(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2005-503237
(P2005-503237A)
(43)公表日　平成17年2月3日(2005.2.3)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
A61F 13/00	A61F 13/00	300	4F100
B32B 7/04	A61F 13/00	301C	
	A61F 13/00	301G	
	B32B 7/04		

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 41 頁）

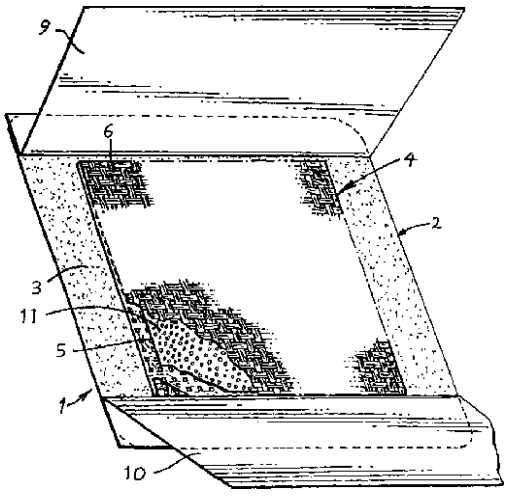
(21)出願番号	特願2003-530185(P2003-530185)
(86)(22)出願日	平成14年9月26日(2002.9.26)
(85)翻訳文提出日	平成16年3月26日(2004.3.26)
(86)国際出願番号	PCT/GB2002/004361
(87)国際公開番号	WO2003/026544
(87)国際公開日	平成15年4月3日(2003.4.3)
(31)優先権主張番号	0123280.0
(32)優先日	平成13年9月27日(2001.9.27)
(33)優先権主張国	英国(GB)

(71)出願人　598010953
ジョンソン・アンド・ジョンソン・メディカル・リミテッド
Ｊｏｈｎｓｏｎ　＆　Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｌｔｄ.
イギリス国、エジンバラ・イーエイチ２・４エヌエイチ、クイーン・ストリート・６８－７３、アースカイン・ハウス
Ｅｒｓｋｉｎｅ　Ｈｏｕｓｅ，６８－７３　Ｑｕｅｅｎ　Ｓｔｒｅｅｔ，Ｅｄｉｎｂｕｒｇｈ　ＥＨ２　４ＮＨ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍ
(74)代理人　100066474
弁理士　田澤　博昭

最終頁に続く

(54)【発明の名称】孔の滲出液依存性の拡張機能を備えた治療用傷包帯

(57)【要約】
一定の傷対向用面部および当該傷対向用面部と反対側の一定の後面部を有していて、傷の滲出液の存在下に開口または拡張する孔を内部に有している一定の傷接触用のシート、および当該支持シートの後面部の背部に配置されている１種類以上の治療剤を含有している複数の粒子を備えており、これらの粒子が上記孔が傷の滲出液の存在下に開口または拡張している時に当該孔を通して上記シートの傷対向面部に通過可能である傷用包帯。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
傷用包帯において、
一定の傷対向用面部および当該傷対向用面部と反対側の一定の後面部を有していて、傷の滲出液の存在下に開口または拡張する孔を内部に有している一定の傷接触用のシート、および
前記支持シートの後面部の背部に配置されている１種類以上の治療剤を含有している複数の粒子を備えており、これらの粒子が前記孔が傷の滲出液の存在下に開口または拡張している時に当該孔を通して前記シートの傷対向面部に通過可能である傷用包帯。
【請求項２】
前記傷接触用のシートが一定の比較的に水膨潤性の低い層に貼り合わされている一定の水膨潤性の材料の層を含む一定の孔あけ処理した積層体であり、これにより、傷の滲出液の存在下におけるそれぞれの孔あけ処理した層の異なる膨潤性により前記孔が開口する請求項１に記載の傷用包帯。
【請求項３】
前記傷接触用のシートが孔を開口するために傷の流体中において崩壊する一定の材料により少なくとも部分的に塞がれている孔を有している一定の孔あけ処理した層を含む請求項１に記載の傷用包帯。
【請求項４】
前記傷の流体中において崩壊する材料が一定の水に可溶性の高分子を含む請求項３に記載の傷用包帯。
【請求項５】
前記傷の流体中において崩壊する材料が酸性条件下において２５℃で水に実質的に不溶性であるが、中性またはアルカリ性の条件下において２５℃で水に実質的に可溶性の一定のｐＨ感応性の材料を含む請求項３または４に記載の傷用包帯。
【請求項６】
前記傷の流体中において崩壊する材料が中性条件下において２５℃で水に実質的に不溶性であるが、傷の流体中に存在している１種類以上の活性な物質の作用により崩壊する一定の崩壊性の材料を含む請求項３，４または５に記載の傷用包帯。
【請求項７】
前記崩壊性の材料がエラスチン、フィブロネクチン、コラーゲン、架橋したゼラチン、フィブリノゲン、カゼイン、ヒアルロネート、プラスミノゲン、フィブリン、酸化セルロース、ポリラクチド／ポリグリコリドのコポリマー、およびこれらの混合物から成る群から選択される一定の物質を含む請求項６に記載の傷用包帯。
【請求項８】
前記傷接触用のシートが水膨潤性のヒドロゲル組成物の一定の孔あけ処理した層により形成されており、これにより、このヒドロゲルの傷の流体に対する曝露時における膨潤により前記孔が拡張する請求項１に記載の傷用包帯。
【請求項９】
前記粒子が約１０乃至約２００のメッシュ寸法の一定のメッシュにより保持される請求項１乃至８のいずれかに記載の傷用包帯。
【請求項１０】
前記粒子が約１乃至約３の一定のアスペクト比を有している請求項１乃至９のいずれかに記載の傷用包帯。
【請求項１１】
前記粒子が実質的に球形である請求項１０に記載の傷用包帯。
【請求項１２】
前記粒子が約０．０５ｍｍ乃至約１ｍｍの範囲内の一定の最大寸法を有している請求項１乃至１１のいずれかに記載の傷用包帯。
【請求項１３】

前記粒子が傷の流体中における前記治療剤の持続された放出を行なう請求項１乃至１２のいずれかに記載の傷用包帯。
【請求項１４】
前記粒子が前記治療剤を内部に分散または包容している一定の生体侵食性の物質を含む請求項１乃至１３のいずれかに記載の傷用包帯。
【請求項１５】
前記生体侵食性の物質が種々のタンパク質、多糖類、生体崩壊性の合成ポリマー、グリコスアミノグリカン、およびこれらの混合物から成る群から選択される請求項１４に記載の傷用包帯。
【請求項１６】
前記治療剤が種々の防腐薬、抗生物質、鎮痛薬、ステロイドおよび増殖因子から選択される請求項１乃至１５のいずれかに記載の傷用包帯。
【請求項１７】
無菌状態であり、一定の微生物に対して不透過性の容器の中に包装されている請求項１乃至１６のいずれかに記載の傷用包帯。
【発明の詳細な説明】
【発明の内容の開示】
【０００１】
本発明は一定の傷に１種類以上の治療剤の制御された配給を行なうことのできる傷用包帯に関連している。
【０００２】
一定の傷により生成される傷の流体（滲出液）の量および組成はその傷の種類および傷の治癒の経過により決まる。例えば、外科的な傷は放出量が相当である間の数日間における一定の急性の炎症期を有しており、この期間を過ぎると、その滲出液の生成は急激に減少することが予想できる。潰瘍等のような慢性の傷は増加した量のプロテアーゼ酵素を含有している流体の傷を生成する。感染性の傷は一般に非感染性の傷よりも実質的に多い量の滲出液を生成し、この傷の流体の組成は異なっている。また、火傷は特徴のある性質を有する多量の傷の滲出液を生成する。
【０００３】
バクテリアによる傷の感染はその治癒の過程を遅らせ、この理由は、これらのバクテリアがその傷の治癒に不可欠である活性を有する種々のマクロファージおよび線維芽細胞に対して栄養素および酸素に関して競合するためである。このような感染はバクテリアが宿主の抵抗の全身系のおよび局所的な種々の因子を支配した時に生じる。それゆえ、この感染は侵入するバクテリアに偏っている一定の分布状態の宿主／バクテリアの平衡関係を示している。さらに、この状態は一定の全身系の腐敗に対する応答を導き出して、その傷の治癒に関連する多数の過程を示す。最終的に、このような感染は一定の長い炎症期すなわち遅い治癒過程を生じる可能性があり、その傷のさらなる壊死を生じる可能性がある。この治癒過程における顆粒化期は上記の感染が静まった後にのみ開始する。
【０００４】
慢性的に汚染されている傷は全て組織のバクテリアの微生物叢を含んでいる。これらのバクテリアは患者に対して固有である場合もあり、その傷に対して外因性であることも考えられる。閉鎖、すなわち、最終的な傷の治癒はそのバクテリアの微生物叢の量を制御するための一定の医者の能力による場合が多い。
【０００５】
臨床医が可能な限り初期の段階において傷の感染に対して対応できれば、その感染は種々の抗生物質の使用を必要とする場合に比べて局所的に治療することが可能になる。このことはまた臨床的な介入／入院の必要性を減少することになり、種々の抗生物質の使用および別の感染の合併症を減少することにもなる。
【０００６】
バクテリアの感染を確認するための現在における方法は一定の傷のにおいおよび外観にお

ける判断に主に依存している。また、経験により、赤味または痛み等のような特定の化学的な徴候により一定の傷の中における感染を確認することが可能になる。一部の臨床医は種々のスワブを採用しており、これらのスワブはその後において特定の微生物を確認するために実験室内において培養されるが、この技法は時間を必要とする。

【０００７】

また、痛みが種々の感染した慢性の傷に伴う。生物化学的に言えば、痛みは傷の領域内における種々のキニン（ブラジキニン等）の一定の増加がある場合に経験される。これらのキニンはキニノーゲンのタンパク質分解能力の低下により生成され、この現象を引き起こすプロテアーゼはカリクレインである。また、このカリクレインは組織プラスミノゲン賦活剤（ｔ－ＰＡ）の生成を刺激する。

【０００８】

また、種々の抗菌性の傷用包帯を供給することも知られている。例えば、一定の液体透過性の傷接触層、一定の中間の吸収剤層、および一定の外側の液体不透過性の支持層を有しているこのような包帯が知られており、この場合に、これらの層の１個以上が一定の抗菌剤を含有している。例えば、欧州特許出願第０５９９５８９号（EP-A-0599589）は一定の高分子ヒドロコロイドの傷接触層、一定の吸収剤層、およびこれらの傷接触層および吸収剤層の中間にある一定の連続的な微孔質シートを有する多層型の傷用包帯を記載している。さらに、この吸収剤層は傷の中に拡散できる一定の低分子量の抗菌剤を含有している。

