



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115054690 A

(43) 申请公布日 2022. 09. 16

(21) 申请号 202210774855.4

A61P 31/04 (2006.01)

(22) 申请日 2022.07.01

C08F 251/00 (2006.01)

(71) 申请人 忻州师范学院

C08F 220/06 (2006.01)

地址 034000 山西省忻州市七一北路和平西街10号

C08F 220/56 (2006.01)

C08F 220/58 (2006.01)

C08K 3/22 (2006.01)

(72) 发明人 刚芳莉

(74) 专利代理机构 西安鼎迈知识产权代理事务所(普通合伙) 61263

专利代理师 刘喜保

(51) Int. Cl.

A61K 41/00 (2020.01)

A61K 31/722 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61P 17/02 (2006.01)

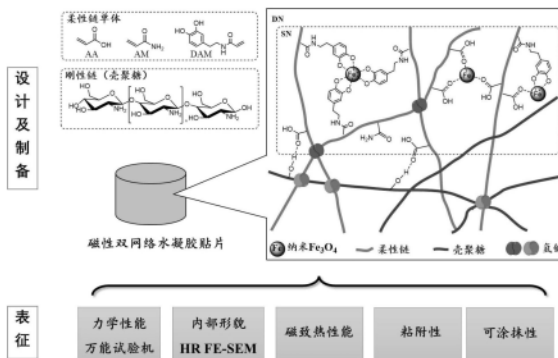
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种可涂抹水凝胶贴片及其制备方法与应用

(57) 摘要

本发明公开了一种可涂抹水凝胶贴片及其制备方法与应用。所述可涂抹水凝胶贴片以纳米Fe₃O₄复合的壳聚糖-丙烯酰胺/丙烯酸/丙烯基多巴胺共聚物双网络体系为模板来制备。本发明提供的水凝胶贴片一方面可以轻易涂抹到伤口床实现皮肤缺损全覆盖和完全贴合,防止细菌侵入并促进伤口愈合;另一方面,水凝胶贴片自身所具有的特征或者性质,如磁热效应、粘附性等,能够在磁热疗的联合作用下,从刺激伤口愈合和抗击感染双重方向上实现感染型慢性伤口的综合治疗。



1. 一种可涂抹水凝胶贴片,其特征在于,所述水凝胶贴片结构为纳米 Fe_3O_4 复合的壳聚糖-丙烯酸/丙烯酸/丙烯基多巴胺共聚物双网络体系。

2. 权利要求1所述的可涂抹水凝胶贴片的制备方法,其特征在于,包括:

(1) 以改进的溶剂热法合成磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒;

(2) 将所述磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒、壳聚糖、丙烯酸、丙烯基多巴胺和丙烯酸加入溶剂中搅拌均匀得到混合物;

(3) 将过硫酸铵加入步骤(2)所述混合物中,搅拌均匀后迅速转移至目标模具,形成具有特定形状的水凝胶。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述改进的溶剂热法包括:将 $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 NaOH 、十二胺混合于乙二醇/一缩二乙二醇双溶剂体系,与聚四氟乙烯进行高压反应得到磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,以质量比计,所述 $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 NaOH 、十二胺的配比为108:32:75;

所述乙二醇/一缩二乙二醇双溶剂体系包括乙二醇和一缩二乙二醇,以体积比计,所述乙二醇和一缩二乙二醇的配比为1:4;

所述高压反应采用高压反应釜,所述高压反应釜的温度为 200°C ,反应时间为12h。

5. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,以质量份数计,所述步骤(2)中,每1份所述磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒配合6份所述壳聚糖、11份所述丙烯酸、1份所述丙烯基多巴胺、11份所述丙烯酸进行反应,所述反应方法为一锅法,所述溶剂为去离子水。

6. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)中过硫酸铵的质量分数为0.6%。

7. 权利要求1所述的可涂抹水凝胶贴片在制备治疗伤口药物上的应用。

8. 根据权利要求7所述的应用,其特征在于,所述的可涂抹水凝胶贴片在制备修复感染型慢性伤口的药物上的应用。

9. 根据权利要求7所述的应用,其特征在于,所述的可涂抹水凝胶贴片在制备配合磁热介导进行伤口治疗的药物上的应用。

10. 根据权利要求7所述的应用,其特征在于,所述治疗伤口药物包括破坏细菌生物膜的药物,促进伤口愈合的药物。

一种可涂抹水凝胶贴片及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物医用材料技术领域,具体涉及一种可涂抹水凝胶贴片及其制备方法与应用。

