



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101049513 B

(45) 授权公告日 2010.05.19

(21) 申请号 200710015743.6

CN 1833732 A, 2006.09.20, 实施例 1.

(22) 申请日 2007.05.13

审查员 许超男

(73) 专利权人 刘万顺

地址 266071 山东省青岛市香港东路 23 号
16 栋西单元 202 户

(72) 发明人 刘万顺 韩宝芹 顾其胜

(74) 专利代理机构 青岛海昊知识产权事务所有
限公司 37201

代理人 崔清晨

(51) Int. Cl.

A61L 15/28 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 2824888 Y, 2006.10.11, 全文.

CN 1833731 A, 2006.09.20, 实施例 8.

权利要求书 1 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料及其制备
方法和应用

(57) 摘要

一种水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料,其特征是它是羧甲基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布,或羟丙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布,或羟乙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布,或羧甲基羟乙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布或机织布。该材料具有止血和促进创面愈合作用,能逐渐吸水膨胀并逐步溶解形成胶体溶液,局部贴敷性能好,在体内无免疫原性,降解时间短,与生物体相容性好,适合于体内止血和愈创应用,具有一定的机械强度,临床使用操作方便,粘附牢固,能更好地发挥其功能,更好地满足临床应用。

1. 一种水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料,其特征是它是羧甲基壳聚糖钠纤维或羧甲基壳聚糖钾纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布或机织布,或羟乙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布或机织布,或羟丙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布或机织布;所述的羧甲基壳聚糖钠纤维或羧甲基壳聚糖钾纤维的羧甲基取代度大于 60%;所述的羟乙基壳聚糖纤维的羟乙基取代度大于 60%;所述的羟丙基壳聚糖纤维的羟丙基取代度大于 60%。

2. 权利要求 1 所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料在制备临床手术的术前、术中、术后的止血和促进创面愈合医用材料中的应用。

3. 权利要求 1 所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料的制备方法,其特征是将水不溶性壳聚糖基纤维浸入重量百分浓度为 20 ~ 50% 的 NaOH 水溶液或 KOH 水溶液中,水不溶性壳聚糖基纤维与上述碱的水溶液的重量比例为 1 : 5 ~ 40,在 -40℃ ~ 室温条件下碱化 2 ~ 72hr;碱化后将碱化的水不溶性壳聚糖基纤维转入反应介质中,在室温和振荡条件下,加入反应试剂卤代乙酸或卤代乙醇或环氧丙烷或卤代丙醇,水不溶性壳聚糖基纤维与碱、卤代乙酸或卤代乙醇或环氧丙烷或卤代丙醇的用量的摩尔比例为 1 : 10 ~ 40 : 1.1 ~ 15,反应 5 ~ 36hr;反应后取出固形物,用洗涤液洗涤至中性,脱水,去除多余液体,然后将其放于盛有 P₂O₅ 的真空干燥器中干燥,挥尽残留的有机溶剂,经整理、裁切、包装、灭菌。

4. 如权利要求 3 所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料的制备方法,其特征是所述的水不溶性壳聚糖基纤维是壳聚糖纤维、壳聚糖纤维非织布、壳聚糖纤维针织布、壳聚糖纤维编织布或壳聚糖纤维机织布中的 1 种。

5. 如权利要求 3 所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料的制备方法,其特征是所述的反应试剂为卤代乙酸中的 1 种或卤代乙醇中的 1 种或环氧丙烷或卤代丙醇中的 1 种;所述的卤代乙酸是氯乙酸、溴乙酸或碘乙酸,所述的卤代乙醇是氯乙醇或溴乙醇,所述的卤代丙醇是 1-氯-2-丙醇或 1-溴-2-丙醇。

6. 如权利要求 3 所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料的制备方法,其特征是所述的反应介质为甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、丙酮、二甲亚砜、四氢呋喃、二氧六环中的 1 种或 2 种或 3 种,或是它们的水溶液;所述的洗涤液可为甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、丙酮中的 1 种或 2 种或 3 种,或它们的重量百分浓度大于 75% 的水溶液。

7. 如权利要求 3 所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料的制备方法,其特征是所述的碱的水溶液的重量百分浓度是 30 ~ 45%;所述的水不溶性壳聚糖基纤维与碱的水溶液的重量比例是 1 : 10 ~ 25;所述的碱化时间是 12 ~ 48hr;所述的水不溶性壳聚糖基纤维与碱、卤代乙酸或卤代乙醇或环氧丙烷或卤代丙醇的用量的摩尔比例为 1 : 20 ~ 40 : 5 ~ 12;所述的反应时间为 6 ~ 24hr;所述的灭菌是 ⁶⁰Co 灭菌或环氧乙烷灭菌。