【０００９】

これまでの治療用の（例えば、抗菌性の）傷用包帯はその治療剤の放出が治療する傷の状況に対して比較的に対応していないという欠陥を有している。このことは全く不要の薬物が傷の治癒の過程に介入する可能性があるために望ましくない。すなわち、抗菌性の傷用包帯の場合において、不要な薬物は種々の耐性の微生物を生じる可能性がある。

【００１０】

従って、一定の臨床的な必要性がある場合にのみ種々の傷に抗菌剤および／または痛みの軽減剤等のような種々の治療剤を選択的に放出する一定の傷治療用の装置に対する必要性が存在している。このような装置は深刻な臨床的な症状または傷の慢性状態が始まる前の適当な治療（例えば、一定の局所的な抗菌治療）による初期的な介入を行なうことができると考えられる。

【００１１】

本発明は一定の傷用包帯を提供しており、この包帯は一定の傷対向面部および当該傷対向面部と反対側の一定の支持面部を有しており、傷の滲出液の存在下に開口または拡張する孔を内部に有している一定の傷接触用のシート、および当該支持シートの支持面部の後部に配置されている１種類以上の治療剤を含有している複数の粒子を備えており、この場合に、これらの粒子は上記孔が傷の滲出液の存在下に開口または拡張する時にこれらの孔を通過して上記シートの傷対向面部まで移動することが可能である。

【００１２】

上記孔あけ処理したシートは傷の滲出液の存在下に開口または拡張する複数の孔を備えている。このことは比較的に高い滲出速度において上記シートを通過する増大した液体の透過性を提供しており、これにより、上記包帯の下部における流体の蓄積を回避できる。また、このように拡張または開口した孔は傷の滲出速度がこれらの孔を開口または拡張するために十分に高い時に上記治療用の粒子がその傷を選択的に治療するために上記シートを通過することも可能にする。

【００１３】

例えば、上記の孔あけ処理したシートは一定の低い水膨潤性の層に対して貼り合わされている一定の水膨潤性の材料のシートを含む一定の積層体とすることができる。さらに、複数のスリットまたはその他の適当に形付けられている孔がこの積層体に切り込まれている。使用時において、傷の滲出液の存在下におけるこのような孔あけ処理した各層の異なる膨潤により上記の孔がそれぞれ開口することにより、傷の流体に対する上記孔あけ処理したシートの透過性が増大する。この種の積層体が欧州特許出願第０１２２０８５号（EP-A

-0122085）において記載されており、この内容の全体が本明細書に参考文献として含まれる。

【００１４】

別の実施形態において、上記の孔あけ処理したシートはそれぞれの孔を開口するために傷の液体中に崩壊する一定のバリア材料により少なくとも部分的に塞がれている孔を有している。このバリア材料の崩壊は溶解によるものとすることができ、あるいは、酵素による溶解か傷の流体における種々の成分による別の化学的な崩壊によるものとすることができる。

【００１５】

上記の実施形態において、上記孔あけ処理したシートは織り状または不織状の織物材料を含む任意の医療的に許容可能な傷接触用のシートとすることができる。好ましくは、この孔あけ処理したシートは一定の孔あけ処理した熱可塑性のフィルムを含む。適当な熱可塑性樹脂はポリエチレン等のような種々のポリオレフィン、エチレン・メチル・アクリレート等のような種々のコポリマー、またはポリフッ化ビニリデン等のような種々のフルオロポリマーを含む。

【００１６】

一般的に、上記の孔は上記シートの面積の内の約０．１％乃至約５０％、さらに一般的には上記孔あけ処理したシートの面積の内の約１％乃至約３０％、好ましくは上記孔あけ処理したシートの面積の内の約１０％乃至約２０％を占めている。

【００１７】

一般的に、上記孔あけ処理したシートは１平方センチメートル当たりに約１個乃至３０個の孔、例えば、１平方センチメートル当たりに約４個乃至１５個の孔または１平方センチメートル当たりに約５個乃至約１０個の孔を有している。さらに、特定の実施形態において、これらの孔は、好ましくは一定の規則的なパタンにおいて、上記シートの表面に均一に分布している。

【００１８】

各孔の平均の面積は例えば約０．０１ｍｍ^{2}乃至約１０ｍｍ^2、好ましくは約０．１ｍｍ^{2}乃至約４ｍｍ^2、さらに好ましくは約１ｍｍ^{2}にすることができる。

【００１９】

特定の実施形態において、膨潤前の上記の孔は約１乃至約１０、好ましくは約１乃至約３、さらに好ましくは約１乃至約１．５の最大の幅に対する最大の長さの一定の比率値を有している。また、適当な孔の形状は丸形、卵形または規則的な多角形を含む。

【００２０】

例えば、上記のバリア材料は一定の水溶性の高分子等のような一定の水溶性の材料を含むことができる。滲出液の中程度から高程度までの量において、この可溶性の材料はその滲出液により溶解するので、各孔の全体の大きさが出現または回復する。一方、滲出液の低度の量において、あるいは、一定の乾燥状態の傷がある場合に、上記可溶性の材料は留まるために、その包帯中の各孔は閉塞された状態に維持される。このことは一定の湿った傷の治癒環境を維持するために役立つ。

【００２１】

上記の孔を部分的にまたは完全に閉塞するための適当な可溶性の材料はアルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、欧州特許出願第０６１３６９２号（EP-A-0613692）において記載されているプロピレン・グリコール・アルギネート等のような種々のアルギネート誘導体、および種々のビニル・アルコール、ビニル・エステル、ビニル・エーテルおよびカルボキシ・ビニル・モノマー、メタ（アクリル）酸、アクリルアミド、Ｎ－ビニル・ピロリドン、アクリルアミドプロパン・スルホン酸、プルロニック（PLURONIC）（登録商標）（ブロック・ポリエチレン・グリコール、ブロック・ポリプロピレン・グリコール）ポリスチレン－、マレイン酸、ＮＮ－ジメチルアクリルアミド・ジアセトン・アクリルアミド、アクリロイル・モルホリン、およびこれらの混合物により形成されている可溶性のヒドロポリマー等のような種々の水溶性の高分子材料（ヒドロゲル）を含む。また、適当

なヒドロゲルは米国特許出願第５３５２５０８号（US-A-5352508）においても記載されている。

【００２２】

上記可溶性のヒドロゲル組成物は上記ゲル形成用の高分子材料の組成物の重量に基いて少なくとも５０％（重量／重量）、さらに好ましくは少なくとも７５％（重量／重量）を含むことができる。このような可溶性のヒドロコロイドは一定の湿った傷の治癒環境を形成するために役立つ一定の液体貯蔵材料および保湿剤として機能することができ、このことを補助するために、この可溶性のヒドロゲル組成物は、上記と同一の基準において、さらに約５重量％乃至約５０重量％、好ましくは１５重量％乃至４０重量％のグリセロール等のような１種類以上の保湿剤を含有できる。さらに、上記可溶性のヒドロゲル組成物は上記と同一の基準において約３０％（重量／重量）まで、さらに好ましくは約１５％（重量／重量）までの水を含有することができる。

【００２３】

上記可溶性のヒドロゲル組成物はさらに膨潤前の当該組成物の重量に基づいて約１０％（重量／重量）まで、好ましくは約０．１％乃至５％（重量／重量）の一定の薬剤を含有できる。適当な薬剤はスルファジアジン銀、クロルヘキシジン、トリクロサンまたはポビドン・ヨード等のような種々の防腐薬、鎮痛薬、ステロイド、抗生物質、増殖因子またはこれらの混合物を含む。

【００２４】

さらに、上記シートの孔を部分的にまたは完全に閉塞するための別の適当な材料は水溶性ではないが、傷の流体中において生体侵食性である種々の高分子材料である。このような例は種々のポリラクチド／ポリグリコリドのコポリマー、酸化再生セルロース、およびこれらの混合物を含む。

【００２５】

さらに、上記シートの孔を部分的にまたは完全に閉塞するための別の適当な材料は種々の酸性条件下に２５℃において水に実質的に不溶性であるが、中性または種々のアルカリ性の条件下に２５℃において水に実質的に可溶性である種々のｐＨ感応性の材料である。一定の傷の部位における実際のｐＨ値を決定することは簡単ではないが、慢性のまたは感染状態の傷のｐＨ値は中性またはわずかにアルカリ性であり、完全な皮膚のｐＨ値はわずかに酸性である（ｐＨ４乃至５）と考えられる。

【００２６】

好ましくは、上記ｐＨ感応性の材料は２５℃およびｐＨ４における水に実質的に不溶性であり、２５℃およびｐＨ８における水に実質的に可溶性である。好ましくは、上記ポリマーは５乃至７、さらに好ましくは５．５乃至６．５の範囲内の一定のｐＨ値においてｐＨ値の増加に伴って可溶性になる。なお、この説明内容において、上記用語の「可溶性（soluble）」は好ましくは２５℃における水において１％（重量／重量）よりも高い材料の一定の平衡状態の溶解度を示している。特に適当な材料は種々の経口投与型の薬剤に腸溶性の被膜を供給するために用いる材料等のような種々のフィルム形成用のポリマーおよびこれらの混合物である。上記ｐＨ感応性の材料は所定量の中性またはアルカリ性の緩衝液が形成されるまで当該材料を不溶性にするための一定の酸性緩衝剤等のような一定の緩衝剤を伴うことができる。

【００２７】

好ましくは、上記ｐＨ感応性の材料は種々のセルロース誘導体、デンプン誘導体、ペクチン、ポリアクリレート、ポリビニル・アセテート・フタレート、およびこれらの混合物から成る群から選択される一定のポリマーを含む。

【００２８】

好ましいセルロース誘導体はセルロース・アセテート・フタレート、セルロース・アセテート・トリメリテート、ヒドロキシプロピル・メチル・セルロース、ヒドロキシプロピル・メチル・セルロース・アセテート・スクシネート、カルボキシメチル・エチル・セルロース、酸化再生セルロース、およびこれらの混合物から選択される。

