



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103356692 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 23

(21) 申请号 201310313565. 0

A61L 15/20 (2006. 01)

(22) 申请日 2013. 07. 24

A61L 15/32 (2006. 01)

(71) 申请人 广东泰宝医疗科技股份有限公司

A61L 15/44 (2006. 01)

地址 515300 广东省揭阳市普宁市流沙南东
埔工业区科技楼

A61K 31/4172 (2006. 01)

A61K 31/205 (2006. 01)

A61K 31/198 (2006. 01)

(72) 发明人 卢亢 陈锦涛 韦加娜 黄建伟
王志鸿

(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 谢敏楠

(51) Int. Cl.

A61K 31/722 (2006. 01)

A61K 9/06 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

A61P 17/02 (2006. 01)

A61P 7/04 (2006. 01)

A61P 15/02 (2006. 01)

A61P 15/00 (2006. 01)

A61L 15/28 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种复合抗菌凝胶剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种复合凝胶剂及其制备方法,主要是将明胶、壳聚糖、氨基酸和二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基) 丙基] 氯化铵进行复合,制备一种具有高效抗菌、抑菌性能的医用复合凝胶剂。该复合凝胶剂可以止血、促进伤口愈合,又具有高效抗菌、抑菌性能,生物安全无毒,对治疗阴道炎(细菌性阴道病、念珠菌性阴道炎、混合性阴道炎、外阴炎)和宫颈糜烂等妇科疾病具有一定的功效,此外,还可起到清洁护理女性阴部、止血止痛、消炎抑菌和促进创面愈合等作用。

1. 一种复合抗菌剂,其特征在于,含有壳聚糖和氨基酸,所述氨基酸为表面带正电荷的氨基酸。

2. 根据权利要求1所述一种复合抗菌剂,其特征在于,所述的氨基酸为赖氨酸、精氨酸和组氨酸中的一种或多种。

3. 根据权利要求2所述一种复合抗菌剂,其特征在于,所述壳聚糖与氨基酸的质量分数分别为0.2~6%和0.2~13%;或者所述壳聚糖与氨基酸的质量比为1:1~1:2.5。

4. 根据权利要求1所述一种复合抗菌剂,其特征在于,所述复合抗菌凝胶剂含有二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]。

5. 根据权利要求4所述一种复合抗菌剂,其特征在于,所述二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]的质量分数为0.1~10%;或者所述二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]与所述氨基酸的质量比为1:1~1:2。

6. 根据权利要求1所述一种复合抗菌剂,其特征在于,所述复合抗菌凝胶剂含有明胶,所述明胶的质量分数为75~98%。

7. 根据权利要求1所述一种复合抗菌剂,其特征在于,所述凝胶剂的pH值为6~7。

8. 一种复合抗菌凝胶剂的制备方法,其特征在于,包括如下工艺步骤:

S1. 称取壳聚糖加入质量浓度为3~8%的乙酸溶液中,室温下搅拌均匀至壳聚糖完全溶解;

S2. 在搅拌条件下,向壳聚糖乙酸溶液中加入氨基酸,搅拌均匀,使其完全溶解;

S3. 在搅拌条件下,向上述混合溶液中加入二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵,搅拌至溶解均匀;

S4. 称取明胶加入纯水中,于30~40℃条件下加热搅拌溶解;

S5. 将S3步骤的混合溶液加入溶解后的明胶溶液中,搅拌均匀,用乳酸溶液调节6~7,静置冷却至室温后灭菌封装。

9. 根据权利要求8所述一种复合抗菌凝胶剂的制备方法,其特征在于,所述壳聚糖的加入量为0.2~6%质量分数,所述氨基酸的加入量为0.2~13%质量分数,所述二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵的加入量为0.1~10%质量分数,所述明胶的加入量为75~98%质量分数。

