(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201201874 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100112841 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 04 月 13 日
(51)Int. Cl.： *A61M35/00 (2006.01)* *A61M25/00 (2006.01)*
A61K33/20 (2006.01) *A61P31/02 (2006.01)*
(30)優先權：2010/04/13 美國 61/323,663
2011/04/12 美國 13/085,041
(71)申請人：ＫＣＩ特許公司 (美國) KCI LICENSING, INC. (US)
美國
(72)發明人：宏 凱茲 HONG, KZ (US)；英格蘭 雪能Ｃ INGRAM, SHANNON C. (US)；基尼斯琪 狄米崔 ZIMNITSKY, DMITRY (BY)；隆 賈斯汀 LONG, JUSTIN (US)；凱薩拉 瑞查德Ｍ KAZALA, RICHARD M. (US)；蕊米瑞茲 修果 RAMIREZ, HUGO (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：20 共 68 頁

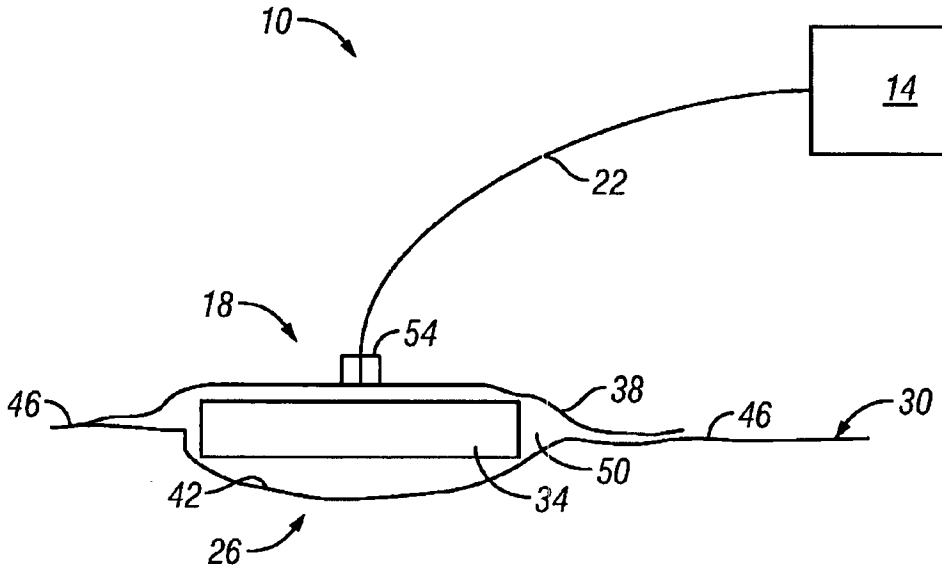
(54)名稱

具反應性成分之組合物與傷口敷料、裝置及方法

COMPOSITIONS WITH REACTIVE INGREDIENTS, AND WOUND DRESSINGS, APPARATUSES, AND METHODS

(57)摘要

本發明係關於包含實質上乾燥之反應性試劑之傷口敷料及傷口植入物、形成包含乾燥反應性試劑之傷口植入物之方法、及傷口治療方法。



10：傷口治療系統
14：傷口治療裝置
18：傷口敷料
22：導管
26：傷口
30：患者
34：傷口植入物
38：敷巾
42：傷口表面
46：皮膚
50：空間
54：傷口敷料連接墊

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201201874 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100112841 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 04 月 13 日
(51)Int. Cl.： *A61M35/00 (2006.01)* *A61M25/00 (2006.01)*
A61K33/20 (2006.01) *A61P31/02 (2006.01)*
(30)優先權：2010/04/13 美國 61/323,663
2011/04/12 美國 13/085,041
(71)申請人：ＫＣＩ特許公司 (美國) KCI LICENSING, INC. (US)
美國
(72)發明人：宏 凱茲 HONG, KZ (US)；英格蘭 雪能Ｃ INGRAM, SHANNON C. (US)；基尼斯琪 狄米崔 ZIMNITSKY, DMITRY (BY)；隆 賈斯汀 LONG, JUSTIN (US)；凱薩拉 瑞查德Ｍ KAZALA, RICHARD M. (US)；蕊米瑞茲 修果 RAMIREZ, HUGO (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：20 共 68 頁

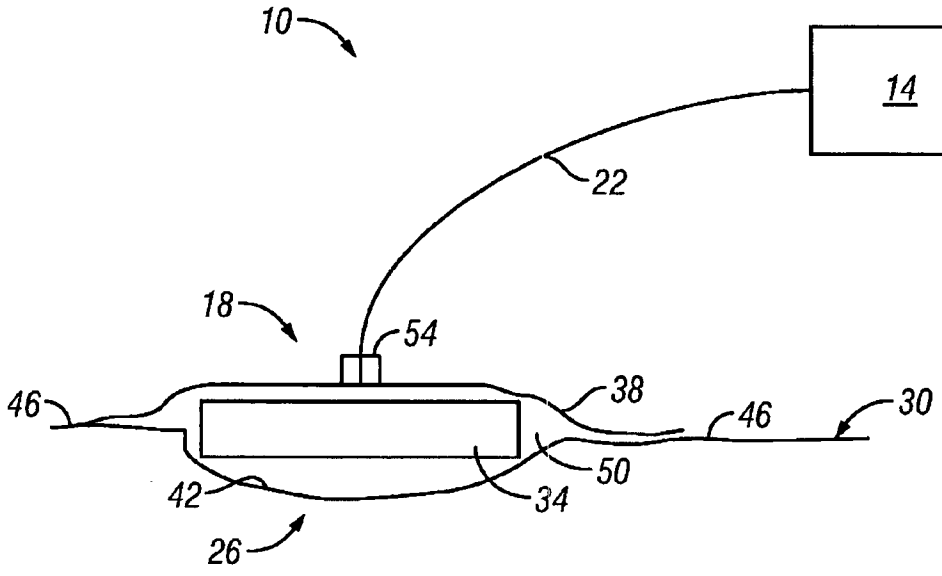
(54)名稱

具反應性成分之組合物與傷口敷料、裝置及方法

COMPOSITIONS WITH REACTIVE INGREDIENTS, AND WOUND DRESSINGS, APPARATUSES, AND METHODS

(57)摘要

本發明係關於包含實質上乾燥之反應性試劑之傷口敷料及傷口植入物、形成包含乾燥反應性試劑之傷口植入物之方法、及傷口治療方法。



10：傷口治療系統
14：傷口治療裝置
18：傷口敷料
22：導管
26：傷口
30：患者
34：傷口植入物
38：敷巾
42：傷口表面
46：皮膚
50：空間
54：傷口敷料連接墊

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明概言之係關於傷口癒合及傷口治療療法。更具體而言(但不限於)，本發明係關於流體滴注及負壓傷口療法，其包含含有反應性試劑之發泡體(及/或其他多孔材料)傷口植入物。

本申請案主張於2010年4月13日申請之美國臨時專利申請案第61/323,663號之優先權，該專利之全文併入本文中。

【先前技術】

臨床研究及實踐已顯示接近於組織部位提供減壓增進並加速該組織部位處新組織之生長。此現象之應用眾多，但減壓之應用已在治療傷口方面尤其成功。此治療(在醫學團體中通常稱為「負壓力傷口療法」、「減壓療法」或「真空療法」)提供許多益處，包括肉芽組織之較快癒合及增加之修復。通常，經由傷口植入物(例如，多孔墊或其他歧管器件)將減壓施加至組織。傷口植入物通常含有能夠將減壓分佈至組織並為自組織吸出之流體提供通道的孔格或孔。可將傷口植入物納入具有其他促進治療之組件(例如，敷巾(例如，黏著性手術敷巾)之傷口敷料中。可將流體滴注(例如，沖洗流體及/或藥劑)與負壓傷口療法結合使用以促進癒合及/或改良效力。美國專利第6,398,767號中揭示用於將活性溶液遞送至傷口之系統之一個實例。

【發明內容】

本發明揭示內容包括傷口植入物、傷口敷料、形成傷口植入物之方法及傷口治療方法之實施例。

本發明傷口植入物之一些實施例係用於患者傷口與接合至傷口周圍皮膚之敷巾之間，從而使得敷巾覆蓋傷口並在敷巾與傷口之間形成空間。本發明傷口植入物之一些實施例包含：開孔發泡體(例如，組態為安置於患者傷口與接合至傷口毗鄰皮膚之敷巾之間，例如，從而使得敷巾在傷口與敷巾形成空間)；及反應性試劑，其安置於發泡體內且其組態係在不存在活化流體時呈惰性且當由活化流體釋放時展示抗微生物性質。

在一些實施例中，反應性試劑之組態係與水(及/或水溶液)反應以釋放次氯酸根離子及/或形成次氯酸，此視pH而定。在一些實施例中，反應性試劑包含次氯酸鹽。在一些實施例中，反應性試劑包含定義為M(OCl)n之物質，其中若M係K^+、Li^+或Na^+，則n=1，且其中若M係Ca^{2+}或Mg^{2+}，則n=2。在一些實施例中，反應性試劑包含下列中之至少一者：N-氯牛磺酸；N,N-二氯牛磺酸；N-鹵代胺基酸；N,N-二鹵代胺基酸；或該等中任兩者或更多者之組合。一些實施例包含(另一選擇為或此外)包含生長因子之試劑；蛋白質；肽；或其組合。

在一些實施例中，傷口植入物包含懸浮液，其包括下列中之至少一者：聚乙烯基吡咯啶酮、聚環氧乙烷、聚乙酸乙烯酯(PVA)、聚乙烯醇(PVOH)、乙烯乙烯醇(EVOH)共聚物、乙烯苯乙烯共聚物、聚己內酯(PCL)、聚山梨醇酯

或該等中任兩者或更多者之組合。在一些實施例中，該懸浮劑將該反應性試劑接合至該發泡體。在一些實施例中，懸浮劑囊封反應性試劑。在一些實施例中，懸浮劑之組態係在溶劑存在下溶解。在一些實施例中，懸浮劑為水溶性。在一些實施例中，傷口植入物之組態係在一定體積活化液體存在下釋放次氯酸根離子，從而使得在釋放後該體積之活化液體將具有介於0.7毫莫耳濃度與20毫莫耳濃度間之次氯酸根離子濃度。在一些實施例中，傷口植入物之組態係在三個或更多個連續體積中每一者之活化液體存在下釋放次氯酸根離子，從而使得在釋放後每一連續體積活化液體將具有介於0.7毫莫耳濃度與20毫莫耳濃度間之次氯酸根離子濃度。

在一些實施例中，反應性試劑經分散遍及發泡體之至少一部分中。在一些實施例中，發泡體包含聚矽氧聚合物。在一些實施例中，發泡體包含氟聚合物。在一些實施例中，氟聚合物包含下列中之至少一者：聚四氟乙烯(PTFE)、聚二氟亞乙烯(PVDF)、全氟烷氧基(PFA)聚合物、氟乙烯(FEP)、或該等中任兩者或更多者之組合。在一些實施例中，發泡體包含聚烯烴或聚烯烴共聚物中之至少一者。在一些實施例中，聚烯烴包括下列中之至少一者：聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚丁烯(PB)、乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)、該等中任一者之共聚物或該等中任兩者之組合。

一些實施例進一步包含：第二開孔發泡體，其未接合至

反應性試劑；其中第一開孔發泡體之組態係在反應性試劑存在下呈惰性，並形成傷口植入物之第一層；且其中該第二開孔發泡體形成傷口植入物之第二層，並接合至該第一開孔發泡體。

本發明傷口植入物之一些實施例包含：開孔發泡體，其組態為安置於患者傷口與接合至傷口毗鄰皮膚之敷巾之間(例如，從而使得敷巾在傷口與敷巾之間形成空間)，該發泡體具有上側面，且其組態係面向傷口之下側面；分散於發泡體內之複數個第一金屬顆粒；及接合至該發泡體下側面之第二金屬，且經組態可引入流體以在該第一金屬與該第二金屬之間產生微電流。在一些實施例中，將第一金屬分散於發泡體中，從而使得若流體穿過發泡體，則第一金屬之至少某一部分將離開發泡體。

一些實施例進一步包含：可滲透層，其接合至發泡體下側面；其中第二金屬接合至該可滲透層。在一些實施例中，傷口植入物經組態使得，若流體自上側面至下側面穿過發泡體，則第一金屬之至少某一部分將經由下側面離開發泡體並穿過可滲透層。在一些實施例中，傷口植入物經組態使得，若傷口植入物經安置使得可滲透層與傷口接觸且流體自上側面至下側面穿過發泡體，則第一金屬之至少某一部分將經由可滲透層離開發泡體並將在第一金屬與接合至可滲透層之第二金屬之間產生微電流。在一些實施例中，第一金屬包含銀。在一些實施例中，第二金屬包含鋅。

在一些實施例中，將本發明傷口植入物與敷巾組合，該敷巾之組態係接合至毗鄰患者傷口之皮膚。在一些實施例中，將本發明傷口植入物與流體遞送墊組合，該流體遞送墊之組態係接合至敷巾及流體源，從而使得該流體源可致動以經由傷口敷料將流體遞送至傷口。在一些實施例中，將本發明傷口植入物與流體源組合，該流體源之組態係接合至傷口敷料，從而使得該流體源可啟動遞送流體至傷口敷料。在一些實施例中，將本發明傷口植入物與真空源組合，該真空源之組態係接合至傷口敷料，從而使得該真空源可啟動施加負壓至傷口敷料。

本發明傷口敷料之一些實施例包含：本發明傷口植入物中之任一者或多者；及敷巾，其組態係接合至毗鄰患者傷口之皮膚(例如，從而使得敷巾覆蓋傷口植入物並在傷口與敷巾之間形成空間)。一些實施例進一步包含：流體遞送墊，其組態係接合至敷巾及流體源，從而使得流體源可致動以經由傷口敷料將流體遞送至傷口。

本發明傷口治療裝置之一些實施例包含：傷口敷料，其具有敷巾及本發明傷口植入物中之任一者或多者；及流體源，其組態係接合至傷口敷料，從而使得流體源可啟動遞送流體傷口敷料。一些實施例進一步包含：真空源，其組態係接合至傷口敷料，從而使得真空源可啟動施加負壓至傷口敷料。

本發明方法之一些實施例包含：將(例如，乾燥)次氯酸鹽顆粒添加至溶液中，從而使得該溶液與次氯酸鹽形成漿

液，該溶液包含聚合物及可為聚合物之溶劑而非次氯酸鹽之溶劑的液體；及自該漿液實質上去除該液體，從而使得該等次氯酸鹽顆粒之至少一部分係至少部分地經該聚合物囊封。在一些實施例中，該次氯酸鹽定義為M(OCl)n，其中若M係K^+、Li^+或Na^+，則n=1，且其中若M係Ca^{2+}或Mg^{2+}，則n=2。在一些實施例中，該次氯酸鹽定義為$Ca(OCl)_2$。在一些實施例中，聚合物係可生物相容且視情況可生物分解。在一些實施例中，聚合物不為水溶性。在一些實施例中，聚合物包含聚己內酯(PCL)。在一些實施例中，溶劑為非水性。在一些實施例中，溶劑包含二氯甲烷 (Dichloromethane)(DCM 或 二 氯 甲 烷 (methylene chloride))、四氫呋喃(THF)或環己烷中之至少一者。一些實施例進一步包含：在實質上去除液體之前，在漿液中安置發泡體，從而使得次氯酸鹽顆粒及聚合物分散於發泡體內。一些實施例進一步包含：在將次氯酸鹽顆粒添加至溶液中之前，減小次氯酸鹽顆粒之大小，從而使得大多數該等次氯酸鹽顆粒之大小等於或低於目標大小。在一些實施例中，目標大小係180微米。

本發明形成傷口植入物之方法之一些實施例包含：將負壓施加至開孔發泡體以將顆粒吸入發泡體中，從而使得該等顆粒變分散而遍及該發泡體之至少一部分中。在一些實施例中，該發泡體具有第一側面及與該第一側面相對之第二側面，且該方法進一步包含：將發泡體安置於經組態過濾器與顆粒儲存器之間，從而使得該過濾器毗鄰該發泡體

之第一側面且該儲存器毗鄰第二側面，該過濾器之組態實質上係防止該等顆粒穿過該過濾器；且其中施加負壓包含將負壓施加至該過濾器，從而使得該等顆粒自儲存器吸入該發泡體中。

在一些實施例中，該等顆粒包含反應性試劑。在一些實施例中，該反應性試劑之組態係與水(及/或水溶液)反應以釋放次氯酸根離子及/或形成次氯酸，此視pH而定。在一些實施例中，反應性試劑包含次氯酸根。在一些實施例中，反應性試劑包含定義為M(OCl)n之物質，其中若M係K^+、Li^+或Na^+，則n=1，且其中若M係Ca^{2+}或Mg^{2+}，則n=2。在一些實施例中，反應性試劑包含下列中之至少一者：N-氯牛磺酸；N,N-二氯牛磺酸；N-鹵代胺基酸；N,N-二鹵代胺基酸；或該等中任兩者或更多者之組合。一些實施例包含(另一選擇為或此外)包含生長因子之試劑；蛋白質；肽；或其組合。在一些實施例中，該等顆粒包含金屬。在一些實施例中，該等顆粒包含銀。

在一些實施例中，該等顆粒包含懸浮劑，其包括下列中之至少一者：聚乙烯基吡咯啶酮、聚環氧乙烷、聚乙酸乙烯酯(PVA)、聚乙烯醇(PVOH)、乙烯乙烯醇(EVOH)共聚物、乙烯苯乙烯共聚物、聚己內酯(PCL)、聚山梨醇酯、或該等中任兩者或更多者之組合。在一些實施例中，該懸浮劑之組態係將反應性試劑黏合至發泡體。在一些實施例中，懸浮劑囊封反應性試劑。在一些實施例中，懸浮劑之組態係在溶劑存在下溶解。在一些實施例中，懸浮液為水

溶性。

在一些實施例中，發泡體包含聚矽氧聚合物。在一些實施例中，發泡體包含氟聚合物。在一些實施例中，氟聚合物包含下列中之至少一者：聚四氟乙烯(PTFE)、聚二氟亞乙烯(PVDF)、全氟烷氧基(PFA)聚合物、氟乙烯(FEP)、或該等中任兩者或更多者之組合。在一些實施例中，發泡體包含聚烯烴或聚烯烴共聚物中之至少一者。在一些實施例中，聚烯烴包括下列中之至少一者：聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚丁烯(PB)、乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)、該等中任一者之共聚物、或該等中任兩者之組合。

