

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780041937.1

[51] Int. Cl.

A61L 15/00 (2006.01)

A61L 15/14 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 9 月 16 日

[11] 公开号 CN 101534870A

[22] 申请日 2007.10.9

[21] 申请号 200780041937.1

[30] 优先权

[32] 2006.10.13 [33] US [31] 11/581, 049

[86] 国际申请 PCT/US2007/080849 2007.10.9

[87] 国际公布 WO2008/070270 英 2008.6.12

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.11

[71] 申请人 乌卢鲁公司

地址 美国得克萨斯

[72] 发明人 J·V·圣约翰 D·G·莫罗

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 唐晓峰

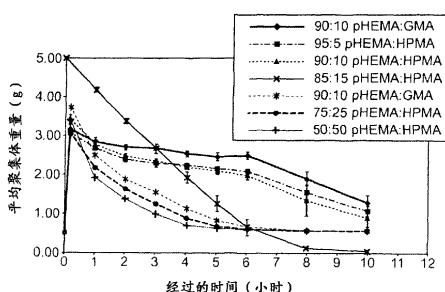
权利要求书 6 页 说明书 41 页 附图 9 页

[54] 发明名称

水凝胶伤口敷料和原位形成的生物材料及其
用途

[57] 摘要

本发明涉及形成一种由凝胶纳米颗粒和伤口或体液组成的、形状保留性和形状一致的聚集体伤口敷料和生物材料的方法，其中所述的聚集体是通过非共价键物理作用力(非限制性地如疏水/亲水相互作用及氢键)而被结合到一起的。所述的方法包含向伤口部位引入一种凝胶纳米颗粒干粉，其中该纳米颗粒吸收部分血液或伤口渗出液并原位聚结成如权利要求所述的形状保留性的聚集体敷料。所述的方法还包含在体内向潮湿的机体组织中或组织上引入一种干的纳米颗粒粉从而形成如权利要求所述的形状保留性的生物材料。此外，该方法还包含向所产生的含药的聚集体敷料或生物材料中引入用于各种医学应用的生物医学物质。本发明还涉及凝胶纳米颗粒形成形状保留聚集体方法的用途。



1. 一种聚合物纳米颗粒干粉，其通过用包括下述步骤的方法进行制备：

在一种极性液体或在两种或多种可混溶液体的混合物(其中至少一种为极性的)和有效量的表面活性剂中，将有效量的一种单体或两种或多种单体进行聚合，其中所述单体中的至少一种为2-链烯酸、2-链烯酸羟基(2C-4C)烷基酯、2-链烯酸二羟基(2C-4C)烷基酯、2-链烯酸羟基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基酯、2-链烯酸(1C-4C)烷氧基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基酯或2-链烯酸乙烯环氧基(1C-4C)烷基酯)进行聚合，从而得到多个聚合物纳米颗粒的混悬液，其中该聚合物的纳米颗粒具有小于 1×10^{-6} m的平均直径； 和

除去混悬液中的液体以使该干粉中保留的液体量小于10重量%，其中所述百分比是以该干粉的总重量为基础的。

2. 如权利要求1所述干粉，其中所述的聚合物的纳米颗粒具有约1纳米至约1微米的平均直径。

3. 如权利要求1所述干粉，其中所述的聚合物的纳米颗粒具有约20至约800纳米的平均直径。

4. 如权利要求1所述干粉，其中当混悬液中聚合物的纳米颗粒的浓度为5%至20%时，该混悬液中的聚合物的纳米颗粒成簇存在。

5. 如权利要求1所述干粉，其中该聚合物的纳米颗粒具有大约相同的平均直径，其是由一种或多种单体形成的并具有窄多分散性。

6. 如权利要求1所述干粉，其中该聚合物的纳米颗粒具有不同平均直径，其是由一种或多种单体形成的并具有窄多分散性。

7. 如权利要求1所述干粉，其中该聚合物的纳米颗粒由一种或多种单体形成并具有宽多分散性。

8. 如权利要求1所述干粉，其中步骤a)进一步包括：

以有效量加入一种或多种第一种起作用的物质，从而得到一种含有第一种起作用的物质的液体，其中在聚合后，部分含有第一种起作用

的物质的液体被聚合的纳米颗粒所包藏；

和步骤 b) 进一步包括：

以有效量向干的聚合物的纳米颗粒中加入一种或多种第二种起作用的物质并干法混合，从而得到含有第二种起作用的物质的颗粒粉末，其中所述的第一种起作用的物质（群）与第二种起作用的物质（群）可以相同或者不同。

9. 如权利要求 1 所述干粉，其中步骤 a) 包括：

在极性液体或极性液体的混合物（其中该极性液体或两种或多种极性液体中的至少一种包含一个或更多个羟基基团）中，向含有一种、或两种或更多种不同单体（其中该单体或两种或多种该单体中的至少一种含有一个或更多个羟基和/或一个或更多个酯基基团）的聚合体系中加入 0.01% 至 10 mol% 的表面活性剂，并聚合这些单体（群）从而形成多个聚合物的纳米颗粒，其中在不存在交联剂的情况下进行加入。

10. 如权利要求 9 所述干粉，其中所述单体（群）选自 2-链烯酸、羟基(2C-4C)烷基 2-链烯酸酯、二羟基(2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯、羟基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基 2-链烯酸酯、(1C-4C)烷氧基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基 2-链烯酸酯和乙烯环氧基(1C-4C)烷基 2-链烯酸酯及其两种或多种组合。

11. 如权利要求 10 所述干粉，其中所述单体选自丙烯酸、甲基丙烯酸、2-羟基乙基丙烯酸酯、2-羟基乙基甲基丙烯酸酯、二甘醇单丙烯酸酯、二甘醇单甲基丙烯酸酯、2-羟基丙基丙烯酸酯、2-羟基丙基甲基丙烯酸酯、3-羟丙基丙烯酸酯、3-羟基丙基甲基丙烯酸酯、一缩二丙二醇单丙烯酸酯、一缩二丙二醇单甲基丙烯酸酯、2,3-二羟基丙基甲基丙烯酸酯、缩水甘油基丙烯酸酯、缩水甘油基甲基丙烯酸酯及其两种或多种的组合。

12. 如权利要求 11 所述干粉，其中所述单体（群）选自甲基丙烯酸、2-羟基乙基甲基丙烯酸酯、2-羟基丙基甲基丙烯酸酯、3-羟基丙基甲基丙烯酸酯、甘油甲基丙烯酸酯及其两种或多种组合。

13. 如权利要求 12 所述干粉，其中所述液体选自水、(1C-10C) 醇、

(2C-8C)多元醇、(2C-8C)多元醇的(1C-4C)烷基醚、(2C-8C)多元醇的(1C-4C)酸酯、末端为羟基的聚氧化乙烯、聚亚烷基二醇及单、二、三羧酸的羟基(2C-4C)烷基酯。

14. 如权利要求13所述干粉，其中所述液体选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇、二甘醇、三乙二醇、聚乙二醇200-600、丙二醇、一缩二丙二醇、1,4-丁二醇、2,3-丁二醇、1,6-己二醇、2,5-己二醇、乙二醇单甲基醚、乙二醇单乙醚、甲基溶纤醚、乙二醇单乙酸酯、丙二醇单甲醚、甘油、甘油单乙酸酯、三(2-羟基乙基)柠檬酸酯、二(羟基丙基)草酸酯、甘油二乙酸酯、及甘油三丁酸酯。

15. 如权利要求14所述干粉，其中所述液体为水。

16. 如权利要求1所述干粉，其中步骤a)进一步包含加入约0.1%至约15mol%的交联剂。

17. 如权利要求16所述干粉，其中所述交联剂选自乙二醇二丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、1,4-二羟基丁烷二甲基丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、丙二醇二甲基丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、一缩二丙二醇二甲基丙烯酸酯、二甘醇二丙烯酸酯、一缩二丙二醇二丙烯酸酯、二乙烯基苯、二乙烯基甲苯、二烯丙基酒石酸酯、二烯丙基苹果酸酯、二乙烯基酒石酸酯、三烯丙基三聚氰胺、N,N'-亚甲基双丙烯酰胺、二烯丙基马来酸酯、二乙烯基醚、1,3-二烯丙基2-(2-羟基乙基)柠檬酸酯、乙烯基烯丙基柠檬酸酯、烯丙基乙烯基马来酸酯、二烯丙基衣康酸酯、二(2-羟基乙基)衣康酸酯、二乙烯基砜、六氢化-1,3,5-三烯丙基三嗪、三烯丙基亚磷酸酯、二烯丙基苯膦酸酯、三烯丙基乌头酸酯、二乙烯基柠康酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯和二烯丙基富马酸酯。

18. 如权利要求17所述干粉，其中所述交联聚合物的纳米颗粒具有约3,000至约2,000,000的平均分子量。

19. 如权利要求9所述干粉，其中步骤a)进一步包含在聚合前向极性液体中加入有效包藏量的一种或多种起作用的物质从而得到含起作用的物质的聚合物的纳米颗粒。

20. 如权利要求 19 所述干粉，其中含起作用的物质（群）的聚合物纳米颗粒的有效量包藏约 0.1 % 至约 90 重量% 含有起作用的物质的液体。

21. 如权利要求 9 所述干粉，其中步骤 a) 进一步包含：

加入一种或多种有效量的第一种起作用的物质从而得到含有第一种起作用的物质的液体，其中在聚合后，部分含有第一种起作用的物质的液体被所述的聚合物的纳米颗粒所包藏；

和步骤 b) 进一步包含：

向干的聚合物的纳米颗粒中加入有效量的一种或多种第二种起作用的物质并干法混合从而得到含有第二种起作用的物质的颗粒粉末，其中第一种起作用的物质（群）与第二种起作用的物质（群）可以相同或者不同。

22. 如权利要求 21 所述干粉，其中：

0.1 % 至 90 重量% 的第一种起作用的物质（群）被所述的多个聚合物的纳米颗粒所包藏； 和

0.1 % 至 90 重量% 的第二种起作用的物质（群）被包埋在纳米颗粒之间。

23. 如权利要求 1 所述干粉，其中步骤 b) 进一步包含：

向所述的干粉中加入一种或多种起作用的物质并且混合从而得到起作用的物质（群）/微粒粉末复合物。

24. 如权利要求 23 所述干粉，其中所述的起作用的物质（群）/微粒粉末复合物含有约 1 % 至 90 重量% 的起作用的物质。

25. 如权利要求 20 所述干粉，其中所述的起作用的物质（群）包含一种或多种（相同或不同的）生物医学物质。

26. 如权利要求 25 所述干粉，其中所述的生物医学物质（群）包含一种或多种组织生长支架材料。

27. 如权利要求 25 所述干粉，其中一种或多种所述的生物医学物质包含细胞或血小板。

28. 如权利要求 25 所述干粉，其中一种或多种所述的生物医学物

质包含一种或多种药学活性剂。

29. 如权利要求 28 所述干粉，其中所述的药学活性剂（群）进一步包含一种或多种可药用辅料。

30. 如权利要求 28 所述干粉，其中所述的药学活性剂（群）包含肽、蛋白或多糖。

31. 如权利要求 30 所述干粉，其中所述的药学活性剂（群）用于治疗伤口。

32. 如权利要求 28 所述干粉，其中所述的药学活性剂（群）用于治疗癌症。

33. 如权利要求 28 所述干粉，其中所述的药学活性剂（群）用于治疗疼痛。

34. 如权利要求 28 所述干粉，其中所述的药学活性剂（群）用于治疗感染。

35. 如权利要求 28 所述干粉，其中所述的药学活性剂（群）用于治疗眼部疾病。

36. 如权利要求 28 所述干粉，其中所述的药学活性剂（群）为生长因子。

37. 如权利要求 1 所述干粉，其进一步包含一种或多种可药用辅料。

38. 如权利要求 37 所述干粉，其中一种或多种可药用辅料为该干粉的约 1% 至约 50 重量 %。

39. 如权利要求 37 所述干粉，其中所述的可药用辅料（群）为水溶性的填充材料（群）。

40. 一种在潮湿伤口部位原位形成一种形状一致的、形状保留性聚集体敷料的方法，其包括向潮湿伤口部位应用如权利要求 1 所述的的干粉。

41. 一种在体内潮湿的机体组织中或组织上形成形状一致的、形状保留性聚集体生物材料的方法，其包含向潮湿的机体组织应用如权利要求 1 所述的干粉。

42. 一种治疗伤口的方法，包含应用有效量的权利要求 1 的干粉。

43. 如权利要求 42 所述方法，其中所述的干粉进一步包含有效量的一种或多种组织生长支架材料。

44. 如权利要求 43 所述方法，其中所述的干粉进一步包含有效量的胶原。

45. 如权利要求 43 所述方法，其中所述的干粉进一步包含有效量的透明质酸。

46. 如权利要求 42 所述方法，其中所述的干粉进一步包含有效量的药学活性剂（群）。

47. 如权利要求 46 所述方法，其中所述的药学活性剂（群）选自用于治疗伤口的药学活性剂、用于治疗癌症的药学活性剂、用于治疗疼痛的药学活性剂、用于治疗眼病的药学活性剂，是生长因子和抗生素的药学活性剂。

48. 如权利要求 47 所述方法，其中所述的药学活性剂为利多卡因。

49. 如权利要求 47 所述方法，其中所述的药学活性剂为红霉素。

50. 如权利要求 47 所述方法，其中所述的药学活性剂为多西环素和利福平。

51. 如权利要求 47 所述方法，其中所述的药学活性剂包含 VEGF 多肽（类）和/或 PDGF 多肽（类）。

水凝胶伤口敷料和原位形成的生物材料及其用途

发明领域

本发明涉及有机化学、物理化学、高分子化学、药物化学、医学和材料科学领域。

发明背景

伤口敷料(wound dressing)的主要功能是用来提供最适宜的愈合环境。没有一种敷料是适用于所有伤口的，伤口敷料的选择取决于成因、感染的存在、伤口类型和大小、伤口愈合阶段、费用、以及病人可接受性(Findlay D., Aust. Fam Physician, 1994; 23(5): 824-839)。根据 Lawrence(Lawrence, J. C, Injury, 1982; 13: 500-512)，敷料材料应为无菌的、牢固的(strong)、有吸收性、保护性的、便宜、并且符合机体轮廓。其应是无毒、低致敏性的(hypoallergenic)，并且无可能会脱落到伤口中的颗粒物。并且，它还应易于除去，同时不粘着伤口，和具有可被病人、护理人员及其他接受的外观。

伤口敷料可分为主要敷料和从属的敷料。主要敷料(Primary dressing)直接放于伤口上。主要敷料提供保护、支撑和吸收，防止干燥和感染的作用，并且可用作从属敷料的粘着基质。从属敷料(Secondary dressing)提供附加的支撑、吸收、保护、压紧和闭合作用。通常将从属敷料用作加压敷料。

可使用各种各样的敷料来达到局部治疗的基本目标，即为组织提供充足的氧和循环、隔离和保护正在愈合的伤口、通过除去过量的渗出液来避免临床感染、保持清洁和湿润的环境、以及达到完全的伤口闭合(wound closure)。在伤口的愈合阶段可能需要使用几种不同类型的产品。这些产品包括海藻酸盐(其会在伤口上形成凝胶遮盖物)、清洁剂(清洁伤口)、胶原(一种刺激细胞移动的非粘性覆盖物)、复合材

