

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 5 月 24 日 (24.05.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/090925 A1

(51) 国际专利分类号:
A61L 27/60 (2006.01) *A61L 27/50* (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01) *D04H 1/728* (2012.01)
A61L 27/22 (2006.01) *D01D 5/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/111057

(22) 国际申请日: 2017 年 11 月 15 日 (15.11.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201611008350.8 2016 年 11 月 16 日 (16.11.2016) CN

(71) 申请人: 华南理工大学 (SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省广州市南沙区环市大道南 25 号华工大广州产研院, Guangdong 511458 (CN)。

(72) 发明人: 王林格 (WANG, Linge); 中国广东省广州市南沙区环市大道南 25 号华工大广州产研院, Guangdong 511458 (CN)。李卫昌 (LI, Weichang); 中国广东省广州市南沙区环市大道南 25 号华工大广州产研院, Guangdong 511458 (CN)。朱玥 (ZHU, Yue); 中国广东省广州市南沙区环市大道南 25 号华工大广州产研院, Guangdong 511458 (CN)。

(74) 代理人: 广州粤高专利商标代理有限公司 (YOGO PATENT & TRADEMARK AGENCY LIMITED COMPANY); 中国广东省广州市天河区体育西路中石化大厦 B 塔 3912 室, Guangdong 510620 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) Title: SKIN BURN RECOVERY MATERIAL AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 一种皮肤烧伤修复材料及其制备方法

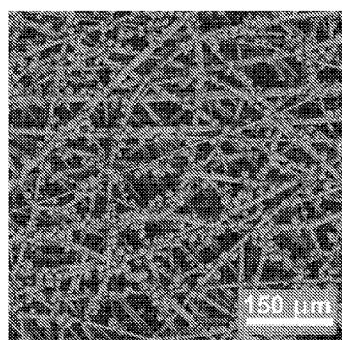


图 1a

(57) Abstract: A preparation method of a skin burn recovery material comprises the following steps: (1) Formulation of spinning solutions: dissolving a polymer material and a loaded substance in an organic solvent and stirring sufficiently to dissolve the same so as to obtain two types of loaded substance-containing spinning solutions; (2) Electrostatic spinning to prepare fiber material: respectively disposing the spinning solutions obtained in step (1) in a coaxial injection device having a spinneret needle and performing coaxial electrostatic spinning, the spinneret needle being connected to a high positive electrostatic voltage, the flow rate of the spinning solutions being controlled by an injection pump, a collecting device being used for fiber collection, and a loaded drug-containing coaxial fiber being obtained after the solvent volatilizes and dries; (3) Formulation of spinning solution: dissolving a polymer material in an organic solvent and stirring sufficiently to dissolve the same so as to obtain a spinning solution; (4) Preparation of upper surface layer micro/nano structure of a fiber film: disposing the spinning solution obtained in step (3) in an injection device having a spinneret needle, an upper surface layer of the coaxial fiber obtained in step (2) being used as a receiving apparatus, and performing electrostatic spinning to form a micro/nano structure on the surface of the coaxial fiber so as to obtain a skin burn recovery material.

根据细则4.17的声明：

- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要：一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，包括如下步骤：1)纺丝溶液的配制：将高分子材料与负载物溶于有机溶剂中，充分搅拌溶解，得到两种含有负载物的纺丝溶液；2)静电纺丝制备纤维材料：将步骤1)中得到的纺丝溶液分别装入带有喷丝针头的同轴注射装置中，进行同轴静电纺丝，喷丝针头连接在静电正高压之上，由注射泵控制纺丝溶液的流速，并采用收丝装置收集纤维，待溶剂挥发干燥即得含有负载药物的同轴纤维；3)纺丝溶液的配制：将高分子材料溶于有机溶剂中，充分搅拌溶解，得到纺丝溶液；4)纤维膜上表层微纳结构的制备：将步骤3)中得到的纺丝溶液装入带有喷丝针头的注射装置中，采用步骤2)中得到的同轴纤维的上表层为接收装置，进行静电纺丝，在同轴纤维表面构建微纳结构，得一种皮肤烧伤修复材料。

一种皮肤烧伤修复材料及其制备方法

[1] 技术领域

[2] 本发明属于生物医学领域，具体涉及一种皮肤烧伤修复材料及其制备方法。

[3] 背景技术

[4] 皮肤是人体最大的器官，在调节体温、在微生物防御及保持水分等方面具有关键性的作用。正常的健康皮肤是一个结构复杂且新陈代谢活跃的人体器官，皮肤由表皮层、真皮层和皮下组织三个部分构成。在日常生活中，烧伤是造成皮肤缺损与异常的常见因素，给患者带来了生活上的不便及巨大的心理压力。皮肤的烧伤修复是一个复杂的生物学过程，传统上将烧伤修复分为三个阶段，即炎症反应期、组织形成期和基质重建期；这三个阶段在时间上相互重叠。愈合过程不仅与患者本身的体质有关，而且以烧伤创面特性为基础，在不同的修复阶段给予有针对性的修复是关键，如在炎症反应期需要抗菌消炎药物避免或控制伤口感染，组织形成期和基质重建期需要促修复药物来提高创面愈合效率。随着医学水平的不断发展以及人们对敷料要求的不断提高，传统的修复材料已不能满足临床要求。

