

(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
2006年9月21日 (21.09.2006)



(10) 国际公布号
WO 2006/097024 A1

- (51) 国际专利分类号: A61L 15/28 (2006.01) A61F 13/02 (2006.01) 技园区蔡伦路720弄2号楼205室, Shanghai 201023 (CN)。
- (21) 国际申请号: PCT/CN2005/002290 (72) 发明人; 及
- (22) 国际申请日: 2005年12月22日 (22.12.2005) (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李毅彬(LI, Yibin) [US/CN]; 中国上海市锦绣路1650弄香梅花园13号803室, Shanghai 200127 (CN)。 吴清基(WU, Qingji) [CN/CN]; 中国上海市锦绣路1650弄香梅花园13号803室, Shanghai 200127 (CN)。 成立萍(CHENG, Liping) [CN/CN]; 中国上海市锦绣路1650弄香梅花园13号803室, Shanghai 200127 (CN)。
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200510024442.0 2005年3月17日 (17.03.2005) CN
200510088100.5 2005年8月3日 (03.08.2005) CN
- (74) 代理人: 上海新高专利商标代理有限公司(SINKO IP ATTORNEYS, LTD.); 中国上海市复兴中路1号申能国际大厦1401-1402室, Shanghai 200021 (CN)。
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 理源医疗科技(上海)有限公司(ORIGIEN MEDICAL TECHNOLOGIES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江高科
- (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,

[见续页]

(54) Title: THE PREPARING METHOD AND THE USE OF ANTISEPTIC MEDICAL DRESSING.

(54) 发明名称: 抗菌医用敷料的制造方法及其用途

(57) Abstract: The present invention discloses a preparing method of antiseptic medical dressing which include, basifying chitosan fibre to form alkali chitosan fibre, etherificating the alkali chitosan fibre with chloroacetic acid to form carboxymethyl chitosan fibre, then opening, netting, needling the resultant carboxymethyl chitosan fibre to form a dressing. Optionally, the antiseptic carboxymethyl chitosan medical dressing can be made by producing chitosan non-woven cloth with non-woven technique, followed by carboxymethyl reaction with the dressing, cutting, packaging, sterilization. The present invention also discloses the use of antiseptic medical dressing prepared by method mentioned above. The present invention can be applied on surgery wound, burn, scald and other chronic wounds etc, by covering wound it can prevent water in body fluid from losing, providing a active humid condition for wound healing, keeping wound from hydrops, putrescence, isolating bacteria infection, and having the effects which can diminish inflammation, stanch, ease pain, and accelerating the wound healing.

(57) 摘要:

本发明公开了抗菌医用敷料的制造方法, 包括采用壳聚糖纤维经碱化生成碱壳聚糖纤维再与氯乙酸进行醚化反应, 制成羧甲基壳聚糖纤维, 再经开松、成网、针刺制成敷料。或者先把壳聚糖纤维经无纺布加工处理制成壳聚糖无纺布, 再对此敷料进行羧甲基化反应, 并裁切、包装、消毒, 得到羧甲基壳聚糖抗菌医用敷料。本发明还公开了用上述方法制备的抗菌医用敷料的用途。本发明适用于外科创伤、烧伤、烫伤及其他慢性伤口等, 覆盖创面可防止体液中的水分损失, 为伤口愈合提供一个积极的湿润环境, 并保持创面不积液, 无浸蚀, 隔绝细菌感染, 并可起到消炎、止血、镇痛, 促进组织愈合的作用。

WO 2006/097024 A1



GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

抗菌医用敷料的制造方法及其用途

技术领域

- 5 本发明涉及医用敷料的制造方法，尤其是涉及抗菌医用敷料的制造方法；另外本发明还涉及该抗菌医用敷料的用途。

背景技术

10 长期以来，外科用敷料主要是消毒棉花和棉制纱布，其应用上有一定的局限性。棉纱布本身不具备抗微生物繁殖滋生的能力，虽然经过消毒但使用在过程中容易感染上细菌。这些传统敷料在使用中会粘连伤口，甚至长合在新生的肉芽中。造成更换敷料过程中病人的疼痛和新创面的产生。这些传统敷料在使用后还会残留一些碎屑，影响伤口的愈合。其他合成材料制造的敷料也存在同样的缺陷。

15 在治疗慢性伤口时需要一种敷料将伤口大量的渗液吸收掉并在同时加快伤口的愈合速度。目前市场上大量使用的藻酸盐类敷料吸收能力对于有大量渗出的伤口并不理想。

20 在治疗烧烫伤病人时，医生常用的做法是在去除坏死组织后的伤口上覆盖敷料，以控制水分的蒸发和防止细菌的侵入。猪皮和人皮是比较有效的烧烫伤敷料，但其成本高，还存在着人体对外来皮肤的排斥性问题。

25 W094/16746 公开了一种外科敷料，其中含有羧甲基纤维素，能够吸收自身重量 15 倍的生理盐水，可以用于外科手术以及处理慢性伤口。W099/02093 同样公开了一种用羧甲基纤维素制成的伤口敷料及其制造方法。但此两项发明只能通过提供一个湿润的环境来达到加速伤口愈合的目的。因此，创新一种既能消炎止血，又不粘连伤口，同时又为人体所能吸收的医用生物抗菌愈合敷料，无疑是对外科、烧伤科的治疗及减少病人痛苦有现实意义的一项工作。

