



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112807475 B

(45) 授权公告日 2022.11.04

(21) 申请号 202110025707.8

A61L 15/42 (2006.01)

(22) 申请日 2021.01.08

A61L 15/44 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61L 15/62 (2006.01)

申请公布号 CN 112807475 A

D01F 1/10 (2006.01)

D01F 8/02 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.05.18

D01F 8/10 (2006.01)

D01F 8/14 (2006.01)

(73) 专利权人 湘雅生物医药(湖州)有限公司

地址 313000 浙江省湖州市湖州经济技术

开发区康山街道红丰路1366号3幢9层

888室

(56) 对比文件

CN 101932293 A, 2010.12.29

CN 104491914 A, 2015.04.08

CN 104491914 A, 2015.04.08

KR 102047668 B1, 2019.11.22

CN 111529748 A, 2020.08.14

WO 2014074503 A1, 2014.05.15

Jinzheng Li等.《Electrospun Sandwich-Structure Composite Membranes for Wound Dressing Scaffolds with High Antioxidant and Antibacterial Activity》.

《Macromolecular Materials and Engineering》.2018,第303卷(第2期),

(72) 发明人 陈娜

(74) 专利代理机构 苏州苏旺知识产权代理事务

所(普通合伙) 32477

专利代理师 杨勇

审查员 张慧君

(51) Int. Cl.

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 15/18 (2006.01)

A61L 15/20 (2006.01)

A61L 15/24 (2006.01)

A61L 15/26 (2006.01)

A61L 15/32 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料及其制备方法。本发明包括敷料内层、敷料外层、修复胶层;所述修复胶层位于敷料内层和辅料外层之间;所述敷料内层是将内层纺丝液进行静电纺丝得到,所述敷料外层将外层纺丝液进行静电纺丝得到。本发明所使用材料安全无毒,生物降解率高,不会对环境造成污染,可有效缓解医疗垃圾带来的环境污染。本发明制备过程简单,反应条件温和,安全性高,非常适合工业化生产,具有较高的经济价值和环保价值。

1. 一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料,其特征在于:包括敷料内层、敷料外层、修复胶层;所述修复胶层位于敷料内层和敷料外层之间;所述敷料内层是将内层纺丝液进行静电纺丝得到,所述敷料外层将外层纺丝液进行静电纺丝得到;

所述修复胶层包括各原料组分如下:以重量份计,多孔载药微球80-100份、二醛果胶30-60份、普鲁兰多糖30-60份、邻氨基苄氯40-50份、多巴胺15-35份、羟基瓜环35-45份;

所述内层纺丝液包括各原料组分如下:以重量份计,聚偏氟乙烯10-30份、明胶60-100份、玉米醇溶蛋白50-90份、4-乙基苄氯20-40份。

2. 根据权利要求1所述的一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料,其特征在于:所述外层纺丝液各原料组分如下:以重量份计,聚己内酯80-100份、聚乙二醇80-100份、海藻酸钠30-50份。

3. 根据权利要求2所述的一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料,其特征在于:所述多孔载药微球各原料组分如下:以重量份计,聚乙烯亚胺20-30份、止血剂50-80份、药剂载体10-20份。

4. 一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:
S1. 制备敷料外层:A. 将聚己内酯、聚乙烯醇置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,加入海藻酸钠溶液,搅拌,得敷料外层纺丝液;B. 将敷料外层纺丝液通过静电纺丝技术制成外层纳米纤维,滚筒收集,得到敷料外层;S2. 制备修复胶:A. 将聚乙烯亚胺溶液加入到止血剂中搅拌均匀,得溶液A;B. 将溶液A加热,于低压条件下将药剂载体置于溶液A中超声分散,取出,得多孔载药微球;C. 将二醛果胶、普鲁兰多糖混合均匀,加入去离子水,加热融化,依次加入多孔载药微球、邻氨基苄氯、多巴胺搅拌,调节pH值,加入羟基瓜环,搅拌,得修复胶;S3. 合成内层纺丝液:A. 将聚偏氟乙烯置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,得纺丝液A;B. 将明胶、玉米醇溶蛋白、4-乙基苄氯置于乙醇中搅拌溶解,得纺丝液B;C. 将纺丝液A加入到纺丝液B中搅拌,得内层纺丝液;S4. 合成创伤敷料:A. 将修复胶涂覆在支撑层上得到修复胶层;B. 将修复胶层置于静电纺丝接收板上作为接收内层纳米纤维的支撑层;C. 将内层纺丝液通过静电纺丝技术制成内层纳米纤维并收集到支撑层上,静置,取出干燥,得到创伤敷料。