料和酶清除剂(debriders)(其促进自溶清创)、渗出液吸收剂和泡沫材料(其填充伤口中的死腔)、用于治疗和控制感染的含药物的纱布产品、水状胶体和水凝胶(其减少疼痛及促进自溶清创)、用来收集和容纳引流的小袋、皮肤密封剂,以及减少摩擦及促进自溶清创的透明膜(Robert G. Smith, 伤口护理产品的选择(Wound Care Product Selection), U. S. Pharmacist, 4/2003)。这些产品在各种伤口以及不同阶段伤口的治疗中具有一些属性,但是它们均具有局限性。例如,海藻酸盐可能会使伤口床脱水,发出恶臭的气味,并且在存在干痂、三度烧伤以及外科植入术的情况下禁用。胶原敷料也禁用于三度烧伤和坏死的伤口。通过混入凡士林而为纱布绷带提供了不粘连性,但其在除去时仍有撕裂新皮肤以及向伤口中脱落线头的趋向。此外,它无吸收性。水胶体敷料难被除去,并且在敷料下通常聚集恶臭的黄褐色引流液。泡沫材料不推荐用于无渗出液的伤口或有干痂的伤口。与其他产品相比当前的水凝胶敷料具有许多优点,但是由于其含有大量的水(80-90%),因而无吸收性并且不推荐用于严重渗出的伤口,而且如果将其单独使用,不能保持伤口的无菌。

本概述对伤口以及不同治疗方式进行了介绍,并且由于本发明涉及水凝胶伤口敷料和生物材料,因此对聚合物水凝胶进行详细的描述也是很重要的。

凝胶为一种三维聚合网状物,其吸收液体后形成一种稳定的、通常是柔软和易弯的、具有非零级剪切模量(non-zero shear modulus)的组合物。当凝胶所吸收的液体为水时,此类凝胶被称作水凝胶。水可占水凝胶很高的重量百分比。这点,再加上许多形成水凝胶的聚合物是生物惰性的,使得水凝胶特别是可广泛用于各种生物医学应用中。

例如,水凝胶在软性接触镜片中被广泛应用。加入或不加可从凝胶基质中释放的以辅助伤口愈合的药物的水凝胶还被用作烧伤和伤口的敷料(例如,参见美国专利3,063,685和4,272,518)。水凝胶已被用作用于改善医疗装置如血液过滤器表面的润湿性的包衣(美国专利5,582,794)。还发现可用其作为持续释放生物活性物质的装置。例

如，美国专利 5,292,515 公开了一种制备亲水性储库药物传递装置的方法。该 ‘515 专利公开了可以通过改变该水凝胶皮下植入物的含水量(其直接影响其渗透系数)来控制药物释放速率。

在上述所有应用中，所述凝胶或水凝胶为大块状(bulk form)，即不具有可辨别的规则内部结构的无定形团块材料。由于内部体积相对于表面面积(必须通过此表面吸收水)而言较大所以大块水凝胶(Bulk hydrogels) 膨胀速率慢。此外，溶解或悬浮于被吸收的水中的物质将以一定的速率从凝胶中扩散出来，该速率取决于此物质到达凝胶表面所必须进行的距离。也就是说，靠近水凝胶表面的分子逃逸的快，而在基质深处的分子到达凝胶外表面将花费更长的时间。通过使用微粒凝胶可在一定程度上改善这种情况。如果各颗粒都足够小，则分散在颗粒中的物质将会扩散至颗粒表面并且在大约相同的时间被释放。

可以用许多操作如直接或反相乳液聚合来形成微粒凝胶 [Landfester 等人，高分子(Macromolecules)，2000，33: 2370] 或者可以由大块凝胶通过将该凝胶干燥和然后将所得的干燥凝胶研磨至所需大小的颗粒来产生微粒凝胶。然后可将这些颗粒重新溶解从而形成微粒凝胶。用这种方法可以生产出具有微米(10^{-6} 米(m))至纳米(10^{-9} m)直径的颗粒。位于这种粒度范围内的颗粒所包藏的物质分子，如移至颗粒外表面时将具有大约相同的行进距离，并且将表现出近零级的释放动力学。然而，微粒凝胶有其自身的问题。例如，难以控制颗粒散播到选定的目标位置和定位于选定的目标位置。此外，虽然可以为大块水凝胶提供使其可在各种医学应用中作为生物材料的形状保留性(shape-retentive)，但是目前可获得的微粒凝胶却不能。

共同待审的公开号为 US 2004/0086548A1 的美国专利申请公开了一种由水凝胶颗粒形成的具有形状保留性的聚集体(shape-retentive aggregate)，因此它将大块水凝胶的形状保留性和微粒凝胶的物质控制释放性结合了起来。该 ‘548 申请公开了一种形成形状保留性的聚集体的方法，该方法包括在水或其他极性液体中

制备水凝胶颗粒的混悬液和浓缩该混悬液直至所述颗粒通过非共价键物理作用力接合成一种形状保留性聚集体，所述非共价键物理作用力非限制性地包括疏水/亲水相互作用和氢键。本发明所述装置特别地是可用作，例如，药物传递植入物、用于软骨或骨修复的组织支架、以及可模压的药物洗脱接触镜片和导管。

共同待审的公开号为 US 2005/0118270A1 的美国专利申请公开了一种原位形成形状保留性聚集体的方法，此类聚集体的形状由所施用的部位的形状来决定。这些聚集体是通过将分散在极性液体(优选水)中的凝胶颗粒的混悬液(其中所述凝胶颗粒具有可使颗粒保持分散状态的绝对 ζ 电位)引入至一种可降低凝胶颗粒的绝对 ζ 电位的接收介质中来被形成的。所述的凝胶颗粒接合成一种由非共价键物理作用力(包括疏水/亲水相互作用和氢键)所结合的形状保留性聚集体。这些应用非限制性地包括生物医学应用，如关节再造、伤口修复、原位形成的药物传递植入物、以及美容和重建手术。

本发明的公开

申请人公开了一种形状一致和形状保留性的完整的聚集体，其直接在伤口上原位形成一种敷料，和对于其他应用来说，其在体内潮湿的机体组织中或组织上形成一种生物材料。在以前的申请中，该水凝胶纳米微粒(nanoparticulate)粉利用血液或伤口的渗出液(其基本上由水及其它生物成分如血清、纤维蛋白和白细胞组成)，吸收这些极性液体并由包括疏水/亲水相互作用和氢键在内的非共价键物理作用力结合到紧密压缩的纳米颗粒及伤口液的网状物中。该聚集体敷料是通过颗粒间强烈的吸引力非限制性地如氢键，以及通过颗粒与颗粒空隙中的液体之间的氢键来实现其特征性的伤口一致性和形状保留性的。在伤口的愈合阶段，该敷料以完整的膜的形式保持整体性，并且该敷料在当伤口不再潮湿或愈合后会脱落。在所述的后一种应用中，该粉末利用体内的任何一种体液来形成一种由之前所述的力保持结合的形状保留性的聚集体生物材料。后面的讨论将主要关注在原位形成的伤口敷料，但应意识到，对于广泛的各种医疗应用来说，可以为体内形

成的生物材料提供相同的特性。

这些敷料和生物材料的一个重要特性是，通过将纳米微粒粉与活性剂或其组合混合，并将该混合材料直接应用于伤口上或置于体内潮湿的机体组织中或组织上，可容易地引入各种生物和/或药学活性剂。然后，所得绷带将会在长时间内持续地向下面的伤口床输送用于帮助进行伤口治疗、处理及最终愈合和/或减轻疼痛的治疗化合物。在使用或不使用用于各种渗出性伤口，如烧伤、皮肤摩擦术、皮肤供区、钻孔活组织检查、褥疮和血管溃疡等治疗活性化合物的情况下，在原位形成保护性的、非闭合性、生物相容的、形状一致、形状保留的敷料的能力代表了在伤口治疗和控制中的主要进步。这些敷料具有伤口敷料所应具有的所有理想属性，即可向下面的组织提供充足的氧气（由于其由纳米颗粒及伤口渗出液组成因此这些非闭合性敷料为渗透性的）、保护伤口免受外源性细菌侵害、通过利用构成敷料的伤口渗出物消除了潜在的感染可能、保持清洁和潮湿的环境（由于其为水凝胶）、以及达到完全的伤口闭合。

因此，本发明提供了一种聚合的纳米颗粒干粉，该干粉通过下述方法制备而成：在一种极性液体或在两种或多种可混溶液体的混合物（其中至少一种为极性的）和有效量的表面活性剂中，将有效量的一种单体或两种或多种单体（该单体中的至少一种为 2-链烯酸、2-链烯酸羟基 (2C-4C) 烷基酯(alkenoate)、2-链烯酸二羟基 (2C-4C) 烷基酯、2-链烯酸羟基 (2C-4C) 烷氧基 (2C-4C) 烷基酯、2-链烯酸 (1C-4C) 烷氧基 (2C-4C) 烷氧基 (2C-4C) 烷基酯或 2-链烯酸乙烯环氧基 (vicinal epoxy) (1C-4C) 烷基酯）进行聚合，从而得到多个聚合纳米颗粒的混悬液，其中该聚合的纳米颗粒具有小于 1×10^{-6} m 的平均直径；然后除去混悬液中的液体以使该干粉中保留的液体量以该干粉总重计小于 10 重量%。

另一方面，本发明提供了一种通过向潮湿伤口部位上应用所述干粉而在该潮湿伤口部位原位上形成一种形状一致的、形状保留性聚集体敷料的方法。

另一方面，本发明提供了一种通过向潮湿的机体组织上应用所述干粉而在体内该潮湿的机体组织中或组织上形成形状一致的、形状保留性聚集体生物材料的方法。

另一方面，本发明提供了一种治疗伤口的方法，其包括应用有效量所述干粉。

附图和表格的简要说明

图 1 所示为所述的水凝胶纳米颗粒粉末、被应用到磷酸盐缓冲的盐水中的粉末和该粉末水合后所得到的聚集体膜的照片。

图 2 所示为由被应用到磷酸盐缓液中的 500 mg 纳米颗粒粉所形成的聚集体的相对质量和在恒温恒湿条件下，一段时间内这些聚集体的质量变化的图。这些聚集体具有不同的化学组成。

图 3 所示为利多卡因从由 pHEMA 与 HEMA 和 GMA 共聚物组成的纳米颗粒聚集体烧伤敷料中的释放的图。

图 4 所示为红霉素从由 pHEMA 与 HEMA 和 GMA 共聚物组成的纳米颗粒聚集体烧伤敷料中的释放的图。

图 5 所示为 1,10-菲咯啉从由不同直径的 pHEMA 和 pHpMA 颗粒混合物组成的纳米颗粒粉末中的释放的图。

图 6 所示为含有脱氧土霉素和利福平的纳米颗粒聚集体对陪替氏培养皿中的金黄色葡萄球菌的抑制作用。

图 7 所示为不含任何抗生素的对照纳米颗粒聚集体对陪替氏培养皿中的金黄色葡萄球菌的抑制作用。

图 8 所示为与商业化的银抗生素浸渍的绷带相比，含脱氧土霉素和利福平的纳米颗粒聚集体在一段时间内对绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、及粪肠球菌菌株的抑制作用的图。

图 9 所示为被应用到猪模型的全厚度伤口 (full thickness wound) 的纳米颗粒粉末。

图 10 所示为纳米颗粒粉和商品类水凝胶敷料被应用于猪模型皮肤移植植物供体部位其在一段时间内的愈合情况。

图 11 所示为用含血小板衍生生长因子的纳米颗粒聚集体及不

含生长因子的对照聚集体处理的伤口的组织学。

图 12 所示为用含血管内皮生长因子的纳米颗粒聚集体及不含生长因子的对照聚集体处理的伤口的组织学。

图 13 所示为用含有血小板衍生生长因子和血管内皮生长因子的组合的纳米颗粒聚集体及不含生长因子的对照聚集体处理的伤口的组织学。

表 1 所示为用于形成由共聚物组成的水凝胶纳米颗粒的 HEMA 与 HPMA 单体的质量和 mmol 比例。

表 2 所示为用于形成由共聚物组成的水凝胶纳米颗粒的 HEMA 与 GMA 单体的比例。

表 3 所示为对于用具有不同化学组成纳米颗粒所形成的聚集体，其相对的延伸和断裂张力。

表 4 所示为一些用于形成用于 1,1-菲咯啉的控释的聚集体的纳米的粒度，所述聚集体是具有不同化学组成的纳米颗粒的混合物。

本发明的实施方式

定义

本文所用的术语“包含”是指所述的组合物和方法包括所列举的元素，但是并不排除其它元素。当用于定义组合物和方法时，“基本由……组成”是指排除对该组合而言任何重要的其他元素。因此，基本由本文所定义的一些元素组成的组合物将不排除来自分离和纯化过程中的微量污染物及可药用载体，如磷酸盐缓冲的盐水、防腐剂等。

“由……组成”是指排除高于痕量的其他成分元素和用于施用本发明组合物的基本方法步骤。这些转换术语各自所定义的实施方案都在本发明的范围内。

所有用数字表示的名称，例如，pH、温度、时间、浓度、以及分子量，包括其范围，为近似值，其在(+)或(-)0.1增量的范围内变化。虽然并不总是明确指出，但是需要清楚的是，所有用数字表示的名称在其前面都有术语“约”。虽然并不总是明确指出，但还应当清楚的是本文所述的试剂仅为示范性的并且是本领域已知的该类等价物。

本文所用的术语“凝胶”是指一种三维聚合的结构体，其本身在特定液体中不溶但能吸收和保留大量的液体从而形成稳定的、通常为柔软并易弯曲的，但一般为一元或其它形状保留性的结构。当所述液体为水时，该凝胶被称为水凝胶。除非有明确说明，否则本申请中通篇所用的术语“凝胶”是指吸收了除水之外液体的聚合的结构体以及吸收了水的聚合的结构体，从上下文中本领域技术人员可以容易地判断出该聚合结构体单独指的是“凝胶”还是“水凝胶”。

本文所用的术语“极性液体”的意思为化学领域技术人员对其通常的理解。简单的说，极性液体为一种电子在其分子的原子之间分布不均匀，并因此产生电偶极子的一种液体。当是极性的时，分子必须至少含有一个与分子中的其它原子相比电负性更强的原子。极性液体的实例非限制性地包括水(其中氧原子带部分负电荷，氢原子带部分正电荷)以及醇(其中O-H部分被类似极化)。

本文所用的“凝胶颗粒”是指微观或亚微观量的、以离散形状存在的凝胶，通常(但不一定)为球形或基本为球形。本文所用“凝胶颗粒”包括由非共价键物理作用力如疏水/亲水相互作用及氢键结合到一起的单个颗粒的小簇，其中所述颗粒簇并不会对含有这些颗粒簇的凝胶颗粒混悬液(混悬液系统)的稳定性或该纳米颗粒粉在本发明方法中的性能产生不利影响。这些簇可通过改变混悬液中凝胶颗粒的浓度和在用于分离纳米颗粒的干燥阶段中得到。即，在较高浓度下，各颗粒更有可能彼此充分靠近由非共价键力的作用从而使其接合。

本文所用的“混悬液”是指固体在液体中的一种均匀分布的稳定的分散体，其中所述固体是不溶性的。可向该液体中加入表面活性剂以有助于该分散体的稳定。本文所用的“混悬液系统”是指一种其中本发明凝胶颗粒为分散的固体的混悬液。“稳定的”意思为除非受到外力破坏，非限制性地如离心或过滤，否则所述固体至少在24小时内保持均匀分散。

