



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109692338 A

(43)申请公布日 2019.04.30

(21)申请号 201811584540.3

A61L 15/42(2006.01)

(22)申请日 2018.12.24

A61L 15/46(2006.01)

(71)申请人 深圳市琉璃光生物科技有限公司

A61L 2/08(2006.01)

地址 518106 广东省深圳市光明新区公明  
街道上村社区冠城低碳工业园C栋三、  
四、五楼

(72)发明人 刘娣 刘磊 王泽智 林晓婷  
陈鹏

(74)专利代理机构 广州市越秀区哲力专利商标  
事务所(普通合伙) 44288

代理人 谢嘉舜 孙中华

(51)Int.Cl.

A61L 15/32(2006.01)

A61L 15/20(2006.01)

A61L 15/44(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

一种胶原贴敷料及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;所述胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:1-10份C3多元醇、0.01-0.5份重组人源胶原蛋白、0.1-0.5份乳糖酸、0.05-0.2份葡萄糖内酯、0.2-0.5份防腐剂和补足至100份的注射用水。本发明还提供该胶原贴敷料的制备方法。该贴敷料对皮肤的刺激性小、保湿温和,能有效促进细胞的新陈代谢、促进创面肌肤的愈合。

1. 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;其特征在于,所述胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:1-10份C3多元醇、0.01-0.5份重组人源胶原蛋白、0.1-0.5份乳糖酸、0.05-0.2份葡萄糖内酯、0.2-0.5份防腐剂和补足至100份的注射用水。

2. 如权利要求1所述的胶原贴敷料,其特征在于,所述C3多元醇为甘油或其与丙二醇的组合。

3. 如权利要求1所述的胶原贴敷料,其特征在于,所述防腐剂为苯甲酸钠、山梨酸钾或羟苯甲酯中的一种或两种以上。

4. 如权利要求3所述的胶原贴敷料,其特征在于,所述防腐剂由苯甲酸钠、山梨酸钾或羟苯甲酯1-3:1-4:1-4的重量比组成。

5. 如权利要求1所述的胶原贴敷料,其特征在于,所述重组人源胶原蛋白基于Ⅲ型胶原蛋白 $\alpha$ I链胶原域Gly-x-y的三肽重复序列。

6. 如权利要求1所述的胶原贴敷料,其特征在于,所述胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:1-10份C3多元醇、0.01-0.5份重组人源胶原蛋白、0.1-0.5份乳糖酸、0.05-0.2份葡萄糖内酯、0.2-0.5份防腐剂和余量的注射用水。

7. 一种制备如权利要求1-6任一项所述的胶原贴敷料的方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 将防腐剂加入C3多元醇,加热溶解,得到第一料液;将重组人源胶原蛋白加配方量10-30%的注射用水,溶解,得到第二料液;

2) 将余量的注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至85-90℃,保温搅拌;然后加入第一料液,2000-3000rmp均质,保温,30-50rmp搅拌,得到第三料液;降温至30-40℃后,向第三料液中加入第二料液,30-50rmp搅拌20-40min出料,得到第四料液;

3) 将第四料液经过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到胶原蛋白复合液;

4) 将消毒的无纺布封装至PE袋、辐照灭菌,得到袋封PE袋;辐照剂量为15-16KGy,辐照时间为5-10s;

5) 将袋封无纺布传送至洁净区,拆除外层PE袋,传送至层流保护区拆开最内一层PE袋,在层流保护下将步骤3)得到的胶原蛋白复合液灌装至无纺布,封口;进行污染菌检测、灭菌,得到胶原贴敷料。

8. 如权利要求7所述的方法,其特征在于,步骤3)中,第四料液依次经过0.45μm过滤膜和0.22μm过滤膜过滤。

9. 如权利要求7所述的方法,其特征在于,步骤4)中,无纺布经臭氧消毒;无纺布放至PE袋密封后再套装2层PE密封。

10. 如权利要求9所述的方法,其特征在于,步骤5)中,将袋封无纺布由室外转至十万级洁净区、拆掉一层PE袋、转至万级洁净区移、拆掉一层PE袋再转至百级层流保护区,百级层流保护区风速为0.45±0.09m/s。

## 一种胶原贴敷料及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种护肤材料,尤其涉及一种胶原贴敷料及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 随着经济基础的提升和审美的提升,大众对美的追求使整形美容的需求与日俱增,随着医疗技术的发展,更安全的医美疗程和更显著的效果也吸引了更多的消费者。这些医疗美容术都会导致皮肤起炎症、过敏、创面愈合期疤痕的形成或者色素沉着等反应,所以在术后都需要用到修复产品。

