



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104717986 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 17

(21) 申请号 201380052839. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 10. 22

A61L 15/16(2006. 01)

(30) 优先权数据

2012-233453 2012. 10. 23 JP

2013-109515 2013. 05. 24 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 04. 14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/078612 2013. 10. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/065291 JA 2014. 05. 01

(71) 申请人 小山义之

地址 日本东京都世田谷区上野毛 1-9-1

(72) 发明人 小山义之 伊藤智子

(74) 专利代理机构 上海海颂知识产权代理事务
所(普通合伙) 31258

代理人 何葆芳

权利要求书2页 说明书12页

(54) 发明名称

水凝胶形成材

(57) 摘要

本发明公开的是水凝胶形成材,其是可以吸收水分或血液形成水凝胶而且能保持干燥状态的一种柔软的薄膜或海绵等,它是由聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮中的任意一种的溶液调制出的干燥状态的薄膜状固体物与余下一种的溶液接触之后进行干燥所得到。

1. 一种水凝胶形成材,它是一种含有聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮而形成的水凝胶的薄膜,其特征在于:所述薄膜是由聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮中的任意一种的溶液调制出的干燥状态的薄膜状固体物与余下一种的溶液接触之后进行干燥所得到的。

2. 根据权利要求1所述的水凝胶形成材,其特征在于:所述薄膜是由聚丙烯酸的溶液调制出的干燥状态的薄膜状固体物与聚乙基吡咯烷酮的溶液接触之后进行干燥所得到的。

3. 根据权利要求1或2所述的水凝胶形成材,其特征在于:聚丙烯酸的溶液及/或聚乙基吡咯烷酮的溶液中含有聚乙烯醇。

4. 权利要求1所述的水凝胶形成材的制备方法,包括:由聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮中的任意一种的溶液调制出干燥状态的薄膜状固体物的步骤,及将所得到的该薄膜状固体物与余下一种的溶液接触之后进行干燥的步骤。

5. 一种水凝胶形成材,它是一种含有聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮而形成的水凝胶的海绵,其特征在于:所述海绵是在水溶性高分子的存在下,将聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的混合溶液进行冷冻干燥所得到的。

6. 根据权利要求5所述的水凝胶形成材,其特征在于:所述海绵是在水溶性高分子的存在下,将聚丙烯酸的水溶液与聚乙基吡咯烷酮的水溶液混合后进行冷冻干燥所得到的。

7. 根据权利要求5或6所述的水凝胶形成材,其特征在于:所述的水溶性高分子为玻尿酸或其盐。

8. 权利要求5所述的水凝胶形成材的制备方法,包括:在水溶性高分子的存在下,将聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的混合溶液进行冷冻干燥的步骤。

9. 根据权利要求8所述的水凝胶形成材的制备方法,其特征在于:所述的水溶性高分子为玻尿酸或其盐。

10. 一种水凝胶形成材,它是一种含有聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮而形成的水凝胶的纸状薄片,其特征在于:所述纸状薄片是由聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮中的任意一种溶液调制出的干燥状态的薄膜状固体物与含有余下一种和水溶性高分子的溶液接触之后冻结,再将该冻结物进行冷冻干燥所得到的。

11. 根据权利要求10所述的水凝胶形成材,其特征在于:所述纸状薄片是由聚丙烯酸的溶液调制出的干燥状态的薄膜状固体物与含有聚乙基吡咯烷酮和玻尿酸的溶液接触之后冻结,再将该冻结物进行冷冻干燥所得到的。

12. 权利要求10所述的水凝胶形成材的制备方法,包括:由聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮中的任意一种溶液调制出干燥状态的薄膜状固体物的步骤,及将所得到的该薄膜状固体物与含有余下一种和水溶性高分子的溶液接触之后冻结的步骤和将该冻结物进行冷冻干燥的步骤。

13. 一种水凝胶形成材,它是一种含有聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮而形成的水凝胶的粉末,其特征在于:所述粉末是由聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的溶液进行液滴干燥所得到的。

14. 根据权利要求13所述的水凝胶形成材,其特征在于:所述粉末是由聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的溶液进行喷雾干燥所得到的。

15. 一种水凝胶形成材,它是一种含有聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮而形成的水凝胶的粉末,其特征在于:所述粉末是在水溶性高分子的存在下,将聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷

酮的混合溶液进行冷冻干燥,再将所得到的脆性固体进行粉碎所得得到。

16. 权利要求 1、5、10、13 和 15 中任一项所述的水凝胶形成材作为医疗处置材的用途。

17. 权利要求 16 中所述的医疗处置材为抗粘连材料、止血材料或创伤被覆材料。

水凝胶形成材

技术领域

[0001] 本发明是关于一种可用于抗粘连材料或止血材料等的水凝胶形成材,较具体说,本发明是提供一种可以吸收水分或血液形成水凝胶而且能保持干燥状态的柔软的薄膜或海绵等水凝胶形成材。

背景技术

[0002] 贴着于生物体组织的水凝胶在抗粘连材料、止血材料、创伤被覆材料或药物释放装置等方面的应用正被广泛地研究,已经有一部分被实用化。附着在粘膜或浆膜等的湿润性组织,吸收周围的水分而形成黏着性凝胶的薄膜或海绵,可有效作为手术后的抗粘连器材或止血器材。

[0003] 我们都知道水凝胶是一种来自动物性的蛋白质,所以它可能会带有病毒或疯牛病等的感染,或对于异种蛋白质的免疫排斥等的危险性。为了避免这些危险,虽然已开发出了用天然多糖调制而成的水凝胶,然而天然多糖调制而成的水凝胶在干燥状态下会缺乏柔软性,在使用部位相对复杂的情况下,会产生无法充分贴附于该部位的问题,而且化学调制的凝胶也会有生物体吸收性低的问题。近年来,使用由合成高分子所构成的水凝胶的文献报告正在逐渐增加,合成高分子虽然感染的风险低,然而生物体适合性也低,而且调制的过程也相对繁杂。

