

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61F 13/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 97191524.5

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1303953C

[22] 申请日 1997.9.19 [21] 申请号 97191524.5

[30] 优先权

[32] 1996.9.19 [33] US [31] 08/715,911

[86] 国际申请 PCT/US1997/016732 1997.9.19

[87] 国际公布 WO1998/011853 英 1998.3.26

[85] 进入国家阶段日期 1998.6.29

[73] 专利权人 美国生物材料公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 D·C·格林斯潘 J·K·维斯特

[56] 参考文献

WO9603117A1 1996.2.8

US5000746A 1991.3.19

US4743229A 1988.5.10

US5352715A 1994.10.4

US4103002A 1978.7.25

CN1087279A 1994.6.1

审查员 崔海云

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 周慧敏

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 2 页

[54] 发明名称

加速创伤和烧伤愈合的组合物和创伤或烧伤的敷料

[57] 摘要

处理伤口的方法，包括将创伤愈合有效剂量的生物活性玻璃和局部应用的抗生素与伤口相接触；以及加速创伤和烧伤愈合的组合物，包括生物活性玻璃和至少一种局部应用的抗生素。



1. 加速创伤和烧伤愈合的组合物，包括生物活性玻璃颗粒和至少一种局部应用的抗生素，所述生物活性玻璃含有以重量百分比计的以下组分：

SiO ₂	40 - 60
CaO	10 - 30
Na ₂ O	10 - 35
P ₂ O ₅	2 - 8
CaF ₂	0 - 25
B ₂ O ₃	0 - 10
K ₂ O	0 - 8
MgO	0 - 5,

和所述生物活性玻璃的颗粒小于 90 微米。

2. 权利要求 1 的组合物，其中所述生物活性玻璃含有以重量百分比计的以下组分：

SiO ₂	45
CaO	24.5
Na ₂ O	24.5
P ₂ O ₅	6

3. 权利要求 1 的组合物，其中生物活性玻璃的颗粒小于 10 微米。

4. 权利要求 1 的组合物，其中生物活性玻璃的颗粒小于 2 微米。

5. 权利要求 1 的组合物，其中局部应用的抗生素为氯霉素、金霉素、克林霉素、氯碘喹啉、红霉素、短杆菌肽、甾酸霉素、庆大霉素、氨苄磺胺、假单胞酸、新霉素、多粘菌素 B、杆菌肽、磺胺嘧啶银、四环素，或上述抗生素的组合。

6. 权利要求 1 的组合物，进一步包括可药用的载体。

7. 权利要求 6 的组合物，其中可药用的载体是软膏、凝胶、白色凡士林、矿物油，或上述物质的混合物。

8. 创伤或烧伤的敷料，包括绷带，该绷带包括混有生物活性玻璃颗粒的局部应用的抗生素，所述生物活性玻璃颗粒含有以重量百分比计的以下组分：

SiO_2	40 - 60
CaO	10 - 30
Na_2O	10 - 35
P_2O_5	2 - 8
CaF_2	0 - 25
B_2O_3	0 - 10
K_2O	0 - 8
MgO	0 - 5,

和所述生物活性玻璃的颗粒小于 90 微米。

9. 权利要求 8 的创伤或烧伤敷料, 其中绷带是棉花、纱布、玻璃纤维、由生物活性玻璃或合成材料制成的玻璃纤维。

加速创伤和烧伤愈合的组合物和创伤或烧伤的敷料

技术领域

本发明涉及加速创伤和烧伤愈合的治疗性组合物和方法。更具体而言，本发明涉及生物活性玻璃颗粒与一种或多种局部应用的抗生素的组合和应用。本发明还涉及加速创伤和烧伤愈合的治疗性组合物和方法，包括生物活性玻璃、一种或多种局部应用的抗生素与创伤或烧伤的敷料的组合。