本文所用的“表面活性剂”其意思为化学领域技术人员对其通常的理解。即，表面活性剂为一类可溶性化合物，其就电荷而言可以为

阴离子、阳离子、两性离子、两性或中性的，并且其可降低其溶解于其中的溶液的表面张力或可降低两种液体间或液体和固体间的界面张力。

本文所用的术语“形状一致和形状保留性的聚集体”是指在潮湿伤口上原位形成的结构体或在体内潮湿的机体组织上或组织中形成的生物材料，其是由许多通过颗粒间及颗粒-液体间力非限制性地如疏水/亲水相互作用及氢键结合到一起的凝胶颗粒所组成的，其中只要其保持水合则该结构就会无限地保持。

本文所用的术语“单体”其意思为化学领域技术人员对其通常的理解。即，单体为一种能够形成其自身重复单元的高分子，即聚合物的小分子化合物。两种或多种不同的单体可以反应从而形成一种其中每一单体都重复数次的聚合物，该聚合物被称为共聚物以反映其是由一种以上单体组成的。

当被用于描述本发明凝胶颗粒时，本文所用的术语“尺寸”是指由其直径表示的基本为球形的颗粒的体积，当然，其与颗粒的体积直接相关。当涉及多个凝胶颗粒时，尺寸指的是由其平均直径表示的多个颗粒的平均体积。

本文所用的术语“多分散性”是指混悬液系统中的颗粒的粒度范围。“窄多分散性”是指一种其中由其直径表示的各粒度，比系统中颗粒的平均直径偏离 10% 或者更少的混悬液系统。如果混悬液系统中的两种或更多种的颗粒均被指明是窄多分散性，则是指有截然不同的两组颗粒其中每组的颗粒与该组中颗粒的平均直径相比其直径变化不高于 10% 并且这两组的平均值应明显不同。此类混悬液系统的非限制性的实例为一个包含一种第一组颗粒(其中该组每个颗粒的直径为 $20\text{ nm} \pm 10\%$)和一种第二组颗粒(其中该组每个颗粒的直径为 $40\text{ nm} \pm 10\%$)的混悬液系统。

本文所用的术语“宽多分散性”是指一种其中每组颗粒中的各粒度与该组颗粒的平均尺寸相比偏离 10% 以上的混悬液系统。

本文所用的术语“多个”简单地是指多于一个，即，两个或更

多。

当涉及本发明凝胶颗粒时，本文所用的“化学组成”是指所述单体的化学组成(该单体被聚合从而得到颗粒的聚合物链)，如果用两种或更多种单体来制备颗粒的聚合物链，则是指不同单体的化学组成及其比例，和/或是指用来使颗粒链互相连接的任何交联剂的化学组成和数量。

本文所用的“颗粒链”是指单个聚合物分子或者，如果存在链的系统中含有交联剂，则是指两个或更多个互相连接的聚合物分子。将被交联的聚合物链的平均数和特定凝胶颗粒中的任何两个聚合物链之间交联的平均数将取决于系统中交联剂的数量和所述的聚合物链的浓度。

本文所用的“作用物质”是指被凝胶颗粒包藏的或被包埋在本发明形状保留聚集体敷料或生物材料中的物质。起作用的物质的实例非限制性地包括生物医学物质；生物活性物质如药学活性剂、基因、蛋白质、肽、多糖、生长因子、单克隆抗体、抗体片段、抗原、多肽、DNA、RNA 和核酶。

本文所用短语“药学活性剂”是指用作药物的小分子和大分子化合物。前者非限制性地有抗生素、化疗药物(特别是铂化合物和紫杉醇及其衍生物)、镇痛剂、抗抑郁剂、抗过敏剂、anti-arrythmics、抗炎化合物、CNS 兴奋剂、镇静剂、抗胆碱药物、抗动脉硬化剂等。大分子化合物非限制性地包括单克隆抗体 (mAbs)、Fab、蛋白质、肽、细胞、抗原、核酸、酶、生长因子等。药学活性剂可于局部或全身使用。

本文所用的“羟基”是指-OH 基团。

本文所用的术语“烷基”是指直链或支链的饱和脂肪烃，即，仅含碳和氢的一类化合物。烷基的大小按照其含有的碳原子数用式(“a” C - “b” C) 烷基表示，其中 a 和 b 为整数。例如，(1C-4C) 烷基是指由 1、2、3 或 4 个碳原子组成的直链或支链烷基。烷基基团可以是被取代或未被取代的。

本文所用的术语“烷氧基”是指 $-O-$ 烷基，其中烷基如本文所定义。烷氧基的大小按照其含有的碳原子数用式(“a”C $-$ “b”C)烷氧基表示，其中a和b为整数。例如，(1C $-$ 4C)烷氧基是指由1、2、3或4个碳原子组成的直链或支链的 $-O-$ 烷基。烷氧基可以是被取代或未被取代的。

本文所用的“酯”是指 $-C(O)-O-$ 烷基，其中烷基如本文所定义。

本文所用的“醚”是指烷基 $-O-$ 烷基，其中烷基如本文所定义。

本文所用的“2-链烯酸”是指 $(R^1)(R^2)C=C(R^3)-C(O)OH$ ，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立选自氢和烷基，其中烷基如本文所定义。这些2-链烯酸的实例有例如，丙烯酸、甲基丙烯酸等。

本文所用的“2-链烯酸酯”是指 $(R^1)(R^2)C=C(R^3)-C(O)O-$ 烷基，其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 独立地选自氢和烷基，其中烷基如本文所定义。

本文所用短语“水凝胶纳米颗粒间的空隙”或“纳米颗粒之间”是指当形成本发明所述的形状保留性的聚集体时，基本为球形的凝胶颗粒在其外缘接触时所产生的开放空间。如果该球体具有窄多分散性并以紧紧挤压排列的方式进行填充，则所述空隙的体积大约为该球体平均半径的0.414倍。

本文所用的“交联剂”是指一种二-、三-、或四-官能度的化学实体，其能够与聚合链上的官能团形成共价键从而得到一种三维结构。

“氢键”是指共价结合的氢原子与强电负性原子和其它电负性原子(至少有一个孤对电子)间的静电引力。氢键的强度(大约为23kJ(千焦耳) mol^{-1})在共价键(大约500kJ mol^{-1})和范德华力(1.3kJ mol^{-1})之间。氢键可显著地影响能形成氢键的组合物的物理性质。例如，乙醇具有与氧原子共价结合的氢原子，其且还有一对未共用电子(即，“孤对电子”)，因此，乙醇能自身氢键结合。乙醇的沸点为78℃。通常，分子量相似的化合物具有相似的沸点。可是恰与乙醇具有相同分子量但其分子间不能以氢键结合的二甲醚，其沸点却为-24℃，比乙醇的沸点几乎低100度。乙醇分子间的氢键结合使得乙醇好像具有比其分子量高很多的分子量。

本文所用的“辅料”是指被加入到药用组合物中用来促进其给药的情性物质。辅料的实例非限制性地包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖及各种类型的淀粉、水溶性聚合物、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇类。“可药用辅料”是指不会对生物体产生明显刺激并且不会消除给药化合物生物活性和性质的辅料。

本文所用短语“可用于治疗……”其意为已知所述药学活性剂可直接或间接抑制，优选地破坏或灭活引发所述疾病的物质或者至少改善，优选地消除所述疾病的症状。对于伤口愈合而言，则认为所述物质可以至少减少伤口闭合的时间。

本文所用的术语“癌”是指恶性肿瘤，其转而涉及许多种可能会出现在由潜在分裂细胞组成的几乎任何组织中的疾病。癌的基本特征为细胞的可传递性异常，该特征通过在侵入性生长和转移期间对主体导致严重的威胁生命的影响的生长和功能的控制降低被表现出来。

本文所用的“眼部疾病”是指眼睛不能适当行使功能从而影响视力的疾病。眼部疾病的实例非限制性地包括青光眼、黄斑变性、糖尿病性视网膜病，以及白内障。可用于治疗眼部疾病的药学活性剂的实例非限制性地包括抗炎剂、抗生素、抗菌剂以及降压剂。

本文所用的“感染”是指由微生物，非限制性地如细菌、病毒、朊病毒、真菌、变形虫或原虫造成的疾病状态。可用于治疗感染的药学活性剂的实例非限制性地包括抗菌剂、抗生素和抑菌剂。

本发明所述的形状保留性聚集体敷料或生物材料可以用本文所公开的内容进行处理以使其能够包藏和/或包埋几乎任何目前已知的药剂，或者那些可成为本领域技术人员已知作为在任何上述疾病的治疗和/或预防中有效的(物质)，且所有此类药学活性剂都在本发明的范围内。

本文所用的术语“约”是指用该术语修饰的值的±15%。

本文所用的术语“原位”是指放置到哺乳动物(特别是人类)身体上或身体中时直接形成一种伤口敷料的方法或程序。

本文所用的术语“生物材料”是指当水凝胶纳米颗粒粉被体内

引入到哺乳动物(特别是人类)的潮湿伤口组织时，所形成的形状保留性的和形状一致的材料。

本文所用的术语“疏水/亲水相互作用”是指通过物理作用力而进行的化学实体分子间或分子内缔合，由此亲水性化合物或化合物的亲水区域倾向于与其它亲水性化合物或化合物的亲水区域缔合，且疏水性化合物或化合物的疏水区域倾向于与其它疏水性化合物或化合物的疏水区域缔合。

本文所用的术语“包藏”具有化学领域技术人员通常所理解的含义，即，在一段时间内吸收和保留一种物质。就本发明而言，在形成期间，本发明所述的凝胶颗粒可吸收和保留，即包藏一些物质。

本文所用的术语“包埋”是指将物质在凝胶颗粒(包含形状保留聚集体敷料或本发明所述生物材料)之间的空隙中保留一段时间。

本文所用的术语“平均分子量”是指本发明各聚合物链或交联聚合物链的重量。对于本发明的目的而言，用具有激光散射检测的凝胶渗透色谱法测定平均分子量。

本文所用的“生长因子”是指某些多肽，当其被细胞表面的生长因子受体结合时，其可刺激细胞长大和分裂。生长因子受体对各生长因子有特异性，因此对于特定的生长因子来说，只有表达其精确受体的细胞才能被该生长因子刺激。生长因子的实例非限制性地包括，血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、表皮生长因子(EGF)、肝细胞生长因子(HGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)。

本文所用的“组织支架”是指一种高度多孔的、人造的、三维细胞外基质，该基质在体内被用作构架组织(framework)，细胞可在其上面依附和生长从而再生出在损伤或疾病期间失去的组织。

本文所用的“潮湿的伤口”是指在伤口部位有液体(其可以为血液或渗出液)存在的任何伤口。

本文所用的“体液”是指存在于哺乳动物，优选人类的机体组织中的任何液体。

本文所用的“渗出液”是指存在于伤口部位的，主要由水和其它生物原料如白细胞、纤维蛋白、及血清组成的液体。

本文所用的“起作用的物质/微粒粉末复合物”是指所述的纳米颗粒干粉与任何起作用的物质和/或药学赋形剂的混合物。

实施方案

本发明提供了一种聚合的纳米颗粒干粉；在潮湿的伤口上原位形成形状一致、形状保留性的聚集体敷料的方法；在体内潮湿的机体组织中或组织上形成形状一致、形状保留性的聚集体生物材料的方法以及该干粉在伤口治疗中的用途。在下文中详细讨论了这些及其他一些实施方案。

在一个实施方案中，本发明提供了一种聚合的纳米颗粒干粉，该干粉通过下述方法制备而成：在一种极性液体或在两种或多种可混溶液体的混合物(其中至少一种为极性的)和有效量的表面活性剂中，将有效量的一种单体或两种或多种单体(该单体中的至少一种为2-链烯酸、2-链烯酸羟基(2C-4C)烷基酯(alkenoate)、2-链烯酸二羟基(2C-4C)烷基酯、2-链烯酸羟基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基酯、2-链烯酸(1C-4C)烷氧基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基酯或2-链烯酸乙烯环氧基(vicinal epoxy)(1C-4C)烷基酯)进行聚合，从而得到多个聚合纳米颗粒的混悬液，其中该聚合的纳米颗粒具有小于 1×10^{-6} m的平均直径；然后除去混悬液中的液体以使该干粉中保留的液体量以该干粉总重计小于10重量%。

在一些实施方案中，上文所述方法的凝胶颗粒具有约1纳米至约1微米的平均直径，而在另一些实施方案中，凝胶颗粒具有约20至约800纳米的平均直径。在一实施方案中，所述凝胶颗粒的平均直径为约100至约700纳米，或可替代地为约40至约300纳米，或可替代地为约100至约800纳米，或可替代地为约300至约800纳米，或可替代地为约600至约800纳米，或可替代地为约50至约700纳米。在另一个实施方案中，所述凝胶颗粒的平均直径大于约35纳米，或者更进一步地大于55纳米，或更进一步地大于约75纳

米，或更进一步地大于约 100 纳米，或更进一步地大于约 150 纳米，或更进一步地大于约 200 纳米，或更进一步地大于约 250 纳米、300 纳米，或更进一步地大于约 350 纳米，或更进一步地大于约 400 纳米。

在一些实施方案中，上述方法的凝胶颗粒具有大约相同的平均直径，其由一种或多种单体形成，并具有窄多分散性。在一些实施方案中，上述方法的多个凝胶颗粒位于 5-20% 的可引起颗粒簇形成的浓度范围内。在本发明的范围内的另一种浓度包括 5-10%、或可替代地为大约 5-15%、或可替代地为大约 10-20%、或可替代地为大约 15-20%、或可替代地为大约 10-15%、或可替代地为大约 6-19%、或可替代地为大约 7-18%，各浓度都可引起颗粒簇的形成。在一些实施方案中，上述方法的多个凝胶颗粒，具有不同的平均直径，其由一种或多种单体形成，并具有窄多分散性而在另一些实施方案中，其具有宽多分散性。

在另一实施方案中，所述干粉通过下述方法获得：加入一种或多种有效量的第一种起作用的物质从而得到含第一种起作用的物质（群）的液体，其中在聚合后，该含第一种起作用的物质的液体的一部分被所述的聚合的纳米颗粒所包藏，然后向该干燥的聚合的纳米颗粒中加入一种或多种有效量的第二种起作用的物质（群），并干法混合从而得到含第二种起作用的物质的微粒粉末，其中所述第一种起作用的物质（群）可以与所述的第二种起作用的物质（群）相同或者不同。

在另一个实施方案中，所述干粉通过下述方法获得：在极性液体或极性液体混合物中（其中所述极性液体或两种或多种极性液体中的至少一种含有一个或更多个羟基基团），向含有一种单体、或两种或更多种不同单体（其中所述单体或两种或多种单体中的至少一种含有一个或更多个羟基和/或一个或更多个酯基）的聚合体系加入 0.01 至 10 % mol 表面活性剂，并聚合这些单体从而形成多个聚合的纳米颗粒，每个颗粒包含多个聚合物链（其中在不存在交联剂的情况下加成附加的是不含交联剂并且由此得到的非-交联的聚合物或共聚物为水不溶但水可溶胀性的），干燥该纳米颗粒从而得到所述干粉。在另一实施方案中，所述的表面活性剂的有效量为约 0.01% 至约 0.1 重量%、或者

