

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680054893.1

[51] Int. Cl.

A61L 15/32 (2006.01)

A61L 15/64 (2006.01)

A61F 13/15 (2006.01)

[43] 公开日 2009年6月17日

[11] 公开号 CN 101460202A

[22] 申请日 2006.4.10

[21] 申请号 200680054893.1

[86] 国际申请 PCT/US2006/013282 2006.4.10

[87] 国际公布 WO2007/117237 英 2007.10.18

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.8

[71] 申请人 伊西康公司

地址 美国新泽西州

共同申请人 奥姆里克斯生物化学品公司

[72] 发明人 A·J·戈尔曼 S·M·彭哈卡

G·张 L·巴 I·努尔

R·梅德勒

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 韦欣华

权利要求书4页 说明书15页 附图1页

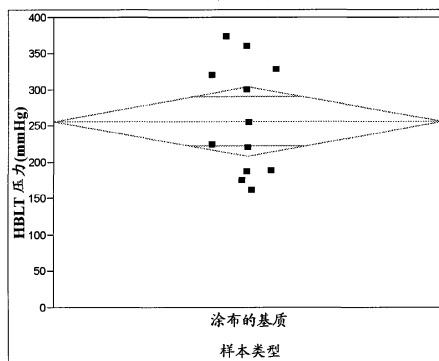
[54] 发明名称

增强的可吸收的多层止血伤口敷料及制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种增强的可吸收多层止血伤口敷料，其包含第一种可吸收的非织造织物、第二种可吸收的机织织物或针织物、凝血酶和/或纤维蛋白原以及涉及其制备方法。

HBLT 断裂压力(mmHg)数据的分析



1. 一种多层伤口敷料,其包含第一种可吸收的非织造织物、一或多种第二种可吸收的机织织物或针织物、凝血酶和/或纤维蛋白原。

2. 权利要求1的多层敷料,其中第一种可吸收的非织造织物包含由脂肪族聚酯聚合物或一或多种选自下列的单体的共聚物组成的纤维:乳酸、丙交酯(包括L-、D-、内消旋和D、L混合物)、乙醇酸、乙交酯、 ϵ -己内酯、对二氧杂环己酮和三亚甲基碳酸酯。

3. 权利要求2的多层敷料,其中第一种可吸收的非织造织物包含乙交酯/丙交酯共聚物。

4. 权利要求2的多层敷料,其中第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的多糖。

5. 权利要求4的多层敷料,其中第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的纤维素。

6. 权利要求5的多层敷料,其中第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的再生纤维素。

7. 权利要求5的多层敷料,其中第二种可吸收的机织织物或针织物是包含氧化的再生纤维素的、可吸收的针织物。

8. 权利要求1的多层敷料,其中第一种可吸收的非织造织物包含乙交酯/丙交酯共聚物,并且第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的再生纤维素。

9. 权利要求8的多层敷料,其中第一种可吸收的非织造织物包含长度约为0.75-1.5英寸的短纤维。

10. 权利要求9的多层敷料,其中所述短纤维是卷曲的。

11. 权利要求8的多层敷料,其中第一种可吸收的非织造织物包含长度约为1.0-1.3英寸的短纤维。

12. 权利要求11的多层敷料,其中所述短纤维是卷曲的。

13. 权利要求8的多层敷料,其中第一种可吸收的非织造织物包

含约 70-95% (以摩尔计)的聚乙交酯和其余的聚丙交酯, 并且第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的再生纤维素。

14. 权利要求 11 的多层敷料, 其中所述短纤维衍生自每丝约 0.001-4 旦尼尔的纤维。

15. 权利要求 14 的多层敷料, 其中第一种可吸收的非织造织物具有约 0.01-0.2 g/in² 的织物单位重量; 第二种可吸收的机织织物或针织物具有约 0.001-0.2 g/in² 的织物单位重量; 以及所述多层敷料在其上含有具有织物单位重量约 0.1-1.0 g/in² 的凝血酶和/或纤维蛋白原。

16. 权利要求 8 的多层敷料, 其中多层敷料上的凝血酶活性范围约为 20-500 IU/cm², 且多层敷料上的纤维蛋白原活性范围约为 2-15 mg/cm²。

17. 多层敷料, 其包含含有长度约为 0.75-1.5 英寸的乙交酯/丙交酯共聚物短纤维的第一种可吸收的非织造织物、含有氧化的再生纤维素的第二种可吸收的机织织物或针织物、凝血酶和/或纤维蛋白原; 其中所述乙交酯/丙交酯共聚物包含约 70-95% (以摩尔计)的聚乙交酯和其余的聚丙交酯, 在该多层敷料上的凝血酶活性范围约为 20-500 IU/cm², 在该多层敷料上的纤维蛋白原的活性范围约为 2-15 mg/cm², 并且该敷料的约 50-70% 的质量能够在约 14 日后被吸收。

