

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-174221

(P2004-174221A)

(43) 公開日 平成16年6月24日(2004.6.24)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 F 13/00

A 6 1 L 15/16

F I

A 6 1 F 13/00

A 6 1 L 15/01

3 0 1 Z

テーマコード (参考)

4 C 0 8 1

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L 外国語出願 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願2003-185585 (P2003-185585)
(22) 出願日 平成15年6月27日 (2003.6.27)
(31) 優先権主張番号 304781
(32) 優先日 平成14年11月26日 (2002.11.26)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591286579
エシコン・インコーポレイテッド
ETHICON, INCORPORATED
アメリカ合衆国、ニュージャージー州、サ
マービル、ユー・エス・ルート 22
(74) 代理人 100066474
弁理士 田澤 博昭
(74) 代理人 100088605
弁理士 加藤 公延
(72) 発明者 サンヨグ・マノハール・ベンドハーカー
アメリカ合衆国、08857 ニュージャ
ージー州、オールド・ブリッジ、ラーチ・
ドライブ 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルデヒド変性した再生多糖類を含有する傷用包帯

(57) 【要約】

【課題】 一定の傷に対して接触および／または被覆するための一定の支持体を備えている傷用包帯を提供する。

【解決手段】 上記支持体は一定の傷接触用の表面部分を有しており、この支持体は一定の生体相容性のアルデヒド変性した再生多糖類、好ましくは一定の生体崩壊性の多糖類を含むかこれにより少なくとも部分的に作成されており、さらに、本発明は一定の傷に対して被覆および保護を行なう方法に関連しており、この方法は一定の傷に対して本発明の傷用包帯を供給する工程を含む。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

傷用包帯において、
一定の傷に接触するための一定の支持体を備えており、当該支持体が
一定の傷接触用の表面部分、および
一定の生体相容性のアルデヒド変性した再生多糖類を有している傷用包帯。

【請求項 2】

一定の傷に対して保護を行なう方法において、
前記傷に対して一定の傷用包帯を供給する工程を含み、当該傷用包帯が一定の支持体を備えており、当該支持体が
一定の傷接触用の表面部分、および
一定の生体相容性のアルデヒド変性した再生多糖類を有している方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一定のアルデヒド変性した再生多糖類、例えば、一定の生体崩壊性のアルデヒド変性した再生セルロースを含有するかこれにより部分的に作成されている傷用包帯、およびこのような包帯を使用して一定の傷を被覆および保護する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

20

血液の損失を最小にして、手術後の合併症を減少し、手術室内における外科手術の継続時間を短縮するために各種の外科処置において出血を調整することが不可欠であり重要である。本明細書において以下に説明されていて一般的にORCと呼ばれている、酸化した再生セルロースは、その生体崩壊性、殺菌性、および止血性により、神経外科手術、腹部外科手術、心臓血管外科手術、胸部外科手術、頭部および頸部の外科手術、骨盤外科手術、および皮膚および皮下組織の各種処置を含む種々の外科処置における一定の止血用の傷用包帯として長期にわたり用いられている。ORCは、傷用包帯の技術分野における熟練者によりこれまで認識されているように、反応性のカルボン酸基を含むカルボキシル酸化した再生セルロースである。換言すれば、この酸化セルロースは特定量のカルボン酸部分を含むようにカルボキシル変性されている。市場において入手可能な止血性ORCの吸収性止血物質の例はサージセル (Surgicel) (登録商標) 吸収性止血物質と言うORCの編み状の布地、サージセルヌーニット (Surgicel Nu-Knit) (登録商標) 吸収性止血物質と言う高密度なORCの布地、およびサージセル (Surgicel) (登録商標) フィブリラー (Fibrillar) 吸収性止血物質を含み、全て、ジョンソン・アンド・ジョンソン・カンパニー社 (Johnson & Johnson Company) であるニュージャージー州サマービルのエシコン社 (Ethicon, Inc.) の一事業部であるジョンソン・アンド・ジョンソン・ウンド・マネージメント・ワールドワイド社 (Johnson & Johnson Wound Management Worldwide) から入手可能である。また、カルボキシル酸化したセルロースを含有している商業的な吸収性の止血物質の別の例はオキセル (Oxycel) (登録商標) と言う吸収性のセルロース外科用傷用包帯を含み、ニュージャージー州モリス・プレインズのベクトン・ディッキンソン社 (Becton Dickinson) から入手可能である。

30

40

【0003】

上述した従来の酸化セルロース (OC) および酸化再生セルロース (ORC) の止血物質は、上述したように、カルボン酸基を抗菌特性を賦与するために有効な量で含有している、編み状、織り状または不織状の布地である。しかしながら、このような酸を基材とするORCおよびOCは、それぞれの酸性のpH値により、接触する際に、トロンビンまたはフィブリノゲンを含む、酸性に感応性で止血性の各種のタンパク質を速やかに変性する。従って、トロンビンおよびフィブリノゲン、ならびに、その他の生物学的物質および薬剤

50

等のような、酸に感応性の各種の物質のためのキャリアーとして上記のOCまたはORCを使用することは最も不都合なことであり、当業界においてこれまでに提案されていない。

【0004】

セルロースは酸化性の媒体中において多くの変性を受ける可能性があり、従って、一般にオキシセルロースと呼ばれている、酸化セルロースの諸特性は、使用する酸化剤により多様に変化する。また、一定のアルデヒド変性セルロースを形成するための過ヨウ素酸またはその塩によるセルロースにおける第2級のアルコール基の酸化が単糖類、オリゴ糖類、および多糖類を基材とする物質の化学構造を特徴付ける一定の手段として従来技術において開示されている。

10

【0005】

アルデヒドを含有するように酸化により変性された後に、さらにカルボキシメチル化、スルホン化またはホスホリル化により変性されているコットン・ガーゼの使用が傷用包帯における使用について開示されている。しかしながら、このような包帯は再生されず、酸性であるカルボキシメチル、スルホニルまたはホスホリル等の官能基を含む。

【0006】

現在までに、アルデヒド変性した再生多糖類は傷用包帯において利用されていない。一定のヨウ素含有化合物および酸化窒素による連続的な処理による2段階の酸化を含む、止血材料としてセルロースの高度に酸化されている各種のトリールカルボン酸誘導体を製造する方法が特許文献1および特許文献2において開示されている。これらの特許明細書において開示されているように、各種の酸化したセルロース材料がメタ過ヨウ素酸塩または過ヨウ素酸による予備的な酸化により調製されて過ヨウ素酸塩酸化したジアルデヒド・セルロースが得られ、これにより、OCを形成するための中間体が形成される。その後、このジアルデヒド・セルロース中間体はさらにNO₂により酸化されて一定の比較的に高いカルボン酸含有量を有するOCが得られ、この材料は一定の止血性で抗菌性の傷治癒用の物質として使用することに適している。しかしながら、これらの開示はその第1段階において形成される過ヨウ素酸塩酸化したジアルデヒド・セルロース中間体が各種の傷用包帯の調製において使用可能であること、あるいは、使用することが必要であることを示唆または開示していない。

20

【0007】

【特許文献1】

ロシア国特許第2146264号(RU2146264)明細書

【特許文献2】

インド国特許第159322号(IN159322)明細書

【考案の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

抗菌性で、一定の傷の被覆および保護を補助し、酸に感応性の各種物質に対して相容性があり、好ましくは、不要なまたは望ましくない反応性の各種の部分を実質的に含まない傷用包帯を提供することが有利であると考えられる。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は一定の傷に接触するための一定の支持体を含む傷用包帯に関連しており、この支持体は一定の傷接触用の表面部分を有しており、さらに、この支持体は一定の生体相容性でアルデヒド変性した再生多糖類を含みこれにより少なくとも部分的に作成されている。このアルデヒド変性した再生多糖類は好ましくは上記支持体を生体崩壊性にするために有効な一定量のアルデヒド部分を含む。このような傷用包帯は一定の傷を被覆して保護する。本発明はまた一定の傷を被覆して保護する方法に関連しており、この方法は一定の傷に対して本明細書において説明されている上記の傷用包帯を供給する工程を含む。

【発明の効果】

50

【0010】

従って、本発明によれば傷を効果的に被覆して保護するための優れた包帯が提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明は一定の傷に対して供給される場合にこれを被覆して保護する包帯に関連している。本発明の特定の包帯は傷の被覆および保護を行なうことに加えて効果的な止血を行なうことができる。本明細書において用いられているように、効果的な止血は、止血の技術分野における熟練者により認識されているように、一定の有効な時間内に毛細血管、静脈、または小動脈の出血を調整および／または軽減するための能力である。

【0012】

本発明における特定の傷用包帯は、圧力または縫合等のような、出血を調整および／または軽減するための従来の処置が効果的でなく、あるいは、実施不能である場合に特に有用である。さらに、このような傷用包帯は傷用包帯用の止血物質、またはその他の生物学的なまたは治療用の各種の化合物、またはその各部分または各物質、特に、例えば、従来の止血物質により供給されるようなカルボン酸部分により崩壊または変性する可能性があり、あるいは、その酸性のpH値により悪影響を受ける可能性のある「酸に感応性の(acid-sensitive)」物質の中において、あるいは、これらと共に利用することが望まれる場合に有用である。

