



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102083473 A

(43) 申请公布日 2011. 06. 01

(21) 申请号 200980120868. 2

A61L 15/44 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 06. 05

A61L 15/60 (2006. 01)

(30) 优先权数据

0810404. 4 2008. 06. 06 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/001407 2009. 06. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02009/147402 EN 2009. 12. 10

(71) 申请人 马卢卡医学有限公司

地址 英国诺丁汉郡

(72) 发明人 丹尼斯·埃里克·沃森

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

11127

代理人 丁香兰 庞东成

(51) Int. Cl.

A61L 15/22 (2006. 01)

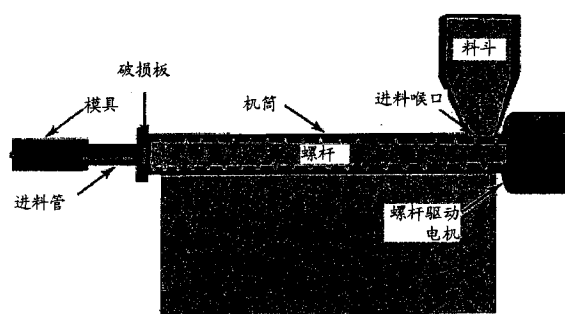
权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 2 页

(54) 发明名称

包含蜂蜜和超强吸收材料的组合物

(57) 摘要

一种包括蜂蜜以及一种超强吸收材料的组合物。一种治疗损伤的方法,该方法包括将一种包含蜂蜜和一种超强吸收材料的组合物施加至该损伤上。一种制造本发明的组合物的方法,该方法包括:(a) 提供至少一种类型的蜂蜜;(b) 提供至少一种超强吸收材料;以及(c) 使该蜂蜜和超强吸收材料相结合。



1. 一种组合物,包括蜂蜜以及一种超强吸收材料。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中该超强吸收材料是一种聚合物。
3. 根据权利要求2所述的组合物,其中该聚合物是交联聚丙烯酸钠、聚丙烯酰胺共聚物、乙烯马来酸酐共聚物、交联羧甲基纤维素、聚乙烯醇共聚物、异丁烯-马来酸酐共聚物、交联聚氧化乙烯、聚丙烯腈以及 OASIS SAF®的淀粉接枝共聚物中的任一种。
4. 根据权利要求1至3中的任一项所述的组合物,其中该组合物是处于一种半固体柔韧薄片的形式。
5. 根据权利要求4所述的组合物,其中该薄片包括至少一个压缩的纤维素材料层或聚酯层,该层散布有至少一层的超强吸收材料。
6. 根据权利要求5所述的组合物,其中该压缩的纤维素材料是棉纸。
7. 根据权利要求4所述的组合物,其中该薄片包括一种分层结构的纤维素纤维和一种超强吸收材料的混合物。
8. 根据权利要求4至7中的任一项所述的组合物,其中该薄片的厚度是在0.25mm与10mm之间。
9. 根据权利要求4至8中的任一项所述的组合物,其中该薄片的厚度是小于1mm的。
10. 根据权利要求1至9中的任一项所述的组合物,其中该蜂蜜未饱和该超强吸收材料。
11. 根据权利要求10所述的组合物,其中该蜂蜜使用了在5%与50%之间的该超强吸收材料的吸收能力。
12. 根据权利要求10或11所述的组合物,其中该蜂蜜使用了小于10%的该超强吸收材料的吸收能力。
13. 根据权利要求1至12中的任一项所述的组合物,其中该蜂蜜的抗微生物活性是等效于一种具有至少10%苯酚含量的溶液。
14. 根据权利要求1至13中的任一项所述的组合物,其中该蜂蜜的过氧化物活性是大致类似于新收获的蜂蜜的过氧化物活性的。
15. 根据权利要求1至14中的任一项所述的组合物,其中该蜂蜜是麦卢卡蜂蜜。
16. 一种组合物,包括蜂蜜和一种基体材料,该组合物包被有一种胶凝剂。
17. 根据权利要求16所述的组合物,其中该蜂蜜是如在权利要求13至15的任一项中定义的。
18. 根据权利要求16或17所述的组合物,其中该基体材料是合成或天然来源的无纺的、纺织的、针织的或其他纺织品材料、或一种聚合物薄膜中的任一种。
19. 根据权利要求16至18中的任一项所述的组合物,其中该基体材料是一种基于聚合物的无纺材料。
20. 根据权利要求19所述的组合物,其中该基于聚合物的无纺材料是聚酯、聚氨酯、聚丙烯、或聚乙烯中的任一种。
21. 根据权利要求16至20中的任一项所述的组合物,其中该基体材料是纱布。
22. 根据权利要求16至20中的任一项所述的组合物,其中该包被有一种胶凝剂的组合物是一种根据权利要求1至15中的任一项的组合物。
23. 根据权利要求16至22中的任一项所述的组合物,其中该胶凝剂是处于粉末或颗粒

或薄片的形式。

24. 根据权利要求 16 至 23 中的任一项所述的组合物,其中该胶凝剂是超强吸收性聚合物、藻酸盐、羧甲基纤维素中的任一种或多种。

25. 根据权利要求 24 所述的组合物,其中该胶凝剂是羧甲基纤维素。

26. 一种敷料,该敷料包括一种根据权利要求 1 至 25 中的任一项的组合物。

27. 根据权利要求 26 所述的敷料,其中该组合物是包封在一种流体可渗透的材料内的。

28. 根据权利要求 27 所述的敷料,其中该流体可渗透的材料是合成或天然来源的无纺的、纺织的、针织的或其他纺织品材料、或一种聚合物薄膜中的任一种。

29. 根据权利要求 27 或 28 所述的敷料,其中该流体可渗透的材料是一种基于聚合物的无纺材料。

30. 根据权利要求 29 所述的敷料,其中该基于聚合物的无纺材料是聚酯、聚氨酯、聚丙烯、或聚乙烯中的任一种。

31. 根据权利要求 1 至 25 中的任一项所述的组合物或者根据权利要求 26 至 30 中的任一项所述的敷料,该敷料是无菌的。

32. 根据权利要求 1 至 25 中的任一项所述的组合物或者根据权利要求 26 至 31 中的任一项所述的敷料,该敷料被容纳在一种无菌包内。

33. 根据权利要求 1 至 25、31 以及 32 中的任一项所述的组合物或者根据权利要求 26 至 32 中的任一项所述的敷料,它们用于医学中。

34. 一种治疗损伤的方法,该方法包括将根据权利要求 1 至 25、31 以及 32 中的任一项的一种组合物或根据权利要求 26 至 32 中的任一项的一种敷料施加至该损伤上。

35. 根据权利要求 1 至 25、31 以及 32 中的任一项所述的一种组合物或根据权利要求 26 至 32 中的任一项所述的一种敷料在制造一种用于治疗损伤的药物中的用途。

36. 根据权利要求 1 至 25、31 以及 32 中的任一项所述的组合物或者根据权利要求 26 至 32 中的任一项所述的敷料,它们用于治疗一种损伤。

37. 一种制造根据权利要求 1 至 15 中的任一项的组合物的方法,该方法包括:

(a) 提供至少一种类型的蜂蜜;

(b) 提供至少一种超强吸收材料;以及

(c) 使该蜂蜜和超强吸收材料相结合。

38. 根据权利要求 37 所述的方法,其中步骤 (c) 包括将该至少一种类型的蜂蜜与该至少一种超强吸收材料相结合以形成一种半固体柔韧薄片。

39. 根据权利要求 37 所述的方法,其中步骤 (c) 包括用至少一种类型的蜂蜜浸渍包括至少一种超强吸收材料的一种半固体柔韧薄片。

40. 根据权利要求 39 所述的方法,其中该薄片是如在权利要求 5 至 7 中的任一项中所定义的。

41. 根据权利要求 38 至 40 中的任一项所述的方法,其中该薄片是如在权利要求 8 或 9 中所定义的。

42. 一种制造根据权利要求 16 至 25 中的任一项的组合物的方法,该方法包括用一种胶凝剂包被包括一种蜂蜜和一种基体材料的组合物。

43. 根据权利要求 42 所述的一种方法,其中包括一种蜂蜜和一种基体材料的组合物是根据权利要求 1 至 15 中的任一项的一种组合物。

44. 根据权利要求 42 或 43 所述的方法,其中该胶凝剂是如在权利要求 23 至 25 的任一项中所定义的。

45. 一种制造根据权利要求 27 的敷料的方法,该方法包括:

- (a) 提供一种如在权利要求 1 至 25 和 31 的任一项中所定义的组合物;
- (b) 以及将该组合物包封在一种流体可渗透的材料内。

46. 根据权利要求 45 所述的方法,其中该流体可渗透的材料是在如权利要求 28 至 30 的任一项中所定义的。

47. 根据权利要求 37 至 46 中的任一项所述的方法,进一步包括对该组合物或者敷料进行杀菌。

48. 根据权利要求 37 至 47 中的任一项所述的方法,进一步包括将该组合物或者敷料容纳在一种无菌包内。

49. 根据权利要求 37 至 41 和 45 至 49 中的任一项所述的方法,其中该超强吸收材料是如在权利要求 2 或 3 中所定义的。

50. 根据权利要求 37 至 49 中的任一项所述的方法,其中该蜂蜜是如在权利要求 10 至 15 的任一项中所定义的。

包含蜂蜜和超强吸收材料的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及多种组合物并且更具体地涉及含有蜂蜜的适合用于治疗损伤中的多种组合物。

