



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1553818 B

(45) 授权公告日 2011.03.16

(21) 申请号 02817591.3

(22) 申请日 2002.09.11

(85) PCT申请进入国家阶段日
2004.03.09

(86) PCT申请的申请数据
PCT/GB2002/004131 2002.09.11

(87) PCT申请的公布数据
W003/022317 EN 2003.03.20

(73) 专利权人 康戈泰克有限公司
地址 英国弗林特郡

(72) 发明人 R·布雷

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 周承泽

(51) Int. Cl.
A61L 15/28 (2006.01)
A61L 15/46 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 9222285 A1, 1992.12.23, 全文.

EP 361722 A2, 1990.04.04, 全文.

W0 0124839 A1, 2001.04.12, 全文.

CN 1067281 C, 2001.06.20, 全文.

W0 9222285 A1, 1992.12.23, 参见说明书第
2 页第 30 行至第 9 页第 25 行, 实施例 1 和 2.

审查员 卢立明

权利要求书 2 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

抗菌伤口敷料

(57) 摘要

一种用在一些但不是所有可交换部位上连接有银离子并在可交换部位上的银离子分布基本上一致的或由形成凝胶纤维例如羧甲基纤维素或藻酸纤维制造的抗菌伤口敷料。用于伤口敷料的涂银纤维可以通过一组具有可交换部位的前体形成凝胶纤维和含银离子的溶液在不造成纤维不可逆凝胶的条件下进行接触而制得, 所使用的含银离子溶液量能够将银离子与一些但不是全部可交换部位相连, 所有的这组前体形成凝胶纤维与所有的含银离子溶液基本上同时接触。

1. 一种由形成凝胶纤维制成的抗菌伤口敷料,所述纤维在形成凝胶纤维的不超过 20%的可交换部位上连接有银离子,其特征在于在可交换部位上的银离子分布基本一致,其中,所述形成凝胶纤维的制备包括以下步骤:

(i) 制备一组具有能与银离子进行交换将银离子连到纤维上的可交换部位的前体形成凝胶纤维,和

(ii) 将这组前体形成凝胶纤维在不会造成不可逆纤维胶凝的条件下与含银离子的溶液接触,从而在不超过 20%的可交换部位上连接上银离子,

其中,所有的这组前体形成凝胶纤维与整个含银离子的溶液基本上是同时接触的,含银离子溶液的用量使得含有足够的银离子来与前体形成凝胶纤维上不超过 20%的可交换部位相连,从这组用来制造伤口敷料的前体形成凝胶纤维开始浸入溶液到这组用来制造伤口敷料的前体形成凝胶纤维完全浸入溶液中的时间间隔不超过 10 秒钟,该形成凝胶纤维中的银含量为 0.01-10 重量%,所述溶液盛在一个容器中,所需的溶液量能完全将前体形成凝胶纤维覆盖,以使纤维充满容器中的溶液。

2. 如权利要求 1 所述的伤口敷料,其特征在于形成凝胶纤维是羧甲基纤维素纤维。

3. 如权利要求 1 所述的伤口敷料,其特征在于形成凝胶纤维是藻酸钙或是藻酸钠 / 藻酸钙纤维。

4. 一种生产用于抗菌伤口敷料的涂银纤维的方法,所述方法包括如下步骤:

(i) 制备一组具有能与银离子进行交换将银离子连到纤维上的可交换部位的前体形成凝胶纤维,并且

(ii) 将这组前体形成凝胶纤维在不会造成不可逆纤维胶凝的条件下与含银离子的溶液接触,从而在不超过 20%的可交换部位上连接上银离子,

其特征在于所有的这组前体形成凝胶纤维与整个含银离子的溶液基本上是同时接触的,含银离子溶液的用量使得含有足够的银离子来与前体形成凝胶纤维上不超过 20%的可交换部位相连,从这组用来制造伤口敷料的前体形成凝胶纤维开始浸入溶液到这组用来制造伤口敷料的前体形成凝胶纤维完全浸入溶液中的时间间隔不超过 10 秒钟,涂银纤维中的银含量为 0.01-10 重量%,所述溶液盛在一个容器中,所需的溶液量能完全将前体形成凝胶纤维覆盖,以使纤维充满容器中的溶液。