30 聚乙酰氨基葡萄糖，俗称壳聚糖，是广泛分布于自然界中的一种多糖，是各种真菌的细胞壁和虾、蟹、昆虫外壳的主要成分，具有经

体内溶菌酶分解后可被机体组织吸收的独特性能。材料无毒、无味，与机体组织相容性好，无免疫抗原反应，并具有抗菌、消炎、止血、镇痛及促进愈合的功能。

羧甲基壳聚糖是壳聚糖经羧甲基反应产生的一类甲壳素衍生物。

5 在众多的甲壳素衍生物中，羧甲基壳聚糖具有十分广泛的用途，在食品保鲜、化妆品及医药工业开发中具有十分重要的意义。陈凌云等在《羧甲基壳聚糖的结构与抗菌性能研究》（武汉大学学报，2000年4月）中，探讨了羧甲基甲壳素的制备方法和其优秀的抗菌性能。此外，中国发明专利（申请号 92106598.7，03153650.6，20040015093.1
10 等等）纷纷公开了羧甲基壳聚糖在不同领域的应用。

另外，US 20050058694 提到了一种部分羧甲基壳聚糖外科敷料，其羧甲基过程是采用一步法直接将壳聚糖纤维浸入氯乙酸和氢氧化钠混和的水/酒精溶液中，所得的敷料遇水后呈半透明的胶状物质，纤维结构可见。将羧甲基化纤维通过非织造工艺制成无纺布时，由于羧甲
15 甲基化纤维易吸水，所以会给后面的无纺布加工时的开松，成网带来困难，而且经无纺布机加工后，羧甲基化纤维表面的油剂会使无纺布产生疏水性，从而影响了敷料的吸液性能。

发明内容

20 本发明要解决的技术问题之一是提供一种抗菌医用敷料的制造方法，用于外科创伤、烧伤、烫伤及其他慢性伤口等，覆盖创面可防止体液中的水分损失，为伤口愈合提供一个积极的湿润环境，并保持创面不积液，无浸蚀，隔绝细菌感染，并可起到消炎、止血、镇痛，促进组织愈合的作用。

25 本发明要解决的另一技术问题是在已有技术中，将羧甲基化纤维通过非织造工艺制成无纺布时而导致疏水的缺点，该缺点影响了敷料的吸液性能。

本发明要解决的技术问题之三是，现有技术中，将羧甲基化纤维通过非织造工艺制成无纺布时，由于羧甲基化纤维易吸水，所以会给
30 后面的无纺布加工时的开松，成网带来困难的问题。

为解决上述技术问题，本发明利用如下的二步法制备羧甲基壳聚糖敷料：

5 将壳聚糖纤维浸入浓度 40~50 %NaOH 溶液中，浴比 1:20~60，室温下反应 0.5~6 小时，生成碱化壳聚糖纤维，将碱化后的产物用无水酒精洗净；

将此产物在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为 20~40%，反应温度 35~75℃，反应时间 1~8 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为羧甲基壳聚糖纤维。

10 风干后的羧甲基壳聚糖纤维经开松、成网、针刺制成 30~200g/m² 的无纺布，经裁切、包装、消毒即可制成羧甲基壳聚糖抗菌敷料。

作为该方法的优选技术方案，在风干后切断开松前，加入壳聚糖纤维，壳聚糖纤维和羧甲基壳聚糖纤维比例为质量比 1:9 到 9:1，经后处理后可进一步提高医用敷料的强度。

15 更佳地，本发明制备的医用敷料亦可通过各种手段加入添加剂以改变或改善其治疗功效。如在制作上述壳聚糖纤维时加入纳米银以改善敷料的杀菌效果。其制备方法如下：

在制作壳聚糖纤维时，在纺丝溶液中按质量比 0.1%到 1%的比例加入纳米级银颗粒；

另外，二步法制备羧甲基壳聚糖敷料还可以是：

20 将壳聚糖纤维经切断、开松、成网、针刺制成 30~200g/m² 的无纺布；

将该无纺布浸入浓度 40~50%NaOH 中，浴比 1:20~60，室温下反应 0.5~6 小时，生成碱化壳聚糖无纺布，将碱化后的产物用无水酒精洗净；

25 将此产物在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为 20~40%，反应温度 35~75℃，反应时间 1~8 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干；

经裁切、包装、消毒，即为羧甲基壳聚糖无纺布敷料。

30 上述敷料遇水即溶胀形成有弹性的凝胶体，可吸收本身重量 30 倍左右的水分，远远高于其他医用敷料。

本发明羧甲基壳聚糖纤维的单丝纤度为 0.5~5dtex，强度为 0.8~2.2cN/dtex，羧甲基取代度 γ 值控制在 0.4 到 0.8。

本发明制备的医用敷料亦可通过以下手段改变或改善其治疗功效，即在制作羧甲基壳聚糖纤维或羧甲基壳聚糖无纺布时引入银离子以改善敷料的杀菌效果，其制备方法如下：

将制备好的羧甲基壳聚糖纤维或羧甲基壳聚糖无纺布浸泡在用乙醇溶解的硝酸银溶液中进行钠离子和银离子的交换，硝酸银溶液浓度为 0.5%~10%，反应温度 20~30℃，反应时间 0.5~2 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即可。