[0003] 胶原蛋白是由成纤维细胞合成的一种生物高分子物资,是人体内含量最丰富、分布最广泛的蛋白质,它能促进表皮细胞正常生长,引导上皮细胞迁入缺损去,刺激细胞分裂,使其降解物能被新生细胞利用合成新的胶原,填充在新生细胞之间的胶原能减少生长细胞的接触性抑制,从而促进皮肤及神经增长,起到自我修复。

[0004] 胶原蛋白溶液与无纺布结合制成的敷料,为皮肤提供一个湿润,营养的环境,滋润皮肤,又能有效的保护皮肤并促进创面愈合,其具体作用包括:修复、保湿、减少疤痕的形成及减少色素的形成。如果胶原贴敷料中的胶原蛋白采用动物源胶原蛋白,必须考虑很多影响因素,如:动物源胶原蛋白的变性温度为42℃,胶原贴敷料的保存必须严格控制在40℃以下,运输过程中避免高温,为此给运输和储存带来一些困难,产品稍有不慎就会面临变质的可能;动物源胶原蛋白还有一个最大的因素,就是不稳定,将产品放置一段时间后,会出现有异味等不良反应,将给患者带来排斥感,动物源胶原蛋白更存在一个致命的缺点,那就是存在病毒隐患,如禽流感病毒、口蹄疫、疯牛病病毒、支原体和衣原体等,虽然胶原贴敷料能够缓解各类症状,但是也有一定风险。这个缺陷如果有很好的解决方法,将让患者更放心的使用。

### 发明内容

[0005] 为了克服现有技术的不足,本发明的目的之一在于提供一种能肌肤刺激性小、有效促进创面愈合的胶原贴敷料。

[0006] 本发明的目的之二在于提供该胶原贴敷料的制备方法。

[0007] 本发明的目的之一采用如下技术方案实现:

[0008] 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;所述胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:1-10份C3多元醇、0.01-0.5份重组人源胶原蛋白、0.1-0.5份乳糖酸、0.05-0.2份葡萄糖内酯、0.2-0.5份防腐剂和补足至100份的注射用水。

[0009] 进一步地,所述C3多元醇为甘油或其与丙二醇的组合。两者提供低刺激的溶剂环境,使重组人源胶原蛋白有效渗透入肌肤。

[0010] 进一步地,所述防腐剂为苯甲酸钠、山梨酸钾或羟苯甲酯中的一种或两种以上。三者形成油、水相亲和性佳的防腐体系,抑制细菌的产生。

[0011] 进一步地,所述防腐剂由苯甲酸钠、山梨酸钾或羟苯甲酯1-3:1-4:1-4的重量比组成。

[0012] 进一步地,所述重组人源胶原蛋白基于Ⅲ型胶原蛋白 $\alpha$ I链胶原域Gly-x-y的三肽重复序列。源自该序列的重组人源胶原蛋白能有效促进肌肤的新陈代谢和愈合。

[0013] 进一步地,所述胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:1-10份C3多元醇、0.01-0.5份重组人源胶原蛋白、0.1-0.5份乳糖酸、0.05-0.2份葡萄糖内酯、0.2-0.5份防腐剂和余量的注射用水。

[0014] 本发明的目的之二采用如下技术方案实现:

[0015] 一种制备上述的胶原贴敷料的方法,包括以下步骤:

[0016] 1) 将防腐剂加入C3多元醇,加热溶解,得到第一料液;将重组人源胶原蛋白加配方量10-30%的注射用水,溶解,得到第二料液;

[0017] 2) 将余量的注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至85-90℃,保温搅拌;然后加入第一料液,2000-3000rmp均质,保温,30-50rmp搅拌,得到第三料液;降温至30-40℃后,向第三料液中加入第二料液,30-50rmp搅拌20-40min出料,得到第四料液;

[0018] 3) 将第四料液经过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到胶原蛋白复合液;

[0019] 4) 将消毒的无纺布封装至PE袋、辐照灭菌,得到袋封PE袋;辐照剂量为15-16KGy,辐照时间为5-10s;