本發明傷口治療方法之一些實施例包含：經由傷口敷料將流體遞送至傷口，傷口敷料包含：敷巾，其接合至毗鄰患者傷口之皮膚(例如，從而使得敷巾覆蓋傷口並在敷巾與傷口之間形成空間)；開孔發泡體傷口植入物，其安置於敷巾與傷口之間(例如，在空間中)；及反應性試劑，其經分散遍及該等傷口植入物之至少一部分中，從而使得在將流體遞送至傷口植入物時，該流體使該反應性試劑之至少一部分穿過傷口植入物到達傷口。在一些實施例中，遞送流體包含啟動接合至傷口敷料之流體源以經由傷口敷料將流體遞送至傷口。一些實施例進一步包含：經由傷口敷料將負壓施加至傷口。在一些實施例中，施加負壓包含啟動接合至傷口敷料之真空源以經由傷口敷料將真空施加至傷口。

本發明傷口治療方法之一些實施例包含：經由傷口敷料

將流體遞送至傷口，傷口敷料包含：敷巾，其接合至毗鄰患者傷口之皮膚(例如，從而使得敷巾覆蓋傷口並在敷巾與傷口之間形成空間)；開孔發泡體傷口植入物，其安置於敷巾與傷口之間(例如，在空間中)；及複數個第一金屬顆粒，其分散於發泡體內；第二金屬，其接合至該發泡體下側面，且經組態使得在遞送流體時在該第一金屬與該第二金屬之間產生微電流。在一些實施例中，將第一金屬分散於發泡體中，從而使得當遞送流體時其穿過發泡體且第一金屬之至少某一部分離開發泡體。

在一些實施例中，傷口敷料進一步包含：可滲透層，其接合至傷口植入物下側面；且其中第二金屬接合至該可滲透層。在一些實施例中，傷口敷料經組態使得在將流體遞送傷口敷料時，流體自上側面至下側面穿過傷口植入物，且第一金屬之至少某一部分經由下側面離開發泡體並穿過可滲透層。在一些實施例中，傷口植入物經安置使得可滲透層與傷口接觸，從而使得在將流體遞送傷口敷料時，流體自上側面至下側面穿過發泡體，第一金屬之至少某一部分經由可滲透層離開發泡體並在第一金屬與接合至可滲透層之第二金屬之間產生微電流。在一些實施例中，第一金屬包含銀。在一些實施例中，第二金屬包含鋅。

本發明傷口植入物之一些實施例包含：開孔及/或親水性發泡體組態為安置於患者傷口與接合至傷口毗鄰皮膚之敷巾之間(例如，從而使得敷巾在傷口與敷巾之間形成空間)；及包含抗微生物劑之液體溶液，該液體溶液安置於

發泡體內。在一些實施例中，發泡體包含PVOH發泡體。在一些實施例中，抗微生物劑包含聚己縮胍。一些實施例包含容器，其密封發泡體且其組態係防止液體溶液蒸發。在一些實施例中，該容器包含箔袋。在一些實施例中，該容器包含塑膠袋。

一些本發明實施例包括可用於傷口治療方法中之包含反應性試劑之開孔發泡體傷口植入物，該反應性試劑安置於傷口植入物內。且其組態係在不存在活化流體時呈惰性且在活化流體存在下展示抗微生物性質，傷口治療方法包含經由傷口敷料將流體遞送至傷口之步驟，傷口敷料包含：敷巾，其接合至毗鄰患者傷口之皮膚，從而使得敷巾覆蓋傷口並在敷巾與傷口之間形成空間；該植入物安置於該空間中；且其中傷口植入物經組態使得當將流體遞送至傷口植入物時，該反應性試劑之至少一部分穿過傷口植入物到達傷口。該等實施例可視情況包括本文結合其他實施例所述之任何特徵，例如，結合治療方法所述之特徵。

一些本發明實施例包括可用於傷口治療方法中之反應性試劑，其組態係在不存在活化流體時呈惰性且在活化流體存在下展示抗微生物性質，傷口治療方法包含經由傷口敷料將流體遞送至傷口之步驟，傷口敷料包含：敷巾，其接合至毗鄰患者傷口之皮膚，從而使得敷巾覆蓋傷口並在敷巾與傷口之間形成空間；植入物，其安置於該空間中；及反應性試劑，其安置於傷口植入物內，且其組態係在不存在活化流體時呈惰性且在活化流體存在下展示抗微生物性

質；其中傷口植入物經組態使得當將流體遞送至傷口植入物時，該反應性試劑之至少一部分穿過傷口植入物到達傷口。該等實施例可視情況包括本文結合其他實施例所述之任何特徵，例如，結合治療方法所述之彼等特徵。

本發明系統及/或方法中任一者之任一實施例可由所述步驟、元件及/或特徵中之任一者組成或基本上由其組成，而非包含/包括/含有/具有該步驟、元件及/或特徵。因此，在任一技術方案中，可用術語「由.....組成」或「基本上由.....組成」來代替上文所敘述開放式連繫動詞中之任一者，以改變所給技術方案原本使用開放式連繫動詞時之範疇。

下文給出與上文所述實施例及其他實施例相關之細節。

【實施方式】

所附圖式借助實例圖解說明且不限於該等實例。為簡便及清晰起見，所給結構之每一特徵不一定在展示該結構之圖中標出。相同參考編號未必指示相同結構。相反，相同參考編號可用於指示類似特徵或具有類似功能之特徵，如同用不同參考編號一般。

術語「接合」定義為連接，但不一定直接地，且不一定以機械方式；「接合」之兩個物品可彼此構成整體。除非本揭示內容另有明確要求，否則術語「一(a及an)」定義為一或多者。如熟習此項技術者所理解，術語「實質上」、「大約」及「約」定義為大體上但不一定完全係所指定者。

術語「包含(comprise)」(及包含之任一形式，例如「包含(comprises及comprising)」)、「具有(have)」(及具有之任一形成，例如「具有(has及having)」、「包括」(及包括之任一形成，例如「包括(includes及including)」)及「含有」(及含有之任一形成，例如「含有(contains及containing)」)係開放式連繫動詞。因此，「包含」、「具有」、「包括」或「含有」一或多個步驟之傷口治療方法具有彼等一或多個步驟，但不限於具有彼等一或多個步驟。同樣，「包含」、「具有」、「包括」或「含有」一或多個元件之傷口敷料具有彼等一或多個元件，但不限於僅具有該等元件。舉例而言，在包含本發明傷口植入物中之一者及敷巾之傷口敷料中，傷口敷料包括所指定元件，但不限於僅具有該等元件。舉例而言，此一傷口敷料亦可包括連接墊，其組態係接合至負壓傷口療法(NPWT)裝置(例如，包括真空源及/或流體源)。

此外，以某一方式經組態之器件或結構係以至少彼方方式經組態，但其亦可以除彼等明確闡述者以外之其他方式經組態。

現參照圖示，且更具體而言參照圖1，其中顯示本發明傷口治療系統10之實施例。在所顯示實施例中，裝置10包含傷口治療裝置14及傷口敷料18。在所顯示實施例中，裝置14由導管22接合至傷口敷料18。如圖所示，敷料18之組態係接合至(且顯示接合至)患者30之傷口26。更具體而言，在所顯示實施例中，敷料18包含傷口植入物34及敷巾

38。如圖所示，傷口植入物34之組態係定位(且顯示定位)在傷口26上(例如，在傷口表面42上或與其毗鄰)，且敷巾38之組態係接合至(且顯示接合至)患者毗鄰傷口26之皮膚46，從而使得敷巾38覆蓋傷口植入物34及傷口26(例如，從而使得敷巾38在敷巾38與傷口26(例如，傷口表面42)之間形成空間50)。

裝置14可包含(例如)真空源，其組態係可致動(及/或經致動)以(例如，經由導管22)將負壓施加至傷口敷料18；流體源，其組態係可致動(及/或經致動)以(例如，經由導管22)將流體(例如，及滴注流體，例如藥用流體、抗菌流體、沖洗流體及/或諸如此類)遞送至傷口敷料18。系統10可以本揭示內容所述各種組態及/或方法中之任一者來操作及/或致動及/或接合至患者30。此外，各種傷口療法系統及組件可經由及/或自KCI USA公司(San Antonio, Texas, U.S.A.)購得。

導管22可包含單管腔導管(例如，在真空源及/或流體源與裝置14之間切換)，或可包含多個單管腔導管或多管腔導管，從而使得(例如)可單獨及/或同時遞送流體及/或可將負壓施加至傷口敷料18。此外，導管22可包含(例如)第一管腔，其用於施加負壓及/或流體遞送；及至少一個額外管腔，其用於接合至壓力感測器以感測敷巾38與表面42間之壓力或負壓。在一些實施例中，導管22可包含多個管腔(例如，如在單一導管中，中心管腔用於施加負壓及/或流體遞送)；及一或多個外圍管腔，其毗鄰或環繞中心管

腔安置，從而使得外圍管腔可接合至壓力感測器以感測敷巾38與表面42間(例如在空間50中)之壓力或負壓。管腔可經佈置具有中心管腔及呈放射狀環繞該中心管腔安置或呈其他適宜佈置之其他管腔。管腔亦可提供於分離導管中。在所顯示實施例中，系統10進一步包含傷口敷料連接墊54，其組態係接合(且顯示接合)至導管22。適宜連接墊54之一個實例係購自KCI之「V.A.C. T.R.A.C.® Pad」。適宜敷巾38之一個實例包括購自KCI之「V.A.C.® Drape」。連接墊54之另一實例揭示於美國專利申請案第11/702,822號中，該專利納入上文中。

現參照圖2，其顯示傷口植入物34之側視圖。傷口植入物34具有上側面100、下側面104、橫側面108、112及內部體積116。儘管只顯示傷口植入物34之側面，但熟習此項技術者應理解，傷口植入物34包括三維矩形體積(以矩形面顯示)，其具有垂直於所顯示側延伸之深度。在其他實施例中，傷口植入物34可具有適宜形狀，例如，圓柱形形狀、假想形狀，或可經修整以適合不規則形狀的傷口(例如，26及/或傷口表面42)。傷口植入物34可包含發泡體，例如，開孔(及/或網狀)發泡體。

參照圖3可較佳理解本發明傷口治療方法之實施例，其繪示系統10之一個實施例之示意性方塊圖。在所顯示實施例中，傷口敷料18接合至裝置14，且裝置14包含真空源200(例如，真空幫浦及/或諸如此類)，其借助導管208接合至罐204(例如，經組態以自傷口敷料18接受滲出物及/或諸

如此類)。在所顯示實施例中，裝置14進一步包含：壓力感測器212，其具有第一壓力轉換器216，其借助導管220及/或T形配件224接合至導管208；及第二壓力轉換器228，其借助導管232接合至罐204及/或傷口敷料18。以此方式壓力感測器212可感測及/或檢測傷口敷料18及/或接合傷口敷料18、壓力感測器212及/或真空源200之各導管中任一者中之負壓。

在所顯示實施例中，裝置14進一步包含接合至導管232之壓力釋放閥236。此外，在所顯示實施例中，罐204及真空源200借助導管240接合至傷口敷料18。在所顯示實施例中，罐204可在罐204出口處或附近包含過濾器244以防止液體或固體顆粒進入導管208。過濾器244可包含(例如)疏水性及/或親脂性細菌過濾器，從而使得水性及/或油性液體將在該過濾器表面上形成小珠。裝置14通常經組態使得在真空源200作業期間將提供足夠氣流流經過濾器244，過濾器244兩端之壓降並非實質性(例如，從而使得壓降將不會實質上妨礙自真空源200將負壓施加至傷口敷料18)。

在所顯示實施例中，裝置14進一步包含借助導管252接合至傷口敷料18之流體源248，導管252(例如)借助T形或其他適宜配件256接合至導管240。在一些實施例中，T形配件256可包含轉換閥及諸如此類，從而使得可選擇性地允許在傷口敷料18與真空源200之間、或在傷口敷料18與流體源248之間連通。在一些實施例中，裝置14僅包含真空源200及流體源248中之一者。在僅包含流體源248之裝

置14之實施例中，亦可省略罐204及/或壓力感測器212。各實施例(例如所顯示者)之導管232及/或導管240及/或導管252可併入及/或納入單一多管腔導管中，例如上文參照圖1所述。在各實施例(例如圖3A中所顯示者)中，裝置14之組態可使得一旦罐中液體到達封閉有過濾器244之位準，導管208中之負壓(或低大氣壓)立即顯著增加且可藉由轉換器216來檢測。轉換器216可連接至電路以將此一壓力變化解譯為罐已充滿，並借助LCD及/或蜂鳴器上之訊息來通報，該訊息係罐204需要排空及/或更換，及/或自動關閉或停用真空源200。

裝置14之組態亦可將間歇性負壓(或低大氣壓)施加至傷口部位，及/或使得壓力釋放閥236能夠使傷口部位處之壓力快速達到大氣壓力。因此，舉例而言，若以10分鐘間隔將裝置14程式化以減輕壓力，則壓力釋放閥236可以該等間隔開啟指定時間段，以使傷口部位處之壓力均衡(以使傷口部位處之壓力與大氣壓力均衡)，且然後閉合以恢復負壓(使幫浦在傷口部位處恢復負壓)。應瞭解，當將恆定負壓施加至傷口部位時，閥236保持閉合以防止向或自大氣洩漏。在此狀態下，能夠在傷口部位處維持負壓而無需幫浦200連續運行及/或作業，而只偶爾或定期維持期望程度的負壓(即低於大氣壓力之期望壓力)，此由轉換器216檢測。藉此節省功率並能夠使器具在其電池電源上長期作業。

圖3B繪示接合至傷口26之本發明傷口敷料18中之一者之

經放大剖視圖。在圖3B中，傷口26圖解說明為受感染傷口，其具有複數個微生物28(例如，細菌)或生物膜，該等微生物或生物膜感染傷口表面42及/或傷口表面42下方一定深度之組織。更具體而言，且如上文針對圖1所述，傷口敷料18包含傷口植入物34，其毗鄰傷口26(例如，傷口表面42)或在其上安置；及敷巾38，其接合至毗鄰傷口26之皮膚46，從而使得敷巾38覆蓋傷口植入物34及傷口26並在傷口表面42與敷巾38之間形成空間50。在所顯示實施例中，第一連接墊54a接合至敷巾38且其組態係藉由流體導管(例如，252)接合至流體源(例如，248)，從而使得可啟動該流體源以經由傷口敷料18將流體(例如，鹽水)遞送至傷口26(例如，傷口表面42)；且第二連接墊54b接合至敷巾38且其組態係藉由導管(例如，240)接合至真空源(例如，200)，從而使得可啟動該真空源以經由傷口敷料18將負壓施加至傷口26(例如，傷口表面42)。傷口植入物34包含開孔發泡體，其組態係(且顯示)安置於傷口26與敷巾38之間。此外，在所顯示實施例中，傷口植入物34包含反應性試劑，其沈積於傷口植入物34上或其中(例如，分散遍及其至少一部分中)，從而使得將流體遞送至傷口植入物34時，該流體與反應性試劑之至少一部分反應及/或使其穿過傷口植入物34到達傷口26。

亦可參照圖3A及3B理解本發明方法之一些實施例。舉例而言，本發明傷口治療方法之一些實施例包含經由傷口敷料(例如，18)將流體遞送至傷口(例如，26)，傷口敷料

包含傷口植入物，傷口植入物包含沈積於傷口敷料上或其中之反應性試劑，從而使得該流體與該反應性試劑之至少一部分反應及/或使其穿過傷口植入物到達傷口。在一些實施例中，遞送流體包含啟動接合至傷口敷料之流體源(例如，248)以經由傷口敷料將流體遞送至傷口。一些實施例進一步包含經由傷口敷料將負壓施加至傷口(例如，在遞送流體後及/或與其同時)。在一些實施例中，施加負壓包含啟動接合至傷口敷料之真空源(例如，200)以經由傷口敷料將負壓施加至傷口。圖3B中之箭頭指示流體(及反應性試劑及/或反應性試劑與流體之產物)向及自傷口表面42流動(例如，經由傷口植入物34)使得反應性試劑(及/或反應性試劑與流體之產物)可殺死微生物28以減少及/或消除傷口26感染。

次氯酸(HOCl)及次氯酸根離子(ClO^-，其亦通常稱為OCl^-且通常理解為與之同義，且在本揭示內容中可與之互換稱呼)係可達成殺生物作用之有效抗微生物劑之實例。舉例而言，HOCl通常能夠殺死廣譜微生物(例如，真菌、細菌、病毒、真菌、酵母及諸如此類)；通常在相對較短的時間段內(例如，能夠在小於10秒時間段內殺死大於99%的微生物)。該等抗微生物劑可藉由將本發明反應性試劑與流體(例如，水及/或水溶液，例如，生理食鹽水溶液)組合來產生或形成且可比抗生素及過去傷口治療中所用之其他常用抗微生物劑更有效及/或更通用。舉例而言，抗生素可為細菌特異性，從而使得可需要測試來確定可用於特異

性傷口或感染之適宜抗生素；及/或使得抗生素可僅對個別傷口及/或感染具有有限效果(例如，在未實施測試時及/或在傷口受到複數種不同細菌感染時)。該測試可能花費長達數天來確定適當抗生素，從而耽誤治療或有效抗生素之選擇。此外，細菌可對抗生素產生抗性，從而使得一段時間後抗生素效果可能下降。此外，抗生素通常靜脈內(全身性地)投與，從而使得抗生素可殺死益生菌(例如，存於患者消化系統中者)及/或可造成器官損傷(例如，對患者肝臟)。

對一些本發明反應性試劑(及/或所得溶液)實施實驗以研究其抗菌性質。在第一實驗中，將均勻單層耐青黴素金黃色葡萄球菌(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)(MRSA)細菌鋪展於一些培養皿中每一者之表面上，並將30 μg對照劑量萬古黴素或8 mm x 5 mm海綿塊放置於每一培養皿中。該海綿塊包括：塗覆有銀(Ag)之聚胺基甲酸酯發泡體塊、乾燥聚矽氧發泡體塊、經聚己縮胍溶液浸漬之聚矽氧發泡體塊、沈積有$Ca(ClO)_2$鹽之聚矽氧發泡體塊及沈積有NaClO鹽之聚矽氧發泡體塊。放置發泡體塊後，分別向沈積有$Ca(ClO)_2$及NaClO鹽之發泡體滴加鹽水，在37℃下將每一培養皿培育十八(18)小時，並量測其中已殺死細菌之有效面積(抑菌圈)。具有NaClO之發泡體產生大約1600 mm^2抑菌圈，且具有$Ca(ClO)_2$之發泡體產生大約800 mm^2抑菌圈。其次最接近者係具有30 μg對照劑量萬古黴素者，其產生200 mm^2抑菌圈。在第二類似實驗中，代

