

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96137843

※申請日期：96年10月09日

※IPC分類：

A61F 13/02 (2006.01),

A61L 15/42 (2006.01),

A61L 15/44 (2006.01),

A61L 15/60 (2006.01),

一、發明名稱：

(中) 水凝膠傷口敷料及於原位所生成之生物性材料以及彼等之用途

(英) Hydrogel wound dressing and biomaterials formed in situ and their uses

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 優魯魯股份有限公司

(英) ULURU, INC.

代表人：(中) 1. 凱利 葛瑞

(英) 1. GRAY, KERRY P.

地址：(中) 美國德州阿迪森環城公路大道四四五二號

(英) 4452 Beltway Drive, Addison, TX 75001, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 約翰 聖約翰

(英) ST. JOHN, JOHN V.

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓名：(中) 丹尼爾 摩洛

(英) MORO, DANIEL G.

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

四、聲明事項：◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/10/13 ; 11/581,049 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：水凝膠傷口敷料及於原位所生成之生物性材料以及彼等之用途

本發明關於生成外形保持性 (shape-retentive) 及外形配合性 (shape-conforming) 凝聚團塊之傷口敷料及生物性材料 (其係由膠質奈米顆粒及傷口或體液所組成) 之方法，其中藉由非共價鍵物理力 (諸如但不限於厭水性-親水性交互作用及氫鍵) 使該凝聚團塊保持凝聚。該方法包含導入膠質奈米顆粒之乾燥粉末至傷口部位，其中該奈米顆粒吸收一些血液或傷口滲出物並於原位凝結成所請之外形保持性凝聚團塊敷料。該方法亦包含導入該乾燥奈米顆粒粉末於活體濕身體組織內或之上以生成所請之外形保持性生物性材料。此外，該方法亦包含併入生醫藥劑以產生供各種醫療應用的藥用凝聚團塊敷料或生物性材料。本發明亦關於生成該膠質奈米顆粒之外形保持性凝聚團塊之方法的應用。

六、英文發明摘要

發明之名稱：HYDROGEL WOUND DRESSING AND BIOMATERIALS FORMED *IN SITU* AND THEIR USES

The present invention relates to a method of forming shape-retentive and shape-conforming aggregate wound dressings and biomaterials composed of gel nanoparticles and wound or bodily fluid in which the aggregates are held together by non-covalent bond physical forces such as, without limitation, hydrophobic-hydrophilic interactions and hydrogen bonds. The method comprises introducing a dry powder of gel nanoparticles to a wound site in which the nanoparticles absorb some of the blood or wound exudate and coalesce *in situ* into the claimed shape-retentive aggregate dressing. The method also comprises introducing the dry nanoparticle powder in or on a wet bodily tissue *in vivo* to form the claimed shape-retentive biomaterial. In addition, the method also comprises incorporating biomedical agents to produce medicated aggregate dressings or biomaterials for a variety of medical applications. This invention also relates to uses of the method of formation of the shape-retentive aggregates of gel nanoparticles.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第(1)圖

(二)、本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於有機化學、物理化學、聚合物化學、醫藥化學、醫學及材料科學的領域。

【先前技術】

傷口敷料的主要功能係提供最理想的傷口癒合環境。並無敷料適用於所有傷口，敷料的選擇係取決於引發原因、發生感染、傷口種類及大小、傷口癒合階段、花費及病患接受度（Findlay D., Aust. Fam Physician, 1994:23（5）:824-839）。根據 Lawrence（Lawrence, J.C., Injury, 1982; 13:500-512），敷料材料應為無菌的、強固的、吸收性、保護性、低價的，並配合身體的外形。敷料應無毒性、低致敏性，且無可能進入傷口內的顆粒材料。再者，敷料亦應容易移除，而不會緊黏於傷口，且患者、護理人員及其他人可接受敷料的外觀。

傷口敷料可分類成第一級或第二級。第一級敷料係直接放置於傷口。彼等提供保護、支撐及吸收，預防乾燥及感染，並作為第二級敷料的黏性基底。第二級敷料提供額外的支撐、吸收、保護、壓制及包藏。第二級敷料常作為加壓敷料。

現有大量種類的敷料達到局部治療的基本目標，其提供適當氧氣及循環於組織、隔絕且保護癒合中的傷口、藉由除去過多滲出物而消除臨床感染、維持乾淨且濕潤的環

境並使傷口獲得完整的包覆。當傷口在癒合階段中有所進展時，可需要數種不同類型的產品。這些產品包括褐藻酸酯（形成覆蓋傷口的凝膠）、清潔劑（清潔傷口位置）、膠原蛋白、非黏附性的保護層（刺激細胞性遷移）、複合體及酵素性清創劑（促進自行分解清創作用）、滲出物吸收劑及泡沫材料（填充傷口內的無作用空間）、藥用紗布產品（以治療及控制感染）、水膠體及水凝膠（減輕疼痛且促進自行分解清創作用）、囊袋（以收集且含有排液）、皮膚密封劑及透明膜（減少摩擦且促進自行分解清創作用）（Robert G. Smith, Wound Care Product Selection, U.S. Pharmacist, 4/2003）。這些產品具有治療各種不同階段傷口的性質，然而皆有受限。舉例而言，褐藻酸酯可能使傷口脫水，發散惡臭氣味，且禁用於存在乾焦痂（在三度灼傷及手術移植之情形）時。膠原蛋白敷料禁用於三度灼傷及壞死傷口。加入礦脂而避免緊黏的紗布繃帶，仍可能在移除時撕去新的皮膚，並使布料進入傷口。再者，彼等不具吸收力。水膠體敷料難以除去，而且不好氣味的黃褐流液一般會集中在此等敷料下方。無滲出物的傷口或有乾焦痂的傷口，不建議使用泡沫材料。近來的水凝膠敷料與其他產品相較，具有許多優點，但由於彼等含有大量水分（80-90%），不具吸收性，而不建議用於重度滲出的傷口，且若單獨使用，無法使傷口免於細菌。

關於傷口及不同的治療方式已有大略說明，由於本發明係有關於水凝膠傷口敷料及生物性材料，亦應詳盡說明

聚合物水凝膠。

凝膠為三度空間的聚合物網狀物，其吸收液體而生成安定、通常柔軟可折、具有非零級切變係數的組合物。若凝膠吸收的液體為水，該凝膠稱為水凝膠。水可占水凝膠之顯著重量百分比。又因許多水凝膠生成聚合物係具生物性惰性，使得水凝膠特別用於廣泛的生醫應用。

舉例而言，水凝膠係廣泛用於軟性隱形眼鏡。彼等亦用作為灼傷及傷口的敷料，併入或未併入可從凝膠基質釋放的藥物，以幫助癒合過程（見美國專利第 3,063,685 號及第 4,272,518 號等例子）。水凝膠已用作為塗層，以改善醫療裝置（諸如血液過濾器）表面之可溼度（美國專利第 5,582,794 號）。亦發現可使用彼等作為維持釋放生物性活性物質的裝置。舉例而言，美國專利第 5,292,515 號揭示了製備親水性貯存藥物輸送裝置的方法。第 5,292,515 號專利揭示，改變水凝膠皮下植入物的水含量，直接影響其滲透係數，可控制藥物釋放速率。

在上述所有應用中，上述凝膠或水凝膠呈膨體（bulk）形式，亦即為不可辨別規則性內部結構之材料的不定形團塊。由於膨體水凝膠的內部體積較大（相對於吸收水分必須通過的表面積），故膨脹速率較為緩慢。進一步而言，溶解或懸浮於經吸收水分的物質，其從凝膠擴散出的速率，取決於該物質行進至該凝膠表面的距離。換言之，接近水凝膠表面的分子快速逃逸，而基質內較深處的分子需要較長的時間到達凝膠的外表面。使用顆粒凝膠可改善部

分情況。若每個顆粒足夠小，分散在顆粒中的物質將擴散至表面，並以幾近相同的時間經過釋放。

利用大量程序（諸如直接或逆轉的乳化聚合反應）而生成顆粒凝膠（Landfester, et al., *Macromolecules*, 2000, 33:2370），或者從膨體凝膠製造顆粒凝膠，其係藉由乾燥該凝膠而後輾磨所得乾膠成為所求大小的顆粒。而後，該等顆粒經過溶劑化合而生成顆粒凝膠。利用此方式能產生的顆粒大小為微米（ 10^{-6} 米（m））至奈米（ 10^{-9} m））粒徑範圍。在此等大小範圍內的顆粒所包藏物質的分子，彼等行進至顆粒外表面的距離相同，且呈現近乎零級的釋放動力學變化。然而，顆粒凝膠有其問題。例如，難以控制顆粒散播且定位於選擇的目標位置上。進一步而言，膨體水凝膠可具外形保持性，用作為生物性材料供各種醫療應用，現有的顆粒凝膠則不能。

共同申請之美國專利申請公開案第 US 2004/0086548A1 號揭示自水凝膠顆粒生成的外形保持性凝聚團塊，因而組合膨體水凝膠的外形保持性與顆粒凝膠的物質釋放控制。該第 US 2004/0086548A1 號申請案揭示生成保持性凝聚團塊方法，該方法包含製備凝膠顆粒於水中或其他極性液體中的懸浮液及濃縮該懸浮液直到該等顆粒凝結成藉由非共價鍵物理力（包括不限於厭水性/親水性交互作用及氫鍵）保持結合的外形保持性凝聚團塊。本發明的裝置係特別用作為藥物輸送植入物、用於修補軟骨或硬骨的組織襯架及可塑形的藥物洗滌隱形眼鏡及導管等例子。

共同申請之美國專利申請公開案第 US 2005/0118270A1 號揭示於原位生成外形保持性凝聚團塊的方法，致使該凝聚團塊的外形會依照應用部位的外形。完成敷料生成的方式，係藉由導入膠質顆粒分散於極性液體（較佳為水）的懸浮液（其中該等膠質顆粒具有使得該等顆粒保持分散的絕對介面電位（zeta potential））於接收介質內（其中該等膠質顆粒的絕對介面電位經過還原）。該等膠質顆粒凝結成藉由非共價鍵物理力（包含厭水性/親水性交互作用及氫鍵）保持結合的外形保持性凝聚團塊。應用包括不限於生醫用途，諸如關節重建、傷口修復、於原位生成的藥物輸送植入物、及整形及重建手術。

【發明內容】

申請人揭示了完整的外形配合性及外形保持性凝聚團塊，其直接在傷口上於原位生成敷料或生成供其他應用的敷料，在活體濕身體組織內或之上生成生物性材料。在前者應用中，水凝膠奈米顆粒粉末利用傷口的血液或滲出物（實質上由水或其他生物性化合物所組成），諸如血清、纖維蛋白及白血球，吸收其極性液體，而凝結成奈米顆粒及傷口體液的緊密網狀物，其藉由非共價鍵物理力（包含厭水性-親水性交互作用及氫鍵結合）而保持結合。上述凝聚團塊敷料，藉由顆粒間的強吸引力（諸如但不限於氫鍵），且藉由在該等顆粒及該等顆粒之間空隙內液體之間的氫鍵結合，實現彼等特有的傷口配合及外形保持特性。

在傷口癒合階段中，該等敷料保持完整而成為完整的薄膜，並在傷口不再濕或發生癒合時脫落。在後者應用中，上述粉末利用任何活體內體液而生成外形保持性凝聚團塊生物性材料，其藉由如同上文所述的力量保持結合。下文探討主要著重於原位生成的傷口敷料，但了解到可提供相同的特性於活體內生物性材料生成而供廣泛醫療應用。

彼等敷料及生物性材料有一種重要的特性為，藉由混合上述奈米顆粒粉末與活性成分或彼之組合，可輕易併入各種生物性及/或藥劑，而直接施用此經混合之材料於傷口位置上或在活體濕身體組織之內或之上放置該混合材料。而後，所產生的繃帶將長時期持續提供輸送其治療性化合物於底部傷口，以幫助治療、處理及最後癒合傷口及/或減輕疼痛。用於各種滲出性傷口（諸如灼傷、磨皮、植皮捐贈部位、打孔生檢（punch biopsies）、褥瘡及血管潰瘍及其類似傷口）的保護性、非包藏性、生物相容性、外形配合性、外形保持性敷料（具有或不具有治療性活性化合物），其於原位生成之能力表示了傷口治療及處理之主要進展。彼等敷料具有所有理想的特質：由於彼等非包藏性敷料係由奈米顆粒及傷口滲出物所組成，具多孔性，故傷口敷料應會給藥（exhibit），亦即提供適當氧於底部組織，保護傷口免於外來細菌，利用傷口滲出物於敷料生成而消除感染可能性，因該等敷料為水凝膠而維持乾淨且濕潤的環境，並且完全封閉傷口。

因此，本發明提供藉由下述步驟之方法所製備的聚合

奈米顆粒之乾燥粉末：令有效量的一種單體或二或多種單體及有效量的表面活性劑於極性液體或二或多種互溶液體（其中至少一種該互溶液體係極性）之混合物中進行聚合反應以生成多群聚合奈米顆粒之懸浮液，其中至少一種該單體為 2-鏈烯酸、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸二羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸（1C-4C）烷氧基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯或 2-鏈烯酸毗環氧基（1C-4C）烷酯，且其中該等聚合奈米顆粒的平均粒徑係低於 1×10^{-6} m；及而後自該懸浮液除去該（等）液體，致使殘留在乾燥粉末內的液體量低於 10 重量%，其中該百分比係基於該乾燥粉末之總重量。

