



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110354295 B

(45) 授权公告日 2021. 12. 07

(21) 申请号 201910415080.X	A61L 15/28 (2006.01)
(22) 申请日 2019.05.17	A61L 15/32 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61L 15/42 (2006.01)
申请公布号 CN 110354295 A	A61L 15/44 (2006.01)
(43) 申请公布日 2019.10.22	A61L 15/46 (2006.01)
(73) 专利权人 四川大学	A61L 15/62 (2006.01)
地址 610065 四川省成都市一环路南一段	A61L 24/00 (2006.01)
24号	A61L 24/02 (2006.01)
(72) 发明人 于云龙 张仕勇 李鹏飞	A61L 24/08 (2006.01)
(74) 专利代理机构 成都华风专利事务所(普通	A61L 24/10 (2006.01)
合伙) 51223	A61K 41/00 (2020.01)
代理人 杜朗宇	A61P 31/04 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 35/00 (2006.01)
A61L 15/18 (2006.01)	
A61L 15/20 (2006.01)	

审查员 王俊尧

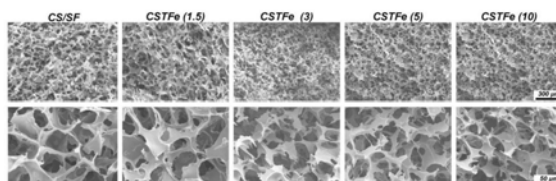
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种光热转换材料及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供基于单宁酸/金属离子络合物的NIR光热转换材料及其制备方法,主要是将生物相容性较好的TA、金属离子(Fe^{3+} 、 Ru^{3+} 、 V^{3+})添加到医用材料中,利用TA、金属离子(Fe^{3+} 、 Ru^{3+} 、 V^{3+})形成的络合物的NIR光热转换作用,使材料在NIR的刺激下产生较高的热效应,从而达到抗菌的目的。该材料用作光热抗菌止血皮肤敷料具有优异的吸液能力,且TA/金属离子显著提高材料的细胞/组织亲和性,在医疗领域具有广阔的应用前景。



1. 一种NIR光热抗菌医用材料,其特征在于,包括单宁酸/金属离子络合物、天然多糖和天然蛋白,以质量配比计,天然多糖:天然蛋白:单宁酸:金属离子=(50~80):(20~50):(0.1~10):(0.05~5);所述天然多糖与天然蛋白构成多孔支架,单宁酸和金属离子吸附在多孔支架表面及孔结构中;

该材料的制备方法包括如下内容:

- (1) 单宁酸/金属离子配合物,或单宁酸和金属离子;
- (2) 天然蛋白;
- (3) 天然多糖;
- (4) 在溶剂中混合;
- (5) 冷冻干燥;

可以同时将(1)~(4)项内容组合,或将(1)~(3)中的两项先与(4)组合,组合后所得物质再与(1)~(3)中的剩余项、(4)组合实施,所得混合物冷冻干燥即得所述材料。

2. 根据权利要求1所述材料,其特征在于,所述单宁酸/金属离子络合物中,所述金属离子为 Fe^{3+} 、 Ru^{3+} 、 V^{3+} 中的至少一种。

3. 根据权利要求1所述材料,其特征在于,天然多糖与天然蛋白的质量配比为2:1。

4. 根据权利要求3所述材料,其特征在于,所述天然多糖为甲壳素、壳聚糖、纤维素、魔芋葡聚糖、海藻酸钠、透明质酸、淀粉、螺旋藻多糖中的至少一种;所述天然蛋白为丝素蛋白、丝素纤维、纤连蛋白、白蛋白、明胶、胶原蛋白中的至少一种。

5. 权利要求1所述材料的制备方法,其特征在于,它包括如下内容:

- (1) 单宁酸/金属离子配合物,或单宁酸和金属离子;
- (2) 天然蛋白;
- (3) 天然多糖;
- (4) 在溶剂中混合;
- (5) 冷冻干燥;

可以同时将(1)~(4)项内容组合,或将(1)~(3)中的两项先与(4)组合,组合后所得物质再与(1)~(3)中的剩余项、(4)组合实施,所得混合物冷冻干燥即得所述材料。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于:所述溶剂选自水。