10. 根据权利要求8所述一种复合抗菌凝胶剂的制备方法,其特征在于,所述的氨基酸为表面带正电荷的氨基酸。

一种复合抗菌凝胶剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医用敷料制剂领域,尤其是一种抗菌凝胶剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 水凝胶医用敷料是近年来发展起来的一种新型的医用敷料。它是含有一定水分的三维网状结构高分子溶胀体,具有良好的吸水性和生物相容性,能与不平整的创面密切贴合而不会发生粘连,减少了细菌滋生的机会且易于更换,并且可以参入各种药物成分和生长因子促进伤口的愈合。与传统的敷料相比,水凝胶能更好的促进伤口愈合、减轻患者的疼痛,它能改善创面的微环境、抑制细菌的生长,特别适用于常见的体表创伤,如擦伤、划伤、褥疮等各种皮肤损伤。水凝胶敷料水凝胶本身的热容量大,对伤口有温和的冷却作用,能减轻伤口的疼痛。因此,国内外学者对水凝胶敷料进行了广泛的研究并取得了一些成果。目前,水凝胶敷料占全球敷料和绷带市场的大部分。

[0003] 一般的抗菌水凝胶多采用壳聚糖作为水凝胶的主体原料,但是当感染严重的时候,壳聚糖等自身抗菌水凝胶的抑菌作用存在很大的局限性,因此必须负载适当的抗菌剂。

[0004] 氨基酸含有胺基,也具有一定的抗菌功效,而且氨基酸来源广泛,价格低廉。但目前将氨基酸应用于抗菌材料的报道较少,已有文献报道采用接枝共聚的方式将氨基酸引入到壳聚糖中,但此方法所制备产品的接枝率较低,并且在制备过程中容易产生有机溶剂,从而对成本和环境均造成了一定的压力。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于克服现有技术的不足,提供一种具有高效抗菌功能的凝胶剂及其制备方法。本发明复合凝胶剂的制备主要是将具有抗菌功能的多种原料,包括壳聚糖、氨基酸和二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵与明胶按照一定比例进行复配。结果显示,所制备复合凝胶剂能够促进伤口愈合,具有高效抗菌功能,特别适用于感染较严重的创伤。同时凝胶剂安全温和、性能稳定,制备工艺简单、成本低廉、绿色环保、生产周期短,适合大批量工业生产。

[0006] 本发明以如下技术方案解决上述技术问题。

[0007] 首先,发明提供了一种复合抗菌剂,含有壳聚糖和氨基酸,所述氨基酸为表面带正电荷的氨基酸。所述的氨基酸优选为赖氨酸、精氨酸和组氨酸中的一种或多种。

[0008] 优选地,所述壳聚糖与氨基酸的质量分数分别为0.2~6%和0.2~13%;或者所述壳聚糖与氨基酸的质量比为1:1~1:2.5。

[0009] 优选地,所述复合抗菌凝胶剂含有二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]。

[0010] 所述二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]的质量分数为0.1~10%;或者所述二甲基十八烷基[3-(三甲氧基硅基)丙基]与所述氨基酸的质量比为1:1~1:2。

[0011] 除此,复合抗菌剂(凝胶剂)优选进一步含有明胶,所述明胶的质量分数为75~98%。

[0012] 优选地,所述凝胶剂的 pH 值为 6~7。

[0013] 本发明同时提供了一种抗菌凝胶剂的制备方法,其包括以下步骤:

S1. 取一定量壳聚糖加入质量浓度为 3~8% 乙酸溶液中,室温下搅拌均匀至壳聚糖完全溶解;

S2. 在搅拌条件下,向壳聚糖乙酸溶液中加入一定质量的氨基酸,搅拌均匀,使其完全溶解;

S3. 在搅拌条件下,向上述混合溶液中加入一定质量的二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵,搅拌,使其溶解均匀;

S4. 将一定量的明胶加入纯水中,于 30~40℃ 条件下加热搅拌溶解;

S5. 将壳聚糖、氨基酸和二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵的混合溶液加入溶解后的明胶溶液中,搅拌均匀,然后静置冷却至室温;用乳酸溶液调节 pH 为 6~7;

S6. 产品灭菌封装。

[0014] 本发明,所述壳聚糖在乙酸溶液中的质量分数为 0.2~0.9%;

本发明,所述氨基酸的种类包括赖氨酸、精氨酸、组氨酸等表面带正电荷的氨基酸;

本发明,所述氨基酸的质量浓度为 0.2~2%;

本发明,所述二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵的质量分数为 0.1~1.5%;

本发明,所述明胶在整个复合体系中的质量分数为 15~50%;

