

(21)申請案號：100112283

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61L15/44 (2006.01)

A61L15/46 (2006.01)

C07D339/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/04/09 美國

12/757,562

(71)申請人：K C I 特許公司 (美國) KCI LICENSING, INC. (US)

美國

(72)發明人：基尼斯琪 狄米崔 ZIMNITSKY, DMITRY (BY)；菲克賓尼爾 珍妮 FINKBINER, JENNY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：9 共 53 頁

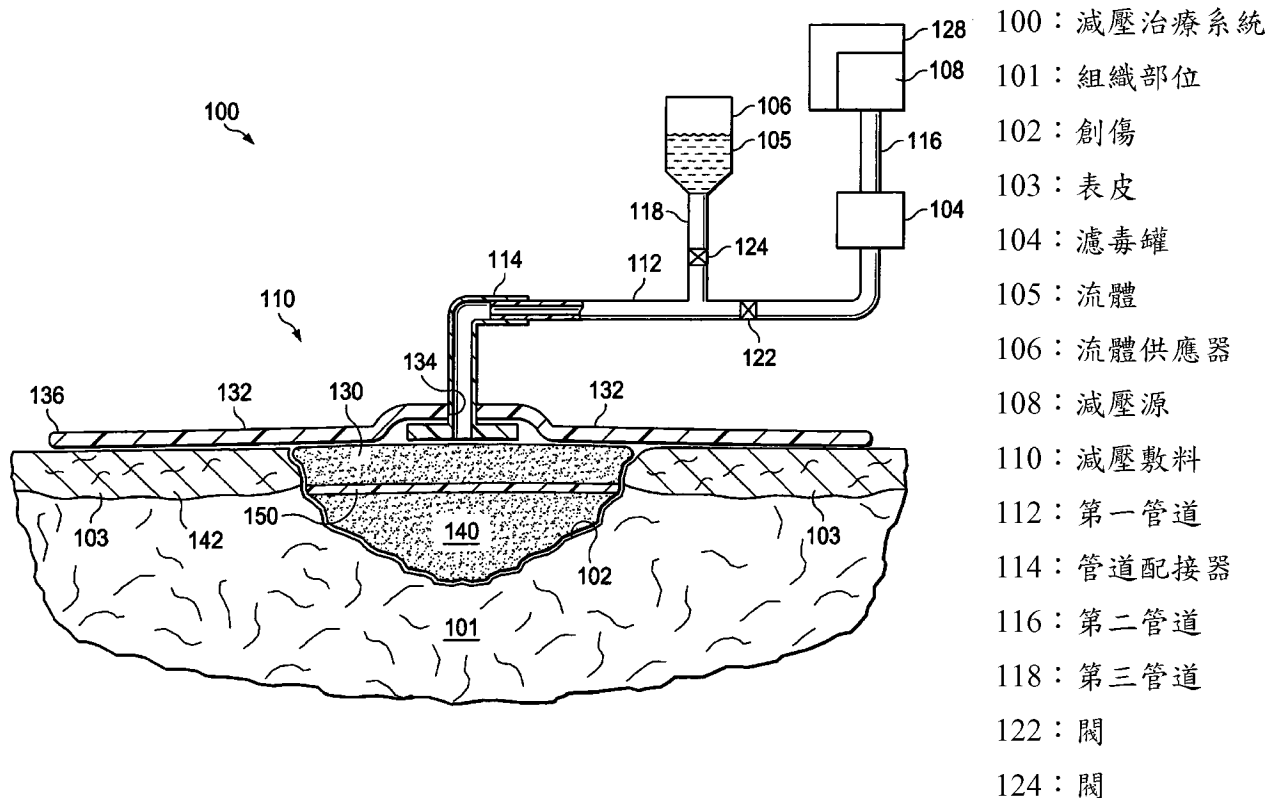
(54)名稱

用於治療及預防慢性創傷之裝置、方法及組合物

APPARATUSES, METHODS, AND COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF CHRONIC WOUNDS

(57)摘要

根據例示性實施例，提供一種促進創傷癒合之方法，其包括使創傷與包含硫辛酸衍生物及明膠之生物活性組合物接觸。在另一實施例中，提供一種創傷敷料，其包含經包含硫辛酸衍生物之生物活性組合物塗覆之支架。在另一實施例中，提供一種用於治療患者組織部位之系統，該系統包含一提供減壓之減壓源、一向組織部位分配減壓之歧管及一經包含硫辛酸衍生物之生物活性組合物塗覆之支架。亦揭示一種產生該系統及支架之方法。



128：減壓治療單元

130：分配歧管

132：蓋層

134：孔

136：周邊部分

140：支架

150：釋放層/釋放材料

(21)申請案號：100112283

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61L15/44 (2006.01)

A61L15/46 (2006.01)

C07D339/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/04/09 美國

12/757,562

(71)申請人：K C I 特許公司 (美國) KCI LICENSING, INC. (US)

美國

(72)發明人：基尼斯琪 狄米崔 ZIMNITSKY, DMITRY (BY)；菲克賓尼爾 珍妮 FINKBINER, JENNY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：9 共 53 頁

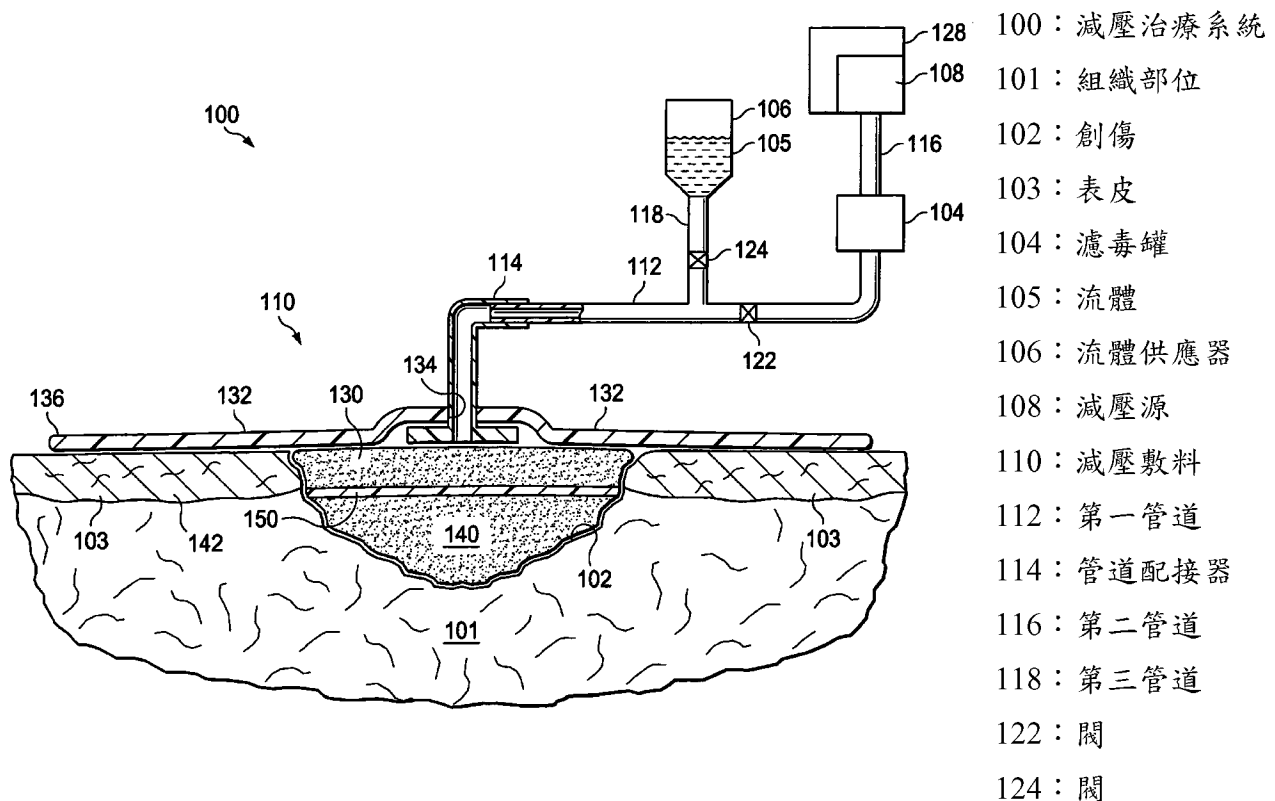
(54)名稱

用於治療及預防慢性創傷之裝置、方法及組合物

APPARATUSES, METHODS, AND COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF CHRONIC WOUNDS

(57)摘要

根據例示性實施例，提供一種促進創傷癒合之方法，其包括使創傷與包含硫辛酸衍生物及明膠之生物活性組合物接觸。在另一實施例中，提供一種創傷敷料，其包含經包含硫辛酸衍生物之生物活性組合物塗覆之支架。在另一實施例中，提供一種用於治療患者組織部位之系統，該系統包含一提供減壓之減壓源、一向組織部位分配減壓之歧管及一經包含硫辛酸衍生物之生物活性組合物塗覆之支架。亦揭示一種產生該系統及支架之方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明一般而言係關於醫學治療系統，且更特定而言係關於用於治療或預防慢性創傷而塗覆於受質之製劑及組合物的採用 α -硫辛酸及其醫藥學上可接受之鹽及衍生物之醫學敷料、系統及方法。

【先前技術】

用於治療諸如靜脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍及褥瘡之慢性創傷之典型程序包括使用吸附性敷料或水膠狀凝膠。此外，由於大多數慢性創傷均受感染，因此許多創傷敷料含有諸如銀或碘之抗微生物劑以對微生物產生障壁或減少微生物負荷。相比於主動地促進創傷癒合，該等治療更多地用於控制創傷環境及水分平衡。

炎症及活性氧物質(reactive oxygen species, ROS)之適時釋放對於正常之創傷修復而言係決定性的，其連同蛋白水解酶及其他細胞毒性酶一起用於殺死攝入之細菌且預防創傷感染。然而，由於諸如患者營養、並存疾病(吸菸、糖尿病)或因患者姿勢所致之血液循環不良之其他情形，發炎時期可能持續過長而導致產生過量ROS，其實際上損害包括創傷內形成之健康組織在內的周圍組織。過量ROS(亦稱作「自由基」)對組織可能係有害的，因為其亦損害細胞及諸如膠原蛋白之細胞外基質組份。此外，ROS可充當信號傳導分子以向創傷部位募集基質金屬蛋白酶(matrix metallo protease, MMP)及其他蛋白酶。在創傷癒

合過程中，正常內源性含量之MMP對於組織重塑係必要的。然而，若過量，其將不斷破壞形成之新生組織。此導致創傷不能快速癒合或「停滯」。過量含量之ROS及MMP產生持續狀態之炎症，藉此阻止正常創傷癒合之進程。

已藉由防止MMP活化或藉由使用MMP抑制劑來矯正增高含量之MMP。市售之某些創傷敷料使用各種形式之天然膠原蛋白作為用於MMP之犧牲受質，因為膠原蛋白亦提供形成敷料所必要之機械特性(完整性)。對創傷局部施用抗氧化劑可降低ROS含量，繼而有助於慢性創傷重新進入正常癒合狀態。

【發明內容】

根據一例示性實施例，提供一種促進創傷癒合之方法，其包含使創傷部位與包含硫辛酸衍生物且視情況包含明膠之生物活性組合物接觸。諸如彼等所提供之生物活性組合物可經調配為例如溶液、乳霜或凝膠之形式。在某些態樣中，生物活性組合物可塗覆於創傷敷料(例如，多孔支架)之表面上，該創傷敷料可放置於創傷部位處。亦提供產生經生物活性組合物塗覆之支架的方法。