本发明制备的医用敷料亦可通过等离子体处理提高亲水性，而通过交联处理提高其保水性。

等离子体处理提高医用敷料的亲水性的机理是利用等离子体处理，在惰性气体或者亲水性物质为载体的情况下，使医用敷料表面的化学键打开从而便于接枝上亲水性基团，从而很大程度的提高其亲水性。等离子体引发聚合是把等离子体作为一种能源作短时间照射（数秒到数分钟）然后放置在适当温度下进行聚合，其引发反应从气相中开始，链增长和链终止反应是在液相或固相中进行的。低温等离子体引发反应能有效地改善生物医用材料的特性，其特点为：(1)对材料表面的作用深度仅数十纳米，不会影响基体材料的性质；(2)能够处理各种形状的表面；(3)有较强的杀菌作用，是生物医用材料较为理想的表面处理技术。

将所制备的医用敷料进行常压等离子体处理，在常压下，利用等离子体放电，其放电功率为 20W~100W，放电时间为 10 秒~30 分钟，然后将其置于一定的亲水性溶液中浸泡 5 秒~60 分钟。

将所制备的医用敷料进行低温等离子体处理，将制成的无纺布敷料并列放置于连接有电容耦合的等离子体反应装置中；

对敷料进行亲水接枝或者聚合，其工作条件为真空下通改性气体到反应器中，改性压强为 20~80Pa，改性时间为 1~30 分钟；

改性后进行接枝聚合，本底真空为 2~8Pa，辉光放电，接枝聚合压强为 10~60Pa，时间为 2~60 分钟，放电功率 30~80W。

等离子体处理后敷料遇水即溶胀形成有弹性的凝胶体，可吸收本身重量 30 倍以上重量的水分，高于未处理的医用敷料。

对抗菌医用敷料进行的交联处理，是为了克服未交联医用敷料遇液体后形成的凝胶随时间推移有小部分溶解的缺陷，其交联处理方法
5 分别为：

热交联：将一定大小的医用敷料放入真空烘箱中，抽真空，在 50~80℃ 的温度下预热 1~5 小时；将真空干燥箱的温度升至 80~140℃，加热交联处理 2 小时~4 天。在保持真空的状态下降低真空烘箱中的温度至室温后将材料取出。

10 化学交联：将所制备的医用敷料进行化学交联处理，将一定大小的医用敷料浸入戊二醛溶液中，室温下浸泡 5~60 分钟；用酸调溶液至酸性，室温下处理 2~48 小时，用磷酸盐缓冲溶液反复冲洗医用敷料，直至去除未交联的交联剂。

紫外交联：将一定大小的医用敷料放入 235~300nm 波长的紫外
15 灯下；分别对医用敷料进行紫外照射的时间为 5 分钟~60 分钟。

应用上述等离子体和交联的处理方法，可以很大程度的提高医用敷料的实用性，不但进一步提高了敷料的亲水性，并且克服了未处理敷料遇水形成的凝胶随时间的推移易溶的缺点。用于各种手术伤口渗
20 慢性伤口等，覆盖创面可防止体液中的水分损失，为伤口愈合提供一个积极的湿润环境，并保持创面不积液，无浸蚀，隔绝细菌感染，并可起到消炎、止血、促进组织愈合的作用。

本发明制备的医用敷料适合外科、烧伤科领域的应用，可用于制备外科创伤、烧烫伤以及慢性伤口敷料。

25 本发明制备的医用敷料，经开松处理可制成创伤消炎止血棉和创伤消炎引流棉条，用于各种手术伤口渗血处止血，并可留存体内被吸收。

30 本发明制备的医用敷料亦可作为复合敷料的内层敷料以方便使用。如在其外层加上单面带胶的透明或非透明的薄膜，以制成手术伤口使用的敷贴。

和现有技术相比，本发明具有以下有益效果：本发明制备的抗菌
医用敷料，用于外科创伤、烧伤、烫伤及其他慢性伤口等，覆盖创面
可防止体液中的水分损失，为伤口愈合提供一个积极的湿润环境，并
保持创面不积液，无浸蚀，隔绝细菌感染，并可起到消炎、止血、镇
5 痛，促进组织愈合的作用。

另外，本发明方法解决了已有技术中，将羧甲基化纤维通过非织
造工艺制成无纺布时而导致疏水的缺点，也解决了现有技术中，将羧
甲基化纤维通过非织造工艺制成无纺布时，给后面的无纺布加工时的
开松、成网带来的困难。

10

具体实施方式

以下通过实施例对本发明作进一步的阐述：

实施例 1：

将 100 克壳聚糖纤维浸入浓度 40 % NaOH 溶液中，浴比 1:20，室
15 温下反应 0.5 小时，生成碱化壳聚糖纤维；将碱化后的产物用无水酒
精洗净；将此产物再在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为 20%，
反应温度 35℃，反应时间 1 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水
乙醇洗净，风干即为羧甲基壳聚糖纤维。此产物经切断、开松、成
网、针刺制成 50 克/m² 的无纺布，经裁切、包装、消毒即可制成敷
20 料，称为 a1。适合创面小于 10cm² 的伤口。

