



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104507506 B

(45)授权公告日 2016.09.07

(21)申请号 201380037157.5

斯特凡·奥古斯特

(22)申请日 2013.07.11

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104507506 A

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(43)申请公布日 2015.04.08

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

A61L 15/28(2006.01)

1256829 2012.07.13 FR

A61L 15/44(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.01.12

(56)对比文件

FR 2956322 A1,2011.08.19,说明书第4页第24-27行、第5页第9-25行、第8页第26行至第9页第3行、第10页第4-13、26-33行、第15页第15行至第16页第22行。

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2013/064718 2013.07.11

FR 2956322 A1,2011.08.19,说明书第4页第24-27行、第5页第9-25行、第8页第26行至第9页第3行、第10页第4-13、26-33行、第15页第15行至第16页第22行。

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/009488 FR 2014.01.16

(73)专利权人 优格医疗用品公司  
地址 法国切诺维

审查员 赵莉

(72)发明人 纳德勒·德迈松 奥雷莉·吕奥

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 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 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3中所述的敷料,其包含 $0.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $1.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 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。

5. 根据权利要求1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。

6. 根据权利要求1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%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。

7. 根据权利要求6所述的敷料,其中所述微粘附性界面包含按重量计12%至16%的所述亲水胶体化合物。

8. 根据权利要求1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%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。

9. 根据权利要求8所述的敷料,其中相对于所述微粘附性界面的总重量,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为按重量计5%至10%。

10. 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%。

11. 根据权利要求10所述的敷料,其持续释放所述多硫酸化寡糖,特征在于使用小袋方法在由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%。

12. 根据权利要求1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 $100\text{cN}/\text{cm}$ 。

13. 根据权利要求12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 $5\text{cN}/\text{cm}$ 至 $40\text{cN}/\text{cm}$ 。

14. 根据权利要求10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 $100\text{cN}/\text{cm}$ 。

15. 根据权利要求14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 $5\text{cN}/\text{cm}$ 至 $40\text{cN}/\text{cm}$ 。

16. 根据权利要求1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。

17. 根据权利要求10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。

18. 一种用于制造根据权利要求1至15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。

19. 根据权利要求18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。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中:

-在预处理步骤(i)中,使所述敷料经受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;

-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;

-步骤(iii)包括注入氮气然后膨胀的连续序列,至少两次。

21. 根据权利要求1至15中任一项所述的敷料在制备用于预防和/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药物中的用途。

22. 根据权利要求1至15中任一项所述的敷料在制备用于预防和/或美容治疗瘢痕或皮肤损伤的药物中的用途。

## 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'épithélialisation),其特征在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 URGO)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酸铝的组合物,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(masseélastomérique 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 $\alpha$ 或 $\beta$ 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,通常称为蔗糖铝(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、苯甲羟铵和苄索氯铵;

[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、肾上腺皮质激素及其衍生物;

[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,吸收性敷料优选用于伤口的治疗,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W0 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 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 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 $\mu$ m至50 $\mu$ m)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-烯炔-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-烯炔-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-乙炔-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-乙炔-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**Escorez5380**®。

[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**<sup>®</sup>。

[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**<sup>®</sup> 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 $0.2\text{mm}^2$ 至 $10\text{mm}^2$ ,优选 $0.5\text{mm}^2$ 至 $10\text{mm}^2$ 并且更优选 $0.5\text{mm}^2$ 至 $3\text{mm}^2$ ,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(marquissette)销售的织物的克重为约 $20\text{g}/\text{m}^2$ 至 $80\text{g}/\text{m}^2$ ,优选 $30\text{g}/\text{m}^2$ 至 $80\text{g}/\text{m}^2$ 。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L00562-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)粘合在一起的纤维缔合。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、与海藻酸盐缔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%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N<sub>2</sub>和环氧乙烷(EO)的相对% $[N_2]/[EO]$ (以摩尔为单位)为:

[0188]  $0.85 \leq [N_2]/[EO] \leq 2.15$

[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,其特征是在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、真皮骨痂形成(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 $30\mu\text{m}$ 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( $200\text{g}/\text{m}^2$ )的 $40\text{g}/\text{m}^2$ 聚酯针织物。该背衬的厚度为约 $300\mu\text{m}$ 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**<sup>®</sup>LSO 1040WEISS销售的 $40\text{g}/\text{m}^2$ 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**<sup>®</sup>销售的包含超吸收性聚合物的气流成网无纺布( $200\text{g}/\text{m}^2$ )。