替MRSA之單層細菌係大腸桿菌(E. Coli)，且第二實驗之其餘部分實質上與第一實驗相同。第二實驗之結果亦類似。具有NaClO之發泡體產生大約1050 mm^2抑菌圈，且具有$Ca(ClO)_2$之發泡體產生大約800 mm^2抑菌圈。其次最接近者係具有銀之聚胺基甲酸酯發泡體，其產生大約100 mm^2抑菌圈。自該等初步實驗，本發明者認為本發明反應性試劑及所得溶液具有有效的抗微生物性質。本發明實施例之反應性試劑(及/或該等反應性試劑之抗微生物產物)之組態可以具有廣譜殺菌力，其可殺死多種微生物(例如，真菌、細菌、病毒、真菌、酵母等)。此外，本發明反應性試劑(及/或該等反應性試劑之抗微生物產物)可局部遞送(防止全身性損傷或對器官產生其他副作用及諸如此類)。

然而，因HOCl或OCl^-與可氧化有機物質具有反應性，故過去在傷口護理應用中之用途已受到限制。舉例而言，先前技術中某些產生次氯酸之方法需要電解鹽水或諸如此類(例如，在患者床邊使用昂貴設備)。再舉例而言，市售化學品(例如，漂白劑)具有5%或更高之次氯酸濃度，其太高而不允許用於醫療用途(例如，將會產生細胞毒性)。此外，在適宜醫療濃度下(例如，2-20 mM次氯酸溶液)，水佔溶液的大約99%或更多，從而使得運送更加昂貴及/或造成更多不必要的困難。此外，次氯酸溶液難儲存，此乃因其與容器反應，通常導致分解或溶液濃度減小。然而，本發明傷口植入物可沈積反應性試劑(具有沈積於傷口植入物發泡體中之反應性試劑)，從而使得在施加諸如生理食

鹽水或水等流體後，釋放OCl(及/或ClO^-)(例如，以形成次氯酸)並遞送至傷口以達成殺生物作用。

在本發明實施例中，可選擇發泡體及反應性試劑，以使得發泡體不會被反應性試劑(及/或反應性試劑與流體之產物)分解。本揭示內容之發明者驚奇地發現，本發明聚矽氧發泡體具有穩定性，此乃因使用聚矽氧管之測試會造成次氯酸及/或次氯酸根離子分解。然而，本發明聚矽氧發泡體卻可與次氯酸溶液(例如，0.1%次氯酸溶液)相容，如本揭示內容所論述。舉例而言，圖4繪示適用於本發明傷口植入物之一些實施例之聚矽氧發泡體300之照片，且圖5繪示沈積有$Ca(OCl)_2$鹽顆粒304之聚矽氧發泡體300之照片。圖5中所示發泡體300係開孔發泡體，其在$Ca(OCl)_2$鹽顆粒304存在下呈惰性且穩定，從而使得發泡體300可預先沈積反應性試劑，且在運送及/或儲存時反應性試劑不會分解及/或發泡體不會分解；且使得發泡體300提供分佈通道或歧管，以允許諸如生理食鹽水等一般非反應性流體經由發泡體300分佈，以溶解及/或釋放反應性試劑(例如，NaOCl鹽、$Ca(OCl)_2$鹽等)，並將反應性試劑及/或反應性試劑與流體之反應產物遞送傷口。舉例而言，在圖5中，顯示囊封於包含聚己內酯(PCL)之懸浮劑中之$Ca(OCl)_2$鹽顆粒。在一些實施例中，反應性試劑及/或懸浮劑係呈乾燥及/或顆粒形式。在其他實施例中，反應性試劑及/或懸浮劑可呈凝膠及/或微滴形式。適宜聚矽氧發泡體之實例可購自Rogers公司(Rogers, Connecticut, U.S.A.)(某些產品

線最近自MTI Global公司(Mississauga, Ontario, CANADA)；及/或MTI Specialty Silicones (Richmond, Virginia, U.S.A.)獲得)，包括(例如)以MagniFoam MF1-6535、MagniFoam MF1-8055及/或MagniFoam MF1-9575出售之發泡體。

本發明傷口植入物之實施例可包含多種適宜反應性試劑(例如，乾燥及/或無水反應性試劑)中之任一者。舉例而言，在一些實施例中，該反應性試劑包含次氯酸鹽(例如，乾燥及/或無水次氯酸鹽)及/或其組態係與水反應，以釋放次氯酸根離子(例如，鹽或諸如此類，其被流體溶解時可與流體反應或與其組合，以釋放次氯酸根離子且亦可形成次氯酸，舉例而言，此視pH而定)。本揭示內容所用「乾燥」係指用於反應性試劑之鹽中不存在游離水分子(例如，H_2O分子可存於某些鹽結晶結構中，但該等H_2O分子並非游離)。在一些實施例中，用於製備本發明傷口植入物之次氯酸鹽可具有小於2重量%或小於2% w/v之游離水含量。在一些實施例中，該反應性試劑包含定義為M(OCl)n之物質，其中若M係K^+(鉀)、Na^+(鈉)或LI^+(鋰)，則n=1；且其中若M係Ca^{2+}(鈣)或Mg^{2+}(鎂)，則n=2。在一些實施例中，該反應性試劑包含下列中之至少一者：N-氯牛磺酸；N,N-二氯牛磺酸；N-鹵代胺基酸；N,N-二鹵代胺基酸；及/或該等中任兩者或更多者之組合。一些實施例包含(另一選擇為或此外)包含生長因子之試劑；蛋白質；肽；或其組合。

在一些實施例中，可將反應性試劑沈積於具有化學上相

容聚合物懸浮液或黏合劑之開孔發泡體及/或其內(例如)以囊封反應性試劑，以用於控制釋放、改良反應性試劑在發泡體中之物理穩定性及/或將反應性試劑黏合黏著至發泡體。舉例而言，在一些實施例中，傷口植入物包含懸浮劑，其包括下列中之至少一者：聚乙烯基吡咯啶酮、聚環氧乙烷(PEO)、聚乙酸乙烯酯(PVA)、聚乙烯醇(PVOH)、乙烯乙烯醇(EVOH)共聚物、乙烯苯乙烯共聚物、聚己內酯(PCL)、聚山梨醇酯、及/或該等中任兩者或更多者之組合。在一些實施例中，懸浮劑之組態係在溶劑存在下溶解。舉例而言，懸浮劑可為水溶性。在一些實施例中，反應性試劑經分散遍及發泡體之至少一部分(至多全部)(例如，一定體積發泡體)中。在一些實施例中，反應性試劑接合至發泡體之側面(例如，當傷口植入物安置於傷口上時，其毗鄰傷口之底側面)。

本發明傷口植入物之實施例可包含在反應性試劑(及/或反應性試劑產物)存在下呈惰性、化學穩定及/或抗分解之任一適宜發泡體。舉例而言，在一些實施例中，發泡體包含氟聚合物(例如，包含下列中至少一者之氟聚合物：聚四氟乙烯(PTFE)、聚二氟亞乙烯(PVDF)、全氟烷氧基(PFA)聚合物、氟化乙烯-丙烯共聚物(FEP)、及/或該等中任兩者或更多者之組合)。在一些實施例中，該發泡體包含聚烯烴及/或聚烯烴共聚物，例如，聚乙烯乙酸乙烯酯共聚物(EVA)、聚乙烯乙烯基醇共聚物(EVOH)、聚乙烯-丙烯共聚物、聚乙烯-己烯共聚物(例如，包含下列中至少

一者之烯烴：乙烯、丙烯、丁烯、戊烯、己烯、庚烯、或該等中任一者之組合)。

本發明傷口植入物(例如，包含沈積有反應性試劑之發泡體)提供相對簡易之遞送系統以供以控制速率將高效(但一般經常不穩定)之抗微生物劑遞送或滴注至傷口部位，從而有效防止及/或控制感染以加速傷口癒合。本發明傷口植入物(預先沈積有反應性試劑)可消除對現場生成複雜及/或昂貴溶液(例如，電解溶液，例如由PuriCore供應者)之需要，及/或可消除運送或儲存預先混合之抗微生物水溶液(其通常含有超過99%的水)之需要；及/或使得能夠藉由(例如)在傷口處混合抗微生物溶液(其通常在化學上可能不穩定)而同時使用該等溶液與負壓傷口療法(NPWT)。

現參照圖6-13，對不同材料實施一些實驗以獲得指示哪些材料將適用於本發明傷口植入物之發泡體、反應性試劑及懸浮劑及/或適用於將反應性試劑釋放及/或遞送至傷口之流體的數據。在紫外(UV)光譜中，次氯酸根之特徵吸收波長通常在約292 nm處。如圖6-13中之某些所圖解說明，可使用292 nm處之吸光度來量化次氯酸根OCl^-之存在。為捕獲全部活性氯，通常應將溶液pH調節至8或更高以將所有次氯酸轉化為次氯酸根。

圖6A繪示次氯酸鈣$Ca(OCl)_2$水溶液在介於0毫莫耳濃度與5毫莫耳濃度(mM—0.001莫耳/公升)間之不同濃度下之紫外(UV)光譜的圖表。更具體而言，曲線354對應於具有0.56 mg $Ca(OCl)_2$/mL之溶液；曲線358對應於具有0.16 mg

$Ca(OCl)_2$/mL之溶液；曲線362對應於具有0.032 mg $Ca(OCl)_2$/mL之溶液；且曲線366對應於具有0.0064 mg $Ca(OCl)_2$/mL之溶液。如所圖解說明，在292 nm處之吸收(通常對應於次氯酸根OCl^-之濃度)隨著溶液中次氯酸鈣濃度降低而降低。

圖6B繪示圖解說明來自圖6A UV吸光度之次氯酸根濃度與藉由碘滴定所獲得之相應濃度之相關性的圖表。圖6C繪示具有某些本發明懸浮劑之溶液中之OCl^-濃度之圖表，該等懸浮劑包括溶液(二氯甲烷溶液)中僅含$Ca(OCl)_2$之對照；具有0.5 g PCL/100 mL二氯甲烷及$Ca(OCl)_2$之PCL-1溶液；具有1.0 g PCL/100 mL二氯甲烷及$Ca(OCl)_2$之PCL-2溶液；及具有0.1 g TWEEN 80/10 g二氯甲烷及$Ca(OCl)_2$之TWEEN 80(亦稱為聚山梨醇酯80)溶液。如所指示，懸浮劑實質上不與OCl^-反應或以其他方式使其消耗或分解。對於每一溶液而言，向每一二氯甲烷溶液中添加約13 mg $Ca(OCl)_2$並將溶液在黑暗中放置大約1小時時間段。然後向每一溶液中添加5 mL蒸餾水，並振盪每一者以混合其各自之成分。使PLC-1及PLC-2溶液靜置大約5分鐘以使內含物沉降並分離成PLC層及水層。使TWEEN 80溶液靜置大約2小時以使內含物沉降並分離成TWEEN 80層及水層。每一溶液在沉降後皆去除1毫升水層並與10 mL 0.1 N NaOH混合(例如，以增加pH以確保所有次氯酸均轉化為次氯酸根，從而完全捕獲活性氯)，並使用UV-Vis光譜評價以測定OCl^-濃度(例如，以確定OCl^-是否已分解或被聚合物消

耗)。測試結果證實PCL及TWEEN 80與$Ca(OCl)_2$相容使得PCL或TWEEN 80可用作懸浮劑$Ca(OCl)_2$鹽(例如，以囊封或懸浮$Ca(OCl)_2$鹽)。

反應性試劑及懸浮劑之某些實例之其他詳細說明列示於表1中。Luvitec® K材料(例如Luvitec® K30、Luvitec® K90等)係自BASF公司(Florham Park, New Jersey, U.S.A.)以粉末或溶液形式購得之聚乙烯基吡咯啶酮。Luvitec® VA64M係購自BASF公司(Florham Park, New Jersey, U.S.A.)之乙烯基吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物。Chemlock® 607係由LORD公司製造且購自U.S.A.各地之多家分銷商。KBE-903係指3-三甲氧基甲矽烷基丙-1-胺(CAS編號86158-92-1；化學式$C_6H_{17}NO_3Si$)。CF1-141係購自U.S.A.各地之多家分銷商之聚矽氧(矽烷)底漆。P5200黏著促進劑包含：八甲基三矽氧烷、原矽酸1-甲氧基異丙酯、原矽酸四丙酯及鈦酸四丁酯，且購自DOW Corning公司(Midland, Michigan, U.S.A.)。1205底塗劑包含：丙二醇甲醚；甲苯；丁二醇乙酸酯；雙酚A、對-第三丁基苯酚、(氯甲基)環氧乙烷聚合物；及2-甲氧基丙醇；且購自DOW Corning公司(Midland, Michigan, U.S.A.)。1200 RTV透明底塗劑包含：輕質脂肪族石油溶劑石腦油；二甲苯；原矽酸四丙酯；鈦酸四丁酯；四(2-甲氧基乙氧基)矽烷；乙二醇甲醚；及乙苯；且購自DOW Corning公司(Midland, Michigan, U.S.A.)。

表1：懸浮劑、性質、應用及供應商之實例

黏合劑	材料性質	應用	供應商
聚(乙烯基醇)	分子量124,000 - 186,00	聚合物	Aldrich
聚乙烯基吡咯啶酮	分子量10,000	聚合物，凝膠	Aldrich
聚(環氧乙烷)	分子量約8,000,000	聚合物	Aldrich
聚(乙烯基醇-共-乙烯)	44莫耳%乙烯	聚合物	Aldrich
KBE-903	3-胺基丙基三乙氧基矽烷	底漆	ShinEtsu
Luvitec K30	30%溶液	聚合物，凝膠	BASF
Luvitec K90	20%溶液，布氏黏度(Brookfield viscosity) 10,000 - 40,000 mPa s	聚合物，凝膠	BASF
Luvitec VA64W	乙烯基吡咯啶酮乙酸乙烯酯共聚物	聚合物，凝膠	BASF
1200 RTV 透明底塗劑	含有：石腦油、原矽酸四丙酯、鈦酸四丁酯、乙二醇甲醚、四(2-甲氧基乙氧基)矽烷、乙苯	底漆	DowCorning
1205底塗劑	丙二醇甲醚、甲苯、丁二醇乙酸酯、雙酚A、對-第三-丁基苯酚、(氯甲基)環氧乙烷聚合物、2-甲氧基丙醇	底漆	DowCorning
P5200黏著促進劑	八甲基三矽氧烷、鈦酸四丁酯、原矽酸1-甲氧基異丙酯、原矽酸四丙酯、正丁醇	底漆	DowCorning
CF1-141矽底漆	含有：IPA	底漆	NuSil
Chemlok 607	含有：MeOH、EtOH	底漆	Lord
低分子量殼聚糖	布氏黏度20,000 cps	聚合物	Aldrich
中等分子量殼聚糖	布氏黏度200,000 cps	聚合物	Aldrich
聚(苯乙烯-無規乙烯)磺酸酯	存於1-丙醇中之5%聚合物溶液：苯乙烯，76重量%；磺化苯乙烯單元，32%-38%；乙烯基矽烷交聯劑<0.5%	凝膠	Aldrich
聚己內酯(PCL)	Mx 14,000；45,000；或80,000	糰粒	Aldrich

圖7繪示沈積有NaOCl鹽之聚矽氧發泡體(矩形聚矽氧發泡體塊(量測值為4英吋×3英吋×1.25英吋)之釋放曲線。曲線340顯示在60分鐘時間內500毫升(mL)生理食鹽水溶液中NaOCl莫耳濃度增加量，其對應於來自飽和聚矽氧發泡體之NaOCl鹽之累積釋放量；且曲線342顯示在同一段60分

鐘時間內發泡體釋放NaOCl之相應速率。此外，曲線344顯示在60分鐘時間內500 mL生理食鹽水溶液中NaOCl莫耳濃度增加量，其對應於來自不飽和聚矽氧發泡體之NaOCl鹽之累積釋放量，且曲線346顯示在同一段60分鐘時間內不飽和發泡體釋放NaOCl之相應速率。

圖8繪示沈積有PEO/NaOCl(囊封於包含聚環氧乙烷(PEO)之懸浮劑中之包含NaOCl之反應性試劑的顆粒)之聚矽氧發泡體(矩形聚矽氧發泡體塊，量測值為4英吋×3英吋×1.25英吋)之釋放曲線。更具體而言，曲線350顯示500 mL生理食鹽水溶液中NaOCl莫耳濃度增加量，其係由滴定法所量測；且曲線354顯示500 mL生理食鹽水溶液中對應於發泡體所釋放NaOCl之NaOCl莫耳濃度增加量，如藉由UV-可見光(UV-Vis)光譜所量測；如圖所示，二者均在60分鐘時間內測定。

圖9繪示PCL/$Ca(OCl)_2$(囊封於PCL中之$Ca(OCl)_2$)之釋放曲線。更具體而言，將7.2 g上文參照圖6C所述之PCL-1溶液放置於500 mL玻璃燒杯底部，並使其乾燥過夜。在流體蒸發後留下大約0.63 g PCL/$Ca(OCl)_2$。向燒杯中添加大約300 mL pH=4之生理食鹽水溶液，並以機械方式攪拌，將PCL/$Ca(OCl)_2$分散於鹽水中。然後自燒杯移出1 mL等份試樣(在介於1分鐘與1380分鐘間之不同時間間隔下)，用10 mL 0.1 NaOH稀釋(例如，以提高pH，以確保所有次氯酸均轉化為次氯酸根，全程藉由UV-Vis光譜量測)，並使用UV-Vis光譜評估，以測定次氯酸根ClO^-之莫耳濃度，且將結

果繪製成曲線(圖9)，估測PCL懸浮劑中$Ca(OCl)_2$之釋放型態。

圖10繪示釋放於2公升(L)鹽水溶液中之沈積有Luvitec® K90/NaOCl(囊封於包含Luvitec® K90之懸浮劑中之包含NaOCl之反應性試劑之顆粒)之聚矽氧發泡體之釋放曲線。更具體而言，圖10繪示沈積有Luvitec® K90/NaOCl(囊封於包含Luvitec® K90之懸浮劑中之包含NaOCl之反應性試劑)之聚矽氧發泡體(矩形聚矽氧發泡體塊，量測值為4英吋×3英吋×1.25英吋)之釋放曲線。更具體而言，曲線370顯示500 mL生理食鹽水溶液中NaOCl累積莫耳濃度增加量，如藉由滴定所量測；且曲線374顯示500 mL生理食鹽水溶液中對應於發泡體所釋放NaOCl之NaOCl累積莫耳濃度增加量，如藉由UV-可見(UV-Vis)光譜所量測；如圖所示，二者均在60分鐘時間段內。

