

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale

WO 2014/009488 A2

(43) Date de la publication internationale
16 janvier 2014 (16.01.2014)

(51) Classification internationale des brevets : Non classée

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2013/064718

(22) Date de dépôt international :
11 juillet 2013 (11.07.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1256829 13 juillet 2012 (13.07.2012) FR

(71) Déposant : LABORATOIRES URGO [FR/FR]; 42, Rue de Longvic, F-21300 Chenove (FR).

(72) Inventeurs : DESMAISON, Nadège; 25 B, chemin de Touillon, F-21110 Tart le Haut (FR). RUAULT, Aurélie; 6, rue Ernest Champeaux, F-21000 Dijon (FR). AUGUSTE, Stéphane; 19 bis, rue Marguerite Mutin, F-21490 Ruffey les Echirez (FR).

(74) Mandataire : HIRSCH & ASSOCIES; 58, Avenue Marceau, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

(54) Title : DRESSING HAVING THE CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE AGENTS

(54) Titre : PANSEMENT A LIBERATION PROLONGEE D'ACTIFS

(57) Abstract : The present invention relates to novel dressings containing polysulfated oligosaccharides and having the controlled release of said active ingredients. The invention also relates to a method for preparing same, wherein the method comprises a treatment step using ethylene oxide. The invention also relates to the uses thereof for caring for wounds and for treating and/or preventing scars and stretch marks.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux pansements à base d'oligosaccharides polysulfatés présentant une libération prolongée desdits principes actifs. Elle concerne également un procédé pour leur préparation, ce procédé comportant une étape de traitement à l'oxyde d'éthylène. Elle concerne encore leurs utilisations pour le soin des plaies et le traitement et/ou la prévention des cicatrices et des vergetures.

PANSEMENT A LIBÉRATION PROLONGÉE D'ACTIFS

La présente invention concerne de nouveaux pansements à base d'oligosaccharides polysulfatés présentant une libération prolongée desdits principes actifs. Elle concerne également un procédé pour leur préparation, ce procédé comportant une étape de traitement à l'oxyde d'éthylène. Elle concerne encore leurs utilisations pour le soin des plaies et le traitement et/ou la prévention des cicatrices et des vergetures.

10 **Etat de la technique antérieure**

Les oligosaccharides sont des glucides dont l'hydrolyse fournit uniquement des oses. Ce sont des sucres constitués par l'union d'au moins deux molécules de sucres simples (ou oses). Parmi les oligosaccharides, on trouve le sucrose, également nommé saccharose, sucre double formé par la condensation de 2 oses : une molécule de glucose et une molécule de fructose.

15 Divers composés oligosaccharidiques sulfatés sont connus dans la littérature et possèdent de multiples activités biologiques, cosmétiques et/ou thérapeutiques. On trouve notamment parmi ces composés, différents sels de sucrose octasulfate tels que le sel de potassium de sucrose octasulfate, le sel de sodium de sucrose octasulfate, le 20 complexe d'hydroxyaluminium de sucrose octasulfate, ou encore les sels d'acides aminés de sucrose octasulfate.

Ces derniers composés sont connus pour leurs actions bénéfiques notamment sur les problèmes d'inflammation gastrique, mais aussi sur la cicatrisation.

25 La cicatrisation d'une plaie est un phénomène biologique naturel, les tissus humains et animaux étant capables de réparer des lésions localisées par des processus de réparation et de régénération qui leur sont propres.

La cicatrisation naturelle d'une plaie se déroule principalement selon 3 phases successives possédant chacune une activité cellulaire et moléculaire propre. Ainsi, il est retrouvé successivement :

30 La phase inflammatoire qui débute consécutivement au traumatisme par la mise en œuvre de phénomènes inflammatoires et vasculaires, telle la formation d'un caillot sanguin composé entre autres de fibrine, médiée par différents facteurs cellulaires et moléculaires, et formant une matrice provisoire appelée tissu « fibrineux » ou tissu « jaune ».

35 La phase de granulation qui est caractérisée par l'arrivée sur le site de la blessure des fibroblastes et de nouvelles cellules endothéliales nécessaires à la

néovascularisation du tissu lésé. Une fois activés, les fibroblastes se transforment en myofibroblastes et participent ainsi à la maturation du tissu de granulation.

La phase d'épithérialisation qui est caractérisée par la réorganisation de la matrice extra-cellulaire. Par exemple, le collagène de type 3 est remplacé par le 5 collagène de type 1. On observe une prolifération de la plupart des cellules. Celles-ci ont un comportement invasif dans un premier temps, type les myofibroblastes, les fibroblastes et les cellules endothéliales, puis voient leur activité diminuer sensiblement. Cette phase permet d'aboutir à terme à une cicatrice remodelée, souple et ne provoquant plus de ressenti douloureux, dans le cadre toutefois d'un processus 10 cicatriciel normal de la plaie. Il arrive cependant parfois qu'à cette étape des cicatrices pathologiques apparaissent, dues à une mauvaise réalisation des étapes terminales de la cicatrisation.

Plusieurs problématiques générales liées au processus cicatriciel, ou à la cicatrice ont déjà fait l'objet d'études, notamment par la Demanderesa.

15 Un des premiers problèmes rencontré a été celui de l'élimination des tissus nécrotiques et/ou fibrineux lors de la phase inflammatoire. En effet, lorsque le processus de détersión naturelle qui consiste à éliminer ces tissus apparaît insuffisant, le processus de cicatrisation s'en trouve atteint. De nombreuses solutions ont été proposées par le passé, telles que les détersions assistées, du type mécanique ou 20 chirurgicale, enzymatique, autolytique ou encore biologique. Elles ont toutes pour but d'arriver à nettoyer les plaies des tissus fibrineux et nécrotiques qui les composent.

Ces différentes techniques présentent cependant de nombreux désavantages. Elles s'avèrent soit trop douloureuses pour le patient soit trop peu efficaces.

25 Ces problèmes ont été résolus grâce à l'action de composés décrits dans la demande FR 2 956 322 au nom des Laboratoires URG. Ce document décrit l'utilisation d'un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés ayant 1 à 4 unités d'oses, leurs sels ou leurs complexes, comme agent de détersión d'une plaie.

30 Parmi ces composés, le sel de potassium du sucrose octasulfate était auparavant connu pour le traitement des plaies lors de la phase de bourgeonnement grâce à son action sur les fibroblastes. Cette action est par exemple décrite dans les demandes de brevet EP 230 023, WO 89/05645 ou WO 98/22114. Ce composé était utilisé après avoir réalisé une détersión assistée de la plaie et donc après avoir éliminé les tissus nécrotiques et/ou fibrineux. On l'utilisait donc sur une plaie propre et détergée.

35 L'action bénéfique de certains composés de la famille des oligosaccharides polysulfatés en cicatrisation a aussi été décrite. Ainsi, les demandes FR 2 824 474 et FR 2 953 522 décrivent des compositions à base de sucralfate seul ou associé à des

sels de métaux de transition pour leur utilisation dans la cicatrisation, la régénération, ou encore la résolution de problèmes d'inflammation de la peau.

Un autre problème que l'on a cherché à résoudre concerne les cicatrices pathologiques et les vergetures.

5 Les cicatrices pathologiques s'entendent au sens de cicatrices atrophiques, rétractiles ou encore hypertrophiques.

Les vergetures apparaissent à la suite d'un étirement rapide et brutal de la peau.

Un tel étirement peut être la conséquence d'un gain de poids et/ou d'une modification

hormonale. Chaque vergeture ressemble à une déchirure de la peau. En réalité, c'est le

10 tissu dermique qui est altéré, par un phénomène de transformation des fibroblastes en

myofibroblastes. Les vergetures (*striae distensae*) forment des stries cutanées

parallèles et longilignes, de plusieurs centimètres de longueur et de jusqu'à 1

centimètre de largeur. Les vergetures sont parfois fines et peu apparentes, mais elles

peuvent présenter de petites dépressions qui donnent à la peau un aspect irrégulier.

15 Dans une première phase, elles varient initialement du rose pâle au rouge violacé

(vergetures immatures ou inflammatoires). Au cours du temps, elles ont tendance à

changer de couleur et à prendre un aspect blanc nacré (vergetures matures). Elles

deviennent alors moins visibles, mais la cicatrice demeure. Les modifications

hormonales associées à la prise de poids entraînent l'apparition de vergetures chez de

20 nombreuses femmes au cours de la grossesse. Les facteurs génétiques ont également

une influence sur leur apparition. Les vergetures peuvent également apparaître en

parallèle de certains états physiologiques ou pathologiques et peuvent constituer un

symptôme révélateur d'une maladie génétique. Les principaux facteurs déclencheurs

sont l'inflammation, le stress mécanique et l'environnement hormonal. L'ensemble de

25 ces facteurs provoque un étirement, une désorientation et une désorganisation des

fibres de collagène et d'élastine, sans rupture du tissu de soutien. Les vergetures sont

assimilables à des cicatrices (car elles ont subi les mêmes étapes de formation qu'après

un traumatisme de la peau). Leur guérison est actuellement impossible, mais une

atténuation et une amélioration des lésions sont possibles. Les traitements curatifs sont

30 essentiellement locaux : traitements topiques avec des dérivés de l'acide rétinoïque ou

des acides de fruits, emploi de peeling ou de laser. Toutefois, les traitements connus

actuellement ne sont pas parfaitement satisfaisants, notamment ils ne sont pas toujours

bien tolérés et leur efficacité n'est pas totalement satisfaisante. Il existe une demande

pour l'élaboration d'un produit permettant de prévenir et/ou de traiter efficacement les

35 vergetures, avec une tolérance cutanée acceptable.

On connaît, notamment au travers de la demande FR 2 956 322, des pansements

comprenant un composé choisi parmi le groupe constitué des oligosaccharides

polysulfatés possédant de 1 à 4 oses, leurs sels ou leurs dérivés, compris de préférence dans la masse d'enduction ou d'imprégnation du pansement, afin de garantir une biodisponibilité efficace du principe actif, sur le site cicatriciel du patient.

Ces pansements permettent de garantir une biodisponibilité prolongée du principe actif pour prévenir ou traiter les problèmes de détersion, de cicatrisation, les vergetures, ou encore les cicatrices pathologiques. Toutefois, on a constaté qu'après quelques heures d'application, le relargage de principe actif devenait insuffisant. En outre, une partie seulement du principe actif contenu dans le pansement est relargué sur la peau à traiter. Et après quelques heures d'application un nouveau pansement doit être appliqué si l'on souhaite maintenir sur la peau un niveau de principe actif suffisant pour l'efficacité attendue. Outre le coût directement dérivé, un changement régulier de pansement n'est pas toujours compatible avec les activités des utilisateurs/patients. Afin de présenter une meilleure efficacité de traitement, on a cherché à mettre au point des pansements possédant une biodisponibilité prolongée en principe actif sensiblement supérieure. En d'autres termes, on a réalisé des pansements présentant une concentration efficace élevée en principe actif au niveau du site de la lésion, cette efficacité étant prolongée dans le temps. Ce résultat est la conséquence d'une libération ou d'un relargage lui aussi prolongé et élevé de principe actif contenu dans le pansement. Ces nouveaux pansements permettent ainsi un traitement plus rapide et plus efficace du patient.

Par ailleurs, on connaît de l'art antérieur un procédé de stérilisation de pansements par traitement à l'oxyde d'éthylène. Toutefois, ce type de traitement n'a jamais été jusqu'ici appliqué à des pansements à base d'oligosaccharides polysulfatés. En outre, il n'est ni mentionné ni suggéré dans l'art antérieur qu'un tel traitement permette d'allonger la durée de relargage d'un principe actif et d'augmenter la quantité totale de principe actif relargué, bien au contraire. L'art antérieur révèle que tous les procédés de stérilisation (par exemple, la radiostérilisation, la stérilisation par autoclave, ou même la stérilisation à l'oxyde d'éthylène) ont a priori un impact défavorable quant au relargage de principe actif contenu dans un pansement objet d'un tel traitement, soit parce que le type de stérilisation dégrade le principe actif lui-même, soit parce qu'il modifie les propriétés rhéologiques et/ou structurales de la masse élastomérique micro-adhérente, dans laquelle ou sur laquelle est incorporée le ou les principes actifs (Radiation effects on polypropylene/polybutylene blends, Richard J. Rolando, June 1993 Tappi Journal, Vol. 76, N°6 et Influence of processing conditions on medical material degradation/failure, Michael T. K. Ling et al., Antec 200 pages 2724 à 2730).

Résumé de l'invention

Selon un mode de réalisation préféré, la présente invention consiste en un pansement comprenant au moins une interface micro-adhérente, ladite interface micro-adhérente comprenant au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 oses, leurs sels et leurs complexes, ledit pansement ayant subi un traitement par de l'oxyde d'éthylène.

Selon un mode de mise en œuvre préféré, le composé oligosaccharidique polysulfaté est choisi parmi

- le sel de potassium du sucrose octasulfate,
- 10 - le sel d'argent du sucrose octasulfate,
- le complexe d'hydroxyaluminium du sucrose octasulfate.

Selon un mode de mise en œuvre préféré, le pansement comprend de 0,5 à 2 mg/cm², préférentiellement de 0,7 à 1,9 mg/cm², avantageusement de 0,9 à 1,7 mg/cm² de composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés de 1 à 4 oses, 15 leurs sels et leurs complexes.

Selon un mode de mise en œuvre préféré, la structure interface micro-adhérente est une composition adhésive élastomérique.

Selon un mode de mise en œuvre préféré, l'interface micro-adhérente comprend :

- 20 - 10 à 60 % en poids d'au moins une résine tackifiante,
- 2 à 20% en poids, de préférence 12 à 16 % en poids d'au moins un composé hydrocolloïde,
- 10 à 65 % en poids d'au moins une huile minérale plastifiante,
- 3 à 25 % en poids d'au moins un polymère élastomérique.

25 De façon préférée, la couche de masse adhésive élastomérique comprend :

- 0,05 à 1% en poids d'au moins un agent antioxydant,
- 10 à 60 % en poids d'au moins une résine tackifiante,
- 2 à 20% en poids, de préférence 12 à 16 % en poids d'au moins un composé hydrocolloïde,
- 30 - 10 à 65 % en poids d'au moins une huile minérale plastifiante,
- 3 à 25 % en poids d'au moins un polymère élastomérique,
- 1 à 15 % en poids d'au moins un agent stabilisant.

Selon un mode de mise en œuvre préféré, le pansement comprend de 1 à 15% en poids, et de préférence de 5 à 10% en poids, rapporté au poids total de l'interface

micro-adhérente, d'au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés de 1 à 4 oses, leurs sels et leurs complexes.

L'invention concerne également un pansement comprenant une interface micro-adhérente dans laquelle est incorporé ou sur laquelle est déposé au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 oses, leurs sels et leurs complexes, présentant une libération prolongée dudit composé, caractérisée par une dissolution supérieure ou égale à 4 % en 5h, supérieure ou égale à 5 % en 10h, supérieure ou égale à 5,5 % en 15h, supérieure ou égale à 6 % en 20h, telle que mesurée conformément à la méthode du sachet, dans un milieu de dissolution constitué de 40 mL de sérum physiologique.

10 Selon un mode de mise en œuvre préféré, le pansement présente une libération prolongée dudit oligosaccharide, caractérisée par une dissolution supérieure ou égale à 5 % en 5h, supérieure ou égale à 5,5 % en 10h, supérieure ou égale à 6 % en 15h, supérieure ou égale à 7 % en 20h, telle que mesurée conformément à la méthode du 15 sachet, dans un milieu de dissolution constitué de 40 mL de sérum physiologique.

Selon un mode de mise en œuvre préféré de l'invention, ladite interface micro-adhérente confère au pansement un pouvoir adhésif sur plaque d'acier compris entre 0,5 et 100 cN/cm, et de préférence compris entre 5 et 40 cN/cm.

20 Selon un autre mode de réalisation, l'invention consiste en un pansement, pour son utilisation dans la détersion ou la cicatrisation d'une plaie, pour son utilisation dans la prévention et le traitement des vergetures ainsi que dans la prévention et le traitement des cicatrices, notamment des cicatrices pathologiques.

Selon un dernier mode de réalisation, l'invention consiste en un procédé de 25 fabrication d'un pansement comprenant :

(a) le dépôt ou l'incorporation, respectivement sur ou dans l'interface micro-adhérente du pansement, d'au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 unités oses, leurs sels et leurs complexes,

(b) un traitement par de l'oxyde d'éthylène dudit pansement.

Selon un mode de mise en œuvre préféré l'étape (b) de traitement par de 30 l'oxyde d'éthylène comporte au moins les étapes suivantes :

- (i) une étape de pré-conditionnement,
- (ii) une étape d'exposition à l'oxyde d'éthylène,
- (iii) une étape de rinçage.

Selon un mode de mise en œuvre préféré :

- au cours de l'étape (i) de pré-conditionnement le pansement ou la couche active est soumis à une température allant de 25 à 60°C et un degré d'hygrométrie allant de 50 à 95% pendant une durée allant de 5 à 15h,

5 - l'étape (ii) comporte un traitement par de l'oxyde d'éthylène gazeux à une pression supérieure ou égale à 920 mBars dans une enceinte à un degré d'hygrométrie supérieur ou égal à 50, à une température supérieure ou égale à 30°C, et pendant une durée d'au moins 2 heures,

- l'étape (iii) comporte au moins deux séquences successives d'injection d'azote, suivie d'une détente.

10 Selon un dernier mode de réalisation l'invention consiste en un procédé de prévention et/ou de traitement cosmétique des vergetures, ou des cicatrices ou des lésions cutanées dues aux vergetures, ce procédé comprenant l'application sur la ou les zones de la peau concernées d'un pansement. Le même procédé étant applicable à la prévention et/ou au traitement cosmétique des cicatrices ou des lésions cutanées.

15

Description détaillée

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront plus clairement à la lecture de la description qui suit d'un mode de réalisation préféré de l'invention, donnée à titre d'exemple et en référence aux figures annexées.

20 De façon tout à fait surprenante, la Demanderesse a mis au point de nouveaux pansements comprenant une interface micro-adhérente à base d'oligosaccharides polysulfatés présentant une libération de principe actif prolongée et élevée.

25 Ces pansements sont obtenus par un procédé comprenant le dépôt ou l'incorporation, respectivement sur ou dans l'interface du pansement destinée à venir en contact avec la peau ou avec la plaie, d'au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 unités oses, ce procédé comprenant en outre un traitement par de l'oxyde d'éthylène.

30 Ces pansements comprennent au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 oses, et ils présentent un relargage prolongé et plus élevé en ces principes actifs, comparativement à des pansements n'ayant pas subi le traitement à l'oxyde d'éthylène.

Les pansements de l'invention comprennent et sont préparés à partir d'au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 unités d'oses, leurs sels et leurs complexes.

35 Les oligosaccharides susceptibles d'être utilisés dans la présente invention sont des oligomères formés de 1 à 4 unités monosaccharide, et de préférence de 1 ou 2 unités monosaccharide, généralement liées entre elles par liaison glycosidique alpha

ou bêta. En d'autres termes, il s'agit de mono, di, tri ou tétrasaccharides, et de préférence de mono ou disaccharides. Il n'y a pas de limitation particulière concernant la nature des unités oses de ces polysaccharides. De préférence, il s'agit de pentoses ou d'hexoses.

