

公告本

申請日期	86.10.27
案 號	86115828
類 別	Int. C1 A61L 15/28, 27/20

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 480182

一、發明 名稱	中 文	溶劑乾燥之多糖海綿
	英 文	Solvent dried polysaccharide sponges
二、發明 人	姓 名	1. 黑卡安 (Carla Anne Haynes) 2. 駱依理 (Elaine Lorimer)
	國 籍	1. - 3. 皆德國籍
	住、居所	1. 英國渥喜爾城第 1 街 The Firs, Broadwas, Worcestershire, WR6 5NE, United Kingdom 2. 英國歌伯德城格瑞街 68 號 68, Grangeneuk Gardens, Balloch, Cumbernauld G68 9BP, United Kingdom
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商壯生和壯生醫藥有限公司 Johnson & Johnson Medical Ltd.
	國 籍	英國籍
	住、居所 (事務所)	英國北維克爾城蓋格維區安邁街 Airebank Mill, Gargrave, North Yorkshire, BD23 3RX, UK
	代 表 人 姓 名	哈威森 (Wilson Harvey)

裝

訂

線

A6
B6

英 國 (地 區) 申 請 專 利 , 申 請 日 期 :

案號：

， ☐有 ☒無主張優先權

西曆1997年10月28日

9622394.6

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(/)

本發明係關於多糖類海綿、及此種海綿之製法，根據本發明方法製造的多糖類海綿適合作為傷口敷料物質使用。

膠蛋白類海綿組成之傷口敷料物可在Mark Fibracol的註冊商標下得自商業化供應，製造這些物質是將膠蛋白分散在水性介質中，然後冷凍乾燥分散液以便將水去除。

US-A-3157524揭示一種膠蛋白類海綿之製法，包括下列步驟：形成膠蛋白之水性分散液；將分散液冷凍；在一系列的無水異丙醇池中處理冷凍後的分散液，使異丙醇與冷凍分散液中的水進行交換；隨後並乾燥，其中沒有揭示用此方法製造多糖類海綿。

由多糖類且尤其是藻酸鹽類製成的纖維墊、纖維繩、水膠或薄膜形式之傷口敷料物質為已知，例如，以藻酸鹽為基質的傷口敷料墊片可得自Kaltostat及Sorbsan之註冊商標，藻酸鹽類特別適於作為傷口敷料物質使用，因為其具有完善建立的良好止血性質及高生物接受度。

已知的藻酸鹽敷料物質使用藻酸鈣或藻酸鈣/鈉的混合物，藻酸鈣不溶於水，但是藻酸鈉易溶於水，藻酸鹽傷口敷料物質的溶解度可因此經由適當控制鈣：鈉離子的比例而調整。

經由冷凍乾燥可溶性多糖例如藻酸鈉的溶液，可製造柔軟且順應性的多糖海綿，但是此種海綿因為其在傷口分泌物中的溶解度而限制作為傷口敷料物質之用途。

冷凍乾燥藻酸鈣在水中的分散液也導致不適於作為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(>)

傷口敷料物質之海綿，因為其很容易破碎。

本發明係基於訝異地發現用交聯劑處理可溶性的多糖分散在吸水的非水性溶劑之冷凍水溶液，隨後乾燥而製備的多糖海綿為柔軟且有高度順應性，使用時很不容易掉落粒子或纖維，因此非常適於作為傷口敷料物質使用。

本發明提供一種多糖海綿之製法，其步驟包括：(a) 提供可溶性多糖在水中的溶液；(b) 將溶液冷凍而形成冷凍的溶液；(c) 將冷凍的溶液浸入不混溶於水且含交聯劑的有機溶劑中，使該溶劑與至少一部分在冷凍溶液中的水交換，同時交聯多糖使其不溶於水；及(d) 乾燥所得之交聯化及溶劑交換的多糖物質。

在步驟(a)中使用的可溶性多糖較宜選自包括可溶性的藻酸鹽例如藻酸鈉、黃原膠、瓜耳豆膠、刺槐木豆膠、殼聚糖、羧甲基纖維素鹽、羥乙基纖維素、玻璃糖醛酸、果膠、及其混合物。