[5] 人工皮肤修复材料作为一种烧伤皮肤修复材料和替代品，在自体皮有限以及供体紧缺的情况下，可以使皮肤大面积受损的烧伤患者得到修复治疗并使之恢复相关的生理功能。理想的皮肤修复材料具有减轻创面疼痛感、吸收渗出液、良好的透气性、减少疤痕与收缩、抗菌防感染和促愈合等功能。静电纺丝是一种可连续制备超细纤维及纤维膜的技术，其原理和制备过程是通过静电场的驱动使带电纺丝溶液克服溶液表面张力并不断地被拉伸并随着溶剂挥发，最终在收集装置上固化形成超细纤维及纤维膜。与传统无纺布、脱脂棉类的敷料相比，静电纺丝制备的纤维（膜）具有纤维长径比大、比表面积高，孔径可调控和通透性好等特点；另外静电纺纤维的组成成分具有可纺选择性宽的优点，可以是单一高分子、高分子混合物、高分子/无机混合物；此外，静电纺丝法还具有装置简单、易于扩大生产、能耗低的优点。因此，通过对筛选纺丝原料、调控静

电纺参数来获得不同直径、形貌及拓扑结构的纤维及纤维膜；可根据皮肤烧伤治疗的临床需求制备具有不同特性和功能的皮肤修复材料。

[6] 发明内容

[7] 为了改善现有人工皮肤修复材料在减轻创面疼痛感、吸收渗出液、良好透气性、减少疤痕与收缩、抗菌防感染和促愈合等方面的功能，本发明提供了一种皮肤烧伤修复材料及其制备方法，在静电纺丝制备纤维的过程中加入负载物，使所制备的电纺同轴纤维具有一定的功能性，并对材料表面微纳结构调控优化其应用效果。

[8] 本发明是分别将功能性负载物置于纺丝溶液中共混均匀，通过同轴静电纺丝工艺制备的，并通过调控材料上表层微纳结构进而影响微生物及细菌的粘附效果。

[9] 本发明通过以下技术方案实现。

[10] 一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，包括如下步骤：

[11] 1) 纺丝溶液的配制：将高分子材料与负载物溶于有机溶剂中，充分搅拌溶解，得到两种含有负载物的纺丝溶液；

[12] 2) 静电纺丝制备纤维材料：将步骤1) 中得到的纺丝溶液分别装入带有喷丝针头的同轴注射装置中，进行同轴静电纺丝，喷丝针头连接在静电正高压之上，由注射泵控制纺丝溶液的流速，并采用收丝装置收集纤维，待溶剂挥发干燥即得含有负载药物的同轴纤维；

[13] 3) 纺丝溶液的配制：将高分子材料溶于有机溶剂中，充分搅拌溶解，得到纺丝溶液；

[14] 4) 纤维膜上表层微纳结构的制备：将步骤3) 中得到的纺丝溶液装入带有喷丝针头的注射装置中，采用步骤2) 中得到的同轴纤维的上表层为接收装置，进行静电纺丝，在同轴纤维表面构建微纳结构，得一种皮肤烧伤修复材料。

[15] 优选的，步骤1) 所述纺丝溶液中，可以是单组分高分子也可以是多组分高分子。

[16] 优选的，所述高分子材料为天然高分子材料及其衍生物和合成高分子中的一种以上；所述负载物为药物、蛋白和生长因子中的一种以上。

- [17] 进一步优选的,所述天然高分子材料及其衍生物为壳聚糖、胶原、纤维素、明胶、丝素蛋白和透明脂酸中的一种以上;所述合成高分子为聚己内酯、聚丙交酯、聚乳酸、聚乙交酯、聚 β -羟丁酯、聚羟基乙酸、聚酸酐、聚乙二醇、聚磷酸酯、角叉胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚苯乙烯、聚乙烯醇、聚腈腈类和氢化苯乙烯-丁二烯嵌段共聚中的一种以上。
- [18] 进一步优选的,所述药物为地塞米松、尼莫地平、三七总皂苷、冷宁康、德莫林、慷舒灵、利多卡因、莫匹罗星、盐酸四环素、聚六亚甲基胍、盐酸莫西沙星、纳米银、溶菌酶、万古霉素、黄连素、抗菌多肽、小叶藤黄粗提物、鸮鹛油、沙漠柚木提取物和姜黄素中的一种以上;所述生长因子为表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、金因肽、血小板来源增殖因子(PDGF)以及生长激素释放抑制因子(SRIH)中的一种以上;所述蛋白为纤维蛋白、球蛋白、角蛋白和血红蛋白中的一种以上。
- [19] 优选的,所述有机溶剂为氯仿(CHCl_3)、四氢呋喃(THF)、六氟异丙醇(HFIP)、丙酮(Acetone)、醋酸甲酯(methyl acetate)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、甲基异丁酮(MIBK)、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、二甲基亚砷(DMSO)、二氯甲烷(DCM)、甲基氰(Acetonitrile)和乙醇(Ethanol)中的一种以上。
- [20] 优选的,步骤1)所述纺丝溶液中高分子的浓度为1~35 wt%;所述纺丝溶液中高分子材料/负载物的质量比为1000:(1~100);所述搅拌的转速为100~800 r/min,搅拌的时间为2~48 h。
- [21] 优选的,步骤2)所述喷丝针头为同轴针头,该同轴针头由若干根同心针头组成或由一个针头内包裹若干根非同心针头组成。
- [22] 优选的,步骤2)与步骤4)中静电纺丝的静电正高压为8~40 kV;出丝与收丝装置间距为10~60 cm,更优选为10~35 cm;注射速率为0.5~10 mL/h,同轴纺丝注射速率可以相同也可以不同;所述静电纺丝的环境温度为10~55°C,相对湿度为10%~90%。
- [23] 优选的,步骤2)所述收丝装置为平板收丝装置、滚筒收丝装置或点电极诱导收丝装置;所述平板收丝装置由一块接地或与负高压相连的平板构成;所述滚

筒收丝装置由接地或与负高压相连的滚筒与电机组成，滚筒的转速为50~3500 r/min；当滚筒收丝时，每纺一层将收集得到的纤维旋转0~90°并重新贴附于滚筒表面继续纺丝，最终可形成多层及多方向取向的三维结构；所述点电极诱导收丝装置为在平板或滚筒收丝装置后2~6 cm放置一个接地或与负高压相连的金属材质点电极，所述的负高压为-30~-1 kV。