5 A titre d'exemples de monosaccharides, on peut citer le glucose, le galactose ou le mannose. A titre d'exemples de disaccharides, on peut citer le maltose, le lactose, le sucrose ou le tréhalose. A titre d'exemple de trisaccharide, on peut citer le mélécitose. A titre d'exemple de tétrasaccharide, on peut citer le stachyose. De préférence, l'oligosaccharide est un disaccharide, de préférence encore le sucrose.

10 Par "oligosaccharide polysulfaté", on entend un oligosaccharide dont au moins deux, et de préférence tous les groupes hydroxyle de chaque monosaccharide ont été substitués par un groupe sulfate. De préférence, l'oligosaccharide polysulfaté est le sucrose octasulfate.

15 Les oligosaccharides polysulfatés utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent se présenter sous forme de sels ou de complexes.

D'une manière générale, dans la présente demande, on inclut dans l'expression « oligosaccharides polysulfatés » les sels et les complexes de ces composés.

20 A titre d'exemple de sels, on peut citer les sels de métal alcalin tels que les sels de sodium, de calcium ou de potassium ; les sels de métal de transition tels que les sels d'argent, les sels de zinc, et les sels d'acide aminé.

A titre d'exemple de complexes, on peut citer les complexes avec l'hydroxyaluminium.

Des composés particulièrement préférés pour la mise en œuvre de l'invention sont les suivants :

25 - le sel de potassium du sucrose octasulfate,
- le sel d'argent du sucrose octasulfate,
- le complexe d'hydroxyaluminium du sucrose octasulfate communément désigné par le nom sucralate (pour sucrose aluminium sulfate).

30 De préférence le composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés de 1 à 4 oses, leurs sels et leurs complexes est mis en œuvre dans la fabrication du pansement sous forme micronisée.

35 Les composés décrits ci-dessus peuvent être utilisés seuls ou en mélange, ou encore en combinaison avec une (ou plusieurs) autre(s) substance(s) active(s) permettant d'induire ou d'accélérer la cicatrisation ou pouvant avoir un rôle favorable dans le traitement d'une plaie, ou pouvant traiter et/ou prévenir les vergetures ou les cicatrices, pathologiques ou non.

Parmi ces substances actives, on peut citer, en particulier, à titre d'exemples :

5 - les agents antibactériens tels que les sels ou complexes d'argent (tels les sulfates d'argent, les nitrates d'argent, les sulfamides d'argent ou encore les zéolites à base d'argent), les sels de zinc ou de cuivre, le métronidazole, la néomycine, les pénicillines, l'acide clavulanique, les tétracyclines, la mynacycline, la chlorotétracycline, les aminoglycosides, l'amikacine, la gentamicine, les probiotiques ;

10 - les antiseptiques tels que la chlorhexidine, le trichlosan, le biguanide, l'hexamidine, le thymol, le lugol, la povidone iodée, le chlorure de benzalkonium et de benzethonium ;

15 - les anti-douleurs tels que le paracétamol, la codéine, le dextropropoxyphène, le tramadol, la morphine et ses dérivés, les corticoïdes et leurs dérivés ;

20 - les anesthésiques locaux tels que la lidocaïne, la benzocaïne, la dibucaïne, le chlorhydrate de pramoxine, la bupivacaïne, la mépivacaïne, la prilocaine, l'étidocaïne ;

25 - les anti-inflammatoires comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine ou acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, le kétoprofène, le flurbiprofène, le diclofenac, l'acéclophénac, le kétorolac, le méloxicam, le piroxicam, le ténoxicam, le naproxène, l'indométacine, le naproxinod, le nimésulid, le célecoxib, l'étoricoxib, le parécoxib, le rofécoxib, le valdécoxib, la phénylbutazone, l'acide niflumique, l'acide méfénamique;

30 Bien entendu, les composés utilisés dans les pansements selon l'invention peuvent aussi être utilisés en association avec un ou plusieurs autres composés connus pour leur action dans la phase de détersio comme par exemple :

35 - des enzymes ;
- l'urée.

Les composés oligosaccharides polysulfatés utilisés dans les pansements selon l'invention peuvent aussi être utilisés en association avec un ou plusieurs autres composés connus pour le traitement des vergetures, tels que :

40 - les dérivés de l'acide rétinoïque
- les acides de fruits.

Les composés oligosaccharides polysulfatés utilisés dans les pansements selon l'invention peuvent aussi être utilisés en association avec un ou plusieurs autres composés connus pour leur action cicatrisante, tels que :

45 Le rétinol, la vitamine A, la vitamine E, la N-acétyl-hydroxyproline, les extraits de *centella asiatica*, la papaïne, les huiles essentielles de thym, de niaouli de romarin, de sauge, l'acide hyaluronique, l'allantoïne, l'urée, les enzymes

protéolytiques tels que la streptokinase, la tripsine ou la collagénase, des inhibiteurs de protéases.

Dans le cadre de la présente invention les composés oligosaccharides polysulfatés sont intégrés à un pansement par l'intermédiaire d'une masse d'enduction ou d'imprégnation constitutive de l'interface micro-adhérente.

Par pansement, on entend dans la présente invention tout dispositif médical de type pansement comprenant au moins une interface micro-adhérente.

Notamment l'invention s'applique aux pansements utilisés pour le traitement des plaies, et à ceux utilisés pour le traitement des cicatrices, aux patchs cosmétiques.

Le choix du pansement dépend du type de lésion à traiter. Par exemple, les pansements absorbants sont favorisés dans le cas du traitement de plaies car durant la phase de détersion celles-ci sont souvent très exsudatives.

De préférence, afin de favoriser une action rapide, ce composé oligosaccharidique polysulfaté (ou la masse d'enduction ou d'imprégnation le comprenant) est incorporé dans la couche du pansement qui vient en contact avec la peau ou déposé sur la surface du pansement qui vient en contact avec la peau.

De telles techniques de dépôt sont bien connues de l'homme de l'art et certaines sont par exemple décrites dans la demande de brevet WO 2006/007844.

Avantageusement, si le composé oligosaccharide polysulfaté n'est pas contenu dans une masse d'enduction ou d'imprégnation, celui-ci est déposé sur la surface de la couche destinée à venir au contact de la peau, couche qui aura subi une étape d'enduction ou d'imprégnation préalable à l'aide de la masse d'enduction ou d'imprégnation dépourvue du composé oligosaccharide polysulfaté :

- soit sous forme liquide, par exemple par vaporisation d'une solution ou suspension le comprenant ;

- soit sous forme solide, par exemple par tamisage et/ou projection d'une poudre le comprenant.

En revanche, dans la configuration où le composé oligosaccharide polysulfaté est compris au préalable dans une masse d'enduction ou d'imprégnation, celle-ci est déposée sur la surface de la couche destinée à venir au contact de la peau soit de façon continue (par enduction unie, par enduction pleine ou par enduction d'une trame) soit de façon discontinue (par stries d'enduction parallèles).

On peut également prévoir de formuler directement le composé oligosaccharide polysulfaté dans la composition d'une couche particulière du pansement au cours de la fabrication de celle-ci.

La quantité de composé oligosaccharide polysulfaté utilisée dans le pansement est adaptée en fonction de la cinétique de relargage recherchée. Avantageusement on

prévoit que le pansement comprenne de 0,5 à 2 mg/cm², préférentiellement de 0,7 à 1,9 mg/cm², avantageusement de 0,9 à 1,7 mg/cm² de principe actif oligosaccharide polysulfaté. Cette valeur est rapportée à la surface active du pansement, c'est-à-dire la surface destinée à relarguer du principe actif, les parties du pansement non actives, 5 également appelées « trottoir », étant généralement celles permettant la fixation de celui-ci autour de la zone à traiter.

Dans le cadre de son utilisation dans un élément de pansement, le composé oligosaccharide polysulfaté est incorporé en une quantité telle que la quantité de ce composé relarguée est comprise entre 70 et 140 µg/cm², et de préférence entre 80 et 10 130 µg/cm² au bout de 24 heures. Cette valeur est rapportée à la surface active du pansement.

Les pansements selon la présente invention comprennent au moins une structure interface micro-adhérente telle qu'une couche élastomérique sur laquelle est déposé, ou à laquelle est incorporé, l'oligosaccharide polysulfaté.

15 Parmi les pansements connus qui peuvent être utilisés dans le cadre de la présente invention, on peut mentionner par exemple:

Les films de polyuréthane, tels que par exemple les produits commercialisés par la société Smith&Nephew sous la marque Opsite®, ou par la société 3M sous la marque Tegaderm® ou encore par les Laboratoires URG0 sous la marque Optiskin®. 20 Ces pansements sont constitués d'un film mince (de l'ordre de 20 à 50 µm) transparent de polyuréthane adhésivé. Leur transparence permet un contrôle visuel de la zone à traiter. Ces films de polyuréthane sont semi-perméables, ils sont perméables aux échanges gazeux, et sont imperméables aux liquides et aux bactéries. Ils confèrent une protection mécanique vis-à-vis des phénomènes de frottement, friction et 25 cisaillement.

Les pansements hydrocellulaires, tels que par exemple les produits commercialisés par Mölnlycke sous la marque Mepilex® ou par Smith & Nephew sous la marque Allevyn®, ou encore par les Laboratoires URG0 sous la marque Cellosorb®. Ces pansements sont généralement constitués d'un support qui peut être 30 un film de polyuréthane ou un non tissé, d'une couche absorbante qui peut être une mousse de polyuréthane. La face destinée à venir en contact avec la plaie de cette couche absorbante peut être couverte d'une masse d'enduction micro-adhérente ou non. Ces pansements possèdent une capacité d'absorption élevée, par capillarité et/ou par rétention au sein de la structure hydrocellulaire.

35 Les pansements hydrofibres, tels que par exemple les produits commercialisés par Convatec sous la marque Aquacel®. Ces pansements sont des fibres non tissées d'hydrocolloïdes purs (carboxyméthylcellulose sodique). Ces pansements sont très

hydrophiles et se transforment en un gel cohésif au contact des exsudats. Ils possèdent une capacité d'absorption très élevée et permettent également de « piéger » les bactéries, contrôlant ainsi la contamination bactérienne.

Les alginates, tels que par exemple les produits commercialisés par Smith & Nephew sous la marque Algisite® ou par Coloplast sous la marque Seasorb® soft ou encore par les Laboratoires URG0 sous la marque Urgosorb®. Ces pansements se présentent généralement sous la forme de compresses ou de mèches. Ils sont constitués de polysaccharides naturels et gélifient au contact des exsudats. Ils possèdent une capacité d'absorption très élevée et peuvent également « piéger » les bactéries, contrôlant ainsi la contamination bactérienne.

Les pansements hydrocolloïdes, tels que par exemple les produits commercialisés par Convatec sous la marque Duoderm® ou par Coloplast sous la marque Comfeel® ou encore par les Laboratoires URG0 sous la marque Algoplaque® ou, dans une application grand public, par Johnson & Johnson sous la marque Compeed® ou encore par les Laboratoires URG0 sous la marque URG0® Ampoules. Ces produits sont généralement constitués d'un support qui est un film de polyuréthane et d'une masse élastomérique adhésive contenant des hydrocolloïdes. Ces pansements sont hydrophiles et la masse élastomérique adhésive qui contient les hydrocolloïdes se gélifie au contact des exsudats. Ils adhèrent à la peau saine, mais pas à la plaie.

Les pansements selon la présente invention, tels que ceux décrits précédemment, comprennent au moins une structure interface micro-adhérente telle qu'une couche élastomérique sur laquelle est déposé, ou à laquelle est incorporé, l'oligosaccharide polysulfaté. Cette interface micro-adhérente est destinée à venir en contact avec la peau ou avec la plaie.

Afin de ne pas altérer les tissus sains ou les berges de la plaie, notamment lors du retrait du pansement, on préfère un adhésif ayant la propriété d'adhérer à la peau sans adhérer à la plaie. A titre d'exemple d'un tel adhésif, on peut ainsi citer les adhésifs à base d'élastomères de silicium ou de polyuréthane, tels que les gels de silicium ou de polyuréthane et les adhésifs hydrocolloïdes.

De préférence les pansements de l'invention comprennent une interface micro-adhérente choisie parmi les couches de masse ou de composition adhésive élastomérique, dans laquelle sont incorporés le ou les composés oligosaccharide polysulfaté.

De telles compositions adhésives élastomériques sont constituées d'une matrice élastomérique à base d'un ou de plusieurs élastomères choisis parmi les polymères séquencés poly(styrène-oléfine-styrène) en association avec un ou plusieurs composés choisis parmi les huiles plastifiantes, telles que les huiles minérales, mais aussi associé 5 à des résines tackifiantes, ou encore à une quantité, de préférence faible d'hydrocolloïde (de 3 à 20% en poids) comme par exemple la carboxyméthylcellulose de sodium et, si nécessaire, des antioxydants.

Les formulations de telles masses adhésives élastomériques sont bien connues et décrites par exemple dans la demande de brevet FR 2 916 356.

10 Le composé oligosaccharide polysulfaté est utilisé de préférence en une quantité comprise entre 1 et 15% en poids, et de préférence encore entre 5 et 10% en poids, rapportée au poids total de la composition adhésive.

15 De façon avantageuse, dans le pansement selon l'invention la couche de masse adhésive élastomérique comprend notamment les éléments suivants : un composé élastomérique, un hydrocolloïde, au moins une résine tackifiante et au moins une huile plastifiante. En outre, elle comprend au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés de 1 à 4 oses, leurs sels et leurs complexes.

20 La couche de masse adhésive élastomérique permet de former une couche d'interface micro-adhérente constituée par une matrice lipido-colloïde permettant de faciliter la pose mais aussi le retrait et le positionnement atraumatique du pansement. Cette fixation provisoire peut également aider le personnel soignant ou l'utilisateur à fixer le pansement à l'aide d'autres moyens de fixation, e.g. à recouvrir le pansement d'un moyen de contention ou d'un ruban adhésif. Dans ce cas, la couche d'interface peut être choisie de telle sorte que le pansement présente un pouvoir adhésif sur 25 plaque d'acier compris entre 0,5 et 100 cN/cm, de préférence entre 5 et 40 cN/cm. Ce pouvoir adhésif est mesuré selon la méthode EN 1939 dans laquelle un échantillon de pansement de 20 mm de large et 150 mm de long est posé sur une plaque d'acier et dans laquelle on mesure, au bout de 10 minutes, le pouvoir adhésif avec un dynamomètre à une vitesse de traction de 100 mm/min avec un angle de 90°.

30 Par composé élastomérique, on entend tous les polymères séquencés poly(styrène-oléfine-styrène) triblocs, éventuellement associés à des copolymères diblocs. Les copolymères triblocs peuvent être des copolymères séquencés poly(styrène-éthylène-butylène-styrène), appelés aussi SEBS, vendus sous la dénomination Kraton G1651®,

5 Kraton G1654® ou encore Kraton G1652®. Les copolymères diblocs peuvent être des copolymères séquencés poly(styrène-éthylène-propylène-styrène), appelés aussi SEPS. Le composé élastomérique peut également être choisis parmi les élastomères appartenant à la famille des copolymères triblocs poly(styrène-isoprène-styrène) (en abrégé : poly(SIS)) et les mélanges de copolymères triblocs poly(SIS) et de copolymères diblocs poly(styrène-isoprène).

10 Par hydrocolloïdes, on entend tout composé hydrocolloïdique approprié, comme par exemple, la pectine, les alginates, les gommes végétales naturelles (gomme de Karaya), les dérivés de cellulose tels que les carboxyméthylcelluloses et leurs sels de métal alcalin (les sels de sodium ou de calcium de carboxyméthylcellulose connus sous la référence de CMC Blanose 7H4XF®), ainsi que les polymères synthétiques à base de sels de l'acide acrylique superabsorbant, comme entre autres les produits commercialisés par la société BASF® sous la 15 dénomination Luquasorb 1003®, ou par la société CIBA Speciality Chemicals® sous la dénomination Salcare SC91®, ainsi que les mélanges de ces composés. Ces hydrocolloïdes sont avantageusement mis en œuvre sous forme de particules pour la préparation de la composition adhésive.

20 Les résines tackifiantes entrant dans la composition des masses adhésives hydrocolloïdes sont choisies notamment parmi les polyisobutylènes à bas poids moléculaire. De façon générale, on préfère l'utilisation de résines hydrogénées telles que les résines Escorez® de la série 5000, et encore plus préférentiellement, la résine Escorez 5380®.

25 Parmi les huiles plastifiantes utilisables pour la mise en œuvre de l'invention, on peut citer notamment les huiles minérales, les polybutènes ou encore les dérivés de phtalate. De manière préférentielle, on utilise une huile plastifiante minérale choisie parmi les produits commercialisés par la société Shell® sous la dénomination Ondina 917®, Ondina 919® ou encore Ondina 933®. Selon un mode de réalisation particulier, une quantité d'huile Ondina® choisie peut être substituée par une quantité équivalente en vaseline Codex A® commercialisée par la société Aiglon®.

30 La couche de masse adhésive hydrocolloïde peut comprendre des composés supplémentaires tels qu'un antioxydant, un agent stabilisant et un composé plastifiant.

Par « antioxydant », on entend toute molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques. L'antioxydant pourra être choisi parmi les

antioxydants phénoliques, comme par exemple les produits commercialisés par la société CIBA-GEIGY® sous la dénomination Irganox 1010®, Irganox 565® et Irganox 1076® ainsi que les antioxydants souffrés, comme par exemple le dibutyldithiocarbamate de zinc commercialisé par la société AKZO® sous la 5 dénomination PERKACIT ZDBC®. Préférentiellement, l'antioxydant utilisé sera l'Irganox 1010®.

Par agent stabilisant, on entend tout composé permettant d'optimiser la vitesse de gélification, la mouillabilité voire même le relargage d'actifs éventuellement présents dans la composition, tel que le polymère SEPINOV® EMT 10 commercialisé 10 par la société SEPPIC, également connu sous la dénomination de copolymère de sel de l'acide 2-méthyl-2[(1-oxo-2-propényl)amino]-1-propanesulfonique et de l'ester 2-hydroxyéthyle de l'acide propénoïque.

De préférence, outre le ou les oligosaccharides polysulfatés, la couche de masse adhésive élastomérique consiste essentiellement en :

15 10 à 60 % en poids d'au moins une résine tackifiante,

2 à 20% en poids, de préférence 12 à 16 % en poids d'au moins un composé hydrocolloïde,

10 à 65 % en poids d'au moins une huile minérale plastifiante,

3 à 25 % en poids d'au moins un polymère élastomérique.

20 De préférence, si le composé oligosaccharide polysulfaté est compris dans la couche de masse adhésive élastomérique, cette dernière consiste essentiellement en :

10 à 60 % en poids d'au moins une résine tackifiante,

2 à 20% en poids, de préférence 12 à 16 % en poids d'au moins un composé hydrocolloïde,

25 10 à 65 % en poids d'au moins une huile minérale plastifiante,

3 à 25 % en poids d'au moins un polymère élastomérique,

1 à 15 % en poids d'oligosaccharide polysulfaté.

De façon préférée, outre le ou les oligosaccharides polysulfatés, la couche de masse adhésive élastomérique consiste essentiellement en :

30 0,05 à 1% en poids d'au moins un agent antioxydant,

10 à 60 % en poids d'au moins une résine tackifiante,

2 à 20% en poids, de préférence 12 à 16 % en poids d'au moins un composé hydrocolloïde,

10 à 65 % en poids d'au moins une huile minérale plastifiante,
3 à 25 % en poids d'au moins un polymère élastomérique,
1 à 15 % en poids d'au moins un agent stabilisant.

