



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103230619 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201310178773. 4

(22) 申请日 2013. 05. 15

(73) 专利权人 南京斯瑞奇医疗用品有限公司

地址 211300 江苏省南京市高淳县经济开发区竹山路 5 号

(72) 发明人 朱志阳 朱志才 胡小红 陶小亮
黄小玲

(74) 专利代理机构 北京科亿知识产权代理事务所 (普通合伙) 11350

代理人 汤东风

(51) Int. Cl.

A61L 15/42 (2006. 01)

A61L 15/24 (2006. 01)

A61L 15/26 (2006. 01)

C08J 7/04 (2006. 01)

C08F 299/02 (2006. 01)

C08F 120/28 (2006. 01)

B32B 27/08 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 202113231 U, 2012. 01. 18, 说明书第 [0027]—[0045] 段.

CN 202113231 U, 2012. 01. 18, 说明书第 [0027]—[0045] 段.

CN 202113231 U, 2012. 01. 18, 说明书第 [0027]—[0045] 段.

WO 2004/093786 A2, 2004. 11. 04, 全文.

(54) 发明名称

复合水凝胶敷料及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种复合水凝胶敷料, 包括基材层和覆盖于基材层上的凝胶层, 基材层为网状高密度聚乙烯层, 凝胶层为 PEG 基水凝胶层。本发明还提供了制备复合水凝胶敷料的方法, 包括以下步骤: (a) 使聚乙二醇与丙烯酸在有机溶剂中发生酯化反应, 经分水处理后得到聚乙二醇双丙烯酸酯; (b) 将聚乙二醇双丙烯酸酯溶于水中, 将所得水溶液与引发剂均匀混合后, 得到混合溶液; (c) 将该混合溶液涂覆于网状高密度聚乙烯层上,

CN 101664563 A, 2010. 03. 10, 全文.

CN 102327161 A, 2012. 01. 25, 全文.

CN 102936300 A, 2013. 02. 20, 全文.

CN 101693121 A, 2010. 04. 14, 全文.

谭帼馨等. 自由基聚合法制备聚乙二醇双丙烯酸酯水凝胶. 《高分子材料科学与工程》. 2009, 第 25 卷 (第 2 期), 摘要、第 38 页左栏第 1 段、右栏第 2-3 段、第 39 页左栏最后一段至右栏第 1 段以及图 2.

谭帼馨等. 自由基聚合法制备聚乙二醇双丙烯酸酯水凝胶. 《高分子材料科学与工程》. 2009, 第 25 卷 (第 2 期), 摘要、第 38 页左栏第 1 段、右栏第 2-3 段、第 39 页左栏最后一段至右栏第 1 段以及图 2.

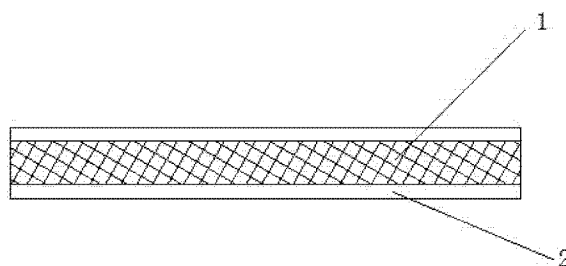
张维刚等. 聚乙二醇双丙烯酸酯交联剂的合成工艺. 《广东化工》. 2007, 第 34 卷 (第 1 期), 摘要、第 42 页左栏第 3 段至右栏第 4 段以及图 2、第 43 页左栏第 2-3 段及图 3、第 43 页右栏第 2 段及图 4.

Xiaodan Zhang et al.. Chitosan/polyethylene glycol diacrylate films as potential wound dressing material. 《International Journal of Biological Macromolecules》. 2008, 第 43 卷 (第 5 期), 第 456-462 页.