水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种医用材料,特别是涉及一种水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 在临床手术中和手术后控制出血、止血、促进切口愈合,对于缩短手术时间、减少手术后并发症是非常必要和重要的。临床手术操作止血和外伤止血常使用结扎、缝合、电凝等常规止血方法,但这些止血方法并不总是能有效地控制出血,特别是在多血管的实质性脏器的手术中,因此根据临床需要,已有多种局部止血材料应用于临床,这些止血材料主要有明胶海绵、胶原蛋白海绵、纤维蛋白胶、氧化纤维素等产品。明胶海绵在临床上应用多年,但其亲水性较差,对于较大的出血其止血效果欠佳。胶原蛋白海绵的止血性能比明胶海绵好,其生产原料来自于牛跟腱、肌腱,因此也同样存在病毒性疾病传播的危险。纤维蛋白胶在临床手术止血中应用较为广泛,但由于纤维蛋白胶成分属于血液制品,因此存在着一定的抗原性和病毒性疾病传播的危险,其应用安全性受到一定的质疑。上述明胶海绵、胶原蛋白海绵、纤维蛋白胶均属于异种动物蛋白,均有一定的免疫原性和病毒传播的危险,同时增加创面的感染机会。以氧化纤维素为原料生产的止血材料应用于各种手术的局部止血已在临床上应用多年,如神经外科手术、腹部手术、心血管手术、胸部手术等,这种止血材料当属 Johnson&Johnson 公司的产品质量最好, Surgicel®可吸收性止血剂、Surgicel Nu-Knit®可吸收性止血剂和 Surgicel® Fibrillar 可吸收性止血剂都是 Johnson&Johnson 公司的氧化纤维素止血产品,但氧化纤维素止血材料对于轻度渗血的止血效果较好,而对于较多的渗血情况,其止血效果仍不十分理想,止血速度慢。对于较多的渗血,目前临床上还没有一种止血材料具有较满意的止血效果。同时上述止血材料在发挥止血功能的同时,或者不具备促进手术切口愈合的功能,或者促进手术愈合功能不理想。

[0003] 壳聚糖是一种线性高分子多糖化合物,是甲壳素的脱乙酰基产物,带正电荷,无免疫原性,可生物降解,具有多种生理活性,如具有促进损伤创面修复愈合、止血镇痛、抗菌抑菌功能。壳聚糖的止血功能主要源于壳聚糖与红细胞之间电荷相互作用,发生凝集,从而止血。但由于壳聚糖不溶解于水的特性,使之在应用方面,特别是在医用材料方面的应用,受到了很大的限制。以壳聚糖为原料制备的壳聚糖粉、壳聚糖膜、壳聚糖海绵、壳聚糖纤维、壳聚糖无纺布和织物等,在体内降解缓慢,完全降解需要半年以上,同时许多研究资料表明,壳聚糖在体内降解过程中引起机体炎症反应,因此以壳聚糖为原料制成的止血材料和创伤修复材料,只能在皮肤创面使用。

[0004] 在专利号为 ZL200410025721.4 的中国发明专利中,公开了一种羧甲基甲壳胺纤维及其制备方法和应用(此中的甲壳胺是壳聚糖的一个别名,因而羧甲基甲壳胺也称为羧甲基壳聚糖)。该羧甲基甲壳胺纤维的高分子单体的羧甲基取代度为 1 ~ 50%,使得该纤维具有较高的吸湿性能,同时又保持了纤维状的结构,即保持了水不溶解性。然而,低取代度的羧甲基甲壳胺纤维在体内的降解时间较长,同时也会引起机体的炎症反应,故不适用

体内。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料及其制备方法和应用,以克服现有技术的上述缺点。

[0006] 一种水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料,其特征是它是羧甲基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布,或羟丙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布,或羟乙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布,或羧甲基羟乙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布或机织布。

[0007] 上述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料在临床体内手术的术前、术中、术后的止血和促进创面愈合中的应用。