5. 根据权利要求4所述的一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料的制备方法,其特征在于:具体包括以下步骤:S1. 制备敷料外层:A. 将聚己内酯、聚乙烯醇置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,加入海藻酸钠溶液,搅拌反应30-50min,得敷料外层纺丝液;B. 将敷料外层纺丝液通过静电纺丝技术制成外层纳米纤维,滚筒收集,得到敷料外层;S2. 制备修复胶:A. 将聚乙烯亚胺溶液加入到止血剂中搅拌均匀,得溶液A;B. 将溶液A加热,于低压条件下将药剂载体置于溶液A中超声分散1-2h,取出,得多孔载药微球;C. 将二醛果胶、普鲁兰多糖混合均匀,加入去离子水,于30-40℃条件下加热融化,依次加入多孔载药微球、邻氨基苄氯、多巴胺搅拌反应30-50min,调节pH值为8-10,加入羟基瓜环,以100-200r/min搅拌反应10-20min,得修复胶;S3. 合成内层纺丝液:A. 将聚偏氟乙烯置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,得纺丝液A;B. 将明胶、玉米醇溶蛋白、4-乙基苄氯置于乙醇中搅拌溶解,得纺丝液B;C. 于80-100℃加热条件下,将纺丝液A加入到纺丝液B中搅拌反应1-2h,得内层纺丝液;S4. 合成创伤敷料:A. 将修复胶涂覆在支撑层上得到修复胶层;B. 将修复胶层置于静电纺丝接收板上作为接收内层纳米纤维的支撑层;C. 将内层纺丝液通过静电纺丝技术制成内层纳米纤维并收集到支撑层上,于80-100℃温度条件下静置30-50min,取出置于室温条件下干燥

3-5h,得到创伤敷料。

6.根据权利要求5所述的一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料的制备方法,其特征在于:所述静电纺丝工艺参数为:纺丝电压为12-32kV,接收距离为12-22cm,纺丝速率为0.03-6mL/h。

7.根据权利要求6所述的一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料的制备方法,其特征在于:所述步骤S2的步骤B中溶液A的加热温度为30-40℃,所述低压条件为0.01-0.03MPa。

8.根据权利要求7所述的一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料的制备方法,其特征在于:所述步骤S2的B步骤中修复胶的pH值为8-10。

一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及创伤敷料技术领域,具体为一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料及其制备方法。

背景技术

[0002] 皮肤是人体最大的器官,它能够维持人体内环境稳定,防止微生物的入侵,保护人体内血管和神经等重要组织的安全,对人生理活动的正常进行具有重要意义。但是人体皮肤在日常生活和劳动过程中不可避免的会受到一些损伤,经过一定时间的修养,伤口便会自行愈合,但是伤口愈合的过程比较复杂并且缓慢,保养不好还容易产生炎症、坏疽等问题。减少伤口渗出液、防止伤口细菌感染、维持伤口微环境稳定、加快伤口愈合速率一直是我国临床想要解决的主要问题。

[0003] 当人体出现创伤时,使用创伤敷料将伤口进行覆盖是对伤口进行杀菌止血,降低伤口感染几率、提高伤口愈合速度行之有效的办法之一。目前最常使用的创伤敷料如纱布、棉巾等虽然能够在一定程度上吸收伤口渗出液,防止伤口感染,但是存在抗菌性能较差,止血能力不足,敷料容易与伤口粘结,更换难度大等问题,容易加剧患者疼痛感,造成伤口二次伤害,延长伤口愈合时间,难以满足患者的需要;而一些合成纤维类敷料又存在透气性不好,吸收渗液能力差,容易滋生细菌等问题限制其发展。

[0004] 静电纺丝纤维具有较高的长径比和较大的比表面积,表面孔隙率高,透气性能好,非常适合被用来制作创伤敷料;人们在使用纳米纤维制备创伤敷料时,为了提高其伤口修复效率,常常在纳米纤维中添加具有促进伤口愈合的药剂或者载药微球;直接将药剂与纺丝液混合的方法不仅容易降低药剂的药用效果,还会对纳米纤维的力学性能造成影响;而直接将载药微球与纺丝液混合制成的纳米纤维,还存在载药微球与纳米纤维之间相容性较差导致纳米纤维机械强度低,容易断裂,透气性不足等问题。我国每年要消耗上千吨的创伤敷料,这些废弃的创伤敷料使用完以后一般会进行填埋或者露天堆放,不管是填埋还是露天堆放,都会对我们的环境造成很大的压力和土地资源的浪费。

[0005] 因此,我们亟需一种力学性能好,透气性高,抗菌性好,止血修复效果好,降解率高,不会对环境造成污染的创伤敷料及其制备方法来解决上述背景中提出的问题。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料及其制备方法,以解决上述背景技术中提出的问题。

[0007] 一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料,包括敷料内层、敷料外层、修复胶层;所述修复胶层位于敷料内层和辅料外层之间;所述敷料内层是将内层纺丝液进行静电纺丝得到,所述敷料外层将外层纺丝液进行静电纺丝得到。

[0008] 进一步的,所述修复胶层包括各原料组分如下:以重量份计,多孔载药微球80-100份、二醛果胶30-60份、普鲁兰多糖30-60份、邻氨基苄氯40-50份、多巴胺15-35份、羟基瓜环

