

321598公告本

321598

申請日期	83.09.16
案 號	83108595
類 別	Alk 31/85

Int. Cl⁶A4
C4

321598

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 — 新型 — 名稱	中 文	藻酸鹽傷口敷料
	英 文	"ALGINATE WOUND DRESSINGS"
二、發明 — 創作 — 人	姓 名	1. 大衛·柯秀 2. 彼德·麥克·約翰·曼哈林
	國 籍	均英國
	住、居所	1. 英國威爾斯格溫特郡理曼林市大溪工業二區 2. 英國威爾斯格溫特郡理曼林市大溪工業二區
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商CV實驗有限公司
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國漢普夏郡奧德休特市高登路高登大廈
	代 表 人 姓 名	李·W·布希

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
英 1993.10.01 9320232.3

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：藻酸鹽傷口敷料)

一種包含藻酸鹽^之傷口敷料，其特徵為該藻酸鹽之甘露糖醛酸鹽含量為50%至80%、分子量為7000至40000，且單價：多價離子含量為10至30：70至90。

英文發明摘要(發明之名稱："ALGINATE WOUND DRESSINGS")

A wound dressing which comprises alginate characterised in that the alginate has a mannuronate content of 50% to 80%, has a molecular weight of 7000 to 40000 and has a monovalent : polyvalent ion content of from 10 to 30 : 70 to 90.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明是關於傷口敷料、其組份和製法。更明確地說，本發明是關於適用在滲出性傷口之敷料、其中所用之藻酸鹽纖維和其製造方法。

滲出性傷口，例如潰瘍、褥瘡和灼傷經由治療至少有一部份易於產生大量滲出物，已有許多遮蔽大量滲出性傷口之方法被提出，例如用高度可滲透黏膜覆蓋傷口、用黏性水膠囊敷料或用含藻酸鹽之敷料覆蓋傷口。已證明使用藻酸鹽傷口敷料有多項益處，例如，移動時能避免傷害脆弱組織以助傷口治療。這種敷料已在英國專利89/00706、歐洲專利89917135.6、歐洲專利89910126.5、歐洲專利9120236.4和英國專利92/00792中描述。

雖然已知藻酸鹽敷料溶解度佳，然將其由傷口移除仍有困難，例如，使用時，其會部分溶於須從傷口洗去之脆弱膠體。易溶之敷料較好是經由洗滌即能移除，而這種敷料現已發現。

此外，已知藻酸鹽敷料有許多優點。與其它形式敷料同樣地，其無法極充分地防止滲出傷口之周圍組織變軟，因為浸軟會導致組織脆弱，因此其並非所欲。因而，希冀能提供一種扁平藻酸鹽敷料，其極不可能促使滲出性傷口周圍組織變軟，而頃發現這種扁平敷料。

本發明提供一種傷口敷料，其包含藻酸鹽，特徵為藻酸鹽之甘露糖醛酸鹽含量為50%至80%、分子量7000到40000、單價：多價離子含量從10至30：70至90。

頃發現本發明敷料與組成纖維能快速水合。此對移除敷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

86年8月4日修正補充

料極有幫助。而論及扁平敷料，其會明顯地減少由毛細現象造成的側面運輸，此會降低滲出液運送至滲出性傷口之周圍組織的量，因而減低或消除組織趨於軟化。

藻酸鹽由多種微生物和海藻產生，其是一般商品。自然物質之藻酸鹽顯示多樣性，然特徵在於其係嵌段共聚物，且個別單糖單位可排列組合成甘露糖醛酸(M)和古羅糖酸(G)殘餘物的嵌段。除了重覆嵌段外，每個聚合鏈可含有部分交替之M和G單糖單位。頃發現含50%至80%甘露糖醛酸鹽之藻酸鹽(若有適當之分子量和離子含量)在傷口敷料上有特別用途。