[0004] 由合成高分子所形成的水凝胶,现已有由聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的氢键所形成的水凝胶(Eur. Polym. J., 15, 223, 1979; Eur. Polym. J., 19, 923, 1983)。此水凝胶具有生物体合适性较好,而且容易调制的优点,因此可以避免上述水凝胶所含的问题,在应用上可以期待。然而,聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮所制的水凝胶虽然可以由这两种水溶液混合而迅速地形成,但是由于它具有立刻疏水而结合成纤维状的凝集块而沉淀的性质,因此只是将这些水溶液混合是无法调制成薄膜状或海绵状的水凝胶的。

[0005] 此外,有文献提出利用聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的混合物作为缓释性制剂的基质的方法(日本特开昭 60-215622 号公报的实施例 1 等)。还进一步有文献提出在聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的混合物中添加环糊精来改良此药剂的缓释性,使其在吸水时产生柔软凝胶的缓释性制剂(日本特开平 6-40890 号公报)。另外,还有文献提出在油性塞剂基剂中混合聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的混合物而制的塞剂基剂(日本特开平 6-40889 号公报)。然而,这些技术都并非是将由聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮所形成的水凝胶直接作为医疗用材料或处置材料来利用的技术。所以在上述刊物中并没有关于使分离及干燥后的凝胶水合以使水凝胶再生技术的任何提示。

[现有的技术文献] :

[0006] [专利文献]

[专利文献 1] :日本特开昭 60-215622 号公报

[专利文献 2] :日本特开平 6-40890 号公报

[专利文献 2] :日本特开平 6-40889 号公报

[0007] [非专利文献]

[非专利文献 1]:Eur. Polym. J., 15, 223, 1979

[非专利文献 2]:Eur. Polym. J., 19, 923, 1983

发明内容

[0008] 本发明的课题在于提供一种可作为抗粘连材料或止血材料的柔软的薄膜或海绵等水凝胶形成材。具体说,本发明的课题在于提供一种可吸收水分或血液形成水凝胶而且能保持干燥状态的柔软的薄膜或海绵等可作为抗粘连材料或止血材料的水凝胶形成材。

[0009] 如上所述,如将聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的水溶液混合,则可由聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的氢键而迅速地形成水凝胶,然而存在会立刻疏水结合成为纤维状凝集块而沉淀的问题。即使对此凝集块分离及干燥后的固体块供给水分也不会吸收,存在无法有效地使水凝胶再生的问题。

[0010] 本发明人等,以可简单地将由聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮所得到的生物体适合性的水凝胶利用于抗粘连材料或止血材料等为目的进行研究。尤其针对能够提供由聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮所得到的水凝胶干燥,而调制出柔软的干燥凝胶的方法,以及对由干燥状态的凝胶吸收水分而水合,形成充分水合的水凝胶的方法而进行潜心地研究。

[0011] 结果本发明人等发现,如预先使聚丙烯酸或聚乙基吡咯烷酮中的任意一种的水溶液干燥成薄膜状,此薄膜和另一水溶液接触之后进行干燥,则可以得到柔软的薄膜。以及该薄膜能很容易地吸收水分而形成水凝胶。另外,本发明人等发现,若将此干燥状态的薄膜贴附在脏器表面或出血部位,则会迅速地吸收水分或血液等而凝胶化,同时能牢固地粘贴在贴附部位,对于脏器的抗粘连或止血极为有效。进一步还确认了由该贴附的薄膜所生成的水凝胶在贴附后,在生理条件下会缓慢分解而能够溶化。

[0012] 另外,本发明人还发现在玻尿酸或其盐等的水溶性高分子的存在下,将聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的溶液混合,将得到的溶液进行冷冻干燥所得到的柔软且具有弹性的海绵状固体能够如上述的薄膜一样地使用。此外,还发现预先将聚丙烯酸或聚乙基吡咯烷酮中任意一种的水溶液干燥成薄膜状,再将此薄膜和另一种水溶液接触之后进行冷冻干燥,由此可得到如纸般的薄片,可与上述的薄膜或海绵一样的使用。进一步还发现,在混合聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的溶液中加入水溶性高分子并且冷冻干燥,将所得到的脆性固体粉碎而得到的粉末,和将聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的溶液混合,同时以喷雾干燥的方法所得到的粉末,与上述的薄膜或海绵等同样可作为水凝胶形成剂来使用。本发明基于这些见解而完成。

[0013] 也就是说,本发明可以提供一种薄膜,它是一种含有聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮而形成的水凝胶的薄膜。所述薄膜是由聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮中的任意一种的溶液调制出的干燥状态的薄膜状固体物与余下一种的溶液接触之后进行干燥所得到的。

[0014] 依据上述发明的合适形态,可提供:由聚丙烯酸的溶液调制出的干燥状态的薄膜状固体物与聚乙基吡咯烷酮的溶液接触之后进行干燥所得到的薄膜;在含有聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮中的任意一种的该薄膜固体物中滴入或喷雾接触另一种的溶液之后,进行干燥所得到的上述薄膜;聚丙烯酸的溶液及/或聚乙基吡咯烷酮的溶液含有聚乙烯醇的上述薄膜;溶液为水溶液、有机溶剂的溶液、或水及有机溶剂的混合物溶液的上述薄膜。

[0015] 另外,本发明可以提供一种用以形成含有聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的水凝胶的薄膜的制造方法,包括:由聚丙烯酸或聚乙基吡咯烷酮中的任意一种溶液调制出干燥状态的薄膜状固体物的步骤;及将所得到的该薄膜状固体物与余下一种的溶液接触之后进行干燥的步骤。

[0016] 从另一个观点来看,本发明可以提供一种含有聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的水凝胶的海绵,所述海绵是在水溶性高分子的存在下,将聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的混合溶液进行冷冻干燥所得到的。

[0017] 根据上述发明的适合的形态,可提供:水溶性高分子选自多糖类或水溶性合成高分子类的上述海绵;水溶性高分子为黏多糖类的上述海绵;及水溶性高分子为玻尿酸或其盐的上述海绵。另外还可以提供一种海绵,它是在玻尿酸钠的存在下,将聚丙烯酸的溶液与聚乙基吡咯烷酮的溶液混合后进行冷冻干燥所制得。所述溶液以水溶液为佳。