35-45份;所述修复胶层的厚度为1-50 μm 。

[0009] 进一步的,所述内层纺丝液包括各原料组分如下:以重量份计,聚偏氟乙烯10-30份、明胶60-100份、玉米醇溶蛋白50-90份、4-乙基苄氯20-40份。

[0010] 进一步的,所述外层纺丝液各原料组分如下:以重量份计,聚己内酯80-100份、聚乙二醇80-100份、海藻酸钠30-50份。

[0011] 进一步的,所述多孔载药微球各原料组分如下:以重量份计,聚乙烯亚胺20-30份、止血剂50-80份、药剂载体10-20份。

[0012] 进一步的,所述药剂载体为多孔羟基磷灰石、多孔淀粉、多孔陶瓷、水凝胶微球中的一种或多种。

[0013] 进一步的,所述止血剂为氨基乙酸、氨甲苯酸、血凝酶、咖啡酸苯乙酯中的一种或多种。

[0014] 一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料的制备方法,包括以下步骤:

[0015] S1. 制备敷料外层:

[0016] A. 将聚己内酯、聚乙烯醇置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,加入海藻酸钠溶液,搅拌,得敷料外层纺丝液;

[0017] B. 将敷料外层纺丝液通过静电纺丝技术制成外层纳米纤维,滚筒收集,得到敷料外层;

[0018] S2. 制备修复胶:

[0019] A. 将聚乙烯亚胺溶液加入到止血剂中搅拌均匀,得溶液A;

[0020] B. 将溶液A加热,于低压条件下将药剂载体置于溶液A中超声分散,取出,得多孔载药微球;

[0021] C. 将二醛果胶、普鲁兰多糖混合均匀,加入去离子水,加热融化,依次加入多孔载药微球、邻氨基苄氯、多巴胺搅拌,调节pH值,加入羟基瓜环,搅拌,得修复胶;

[0022] S3. 合成内层纺丝液:

[0023] A. 将聚偏氟乙烯置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,得纺丝液A;

[0024] B. 将明胶、玉米醇溶蛋白、4-乙基苄氯置于乙醇中搅拌溶解,得纺丝液B;

[0025] C. 将纺丝液A加入到纺丝液B中搅拌,得内层纺丝液;

[0026] S4. 合成创伤敷料:

[0027] A. 将修复胶涂覆在支撑层上得到修复胶层;

[0028] B. 将修复胶层置于静电纺丝接收板上作为接收内层纳米纤维的支撑层;

[0029] C. 将内层纺丝液通过静电纺丝技术制成内层纳米纤维并收集到支撑层上,静置,取出干燥,得到创伤敷料。

[0030] 具体包括以下步骤:

[0031] S1. 制备敷料外层:

[0032] A. 将聚己内酯、聚乙烯醇置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,加入海藻酸钠溶液,搅拌反应30-50min,得敷料外层纺丝液;

[0033] B. 将敷料外层纺丝液通过静电纺丝技术制成外层纳米纤维,滚筒收集,得到敷料外层;

[0034] S2. 制备修复胶:

[0035] A.将聚乙烯亚胺溶液加入到止血剂中搅拌均匀,得溶液A;

[0036] B.将溶液A加热,于低压条件下将药剂载体置于溶液A中超声分散1-2h,取出,得多孔载药微球;适当加热可以提升溶液A的分子运动速度,进而提高溶液A在药剂载体上的负载效率,减少负载时间。低压环境可以有效增大溶液A在药剂载体上的负载率。

[0037] C.将二醛果胶、普鲁兰多糖混合均匀,加入去离子水,于30-40℃条件下加热融化,依次加入多孔载药微球、邻氨基苄氯、多巴胺搅拌反应30-50min,调节pH值为8-10,加入羟基瓜环,以100-200r/min搅拌反应10-20min,得修复胶;

[0038] S3.合成内层纺丝液:

[0039] A.将聚偏氟乙烯置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,得纺丝液A;

[0040] B.将明胶、玉米醇溶蛋白、4-乙烯基苄氯置于乙醇中搅拌溶解,得纺丝液B;

[0041] C.于80-100℃加热条件下,将纺丝液A加入到纺丝液B中搅拌反应1-2h,得内层纺丝液;该加热温度有利于4-乙烯基苄氯在纺丝液B中聚合反应的发生。

[0042] S4.合成创伤敷料:

[0043] A.将修复胶涂覆在支撑层上得到修复胶层;

[0044] B.将修复胶层置于静电纺丝接收板上作为接收内层纳米纤维的支撑层;

[0045] C.将内层纺丝液通过静电纺丝技术制成内层纳米纤维并收集到支撑层上,于80-100℃温度条件下静置30-50min,取出置于室温条件下干燥3-5h,得到创伤敷料。在该温度条件下,邻氨基苄氯首先与敷料外层上的羟基、羧基反应进而被修饰在敷料外层上,邻氨基苄氯又进一步与多孔载药微球上的叔胺反应生成季铵盐,季铵盐进一步吸引羟基瓜环对其进行包覆,该温度一方面有利于上述反应的顺利进行,加快反应速率;另一方面还能对创伤敷料进行杀菌,提升创伤敷料品质。