De façon préférée, si le composé oligosaccharide polysulfaté est compris dans
5 la couche de masse adhésive élastomérique, cette dernière consiste essentiellement
en :

0,05 à 1% en poids d'au moins un agent antioxydant,
10 à 60 % en poids d'au moins une résine tackifiante,
2 à 20% en poids, de préférence 12 à 16 % en poids d'au moins un composé
10 hydrocolloïde,

10 à 65 % en poids d'au moins une huile minérale plastifiante,
3 à 25 % en poids d'au moins un polymère élastomérique,
1 à 15 % en poids d'au moins un agent stabilisant,
1 à 15 % en poids d'oligosaccharide polysulfaté.

15 Dans le cadre de la présente invention, la couche d'interface micro-adhérente, également appelée parfois masse micro-adhérente peut éventuellement être associée à au moins un des composés choisis parmi le groupe constitué d'une couche support, d'une couche absorbante, et d'un voile non absorbant. De préférence, la couche d'interface micro-adhérente est associée soit à une couche absorbante seule, soit à une
20 couche support, un voile non absorbant et une couche absorbante, soit à une couche support seul, ou encore soit à une couche support et une couche absorbante.

Par « couche support », on entend une couche qui, dans le cadre de la présente invention, peut être constitué de matériaux polymériques de nature variée tels qu'un polyamide, polyuréthane, polyester, polyéther, polychlorure de vinyle, polychlorure 25 de vinylidène, alcool polyvinylique, polyacétate de vinyle, polystyrène, fluorure polyvinylique, une polyoléfine comme par exemple un polyéthylène ou un polypropylène, un matériau à base de copolymère de polyéther polyester, de copolymère de polyester ou polyéther polyuréthane, de copolymère polyéther polyamide.

30 La couche support peut être formée d'un tissu de fils en matériau flexible et très peu extensible et non élastique. Ce support se présente sous forme d'un tissu à mailles larges ouvertes et peut être obtenu par des procédés de tissage ou de tricotage permettant de former des mailles ouvertes de taille régulière, carrées ou polygonales. Dans le cas d'un tissage, les mailles peuvent être fixées au moyen de fils de tour afin

d'obtenir une bonne stabilité dimensionnelle. La dimension des mailles est telle que la surface unitaire des ouvertures est de l'ordre de 0,2 à 10 mm², préférentiellement 0,5 à 10 mm² et plus préférentiellement 0,5 à 3 mm², le taux d'ouverture du tissu (rapport de la surface ouverte sur la surface totale) étant de l'ordre de 50 à 90 %. Le fil utilisé pour fabriquer le tissu est préférentiellement un fil continu à filaments, très peu extensible et non élastique, l'extensibilité ou l'allongement à la rupture étant inférieure à 35 %. Par fil continu à filaments, on entend un fil formé de un ou plusieurs filaments longs retords ; le choix de filaments longs permet d'éviter les fibres courtes qui risquent de se détacher du support et venir se disperser près de la surface de contact avec la plaie.

10 Pour la même raison, le matériau constitutif des fils est de préférence de type hydrophobe, de nature artificielle ou synthétique ; ces constituants, comme par exemple les polyesters, les polyamides, les acétates de cellulose permettent d'obtenir des filaments longs et des fils présentant beaucoup moins de fibrilles que les fils obtenus à partir de fibres courtes par exemple. Le choix de certains matériaux synthétiques tels que des polyesters donne également la possibilité de thermofixer la structure à mailles larges du support. Le tissu à mailles larges est préférentiellement réalisé avec des fils de même nature, mais on peut utiliser aussi des tissus fabriqués par exemple avec des fils de chaîne et des fils de trame qui seraient de nature différente. La nature du fil est, par exemple, un polyester de type polyéthyltéraphthalate, un polyamide ou un acétate de cellulose ; on utilise de préférence un tissu à mailles larges thermofixées en fils continus de polyester (Tergal ou polyéthyltéraphthalate), par exemple des tissus commercialisés sous le nom de marquisette, grammant environ 20 à 80 g/m² et préférentiellement 30 à 80 g/ m². Ces tissus pratiquement non extensibles dans les directions chaîne ou trame présentent l'avantage de se travailler plus facilement que les tissus élastiques et on obtient un enrobage plus régulier des fils.

15

20

25

La couche support peut être adhésivée ou non sur la face destinée à venir en contact avec la peau ou la plaie.

La couche support peut être monocouche ou multicouche, comme par exemple un film bicouche dont la seconde couche forme la surface opposée à celle destinée à venir en contact avec la peau ou la plaie. Cette seconde couche peut être constituée d'un matériau polymérique de même nature que ceux mentionnés précédemment ou bien encore de papiers siliconés ou non.

Préférentiellement, la couche support peut être constituée d'un film continu et d'une armature ajourée enduite d'un gel de silicium adhésif du type polydiméthylsiloxane, commercialisée sous la référence Novésil® par la société Zodiac®.

Dans ce cas, la couche peut être constituée d'un film ou d'un complexe quelconque intégrant un film. Parmi les films utilisables, on peut citer à titre d'exemple les films en polyuréthane, en polyétheruréthane, en polyétheramide, ou en polyétherester.

5 L'armature quant à elle, peut être constituée de tout matériau ajouré tels un film perforé, un filet thermoplastique, un tissé, un tricot, ou un non tissé, de préférence élastique pour une meilleure tenue du pansement sur la peau. Un film perforé peut être par exemple en polyéthylène ou en polypropylène. Un textile tissé peut être par exemple en polyéthylène téréphthalate ou en polyamide.

10 Par couche absorbante, on entend au sens de la présente invention tout matériau ou association de matériaux utilisés pour la réalisation d'une couche absorbante dans le domaine des pansements ou des produits d'hygiène, telles les couches culotte.

15 Parmi ces matériaux, on peut citer les mousses absorbantes hydrophiles, par exemple à base de polyuréthane, des matériaux textiles notamment des tissés et des non tissés à base de fibres absorbantes ou de fibres gélifiantes, des matériaux superabsorbants par exemple à base de polymères acryliques notamment sous forme de particules ou de fibres, des compositions de préférence adhésives contenant des particules d'hydrocolloïdes et des hydrogels.

20 A titre d'exemple de couche absorbante, on peut citer les mousses commercialisées par les sociétés CORPURA et RYNEL respectivement sous les références MCF03 et L 00562-B.

Une catégorie de non tissé est représentée par les non tissés à base de fibres de cellulose.

25 Ces non tissés peuvent aussi incorporer des particules de polymères superabsorbants couramment désignées sous le terme de SAP tels des polymères acryliques (polyacrylates de sodium) dans une proportion comprise entre 10 et 60% en poids du poids total de la compresse afin d'augmenter leur capacité d'absorption. De même, afin de favoriser l'intégrité du non tissé lors de l'absorption, les fibres absorbantes peuvent être associées à des fibres non absorbantes telles des fibres thermo-liantes ou liées entre elles à l'aide de latex tel un latex EVA. Tous ces non tissés absorbants sont bien connus de l'homme du métier et désignés sous les termes de "hybrid bonded" ou "multibonded" airlaid (voir par exemple WO95/30394 ou WO94/10954).

35 Accessoirement, on peut utiliser comme couche absorbante une combinaison des différents non tissés cités précédemment.

5 L'utilisation de non tissés à base de fibres gélifiantes est aussi bien connue de l'homme de l'art. On peut citer, à titre d'exemple, comme fibres gélifiantes les fibres à base d'acide hyaluronique, de chitosan, de pectine, d'alginate, de carboxyméthylcellulose de sodium, de carboxyméthylcellulose de sodium associée aux alginate, de fibres de cellulose chimiquement modifiées, en particulier carboxyméthylées, ou les fibres à base de polymères super-absorbants.

A titre d'exemple, on peut citer les fibres commercialisées sous les dénominations Lanseal F.

10 Comme précédemment ces fibres gélifiantes peuvent être associées à d'autres types de fibres pour améliorer les propriétés du non tissé comme par exemple des fibres thermo-liantes.

15 De tels non tissés et les différentes fibres qui peuvent les composer sont décrits par exemple dans les demandes de brevet suivantes : WO 2007/025546, WO 2007/08531, WO 93/12275, WO 00/01425, WO 94/16746, WO 95/19795, EP 878 204, EP 1 435 247 ou WO 86/01400.

Par super-absorbant on entend ici des polymères sous formes de poudres, de fibres ou tout autre forme qui au contact des liquides biologiques gélifiant.

20 Des polymères hydrophiles sous forme de particules présentant des propriétés super-absorbantes sont décrits par exemple dans la demande US 4, 102, 340. En particulier des matériaux absorbants comme les polyacrylamides réticulés sont utilisés pour cela. Des particules super-absorbantes préférées sont composées d'acide polyacrylique réticulé partiellement neutralisé. On peut citer à titre d'exemples les produits commercialisés par la société BASF sous la dénomination LUQUASORB ou ceux commercialisés par la société Ciba Speciality Chemicals sous la dénomination 25 SALCARE.

Ces super-absorbants sont utilisés de façon générale en association avec des fibres de cellulose comme décrits précédemment ou incorporés dans des compositions de préférence adhésives utilisées dans les pansements hydrocolloïdes.

30 La couche absorbante peut aussi se composer de ces super-absorbants, seuls ou incorporés entre 2 couches de distribution, ou à un non tissé de fibres absorbantes comme par exemple des fibres de cellulose ou de viscose (voir EP 358412 ou US 6 096 942).

35 Par voile non absorbant, on entend un voile intercalé entre la mousse absorbante et le support, et destiné à les assembler. Ce moyen de fixation est nécessaire car la surface du support enduite d'un gel de silicone adhésif n'adhère pas de façon suffisante à la mousse absorbante, en particulier en milieu humide.

Le voile intercalé entre la mousse absorbante et le support est non tissé, non absorbant, et de faible grammage. Le non tissé peut être choisi parmi tout type de non tissé couramment utilisé dans le domaine de l'hygiène et des pansements, notamment un non tissé filé lié (Spun laid), cardé (Carded) ou aiguilleté (Spun lace).

Il peut être constitué de fibres de polyamide, de polyester, de polyuréthane et/ou de polyoléfines. Selon un mode de réalisation le voile comprend des fibres de polyéthylène. Les fibres peuvent être monocomposants, ou bicomposants de type cœur/écorce ou côté-à-côte. On choisira par exemple un non tissé spun laid, de préférence de type spunbond.

Le voile non absorbant est de préférence constitué de fibres hydrophobes, mais il peut aussi être constitué de fibres hydrophiles et avoir subi un traitement pour le rendre hydrophobe. Le voile peut être constitué de plusieurs couches, dans la mesure où sa porosité est suffisante, la couche venant au contact du gel de silicone adhésif étant non absorbante et de préférence hydrophobe.

Le voile est fixé à la mousse absorbante sur toute sa surface, ou de préférence seulement sur sa périphérie par les technologies classiques de fixation telles que la chaleur, les ultrasons, la haute fréquence, ou par des adhésifs.

Selon l'invention, le pansement comprenant au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 unités oses, leurs sels et leurs complexes est fabriqué par un procédé comprenant au moins un traitement à l'oxyde d'éthylène. Ce traitement à l'oxyde d'éthylène est avantageusement appliqué au pansement complet.

De préférence, ce procédé comporte au moins 3 étapes :

- (i) une étape de pré-conditionnement,
- (ii) une étape d'exposition à l'oxyde d'éthylène,
- (iii) une étape de rinçage.

L'étape (i) de pré-conditionnement consiste à soumettre le pansement à une température allant de 25 à 60°C et un degré d'hygrométrie allant de 50 à 95%.

De préférence durant cette étape la température est de 30 à 55°C, avantageusement de 35 à 50°C, de préférence de 40 à 45°C. De préférence durant cette étape le degré d'hygrométrie est de 55 à 90%, préférentiellement de 60 à 80%, préférentiellement de 65 à 75%. La durée du traitement est avantageusement comprise entre 5 et 15h, de préférence de 9 à 12h. De façon connue, l'étape de conditionnement peut être mise en œuvre dans une chambre climatique conditionnée, comme par exemple dans une étuve.

Les pansements sont ensuite transférés dans une autre chambre, laquelle est soumise à une injection d'azote gazeux puis à une injection d'oxyde d'éthylène ou

bien à une injection simultanée de ces deux gaz, pour obtenir une pression finale comprise entre 920 et 960 mBars ; la pression partielle d'oxyde d'éthylène étant quant à elle comprise entre 300 et 550 mBars, cette dernière pouvant être contrôlée par la masse d'oxyde d'éthylène introduite dans l'étuve.

5 De préférence, le degré d'hygrométrie dans la chambre de traitement de l'étape (ii) est supérieur ou égal à 50%.

Avantageusement le % relatif $[N2]/[OE]$ (en mole) de N2 et d'oxyde d'éthylène (OE) injecté dans la chambre vérifie :

$$0,85 \leq [N2]/[OE] \leq 2,15$$

10 La masse d'oxyde d'éthylène peut être contrôlée de façon indirecte, c'est-à-dire à l'aide d'un débitmètre massique ou volumique ou par simple pesée.

Avantageusement, l'étape (ii) comporte une élévation de la température à un niveau supérieur ou égal à 30°C, de préférence supérieur ou égal à 35°C, 15 avantageusement supérieur ou égal à 40°C pendant une durée d'au moins 2 heures, de préférence au moins 4 heures, avantageusement au moins 6 heures. Cette élévation de température est appliquée de façon simultanée au maintien sous pression d'oxyde d'éthylène du pansement. La dernière étape (iii) consiste alors à effectuer un ou plusieurs rinçages, par injection d'azote dans la chambre, suivie d'une détente. De 20 préférence on effectue au moins deux rinçages successifs. De préférence l'injection d'azote est effectuée à une pression supérieure ou égale à 920 mBars.

Il s'agit, selon un mode de réalisation préféré de l'invention, d'un pansement comportant au moins une couche à base d'au moins un composé oligosaccharide polysulfaté possédant 1 à 4 oses, traité à l'oxyde d'éthylène, présentant une libération 25 prolongée dudit oligosaccharide, caractérisée par une dissolution supérieure ou égale à 4 % en 5h, supérieure ou égale à 5 % en 10h, supérieure ou égale à 5,5 % en 15h, supérieure ou égale à 6 % en 20h, telle que mesurée conformément à la méthode du sachet, dans un milieu de dissolution constitué de 40 mL de sérum physiologique.

Avantageusement, le pansement de l'invention présente une libération 30 prolongée dudit oligosaccharide, caractérisée par une dissolution supérieure ou égale à 5 % en 5h, supérieure ou égale à 5,5 % en 10h, supérieure ou égale à 6 % en 15h, supérieure ou égale à 7 % en 20h, telle que mesurée conformément à la méthode du sachet, dans un milieu de dissolution constitué de 40 mL de sérum physiologique.

De façon avantageuse, ladite interface micro-adhérente confère au pansement un pouvoir adhésif sur plaque d'acier compris entre 0,5 et 100 cN/cm, et de préférence compris entre 5 et 40 cN/cm. Ce pouvoir adhésif est mesuré selon la méthode EN 1939.

5 La méthode du sachet comporte les étapes suivantes : découpage d'échantillons de pansement et incorporation dans un sachet perméable, introduction de ceux-ci dans un récipient et mise en contact avec du sérum physiologique ; récupération du liquide au bout d'une durée déterminée ; mesure de la quantité de principe actif dans le liquide.

10 L'invention concerne encore un pansement tel que décrit ci-dessus, pour son utilisation en tant que dispositif médical. Selon un mode de réalisation, le pansement de l'invention est utilisé dans la détersión d'une plaie. Selon un mode de réalisation, le pansement de l'invention est utilisé pour favoriser la cicatrisation de la plaie. La présente invention concerne une méthode de traitement des plaies qui comprend 15 l'utilisation d'un pansement tel que décrit ci-dessus. Dans le cadre de cette méthode de traitement, ce pansement est appliqué sur la plaie. L'invention concerne en particulier la détersión et la cicatrisation des brûlures et plaies aiguës ou chroniques. Elle concerne notamment la détersión et/ou la cicatrisation des brûlures, des radiodermites, des irritations d'origines diverses, des dermites, des écorchures, des éraflures, des 20 égratignures, des coupures, des ulcères de jambes, des escarres, des plaies dues à un diabète, de l'acné cicatriciel, des ampoules, des chéilites, de l'eczéma, des érythèmes fessiers, des dermatoporoses.

25 L'activité d'agent de détersión des composés utilisés dans les pansements selon l'invention a été mise en évidence notamment dans le document FR 2 956 322. L'activité d'agent cicatrisant et/ou d'agent anti-inflammatoire des composés utilisés dans les pansements selon l'invention a été mise en évidence notamment dans le document FR 2 824 474.

30 La méthode de traitement des plaies selon l'invention est particulièrement avantageuse dans le cadre de la détersión autolytique, où le pansement absorbant, couramment utilisé dans cette technique, permet d'obtenir un produit optimal qui combine absorption des débris et action de dégradation du tissu fibrineux.

35 Selon un autre mode de réalisation, le pansement de l'invention est utilisé dans la prévention et le traitement des vergetures. En effet, les composés de type oligosaccharide polysulfaté ont montré une efficacité significative dans la prévention

et le traitement des vergetures comme décrit dans la demande déposée sous le numéro FR 11 56431. Les pansements de l'invention peuvent être utilisés avant ou durant ou après la phase de formation des vergetures pour prévenir, éviter, retarder et/ou diminuer l'apparition sur la peau de cicatrices ou lésions dues aux vergetures. Ces 5 cicatrices ou lésions ne présentent pas un caractère pathologique mais ont un aspect disgracieux. En particulier les pansements de l'invention peuvent être utilisés de façon préventive chez des individus présentant un risque élevé de développer des vergetures (grossesse notamment). Ils peuvent également être utilisés de façon postérieure à la formation des vergetures pour réduire, diminuer, atténuer et/ou faire disparaître les 10 cicatrices ou lésions cutanées dues aux vergetures. L'invention a encore pour objet un procédé de prévention et/ou de traitement cosmétique des vergetures, ou des cicatrices ou des lésions cutanées dues aux vergetures, ce procédé comprenant l'application sur la ou les zones de la peau concernées d'un pansement selon l'invention. Selon l'invention, cette application peut avoir lieu avant, pendant ou après la formation des 15 vergetures.

Selon un autre mode de réalisation, le pansement de l'invention est utilisé dans la prévention et le traitement des cicatrices, notamment des cicatrices pathologiques, telles que par exemple les cicatrices d'acné, les cicatrices consécutives à une intervention chirurgicale, des cicatrices de cryothérapie, des cicatrices post acte de 20 dermatologie esthétique, en particulier les cicatrices hypertrophiques, rétractiles. En effet, les composés de type oligosaccharide polysulfaté ont montré une efficacité significative dans la prévention et le traitement des cicatrices comme décrit dans la demande déposée sous le numéro FR 11 56 436. Les pansements de l'invention peuvent être utilisés avant ou durant ou après la phase de formation des cicatrices pour 25 prévenir, éviter, retarder et/ou diminuer l'apparition sur la peau des cicatrices. L'invention concerne notamment les cicatrices ou lésions ne présentant pas un caractère pathologique mais ayant un aspect disgracieux. En particulier les pansements de l'invention peuvent être utilisés de façon préventive chez des individus présentant un risque élevé de développer des cicatrices (acné notamment). Ils peuvent 30 également être utilisés de façon postérieure à la formation des cicatrices pour réduire, diminuer, atténuer et/ou faire disparaître les cicatrices ou lésions cutanées. L'invention a encore pour objet un procédé de prévention et/ou de traitement cosmétique des cicatrices ou des lésions cutanées, ce procédé comprenant l'application sur la ou les zones de la peau concernées d'un pansement selon l'invention. Selon l'invention, cette 35 application peut avoir lieu avant, pendant ou après la formation des cicatrices ou des lésions cutanées.