[0020] 5) 将袋封无纺布传送至洁净区,拆除外层PE袋,传送至层流保护区拆开最内一层PE袋,在层流保护下将步骤3)得到的胶原蛋白复合液灌装至无纺布,封口;进行污染菌检测、灭菌,得到胶原贴敷料。

[0021] 进一步地,步骤3)中,第四料液依次经过0.45μm过滤膜和0.22μm过滤膜过滤。

[0022] 进一步地,步骤4)中,无纺布经臭氧消毒;无纺布放至PE袋密封后再套装2层PE密封。

[0023] 进一步地,步骤5)中,将袋封无纺布由室外转至十万级洁净区、拆掉一层PE袋、转至万级洁净区移、拆掉一层PE袋再转至百级层流保护区,百级层流保护区风速为0.45±0.09m/s。

[0024] 相比现有技术,本发明的有益效果在于:

[0025] 1) 本发明提供由胶原蛋白复合液与无纺布结合制成的敷料,为皮肤提供一个湿润,营养的环境,滋润皮肤,有效的保护皮肤并促进创面愈合;使用重组人源胶原蛋白减少疤痕形成、减少色素沉着、减轻过敏反应用;

[0026] 2) 本发明利用C3多元醇作为基础溶剂、以乳糖酸作为去老化细胞促再生组分、以葡萄糖内酯作为增稠和滋润成分,为细胞提供滋润、营养的条件,以更好地促进细胞对重组人源胶原蛋白的吸收;

[0027] 3) 本发明的防腐剂采用苯甲酸钠、山梨酸钾和羟苯甲酯的组合,以形成既可有效抑制水溶性介质中细菌、又可有效抑制非水溶性介质中的细菌的活性或再生;

[0028] 4) 本发明采用臭氧杀菌结合电子束灭菌、层流保护的灌装,使胶原贴敷料处于严格无菌环境,以保持产品的活性、抑制蛋白沉淀。

## 具体实施方式

[0029] 下面,结合具体实施方式,对本发明做进一步描述,需要说明的是,在不相冲突的前提下,以下描述的各实施例之间或各技术特征之间可以任意组合形成新的实施例。

[0030] 以下具体实施例中,所使用的原料均可通过市售的渠道获得,或通过对市售的原料进行常规的实验加工可得。以下具体实施方式中的重组人源胶原蛋白可以通过市售的方式获得,或参照专利CN201710179526.4公开的重组人源胶原蛋白原液、敷料以及它们的制备方法获得。

[0031] 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:1-10份C3多元醇、0.01-0.5份重组人源胶原蛋白、0.1-0.5份乳糖酸、0.05-0.2份葡萄糖内酯、0.2-0.5份防腐剂和补足至100份的注射用水。

[0032] 本发明通过使用一种适用于手术后伤口敷料或者皮肤创面发生的敷料,无刺激,有能起到修复、保湿、减少疤痕的形成及减少色素的形成。

[0033] 该敷料以与体细胞具有较好亲和性、不易引发刺激和感染的重组人源胶原蛋白为活性成分,不仅仅含有天然保湿因子和亲水基团,甘氨酸、丙氨酸、天门冬氨酸和丝氨酸的含量都比较丰富,可起到保湿作用,提高局部保湿度,保持皮肤角质层水分及纤维结构的完整性,促进体细胞的再生,抑制化脓菌的繁殖,起到修复、保湿、减少疤痕形成、减少色素沉着、减轻过敏反应等作用。

[0034] 该重组人源胶原蛋白以Ⅲ型胶原蛋白 $\alpha$ 1链胶原域G1y-x-y的三肽重复序列为基础的,通过分子设计与基因合成的方法成功构建了毕赤酵母基因工程菌,通过微生物发酵工程以及提纯技术,从而使得肌肤能直接吸收利用的、安全的重组人源胶原蛋白。以人Ⅲ型胶原蛋白基因为模板,通过微生物发酵工程以及提纯技术,从而使得肌肤能直接吸收利用的、安全的重组人源胶原蛋白。

[0035] 本发明使用具有良好保湿效果的C3多元醇作为基础溶剂和保湿剂,对皮肤刺激性小,可促进有效成分的渗透、保持创面的湿润,以乳糖酸有效促进细胞的新陈代谢,使创面保持滋润和清洁;以葡萄糖内酯提高胶原蛋白复合液的湿润性和黏度,隔绝有害菌的侵袭;使用防腐剂抑制有害细菌的伤害,给创面提供无菌愈合环境。

