



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112957516 B

(45) 授权公告日 2022. 08. 09

(21) 申请号 202110160412.1

(22) 申请日 2018.08.20

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112957516 A

(43) 申请公布日 2021.06.15

(62) 分案原申请数据  
201810945722.2 2018.08.20

(73) 专利权人 稳得希林(杭州)生物科技有限公司

地址 310000 浙江省杭州市钱塘新区下沙  
街道福城路291号和达药谷中心1-709  
室

(72) 发明人 徐福建 李杨

(74) 专利代理机构 重庆信航知识产权代理有限公司 50218

专利代理师 孙章虎

(51) Int.Cl.  
A61L 24/04 (2006.01)  
A61L 24/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 102438666 A, 2012.05.02  
CN 105979976 A, 2016.09.28  
JP W02008084705 A1, 2010.04.30  
张振琳. 普鲁兰多糖的改性及应用研究进展.《燕山大学学报》.2021,  
Vipul D. Prajapati. Pullulan: an  
exopolysaccharide and its various  
applications.《Carbohydr Polym.》.2013,

审查员 鄢瑞

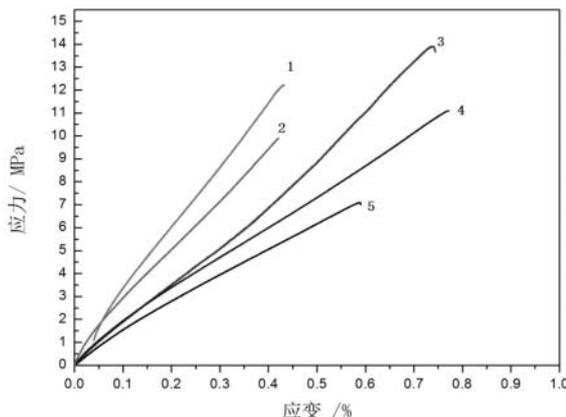
权利要求书1页 说明书7页 附图4页

## (54) 发明名称

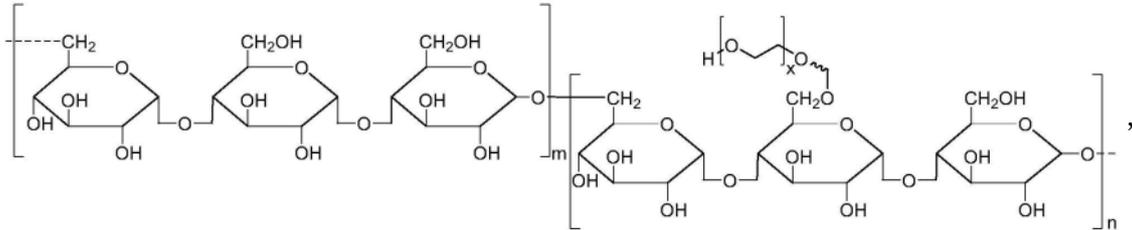
多糖基组织粘合医用胶及其应用

## (57) 摘要

本发明公开多糖基组织粘合医用胶及其应用,由多糖衍生物和具有至少两个反应官能团的化合物组成,所述多糖的衍生物和具有至少两个反应官能团的化合物通过物理作用或化学反应中的一种或几种产生粘合作用;所述多糖衍生物为经功能基团取代后的多糖。多糖基组织粘合医用胶可承受较大的拉力,相比于氰基丙烯酸类医用胶具有较快的组织粘合时间以及较高的组织剥离力,能够实现伤口的快速粘合封闭,同时在施用以后与组织的黏附力强,不易剥,可适用于拉伸的伤口,能够实现有效的闭合。



1. 多糖基组织粘合医用胶, 其特征在于, 由多糖衍生物和具有至少两个反应官能团的化合物组成, 所述多糖的衍生物和具有至少两个反应官能团的化合物通过物理作用或化学反应中的一种或几种产生粘合作用; 所述多糖衍生物为经功能基团取代后的多糖; 所述的功能基团为聚乙二醇, 所述的官能团为环糊精, 所述的多糖基组织粘合医用胶对生物体的组织粘合时间为30秒, 组织剥离力为240.4g/cm, 所述的多糖衍生物为聚乙二醇修饰的普鲁兰, 结构式为:



其中 $m=15\sim 4000$ ,  $n=1\sim 3600$ , 取代度5%, 多糖基组织粘合医用胶的制备: 将2g聚乙二醇修饰的普鲁兰与0.6g $\alpha$ -环糊精溶于60mL去离子水中, 搅拌3小时, 常规纯化、干燥、研磨后得到粉末状的多糖基组织粘合医用胶。