【0013】

上記の傷用包帯は種々の物理的な形態を採ることができ、繊維状または非繊維状、織り状または不織状の各種の包帯を含むがこれらに限らない。好ましい実施形態において、この傷用包帯はマイクロファイバー、一定のフィルム、布地、発泡体、ビーズ、ゲル、またはこれらの組み合わせ物を含む一定の繊維を含むことができる。これらの傷用包帯の形態によらず、この傷用包帯は一定の傷に対して接触してこれを被覆するための一定の支持体を有している。

【0014】

特定の実施形態において、上記支持体は各種のスラリー、ペースト、分散液またはその他の混合物の中に混入して、一定の傷の表面部分に直接的に供給できる。このような場合に、付加的な傷用包帯がその支持体の上に供給可能であるが、必ずしも必要ではない。一部の実施形態において、上記傷用包帯は上記支持体を一定の傷に配給するための一定のキャリアの中にその支持体を備えることができる。例えば、本発明のアルデヒド変性した多糖類をそれぞれ含有している、各種の高分子ビーズ、マイクロファイバー、または研削した発泡状の支持体を各種のスラリーまたは分散液中に分散することができ、これらのスラリーまたは分散液が一定の傷に対して直接的に供給可能であるか、あるいは、特定の状況において、皮下に注入またはその他の方法により体内に配置できる。あるいは、一定の傷に供給するための、あるいは、その傷を保護するために体内に配置するためのゲルもまた配合可能である。

【0015】

特定の傷用包帯において、上記包帯は上記支持体により実質的に構成することができ、あるいは、当該支持体のみにより構成することも可能である。このことは、本明細書において説明されているように、上記傷用包帯がアルデヒド変性を行なうために酸化されている一定の編み状、織り状または不織状の止血用の布地により作成されている場合に特に正しく、このような布地がその傷用包帯に対応する支持体として作用する。このような場合に、その傷用包帯は各種の支持層、接着層またはその類似要素として上記のような構成部品をさらに含むことができるが、この傷用包帯は止血用の布地のみを有することも可能である。

【0016】

上記傷用包帯の支持体は一定の傷接触用の表面部分を有している。このような支持体は繊維状または非繊維状、織り状または不織状の各種の支持体を含むがこれらに限らない種々の物理的な形態を採ることができる。特定の実施形態において、上記傷用包帯の支持体は

10

20

30

40

50

マイクロファイバー、一定のフィルム、布地、発泡体、ビーズ、ゲルを含む一定の繊維を含むことができる。好ましい実施形態において、この支持体は一定の織り状の布地である。この布地は一定の傷の表面を被覆するために形成、切断またはその他の造形処理を行なうことができ、これにより、その傷の被覆および保護を行なう。

【0017】

本発明の傷用包帯、特に、その傷接触用の支持体は一定の生体相容性のアルデヒド変性した再生多糖類を含む。好ましい傷用包帯において、その再生多糖類は当該変性した多糖類を生体崩壊性にするために有効な一定量のアルデヒド部分を含み、このことは、この多糖類が身体により吸収可能であるか、その身体を速やかに通過できる各種の成分にその身体により崩壊可能であることを意味する。特に、これらの崩壊した各種の成分はこれらが身体に吸収されるために永久的で慢性的な異物反応を示さず、その移植部位においてその成分の永久的な痕跡または残留が維持されない。

10

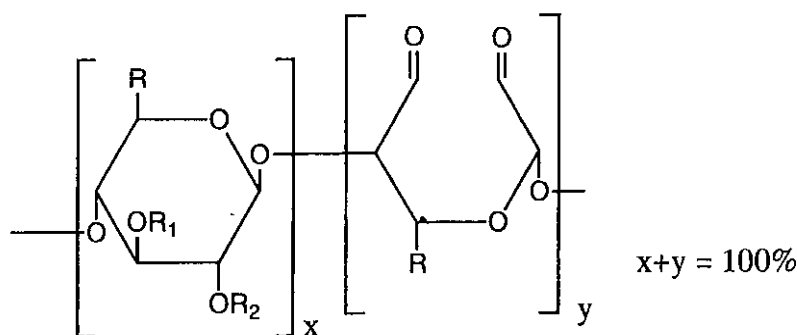
【0018】

本発明において使用するアルデヒド変性した再生多糖類は各種の医療装置において有用な各種の生体相容性の多糖類により調製できる。このような多糖類はセルロース、アルキル・セルロース、例えば、メチルセルロース、アルキルヒドロキシアルキル・セルロース、ヒドロキシアルキル・セルロース、硫酸セルロース、カルボキシメチル・セルロースの塩、カルボキシメチル・セルロース、カルボキシエチル・セルロース、キチン、カルボキシメチル・キチン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の塩、アルギネート、アルギン酸、プロピレン・グリコール・アルギネート、グリコーゲン、デキストラン、硫酸デキストラン、カルドラン (curdlan)、ペクチン、プルラン、キサントラン、コンドロイチン、硫酸コンドロイチン、カルボキシメチル・デキストラン、カルボキシメチル・キトサン、キトサン、ヘパリン、硫酸ヘパリン、ヘパラン、硫酸ヘパラン、硫酸デルマタン、硫酸ケラタン、カラジナン、キトサン、デンプン、アミロース、アミロペクチン、ポリ-N-グルコサミン、ポリマンヌロン酸、ポリグルクロン酸、ポリグルロン酸 (polygluronic acid)、およびこれらのいずれかの誘導体を含むがこれらに限らない。好ましい実施形態において、上記の再生多糖類はそのアルデヒド変性した再生多糖類が確実に生体崩壊性になるように本明細書において説明されているように酸化されている。このような生体崩壊性のアルデヒド変性した再生多糖類は以下の構造式 I により示すことができる。

20

30

【化学式 1】



40

この場合に、 x および y はそれぞれモル% 値を示しており、 $x+y$ は 100% に等しく、 x は約 95 乃至約 5 であり、 y は約 5 乃至約 95 であり、 R は CH_2 、 OR_3 、 COOR_4 、スルホン酸、またはホスホン酸とすることができ、 R_3 および R_4 は H 、アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシとすることができ、 R_1 および R_2 は H 、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、スルホニルまたはホスホリルとすることができる。

【0019】

本発明の好ましい実施形態において、上記の生体相容性で生体崩壊性の傷用包帯は一定の

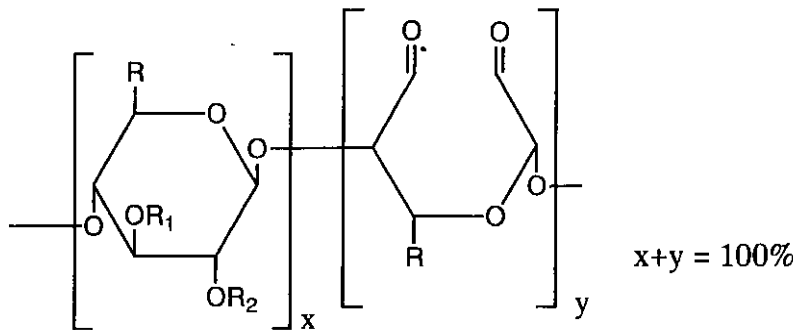
50

生体相容性で生体崩壊性のアルデヒド変性した再生セルロースにより調製されている一定の傷接触／被覆用の支持体を含む。再生セルロースは再生されていないセルロースに対してその比較的に高い均一性の程度により好ましいと考えられる。このような再生セルロースは、例えば、米国特許第3,364,200号において記載されており、この内容はその内容全体が引用されているものとして本明細書に参考文献として含まれる。

【0020】

特に、好ましいアルデヒド変性した再生セルロースは以下の構造式 I I の反復単位を含むセルロースである。

【化学式 2】



10

この場合に、 x および y はそれぞれモル% 値を示しており、 $x + y$ は 100% に等しく、 x は約 95 乃至約 5 であり、 y は約 5 乃至約 95 であり、 R は CH_2OH であり、 R_1 および R_2 は H である。

20

【0021】

本発明による特定の実施形態において、 x は約 90 乃至約 10 であり、 y は約 10 乃至約 90 である。好ましくは、 x は約 80 乃至約 20 であり、 y は約 20 乃至約 80 である。さらに好ましくは、 x は約 70 乃至約 30 である。最も好ましくは x が約 70 であり y が約 30 である。

【0022】

本発明の包帯はさらに有効量のアルデヒド部分の存在による抗菌性の活性も示す。酸性ではないにもかかわらず、上記のアルデヒド変性した再生セルロースは本質的に抗菌性であることが既に示されている。本発明の包帯はメチシリン耐性の黄色ブドウ球菌 (MRSA) および緑膿菌等のような微生物に対して有意義に有効であることが分かっている。また、このような非酸性のアルデヒド変性した再生セルロースの抗菌性の活性は傷用包帯において従来的に用いられている酸性のカルボキシル酸化した再生セルロースの活性に匹敵することも示されている。このような酸性のカルボキシル酸化した再生セルロースは中和反応によりまたは一定の時間を経てその酸性の基が体内において中和されるためにその抗菌性の活性を失う。しかしながら、本発明において利用されているアルデヒド変性した再生セルロースは比較的に長い時間の経過においてその抗菌性の活性を維持することが予想される。