审查员 陈冲

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 1 页

经凝胶化后得到复合水凝胶敷料。通过本发明, 可制得一种性能优良的医用创伤敷料, 充分结合了高密度聚乙烯材料的较优力学性能和 PEG 基水凝胶的性质, 且该方法简单, 易操作, 安全环保, 具有非常好的应用前景。



1. 一种复合水凝胶敷料,包括基材层(1)和覆盖于所述基材层(1)表面上的凝胶层(2),其特征在于:所述基材层(1)为网状高密度聚乙烯层,所述凝胶层(2)为 PEG 基水凝胶层;

所述 PEG 水凝胶层由聚乙二醇双丙烯酸酯与引发剂的水溶液经凝胶化形成;

所述引发剂为过硫酸盐与脂肪胺组成的引发体系;

所述的复合水凝胶敷料的制备方法,包括以下步骤:

(a) 使聚乙二醇与丙烯酸在有机溶剂中在催化剂及阻聚剂的作用下,在回流温度下发生酯化反应,经分水处理后得到聚乙二醇双丙烯酸酯;

(b) 将步骤(a)所得到的聚乙二醇双丙烯酸酯溶于水中,得到其水溶液,将该水溶液与引发剂均匀混合后,得到混合溶液;

(c) 将步骤(b)所得到的混合溶液涂覆于网状高密度聚乙烯层上,经凝胶化后得到复合水凝胶敷料;

在步骤(a)中,丙烯酸与聚乙二醇的摩尔比为 1:1.2~1:3;

在步骤(a)中,所述催化剂为对甲苯磺酸;

在步骤(a)中,对甲苯磺酸的使用量为聚乙二醇和丙烯酸质量之和的 1%~5%;

在步骤(a)中,所述阻聚剂为对甲苯酚或对甲苯酚与对苯二酚的混合物;

在步骤(b)中,所述引发剂为过硫酸盐与脂肪胺组成的引发体系,所述过硫酸盐为过硫酸铵,所述脂肪胺为四甲基乙二胺;

在步骤(c)中,所述凝胶化的温度为 40~60℃。

复合水凝胶敷料及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医用材料领域,更特别涉及一种复合水凝胶敷料及其制备方法。

背景技术

[0002] 皮肤创伤后可能引起各种损害,如新陈代谢加剧、体温下降、水分和蛋白质的过度散失及内分泌和免疫系统的失调等。而创面敷料是一种能够起到暂时保护伤口、防止伤口污染、促进愈合、减轻疼痛的医用材料,是一种重要的医疗产品。1962 年英国 Winte 教授首次提出了湿性疗法的理论,并证实了与暴露于空气中的干燥伤口环境相比,湿润且具有通透性的伤口敷料应用后所形成的湿润环境,能够促进上皮的形成,加速伤口的愈合。从此以后,人们研究开发了各种湿性敷料,以克服纱布敷料的不足。水凝胶敷料是一种新型的湿性医用敷料,近年来得到飞速发展。这种敷料的主要成分是具有三维网状结构的高分子凝胶,在敷料中水凝胶主要起到吸收创面渗出液、保持创面湿润、清创和加快伤口愈合的作用。水凝胶优秀的保水性能可以使得创面保持湿润,可以几天不用换药,在每个伤口的材料使用量上比纱布敷料明显减少。有的敷料产品在干的凝胶中加入药物成分,吸收水分后,药物成分缓释到创面上,加快愈合,这是功能性的水凝胶敷料。水凝胶敷料的问世,是人类敷料研究向理想敷料迈进了一大步,不仅有利于提高治疗效果,减轻患者的痛苦,更有利于减少废物产生量,从而减轻对环境的压力。

[0003] 聚乙二醇 (PEG) 是一种水溶性聚醚型高分子化合物,广泛用于医药、卫生、食品、化工等领域。PEG 具有很多优点,如低毒性、不凝血性以及生物相容性,而且能被机体迅速排出体外而不产生任何毒副作用。PEG 和其他分子偶合时,其许多优良性质也会随之转移到结合物中。因此,它在医学上的应用受到了广泛的重视,并得到美国食品与药物管理局 (FDA) 的认可。因此 PEG 是一类理想的制备水凝胶敷料的基材。

[0004] PEG 基水凝胶一般可由 PEG 或其末端修饰物通过物理或化学交联的方式生成,具有较多的交联方式,因而可得到许多结构及功能不同的水凝胶。化学交联水凝胶是水凝胶的一个主要种类,是由高分子链段间以共价键的形式交联而形成,具有结构稳定性较好,制备相对容易,物理化学性质调控性好等优点。但是小分子的交联剂有一定的细胞毒性,活性聚合的出现为 PEG 水凝胶敷料的制备提供了新的选择。在自由基聚合研究中,为了提高引发速率除使用单一组分的高活性自由基引发剂外,还使用两组分的氧化还原引发体系,它具有快速、低温、低活化能的特点。由水溶性的过硫酸盐与脂肪胺组成的引发剂体系,如过硫酸铵、N, N, N', N', - 四甲基乙二胺体系用于 N- 异丙基丙烯酰胺的聚合。