可溶性多糖(及由此最終的多糖海綿產物)較宜含至少25重量%的藻酸鹽，更宜為至少75重量%的藻酸鹽，且最宜含本質上的藻酸鹽。

在步驟(c)中使用的交聯劑可為任何離子性或共價性的交聯劑，較佳的交聯劑為選自包括戊二醛、二環己基碳化二醯亞胺、六甲撐二異氰酸酯、多價陽離子之鹽類、多價陰離子之鹽類、及其混合物，使用的特定交聯劑將由可溶性多糖之本質決定，例如可溶性藻酸鹽類如藻酸鈉較宜經由添加多價陽離子而交聯化，例如鹽類形式的二價或三

五、發明說明(3)

價金屬陽離子，尤其是氯化鈣或氯化鋅，這些氯化物可溶解在有機溶劑中，另一方面，瓜耳豆膠較宜經由與多元陰離子反應而交聯化，尤其是硼酸鹽或磷酸鹽陰離子，同樣地，殼聚糖可經由與硼酸鹽或磷酸鹽離子反應而交聯化，例如三聚磷酸鈉或四硼酸鈉。

本發明也提供根據本發明的方法所得之實質上不溶於水的多糖海綿，本發明還提供含此海綿之傷口敷料物質或植入物。

通常，多糖溶解在水性介質中的量為0.2至5重量/體積%，且更宜為0.5至3重量/體積%，例如在步驟(a)中使用的溶液可含約1重量/體積%的多糖。

根據本發明方法中的關鍵步驟是溶劑交換及交聯步驟(c)，頃經發現在交聯多糖時，同時用揮發性溶劑與冷凍多糖溶液中的水交換可使其不溶解，隨後在相當溫和的情形下乾燥，導致形成具有優越物理性質之多糖海綿，與經由冷凍乾燥不溶性的多糖懸浮液而製成的多糖海綿比較，本發明所得的海綿更柔軟、更有順應性且較不易破碎，而且，根據本發明之方法比冷凍乾燥法更快速、更低的能量強度、且更適於連續性地生產。

該有機溶劑較宜為吸水的揮發性有機溶劑，例如實質上無水的 C_1 - C_5 一元醇或 C_3 - C_6 酮或其混合物，較佳的溶劑包括乙醇、丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、第三丁醇、戊醇及丙酮，最適宜的是無水的異丙醇。

溶劑池可在當有機溶劑為液體下的任何溫度，但其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

較宜在或靠近環境溫度(0-30°C)，此導致溶劑交換及交聯隨著冷凍的多糖分散液解凍而同時發生。

溶劑交換步驟較宜在二或多個連續的有機溶劑池中進行，第二及隨後的溶劑池也可含交聯劑，多個溶劑池的使用導致有機溶劑與多糖物質中的水之交換更完全，因此減少乾燥時間及能源，並得到有較佳物理性質之產物。

通常，用於清洗1升冷凍多糖溶液或懸浮液所使用的各有機溶劑池的體積為0.5至10升，較宜為1至5升，清洗步驟後，通常適宜在環境溫度至80°C的空氣下或在減壓下乾燥藻酸鹽海綿。

當在有機溶劑中使用多價陰離子或陽離子鹽作為交聯劑時，其較宜存在的量為0.1至50重量/體積%，且更宜為1至20重量/體積%，較佳的鹽為無水氯化鈣及四硼酸鈉，也可使用無水氯化鋅及三聚磷酸鈉。

在本發明方法中使用之多糖，在形成海綿前可加以改良，例如，可使用習知的交聯劑將此多糖部份交聯化，或可與適於供傷口敷料物質使用之其他生物聚合物混合，例如可使用藻酸鹽與殼聚糖、黃原膠、瓜耳豆膠或果膠之混合物。

以下將經由實例的方式進一步說明本發明之特定具體實施例：

實例1

將10毫升樣品之藻酸鈉(LVG 008 281 05，分子量

五、發明說明(5)