5. 如权利要求 4 所述的方法,其特征在于含银离子溶液的用量使得有足够的银离子来与前体形成凝胶纤维上不超过 20%的可交换部位相连。

6. 如权利要求 4 或 5 所述的方法,其中所述方法是间歇法,其特征在于通过将这组前体形成凝胶纤维快速而全部浸入溶液使之与含银离子溶液接触。

7. 如权利要求 4 所述的方法,其特征在于所述的时间间隔不超过 5 秒钟。

8. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于要浸入的这组前体形成凝胶纤维是干的。

9. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于所述含银离子的溶液盛在一个封闭的容器中。

10. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于所述含银离子的溶液盛在一个敞开的容器中。

11. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于前体形成凝胶纤维为丝束状或短纤维状。

12. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于这组前体形成凝胶纤维是绞状。

13. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于前体形成凝胶纤维是羧甲基纤维素纤维。
14. 如权利要求 13 中所述的方法,其特征在于羧甲基纤维素纤维是羧甲基化的里赛尔。
15. 如权利要求 14 中所述的方法,其特征在于羧甲基化的里赛尔的取代度为 0.2 ~ 0.4。
16. 如权利要求 4 或 5 所述的方法,其特征在于前体形成凝胶纤维是藻酸钙或藻酸钠 / 藻酸钙纤维。
17. 如权利要求 4 所述的方法,其特征在于含银离子溶液的用量使得有足够的银离子来与前体形成凝胶纤维上 10%的可交换部位相连。
18. 一种制造伤口敷料的方法,所述方法包括加工用权利要求 4-17 中任一项所述方法形成的涂银形成凝胶纤维以制造伤口敷料。

抗菌伤口敷料

[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及伤口敷料,特别是一种基于涂银形成凝胶纤维的抗菌伤口敷料和这种伤口敷料的改进生产方法。

[0003] 发明背景

[0004] 许多年来,大家都知道银是一种具有广谱活性、能与哺乳动物组织相容的有用抗菌剂,将银掺入伤口敷料中使伤口敷料具有银的抗菌性能优点的建议已有很多。另外,以前将银用于纤维状材料不是用在伤口敷料上,通常为的是提高导电性,参考 UK-A-927,115, WO-A-92/16589, DE-C-2,639,287, US-A-5,302,415, US-A-5,186,984, US-A-4,752,536, US-A-4,643,918, JP-010207473A 和 JP-020153076。在那些参考文献中,银已以各种不同方法用于那些通常是不形成凝胶的纤维中,其中一些文献涉及将纤维浸没在银溶液中,但是常常缺少所使用方法的细节。

[0005] 羧甲基纤维素,特别是羧甲基化的里赛尔 (lyocell) 纤维,能够吸收大量的水并在其表面上形成凝胶体。人们发现材料的这种特性在制造具有吸收和形成凝胶性能的伤口敷料中特别有利。在 WO-A-93/12275 中描述了纤维素的羧甲基化,在 WO-A-94/16746 中描述了羧甲基纤维素在伤口敷料中的应用。藻酸钙(或藻酸钠/藻酸钙)由于具有吸收和胶凝性能,所以是另一种用于制造伤口敷料的材料。用于伤口敷料的形成凝胶纤维是吸水性纤维,这种纤维在吸收伤口渗出物后会变湿和变滑或变成凝胶状,这样就降低了周围纤维与伤口粘附的趋势。形成凝胶纤维也可以溶胀。形成凝胶纤维可以是一种吸收渗出物后仍保持其结构完整性的纤维或者是一种吸收渗出物后丧失其纤维形状而变成无结构凝胶体或溶液的纤维。GB-A-1,328,088, WO-A-91/11206, WO-A-92/22285, JP-A-4146218 和 WO-A-02/36866 公开了将银加入到藻酸钙钠的方法, WO-A-01/24839 公开了含氯化银的羧甲基纤维素纤维以及 WO-A-02/43743 公开了将银加入到羧甲基纤维素聚合物或藻酸盐的方法,在此参考引用这些文献的内容。

