



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112451738 B

(45) 授权公告日 2021.12.28

(21) 申请号 202011380609.8

审查员 周丹

(22) 申请日 2020.11.30

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112451738 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(73) 专利权人 西安交通大学

地址 710049 陕西省西安市咸宁西路28号

(72) 发明人 钱军民 纪利杰 胥伟军

(74) 专利代理机构 西安通大专利代理有限责任

公司 61200

代理人 安彦彦

(51) Int. Cl.

A61K 31/715 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种银离子多糖聚合物抗菌敷料及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种银离子多糖聚合物抗菌敷料及制备方法,以1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和N-羟基琥珀酰亚胺为碳二亚胺试剂,将含酰肼基团的有机小分子接枝于含羧基的多糖聚合物上,得到改性度为2%~100%的酰肼化多糖聚合物;将酰肼化多糖聚合物溶于水中配制成溶液,然后加入银盐溶液,混合均匀后静置,获得银离子多糖聚合物水凝胶;银离子多糖聚合物水凝胶经过冷冻干燥,得到银离子多糖聚合物抗菌敷料。本发明的银离子多糖聚合物抗菌敷料具有力学性能好、抗菌效果优异、生物相容性优异、银离子释放速度可控等优点,制备方法简单高效、工艺条件温和,可广泛用于皮肤创面保护及感染治疗等。

1. 一种银离子多糖聚合物抗菌敷料的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 以1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和N-羟基琥珀酰亚胺为碳二亚胺试剂,将含酰肼基团的有机小分子接枝于含羧基的多糖聚合物上,得到改性度为2%~100%的酰肼化多糖聚合物;具体过程为:向多糖聚合物水溶液中加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和N-羟基琥珀酰亚胺,然后调节pH值为4.5~6.5;再加入含两个酰肼基团的有机小分子,于室温反应12小时~36小时后透析,冷冻干燥,得到改性度为2%~100%的酰肼化多糖聚合物;其中,含酰肼基团的有机小分子含两个酰肼基团;含羧基的多糖聚合物为透明质酸、海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基壳聚糖、羧甲基葡聚糖、肝素或软骨素;

(2) 将酰肼化多糖聚合物溶于水中配制成质量浓度为0.1%~10%的溶液,然后加入银盐溶液,得到混合液,混合液总中银质量含量为0.01%~2%,混合均匀后静置,获得银离子多糖聚合物水凝胶;

(3) 银离子多糖聚合物水凝胶经过冷冻干燥,得到银离子多糖聚合物抗菌敷料。

2. 根据权利要求1所述的一种银离子多糖聚合物抗菌敷料的制备方法,其特征在于:多糖聚合物水溶液的质量浓度为0.3%~10%。

3. 根据权利要求1所述的一种银离子多糖聚合物抗菌敷料的制备方法,其特征在于:N-羟基琥珀酰亚胺的物质的量为1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量的1.1-1.5倍;1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量与多糖聚合物中待改性羧基的物质的量相同,含两个酰肼基团的有机小分子中酰肼基团的物质的量为多糖聚合物中待改性羧基的物质的量的4-30倍;

透析采用截留分子量为3000Da的透析袋,透析时间为2-3天,所述的冷冻干燥的温度为零下20摄氏度,冷冻干燥的时间为12小时~72小时。

4. 根据权利要求1所述的一种银离子多糖聚合物抗菌敷料的制备方法,其特征在于:所述的含羧基的多糖聚合物的分子量为20kDa~3000kDa。

5. 根据权利要求1所述的一种银离子多糖聚合物抗菌敷料的制备方法,其特征在于:含酰肼基团的有机小分子为3,3'-二硫代二丙酰肼、2,2'-二硫代二乙酰肼、4,4'-二硫代二丁酰肼、己二酸二酰肼、丙二酸二酰肼、丁二酸二酰肼或癸二酸二酰肼。