[0018] 另外还可提供一种用以形成含有聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的水凝胶的海绵的制造方法,包括:在水溶性高分子的存在下,将聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的混合溶液进行冷冻干燥的步骤。

[0019] 再从另一个观点来看,本发明可以提供一种含有聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的水凝胶的纸状薄片,所述纸状薄片是由聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮中的任意一种溶液调制出的干燥状态的薄膜状固体物与含有余下一种和水溶性高分子的溶液接触之后冻结,再将该冻结物进行冷冻干燥所得到的。

[0020] 根据上述发明的适合的形态,可以提供由聚丙烯酸的溶液调制出干燥状态的薄膜状固体物与含有聚乙基吡咯烷酮和玻尿酸的溶液接触之后冻结,再将该冻结物冷冻干燥所得到的上述纸状薄片。

[0021] 另外,本发明可提供一种用以形成含有聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的水凝胶的纸状薄片的制造方法,包括:由聚丙烯酸和聚乙基吡咯烷酮中的任意一种溶液调制出干燥状态的薄膜状固体物的步骤,及将所得到的该薄膜状固体物与含有余下一种和水溶性高分子的溶液接触之后冻结的步骤和将该冻结物进行冷冻干燥的步骤。

[0022] 此外,本发明还可以提供一种含有聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的水凝胶的粉末,所述粉末是由聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的溶液进行液滴干燥所得到的。也就是说,将上述溶液喷雾干燥而得到上述粉末。另外还可以提供一种含有聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的水凝胶的粉末,所述粉末是在水溶性高分子的存在下,将聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的混合溶液进行冷冻干燥,再将所得到的脆性固体进行粉碎所得到的。

[0023] 从另一个观点来看,本发明还可以提供一种含有上述薄膜、海绵、纸状薄片及粉末的医疗用处置材料。该医疗用处置材料可归为抗粘连材料、止血材料或创伤被覆材料等。

[0024] 依据本发明可以提供一种含有聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮的水凝胶的薄膜、海绵、纸状薄片及粉末。此薄膜、海绵及纸状薄片具有充分的柔软性,使用时可以密着在脏器表面或出血部位。另外,在使用后会吸收水分或血液等而形成水凝胶,以水凝胶的形式牢固地粘着于适用部位,可达成防止脏器的粘连或止血等的处置。另外,上述粉末也同样地会吸收水分或血液而生成水凝胶,以水凝胶的形式牢固地粘着于适用部位,可达成止血等的处置。聚丙烯酸与聚乙基吡咯烷酮皆被认定为能够安全作为医药添加物的合成高分子,皆为生物体适合性高而安全的物质,因此本发明的薄膜、海绵、纸状薄片及粉末可安全地作为

医疗用的处置材料来使用。另外,在使用后可在生理条件下缓慢分解而溶化,因此即使在手术时作为内脏的抗粘连材料而留置于体内也是安全的。

具体实施方式

[0025] 由本发明所提供的薄膜,是一种含有聚丙烯酸与聚乙烯基吡咯烷酮的水凝胶的薄膜,其特征为:可由聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮中的任意一种的溶液调制出干燥状态的薄膜状固体物,将所得到的该薄膜状固体物与余下一种(聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮)的溶液接触之后进行干燥而制得。

[0026] 聚丙烯酸的分子量不受特别限定,可使用数均分子量为 $1,000 \sim 10,000,000$ 左右,或交联的高分子胶体状态。聚乙烯基吡咯烷酮的分子量亦不受特别限定,可使用数均分子量为 $1,000 \sim 10,000,000$ 左右。也可采用聚丙烯酸钠来代替聚丙烯酸的情况。

[0027] 用以使聚丙烯酸与聚乙烯基吡咯烷酮溶解的溶剂除了可采用水之外,还可采用甲醇、乙醇、丙酮等与水以任意比例混合而成的水性有机溶剂与水的混合物,并不受该等所限定。

[0028] 为了制造本发明的薄膜,首先需将聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮中的任意一种的溶液调制出干燥状态的薄膜状固体物。聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮的溶液的浓度不受特别限定,可使用浓度为 $0.01\% \sim 10\%$ 左右,以 $0.1\% \sim 1\%$ 左右为最佳。

[0029] 由聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮中的任意一种的溶液调制出干燥状态的薄膜状固体物的方法并不受特别限定,例如:只要将聚丙烯酸与聚乙烯基吡咯烷酮的溶液覆盖在平板上的支持体内,使溶液均匀地伸展成均匀的厚度,在送风或加热下将溶剂除去即可。在干燥前支持体上的溶液厚度不受特别限定,例如:可选择 $1\mu\text{m} \sim 50\text{mm}$ 左右的厚度。

[0030] 干燥后薄膜状固体物厚度亦不受特别限定,一般来说 $0.1\mu\text{m} \sim 5\text{mm}$ 左右为宜。干燥可以在例如 $50 \sim 100^\circ\text{C}$ 左右的加热下进行,但也会有在送风或减压下在较低的温度中进行为宜的情况。干燥后薄膜状固体物的水分含量亦不受特别限定,例如 $0.1\% \sim 10\%$ 的程度。

[0031] 将含有聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮中任意一种溶液干燥后的薄膜状固体物,与剩余的另一种溶液接触之后进行干燥,即可制造出本发明的薄膜。接触所用的聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮的溶液的浓度不受特别限定,可用 $0.01\% \sim 10\%$ 左右的浓度, $0.1\% \sim 1\%$ 左右的浓度的溶液为佳。

[0032] 使干燥后的薄膜状固体物与含有聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮中的任意一种溶液的方法不受特别限定,例如:可将溶液滴入、涂布或喷雾在薄膜状固体物的表面,但并不受这些方法所限制。对和干燥后的薄膜状固体物接触的聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮溶液的量也不受特别限定,但是干燥后的薄膜状固体物中所含有的聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮与应当接触的溶液中的聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮的重复单位摩尔比例在 $0.1 \sim 10$ 左右的范围内。也有将应当接触的溶液浓度和量调整的重复单位摩尔比例设在 $0.5 \sim 2$ 左右的范围内为佳的场合。