[0036] 本发明还提供制备上述的胶原贴敷料的方法,包括以下步骤:

[0037] 1) 将防腐剂加入C3多元醇,加热溶解,得到第一料液;将重组人源胶原蛋白加配方量10-30%的注射用水,溶解,得到第二料液;

[0038] 2) 将余量的注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至85-90℃,保温搅拌;然后加入第一料液,2000-3000rmp均质,保温,30-50rmp搅拌,得到第三料液;降温至30-40℃后,向第三料液中加入第二料液,30-50rmp搅拌20-40min出料,得到第四料液;

[0039] 3) 将第四料液经过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到胶原蛋白复合液;

[0040] 4) 将消毒的无纺布封装至PE袋、辐照灭菌,得到袋封PE袋;辐照剂量为15-16KGy,辐照时间为5-10s;

[0041] 5) 将袋封无纺布传送至洁净区,拆除外层PE袋,传送至层流保护区拆开最内一层PE袋,在层流保护下将步骤3)得到的胶原蛋白复合液灌装至无纺布,封口;进行污染菌检测、灭菌,得到胶原贴敷料。

[0042] 即该方法在无菌的条件下,得到无微生物感染的浸包式的胶原贴敷料,以保证重组人源胶原蛋白的活性、乳糖酸和葡萄糖内酯能发挥促新陈代谢作用。

[0043] 实施例1:

[0044] 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:1份甘油、0.5份重组人源胶原蛋白、0.3份乳糖酸、0.1份葡萄糖内酯、0.05份苯甲酸钠、0.2份山梨酸钾、0.2份羟苯甲酯和补足至100份的注射用水。

[0045] 制备该胶原贴敷料的方法,包括以下步骤:

[0046] 1) 将苯甲酸钠、山梨酸钾、羟苯甲酯和加入甘油,加热溶解,得到第一料液;将重组人源胶原蛋白加配方量20%的注射用水,溶解,得到第二料液;

[0047] 2) 将余量的注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至88℃,保温搅拌;然后加入第一料液,2500rmp均质,保温,40rmp搅拌,得到第三料液;降温至35℃后,向第三料液中加入第二料液,40rmp搅拌30min出料,得到第四料液;

[0048] 3) 将第四料液依次经过0.45μm过滤膜和0.22μm过滤膜过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到胶原蛋白复合液;

[0049] 4) 将经臭氧消毒的无纺布封装至PE袋并包封2层PE密封、使用电子束辐照灭菌,得到袋封PE袋;辐照剂量为15KGy,辐照时间为5-10s;

[0050] 5) 将袋封无纺布由室外转至十万级洁净区、拆掉一层PE袋、转至万级洁净区移、拆掉一层PE袋再转至百级层流保护区,百级层流保护区风速为0.45±0.09m/s,在层流保护下将步骤3)得到的胶原蛋白复合液灌装至无纺布,封口;进行污染菌检测至满足无菌保证水平SAL为10<sup>-6</sup>的要求,电子束15KGy强度辐照运送出料,得到胶原贴敷料。

[0051] 实施例2:

[0052] 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:10份甘油、0.05份重组人源胶原蛋白、0.1份乳糖酸、0.05份葡萄糖内酯、0.15份苯甲酸钠、0.05份山梨酸钾、0.05份羟苯甲酯和补足至100份的注射用水。

[0053] 制备该胶原贴敷料的方法,包括以下步骤:

[0054] 1) 将苯甲酸钠、山梨酸钾、羟苯甲酯和加入甘油,加热溶解,得到第一料液;将重组人源胶原蛋白加配方量10%的注射用水,溶解,得到第二料液;

[0055] 2) 将余量的注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至85℃,保温搅拌;然后加入第一料液,2000rmp均质,保温,50rmp搅拌,得到第三料液;降温至30℃后,向第三料液中加入第二料液,50rmp搅拌30min出料,得到第四料液;

[0056] 3) 将第四料液依次经过0.45μm过滤膜和0.22μm过滤膜过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到胶原蛋白复合液;

[0057] 4) 将经臭氧消毒的无纺布封装至PE袋并包封2层PE密封、使用电子束辐照灭菌,得到袋封PE袋;辐照剂量为15KGy,辐照时间为5-10s;

[0058] 5) 将袋封无纺布由室外转至十万级洁净区、拆掉一层PE袋、转至万级洁净区移、拆掉一层PE袋再转至百级层流保护区,百级层流保护区风速为0.45±0.09m/s,在层流保护下将步骤3)得到的胶原蛋白复合液灌装至无纺布,封口;进行污染菌检测至满足无菌保证