6. 根据权利要求1所述的一种银离子多糖聚合物抗菌敷料的制备方法,其特征在于:步骤(2)所述的银盐为硝酸银、醋酸银、氟化银、硫酸银或银氨络合物;步骤(2)中,静置时间为1分钟至120分钟;步骤(3)所述的冷冻干燥工艺为在零下60至零下10℃保持12小时至72小时。

7. 一种根据权利要求1-6中任意一项所述方法制备得到的银离子多糖聚合物抗菌敷料。

8. 一种如权利要求7所述的银离子多糖聚合物抗菌敷料在制备用于保护伤口及治疗伤口感染的药物中的应用。

一种银离子多糖聚合物抗菌敷料及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物医用抗菌敷料技术领域,具体涉及一种银离子多糖聚合物抗菌敷料及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 皮肤是保护机体的主要屏障,但常因创伤、疾病、长时间压迫等原因受到损害,此时细菌等病原体就会在伤口处生长、繁殖,容易造成伤口感染、创面愈合缓慢等问题。因此,使用纱布、绑带等敷料覆盖伤口尤其重要。然而,这些传统敷料缺乏抗菌功能,需要与抗生素配合使用,并且它们吸水和保水能力较差,更换频率较高。

[0003] 抗生素作为抗菌剂在感染伤口治疗中具有举足轻重的作用。然而,抗生素的大量使用会诱导细菌产生耐药性。更为严重的是,一些细菌会由单一耐药发展成多重耐药甚至泛耐药性,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等超级细菌。因此,需要不断开发新型抗生素,消耗大量人力、物力,还无法从根本上解决问题。频繁更换敷料会增加患者的痛苦和治疗费用。因此,开发具有广谱抗菌功能和高吸水能力的新型抗菌敷料,是皮肤损伤修复用敷料的发展方向,既可保护伤口、避免细菌感染、促进伤口快速愈合,又能减少敷料更换次数。

[0004] 银是经典的无机抗菌剂,具有微量、高效、广谱抗菌及不产生细菌耐药性等优点,是目前应用最为广泛的无机抗菌剂。然而,目前抗菌敷料中大都是以纳米银形式添加至敷料中,存在纳米银制备过程复杂、残留还原剂或表面活性剂等杂质,抗菌性能强烈依赖于纳米银颗粒的稳定性和分散性,以及银离子释放速度不可控、抗菌效果和生物相容性不够理想的问题。而使用银盐的敷料则存在银离子释放过快和高剂量潜在毒性等问题。

发明内容

[0005] 针对上述现有技术的不足,本发明的目的是提供一种银离子多糖聚合物抗菌敷料及其制备方法和应用,银离子多糖聚合物抗菌敷料是银离子为交联剂形成的,具有银离子长效释放和长期高效抗菌功能;该抗菌敷料避免了目前敷料中纳米银的制备过程及杂质的引入,并且制备方法简单、工艺条件温和、安全性和经济性更好。

[0006] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0007] 一种银离子多糖聚合物抗菌敷料的制备方法,包括以下步骤:

[0008] (1) 以1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和N-羟基琥珀酰亚胺为碳二亚胺试剂,将含酰肼基团的有机小分子接枝于含羧基的多糖聚合物上,得到改性度为2%~100%的酰肼化多糖聚合物;

[0009] (2) 将酰肼化多糖聚合物溶于水中配制成质量浓度为0.1%~10%的溶液,然后加入银盐溶液,得到混合液,混合液总中银质量含量为0.01%~2%,混合均匀后静置,获得银离子多糖聚合物水凝胶;

[0010] (3) 银离子多糖聚合物水凝胶经过冷冻干燥,得到银离子多糖聚合物抗菌敷料。

[0011] 本发明进一步的改进在于:步骤(1)的具体过程为:向多糖聚合物水溶液中加入1-

(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和N-羟基琥珀酰亚胺,然后调节pH值为4.5~6.5;再加入含两个酰肼基团的有机小分子,于室温反应12小时~36小时后透析,冷冻干燥,得到改性度为2%~100%的酰肼化多糖聚合物;其中,含酰肼基团的有机小分子含两个酰肼基团。

