



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115429927 A

(43) 申请公布日 2022.12.06

(21) 申请号 202211117628.0

A61L 15/20 (2006.01)

(22) 申请日 2022.09.14

(71) 申请人 广东省东莞市质量监督检测中心
地址 523808 广东省东莞市松山湖科技产
业园区工业南路2号

申请人 广东湛江海洋医药研究院

(72) 发明人 张洋 刘允 原红梅 许月莹
王小茹 赖毅东 冯淑媛 王凯芬

(74) 专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限
公司 44102

专利代理师 牛念

(51) Int. Cl.

A61L 15/46 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

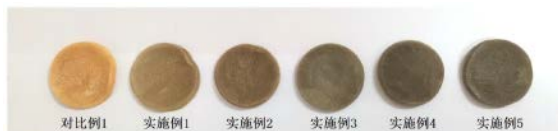
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料及
制备方法与应用

(57) 摘要

本发明属于创伤修复材料技术领域,具体涉
及一种海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料
及制备方法与应用。该抗菌敷料各组分共同协同
作用,在近红外光的照射下,具有较好的光热循
环效果,能提高创伤处的温度,显著增强杀菌效
果;并且,所负载的苹果多酚本身就具有抗菌效
果,与光热效应相结合,可以协同提高杀菌效果,
在不添加抗生素的前提下避免创伤感染、发炎。
另外的,海藻酸钠与苹果多酚均具有较好的促进
创伤愈合的效果,且生物相容性良好,生物安全
性高,非常适合各种创伤的修复中。



1. 一种海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料,其特征在于,所述光热抗菌敷料以铁离子与海藻酸钠交联构建敷料基质,负载苹果多酚。
2. 根据权利要求1所述光热抗菌敷料,其特征在于,所述苹果多酚的含量为海藻酸钠质量的1~15%。
3. 根据权利要求1所述光热抗菌敷料,其特征在于,所述苹果多酚包括绿原酸、儿茶素、表儿茶素、苹果缩合丹宁、根皮甙、根皮素、花青素。
4. 权利要求1~3任一所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料的制备方法,其特征在于,具体包括以下步骤:
 - S1、将海藻酸钠溶液与苹果多酚溶液混合均匀,消泡,预冷冻,冷冻干燥,得预制敷料;
 - S2、将步骤S1所得预制敷料用铁盐溶液浸泡充分反应,洗涤,预冷冻,冷冻干燥,即得。
5. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,步骤S1中,所述海藻酸钠溶液与苹果多酚溶液混合均匀后,海藻酸钠溶液的浓度为5~15mg/mL。
6. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,步骤S1中,所述海藻酸钠溶液与苹果多酚溶液混合均匀后,苹果多酚的浓度为0.05~2.25mg/mL。
7. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,步骤S1中,所述消泡的温度为1~10℃。
8. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,步骤S1、S2中,所述预冷冻的温度为-30~-10℃,所述冷冻干燥的温度为-50~-30℃。
9. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,步骤S2中,所述铁盐选自氯化铁、硫酸铁、硝酸铁中的一种或多种。
10. 权利要求1~3任一所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料在制备创伤修复药物、医疗器械中的应用。

海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料及制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明属于创伤修复材料技术领域。更具体地,涉及一种海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料及制备方法与应用。

背景技术

[0002] 创面和慢性病均会引起不同程度的伤口,如若长久不愈合,会严重影响患者的正常生活并对健康带来极大的危害。其中,伤口如果出现细菌感染,还会导致严重的伤口炎症甚至死亡。可见,创伤抗菌愈合非常的重要。

[0003] 医用敷料是用来覆盖皮肤创伤的一类敷料,对伤口起到保护作用从而促进伤口的愈合。许多人工合成类以及天然基创伤敷料被开发用于创伤修复,但是人工合成类敷料的生物安全性验证花费巨大且耗时,而天然材料如胶原蛋白、丝素、海藻酸钠、壳聚糖、无机矿物等不仅安全无毒,并且具有较好的生物相容性、生物可降解性、组织修复性、抗菌活性、止血功效,更适合用于制备创伤敷料。此外,目前大部分已商业化的创伤敷料面临的另一个问题是大部分敷料不具备抗菌性能,为了提高敷料的抗菌效果,中国专利申请CN111518288A公开了一种复合水凝胶伤口敷料,该敷料以胺化胶原蛋白和氧化海藻酸钠为基材,通过载入多粘菌素B硫酸盐与杆菌肽两种多肽类抗生素来制备得到复合水凝胶敷料,具有较好的促伤口愈合和抗菌杀菌效果。但是简单地通过添加抗生素来提高敷料的抗菌效果可能存在潜在的生物毒性,并容易导致耐药细菌甚至超级细菌的产生。

