



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107320786 A

(43)申请公布日 2017. 11. 07

(21)申请号 201710456492.9

A61L 27/20(2006.01)

(22)申请日 2017.06.16

(71)申请人 卓阮医疗科技(苏州)有限公司

地址 215434 江苏省苏州市太仓港经济技术  
开发区银港路52号

申请人 上海卓阮医疗科技有限公司

(72)发明人 张剑 程文悦 刘耀婷

(74)专利代理机构 上海泰能知识产权代理事务  
所 31233

代理人 黄志达

(51)Int. Cl.

A61L 27/58(2006.01)

A61L 27/56(2006.01)

A61L 27/54(2006.01)

A61L 27/36(2006.01)

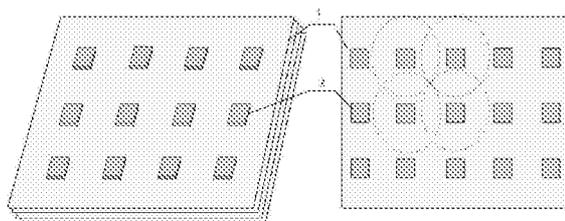
权利要求书1页 说明书3页 附图2页

## (54)发明名称

一种缓释抗感染的复合软组织修复材料及其制备方法

## (57)摘要

本发明涉及一种缓释抗感染的复合软组织修复材料及其制备方法,包括生物材料和含抗感染成分的介质。含抗感染成分的介质按照药敏试验抑菌圈半径间隔置于生物材料层间或表面,借助粘合剂、缝线或压力形成整体。本发明可以有效、持续的释放抗感染成分,同时不改变生物材料的生物相容性、无毒无害,应用前景良好。



1. 一种缓释抗感染的复合软组织修复材料,其特征在于:所述修复材料包括生物材料和含抗感染成分的介质。

2. 根据权利要求1所述的一种缓释抗感染的复合软组织修复材料,其特征在于:所述生物材料为单层、多层或多组分复合结构,含抗感染成分的介质按照抑菌圈半径间隔置于生物材料层间或表面,抑菌圈外围重叠确保复合材料表面无遗漏。

3. 根据权利要求1所述的一种缓释抗感染的复合软组织修复材料,其特征在于:所述生物材料为细胞外基质/脱细胞基质、胶原蛋白、纤维蛋白、壳聚糖、硫酸软骨素、透明质酸、明胶、P4HB、蚕丝蛋白中的一种或几种。

4. 根据权利要求1所述的一种缓释抗感染的复合软组织修复材料,其特征在于:所述含抗感染成分的介质由抗感染成分和介质组成,抗感染成分分布于介质内部。

5. 根据权利要求4所述的一种缓释抗感染的复合软组织修复材料,其特征在于:所述抗感染成分为纳米银、银离子、铋、三氯生、洗必泰、铋化合物、抗生素、抗菌多肽中的一种或几种。

6. 根据权利要求4所述的一种缓释抗感染的复合软组织修复材料,其特征在于:所述介质为三维互穿网络交联结构,成分包括细胞外基质、胶原蛋白、纤维蛋白、壳聚糖、透明质酸、硫酸软骨素、明胶、聚合物水凝胶等成分中的一种或几种。

7. 根据权利要求1所述的一种缓释抗感染的复合软组织修复材料,其特征在于:复合软组织修复材料中的抗感染成分的有效释放时间为1-48天。

8. 一种如权利要求1-7任一所述的缓释抗感染的复合软组织修复材料的制备方法,包括:生物材料和含抗感染成分的介质通过可降解缝线捆扎、粘合剂粘合、真空层压固定为一体。

## 一种缓释抗感染的复合软组织修复材料及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于软组织修复材料及其制备领域,特别涉及一种缓释抗感染的复合软组织修复材料及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 生物材料是软组织修复材料研究的重要进展,其中耐受感染、可重塑的代表性材料包括合成生物材料(如P4HB、蚕丝蛋白纤维、胶原蛋白、壳聚糖等)和脱细胞基质生物材料。相比于传统不可吸收高分子材料,生物材料植入体内后充当临时组织支架,伴随着补片材料的降解,宿主细胞浸润其中并产生自体胶原纤维。这样的内源性组织重塑过程可实现早期局部快速再血管化、吞噬细胞早期进入,细菌生物膜难以形成,因此具备一定的耐受感染性。但不可否认的是,生物材料仅是部分耐受感染而不是抗感染,其自身并没有抗微生物活性,非交联脱细胞基质生物补片在感染环境中能被细菌分泌的胶原酶消化而快速崩解。因此,生物材料亟需提升抗感染性。