发明内容

[0005] 为克服现有技术中的上述问题,本发明提供了一种复合水凝胶敷料及其制备方法,提供了一种适用于创伤皮肤的优良湿性医用辅料。

[0006] 本发明采用的技术方案是:一种复合水凝胶敷料,包括基材层和覆盖于基材层表面上的凝胶层,其中该基材层为网状高密度聚乙烯层,凝胶层为 PEG 基水凝胶层。

- [0007] 优选地, PEG 水凝胶层由聚乙二醇双丙烯酸酯与引发剂的水溶液经凝胶化形成。
- [0008] 更优选地, 引发剂为过硫酸盐与脂肪胺组成的引发体系。
- [0009] 本发明还提供了一种制备上述复合水凝胶敷料的方法, 包括以下步骤:
- [0010] (a) 使聚乙二醇与丙烯酸在有机溶剂中在催化剂及阻聚剂的作用下, 在回流温度下发生酯化反应, 经分水处理后得到聚乙二醇双丙烯酸酯(PEGDA);
- [0011] (b) 将步骤(a)所得到的聚乙二醇双丙烯酸酯溶于水中, 得到其水溶液, 将该水溶液与引发剂均匀混合后, 得到混合溶液。
- [0012] (c) 将步骤(b)所得到的混合溶液涂覆于网状高密度聚乙烯层上, 经凝胶化后得到复合水凝胶敷料。
- [0013] 进一步地, 在步骤(a)中, 丙烯酸与聚乙二醇的摩尔比为 1:1.2~1:3。
- [0014] 更进一步地, 在步骤(a)中, 催化剂为对甲苯磺酸。
- [0015] 优选地, 在步骤(a)中, 催化剂对甲苯磺酸的使用量为聚乙二醇和丙烯酸质量之和的 1%~5%。
- [0016] 进一步地, 在步骤(a)中, 阻聚剂为对甲苯酚或对甲苯酚与对苯二酚的混合物。
- [0017] 更进一步地, 在步骤(b)中, 引发剂为过硫酸盐与脂肪胺组成的引发体系。
- [0018] 优选地, 在步骤(b)中, 引发剂为过硫酸铵与四甲基乙二胺组成的引发体系。
- [0019] 优选地, 在步骤(c)中, 凝胶化的温度为 40~60℃。
- [0020] 本发明的复合水凝胶敷料结合了高密度聚乙烯材料优良力学性能和聚乙二醇基水凝胶的保湿性能, 为医学上提供了一种优良的复合型医用湿性敷料。从本发明上述公开的方法可得知, 该产品具有网状高密度聚乙烯层及涂覆于该层上的聚乙二醇(PEG)基水凝胶, 该水凝胶是通过丙烯酸与聚乙二醇发生酯化反应后得到的聚乙二醇双丙烯酸酯, 再在引发体系的作用下聚合而成的。
- [0021] 与现有技术相比, 本发明具有下列优点: 本发明提供了一种复合水凝胶敷料及其制备方法, 该方法通过在 PEG 末端修饰不饱和双键使之适用于自由基聚合, 然后通过引发剂的引发聚合形成的 PEG 基水凝胶, 这是制备 PEG 基水凝胶敷料的一种较优的方式。由于水凝胶自身的力学性能较差, 本发明将网状高密度聚乙烯材料与 PEG 水凝胶复合制备的复合水凝胶敷料有效地克服了水凝胶力学性能差的缺点, 为创伤的皮肤提供了一种新型的湿性敷料。且该方法操作简便, 周期短, 安全环保, 具有良好而广泛的应用前景。

附图说明

- [0022] 图 1 为本发明的复合水凝胶敷料的示意图。
- [0023] 图 2 为本发明实施例 1 所制得的聚乙二醇双丙烯酸酯(PEGDA)的红外吸收光谱图。

具体实施方式

[0024] 下面结合具体实施例对本发明作进一步说明, 但是这些实施例仅是以举例的方式来对本发明作解释, 以便本发明的技术方案和优点能够被本领域的技术人员容易地理解, 并不应被理解为对本发明的限制。