2. 根据权利要求1所述的多糖基组织粘合医用胶在制备伤口组织粘合材料上的应用。

## 多糖基组织粘合医用胶及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于生物医用材料领域,涉及多糖基组织粘合医用胶及其应用。

### 背景技术

[0002] 医用胶是指在医疗上应用的可粘附在表面或使表面间发生粘合的制剂、材料或物质,主要用于器官或组织的局部粘合与修补,替代传统缝合术;或组织、血管的结合与定位进行封堵等技术领域。与传统方法如缝合与钉合相比,医用胶的使用可有效缩短手术时间,显著降低患者疼痛感。在组织粘合中,粘结一般涉及到一下几个方面:1.生命体组织内部活性之间的粘合力;2.生物体与医用胶之间的粘合力;3.医用胶之间的粘合力。生命体组织的重要组成部分是蛋白质,所以医用胶与蛋白质之间的相互作用是组织粘合的主要作用力。目前氰基丙烯酸类医用胶在近几年来得到了迅速的发展和广泛的临床应用。但是这种胶粘剂由于存在抗冲击性能差、粘度低、对多孔和粗糙表面填隙性能差、体内降解时间快、不耐热、耐水性差等缺陷,使其在医学上的应用受到了一定程度的局限。

[0003] 理想的医用胶应该具有以下性质:1.使用安全、无菌、无毒、具有良好的生物相容性,不妨碍人体组织的自身愈合;2.在生理条件下能够快速地粘合组织,具有良好的粘合强度和持久性;3.具有一定的止血和促进组织再生功能,并且能够抑制细菌感染;4.在合理时间内可降解和被机体吸收,降解产物对机体无毒副作用;5.使用方便,容易储存,价格低廉,原料易得。

### 发明内容

[0004] 有鉴于此,本发明提供多糖基组织粘合医用胶及其应用。

[0005] 本发明具体提供了如下的技术方案:

[0006] 1、多糖基组织粘合医用胶,由多糖衍生物和具有至少两个反应官能团的化合物组成,所述多糖的衍生物和具有至少两个反应官能团的化合物通过物理作用或化学反应中的一种或几种产生粘合作用;所述多糖衍生物为经功能基团取代后的多糖。

[0007] 进一步,所述多糖基组织粘合医用胶对生物体的组织粘合时间为5~50秒,组织剥离力为240~400g/cm,拉伸应力为5~20MPa,可承受至少500g的拉力。

[0008] 进一步,所述多糖为壳聚糖、海藻酸盐、透明质酸盐、淀粉、琼脂、纤维素、多聚果糖、葡聚糖、普鲁兰多糖或硫酸软骨素及其衍生物中的一种或几种。

[0009] 进一步,所述功能基团为醛基、酯基、氨基、亚胺基、酰胺基、亚酰胺基、巯基、双硫键、羧基、羟基、硝基、烯基、炔基、叠氮基和卤素基的一种或几种。

[0010] 进一步,所述具有至少两个反应官能团的化合物所含的官能团为卤素基官能团、含氧官能团、含氮官能团、含磷官能团或含硫官能团的一种或几种。

[0011] 进一步,所述含氧官能团为羟基、羧基、酯基、醛基、酮基或环氧基,所述含氮官能团为氨基、亚氨基、酰胺、叠氮基、偶氮基、氰酸酯基、异氰酸酯基、硝酸酯基、腈基、硝基或吡啶基,所述含磷官能团为磷基、磷酸基或磷酸酯基,所述含硫官能团为巯基、二硫键、硫醇

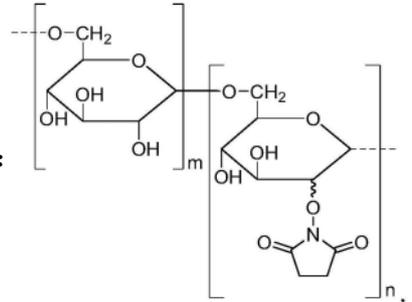
基、硫酚基、硫醚基、砷基或磺酸基。

[0012] 进一步,所述功能基团对多糖的取代度为1%~90%,所述多糖衍生物与具有至少两个反应官能团的化合物的摩尔比为1:0.01~1:100。

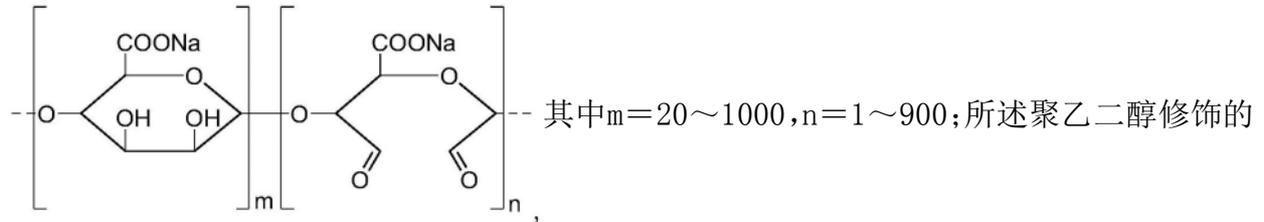
[0013] 进一步,所述多糖衍生物与具有至少两个反应官能团的化合物的摩尔比为1:0.2~1:50。

