透明质酸、胶原蛋白为抗衰老物质,所述抗坏血酸是抗氧化物质。

[0024] 优选地,所述还原氧化石墨烯通过还原具有官能团的氧化石墨烯,去除氧化的官能团,以获得还原氧化石墨烯材料。所得材料相比石墨烯成本低廉、性质相似。所述还原氧化石墨烯相比氧化石墨烯具有化学性质和分子结构更稳定、吸光发热性更好、化学刺激性

更小、对皮肤刺激性更小、抗氧化性和抗菌性好的特点。

[0025] 优选地,所述步骤S2,包括以下步骤:

[0026] S21、将海藻酸钠溶于离子水中,搅拌6~12h得到海藻酸钠水溶液。

[0027] S22、将还原氧化石墨烯超声分散在去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6~12h,得到还原氧化石墨烯海藻酸钠分散液。

[0028] S23、将聚乙二醇加入还原氧化石墨烯海藻酸钠分散液中,继续磁力搅拌6~12h,加入浓度为0.1%~1%的透明质酸钠溶液和浓度为0.1%~1%的抗坏血酸溶液并调节pH至4~5,再加入海藻糖、胶原蛋白和去离子水混合,得到溶液B。

[0029] S3、将溶液A与溶液B按照体积比为1:5混合,搅拌均匀后调节pH至4~6,得到生物膜医用敷料浆料。

[0030] S4、将生物膜医用敷料浆料与多价金属盐溶液按体积比1:20混合,发生半交联反应,反应时间为1~40min,得到生物膜医用敷料水凝胶液。

[0031] 优选地,所述多价金属盐为氯化钙、乳酸钙、葡糖酸钙、氯化锌、乳酸锌或葡糖酸锌中的一种。

[0032] 优选地,所述生物膜医用敷料水凝胶液在涂抹于皮肤后水分迅速蒸发使多价金属盐浓度升高,所述半交联反应过程变为交联反应过程,水凝胶液形成三维多孔结构在皮肤上迅速成膜。

[0033] S5、将步骤S3的生物膜医用敷料浆料注入模具后,在-20℃~60℃下保温0~6h得到生物膜医用敷料,将得到的生物膜医用敷料浸入1wt%~10wt%多价金属盐溶液中,发生交联反应,反应时间为1~40min,用去离子水冲洗表面,交联得到具有三维多孔结构的生物膜医用敷料贴片。

[0034] 优选地,所述多价金属盐为氯化钙、乳酸钙、葡糖酸钙、氯化锌、乳酸锌或葡糖酸锌中的一种。

[0035] 优选地,在所述交联过程中,还原氧化石墨烯在多价金属盐离子的作用下,构建出一种海藻酸钠的三维多孔结构,三维空隙中均匀负载还原氧化石墨烯,同时具有均匀负载其他创口愈合药物的能力,使得所制备的生物膜医用敷料具有高弹性、高皮肤贴合性、药物负载和药物缓释的作用。

[0036] 优选地,所述保温范围为-20℃~0℃时得到的生物膜医用敷料的形态为流动填充型,具有更高的含水性和流动特性,适用于进入大的伤口,与皮肤有良好的三维共形性。

[0037] 优选地,所述保温范围为0℃~40℃时得到的生物膜医用敷料的形态为弹性稳固型,具有高含水性和拉伸性兼具的特点,所述保温温度为40℃、保温时间为1h时得到的生物膜医用敷料拉伸率最高达为83.3%。

[0038] 优选地,所述保温范围为40℃~60℃时得到的生物膜医用敷料的形态为非弹性稳固型,低含水的凝胶贴片具有现有凝胶贴片应用特性的同时兼具载药性的特点。

[0039] 一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料的应用,所述生物膜医用敷料水凝胶液应用于涂抹式可撕面膜,所述生物膜医用敷料贴片应用于大型创口、修复面膜、伤口包扎。

[0040] 本发明与现有技术相比,具有以下有益效果:

[0041] 上述方案中,本发明以海藻酸钠水凝胶为三维基体,负载创口愈合纳米药物如姜

黄素及保湿精华等,并添加二维多孔还原氧化石墨烯使海藻酸钠水凝胶基体变为多孔结构,增加其负载能力及纳米药物分散能力的同时增强保湿修复效果,进而制备包括水凝胶生物膜贴片和水凝胶液两种生物膜医用敷料产品。该产品的高含水特性、高弹性和高药物负载能力使其具有更佳的皮肤贴合性、亲水性、抗菌性、吸附性、抗氧化性,同时利于药物成分的有效释放,达到加速伤口愈合疤痕修复和疤痕修复。

[0042] 同时,本发明的生物膜医用敷料产品载药性能良好,药物释放比较缓慢,可以达到长时间缓释效果,具有良好抗菌消炎和伤口修复功效,且本发明生物膜医用敷料布纯天然可降解,降解物质无害。

附图说明

[0043] 为了更清楚地说明本发明实施例中的技术方案,下面将对实施例描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0044] 图1为本发明的一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料的海藻酸钠(SA)复合还原氧化石墨烯(rGO)基体的分子结构图。

具体实施方式

[0045] 下面将结合本发明实施例,对本发明实施例中的技术方案和解决的技术问题进行阐述。显然,所描述的实施例仅仅是本发明专利的一部分实施例,而不是全部实施例。

[0046] 一种复合创口愈合药物与膜精华液的生物膜医用敷料的制备方法,包括以下步骤:

[0047] S1、将0.1~1g创口愈合药物溶于5~10mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇混合的醇溶液中,得到溶液A。

[0048] 进一步地,所述甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的体积比为5:2:1:1:1。

[0049] 进一步地,所述创口愈合药物选自姜黄素、富勒烯、紫草素、尿囊素、大蒜素、抗菌肽或季铵盐中的一种或几种。在本发明的实施例中所述创口愈合药物选用姜黄素纳米颗粒,尺寸为10~1000nm。

[0050] S2、将海藻酸钠、聚乙二醇、还原氧化石墨烯、海藻糖、透明质酸、抗坏血酸、胶原蛋白与水混合,得到溶液B。

[0051] 进一步地,所述海藻酸钠、聚乙二醇、还原氧化石墨烯、海藻糖、透明质酸、抗坏血酸、胶原蛋白和水的质量比为40:3:1:2:2:2:1:2000。

[0052] 进一步地,在本发明的实施例中所述还原氧化石墨烯选用商业购买得到的二维纳米片。

[0053] 进一步地,所述步骤S2,包括以下步骤:

[0054] S21、将海藻酸钠溶于离子水中,搅拌6~12h得到海藻酸钠水溶液。

[0055] S22、将还原氧化石墨烯超声分散在去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6~12h,得到还原氧化石墨烯海藻酸钠分散液。

[0056] S23、将聚乙二醇加入还原氧化石墨烯海藻酸钠分散液中,继续磁力搅拌6~12h,加入浓度为0.1%~1%的透明质酸钠溶液和浓度为0.1%~1%的抗坏血酸溶液并调节pH至4~5,再加入海藻糖、胶原蛋白和去离子水混合,得到溶液B。

[0057] S3、将溶液A与溶液B按照体积比为1:5混合,搅拌均匀后调节pH至4~6,得到生物膜医用敷料浆料。

[0058] S4、将生物膜医用敷料浆料与多价金属盐溶液按体积比1:20混合,发生半交联反应,反应时间为1~40min,得到生物膜医用敷料水凝胶液。

[0059] 进一步地,所述多价金属盐为氯化钙、乳酸钙、葡糖酸钙、氯化锌、乳酸锌或葡糖酸锌中的一种。

[0060] S5、将步骤S3的生物膜医用敷料浆料注入模具后,在-20℃~60℃下保温0~6h得到生物膜医用敷料,将得到的生物膜医用敷料浸入1wt%~10wt%多价金属盐溶液中,发生交联反应,反应时间为1~40min,用去离子水冲洗表面,交联得到具有三维多孔结构的生物膜医用敷料贴片。