实施例 2：

按质量比 9:1 将壳聚糖纤维与制备 a1 所用羧甲基壳聚糖纤维经过
混合、开松、成网、针刺制成 100 克/ m² 无纺布，经裁切、包装、消
毒即可制成敷料，称为 a2。适合较大创伤的烧烫伤使用。

25 实施例 3：

在制备 a2 所述壳聚糖纤维时，在纺丝溶液中按质量比 0.1% 的比
例加入纳米级银颗粒，便可制成含有纳米银颗粒的壳聚糖纤维和羧甲
基壳聚糖纤维混纺的无纺布医用敷料，该产物称为 a3。

实施例 4：

将 a1 中的羧甲基壳聚糖纤维浸泡在用乙醇溶解的硝酸银溶液中进行钠离子和银离子的交换。硝酸银溶液浓度为 0.5%，反应温度 20℃，反应时间 0.5 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为含有银离子的羧甲基壳聚糖纤维。最终制成含有银离子的羧甲基壳聚糖纤维的无纺布医用敷料，称为 a4。

实施例 5:

将 100 克壳聚糖纤维浸入浓度 45 % NaOH 溶液中，浴比 1:40，室温下反应 1 小时，生成碱化壳聚糖纤维；将碱化后的产物用无水酒精洗净；将此产物再在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为 30%，反应温度 60℃，反应时间 3 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为羧甲基壳聚糖纤维。此产物经切断、开松、成网、针刺制成 50 克/m² 的无纺布，经裁切、包装、消毒即可制成敷料，称为 b1。适合创面小于 10cm² 的伤口。

实施例 6:

按质量比 8:2 将壳聚糖纤维与制备 b1 所用的羧甲基壳聚糖纤维经过混合、开松、成网、针刺制成 100 克/ m² 无纺布，经裁切、包装、消毒即可制成敷料，为 b2。适合较大创伤的烧烫伤使用。

实施例 7:

在制备 b2 所述壳聚糖纤维时，在纺丝溶液中按质量比 0.5% 的比例加入纳米级银颗粒，便可制成含有纳米银颗粒的壳聚糖纤维和羧甲基壳聚糖纤维混纺的无纺布医用敷料，该产物称为 b3。

实施例 8:

将 b1 中的羧甲基壳聚糖纤维浸泡在用乙醇溶解的硝酸银溶液中进行钠离子和银离子的交换。硝酸银溶液浓度为 5%，反应温度 25℃，反应时间 1 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为含有银离子的羧甲基壳聚糖纤维。最终制成含有银离子的羧甲基壳聚糖纤维的无纺布医用敷料，称为 b4。

实施例 9:

将 100 克壳聚糖纤维浸入浓度 50 % NaOH 溶液中，浴比 1:60，室温下反应 6 小时，生成碱化壳聚糖纤维；将碱化后的产物用无水酒精洗

净；将此产物再在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为 40%，反应温度 75℃，反应时间 8 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为羧甲基壳聚糖纤维。此产物经切断、开松、成网、针刺制成 50 克/m² 的无纺布，经裁切、包装、消毒即可制成敷料，称为 c1。适合创面小于 10cm² 的伤口。

5 实施例 10:

按质量比 1:9 将壳聚糖纤维与制备 c1 所用的羧甲基壳聚糖纤维经过混合、开松、成网、针刺制成 100 克/ m² 无纺布，经裁切、包装、消毒即可制成敷料，称为 c2。。适合较大创伤的烧烫伤使用。

10 实施例 11:

在制备 c2 所述壳聚糖纤维时，在纺丝溶液中按质量比 1%的比例加入纳米级银颗粒，便可制成含有纳米银颗粒的壳聚糖纤维和羧甲基壳聚糖纤维混纺的无纺布医用敷料，该产物称为 c3。

实施例 12:

15 将 c1 中的羧甲基壳聚糖纤维浸泡在用乙醇溶解的硝酸银溶液中进行钠离子和银离子的交换。硝酸银溶液浓度为 10%，反应温度 30℃，反应时间 2 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为含有银离子的羧甲基壳聚糖纤维。最终制成含有银离子的羧甲基壳聚糖纤维的无纺布医用敷料，称为 c4。

20 实施例 13:

将 100 克壳聚糖无纺布浸入浓度 40 % NaOH 溶液中，浴比 1:20，室温下反应 0.5 小时，生成碱化壳聚糖无纺布；将碱化后的产物用无水酒精洗净；将此产物再在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为 20%，反应温度 35℃，反应时间 1 小时，反应结束，除去多余溶液，
25 用无水乙醇洗净，风干即为羧甲基壳聚糖无纺布，经裁切、包装、消毒即可制成敷料，该产物称为 d1。适合创面小于 10cm² 的伤口。

实施例 14:

将制备 d1 的羧甲基壳聚糖无纺布浸泡在用乙醇溶解的硝酸银溶液中进行钠离子和银离子的交换。硝酸银溶液浓度为 0.5%，反应温度

20°C，反应时间 0.5 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为含有银离子的羧甲基壳聚糖无纺布，该产物称为 d2。

实施例 15:

将 100 克壳聚糖无纺布浸入浓度 45 % NaOH 溶液中，浴比 1:40，
5 室温下反应 1 小时，生成碱化壳聚糖无纺布；将碱化后的产物用无水酒精洗净；将此产物再在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为 30%，反应温度 60°C，反应时间 3 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为羧甲基壳聚糖无纺布，经裁切、包装、消毒即可制成敷料，该产物称为 e1。适合创面小于 10cm² 的伤口。

10 实施例 16:

将制备 e1 的羧甲基壳聚糖无纺布浸泡在用乙醇溶解的硝酸银溶液中进行钠离子和银离子的交换。硝酸银溶液浓度为 5%，反应温度 25 °C，反应时间 1 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为含有银离子的羧甲基壳聚糖无纺布，该产物称为 e2。

15 实施例 17:

将 100 克壳聚糖无纺布浸入浓度 50 % NaOH 溶液中，浴比 1:60，
室温下反应 6 小时，生成碱化壳聚糖无纺布；将碱化后的产物用无水酒精洗净；将此产物再在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为 40%，反应温度 75°C，反应时间 8 小时，反应结束，除去多余溶液，
20 用无水乙醇洗净，风干即为羧甲基壳聚糖无纺布，经裁切、包装、消毒即可制成敷料，该产物称为 f1。适合创面小于 10cm² 的伤口。

实施例 18:

将制备 f1 的羧甲基壳聚糖无纺布浸泡在用乙醇溶解的硝酸银溶液中进行钠离子和银离子的交换。硝酸银溶液浓度为 10%，反应温度 30
25 °C，反应时间 2 小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干即为含有银离子的羧甲基壳聚糖无纺布，该产物称为 f2。

实施例 19:

将敷料 a1 并列放置于连接有电容耦合的等离子体反应装置中。对敷料进行亲水接枝或者聚合，其工作条件为真空下通氧气到反应器
30 中，改性后进行接枝聚合，本底真空为 2Pa，辉光放电。改性压强为

20Pa, 改性时间为1分钟; 接枝聚合压强为10Pa, 时间为2分钟, 放电功率为30W。得到的产品称为 A1。

实施例20:

5 将敷料 a1 并列放置于连接有电容耦合的等离子体反应装置中。对敷料进行亲水接枝或者聚合, 其工作条件为真空下通氮气(或氢气)到反应器中, 改性后进行接枝聚合, 本底真空为6Pa, 辉光放电。改性压强为40Pa, 改性时间为15分钟; 接枝聚合压强为30Pa, 时间为20分钟, 放电功率为50W。得到的产品称为 B1。

实施例21:

10 将敷料 a1 并列放置于连接有电容耦合的等离子体反应装置中。对敷料进行亲水接枝或者聚合, 其工作条件为真空下通惰性气体到反应器中, 改性后进行接枝聚合, 本底真空为8Pa, 辉光放电。改性压强为80Pa, 改性时间为30分钟; 接枝聚合压强为60Pa, 时间为60分钟, 放电功率为80W。得到的产品称为 C1。

15 实施例 22:

将敷料 a1 放入真空烘箱中进行热交联, 于 50℃ 下抽真空 1 小时; 将真空干燥箱的温度升至 80℃, 加热处理时间为 2 小时; 在保持真空的状态下降低真空烘箱中的温度至室温后将材料取出, 处理好的敷料经灭菌, 得到产品 A2, 保存备用。

20 实施例 23:

将敷料 a1 放入真空烘箱中进行热交联, 于 60℃ 下抽真空 3 小时; 将真空干燥箱的温度升至 120℃, 加热处理时间为 1 天; 在保持真空的状态下降低真空烘箱中的温度至室温后将材料取出, 处理好的敷料经灭菌, 得到产品 B2, 保存备用。

25 实施例 24:

将敷料 a1 放入真空烘箱中进行热交联, 于 80℃ 下抽真空 5 小时; 将真空干燥箱的温度升至 140℃, 加热处理时间为 4 天; 在保持真空的状态下降低真空烘箱中的温度至室温后将材料取出, 处理好的敷料经灭菌, 得到产品 C2, 保存备用。

30 实施例 25:

将敷料 a1 浸入戊二醛溶液中，室温下浸泡5分钟；用酸调溶液至酸性，室温下交联2小时；用磷酸盐缓冲溶液反复冲洗医用敷料，直至去除未交联的交联剂，处理好的敷料经灭菌，得到产品 A3，保存备用。

5 实施例 26:

将敷料 a1 浸入戊二醛溶液中，室温下浸泡30分钟；用酸调溶液至酸性，室温下交联24小时；用磷酸盐缓冲溶液反复冲洗医用敷料，直至去除未交联的交联剂，处理好的敷料经灭菌，得到产品 B3，保存备用。

10 实施例 27:

将敷料 a1 浸入戊二醛溶液中，室温下浸泡 60 分钟；用酸调溶液至酸性，室温下交联 48 小时；用磷酸盐缓冲溶液反复冲洗医用敷料，直至去除未交联的交联剂，处理好的敷料经灭菌，得到产品 C3，保存备用。

15 实施例 28:

将敷料 a1 放入波长为 253.7nm 的紫外灯下；对医用敷料进行紫外照射的时间为 5 分钟，进行紫外交联，处理好的敷料经灭菌，得到产品 A4，保存备用。

实施例 29:

20 将敷料 a1 放入波长为 253.7nm 的紫外灯下；对医用敷料进行紫外照射的时间为 30 分钟，进行紫外交联，处理好的敷料经灭菌，得到产品 B4，保存备用。

实施例 30:

25 将敷料 a1 放入波长为 253.7nm 的紫外灯下；对医用敷料进行紫外照射的时间为 60 分钟，进行紫外交联，处理好的敷料经灭菌，得到产品 C4，保存备用。

实施例 31:

将按实施例 1 至 10 制成的无纺布敷料裁切成 10cm×10cm，经包装、消毒即可制得外科创伤、烧烫伤以及慢性伤口敷料。

30 实施例 32:

将按实施例 1 至 10 制成的无纺布敷料裁切成 4cm×20cm，然后贴在单面有医用胶的 9cm×25cm 的透明薄膜的带胶面，并在带胶面贴上硅纸，经包装、消毒即可制得手术敷贴。

实施例 33:

- 5 将按实施例 1 至 10 制成的无纺布经包装、消毒即可制得创伤消炎止血棉球。

实施例 34:

将按实施例 1 至 10 制成的无纺布敷料裁切成 4cm×20cm，经包装、消毒即可制得创伤消炎引流棉条。

- 10 以下通过试验例对本发明的效果作进一步的阐述:

试验例 1 羧甲基壳聚糖敷料抑菌试验结果 1

试验样品为按照实施例 1~18 制成的产品；对照样品为普通医用纱布（上海针织二十一厂）。

检验技术依据为 AATCC100—1999 后整理织物抗菌性能评价。

15

表 1, 抑菌试验结果

组别	大肠杆菌 (ATCC8099)	铜绿假单胞菌 (ATCC27653)	耐甲氧西林 金黄色葡萄 球菌	粪肠球菌 (ATCC51575)
对照组	4.73%	27.1%	6.47%	0
a1	>99%	>99%	>99%	>99%
a2	>99%	>99%	>99%	>99%
a3	>99%	>99%	>99%	>99%
a4	>99%	>99%	>99%	>99%
b1	>99%	>99%	>99%	>99%
b2	>99%	>99%	>99%	>99%
b3	>99%	>99%	>99%	>99%
b4	>99%	>99%	>99%	>99%
c1	>99%	>99%	>99%	>99%

c2	>99%	>99%	>99%	>99%
c3	>99%	>99%	>99%	>99%
c4	>99%	>99%	>99%	>99%
d1	>99%	>99%	>99%	>99%
d2	>99%	>99%	>99%	>99%
e1	>99%	>99%	>99%	>99%
e2	>99%	>99%	>99%	>99%
f1	>99%	>99%	>99%	>99%
f2	>99%	>99%	>99%	>99%
与对 照组 差值	均>26%			

注 1. 本试验不加样品振荡前后平均菌落数差值<10%试验有效。

2. 当试验样本抑菌率与对照样本抑菌率差值>26%可以认定试验样本有抗菌作用。

根据上述结果，按照实施例 1~18 制成的产品均具有抗菌作用。

5

试验例 2 液体吸收试验 1

试样的制备：按照实施例 1 所制得的羧甲基壳聚糖无纺布 a1（试验样品），按照实施例 19-21 经低温等离子处理后的产品 A1, B1, C1（试验样本），普通医用双层纱布（对照样品，上海针织二十一厂），均剪成 5cm×5cm。

10

试验溶液制备：8.298g 氯化钠和 0.368g 氯化钙，溶于 1000ml 去离子水。

测试设备

分析天平（精度 0.001g）；恒温箱；皮式培养皿。

15

试验步骤

4.1, 用天平称出样品质量 W1, 单位 g;

4.2, 将样品放入皮式培养皿，加入试验溶液，加入量为样品质量的 40 倍；

4.3, 皮式培养皿放入 37°C 的恒温箱中, 30 分钟后取出;

4.4, 用镊子将样品夹起, 悬在空中 30 秒

4.5, 用天平称出此时的重量 W2, 单位 g;

4.6, 液体吸收性按下列公式计算:

$$5 \quad a = (W2 - W1) / W1 ; \quad a \text{ 为吸液性}$$

4.7, 取两次试验结果的算术平均值 (见表 2)

表 2, 液体吸收试验

样本	第一次试验			第二次试验			a 平均
	W1	W2	a	W1	W2	a	
a1	0.283	8.695	29.724	0.258	8.632	32.457	31.09
A1	0.247	8.731	34.348	0.265	9.113	33.389	33.86
B1	0.258	9.662	36.450	0.276	9.601	33.786	35.11
C1	0.273	9.459	33.648	0.259	9.591	36.031	34.89
对照样本	0.155	2.514	15.219	0.158	2.594	15.418	15.31

