



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111388741 B

(45) 授权公告日 2021.09.07

(21) 申请号 202010250210.1
 (22) 申请日 2020.04.01
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 111388741 A
 (43) 申请公布日 2020.07.10
 (73) 专利权人 东华大学
 地址 201600 上海市松江区人民北路2999号
 (72) 发明人 吴德群 叶婷婷 刘畅 王学利
 李发学 俞建勇
 (74) 专利代理机构 上海申汇专利代理有限公司
 31001
 代理人 徐俊
 (51) Int. Cl.
 A61L 15/28 (2006.01) (续)

US 2010291055 A1, 2010.11.18
 CN 101541857 A, 2009.09.23
 CN 106620825 A, 2017.05.10
 CN 105708792 A, 2016.06.29
 CN 101111272 A, 2008.01.23
 CN 103611181 A, 2014.03.05
 CN 103788211 A, 2014.05.14
 CN 105348548 A, 2016.02.24
 CN 106039382 A, 2016.10.26
 CN 103261146 A, 2013.08.21
 郑策等. 基于醛基葡聚糖的海绵材料制备及性能研究. 《中国优秀硕士学位论文全文数据库工程科技I辑》. 2019, 第B016-286页. (续)
 审查员 刘晓露

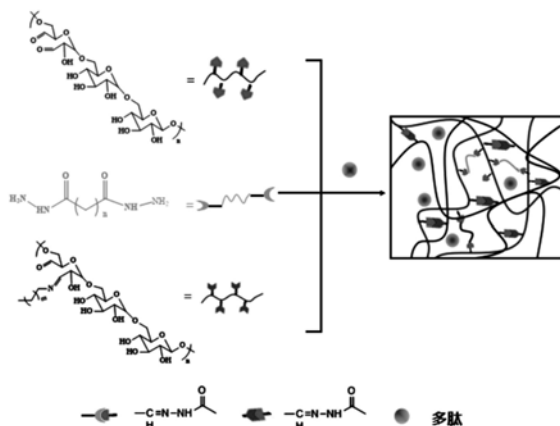
(56) 对比文件
 CN 110894302 A, 2020.03.20
 CN 101405028 A, 2009.04.08
 US 8431114 B2, 2013.04.30
 JP 4524365 B2, 2010.08.18

权利要求书2页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称
 预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料及其制备方法

(57) 摘要
 本发明公开了一种预载型多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料及其制备方法。所述水凝胶敷料包括与织物结合的水凝胶，水凝胶表面和内部分布有促成纤维细胞迁移的多肽。制备方法为：将不同分子量的葡聚糖经氧化剂选择性氧化成醛基化葡聚糖；利用醛基化葡聚糖与脂肪胺反应得到部分烷基化的葡聚糖；然后固相制备多肽；将醛基化葡聚糖，己二酸二酰肼与部分烷基化的葡聚糖分别溶于PBS缓冲液，将多肽加入到醛基化葡聚糖溶液中，预载固相合成的多肽，将三种溶液按一定质量比例混合，制备预载型多肽的可注射自修复抗菌水凝胶，最后制成敷料。本

发明所制得的产品具备良好的抗菌性能，可减少伤口感染机会，其动态自修复性能，可针对不规则的伤口，还可以保持创面湿润，加快伤口愈合。



CN 111388741 B

[接上页]

(51) Int.Cl.

A61L 15/32 (2006.01)

A61L 15/42 (2006.01)

A61L 15/46 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/62 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

C07K 1/06 (2006.01)

C07K 1/04 (2006.01)

(56) 对比文件

Punnida Nonsuwan等. Controlling the degradation of an oxidized dextran-based hydrogel independent of the mechanical properties.《Carbohydrate Polymers》.2019,

第204卷(第15期),第131-141页.

Eun-Yeung Gong等. Erthroid differentiation regulator 1 (Erdr1) enhances wound healing through collagen synthesis in acen skin.《Archives of Dermatological Research》.2020,第1-9页.

J.Maia等. Dextran-based materials for biomedical applications.《Carbohydrate Applications in Medicine》.2014,第31-53页.