根據另一例示性實施例，提供一種治療患者組織部位處創傷之系統，該系統包括提供減壓之減壓源、分配歧管及配合置於鄰接創傷處之支架。該系統亦包括覆蓋密封劑(sealant)且進一步形成實質上密封空間之蓋層(drape)。支架經包括硫辛酸衍生物或任何其醫藥學上可接受之鹽及衍生物之生物活性組合物塗覆以用於治療或預防慢性創傷。

支架亦可包含膠原蛋白塗層，諸如包含明膠之塗層。

根據另一例示性實施例，裝置包括分配歧管及配合置於鄰接創傷處之支架。該支架經包括硫辛酸衍生物或任何其醫藥學上可接受之鹽及衍生物之生物活性組合物塗覆。

根據另一例示性實施例，治療患者組織部位之方法包括對創傷施用敷料。敷料可包括包含硫辛酸衍生物且視情況包含明膠之組合物。在某些態樣中，敷料包括分配歧管及配合置於鄰接創傷處之支架。在某些實施例中，敷料亦包括覆蓋敷料且進一步形成實質上密封空間之蓋層。

本發明提供 α -硫辛酸及其醫藥學上可接受之鹽及衍生物的用途，其用於製備用以治療或預防慢性創傷之組合物。在某些態樣中，硫辛酸衍生物與明膠一起調配於用以治療創傷之組合物中。

在另一實施例中，本發明提供一種包含創傷敷料組份之套組或套匣(pouch)。該套組可包含例如以下各物中之一或多者：包含包括 α -硫辛酸且視情況包括明膠之生物活性組合物的創傷敷料、蓋層、減壓歧管、一或多個流體管道(例如，管)及套組組份之使用說明書。在某些態樣中，套組或套匣組份例如藉由 γ 照射(gamma irradiation)滅菌。

【實施方式】

在例示性實施例之以下實施方式中，參考構成其部分之附圖。該等實施例經充分詳細描述以使得熟習此項技術者可實踐本發明，且應瞭解，在不偏離本發明之精神或範疇下，可使用其他實施例且可進行合理之結構、機械、電子

及化學改變。為避免對於熟習此項技術者實踐本文所述實施例而言非必要之細節，描述中可省略熟習此項技術者已知之某些資訊。因此，以下實施方式並非具限制意義，且例示性實施例之範疇僅由隨附之申請專利範圍來界定。

如本文所用之術語「減壓」通常係指正經受治療之組織部位小於周圍壓力之壓力。在大多數情況下，該減壓將小於患者所處之大氣壓。或者，該減壓可小於組織部位與組織相關聯之靜水壓(hydrostatic pressure)。儘管可使用術語「真空」及「負壓」來描述對組織部位所施加之壓力，但對組織部位所施加之實際減壓可顯著小於正常與絕對真空相關聯之減壓。減壓初始可於組織部位區域內產生流體流動。當組織部位周圍之靜水壓接近所述減壓時，流動減弱且隨後維持減壓。除非另外指示，本文所述之壓力值為標準壓力。類似地，減壓增加之參考值一般係指絕對壓力減少值，而減壓減少值一般係指絕對壓力增加值。

在不限制之情形下，如本文所用之術語「組織部位」包括位於任何組織上或內部之創傷或缺損，該組織包括(但不限於)骨組織、脂肪組織、肌肉組織、神經組織、皮膚組織、血管組織、結締組織、軟骨、肌腱或韌帶。術語「組織部位」可另外係指不一定受傷或缺損，但代替為需要增加或促進其他組織生長之區域的任何組織區域。例如，在某些組織區域中可使用減壓組織治療以生長其他組織，其可經收穫且移植至另一組織位置。組織可為任何哺乳動物組織，諸如作為患者經受治療之小鼠、大鼠、兔、

貓、狗、豬或靈長類動物，包括人類。另外，組織部位之創傷可源於各種原因，包括外傷、手術、退化症及其他原因。

如本文所用之術語「生物活性組合物」係指以硫辛酸衍生物且視情況以明膠調配之組合物。該等組合物可調配於任何醫藥學上可接受之載劑中且一般將包含可有效減少組織部位活性氧物質及炎症之量的硫辛酸衍生物。根據本發明使用之明膠可源自任何組織源，諸如源自牛、馬或豬組織。下文進一步詳述用於生物活性組合物之調配物及組份。

參考圖1及2，根據例示性實施例，用於對患者之組織部位101施加減壓之減壓治療系統100，其中該組織部位包括由健康組織(包括(但不限於)該組織之表皮103)包圍之創傷102。系統100包含濾毒罐104(濾毒罐104內含有過濾器(未圖示))及一用於將流體105傳遞至組織部位101之流體供應器106。濾毒罐104之位置與減壓源108及定位於組織部位101之減壓敷料110流體連通。減壓敷料110由第一管道112流體連接至濾毒罐104。第一管道112可經由管道配接器114與減壓敷料110流體連通。第二管道116使濾毒罐104與減壓源108流體連接。

濾毒罐104可為流體儲集器或收集構件以過濾或固持自組織部位101移出之滲出物及其他流體。在一實施例中，濾毒罐104與減壓源108經整合為單一罩殼結構。流體供應器106由第三管道118流體連接至減壓敷料110，該第三管

道118可直接連接至減壓敷料110(未圖示)或經由第一管道112間接連接，此需要閥122及124以分別用於控制來自減壓源108之減壓及/或來自流體供應器106之流體105的傳遞。流體105可為任何氣體或液體，且可含有生長因子、癒合因子或其他物質以治療組織部位101之創傷102。舉例而言，流體105可為水、鹽水或染料鹽水。

在圖1中所例示之實施例中，減壓源108係一電驅動真空泵。在另一實施例中，減壓源108可由無需電源之手動致動或手動進料泵來替代。減壓源108可代替為任何其他類型之減壓泵，或者為諸如彼等在醫院及其他醫療機構中可得之壁式吸氣口。減壓源108可罩於減壓治療單元128內或與其結合使用，其亦可含有感應器、處理單元、報警指示器、記憶體、資料庫、軟體、顯示單元及進一步便於對組織部位101施用減壓治療之使用者介面。在一實施例中，感應器或開關(未圖示)可安置於減壓源108處或其附近以測定減壓源108所產生之源壓力。感應器可與監測且控制由減壓源108所傳遞之減壓的處理單元連通。

減壓敷料110包括配合定位於組織部位101處之分配歧管130及覆蓋該分配歧管130之蓋層132以維持組織部位101蓋層132下方之減壓。減壓敷料110亦可包括獨立支架140，其中該支架經包含疏辛酸衍生物之生物活性組合物塗覆且定位於創傷102內與分配歧管130流體連通。該系統可另外包括釋放層150，其位置使得分配歧管130與支架140之間流體連通。釋放層150可包括釋放材料，諸如水凝膠發泡

材料或水溶性聚合物。蓋層 132 包括孔 134，管道配接器 114 經其延伸以提供管道 112 與分配歧管 130 之間的流體連通。蓋層 132 另外包括周邊部分 136，其可超出組織部位 101 周圍延伸且可包括黏接劑或黏結劑(未顯示)以使蓋層 132 緊固至與組織部位 101 相鄰之組織。在一實施例中，安置於蓋層 132 上之黏接劑可用以在表皮 103 與蓋層 132 之間提供密封從而防止自組織部位 101 洩露減壓。在另一實施例中，諸如水凝膠或其他材料之密封層(未顯示)可安置於蓋層 132 與表皮 103 之間以增強或替代黏接劑之密封特性。

蓋層 132 可為提供氣動或流體密封之任何材料。例如，蓋層 132 可為非滲透性或半滲透性、彈性材料。「彈性」意謂具有彈性體之特性，且通常係指具有橡膠樣特性之聚合材料。更特定而言，大多數彈性體具有大於 100% 之伸長率及顯著量之彈力(resilience)。材料之彈力係指材料自彈性變形恢復之能力。彈性體之實例可包括(但不限於)天然橡膠、聚異戊二烯、苯乙烯丁二烯橡膠、氯丁二烯橡膠、聚丁二烯、腈橡膠、丁基橡膠、乙烯丙烯橡膠、乙烯丙烯二烯單體、氯磺化聚乙烯、聚硫醚橡膠、聚胺基甲酸酯、EVA 薄膜、共聚酯及聚矽氧。蓋層材料之特定實例包括聚矽氧蓋層、3M Tegaderm[®] 蓋層、諸如可購自 Avery Dennison 者之丙烯酸蓋層或切割蓋層。

參考圖 2，顯示減壓敷料 110 之另一實施例，其中以在一端具有與分配歧管 130 流體連通之複數個孔隙 115 之穿孔管 113 替代穿透蓋層 132 之管道連接器 114。第一管道 112 經由

分配歧管 130 及支架 150 流體耦接至穿孔管 113 之另一端以將減壓或其他流體傳遞至如上文所述之創傷 102。減壓敷料 110 之分配歧管 130 可配合以完全接觸(未顯示)或部分接觸經減壓敷料 110 治療之組織部位 101 的創傷 102，在此情況下，支架 140 覆蓋創傷 102 之剩餘部分。

在圖 3 中所示之另一實施例中，減壓敷料 110 之分配歧管 130 僅接觸支架 140 而非創傷 102 之任何部分。在該實施例中，第一管道 112 經由分配歧管 130 將減壓或其他流體傳遞至支架 140 且最終傳遞至創傷 102。在任一實施例中，視諸如所實施之治療類型或組織部位 101 或創傷 102 之性質及尺寸的各種因素而定，分配歧管 130 及支架 140 可為任何尺寸、形狀或厚度。例如，支架 140 之尺寸及形狀可由使用者定製以填充或部分填充組織部位 101 或創傷 102。例如，分配歧管 130 可具有正方形形狀，或可經定形為圓形、橢圓形、多邊形、不規則形狀或任何其他形狀。

分配歧管 130、支架 140 及釋放層 150(總稱作「層」)均包括複數個尺寸足以允許使減壓分配於減壓敷料 110 內及分配至創傷 102 的流動通道。各層中所提供之流動通道可為彼層中所提供材料(例如天然多孔材料)之固有特徵，或流動通道可為在該三層組裝之前或之後於材料中以化學、機械或其他方式形成。該等層彼此相鄰置放使得一層中之流動通道可與相鄰層中之流動通道流體連通。例如，如上文所述各層之相對位置或連接使得支架 140 之複數個流動通道可與釋放層 150 之複數個流動通道流體連通，而釋放

層 150 之複數個流動通道能夠與分配歧管 130 之複數個流動通道流體連通。

如本文所用之術語「歧管」通常係指為有助於對組織部位施用減壓、傳遞流體至組織部位或自組織部位移除流體而提供之物質或結構。歧管一般包括複數個流動通道或路徑，其經互連以改良對歧管周圍之組織區域所提供及自其移除之流體的分配。歧管之實例可包括(但不限於)具有經排列形成流動通道之結構元件的器件、諸如開孔式發泡體之多孔狀發泡體、多孔組織集合體及包括或固化而包括流動通道之液體、凝膠及發泡體。在一例示性實施例中，分配歧管 130 為當分配歧管 130 與組織部位 101 接觸或接近時將減壓分配至組織部位 101 的發泡材料。發泡材料可為疏水性或親水性的。

在一非限制性實例中，分配歧管 130 為開孔式、網狀聚胺基甲酸酯發泡體，諸如可購自 San Antonio, Texas 之 Kinetic Concepts, Inc. 的 GranuFoam[®] 敷料。在分配歧管 130 由親水性材料製成之實例中，分配歧管 130 亦用以使流體以毛細作用離開組織部位 101，同時繼續作為歧管對組織部位 101 提供減壓。分配歧管 130 之毛細管作用特性藉由毛細流動或其他毛細管作用機制將流體抽離組織部位 101。為充分分配減壓及使流體以毛細作用方式離開組織部位 101，一實施例中之 GranuFoam[®] 敷料具有孔徑介於約 400-600 微米範圍內之孔隙率。親水性發泡體之實例為聚乙烯醇、開孔式發泡體，諸如可購自 San Antonio, Texas 之