[0006] 但是,银在伤口敷料中的使用有特殊的问题,因为银化合物是光敏性的,遇光后变黑。这导致产品形成难看的外观,即使它们在技术上适于用作伤口敷料。

[0007] 当力图生产一种商业上可接受的含银的伤口敷料时,有关银化合物在光中变黑有三个方面需要解决。一个方面是产品的实际颜色,也就是说须使产品具有消费者能够接受的颜色。第二个方面是须生产一种具有均匀外观产品。第三个方面是伤口敷料颜色在任何用于包装伤口敷料的包装内的稳定性(贮存期限)。如果两种白色纤维混合,在混合中的任何缺陷都不会被消费者注意到。虽然这主要是视觉问题,但是在伤口敷料中的过多条痕或变色表明银在伤口敷料或伤口敷料中的一些部位加入不完全或不合适,甚至是在伤口敷料的某些地方含有过量的银,这可能表示在使用中具有潜在的问题。银作为抗菌材料应该按精确剂量使用,如果在不同敷料之间银含量变化,则情况并非如此。

[0008] 众所周知,漂煮锅用于处理纤维方法;例如,大家都知道纤维素纤维可以用以下方法染色,即将纤维素纤维放入漂煮锅并泵送染液通过漂煮锅使产品具有均匀的着色外观。漂煮锅是一种具有入口和出口的封闭容器;它能够根据需要进行加压和加热,并与一个循

环系统相连,从而能泵送液体通过漂煮锅。在漂煮锅中放一个多孔的不锈钢网形式的篮子,要处理的产品被均匀的装入网中保证在泵送过程中液体能够均匀一致地流过网。

[0009] 所以,申请者试图像用染料对羧甲基纤维素染色那样,用一种含银化合物(工业甲基化醇(IMS), $H_2O+AgNO_3$)溶液在漂煮锅中将银施加到羧甲基纤维素中。用泵将含银液体从中央抽到周围。在这道工序中,用液体加入漂煮锅之前将盛有 1.25kg 羧甲基纤维素纤维的篮子事先放到漂煮锅中。然后将 10.4 升由 6.4 升 IMS、4.0 升、25g $AgNO_3$ 组成的银浓度为 0.240w/v,温度为 30℃的($IMS, H_2O+AgNO_3$)溶液用泵打入并通过容量约为 12 升漂煮锅。当液体在循环系统中循环 30 分钟后,将液体从纤维中沥出并将产品立即送到后续工序中,包括施加织物整理剂和干燥。所有的后续处理完成后将纤维取出并进行光照。发现纤维的银吸收率不一致。发现利用这种方法制备的产品会有很多条纹。

[0010] 所以,人们尝试使用能将液体从底部而不是中央送入的向上流动的篮子来改变漂煮锅的加工方法。人们发现这种方法能够减少产品条纹,但是从篮子的底部到上部银的吸收率有明显的渐变。

[0011] 本发明的一个目的是提供一种用或由能减少上述缺点或者基本避免上述缺点的涂银形成凝胶纤维制成的抗菌伤口敷料。本发明的再一个目的是提供一种用于基于涂银形成凝胶纤维的抗菌伤口敷料的涂银纤维,这种涂银纤维可以减少或基本避免上述缺点。

[0012] 发明公开说明

[0013] 我们发现上等的伤口敷料可以通过涂银形成凝胶纤维来制成,在这种形成凝胶纤维中能够吸收银离子的部位比用来涂银的溶液中可得到的银离子要多,所以并不是所有部位在涂银操作中都吸收银离子,但是所吸收的银离子在能够吸收银离子的部位中分布基本均匀。

[0014] 本发明的抗菌伤口敷料是由在一些但不是所有的可交换部位上连接有银离子的形成凝胶纤维制成的,特征是银离子在可交换部位中的分布基本均匀。

[0015] 通常,在制造本发明的伤口敷料的过程中,在能够与银进行离子交换的形成凝胶纤维的部位中实际上只有一小部分被涂上银,常常不高于 20%,往往不大于 10%的这件部位涂上银。