10 结果: a1 的液体吸收能力 (吸液性) 为对照样本的 2.03 倍, A1 的液体吸收能力 (吸液性) 为 a1 的 1.09 倍, 为对照样本的 2.14 倍, B1 的液体吸收能力 (吸液性) 为 a1 的 1.13 倍, 为对照样本的 2.29 倍, C1 的液体吸收能力 (吸液性) 为 a1 的 1.12 倍, 为对照样本的 2.27 倍。这证明等离子体处理能提高医用敷料的亲水性。

15

试验例 3 湿断裂强度试验

1, 试样的制备: 按照实施例 22~30 经各种交联处理后的抗菌医用敷料 (试验样本), 按照实施例 1 制成的未经交联处理的抗菌医用敷料 a1 (对照样本), 均剪成 2cm×4cm;

20

2, 将样品放入去离子水溶液中, 加入量为样品质量的 40 倍;

3, 放入 37°C 的恒温箱中, 30 分钟后取出;

4, 用镊子将样品夹起, 悬在空中 30 秒;

5, 将样品的一端装夹于万能材料测试机（型号：DXLL 电子拉力机-20000）的上钳口，使样品自然下垂至下钳口，然后将下钳口夹紧，此时样品不能够被伸长或处于松弛状态。

6, 设置拉伸速度为 100mm/分钟，使样品被扯断；

5 7, 记录样品的最大扯断力，单位为 N.

8, 试验结果的计算

湿断裂强度 (N/cm) = 最大扯断力 (N) / 样品宽度 (cm)

9, 试验结果的表示

取两次试验结果的算术平均值（见表 3）。

10

表 3, 湿断裂强度试验

样本	第一次试验		第二次试验		平均 N/cm
	N	N/cm	N	N/cm	
B2	4.38	2.190	4.35	2.175	2.183
B3	4.49	2.245	4.53	2.265	2.255
B4	4.51	2.255	4.53	2.265	2.260
C2	6.49	3.245	6.53	3.265	3.255
C3	6.42	3.210	6.49	3.245	3.228
C4	6.49	3.245	6.51	3.255	3.250
D2	1.34	0.670	1.37	0.685	0.678
D3	1.40	0.700	1.39	0.695	0.698
D4	1.31	0.655	1.38	0.690	0.672
a1	*	—	*	—	—

注：1. 对照样本遇液体后形成的凝胶随时间推移发生部分溶解，无法测湿断裂强度。2. 试验样本遇液体后形成的凝胶随时间推移未发生溶解，并具有一定的湿强度，其中化学交联后最高可达 3N/cm 以上的湿断裂强度。

15

权利要求

- 5 1. 一种抗菌医用敷料的制造方法，包括将壳聚糖纤维制成羧甲基壳聚糖无纺布，再经裁切、包装、消毒制得医用敷料，其中，将壳聚糖纤维制成羧甲基壳聚糖无纺布的步骤为：
- 将壳聚糖纤维浸入浓度40~50 %NaOH 溶液中，浴比1:20~60，室温下反应0.5~6小时，生成碱化壳聚糖纤维，将碱化后的产物用无水酒精洗净；
- 10 将产物在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为20~40%，反应温度35~75℃，反应时间1~8小时；
- 除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干，得到羧甲基壳聚糖纤维；
- 15 经切断、开松、成网、针刺制成无纺布。
2. 按照权利要求1所述的抗菌医用敷料的制造方法，其特征是：将羧甲基壳聚糖纤维浸泡在用乙醇溶解的硝酸银溶液中进行钠离子和银离子的交换，硝酸银溶液浓度为0.5%~10%，反应温度20~30℃，反应时间0.5~2小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干。
- 20 3. 按照权利要求1或2所述的抗菌医用敷料的制造方法，其特征是：在风干后切断开松前，加入壳聚糖纤维，壳聚糖纤维和羧甲基壳聚糖纤维质量比为1:9到9:1。
4. 按照权利要求3所述的抗菌医用敷料的制造方法，其特征是：在制备壳聚糖纤维时，在纺丝溶液中按质量比0.1%到1%的比例加入纳米级银颗粒。
- 25 5. 一种抗菌医用敷料的制造方法，包括将壳聚糖纤维制成羧甲基壳聚糖无纺布，再经裁切、包装、消毒制得医用敷料，其中将壳聚糖纤维制成羧甲基壳聚糖无纺布的步骤为：
- 30 先将壳聚糖纤维经切断、开松、成网、针刺制成无纺布；

将此无纺布浸入浓度40~50%NaOH 中，浴比1:20~60，室温下反应0.5~6小时，生成碱化壳聚糖无纺布，将碱化后的产物用无水酒精洗净；

将此产物在异丙醇中与氯乙酸反应，氯乙酸浓度为20~40%，反应温度35~75℃，反应时间1~8小时；

除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干，得到羧甲基壳聚糖无纺布。

6. 按照权利要求5所述的抗菌医用敷料的制造方法，其特征是：将羧甲基壳聚糖无纺布浸泡在用乙醇溶解的硝酸银溶液中进行钠离子和银离子的交换，硝酸银溶液浓度为0.5%~10%，反应温度20~30℃，反应时间0.5~2小时，反应结束，除去多余溶液，用无水乙醇洗净，风干。