在另一觀點中，本發明提供在濕傷口位置上於原位生成外形配合性、外形保持性凝聚團塊敷料的方法，該方法係藉由施用該乾燥粉末於該濕傷口位置。

在進一步觀點中，本發明提供在活體濕身體組織之內或之上於原位生成外形配合性、外形保持性凝聚團塊生物性材料的方法，該方法係藉由施用該乾燥粉末於該濕身體組織上。

在進一步觀點中，本發明提供治療傷口的方法，該方法包含施用有效量的該乾燥粉末。

【實施方式】

定義

本文所採用的術語「包含」，意指組合物或方法包括所載明之元件，但未排除其他元件。當採用「基本上由...組成」界定組合物及方法時，意指排除其他對於此組合有任何基本上重要性的元件。如此，組合物基本上由本文所界定之元件組成，不會排除來自分離及純化方法的微量污染物及醫藥上可接受的載劑（諸如磷酸緩衝鹽水、防腐劑等）。「由...組成」意指排除更多元件，其排除用於投服本發明組合物的其他成份的微量元素及實質上方法之步驟。每一個連接詞所界定的具體實施例，係在本發明的範疇之內。

所有的數值表示，例如 pH、溫度、時間、濃度、及分子量，包括其彼等之範圍，為近似值，以 0.1 的間隔呈（+）或（-）變動。應了解者，雖未全文表明，所有的數值表示之前皆有術語「約」。亦應了解者，雖未全文表明，本文所說明的試劑僅為例示用途，彼等之均等物為此技術領域已知者。

本文所採用的術語「膠質」，係指三維聚合物結構，本身不溶於特定液體，但有能力吸收及保留大量液體，而形成安定、常為柔軟易彎的、但總為一致或其他外形保持性的結構。當此液體為水時，此膠質係稱為水凝膠。除非另有清楚表明，本申請案將採用的術語「膠質」，係指已吸收除水以外液體的聚合物結構及已吸收水的聚合物結構。此聚合物結構是否純粹為「膠質」或「水凝膠」，為熟習此技術者從上下文而顯而易見者。

本文所採用的術語「極性液體」，其意義大體上為熟悉此化學技術領域者所能了解。簡言之，極性液體為一種電子不均勻地分佈彼之分子群的原子群之間，因而造成電性偶極子的液體。為呈極性，分子必須含有至少一個較該分子內其他原子更為電負度的原子。極性液體的例子包括（不限於）水（其氧原子具有部分負電荷，其氫原子具有部分正電荷）及醇類（其中其 O-H 部分經過類似地極化）。

本文所採用的「膠質顆粒」係指顯微鏡或亞顯微鏡下定量的凝膠，呈分離的外形，通常（但無必要）為球形或實質上球形。本文所採用的「膠質顆粒」包括小團的個別顆粒，利用非共價鍵物理力量（諸如親水性/厭水性交互作用及氫鍵結合）維持結合，其中該等團並未負面影響含有該等團之膠質顆粒懸浮液（懸浮液系統）的安定性或在發明方法中奈米顆粒粉末的性能。導致成團的原因為，懸浮液中膠質顆粒的濃度改變，及在乾燥階段中分離該等奈米顆粒。亦即，達到愈高的濃度，個別顆粒更有可能互相接近至足以由非共價鍵力導致顆粒凝結。

本文所採用的「懸浮液」，係指在液體中固體均勻分布、安定的分散體，其中此固體係為不可溶。可加入表面活性劑於此液體，幫助安定該分散體。本文所採用的「懸浮液系統」係指懸浮液，其中本發明的膠質顆粒為經分散的固體。「安定」意指此固體持續至少 24 小時保持均勻分散，除非受到破壞性的外力（諸如不限於離心或過濾）

本文所採用的術語「表現活性劑」，其意義大體上為熟習化學技術者所能了解。亦即，表面活性劑為可溶的化合物，其電荷可呈陰離子性、陽離子性、偶極離子性（*zwitterionic*）、兩性（*amphoteric*）或中性，其減低溶解該表面活性劑之液體的表面張力或減低二種液體之間或液體及固體之間的界面張力。

本文所採用的術語「外形配合性及外形保持性凝聚團塊」係指在濕傷口上於原位生成的結構或在活體濕身體組織之上或之內生成的生物性材料，由大量膠質顆粒組成，利用顆粒之間及顆粒液體間的力量（諸如不限於親水性/厭水性交互作用及氫鍵結合）維持結合，其中該結構只要保持水合會無限期維持該結構。

本文所採用的術語「單體」，其意義大體上為熟習化學技術領域者所能了解。亦即，單體為小型化學化合物，有能力生成重複本身單元的巨分子（即聚合物）。二或多種不同的單體可反應生成聚合物（其中該等單體之每一種係經重複許多次），則該聚合物係稱為共聚物（反映共聚物由多於一種單體所組成之事實）。

本文所採用的術語「大小」，用於說明本發明膠質顆粒時，係指基本上球形顆粒以直徑表示的體積（該顆粒的直徑理應與該顆粒的體積有關）。當指多群膠質顆粒時，大小係關於該等呈多群之顆粒之平均體積，以彼等之平均直徑表示。

本文所採用的術語「聚合度分佈性 (polydispersity)」係指在懸浮液系統中的顆粒大小範圍。「狹窄的聚合度分佈性」係指懸浮液系統中的個別顆粒大小 (以彼等之直徑表示)，偏離於該系統中該等顆粒平均直徑的程度為 10% 以下。若懸浮液系統中的二或多種之多群顆粒皆表明為狹窄的聚合度分佈性，意指有二種區分組別的顆粒，其中每組別的顆粒直徑差異不超過在該組別中顆粒平均直徑的 10%，且彼等之二種平均值截然不同。此類懸浮液系統的未限定例子有：此懸浮液系統包含第一組別的顆粒 (其中每顆粒的直徑為 $20\text{ nm} \pm 10\%$) 及第二組別的顆粒 (其中每顆粒的直徑為 $40\text{ nm} \pm 10\%$)。

本文所採用的術語「寬廣的聚合度分佈性」，係指懸浮液系統中的一組別顆粒之個別顆粒大小，偏離該組別顆粒平均大小的程度為 10% 以上。

本文所採用的術語「多群 (a plurality of)」純粹係指多於一個，即二或多個。

本文所採用的「化學組合物」，當關於本發明的膠質顆粒時，係指單體的化學組合物 (該等單體經過聚合反應而生成聚合物股 (polymer strands) 的顆粒)，係指不同單體 (若使用二或多種單體以製備聚合物股的顆粒) 的化學組合物及比例及 / 或係指任何交聯劑 (係用於互相連接該等顆粒股) 的化學組合物及量。

本文所採用的「顆粒股 (particle strand)」，係指單一聚合物分子，或者指二或多個互相連接的聚合物分子 (

若該股所存在的系統含有交聯劑)。將經交聯的聚合物股之平均數目及在特定膠質顆粒內的任二股之間的交聯平均數目，係取決於該系統內的交聯劑數量及聚合物股濃度。

本文所採用的「作用物 (working substance)」，係指本發明膠質顆粒包藏的任何物質、或在本發明之外形凝聚團塊敷料或生物性材料內捕入的任何物質。作用物的例子，不限於，包括生醫藥劑、生物性活性物質 (諸如藥劑、基因、蛋白質、肽類、多醣類、生長因子、單株抗體、片段抗體、抗原、多肽類、DNA、RNA 及核糖酵素)。

本文所採用的「藥劑」，係指作為藥物的小分子及巨分子化合物。屬於前者的有 (不限於) 抗生素、化學治療劑 (特別為鉑化合物及紫杉醇及其衍生物)、止痛劑、抗抑鬱劑、抗過敏劑、抗心律不整劑、抗發炎化合物、CNS 刺激劑、鎮定劑、抗膽鹼激導劑、抗血管硬化劑等。巨分子化合物包括不限於單株抗體類 (mAbs)、Fab 類、蛋白質類、肽類、細胞類、抗原類、核酸類、酵素類、生長因子類等。希望藥劑可用於局部或全身使用。

本文所採用的術語「羥基」，係指 -OH 基。

本文所採用的術語「烷基」，係指直鏈或支鏈的飽和脂肪族烴，即由碳及氫組成的化合物。利用式 (「a」C-「b」C) 烷基，其中 a 及 b 為整數，表示含有碳原子數量的烷基大小之術語。舉例而言，(1C-4C) 烷基係指由 1、2、3 或 4 個碳原子組成的直鏈或支鏈烷基。烷基可經取代或未經取代。

本文所採用的術語「烷氧基」，係指 -O-烷基，其中烷基如本文所定義。利用式（「a」C-「b」C）烷氧基，其中 a 及 b 為整數，表示含有碳原子數量的烷氧基大小之術語。舉例而言，（1C-4C）烷氧基係指由 1、2、3 或 4 個碳原子組成的直鏈或支鏈 -O-烷基。烷氧基可經取代或未經取代。

本文所採用的術語「酯」，係指 -C(O)O-烷基，其中烷基如本文所定義。

本文所採用的術語「醚」，係指烷基-O-烷基，其中烷基如本文所定義。

本文所採用的術語「2-鏈烯酸（2-alkenoic acid）」，係指（R¹）（R²）C=C（R³）-C（O）OH 之基，其中 R¹、R²、及 R³ 之每一者係獨立選自氫及烷基，其中烷基如本文所定義。該等 2-鏈烯酸經過例示，其例子有丙烯酸、甲基丙烯酸等。

本文所採用的術語「2-鏈烯酸鹽（2-alkenoate）」，係指（R¹）（R²）C=C（R³）-C（O）O-烷基，其中 R¹、R²、及 R³ 之每一者係獨立選自氫及烷基，其中烷基如本文所定義。

本文所採用的術語「在水凝膠奈米顆粒之間的空隙」或「在該等奈米顆粒之間」，係指在生成本發明外形保持性凝聚團塊敷料之情形下，當球形膠質顆粒接觸周圍環境時，所生成的開放空間。若球體具有狹窄的聚合度分佈性，且緊密填裝排列，則該等空隙的體積值可幾近為球體平

均半徑值的 0.414 倍。

本文所採用的術語「交聯劑」，係指二、三、或四個官能的化學個體，有能力與聚合物股上的官能基生成共價鍵，而生成三度空間的結構。

本文所採用的術語「氫鍵」，係指在氫原子（共價結合於高度負電性的原子）及另一負電性原子（具有至少一對的孤偶電子）之間的靜電吸引力。氫鍵的強度約 23 kJ（千焦耳） mol^{-1} ，係介於共價鍵約 500 kJ mol^{-1} 及凡得瓦力約 1.3 kJ mol^{-1} 的強度之間。氫鍵對於生成彼等之組合物之物理特徵，有明顯的影響。舉例而言，乙醇具有共價鍵結於氧原子的氫原子，該氫原子亦具有未共用電子對（即孤偶電子），因此乙醇有能力氫鍵結合於本身。乙醇的沸點為 78°C。大體而言，期望具有相似分子量的化合物，有相似的沸點。二甲醚的分子量與乙醇完全相同，但未能在本身分子之間形成氫鍵，具有 -24°C 的沸點，較乙醇的沸點低了幾乎 100 度。在乙醇分子之間的氫鍵結合，使得乙醇發揮彷彿實質上具較高分子量者的作用。

本文所採用的術語「賦形劑」，係指加入至醫藥組合物以幫助其投服的惰性物質。賦形劑的例子，不限於包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖及澱粉種類、水溶性聚合物、2-乙氧基乙醇衍生物、明膠、植物油及聚乙二醇。「醫藥上可接受的賦形劑」係指賦形劑，該賦形劑未對生物體引發刺激，且未消除經投服化合物的生物活性及特性。

本文所採用的術語「用於治療的」，意指已知該藥劑

直接或間接抑制（較佳為破壞或去活化）所指疾病或至少改善（較佳為消除）該疾病的症狀。關於傷口癒合，已知該試劑至少減少傷口封閉的時間。

本文所採用的術語「癌症」，係指惡性腫瘤，即關於大量可實際上引發由潛在分裂細胞組成的組織之疾病。癌症的基本特徵為可傳送細胞的異常性，該細胞藉由侵入性生長及轉移，引發嚴重威脅宿主生命的效應，減少對生長及功能的控制。

本文所採用的術語「眼疾」，係指眼部未適當發揮功能而致使視覺受影響的疾病。眼疾的例子包括不限於青光眼、黃斑退化、糖尿病視網膜病變、及白內障。用於治療眼疾之藥劑的例子包括不限於抗發炎劑、抗生素、抗微生物劑及減壓劑。

本文所採用的術語「感染」，係指由微生物（諸如不限於細菌、病毒、病原性蛋白顆粒（prion）、真菌、阿米巴、或原生動物）引起的疾病狀態。用於治療感染之藥劑的例子包括不限於抗微生物劑、抗生素及制菌劑。

可利用本文揭示內容，處理本發明的外形保持性凝聚團塊敷料或生物性材料，使其有能力實際包藏及/或捕入任何現今已知的藥劑，或變成對熟習此技術領域者而言為已知有效於治療及/或預防任何上述疾病，而且此等藥劑係在本發明範疇之內。

