



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **302828**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 09 J 3/14, A 61 F 13/02

Patentstyret

(21) Søknadsnr	882863	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	28.06.88	søknadsnummer	
(24) Løpedag	28.06.88	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	30.12.88	(30) Prioritet	29.06.87, US, 67328
(45) Meddeilt dato	27.04.98		
(73) Patenthaver	E.R. Squibb & Sons Inc, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, US		
(72) Oppfinner	Rodolfo Dominic Cilento, North Brunswick, NJ, US		
(74) Fullmektig	Sigrun E. Græsbøll, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo		

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av en sårforbinding, samt anvendelse av en slik**

(56) Anførte publikasjoner EP A 122344, GB A 2094809, SE B 435191, US 4427737

(57) Sammendrag

En trykkfølsom akrylklebemiddelmasse gjøres hydrofil ved å blande inn i akrylmassen én eller flere substanser som absorberer vann/fuktighet og som overfører vann/fuktighet. Det resulterende klebemiddel er spesielt egnet for medisinsk bruk som f.eks. i produkter av typen bandasje og sårforbinding.

Trykkfølsomme klebemiddelblandinger, spesielt egnet for klebing til fuktig kroppsoverflate er kjent. F.eks. beskrives det i US-patent 3.339.546 en slik blanding fremstilt ved å blande en naturlig eller syntetisk, viskøs, gummi-lignende substans som f.eks. naturgummi, silikongummi, akrylnitrilgummi, polyisobutylene, som er foretrukket, o.s.v., og ett eller flere vannløselige eller -svellbare hydrokolloider som f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, pektin, gelatin o.s.v.

I US-patent 4.192.785 beskrives en trykkfølsom klebemiddelblanding som er spesielt anvendbar for å feste en ostomi-anordning til huden. Blandingen er en blanding av visse fuktighetsabsorberende hydrokolloidgummier som f.eks. guar gummi eller johannesbrødgummi, en trykkfølsom klebebestanddel som f.eks. polyisobutylene med lav molekylvekt eller blandinger av polyisobutylene med lav molekylvekt og butylgummi eller polyisobutylene med middels molekylvekt, et kohesjons-forsterkende middel som f.eks. fibrøse materialer, cellulosematerialer, vann-uløselig, tverrbundet dekstran, vann-uløselig, tverrbundet natriumkarboksymetylcellulose eller vann-uløselige stivelse-akrylnitril-podekopolymerer og eventuelt én eller flere hud-lindrende eller -helbredende hydrokolloidgummier som f.eks. pektin eller karaya.

I US-patent 4.551.490 beskrives en trykkfølsom klebemiddelblanding som er spesielt motstandsdyktig mot biologiske fluider. Blandingen er en blanding av én eller flere polyisobutylene eller polyisobutylene og butylgummi, én eller flere styren-radial- eller blokk-kopolymerer, mineralolje, én eller flere vannløselige hydrokolloidgummier og et klebrig middel.

I US-patenter 3.972.328 og 4.538.603 beskrives forbindinger eller bandasjer med et trykkfølsomt klebemiddelsjikt som kommer i kontakt med huden og såret, og et sjikt av polyuretanskum med halvåpne celler. Det klebesjikt som kommer i kontakt med huden, inneholder ett eller flere hydrokolloider dispergert i en gummiaktig elastomer som f.eks. polyisobutylene.

I EP-patentsøknad, publ. nr. 190.814 beskrives en sårforbinding omfattende et polyuretanskum med lukkede celler som inneholder fra ca. 5 til ca. 50 vekt% av skummet av ett eller

flere vann-dispergerbare, vann-svellbare og/eller vann-absorberende midler. Et trykkfølsomt klebemiddel er laminert som et kontinuerlig eller diskontinuerlig sjikt på overflaten av skummet. Klebemidlet kan være et trykkfølsomt akrylklebemiddel, et mikroporøst, trykkfølsomt akrylklebemiddel eller et trykkfølsomt klebemiddel som inneholder et polyisobutylene-hydrokolloid.

Trykkfølsomme klebemidler er også sammensatt av akrylforbindelser. I US-patent RE24.906 beskrives et akryl-basert, trykkfølsomt klebemiddel av en kopolymer av isooktylakrylat og akrylsyre. Forskjellige trykkfølsomme akrylklebemidler som er egnet for bruk i bandasjer og sårforbindinger er beskrevet i US-patenter RE31.886 og 31.887 og i US-patenter 3.475.363, 3.928.262, 3.975.570, 3.983.297, 4.379.881 og 4.510.197.