[24] 由以上所述的制备方法制得的一种皮肤烧伤修复材料，该修复材料可以是负载物与高分子共混纤维或是具有核壳结构的同轴纤维。所述核壳结构纤维中两种不同种类负载物可以分别在对应的核壳层或核层和壳层中都含有。

[25] 本发明选用良好生物相容性高分子材料及功能性负载物，根据皮肤烧伤修复不同阶段的特性，利用同轴静电纺丝制备具有核壳结构超细纤维，并分别在核壳内加入功能性负载物，随后调控该纤维材料上表层微纳结构，可有效抵御外部微生物入侵以及细菌的滋生。

[26] 与现有技术相比，本发明具有如下优点与技术效果：

[27] 1、本发明所采用的基体材料具有良好的生物相容性，避免了传统的医用纱布在换药时对创伤区域产生的二次伤害，并可有效抵御外部因素引起的再次感染。

[28] 2、本发明采用静电纺丝法制备皮肤烧伤修复材料，设备工艺简单、重复性好、可进行大规模量产。

[29] 附图说明

[30] 图1 a为实施例1制备的皮肤烧伤修复材料上表层的扫描电镜图像；

[31] 图1 b为实施例1制备的皮肤烧伤修复材料内表面的扫描电镜图像；

[32] 图2 a为实施例2制备的同轴纤维的扫描显微镜图像；

[33] 图2 b为实施例2制备的同轴纤维的透射电子显微镜图像；

[34] 图3 a为实施例3制备的皮肤烧伤修复材料内表面的接触角测试图；

[35] 图3 b为实施例3制备的皮肤烧伤修复材料上表层的接触角测试图；

[36] 图4为实施例4制备的同轴纤维中所含负载物的释放曲线图；

[37] 图5 a为实施例5制备的单取向的皮肤烧伤修复材料的扫描电镜图像；

[38] 图5 b为实施例5制备的多取向的皮肤烧伤修复材料的扫描电镜图像；

[39] 图6为实施例5、实施例7和实施例8的修复材料与皮肤成纤维细胞共培养的CCK8细胞毒性测试结果对比图。

[40] 具体实施方式

[41] 以下结合附图和实例对本发明的具体实施作进一步说明，但本发明的实施和保护不限于此。

[42] 实施例1

[43] 将聚乳酸和聚乙烯吡咯烷酮（质量比为7:1）共混加入到DCM和THF混合溶剂中（质量比DCM/THF = 2:1）配制成质量分数为10 %的共混溶液，并加入纳米银（质量比为高分子/纳米银 = 200:1，所述高分子包括聚乳酸和聚乙烯吡咯烷酮），400 r/min转速下机械搅拌6 h，混合均匀形成混合纺丝溶液一；将明胶和地塞米松（质量比为300:1）加入到HFIP（六氟异丙醇）中配制成质量分数为9 %的共混溶液，300 r/min转速下机械搅拌24 h，混合均匀形成混合纺丝溶液二。采用同轴静电纺丝装置，以纺丝溶液一为壳层、纺丝溶液二为核层进行同轴静电纺丝，相对湿度为99 %、环境温度为55°C，纺丝正电压为20 kV，采用平板收丝装置，另外在收丝板后2 cm处设置一个接地针头（点电极），出丝针头与收丝板之间的距离为15 cm，两种混合纺丝溶液进样流速都是6 mL/h，待溶剂挥发后得同轴纤维备用。将氢化苯乙烯-丁二烯嵌段共聚物加入到DMF中配制质量分数为1 %的混合溶液，200 r/min转速下机械搅拌18 h，混合均匀形成混合纺丝溶液三并进行静电纺丝，相对湿度为50 %、环境温度为25°C，纺丝正电压为40 kV，采用所收集到的同轴纤维接地为收丝装置，针头与收丝板之间的距离为30 cm，进样流速为1 mL/h，得到具有微纳结构表面的皮肤烧伤修复材料，通过扫描电子显微镜对其上表层（如图1 a）和内表面（如图1 b）微观形貌进行观察，两者相比可发现上表层经过调控有明显的微纳结构存在，通过与大肠杆菌共培养，具有微纳结构的纤维可抑制细菌的粘附与生长。

[44] 实施例2

[45] 将聚乳酸和盐酸三七总皂苷（质量比为10:1）一并加入到DMF中配制成质量分数为35%的共混溶液，100 r/min转速下机械搅拌48 h，混合均匀形成混合纺丝溶液一。将聚己内酯和聚乙二醇（质量比为5:1）共混加入到THF中配制成质量分

数为10 %

的共混溶液，并加入成纤维细胞生长因子（FGF）（质量比为高分子/FGF=1000:1，所述高分子包括聚乳酸、聚己内酯和聚乙二醇），800 r/min转速下机械搅拌2 h，混合均匀形成混合纺丝溶液二。采用同轴静电纺丝装置，以纺丝混合溶液一为壳层、纺丝混合溶液二为核层进行同轴静电纺丝，相对湿度为15%、环境温度为15℃，纺丝正电压为40 kV，采用平板收丝装置，在收丝装置后2 cm处放一接地点电极，针头与收丝板之间的距离为20 cm，纺丝混合溶液一进样流速1 mL/h，纺丝混合溶液二进样流速0.5 mL/h，待溶剂挥发后得同轴纤维备用。将聚乙交酯加入到THF中配制质量分数为3 %的混合溶液，220 r/min转速下机械搅拌12 h，混合均匀形成混合纺丝溶液三并进行静电纺丝，相对湿度为15%、环境温度为15℃，纺丝正电压为40 kV，采用所收集到的同轴纤维为收丝装置，在收丝装置后6 cm处放一接地点电极，针头与收丝装置之间的距离为20 cm，进样流速为5 mL/h，得到具有微纳结构表面的皮肤烧伤修复材料。分别通过扫描电子显微镜和透射电镜对其未经调控表面微观形貌进行观察，如图2a、图2b，可以明显看到核壳结构；通过核层负载的FGF可达到缓释效果，在伤口修复的过程中持续给药，可有效促进伤口的愈合。