18. 一种治疗伤口的的方法, 其包括应用权利要求 17 的多层敷料以达到止血和/或封闭液体渗漏的步骤。

19. 一种制备多层伤口敷料的方法, 该敷料具有第一种可吸收的非织造织物、第二种可吸收的机织织物或针织物、凝血酶和/或纤维蛋白原, 该方法包括以下步骤:

- (a) 以约每英寸 10-30 个卷曲的范围使可吸收的聚合物纤维或纱线卷曲;
- (b) 将卷曲的纤维或纱线剪成长度在约 0.1-2.5 英寸之间的短纤维;
- (c) 梳理所述短纤维以形成第一种可吸收的非织造织物, 同时在

约 15-24°C 的室温下控制湿度约为 20-60%;

(d) 将第一种可吸收的非织造织物附在第二种可吸收的机织织物或针织物上;

(e) 将凝血酶和/或纤维蛋白原敷在第一种可吸收的非织造织物上。

20. 权利要求 19 的方法, 其中第一种可吸收的非织造织物包含由脂肪族聚酯聚合物或一或多种选自下列的单体的共聚物组成的纤维: 乳酸、丙交酯(包括 L-、D-、内消旋和 D、L 混合物)、乙醇酸、乙交酯、 ϵ -己内酯、对二氧杂环己酮和三亚甲基碳酸酯。

21. 权利要求 20 的方法, 其中第一种可吸收的非织造织物包含乙交酯/丙交酯共聚物。

22. 权利要求 20 的方法, 其中第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的多糖。

23. 权利要求 22 的方法, 其中第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的纤维素。

24. 权利要求 23 的方法, 其中第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的再生纤维素。

25. 权利要求 23 的方法, 其中第二种可吸收的机织织物或针织物是包含氧化的再生纤维素的、可吸收的针织物。

26. 权利要求 19 的方法, 其中第一种可吸收的非织造织物包含乙交酯/丙交酯共聚物, 并且第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的再生纤维素。

27. 权利要求 26 的方法, 其中第一种可吸收的非织造织物包含长度约为 0.75-1.5 英寸的短纤维。

28. 权利要求 26 的方法, 其中第一种可吸收的非织造织物包含长度约为 1.0-1.3 英寸的短纤维。

29. 权利要求 26 的方法, 其中第一种可吸收的非织造织物包含乙交酯和丙交酯的共聚物, 其量为约 70-95% (以摩尔计) 的聚乙交酯和剩

余量的丙交酯，并且第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的再生纤维素。

30. 权利要求 29 的方法，其中所述短纤维衍生自每丝约 0.001-4 旦尼尔的纤维。

31. 权利要求 26 的方法，其中第一种可吸收的非织造织物具有约 0.01-0.2 g/in² 的织物单位重量；第二种可吸收的机织织物或针织物具有约 0.001-0.2 g/in² 的织物单位重量；以及所述多层敷料在其上含有具有织物单位重量约 0.1-1.0 g/in² 的凝血酶和/或纤维蛋白原。

32. 权利要求 26 的方法，其中多层敷料上的凝血酶活性范围约为 20-500 IU/cm²，且在该多层敷料上的纤维蛋白原活性范围约为 2-15 mg/cm²。

增强的可吸收的多层止血伤口敷料及制备方法

发明领域

本发明涉及增强的可吸收的多层止血伤口敷料及其制备方法。

发明背景

为降低血液损失、密封组织和器官结构、降低术后并发症以及缩短手术室内手术的持续时间，出血的控制以及空气和各种体液的加封在手术操作中是必要及关键的。

在努力提供具有增强的止血和组织密封和粘附特性的敷料中，已将治疗剂包括但不限于凝血酶、纤维蛋白和纤维蛋白原与敷料载体或底物结合，包括明胶基的载体、多糖基载体、乙醇酸或乳酸基载体以及胶原基质。这些敷料的实例在 USP 6,762,336、USP 6,733,774 和 PCT 公开 WO 2004/064878 A1 中公开。

由于其生物降解性和其杀菌、组织加封、组织修复、药物传递和止血特性，希望利用已被氧化为含有羧酸部分的纤维素(以后称之为羧基氧化的纤维素)作为以下各种手术操作中的局部敷料，包括神经外科、腹部外科、心血管外科、胸腔外科、头和颈外科、盆腔手术和皮肤和皮下组织手术操作。

但是，当将羧基氧化的纤维素与凝血酶和/或纤维蛋白原结合使用时，可存在于纤维素中的酸性部分使凝血酶和/或纤维蛋白原的活性变性。因此，希望将凝血酶和/或纤维蛋白原避开该酸性部分中而得到保护，以保持其止血活性。

本文所用的术语“非织造织物”包括但不限于通过除机织或针织以外过程制造的粘合织物、非织造布或工程纤维。更具体地讲，术语“非织造织物”指一种多孔的、纺织样材料，通常为平坦层的形式，