30

【0023】

本発明の好ましい実施形態において、上記アルデヒド変性した再生多糖類はそのアルデヒド部分以外の官能性のまたは反応性の部分を実質的に含まない。この実質的に含まないとは、上記の多糖類がそのアルデヒド変性した再生多糖類の特性を変えること、または約 4.5 よりも低い、さらに好ましくは約 5 よりも低い、あるいは、約 9 よりも高い、好ましくは約 9.5 よりも高い一定の pH 値を有する多糖類により構成されている支持体を提供することにおいて有効な量でそのような官能性のまたは反応性の部分を含まないことを意味する。このような部分は上記 OC により作成される傷用包帯において一般的に存在しているカルボン酸部分を含むがこれに限らない。さらに、過剰量のカルボン酸部分は上記支持体および包帯の pH 値を下げるので、これらの材料は、例えば、トロンビン等のような一定の低い pH 値により崩壊または変性する可能性のある物質に対する使用において相容

40

50

性を有することができない。また、別の望ましくない部分はスルホニルまたはホスホニルの部分を含むがこれらに限らない。

【0024】

本発明の止血物質はカルボキシル酸化した再生セルロースの布地（ORC）の安定性に比して高められた熱的な安定性を示す。さらに、この高められた熱的な安定性は、上記ORCまたは中和したORCに比して、改善された物理的な保存寿命を示すことができる。

【0025】

本発明の特定の実施形態において、本発明において利用される上記の布地は、その布地が傷用包帯に対して適当な物理的特性を有する限りにおいて、編み状、織り状、または不織状にすることができる。本発明において記載されている過ヨウ素酸またはその各種の塩により酸化した布地は傷用包帯において使用するために必要とされる物理的な諸特性および機構的な完全性を維持すると予想される。本発明において有用である布地は米国特許第2,773,000号、同第3,364,200号および同第4,626,253号において記載されており、これらのそれぞれの内容はその全体が引用されているものとして本明細書に参考文献として含まれる。また、本発明の傷用包帯において有用であるものは米国特許第5,002,551号において記載されている布地のような接着防止において有用な布地であり、この特許の内容はその全体が引用されているものとして本明細書に参考文献として含まれる。

10

【0026】

本発明の特定の実施形態において、本発明の傷用包帯は上記の傷接触／被覆用の支持体として、この支持体がアルデヒド部分を含むように過ヨウ素酸またはその塩により酸化されている白色のレーヨン糸により構成されている一定の縦編み状のトリコット布地を含む。走査電子顕微鏡（SEM）の画像および布地の機械的な特性の両方により、本発明におけるアルデヒド変性した再生セルロースの物理的な特性（密度、厚さ）および物理的な性能、例えば、布地の引張強さおよびミューレン破裂強さが米国特許第4,626,253号において開示されている布地の諸特性に匹敵することが分かる。

20

【0027】

本発明の傷用包帯は極めて柔軟である状態を維持して、一定の傷の部位に一致し、良好な引張強さおよび圧縮強さを維持して供給中における取り扱いに耐える。上記のアルデヒド変性した再生セルロースの支持体はその外科的な必要性に適合するために異なる大きさおよび形状に切断できる。また、この支持体は不規則な解剖学的構造の領域に巻き付けることができ、その中に詰め込むことも可能である。

30

【0028】

もちろん、上記と同等の物理的な特性を示す別の縦編み状のトリコット布地の構成も本発明のアルデヒド変性した再生セルロースの止血用傷用包帯の製造において利用可能であり、このような構成はこの開示の恩恵を受けた後に当該技術分野における熟練者において明らかになる。

【0029】

本発明の特定の実施形態において、従来のOC含有の傷用包帯における低いpH値に対して感応する可能性のある物質を含む一定の生物学的物質、薬物、または各種薬剤の組み合わせ物が、包帯の中に組み込む前にpH値を調節することを必要とせずに、本発明の特定の傷用包帯に組み込むことができる。このような傷用包帯を作成するために、一定の薬物または薬剤を最初に一定の適当な溶媒中に溶解することができる。その後、上記の布地をその薬物の溶液で塗布して、その溶媒を除去する。好ましい生物学的物質、薬物および薬剤は鎮痛薬、抗感染剤、抗生物質、接着防止剤、凝固促進剤、および傷治癒用の各種増殖因子を含む。上記過ヨウ素酸塩による酸化反応中に上記多糖類の基材に形成されるアルデヒド基はアミンを含有している各種の生物学的物質および治療用の薬剤に対して共役的に結合するために使用できる。このような生物学的物質、薬物および薬剤とアルデヒド変性した再生セルロースの支持体による本発明の傷用包帯との組み合わせにより、改善された各種の止血用傷用包帯、傷治癒用包帯、薬剤配給装置、および組織工学処理用の基材が

40

50

提供できる。

【0030】

以下の各実施例は本発明の特定の実施形態を示しているが、これらは本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではなく、むしろ、本発明の完全な説明に貢献していると考えべきである。

【0031】

実施例 1：

織り状のアルデヒド変性した再生セルロース布地の調製

15. 75 g の一枚の N u - ニット (N u - K n i t) (登録商標) レーヨン布地を 1. 5 インチ (3. 8 センチメートル) 幅の一片の形態に切断した。この布片を一定のマンドレルに巻いて 600 ml の水性のイソプロピル・アルコール (I P A) (200 ml の I P A / 400 ml の脱イオン (D I) 水) 中に吊り下げた。20. 8 g の過ヨウ素酸ナトリウム (アルドリッチ社 (A l d r i c h)、ミルウォーキー, 53201) を上記溶液に溶かして (1 : 1 のモル比)、上記マンドレルを周囲温度において 21 時間にわたりその溶液中で適度な回転速度で回転した。なお、この布地の酸化は暗所中に行なうことが不可欠である。この溶液の pH 値は 3. 8 であった。この溶液を上記の反応後に廃棄した。この酸化した布地を付けたマンドレルを 50 ml のエチレン・グリコールを含む 1 リットルの冷温の D I 水中において 30 分間にわたり洗浄した。その後、この布地およびマンドレルを 15 分間にわたり水性の I P A (50 / 50) により洗浄し、さらに、15 分間にわたり純粋な I P A 洗浄剤により洗浄した。その後、この布地を数時間にわたり周囲空気中において乾燥した。(アルデヒド含有量：平均で 22. 83%)

【0032】

その後、上記の酸化した布地を以下において説明されているように止血について評価した。これらの結果が表 1 において示されている。

【0033】

実施例 2：

不織状のアルデヒド変性セルロース布地の調製

10 g の一枚のセルロース・レーヨンの不織布地を一定の長方形の形態に切断して、過ヨウ素酸ナトリウム (アルドリッチ社 (A l d r i c h)、ミルウォーキー, 53201) (1 : 0. 7 のモル比) の水溶液の中に入れた。この布地を光を除外するように改良した一定の容器の中に入れて、その暗所中において 37℃ で 24 時間にわたり浸漬した。この溶液を上記の反応後に廃棄した。その後、この布地をその pH 値が 6 乃至 7 になるまで D I 水により繰り返し洗浄した。さらに、この布地を 15 分間にわたり水性の I P A (50 / 50) により洗浄した。その後、この布地を 15 分間にわたり純粋な I P A 中において洗浄した。さらに、この布地を数時間にわたり周囲空気中で乾燥した。(アルデヒド含有量：51. 04%)

【0034】

その後、上記の酸化した布地を以下において説明されているように止血について評価した。これらの結果が表 1 において示されている。

【0035】

実施例 3：

アルデヒド変性した再生セルロース粉末の調製

10. 6 g の粉末状のセルロース・レーヨンを過ヨウ素酸ナトリウム (アルドリッチ社 (A l d r i c h)、ミルウォーキー, 53201) (250 ml の D I 水中に 13. 9 g) の水溶液中に浮遊させて、暗所中において周囲温度で 7 時間にわたり攪拌した。この溶液を上記反応後に濾過した。さらに、この濾過物をその pH 値が 6 乃至 7 の範囲内になるまで D I 水により繰り返し洗浄した。その後、水性の I P A (50 / 50) および純粋の I P A によりそれぞれ 15 分間にわたり洗浄した。この粉末を数時間にわたり空気中で乾燥した。(アルデヒド含有量：32. 8%)

【0036】

10

20

30

40

50

その後、上記の酸化した粉末を以下において説明されているように止血について評価した。これらの結果が表1において示されている。

【0037】

実施例4：

アルデヒド変性したセルロース・ビーズの調製

13.67gの多孔質セルロース・ビーズを過ヨウ素酸ナトリウム（アルドリッチ社（Aldrich）、ミルウォーキー、53201）（250mlのDI水／125mlのIPA中に18g）の水溶液中に浮かせて、周囲温度で24時間にわたり攪拌した。この材料を濾過してその濾過物（ビーズおよび潰れたビーズ）をそのpH値が6乃至7の範囲内になるまでDI水により繰り返し洗浄した。その後、このビーズを水性のIPA（50／50）および純粋なIPAによりそれぞれ15分間にわたり洗浄した。さらに、この材料を数時間にわたり空气中で乾燥した。（アルデヒド含有量：損傷していないビーズ－29.86%、潰れたビーズ－35%）