[0003] 在这方面,已有的进展包括:中国发明专利CN102014790A和CN101623518A分别公开了利用纳米银、银离子等抗菌金属粒子浸润脱细胞基质生物材料,以提高生物补片抗感染性的方法。体外抗菌实验和动物实验结果表明可降低脱细胞基质生物材料感染率,提高污染创面修复成功率。这一改良生物补片抗感染效果令人满意,但由于抗菌成分仅为吸附至材料网状结构,结合较为松散,在植入后短时间内释放大量抗菌成分,致使修复区后期抗菌效果较差。中国发明专利CN103751844A公开了一种抗菌抗降解的猪小肠粘膜脱细胞基质制备方法及其应用。该发明以京尼平、多巴胺和纳米银处理的猪小肠粘膜脱细胞基质制备抗菌抗降解生物材料,多巴胺具有粘滞性,可通过化学键的作用将抗菌成分绑定至胶原纤维支架,实验证实其抗降解性能和抗菌性能均相对于天然的猪小肠粘膜脱细胞基质显著增强,且能够在高应力部位组织修复中应用。但脱细胞基质生物材料较非交联材料应用于受污染的表面时,显著提高修复区感染率,这可能是由于交联会缩小材料的孔隙,过小的孔隙不利于细胞侵入实现早期血管化,且易于细菌定植,形成细菌生物膜。中国发明专利CN101810883A公开了一种高组织相容性、长效抗感染的生物衍生材料,其组分包括脱细胞基质和可吸收抗感染纳米微粒,可吸收抗感染纳米微粒植入体内后短期内突释药物,迅速达到有效浓度,且有效血液浓度持续2周~3月。中国发明专利CN102172418A公开了一种缓释生长因子的无细胞基质材料,其组分包括可降解疏水聚合物,血管再生的生长因子和无细胞基质,将纳米缓释系统复合至无细胞基质中,缓释出的生长因子仍有效保持生物学特性,缓释过程长且平稳。但这两项专利涉及的纳米粒子的制备过程复杂,且生物安全性未知,粒径较小的纳米粒子(<50nm)可能存在一定细胞毒性,缺乏临床应用前景。因此,提升生物材料抗感染性的方法仍亟待改进。

### 发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是提供一种缓释抗感染的复合软组织修复材料及其

制备方法,包括生物材料和含抗感染成分的介质。含抗感染成分的介质按照药敏试验抑菌圈半径间隔置于生物材料层间或表面,借助粘合剂、缝线或压力形成整体。本发明可以有效、持续的释放抗感染成分,同时不改变生物材料的生物相容性、无毒无害,临床应用前景良好。

[0005] 本发明的一种缓释抗感染的复合软组织修复材料,所述修复材料包括生物材料和含抗感染成分的介质。

[0006] 所述生物材料为单层、多层或多组分复合结构,含抗感染成分的介质按照抑菌圈半径间隔置于生物材料层间或表面。

[0007] 所述抑菌圈半径应为在抗感染成分有效作用时间内抑菌圈的最小半径,取决于所选抗感染成分、应用部位、适应症等因素,但抑菌圈应完全覆盖含抗感染成分的介质所在层次。

[0008] 所述生物材料为细胞外基质/脱细胞基质、胶原蛋白、纤维蛋白、壳聚糖、硫酸软骨素、透明质酸、明胶、P4HB、蚕丝蛋白中的一种或几种,生物材料的生物相容性良好。

[0009] 所述细胞外基质/脱细胞基质来源于人或哺乳动物的空腔脏器粘膜下层、基底膜、真皮、心包、腹膜、胸膜或羊膜,材料交联度为0%~100%。

[0010] 所述含抗感染成分的介质由抗感染成分和介质组成,抗感染成分均匀、稳定地分布于介质内部。

[0011] 抗感染成分为无机抗菌剂和/或有机抗菌剂。

[0012] 所述抗感染成分为纳米银、银离子、铋、三氯生、洗必泰、铋化合物、抗生素、抗菌多肽中的一种或几种。

[0013] 所述抗感染成分的添加量应根据修复材料的用途、抗感染成分的常规用量及应用时所需抗感染成分释放曲线而定。

[0014] 所述介质为三维互穿网络交联结构,成分包括细胞外基质、胶原蛋白、纤维蛋白、壳聚糖、透明质酸、硫酸软骨素、明胶、聚合物水凝胶等成分中的一种或几种,介质具有可降解、形状可塑、生物相容、生物安全等特性,优选细胞外基质凝胶。