吴飞飞等. 一种新型葡聚糖基水凝胶敷料的制备及其性质.《东华大学学报(自然科学版)》.2018,第43卷(第6期),第861-868页.

孟思彤等. 多糖的化学修饰对其生物活性影响研究进展.《天然产物研究与开发》.2014,第1901-1905页.

1. 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料,其特征在于,包括与织物结合的水凝胶,水凝胶表面和内部分布有促成纤维细胞迁移的多肽;所述水凝胶由醛基化葡聚糖、双酰肼与部分烷基化的葡聚糖分别溶于PBS溶液后,混合交联制得;所述部分烷基化的葡聚糖的制备方法为:在室温下,将醛基化葡聚糖溶于去离子水中,将脂肪胺溶于乙醇溶液中,两者混合反应1-4小时;在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠,室温下搅拌12-24小时,利用乙醇沉淀部分烷基化葡聚糖;再将反应产物透析,冻干,保存。

2. 如权利要求1所述的预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料,其特征在于,所述的多肽含KGRT序列,衍生自红系分化调节因子1,即Erdr1的功能区,与Erdr1共享三个氨基酸,其中Erdr1可调节应激相关反应。

3. 如权利要求1所述的预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料,其特征在于,所述氰基硼氢化钠与醛基化葡聚糖的摩尔比为3:1。

4. 权利要求1或2所述的预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤1):将不同分子量的葡聚糖经氧化剂选择性氧化成醛基化葡聚糖;

步骤2):醛基化葡聚糖与脂肪胺反应得到部分烷基化的葡聚糖;

步骤3):多肽的固相制备:

步骤3.1):将二氯三苯甲基氯树脂加入到溶剂中浸泡,使之充分溶胀,然后排出溶剂;

步骤3.2):将氨基酸用溶剂溶解,然后将该溶液转入到已处理的二氯三苯甲基氯树脂中,再加入催化剂,在室温下,氨基酸与树脂相互作用,使其充分固定在树脂上;

步骤3.3):用溶剂洗涤树脂,加入哌啶溶液到树脂中反应,脱去保护基;

步骤3.4):用溶剂洗涤树脂,用茚三酮检验保护是否完全;

步骤3.5):将氨基酸、HBTU、HOBT溶于溶剂中,将该溶液转入到步骤3.4)所得的树脂中,再加入催化剂,在室温下反应;用溶剂洗涤树脂,用茚三酮检验氨基是否反应完全,若无色,则进行下一步操作;若显蓝色,则重复本步骤直至检验为无色,即合成多肽;

步骤3.6):用二氯甲烷洗涤树脂,充分洗干,然后干燥;

步骤3.7):用三氟乙酸与步骤3.6)得到的产物反应,切落多肽;

步骤3.8):收集滤液和洗液,旋蒸浓缩,用无水乙醚沉淀,静置;沉淀充分后,抽滤,洗涤,干燥;

步骤4):将步骤1)得到的醛基化葡聚糖,己二酸二酰肼与步骤2)得到的部分烷基化的葡聚糖分别溶于PBS缓冲液,将步骤3)制得的多肽加入醛基化葡聚糖溶液中,预载固相合成的多肽,然后将三种溶液混合,制备预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶;

步骤5):将预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶与织物结合制成敷料。

5. 如权利要求4所述的预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法,其特征在于,所述步骤1)中葡聚糖的数均分子量为5000-100000;氧化剂为 KMnO_4 , NaIO_4 或 KIO_4 。

6. 如权利要求4所述的预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法,其特征在于,所述步骤2)中脂肪胺的碳原子数在6-15个。

7. 如权利要求4所述的预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法,其特征在于,所述步骤3)中的溶剂为DMF,哌啶溶液中的溶剂同样为DMF;催化剂为二异丙基乙胺。

8. 如权利要求4所述的预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法,其特征

在于,所述步骤4)中醛基化葡聚糖、己二酸二酰肼、部分烷基化的葡聚糖溶液的质量比为(2-4):1:1。

9.如权利要求4所述的预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法,其特征在于,所述步骤4)中多肽与醛基化葡聚糖溶液的比例为 $1\mu\text{g}:200\mu\text{L}$ 。