含50%至80%甘露糖醛酸鹽之藻酸鹽得自例如石衣藻、得維拉蘭(Durvillea Protatonum)、拉索尼褐藻(Lasonia Nigrescens)、和衣可拉尼褐藻(Ecklonia Maxima)。若需要則可混合使用。用在本發明敷料之藻酸鹽適宜含從60%到80%而較好是從70%到75%的甘露糖醛酸鹽。此物質之適合來源是克卡(Kelco)、泰沃斯(Tadworth)、石瑞(Surrey)、UK。適當之等級包括適合分子量範圍的曼尼卡(manacol)。

頃發現若藻酸鹽分子量從5000到80000，適當的是從7000至40000，較適合從12000到35000而較好是從15000至30000，例如約20000到25000，則可得到所需之最好敷料特性。藻酸鹽聚合物群中有相當廣泛分佈之可接受分子量。所提及之分子量是數量平均分子量。下文描述一種適當測定數量平均分子量之方法。(因此，適宜之

五、發明說明(3)

分子量是至少5000，更適合是至少7000，而更適當是至少15000，但較好是至少20000，適於少於80000，更適合少於40000，而更適當是少於35000且更適宜少於30000。

頃發現假若介在多價離子(一般是二價離子)，例如鈣和單價離子例如鈉的比是從70-90:30-10，更適合是從70-85:25-15而較好是80:20則可得到最好之所需敷料特性。顯然地，其它離子只要是醫藥可接受且不影響敷料特性則可存有少量。

本發明特別適合之敷料包含藻酸鹽，其特徵為藻酸鹽之甘露糖醛酸鹽含量為60%至80%、分子量15000到25000和鈉離子與鈣離子比為15至25:75至85。

本發明之較好敷料包含藻酸鹽，其特徵為藻酸鹽之甘露糖醛酸鹽含量為70%至75%，分子量約20000且鈣離子與鈉離子比為80:20。

藻酸鹽一般且較好是以纖維存在，纖維以所需可長或短、糾結、鬆解、編織、密結。此敷料可為扁針或非針型傷口敷料、銀產物(特別適合蛀牙)、可動式產物(特別適用在竇腔)、島狀敷料、絲或編織或密結紡織的形式。前述之專利申請(在此編入本文以供參考)可視為適合之敷料方式與製造方法等。

根據本發明之傷口敷料可進一步提供一種潤濕、蒸汽可滲透膜，例如聚氨基甲酸酯、聚醚酯衍生物、聚醚胺酯和其類似物。一般而言、聚合物是親水性、膜之適當厚度是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

從15到50微米，較常是20至30微米，例如25微米。膜層可直接用在藻酸鹽墊表面，但較適合是以黏著劑附著。這種黏著劑較好是濕潤蒸汽可滲透，例如丙烯酸、聚氨基甲酸酯或聚醚黏著劑，其中丙烯酸黏著劑是較好的。

本發明敷料一般提供一種內部含有無菌之防菌袋。

本發明特別適合之敷料包含藻酸鹽纖維墊。因此墊一般製成扁狀，因此可歸為“扁平”敷料，然後，當然其是可變形的，且順應傷口形狀。雖然其它形狀和大小很普遍，但是一般所用之墊子是從4x4x0.1公分以上至20x20x0.3公分。此種敷料一般是覆蓋滲出性傷口，例如潰瘍或燒傷。使用本發明敷料時，不需切割以避免浸軟。因為即使傷口部分覆有凝膠或溶化物，其仍保有傷口周圍完整性，因此，仍極易移除敷料。假若任何殘留物留在傷口，由於纖維之高溶解度，因而特別容易以洗注法移除。

當用在覆蓋滲出性傷口且即使使用4層壓縮繃帶重重包裹，本發明敷料仍不會導致周圍皮膚變軟並易於移除。

本發明敷料可用傳統方式製造，例如先前提及之專利所描述。若需要則其可含有抗氧化劑或防腐劑，且若必須則此敷料可以放射線殺菌。

敘述1

測定藻酸鹽傷口敷料分子量之適宜法。

用濃縮卡共(Calgon)水溶液(即己偏磷酸鈉，例如10%重量比)滴定傷口敷料樣品以製備藻酸鹽溶液。將卡共溶液一滴滴加入傷口敷料纖維，用磁攪棒攪動至纖維溶解並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

