

# 發明專利說明書

PD1084464

(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： 97134012

A61K 35/02 (2006.01)

※申請日期： 97.9.5

※IPC 分類：

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 31/695 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

以沸石系止血裝置進行傷口癒合之方法

WOUND HEALING WITH ZEOLITE-BASED HEMOSTATIC DEVICES

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

Z 醫藥公司

Z-MEDICA CORPORATION

代表人：(中文/英文)

雷蒙 J. 惠/Raymond J. Huey

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄格州費區大道 4 號

4 Fairfield Boulevard, Wallingford, CT 06492, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/United States of America

## 三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 賈可莫巴薩朵那/BASADONNA, GIACOMO

2. 雷蒙 J. 惠/HUEY, RAYMOND J.

3. 羅丹尼/LO, DENNY

國 籍：(中文/英文)

1.~3. 美國/United States of America

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國            2007/9/5            60/967,510

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

相關申請案之交互參考案

本申請案主張 2007 年 9 月 5 日申請之美國臨時專利申請案第 60/967,510 號之利益，其內容完整以參考文獻併入本文。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明一般而言係關於傷口癒合，更具體而言，係關於使用沸石系止血裝置促進傷口癒合之方法。

### 【先前技術】

血液是一種液體組織，包括分散於液相之紅血球、白血球、小體 (corpuscles)、及血小板。液相為血漿，血漿包括酸、脂質、溶解之電解質及蛋白質。蛋白質懸浮於液相，可藉多種方法中之任一者諸如過濾、離心、電泳及免疫化學技術，而由液相中分離。一種懸浮於液相之特殊蛋白質為纖維蛋白原 (fibrinogen)。當發生出血時，纖維蛋白原與水及凝血酶 (thrombin) (一種酵素) 反應形成纖維蛋白，其不溶於血液並聚合形成血凝塊。

於多種情形，動物包括人類可能受傷。通常此等傷口會造成出血。於某些情形，傷口與出血輕微，除了簡單的急救之外只需要正常凝血功能。然不幸地於其它情形，可能發生大出血。此種大出血情況通常需要特殊裝置及設備以及受訓人員施予適當輔助。若不能立即取得此等輔助，則可能出現血液過度喪失。當出血嚴重時，有時即刻取得設備及受訓人員，其仍不足以即時停止血液流出。

一旦停止出血，可開始傷口癒合過程。此過程為身體修復皮膚或表皮損傷之初始機制。此過程被分成三階段，即，（1）炎症期；（2）增生期；及（3）重塑期。此等階段主要為連續，但其於某時期可能於某程度重疊。炎症期典型範圍由受傷當時至 2-5 日；增生期典型範圍由約 2 日至約 3 週；重塑期典型範圍為由約 3 週至約 2 年。炎症期中之活動包括止血；細菌、剝落物及受損組織之吞噬作用（phagocytosis）；及血液凝固因子之釋放（例如，因子 VIII、因子 IX、及因子 XI），此血液凝固因子會使血小板凝聚因而誘導增生期。增生期中之活動包括新血管之生長、膠原蛋白沉積、新組織形成、及傷口收縮。於重塑期，上皮細胞越過傷口生長而形成被覆物。

當剩下傷口自行癒合時，傷口傾向透過此三階段以緩慢步伐及根據數因子進行。此等因子包括血液的特定構成、受傷者之年齡、及與受傷組織有關之特定細節諸如水合程度、傷口位置、獲得傷口的態樣、受傷者之營養攝取等。經常地，無介入促進及加速癒合過程而使傷口癒合時可能造成增加疼痛之感染及使受傷者不舒服，及/或延長不欲之藥物治療。

基於前述，所需者為一種加速癒合過程以減少其欲效果之方法。

## 【發明內容】

### 發明摘述

於一態樣中，本發明係關於一種降低傷口癒合所需時間之方法。於此方法，塗敷有效量之止血劑至傷口。如此進行

時，增加傷口周圍組織之炎症以促進纖維母細胞沉積，因而加速隨後之傷口收縮並啟動增生癒合階段。然後組織之再上皮化可以較未塗敷止血劑於傷口之更快速度發生。

於另一態樣中，本發明係關於一種促進出血傷口癒合之方法。於此方法中，將止血劑塗布於基質上，接著將其敷於出血傷口因而塗敷有效量之止血劑於此傷口。如此進行時，會刺激於傷口上、傷口內、傷口周圍或傷口附近之組織，將纖維母細胞沉積於傷口組織。然後此組織會以較未塗敷止血劑之更快速度再上皮化。