[0033] 接触上述溶液的薄膜状固体物的干燥,可以在例如 $50 \sim 100^\circ\text{C}$ 左右的加热下进行,但也会有在送风或减压下在较低的温度中进行为宜的情况。在本说明书中的[干燥]用语,除了将水分完全除去的状态之外,还必须包括干燥过程中水分残留的状态等,作最广泛的解释,不能以任何意思作限定的解释。干燥后所得到的本发明的薄膜的水分含量也不

受特别限定,例如可以为 0.1%~10%左右。另外,本发明的薄膜在干燥后的厚度也不受特别限定,例如可以为 0.1 μm ~ 1mm 左右。

[0034] 在用以调制薄膜状固体物的溶液,以及/或用以和干燥后的薄膜状固体物接触的溶液中,可以添加聚乙烯醇,这个形态是在本发明中能形成强度优异的薄膜的较佳形态。聚乙烯醇的添加量不受特别限定,例如相对于聚丙烯酸重复单位 1 摩尔添加聚乙烯醇重复单位 0.01 ~ 50 摩尔左右,0.1 ~ 10 摩尔左右为佳。

[0035] 也有在用来和干燥后的薄膜状固体物接触的溶液中预先添加聚乙烯醇为佳的情况。例如,将聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮以 1:1 的重复单位摩尔为比例,以重复单位摩尔比为 5 ~ 20 左右的比例使用聚乙烯醇来制造薄膜为佳。另外,还可以在上述溶液中添加聚乙二醇。通过添加聚乙二醇,可使薄膜的柔软性提高,并改善吸水及膨润度。对于聚乙二醇,可采用例如聚乙二醇 400 或聚乙二醇 4000 等,但并不受该等限定。

[0036] 本发明的海绵是用来形成含有聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮的水凝胶的海绵。它有着在水溶性高分子的存在下将聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮的混合液冷冻干燥而制得的特征。本发明的海绵具有柔软性,并且因为固体物的组织中含有空气而具有弹性。

[0037] 用来使聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮溶解的溶剂,除了水之外还可采用甲醇、乙醇、丙酮等的水和任意比例混合的水性有机溶剂与水的混合物或有机溶剂。但为了能更有效地进行在冷冻干燥时的冻结处理,单独使用水为佳。

[0038] 作为水溶性高分子,可采用聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮以外的水溶性高分子。例如可使用多糖类或水溶性合成高分子类等可以作为增黏剂来利用的水溶性高分子。例如,多糖类可列举为羟乙基淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素等的纤维素衍生物、玻尿酸或硫酸软骨素等的粘多糖类、卡拉胶、果胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、黄原胶、威兰胶等的水溶性天然高分子多糖类等,然而并不受该等所限制。水溶性合成高分子可采用聚乙烯醇等。水溶性高分子以采用玻尿酸或其盐为宜。玻尿酸或其盐宜可采用例如玻尿酸钠等。玻尿酸的分子量不受特别限制,例如使用数均分子量为 200,000 以上者为佳。如果增加玻尿酸的含量会使海绵的强度增加,可制造出坚固的海绵。

[0039] 在水溶性高分子的存在下,最好是在玻尿酸或其盐的存在下将聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮混合调制出溶液,将此溶液冷冻干燥,可制造出本发明的海绵。一般而言,在调制出的含有聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮中的任意一种的水溶液中,添加水溶性高分子,最好是玻尿酸或其盐,再将余下一种水溶液加入,可调制出所需的水溶液。但是用以实施冷冻干燥的溶液的调制方法不受此方法的限制。溶液的混合可在 0℃到室温的温度之间进行。冷冻干燥可依照常规划进行,而在冷冻干燥时可将溶液倒入模具中进行冷冻,再将冻结物进行冻结干燥,就能制出所希望得到的立体状海绵。干燥后海绵的水分含量不受特定限制,例如可以在 0.1%~10%左右。而且干燥后本发明的海绵的密度也不受特定限制,例如可以在 0.01g ~ 0.9g/cm³左右。

[0040] 实施冷冻干燥的溶液中的聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮的浓度不受特定限制,而只要分别定在例如 0.01 ~ 1%左右的浓度,溶液中的聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮的重复单位摩尔比率在 0.1 ~ 10 左右的范围,最好重复单位摩尔比率在 0.5 ~ 2 左右的范围为佳。使用的水溶性高分子以玻尿酸或其盐为宜,相对于聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮重复单位 1 摩尔可添加重复单位 0.01 ~ 50 摩尔左右,最好是以 0.1 ~ 10 摩尔的程度来添加,例如以

水溶液的形式来添加为宜。例如,将聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮定为约 1:1 的重复单位摩尔比,将水溶性高分子,最好是玻尿酸钠以重复单位摩尔比为 0.1 ~ 0.2 左右的比例来调制海绵为宜。

[0041] 可预先在聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮中的任意一个的溶液或两者中添加水溶性合成高分子,最好是添加聚乙烯醇。或者在使用多糖类作为水溶性高分子的情况下,在多糖类的溶液中可添加水溶性合成高分子,其中以聚乙烯醇为佳。此形态中,水溶性合成高分子,最好是聚乙烯醇的添加量不受特别限定,但是可以选择例如相对聚丙烯酸重复单位 1 摩尔中聚乙烯醇重复单位占 0.01 ~ 50 摩尔左右的程度,其中以 0.1 ~ 10 摩尔左右的程度为佳。

[0042] 本发明提供的纸状薄片,是一种能够形成含有聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮的水凝胶的纸状薄片。它具有可由聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮中的任意一种的溶液调制干燥状态的薄膜状固体物,将所得到的该薄膜状固体物与含有聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮中剩下的那一种溶液和水溶性高分子的溶液接触之后冷冻,再将该冻结物冷冻干燥而制得的特征。在本说明书中的「纸状」用语,意指如纸般含有呈纤维状的高分子集束有许多空隙的状态,最好是指富有弹性的含气状态的固体物的状态。比如最好像日本所生产的和纸的状态,然而不能以任何意思对此用语作限定的解释,必须作最广义的解释。