本文所採用的術語「約」，係指以該術語描述數值有 $\pm 15\%$ 改變。

本文所採用的術語「於原位」，係指直接在哺乳動物（特別為人類）的部位上或內生成傷口敷料的過程或程序。

本文所採用的術語「生物性材料」，係指當水凝膠奈米顆粒經導入於哺乳動物（特別為人類）活體濕傷口組織時，所生成的外形保持性及外形配合性材料。

本文所採用的術語「厭水性/親水性交互作用」，係指化學個體的分子之間或之內藉由物理力的結合，其中親水性化合物或化合物的親水性區域傾向與其他親水性化合物或化合物的親水性區域結合，而厭水性化合物或化合物的厭水性區域傾向與其他厭水性化合物或化合物的厭水性區域結合。

本文所採用的術語「包藏」，其意義為熟習此技術領域者所了解者，亦即吸收及保留物質一段時間。關於本發明，本發明的膠質顆粒在生成期間可吸收且保留（即包藏）物質。

本文所採用的術語「補入」，係指保留物質於該等膠質顆粒之間空隙內一段時間，該等顆粒係構成本發明的外形保持性凝聚團塊敷料或生物性材料。

本文所採用的術語「平均分子量」，係指本發明個別聚合物股或經交聯之聚合物股的重量。為達本發明的目的，利用膠質滲透層析術，搭配雷射光散射偵測，測定平均分子量。

本文所採用的術語「生長因子」，係指特定多肽類，

當結合於細胞表面上的生長因子受體時，會刺激細胞大小生長及細胞分裂。生長因子受體對個別生長因子具有專一性，故僅有表現針對特定生長因子的受體的細胞，會受到該生長因子的刺激。生長因子的例子包括不限於血管內皮生長因子（VEGF）、類胰導素生長因子（IGF）、纖維母細胞生長因子（FGF）、表皮生長因子（EGF）、肝細胞生長因子（HGF）及血小板衍生生長因子（PDGF）。

本文所採用的術語「組織襯架（tissue scaffold）」，係指極度多孔、人工、三度空間的細胞外基質，作為細胞於體內於其附著及生長的支架，以再生成在受傷或疾病中失去的組織。

本文所採用的術語「濕傷口」，係指體液（可為血液或滲出物）正在離開傷口位置的任何傷口。

本文所採用的術語「體液」，係指任何存在於哺乳動物（較佳為人）身體組織內的液體。

本文所採用的術語「滲出物」，係指存在於傷口位置內的體液，其實質上由水及其他生物性材料組成，該等生物性材料諸如白血球、纖維蛋白、及血清。

本文所採用的術語「作用物/顆粒粉末複合體」，係指該奈米顆粒乾燥粉末及任何作用物及/或醫藥上賦形劑的混合物。

具體實施例

本發明提供聚合奈米顆粒之乾燥粉末、在濕傷口位置

上於原位生成外形配合性、外形保持性凝聚團塊敷料的方法、在活體濕身體組織內或之上生成外形配合性、外形保持性凝聚團塊生物性材料的方法及該乾燥粉末於治療傷口的用途。下文詳細探討彼等及進一步之具體實施例。

在一具體實施例中，本發明提供藉由下述步驟製備的聚合奈米顆粒之乾燥粉末：令有效量的一種單體或二或多種單體及有效量的表面活性劑於極性液體或二或多種互溶液體（其中至少一種該互溶液體係極性）之混合物中進行聚合反應以生成多群聚合奈米顆粒之懸浮液，其中至少一種該單體為 2-鏈烯酸、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸二羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸（1C-4C）烷氧基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯或 2-鏈烯酸吡環氧基（1C-4C）烷酯，且其中該等聚合奈米顆粒的平均粒徑係低於 1×10^{-6} m。經過聚合反應後，自該懸浮液除去該（等）液體，致使殘留在乾燥粉末內的液體量低於 10 重量%，其中該百分比係基於該乾燥粉末之總重量。

在一些具體實施例中，上述方法的該等膠質顆粒的平均粒徑係自約 1 奈米至約 1 微米，或者該等膠質顆粒的平均粒徑係約 20 奈米至約 800 奈米。在替代具體實施例中，該等膠質顆粒的平均粒徑係約 100 奈米至約 700 奈米，或者約 40 奈米至約 300 奈米，或者約 100 奈米至約 800 奈米，或者約 300 奈米至約 800 奈米，或者約 600 奈米至約 800 奈米，或者約 50 奈米至約 700 奈米。在進一步的

具體實施例中，該等膠質顆粒的平均粒徑係大於約 35 奈米，進一步或 55 奈米，進一步或大於 75 奈米，進一步或大於 100 奈米，進一步或大於 150 奈米，進一步或大於 200 奈米，進一步或大於 250 奈米，進一步或大於 300 奈米，進一步或大於 350 奈米，進一步或大於 400 奈米。

在一些具體實施例中，上述方法的該等膠質顆粒具有大略相同的平均粒徑，係由一或多種單體所生成且具有狹窄之聚合度分佈性。在一些具體實施例中，上述方法的該等多群的膠質顆粒之濃度係在 5-20% 的範圍內而導致成團。在本發明範疇之內的替代濃度，包括約 5-10% 的範圍、或約 5-15%、或約 10-20%、或約 15-20%、或約 10-15%、或約 6-19%、或約 7-18%，其中每一種範圍的濃度係導致成團。在一些具體實施例中，上述方法的該等多群的膠質顆粒具有相異的平均粒徑，係由一或多種單體所生成且具有狹窄之聚合度分佈性或具有寬廣的聚合度分佈性。

在另一具體實施例中，藉由以下步驟得到上述乾燥粉末：加入一或多種的第一作用物，其量係有效提供含有第一作用物之液體，其中經聚合反應之後，該等聚合奈米顆粒係包藏一部分的該含有第一作用物之液體，而後加入有效量的一或多種第二作用物至該等乾燥聚合奈米顆粒中並經乾摻合以生成含有該第二作用物之顆粒粉末，其中該（等）第一作用物可與該（等）第二作用物相同或不同。

在另一具體實施例中，藉由以下步驟得到上述乾燥粉末：加入 0.01 至 10 莫耳 % 的表面活性劑至極性液體或多

種極性液體的混合物中之聚合系統中，該聚合系統包含一種單體或二或多種相異的單體，其中該單體或該二或多種單體中之至少一種包含一或多個羥基及/或一或多個酯基，其中該極性液體或該二或多種極性液體中之至少一種包含一或多個羥基，及令該（等）單體聚合以生成多群聚合奈米顆粒，每個顆粒包含多群聚合物股，其中係在不存在交聯劑下進行該加入，而所生成的未經交聯的聚合物或共聚物不溶於水但可膨脹於水，令該等奈米顆粒乾燥而得到該乾燥粉末。在替代具體實施例中，有效量的表面活性劑為約 0.01 重量%至 0.1 重量%，或者約 0.01 重量%至 0.2 重量%，或者約 0.01 重量%至 0.3 重量%，或者約 0.01 重量%至 0.4 重量%，或者約 0.1 重量%至 1.0 重量%，或者約 0.1 重量%至 3.0 重量%，或者約 0.1 重量%至 5.0 重量%，或者約 0.1 重量%至 7.0 重量%，或者約 0.1 重量%至 9.0 重量%，或者約 0.02 重量%至 9.5 重量%。

在另一具體實施例中，用於上述方法的該（等）單體係選自 2-鏈烯酸、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸二羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸（1C-4C）烷氧基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸吡環氧基（1C-4C）烷酯、或彼等之二或多種之組合。在進一步具體實施例中，該（等）單體係選自丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸 2-羥基乙酯、甲基丙烯酸 2-羥基乙酯、二乙二醇單丙烯酸酯、二乙二醇單甲基丙烯酸酯、丙烯酸 2-羥基丙酯、甲基丙烯酸 2-羥

基丙酯、丙烯酸 3-羥基丙酯、甲基丙烯酸 3-羥基丙酯、二丙二醇單丙烯酸酯、二丙二醇單甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸 2,3-二羥基丙酯、丙烯酸縮水甘油酯、甲基丙烯酸縮水甘油酯、或彼等之二或多種之組合。在另一具體實施例中，該（等）單體係選自甲基丙烯酸、甲基丙烯酸 2-羥基乙酯、甲基丙烯酸 2-羥基丙酯、甲基丙烯酸 3-羥基丙酯、甲基丙烯酸甘油酯、或彼等之二或多種之組合。

在另一具體實施例中，用於上述方法的該（等）液體係選自水、（1C-10C）醇、（2C-8C）多元醇、（2C-8C）多元醇之（1C-4C）烷醚、（2C-8C）多元醇之（1C-4C）酸酯、端羥基化聚氧化乙烯、聚亞烴基二醇、或單、二或三羧酸之羥基（2C-4C）烷酯。在進一步具體實施例中，該（等）液體係選自水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、聚乙二醇 200-600、丙二醇、二丙二醇、1,4-丁二醇、2,3-丁二醇、1,6-己二醇、2,5-己二醇、乙二醇單甲醚、乙二醇單乙醚、甲基 2-乙氧基乙醇醚、乙二醇單乙酸酯、丙二醇單甲醚、甘油、單乙酸甘油酯、檸檬酸三（2-羥基乙基）酯、草酸二（羥基丙基）酯、二乙酸甘油酯或單丁酸甘油酯。在特別的具體實施例中，該液體係為水。

在另一具體實施例中，藉由包含以下步驟的方法得到上述乾燥粉末：加入 0.01 至 10 莫耳%的表面活性劑至極性液體或多種極性液體的混合物中之聚合系統中，該聚合系統包含一種單體或二或多種相異的單體，其中該單體或

該二或多種單體中之至少一種包含一或多個羥基及/或一或多個酯基，其中該極性液體或該二或多種極性液體中之至少一種包含一或多個羥基；加入 0.01 至 10 莫耳%的表面活性劑至該聚合系統；令該（等）單體聚合以生成多群膠質奈米顆粒，每個顆粒包含多群聚合物股，致使所生成的未經交聯的聚合物或共聚物不溶於水但可膨脹於水及令該等奈米顆粒乾燥而得到該乾燥粉末，其中該方法進一步包含加入約 0.1 至約 15 莫耳%之交聯劑至導致該等聚合物股交聯的聚合系統。該交聯劑係選自乙二醇二丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、1,4-二羥基丁烷二甲基丙烯酸酯、二乙二醇二甲基丙烯酸酯、丙二醇二甲基丙烯酸酯、二乙二醇二甲基丙烯酸酯、二丙二醇二甲基丙烯酸酯、二乙二醇二丙丙烯酸酯、二丙二醇二丙丙烯酸酯、二乙烯基苯、二乙烯基甲苯、酒石酸二烯丙酯、蘋果酸二烯丙酯、酒石酸二乙烯酯、三烯丙基三聚氰胺、N,N'-亞甲雙丙烯醯胺、馬來酸二烯丙酯、二乙烯醚、檸檬酸 1,3-二烯丙酯 2-(2-羥基乙)酯、檸檬酸乙烯酯烯丙酯、馬來酸烯丙酯乙烯酯、衣康酸二烯丙酯、衣康酸二(2-羥基乙基)酯、二乙烯基砒、六氫-1,3,5-三烯丙基三嗪、亞磷酸三烯丙酯、苯膦酸二烯丙酯、烏頭酸三烯丙酯、檸康酸二乙烯酯、三羥甲基丙烷三甲基丙烯酸酯或延胡索酸二烯丙酯。

在另一具體實施例中，上述經交聯的聚合物股的平均分子量為約 3,000 至約 2,000,000。在替代實施例中，該等經交聯的聚合物股的平均分子量為約 3,000 至約 200,000

，或約 3,000 至約 20,000，或約 30,000 至約 2,000,000，或約 300,000 至約 2,000,000，或約 100,000 至約 1,000,000，或約 50,000 至約 1,500,000。

在另一具體實施例中，上述方法進一步包含在進行聚合反應前加入有效包藏量的一或多種作用物至該聚合系統的該（等）極性液體中。在另一具體實施例中，有效量的該含有作用物之膠質奈米顆粒包藏約 0.1 至約 90 重量%的含有作用物之液體。在替代實施例中，有效量的該含有作用物之膠質顆粒包藏約 1 至約 90 重量%的含有作用物之液體，或約 10 至約 90 重量%的含有作用物之液體，或約 0.1 至約 70 重量%的含有作用物之液體，或約 0.1 至約 50 重量%的含有作用物之液體，或約 0.1 至約 20 重量%的含有作用物之液體，或約 10 至約 50 重量%的含有作用物之液體。

在另一具體實施例中，上述方法包含加入有效量的一或多種第一作用物至該聚合系統以提供含有第一作用物之液體，其中經聚合反應之後，該等聚合奈米顆粒係包藏一部分的該含有第一作用物之液體；且加入有效量的一或多種第二作用物至該顆粒粉末中並經乾摻合以生成含有該第二作用物之顆粒粉末，其中該（等）第一作用物可與該（等）第二作用物相同或不同。在進一步具體實施例中，該等多群水凝膠顆粒係包藏 0.1 至 90 重量%的第一作用物，且該等奈米顆粒之間係捕入（entrapped）0.1 至 90 重量%的第二作用物。