[0016] 我们也发现,如果所有用来涂银的溶液与所有具有能与银离子进行交换将纤维涂上银的可交换部位的、用来制作伤口敷料的形成凝胶纤维的接触是基本上同时而不是逐渐或部分接触的话就能得到用于伤口敷料的上等涂银纤维。

[0017] 所以,根据本发明,生产用于基于涂银形成凝胶纤维的抗菌伤口敷料的涂银纤维的方法包括以下步骤:

[0018] (i) 制备一组具有能与银离子进行交换从而将银离子连到纤维上的可交换部位的前体形成凝胶纤维,并且

[0019] (ii) 将这组前体形成凝胶纤维在不会造成不可逆纤维胶凝的条件下与含银离子溶液接触,从而在可交换部位将银离子连接到纤维上,

[0020] 其特征在于整个这组用来制备伤口敷料的形成凝胶母体纤维与所有的含银离子溶液的接触基本上是同时的,含银离子溶液的用量使得只含有足够的银离子来与前体形成凝胶纤维上一部分而不是全部的可交换部位相连接。

[0021] 以间歇法通过快速地将用于制造伤口敷料的形成凝胶纤维浸到含银溶液中可以

达到基本同时接触。

[0022] 这样,在一个实施方式中,本发明提供一种基于涂银形成凝胶纤维的抗菌伤口敷料的生产方法,这个方法按顺序包括以下步骤:

[0023] (i) 制造具有能与银离子进行离子交换从而形成涂银丝束的母体纤维,并且

[0024] (ii) 用含银的不会造成纤维不可逆胶凝的溶液给纤维涂银,

[0025] 其特征是,为了使银吸收均匀而采用直接将纤维放入溶液并立即将其推到溶液表面之下的方法将纤维浸入银溶液中。接下来,得到的涂银纤维可以按照例如传统的步骤进行加工制成伤口敷料。

[0026] 适用于伤口敷料的形成凝胶纤维会对银离子的反应活性非常强,也就是说银离子快速牢固地结合到纤维的离子交换部位。我们发现,与在漂煮锅中所用的染料分子相比,银离子在最初附着后基本上没有再分布。这意味着,如果这种纤维慢慢地或逐渐地与含有限量的银离子溶液接触的话,纤维中先与含银溶液接触的部位将吸收比较多的银离子,结果纤维中最后与含银溶液接触的部位可能根本就不吸收任何银离子。得到的纤维起初会染色不均,然后将会不同程度地变黑。不可能通过使用更多的银来克服这种缺点,因为这可能导致纤维中最初与溶液接触的部位涂银过量,从而使产品中的银分布不均,或者不能将溶液中的银用完,造成废液处理和贵重银浪费等问题。

[0027] 调节溶液的体积也很重要,为的是使基本上所有的溶液基本同时与形成凝胶纤维接触。如果溶液体积比形成凝胶纤维吸收的体积大,则一部分溶液离纤维较远,这部分溶液中的银离子将会向纤维扩散并与首先碰到的纤维相互作用而在这些纤维上沉淀的较多,因而破坏所需的均匀分布。

[0028] 与形成凝胶纤维接触的溶液体积最好调节到基本上能使所有的溶液液体都能被吸水性形成凝胶纤维吸收,基本上不留任何多余的液体。在这种情况下,在这个步骤基本上没有废液需要处理。

[0029] 从形成凝胶纤维开始浸入含银溶液到足够的用于伤口敷料的形成凝胶纤维全部浸入到溶液的时间间隔宜不超过约 10 秒钟,优选 5 秒钟或更少。实际上,时间间隔通常约为 2 ~ 3 秒钟。

[0030] 令人惊奇地发现用自由的方式将纤维浸入到溶液中会使银吸收很均匀。进一步发现最好将用来生产涂银形成凝胶纤维的含银溶液量降低到最低。当形成凝胶纤维浸入到溶液中时,覆盖任何给定量的形成凝胶纤维所需的液体最小体积可以很容易地通过实验来确定。一旦确定了溶液的最小体积则含银溶液量就能确定,简单地将纤维浸入到溶液中,使纤维吸收溶液,也就是说纤维充满装在容器中的溶液。这意味着有最小的废液,并且需要处理的含银溶液量也被降低到最低。