200,000-250,000，甘露糖醛酸/古羅糖酸比例為0.45，由 Pronova Biopolymer, Drammen, Norway 供應)在去離子水中的濃度為1重量/體積%之溶液在-30°C下冷凍30分鐘，將此冷凍塊浸在20毫升含10重量/體積%無水CaCl₂之無水異丙醇中，並在25°C下搖動2小時直到解凍，從異丙醇池中取出所得的物質，用吸收性的紙吸乾，然後在60°C的空氣中乾燥過夜，所得的物質為白色、柔軟、彎曲性的海綿，有低的破碎性且在水中的溶解度低。

實例2

重複實例1之步驟，但是最後的乾燥步驟在25°C的真空中過夜進行，得到實質上類似於實例1的產物。

實例3

重複實例1之步驟，但是在最後的乾燥步驟前，用第二種溶劑處理，此第二種溶劑處理步驟是在含20重量/體積%無水CaCl₂之新鮮無水異丙醇之第二個20毫升池中進行，得到實質上類似於實例1及2的產物。

實例4

重複實例3之步驟，但是在新鮮無水異丙醇之第二個20毫升池中沒有CaCl₂存在，得到實質上類似於實例1-3的產物。

五、發明說明(6)

實例5

重複實例3之步驟，但是在乾燥步驟前，用第三種溶劑處理，此第三種溶劑處理步驟是在含20重量/體積% CaCl_2 之新鮮無水異丙醇之第三個20毫升池中進行，得到實質上類似於先前實例的產物。

實例6

重複實例5之步驟，但是在第三個溶劑池中沒有 CaCl_2 存在，得到實質上類似於先前實例的產物。

實例7

重複實例1之步驟，但是用含0.5重量/體積%藻酸鹽及0.5重量/體積%殼聚糖之水性溶液取代1%的藻酸鹽溶液，溶劑交換池的無水異丙醇含1重量/體積%的 CaCl_2 ，所得的物質為柔軟、彎曲性且有吸收性。

實例8(實例比較)

將1重量/體積%藻酸鈣纖維在水中之10毫升樣品，在 -30°C 下冷凍30分鐘。

將此冷凍的懸浮液在 -20°C 至 25°C 下冷凍乾燥過夜，所得的物質為柔軟但容易破碎，其在彎曲時破碎且在觸摸時掉落纖維。

五、發明說明(7)

實例9

重複實例1之步驟，但是用瓜耳豆膠代替藻酸鈉，並用四硼酸鈉代替氯化鈣交聯劑，產物為柔軟、順應性且不容的海綿。

實例10

重複實例9之步驟，但是用50重量/重量%瓜耳豆膠及50重量/重量%黃原膠之混合物取代瓜耳豆膠，得到類似於實例9之產物。

實例11

重複實例10之步驟，但是用氯化鈣取代四硼酸鈉交聯劑，如同實例1，得到類似於實例10之產物。

實例12

根據上述製備的海綿之整體性評定如下:將各海綿樣品之方塊(1.5x1.5公分)添加至在30毫升Sterilin® 容器內的10毫升的培養介質中(補充10%牛犢血清之Dulbecco氏改良的Eagles 介質)，進行最初的觀察，然後在37°C下培養樣品，在6、22及174小時再度進行觀察。

發現根據實例1製備的溶劑乾化交聯化的樣品，在環境溫度下的血清中膨脹但是保持完整，經7天後，在溶液中看見物質的一或兩條小纖維，但是實質上保持大體物質之完整性。

五、發明說明(8)

相反地，經由冷凍乾燥而沒有任何交聯步驟製備之藻酸鈉海綿，在7小時後完全溶解在溶液中，根據實例8的敘述經由冷凍乾燥藻酸鈣的懸浮液而製備之藻酸鈣海綿，在放入溶液後就開始分裂，經20小時後，海綿的數個大碎片漂浮在溶液中，且經72小時後，在溶液中有許多的自由態藻酸鈣纖維。

實例13

根據本發明製備的海綿之吸收性評定如下。

將數個經由實例7的方法製備之海綿樣品(50:50殼聚糖:藻酸鹽，用氯化鈣交聯)秤重，在37°C下浸入磷酸鹽緩衝化的鹽水溶液30分鐘，然後再度秤重，發現經由浸漬之液體吸收而增加的樣品重量因子為 21.7 ± 3.5 。