[0014] 进一步,所述多糖衍生物为N-羟基琥珀酰亚胺酯修饰的葡聚糖、氧化海藻酸钠、聚乙二醇修饰的普鲁兰多糖、氧化透明质酸、脲胺修饰的葡聚糖或叠氮修饰的葡聚糖中的一

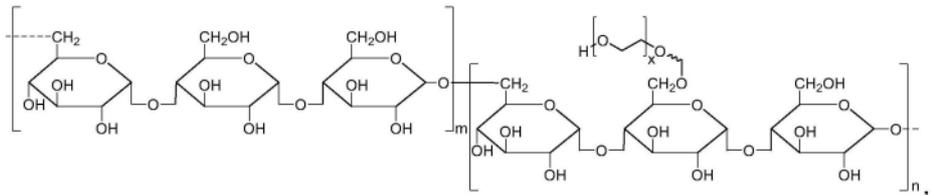
种或几种;所述N-羟基琥珀酰亚胺酯修饰的葡聚糖结构式为:



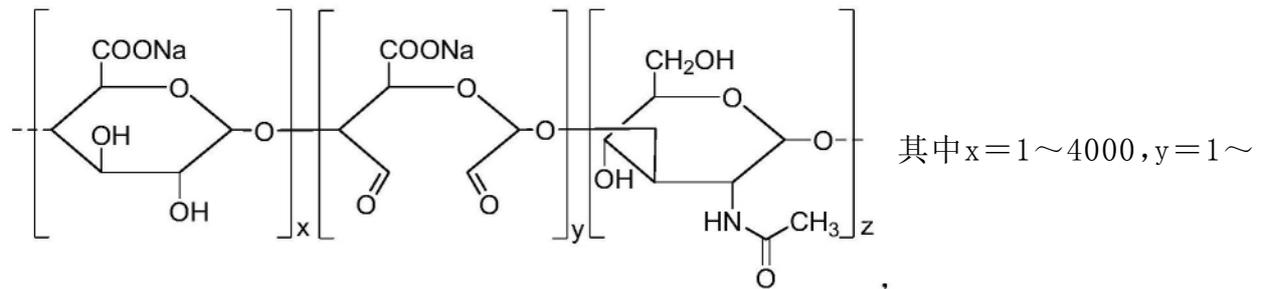
其中  $m = 5 \sim 2000$ ,  $n = 1 \sim 1800$ ; 所述氧化海藻酸钠的结构式为:



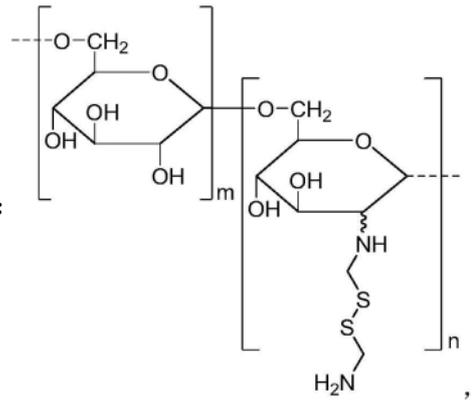
普鲁兰多糖结构式为:



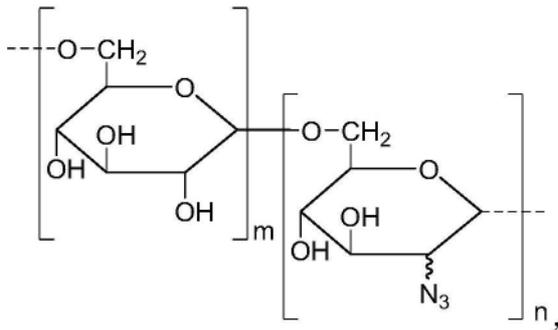
[0015] 其中  $m = 15 \sim 4000$ ,  $n = 1 \sim 3600$ ; 所述氧化透明质酸的结构式为:



3000, z = 1 ~ 4000; 所述脘胺修饰的葡聚糖的结构式为:



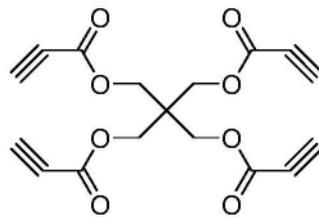
其中 m = 5 ~ 2000, n = 1 ~ 1800; 所述叠氮修饰的葡聚糖的结构式为:



其中 m = 5 ~ 2000, n = 1 ~ 1800; 所述具有至少两个

反应官能团的化合物为支化聚乙烯亚胺、多巴胺盐酸盐、环糊精、硫酸阿米卡星、季戊四醇四(3-巯基丙酸)酯、环氧氯丙烷、三偏磷酸钠或季戊四醇四丙炔酸酯中的一种或几种, 所述

季戊四醇四丙炔酸酯的结构式为:



[0016] 2、多糖基组织粘合医用胶在伤口组织粘合上的应用。

[0017] 本发明的有益效果在于: 通过功能基团修饰后的多糖和具有多个反应官能团的化合物所产生的物理作用与化学作用中的一种或者几种所产生粘合作用, 多糖基高分子的分子结构就象一条条长的线, 没交联时强度低, 易拉断, 且没有弹性, 多个反应官能团的化合物所产生的物理作用与化学作用中的一种或者几种所产生粘合作用就是在线型的分子之间产生作用力, 使线型分子相互连在一起, 形成网状结构, 这样提高粘合剂的强度和弹性, 该粘合作用具有良好生物安全性的, 能够用于组织粘合的医用胶。粉末状多糖基组织粘合医用胶质地蓬松, 黏附性好, 易于使用。凝胶状多糖基组织粘合医用胶易于使用, 生物安全性高、与人体皮肤组织黏附力强。多糖基组织粘合医用胶可承受较大的拉力(在优化条件下可承受500g拉力), 相比于氰基丙烯酸类医用胶具有较快的组织粘合时间以及较高的组织剥离力, 能够实现伤口的快速粘合封闭, 同时在施用以后与组织的黏附力强, 不易剥, 可适用于拉伸的伤口, 能够实现有效的闭合。

附图说明

[0018] 为了使本发明的目的、技术方案和有益效果更加清楚, 本发明提供如下附图:

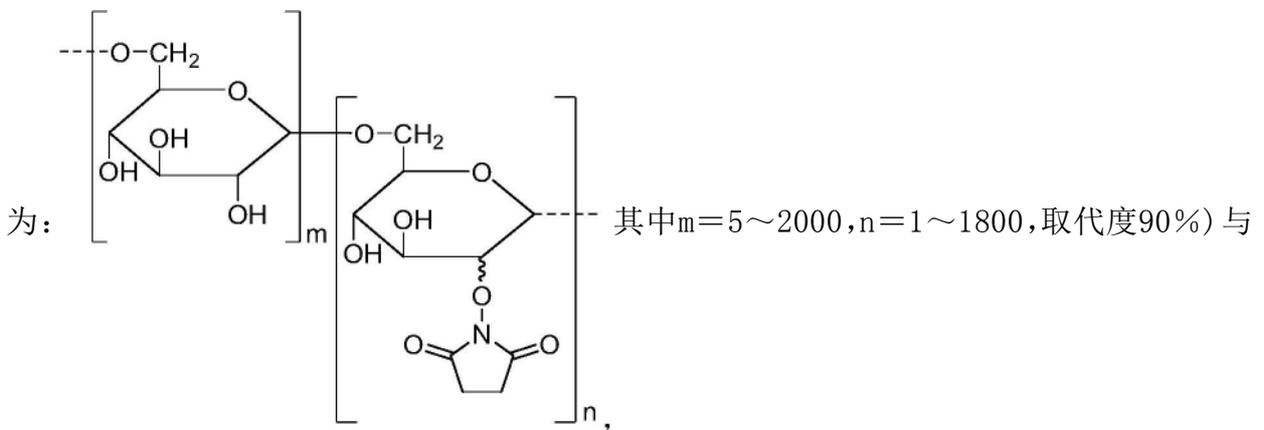
- [0019] 图1为粉末状多糖基组织粘合医用胶1施用于新鲜猪皮上。  
 [0020] 图2为凝胶状多糖基组织粘合医用胶2施用于志愿者手背上。  
 [0021] 图3为多糖基组织粘合医用胶1粘合后的拉力测试。  
 [0022] 图4为多糖基组织粘合医用胶3大鼠背部皮肤粘合实验。  
 [0023] 图5为多糖基组织粘合医用胶的应力-应变力学性能测试图。  
 [0024] 图6为多糖基组织粘合医用胶5的交联结构扫描电镜图。  
 [0025] 图7为多糖基组织粘合医用胶3的成胶流变图。

### 具体实施方式

[0026] 下面结合附图,对本发明的优选实施例进行详细的描述。

[0027] 实施例1

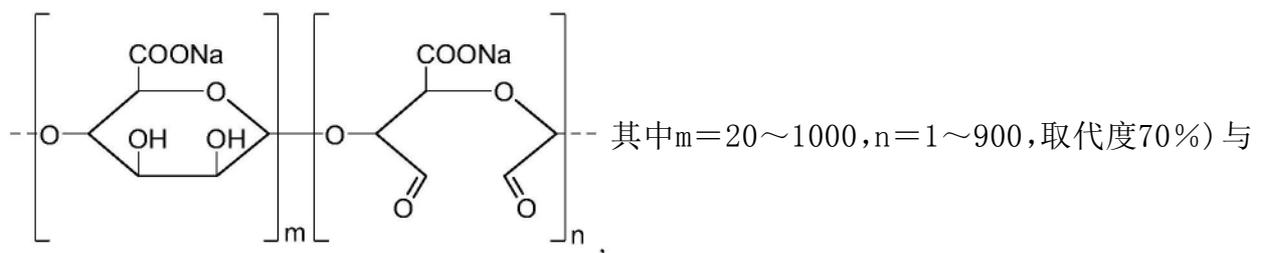
[0028] 多糖基组织粘合医用胶的制备:将2g N-羟基琥珀酰亚胺酯修饰的葡聚糖(结构式