[0046] 进一步的,所述静电纺丝工艺参数为:纺丝电压为12-32kV,接收距离为12-22cm,纺丝速率为0.03-6ml/h。

[0047] 进一步的,所述步骤S2的步骤B中溶液A的加热温度为30-40℃,所述低压条件为0.01-0.03MPa。

[0048] 进一步的,所述步骤S2的B步骤中修复胶的pH值为8-10;羟基瓜环在该环境下可以维持自身稳定,实现多孔载药微球的有效包覆;人体体液及血液的pH在6.8-7.8左右,当修复胶吸收了人体伤口中分泌出来的体液、血液后,修复胶内环境pH值降低,羟基瓜环逐渐裂解并脱离多孔载药微球,多孔载药微球中的溶液A逐渐游离出来,通过纳米纤维上的孔隙渗透到伤口表面进行止血和杀菌作用。

[0049] 本发明敷料外层主要材料为聚己内酯、聚乙烯醇,聚己内酯、聚乙烯醇具有较好的亲水性能和力学性能,将其作为敷料外层一方面可以有效吸附伤口中分泌出来的组织液、血液,保持伤口干爽,减少细菌滋生,另一方面其本身还有具有优异的生物可降解性,可有效减少医疗垃圾造成的环境污染问题。本发明在敷料外层中还特别添加了海藻酸钠,海藻酸钠本身带有的负电荷后期能够与多孔载药微球表面带正电的季铵盐发生电荷相互作用,增大支撑层与修复胶层之间的粘结力;海藻酸钠具有一定的保湿能力,防止皮肤水分过多蒸发引发伤口干燥粘结的问题;海藻酸钠还可以为支撑层提供更多的羟基、羧基等活性基团,为邻氨基苄氯的修饰提供反应位点;海藻酸钠对阳离子细菌具有较强的杀菌作用,本发明修复胶中的季铵盐对阴离子细菌具有一定的杀菌作用,海藻酸钠可以与修复胶协同作

用,进一步扩大本发明创伤敷料的抑菌范围,强化创伤敷料的杀菌抑菌能力;海藻酸钠在体液的作用下还会分泌出游离的钙离子来促进伤口细胞的愈合。

[0050] 由于敷料外层上含有大量的羟基、羧基,能够与邻氨基苄氯中的氨基反应,进而将邻氨基苄氯修饰在敷料外层上;本发明敷料内层中含有大量的聚(4-乙炔基苄氯),聚(4-乙炔基苄氯)、邻氨基苄氯又分别与多孔载药微球上的叔胺反应,进而在多孔载药微球上生成季铵盐,进而将敷料内、外两层复合起来;本发明多孔载药微球上生成的季铵盐一方面能够将敷料内、外两层相复合,另一方面,季铵盐本身的抑菌效应不仅可以阻碍细菌在创伤敷料上的繁殖,另一方面还能保护多孔载药微球中的药物发生变质。由于羧基氧原子的负电荷特性大于碳原子的正电荷特性,羧基整体呈负电荷特性,而本发明修复胶中羟基瓜环腰部的羟基、端口的羧基便可与季铵盐发生电荷相互作用,进而使羟基瓜环被包覆在多孔载药微球表面,羟基瓜环的包覆可以有效避免多孔载药微球中的止血剂暴露在空气中,避免止血剂在空气中发聚乙炔亚胺是一种水溶性高分子,具有一定粘度,将其与止血剂混合可以在一定程度上提高止血剂的粘度,增强止血剂在多孔载药微球中的稳定性;聚乙炔亚胺在药剂载体上的负载为药剂载体引入了大量的氨基、伯胺、叔胺,氨基有利于后期与二醛果胶、普鲁兰多糖发生交联反应,提升修复胶的稳定性,叔胺的引入有利于后期在多孔载药微球生成季铵盐反应的发生。生变质、氧化、蒸发等问题,有效延长创伤敷料的保存时间。

[0051] 聚乙炔亚胺是一种水溶性高分子,具有一定粘度,将其与止血剂混合可以在一定程度上提高止血剂的粘度,增强止血剂在多孔载药微球中的稳定性;聚乙炔亚胺在药剂载体上的负载为药剂载体引入了大量的氨基、伯胺、叔胺,氨基有利于后期与二醛果胶、普鲁兰多糖发生交联反应,提升修复胶的稳定性,叔胺的引入有利于后期在多孔载药微球生成季铵盐反应的发生。

[0052] 本发明特别添加的二醛果胶、普鲁兰多糖中的醛基会与多孔载药微球上的氨基发生席夫碱反应,产生交联,增加修复胶的粘度,提高粘结性能,提升修复胶稳定性;本发明中的二醛果胶、普鲁兰多糖还具有一定的吸水保湿功能,可以有效吸附伤口中分泌出来的体液组织液,保持伤口干爽,减少细菌滋生,同时避免皮肤水分蒸发使伤口过于干燥,维持伤口愈合的为稳态环境。本发明中的多巴胺能够与二醛果胶、普鲁兰多糖协同作用,进一步改善修复胶的粘度,提升敷料内、外两层之间的结合力,防止创伤敷料界面结合力不足,容易出现分层现象,强化创伤敷料的力学性能。