[0008] 上述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料的制备方法,其特征是将水不溶性壳聚糖基纤维浸入重量百分浓度为 20 ~ 50% 的 NaOH 水溶液或 KOH 水溶液中,水不溶性壳聚糖基纤维与上述碱的水溶液的重量比例为 1 : 5 ~ 40,在 -40℃ ~ 室温条件下碱化 2 ~ 72hr ;碱化后将碱化的水不溶性壳聚糖基纤维转入反应介质中,在室温和振荡条件下,加入反应试剂卤代乙酸或卤代乙醇或环氧丙烷或卤代丙醇或卤代乙酸与卤代乙醇的组合,水不溶性壳聚糖基纤维与碱、卤代乙酸或卤代乙醇或环氧丙烷或卤代丙醇或卤代乙酸与卤代乙醇的组合的用量的摩尔比例为 1 : 10 ~ 40 : 1.1 ~ 15,反应 5 ~ 36hr ;反应后取出固形物,用洗涤液洗涤至中性,脱水,去除多余液体,然后将其放于盛有 P₂O₅ 的真空干燥器中干燥,挥尽残留的有机溶剂,经整理、裁切、包装、灭菌。

[0009] 本发明的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料同时具有止血和促进创面愈合作用;能够在生理 pH 条件下逐渐吸水膨胀并逐步溶解形成胶体溶液,局部贴敷性能好,能更好地发挥止血和愈创的功能;在体内无免疫原性,降解时间短,与生物体相容性好,临床使用的安全性更好,适合于体内止血和愈创应用;本发明的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料为非织布、针织布、编织布、机织布、棉条、棉球、棉絮形态,均具有一定的机械强度,临床使用操作方便,粘附牢固,能更好地发挥其功能,更好地满足临床应用。

具体实施方式

[0010] 实施例 1

[0011] 羧甲基壳聚糖纤维非织布的制备:称取壳聚糖纤维非织布 12g,置于 500ml 的广口试剂瓶中,加入 45% (重量百分浓度,下同) 的 KOH 水溶液 200g,搅拌使壳聚糖纤维非织布全部浸入碱液中, -20℃ 下放置 24hr,碱化,得碱化壳聚糖纤维非织布。取出该碱化壳聚糖纤维非织布,放入 500ml 的广口瓶中,加入 55% 的丙酮水溶液 180g 作为反应介质,振荡条件下加入 50% 的一氯乙酸的乙醇溶液 85g 作为反应试剂,室温下反应 9hr,得羧甲基壳聚糖纤维非织布。取出该羧甲基壳聚糖纤维非织布,用 60% 的丙酮水溶液作为洗涤液充分洗涤至中性,用无水丙酮脱水,挤压或离心甩干,去除多余液体,然后将其放于盛有 P₂O₅ 的真空干燥器中真空干燥,在 50℃ 下挥尽干燥品中残留的有机溶剂,得羧甲基取代度为 92% 的羧甲基壳聚糖纤维非织布,经整理、裁切、包装、⁶⁰Co 灭菌,制得水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料。

[0012] 在本实施例中,所述的羧甲基壳聚糖纤维非织布是羧甲基壳聚糖钾纤维非织布。

[0013] 实施例 2

[0014] 羧甲基壳聚糖纤维的制备:称取壳聚糖纤维 5g,置于 500ml 的广口试剂瓶中,加入 30% 的 NaOH 水溶液 160g,搅拌使壳聚糖纤维全部浸入碱液中,室温下放置 48hr,碱化,得碱化壳聚糖纤维。取出该碱化壳聚糖纤维,放入 500ml 的广口瓶中,加入甲醇 160g 作为反应介质,振荡条件下加入 50% 的一氯乙酸的甲醇溶液 46g 作为反应试剂,室温下反应 8hr,得羧甲基壳聚糖纤维。取出该羧甲基壳聚糖纤维,用甲醇作为洗涤液充分洗涤至中性,挤压或离心甩干,去除多余液体,然后将其放于盛有 P_2O_5 的真空干燥器中真空干燥,在 50℃ 下挥尽干燥品中残留的有机溶剂,得羧甲基取代度为 96% 的羧甲基壳聚糖纤维,经整理、裁切、包装、环氧乙烷灭菌,制得水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料。

[0015] 在本实施例中,所述的羧甲基壳聚糖纤维是羧甲基壳聚糖钠纤维;所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料可以是羧甲基壳聚糖纤维棉条、棉球或棉絮。