背景技术

当发生损伤的时候，细胞的损害来自突发事件，如切伤，导致细胞破裂，毛细血管和其他血管离断或碾碎。血流中断引起缺氧，导致更多细胞死亡。损伤后 15 分钟之内，伤口处就充满了已死亡的和正在死亡的细胞、胞外物质（胶原蛋白、弹性纤维、脂肪和基质）、外渗的血液以及可能由损伤因素导入的细菌和病毒。组织的损害并不限于一开始损伤的区域，在接下来的数小时或数天中它可以因受损细胞释放溶酶体酶或因肿胀和感染而扩大（参见 Reese 等，纤维结合素在创伤愈合中的作用，其主题在此引入以供参考）。

凝血是愈合过程的第一阶段，在损伤和创伤愈合的第二阶段 - 炎症反应之间架起了桥架。它终止了失血，恢复了被损害组织的某些机械上和体格上的完整。凝血链中的蛋白通常局限于血管内空间中，但在血管遭破坏后被释放到组织中。内在途径或外在途径都可以激发凝血，两种途径都必须活化达到最大程度的血纤维蛋白形成。两种凝血途径活化的结果都是产生凝血酶，它反过来催化血纤维蛋白原转化成血纤维蛋白单体。血纤维蛋白单体自动聚合形成血凝块。刚聚合完的时候，血纤维蛋白纤维通过疏水键和离子键结合在一起。相对不稳定。由凝血酶水解血纤维蛋白稳定因子的酶原而产生的血纤维蛋白稳定因子通过催化邻近纤维上的谷氨酰胺和赖氨酸残基之间的转氨基反应使血纤维蛋白纤维之间共价交联。纤维的交联极大地增强了凝血块的机械力量。血小板和其他的血细胞在凝血块通过纤维结合素的作用形成的时候被盘入血纤维蛋白网的网眼中。血小板的表面被血纤维蛋白纤维广泛覆盖，每一个看起来就象是有血纤维蛋白纤维从中放射样伸出

的结点。

创伤修复的第二个阶段是炎症反应，它对接下来的愈合阶段是必需的。它通过血小板和肥大细胞释放组胺和 5-羟色胺以及通过激肽而被发起。组胺和激肽的作用是扩张毛细血管，开发受损伤区域以前关闭的毛细血管。通过毛细血管床增加的血流产生了炎症反应的两个特点：红和热。在损伤后几小时内释放的前列腺素导致炎症反应的充分发展，根据损伤的程度它可持续 3 到 5 天。由刚才讨论过的因子产生的极度血管扩张引起排列于毛细血管上的内皮细胞的连接扩大。血中的液体和大分子成分通过这些间隙跑到组织中，引起肿胀，即炎症反应的第三个特点。如果肿胀广泛，它可能会中断血流，通过缺氧而加重损伤的程度。疼痛，炎症的最后一个特点，是由激肽、溶酶体酶的直接作用和肿胀对神经末梢的压力相结合而引起的。

在成功的创伤修复中创伤部位感染的控制是至关重要的。感染的延迟愈合、创伤病灶的扩大可以导致系统感染，并且极大地增加了形成损害容貌和造成身体功能障碍的瘢痕的可能性。毛细血管床的血管扩张减低了流经毛细血管的血流的流速。它和由补体固定产生的高效趋化因子以及从受损组织中释放的趋化物质一起引起了多形核白细胞（“PMN's”）沿毛细血管壁的聚集，这是宿主对抗感染的主要细胞防御机制。PMN's 接下来通过毛细血管壁的内皮连接部位进入损伤部位。如果伤口部位有细菌存在，它们就会释放可溶性的趋化因子和/或活化的补体，后者接下来产生趋化片段。在感染或损伤部位的 PMN's 释放影响 PMN's 移动性的物质，使他们停留在原部位。纤维结合素促进细菌粘附到吞噬细胞的膜上。