[0043] 上述的形态中,由聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮中的任意一种的溶液调制出干燥状态的薄膜状固体物的方法,只要适当地采用上述所说明的方法即可。一般而言,以调制出聚丙烯酸的薄膜状固体物为佳。使该薄膜状固体物和含有聚丙烯酸或聚乙烯基吡咯烷酮中所剩下的那种和水溶性高分子的溶液接触的方法,可适当地采用涂布、喷雾或滴入等常用方法。水溶性高分子可采用上述所说明的物质,其中以玻尿酸为佳。最好使薄膜状固体物和溶液接触,使其表面可以形成均匀的薄膜。

[0044] 将和该溶液接触的薄膜状固体物冻结之后实施冷冻干燥,可调制出本发明的纸状薄片。从有效地进行冻结操作及冷冻干燥观点来看,上述的溶液以水溶液为佳。冻结可以在例如 -20℃ 左右的温度下进行,但并不受上述温度所限定。聚丙烯酸、聚乙烯基吡咯烷酮以及水溶性高分子的比例可参考上述说明的比例适当地选择。

[0045] 本发明提供的粉末是一种含有聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮的能够形成水凝胶的粉末。其有着将聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮的溶液混合后立即以滴液的形式干燥后即可获得此粉末的特征。此形态的粉末,可由例如使用安装适合的喷嘴的喷雾干燥机等将上述的溶液喷雾干燥而制得。根据需要,也可在上述溶液中添加水溶性高分子。

[0046] 另外还可提供其他形态的粉末,是一种含有聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮的能够形成水凝胶的粉末。在水溶性高分子的存在下,将混合了聚丙烯酸和聚乙烯基吡咯烷酮的溶液冷冻干燥,将所得到的脆性固体粉碎所制得的粉末。在制造此粉末时,脆性固体可由上述说明的方法来调制。粉碎可以用施加适当的物理冲击而容易地进行。上述各形态的粉末的粒径不受特别限定,可以按使用目的在数微米~数毫米左右的范围适当地选择。

[0047] 本发明的薄膜、海绵、纸状薄片以及粉末的使用目的不受特别限定,典型的例如可以作为医疗用的处置耗材来使用。例如,适合作为外科手术时脏器的抗黏连材料、用来处理外科手术或受伤时出血的止血材料,或是为了保护创伤或促进治愈的创伤被覆材料。

[0048] 创伤一般而言是指随着皮肤破裂而发生的损伤,除了可列举切伤、撕裂伤、割伤、

擦伤、碾压伤、撞伤、淤伤、枪伤、炸伤、刺伤、贯穿伤、咬伤等之外，还可列举烫伤、褥疮等，但是不受该等限定。亦可适用于伴随皮肤破裂而产生的轻伤。本发明的薄膜、海绵、纸状薄片以及粉末可以作为这些创伤的被覆材料，同时亦可作为处理创伤部位出血的止血材料或作为处理创伤部位淋巴液漏出的体液吸收材料等。

[0049] 黏连是医学上本来分离的组织或脏器发生结合，在两者之间形成疤痕组织的生物体现象，例如会在消化器科、循环器科、整形外科、妇科或眼科等各科领域的外科手术后发生，或以发炎性肠道疾病发病时肠管壁彼此黏着或肠管壁与腹壁黏着等形态发生。内脏黏连，除了在外科手术后发生的黏连之外，还可列举发炎性肠道疾病、过敏性肠道症候群、十二指肠溃疡、急性肠炎、蛋白漏出性肠症、大肠癌、盲肠炎、出血性大肠炎、肠结核、肠道白塞氏病、或因为大肠憩室症而发病的黏连性肠阻塞（肠闭塞）、或腹膜透析造成的腹腔内黏连或阿休曼症候群造成的子宫黏连等，然而并不受该等所限定。关于抗黏连薄膜，以多糖（波尿酸等）为主成分的抗黏连薄膜（商品名：Seprafilm）目前正在实用化，而本发明的薄膜及海绵与上述制品同样地可作为抗黏连材料使用。

[0050] 在本发明的薄膜、海绵、纸状薄片及粉末中，可按使用目的而配合 1 种或 2 种以上的例如抗菌剂、抗炎症剂、血液凝固剂、抗凝固剂、局部麻醉剂、血管收缩剂或血管扩张剂等药剂。例如，在开腹等手术时使用本发明的薄膜、海绵、纸状薄片及粉末作为内脏抗黏连材料的情况下，可预先掺合抗菌剂、抗凝固剂、以及 / 或抗炎症剂等等的药剂。例如将本发明的薄膜、海绵、纸状薄片及粉末作为外用止血材料使用的情况下，除了添加抗菌剂等之外，还可按必要添加局部麻醉剂等。

[0051] 本发明的薄膜、海绵、纸状薄片及粉末可在干燥状态下提供，也可按需要在保持在支持体上的状态下或在薄膜内包含支持体的形态下提供。尤其本发明的薄膜、海绵及纸状薄片适合以例如保持在棉或人造棉等的织布或不织布，以及在软质氯乙烯、聚乙烯或聚胺甲酸乙酯等的薄膜或发泡体薄片或纱布等的支持体上的状态，或在薄膜内包含支持体的形式提供。另外，还可以将本发明的粉末黏着于纱布等。本发明的薄膜、海绵、纸状薄片及粉末希望以无菌状态来提供，以气体灭菌等通常的方法进行灭菌后以密封状态保存在包装容器里为宜。

[0052] 以下，借由实施例对本发明作进一步具体说明，但本发明的范围并不受下述实施例所限定。

实施例 1

实验采用以下材料。

聚丙烯酸酸 (PAA、Carbopol (注册商标) 940, 934、Lubrizol Advanced Materials Inc.、或 Carbopol 934P NF Polymer、小林香料股份有限公司)；

聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP, polyvinylpyrrolidone K30、和光纯药工业股份有限公司、或 Kollidon 30、Kollidon 90F、BASF 日本股份有限公司)；