[0012] 本发明进一步的改进在于:多糖聚合物水溶液的质量浓度为0.3%~10%。

[0013] 本发明进一步的改进在于:N-羟基琥珀酰亚胺的物质的量为1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量的1.1-1.5倍;1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量与多糖聚合物中待改性羧基的物质的量相同,含两个酰肼基团的有机小分子中酰肼基团的物质的量为多糖聚合物中待改性羧基的物质的量的4-30倍;

[0014] 透析采用截留分子量为3000Da的透析袋,透析时间为2-3天,所述的冷冻干燥的温度为零下20摄氏度,冷冻干燥的时间为12小时~72小时。

[0015] 本发明进一步的改进在于:含羧基的多糖聚合物为透明质酸、海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基壳聚糖、羧甲基葡聚糖、肝素或软骨素。

[0016] 本发明进一步的改进在于:所述的含羧基的多糖聚合物的分子量为20kDa~3000kDa。

[0017] 本发明进一步的改进在于:含酰肼基团的有机小分子为3,3'-二硫代二丙酰肼、2,2'-二硫代二乙酰肼、4,4'-二硫代二丁酰肼、己二酸二酰肼、丙二酸二酰肼、丁二酸二酰肼或癸二酸二酰肼。

[0018] 本发明进一步的改进在于:步骤(2)所述的银盐为硝酸银、醋酸银、氟化银、硫酸银或银氨络合物;步骤(2)中,静置时间为1分钟至120分钟;步骤(3)所述的冷冻干燥工艺为在零下60至零下10℃保持12小时至72小时。

[0019] 一种根据上述方法制备得到的银离子多糖聚合物抗菌敷料。

[0020] 一种如上述的银离子多糖聚合物抗菌敷料在制备用于保护伤口及治疗伤口感染的药物中的应用。

[0021] 本发明与现有技术相比,具有以下有益效果:(1)本发明的银离子多糖聚合物抗菌敷料形成是通过银离子交联酰肼化高分子形成的,银离子通过配位作用发挥交联作用,无需引入专门的交联剂,且银离子含量可精准控制;(2)本发明的银离子多糖聚合物抗菌敷料中银离子被固定于高分子链上,可缓慢释放银离子直接发挥抗菌作用,安全性更高,既克服了现有直接引入银离子化合物作为抗菌剂存在的突释和作用时间短的缺点,又避免了以银纳米颗粒为抗菌剂时存在的还原过程、引入还原剂等杂质、释放速度无法控制等问题;(3)本发明的银离子多糖聚合物抗菌敷料中所用高分子为天然高分子,生物相容性优异,对银离子具有缓释作用,可避免银离子突释或富集导致的毒性,安全性更高;(4)本发明的银离子多糖聚合物抗菌敷料仅需要将酰肼化高分子与可溶性银盐混合均匀即可形成稳定的水凝胶材料,该制备方法简单、工艺条件温和,避免了现有技术多采用银纳米颗粒为抗菌剂时存在的制备方法繁琐,且粒径分布难控制以及纳米粒无法有效固定于辅料中等缺点。

附图说明

[0022] 图1为实施例1制成的银离子多糖聚合物抗菌水凝胶的光学照片。

[0023] 图2为实施例1制成的银离子多糖聚合物抗菌敷料的扫描电子显微镜照片。

[0024] 图3为实施例1制成的银离子多糖聚合物抗菌敷料经抑菌环法测得的抗菌效果图,其中,(a)为金黄色葡萄球菌,(b)为大肠杆菌。

具体实施方式

[0025] 下面将结合实施例对本发明进行详细描述,所举实例只是本发明的一部分,只用于说明本发明,并非用于限制本发明范围。

[0026] 本发明首先,利用碳二亚胺法将含二个酰肼基团的小分子接枝于含羧基的多糖聚合物分子上,得到改性度为2%~100%的酰肼化多糖聚合物;然后,经透析和冷冻干燥后制成水溶液;接着,将银盐水溶液加入其中并混合均匀,得到银离子多糖聚合物水凝胶;最后,经冷冻干燥制成银离子多糖聚合物抗菌敷料。