[0025] 参阅图 1, 图 1 展示了本发明的复合水凝胶敷料, 其包括基材层 1 和覆盖于该基材层 1 表面上的凝胶层 2, 该基材层 1 为网状高密度聚乙烯层, 凝胶层 2 为 PEG 基水凝胶层。

在本实施例中, PEG 水凝胶层由聚乙二醇双丙烯酸酯与引发剂的水溶液经凝胶化形成。引发剂为过硫酸盐与脂肪胺的引发体系, 例如, 过硫酸铵与四甲基乙二胺组成的引发体系。

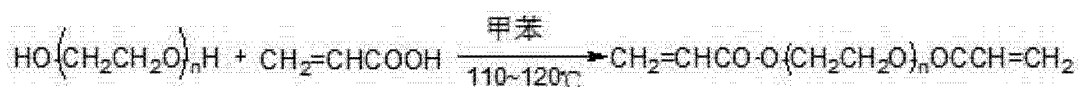
[0026] 下面具体描述本发明的复合水凝胶敷料的制备方法。

[0027] 实施例 1

[0028] 制备聚乙二醇双丙烯酸酯

[0029] 在装有回流冷凝管、温度计和搅拌器的三颈瓶中, 加入 40.0 g (0.1 mol) 的 PEG-400 和 17.3 g (0.24 mol) 的丙烯酸、87 mL 脱水剂甲苯、0.35 g 对苯二酚与对甲苯酚复合阻聚剂、1.7 g 催化剂对甲苯磺酸, 搅拌, 电热套加热, 在回流温度 (110 ~ 120 °C) 下反应 4 h, 再将温度计换成分水器, 分水 2 h 左右, 当无水蒸出时, 结束反应。减压蒸馏, 除去溶剂和未反应的丙烯酸, 得棕黄色液体产品, 即产物聚乙二醇双丙烯酸酯 (PEGDA)。

[0030]



[0031] 所得 PEGDA 的红外吸收表征如图 2 所示, 该图中曲线 a 表示 PEGDA 的吸收曲线, 曲线 b 表示 PEG 的吸收曲线。从图中可看出, PEGDA 的谱图 (曲线 a) 上出现 1711cm^{-1} 的特征峰, 3465cm^{-1} 处的特征峰明显减弱。 1711cm^{-1} 是隶属于酯的吸收峰, 3465cm^{-1} 是隶属于羟基的吸收峰。酯的吸收峰的出现与羟基吸收峰的减弱都说明了乙二醇与丙烯酸反应的顺利进行。

[0032] 下列通过多个比较实施例来比较各条件对产物收率的影响。

[0033] (1) 醇酸摩尔比的影响 (表 1)

[0034] 表 1

[0035]

	PEG (g)	丙烯酸 (g)	甲苯 (g)	对苯二酚 (g)	对甲苯 酚 (g)	对甲苯磺 酸 (g)	PEGDA (g)	收 率 (%)
醇酸摩 尔 比 1:2.4	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	0.86	27.29	95.28
醇酸摩 尔比 1:3	20.00	10.80	46.20	0.11	0.11	0.92	29.28	95.06
醇酸摩 尔 比 1:1.2	40.00	4.32	66.48	0.043	0.043	1.33	24.43	55.13

[0036] 从上表 1 中可看出, 当醇酸的摩尔比为 1:2.4 时, 所得产物的收率是最高可达 95% 以上。

[0037] (2) 催化剂的影响 (表 2)

[0038] 表 2

[0039]

	PEG (g)	丙 烯 酸 (g)	甲 苯 (g)	对苯二 酚 (g)	对甲苯 酚 (g)	对甲苯磺 酸 (g)	PEGDA (g)	收 率 (%)
3%催化 剂	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	0.86	27.29	95.28
5%催化 剂	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	1.43	26.98	94.20
1%催化 剂	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	0.28	26.35	92.00

[0040] 从上表 2 中可看出,随着催化剂用量的增加,产物的收率增加。

[0041] (3) 阻聚剂种类的影响(表 3)

[0042] 表 3

[0043]

	PEG (g)	丙 烯 酸(g)	甲 苯 (g)	对苯二酚 (g)	对甲苯 酚 (g)	对甲苯磺 酸 (g)	PEGDA (g)	收 率 (%)
对甲苯 酚与对 苯二酚	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	0.86	27.29	95.28
只用对 甲苯酚	20.00	8.64	42.96	0	0.17	0.86	25.77	90.00