La mise en œuvre des composés oligosaccharide polysulfaté dans des pansements permettant leur relargage prolongé augmente l'efficacité de ces principes actifs par rapport aux différents modes de mise en œuvre connus de l'art antérieur.

Enfin, un dernier mode de réalisation de l'invention consiste en un procédé de 5 traitement à l'oxyde d'éthylène d'un pansement tel que ceux qui ont été décrits ci-dessus pour augmenter le relargage en oligosaccharides polysulfatés contenu dans l'édit pansement.

Figures

10 - La figure 1 est une représentation graphique des profils de dissolution non cumulés et évalués en % de principe actif relargué à partir des pansements décrits à l'exemple 1 et à l'exemple 2.

- La figure 2 est une représentation graphique des profils de dissolution non cumulés et évalués en $\mu\text{g/mL}$ de principe actif relargué à partir des pansements décrits à l'exemple 1 et à l'exemple 2.

15 - La figure 3 est une représentation graphique des profils de dissolution cumulés et évalués en % de principe actif relargué à partir des pansements décrits à l'exemple 1 et à l'exemple 2.

- La figure 4 est une représentation graphique des profils de dissolution cumulés et évalués en $\mu\text{g/mL}$ de principe actif relargué à partir des pansements décrits 20 à l'exemple 1 et à l'exemple 2.

Sur l'ensemble des figures, E1 fait référence au pansement de l'exemple n°1 (selon l'invention) et E2 au pansement de l'exemple n°2 (comparatif).

Partie expérimentale

I- Protocoles expérimentaux :

25 Protocole A : Fabrication et composition d'un pansement comprenant du sel de potassium de sucre octasulfate dans une couche de composition hydrocolloïde

Le pansement comprend une couche d'interface micro-adhérente à base d'hydrocolloïde, une mousse absorbante, un non tissé airlaid, un voile non absorbant de polyéthylène, et un support enduit de gel de silicone adhésif.

30 Les matériaux suivants sont utilisés :

- Le support est un tricot de polyester 40 g/m^2 enduit d'une masse silicone (200 g/m^2), qui a été laminé sur un film de polyuréthane de $30 \mu\text{m}$ d'épaisseur présentant un taux de transmission de vapeur d'eau supérieur à $10\,000 \text{ g/m}^2/24$ heures. Ce support présente une épaisseur de l'ordre de $300 \mu\text{m}$ et une MVTR de l'ordre de 35 $5000 \text{ g/m}^2/24$ heures.

- Le voile non absorbant est un non tissé polyéthylène de 40 g/m^2 vendu sous la référence Vilmed[®] LSO 1040 WEISS par Freudenberg.

- La mousse absorbante est une mousse de polyuréthane hydrophile de 3 mm vendue par CORPURA sous la référence MCF 03.

- Un non tissé absorbant est inséré entre le voile et la mousse : c'est un non tissé airlaid (200 g/m²) contenant un polymère super-absorbant de chez EAM Corporation vendu sous la référence Novathin®.

5 - Le protecteur pelable de 50 microns d'épaisseur en PET silico-fluoré est constitué de 2 parties ou ailettes se recouvrant sur la partie centrale de l'interface positionnée sur la plaie du patient; il est fourni par la société SILICONATURE qui le commercialise sous la référence SILFLU® M1R88001.

10 Le pansement est fabriqué selon le procédé suivant :

- Préparation de la couche d'interface et enduction sur la mousse absorbante :

On prépare la composition suivante, exprimée en pourcentage en poids par rapport au poids total:

15 - Huile minérale commercialisée par la société Shell sous la dénomination Ondina® 917 : 32,7%

- Sel de sodium de carboxyméthylcellulose commercialisé par la société AQUALON sous la dénomination CMC Blanose® 7H4XF : 14%

20 - Copolymère séquencé de poly(styrène-éthylène-butylène) commercialisé par la société KRATON sous la dénomination KRATON® G 1654 : 6%

- Antioxydant commercialisé sous la dénomination IRGANOX® 1010 par la société CIBA SPECIALTY CHEMICALS : 0,1%

25 - Copolymère de sel de l'acide 2-méthyl-2[(1-oxo-2-propényl)amino]-1-propanesulfonique et de l'ester 2-hydroxyéthyle de l'acide propénoïque (agent de relargage) commercialisé par la société SEPPIC sous la dénomination SEPINOV® EMT 10 : 5%

- Résine tackifiante commercialisée par la société EXXON CHEMICALS sous la dénomination ESCOREZ® 5380 : 35%.

- Sel de potassium de sucrose octasulfate sous forme micronisé : 7.5%.

30 On a introduit l'huile minérale, l'hydrocolloïde, et l'élastomère, le KSOS puis l'antioxydant et l'agent de relargage et enfin la résine tackifiante portés à une température comprise entre 100 et 110°C dans un malaxeur MEL G-40, de manière à obtenir un mélange homogène.

Le mélange précédent est enduit de façon discontinue en une quantité de 170 g/m² (± 40) sur la mousse polyuréthane hydrophile.

- Assemblage des couches:
- La feuille de voile de polyéthylène subit un traitement Corona dans les 5 conditions suivantes.
 - Puissance du générateur : 570 watts
 - Nombre d'électrodes/largeur : 3/0,25 m
 - Réglage de l'entrefer : 2 mm
 - Vitesse de défilement : 2 m/minute
- 10 - Avant que les effets du traitement Corona aient, en partie, disparu, on soude sur une largeur de 2 mm avec une soudeuse manuelle AMIS sur un seul côté le voile et la mousse de polyuréthane hydrophile ; le non tissé absorbant est ensuite inséré entre la mousse et le voile.
 - Les trois derniers scellages sont effectués dans les mêmes conditions que 15 précédemment de manière à former un carré de 8 cm x 8 cm, puis les bords du complexe assemblé sont découpés.
 - Le support est découpé selon un carré de 15 cm x 15 cm, puis assemblé au complexe précédent par calandrage avec un rouleau de 10 kg, dans deux directions perpendiculaires.
- 20 - On procède ensuite à la découpe du pansement final 13 cm x 13 cm, en arrondissant les coins.

- Protocole B : Procédé de traitement d'un pansement à l'oxyde d'éthylène

Les pansements réalisés selon le protocole A, sont introduits dans des 25 chambres climatiques conditionnées à une température oscillant entre 36 et 50°C, préférentiellement de 43°C et d'hygrométrie comprise entre 62 et 80%, préférentiellement de 70%, pendant une durée de 12h. Cette étape de pré-conditionnement permet d'optimiser le temps de séjour en phase active, c'est-à-dire, le temps que passeront les pansements par la suite sous pression d'oxyde d'éthylène.

30 Dans un second temps, les pansements sont transférés dans une autre chambre conditionnée. La seconde chambre présente un vide initial de 70 mbar, avant toute injection préalable de vapeur d'eau, afin d'obtenir un niveau d'hygrométrie de l'ordre de 50%. Par la suite, une première injection d'azote (N₂) est réalisée sous une pression partielle de 360 mbars. Dans le même temps, de l'oxyde d'éthylène gazeux 35 est injecté sous une pression partielle de 920 mbars, et enfin une deuxième injection d'azote est réalisée, amenant la pression partielle à une valeur de 930 mbars. La masse d'oxyde d'éthylène est par la suite contrôlée et la température est portée à 45°C

pendant une durée d'au moins 6h. La dernière étape consiste alors à effectuer 2 rinçages successifs, en injectant de l'azote sous une pression de 970 mbars, avant de détendre le niveau de pression aux alentours de 150 à 170 mbars.

5 Protocole C : Mesure du profil de dissolution du principe actif par la méthode du sachet

Le profil de dissolution, ou de relargage, est mesuré conformément à la méthode dite de « méthode du sachet ». Elle consiste à réaliser une analyse sur 3 échantillons de pansements similaires. Ces échantillons présentent une surface de 25 cm², soit une découpe de 5 cm x 5 cm. Chaque échantillon est préalablement introduit 10 dans un sachet constitué par un non tissé fin, perméable et hydrophobe, puis ces ensembles sont introduits dans un flacon étanche, à plat, l'interface apposée face au fond du récipient. 40 mL de sérum physiologique (H₂O + 0,9% de chlorure de sodium) sont introduits dans chacun des flacons du test. Chaque flacon est par la suite fermé et maintenu sous agitation tangentielle à 120 secousses/minutes à 32°C (une 15 sonde de température a été placée dans le thermoshake) pendant 1H, 4H, 7H et 24H. La totalité du surnageant est récupérée à chacune de ces 4 échéances. A chaque échéance, le liquide éliminé a été remplacé par 10 mL de sérum physiologique et chaque flacon est mis sous agitation tangentielle jusqu'à la prochaine échéance. On mesure par chromatographie HPLC (avec détection réfractométrique) la quantité de 20 principe actif présent dans le surnageant à chacune de ces échéances.

II- Exemples de réalisation :

- Exemple n°1 : Pansement selon l'invention

On prépare un pansement en suivant les protocoles A et B.

- Exemple n°2 : Pansement selon l'art antérieur

25 On prépare un pansement en suivant uniquement le protocole A.

- Résultats :

On applique le protocole d'évaluation C aux deux types de pansements. On obtient des profils de dissolution qui sont reportés sur un même graphe pour permettre la comparaison entre le pansement de l'exemple n°1 et celui de l'exemple n°2.

30 Les pansements de l'exemple n°1 et de l'exemple n°2 présentent des profils de dissolution tout à fait différents.

La figure 1 et la figure 2 sont des représentations graphiques rapportant le relargage (valeurs de chaque point de la courbe mesurées de façon non cumulée aux valeurs précédentes) en principe actif de chaque pansement. Les valeurs de relargage 35 sont définies soit en % d'actif relargué en fonction du temps (figure 1), soit en µg/mL d'actif relargé en fonction du temps (figure 2).

Il apparaît de façon très nette que quelle que soit la représentation graphique d'intérêt choisie, le relargage en principe actif est presque deux fois plus élevé pour les pansements traités, objets de la présente invention, que pour les pansements non traités. La conséquence directe de cette caractéristique est que la concentration efficace en principe actif retrouvée sur le site de la lésion est meilleure dans le cas 5 d'un pansement traité à l'oxyde d'éthylène.

Ainsi la résolution des différents problèmes rencontrés au niveau du site de la lésion, tel que les problèmes de cicatrisation, de détersion, de cicatrices pathologiques ou de vergetures, par une concentration efficace supérieure en principe actif retrouvée 10 sur ce site en question, conséquence d'une libération prolongée et supérieure en principe actif, n'en est que meilleure.

Les figures 3 et 4 reprennent les données des figures 1 et 2 respectivement, mais la représentation des valeurs de relargage est une représentation cumulée (chaque valeur relevée à un point de la courbe est additionnée aux valeurs 15 précédentes). Cette représentation illustre une caractéristique essentielle du produit, la quantité totale relarguée à différents points dans le temps.

Bien entendu, la présente invention n'est pas limitée aux exemples et au mode de réalisation décrits et représentés, mais elle est susceptible de nombreuses variantes accessibles à l'homme de l'art.

REVENDICATIONS

1. Pansement comprenant au moins une interface micro-adhérente, ladite interface micro-adhérente comprenant au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 oses, leurs sels et leurs complexes, 5 ledit pansement ayant subi un traitement par de l'oxyde d'éthylène.
2. Pansement selon la revendication 1 dans lequel le composé oligosaccharidique polysulfaté est choisi parmi
 - le sel de potassium du sucrose octasulfate,
 - le sel d'argent du sucrose octasulfate,
 - 10 - le complexe d'hydroxyaluminium du sucrose octasulfate.
3. Pansement selon la revendication 1 ou la revendication 2 qui comprend de 0,5 à 2mg/cm², préférentiellement de 0,7 à 1,9 mg/cm², avantageusement de 0,9 à 1,7mg/cm² de composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés de 1 à 4 oses, leurs sels et leurs complexes.
- 15 4. Pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la structure interface micro-adhérente est une composition adhésive élastomérique.
5. Pansement selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'interface micro-adhérente comprend :
 - 10 à 60 % en poids d'au moins une résine tackifiante,
 - 20 -2 à 20% en poids, de préférence 12 à 16 % en poids d'au moins un composé hydrocolloïde,
 - 10 à 65 % en poids d'au moins une huile minérale plastifiante,
 - 3 à 25 % en poids d'au moins un polymère élastomérique.
6. Pansement selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui 25 comprend de 1 à 15% en poids, et de préférence de 5 à 10% en poids, rapporté au poids total de l'interface micro-adhérente, d'au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés de 1 à 4 oses, leurs sels et leurs complexes.
7. Pansement comprenant au moins une interface micro-adhérente dans 30 laquelle est incorporé ou sur laquelle est déposé au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 oses, leurs sels et leurs complexes, présentant une libération prolongée dudit composé, caractérisée par une dissolution supérieure ou égale à 4 % en 5h, supérieure ou égale à 5 % en 10h, supérieure ou égale à 5,5 % en 15h, supérieure ou égale à 6 % en 20h, telle que mesurée conformément à la méthode du sachet, dans un milieu de dissolution constitué de 35 40 mL de sérum physiologique.

8. Pansement selon la revendication 7, qui présente une libération prolongée dudit oligosaccharide, caractérisée par une dissolution supérieure ou égale à 5 % en 5h, supérieure ou égale à 5,5 % en 10h, supérieure ou égale à 6 % en 15h, supérieure ou égale à 7 % en 20h, telle que mesurée conformément à la méthode du sachet, dans un milieu de dissolution constitué de 40 mL de sérum physiologique.

9. Pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel ladite interface micro-adhérente confère au pansement un pouvoir adhésif sur plaque d'acier compris entre 0,5 et 100 cN/cm, et de préférence compris entre 5 et 40 cN/cm.

10. Pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour son utilisation dans la détersion ou la cicatrisation d'une plaie, dans la prévention et le traitement des vergetures et dans la prévention et le traitement des cicatrices.

11. Procédé de fabrication d'un pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comprenant :

15 (a) le dépôt ou l'incorporation, respectivement sur ou dans l'interface micro-adhérente du pansement, d'au moins un composé choisi parmi les oligosaccharides polysulfatés comprenant 1 à 4 unités oses, leurs sels et leurs complexes,

(b) un traitement par de l'oxyde d'éthylène dudit pansement.

12. Procédé selon la revendication 11 dans lequel l'étape (b) de traitement par de l'oxyde d'éthylène comporte au moins les étapes suivantes :

- 20 (i) une étape de pré-conditionnement,
(ii) une étape d'exposition à l'oxyde d'éthylène,
(iii) une étape de rinçage.

13. Procédé selon la revendication 12 dans lequel

25 - au cours de l'étape (i) de pré-conditionnement le pansement ou la couche active est soumis à une température allant de 25 à 60°C et un degré d'hygrométrie allant de 50 à 95% pendant une durée allant de 5 à 15h,

30 - l'étape (ii) comporte un traitement par de l'oxyde d'éthylène gazeux à une pression supérieure ou égale à 920 mBars dans une enceinte à un degré d'hygrométrie supérieur ou égal à 50, à une température supérieure ou égale à 30°C, et pendant une durée d'au moins 2 heures,

- l'étape (iii) comporte au moins deux séquences successives d'injection d'azote, suivie d'une détente.

35 14. Procédé de prévention et/ou de traitement cosmétique des vergetures, ou des cicatrices ou des lésions cutanées dues aux vergetures, ce procédé comprenant l'application sur la ou les zones de la peau concernées d'un pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

15. Procédé de prévention et/ou de traitement cosmétique des cicatrices ou des lésions cutanées, ce procédé comprenant l'application sur la ou les zones de la peau concernées d'un pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