死亡的细胞、细胞碎片和胞外蛋白必须被移去或重吸收，这样才能继续进行血管再生和修复。巨噬细胞主要负责清除伤口处的碎片。伤口处的巨噬细胞和伤口处的 PMN's 一样，是具有吞噬活性的。它们通过纤维结合素粘附到血纤维蛋白凝块的纤维上，以此作为骨架在凝块内移动，因而迁入到伤口部位。巨噬细胞接触、吞噬并破坏陷入到凝块基质中的死亡细胞以及来自伤口边缘的受损细胞。血纤维蛋白凝块本身主要通过纤维形成时掺入其中的血纤维蛋白溶酶原的活化而被分解。一些血纤维蛋白片段被此区域中的巨噬细胞吞噬。由于大多数的凝块片段远离巨噬细胞活性最强的区域，所以许多片段通过淋巴

引流而被清除，并因而进入血液循环。这些可溶性的复合物被 RES 的固定细胞，主要是脾和肝脏中的细胞清除掉。此外，陷入到凝块中的 PMN's 因缺氧而死亡，释放出其溶酶体中的成分。这些酶攻击周围的凝块并将之分解。尽管由 PMN's 释放出的溶酶体酶在大多数情况下被认为对宿主是有利的，但它们也可以增加组织的破坏，延迟愈合。如果 PMN's 在创口部位迅速聚集并停留在那儿（如感染的情况），它们的溶酶体酶会溶解凝块的许多部位，除去了巨噬细胞和成纤维细胞移入伤口使之修复所用的骨架。这些被破坏的区域最终必须被引流或由巨噬细胞慢慢地清除。被溶解的部位因而成为慢性炎症反应的一部分。

在上述的一些阶段中会发生被损害组织的修复或纤维组织形成。在损伤后的 12 到 24 小时之内，成纤维细胞，包括来自伤口边缘远处的成纤维细胞，开始向损伤区域移动并开始增殖。这种反应显然归因于受损伤组织和血小板释放的因子，还可能由于激肽、补体或凝血链释放的因子。增殖的成纤维细胞从巨噬细胞释放的组织碎片和细胞碎片成分中汲取部分营养。在皮肤创伤中成纤维细胞阶段可能持续 2 到 4 周，而在胃或肠道的损伤中它可能持续数月。成纤维细胞就象巨噬细胞所做的那样，利用血纤维蛋白凝块的纤维作为骨架以移入到受损害的区域并在其内活动。成纤维细胞合成和分泌足量的纤维结合素以促使自身粘附到缺乏纤维结合素的基质上。

血管生成或血管再生，开始于血管等紧跟在成纤维细胞后进入损伤区域。在创伤修复的早期阶段，毛细血管比正常组织中的要多得多，这可能反映了迅速再生组织需要大量的氧和营养物质。毛细血管通透性很高，这促进了细胞和大分子向创伤部位的移动。实际上，从伤口的一边产生的毛细血管会生长到与从另一边产生的毛细血管相接触而融合，在伤口处建立起完整的循环。

在损伤后第五天末，成纤维细胞开始产生大量的胶原蛋白。胶原蛋白分子在内质网的膜上合成。然后它经过大量的翻译后修饰、羟化、糖基化以及其他的步骤以形成前胶原分子。前胶原分子然后被分泌出来，被特异的血清肽酶进一步修饰成原胶原。这些活化的原胶原分子迅速聚合以形成越来越大的胶原纤维。之后发生了胶原纤维的交联。胶原网实际上代替了血纤维蛋白凝块而成为伤口处主要结构成分。这

在创伤愈合的重塑阶段尤其重要。

在损伤后数小时内上皮的再生就开始了，上皮细胞粘附到靠近伤口边缘的疏松的真皮上并开始在缺损的部位上迁移，与间质组织始终保持联系。损伤后 48 小时，细胞也开始增殖以代替损失了的细胞。在缺损被弥补后上皮细胞继续分裂以形成一层厚的上皮。伤口的收缩使它减少了 50% 的要进行上皮再生的缺损部位而言帮助了上皮再生。收缩被认为是伤口处的肉芽发生组织的细胞成分 - 成纤维细胞和成肌纤维细胞所致。

