



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101927029 B

(45) 授权公告日 2013.06.12

(21) 申请号 201010248219.5

(22) 申请日 2010.08.06

(73) 专利权人 华南理工大学

地址 510640 广东省广州市天河区五山路
381号

(72) 发明人 魏坤 曾晓峰

(74) 专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限公司 44102

代理人 何淑珍

(51) Int. Cl.

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 15/24 (2006.01)

A61L 15/18 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

C08L 5/08 (2006.01)

C08L 29/14 (2006.01)

C08K 3/08 (2006.01)

C08J 9/08 (2006.01)

C08F 16/38 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101342381 A, 2009.01.14,

CN 1554448 A, 2004.12.15,

CN 1558016 A, 2004.12.29,

CN 101654537 A, 2010.02.24,

林志丹等. 壳聚糖改性缩醛化聚乙烯醇海绵的性能. 《暨南大学学报(自然科学版)》. 2007, 第28卷(第3期),

何晓燕等. 纳米银粒子的化学法制备及其表征. 《兰州交通大学学报(自然科学版)》. 2005, 第24卷(第3期),

陈利娟等. 银纳米材料制备的新方法及其表征. 《河南大学学报(自然科学版)》. 2006, 第36卷(第1期),

审查员 谢林

权利要求书1页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

一种含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料的制备方法。本发明涉及一种创伤治疗的抗菌敷料,在聚乙烯醇缩醛化反应中,加入纳米银 / 聚乙二醇溶液,以及聚乙烯醇 / 壳聚糖醇共混液,制得含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料。本发明得到的敷料具有良好的生物相容性、止血抗菌,促进创面愈合;在创面治疗过程中,该产品能加速创面愈合,并能缓释纳米银粒子,持续不断地作用于再生细菌,具有持久、高效的杀菌特点,无耐药性发生;通过研究材料对小鼠成纤维细胞的毒性作用,发现该产品对此细胞没有产生明显毒性,且有促进该细胞生长的效果;工艺设备简单,实验原料价格低廉,利于产业化。

1. 一种含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料的制备方法, 其特征在于, 在聚乙烯醇缩醛化反应中, 加入纳米银 / 聚乙二醇溶液, 以及聚乙烯醇 / 壳聚糖醇共混液, 制得含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料; 其制备方法, 包括以下步骤:

(1) 将 300 ~ 400mg 的硝酸银溶解在 40 ~ 50mL 聚乙二醇溶液中;

(2) 在避光条件下, 搅拌 2 ~ 6h, 得到纳米银 / 聚乙二醇溶液;

(3) 称取 20 g 的聚乙烯醇, 溶于 120 ~ 200mL 沸水中, 降温至 35 ~ 50°C, 加入 0.05 ~ 0.20g 十二烷基硫酸钠、20 ~ 25mL 质量分数为 37% 的甲醛、1.0 ~ 3.0g 碳酸氢钠, 高速搅拌 20 min, 再加入 15 ~ 20mL 质量分数为 36% 的盐酸和 1.0 ~ 2.0mL 纳米银 / 聚乙二醇溶液, 高速搅拌使溶液发泡至最大体积, 再滴入 10mL 聚乙烯醇 / 壳聚糖共混液并搅拌均匀, 在 50 ~ 60°C 下固化 8 ~ 10h, 洗涤至中性, 干燥, 制得壳聚糖 / 缩醛化聚乙烯醇医用敷料;

其中聚乙烯醇 / 壳聚糖共混液的制备方法为: 将 0.05 ~ 0.15g 壳聚糖溶于醋酸水溶液中, 配成质量分数为 0.5 ~ 1.5% 的壳聚糖溶液; 将 0.05 ~ 0.15g 聚乙烯醇溶于沸水中, 配成质量分数 0.5 ~ 1.5% 的聚乙烯醇溶液; 将壳聚糖溶液和聚乙烯醇溶液以体积比 1 : 1 混合后搅拌均匀, 即得聚乙烯醇 / 壳聚糖共混液。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于, 所述高速搅拌的转速为 1500r/min 以上。

一种含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种创伤治疗的抗菌敷料,具体的是一种含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料的制备方法。