[0002] 在本说明书中对于一份显然在前公开的文件的列举或者讨论不应必然地被视为是承认该文件是现有技术的一部分或者是普通常识。

背景技术

[0003] 在损伤的治疗中,对于有待施加给该损伤的敷料是惯用的,通常用于长期使用。众多不同类型的多种敷料在使用中,并且敷料的选择将取决于多个因素,包括损伤的性质和位置、感染的存在或风险、以及产生的渗出物的量、连同多个因素如敷料的适应性以及其粘附特性、以及还有与病人有关的因素,如该病人的移动性以及敏捷性。

[0004] 应用敷料的主要原因是为了促进并且加速一种损伤的愈合,为了防止恶臭,为了使疼痛减到最小,为了防止并且抵抗感染,为了吸收渗出物并且为减少瘢痕组织。

[0005] 损伤的愈合经常并发感染,使得它们难以治疗。虽然存在一个宽范围的、既局部地又全身地使用的、用于清除损伤感染的产品(包括基于碘酒的制剂等),感染性损伤的主要治疗干预是全身抗生素的使用。然而,现有的抗菌治疗可能具有不同的效力,并且一些已示出引起了组织损害并且减缓了愈合过程。蜂蜜在另一方面似乎实际上促进该愈合过程,而无相应的组织损害。在历史上,蜂蜜已经被鉴定为具有多种愈合特性。近来然而,某些蜂蜜的抗微生物特性和它们在损伤护理上潜在的用途已经引起关注。

[0006] 在新西兰,在基于麦卢卡树(Manuka tree)的、衍生自扫帚叶澳洲茶(*Leptospermum scoparium*)的蜂蜜产品中鉴定的“独特麦卢卡因子”(unique Manuka factor, UMF)活性和在由澳大利亚植物种类澳洲茶(*Leptospermum polygalifolium*)和 *Leptospermum subtenue* 产生的其他活性蜂蜜产品中鉴定的活性已经示出在有关的感染的损伤中是有用的。尽管如此,普通的蜂蜜也可应用于非感染的损伤。

[0007] 一些特定的蜂蜜(特别是麦卢卡蜂蜜)的有益特性包括其抗菌性非过氧化物活性以及其过氧化物活性。这些蜂蜜的过氧化物抗菌活性已经示出抑制不同种类细菌的生长并且限制细菌生长的不希望产生的副产物的产生。具有至少 10% 非过氧化物活性的蜂蜜(10% 苯酚等效物)证实了这种治疗价值。此外,具有至少 12% 非过氧化物活性的麦卢卡蜂蜜具有抗炎特性,典型地将热原计数减少至低于每克计数 5 的集落形成单位(CFU)。具有至少 12% 非过氧化物活性、具有小的微粒以及轻微的毒性(例如基本上无毒)的麦卢卡蜂蜜被称为医学级蜂蜜。此医学级蜂蜜具有低生物负荷,例如,如由一种需氧菌平板计数确定的。

[0008] 虽然在现有技术内蜂蜜应用于损伤是已知的,与应用于损伤的敷料相关的蜂蜜的使用仍然在发展中。

[0009] 重要的是当一种敷料被用于一种损伤时,该敷料本身不粘在该损伤上。当拆除该敷料时,在皮肤的表面粘住敷料并且在移除该敷料时该皮肤表面被去除的地方,可能已经开始的任何愈合(例如就皮肤置换等等而言)可能不完成。因此可以理解这延迟了愈合过

程和总体的恢复。而且,愈合过程通常不会发生,除非从损伤处清除了感染。

[0010] 当将基于蜂蜜的产品(包括 UMF 蜂蜜,如医学级麦卢卡蜂蜜)与适当的敷料一起应用或使用时在管理损伤上发挥了作用。基于蜂蜜的敷料内在地具有许多适宜于用在损伤情况中的特性。这些特性包括:a) 过多渗出物的渗透吸收;和 b) 内在的过氧化物(抗菌的)活性;它既清洁损伤又帮助损伤床氧合;以及 c) 提供有益的营养物给损伤床。

[0011] 当可以将蜂蜜施加在一个区域时,蜂蜜的通常流动性已经使局部应用困难。甚至吸收材料(如现有的绷带或纱布)的使用也没有成功解决内在的困难,这些内在的困难与将蜂蜜施加给该损伤区域以及它在该损伤区域的维持相关。考虑到渗出的损伤使该问题加剧,认同了生产与蜂蜜一起以克服以上这些问题的一种形式的一种适当的敷料的需要。

[0012] 此外,为了促进损伤愈合,更可取的是该蜂蜜具有一种优选的粘度(是或不是通过该蜂蜜的特殊处理来实现)和/或包括集中的有益特性。

[0013] 最大限度地使用蜂蜜的吸湿特征(能够从空气中吸收水分)也将是有益的,蜂蜜的吸湿特征给在潮湿的损伤护理中使用蜂蜜提供了一种好处。

[0014] 因此,开发可以使用的基于蜂蜜的敷料的以下用途将是有利的:a) 与损伤护理相关的,包括非感染的连同感染的损伤;b) 满足潮湿的损伤护理实践的需要;c) 为了促进愈合阻挡层(barrier)(如与使用敷料相反,它在拆除时可能延迟总体愈合);以及 d) 包括基于蜂蜜的产品,该基于蜂蜜的产品含有更高比例的活性蜂蜜和/或具有优选的多种特性的蜂蜜。

[0015] 现代的水胶体伤口敷料目前作为湿敷料而受到喜爱并且基于蜂蜜的组合物中的水胶体的使用先前已经描述过。WO 03/047642 披露了包括蜂蜜和改性纤维素聚合物(如羧甲基纤维素(CMC))的伤口敷料,并且 WO 07/045931 披露了包括蜂蜜和纤维素衍生物(如羧甲基纤维素以及它们的盐类)的组合物。US2006/0099166 说明了一种基于蜂蜜的皮肤制剂,其中该蜂蜜陷夹在一个基于丙烯酸单体或其衍生物的水性聚合物凝胶内;然而,不存在使用超强吸收性聚合物的叙述或建议。

[0016] 现有技术的敷料和组合物具有有限的吸收并且容纳过量伤口渗出物(这对许多伤口是典型的)的能力。例如,感染的伤口和细菌定植的那些伤口伴随着高水平的伤口渗出物,其漏泄给周围组织和新形成的细胞造成了损伤。因此,对于可以吸收并且容纳更高水平的渗出物的敷料存在着一种需要。

发明内容

[0017] 意想不到的并且出乎意料的是,诸位发明人已经设计出包含蜂蜜和超强吸收材料的组合物,这些组合物将一种高吸收能力与蜂蜜的治疗作用相结合以减少或消除在一个损伤内的细菌负荷并且由此促进损伤的愈合。该超强吸收材料形成了包含蜂蜜的一种格子状结构。当置于高渗出物的损伤伤口上时,该渗出物通过该超强吸收材料移动,由于一种渗透压梯度该超强吸收材料可以是选择性可渗透的。同时,当该渗出物流入并且破坏较弱的保持该蜂蜜的分子间力时,该蜂蜜通过移位从超强吸收材料中被迫出来。通过更强的(氢)键合该渗出物被保留在该溶胀的超强吸收材料之内。因此,该组合物起着递送一种控制释放的蜂蜜的作用同时吸收损伤渗出物,这些过多的损伤渗出物对于损伤的愈合是有害的。

[0018] 本发明的一个第一方面提供了包括蜂蜜和一种超强吸收材料的一种组合物。

[0019] 蜂蜜的抗微生物活性是通过以下各项介导的：(i) 例如，当被施加到一个感染的位点（如一个损伤）上时其产生过氧化氢的能力，即基于过氧化物的抗微生物活性；以及 (ii) 该蜂蜜中的植物衍生的添加剂类，即基于非过氧化物的抗微生物活性。

[0020] 蜂蜜中基于过氧化物的抗微生物活性来自源于蜜蜂的所有蜂蜜中的酶（葡萄糖氧化酶）的活性并且当在应用的位点处稀释时引起了过氧化氢的产生。该活性是过氧化氢酶敏感的。因此，当蜂蜜被施加至一个损伤时，其基于过氧化物的抗微生物活性被酶（过氧化氢酶）削弱，该酶（过氧化氢酶）是由在应用位点处的组织（例如，由细菌）产生的并且分解过氧化氢。基于过氧化物的抗微生物活性对于由在感染位点处包含过氧化氢酶的体液（例如，血液和血清）产生的稀释也是特别敏感的，这进一步减少了抗微生物活性。

[0021] 蜂蜜的基于非过氧化物的抗微生物活性来自基于植物的添加剂，在天然蜂蜜制造的过程中这些添加剂被掺入蜂蜜中。这些添加剂不受与基于过氧化物的抗微生物活性相关的这些限制的妨碍。因此，具有基于非过氧化物的抗微生物活性的蜂蜜是更令人希望的，因为它对于过氧化氢酶的作用是不敏感的，对于治疗目的更有用。具有非过氧化物活性的蜂蜜被认为是活性的并且不呈现非过氧化物活性的蜂蜜被认为是非活性的。