[0061] 进一步地,所述多价金属盐为氯化钙、乳酸钙、葡糖酸钙、氯化锌、乳酸锌或葡糖酸锌中的一种。

[0062] 实施例1

[0063] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0064] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0065] S3、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温1h。

[0066] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0067] 实施例2

[0068] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0069] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0070] S3、随后将浆料注入模具中,在-20℃下保温1h。

[0071] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0072] 实施例3

[0073] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0074] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0075] S3、随后将浆料注入模具中,在0℃下保温1h。

[0076] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0077] 实施例4

[0078] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0079] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0080] S3、随后将浆料注入模具中,在20℃下保温1h。

[0081] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0082] 实施例5

[0083] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0084] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0085] S3、随后将浆料注入模具中,在60℃下保温1h。

[0086] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0087] 实施例6

[0088] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0089] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0090] S3、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温15min。

[0091] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0092] 实施例7

[0093] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0094] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0095] S3、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温30min。

[0096] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0097] 实施例8

[0098] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0099] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0100] S3、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温1.5h。

[0101] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0102] 实施例9

[0103] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0104] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度

为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0105] S3、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温2h。

[0106] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0107] 实施例10

[0108] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0109] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0110] S3、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温4h。

[0111] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0112] 实施例11

[0113] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0114] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0115] S3、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温5h。

[0116] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0117] 实施例12

[0118] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0119] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0120] S3、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温6h。

[0121] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0122] 实施例13

[0123] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0124] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将200mg还原氧化石墨烯超声分散在20mL去离子水后倒入海藻酸钠水溶液中,磁力搅拌6h。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0125] S3、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将生物膜医用敷料浆料与 $ZnCl_2$ 溶液按体积比1:20混合,反应10min,得到生物膜医用敷料水凝胶液。

[0126] 对比例1

[0127] S1、将100mg姜黄素溶于5mL由甘油、丙二醇、1,3-丙二醇、1,2-己二醇和苯氧乙醇的混合醇溶液。

[0128] S2、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将姜黄素混合醇溶液、0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0129] S3、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温1h。

[0130] S4、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0131] 对比例2

[0132] S1、将2g的海藻酸钠溶于100mL去离子水中,磁力搅拌6h得到海藻酸钠水溶液。将1g聚乙二醇加入其中,继续磁力搅拌6h,加入0.1g浓度为1%的透明质酸钠溶液和0.1g浓度为1%的抗坏血酸溶液并调节pH至5,再将0.1g海藻糖、0.05g胶原蛋白和去离子水混合其中,得到生物膜医用敷料浆料。

[0133] S2、随后将浆料注入模具中,在40℃下保温1h。

[0134] S3、将1g $ZnCl_2$ 溶于100mL去离子水中,磁力搅拌30min。将配制的100mL的 $ZnCl_2$ 溶液全部滴加至已注膜保温的生物膜医用敷料浆料中,反应10min,得到生物膜医用敷料贴片。

[0135] 以下测试针对实施例1~实施例13、对比例1和对比例2制得的生物膜医用敷料进行性能测试:

[0136] 1) 溶胀率测试

[0137] 将实施例1~实施例12、对比例1和对比例2制得的生物膜医用敷料样品裁剪成直径为20mm的圆形待测样,将修剪后的样品浸泡在50mL的去离子水中,在浸泡1h时取出样品,用滤纸吸干水分,测得其质量为 M_t ,之后将样品进行恒温干燥,测得其质量为 M_0 。溶胀性能