得到不混濁溶液。濃縮(約0.7%)之藻酸鹽溶液用硝酸鈉水溶液稀釋產生含約0.2%藻酸鹽和0.1M NaNO_3 之溶液。稀釋之藻酸溶液在注入粒度排阻層析術/多角鐳射光散射儀(SEC/MALLS)前用0.45微米過濾紙過濾。

分子量分佈用SEC/MALLS測定，吾等適用之系統包含休雷-巴卡(Hewlett-Packard)液相層析儀1084B型，有保護層析管之30公分超氫凝膠紙型層析管(瓦特氏(Waters))，DAWN F型光散射偵測器和瓦特410示差折射器。樣品注入溶離液(含0.01% NaN_3 抗生素之0.1M NaNO_3 水溶液)，用粒度排阻層析管以分子大小為基礎加以分離。當樣品由層析管流出，分子量和濃度圖分別由光散射和折射指數偵測器測定。折射增量(dn/dc)的指數0.145用於測定樣品濃度(和分子量)為流出體積之函數。此數值得自文獻(波樂帝(Paoletti)等人(1991)碳水聚合物J 19, 1839; 史垂(Strand)等人(1982)大分子, 15, 570)且典型是藻酸鹽在鹽水溶液中。光散射偵測儀用一系列支鏈澱粉標準液(分子量 = 200,000; 400,000和800,000克/莫耳)與先前測量(由波樂帝)分子量 = 210,000的藻酸鹽樣品校正。

每一樣品測定重量平均及數量平均分子量與多分散性指數(M_w/M_n)。由藻膠樣品所得分子量之結果示於下表，

樣品	M_n^* (克/莫耳)	M_w (克/莫耳)	M_w/M_n
例1	21,000	92,000	4.4
山百森(SORBSAN)	120,000	300,000	2.5
山百森傷口敷料比例1樣品有較高且顯著不同之分子量			

五、發明說明(6)

分佈 ($M_w = 300,000$ 對 $92,000$ 克 / 莫耳) , 例 1 比山百森有較廣之分子量分佈。

例 1

低分子量、高甘露糖醛酸鹽、80:20 藻酸鹽織品之製造(a) 低分子量、高甘露糖醛酸鈣藻酸鹽纖維

以英國專利 89/01009 製法 1 之方法製備纖維，使用藻酸鈉粉劑，其中之藻酸鹽之數量平均分子量是 21,000 且甘露糖醛酸鹽含量為 70%。

(b) 低分子量、高甘露糖醛酸鹽，80:20 藻酸鹽織品之製造

以英國專利 89/01009 製法 2 之方法製備織品，但所用之低分子量、高甘露糖醛酸鹽藻酸鈣纖維如同 (a) 法製備。

例 2-5

其它低分子量、高甘露糖醛酸鹽，80:20 藻酸鹽織品之製造

以英國專利 89/01009 製法 3 至 6 之方法製備織品，在其中採用之藻酸鈣用如同例 1(a) 法製備。

例 6

將如同例 1 製備之織品裁成 5 公分 x 5 公分見方並置於 8 公分 x 8 公分見方和 21 微米厚之水蒸汽可滲透聚氨基甲酸酯膜之中央。置放織品之膜面用含丙烯酸膠黏劑之壓合膠黏劑層，再於膜之另一面放置砂網釋出紙再修剪紙張大小。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
補充
本86年4月2日

第八三一〇八五九五號專利申請案

中文補充說明書(八十六年四月)