[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**<sup>®</sup>MIR88001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**<sup>®</sup>917销售的矿物油:32.7%

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

[0222] -由KRATON以商品名**KRATON**<sup>®</sup>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**<sup>®</sup>1010销售的抗氧化剂:0.1%

[0224] -由SEPPIC以商品名**SEPINOV**<sup>®</sup>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**<sup>®</sup>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℃至110℃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/m<sup>2</sup>(±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辊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℃与50℃之间摆动,优选43℃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(N<sub>2</sub>)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℃,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25cm<sup>2</sup>,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(H<sub>2</sub>O+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℃(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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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。

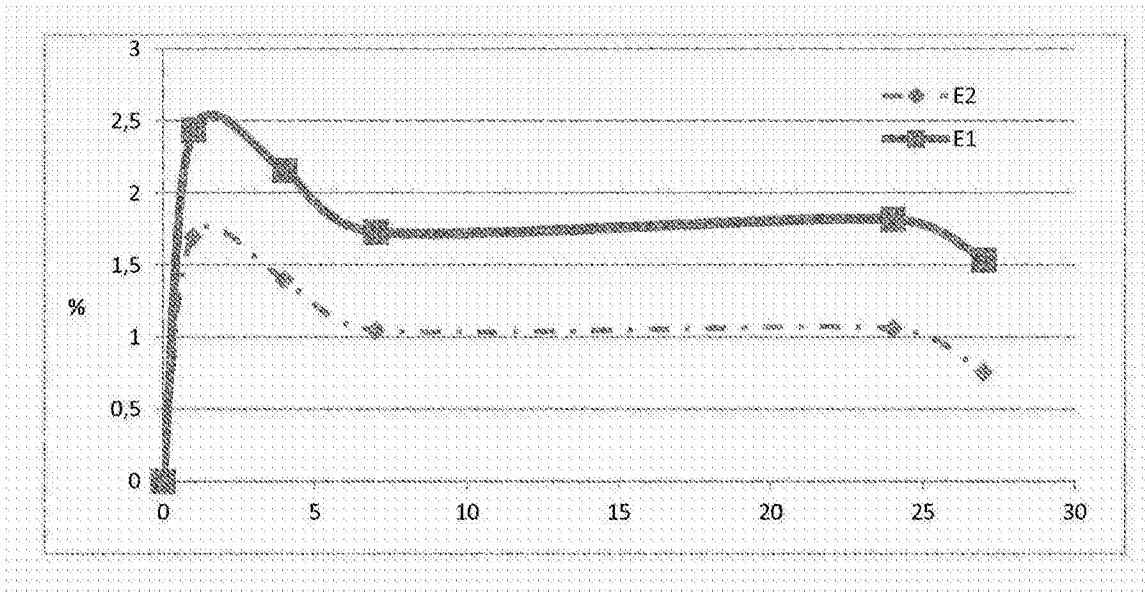


图1

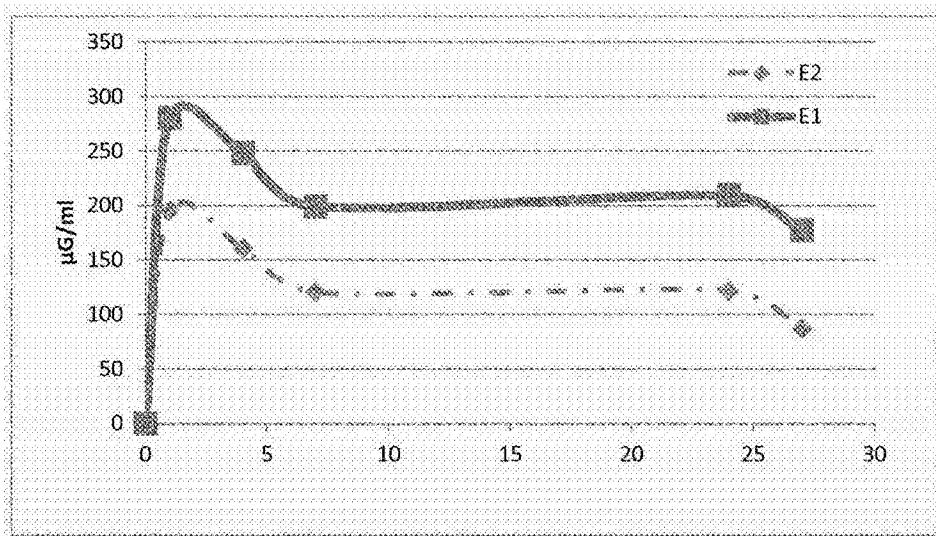


图2

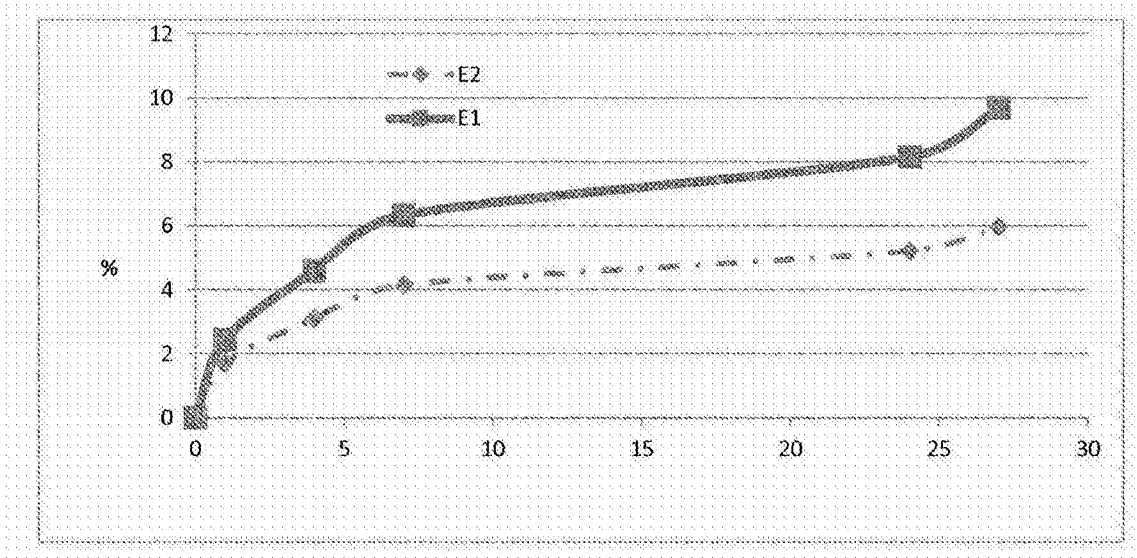


图3

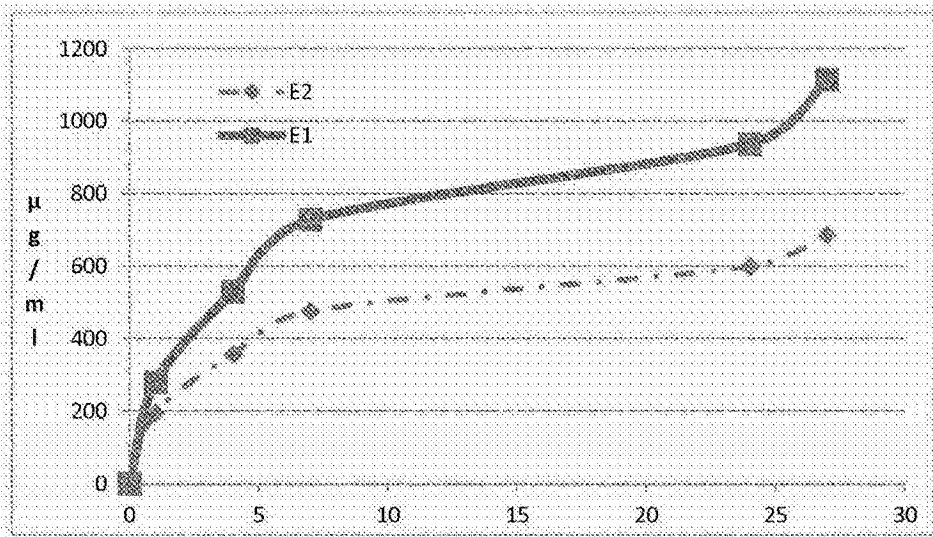


图4