主要或完全由安装在网状物、片状物(sheet)或毡式织物(batt)中的切断纤维组成。非织造织物的结构取决于例如一般或多或少随机安排的短纤维的排列。非织造织物的拉力、应力应变和触觉特性一般由诸如短纤维的缠结和增强所产生的纤维与纤维的摩擦,和/或由粘性、化学和物理结合所产生。尽管如此,用于制备所述非织造织物的原料可以是纱线、稀纱布、网状织物或通过包括编织或针织过程制备的丝。

发明概述

本发明涉及增强的可吸收的多层止血伤口敷料,其包含通过一或多种第二种可吸收的机织织物或针织物,以及凝血酶和/或纤维蛋白原增强的第一种可吸收的非织造织物,以及涉及其制备方法。更具体地讲,第一种可吸收的非织造织物包括含有脂肪族聚酯聚合物、共聚物或其混合物的纤维;而第二种可吸收的机织织物或针织物包含氧化的再生纤维素纤维。

图的简述

附图显示分裂/断裂在组织和止血伤口敷料之间形成的密封所需要的压力。

发明详述

本文所述的多层敷料在用于需要止血的伤口时提供和保持有效的止血作用。如止血领域技术人员认知的那样,此处所用的有效的止血作用为在有效时间内控制和/或减轻毛细血管、静脉或小动脉出血的能力。有效止血的进一步的指标可由政府法规标准等规定。

在某些实施方案中,本发明的多层敷料在严重或剧烈出血的情况下可提供和保持有效的止血。此处所用的严重出血指包括其中以相对高的速率失去相对大的血量的出血情况。严重出血的实例包括但不限于由于动脉穿刺、肝切除、钝性肝外伤、钝性脾外伤、主动脉瘤引起的出血、具有过度抗凝作用患者的出血或者凝血紊乱患者的出血,如

血友病。

增强的可吸收的多层敷料一般包含非织造织物和一或多种增强用织物。增强用织物为可被直接或间接粘附的非织造织物提供一种敷层(backing), 其中凝血酶和/或纤维蛋白原基本上均匀地分散在整个非织造织物和/或分布在非织造织物的表面上。增强用织物为敷料提供了足够的强度, 以允许敷料的使用者将该敷料放置或处理至伤口之上或之内, 或直接置于需要止血的患者的组织中, 或者组织密封和粘附。

除用作凝血酶和/或纤维蛋白原的载体外, 所述非织造织物还用于将凝血酶和/或纤维蛋白原与可存在于增强用织物中的酸性部分屏蔽开来, 如当将羧基氧化的纤维素用作增强用织物的情况下。

非织造织物功能是作为本文所述的增强的可吸收多层敷料的第一种可吸收非织造织物。第一种可吸收的非织造织物由含有脂肪族聚酯聚合物、共聚物或其混合物的纤维构成。脂肪族聚酯一般以单体的开环聚合作用合成, 单体包括但不限于乳酸、丙交酯(包括 L-、D-、内消旋(meso)和 D、L 混合物)、乙醇酸、乙交酯、 ϵ -己内酯、对二氧杂环己酮(1,4-二噁烷-2-酮)和三亚甲基碳酸酯(1,3-二噁烷-2-酮)。

第一种可吸收的非织造织物优选包含乙交酯和丙交酯的共聚物, 其量的范围为约 70-95% (以摩尔计)的聚乙交酯和剩余量的丙交酯。

非织造织物优选通过除编织或针织之外的方法制备。例如, 非织造织物可由纱线、稀纱布、网状织物或通过包括编织或针织过程制备的丝来制备。将所述纱线、稀纱布、网状织物和/或丝卷曲以增强彼此间的缠结和对第二种可吸收的机织织物或针织物的粘附。然后将这些起卷曲的纱线、稀纱布、网状织物和/或丝切成长度足以缠结的短纤维。短纤维的长度可在约 0.1-2.5 英寸之间, 优选在约 0.5-1.75 英寸之间, 最优选在约 1.0-1.3 英寸之间。可梳理该短纤维, 以产生非纺织的毡式织物, 然后将其用针刺法或编织在第一种可吸收的非织造织物中。另外, 可将该纤维扭结或堆叠(piled)。

可使用已知用于制备非织造织物的其它方法, 并包括诸如气流成

网、湿法成形和缝编法的工艺。这些方法一般在 Encyclopedia of Polymer Science and Engineering (聚合物科学及工程百科全书), Vol. 10, pp. 204-253 (1987)和 Albin Turbank 的 Introduction to Nonwovens (非织造织物的介绍)(Tappi Press, Atlanta GA 1999)中讨论,两文献均全文结合到本发明中作为参考。