補充臨床實驗

目的

本研究目的在於檢視傷口敷料 KALTOGEL 用於治療經壓縮繃帶處理之靜脈腿潰瘍病人或需每日換敷料傷口病人之功效及可接受性。

試驗方法

病人：位於蘇頓(Sutton)之琴(Cheam)健康診所之社區病人。

評斷標準

任何年齡及性別之病人

書面同意

經壓縮繃帶處理之靜脈腿潰瘍或

需每日換敷料之傷口

可用 10 × 10 公分單一敷料覆蓋之傷口

除外標準

對治療/診斷配合度低之病人

對藻酸鹽傷口敷料敏感

乾或壞死之傷害(含創傷切除後)

研究評估

起始日

換敷料

人口統計

更換原因

伴隨疾病

移除容易度

傷口詳細資料 病人疼痛

四周後或治愈/撤回研究之結果

傷口詳細資料

護士治療評估

病人敷料評估

結果

本研究招募之病人年齡自 58 至 89 歲(平均 79.5 歲)，共 18 位(3 男：15 女)病人以此海藻酸鹽治療。

表 1：經 KALTOGEL 治療之傷口

傷口型式	n	滲出程度
靜脈腿潰瘍	10	中等
每日換敷料 靜脈腿潰瘍	1	嚴重
壓力傷口	3	1 中等，2 嚴重
惡性黑素瘤	1	嚴重
潰瘍(踝)	1	嚴重
動脈腿潰瘍	1	嚴重
胸部，乳房切除術後	1	中等

本研究對不同程度滲出之傷口共更換 298 次數料(表 1)。在所有病人中，該海藻酸鹽係快速凝膠，僅有少數滲出物之側面傳輸超過傷口邊緣或周圍組織浸軟之證據(表 2)。

表 2：敷料更換

	靜脈腿潰瘍 (n=10)	需每日換敷料傷口 (n=8)
敷料更換次數	75	223
滲出物超過傷口	3	22*
周圍組織浸軟	0	2**

*13 位病人傷口受感染

**治療頭 2 天後浸軟清晰

圖 1(a) 病人評估敷料舒適性(n=18)

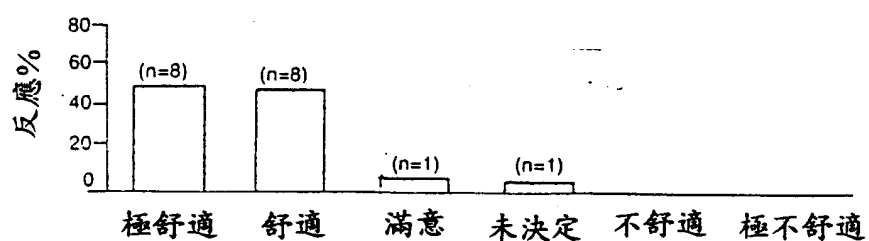


圖 1(b) 移除敷料容易性(n=298)

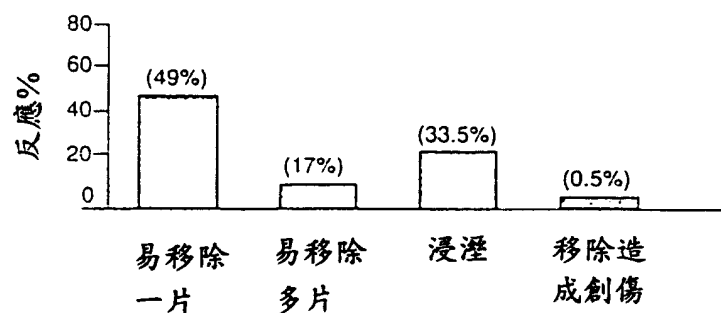
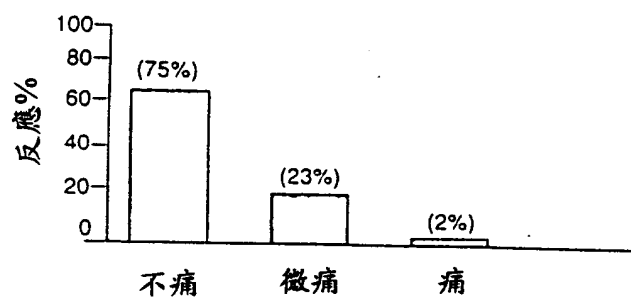