【００２９】
好ましいポリアクリレートはメタクリル酸のメチル・メタクリレートとの種々のコポリマーから選択される。特に好ましい材料は登録商標をユードラジット（EUDRAGIT）として販売されている上記の種類の種々のコポリマーである。このメタクリル酸のメチル・メタクリレートに対する比率を変えることにより、その材料の特性を最適化するためにそれぞれのコポリマーが溶解するｐＨ値を制御することが可能になる。
【００３０】
上記シートの孔を部分的または完全に閉塞するための別の適当なバリア材料は中性の条件下に２５℃において水に実質的に不溶性であるが、傷の流体中に存在している１種類以上の活性な物質の作用により崩壊する物質を含む。好ましくは、これらの物質は、例えば、種々のプロテアーゼ酵素またはリソソーム等のような傷の流体中に存在している１種類以上の酵素に対応する基質である。感染した傷および明らかに臨床的に感染した状態ではないが数日以内に感染し始める傷からの傷の流体が高い水準の好中球エラスターゼ活性を有していて、多量のマクロファージ・プロテアーゼ、別の好中球プロテアーゼ、細菌性コラーゲナーゼ、プラスミン、ヒアルロニダーゼ、カリクレインまたはｔ－ＰＡ等のような別の炎症性の酵素も有することができることが見出されている。従って、上記崩壊性の物質は好ましくはエラスターゼ、コラーゲナーゼ、ペクチナーゼ、基質メタロプロテイナーゼ、およびこれらの混合物から成る群から選択される一定のプロテアーゼに対応する種々の基質である。好ましい基質材料はエラスチン、フィブロネクチン、コラーゲン、架橋ゼラチン、フィブリノゲン、カゼイン、ヒアルロン酸、プラスミノゲン、フィブリン、およびこれらの混合物から成る群から選択される種々の物質を含む。
【００３１】
上記のバリア材料は、当該材料の乾燥重量に基いて、好ましくは少なくとも約２５％、さらに好ましくは少なくとも約５０％（重量／重量）の上記可溶性の高分子、ｐＨ感応性の材料または崩壊性の物質を含有している。さらに、このバリア材料は、上記と同一の基準において、好ましくは約５重量％乃至約５０重量％、好ましくは１５重量％乃至４０重量％のグリセロールまたはソルビトール等のような１種類以上の保湿剤、および随意的に、上記と同一の基準において、約５重量％乃至約５０重量％、好ましくは１５重量％乃至４０重量％のポリエチレン・グリコール等のような１種類以上の可塑剤を含むことができる。
【００３２】
本発明のさらに別の実施形態において、上記孔あけ処理したシートは一定の水膨潤性のヒドロゲル組成物により形成されており、これにより、傷の流体に対する曝露時における当該ヒドロゲルの膨潤により上記孔が拡張する。
【００３３】
上記のような実施形態において、上記孔は一般的に膨潤前における上記シートの面積の内の約０．１％乃至約５０％、さらに一般的に膨潤前における上記シートの面積の内の約１％乃至約３０％、好ましくは膨潤前における上記シートの面積の内の約１０％乃至約２０％を占めている。
【００３４】
上記の孔あけ処理したヒドロゲル・シートは広い範囲の傷の滲出速度において一定の湿った傷の環境を長期間にわたり維持することを可能にする。この滲出速度が高い場合には、この孔あけ処理したシートが拡張し、その結果として各孔の寸法が増大することにより、それぞれの液体の透過性が増大して各粒子がそのシートの中を通過することが可能になる。さらに、このヒドロゲルは水蒸気を吸収して、一定の湿った傷接触用の表面を保つための一定の保湿剤として機能する。
【００３５】
好ましくは、上記孔の面積は６０分間にわたる２５℃の水の中における上記シートの膨潤により少なくとも約２５％、例えば、少なくとも約５０％だけ増加する。
【００３６】

一般的に、上記水膨潤性のヒドロゲル・シートは１平方センチメートル当たりに約１個乃至約３０個の孔、例えば、１平方センチメートル当たりに約４個乃至約１５個の孔、あるいは、１平方センチメートル当たりに約５個乃至約１０個の孔を有している。さらに、特定の実施形態において、これらの孔は、好ましくは一定の規則的なパタンにおいて、上記シートの表面の上に均一に分布している。

【００３７】

上記孔は上記粒子を上記シートの後部に保持する程度に、さらに、上記ヒドロゲル・シートの膨潤時に液体の透過性における最大の釣り合った増加を行なう程度に小さいことが好ましい。例えば、それぞれの孔の平均面積は約０．０１ｍｍ^{2}乃至約１０ｍｍ^2、好ましくは約０．１ｍｍ^{2}乃至約４ｍｍ^2、さらに好ましくは１ｍｍ^{2}にすることができる。

【００３８】

上記孔は、これらの孔の寸法が上記ヒドロゲルの膨潤時に増大してその液体の透過性が増加する限りにおいて、任意の適当な形状を有することができる。特定の実施形態において、膨潤前のこれらの孔は約１乃至約１０、好ましくは約１乃至約３、さらに好ましくは約１乃至約１．５の最大の幅に対する最大の長さの一定の比率値を有している。また、適当な孔の形状は丸形、卵形または規則的な多角形を含む。

【００３９】

上記孔あけ処理したヒドロゲル・シートは好ましくは自己支持性である。すなわち、この孔あけ処理したシートは好ましくはその内部に埋め込まれているか当該シートに貼り合わされている何らかの補強用または支持用のシート、ウエブ、ネットまたは部材を全く有していない。この孔あけ処理したヒドロゲル・シートは通常において以下において説明されているようなヒドロゲル組成物により実質的に構成されている。もちろん、上記シートの自己支持性の性質はそのヒドロゲル組成物が一定の最低限の固有の強度を有していることを意味している。好ましくは、このヒドロゲル組成物は（ＡＳＴＭ４１２の基準に従って当該ヒドロゲルの一定の連続状の部材片（２．５ｃｍ幅）において測定した場合に）０．５Ｎ乃至１０Ｎ、さらに好ましくは１Ｎ乃至５Ｎの一定の破断力を有している。

【００４０】

上記用語の「水膨潤性のヒドロゲル組成物（water-swellable hydrogel composition）」は水を吸収して温度およびｐＨの生理学的な諸条件下に水と共に一定のゲルを形成する種々の組成物を意味している。このような組成物は傷の流体により膨潤してこれを吸収すると共に一定の丈夫な一体構造を維持する能力を有する医療的に許容可能な種々の高分子材料を含む。通常において、このヒドロゲル組成物は種々の生理学的な条件下において水に実質的に不溶性であるために、このヒドロゲルは傷の流体により洗い流されない。このヒドロゲルは一定の生体ポリマーを含むことができ、コラーゲン、ゼラチンまたはアルギネート等のような天然において見られる一定のポリマーにより形成可能である。また、このヒドロゲルは生体吸収性にすることができる。すなわち、このヒドロゲルは生体内において漸進的に吸収されることができる。

【００４１】

一般的に、上記の実施形態による水膨潤性のヒドロゲルは、浸漬前の上記シートの重量に基いて、６０分間にわたる２５℃における浸漬において、少なくとも約１０％（重量／重量）の水、好ましくは少なくとも約２５％（重量／重量）の水、さらに好ましくは少なくとも約５０％（重量／重量）の水、さらに好ましくは少なくとも約１００％（重量／重量）の水を吸収する。

【００４２】

例示的な不溶性のゲルは欧州特許出願第０６７６４５７号（EP-A-0676457）において記載されているゲル等のような特定の架橋したポリアクリレート・ゲル、カルシウム・アルギネート・ゲル、架橋したヒアルロネート・ゲル、プロピレン・グリコール・アルギネート等の種々のアルギネート誘導体のゲル、および上記ヒドロポリマーが種々のビニル・アルコール、ビニル・エステル、ビニル・エーテルおよびカルボキシ・ビニル・モノマー、メタ（アクリル）酸、アクリルアミド、Ｎ－ビニル・ピロリドン、アクリルアミドプロパン

・スルホン酸、プルロニック（PLURONIC）（登録商標）（ブロック・ポリエチレン・グリコール、ブロック・ポリプロピレン・グリコール）ポリスチレン－、マレイン酸、ＮＮ－ジメチルアクリルアミド・ジアセトン・アクリルアミド、アクリロイル・モルホリン、およびこれらの混合物により形成されている種々のゲルを含む。また、適当なヒドロゲルが米国特許出願第５３５２５０８号（US-A-5352508）においても記載されている。

【００４３】

好ましくは、上記水膨潤性のヒドロゲル組成物は種々のポリウレタン・ゲル、生体ポリマー・ゲル、カルボキシメチル・セルロース・ゲル、ヒドロキシエチル・セルロース・ゲル、ヒドロキシ・プロピル・メチル・セルロース、ポリアクリレートおよびこれらの混合物から選択される一定の高分子材料を含む。さらに、適当な生体ポリマー・ゲルは種々のアルギネート、ペクチン、ゼラチン・ゲル、グアーおよびキサンタン等のようなガラクトマンナン、キトサン、ゼラチン、ヒアルロネートおよびこれらの混合物を含む。また、これらの生体ポリマー材料の一部は傷の治癒も促進する。

【００４４】

好ましくは、上記のゲルは化学的または物理的に架橋されており、この化学的な架橋は共役的またはイオン性のいずれであってもよい。

【００４５】

上記水膨潤性のヒドロポリマー組成物は、膨潤前における上記シートの重量に基いて、少なくとも５０％（重量／重量）、さらに好ましくは少なくとも７５％（重量／重量）の上記ゲル形成用の高分子材料を含有できる。さらに、上記ヒドロゲル材料は、上記と同一の基準において、約５重量％乃至約５０重量％、好ましくは１５重量％乃至４０重量％のグリセロール等のような１種類以上の保湿剤を含有できる。さらに、このヒドロゲル材料は、上記と同一の基準において、約３０％（重量／重量）まで、さらに好ましくは約１５％（重量／重量）までの水を含有できる。

【００４６】

上記治療用の粒子は上記の各孔が開口または拡張した後に上記孔あけ処理したシートを通して傷の中に放出され、当該孔の開口または拡張の前に放出されないことが好ましい。すなわち、各粒子は開口または拡張した各孔を通過できるように形付け、寸法付けおよび分布がされているが、開口または拡張の前の各穴を通過しないことが好ましい。また、これらの粒子は通常において傷の流体の中に直接的には溶解しないが、加水分解または類似の生体崩壊性の種々の反応により漸進的に崩壊することができる。

【００４７】

好ましくは、上記粒子は当該粒子の少なくとも９０％が約１０乃至約２００、さらに好ましくは約１５乃至約５０の一定のメッシュ（米国シーブ・サイズ基準）により保持される程度の一定のメッシュ寸法を有している。この寸法は約０．０７５ｍｍ乃至約２ｍｍ、好ましくは約０．３ｍｍ乃至約１．４ｍｍの一定の最低限の有効直径に相当する。好ましくは、上記粒子の少なくとも９０％が約５の一定のメッシュを通過し、さらに好ましくは当該粒子の少なくとも９０％が約１０の一定のメッシュを通過する。さらに、好ましくは、上記粒子の少なくとも５０重量％が約１乃至約３の一定のアスペクト比（すなわち、最小の寸法に対する最大の寸法の比率値）を有している。また、実質的に球形の粒子が特に適当である。好ましくは、上記粒子の少なくとも５０重量％が約０．０５ｍｍ乃至約１ｍｍの範囲内の一定の最大寸法を有している。