预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种预载多肽的可注射动态自修复抗菌水凝胶敷料及其制备方法,属于医用材料及其制备技术领域。

背景技术

[0002] 伤口愈合是一个复杂而协调的过程,包括止血,炎症,细胞增殖和细胞外基质重塑。目前,细菌感染和伤口愈合速度差仍然是伤口治疗中的主要挑战。细菌感染通常会导致渗出液的形成,从而大大阻碍伤口愈合。另外,由于内源性生长因子的活性降低,慢性伤口和深部伤口通常难以生成血管和自我修复。为了克服这些问题,已研制出薄膜、水凝胶、泡沫和水胶体等许多伤口敷料材料,以满足预防感染和加速伤口闭合的要求。在这些材料中,由于可注射的水凝胶具有优异的性能,包括包封细胞或药物,填充不规则的伤口部位以及充分粘附在伤口上,是有一种有潜力的敷料。

[0003] 在临床治疗期间,特别是对于不规则伤口部位和深度伤口部位,常规的可注射水凝胶由于缺乏自我修复能力,易受外力的损坏,从而不利于伤口修复。作为改进,自修复水凝胶可通过生成动态共价键和非共价键的方式,来自主动态修复破裂的水凝胶,延长水凝胶的使用时间,减少更换敷料的次数,有利于不规则伤口的愈合。动态共价键,例如二硫键,亚胺键(席夫碱),苯基硼酸酯,酰胺键和Diels-Alder反应,由于其出色的可逆性和稳定性,在构建自修复水凝胶中显示出独特的优势。因此,针对不规则伤口部位,自修复水凝胶不仅有利于伤口愈合和组织修复,而且还能够封装不同药物以控制输送。

[0004] 基于多肽的伤口敷料由于其高度的特异性、有效性和安全性,在满足医疗需求上有很大的潜力。本发明利用固相合成法制备新型多肽。所预载的多肽含 KGRT序列,衍生自红系分化调节因子1(Erdr1)的功能区,与红系分化调节因子1(Erdr1)共享三个氨基酸,可调节应激相关反应。所预载的新型多肽可通过促进成纤维细胞,角质形成细胞和血管内皮细胞迁移和组织浸润来刺激伤口愈合。作为生物来源的材料,葡聚糖已被验证为具有优异的生物相容性和生物降解性,可用做促伤口愈合的自修复生物材料。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是:如何通过对葡聚糖改性,提高葡聚糖的组织粘附能力。

[0006] 为了解决上述技术问题,本发明提供了一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料,其特征在于,包括与织物结合的水凝胶,水凝胶表面和内部分布有促成纤维细胞迁移的多肽;所述水凝胶由醛基化葡聚糖、双酰肼与部分烷基化的葡聚糖分别溶于PBS溶液后,混合交联制得。

[0007] 优选地,所述的多肽含KGRT序列,衍生自红系分化调节因子1,即Erdr1的功能区,与Erdr1共享三个氨基酸,其中Erdr1可调节应激相关反应。

[0008] 本发明还提供了上述预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法,其特

征在于,包括以下步骤:

- [0009] 步骤1):将不同分子量的葡聚糖经氧化剂选择性氧化成醛基化葡聚糖;
- [0010] 步骤2):醛基化葡聚糖与脂肪胺反应得到部分烷基化的葡聚糖;
- [0011] 步骤3):多肽的固相制备:
- [0012] 步骤3.1):将二氯三苯甲基氯树脂加入到溶剂中浸泡,使之充分溶胀,然后排出溶剂;
- [0013] 步骤3.2):将氨基酸用溶剂溶解,然后将该溶液转入到已处理的二氯三苯甲基氯树脂中,再加入催化剂,在室温下,氨基酸与树脂相互作用,使其充分固定在树脂上;
- [0014] 步骤3.3):用溶剂洗涤树脂,加入哌啶溶液到树脂中反应,脱去保护基;
- [0015] 步骤3.4):用溶剂洗涤树脂,用茚三酮检验保护是否完全;
- [0016] 步骤3.5):将氨基酸、HBTU、HOBT溶于溶剂中,将该溶液转入到步骤3.4) 所得的树脂中,再加入催化剂,在室温下反应;用溶剂洗涤树脂,用茚三酮检验氨基是否反应完全,若无色,则进行下一步操作;若显蓝色,则重复本步骤直至检验为无色,即合成多肽;
- [0017] 步骤3.6):用二氯甲烷洗涤树脂,充分洗干,然后干燥;
- [0018] 步骤3.7):用三氟乙酸与步骤3.6)得到的产物反应,切落多肽;
- [0019] 步骤3.8):收集滤液和洗液,旋蒸浓缩,用无水乙醚沉淀,静置;沉淀充分后,抽滤,洗涤,干燥;
- [0020] 步骤4):将步骤1)得到的醛基化葡聚糖,己二酸二酰肼与步骤2)得到的部分烷基化的葡聚糖分别溶于PBS缓冲液,将步骤3)制得的多肽加入醛基化葡聚糖溶液中,预载固相合成的多肽,然后将三种溶液混合,制备预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶;
- [0021] 步骤5):将预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶与织物结合制成敷料。
- [0022] 优选地,所述步骤1)中葡聚糖的数均分子量为5000-100000;氧化剂为 KMnO_4 , NaIO_4 或 KIO_4 。
- [0023] 优选地,所述步骤2)中脂肪胺的碳原子数在6-15个。
- [0024] 优选地,所述步骤2)具体为:在室温下,将醛基化葡聚糖溶于去离子水中,将脂肪胺溶于乙醇溶液中,两者混合反应1-4小时;在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠,室温下搅拌12-24小时,利用乙醇沉淀部分烷基化葡聚糖;再将反应产物透析,冻干,保存。
- [0025] 更优选地,所述氰基硼氢化钠与醛基化葡聚糖的摩尔比为3:1。
- [0026] 优选地,所述步骤3)中的溶剂为DMF,哌啶溶液中的溶剂同样为DMF;催化剂为二异丙基乙胺(DIEA)。
- [0027] 优选地,所述步骤4)中醛基化葡聚糖、己二酸二酰肼、部分烷基化的葡聚糖溶液的质量比为(2-4):1:1。
- [0028] 优选地,所述步骤4)中多肽与醛基化葡聚糖溶液的比例为 $1\mu\text{g}:200\mu\text{L}$ 。
- [0029] 利用醛基化葡聚糖与脂肪胺反应,合成部分烷基化的葡聚糖。用固相合成法合成促成纤维细胞迁移的多肽(多肽随氨基酸的种类和数量以及排列次序的改变而不同)。将醛基化葡聚糖,双酰肼与烷基改性的葡聚糖分别溶于PBS溶液,按一定质量比例混合,预载固相合成的新型多肽,制备预载多肽的可注射动态自修复抗菌水凝胶敷料。部分烷基化葡聚糖的醛基与双酰肼的氨基反应,增大了水凝胶的交联度。新型多肽,可促成纤维细胞迁移,以刺激伤口愈合,为水凝胶敷料提供促伤口愈合性能。预载固相合成的多肽,属于预载类

型,便于释放。

[0030] 醛基化葡聚糖与脂肪胺反应所得产物,可提高水凝胶的组织粘附性能。

[0031] 自修复水凝胶的强度通过调控醛基化葡聚糖、部分烷基化葡聚糖、双酰胺含量比来控制。

[0032] 本发明提供了一种预载多肽的可注射动态自修复抗菌水凝胶敷料,该敷料既具备良好的抗菌性能,可减少伤口感染机会,其动态自修复性能,又可针对不规则的伤口,还可以保持创面湿润,加快伤口愈合。

[0033] 与现有的水凝胶敷料相比,本发明的有益效果是:

[0034] (1) 本发明所采用的大分子单体是葡聚糖,葡聚糖已被验证为具有优异的生物相容性和生物降解性,可用做促伤口愈合的自修复生物材料。葡聚糖可以激活巨噬细胞,从而刺激表皮生长因子的增加,提高伤口皮肤细胞的再生能力。

[0035] (2) 本发明通过酰胺键交联反应,不需要引入多余的引发剂,从而降低试剂的毒性,提高所制产品的安全性。

[0036] (3) 本发明所得产品具有动态自修复性能,通过注射方式,酰胺键的生成快速成胶,同时自主动态修复破裂的水凝胶,延长水凝胶的使用时间,减少更换敷料的次数,有利于不规则伤口的愈合。

[0037] (4) 本发明所采用的部分烷基化葡聚糖,其烷基链插入并锚定在细胞膜的脂质双层中,赋予水凝胶敷料组织粘附功能。

[0038] (5) 本发明制备的新型多肽不仅具有良好的生物相容性,可通过促进成纤维细胞,角质形成细胞和血管内皮细胞的迁移来加快伤口愈合。

[0039] (6) 本发明所制得的产品具备良好的抗菌性能,可减少伤口感染机会,其动态自修复性能,可针对不规则的伤口,还可以保持创面湿润,加快伤口愈合。

附图说明

[0040] 图1为醛基化葡聚糖的合成示意图;

[0041] 图2为改性葡聚糖的合成示意图;

[0042] 图3为动态自修复水凝胶敷料的制备方法的流程图。

具体实施方式

[0043] 为使本发明更明显易懂,兹以优选实施例,并配合附图作详细说明如下。

[0044] 实施例1

[0045] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法:

[0046] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0047] 在室温条件下,将数均分子量为10000的葡聚糖(图1中结构式1) (6g) 溶于100mL去离子水中,将高碘酸钠(2g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高碘酸钠溶液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g) 室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析一周,冻干后,低温保存。

[0048] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0049] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十二胺(0.1g)溶于乙醇

溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十二胺(图2中结构式3)溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(0.1g),于室温下搅拌18小时,用乙醇沉淀部分烷基化的葡聚糖(图2中结构式4),再将反应产物透析,冻干,低温保存。

[0050] c) 多肽的固相制备:

[0051] 取2g二氯三苯甲基氯树脂至多肽合成装置中,加入20mL干燥的DMF浸泡半小时,使之充分溶胀,最后排出溶剂DMF。

[0052] 称取0.25g氨基酸用DMF溶解,然后将该溶液转入到上步含有处理过的树脂的多肽合成装置中,再加入2mL催化剂二异丙基乙胺(DIEA),在室温下,氨基酸与树脂相互作用1.5小时,使其充分固定在树脂上。

[0053] 用DMF洗涤树脂。

[0054] 加入20mL 20wt%哌啶/DMF溶液到上一步树脂中反应半小时,脱去保护基。

[0055] 用DMF洗涤树脂,用茚三酮检验保护是否完全。

[0056] 称取1.43g氨基酸、2.37gHBTU、0.84gHOBt溶于DMF中,将该溶液转入到上步含有处理过的树脂的多肽合成装置中,再加入2mL的催化剂DIEA,在室温下反应1.5小时。

[0057] 用DMF洗涤树脂。用茚三酮检验氨基是否反应完全。若无色,则表明缩合反应可进行下一步操作;若显蓝色,则再缩合至检验为无色方可进行下一步操作。

[0058] 重复以上步骤,直到合成所需多肽为止。

[0059] 再用二氯甲烷洗涤树脂,充分洗干,于真空干燥箱中干燥24小时。

[0060] 用三氟乙酸(20mL)与干燥过后的产物反应2小时,切落多肽。

[0061] 收集滤液和洗液,旋蒸浓缩,用无水乙醚沉淀,静置一段时间。沉淀充分后,抽滤,洗涤,干燥。

[0062] d) 预载多肽的可注射动态自修复抗菌水凝胶敷料的制备:

[0063] 将醛基化葡聚糖(图1中结构式2),己二酸二酰肼与部分烷基化的葡聚糖(图2中结构式4)分别溶于PBS缓冲液,按质量比3:1:1混合,预载微量固相合成的多肽(多肽与醛基化葡聚糖溶液的比例为1 μ g:200 μ L),制备预载多肽的可注射动态自修复抗菌水凝胶;

[0064] e) 将预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶与无纺布或棉织物结合制成敷料。

[0065] 实施例2

[0066] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法类与实施例1的区别在于:

[0067] 所述的步骤a)为:

[0068] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0069] 在室温条件下,将数均分子量为50000的葡聚糖(图1中结构式1)(6g)溶于100mL去离子水中,将高碘酸钠(2g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高碘酸钠溶液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g)室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析一周,冻干后,低温保存。

[0070] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0071] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十二胺(0.1g)溶于乙醇溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十二胺(图2中结构式3)溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(0.1g),于室温下搅拌18小时,用乙醇沉淀部

分烷基化葡聚糖(图2中结构式4),再将反应产物透析,冻干,低温保存。

[0072] 实施例3

[0073] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法类与实施例1的区别在于:

[0074] 所述的步骤a)为:

[0075] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0076] 在室温条件下,将数均分子量为100000的葡聚糖(图1中结构式1)(6g)溶于100mL去离子水中,将高碘酸钠(2g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高碘酸钠溶液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g)室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析一周,冻干后,低温保存。

[0077] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0078] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十二胺(0.1g)溶于乙醇溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十二胺(图2中结构式3)溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(0.1g),于室温下搅拌18小时,利用乙醇沉淀部分烷基化葡聚糖(图2中结构式4),将反应产物透析,冻干,低温保存。

[0079] 实施例4

[0080] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法类与实施例1的区别在于:

[0081] 所述的步骤a)为:

[0082] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0083] 在室温条件下,将数均分子量为50000的葡聚糖(图1中结构式1)(6g)溶于100mL去离子水中,将高碘酸钾(2g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高碘酸钾溶液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g)室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析一周,冻干后,低温保存。

[0084] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0085] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十二胺(0.1g)溶于乙醇溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十二胺(图2中结构式3)溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(0.1g),于室温下搅拌18小时,利用乙醇沉淀部分烷基化葡聚糖(图2中结构式4),将反应产物透析,冻干,低温保存。

[0086] 实施例5

[0087] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法类与实施例1的区别在于:

[0088] 所述的步骤a)为:

[0089] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0090] 在室温条件下,将数均分子量为50000的葡聚糖(图1中结构式1)(6g)溶于100mL去离子水中,将高锰酸钾(1g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高锰酸钾溶液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g)室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析3天,冻干后,低温保存。

[0091] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0092] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十二胺(0.1g)溶于乙醇溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十二胺(图2中结构式3)溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(0.1g),于室温下搅拌18小时,利用乙醇沉淀部分烷基化葡聚糖(图2中结构式4),将反应产物透析,冻干,低温保存。

[0093] 实施例6

[0094] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法类与实施例1的区别在于:

[0095] 所述的步骤a)为:

[0096] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0097] 在室温条件下,将数均分子量为50000的葡聚糖(图1中结构式1)(6g)溶于100mL去离子水中,将高碘酸钠(2g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高碘酸钠溶液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g)室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析一周,冻干后,低温保存。

[0098] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0099] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十四胺(0.1g)溶于乙醇溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十四胺溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(0.1g),于室温下搅拌18小时,用乙醇沉淀部分烷基化的葡聚糖,再将反应产物透析,冻干,低温保存。

[0100] 实施例7

[0101] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法类与实施例1的区别在于:

[0102] 所述的步骤a)为:

[0103] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0104] 在室温条件下,将数均分子量为50000的葡聚糖(图1中结构式1)(6g)溶于100mL去离子水中,将高碘酸钠(2g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高碘酸钠溶液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g)室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析一周,冻干后,低温保存。

[0105] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0106] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十五胺(0.1g)溶于乙醇溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十五胺溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(0.1g),于室温下搅拌18小时,用乙醇沉淀部分烷基化葡聚糖,再将反应产物透析,冻干,低温保存。

