

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99813123.7

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61Q 1/12 (2006.01)
A61Q 5/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 8 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100528231C

[51] Int. Cl. (续)

A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/10 (2006.01)
A61L 15/18 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/46 (2006.01)
A61F 2/10 (2006.01)

[22] 申请日 1999.9.10 [21] 申请号 99813123.7

[30] 优先权

[32] 1998. 9. 10 [33] US [31] 60/099725

[32] 1999. 9. 9 [33] US [31] 09/392516

[86] 国际申请 PCT/US1999/020644 1999. 9. 10

[87] 国际公布 WO2000/015167 英 2000. 3. 23

[85] 进入国家阶段日期 2001. 5. 10

[73] 专利权人 美国生物材料公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 D·C·格林斯潘 J·K·韦斯特
S·李 J·L·梅耶尔斯
M·迪尔蒙德

[56] 参考文献

WO9811853A1 1998. 3. 26

审查员 杨静萱

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 罗宏 杨九昌

权利要求书 3 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

生物活性玻璃组合物在抗炎症和抗微生物中的应用

[57] 摘要

能有效缩短愈合时间，减小瘢痕形成的发生率，提高皮肤移植的成功率，减小炎症应答并为需要的患者提供抗菌治疗的，包括小的非相互连接的生物活性玻璃微粒或高度有孔化生物活性玻璃的用于治疗创伤的组合物以及方法被公开。组合物包括单独或与抗菌物质和/或抗炎物质组合的非相互连接的生物活性玻璃微粒。该组合物包含适用于局部施用的载体。通过将小的生物活性玻璃微粒或有孔化生物活性玻璃掺入到植入材料中，植入材料能被赋予抗菌性能，例如辅助植入体，缝线，印膜，螺丝钉，薄板，管子等。通过将非相互连接的生物活性玻璃微粒掺入到用于离体或体外细胞培养装置中，也能赋予这些装置抗菌性能。也公开了从生物活性玻璃水提取物中取得的抗菌组合物。这些组合物可

用于，例如食品制备，用于细胞培养的溶液，缓冲液例如 i. v. 溶液中。

1. 一种组合物在制备用于加速创伤或灼伤愈合的药物中的用途，所述组合物在载体中包含非连接的生物活性玻璃微粒，其中生物活性玻璃微粒已经与一种包含生物可降解聚合物的生物相容的、生物可降解的材料形成复合材料。

2. 一种组合物在制备用于在创伤或灼伤愈合期间改善形成的瘢痕外观的药物中的用途，所述组合物在载体中包含非连接的生物活性玻璃微粒，其中生物活性玻璃微粒已经与一种包含生物可降解聚合物的生物相容的、生物可降解的材料形成复合材料。

3. 权利要求 2 中的用途，其中生物活性玻璃存在于一种包含非连接形式的生物活性玻璃，生物活性玻璃的微粒和一种合适的载体的组合物中。

4. 一种组合物在制备用于在创伤中减小炎症水平的药物中的用途，所述组合物在载体中包含非连接的生物活性玻璃微粒，其中生物活性玻璃微粒已经与一种包含生物可降解聚合物的生物相容的、生物可降解的材料形成复合材料。

5. 权利要求 4 中的用途，其中的炎症是慢性炎症。

6. 一种组合物在制备用于在创伤中减小细菌感染水平的药物中的用途，所述组合物在载体中包含非连接的生物活性玻璃微粒，其中生物活性玻璃微粒已经与一种包含生物可降解聚合物的生物相容的、生物可降解的材料形成复合材料。

7. 权利要求 6 中的方法，其中的生物活性玻璃具有如下重量百分比的组成：

成分	百分比
SiO ₂	40 - 86
CaO	10 - 46
Na ₂ O	0 - 35
P ₂ O ₅	2 - 8
CaF ₂	0 - 25
B ₂ O ₃	0 - 10
K ₂ O	0 - 8
MgO	0 - 5