於另一態樣中，本發明係關於一種加速出血傷口癒合之方法。於此方法，塗敷止血劑至出血傷口以促進癒合過程。如此進行時，於出血傷口中之凝血串級及血小板凝集被加速，並降低自傷口的出血，因而造成於出血傷口之組織局部炎症及隨後組織之收縮。炎症及收縮造成纖維母細胞沉積之增加。此過程之利用提供於癒合出血所需時間之增加，當與未施予止血劑於出血傷口相比較時。

本發明之一優點為較未以止血劑治療之傷口其傷口癒合更快。尤其，纖維母細胞於傷口位置沉積之增加會加速癒合過程。

本發明之另一優點為降低與傷口癒合有關之風險，即，會降低延遲癒合過程的感染之發作。因來自傷口之血液較未使用止血劑更快凝固，凝結物栓塞更快形成於傷口上以形成一抗細菌障壁。

#### 【實施方式】

較佳具體實施例之詳細說明

本文所揭示者係經由改善傷口癒合初始階段之情況及加速隨後傷口癒合階段，而降低於急性或慢性傷害後之傷口癒合時間之方法。此等方法典型運用以有效量塗敷於出血傷口以促進止血之組成物。此等組成物一般包含作為活性成分之止血劑，其可經由吸收至少一部分血液之液相因而促進凝固以最小化或停止血液流出。

於本發明之一具體實施例，此止血劑為沸石或其他分子篩物質。本發明並未限於此，然而，其他物質亦為本發明之範疇。如本文之使用，“沸石”一詞係指具有無需使結晶結構顯著改變而被脫水的能力之鋁矽酸鹽結晶形式。此沸石可包括一種或多種離子諸如鈣部分及鈉部分。沸石之較佳分子結構為“A型”晶體，即，具有界限圓形開口或實質上圓形開口之立方結晶結構之晶體。

此沸石可與具有脫水能力而不會造成結晶結構顯著變化之其它材料混合或以其它方式結合。此等材料包括（但不限於）硫酸鎂、偏磷酸鈉、氯化鈣、糊精、前述材料之組合、及前述材料之水合物。

使用於所揭示應用之沸石可為天然產生或合成產生。發現許多種天然沸石於澱積環境下以及於其它位置呈沈積物。可應用於本文所述組成物之天然沸石包括（但不限於）方沸石(analcite)、菱沸石(chabazite)、片沸石(heulandite)、鈉沸石(natrolite)、錒沸石(stilbite)、及湯姆沸石(thomsonite)。亦可於本文所述組成物及方法中使用之合成沸石通常係經

由其中稀土氧化物經以矽酸鹽取代，鋁氧、或鋁氧與鹼金屬氧化物或鹼土金屬氧化物之組合取代之方法製造。

可與各種材料或其他止血劑一起與沸石被施予至傷口，經由混合、結合、或併入沸石中以維持傷口部位之無菌環境，或提供可補充沸石凝血功能之功能。可使用之示例材料包括(但不限於)醫藥活性組成物諸如抗生素、抗真菌劑、抗細菌劑、抗微生物劑、抗炎劑、止痛劑、抗組織胺(例如，希美提定(cimetidine)、克洛菲尼拉明(chloropheniramine)順丁烯二酸鹽、待芬海卓明(diphenhydramine)鹽酸鹽、及波美雜今(promethazine)鹽酸鹽)、碘、含有銀離子之化合物等。尤其抗細菌成分經降低細菌於傷口之增生而促進癒合過程。可被併入而提供額外止血功能之其它材料包括抗壞血酸、凝血酸(tranexamic acid)、芸香苷(rutin)及凝血酶(thrombin)。亦可添加對傷口部位具有期望功效之本草藥劑。

可應用沸石或止血劑於惰性基質或媒劑而被施予於出血傷口。於應用於如此惰性基質或媒劑上，沸石或其他止血劑較佳為粉末形式。沸石之粉末形式可以任何適當操作獲得。例如，粉末化沸石可經粉碎、擠壓、輾壓、或磨成粉狀粗糙沸石材料。然而本發明並未限於此，可運用將沸石有技巧地使用成為與本發明有關技藝中彼等熟習此項技藝者已知粉末形式之其他方法。

於本發明之其他具體實施例，塗覆於基質上之止血劑為一種生物活性玻璃。如本文之使用，“生物活性玻璃”一詞係

指表面-活性玻璃狀陶瓷材料，其為與人類組織為生物可相容之材料。生物活性玻璃之組成物促進於水性環境中之快速離子交換。生物活性玻璃可以配方群集之任何一種被定義，但其主要為氧化物之混合物。一般而言，生物活性玻璃包括二氧化矽及氧化鈣。可併入生物活性玻璃之其他材料包括（但不限於）氧化鈉及五氧化磷。另可被加入生物活性玻璃之其他材料包括（但不限於）上述醫藥活性組成物。