Kinetic Concepts, Inc.的V.A.C. WhiteFoam[®]敷料。其他親水性發泡體可包括由聚醚製得者。可展示親水性特徵之其他發泡體包括經處理或塗覆以提供親水性之疏水性發泡體。在一實施例中，分配歧管130可由在使用減壓敷料110後並非必需自患者體內移除之生物可吸附性材料來建構。合適之生物可吸附性材料可包括(但不限於)膠原蛋白或聚乳酸(PLA)與聚乙醇酸(PGA)之聚合摻合物。聚合摻合物亦可包括(但不限於)聚碳酸酯、聚反丁烯二酸酯及己內酯。

支架(諸如圖1至3之支架140)可由生物或合成支架材料形成。支架可用於組織工程領域以支撐用以組織修復及再生之蛋白黏合及細胞向內生長。在某些態樣中，支架可另外包含生物活性組合物，諸如本文所詳述之彼等(例如包含硫辛酸衍生物及明膠之組合物)。支架技術之目前先進技術取決於用以蛋白吸附及細胞遷移之周圍組織空間的固有特徵。支架140提供物理導引以指引組織部位101之創傷102內的流體流動路徑，從而產生分別用於黏接蛋白及細胞之移動及遷移的途徑，此對於在組織空間內建立預定組織模式之臨時基質而言係不可或缺的。在本文中，支架用以將組織空間內之流體流動路徑界定為自流體源至分配歧管130內之流動起始點之細胞級模式。因此，支架140使歧管用以界定組織部位101之創傷102內之流動路徑的特徵具體化。在某些態樣中，支架為包含高空隙分率之網狀結構以達成改良之生物吸附特性。該高空隙率支架亦可利於經如本文所詳述之生物活性組合物有效塗覆。

分配歧管 130 或其部分可另外用作新細胞生長之支架，或如上文所述，獨立支架可與分配歧管 130 結合使用以促進細胞生長。因此，根據本文所述之實施例，支架亦可充當歧管以對組織部位施以減壓組織治療。儘管熟習此項技術者認識到分配歧管 130 亦可充當支架，但本文之例示性實施例描述結合分配歧管 130 使用獨立支架結構(支架 140)，其中支架亦充當歧管。在該等實施例中，獨立歧管亦可經包含硫辛酸衍生物之生物活性組合物塗覆。支架及/或歧管亦可經細胞、生長因子、細胞外基質組份、營養物、整合素或其他物質注入、塗覆或由包含該等物質以促進細胞生長。

一般而言，支架可由用以形成歧管之任何材料構成。合適支架材料之非限制性實例包括細胞外基質蛋白，諸如血纖維蛋白、膠原蛋白或纖維結合蛋白，及合成或天然產生之聚合物，包括生物可吸附性或非吸附性聚合物，諸如聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、聚乙烯吡咯啉酮、聚己內酯、聚碳酸酯、聚反丁烯二酸酯、己內酯、聚醯胺、多醣(包括海藻酸鹽(例如海藻酸鈣)及聚葡萄糖胺糖)、玻璃醛酸、聚羥基丁酸酯、聚羥基戊酸酯、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚乙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)、聚磷氮烯、聚酸酐、聚胺基酸、聚縮醛、聚氰基丙烯酸酯、聚胺基甲酸酯(例如，GranuFoam[®])、聚丙烯酸酯、乙烯-乙酸乙烯酯聚合物及其他經醯基取代之纖維素乙酸酯及其衍生物、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚氟乙

烯、聚(乙烯基咪唑)、氯磺化聚烯烴、聚氧化乙烯、聚烯醇、Teflon[®]及耐綸(nylon)。支架亦可包含陶瓷，諸如羥基磷灰石、珊瑚磷灰石(coralline apatite)、磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鈣或其他碳酸鹽、生物玻璃、同種異體移植物、自體移植物、異種移植物、去細胞組織或其任何上述各物之複合物。在特定實施例中，支架包含膠原蛋白(例如，Biostep[™]或Pomogran[™]支架)、聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)、聚胺基甲酸酯、多醣、羥基磷灰石或聚乙二醇(polythethylene glycol)。此外，在支架之單獨或多個區域中，支架可包含非共價或共價結合(例如，諸如聚氧化乙烯-聚丙二醇嵌段共聚物之共聚物，或三聚物)或其組合之任意兩種、三種或三種以上材料之組合。例如，合適基質材料論述於Ma及Elisseeff, 2005及Saltzman, 2004中。支架140可由任何以下方法來製造：鹽浸取(salt leaching)、冷凍乾燥、相分離、編織纖維、黏結非編織纖維、發泡或用於選定材料之任何其他合適之製造方法。

支架140可為如上文所述能夠接受新組織生長及/或使新組織生長整合至支架140中之任何多孔、生物可吸收性材料。支架140之各孔較佳互連以於支架140內界定複數個流動通道，但可藉由機械方式、化學方式或其他方式於支架140內形成流動通道來提供其他流動通道。如下文進一步詳述，支架之外部及內部表面(例如，流動通道)可經包含疏辛酸衍生物且視情況包含明膠之生物活性組合物塗覆。

與支架140相關聯之孔徑一般介於約50與500微米之間，且更佳介於約100與400微米之間。50微米以下之孔徑傾向於抑制或阻止組織生長。因此，根據本發明使用之支架包含足夠大之孔徑以使得該等孔在支架經生物活性組合物塗覆後仍大於約50微米。在一實施例中，塗覆後支架內之孔的較佳平均孔徑為約100微米。

釋放層150使得分配歧管130與支架140之間的接觸點最小化。在一實施例中，釋放材料150將阻止分配歧管130與支架140之間的任何接觸。藉由使分配歧管130與支架140之間的接觸最小化，釋放材料150充當組織自支架140內生長至分配歧管130內之障壁。釋放層150亦可充當分配歧管130與支架140之黏結劑及釋放劑。釋放層150較佳為水凝膠形成材料或水溶性聚合物。水凝膠形成材料可為在暴露於水或其他流體歷經特定時間段之後能夠接受及/或形成液體或凝膠樣物質之任何合適材料。

釋放層150之複數個流動通道使得可自分配歧管130分配減壓至支架140，且進一步使得提供至創傷102或自創傷102移出之任何流體可通過。該複數個流動通道可為釋放層150之固有特徵(亦即，材料自身內之互連孔或其他流動通道)，或經機械方式、化學方式或其他方式形成於釋放層150中。無論是否使用孔、空隙、孔隙或其特定組合來界定釋放層150中之複數個流動通道，釋放層150之孔隙率均可小於支架140之孔隙率以使得組織最小化內生長至釋放層150中。可藉由限制孔、空隙或孔隙之尺寸，或藉由

控制安置於釋放層150中之孔、空隙或孔隙之數目(亦即密度)來控制釋放層150之孔隙率。然而,釋放層150之孔隙率須維持足夠高以使得可分配減壓且流體可流經釋放層150。

在手術中,必要時修整三層減壓敷料110以匹配創傷102之形狀及尺寸。在許多情況下,創傷102可為開放創傷、燒傷或其他受損組織,但組織部位101可類似地為含有需要上面生長其他組織之健康組織的部位。減壓敷料110與創傷102相鄰置放以使得支架140與創傷102接觸。多層減壓敷料110可層壓、黏結或以其他方式連接,但該等層亦可彼此獨立。若某層未彼此連接,則各層可個別地置放以使得支架140與組織部位接觸、釋放層150與支架140接觸,且分配歧管130與釋放層150接觸。

在放置減壓敷料110之後,將減壓自減壓源108傳遞至歧管130。將減壓經由與歧管130相關聯之複數個流動通道分配至與釋放層150相關聯之複數個流動通道。隨後將減壓分配至與支架140相關聯之複數個流動通道。當減壓到達創傷102時,創傷102處之諸如創傷滲出物之流體可經由所有層中之複數個流動通道抽出且自減壓敷料110移出。濾毒罐104收集滲出物且保護減壓源108。除了可以分配減壓及自創傷102抽出流體之外,該三層之複數個流動通道可用於向創傷102分配流體(諸如沖洗流體(irrigation fluid))、藥物、抗微生物劑、抗細菌劑、抗病毒劑及生長因子。

對創傷102施用減壓誘發新組織生長。促進新組織生長

之某些機制包括組織之微變形、上皮遷移及改善血液流動。該等因素有助於增加組織部位處肉芽組織之發育，其導致新組織生長。儘管提供減壓組織治療之論述通常係指對組織部位「傳遞」減壓，但對於一般熟習此項技術者而言應咸了解，減壓之傳遞一般包含在減壓源108與創傷102之間產生壓差。壓差(減壓源108處之壓力低於創傷102處)造成初始流體自創傷102朝向減壓源108流動。一旦創傷102處之壓力接近或等於減壓源108處之壓力，則由於與減壓源108之流體相通及蓋層132之密封作用，而可維持組織部位處之減壓。

當在減壓影響下形成新組織時，容許新組織生長至支架140中。選擇用於支架140之材料以可以支撐且促使新組織生長較佳。由於在施用減壓組織治療後支架140仍將保留於組織部位處，因此新組織應儘可能穿透支架較佳。已觀察到，在減壓影響下，新組織於兩天之時期內可穿透支架140達1 mm(厚度)。由於在某些實施例中，支架140之厚度僅可為約1至4 mm，因此可能需要移除減壓敷料110之分配歧管130及釋放層150，且以含有新分配歧管130、新釋放層150及其他支架材料之新敷料置換該等層。換言之，在移除分配歧管130及釋放層150後可將新支架140安置於舊支架140之上。藉由僅移除減壓敷料110之一部分且離開支架140，當將新支架140堆疊於預先插入之已經新組織生長滲透之支架140上時，可能增量地增加創傷102之新組織生長。

在施用減壓期間，釋放材料150較佳使得分配歧管130與支架140之間的接觸最小化或阻止其之間接觸以防止新組織自支架140生長穿過釋放層150且生長至分配歧管130中。藉由該分離且藉由如上文所述釋放層150之固有特性防止生長至支架140中之新組織進一步生長至分配歧管130中。當仍發生組織生長至分配歧管130中時，使生長最小化，此將減輕移除分配歧管130時患者之痛苦。

在施用減壓歷時選定時期之後，可藉由以水、鹽水溶液或其他流體浸泡減壓敷料110使釋放材料150水合。或者，可使減壓敷料110保持直至來自組織部位之身體流體水合釋放層150。若釋放層150為水凝膠形成材料，則釋放層150轉變為凝膠樣狀態且一般隨其水合而膨脹。此使得更易於自支架140移除分配歧管130。在移除歧管130後殘留之任何水凝膠形成材料(或水凝膠)均可手動移除或藉由引入其他流體來溶解。或者，若釋放層150為水溶性聚合物，則其將在吸收水或其他流體時溶解，因此自支架140釋放分配歧管130。

參考圖4A，說明一種根據本發明之實施例促進組織部位之組織生長的方法411。方法411包括將多層減壓傳遞裝置放置於與415處之組織部位接觸。減壓傳遞裝置包括支架、釋放材料及歧管。在419處，將裝置定向以使得支架與組織部位接觸。在423處，經由歧管及支架對組織部位施用減壓。

參考圖4B，說明一種根據本發明之實施例促進組織部位

之新組織生長的方法451。方法451包括在455處放置與組織部位接觸之支架、與支架接觸之釋放材料及與釋放材料接觸之歧管。在459處，藉由經由歧管及支架對組織部位施用減壓來刺激組織部位之新組織生長。