发明内容

[0004] 本发明要解决的技术问题是克服现有天然来源敷料抗菌性差、结合抗生素易导致耐药细菌或超级细菌的缺陷和不足,提供一种具有较好抗菌效果的海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料。

[0005] 本发明的目的是提供所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料的制备方法。

[0006] 本发明另一目的是提供所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料在制备创伤修复药物、医疗器械中的应用。

[0007] 本发明上述目的通过以下技术方案实现:

[0008] 一种海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料,所述光热抗菌敷料以铁离子与海藻酸钠交联构建敷料基质,负载苹果多酚。

[0009] 本发明中,将铁离子与海藻酸钠交联反应,可以固化得到敷料基质,进一步负载具有抗菌活性的苹果多酚制备得到的抗菌敷料。经过实验证明,该抗菌敷料各组分共同协同作用,在近红外光的照射下,具有较好的光热循环效果,能提高创伤处的温度,显著增强杀菌效果;并且,所负载的苹果多酚本身就具有抗菌效果,与光热效应相结合,可以协同提高杀菌效果,在不添加抗生素的前提下避免创伤感染、发炎。另外的,海藻酸钠与苹果多酚均具有较好的促进创伤愈合的效果,且生物相容性良好,生物安全性高,非常适合各种创伤的修复中。

- [0010] 优选地,所述苹果多酚的含量为海藻酸钠质量的1~15%。
- [0011] 进一步地,所述苹果多酚包括绿原酸、儿茶素、表儿茶素、苹果缩合丹宁、根皮甙、根皮素、花青素。可以直接购买也可以提取制备。
- [0012] 另外的,本发明还提供了所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料的制备方法,具体包括以下步骤:
- [0013] S1、将海藻酸钠溶液与苹果多酚溶液混合均匀,消泡,预冷冻,冷冻干燥,得预制敷料;
- [0014] S2、将步骤S1所得预制敷料用铁盐溶液浸泡充分反应,洗涤,预冷冻,冷冻干燥,即得。
- [0015] 进一步地,步骤S1中,所述海藻酸钠溶液与苹果多酚溶液混合均匀后,海藻酸钠溶液的浓度为5~15mg/mL。优选地,所述海藻酸钠溶液与苹果多酚溶液混合均匀后,海藻酸钠溶液的浓度为10mg/mL。
- [0016] 更进一步地,步骤S1中,所述海藻酸钠溶液与苹果多酚溶液混合均匀后,苹果多酚的浓度为0.05~2.25mg/mL。优选地,所述海藻酸钠溶液与苹果多酚溶液混合均匀后,苹果多酚的浓度为0.25-1.25mg/mL。
- [0017] 进一步地,步骤S1中,所述消泡的温度为1~10℃。优选地,所述消泡的时间为4~12h。更优选地,所述消泡的时间为6h。
- [0018] 优选地,可以通过模具得到特定形状大小的敷料。
- [0019] 更进一步地,步骤S1、S2中,所述预冷冻的温度为-30~-10℃,所述冷冻干燥的温度为-50~-30℃。优选地,所述预冷冻的时间为6~18h,更优选地,所述预冷冻的时间为12h。优选地,所述冷冻干燥的时间为8~24h,更优选地,所述冷冻干燥的时间为12h。
- [0020] 进一步地,步骤S2中,所述铁盐选自氯化铁、硫酸铁、硝酸铁中的一种或多种。
- [0021] 更进一步地,步骤S2中,所述铁盐溶液的铁离子浓度为200~400mM。优选地,所述铁盐溶液的铁离子浓度为300mM。
- [0022] 进一步地,步骤S2中,所述浸泡反应的时间为15~45min。优选地,所述浸泡反应的时间为30min。
- [0023] 另外的,本发明还要求保护所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料在制备创伤修复药物、医疗器械中的应用。
- [0024] 本发明具有以下有益效果:
- [0025] 所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料各组分共同协同作用,在近红外光的照射下,具有较好的光热循环效果,能提高创伤处的温度,显著增强杀菌效果,还能多次光照持续抗菌;并且,所负载的苹果多酚本身就具有抗菌效果,与光热效应相结合,可以协同提高杀菌效果,在不添加抗生素的前提下避免创伤感染、发炎。另外的,海藻酸钠与苹果多酚均具有较好的促进创伤愈合的效果,且生物相容性良好,生物安全性高,非常适合各种创伤的修复中。