重塑是伤口愈合的最后阶段。瘢痕组织在胶原蛋白成分稳定后的数月中逐渐有了张力。这种张力的获得源自伤口处胶原蛋白的重新排列，或许还有胶原蛋白交联形式的增加。胶原蛋白的累积是合成和分解的总和，它们在创伤修复过程中同时发生。在大约 14 天后，胶原蛋白的合成和分解达到了平衡。参与重塑过程的胶原酶来自上皮细胞、接触新上皮的成纤维细胞和其溶酶体中含有胶原酶的巨噬细胞。

典型的创伤愈合无论在哪个部位均要用 5 - 21 天的时间。对有免疫损害的病人来说这段时间当然要更长些，因为这样的病人通常不能充分稳定伤口、防止感染，而感染妨碍了血纤维蛋白、纤维结合素或胶原蛋白在创伤局部以合适的速度进行恰当的粘附。例如，那些患脉管炎或其他风湿病、糖尿病的病人通常要经历远远超过数周的创伤愈合时间。糖尿病患者通常要用多个星期使伤口愈合。其他的，如有假肢的人，在假肢和其身体相连处之间的接触点上有持续性损伤。烧伤因其被烧伤的组织不能及时产生血纤维蛋白也表现出愈合中的麻烦。因此，很有必要缩短创伤或烧伤愈合所必需的持续时间。

在一次试图扩增软组织的尝试中，美国专利 No. 4,837,285 以前曾经提出用可吸收的胶原蛋白基质磁珠填充和保护伤口，此磁珠平均孔径 50 - 350 微米，根据磁珠的体积含胶原蛋白 1 - 30%。胶原蛋白基质充分开放以促进细胞长入和长出，但又足够硬和抗压缩以填充和保护伤口。此种制品也充分地透水、透气以防止液体在伤口处蓄积，允许氧气充分扩散，以促进伤口的愈合。不过，此专利没有公开任何实际有效的促进伤口愈合的方法。

发明内容

因此，本发明的一个目的是提供能够明显缩短创伤和烧伤愈合所

需时间的组合物和方法。

本发明的另一个目的是提供能够迅速稳定创伤或烧伤的组合物和方法。

本发明还有一个目的是增加皮肤移植物容纳的可能性。

本发明涉及治疗创伤的方法，包括用创伤愈合有效剂量的生物活性玻璃和局部应用的抗生素与伤口相接触。本发明也涉及用于加速创伤和烧伤愈合的组合物，包括生物活性玻璃颗粒和至少一种局部应用的抗生素。本发明还涉及皮肤移植的方法，包括将生物活性玻璃用于移植物然后进行移植。

不经意中发现生物活性玻璃和一种局部应用的抗生素的组合产生了一种能够明显缩短创伤愈合所需时间的组合物。申请人发现本发明的组合能加速自然愈合过程。本发明的组合的效果在愈合创伤的能力被一定程度抑制的免疫损害病人身上表现得最明显。

典型地，本发明的生物活性玻璃颗粒含有以重量百分比计的下列组分：

SiO ₂	40 - 60
CaO	10 - 30
Na ₂ O	10 - 35
P ₂ O ₅	2 - 8
CaF ₂	0 - 25
B ₂ O ₃	0 - 10
K ₂ O	0 - 8
MgO	0 - 5