7. 根据权利要求5所述方法,其特征在于,将天然多糖和天然蛋白溶解于水配成混合溶液,将单宁酸分散到所得溶液中,再将所得溶液与金属离子溶液混合,最后将所得混合物进行冷冻干燥。

8. 权利要求1-4任意一项所述材料在制备促进皮肤组织修复的辅料中的用途。

一种光热转换材料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物材料技术领域,具体涉及一种光热转换和抗菌材料。

技术背景

[0002] 天然高分子基的皮肤敷料(薄膜,冷冻凝胶和水凝胶等)因具有优异的生物相容性和生物降解性能而被广泛应用于伤口愈合。然而,大部分的天然高分子敷料不具有抗菌活性,难以避免伤口愈合期间的微生物感染。目前,添加抗菌剂(抗生素、金属离子和季铵盐)是提高伤口敷料抗菌活性的常用手段。然而,抗生素的广泛使用可能导致细菌耐药性的产生,而金属离子和季铵盐的使用存在长期的细胞毒性将极大的降低伤口愈合速率。

[0003] 近几年,细菌感染的近红外(NIR)光热治疗因能有效规避使用传统抗生素存在的诸多问题,如抗菌谱窄、耐药性以及药物毒副作用大等,而受到研究人员的广泛关注。近红外光热抗菌技术因不具有特异的靶向性,故在杀灭细菌的同时也不会诱导耐药菌的产生。目前,大量的近红外光敏剂如:贵金属纳米粒子、碳纳米材料、金属与非金属的氧化物以及一些高分子光敏剂等,已经被逐渐应用于近红外光热抗菌和抗肿瘤的治疗。然而,这些近红外光敏剂仍然存在一些问题,譬如,成本较高、近红外光热效率低、细胞相容性差等。

发明内容

[0004] 本发明目的在于针对现有技术的不足,提供基于单宁酸/金属离子络合物的NIR光热转换材料及其制备方法,获得一种兼具良好的细胞相容性、近红外光热效率高、成本低廉、无毒副作用的光热抗菌和肿瘤治疗医用材料。

[0005] 本发明的主要技术构思是,单宁酸(TA)作为一种天然植物来源的多酚化合物,其具有抗氧化、捕捉自由基、抑菌的特性。将生物相容性较好的TA、金属离子(Fe^{3+} 、 Ru^{3+} 、 V^{3+})添加到医用材料中,利用TA、金属离子(Fe^{3+} 、 Ru^{3+} 、 V^{3+})形成的络合物的NIR光热转换作用,使材料在NIR的刺激下产生较高的热效应,从而达到抗菌的目的。同时,由于材料具有多空结构,吸液和止血效果优异。此外,NIR光照有利于组织的再生,对于伤口愈合将起到积极的促进作用,在保护伤口免收细菌感染及促进组织修复方面具有广阔的应用前景。单宁酸/金属离子络合物原料来源广泛,制备工艺简单且成本低廉,是一种理想的NIR光热转换材料,可广泛地应用于医疗领域,能够极大地降低治疗成本,具有切实的临床应用价值。

[0006] 本发明提供一种材料,具体是基于单宁酸/金属离子络合物的NIR光热转换材料,包括单宁酸/金属离子络合物,所述金属离子为 Fe^{3+} 、 Ru^{3+} 、 V^{3+} 中的至少一种。

[0007] 进一步地,还包括具有良好细胞、组织亲和性和相容性的材料,更进一步地,所述材料为天然材料,优选地,所述天然材料选自天然多糖、天然蛋白中的一种或两种组合。

[0008] 本发明提供一种医用材料,具体是基于单宁酸/金属离子络合物的NIR光热抗菌材料,包括单宁酸/金属离子络合物、天然多糖和天然蛋白。

[0009] 进一步地,所述天然多糖与天然蛋白构成多孔支架,TA和金属离子吸附在多孔支架表面及孔结构中。

[0010] 进一步地,所述单宁酸/金属离子络合物中,金属离子为 Fe^{3+} 、 Ru^{3+} 、 V^{3+} 中的至少一种。金属离子与TA形成的配合物,具有较好的光热转化能力,在NIR的刺激下产生较高的热效应,有效地杀灭伤口部位的细菌,促进组织的愈合。

[0011] 进一步地,按质量配比,天然多糖:天然蛋白:TA:金属离子=(50~80):(20~50):(0.1~10):(0.05~5)。优选地,天然多糖与天然蛋白的质量配比为2:1,在此配比下支架材料的力学性能相比于其他比例更好。