1/2

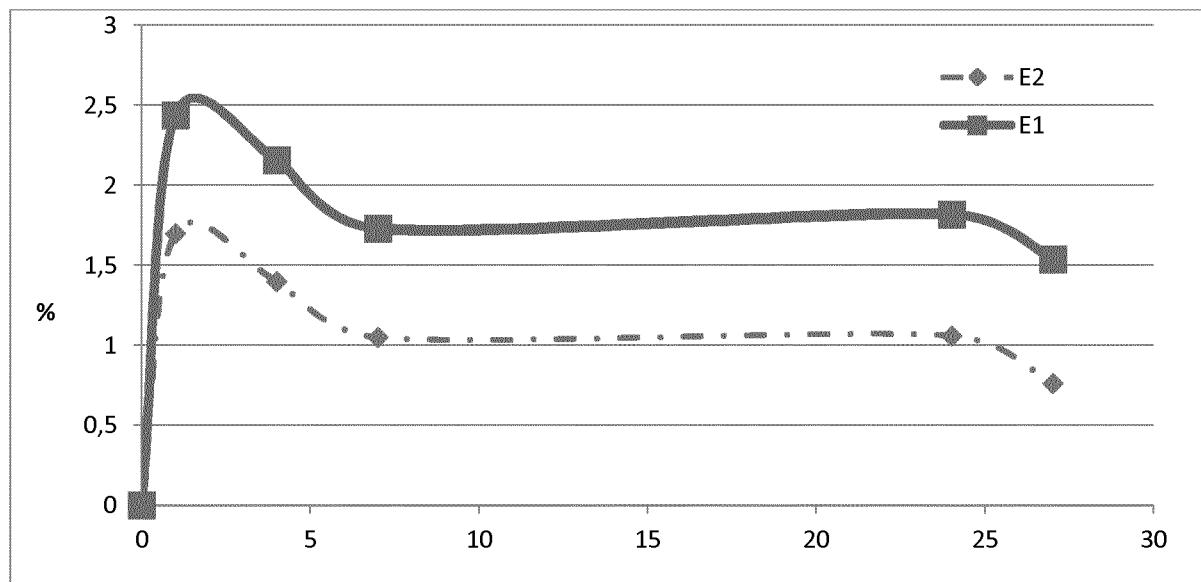


Figure 1

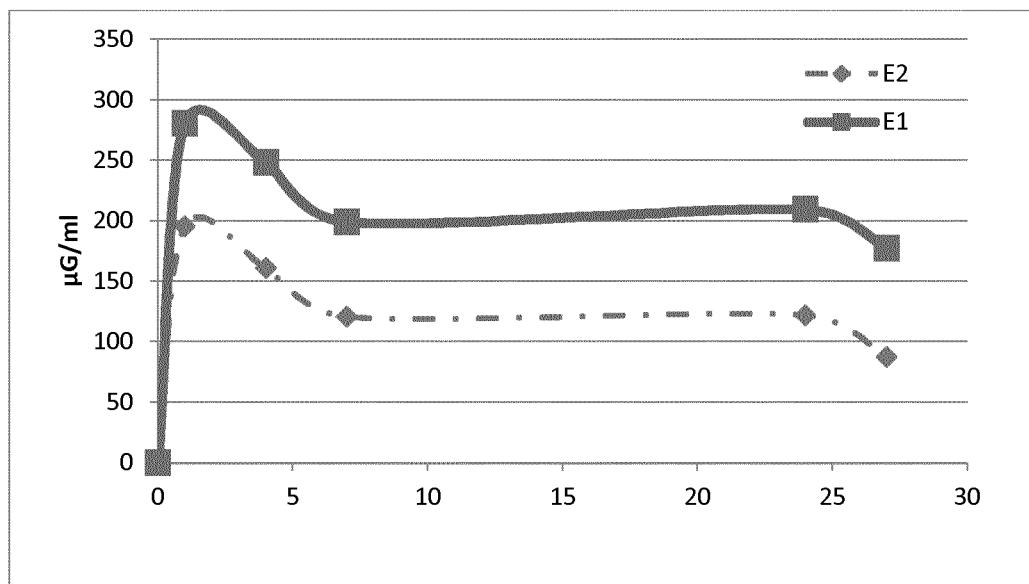


Figure 2

2/2

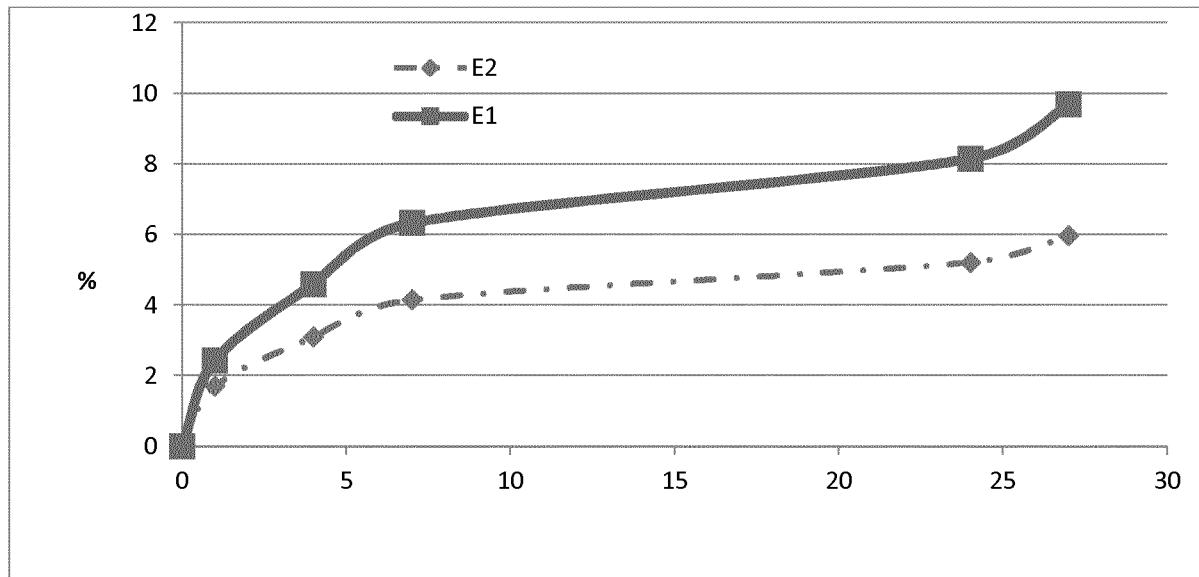


Figure 3

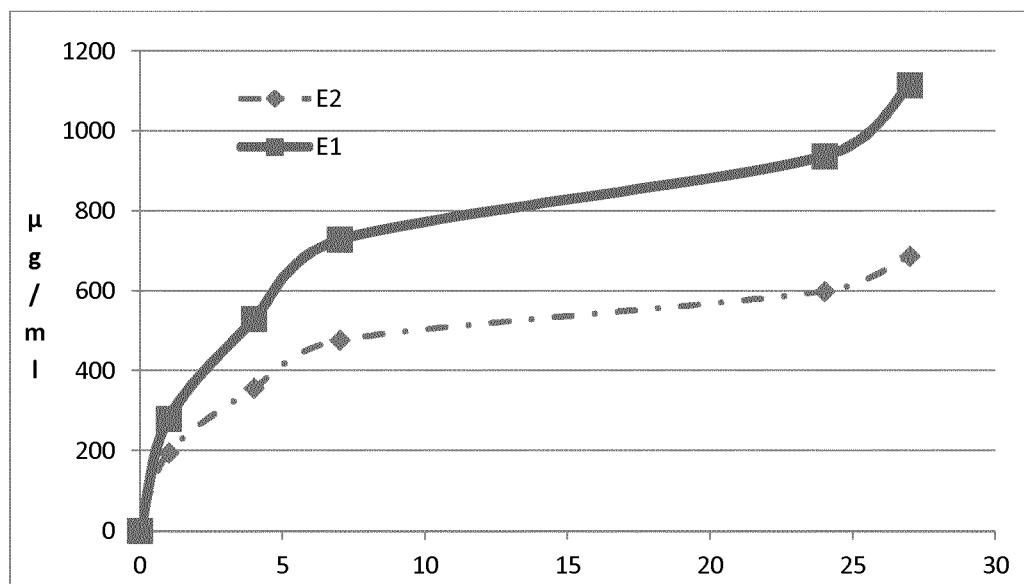


Figure 4

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale

WO 2014/009488 A3

(43) Date de la publication internationale
16 janvier 2014 (16.01.2014)

(51) Classification internationale des brevets :
A61L 15/28 (2006.01) A61L 15/44 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2013/064718

(22) Date de dépôt international :
11 juillet 2013 (11.07.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1256829 13 juillet 2012 (13.07.2012) FR

(71) Déposant : LABORATOIRES URG [FR/FR]; 42, Rue de Longvic, F-21300 Chenove (FR).

(72) Inventeurs : DESMAISON, Nadège; 25 B, chemin de Touillon, F-21110 Tart le Haut (FR). RUAULT, Aurélie; 6, rue Ernest Champeaux, F-21000 Dijon (FR). AUGUSTE, Stéphane; 19 bis, rue Marguerite Mutin, F-21490 Ruffey les Echirez (FR).

(74) Mandataire : HIRSCH & ASSOCIES; 58, Avenue Marceau, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

20 mars 2014

(54) Title : DRESSING HAVING THE CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE AGENTS

(54) Titre : PANSEMENT A LIBÉRATION PROLONGÉE D'ACTIFS

(57) Abstract : The present invention relates to novel dressings containing polysulfated oligosaccharides and having the controlled release of said active ingredients. The invention also relates to a method for preparing same, wherein the method comprises a treatment step using ethylene oxide. The invention also relates to the uses thereof for caring for wounds and for treating and/or preventing scars and stretch marks.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux pansements à base d'oligosaccharides polysulfatés présentant une libération prolongée desdits principes actifs. Elle concerne également un procédé pour leur préparation, ce procédé comportant une étape de traitement à l'oxyde d'éthylène. Elle concerne encore leurs utilisations pour le soin des plaies et le traitement et/ou la prévention des cicatrices et des vergetures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/064718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61L15/28 A61L15/44
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 956 322 A1 (URGO LAB [FR]) 19 August 2011 (2011-08-19) cited in the application page 7, line 21 - line 23 claims 1,2 -----	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2014

Date of mailing of the international search report

30/01/2014

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, Georg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2013/064718

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2956322	A1 19-08-2011	AU 2011217040	A1	06-09-2012
		CA 2788350	A1	25-08-2011
		CN 102762212	A	31-10-2012
		EP 2536413	A1	26-12-2012
		FR 2956322	A1	19-08-2011
		FR 2976082	A1	07-12-2012
		JP 2013519713	A	30-05-2013
		KR 20120138742	A	26-12-2012
		SG 182798	A1	27-09-2012
		US 2013034596	A1	07-02-2013
		WO 2011101594	A1	25-08-2011

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2013/064718

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 INV. A61L15/28 A61L15/44
 ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 956 322 A1 (URGO LAB [FR]) 19 août 2011 (2011-08-19) cité dans la demande page 7, ligne 21 - ligne 23 revendications 1,2 -----	1-15

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
14 janvier 2014	30/01/2014
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Heck, Georg

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2013/064718

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
FR 2956322	A1 19-08-2011	AU	2011217040	A1	06-09-2012
		CA	2788350	A1	25-08-2011
		CN	102762212	A	31-10-2012
		EP	2536413	A1	26-12-2012
		FR	2956322	A1	19-08-2011
		FR	2976082	A1	07-12-2012
		JP	2013519713	A	30-05-2013
		KR	20120138742	A	26-12-2012
		SG	182798	A1	27-09-2012
		US	2013034596	A1	07-02-2013
		WO	2011101594	A1	25-08-2011

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104507506 A

(43) 申请公布日 2015.04.08

(21) 申请号 201380037157.5

A61L 15/44(2006.01)

(22) 申请日 2013.07.11

(30) 优先权数据

1256829 2012.07.13 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015.01.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/064718 2013.07.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/009488 FR 2014.01.16

(71) 申请人 优格医疗用品公司

地址 法国切诺维

(72) 发明人 纳德勒·德迈松 奥雷莉·吕奥

斯特凡·奥古斯特

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51) Int. Cl.

A61L 15/28(2006.01)

权利要求书2页 说明书16页 附图2页

(54) 发明名称

控制释放活性剂的敷料

(57) 摘要

本发明涉及包含多硫酸化寡糖并且控制释放所述活性成分的新敷料。本发明还涉及用于制备所述敷料的方法，其中所述方法包括使用环氧乙烷进行的处理步骤。本发明还涉及其用于护理伤口和用于治疗和/或预防瘢痕和妊娠纹的用途。

1. 一种敷料, 其包含至少一个微粘附性界面, 所述微粘附性界面包含选自包含 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物中的至少一种化合物, 所述敷料已用环氧乙烷进行处理。

2. 根据权利要求 1 所述的敷料, 其中所述多硫酸化寡糖化合物选自 :

- 蔗糖八硫酸酯的钾盐、
- 蔗糖八硫酸酯的银盐、
- 蔗糖八硫酸酯的羟基铝复合物。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的敷料, 其包含 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $2\text{mg}/\text{cm}^2$, 优选 $0.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $1.9\text{mg}/\text{cm}^2$, 有利地 $0.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $1.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 的选自具有 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的敷料, 其中所述微粘附性界面结构为粘合弹性体组合物。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的敷料, 其中所述微粘附性界面包含 :

- 按重量计 10% 至 60% 的至少一种增粘树脂 ;
- 按重量计 2% 至 20%, 优选按重量计 12% 至 16% 的至少一种亲水胶体化合物 ;
- 按重量计 10% 至 65% 的至少一种增塑矿物油 ;
- 按重量计 3% 至 25% 的至少一种弹性体聚合物。

6. 根据前述权利中任一项所述的敷料, 相对于所述微粘附性界面的总重量, 所述敷料包含按重量计 1% 至 15%, 优选按重量计 5% 至 10% 的至少一种选自具有 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物。

7. 一种敷料, 其包含至少一个微粘附性界面, 在所述微粘附性界面中并入有或在其上沉积有至少一种选自具有 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物, 所述敷料持续释放所述化合物, 特征在于例如按照小袋方法在由 40mL 生理盐水形成的溶出介质中所测量的, 在 5 小时内溶出度高于或等于 4%、在 10 小时内溶出度高于或等于 5%、在 15 小时内溶出度高于或等于 5.5%、在 20 小时内溶出度高于或等于 6%。

8. 根据权利要求 7 所述的敷料, 其持续释放所述多硫酸化寡糖, 特征在于例如使用小袋方法在由 40mL 生理盐水形成的溶出介质中所测量的, 在 5 小时内溶出度高于或等于 5%、在 10 小时内溶出度高于或等于 5.5%、在 15 小时内溶出度高于或等于 6%、在 20 小时内溶出度高于或等于 7%。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的敷料, 其中所述微粘附性界面赋予所述敷料以粘合力, 其在钢板上测量为 $0.5\text{cN}/\text{cm}$ 至 $100\text{cN}/\text{cm}$, 并且优选 $5\text{cN}/\text{cm}$ 至 $40\text{cN}/\text{cm}$ 。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的敷料, 其用于伤口的清创或愈合、用于妊娠纹的预防和治疗以及用于瘢痕的预防和治疗。

11. 一种用于制造根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的敷料的方法, 其包括 :

(a) 在敷料的微粘附性界面上沉积或在敷料的微粘附性界面中并入至少一种选自具有 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物 ;

(b) 用环氧乙烷处理所述敷料。

12. 根据权利要求 11 所述的方法, 其中用环氧乙烷处理的步骤 (b) 包括至少以下步骤 :

(i) 预处理步骤 ;

(ii) 暴露于环氧乙烷的暴露步骤；

(iii) 润洗步骤。

13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中 :

- 在预处理步骤 (i) 中, 使所述敷料或活性层经受 25℃ 至 60℃ 的温度和 50% 至 95% 的相对湿度, 保持 5 至 15 小时的时间；

- 步骤 (ii) 包括在高于或等于 920 毫巴的压力下, 在相对湿度高于或等于 50%、温度高于或等于 30℃ 的室中, 用气态环氧乙烷处理至少 2 小时的时间；

- 步骤 (iii) 包括注入氮气然后膨胀的连续序列, 至少两次。

14. 一种用于预防和 / 或美容治疗妊娠纹或者由妊娠纹引起之瘢痕或皮肤损伤的方法, 所述方法包括在相关皮肤区域上施用根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的敷料。

15. 一种用于预防和 / 或美容治疗瘢痕或皮肤损伤的方法, 所述方法包括在相关皮肤区域上施用根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的敷料。

控制释放活性剂的敷料

[0001] 本发明涉及包含多硫酸化寡糖的持续释放所述活性成分的新敷料。其还涉及用于制备所述敷料的方法，该方法包括用环氧乙烷进行的处理步骤。其还涉及所述敷料用于伤口护理以及治疗和 / 或预防瘢痕 (cicatrices) 和妊娠纹 (vergetures) 的用途。

背景技术

[0002] 寡糖是其水解仅提供糖 (ose) 的碳水化合物。其是由至少两分子的单糖 (或糖) 结合形成的糖。寡糖包括蔗糖 (sucrose) (也称为蔗糖 (saccharose))，是由两个糖：一分子葡萄糖和一分子果糖缩合形成的双糖。

[0003] 多种硫酸化寡糖化合物在文献中是已知的，并且其具有多种生物、美容和 / 或治疗活性。这些化合物特别地包括蔗糖八硫酸酯的不同盐，例如蔗糖八硫酸酯的钾盐、蔗糖八硫酸酯的钠盐、蔗糖八硫酸酯的羟基铝复合物或蔗糖八硫酸酯的氨基酸盐。

[0004] 这些后面的化合物因其特别是对胃部炎症问题而且对愈合的有益作用而出名。

[0005] 伤口的愈合是自然的生物学现象，人和动物组织能够通过其特有的修复和再生过程来修复局部损伤。

[0006] 伤口的自然愈合主要以 3 个连续阶段发生，其各自具有其自己的细胞和分子活性。这些阶段依次为：

[0007] 炎症阶段，其继创伤之后通过在运行中出现炎症和血管现象而开始，所述运行例如形成尤其是由通过不同细胞和分子因子介导的纤维蛋白构成的血液凝块以及形成称为“纤维蛋白”组织或“黄色”组织的临时基质。

[0008] 肉芽发生阶段 (phase de granulation)，其特征在于在伤口部位开始形成受损组织新血管形成所需的成纤维细胞和新内皮细胞。激活后，成纤维细胞转化为肌成纤维细胞，并从而参与肉芽组织的成熟。

[0009] 上皮形成阶段 (phase d' épithérialisation)，其特征在于细胞外基质的重组。例如，3 型胶原被 1 型胶原代替。观察到大多数细胞的增殖。这些细胞在第一时间表现出肌成纤维细胞、成纤维细胞和内皮细胞型的侵入行为，然后显示出其活性的大幅度下降。当伤口愈合过程遵循正常进程时，该阶段经更长期导致了软化且不再疼痛的重塑瘢痕。然而，由于最终愈合步骤的实现较差，所以在这个步骤中可发生病理性瘢痕。

[0010] 与愈合过程或瘢痕有关的若干一般问题已经成为研究主题，特别是本申请人的研究主题。

[0011] 遇到的首批问题之一是在炎症阶段期间坏死组织和 / 或纤维蛋白组织的消除。实际上，如果自然清创的过程不足以消除该组织，则危及愈合过程。在过去已提出了许多解决方案，例如机械型、外科手术型、酶型、自溶型或生物型的辅助清创术。它们的目的都在于摆脱贫伤口，所述伤口的组成为纤维蛋白组织和坏死组织。

[0012] 然而，这些不同的技术具有许多缺点。其被证明对于患者太疼痛或者效率太低。

[0013] 这些问题通过优格医疗用品公司 (Laboratoires URG0) 的申请 FR 2 956 322 中描述的化合物之作用得到解决。该文件描述了以下化合物作为伤口清创剂的用途，所述化

合物选自具有 1 至 4 个糖单元的多硫酸化寡糖、其盐或复合物。

[0014] 在这些化合物中,之前已知蔗糖八硫酸酯的钾盐用于在出芽阶段期间通过其对成纤维细胞的作用来治疗伤口。例如,专利申请 EP 230 023、WO 89/05645 或 WO 98/22114 中描述了这种作用。在进行伤口的辅助清创之后并因此在移除坏死组织和 / 或纤维蛋白组织之后使用了该化合物。因此,在干净的经清创伤口上使用了该化合物。

[0015] 还已经描述了多硫酸化寡糖家族中一些化合物对愈合的有益作用。例如,申请 FR 2 824 474 和 FR 2 953 522 描述了包含单独的或与过渡金属盐缔合的硫糖铝的组合物,其用于愈合、再生或解决皮肤炎症问题。

[0016] 试图解决的另一个问题涉及病理性瘢痕和膨胀纹(妊娠纹)。

[0017] 病理性瘢痕意指萎缩性、伸缩性或增生性瘢痕。

[0018] 妊娠纹在皮肤的快速突然拉伸之后发生。所述拉伸可由体重增加和 / 或激素变化造成。每条妊娠纹都看起来像皮肤撕裂。事实上,它是因成纤维细胞转化为肌成纤维细胞的转化现象而恶化的真皮组织。萎缩纹形成数厘米长且至多 1 厘米宽的平行伸长的皮肤条纹。妊娠纹可以是稀疏的且几乎不明显的,但其可具有赋予皮肤不规则外貌的小凹陷。在第一阶段中,其最初从淡粉色变化为紫红色(未成熟妊娠纹或炎性妊娠纹)。随着时间推移,它们趋向改变颜色并呈现出珍珠白的外观(成熟妊娠纹)。然后,妊娠纹变得不太明显,但瘢痕还在。怀孕期间与体重增加相关的激素变化导致众多女性妊娠纹的发生。遗传因子对其发生也有影响。其也可与一些生理学或病理学病症同时出现并且可形成遗传性疾病的症状指示。主要的引发因子是炎症、机械应力和激素环境。所有的这些因子造成胶原和弹性纤维的拉伸、定向障碍和混乱而不破坏支持组织。可把妊娠纹比作瘢痕(因为它们已经历与皮肤创伤后的那些步骤相同的形成步骤)。目前,它们不可能愈合,但是损伤的减弱和改善是有可能的。治愈性治疗基本上是局部的:用视黄酸或果酸的衍生物、使用去皮或激光进行局部治疗。然而,迄今为止已知的治疗并不完全令人满意,因为其并不总是良好耐受的并且其效力也不完全令人满意。需要开发允许有效预防和 / 或治疗妊娠纹并且具有可接受的皮肤耐受性的产品。