背景技术

[0002] 医用敷料是指盖在伤口上有保护作用的覆盖物,可协助控制出血、防止感染并吸收分泌物。现代医用生物敷料是在 Winter 和 Hinman 等的创伤修复“湿润愈合”理论上发展起来的新型创面修复及保护材料,与传统的医用敷料(如脱脂棉纱)相比,现代医用生物敷料具有加速创面愈合、避免创面粘连、促进组织修复、抗菌消炎等特点。在烧伤治疗中,使用含抗菌药物的抗菌敷料依然是预防创面发生侵袭性感染的重要措施之一。良好的抗菌敷料必须具备穿透焦痂的能力、广谱抗菌、不易产生耐药性、无局部刺激性、无全身不良反应的特性。

[0003] 抗菌生物敷料制备技术国内外近年已有不少专利和文献报道。专利:如远红外抗菌泡沫敷料及制备方法,专利号:200810034849;一种脂质水胶体高分子抗菌敷料及其制备方法,专利号:200510039300;一种中空醋酸纤维抗菌型水凝胶敷料及其制备,专利号:200510040001。文献报道:甲壳素 / 丝蛋白纤维复合医用生物敷料的制备及性能(侯智谋等, Journal of Zhejiang Sci-tech University. 2008. 25. 141-144);聚氨酯抗菌创伤敷料的制备及其灭菌效果的研究(程莉萍等, Journal Of Biomedical Engineering Research. 2004. 23. 240-243);几丁聚糖生物敷料的研究与开发(蒋玉燕等, Journal of Marine Science. 2007. 25. 59-65)。

[0004] 但是,这些抗菌敷料都有明显的缺陷。比如:在敷料中使用抗生素抗菌虽然起效迅速,但抗生素的长期使用会使细菌产生耐药性;目前临床上通常将抗菌材料与棉织物复合制得抗菌敷料,生物相容性差,不宜用于创面的长期覆盖。

[0005] 针对市面常见敷料存在的这些缺陷,我们考虑结合纳米银强效杀菌、不易产生耐药性的特性,以及聚乙烯醇 / 壳聚糖生物活性良好的特性,将纳米银和壳聚糖 / 聚乙烯醇复合制得一种具有良好的生物相容性、抗菌消炎性的新型抗菌生物敷料。研究表明纳米银颗粒具有广谱杀菌、强效杀菌性能,无耐药性,无细胞毒性,能够促进伤口的愈合,同时对受损上皮细胞还具有促进修复作用,且遇水抗菌效果愈发增强,是最新一代的天然抗菌剂。但是,用传统方法制备的纳米银材料,粒度大且尺寸分布较宽,影响其抗菌性能的高效性。而我们采用聚乙二醇还原法制得的纳米银材料,其粒径分布可达到 10 ~ 80nm。此外,壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵具有良好的消炎止血性、抗粘连性和生物相容性,是一种优良的生物敷料。

[0006] 所以,我们采用聚乙二醇还原法制得纳米银溶液,并将其添加到壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵中,从而得到一种抗菌性能良好、生物活性良好的纳米银抗菌生物敷料,可以广泛应用于治疗感染性伤口、手术切口、各种烧烫伤创伤等。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于克服现有技术的缺陷,提供一种含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料的制备方法,将具有消炎、止血、抗粘连等优点的壳聚糖,复合具有较高的强度和吸水能力的缩醛化聚乙烯醇海绵,作为基体,在其表面粘附装载纳米银颗粒,合成一种抗菌医用敷料。其合成工艺简单,易于产业化。

[0008] 本发明目的通过以下技术方案来实现。

[0009] 一种含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料的制备方法,在聚乙烯醇缩醛化反应中,加入纳米银 / 聚乙二醇溶液,以及聚乙烯醇 / 壳聚糖醇共混液,制得含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料。

[0010] 所述的制备方法,包括以下步骤:

[0011] (1) 将 300 ~ 400mg 的硝酸银溶解在 40 ~ 50ml 聚乙二醇溶液中;

[0012] (2) 在避光条件下,搅拌下 2 ~ 6h,得到纳米银 / 聚乙二醇溶液;

[0013] (3) 称取 20g 的聚乙烯醇,溶于 120 ~ 200mL 沸水中,降温至 35 ~ 50℃,加入 0.05 ~ 0.20g 十二烷基硫酸钠、20 ~ 25mL 质量分数为 37% 的甲醛和 1.0 ~ 3.0g 碳酸氢钠,高速搅拌 20min,再加入 15 ~ 20mL 质量分数为 36% 的盐酸和 1.0 ~ 2.0mL 纳米银 / 聚乙二醇溶液,高速搅拌使溶液发泡至最大体积,再滴入 10ml 聚乙烯醇 / 壳聚糖共混液并搅拌均匀,在 50 ~ 60℃ 下固化 8 ~ 10h,洗涤至中性,干燥,制得壳聚糖 / 缩醛化聚乙烯醇医用敷料。