[0012] 进一步地,所述天然多糖为甲壳素、壳聚糖、纤维素、魔芋葡聚糖、海藻酸钠、透明质酸、淀粉、螺旋藻多糖中的至少一种。

[0013] 进一步地,所述天然蛋白为丝素蛋白、丝素纤维、纤连蛋白、白蛋白、明胶、胶原蛋白中的至少一种。天然蛋白具有较好的生物相容性,并可促进细胞的增殖。

[0014] 本发明提供的医用材料可用于细菌感染的光热治疗、光热抗肿瘤治疗中。特别是可用作抗菌皮肤敷料、伤口敷料和止血材料。其用作伤口敷料和止血材料具有优异的吸液能力,能吸收伤口渗出的血液并对伤口进行快速止血;此外,该敷料能将外界近红外刺激转换成局部高热,局部的高热能有效的抑制或杀死细菌进而避免伤口愈合期间的细菌感染;同时,TA/金属离子能显著提高敷料的细胞/组织亲和性,进而能促进皮肤组织再生和加速伤口愈合。

[0015] 本发明提供的上述NIR光热抗菌材料的制备方法,它包括如下内容:

[0016] (1) 单宁酸/金属离子配合物,或单宁酸和金属离子;

[0017] (2) 天然蛋白;

[0018] (3) 天然多糖;

[0019] (4) 在溶剂中混合;进一步地,所述溶剂选自水;

[0020] (5) 冷冻干燥。

[0021] 上述方法中,可以同时将(1)~(4)项内容组合,也可以将(1)~(3)中的两项先与(4)组合,组合后所得物质再与(1)~(3)中的剩余项、(4)组合实施,例如,先将(2)、(3)、(4)组合,所得物质再与(1)、(4)组合,所得混合物冷冻干燥即得所述材料;又例如先将(1)、(2)、(4)组合,所得物质再与(3)、(4)组合,所得混合物冷冻干燥即得所述材料;又例如先将(1)、(3)、(4)组合,所得物质再与(2)、(4)组合,所得混合物冷冻干燥即得所述材料。

[0022] 混合时可以采用滴加方式进行,例如将金属离子溶液滴加到分散有单宁酸的溶液中。

[0023] 进一步地,天然多糖和天然蛋白溶解于水配成天然多糖和天然蛋白总浓度为10~100mg/mL的天然多糖/天然蛋白的混合液。

[0024] 进一步地,单宁酸的添加量为使单宁酸在混合溶液中的浓度为0.1~10mg/mL。

[0025] 进一步地,金属离子溶液的滴加量为使滴加后得到的混合溶液中,金属离子的浓度为0.05~5mg/mL。

[0026] 本发明提供一种组合物,包括天然多糖、天然蛋白、TA、金属离子,以质量配比计,天然多糖:天然蛋白:TA:金属离子=(50~80):(20~50):(0.1~10):(0.05~5);进一步地,所述金属离子为 Fe^{3+} 、 Ru^{3+} 、 V^{3+} 中的至少一种。

[0027] 该组合物中:TA与金属离子可形成稳定的配合物,且具有光热转换的效用,且细胞相容性较好,与天然多糖、天然蛋白组合可得到具有光热抗菌作用的医用材料,从而应用于

光热抗菌治疗和光热抗肿瘤治疗中。

[0028] 与现有技术相比,本发明的有益效果:

[0029] 1. 本发明提供了一种新的光热抗菌医用材料、伤口敷料和止血材料,其原料全部来源于天然动、植物,具有良好的生物相容性和生物降解性能,同时TA/金属离子络合物不仅制备方法简单、光热转换效率高且具有优异的细胞/亲和性。

[0030] 2. 本发明制备的光热抗菌性材料,TA/金属离子的近红外光热转换效率高,且天然无毒副作用,具有优异的细胞/亲和性,能有效避免常规抗菌敷料存在的长期细胞毒性和耐药性等问题。并且,相比于传统的光热剂,TA/金属离子具有优异的组织亲和性,能加速细胞增殖、促进组织再生和加速伤口愈合。