聚乙烯醇 (PVA, polyvinyl alcohol 2800, partially hydrolysed, 和光纯药工业股份有限公司、或聚乙烯醇 (部分皂化物) PE-05JPS、日本 VAM・POVAL 股份有限公司)；

玻尿酸钠 (HA, 来自微生物, Nacalai Tesque 股份有限公司、或日本医药局方玻尿酸钠、Kewpie 股份有限公司、或资生堂股份有限公司)；

聚乙二醇 400 (PEG400、Macrogol400、日兴制药股份有限公司)；

聚乙二醇 4000 (PEG400、Macrogol4000、日兴制药股份有限公司)；
普维酮碘 (PVP-I、ISODINE 漱口水、Meiji Seika Pharma 股份有限公司)；
几丁聚醚 (几丁聚醚 10、和光纯药工业股份有限公司)；
水溶性几丁聚醚 (水溶性几丁聚醚、京的药房)。

[0053] (a)PAA/PVP 薄膜的调制

将 0.5% PAA (940 或 934) 的水溶液或乙醇溶液 100 μ L 浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥而调制出 PAA 薄膜;在干燥后的 PAA 薄膜表面滴入 0.77% 的 PVP (K30) 水溶液 100 μ L,直接在 75℃ 下进行干燥。混合比设定为 PAA :PVP = 1 :1 (重复单位摩尔比)。

[0054] (b)PAA/PVP/PVA 薄膜的调制 (1)

将 0.5% PAA (940 或 934) 水溶液或乙醇溶液 100 μ L 浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥;将 0.77% 的 PVP (K30) 水溶液 100 μ L 与 3.06% PVA 水溶液 1 ~ 100 μ L 混合,再将所调制出的溶液滴在干燥后的 PAA 薄膜表面,直接在 75℃ 下进行干燥。混合的比例设定为 PAA :PVP :PVA = 1 :1 : (0.1 ~ 10) (重复单位摩尔比)。

[0055] (c)PAA/PVP/PVA 薄膜的调制 (2)

将 0.5% PAA (940 或 934) 水溶液 100 μ L 与 3.06% PVA 水溶液 0.5 ~ 50 μ L 混合而成的水溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥;在干燥后所得到的 PAA 薄膜表面滴入将 0.77% 的 PVP (K30) 水溶液 100 μ L 与 3.06% PVA 水溶液 0.5 ~ 50 μ L 混合而调制成的溶液直接在 75℃ 下进行干燥。混合的比例设定为 PAA :PVP :PVA = 1 :1 : (0.1 ~ 10) (重复单位摩尔比)。

[0056] (d)PAA/PVP/HA 海绵的调制 (1)

将 0.05% PAA (934) 水溶液 1mL 与 0.04% HA 水溶液 1mL 混合,在所得到的溶液中加入 0.077% 的 PVP (K30) 水溶液 1mL 并且混合,在 -80℃ 下冻结,然后将冻结物在室温下干燥即得到所述的海绵。混合的比例设定为 PAA :PVP :PVA = 1 :1 :0.14 (重复单位摩尔比)。

[0057] (e)PAA/PVP/PVA 薄膜的调制 (3)

将 0.5% PAA (934P NF) 乙醇溶液 1mL 与 3.06% PVA 水溶液 100 μ L 混合而成的溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥;在干燥后所得到的 PAA/PVA 薄膜表面滴入将 7.7% 的 PVP (Kollidon 30 或 90F) 乙醇溶液 100 μ L 与 3.06% PVA 水溶液 100 ~ 400 μ L 混合而调制成的溶液,直接在 75℃ 下进行干燥。混合的比例设定为 PAA :PVP :PVA = 1 :1 :2.5 (重复单位摩尔比)。

[0058] (f)PAA/PVP/HA 海绵的调制 (2)

将 0.05% PAA (934P NF) 水溶液 1mL 与 0.04% HA 水溶液 1 ~ 5mL 混合,在所得到的溶液中加入 0.077% 的 PVP (Kollidon 30 或 90F) 水溶液 1mL 并且混合,然后在 -20 ~ -80℃ 下冻结,然后将冻结物在室温下干燥即得到所述的海绵。混合的比例设定为 PAA :PVP :HA = 1 :1 : (0.14 ~ 0.7) (重复单位摩尔比)。

[0059] (g)PAA/PVP/PVA/PEG 薄膜的调制

将 0.5% PAA (934P NF) 乙醇溶液 1mL 与 3.06% PVA 水溶液 100 μ L 混合而成的溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥而调制出 PAA/PVA 薄膜;在干燥后的 PAA/PVA 薄膜表面滴入将 7.7% 的 PVP (Kollidon 30 或 90F) 乙醇溶液 100 μ L 和

3.06% PVA 水溶液 200 μ L 和 3.06% PEG 400 或 PEG 4000 乙醇溶液 100 ~ 500 μ L 混合而成的溶液,直接在 75℃ 下进行干燥,即得到柔软的透明薄膜。

[0060] (h) 含几丁聚糖的 PAA/PVP/PVA 薄膜的调制

将 0.5% PAA(934P NF) 乙醇溶液 1mL 与 3.06% PVA 水溶液 100 μ L 混合而成的溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥而调制出 PAA/PVA 薄膜;在干燥后的 PAA/PVA 薄膜表面滴入将 7.7% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 乙醇溶液 100 μ L 与 3.06% PVA 水溶液 300 μ L 混合而成的溶液,直接在 75℃ 下进行干燥,在刚好达到完全干燥前将几丁聚糖 10 的粉末撒在表面,然后使其完全干燥。

[0061] (i) 含水溶性几丁聚糖的 PAA/PVP/PVA 薄膜的调制

将 0.5% PAA(934P NF) 乙醇溶液 1mL 与 3.06% PVA 水溶液 100 μ L 混合而成的溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥而调制出 PAA/PVA 薄膜;在干燥后的 PAA/PVA 薄膜表面滴入将 7.7% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 乙醇溶液 100 μ L、3.06% PVA 水溶液 300 μ L、1% 水溶性几丁聚糖水溶液 100 μ L 混合而成的溶液,直接在 75℃ 下进行干燥,即得到含水溶性几丁聚糖的 PAA/PVP/PVA 薄膜。