附图说明

- [0026] 图1为本发明实施例和对比例制备的抗菌敷料的外观图。
- [0027] 图2为本发明实施例和对比例制备的抗菌敷料在808nm近红外光照射下的光热升

温曲线图。

[0028] 图3为本发明实施例和对比例制备的抗菌敷料在光照及非光照条件下对大肠杆菌的体外抗菌效果测试结果统计图。

[0029] 图4为本发明实施例和对比例制备的抗菌敷料在光照及非光照条件下对金黄色葡萄球菌的体外抗菌效果测试结果统计图。

具体实施方式

[0030] 以下结合说明书附图和具体实施例来进一步说明本发明,但实施例并不对本发明做任何形式的限定。除非特别说明,本发明采用的试剂、方法和设备为本技术领域常规试剂、方法和设备。

[0031] 其中,海藻酸钠(SA)购自上海阿拉丁,苹果多酚(APP)购自陕西夏州生物科技有限公司。

[0032] 除非特别说明,以下实施例所用试剂和材料均为市购。

[0033] 实施例1一种海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料SA/Fe/APP(0.25)

[0034] 所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料的制备具体包括以下步骤:

[0035] S1、将400mg SA溶于20mL超纯水配成2%的SA溶液,将10mg APP溶于20mL超纯水配置成浓度为0.5mg/mL的APP溶液,然后将10mL SA溶液与10mL APP溶液搅拌混和30min(APP终浓度为0.25mg/mL),取4mL混匀的混合液加入模具中,将模具置于4℃放置6h进行消泡,脱气后将模具放置-20℃预冷冻12h,-40℃冷冻干燥12h,得预制敷料;

[0036] S2、将步骤S1所得预制敷料用5mL 300mM的FeCl₃水溶液浸泡30min,用超纯水清洗至无色,置于-20℃预冷冻12h,最后-40℃冷冻干燥12h,得到海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料SA/Fe/APP(0.25),敷料外观如图1所示。

[0037] 实施例2一种海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料SA/Fe/APP(0.5)

[0038] 所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料的制备具体包括以下步骤:

[0039] S1、将400mg SA溶于20mL超纯水配成2%的SA溶液,将20mg APP溶于20mL超纯水配置成浓度为1mg/mL的APP溶液,然后将10mL SA溶液与10mL APP溶液搅拌混和30min(APP终浓度为0.5mg/mL),取4mL混匀的混合液加入模具中,将模具置于4℃放置6h进行消泡,脱气后将模具放置-20℃预冷冻12h,-40℃冷冻干燥12h,得预制敷料;

[0040] S2、将步骤S1所得预制敷料用5mL 300mM的FeCl₃水溶液浸泡30min,用超纯水清洗至无色,置于-20℃预冷冻12h,最后-40℃冷冻干燥12h,得到海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料SA/Fe/APP(0.5),敷料外观如图1所示。

[0041] 实施例3一种海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料SA/Fe/APP(0.75)

[0042] 所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料的制备具体包括以下步骤:

[0043] S1、将400mg SA溶于20mL超纯水配成2%的SA溶液,将30mg APP溶于20mL超纯水配置成浓度为1.5mg/mL的APP溶液,然后将10mL SA溶液与10mL APP溶液搅拌混和30min(APP终浓度为0.75mg/mL),取4mL混匀的混合液加入模具中,将模具置于4℃放置6h进行消泡,脱气后将模具放置-20℃预冷冻12h,-40℃冷冻干燥12h,得预制敷料;

[0044] S2、将步骤S1所得预制敷料用5mL 300mM的FeCl₃水溶液浸泡30min,用超纯水清洗至无色,置于-20℃预冷冻12h,最后-40℃冷冻干燥12h,得到海藻酸钠复合苹果多酚的光热

抗菌敷料SA/Fe/APP (0.75), 敷料外观如图1所示。

[0045] 实施例4一种海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料SA/Fe/APP (1.0)

[0046] 所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料的制备具体包括以下步骤:

[0047] S1、将400mg SA溶于20mL超纯水配成2%的SA溶液,将40mg APP溶于20mL超纯水配置成浓度为2mg/mL的APP溶液,然后将10mL SA溶液与10mL APP溶液搅拌混和30min (APP终浓度为1mg/mL),取4mL混匀的混合液加入模具中,将模具置于4℃放置6h进行消泡,脱气后将模具放置-20℃预冷冻12h,-40℃冷冻干燥12h,得预制敷料;