可替代地为大约 0.01% 至约 0.2 重量%、或者为大约 0.01% 至约 0.3 重量%、或者为大约 0.01% 至约 0.4 重量%、或者为大约 0.1% 至约 1.0 重量%、或者为大约 0.1% 至约 3.0 重量%、或者为大约 0.1% 至约 5.0 重量%、或者为大约 0.1% 至约 7.0 重量%、或者为大约 0.1% 至约 9.0 重量%、或者为大约 0.02% 至约 9.5 重量%。

在另一实施方案中，用于上述方法的单体选自 2-链烯酸、羟基(2C-4C)烷基 2-链烯酸酯、二羟基(2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯、羟基(2C-4C)烷氧基(2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯、(1C-4C) 烷氧基(2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯及其两种或多种的组合。在另一个实施方案中，所述单体群选自丙烯酸、甲基丙烯酸、2-羟基乙基丙烯酸酯、2-羟基乙基甲基丙烯酸酯、二甘醇单丙烯酸酯、二甘醇单甲基丙烯酸酯、2-羟基丙基丙烯酸酯、2-羟基丙基甲基丙烯酸酯、3-羟丙基丙烯酸酯、3-羟基丙基甲基丙烯酸酯、一缩二丙二醇单丙烯酸酯、一缩二丙二醇单甲基丙烯酸酯、2,3-二羟基丙基甲基丙烯酸酯、缩水甘油基丙烯酸酯、缩水甘油基甲基丙烯酸酯及其两种或多种的组合。在另一实施方案中，所述单体群选自甲基丙烯酸、2-羟基乙基甲基丙烯酸酯、2-羟基丙基甲基丙烯酸酯、3-羟基丙基甲基丙烯酸酯、甘油甲基丙烯酸酯及其两种或多种的组合。

在另一实施方案中，用于上述方法的所述液体选自水、(1C-10C) 醇、(2C-8C) 多元醇、(2C-8C) 多元醇的(1C-4C) 烷基醚、(2C-8C) 多元醇的(1C-4C) 酸酯、末端为羟基的聚氧化乙烯、聚亚烷基二醇及单、二、三羧酸的羟基(2C-4C) 烷基酯。在另一实施方案中，所述液体选自水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇、二甘醇、三乙二醇、聚乙二醇 200-600、丙二醇、一缩二丙二醇、1,4-丁二醇、2,3-丁二醇、1,6-己二醇、2,5-己二醇、乙二醇单甲基醚、乙二醇单乙醚、甲基溶纤醚(methylcellosolve ether)、乙二醇单乙酸酯、丙二醇单甲醚、甘油、甘油单乙酸酯、三(2-羟基乙基)柠檬酸酯、二(羟基丙基)草酸酯、甘油二乙酸酯，及甘油单丁酸酯。在一个特定的实施方案中，所述液体

为水。

在另一实施方案中，所述干粉通过下述方法获得：在极性液体或极性液体混合物(其中所述极性液体或两种或多种极性液体中的至少一种包含一个或更多个羟基基团)中，向含有一种单体、或两种或更多种不同单体(其中所述单体或两种或多种单体中的至少一种包含一个或更多个羟基和/或一个或更多个酯基基团)的聚合体系中加入 0.01 % 至 10%摩尔的表面活性剂；聚合该单体从而形成多个凝胶纳米颗粒(每个颗粒包含多个聚合物链，从而使所得到的非交联聚合物或共聚物为水不溶但水可溶胀性的)，干燥该纳米颗粒从而得到所述干粉，其中该方法进一步包含向聚合体系中加入约 0.1%至约 15% mol 使聚合物链交联的交联剂。该交联剂选自乙二醇二丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、1, 4-二羟基丁烷二甲基丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、丙二醇二甲基丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、一缩二丙二醇二甲基丙烯酸酯、二甘醇二丙烯酸酯、一缩二丙二醇二丙烯酸酯、二乙烯基苯、二乙烯基甲苯、二烯丙基酒石酸酯、二烯丙基苹果酸酯、二乙烯基酒石酸酯、三烯丙基三聚氰胺、N, N'-亚甲基双丙烯酰胺、二烯丙基马来酸酯、二乙烯基醚、2-(2-羟基乙基)柠檬酸 1, 3-二烯丙基酯、乙烯基烯丙基柠檬酸酯、烯丙基乙烯基马来酸酯、二烯丙基衣康酸酯、二(2-羟基乙基)衣康酸酯、二乙烯基砜、六氢-1, 3, 5-三烯丙基三嗪、三烯丙基亚磷酸酯、二烯丙基苯膦酸酯、三烯丙基乌头酸酯、二乙烯基柠檬酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯以及二烯丙基富马酸酯。

在另一实施方案中，所述交联聚合物链的平均分子量为约 3,000 至约 2,000,000。在另一实施方案中，所述交联聚合物链的平均分子量为约 3,000 至约 200,000、或者可替代地为约 3,000 至约 20,000、或者为约 30,000 至约 2,000,000、或者为约 300,000 至约 2,000,000、或者为约 100,000 至约 1,000,000、或者为约 50,000 至约 1,500,000。

在另一实施方案中，上述方法进一步包含在聚合前向所述聚合体系的极性液体中加入有效包藏量的一种或多种起作用的物质。在另一

实施方案中，含有起作用的物质的凝胶纳米颗粒的有效量包藏约 0.1 % 至约 90 重量%含有起作用的物质的液体。在另一实施方案中，含有起作用的物质的凝胶颗粒的有效量包藏约 1% 至约 90 重量%含有起作用的物质的液体、或者为约 10% 至约 90 重量%、或者为约 0.1% 至约 70 重量%、或者为约 0.1% 至约 50 重量%、或者为约 0.1% 至约 20 重量%、或者为约 10% 至约 50 重量%。

在另一实施方案中，所述方法包含向聚合体系中加入有效量的一种或多种第一种起作用的物质从而得到含有第一种起作用的物质的液体，其中在聚合后，一部分含有第一种起作用的物质的液体被聚合的纳米颗粒所包藏；和向该颗粒粉末中加入有效量的一种或多种第二种起作用的物质并干法混合从而得到含有第二种起作用的物质的颗粒粉末，其中所述的第一种起作用的物质(群)与第二种起作用的物质(群)可以相同或者不同。在另一实施方案中，0.1% 至 90 重量%的第一种起作用的物质(群)被多个水凝胶颗粒所包藏，并且 0.1% 至 90 重量% 的第二种起作用的物质(群)被包埋在纳米颗粒之间。

在另一实施方案中，将一种或多种起作用的物质加入到所述的干粉中并将其混合从而得到一种起作用的物质(群) / 微粒粉末复合物。在另一实施方案中，所述的起作用的物质(群) / 微粒粉末复合物含有约 1% 至 90 重量% 的起作用的物质(群)。

在另一实施方案中，所述的起作用的物质(群)包含一种或多种相同或者不同的生物医学物质。在另一实施方案中，所述的生物医学物质包含细胞、血小板或一种或多种组织-生长支架材料。在另一实施方案中，一种或多种所述生物医学物质包含一种或多种药学活性剂。在另一实施方案中，所述的药学活性剂进一步包含一种或多种可药用辅料。在另一实施方案中，所述的药学活性剂包含肽、蛋白、或多糖。在另一实施方案中，所述的药学活性剂可用于治疗伤口、癌、疼痛、感染或眼部疾病。在另一实施方案中，所述的药学活性剂为生长因子。

在另一实施方案中，所述方法进一步包括向所述干粉中加入一种或多种可药用辅料。在一实施方案中，一种或多种的可药用辅料为干

粉重量的大约 1% 至约 50 重量%。在另一实施方案中，一种或多种的可药用辅料为干粉重量的大约 10% 至约 50 重量%、或者可替代地为大约 20% 至约 50 重量%、或者为大约 30% 至约 50 重量%、或者为大约 40% 至约 50 重量%、或者为大约 1.0% 至约 40 重量%、或者为大约 1.0% 至约 30 重量%、或者为大约 1.0% 至约 20 重量%、或者为大约 1.0% 至约 10 重量%、或者为大约 5.0% 至约 45 重量%。

在另一实施方案中，所述的可药用辅料为水溶性填充材料。

本发明还提供了一种通过在潮湿伤口部位上应用聚合的纳米颗粒干粉(其中该干粉包含具有小于 1×10^{-6} m 平均直径的多个凝胶颗粒)而在潮湿的伤口部位上原位形成形状一致、形状保留性的聚集体敷料的方法，其中所述的凝胶颗粒包含有效量的多个聚合的链，所述的聚合的链是通过如下方法获得的：在极性液体或两种或多种可混溶液体的混合物(其中至少一种为极性液体)和稳定所述多个凝胶颗粒有效量的表面活性剂中，将有效量的一种单体或两种或多种单体(单体中至少一种为 2-链烯酸、羟基 (2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯、二羟基 (2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯、羟基 (2C-4C) 烷氧基 (2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯、(1C-4C) 烷氧基 (2C-4C) 烷氧基 (2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯或乙烯环氧基 (vicinal epoxy) (1C-4C) 烷基 2-链烯酸酯)进行聚合。

在另一实施方案中，本发明提供了一种通过对潮湿的机体组织应用聚合的纳米颗粒干粉而在体内潮湿的机体组织中或组织上形成形状一致、形状保留性的聚集体生物材料的方法，其中所述的干粉包含平均直径小于 1×10^{-6} m 的许多凝胶颗粒，其中所述的凝胶颗粒包含有效量的多个聚合的链，该链是通过以下方法获得的：在一种极性液体或两种或多种可混溶液体的混合物(其中至少一种为极性液体)和稳定所述多个凝胶颗粒有效量的表面活性剂中，将有效量的一种单体或两种或多种单体(该单体中的至少一种为 2-链烯酸、羟基 (2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯、二羟基 (2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯、羟基 (2C-4C) 烷氧基 (2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯、(1C-4C) 烷氧基 (2C-4C) 烷氧基 (2C-4C) 烷基 2-链烯酸酯或乙烯环氧基 (vicinal epoxy) (1C-4C) 烷基 2-链烯酸酯)

进行聚合。权利要求 41 所述的聚合物的纳米颗粒吸收体液并聚结成由非共价力(包含亲水-疏水颗粒的相互作用及在所述的颗粒和颗粒之间的空隙中的体液之间的氢键)结合到一起的、形状一致的生物材料。

通过应用由下述方法制备而成的聚合纳米颗粒的干粉，本发明所述的组合物可用于治疗伤口，该方法包含在一种极性液体或在两种或多种可混溶液体的混合物(其中至少一种为极性的)和有效量的表面活性剂中，将有效量的一种单体或两种或多种单体(该单体中的至少一种为 2-链烯酸、羟基(2C-4C)烷基 2-链烯酸酯、二羟基(2C-4C)烷基 2-链烯酸酯、羟基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基 2-链烯酸酯、(1C-4C)烷氧基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基 2-链烯酸酯或乙烯环氧基(vicinal epoxy)(1C-4C)烷基 2-链烯酸酯)进行聚合和冷冻干燥(以除去液体从而使聚合的纳米颗粒中保留的液体量小于 10% w/w)。在另一实施方案中，所述干粉进一步包含一种或多种组织生长支架材料或药学活性剂。在另一实施方案中，所述干粉进一步包含胶原、透明质酸、用于治疗伤口、癌、疼痛、眼部疾病的药学活性剂，或为生长因子和抗生素的药学活性剂。在另一实施方案中，所述的药学活性剂为利多卡因、红霉素、多西环素或利福平。在另一实施方案中，所述的药学活性剂为 VEGF 和 PDGF 多肽。

本发明所述的伤口敷料和生物材料可通过下述方法形成：首先将混悬液系统(该混悬液系统包含液体或极性的、可混溶的液体的混合物和表面活性剂)中的特定单体进行聚合从而得到离散的凝胶纳米颗粒，其中然后纯化、分离、干燥这些颗粒，和将该颗粒应用到潮湿的伤口上，从而在原位形成一种完整的、形状一致的和形状保留性的敷料。这些水凝胶纳米颗粒独特的化学和物理特性使其可吸收一些从伤口流出的血液或渗出液，使其聚结并以一种整体性辅料的形式保持在一起。也就是说，本发明所述的颗粒，一旦暴露于极性液体如血液或渗出液(其主要为水、白细胞、纤维蛋白、及其它生物类化合物)时，本发明的颗粒就会吸收一些液体，聚结并通过颗粒间及颗粒-液体间强烈的相互作用结合在一起，所述相互作用非限制性地如疏水/亲水相互作用和

氢键，后者是由于用于产生组成本发明凝胶颗粒的聚合物链的至少一种单体必须含有一个或多个羟基和/或一个或多个酯基。此外，在其聚结后，一些没有被吸收的渗出液仍然被包埋于颗粒间的空隙中，并且由于该渗出液为极性的，因此在颗粒和渗出液之间形成强烈的氢键。用于的纳米微粒粉原位形成伤口敷料的一个重要条件就是该伤口部位必须为潮湿的，也就是说必须存在伤口液，否则就不能在原位形成颗粒集合体。

然而，在不潮湿的机体组织或仅释放很少量渗出液的机体组织上也能够形成含有或不含药物的、形状保留性的伤口聚集体敷料。在这种情况下，使用前面列举的美国专利申请公开号 US 2004/0086548A1 的教导和本发明所公开的教导，将该干燥的纳米微粒粉与一种极性体液或其混合物混合，并立即将其应用于潮湿的机体组织。由于如前所述的强烈的颗粒-颗粒及颗粒-液体间的相互作用，该纳米颗粒会聚结成为一种形状保留性的、形状一致的聚集体敷料。使用此类敷料的唯一要求就是所述溶剂或其混合物应是安全、无毒和被 FDA 批准可用于局部及全身使用的。

此外，还可向所述干燥的纳米颗粒粉与极性的增塑液体或其混合物的混合物中加入挥发性溶剂，匀化该组合物并将所得到的混合物装于可密封的容器中以防止溶剂挥发。当应用于非渗出性伤口表面或完整皮肤上时，该挥发性溶剂挥发从而在施用部位上留下一种形状保留性的聚集体敷料。

所述的凝胶纳米颗粒是在一种聚合体系中进行制备的，其中该聚合体系由一种或多种单体所组成，这些单体通常选自那些在聚合时可提供一种水不溶性，交联或者不交联的聚合物并且能够以氢键结合的那些单体。具备该性能的单体一般类型非限制性地包括 2-链烯酸羟基(2C-4C)烷基酯、2-链烯酸二羟基(2C-4C)烷基酯、2-链烯酸羟基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基酯、2-链烯酸(1C-4C)烷氧基(2C-4C)烷氧基(2C-4C)烷基酯和 2-链烯酸乙烯基环氧(vicinal epoxy)(1C-4C)烷基酯及其组合。

所述的单体包括 2-羟基乙基丙烯酸酯、 2-羟基乙基甲基丙烯酸酯、 二甘醇单丙烯酸酯、 二甘醇单甲基丙烯酸酯、 2-羟基丙基丙烯酸酯、 2-羟基丙基甲基丙烯酸酯、 3-羟基丙基丙烯酸酯、 3-羟基丙基甲基丙烯酸酯、 甘油甲基丙烯酸酯、 一缩二丙二醇单甲基丙烯酸酯、 一缩二丙二醇单丙烯酸酯、 缩水甘油基甲基丙烯酸酯、 2,3-二羟基丙基甲基丙烯酸酯、 及其混合物。特定的单体有 2-羟基乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)、 2-羟基丙基甲基丙烯酸酯、 3-羟基丙基甲基丙烯酸酯， 和甘油甲基丙烯酸酯。