[46] 实施例3

[47] 将胶原和壳聚糖（质量比4:1）共混加入到六氟异丙醇中配制成质量分数为11 % 的共混溶液，并加入小叶藤黄粗提物（质量比为高分子/小叶藤黄粗提物=400:1，所述高分子包括胶原和壳聚糖），350 r/min转速下机械搅拌48 h，混合均匀形成混合纺丝溶液一；将聚乙二醇加入到DMAC（N,N-二甲基乙酰胺）和CHCl₃混合溶剂中（质量比DMAC / CHCl₃ = 1:4）中配制成质量分数为8 %的共混溶液，300 r/min转速下机械搅拌18 h，混合均匀形成混合纺丝溶液二。采用同轴静电纺丝装置，以纺丝溶液一为壳层、纺丝溶液二为核层进行同轴静电纺丝，相对湿度为80 %、环境温度为35℃，纺丝电压为20 kV，采用平板收丝装置，在收丝装置后3 cm处放一接地点电极，针头与收丝板之间的距离为12 cm，两种溶液进样流速都是2 mL/h；待溶剂挥发后得同轴纤维备用。将氢化苯乙烯-丁二烯嵌段共聚物加入到DMF中配制质量分数为2 %的混合溶液，200 r/min转速下机械

搅拌18 h，混合均匀形成混合纺丝溶液三并进行静电纺丝，相对湿度为65 %、环境温度为22.5 °C，纺丝正电压为35 kV，采用所收集到的同轴纤维接收丝装置，在收丝装置后3 cm处放置接-30 kV点电极，针头与收丝板之间的距离为60 cm，进样流速为1.5 mL/h，得到具有微纳结构表面的皮肤烧伤修复材料。通过微纳结构的构建可有效调控该材料的亲疏水性，采用接触角测试其内表面（如图3 a）和上表层（如图3 b）亲水性；表面微纳结构的纤维具有很强的疏水性，该性能可有效限制细菌以及微生物的粘附。

[48] 实施例4

[49] 将聚丙交酯加入到DMAC中配制成质量分数为15 % 的共混溶液，并加入万古霉素（质量比为聚丙交酯/万古霉素= 200:1），400 r/min转速下机械搅拌15 h，混合均匀形成混合纺丝溶液一；将聚乙烯醇和金因肽（质量比为350:1）加入到DMSO溶剂中配制成质量分数为13 %的共混溶液，600 r/min转速下机械搅拌10 h，混合均匀形成混合纺丝溶液二。采用同轴静电纺丝装置，以混合纺丝溶液一为壳层、混合纺丝溶液二为核层进行同轴静电纺丝，相对湿度为75 %、环境温度为30°C，纺丝电压为20 kV，采用平板收丝装置，在收丝装置后3 cm处放置接-1 kV点电极，针头与收丝板之间的距离为15 cm，两种混合纺丝溶液进样流速都是5 mL/h；待溶剂挥发后得同轴纤维备用。将聚苯乙烯加入到DMF中配制质量分数为3 %的混合溶液，500 r/min转速下机械搅拌8 h，混合均匀形成混合纺丝溶液三并进行静电纺丝，相对湿度为45 %、环境温度为20°C，纺丝正电压为10 kV，采用所收集到的同轴纤维为收丝装置，在收丝装置后3 cm处放置接-15 kV点电极，针头与收丝板之间的距离为8 cm，进样流速为4 mL/h，得到具有微纳结构表面的皮肤烧伤修复材料。通过药物释放测试可明显观察到药物负载壳层和核层具有不同的释放速率（如图4所示），由此可见负载于壳层的药物具有突释效果可在伤口愈合初期的炎症反应期给予相应的药物辅助抗菌消炎，核层药物具有缓释效果，在伤口愈合后期的基质重建期提供持续性的药物供给，促进伤口的修复。

[50] 实施例5

[51] 将聚己内酯和聚乙二醇（质量比为10:1）共混加入到CHCl₃中配制成质量分数为15 % 的共混溶液，并加入聚六亚甲基胍（质量比为高分子/聚六亚甲基胍= 200:1，所述高分子包括聚己内酯和聚乙二醇），350 r/min转速下机械搅拌8 h，混合均匀形成混合纺丝溶液一，将聚乳酸和聚六亚甲基胍（质量比为200:1）加入到DCM中配制成质量分数为10 % 的共混溶液，200 r/min转速下机械搅拌18 h，混合均匀形成混合纺丝溶液二。采用同轴静电纺丝装置，以混合纺丝溶液一为壳层、混合纺丝溶液二为核层进行同轴静电纺丝，相对湿度为60 %、环境温度为30℃，纺丝正电压为25 kV，采用滚筒接地收丝装置（滚筒转速为3500 r/min），针头与收丝板之间的距离为20 cm，两种溶液进样流速都是2 mL/h；每隔0.5 h后将所收集的同轴纤维从滚筒取下并顺时针旋转90°重新贴附于滚筒上继续纺丝，如此反复可得到单取向和多取向纤维。将聚乙烯醇加入到THF中配制质量分数为3 % 的混合溶液，150 r/min转速下机械搅拌12 h，混合均匀形成混合纺丝溶液三并进行静电纺丝，相对湿度为40 %、环境温度为30℃，纺丝正电压为20 kV，采用所收集到的取向纤维接地为收丝装置，针头与收丝板之间的距离为15 cm，进样流速是1 mL/h，得到具有微纳结构表面的皮肤烧伤修复材料。通过扫描电子显微镜可观察到纤维的取向微观结构（图5 a为单取向，图5 b为多取向），将制备的修复材料浸泡于培养基中制备浸提液并细胞培养，发现其具有良好的生物相容性（如图6）。