0.5g支化聚乙烯亚胺溶于50mL去离子水中,搅拌6小时。常规纯化、干燥、研磨后得到粉末状的多糖基组织粘合医用胶1,

[0029] 实施例2

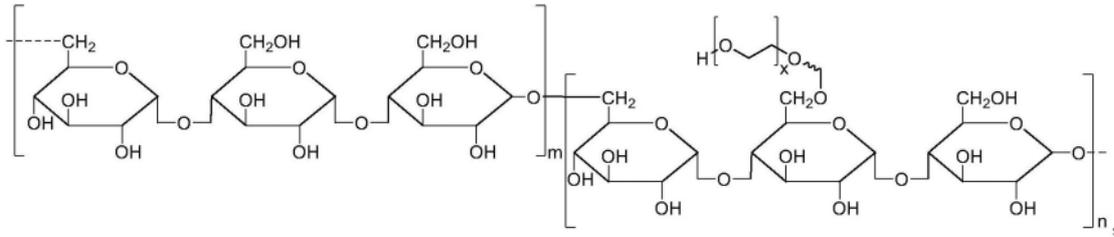
[0030] 多糖基组织粘合医用胶的制备:将2g氧化海藻酸钠粉末(结构式为:



0.8g多巴胺盐酸盐粉末混合后得到粉末状的多糖基组织粘合医用胶2。

[0031] 实施例3

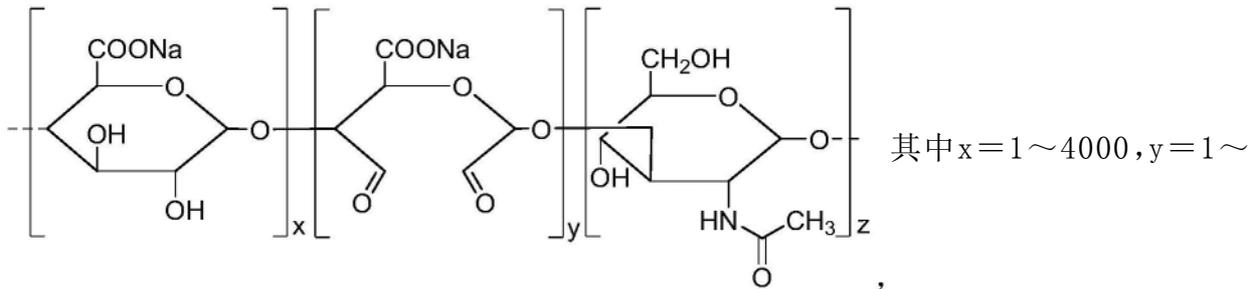
[0032] 多糖基组织粘合医用胶的制备:将2g聚乙二醇修饰的普鲁兰(结构式为:



[0033] 其中 $m=15\sim 4000$ , $n=1\sim 3600$ ,取代度5%)与0.6g $\alpha$ -环糊精溶于60mL去离子水中,搅拌3小时。常规纯化、干燥、研磨后得到粉末状的多糖基组织粘合医用胶3。

[0034] 实施例4

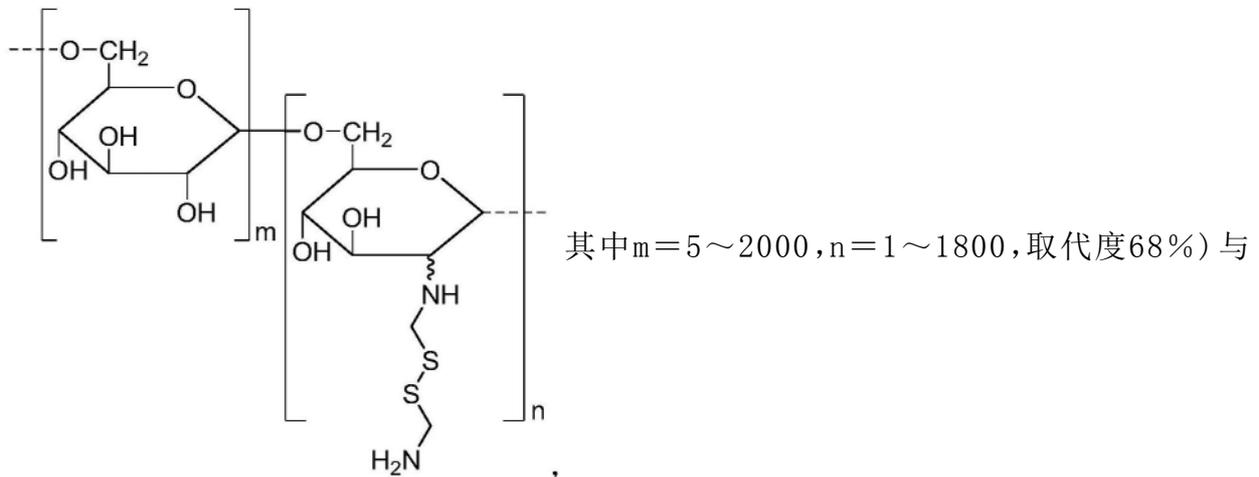
[0035] 多糖基组织粘合医用胶的制备:将1g氧化透明质酸(结构式为:



3000, $z=1\sim 4000$ ,取代度20%)、1g壳聚糖和0.2g硫酸阿米卡星溶于30mL去离子水后得到凝胶状的多糖基组织粘合医用胶4。

[0036] 实施例5

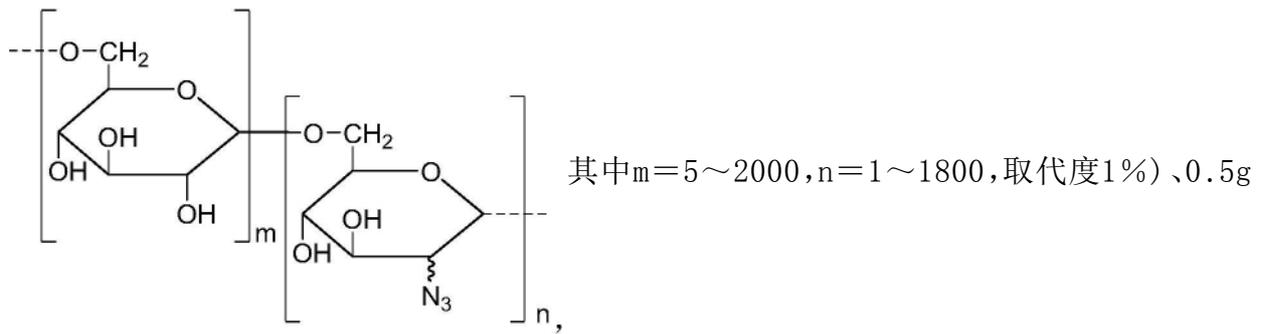
[0037] 多糖基组织粘合医用胶的制备:将0.5g胱胺修饰的葡聚糖(结构式为:



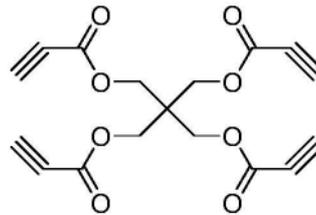
0.5g季戊四醇四-3-巯基丙酸酯溶于10mL去离子水后得到凝胶状的多糖基组织粘合医用胶5。

[0038] 实施例6

[0039] 多糖基组织粘合医用胶的制备:将1g叠氮修饰的葡聚糖(结构式为:



季戊四醇四丙炔酸酯(结构式为:



)和2mg硫酸铜(催化剂)溶解在

20mL DMSO中,常规纯化后得到蜡状的多糖基组织粘合医用胶6。

[0040] 实施例7

[0041] 多糖基组织粘合医用胶的制备:将1g羧甲基壳聚糖(取代度35%),2g环氧氯丙烷溶解在50mL去离子水中,50℃加热12小时,常规纯化、干燥、研磨后得到粉末状的多糖基组织粘合医用胶7。

[0042] 实施例8

[0043] 多糖基组织粘合医用胶的制备:将1g羟乙基淀粉(取代度18%),1g三偏磷酸钠溶于50mL去离子中,常规纯化、干燥、研磨后得到粉末状的多糖基组织粘合医用胶8。

[0044] 实施例9

[0045] 将多糖基组织粘合医用胶1~7样品的每一个适用于两片新鲜的猪皮之间,接触面积为 $2\times 2\text{cm}^2$ ,每10秒将粘合的猪皮拿起并在一端悬挂50g砝码,以两片猪皮完全粘合不滑动并能够承受50g砝码重量记录为组织粘合时间。粘合10分钟后,将样品以 $90^\circ$ 的角度剥离,在拉伸测试仪中记录组织剥离力,得到表1的数据。

[0046] 从表1数据对比可以看出:多糖基组织粘合医用胶相比于氰基丙烯酸类医用胶具有较快的组织粘合时间以及较高的组织剥离力,能够实现伤口的快速粘合封闭,同时在施用以后与组织的黏附力强,不易剥落。