於其他具體實施例，塗覆於基質之材料可為含矽氧化物、各種含矽氧化物之混合物、任何型式之中孔材料、黏土（例如，綠坡縷石（attapulgite）、膨潤土、高嶺土、或其組合）、矽藻土、具止血特性之生物組成物（例如，殼聚糖、凝血酶、纖維蛋白、因子 VII 或類似酵素、或其組成物）、或任何其他具有止血特性之組成物。此等材料可與沸石或其他分子篩合併使用。

僅管本文所述組成物及其製造方法引述活性成分為沸石，彼等熟習該項技術者應了解此止血劑及其製造方法可另外併入生物活性玻璃、含矽氧化物、中孔材料、黏土、矽藻土、生物組成物、或其任何組合以界定此活性成分。

於調配止血劑上，將沸石黏附於基質。沸石及基質材料之間的黏附機制可為庫倫力、分隔結合材料、或額外止血劑。於具體實施例中使用分隔結合材料，此材料可為具有充分使組成物保留於基質以留住活性成分的性質之任何生物可相容組成物。

現參照第 1 圖，止血劑一般顯示於 10。於一示例具體實

施例，止血劑 10 包含沸石，示於 12，設置於基質 14 之上。基質 14 可為黏土、人工或經加工凝膠或膠化劑，或一些其他型式之材料諸如結合沸石 12 於其上之塑膠或其他支持沸石者。亦可使用另外的黏著劑黏著沸石 12 至基質 14。

沸石系止血劑促進止血，接著加速凝血串級及血小板凝聚之進行。此等劑亦經由改善傷口癒合之炎症階段使其更快開始增生期而促進急性及慢性（包括缺血）傷害後之傷口癒合。因此此劑減少血液流失及相關併發症風險諸如降低可能延遲傷口癒合之感染。此外，此劑造成增加纖維母細胞沉積及傷口收縮之局部炎症。

此劑於傷口癒合之另一應用涉及清創，其為自傷口以手術或機械移除感染組織。此程序有時用於慢性傷口以促進健康組織之修復，但已知於組織移除結果上會引起顯著出血。此劑可作為停止出血之用及經直接接觸殺菌（若使用此裝置之抗菌劑形式）。

## 實施例 - 傷口癒合速率之比較

於一研究中，使用沸石系止血劑治療於豬受試者身上創造的深部局部深傷口。將止血劑置於使血流通過接觸此止血劑之囊袋中。以三種方式之一種將此囊袋敷於每一豬受試者。第一種，將此囊袋敷於傷口 3 分鐘，然後以紗布覆蓋傷口。第二種，將此囊袋敷於傷口 24 小時每日並以紗布覆蓋。於第二種方式中，每 24 小時期間後更換止血劑及囊袋。第三種，於豬受試者製造傷口且不處理。4 日後，評估傷口之上皮化並比較。以沸石系止血劑處理之傷口具有較未處理傷

口更高速率之上皮化。

參照第 2 圖，於傷口癒合速率之比較，當每日敷止血劑 3 分鐘其較當敷止血劑 24 小時期間者可見再上皮化過程以更快速率進行，而敷止血劑 24 小時期間者與未處理者比較為更快。尤其，當每日施予止血劑 3 分鐘之情形中，如長條圖 20 所示，指出約 5 日後再上皮化（約 10%），而未處理傷口（長條圖 24）及施予止血劑於傷口上 24 小時期間（長條圖 26），第一次注意到再上皮化於約 6 日後。注意到於兩止血劑處理傷口約 7 日後完成再上皮化，而於約 7 日後未處理傷口仍僅有約 50%再上皮化。

儘管已經就詳細具體實施例顯示及描述本發明，但彼等熟習此項技藝者可了解其可作多項變化，且可未悖離本發明之範圍以相當元件來取代其元件。此外，可未悖離其主要範圍做出修改來讓特定情況或材料配合本發明之教示。因此，預期本發明非僅限於前文詳細說明揭示之具體實施例，而是本發明涵蓋全部落入於隨附之申請專利範圍之具體實施例。