[0022] 就苯酚等效物而言，测量了蜂蜜的抗微生物特性。可以使用例如在 WO 07/009185 中说明的并且改编自在新西兰乳品业 (New Zealand Dairy Industry) (1982) 的微生物学标准方法手册中说明的用于抑制物质的打孔板测定法 (punch plate assay) 的一种琼脂扩散法来确定蜂蜜的苯酚等效物。简言之，使用一种准拉丁方作为一个模版，在种有 100 μ l 的微生物（例如金黄色葡萄球菌）的琼脂片中切出 64 个孔。为了使这些样品能够随机放在该板上，使用一个准拉丁方在交叉点上典型地使用一只白色剪接笔 (white china pencil) 对这些交叉点进行编号。通过将 10g 混合好的蜂蜜加入 10ml 的一般概念的蒸馏水中并且在 37°C 下放置 30 分钟以辅助混合来制备一种初级蜂蜜溶液。为了制备二级溶液，将 1ml 的初级蜂蜜溶液加入在一个小盒 (bijou) 中的 1ml 的蒸馏水中用于总活性的检测并且将 1ml 的初级蜂蜜溶液加入 1ml 的过氧化氢酶溶液中用于非过氧化物活性的检测（可以通过从总活性中减去非过氧化物活性来确定过氧化物活性）。典型地，由苯酚 (BDH A. R., 英国药品所分析纯试剂) 在水中的一种 10% w/v 溶液制备 2%、3%、4%、5%、6%、以及 7% 的标准品，尽管还可以生产更高苯酚浓度的标准品。将每个标准品放入（例如）两个孔中来进行一式两份的测试。在点样和点标准品之后，将这些板典型地在多个单独的架子（即不是彼此上下叠置）上进行孵育，典型地在 37°C 下持续 18 小时。将这些板放回在该黑色的准拉丁方上用数字卡尺使用其叉的尖端（用于测量管的内径）来测量抑菌圈 (zone of inhibition) 的直径。对在每个孔周围的透明圈 (clear zone) 的平均直径进行计算并且平方。使用这些标准品，绘制了一个该透明圈的平均直径的平方对 % 苯酚的标准曲线图。使用例如 Cricket 图形软件拟合了一条最佳拟合直线，并且这条线的方程被用于从该透明圈的直径的平均尺寸的平方来计算每个稀释的蜂蜜样品的活性。然后将该数字乘以一个稀释因子（取决于该蜂蜜的密度）以获得最终的等效的苯酚浓度 (% w/v)。例如，如果假定麦卢卡蜂蜜的密度是 1.35g/ml，则将这个数字乘以一个 4.69 的因子。

[0023] 优选的是如果在本发明的组合物中使用的蜂蜜是活性蜂蜜，尤其是在被细菌等感染的相关的位点的位置使用该组合物。已经证明活性蜂蜜在对抗广谱的细菌是有效的，包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、厌氧菌以及需氧菌。然而，非活性蜂蜜也可以或者单独使

用或者与活性蜂蜜一起使用。

[0024] 活性蜂蜜需要一种 10% 苯酚等效物以具有最优治疗价值。因此,优选的是如果本发明的组合物中的蜂蜜具有等效于一种具有一种苯酚含量的溶液的抗微生物活性,该苯酚含量为至少 10%,例如至少 11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、或 20%。然而,其他蜂蜜的一个范围也可以显示出一个更高或更低程度的活性特性并且也可以用在本发明中。

[0025] 活性蜂蜜的实例包括来自澳洲茶属(特别是 Manuka、Rewa Rewa 等)的多种植物,这些植物证明了独特的非过氧化物活性(抗微生物活性)连同过氧化物活性(氧合和/或清洁活性)。例如,麦卢卡蜂蜜是一种来自在新西兰的植物扫帚叶澳洲茶的蜂蜜,它具有基于非过氧化物的抗微生物活性。类似的蜂蜜已经从澳洲茶和 *Leptospermum subtenue* 产生了。

[0026] 在一个优选的实施方案中,该蜂蜜是麦卢卡蜂蜜。Manuka 是毛利文,它只能在毛利人的许可下使用。而且,该 Manuka UMF 是受活性麦卢卡蜂蜜协会(Active Manuka Honey Association)(AMHA) 掌管的并且只能由 AMHA 许可的成员使用。因此,该蜂蜜可以是由 AMHA 认可的 UMF[®] 麦卢卡蜂蜜。将理解的是麦卢卡蜂蜜是含有来自扫帚叶澳洲茶植物花粉的蜂蜜并且它呈现出非过氧化物活性,例如等效于具有至少 10% 苯酚含量的一种溶液。然而,也可以使用其他的活性蜂蜜,其优选具有至少 10%,例如至少 11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、或 20% 的等效苯酚浓度。

[0027] 在一个特别优选的实施方案中,该蜂蜜是医学级蜂蜜,它具有的一种等效苯酚浓度为至少 12%、具有小的微粒以及轻微的毒性(例如基本上无毒性)。如上述的,此医学级蜂蜜具有低的生物负荷。典型地将医学级蜂蜜过滤至 50mu 以去除了花粉之外的颗粒以及毒性(可以使用一种细胞毒性测试来评估,例如,如在 1S0 9935 USP 87 中说明的)。在一个特别优选的实施方案中,该蜂蜜是医学级麦卢卡蜂蜜。

[0028] 理解到许多蜂蜜没有显示出活性特性,但是尽管如此,可以单独使用或者与活性蜂蜜一起使用以生产本发明的组合物,特别是与出于非感染的潮湿损伤护理目的的组合物一起使用。当新收获时,非活性蜂蜜的过氧化物活性是最高的因此,优选的是如果该蜂蜜的过氧化物活性是大致类似于新收获的蜂蜜的过氧化物活性。优选地,该蜂蜜的过氧化物活性是新收获的蜂蜜的活性的至少 60%,例如该活性的至少 70%、80% 或 90%,并且更优选新收获的蜂蜜的活性的至少 95% 或 99%。

[0029] 将被理解是的可以用多种蜂蜜的多种组合来生产本发明的组合物。然而,当与一种活性蜂蜜共混时,由于高浓度的过渡金属阳离子,一种非活性蜂蜜的过氧化物活性被认为迅速降低。因此,优选的是如果将多种活性蜂蜜与其他多种活性蜂蜜相组合,并且将多种非活性蜂蜜与其他多种非活性蜂蜜相组合。

[0030] 对于‘超强吸收材料’是指通过与水分子的氢键合来吸收并且保留水性溶液、并且在去离子的和蒸馏的水中可以吸收其干重的至少 25 倍以及其干重的高达例如 800 倍的任何材料。该材料的吸收能力是水溶液离子浓度的一个因素。该溶液中化合价阳离子的存在将阻碍该材料与水分子键合的能力。当放入 0.9% 的盐水溶液中时,超强吸收材料的吸收性典型地降至其干重的约 50 倍。典型地,当在去离子的和蒸馏的水中时,本发明的组合物中使用的超强吸收材料吸收其干重的至少 25、50、75、100、150、200 或 250 倍,并且更典型地其

干重的至少 300、350、400、450、500、550、600、650、700、750 或 800 倍。优选的是如果该超强吸收材料吸收了其干重的至少 25、50、75、100、200 或 250 倍（当在一个损伤床上时）。用于确定一种材料是否是超强吸收的一个适合的测试是 AATCC 测试方法 79-2007（纺织品吸收性）。

[0031] 优选地，该超强吸收材料是一种超强吸收性聚合物（SAP）。

[0032] 通常 SAP 是在一种引发剂的存在下由与氢氧化钠共混的丙烯酸聚合反应以形成一种聚丙烯酸钠盐（有时候称为交联聚丙烯酸钠）而制成的。然而，也可以使用其他单体。例如，OASIS 超强吸收性纤维（OASIS SAF®）是丙烯酸、丙烯酸甲酯以及少量的一种特殊的丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯单体（SMM）的一种交联的三元共聚物，其中该丙烯酸被部分中和为丙烯酸的钠盐。在该聚合物链之间的交联通过在该丙烯酸中的酸基团与甲基丙烯酸羟丙酯的羟基基团之间的反应而形成酯基团。

[0033] 适合用在本发明中的 SAP 包括：交联聚丙烯酸钠、聚丙烯酰胺共聚物、乙烯马来酸酐共聚物、交联羧甲基纤维素、聚乙烯醇共聚物、异丁烯-马来酸酐共聚物、交联聚氧化乙烯、聚丙烯腈和 OASIS SAF®的淀粉接枝共聚物。

[0034] 优选地，该 SAP 是被中和的丙烯酸的一种聚合物，如聚丙烯酸钠、聚丙烯酰胺共聚物、以及 OASIS SAF®。OASIS SAF®具有一种纺织纤维的外观以及改进的手感特征，同时提供了生产非常柔软的手感织物的可能性。它是白色无味的并且具有非常类似于吸收剂颗粒材料（AGM）的化学特性。与此类颗粒吸收剂相比较，OASIS SAF®提供了易于处理、抑制（containment）、以及加工途径可获得的益处。在一个特别优选的实施方案中，该 SAP 是从 Technical Absorbents Ltd, Grimsby, Lincs, UK 可获得的 OASIS SAF®（产品参考号 2577），它在约 2mm 厚时重 150g/m²，但任何 OASIS SAF®类型都可以使用并且应该指出的是称重在 100 至 350g/m² 之间的类型是可供使用的。

[0035] 生产 SAP 的多种方法在本领域内是已知的并且任何适合的方法均可以使用。总体上，这些聚合物是或者通过溶液聚合或者悬浮聚合来生产的。基于溶液的聚合反应（最常见的方法）使用了一种基于水的单体溶液以生产大量的反应物聚合的凝胶。聚合反应自身的反应能量（放热的）推进了过程的大部分，由此使制造成本最小化。将该反应物聚合物凝胶切碎、干燥并且研磨至其最终粒径。在产生最终的粒径之后，进行一些提高该 SAP 的性能特征的处理。在该聚合步骤中，悬浮聚合提供了一个更高层次的生产控制和产品工程。该方法将基于水的反应物悬浮在一种基于烃的溶剂中。净结果是该悬浮聚合在该反应器中产生了初级聚合物颗粒而不是在反应后阶段机械地产生了初级聚合物颗粒。性能增强可以在反应阶段中或正好在其后引入。