I US-patent 4.307.717 beskrives en klebemiddelbandasje inneholdende et medikament. Bandasjen omfatter en fleksibel bakside og en hydrofil klebemiddelmatriks omfattende ca. 30 til 50% polyakrylsyre, polyakrylamid og deres beslektede forbindelser og en flytende fase bestående av en løsning eller emulsjon av karbohydrat og/eller protein, og et medikament som f.eks. et anti-inflammatorisk middel. Den faste fasen i matrisen kan omfatte en gummi som f.eks. karragen, akasiegummi, johannesbrødgummi og guargummi.

Akrylklebemiddelblandinger har mange egenskaper som gjør dem spesielt anvendbare til medisinske formål. Akryl-klebemidler kan bestråles for steriliseringsformål uten signifikant forandring av deres klebeegenskaper. Akryl-klebemidler er temperaturstabile og er mindre tilbøyelige til kald-strømning, d.v.s. kryping av klebemiddelmassen vekk fra en baksidefilm, enn polyisobutylene-baserte klebemidler.

På tross av disse fordeler lider imidlertid akrylklebemidler av en alvorlig ulempe i deres mangel på adhesjon til fuktige kroppsoverflater og at de ikke kan bibeholde klebestyrke i nærvær av fuktighet. Således kan svette som kan dannes under eller langs kantene av klebesjiktet, fuktighet fra sår-eksudat eller ytre fuktighet fra dusjing eller bading resultere i tap av klebestyrke.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av en sårforbinding som omfatter et hydrofilt klebe-

middelsjikt, egnet for bruk på menneskehud, som omfatter en trykkfølsom akrylklebemiddelmasse - se krav 1.

Videre tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av nevnte sårforbinding i en bandasje for bruk på menneskehud, som beskrevet i krav 7.

Oppfinnelsen benytter trykkfølsomme, hydrofile akrylklebemidler som er egnet for bruk på menneskehud og som bibeholder klebestyrken i nærvær av fuktighet og/eller sår-eksudat. Dette resultat oppnås ved å innblande i en akrylklebemiddelmasse én eller flere substanser som absorberer vann/fuktighet og som overfører vann/fuktighet.

Hydrofile, trykkfølsomme akrylklebemidler som er egnet for forskjellige medisinske formål fremstilles ved å blande inn i akrylklebemiddelmassen én eller flere substanser som absorberer vann/fuktighet og som overfører vann/fuktighet. Egnede substanser som absorberer vann/fuktighet og som overfører vann/fuktighet omfatter vannløselige og/eller vann-svellbare hydrokolloider, ett eller flere "superabsorberende midler", eller en blanding av hydrokolloider og "superabsorberende midler".

Egnede hydrokolloider omfatter natriumkarboksymetylcellulose, kalsiumkarboksymetylcellulose, pektin, gelatin, guar gummi, johannesbrødgummi, kollagen, karayagummi og blandede natrium/kalsiumsalter av alginsyre. Disse substanser gjør at akrylklebemidlet blir hydrofilt når de er til stede i fra 15 til 50 vekt% av akrylklebemiddelblandingene, fortrinnsvis fra 20 til 40 vekt% av klebemiddelblandingene.

Uttrykket "superabsorberende midler" refererer til midler som kan absorbere vann/fuktighet i mengder som er større enn deres egen vekt. Egnede "superabsorberende midler" omfatter i det vesentlige vann-uløselige stivelse-akrylnitril-podekopolymerer som f.eks. slike som er beskrevet i US-patent 3.661.815 og slike som er kommersielt tilgjengelige under varemerket Water Lock fra Grain Processing Corp., vann-uløselig, tverrbundet natriumkarboksymetylcellulose som f.eks. den som er kommersielt tilgjengelig under varemerket Aqualon eller den som er beskrevet i US-patent 3.589.364 og kommersielt tilgjengelig fra Buckeye Cellulose Corp., og i det vesentlige vann-uløselig, tverrbundet dekstran som f.eks. det som

er kommersielt tilgjengelig under varemerket Sephadex. Akrylklebemidlet blir hydrofilt ved tilsetning av fra 5 til 20 vekt% av slike superabsorberende midler, fortrinnsvis fra 5 til 15 vekt%.

En blanding av superabsorberende midler og hydrokolloider kan anvendes for å gjøre akrylklebemidlet hydrofilt. Egnede blandinger inneholder fra 5 til 10 vekt% superabsorberende midler og fra 10 til 25 vekt% hydrokolloider.