非织造织物的厚度范围可以为约 0.25-2 mm。非织造织物的织物单位重量范围为约 0.01-0.2 g/in²; 优选约 0.03-0.1 g/in²; 最优选约 0.04-0.08 g/in²。第一种可吸收的非织造织物的重量百分比的范围可以是基于具有凝血酶和/或纤维蛋白原的增强的可吸收的多层敷料总重量的约 5-50%。

第二种可吸收的机织织物或针织物功能是作为增强用织物,并包含氧化的多糖、尤其是氧化的纤维素及其中和的衍生物。例如,纤维素可以是羧基氧化的或醛-氧化的纤维素。更优选氧化的再生多糖(regenerated polysaccharides),包括但不限于氧化的再生纤维素,可用于制备第二种可吸收的机织织物或针织物。优选再生纤维素,原因是其比非再生纤维素具有更高的均匀度。再生纤维素和如何制备氧化的再生纤维素的详细描述在 USP 3,364,200、USP 5,180,398 和 USP 4,626,253 中给出,其内容各自以全文的方式结合到本发明中作为参考。

可用作增强用织物的织物实例包括但不限于 Interceed®可吸收性粘连屏障(adhesion barrier)、Surgicel®可吸收性止血剂; Surgicel Nu-Knit®可吸收性止血剂; 和 Surgicel®纤维状(Fibrillar)可吸收性止血剂; 各自均由新泽西州萨默维尔市(New Jersey, Somerville)的 Ethicon, Inc.的部门 Johnson & Johnson 世界创伤管理或世界 Gynecare 提供。

本发明中使用的增强用织物可以是机织或针织的,前提是该纤维具有用于预计应用中必须的物理性质。这些纤维例如在 USP 4,626,253、USP 5,002,551 和 USP 5,007,916 中描述,其以其全文形式结合到本发明中作为参考。在各优选的实施方案中,所述增强用织物

可以是一种特里科(tricot)经编织物,其由有光人造丝构成,其随后被氧化以包含能有效提供具有生物降解性的织物的量的羧基或醛基部分。

在一可选择性的实施方案中,增强用织物包括单独或与氧化的多糖纤维混合的由脂肪族聚酯聚合物、共聚物或其混合物组成的纤维。

第二种可吸收的机织织物或针织物优选包含氧化的再生纤维素,并可具有范围在约 0.001-0.2 g/in², 优选范围在约 0.01-0.1 g/in², 最优选范围在约 0.04-0.07 g/in² 的织物单位重量。

将第一种可吸收的非织造织物直接或间接附加在第二种可吸收的机织织物或针织物上。例如,通过针刺、编织、拷花(embossing)或水力缠结或者化学或热粘合,将非织造织物加入到第二种可吸收的机织织物或针织物之中。可将第一种可吸收的非织造织物的短纤维彼此缠结并埋入到第二种可吸收的机织织物或针织物之中。更具体地讲,对于除化学或热结合之外的方法,可将第一种可吸收的非织造织物附加于第二种可吸收的机织织物或针织物,使得暴露在第二种可吸收机织织物或针织物的另一侧上的第一种可吸收非织造织物的短纤维至少为约 1%, 优选约 10-20%, 并优选不超过约 50%。这可保证第一种可吸收的非织造织物和第二种可吸收的机织织物或针织物保持结合,并在正常处理情况下不分层。所述增强的可吸收多层织物具有均匀性,使得基本上没有第二种可吸收的机织织物或针织物不被第一种可吸收的非织造织物明显地覆盖。

制备本文所述的多层织物的一种方法是通过以下过程。可将每纤维具有约 1-4 旦尼尔的可吸收性多聚物纤维结合到约 80-120 旦尼尔多丝纱线上,然后结合至约 800-1200 旦尼尔纱线上,热卷曲,然后切割成具有长度在大约 0.75-1.5 英寸之间的短纤维。可将该纤维一次性或多次加料至多滚筒干燥成网梳理机上,然后梳理成均匀的非纺织性毡式织物,同时在 15-24℃ 的室温下控制湿度在约 20-60% 之间。例如,所述均匀的非纺织性毡式织物可使用单个圆形滚筒梳理机制备,该梳

理机具有被交互的滚筒和剥离滚筒包含的主要圆筒，其中毡式织物通过落纱机滚筒被从圆筒的表面脱去，然后沉积在收集滚筒中。将所述毡式织物通过针刺法或任何其它方法如编织进一步处理。然后，可通过各种技术如针刺法，将第一种可吸收的非织造织物附加到第二种可吸收的机织织物或针织物之上。然后将该增强的可吸收多层织物通过在适当的溶剂中洗涤来洗刷，之后在温和的条件下干燥 10-30 分钟。

要求控制过程参数，如短纤维长度、短纤维的孔、短纤维加料速率和相对湿度。例如，所述加固的(consolidated)纱可具有每英寸约 5-50 个卷曲，优选每英寸约 10-30 个卷曲。要求对所述卷曲的纱进行有效的切割，原因是要留心任何长的和不完整的切割的短纤维粘附在梳理机上并引起在织物上起球。短纤维长度的优选范围为约 0.75-1.5 英寸，优选约 1.0-1.3 英寸。