參考圖5，根據本發明實施例之用以促進組織部位之新組織生長的組織生長套組511包括支架513、釋放材料515及分配歧管517。支架513包括第一及第二面，支架513之第一面配合接觸組織部位。支架513類似於前文參考圖1至3所述之支架140。釋放材料515配合接觸支架513之第二面且類似於前文參考圖1至3所述之釋放層150。分配歧管517配合接觸釋放材料515，經由支架513對組織部位分配減壓。分配歧管517類似於前文參考圖1至3所述之歧管130。組織生長套組511可另外包括容器521，其用於在使用各組份之前遮蓋支架513、釋放材料515及分配歧管517。容器521可為適合儲存支架513、釋放材料515及分配歧管517之可撓性袋、盒或任何其他容器。

儘管本文所揭示之多層減壓傳遞裝置結合減壓傳遞源使用以對組織部位提供減壓組織治療，但減壓敷料亦可在不施用減壓之情形下單獨用作高級組織敷料。高級組織敷料中可使用相同之材料、相對位置及層間連接性。類似於本文所述之減壓敷料，高級組織敷料可包括第一層以促進及接受新組織之生長，第三層以有助於自組織部位引離流體及第二層以便於在選定時間自第一層移除第三層。替代具有「歧管」，高級組織敷料之第三層可考慮包括流體儲集

器以用於收集及固持由創傷滲出之流體。本文所述作為合適分配歧管材料之材料為用於第三層之儲集器的類似合適材料。儲集器之唯一要求為儲集器應由能夠儲存由組織部位產生或存在於組織部位處之流體的材料製成。

如上文所論述，在創傷癒合過程期間，正常內源性含量之MMP對於組織重塑係必要的。然而，若過量，其將不斷破壞形成之新組織。此導致創傷不能快速癒合或「停滯」。過量含量之ROS及MMP產生持續狀態之炎症，藉此阻止正常創傷癒合之進程。因此，在某些態樣中，本發明提供藉由提供對減少創傷部位及周圍組織中之ROS含量及/或減少炎症而言有效量的包含硫辛酸衍生物之生物活性組合物來促進創傷癒合之方法。

術語「硫辛酸衍生物」係指與 α -硫辛酸或其鹽(諸如硫辛酸鈉)結構相關之分子，其於活體內充當抗氧化劑。此項技術中已知多種硫辛酸衍生物且可根據本發明使用。例如，美國專利第6,887,891號(其全文以引用的方式併入本文中)詳述多種硫辛酸衍生物，根據本發明可使用其一者。硫辛酸衍生物分子之某些廣義結構描述於圖6A至6B中。例如，硫辛酸衍生物可具有根據圖6A之結構，其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基；且 R_1 為H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸。同樣，硫辛酸衍生物可具有根據圖6B之結構，其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基； R_1 為H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸；且 R_2 位置之任一者獨立地為H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_6 - C_{14} 芳基。

根據本發明可使用 α -硫辛酸與諸如鈉、烷基銨陽離子及其他醫藥學上可接受之陽離子之無機陽離子的鹽。此外， α -硫辛酸之多種酯及硫酯可充當前藥，其經活體內水解為 α -硫辛酸及二氫硫辛酸。

含有 α -硫辛酸或其醫藥學上可接受之鹽或衍生物之組合物可適合於局部或全身、經口或非經腸投藥。 α -硫辛酸之投藥實例包括於可接受之載劑中包含0.001%至10% w/v、0.1%至10%或1%至5% w/v硫辛酸衍生物或其鹽之調配物。合適載劑包括(但不限於)含有纖維素衍生物之水凝膠，該等纖維素衍生物包括羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素及其混合物；及含有聚丙烯酸之水凝膠(Carbopols)以及明膠。上述載劑可包括海藻酸鹽(作為增稠劑或刺激劑)、諸如苜醇之防腐劑、諸如磷酸氫二鈉/磷酸二氫鈉之用以控制pH值之緩衝劑、諸如氯化鈉之用以調節容積滲透濃度之藥劑及諸如EDTA之穩定劑。在某些實施例中，生物活性組合物可為一或多種其他活性劑。

在某些態樣中，對創傷102局部施用抗氧化劑(例如，硫辛酸衍生物)用以減少ROS含量及促進慢性創傷之正常癒合過程。用於創傷癒合之其他抗氧化劑包括抗壞血酸、脂肪酸(次亞麻油酸、亞麻油酸及油酸)及N-乙醯基半胱胺酸，且該等抗氧化劑可另外用於本文所揭示之組合物中。如本文所表明， α -硫辛酸及其衍生物為有效抗氧化劑。例如， α -硫辛酸之主要生物效應包括使血糖含量正常化、改良神

經血液流動、減少氧化應力、緩解糖尿病神經病變及保護膜。硫辛酸分子優於其他抗氧化劑之其他優勢包括高抗氧化活性、捕獲水及脂肪組織中之自由基之能力、對於 γ 滅菌作用之穩定性及延長之存放期，此對於醫學器件應用尤為重要。 α -硫辛酸於水中之有限溶解性及適度疏水性對於需要漸進持續釋放抗氧化劑之調配物而言係較佳的。該等特性與諸如 α -硫辛酸之衍生物之低成本組合使其成為一般而言治療慢性創傷及併入諸如上文所述創傷敷料110之支架140之創傷敷料中的較佳解決方案。

儘管 α -硫辛酸對於 γ 滅菌作用及高達60°C之溫度係穩定的，但其在如高濕度及低溫之某些儲存條件下可能經受部分分解，因其硫含量伴有令人厭惡之氣味。然而， α -硫辛酸轉化為諸如硫辛酸鈉之鹽衍生物或在創傷敷料110中使用聚合物障壁可減輕氣味問題。例如，硫辛酸衍生物在約6至約8之pH值下可轉化為鹽。在此pH值範圍內，諸如 α -硫辛酸之硫辛酸衍生物可有效轉化為鹽以減少氣味，而抗氧化活性無顯著損失。因此，在某些態樣中，本發明提供具有減輕的氣味特性之包含硫辛酸衍生物之醫藥學上可接受之鹽(例如，硫辛酸鈉)的組合物。

當 α -硫辛酸經酶作用轉化為二氫硫辛酸時，對於中和超氧基團、氫過氧基、羥基及其他大部分ROS而言，二氫硫辛酸比 α -硫辛酸更有效且硫辛酸在細胞中之抗氧化活性實際上增加。就操作及存放期方面而言，應用在體內轉化為極有效抗氧化劑之 α -硫辛酸穩定分子係高度有利的。因

此，在某些態樣中，根據本發明使用之硫辛酸衍生物可為在活體內轉化為活性抗氧化劑之硫辛酸前藥。

組織部位處之過度MMP活性亦可藉由提供包含諸如蛋白、蛋白水解產物或其組合之犧牲性蛋白水解酶受質之生物活性組合物來解決。例如，犧牲性蛋白水解酶受質可包含角蛋白、膠原蛋白、彈力素、明膠、酪蛋白、白蛋白、血纖維蛋白原、纖維結合蛋白、大豆蛋白、小麥蛋白、玉米蛋白、乳蛋白及/或其水解產物(例如，參見以引用的方式併入本文之美國專利第6,500,443號)。在某些實施例中，藉由以強酸或鹼處理來水解或部分水解用作犧牲受質之蛋白質。該等處理可將受檢蛋白分裂且產生更可及肽序列以結合至蛋白水解酶。

慢性創傷中之最普遍MMP為明膠酶蛋白酶MMP-2及MMP-9，其更易於靶向水解或變性形式之稱作「明膠」的膠原蛋白。因此，在某些態樣中，如本文所述使用之生物活性組合物另外包含膠原蛋白，諸如水解膠原蛋白(例如，明膠)。明膠可自包括(但不限於)牛皮膚、豬皮膚及骨材料之各種來源加工。視製造中所採用之水解方法而定，明膠可定義為A型或B型明膠。使用明膠而非膠原蛋白或除使用膠原蛋白外亦使用明膠之一種優勢在於明膠包括充當蛋白酶結合信號之暴露肽序列。原生膠原蛋白分子中之信號傳導序列之可及性由於原生膠原蛋白分子之參螺旋結構而減弱，其中多肽鏈與強氫鍵結合。因此，在某些態樣中，生物活性組合物定義為不包含膠原蛋白。另一方面，

在明膠之情形下，易於使信號傳導序列暴露於蛋白酶，從而使其更有效地作為犧牲受質。

對於在創傷敷料中使用明膠之主要限制為機械完整性不足且無法如同以天然膠原蛋白可能達成之在創傷環境中維持敷料形狀。然而，若施用明膠作為諸如聚胺基甲酸酯發泡體之提供結構支撐的另一多孔材料上之塗層，該等具有明膠之敷料可為作為MMP犧牲受質之極佳選擇。無論如何，用於生物活性組合物中之明膠需要包含足夠之凝膠強度以於多孔材料上形成黏附層而不引起材料過度僵硬。因此，用於生物活性組合物中之明膠可包含約150-300 g，約200-250 g之間或約225 g之布魯姆值(bloom value)。

此外，明膠為極佳氧障壁，此對於可併入敷料中之諸如抗氧化劑及氧敏感性蛋白及肽之分子的穩定性而言係重要的。因此，支架140可為如上文所述經明膠塗覆之聚胺基甲酸酯發泡體以提供具有用於MMP之犧牲受質的減壓敷料110。例如，生物活性組合物可包含0.1%至25%、1%至10%或約6%、8%、10%、15%或20% w/w之明膠。

在某些態樣中，藉由照射對諸如塗覆於多孔材料上之組合物的生物活性組合物滅菌。熟習此項技術者將認識到，該照射可改變組合物中蛋白內之交聯量。因此，在組合物包含犧牲性蛋白水解酶受質(其為諸如明膠之蛋白質)之情形下，照射量可經調節不僅用以達成滅菌作用，亦達成所要之蛋白交聯量。例如，具有相對低布魯姆值之明膠可用於塗層中且隨後經受照射以藉由進一步交聯蛋白質來增加

明膠塗層之有效布魯姆值。在某些態樣中，使本發明之生物活性組合物及/或創傷敷料經受 γ 照射，諸如約10-80 Gy，約20-60 Gy或約30-50 Gy之照射。

生物活性組合物可調配為溶液、噴霧、乳霜、凝膠或塗料形式提供於支架上。該等組合物可經調配用於硫辛酸衍生物之時控釋放。例如，調配物可經調配以使得經約12小時、24小時、2天、3天、4天或一週或一週以上之時期來釋放硫辛酸衍生物。

在某些態樣中，如上文所詳述，將生物活性組合物塗覆至支架140之表面上且塗覆至孔內。例如，塗覆該支架之方法可包含以下步驟：(i)以包含生物活性組合物各組份之溶液使多孔受質材料飽和；及(ii)乾燥多孔受質，藉此產生經生物活性組合物塗覆之創傷癒合支架。例如，塗覆溶液可包含硫辛酸衍生物(例如， α -硫辛酸或硫辛酸鈉)及明膠。在某些態樣中，乾燥受質材料以使得所得創傷癒合支架包含之水份含量小於約5%。

本文所揭示之生物活性組合物可另外包含其他生物活性分子，諸如抗微生物劑、生長因子、蛋白酶抑制劑、螯合劑或防腐劑。例如，在某些態樣中，組合物另外包含能夠減少MMP活性之金屬螯合劑，諸如EDTA。抗微生物劑亦可用於本發明之組合物中。例如，組合物可包括抗生素、抗真菌劑或更通用之抗微生物劑。與硫辛酸調配物相容之抗微生物化合物包括(但不限於)非離子性銀、聚六亞甲基雙胍(polyhexamethylene biguanide)、氯己啶(chlorhexidine)、