可向所述的聚合体系中加入不能氢键结合的共聚单体从而对所得到的凝胶颗粒的物理及化学特性进行修饰。可与上述单体一起联合使用的共聚单体的实例非限制性地有丙烯酰胺、N-甲基甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、甲基乙烯基吡咯烷酮、N,N-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯、N,N-二甲基氨基乙基丙烯酸酯。如有需要，也可向所述的聚合体系中加入其它能以氢键结合的共聚单体，非限制性地如丙烯酸和甲基丙烯酸从而修饰所得到的凝胶纳米颗粒的离子特性和 pH。

此外，可向聚合反应中加入非聚合的添加剂，非限制性地如烷基链烷酸酯(例如丁酸甲基酯、乙酸丁基酯等)，以进一步地修饰所得到的凝胶颗粒的物理和化学特性。

还可向聚合体系中加入交联剂用来增强所得的凝胶颗粒的三维结构。所述的交联剂可以为非降解性的，非限制性地如乙二醇二丙烯酸酯或二甲基丙烯酸酯、1,4-丁烯二甲基丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、丙二醇二甲基丙烯酸酯、二甘醇二甲基丙烯酸酯、一缩二丙二醇二甲基丙烯酸酯、二甘醇二丙烯酸酯、一缩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'-亚甲基双丙烯酰胺、二烯丙基马来酸酯、二乙烯基醚、二烯丙基单乙二醇柠檬酸酯、乙烯基烯丙基柠檬酸酯、烯丙基乙烯基马来酸酯、二乙烯基砜、六氢化-1,3,5-三烯丙基三嗪、三烯丙基亚磷酸酯、二烯丙基苯膦酸酯、马来酸酐与三乙二醇的聚酯、二烯丙基乌头酸酯(aconitrate)、二乙烯基柠檬酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯及二烯丙基富马酸酯。

根据本文的公开，其它非降解性的交联剂对于本领域技术人员来说将是显而易见的，并且在本发明的范围内。

在许多环境或生理条件下，组成单个凝胶颗粒(包含所得到的原位形成的伤口敷料聚集体)的聚合物的化学组成是稳定和不易降解的。该原位形成的聚集体敷料一直原位保留在适当的位置直到伤口愈合和/或伤口变干。另一方面，该体内形成的聚集体敷料和/或生物材料可根据具体的应用来设计，从而使得其将以一种可控的方式在所选择的条件下丧失其强度或完整性。非限制性地例如，通过选择适当的添加剂，当聚集体形成时可将其包埋到聚集体基质中，由于添加剂改变了其结构、组成和/或反应性，从而使所得到的聚集体敷料在暴露于多种不同的环境和/或生理条件下时变得更具渗透性。

当用于本发明聚合体系中的液体为水时，该颗粒为水凝胶颗粒。

某些有机液体也可用于本发明的聚合体系。通常，其沸点应高于约60 °C，或者可替代地高于约80 °C、100 °C、120 °C、140 °C、160 °C、180 °C或大约200 °C。目前可以使用的有机液体为生物惰性的、无毒、极性、水可混溶的有机液体，非限制性地如乙二醇、丙二醇、一缩二丙二醇、丁二醇-1,3、丁二醇-1,4、己二醇-2,5、2-甲基-2,4-戊二醇、庚二醇-2,4、2-乙基-1,3-己二醇、二甘醇、三乙二醇、四乙二醇，及具有高达约2000，优选地高达约1600的分子量的更高的聚乙二醇类和其它水溶性氧化烯均聚物及共聚物。例如非限制性地可以使用平均分子量为200-1000的末端为羟基的环氧乙烷聚合物、具有高达约1500，优选地高达约1000的分子量的水溶性氧化乙烯氧丙烯多元醇(特别是乙二醇)聚合物、单乙酸甘油酯、甘油、三(羟基乙基)柠檬酸酯、乙二醇单甲基醚、二(羟基丙基)草酸酯、羟基丙基乙酸酯、甘油三乙酸酯、甘油三丁酸酯、液体山梨醇环氧乙烷加成物、液体甘油环氧乙烷加成物、二甘醇单乙基醚、及乙二醇二乙酸酯。

在本发明一个实施方案中，在含有表面活性剂的水中通过氧化还原、自由基或光引发聚合作用而得到额定尺寸在 10^{-9} m至 10^{-6} m的水凝胶颗粒。用此种方式，可生产出相对窄多分散性的颗粒。如果用于

特定的应用，如非限制性地如需要在延长的时间内释放生物活性物质，则生产和分离出宽多分散性的颗粒(包含原位形成的含药伤口敷料或体内形成的治疗用生物材料)可能是有利的。

另一方面，如果所述目标为药物顺序释放或在不同时间突然释放而不是连续释放，则可使用不同尺寸但每种尺寸的颗粒都为窄多分散性的两组或多组颗粒。例如非限制性地，可用本文所述技术，在含特定生物活性物质的单独聚合体系中形成不同尺寸但窄多分散性的的凝胶颗粒。含有所述物质的颗粒在经分离和干燥后，可然后作为单一的粉末被组合，并可被应用于伤口从而产生一种含药的形状保留性敷料。由于颗粒粒度不同，所以该生物活性物质会在不同时间突释。类似地，使用相同技术但向一个聚合体系中加入一种第一生物活性物质，并向第二个聚合体系中加入不同的生物活性物质则会得到在不同时间释放即顺序释放其特定活性物质的颗粒。

通过将分离和干燥后的纳米颗粒与各种生物活性物质混合，可将生物活性物质引入到本发明所述的伤口敷料及生物材料中。在被施用于潮湿伤口上后，在原位上会形成所述的敷料，并且部分活性物质被包埋在包含敷料的该颗粒间的空隙之间。这些活性物质将会长时间的从该敷料中释放出来，从而促进伤口愈合，其释放速度受活性物质的物理性质如分子量和水溶性的影响，另外还受包含敷料的纳米颗粒尺寸的影响。对本领域技术人员来说显而易见的是，例如可以用不同尺寸的含有被包藏活性物质的干纳米颗粒(该颗粒具有或不具有以粉末的形式混合的其他生物活性化合物)来生产各种药物敷料和/或生物材料，并将其应用到伤口，并且所有此类敷料都在本发明公开的范围内。

本发明聚集体的化学和物理特性受许多因素的影响。用于形成单个水凝胶纳米颗粒的聚合物的分子量即为其中之一。已经发现由低分子量聚合物组成的水凝胶颗粒通常不能形成稳定、牢固的原位聚集体伤口敷料。因此在本发明中使用较高分子量的聚合物。虽然交联剂的使用可改善部分低分量聚合物所存在的问题，但过多的交联剂可能是有害的。如果水凝胶颗粒含有大量交联剂和/或如交联剂为高度疏水性

的，则由此得到的聚合的网状物不能达到最佳的血液或渗出液吸收和包藏，而从使得所得伤口敷料较不理想。因此，包含本发明所述的凝胶颗粒的聚合物的分子量为约 3,000 至约 2,000,000 Da。这点可通过选择适当的商业化的单体、使用可提供所需分子量范围聚合物的聚合体系或在聚合体系中包括交联剂（用于连接短聚合物链以达到所需的分子量范围）的方法而实现。

粒度也会影响所述聚集体伤口敷料的特性。已经确认的是，由于表面面积的缘故，较小的凝胶颗粒通常会更容易和更快速地吸收和包埋液体，并将会形成一种更具弹性的敷料基质。可以使用尺寸为（用其平均直径来表示）约 1 至约 1,000 nm，或者可替代地为约 10 至约 800 nm 的凝胶颗粒。

如使用交联剂，则其化学组成及使用量即由此产生的交联密度将会影响到前面所讨论的颗粒的特性，并将由此影响所形成的伤口敷料的特性。例如，过多的交联剂将提供更高分子量的聚合物链，但也会产生过于疏水的特性和遍及水凝胶纳米颗粒的疏水性区域，因此在伤口原位形成伤口敷料或体内形成生物材料期间，阻止了关键的强烈的颗粒间和颗粒-液体间的相互作用（非限制性地如疏水/亲水相互作用和氢键）的产生。制备本发明凝胶颗粒所用的交联剂的量优选地为单体的约 0.001% 至约 10 mol%，优选地为约 0.1% 至约 2 mol%。

存在于分离后的、干燥的纳米颗粒粉中的表面活性剂的化学组成和量会影响到聚集速度（当将颗粒粉暴露于极性液体中时），并且会影响到由此得到的本发明所述的聚集体伤口敷料的物理和化学特性。所以在分离过程中，需要一定量的表面活性剂来防止在干燥期间颗粒浓缩时颗粒自身的聚集。然而，当将该颗粒暴露于血液、伤口渗出液或其它极性液体时过多的表面活性剂将阻止干颗粒形成最佳的伤口敷料聚集体。纳米微粒粉中所存在的表面活性剂的量优选地为纳米颗粒粉的大约 0.1% 至 6 重量%。还需要注意的是，对这些凝胶纳米颗粒所进行的分离和干燥必须能够阻止颗粒的浓缩及自身聚集或将之降到最低，此时，颗粒-颗粒及颗粒-液体间强烈的相互作用克服了表面活性

剂使颗粒保持不能聚结的固有能力。可以使用如喷雾干燥和冷冻干燥之类的分离和干燥方法，然而不能用直接蒸发的方法因为这将会引发广泛的自身聚集并且由此得到的干粉在被应用到潮湿的伤口上时将不能原位形成可使用的敷料。对本领域技术人员来说显而易见的是，可使用其它分离和干燥方法，只要其可以将自身聚集减到最少或可阻止自身聚集即可。当然上面讨论的各种参数是相互依赖的。

在本发明另一实施方案中，通过在含有表面活性剂的水中聚合非离子性单体来制备水凝胶纳米颗粒。处理除去该水凝胶颗粒混悬液中未反应的单体和其它杂质。将该颗粒分离、干燥，并将该颗粒粉末应用于伤口或体内机体组织上，该颗粒吸收一些渗出液、血液或其它体液并聚结成为形状保留性的、形状一致的伤口敷料或生物材料。该敷料凭借强烈的颗粒间及颗粒-液体间相互作用(非限制性地如疏水/亲水相互作用及氢键)而保持完整性及形状保留性。也就是说，通过将该纳米颗粒水凝胶粉末施用到较高离子强度的介质(例如 PBS、血清、伤口渗出液或其它体液)中，该颗粒自身聚结成为一种紧密的、有弹性的、形状保留性的聚集体敷料。在另一实施方案中，该介质为体内性的，即机体组织，并且所述的形状保留聚集体呈现并保留着该粉末所被施用的部位机体部位的形状。如果所述的介质为体外性的，则其可以非限制性地进一步被加压成形、挤压、或模塑成所需形状，只要该聚集体保持水合状态，该形状就会一直保持。

本发明所述的聚集体伤口敷料有很多应用，非限制性地包括，向预设部位如伤口部位传递生物活性物质。该目标可以为兽医，包括向动物如爬行动物、哺乳动物和鸟类传递药物。尤其是该目标可以是人，涉及向患者受控地定向传递药学活性剂。

本发明的另一实施方案包括在聚合前，将所述的生物活性物质溶解或悬浮于所述的聚合体系中。当聚合反应进行和形成水凝胶纳米颗粒形成时，含生物活性物质的液体被形成的颗粒所包藏。然后当处理颗粒除去过量的单体和表面活性剂时，除去未被包藏的生物活性物质。然后，对含有生物活性物质的颗粒的混悬液进行分离、干燥，从而得

到纳米微粒粉。所述的干燥过程是通过传统的方法，非限制性地包括喷雾干燥和冷冻干燥来进行的。然后可以将该粉末体外或体内引入到伤口部位，在后一种情况中，优选地通过向伤口部位应用所述粉末来将其引入，该颗粒在伤口上聚结成为形状保留性的、形状一致的聚集体含药敷料。

在本发明另一实施方案中，从混悬液系统中除去未被包藏的生物活性物质和过量的单体及表面活性剂，分离并干燥含有被包藏生物活性物质的纳米颗粒，然后在原位形成伤口敷料之前，向纳米微粒粉中加入完全不同的生物活性物质以使后者在聚集体形成期间被包埋。被包埋在聚集体空隙中的该物质通常将会以不同的速度从被颗粒所包藏的物质中被释放。以此种方式可以实现范围广泛的传递速率。还可通过改变单个水凝胶颗粒(包含伤口敷料聚集体)的化学组成和粒度来实现传递的多样性。

如果所述生物材料聚集体在体内生成，则一定量的生物活性物质将被包埋在颗粒间的空隙中，这取决于一些物理特性如生物活性物质的类型和尺寸以及聚集体的形成速度。聚集体的形成速度是粒度和凝胶纳米颗粒的组成、存在于干纳米微粒粉中的表面活性剂组合的种类及数量、粉末施用于其中的极性介质以及介质的温度的函数。

除上面所述之外，还可向本发明的干凝胶纳米颗粒中加入其它水溶性物质以改变聚集作用和在被引入到介质中时形成形状保留聚集体的速度，因而也就可进一步控制所包埋的活性物质的量及其随后的释放速度。此外，由于当聚集体暴露于伤口渗出液或血液后这些水溶性辅料会从聚集体中溶解出来，因此可以用这些水溶性敷料来改变原位形成的伤口敷料的多孔性。使用一种或多种的上述操作，对于许多生物活性物质来说应能获得零级或至少伪-零级的释放速率。

可被本发明凝胶颗粒包藏或被包埋在本发明形状保留聚集体敷料或生物材料中的物质其类型和数量取决于多种因素。首先并且最重要的是，该物质不能由于其尺寸、表面电荷、极性、空间相互作用因素等而干扰离散的凝胶颗粒的形成或在其被引入到介质(如伤口)中后

不能干扰凝胶颗粒聚结成形状保留聚集体，干扰这两个中的任何一个都有损本发明的目的。一旦确定上面所述的不是问题，则水凝胶粒度将会最直接地影响可被引入到颗粒中的物质的数量。颗粒本身的尺寸将会决定可被包藏的物质的最大量，而颗粒的多分散性将会影响到由此得到的原位形成的聚集体敷料的孔径大小。相对小的物质如单个的抗生素分子、抗菌剂和镇痛剂可以被包藏在小的凝胶纳米颗粒中，并容易被包埋到由这些小凝胶颗粒所形成的聚集体中，而一些相当大的物质如单克隆抗体、蛋白(质)、肽、多糖和其它大分子物质可能难以被包藏在这些纳米颗粒中，因此将需要由更大的颗粒和/或更宽的多分散性组成的聚集体敷料以使其能够被有效包埋。

使用本文所述的方法，能够实现精确的传递动力学。即，不同尺寸和化学组成的凝胶颗粒能够负载特定的物质，并且该物质可在各种时间被释放。此外，一些物质可被能包藏在凝胶颗粒中和一些物质可被包埋在形状保留性的伤口敷料聚集体的颗粒间的空隙中从而提供更多灵活性传递。