背景技术

[0002] 皮肤是覆盖于人体表面、与外界环境直接接触的重要器官,也是人体最脆弱的组织之一。一般来说,皮肤受伤后,正常的组织愈合会经历止血、炎症、增生和组织重构四个阶段。然而,由于如细菌感染、炎症、糖尿病等诸多因素的干扰,愈合过程变得缓慢、延迟、中断甚至停滞,这类伤口统称为慢性伤口。

[0003] 细菌生物膜定植被认为是导致慢性伤口难愈的重要原因。沃尔科特提出手术清创后局部使用抗菌敷料,这种方式能够最有效地破坏甚至去除已形成的生物膜,继而刺激伤口愈合。

[0004] 传统的伤口敷料,如纱布、棉垫等,仅能起到被动性保护创面的作用,无法解决慢性伤口失水、生物膜感染和愈合不良的问题。因此,水凝胶、银离子敷料等多种新型敷料也应运而生。其中,具有特定功能的水凝胶因其优良的生物化学和机械性能,在伤口治疗方面显示出独到的优势。

[0005] 迄今为止,多种策略的水凝胶(如负载药物、封装金属制剂等)已被生产出来应对伤口感染和难以愈合的问题。其中,化学药物仍然是临床治疗感染型伤口的首选策略。将抗生素、抗菌药或者血管生成药物负载到水凝胶中,通过缓释或者控释的方式实现感染型伤口的原位治疗。另外,无机金属颗粒因其所具有的广谱抗菌和抗炎活性,成为除抗生素以外水凝胶中负载最多的抗菌剂之一。这两种策略采用的均是负载型水凝胶,主要通过释放活性成分的方式来抗击感染或者促进伤口修复。然而,这类水凝胶容易引发细菌耐药性提高、药物毒性累积以及植入物失效等问题。这些问题促使研究人员努力开发更加安全有效的多功能水凝胶体系,以实现慢性伤口的综合治疗。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种基于慢性伤口综合治疗的可涂抹水凝胶贴片,该可涂抹水凝胶贴片依靠自身的特征或者性质,可以从破坏生物膜和促进伤口愈合两方面功能实现对感染型慢性伤口的综合治疗。

[0007] 为达到上述目的,本发明采用的技术方案为:一种可涂抹水凝胶贴片,其结构为纳米 Fe_3O_4 复合的壳聚糖-丙烯酰胺/丙烯酸/丙烯基多巴胺共聚物双网络体系。

[0008] 所述可涂抹水凝胶贴片的具体制备步骤如下:

[0009] (1) 以改进的溶剂热法合成磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒;

[0010] (2) 将所述磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒、壳聚糖、丙烯酸、丙烯基多巴胺和丙烯酰胺加入溶剂中搅拌均匀得到混合物;

[0011] (3) 将过硫酸铵加入步骤(2)所述混合物中,搅拌均匀后迅速转移至目标模具,形

成具有特定形状的水凝胶。

[0012] 具体的,步骤(1)所述改进的溶剂热法包括:将 $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 NaOH 、十二胺混合于乙二醇/一缩二乙二醇双溶剂体系,与聚四氟乙烯进行高压反应得到磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒。其中,以质量比计,所述 $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 NaOH 、十二胺的配比为108:32:75;所述乙二醇/一缩二乙二醇双溶剂体系包括乙二醇和一缩二乙二醇,以体积比计,所述乙二醇和一缩二乙二醇的配比为1:4;所述高压反应采用高压反应釜,所述高压反应釜的温度为 200°C ,反应时间为12h。

[0013] 具体的,以质量份数计,所述步骤(2)中,每1份所述磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒配合6份所述壳聚糖、11份所述丙烯酸、1份所述丙烯基多巴胺、11份所述丙烯酰胺进行反应,所述反应方法为一锅法,所述溶剂为去离子水。步骤(3)中所述过硫酸铵的质量分数为0.6%。

[0014] 本发明还进一步请求保护所述水凝胶贴片在制备治疗伤口药物上的应用。所述水凝胶贴片的结构为纳米 Fe_3O_4 复合的壳聚糖-丙烯酰胺/丙烯酸/丙烯基多巴胺共聚物双网络体系。

[0015] 具体的,所述可涂抹水凝胶贴片可以用于制备配合磁热介导,进行修复感染型慢性伤口的药物,所述治疗伤口药物包括破坏细菌生物膜的药物,促进伤口愈合的药物。

[0016] 通过实施本发明的技术方案,可以达到以下有益效果:

[0017] (1)所述水凝胶贴片具有良好的机械性能(抗拉强度均大于50kPa,抗压强度均大于100kPa)、良好的生物相容性、优异的磁致热效应(在AMF的作用下,10min内可以将水温持续升高至 65°C 以上)、可涂抹性、粘附性。