[0048] S2、将步骤S1所得预制敷料用5mL 300mM的FeCl₃水溶液浸泡30min,用超纯水清洗至无色,置于-20℃预冷冻12h,最后-40℃冷冻干燥12h,得到海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料SA/Fe/APP (1.0),敷料外观如图1所示。

[0049] 实施例5一种海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料SA/Fe/APP (1.25)

[0050] 所述海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料的制备具体包括以下步骤:

[0051] S1、将400mg SA溶于20mL超纯水配成2%的SA溶液,将50mg APP溶于20mL超纯水配置成浓度为2.5mg/mL的APP溶液,然后将10mL SA溶液与10mL APP溶液搅拌混和30min (APP终浓度为1.25mg/mL),取4mL混匀的混合液加入模具中,将模具置于4℃放置6h进行消泡,脱气后将模具放置-20℃预冷冻12h,-40℃冷冻干燥12h,得预制敷料;

[0052] S2、将步骤S1所得预制敷料用5mL 300mM的FeCl₃水溶液浸泡30min,用超纯水清洗至无色,置于-20℃预冷冻12h,最后-40℃冷冻干燥12h,得到海藻酸钠复合苹果多酚的光热抗菌敷料SA/Fe/APP (1.25),敷料外观如图1所示。

[0053] 对比例1一种海藻酸钠抗菌敷料SA/Fe

[0054] 所述海藻酸钠抗菌敷料的制备具体包括以下步骤:

[0055] S1、将400mg SA溶于20mL超纯水配成2%的SA溶液,将10mL SA溶液与10mL超纯水搅拌混和30min,取4mL混匀的混合液加入模具中,将模具置于4℃放置6h进行消泡,脱气后将模具放置-20℃预冷冻12h,-40℃冷冻干燥12h,得预制敷料;

[0056] S2、将步骤S1所得预制敷料用5mL 300mM的FeCl₃水溶液浸泡30min,用超纯水清洗至无色,置于-20℃预冷冻12h,最后-40℃冷冻干燥12h,得到海藻酸钠抗菌敷料SA/Fe,敷料外观如图1所示。

[0057] 应用例1抗菌敷料的光热性能评价

[0058] 使用808nm的光源对抗菌敷料样品进行持续照射,记录样品的实时温度,绘制升温曲线,通过敷料经光照后的升温曲线评价其光热性能。

[0059] 具体方法如下:

[0060] 将实施例和对比例制备得到的实施例1、实施例2、实施例3、实施例4、实施例5、对比例1敷料制成大小为Φ8mm×2mm的样片,置于EP管中并加入1mL超纯水,用输出功率为1.0W/cm²的808nm点光源照射样品10min,使用热成像仪记录样品的实时温度,采集间隔为30s。

[0061] 实验结果如图2所示,由图可见,添加APP的敷料在光照10min后温度上升了11~32℃,升温明显大于未添加APP的敷料,且添加APP的光热抗菌敷料升温曲线呈现时间和浓度依赖性。

[0062] 应用例2抗菌敷料的体外抗菌(大肠杆菌E.Coli)效果

[0063] 1、实验材料

[0064] 细菌:大肠杆菌(ATCC25922)。

[0065] 市购的LB固体培养基, LB液体培养基。

[0066] 实施例和对比例制备得到的抗菌敷料样片。

[0067] 2、实验分组

[0068] 避光对照组:避光空白对照,即细菌不经敷料和光照处理。

[0069] 光照对照组:光照空白对照,即细菌不经敷料但经光照处理。

[0070] 避光实验组:细菌只经敷料处理。

[0071] 光照实验组:细菌经敷料和光照处理。

[0072] 3、抗菌敷料对大肠杆菌的抗菌效果评价

[0073] 在48孔板中加入细菌悬浮液,加入抗菌敷料样片,对照组不经敷料处理,孔板经光照或避光处理后放置于恒温摇床中继续培养12h;最后取适量菌液用酶标仪测定菌液在600nm处的光密度值,评价细菌存活率及敷料样片的抗菌效果。具体方法如下:

[0074] S1、用接种环蘸取平板上的大肠杆菌单菌落于10mL LB液体培养基中,放入37℃、100rpm摇床上培养12h,取出,3000rpm离心5min,除去上清,用适量LB液体培养基重悬细菌,配制成 1.0×10^8 CFU/mL的菌液用于实验;