使用上述方法，可以向本发明的凝胶颗粒中负载不同的物质，甚至通常不相容的物质并使其顺序或同时被释放。顺序释放将阻止不相容的物质彼此相遇。同时释放允许传递两种或更多种无活性或活性极小的生物活性物质，当这些物质结合时将形成一种强效药。当纳米颗粒与血液或渗出液结合并聚结时，可以用这种方式将活性物质的形成推迟至在伤口处形成含有该前体的聚集体，从而向下面的伤口床提供长时间的活性释放。

在本发明的另一方面，可以用两种或多种彼此具有不同尺寸和窄多分散性的凝胶颗粒来在伤口形成本发明所述的形状保留的伤口敷料聚集体。物质的包埋效率及其随后的释放速率与使用均一尺寸的窄多分散性颗粒所形成的聚集体中的物质相比十分不同。无任何特定的理论支持，认为其可能是由于这样的可能性，即，在存在被包埋物质的情况下聚集时，通过混合多分散性颗粒，可更有效地填充颗粒(包含伤口敷料聚集体)间的空隙。下面的实施例证明了对于一种给定尺寸的特

定物质来说，颗粒(包含聚集体)的大小及大小的比例显著地影响包埋一种物质时形成聚集体的效率和其随后的释放速率。使用这种方法，可以用适当的粒度和粒度比，将特定物质的释放速率定制为近伪-零级动力学。

因此，本发明为原位形成的伤口敷料提供了一个极为丰富的物质传递平台，特别是为生物活性物质的传递和最特别地是为药用物质的传递提供了丰富的物质传递平台。在一个特定的实施方案中，可通过将纳米微粒粉末引入进或引到潮湿伤口及皮肤供区中或上而在伤口部位原位直接形成用于褥疮溃疡、血管溃疡、二、三、四度烧伤和皮肤供区的伤口敷料，该伤口敷料含有或不含有抗生素、止痛剂、生长因子、或血管信号剂。可在一段延长的时间内连续传递、以特定的时间间隔突发传递、在预设的延迟时间过后同时传递药用活性剂或其组合，从而可以使得两种或更多种活性剂能够仅在含有这些活性剂的集体敷料在所需的目标部位上形成后相互协同、或顺序地从而可以使一种物质在下一个物质被释放之前作用于目标部位、或从而可以使两种或多种物质能够相互协同。

本发明另一实施方案是通过向体液引入粉末状纳米颗粒所原位形成的形状保留性的聚集体材料的应用，其作为生物材料用于整形外科如组织支架中。本发明形状保留性和形状一致的聚集体的大孔结构提供了允许大量向内生长(一种在典型的多微孔大块水凝胶没有发现的性质)的组合物。此外，本发明的聚集体还表现出一些使其显著优于常规大块水凝胶的物理性质如弹性，剪切和体积模量。本发明方法可能的整形外科应用非限制性地包括软骨和骨修复、半月板修复/置换、人工脊椎盘、人工肌腱和韧带及骨缺损填充物。

本发明聚集体材料的形状保留特性及其原位被形成和保留水分的能力暗示了许多在体内的其它用途。例如，含有药或不含药的聚集体可被塑造成软性接触性眼镜。在眼睛后面放置包藏或包埋有眼用药物活性剂的粉末状的水凝胶纳米颗粒可原位形成一种用于治疗严重眼部疾病的、柔软、易弯曲的、生物相容的药物传递装置。通过引入所

述的纳米微粒粉末(其中一种骨生长因子被颗粒包藏或被包埋在形成的聚集体中),可在牙周袋中形成一种形状保留性的聚集体。所述的聚集体中还可具有包藏或包埋于其中的抗生素以通过持续传递抗生素来控制感染,同时通过控制释放骨生长因子来刺激骨再生。由于其固有的柔软性和顺应性 (conformability),作为其另一方面的优点就是,该柔软的、生物相容的形状保留性聚集体为其被施用部位提供了舒适性。

用本文所述方法生产的本发明的聚集体可作为除生物医学物质外的许多其它材料的载体使用。非限制性地例如,金属或金属离子可被包藏于所述的凝胶颗粒中、被聚集体所包埋或这两种情况均存在。所述的金属和/或离子可不同程度地改变该聚集体的导电性和射线不透性,这使得其能具有其它用途如用于伤口愈合的电刺激中。

根据本文的公开,本发明形状保留性的、形状一致的聚集体伤口敷料和生物材料的这些及许多其它应用,对于本领域技术人员来说都将是显而易见的。这些应用都在本发明的范围内。

实施例 1

使用 HEMA 的水凝胶纳米颗粒合成

向配有搅拌棒的 500 ml 培养基瓶(media bottle) 中装入 4.52 g (34.8 mmol) 羟基乙基甲基丙烯酸酯(HEMA) 单体、77.74 mg (0.428 mmol) 乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDM)、0.2123 g (0.634 mmol) 十二烷基硫酸钠 (SDS) 和 240 ml milli-Q H₂O。用喷雾盖盖上该瓶,并在搅拌的同时,在室温下用 N₂ 将其净化 1 小时。然后,将 0.166 g 过硫酸钾 (K₂S₂O₈) 溶解在 21 ml milli-Q H₂O 中,并在搅拌地同时将其加入到所述的培养基瓶中。将该瓶转移至 40 °C 的水浴,并在该温度下保持 12 小时。由此得到的水凝胶颗粒的混悬液呈发乳白光的蓝色。用动态光散射对该颗粒进行分析,并发现该颗粒如图 1 所示具有 36.5 nm 的平均半径。通过用切向流动过滤的方法对所述颗粒进行纯化,并将其储存于水性混悬液中。在几个月的观察中无絮凝。

实施例 2

使用 HPMA 的水凝胶纳米颗粒合成

向配有搅拌棒的 150 ml 培养基瓶中装入 2.532 g (17.5 mmol) 羟基丙基甲基丙烯酸酯 (HPMA) 单体、52.73 mg (0.266 mmol) 乙二醇二甲基丙烯酸酯 (EGDM) 交联剂、107.6 mg (0.3730 mmol) 十二烷基硫酸钠 (SDS) 和 118 ml 氮气脱气的 milli-Q H₂O。封闭该瓶，并搅拌使形成澄清溶液。在一单独的小瓶中，将 83 mg K₂S₂O₈ 溶解于 2 ml 的 Milli-Q H₂O 中，并在搅拌的同时将其加入到所述的培养基瓶中。将装有澄清溶液的该培养基瓶转移到 40 °C 的水浴，并保持 12 小时的恒温。由此得到的水凝胶纳米颗粒的混悬液呈发乳白光的蓝色。用激光散射对该颗粒进行分析，发现其具有 21.3 nm 的平均粒度及 14 nm 至 41 nm 的粒径范围。所述的混悬液具有约 1% 质量的固体聚合物。到目前为止，该水凝胶纳米颗粒混悬液在室温条件下两年是抗絮凝和聚集的。

实施例 3

使用 HEMA 和 HPMA 的水凝胶纳米颗粒共聚物合成

用实施例 1 的合成方法，用 HEMA 单体和 HPMA 单体生产共聚物纳米颗粒。表 1 所示为加入到 150 ml 培养基瓶中的单体的相对的质量及 mmol 量：

表 1

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

然后向各培养基瓶中装入 52.73 mg (0.266 mmol) EGDM、107.6 mg (0.3730 mmol) 十二烷基硫酸钠 (SDS)，和 118 ml 氮气脱气的 milli-Q H₂O。将该瓶盖上盖子，并在室温下搅拌 30 分钟。在 5 个单

独的小瓶中，分别将 83 mg $K_2S_2O_8$ 溶解于 2 ml milli-Q H_2O 中并在搅拌的同时将其加入到所述各培养基瓶中。将装有澄清溶液的培养基瓶转移到 40 °C 的水浴中，并保持 12 小时的恒温。由此得到的水凝胶纳米颗粒的混悬液呈发乳白光的蓝色。

实施例 4

使用 GMA 的水凝胶纳米颗粒合成

向配有搅拌棒的 2000 ml 培养基瓶中装入 44.5 g (277 mmol) 甘油甲基丙烯酸酯 (GMA) 单体、92 mg (0..464 mmol) 乙二醇二甲基丙烯酸酯 (EGDM) 交联剂、2.04 g (0.3730 mmol) 十二烷基硫酸钠 (SDS)，和 118 ml 氮气脱气的 milli-Q H_2O 。封闭该瓶，并搅拌使形成澄清溶液。在一单独的小瓶中，将 83 mg $K_2S_2O_8$ 溶解于 2 ml 的 milli-Q H_2O 中，并在搅拌的同时将其加入到所述的培养基瓶中。将装有澄清溶液的该培养基瓶转移到 40 °C 的水浴，并保持 12 小时的恒温。由此得到的水凝胶纳米颗粒的混悬液具有发乳白光的蓝色。用激光散射的方法对该颗粒进行分析发现其具有 21.3 nm 的平均粒度，尺寸范围为 14 nm 至 41 nm。所述的混悬液具有大约 1% 质量的固体聚合物。到目前为止，该水凝胶纳米颗粒混悬液在室温条件下两年是抗絮凝和聚集的。

实施例 5

使用 HEMA 和 GMA 的水凝胶纳米颗粒共聚物合成

使用上述合成方法，用 HEMA 和甘油甲基丙烯酸酯单体生产纳米颗粒。表 2 所示为加入到 2000 ml 培养基瓶中的单体的相对的质量及 mmol 量。

表 2

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

然后向每个培养基瓶中装入 80 mg (0.404 mmol) EGDM 交联剂、20.4 g (7.09 mmol) 十二烷基硫酸钠 (SDS)，和 2000 ml 氮气脱气的 milli-Q H₂O。将该瓶盖上盖子，并搅拌使其形成澄清的溶液。在 2 个单独的小瓶中，将 1.44 g (6.31 mmol) 的 (NH₄)₂S₂O₈ 溶解于 20 ml milli-Q H₂O 中并在搅拌的同时将其加入到所述的 2000 ml 培养基瓶中。将装有澄清溶液的培养基瓶转移到 50 °C 的水浴中，并保持 12 小时的恒温。由此得到的水凝胶纳米颗粒混悬液呈发乳白光的蓝色。用激光散射对该颗粒进行分析，表 4 所示为颗粒的平均粒度及粒度范围。

实施例 6

纳米颗粒悬浮液的冷冻干燥

将如实施例 1-5 所述的纳米颗粒悬浮液在 -80 °C 下进行冷冻。在室温真空条件下，在 VIRTIS 冷冻干燥系统中，对该固体悬浮物进行真空干燥从而生产得到一种白色粉末。将该粉末研磨或过筛以得到均匀尺寸的颗粒。进行了研磨的粉末的密度为大约 200 mg/ml，进行了筛分的颗粒的密度为大约 120 mg/ml。在室温下 6 个月，该颗粒保持稳定的粉末状，无外观或堆密度上的变化。

实施例 7

干纳米颗粒粉的再分散

将实施例 6 的冷冻干燥的粉末暴露于不同的溶剂中，以测定这些经过研磨或过筛的粉末是否可再分散为混悬液。下列溶剂表现出再分散颗粒的能力：

水、乙醇、甲醇、异丙醇和丁醇。非极性溶剂如己烷或乙酸乙酯不能使所述的粉末再分散，并且当与冻干粉组合时，被弄湿了的粉末会形成不溶的团块。

实施例 8

PBS 中聚-HEMA 纳米颗粒粉的聚集

将来自实施例 6 的聚-2-羟基乙基甲基丙烯酸酯冻干粉加入到生理 pH 和离子强度的磷酸盐缓冲的盐水溶液中。在几秒钟之内，该粉末

便聚结形成一种完整的、牢固的聚集体膜。图 1 所示为该纳米颗粒粉被加入到磷酸盐缓冲的盐水中的粉末以及成形后所得到的聚集体照片。

实施例 9

水合后的失水率及 PBS 中共聚物纳米颗粒粉的聚集

将几种不同化学组成的纳米颗粒粉暴露于磷酸盐缓冲的盐水中。图 2 所示为由各种比例的 HEMA 单体、甘油甲基丙烯酸酯和羟基丙基甲基丙烯酸酯组成的共聚物聚集体的失水率的绘图结果。

在图 2 中，该图所示为在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲的盐水中用 500 mg 粉末所形成的水凝胶纳米颗粒聚集体的平均重量。将该聚集体进行称重，并将其放回在 37 °C 的环境室中并使其干燥。该图表明含有 GMA 的聚集体材料具有最高的初始吸水性，这是由于 GMA 与 HEMA 或 HPMA 相比本身就具有较高的亲水特性。然而，对这些聚集体来说随着时间的推移其水损失也更加迅速。pHEMA: HPMA 的共聚物具有较低的初始溶液吸收性，但其损失水的速度也没有那么快。

实施例 10

由纳米颗粒粉和 PBS 所形成的各种聚集体膜的流变学数据

下面的表 3 所示为不同类型的纳米颗粒聚集体的相对弹性。对于给定的研究而言，对由粉末和 PBS 形成后同时被水合的纳米颗粒聚集体施以张力，用 Duofield 表面张力计以 1 mm/秒的速度驱动该聚集体。聚集体被切断成 1 cm 长，颈部 1 mm x 2 mm 的狗骨形。将该聚集体拉伸直到其断裂，观察最大断裂张力并记录，重复三次试验。

表 3

样品	延伸率 (mm) (StDev)	断裂张力 (g) (StDev)
pHEMA	54 mm (3.54)	0.58g (1.21)
90:10 pHEMA: GMA	98 mm (4.32)	0.12g (1.13)
pHPMA	6 mm (2.17)	5.9g (1.98)
90:10 pHpMA: GMA	69 mm (7.83)	0.19g (3.34)
95:5 pHEMA: HPMA	46 mm (8.21)	0.71g (1.31)
90:10 pHEMA: HPMA	41 mm (3.59)	1.3g (2.91)
85:15 pHEMA: HPMA	38 mm (3.42)	2.7g (1.83)
75:25 pHEMA: HPMA	22 mm (4.31)	3.8g (1.95)
50:50 pHEMA: HPMA	11 mm (3.11)	5.1g (0.61)

上面数据中的一般趋势表明，含有 GMA 的材料聚结形成聚集体，其在延伸时具有高弹性但断裂强度很低。较高的 GMA 比例(15% 或更高)会导致聚集体很有弹性但几乎不具有结构完整性；该材料的拉伸超过了驱动器的限度，然而压力的急剧改变导致了材料的破碎和断裂。向 HEMA 中增加共聚单体 HPMA 会得到更结实、弹性较小的材料，在加入更多的疏水性 HPMA 共聚单体时，使该材料保持 pHEMA 的一些弹性但断裂强度增大。弹性的这种减少是由于当聚集体形成时粉末所吸收和吸附的 PBS 的量减少造成的。

实施例 11

干法混合生物活性化合物和纳米颗粒粉从而得到含药生物材料

将聚-HEMA 纳米颗粒粉和 HEMA/GMA 共聚物纳米颗粒粉与利多卡因或红霉素粉干法混合并在与 PBS 接触时，形成的聚集体在颗粒(包含聚集体)间包埋所述的活性物质。然后该活性物质以受控的速率释放，其释放速率取决于聚合物或共聚物纳米颗粒(包含聚集体)的粒度、疏水/亲水性和所用生物活性化合物的物理性质。如图 3 和图 4

