申請日期： 92-06-27	IPC分類
申請案號： 92117732	A61L15/60

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200418530

一、發明名稱	中文	止血傷口敷料及其製造方法（二）
	英文	Hemostatic wound dressings and methods of making same
二、發明人（共7人）	姓名（中文）	1. 羅偉恩 2. 郭堂新 3. 張庫毅
	姓名（英文）	1. Dwayne Lee Looney 2. Jian Xin Guo 3. Guanghui Zhang
	國籍（中英文）	1. 2. 3.
	住居所（中文）	1. 美國紐澤西州富萊市主要街北31號 2. 美國紐澤西州橋水市威克斯道34號 3. 美國紐澤西州貝爾市米樂路4號
	住居所（英文）	1. 31 North Main Street, Flemington, NJ 08822, U.S.A. 2. 34 Wexford Way, Bridgewater, NJ 08807, U.S.A. 3. 4 Millers Grove Road, Belle Mead, NJ 08502, U.S.A.
三、申請人（共1人）	名稱或姓名（中文）	1. 美商艾司康公司
	名稱或姓名（英文）	1. Ethicon, Inc.
	國籍（中英文）	1. 美國 US
	住居所（營業所）（中文）	1. 美國紐澤西州桑姆市羅特路22號 （本地址與前向貴局申請者相同）
	住居所（營業所）（英文）	1. Route 22 , Somerville, NJ 08876, U.S.A.
	代表人（中文）	1. 史喬思
	代表人（英文）	1. Joseph F. Shirtz

200418530

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

（以上各欄由本局填註）

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人（共7人）	姓 名（中文）	4.潘洋格 5.高安娜 6.柯湯姆
	姓 名（英文）	4.Sanyog Manohar Pendharkar 5.Anne Jessica Gorman 6.Thomas Lee Craven
	國 籍（中英文）	4. 5. 6.
	住居所（中 文）	4.美國紐澤西州舊橋市拉曲街9號 5.美國紐澤西州高山市史塔克街314號 6.美國紐澤西州橋水市菲爾街21號
	住居所（英 文）	4.9 Larch Drive, Old Bridge, NJ 08857, U.S.A. 5.314 Stockton Street, Hightstown, NJ 08807, U.S.A. 6.21 Filed Street, Bridgewater, NJ 08807, U.S.A.
三、申請人（共1人）	名稱或姓 名（中文）	
	名稱或姓 名（英文）	
	國 籍（中英文）	
	住居所（營業所）（中 文）	
	住居所（營業所）（英 文）	
	代表人（中文）	
	代表人（英文）	

200418530

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

（以上各欄由本局填註）

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人（共7人）	姓 名（中文）	7.柏米雪
	姓 名（英文）	7.Michelle Bermel
	國 籍（中英文）	7.
	住居所（中 文）	7.美國賓州威洛市威德街2937號
	住居所（英 文）	7.2937 Windsor Avenue, Willow Grove, PA 19090, U.S.A.
三、申請人（共1人）	名稱或姓 名（中文）	
	名稱或姓 名（英文）	
	國 籍（中英文）	
	住居所（營業所）（中 文）	
	住居所（營業所）（英 文）	
	代表人（中文）	
	代表人（英文）	

92332(9ETHINC).ptd

一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2003/03/25	10/396,226	有

二、□主張專利法第二十五條之一第一項優先權:

申請案號:

無

日期:

三、主

日期:

四、□有

寄存國家:

寄存機構:

無

寄存日期:

寄存號碼:

□有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構):

寄存機構:

寄存日期:

無

寄存號碼:

□熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

五、發明說明（1）

本案係為2002年6月28日申請之美國專利申請案序號第10/186,021號、2002年11月26日申請之美國專利申請案代理人文件編號ETH5010、2002年11月26日申請之美國專利申請案代理人文件編號ETH5011、2002年11月26日申請之美國專利申請案代理人文件編號ETH5012及2002年12月20日申請之美國專利申請案代理人文件編號ETH5014之部分接續案。

發明範圍

本發明關於一種止血傷口敷料，其包含織物基板及位於基板上且遍及基板之多孔水溶或水可溶脹的聚合基質，以及關於製造此等止血傷口敷料之方法。

發明背景

出血控制在外科程序中是必要且重要的，以便使血液喪失減至最少、降低術後併發症及縮短手術室中之手術持續期間。由於其可生物降解性以及其殺菌及止血性質，經氧化以含有羧酸部分之纖維素(以下稱為羧酸系氧化纖維素)已長時間於各種外科程序(含神經外科、腹部外科、心血管外科、胸腔外科、頭頸外科、骨盆外科以及皮膚及皮下組織程序)中用作局部止血傷口敷料。

目前使用的止血傷口敷料包含具有羧酸系氧化纖維素之編織或非織造織物。目前使用之氧化的再生纖維素係為含有反應性羧酸基團且經處理以提高纖維素纖維均

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2）

勻度之羧酸系氧化纖維素。此等市售的止血傷口敷料之實例包含 Surgicel®可吸收止血劑、Surgicel Nu-Knit®可吸收止血劑及 Surgicel® Fibrilla 可吸收止血劑，全部係市售自 Johnson & Johnson Wound Management Worldwide(Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey, a Johnson & Johnson 公司之一部門)。其他含有羧酸系氧化纖維素之市售可吸收止血劑實例包含 Oxycel®可吸收纖維素外科敷料(自 Becton Dickinson and Company, Morris Plains, New Jersey)。以上指出之氧化纖維素止血劑係為具有有效提供止血的多孔結構之編織織物。其展現良好的拉伸及壓縮強度且具撓性，使得醫師可有效地將止血劑放在適當的位置上，且於進行特殊程序期間可巧妙地操作敷料。

利用羧酸系氧化纖維素之止血傷口敷料，由於酸性 pH 之緣故，已知得以快速地使酸敏的止血蛋白質(含凝血酶或纖維素原)(當接觸時)變性。因此，使用羧酸系氧化纖維素作為用於酸敏性物質(例如凝血酶及纖維素原)之載體以及作為其他酸敏性生物製品或藥劑是有問題的。

除了有關習用羧酸系氧化纖維素與"酸敏性"物質(例如蛋白質、藥物等)之相容性議題外，由於體液吸收性及此等目前市售羧酸系氧化纖維素之止血作用適用於遭遇溫和至適度出血之場合，因而於嚴重出血之情形中(其中相當高容積之血液係以相當高速率喪失)，可有效地提供且維持止血效果。於此情形下，例如動脈穿刺、

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（3）

肝臟切除、鈍肝臟傷口、鈍脾臟傷口、大主動脈瘤，自具有過度抗凝血作用之患者或具有凝血病變之患者(例如血友病等)之出血，較高止血程度是立即需要的。

為了致力達到增強的止血性質，凝血劑(例如凝血酶、血纖維蛋白及纖維素原)已合併其他用於此等藥劑之載體或基板，含明膠為基礎之載體及膠原基質。含有中性羧酸系氧化纖維素及蛋白質為基礎的止血劑(例如凝血酶、纖維素原及血纖維蛋白)之止血傷口敷料係為已知。中性羧酸系氧化纖維素係藉著以弱有機酸之鹼性鹽水溶液或醇溶液處理羧酸系氧化纖維素以升高羧酸系氧化纖維素之 pH 至介於 5 與 8 間(藉著於添加凝血酶前中和纖維素上之酸基團，以便使其可與凝血酶相容)而製得。雖然此等經中和的纖維素可與凝血酶相容，但其不再具殺菌性，因為羧酸系氧化纖維素受到其酸性本性提供之抗菌活性喪失。

止血劑(例如凝血酶、血纖維蛋白及纖維素原)，倘若無法有效地化學上或物理上結合於基板，則可能受到傷口區之血液沖掉。未結合的藥劑可能移入血流中(這是不想要的)。製造纖維素之高氧化三羧酸衍生物作為止血材料之方法(涉及藉著以含碘化合物及氧化氮接續處理之兩階段氧化反應)已揭示於 RU2146264 及 IN159322 中。如這些揭露書中所述，氧化纖維素材料之製備係藉著與偏高碘酸酸鹽或高碘酸之初步氧化反應以產生高碘酸鹽氧化的二醛纖維素，俾形成用以形成羧酸系氧化纖維素之中間物。接著以 NO_2 進一步使二醛

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（4）

纖維素中間物氧化，以便產生羧酸系氧化纖維素，其接著用作止血、抗菌及傷口癒合劑。

提供不僅提供類似或優於習用含羧酸系氧化纖維素止血傷口敷料之止血及抗菌性質且亦可與"酸敏性"物質相容(但如此做時沒有止血劑移入血流中之風險)之止血傷口敷料將是有利的。

提供於嚴重出血時可提供及維持止血且可維持用作傷口敷料所需之物理性質(包含由醫師於身體中或身體上放置及巧妙操作之強度及撓性)之止血傷口敷料亦將是有利的。提供可有效率及經濟製造此等敷料(以致於可以商業規模製造敷料)之製造止血傷口敷料的方法亦是有利的。

本發明係提供傷口敷料，其可提供相當於或優於習用羧酸系氧化纖維素為基礎之止血傷口敷料之止血及抗菌性質及/或亦可與"酸敏性"物質相容，以及提供製造此等傷口敷料之改良的方法。

發明概述

本發明關於一種止血傷口敷料，其包含織物基板，該織物基板包含第一表面及相對於該第一表面之第二表面，該織物具有有效用作止血劑之撓性、強度及孔隙度，該織物含有可生物相容的羧酸系氧化纖維素；及實質上均勻地分布於該第一表面及該第二表面上且遍及該織物基板之多孔聚合基質，該多孔聚合基質包含可生物相容的水溶或水可溶脹纖維素聚合物，其中於該聚合基

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（5）

質分布於該織物基板上且遍及該織物基板前，該織物基板包含約 3 重量%或更多之水溶性低聚糖；以及關於一種製造此等傷口敷料之方法。

圖式簡單說明

圖 1 為比較的傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 2 為比較的傷口敷料之第一表面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 3 為比較的傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 4 為比較的傷口敷料之第一表面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 5 為比較的傷口敷料之第二相對面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 6 為本發明傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 7 為本發明傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X150)。

圖 8 為本發明傷口敷料之第一表面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 9 為本發明傷口敷料之第二相對面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 10 為本發明傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X75)。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（6）

圖 11 為本發明傷口敷料之第一表面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 12 為本發明傷口敷料之第二相對面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 13 為自聚合物溶液傳送飽和織物至傳送支持構件之頂視平面圖。

圖 14 為傳送自聚合物溶液之飽和織物至傳送支持構件之前正視圖。

圖 15 為傳送自聚合物溶液之飽和織物至傳送支持構件之前正視圖。

圖 16a 為根據本發明方法製得的傷口敷料之第一表面的平面圖。

圖 16b 為根據本發明方法製得的傷口敷料之第二表面的平面圖。

圖 16c 為根據本發明方法製得的傷口敷料沿著視線 16C-16C 之放大局部側視圖。

圖 17a 為藉比較方法製得的傷口敷料之第一表面的平面圖。

圖 17b 為藉比較方法製得的傷口敷料之第二表面的平面圖。

圖 17c 為藉比較方法製得的傷口敷料沿著視線 17C-17C 之放大局部側視圖。

圖 18a 為藉比較方法製得的傷口敷料之第一表面的平面圖。

圖 18b 為藉比較方法製得的傷口敷料之第二表面的

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（7）

平面圖。

圖 18c 為藉比較方法製得的傷口敷料沿著視線 18C-18C 之放大局部側視圖。

圖 19a 為比較的傷口敷料之第一表面的平面圖。

圖 19b 為比較的傷口敷料之第二表面的平面圖。

圖 19c 為比較的傷口敷料沿著視線 19C-19C 之放大局部側視圖。

圖 20 為本發明含織物之傷口敷料之第一表面的平面圖。

圖 21 為如圖 20 所示之本發明傷口敷料之分離元件的透視圖。

發明詳述

本案發明人發現某些利用織物作為基板之止血傷口敷料，其中該織物基板包含製自生物可相容聚合物之纖維，包含第一表面及相對於該第一表面的第二表面，且其具有適合用作止血劑之性質，例如強度、撓性及孔隙度。此等織物性質之更詳細說明揭示如下。傷口敷料進一步包含實質上均勻地分布於該第一及第二表面上且遍及該織物之多孔聚合基質。該第一及第二表面之任一者可用以與傷口接觸。當施用於需要止血的傷口時，本發明之止血傷口敷料提供及維持有效的止血效果。此中所用之有效止血一詞係為於有效時間內控制及/或減輕毛細管、靜脈或微動脈出血之能力，此係為熟習止血技藝之人士所理解。有效止血之進一步跡象可由政府管理的

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（8）

標準及類似標準提供。

用於習知止血傷口敷料之織物，例如 Surgicel®可吸收止血劑、Surgicel Nu-Knit®可吸收止血劑及 Surgicel® Fibrilla 可吸收止血劑，全部係市售自 Johnson & Johnson Wound Management Worldwide (Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey, a Johnson & Johnson 公司之一部門)以及 Oxycel®可吸收的纖維素外科敷料(自 Becton Dickinson and Company, Morris Plains, New Jersey)，全部可用以製備根據本發明之傷口敷料。於某些具體例中，倘若嚴重出血時，本發明之傷口敷料可有效提供及維持止血。此中所用之嚴重出血一詞代表包含其中相當高容積血液以相當高速率喪失之出血情形。嚴重出血之實例包含(但不限於)由於動脈穿刺、肝臟切除、鈍肝臟傷口、鈍脾臟傷口、大主動脈瘤產生之出血、自具有過度抗凝血作用之患者之出血或具有凝血病變之患者(例如血友病等)之出血。此等傷口敷料容許患者較目前看護遵循標準(例如診斷或干預性血管內程序)更快地步行。

於本發明之某些具體例中，傷口敷料可進一步包含止血劑或其他生物或治療的化合物、部分或物質，含更詳細地說明於下之藥物及醫藥藥劑。此等藥劑可結合於聚合基質內，以及與織物表面結合及/或結合於織物內。此等藥劑可藉化學或物體方法結合(倘若其經結合以使得當與身體中之血液接觸時無法自傷口敷料移動)。止血劑可部分地或均勻地分散於織物及/或聚合基

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（9）

質。於本發明之一些具體例中，止血劑或其他生物或治療的化合物、部分或物質(例如藥物)及醫藥藥劑可為"酸敏性的"，代表其可受到酸性 pH 而降解或變性或者不利地受到酸性 pH 影響，此係由習用羧酸係氧化的止血傷口敷料所提供。

用於本發明之織物基板可為織造的或非織造的(倘若織物具有用於止血傷口敷料所需之物理性質)。較佳的織造織物具有緻密的編織結構，以便提供止血傷口敷料之形式及形狀。此等織物係揭示於美國專利第4,626,253號(其內容係完整地合併於本案以供參考)。

於本發明之較佳具體例中，可吸收止血織物係為由明亮的嫘縈紗構成之經紗編織的經編織物，其係藉著經氧化以含有含量有效於提供具可生物降解性及抗菌活性之織物之羧基或醛部分。織物之特徵在於具單股厚度為至少約 0.5 毫米，密度為至少約 0.03 克/平方公分，空氣孔隙度為小於約 150 立方公分/秒/平方公分，且液體吸收容量為織物乾重之至少約 3 倍，且每平方公分織物為至少約 0.1 克水。

編織織物具有良好的鬆散性(沒有不適當的重量)，且是軟質及適於懸垂的，且妥善地與其所應用之表面結構相合。織物可經切割為適合的尺寸及形狀，而未沿著切割邊緣操作及磨損。於氧化作用後之強度可適當用作外科止血劑。

