



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 117860958 B

(45) 授权公告日 2024.09.03

(21) 申请号 202410039388.X

(22) 申请日 2024.01.10

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 117860958 A

(43) 申请公布日 2024.04.12

(73) 专利权人 四川大学
地址 610000 四川省成都市武侯区一环路
南一段24号

(72) 发明人 朱舟 乔铭薪 万乾炳 黄炜
陈森林

(74) 专利代理机构 北京超凡宏宇知识产权代理
有限公司 11463
专利代理师 刘锋

(51) Int. Cl.

A61L 26/00 (2006.01)

(56) 对比文件

AU 2019203167 A1, 2019.05.30

CA 3063832 A1, 2018.11.22

审查员 魏如男

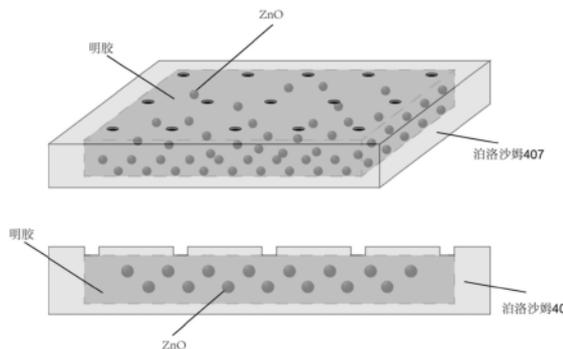
权利要求书1页 说明书5页 附图4页

(54) 发明名称

基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料及其制备方法和应用,该敷料包括外壳以及填充在外壳内腔的内部抗菌成分;外壳为箱状结构,其表面设有多个喷嘴,内部抗菌成分通过喷嘴释放到患处。本发明的敷料不仅克服了运动处伤口敷料易脱落变形的问题,使伤口敷料可以根据运动而发生个性化形变的同时保持材料的完整,还通过明胶的温敏性实现炎症响应性“智能化”控释抗菌成分从而促进伤口愈合,为此类临床问题的解决提供可能的新方案。同时,本发明的制备方法操作简单方便,成本较低,实用性强,因此通过该制备方法获得的敷料在运动部位伤口愈合中具有良好的应用前景。



1. 一种基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料,其特征在于,所述敷料包括外壳以及填充在外壳内腔的内部抗菌成分;所述外壳为箱状结构,其表面设有多个喷嘴,所述内部抗菌成分通过所述喷嘴释放到患处;

所述外壳的成分包括泊洛沙姆407水凝胶,所述内腔的成分包括明胶/氧化锌复合水凝胶。

2. 根据权利要求1所述的敷料,其特征在于,所述泊洛沙姆407水凝胶的接触角为 $10-20^{\circ}$,所述明胶/氧化锌复合水凝胶的接触角为 $6-15^{\circ}$ 。

3. 如权利要求1或2所述的基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料的制备方法,其特征在于,包括:通过3D打印技术将泊洛沙姆407水凝胶溶液打印出外壳的凹槽结构,然后向所述凹槽结构的内部挤入明胶/氧化锌复合水凝胶的混合悬浊液,再用所述泊洛沙姆407水凝胶溶液对所述凹槽结构进行封口,形成箱状结构,其中封口的表面上含有多个喷嘴结构。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述泊洛沙姆407水凝胶溶液的制备方法包括:将泊洛沙姆407粉末加入到水中,搅拌均匀,制成所述泊洛沙姆407水凝胶溶液;所述搅拌的温度为 $2\sim 4^{\circ}\text{C}$ 。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述泊洛沙姆407与水的质量比为 $1:3-20$ 。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述混合悬浊液的制备方法包括:将明胶溶液加入到水中,并在高温下搅拌均匀,制成明胶水凝胶溶液;将氧化锌粉末加入到明胶水凝胶溶液中,在高温下搅拌,制成悬浊液;所述高温下搅拌的温度为 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述明胶与水的质量比为 $1:5-20$ 。

8. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述明胶与氧化锌的质量比为 $400-1000:1$ 。

9. 如权利要求1或2所述的基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料在制备促进运动部位伤口愈合的药物中应用。

基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料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技术领域,具体而言,涉及一种基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 皮肤被认为是人体抵抗物理,机械,化学和致病微生物入侵的最重要屏障,当皮肤完整性受到损害时,可以导致出血,感染,疼痛,功能障碍,甚至危及生命。伤口愈合是一个动态连续的过程,包括止血,炎症反应,细胞增殖,血管生成及组织再生,在不同阶段伤口微环境也发生相应的变化。通常伤口愈合时间在3-14天不等,不同部位的愈合时间长短并不相同,一般颌面部的伤口愈合时间较快,因为颌面部血供丰富,因此该部位的伤口一般在3-5天就能较好恢复;腹部的伤口需要5-7天的愈合时间,胸背部伤口需要7-10天左右,四肢伤口愈合时间大约在10-12天左右,而关节等运动部位的伤口愈合时间相对较长在14天左右。通常情况下伤口愈合是一个自然平稳的过程,但当机体免疫力低下,伤口暴露严重,或者伤者患有糖尿病等系统性疾病时,就容易出现致病微生物的入侵导致伤口感染,阻碍伤口愈合。为避免此列并发症的发生,对于容易感染的伤口我们应在受伤后立即进行包扎干预。