氯苄二甲羥銨(benzalconium chloride)、三氯生(triclosan)及其他抗微生物化合物。

如下文所述，硫辛酸衍生物與明膠之組合可藉由調節潰瘍部位處之ROS及基質金屬蛋白酶(MMP)含量來促進慢性潰瘍之癒合或預防。活性氧物質、蛋白水解酶及其抑制劑之間的平衡對於慢性潰瘍之維持及癒合很重要，且 α -硫辛酸修正慢性潰瘍中之此平衡。例如， α -硫辛酸藉由抑制炎症細胞及內皮細胞上之黏附分子(諸如ICAM-1及其他黏附分子)之基因轉錄來抑制炎症細胞注入創傷部位。 α -硫辛酸抑制諸如NF- κ B之核轉錄因子之活化，該核轉錄因子控制MMP-9基因、諸如ICAM-1之黏附分子基因及諸如TNF- α 之炎症介體基因的轉錄。最後， α -硫辛酸可干擾諸如白三烯之炎症介體。

生物活性組合物可浸入支架140內或塗覆於支架140上。例如， α -硫辛酸之組合物可塗覆於編織物、非編織物或針織物材料上。或者， α -硫辛酸可分散於生物可吸收性聚合薄膜、海綿或發泡體內，以於創傷處持續釋放。如以下實例中所述， α -硫辛酸亦可與明膠一起塗覆於聚胺基甲酸酯網狀發泡體上。

作為開孔式網狀聚胺基甲酸酯發泡墊上塗層的硫辛酸與明膠之調配物提供獨特之組合效應，且對於慢性創傷之癒合高度有效。調配物可與負壓創傷療法組合使用，已知負壓創傷療法對於刺激肉芽組織之生長、減少感染及維持創傷中之適當水份平衡而言係高度有效。在敷料中添加明膠

及硫辛酸及EDTA可特定解決慢性創傷之癒合、移除正常癒合之障壁，諸如異常高含量之ROS及MMP。應注意，自若干方面藉由本文中所述之調配物來解決創傷癒合之MMP態樣，亦即減少ROS含量以影響MMP之募集、添加EDTA以防止MMP活化，及添加明膠以用作MMP之犧牲受質，從而保存新形成之肉芽組織。

實例

包括以下實例以說明本發明之某些實施例。熟習此項技術者應瞭解，下文實例中所揭示之技術表示本發明者所發現之技術在實踐本發明中發揮良好作用，且因此視為構成其實踐之較佳模式。然而，就本揭示案而言，熟習此項技術者應瞭解，在不偏離本發明之概念、精神及範疇下，在所揭示之特定實施例中可進行多種改變且仍獲得同樣或類似之結果。更特定而言，應顯而易知，化學且生理學相關之某些藥劑可替代本文所述之藥劑，同時將達成相同或類似之結果。對於熟習此項技術者而言顯而易知之所有該等類似替代及改變認為係在如隨附申請專利範圍所定義之本發明之精神、範疇及概念內。

實例1

將聚胺基甲酸酯開孔式網狀發泡體墊選作支架140且浸漬於含有1.5 wt%之 α -硫辛酸及4.5 wt%之225-布魯姆牛肉明膠(及若適當，0.3%之EDTA)的溶液中。使用明膠作為對於 α -硫辛酸以及其充當周圍明膠酶之犧牲受質之能力而言具有良好氧障壁及持續釋放特性的生物相容性結合劑。

將 α -硫辛酸預溶解於乙醇中且隨後混合至最終溶液中。將發泡體墊浸漬足夠時間量以塗覆如上文關於支架140所述之開孔式網狀發泡體內形成之路徑。浸漬之後，將發泡體墊抽離、擠壓以移除過量溶液，且乾燥至恆定重量。在某些情況下，將苯甲酸鈉添加至調配物中作為防腐劑。經乾燥發泡體包含以重量計2%之 α -硫辛酸、6%之明膠及若適當0.4%之EDTA。

使用國際診斷學過氧化氫檢定套組(National Diagnostics Hydrogen Peroxide Assay Kit)來評估發泡體墊及含有 α -硫辛酸之經調配塗覆發泡體墊之抗氧化特性。使用僅經塗覆明膠之發泡體墊作為對照物。圖7為展示過氧化氫由於與 α -硫辛酸反應而減少之百分比的圖。使用MMP-9比色藥物發現套組(MMP-9 Colorimetric Drug Discovery Kit, Biomol)來評估含有 α -硫辛酸/明膠(ALA)及僅含明膠(GF GEL)之經調配發泡體墊的MMP抑制/失活能力。對照物為未經塗覆之發泡體墊及已知之有效MMP失活藥物NNGH($C_{13}H_{20}N_2O_5S$ ，可購自Enzo[®] Life Sciences)。圖8為展示經明膠塗覆發泡體墊抑制MMP活性，但明膠與ALA以及EDTA之組合(實例2中所述)比單獨明膠更為有效之圖。圖9為展示自發泡體墊上之塗層釋放 α -硫辛酸之圖。該塗層在第一天內傳遞約70%之總 α -硫辛酸，而在隨後2至3天期間釋放剩餘之 α -硫辛酸。

實例2

將如乙二胺四乙酸(EDTA)之螯合劑添加至實例1中所述

之浸漬溶液中。對創傷敷料添加EDTA防止MMP活化對於pro-MMP活化而言重要之螯合鋅離子。

實例3

將氫氧化鈉溶液添加至實例1至2中所述之浸漬溶液中以將硫辛酸轉化為硫辛酸鈉。所得溶液之pH值應在6與8之間的範圍內。硫辛酸轉化為硫辛酸鈉消除在經塗覆發泡體中產生硫氣味之風險。

實例4

進一步檢定上文實例1至2中所述之經塗覆聚胺基甲酸酯發泡體(GranuFoam®)支架與諸如Biostep™及Promogran™產品之以未經塗覆膠原蛋白為主之支架相比減少MMP活性之能力。兩獨立實驗之結果展示於下文表1及2中，且表明儘管經塗覆支架僅包含10重量%之生物活性層，但經塗覆支架類似於膠原蛋白支架減少MMP活性。

表1：

敷料治療	MMP-9活性減少%*	標準偏差
NNGH	90.2	1.2
發泡體	34.5	9.6
發泡體+明膠	42.2	8.4
發泡體+明膠+ALA+EDTA	65.8	0.0
Promogran™	68.7	0.5
Biostep™	82.2	1.8

* 所有值均指示與不具有MMP-9抑制劑活性之對照樣品相比，MMP-9活性之減少量。ALA指示 α -硫辛酸塗層。

表 2：

敷料治療	MMP-9活性減少%*	標準偏差
NNGH	103.8%	2.1
發泡體	27.1%	0.2
發泡體+明膠	72.6%	21.8
發泡體+明膠+EDTA	54.5%	3.5
發泡體+明膠+ALA+EDTA	90.4%	1.9
Promogran TM	100.8%	4.5
Biostep TM	104.6%	3.0

* 所有值均指示與不具有MMP-9抑制劑活性之對照樣品相比，MMP-9活性之減少量。ALA指示 α -硫辛酸塗層。

實例 5

藉由在 γ 照射後量測支架在漸減ROS下之有效性來評估上文所述經 α -硫辛酸塗覆支架之輻射穩定性。簡言之，以20 μ M H₂O₂處理經照射及對照支架。隨後使用具有HPO-100感應器之TBR4100(可購自World Precision Instruments)在處理後2小時或24小時量測過氧化物濃度。該等研究結果概述於表3中。結果表示10次重複實驗中所量測之平均過氧化物減少量。如所示，即使在廣泛照射後， α -硫辛酸塗層仍具高度活性(亦即，作為抗氧化劑)。

表 3：

敷料照射處理	2小時(hr.)之ROS減少量	24小時之ROS減少量
單獨發泡體，對照(0 Gy)	19%	31%
30 Gy	45%	83%
40 Gy	55%	87%
50 Gy	59%	86%
60 Gy	59%	85%

儘管已參考人類患者中之組織生長及癒合描述本發明之系統及方法，但應意識到，該等用以施用減壓組織治療之

系統及方法可用於需要促進組織生長或癒合之任何活有機體中。類似地，本發明之系統及方法可用於任何組織，包括(但不限於)骨組織、脂肪組織、肌肉組織、皮膚組織、血管組織、結締組織、軟骨、肌腱或韌帶。儘管如本文所述，組織癒合可為施用減壓組織治療之一聚焦點，但施用減壓組織治療亦可用於在未患病、缺陷或受損組織中產生組織生長。例如，可能需要施用減壓組織治療以使得在組織部位處生長之其他組織隨後可收穫。所收穫之組織可經移植至另一組織部位以置換患病或受損組織，或者，所收穫之組織可經移植至另一患者。

儘管已於某些說明性、非限制性實施例之上下文中揭示本發明及其優勢，但應瞭解，在不偏離如隨附申請專利範圍所定義之本發明之範疇下可進行各種改變、取代、變換及變化。

【圖式簡單說明】

圖1為根據一例示性實施例包括使用第一分配歧管之創傷敷料的減壓治療系統之橫截面示意圖；

圖2為根據另一例示性實施例包括使用第二分配歧管之創傷敷料的圖1之減壓治療系統之橫截面示意圖；

圖3為根據另一例示性實施例包括使用第三分配歧管之創傷敷料的圖1之減壓治療系統之橫截面示意圖；

圖4A說明一種根據一實施例促進組織部位之新組織生長的方法；

圖4B描述一種根據另一實施例促進組織部位之新組織生

長的方法；

圖 5 說明根據本發明一實施例之組織生長套組之正視圖；

圖 6A 為 α -硫辛酸之某些衍生物或其醫藥學上可接受之鹽或衍生物之化學式；

圖 6B 為 α -硫辛酸之其他衍生物或其醫藥學上可接受之鹽或衍生物之化學式；

圖 7 為展示含有 α -硫辛酸之支架之抗氧化活性之圖；

圖 8 為展示與對照物相比含有 α -硫辛酸及明膠之支架的 MMP 活性減少之圖；及

圖 9 為展示自支架上之塗層釋放 α -硫辛酸概況之圖。

【主要元件符號說明】

100	減壓治療系統
101	組織部位
102	創傷
103	表皮
104	濾毒罐
105	流體
106	流體供應器
108	減壓源
110	減壓敷料
112	第一管道
114	管道配接器
115	孔隙

116	第二管道
118	第三管道
122	閥
124	閥
128	減壓治療單元
130	分配歧管
132	蓋層
134	孔
136	周邊部分
140	支架
150	釋放層/釋放材料
511	組織生長套組
513	支架
515	釋放材料
517	分配歧管
521	容器

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100112283

※申請日： 100 04 08

※IPC 分類：A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/46 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 339/04 (2006.01)

用於治療及預防慢性創傷之裝置、方法及組合物

APPARATUSES, METHODS, AND COMPOSITIONS FOR THE
TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF CHRONIC WOUNDS

二、中文發明摘要：

根據例示性實施例，提供一種促進創傷癒合之方法，其包括使創傷與包含硫辛酸衍生物及明膠之生物活性組合物接觸。在另一實施例中，提供一種創傷敷料，其包含經包含硫辛酸衍生物之生物活性組合物塗覆之支架。在另一實施例中，提供一種用於治療患者組織部位之系統，該系統包含一提供減壓之減壓源、一向組織部位分配減壓之歧管及一經包含硫辛酸衍生物之生物活性組合物塗覆之支架。亦揭示一種產生該系統及支架之方法。

三、英文發明摘要：

According to an illustrative embodiment a method to promote healing of a wound is provided comprising contacting the wound with a biologically active composition comprising a lipoic acid derivative and gelatin. In another embodiment a wound dressing is provided comprising a scaffold coated with a biologically active composition comprising a lipoic acid derivative. In a further embodiment, a system is provided for treating a tissue site of a patient, the system comprising a reduced-pressure source to supply reduced pressure, a manifold to distribute reduced pressure to a tissue site and a scaffold coated with a biologically active composition comprising a lipoic acid derivative. Methods for producing such a system and scaffold are also disclosed.