[0019] 包含选自由具有 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖、其盐或衍生物形成的组的化合物的敷料(特别是来自申请 FR 2 956 322 的敷料)是已知的,所述化合物优选包含在敷料的涂布或浸渍物中,以确保活性成分在患者瘢痕部位的有效生物利用度。

[0020] 这些敷料确保了活性成分的持续生物利用性以预防或治疗清创、愈合、妊娠纹或病理性瘢痕的问题。然而,发现在数小时的施用时间后,活性成分的释放变得不足。此外,仅一部分包含在敷料中的活性成分释放到待治疗皮肤上。并且在数小时的施用时间后,如果需要在皮肤上维持足够水平的活性成分以达到预期功效,则必须施用新的敷料。除了所导致的成本之外,定期更换敷料并不总是与使用者 / 患者的活动相兼容。为了获得更好的治疗功效,已试图开发活性成分的持续生物利用度高得多的敷料。换言之开发了在损伤部位具有有效的高浓度活性成分的敷料,该功效随时间持续。这个结果是包含在敷料中的活性成分高度持续释放的结果。因此,这些新的敷料允许更快速、更有效地治疗患者。

[0021] 此外,现有技术中已知通过用环氧乙烷处理对敷料进行灭菌的方法。然而,直到现在,从未向包含多硫酸化寡糖的敷料应用过这种处理。此外,在现有技术中既没有提及也没有暗示所述处理可延长活性成分的释放时间并增加所释放活性成分的总量,大多数正

好相反。现有技术中公开了所有灭菌方法（例如，辐射灭菌、蒸汽灭菌或者甚至用环氧乙烷进行的灭菌）在理论上对包含在如此处理的敷料对象中的活性成分的释放具有不利影响，这是因为灭菌类型使活性成分本身降解或者是因为其改变了活性成分并入其中或其上的微粘附性弹性体物质 (masse élastomérique micro-adhérente) 的流变性和 / 或结构性质 (Radiation effects on polypropylene/polybutylene blends, Richard J. Rolando, 1993年6月, Tappi Journal, 第76卷, 第6期和 Influence of processing conditions on medical material degradation/failure, Michael T. K. Ling 等, Antec 200 第 2724–2730 页)。

发明内容

[0022] 根据一个优选实施方案，本发明涉及包含至少一个微粘附性界面的敷料，所述微粘附性界面包含至少一种选自包含1至4个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物，所述敷料已用环氧乙烷进行处理。

[0023] 根据一个优选实施方案，多硫酸化寡糖化合物选自：

[0024] - 蔗糖八硫酸酯的钾盐；

[0025] - 蔗糖八硫酸酯的银盐；

[0026] - 蔗糖八硫酸酯的羟基铝复合物。

[0027] 根据一个优选实施方案，敷料包含 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ ，优选 $0.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $1.9\text{mg}/\text{cm}^2$ ，有利地 $0.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $1.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 的选自包含1至4个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物。

[0028] 根据一个优选实施方案，微粘附性界面结构为粘附性弹性体 (adhésive élastomérique) 组合物。

[0029] 根据一个优选实施方案，微粘附性界面包含：

[0030] - 按重量计10%至60%的至少一种增粘树脂；

[0031] - 按重量计2%至20%，优选按重量计12%至16%的至少一种亲水胶体 (**hydrocolloïde**) 化合物；

[0032] - 按重量计10%至65%的至少一种增塑矿物油；

[0033] - 按重量计3%至25%的至少一种弹性体聚合物。

[0034] 优选地，粘合弹性体物质的层包含：

[0035] - 按重量计0.05%至1%的至少一种抗氧化剂；

[0036] - 按重量计10%至60%的至少一种增粘树脂；

[0037] - 按重量计2%至20%，优选按重量计12%至16%的至少一种亲水胶体化合物；

[0038] - 按重量计10%至65%的至少一种增塑矿物油；

[0039] - 按重量计3%至25%的至少一种弹性体聚合物。

[0040] - 按重量计1%至15%的至少一种稳定剂。

[0041] 根据一个优选实施方案，相对于微粘附性界面的总重量，敷料包含按重量计1%至15%，优选按重量计5%至10%的至少一种选自包含1至4个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物。

[0042] 本发明还涉及敷料，其包含微粘附性界面，在所述微粘附性界面中并入有或在所

述界面上沉积有至少一种选自包含 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物, 所述敷料持续释放所述化合物, 其特征在于例如按照小袋 (sachet) 方法在由 40mL 生理盐水形成的溶出介质中所测量的, 在 5 小时内溶出度高于或等于 4%、在 10 小时内溶出度高于或等于 5%、在 15 小时内溶出度高于或等于 5.5%、在 20 小时内溶出度高于或等于 6%。

[0043] 根据一个优选实施方案, 敷料表现出所述寡糖的持续释放, 其特征在于例如按照小袋方法在由 40mL 生理盐水形成的溶出介质中所测量的, 在 5 小时内溶出度高于或等于 5%、在 10 小时内溶出度高于或等于 5.5%、在 15 小时内溶出度高于或等于 6%、在 20 小时内溶出度高于或等于 7%。

[0044] 根据本发明的一个优选实施方案, 所述微粘附性界面赋予所述敷料以粘合力, 其在钢板上测量为 0.5cN/cm 至 100cN/cm, 优选 5cN/cm 至 40cN/cm。

[0045] 根据另一个实施方案, 本发明涉及这样的敷料, 其用于伤口的清创或愈合、用于妊娠纹的预防和治疗以及用于瘢痕特别是病理性瘢痕的预防和治疗。

[0046] 根据最后一个实施方案, 本发明涉及用于制造敷料的方法, 其包括 :

[0047] (a) 在敷料的微粘附性界面上沉积或在敷料的微粘附性界面中并入至少一种选自具有 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物 ;

[0048] (b) 用环氧乙烷处理所述敷料。

[0049] 根据一个优选实施方案, 用环氧乙烷处理的步骤 (b) 包括至少以下步骤 :

[0050] (i) 预处理步骤 ;

[0051] (ii) 暴露于环氧乙烷的暴露步骤 ;

[0052] (iii) 润洗步骤。

[0053] 根据一个优选实施方案 :

[0054] - 在预处理步骤 (i) 中, 使敷料或活性层经受 25°C 至 60°C 的温度和 50% 至 95% 的相对湿度, 保持 5 至 15 小时的时间 ;

[0055] - 步骤 (ii) 包括在高于或等于 920 毫巴的压力下, 在相对湿度高于或等于 50%、温度高于或等于 30°C 的室中, 用气态环氧乙烷处理至少 2 小时的时间 ;

[0056] - 步骤 (iii) 包括注入氮气然后膨胀的连续序列, 至少两次。

[0057] 根据最后一个实施方案, 本发明涉及用于预防和 / 或美容治疗妊娠纹或因妊娠纹引起的瘢痕或皮肤损伤的方法, 该方法包括在相关皮肤区域上施用敷料。同样的方法适用于预防和 / 或美容治疗瘢痕或皮肤损伤。

[0058] 发明详述

[0059] 通过阅读作为实例给出的本发明一个优选实施方案的以下描述并参照附图, 本发明的其他特征和优点将变得更加显而易见。

[0060] 最出乎意料地, 本申请人已开发了新敷料, 其包含含有多硫酸化寡糖的微粘附性界面, 且高度持续释放活性成分。

[0061] 这些敷料使用包括以下步骤的方法获得 : 在旨在与皮肤或伤口相接触的敷料界面上沉积或在所述敷料界面中并入至少一种选自具有 1 至 4 个糖单元的多硫酸化寡糖的化合物, 该方法还包括用环氧乙烷处理。

[0062] 这些敷料包含至少一种选自包含 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖的化合物, 并且与尚未用环氧乙烷处理的敷料相比, 其显示出这些活性成分的更持续释放。

[0063] 本发明的敷料包含至少一种选自包含 1 至 4 个糖单元的多硫酸化寡糖、其盐和复合物的化合物并且由其制备。

[0064] 可在本发明中使用的寡糖是由通常通过 α 或 β 糖苷键连接在一起的 1 至 4 个单糖单元，并且优选 1 或 2 个单糖单元形成的低聚物。换言之，其是单糖、二糖、三糖或四糖，并且优选是单糖或二糖。关于这些多糖的糖单元的性质没有特别限制。优选地，其是戊糖或己糖。

[0065] 作为单糖的实例，可提及葡萄糖、半乳糖或甘露糖。作为二糖的实例，可列举麦芽糖、乳糖、蔗糖或海藻糖。作为三糖的实例，可列举松三糖。作为四糖的实例，可列举水苏糖。优选地，寡糖是二糖，更优选地，其是蔗糖。

[0066] “多硫酸化寡糖”意指这样的寡糖，其中每个单糖的至少两个并且优选所有的羟基已被硫酸基团取代。优选地，多硫酸化寡糖是蔗糖八硫酸酯。

[0067] 本发明中使用的多硫酸化寡糖可以为盐或复合物的形式。

[0068] 一般而言，在本申请中，表述“多硫酸化寡糖”包括这些化合物的盐和复合物。

[0069] 作为盐的实例，可提及碱金属盐，例如钠盐、钙盐或钾盐；过渡金属盐，例如银盐、锌盐；以及氨基酸盐。

[0070] 作为复合物的实例，可提及羟基铝复合物。

[0071] 用于实施本发明的一些特别优选的化合物是以下：

[0072] - 蔗糖八硫酸酯的钾盐，

[0073] - 蔗糖八硫酸酯的银盐，

[0074] - 蔗糖八硫酸酯的羟基铝复合物，通常称为硫糖铝（蔗糖硫酸铝）。

[0075] 优选地，选自包含 1 至 4 个单糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物中的化合物以微粒化形式用于制造敷料。

[0076] 上述化合物可单独地或者以混合物或者与一种（或更多种）其他活性成分组合使用，所述其他活性成分允许诱导或加速愈合或能够在伤口治疗中发挥有利作用或能够治疗和 / 或预防妊娠纹或瘢痕（无论是否是病理性的）。

[0077] 在这些活性成分中，作为实例，可特别提及：

[0078] - 抗菌剂，例如银盐或银复合物（例如硫酸银、硝酸银、磺酰胺银或含银沸石）、锌盐或铜盐、甲硝唑、新霉素、青霉素、克拉维酸、四环素、米诺环素（mynocycline）、金霉素、氨基糖苷类、阿米卡星、庆大霉素、益生菌（probiotiques）；

[0079] - 防腐剂，例如氯己定、三氯沙、双胍、己脒定、百里酚、卢戈（lugol）、聚维酮碘、苯甲羟铵和苯索氯铵；

[0080] - 镇痛药，例如扑热息痛、可待因、右旋丙氧芬、曲马多、吗啡及其衍生物、肾上腺皮质素及其衍生物；

[0081] - 局部麻醉剂，例如利多卡因、苯佐卡因、二丁卡因、盐酸普莫卡因、布比卡因、卡波卡因、丙胺卡因、依替卡因；

[0082] - 消炎药，例如非甾体抗炎药（anti-inflammatoires non **stéroïdiens**, AINS）、阿司匹林或乙酰水杨酸、布洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、双氯芬酸、乙酰氯芬酸、酮咯酸、美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康、萘普生、吲哚美辛、萘普西诺、尼美舒利、塞来昔布、依托昔布、帕瑞昔布、罗非昔布、伐地昔布、苯基丁氮酮、尼氟灭酸、甲芬那酸。

[0083] 显然,本发明敷料中使用的化合物还可与一种或更多种以其在清创阶段的作用而闻名的其他化合物联合使用,例如:

[0084] - 酶;

[0085] - 尿素。

[0086] 本发明敷料中使用的多硫酸化寡糖化合物还可与一种或更多种以治疗妊娠纹而闻名的其他化合物联合使用,例如:

[0087] - 视黄酸衍生物;

[0088] - 果酸。

[0089] 本发明敷料中使用的多硫酸化寡糖化合物还可与一种或更多种以其治愈作用而闻名的其他化合物组合使用,例如:

[0090] 视黄醇,维生素A,维生素E,N-乙酰基羟脯氨酸,积雪草(*centella asiatica*)提取物,木瓜蛋白酶,百里香、绿花白千层、迷迭香、鼠尾草的精油,透明质酸,尿囊素,尿素,蛋白水解酶如链激酶、胰蛋白酶或胶原酶,蛋白酶抑制剂。

[0091] 在本发明中,多硫酸化寡糖化合物通过为微粘附性界面成分的涂布或浸渍物质整合在敷料中。

[0092] 本发明中的敷料意指包含至少一个微粘附性界面的敷料类型的任何医疗装置。

[0093] 特别地,本发明适用于用于治疗伤口的敷料以及用于治疗瘢痕、美容斑块的敷料。

[0094] 敷料的选择取决于待治疗损伤的类型。例如,吸收性敷料优先用于伤口的治疗,因为伤口在清创阶段经常具有高渗出性。

[0095] 优选地,为了促进快速作用,将该多硫酸化寡糖化合物(或包含其的涂布或浸渍物质)并入敷料与皮肤接触的层中或者使其沉积在敷料与皮肤接触的表面上。

[0096] 这样的沉积技术对于本领域的技术人员是公知的,并且在例如专利申请 WO 2006/007844 中进行了描述。

[0097] 有利地,如果多硫酸化寡糖化合物不包含在涂布或浸渍物质中,则使其沉积在旨在与皮肤接触之层的表面上,所述层将为已经预先经受用没有多硫酸化寡糖化合物的涂布或浸渍物质进行的涂布或浸渍步骤的层,所述物质:

[0098] - 为液体形式,例如通过汽化包含所述物质的溶液或悬液进行;

[0099] - 或者为固体形式,例如通过筛分和/或喷雾包含所述物质的粉末进行。

[0100] 另一方面,在多硫酸化寡糖化合物预先包含在涂布或浸渍物质中的配置中,该物质连续地(通过统一涂布(*enduction unie*)、总体涂布(*enduction pleine*)或纬纱涂布(*enduction d'une trame*))或不连续地(通过平行涂层带)沉积在旨在与皮肤接触之层的表面上。

[0101] 还可在敷料制造期间在敷料特定层的组合物中直接配制多硫酸化寡糖化合物。

[0102] 敷料中使用的多硫酸化寡糖化合物的量与所需的释放动力学相适应。有利地,敷料被设置成包含0.5mg/cm²至2mg/cm²,优选0.7mg/cm²至1.9mg/cm²,有利地0.9mg/cm²至1.7mg/cm²的多硫酸化寡糖活性成分。该值与敷料的活性表面积(即旨在释放活性成分的表面)有关,敷料的非活性部分(也称为“边界”)一般是允许将其固定至待治疗区域周围的部分。

[0103] 当在敷料的一部分中使用时,多硫酸化寡糖化合物并入的量使得24小时后该化

合物的释放量为 70 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 优选 80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至 130 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。该值与敷料的活性表面有关。

[0104] 本发明的敷料包含至少一个微粘附性界面结构, 例如在其上或其中沉积或并入多硫酸化寡糖的弹性体层。

[0105] 在可用于本发明的已知敷料中, 可提及例如以下敷料:

[0106] 聚氨酯膜, 例如由 Smith&Nephew 以商品名 **Opsite®**, 或由 3M 以商品名 **Tegaderm®** 或优格医疗用品公司以商品名 **Optiskin®** 销售的产品。这些敷料由具有粘性表面的薄透明膜 (约 20 μm 至 50 μm) 的聚氨酯形成。其透明度允许对待治疗区域进行视觉控制。这些聚氨酯膜是半渗透性的; 其对于气体交换是可渗透的并且对于液体和细菌是不可渗透的。其赋予了对抗摩擦、磨损和剪切现象的机械保护。

[0107] hydrocellulaires 敷料, 例如由 **Mölnlycke** 以商品名 **Mepilex®** 或由 Smith&Nephew 以商品名 **Allevyn®** 或由优格医疗用品公司以商品名 **Cellosorb®** 销售的产品。这些敷料一般由可为聚氨酯膜或无纺布的背衬, 可为聚氨酯泡沫的吸收层形成。该吸收层旨在与伤口接触的一侧可涂布有可以具有或不具有微粘附性的涂布物质。这些敷料通过亲水多孔结构 (structure hydrocellulaire) 中的毛细管作用和/或滞留而具有高吸收能力。

[0108] 水化纤维 (hydrofibre) 敷料, 例如由 Convatec 以商品名 **Aquacel®** 销售的那些。这些敷料是纯亲水胶体的无纺纤维 (羧甲基纤维素钠)。这些敷料是高度亲水的, 并且当与渗出物接触时转化为凝聚性凝胶。其具有非常高的吸收能力, 并且还允许“捕获”细菌, 从而控制细菌污染。

[0109] 海藻酸盐, 例如由 Smith&Nephew 以商品名 **Algisite®** 或由 Coloplast 以商品名 **Seasorb® Soft** 或由优格医疗用品公司以商品名 **Urgosorb®** 销售的产品。这些敷料一般为敷布或填充物的形式。其由天然多糖形成, 并且在与渗出液接触时胶化。其具有非常高的吸收能力, 并且也能够“捕获”细菌, 从而控制细菌污染。

[0110] 亲水胶体敷料, 例如由 Convatec 以商品名 **Duoderm®** 或由 Coloplast 以商品名 **Comfeel®** 或由优格医疗用品公司以商品名 **Algoplaque®** 销售的那些, 或者, 对于公众而言, 由 Johnson&Johnson 以商品名 **Compeed®** 或由优格医疗用品公司以商品名 **URGO® Ampoules** 销售的产品。这些产品一般由为聚氨酯膜的背衬和包含亲水胶体的粘合弹性体物质形成。这些敷料是亲水的并且是包含与渗出液接触的亲水性凝胶的粘合弹性体物质。其粘附于健康皮肤而不粘附于伤口。

[0111] 本发明敷料 (例如先前描述的那些) 包含至少一个微粘附性界面结构, 例如在其上沉积有或在其中并入多硫酸化寡糖的弹性体层。该微粘附性界面旨在与皮肤或与伤口接触。

[0112] 为了避免对健康组织或伤口边缘造成损伤, 特别是在移除敷料时, 优选具有粘附于皮肤而不粘附于伤口的性质的粘合剂。作为所述粘合剂的实例, 可提及含硅酮或聚氨酯弹性体 (如硅酮或聚氨酯凝胶) 的粘合剂和亲水胶体粘合剂。

[0113] 优选地, 本发明敷料包含选自粘合弹性体物质的层或组合物的微粘附性界面, 其中并入多硫酸化寡糖化合物。

[0114] 所述粘合弹性体组合物由包含选自聚（苯乙烯-烯烃-苯乙烯）嵌段聚合物的一种或更多种弹性体的弹性体基质形成，所述弹性体基质不仅与一种或更多种选自增塑油（例如矿物油）的化合物缔合，而且与增粘树脂缔合，或者优选地以少量与亲水胶体（按重量计 3% 至 20%）（例如羧甲基纤维素钠）和抗氧化剂（如果需要的话）缔合。