【００４８】

好ましくは、上記粒子は傷の流体中において上記治療剤の持続された放出を行なう。例えば、これらの粒子は治療剤が内部に分散または包容されている一定の生体侵食性の物質を含むことができる。適当な生体侵食性の物質はアルブミン、コラーゲン、架橋したゼラチンまたはゼイン等のような種々のタンパク質、酸化再生セルロース等のような種々の多糖類、ポリラクテート／ポリグリコレートのコポリマー等のような種々の生体崩壊性の合成ポリマー、ヒアルロネート等のような種々のグリコスアミノグリカン、およびこれらの混合物を含む。また、上記粒子が種々のリポソームであり得ることも考慮されている。

【００４９】
上記粒子は粉砕、コアセルベーション、または、例えば、米国特許出願第３８８６０８４号（US-A-3886084）において記載されているような２相系等を含む任意の適当な技法により作成可能である。また、薬物供給のための薬物を加えた微小球の調製のための種々の技法が、例えば、「ポリメリック・ナノパーテイクルズ・アンド・マイクロスフェアズ（Polymeric Nanoparticles and Microspheres）」，ギオット（Guiot）およびクブレール（Couvreur）編集，ＣＲＣ出版社（CRC Press），（１９８６年）において見ることができる。

【００５０】
上記微小粒子の調製のための一例の好ましい方法はコアセルベーションであり、この方法は一定の高添加量の治療剤を有する１００マイクロメートル乃至５００マイクロメートルの好ましい寸法範囲内での粒子の形成に特に適している。このコアセルベーションは、一方がコロイドの溶質に富んでいて、他方がコロイドの溶質に乏しくなるように、２種類の液体の層に分離するための、多数のコロイドの水性溶液の能力に適用されている用語である。このような液体－液体の相分離に作用を及ぼす因子は（ａ）コロイドの濃縮、（ｂ）系における溶媒、（ｃ）温度、（ｄ）別の高分子電解質の添加、および（ｅ）溶液に対する一定の単純電解質の添加である。

【００５１】
コアセルベーションは二つの一般的な種類に分けることができる。第１の種類は「単純（simple）」または「塩（salt）」コアセルベーションと呼ばれており、この場合に、液体の相分離は一定のコロイド溶液に対する一定の単純電解質の添加により生じる。第２の種類は「複合（complex）」コアセルベーションと呼ばれており、この場合に、相分離は第１のコロイド溶液に対する第２のコロイドの物質の添加により生じ、２種類の分散しているコロイドの各粒子が反対に荷電している。一般に、溶液中において一定の電荷を示すことのできる材料（すなわち、一定のイオン化可能な基を有する材料）はコアセルベーションが可能である。このような材料はゼラチン、アカシア、トラガカント、スチレン－無水マレイン酸のコポリマー、メチル・ビニル・エーテル－無水マレイン酸のコポリマー、ポリメタクリル酸等のような天然または合成の高分子の物質を含む。

【００５２】
コアセルベーションの開始前に、一定のオイル等のような水に混和しない材料が一定の水性溶液またはゾルまたは一定の封入用のコロイド材料の中に微小の液滴として分散している場合には、硫酸ナトリウム等のような一定の単純電解質または別の反対に荷電しているコロイドの物質がコアセルベーションを誘発するために添加され、上記封入用のコロイド材料が各オイルの液滴の周りに形成して、これらの液滴のそれぞれがコアセルベート化しているコロイドの一定の液体の被膜の中に包まれる。その後、これらのオイルの液滴を囲っている液体の各被膜は固形物の壁部を有するマイクロカプセルを形成するために架橋により硬質化する必要がある。

【００５３】
上記１種類以上の治療剤は種々の傷の治療に適している任意の物質とすることができる。特定の実施形態において、この治療剤は種々の防腐薬、抗生物質、鎮痛薬、ステロイドおよび増殖因子から成る群から選択されている。好ましい治療剤は種々の抗菌剤であり、特に、コロイド状銀、スルファジアジン銀、ポビドン・ヨード、クロルヘキシジン、およびこれらの混合物等のような種々の抗生物質および防腐薬である。また、上記の微小粒子は好ましくは１重量％乃至９０重量％、さらに好ましくは３重量％乃至５０重量％の上記治療剤が添加されている。

【００５４】
上記の微小球は、例えば、一定の適当な水溶性の基質内において上記孔あけ処理したシートの背部にそれらを塗布することにより、例えば、その孔あけ処理したシートの後部の一定の層の中に備えることができ、あるいは、以下においてさらに説明されているように、上記孔あけ処理したシートの後部の一定の吸収剤の層の表面に塗布することも可能である

。
【００５５】
好ましくは、上記微小球の密度は上記孔あけ処理したシートにおける１ｇ／ｍ^{2}乃至１０００ｇ／ｍ^{2}であり、好ましくは１０ｇ／ｍ^{2}乃至１００ｇ／ｍ^{2}である。
【００５６】
好ましくは、上記の本発明による傷用包帯はさらに上記の孔あけ処理したシートおよび微小球に加えて一定の吸収剤の層および／または一定の支持層を備えており、この場合に、その孔あけ処理したシートは好ましくはその包帯における傷対向用の上部シートである。
【００５７】
上記の随意的な吸収剤の層の面積は一般的に１ｃｍ^{2}乃至２００ｃｍ^2、さらに好ましくは４ｃｍ^{2}乃至１００ｃｍ^{2}の範囲内である。
【００５８】
上記の随意的な吸収剤の層は種々のガーゼ、不織布地、超吸収剤、ヒドロゲルおよびこれらの混合物を含む傷の治癒の技術分野において傷の流体、漿液または血液を吸収するために慣用的に用いられている種々の層の任意の物とすることができる。好ましくは、この吸収剤の層は欧州特許出願第０５４１３９１号（EP-A-0541391）に従って調製されている一定の連続気泡型で親水性のポリウレタン発泡体等のような一定の吸収剤の発泡体の層を含み、上記特許出願の内容全体が本明細書に参考文献として含まれている。また、別の実施形態において、この吸収剤の層は、例えば、ビスコース・ステープル繊維による一定の台紙付きウエブ等のような、一定の不織状で繊維質のウエブとすることができる。この吸収剤の層の基本重量は５０ｇ／ｍ^{2}乃至５００ｇ／ｍ^2、例えば、１００ｇ／ｍ^{2}乃至４００ｇ／ｍ^{2}等のような範囲内にすることができる。また、この吸収剤の層の無圧縮状態の厚さは０．５ｍｍ乃至１０ｍｍ、例えば、１ｍｍ乃至４ｍｍの範囲内にすることができる。さらに、生理塩水について測定したこの自由状態（無圧縮状態）の液体の吸収性は２５℃において５ｇ／ｇ乃至３０ｇ／ｇにすることができる。
【００５９】
好ましくは、上記包帯はさらにその孔あけ処理したシートの後面部の上に一定の支持層を備えている。この支持層は好ましくは上記包帯の中における種々の微生物の通過に対する一定のバリアを構成しており、さらに好ましくは上記包帯からの傷の流体の漏れを遮断する。この支持層は治療する傷に近接している一定の患者の皮膚に対する場合等のように、一定の表面に対して上記包帯を接着するために上記吸収剤層のエッジ部分に近接している一定の接着剤を塗布した外縁部分を形成するために上記吸収剤層の少なくとも１個のエッジ部分から先に延出させることができる。また、一定の接着剤を塗布した外縁部分を上記吸収剤層の全ての側面の周囲に延出させて、その包帯を一定のいわゆる島状包帯にすることも可能である。しかしながら、上記の場所を何らかの接着剤を塗布した外縁部分にすることは必ずしも必要でない。
【００６０】
好ましくは、上記支持層は実質的に液体不透過性である。さらに、この支持シートは好ましくは半透過性である。すなわち、この支持シートは好ましくは水蒸気に対して透過性であるが、液体の水または傷の滲出液に対しては不透過性である。好ましくは、この支持シートは微生物に対して不透過性でもある。適当な連続状の適合性を有する支持シートは１００％対１０％の相対湿度差および３７．５℃において３００ｇ／ｍ^2／２４時間乃至５０００ｇ／ｍ^2／２４時間、好ましくは５００ｇ／ｍ^2／２４時間乃至２０００ｇ／ｍ^2／２４時間の支持シート単独の一定の水蒸気透過率（ＭＶＴＲ）を有している。また、この支持シートの厚さは好ましくは１０マイクロメートル乃至１０００マイクロメートル、さらに好ましくは１００マイクロメートル乃至５００マイクロメートルの範囲内である。
【００６１】
上記支持シートを形成するための適当なポリマーは英国特許出願第１２８０６３１号（GB-A-1280631）において記載されている材料等のような種々のポリウレタンおよびポリアルコキシアルキルのアクリレートおよびメタクリレートを含む。好ましくは、この支持シー

トは支配的に独立気泡型である一定の高密度ブロックト・ポリウレタン発泡体の一定の連続状の層を有している。なお、一例の適当な支持シート材料は登録商標エスタン５７１４Ｆ（ESTANE 5714F）として入手可能なポリウレタン・フィルムである。

【００６２】

上記接着剤（存在している場合）の層は水蒸気透過性であり、さらに／または、その内部に水蒸気を通過可能にするためにパタン化されていることが必要である。この接着剤の層は好ましくは、例えば、上記英国特許出願第１２８０６３１号（GB-A-1280631）において記載されているような種々のアクリレート・エステル・コポリマー、ポリビニル・エチル・エーテルおよびポリウレタンに基いている一定の感圧接着剤等のような、種々の島状型傷用包帯において慣用的に用いられている種類の一定の連続状で水蒸気透過性の感圧接着剤の層である。この接着剤層の基本重量は好ましくは２０ｇ／m^2乃至２５０ｇ／m^2 であり、さらに好ましくは５０ｇ／m^2乃至１５０ｇ／m^2 である。なお、ポリウレタンを基材とする感圧接着剤が好ましいと考えられる。

【００６３】

好ましくは、上記の接着剤層は上記の吸収剤の層および包囲体から外側に延出して一定の従来的な島状包帯における場合と同様に当該接着剤層の周囲における上記支持シートの上に一定の接着剤を塗布した外縁部分を形成している。

【００６４】

好ましくは、本発明による傷用包帯は無菌状態であり、一定の微生物不透過性の容器の中に包装されている。

【００６５】

次に、本発明の一例の実施形態を、例示を目的として、添付図面に基いて詳細に説明する。

【００６６】

図１において、傷用包帯１はエスタン５７１４Ｆ（ESTANE 5714F）（登録商標）等のような微孔質で液体不透過性のポリウレタン発泡体の一定の支持層２を備えている一定の島状型で自己接着性の傷用包帯である。この支持層は水蒸気に対して透過性であるが、傷の滲出液および種々の微生物に対して不透過性である。

【００６７】

上記支持層２は感圧性のポリウレタン接着剤の一定の実質的に連続状の層３により塗布されている。一定の吸収剤の島状部分４がこの接着剤を塗布した支持シート２における一定の中央領域に接着している。