的计算公式如下：

$$[0138] \quad M\% = \frac{(M_t - M_0)}{M_0} \times 100\%$$

[0139] 结果记录如下表1所示：

[0140] 表1溶胀率

样品	保温时间	保温温度	溶胀率
实施例1	1h	40°C	1100%
实施例2	1h	-20°C	2000%
实施例3	1h	0°C	1800%
[0141] 实施例4	1h	20°C	1500%
实施例6	15min	40°C	1300%
实施例5	1h	60°C	500%
实施例7	0.5h	40°C	1000%
实施例8	1.5h	40°C	1050%
实施例9	2h	40°C	900%
实施例10	4h	40°C	800%
实施例11	5h	40°C	700%
[0142] 实施例12	6h	40°C	600%
对比例1	1h	40°C	1150%
对比例2	1h	40°C	1100%

[0143] 结果说明：高温和保温时间长的复合膜精华液的水凝胶生物膜医用敷料贴片溶胀率较差，保温时间在1h以下温度在40°C溶胀率较高，在1000%以上。

[0144] 2) 拉伸率测试

[0145] 将实施例1~实施例12、对比例1和对比例2制得的生物膜医用敷料样品裁剪成10mm×30mm的长条状待测样，进行拉伸，直至即将发生断裂。并在拉伸前后测量其长度，计算拉伸率。拉伸率的计算公式如下：

$$[0146] \quad \text{拉伸率} = (\text{拉伸长度} - \text{原始长度}) / \text{原始长度} \times 100\%$$

[0147] 结果记录如下表2所示：

[0148] 表2拉伸率

样品	保温时间	保温温度	原始长度	拉伸长度	拉伸率
实施例1	1h	40°C	30mm	55mm	83.3%
实施例2	1h	-20°C	30mm	35mm	16.6%
实施例3	1h	0°C	30mm	40mm	33.3%
实施例4	1h	20°C	30mm	42mm	40%
实施例5	15min	40°C	30mm	44mm	46.6%
实施例6	1h	60°C	30mm	40mm	33.3%
实施例7	0.5h	40°C	30mm	46mm	53.3%
实施例8	1.5h	40°C	30mm	50mm	66.6%

实施例9	2h	40℃	30mm	45mm	50%
实施例10	4h	40℃	30mm	40mm	33.3%
实施例11	5h	40℃	30mm	38mm	60%
实施例12	6h	40℃	30mm	35mm	16.6%
对比例1	1h	40℃	30mm	48mm	60%
对比例2	1h	40℃	30mm	50mm	66.6%

[0150] 结果说明:复合膜精华液的水凝胶生物膜医用敷料贴片在1h、40℃时拉伸效果最好,在1h、-20℃时拉伸效果最差,在15min~5h、40℃时拉伸效果较好。

[0151] 3) 皮肤刺激性测试

[0152] 召集30个志愿者,其中12人为女性,18人为男性。将实施例1、对比例1和对比例2制得的生物膜医用敷料样品裁剪成多份20mm×20mm的待测样,随机分发给志愿者进行皮肤刺激性测试,将待测样贴于手臂前臂上,于30min后记录皮肤状态。

[0153] 使用感受参数,分为以下几种:

[0154] 0:无刺激

[0155] 1:有轻微的刺激

[0156] 2:红斑

[0157] 3:红斑以及浮肿等严重的刺激

[0158] 4:红斑以及浮肿等极其严重的刺激

[0159] 状态参数均值表结果记录如下表3状态参数均值表所示:

[0160] 表3状态参数均值表

样品	状态参数0	状态参数1	状态参数2	状态参数3	状态参数4	状态0均值	状态1均值	状态2均值	状态3均值	状态4均值
实施例1	28	2	0	0	0	93.4%	6.6%	0	0	0
对比例1	18	12	0	0	0	60.0%	40.0%	0	0	0
对比例2	25	5	0	0	0	83.3%	16.7%	0	0	0

[0162] 结果说明:所有样品均未出现红斑以及更严重的情况,添加姜黄素后因为药物作用,刺激程度略微提高,而添加还原氧化石墨烯后,还原氧化石墨烯和海藻酸钠的多孔结构和生物相容性使得生物膜刺激程度减小,且更利于精华液的复合和皮肤的渗透吸收性。