8. 权利要求 6 中的方法, 其中生物活性玻璃具有如下重量百分比的组成:

成分	百分比
SiO ₂	45
CaO	24.5
Na ₂ O	24.5
P ₂ O ₅	6

9. 权利要求 6 中的方法, 其中生物活性玻璃微粒大小范围用 SEM 或激光散射技术测量时小于约 90 微米。

10. 权利要求 6 中的方法, 其中生物活性玻璃微粒大小范围用 SEM 或激光散射技术测量时小于约 20 微米。

11. 权利要求 6 中的方法, 其中生物活性玻璃微粒大小范围用 SEM 或光刻度技术测量时小于约 2 微米。

12. 包含非连接生物活性玻璃微粒和/或其水提取物的化妆品产品, 其与含水的液体的化妆品基质组合, 其中生物活性玻璃微粒已经与一种包含生物可降解聚合物的生物相容的、生物可降解的材料形成复合材料。

13. 权利要求 12 中的化妆产品, 其中化妆品基质包括选自液体粉底, 皮肤洗剂, 乳剂, 香波, 染发剂和霜剂的液体材料。

14. 权利要求 12 中的化妆产品, 其中生物活性玻璃具有如下重量百分比的组成:

成分	百分比
SiO ₂	40 - 86
CaO	10 - 46
Na ₂ O	0 - 35
P ₂ O ₅	2 - 8
CaF ₂	0 - 25
B ₂ O ₃	0 - 10
K ₂ O	0 - 8
MgO	0 - 5

15. 权利要求 12 中的化妆产品, 其中生物活性玻璃具有如下重量百分比的组成:

成分	百分比
SiO ₂	45
CaO	24.5
Na ₂ O	24.5
P ₂ O ₅	6

16. 权利要求 12 中的化妆产品，其中生物活性玻璃微粒大小范围用 SEM 或激光散射技术测量时小于约 90 微米。

17. 权利要求 12 中的化妆产品，其中生物活性玻璃微粒大小范围用 SEM 或激光散射技术测量时小于约 20 微米。

18. 权利要求 12 中的化妆产品，其中生物活性玻璃微粒大小范围用 SEM 或激光散射技术测量时小于约 2 微米。

19. 包含一种组合物的辅助植入体，缝线，印膜，螺丝钉，薄板和管子，所述组合物在载体中包含非连接的生物活性玻璃微粒，其中生物活性玻璃微粒已经与一种包含生物可降解聚合物的生物相容的、生物可降解的材料形成复合材料。

20. 包含一种组合物的用于体外细胞培养的装置，所述组合物在载体中包含非连接的生物活性玻璃微粒，其中生物活性玻璃微粒已经与一种包含生物可降解聚合物的生物相容的、生物可降解的材料形成复合材料。

生物活性玻璃组合物在炎症和抗微生物中的应用

发明领域

本发明涉及包含生物活性玻璃的组合物，从这些组合物中得到的水提取物，含有这些组合物的化妆品，含有这些组合物的植入物，以及利用这些组合物去促进愈合，减少炎症和细菌感染的方法。更特别的是，本发明涉及含有生物活性玻璃的微粒，任选地包含一种或多种有助于运送和分配这些微粒同时也有其它治疗作用的物质的组合物，以及对这些组合物的应用方法。

发明背景

当伤害发生时，细胞损害起始于突然事件的发生，例如割伤，结果导致细胞破裂，毛细血管和其它血液器官严重受损或受挤压。然后，由于细菌的生长或由于发炎应答会发生随后的损害。

愈合过程包括几个步骤，包括血液凝固，发炎、受损组织的修复（或纤维组织形成），血管重生（或再次血管化），上皮重新形成和再模造。这些步骤中有几个，虽然对于促进正常的愈合来说是必需的，但如果未被控制可能导致瘢痕增生和其它健康相关问题。