[0003] 近些年来,对于伤口愈合敷料的研究层出不穷,如针对糖尿病患者的伤口敷料,具有湿粘接性能的伤口敷料等,然而对于颌面部及其他运动部位的伤口愈合敷料的研究相对较少,颌面部的伤口虽血供丰富愈合时间短,但颌面部伤口愈合常常受颌面部表情,咀嚼等运动的影响,此外身体其他部位的运动伤口如关节处的伤口愈合也受运动影响较大。运动处伤口不仅愈合时间久,而且由于运动,敷料较难完全贴合于伤口,这大大增加了伤口感染的几率。由此可见颌面部等运动部位的伤口愈合仍具有较大挑战,因此亟待搭建一种新型的仿生运动伤口敷料,具有足够的延展性及韧性,能够实现对运动部位伤口的完全贴合及持续抗菌,从而促进运动部位伤口的愈合。

[0004] 鉴于此,特提出本发明。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料及其制备方法和应用,该敷料通过仿生的方式能够完美贴合于运动部位伤口,促进运动部位伤口愈合。

[0006] 本发明是这样实现的:

[0007] 第一方面,本发明提供了一种基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料,其包括外壳以及填充在外壳内腔的内部抗菌成分;外壳为箱状结构,其表面设有多个喷嘴,内部抗菌成分通过喷嘴释放到患处。

[0008] 第二方面,本发明还提供了上述基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料的制备方法,其包括:通过3D打印技术将泊洛沙姆407水凝胶溶液打印出外壳的凹槽结构,然后向凹槽结构的内部挤入明胶/氧化锌复合水凝胶的混合悬浊液,再用泊洛沙姆407水凝胶溶液对凹槽结构进行封口,形成箱状结构,其中封口的表面上含有多个喷嘴结构。

[0009] 第三方面,本发明还提供了上述基于章鱼喷墨式温敏抗菌型的敷料在制备促进运动部位伤口愈合的药物中应用。

[0010] 本发明具有以下有益效果:

[0011] 本发明通过章鱼墨囊喷墨的仿生结构设计出一种新的复合敷料,该敷料的外壳为箱状结构,箱状结构表面设有多个喷嘴,其内部的抗菌成分通过喷嘴释放。该敷料不仅克服了运动处伤口敷料易脱落变形的问题,使伤口敷料可以根据运动而发生个性化形变的同时保持材料的完整,还通过明胶的温敏性实现炎症响应性“智能化”控释抗菌成分从而促进伤口愈合,为此类临床问题的解决提供可能的新方案。同时,本发明的制备方法操作简单方便,成本较低,实用性强,因此通过该制备方法获得的敷料在运动部位伤口愈合中具有良好的应用前景。

附图说明

[0012] 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案,下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍,应当理解,以下附图仅示出了本发明的某些实施例,因此不应被看作是对范围的限定,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相关的附图。

[0013] 图1为本发明的基于章鱼喷墨式温敏抗菌敷料的结构图,其中上图为整体结构,下图为侧面图;

[0014] 图2为实施例1的敷料的外层墨囊及内层墨汁结构的接触角检测结果;

[0015] 图3为实施例1的敷料的扫描电镜结构图;

[0016] 图4为实验例2中不同实验组的细胞增殖活性对比结果;

[0017] 图5为实验例2中不同实验组的细胞黏附性实验结果;

[0018] 图6为实验例3中不同实验组的细菌平板涂布结果;

[0019] 图7为实验例3中不同实验组的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的扫描电镜图;

[0020] 图8为实验例3中不同实验组的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的透射电镜图。

具体实施方式

[0021] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,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。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0022] 本发明的发明人根据章鱼墨囊喷墨的原理,设计出一种随运动而释放抗菌成分的温敏伤口敷料,该敷料的结构如下:

[0023] 外壳为箱状结构,上表面设有多个喷嘴;内腔的抗菌成分在常温下为凝胶状态,其填充在箱状结构的内腔。其中,外壳的成分包括泊洛沙姆407水凝胶,内腔的抗菌成分包括明胶/氧化锌复合水凝胶。上述敷料的具体结构如图1所示。

[0024] 本发明的敷料仿生章鱼墨囊喷墨,设计了具有上述结构的敷料,该敷料既满足了运动处伤口敷料的紧密贴合,不随持续运动而脱落,也可以随着运动持续释放ZnO防止伤口感染,从而促进伤口愈合。

[0025] 具体地,泊洛沙姆407(P0)相当于章鱼的墨囊结构,明胶/ZnO(GZ)仿生了章鱼墨囊内的墨汁结构,在运动过程中随外层墨囊结构的伸展收缩释放相关抗菌因子。

[0026] 为了使敷料获得更佳的性能,本发明的发明人还对泊洛沙姆407的浓度、明胶的浓度以及明胶与氧化锌的浓度比值进行了优化,使其能够获得更好的机械强度和韧性。