水平SAL为 $10^{-6}$ 的要求,电子束15KGy强度辐照运送出料,得到胶原贴敷料。

[0059] 实施例3:

[0060] 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:5份甘油、0.5份重组人源胶原蛋白、0.5份乳糖酸、0.2份葡萄糖内酯、0.1份苯甲酸钠、0.1份山梨酸钾、0.1份羟苯甲酯和补足至100份的注射用水。

[0061] 制备该胶原贴敷料的方法,包括以下步骤:

[0062] 1) 将苯甲酸钠、山梨酸钾、羟苯甲酯和加入甘油,加热溶解,得到第一料液;将重组人源胶原蛋白加配方量30%的注射用水,溶解,得到第二料液;

[0063] 2) 将余量的注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至90℃,保温搅拌;然后加入第一料液,3000rmp均质,保温,30rmp搅拌,得到第三料液;降温至40℃后,向第三料液中加入第二料液,30rmp搅拌40min出料,得到第四料液;

[0064] 3) 将第四料液依次经过0.45μm过滤膜和0.22μm过滤膜过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到胶原蛋白复合液;

[0065] 4) 将经臭氧消毒的无纺布封装至PE袋并包封2层PE密封、使用电子束辐照灭菌,得到袋封PE袋;辐照剂量为15KGy,辐照时间为5s;

[0066] 5) 将将袋封无纺布由室外转至十万级洁净区、拆掉一层PE袋、转至万级洁净区移、拆掉一层PE袋再转至百级层流保护区,百级层流保护区风速为 $0.45 \pm 0.09 \text{m/s}$ ,在层流保护下将步骤3)得到的胶原蛋白复合液灌装至无纺布,封口;进行污染菌检测至满足无菌保证水平SAL为 $10^{-6}$ 的要求,电子束15KGy强度辐照运送出料,得到胶原贴敷料。

[0067] 实施例4:

[0068] 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:5份甘油、1份丙二醇、0.2份重组人源胶原蛋白、0.2份乳糖酸、0.15份葡萄糖内酯、0.1份苯甲酸钠、0.1份山梨酸钾、0.1份羟苯甲酯和补足至100份的注射用水。

[0069] 制备该胶原贴敷料的方法,包括以下步骤:

[0070] 1) 将苯甲酸钠、山梨酸钾、羟苯甲酯和加入甘油和丙二醇,加热溶解,得到第一料液;将重组人源胶原蛋白加配方量20%的注射用水,溶解,得到第二料液;

[0071] 2) 将余量的注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至88℃,保温搅拌;然后加入第一料液,2500rmp均质,保温,40rmp搅拌,得到第三料液;降温至35℃后,向第三料液中加入第二料液,40rmp搅拌30min出料,得到第四料液;

[0072] 3) 将第四料液依次经过0.45μm过滤膜和0.22μm过滤膜过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到胶原蛋白复合液;

[0073] 4) 将经臭氧消毒的无纺布封装至PE袋并包封2层PE密封、使用电子束辐照灭菌,得到袋封PE袋;辐照剂量为15KGy,辐照时间为5-10s;

[0074] 5) 将将袋封无纺布由室外转至十万级洁净区、拆掉一层PE袋、转至万级洁净区移、拆掉一层PE袋再转至百级层流保护区,百级层流保护区风速为 $0.45 \pm 0.09 \text{m/s}$ ,在层流保护下将步骤3)得到的胶原蛋白复合液灌装至无纺布,封口;进行污染菌检测至满足无菌保证水平SAL为 $10^{-6}$ 的要求,电子束15-16KGy强度辐照运送出料,得到胶原贴敷料。

[0075] 对比例1:

[0076] 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:5份甘油、0.2份重组人源胶原蛋白、0.2份乳糖酸、0.15份葡萄糖内酯、0.1份苯甲酸钠、0.1份山梨酸钾、0.1份羟苯甲酯和补足至100份的注射用水。

[0077] 制备该胶原贴敷料的方法,包括以下步骤:

[0078] 1) 将苯甲酸钠、山梨酸钾、羟苯甲酯和加入甘油,加热溶解,得到第一料液;将重组人源胶原蛋白加配方量20%的注射用水,溶解,得到第二料液;