【００６８】

上記吸収剤の島状部分４は上記欧州特許出願第０５４１３９１号（EP-A-0541391）において記載されているように調製されていて約３５０ｇ／m^2 の一定の基本重量および約１．５ｍｍの一定の厚さを有している親水性のポリウレタン発泡体による一定の吸収剤の層５を含む。

【００６９】

一定の傷接触用のシート６が上記吸収剤の層５の上に延在して、この吸収剤の層５の周囲を覆っていて、接着剤３により吸収剤の層５の後方の支持層２に接着している。この傷接触用のシート６は真空によりメッシュ状に孔あけ処理されているエチレン・メチル・アクリレート（ＥＭＡ）のフィルムによる一定の支持層７により構成されており、このフィルム内の孔８は一定のアルギン酸ナトリウムの水溶性のヒドロゲルにより閉塞されている。これらの孔は約０．４ｍｍの一定の平均の非閉塞状態時の直径および１平方センチメートル当たりに約２５個の一定の密度を有している。

【００７０】

上記の傷接触用シート６と吸収剤層５との間に、－１８（＋４０）の一定のメッシュ寸法、すなわち、約０．４ｍｍ乃至１ｍｍの範囲内の有効最小直径を有していて、３％（重量／重量）のクロルヘキシジン防腐薬を含有している架橋したゼラチンの微小球の層１１が備えられている。これらの微小球は１０ｇ／m^2 の一定の乾燥状態の微小球密度で可溶性

のアルギン酸ナトリウム・ゲル中における一定の分散液として上記吸収剤の層の表面上に塗布されている。

【００７１】

図１において示されている包帯の傷対向用の表面部分は２枚のシリコーン塗布した剥離紙９，１０により保護されている。この包帯は一定の微生物不透過性のパウチ（図示されていない）の中に包装されていて、ガンマ放射線により滅菌処理されている。

【００７２】

使用の場合において、上記包帯１はその包装から取り出されて、剥離紙９，１０が取り除かれた後に、その包帯が接着剤層３により一定の傷の周囲の皮膚に接着され、その傷接触用のシートが傷に接触して一定の無菌状態の吸収性の包帯が供給される。少量の傷の滲出液の場合には、上記ヒドロゲルがその傷の滲出液を吸収してその傷の表面において一定の湿った環境を維持する。比較的に多量の滲出液が生成されている場合には、上記ヒドロゲルが溶解して、過剰の滲出液が孔あけ処理したシート７の中を通り吸収剤の層５の中に流れ込むことを可能にする。このようにして、この包帯は多量におよび少量に滲出している両方の傷において一定の長時間にわたり一定の改善された傷治癒の環境を形成することができる。さらに、上記ヒドロゲルの溶解により、感染状態の傷により増加した滲出液の生成に応じて上記孔あけ処理したシートの中を通りその傷の中に到る抗菌性の粒子の放出が開始されることにより、その防腐薬の持続された選択的な目標の定まった放出を行なうことができる。

【００７３】

上記の実施形態は例示のみを目的として説明されている。添付の特許請求の範囲に該当する多くの別の実施形態が熟練した読者において明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【００７４】

【図１】傷接触用のシートを部分的に破断している本発明による一定の傷用包帯の下（傷接触）面部の斜視図を示している。

【図２】図１における傷接触用のシートの一部分の平面図を示している。

【符号の説明】

【００７５】

１　傷用包帯
２　支持層
３　接着剤層
４　吸収剤の島状部分
５　吸収剤層
６　傷接触用のシート
７　支持層
８　孔
９，１０　剥離紙
１１　層

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/026544 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61F 13/15, A61L 15/42, 15/44, 15/62

(21) International Application Number: PCT/GB02/04361

(22) International Filing Date: 26 September 2002 (26.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0123280.0 27 September 2001 (27.09.2001) GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **JOHNSON & JOHNSON MEDICAL LIMITED** [GB/GB]; Erskine House, 68-73 Queen Street, Edinburgh EH2 4NH (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KIRKWOOD, Andrew, James** [GB/GB]; 19 Stephensons Walk, Cottingham, Hull HU16 4QG (GB). **CULLEN, Breda, Mary** [GB/GB]; 7 Consort Street, Skipton, North Yorkshire BD23 1HR (GB). **SILCOCK, Derek, Walter** [GB/GB]; 2 Ash Grove, Skipton, North Yorkshire BD23 1QP (GB). **WARRICK, Jonathon** [GB/GB]; 79 Clayton Hall Road, Crosshills, North Yorkshire BD20 7TA (GB).

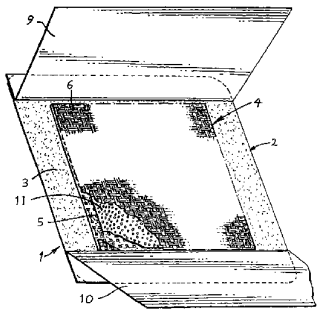
(74) Agents: **JAMES, Anthony, Christopher, W., P.** et al.; Carpmaels & Ransford, 43 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: THERAPEUTIC WOUND DRESSINGS WITH EXUDATE-DEPENDENT ENLARGEMENT OF APERTURES



(57) Abstract: A wound dressing comprising: a wound contacting sheet having a wound facing surface and a back surface opposite the wound facing surface, and having apertures therein that open or enlarge in the presence of wound exudate; and a plurality of particles comprising one or more therapeutic agents located behind the back surface of the back sheet, wherein the particles are able to pass through the apertures to the wound facing surface of the sheet when the apertures are opened or enlarged in the presence of said wound exudate.

WO 03/026544 A1

WO 03/026544 A1

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

THERAPEUTIC WOUND DRESSINGS WITH EXUDATE-DEPENDENT ENLARGEMENT OF APERTURES

The present invention relates to wound dressings that can provide controlled delivery of one or more therapeutic agents to a wound.

The amount and composition of wound fluid (exudate) produced by a wound depends on the type of wound and the history of wound healing. For example, surgical wounds have an acute inflammatory phase of a few days during which discharge is significant, after which the rate of exudate production can be expected to fall sharply. Chronic wounds, such as ulcers, produce wound fluid containing elevated levels of protease enzymes. Infected wounds generally produce substantially more exudate than non-infected wounds, and the composition of the wound fluid is different. Burns produce large amounts of wound exudate having characteristic properties.

Infection of wounds by bacteria delays the healing process, since bacteria compete for nutrients and oxygen with macrophages and fibroblasts, whose activities are essential for the healing of the wound. Infection results when bacteria achieve dominance over the systemic and local factors of host resistance. Infection is therefore a manifestation of a disturbed host/bacteria equilibrium in favour of the invading bacteria. This elicits a systemic septic response, and also inhibits the multiple processes involved in wound healing. Lastly, infection can result in a prolonged inflammatory phase and thus slow healing, or may cause further necrosis of the wound. The granulation phase of the healing process will begin only after the infection has subsided.

Chronically contaminated wounds all contain tissue bacterial flora. These bacteria may be indigenous to the patient or might be exogenous to the wound. Closure, or eventual healing of the wound is often based on a physician's ability to control the level of the bacterial flora.

If clinicians could respond to wound infection as early as possible the infection could be treated topically as opposed to having to use antibiotics. This would also

lead to less clinical intervention/hospitalisation and would reduce the use of antibiotics and other complications of infection.

Current methods used to identify bacterial infection rely mainly on judgement of the odour and appearance of a wound. With experience, it is possible to identify an infection in a wound by certain chemical signs such as redness or pain. Some clinicians take swabs that are then cultured in the laboratory to identify specific organisms, but this technique takes time.

Pain is also associated with infected and chronic wounds. Biochemically, pain is experienced when there is an increase of kinins (bradykinin) in the area of the wound. Kinins are produced by the proteolytic breakdown of kininogen, and the protease responsible for this is kallikrein. Kallikrein also stimulates the production of tissue plasminogen activator (t-PA)

It is also known to provide antimicrobial wound dressings. For example, such dressings are known having a liquid permeable wound contacting layer, an intermediate absorbent layer and an outer, liquid-impervious backing layer, in which one or more of the layers contains an antimicrobial agent. For example, EP-A-0599589 describes layered wound dressings having a wound contacting layer of a macromolecular hydrocolloid, an absorbent layer, and a continuous, microporous sheet intermediate the wound contacting layer and the absorbent layer. The absorbent layer contains a low molecular weight antimicrobial agent that can diffuse into the wound.

Previous therapeutic (e.g. antimicrobial) wound dressings suffer from the drawback that the release of the therapeutic agent is relatively unresponsive to the condition of the wound being treated. This is undesirable because all unnecessary medication can interfere with the processes of wound healing. In the case of antimicrobial wound dressings, unnecessary medication can result in resistant microorganisms.

There is thus a need for a wound treatment device that will selectively release therapeutic agents such as antimicrobial agents and/or pain relieving agents into wounds only when there is a clinical need. Such a device could provide early intervention with suitable treatment (e.g. a topical antimicrobial treatment) before severe clinical symptoms or wound chronicity sets in.

The present invention provides a wound dressing comprising: a wound contacting sheet having a wound facing surface and a back surface opposite the wound facing surface, and having apertures therein that open or enlarge in the presence of wound exudate; and a plurality of particles comprising one or more therapeutic agents located behind the back surface of the back sheet, wherein the particles are able to pass through the apertures to the wound facing surface of the sheet when the apertures are opened or enlarged in the presence of wound exudate.

The apertured sheet is provided with apertures that open or enlarge in the presence of wound exudate. This provides for increased liquid permeability through the sheet at higher exudation rates, thereby avoiding build-up of fluid under the dressing. The enlarged or opened apertures also allow the therapeutic particles to pass through the sheet to treat the wound selectively when wound exudation rates are sufficiently high to open or enlarge the apertures.

For example, the apertured sheet may be a laminate comprising a sheet of water swellable material laminated to a less water-swellable layer. Slits or other suitably shaped apertures are cut in the laminate. In use, differential swelling of the apertured layers in the presence of wound exudate causes the apertures to open, thereby increasing the permeability of the apertured sheet to wound fluid. Laminates of this type are described in EP-A-0122085, the entire content of which is incorporated herein by reference.

In other embodiments, the apertured sheet has apertures that are at least partially blocked by a barrier material that breaks down in wound fluid to open the apertures. The breakdown of the barrier material may be by dissolution, or by enzymatic or other chemical degradation by the ingredients of wound fluid.

In these embodiments, the apertured sheet may be any medically acceptable wound contacting sheet, including woven and nonwoven textile materials. Preferably, the apertured sheet comprises a perforated thermoplastic film. Suitable thermoplastics include polyolefins such as polyethylene, copolymers such as ethylene methyl acrylate, or fluoropolymers such as polyvinylidene fluoride.