[0015] 复合软组织修复材料中的抗感染成分的有效释放时间为1-48天。

[0016] 本发明的一种缓释抗感染的复合软组织修复材料的制备方法:包括:生物材料和含抗感染成分的介质通过可降解缝线捆扎、粘合剂粘合、真空层压固定为一体。

[0017] 生物材料和含抗感染成分介质的固定方法可选择医用可降解缝线捆扎、医用粘合剂粘合、真空层压或其他可以将多层材料固定为一体的物理、化学或生物方法中的一种或多种。

[0018] 有益效果

[0019] (1) 缓释、控释抗感染成分:本发明涉及的介质作为抗感染成分的递送载体,起到缓释、控释的作用。介质作为药物的递送载体,是一类固体或半固体具有化学或物理交联结构、可吸收、不溶于水的三维支架材料。本发明涉及的药物可呈液态游离于网状结构的间隙,或与分子形成共价或非共价连接,二种状态的药物可到达一定的动态平衡。植入生物体内后,早期释放大量的以液态游离于网状结构间隙的药物,中后期伴随宿主细胞和组织长入,介质缓慢降解,同时持续性释放剩余的药物。此外,生物材料自身为三维网状结构,具有一定的厚度、透湿性和孔隙率,有助于生长其内细胞的营养成分和氧气水分的交换,可作为半

透膜进一步发挥缓释作用。

[0020] (2) 生物安全性良好:介质的包载保证了无大剂量抗菌剂直接暴露于机体组织,且间隔的排布既保证了药物可在材料整体上有效释放,维持有效药物浓度的同时减少药物使用剂量,同时减少了载药介质与机体直接接触的面积,不改变材料的组织相容性和宿主-材料免疫反应类型,不引起过敏反应,可以进一步降低毒性和副作用,减轻不良反应。

[0021] (3) 未明显改变宿主-材料接触面的免疫反应基本类型:抗感染成分置于生物材料层间不直接接触宿主组织,抗感染成分邮票样贴附于生物材料表面,通过抑菌圈原理实现了较小的抗菌/生物材料表面积比值,对宿主-材料接触面的免疫反应基本类型的影响减少到最少。

## 附图说明

[0022] 图1实施例1所述一种缓释抗感染的复合组织修复材料的结构示意图;其中1为生物材料2为含抗感染成分的介质;

[0023] 图2体外抑菌实验结果(大肠杆菌);

[0024] 图3体外抑菌实验结果(金黄色葡萄球菌)。

## 具体实施方式

[0025] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明讲授的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0026] 实施例1

[0027] 一种载药缓释的组织修复材料包括脱细胞小肠粘膜下层(SIS)、载药壳聚糖薄片。壳聚糖粉末与抗菌剂混合后溶解,定型为片状材料。SIS以交错拼接的方式制备为面积为 $10 \times 10\text{cm}^2$ 的片层,参照图1将载药片(2)按照抑菌圈直径间断铺设至SIS表面(1),共铺设6片。层间借助医用壳聚糖粘合剂固定,-200mmHg压力下压合为一体。

[0028] 抑菌圈法观察材料体外抑菌效果:对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌分别具有7-21天的有效抗菌活性。

[0029] 根据GB/T 16886.5规定的方法评价材料细胞毒性。以NIH3T3和L929为模式细胞。以细胞培养基为浸提介质,以梯度浓度的浸提液替代培养基培养细胞,MTT法测定细胞存活率。材料的细胞毒性为0~I级。