[0075] S2、将敷料制成大小为 $\Phi 8\text{mm} \times 2\text{mm}$ 的样片,放入含有0.5mL 1×10^8 CFU/mL菌液的48孔板中;

[0076] S3、光照组用808nm点光源照射10min,避光组不做处理;光照结束后,各实验组均补加0.5mL LB培养基,置于37℃、100rpm恒温摇床中培养12h;取适量菌液用酶标仪测定菌液在600nm处的光密度值。

[0077] 4、实验结果

[0078] 结果如图3所示,由图可见,避光对照组细菌光密度值较高,说明细菌存活情况较好,光照对照组细菌光密度值与避光对照组相比无明显差别,说明光照对细菌存活率无影响。光照实验组细菌光密度值明显低于避光对照组,表明光照实验组细菌存活率较低,说明光热抗菌敷料在光照条件下对大肠杆菌具有显著抗菌效果。

[0079] 应用例3抗菌敷料的体外抗菌(金黄色葡萄球菌*S.aureus*)效果

[0080] 1、实验材料

[0081] 细菌:金黄色葡萄球菌(ATCC25923)。

[0082] 市购的LB固体培养基, LB液体培养基。

[0083] 实施例和对比例制备得到的抗菌敷料样片。

[0084] 2、实验分组

[0085] 避光对照组:避光空白对照,即细菌不经敷料和光照处理。

[0086] 光照对照组:光照空白对照,即细菌不经敷料但经光照处理。

[0087] 避光实验组:细菌只经敷料处理。

[0088] 光照实验组:细菌经敷料和光照处理。

[0089] 3、抗菌敷料对金黄色葡萄球菌的抗菌效果评价

[0090] 在48孔板中加入细菌悬浮液,加入抗菌敷料样片,对照组不经敷料处理,孔板经光照或避光处理后放置于恒温摇床中继续培养12h;最后取适量菌液用酶标仪测定菌液在

600nm处的光密度值,评价细菌存活率及敷料样片的抗菌效果。具体方法如下:

[0091] S1、用接种环蘸取平板上的金黄色葡萄球菌单菌落于10mL LB液体培养基中,放入37℃、100rpm摇床上培养12h,取出,3000rpm离心5min,除去上清,用适量LB液体培养基重悬细菌,配制成 1.0×10^8 CFU/mL的菌液用于实验;

[0092] S2、将敷料制成大小为 $\Phi 8\text{mm} \times 2\text{mm}$ 的样片,放入含有0.5mL 1×10^8 CFU/mL菌液的48孔板中;

[0093] S3、光照组用808nm点光源照射10min,避光组不做处理;光照结束后,各实验组均补加0.5mL LB培养基,置于37℃、100rpm恒温摇床中培养12h;取适量菌液用酶标仪测定菌液在600nm处的光密度值。

[0094] 4、实验结果

[0095] 结果如图4所示,由图可见,避光对照组细菌光密度值较高,说明细菌存活情况较好,光照对照组细菌光密度值与避光对照组相比无明显差别,说明光照对细菌存活率无影响。光照实验组细菌光密度值明显低于避光对照组,表明光照实验组细菌存活率较低,说明光热抗菌敷料在光照条件下对金黄色葡萄球菌具有显著抗菌效果。