10

【0038】

その後、上記の酸化したビーズを以下において説明されているように止血について評価した。これらの結果が表1において示されている。

【0039】

実施例5：

水溶性のアルデヒド変性したメチルセルロースの調製

100gの5%メチルセルロース（アルドリッチ社（Aldrich）、ミルウォーキー、53201）の水溶液を3gの過ヨウ素酸（アルドリッチ社（Aldrich）、ミルウォーキー、53201）と共に混合した後に暗所中で周囲温度において5時間にわたり攪拌した。さらに、1.5mlのエチレン・グリコールをこの反応溶液に加えて30分間にわたり攪拌した。その後、2000mlのアセトンがこの反応溶液に徐々に加えてメチルセルロース・アルデヒドを沈殿させた。この反応混合物を20分間乃至30分間にわたり放置してその液相および固相を分離した。その後、この上澄み液を除去して、固相を遠心処理することにより固形物を沈殿させた。さらに、この固形の沈殿物を一晚にわたり100mlのDI水中に溶解した後に、72時間にわたり透析した。この最終的な湿潤状態の混合物を凍結乾燥することにより一定のスポンジ／発泡体を形成した。

20

【0040】

その後、上記の材料を以下において説明されているように止血について評価した。これらの結果が表1において示されている。

30

【0041】

実施例6：

水溶性のアルデヒド変性したカルボキシ・メチルセルロース・ナトリウムの調製

100gの4%カルボキシ・メチルセルロース・ナトリウム（アルドリッチ社（Aldrich）、ミルウォーキー、53201）の水溶液に2.12gの過ヨウ素酸（アルドリッチ社（Aldrich）、ミルウォーキー、53201）を加えた後に、冷蔵庫の中において4℃で24時間にわたり攪拌した。その後、200mlのエタノールをこの反応溶液に徐々に加えてアルデヒド変性したカルボキシメチル・セルロースを沈殿させた。この上澄み液を除去して、固相の混合物を遠心処理することにより固形物を沈殿させた。さらに、この固形の沈殿物を100mlのDI水中に溶解した。その後、この沈殿および遠心分離を繰り返した。この最終的な生成物を100mlのDI水に溶かした後に、凍結乾燥処理して一定のスポンジ／発泡体を形成した。

40

【0042】

その後、上記の材料を以下において説明されているように止血について評価した。これらの結果が表1において示されている。

【表1】

サンプル	止血に要する時間 (秒)
実施例 1、布地	187 (n=11)
実施例 2	96 (n=5)
実施例 3	120 (n=3)
実施例 4	238 (n=1)
実施例 5	120 (n=2)
実施例 6	360 (n=2)
外科用ガーゼ	>720 (n=6)

10

【0043】

実施例 7：

ブタ脾臓切開モデルにおける包帯の止血評価

ブタの脾臓の切開モデルを止血評価において用いた。各材料を 2.5 cm × 2.0 cm の長方形に切断した。さらに、1.0 cm の深さの 1.5 cm の線形の切開部分をブタの脾臓に一定の外科用ブレードを用いて作成した。試験品の供給後に、指によるタンポン挿入を 2 分間にわたり上記の切開部分に行なった。その後、止血について評価した。さらに、完全な止血が達成されるまで、それぞれ 30 秒間の指による付加的なタンポン挿入を行なった。この場合に、15 分以内、好ましくは 12 分以内に止血を行なう布地を有効な止血物質と見なした。この結果、アルデヒド変性した再生セルロースを含む傷用包帯は陰性の対照の外科用ガーゼに比して速やかな止血を達成した。

20

【0044】

実施例 8：

アルデヒド変性した再生セルロースのアルデヒド含有量の特徴

1 g の布地を 10 ml の 0.5 規定 NaOH および 100 ml の DI 水中において 2 時間にわたり室温で消化した。残留している NaOH を 0.1 規定塩酸により一定の終了点まで滴定した。この場合のアルデヒド含有量を以下の式により計算した。

30

%アルデヒド含有量： $[(B - S) \times 0.81] / W$

この場合に、B はブランクの滴定によるビュレットの読取値 (ml 単位) であり、S はサンプルによるビュレットの読取値 (ml 単位) であり、W はサンプルの重量である。アルデヒド含有量はジアルデヒドの官能性を含むグルコース環の数 (モル単位) である。

【0045】

種々の物理的な形態において処理した本発明におけるアルデヒド変性した再生セルロースのアルデヒド含有量は実質的に 20 % 乃至 50 % の範囲内であった。

【0046】

実施例 9：

メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌 (MRSA) におけるアルデヒド変性した再生セルロースおよび ORC の吸収性の止血物質の作用

一定時間の期間にわたる微生物の活性に対するサンプルの作用効果を調査するために各種の調査を設定した。アルデヒド変性した再生セルロースの布地 (実施例 1) のサージセル NU-KNIT (Surgicel NU-KNIT) (登録商標) およびサージセル・フィブリラー (Surgicel Fibrillar) (登録商標) の各サンプルを 165 mg (± 2 mg) の一定重量に切断した。その後、この秤量したサンプルを一定の無菌の試験管の中に入れた。さらに、11 ml の分量の TSB を上記サンプルを入れた試験管に加えた。3 個の試験管をそれぞれのアルデヒド変性した再生セルロース粉末および対照サンプルに対応して調製した。さらに、各試験管を保存培養による 0.1 μ L の微生物

40

50

により接種した。次に、これらの調製したサンプルを希釈して塗布した。この手順を接種後の0（接種後すぐ）、1、6、24および48時間にそれぞれ行なった。

【0047】

メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌（MRSA）の生物体を30℃乃至35℃において24時間にわたりトリプチカーゼ・ソイ・ブロス（TSB）中において増殖した。トリプチカーゼ・ソイ・アガー（TSA）およびTSBはこの調査において用いた培地である。また、上記の希釈は0.85%塩水を用いている。さらに、全ての培地および溶液は無菌状態であった。

【0048】

上記の実験結果により、過ヨウ素酸塩酸化した再生セルロース止血物質（実施例1の布地）およびサージセルNu-Knit（Surgicel Nu-Knit）（登録商標）の各対照は共にMRSAの微生物母集団を有意義に減少することにおいて有効であった。 10

【産業上の利用可能性】

【0049】

本発明は一定の傷に接触するための一定の支持体を含む傷用包帯に適用でき、この支持体は一定の傷接触用の表面部分を有しており、一定の生体相容性でアルデヒド変性した再生多糖類を含みこれにより少なくとも部分的に作成されている。このアルデヒド変性した再生多糖類は好ましくは上記支持体を生体崩壊性にするために有効な一定量のアルデヒド部分を含む。このような傷用包帯は一定の傷を被覆して保護することに適している。本発明はまた一定の傷を被覆して保護する方法に適用可能であり、この方法は一定の傷に対して 20
本明細書において説明されている上記の傷用包帯を供給する工程を含む。

【0050】

本発明の具体的な実施態様は以下のとおりである。

（1）前記支持体が一定の繊維、布地、スポンジ、発泡体、フィルム、ビーズ、ゲル、またはこれらの組み合わせ物を含む請求項1に記載の傷用包帯。

（2）前記アルデヒド変性した再生多糖類がアルデヒド変性した再生セルロース、アルキル・セルロース、アルキルヒドロキシアルキル・セルロース、ヒドロキシアルキル・セルロース、硫酸セルロース、カルボキシメチル・セルロースの塩、カルボキシメチル・セルロース、カルボキシエチル・セルロース、キチン、カルボキシメチル・キチン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の塩、アルギネート、アルギン酸、プロピレン・グリコール・アルギネート、グリコーゲン、デキストラン、硫酸デキストラン、カルドラン（curdlan）、ペクチン、プルラン、キサントラン、コンドロイチン、硫酸コンドロイチン、カルボキシメチル・デキストラン、カルボキシメチル・キトサン、キトサン、ヘパリン、硫酸ヘパリン、ヘパラン、硫酸ヘパラン、硫酸デルマタン、硫酸ケラタン、カラギーナン、キトサン、デンプン、アミロース、アミロペクチン、ポリ-N-グルコサミン、ポリマンヌロン酸、ポリグルクロン酸、ポリグルロン酸（polyglutronic acid）、およびこれらのいずれかの誘導体から成る群から選択される請求項1に記載の傷用包帯。 30