[52] 实施例6

[53] 将胶原和抗菌多肽（质量比100:1）加入到HFIP中配制成质量分数为10 % 的共混溶液，300 r/min转速下机械搅拌16 h，混合均匀形成混合纺丝溶液一。将聚丙烯交酯和聚乙烯吡咯烷酮（质量比为7:3）共混加入到THF中配制成质量分数为12 % 的共混溶液，并加入姜黄素（质量比为高分子/姜黄素= 150:1，所述高分子包括聚丙烯交酯和聚乙烯吡咯烷酮），250 r/min转速下机械搅拌12 h，混合均匀形成混合纺丝溶液二，采用同轴静电纺丝装置，以混合纺丝溶液一为壳层、混合纺丝溶液二为核层进行同轴静电纺丝，相对湿度55 %、环境温度为28℃，纺丝正电压为20 kV，采用滚筒接地收丝装置（滚筒转速为50 r/min），针头与收丝板之间的距离为15 cm，两种溶液进样流速都是1 mL/h；每隔1 h后将所收集的同轴纤维

维从滚筒取下并顺时针旋转0°重新贴附于滚筒上继续纺丝，如此反复可得到单取向致密纤维备用。将聚乳酸加入到DCM中配制质量分数为5 %的混合溶液，相同条件下机械搅拌，混合均匀形成混合纺丝溶液三并进行静电纺丝，相对湿度为和环境温度同同轴纺丝条件，纺丝正电压为15 kV，采用所收集到的同轴纤维接地为收丝装置，针头与收丝板之间的距离为15 cm，进样流速是2 mL/h，得到具有微纳结构表面的皮肤烧伤修复材料。分别将本实施例所得负载抗菌多肽的修复材料、表面微纳结构调控的纤维和无负载药物的普通纤维与金黄色葡萄球菌一起培养后观察，可发现其负载抗菌多肽的纤维具有明显的抗菌效果，具有微纳结构的纤维抑菌效果显著，而普通纤维不具有抑菌抗菌效果。

[54] 实施例7

[55] 将聚乙交酯加入到CHCl₃中配制成质量分数为10 % 的溶液，并加入聚六亚甲基胍（质量比为聚乙交酯/聚六亚甲基胍= 100:1），300 r/min转速下机械搅拌10 h，混合均匀形成混合纺丝溶液一，将聚乙二醇和聚六亚甲基胍（质量比为100:1）加入到THF中配制成质量分数为9 %的共混溶液，200 r/min转速下机械搅拌12 h，混合均匀形成混合纺丝溶液二。采用同轴静电纺丝装置，以混合纺丝溶液一为壳层、混合纺丝溶液二为核层进行同轴静电纺丝，相对湿度为65 %、环境温度为35°C，纺丝正电压为20 kV，采用滚筒接-1 kV负压收丝装置（滚筒转速为1750 r/min），针头与收丝板之间的距离为15 cm，两种溶液进样流速都是3 mL/h；每隔0.3 h后将所收集的同轴纤维从滚筒取下并顺时针旋转45°重新贴附于滚筒上继续纺丝，如此反复可得到单取向和多取向纤维。将聚乳酸加入到DMF中配制质量分数为1 %的混合溶液，100 r/min转速下机械搅拌12 h，混合均匀形成混合纺丝溶液三并进行静电纺丝，相对湿度为65 %、环境温度为30°C，纺丝正电压为20 kV，采用所收集到的取向纤维接-30 kV为收丝装置，针头与收丝板之间的距离为25 cm，进样流速是1 mL/h，得到具有微纳结构表面的皮肤烧伤修复材料，将制备的修复材料浸泡于培养基中制备浸提液并细胞培养，如图6，发现其具有良好的生物相容性。

[56] 实施例8

[57] 将壳聚糖和万古霉素（质量比150:1）加入到HFIP中配制成质量分数为18 %的

共混溶液，400 r/min转速下机械搅拌48 h，混合均匀形成混合纺丝溶液一。将聚丙交酯和聚乙二醇（质量比为6:4）共混加入到THF中配制成质量分数为10%的共混溶液，并加入FGF（质量比为高分子/FGF= 300:1，所述高分子包括聚丙交酯和聚乙二醇），200 r/min转速下机械搅拌6 h，混合均匀形成混合纺丝溶液二，采用同轴静电纺丝装置，以混合纺丝溶液一为壳层、混合纺丝溶液二为核层进行同轴静电纺丝，相对湿度55 %、环境温度为30°C，纺丝正电压为30 kV，平板接 -15 kV负高压为收集装置，针头与收丝板之间的距离为35 cm，混合纺丝溶液一进样流速是5 mL/h，混合纺丝溶液二进样流速是3 mL/h。将聚己内酯加入到THF中配制质量分数为6 %的混合溶液，与混合纺丝溶液一相同条件下机械搅拌，混合均匀形成混合纺丝溶液三，并进行静电纺丝，相对湿度为和环境温度与同轴纺丝条件相同，纺丝正电压为15 kV，采用所收集到的同轴纤维接地为收丝装置，针头与收丝板之间的距离为10 cm，进样流速是1 mL/h，得到具有微纳结构表面的皮肤烧伤修复材料，将制备的修复材料浸泡于培养基中制备浸提液并细胞培养，如图6，发现其具有良好的生物相容性。