[0014] 所述聚乙烯醇 / 壳聚糖共混液的制备方法为:将 0.05 ~ 0.15g 壳聚糖溶于醋酸水溶液中,配成质量分数为 0.5 ~ 1.5% 的壳聚糖溶液;将 0.05 ~ 0.15g 聚乙烯醇溶于沸水中,配成质量分数 0.5 ~ 1.5% 的聚乙烯醇溶液;将壳聚糖溶液和聚乙烯醇溶液以体积比 1 : 1 混合后搅拌均匀,即得聚乙烯醇 / 壳聚糖共混液。

[0015] 所述高速搅拌的转速为 1500r/min 以上。

[0016] 本发明相对于现有技术所具有的优点及有益效果:

[0017] 1、反应得到的产物具有良好的生物相容性、止血抗菌,促进创面愈合;

[0018] 2、反应得到的产物孔隙率高、空隙致密均匀,具有很好的透气率、吸水率、拉伸强度;

[0019] 3、在创面治疗过程中,该产品能加速创面愈合,并能缓释纳米银粒子,持续不断地作用于再生细菌,具有持久、高效的杀菌特点,无耐药性发生;

[0020] 4、通过研究材料对小鼠成纤维细胞的毒性作用,发现该产品对此细胞没有产生明显毒性,且有促进该细胞生长的效果;

[0021] 5、工艺设备简单,实验原料价格低廉,利于产业化。

附图说明

[0022] 图 1 是实施例 1 中用纳米银 / 聚乙二醇溶液的纳米银的扫描电镜 (SEM) 图,

[0023] 图 2 是实施例 2 中用纳米银 / 聚乙二醇溶液的纳米银的扫描电镜 (SEM) 图

[0024] 图 3 是小鼠成纤维细胞在聚乙烯醇海绵以及实施例 1 中所制备的含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵上随时间生长的变化图。

具体实施方式

[0025] 以下的实施例是对本发明的进一步说明,不是对本发明的限制。

[0026] 实施例 1

[0027] 将 400mg 的硝酸银缓慢溶解在 50ml 聚乙二醇(分子量 400g/mol)溶液中。在避光条件下,搅拌下反应 2h,溶液颜色由淡黄变为橙红色,得到纳米银 / 聚乙二醇溶液。

[0028] 将 0.05g 壳聚糖溶于 5% 体积分数的稀醋酸水溶液中,配成质量分数 1.0% 的壳聚糖溶液。将 0.05g 聚乙烯醇溶于 5ml 沸水中,配成质量分数 1.0% 的聚乙烯醇溶液。将以上的壳聚糖溶液和聚乙烯醇溶液以体积比 1 : 1 混合后充分搅拌,得到壳聚糖 / 聚乙烯醇共混液。称取 20g 的聚乙烯醇,溶于 200mL 沸水中,降温至 50℃,加入 0.20g 十二烷基硫酸钠、22mL 质量分数为 37% 的甲醛和 2.0g 碳酸氢钠,以 1500r/min 搅拌 20min,保持 50℃ 再加入 20mL 质量分数为 36% 的盐酸和上述制备的 1.0mL 纳米银 / 聚乙二醇溶液,继续以 1500r/min 搅拌使溶液发泡至最大体积,50℃ 再向泡沫体中滴入 10ml 壳聚糖 / 聚乙烯醇共混液并搅拌均匀,将泡沫体注入聚丙烯模具中。在 60℃ 下恒温固化 10h,取出成型的海绵洗涤至中性,干燥,制得含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料。

[0029] 图 1 是纳米银 / 聚乙二醇溶液的纳米银的扫描电镜 (SEM) 图,可以看出纳米银的粒径约为 10 ~ 30nm,且粒径均匀,分散性良好。

[0030] 根据杀菌试验结果表 1-5 显示样品 A :含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料对所有五种实验菌种均有杀菌作用,尤其对铜绿假单胞菌杀菌作用更为明显。图 3 是小鼠成纤维细胞在聚乙烯醇海绵以及含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵上随时间生长的变化图。从图中可看出,随着时间的延长,对照组和实验组的 OD 值均不断增大,且实验组比对照组增大得更快,到后面两个时间点,实验组的 OD 值明显超过对照组。这说明了含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵对小鼠成纤维细胞无明显毒性,且有促进该细胞生长的效果,此外,它比聚乙烯醇海绵具有更好的生物活性。(其中 A 为对照组聚乙烯醇,B 为实验组含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇;纵轴 MTT OD 值 (490nm) 反应的是细胞生长的数量,该值越高,说明细胞生长得越多,材料对细胞生长毒性越小或促进效果越好。)