[0036] 除颗粒之外，SAP 还可以作为纤维来生产。OASIS SAF®的制造包括在水中的聚合反应随后将该水性聚合物溶液在一个热气流中挤出以干燥并且固化该聚合物，由此产生不可溶的聚合物纤维。实现了这些原料到聚合物的极高的转化率。可以将湿气加入至这些纤维以辅助加工，并且这些纤维被精确切成一个范围的纤维长度。该 OASIS 超强吸收性技术也可以用于生产长丝纱（OASIS-FIL）以及聚合物溶液（OASIS-PS），它们中的任何一个可以被用于本发明的组合物中。

[0037] SAP 的总吸收性和溶胀度是由交联至该聚合物的类型和程度来控制的。一种低密度的交联 SAP 总体上具有一个更高的吸收能力并且溶胀至一个更大的程度。这些类型的

SAP 还具有一个更软的并且更粘性的凝胶形成。高交联密度的聚合物呈现出更低的吸收能力和溶胀。该凝胶强度是更坚固的并且甚至在适度的压力下可以维持颗粒形状。取决于所要求的该组合物的吸收性,可以使用低和高密度交联的 SAP 两者。因此,当该组合物被用于治疗有大体积的渗出物的损伤时,优选低密度交联的 SAP,然而对于产生极少渗出物的损伤,可以使用高密度交联的 SAP。

[0038] 为了易于应用于一个损伤,优选的是如果该组合物是处于一种半固体柔韧薄片的形式,即该薄片是柔性的。例如,该组合物可以是模制的或者通过指压折层 (plied) 而成形的,或者它可以简单地覆布 (draped across) 并且与由该敷料覆盖的区域的形状一致。优选地,该组合物是这样的使得它可以与一个损伤的表面直接接触以完成优选的愈合。为了检测该组合物是否是半固体柔韧性的,可以开发使用用于评定纺织品材料的悬垂性的悬臂梁试验,因为它在本领域内是已知的。在这个试验中,通过织物(当在一个边缘上展开时它将在其本身的重量下弯曲)的长度来测量悬垂性。一种材料能够支撑其本身越少,则它将是越柔韧的。典型地,一种柔韧的薄片将是能够支撑不超过例如放置在一个边缘上的薄片的 15mm。也可以使用新近设计的三维测量技术来确定柔韧性,如在本领域已知的。

[0039] 对于‘薄片’我们包括一种薄膜、一种条、一种贴剂、或者一种绳的形式。

[0040] 可以将蜂蜜与超强吸收材料相结合以形成该半固体柔韧薄片。例如, SAP 和蜂蜜的一个柔韧薄片可以通过温挤压来生产。在一种制造方法中,可以将一种 SAP 和蜂蜜通过多个进料料斗进入该进料喉口(靠近机筒的尾部的一个开口)中而结合,在此将它们混合,例如通过与有效地混合这些成分的一个螺杆相接触。图 1 中展示了一种适当的挤出机。令人希望的是具有积极的进料控制以调整该混合物。该螺杆典型地以 120rpm 旋转并且迫使该混合物向前进入该机筒中,该筒被加热至希望的用于蜂蜜的工艺温度(典型地在 35°C 至 50°C 之间,例如 35°C -45°C)。通常将该加热型材设置为一个机筒,其中三个或更多个独立的 PID 控制的加热器区域从尾端(该混合物进入的地方)至前端逐渐增加该机筒的温度。该机筒中的温度调整可以通过铸造加热器夹套强制气冷,以及一个闭环的与塔热交换中的蒸馏水或者通常使用干线水 (mains water) 来实现。在穿过该机筒之后,使该混合物进入模具中。该模具给出了最终产品的轮廓并且它被这样设计使得该混合物从一个圆柱形的轮廓均匀地流动至形成该产品的轮廓形状。然后将该产品冷却,例如通过热交换或者吹冷空气。该冷却还可以通过牵拽该产品穿过一组冷却辊(压延辊)来实现。这些辊不仅递送必要的冷却而且还决定薄片的厚度和表面结构(在结构化的辊的情况下)。还有可能的是立即在该冷却阶段/压延阶段之前,将该混合物与一种用于增强该结构的适合的材料相结合,例如一种合成或天然来源的无纺布的、纺织的、针织的、或者其他纺织品材料、或者一种聚合物薄膜(例如聚氨酯、聚丙烯、聚乙烯薄膜)。

[0041] 可替代地,包括超强吸收材料的一种半固体柔韧薄片可以是蜂蜜浸渍的。

[0042] 有待蜂蜜浸渍的薄片可以是一种分层的结构。例如,它可以包括至少一个压缩的纤维素材料层(例如,棉纸),该压缩的纤维素材料散布有至少一层的超强吸收性颗粒(例如超强吸收性粉末或者晶体)。典型地,使用每平方米称重 10-35g 之间的棉纸。然而,其他适合的材料可以用于提供一种支持分层的结构,其中散布了这些超强吸收性颗粒,例如聚酯。层的数目将典型地决定该薄片的吸收能力,该薄片给出了相同单体的相同程度的交联。

[0043] 一个实例是从美国俄亥俄州 43414-0069, 邓布里奇, 松湖工业园, 邮政信箱 69, Gelok 国际 (Gelok International, P. O. Box 69, Pine Lake Industrial Park, Dunbridge, Ohio 43414-0069 USA) 可获得的 Gelok。Gelok 产品典型地由一种复合的聚丙烯酸酯层压结构组成 - 一个超强吸收性聚合物基质在两个纤维素薄片之间。吸收性的程度由所使用的聚合物的量来决定。可以将其他材料加入该芯部以产生许多种新的性能特征。还可以通过其他材料的使用来改变这些基质特征 (substrate characteristics), 如用于天然生物降解 (可冲洗性) 的无尘棉纸或者用于耐久性的聚酯无纺布。

[0044] 可替代地, 有待蜂蜜浸渍的薄片可以是一种非分层的结构。例如, 该薄片可以包括一种非分层结构的纤维素纤维以及超强吸收材料。这种薄片结构的生产在 EP0255654 中进行了说明并且包括以下步骤: (a) 在一个空气流中形成纤维素纤维和超强吸收性聚合物的一种紧密混合物的一种悬浮液; (b) 将所述悬浮液送入用于干法成形纸片的一个单头或者多头中; (c) 将纤维素纤维和超强吸收性聚合物的所述紧密混合物铺设在用于干法成形纸片的一个移动网上; 并且 (d) 将如此铺设的纤维和聚合物层借助一种树脂分散体 (这种类型的树脂分散体用于纸片的干法成形) 粘合在一起, 并且将它进行压延以便干法成形由超强吸收性聚合物和纤维素纤维的一种混合物构成的一个薄片。这种薄片具有吸收、抵抗、以及分布所吸收的液体的特征, 这些特征被认为比包括一种分层结构的复合薄片的那些更好。然而, 在治疗损伤的情况下, 因为除该 SAP 之外这些纤维素纤维吸收了流体, 所以这些薄片总体上更加潮湿, 因此这些薄片不如上述的分层的薄片优选。

[0045] 该蜂蜜可以通过连续 (辊对辊) 浸涂进行浸渍。在此方法中, 将预切成希望宽度的一卷超强吸收薄片在它被绕成一个卷之后典型地以一个恒定的速度穿过一个温热蜂蜜 (典型地在 35°C -50°C 之间, 例如 35°C -45°C) 的浸渍槽。理解的是有待浸渍的薄片只需要正好在蜂蜜槽中的表面之下。将去除过量蜂蜜的多个刀片与一个钳夹辊相组合以在从该槽的出口点处产生一个恒定的压力。用蜂蜜浸渍该薄片的程度是由浸没时间和在辊压下的时间决定的。因此重要的是调整该槽内蜂蜜的水平以及在辊压下的时间。当该槽中蜂蜜的水平减少时, 该水平是通过将更多的蜂蜜泵送入该槽 (bath) 中来维持的。典型地停留时间是在 2-6 秒的范围内, 取决于正在被浸渍的材料。该速度是由沿着该材料长度的拉伸强度决定的。在离开该槽并且穿过这些钳夹辊之后, 在该浸渍的薄片被卷成一个卷的形式之前将其干燥。为用作一个伤口敷料, 该卷进一步被加工成多个切割长度。将理解的是还可以使用其他浸渍方法, 例如像分批浸渍法。

[0046] 典型地, 当以一个薄片的形式时, 该组合物的厚度的范围是从 0.25mm 至 10mm; 例如该薄片可以是 0.5mm、1mm、1.5mm、2mm、2.5mm、3mm、3.5mm、4mm、4.5mm、5mm、5.5mm、6mm、6.5mm、7mm、7.5mm、8mm、8.5mm、9mm、9.5mm 或 10mm 厚。优选地, 该薄片是小于 5mm、4mm 或 3mm 厚, 并且更优选小于 2mm 厚。