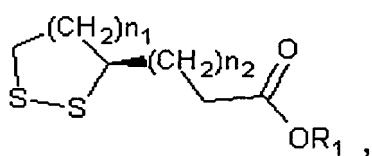
七、申請專利範圍：

1. 一種用於對組織部位進行施加治療之創傷敷料，其包含：

多孔聚胺基甲酸酯材料，其一部分接觸該組織部位；及

包含沈積於該多孔聚胺基甲酸酯材料部分上之硫辛酸衍生物與犧牲性蛋白水解酶受質之組合物。

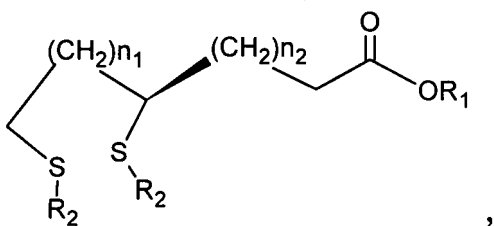
2. 如請求項1之創傷敷料，其中該硫辛酸衍生物包含以下結構：



其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基；且

R_1 為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸。

3. 如請求項1之創傷敷料，其中該硫辛酸衍生物為包含以下結構之二氫硫辛酸：



其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基；

R_1 為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸；且

R_2 為 H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_6 - C_{14} 芳基。

4. 如請求項1之創傷敷料，其中該硫辛酸衍生物係以醫藥

學上可接受之鹽形式提供。

5. 如請求項1之創傷敷料，其中該硫辛酸衍生物為 α -硫辛酸或 α -硫辛酸之醫藥學上可接受之鹽。
6. 如請求項1之創傷敷料，其中該犧牲性蛋白水解酶受質包含角蛋白、膠原蛋白、彈力素、明膠、酪蛋白、白蛋白、血纖維蛋白原、纖維結合蛋白、大豆蛋白、小麥蛋白、玉米蛋白、乳蛋白或其水解產物。
7. 如請求項1之創傷敷料，其中該犧牲性蛋白水解酶受質不包含膠原蛋白。
8. 如請求項6之創傷敷料，其中該犧牲性蛋白水解酶受質包含明膠。
9. 如請求項1之創傷敷料，其中該創傷敷料包含0.01%至10%或0.1%至5%或1%至5% w/v之硫辛酸衍生物。
10. 如請求項1之創傷敷料，其中該生物活性組合物包含至少約4%、6%、8%、10%、15%或20% w/w之犧牲性蛋白水解酶受質。
11. 如請求項1之創傷敷料，其中該生物活性組合物另外包含抗微生物劑、生長因子、蛋白酶抑制劑、螯合劑或防腐劑。
12. 如請求項10之創傷敷料，其中該抗微生物劑為非離子性銀、聚六亞甲基雙胍(polyhexamethylene biguanide)、氯己啶(chlorhexidine)、氯苄二甲羥銨(benzalconium chloride)或三氯生(triclosan)。
13. 如請求項10之創傷敷料，其中該螯合劑為乙二胺四乙

酸。

14. 如請求項1之創傷敷料，其中該多孔聚胺基甲酸酯材料為開孔式發泡體，其包含複數個使該材料內之孔互連之通道。

15. 一種用於對組織部位施以減壓治療之創傷敷料，其包含：

多孔聚胺基甲酸酯材料，其具有複數個對該組織部位分配減壓之通道；及

包含沈積於該多孔聚胺基甲酸酯材料上之硫辛酸衍生物與犧牲性蛋白水解酶受質之組合物。

16. 一種減壓治療系統，其包含：

一具有複數個對組織分配減壓之通道的支架，該支架具有外表面，該支架另外具有沿該複數個通道之內表面；

均一覆蓋該支架之該等外表面及沿該等通道之該支架之該等內表面的生物活性組合物，其中該生物活性組合物包含硫辛酸衍生物；

一配合定位於該支架上方以維持該創傷上方之可密封空間的蓋層(drape)；及

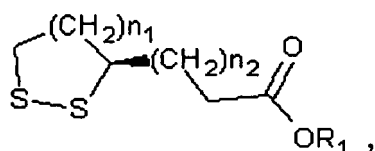
一與該可密封空間流體連通以向該可密封空間傳遞減壓之真空源。

17. 如請求項16之系統，其中該生物活性組合物使得該硫辛酸衍生物可經釋放至該組織。

18. 如請求項16之系統，其中施加至該支架之該減壓導致該

支架與該組織之間的接觸面積增加，藉此增加該組織暴露於該生物活性組合物。

19. 如請求項18之系統，其中藉由使接觸面積增加來減少該組織中之炎性活性。
20. 如請求項18之系統，其中該減低之壓力使該發泡體墊向該組織擠壓，形成增加之接觸面積。
21. 如請求項16之系統，其中藉由將來自組織之體液移至該等通道中且藉由使該通道中之體液暴露至該生物活性組合物，來減少該組織中之炎性活性。
22. 如請求項16之系統，其中該生物活性組合物在水性環境中釋放硫辛酸衍生物。
23. 如請求項16之系統，其中該支架為開孔式發泡體且該複數個通道為該支架內之互連孔。
24. 如請求項16之系統，其另外包含一個配合對該支架及該組織提供減壓之歧管。
25. 如請求項16之系統，其中該硫辛酸衍生物包含以下結構：

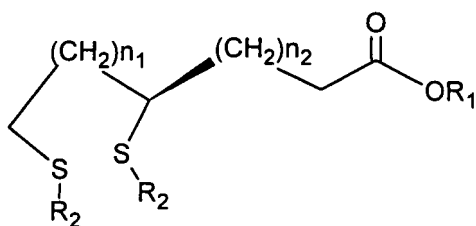


其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基；且

R_1 為 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸。

26. 如請求項16之系統，其中該硫辛酸衍生物為包含以下結

構之二氫硫辛酸：



其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基；

R_1 為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸；且

R_2 為 H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_6 - C_{14} 芳基。

27. 如請求項 16 之系統，其中該生物活性組合物另外包含犧牲性蛋白水解酶受質。
28. 如請求項 27 之系統，其中該犧牲性蛋白水解酶受質包含明膠。
29. 如請求項 16 之系統，其中該硫辛酸衍生物為 α -硫辛酸或硫辛酸鈉。
30. 如請求項 16 之系統，其中該生物活性組合物包含 0.01% 至 10% 或 0.1% 至 5% w/w 之硫辛酸衍生物。
31. 如請求項 27 之系統，其中該生物活性組合物包含至少約 4%、6%、8%、10%、15% 或 20% w/w 之犧牲性蛋白水解酶受質。
32. 如請求項 16 之系統，其中該生物活性組合物另外包含抗微生物劑、生長因子、蛋白酶抑制劑、螯合劑或防腐劑。
33. 如請求項 32 之系統，其中該抗微生物劑為非離子性銀、

聚六亞甲基雙胍、氯己啶、氯苄二甲羥銨或三氯生。

34. 如請求項32之系統，其中該螯合劑為乙二胺四乙酸。

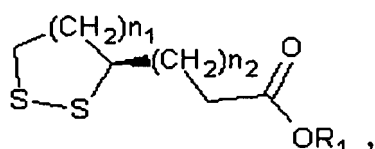
35. 如請求項26之系統，其中該支架包含聚胺基甲酸酯或膠原蛋白。

36. 一種製造創傷癒合敷料之方法，其包含：

(i)以包含硫辛酸衍生物之溶液使多孔受質材料飽和；及

(ii)乾燥該多孔受質，藉此產生經包含硫辛酸衍生物之生物活性組合物塗覆之創傷癒合敷料。

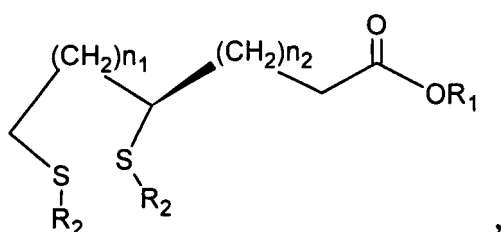
37. 如請求項36之方法，其中該硫辛酸衍生物包含以下結構：



其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基；且

R_1 為 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸。

38. 如請求項36之方法，其中該硫辛酸衍生物為包含以下結構之二氫硫辛酸：



其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基；

R_1 為 H 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸；且

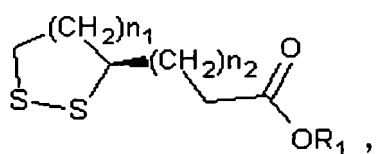
R_2 為 H、 C_1-C_{10} 烷基或 C_6-C_{14} 芳基。

39. 如請求項36之方法，其中該溶液另外包含犧牲性蛋白水解酶受質且其中該生物活性組合物包含硫辛酸衍生物及犧牲性蛋白水解酶受質。
40. 如請求項36之方法，其中該犧牲性蛋白水解酶受質包含明膠。
41. 如請求項36之方法，其中該硫辛酸衍生物為 α -硫辛酸或 α -硫辛酸之醫藥學上可接受之鹽。
42. 如請求項36之方法，其中該溶液另外包含氫氧化鈉，且其中該硫辛酸衍生物經轉化為鈉鹽。
43. 如請求項36之方法，其中該多孔受質之乾燥法包括將該多孔受質乾燥至小於5%之水份含量。
44. 如請求項36之方法，其另外包括對該多孔受質滅菌。
45. 如請求項36之方法，其中該溶液包含0.1%至5% w/v之硫辛酸衍生物。
46. 如請求項39之方法，其中該溶液包含0.1%至25% w/v之犧牲性蛋白水解酶受質。
47. 如請求項36之方法，其中該溶液包含抗微生物劑、生長因子、蛋白酶抑制劑、螯合劑或防腐劑。
48. 如請求項36之方法，其中該多孔受質材料包含聚胺基甲酸酯或膠原蛋白。
49. 如請求項36之方法，其中該多孔受質材料為可撓性。
50. 如請求項36之方法，其中該多孔受質材料為開孔式發泡體，其包含複數個使該受質內之孔互連之通道。