在另一具體實施例中，加入一或多種作用物至該乾燥粉末中並經摻合以生成作用物/顆粒粉末複合體。在另一具體實施例中，該作用物/顆粒粉末複合體含有約 1 至 90 重量%的作用物。

在另一具體實施例中，該（等）作用物包含一或多種可為相同或相異的生醫藥劑。在另一具體實施例中，該（等）生醫藥劑包含細胞、血小板或一或多種組織生長襯架材料。在進一步具體實施例中，該（等）生醫藥劑之一或多種包含一或多種藥劑。在另一具體實施例中，該（等）藥劑進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑。在進一步具體實施例中，該（等）藥劑包含肽、蛋白質或多醣。在另一具體實施例中，該（等）藥劑係用於治療傷口、癌症、疼痛、感染或眼疾。在另一具體實施例中，該（等）藥劑為生長因子。

在另一具體實施例中，上述方法進一步包含加入一或多種醫藥上可接受之賦形劑至該乾燥粉末中。在另一具體實施例中，一或多種醫藥上可接受之賦形劑占該乾燥粉末之約 1 至約 50 重量%。在替代具體實施例中，一或多種醫藥上可接受之賦形劑占該乾燥粉末之約 10 至約 50 重量%，或占約 20 至約 50 重量%，或占約 30 至約 50 重量%，或占約 40 至約 50 重量%，或占約 1.0 至約 40 重量%，或占約 1.0 至約 30 重量%，或占約 1.0 至約 20 重量%，或占約 1.0 至約 10 重量%，或占約 5.0 至約 45 重量%。

在另一具體實施例中，該醫藥上可接受之賦形劑為水

溶性填料。

本發明提供在濕傷口位置上於原位生成外形配合性、外形保持性凝聚團塊敷料的方法，其藉由施用聚合奈米顆粒的乾燥粉末至該濕傷口位置，其中該乾燥粉末包含多群平均粒徑低於 1×10^{-6} m 的膠質顆粒，其中該等膠質顆粒包含有效量的多群聚合物股，該等聚合物股係藉由以下步驟得到：令有效量的一種單體或二或多種單體及有效量的表面活性劑於極性液體或二或多種互溶液體（其中至少一種該互溶液體係極性）之混合物中進行聚合反應以安定該等多群膠質顆粒，其中至少一種該單體為 2-鏈烯酸、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸二羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸（1C-4C）烷氧基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯或 2-鏈烯酸毗環氧基（1C-4C）烷酯。

在另一具體實施例中，本發明提供在活體濕身體組織內或上生成外形配合性、外形保持性敷料生物性材料的方法，其藉由施用聚合奈米顆粒的乾燥粉末至該濕身體組織，其中該乾燥粉末包含多群平均粒徑低於 1×10^{-6} m 的膠質顆粒，其中該等膠質顆粒包含有效量的多群聚合物股，該等聚合物股係藉由以下步驟得到：令有效量的一種單體或二或多種單體及有效量的表面活性劑於極性液體或二或多種互溶液體（其中至少一種該互溶液體係極性）之混合物中進行聚合反應以安定該等多群膠質顆粒，其中至少一種該單體為 2-鏈烯酸、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈

烯酸二羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸（1C-4C）烷氧基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯或2-鏈烯酸吡環氧基（1C-4C）烷酯。該等聚合奈米顆粒吸收體液而凝結成外形配合性生物性材料，其藉由非共價力而保持結合，該等非共價力包含親水性-厭水性之顆粒交互作用及在該等顆粒及該等顆粒之間空隙內體液之間的氫鍵結合。

本發明組合物係藉由施用上述聚合奈米顆粒的乾燥粉末用於治療傷口，該等聚合奈米顆粒係藉由包含以下步驟的方法製備：令有效量的一種單體或二或多種單體及有效量的表面活性劑於極性液體或二或多種互溶液體（其中至少一種該互溶液體係極性）之混合物中進行聚合反應，其中至少一種該單體為2-鏈烯酸、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸二羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸（1C-4C）烷氧基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯或2-鏈烯酸吡環氧基（1C-4C）烷酯，且進行冷凍乾燥而移除液體，致使殘留在該等聚合奈米顆粒內的液體量低於10重量%。在進一步具體實施例中，該乾燥粉末進一步包含一或多種組織生長襯架材料或藥劑。在進一步具體實施例中，該乾燥粉末進一步包含膠原蛋白、玻尿酸、用於治療傷口之藥劑、用於治療癌症之藥劑、用於治療疼痛之藥劑、用於治療眼疾之藥劑、生長因子之藥劑或抗生素之藥劑。在進一步具體實施例中，該藥劑為利多卡因（lidocaine）、紅黴素、多西

環素（doxycycline）或利福平（rifampin）。在進一步具體實施例中，該藥劑為 VEGF 多肽及 PDGF 多肽。

先令特定單體及導致分離膠質奈米顆粒的表面活性劑於懸浮液系統（含有液體或極性的互溶液體之混合物）中進行聚合反應，可生成本發明傷口敷料及生物性材料，其中該等顆粒而後經過純化、分離、乾燥及施用於濕傷口而於原位生成完整的外形配合性及外形保持性之敷料。此等水凝膠奈米顆粒有獨特的化學及物理特性，其吸收來自傷口的一些血液或滲出物，造成彼等凝結而保持結合成為完整的敷料。換言之，本發明的顆粒一旦暴露於極性液體（諸如血液或滲出物，主要為水、白血球、纖維蛋白、及其他生物性化合物），吸收一些體液，凝結且保持結合，其藉由強烈的顆粒間及顆粒-液體交互作用，諸如不限於厭水性-親水性交互作用及氫鍵，而後者的方式為，用於產生上述組成本發明膠質顆粒的聚合物股的該等單體之至少一種必須包含一或多個羥基及/或一或多個酯基。再者，一些未經吸收的滲出液，在凝結之後，經保留捕捉於在顆粒之間的空隙空間內，且由於此滲出液為極性材料，在該等顆粒及該滲出液之間發生強烈的氫鍵結合。使用乾燥的奈米顆粒粉末於原位生成上述傷口敷料，其重要的先決條件為，傷口位置必須濕（即必須呈現傷口體液），否則不能於原位發生顆粒凝聚。

然而，在不濕或釋放最小量滲出液的身體組織上，亦可能生成具有或不具有藥用試劑（medicinal agent）的外

形保持性凝聚團塊傷口敷料。在此情形中，使用上文引用的美國專利申請公開案第 US 2004/0086548A1 號之教示內容及本發明揭示之教示內容，令上述乾燥奈米顆粒粉末與極性液體或彼之混合物混合，且立即施用於身體組織。該等奈米顆粒，藉由如上文討論的強烈之顆粒-顆粒及顆粒-液體交互作用，凝結成外形保持性及外形配合性凝聚團塊敷料。利用此等種類的敷料，僅要求該極性溶劑或彼之混合物具安全性、無毒性、及經 FDA 核准用於局部及全身施用。

此外，亦可加入揮發性溶劑至該乾燥奈米顆粒粉末及極性的塑化液體或其混合物之混合物，均質化此等組份，並且裝入所得混合物於可密封的容器內以預防該溶劑揮發。經施用於非滲出傷口表面或完整皮膚，該揮發性溶劑揮發而留下外形保持性凝聚團塊敷料於其施用位置上。

在聚合系統中製備上述膠質奈米顆粒，該系統由一或多種單體組成，該（等）單體大體上係選自彼等在聚合系統上生成聚合物之單體，該聚合物不溶於水，無論是否經過交聯，且有能力氫鍵結合。具此能力之單體的大體種類，包括不限於 2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸二羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸（1C-4C）烷氧基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸吡環氧基（1C-4C）烷酯、或彼等之組合。

該等單體包括丙烯酸 2-羥基乙酯、甲基丙烯酸 2-羥基

乙酯、二乙二醇單丙烯酸酯、二乙二醇單甲基丙烯酸酯、丙烯酸 2-羥基丙酯、甲基丙烯酸 2-羥基丙酯、丙烯酸 3-羥基丙酯、甲基丙烯酸 3-羥基丙酯、甲基丙烯酸甘油酯、二丙二醇單丙烯酸酯、二丙二醇單甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸縮水甘油酯、甲基丙烯酸 2,3-二羥基丙酯、或彼等之混合物。特別的單體為甲基丙烯酸 2-羥基乙酯（HEMA）、甲基丙烯酸 2-羥基丙酯、甲基丙烯酸 3-羥基丙酯及甲基丙烯酸甘油酯。

可加入無能力氫鍵結合的共單體於該聚合系統，以修飾上述所得膠質顆粒的物理及化學特徵。可用於結合上述單體之共單體的例子為（不限於）丙烯醯胺、N-甲基甲基丙烯醯胺、N,N-二甲基丙烯醯胺、甲基乙基 咯烷酮、甲基丙烯酸 N,N-二甲基胺基乙酯、丙烯酸 N,N-二甲基胺基乙酯。若須要，亦可加入有能力氫鍵結合的其他共單體（不限於諸如丙烯酸及甲基丙烯酸）於該聚合系統，以修飾其所得膠質奈米顆粒的離子性特徵及 pH。

此外，可加入非聚合添加劑（諸如不限於鏈烷酸烷酯，例如丁酸甲酯、乙酸丁酯等）於上述聚合反應，以進一步修飾上述所得膠質顆粒的物理及化學特徵。

亦可加入交聯劑於該聚合系統以加強上述所得膠質顆粒的三度空間結構。該交聯劑可為非分解性，諸如不限於乙二醇二丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、1,4-二羥基丁烷二甲基丙烯酸酯、二乙二醇二甲基丙烯酸酯、丙二醇二甲基丙烯酸酯、二乙二醇二甲基丙烯酸酯、二丙二醇二

甲基丙烯酸酯、二乙二醇二丙烯酸酯、二丙二醇二丙烯酸酯、二乙烯基苯、二乙烯基甲苯、三烯丙基三聚氰胺、N,N'-亞甲雙丙烯醯胺、馬來酸二烯丙酯、二乙烯醚、單乙二醇檸檬酸二烯丙酯、檸檬酸乙烯酯烯丙酯、馬來酸烯丙酯乙烯酯、二乙烯基砒、六氫-1,3,5-三烯丙基三嗪、亞磷酸三烯丙酯、苯膦酸二烯丙酯、馬來酐與三乙二醇的聚酯、烏頭酸二烯丙酯、檸檬酸二乙烯酯、三羥甲基丙烷三甲基丙烯酸酯或延胡索酸二烯丙酯。其他非分解性的交聯劑，對於熟習此技術領域者依據本文揭示內容而言將為顯而易見者，且在本發明的範疇之內。

組成該等個別膠質顆粒（構成上述於原位生成所得之傷口敷料凝聚團塊）的聚合物之化學組合物係安定且不易在廣泛的環境或生理條件下分解。該等於原位生成的凝聚團塊敷料保留在適當位置，直到此傷口癒合且/或此傷口全乾。另一方面，可根據特定的應用而設計該等在活體內生成的凝聚團塊敷料及/或生物性材料，則彼等在經選擇的條件下以可經控制的形式而將失去強度及完整性。舉例而言（未有限制），藉由選擇適當的添加劑，彼等可經捕入於上述正在生成的凝聚團塊基質，當暴露於各種環境及/或生理條件時，該（等）添加劑會改變結構、組合物及/或反應性，致使該等所得凝聚團塊敷料變得更具多孔性。

當用於本發明聚合系統的液體為水時，該等顆粒為水凝膠顆粒。

在本發明聚合系統中，亦可使用特定有機液體。大體

而言，彼等的沸點在約 60℃ 之上，或者在約 80℃、100℃、120℃、140℃、160℃、180℃ 或約 200℃ 之上。現今，可使用的有機液體係具生物上惰性、不具毒性、具極性、為與水互溶的有機液體，諸如不限於乙二醇、丙二醇、二丙二醇、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇、2,5-己二醇、2-甲基-2,4-戊二醇、2,4-庚二醇、2-乙基-1,3-己二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、及較高級之聚乙二醇及其他水溶性氧基炔屬烴同元聚合物及共聚物（分子量高達約 2000，較佳高達約 1600）。舉例而言（未有限制），可使用氧化乙烯之端羥基化聚合物（平均分子量為 200-1000）、水溶性氧乙烯氧丙烯多元醇（特別為二醇（glycol））聚合物（分子量高達約 1500，較佳為約 1000）、單乙酸甘油酯（monoacetin）、甘油、檸檬酸三（羥基乙基）酯、乙二醇單甲醚、草酸二（羥基丙基）酯、乙酸羥基丙酯、三乙酸甘油酯、三丁酸甘油酯、液態山梨醇氧化乙烯加成物、液態甘油氧化乙烯加成物、乙二醇單乙醚及乙二醇二乙酸酯。

在本發明的具體實施例中，水凝膠名義上的大小係在 10^{-9} 米至 10^{-6} 的範圍中，利用氧化還原的自由基或光啟動的聚合系統於含有表面活性劑的水中產生。利用此方式，可產生的顆粒具有相對狹窄的聚合度分佈性。若供特定的應用，諸如不限於，須要隨著延長時期而釋放生物性活性物質，可有利於產生且分離具寬廣聚合度分佈性的顆粒，其構成於原位生成的藥用傷口敷料或於活體內產生的治療