[0018] (2)所述水凝胶贴片是利用自身的特征与性质来抗菌抑菌,并非通过释放所负载药物的传统方式治疗,对解决细菌耐药性与控制伤口感染具有重要意义。

[0019] (3)在磁热疗的联合作用下,通过刺激伤口愈合和抗击感染两个方面共同作用,实现治疗感染型慢性伤口的作用。

附图说明

[0020] 图1为多功能水凝胶贴片的设计示意图。

[0021] 图2为冻干的DN/DAM/Fe水凝胶的内部形貌图。

[0022] 图3为DN/DAM/Fe水凝胶通过简易改造的注射器涂抹到手指表面。

具体实施方式

[0023] 下面将对本发明实施例中的技术方案清楚、完整地进行描述,显而易见地,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。

[0024] 实施例1

[0025] 本实施例以纳米 Fe_3O_4 复合的壳聚糖-丙烯酰胺/丙烯酸/丙烯基多巴胺共聚物双网络体系制备水凝胶贴片。

[0026] 基于如图1所示的磁性纳米氧化铁复合的壳聚糖-聚烯烃双网络水凝胶体系,采用改进的溶剂热法合成磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒, $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 为铁源(AR,2.7g),加入 NaOH (AR,

0.8g)和十二胺(AR,1.875g),混合于乙二醇/一缩二乙二醇双溶剂体系($V_{\text{乙二醇}}=30\text{mL}$, $V_{\text{一缩二乙二醇}}=120\text{mL}$)中,装入聚四氟乙烯高压反应釜中于200℃反应12h即可得到直径50nm左右的磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒。然后,将 Fe_3O_4 (1wt.%)、CS(6wt.%)、丙烯酸(AA,11wt.%)、丙烯基多巴胺(DAM,1wt.%)和丙烯酰胺(AM,11wt.%)一锅法加入到去离子水中搅拌至均匀,再加入过硫酸铵(APS,APS/烯炷单体=2.8wt.%)搅匀后迅速转移至目标模具,以形成具有特定形状的水凝胶。

[0027] 实施例2

[0028] 本实施例测定了水凝胶贴片的力学性能,所用水凝胶贴片的制备参见实施例1。

[0029] 采用电子万能试验机分别测试圆柱形水凝胶样品(高10mm,直径10mm)的压缩性能($r_{\text{压缩}}=2\text{mm}/\text{min}$),以及长条形水凝胶样品(长40mm,宽9mm,厚3mm)的拉伸性能($r_{\text{拉伸}}=50\text{mm}/\text{min}$)。结果如表1所示。

[0030] 表1不同水凝胶的组成及力学性能

水凝胶组	组成	分类特征	抗拉强度	抗压强度
DN	AA, AM, CS, APS	空白组	79kPa	136kPa
[0031] DN/DAM	AA, AM, DAM, CS, APS	贴片组	54kPa	189kPa
DN/Fe	AA, AM, CS, APS, Fe_3O_4	磁热组	110kPa	435kPa
DN/DAM/Fe	AA, AM, DAM, CS, APS, Fe_3O_4	贴片+磁热组	82kPa	270kPa

[0032] 由表1可见,所有水凝胶都表现出了合适的力学性能,抗拉强度均大于50kPa,抗压强度均大于100kPa。

[0033] 实施例3

[0034] 本实施例观测了冻干的DN/DAM/Fe水凝胶内部形貌,所用水凝胶的制备参见实施例1。

[0035] 通过高分辨场发射扫描电子显微镜观测冻干的DN/DAM/Fe水凝胶的内部形貌。冻干水凝胶的制备过程如下:将水凝胶浸入液氮速冻后拿出,放入冷冻干燥机中干燥24小时即可。所得内部形貌图如图2所示。

[0036] 由图2可见,DN/DAM/Fe水凝胶表现出均匀的多孔结构,有利于细胞进行物质交换,促进伤口愈合。

[0037] 实施例4

[0038] 本实施例测试了水凝胶的磁致热性能,所用水凝胶的制备参见实施例1。

[0039] 将装有水凝胶(0.25g)和超纯水(0.5mL)的密闭容器置于交变磁场(AMF,磁场强度为2000e)中,将温度探头伸入液面以下来检测水凝胶的磁致热性能。结果如表2所示。

[0040] 表2不同水凝胶的磁致热性能

水凝胶组	AMF 处理 300 秒后的温度	AMF 处理 600 秒后的温度
DN	28℃	30℃
[0041] DN/DAM	28℃	30℃
DN/Fe	50℃	65℃
DN/DAM/Fe	51℃	67℃