[0031] 3. 本发明制备的抗菌材料用作止血材料具有优异的吸液能力,能对创面处进行快速的吸血和止血。

附图说明

[0032] 图1为实施例1制备的抗菌皮肤伤口敷料的形貌图。

[0033] 图2为实施例1制备的抗菌皮肤伤口敷料的体外抗菌性能。

[0034] 图3为实施例1制备的抗菌皮肤伤口敷料的止血性能。

[0035] 图4为实施例1制备的抗菌皮肤伤口敷料的体内皮肤修复结果。

具体实施方式

[0036] 以下通过实施例对本发明的上述内容作进一步的详细说明。应当理解,此处所描述的具体实例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。在不脱离本发明的精神和原则之内做的任何修改,以及根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的等同替换或者改进,均应包括在本发明的保护范围内。

[0037] 实施例1

[0038] A、将壳聚糖和丝素蛋白溶解于水中配置成30mg/mL的壳聚糖/丝素蛋白(CS/SF)的混合液(壳聚糖/丝素蛋白的质量比为2:1)。

[0039] B、将TA均匀分散到A步中制得到的壳聚糖/丝素蛋白的混合液中使其浓度为0.3mg/mL,然后再向混合液中滴加 Fe^{3+} 溶液并使混合液中铁离子的浓度为0.15mg/mL。

[0040] C、将B步制备的混合溶液的置于模具中,并将其转移到低温环境中使其凝结成冰状,最后利用冷冻干燥技术将其干燥,形成具有近红外光热抗菌皮肤敷料。对制备的敷料进行形貌表征,结果如图1所示,可见所得敷料具有丰富的多孔结构。CSTFe(1.5)是指由壳聚糖、丝蛋白、单宁酸、铁离子组成的支架结构,其中TA、 Fe^{3+} 的含量分别为150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。CSTFe(3)、CSTFe(5)、CSTFe(10)代表TA含量依次增多,为300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。可见随着TA含量增多,孔的大小有所收缩,但依然保持着较好的多孔形貌,使得材料具有良好的反复压缩及吸湿性能。

[0041] 对制备的敷料进行抗菌测试

[0042] 测试方法:预先对制备的抗菌皮肤敷料制备做灭菌处理后,然后将灭菌后的抗菌皮肤敷料平铺在孔板底部,加入大肠杆菌或金黄色葡萄球菌(106CFU)。将抗菌敷料替换为纯壳聚糖/丝蛋白(未引入单宁酸和金属离子)按照相同方法设置纯壳聚糖/丝蛋白组,另再

设置一组空白对照组。以上三组分别平行设置两组,一组进行近红外光照,一组不进行光照。将三组均于37℃烘箱培养12个小时。取孵育后的菌液进行固体平板实验,然后培养12个小时后,拍照统计菌落。

[0043] 测试结果:如图2所示所得敷料具有较好的光热抗菌效果。相比对照组及纯壳聚糖/丝蛋白组,抗菌敷料组具有较好的光热效果,不管是对革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌)还是阴性菌(大肠杆菌)的抗菌率可以达到将近100%。

[0044] 对制备的敷料进行止血测试

[0045] 测试方法:将SD大鼠进行断尾模型建立,将老鼠的尾巴切除三分之一,供设置四组,分别用纱布,壳聚糖/丝蛋白及本发明制备的含有TA/Fe³⁺的敷料进行止血处理,没有做任何处理的作为对照组。在敷料底部放置一块干净的滤纸,统计失血量,并进行拍照。

[0046] 测试结果:如图3所示,本发明制备的抗菌敷料组具有较好的止血效果,可以在30秒钟之内就能起到止血的效果。

[0047] 对制备的辅料进行皮肤组织修复实验

[0048] 实验方法:在老鼠的背部建立一个8毫米直径的圆形缺损模型,然后将消毒处理后的本发明制备的敷料平铺在伤口表面,同时设置不做任何处理的对照组。分别在第0,7,15天对老鼠的缺损部位进行拍照,比较皮肤修复的效果。

[0049] 实验结果:如图4所示,本发明制备的敷料能够有效地促进皮肤组织修复,具有较好的促组织修复能力,可以在15天内就能够使得伤口完全愈合,组织得以修复。

[0050] 实施例2

[0051] A、将透明质酸和胶原蛋白溶解于水中配置成30mg/mL的透明质酸/胶原蛋白的混合液(透明质酸/胶原蛋白的质量比为1:1)。

[0052] B、将TA均匀分散到A步中制得到的透明质酸/胶原蛋白的混合液中使其浓度为0.2mg/mL,然后再向混合液中滴加V³⁺溶液并使混合液中钒离子的浓度为0.1mg/mL。