（3）前記アルデヒド変性した再生多糖類が前記支持体を生体崩壊性にするために有効な一定量のアルデヒド部分を含む実施態様（2）に記載の傷用包帯。

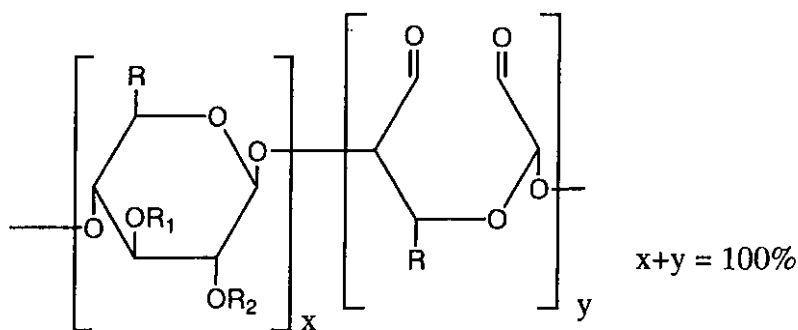
（4）前記アルデヒド変性した再生多糖類が再生セルロースを含む実施態様（3）に記載の傷用包帯。 40

（5）前記支持体が一定の布地を含む実施態様（4）に記載の傷用包帯。

【0051】

（6）前記再生セルロースが以下の構造式IIの反復単位を含む実施態様（5）に記載の傷用包帯。

【化学式3】



10

この場合に、 x および y はそれぞれモル% 値を示しており、 $x + y$ は 100% に等しく、 x は約 95 乃至約 5 であり、 y は約 5 乃至約 95 であり、 R は CH_2OH であり、 R_1 および R_2 は H である。

(7) 前記 x が約 80 乃至約 20 であり、前記 y が約 20 乃至約 80 である実施態様 (6) に記載の傷用包帯。

(8) 前記アルデヒド変性した再生多糖類がカルボン酸、スルホニルおよびホスホニルの部分を実質的に含まない請求項 1 に記載の傷用包帯。

(9) 前記アルデヒド変性した再生多糖類がカルボン酸、スルホニルおよびホスホニルの部分を実質的に含まない実施態様 (4) に記載の傷用包帯。

(10) 前記支持体が一定の繊維、布地、スポンジ、発泡体、フィルム、ビーズ、ゲル、またはこれらの組み合わせ物を含む請求項 2 に記載の方法。

20

【0052】

(11) 前記アルデヒド変性した再生多糖類がアルデヒド変性した再生セルロース、アルキル・セルロース、アルキルヒドロキシアルキル・セルロース、ヒドロキシアルキル・セルロース、硫酸セルロース、カルボキシメチル・セルロースの塩、カルボキシメチル・セルロース、カルボキシエチル・セルロース、キチン、カルボキシメチル・キチン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の塩、アルギネート、アルギン酸、プロピレン・グリコール・アルギネート、グリコーゲン、デキストラン、硫酸デキストラン、カルドラン (curdlan)、ペクチン、プルラン、キサンタン、コンドロイチン、硫酸コンドロイチン、カルボキシメチル・デキストラン、カルボキシメチル・キトサン、キトサン、ヘパリン、硫酸ヘパリン、ヘパラン、硫酸ヘパラン、硫酸デルマタン、硫酸ケラタン、カラジINAN、キトサン、デンプン、アミロース、アミロペクチン、ポリ-N-グルコサミン、ポリマンヌロン酸、ポリグルクロン酸、ポリグルロン酸 (polyguluronic acid)、およびこれらのいずれかの誘導体から成る群から選択される請求項 2 に記載の方法。

30

(12) 前記アルデヒド変性した再生多糖類が前記支持体を生体崩壊性にするために有効な一定量のアルデヒド部分を含む実施態様 (11) に記載の方法。

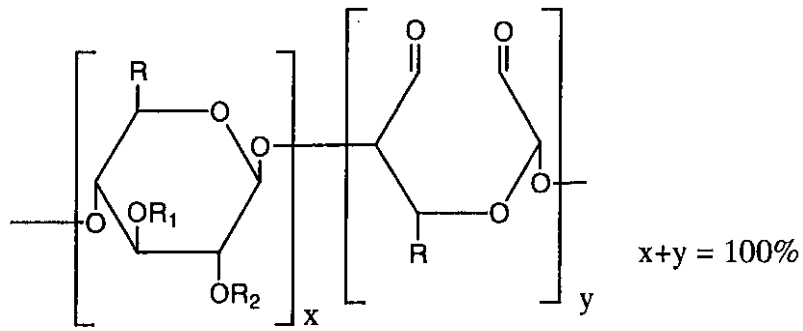
(13) 前記アルデヒド変性した再生多糖類がアルデヒド変性した再生セルロースを含む実施態様 (12) に記載の方法。

(14) 前記支持体が一定の布地を含む実施態様 (13) に記載の方法。

(15) 前記アルデヒド変性した再生セルロースが以下の構造式 II の反復単位を含む実施態様 (14) に記載の方法。

40

【化学式 4】



10

この場合に、 x および y はそれぞれモル% 値を示しており、 $x + y$ は 100% に等しく、 x は約 95 乃至約 5 であり、 y は約 5 乃至約 95 であり、 R は CH_2OH であり、 R_1 および R_2 は H である。

(16) 前記アルデヒド変性した再生セルロースがカルボン酸、スルホニルおよびホスホニルの部分を実質的に含まない請求項 2 に記載の方法。

フロントページの続き

(72)発明者 ウィリアム・ケイ・ウィッシング

アメリカ合衆国、08807 ニュージャージー州、ブリッジウォーター、ウォレン・アベニュー
103

Fターム(参考) 4C081 AA02 AA12 AC01 BA11 BC02 CD01 CE02 DA05 DC14

【外国語明細書】

1. Title of Invention

Wound Dressing Containing Aldehyde-Modified Regenerated
Polysaccharide

2. Claims

1. A wound dressing, comprising:
a substrate for contacting a wound, said substrate
comprising;
a wound-contacting surface; and
a biocompatible, aldehyde-modified, regenerated
polysaccharide.

2. A method of providing protection to a wound,
comprising:
applying to said wound a wound dressing, said wound
dressing comprising a substrate which comprises:
a wound-contacting surface; and
a biocompatible, aldehyde-modified, regenerated
polysaccharide.

3. Detailed Description of Invention

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to wound dressings containing or fabricated in part from an aldehyde-modified, regenerated polysaccharide, e.g. a biodegradable aldehyde-modified, regenerated cellulose, and to methods of providing coverage and protection to a wound using such wound dressings.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The control of bleeding is essential and critical in surgical procedures to minimize blood loss, to reduce post-surgical complications, and to shorten the duration of the surgery in the operating room. Oxidized regenerated cellulose, as described herein below and commonly referred to as ORC, due to its biodegradability, bactericidal, and hemostatic properties, has long been used as a hemostatic wound dressing in a variety of surgical procedures, including neurosurgery, abdominal surgery, cardiovascular surgery, thoracic surgery, head and neck surgery, pelvic surgery, and skin and subcutaneous tissue procedures. ORC, as recognized heretofore by those skilled in the art of wound dressings, is carboxylic-oxidized, regenerated cellulose comprising reactive carboxylic acid groups. In other

words, the oxidized cellulose is carboxyl-modified to contain a certain amount of carboxylic acid moieties. Examples of hemostatic ORC absorbable hemostats commercially available include Surgicel® absorbable hemostat, a knitted fabric of ORC; Surgicel Nu-Knit® absorbable hemostat, a dense ORC fabric; and Surgicel® Fibrillar absorbable hemostat; all available from Johnson & Johnson Wound Management Worldwide, a division of Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey, a Johnson & Johnson Company. Other examples of commercial absorbable hemostats containing carboxyl-oxidized cellulose include Oxycel® absorbable cellulose surgical wound dressing, available from Becton Dickinson, Morris Plains, New Jersey.

Conventional oxidized cellulose (OC) and oxidized regenerated cellulose (ORC) hemostats noted above are knitted, woven or non-woven fabrics comprising carboxylic acid groups, as noted above, in amounts effective to provide them with anti-microbial properties. However, the acid-based ORC and OC, due to their acidic pH, also rapidly denatures acid sensitive and hemostatic proteins, including thrombin or fibrinogen, on contact. Thus it is most problematic and has not been suggested in the art to use the OC or ORC as a carrier for acid-sensitive species, such as thrombin and fibrinogen, as

well as other acid-sensitive biologics and pharmaceutical agents.

Cellulose can undergo many modifications in oxidizing media and, accordingly, the properties of oxidized cellulose, generally referred to as oxycellulose, vary widely depending on the oxidation agents used. Oxidation of the secondary alcohol groups of cellulose with periodic acid or its salts to form an aldehyde-modified cellulose has been disclosed in the prior art as a means of characterizing the chemical structure of mono-, oligo- and polysaccharide-based materials.

The use of cotton gauze that has been modified by oxidation to contain aldehyde, and then further modified by carboxymethylation, sulfonation or phosphorylation, has been disclosed for use in wound dressings. However, such dressings are not regenerated and contain functional groups such as carboxymethyl, sulfonyl or phosphonyl, that are acidic.