[0030] 构建腹壁缺损伴重度细菌感染犬模型,以修复材料修复。术后1、3、7、14、30天观察动物未发生重度腹腔感染,分泌物细菌数量受到抑制。

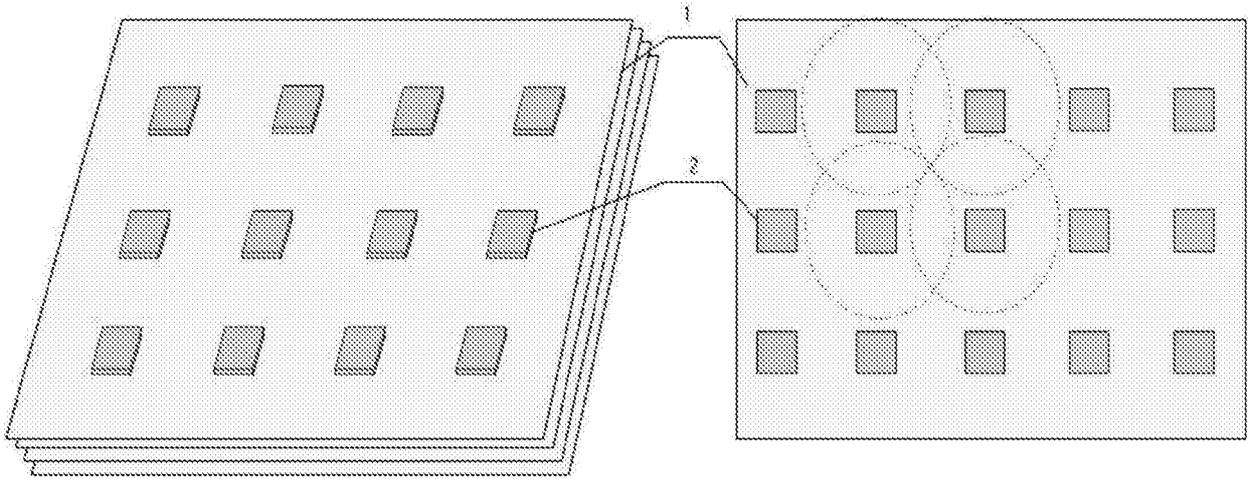


图1

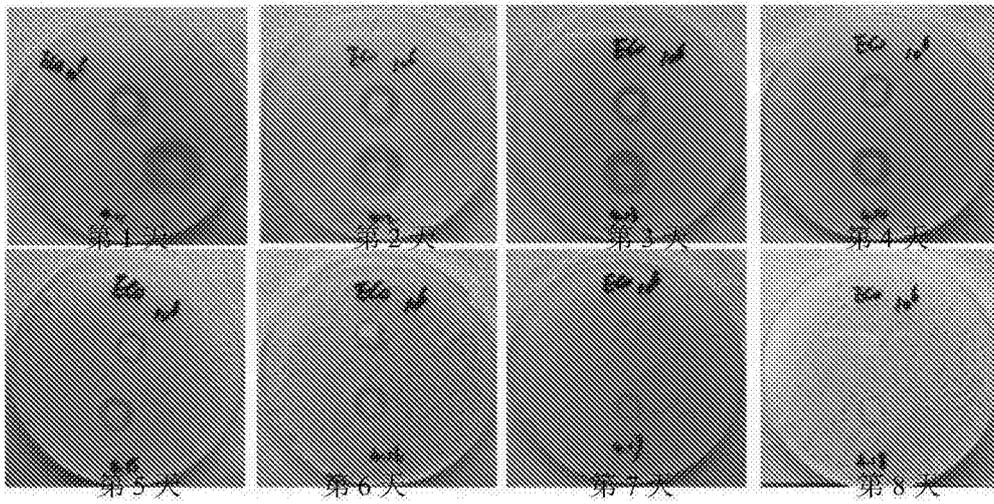


图2

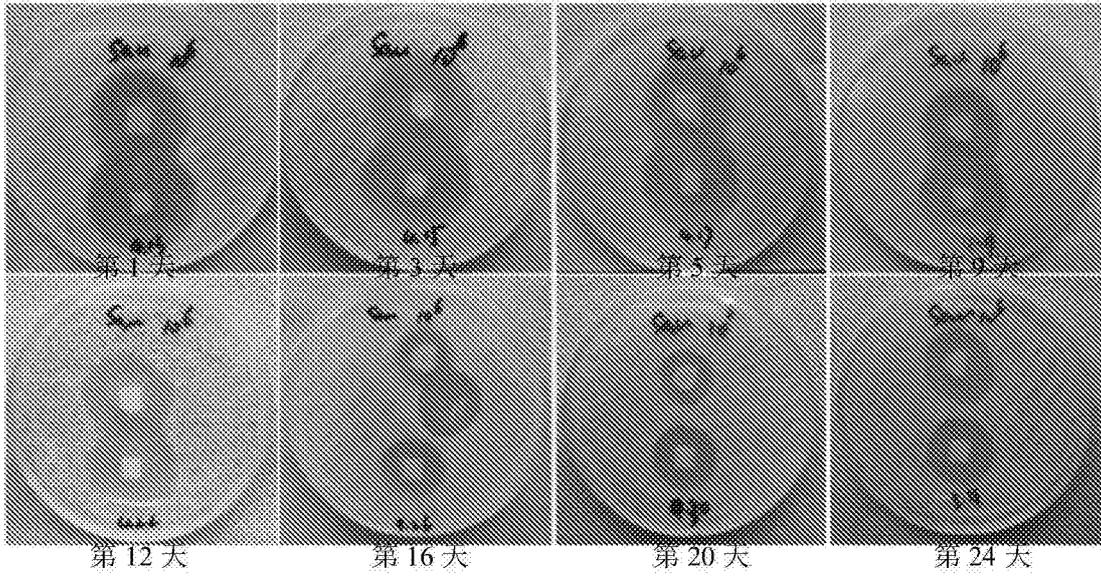


图3