[0053] C、将B步制备的混合溶液的置于模具中,并将其转移到低温环境中使其凝结成冰状,最后利用冷冻干燥技术将其干燥,形成具有近红外光热抗菌皮肤敷料。

[0054] 实施例3

[0055] A、将海藻酸钠和白蛋白溶解于水中配置成40mg/mL的海藻酸钠/白蛋白的混合液(海藻酸钠/白蛋白的质量比为3:1)。

[0056] B、将TA均匀分散到A步中制得到的海藻酸钠/白蛋白的混合液中使其浓度为1mg/mL,然后再向混合液中滴加Fe³⁺并使混合液中铁离子的浓度为0.5mg/mL。

[0057] C、将B步制备的混合溶液的置于模具中,并将其转移到低温环境中使其凝结成冰状,最后利用冷冻干燥技术将其干燥,形成具有近红外光热抗菌皮肤敷料。

[0058] 实施例4

[0059] A、将壳聚糖和丝素蛋白溶解于水中配置成30mg/mL的壳聚糖/丝素蛋白的混合液(壳聚糖/丝素蛋白的质量比为2:1)。

[0060] B、将TA均匀分散到A步中制得到的壳聚糖/丝素蛋白的混合液中使其浓度为0.3mg/mL,然后再向混合液中滴加Fe³⁺并使混合液中铁离子的浓度为0.15mg/mL。

[0061] C、将B步制备的混合溶液的置于模具中,并将其转移到低温环境中使其凝结成冰状,最后利用冷冻干燥技术将其干燥,形成具有近红外光热抗菌皮肤敷料。

[0062] 实施例5

[0063] A、将壳聚糖和明胶溶解于水中配置成40mg/mL的壳聚糖/明胶的混合液(壳聚糖/明胶的质量比为3:1)。

[0064] B、将TA均匀分散到A步中制得到的壳聚糖/明胶的混合液中使其浓度为1mg/mL,然后再向混合液中滴加 Fe^{3+} 并使混合液中铁离子的浓度为0.5mg/mL。

[0065] C、将B步制备的混合溶液的置于模具中,并将其转移到低温环境中使其凝结成冰状,最后利用冷冻干燥技术将其干燥,形成具有近红外光热抗菌皮肤敷料。

[0066] 实施例6

[0067] A、将壳聚糖和丝素蛋白溶解于水中配置成30mg/mL的壳聚糖/丝素蛋白的混合液(壳聚糖/丝素蛋白的质量比为2:1)。

[0068] B、将TA均匀分散到A步中制得到的壳聚糖/丝素蛋白的混合液中使其浓度为0.3mg/mL,然后再向混合液中滴加 Ru^{3+} 并使混合液中 Ru^{3+} 的浓度为0.15mg/mL。

[0069] C、将B步制备的混合溶液的置于模具中,并将其转移到低温环境中使其凝结成冰状,最后利用冷冻干燥技术将其干燥,形成具有近红外光热抗菌皮肤敷料。

[0070] 实施例7

[0071] A、将纤维素和丝素纤维溶解于水中配置成40mg/mL的纤维素/丝素纤维的混合液(纤维素和丝素纤维的质量比为1:1)。

[0072] B、将TA均匀分散到A步中制得到的壳聚糖/丝素蛋白的混合液中使其浓度为0.6mg/mL,然后再向混合液中滴加 Ru^{3+} 并使混合液中金属离子的浓度为0.3mg/mL。

[0073] C、将B步制备的混合溶液的置于模具中,并将其转移到低温环境中使其凝结成冰状,最后利用冷冻干燥技术将其干燥,形成具有近红外光热抗菌皮肤敷料。

[0074] 实施例8

[0075] A、将魔芋葡聚糖和纤连蛋白溶解于水中配置成30mg/mL的魔芋葡聚糖/纤连蛋白的混合液(魔芋葡聚糖和纤连蛋白的质量比为2:1)。

[0076] B、将TA均匀分散到A步中制得到的壳聚糖/丝素蛋白的混合液中使其浓度为3mg/mL,然后再向混合液中滴加 V^{3+} 并使混合液中金属离子的浓度为2mg/mL。