为将均匀性最优化并将形成的静电最小化，可在处理毡式织物过程中控制相对湿度，优选在梳理形成均匀的非织造织物期间。所述非织造毡式织物优选在约 15-24℃ 的室温下，在至少约 20% 的相对湿度下使用干法成网(dry lay)梳理方法处理。更优选在约 40%-60% 的相对湿度下处理所述非纺织毡式织物。

将多层织物用适于溶解任何油剂的纺丝溶剂洗刷。溶剂包括但不限于异丙醇、己烷、乙酸乙酯和二氯甲烷。然后将多层织物在提供充足的干燥并同时降低至最小的条件下干燥。

增强的可吸收多层织物可具有的平均厚度在约 0.5-3.0 mm 之间，优选在约 1.00-2.5 mm 之间，最优选在约 1.2-2.0 mm 之间。所报告的厚度取决于厚度测定的方法。优选的方法是常规用于一般纺织工业和具体的尤其是非纺织中的 ASTM 方法(ASTM D5729-97 和 ASTM D 1777-64)。可将这些方法稍加修改或者按以下描述的本发明的例子适当改变。增强的可吸收多层织物的织物单位重量在约 0.05-0.25 g/in² 之间，优选在约 0.08-0.2 g/in² 之间，最优选在约 0.1-0.18 g/in² 之间。增强的可吸收多层织物是均匀的，使得在穿越每平方英寸的织物单位

重量或厚度的偏差不超过 10% (平均值的相对标准偏差)。

所述凝血酶和/或纤维蛋白原可以源于动物, 优选人, 或者可以重组体。多层敷料上的凝血酶的活性范围可约为 20-500 IU/cm², 优选约为 20-200 IU/cm², 最优选约为 50-200 IU/cm²。多层敷料上的纤维蛋白原的活性范围可约为 2-15 mg/cm², 优选约 3-10 mg/cm², 最优选约 4-7 mg/cm²。

带有凝血酶和/或纤维蛋白原粉末的多层敷料的织物单位重量在 0.1-1.0 g/in² 之间, 优选在 0.1- 0.5 g/in² 之间, 最优选在 0.1- 0.3 g/in² 之间。带有凝血酶和/或纤维蛋白原的多层敷料可以例如通过辐射, 优选通过电子束辐射灭菌。

带有凝血酶和/或纤维蛋白原粉末的多层敷料的空气孔隙度的范围约为 50-250 cm³/sec/cm², 优选在 50-150 cm³/sec/cm² 之间, 最优选为 50-100 cm³/sec/cm²。

当将增强的可吸收多层敷料内用时, 在约 2 周后, 大约 50-75% 的质量被吸收。重量损耗的百分率可通过使用大鼠植入模型测定。通过首先在大鼠腰骶脊柱上的皮肤中做一中线切口(约 4 cm), 将所述敷料插入大鼠中。然后将皮肤与下面的结缔组织分开, 两侧暴露出浅表的臀部肌肉。然后在背外侧筋膜中做一切口, 其位于臀部肌肉之上并直接临近于脊柱。使用钝器解剖法, 在筋膜和切口侧的臀部肌肉之间创建一个小的袋。将该多层敷料置于该臀部袋中。然后在该处将筋膜缝合。2 周后, 大鼠发热, 将该多层敷料移出, 测定两周间质量损失百分率。

第一种可吸收的非织造织物保留固体的凝血酶和/或固体纤维蛋白原粉末, 同时不使其分离并使从其表面粉末的损失最小化。将含有凝血酶和/或纤维蛋白原的溶液分别冷冻干燥。然后将冷冻干燥的材料使用超细粉碎机或冷却的桨叶粉碎机研磨成粉。将粉末称重, 然后在溶解蛋白质的载体液中一起混悬。优选的载体液是全氟化烃, 包括但不限于 HFE-7000、HFE-7100、HFE-7300 和 PF- 5060 (由 Minnesota

的 3M 市售提供)。可使用不溶解蛋白质的任何其它载体液,如醇类、醚类或其它有机液体。将悬浮液彻底混合,然后通过常规途径涂布到第一种可吸收的非织造织物上,所述途径有例如湿法、干法或静电喷雾、浸渍涂层、涂抹或喷洒,同时保持约 60-75 °F 的室温和约 10-45% 的相对湿度。然后将多层敷料在室温下干燥,然后包装在适当的湿度的屏蔽(barrier)容器内。带有凝血酶和/或纤维蛋白原的多层敷料含有不超过 25%水分,优选不超过 15%水分。最优选不超过 5%水分。