[0053] 本发明制得的创伤敷料内层主要成分为明胶、玉米醇溶蛋白、聚偏氟乙烯;明胶、玉米醇溶蛋白都属于可再生的天然高分子蛋白,具有良好的抗氧化性、成膜性、生物可降解性,与人体细胞相容性较好,对皮肤刺激性小,可显著减少传统敷料给皮肤表面带来的刺激性与不适感,疏水性较好,将其作为创伤敷料内层还可以防止伤口分泌出来的血液、组织液粘附在一样敷料上,使得伤口与创伤敷料粘粘在一起,增加创伤敷料的更换难度,避免伤口产生二次伤害的问题。但是直接将明胶、玉米醇溶蛋白进行纺丝,制得的纳米纤维力学性能较差,在受到外力的情况下非常容易发生断裂,限制其在创伤敷料领域的应用。本发明在将明胶、玉米醇溶蛋白溶解后,又向其中加入了一定量的聚偏氟乙烯溶液;聚偏氟乙烯具有优异的耐磨性、耐化学性和压电性能,在压力的作用下能够与伤口附近的微电场产生响应,进而促进细胞的增殖分化,加快伤口愈合速率;由于明胶、玉米醇溶蛋白与聚偏氟乙烯之间相容性不足,本发明又明胶、玉米醇溶蛋白、聚偏氟乙烯混合纺丝液中加入了4-乙炔基苄氯,

4-乙烯基苜氯在高温环境下发生聚合并生成聚(4-乙烯基苜氯),聚(4-乙烯基苜氯)分子链与明胶、玉米醇溶蛋白、聚偏氟乙烯分子链发生纠缠,并形成稳定的聚合物网络结构,有效增强了明胶、玉米醇溶蛋白、聚偏氟乙烯之间的相容性。本发明制得的内层纳米纤维与人体表皮相容性好,刺激性小,疏水性优异,不会与伤口发生粘结,降低创伤敷料更换难度;本发明制得的内层纳米纤维表面具有丰富的孔结构,透气性高,可有效抑制伤口处厌氧菌的滋生,保持伤口干爽;制得的创伤敷料在轻微施力条件下,还能够释放出电信号,刺激细胞增殖再生,加快伤口愈合速率。

[0054] 与现有技术相比,本发明所达到的有益效果是:

[0055] 本发明利用邻氨基苜氯、聚(4-乙烯基苜氯)与多孔载药微球反应生成季铵盐,一方面强化了敷料内层与敷料外层之间的粘结性,减少创伤敷料的分层现象,改善创伤敷料的力学性能,另一方面增强了创伤敷料的抑菌性能,减少伤口细菌感染风险。

[0056] 本发明利用羟基瓜环上的羟基、羰基与多孔载药微球上的季铵盐发生电荷相互作用,使得瓜环包覆在多孔载药微球表面,多孔载药微球的包覆可以减少止血剂与外界环境的接触,减少止血剂的蒸发、变质等问题,延长创伤敷料的保存时间。

[0057] 本发明与常规的直接将药物或载药微球混入纺丝液进行纺丝方法相比,本发明对纳米纤维的力学性能和透气性影响更小,药物利用率更高,本发明制得的创伤敷料不易分层,抑菌性强,对皮肤刺激性小,透气度高,保湿性好,保存周期更长,还具有明显加快伤口愈合速度的效果,非常具有实用性。

[0058] 本发明所使用材料安全无毒,生物降解率高,不会对环境造成污染,可有效缓解医疗垃圾带来的环境污染。本发明制备过程简单,反应条件温和,安全性高,非常适合工业化生产,具有较高的经济价值和环保价值。

具体实施方式

[0059] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0060] 实施例1

[0061] 一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料,包括敷料内层、敷料外层、修复胶层;所述修复胶层位于敷料内层和辅料外层之间;所述敷料内层是将内层纺丝液进行静电纺丝得到,所述敷料外层将外层纺丝液进行静电纺丝得到。

[0062] 所述修复胶层包括各原料组分如下:以重量份计,多孔载药微球80份、二醛果胶30份、普鲁兰多糖30份、邻氨基苜氯40份、多巴胺15份、羟基瓜环35份;所述修复胶层的厚度为1 μ m。

[0063] 所述内层纺丝液包括各原料组分如下:以重量份计,聚偏氟乙烯10份、明胶600份、玉米醇溶蛋白50份、4-乙烯基苜氯20份。

[0064] 所述外层纺丝液各原料组分如下:以重量份计,聚己内酯80份、聚乙二醇80份、海藻酸钠30份。

[0065] 所述多孔载药微球各原料组分如下:以重量份计,聚乙烯亚胺20份、止血剂50份、

药剂载体10份。

[0066] S1. 制备敷料外层:

[0067] A. 将聚己内酯、聚乙烯醇置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,加入海藻酸钠溶液,搅拌反应30min,得敷料外层纺丝液;

[0068] B. 将敷料外层纺丝液通过静电纺丝技术制成外层纳米纤维,滚筒收集,得到敷料外层;

[0069] S2. 制备修复胶:

[0070] A. 将聚乙烯亚胺溶液加入到止血剂中搅拌均匀,得溶液A;

[0071] B. 将溶液A加热到30℃,于0.01MPa低压条件下将药剂载体置于溶液A中超声分散1h,取出,得多孔载药微球;

[0072] C. 将二醛果胶、普鲁兰多糖混合均匀,加入去离子水,于30℃条件下加热融化,依次加入多孔载药微球、邻氨基苄氯、多巴胺搅拌反应30min,调节pH值为8,加入羟基瓜环,以100r/min搅拌反应10min,得修复胶;

[0073] S3. 合成内层纺丝液:

[0074] A. 将聚偏氟乙烯置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,得纺丝液A;

[0075] B. 将明胶、玉米醇溶蛋白、4-乙烯基苄氯置于乙醇中搅拌溶解,得纺丝液B;

[0076] C. 于80℃加热条件下,将纺丝液A加入到纺丝液B中搅拌反应1h,得内层纺丝液;

[0077] S4. 合成创伤敷料:

[0078] A. 将修复胶涂覆在支撑层上得到修复胶层;

[0079] B. 将修复胶层置于静电纺丝接收板上作为接收内层纳米纤维的支撑层;

[0080] C. 将内层纺丝液通过静电纺丝技术制成内层纳米纤维并收集到支撑层上,于80℃温度条件下静置30min,取出置于室温条件下干燥3h,得到创伤敷料。

[0081] 所述静电纺丝工艺参数为:纺丝电压为12kV,接收距离为12cm,纺丝速率为0.03ml/h。

[0082] 实施例2

[0083] 一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料,包括敷料内层、敷料外层、修复胶层;所述修复胶层位于敷料内层和辅料外层之间;所述敷料内层是将内层纺丝液进行静电纺丝得到,所述敷料外层将外层纺丝液进行静电纺丝得到。

[0084] 所述修复胶层包括各原料组分如下:以重量份计,多孔载药微球90份、二醛果胶45份、普鲁兰多糖45份、邻氨基苄氯45份、多巴胺25份、羟基瓜环40份;所述修复胶层的厚度为25μm。

[0085] 所述内层纺丝液包括各原料组分如下:以重量份计,聚偏氟乙烯20份、明胶80份、玉米醇溶蛋白70份、4-乙烯基苄氯30份。

[0086] 所述外层纺丝液各原料组分如下:以重量份计,聚己内酯90份、聚乙二醇90份、海藻酸钠40份。

[0087] 所述多孔载药微球各原料组分如下:以重量份计,聚乙烯亚胺25份、止血剂75份、药剂载体15份。

[0088] S1. 制备敷料外层:

[0089] A. 将聚己内酯、聚乙烯醇置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,加入海藻酸钠溶液,

搅拌反应40min,得敷料外层纺丝液;

[0090] B.将敷料外层纺丝液通过静电纺丝技术制成外层纳米纤维,滚筒收集,得到敷料外层;

[0091] S2.制备修复胶:

[0092] A.将聚乙烯亚胺溶液加入到止血剂中搅拌均匀,得溶液A;

[0093] B.将溶液A加热到35℃,于0.02MPa低压条件下将药剂载体置于溶液A中超声分散1.5h,取出,得多孔载药微球;

[0094] C.将二醛果胶、普鲁兰多糖混合均匀,加入去离子水,于35℃条件下加热融化,依次加入多孔载药微球、邻氨基苄氯、多巴胺搅拌反应40min,调节pH值为9,加入羟基瓜环,以150r/min搅拌反应15min,得修复胶;

[0095] S3.合成内层纺丝液:

[0096] A.将聚偏氟乙烯置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,得纺丝液A;

[0097] B.将明胶、玉米醇溶蛋白、4-乙烯基苄氯置于乙醇中搅拌溶解,得纺丝液B;

[0098] C.于90℃加热条件下,将纺丝液A加入到纺丝液B中搅拌反应1.5h,得内层纺丝液;

[0099] S4.合成创伤敷料:

[0100] A.将修复胶涂覆在支撑层上得到修复胶层;

[0101] B.将修复胶层置于静电纺丝接收板上作为接收内层纳米纤维的支撑层;

[0102] C.将内层纺丝液通过静电纺丝技术制成内层纳米纤维并收集到支撑层上,于90℃温度条件下静置40min,取出置于室温条件下干燥4h,得到创伤敷料。

[0103] 所述静电纺丝工艺参数为:纺丝电压为22kV,接收距离为18cm,纺丝速率为3ml/h。

[0104] 实施例3

[0105] 一种高透气性可降解的载药皮肤创伤敷料,包括敷料内层、敷料外层、修复胶层;所述修复胶层位于敷料内层和辅料外层之间;所述敷料内层是将内层纺丝液进行静电纺丝得到,所述敷料外层将外层纺丝液进行静电纺丝得到。