[0077] C、将B步制备的混合溶液的置于模具中,并将其转移到低温环境中使其凝结成冰状,最后利用冷冻干燥技术将其干燥,形成具有近红外光热抗菌皮肤敷料。

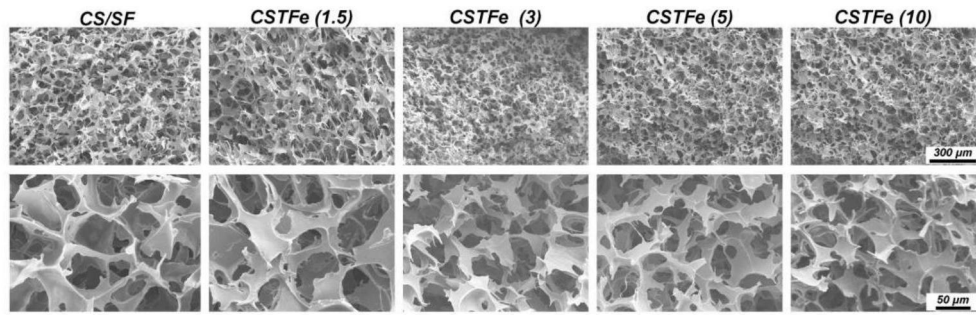


图1

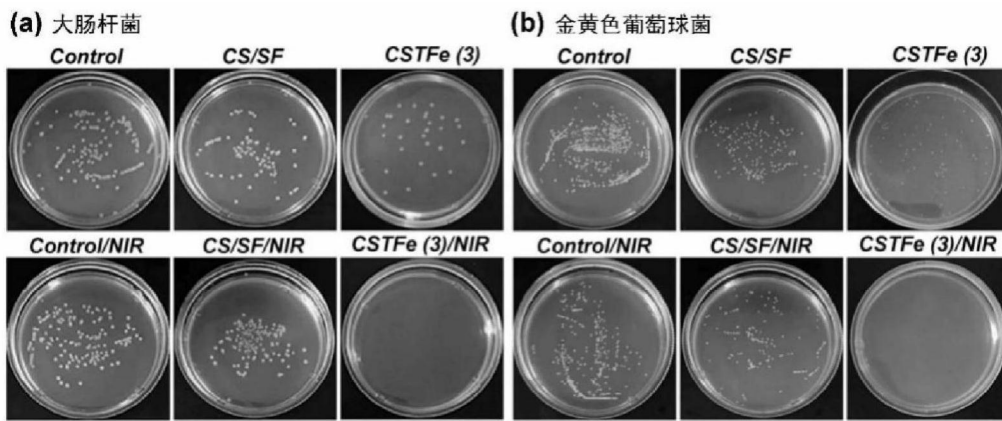


图2

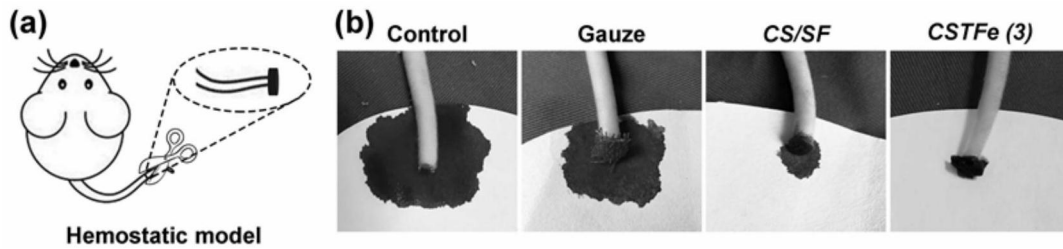


图3

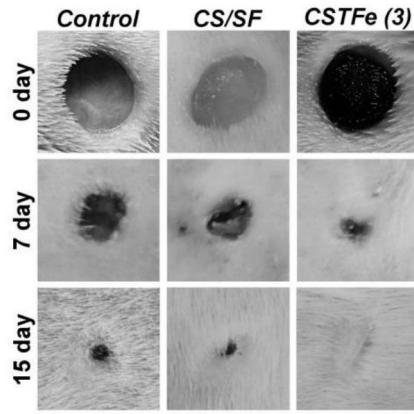


图4