[0016] 实施例 3

[0017] 羧甲基壳聚糖纤维针织布的制备:称取壳聚糖纤维针织布 10g,置于 500ml 的广口试剂瓶中,加入 40% 的 NaOH 水溶液 200g,搅拌使壳聚糖纤维针织布全部浸入碱液中,0 ~ 4℃ 下放置 48hr,碱化,得碱化壳聚糖纤维针织布。取出该碱化针织布,放入 500ml 的广口瓶中,加入 90% 的乙醇水溶液 135g 和二甲亚砜 50g 作为反应介质,振荡条件下加入 50% 的一氯乙酸的乙醇溶液 70g 作为反应试剂,室温下反应 10hr,得羧甲基壳聚糖纤维针织布。取出该羧甲基壳聚糖纤维针织布,用 75% 的乙醇水溶液作为洗涤液充分洗涤至中性,用无水乙醇脱水,挤压或离心甩干,去除多余液体,然后将其放于盛有 P_2O_5 的真空干燥器中真空干燥,在 70℃ 下挥尽干燥品中残留的有机溶剂,得羧甲基取代度为 90% 的羧甲基壳聚糖纤维针织布,经整理、裁切、包装、环氧乙烷灭菌,制得水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料。

[0018] 在本实施例中,所述的羧甲基壳聚糖纤维针织布是羧甲基壳聚糖钠纤维针织布。在实施例 1 ~ 实施例 3 中,所述的反应试剂可以是卤代乙酸中的 1 种,即氯乙酸、溴乙酸或碘乙酸中的 1 种,均可达到同样的效果。

[0019] 实施例 4

[0020] 羟丙基壳聚糖纤维非织布的制备:称取壳聚糖纤维非织布 10g,置于 500ml 的广口试剂瓶中,加入 30% 的 NaOH 水溶液 200g,搅拌使壳聚糖纤维非织布全部浸入碱液中,-20℃ 下放置 60hr,碱化,得碱化壳聚糖纤维非织布。取出该碱化的壳聚糖纤维非织布,放入 1000ml 的带密封盖的不锈钢反应瓶中,加入异丙醇 150g、二甲亚砜 25g 和二氧六环 25g 作为反应介质,振荡条件下加入环氧丙烷 45g 作为反应试剂,密封瓶盖,室温下振荡反应 24hr,得羟丙基壳聚糖纤维非织布。取出该羟丙基壳聚糖非织布,用 80% 的丙酮水溶液作为洗涤液充分洗涤至中性,用无水丙酮脱水,挤压或离心甩干,去除多余液体,然后将其放于盛有 P_2O_5 的真空干燥器中真空干燥,在 50℃ 下挥尽干燥品中残留的有机溶剂,得羟丙基取代度为 86% 的羟丙基壳聚糖纤维非织布,经整理、裁切、包装、 ^{60}Co 灭菌,制得水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料。

[0021] 在本实施例中,所述的反应试剂可以是环氧丙烷或卤代丙醇中的 1 种,即环氧丙烷、1-氯-2-丙醇或 1-溴-2-丙醇中的 1 种,均可达到同样的效果。

[0022] 实施例 5

[0023] 羟乙基壳聚糖纤维非织布的制备:称取壳聚糖纤维非织布 10g,置于 500ml 的广口试剂瓶中,加入 45%的 KOH 水溶液 200g,搅拌使壳聚糖纤维非织布全部浸入碱液中,-20℃下放置 48hr,碱化,得碱化壳聚糖纤维非织布。取出该碱化的壳聚糖纤维非织布,放入 1000ml 的带密封盖的不锈钢反应瓶中,加入丙酮 160g、二甲亚砜 20g 和四氢呋喃 20g 作为反应介质,振荡条件下加入一氯乙醇 55g 作为反应试剂,密封瓶盖,室温下振荡反应 36hr,得羟乙基壳聚糖纤维非织布。取出该非织布,用 85%的丙酮水溶液作为洗涤液充分洗涤至中性,用丙酮脱水,挤压或离心甩干,去除多余液体,然后将其放于盛有 P₂O₅ 的真空干燥器中真空干燥,在 50℃下挥尽干燥品中残留的有机溶剂,得羟乙基取代度为 91%的羟乙基壳聚糖纤维非织布,经整理、裁切、包装、环氧乙烷灭菌,制得水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料。