[0027] 具体的,本发明的一种银离子多糖聚合物抗菌敷料的制备方法,包括以下步骤:

[0028] (1) 将分子量为20kDa~3000kDa的多糖聚合物,如透明质酸、海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基壳聚糖、羧甲基葡聚糖、肝素或软骨素等,制成质量浓度为0.3%~10%的水溶液,然后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和N-羧基琥珀酰亚胺,N-羧基琥珀酰亚胺的物质的量是1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量的1.1-1.5倍,随后将该体系的pH值调至4.5~6.5;

[0029] (2) 加入含两个酰肼基团的有机小分子,具体为包括但不限于3,3'-二硫代二丙酰肼、2,2'-二硫代二乙酰肼、4,4'-二硫代二丁酰肼、己二酸二酰肼、丙二酸二酰肼、丁二酸二酰肼和癸二酸二酰肼中的一种,含两个酰肼基团的有机小分子中酰肼基团的物质的量为多糖聚合物中待改性羧基物质的量的4-30倍;维持pH不变,经室温反应12小时~36小时后用截留分子量为3000Da的透析袋对水透析2-3天,再经零下20摄氏度冷冻干燥12小时~72小时,得到改性度为2%~100%的酰肼化多糖聚合物;

[0030] (3) 将改性度为2%~100%的酰肼化多糖聚合物溶于水中配制成质量浓度为0.1%~10%的溶液,然后加入硝酸银、醋酸银、氟化银、硫酸银或银氨络合物等银盐溶液,得到混合物,使混合物中银质量含量为0.01%~2%,混合均匀后静置1分钟至120分钟,获得银离子多糖聚合物水凝胶;

[0031] (4) 银离子多糖聚合物水凝胶经过零下60至零下10摄氏度冷冻干燥12小时至72小时后得到银离子多糖聚合物抗菌敷料。

[0032] 所述的银离子多糖聚合物抗菌敷料可用于伤口保护及其感染治疗等。

[0033] 下面为具体实施例。

[0034] 本发明中的数量即物质的量。

[0035] 实施例1

[0036] (1) 将分子量为200kDa的透明质酸制成质量浓度为1%的水溶液,然后加入透明质酸中待改性羧基数量1倍量的1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和多糖聚合物中待改性羧基数量1.2倍量的N-羧基琥珀酰亚胺,随后将该体系的pH值调至5.5;

[0037] (2) 加入待改性羧基数量7.5倍的3,3'-二硫代二丙酰肼,期间维持pH不变,经室温反应18小时后用截留分子量为3000Da的透析袋对水透析2天,再经零下20摄氏度冷冻干燥24小时,得到改性度为10%的酰肼化透明质酸;

[0038] (3) 将酰肼化透明质酸溶于水中配制成质量浓度为2%的溶液,然后加入硝酸银,

使溶液中银质量含量为0.08%，混合均匀后静置2分钟获得银离子透明质酸水凝胶；

[0039] (4) 银离子透明质酸水凝胶经过零下30摄氏度冷冻干燥36小时后得到银离子透明质酸抗菌敷料。

[0040] 银离子透明质酸水凝胶宏观照片如图1显示，由图1可知，所得银离子多糖聚合物水凝胶为无色或淡黄色，说明没有纳米银颗粒或极少有纳米银颗粒形成。由其冷冻干燥得到的银离子透明质酸抗菌敷料经切片和喷金处理后进行电子显微镜观察，如图2所示，由图2可知，其微观结构呈现多孔结构，其孔径主要位于100至300微米范围内，且孔间为连通结构，这样的结构形式有利于吸收伤口渗出液以及细胞粘附、生长。