[0107] 实施例8

[0108] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法类与实施例1的区别在于:

[0109] 所述的步骤a)为:

[0110] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0111] 在室温条件下,将数均分子量为50000的葡聚糖(图1中结构式1)(6g)溶于100mL去离子水中,将高碘酸钠(4g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高碘酸钠溶

液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g) 室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析3天,冻干后,低温保存。

[0112] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0113] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十二胺(0.1g)溶于乙醇溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十二胺(图2中结构式3)溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(0.1g),于室温下搅拌18小时,用乙醇沉淀部分烷基化葡聚糖(图2中结构式4),再将反应产物透析,冻干,低温保存。

[0114] 实施例9

[0115] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法类与实施例1的区别在于:

[0116] 所述的步骤a)为:

[0117] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0118] 在室温条件下,将数均分子量为50000的葡聚糖(图1中结构式1)(6g)溶于100mL去离子水中,将高碘酸钠(4g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高碘酸钠溶液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g) 室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析3天,冻干后,低温保存。

[0119] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0120] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十二胺(1g)溶于乙醇溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十二胺(图2中结构式3)溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(0.1g),于室温下搅拌18小时,用乙醇沉淀部分烷基化的葡聚糖(图2中结构式4),再将反应产物透析,冻干,低温保存。

[0121] 实施例10

[0122] 一种预载多肽的可注射自修复抗菌水凝胶敷料的制备方法类与实施例1的区别在于:

[0123] 所述的步骤a)为:

[0124] 所述的步骤a)为:

[0125] a) 醛基化葡聚糖的制备:

[0126] 在室温条件下,将数均分子量为50000的葡聚糖(图1中结构式1)(6g)溶于100mL去离子水中,将高碘酸钠(4g)溶于5mL去离子水中,在葡聚糖溶液中逐滴加入高碘酸钠溶液,在避光条件下反应6个小时,再加入乙二醇(2g) 室温反应1个小时,所得产物(图1中结构式2)透析3天,冻干后,低温保存。

[0127] b) 改性的葡聚糖的制备:

[0128] 在室温条件下,将醛基化葡聚糖(1g)溶于去离子水中,将十二胺(1g)溶于乙醇溶液中,在醛基化葡聚糖(图1中结构式2)溶液中加入十二胺(图2中结构式3)溶液,反应2小时后,在混合液中加入过量的氰基硼氢化钠(1g),于室温下搅拌18小时,用乙醇沉淀部分烷基化葡聚糖(图2中结构式4),再将反应产物透析,冻干,低温保存。

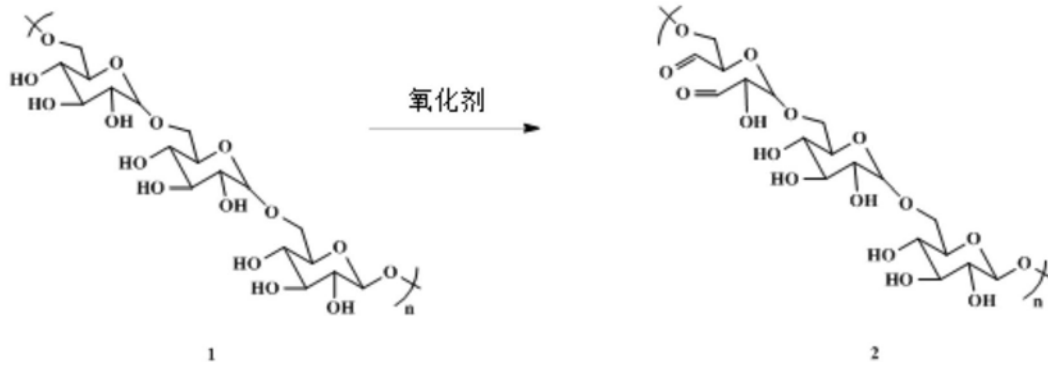
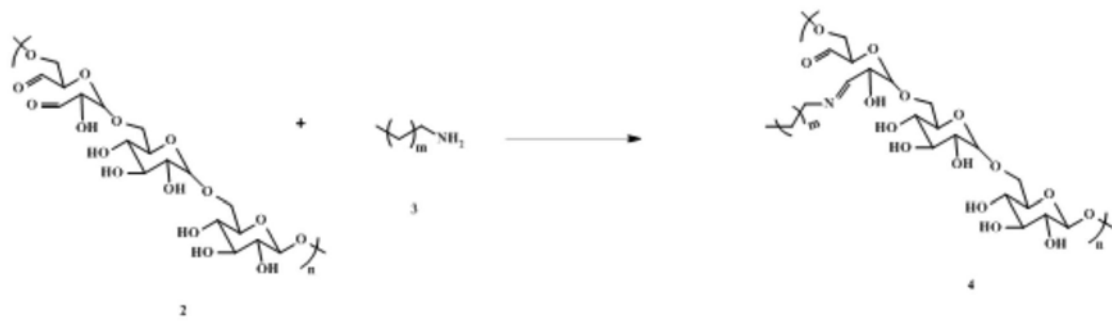