用於本發明之較佳止血纖維包含氧化纖維素，且最佳的特徵在於其如上述之厚度、鬆散度、孔隙度及液體

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（10）

吸收容量等性質。具有此等性質之織物可藉編織 60 丹尼(denier)18 絲明亮嫘縈紗於 32 號機上(以編織品質 12)而構成。適合的經編織物結構為前橫檔(front bar) 1-0，10-11，後橫檔(back bar) 2-3，1-0。提供前橫檔之延長的搖擺移動產生 188 英吋滑道(相較於後橫檔為 70 英吋滑道)，且提高織物鬆散度及密度。於此特殊結構中之前對後橫檔滑道比例為 1：2.7。

如上述製得的較佳織物之典型物理及止血性質係記錄於表 1 中。

表 1

性質	
厚度(毫米)；	0.645
密度(克/平方公分)；	0.052
空氣孔隙度(立方公分/秒/平方公分)；	62.8
拉伸強度[1](md/cd)公斤；	1.9/4.5
伸長量[2](%)；	23/49
吸收率[3]	
(克/克織物)；	3.88
(克/平方公分織物)；	0.20
止血[4](分鐘)	
1 股；	5.7±1.0
2 股；	5.6±1.8

[1]以 2 英吋/分鐘延伸 md/cd=機器方向/交叉方向之拉伸強度。

[2]伸長量，機器方向/交叉方向。

[3]以由織物吸收的水重量為基礎之吸收率。

[4]針對切開的豬脾臟傷口之止血評估，停止出血之時間。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（11）

用於本發明之經編織物可由具約40至80總丹尼之明亮螺縈紗構成。每一紗可含有10至25條單絲，雖然每一單絲較佳小於5丹尼以便避免延長的吸收時間。可藉編織38號或更細，較佳32號機(以編織品質約10或12(每英吋為40至48個進程))製得高鬆散及織物密度。至少6個針間隙(較佳為8至12個間隙)之長導桿搖擺移動進一步提高織物厚度及密度。

產生相同物理性質之其他經紗編織的經編織物結構當然可用以製造本發明之改良的止血織物及傷口敷料，且熟習本技藝之人士當可明白此等結構。

用於製備本發明傷口敷料中織物基板之聚合物包含(但不限於)膠原、藻酸鈣、幾丁質、聚酯、聚丙烯、多醣、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚胺、聚亞胺、聚醯胺、聚酯、聚醚、聚核苷酸、聚核酸、多肽、蛋白質、聚(伸烷基氧)、聚伸烷基化合物、聚硫酯、聚硫醚、聚乙烯基化合物、含脂類之聚合物以及其混合物。較佳纖維含有氧化的再生多醣，尤其是氧化的再生纖維素。

氧化的多醣較佳用以製備本發明之傷口敷料。氧化纖維素更佳用以製備用於本發明傷口敷料中之織物。纖維素可為羧酸系氧化纖維素或者可為醛氧化纖維素(每一者係於本案中定義及說明)。甚至更佳地，氧化的再生纖維素係用以製備用於本發明傷口敷料中之織物基板。由於相對於未再生的纖維素之較高均勻度，故再生纖維素為較佳。再生纖維素及如何製造再生的氧化纖維素之詳細說明揭示於美國專利第3,364,200號及美國專

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（12）

利第 5,180,398 號(每一者之內容係完整地合併於本案以供參考)。因此，有關再生的氧化纖維素及其製法之教示係在熟習止血傷口敷料技藝之人士之認知範圍內。

本發明之某些止血傷口敷料利用經氧化以含有羧基部分(含量有效提供具可生物降解性及抗菌活性之織物)之織物基板。美國專利第 3,364,200 號揭示以氧化劑(例如四氧化二氮)於氟利昂(Freon)媒介物中製備羧酸系氧化纖維素。美國專利第 5,180,398 號揭示以氧化劑(例如二氧化氮)於全氟碳化物溶劑中製備羧酸系氧化纖維素。於藉每一方法氧化後，以溶劑(例如四氯化碳)，接著以 50%異丙醇(IPA)之溶液，且最後以 99% IPA 徹底地清洗織物。於氧化反應前，織物係以適用於止血劑之所欲的織造或非織造架構建造。根據本發明使用此等織物之某些傷口敷料據發現於嚴重出血時可提供及維持止血效果。

於織物基板含有羧酸系氧化纖維素時，頃發現織物於以聚合物溶液飽和且凍乾前較佳經調節，以便提供聚合物溶液均勻分布於織物基板上或遍及織物基板。可藉著於環境條件下在室溫下貯存織物至少 6 個月達到織物調節，或可加速織物調節。織物較佳係於相對濕度為約 5%至約 90%暴露於約 4℃至約 90℃之條件達一段約 1 小時至 48 個月之時間。織物更佳係於相對濕度為約 30%至約 90%暴露於約 4℃至約 60℃之條件達一段約 72 小時至 48 個月之時間。甚至更佳地，織物係於相對濕度為約 60%至約 80%暴露於約 18℃至約 50℃之條件達

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（13）

一段約 72 小時至 366 小時之時間。織物最佳係於相對濕度為約 70%於約 50℃調節達一段約 168 小時之時間。織物可水平地放置於調節的環境中，因而小心地提供織物基板間之間隙以便容許適當的調節。亦可垂直地懸掛織物以便容許調節。

由於羧酸系氧化纖維素織物基板調節之緣故，織物基板將含有至少約 3 重量%之水溶性分子，較佳為約 3 至約 30 重量%，更佳為約 8 至約 20 重量%，甚至更佳為約 9 至約 12 重量%，最佳為約 10 重量%。一般而言，水溶性分子係為含有約 5 或更少糖環之酸取代的低聚糖。頃發現當水溶性分子之含量達到約 8%，較佳為約 10%時(以織物基板重為基準)，含有此等羧酸系氧化纖維素織物基板之傷口敷料的止血功效(含最初達到止血之傷口重新出血出現)經改良。

用於本發明之織物基板亦將含有約 3 至約 20 重量%之水，較佳約 7 至約 13 重量%，更佳為約 9 至約 12 重量%之水。

於羧酸系氧化纖維素織物基板中之水分及水溶性分子之類似含量亦可藉其他方法達成。舉例來說，藉已知技術(例如λ或 e-束照射)之織物消毒作用可提供水及/或水溶性分子之類似含量。此外，於多孔聚合基質分布於織物上及遍及織物前，水溶性分子(例如低聚糖)可添加至織物。一旦具有此說明書之優點，熟習本技藝之人士可容易地確定其他方法以提供水分及/或水溶性分子予此等織物。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（14）

可與酸敏性物質相容之本發明傷口敷料包含製造生物可相容的醛氧化多醣類之織物基板。於此等傷口敷料中，多醣類較佳含有有效促進改質的多醣類可降解之適量醛部分，代表多醣糖可受到身體降解為可適度地藉身體或者可同容易地由身體通過之成分。更特別地，可生物降解的成分當身體吸收時不會引起恆久的慢性外體反應，以致於無恆久微量或殘餘成分保留於注入區。

用於本發明之醛氧化的多醣類可包含(但不限於)纖維素、纖維素衍生物(例如烷基纖維素，例如甲基纖維素)、羥烷基纖維素、烷基羥烷基纖維素、纖維素硫酸鹽、羧甲基纖維素之鹽類、羧甲基纖維素及羧乙基纖維素、幾丁質、羧甲基幾丁質、玻尿酸(hyaluronic acid)、玻尿酸之鹽類、藻酸鹽、藻酸、丙二醇藻酸酯、糖原、葡聚醣、葡聚醣硫酸鹽、卡德蘭膠(curdlan)、果膠、普路蘭膠(pullulan)、黃原膠、軟骨素(chondroitin)、軟骨素硫酸鹽、羧甲基葡聚醣、羧甲基殼聚糖、肝素、肝素硫酸鹽、乙醯肝素(heparan)、乙醯肝素硫酸鹽、皮膚素硫酸鹽(dermatan sulfate)、角蛋白硫酸鹽、鹿角菜膠、殼聚糖、澱粉、直鏈澱粉、支鏈澱粉、聚-N-葡糖胺、聚甘露糖醛酸、聚葡糖醛酸、聚古露羅酸(polyguluronic acid)及以上之衍生物，其中每一者係經氧化以含有抗菌有效量之醛部分。

於使用醛氧化的多醣類之較佳具體例中，多醣類係如此中所述經氧化以確保醛氧化的多醣類是可生物降解的。此等可生物降解之醛氧化的多醣類可以以下式Ⅰ表

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（15）

示。

其中 x 及 y 代表莫耳百分率，x 加 y 等於 100%，x 為約 95 至約 5，y 為約 5 至約 95；且 R 可為 CH_2OR_3、$COOR_4$、磺酸或膦酸；R_3 及 R_4 可為 H、烷基、芳基、烷氧基或芳氧基；且 R_1 及 R_2 可為 H、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、碸基或磷醯基。

於本發明之某些具體例中，可生物相容、可生物降解的止血傷口敷料包含製自可生物相容、可生物降解之醛氧化的再生纖維素之織物基板。特別地，較佳醛氧化的再生纖維素係為包含結構 II 之重複單元：

其中 x 及 y 代表莫耳百分率，x 加 y 等於 100%，x 為

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（16）

約 95 至約 5，y 為約 5 至約 95；且 R 為 CH_2OH，且 R_1 及 R_2 為 H。

於本發明之較佳具體例中，醛氧化的再生多醣類(例如纖維素)大體上不含除了醛部分以外之官能或反應性部分。"大體上不含"一詞代表多醣類不含含量足以改變醛氧化的多醣類性質或提供具 pH 小於約 4.5(更佳小於約 5，或大於約 9，較佳約 9.5)的多醣之織物之此等官能或反應性部分。此等部分包含(但不限於)通常存在於製自羧酸系氧化纖維素之傷口敷料中之羧酸部分。過量羧酸部分將降低織物及敷料之 pH，使得其無法適用於可能受此低 pH 降解或變性之酸敏性物質(例如凝血酶)。其他大體上排除之部分包含(但不限於)硫基或磷醯基部分。

如上說明，本發明之傷口敷料包含實質上均勻地分布於第一及第二表面上且遍及織物基板之多孔聚合基質。用以製備根據本發明傷口敷料中多孔聚合基質之聚合物係為可生物相容的水溶或水可溶脹的聚合物。水溶或水可溶脹的聚合物快速地吸收血液及其他體液，且形成黏性或膠黏的凝膠(當經放置以便與其接觸時黏附於組織上)。流體吸收聚合物，當於無水狀態時，係於體液透過水合程序而相互影響。一旦施於出血區時，聚合物與血液中之水成分透過水合程序而相互影響。水合作用力提供黏著交互作用以輔助止血劑黏附於出血區。黏附作用係於止血劑與出血區間產生密封層，俾阻擋血液

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（17）

流動。

用於製造基質之較佳聚合物包含多醣類。此等多醣類包含(但不限於)纖維素、烷基纖維素(例如甲基纖維素)、烷基羥烷基纖維素、羥烷基纖維素、纖維素硫酸鹽、羧甲基纖維素之鹽類、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、幾丁質、羧甲基幾丁質、玻尿酸、玻尿酸之鹽類、藻酸鹽、藻酸、丙二醇藻酸酯、糖原、葡聚醣、葡聚醣硫酸鹽、卡德蘭膠、果膠、普路蘭膠、黃原膠、軟骨素、軟骨素硫酸鹽、羧甲基葡聚醣、羧甲基殼聚糖、殼聚糖、肝素、肝素硫酸鹽、乙醯肝素、乙醯肝素硫酸鹽、皮膚素硫酸鹽、角蛋白硫酸鹽、鹿角菜膠、殼聚糖、澱粉、直鏈澱粉、支鏈澱粉、聚-N-葡糖胺、聚甘露糖醛酸、聚葡糖醛酸、聚古露羅酸及以上之衍生物。本發明之複合止血劑保持非常具撓性、與出血區相合且保留良好的拉伸及壓縮強度，以便於應用期間禁得起控制。止血劑可切割為不同尺寸及形狀，以便符合外科需求。其可捲起及包裝為不規則結構面積。於一較佳具體例中可於嚴重出血時提供及維持止血之織物係為編織之羧酸系氧化的再生纖維素，例如用以製造 Surgicel Nu-Knit®可吸收止血劑(市售自 Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey)之織物。

如上說明，於本發明之某些具體例中，在其他方面可能對於習用含羧酸系氧化纖維素之傷口敷料的低 pH 敏感之生物製品、藥品、止血劑、藥劑或其組合可合併於本發明之商品敷料，而不需於合併於敷料前調整

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（18）

pH。為了製造此一止血傷口敷料，藥劑可溶解於適當的溶劑中。藉著可以藥物溶液塗佈織物，且移除溶劑。較佳的生物製品、藥物及藥劑包含止痛劑、抗反射劑、抗生素、黏附促進劑、凝血酶及傷口癒合成長因子。

可用於根據本發明傷口敷料中之止血劑包含(但不限於)凝血酶酵素、蛋白質及多肽，可為天然存在的、重組的或合成的，且可選自由凝血因子(prothrombin)、凝血酶、纖維素原、血纖維蛋白、纖維結合蛋白(fibronectin)、肝素酶、因子 X/Xa、因子 VII/VIIa、因子 IX/IXa、因子 XI/XIa、因子 XII/XIIa、組織因子、巴曲酵素(batroxobin)、安克洛酵素(ancrod)、依卡酵素(ecarin)、溫韋伯氏因子(von Willebrand factor)、膠原、彈力蛋白、白蛋白、明膠、血小板表面糖蛋白、垂體後葉荷爾蒙及垂體後葉荷爾蒙類似物、腎上腺素、選擇素、凝血酶毒液、胞漿素原(plasminogen)活化劑抑制劑、血小板活化劑、具止血活性之合成多肽、以上物之衍生物及其任一組合。用於本發明之較佳的止血劑係為凝血酶、血纖維蛋白及纖維素原。

以蛋白質為基礎之止血劑(例如凝血酶、血纖維蛋白及纖維素原)倘若結合於傷口敷料，則可增進醛氧化的再生纖維素傷口敷料之止血性質及降低由移入血流中之自由止血劑造成之止血風險。止血劑可藉由化學或物理方法結合於傷口敷料。於一例子中，藥劑可共價地與自多醣懸吊之醛基團共軛，因而可化學地使藥劑結合於傷口敷料。止血劑較佳係經由合併至聚合基質(分散於

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（19）

醛氧化的多醣纖維上及通過醛氧化的多醣纖維)而物理地結合於傷口敷料且經由凍乾作用而固定化(即結合)。

本發明之此等止血傷口敷料含有止血劑，其係包含(但不限於)用量在嚴重出血時足以提供快速止血且維持有效止血之凝血酶、血纖維蛋白及纖維素原。倘若傷口敷料中之止血劑濃度太低，則止血劑不會提供有效凝血酶活性，以便促進當與血液或血漿接觸時快速的凝塊形成。傷口敷料中之凝血酶的較佳濃度範圍為約 0.001 至約 1 重量%。傷口敷料中之凝血酶的更佳濃度範圍為約 0.01 至約 0.1 重量%。傷口敷料中之血纖維蛋白的較佳濃度範圍為約 0.1 至約 50 重量%。傷口敷料中之血纖維蛋白的更佳濃度範圍為約 2.5 至約 10 重量%。傷口敷料中之纖維素原的較佳濃度範圍為約 0.1 至約 50 重量%。傷口敷料中之纖維素原的更佳濃度範圍為約 2.5 至約 10 重量%。