[0027] 在本发明中,泊洛沙姆407与水的质量比为1:3-20,明胶与水的质量比为1:5-20,明胶与ZnO的质量比为400-1000:1。

[0028] 本发明选择泊洛沙姆407作为外壳的原料,是因为泊洛沙姆407是聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇三嵌段共聚物,具有良好的热致凝胶性能,同时具有优异的生物相容性;而内腔选择氧化锌作为抗菌物质是因为ZnO纳米材料可以释放 Zn^{2+} ,而 Zn^{2+} 可以与蛋白质上的-SH基团发生反应,从而破坏细菌细胞膜上电子传递系统的酶。同时,ZnO比其他氧化纳米材料更容易产生活性氧,因此,ZnO对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等均有较好的抗菌效果;选择明胶作为载体是因为明胶是一种大分子亲水的胶原水解产物,加热溶解成胶体,当冷却至35~40°C以下成为凝胶状,将其作为ZnO的载体,可以在伤口处于炎症发热情况下变成液态,快速释放ZnO,当未发生炎症或炎症消退时皮表温度下降,明胶流动性变差,ZnO释放相对缓慢。由此可见,泊洛沙姆407/明胶/ZnO(P0/GZ)伤口敷料根据明胶的温敏变化,实现炎症响应性控释缓释ZnO。

[0029] 以上结构的敷料的制备方法如下:

[0030] S1.将泊洛沙姆407粉末加入到水中,在2~4°C下搅拌均匀,制成泊洛沙姆407水凝胶溶液。其中,泊洛沙姆407与水的质量比为1:3-20。

[0031] S2.将明胶粉末加入到水中,在50~60°C下搅拌均匀,制成半透明均一的明胶水凝胶溶液。其中,明胶与水的质量比为1:5-20。

[0032] S3.将ZnO粉末加入到明胶水凝胶溶液中,在50~60°C下搅拌均匀,制成悬浊液。其中,明胶与ZnO的质量比为400-1000:1。

[0033] S4.通过3D打印技术将泊洛沙姆407水凝胶溶液打印出外壳的凹槽结构,然后向凹槽结构的内部挤入明胶/氧化锌复合水凝胶的混合悬浊液,再用泊洛沙姆407水凝胶溶液对凹槽结构进行封口,形成箱状结构,其中封口的表面上含有多个喷嘴结构。

[0034] S5.获得抗菌温敏敷料-P0/GZ。

[0035] 以下结合实施例对本发明的特征和性能作进一步的详细描述。

[0036] 实施例1

[0037] 本实施例提供一种基于章鱼喷墨式温敏抗菌敷料,该敷料的结构如图1所示:外壳为泊洛沙姆407水凝胶,内腔为明胶/氧化锌复合水凝胶,具体的制备方法如下:

[0038] (1)将泊洛沙姆407粉末按照质量比为1:3的比例加入到纯水中,2-4°C下搅拌均匀,使其完全溶解于纯水,形成泊洛沙姆407水凝胶溶液;

[0039] (2)将明胶粉末按质量比为1:5加入到纯水中,加热到50-60°C,搅拌均匀,形成半透明均一的明胶水凝胶溶液;

[0040] (3)之后将ZnO粉末按照明胶与ZnO的质量比为400:1加入到明胶水凝胶溶液中,加热到50-60°C,搅拌,形成均匀的悬浊液;

[0041] (4)通过3D打印技术将泊洛沙姆407水凝胶溶液打印出外壳的凹槽结构,然后向凹槽结构的内部挤入明胶/氧化锌复合水凝胶的混合悬浊液,再用泊洛沙姆407水凝胶溶液对

凹槽结构进行封口,形成箱状结构,其中封口的表面上含有多个喷嘴结构。

[0042] (5) 最终获得抗菌温敏敷料-P0/GZ。

[0043] 实施例2

[0044] 本实施例提供一种基于章鱼喷墨式温敏抗菌敷料,该敷料的外壳为泊洛沙姆407水凝胶,内腔为明胶/氧化锌复合水凝胶,具体的制备方法如下:

[0045] (1) 将泊洛沙姆407粉末按照质量比为1:10的比例加入到纯水中,2-4°C下搅拌均匀,使其完全溶解于纯水,形成泊洛沙姆407水凝胶溶液;

[0046] (2) 将明胶粉末按质量比为1:10加入到纯水中,加热到50-60°C,搅拌均匀,形成半透明均一的明胶水凝胶溶液;

[0047] (3) 之后将ZnO粉末按照明胶与ZnO的质量比为800:1加入到明胶水凝胶溶液中,加热到50-60°C,搅拌,形成均匀的悬浊液;

[0048] (4) 通过3D打印技术将泊洛沙姆407水凝胶溶液打印出外壳的凹槽结构,然后向凹槽结构的内部挤入明胶/氧化锌复合水凝胶的混合悬浊液,再用泊洛沙姆407水凝胶溶液对凹槽结构进行封口,形成箱状结构,其中封口的表面上含有多个喷嘴结构。