性生物性材料。

若在另一方面，旨在不同時間接續性釋放藥物或突然釋放，而非持續性釋放，可使用二或多組群（groups）不同大小的顆粒，但在每種大小之內為狹窄的聚合度分佈性。舉例而言（未有限制），利用本文所述之技術，於含有特定生物性活性物質的各別聚合系統，可生成不同大小但具狹窄聚合度分佈性的膠質顆粒。含有該物質的顆粒，經分離及乾燥之後，而後可經組合成為單一種粉末且施用於傷口，以產生藥用的外形保持性敷料。

上述顆粒由於不同大小，將在不同時間突然釋放上述生物性活性物質。類此，使用相同技術，但加入第一生物性活性物質於上述聚合系統之其中一種，且加入不同的生物性活性物質於第二種聚合系統，將使得顆粒於不同時間釋放彼等之特定活性物質，即接續性釋放。

亦可藉由混合經分離且經乾燥的奈米顆粒與各種生物性活性物質，而導入生物性活性物質於本發明所載之傷口敷料及生物性材料。經施用於濕傷口之後，會於原位生成該等敷料，且在構成該等敷料之顆粒的空隙空間之間，會捕捉一些活性物質。隨著時間加長，將從上述敷料釋放該等活性物質，以加強傷口癒合，而影響其釋放速率的因素有活性物質的物理特性（諸如分子量及水溶性）及構成此敷料的奈米顆粒大小。熟習此技術領域之人士可清楚了解者，可產生各種藥用敷料及/或生物性材料，其例子有使用各種大小的乾燥奈米顆粒（含有經包藏的活性物質），

與或不與其他生物性活性化合物併用，經共同摻合於粉末形式且施用於傷口，而且所有此類敷料皆在本發明揭示範疇之內。

有許多因素將影響本發明凝聚團塊的化學及物理特徵。其一為用於生成個別水凝膠奈米顆粒的聚合物分子量。已發現者，由具低分子量之聚合物組成的水凝膠顆粒，大體上將不會於原位生成安定強固的凝聚團塊傷口敷料。如此，本發明使用具較高分子量的聚合物。使用交聯劑可改善一些與低分子量聚合物有關聯的問題，但太多交聯劑可能有所不利。若該等水凝膠顆粒含有大量的交聯劑，且/或若該交聯劑具高度厭水性，則所得的聚合物網狀物可能無法使血液或滲出液的吸收及包藏達到最理想的程度，而較無法產生所須要的傷口敷料。如此，構成本發明膠質顆粒的聚合物，其分子量係位在約 3,000 至約 2,000,000 道耳吞的範圍內。為此，選擇適當的市售單體，使用生成所需分子量範圍的聚合物之聚合系統或加入交聯劑於此聚合系統以聯接短的聚合物股，以求達到所需分子量範圍。

顆粒大小亦將影響該等凝聚團塊敷料的特徵。已判定者，較小的膠質顆粒歸因於其表面積，大體上將較容易快速地吸收且捕捉液體，且將生成較具彈性的敷料基質。可使用的膠質顆粒大小，以彼等之平均粒徑表示，係在約 1 至約 1,000 nm 的範圍內，或者約 10 至約 800 nm 的範圍內。

若使用交聯劑，其所使用的化學組合物及份量（即所

得之交聯密度)，將影響前文所述顆粒的特徵，並且因而影響所生成傷口敷料的特徵。舉例而言，過多的交聯劑會產生具較高分子量的聚合物股，然而亦可在整體水凝膠中產生過多厭水性特性及厭水性區塊，則在所製備傷口敷料於傷口原位生成期間或於活體內生成的生物性材料生成期間，預防臨界性之強的顆粒間及顆粒-液體交互作用（諸如不限於厭水性-親水性交互作用及氫鍵）發生。用於製備本發明膠質顆粒的交聯劑份量，較佳係在佔單體的約 0.001 至約 10（更佳約 0.1 至約 2）莫耳%的範圍內。

在上述經分離的乾燥奈米顆粒粉末中，其存有的化學組合物及表面活性劑份量，將影響其暴露於極性液體的凝聚速率及其所得本發明凝聚團塊傷口敷料的物理及化學特徵。在此分離過程期間，需要特定量的表面活性劑，以預防該等顆粒在乾燥循環期間變得集中時自行凝聚。然而，當該等乾燥顆粒暴露於血液、傷口滲出液或其他極性液體時，過多的表面活性劑會預防該等乾燥顆粒生成最理想的傷口敷料凝聚團塊。該奈米乾燥粉末存有的表面活性劑之量，較佳係在約 0.1 至 6 重量%範圍中。亦應注意者，在此等膠質奈米顆粒上進行的分離及乾燥過程必須足以預防或減低該等顆粒集中及自行凝聚的現象（當強的顆粒-顆粒及顆粒-液體之交互作用超越本身表面活性劑保持該等顆粒免於凝結的能力時）。使用諸如噴霧乾燥法及冷凍乾燥法等分離及乾燥過程，但未採用直接揮發方式（由於會大幅發生自行凝聚現象，且所得的乾燥粉末經施用於濕傷

口位置時，將不會於原位生成實用的敷料）。熟習此技術領域的人士可清楚了解，可使用其他分離及乾燥過程，減低或預防自行凝聚現象。理所當然者，上述各種參數係互相依賴。

在本發明的其一具體實施例中，藉由非離子性單體於含有表面活性劑的水中進行聚合反應，產生水凝膠奈米顆粒。處理水凝膠顆粒的懸浮液，以除去不起反應的單體及其他雜質。該等顆粒經過分離、乾燥，施用其顆粒粉末於傷口或於活體身體組織內，其吸收一些滲出液、血液或其他體液而凝結成外形保持性、外形配合性傷口敷料或生物性材料。此敷料藉由強的顆粒之間及顆粒-液體之交互作用（諸如不限於厭水性-親水性交互作用及氫鍵），保留完整性及外形保持性。亦即，藉由施用該奈米顆粒水凝膠粉末於較高離子強度的介質（例如 PBS、血清、傷口滲出物或其他體液），該等顆粒自行聚集成緊密彈性的外形保持性凝聚團塊敷料。在一具體實施例中，該介質係於活體內（亦即為身體組織），而該外形保持性凝聚團塊負責並保持經施用粉末的身體區域之外形。若該介質係於活體外（*ex vivo*），則該介質可（不限於）進一步經壓力成形、擠出或塑形（*molded*）成所欲求之外形，其保留長久而維持該凝聚團塊呈含水狀態。

本發明的凝聚團塊傷口敷料具有許多應用，其包括不限於輸送生物性活性物質至預定部位（諸如傷口位置）。其標的可為獸醫的應用，涉及輸送藥品於動物（諸如爬蟲

類、哺乳動物類及鳥類)。特別而言，其標的可為人類，涉及經控制的指向輸送藥劑於病患。

本發明另一具體實施例，涉及在進行聚合反應之前，溶解或懸浮上述生物性活性劑於聚合系統中。當接續該聚合反應且生成水凝膠奈米顆粒時，該等生成顆粒包藏含有上述生物性活性物質的液體。處理該等顆粒以移除過量的單體及表面活性劑，則移除未經包藏的生物性活性物質。而後，分離並乾燥含有生物性活性物質的顆粒之懸浮液，以產生奈米顆粒粉末。利用傳統方法(包括不限於噴霧乾燥法及冷凍乾燥法)進行上述乾燥過程。而後可於活體外或活體內導入該粉末，後者導入情形較佳係藉由施用該粉末於傷口位置，該等顆粒於其上凝結成為外形保持性及外形配合性的凝聚團塊藥用敷料。

本發明亦有一具體實施例，自上述懸浮液系統，同過量的單體及表面活性劑，移除未經包藏的生物性活性劑，分離並乾燥該等含有經包藏之生物性活性劑之奈米顆粒，而後在於原位生成傷口敷料之前加入全然不同的生物性活性物質於該奈米顆粒粉末，則在凝聚團塊生成期間捕入後者生物性活性物質。經捕入於該凝聚團塊內空隙的物質，一般將從該等顆粒所包藏的物質，以極為不同的速率釋放。以此方式，可達到寬廣範圍的輸送速率。構成該等傷口敷料凝聚團塊的個別水凝膠顆粒，藉由改變彼等之化學組合物及顆粒大小，亦可達到多樣化的輸送特徵。

若於活體內產生上述生物性材料凝聚團塊，依其物理

特性（諸如生物性活性物質的種類及大小及凝聚團塊生成的速率），特定量的生物性活性物質將經捕入於該等顆粒之間的空隙空間內。凝聚團塊生成的速率為函數，取決於該等膠質奈米顆粒的顆粒大小及組合物、存在於該乾燥奈米顆粒粉末中表面活性劑的種類及份量或表面活性劑的組合、經施用該粉末的極性介質及該介質的溫度。

除了上述者之外，可加入其他水溶性物質於本發明的乾燥膠質奈米顆粒，以改變凝聚現象及導入於介質而生成外形保持性凝聚團塊的速率，因此可進一步控制所捕入之活性劑的份量及接續釋放速率。再者，可使用這些水溶性賦形劑，當該凝聚團塊暴露於傷口滲出液或血液而溶解出該等賦形劑時，以隨著時間改變於原位生成之傷口敷料的多孔性。使用一或多個之上述步驟，應可以零級或至少準零級的速率，釋放寬廣範圍的生物活性劑。

可由本發明膠質顆粒包藏的試劑，或者可經捕入於本發明外形保持性凝聚團塊敷料或生物性材料的試劑，其種類及份量取決於各種因素。首先重要的是，該試劑不能干擾（歸因其大小、表面電荷、極性、立體交互作用（steric interactions）等）分離膠質顆粒生成或該等膠質顆粒凝結成為外形保持性凝聚團塊（在導入諸如傷口之介質之後），任一情形皆會破壞本發明的目的。若認定此前提並無問題，該等水凝膠顆粒的大小最直接影響物質併入顆粒內的量。該等顆粒本身的大小代表了可經包藏的試劑之最大份量，同時該等顆粒的聚合度分佈性將影響於原位所

生成之凝聚團塊敷料的所得孔徑。相對小型的試劑（諸如個別的抗生素分子、抗微生物劑及止痛劑）可經包藏在小型的該等膠質顆粒內，而實質上較大的試劑（諸如單株抗體類、蛋白質類、肽類、多醣類及其他巨分子類）可能難以包藏在該等奈米顆粒內，且將需要具有更大型顆粒及/或更寬廣聚合度分佈性的凝聚團塊敷料以有效率地捕入該等試劑。

使用本文中的方法，可使輸送的動力學變化達到準確的控制。亦即，相異大小及化學組合物的膠質顆粒可載有特定試劑，而該試劑可經歷各種時段而受釋放。此外，有部分的該物質可經包藏於該等膠質顆粒內，且有部分可經捕入於上述外形保持性傷口敷料凝聚團塊之顆粒之間的空隙內，以更能提供輸送的調適性。

使用上述方法，不同的試劑，甚至通常不相容的試劑，可經載入至本發明地膠質顆粒，且接續或同時受釋放。接續性釋放可避免不相容的試劑彼此接觸。同時釋放允許輸送二或多種未具活性或具極低活性的生物性活性試劑於組合時生成有潛力的藥物。以此方式，可延緩生成活性種類，直到含有前驅物質的凝聚團塊在傷口位置上生成，此時該等奈米顆粒與血液或滲出物組合且凝結，以對傷口底部提供長時的活性釋放。

在本發明的另一觀點中，使用二或多種不同大小且個別具狹窄聚合度分佈性的膠質顆粒，以生成本發明的外形保持性傷口敷料團塊。其捕捉物質的效率及彼等之接續性

釋放，應實質上不同於使用單一種大小且具狹窄聚合度分佈性的顆粒所生成的凝聚團塊者。在未持任何顆粒理論的情形下，吾人相信，在存有待捕入之物質的凝聚期間，可能更有效率地將混合聚合度分佈性的顆粒，填入於構成該傷口敷料凝聚團塊的顆粒之間的空隙。後文實施例顯示，針對設定大小的特定試劑，構成凝聚團塊的顆粒大小中的大小及比例，極度影響生成凝聚團塊捕捉試劑的效率及其接續釋放速率。使用此方法，在各種大小中使用適當顆粒大小及比例，可修改釋放特定物質的速率，以求達到準零級動力學變化。

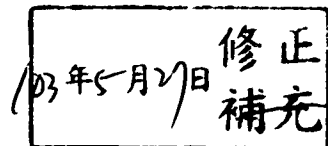
如此，本發明提供極多樣的物質輸送平台供於原位生成的傷口敷料，其特別關於生物性活性試劑輸送，最特別關於藥劑輸送。在特定的具體實施例中，用於褥瘡潰瘍、血管潰瘍、二度灼傷、三度灼傷、四度灼傷及植皮捐贈部位的傷口敷料，其中有併入或未併入抗生素、止痛藥、生長因子或血管信號劑，藉由導入奈米顆粒粉末於濕傷口或植皮捐贈部位之內或之上，可直接生成該等敷料。可輸送藥劑或組合的試劑，其隨著延長時期連續輸送、在若干特定時間間隔突然輸送、在經過預定延遲時間之後同時輸送（使得二或多種試劑，僅在所期望目標位置上生成含有該等試劑的凝聚團塊敷料之後，發生協同作用）、或接續釋放（使得一種試劑在下一種試劑釋放前作用於目標位置上，或使得二或多種試劑發生協同作用）。