51. 一種促進創傷癒合之方法，其包含使創傷部位與包含硫辛酸衍生物及犧牲性蛋白水解酶受質之生物活性組合物接觸。

52. 如請求項 51 之方法，其中該生物活性組合物為溶液、乳霜或凝膠。

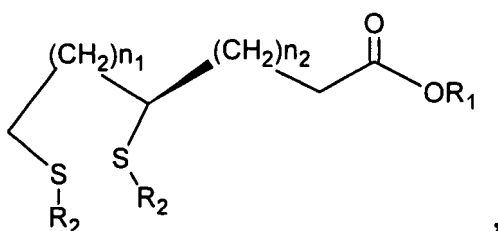
53. 如請求項 51 之方法，其中該硫辛酸衍生物包含以下結構：



其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基；且

R_1 為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸。

54. 如請求項 51 之方法，其中該硫辛酸衍生物為包含以下結構之二氫硫辛酸：



其中 n_1 及 n_2 獨立地為 C_1 - C_{10} 烷基；

R_1 為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、烷基銨或質子化胺基酸；且

R_2 為 H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_6 - C_{14} 芳基。

55. 如請求項 51 之方法，其中該硫辛酸衍生物係以醫藥學上可接受之鹽形式提供。

56. 如請求項51之方法，其中該硫辛酸衍生物為 α -硫辛酸或硫辛酸鈉。

57. 如請求項51之方法，其中該犧牲性蛋白水解酶受質包含明膠。

58. 如請求項51之方法，其中該生物活性組合物包含0.1%至5%或0.01%至10% w/w之硫辛酸衍生物。

59. 如請求項51之方法，其中該生物活性組合物包含0.1%至25% w/w之犧牲性蛋白水解酶受質。

60. 如請求項51之方法，其中該生物活性組合物包含抗微生物劑、生長因子、蛋白酶抑制劑、螯合劑或防腐劑。

61. 如請求項60之方法，其中該抗微生物劑為非離子性銀、聚六亞甲基雙胍、氯己啶、氯苄二甲羥銨或三氯生。

62. 如請求項60之方法，其中該螯合劑為乙二胺四乙酸。

63. 如請求項51之方法，其中該生物活性組合物係以創傷敷料上之塗層形式提供。

64. 如請求項63之方法，其中該創傷敷料包含聚胺基甲酸酯或膠原蛋白。

65. 如請求項63之方法，其中該創傷敷料包含可撓性材料。

66. 如請求項63之方法，其另外包括：

將該創傷敷料放置在鄰接創傷處，該創傷敷料具有複數個對該創傷分配減壓之通道，該創傷敷料具有外表面，該創傷敷料另外具有沿該複數個通道之內表面，該創傷敷料具有覆蓋該創傷敷料之該等外表面及沿該等通道之該等內表面的生物活性組合物；

將一蓋層放置於該發泡體墊上，產生可密封空間；

將減壓傳遞至該可密封空間；

藉由將該創傷暴露至該減壓，促進該創傷處之新組織生長；及

增加該創傷與該創傷敷料之間的接觸面積，以增加該創傷暴露於該生物活性組合物。

67. 如請求項66之方法，其中增加接觸面積另外包括：

在該減壓影響下使該組織微變形。

68. 如請求項66之方法，其中增加接觸面積另外包括：

在該減壓影響下擠壓該創傷敷料。

69. 如請求項66之方法，其另外包括：

藉由使創傷處之組織增加暴露於該生物活性組合物，來減少該創傷處之炎症。

70. 如請求項66之方法，其另外包括：

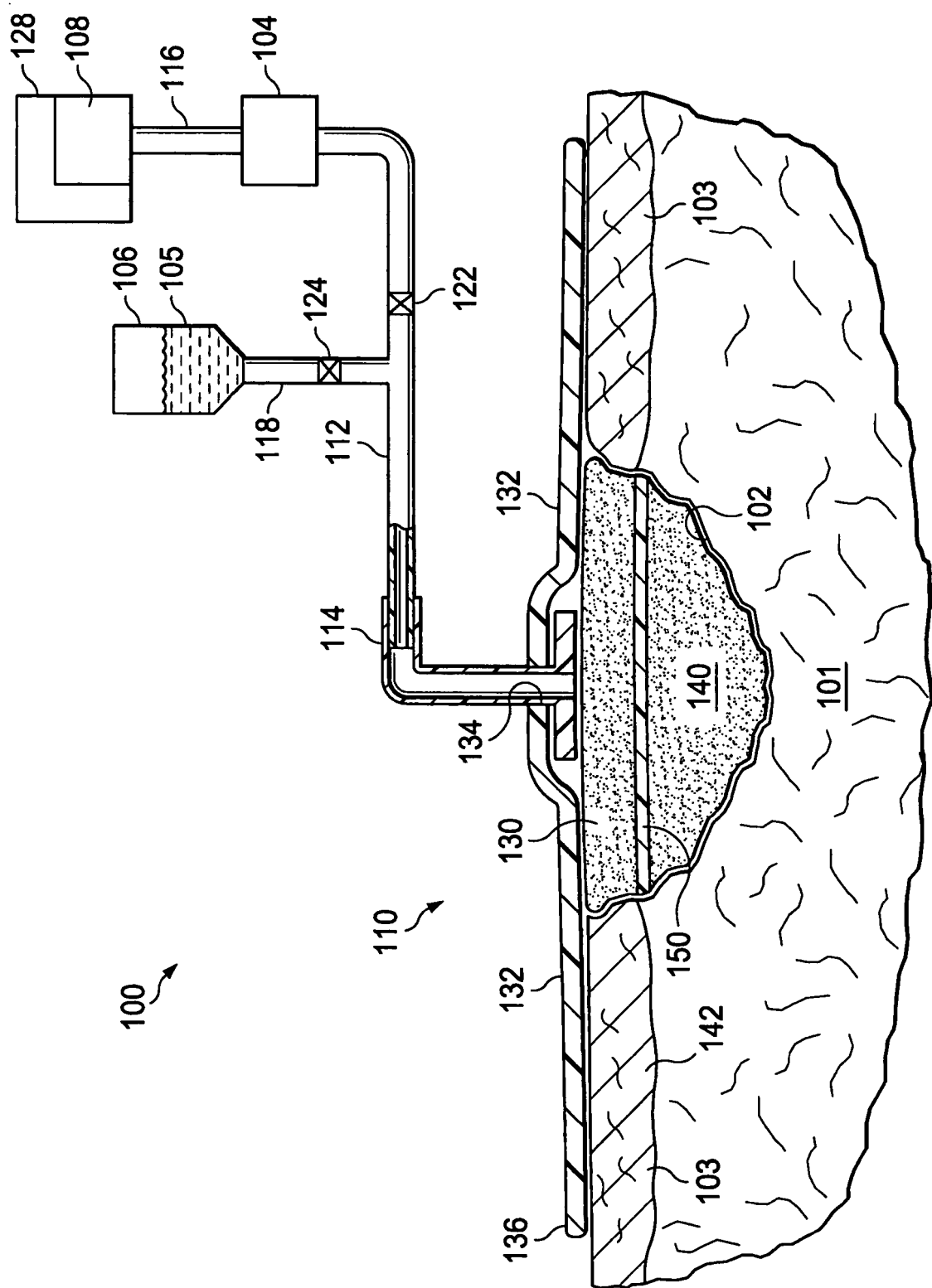
藉由將來自該組織之體液移至該等通道中，且藉由將該等通道中之體液暴露於該生物活性組合物，來減少該創傷處之炎症。

71. 一種用於治療組織部位之創傷之敷料，該敷料包含：

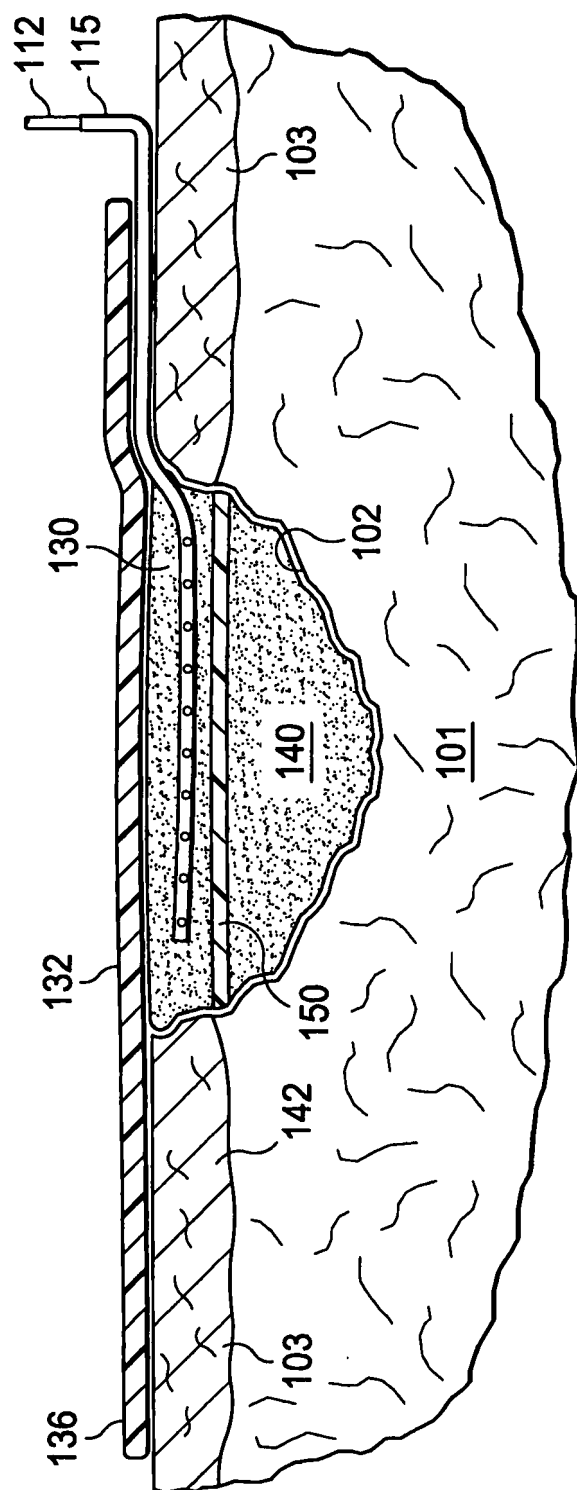
一配合定位在與該創傷流體連通之支架，該支架經包含硫辛酸衍生物及犧牲性蛋白水解酶受質之生物活性組合物塗覆；及