於某些具體例中，用於本發明傷口敷料中之織物可包含於其中與帶有醛反應性部分之止血劑共價地共軛。於此等具體例中，醛氧化的再生多醣之醛部分可容易地與存在於胺基酸側鏈上之胺基團或凝血酶、血纖維蛋白或纖維素原之 N-末端殘基反應，因而造成止血劑與醛氧化的再生多醣藉反應性亞胺鍵連接之共軛物。亞胺鍵結之醛氧化的再生多醣/止血劑共軛物接著可進一步與還原劑(例如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)反應，以便形成不可逆的二級胺鍵節。於本發明之此等具體例中，止血劑係至少分散於織物表面上，且較佳至少部分地遍及織

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（20）

物結構，可逆或不可逆地結合以形成醛氧化的多醣。

於碳水化合物之 2,3-鄰位羥基基團與高碘酸(或其任一鹼金屬鹽)之氧化反應形成二醛或二醛衍生物。此等醛部分(-RCH(O))接著可容易地與一級胺部分(-NH_2)(此係存在於胺基酸側鏈或蛋白質之 N-末端殘基上)反應，因而造成與反應產物(藉相當不安定及可逆的亞胺部分(-N=CHR)共軛連接之蛋白質及碳水化合物共軛物)之平衡。為了安定生物分子與基板表面間之鏈節，使用還原劑(例如安定劑，例如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉及胺硼烷)進行亞胺部分之接續的還原烷基化作用，俾形成二級胺(-NH-CH_2-R)。此等與醛氧化的再生纖維素傷口敷料共軛之止血劑特性可經控制，以便於共軛期間藉選擇形成複合止血劑而適合所欲的應用。

於本發明之此等具體例中，止血劑(例如凝血酶、血纖維蛋白或纖維素原)係實質上均勻地通過傷口敷料織物。於此等例子中，醛氧化的再生纖維素可浸漬於凝血酶、血纖維蛋白或纖維素原之溶液中，俾提供遍及傷口敷料之均勻分布。

於本發明之某些具體例中，醛氧化的再生纖維素織物之凝血酶共軛物係進一步與還原劑(例如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)反應，以便形成二級胺鏈節。醛氧化的再生纖維素織物可浸泡所需量之凝血酶溶液，接著於凍乾前與於磷酸鹽緩衝液(pH=8)中重新組成之硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉水溶液反應。

由於二級胺鏈節之緣故，醛氧化的再生纖維素織物

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（21）

-凝血酶共軛物之還原形式更安定。本具體例之止血傷口敷料具有增進的止血性質及提高的安定性，且可提供快速止血，而不會造成凝血酶移入血流中及造成嚴重血栓。

於本發明之較佳具體例中，止血劑(例如凝血酶、血纖維蛋白或纖維素原)係於如上述非酸性水溶或水可溶脹的聚合物之水溶液中組成，此類聚合物包含(但不限於)甲基纖維素、羥烷基纖維素、水溶性殼聚糖、羧甲基羧乙基纖維素之鹽類、幾丁質、玻尿酸之鹽類、藻酸鹽、丙二醇藻酸酯、糖原、葡聚醣、鹿角菜膠、殼聚糖、澱粉、直鏈澱粉、聚-N-葡糖胺及其醛氧化的衍生物。醛氧化的再生纖維素織物可浸泡所需量止血劑與水溶或水可溶脹的聚合物之水溶液，且使用可保留治療活性之已知方法快速地凍乾。當因而建構時，止血劑將實質上均勻地分散通過凍乾期間形成之聚合基質。

熟習本技藝之人士，一旦參照本揭露書時，視特殊情況及特殊傷口敷料所需之性質而定，將可選擇適當的止血劑、水溶或水可溶脹的聚合物及依此所用之溶劑以及聚合物與止血劑兩者之使用水平。

一種製造多孔聚合基質之方法係使織物基板與適量聚合物溶液接觸，使得溶解的聚合物位於表面上且實質上均勻地遍及織物，急速冷凍聚合物及織物，接著於真空下自冷凍結構移除溶劑(即藉凍乾作用)。涉及製備新穎多孔結構之步驟包含使欲凍乾的適當聚合物溶解於供聚合物用之適當溶劑中，以便製備均勻的聚合物溶液。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（22）

接著使織物接觸聚合物溶液，使得其以聚合物溶液飽和。接著使合併於緻密構造中之織物基板及聚合物溶液受到冷凍及真空乾燥循環。冷凍/乾燥步驟階段係藉昇華作用移除溶液，因而使多孔聚合物基質結構位於織物基板上及遍及織物基板。經由此較佳的凍乾法，可製得含有織物基板(含有水溶或水可溶脹的聚合物)且具微孔及/或奈米孔結構之傷口敷料。凍乾條件對於新穎多孔結構是重要的，俾於止血劑中產生大基質表面積，依此一旦敷料施於需要止血之傷口時可與體液產生交互作用。

於凍乾過程中，若干參數及程序對於製造具有適用於止血傷口敷料之機械性質之傷口敷料是重要的。藉著於凍乾期間選擇適當條件以形成複合止血劑，可控制此等微孔結構之特性以適合所欲的應用。於凍乾期間發展之微孔形態類型係為此等因素(例如溶液熱力學、冷凍速率、其冷凍溫度及溶液之條件)之函數。為了使本發明多孔基質之表面積達到最大，較佳方法係於低於 0℃(較佳於約-50℃)快速地冷凍織物/聚合物構造，且於該高真空下移除溶劑。藉此製得的多孔基質提供大的流體吸收容量於止血傷口敷料。當止血傷口敷料與體液接觸時，極大表面積之聚合物係立即地暴露於流體。止血劑之水合力及接續之黏性凝膠層形成有助於於止血劑與出血區間產生黏著交互作用。聚合基質之微孔結構亦使血液於稅合作用發生前快速地遍及織物表面，因而提供提高量聚合物以便與體液接觸。於氧化纖維素上之凝膠態

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（23）

板片之形成當接觸血液時將促進水溶性凝膠層之密封性質，其對於範圍為適度至嚴重出血情形時快速止血是重要的。

織物基板含有含量有效提供及維持有效止血(較佳於嚴重出血時)之聚合基質。倘若聚合物對織物之比例太低，則聚合物不會提供有效密封性以便物理上阻塞出血，因而降低止血性質。倘若此比例較高，則複合止血傷口敷料將太硬或太脆以致於無法符合外科應用中之傷口組織，因而不利地影響由醫師放置及操作敷料之控制所需的機械性質。此一過度比例將亦防止血液快速地遍及織物表面，以便於氧化纖維素上形成凝膠層(此對於增進密封性質而言是必要的)。聚合物對織物之較佳重量比例為約 1:99 至約 15:85。聚合物對織物之更佳重量比例為約 3:97 至約 10:90。

根據本發明之傷口敷料最佳係以藉掃描式顯微照相得到之圖式作為例證。樣品係藉使用剃刀切割 1 平方公分之敷料切片而製得。第一表面及相對的第二表面兩者之顯微照相以及橫斷面經製備且安裝於碳短管上(使用碳塗料)。使樣品經黃金濺渡且藉掃描式顯微照相(SEM)於高真空下(於 4KV)檢視。

圖 1 為未經塗覆之羧酸系氧化的再生纖維素纖維 12(經組織為纖維束 14 且編織為根據本發明以上討論較佳具體例之織物 10)之橫斷面圖(75X)。此一織物之一商業實例係為 Surgicel Nu-Knit®可吸收止血傷口敷料。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（24）

圖 2 係為圖 1 織物之第一表面圖。個別纖維 12 係以成束使用。

圖 3 為具第一表面 22 及相對的第二表面 24 且已塗覆羧甲基纖維素鈉(Na-CMC)溶液且接著如實施例 6 進行空氣乾燥之織物 20 的橫斷面。亦顯示個別纖維 23。

圖 4 為織物 20 表面 22 之圖。如此中所觀察者，於空氣乾燥期間，聚合物 26 附聚且黏附於纖維 23，於許多情形中纖維 23 彼此連接，且於止血織物(體液可通過此處)中產生大空隙 28。分散於織物 20 上且遍及織物 20 之聚合物 26 並非處於多孔基質狀態，因而於以上所述之嚴重出血時(至少部分地由於缺乏充足的孔隙率(例如表面積)之緣故)，俾提供足以於嚴重出血時提供及維持止血之聚合物/體液交互作用。

圖 5 為織物 20 相對表面 24 之圖。如所示，相對表面 24 含有較大濃度之 Na-CMC 塗覆材料(與圖 4 中所示之表面 22 相反，因而使大部分纖維 23 不明顯)，雖然仍可察覺出編織圖案。塗料係夠厚以跨越所有織物且產生其本身無損傷的層 27(亦顯示於圖 3 中)。此層顯示是脆的，因為可觀察到塗層中之裂縫 29。塗層厚度係自細如約 3 微米(在某些斷面中)至約 30-65 微米(於其他斷面中)變化。

於比較織物表面 22 及相對表面 24 之表面形態時，當可明白表面 22 含有明顯較少的 Na-CMC。塗層明顯地於纖維上較相對表面上之塗層更薄。雖然某些 Na-CMC 經觀察可跨越一些纖維，但塗層是不完整的且有

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（25）

穿孔存在。塗層厚度(當存在時)不超過約2微米。

自圖3-5當可明白，藉空氣乾燥製得之織物不含均勻分布於表面上及遍及其中之多孔聚合基質。依此，此等織物於嚴重出血時無法提供及維持止血(如此中所示)。此外，此等織物無法與傷口區相合、不能由醫師控制且通常不適合用作於嚴重出血時之傷口敷料。

根據本發明之止血織物係於圖6-9中說明。如圖6及7中所示，多孔聚合基質更明顯地均勻分布於表面32上且遍及織物30。聚合物36合併編織纖維33而形成多孔基質。多孔聚合物基質展現明顯的液體吸收性質(以與海綿相同方式自毛細管作用)。

如圖8及9中所示，位於相對表面上之基質含有無數的孔隙，孔隙範圍為自約2微米至大為約35微米(以直徑計)或更大。圖8顯示織物30之表面32。如所知，聚合物36係以多孔基質分散於纖維33之形式存在，藉以提供廣大的聚合物表面積(當接觸體液時可與其產生交互作用)。示於圖9之相對表面34亦含有以多孔基質分散於纖維33形式之聚合物36。

自圖6-9當可明白，本發明之織物及傷口敷料含有散佈於表面上及實質上均勻地分布遍及織物之多孔聚合基質。由於基質之多孔本性，故容許體液通入基質，其中存在廣大的聚合物表面積以便與體液產生交互作用。此造成更快且更高的止血程度，尤其是其中出血係以高容積及速率出現時。

自圖3-5當可明白，比較織物及傷口敷料不含多孔

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（26）

聚合基質(於敷料表面上或遍及織物)。因此，欲與體液交互作用之聚合物存在量明顯地降低。此外，由於空氣乾燥期間附聚的聚合物層之形成，故不容許體液自由地通過傷口敷料(在此處其可與敷料交互作用且結合至傷口)。這些性質兩者皆造成較少的止血效果，使得此構造之傷口敷料於嚴重出血時無法提供及維持止血。此外，此等織物據發現是脆且硬的，使得由醫師放置及符合傷口區內是不可行的。

如圖6及7中所示，位於個別表面上之基質含有無數的孔隙，孔隙範圍為自約10微米至大為約400微米(以直徑計)或更大。圖6顯示織物30之表面32。如所知，聚合物36係以多孔基質分散於纖維33之形式存在，藉以提供廣大的聚合物表面積(當接觸體液時可與其產生交互作用)。示於圖7之相對表面34亦含有以多孔基質分散於纖維33形式之聚合物36，藉以產生與纖維接觸之海綿狀聚合物基質結構。

自圖6-7當可明白，本發明之織物及傷口敷料含有散佈於表面上及實質上均勻地分布遍及織物之多孔聚合基質。由於基質之多孔本性，故容許體液通入基質，其中存在廣大的聚合物表面積以便與體液產生交互作用。此造成更快且更高的止血程度。

製自根據本發明醛氧化的再生纖維素之止血傷口敷料係以圖10-12作為代表。

如圖10中所示，多孔聚合基質實質上均勻地分布於表面42上且遍及織物40。聚合物46合併編織纖維

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（27）

43 而形成多孔基質。多孔聚合物基質展現明顯的液體吸收性質(以與海綿相同方式自毛細管作用)。

如圖 11 及 12 中所示，位於相對表面上之基質含有無數的孔隙，孔隙範圍為自約 10 微米至大為約 400 微米(以直徑計)或更大。圖 11 顯示織物 40 之表面 42。如所知，聚合物 46 係以多孔基質分散於纖維 43 之形式存在，藉以提供廣大的聚合物表面積(當接觸體液時可與其產生交互作用)。示於圖 12 之相對表面 44 亦含有以多孔基質分散於纖維 43 形式之聚合物 46，藉以產生與纖維接觸之海綿狀聚合物基質結構。

自圖 10-12 當可明白，本發明之織物及傷口敷料含有散佈於表面上及實質上均勻地分布遍及織物之多孔聚合基質。由於基質之多孔本性，故容許體液通入基質，其中存在廣大的聚合物表面積以便與體液產生交互作用。此造成更快且更高的止血程度。

如上述，為了維持聚合基質之多孔結構及其均勻性，重要的是於製造傷口敷料期間維持較佳的聚合物對織物重量比以及聚合物溶液於織物基板表面上及遍及織物基板之均勻分布，以便避免傷口敷料上及遍及傷口敷料之缺陷。於實驗室設定中，此可容易地達成，因為織物基板與聚合物溶液於實驗室結晶盤中之接觸，織物基板材料於聚合物溶液中之飽和作用，以及織物與溶液於盤中之接續凍乾作用全部係在凍乾單元中發生(其中精確量水溶及水可溶脹的聚合物可用以製備溶液)。飽和溶液或結晶盤傳送至凍乾單元中是不必要的。因此，聚

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（28）

合物於織物上之均勻分布可達成。然而，於製造設定中，由於較大規模之緣故，此一方法不再是可行的。取而代之地，係使用較大的容器(例如塔盤或平底鍋)以便於織物受到溶液(引導於凍乾單元外)接觸及飽和期間支持織物及聚合物溶液。飽和溶液接著必須傳送至凍乾單元以供進一步處理。

某些問題係與如上述以較大規模製造本發明傷口敷料有關，其中傷口敷料將具有適合用作至血敷料之機械及止血性質。舉例來說，倘若意圖傳送具聚合物溶液及位於其中之飽和織物之容器至凍乾單元，則於傳送容器至凍乾單元期間，由於移動(例如溶液相對於織物之轉移或"潑濺")之緣故，維持塔盤中之固定水平的聚合物溶液於織物上是困難的。於某些例子中，於容器移動期間，織物表面甚至可暴露，且轉移聚合物溶液於容器中之干擾可能造成聚合物不良地分布於織物表面上及遍及織物(尤其是關於表面上之織物分布)。此亦不利於傷口敷料止血性質之有效性。

為了於凍乾前維持織物表面上之溶液水平以確保織物保持浸漬於聚合物溶液中(以便提供均勻分布於織物上及遍及織物)，過量聚合物溶液必須放置於容器中。然而，此等方法可能造成不想要之聚合物對織物重量比，因而造成傷口敷料之撓性喪失及止血傷口之敷料聚合基質微孔結構之喪失。

為了解決此問題，本發明之方法係利用傳送支持構件(例如傳送板片或載體)以便自容器(用以以聚合物溶

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（29）

液使織物飽和)傳送飽和織物至凍乾單元。然而，為了使多孔聚合基質於凍乾後維持均勻分布於織物基板上及遍及織物基板，必須小心地使與織物有關之聚合物均勻分布干擾減至最少以及使織物基板於傳送至凍乾單元期間之形變(例如拉直或撕裂)減至最少。此外，必須實質上避免織物基板與傳送支持構件間之氣泡或空隙形成(當傳送織物至支持構件時)，俾於傷口敷料中不產生不想要的缺陷數。