圖11繪示沈積有PSES/NaOCl(囊封於包含PSES之懸浮劑中之包含NaOCl之反應性試劑)之聚矽氧發泡體在2公升(L)鹽水中之釋放曲線。PSES之詳細說明提供於上文表1中。更具體而言，圖11繪示沈積有PSES/NaOCl之矩形聚矽氧發泡體塊(量測值為4英吋×3英吋×1.25英吋)之釋放曲線。更具體而言，曲線390顯示500 mL生理食鹽水溶液中NaOCl莫耳濃度增加量，如藉由滴定所量測；且曲線394顯示500 mL生理食鹽水溶液中對應於發泡體所釋放NaOCl之NaOCl莫耳濃度增加量，其，如藉由UV-可見(UV-Vis)光譜所量測；如圖所示，二者均在60分鐘時間段內。

圖12A-12B繪示浸泡於次氯酸溶液中之不同發泡體之穩定性數據之圖表。圖12A圖解說明相對於溶液(初始為10 mM HOCl溶液)中之初始HOCl濃度，使用傷口治療系統(例如購自KCI之VAC滴注器件)穿過聚矽氧發泡體(曲線396)及穿過聚胺基甲酸酯發泡體(曲線398)之HOCl濃度隨時間之變化。如圖所示，聚胺基甲酸酯發泡體與HOCl反應使得溶液中HOCl濃度減小，而聚矽氧發泡體相對穩定，從而使得在12分鐘測試期內HOCl濃度保持相對恆定。對於圖12B而言，不同發泡體均在0.1%次氯酸(HOCl)溶液中浸泡12分鐘。曲線400-410顯示一些發泡體之HOCl濃度(例如，因與發泡體反應所產生之濃度波動)，從而使得濃度減小越大，發泡體越不穩定。曲線400顯示聚胺基甲酸酯發泡體之濃度隨時間之變化；曲線402顯示MF1-6535(聚矽氧發泡體)之濃度隨時間之變化；曲線404顯示MF1-8055(聚矽氧發泡體)之濃度隨時間之變化；曲線406顯示MF1-9575(聚矽氧發泡體)之濃度隨時間之變化；且曲線408顯示玻璃瓶中Virgin HOCl之濃度隨時間之變化，其用於對照(基線及比較)用途。如圖所示，聚胺基甲酸酯發泡體在次氯酸溶液中分解，而聚矽氧發泡體相對穩定。

圖13A-13E繪示圖解說明對不同發泡體實施測試以測定該等發泡體在次氯酸溶液中之穩定性或物理完整性的照片。圖13A繪示實驗裝置450，使其在5天時間段內穿過多次循環以用於評價針對圖11所評價之發泡體中之每一者之穩定性或物理完整性。裝置450在以下方面與圖1及3B中所

顯示傷口敷料18類似：裝置450包括經敷巾38覆蓋之發泡體傷口植入物454，並經由連接墊54a與流體源連通，並經由連接墊54b與真空源連通。裝置450之組態可用於PU發泡體及上文針對圖12B所提及聚矽氧發泡體中之每一者。在5天時間段內對該等發泡體中之每一者重複地連續啟動流體源及真空源以將0.1%次氯酸溶液遞送至該等發泡體中之每一者並去除。如圖13B-13D中所顯示，聚矽氧發泡體對暴露保持穩定。如圖13E中所顯示，聚胺基甲酸酯發泡體因氧化而塌縮並崩解。

圖14繪示在多個循環中不同時間之次氯酸根濃度的圖表，在該等循環中經由本發明傷口植入物中之一者滴注生理食鹽水溶液。對於所顯示圖表而言，將懸浮劑(或黏合劑)PCL(分子量80,000)與二氯甲烷(Dichloromethane)(DCM或二氯甲烷(methylene chloride))混合以形成10% w/v PCL/DCM溶液。然後將$Ca(OCl)_2$混入PCL/DCM溶液中以形成漿液($Ca(OCl)_2$通常不溶於DCM)。然後將體積為12.05立方英吋(in^3)之橢圓形聚矽氧發泡體塊放置於PCL/DCM/$Ca(OCl)_2$漿液中且交替壓縮及鬆開發泡體以將漿液吸入發泡體中，從而在發泡體中分散或加載0.63克次氯酸鈣。在發泡體實質上飽和後，使發泡體乾燥以使得DCM自發泡體實質上蒸發，從而留下經PCL懸浮(及/或經PCL囊封)且分散並沈積於發泡體中之$Ca(OCl)_2$。然後將傷口植入物放置於實驗裝置450中(圖13A)，並將實驗裝置450接合至購自KCI之VAC-滴注器件以供向/自實驗裝置中之傷口植入物遞送/去

除流體。然後將生理生理食鹽水溶液(0.9% NaCl)遞送至傷口植入物並將傷口植入物浸泡於生理食鹽水溶液中(例如，以使生理食鹽水溶液溶解一部分$Ca(OCl)_2$反應性試劑，以在實驗裝置450中釋放次氯酸根離子)。每一循環包括：啟動幫浦40秒以將生理食鹽水溶液遞送至傷口植入物，將傷口植入物在生理食鹽水溶液中浸泡14分鐘，在14分鐘浸泡期期間在不同時間段量測實驗裝置450中之次氯酸根濃度，及啟動真空源5分鐘以自傷口植入物中吸出至少一部分流體。將此順序重複5次(5次循環)。每次循環之次氯酸根濃度顯示於圖14中，其中左側條顯示進入浸泡期6分鐘時的次氯酸根濃度，且右側條顯示進入浸泡期12分鐘時的次氯酸根濃度。如圖所示，次氯酸根濃度隨著浸泡時間而增加，但經多次循環後降低。懸浮劑(或黏合劑)(例如，PCL)之組態可以允許控制釋放有效(例如，抗微生物上有效)劑量之反應性試劑，同時仍允許經多次循環後自傷口植入物沖刷掉實質上所有反應性試劑，藉此減小原本可因反應性試劑持續或集中存在而造成長期組織損傷之可能性。

圖15繪示概念性地圖解說明本發明製造傷口植入物之方法之實施例500的流程圖，該傷口植入物經測試獲得圖14之數據。在所顯示實施例中，該方法包含向含有已溶解黏合劑及/或囊封劑(例如，聚合物)之溶液中添加乾燥次氯酸鹽顆粒之步驟504，從而使得該溶液與次氯酸鹽形成漿液。次氯酸鈣(及其他次氯酸鹽)可自多種來源購得。舉例

而言，次氯酸鈣可購自Sigma-Aldrich、PPG Industries及Arch Chemicals公司。亦可購得具有一系列可用氯含量(例如，34% - 76%)之該等次氯酸鈣。在一些實施例中，次氯酸鹽之可用氯含量為50%或更多(例如，至少60%、至少70%或更多)。次氯酸鹽之其他實例定義為M(OCl)n，其中若M係K^+、Li^+或Na^+，則n=1，且其中若M係Mg^{2+}，則n=2。

在一些實施例中，該溶液包含聚合物(黏合劑及/或囊封劑)及可為聚合物之溶劑而非次氯酸鹽之溶劑的液體。舉例而言，在所顯示實施例中，該聚合物係PCL。在其他實施例中，該聚合物可為任一適宜之可生物相容(例如，可生物分解)非水溶性聚合物。舉例而言，在所顯示實施例中，該液體為非水性且包含二氯甲烷(Dichloromethane)(DCM或二氯甲烷(methylene chloride))。在其他實施例中，該液體包含該聚合物之不同非水性溶劑(例如，對於PCL而言，四氫呋喃(THF)或環己烷)。該液體中聚合物之濃度可(例如)介於5% w/v與10% w/v之間。舉例而言，對於下文所述某些實驗，7% w/v之濃度(在一些實施例中其可介於6%與8%之間)作用良好。在所顯示實施例中，方法500進一步包含自該漿液實質上去除該液體之步驟508，從而使得該等次氯酸鹽顆粒之至少一部分至少部分地經該聚合物囊封。舉例而言，可藉由乾燥(例如，在真空中及/或在周圍壓力下)去除該液體。在所顯示實施例中，所有「溶劑「均係指DCM，在步驟504中其亦稱為「非溶

劑」，此乃因DCM不為$Ca(OCl)_2$之溶劑(例如，次氯酸鈣通常不溶於DCM中)。

在一些實施例中，方法500包含藉由將該液體與該聚合物組合(以使該聚合物溶於該液體中)來形成該溶液之步驟512。在一些實施例中，方法500包含在向溶液中添加次氯酸鹽顆粒之前減小次氯酸鹽顆粒大小之步驟516，從而使得大多數該等次氯酸鹽顆粒之大小等於或低於目標大小。舉例而言，對於本揭示內容中所論述之某些聚矽氧發泡體而言，孔徑應使得180微米目標大小允許該等鹽顆粒在整個發泡體中充分分散。舉例而言，在市售$Ca(OCl)_2$之一些實施例中，平均粒徑或聚集體大小為大約1毫米(MM)，並藉由以下方式減小平均粒徑：向具有二氯甲烷(Dichloromethane)(DCM或二氯甲烷(methylene chloride))之漿液中安置次氯酸鹽顆粒(例如，糰粒)並使用高剪切混合器進行剪切(例如，在7000 rpm下持續5分鐘，在7000 rpm下持續7分鐘，在10000 rpm下持續7分鐘、及/或其他速度或持續時間)以使較大顆粒碎裂成較小顆粒。可針對本發明實施例之不同應用調節粒徑(例如，一組顆粒之目標大小)。舉例而言，在次氯酸鹽至少部分地經PCL囊封之傷口植入物中，較大鹽顆粒將通常比較小鹽顆粒溶解的更慢，且反之亦然。在所顯示實施例中，在減小粒徑之後自鹽去除溶劑(DCM)(或自溶劑去除鹽)(例如，可在將該等次氯酸鹽顆粒引入溶液中之前實施過濾，蒸發及/或以其他方式回收)。

在一些實施例中，在實質上去除該液體之步驟508之前，方法500包含在漿液中安置發泡體傷口植入物之步驟520，從而使得次氯酸鹽顆粒及聚合物分散於傷口植入物內。舉例而言，可在漿液存在下壓縮並釋放該發泡體一或多次，從而使得該發泡體膨脹時可將漿液吸入該發泡體之孔中。該發泡體可為在次氯酸根離子或次氯酸存在下(例如，至少在所論述實施例中所給出之濃度下)穩定(將不分解)之任一適宜開孔發泡體。適宜發泡體之實例包括密度在25 kg/m^3至150 kg/m^3範圍內之聚矽氧發泡體(例如，由Rogers公司製造之MagniFoam 6535、MagniFoam 8055及MagniFoam 9575)、聚乙烯醇(PVOH)及諸如此類。

在一些實施例中，可使用圖16之裝置524來完成步驟520。裝置524包括界定室532之主體528，改變室532大小以接受擬用於傷口植入物之發泡體塊。可將聚合物/溶劑/鹽漿液及該發泡體安置於室532中，並壓縮發泡體且使其膨脹以將漿液吸入發泡體之孔中(例如，可連續壓縮並使其膨脹數次)。在一些實施例中，在該室中使用貫穿其中(及/或形狀對應於該室)之具有開口的活塞(未顯示)來壓縮發泡體。可改變室532之大小以對應於單一傷口植入物，可改變室532之大小以對應於較大塊發泡體，在經漿液輸注後可自該較大塊發泡體切下多個傷口植入物。其他實施例可包括多個腔，每一腔皆對應於單一傷口植入物。舉例而言，圖14中所顯示數據係使用腔尺寸為l=4.5英吋×w=3.5英吋×h=2英吋之模型來獲得。儘管為簡便起見在圖16中未

顯示，但亦以0.5英吋之半徑對腔532之內角進行角隅填密(整圓)。對於其他大小的個別傷口植入物，可提供具有任何適宜尺寸(例如，l=3.5英吋×w=3.5英吋×h=2英吋)之腔。

在一些實施例中，將漿液分散於發泡體中，從而使得在去除溶劑且發泡體乾燥後，發泡體中次氯酸鹽之濃度介於0.03克/立方英吋(g/in^3)與0.2 g/in^3之間。舉例而言，為得到圖14及17之數據，使用4英吋×3英吋×1.25英吋橢圓形發泡體塊(體積為12.05立方英吋(in^3))，並經不同反覆次數將介於0.5克與2.0克間之次氯酸鈣輸注至發泡體中。可提高或降低每立方英吋發泡體之次氯酸根濃度以改變次氯酸根離子自發泡體釋放之曲線，且該濃度可隨不同發泡體及/或聚合物(黏合劑/囊封劑)而變。

現參照圖17，亦使用其他發泡體實施上文針對圖14所述之實驗，一種發泡體中輸注1克次氯酸鈣(D100，每一循環如左欄所示)，且一種發泡體中分散2克次氯酸鈣(D200，每一循環如右欄所示)。如中圖17所示，單一發泡體傷口植入物釋放足夠的次氯酸根離子以使液體在12次連續循環中之每一次中皆具有介於0.5 mM與18 mM間之次氯酸根離子濃度。如下文所另外論述，最小濃度甚為重要，此乃因測試確認次氯酸根離子濃度低達0.5 mM至0.7 mM時具有有效抗菌及抗微生物性質。對具有不同次氯酸根離子濃度之釋放水溶液之不同樣品實施額外測試以量測之抑菌圈(ZOI)及微生物之Log減少，如表2及3中所列示。表2列示在細菌暴露於溶液30秒及5分鐘保持時間(暴露持續時間)下

量測之單次循環之ZOI及Log減少數據。表3列示多次循環之ZOI及Log減少數據(每次循環包括引入次氯酸鹽溶液，及在開始下一循環之前去除溶液)。在ZOI實驗中，按指示使直徑為8毫米(mm)且高度為5 mm之發泡體圓盤每一者浸滿次氯酸根離子溶液。表3亦列示以log形式(10^X，其中X列示於表2中)計之初始微生物計數、以微生物計數計之Log減少、及以mm計之ZOI。對於表3數據而言，溶液中次氯酸根離子之初始濃度(1x)係5.7 mM次氯酸根離子，其對應於0.041% w/v $Ca(OCl)^2$。在Log減少實驗中，每次循環微生物均暴露於相應濃度的溶液30秒。觀察到第五(5)次循環即便處於最低濃度(0.7 mM)，仍可殺死實質上所有存在之微生物。表3中之黑體詞條指示實質上所有微生物均被殺死。在下文表6中所列示之生物膜清除循環中，用微生物培養探針並培育以允許在探針上形成生物膜。然後將探針暴露於具有不同濃度次氯酸鈣溶液之溶液並進行多次循環，其中每一循環包括將探針暴露於溶液5分鐘持續時間。

表2：OCl^-溶液之ZOI及Log減少數據

HOCl/OCl- mM	ΔLog - MRSA		ΔLog -念珠球菌(C. alb.)		ZOI，D以mm計	
	30秒	5分鐘	30秒	5分鐘	MRSA	念珠球菌
15.7	> 6.93	> 7.13	3.50	> 7.18	13.0	44.3
10.7	> 6.93	> 7.13	7.18	> 7.18	13.0	45.7
4.0	5.52	> 7.13	3.94	> 7.18	0.0	34.3
3.1	3.55	> 7.13	3.08	> 7.18	0.0	22.0
1.9	2.93	4.09	2.94	3.77	0.0	24.3
0.8	2.96	2.99	2.87	> 7.18	0.0	15.0
微生物計數	7.93	8.13	8.18	8.18	---	---

表3：OCl^-溶液之ZOI及Log減少數據

樣品稀釋液	綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa) ATCC 27853			金黃色葡萄球菌ATCC 10832			金黃色葡萄球菌 USA 400 (MRSA)		
	1次循環	3次循環	5次循環	1次循環	3次循環	5次循環	1次循環	3次循環	5次循環
1x	-0.16	**5.87**	**5.83**	**3.21**	**2.82**	**2.66**	**4.15**	**3.63**	**3.91**
2x	-0.98	**5.87**	**5.83**	**3.21**	**2.82**	**2.66**	**4.15**	**3.63**	**3.91**
4x	-0.48	3.92	**5.83**	**3.21**	**2.82**	**2.66**	**4.15**	**3.63**	**3.91**
8x	-1.11	1.26	5.39	**3.21**	**2.82**	**2.66**	**4.15**	**3.63**	**3.91**

如表2及表3中數據所闡釋，在1次、3次及5次循環中之每一者下溶液(例如，當將水溶液添加至經浸漬發泡體中時由次氯酸根離子釋放形成之溶液)中次氯酸根離子對綠膿桿菌ATCC 27853、金黃色葡萄球菌ATCC 10832及金黃色葡萄球菌USA 400 (MRSA)中每一者之最小抑制濃度(MIC)、最小殺菌濃度(MBC)及最小生物膜清除濃度(MBEC)列示於表4、5及6中。水中0.0051% w/v $Ca(OCl)_2$對應於水中0.7 mM次氯酸根離子。

表4：最小抑制濃度(MIC)(% w/v)

細菌	1次循環	3次循環	5次循環
綠膿桿菌 ATCC 27853	<0.005%	<0.005%	<0.005%
金黃色葡萄球菌ATCC 10832	<0.005%	<0.005%	<0.005%
金黃色葡萄球菌 USA 400 (MRSA)	<0.005%	<0.005%	<0.005%

表5：最小殺菌濃度(MBC)(% w/v)

細菌	1次循環	3次循環	5次循環
綠膿桿菌 ATCC 27853	<0.005%	<0.005%	<0.005%
金黃色葡萄球菌ATCC 10832	<0.005%	<0.005%	<0.005%
金黃色葡萄球菌 USA 400 (MRSA)	<0.005%	<0.005%	<0.005%

表6：最小生物膜清除濃度(MBEC)(% w/v)

細菌	1次循環	3次循環	5次循環
綠膿桿菌 ATCC 27853	> 0.041%	0.021%	0.041%
金黃色葡萄球菌ATCC 10832	<0.005%	<0.005%	<0.005%
金黃色葡萄球菌 USA 400 (MRSA)	<0.005%	<0.005%	<0.005%

在替代實施例(未顯示)中，聚合物(PCL)/鹽($Ca(OCl)_2$)漿液可形成於替代遞送結構中或添加至其中(例如，代替在發泡體中分散)。舉例而言，可部分地去除液體(例如，二氯甲烷)，並可排出漿液或以其他方式使其形成(例如，澆注)於具有經囊封次氯酸鹽之片材或纖維中，次氯酸鹽可與水反應以釋放次氯酸根離子及/或次氯酸。可改變該等片材大小以用於傷口敷料，並用作傷口敷料(例如，在與彼等上文所述者類似之系統及方法中)。可將該等纖維編織成可用作傷口敷料之墊片或片材(例如，在與彼等上文所述者類似之系統及方法中)。在其他實施例中，可將漿液沈積於除發泡體以外之基板上。舉例而言，可將漿液噴射或「印刷」(例如，使用已知噴射或印刷器件)於傷口敷料或其他醫療器件上(例如，其組態係面向傷口之敷巾38之側面上)。