一具有黏接表面以黏附至該組織部位的蓋層，當其放置於該創傷內時覆蓋該支架，且當其放置於該創傷內時形成大體上密封之空間。

八、圖式：



一
回



2

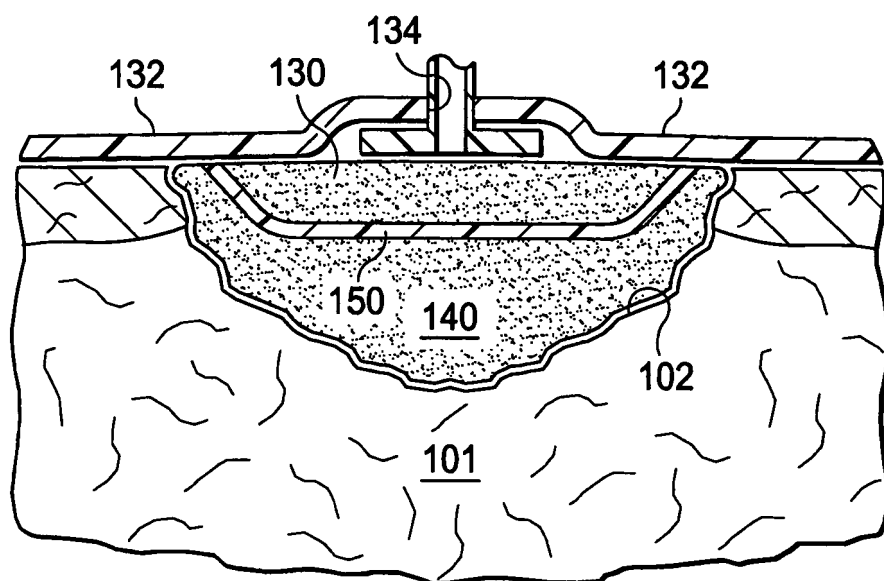


圖3

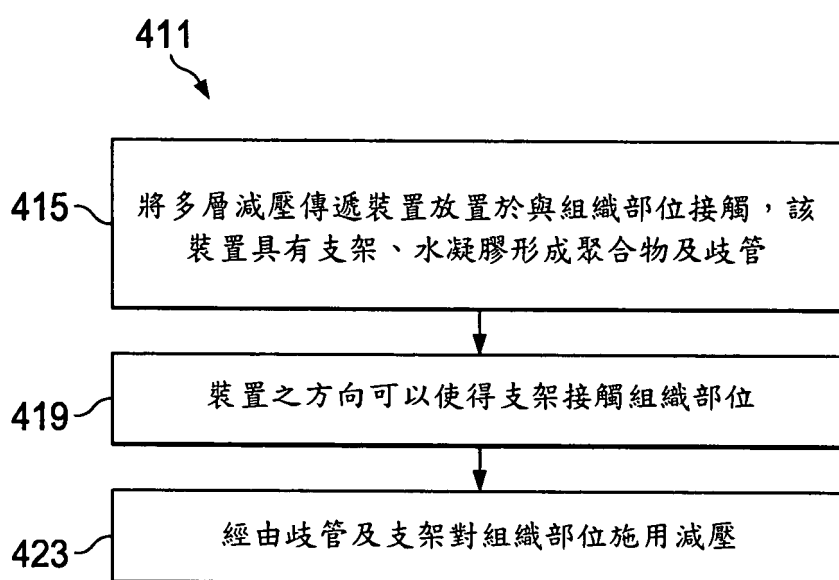


圖4A

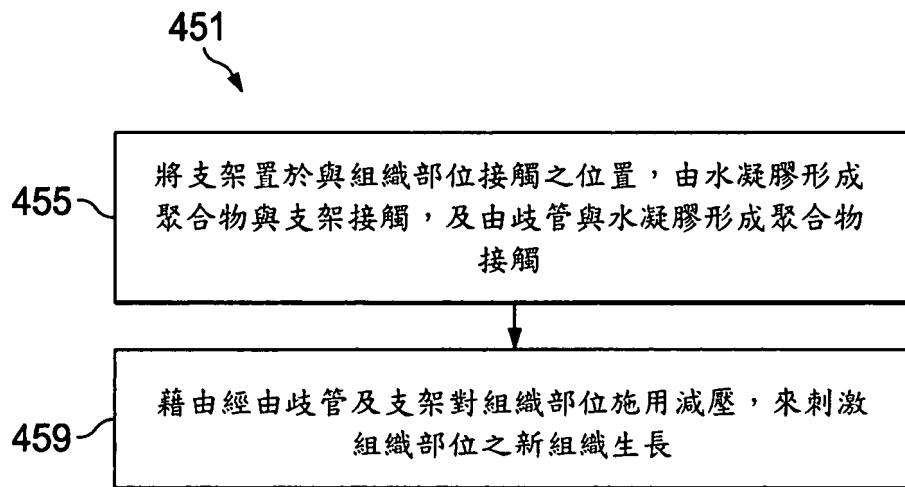


圖 4B

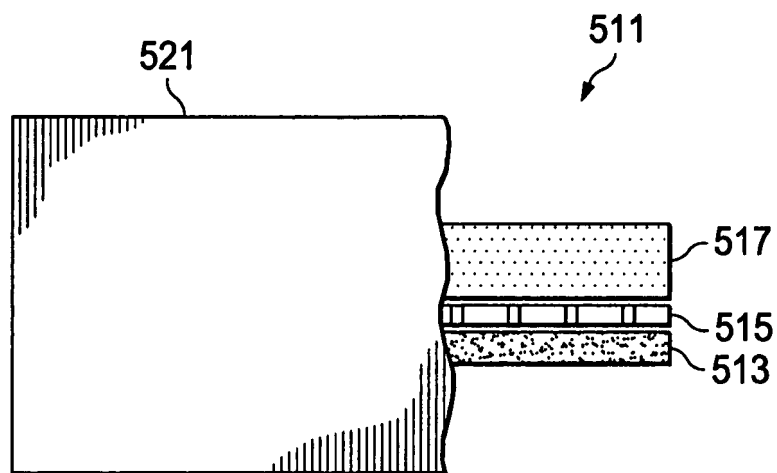


圖 5

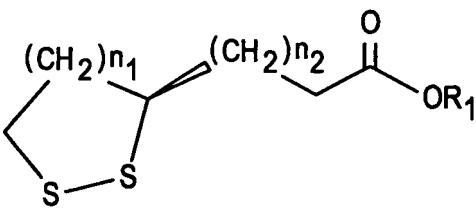


圖 6A

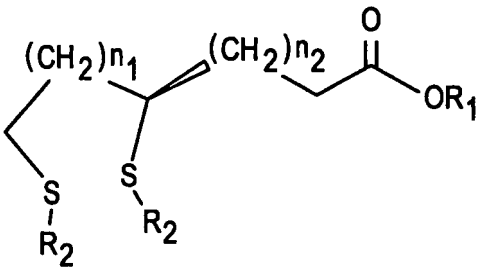


圖 6B

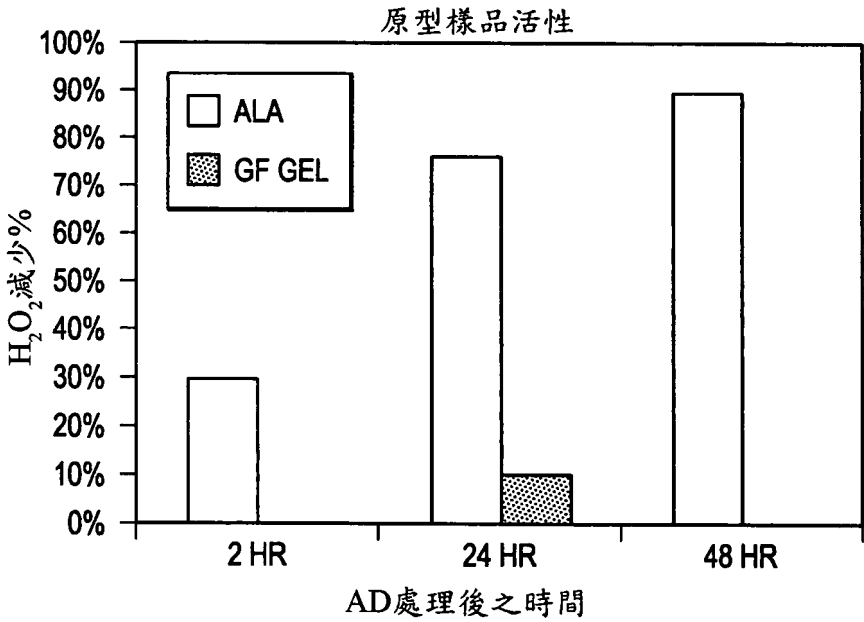


圖 7

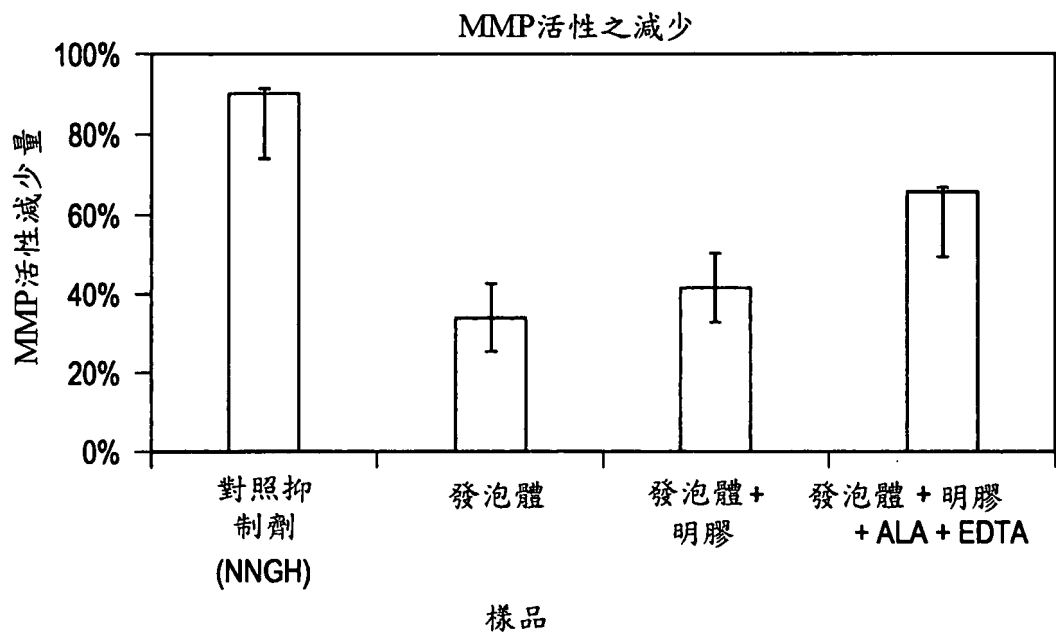


圖8

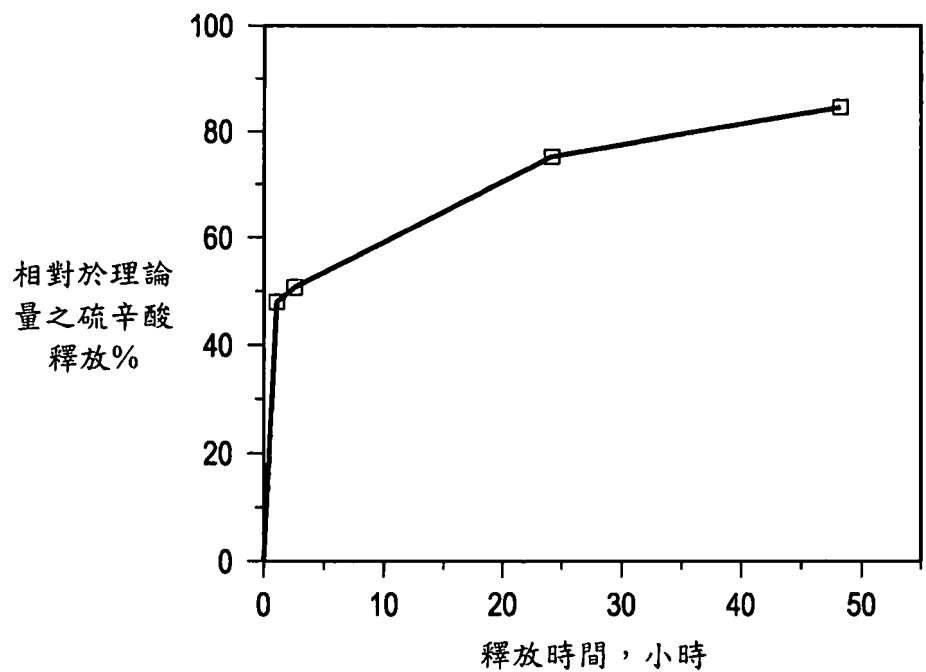


圖9

四、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：

100	減壓治療系統
101	組織部位
102	創傷
103	表皮
104	濾毒罐
105	流體
106	流體供應器
108	減壓源
110	減壓敷料
112	第一管道
114	管道配接器
116	第二管道
118	第三管道
122	閥
124	閥
128	減壓治療單元
130	分配歧管
132	蓋層
134	孔
136	周邊部分
140	支架

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

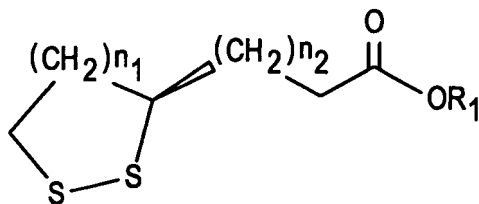


圖 6A

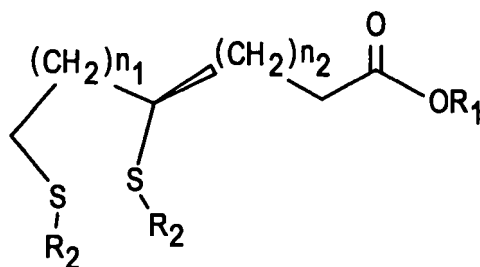


圖 6B