生物活性玻璃优选的组分是：

SiO ₂	45
CaO	24.5
Na ₂ O	24.5
P ₂ O ₅	6

生物活性玻璃优选小的颗粒，推荐的是不到 90 微米的颗粒。不到

10 微米以及不到 2 微米的颗粒也可以应用。像这样的小尺寸颗粒通常会提供本发明中的各项益处但不会引起不想要的免疫反应。

局部应用的抗生素是适合于皮肤治疗的抗生素。这样的抗生素的例子包括：氯霉素、金霉素、克林霉素 (clindamycin)、氯碘喹啉、红霉素、新霉素 B、短杆菌肽、甾酸霉素、庆大霉素、氨苄磺胺、假单胞酸、新霉素、多粘菌素 B、杆菌肽、磺胺嘧啶银、四环素和金霉素或上述抗生素的组合。本领域的一般技术人员会明白还有其他合适的局部应用的抗生素，如在 U.S.P.D 中所列出的。

生物活性玻璃和局部应用的抗生素可以与任何可药用的载体结合以便于应用于伤口。例如，本发明的组合物可以与软膏、凝胶、白色凡士林、矿物油和其他的本领域一般技术人员所知道的载体，或上述物质的混合物相结合。

将本发明的生物活性玻璃和局部应用的抗生素与其他的创伤和烧伤的治疗剂或敷料如胶原蛋白、血纤维蛋白、纤维结合素、维生素 E、纱布、棉花、纤维素、合成的创伤或烧伤敷料以及其他的本领域一般技术人员所知道的创伤或烧伤的敷料/治疗剂相结合也在本发明的范围之内。玻璃纤维和生物活性玻璃制成的玻璃纤维的敷料也可以使用。本发明涉及创伤或烧伤的敷料，包括绷带、局部应用的抗生素和生物活性玻璃颗粒，其中绷带优选是棉花、纱布、玻璃纤维、由生物活性玻璃或合成材料制成的玻璃纤维。

本发明也涉及皮肤移植的方法，包括在移植物被放在目的位置以前将生物活性玻璃颗粒应用于移植物上。移植物在放置之前也可以进一步用局部应用的抗生素处理。将生物玻璃应用于移植物是想增加移植物容纳和掺入到宿主床中的可能性。

尽管，无需拘泥于任何特定的理论或机制，但我们认为生物活性玻璃颗粒的广泛表面和高度反应性提供了钠的释放，它增加了创伤或烧伤处的 pH 和氧气，否则此处的 pH 要低一些。这有制菌作用，并且允许抗生素通过活化参与组织修复的各种生长因子而起作用。这些反应在玻璃表面引起了更高的阴性表面电荷，并且导致了能吸引胶原蛋白、纤维结合素和细胞的高度特异性表面区域的形成（如用 12 小时就从一开始的 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 发展到超过 $50\text{m}^2/\text{g}$ ）。还有，生物活性玻璃使伤口渗出物和血液中自然存在的钙和磷沉淀，引起能掺入胶原蛋白、血

纤维蛋白和纤维结合素从而快速有效地稳定伤口的钙和磷酸盐层迅速形成。在某些情况下，用本发明的组合物和方法治疗的创伤或烧伤无需结痂就可以愈合。那说明新的上皮组织直接形成了。

经测定，将本发明的生物活性玻璃颗粒和抗生素就在应用于创伤或烧伤之前混和是最优选的。如果这两种制品在应用之前早就混和好了，如一周前，那么组合物促进伤口愈合的能力将受到损害。这种早期的预混和被认为导致了抗生素和生物活性玻璃中的有机物之间的相互反应，因而降低了生物活性玻璃颗粒的有效性。据此，本发明也涉及生物活性玻璃颗粒和局部应用的抗生素在一个含两部分的系统中的掺入，其中生物活性玻璃和局部应用的抗生素混和的同时被应用。例如，可以使用含两个分开的贮存室的两部分混和注射器和混和室。其他的两部分系统也可以应用。如，生物活性玻璃颗粒可以被掺入到绷带中，在局部应用的抗生素用于创伤或烧伤之后使用绷带。本领域的一般技术人员也了解其他的两部分给药系统。

本发明还涉及创伤或烧伤的治疗装置，包括在第一室中的局部应用的抗生素，第二室中的生物活性玻璃颗粒，以及混和局部应用的抗生素和生物活性玻璃颗粒的混和工具。本发明创伤或烧伤治疗装置优选是一个多室注射器。