例如，未被控制的炎病可能带来有害后果。举例来说，许多慢性的甚至致命的疾病，比如气喘，类风湿性关节炎，肺纤维化，腹膜粘连，过敏及自身免疫性疾病是某种未被控制的炎症应答的一种结果。一种由细菌感染引起的肺部炎病（例如肺炎）若未被解决，可能会最终导致扩大的组织损害和慢性肺脓肿。腹膜腔的炎症和腹部外科导致的粘连是妇女不育的一个主要原因。哮喘是一种常见的致命疾病，它由肺部不被注意的刺激引发的炎症应答而导致。

某种过度的炎症应答可能会使肿胀扩大，而它可能导致作为缺氧症结果的附加伤害。疼痛是由激肽和溶菌酶的作用以及肿胀对神经末梢的压力等这些因素合并造成的结果。未被控制的炎症应答能形成一个神经反馈环并导致过多的痛觉即伤害周围的面积仍保持疼痛的现象。因此，对于医药界来说发展抗炎症物质具有极大的利益。

创伤处感染细菌的数量是影响伤愈合的一项重要因素，尤其对于皮肤溃疡，一些细菌菌落的形成是不可避免的，甚至可能对于刺激机

体自然的免疫应答是有利的。然而，过多的细菌菌落明显是有害的并会导致高水平的细菌废物，慢性炎症及严重的渗出液，增加组织坏死并最终完全感染。当每克组织上负担的细菌数高于约 10^5 个微生物时伤口一般不会愈合。

局部的抗微生物物质，包括有机体特异的抗生素，例如杆菌肽和银磺胺嘧啶典型地应用于创伤的治疗。然而，这些物质普遍被认为作用相对微弱。更重要的是，近来对这些物质产生抗药性的微生物株系增多，已导致许多难以处理的感染情况。其它典型使用的抗微生物的物质，使如碘和酒精，损害天然的组织并修复细胞并阻滞皮肤创伤的愈合过程。

许多治疗创伤和加速创伤愈合的治疗方案被提出。通常，这些治疗方案涉及采用生长因子，例如血小板衍生生长因子（PDGF）或从利用创伤患者自身皮肤所取得的培养细胞。这些方法由于准备生长因子的困难，准备细胞培养的时间消耗和这样的治疗方法的高成本而受到限制。而且现在这样的疗法是否有相关的潜在副作用仍是未知的，例如，长期使用皮质类固醇会伴随着有害的副作用。

提供治疗创伤特别是治疗患者的细菌感染和炎症应答的组合物和方法将是很有益的。本发明就提供这样的组合物和方法。

发明概述

公开了有效缩短愈合时间，并阻止机体自然防御系统失控的治疗创伤的组合物及方法。这些组合物和方法与其它组合物和方法相比使创伤有效地缩短了愈合时间。受伤部位周围的炎症极大地减轻。创伤或烧伤之后的瘢痕形成率降低。也减少了细菌的存在，增加了皮肤移植的成功。

这些组合物单独或与某种另外的抗菌和/或抗炎物质组合包含非互相连结的生物活性玻璃微粒，并任选地包含其它用于治疗物质。包含有这些组合物，单独或与某种合适的载体组合，优选地用于局部给药的制剂也在这里公开。同时还公开了从生物活性玻璃中取得的抗菌溶液及其制备和应用方法。

这些组合物能被掺入植入材料中，例如修复植入体，缝线、印膜、螺丝钉、薄片、管等等，从而赋予这些材料抗菌和抗炎症的性能。通过将组合物掺入用于离体或体外培养细胞的装置中也能赋予这些装置

抗菌性能。

要从生物活性玻璃的水提取物中取得抗菌和抗炎组合物可通过将生物活性玻璃放置在某种水溶液中，让玻璃在其中溶解至一段合适的时间，例如一个星期或更长，然后将未溶解的玻璃微粒过滤掉而得到。也可以将溶剂蒸发掉，得到具有抗菌性质的固体材料。这些组合物可用于那些防止或减少细菌感染将是有利的场所，例如，食物的添加剂，化妆品，用于细胞培养的介质和缓冲溶液。