[0042] 由表2可见,体系中含有磁性 Fe_3O_4 的水凝胶都可以在AMF的作用下,10min以内将水温持续升高至 65°C 以上,这表明了其具有优异的磁致热性能。

[0043] 实施例5

[0044] 本实施例测试了水凝胶的可涂抹性,所用水凝胶的制备参见实施例1。

[0045] 将所有水凝胶组分(除APS外)一锅法加入到简易改造的注射器中,再加入APS搅匀,然后推动注射器将水凝胶涂抹到手指表面。结果如图3所示。

[0046] 由图3可见,该水凝胶可以通过注射器轻松推出并涂抹在手指表面,即使在手指活动的情况下,水凝胶仍然粘附在手指上,并未发生变形或者脱落,表明所制备的水凝胶具有良好的可涂抹性和粘附性。

[0047] 实施例6

[0048] 本实施例测试了水凝胶贴片的抗菌能力与伤口愈合情况,所用水凝胶贴片的制备参见实施例1。

[0049] 选取雌性昆明小鼠(体重35g),随机分为6组:空白未处理组、DN水凝胶组、DN/DAM水凝胶组、DN/Fe水凝胶组和DN/DAM/Fe水凝胶组。麻醉备皮后,创建直径7mm的皮肤缺损,再分别注射 $50\mu\text{L}$ 金黄色葡萄球菌(10^8CFU/mL)建立感染模型。然后,将不同组预凝胶通过定制的注射器涂抹到伤口床,对照组(CK)创面用透明伤口敷料包覆。植入水凝胶贴片后,在0h和48h分别对每只小鼠磁热治疗10min。定期观察每组小鼠的伤口平均大小,评估伤口的再生过程。结果如表3所示。

[0050] 表3小鼠在不同水凝胶治疗下的皮肤破损直径

	水凝胶组	0D	1D	2D	4D	7D	11D	14D
[0051]	DN	7.0mm	6.9mm	6.4mm	5.4mm	4.1mm	3.2mm	2.2mm
	DN/DAM	7.0mm	6.8mm	6.2mm	4.4mm	3.6mm	2.3mm	1.0mm
	DN/Fe	7.0mm	6.8mm	6.0mm	4.3mm	3.3mm	2.1mm	0.8mm
	DN/DAM/Fe	7.0mm	6.8mm	5.4mm	3.5mm	2.2mm	1.0mm	0.2mm
	CK	7.0mm	7.0mm	6.8mm	6.4mm	5.5mm	4.8mm	4.1mm

[0052] 由表3可见,在不同水凝胶治疗作用下,小鼠伤口愈合速度快慢为:DN/DAM/Fe水凝胶组>DN/Fe水凝胶组>DN/DAM水凝胶组>DN水凝胶组。

[0053] 术后7天和14天采集每组小鼠的皮肤组织样本,将皮肤样本浸泡在无菌PBS中匀浆,以获取细菌悬浮液,将其稀释进一步培养到牛肉膏蛋白胨培养基中,通过对金黄色葡萄球菌的菌落数量计数得到该水凝胶贴片在磁热效应下,小鼠的体内抗菌活性。结果如表4所示。

[0054] 表4小鼠在不同水凝胶治疗下金黄色葡萄球菌的菌落数量

	水凝胶组	7D	14D
[0055]	DN	$5.86 \times 10^7 \text{CFU/mL}$	$3.14 \times 10^7 \text{CFU/mL}$
	DN/DAM	$5.14 \times 10^7 \text{CFU/mL}$	$1.43 \times 10^7 \text{CFU/mL}$
	DN/Fe	$4.71 \times 10^7 \text{CFU/mL}$	$1.14 \times 10^7 \text{CFU/mL}$
	DN/DAM/Fe	$3.14 \times 10^7 \text{CFU/mL}$	$2.86 \times 10^6 \text{CFU/mL}$
	CK	$7.86 \times 10^7 \text{CFU/mL}$	$5.86 \times 10^7 \text{CFU/mL}$

[0056] 由表4可见,在不同水凝胶治疗作用下,小鼠的体内抗菌活性大小为:DN/DAM/Fe水凝胶组>DN/Fe水凝胶组>DN/DAM水凝胶组>DN水凝胶组。

[0057] 以上对本发明进行了详述。对于本领域技术人员来说,在不脱离本发明的宗旨和范围,以及无需进行不必要的实验的情况下,可在等同参数、浓度和条件下,在较宽范围内实施本发明。虽然本发明给出了特殊的实施例,应该理解为,可以对本发明做进一步的改进。总之,按本发明的原理,本申请欲包括任何变更、用途或对本发明的改进,包括脱离了本申请中已公开范围,而用本领域已知的常规技术进行的改变。按以下附带的权利要求的范围,可以进行一些基本特征的应用。