[0031] 含银溶液优选盛在封闭的或敞开的容器中。容器大小及其包含的溶液体积和形成凝胶纤维量是相互关联的,从而所有的溶液与纤维基本同时接触。

[0032] 形成凝胶纤维优选羧甲基纤维素(CMC)纤维。由里赛尔(Lyocell)得到的CMC取代度通常为0.1~0.5,优选0.2~0.4。这能提供足够的羧基使其胶凝性和吸收性适于用作伤口敷料但又不会因太高而使大量的纤维溶解。CMC可以通过羧甲基化从纤维素得到,优选从里赛尔得到。另一种纤维是藻酸钙或藻酸钠/钙。与涂银溶液接触的纤维优选干燥,虽然它可能用不会造成不可逆胶凝的液体预先润湿。纤维优选绞状或束状但或者可以为短

(切断)纤维状,如标准、传统长度。为有利于纤维/溶液快速接触,纤维优选以较开松、不受限制的形式使用而不是从包装很紧、受限制的形式使用。一绞纤维,连续的基本上相当松散的纤维束或切断纤维可以达到这一要求。在工业操作上,优选溶液能基本上同时与足够制造一块以上伤口敷料,例如 1000 ~ 10000 块伤口敷料的纤维接触。这样,可以使用长达许多米,如 20 ~ 200 米或更长的纤维纹。纤维可能经过柔软整理。

[0033] 涂银纤维的银含量以重量计通常为 0.01 ~ 10%,更窄为 0.1 ~ 5%,优选为 0.5 ~ 2%,更优选为 0.9 ~ 1.5%。这既能够获得良好的抗菌活性,又不会产生毒性问题。这与最大理论值作一比较,如果取代度为 0.3 的 CMC 里赛尔纤维上的所有可交换部位都被交换的话,最大理论值约为 16%,如果传统的藻酸纤维上的所有可交换部位都被交换的话,最大理论值约为 38%。

[0034] 进行接触要避免纤维不可逆地胶凝。对银离子来说,优选使用有机水溶液,特别是醇水溶液如乙醇和水的混合物。这种溶液中的水含量通常不超过约 50 体积%,优选为 25 ~ 50 体积%。银是以可溶性的银离子形式提供的,例如酸的可溶性银盐,比方说硝酸银。在所使用的溶液中所需浓度下的溶解性是极其重要的,所以不应该使用像陶瓷、含银的银离子交换树脂或其它不溶性银的原料。一般来说,浴中的银含量可约为 0.1 ~ 1% w/v,优选 0.25 ~ 0.5% w/v。例如一种典型的溶液可包含 2.7 升 IMS(工业甲基化醇),1.8 升水和 25gAgNO₃,得到的银浓度为 0.35% w/v。

[0035] 为了有利于所有的纤维与所有的溶液接触,最好在纤维加入期间或加入后立即对纤维或容器进行搅拌或混合。

[0036] 如果需要连续方法而不是间歇方法的话,纤维应当以银溶液进料所需的速度以并流通过管子往下加料,以给形成凝胶纤维提供所需的含银量。

[0037] 如果在干燥前不需进一步的湿处理步骤,然后可以将合适的束状涂银纤维挤干,剩余液体的含量优选约为 1.5 ~ 2 升/kg。可以进行人工挤干或机械挤干,例如可以使用减压或经压机。或者,可以将纤维束沥干并进行离心。由于银离子附着很快,所以没有必要为了使银沉积均匀而将来自与涂银纤维快速或基本同时接触的液体除去,但是在实际中,在产生其它不希望有的效果的情况下这可能是优选的。

[0038] 通常在被挤出的液体中几乎没有剩余的银存在,因为实质上所有的银都已与形成凝胶纤维反应。用 NaCl 溶液进行测试几乎看不到任何沉淀,这可以说明这一点。