[0115] 所述粘合弹性体物质的配制是公知的并且例如在专利申请 FR 2 916 356 中进行了描述。

[0116] 相对于粘附性组合物的总重量，优选地以按重量计 1% 至 15%，更优选按重量计 5% 至 10% 的量使用多硫酸化寡糖化合物。

[0117] 有利地，在本发明的敷料中，粘合弹性体物质的层具体地包含以下元件：弹性体化合物、亲水胶体、至少一种增粘树脂和至少一种增塑油。此外，其包含至少一种选自包含 1 至 4 个糖的多硫酸化寡糖、其盐和复合物中的化合物。

[0118] 粘合弹性体物质允许配制由脂质-胶体基质形成的微粘附性界面层，使得能够不仅促进敷料应用，而且能够实现敷料的无损伤性定位和移除。这种临时定位也可帮助护理人员或使用者使用其他连接装置连接敷料，例如用限制装置或胶带覆盖敷料。在这种情况下，可选择界面层使得敷料通过钢板方法测量的粘合力为 0.5cN/cm 至 100cN/cm，优选 5cN/cm 至 40cN/cm。根据标准 EN1939 的规定测量该粘合力，其中将宽 20mm 长 150mm 的敷料样品放置在钢板上，并在 10 分钟后使用测力计以 100mm/分钟的拆开速率和 90° 角测量粘合力。弹性体化合物意指所有的聚（苯乙烯-烯烃-苯乙烯）三嵌段聚合物，其任选地与二嵌段共聚物缔合。三嵌段共聚物可以是聚（苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯）嵌段共聚物（被称为 SEBS）以商品名 Kraton **G1651®**、Kraton **G1654®** 或 Kraton **G1652®** 销售。二嵌段共聚物可以是聚（苯乙烯-乙烯-丙烯-苯乙烯）嵌段共聚物，也被称为 SEPS。弹性体化合物也可选自属于聚（苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯）三嵌段共聚物（缩写为聚 (SIS)）家族的弹性体以及聚 (SIS) 三嵌段共聚物和聚（苯乙烯-异戊二烯）二嵌段共聚物的混合物。

[0119] 亲水胶体意指任何合适的亲水胶体化合物，例如果胶、海藻酸盐、天然植物树胶（刺梧桐胶）、纤维素衍生物如羧甲基纤维素及其碱金属盐（以参考 CMC **Blanose7H4XF®** 而已知的羧甲基纤维素的钠盐或钙盐），以及包含超吸收性丙烯酸之盐的合成聚合物（例如尤其是由 **BASF®** 以商品名 Luquasorb **1003®** 或由 CIBA Speciality **Chemicals®** 以商品名 Salcare **SC91®** 销售的产品）以及这些化合物的混合物。有利地将这些亲水胶体以颗粒形式用于制备粘附性组合物。

[0120] 包含在粘性亲水胶体物质的组合物中的增粘树脂特别地选自低分子量聚异丁烯。一般而言，优选使用氢化树脂，例如 **Escorez®** 系列 5000 树脂，并且更优选使用树脂 **Escorez 5380®**。

[0121] 在可用于实施本发明的增塑油中，可提及矿物油、聚丁烯或邻苯二甲酸酯衍生物。优选地，使用选自由 **Shell®** 以商品名 **Ondina 917®**、**Ondina 919®** 或 **Ondina 933®** 销售的产品的增塑矿物油。根据一个具体实施方案，选择量的 **Ondina®** 油可替换为由 **Aiglon®** 销售的等量的 **Codex A® Vaseline**。

[0122] 粘性亲水胶体物质的层可包含另外的化合物，例如抗氧化剂、稳定剂和增塑化合物。

[0123] “抗氧化剂”意指减少或防止其他化学成分氧化的任何分子。抗氧化剂可选自酚类抗氧化剂,例如由**CIBA-GEIGY®**以商品名Irganox **1010®**、Irganox **565®**和Irganox **1076®**销售的产品;以及含硫抗氧化剂,例如由**AKZO®**以商品名PERKACIT **ZDBC®**销售的二丁基二硫氨基甲酸锌。优选地,使用的抗氧化剂是Irganox **1010®**。

[0124] 稳定剂意指允许优化可包含于组合物中的活性成分的凝胶化速度、可湿性和甚至释放的任何化合物,如由SEPPIC销售的聚合物**SEPINOV® EMT 10**,也被称为2-甲基-2-[(1-氧代-2-丙烯基)氨基]-1-丙磺酸之盐与丙烯酸之2-羟乙基酯的共聚物。

[0125] 优选地,除了多硫酸化寡糖之外,粘合弹性体物质的层基本上还包含:

[0126] 按重量计10%至60%的至少一种增粘树脂;

[0127] 按重量计2%至20%,优选按重量计12%至16%的至少一种亲水胶体化合物;

[0128] 按重量计10%至65%的至少一种增塑矿物油;

[0129] 按重量计3%至25%的至少一种弹性体聚合物。

[0130] 优选地,如果多硫酸化寡糖化合物包含在粘合弹性体物质的层中,则该物质基本上包含:

[0131] 按重量计10%至60%的至少一种增粘树脂;

[0132] 按重量计2%至20%,优选按重量计12%至16%的至少一种亲水胶体化合物;

[0133] 按重量计10%至65%的至少一种增塑矿物油;

[0134] 按重量计3%至25%的至少一种弹性体聚合物;

[0135] 按重量计1%至15%的多硫酸化寡糖。

[0136] 优选地,除了多硫酸化寡糖之外,粘合弹性体物质的层基本上还包含:

[0137] 按重量计0.05%至1%的至少一种抗氧化剂;

[0138] 按重量计10%至60%的至少一种增粘树脂;

[0139] 按重量计2%至20%,优选按重量计12%至16%的至少一种亲水胶体化合物;

[0140] 按重量计10%至65%的至少一种增塑矿物油;

[0141] 按重量计3%至25%的至少一种弹性体聚合物。

[0142] 按重量计1%至15%的至少一种稳定剂。

[0143] 优选地,如果多硫酸化寡糖化合物包含在粘合弹性体物质的层中,则该物质基本上包含:

[0144] 按重量计0.05%至1%的至少一种抗氧化剂;

[0145] 按重量计10%至60%的至少一种增粘树脂;

[0146] 按重量计2%至20%,优选按重量计12%至16%的至少一种亲水胶体化合物;

[0147] 按重量计10%至65%的至少一种增塑矿物油;

[0148] 按重量计3%至25%的至少一种弹性体聚合物。

[0149] 按重量计1%至15%的至少一种稳定剂;

[0150] 按重量计1%至15%的多硫酸化寡糖。

[0151] 在本发明中,微粘附性界面层,有时也称为微粘附性物质,可任选地与至少一种化合物缔合,所述至少一种化合物选自由背衬层、吸收层和非吸收性网形成的组。优选地,微粘附性界面层仅与吸收层缔合,或者与背衬层、非吸收性网和吸收层缔合,或者仅与背衬层

缔合,或者与背衬层和吸收层缔合。

[0152] 在本发明中,“背衬层”意指可由具有不同性质的聚合物材料形成的层,所述聚合物材料例如聚酰胺、聚氨酯、聚酯、聚醚、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚苯乙烯、聚氟乙烯、聚烯烃(如聚乙烯或聚丙烯),含聚醚聚酯共聚物、聚酯或聚醚聚氨酯共聚物、聚醚聚酰胺共聚物的材料。

[0153] 背衬层可由柔性的、大多数几乎不可伸长的非弹性材料的织物形成。该背衬层为具有大镂空网眼(mailles larges ouvertes)的织物的形式,并且可使用使得待获得的镂空网眼具有规则的、方形或多边形形状的针织或编织技术获得。在编织的情况下,网眼可通过周围的线固定以获得良好的尺寸稳定性。网眼尺寸是这样的:开口的单位表面积为约0.2mm²至10mm²,优选0.5mm²至10mm²并且更优选0.5mm²至3mm²,织物的镂空比例(开口表面积与总表面积之比)为约50%至90%。用于制造织物的纱线优选是具有几乎不可伸长的非弹性线的连续股纱线,可扩展性或断裂强度低于35%。连续股纱线意指由一条或更多条长绞线形成的纱线;选择长线避免了使用可与背衬分离并分散接近与伤口接触之表面的短纤维。出于同样的原因,纱线的构成材料优选是疏水型的,是人工或合成性质的;这些成分(例如聚酯、聚酰胺、醋酸纤维素)使得待获得的长线和纱线比由例如短纤维获得的纱线具有更少的小纤维。一些合成材料(如聚酯)的选择还提供了与背衬开放网状结构热粘合的可能性。开放网状织物优选使用相同种类的纱线产生,但是也可使用由例如不同种类的经纱和纬纱制成的织物。纱线的种类可以是聚对苯二酸乙酯型的聚酯,例如聚酰胺或醋酸纤维素;优选地,开放网络织物在聚酯(Tergal或聚对苯二甲酸乙酯)中与连续热粘合纱线一起使用,例如以商品名薄纱罗(marquisette)销售的织物的克重为约20g/m²至80g/m²,优选30g/m²至80g/m²。在经纱和纬纱方向上几乎不可伸长的这些织物具有比弹性织物更容易工作的优点并且获得了更规则的纱线涂层。

[0154] 可在背衬层旨在与皮肤或伤口接触的一侧上涂布或不涂布粘合剂。

[0155] 背衬层可以是单层或多层,例如双层膜,例如形成旨在与皮肤或伤口接触的表面相对的表面的第二层。该第二层可由与之前提及的那些种类相同的聚合物材料或者可能是或可能不是硅酮的纸形成。

[0156] 优选地,背衬层可由连续膜和涂布有聚二甲基硅氧烷型的粘性硅凝胶的镂空增强材料(由**Zodiac®**以商品名**Novésil®**销售)形成。

[0157] 在这种情况下,该层可由膜或整合成膜的任何复合物形成。在可使用的膜中,可作为实例提及聚氨酯、聚醚聚氨酯、聚醚酰胺或聚醚酯的膜。

[0158] 增强材料可由用于将敷料最好地保持在皮肤上的任何镂空材料形成,例如穿孔膜、热塑性网、机织物、编织物或无纺布,优选为弹性的。穿孔膜可以是例如聚乙烯或聚丙烯。织物可以是例如聚对苯二甲酸乙二醇酯或聚酰胺。

[0159] 本发明中的吸收层意指在敷料或卫生产品(例如尿布)领域中用于产生吸附层的任何材料或材料的结合。

[0160] 在这些材料中,可列举亲水吸收泡沫,例如聚氨酯泡沫、纺织材料,特别是包含吸收纤维或胶凝纤维的织物和无纺布,超吸收性材料(例如,包含丙烯酸聚合物(特别是颗粒或纤维形式的)的超吸收材料),优选包含亲水胶体颗粒和水凝胶的粘附性组合物。

[0161] 作为吸收层的一个实例,可列举由CORPURA和RYNEL公司分别参考MCF03和L

00562-B 销售的泡沫。

[0162] 一类无纺布由包含纤维素纤维的无纺布表示。

[0163] 这些无纺布也可包含超吸收性聚合物（通常称为SAP，例如丙烯酸聚合物（聚丙烯酸钠类））的颗粒，相对于敷布的总重量，其比例为按重量计10%至60%，从而增加其吸收能力。同样地，为了促进无纺布在吸收期间的完整性，可使吸收性纤维与非吸收性纤维（如热粘合纤维）或者与胶乳（例如EVA乳胶）粘合在一起的纤维结合。所有的这些吸收性无纺布是本领域技术人员公知的并且定名为术语“混合粘合(hybrid bonded)”、“多重粘合(multibonded)”或“气流成网(airlaid)”（参见例如W095/30394或W094/10954）。

[0164] 附属地，作为吸附层，可使用之前列举的无纺布的组合。

[0165] 使用包含凝胶纤维的无纺布也是本领域技术人员公知的。作为凝胶纤维的实例，可提及包含透明质酸、壳多糖、果胶、海藻酸盐、羧甲基纤维素钠、与海藻酸盐结合的羧甲基纤维素钠、经化学改性的特别是羧甲基化的纤维素纤维、或包含超吸收性聚合物的纤维。

[0166] 作为实例，可列举的是以商品名Lanseal F销售的纤维。

[0167] 如前面所述，这些胶凝纤维可与其他类型的纤维结合，以改善无纺布（例如热粘合纤维）的性质。

[0168] 例如在以下专利申请中描述了所述无纺布及其构成可能不同的纤维：WO 2007/025546、WO 2007/08531、WO 93/12275、WO 00/01425、WO 94/16746、WO 95/19795、EP 878 204、EP 1 435 247或WO 86/01400。

[0169] 在本文中超吸收性意指与生物液体相接触时凝胶化的粉末、纤维或任何其他形式的聚合物。

[0170] 例如，申请US 4,102,340中描述了具有超吸收性质的颗粒形式的亲水聚合物。特别地，吸收性材料（例如交联聚丙烯酰胺）用于此目的。优选的超吸收性颗粒由部分中和的交联聚丙烯酸构成。作为实例，可提及由BASF以商品名LUQUASORB销售的产品或由Ciba Speciality Chemicals以商品名SALCARE销售的那些产品。

[0171] 一般来说，这些超吸收剂与如在前面描述的纤维素纤维结合使用，或者将它们并入组合物中，优选地并入用于亲水胶体敷料的粘附性组合物中。

[0172] 吸附层也可由这些超吸收剂单独地或并入2个分配层之间或者与吸收性纤维（例如纤维素或粘胶纤维）的无纺布构成（参见EP 358412或US 6 096 942）。

[0173] 非吸收性网意指插入吸收性泡沫与背衬之间，旨在使其连接在一起的网。该连接是必要的，因为涂布有粘附性硅凝胶的背衬的表面不能充分地粘附于吸收性泡沫，特别是在潮湿环境中。

[0174] 插入吸收性泡沫与背衬之间的网是非吸附性且低克重的无纺布。无纺布可选自在敷料和卫生领域中常规使用的任何类型的无纺布，特别是纺丝成网、梳理成网(carded)或水刺的无纺布。

[0175] 其可由聚酰胺、聚酯、聚氨酯和/或聚烯烃纤维形成。根据一个实施方案，网包含聚乙烯纤维。纤维可以是单组分或者鞘/皮(coeur/écorce)或并排型的双组分。例如，纺丝成网无纺布优选地选择纺粘型。

[0176] 非吸收性网优选地由疏水纤维形成，但它也可由亲水纤维构成，并已经受处理使其疏水。网可由若干层形成，只要其具有足够的孔隙率，与粘性硅凝胶接触的层为非吸收性

的,优选疏水的。

[0177] 使用常规粘合技术(例如热、超声、高频或粘合剂)将网以其整个表面,或者优选地,仅在其周围连接至吸收性泡沫。

[0178] 根据本发明,使用包括用环氧乙烷处理至少一次的方法制造包含至少一种选自包含1至4个糖单元的多硫酸化寡糖、其盐和复合物之化合物的敷料。有利地,将该环氧乙烷处理施用于整个敷料。

[0179] 优选地,该方法包括至少3个步骤:

[0180] (i) 预处理步骤;

[0181] (ii) 暴露于环氧乙烷的暴露步骤;

[0182] (iii) 润洗步骤。

[0183] 预处理步骤(i)使得敷料经受25°C至60°C的温度和50%至95%的相对湿度。

[0184] 优选地,在该步骤期间,温度为30°C至55°C,有利地为35°C至50°C,优选为40°C至45°C。优选地,在该步骤中,相对湿度为55°C至90%,更优选地为60%至80%,进一步优选为65%至75%。处理时间有利地为5小时至15小时,优选为9小时至12小时。如本身已知的,处理步骤可在空气调节室(例如烘箱)中进行。

[0185] 然后将敷料转移到另一个室中,所述室首先经受气态氮注射,然后经受环氧乙烷注射,或者经受这两种气体的同时注射,以获得920毫巴至960毫巴的最终压力;环氧乙烷的分压为300毫巴至550毫巴,该压力可由注入室中的环氧乙烷的质量来控制。

[0186] 优选地,步骤(ii)的处理室中的相对湿度高于或等于50%。

[0187] 有利地,证实注入室中的N2和环氧乙烷(EO)的相对% $[N2]/[EO]$ (以摩尔为单位)为:

[0188] $0.85 \leq [N2]/[EO] \leq 2.15$

[0189] 环氧乙烷的质量可间接控制,即,使用质量或体积流量计或者简单地通过称量来控制。

[0190] 有利地,步骤(ii)包括上升至高于或等于30°C,优选高于或等于35°C,有利地高于或等于40°C的水平的温度升高,保持至少2小时,优选至少4小时,有利地至少6小时的时间。施用该温度升高的同时使敷料保持在环氧乙烷压力下。在最后的步骤(iii)中,通过将氮气注入室中然后膨胀进行一次或更多次润洗操作。优选地,进行至少两次连续的润洗操作。优选地,氮气注射在大于或等于920毫巴的压力下进行。

[0191] 根据本发明的一个优选实施方案,敷料是这样的敷料:其包含含有具有1至4个糖的至少一种多硫酸化寡糖的至少一个层,其用环氧乙烷处理,并持续释放所述寡糖,其特征在于例如按照小袋测试方法在由40mL生理盐水形成的溶出介质中所测量的,在5小时内溶出度高于或等于4%,在10小时内溶出度高于或等于5%,在15小时内溶出度高于或等于5.5%,在20小时内溶出度高于或等于6%。

[0192] 有利地,本发明的敷料表现出所述寡糖的持续释放,其特征在于在5小时内溶出度高于或等于5%,在10小时内溶出度高于或等于5.5%,在15小时内溶出度高于或等于6%,在20小时内溶出度高于或等于7%,例如按照小袋测试方法在由40mL生理盐水形成的溶出介质中所测量的。

[0193] 有利地,所述微粘附性界面赋予敷料在钢板上的粘合力,其为0.5cN/cm至100cN/

cm, 优选 5cN/cm 至 40cN/cm。该粘合力是使用由 EN 1939 规定的方法测量。

[0194] 小袋测试方法包括以下步骤:切割敷料的样品,并将其并入可渗透小袋中,将小袋放置在容器中,在这里其与生理盐水接触;在确定的时间后收集液体;测量液体中活性成分的量。

[0195] 本发明还涉及例如如上所述的敷料,其用作医疗装置。根据一个实施方案,本发明的敷料用于对伤口进行清创。根据一个实施方案,本发明的敷料用于促进伤口愈合。本发明涉及治疗伤口的方法,其包括使用例如如上所述的敷料。在该方法中,将该敷料施用至伤口。本发明特别地涉及烧伤和急性伤口或慢性伤口的清创和愈合。其特别地涉及以下情况的清创和/或愈合:烧伤、辐射性皮炎、各种来源的刺激、皮炎、擦伤、划伤、磨损、割伤、下肢溃疡、褥疮、因糖尿病引起的伤口、瘢痕形成痤疮、水疱、唇炎、湿疹、尿布疹、真皮骨痴形成(dermatoporoses)。

[0196] 特别地,文件 FR 2 956 322 中证明了本发明敷料中使用的化合物作为清创剂的活性。特别地,文件 FR 2 824 474 中证明了本发明敷料中使用的化合物作为愈合剂和/或抗炎剂的活性。