[0047] 优选将该蜂蜜与该超强吸收材料相结合这样使得该蜂蜜不会使该超强吸收材料饱和, 由此留下吸收损伤流体组分的能力。饱和被定义为当加入流体时该超强吸收材料不再增加重量的点。因此, 蜂蜜会使该超强吸收材料饱和, 如果加入另外的蜂蜜时, 该材料不再增加重量。将理解的是, 仅当该超强吸收材料吸收更多流体的能力完全被使用时, 它变成了一种凝胶。优选地, 该蜂蜜利用了 5% 与 50% 之间的该超强吸收材料的吸收能力, 如该材料的吸收能力的 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40% 或 45%。在一个特别优选的实

施方案中,该蜂蜜利用了小于 10% 的该材料的吸收能力,例如该材料的吸收能力的 9%、8%、7% 或 6%。就导致饱和的最大剂量率而言,典型地对吸收能力进行了测量。例如,对于一片给定的超强吸收材料,如果 10g 蜂蜜是最大剂量率,则当含有 5g 蜂蜜时将利用该材料的吸收能力的 50%。将包含超强吸收材料的一个浸渍的薄片的吸收能力与非浸渍的薄片的吸收能力相比较,也可以用来评估吸收能力的利用。

[0048] 无论如何,理解的是将该蜂蜜与该超强吸收材料相结合这样使得该蜂蜜不会全部利用该超强吸收材料的吸收流体的能力。典型地,该蜂蜜包被了该超强吸收材料(例如纤维)并且减少了其吸收率,但是当蜂蜜被例如渗出物稀释时,其吸收能力恢复了。

[0049] 优选地,将该蜂蜜与该超强吸收材料相结合这样使得当在水中时该超强吸收材料能够吸收其干重的至少 10 倍,并且更优选其干重的至少 20、30、40 或 50 倍。例如,当将蜂蜜与一种超强吸收材料以 4 : 1 的重量比相结合时,当在水中时该超强吸收材料典型地吸收了其干重的至少 10 倍。

[0050] 一种超强吸收材料将蜂蜜保持在其结构内的能力取决于该材料的质量、密度、和类型以及所使用的浸渍方法。蜂蜜与超强吸收材料的重量比大体上取决于该组合物薄片的面积/尺寸。一个不会导致饱和的蜂蜜的典型剂量是 $0.2\text{g}/\text{cm}^2$,因此对于一个 $5\text{cm} \times 5\text{cm}$ 的薄片,该剂量将是 5g 蜂蜜并且对于一个 $10\text{cm} \times 10\text{cm}$ 的薄片,该剂量将是 20g 蜂蜜。因此,该薄片可以含有在 $0.1\text{g}/\text{cm}^2$ 与 $0.3\text{g}/\text{cm}^2$ 之间,如在 $0.15\text{g}/\text{cm}^2$ 与 $3\text{g}/\text{cm}^2$ 之间的蜂蜜。然而,将被理解的是可以使用在这个范围之外的、给出了需要的吸收能力利用的其他剂量,取决于所使用的吸收材料以及该薄片的厚度。

[0051] 典型地,蜂蜜与超强吸收材料的重量比是至少 2 : 1,如至少 3 : 1、4 : 1、5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1 以及 9 : 1,并且更典型地是至少 10 : 1,如至少 15 : 1、20 : 1、25 : 1 以及 30 : 1。然而,理解的是例如当该超强吸收材料是处于一种粉末形式时,蜂蜜与超强吸收材料的重量比可以是高达 40 : 1 或 50 : 1,并且甚至高达 100 : 1、150 : 1 或 200 : 1。

[0052] 该组合物可以包括另外的试剂。例如,这些组合物可以进一步包括一种药物、一种胶凝剂、一种粘度改变剂(例如甘油)、一种维生素、一种激素、一种抗生素、一种阳离子、或一种植物提取物中的一种或多种。在加入另外的试剂的情况下,将理解的是必须考虑关于用于医学或希望用途的适合性、随着时间过去的稳定性、与蜂蜜的相容性、以及形成具有所希望的物理和治疗特性的组合物的能力的此类因素。当然 此类因素将由预期目的的用途的要求来支配。

[0053] 我们已示出当使包括一种蜂蜜和一种超强吸收材料的一种组合物与伤口流体相接触时,该流体被吸收并且蜂蜜将会被释放进入该伤口中。因此,该组合物可以用于递送一种控制释放的蜂蜜同时吸收来自损伤的对愈合有害的过多的渗出物。而且,已知蜂蜜并且尤其是特殊活性的蜂蜜具有抗微生物特性,这样使得本发明的组合物被认为是对抗感染是有效的,这些感染是由例如葡萄球菌属如金黄色葡萄球菌以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、包括耐万古霉素肠道球菌(VRE)的肠道球菌属、埃希氏菌属如大肠埃希菌、假单胞菌属如铜绿假单胞菌、不动杆菌属如鲍曼不动杆菌、缠绕杆菌属如幽门螺杆菌、以及奈瑟菌属如脑膜炎奈瑟菌引起的。使用本发明的组合物,耐抗生素的细菌被认为是特别易于治疗的。

[0054] 希望的是可以放置一种含有蜂蜜的组合物直接与一个损伤相接触,这样维持一种

潮湿的已知有利于愈合的伤口环境。然而,将蜂蜜与基体材料如纤维(例如以一种敷料)相组合产生了一种难以处理的粘性产物。例如,蜂蜜浸渍的藻酸盐敷料或其他凝胶形成纤维敷料(如来自 Advancis Medical 的 Algivon 以及来自 Convita 的 Api-Nate)、或在应用之前直接给其施加蜂蜜的任何纤维敷料(例如来自 Robinson Healthcare 的 Gamgee 以及来自 Convatec 的 Aquacel)是粘性的并且难以处理的。此外,在含有蜂蜜的组合物内与例如超强吸收性聚合物纤维和聚酯(OASIS®SAF))相混合的纤维或者完全由非凝胶纤维(例如聚酯、聚酰胺、或聚丙烯)构成的纤维的情况下,当该蜂蜜被渗出物充分稀释时,这些非凝胶纤维具有一个粘附至该损伤床的趋势。该损伤开始变干(在愈合过程中这是正常的)时,这是最有可能发生的。一种粘附的敷料的去除可以是疼痛的并且细胞的损失破坏了新的组织形成,由此破坏并且延迟了该损伤的愈合。

[0055] 诸位发明人现在已经证明通过用一种胶凝剂包被含有蜂蜜和一种基体材料的组合物(例如蜂蜜浸渍的纤维敷料)的表面,生产了一种更干的、更少粘性的并且更易于处理的组合物,该组合物克服了非凝胶纤维粘附至伤口的问题。该胶凝剂包衣产生了一种凝胶化的材料的表面,这减少了此类组合物(例如基于蜂蜜浸渍的纤维的敷料)粘附至一个损伤床的可能性。该胶凝剂通过蜂蜜的粘性保持在含有蜂蜜的组合物的表面,并且形成了一个阻挡层使蜂蜜在该表面的暴露最小化,这样使得该组合物是粘性更小的并且是更易于处理的。

[0056] 因此,本发明的一个第二方面提供了一种包括蜂蜜和一种基体材料的组合物,这种组合物包被有一种胶凝剂。

[0057] 在一个损伤床上,胶凝剂包衣首先吸收了渗出物并且在该组合物的表面形成了一种非粘附的凝胶层。由于该胶凝剂是可渗透的,它不会防止流体吸收进入该组合物中但是可以减少吸收率。这种延迟的吸收可以是有利的,因为它减少了蜂蜜移位的速率并且延长了该组合物潜在的磨损时间。蜂蜜扩散进入由该胶凝剂和渗出物形成的凝胶层中,并且使其对于该损伤处于一种凝胶形式是可获得的。这种活性表面凝胶可以被认为是一种蜂蜜凝胶或者水胶体-蜂蜜凝胶。

[0058] 该蜂蜜的优先选择是如上就本发明的第一方面而言所定义的。该蜂蜜优选是一种活性蜂蜜如麦卢卡蜂蜜,并且它典型地是医学级蜂蜜。

[0059] 对于‘基体材料’,我们包括任何可以将该蜂蜜以一种可以用于治疗损伤的形式保持在一起的材料的含义。典型地,该基体材料将该蜂蜜以一种固体或半固体的形式保持在一起。

[0060] 因此,将理解的是包括蜂蜜和一种基体材料的组合物是一种适合用作一种损伤敷料的材料。例如,它可以是一种蜂蜜浸渍的敷料,在这种情况下该基体材料可以是任何适合用在该敷料中的材料。

[0061] 该基体材料可以是任何合成的或天然来源的无纺的(例如毡)、纺织的、针织的或者其他纺织品材料、或者一种聚合物薄膜(例如聚氨酯、聚丙烯、或聚乙烯薄膜)。它可以包含一种凝胶材料(例如,纤维如超强吸收性聚合物)或一种非凝胶材料(例如,纤维如聚酯、聚酰胺、或者聚丙烯)中的任一种或者两者。在一个特别优选的实施方案中,该基体材料是藻酸盐并且更优选纱布(例如针织的粘胶纤维纱布)。

[0062] 在一个实施方案中,包括蜂蜜和一种基体材料的本发明的第二方面的组合物是包

被有一种胶凝剂的本发明的第一方面的组合物。因此,本发明提供了一种包括蜂蜜和一种超强吸收材料的组合物,这种组合物包被有一种胶凝剂。然而,任何包括一种基体材料和蜂蜜的组合物可以包被有一种胶凝剂,如以上这些蜂蜜浸渍的基体材料中的任何一种。