Typically, the apertures make up from about 0.1% to about 50% of the area of the sheet, more typically from about 1% to about 30% of the area of the apertured sheet, and preferably from about 10% to about 20% of the area of the apertured sheet.

Typically, the apertured sheet has from about 1 to about 30 apertures per square cm, for example from about 4 to about 15 apertures per square cm or from about 5 to about 10 apertures per square cm. In certain embodiments the apertures are uniformly distributed over the surface of the sheet, preferably in a regular pattern.

The mean area of each aperture may for example be from about 0.01 to about 10 mm^2, preferably from about 0.1 to about 4 mm^2, and more preferably about 1 mm^2.

In certain embodiments, the apertures before swelling have a ratio of maximum length to maximum width of from about 1 to about 10, preferably from about 1 to about 3, and more preferably from about 1 to about 1.5. Suitable aperture shapes include round, oval or regular polygonal

For example, the barrier material may comprise a water soluble material, such as a water soluble macromolecule. At medium to high levels of exudate the soluble material is dissolved by the exudate, thus revealing and restoring the full size of the apertures. At low levels of exudate or where there is a dry wound the soluble material will stay in place so that the perforations in the dressing remain occluded. This helps to maintain a moist wound healing environment.

Suitable soluble materials for partially or completely occluding the apertures include water soluble macromolecular materials (hydrogels) such as sodium alginate, sodium hyaluronate, alginate derivatives such as the propylene glycol alginate described in EP-A-0613692, and soluble hydropolymers formed from vinyl alcohols, vinyl esters, vinyl ethers and carboxy vinyl monomers, meth(acrylic) acid, acrylamide, N-vinyl pyrrolidone, acylamidopropane sulphonic acid, PLURONIC (Registered Trade Mark) (block polyethylene glycol, block polypropylene glycol) polystyrene-, maleic acid, NN-dimethylacrylamide diacetone acrylamide, acryloyl morpholine, and mixtures thereof. Suitable hydrogels are also described in US-A-5352508.

The soluble hydrogel composition may comprise at least 50% w/w based on the weight of the composition of the gel-forming macromolecular materials, more preferably at least 75% w/w. The soluble hydrocolloid can function as a liquid reservoir and humectant to help create a moist wound healing environment, and to assist this the soluble hydrogel composition may further comprise from about 5 to about 50% by weight, preferably from 15 to 40% by weight, on the same basis of one or more humectants such as glycerol. The soluble hydrogel composition may further contain up to about 30% w/w, more preferably up to about 15% w/w on the same basis of water.

The soluble hydrogel composition may further comprise up to about 10% w/w, preferably from 0.1% to 5% w/w of a medicament based on the weight of the composition before swelling. Suitable medicaments include antiseptics such as silver sulfadiazine, chlorhexidine, triclosan or povidone iodine, analgesics, steroids, antibiotics, growth factors or mixtures thereof.

Other suitable materials for partially or completely occluding the apertures of the sheet are polymeric materials that are not soluble in water, but that are bioerodible in wound fluid. Examples include polylactide/polyglycolide copolymers, oxidized regenerated cellulose, and mixtures thereof.

Other suitable materials for partially or completely occluding the apertures of the sheet are pH-sensitive materials that are substantially insoluble in water at 25°C under acidic conditions, but substantially soluble in water at 25°C under neutral or alkaline conditions. Whilst it is no simple matter to determine the actual pH at a wound site, it appears that the pH of chronic or infected wounds is neutral or slightly alkaline, whereas the pH of intact skin is slightly acidic (pH 4 or 5).

Preferably, the pH-sensitive material is substantially insoluble in water at 25°C and pH 4 and substantially soluble in water at 25°C and pH 8. Preferably, the polymer becomes soluble with increasing pH at a pH in the range of 5 to 7, more preferably 5.5 to 6.5. In this context the term "soluble" preferably denotes an equilibrium solubility of the material greater than 1%w/w in water at 25°C. Particularly suitable are film-forming polymers and mixtures, such as those used to provide enteric coatings on orally administered medicaments. The pH-sensitive material may be associated with a buffer, such as an acid buffer, to render it insoluble until a predetermined amount of neutral or alkaline exudate has formed.

Preferably, the pH-sensitive material comprises a polymer selected from the group consisting of cellulose derivatives, starch derivatives, pectins, polyacrylates, polyvinyl acetate phthalate, and mixtures thereof.

Preferred cellulose derivatives are selected from cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, carboxymethyl ethyl cellulose, oxidised regenerated cellulose, and mixtures thereof.

Preferred polyacrylates are selected from the copolymers of methacrylic acid with methyl methacrylate. Particularly preferred are various copolymers of this type sold under the Registered Trade Mark EUDRAGiT. By varying the ratio of methacrylic acid to methyl methacrylate it is possible to control the pH at which these copolymers dissolve in order to optimise the properties of the material.

Other suitable barrier materials for partially or completely occluding the apertures of the sheet comprise substances that are substantially insoluble in water at 25°C under neutral conditions, but that are broken down by the action of one or more active substances present in wound fluid. Preferably, the substances are substrates for one or more enzymes present in wound fluid, for example protease enzymes or lysozome. It has been discovered that wound fluid from infected wounds, and from wounds that are apparently not clinically infected but which go on to become infected within a few days, have high levels of neutrophil elastase activity and may also have high levels of other inflammatory enzymes, such as macrophage proteases, other neutrophil proteases, bacterial collagenase, plasmin, hyaluronidase, kallikrein or t-PA. Accordingly, the degradable substances preferably are substrates for a protease selected from the group consisting of elastase, collagenase, pectinase, matrix metalloproteinases, and mixtures thereof. Preferred substrate materials include substances selected from the group consisting of elastin, fibronectin, collagen, crosslinked gelatin, fibrinogen, casein, hyaluronic acid, plasminogen, fibrin, and mixtures thereof.

The barrier material preferably comprises at least about 25% of the soluble macromolecule, pH-sensitive material or degradable substance, more preferably at least about 50% w/w based on the dry weight of the material. The barrier material may further comprise preferably from about 5 to about 50% by weight, preferably from 15 to 40% by weight, on the same basis of one or more humectants such as glycerol or sorbitol, and optionally about 5 to about 50% by weight, preferably from 15 to 40% by weight, on the same basis of one or more plasticisers such as polyethylene glycol.

In yet other embodiments of the present invention, the apertured sheet is formed from a water-swellable hydrogel composition, whereby swelling of the hydrogel on exposure to wound fluid causes the apertures to enlarge.

In these embodiments, the apertures typically make up from about 0.1% to about 50% of the area of the sheet before swelling, more typically from about 1% to

about 30% of the area of the sheet before swelling, and preferably from about 10% to about 20% of the area of the sheet before swelling.

The apertured hydrogel sheet enables a moist wound environment to be maintained for prolonged periods, over a wide range of wound exudation rates. When the exudation rate is high, the apertured sheet expands and the resulting increase in the size of the apertures increases their liquid permeablility and allows the particles to pass through the sheet. Furthermore, the hydrogel absorbs moisture vapor and functions as a humectant to preserve a moist wound contacting surface.

Preferably, the area of the apertures is increased by at least about 25%, for example at least about 50% by swelling the sheet in water at 25ºC for 60 minutes.

Typically, the water-swellable hydrogel sheet has from about 1 to about 30 apertures per square cm, for example from about 4 to about 15 apertures per square cm or from about 5 to about 10 apertures per square cm. In certain embodiments the apertures are uniformly distributed over the surface of the sheet, preferably in a regular pattern.

The apertures are preferably small, both in order to retain the particles behind the sheet and to provide the greatest proportional increase in liquid permeability when the hydrogel sheet swells. For example, the mean area of each aperture may be from about 0.01 to about 10 mm^2, preferably from about 0.1 to about 4 mm^2, and more preferably about 1 mm^2.

The apertures may have any suitable shape, as long as the size of the apertures increases when the hydrogel swells so as to increase the liquid permeability. In certain embodiments, the apertures before swelling have a ratio of maximum length to maximum width of from about 1 to about 10, preferably from about 1 to about 3, and more preferably from about 1 to about 1.5. Suitable aperture shapes include round, oval or regular polygonal

The apertured hydrogel sheet is preferably self-supporting. That is to say, the apertured sheet preferably does not have any reinforcing or supporting sheet, web, net or member embedded therein or laminated thereto. The apertured hydrogel sheet normally consists essentially of the hydrogel composition as hereinafter described. Naturally, the self-supporting nature of the sheet implies that the hydrogel composition has a minimum inherent strength. Preferably, the hydrogel composition (measured on a continuous strip (2.5 cm wide) of the hydrogel in accordance with ASTM 412) has a breaking force of 0.5- 10 N, more preferably 1-5 N.

The term "water-swellable hydrogel composition" refers to compositions that absorb water to form a gel with water under physiological conditions of temperature and pH. Such compositions comprise medically acceptable macromolecular materials that have the ability to swell and absorb wound fluid while maintaining a strong integral structure. Normally, the hydrogel composition is substantially insoluble in water under physiological conditions, whereby the hydrogel is not washed away by the wound fluid. The hydrogel may comprise a biopolymer, i.e it may be formed from a polymer found in nature such as collagen, gelatin or alginate. The hydrogel may be bioabsorbable. That is to say, it may undergo gradual resorption *in vivo*.

Typically, the water-swellable hydrogel according to these embodiments absorbs at least about 10% w/w of water preferably at least about 25% w/w of water, more preferably at least about 50% w/w of water, and still more preferably at least about 100% w/w of water on immersion at 25ºC for 60 minutes, based on the weight of the sheet before immersion.

Exemplary insoluble gels include certain cross-linked polyacrylate gels such as those described in EP-A-0676457, calcium alginate gels, cross-linked hyaluronate gels, gels of alginate derivatives such as propylene glycol alginate, and gels wherein the hydropolymer is formed from vinyl alcohols, vinyl esters, vinyl ethers and carboxy vinyl monomers, meth(acrylic) acid, acrylamide, N-vinyl pyrrolidone, acylamidopropane sulphonic acid, PLURONIC (Registered Trade Mark) (block

polyethylene glycol, block polypropylene glycol) polystyrene-, maleic acid, NN-dimethylacrylamide diacetone acrylamide, acryloyl morpholine, and mixtures thereof. Suitable hydrogels are also described in US-A-5352508.

Preferably, the water-swellable hydrogel composition comprises a macromolecular material selected from polyurethane gels, biopolymer gels, carboxymethyl cellulose gels, hydroxyethyl cellulose gels, hydroxy propyl methyl cellulose, polyacrylate and mixtures thereof. Suitable biopolymer gels include alginates, pectins, gelatin gels, galactomannans such as guar and xanthan, chitosan, gelatin, hyaluronates and mixtures thereof. Some of these biopolymer materials also promote wound healing.