所示，释放速率可以被定制为在一段延长的时间内提供特定的活性物质水平。图 3 所示为利多卡因从三种不同的聚集体中的释放，图 4 所示为红霉素的释放。

图 3 和 4 表明对于组成相同的聚集体来说，被包埋并且随后被释放的分子可以具有不同的释放性。这是由于被包埋在纳米颗粒(包含聚集体)间的分子的物理性质和聚集体的疏水/亲水特性造成的。例如，当共聚物纳米颗粒粉末中亲水的甘油甲基丙烯酸酯共聚单体的量提高时，相对疏水的利多卡因分子以较低的速率被释放，并且由于红霉素亲水性较强，其释放速率增加。

实施例 12

向 PHEMA/PHPMA 纳米颗粒聚集体中引入 1,10 菲咯啉

将 1,10 菲咯啉(一种与金属蛋白酶中的金属配位并干扰酶动力学的疏水性蛋白酶抑制剂)引入到由 HEMA 和 HPMA 纳米颗粒粉的混合物组成的纳米颗粒聚集体中。所述金属蛋白酶的有效浓度为 0.1 mmol/L 并且其紫外-可见吸收光谱在 510 nm 处有最大吸收 (McCarty, R. E. 分析生物化学 (*Analytical Biochem.*), 205, 371-372, 1992)。通过如下方法进行控释研究：将 1 mg 1,10 菲咯啉与 100 mg 水凝胶纳米颗粒粉一起进行碾磨并将其加入到 100 ml 磷酸盐缓冲的盐水中从而制得各聚集体。将该聚集体转移到 100 ml PBS 中并将其置于 37 °C 的水浴中。在不同的时间间隔，用分光光度法进行测定洗脱到 PBS 中的 1,10 菲咯啉的量。各自产生了如表 4 所示的以下不同平均直径的聚-HEMA 纳米颗粒和 pHPMA 纳米颗粒。

表 4

样品	直径
pHEMA (A)	100 nm
pHEMA (B)	42 nm
pHPMA (A)	96 nm
pHPMA (B)	38 nm

将所述的颗粒以 85:15 pHEMA: pHPMA(重量:重量)的比例进行组

合并将该混合后的粉末与 1,10 (1:10) 菲咯啉一起碾磨从而形成每 100mg 粉末含有 1 毫克 1,10(1:10) 菲咯啉的组合物。

图 5 所示为 1,10 菲咯啉在体外从纳米颗粒混合物组成的聚集体生物材料中的释放。该图表明，可以用不同尺寸和化学组成的纳米颗粒来调节 1,10 菲咯啉从纳米颗粒聚集体中的释放从而在 1~13 天内给出一种受控的剂量是可能实现的。

实施例 13

体内杀菌研究

试验目的为从在烧伤中常见的感染性细菌的培养基中测定纳米颗粒聚集体中脱氧土霉素和利福平的控制释放效果。最初的研究被设计为测定药物的控释在 14-天的时间内是否足以有效的杀死细菌。为了模拟连续感染，将三种菌株——金黄色葡萄球菌，肠球菌，和假单胞菌 (*Pseudomonas*) 分别涂镀在各自的琼脂板上。通过将所述的抗生素与纳米颗粒粉一起干法混合，然后将该粉末加入到 5 ml 磷酸盐缓冲的盐水中来制备含有 3 mg 脱氧土霉素和 1.5 mg 利福平的 150 mg 纳米颗粒聚集体。用 5 分钟的时间形成完整的聚集体。将该聚集体小心的转移到培养皿的细菌菌落上并如下所示那样对抑菌圈进行拍照。每 24 小时，就会孵育出一批新鲜的细菌菌落，将相同的聚集体转移到新板上以测定随时间的改变含抗生素的绷带的抑制作用。将该含受控释放抗生素的纳米颗粒聚集体与商业化的非控释的的银浸渍抗菌绷带进行对比。

细菌检测项目：

金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 (被称为 SA)

绿脓杆菌 ATCC 27853 (被称为 Ps)

粪肠球菌 ATCC 51299 (被称为 EF)

所用材料：

供圆盘扩散易感性试验使用的 BBL 快速接种系统

Mueller Hinton 琼脂

方案：将 20 mm 钻孔大小的 Aquacel Ag 商业化绷带或含两种活

性物质的聚集体置于接种盘表面。每 24 小时将各敷料转移至新的接种盘中并观察抑菌圈。在本研究中，对于用菌落孵育 6 小时的新板，用 24 小时内在盘周围形成的抑菌圈的形式来测定抑菌作用。对于每种细菌来说总的抑制作用包括 20 mm 圆盘大小的 Aquacel 材料或聚集体敷料。在用各自细菌菌株接种的 Mueller Hinton 琼脂上 (BBL 快速方法用于稀释细菌至适当的 1.5×10^8 个菌落形成单位 / ml (CFU/ml)) 进行样品测试。对各细菌的抑制作用图如图 8 所示。

从上述研究中可以看出，所述聚集体敷料对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、及粪肠球菌提供了 18-21 天的抑制。1% 银浸渍水凝胶纱布的商业化绷带对相同菌株提供了 10-12 天的抑制。

实施例 14

伤口愈合研究

图 9 所示为将不含药纳米颗粒粉 (85% 聚-HEMA 纳米颗粒与 15% 聚-HPMA 纳米颗粒的混合物) 应用于不同直径 (分别为 2 cm、4 cm 和 6 cm) 的伤口上 (愈合期间在不同时间点这些伤口为部分厚度 (2cm 深))。将所述的粉末直接应用于伤口上并利用渗出液来形成一种聚集体敷料。

在本研究中，将所述的纳米颗粒粉应用于渗出的伤口表面并压入该部位。不使用从属敷料。将标准护理商业化的水凝胶敷料应用于伤口表面，并需要从属敷料和日常更换。该纳米颗粒聚集体敷料在伤口愈合期间不需要更换敷料并且没有表现出有炎症如边缘发红或 TNF- α 水平升高的迹象。

该敷料还被应用于猪模型的皮肤移植植物供体部位上。图 10 所示为用 Aquacel 作对照，在猪模型皮肤移植植物供体部位上形成一种聚集体敷料后 7 天后的愈合效果。

图 10 表明了该聚集体材料能够用作用于皮肤移植植物供体部位的有效绷带，其愈合情况等同或优于商业化绷带。

实施例 15

用纳米颗粒粉引入生长因子和在伤口愈合模型中应用生长因子

释放绷带

将由 85: 15 pHEMA: pHMA 纳米颗粒组成的水凝胶纳米颗粒粉末与所述的生长因子(血管内皮生长因子(VEGF) 和血小板衍生生长因子(PDGF)) 组合，并将其应用于伤口。用如下方法制备该粉末：

A. 将 105 ml 85: 15 pHEMA: pHMA 纳米颗粒在水中的混悬液与 5 微克 VEGF 蛋白合并。将该混悬液充分混合以确保其均匀性，并将其冷冻干燥从而得到 2 g 粉末，将该粉末分成 5 份，每份 400 毫克。每份中含有 1 微克 VEGF。

B. 将 105 ml 85: 15 pHEMA: pHMA 纳米颗粒在水中的混悬液与 20 微克 PDGF 蛋白组合。将该混悬液充分混合以保证其均匀性，并将其冷冻干燥从而得到 2 g 粉末，将该粉末分成 5 份，每份 400 毫克。每份中含有 4 微克 PDGF 蛋白。

C. 将 105 ml 85: 15 pHEMA: pHMA 纳米颗粒在水中的混悬液与 5 微克 VEGF 蛋白和 20 微克 PDGF 蛋白组合。将该混悬液充分混合以保证其均匀性，并将其冷冻干燥从而得到 2 g 粉末，将该粉末分成 5 份，每份 400 毫克。每份中含有 1 微克 VEGF 和 4 微克 PDGF 蛋白。

在猪模型上，以 4 伤口 × 4 伤口的网格形成共计 16 个 1 × 1 英寸的全厚度伤口。将各伤口用所述的四种类型的绷带的其中一种覆盖：

每 400 毫克绷带含有 1 微克 VEGF 的纳米颗粒粉。

每 400 毫克绷带含有 4 微克 PDGF 的纳米颗粒粉。

每 400 毫克绷带含有 1 微克 VEGF 和 4 微克 PDGF 的纳米颗粒粉。

不含生长因子的对照纳米颗粒粉。

该伤口不用从属绷带覆盖。在第 2、7、14 和 21 天对每个伤口部位进行活组织检查并对样品进行组织学研究。

对照伤口和用 PDGF 治疗的伤口的组织学如图 11 所示。在所示的组织学影像中，右边的活组织检查是来自用不含活性生长因子的对照绷带治疗的伤口。左边的活组织检查是来自用载有 PDGF 的纳米颗粒聚集体绷带治疗的伤口。

这两个活组织检查都是在第 7 天进行的。在对照组中，伤口床在

第 7 天更深，这表明几乎很少有肉芽生成。此外，在负载 PDGF 的伤口中，有较多的成纤细胞补充。在各组织学影像中伤口区域用方框标识同时每个图的右边表示的是活组织检查中从伤口边缘取下的健康组织。在第 14、21 天都发现相似的结果，同时伴有明显的肉芽形成增多。

对照伤口和用 VEGF 治疗的伤口的组织学如图 12 所示。在所示的组织学图中，右边的活组织检查是来自用不含活性生长因子的对照绷带治疗的伤口。左边的活组织检查是来自用载有 VEGF 的纳米颗粒聚集体绷带治疗的伤口。该绷带每克敷料含有 1 微克 VEGF。这两个活组织检查都是在第 7 天进行的。

在对照组中，伤口在第 7 天更深这表明几乎很少有肉芽生成。与此相反，用 VEGF 治疗的伤口显示在伤口床中表现出血管系统明显增多。在每个组织学图片中伤口区域用方框标识同时每个图的右边表示的是活组织检查中从伤口边缘取下的健康组织。

对照伤口和用 VEGF 和 PDGF 联合治疗的伤口的组织学如图 13 所示。在所示的组织学图中，右边的活组织检查是来自用不含活性生长因子的对照绷带治疗的伤口。左边的活组织检查是来自用载有 PDGF 和 VEGF 组合的纳米颗粒聚集体绷带治疗的伤口。这两个活组织检查都是在第 7 天进行的。

在对照组中，伤口床在第 7 天更深，这表明几乎很少有肉芽生成。此外，在伤口床中血管系统明显增多并且伤口边缘 rhett 的形成增加。在每个组织学图片中伤口区域用方框标识同时每个图的右边表示的是活组织检查中从伤口边缘取下得健康组织。从上述试验中可以明显看出，在纳米颗粒粉中混入生长因子或其组合在伤口的愈合中具有重要影响。

实施例 16

在非渗出性皮肤表面原位产生纳米颗粒聚集体敷料

用下述方法生产一种含有纳米颗粒粉、乙醇和聚乙二醇-400 的可流动的凝胶制剂：

将按照如实施例 1 所述方法制备的一定量的 pHEMA 纳米颗粒混

悬液与按照实施例 2 所述方法制备的一定量的 pHpMA 纳米颗粒混悬液混合以使组合混悬液中有 85% 的 pHEMA 和 15% 的 pHpMA。然后将该组合混悬液冷冻干燥，将得到的粉末过 150 微米的筛，并将其装袋储存。

将 1.15 g 过筛的纳米颗粒粉放在 100 ml 的烧杯中，并将 1 g PEG400、3 g 乙醇和 0.10 g 去离子水的混合物倒入到装有所述粉末的烧杯中。将该粉末与液体充分混合，首先形成一种糊状物。在 30 秒内糊状物转变成一种粘性凝胶。将该凝胶放入可热封的配料管中储存。

在被应用到完整的皮肤上时，醇蒸发，留下一种与所有不规则表面一致并紧密粘附在下面的皮肤上的被增塑了的敷料聚集体。

需要清楚的是，虽然已经联合上述实施方案对本发明进行了描述，但前面的说明书和实施例都是用来举例说明的，而并不是要对本发明的范围进行限制。本发明范围内的其他方面、优点和修改对本发明涉及领域的技术人员来说将是显而易见的。