[0049] (5) 最终获得抗菌温敏敷料-P0/GZ。

[0050] 实施例3

[0051] 本实施例提供一种基于章鱼喷墨式温敏抗菌敷料,该敷料的外壳为泊洛沙姆407水凝胶,内腔为明胶/氧化锌复合水凝胶,具体的制备方法如下:

[0052] (1) 将泊洛沙姆407粉末按照质量比为1:20的比例加入到纯水中,2-4°C下搅拌均匀,使其完全溶解于纯水,形成泊洛沙姆407水凝胶溶液;

[0053] (2) 将明胶粉末按质量比为1:20加入到纯水中,加热到50-60°C,搅拌均匀,形成半透明均一的明胶水凝胶溶液;

[0054] (3) 之后将ZnO粉末按照明胶与ZnO的质量比为1000:1加入到明胶水凝胶溶液中,加热到50-60°C,搅拌,形成均匀的悬浊液;

[0055] (4) 通过3D打印技术将泊洛沙姆407水凝胶溶液打印出外壳的凹槽结构,然后向凹槽结构的内部挤入明胶/氧化锌复合水凝胶的混合悬浊液,再用泊洛沙姆407水凝胶溶液对凹槽结构进行封口,形成箱状结构,其中封口的表面上含有多个喷嘴结构。

[0056] (5) 最终获得抗菌温敏敷料-P0/GZ。

[0057] 对比例1

[0058] 与实施例1的区别在于,该敷料为不含明胶/氧化锌内壳的敷料结构,即泊洛沙姆407(P0)敷料,该对比例1与实验例1的对比试验结果如下。

[0059] 实验例1

[0060] 将实施例1获得的敷料进行接触角检测,检测方法为:将P0及P0/GA较平整的面作为测试面,并通过测量液滴(水)在P0及P0/GA表面上的接触线与水平线间的夹角来计算接触角。P0及P0/GA组平行测试样数量为6个。

[0061] 检测结果如图2所示:外层P0接触角范围为 19.179° ,内层GA接触角范围为 9.087° 。

[0062] 通过以上检测结果可以证明,本发明的敷料具有良好的亲水性,不仅可以随运动控释明胶/ZnO(GZ),而且可以吸收伤口处的炎症渗出,促进伤口愈合。

[0063] 同时对实施例获得的敷料通过扫描电镜进行观察,结果如图3所示:从图中可以看

出该抗菌辅料具有良好的多孔疏松结构,有利于液体的释放和吸收。

[0064] 实验例2

[0065] 本实验例是对实施例中的敷料进行的生物安全性评估,评估方法为:首先通过CCK-8试剂盒进行了1,3,5天的细胞增殖-毒性检测。将细胞接种到96孔板中,培养24小时后,将含有不同组别材料的培养基加入孔板。培养1d、3d、5d后将预配好的CCK-8溶液添加到每个孔中,在37°C下孵育,在450nm波长处应用酶标仪进行吸光度测定,注意操作全程避光。之后,本实验例又进行了细胞粘附的扫描电镜观察,以进一步评估其生物相容性,将细胞接种到材料表面,孵育4小时,1天,利用SEM观察细胞短期及长期粘附形态。根据不同时间点收集细胞样品,应用戊二醛固定细胞,并采用梯度乙醇脱水样品,最后在真空干燥器干燥后行SEM观察。

[0066] 实验结果如图4-5所示,同对照组CCK8检测结果相比,泊洛沙姆407 (P0) 及泊洛沙姆407/明胶/ZnO (P0/GZ) 组均没有显著的毒性,并且随着天数的增加,细胞均表现出良好的增殖活性。4小时,1天的细胞黏附性实验显示3组细胞均有良好的粘附及伸展形态,进一步证实了P0/GZ良好的生物相容性。

[0067] 实验例3

[0068] 本实验例是对实施例中的敷料进行抗菌性能验证,验证方法为:以大肠杆菌 (*E. coil*) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 为实验对象,考察本实验例的抗菌能力。

[0069] 首先采用琼脂平板涂布法进行抗菌能力检测,用P0或P0/GZ处理菌悬液24小时,稀释一定倍数后,用涂布器将稀释液涂布在LB琼脂平板上。37°C下培养24h后进行采图。利用扫描电镜 (SEM) 和透射电镜 (TEM) 观察细菌的形态变化,SEM的样品制备:在菌悬液中加入P0或P0/GZ,37°C孵育12h后,离心收集细菌,戊二醛溶液固定样品,之后梯度乙醇依次脱水,样品干燥并喷金,最后用扫描电镜记录图像。TEM的样品制备:在菌悬液中加入P0或P0/GZ。37°C孵育12h后,离心收集细菌,加入戊二醛和多聚甲醛溶液固定,之后离心弃上清,收集菌体沉淀于管底黄豆大小,用PBS清洗,离心弃上清,沿管壁缓慢加入新的固定液,然后放入4°C冰箱过夜,最后行TEM观察。

[0070] 如图6所示,细菌平板涂布实验显示,P0/GZ组对大肠杆菌 (*E. coil*) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 具有良好的抗菌效果,而P0组同对照组相比并没有明显的抗菌效果。