圖18繪示本發明傷口植入物34a中之一者之替代實施例，其包含：惰性發泡體層600，其沈積有反應性試劑(例如，包含如上文針對傷口植入物34所述之材料及/或組份中之任一者(例如懸浮劑))；及第二開孔發泡體層604，其接合至第一層600且未接合至(未沈積有)反應性試劑。與上

文對傷口植入物34之說明一致，第一開孔發泡體600之組態係在反應性試劑存在下呈惰性。此外，在所顯示實施例中，發泡體600形成傷口植入物34a之第一層，且發泡體604形成傷口植入物34a之第二層。

現參照圖19(裝置700之側面剖視圖)，其顯示製備本發明傷口植入物(例如，傷口植入物34)之一些實施例。裝置700包含殼體704、下部過濾器708、儲存器區域712、發泡體區域716、上部過濾器720、及真空歧管724。過濾器708、712接合至殼體704，且其組態係允許空氣穿過過濾器708、712，並防止反應性試劑顆粒穿過過濾器708、712。儲存器區域712之組態係可接受及/或填充有本揭示內容中所論述之反應性試劑及/或懸浮劑中之任一者之顆粒(例如，預定量或體積的顆粒或粉末)。發泡體區域716之組態係可接受本揭示內容所論述之發泡體(例如，聚矽氧或其他惰性發泡體)中之任一者之塊618。在將反應性試劑(及/或懸浮劑)安置於儲存器區域712中後，將發泡體718安置於發泡體區域716中，可將頂部過濾器720接合至殼體704以實質上密封儲存器區域712及發泡體區域716。本發明形成傷口植入物之方法之一些實施例包含：將負壓施加至開孔發泡體(例如，718)(例如，經由真空歧管714)以將顆粒(例如，反應性試劑顆粒)吸入該發泡體中，從而使得該等顆粒變分散而遍及該發泡體之至少一部分中。

在所顯示實施例中，發泡體718具有第一側面(毗鄰頂部過濾器720)及第二側面(毗鄰儲存器區域712)，且本發明方

法之一些實施例進一步包含：在過濾器(例如，頂部過濾器720)與顆粒儲存器(例如，儲存器區域712)之間安置發泡體，其中頂部過濾器720之組態係實質上防止顆粒(反應性試劑及/或懸浮劑顆粒)穿過頂部過濾器720。在該等實施例中，施加負壓可包含：將負壓施加至過濾器(頂部過濾器720)，從而使得將該等顆粒(反應性試劑及/或懸浮劑顆粒)自儲存器(儲存器區域712)吸入發泡體(例如，718)中，但防止該等顆粒穿過過濾器(頂部過濾器720)。除上文所述之反應性試劑以外，在本發明形成傷口植入物之方法之一些實施例中，該等顆粒包含金屬(例如，銀)，從而使得將銀顆粒吸入發泡體中。該等形成本發明傷口植入物之方法允許不將發泡體浸泡於液體溶液中並乾燥發泡體以使固體試劑留在發泡體中即使反應性試劑加載、分散及/或沈積在發泡體中。與先前方法相比，本發明真空加載方法更有效且可直接用固體顆粒(例如，粉末)「裝填」發泡體。在一些實施例中，本發明傷口植入物之組態為安置在底側面(毗鄰儲存器區域612之側面)毗鄰傷口處，從而使得在引入流體時該流體可引導顆粒，該引導方向與將顆粒吸入發泡體中之方向相反。

在本發明傷口植入物之一些實施例中，將發泡體以潤濕狀態封裝而非將乾燥反應性試劑分散於發泡體中，其中該發泡體含有含反應性試劑之液體。舉例而言，白色發泡體係聚乙烯醇(PVOH)開孔發泡體傷口植入物，其當前可自KCI U.S.A.公司購得，當發泡體含有水時，通常將其包裝

於防潮箔袋中以防止水蒸發。在一些實施例中，本發明傷口植入物包含含有液體溶液之發泡體，該液體溶液包含抗微生物劑(例如，聚己縮胍)。在一些實施例中，本發明傷口植入物包含容器，其密封傷口植入物且其組態係防止溶液自傷口植入物蒸發。

現參照圖20(分解透視圖)其顯示本發明傷口植入物之另一實施例34b。在所顯示實施例中，傷口植入物34b 包含開孔發泡體750，其組態為安置於患者(例如，30)傷口(例如，26)與接合至該患者皮膚(例如，46)之敷巾(例如，38)之間，從而使得敷巾在傷口與敷巾之間形成空間(例如，50)。發泡體750具有上側面754及其組態係面對傷口之下側面758。在所顯示實施例中，將發泡體750包含複數個顆粒A，其分散於發泡體750內；及第二金屬B，其接合至(例如，塗覆於其上)該發泡體下側面758。此外，發泡體750之組態係可引入流體，以在第一金屬A與第二金屬B之間產生微電流(例如，從而使得在將流體引入該發泡體中後，在金屬A與金屬B之間產生微電流)。此外，在所顯示實施例中，將第一金屬A之顆粒分散於發泡體750中，從而使得若流體穿過發泡體，則第一金屬A之至少某一部分將離開發泡體。在一些實施例中，第一金屬A及第一金屬B包含陽極及陰極材料。舉例而言，在一些實施例中，金屬A包含陽極金屬且金屬B包含陰極金屬。再舉例而言，在一些實施例中，金屬A包含陰極金屬，且金屬B包含陽極金屬。在一些實施例中，第一金屬A包含銀。在一些實施

例中，第二金屬B包含鋅。

在所顯示實施例中，傷口植入物34b進一步包含：可滲透層(例如，網篩)762，其接合至發泡體750下側面758；其中第二金屬B接合至可滲透層762。此外，在所顯示實施例中，傷口植入物34b之組態在於若流體(例如，水、生理食鹽水等)自上側面754穿過發泡體750流至下側面758，則讓至少一部分第一金屬A經由下側面758且穿過可滲透層762離開發泡體750(例如，以到達傷口表面42)。舉例而言，傷口植入物34b之組態在於若傷口植入物34b之安置使得可滲透層762與傷口26(例如，傷口表面42)接觸且流體自上側面754穿過發泡體750流至下側面758，則讓至少一部分第一金屬A經由可滲透層762離開發泡體，且在第一金屬A與接合至可滲透層762之第二金屬B之間產生微電流。

因此，傷口植入物34b可經組態及/或用於向傷口提供微電流，例如，以刺激細胞外基質(ECM)、生長因子、細胞及組織之活性以增強組織再生及傷口癒合過程。此外，該等微電流可使微生物及相關生物膜更易受患者免疫系統及/或抗生素或抗菌藥之侵襲及破壞。舉例而言，第一金屬A(尤其移動至傷口表面之游離金屬A)及第二金屬B可充當電極(例如，ΔV為約1伏特)以在傷口床內產生微電流。

本文所述器件、系統及方法之各種闡釋性實施例並非意欲受限於所揭示之特定形式。相反，其包括屬於申請專利範疇內之所有修改及改變。除非在所給申請專利範圍中分別使用片語「構件用於」或「步驟用於」明確敘述此一限

制，否則該等申請專利範圍並非意欲包括且不應理解為包括構件附加功能或步驟附加功能限制。

應理解，上文所述益處及優點可涉及一個實施例或可涉及一些實施例。應進一步理解，除非另有說明，否則提及「一個」物品時係指該等物品中之一者或多者。本文所述方法之步驟可以任一適宜順序實施，或視需要同時實施。

視需要，可將上文所述實例中任一者之態樣與所述其他實例中任一者之態樣組合以形成具有相當或不同性質且解決相同或不同問題之其他實例。應理解，實施例之以上說明僅以實例方式給出且熟習此項技術者可做出各種修改。以上說明書、實例及數據提供結構及實例性實施例使用之完整說明。儘管上文已在某一具體程度上或參照一或多個個別實施例闡述各實施例，但熟習此項技術者可對所揭示實施例作出眾多改變，此不背離本發明之精神及範疇。

【圖式簡單說明】

圖1繪示具有本發明傷口植入物中之一者並接合至傷口部位及傷口治療裝置之本發明傷口敷料之側視圖。

圖2繪示圖1傷口植入物之放大側視圖。

圖3A繪示傷口治療裝置之一個實施例的示意性方塊圖，該裝置可包含本發明傷口敷料及/或傷口植入物及/或與其接合及/或與其一起使用。

圖3B繪示本發明傷口敷料中接合至傷口之一者之經放大剖視圖。

圖4繪示適用於本發明傷口植入物之一些實施例之聚矽

氧發泡體之照片。

圖5繪示沈積有$Ca(OCl)_2$鹽之聚矽氧發泡體之照片。

圖6A-6C圖解說明本發明傷口植入物之各種組份之某些特徵。

圖7繪示沈積有NaOCl鹽之聚矽氧發泡體之釋放曲線。

圖8繪示沈積有PEO/NaOCl之聚矽氧發泡體之釋放曲線。

圖9繪示沈積有PCL/$Ca(OCl)_2$之聚矽氧發泡體之釋放曲線。

圖10繪示沈積有Luvitec® K90/NaOCl之發泡體之釋放曲線。

圖11繪示沈積有PSES/NaOCl之發泡體之釋放曲線。

圖12A及12B繪示不同發泡體中次氯酸溶液之穩定性數據之圖表。

圖13A-13E繪示圖解說明對不同發泡體實施測試以測定發泡體與次氯酸溶液接觸時之穩定性的照片。

圖14繪示多個循環中之次氯酸根濃度(在不同時間)的圖表，在每一循環中於兩個不同保持時間經由本發明傷口植入物中之一者滴注生理食鹽水溶液。

圖15繪示本發明方法中之一者之流程圖。

圖16繪示適用於本發明方法之某些實施例之殼體。

圖17繪示傷口植入物中兩種不同濃度之次氯酸鈣經多次連續循環後次氯酸根濃度之圖表。

圖18繪示本發明傷口植入物中之一者之替代實施例。

圖19繪示用於製備本發明傷口植入物之一些實施例之裝置之側面剖視圖。

圖20繪示本發明傷口植入物之另一實施例之分解透視圖。

【主要元件符號說明】

10	傷口治療系統
14	傷口治療裝置
18	傷口敷料
22	導管
26	傷口
28	微生物
30	患者
34	傷口植入物
34b	傷口植入物
38	敷巾
42	傷口表面
46	皮膚
50	空間
54	傷口敷料連接墊
54a	連接墊
54b	連接墊
100	上側面
104	下側面
108	橫側面

112	橫側面
116	內部體積
200	真空源
204	罐
208	導管
212	壓力感測器
216	第一壓力轉換器
220	導管
224	T形配件
228	第二壓力轉換器
232	導管
236	壓力釋放閥
240	導管
244	過濾器
248	流體源
252	導管
256	T形配件
300	聚矽氧發泡體
304	$Ca(OCl)_2$鹽顆粒
454	發泡體傷口植入物
524	裝置
528	主體
532	室
600	第一開孔發泡體/惰性發泡體層

604	第二開孔發泡體層
700	裝置
704	殼體
708	下部過濾器
712	儲存器區域
716	發泡體區域
718	發泡體
720	上部過濾器
750	開孔發泡體
754	上側面
758	下側面
762	可滲透層

201201874

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：100112841

※ 申請日：100.4.13　　※IPC 分類：A61M 35/00 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)
A61K 33/20 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

具反應性成分之組合物與傷口敷料、裝置及方法

COMPOSITIONS WITH REACTIVE INGREDIENTS, AND WOUND DRESSINGS, APPARATUSES, AND METHODS

二、中文發明摘要：

本發明係關於包含實質上乾燥之反應性試劑之傷口敷料及傷口植入物、形成包含乾燥反應性試劑之傷口植入物之方法、及傷口治療方法。

三、英文發明摘要：

Wound dressings and wound inserts comprising substantially dry reactive agents, methods of forming wound inserts comprising dry reactive agents, and wound-treatment methods.

七、申請專利範圍：

1. 一種傷口植入物，其包含：

開孔發泡體，其組態為安置在患者傷口與接合至該傷口毗鄰皮膚之敷巾之間；及

反應性試劑，其安置於該發泡體內，且其組態係在不存在活化流體時呈惰性且在活化流體存在下展示抗微生物性質；

其中該反應性試劑之組態係與水反應，以釋放次氯酸根離子及/或形成次氯酸。

2. 如請求項1之傷口植入物，其中該反應性試劑包含定義為M(OCl)n之次氯酸鹽，其中若M係K^+、Li^+或Na^+，則n=1，且其中若M係Ca^{2+}或Mg^{2+}，則n=2。

3. 如請求項1之傷口植入物，其進一步包含：

可生物相容懸浮劑，其將該反應性試劑接合至該發泡體且視情況至少部分地囊封該反應性試劑。

4. 如請求項3之傷口植入物，其中該懸浮劑包含聚己內酯(PCL)。

5. 如請求項3之傷口植入物，其中該傷口植入物之組態係在一定體積活化液體存在下釋放次氯酸根離子，從而使得在釋放後，該體積之活化液體將具有介於0.7毫莫耳濃度(mM)與20 mM間之次氯酸根離子濃度。

6. 如請求項5之傷口植入物，其中該傷口植入物之組態係在三個或更多個連續體積中每一者之活化液體存在下釋放次氯酸根離子，從而使得在釋放後，每一連續體積活

化液體將具有介於0.7毫莫耳濃度(mM)與20 mM間之次氯酸根離子濃度。

7. 如請求項3之傷口植入物，其中該發泡體包含聚矽氧。

8. 如請求項3之傷口植入物，其進一步包含：

第二開孔發泡體，其未接合至該反應性試劑；

其中該第一開孔發泡體之組態係在該反應性試劑存在下呈惰性，並形成該傷口植入物之第一層；且

其中該第二開孔發泡體形成該傷口植入物之第二層，並接合至該第一開孔發泡體。

9. 一種傷口敷料，其包含：

如請求項3之傷口植入物；

敷巾，其組態係接合至毗鄰患者傷口之皮膚。

10. 一種傷口治療裝置，其包含：

如請求項9之傷口敷料；

流體源，其組態係接合至該傷口敷料，從而使得該流體源可啟動遞送流體至該傷口敷料。

11. 如請求項10之裝置，其進一步包含：

真空源，其組態係接合至該傷口敷料，從而使得該真空源可啟動施加負壓至該傷口敷料。

12. 一種方法，其包含：

將次氯酸鹽顆粒添加至溶液中，從而使得該溶液與次氯酸鹽形成漿液，該溶液包含聚合物及作為該聚合物之溶劑而非該次氯酸鹽之溶劑的液體；

實質上自該漿液去除該液體，從而使得至少一部分該

等次氯酸鹽顆粒至少部分被該聚合物囊封。

13. 如請求項12之方法，其中該次氯酸鹽定義為M(OCl)n，其中若M係K^+、Li^+或Na^+，則n=1，且其中若M係Ca^{2+}或Mg^{2+}，則n=2。

14. 如請求項13之方法，其中該次氯酸鹽定義為$Ca(OCl)_2$。

15. 如請求項12之方法，其中該聚合物可生物相容且視情況可生物分解。

16. 如請求項15之方法，其中該聚合物不為水溶性。

17. 如請求項16之方法，其中該聚合物包含聚己內酯(PCL)。

18. 如請求項13之方法，其中該溶劑為非水性。

19. 如請求項18之方法，其中該溶劑包含二氯甲烷(Dichloromethane)(DCM或二氯甲烷(methylene chloride))、四氫呋喃(THF)或環己烷中之至少一者。