根據本發明之方法提供飽和織物基板傳送至傳送支持構件上，且傳送飽和織物基板及支持構件至凍乾單元。如圖 13-15 中所示(其中相同的編號係用以確認相同的特徵)，聚合物溶液 62 係放置於容器 60 中。接著將織物放入容器 60 中，且淹沒於溶液 62 中達一段足以以溶液 62 使織物 64 飽和之時間。將飽和織物基板 64 自容器 60 傳送至支持構件 66 上，依此方式實質上可維持聚合物溶液均勻分布於織物上且遍及織物以及使缺陷(由於已陷於織物與支持構件間之空氣)存在減至最少。

飽和織物 64 傳送至支持構件 66 上係以產生足以自使空氣氣泡自織物基板與支持構件間漏出之水力壓之方式而實現。織物 64 之末端 64B 係與支持構件 66 接合，且以上述之連續方式(以連續速率)移動，同時維持織物 64 與支持構件 66 間之所需的入射角 68，直到最近端 64A 亦受到支持構件 66 支持為止，以便避免或至少使氣泡形成減至最少。同時，維持此等傳送條件亦防止或至少使基板之物體形變(例如拉直或撕裂)減至最

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（30）

少。織物與支持構件間之入射角較佳將於約 20°至約 90°之範圍內。織物與支持構件間之入射角更佳將於約 30°至約 60°之範圍內。織物與支持構件間之入射角甚至更佳將為約 45°。織物前進至支持構件上之速率較佳係在約 8 英吋/分鐘至約 2 英吋/分鐘之範圍內。傳送速率為約 7 英吋/分鐘。

支持構件應由惰性材料(將不會釋放任一毒性化學物質或任一種可能改變傷口敷料特性之物質)製成。重要的是，支持構件不會改變與上述凍乾程序有關之冷凍及乾燥參數。因此，用於支持構件之材料應為極安定的，以致於其可禁得起極低溫而不變形，較佳低至約-50℃。倘若支持構件在低溫不安定，則構件之形變將於傷口敷料中造成缺陷。

重要的是，用以傳送飽和織物之支持構件係為其密度、機械強度、撓性及厚度可提供織物充足支持，同時避免飽和織物過度彎曲及機械形變者。倘若支持構件太厚及硬，則使飽和織物滑入支持構件上是困難的。倘若支持構件太軟及具撓性，則飽和織物可可過度地彎曲，藉以造成拉直或其他機械形變(可能造成聚合物溶液之蓄集及流動於表面上，或於凍乾期間產生表面缺陷)。

亦重要的是，用以傳送織物基板之支持構件提供平滑及平坦的表面，以便防止空氣氣泡包陷於飽和織物基板下。傳送構件必須進一步具有適用於快速冷凍織物/聚合物構造且於高真空下在凍乾單元中移除溶劑之熱傳送效率，俾使多孔聚合基質於凍乾後均勻地分布於織物

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（31）

基板上及遍及織物基板。熱傳送效率一詞代表熱係快速地自支持構件傳送至飽和織物，以便促進快速冷凍。較佳的支持構件為具較佳厚度介於約 50 密耳及約 200 密耳間之高密度聚乙烯板片。更佳的支持構件為具較佳厚度介於約 60 密耳及約 100 密耳間之高密度聚乙烯板片。

已根據實施例 27 中提供之本發明方法製得之傷口敷料係描述於圖 16a-16c 中。如此中所示，凍乾聚合物於傷口敷料 50 表面 52 及表面 54 上之分布實質上是均勻的。再者，接觸支持構件之表面 54 不含由包陷的空氣氣泡產生之缺陷。

藉根據實施例 28 及 29 比較方法製得之傷口敷料係描述於圖 17a-17c 及 18a-18c 中。如圖 17a-17c 中所示，凍乾聚合物之分布是不均勻的，且存在之過量的聚合物 72 係皆遍及表面 78 及 79 而存在(由於不適當轉移織物至支持構件)。織物 72 經顯示係介於過量聚合物增層 72 間。此外，起因於陷於支持構件與表面 79 間之空氣氣泡，故缺陷 74 存在。

類似的結果係描述於圖 18a-18c 中，其中織物 80 於表面 88 及表面 89 上皆包含過量的聚合物增層(build-up)82。具有已接觸支持構件之表面 89 亦包含缺陷 84 及 85。缺陷 85 係由於凍乾期間織物太細及不穩定之緣故。織物 86 經顯示係介於過量聚合物增層 82 間。

類似的結果亦描述於圖 19a-19c 中，其中織物 90 於表面 98 及表面 99 上皆包含過量的聚合物增層 92。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（32）

具有已接觸支持構件之表面 99 亦包含缺陷 94。織物 96 經顯示係介於過量聚合物增層 92 間。

一旦織物基板已形成聚合基質，則個別的傷口敷料貼片可自基板形成為任一所欲的形狀。如圖 20 所示，舉例來說，數個個別的貼片 92 可自織物基板形成為八邊形。傷口敷料 100 係顯示於圖 21 中。可使用任一種適合用作傷口敷料之形狀，此由熟習本技藝之人士自說明書當可明白。舉例來說，個別敷料可藉模切割、雷射切割或任一種不會不利地影響敷料止血性質之方法形成。

雖然以下實施例係說明本發明之特定具體例，但其不應解釋為限制本發明之範圍，而應解釋係提供本發明之完整說明。

實施例 1：

羧酸系氧化的再生纖維素(CORC)/HEC 多孔貼片製備：

將 1 克羥乙基纖維素(HEC，自 Aldrich)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 HEC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片 Surgicel Nu-Knit®可吸收止血劑(以 CORC 為基礎，具直徑為 9.8 公分(約 1.3 克))置於結晶盤中之 HEC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（33）

實施例 2：

CORC/CS 多孔貼片製備：

將 1 克纖維素硫酸酯(CS，自 ACROS Organics)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 CS 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片具直徑為 9.8 公分(約 1.3 克)之 Surgicel Nu-Knit®可吸收止血劑置於結晶盤中之 CS 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

實施例 3：

CORC/MC 多孔貼片製備：

將 1 克甲基纖維素(MC，自 Aldrich)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 MC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片具直徑為 9.8 公分(約 1.3 克)之 Surgicel Nu-Knit®可吸收止血劑置於結晶盤中之 MC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

實施例 4：

CORC/水溶性殼聚糖(WS-CH)多孔貼片製備：

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（34）

將 1 克 WS-CH 溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 WS-CH 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片具直徑為 9.8 公分(約 1.3 克)之 Surgicel Nu-Knit®可吸收止血劑置於結晶盤中之 WS-CH 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

實施例 5：

CORC/Na-CMC 多孔貼片製備：

將 1 克 CMC 之鈉鹽(Na-CMC，自 Aqualon)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 Na-CMC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片具直徑為 9.8 公分(約 1.3 克)之 Surgicel Nu-Knit®可吸收止血劑置於結晶盤中之 CMC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

實施例 6：

CORC/Na-CMC 薄膜製備：

將 1 克 CMC 之鈉鹽(Na-CMC，自 Aqualon)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 Na-

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（35）

CMC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片具直徑為 9.8 公分(約 1.3 克)之 Surgicel Nu-Knit®可吸收止血劑置於結晶盤中之 Na-CMC 溶液上。接著使盤中之濕織物經空氣乾燥過夜。硬且脆的貼片形成。在真空下使 CORC/Na-CMC 薄膜於室溫乾燥。此薄膜不適合作為止血劑，因為其太硬且無法妥善地符合流血區。

實施例 7：

Na-CMC 多孔貼片製備：

將 1 克 CMC 之鈉鹽(Na-CMC，自 Sigma 之中黏度等級)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 60 克 Na-CMC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。接著使盤中之溶液凍乾過夜。多孔海綿狀物形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

實施例 8：

不同材料於豬脾臟切口模式之止血效能：

使用豬脾臟切口模式以進行不同材料之止血評估。將材料切割為 2.5 公分 X 1.5 公分矩形。以外科刀於豬脾臟上得到具深度為 0.3 公分之 1.5 公分直線切口。於施用測試物後，將指狀填塞施用至切口 2 分鐘。接著評估止血效果。每次使用額外施用指狀填塞 30 秒，直到達成完全止血為止。無法於 12 分鐘內提供止血之織物

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（36）

可視為不合格者。表 1 列出評估結果。

表 1

不同材料之止血效能

	於期間內達到止血之試樣百分比					
材料	0-2 (分鐘)	2-3 (分鐘)	3-4 (分鐘)	4-5 (分鐘)	5-6 (分鐘)	<12 (分鐘)
Surgicel Nu-Knit®	0%	0%	100%			
實施例 1 貼片	100%					
實施例 2 貼片	100%					
實施例 3 貼片	100%					
實施例 4 貼片	100%					
實施例 5 貼片	100%					
實施例 6 薄膜			50%		50%	
實施例 7 海綿狀物						0
外科紗布						0

自結果所示，使用凍乾法製得之傷口敷料作為用以移除溶劑之構件改良了止血織物之止血性質，而空氣乾燥法無法增進止血織物之止血性質。此外，僅凍乾的 Na-CMC 海綿狀物無法達到止血效果。

實施例 9：

實施例 5(CORC/Na-CMC)於豬脾臟動脈針穿刺模式之止血效能：

以 18 號針頭在豬脾臟動脈上產生穿刺缺陷。於針抽除後，可觀察到嚴重的出血現象。將測試物(2.5 公分

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（37）

X1.5 公分)施於穿刺區上。施加指壓於測試物上 2 分鐘。評估止血效能。觀察結果係列於表 2 中。

表 2

最初達到止血之時間與保持止血能力之比較

材料	指壓之#	最初達到止血之時間	止血之保持
Surgicel Nu-Knit®	1	<2 分鐘	於 4 分鐘後重新出血出現
實施例 5 貼片	1	<2 分鐘	無重新出血出現

實施例 10：

不同材料於豬脾臟切口模式以填塞 30 秒之止血效能：

使用豬脾臟切口模式以進行不同材料之止血評估。將材料切割為 2.5 公分 X 1.5 公分矩形。以外科刀於豬脾臟上得到具深度為 0.3 公分之 1.5 公分直線切口。於施用測試物後，將指狀填塞施用至切口 2 分鐘。接著進行止血法評估。每次使用額外施用指狀填塞 30 秒，直到達成完全止血為止。表 3 列出評估結果。

表 3

不同材料於豬脾臟切口模式之止血效能

材料	指壓之#	達到止血之時間
Surgicel Nu-Knit®	5	2 分 55 秒
實施例 5 貼片	1	<30 秒

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（38）

實施例 11：

不同材料於豬脾臟平行線相交模式之止血效能：

使用豬脾臟平行線相交模式以進行不同材料之止血評估。將材料切割為 3 公分 X 3 公分正方形。以外科刀於豬脾臟上得到手術缺陷(2 公分 X 2 公分，0.2 公分深)。藉著於缺陷內產生三個額外等距並排的水平切口及三個額外等距並排的垂直缺口，引起額外的出現。於施用測試物後，將指狀填塞施用至切口 2 分鐘。接著進行止血法評估。每次使用額外施用指狀填塞 30 秒，直到達成完全止血為止。表 4 列出評估結果。

表 4

不同材料於豬脾臟平行線相交模式之止血效能

材料	指壓之#	達到止血之時間
Surgicel Nu-Knit®	4	3 分 55 秒
實施例 5 貼片	1	<2 分鐘

實施例 12：

編織之醛氧化的再生(AORC)纖維素織物之製備：

將一片 15.8 克如此中所述之編織的嫘縈織物切割為 1.5 英吋寬之條狀物。將條狀物纏繞於心軸上且懸浮於 600 毫升水性異丙醇(IPA)(200 毫升 IPA/400 毫升去離子(DI)水)中。將 20.8 克過碘酸鈉(Aldrich, Milwaukee, 53201)溶解於溶液中(1:1 莫耳比例)，並且

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（39）

使心軸以適度 rpm 於環境溫度下於溶液中旋轉 21 小時。使織物於黑暗中進行氧化反應是必要的。溶液 pH 為 3.8。於反應後丟棄溶液。使具有氧化的織物之心軸於 1 升含 50 毫升乙二醇之冷 DI 水中清洗 30 分鐘。接著以水性 IPA(50/50)清洗 15 分鐘，接著以純 IPA 清洗 15 分鐘。於環境空氣中乾燥織物數小時。

接著如下述評估氧化的織物之止血效果。結果提供於表 5 中。

實施例 13：

水溶性醛氧化的甲基纖維素(AOMC)之製備：

將 100 克 5%甲基纖維素(MC, Ave. Mn 63kD，批號 #06827ES，自 Aldrich, Milwaukee, WI)水溶液合併 3 克過碘酸(Aldrich, Milwaukee, 53201)，且接著於黑暗中於環境溫度下攪拌 5 小時。將 1.5 毫升乙二醇添加至反應溶液且攪拌 30 分鐘。緩慢添加 2000 毫升丙酮至反應溶液中，以便使 AOMC 沉澱。使反應混合物靜置 20-30 分鐘，以便自固相分離液相。接著移除上層清液，並且將固相離心以便使固體沉澱。將固體沉澱物溶解於 100 分鐘 DI 水過夜，接著透析 72 小時。將最終濕混合物凍乾，以便形成海綿狀物/發泡物。

實施例 14：

水溶性醛氧化的羥乙基纖維素(AOHC)之製備：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明（40）

將 100 克 5%羥乙基纖維素(HEC, Ave. Mv; 720kD，批號#02808DU，自 Aldrich, Milwaukee, WI)水溶液合併 3 克過碘酸(Aldrich, Milwaukee, 53201)，且接著於黑暗中於環境溫度下攪拌 5 小時。將 1.5 毫升乙二醇添加至反應溶液且攪拌 30 分鐘。緩慢添加 2000 毫升丙酮至反應溶液中，以便使 AOHC 沉澱。使反應混合物靜置 20-30 分鐘，以便自固相分離液相。接著移除上層清液，並且將固相離心以便使固體沉澱。將固體沉澱物溶解於 100 分鐘 DI 水過夜，接著透析 72 小時。將最終濕混合物凍乾，以便形成海綿狀物/發泡物。

實施例 15：

AORC/HEC 多孔貼片製備：

將 1 克羥乙基纖維素(HEC，批號#GI01，自日本東京 TCI)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 HEC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1.3 克)置於結晶盤中之 HEC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。接著評估 AORC/HEC 貼片之止血效果如下。結果係提供於表 5 中。

實施例 16：

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（41）

AORC/CS 多孔貼片製備：

將 1 克纖維素硫酸酯(CS，批號#A013801301，自 ACROS Organics, New Jersey)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 CS 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1.3 克)置於結晶盤中之 CS 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

接著評估 AORC/CS 貼片之止血效果如下。結果係提供於表 5 中。

實施例 17：

AORC/MC 多孔貼片製備：

將 1 克甲基纖維素(MC, Ave. Mn 63kD，批號#06827ES，自 Aldrich, Milwaukee, WI)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 MC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1.3 克)置於結晶盤中之 MC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

接著評估 AORC/MC 貼片之止血效果如下。結果係提供於表 5 中。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（42）

實施例 18：

AORC/CMC-Na 多孔貼片製備：

將 1 克羧甲基纖維素之鈉鹽(CMC-Na，型式：7M8SF 批號# 77521，自 Aqualon, Wilmington, DE)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 Na-CMC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1.3 克)置於結晶盤中之 CMC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