本发明,所述明胶是胶原的衍生物,分子链上含有大量的氨基、羟基、羧基等官能团,分子链中及分子链间存在大量氢键,不具有免疫原性。

[0015] 本发明凝胶剂的主要杀菌机理是:(1)壳聚糖分子进入细菌细胞内,破坏 DNA 到 RNA 的转录,致使细菌繁殖终止;(2)壳聚糖和氨基酸表面含有大量的胺基,胺基与伤口中的氢离子结合,生成带正电的胺基,吸附带有负电荷的细菌,使细菌细胞壁和细胞膜上的负电荷分布不均匀,干扰细胞壁的合成,打破了在自然状态下的细胞壁合成与溶解平衡,使细胞壁趋向于溶解,细胞膜因不能承受渗透压而变形破裂,细胞的内容物如水、蛋白质等渗出,导致细菌溶解而死亡。(3)二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵具有广谱的抑菌、杀菌作用。

[0016] 本发明凝胶剂具有促进伤口愈合的机理:氨基酸与壳聚糖能够产生协同作用,活化老化细胞,使之转化为健康细胞,同时还可以促进衰弱细胞或者免疫细胞活性的作用,从而起到促进伤口的愈合。

[0017] 氨基酸的种类会影响其与壳聚糖之间的协同性促进细胞活力的作用及抗菌作用,氨基酸的种类包括非极性氨基酸(丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、蛋氨酸),极性不带电荷氨基酸(甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺),极性带正电荷氨基酸(赖氨酸、精氨酸、组氨酸),极性带负电荷氨基酸(天冬氨酸、谷氨酸)。其中,由于非极性氨基酸不溶于水,因此不适用于本发明所用氨基酸,由于大多数细菌等电点的 pH 值为 3~4,而水中细菌细胞表面电荷的性质受 pH 值控制,即水的 pH 值低于细菌等电点时,细菌细胞表面带正电荷,反之则带负电荷。试验时本发明所制备的抗菌液接近中性水,故细菌细胞表面带负电荷。因此极性不带电荷氨基酸和极性带负电荷的氨基酸都不能充分的与带负电荷的细菌发生反应,因此只有极性带正电荷的氨基酸才能

有效的吸附带有负电荷的细菌,从而起到抑菌杀菌的作用。

[0018] 同时,氨基酸的种类也会影响其与二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵之间是否能产生协同性的抗菌效果,极性不带电荷及带负电荷的氨基酸中的羧基容易与二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵之间发生电荷中和反应,因此会影响二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵的抗菌效果,而极性带正电荷氨基酸本身带正电荷,与二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵结合后不会影响各自的抗菌效果。

[0019] 因此,本发明的优选方案中,氨基酸种类为极性带正电荷氨基酸,最优选,氨基酸为赖氨酸、精氨酸和组氨酸中的一种或多种。

[0020] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

(1)既可以止血、促进伤口愈合又具有高效抗菌、抑菌性能,生物安全无毒,性能稳定,对阴道炎(细菌性阴道病、念珠菌性阴道炎、混合性阴道炎、外阴炎)和宫颈糜烂等妇科疾病具有治疗作用,并且可清洁护理女性阴部、止血止痛、消炎抑菌和促进创面愈合作用;

(2)工艺简单、成本低廉、绿色环保、生产周期短,适合大批量工业生产,具有极大的应用前景。

[0021]

具体实施方式

[0022] 下面结合具体实施例对本发明做进一步说明,但并不因此把本发明限制在所述实施例范围内。下述实施例中所使用的试验方法如无特殊说明,均为常规方法;所使用的原料、试剂等,如无特殊说明,均为可从常规市购等商业途径得到的原料和试剂。

[0023]

实施例 1

不同抗菌原料单独作用时的抗菌效果对比

将 1g 壳聚糖溶于 100mL 8% 的乙酸溶液中,将 1g 二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵、1g 赖氨酸、1g 精氨酸、1g 组氨酸、1g 天冬氨酸、1g 谷氨酸分别溶于 100 mL 无菌水中,同时用无菌蒸馏水做空白对照,用琼脂扩散纸片法对大肠杆菌和白色念珠菌进行做抑菌实验。