20. 如請求項12之方法，其進一步包含：

在實質上去除該液體之前，將發泡體安置於該漿液中，從而使得次氯酸鹽顆粒及聚合物分散於該發泡體內。

21. 如請求項20之方法，其進一步包含：

在將該等次氯酸鹽顆粒添加至該溶液中之前，減小該等次氯酸鹽顆粒之大小，從而使得大多數該等次氯酸鹽顆粒之大小等於或低於目標大小。

22. 如請求項21之方法，其中該目標大小係180微米。

八、圖式：

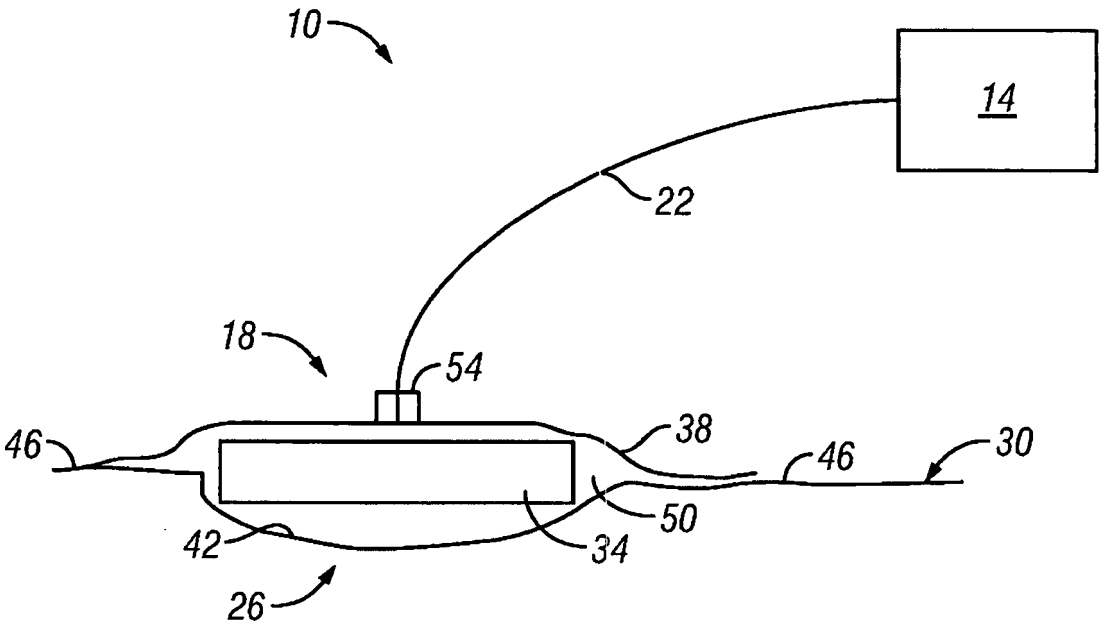


圖 1

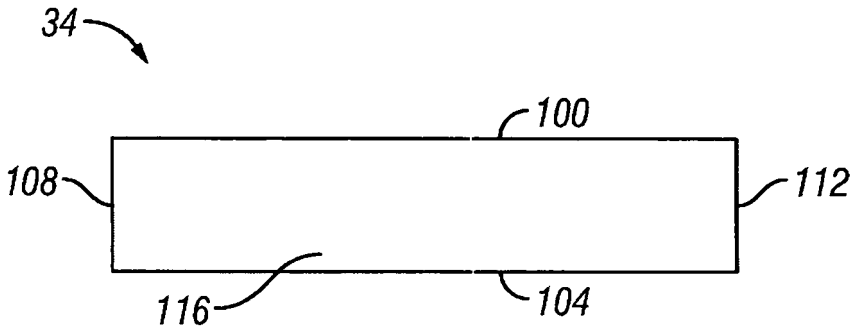


圖 2

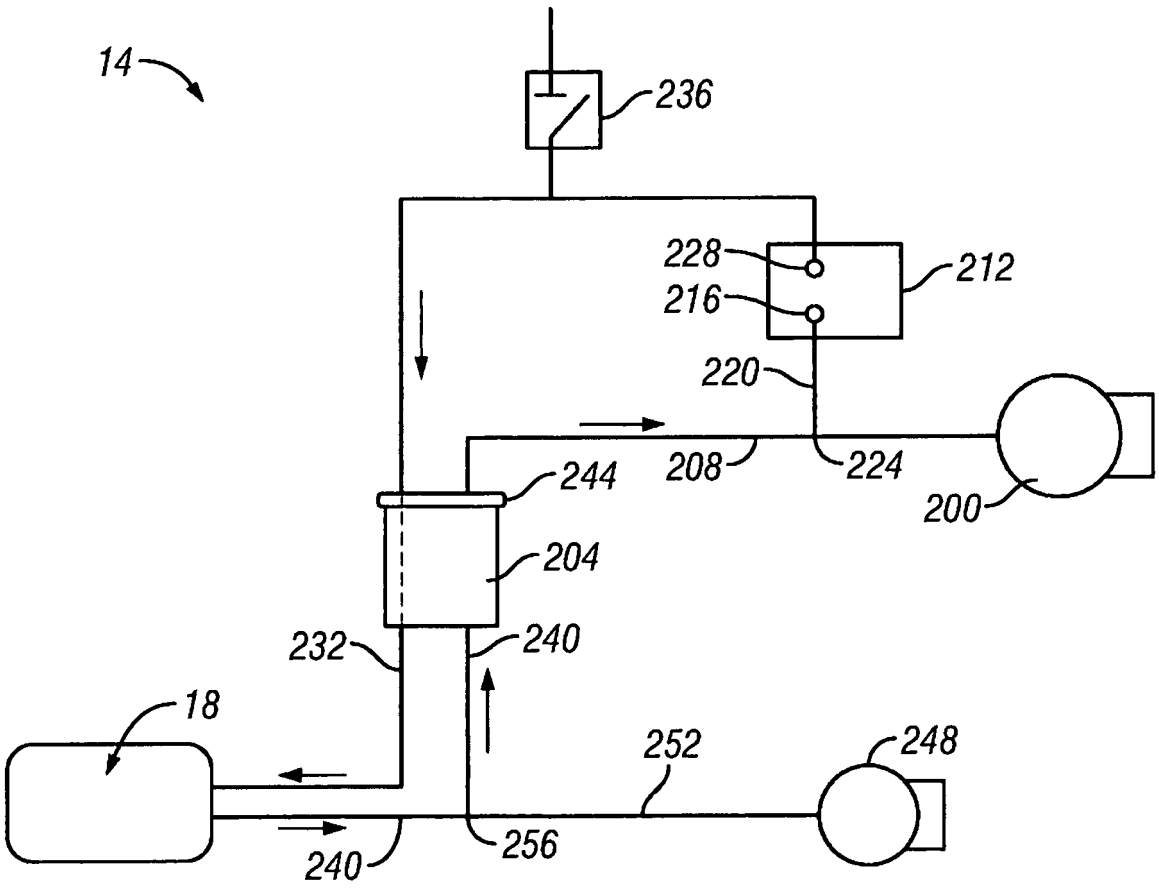

14
236
228
216
212
220
208
224
244
200
204
232
240
18
252
248
240
256

圖 3A

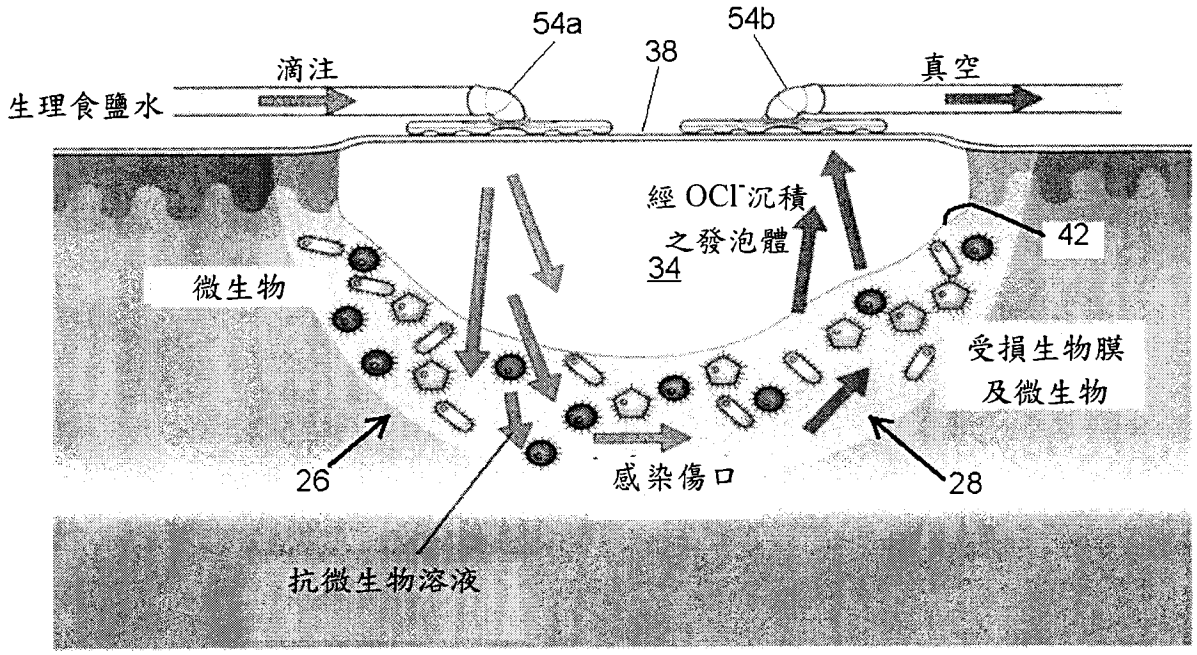

54a
54b
38
滴注
真空
生理食鹽水
經 OCl⁻沉積
之發泡體
34
42
微生物
受損生物膜
及微生物
26
感染傷口
28
抗微生物溶液

圖 3B

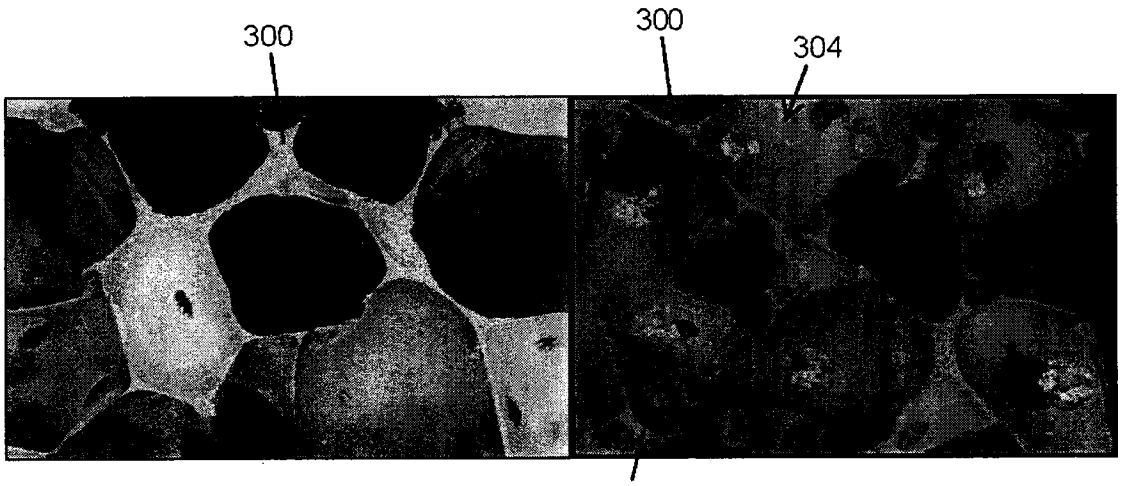

300
304
304

圖 4　　圖 5

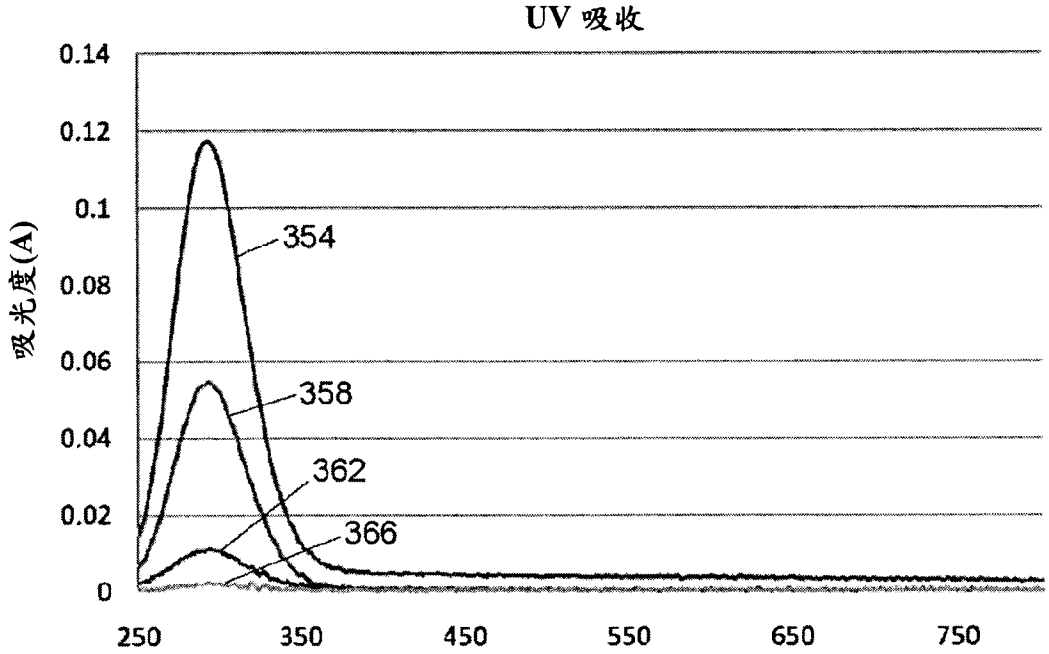

UV 吸收
吸光度(A)
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
354
358
362
366
250
350
450
550
650
750

圖 6A

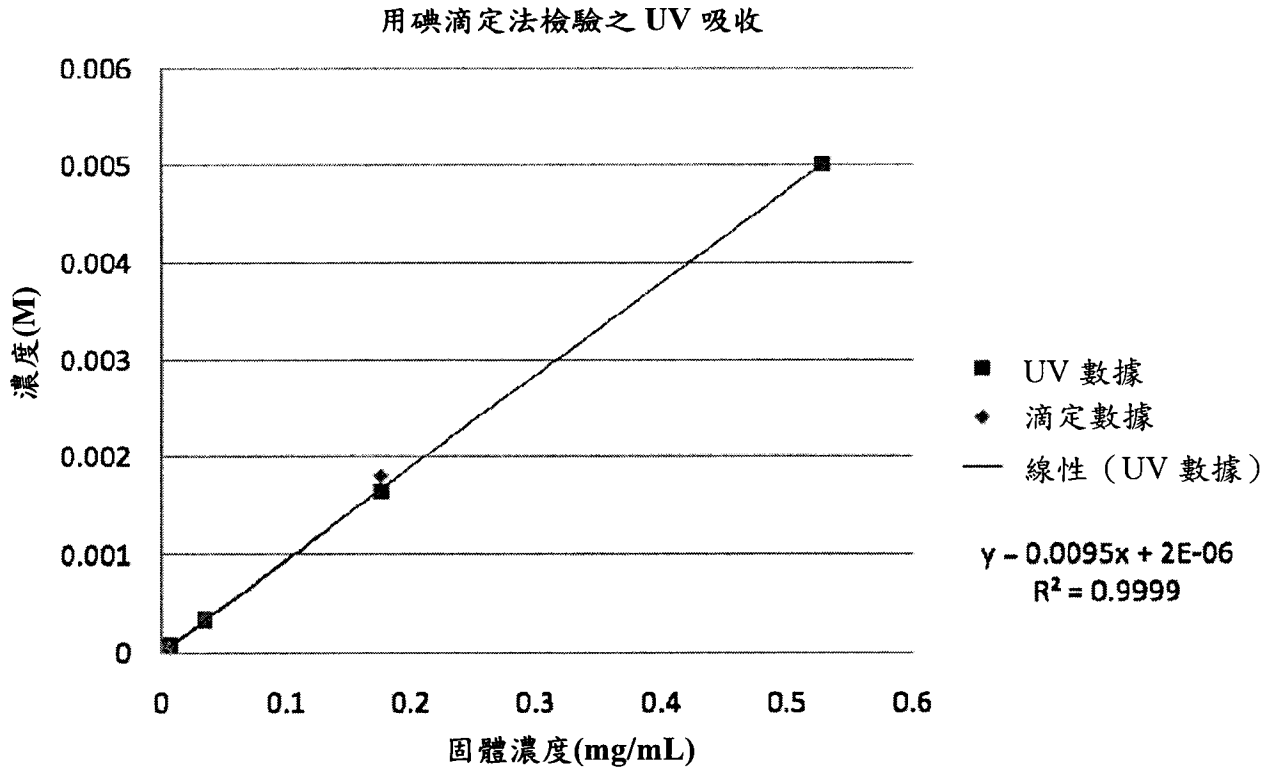

用碘滴定法檢驗之 UV 吸收
濃度(M)
0.006
0.005
0.004
0.003
0.002
0.001
0
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
固體濃度(mg/mL)
UV 數據
滴定數據
線性（UV 數據）
y = 0.0095x + 2E-06
R² = 0.9999

圖 6B

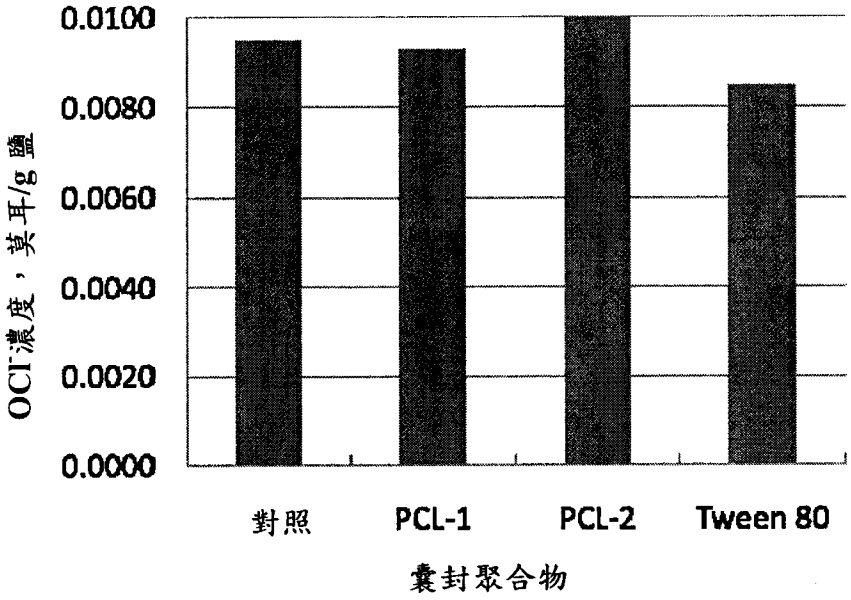

0.0100
0.0080
0.0060
0.0040
0.0020
0.0000
OCl⁻濃度，莫耳/g 鹽
對照
PCL-1
PCL-2
Tween 80
囊封聚合物

圖 6C

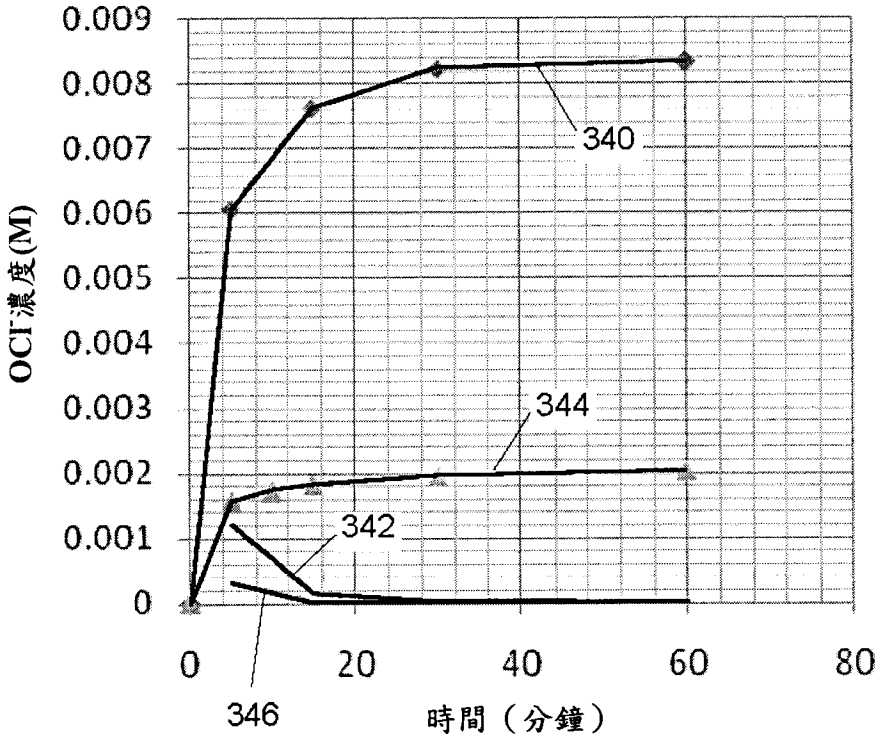

0.009
0.008
0.007
0.006
0.005
0.004
0.003
0.002
0.001
0
OCl⁻濃度(M)
340
344
342
346
0
20
40
60
80
時間（分鐘）