[0039] 接着,得到的涂银形成凝胶纤维束可以按照已知的方法加工成伤口敷料,例如 WO-A-94/16746 公开的那样,在此参考引用其内容。

[0040] 在干燥前可以对涂银纤维进行附加的湿处理步骤。例如,优选不会造成纤维不可逆胶凝的有机水性液体按照常用的量(如,约 0.5% w/v)施加常规的织物整理剂。在此之前可以进行光稳定性处理,例如,WO 02/43743(在此参考引用)公开的涉及金属卤化物如氯化钠的处理。

[0041] 干燥的涂银纤维,如果需要的话通常被切成 50mm 的纤维长度,然后将这种纤维加工成非织造织物,例如,使用织物梳理机和交叉折叠机。然后对织物进行处理提高其强度,例如在将织物切成所需的伤口敷料尺寸如 10cm×10cm 的方形伤口敷料之前对织物进行针刺粘合。切好后产品可进行包装,通常包装成各袋,并在可以在供使用前利用常规的方法例如 γ -辐射,进行消毒。

[0042] 下面的实施例说明了采取此种变化的结果。

[0043] 实施例 I

[0044] 对取代度约为 0.3 的羧甲基化里赛尔纤维分别进行上述漂煮锅方法和本发明的方法。按照发明背景中所描述的那样进行漂煮锅方法。使用含有 2.7 升 IMS, 1.8 升水和 25g AgNO_3 的溶液对一绞羧甲基化里赛尔纤维进行本发明方法, 纤维在约 5 秒钟内全部浸入溶液, 使这绞纤维吸收溶液, 这样所有的溶液都与羧甲基里赛尔纤维接触, 且基本上全被吸收。用这种方法得到的涂银纤维绞平均含银量基本上与漂煮锅方法处理的纤维绞相同。在每一情况下, 两种已反应的纤维都沿纵长方向铺开并在光照下而不是黑暗中进行干燥。用漂煮锅处理的材料显示出非常不同的灰色或粉红色, 而大部分纤维束通常为 75% 没被染色。用本发明方法制得的材料基本上变成灰色 / 粉红色, 大概只有约 5% ~ 10% 纤维束没有染色。

[0045] 当纤维束在无日光的情况下进行干燥, 然后切断、开松、梳理、针刺做成织物进行测试时, 可进一步说明这种改进。当这些织物在强日光下 (如 $1000\times$ 标准) 暴露 30 分钟, 用漂煮锅制得的材料显得斑斑驳驳, 用本发明方法制得的材料颜色完全一致。

[0046] 进一步的实验不是按照本发明方法进行的, 即以一端加料, 双手交互方式将纤维束加入含硝酸银溶液的容器中, 而不是以绞的形式在约 5 秒钟内全部加入。这意味着需要约 15 秒钟将纤维束放入溶液中。纤维干燥后, 将其暴露在光下看银的吸收, 然后其与上述将本发明制得的纤维束并排放在白色的工作台上。以一端加料, 双手交互地加入的纤维束在起初约 $1/3 \sim 1/2$ 长度范围颜色深, 最后浸入的部分颜色很淡且斑斑驳驳。以绞加入的纤维束沿其长度的染色基本上一致。

[0047] 实施例 II

[0048] 在实验室里, 在室温下配制两个硝酸银 (1.58g) 水 (1 升) 溶液。在第一个溶液中以故意放慢的方式加入藻酸束 (100g), 即全部浸入需要约 30 秒钟。在第二个溶液中加入相同数量的藻酸束, 但所需时间少于 5 秒钟。

[0049] 将两种纤维束从溶液中取出, 然后挤出过量的液体, 放在实验台上日照。仅 1 天后, 可清楚地看出极大的差别。慢慢浸入的纤维束在一头是深色的 (由于银吸收造成的变色), 而在另一头几乎没有染色。快速浸没的纤维束沿全部长度变色, 看上去颜色均匀。

[0050] 在生产中, 用 IMS/ 水基溶液替代水基溶液以避免只用水时氢键造成的长丝粘附和胶凝。