[0031] 实施例 2

[0032] 在室温 25℃ 下,将 300mg 的硝酸银缓慢溶解在 40ml 聚乙二醇(分子量 400g/mol)溶液中。在避光条件下,搅拌下反应 6h,溶液颜色由淡黄变为橙红色,得到纳米银 / 聚乙二醇溶液。

[0033] 将 0.05g 壳聚糖溶于体积分数为 5% 的稀醋酸水溶液中,配成质量分数 1.0% 的壳聚糖溶液。将 0.05g 聚乙烯醇溶于 5ml 沸水中,配成质量分数 1.0% 的聚乙烯醇溶液。将以上的壳聚糖溶液和聚乙烯醇溶液以体积比 1 : 1 混合后充分搅拌,得到聚乙烯醇 / 壳聚糖共混液。称取 20g 的聚乙烯醇,溶于 120mL 沸水中,降温至 35℃,加入 0.10g 十二烷基硫酸钠、20mL 质量分数为 37% 的甲醛和 3.0g 碳酸氢钠,以 1500r/min 搅拌 20min,35℃ 再加入 15mL 质量分数为 36% 的盐酸和上述制备的 2.0mL 纳米银 / 聚乙二醇溶液,继续以 1500r/min 搅拌使溶液发泡至最大体积,保持 35℃ 再向泡沫体中滴入 10ml 聚乙烯醇 / 壳聚糖共混液并搅拌均匀,将泡沫体注入聚丙烯模具中。在 50℃ 下恒温固化 8h,取出成型的海绵洗涤至中性,干燥,得到微黄色的壳聚糖 / 缩醛化聚乙烯醇医用敷料。

[0034] 图 2 纳米银 / 聚乙二醇溶液的纳米银扫描电镜 (SEM) 图显示,纳米银颗粒的粒径约为 10 ~ 30nm,且粒径均匀,分散性良好。根据杀菌试验结果显示含纳米银的壳聚糖 / 聚

乙烯醇海绵敷料对所有五种实验菌种均有杀菌作用。

[0035] 杀菌试验

[0036] A :含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料

[0037] B :聚乙烯醇海绵

[0038] C :壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵

[0039] 一、菌种 :金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、白念珠菌、铜绿假单胞菌、伤寒沙门菌

[0040] 二、方法 :

[0041] 1. 普通肉汤培养基

[0042] 2. 稀释液 :含 1%蛋白胨的 0.03mol/L 磷酸盐缓冲液 (PBS) (PH7.2 ~ 7.4)

[0043] 3. 试验方法

[0044] 3.1 将菌液进行活菌计数,并用稀释液配制成含菌量均为 $5 \times 10^5 \sim 10 \times 10^6$ cfu/ml 的菌悬液

[0045] 3.2 将样本 A、B、C 分别放入无菌平皿中,加菌悬液 50 μ l 于各样本上

[0046] 3.3 记录各管加菌时间,分别于加菌后 2、5、10、20、60min 不同间隔时间,接种血平板,同时将样本放入 5ml 营养肉汤管内

[0047] 3.4 将接种细菌的血平板及肉汤管放 37℃ 培养 48h,观察初步结果,无菌生长管继续培养至第 7 天

[0048] 3.5 结果判定

[0049] 若肉汤管浑浊及血平板有菌生长,记为阳性,以 (+) 表示;如第七天仍澄清,视为无菌生长,以 (-) 表示

[0050] 三、结果

[0051] 根据杀菌试验结果表 1 ~ 表 5 显示 :样品 A :含纳米银的壳聚糖 / 聚乙烯醇海绵敷料对所有五种实验菌种均有杀菌作用,尤其对铜绿假单胞菌杀菌作用更为明显。

[0052] 表 1 为金黄色葡萄球菌,表 2 大肠埃希菌,表 3 白念珠菌,表 4 铜绿假单胞菌,表 5 伤寒沙门菌

[0053] 表 1

样品号	作用时间	结果
实施例 1	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	-
实施例 2	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	-
B	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
C	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
空白对照	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+

[0054]