Eventuelt kan andre materialer innblandes i den hydrofile klebemiddelblandingen. F.eks. kan små mengder, d.v.s. mindre enn ca. 5 vekt%, av en farmasøytisk aktiv ingrediens som f.eks. et antibiotikum eller et antimikrobielt middel, et antiseptisk middel som f.eks. povidon-iod, et luktstoff, en antioksydant o.s.v. innblandes.

Den akrylmasse til hvilken de vann-absorberende, vann-overførende substansene tilsettes sammen med hvilke som helst eventuelle materialer, kan være en hvilken som helst trykkfølsom akrylklebemiddelblanding som er egnet for bruk på menneskehud. Egnede akrylforbindelser omfatter akrylester, spesielt de med 4 eller flere karbonatomer i alkoholbestanddelen, som f.eks. n-butylakrylat og/eller 2-etylheksylakrylat. Akrylklebemidlet kan inneholde andre komonomerer som f.eks. vinylacetat, akrylnitril, styren, etylakrylat, metylmetakrylat, α,β -umettede karboksylsyre, estere eller halv-estere av umettede dikarboksylsyre. Terpolymerer kan også anvendes for dette formål. En omtale av trykkfølsomme akrylklebemidler finnes i Handbook of Adhesives, 2. utg., Skeist, s. 543-552.

Sårforbindingene som fremstilles ifølge oppfinnelsen er egnet for forskjellige medisinske formål. F.eks. kan de anvendes for å feste eller forankre en medisinsk anordning til legemet, som f.eks. en inkontinens-anordning for kvinner som vist i US-patent 4.568.339, eller en sårforbinding kan deles i strimler for å forankre en inkontinens-anordning for menn som beskrevet i US-patent 3.863.638. Klebemiddelblandingen kan lamineres til en polymer film eller et ikke-vevet eller vevet stoffunderlag og anvendes som en bandasje. Egnede polymere filmer omfatter polyetylen, polyuretan og filmer fremstilt fra polyeter/polyamid-blokk-kopolymerer som f.eks. filmer som er kommersielt tilgjenge-

lige fra harpikser solgt av Atochem under deres varemerke PEBAX. Egnede, ikke-vevede stoffunderlag omfatter materialer fremstilt av polyesterfibre, polypropylenfibre, nylonfibre, kompositt-olefinfibre eller cellulosefibre som er kommersielt tilgjengelige. Egnede, vevede stoffunderlag omfatter bomull, bomullblandinger o.s.v. Klebemiddelblandingen, laminert til et polymert skumsjikt, anvendes som en sårforbinding i form av en bandasje.

Egnede, polymere skum omfatter polyuretanskum med halv-åpne eller åpne celler, som f.eks. slike som anvendes i US-patent 3.972.328 og 4.538.603, og det fleksible polyuretanskummet med lukkede celler som inneholder én eller flere vann-dispergerbare, vann-svellbare og/eller vann-absorberende midler som anvendes i EP-patentsøknad, publ.nr. 190.814.

De hydrofile, trykkfølsomme akrylklebemiddelblandinger som inngår i fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles ved å blande de vann/fuktighet-absorberende, vann/fuktighet-overførende substansene og eventuelle andre substanser, fortrinnsvis i findelt pulverform, i løpet av en tidsperiode til en oppslemming eller suspensjon av akrylklebemiddelbestanddelen i et organisk løsningsmiddel. Hvilken som helst konvensjonell blander av propellblad-typen kan anvendes, og blandingen utføres ved romtemperatur og tar normalt fra 15 til 30 min. og resulterer i en i det vesentlige homogen klebemiddelopslemming. Den resulterende klebemiddelopslemming støpes så på et ark av frigjøringspapir eller en annen passende bærer i ønsket tykkelse. Støpetrinnet utføres med konvensjonell apparatur som f.eks. en kniv over en valse til en tykkelse på fra 6 til 15 mg klebemiddel pr. cm² avhengig av sluttanvendelsen. Det klebemiddel-belagte frigjøringspapiret tørkes så, f.eks. ved å føre det gjennom en varmluft-tunnel, for å fordampe det organiske løsningsmidlet. Den eksponerte overflaten av klebemidlet kan så dekkes med et annet ark av frigjøringspapir, eller lamineres til en polymerfilm, eller lamineres til et ikke-vevet eller vevet stoffunderlag eller til et polymert skum som beskrevet ovenfor.