[0041] 银离子透明质酸抗菌敷料的抗菌性能表征采用金黄色葡萄球菌和大肠杆菌进行，用于评估其对革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌的抑菌效果。测试方法为：利用涂布器将100微升浓度为 10^6 CFU/毫升的细菌悬液均匀涂布于固体培养基上，然后将敷料试样放入培养皿内合适位置，置于37摄氏度恒温培养箱中培养24小时，测量抑菌环大小。使用未添加 Ag^+ 的0号试样作为对照组，1、2、3号试样均为实施例1制备的敷料，实验结果如图3所示。由图3中(a)和(b)所知，未添加 Ag^+ 的试样未出现抑菌圈，1、2、3号样品均出现了明显的抑菌圈，表明实施例1的敷料对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均具有优异的抗菌作用，可用于感染伤口的治疗。

[0042] 实施例2

[0043] (1) 将分子量为2000kDa的透明质酸制成质量浓度为0.5%的水溶液，然后加入透明质酸中待改性羧基数量1倍量的1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和1.2倍量的N-羟基琥珀酰亚胺，随后将该体系的pH值调至5.5；

[0044] (2) 加入改性羧基数量7.5倍的己二酸二酰肼，期间维持pH不变，经室温反应18小时后用截留分子量为3000Da的透析袋对水透析2天，再经零下20摄氏度冷冻干燥24小时，得到改性度为30%的酰肼化透明质酸；

[0045] (3) 将酰肼化透明质酸溶于水中配制成质量浓度为0.5%的溶液，然后加入硝酸银，使溶液中银质量含量为0.5%，混合均匀后静置2分钟获得银离子透明质酸水凝胶；

[0046] (4) 银离子透明质酸水凝胶经过零下30摄氏度冷冻干燥36小时后得到银离子透明质酸抗菌敷料。

[0047] 实施例3

[0048] (1) 将分子量为20kDa的海藻酸钠，制成质量浓度为0.3%的水溶液，然后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和N-羟基琥珀酰亚胺，N-羟基琥珀酰亚胺的物质的量是1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量的1.1倍，随后将该体系的pH值调至4.5；1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量为海藻酸钠中待改性羧基物质的量的1倍。

[0049] (2) 加入待改性羧基物质的量的30倍的含两个酰肼基团的有机小分子，具体为4,4'-二硫代二丁酰肼，并维持pH不变，经室温反应20小时后用截留分子量为3000Da的透析袋对水透析3天，再经零下20摄氏度冷冻干燥72小时，得到改性度为2%的酰肼化海藻酸钠；

[0050] (3) 将酰肼化多糖聚合物溶于水中配制成质量浓度为0.1%的溶液，然后加入硫酸银，得到混合物，使混合物中银质量含量为0.01%，混合均匀后静置1分钟，获得银离子海藻酸钠水凝胶；

[0051] (4) 银离子多糖聚合物水凝胶经过零下40摄氏度冷冻干燥30小时后得到银离子海藻酸钠抗菌敷料。

[0052] 实施例4

[0053] (1) 将分子量为3000kDa的羧甲基葡聚糖,制成质量浓度为10%的水溶液,然后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和N-羟基琥珀酰亚胺,N-羟基琥珀酰亚胺的物质的量是1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量的1.5倍,随后将该体系的pH值调至6.5;1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量为海藻酸钠中待改性羧基物质的量的1倍。

[0054] (2) 加入待改性羧基物质的量的15倍的丁二酸二酰肼,并维持pH不变,经室温反应30小时后用截留分子量为3000Da的透析袋对水透析2天,再经零下20摄氏度冷冻干燥50小时,得到改性度为50%的酰肼化羧甲基葡聚糖;

[0055] (3) 将酰肼化多糖聚合物溶于水中配制成质量浓度为5%的溶液,然后加入硫酸银,得到混合物,使混合物中银质量含量为2%,混合均匀后静置120分钟,获得银离子羧甲基葡聚糖水凝胶;