## 【圖式簡單說明】

第 1 圖為止血劑粒子之橫切面視圖；及

第 2 圖為顯示未處理傷口及以止血劑處理傷口之再上皮化速率之圖形陳述。

## 【主要元件符號說明】

- 10 止血劑
- 12 沸石
- 14 基質

200914035

20 每日施予止血劑 3 分鐘

24 未處理傷口

26 施予止血劑 24 小時

## 五、中文發明摘要：

一種減少傷口癒合所需時間之方法，包括施予止血劑至傷口，使傷口周圍組織發炎而促進纖維母細胞沉積，因而加速隨後傷口收縮及增殖性癒合階段之開始，造成組織以更快速度再上皮化（與未施予止血劑相比）。一種促進出血傷口癒合之方法，包括塗覆止血劑於基質上，施予此基質至出血傷口因而有效量之止血劑被施予至該傷口，使組織發炎，造成組織以更快速度再上皮化（與未施予止血劑相比）。於至少一些方法中，於出血傷口中凝血串級及血小板凝集被加速，且自傷口之血液喪失被減少。

## 六、英文發明摘要：

A method for decreasing the time it takes for a wound to heal includes applying hemostatic agent to the wound, inflaming tissue surrounding the wound to facilitate the deposition of fibroblast, thereby accelerating the subsequent contraction of the wound and the onset of the proliferative healing stage, and causing the re-epithelization of the tissue at a faster rate than if no hemostatic agent was applied. A method for promoting the healing of a bleeding wound includes coating a hemostatic agent onto a substrate, applying the substrate to the bleeding wound so that an effective amount of the hemostatic agent is applied to the wound, inflaming the tissue, and causing the re-epithelization of the tissue at a faster rate than if no hemostatic agent was applied. In at least some methods, a clotting cascade and platelet aggregation within the bleeding wound is accelerated, and blood loss from the wound is decreased.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種降低傷口癒合時間之方法，該方法包含下列步驟：  
施予有效量之止血劑至該傷口以增加傷口周圍組織之炎症，因而造成纖維母細胞沉積及加速該傷口之組織之再上皮化。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該止血劑為一種分子篩材料。
3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該分子篩材料為沸石。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該止血劑為生物活性玻璃。
5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包含共同與該止血劑一起施予醫藥上活性組成物至該傷口。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包含施予至該傷口之前脫水該止血劑之步驟。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該止血劑為生物活性玻璃。
8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包含施予該止血劑至惰性基質上之步驟。
9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中施予有效量止血劑至該傷口之該步驟包含施予該惰性基質至該傷口。
10. 一種促進出血傷口癒合之方法，該方法包含下列步驟：  
提供一種於其上塗覆止血劑之基質；  
施予該基質至出血傷口而使有效量之止血劑被敷於

該出血傷口；

使接近該出血傷口之組織發炎，因而加速纖維母細胞之沉積及加速該組織之隨後收縮；及

造成該組織之再上皮化；

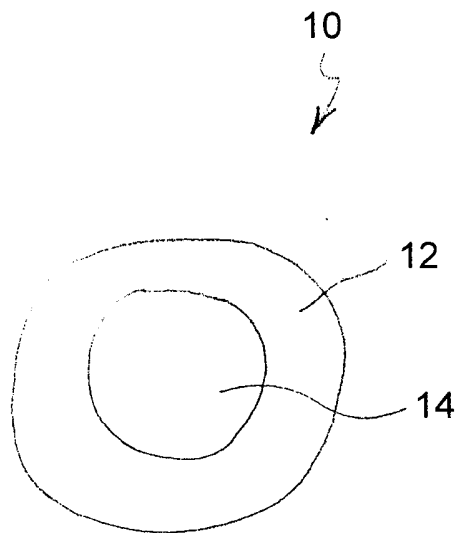
其中造成該組織再上皮化之步驟以較未施予止血劑至該出血傷口之更快速度發生。

11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該止血劑選自分子篩材料、沸石、生物活性玻璃、含矽氧化物、含矽氧化物之混合物、中孔材料、黏土、矽藻土、殼聚糖、及前述材料之組合組成之群。
12. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該基質選自黏土、凝膠、膠化劑及塑膠組成之群。
13. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其進一步包含維持該基質與該出血傷口接觸預選擇期間之步驟。
14. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其進一步包含清創該出血傷口之步驟。
15. 一種加速出血傷口癒合之方法，該方法包含下列步驟：
  - 施予止血劑至出血傷口以促進癒合過程；
  - 加速凝血串級及血小板凝集於該出血傷口；
  - 自該出血傷口減少血流損失；
  - 於該出血傷口之組織造成局部炎症而增加纖維母細胞沉積；及
  - 於該出血傷口造成該組織收縮；
  - 其中與未施予止血劑之出血傷口相比，該出血傷口