圖 7

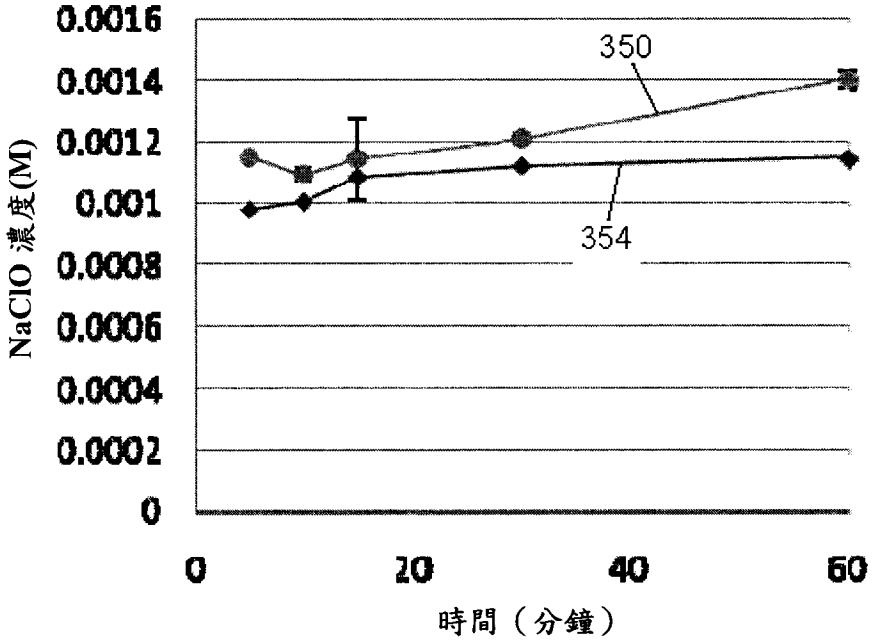

0.0016
0.0014
0.0012
0.001
0.0008
0.0006
0.0004
0.0002
0
NaClO 濃度(M)
350
354
0
20
40
60
時間（分鐘）

圖 8

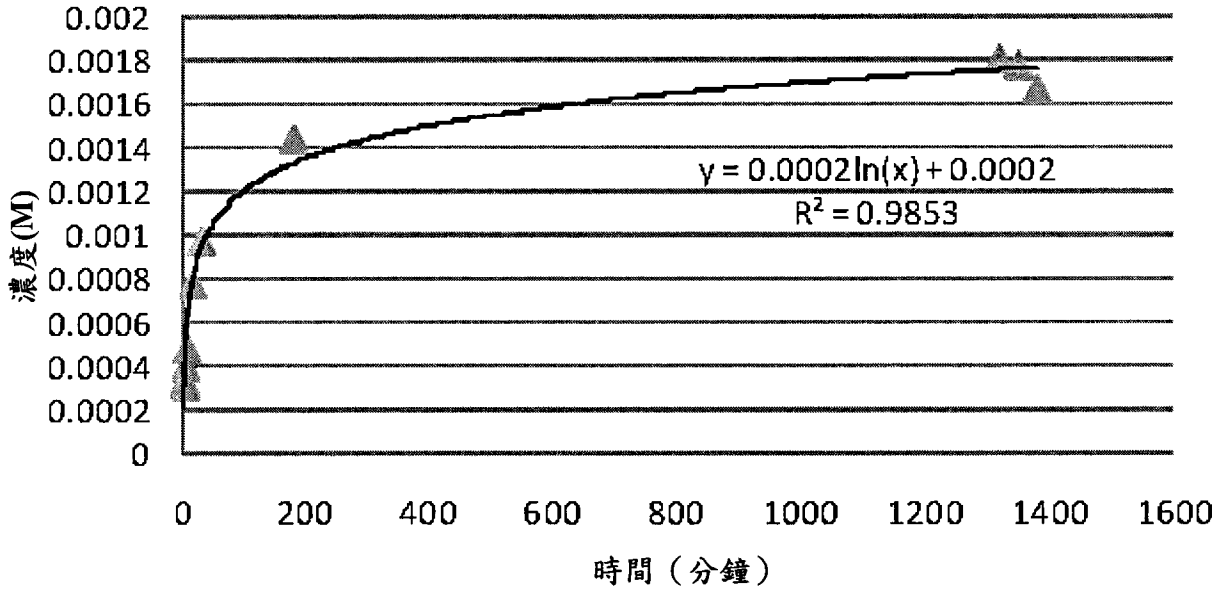

0.002
0.0018
0.0016
0.0014
0.0012
0.001
0.0008
0.0006
0.0004
0.0002
0
濃度(M)
y = 0.0002ln(x) + 0.0002
R² = 0.9853
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
時間（分鐘）

圖 9

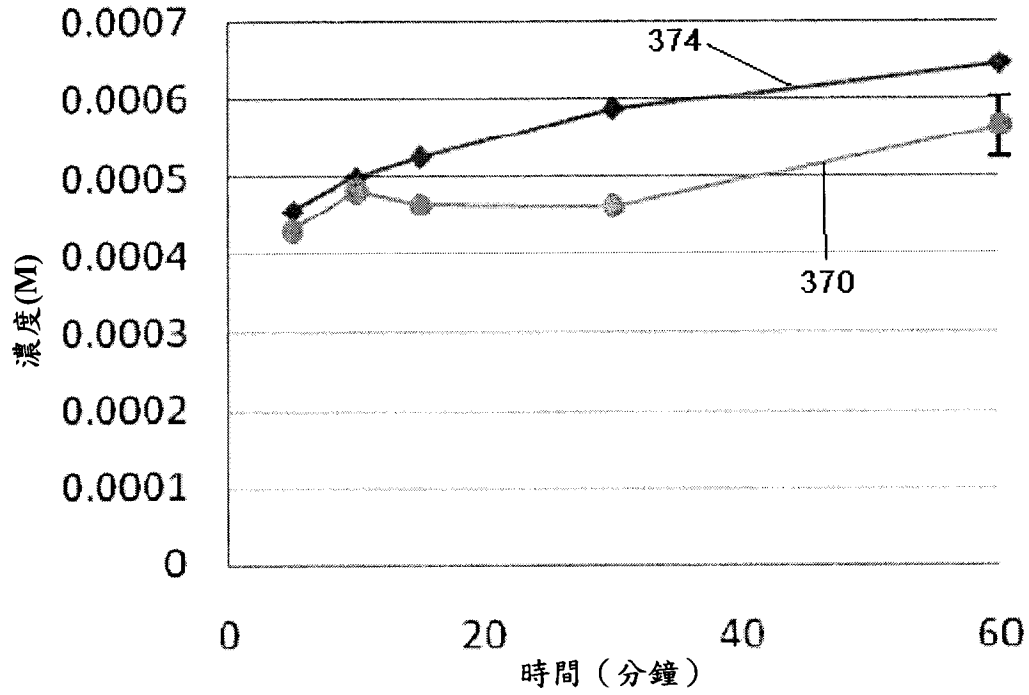

0.0007
0.0006
0.0005
0.0004
0.0003
0.0002
0.0001
0
濃度(M)
374
370
0
20
40
60
時間（分鐘）

圖 10

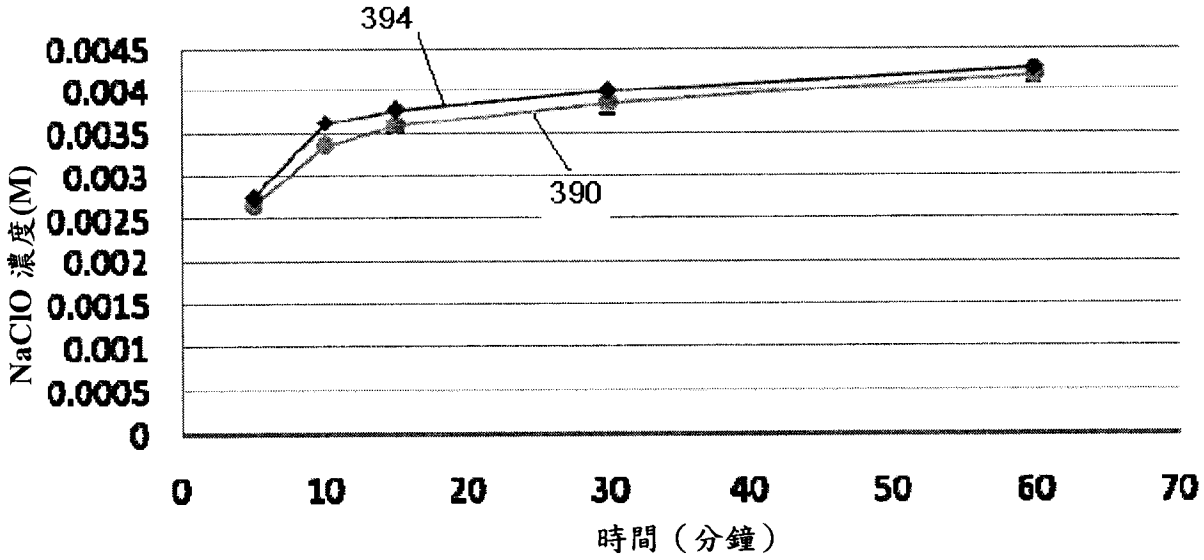

394
390
0.0045
0.004
0.0035
0.003
0.0025
0.002
0.0015
0.001
0.0005
0
NaClO 濃度(M)
0
10
20
30
40
50
60
70
時間（分鐘）

圖 11

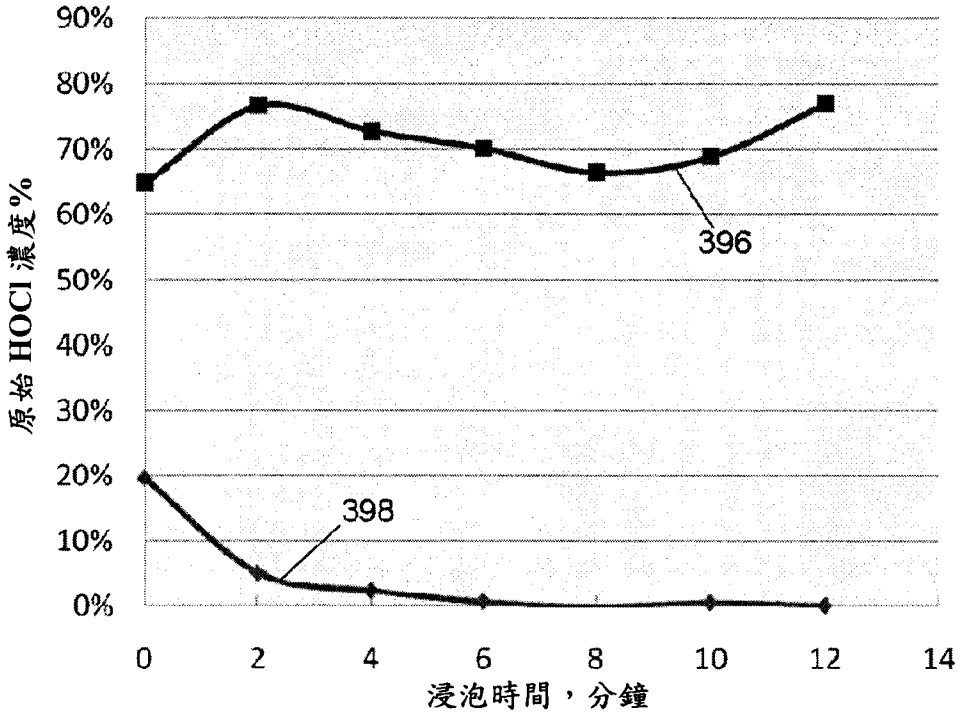

90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
原始 HOCl 濃度%
396
398
0
2
4
6
8
10
12
14
浸泡時間，分鐘

圖 12A

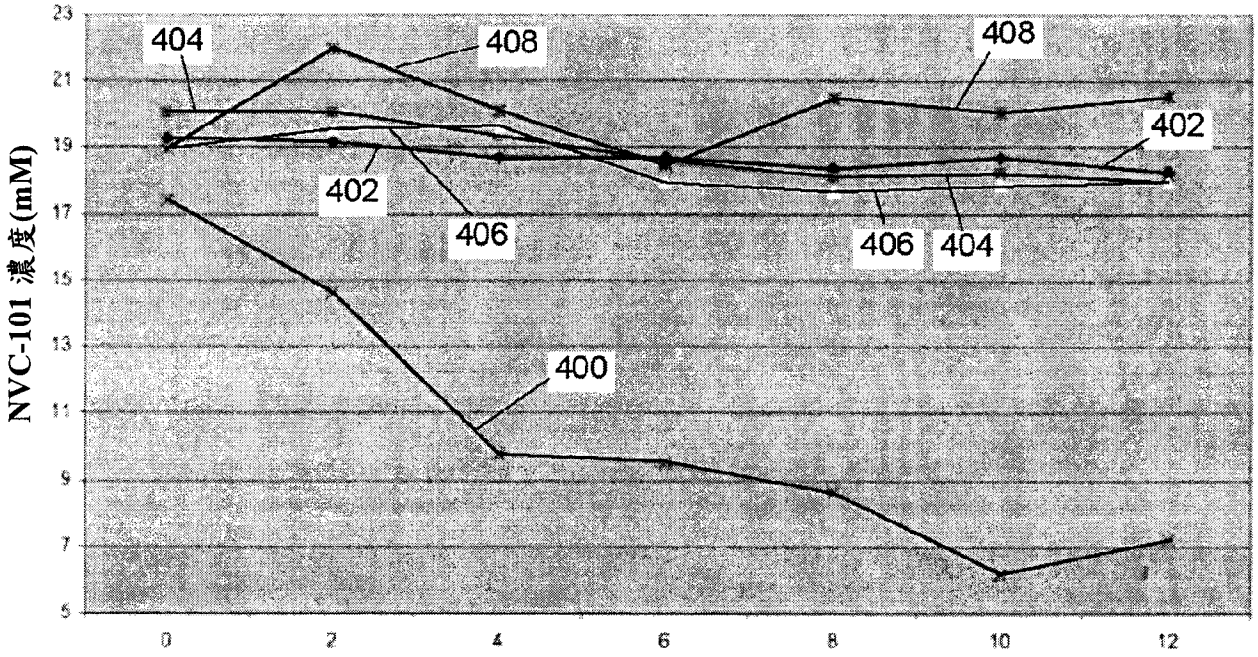
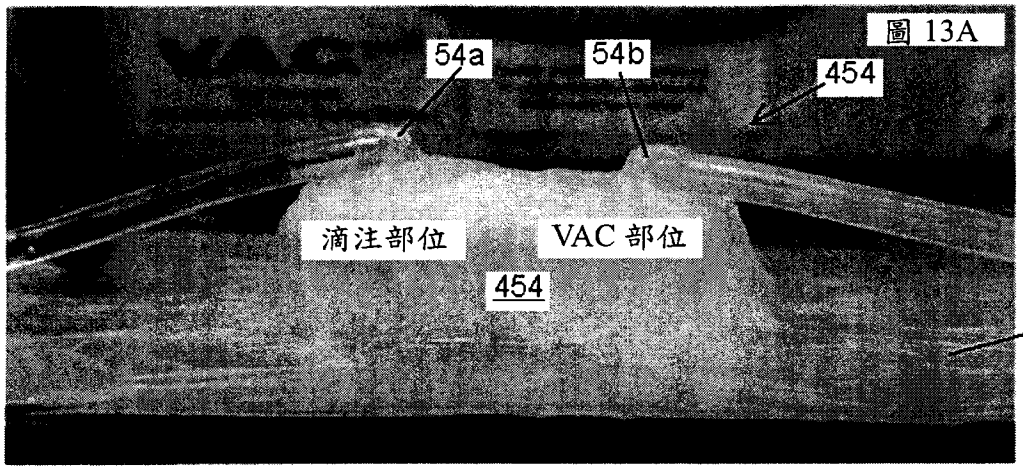
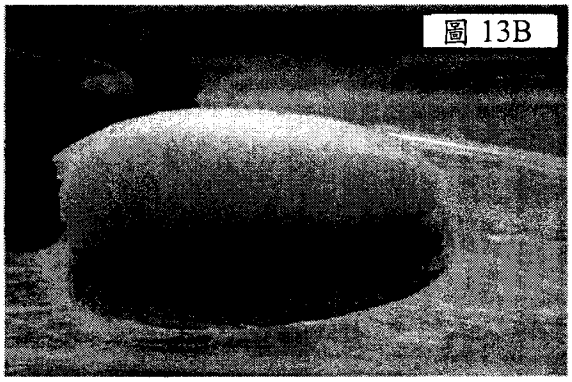
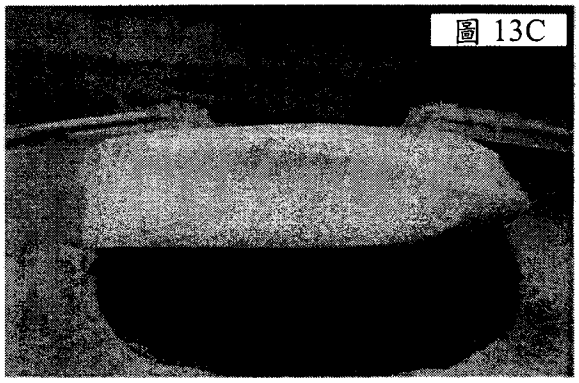