接著評估 AORC/CMC-Na 貼片之止血效果如下。結果係提供於表 5 中。

實施例 19：

AORC/CMC-Na 多孔貼片製備：

將 1 克羧甲基纖維素之鈉鹽(CMC-Na，型式：7H4F 批號# 79673，自 Aqualon, Wilmington, DE)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 Na-CMC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1.3 克)置於結晶盤中之 CMC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（43）

接著評估 AORC/CMC-Na 貼片之止血效果如下。結果係提供於表 5 中。

實施例 20：

AORC/HEC 多孔貼片製備：

將 1 克羥乙基纖維素(HEC, Ave. Mv; 720kD，批號 #02808DU，自 Aldrich, Milwaukee, WI)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，將 10 克 HEC 溶液轉移至具直徑為 10 公分之結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1.3 克)置於結晶盤中之 HEC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

接著評估 AORC/HEC 貼片之止血效果如下。結果係提供於表 5 中。

實施例 21：

AORC/HEC/凝血酶多孔貼片製備：

將 1 克羥乙基纖維素(HEC, Ave. Mv; 720kD，批號 #02808DU，自 Aldrich, Milwaukee, WI)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，使用 20 克 MC 溶液以重組小玻璃瓶中之凝血酶(20,000 單位)。將 2.5 毫升混濁溶液轉移至結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1 克)置於結晶盤中之 HEC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（44）

分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

接著評估 AORC/HEC/凝血酶多孔貼片之止血效果如下。結果係提供於表 5 中。

實施例 22：

AORC/MC/凝血酶多孔貼片製備：

將 1 克甲基纖維素(MC, Ave. Mn 63kD，批號 #06827ES，自 Aldrich, Milwaukee, WI)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，使用 20 克 MC 溶液以重組小玻璃瓶中之凝血酶(20,000 單位)。將 2.5 毫升混濁溶液轉移至結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1 克)置於結晶盤中之 MC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

接著評估 AORC/MC/凝血酶多孔貼片之止血效果如下。結果係提供於表 5 中。

實施例 23：

AORC/AOMC/凝血酶多孔貼片製備：

將 1 克自實施例 13 之 AOMC 溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，使用 20 毫升 AOMC 溶液以重組小玻璃瓶中之凝血酶(20,000 單位)。將 2.5 毫升

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（45）

混濁溶液轉移至結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1 克)置於結晶盤中之 AOMC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

實施例 24：

AORC/AOHEC/凝血酶多孔貼片製備：

將 1 克如實施例 3 中合成之 AOHEC(MW=90kD，自 Aldrich)溶解於 99 克去離子水中。於聚合物完全溶解後，使用 20 毫升 AOHEC 溶液以重組小玻璃瓶中之凝血酶(20,000 單位)。將 2.5 毫升混濁溶液轉移至結晶盤中。將一片 AORC 織物(約 1 克)置於結晶盤中之 AOHEC 溶液上。於浸泡織物於溶液中 3 分鐘後，接著使盤中之濕織物凍乾過夜。非常具撓性的貼片形成。在真空下進一步於室溫乾燥貼片。

接著評估 AORC/AOHEC/凝血酶多孔貼片之止血效果如下。結果係提供於表 5 中。

實施例 25：

不同材料於豬脾臟切口模式之止血效能：

使用豬脾臟切口模式以進行不同材料之止血評估。將材料切割為 2.5 公分 X 1.5 公分矩形。以外科刀於豬脾臟上得到具深度為 0.3 公分之 1.5 公分直線切口。於

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（46）

施用測試物後，將指狀填塞施用至切口 2 分鐘。接著評估止血效果。每次使用額外施用指狀填塞 30 秒，直到達成完全止血為止。無法於 12 分鐘內提供止血之織物可視為不合格者。表 5 列出評估結果。

實施例 26：

不同材料於豬脾臟切口模式以填塞 30 秒之止血效能：

使用豬脾臟切口模式以進行不同材料之止血評估。將材料切割為 2.5 公分 X 1.5 公分矩形。以外科刀於豬脾臟上得到具深度為 0.3 公分之 1.5 公分直線切口。於施用測試物後，將指狀填塞施用至切口 30 秒。接著進行止血法評估。每次使用額外施用指狀填塞 30 秒，直到達成完全止血為止。表 5 列出評估結果。

表 5

AORC 為基礎的材料之止血效能

	2 分鐘填塞	30 秒填塞
樣品	達到止血之時間 (秒)	達到止血之時間 (秒)
實施例 12	187(n=11)	
實施例 15	370(n=2)	
實施例 16	308(n=2)	
實施例 17	285(n=1)	
實施例 18	582(n=2)	
實施例 19	120(n=3)	230(n=2)
實施例 20	187(n=11)	253(n=2)
實施例 21		73(n=3)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（47）

實施例22		30(n=3)
實施例24		47(n=3)
外科紗布陰性對照組	>720	>720

自結果所示，本發明之傷口敷料達到有效止血。特別地，當使用高分子量水溶性聚合物(CMC-Na 及 HEC)時，對應的貼片達到較佳止血時間。亦如結果所示，本發明具止血劑(即凝血酶)之傷口敷料結合於該處，俾達到甚至更快的止血時間。

實施例 27：

根據本發明 CORC/CMC-Na 傷口敷料之製備：

將 410 克 CMC 之鈉鹽(CMC-Na，自 Aqualon)溶解於 41 升無菌水中，且轉移至托盤。將一片此中所述之編織的 CORC 織物切割為 7 英吋 x 7 英吋(約 6 克)，且小心地置於盤中之 Na-CMC 溶液中，注意避免任何空氣氣泡陷入(Na-CMC 溶液：編織的 CORC 織物之比例為 15：1)。將織物浸泡於聚合物溶液中 1-3 分鐘。接著小心地提起飽和織物之一端(以最小拉伸)，且放置於撓性高密度聚乙烯支持板片(10 英吋 x 14 英吋 x 0.0133 英吋)上，俾使飽和織物邊緣與支持板片接合。將接合的邊緣固定在一起，並且使支持板片及織物以連續方式以固定速率一起向前，同時保持板片與織物間之入射角為 45 度或更小，俾自飽和織物產生充足的液壓至支持板片，以便移除任何可能變成陷於飽和織物與支持板片

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（48）

間之空氣氣泡。於飽和織物完全地轉移至支持板片上時，將具有飽和織物位於其間之支持板片放置於溫度約-50℃之 Usifroid (Model No-SMH1575，序號-16035)凍乾單元之架上。於支持板片上之冷凍飽和織物接著經歷完全凍乾循環。遍及織物具有大體上均勻分布的 Na-CMC 之撓性貼片形成。於包裝前使貼片於 50℃進一步乾燥 4 小時。

實施例 28：

ORC/CMC-Na 比較傷口敷料之製備：

將 410 克 CMC 之鈉鹽(CMC-Na，自 Aqualon)溶解於 41 升無菌水中，且轉移至塔盤。將一片此中所述之編織的 CORC 織物切割為 7 英吋 x 7 英吋(約 6 克)，且小心地置於盤中之 Na-CMC 溶液中，而未陷入任何空氣氣泡(Na-CMC 溶液：編織的 CORC 織物之比例為 15：1)。以聚合物溶液浸泡織物 1-3 分鐘以便使織物飽和。立即當織物飽和時，自容器及溶液提起織物，且手工地放在與實施例 27 中所用相同類型之撓性高密度聚乙烯支持板片(10 英吋 x 14 英吋 x 0.0133)上。將其上具有飽和織物之支持板片放置於溫度約-50℃之 Usifroid (Model No-SMH1575，序號-16035)凍乾單元之架上。於支持板片上之冷凍飽和織物接著經歷完全凍乾循環。具有受到陷入空氣氣泡產生的缺陷及於織物上具不均勻 Na-CMC 分布之撓性貼片形成。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（49）

實施例 29：

CORC/CMC-Na 比較傷口敷料之製備：

將 410 克 CMC 之鈉鹽(CMC-Na，自 Aqualon)溶解於 41 升無菌水中，且轉移至塔盤。將一片此中所述之編織的 CORC 織物切割為 7 英吋 x 7 英吋(約 6 克)，且小心地置於盤中之 Na-CMC 溶液中，而未陷入任何空氣氣泡(Na-CMC 溶液：編織的 CORC 織物之比例為 15：1)。浸泡織物 1-3 分鐘以便使織物受聚合物溶液飽和。立即當織物飽和時，自容器及溶液提起織物，且手工地轉移至撓性高密度聚乙烯薄膜上。將 HDPE 薄膜之飽和織物放置於溫度約 -50℃之 Usifroid (Model No-SMH1575，序號-16035)凍乾單元之架上。接著使薄膜(厚度小於 0.005 英吋)上之冷凍飽和織物經歷完全凍乾循環。具有陷入的空氣氣泡及通過編織的 CORC 織物具不均勻 Na-CMC 分布之非常具撓性的貼片形成。此外，由於薄膜於凍乾期間之不安定性，可注意到"線條"形式之缺陷。

實施例 30：

傷口敷料於豬脾臟切口模式之止血效能：

使用豬脾臟切口模式以進行根據實施例 27-29 製得的傷口敷料之止血評估(使用標準止血傷口敷料作為標

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（50）

準品)。將材料切割為 2.5 公分 X 1.5 公分矩形。以外科刀於豬脾臟上得到具深度為 0.3 公分之 1.5 公分直線切口。於施用測試物後，將指狀填塞施用至切口 2 分鐘。接著評估止血效果。每次使用額外施用指狀填塞 30 秒，直到達成完全止血為止。約 100%於 3 分鐘內達到止血之測試物可視為證實良好的止血功效。表 6 列出評估結果。

表 6

敷料之止血效能

試樣於期間內達到止血之百分比

樣品	0-3(分鐘)	4-7(分鐘)
Surgicel Nu-Knit®	0%	100%
實施例 27	100%	100%
實施例 28	0%	100%
實施例 29	0%	100%

自表 6 所示，藉根據本發明方法製備之止血傷口敷料提供更快速止血，而藉比較法製得者無法提供類似快速止血。

實施例 31：

水溶性低聚糖之分析方法：

將 150.0 毫克欲分析的經調節織物基板切割至尺寸為約 0.5" x 2"，且放置於試管中。使試管填充約 30 毫

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（51）

升蒸餾或去離子水，以及將塞子放在試管中。接著將試管貯存於 70℃約 17-18 小時。使基板樣品通過玻璃坩堝(具有較粗或中等孔隙度之燒結的盤狀物)過濾。含有水溶性低聚物之濾液經轉移至預稱重之鋁盤中且蒸發至乾燥。使殘餘物於含五氧化磷之乾燥器中冷卻以及秤重。使用下式計算水溶性低聚糖含量：

%水溶性低聚糖含量=[(Bf)/Wt] x 100

其中 Bf 為水溶性低聚糖(濾液)重量，且 Wt 為殘餘物與濾液之總重量。

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（52）

圖式簡單說明

圖 1 為比較的傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 2 為比較的傷口敷料之第一表面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 3 為比較的傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 4 為比較的傷口敷料之第一表面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 5 為比較的傷口敷料之第二相對面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 6 為本發明傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 7 為本發明傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X150)。

圖 8 為本發明傷口敷料之第一表面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 9 為本發明傷口敷料之第二相對面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 10 為本發明傷口敷料橫斷面之掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 11 為本發明傷口敷料之第一表面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

圖 12 為本發明傷口敷料之第二相對面的掃描電子顯微照相圖(X75)。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（53）

圖 13 為自聚合物溶液傳送飽和織物至傳送支持構件之頂視平面圖。

圖 14 為傳送自聚合物溶液之飽和織物至傳送支持構件之前正視圖。

圖 15 為傳送自聚合物溶液之飽和織物至傳送支持構件之前正視圖。

圖 16a 為根據本發明方法製得的傷口敷料之第一表面的平面圖。

圖 16b 為根據本發明方法製得的傷口敷料之第二表面的平面圖。

圖 16c 為根據本發明方法製得的傷口敷料沿著視線 16C-16C 之放大局部側視圖。

圖 17a 為藉比較方法製得的傷口敷料之第一表面的平面圖。

圖 17b 為藉比較方法製得的傷口敷料之第二表面的平面圖。

圖 17c 為藉比較方法製得的傷口敷料沿著視線 17C-17C 之放大局部側視圖。

圖 18a 為藉比較方法製得的傷口敷料之第一表面的平面圖。

圖 18b 為藉比較方法製得的傷口敷料之第二表面的平面圖。

圖 18c 為藉比較方法製得的傷口敷料沿著視線 18C-18C 之放大局部側視圖。

圖 19a 為比較的傷口敷料之第一表面的平面圖。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（54）

圖 19b 為比較的傷口敷料之第二表面的平面圖。

圖 19c 為比較的傷口敷料沿著視線 19C-19C 之放大局部側視圖。

圖 20 為本發明含織物之傷口敷料之第一表面的平面圖。

圖 21 為如圖 20 所示之本發明傷口敷料之分離元件的透視圖。

圖式之代號說明

10 織物
12 纖維
14 纖維束
20 織物
22 第一表面
23 纖維
24 第二表面
26 聚合物
27 無損傷的層
28 空隙
29 裂縫
30 織物
32 表面
33 編織纖維
34 相對表面
36 聚合物

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

五、發明說明（55）

40 織物

42 表面

43 編織纖維

44 相對表面

46 聚合物

50 傷口敷料

52 表面

54 表面

60 容器

62 聚合物溶液

64 飽和織物

66 支持構件

64A 織物最近端

64B 織物末端

68 入射角

72 聚合物

74 缺陷

78 表面

79 表面

80 織物

82 聚合物增層

84 缺陷

85 缺陷

86 織物

88 表面

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（56）

89 表面

90 織物

92 貼片、聚合物增層

94 缺陷

96 織物

98 表面

99 表面

100 傷口敷料

代表圖(第 20 圖)之代號說明

100 傷口敷料

102 貼片

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：止血傷口敷料及其製造方法(二)）

本發明關於一種止血傷口敷料，其係利用製自羧酸系氧化纖維素及含有第一表面及相對於該第一表面的第二表面之纖維狀織物基板，該織物具有有效用作止血劑之撓性、強度及孔隙度，且該止血傷口敷料進一步具有實質上均勻地分布於該第一及第二表面上且遍及該織物之多孔聚合基質，該聚合基質係由可生物相容的水溶或水可溶脹纖維素聚合物製得，其中於該聚合基質分布於該織物基板上且遍及該織物基板前，該織物基板含有約3重量%或更多之水溶性低聚糖。

英文發明摘要（發明之名稱：Hemostatic wound dressings and methods of making same）

The present invention is directed to a hemostatic wound dressing that utilizes a fibrous, fabric substrate made from carboxylic-oxidized cellulose and containing a first surface and a second surface opposing the first surface, the fabric having flexibility, strength and porosity effective for use as a hemostat; and further having a porous, polymeric matrix substantially homogeneously distributed on the first and second surfaces and through the fabric, the porous, polymeric matrix being made of a biocompatible, water-soluble or water-swellable cellulose polymer, wherein prior to distribution of the polymeric matrix on and through the fabric, the fabric contains about 3 percent by weight or more of water-soluble oligosaccharides.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