本發明另一實施例為藉由導入粉末化奈米顆粒於體液

內而於原位生成的外形保持性凝聚團塊材料的用途，如用於矯形應用（諸如組織襯架）的生物性材料。本發明的外形保持性及外形配合性凝聚團塊的巨孔結構，提供了應得以實質上向內成長的組合物，而在典型的微孔膨體（bulk）水凝膠未發現有此特性。此外，本發明凝聚團塊呈現的物理特性（諸如彈性、切變及體積彈性（bulk）係數），較習知膨體水凝膠的物理特性，明顯獲得改善。本發明方法的可能矯形應用，包括不限於修復軟骨及硬骨、修復/替代半月板（meniscus）、人工椎盤、人工腱及韌帶及骨缺損的填充物。

本發明凝聚團塊材料的外形保持性特性，以及彼等於原位生成及保留水的能力，暗示其具有許多其他於活體內的用途。舉例而言，藥用或非藥用的凝聚團塊可成形為軟性隱形眼鏡。放置上述經粉末化的水凝膠奈米顆粒於眼外，該等奈米顆粒已包藏有或捕入眼用藥劑，可於原位生成用於治療嚴重眼疾的軟性可折的生物相容性藥物輸送裝置。藉由導入該奈米顆粒粉末（其中該等顆粒包藏有硬骨生長因子，或者該生成凝聚團塊捕入該硬骨生長因子），可在牙周袋內生成外形保持性凝聚團塊。該凝聚團塊內部亦包藏有或捕入抗生素，當藉由控制釋放該硬骨生長因子刺激硬骨再生時，其利用維持輸送該抗生素以控制感染。該軟性的生物相容性的外形保持性凝聚團塊，另有因本身柔順性而帶來舒適的優點。

由本發明方法所產生的本發明凝聚團塊作為載物，攜



帶除生醫藥劑之外的材料。舉例而言（未有限制），金屬或金屬離子可經包藏於該等膠質顆粒、捕入於該凝聚團塊及以上二者情形。該等金屬及/或離子會使得該等凝聚團塊產生各種程度的傳導度及輻射不透性，而可供諸如傷口癒合的電刺激等其他用途。

本發明的外形保持性、外形配合性的凝聚團塊傷口敷料及生物性材料之用途及可能的其他用途，熟習此技術領域之人士依據本文揭示內容，將為顯而易見者。此等用途係在本發明範疇之內。

實施例 1

使用 HEMA 合成水凝膠奈米顆粒

在置有攪拌子的 500 ml 培養基瓶內，放入 4.52 g (34.8 mmol) 甲基丙烯酸羥基乙酯 (HEMA) 單體、77.74 mg (0.428 mmol) 乙二醇二甲基丙烯酸酯 (EGDM)、0.2123 g (0.634 mmol) 十二基硫酸鈉 (SDS) 及 240 ml 之 milli-Q H₂O。使用噴氣蓋 (sparging cap) 封閉瓶子，在室溫中利用氮清淨 1 小時，並同時進行攪拌。而後，令 0.166 g 過硫酸鉀 (K₂S₂O₈) 溶解於 21 ml milli-Q H₂O，將其加入上述培養基瓶，並同時進行攪拌。將此瓶移至 40 °C 水浴，並於其保持 12 小時。所得到的水凝膠顆粒之懸浮液呈現發乳光的藍色。利用動態光散射分析該等顆粒，發現顆粒平均半徑為 36.5 nm，如第 1 圖所示。利用切向流過濾純化該等顆粒，將其存放在水性懸浮液內。歷經數

個月，未觀察到凝集現象。

實施例 2

使用 HPMA 合成水凝膠奈米顆粒

在置有攪拌子的 150 ml 培養基瓶內，放入 2.532 g (17.5 mmol) 甲基丙烯酸羥基丙酯 (HPMA) 單體、52.73 mg (0.266 mmol) 乙二醇二甲基丙烯酸酯 (EGDM) 交聯劑、107.6 mg (0.3730 mmol) 十二基硫酸鈉 (SDS) 及 118 ml 經氮除氣的 Milli-Q H₂O。封閉瓶子，進行攪拌，以生成澄清溶液。在分離的小瓶內，令 83 mg K₂S₂O₈ 溶解於 2 ml Milli-Q H₂O，將其加入上述培養基瓶，並同時進行攪拌。將此裝有澄清溶液的培養基瓶移至 40 °C 水浴，並於固定溫度保持 12 小時。所得到的水凝膠奈米顆粒之懸浮液呈現發乳光的藍色。利用雷射光散射分析該等顆粒，發現平均顆粒大小為 21.3 nm，其大小範圍係自 14 nm 至 41 nm。此懸浮液具有幾近 1% 固態聚合物（以質量計）。至今，水凝膠奈米顆粒之懸浮液於室溫持續二年，未受凝集或凝聚現象影響。

實施例 3

使用 HEMA 及 HPMA 合成水凝膠奈米顆粒共聚物

使用實施例 1 的合成方法，利用 HEMA 單體及 HPMA 單體產生共聚物奈米顆粒。表 1 列示單體加入 150 mL 培養基瓶的相對質量及 mmol：

表 1

樣品	質量 HEMA	mmol HEMA	質量 HPMA	mmol HPMA
95:5 pHEMA:HPMA	4.30g	33.06	0.251g	1.74
90:10 pHEMA:HPMA	4.07g	31.32	0.501g	3.48
85:15 pHEMA:HPMA	3.85g	29.58	0.752g	5.22
75:25 pHEMA:HPMA	3.40g	26.10	1.25g	8.70
50:50 pHEMA:HPMA	2.26g	17.40	2.51g	17.40

而後，在每個培養基瓶內，放入 52.73 mg (0.266 mmol) EGDM、107.6 mg (0.3730 mmol) 十二基硫酸鈉 (SDS) 及 118 ml 經氮除氣的 Milli-Q H₂O。蓋上瓶子，於室溫攪拌 30 分鐘。在 5 個分離小瓶內，分別令 83 mg K₂S₂O₈ 溶解於 2 ml Milli-Q H₂O，將其加入每個培養基瓶，並同時進行攪拌。將此裝有澄清溶液的培養基瓶移至 40 °C 水浴，並於固定溫度保持 12 小時。所得到的水凝膠奈米顆粒之懸浮液呈現發乳光的藍色。

實施例 4

使用 GMA 合成水凝膠奈米顆粒

在置有攪拌子的 2000 ml 培養基瓶內，放入 44.5 g (277 mmol) 甲基丙烯酸甘油酯 (GMA) 單體、92 mg (

0.464 mmol) 乙二醇二甲基丙烯酸酯 (EGDM) 交聯劑、
107.6 mg (0.3730 mmol) 十二基硫酸鈉 (SDS) 及 118 ml
經氮除氣的 Milli-Q H₂O。封閉瓶子，進行攪拌，以生成
澄清溶液。在分離的小瓶內，令 83 mg K₂S₂O₈ 溶解於 2
ml Milli-Q H₂O，將其加入上述培養基瓶，並同時進行攪
拌。將此裝有澄清溶液的培養基瓶移至 40 °C 水浴，並於
固定溫度保持 12 小時。所得到的水凝膠奈米顆粒之懸浮
液呈現發乳光的藍色。利用雷射光散射分析該等顆粒，發
現平均顆粒大小為 21.3 nm，其大小範圍係自 14 nm 至 41
nm。此懸浮液具有幾近 1% 固態聚合物（以質量計）。至
今，水凝膠奈米顆粒之懸浮液於室溫持續二年，未受凝集
或凝聚現象影響。

實施例 5

使用 HEMA 及 GMA 合成水凝膠奈米顆粒共聚物

使用上述的合成方法，利用 HEMA 及甲基丙烯酸甘油
酯單體產生奈米顆粒。表 2 列示單體加入 2000 mL 培養基
瓶的相對質量及 mmol。

表 2

樣品	質量 HEMA	mmol HEMA	質量 GMA	mmol GMA
90:10 pHEMA:GMA	40.0g	307.36	4.47g	27.78
75:25 pHEMA:GMA	33.35	256.30	11.11g	69.46

而後，在每個培養基瓶內，放入 80 mg (0.404 mmol) EGDM 交聯劑、20.4 mg (7.09 mmol) 十二基硫酸鈉 (SDS) 及 2000 ml 經氮除氣的 Milli-Q H₂O。封閉瓶子，進行攪拌，以生成澄清溶液。在二個分離小瓶內，令 1.44 g (6.31 mmol) (NH₄)₂S₂O₈ 溶解於 20 ml Milli-Q H₂O，將其加入上述 2000 mL 培養基瓶，並同時進行攪拌。將此裝有澄清溶液的培養基瓶移至 50 °C 水浴，並於固定溫度保持 12 小時。所得到的水凝膠奈米顆粒之懸浮液呈現發乳光的藍色。利用雷射光散射分析該等顆粒，表 4 列示平均顆粒大小及大小範圍。

實施例 6

冷凍乾燥奈米顆粒懸浮液

將實施例 1 至 5 之奈米顆粒懸浮液於 -80°C 冷凍。在 VIRTIS 冷凍乾燥系統內，在真空室溫下乾燥固態懸浮液，以產生白色粉末。輾磨或篩分粉末而產生一致大小的顆粒。經輾磨粉末的密度為幾近 200 mg/mL，經篩分顆粒的密度為幾近 120 mg/mL。該等顆粒保持為安定粉末，於室溫持續 6 個月未改變外觀或總體密度。

實施例 7

再分散乾燥奈米顆粒粉末

將實施例 6 之經冷凍乾燥粉末暴露於各種溶劑，而決

定該等從輾磨或篩分而來的粉末是否可經過再分散成為懸浮液。下列溶劑表現了再分散上述顆粒的能力：

水、乙醇、甲醇、異丙醇、及丁醇。當非極性溶劑（諸如己烷或乙酸乙酯）與經冷凍乾燥粉末混合時，未能使上述粉末再分散，而生成不可溶的濕粉末團塊。

實施例 8

凝聚在 PBS 中的聚 HEMA 奈米顆粒粉末

在位於生理上 pH 及離子強度的磷酸緩衝鹽水溶液中，加入實施例 6 的聚甲基丙烯酸 2-羥基乙酯之經冷凍乾燥粉末。在數秒鐘之內，此粉末凝結生成完整強固的凝聚團塊薄膜。第 1 圖照片表示此奈米顆粒粉末、施用在磷酸緩衝鹽水的該粉末及經過生成之後所致的凝聚團塊。

實施例 9

在 PBS 中的共聚物奈米顆粒粉末經過水合及凝聚之後的失水率

令不同化學組合物之數種奈米顆粒粉末暴露於磷酸緩衝鹽水。第 2 圖表示由 HEMA 單體、甲基丙烯酸甘油酯及甲基丙烯酸羥基丙酯以各種比例組成共聚物凝聚團塊，其有關失水的作圖結果。

在第 2 圖中，此作圖表示利用 500 mg 粉末於磷酸緩衝鹽水（pH=7.4）所生成水凝膠奈米顆粒凝聚團塊的平均重量。稱重該等凝聚團塊，回復並使其於 37°C 環境腔室內

乾燥。此作圖表示，該等含有 GMA 的凝聚團塊材料歸因於其先天具有較 HEMA 或 HPMA 高的親水性質，而具有最高的最初水分吸附作用。然而，該等凝聚團塊隨著時間更為快速地失去水分。pHEMA：HPMA 之共聚物具有較低的最初溶液吸附作用，但不會如此快速失去水分質量。

實施例 10

自奈米顆粒粉末及 PBS 生成的各種凝聚團塊薄膜之流變學數據

下文表 3 表示不同類型奈米顆粒凝聚團塊之相對彈性。為進行研究，對自粉末及 PBS 經水合而生成之後的奈米顆粒凝聚團塊施予張力，使用 Duofield 張力計以 1 mm/秒速率控制該凝聚團塊。將凝聚團塊切成 1 公分長狗骨形，其頸部尺寸為 1 mm×2 mm。伸展凝聚團塊直到失敗為止，觀察失敗時的最大張力，並記錄其重複三次試驗者。

表 3

樣品	拉長(mm) (標準差)	失敗時的張力 (標準差)
pHEMA	54mm (3.54)	0.58g (1.21)
90:10 pHEMA:GMA	98mm (4.32)	0.12g (1.13)
pHPMA	6mm (2.17)	5.9g (1.98)
90:10 pHPMA:GMA	69mm (7.83)	0.19g (3.34)
95:5 pHEMA:HPMA	46mm (8.21)	0.71g (1.31)
90:10 pHEMA:HPMA	41mm (3.59)	1.3g (2.91)
85:15 pHEMA:HPMA	38mm (3.42)	2.7g (1.83)
75:25 pHEMA:HPMA	22mm (4.31)	3.8g (1.95)
50:50 pHEMA:HPMA	11mm (3.11)	5.1g (0.61)