[0106] 所述修复胶层包括各原料组分如下:以重量份计,多孔载药微球100份、二醛果胶60份、普鲁兰多糖60份、邻氨基苄氯50份、多巴胺35份、羟基瓜环45份;所述修复胶层的厚度为50μm。

[0107] 所述内层纺丝液包括各原料组分如下:以重量份计,聚偏氟乙烯30份、明胶100份、玉米醇溶蛋白90份、4-乙烯基苄氯40份。

[0108] 所述外层纺丝液各原料组分如下:以重量份计,聚己内酯100份、聚乙二醇100份、海藻酸钠50份。

[0109] 所述多孔载药微球各原料组分如下:以重量份计,聚乙烯亚胺30份、止血剂80份、药剂载体20份。

[0110] S1.制备敷料外层:

[0111] A.将聚己内酯、聚乙烯醇置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,加入海藻酸钠溶液,搅拌反应50min,得敷料外层纺丝液;

[0112] B.将敷料外层纺丝液通过静电纺丝技术制成外层纳米纤维,滚筒收集,得到敷料外层;

[0113] S2.制备修复胶:

- [0114] A. 将聚乙烯亚胺溶液加入到止血剂中搅拌均匀,得溶液A;
- [0115] B. 将溶液A加热到40℃,于0.03MPa低压条件下将药剂载体置于溶液A中超声分散2h,取出,得多孔载药微球;
- [0116] C. 将二醛果胶、普鲁兰多糖混合均匀,加入去离子水,于40℃条件下加热融化,依次加入多孔载药微球、邻氨基苄氯、多巴胺搅拌反应50min,调节pH值为10,加入羟基瓜环,以200r/min搅拌反应20min,得修复胶;
- [0117] S3. 合成内层纺丝液:
- [0118] A. 将聚偏氟乙烯置于N,N-二甲基甲酰胺中搅拌溶解,得纺丝液A;
- [0119] B. 将明胶、玉米醇溶蛋白、4-乙烯基苄氯置于乙醇中搅拌溶解,得纺丝液B;
- [0120] C. 于100℃加热条件下,将纺丝液A加入到纺丝液B中搅拌反应2h,得内层纺丝液;
- [0121] S4. 合成创伤敷料:
- [0122] A. 将修复胶涂覆在支撑层上得到修复胶层;
- [0123] B. 将修复胶层置于静电纺丝接收板上作为接收内层纳米纤维的支撑层;
- [0124] C. 将内层纺丝液通过静电纺丝技术制成内层纳米纤维并收集到支撑层上,于100℃温度条件下静置50min,取出置于室温条件下干燥5h,得到创伤敷料。
- [0125] 所述静电纺丝工艺参数为:纺丝电压为32kV,接收距离为22cm,纺丝速率为6ml/h。
- [0126] 试验:分别将实施例1-7和对比例所得创伤敷料裁切出尺寸为2cm×3cm的创伤敷料试样进行如下实验:
- [0127] 体外凝血试验:将放置1天的绷带建立紧急急性出血动物模型,将实验兔使用麻醉药进行腹腔麻醉。充分暴露血管,手术刀切口,先任其自由放血10s,再用各实施例和对比例制得的绷带进行止血干预,记录凝血时间,实验结果如下表所示。
- [0128] 时效测试:将各实施例和对比例制得的绷带正常存放12个月后,继续进行上述体外凝血试验,记录凝血时间。
- [0129] 抗菌率测试:参照GB/T 20944.3-2008标准对白色念珠菌的抑菌率进行测试。
- [0130] 水蒸气透过率测试(g/m²/24h):参照YY/T 0471.2-2004《接触性创面敷料试验方法第2部分:透气膜敷料水蒸气透过率》标准进行测试。
- [0131] 力学性能测试:采用万能强力测定仪进行断裂强度和断裂伸长率测试。夹距:50mm,宽度5mm,拉伸速度100mm/min。
- [0132] 降解率测试:将本发明实施例和对比例创伤敷料样品进行称重后埋入土壤中,60天后取样并记录质量损失。降解率公式为: $D = (m_0 - m_t) / m_0 \times 100\%$:其中 m_0 为降解前创伤敷料样品的原始质量; m_t 为降解60天后创伤敷料样品的剩余质量。
- [0133] 原发性皮肤刺激实验:选取受试豚鼠6只,实验前24h,将受试豚鼠脊柱两侧各选1各3cm×3cm面积的去毛区,用褪毛器进行左右侧去毛,观察一天后发现去毛区的皮肤无损伤后可以皮肤刺激实验;分别将各实施例和对比例制得的敷料样品敷于受试部位,贴敷24h后,移去贴敷物,用温水清洁贴敷区并吸干,观察移去贴敷物48h后皮肤的红斑及水肿情况。