六、申請專利範圍

1.一種止血傷口敷料，其包含：

織物基板，該織物基板包含第一表面及相對於該第一表面之第二表面，該織物包含纖維且具有有效用作止血劑之性質，該織物包含可生物相容的羧酸系氧化纖維素；及

多孔聚合基質，係實質上均勻地分布於該第一及第二表面上且遍及該織物，該多孔聚合基質包含可生物相容的水溶或水可溶脹纖維素聚合物，

其中於該聚合基質分布於該織物基板上且遍及該織物基板前，該織物基板含有約 3 重量%或更多之水溶性低聚糖。

2.如申請專利範圍第 1 項之傷口敷料，其中該織物包含羧酸系氧化的再生纖維素。

3.如申請專利範圍第 2 項之傷口敷料，其中該水溶或水可溶脹纖維素係選自由甲基纖維素、羥烷基纖維素、羧甲基纖維素之鹽類、羧甲基纖維素及羧乙基纖維素組成之群。

4.如申請專利範圍第 2 項之傷口敷料，其中該多孔聚合基質包含羧甲基纖維素鈉。

5.如申請專利範圍第 2 項之傷口敷料，其中該織物含有約 3 至約 30 重量%之該水溶性低聚糖。

6.如申請專利範圍第 4 項之傷口敷料，其中該織物含有約 8 至約 20 重量%之該水溶性低聚糖。

7.如申請專利範圍第 4 項之傷口敷料，其中該織物含有約 9 至約 12 重量%之該水溶性低聚糖。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

六、申請專利範圍

8.如申請專利範圍第 1 項之傷口敷料，其中該水溶或水可溶脹纖維素對該織物之重量比係為約 1:99 至約 20:80。

9.如申請專利範圍第 4 項之傷口敷料，其中該羧甲基纖維素鈉對該織物之重量比係為約 3:97 至約 10:90。

10.如申請專利範圍第 1 項之傷口敷料，其中該織物含有約 3 至約 20 重量%之水。

11.如申請專利範圍第 4 項之傷口敷料，其中該織物含有約 7 至約 13 重量%之水。

12.一種製造傷口敷料之方法，其包含：

提供具有水溶或水可溶脹纖維素聚合物實質上溶解於其中之溶液，

提供具有表面及相對於該第一表面之第二表面之織物，該織物包含纖維且具有有效用作止血劑之撓性、強度及孔隙度，該織物基板包含羧酸系氧化纖維素及約 3 重量%或更多之水溶性低聚糖，

於有效以實質上均勻地分布於該第一及第二表面上且遍及該織物之條件下，使該溶液與該織物接觸，

凍乾具有溶液分布於該第一及第二表面上且遍及其間之該織物，藉以提供包含該水溶或水可溶脹纖維素聚合物均勻地分布於該第一及第二表面上且遍及該織物之多孔聚合基質。

13.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該織物包含羧

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

酸系氧化的再生纖維素。

14.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該水溶或水可溶脹纖維素係選自由甲基纖維素、羥烷基纖維素、羧甲基纖維素之鹽類、羧甲基纖維素及羧乙基纖維素組成之群。

15.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該多孔聚合基質包含羧甲基纖維素鈉。

16.如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該織物含有約 3 至約 30 重量%之該水溶性低聚糖。

17.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該織物含有約 8 至約 20 重量%之該水溶性低聚糖。

18.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該織物含有約 9 至約 12 重量%之該水溶性低聚糖。

19.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該水溶或水可溶脹纖維素對該織物之重量比係為約 1:99 至約 20:80。

20.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該羧甲基纖維素鈉對該織物之重量比係為約 3:97 至約 10:90。

21.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該織物含有約 3 至約 20 重量%之水。

22.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該織物含有約 7 至約 13 重量%之水。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210×297公釐）