[0063] 关于本发明的第一方面的组合物,优选的是如果本发明的第二方面的组合物是处于一种薄片的形式。优选地,该薄片是一种半固体柔韧薄片,它可以用作一种适形的损伤敷料。

[0064] 对于‘包被的’,我们包括该组合物的表面覆盖有一种胶凝剂层的含义。优选地,该组合物均匀地包被有一种胶凝剂。

[0065] 典型地,胶凝剂层是小于 $500\ \mu\text{m}$ 厚,更典型地小于 $400\ \mu\text{m}$ 、 $300\ \mu\text{m}$ 、 $200\ \mu\text{m}$ 或 $100\ \mu\text{m}$ 厚,并且又更典型地小于 $50\ \mu\text{m}$ 、 $40\ \mu\text{m}$ 、 $30\ \mu\text{m}$ 、 $20\ \mu\text{m}$ 、 $10\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $1\ \mu\text{m}$ 或 $0.1\ \mu\text{m}$ 厚。

[0066] 对于一种‘胶凝剂’,我们包括一种试剂的含义,该试剂在没有液体的存在下不是一种凝胶,但是这种试剂在液体的存在下能够形成一种凝胶。以此方式,当暴露给液体(如渗出物)时,一种凝胶层将在该组合物的表面上形成,这将减少该组合物粘附至一个损伤床的可能性。典型地多种胶凝剂用于食品、药物、以及化妆品工业中以控制多种制剂的稠度或物理特性(例如以使食物变稠),并且理解的是可以将任何此类试剂用在本发明的背景中。优选地,该胶凝剂是一种亲水胶凝剂。

[0067] 便利地,将摩擦系数(COF)用于比较未包被的(即不包被有一种胶凝剂)(UM)与包被的(即包被有一种胶凝剂)(CM)组合物(包括蜂蜜和基体材料),这在本领域内是已知的。例如,由于该蜂蜜的粘性,放置于玻璃片上的并且以 45° 倾斜的一种 UM 会保持静止,然而一种包被的材料将从该玻璃上滑落。用一种胶凝剂进行包被将典型地减小该 COF 至少 10 倍并且更典型地至少 50 倍或 100 倍。在吸收液体之后 UM 和 CM 两者的 COF 将变化,但是变化的速率与该基体材料的性质以及正在被吸收的液体的量相关。然而,该 CM 减少其 COF 将比该 UM 要快,由于表面凝胶作用充当了一种润滑剂。由于吸收随着时间的进展,该蜂蜜被稀释在该基体内并且该 COF 变化了。取决于这些基体材料,UM 和 CM 的 COF 差别将或者得到平衡(在凝胶纤维基体的情况下)或者增加(例如当该蜂蜜被渗出物稀释时,因为该蜂蜜本身在这些纤维上充当一种润滑剂,一种纱布敷料将会使其 COF 增加)。将被理解的是在缺乏蜂蜜或者胶凝剂时,一种非凝胶基体材料具有给新细胞生长提供一种基体的潜能,这使它变得与该新的组织相结合。当一种敷料粘连至一个损伤床时,其使之难以去除是显然的。为了促进已粘附至一个损伤床的敷料的去除,经常必要的是将该敷料再水化(例如用无菌盐水溶液)。

[0068] 凝胶剂类的具体实例包括角叉菜胶衍生物、纤维素聚合物、超强吸收性聚合物、藻酸盐、以及亲水性纤维(hydro-fibre)。优选地,该胶凝剂是一种纤维素聚合物,并且最优选地该胶凝剂是羧甲基纤维素。

[0069] 将被理解的是,该胶凝剂可以采用任何形式,如一种粉末或一种薄片或者一种颗粒。

[0070] 便利地,该胶凝剂是一种粉末或者一种颗粒,如一种超强吸收性聚合物、藻酸盐、或者羧甲基纤维素粉末,它可以容易地包被在含有蜂蜜的组合物表面上。

[0071] 可以使用本领域内任何已知的适合的方法用一种胶凝剂粉末或颗粒包被本发明

的一种组合物。优选地,使用一种连续包被法。一种用于表面包被的方法是一种简单的‘撒粉’机械装置,将一个料斗填满希望的包被粉末或者颗粒,并且该粉末或者颗粒是通过一个筛子(筛网)递送的,该筛子以恒定的速率摇动以递送该粉末或者颗粒。包衣的重量是通过改变该组合物(例如浸渍的材料)通过该筛网的速度来控制的。一系列的辊可以使该组合物(例如浸渍的材料)转过 180 度并且一个第二撒粉头被提供来包被该组合物的另一面。另一种包被方法是从一个料斗通过凹印版辊传输粉末或颗粒,当这些辊旋转时它们将递送一个控制量的粉末或颗粒。并且这可以应用在一组组合物的任一侧。可替代地,可以使用一种粉末或颗粒喷撒法,由此该粉末或颗粒可以被喷撒到该组合物(例如浸渍的材料)上。

[0072] 可替代地,该胶凝剂可以是一种薄片,例如一种凝胶成形聚合物(如羧甲基纤维素)的薄片、或者聚合物和另外的胶凝剂(例如藻酸盐)的一种组合的一种薄片。此类薄片是从 BioFilm Limited, Glasgow, UK 可获得的。

[0073] 当处于一种薄片形式时,本发明的一种组合物可以包被有一种胶凝剂薄片,例如通过一种层压法,其中该胶凝剂薄片沉积在含有蜂蜜的组合物的薄片上并且由于该蜂蜜的粘粘性质而粘附在其表面上。

[0074] 优选地,用一种胶凝剂包被一种包括蜂蜜和一种基体材料的组合物减少了粘性并且改进了手感,在包被之后持续至少 1、2、3、4、5 或 6 个月的一段时间,如至少 7、8、9、10 或 11 个月并且更优选在包被后至少 1、2、3、4、5 或 6 年。

[0075] 如上讨论的,理解的是可以将本发明的组合物用于将一种控制释放的蜂蜜递送至损伤。

[0076] 因此,本发明的第三方面提供了一种包括本发明的第一或第二方面的组合物的敷料。将理解的是此类敷料是适合用于治疗损伤的。

[0077] 对于‘敷料’,我们包括任何可以应用于一个损伤的覆盖物。对于‘损伤’,我们包括感染的和非感染的擦伤、割伤、咬伤、烧伤、伤口、溃疡、脓肿、外科伤口、蕈状瘤、以及褥疮。该损伤优选是外部的,例如因对皮肤的损伤或者损害引起。

[0078] 优选地,该敷料是一种半固体覆盖物,例如是一种柔韧的、易曲的、以及适形的易于应用至损伤的材料。

[0079] 典型地,该敷料包括本发明的第一或第二方面的组合物,优选以一种薄片的形式(例如,一种半固体柔韧薄片)包封在一种流体可渗透的材料(即证明对流体渗透没有抗性的一种材料)之内。典型地,该敷料被包封在流体可渗透的材料的一个薄片之间,该流体可渗透的材料在各方面接合在一起。

[0080] 该流体可渗透的材料可以是任何合成的或天然来源的无纺的、纺织的、针织的或者其他纺织品材料、或者一种聚合物薄膜(例如聚氨酯、聚丙烯、或聚乙烯薄膜)。典型地通过以下步骤制造无纺织物:将小纤维放在一起成一种薄片或网片的形式,并且然后将它们或者用一种粘合剂机械地(如在毡的情况下,通过用锯齿形的针状物将他们互锁,这样使得该纤维之间的摩擦导致一种更强力的织物)或者热地(通过以一种粉末、糊剂、或聚合物熔体的形式施加粘合剂)并且通过增加温度将该粘合剂熔化在该网片上进行粘合。

[0081] 优选地,该流体可渗透的材料是一种基于聚合物的无纺材料,如聚酯、聚氨酯、聚丙烯、或聚乙烯。无纺材料是优选的,因为它们通常地用于吸收性敷垫中、是更经济的、易于加热熔接的并且在重量或者表面处理的一个宽的范围内是容易获得的。而且,使用一种适

合加热压光加工的一种无纺材料相对于一个损伤床呈现出低粘附性。然而,也可以使用织物。

[0082] 尽管一种更轻的或者更重的织物的使用是有可能的,但是该流体可渗透的材料织物密度优选是在 100 至 200、例如 150 至 180gsm(gm^{-2}) 的范围内。然而,将被理解的是使用更轻重量的织物,例如 70gsm 或更低,生产基本上对液体不渗透的敷料可能是更加困难的。

[0083] 优选的如果该敷料对液态水是基本上不渗透的但是对于水蒸气是可渗透的。对于‘不渗透的’,我们是指液态水(或者水性液体,如盐溶液)始终不会渗透穿过该结构的反面并且在反面出现。因此,液态水可能穿过该敷料的一侧并且湿蒸气从该敷料的另一侧出现。这可以通过使该敷料经受一个“帕丁顿杯试验(Paddington Cup test)”(如在 1996 年的英国药典附录的第 1943 页中描述的)来测试,其中将一种盐溶液施加至一个样品薄片的上表面,该样品薄片被夹在一对法兰之间,并且测定该盐水是否在 24 小时内穿过该薄片。确切地说,优选的是如果该敷料能够实现 24 小时至少 600g 每 100cm^2 的湿蒸气透过率以及 24 小时至少 500g 每 100cm^2 的总流体处理能力。