To date, aldehyde-modified, regenerated polysaccharides have not been utilized in wound dressings. Methods of producing highly oxidized tri-carboxylic acid derivatives of cellulose as hemostatic materials, involving two-stage oxidation by successive processing with an iodine-containing compound and

nitrogen oxides, has been disclosed in RU2146264 and IN159322. As disclosed in these disclosures, oxidized cellulosic materials were prepared by preliminary oxidation with metaperiodate or periodic acid to yield periodate-oxidized, dialdehyde cellulose to form the intermediate for forming OC. The dialdehyde cellulose intermediate then is further oxidized by NO_2 to yield the OC with a higher carboxylic acid content, which is suitable for use as a hemostatic, anti-microbial and wound healing agent. The disclosures do not, however, suggest or disclose that the periodate-oxidized, dialdehyde cellulose intermediate formed in the first stage oxidation may or should be used in the preparation of wound dressings.

It would be an advantage to provide wound dressings that are anti-microbial, that aid in covering and protecting a wound, that are compatible with acid-sensitive species and that preferably are essentially free of unnecessary or undesirable reactive moieties.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to wound dressings that include a substrate for contacting a wound, which substrate comprises a wound-contacting surface, and which substrate comprises and is fabricated at least in part from a biocompatible, aldehyde-modified, regenerated polysaccharide. The aldehyde-modified,

regenerated polysaccharide preferably comprises an amount of aldehyde moieties effective to render the substrate biodegradable. The wound dressings cover and provide protection to a wound. The invention also is directed to methods of covering and providing protection to a wound, which method includes applying to a wound the wound dressing described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to wound dressings that provide coverage and protection when applied to a wound. Certain dressings of the present invention may provide effective hemostasis in addition to providing coverage and protection of the wound. Effective hemostasis, as used herein, is the ability to control and/or abate capillary, venous, or arteriole bleeding within an effective time, as recognized by those skilled in the art of hemostasis.

Certain of the wound dressings of the present invention are particularly useful when conventional procedures to control and/or abate bleeding, such as pressure or suturing, are either ineffective or impractical. Such wound dressings also are useful where one desires to utilize in, or in conjunction with, the wound dressing hemostatic agents, or other biological or therapeutic compounds, moieties or species, particularly those "acid-sensitive" agents that may be degraded or

denatured by, or otherwise detrimentally affected by acidic pH provided by, e.g. carboxylic acid moieties, such as is provided by conventional hemostats.

The wound dressings may take various physical forms and may include, without limitation, fibrous or non-fibrous, woven or non-woven dressings. In preferred embodiments, the wound dressing may comprise a fiber, including microfibers, a film, a fabric, a foam, a bead, a gel, or combinations thereof. Regardless of the form of the wound dressing, it will comprise a substrate for contacting and/or covering the wound.

In certain embodiments, substrates may be incorporated into slurries, pastes, dispersions or other mixtures and applied directly to a wound surface. In such instances, additional wound dressings may be applied over such substrates, but are not necessarily required. In some embodiments, the wound dressing could comprise the substrate in a carrier for delivery of the substrate to the wound. For example, polymeric beads, microfibers, or ground foam substrates, all comprising the aldehyde-modified polysaccharides of the present invention, may be dispersed in slurries or dispersions that may be applied directly to a wound or, in certain circumstances, injected subcutaneously or otherwise disposed internally into the body. Gels also may be formulated so as to be applied to a wound or otherwise

disposed within the body in order to provide protection of the wound.

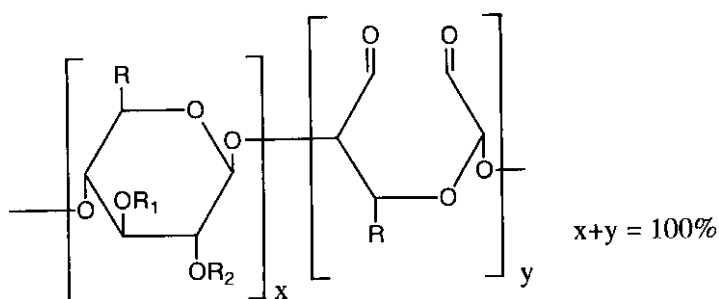
In certain wound dressings, the dressing may consist essentially of the substrate, or may consist of the substrate. This is particularly true where the wound dressing is fabricated from a knitted, woven or non-woven hemostatic fabric that has been oxidized to provide aldehyde modification, as described herein, and which serves as the substrate for the wound dressing. In those cases, while the wound dressing may further include such components as backing layers, adhesive layers, or the like, the wound dressing can include only the hemostatic fabric.

The wound dressing substrate will comprise a wound-contacting surface. Such substrates may take various physical forms, including, but not limited to, fibrous or non-fibrous, woven or non-woven substrates. In certain embodiments, the wound dressing substrates may comprise a fiber, including microfibers, a film, a fabric, a foam, a bead, a gel, or combinations thereof. In preferred embodiments, the substrate comprises a woven fabric. The fabric may be formed, cut or otherwise shaped to cover the wound surface, thereby providing coverage and protection of the wound.

Wound dressings of the present invention, and more particularly the wound-contacting substrates thereof, comprise a biocompatible, aldehyde-modified, regenerated polysaccharide. In preferred wound dressings, the regenerated polysaccharide will contain an amount of aldehyde moieties effective to render the modified polysaccharide biodegradable, meaning that the polysaccharide is degradable by the body into components that either are resorbable by the body, or that can be passed readily by the body. More particularly, the biodegraded components do not elicit permanent chronic foreign body reaction because they are absorbed by the body, such that no permanent trace or residual of the component is retained at the implantation site.

Aldehyde-modified, regenerated polysaccharides used in the present invention may be prepared from biocompatible polysaccharides that are useful in medical devices. Such polysaccharides include, without limitation, cellulose, alkyl cellulose, e.g. methylcellulose, alkylhydroxyalkyl cellulose, hydroxyalkyl cellulose, cellulose sulfate, salts of carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, chitin, carboxymethyl chitin, hyaluronic acid, salts of hyaluronic acid, alginate, alginic acid, propylene glycol alginate, glycogen, dextran, dextran sulfate, curdlan, pectin, pullulan, xanthan, chondroitin, chondroitin sulfates,

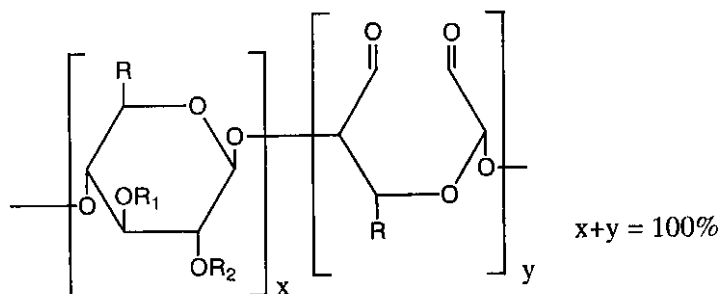
carboxymethyl dextran, carboxymethyl chitosan, chitosan, heparin, heparin sulfate, heparan, heparan sulfate, dermatan sulfate, keratan sulfate, carrageenans, chitosan, starch, amylose, amylopectin, poly-N-glucosamine, polymannuronic acid, polyglucuronic acid, polyguluronic acid, and derivatives of any of the above. In preferred embodiments, the regenerated polysaccharide is oxidized as described herein to assure that the aldehyde-modified, regenerated polysaccharide is biodegradable. Such biodegradable, aldehyde-modified, regenerated polysaccharides may be represented by Structure I below.



where x and y represent mole percent, x plus y equals 100 percent, x is from about 95 to about 5, y is from about 5 to about 95; and R may be CH_2OR_3 , COOR_4 , sulphonic acid, or phosphonic acid; R_3 and R_4 may be H, alkyl aryl, alkoxy or aryloxy, and R_1 and R_2 may be H, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, sulphonyl or phosphoryl.

In preferred embodiments of the present invention, the biocompatible, biodegradable wound dressing comprises a wound contacting/covering substrate prepared from a biocompatible, biodegradable, aldehyde-modified regenerated cellulose. Regenerated cellulose is preferred due to its higher degree of uniformity versus cellulose that has not been regenerated. Regenerated cellulose is described in, for instance, United States Patent 3,364,200, the contents of which is hereby incorporated by reference as if set forth in its entirety.

In particular, preferred aldehyde-modified regenerated cellulose is one comprising repeating units of Structure II:



where x and y represent mole percent, x plus y equals 100 percent, x is from about 95 to about 5,

y is from about 5 to about 95; and R is CH_2OH , R_1 and R_2 are H.

In certain embodiments according to the present invention, x is from about 90 to 10 and y is about 10 to about 90. Preferably, x is from about 80 to 20 and y is from about 20 to about 80. Even more preferably, x is from about 70 to about 30. Most preferably, x is about 70 and y is about 30.

The dressings of the present invention also provide anti-microbial activities due to the presence of effective amounts of the aldehyde moieties. It has been shown that in spite of being non-acidic, the aldehyde-modified, regenerated cellulose is anti-microbial in nature. The dressings of the present invention were found to be significantly effective against microorganisms, such as Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*, etc. The anti-microbial activities of the non-acidic aldehyde-modified, regenerated cellulose are shown to be comparable to those of the acidic carboxylic oxidized regenerated cellulose conventionally used in wound dressings. The acidic carboxylic oxidized regenerated cellulose loses its anti-microbial activities upon neutralization reaction or over a period of time as the acid groups are neutralized in the body. However, the aldehyde-modified, regenerated cellulose utilized in the

present invention is expected to retain its anti-microbial activity over a longer period of time.