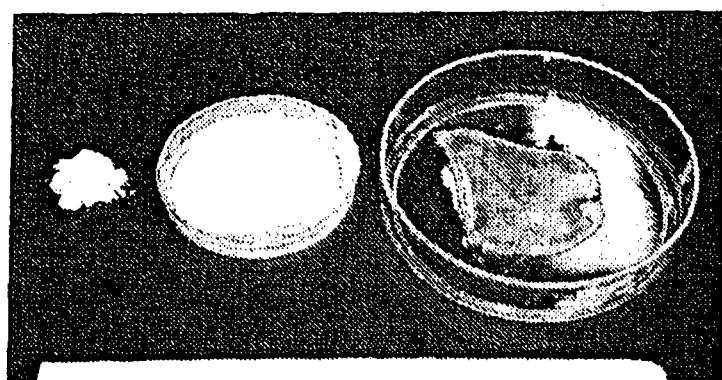


图 1

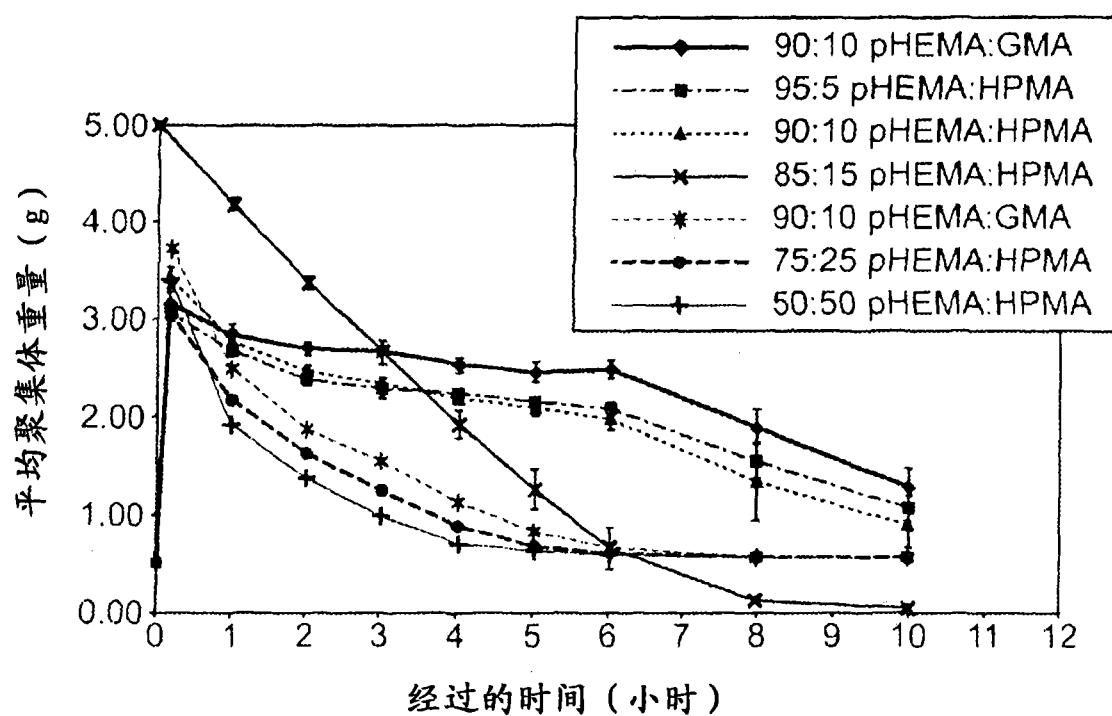


图 2

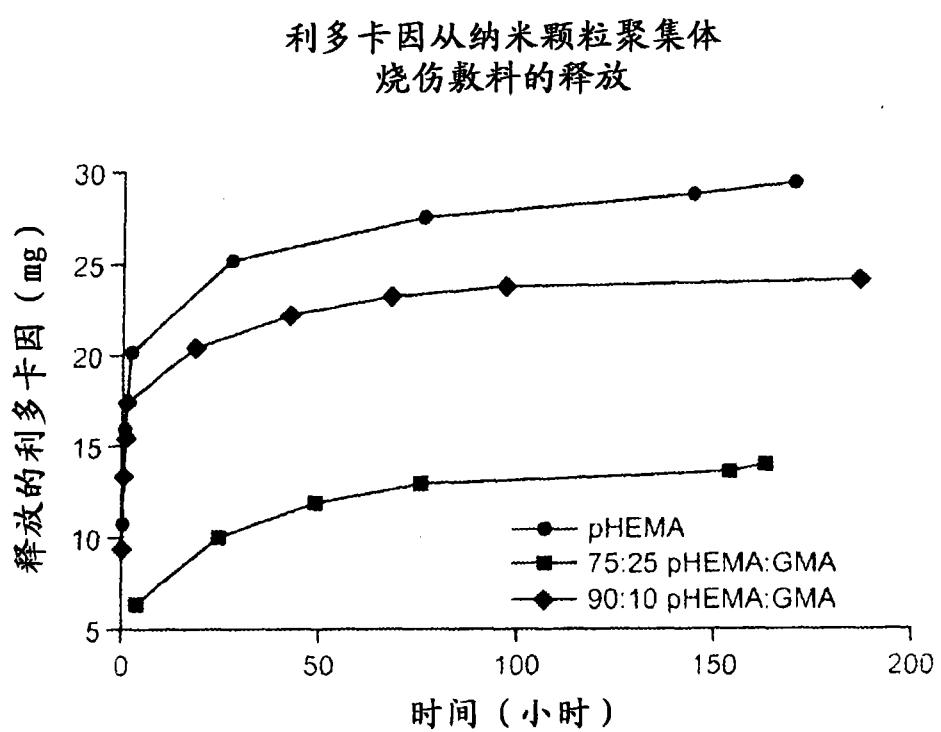


图 3

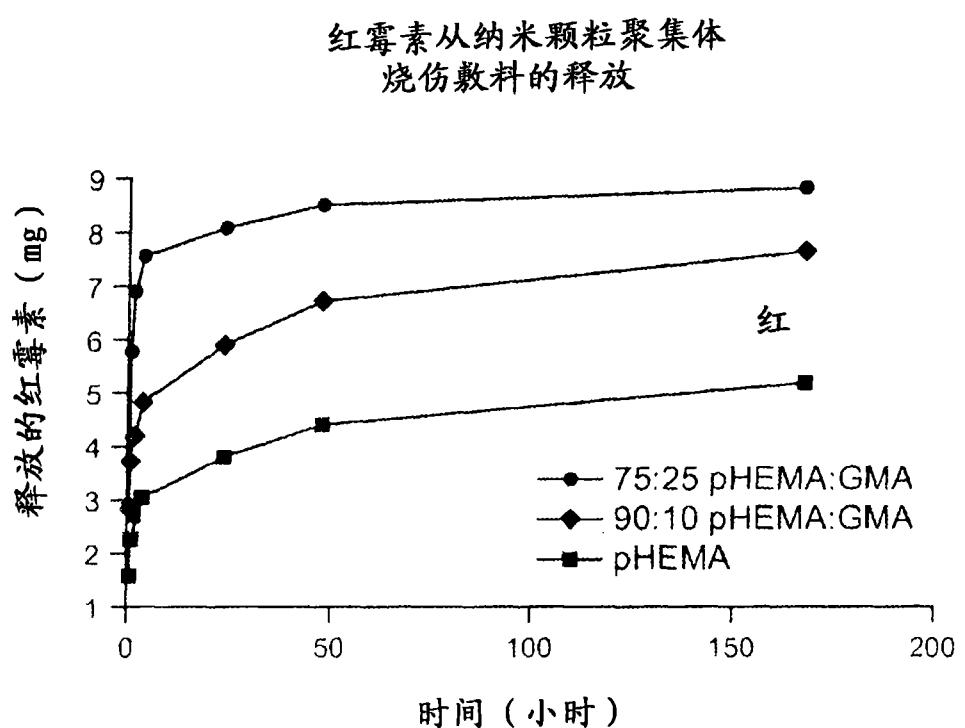


图 4

在37℃的100ml的PBS中
释放的1, 10菲咯啉

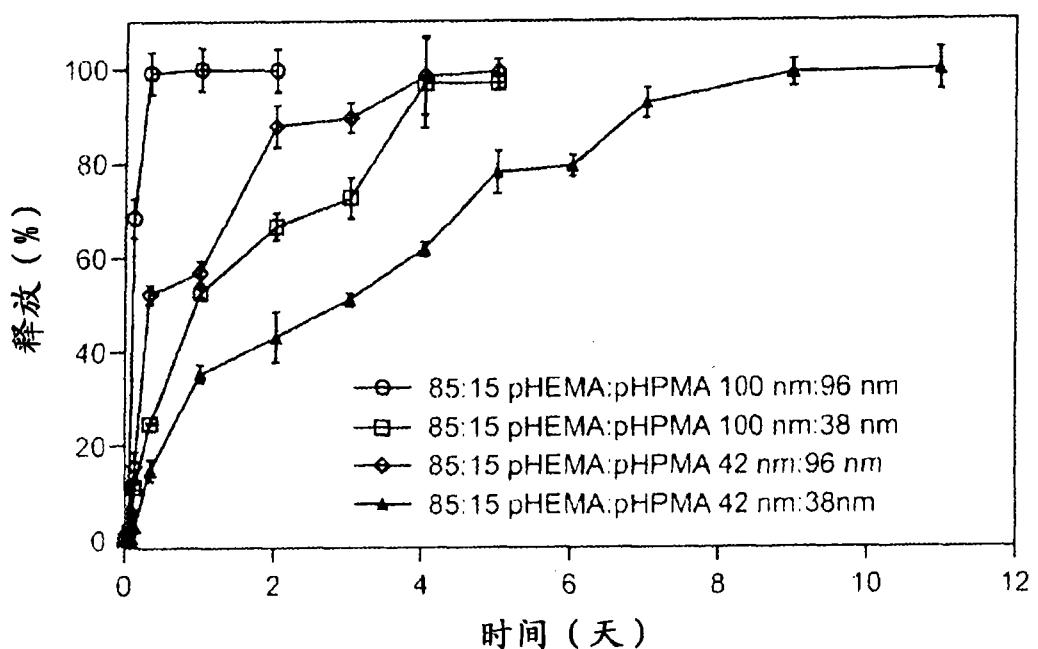


图 5



图 6

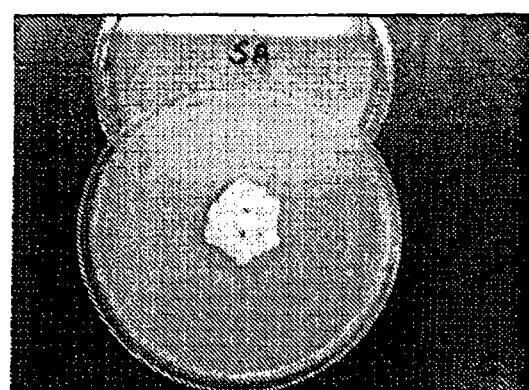


图 7

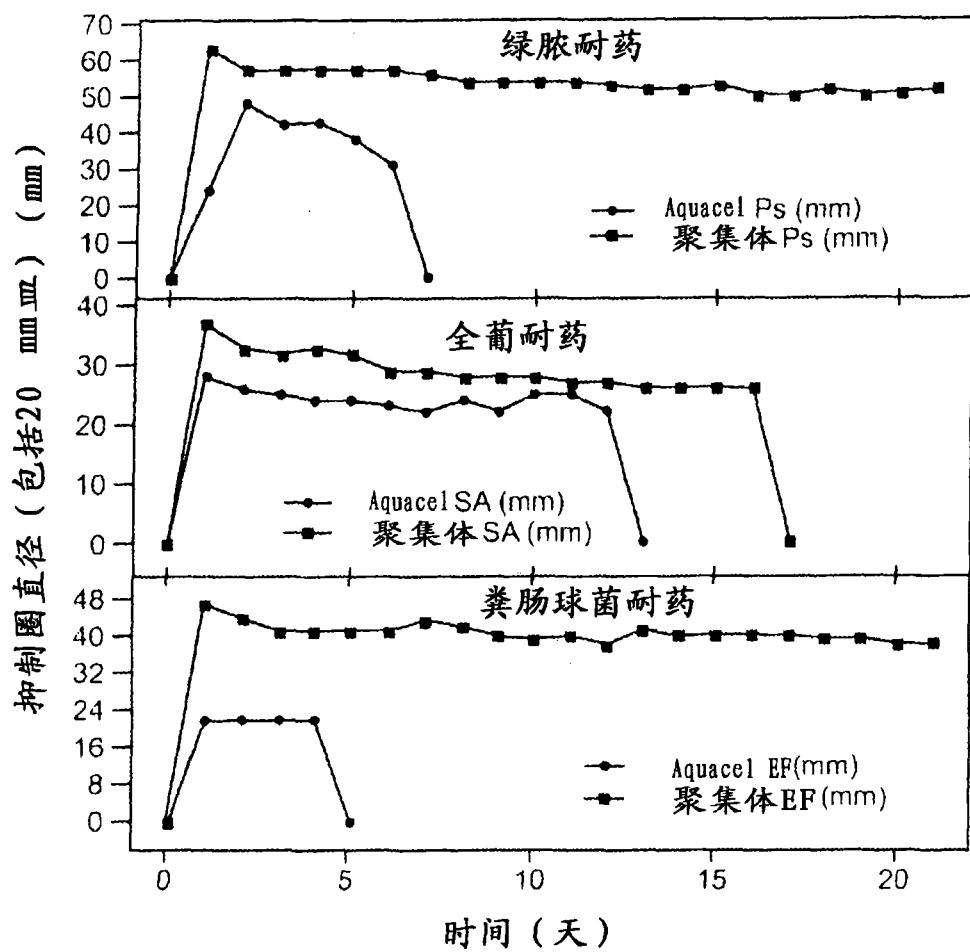


图 8



图9

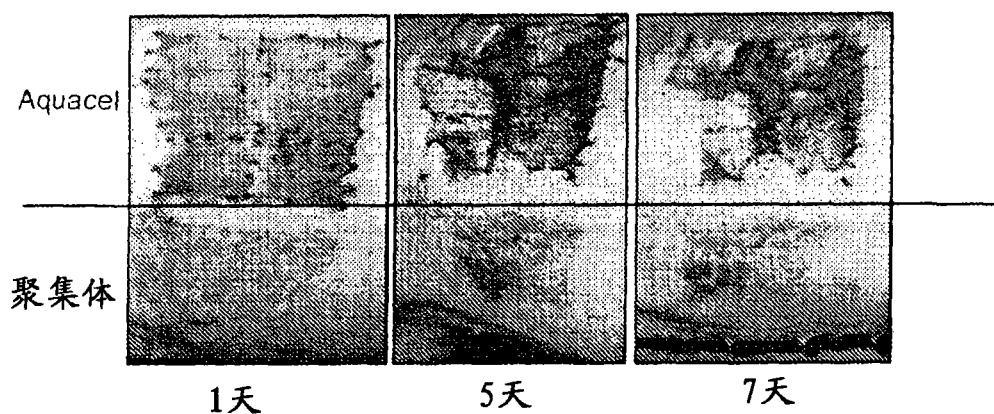


图10

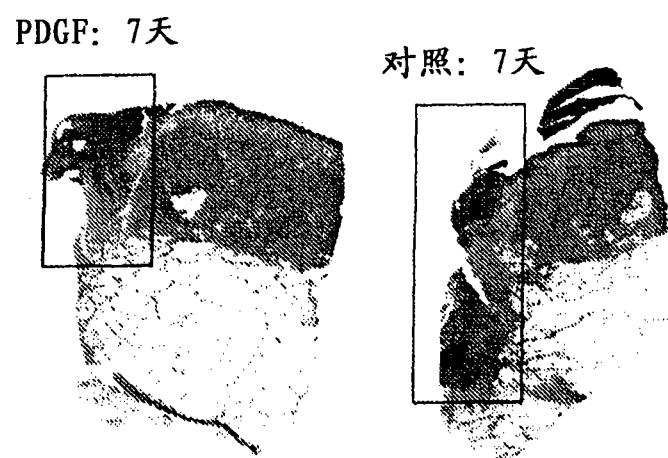


图11

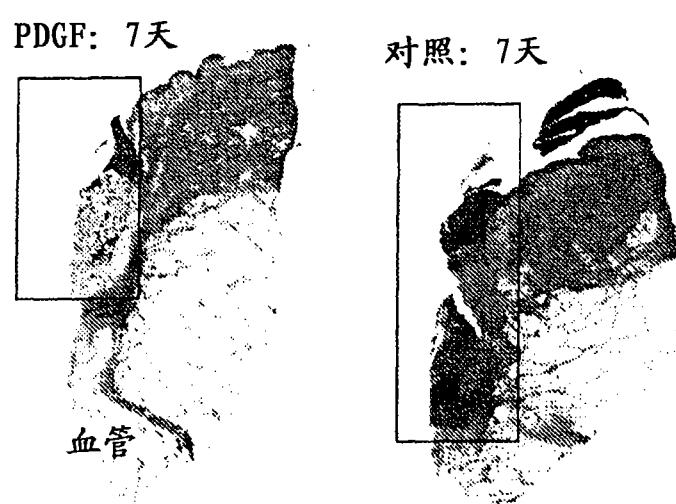


图12

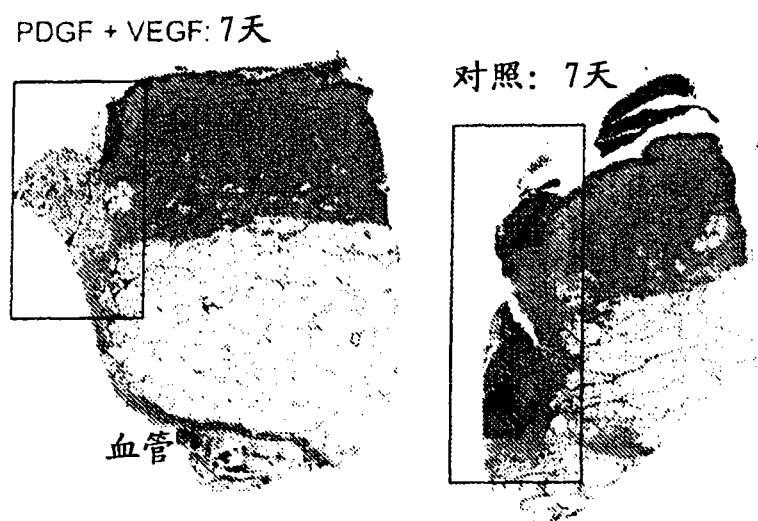


图13