[0163] 4) 抑菌率测定

[0164] 利用平板计数法检测实施例1~实施例13、对比例1和对比例2中所制成的生物膜医用敷料的抗菌性能,紫外灭菌后在进行抗菌实验的水凝胶上滴加100μL的菌悬液,再加入900μL的灭菌后的PBS缓冲液并超声10min,将所得稀释后的菌液取100μL用涂布棒均匀旋转推开菌液,使之均匀涂布在LB固体培养基上,再将涂好的板倒置37℃恒温箱中培养过夜,最后进行菌落计数。抑菌率的计算公式如下:

[0165] 抑菌率 = $(Bd - Bck) / Bd \times 100\%$, 其中Bck是对照直径,Db是处理直径。

[0166] 结果记录如下表4所示:

[0167] 表4大肠杆菌抗菌率

样品	保温时间	保温温度	大肠杆菌抗菌率
实施例1	1h	40℃	97.3%

实施例2	1h	-20℃	96.0%
实施例3	1h	0℃	96.2%
实施例4	1h	20℃	96.1%
实施例5	15min	40℃	96.3%
实施例6	1h	60℃	97.9%
实施例7	0.5h	40℃	96.8%
实施例8	1.5h	40℃	97.2%
实施例9	2h	40℃	97.4%
实施例10	4h	40℃	97.2%
实施例11	5h	40℃	97.5%
实施例12	6h	40℃	97.9%
实施例13	1h	40℃	97.3%
对比例1	1h	40℃	95.3%
对比例2	1h	40℃	80.2%

[0169] 结果说明:复合姜黄素和还原氧化石墨烯膜精华液的水凝胶生物膜医用敷料的抑菌率更好;复合姜黄素膜精华液的水凝胶生物膜医用敷料的抑菌率也较好,但是比复合姜黄素和还原氧化石墨烯膜精华液的水凝胶生物膜医用敷料的抑菌率稍差;不含姜黄素和还原氧化石墨烯的膜精华液的水凝胶生物膜医用敷料的抑菌率相比较差。

[0170] 以上所述是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明所述原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

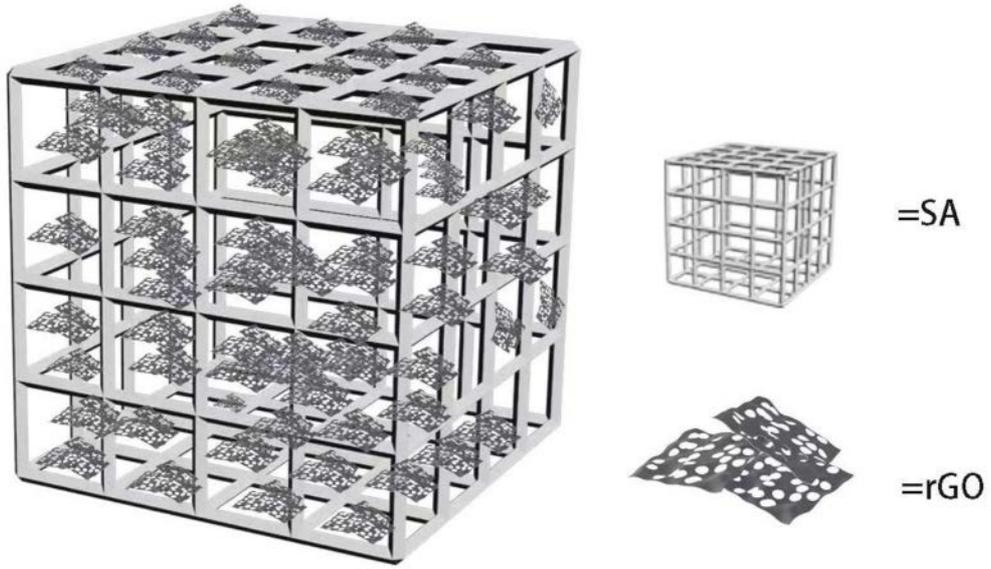


图1