Preferably, the gels are chemically or physically cross-linked, and the chemical cross-linking may be either covalent or ionic.

The water-swellable hydropolymer composition may comprise at least 50% w/w based on the weight of the sheet before swelling of the gel-forming macromolecular materials, more preferably at least 75% w/w. The hydrogel material may further comprise from about 5 to about 50% by weight, preferably from 15 to 40% by weight, on the same basis of one or more humectants such as glycerol. The hydrogel material may further contain up to about 30% w/w, more preferably up to about 15% w/w on the same basis of water.

The therapeutic particles are released into the wound through the apertured sheet after the apertures have opened or enlarged, but preferably not before. It follows that the particles are shaped, sized and distributed such that they can pass through the opened or enlarged apertures, but preferably do not pass through the apertures before opening or enlargement. The particles normally do not dissolve directly in wound fluid, although they may undergo gradual breakdown by hydrolysis or similar biodegradative reactions.

Preferably, the particles have a mesh size such that at least 90% of the particles are retained by a mesh (U.S. Sieve size) of from about 10 to about 200, and more

preferably from about 15 to about 50. This corresponds to a minimum effective diameter of from about 0.075mm to about 2mm, preferably from about 0.3mm to about 1.4mm. Preferably, at least 90% of the particles pass a mesh of about 5, and more preferably at least 90% of the particles pass a mesh of about 10. Preferably, at least 50 wt.% of the particles have an aspect ratio (i.e. ratio of the largest dimension to the smallest dimension) of from about 1 to about 3. Especially suitable are substantially spherical particles. Preferably, at least 50 wt.% of the particles have a maximum dimension in the range of from about 0.05mm to about 1mm.

Preferably, the particles provide sustained release of the therapeutic agent in wound fluid. For example, the particles may comprise a bioerodible substance having the therapeutic agents dispersed or encapsulated therein. Suitable bioerodible substances include proteins such as albumin, collagen, cross-linked gelatin or zein, polysaccharides such as oxidized regenerated cellulose, biodegradable synthetic polymers such as polylactate/polyglycolate copolymers, glycosaminoglycans such as hyaluronate, and mixtures thereof. It is also envisaged that the particles could be liposomes.

The particles may be made by any suitable technique, including comminution, coacervation, or two-phase systems for example as described in US-A-3886084. Techniques for the preparation of medicated microspheres for drug delivery are reviewed, for example, in Polymeric Nanoparticles and Microspheres, Guiot and Couvreur eds., CRC Press (1986).

A preferred method for preparation of the microparticles is coacervation, which is especially suited to the formation of particles in the preferred size range of 100 to 500 micrometers having a high loading of therapeutic agents. Coacervation is the term applied to the ability of a number of aqueous solutions of colloids, to separate into two liquid layers, one rich in colloid solute and the other poor in colloid solute. Factors which influence this liquid-liquid phase separation are: (a) the colloid concentration, (b) the solvent of the system, (c) the temperature, (d) the addition of another polyelectrolyte, and (e) the addition of a simple electrolyte to the solution.

Coacervation can be of two general types. The first is called "simple" or "salt" coacervation where liquid phase separation occurs by the addition of a simple electrolyte to a colloidal solution. The second is termed "complex" coacervation where phase separation occurs by the addition of a second colloidal species to a first colloidal solution, the particles of the two dispersed colloids being oppositely charged. Generally, materials capable of exhibiting an electric charge in solution (i.e. materials which possess an ionizable group) are coacervable. Such materials include natural and synthetic macromolecular species such as gelatin, acacia, tragacanth, styrene-maleic anhydride copolymers, methyl vinyl ether-maleic anhydride copolymers, polymethacrylic acid, and the like.

If, prior to the initiation of coacervation, a water-immiscible material, such as an oil, is dispersed as minute droplets in an aqueous solution or sol or an encapsulating colloidal material, and then, a simple electrolyte, such as sodium sulfate, or another, oppositely charged colloidal species is added to induce coacervation, the encapsulating colloidal material forms around each oil droplet, thus investing each of said droplets in a liquid coating of the coacervated colloid. The liquid coatings which surround the oil droplets must thereafter be hardened by cross-linking to produce solid-walled microcapsules

The one or more therapeutic agents may be any substance suitable for the treatment of wounds. In certain embodiments the therapeutic agents are selected from the group consisting of antiseptics, antibiotics, analgesics, steroids and growth factors. Preferred therapeutic agents are the antimicrobials, in particular antibiotics and antiseptics such as colloidal silver, silver sulfadiazine, povidone iodine, chlorhexidine, and mixtures thereof. The microparticles are preferably loaded with from 1 to 90 wt.%, more preferably from 3 to 50 wt.% of the therapeutic agents.

The microspheres may for example be provided in a layer behind the apertured sheet, for example by coating them onto the back of the apertured sheet in a suitable water-soluble matrix, or they may be coated onto the surface of an absorbent layer behind the apertured sheet, as described further below.

Preferably, the density of the microspheres is from 1 to 1000 g/m^2, preferably from 10 to 100g/m^2 of the apertured sheet.

Preferably, the wound dressing according to the present invention further comprises an absorbent layer and/or a backing layer in addition to the apertured sheet and the microspheres, in which case the apertured sheet is preferably the wound-facing top sheet of the dressing.

The area of the optional absorbent layer is typically in the range of from 1cm^2 to 200cm^2, more preferably from 4cm^2 to 100cm^2.

The optional absorbent layer may be any of the layers conventionally used for absorbing wound fluids, serum or blood in the wound healing art, including gauzes, nonwoven fabrics, superabsorbents, hydrogels and mixtures thereof. Preferably, the absorbent layer comprises a layer of absorbent foam, such as an open celled hydrophilic polyurethane foam prepared in accordance with EP-A-0541391, the entire content of which is expressly incorporated herein by reference. In other embodiments, the absorbent layer may be a nonwoven fibrous web, for example a carded web of viscose staple fibers. The basis weight of the absorbent layer may be in the range of 50-500g/m^2, such as 100-400g/m^2. The uncompressed thickness of the absorbent layer may be in the range of from 0.5mm to 10mm, such as 1mm to 4mm. The free (uncompressed) liquid absorbency measured for physiological saline may be in the range of 5 to 30 g/g at 25°C.

Preferably, the dressing further comprises a backing layer over the back face of the apertured sheet. The backing layer preferably provides a barrier to passage of microorganisms through the dressing and further preferably blocks the escape of wound fluid from the dressing. The backing layer may extend beyond at least one edge of the absorbent layer to provide an adhesive-coated margin adjacent to the said edge for adhering the dressing to a surface, such as to the skin of a patient adjacent to the wound being treated. An adhesive-coated margin may extend around all sides of the absorbent layer, so that the dressing is a so-called island

dressing. However, it is not necessary for there to be any adhesive-coated margin.

Preferably, the backing layer is substantially liquid-impermeable. The backing sheet is preferably semipermeable. That is to say, the backing sheet is preferably permeable to water vapour, but not permeable to liquid water or wound exudate. Preferably, the backing sheet is also microorganism-impermeable. Suitable continuous conformable backing sheets will preferably have a moisture vapor transmission rate (MVTR) of the backing sheet alone of 300 to 5000 g/m^2/24hrs, preferably 500 to 2000 g/m^2/24hrs at 37.5 °C at 100% to 10% relative humidity difference. The backing sheet thickness is preferably in the range of 10 to 1000 micrometers, more preferably 100 to 500 micrometers.

Suitable polymers for forming the backing sheet include polyurethanes and poly alkoxyalkyl acrylates and methacrylates such as those disclosed in GB-A-1280631. Preferably, the backing sheet comprises a continuous layer of a high density blocked polyurethane foam that is predominantly closed-cell. A suitable backing sheet material is the polyurethane film available under the Registered Trade Mark ESTANE 5714F.

The adhesive (where present) layer should be moisture vapor transmitting and/or patterned to allow passage of water vapor therethrough. The adhesive layer is preferably a continuous moisture vapor transmitting, pressure-sensitive adhesive layer of the type conventionally used for island-type wound dressings, for example, a pressure sensitive adhesive based on acrylate ester copolymers, polyvinyl ethyl ether and polyurethane as described for example in GB-A-1280631. The basis weight of the adhesive layer is preferably 20 to 250 g/m^2, and more preferably 50 to 150 g/m^2. Polyurethane-based pressure sensitive adhesives are preferred.

Preferably, the adhesive layer extends outwardly from the absorbent layer and the envelope to form an adhesive-coated margin on the backing sheet around the adhesive layer as in a conventional island dressing.

Preferably, the wound dressing according to the present invention is sterile and packaged in a microorganism-impermeable container.

An embodiment of the present invention will now be described further, by way of example, with reference to the accompanying drawings, in which:

Figure 1 shows a perspective view of the lower (wound contacting) surface of a wound dressing according to the invention with the wound contacting sheet partially cut away; and

Figure 2 shows a plan view of a portion of the wound contacting sheet from the dressing of Fig. 1.

Referring to Figure 1, the wound dressing 1 is an island-type self-adhesive wound dressing comprising a backing layer 2 of microporous liquid-impermeable polyurethane foam, such as ESTANE 5714F (Registered Trade Mark). The backing layer is permeable to water vapor, but impermeable to wound exudate and microorganisms.

The backing layer 2 is coated with a substantially continuous layer 3 of pressure-sensitive polyurethane adhesive. An absorbent island 4 is adhered to a central region of the adhesive-coated backing sheet 2.

The absorbent island 4 comprises an absorbent layer 5 of hydrophilic polyurethane foam prepared as described in EP-A-0541391 and having a basis weight of about 350g/m^2 and a thickness of about 1.5 mm.

A wound contacting sheet 6 extends over the absorbent layer 5 and is wrapped around the absorbent layer 5, and adhered to the backing layer 2 behind the absorbent layer 5 by the adhesive 3. The wound contacting sheet 6 consists of a support layer 7 of vacuum mesh-perforated ethylene methyl acrylate (EMA) film in which the apertures 8 are occluded by a sodium alginate water-soluble hydrogel. The apertures have a mean non-occluded diameter of about 0.4mm and a density of about 25 apertures per square cm.

Intermediate the wound contacting sheet 6 and the absorbent layer 5 there is provided a layer 11 of cross-linked gelatin microspheres having a mesh size of –18 (+40), i.e. an effective minimum diameter in the range of about 0.4mm to 1mm, and containing 3%w/w of chlorhexidine antiseptic. The microspheres are coated onto the surface of the absorbent layer as a dispersion in soluble sodium alginate gel at a dry microsphere density of 10g/m^2.

The wound facing surface of the dressing shown in Figure 1 is protected by two silicone-coated release papers 9,10. The dressing is packaged in a microorganism-impermeable pouch (not shown), and sterilised using gamma radiation.