图1



m=5-14

图2

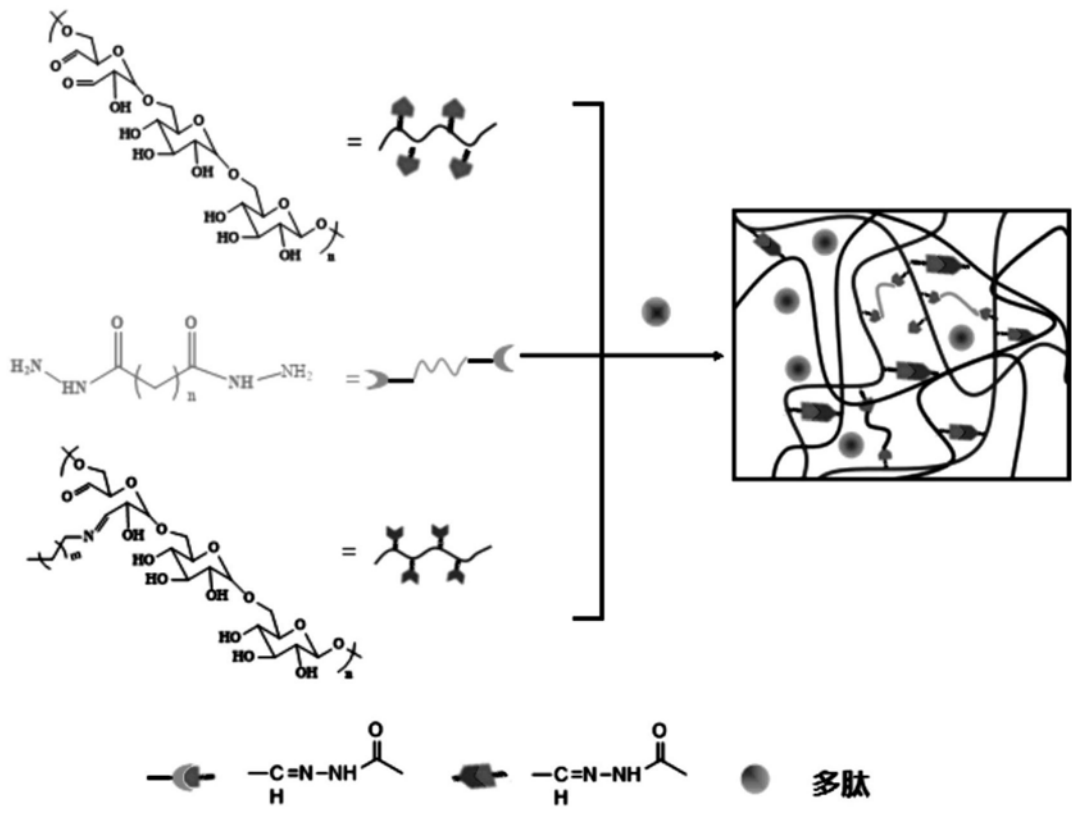


图3