[0024] 在本实施例中,所述的反应试剂可以是卤代乙醇中的 1 种,即氯乙醇或溴乙醇中的 1 种,均可达到同样的效果。

[0025] 实施例 6

[0026] 羧甲基羟乙基壳聚糖纤维非织布的制备:称取壳聚糖纤维非织布 10g,置于 500ml 的广口试剂瓶中,加入 45%的 KOH 水溶液 200g,搅拌使壳聚糖纤维非织布全部浸入碱液中,-20℃下放置 48hr,碱化,得碱化壳聚糖纤维非织布。取出该碱化的壳聚糖纤维非织布,放入 1000ml 的带密封盖的不锈钢反应瓶中,加入丙酮 160g、二甲亚砜 20g 和四氢呋喃 20g 作为反应介质,振荡条件下加入 50%的一氯乙酸的乙醇溶液 46g 与一氯乙醇 30g 作为反应试剂,密封瓶盖,室温下振荡反应 48hr,得羧甲基羟乙基壳聚糖纤维非织布。取出该羧甲基羟乙基壳聚糖纤维非织布,用 85%的丙酮水溶液作洗涤溶液充分洗涤至中性,用丙酮脱水,挤压或离心甩干,去除多余液体,然后将其放于盛有 P₂O₅ 的真空干燥器中真空干燥,在 50℃下挥尽干燥品中残留的有机溶剂,得羧甲基和羟乙基取代度为 94%的羧甲基羟乙基壳聚糖纤维非织布,经整理、裁切、包装、环氧乙烷灭菌,制得水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料。

[0027] 在本实施例中,所述的羧甲基羟乙基壳聚糖纤维非织布是羧甲基羟乙基壳聚糖钾纤维非织布。本实施例中所述的反应试剂可以是卤代乙酸与卤代乙醇的组合中的 1 种,即氯乙酸与氯乙醇、溴乙酸与氯乙醇、氯乙酸与溴乙醇或溴乙酸与溴乙醇中的 1 种,均可达到同样的效果。

[0028] 在实施例 1~实施例 6 中,所述的壳聚糖纤维非织布、壳聚糖纤维、壳聚糖纤维针织布均可称之为水不溶性壳聚糖基纤维,在上述实施例中的水不溶性壳聚糖基纤维可以是壳聚糖纤维、壳聚糖纤维非织布、壳聚糖纤维针织布、壳聚糖纤维编织布、壳聚糖纤维机织布中的一种;所述的碱是 KOH 或 NaOH;所述的反应介质可以是甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、丙酮、二甲亚砜、四氢呋喃、二氧六环中的 1 种或 2 种或 3 种,或是它们的水溶液;所述的反应试剂可以是卤代乙酸中的 1 种或卤代乙醇中的 1 种或环氧丙烷或卤代丙醇中的 1 种或卤代乙酸与卤代乙醇的组合中的 1 种,所述的卤代乙酸为氯乙酸、溴乙酸或碘乙酸,所述的卤代乙醇为氯乙醇或溴乙醇,所述的卤代丙醇为 1-氯-2-丙醇或 1-溴-2-丙醇,所述的卤代乙酸与卤代乙醇的组合为氯乙酸与氯乙醇、溴乙酸与氯乙醇、氯乙酸与溴乙醇或溴乙酸与溴乙醇;所述的洗涤液可以是甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、丙酮中的 1 种或 2 种或 3 种,或它们的重量百分浓度大于 75%的水溶液;所述的灭菌是 ⁶⁰Co 灭菌或环氧乙烷灭菌。在上述制备条件下均可达到同样的效果。

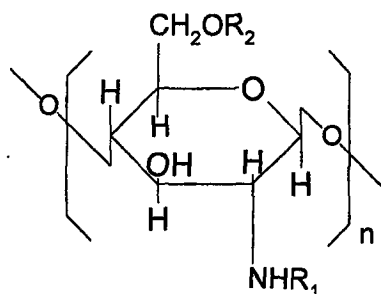
[0029] 在实施例 1 ~ 实施例 6 中, 碱的水溶液的重量百分浓度可以为 20 ~ 50%, 优选的浓度为 30 ~ 45%; 水不溶性壳聚糖基纤维与碱的水溶液的重量比例可以为 1 : 5 ~ 40, 优选的重量比例为 1 : 10 ~ 25; 碱化温度可以是 -40°C ~ 室温, 碱化时间是 2 ~ 72hr, 优选的碱化时间是 12 ~ 48hr; 水不溶性壳聚糖纤维与碱、反应试剂的用量的摩尔比例为 1 : 10 ~ 40 : 1.1 ~ 15, 优选的摩尔比例为 1 : 20 ~ 40 : 5 ~ 12; 反应时间可以是 5 ~ 36hr, 优选的反应时间是 6 ~ 24hr, 反应温度是室温。在上述制备条件下均可达到同样的效果。