[0044] 从上表 3 中可看出,两种阻聚剂并用的效果更好。

[0045] (4) 阻聚剂用量的影响(表 4),其中 AA 表示丙烯酸。

[0046] 表 4

[0047]

	PEG (g)	丙烯酸 (g)	甲 苯 (g)	对苯二 酚 (g)	对甲苯 酚 (g)	对甲苯磺 酸 (g)	PEGDA (g)	收 率 (%)
阻 聚 剂 各 为 AA 的 1%	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	0.86	27.29	95.28
阻 聚 剂 各 为 AA 的 2%	20.00	8.64	42.96	0.17	0.17	0.86	23.14	80.75

[0048] 从上表 4 中可看出,当两种阻聚剂的用量均为 1% 时,产物的收率比较高。

[0049] (5) 反应时间和过程的影响(表 5)

[0050] 表 5

[0051]

	PEG (g)	丙烯酸 (g)	甲 苯 (g)	对苯二 酚 (g)	对甲苯 酚 (g)	对甲苯磺 酸 (g)	PEGDA (g)	收 率 (%)
反应 4h 再分水	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	0.86	27.29	95.28
不分水	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	0.86	26.88	93.85
直接分 水	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	0.86	26.16	91.34

[0052] 从上表 5 中可看出,最佳的反应条件是反应 4h 再分水。

[0053] 6) PEG 分子量的影响(表 6)

[0054] 表 6

[0055]

	PEG (g)	丙烯酸 (g)	甲 苯 (g)	对苯二 酚 (g)	对甲苯 酚 (g)	对甲苯磺 酸 (g)	PEGDA (g)	收 率 (%)
PEG 400	20.00	8.64	42.96	0.086	0.086	0.86	27.29	95.28
PEG 600	60.00	17.30	115.95	0.17	0.17	2.32	57.98	75.00
PEG 1000	50.00	8.65	87.98	0.087	0.087	1.76	49.27	84.00

[0056] 从上表 6 中可看出,分子量越低,收率越高。

[0057] 实施例 2

[0058] 将 PEGDA 和水按比例混合,加入过硫酸铵(APS)的水溶液和四甲基乙二胺(TEMED)的水溶液,混合均匀后涂覆于网状高密度聚乙烯层上,放在烘箱中聚合,制备复合水凝胶敷料。

[0059] 所得水凝胶的性能如下所示:

[0060] (1) 凝胶时间(表 7)

[0061]

PEG/ 分子 子量	PEG/含量%	引发剂/含量%	凝胶温度/℃	凝胶时间/min
400	20	1	60	25
400	35	1	60	15
400	40	1	40	10
1000	20	1	45	30
1000	25	0.5	40	120
1000	25	0.5	60	20
1000	25	0.75	40	110
1000	25	0.75	60	20
1000	25	1	45	10
1000	30	1	45	10
1000	40	1	40	5

[0062] 从上表 7 可看出,凝胶时间随着引发剂浓度的增加而缩短,随着凝胶温度的升高而缩短,随着 PEG 水溶液的浓度的增加而缩短,随着 PEG 主链分子量的增加而缩短。

[0063] (2) 平衡含水量(表 8)

[0064]

PEG/分子量	PEG/含量%	引发剂/含量%	凝胶温度/℃	平衡含水量%
400	30	1	40	
400	40	1	40	84.31%
600(3 小时)	30	1	60	83.90%
600(40 分钟)	35	1	60	82.33%
600(20 分钟)	40	1	60	79.20%
1000	25	0.75	40	92.55%
1000	25	0.75	60	80.53%
1000	25	0.5	40	92.28%
1000	25	0.5	60	96.83%
1000	20	1	45	74.91%
1000	25	1	45	82.08%
1000	30	1	45	87.03%
1000	40	1	40	71.33%

[0065] 从上表 8 可看出,平衡含水量随着随着 PEG 主链分子量的增加而增加,随着 PEG 水溶液的浓度的增加而减小,随着引发剂溶度的增加而减小。

[0066] 结论:最佳的反应条件 PEG 的分子量为 1000, PEG 水溶液的浓度为 25%,引发剂的用量为 0.5%。

[0067] 以上对本发明的特定实施例进行了说明,但本发明的保护内容不仅仅限定于以上实施例,在本发明的所属技术领域,只要掌握通常知识,就可以在其技术要旨范围内进行多种多样的变更。