[0096] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。



图1

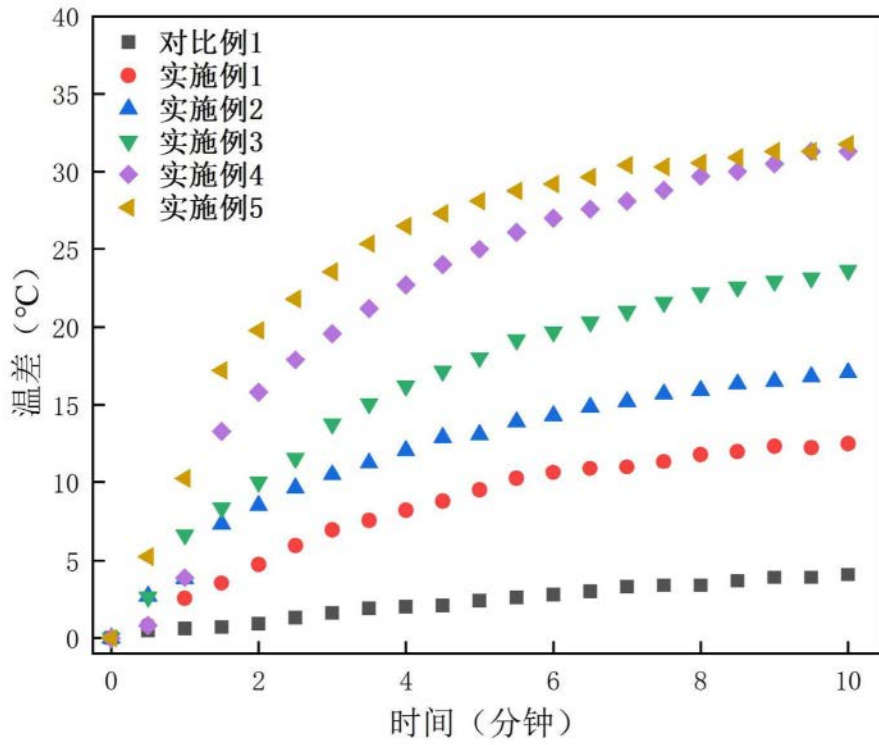


图2

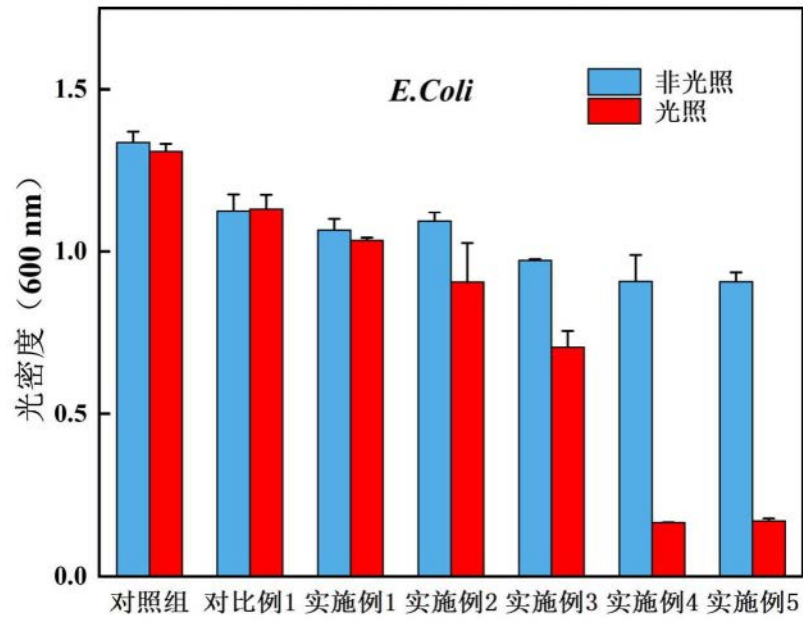


图3

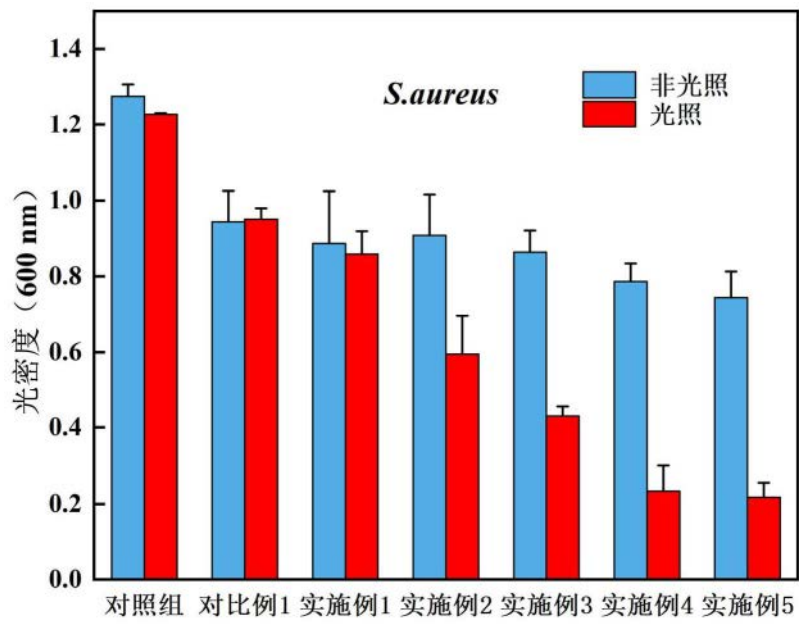


图4