[0055] 表 2

样品号	作用时间	结果
实施例 1	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	-
实施例 2	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	-
B	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
C	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
空白对照	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+

[0056]

[0057] 表 3

[0058]

样品号	作用时间	结果
实施例 1	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	-
实施例 2	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	-
B	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
C	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
空白对照	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+

[0059] 表 4

样品号	作用时间	结果
实施例 1	2	+
	5	+
	10	+
	20	-
	60	-
实施例 2	2	+
	5	+
	10	+
	20	-
	60	-
B	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
C	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
空白对照	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+

[0060]

[0061] 表 5

[0062]

样品号	作用时间	结果
实施例 1	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	-
实施例 2	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	-
B	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
C	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+
空白对照	2	+
	5	+
	10	+
	20	+
	60	+

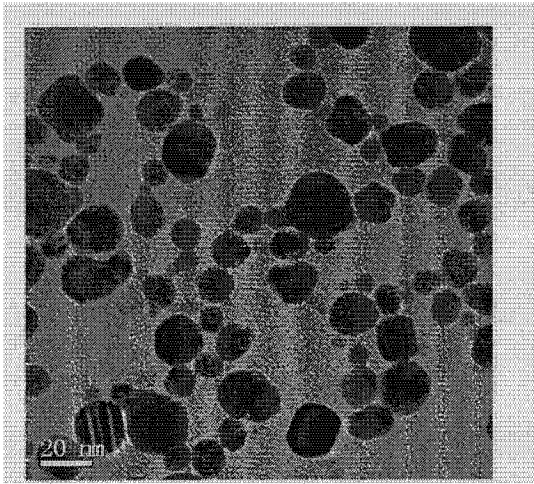


图 1

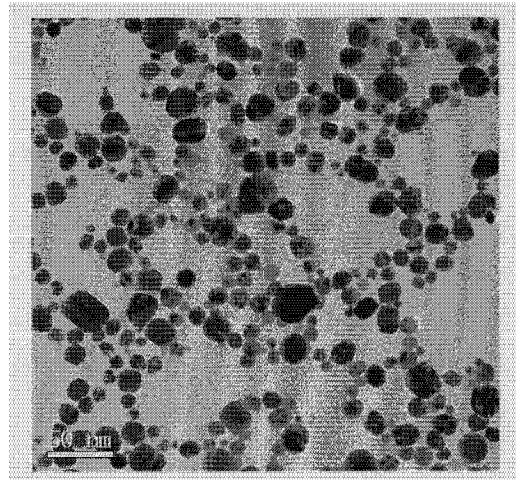


图 2

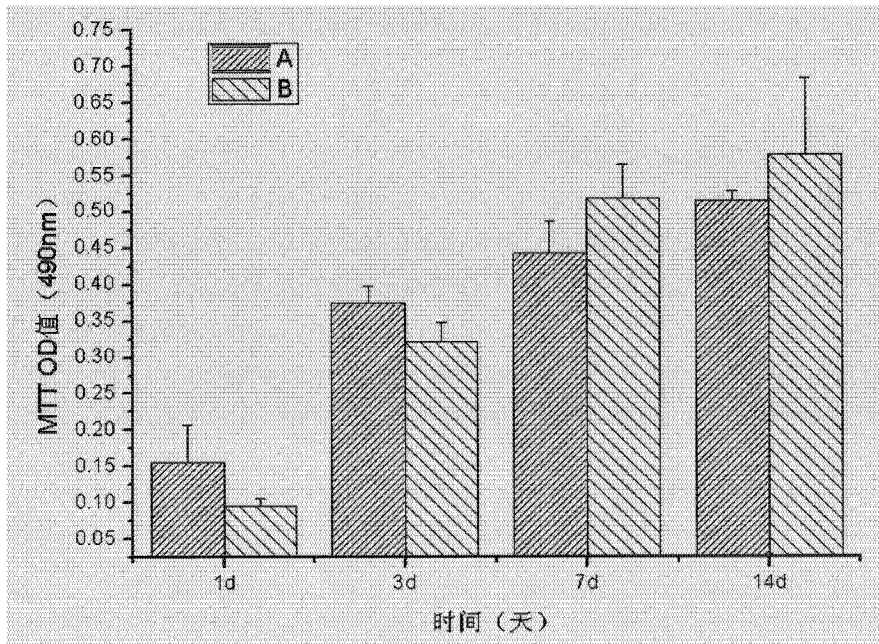


图 3