Sårforbindingene som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan steriliseres ved hjelp av gamma-stråling.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1**En sårforbinding fremstilles som følger**

En trykkfølsom akrylklebemiddeloppslemmng (40% faststoffer i toluen/heksan, 30 kg), kommersielt tilgjengelig fra Avery som AS351 plasseres inne i en blander av propellblad-typen. En pulverblanding av natriumkarboksymetylcellulose (3,84 kg), pektin (0,48 kg) og gelatin (0,48 kg) tilsettes med blanding i en periode på 15 min., og blandingen fortsettes i ytterligere 5 min. for å gi en homogen klebemiddeloppslemming.

Denne klebemiddeloppslemmingen støpes på et ark av silikon-belagt frigjøringspapir ved hjelp av en kniv-over-valse-apparatur. Det klebemiddel-belagte frigjøringspapiret føres gjennom en tørketunnel med temperatur på 66°C i ca. 15 min. for å fordampe toluen/heksan-løsningsmidlet for å gi et klebemiddelsjikt på ca. 12 mg pr. cm².

Den eksponerte overflaten av klebemidlet trykk-lamineres så til et sjikt av polyuretanskum med åpne celler. Den resulterende sårforbindingen oppdeles til ønsket form, pakkes og steriliseres.

Eksempel 2

En bandasje fremstilles ved å følge fremgangsmåten fra eks. 1, bortsett fra at klebemidlet støpes på frigjøringspapiret med en tykkelse på ca. 6 til ca. 9 mg tørt klebemiddel pr. m². Etter henstand trykk-lamineres så den eksponerte klebemiddel-overflaten til en tynn film, d.v.s. ca. 0,025 mm tykkelse, fremstilt av en PEBAX-harpiks (kommersielt tilgjengelig fra Schoeller som Medifilm 827).

Eksempler 3 - 18

Ved å følge fremgangsmåtene fra eks. 1 og 2 kan det fremstilles andre hydrofile, trykkfølsomme akrylklebemiddel-blandinger som her beskrevet, for bruk i sårforbindingsprodukter eller produkter av bandasje-typen. Ingrediensene uttrykkes som vekt% av den ferdig tørkede klebemiddelmassen:

<u>Ingrediens</u>	Vekt% av ingrediensen i den <u>tørkede klebemiddelblandingen</u>			
	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
Akrylforbindelser	70	65	70	90
Natriumkarboksymetyl- cellulose	10	35	20	-
Kalsiumkarboksymetyl- cellulose	-	-	-	-
Pektin	10	-	-	-
Gelatin	10	-	-	-
Guargummi	-	-	-	-
Johannesbrødgummi	-	-	-	-
Kollagen	-	-	-	-
Karayagummi	-	-	-	-
Natrium/kalsiumsalt av alginsyre	-	-	-	-
Vann-uløselig stivelse- akrylnitril-podekopolymer (Water Lock A-100)	-	-	10	10
Vann-uløselig, tverrbundet natriumkarboksymetylcellulose	-	-	-	-
Vann-uløselig, tverrbundet dekstran	-	-	-	-

<u>Ingrediens</u>	Vekt% basert på total- faststoffer i klebemiddeldel- blandingen			
	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
Akrylforbindelser	85	65	65	70
Natriumkarboksymetyl- cellulose	-	20	-	-
Kalsiumkarboksymetyl- cellulose	-	-	20	-
Pektin	-	-	-	5
Gelatin	-	-	-	5
Guargummi	-	-	-	20
Johannesbrødgummi	-	-	15	-
Kollagen	-	-	-	-
Karayagummi	-	-	-	-
Natrium/kalsiums salt av alginsyre	-	15	-	-
Vann-uløselig stivelse- akrylnitril-podekopolymer (Water Lock A-100)	-	-	-	-
Vann-uløselig, tverrbundet natriumkarboksymetyl- cellulose	15	-	-	-
Vann-uløselig, tverr- bundet dekstran	-	-	-	-

<u>Ingrediens</u>	Vekt% basert på total- faststoffer i klebemiddeldel- <u>blandingen</u>			
	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>
Akrylforbindelser	70	70	70	75
Natriumkarboksymetyl- cellulose	20	15	20	20
Kalsiumkarboksymetyl- cellulose	-	-	-	-
Pektin	-	-	-	-
Gelatin	5	-	-	-
Guargummi	-	-	-	-
Johannesbrødgummi	5	-	-	-
Kollagen	-	10	-	-
Karayagummi	-	-	10	-
Natrium/kalsiumsalt av alginsyre	-	5	-	5
Vann-uløselig stivelse- akrylnitril-podekopolymer (Water Lock A-100)	-	-	-	-
Vann-uløselig, tverrbundet natriumkarboksymetyl- cellulose	-	-	-	-
Vann-uløselig, tverr- bundet dekstran	-	-	-	-