[0030] 在实施例 1 ~ 实施例 6 中, 所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料为: 羧甲基壳聚糖纤维的棉条、棉球或棉絮, 羧甲基壳聚糖纤维非织布, 羧甲基壳聚糖纤维针织布, 羧甲基壳聚糖纤维编织布, 羧甲基壳聚糖纤维机织布; 羟丙基壳聚糖纤维的棉条、棉球或棉絮, 羟丙基壳聚糖纤维非织布, 羟丙基壳聚糖纤维针织布, 羟丙基壳聚糖纤维编织布, 羟丙基壳聚糖纤维机织布; 羟乙基壳聚糖纤维的棉条、棉球或棉絮, 羟乙基壳聚糖纤维非织布, 羟乙基壳聚糖纤维针织布, 羟乙基壳聚糖纤维编织布, 羟乙基壳聚糖纤维机织布; 羧甲基羟乙基壳聚糖纤维的棉条、棉球或棉絮, 羧甲基羟乙基壳聚糖纤维非织布, 羧甲基羟乙基壳聚糖纤维针织布, 羧甲基羟乙基壳聚糖纤维编织布, 羧甲基羟乙基壳聚糖纤维机织布。本发明的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料质地柔软, 色泽为白色, 具有良好的水溶性。

[0031] 在实施例 1 ~ 实施例 6 中, 所述的羧甲基壳聚糖纤维是羧甲基壳聚糖钠纤维或羧甲基壳聚糖钾纤维。

[0032] 对于羧甲基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布, 其分子结构式为:

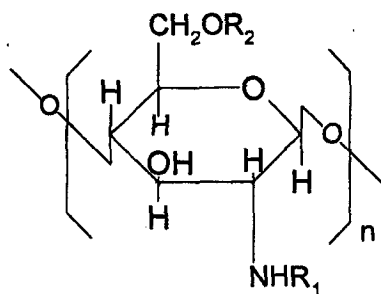
[0033]



[0034] 式中, R_1 为 H、 COCH_3 、 CH_2COONa 或 CH_2COOK , R_2 为 H、 CH_2COONa 或 CH_2COOK ; 其中 COCH_3 的摩尔数取决于反应中使用的水不溶性壳聚糖基纤维原料, 通常壳聚糖的脱乙酰基度大于 85%, 因此 COCH_3 的摩尔数通常小于 15%; 羧甲基取代度大小取决于反应中反应试剂使用的摩尔数、反应时间、温度, 羧甲基主要在 R_2 所处的位置上, 也有部分在 R_1 所处的位置上, 在本发明中羧甲基取代度大于 60%。

[0035] 对于羟丙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布, 其分子结构式为:

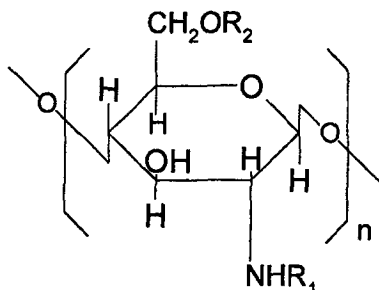
[0036]



[0037] 式中, R_1 为 H、 COCH_3 或 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$, R_2 为 H 或 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$; 其中 COCH_3 的摩尔数取决于反应中使用的水不溶性壳聚糖基纤维原料; 羟丙基取代度大小取决于反应中反应试剂使用的摩尔数、反应时间、温度, 羟丙基主要在 R_2 所处的位置上, 也有部分在 R_1 所处的位置上, 在本发明中羟丙基取代度大于 60%。

[0038] 对于羟乙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布, 其分子结构式为:

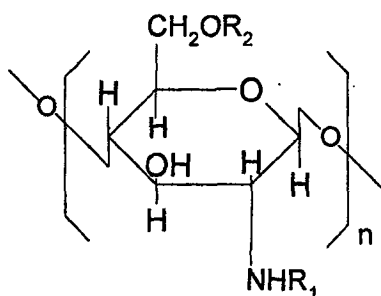
[0039]



[0040] 式中, R_1 为 H、 COCH_3 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R_2 为 H 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; 其中 COCH_3 的摩尔数取决于反应中使用的水不溶性壳聚糖基纤维原料; 羟乙基取代度大小取决于反应中反应试剂使用的摩尔数、反应时间、温度, 羟乙基主要在 R_2 所处的位置上, 也有部分在 R_1 所处的位置上, 在本发明中的羟乙基取代度大于 60%。

[0041] 对于羧甲基羟乙基壳聚糖纤维的棉条、棉球、棉絮、非织布、针织布、编织布、机织布, 其分子结构式为:

[0042]



[0043] 式中, R_1 为 H、 COCH_3 、 CH_2COONa 、 CH_2COOK 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R_2 为 H、 CH_2COONa 、 CH_2COOK 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; 其中 COCH_3 的摩尔数取决于反应中使用的水不溶性壳聚糖基纤维原料; 羧甲基、羟乙基取代度大小取决于反应中反应试剂使用的摩尔数、反应时间、温度, 羧甲基、羟乙基主要在 R_2 所处的位置上, 也有部分在 R_1 所处的位置上, 在本发明中的羧甲基和羟乙基取代度之和大于 60%。