权利要求书

- [权利要求 1] 一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：
- 1) 纺丝溶液的配制：将高分子材料与负载物溶于有机溶剂中，充分搅拌溶解，得到两种含有负载物的纺丝溶液；
 - 2) 静电纺丝制备纤维材料：将步骤1) 中得到的纺丝溶液分别装入带有喷丝针头的同轴注射装置中，进行同轴静电纺丝，喷丝针头连接在静电正高压之上，由注射泵控制纺丝溶液的流速，并采用收丝装置收集纤维，待溶剂挥发干燥即得含有负载药物的同轴纤维；
 - 3) 纺丝溶液的配制：将高分子材料溶于有机溶剂中，充分搅拌溶解，得到纺丝溶液；
 - 4) 纤维膜上表层微纳结构的制备：将步骤3) 中得到的纺丝溶液装入带有喷丝针头的注射装置中，采用步骤2) 中得到的同轴纤维的上表层为接收装置，进行静电纺丝，在同轴纤维表面构建微纳结构，得一种皮肤烧伤修复材料。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，其特征在于，所述高分子材料为天然高分子材料及其衍生物和合成高分子中的一种以上；所述负载物为药物、蛋白和生长因子中的一种以上。
- [权利要求 3] 根据权利要求2所述的一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，其特征在于，所述天然高分子材料及其衍生物为壳聚糖、胶原、纤维素、明胶、丝素蛋白和透明脂酸中的一种以上；所述合成高分子为聚己内酯、聚丙交酯、聚乳酸、聚乙交酯、聚 β -羟丁酯、聚羟基乙酸、聚酸酐、聚乙二醇、聚磷酸酯、角叉胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚苯乙烯、聚乙烯醇、聚膦腈类和氢化苯乙烯-丁二烯嵌段共聚中的一种以上。
- [权利要求 4] 根据权利要求2所述的一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，其特征

在于，所述药物为地塞米松、尼莫地平、三七总皂苷、冷宁康、德莫林、慷舒灵、利多卡因、莫匹罗星、盐酸四环素、聚六亚甲基胍、盐酸莫西沙星、纳米银、溶菌酶、万古霉素、黄连素、抗菌多肽、小叶藤黄粗提物、鸕鹚油、沙漠柚木提取物和姜黄素中的一种以上；所述生长因子为表皮生长因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、金因肽、血小板来源增殖因子和生长激素释放抑制因子中的一种以上；所述蛋白为纤维蛋白、球蛋白、角蛋白和血红蛋白中的一种以上。

[权利要求 5] 根据权利要求1所述的一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，其特征在于，所述有机溶剂为氯仿、四氢呋喃、六氟异丙醇、丙酮、醋酸甲酯、N,N-二甲基甲酰胺、甲基异丁酮、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、甲基氰和乙醇中的一种以上。

[权利要求 6] 根据权利要求1所述的一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，其特征在于，步骤1) 所述纺丝溶液中高分子的浓度为1~35 wt%；所述纺丝溶液中高分子材料/负载物的质量比为1000: (1~100)；所述搅拌的转速为100~800 r/min，搅拌的时间为2~48 h。

[权利要求 7] 根据权利要求1所述的一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，其特征在于，步骤2) 所述喷丝针头为同轴针头，该同轴针头由若干根同心针头组成或由一个针头内包裹若干根非同心针头组成。

[权利要求 8] 根据权利要求1所述的一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，其特征在于，步骤2) 与步骤4) 中静电纺丝的静电正高压为8~40 kV，出丝与收丝装置间距为10~60 cm，注射速率为0.5~10 mL/h，同轴纺丝注射速率可以相同也可以不同；所述静电纺丝的环境温度为10~55°C，相对湿度为10%~90%。

[权利要求 9] 根据权利要求1所述的一种皮肤烧伤修复材料的制备方法，其特征在于，步骤2) 所述收丝装置为平板收丝装置、滚筒收丝装置或点电极诱导收丝装置；所述平板收丝装置由一块接地或与负高压相连的平板构成；所述滚筒收丝装置由接地或与负高压相连的滚筒

与电机组成，滚筒的转速为50~3500 r/min；当滚筒收丝时，每纺一层将收集得到的纤维旋转0~90°并重新贴附于滚筒表面继续纺丝，最终可形成多层及多方向取向的三维结构；所述点电极诱导收丝装置为在平板或滚筒收丝装置后2~6 cm放置一个接地或与负高压相连的金属材质点电极，所述的负高压为-30~-1 kV。

[权利要求 10]