[0079] 2) 将余量的注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至88℃,保温搅拌;然后加入第一料液,2500rmp均质,保温,40rmp搅拌,得到第三料液;降温至35℃后,向第三料液中加入第二料液,40rmp搅拌30min出料,得到第四料液;

[0080] 3) 将第四料液依次经过0.45μm过滤膜和0.22μm过滤膜过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到胶原蛋白复合液;

[0081] 4) 将胶原蛋白复合液灌装至臭氧消毒后的无纺布中,封口。

[0082] 对比例2:

[0083] 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:5份甘油、0.2份乳糖酸、0.15份葡萄糖内酯、0.1份苯甲酸钠、0.1份山梨酸钾、0.1份羟苯甲酯和补足至100份的注射用水。

[0084] 制备该胶原贴敷料的方法,包括以下步骤:

[0085] 1) 将苯甲酸钠、山梨酸钾、羟苯甲酯和加入甘油,加热溶解,得到第一料液;

[0086] 2) 将注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至88℃,保温搅拌;然后加入第一料液,2500rmp均质,保温,40rmp搅拌,得到第三料液;

[0087] 3) 将第三料液依次经过0.45μm过滤膜和0.22μm过滤膜过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到复合液;

[0088] 4) 将经臭氧消毒的无纺布封装至PE袋并包封2层PE密封、使用电子束辐照灭菌,得到袋封PE袋;辐照剂量为15KGy,辐照时间为5-10s;

[0089] 5) 将袋封无纺布由室外转至十万级洁净区、拆掉一层PE袋、转至万级洁净区移、拆掉一层PE袋再转至百级层流保护区,百级层流保护区风速为0.45±0.09m/s,在层流保护下将步骤3)得到的复合液灌装至无纺布,封口;进行污染菌检测至满足无菌保证水平SAL为10<sup>-6</sup>的要求,电子束15-16KGy强度辐照运送出料,得到贴敷料。

[0090] 对比例3:

[0091] 一种胶原贴敷料,由胶原蛋白复合液和浸渍于胶原蛋白中的无纺布组成;胶原蛋白复合液由按重量份的以下组分制成:5份甘油、0.2份胶原蛋白、0.2份乳糖酸、0.15份葡萄糖内酯、0.1份苯甲酸钠、0.1份山梨酸钾、0.1份羟苯甲酯和补足至100份的注射用水。

[0092] 该胶原贴敷料的制备方法,包括以下步骤:

[0093] 1) 将苯甲酸钠、山梨酸钾、羟苯甲酯和加入甘油,加热溶解,得到第一料液;将胶原蛋白加配方量20%的注射用水,溶解,得到第二料液;

[0094] 2) 将余量的注射用水加入乳化锅,加入葡萄糖内酯和乳糖酸溶解,加热至88℃,保温搅拌;然后加入第一料液,2500rmp均质,保温,40rmp搅拌,得到第三料液;降温至35℃后,

向第三料液中加入第二料液,40rmp搅拌30min出料,得到第四料液;

[0095] 3) 将第四料液依次经过0.45μm过滤膜和0.22μm过滤膜过滤,得到无菌料液,蒸汽灭菌,得到胶原蛋白复合液;

[0096] 4) 将经臭氧消毒的无纺布封装至PE袋并包封2层PE密封、使用电子束辐照灭菌,得到袋封PE袋;辐照剂量为15KGy,辐照时间为5-10s;

[0097] 5) 将袋封无纺布由室外转至十万级洁净区、拆掉一层PE袋、转至万级洁净区移、拆掉一层PE袋再转至百级层流保护区,百级层流保护区风速为0.45±0.09m/s,在层流保护下将步骤3)得到的胶原蛋白复合液灌装至无纺布,封口;进行污染菌检测至满足无菌保证水平SAL为10<sup>-6</sup>的要求,电子束15-16KGy强度辐照运送出料,得到胶原贴敷料。

[0098] 性能检测与效果评价

[0099] 1. 促创面愈合试验

[0100] 选择56名刚结束激光、光子治疗、年龄均在35岁以下的女性作为测试人员,术后均有明显的创伤面,将其随机分为8组,分别施用实施例1-4得到的胶原贴敷料、对比例1-3得到的贴敷料,对照组不施用敷料。术后开始每天敷1次,在第7天观察试验创面愈合及过敏情况的效果,第30天观察试验色素减轻程度的效果,所见结果见下表:

[0101] 测试指标:创面愈合和过敏情况,色素减轻程度;