[0197] 本发明的伤口治疗方法对于自溶清创是特别有利的,其中常规用于该技术的吸附性敷料允许获得碎屑吸收与纤维蛋白组织退化相结合的最佳产物。

[0198] 根据另一个实施方案,本发明的敷料用于预防或治疗妊娠纹。多硫酸化寡糖类型的化合物在预防和治疗妊娠纹中显示出显著的功效,如以第 FR 11 56431 号提交的申请中所描述的。本发明的敷料可以在妊娠纹形成阶段之前、期间或之后使用,以防止、延缓和/或减少皮肤上由妊娠纹引起的皮肤瘢痕或损伤发生。这些瘢痕或损伤并不是病理学性质的,但是具有不美丽的外观。特别地,本发明的敷料可预防性地用于具有形成妊娠纹之高风险(尤其是怀孕的)的人。其也可以在妊娠纹形成后使用,以降低、减轻由此产生的瘢痕或皮肤损伤和/或诱导其消失。本发明的另一个主题是用于预防和/或美容治疗妊娠纹或者由妊娠纹引起的瘢痕或皮肤损伤的方法,该方法包括在敷料相关皮肤区域上施用敷料。根据本发明,该施用可在妊娠纹形成之前、期间或之后进行。

[0199] 根据另一个实施方案,本发明的敷料用于预防和治疗瘢痕,特别地用于病理性瘢痕,例如痤疮瘢痕、手术后瘢痕、冷冻疗法瘢痕、美容皮肤后的瘢痕,特别是可伸缩的增生性瘢痕。事实上,多硫酸化寡糖型化合物在预防和治疗瘢痕中已显示出显著的功效,如以第 FR 11 56 436 号提交的申请中所描述的。本发明的敷料可在瘢痕形成阶段之前、期间或之后使用,以防止、避免、延缓和/或减少皮肤上瘢痕的出现。本发明特别地涉及不具有病理学性质但具有难看外观的瘢痕或损伤。特别地,本发明的敷料可预防性地用于具有形成瘢痕(尤其是痤疮瘢痕)之高风险的人。其也可在瘢痕形成之后使用,以降低、减少、减轻瘢痕或皮肤损伤和/或导致其消失。本发明的另一个主题是用于预防和/或美容治疗瘢痕或皮肤损伤的方法,该方法包括在敷料相关皮肤区域上施用敷料。根据本发明,该施用可在瘢痕或皮肤损伤形成之前、期间或之后进行。

[0200] 与现有技术中已知的不同实施方案相比,在敷料中使用多硫酸化化合物以允许其持续释放增加了这些活性成分的功效。

[0201] 最后,本发明最后一个实施方案涉及用环氧乙烷处理敷料(例如如上所述的那些)的方法,以增加所述敷料中包含的多硫酸化寡糖的释放。

附图说明

[0202] - 图 1 是说明从实施例 1 和实施例 2 中描述的敷料中释放的活性成分 (以 % 评估) 的非累积溶出曲线的图。

[0203] - 图 2 是说明从实施例 1 和实施例 2 中描述的敷料中释放的活性成分 (以 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 评估) 的非累积溶出曲线的图。

[0204] - 图 3 是说明从实施例 1 和实施例 2 中描述的敷料中释放的活性成分 (以 % 评估) 的累积溶出曲线的图。

[0205] - 图 4 是说明从实施例 1 和实施例 2 中描述的敷料中释放的活性成分 (以 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 评估) 的累积溶出曲线的图。

[0206] 在所有附图中, E1 是指实施例 1 中的敷料 (根据本发明) 并且 E2 是指实施例 2 中的敷料 (比较例)。

[0207] 实验部分

[0208] I-实验方案:

[0209] 方案 A: 在亲水胶体组合物层中包含蔗糖八硫酸酯钾盐之敷料的制造和组成

[0210] 敷料包含亲水胶体微粘附性界面层、吸收性泡沫、气流成网无纺布 (un non tissé airlaid)、非吸收性聚乙烯网和涂布有粘性硅凝胶的背衬。

[0211] 使用以下材料:

[0212] - 背衬是层压在 30 μm 厚的聚氨酯膜上并且湿蒸汽透射率 (taux de transmission de vapeur d' eau, MVTR) 高于 10000 $\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时的涂布有硅酮物质 (200 g/m^2) 的 40 g/m^2 聚酯针织物。该背衬的厚度为约 300 μm 并且 MVTR 值为约 5000 $\text{g}/\text{m}^2/24$ 小时。

[0213] - 非吸收性网由 Freudenberg 参考 **Vilmed**[®] LSO 1040WEISS 销售的 40 g/m^2 的聚乙烯无纺布。

[0214] - 吸收性泡沫是由 CORPURA 参考 MCF 03 销售的 3mm 亲水聚氨酯泡沫。

[0215] - 吸收性无纺布插入网与泡沫之间;其是由 EAM 公司以商品名 **Novathin**[®] 销售的包含超吸收性聚合物的气流成网无纺布 (200 g/m^2)。

[0216] - 经氟硅酮涂布的 PET 中的剥离保护为 50 微米厚, 并且由在定位在患者伤口上的界面中心部分上重叠的 2 个部分或护翼形成;其由 SILICONATURE 提供并且参考 **SILFLU**[®] M1R88001 销售。

[0217] 按照以下方法制造敷料:

[0218] - 制备界面层并涂布在吸收性泡沫上:

[0219] 准备以下组合物, 表示为相对于总重量的重量百分比。

[0220] - 由 Shell 以商品名 **Ondina**[®] 917 销售的矿物油: 32.7%

[0221] - 由 AQUALON 以商品名 CMC **Blanose**[®] 7H4XF 销售的羧甲基纤维素钠盐: 14%

[0222] - 由 KRATON 以商品名 **KRATON**[®] G 1654 销售的聚 (苯乙烯 - 乙烯 - 丁烯) 嵌段共聚物: 6%

[0223] - 由 CIBA SPECIALTY CHEMICALS 以商品名 **IRGANOX**[®] 1010 销售的抗氧化剂: 0.1%

[0224] - 由 SEPPIC 以商品名 **SEPINOV[®]** EMT 10 销售的 2- 甲基 -2[(1- 氧代 -2- 丙烯基) 氨基]-1- 丙磺酸之盐和丙烯酸之 2- 羟乙基酯 (脱模剂) 的共聚物 :5%

[0225] - 由 EXXON CHEMICALS 以商品名 **ESCOREZ[®]** 5380 销售的增粘树脂 :35% 。

[0226] - 微粒化形式的蔗糖八硫酸酯之钾盐 :7.5% 。

[0227] 将升至 100°C 至 110°C 的温度的矿物油、亲水胶体、弹性体、KSOS, 然后是抗氧化剂和脱模剂, 最后是增粘树脂放置在 MEL G-40 混合器中, 以获得均匀混合物。

[0228] 将上述混合物以 170g/m² (±40) 的量不连续地涂布在亲水聚氨酯泡沫上。

[0229] - 层组装 :

[0230] - 使聚乙烯网的片材在下列条件下经受电晕处理 :

[0231] 发生器功率 :570 瓦特

[0232] 电极数 / 宽度 :3/0.25m

[0233] 气隙设置 :2mm

[0234] 运行速度 :2m/ 分钟

[0235] - 在用电晕处理的影响部分消失之前, 使用 AMIS 手动焊机在网和亲水聚氨酯泡沫的单侧上做出 2mm 宽的焊缝; 然后将吸收性无纺布插入泡沫与网之间。

[0236] - 在与之前相同的条件下做出最后 3 个焊缝以形成 8cm×8cm 的正方形, 然后切割经组装复合物的边缘。

[0237] - 将背衬切割成 15cm×15cm 的正方形, 并通过使用 10kg 铧在两个垂直方向上辊轧组装到前述复合物上。

[0238] - 然后将最后的敷料切成 13cm×13cm, 将拐角弄圆。

[0239] - 方案 B: 用于用环氧乙烷处理敷料的方法

[0240] 将根据方案 A 产生的敷料放置在在 36°C 与 50°C 之间摆动, 优选 43°C 之温度下并且在 62% 至 80%, 优选 70% 之相对湿度下的空调室中, 保持 12 小时的时间。该预处理步骤使得能够优化在活跃阶段中的停留时间, 即, 使敷料随后经受环氧乙烷压力的时间。在第二步中, 将敷料转移至另一个空调室中。在水蒸气的任何预先注射之前, 第二个室处于 70 毫巴的初始真空下, 以获得约 50% 的相对湿度。此后, 在 360 毫巴的分压下进行氮气 (N₂) 的首次注射。同时, 在 920 毫巴的分压下注入气态环氧乙烷, 最后进行氮气的二次注射, 使分压达到 930 毫巴的值。然后控制环氧乙烷的质量并将温度升至 45°C, 保持至少 6 小时的时间。在最后一步中, 在 970 毫巴的压力下通过注入氮气进行 2 次连续的润洗操作, 然后将压力扩大至约 150 毫巴至 170 毫巴。

[0241] 方案 C: 使用小袋方法测量活性成分的溶出曲线

[0242] 使用所谓的“小袋方法”测量溶出或释放曲线。这需要对相似敷料的 3 个样品进行分析。这些样品的表面积为 25cm², 即, 切出 5cm×5cm。预先将每个样品放置在由薄的可渗透的疏水无纺布形成的小袋中, 并将这些组件水平地引入到密封瓶中, 固定界面朝向瓶底部。将 40mL 生理盐水 (H₂O+0.9% 氯化钠) 添加到每个测试瓶中。然后将每个瓶子合上, 并在 32°C (预先将温度探针放置在振荡培养箱中) 下以 120 次振动 / 分钟切向搅动 1 小时、4 小时、7 小时和 24 小时。在这 4 个时间段的每一个之后, 收集全部上清液。在每个时间段之后, 用 10mL 的生理盐水替换移除的液体, 并使每个瓶保持切向搅动直至下一个设定时间。在每个时间段之后通过 HPLC 色谱 (折射检测) 测量上清液中包含的活性成分的量。

- [0243] II-实施方案的实施例：
- [0244] -实施例 1：根据本发明的敷料
- [0245] 按照方案 A 和 B 制备了敷料。
- [0246] -实施例 2：根据现有技术的敷料
- [0247] 仅按照方案 A 制备了敷料。
- [0248] - 结果：
- [0249] 向两种类型的敷料应用了评估方案 C。获得了溶出曲线并绘制在同一图上，以允许进行实施例 1 的敷料与实施例 2 的敷料之间的比较。
- [0250] 实施例 1 和实施例 2 的敷料显示出完全不同的溶解曲线。
- [0251] 图 1 和图 2 是说明活性成分从各敷料中的释放的图（曲线上每个点的值与前述值是非累积地测量的）。释放值定义为作为时间之函数的释放的活性成分的%（图 1），或者作为时间之函数的以 $\mu\text{g/mL}$ 为单位的释放的活性成分（图 2）。
- [0252] 非常清楚地看到，无论所选择的目的图示如何，本发明的经处理敷料对象的活性成分释放是未处理敷料的几乎两倍。该特征的直接后果是，对于经环氧乙烷处理的敷料来说，损伤部位上再次建立有效浓度的活性成分更好。
- [0253] 因此，在损伤部位遇到的不同问题，例如愈合、清创、病理性瘢痕或妊娠纹的问题，通过所考虑部位处再次建立的更高有效浓度的活性成分——通过活性成分的持续和更大释放实现——的解决进一步变得更好。
- [0254] 图 3 和图 4 分别重现了图 1 和 2 的数据，但释放值表示为累积值（曲线一个点处记录的每个值叠加至前面的值）。这种累积说明了产品的本质特征，不同时间点释放的总量。
- [0255] 显然，本发明并不限于所描述和说明的实施例和实施方案，而是涵盖本领域技术人员可得到的许多变体。

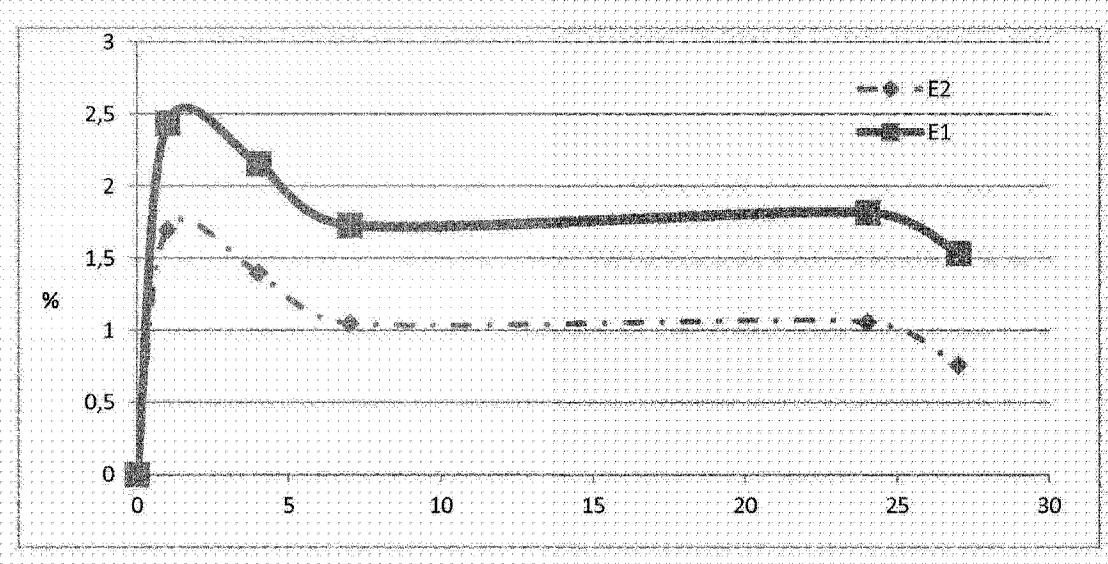


图 1

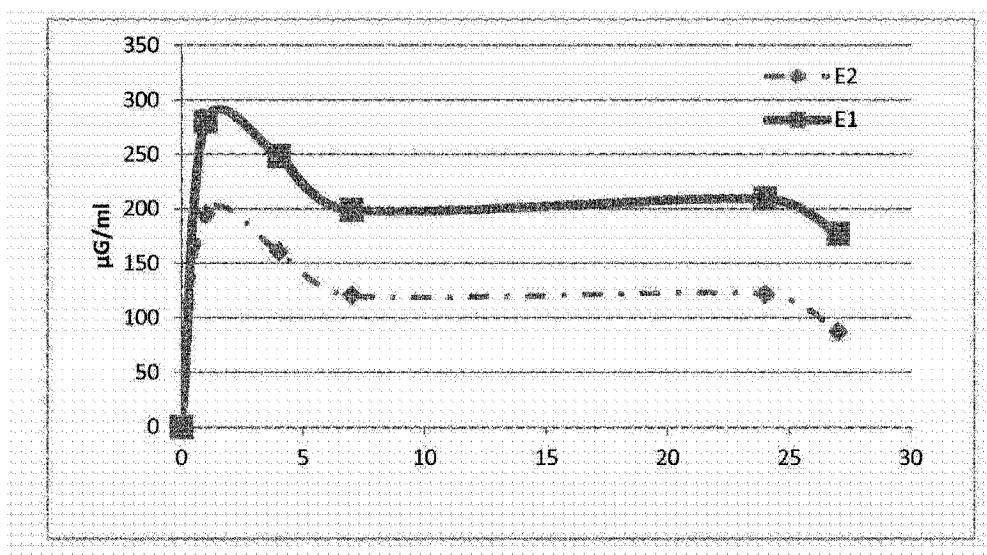


图 2

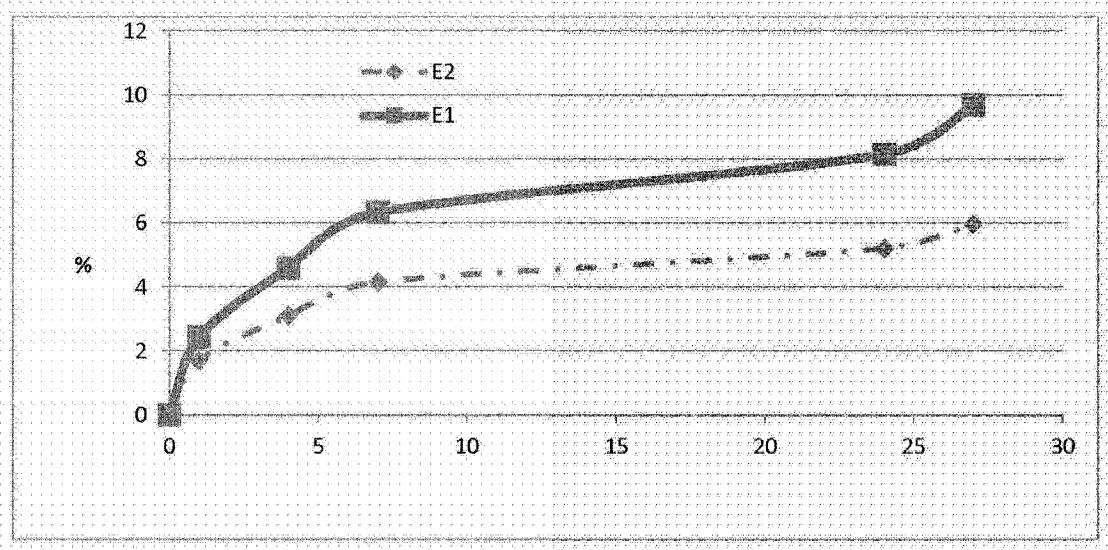


图 3

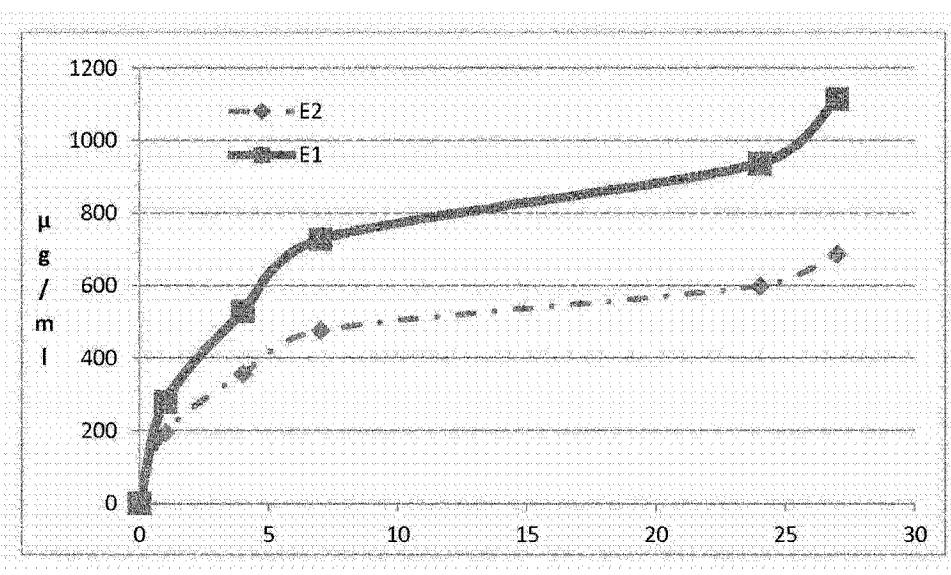


图 4

Abstract

The present invention relates to novel dressings containing polysulfated oligosaccharides and having the controlled release of said active ingredients. The invention also relates to a method for preparing same, wherein the method comprises a treatment step using ethylene oxide. The invention also relates to the uses thereof for caring for wounds and for treating and/or preventing scars and stretch marks.