In preferred embodiments of the invention, the aldehyde-modified, regenerated polysaccharide is essentially free of functional or reactive moieties other than aldehyde moieties. By essentially free, it is meant that the polysaccharide does not contain such functional or reactive moieties in amounts effective to alter the properties of the aldehyde-modified, regenerated polysaccharide or to provide the substrate comprising the polysaccharide with a pH of less than about 4.5, more preferably less than about 5, or greater than about 9, preferably about 9.5. Such moieties include, without limitation, carboxylic acid moieties typically present on wound dressings made from OC. Excess levels of carboxylic acid moieties will lower the pH of the substrates and dressings so that they are not compatible for use with those species that may be degraded or denatured by such a low pH, e.g. thrombin. Other undesired moieties include, without limitation, sulfonyl or phosphonyl moieties.

The hemostat of the present invention exhibits increased thermal stability compared to that of the carboxylic oxidized regenerated cellulose fabric (ORC). The increased thermal stability may be indicative of

improved physical shelf-life, compared to ORC or neutralized ORC.

In certain embodiments of the invention, the fabrics utilized in the present invention may be knitted, woven, or non-woven, provided that the fabric possesses the physical properties adequate for wound dressings. Fabrics oxidized by periodic acid or its salts described in the present invention are expected to retain physical properties and mechanical integrity required for use in wound dressings. Fabrics that are useful in the present invention include those described in United States Patent Numbers 2,773,000, 3,364,200 and 4,626,253, the contents each of which is hereby incorporated by reference herein as if set forth in its entirety. Also useful in wound dressings of the present invention are fabrics useful in adhesion prevention such as those described in United States Patent No. 5,002,551, the contents of which is hereby incorporated by reference herein as if set forth in its entirety.

In certain embodiments of the invention, the wound dressing of the present invention comprises as the wound contacting/covering substrate a warp knitted tricot fabric constructed of bright rayon yarn that has been oxidized by periodic acid or its salts such that the substrate comprises aldehyde moieties. Both Scanning Electron Microscopic (SEM) images and fabric mechanical

properties indicate that the physical characteristics (density, thickness) and physical performance, e.g. fabric tensile strength and mullen burst strength, of the aldehyde-modified, regenerated cellulose in the present invention are comparable to those of the fabric disclosed in United States Patent 4,626,253.

The wound dressing of the present invention remains very flexible, conforms to a wound site, and retains good tensile and compressive strength to withstand handling during application. The aldehyde-modified, regenerated cellulose substrate can be cut into different sizes and shapes to fit the surgical needs. It can be rolled up or packed into irregular anatomic areas.

Other warp knit tricot fabric constructions which produce equivalent physical properties may, of course, be utilized in the manufacture of the aldehyde-modified, regenerated cellulose hemostatic wound dressings of the present invention, and such constructions will be apparent to those skilled in the art once having the benefit of this disclosure.

In certain embodiments of the invention, a biologics, a drug, or a combination of pharmaceutical agents, including those that otherwise may be sensitive to the low pH of conventional OC-containing wound

dressings, may be incorporated into certain wound dressings of the present invention without having to adjust pH prior to incorporation into the dressing. To fabricate such a wound dressing, a drug or agent first may be dissolved in an appropriate solvent. The fabric is then coated with the drug solution and the solvent is removed. Preferred biologics, drugs and agent include analgesics, anti-infective agents, antibiotics, adhesion preventive agents, pro-coagulants, and wound healing growth factors. The aldehyde groups formed on the polysaccharide matrix during the periodate oxidation reaction can be used to covalently bond amine containing biologics and therapeutic agents. The combination of such biologics, drugs and agents with wound dressings of the present invention using the aldehyde-modified regenerated cellulose substrates can provide improved hemostatic wound dressings, wound healing dressings, drug delivery devices, and tissue engineering matrices.

While the following examples demonstrate certain embodiments of the invention, they are not to be interpreted as limiting the scope of the invention, but rather as contributing to a complete description of the invention.

Example 1:

Preparation of woven aldehyde-modified regenerated cellulose fabric:

A 15.75 g piece of Nu-Knit® rayon fabric was cut in the form of a strip 1.5 inches wide. The strip was wound on a mandrel and suspended in 600 ml of aqueous isopropyl alcohol (IPA) (200 ml IPA/400 ml de-ionized (DI) water). 20.8 g of sodium periodate (Aldrich, Milwaukee, 53201) was dissolved in the solution (1:1 molar ratio) and the mandrel was rotated at moderate rpm in the solution for 21 hours at ambient temperature. It is essential that the oxidation of the fabric be conducted in the dark. The solution pH was 3.8. The solution was discarded after the reaction. The mandrel with the oxidized fabric was washed for 30 minutes in 1 liter of cold DI water containing 50 ml of ethylene glycol. It was then washed with aqueous IPA (50/50) for 15 minutes, followed by a pure IPA wash for 15 minutes. The fabric was dried in ambient air for several hours. [Aldehyde content: Ave. 22.83%]

The oxidized fabric then was evaluated for hemostasis as set forth below. Results are provided in Table 1.

Example 2:

Preparation of non-woven aldehyde-modified cellulose fabric:

A 10 g piece of cellulose rayon non-woven fabric was cut in the form of a rectangle and placed in an

aqueous solution of sodium periodate (Aldrich, Milwaukee, 53201) (1:0.7 molar ratio). The fabric was placed in a container modified to exclude light and soaked in the dark for 24 hours at 37°C. The solution was discarded after the reaction. The fabric was repeatedly washed with DI water until the pH was 6-7. It was then washed with aqueous IPA (50/50) for 15 minutes. The fabric then was washed in pure IPA for 15 minutes. The fabric was dried in ambient air for several hours. [aldehyde content: 51.04%]

The oxidized fabric then was evaluated for hemostasis as set forth below. Results are provided in Table 1.

Example 3:

Preparation of aldehyde-modified regenerated cellulose Powders:

10.6 g of powdered cellulose rayon was suspended in an aqueous solution of sodium periodate (Aldrich, Milwaukee, 53201)(13.9 g in 250 ml DI water) and stirred for 7 hours at ambient temperature in the dark. The solution was filtered after the reaction. The filtrate was repeatedly washed with DI water until the pH was in the range of from 6 to 7. It was then washed with aqueous IPA (50/50) and pure IPA for 15 min each. The powder was dried in air for several hours. [aldehyde content: 32.8 %]

The oxidized powder then was evaluated for hemostasis as set forth below. Results are provided in Table 1.

Example 4:

Preparation of aldehyde-modified cellulose beads:

13.67 g of porous cellulose beads are floated in an aqueous solution of sodium periodate (Aldrich, Milwaukee, 53201) (18g in 250 ml DI water/125ml IPA) and stirred for 24 hours at ambient temperature. The material was filtered and the filtrate (beads and crushed beads) was repeatedly washed with DI water until the pH was in the range of from 6 to 7. It was then washed with aqueous IPA (50/50) and pure IPA for 15 min each. The material was dried in air for several hours. [aldehyde content: intact beads-29.86 %; crushed beads-35%]

The oxidized beads then were evaluated for hemostasis as set forth below. Results are provided in Table 1.

Example 5:

Preparation of water-soluble aldehyde-modified methylcellulose:

100 g of a 5% methylcellulose (Aldrich, Milwaukee, 53201) aqueous solution was combined with 3 g of

periodic acid (Aldrich, Milwaukee, 53201) and was then stirred for 5 hours at ambient temperature in the dark. 1.5 ml of ethylene glycol was added to the reaction solution and stirred for 30 minutes. 2000 ml of acetone were added slowly into the reaction solution to precipitate the methylcellulose dialdehyde. The reaction mixture was allowed to stand for 20-30 minutes to separate the liquid phase from the solid phase. The supernatant then was removed and the solid phase centrifuged to precipitate the solids. The solid precipitate was dissolved in 100 ml DI over night followed by dialysis for 72 hours. The final wet mixture was lyophilized to form a sponge/foam.

The material then was evaluated for hemostasis as set forth below. Results are provided in Table 1.

Example 6:

Preparation of water-soluble aldehyde-modified sodium carboxymethyl cellulose:

100 g of a 4% sodium carboxymethyl cellulose (Aldrich, Milwaukee, 53201) aqueous solution was added with 2.12 g of sodium periodate (Aldrich, Milwaukee, 53201) and was then stirred for 24 hours at 4°C in the refrigerator. 200 ml ethanol was slowly added into the reaction solution to precipitate the aldehyde-modified carboxymethyl cellulose. The supernatant was removed

and the solid phase mixture centrifuged to precipitate the solids. The solid precipitate was dissolved in 100 ml DI. Precipitation and centrifuging were repeated. The final product was dissolved in 100 ml DI then lyophilized to form a sponge/foam.

The material then was evaluated for hemostasis as set forth below. Results are provided in Table 1.