涂布到非织造织物上的凝血酶和/或纤维蛋白原粉末的量足以覆盖其表面,使得看不到没有覆盖的区域。粉末大部分可以位于非织造织物之上或者可以渗透到远至第二种可吸收的机织织物或针织物表面的非织造织物之中。然而,大量的粉末不能接触到第二种可吸收的机织织物或针织物,并且仅有极少量的粉末渗透到第二种可吸收的机织织物或针织物下面。

作为一种手术辅料,此处所述的多层辅料可被用作一种初级伤口闭合装置(如动脉闭合装置)、短纤维和缝合的附属物,以封闭气体、液体或固体的可能渗露并提供止血作用。例如,可用多层辅料密封组织中的气体或组织和器官中的液体,包括但不限于胆汁、淋巴液、脑脊液、胃肠液、间质液和尿。

此处所述的多层辅料具有其它的医学用途,并可用于各种临床功能,包括但不限于组织增强和支持作用,即对于胃肠道和血管的吻合和接近,即难于进行(即在张力下)连接吻合和张力释放。所述辅料还能促进并可能增强在所有上述事件中的自然组织愈合过程。所述辅料可内部用于多种类型的手术中,包括但不限于心血管、外周血管、心-胸、妇产科、神经和普通手术。还可用所述辅料附加到组织、组织对组织或者医疗设施对医疗设施的医疗器械(例如网丝、夹子和薄膜)上。

实施例 1

将聚(乙交酯-丙交酯共聚物)(PGL, 90/10 mol/mol)熔纺成纤维。将 80 旦尼尔多丝纱线结合至 800 旦尼尔加强纱线中。将该加强纱线

在约 110°C 下卷曲。将卷曲的纱线切成长度约 1.25" 长的短纤维。准确称量 20 g 卷曲的纤维，然后均匀置于多滚筒梳理机的加料传送带上。控制环境条件(温度: 21°C/55% RH)。然后梳理短纤维，以建立非纺织毡式织物。将毡式织物从收集滚筒中取出，切成 4 等份。将这些再以垂直于收集的方向加入到梳理机中。将第二次通过的毡式织物称重(19.8 g: 99% 织物收率)后，压制成一种毡垫。将该压制的毡垫精确放置于 ORC 织物上，然后在针穿孔设备上通过 2 途径紧密粘附。然后将该多层织物修剪，然后在 3 个不连续的异丙醇浴中洗刷以除去纺丝油剂和任何机油。将洗刷的多层织物在 70°C 的烘箱中干燥 30 分钟，冷却并称重。

将 18.93 g 的 BAC-2 [(Omrix 生物制药公司(Biopharmaceuticals)) 特异性活性(by Clauss) 0.3g/g] 和 1.89 g 含凝血酶的粉末(也得自 Omrix 生物制药公司(Biopharmaceuticals)) 与约 420 ml HFE-7000 彻底混合。将该浆状液通过喷口喷洒在重量约 12 g 且尺寸在 8" x 12" 的所述多层织物上。将该多层止血伤口敷料空气干燥约 30 分钟。整个过程控制环境条件在 24°C/45% RH。将该多层止血伤口敷料切割成适当的大小，包装于一浅盘中。该浅盘为特定设计的，使得浅盘顶部和底部之间的间隙略小于辅料的整个厚度，以保证在运输和处理期间使敷料的运动降到最低，以防止在运输过程中所涂渍的粉末被撞出。将该浅盘进一步用一种铝箔袋包装，必要时用干燥剂热封。将该敷料在 2-8°C 下储存备用。

多层织物/辅料的“厚度”按本文所述测定。测定工具为：

(1) 使用型号 ID-C125EB [代号—543-452B] 的 Mitutoyo 绝对量规。在测量中使用 1" 直径底部。

(2) 用磁性固定器将测径器固定位置并安放在模具压盘上。

(3) 两个金属板~ 2.75" x 2" x 0.60"，重量在 40.8g-41.5g 之间[总重量~82.18g]。

将多层织物/敷料置于为光滑和机械表面的压盘表面上。将两个金

属板放在多层织物/敷料之上的彼此的顶部，然后在其角落轻压以确信多层织物/敷料是平坦的。将量规的底部置于金属板之上，然后再升起和再放置，同时读数。

实施例 2

通常将麻醉的猪切开暴露出腹主动脉。用活检穿孔器移出一段 4 mm 的主动脉切片。使血液自由流动，然后将待测的敷料快速敷到伤口位置，同时吸出任何过量蓄积的血液。用手法压迫保持敷料在伤口位置 3 分钟。3 分钟期间结束时，除去压力。如果敷料完全粘附在伤口上并达到完全止血而不再流血，则认定该实验“通过”。