[0084] 以此方式,因为该敷料在潮湿的条件下保持其结构完整性,它将适合用作一种潮湿损伤的敷料(协助渗出性损伤的愈合)、能够形成针对液态水的一个阻挡层、并且还以一个稳定的速率既吸收液态水又输送大量的水蒸汽。液体吸收和蒸汽输送两者在损伤愈合中是重要的。吸收的液体包括其他损伤流体组分和碎片连同水。湿蒸气输送是该敷料的一个进行的特性,其中液体吸收(吸收性)是获得最高水平的一个特性。

[0085] 当该敷料是一种包括一种组合物的材料时,该组合物包被有一种胶凝剂,将被理解的是不必将其包封在一种流体可渗透的材料内,因为该组合物的手感将被大大改善。

[0086] 为了将该敷料保持在适当地方,该敷料典型地包括另外的多个元件,如绷带(扁平的或者管状的)、粘性绷带、粘性带和/或胶条,与该敷料整合为一体或者与其一起使用。例如,该敷料可以包括一种粘合剂边缘。将被理解的是该敷料可以包括此类另外的元件,无论它是否被包封在一个流体可渗透的材料中。

[0087] 在损伤具有极少的渗出物的地方,优选的是如果该敷料包括在该损伤床与该半固体柔韧薄片之间的一种非粘附性接触层。

[0088] 为了应用于一个损伤,重要的是任何组合物或者敷料是无菌的从而避免感染的风险。因此在一个实施方案中,本发明的组合物或敷料是无菌的。任何可以用作杀菌的方法在本领域内是已知的,例如,可以使用伽玛照射或者电子束照射。典型地,通过 25kGy 或更高(或者通过更低的足以实现杀菌的量)辐射该敷料。在一个另外的实施方案中,本发明的组合物或敷料被包含在一个无菌包之内。

[0089] 在一个实施方案中,本发明的组合物或敷料包括施加在一个或两个侧面的衬里(例如一种塑料衬里如低密度聚乙烯(LDPE))以协助该敷料的无菌处理。以此方式,当将该敷料放在一个损伤处时,对于直接处理该敷料存在较少的需要,并且减少了一种无菌敷料或组合物的潜在污染。

[0090] 然而,理解的是可能不一定要将多个衬里用于包被有一种胶凝剂的组合物,前提是采用了良好的无菌技术,因为这些组合物是更易于直接处理的。

[0091] 将被理解的是本发明的这些组合物和敷料优选是生物相容的。对于‘生物相容

的’，我们是指这些组合物或敷料不会在其接受者体内诱导任何不希望的局部或全身性作用。例如，该组合物或敷料应该不具有任何有毒的或者有害的作用。

[0092] 本发明的第四方面提供了根据本发明的第一或第二方面的一种组合物或者根据本发明的第三方面的一种敷料，用于在医学中的用途。

[0093] 本发明的第五方面提供了一种治疗损伤的方法，该方法包括将根据本发明的第一或第二方面的组合物或者根据本发明的第三方面的敷料施加给该损伤。

[0094] 本发明还包括根据本发明的第一或第二方面的一种组合物或者根据本发明的第三方面的敷料在用于治疗一种损伤的药物的制造中的用途。

[0095] 本发明还包括根据本发明的第一或第二方面的一种组合物或者根据本发明的第三方面的敷料用于治疗一种损伤中的用途。

[0096] 本发明的第六方面提供了一种制造根据本发明的第一方面的组合物的方法，该方法包括：

[0097] (a) 提供至少一种类型的蜂蜜；

[0098] (b) 提供至少一种超强吸收材料；以及

[0099] (c) 将该蜂蜜和超强吸收材料进行组合。

[0100] 该蜂蜜和该超强吸收材料的优先选择是如上就本发明的第一方面而言描述的。

[0101] 在一个实施方案中，步骤(c)包括将该至少一种类型的蜂蜜与该至少一种超强吸收材料进行组合以形成如上述的处于半固体柔韧薄片的形式的一种敷料。典型地，将该蜂蜜和超强吸收材料通过上述温挤压法相结合以形成薄片，然而将理解的是也可以使用一种冷挤压法。

[0102] 在一个替代的实施方案中，步骤(c)包括用至少一种类型的蜂蜜来浸渍包括至少一种超强吸收材料的一种半固体柔韧薄片。包括至少一种超强吸收材料的半固体柔韧薄片可以是任何此类薄片。例如，该薄片可以包括一种压缩的纤维素材料的多个层或者散布有超强吸收颗粒的聚酯的多个层，或者它可以如上述包括一种处于非分层结构的纤维素纤维和超强吸收材料的混合物。用该蜂蜜浸渍该薄片的典型的方法也是如上定义的。

[0103] 该半固体柔韧的片材的组合物的优先选择（如其厚度）是如上就本发明的第一方面而言定义的。

[0104] 为了保存或者维持使用于该蜂蜜组合物中的蜂蜜的活性特性，将被理解的是在该组合物的制造中涉及的温度应该优选维持在低水平（或在高温下持续一个或多个非常短的时间段）。长时间的暴露于高温破坏了活性蜂蜜的活性特性。因此，典型地将该蜂蜜和超强吸收材料在 35°C 与 50°C 之间的温度下相结合，例如在 35°C 与 45°C 之间。将被理解的是其中该组合物包含一种或多种降粘剂，例如甘油，可以使用相对低的温度。然而，在粘度高的地方，可能需要使用相对高的温度以实现一种均匀的组合物。

[0105] 本发明的第七方面提供了一种制造根据本发明的第二方面的一种组合物的方法，该方法包括用一种胶凝剂包被一种组合物，该组合物包括蜂蜜以及一种基体材料。

[0106] 包括一种蜂蜜和一种基体材料以及该胶凝剂的组合物的优先选择是如上就本发明的第二方面而言所定义的，这些是将该组合物用一种胶凝剂包被的典型方法。

[0107] 当本发明的第三方面的敷料单独地包括本发明的第一或第二方面的组合物，将被理解的是其制造方法是与该组合物的制造方法相同的。然而，当它不包括时，另外的多个步

骤是必需的。

[0108] 因此,本发明的第八方面提供了一种制造根据本发明的第三方面的实施方案的敷料的方法,其中该组合物被包封,该方法包括:

[0109] (a) 提供本发明的第一或第二方面的组合物;以及

[0110] (b) 将该组合物包封在一个流体可渗透的材料内。

[0111] 优选地,该组合物是处于一个薄片的形式(例如一种半固体柔韧薄片)。

[0112] 该流体可渗透的材料的首选选择是如上就本发明的第二或第三方面而言定义的。

[0113] 包封该组合物典型地涉及用一种流体可渗透的材料包封本发明的第一或第二方面的组合物(当处于一种半固体柔韧薄片的形式时)以形成一种小袋。这可以通过将该组合物的一个薄片放置在流体可渗透的材料(例如无纺材料)的两个层之间的中央来实现,允许一个足够的边缘,用于将该材料熔接在所有的侧面上以形成含有该组合物的小袋。熔接可以通过许多方法来实现,但是最可能的是热的或者超声的手段。将被理解的是该方法可以在一个连续的基底上使用辊来进行,该辊喂入了流体可渗透的材料,例如无纺织物以及手工的或者机器人配置的这些组合物薄片。在密封边缘之后,这些小袋可以通过一种切割方法来分开。优选的是,不同的流体可渗透的材料(例如不同的无纺织物)形成该小袋的两个侧面。优选地,将与损伤紧密接触的该小袋的侧面是轻质的并且流体可高度渗透的以允许损伤渗出物的快速渗透。在该相反的侧面上的材料,即该背衬材料优选是一种层压的流体可渗透的材料,例如无纺材料,它具有允许湿气和水蒸汽通过但是抵抗流体通过的能力。可替代地,该背衬材料可以是完全基于聚合物的。以此方式,将被理解的是形成该小袋的两个侧面的不同的流体可渗透的材料可以具有不同程度的流体渗透性。例如,相比于该背衬材料的流体渗透性(例如它可以是仅对蒸汽可渗透的),形成与损伤相接触的小袋的侧面的材料可以具有更高的流体渗透性(例如,它可以是液体可渗透的)。

[0114] 在一个实施方案中,该方法进一步包括用适合于与皮肤相接触的一种粘合剂来包被该敷料。例如,当该敷料是处于上述的一种小袋形式时,该小袋背衬可以是包被有一种粘合剂的,并且该背衬材料可以在所有的侧面上与损伤接触材料相重叠。典型地,将有1cm-5cm重叠的区域并且最典型地是2-3cm。在所有的侧面上具有粘合剂边缘的这种类型的敷料通常被称为一种岛状敷料(island dressing)。可以使用任何适合的粘合剂,包括例如一种丙烯酸胶粘剂或者硅酮粘合剂。

[0115] 在本发明的第六、第七以及第八方面的一个实施方案中,该方法进一步包括对该组合物或者敷料杀菌,例如通过伽玛照射或者电子束照射。

[0116] 在本发明的第六、第七、以及第八方面的另一个实施方案中,该方法进一步包括将该组合物或敷料容纳在一个无菌包之内。

[0117] 本发明提供了一种包括浸渍有麦卢卡蜂蜜的、撒有羟甲基纤维素的 OASIS SAF 2577®的敷料。

[0118] 本发明提供了一种包括浸渍有麦卢卡蜂蜜的、撒有羟甲基纤维素的 OASIS SAF 2577®的针织的粘胶纤维纱布。

附图说明

[0119] 现在将借助于以下附图和实例更详细地描述本发明。

[0120] 图 1 :一个挤出机的截面,该挤出机可以用于将一种蜂蜜与一种超强吸收材料相结合以形成一种半固体的柔韧的薄片。

[0121] 图 2 :CMC 包被的蜂蜜 / 超强吸收性组合物的胶凝和吸收特性。

具体实施方式

[0122] 实例 1 :使用一种蜂蜜 / 超强吸收材料敷料来治疗伤口

[0123] 将本发明的敷料面向下放在一个损伤的表面上,敷料可以并排放置以覆盖大型伤口的区域。如果存在极少的渗出物,则应该在该蜂蜜 / 超强吸收材料组合物薄片与该损伤床之间使用一个非粘附的损伤床接触层。取决于该损伤床内的组织类型以及该渗出物的水平,选择的固定方法可以是一种扁平的或者管状的绷带、一种粘性绷带和 / 或适合的带。该敷料可以在压缩疗法下使用。