[0047] 表1

[0048]

|                 | 氰基丙<br>烯酸类<br>医用胶 | 糖基组<br>织粘<br>合<br>医用胶<br>1 | 糖基组<br>织粘<br>合<br>医用胶<br>2 | 糖基组<br>织粘<br>合<br>医用胶<br>3 | 糖基组<br>织粘<br>合<br>医用胶<br>4 | 糖基组<br>织粘<br>合<br>医用胶<br>5 | 糖基组<br>织粘<br>合<br>医用胶<br>6 | 糖基组<br>织粘<br>合<br>医用胶<br>7 | 糖基组<br>织粘<br>合<br>医用胶<br>8 |
|-----------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 组织粘合时<br>间(秒)   | 60                | 40                         | 20                         | 30                         | 20                         | 20                         | 10                         | 30                         | 30                         |
| 组织剥离力<br>(g/cm) | 235.4             | 320.5                      | 264.3                      | 240.4                      | 295.4                      | 320.1                      | 320.3                      | 368.1                      | 314.7                      |

[0049] 图1为粉末状多糖基组织粘合医用胶1施用于新鲜猪皮上,从图1中可以看出粉末状多糖基组织粘合医用胶质地蓬松,黏附性好,易于使用。

[0050] 图2为凝胶状多糖基组织粘合医用胶2施用于志愿者手背上,从图2中可以看出凝胶状多糖基组织粘合医用胶易于使用,生物安全性高、与人体皮肤组织黏附力强。

[0051] 图3为多糖基组织粘合医用胶1粘合后的拉力测试,从图3中可以看出多糖基组织粘合医用胶可承受500g的拉力,可适用于拉伸的伤口,能够实现有效的闭合。

[0052] 图4为多糖基组织粘合医用胶3大鼠背部皮肤粘合实验,从图4中可以看出多糖基组织粘合医用胶可广泛的用于生物组织伤口的闭合,生物安全性高。

[0053] 图5为多糖基组织粘合医用胶的应力-应变力学性能测试,图中从左到右的1~5号曲线分别代表多糖基组织粘合医用胶6、多糖基组织粘合医用胶4、多糖基组织粘合医用胶7、多糖基组织粘合医用胶8、多糖基组织粘合医用胶2的应力-应变曲线,从图5可以看出:多糖基组织粘合医用胶粘合后具有的拉伸强度范围为5.8-14.1MPa,说明多糖基组织粘合医用胶具有较高的拉伸强度,能够产生较强的粘合作用。

[0054] 图6为多糖基组织粘合医用胶5的交联结构扫描电镜图。从图6可以看出多糖基组织粘合医用胶使线型分子相互连在一起,形成网状结构,这样提高粘合剂的强度和弹性。

[0055] 图7为多糖基组织粘合医用胶3的成胶流变图。从图7可以看出粉末状多糖基组织粘合医用胶较快的凝胶时间(仅为30秒)可以实现快速粘合。

[0056] 最后说明的是,以上优选实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管通过上述优选实施例已经对本发明进行了详细的描述,但本领域技术人员应当理解,可以在形式上和细节上对其作出各种各样的改变,而不偏离本发明权利要求书所限定的范围。