[0024] 对大肠杆菌和白色念珠菌的抗菌率实验结果如下:壳聚糖 70 和 75%,二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵 72% 和 78%,赖氨酸 65% 和 72%,精氨酸 62% 和 67%,组氨酸 68% 和 69%,天冬氨酸 50% 和 42%,谷氨酸 39% 和 36%。

[0025] 从以上数据可以看出,上述原料对大肠杆菌和白色念珠菌均具有一定的抗菌效果,但抗菌率均小于 80%。同时,从单独氨基酸的数据中可以看出,表面带正电荷氨基酸赖氨酸、精氨酸、组氨酸的抗菌效果明显优于带负电荷的氨基酸天冬氨酸、谷氨酸的抗菌效果。此外,非极性氨基酸由于较难溶于水,在这里不予考虑。

[0026] 将 0.9g 二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵分别与 0.1g 赖氨酸、0.1g 精氨酸、0.1g 组氨酸、0.1g 天冬氨酸、0.1g 谷氨酸混合后溶于 100 mL 无菌水中,同时用无菌蒸馏水做空白对照,用琼脂扩散纸片法对大肠杆菌和白色念珠菌进行做抑菌实验。其中,各组分的抗菌效果与用量成正比关系。

[0027] 二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵与各类氨基酸的混合物对大肠杆菌和白色念珠菌的抗菌率实验结果如下：

- 赖氨酸的混合物 82% 和 85%；
- 精氨酸的混合物 79% 和 84%；
- 组氨酸的混合物 78% 和 82%；
- 天冬氨酸的混合物 71% 和 75%；
- 谷氨酸的混合物 70% 和 72%。

[0028] 由以上数据可以看出,二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵与带正电荷的氨基酸赖氨酸、精氨酸、组氨酸混合后,其抗菌效果有过协同增加,而二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵与带负电荷的氨基酸天冬氨酸和谷氨酸混合后,其抗菌效果反而减小。

[0029] 实施例 2：

将 0.2g 壳聚糖加入 100mL 质量浓度为 3% 的乙酸溶液中,室温下搅拌均匀至壳聚糖完全溶解;在搅拌条件下,向壳聚糖乙酸溶液中加入 0.2g 的赖氨酸,搅拌均匀使其完全溶解;同样在搅拌条件下,向上述混合溶液中加入 0.1g 二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵,搅拌,使其溶解均匀。将 15g 明胶溶于 100mL 纯水中,于 30℃ 条件下加热搅拌至溶解均匀。将壳聚糖、赖氨酸和二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵的混合溶液加入溶解后的明胶溶液中,搅拌均匀,然后静置冷却至室温,得到产品,用乳酸溶液调节 pH 为 6.5,并将产品灭菌封装。

[0030] 对上述条件下制备的复合凝胶剂进行抗菌性能检测,检验结果证明:该复合凝胶剂对大肠杆菌和白色念珠菌的抗菌率分别达到 90% 和 95%。

[0031] 对上述条件下制备的符合凝胶剂进行创伤修复测试,测试步骤参考专利申请号为 200910248822.0 “一种壳聚糖胶原蛋白凝胶的制备方法”：

1. 材料

壳聚糖复合抗菌凝胶、无菌纱布

2. 动物

健康豚鼠,体重 200g

3. 创伤修复效果实验

取豚鼠四只,分为 A 组和 B 组两组,每组 2 只,将豚鼠背部剪毛,酒精消毒,在背部切除 2×2cm 的全层皮肤,A 组将复合凝胶敷料涂抹于创面上、无菌纱布包扎;B 组直接用无菌纱布包扎创面。于术后 1 天、2 天、4 天、6 天、12 天观察凝胶敷料对创面的修复情况,记录创面愈合情况,如表 1 所示。

[0032] 表 1 创面愈合实验结果

组别	动物只数	术后 1 天	术后 2 天	术后 4 天	术后 6 天
A 组	2 只	明显发红	轻微发红	轻微发红	正常
		明显肿胀	轻微肿胀	无肿胀	无肿胀
		未粘合	未粘合	轻微粘合	粘合
		无渗血	无渗血	无渗血	无渗血
B 组	2 只	明显发红	明显发红	轻微发红	轻微发红
		明显肿胀	轻微肿胀	轻微肿胀	轻微肿胀
		未粘合	未粘合	未粘合	轻微粘合
		渗血	轻微渗血	无渗血	无渗血