<u>Ingrediens</u>	Vekt% basert på total- faststoffer i klebemiddeldel- blandingen			
	<u>15</u>	<u>16</u>	<u>17</u>	<u>18</u>
Akrylforbindelser	80	70	55	88
Natriumkarboksymetyl- cellulose	15	20	25	-
Kalsiumkarboksymetyl- cellulose	-	-	-	-
Pektin	-	-	10	-
Gelatin	-	-	10	-
Guargummi	-	-	-	-
Johannesbrødgummi	-	-	-	-
Kollagen	-	-	-	-
Karayagummi	-	-	-	-
Natrium/kalsiums salt av alginsyre	-	10	-	-
Vann-uløselig stivelse- akrylnitril-podekopolymer (Water Lock A-100)	5	-	-	-
Vann-uløselig, tverrbundet natriumkarboksymetyl- cellulose	-	-	-	-
Vann-uløselig, tverr- bundet dekstran	-	-	-	12

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en sårforbinding som omfatter et hydrofilt klebemiddelsjikt egnet for bruk på menneskehud, omfattende en trykkfølsom akrylklebemiddelmasse som inneholder en eller flere vann/fuktighet-absorberende, vann/fuktighet-overførende substanser, hvor de vann/fuktighet-absorberende, vann/fuktighet-overførende substanser er ett eller flere hydrokolloider valgt blant natriumkarboksymetylcellulose, kalsiumkarboksymetylcellulose, pektin, gelatin, guar gummi, johannesbrødgummi, kollagen og karayagummi, ett eller flere super-absorberende midler valgt blant i det vesentlige vann-uløselige stivelse-akrylnitril-podekopolymerer, i det vesentlige vann-uløselig, tverrbundet natriumkarboksymetylcellulose, i det vesentlige vann-uløselig, tverrbundet dekstran, og blandinger av ett eller flere av de nevnte hydrokolloider og superabsorberende midler,

k a r a k t e r i s e r t v e d

- (a) å tilsette en løsning av det trykkfølsomme akrylklebemiddel i et organisk løsningsmiddel til en blander av propelltype,
- b) å blande inn i nevnte akrylløsning et pulver omfattende en eller flere av de vann/fuktighet-absorberende, vann/fuktighet-overførende substanser,
- c) å fortsette blandingen til det dannes homogen oppslemming,
- d) å støpe den hydrofile, trykkfølsomme klebemiddelopslemming på et ark av frigjøringsbærer, til en tykkelse av fra 6 til 15 mg klebemiddel pr. cm²,
- e) å tørke klebemiddelopslemmingen for å avdampe det organiske løsningsmiddel, og
- f) å laminere det resulterende hydrofile klebemiddelsjikt til et polymerskumsjikt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at substansene som absorberer vann/fuktighet og som overfører vann/fuktighet er ett eller flere hydrokolloider som er til stede i den hydrofile akryl-klebemiddelblanding i en mengde av 15-50 vekt% av akrylklebemiddelmassen.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at hydrokolloidene er en pulver-blanding av natriumkarboksymetylcellulose, pektin og gelatin og at blandingen foreligger i det hydrofile akrylklebemiddel i en mengde av 20-40 vekt% av akrylklebemiddelmassen.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at substansene som absorberer vann/fuktighet og som overfører vann/fuktighet er ett eller flere superabsorberende midler som er til stede i den hydrofile akrylklebemiddelblanding i en mengde av 5-20 vekt% av akrylklebemiddelmassen.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det superabsorberende middel er en vann-uløselig stivelse-akrylnitril-podekopolymer som er til stede i den hydrofile klebemiddelblanding i en mengde av 5-15 vekt% av akrylklebemiddelmassen.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at substansene som absorberer vann/fuktighet og som overfører vann/fuktighet er en blanding av 5-10 vekt% basert på akrylklebemiddelmassen av ett eller flere superabsorberende midler og fra 10 til 25 vekt% beregnet på akrylklebemiddelmassen av ett eller flere hydrokolloider.
7. Anvendelse av en sårforbinding som fremstilt ifølge krav 1-6, i en bandasje for bruk på menneskehud, som omfatter et underlags-sjikt og et hydrofilt klebemiddelsjikt, idet klebemiddelsjiktet er påført i en mengde av 6-15 mg/cm².