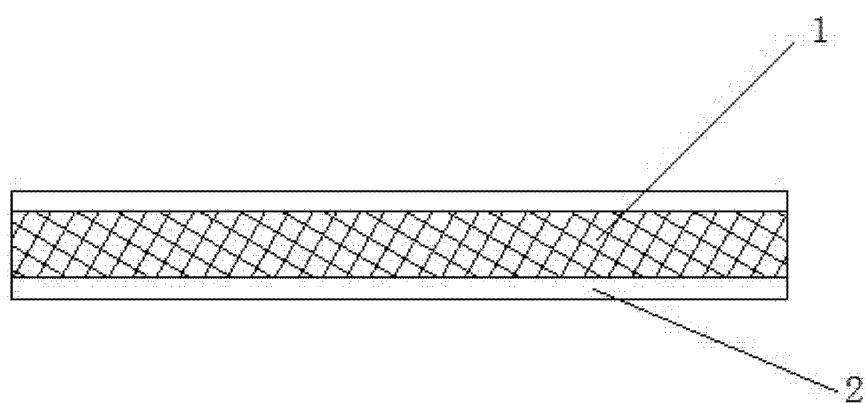


图 1

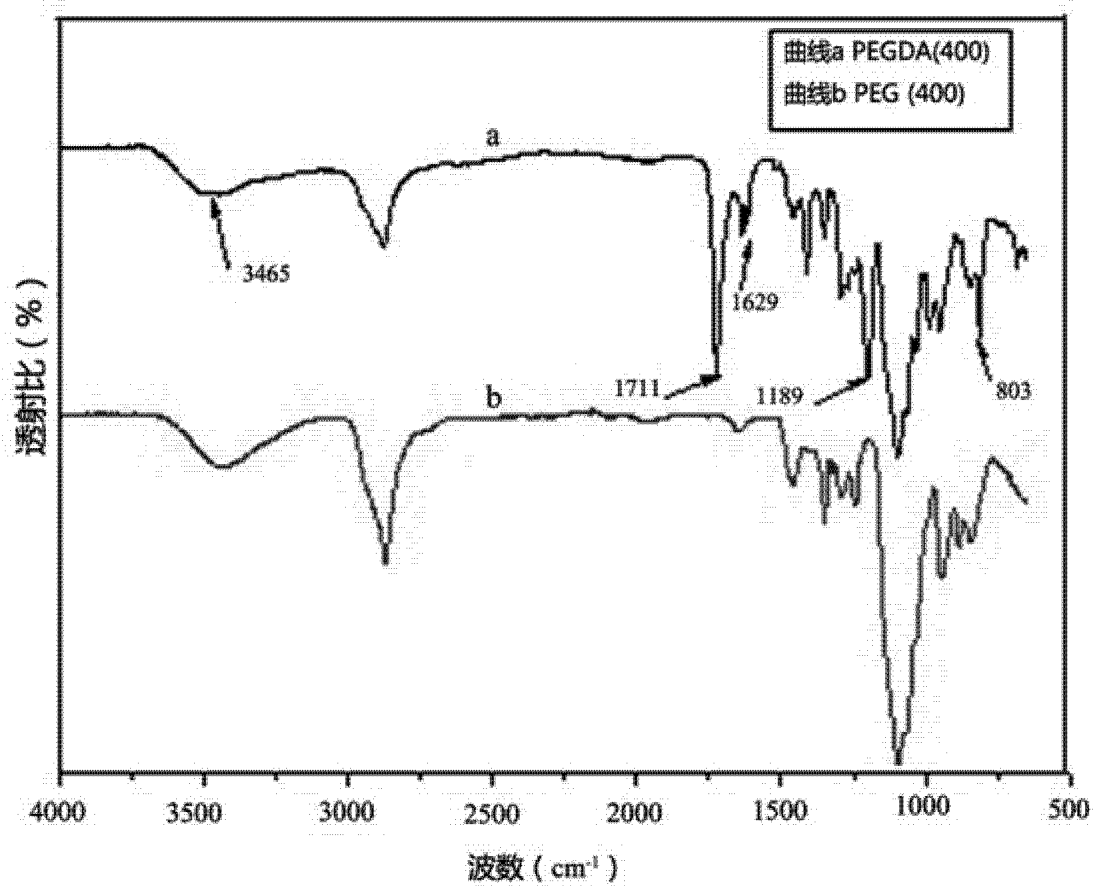


图 2