性能		实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	对比 例
抑菌率 (%)		96.8	97.4	98.9	76.8	78.3	90.7	75.9	35.2
体外凝血时间 (s)	1 天	220	212	193	244	248	243	240	332
	12 个 月	221	213	194	269	258	291	241	332
断裂强度 (KPa)		278	285	291	230	238	196	185	165
断裂伸长率 (%)		235	241	253	200	211	203	191	180
水蒸气透过率测试 (g/m ² /24h)		435	442	449	429	430	433	407	240
降解率 (%)		87.3	89.3	91.2	86.5	86.9	86.4	86.1	33.1
刺激性测试		无红 斑、无 红肿	无红 斑、无 红肿	无红 斑、无 红肿	无红 斑、无 红肿	无红 斑、无 红肿	无红 斑、无 红肿	无红 斑、无 红肿	无红 斑、无 红肿

[0134] 由表中数据可知,实施例1-3制得的创伤敷料样品抑菌率均在95%以上,具有较优异的抑菌抗菌能力;体外凝血时间在209-230s范围内,与普通合成纤维创伤敷料相比,止血效率更高;并且经过12个月的存放以后,止血效果并没有明显变化,说明本发明制得的创伤敷料能够维持敷料中药物的稳定性,延长创伤敷料的保存时间;机械强度高不易发生断裂;水蒸气透过率均在400g/m²/24h,透气度较高;在土壤中的降解率也在85%以上,具有优异的生物可降解性,环保安全性能好,在皮肤刺激性试验中,受试豚鼠皮肤表面均未出现红斑、红肿现象,安全性高,刺激性小。

[0135] 实施例4

[0136] 与实施例3的区别在于未添加邻氨基苄氯,仅仅依靠敷料内层中的聚(4-乙烯基苄氯)与多孔载药微球反应生成的季铵盐数量不足,创伤敷料抑菌效果下降,同时,由于载药微球未能被瓜环完全包覆,止血剂在空气环境中产生蒸发、变质、流失等问题,制得的创伤敷料力学性能有所下降,止血效果与实施例3相比有所不足,经过12个月的放置以后,创伤敷料止血效果明显降低,创伤敷料保存性较差。

[0137] 实施例5

[0138] 与实施例3的区别在于未添加4-乙烯基苄氯,4-乙烯基苄氯的缺少除了会使得敷料内层的力学性能下降外,也同样会引起季铵盐生成数量有限,瓜环难以完全包覆载药微球,创伤敷料抑菌性、力学性能、止血效果下降等问题。

[0140] 实施例6

[0141] 与实施例3的区别在于溶液A没有使用药剂载体进行负载,而是直接加入到修复胶中,由于敷料内层、敷料外层孔隙率较高,直接将溶液A暴露在自然环境中会加快溶液A的氧化变质,影响止血效果,溶液A的直接添加也会直接影响到修复胶的粘度,从而对创伤敷料的力学性能有所影响。

[0142] 实施例7

[0143] 与实施例3的区别在于直接将多孔载药微球混入到内层纺丝液中进行静电纺丝,多孔载药微球的加入明显降低了内层纺丝液在内层纳米纤维中所占的比例,制得的内层纳米纤维力学性能严重不足,水蒸气透过率明显降低,对创伤敷料的整体性能影响较大。

[0144] 对比例:普通合成纤维创伤敷料,与实施例3相比各方面均有所不足,生物降解率较差,容易产生医疗废弃物污染。

[0145] 通过以上数据和实验,我们可以得出以下结论:

[0146] 本发明利用邻氨基苄氯、聚(4-乙烯基苄氯)与多孔载药微球反应生成季铵盐,一方面强化了敷料内层与敷料外层之间的粘结性,减少创伤敷料的分层现象,改善创伤敷料的力学性能,另一方面增强了创伤敷料的抑菌性能,减少伤口细菌感染风险。

[0147] 本发明利用羟基瓜环上的羟基、羰基与多孔载药微球上的季铵盐发生电荷相互作用,使得瓜环包覆在多孔载药微球表面,多孔载药微球的包覆可以减少止血剂与外界环境的接触,减少止血剂的蒸发、变质等问题,延长创伤敷料的保存时间。

[0148] 本发明与常规的直接将药物或载药微球混入纺丝液进行纺丝方法相比,本发明对纳米纤维的力学性能和透气性影响更小,药物利用率更高,本发明制得的创伤敷料不易分层,抑菌性强,对皮肤刺激性小,透气度高,保湿性好,保存周期更长,还具有明显加快伤口愈合速度的效果,非常具有实用性。

[0149] 本发明所使用材料安全无毒,生物降解率高,不会对环境造成污染,可有效缓解医疗垃圾带来的环境污染。本发明制备过程简单,反应条件温和,安全性高,非常适合工业化生产,具有较高的经济价值和环保价值。

[0150] 最后应说明的是:以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的技术人员来说,其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。