將數個經由類似於實例8的方法製備之海綿的比較樣品(50:50殼聚糖:藻酸鈣)，以類似方式測試，發現經由浸漬之液體吸收而增加的樣品重量因子為 14.2 ± 3.7 。

上述實例係供說明之目的，熟悉此項技藝之讀者將明白附隨的申請專利之範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

A5
B5

蔡專
利代
理人
律師

四、中文發明摘要（發明之名稱：

溶劑乾燥之多糖海綿

本發明提供不溶於水的多糖類海綿之製法，以及用此方法所得的海綿，此方法包括：(a) 提供可溶性多糖之水溶液；(b) 將溶液冷凍；(c) 用不混溶於水的有機溶劑例如異丙醇處理冷凍後的溶液，與冷凍溶液中的水進行溶劑交換；及(d) 乾燥所得之多糖物質，有機溶劑中含交聯劑例如氯化鈣促使多糖在溶劑交換步驟(c)中不溶於水，所得之物質比冷凍乾燥之多糖類海綿更有順應性且較不易破碎。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

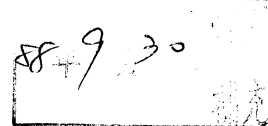
線

英文發明摘要（發明之名稱：

SOLVENT DRIED POLYSACCHARIDE SPONGES

蔡專
利代
理人
律師

The invention provides methods of preparing water-insoluble polysaccharide sponges, and sponges obtained by means of the methods. The methods comprise: (a) providing an aqueous solution of a soluble polysaccharide; (b) freezing the solution; (c) treating the frozen solution with a water-miscible organic solvent such as isopropanol to effect solvent exchange for the water in the frozen solution; and (d) drying the resulting polysaccharide material. The organic solvent contains a cross-linking agent such as calcium chloride to render the polysaccharide water-insoluble in the solvent-exchange step (c). The resulting materials are more conformable and less friable than freeze-dried polysaccharide sponges.



六、申請專利範圍

專利申請案第 86115828 號
ROC Patent Appln. No.86115828
修正之申請專利範圍中文本 - 附件
Amended Claims in Chinese - Encl
(民國 88 年 9 月 30 日送呈)
(Submitted on September 30, 1999)

1. 一種製備多糖海綿之方法，其步驟包括：
 - (a) 提供一選自下列之可溶性多糖在水中的溶液：藻酸鈉、黃原膠、瓜耳豆膠、刺槐木豆膠、殼聚糖、羧甲基纖維素鹽、羥乙基纖維素、玻璃糖醛酸、果膠及其混合物，其中多糖係以 0.2% 至 5% w/v 之量溶於水系介質中；
 - (b) 將溶液冷凍至形成冷凍的溶液；
 - (c) 將冷凍的溶液浸入不混溶於水且含有選自下列交聯劑之有機溶劑中：戊二醛、二環己基碳化二醯亞胺、六甲撐二異氰酸酯、多價陽離子之鹽類、多價陰離子之鹽類及其混合物，使該溶劑與至少一部分在冷凍溶液中的水交換，同時交聯多糖使其不溶於水；及
 - (d) 在周溫至 80°C 之溫度下或於減壓下，乾燥所得之交聯化及溶劑交換的多糖物質。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該可溶性多糖含至少 25 重量% 之一或多種藻酸鹽類。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中該可溶性多糖含至少 75 重量% 之一或多種藻酸鹽類。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該交聯劑為二價或三價金屬陽離子之鹽類。

六、申請專利範圍

5. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中該交聯劑為氯化鈣或氯化鋅。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該交聯劑含硼酸鹽或磷酸鹽。
7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之方法，其中該步驟(c)的溶劑交換多糖產物浸在至少另一不互溶於水的有機溶劑池中，使在乾燥步驟(d)前，有機溶劑與在該多糖物質中的水之交換更完全。
8. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之方法，其中該不互溶於水的有機溶劑包括 C_1-C_4 一元醇或 C_3-C_6 酮。
9. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之方法，其中該乾燥步驟(d)是在次大氣壓力下進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線