[0062] (j) 含水溶性几丁聚糖的 PAA/PVP/PVA/PEG 薄膜的调制

将 0.5% PAA(934P NF) 乙醇溶液 1mL 与 3.06% PVA 水溶液 100 μ L 混合而成的溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥而调制出 PAA/PVA 薄膜;在干燥后的 PAA/PVA 薄膜表面滴入 7.7% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 乙醇溶液 100 μ L、3.06% PVA 水溶液 200 μ L、3.06% PEG 400 或 4000 乙醇溶液 100 μ L、1% 水溶性几丁聚糖水溶液 100 μ L 混合而成的溶液,直接在 75℃ 下进行干燥,即得到柔软的含水溶性几丁聚糖的 PAA/PVP/PVA/PEG 薄膜。

[0063] (k) 水溶性几丁聚糖 /PAA/PVP/PVA 薄膜的调制 (1)

将 0.5% PAA(934P NF) 乙醇溶液 1mL 与 3.06% PVA 水溶液 100 μ L 混合而成的溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥而调制出 PAA/PVA 薄膜;在干燥后的 PAA/PVA 薄膜表面滴入将 7.7% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 乙醇溶液 100 μ L、3.06% PVA 水溶液 300 μ L,直接在 75℃ 下进行干燥;在干燥后的 PAA/PVP/PVA 薄膜表面滴入 1% 几丁聚糖 50% 乙醇溶液 500 μ L,直接在 75℃ 下进行干燥,即得到水溶性几丁聚糖 /PAA/PVP/PVA 薄膜。

[0064] (1) 水溶性几丁聚糖 /PAA/PVP/PVA 薄膜的调制 (2)

将 0.5% PAA(934P NF) 乙醇溶液 1mL 与 3.06% PVA 水溶液 100 μ L 混合而成的溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥而调制出 PAA/PVA 薄膜;在干燥后的 PAA/PVA 薄膜表面滴入将 7.7% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 乙醇溶液 100 μ L、3.06% PVA 水溶液 300 μ L,直接在 75℃ 下进行干燥。另一方面,同样浇上 0.3% 水溶性几丁聚糖 50% 乙醇溶液,并且进行干燥,可得到几丁聚糖薄膜。以少量的水将两者贴合,可得到水溶性几丁聚糖 /PAA/PVP/PVA 薄膜。

[0065] (m) 含碘的 PAA/PVP/PVA 薄膜的调制 (1)

将 0.5% PAA(934P NF) 乙醇溶液 1mL 与 3.06% PVA 水溶液 100 μ L 混合而成的溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥而调制出 PAA/PVA 薄膜;在干燥后的 PAA/PVA 薄膜表面滴入市售的 PVP-I 水溶液 100 μ L、3.06% PVA 水溶液 300 μ L,直

接在 75℃ 下进行干燥,可得到具有抗菌活性的薄膜。

[0066] (n) 含碘的 PAA/PVP/PVA 薄膜的调制 (2)

将 0.5% PAA(934P NF) 乙醇溶液 1mL 与 3.06% PVA 水溶液 100 μ L 混合而成的溶液浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥而调制出 PAA/PVA 薄膜;在干燥后的 PAA/PVA 薄膜表面滴入市售的 PVP-I 水溶液 10 μ L 与 7.7% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 乙醇溶液 90 μ L、3.06% PVA 水溶液 300 μ L,直接在 75℃ 下进行干燥,可得到具有抗菌活性的薄膜。

[0067] (o) 含几丁聚糖的 PAA/PVP/HA 海绵的调制

将 0.05% PAA(934P NF) 水溶液 1mL 与 0.04% HA 水溶液 1mL 混合,在所得到的溶液中加入含有 5mg 几丁聚糖 10 粉末的 0.077% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 水溶液 1mL 并且混合,然后在 -20℃ 下冻结;并将该冻结物在室温下冷冻干燥,即得到所述的海绵。混合的比例设定为 PAA:PVP:HA = 1:1:0.14(重复单位摩尔比)。

[0068] (p) 含水溶性几丁聚糖的 PAA/PVP/HA 海绵的调制

将 0.05% PAA(934P NF) 水溶液 1mL 与 0.04% HA 水溶液 1 ~ 3mL、0.077% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 水溶液 1mL 混合,在所得到的溶液中加入 0.05% 水溶性几丁聚糖水溶液 1mL 并且混合,然后使其在 -20℃ 下冻结,并将该冻结物在室温下冷冻干燥,即得到所述的海绵。混合的比例设定为 PAA:PVP:HA = 1:1:(0.14 ~ 0.42)(重复单位摩尔比)。

[0069] (q) PAA/PVP/HA/PEG 粉末的调制

将 0.05% PAA(934P NF) 水溶液 1mL 与 0.04% HA 水溶液 1mL 混合,在所得到的溶液中加入 0.077% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 水溶液 1mL 与 0.0306% ~ 0.153% 的 PEG 400 或 4000 水溶液 1mL 并且混合,并在 -80℃ 下冻结,再将该冻结物在室温下冷冻干燥,然后加以搅拌、粉碎,即可制得 PAA/PVP/HA/PEG 粉末。

[0070] (r) PAA/PVP 粉末的调制

使用安装了四流体喷嘴的喷雾干燥机(藤崎电器制)将 0.05% PAA(934P NF) 水溶液与 0.077% 的 PVP(Kollidon 30) 水溶液一边混合一边喷雾干燥,即可得到 PAA/PVP 粉末。

[0071] (s) PAA/PVP/HA 纸状薄片的调制

将 0.5% PAA(934P NF) 乙醇溶液 1mL 浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥;在干燥后所得到的 PAA 薄膜表面滴入将 0.4% HA 水溶液 0 ~ 1mL 与 0.77% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 水溶液 1mL 混合而调制成的溶液,并在 -20℃ 下冻结;再将该冻结物在室温下冷冻干燥,即可得到纸状薄片。混合的比例设定为 PAA:PVP:HA = 1:1:(0 ~ 0.14)(重复单位摩尔比)。