圖 1(c) 移除敷料造成之病人疼痛(n=298)

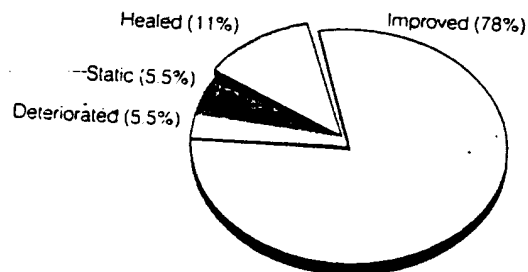


在最後評估中，18 位病人中有 16 位陳述該敷料穿戴舒適(圖 1a)，其中 2/3 喜歡該試驗藻酸鹽而不喜歡先前使用之敷料。這些敷料系統包括氫膠體、藻酸鹽、石蠟紗布及低黏性乾敷料。值得注意的是，該敷料易於移除一片或多片(圖 1b)。約三分之一的敷料更換有藻酸鹽與鹽份之浸濕發生，但對傷口僅造成可忽略之創傷，此與移除對病人造成最少之疼痛相呼應(圖 1c)。藻酸鹽之快速凝膠促進浸濕之移除容易。

四周之治療報告

整個四周評估時期：

- 2 位傷口治愈
- 14 位改善
- 1 位變壞
- 1 位保持不變



結論

上述資料說明新藻酸鹽傷口敷料KALTOGEL之功效與臨床優點。

KALTOGEL之快速凝膠與高吸收容量，且不會對傷口周圍健康組織造成浸軟之特性，可提供目前用於處理滲出性傷口之藻酸鹽敷料一額外價值。

補充比較實例

比較 Kaltogel®、 Kaltostat®及 Sorbsan®等三種敷料對於因毛細現象所造成之側面運輸量

將每一種敷料製成 5 公分× 5 公分之大小，以 1214.41 克之重量施重於敷料頂表面(此用意在於模擬壓縮繃帶之壓力)，壓力約為

35mmHg，且以 1.45ml/hr 定速將溶液 A(模擬傷口滲出物之組成)引進敷料底表面(此用意在模擬敷於滲出性傷口之敷料)，溶液 A 之溢出時間係以分鐘測量。結果如下表所示，本發明選擇高甘露糖醛酸鹽含量，低分子量，及相當高鈉含量之 Kaltogel®敷料可阻斷滲出物之側面擴散，因而降低浸軟。

敷料	溢出時間 (分鐘)	甘露糖醛酸 鹽：古羅糖酸	數量平均分子量 g/mole	鈣：鈉
Kaltogel®	185.23	60-70：30-40	21,000	80：20
Kaltostat®	85.14	30：70		80：20
Sorbsan®	81.10	70：30	120,000	98：02

321598 文申請專利範圍修正本(86年8月)

六、申請專利範圍

86年8月4日修正補充

公告本

1. 一種含藻酸鹽之傷口敷料，其特徵為該藻酸鹽之甘露糖醛酸鹽含量為60%至80%、數量平均分子量為15000到30000、且鈉離子與鈣離子之比為10到30：70到90。
2. 根據申請專利範圍第1項之敷料，其甘露糖醛酸鹽含量為70至75%。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之敷料，其鈉離子與鈣離子之比為15至25：75至85。
4. 根據申請專利範圍第1項之敷料，其中該藻酸鹽之甘露糖醛酸鹽含量為60%至80%、數量平均分子量為15000至25000，鈉離子與鈣離子比為15至25：75至85。
5. 根據申請專利範圍第1項之敷料，其中該藻酸鹽之甘露糖醛酸鹽含量為70%至75%、數量平均分子量為20000、鈣離子與鈉離子比為80：20。
6. 根據申請專利範圍第1、2、4或5項之敷料，其另包含一種水蒸汽可滲透膜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