[0044] 在实施例 1 ~ 实施例 6 中, 所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料中的非织布

还可以通过实施例 7 中的制备方法制备。

[0045] 实施例 7

[0046] 将羧甲基壳聚糖纤维经开松、梳理、切断、铺网、加固、成网、切割、干燥,得羧甲基壳聚糖纤维非织布,经整理、裁切、包装、环氧乙烷灭菌,制得水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料中的非织布。

[0047] 在实施例 7 中,所述的羧甲基壳聚糖纤维可以是水溶性壳聚糖基纤维,为羧甲基取代度或羟丙基取代度或羟乙基取代度大于 60%的羧甲基壳聚糖钠纤维或羧甲基壳聚糖钾纤维或羟丙基壳聚糖纤维或羟乙基壳聚糖纤维或羧甲基羟乙基壳聚糖纤维中的 1 种或 2 种;所述的灭菌是环氧乙烷灭菌或⁶⁰Co 灭菌;均可到达同样的效果。

[0048] 在实施例 7 中,所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料中的非织布是羧甲基壳聚糖钠纤维非织布或羧甲基壳聚糖钾纤维非织布或羟丙基壳聚糖纤维非织布或羟乙基壳聚糖纤维非织布或羧甲基羟乙基壳聚糖纤维非织布。

[0049] 在实施例 1~实施例 6 中,所述的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料中的羧甲基壳聚糖纤维的棉条、棉球或棉絮,还可以通过实施例 8 中的制备方法制备。

[0050] 实施例 8

[0051] 称取羧甲基壳聚糖粉 120g,置于 3000ml 的洁净不锈钢容器中,加入去离子水 2000ml,在室温条件下搅拌溶解,静置,使羧甲基壳聚糖粉全部溶解成粘稠胶体溶液,分别用 200 目、300 目、400 目、500 目绢布叠加,于 5000ml 过滤器中压滤,除去微量不溶物,滤液真空条件下脱气,得透明清澈的羧甲基壳聚糖胶体溶液,即为羧甲基壳聚糖喷丝液;将喷丝液通过喷丝头喷进 95%的乙醇水溶液的 40~45℃的凝固浴中,形成羧甲基壳聚糖纤维。该纤维经受丝辊牵引,进入 95%的乙醇水溶液拉伸浴,经拉伸辊牵引拉伸,再经绕卷拉伸,取下制成的羧甲基壳聚糖纤维束,离心甩干有机溶剂,于 50~70℃干燥,得羧甲基壳聚糖纤维,经整理、裁切、包装、环氧乙烷灭菌,制得水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料中的羧甲基壳聚糖纤维棉条、棉球或棉絮。

[0052] 在实施例 8 中,所述的羧甲基壳聚糖粉可以是羧甲基取代度大于 60%羧甲基壳聚糖钠或羧甲基壳聚糖钾;所述的喷丝液的羧甲基壳聚糖的重量百分浓度为 2%~10%,优选的重量百分浓度为 5%~8%;所述的凝固浴和拉伸浴可以是乙醇、丙酮中的 1 种或 2 种或其重量百分浓度大于 90%的含水溶液;所述的凝固浴的温度可以是 30~45℃;所述的灭菌是⁶⁰Co 灭菌或环氧乙烷灭菌;上述制备条件均可达到同样的效果。

[0053] 在实施例 8 中,所述的羧甲基壳聚糖纤维棉条、棉球或棉絮是羧甲基取代度大于 60%的羧甲基壳聚糖钠纤维或羧甲基壳聚糖钾纤维的棉条、棉球或棉絮。

[0054] 实施例 9

[0055] 水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料的止血愈创性能的评价试验:以大鼠为试验动物,制作肝组织缺损模型,分别评价比较氧化再生纤维素纱布(Johnson&Johnson 公司产品)、羧甲基壳聚糖纤维非织布(实施例 1 制备)、羟丙基壳聚糖纤维非织布(实施例 4 制备)、羟乙基壳聚糖纤维非织布(实施例 5 制备)对肝组织缺损的止血愈创作用。试验前在无菌条件下,分别将各试验材料剪切成 1cm×1cm 的片状,备用。选择体重为 250g±20g 的 SD 大鼠 60 只,均为雄性,随机分为阴性对照组(不使用止血材料)、氧化再生纤维素纱布对照组(以氧化再生纤维素纱布为材料,简称为氧化纤维素纱布组)、水溶性壳聚糖基止血愈创