[0056] (4) 银离子多糖聚合物水凝胶经过零下60摄氏度冷冻干燥12小时后得到银离子羧甲基葡聚糖抗菌敷料。

[0057] 实施例5

[0058] (1) 将分子量为1000kDa的海藻酸钠,制成质量浓度为5%的水溶液,然后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和N-羟基琥珀酰亚胺,N-羟基琥珀酰亚胺的物质的量是1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量的1.3倍,随后将该体系的pH值调至5;1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的物质的量为海藻酸钠中待改性羧基物质的量的1倍。

[0059] (2) 加入待改性羧基数量4倍的4,4'-二硫代二丁酰肼,并维持pH不变,经室温反应15小时后用截留分子量为3000Da的透析袋对水透析3天,再经零下20摄氏度冷冻干燥40小时,得到改性度为80%的酰肼化海藻酸钠;

[0060] (3) 将酰肼化多糖聚合物溶于水中配制成质量浓度为10%的溶液,然后加入硫酸银,得到混合物,使混合物中银质量含量为1%,混合均匀后静置60分钟,获得银离子海藻酸钠水凝胶;

[0061] (4) 银离子多糖聚合物水凝胶经过零下10摄氏度冷冻干燥72小时后得到银离子海藻酸钠抗菌敷料。

[0062] 本发明提供的银离子多糖聚合物抗菌敷料具有力学性能好、抗菌效果优异、生物相容性优异、银离子释放速度可控等优点,其制备方法简单高效、工艺条件温和、不会引入除银离子之外的任何交联剂和杂质等,可广泛用于皮肤创面保护及感染治疗等。



图1

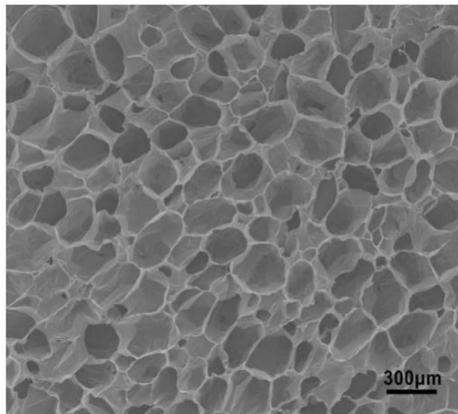


图2

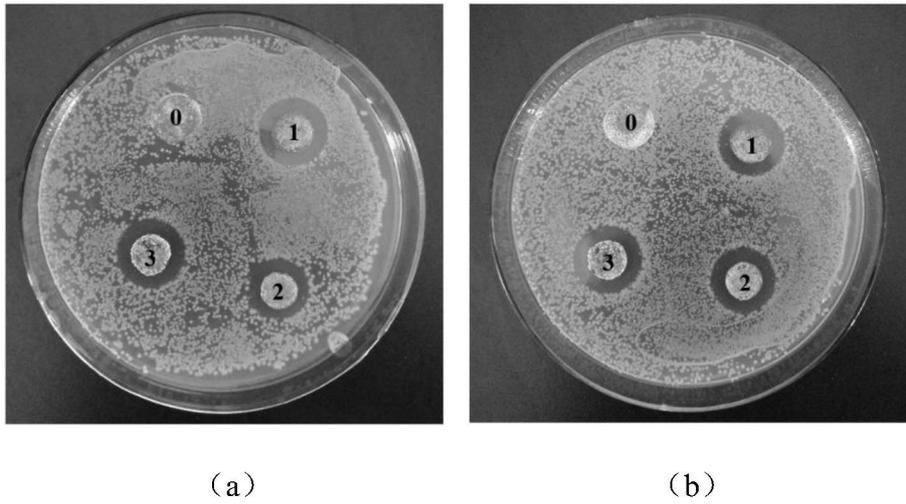


图3