[0071] 如图7和图8所示,扫描电镜 (SEM) 及透射电镜 (TEM) 的结果也同样证实了以上结论,与对照组相比,P0组的*E. coil*和*S. aureus*没有明显的形状和大小变化。反之,P0/GZ组*E. coil*和*S. aureus*出现收缩、皱褶和部分裂纹。因此,通过图6-8可以证明P0/GZ抗菌辅料具有良好的抗菌性能。

[0072] 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,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。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。

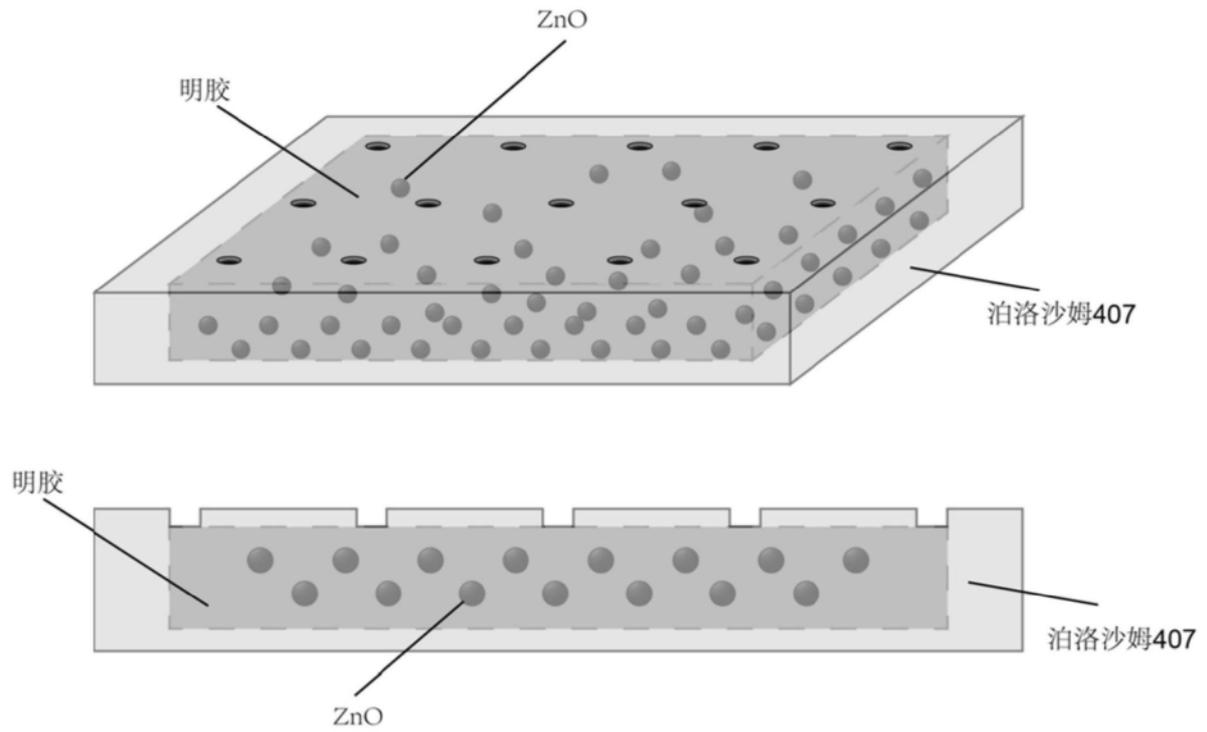


图1

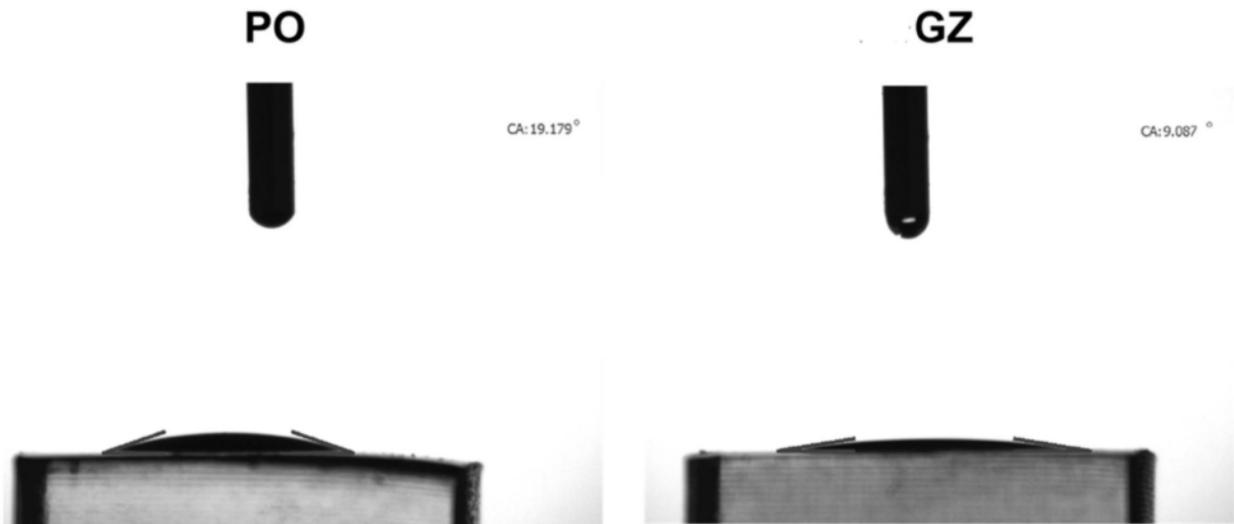


图2

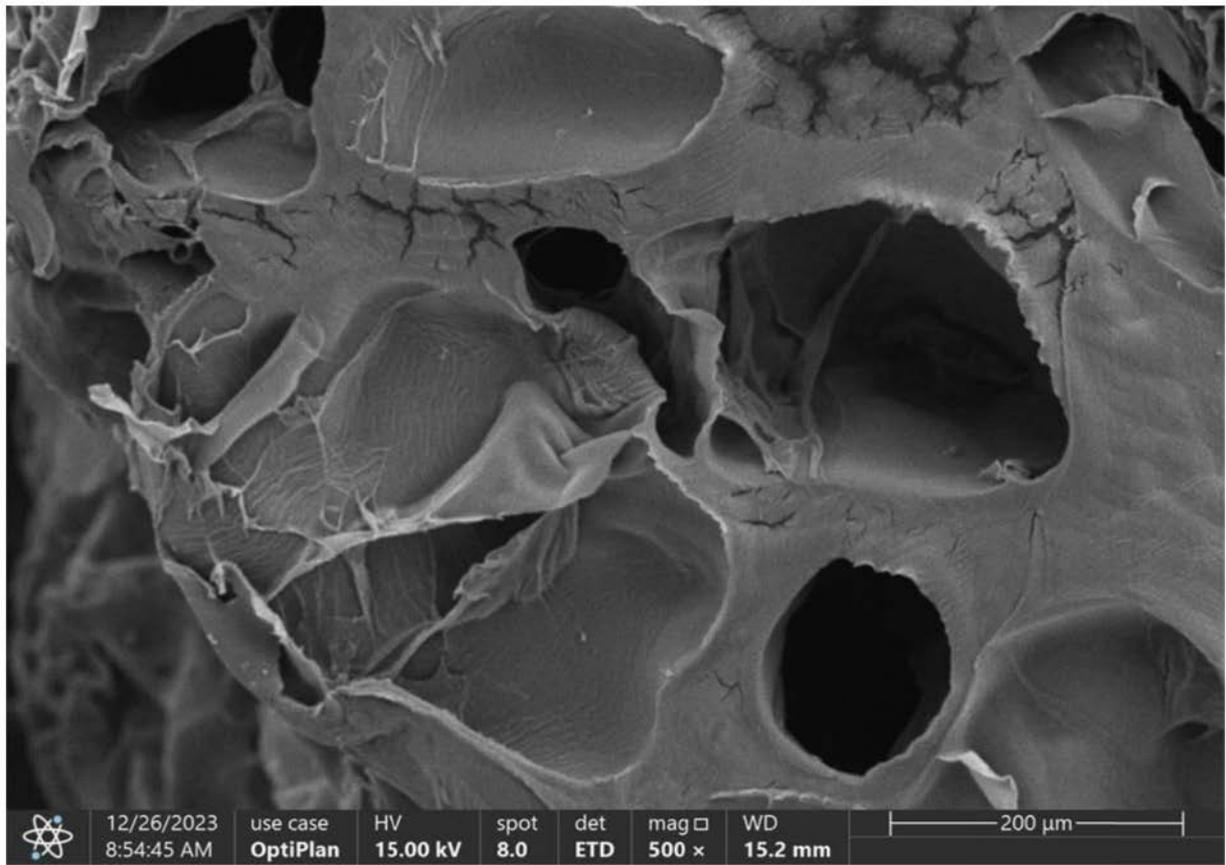


图3

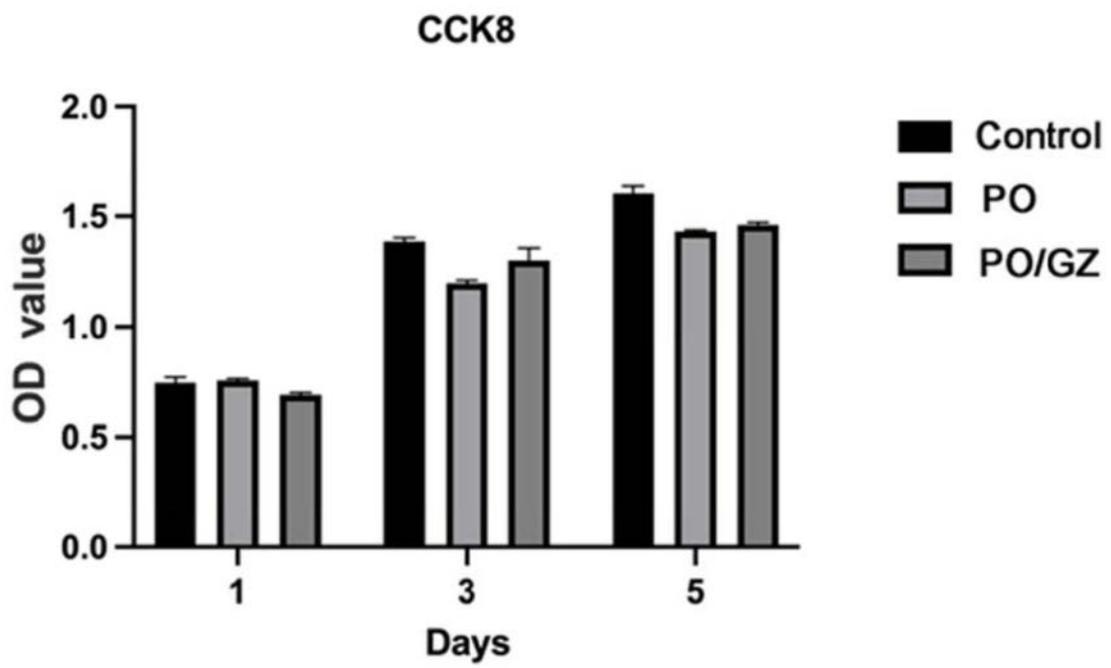


图4