圖 1

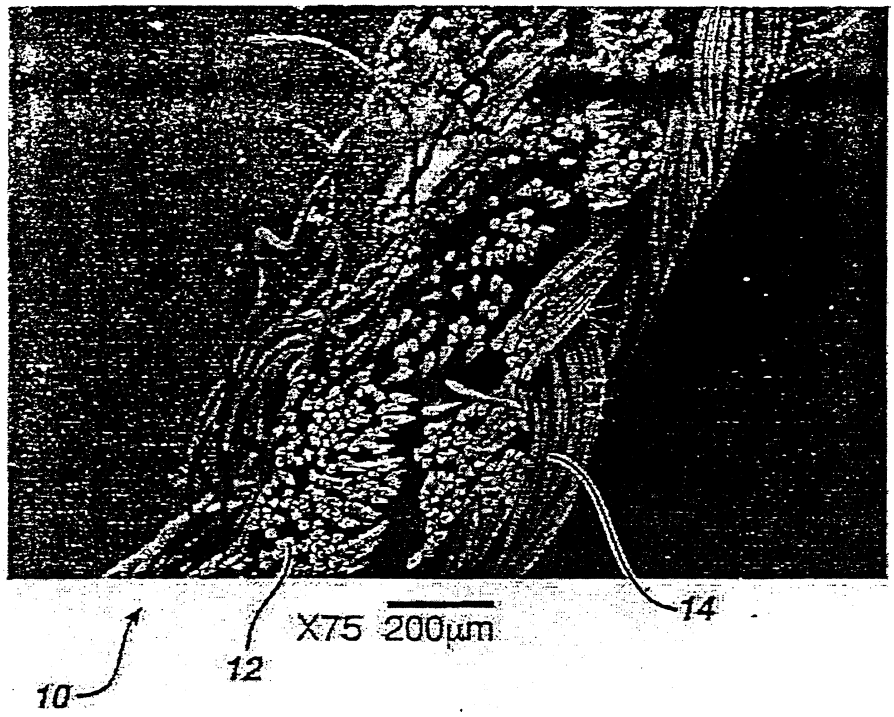


圖 2

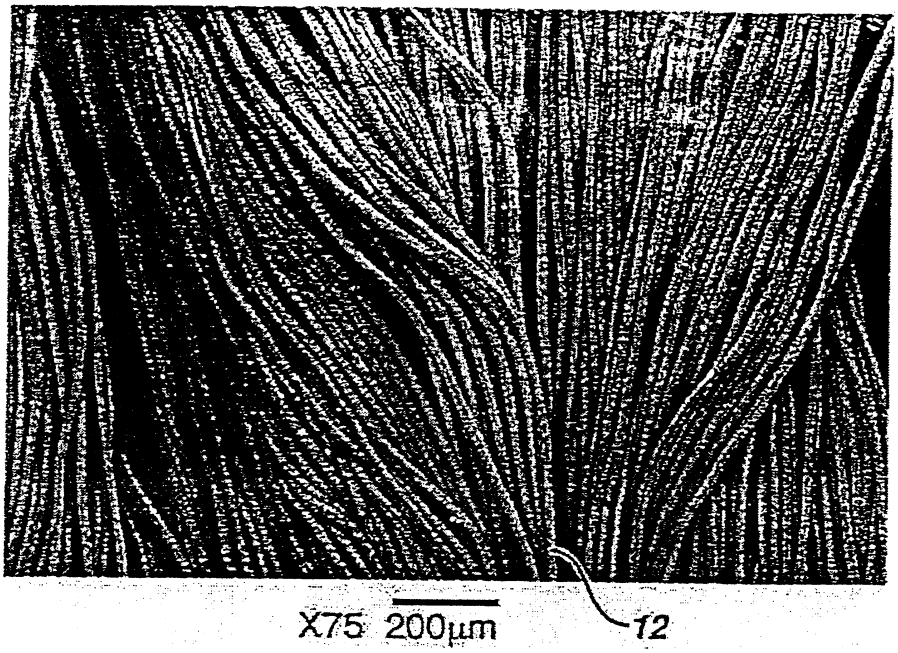


圖 3

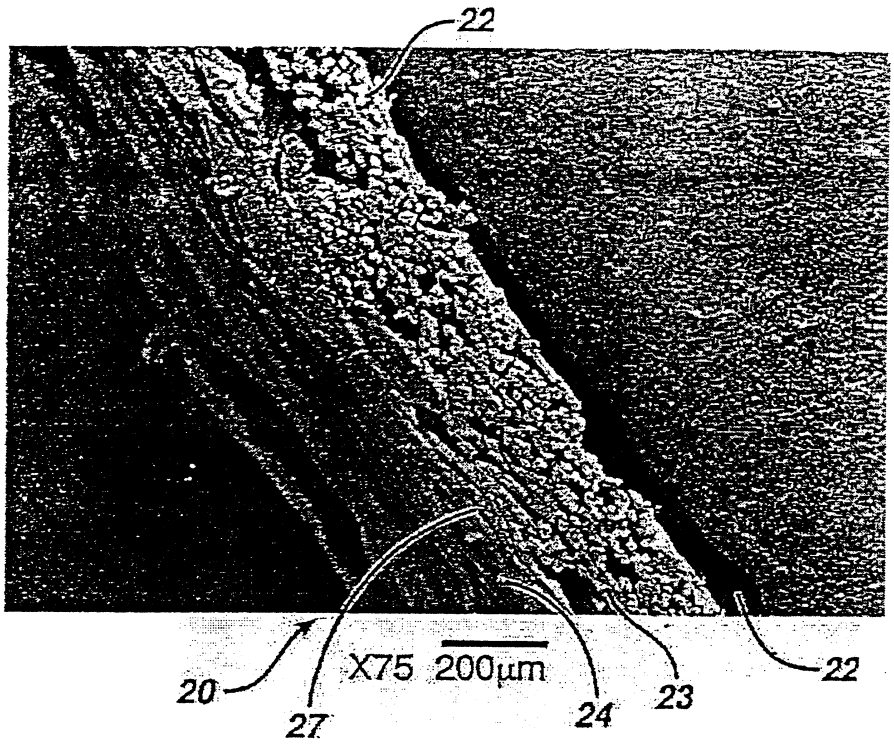


圖 4

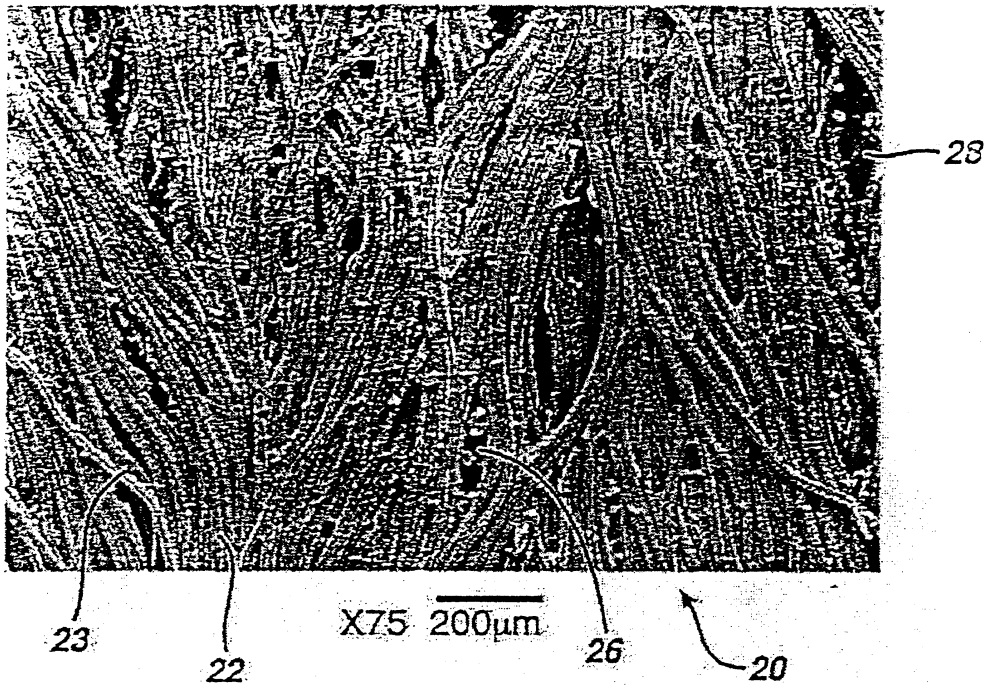


圖 5

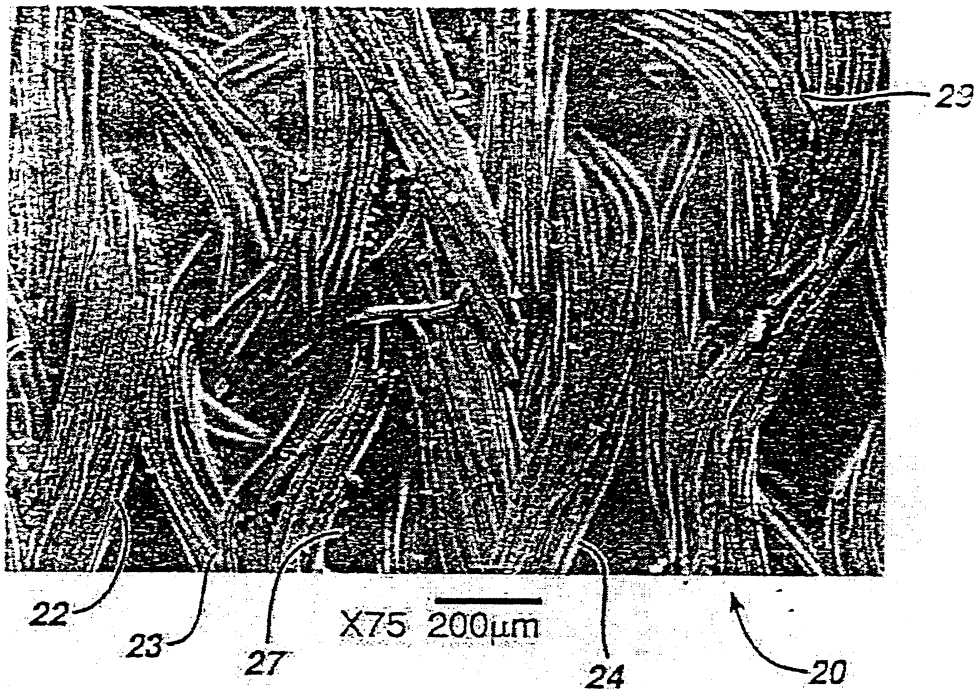


圖 6

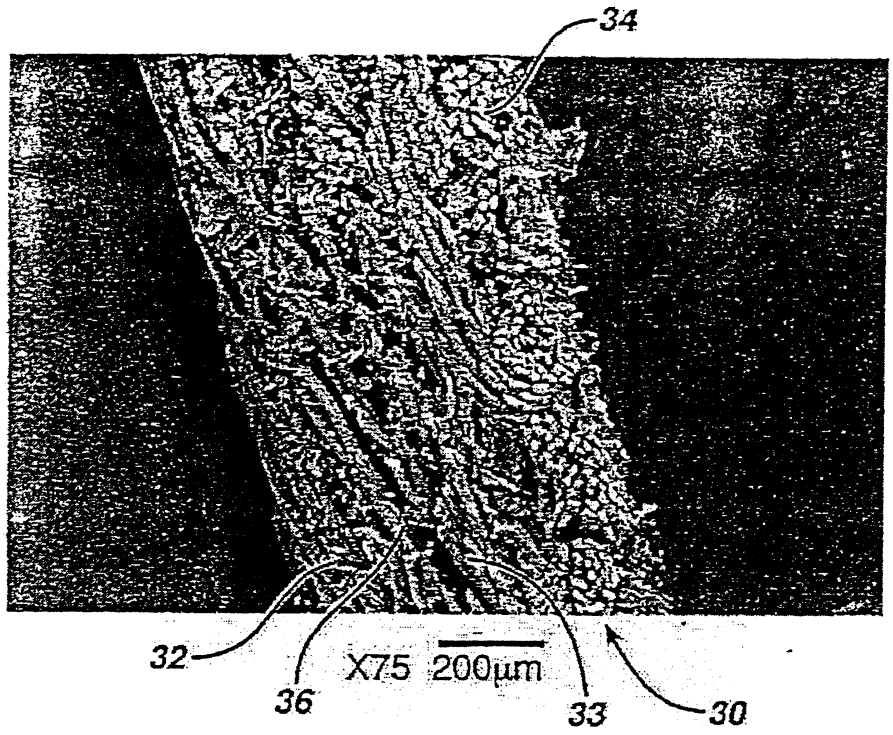


圖 7

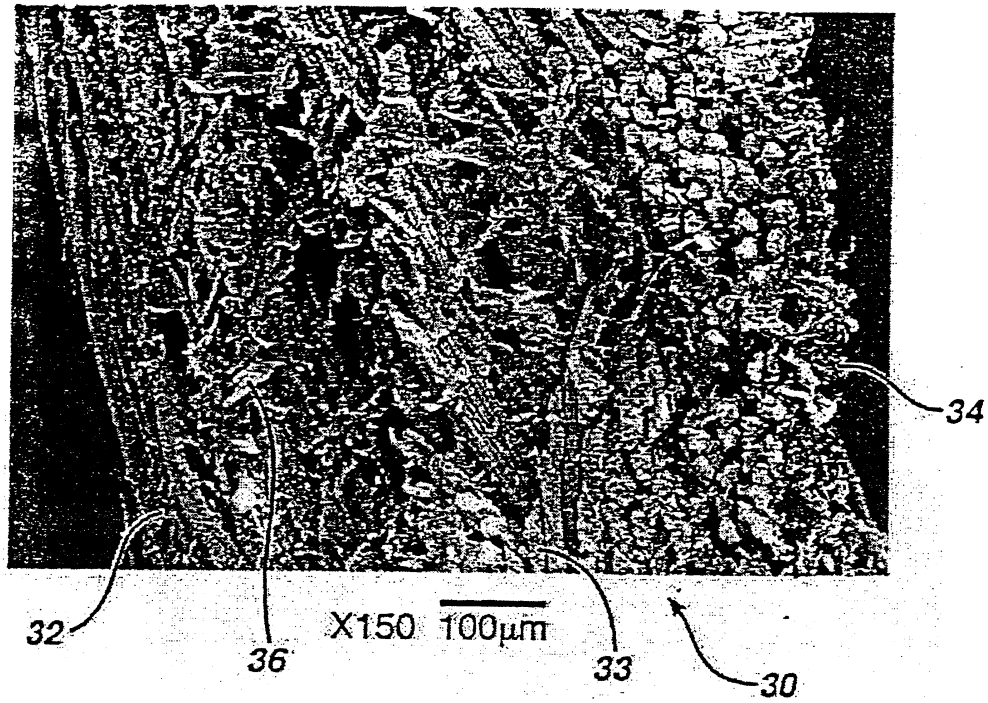


圖 8

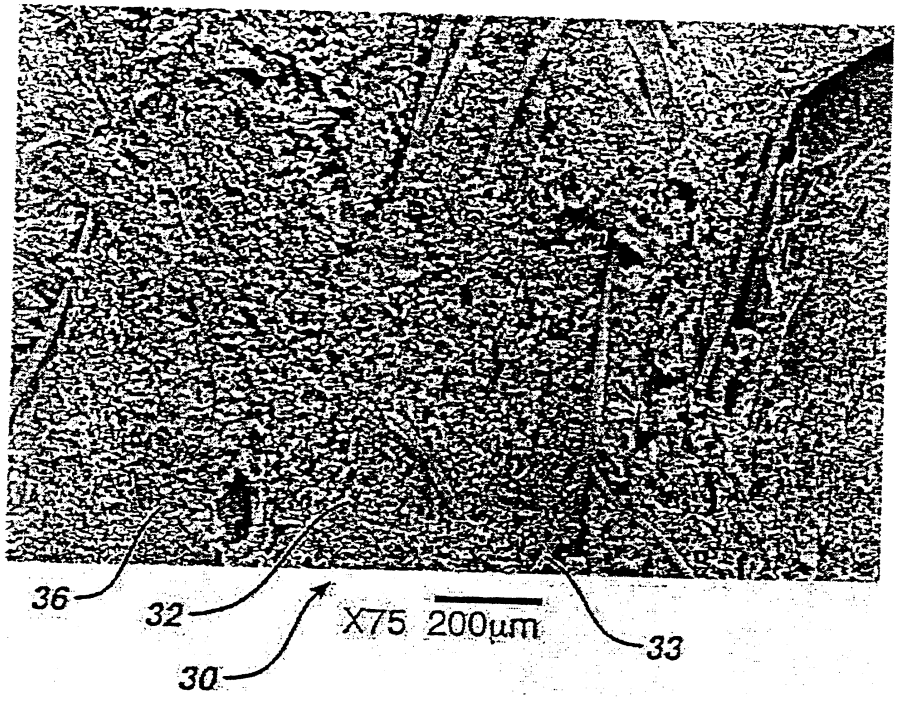


圖 9

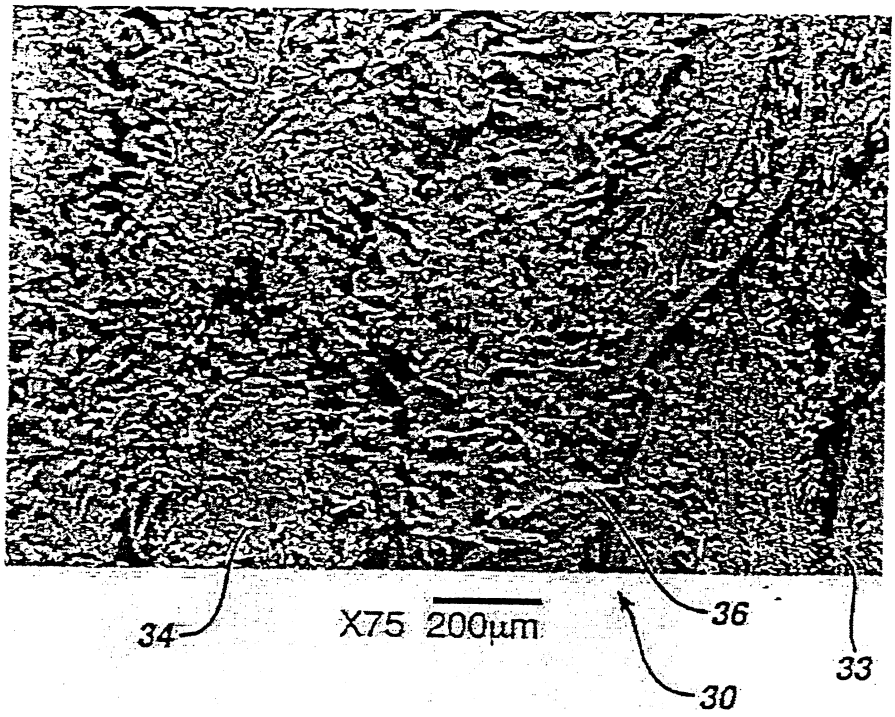


圖 10

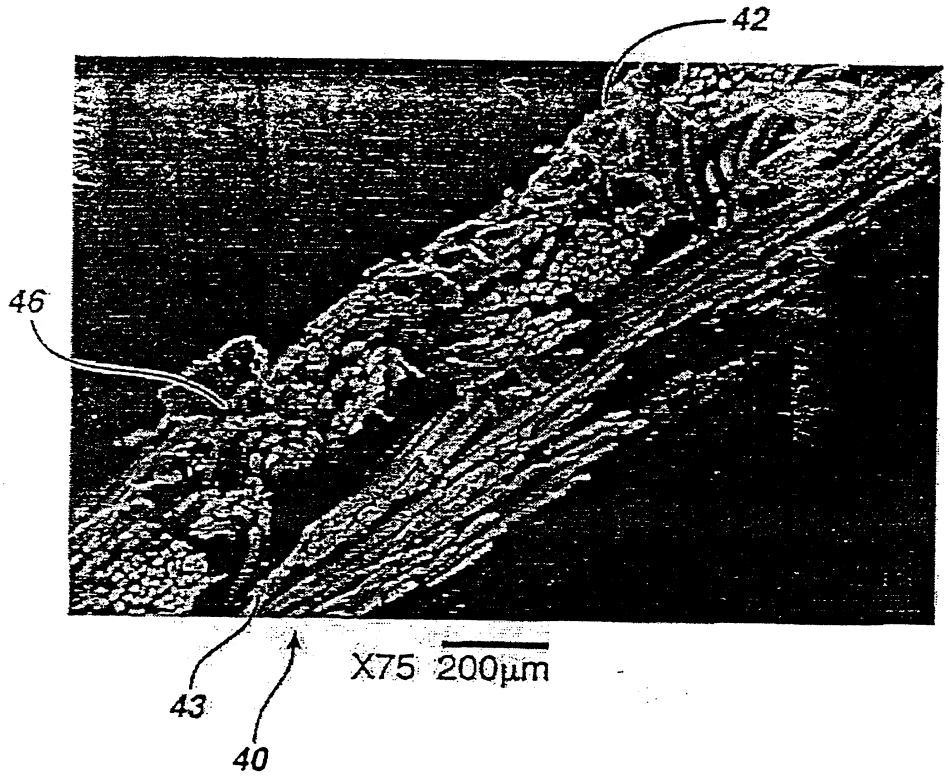


圖 11

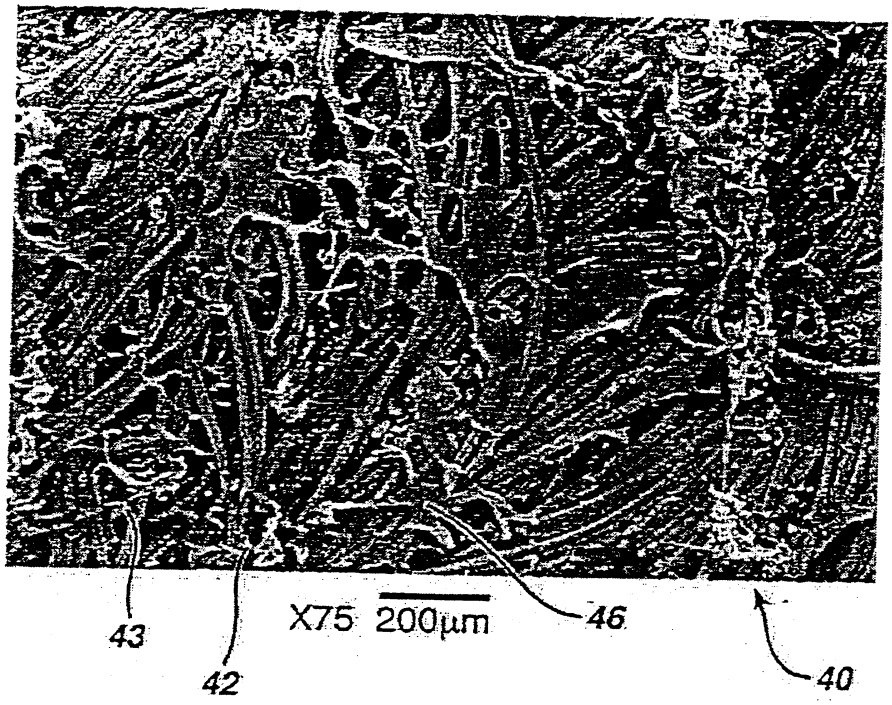


圖 12

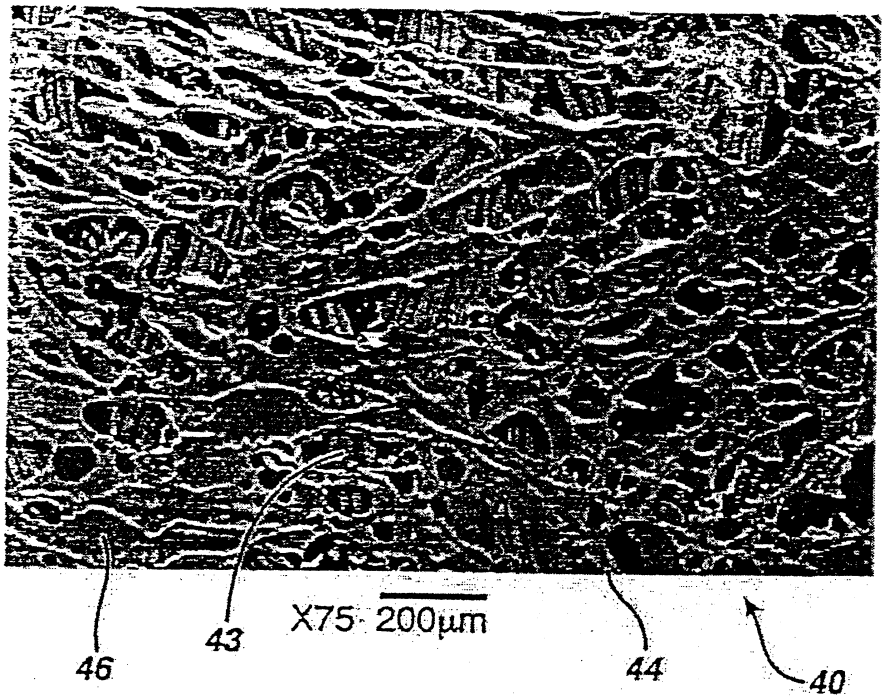


圖 13

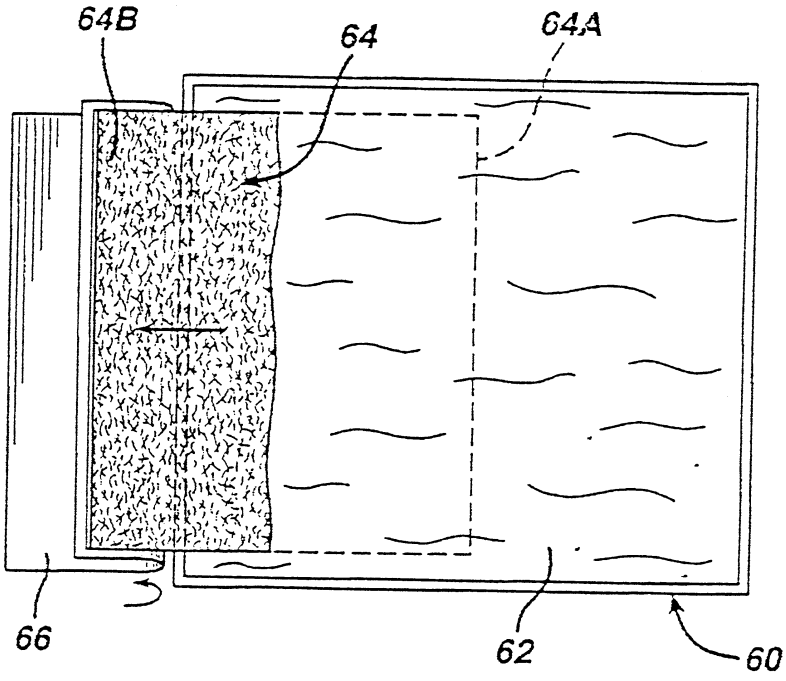


圖 14

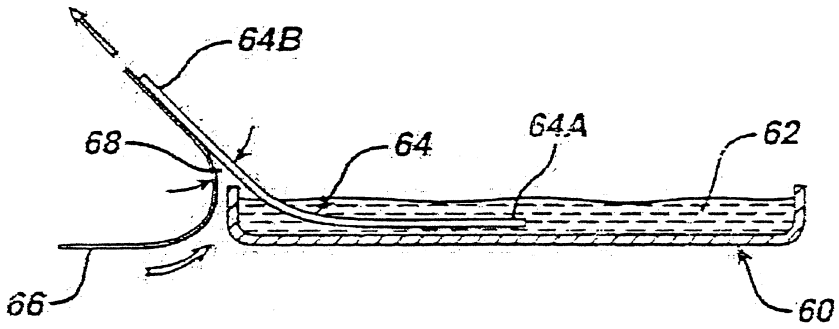


圖 15

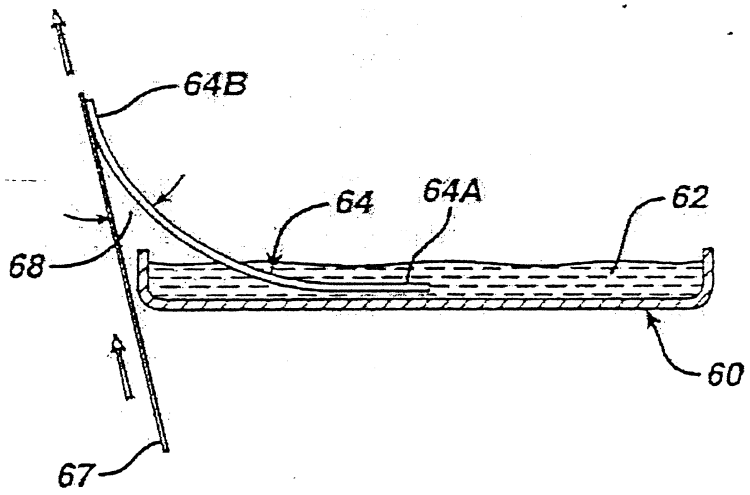


圖 16a