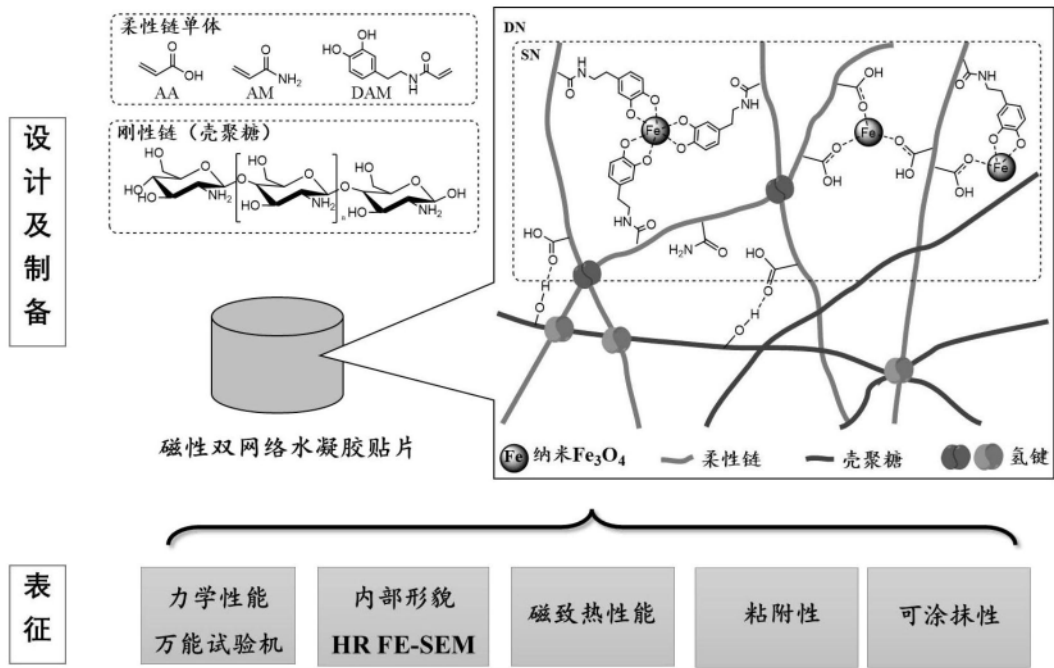


图1

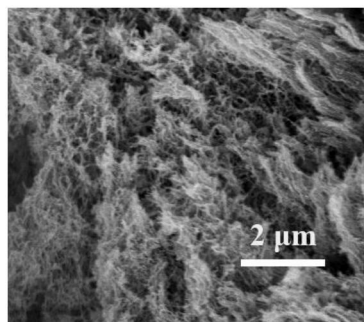


图2

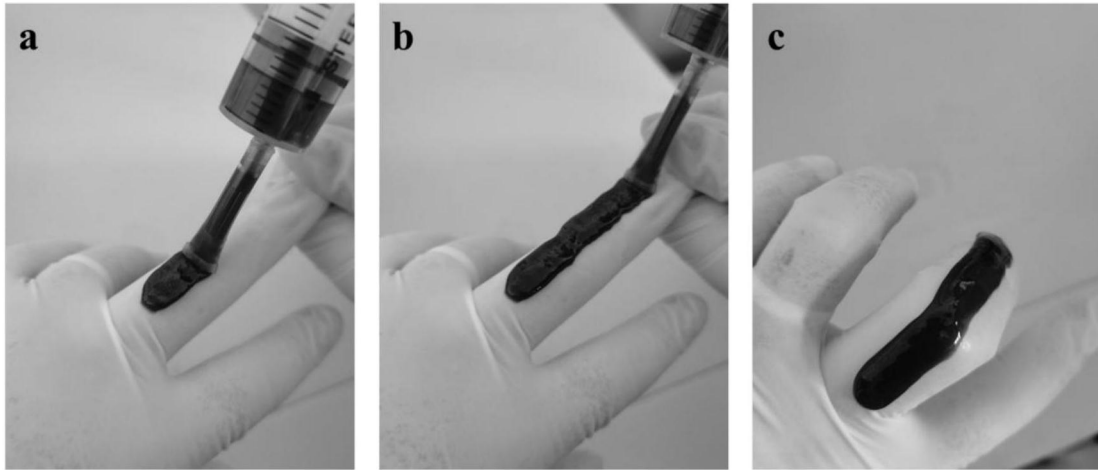


图3