[0124] 取决于伤口渗出物的水平、任何周围的组织间液以及水肿,最初可以要求每天更换该敷料,但是可以在适当的位置延续并且留置长达 7 天。当所吸收的流体的量有害于通过选择的固定方法继续支撑该敷料时,将需要更换该敷料。当所吸收的流体的重量让病人不舒服或者达到其能力时,该敷料应该被更换。

[0125] 实例 2 :蜂蜜 / 超强吸收性组合物的流体摄取以及抗菌特性

[0126] 进行多个测试以评估蜂蜜浸渍的 OASIS SAF®材料的水摄取以及抗菌活性,其结果提供在以下表 1 中。

[0127] 方法

[0128] 抗菌活性 :用 12.6mm OD 木塞钻孔器制备敷料圆圈 (13mm 直径),该敷料圆圈有待放置在制备的金黄色葡萄球菌接种琼脂 (在培养皿以及试管中) 上。将敷料圆圈放置在该琼脂表面上并且孵育过夜。

[0129] 吸水率 :将每个敷料的一个 2cm 平方的片放在幕纱 (curtain voile) 的一个 7.5x 7.5cm 的方块上。将该敷料和幕纱放在一个托盘中的一片湿纸巾上,在室温下将该托盘用有另一个托盘覆盖以保持潮湿。将幕纱和敷料间隔地称重直至检测的重量不再增加。

[0130] 在每一种情况下,该敷料是浸渍有麦卢卡蜂蜜的一个 OASIS SAF®薄片,并且测试了四个敷料。

[0131] 结果

[0132]

表1

	抗菌活性		水摄取									
	板	管	Weight at Time (To) Zero 在时间 (到) 零 的重量				3 小时	5.5 小时	22.5 小时	28.5 小时	最大重量 至重量	%摄取
敷料参照	区域的 直径	区域的 深度										
2294	33.65	5.75	2.182	3.583	3.563	3.485	3.488	1.306	60			
2273	37	6.48	1.498	2.695	2.709	2.628	2.55	1.211	81			
2577	32.12	5.98	1.424	2.941	3.15	3.208	3.176	1.784	125			
2342	28.25	6.33	1.479	3.002	2.985	2.993	2.959	1.514	102			

[0133] 如从表 1 中看出在琼胶板和试管两者中的金黄色葡萄球菌的敷料的透明圈,证实了它们的抗菌活性。此外,所有的敷料显示出能够摄取水。

[0134]

实例 3: CMC 包被的、蜂蜜浸渍的 OASIS SAF® 2577 的分析

[0135] 在蜂蜜浸渍的、包被有一种 CMC 的 OASIS SAF® 2577 上进行多个测试。

[0136] 在浸入 100ml 水中之前,将 100cm² OASIS SAF® 2577 (干重 1.5g) 用麦卢卡蜂蜜进行浸渍 (浸渍重量 25g) 并且用两种 CMC 中的一种进行包被 (图 2 中的 2A 和 2B 测试)。从浸没 1 小时和 3 小时时起记录重量。

[0137] 注意到的是,在水的存在下用 CMC 包被导致了一种凝胶层的形成,这种凝胶层由蜂蜜变色,指示了在该敷料的表面上的凝胶层中该蜂蜜的存在。这表明蜂蜜从该敷料中的释放 (图 2)。图 2 清楚地展示了其吸收特性和表面凝胶化。

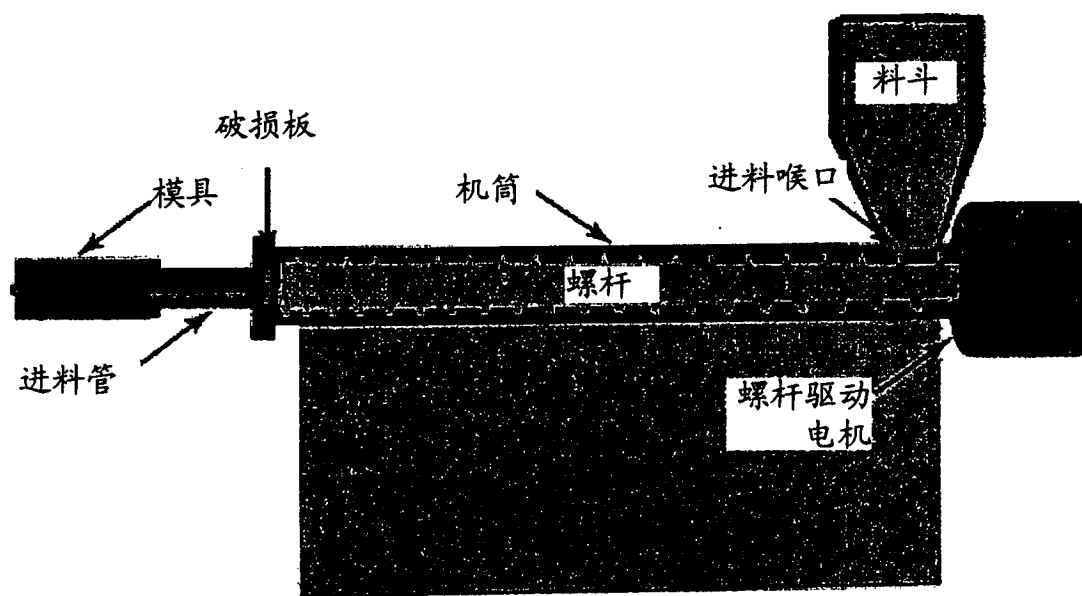


图 1

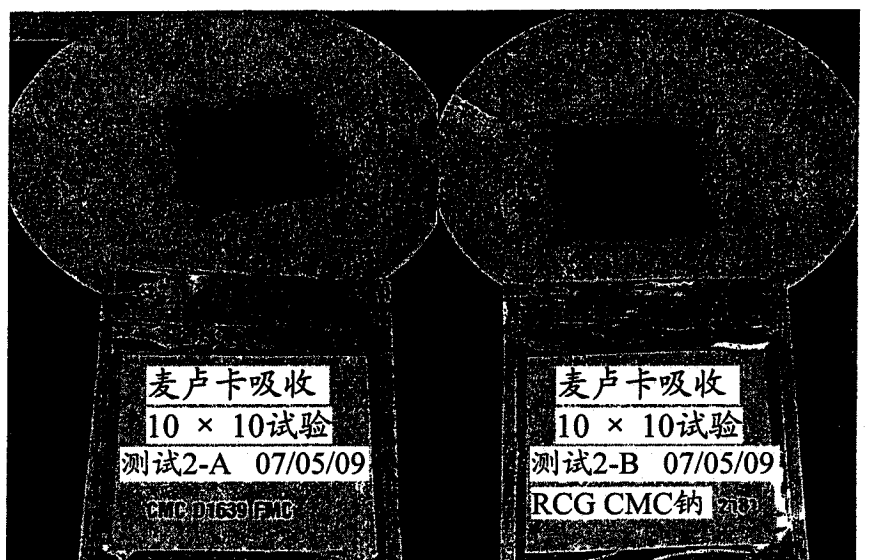
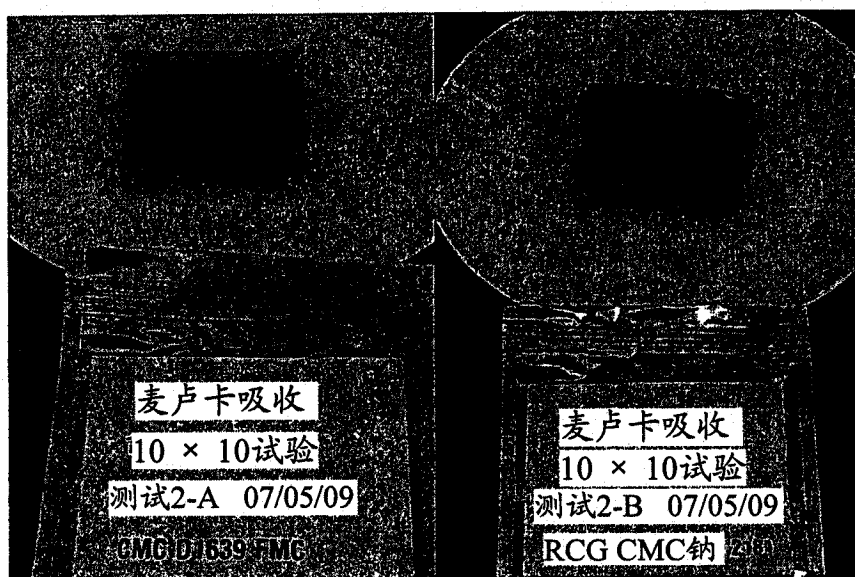
1小时65 g (100 ml H₂O)1小时61 g (100 ml H₂O)3小时75 g (100 ml H₂O)3小时75 g (100 ml H₂O)

图 2