材料试验 1 组（以羧甲基壳聚糖纤维非织布为材料，简称为羧甲基壳聚糖纤维非织布组）、水溶性壳聚糖基止血愈创材料试验 2 组（以羟丙基壳聚糖纤维非织布为材料，简称为羟丙基壳聚糖纤维非织布组）、水溶性壳聚糖基止血愈创材料试验 3 组（以羟乙基壳聚糖纤维非织布为材料，简称为羟乙基壳聚糖纤维非织布组），每组 12 只大鼠。全部动物均采用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉，剂量为 30mg/Kg。在各组大鼠腹部正中切长约 3cm 的切口，打开腹腔，无菌条件下游离出肝脏左叶，用手术组织钳于肝脏中偏下部夹取 5mm×5mm×2mm 大小的肝组织块，造成肝组织缺损，自组织切下计出血时间 5 秒钟，医用棉纱布吸血，并立即贴敷相对应的规格为 1cm×1cm 的止血材料。氧化纤维素纱布贴敷 3 层（重量为 61～63mg），羧甲基壳聚糖纤维非织布贴敷 2 层（重量为 59～61mg），羟丙基壳聚糖纤维非织布贴敷 2 层（重量为 61～63mg），羟乙基壳聚糖纤维非织布贴敷 2 层（重量为 60～62mg），并分别在贴敷相对应的止血材料后，在止血材料上放置 10g 砝码压 20 秒钟，观察创面出血情况 40 秒钟，重复上述步骤，观察出血情况，并记录，3 分钟后切口缝合关腹，碘伏消毒，分组饲养，分别于 7 天、14 天观察动物肝组织缺损创面愈合情况。

[0056] 试验结果见表 1 和表 2，结果表明，三种水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料和氧化再生纤维素纱布与阴性对照比较，均有显著止血效果和促进创面愈合效果；同时从试验结果还可以看出，三种水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料的止血和愈创效果优于氧化再生纤维素纱布，明显缩短止血时间，缩短创面愈合时间。

[0057] 表 1. 水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料止血性能评价试验结果

[0058]

组别	实验动物数量（只）	止血时间（秒）
阴性对照组	12	>180
氧化纤维素纱布组	12	80-120

[0059]

羧甲基壳聚糖纤维非织布组	12	≤20
羟丙基壳聚糖纤维非织布组	12	≤30
羟乙基壳聚糖纤维非织布组	12	≤30

[0060] 表 2. 水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料促进创面愈合性能评价试验结果

[0061]

组别	7 天的试验结果		14 天的试验结果	
	动物数量 (只)	7 天的创面愈合 情况	动物数量 (只)	14 天的创面愈合 情况
阴性对照组 *	3	创面愈合约 20%，组织 间粘连严重	4	创面愈合约 40-50%，组 织间粘连严重
氧化纤维素纱布 组	6	材料基本降解，形成紫 黑色凝胶，创面愈合约 40-50%，组织间有粘连	6	材料基本降解，创面有紫 黑色凝胶，创面愈合约 80-90%，组织间有粘连
羧甲基壳聚糖纤 维非织布组	6	材料已降解， 创面愈合约 70-80%，组 织间无粘连	6	材料已降解，创面完全愈 合，创面平整，组织间无 粘连
羟丙基壳聚糖纤 维非织布组	6	材料已降解， 创面愈合约 70-80%，组 织间无粘连	6	材料已降解，创面完全愈 合，创面平整，组织间无 粘连
羟乙基壳聚糖纤 维非织布组	6	材料已降解， 创面愈合约 70-80%，组 织间无粘连	6	材料已降解，创面完全愈 合，创面平整，组织间无 粘连

[0062] * 阴性对照组实验大鼠术后 24 小时内死亡 5 只。

[0063] 本发明的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料可以应用于临床腹腔手术、胸腔手术、骨科手术、妇科手术、显微外科手术、烧伤科手术、整形外科手术等，于术前、术中和术后将水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料放置在出血部位，轻度按压，可有效发挥止血作用和促进创面的愈合。特别是本发明的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料，生物相容性好，不引起机体炎症反应，体内降解时间短，止血和促进创面愈合效果好，适合在体内手术创面的止血和愈创使用。

[0064] 以上实施例表明，本发明的水溶性壳聚糖基纤维止血愈创材料，具有显著的止血、促进创面愈合的作用，作为一种医用止血材料进行开发，市场前景广阔。