In use, the dressing 1 is removed from the package, the release papers 9,10 are removed, and the dressing is adhered to the skin around the wound by the adhesive layer 3, with the wound contacting sheet in contact with the wound to provide a sterile and absorbent dressing. At low wound exudate levels, the hydrogel absorbs wound exudate and maintains a moist environment at the wound surface. As more exudate is produced, the hydrogel dissolves, allowing the excess exudate to escape through the perforated sheet 7 into the absorbent layer 5. In this way, the dressing can provide an improved wound healing environment for an extended time on both high- and low- exuding wounds. Furthermore, the dissolution of the hydrogel triggers the release of antimicrobial particles through the apertured sheet into the wound in response to increased exudate production by infected wounds, thereby providing sustained, selective and targeted release of the antiseptic.

The above embodiment has been described by way of example only. Many other embodiments falling within the scope of the accompanying claims will be apparent to the skilled reader.

CLAIMS

1. A wound dressing comprising:

a wound contacting sheet having a wound facing surface and a back surface opposite the wound facing surface, and having apertures therein that open or enlarge in the presence of wound exudate; and

a plurality of particles comprising one or more therapeutic agents located behind the back surface of the back sheet, wherein the particles are able to pass through the apertures to the wound facing surface of the sheet when the apertures are opened or enlarged in the presence of said wound exudate.

2. A wound dressing according to claim 1, wherein the wound contacting sheet is an apertured laminate comprising a layer of water swellable material laminated to a less water-swellable layer, whereby differential swelling of the apertured layers in the presence of wound exudate causes the apertures to open.

3. A wound dressing according to claim 1, wherein the wound contacting sheet comprises an apertured layer having apertures that are at least partially blocked by a material that breaks down in wound fluid to open the apertures.

4. A wound dressing according to claim 3, wherein the material that breaks down in wound fluid comprises a water-soluble macromolecule.

5. A wound dressing according to claim 3 or 4, wherein the material that breaks down in wound fluid comprises a pH-sensitive material that is substantially insoluble in water at 25°C under acidic conditions, but substantially soluble in water at 25°C under neutral or alkaline conditions.

6. A wound dressing according to claim 3, 4 or 5, wherein the material that breaks down in wound fluid comprises a degradable material that is substantially insoluble in water at 25°C under neutral conditions, but that is broken down by the action of one or more active substances present in wound fluid.

7. A wound dressing according to claim 6, wherein the degradable material comprises a substance selected from the group consisting of elastin, fibronectin, collagen, crosslinked gelatin, fibrinogen, casein, hyaluronates, plasminogen, fibrin, oxidized cellulose, polylactide/polyglycolide copolymers, and mixtures thereof.

8. A wound dressing according to claim 1, wherein the wound contacting sheet is formed from an apertured layer of water-swellable hydrogel composition, whereby swelling of the hydrogel on exposure to wound fluid causes the apertures to enlarge.

9. A wound dressing according to any preceding claim, wherein the particles are retained by a mesh of mesh size from about 10 to about 200.

10. A wound dressing according to any preceding claim, wherein the particles have an aspect ratio of from about 1 to about 3.

11. A wound dressing according to claim 10, wherein the particles are substantially spherical.

12. A wound dressing according to any preceding claim, wherein the particles have a maximum dimension in the range of from about 0.05mm to about 1mm.

13. A wound dressing according to any preceding claim, wherein the particles provide sustained release of the therapeutic agent in wound fluid.

14. A wound dressing according to any preceding claim, wherein the particles comprise a bioerodible substance having the therapeutic agents dispersed or encapsulated therein.

15. A wound dressing according to claim 14, wherein the bioerodible substance is selected from the group consisting of proteins, polysaccharides, biodegradable synthetic polymers, glycosaminoglycans, and mixtures thereof.

16. A wound dressing according to any preceding claim wherein the therapeutic agents are selected from the group consisting of antiseptics, antibiotics, analgesics, steroids and growth factors.

17. A wound dressing according to any preceding claim which is sterile and packaged in a microorganism-impermeable container.

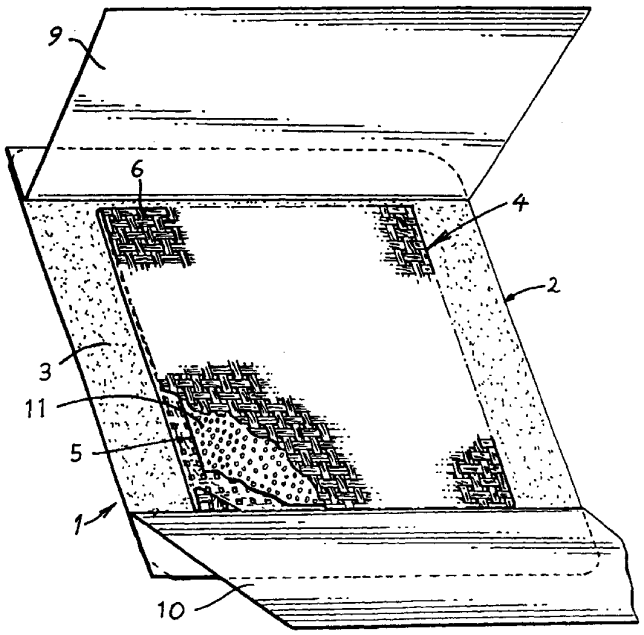
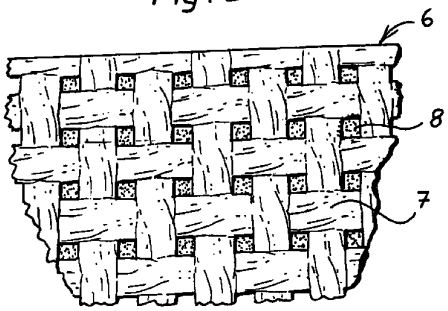


Fig. 1

Fig. 2



【手続補正書】
【提出日】平成15年8月4日(2003.8.4)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項１】
傷用包帯において、
一定の傷対向用面部および当該傷対向用面部と反対側の一定の後面部を有していて、傷の滲出液の存在下に開口または拡張する孔を内部に有している一定の傷接触用のシート、および
前記傷接触用のシートの後面部の背部に配置されている１種類以上の治療剤を含有している複数の粒子を備えており、これらの粒子が前記孔が傷の滲出液の存在下に開口または拡張している時に当該孔を通して前記シートの傷対向面部に通過可能である傷用包帯。
【手続補正２】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項６】
前記傷の流体中において崩壊する材料が中性条件下において２５℃で水に実質的に不溶性であるが、傷の流体中に存在している１種類以上の活性な物質の作用により崩壊する一定の崩壊性の材料を含む請求項３または４に記載の傷用包帯。
【手続補正３】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項９】
前記粒子が約２ｍｍ（１０メッシュ）乃至約０．０７５ｍｍ（２００のメッシュ）のメッシュ寸法の一定のメッシュにより保持される請求項１乃至８のいずれかに記載の傷用包帯。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/GB 02/04361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61F13/15 A61L15/42 A61L15/44 A61L15/62

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61F A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 541 426 A (WEBSTER DAVID F) 17 September 1985 (1985-09-17) cited in the application column 1, line 56 -column 2, line 9 column 4, line 14 - line 33 example 25 claims 1,2,9,34	1,2,8-17
A	EP 0 875 222 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 4 November 1998 (1998-11-04) page 2, column 1, line 56 -column 2, line 28	1,2,8-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 January 2003	28/01/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hars, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/GB 02/04361

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 160 200 A (EHRNSPERGER BRUNO J ET AL) 12 December 2000 (2000-12-12) column 2, line 13 - line 31 column 7, line 12 - line 21 column 11, line 38 -column 12, line 12 column 13, line 49 - line 57	1,3-7, 9-17
P,A	WO 02 47737 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL LTD ;SILCOCK DEREK (GB); MARSDEN DONALD) 20 June 2002 (2002-06-20) page 2, line 5 -page 3, line 9 page 7, line 10 - line 15	1,3-7, 9-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/GB 02/04361

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 4541426	A	17-09-1985	AT	27904	T	15-07-1987
			AU	564402	B2	13-08-1987
			AU	2644984	A	11-10-1984
			CA	1214085	A1	18-11-1986
			DE	3464326	D1	30-07-1987
			EP	0122085	A1	17-10-1984
			JP	1036380	B	31-07-1989
			JP	1555629	C	23-04-1990
			JP	59205959	A	21-11-1984
			ZA	8402504	A	30-01-1985
EP 0875222	A	04-11-1998	GB	2324732	A ,B	04-11-1998
			US	5981822	A	09-11-1999
			AT	221360	T	15-08-2002
			AU	748103	B2	30-05-2002
			AU	6375598	A	05-11-1998
			CA	2236436	A1	02-11-1998
			DE	69806842	D1	05-09-2002
			DE	69806842	T2	09-01-2003
			EP	0875222	A1	04-11-1998
			JP	11056900	A	02-03-1999
US 6160200	A	12-12-2000	AU	4850399	A	17-01-2000
			BR	9911323	A	20-03-2001
			CA	2333874	A1	06-01-2000
			CN	1308518	T	15-08-2001
			EP	1094775	A2	02-05-2001
			JP	2002519101	T	02-07-2002
			TW	406014	B	21-09-2000
			WO	0000119	A2	06-01-2000
			US	6410821	B1	25-06-2002
WO 0247737	A	20-06-2002	GB	2369997	A	19-06-2002
			AU	2216102	A	24-06-2002
			WO	0247737	A1	20-06-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100088605
弁理士 加藤 公延
(74)代理人 100123434
弁理士 田澤 英昭
(74)代理人 100101133
弁理士 濱田 初音
(72)発明者 カークウッド・アンドリュー・ジェームズ
イギリス国、エイチユー１６・４キュージー ハル、コッティングハム、スティーブンソンズ・ウォーク １９
(72)発明者 カレン・ブレダ・メアリー
イギリス国、ビーディー２３・１エイチアール ノース・ヨークシャー、スキップトン、コンソート・ストリート ７
(72)発明者 シルコック・デレック・ウォルター
イギリス国、ビーディー２３・１キューピー ノース・ヨークシャー、スキップトン、アッシュ・グローブ ２
(72)発明者 ウォリック・ジョナサン
イギリス国、ビーディー２０・７ティーエイ ノース・ヨークシャー、クロスヒルズ、クレイトン・ホール・ロード ７９

Ｆターム(参考) 4F100 AJ07A AJ07B AK06A AK06B AK25 AK46A AK46B AK51 AL05C AR00C AT00A AT00C BA02 BA03 BA07 BA10A BA10B BA10C DC11A DC11B DE01A DE01B DE01C GB66 JB09A JB09B JB10B JB11A JB11B JM10A JM10B YY00A YY00B