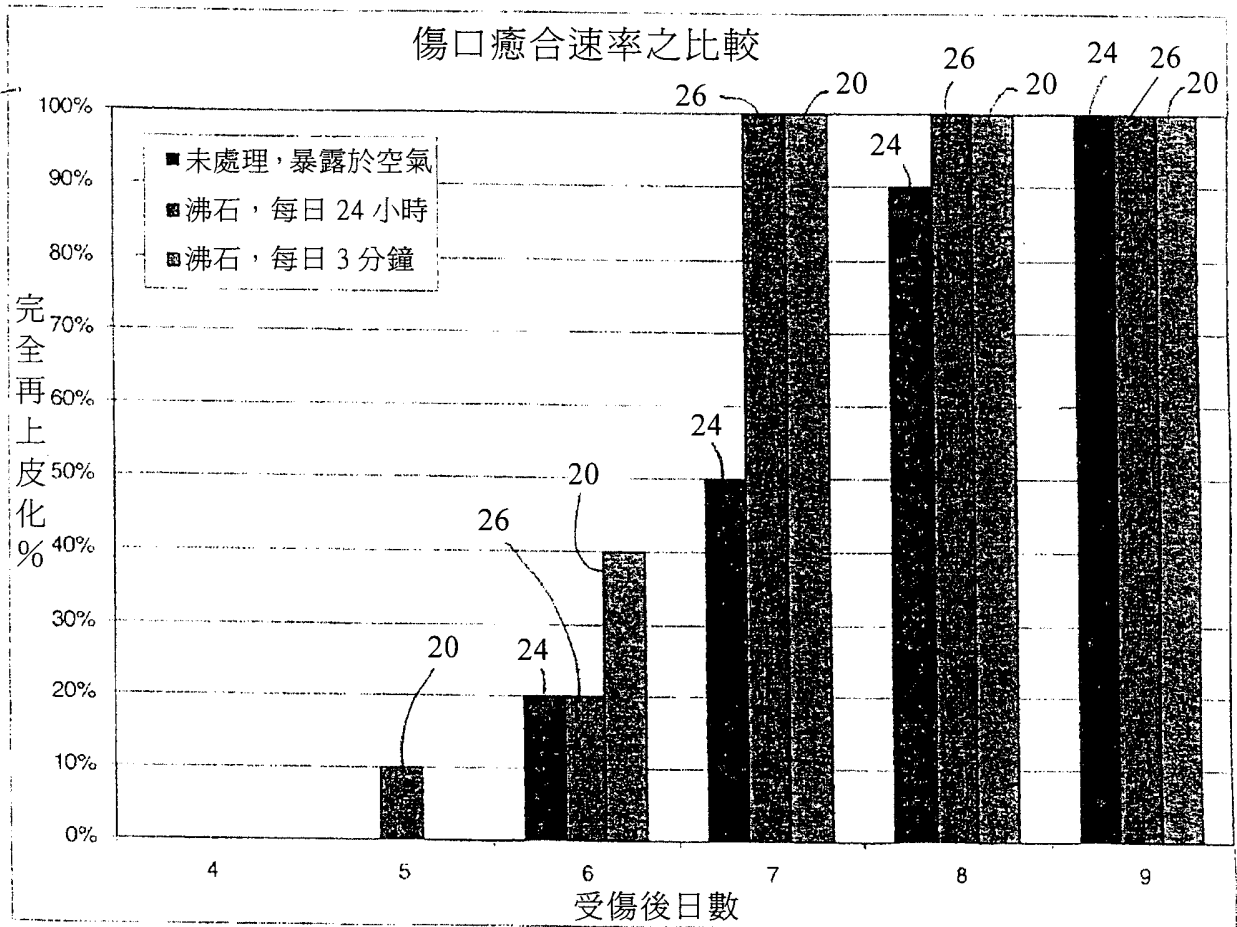
之癒合時間之增加係被促進。

16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其進一步包含清創該出血傷口之組織。
17. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該傷口經由該出血傷口之該組織之再上皮化而癒合。
18. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該施予該止血劑之步驟包含施予沸石至該出血傷口之步驟。
19. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該施予該止血劑之步驟包含施予生物活性玻璃至該出血傷口之步驟。
20. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該施予該止血劑之步驟包含施予該止血劑至惰性基質之步驟。

十一、圖式：



第 1 圖



第 2 圖於豬局部深傷口模式中傷口癒合速率之比較

第 2 圖

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：無。

(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。