术后 12 天两组创口全部愈合,无肿胀现象。A 组皮肤颜色正常,有轻微疤痕。B 组皮肤颜色淡淡发红,有较大疤痕。

[0033] 实验结论:A 组创口愈合情况明显强于 B 组,A 组样品(复合凝胶)具有促进伤口愈合,减少疤痕的功效。且与申请号 200910248822.0 所用壳聚糖胶原蛋白凝胶相比,本发明所制备复合凝胶对创伤的修复效果更加优异。

[0034]

实施例 3:

将 0.9g 壳聚糖加入 100mL 质量浓度为 5% 的乙酸溶液中,室温下搅拌均匀至壳聚糖完全溶解;在搅拌条件下,向壳聚糖乙酸溶液中加入 2g 精氨酸,搅拌均匀使其完全溶解;同样在搅拌条件下,向上述混合溶液中加入 1.5g 二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵,搅拌,使其溶解均匀。将 15g 明胶溶于 100mL 纯水中,于 40℃ 条件下加热搅拌至溶解均匀。将壳聚糖、精氨酸和二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵的混合溶液加入溶解后的明胶溶液中,搅拌均匀,然后静置冷却至室温,用乳酸溶液调节 pH 为 6,得到产品,并将产品灭菌封装。

[0035] 对上述条件下制备的复合凝胶剂进行抗菌性能检测,检验结果证明:该复合凝胶剂对大肠杆菌和白色念珠菌的抗菌率分别达到 96% 和 98%。

[0036] 对上述条件下制备的复合凝胶剂进行止血效果测试,测试步骤参考专利申请号为 200910248822.0 “一种壳聚糖胶原蛋白凝胶的制备方法”:

1. 材料

复合抗菌凝胶、无菌纱布(对照组)

2. 动物

健康家兔,体重 2.0kg ~ 2.5 kg

3. 家兔耳部伤口止血实验

取家兔 8 支,随机分为两组(A 组和 B 组),每组 4 只,左右耳分别标记为 A 组:A1、A2, B 组:B1、B2。将家兔左右耳对其,于耳缘三分之一处,横切约 1cm 长的伤口,伤口从耳缘横切家兔耳部,所有耳朵做同样伤口处理。A 组:5 秒内涂抹壳聚糖胶原蛋白凝胶敷料,覆盖无菌纱布按压 1 分钟;B 组用纱布按压一分钟。一分钟以后开始观察伤口的出血情况,并开始计时到不再渗血、出血为止血时间,记录结果如表 2 所示。

[0037] 表 2 伤口的止血效果测试

组别	动物只数	止血时间
A 组	4	1.90±0.10
B 组	4	3.10±0.10

实验结论:结果显示 A 组、B 组均有不同程度的止血作用,其中 A 组效果明显强于 B 组。这说明复合抗菌凝胶有较好的止血性能,同时与申请号为 200910248822.0 的壳聚糖胶原蛋白凝胶的止血时间 A 组 2.10±0.10, B 组 3.35±0.10 相比更短,止血性能更优异。

[0038] 实施例 4:

将 0.5g 壳聚糖加入 100mL 质量浓度为 5% 的乙酸溶液中,室温下搅拌均匀至壳聚糖完全溶解;在搅拌条件下,向壳聚糖乙酸溶液中加入 1g 组氨酸,搅拌均匀使其完全溶解;同样在搅拌条件下,向上述混合溶液中加入 1g 二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基)丙基]氯化铵,搅拌,使其溶解均匀。将 30g 明胶溶于 100mL 纯水中,于 40℃ 条件下加热搅拌至溶解

均匀。将壳聚糖、组氨酸和二甲基十八烷基 [3-(三甲氧基硅基) 丙基] 氯化铵的混合溶液加入溶解后的明胶溶液中, 搅拌均匀, 然后静置冷却至室温, 用乳酸溶液调节 pH 为 6.5, 得到产品, 并将产品灭菌封装。

[0039] 对上述条件下制备的复合凝胶剂进行抗菌性能检测, 检验结果证明: 该复合凝胶剂对大肠杆菌和白色念珠菌的抗菌率分别达到 92% 和 95%。