[0102] 测试环境:室内环境;无强烈阳光或灯光直射;环境温度20-25℃;相对湿度为40%-60%;

[0103] 表1促创面愈合情况

[0104]

序号	结果	
----	----	--

[0105]

	7天红肿感染情况	30天创面愈合情况
实施例 1	无红肿、感染现象	愈合, 皮肤光滑
实施例 2	无红肿、感染现象	愈合, 皮肤光滑
实施例 3	无红肿、感染现象	愈合, 皮肤光滑
实施例 4	无红肿、感染现象	愈合, 皮肤光滑
对比例 1	无红肿, 2 例出现感染现象	愈合, 皮肤光滑
对比例 2	4 例出现红肿, 无感染	2 例未愈合, 皮肤无改善
对比例 3	2 例出现红肿, 无感染现象	愈合, 皮肤改善不明显
对照组	5 例出现红肿, 2 例出现感染现象	3 例未愈合, 皮肤无改善

[0106] 由表可以看出实施例1-4及对比例1与对比例2的比较可知,添加重组人源胶原蛋白的成分对创面均有较好的愈合和减少红肿作用,但对比例1未进行无菌工艺生产的产品,可能会导致感染现象。通过与对比例3的比较可知,重组人源蛋白相对于胶原蛋白,具有较佳的抑制红肿和改善肤质的作用。实施例1-4与对比例1-3均相对于对照组效果佳。

[0107] 2. 保湿试验

[0108] 选择56名年龄为35岁以下、身体健康的女性作为测试人员,测试仪器为皮肤水分测试仪,分为8组,每组7名测试人员,试验部位为脸部标记试验区域,每处试验区域为5×

5cm<sup>2</sup>, 试验样品量为0.2g, 对照组用无纺布浸渍甘油施用。测试人员在恒定环境中静坐0.5h、1h、4h进行测量。

[0109] 用皮肤水分测试仪测试肌肤保湿度, 测试步骤为下:

[0110] 在正常室温条件下(温度为25℃左右, 相对湿度为40%~60%)下进行测试, 测试的评分标准如下表所示:

[0111] 表2评分标准

[0112]

状态	脸部
皮肤干燥	<50
皮肤较干燥	50~60
皮肤水分充分	>60

[0113] 各组测试人员的测试结果如下表所示:

[0114] 表3保湿平均评分

	0h	0.5h 后	1h 后	4h 后
实施例 1	54	72	89	72
实施例 2	47	70	84	64
实施例 3	47	68	82	64
实施例 4	52	70	88	71
对比例 1	50	69	76	65
对比例 2	49	58	64	52
对比例 3	50	70	76	58
对照组	50	62	61	54

[0115] [0116] 由上表可知, 含重组人源胶原蛋白溶液与无纺布结合可以给肌肤带来保湿效果, 仅添加保湿剂甘油, 无法满足持久保湿要求。

[0117] 3. 贮存测试

[0118] 储存条件测试:

[0119] 将以上实施例1~4以及对比例1和3的贴敷料分别置于恒温恒湿干燥箱或恒温恒湿冰箱中, 放置3天后取出, 放在常温中4小时, 使敷料温度恢复至室温, 然后观察试验效果, 所见结果见下表。

[0120] 测试指标: 变质, 有异味;

[0121] 测试环境: 常温环境; 无强烈阳光或灯光直射; 环境温度20~25℃; 相对湿度为40%~60%;

[0122] 表4贮存试验

贮存条件	-15℃	-5℃	26℃	45℃
[0123]	实施例 1 无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化
	实施例 2 无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化
	实施例 3 无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化
[0124]	实施例 4 无明显变化	无明显变化	无明显变化	无明显变化
	对比例 1 无明显现象	无明显现象	有浑浊现象	有浑浊现象
	对比例 3 无明显现象	无明显现象	无明显现象	有析出物、有酸臭味

[0125] 由上表可知,由实施例1-4与对比例1的比较可知,未采用电子束灭菌的贴敷料,易产生细菌,从而使蛋白变性,形成浑浊;而实施例1-4与对比例3的比较可知,采用普通的胶原蛋白,稳定性不高,在高温下易变质。

[0126] 上述实施方式仅为本发明的优选实施方式,不能以此来限定本发明保护的范围,本领域的技术人员在本发明的基础上所做的任何非实质性的变化及替换均属于本发明所要求保护的范围。