[0072] (t) 粘着于纱布的 PAA/PVP/HA 纸状薄片的调制

将 0.5% PAA(934P NF) 乙醇溶液 1mL 浇在聚苯乙烯、聚丙烯或聚乙烯的基材上,并在 75℃ 下进行干燥;在干燥后所得到的 PAA 薄膜表面滴入将 0.4% HA 水溶液 0 ~ 1mL 与 0.77% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 水溶液 1mL 混合而调制成的溶液,并在 -20℃ 下冻结;然后在冻结物的上或下方放置以水湿润的纱布,可得到粘着于纱布的纸状薄片。混合的比例设定为 PAA:PVP:HA = 1:1:(0 ~ 0.14)(重复单位摩尔比)。

[0073] (u) 重叠薄膜的调制

以少量的水或水溶性高分子等的水溶液将上述各薄膜或纸状薄片湿润并同时 2 ~ 5

片重叠贴合,并使其干燥,可得到多层的薄膜。另外,与海藻酸钠薄膜、琼脂糖薄膜或纱布贴合,可得到单面具有黏着性的薄膜。

[0074] (v) 黏着于纱布的 PAA/PVP/HA 压缩海绵的调制

将 0.05% PAA(934P NF) 水溶液 1mL 与 0.04% HA 水溶液 0 ~ 5mL 混合,在所得到的溶液中加入 0.077% 的 PVP(Kollidon 30 或 90F) 水溶液 1mL 并且混合,然后将所得到的混合溶液倒入底部铺上纱布的容器中,在 -20 ~ -80℃ 下冻结;再将该冻结物在室温下冷冻干燥后,经过轻轻按压后,即可得到黏着于纱布状态的 PAA/PVP/HA 压缩海绵。混合的比例设定为 PAA:PVP:HA = 1:1:(0 ~ 0.7) (重复单位摩尔比)。

[0075] 实施例 2:对愈合中的试验鼠进行的抗黏连评估

将雄性 ddY 鼠(6-8 周龄)在宁必妥的麻醉下开腹。将盲肠露出体外,用加热过的刮勺将其表面的一部分烧灼后,将本发明的薄膜(PAA:PVP:PVA = 1:1:10 重复单位摩尔比)贴在烧伤部位,再将盲肠放回腹腔内并且缝合腹部。术后 3 天或 7 天后在麻醉下开腹,并评估抗黏连效果。结果表明,未贴过薄膜的未处理试验鼠的盲肠与肠管及腹壁等严重黏连,而实施了薄膜贴附处置的试验鼠,贴附的薄膜吸收了烧伤部位表面的血液或淋巴液而凝胶化,同时牢固地黏着在烧伤部位,在烧伤部位并未观察到与脏器或腹壁的黏连。由此结果可确认本发明的薄膜具有高抗黏连效果。

[0076] 实施例 3:利用试验鼠进行的止血评估

将雄性 ddY 鼠(6-8 周龄)在宁必妥的麻醉下开腹。对肝脏施加切伤,将本发明的薄膜(PAA:PVP:PVA = 1:1:10 重复单位摩尔比)贴在切开部位,观察一小时并评估止血效果,其结果可确认所贴附的薄膜能急速吸收血液而凝胶化,同时牢固地黏着于切伤部位,充分有效地达成止血效果。

[0077] 实施例 4:利用试验鼠进行的止血评估

将雄性 ddY 鼠(6-8 周龄)的右下肢大腿部内侧的皮肤在宁必妥的麻醉下切开。将下肢静脉切断,将本发明的薄膜(PAA:PVP:PVA = 1:1:10 重复单位摩尔比)或海绵(PAA:PVP:HA = 1:1:1.4 重复单位摩尔比)贴附在切开部位,观察一小时,然后评估止血效果。其结果表明,薄膜或海绵能急速吸收血液而凝胶化,同时牢固地黏着于切伤部位,充分有效地达成止血效果。

[0078] 实施例 5:薄膜止血效果的耐压性评估

将两根圆筒型塑胶管的下部以橡胶管连接。将内部灌满水或颜色水之后,将鸡皮接着在一个管子的上部,在鸡皮上以 21G 的注射针开孔。将本发明的薄膜(PAA:PVP:PVA = 1:1:10 重复单位摩尔比)覆盖在孔上使其黏着,然后将管子的位置直立,施加静水压并观察水的泄漏。薄膜能急速吸收水分而牢固地黏着于鸡皮,能够完全抑制水的泄漏直至静水压 30mmHg 为止。

[0079] 实施例 6:利用经过肝素处理的试验鼠进行的止血评估

将雄性 ddY 鼠(6-8 周龄)的右下肢大腿部内侧的皮肤在宁必妥的麻醉下切开。将下肢静脉切断,将(a) ~ (c)、(e)、(g) ~ (n) 及 (u) 所记载的本发明的薄膜、或(d)、(f)、(o)、(p)、(s) 及 (t) 所记载的本发明的海绵、或(q)、(r) 所记载的本发明的粉末、或(q)、(r) 所记载的本发明的粉末与几丁聚糖 10 的粉末的混合之物贴在切开部位,观察一小时,并评估止血效果,其结果表明薄膜或海绵或粉末能急速吸收血液而凝胶化,同时牢固地黏着于切

伤部位,充分有效地达成止血效果。尤其含几丁聚糖的薄膜、海绵、粉末的止血效果大副提升。

[0080] 实施例 7 :临床研究中的止血评估 (1)

从正在服用华法林的患者采血后,将 (c) 所记载的本发明的薄膜覆盖在穿刺部,薄膜一边发生凝胶化一边黏着于穿刺部位,而快速达成止血。

[0081] 实施例 8 :临床研究中的止血评估 (2)

正在服用华法林的患者实施拔牙后,在拔牙槽内覆盖 (d) 所记载的本发明的海绵,海绵发生凝胶化并且黏着,而快速达成止血。