以上數據的大體趨勢表示含有 GMA 的材料凝結而生成之凝聚團塊，具有高的彈性，但在拉長時的斷裂強度很低。較高的 GMA 比例（15%以上）導致凝聚團塊很有彈性，但少有結構上的完整性；該等材料超越調節器限制而伸展，但急劇的壓力改變導致材料破裂及失敗。加入共單體 HPMA 於 HEMA，產生較強固、彈性較弱的材料，其維持 pHEMA 的部分彈性，但隨著增加較具厭水性的 HPMA 共單體而增加斷裂強度。此彈性之減低係歸因於：當凝聚團塊生成時，由粉末所吸收及吸附的 PBS 份量較低。

實施例 11

乾摻合生物活性化合物與奈米顆粒粉末以產生藥用生物性材料

聚 HEMA 奈米顆粒粉末及 HEMA/GMA 共聚物奈米顆粒粉末，經利用利多卡因（lidocaine）或紅黴素粉末乾摻合，當暴露於 PBS 時，生成凝聚團塊係捕捉了構成凝聚團塊之顆粒之間的活性物質。而後，以經控制之速率釋放活性物質，該速率取決於顆粒大小、構成凝聚團塊之聚合物或共聚物奈米顆粒的親水性/厭水性特徵、及所使用生物活性化合物的物理特性。如第 3 圖及第 4 圖所示，可修改此釋放速率，使之隨著延長時期而提供指定量的活性成分。第 3 圖表示自三種不同凝聚團塊之利多卡因釋放程度，而第 4 圖表示紅黴素之釋放程度。

第 3 及 4 圖表示，對組合物相同的凝聚團塊而言，經捕捉並接續釋放的分子可能具有不同的釋放特徵。此係歸因於：在構成凝聚團塊之奈米顆粒之間經捕入的分子的物理特性，以及此凝聚團塊的親水性/厭水性特徵。舉例而言，當共聚物奈米顆粒粉末內的親水性甲基丙烯酸甘油酯共單體增加時，相對較具厭水性的利多卡因分子會以較緩慢的速率釋放，而紅黴素因較具親水性活性會增加其速率。

實施例 12

併入 1,10-二氮雜菲 (1,10-phenanthroline) 於

HEMA/PHPMA 奈米顆粒凝聚團塊內

將 1,10-二氮雜菲 (為厭水性蛋白酶抑制劑，與金屬作用在金屬蛋白酶而干擾酵素的動力學變化) 併入於由 HEMA 及 HPMA 奈米顆粒粉末混合物組成的奈米顆粒凝聚團塊。有效濃度的金屬蛋白酶為 0.1 mmol/L，其具有 UV-可見光之吸收光譜，最大吸收度位於 510 nm (McCarty, R. E. *Analytical Biochem.*, 205, 371-372, 1992)。進行經控制之釋放研究，輾磨 1 mg 的 1,10-二氮雜菲與 100 mg 水凝膠奈米顆粒粉末，將其加入至 100 mL 磷酸緩衝鹽水而產生各別的凝聚團塊。將凝聚團塊移至 100 mL PBS，放置於 37°C 水浴中。使用分光光度計於不同的時間間隔，測定沖提 1,10-二氮雜菲進入 PBS 的份量。個別所產生的聚 HEMA 奈米顆粒及 pHPMA 奈米顆粒，具有不同的平均

粒徑，如下文表 4 所示。

表 4

樣品	直徑
pHEMA (A)	100nm
pHEMA (B)	42nm
pHPMA (A)	96nm
pHPMA (B)	38nm

pHEMA：pHPMA 以 85：15（重量對於重量）比例組合成顆粒，令其混合之粉末與 1,10-二氮雜菲輾磨，使之生成每 100 mg 粉末含有 1 毫克 1,10-二氮雜菲的混合體。

第 5 圖表示於活體外由奈米顆粒混合物組成之凝聚團塊生物性材料釋放 1,10-二氮雜菲的情形。此作圖顯示，可能利用不同大小及化學組合物之奈米顆粒，調節自奈米顆粒凝聚團塊釋放 1,10-二氮雜菲的程度，以求在 1 日至 13 日期間中提供受控制的劑量。

實施例 13

於活體內的殺菌研究

來自奈米顆粒凝聚團塊的多西環素（doxycycline）及利福平（rifampin），經控制釋放於常見於灼傷之感染性細菌培養物，有設計出研究方法測定其效用。最初設計研究的用意在於，測定是否經控制釋放的藥物足以經歷 14 日期間有效殺菌。為模擬連續感染現象，個別將三種細菌株—金黃色葡萄球菌（Staph Aureus）、腸球菌（

Enterococcus)、及假單胞菌(Pseudomonas)進行瓊脂平板培養。利用乾摻合抗生素與奈米顆粒粉末，製備 150 mg 奈米顆粒凝聚團塊，其含有 3 mg 多西環素及 1.5 mg 利福平，而後將此粉末加入至 5 mL 磷酸緩衝鹽水。讓完整凝聚團塊持續 5 分鐘生成。謹慎地將凝聚團塊移取至培養皿內的細菌菌落，為其抑制區域照相如下文所示。每經過 24 小時，培養新鮮的細菌菌落，移取相同的凝聚團塊至新的平板，以測定具抗生素之繃帶經歷時間的抑制作用。將此具有經控制釋放抗生素的奈米顆粒凝聚團塊，與市售非經控制釋放的載銀抗生素繃帶作比較。

計畫中受測試的細菌：

金黃色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) ATCC 25923 (簡稱 SA)

鑵色假單胞菌 (Pseudomonas aeruginosa) ATCC 27853 (簡稱 Ps)

糞腸球菌 (Enterococcus faecalis) ATCC 51299 (簡稱 EF)

所使用的材料

使用 BBL 促動接種系統 (BBL Prompt Inoculation System) 用於紙片擴散感受性 (disk diffusion susceptibility) 試驗

Mueller Hinton 瓊脂培養基

規程：放置打孔 20 mm Aquacel Ag 市售繃帶或凝聚團塊（含有二者活性物質）於接種紙片（inoculated disk）的表面上。每經過 24 小時研究時期，分別將個別敷料移取至新的接種紙片，觀察其抑制區域。在本研究中，新平板具有經培養 6 小時的菌落，當紙片周圍的抑制區域在 24 小時以內生成時，量測細菌抑制情形。每一者的總抑制範圍包括此 Aquacel 材料或凝聚團塊敷料的 20 mm 紙片。在 Mueller Hinton 瓊脂培養基上受試驗的樣品，接種有分離的細菌株（使用 BBL 促動方法，稀釋細菌至適當的每毫升 1.5×10^8 菌落生成單位（CFU/mL））。每種細菌的抑制圖如第 8 圖所示。

上述研究，此凝聚團塊敷料材料提供對金黃色葡萄球菌、鏽色假單胞菌、及糞腸球菌持續抑制 18-21 日。市售的 1% 載銀水凝膠紗布繃帶，提供對相同細菌株持續抑制 10-12 日。

實施例 14

傷口癒合研究

第 9 圖中的圖片表示，在癒合期間於不同時間點施用非藥用奈米顆粒粉末（85% 聚 HEMA 奈米顆粒及 15% 聚 HPMA 奈米顆粒的混合物）於不同直徑（分別為 2 cm、4 cm 及 6 cm）的傷口，其具有部分厚度（2 cm 深）。直接在傷口上施用此粉末，利用滲出物生成凝聚團塊敷料。

在本研究中，施用上述奈米顆粒粉末於正在滲出的傷

口表面，並壓於部位上。並未施用第二次的敷料。市售水凝膠敷料的照護標準為，施用於傷口表面，並需要第二次的敷料，且每日更換。在傷口癒合期間，奈米顆粒凝聚團塊敷料毋需更換敷料，並無表現有諸如邊緣發紅或 $\text{TNF-}\alpha$ 含量上升等發炎證據。

亦已施用此敷料於豬類動物模式的植皮捐贈部位。第 10 圖表示，與 Aquacel 相較，在豬類植皮捐贈部位上生成凝聚團塊敷料之後，經歷七日的癒合結果。

第 10 圖表示，此凝聚團塊材料可用作為植皮捐贈部位的有效繃帶，其癒合能力同於或優於市售繃帶。

實施例 15

併入生長因子與奈米顆粒及應用生長因子釋放繃帶於傷口癒合模式

由 pHEMA：pHPMA 奈米顆粒以 85：15 組成的水凝膠奈米顆粒粉末，與血管內皮生長因子（VEGF）及血小板衍生生長因子（PDGF）之生長因子組合，而應用於傷口。製備粉末如下：

A. 105 mL 之 pHEMA：pHPMA 奈米顆粒以 85：15 於水中的懸浮液，與 5 微克 VEGF 蛋白質組合。徹底混合此懸浮液而確保其均質性，冷凍乾燥產生 2 g 粉末，該粉末經分成為 5,400 毫克份。每份含有 1 微克 VEGF。

B. 105 mL 之 pHEMA：pHPMA 奈米顆粒以 85：15 於水

中的懸浮液，與 20 微克 PDGF 蛋白質組合。徹底混合此懸浮液而確保其均質性，冷凍乾燥產生 2 g 粉末，該粉末經分成爲 5,400 毫克份。每份含有 4 微克 PDGF 蛋白質。

- C. 105 mL 之 pHEMA : pHPMA 奈米顆粒以 85 : 15 於水中的懸浮液，與 5 微克 VEGF 蛋白質及 20 微克 PDGF 蛋白質組合。徹底混合此懸浮液而確保其均質性，冷凍乾燥產生 2 g 粉末，該粉末經分成爲 5,400 毫克份。每份含有 1 微克 VEGF 及 4 微克 PDGF 蛋白質。

在豬隻身上生成 1 英吋乘 1 英吋完整厚度的傷口，形成 4 處傷口 × 4 處傷口而總共 16 處傷口的格子。使用以下四種繃帶中其中一種覆蓋每處傷口：

奈米顆粒粉末，每 400 微克繃帶含有 1 微克 VEGF

。

奈米顆粒粉末，每 400 微克繃帶含有 4 微克 PDGF

。

奈米顆粒粉末，每 400 微克繃帶含有 1 微克 VEGF 及 4 微克 PDGF。

未具生長因子之對照組奈米顆粒粉末。

上述傷口並未覆蓋第二次繃帶。於第 2、7、14 及 21 日自每傷口位置進行生檢，對樣品進行組織學研究。

經對照組及經 PDGF 處理的傷口之組織學研究如第 11 圖所示。在所示組織學圖片中，右圖生檢係來自經未含活性生長因子的對造組繃帶處理之傷口。左圖生檢係來自經

帶有 PDGF 的奈米顆粒凝聚團塊繃帶處理之傷口。

在第 7 日進行上述二者生檢。對照組在 7 日的傷口較深，表現較少的肉芽形成。再者，帶有 PDGF 的傷口有較多的纖維母細胞復原。每張組織學圖片的方塊表示傷口區域，而每張圖片的右側表示在生檢傷口邊緣移除的健康組織。第 14 及 21 日可見到類似的結果，其肉芽形成明顯增加。

經對照組及經 VEGF 處理的傷口之組織學研究如第 12 圖所示。在所示組織學圖片中，右圖生檢係來自經未含活性生長因子的對造組繃帶處理之傷口。左圖生檢係來自經帶有 VEGF 的奈米顆粒凝聚團塊繃帶處理之傷口。此繃帶之每公克敷料含有 1 微克 VEGF。在第 7 日進行上述二者生檢。

對照組在 7 日的傷口較深，表現較少的肉芽形成。反之，經 VEGF 處理的傷口，在傷口內部表現急劇增加的血管生成。每張組織學圖片的方塊表示傷口區域，而每張圖片的右側表示在生檢中傷口邊緣移除的健康組織。

經對照組及經組合之 VEGF 及 PDGF 處理的傷口之組織學研究如第 13 圖所示。在所示組織學圖片中，右圖生檢係來自使用未含活性生長因子的對造組繃帶處理之傷口。左圖生檢係來自使用帶有組合之 PDGF 及 VEGF 的奈米顆粒凝聚團塊繃帶處理之傷口。在第 7 日進行上述二者生檢。

對照組在 7 日的傷口較深，表現較少的肉芽形成。再

者，在傷口內部有急劇增加的血管生成現象，且在傷口邊緣有增加 *rhett* 形成。每張組織學圖片的方塊表示傷口區域，而每張圖片的右側表示在生檢中在傷口邊緣移除的健康組織。上述實驗清楚顯示，在奈米顆粒粉末內併入生長因子或彼之組合對於癒合傷口可能具有顯著的效用。

實施例 16

在非滲出皮膚表面於原位產生奈米顆粒凝聚團塊敷料

可流動的膠質配方包含奈米顆粒粉末、乙醇及聚乙二醇-400，此配方係產生如下：

某份量之如實施例 1 製備的 pHEMA 奈米顆粒懸浮液與某份量之如實施例 2 製備的 pHPMA 奈米顆粒懸浮液混合，使得彼等組合的懸浮液呈現 85%pHEMA 及 15%pHPMA。冷凍乾燥所組合的懸浮液，將所產生的粉末經 150 微米過篩，裝入袋中儲存。

將 1.15 g 經過篩分的奈米顆粒粉末放置於 100 ml 燒杯內，將 1 g PEG400、3 g 乙醇及 0.10 g 去離子水之混合物倒入含有此粉末的燒杯內。徹底混合粉末與液體，最初形成膏狀物。此膏狀物在 30 秒鐘內轉變為黏性凝膠。放置凝膠於熱封分裝管內儲存。