样本号	凝血酶活性 (IU/cm ²)	纤维蛋白原活性 (mg/cm ²)	止血性能- 猪动脉穿孔
1	~50	4.86	通过
2	~50	6.23	通过
3	~50	5.36	通过
4	~50	5.49	通过
5	~50	6.19	通过
6	~50	7.80	通过
7	~50	7.90	通过
8	~50	6.77	通过
9	~50	6.97	通过
10	~50	3.31	失败
11	~50	5.99	通过
12	~50	5.89	通过
13	~50	8.52	通过
14	~50	7.11	通过
15	~50	11.07	失败
16	~50	12.47	通过
17	~50	8.43	通过
18	~50	11.77	失败
19	~50	8.61	失败
20	~50	8.70	通过
21	~50	8.52	失败
22	~50	6.50	通过
23	~50	6.68	通过
24	~50	9.13	失败
25	~50	7.68	通过
26	~50	6.59	通过
27	~50	7.03	通过
28	~50	7.55	通过

29	~50	6.85	通过
30	~50	5.0-10.0***	通过
31	~50	5.0-10.0***	通过
32	~50	5.0-10.0***	通过
33	~50	5.0-10.0***	通过
34	~50	5.0-10.0***	通过
35	~50	5.0-10.0***	通过
36	~50	5.0-10.0***	通过
37	~50	5.0-10.0***	失败*
38	~50	5.0-10.0***	失败*
39	~50	5.0-10.0***	通过
40	~50	5.0-10.0***	通过
41	~50	5.5-7.5	通过
42	~50	5.5-7.5	通过
43	~50	5.5-7.5	失败*
44	~50	5.5-7.5	失败*
45	~50	5.5-7.5	失败**
46	~50	5.5-7.5	通过
47	~50	5.5-7.5	通过
48	~50	5.5-7.5	通过

*在穿孔位置由于蓄积血液吸出的不充分出现的失败

**在穿孔位置由于吸管故障引起的蓄积血液吸出的不充分而出现的失败

*** 制造过程中的目标范围

除样本号 46 和 47 外，所有动物在实验结束后都发热，术后可存活至少两周。

实施例 3

带有 ORC 增强用织物的非纺织 PGL 织物。

将聚(乙交酯-丙交酯共聚物) (PGL, 90/10 mol/mol) 熔纺成纤维。将纤维切成小的短纤维，然后梳理成一种约 1.25 毫米厚度的非常精细的非纺织物，其具有的密度为约 98.1 mg/cc。然后将该非纺织物针刺到一种针织的羧基氧化的再生纤维素织物(由 Ethicon, Inc 提供，商标为 Interceed®)中，以将该非纺织物固定在 ORC 织物上。最终结构中含有约 60%重量的非纺织物。

实施例 4

分析用纤维蛋白原和凝血酶涂布的样本的粘附/密封特性。

将实施例 3 中所述的材料用大部分由纤维蛋白原(7 to 8 mg/cm²)和凝血酶(50IU/cm²)组成的干燥颗粒涂渍, 然后使用水力液压破裂检漏试验(Hydraulic Burst Leak Test) (HBLT)检测。将样本切成 3/4 英寸直径的圆片。将该样本置于一组织底物上, 该底物源于牛心包, 在该组织中心有一孔。将穿入的组织底物置于一密闭的腔室上, 向其中泵入盐水。测定破裂/爆裂组织和样本之间形成的密封所需要的压力(见图 1)。没有蛋白质包被的样本与组织不粘附。

实施例 5

将聚(乙交酯-丙交酯共聚物) (PGL, 90/10 mol/mol)熔纺成纤维。将 80 旦尼尔多丝纱线结合至 800 旦尼尔加强纱线中。将该加强纱线在约 110°C 下卷曲。将卷曲的纱线切成长度约 1.25"长的纤维。在将该纱线置于高湿度环境条件(>55% RH)下加强 30 分钟后, 准确称量 44 g 卷曲的短纤维。将该纱线均匀地置于多滚筒梳理机的加料传送带上。将加料时间(5 分钟)准确控制在 30-45 秒内。控制环境条件(温度: 21 °C/25% RH)。在靠近第二个 Randomiser(随即函数发生器)滚筒以及靠近不锈钢收集滚筒处使用静电棒, 然后在运转期间通电以使产生的静电对得到的毡式织物的均匀性和收率的有害影响降到最低。然后将短纤维梳理成非纺织毡式织物。将两个真空入口管置于第二个 Randomizer 滚筒两边的关键地方 以控制接踵而来的毡式织物的宽度。将毡式织物从收集滚筒中取出, 称重(41g; 91%收率)。将该均匀的毡式织物精确放置于 ORC 织物上, 然后在针刺设备上通过单途径紧密粘附。针穿透深度控制在 12 mm。将该多层织物修剪, 然后在一装有异丙醇的缸中的悬浮支架(与其它类似生产的多层织物(sheets)一起)上洗刷以除去纺丝油剂和任何机油。将洗刷的多层织物(基质层)轧压以除去过量的溶剂, 在 70°C 的烘箱中干燥约 30 分钟, 冷却并称重。