7. 按照权利要求1至6中任一项所述的抗菌医用敷料的制造方法，其特征是：

15 将所制备的医用敷料进行低温等离子体处理，将制成的无纺布敷料并列放置于连接有电容耦合的等离子体反应装置中；

对敷料进行亲水接枝或者聚合，其工作条件为真空下通改性气体到反应器中，本底真空为2~8Pa，辉光放电，改性压强为20~80Pa，改性时间为1~30分钟；

20 改性后进行接枝聚合，本底真空为2~8Pa，辉光放电，接枝聚合压强为10~60Pa，时间为2~60分钟，放电功率30~80W。

8. 按照权利要求1至6中任一项所述的抗菌医用敷料的制造方法，其特征是：将所制备的医用敷料进行热交联处理，将一定大小的医用敷料放入真空烘箱中，抽真空，在50~80℃的温度下预热1~5小时；将真空干燥箱的温度升至80~140℃，加热交联处理2小时~4天，在保持真空的状态下降低真空烘箱中的温度至室温后将材料取出。

9. 按照权利要求1至6中任一项所述的抗菌医用敷料的制造方法，其特征是：将所制备的医用敷料进行化学交联处理，将一定大小的医用敷料浸入戊二醛溶液中，室温下浸泡5~60分钟；用酸调溶液至酸性，

室温下处理2~48小时，用磷酸盐缓冲溶液反复冲洗医用敷料，直至去除未交联的交联剂。

10. 按照权利要求1至6中任一项所述的抗菌医用敷料的制造方法，其特征是：将所制备的医用敷料进行紫外交联处理，将一定大小的医用敷料放入紫外灯下，对医用敷料进行紫外照射交联5分钟~60分钟。
11. 按照权利要求1至10中任一项所述方法制造的抗菌医用敷料在制备外科创伤、烧烫伤以及慢性伤口敷料中的应用。
12. 按照权利要求1至10中任一项所述方法制造的抗菌医用敷料在制备创伤消炎止血棉球中的应用。
- 10 13. 按照权利要求1至10中任一项所述方法制造的抗菌医用敷料在制备创伤消炎引流棉条中的应用。
14. 按照权利要求1至10中任一项所述方法所制造的抗菌医用敷料用于复合敷料的内层制成手术敷贴。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2005/002290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

A61L15/28(2006.01),A61L15/22(2006.01),A61L15/16(2006.01),A61F13/02(2006.01),C08B37/08(2006.01)

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

CNPAT,CNKI

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

WPI,EPODOC,PAJ,CNPAT,CNKI: dressing chitin chitosan steriliz+ fibre nonwoven

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN1298972A(XINLONG NON WEAVING CO LTD HAINA) 13.Jun 2001(13.06.2001) Specification Page 1-2	1-6,8-14
Y	CN1431229A(UNIV WUHAN) 23.Jul 2003(23.07.2003) Specification Page 1	1-6,8-14
A	CN1493364A(ZHENG Chanyin) 5.May 2004(05.05.2004) The Whole Document	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.


<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&”document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
20.Mar.2006(20.03.2006)

Date of mailing of the international search report
30 · MAR 2006 (30 · 03 · 2006)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer


 Yang Jinhui
 印金

Telephone No. 86-10-62084779

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/002290

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1298972A	13.Jun 2001 (13.06.2001)	None	
CN1431229A	23.Jul 2003 (23.07.2003)	None	
CN1493364A	5.May 2004 (05.05.2004)	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/002290

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L15/28(2006.01)i

A61F13/02(2006.01)n

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2005/002290

A. 主题的分类
参见附加页
按照国际专利分类表(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)
A61L15/28(2006.01),A61L15/22(2006.01),A61L15/16(2006.01),A61F13/02(2006.01),C08B37/08(2006.01)

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献
CNPAT,CNKI

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))
WPI,EPODOC,PAJ,CNPAT,CNKI:敷料 壳聚糖 甲壳质 抗菌 纤维 无纺布 dressing chitin chitosan steriliz+ fibre nonwoven

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
Y	CN1298972A (海南欣龙无纺股份有限公司) 13.6 月.2001 年 (13.06.2003) 说明书 1-2 页	1-6, 8-14
Y	CN1431229A (武汉大学) 23.7 月.2003 年 (23.07.2003) 说明书第 1 页	1-6, 8-14
A	CN1493364A (郑婵颖) 5.5 月.2004 年 (05.05.2004) 全文	1-14

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洗申请或专利
 “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
 “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 20.3 月 2006 (20.03.2006) 国际检索报告邮寄日期 30 - 3月 2006 (30 - 03 - 2006)

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 杨金辉
电话号码: (86-10)62084779

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/002290

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1298972A	13.6 月 2001 (13.06.2001)	None	
CN1431229A	23.7 月 2003 (23.07.2003)	None	
CN1493364A	5.5 月 2004 (05.05.2004)	None	

主题的分类

A61L15/28(2006.01)i

A61F13/02(2006.01)n