一經施用於完整皮膚，酒精揮發而留下塑化的敷料凝聚團塊，配合每處不規則表面，黏貼於底下的皮膚。

應了解者，配合上述具體實施例已記載本發明，前文之說明及實施例旨在舉例說明且未限制本發明之範疇。在

本發明範疇之內的其他觀點、優點及變更，對於熟悉本發明有關之技術領域者將為顯而易見者。

【圖式簡單說明】

第 1 圖之照片，表示上述水凝膠奈米顆粒粉末、施用在磷酸緩衝鹽水的該粉末及該粉末經過水合之後所產生的凝聚團塊。

第 2 圖之作圖，表示 500 mg 奈米顆粒粉末施用於磷酸緩衝鹽水所生成的凝聚團塊之相對質量，彼等凝聚團塊於固定溫度及溼度隨著時間的質量變化。此等凝聚團塊具有不同的化學組合物。

第 3 圖之作圖，表示由 pHEMA 及 HEMA 及 GMA 之共聚物組成的奈米顆粒凝聚團塊灼傷敷料，其釋放利多卡因的程度。

第 4 圖之作圖，表示由 pHEMA 及 HEMA 及 GMA 之共聚物組成的奈米顆粒凝聚團塊灼傷敷料，其釋放紅黴素的程度。

第 5 圖之作圖，表示由 pHEMA 及 pHPMA 顆粒（具不同直徑）之混合物組成的奈米顆粒粉末，其釋放 1,10-二氮雜菲的程度。

第 6 圖表示帶有多西環素（doxycycline）及利福平（rifampin）的奈米顆粒凝聚團塊，在培養皿上對金黃色葡萄球菌之抑制程度。

第 7 圖表示不具任何抗生素的對照組奈米顆粒凝聚團

塊，在培養皿上對金黃色葡萄球菌之抑制程度。

第 8 圖之作圖，表示利用含有多西環素及利福平的奈米顆粒凝聚團塊，與市售載銀抗生素繃帶作比較，其隨著時間抑制鑄色假單胞菌、金黃色葡萄球菌、及糞腸球菌等細菌株之程度。

第 9 圖表示，在豬類模式中，施用奈米顆粒粉末於完整厚度傷口。

第 10 圖表示，在豬類模式中，施用該奈米顆粒粉末及市售水凝膠敷料於植皮捐贈部位，其隨著時間的癒合情形。

第 11 圖表示，傷口經含有血小板衍生生長因子的奈米顆粒凝聚團塊及經未含有生長因子的對照組凝聚團塊處理，其組織學變化。

第 12 圖表示，傷口經含有血管內皮生長因子的奈米顆粒凝聚團塊及經未含有生長因子的對照組凝聚團塊處理，其組織學變化。

第 13 圖表示，傷口經含有血小板衍生生長因子及血管內皮生長因子之組合的奈米顆粒凝聚團塊及經未含有生長因子的對照組凝聚團塊處理，其組織學變化。

〔附表簡單說明〕

表 1 表示生成由共聚物組成的水凝膠奈米顆粒，其使用 HEMA 及 HPMA 單體的比例（依質量及 mmol）。

表 2 表示生成由共聚物組成的水凝膠奈米顆粒，其使

用 HEMA 及 GMA 單體的比例。

表 3 表示具不同化學組合物之奈米顆粒生成的凝聚團塊，在失敗時的相對拉長及張力。

表 4 表示，用於生成具不同化學組合物之奈米顆粒混合物之凝聚團塊，供控制釋放 1,10-二氮雜菲，其使用的奈米顆粒大小。

十、申請專利範圍

105年9月 日 修正
補充

1. 一種製備用於濕傷口部位形成外形保持性 (shape-retentive) 和外形配合性 (shape-conforming) 凝聚團塊傷口敷料或生物性材料之聚合奈米顆粒之乾燥粉末之方法，該方法包含：

a) 令有效量的一種單體或二或多種單體及有效量的表面活性劑於極性液體或二或多種互溶液體（其中至少一種該互溶液體係極性）之混合物中進行聚合反應以生成多群聚合奈米顆粒之懸浮液，其中至少一種該單體為 2-鏈烯酸、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸二羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸（1C-4C）烷氧基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯或 2-鏈烯酸吡環氧基（1C-4C）烷酯，且其中該等聚合奈米顆粒的平均粒徑係 20 至 200 nm；及

b) 冷凍乾燥該懸浮液自該懸浮液除去該（等）液體以製備乾燥粉末，致使殘留在乾燥粉末內的液體量低於 10 重量%，其中該百分比係基於該乾燥粉末之總重量。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中當該等聚合奈米顆粒於懸浮液中之濃度係介於 5 至 20% 時，該懸浮液中的聚合奈米顆粒係成團。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該等聚合奈米顆粒具有大略相同的平均粒徑，係由一或多種單體所生成且具有狹窄之聚合度分佈性 (polydispersity)。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該等聚合奈

米顆粒具有相異的平均粒徑，係由一或多種單體所生成且具有狹窄之聚合度分佈性。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該等聚合奈米顆粒係由一或多種單體所生成且具有寬廣之聚合度分佈性。

6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 a) 進一步包含：

加入一或多種第一作用物，其量係有效提供含有第一作用物之液體，其中該（等）第一作用物係選自：藥劑、細胞、血小板、肽、蛋白質、多醣、生長因子及組織生長襯架材料，其中經聚合反應之後，該等聚合奈米顆粒係包藏一部分的該含有第一作用物之液體；

且步驟 b) 進一步包含：

加入有效量的一或多種第二作用物至得自步驟 a) 的該等乾燥聚合奈米顆粒並經乾摻合以生成含有該第二作用物之顆粒粉末，其中該（等）第二作用物係選自：藥劑、抗生素、蛋白酶抑制劑及生長因子；

其中該（等）第一作用物可與該（等）第二作用物相同或不同。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 a) 包含：

加入 0.01 至 10 莫耳 % 的表面活性劑至極性液體或多種極性液體的混合物中之聚合系統中，該聚合系統包含一種單體或二或多種相異的單體，其中該單體或該二或多種

單體中之至少一種包含一或多個羥基及/或一或多個酯基，其中該極性液體或該二或多種極性液體中之至少一種包含一或多個羥基，及令該（等）單體聚合以生成多群聚合奈米顆粒，其中係在不存在交聯劑下進行該加入。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該（等）單體係選自 2-鏈烯酸、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸二羥基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸羥基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸（1C-4C）烷氧基（2C-4C）烷氧基（2C-4C）烷酯、2-鏈烯酸毗環氧基（1C-4C）烷酯、或彼等之二或多種之組合。

9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該（等）單體係選自丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸 2-羥基乙酯、甲基丙烯酸 2-羥基乙酯、二乙二醇單丙烯酸酯、二乙二醇單甲基丙烯酸酯、丙烯酸 2-羥基丙酯、甲基丙烯酸 2-羥基丙酯、丙烯酸 3-羥基丙酯、甲基丙烯酸 3-羥基丙酯、二丙二醇單丙烯酸酯、二丙二醇單甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸 2,3-二羥基丙酯、丙烯酸縮水甘油酯、甲基丙烯酸縮水甘油酯、或彼等之二或多種之組合。

10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該（等）單體係選自甲基丙烯酸、甲基丙烯酸 2-羥基乙酯、甲基丙烯酸 2-羥基丙酯、甲基丙烯酸 3-羥基丙酯、甲基丙烯酸甘油酯、或彼等之二或多種之組合。

11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該（等）液體係選自水、（1C-10C）醇、（2C-8C）多元醇、（2C-

8C) 多元醇之 (1C-4C) 烷醚、(2C-8C) 多元醇之 (1C-4C) 酸酯、端羥基化聚氧化乙烯、聚亞烴基二醇、或單、二或三羧酸之羥基 (2C-4C) 烷酯。

12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該 (等) 液體係選自水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、聚乙二醇 200-600、丙二醇、二丙二醇、1,4-丁二醇、2,3-丁二醇、1,6-己二醇、2,5-己二醇、乙二醇單甲醚、乙二醇單乙醚、甲基 2-乙氧基乙醇醚、乙二醇單乙酸酯、丙二醇單甲醚、甘油、單乙酸甘油酯、檸檬酸三 (2-羥基乙基) 酯、草酸二 (羥基丙基) 酯、二乙酸甘油酯或單丁酸甘油酯。

13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該液體為水。

14. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 a) 進一步包含加入約 0.1 至約 15 莫耳 % 之交聯劑。

15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該交聯劑係選自乙二醇二丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、1,4-二羥基丁烷二甲基丙烯酸酯、二乙二醇二甲基丙烯酸酯、丙二醇二甲基丙烯酸酯、二乙二醇二甲基丙烯酸酯、二丙二醇二甲基丙烯酸酯、二乙二醇二丙烯酸酯、二丙二醇二丙烯酸酯、二乙烯基苯、二乙烯基甲苯、酒石酸二烯丙酯、蘋果酸二烯丙酯、酒石酸二乙烯酯、三烯丙基三聚氰胺、N,N'-亞甲雙丙烯醯胺、馬來酸二烯丙酯、二乙烯醚、檸檬酸 1,3-二烯丙酯 2- (2-羥基乙) 酯、檸檬酸乙烯

酯烯丙酯、馬來酸烯丙酯乙酯、衣康酸二烯丙酯、衣康酸二（2-羥基乙基）酯、二乙烯基砜、六氫-1,3,5-三烯丙基三嗪、亞磷酸三烯丙酯、苯膦酸二烯丙酯、烏頭酸三烯丙酯、檸檬酸二乙酯、三羥甲基丙烷三甲基丙烯酸酯或延胡索酸二烯丙酯。

16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該經交聯的聚合奈米顆粒的平均分子量為約 3,000 至約 2,000,000。

17. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該含有第一作用物之聚合奈米顆粒包藏約 0.1 至約 90 重量%的該含有第一作用物之液體。

18. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中步驟 a) 進一步包含：

加入一或多種第一作用物，其量係有效提供含有第一作用物之液體，其中該（等）第一作用物係選自：藥劑、細胞、血小板、肽、蛋白質、多醣、生長因子及組織生長襯架材料，其中經聚合反應之後，該等聚合奈米顆粒係包藏一部分的該含有第一作用物之液體；

且步驟 b) 進一步包含：

加入有效量的一或多種第二作用物至得自步驟 a) 的該等乾燥聚合奈米顆粒並經乾摻合以生成含有該第二作用物之顆粒粉末，其中該（等）第二作用物係選自：藥劑、抗生素、蛋白酶抑制劑及生長因子；

其中該（等）第一作用物可與該（等）第二作用物相同或不同。

19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中：

該等多群聚合奈米顆粒係包藏 0.1 至 90 重量 % 的該（等）第一作用物；且

該等奈米顆粒之間係捕入（entrapped）0.1 至 90 重量 % 的該（等）第二作用物。

20. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 b）進一步包含：

加入一或多種作用物至該乾燥粉末並經摻合以生成作用物/顆粒粉末複合體，其中該（等）作用物係選自：藥劑、抗生素、蛋白酶抑制劑及生長因子。

21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該作用物/顆粒粉末複合體含有約 1 至 90 重量 % 的該（等）作用物。

22. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該顆粒粉末進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

23. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該顆粒粉末係用於治療傷口和燒傷。

24. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該顆粒粉末係用於治療癌症。

25. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該顆粒粉末係用於治療疼痛。

26. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該顆粒粉末係用於治療感染。

27. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該顆粒粉末係用於治療眼疾。

28. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中一或多種醫藥上可接受之賦形劑占該乾燥粉末之約 1 至約 50 重量 %。

29. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中一或多種醫藥上可接受之賦形劑為水溶性填料。

30. 一種用於濕傷口部位形成外形保持性 (shape-retentive) 和外形配合性 (shape-conforming) 凝聚團塊傷口敷料或生物性材料之聚合奈米顆粒之乾燥粉末，其係由如申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之方法製備。

31. 如申請專利範圍第 30 項之乾燥粉末，其係原位施用於濕傷口部位。

32. 如申請專利範圍第 30 項之乾燥粉末，其中該乾燥粉末可進一步與有效量的膠原蛋白組合。

33. 如申請專利範圍第 30 項之乾燥粉末，其中該乾燥粉末可進一步與有效量的玻尿酸組合。

34. 如申請專利範圍第 30 項之乾燥粉末，其中該乾燥粉末可進一步與有效量的藥劑組合。

35. 如申請專利範圍第 34 項之乾燥粉末，其中該藥劑係選自用於治療傷口之藥劑、用於治療癌症之藥劑、用於治療疼痛之藥劑、用於治療眼疾之藥劑、生長因子之藥劑或抗生素之藥劑。

36. 如申請專利範圍第 35 項之乾燥粉末，其中該藥劑為利多卡因 (lidocaine)。

37. 如申請專利範圍第 35 項之乾燥粉末，該藥劑為

紅黴素。

38. 如申請專利範圍第 35 項之乾燥粉末，該藥劑為多西環素（doxycycline）及利福平（rifampin）。

39. 如申請專利範圍第 35 項之乾燥粉末，該藥劑包含 VEGF 多肽及 / 或 PDGF 多肽。