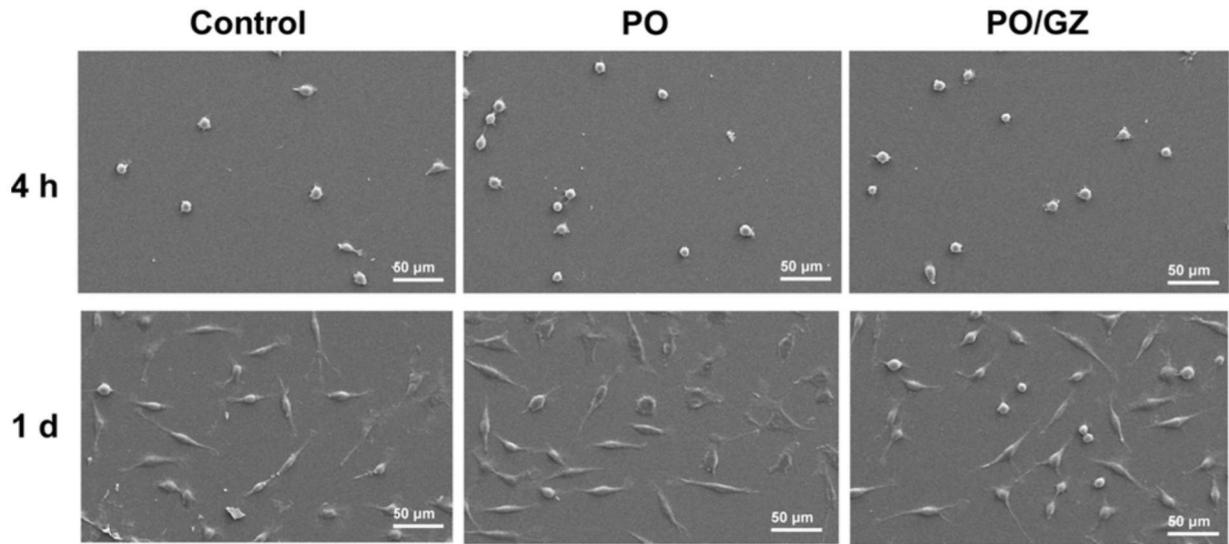


图5

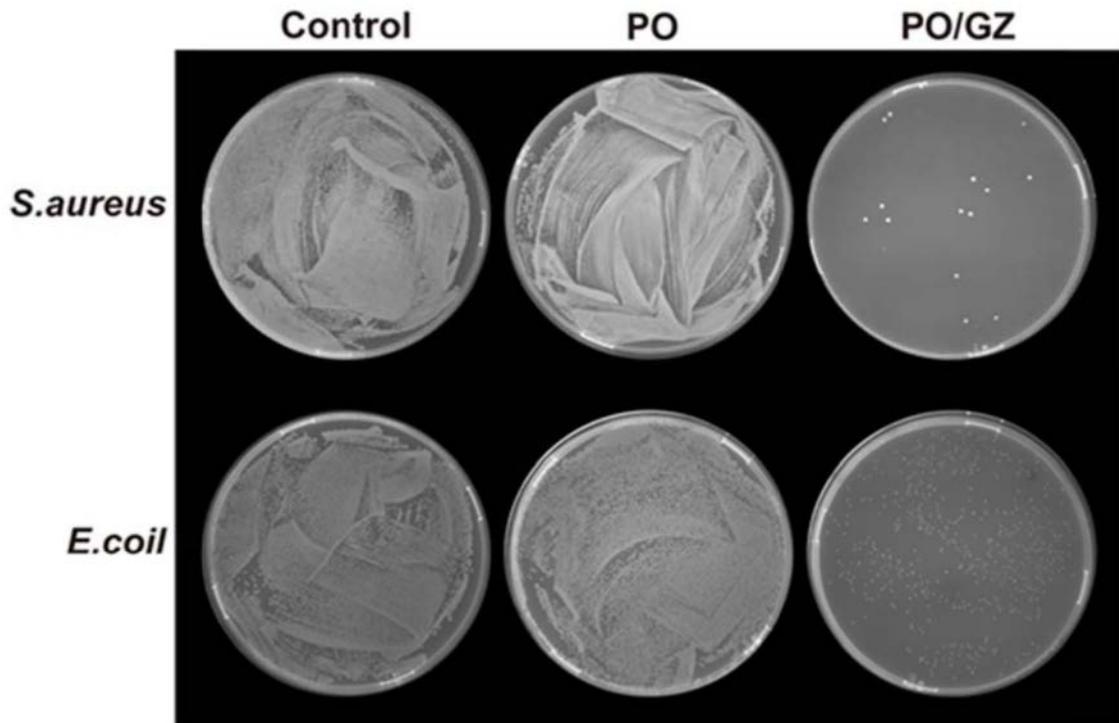


图6

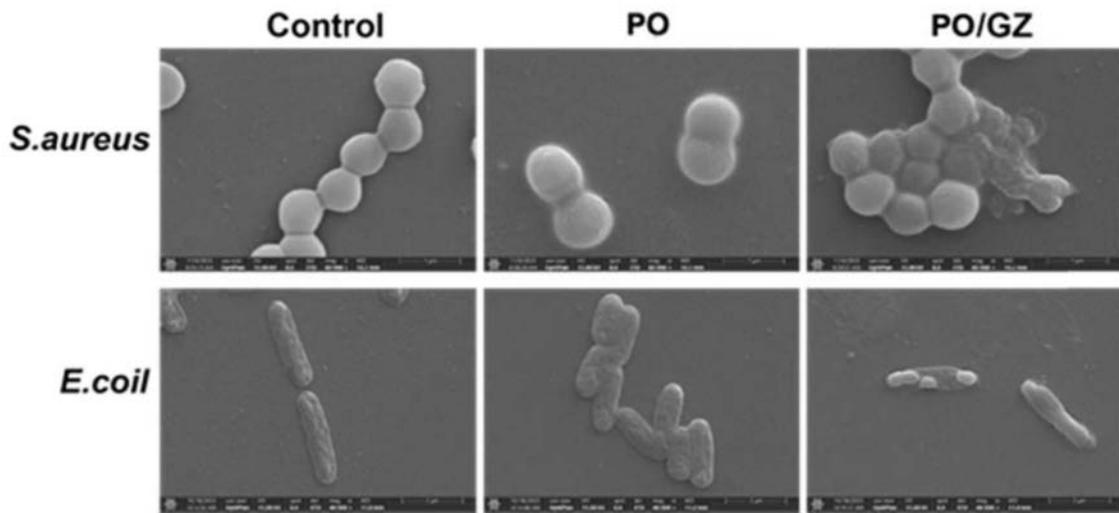


图7

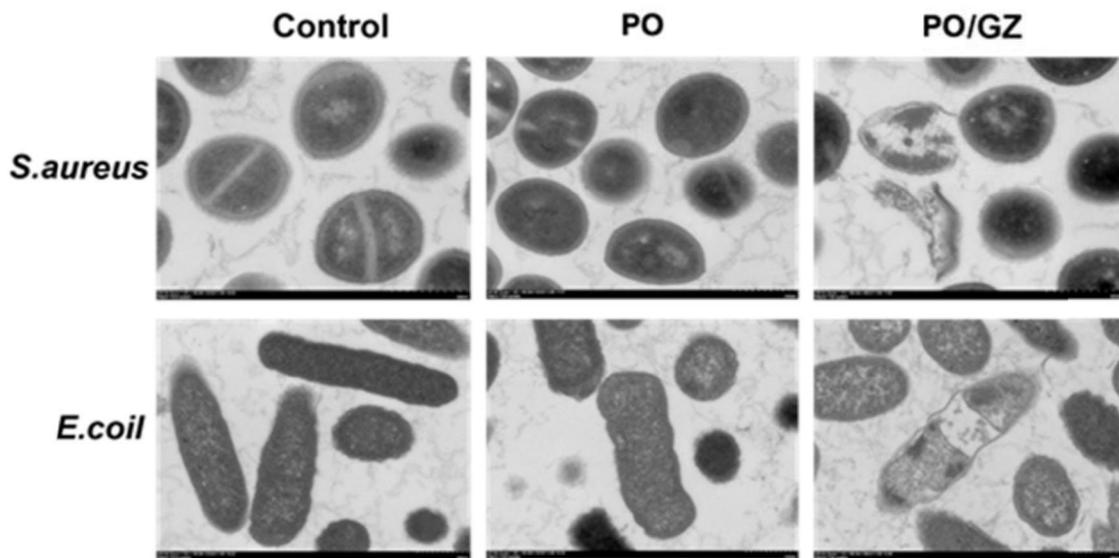


图8