实施例 6

所述基质层在两侧具有灰白/米色。一侧可被描述为非纺织侧, 而另一侧为针织物侧。对于某些应用, 鉴定该基质的非纺织和针织物表

面是极其重要的。在困难的环境条件下，颜色和纹理(在某些程度上)的相似性使得区分一侧与另一侧十分困难。可使用某些方法获知该基质层的侧面，使得观察者能够将两侧区分开来。这些方法包括物理性的(缝/针织、编织、折迭(pleating)等)、热机械性的(热、热压纹；激光蚀刻等)和铬(使用染料)方法，可应用这些方法完成分侧。下列实例描述了某些方法：

6a) 通过附上宽 1 mm 长 4 英寸的聚多糖(polyglactin) 910 纤维编织带，在针织物侧修饰该基质层。编织带虽然成功地鉴定了两个侧面，但却增加了较长的再吸收聚多糖 910 的量。

6b) 在针刺步骤中，将一种由染色的尼龙纤维制成的网置于针织物和非纺织毡式织物之下。由于针刺过程，该网被固定在针织物一侧。该网提供极好的侧面，并且如果在可吸收物质中提供，可用于制备完全再吸收的、可植入性基质层。可将该网类似地固定在非-针织侧面上。固定该网的其它方法在性质上可以是热-机械性方法。也可用机械性强制的方法包埋这种网。在这些情况下，可将该网固定在任一侧或者两层之间。这种加强的结构可具有多种用途。

6c) 可将存在于基质层的针织物一侧(由于针刺步骤)的少量聚多糖 910 进行热修饰以创造侧面。这可包括在压力下加热，使得形成一有光泽的薄层聚多糖 910。其它任选的方法包括热压纹一种可辨认的图案。两种途径均可达到分辨各侧的目的，但可导致聚合物/结构的热降解。

6d) 在针刺步骤前，将针织的 ORC 织物打褶(垂直于水平褶)。将褶通过使用热和压力加固。然后将打褶的织物用于实施例 5 中描述的其余步骤的常规织物处。得到的基质层具有能够区分两侧的不同的条纹。

6e) 染色的聚多糖 910 产生了在非织物侧着色而另一侧为灰白/米色的基质层。这种结构实现了两侧区分。可通过在针结侧使用染色的缝合线等来类似地使用染料。可缝合或热粘合该缝线(编织进入带中

或原样使用)。

虽然实施例说明了本发明的某些实施方案，但并不能解释为限定本发明的范围，而只是构成本发明的一个完整的说明。实施例项下说明的所有的增强用织物均为涉及其商品名的对应的商品的非无菌性材料。

HBLT 断裂压力(mmHg)数据的分析

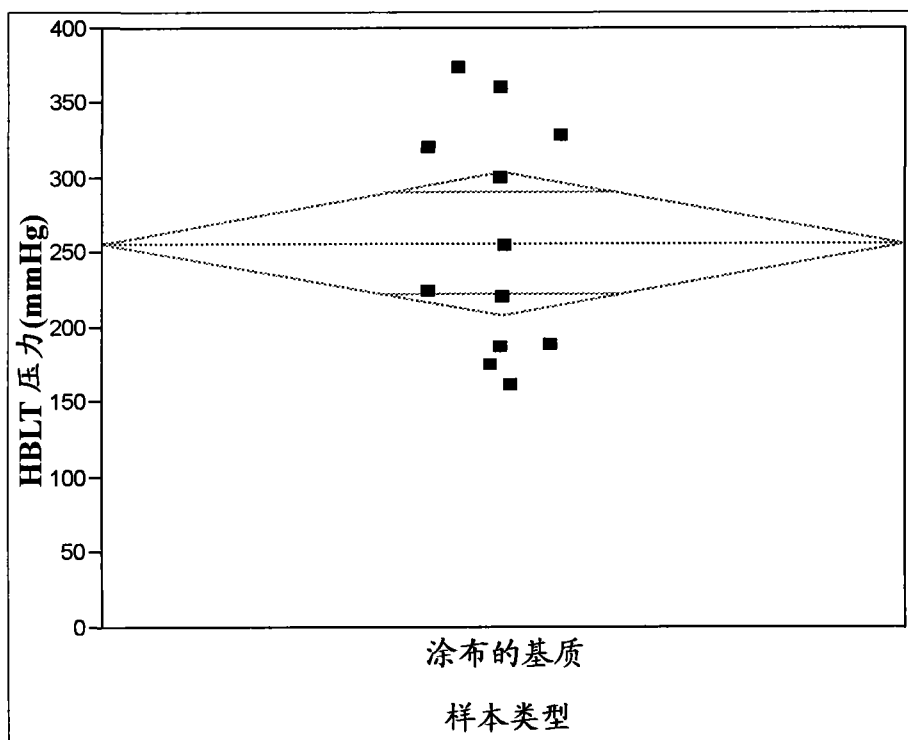


图 1