由权利要求1-9任一项所述的制备方法制得的一种皮肤烧伤修复材料。

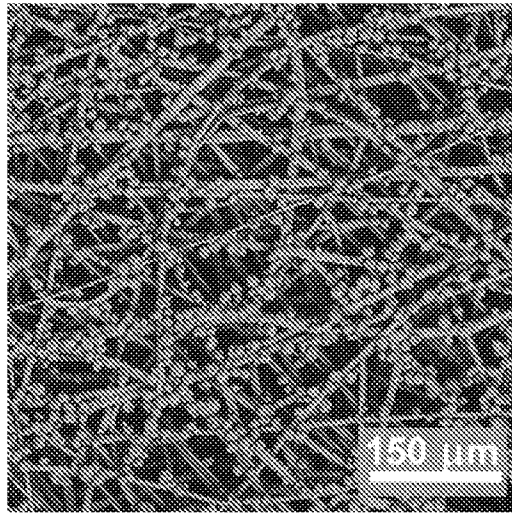


图 1a

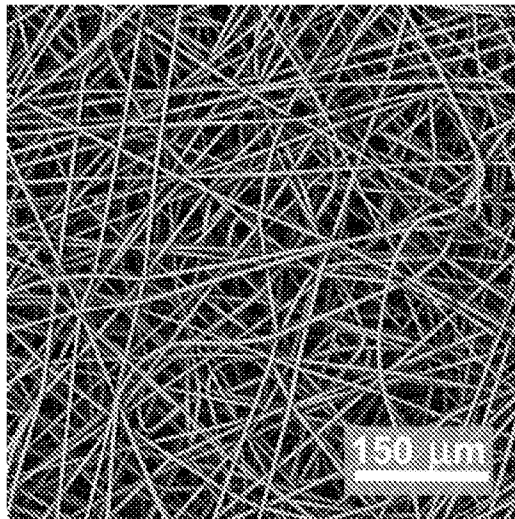


图 1b

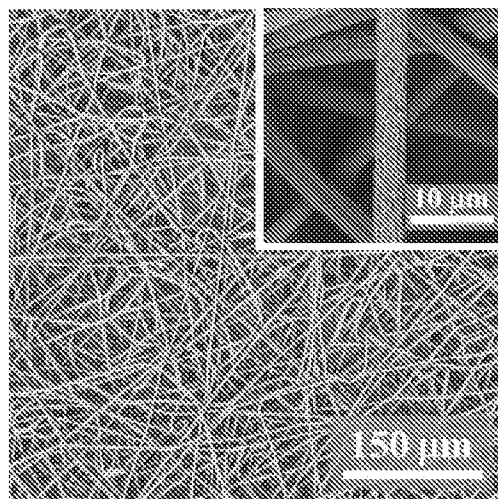


图 2a

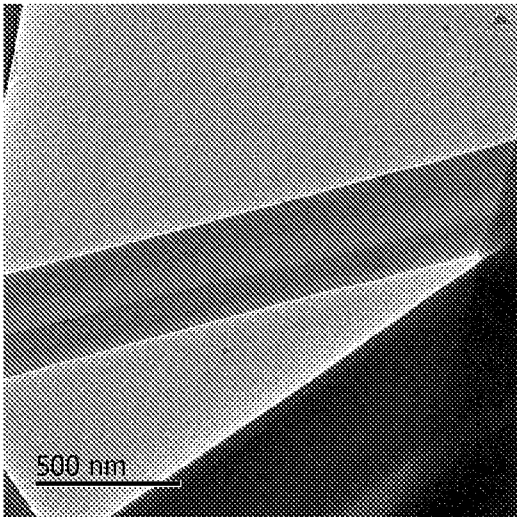


图 2 b

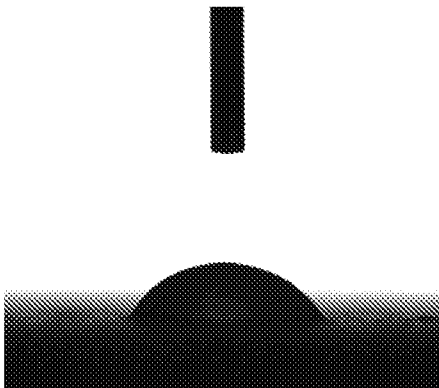


图 3 a

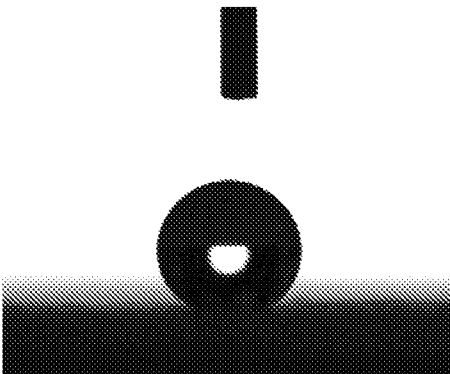


图 3 b

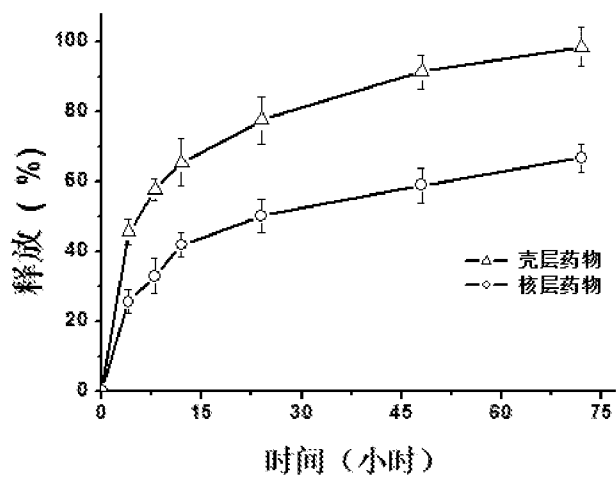


图 4

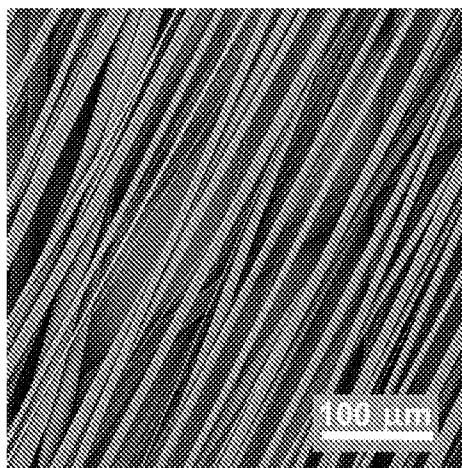


图 5 a

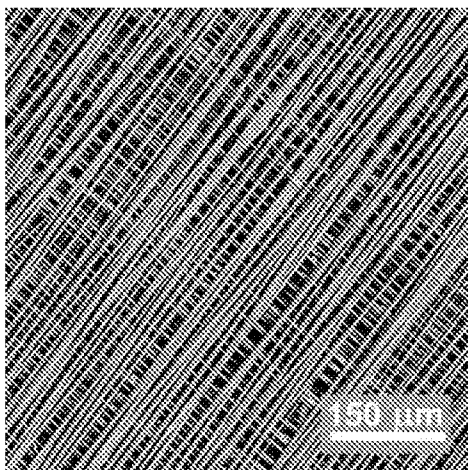


图 5b

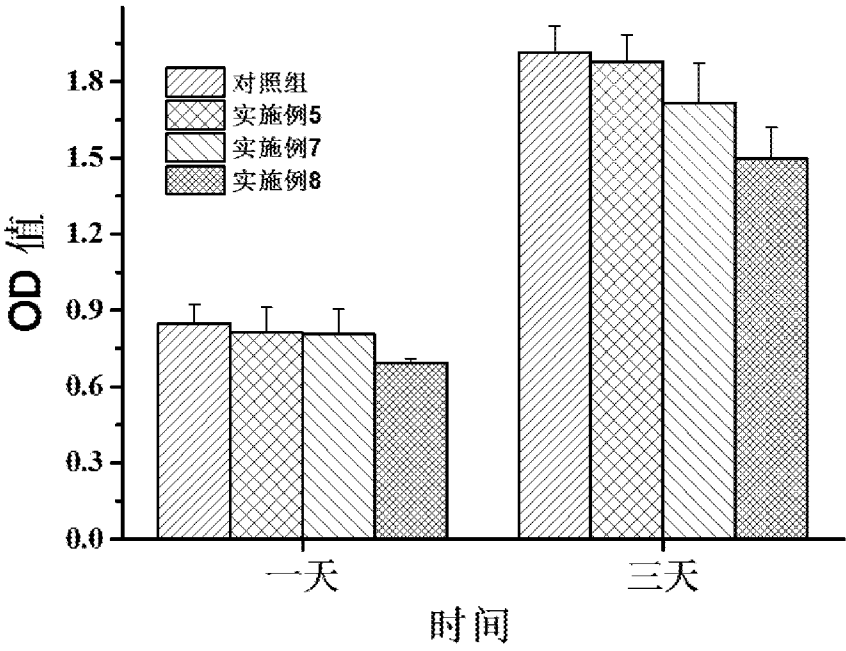


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/111057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 27/60 (2006.01) i; A61L 27/54 (2006.01) i; A61L 27/22 (2006.01) i; A61L 27/50 (2006.01) i; D04H 1/728 (2012.01) i; D01D 5/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L 27/-; D04H 1/-; D01D 5/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, WPI, EPODOC, CHINA JOURNAL FULL-TEXT DATABASE: 敷料, 纺丝, 共轴, 电纺, 华南理工大学, 同轴, 药物, 静电, 烧伤, 负载, electrospinning, spun, burn, coaxial, carrier, electrostatic

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106581779 A (SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY), 26 April 2017 (26.04.2017), claims 1-10	1-10
A	CN 103893815 A (ZHEJIANG UNIVERSITY), 02 July 2014 (02.07.2014), claims 1-10	1-10
A	CN 104491914 A (THE FOURTH MILITARY MEDICAL UNIVERSITY OF PLA), 08 April 2015 (08.04.2015), claims 1-10	1-10
A	CN 106075539 A (ZHEJIANG UNIVERSITY CITY COLLEGE), 09 November 2016 (09.11.2016), claims 1-6	1-10