Table 1

Sample	Time to Hemostasis (seconds)
Example 1 fabric	187 (n=11)
Example 2	96 (n=5)
Example 3	120 (n=3)
Example 4	238 (n=1)
Example 5	120 (n=2)
Example 6	360 (n=2)
Surgical gauze	>720 (n=6)

Example 7:

Hemostatic evaluation of dressings in porcine splenic incision model:

A porcine spleen incision model was used for hemostasis evaluation. The materials were cut into 2.5 cm X 2.0 cm rectangles. A linear incision of 1.5 cm with a depth of 1.0 cm was made with a surgical blade on a porcine spleen. After application of the test article, digital tamponade was applied to the incision for 2

minutes. The hemostasis was then evaluated. Additional applications of digital tamponade for 30 seconds each were used until complete hemostasis was achieved. The fabrics providing hemostasis within 15 minutes, preferably within 12 minutes, were considered to be effective hemostats. Wound dressings comprising aldehyde-modified regenerated cellulose achieved rapid hemostasis compared to the negative control of surgical gauze.

Example 8:

Characterization of Aldehyde Content of aldehyde modified regenerated cellulose

1 g of fabric was digested in 10 ml of 0.5N NaOH and 100 ml DI water at ambient temperature for 2 hours. The residual NaOH was back-titrated to a fixed endpoint using 0.1N HCl. The aldehyde content was calculated using the formula:

$$\% \text{ Aldehyde Content} = [(B-S)*0.81]/W$$

where B is the burette reading (in ml) from a blank titration, S is the burette reading (in ml) from a sample and W is the sample weight. Aldehyde content is the number of glucose rings (by mole) containing the di-aldehyde functionality.

Aldehyde content of aldehyde modified regenerated cellulose in the present invention, processed in various physical forms, is substantially consistent in the range of 20-50%.

Example 9:

Effects of aldehyde-modified regenerated cellulose and ORC absorbable hemostat on Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Studies were designed to study the effect of the sample against the microbial challenge over a period of time. Aldehyde-modified regenerated cellulose fabric (Example 1), Surgicel NU-KNIT® and Surgicel Fibrillar® samples were cut to a weight of 165-mg (+/- 2-mg). The weighed sample was then placed into a sterile test tube. An aliquot of 11-ml of TSB was added to the test tube containing the sample. Three (3) test tubes were prepared for each aldehyde-modified regenerated cellulose powder and control sample. Each test tube was inoculated with 0.1-μL of microorganism from stock cultures. Prepared samples were subsequently diluted and pour plated. This procedure was carried out at time 0 (immediately following inoculation), 1, 6, 24, and 48 hours after inoculation.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) organisms were grown in Trypticase Soy Broth (TSB) for

24 hours at 30-35°C. Trypticase Soy Agar (TSA) and TSB were the media used in this study. The dilutions used 0.85% saline. All media and solutions were sterile.

The experiment results demonstrate that periodate oxidized regenerated cellulose hemostats (Example 1 fabric) and the Surgicel Nu-Knit® controls were both effective at significantly reducing the microbial populations of MRSA.

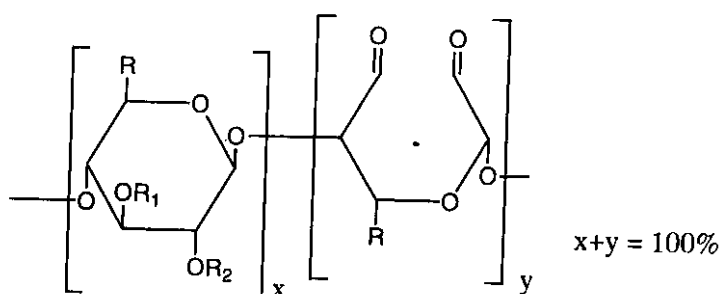
4. Preferred aspects are provided as stated in the followings

(1) The wound dressing of claim 1 wherein said substrate comprises a fiber, a fabric, a sponge, a foam, a film, a bead, a gel, or combinations thereof.

(2) The wound dressing of claim 1 wherein said aldehyde-modified, regenerated polysaccharide is selected from the group consisting of aldehyde-modified, regenerated cellulose, alkylcellulose, alkylhydroxyalkyl cellulose, hydroxyalkyl cellulose, cellulose sulfate, salts of carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, chitin, carboxymethyl chitin, hyaluronic acid, salts of hyaluronic acid, alginate, alginic acid, propylene glycol alginate, glycogen, dextran, dextran sulfate, curdlan, pectin, pullulan, xanthan, chondroitin, chondroitin sulfates, carboxymethyl dextran, carboxymethyl chitosan, chitosan, heparin, heparin sulfate, heparan, heparan sulfate, dermatan sulfate, keratan sulfate, carrageenans, chitosan, starch, amylose, amylopectin, poly-N-glucosamine, polymannuronic acid, polyglucuronic acid, polyguluronic acid and derivatives of any of the above.

(3) The wound dressing of aspect(2) wherein said aldehyde-modified, regenerated polysaccharide comprises an amount of aldehyde moieties effective to render the substrate biodegradable.

- (4) The wound dressing of aspect(3) wherein said aldehyde-modified, regenerated polysaccharide comprises regenerated cellulose.
- (5) The wound dressing of aspect(4) wherein said substrate comprises a fabric.
- (6) The wound dressing of aspect(5) wherein said regenerated cellulose comprises repeating units of structure II:



where x and y represent mole percent, x plus y equals 100 percent, x is from about 95 to about 5, y is from about 5 to about 95; and R is CH_2OH , R_1 and R_2 are H.

- (7) The wound dressing of **aspect(6)** wherein x is from about 80 to about 20 and y is from about 20 to about 80.
- (8) The wound dressing of claim 1 wherein said aldehyde-modified, regenerated polysaccharide is essentially free of carboxylic acid, sulfonyl and phosphonyl moieties.
- (9) The wound dressing of **aspect(4)** wherein said aldehyde-modified, regenerated polysaccharide is essentially free of carboxylic acid, sulfonyl and phosphonyl moieties.
- (10) The method of claim **2** wherein said substrate comprises a fiber, a fabric, a sponge, a foam, a film, a bead, a gel, or combinations thereof.
- (11) The method of claim **2** wherein said aldehyde-modified, regenerated polysaccharide is selected from the group consisting of aldehyde-modified, regenerated cellulose, alkylcellulose, alkylhydroxyalkyl cellulose, hydroxyalkyl cellulose, cellulose sulfate, salts of carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, chitin, carboxymethyl chitin, hyaluronic acid, salts of hyaluronic acid, alginate, alginic acid, propylene glycol alginate, glycogen, dextran, dextran sulfate, curdlan, pectin, pullulan, xanthan, chondroitin, chondroitin sulfates, carboxymethyl dextran, carboxymethyl chitosan, chitosan, heparin, heparin sulfate, heparan, heparan sulfate,

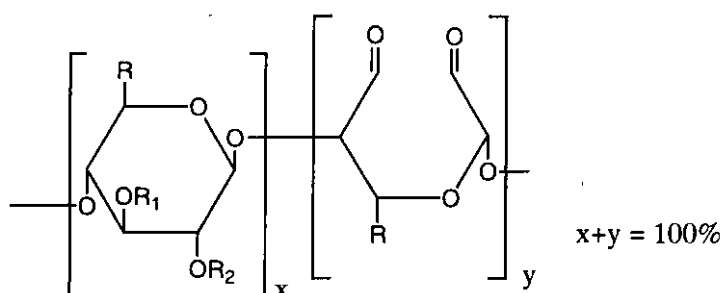
dermatan sulfate, keratan sulfate, carrageenans, chitosan, starch, amylose, amylopectin, poly-N-glucosamine, polymannuronic acid, polyglucuronic acid, polyguluronic acid and derivatives of any of the above.

(12) The method of aspect(11) wherein said aldehyde-modified, regenerated polysaccharide comprises an amount of aldehyde moieties effective to render the substrate biodegradable.

(13) The method of aspect(12) wherein said aldehyde-modified, regenerated polysaccharide comprises aldehyde-modified, regenerated cellulose.

(14) The method of aspect(13) wherein said substrate comprises a fabric.

(15) The method of aspect(14) wherein said aldehyde-modified, regenerated cellulose comprises repeating units of structure II,



where x and y represent mole percent, x plus y equals 100 percent, x is from about 95 to about 5, y is from about 5 to about 95; and R is CH_2OH , R_1 and R_2 are H.

(16) The method of claim **2** wherein said aldehyde-modified, regenerated cellulose is essentially free of carboxylic acid, sulfonyl and phosphonyl moieties.

1. Abstract

ABSTRACT OF THE INVENTION

The present invention is directed to wound dressings that include a substrate for contacting and/or covering a wound, where the substrate includes a wound-contacting surface, and which substrate contains or is fabricated at least in part from a biocompatible, aldehyde-modified, regenerated polysaccharide, preferably a biodegradable polysaccharide, and to methods of providing coverage and protection of a wound, which method includes applying to a wound the wound dressing of the present invention.

2. Representative Drawing

None