NVC-101 濃度(mM)
404
408
408
402
402
406
406
404
400
0
2
4
6
8
10
12

圖 12B

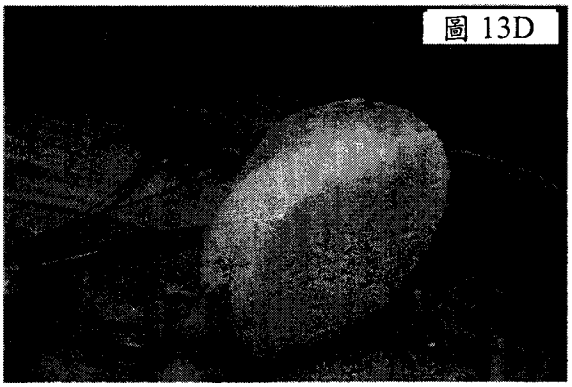




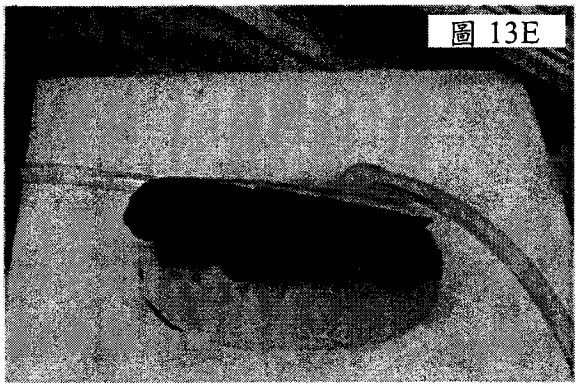
MF1-6535 測試後



MF1-8055 測試後



MF1-9535 測試後



PU 發泡體測試後

圖 13A-13E

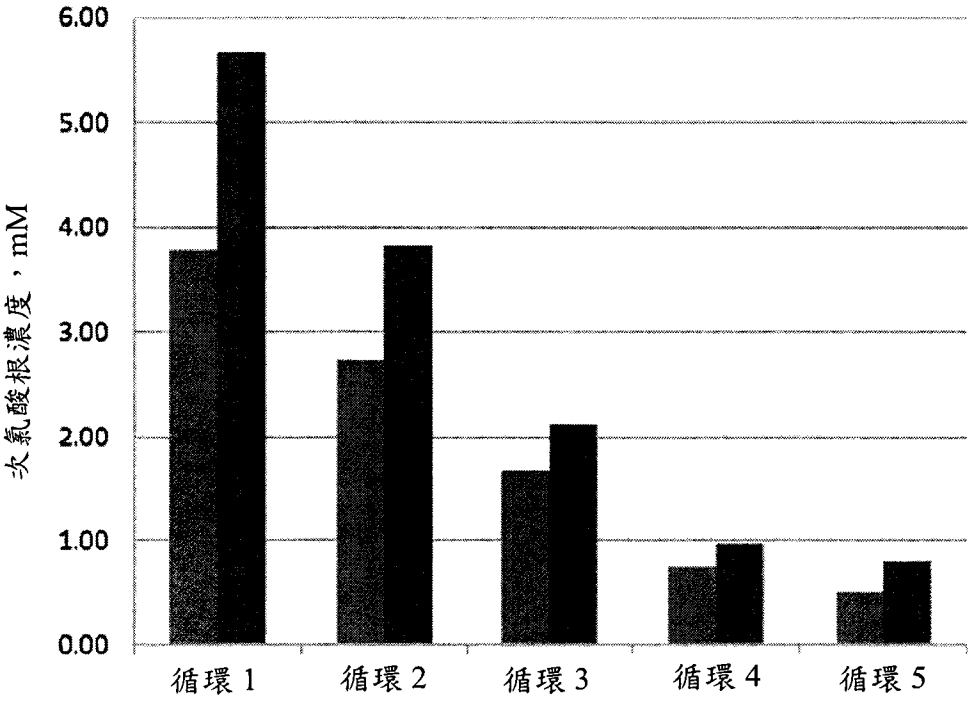

6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
次氯酸根濃度，mM
循環 1
循環 2
循環 3
循環 4
循環 5

圖 14

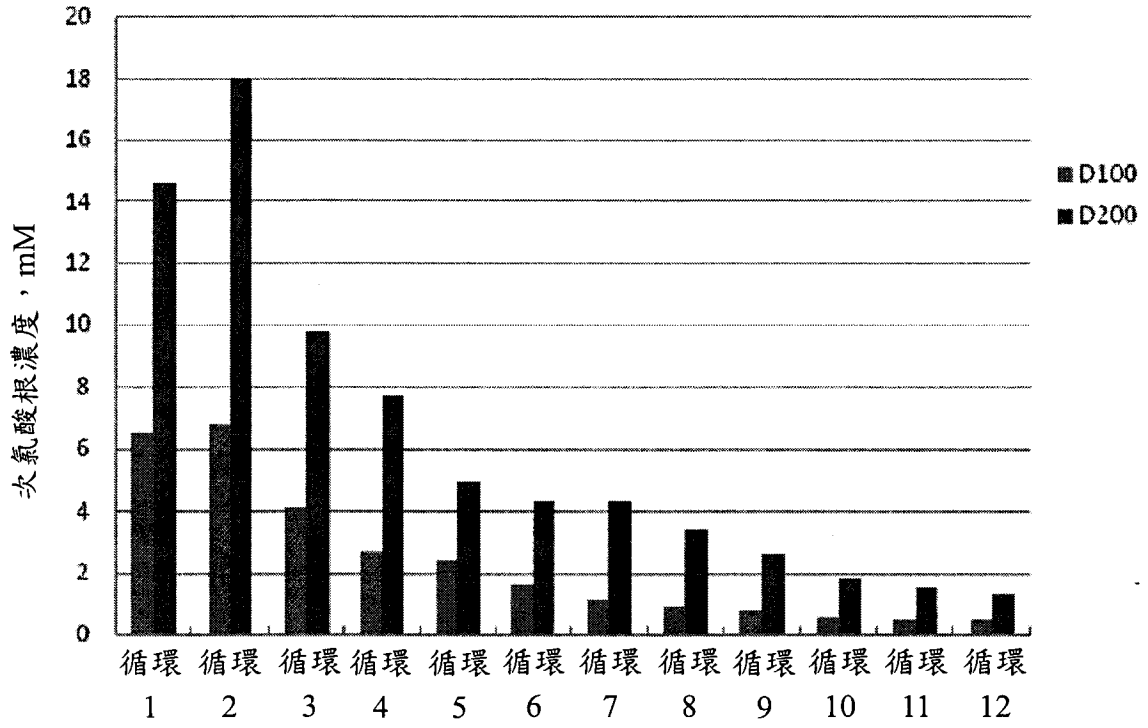

20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
次氯酸根濃度，mM
D100
D200
循環 1
循環 2
循環 3
循環 4
循環 5
循環 6
循環 7
循環 8
循環 9
循環 10
循環 11
循環 12

圖 17

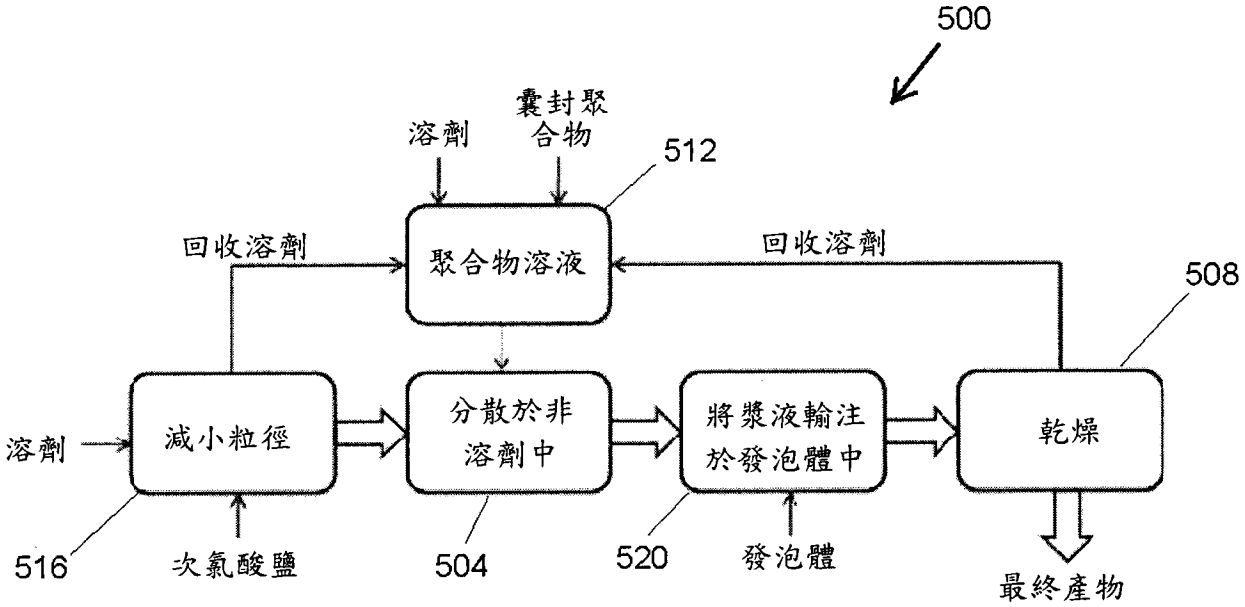

500
囊封聚合物
溶劑
512
回收溶劑
聚合物溶液
回收溶劑
508
溶劑
減小粒徑
分散於非溶劑中
將漿液輸注於發泡體中
乾燥
516
次氯酸鹽
504
520
發泡體
最終產物

圖 15

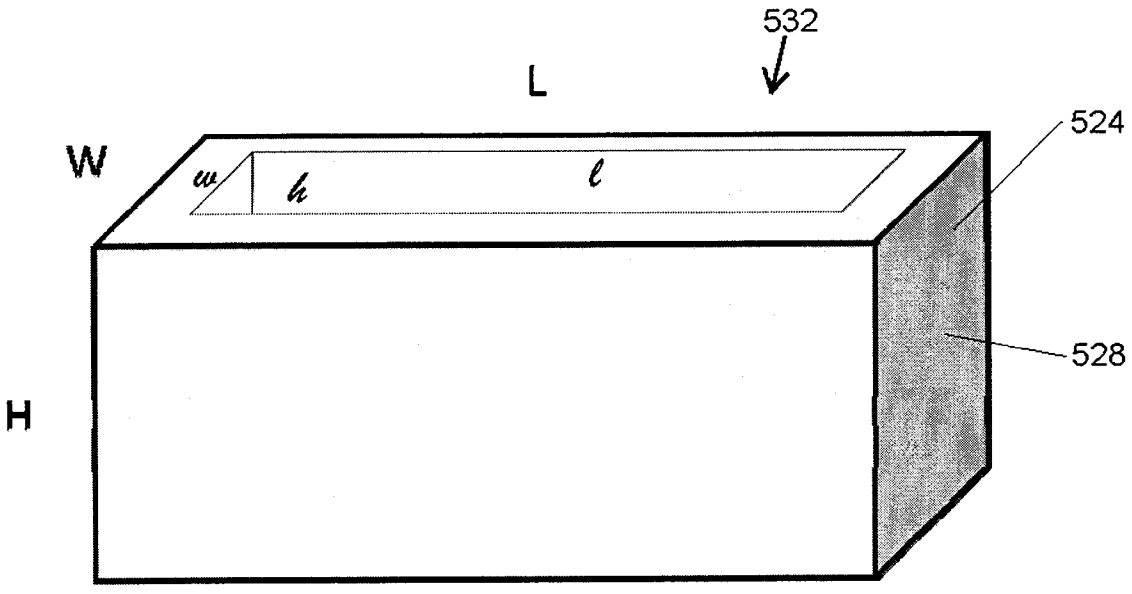

532
L
W
w
h
l
524
528
H

圖 16

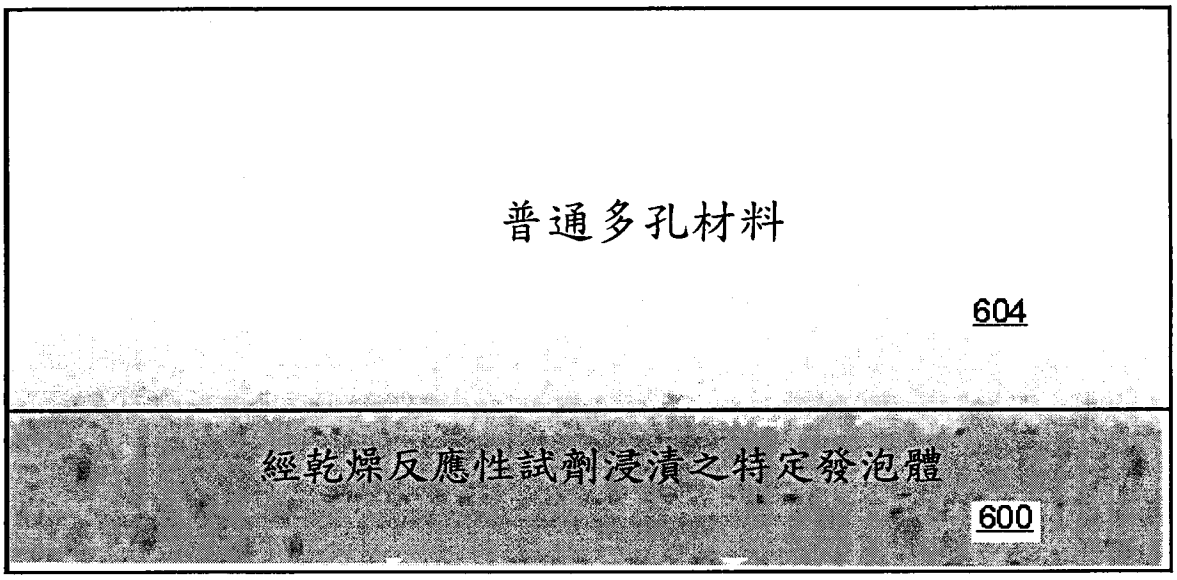

普通多孔材料
604
經乾燥反應性試劑浸漬之特定發泡體
600

圖 18

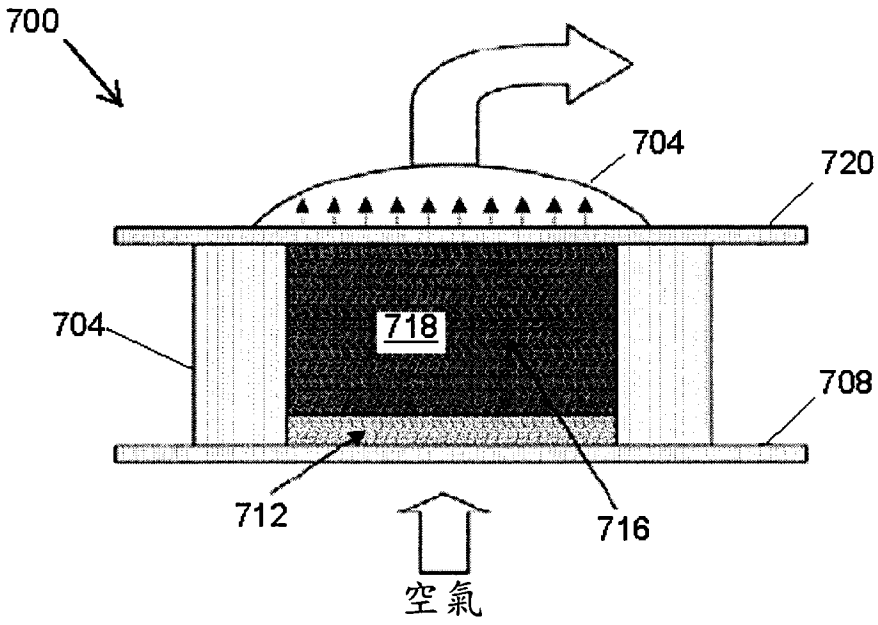

700
704
720
704
718
708
712
716
空氣

圖 19

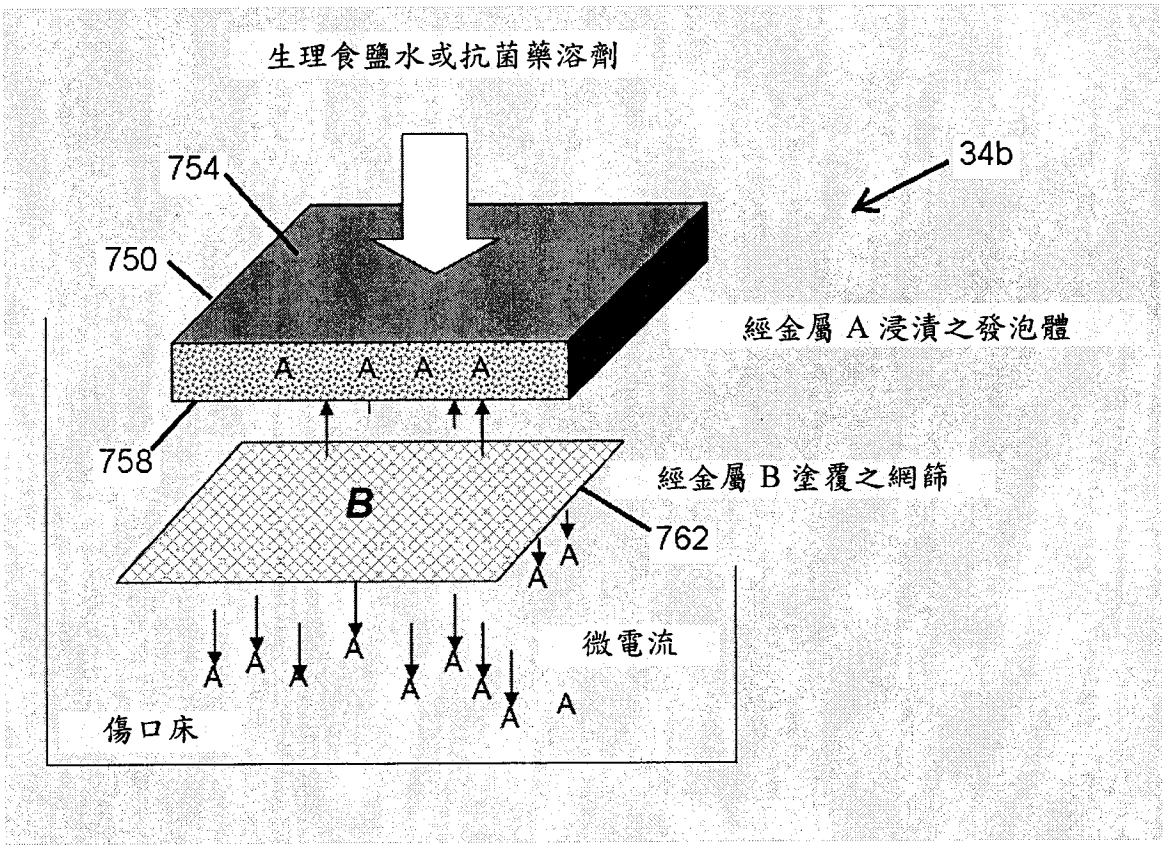

生理食鹽水或抗菌藥溶劑
754
750
34b
經金屬 A 浸漬之發泡體
A A A A
758
B
經金屬 B 塗覆之網篩
762
A
A
微電流
傷口床

圖 20

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：

10	傷口治療系統
14	傷口治療裝置
18	傷口敷料
22	導管
26	傷口
30	患者
34	傷口植入物
38	敷巾
42	傷口表面
46	皮膚
50	空間
54	傷口敷料連接墊

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)