A	陈腊梅等, “同轴静电纺丝法制备具有核-壳纤维结构的多功能敷料”, 高等学校化学学报, 3(37), 31 March 2016 (31.03.2016), pages 600-606, (CHEN, Lamei et al., “Preparation of Multi-Functional Wound Dressing with Core-Shell Nanofibers via Co-Axial Electrospinning”, Chemical Journal of Chinese Universities)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 03 January 2018	Date of mailing of the international search report 29 January 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer AN, Na Telephone No. (86-10) 53962197

International application No.
PCT/CN2017/111057

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/111057

A. 主题的分类

A61L 27/60(2006.01)i; A61L 27/54(2006.01)i; A61L 27/22(2006.01)i; A61L 27/50(2006.01)i; D04H 1/728(2012.01)i; D01D 5/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61L27/-; D04H1/-; D01D5/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, WPI, EPDOC, 中国期刊网全文数据库: 敷料, 纺丝, 共轴, 电纺, 华南理工大学, 同轴, 药物, 静电, 烧伤, 负载, electrospinning, spun, burn, coaxial, carrier, electrostatic

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 106581779 A (华南理工大学) 2017年 4月 26日 (2017 - 04 - 26) 权利要求1-10	1-10
A	CN 103893815 A (浙江大学) 2014年 7月 2日 (2014 - 07 - 02) 权利要求1-10	1-10
A	CN 104491914 A (中国人民解放军第四军医大学) 2015年 4月 8日 (2015 - 04 - 08) 权利要求1-10	1-10
A	CN 106075539 A (浙江大学城市学院) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 权利要求1-6	1-10
A	陈腊梅等. “同轴静电纺丝法制备具有核_壳纤维结构的多功能敷料” 《高等学校化学学报》, 第3卷, 第37期, 2016年 3月 31日 (2016 - 03 - 31), 第600-606页	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 1月 3日

国际检索报告邮寄日期

2018年 1月 29日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

安娜

电话号码 (86-10)53962197

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/111057

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106581779	A	2017年 4月 26日	无			
CN	103893815	A	2014年 7月 2日	CN	103893815	B	2015年 8月 12日
CN	104491914	A	2015年 4月 8日	CN	104491914	B	2016年 6月 22日
CN	106075539	A	2016年 11月 9日	无			