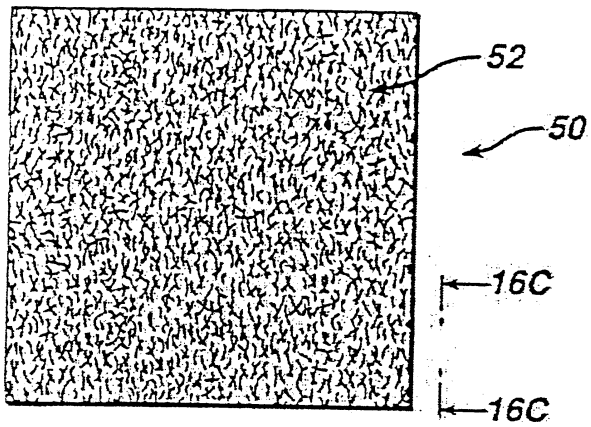


圖 16b

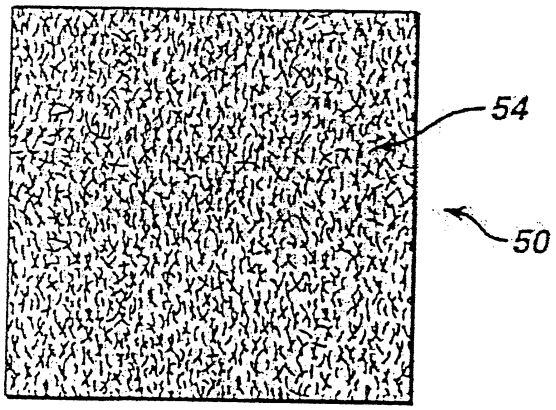


圖 16c

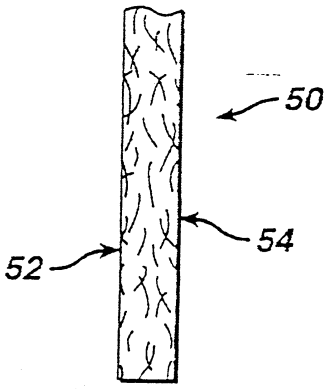


圖 17a

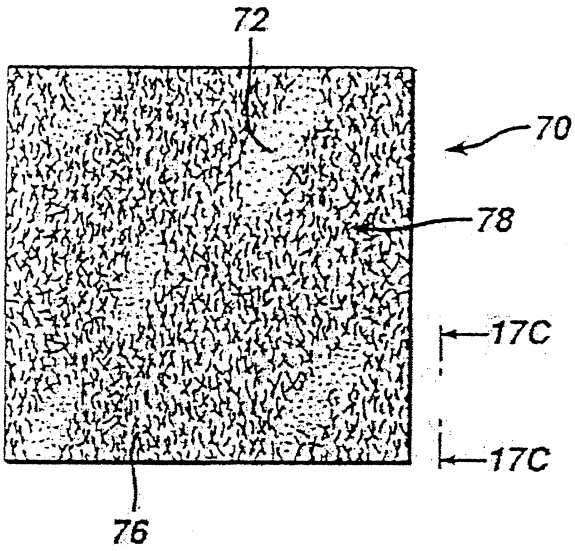


圖 17b

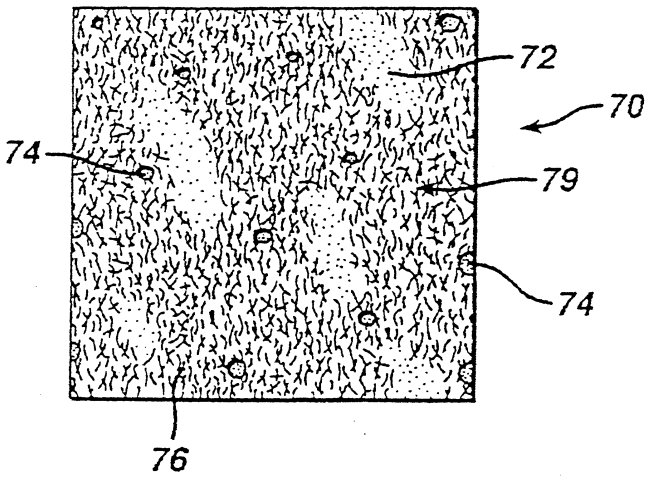


圖 17c

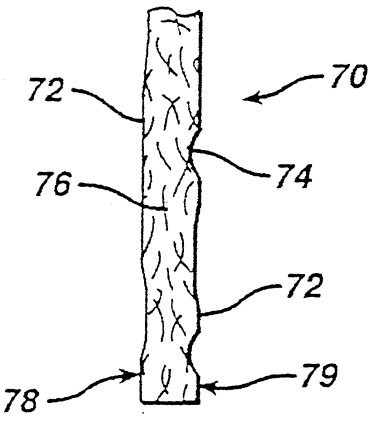


圖 18a

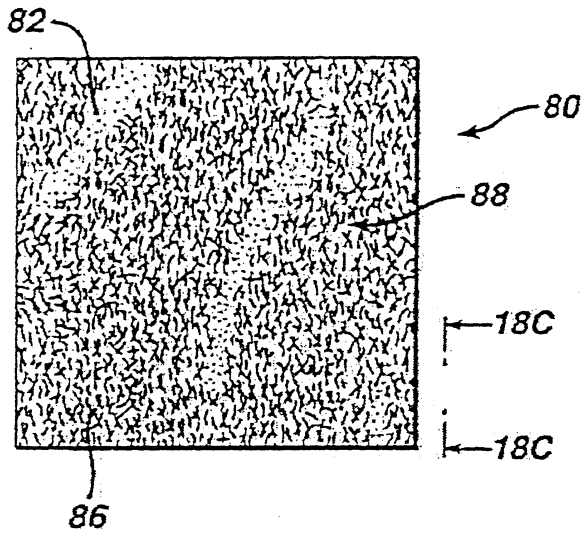


圖 18b

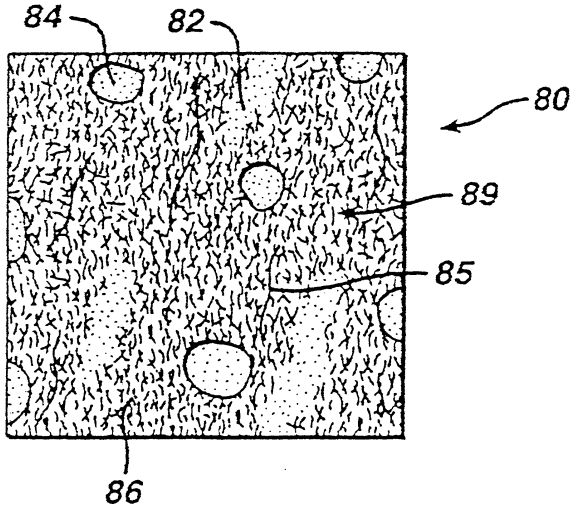


圖 18c

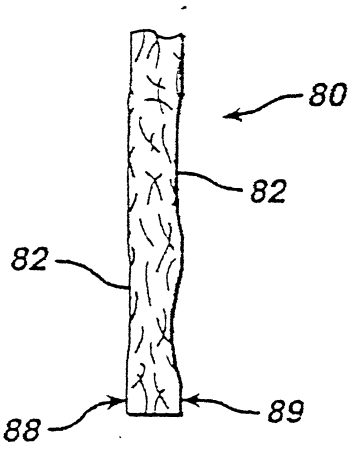


圖 19a

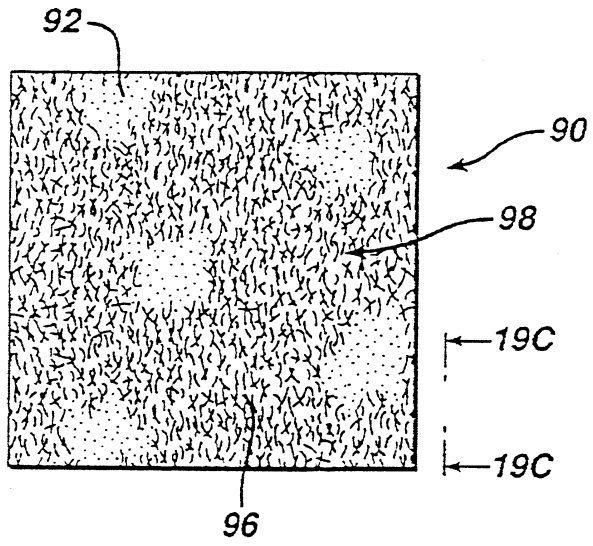


圖 19b

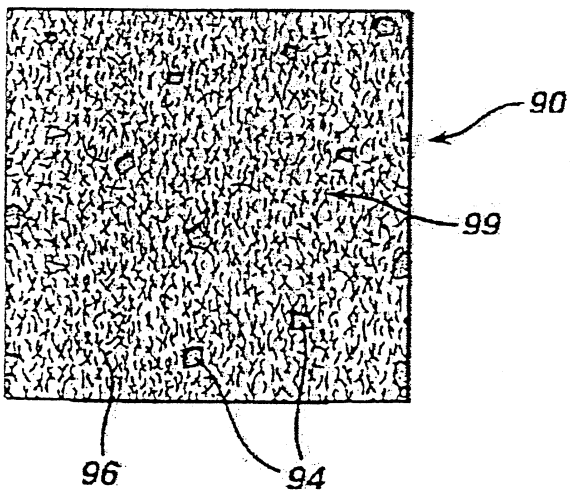


圖 19c

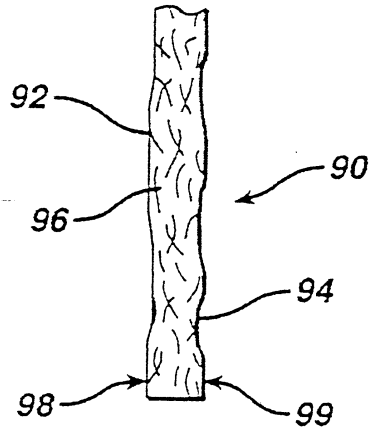


圖 20

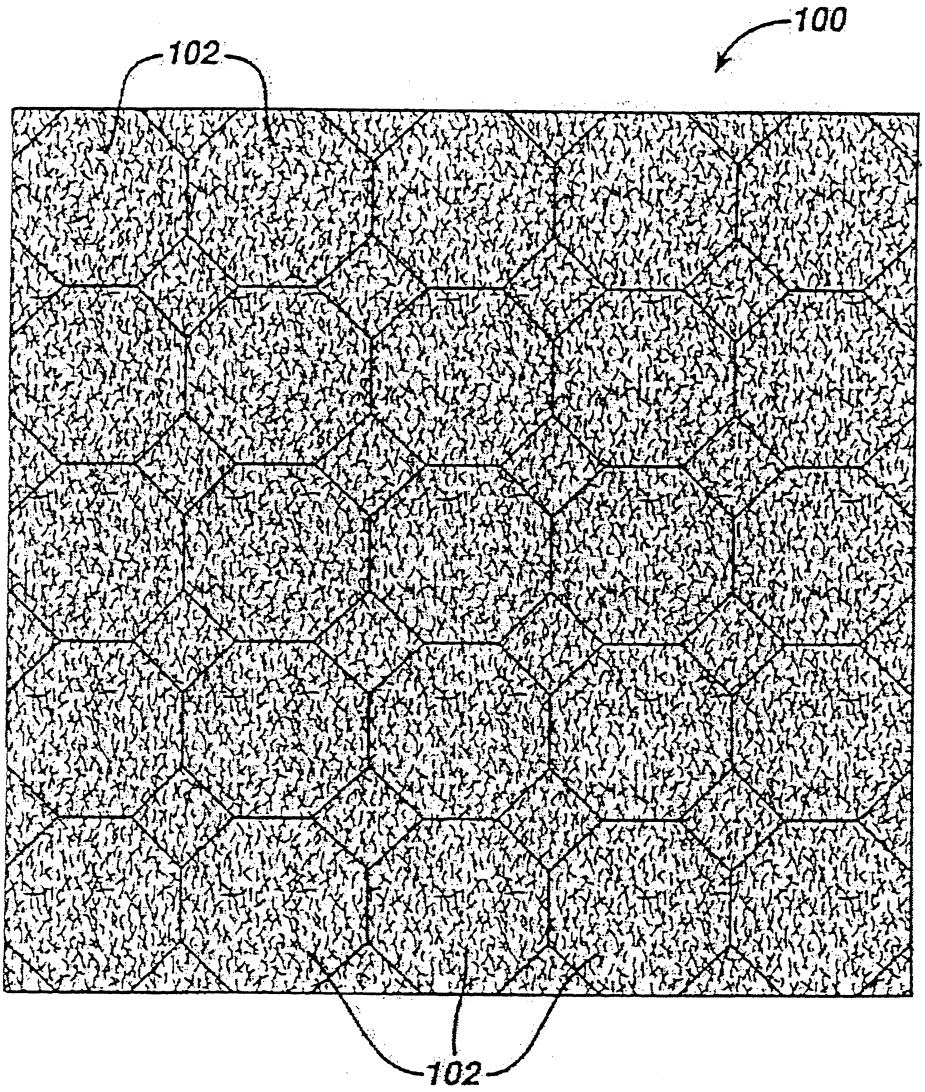
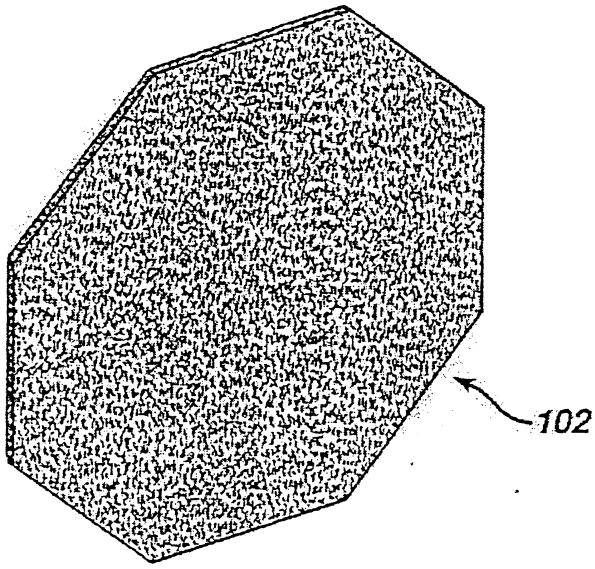


圖 21



(一)、本案指定代表圖爲：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無