附图说明

图 1 是脉管炎患者在受伤后不久，未经本发明的组合物处理之前对其伤口所摄的照片。

图 2 是经本发明的组合物处理之后，在拍完图 1 的照片 4 天后所摄的图 1 中同一伤口的照片。

图 3 是拍完图 2 的照片 7 天后所摄的图 2 中同一伤口的照片。

图 4 是拍完图 3 的照片 7 天后所摄的图 2 中同一伤口的照片。

具体实施方式

实例 1

图 1 是脉管炎患者在受伤后不久、未经本发明的组合物处理之前对其伤口所摄的照片。此伤口用适当大小的生物活性玻璃颗粒和包括磺胺嘧啶在内的局部应用的抗生素的混和物进行处理。这种伤口完全愈合的时间一般需约 3 个月。如图 2-4 所示，愈合过程明显被本发明的组合物缩短。

例如，象图 2 所示的那样，仅仅 4 天之后，伤口的渗出就停止了，表面看起来是干燥的。如果给脉管炎患者象这样的伤口只应用局部使用的抗生素，通常需约 2 周的时间才能终止渗出。在图 3 中，愈合的机制运作很正常，仅 11 天后脂肪组织就覆盖了伤口的表面。图 4 显示仅 18 天后，伤口就愈合了 50%。脉管炎患者中，图中所示类型的伤口通常需约 6-8 周才能达到 50% 愈合的阶段。

实例 2

有延迟愈合病灶的糖尿病患者用不到 40 μ 的生物活性玻璃颗粒与等量 NEOSPORIN™ 的混和物进行处理。此混和物直接应用到大约 1/2cm $\times$ 1/2cm 的延迟愈合病灶上。这些病灶通常保持不愈超过 14 天。混和物 1 天应用 2 次。24 小时内渗出停止。5 天内伤口闭合、愈合。48 小时内，瘢痕组织在缺损的边缘出现。



图 1

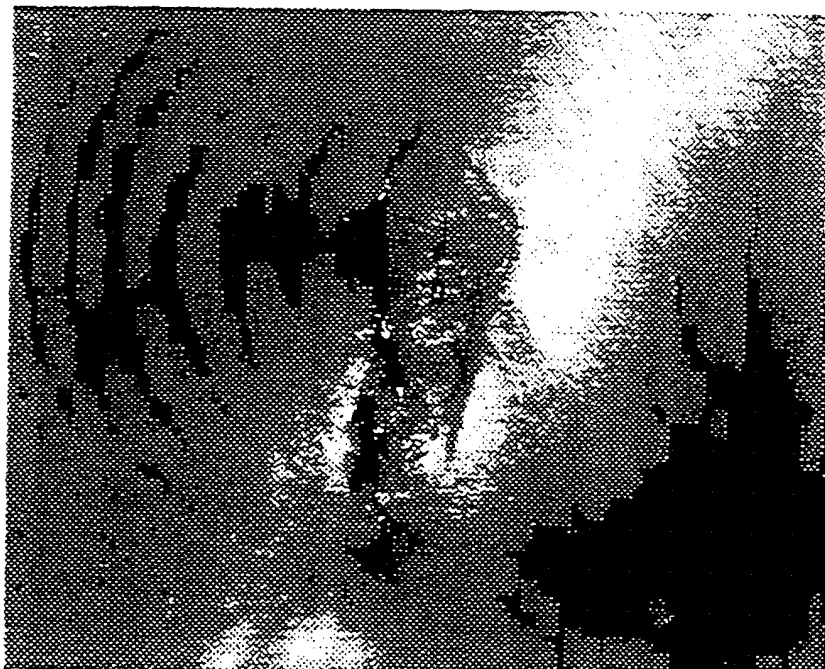


图 2



图 3



图 4