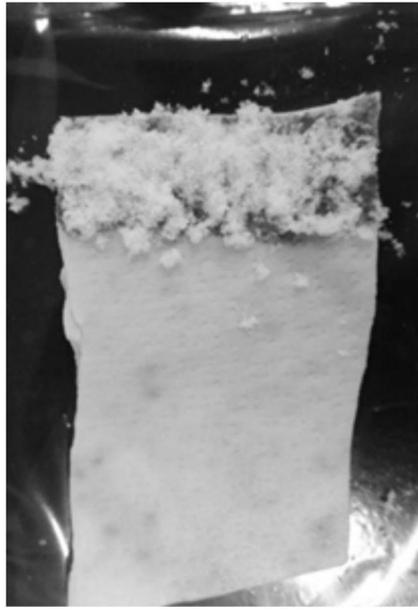


图1



图2

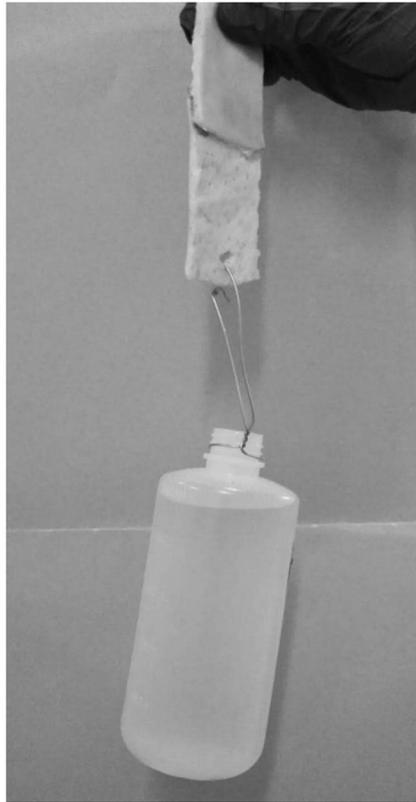


图3



图4

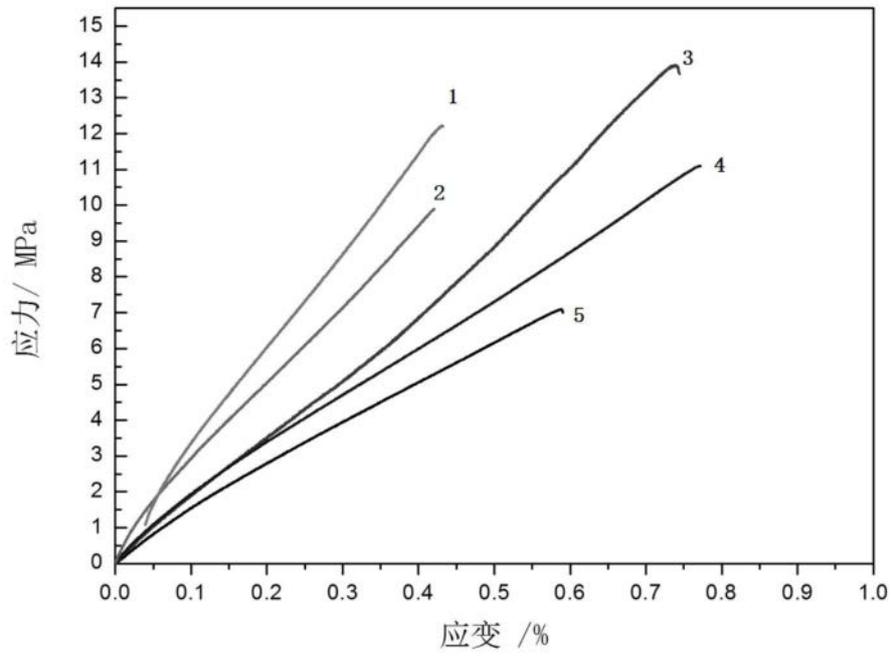


图5

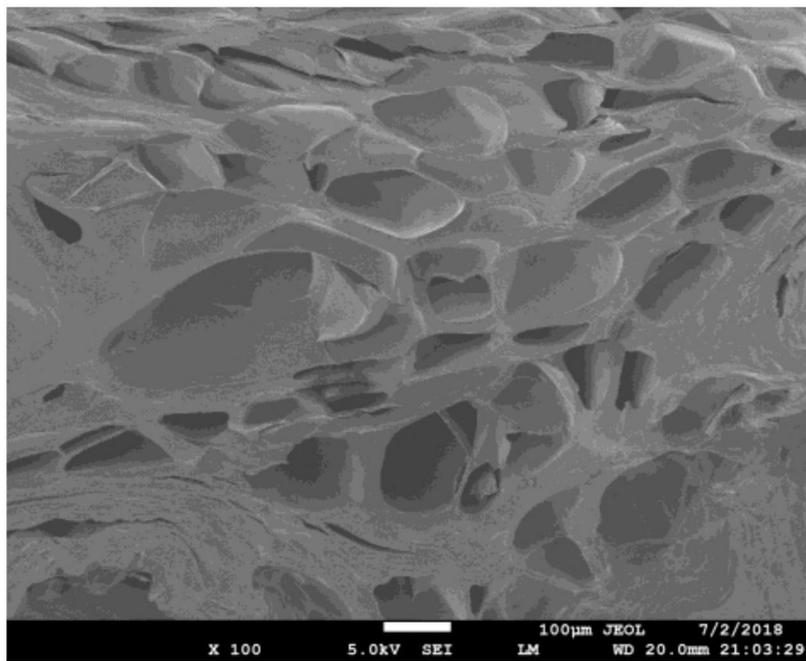


图6

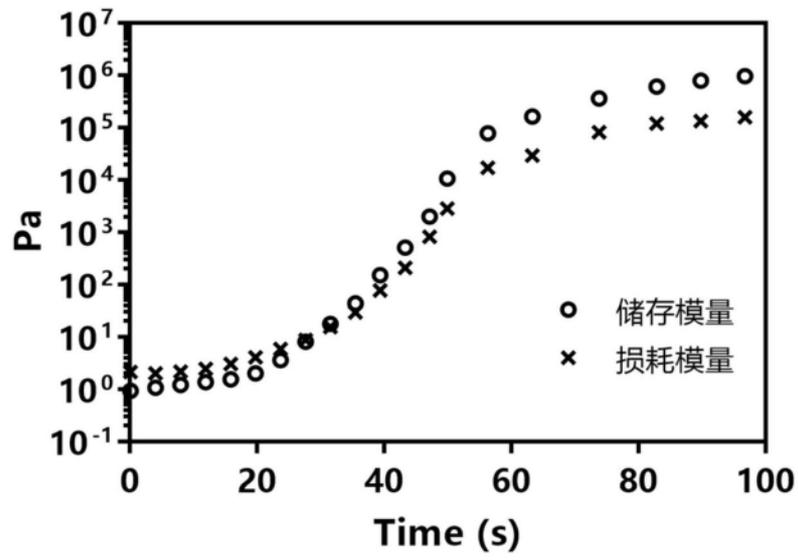


图7