在局部用于治疗创伤或灼伤时，使创伤或灼伤与预期应用的有效量的组合物接触。当用于皮肤移植时，包含生物活性玻璃的组合物或者用在放置供体组织之前的移植位点上，或者用在供体组织本身。

这些组合物能被施用于肺系统，例如，经由一个吸入器，它们可作为治疗肺炎或慢性窦感染的辅助治疗手段。这些组合物也可以与本身会导致炎症的治疗用物质共同施用于肺系统，使得这些物质引起的炎症应答最小化。这些组合物能直接用于外科手术位点来使手术后的粘连最小化，使位点周围炎症最小化，并防止或使该位点的感染最小化。在一个实施方案中，组合物被包含在一个聚合材料中，优选地是一种生物可降解的聚合材料中，然后应用于外科手术位点以使手术后粘连最小化。

优选实施方案的详述

公开了有效缩短创伤愈合时间并阻止机体自然防御系统失控的治疗伤口的组合物和方法。与其它情况相比，这些组合物和方法使创伤有效地缩短了愈合时间。使创伤周围的炎症极大地减轻。伴随创伤或烧伤之后的瘢痕形成率降低。也减少了细菌的存在。增加了皮肤移植的成功。

这些组合物单独或与某种另外的抗菌和/或抗炎物质组合包含非互相连结的生物活性玻璃微粒，并任选地包含其它用于治疗的物质，包含有这些组合物和某种合适的载体，优选地用于局部给药的制剂也在这里公开。同时还公开了从生物活性玻璃中取得的抗菌溶液及其制剂和应用方法。

不局限于任何特定的原理或机制，微粒化的生物活性玻璃的表面积和反应性被认为能提供从某溶液中吸附水合氢离子和释放钠从而使环境中的 pH 值升高。通过血红蛋白的 pH 值依赖性结合，伤口或灼伤

处的氧的量因而得以提高。

这些反应也在玻璃表面形成较高的负表面电荷并发展了吸附胶原蛋白纤维，纤连蛋白和细胞的高度特异的表面面积（例如在 12 个小时内可从 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 起始直至超过 $50\text{m}^2/\text{g}$ ）。而且，生物活性玻璃促使伤口渗出液和血液中自然存在的钙离子和磷酸根形成沉淀，从而迅速形成磷酸钙层，而磷酸钙层可以结合胶原，纤维蛋白和纤连蛋白，并使创伤快速并有效地稳定下来。此外，生物活性玻璃被认为能强烈地抑制存在于慢性创伤中活性过大的炎症应答，在一些实例中，用在这里公开的组合物和方法治愈的创伤或灼伤愈合时甚至没有焦痂形成的必然性。也就是说，新的上皮组织能直接形成，这里描述的包含生物活性玻璃的组合物被注射入小鼠腹膜腔中时表现出提高 IL - 6 浓度，但没有伴随其它细胞因子的升高，例如 TNF - α ，IL - 1 和 IL - 10。其它细胞因子的缺乏显示这整个应答是抗炎而不是促炎的。

术语“创伤”和“灼伤”在这里共同被作为“损伤”提及，并且有它们通常的含义，“正常”在它通常运用于医学领域的这一意义上应用。术语“抗菌物质”和“抗生素”在这里应用的意思是指药物学上可接受的合成的或天然物质，它们破坏或抑制微生物，既包括抗细菌的也包括抗病毒物质。“医学从业者”指在创伤和灼伤治疗领域具有一般技能的人。典型的这个人 是医生、护士、牙医或护理员。

I. 包含生物活性玻璃的组合物

单独包含或与抗菌物质或抗炎物质组合的非相互连接的生物活性玻璃的组合物能应用于多种目的。

在这里采用的术语“生物活性玻璃”或“生物学上有活性的玻璃”指的是一种主要成分为硅氧化物的，并在与生理液反应时能与生长中的组织相结合的一种无机玻璃材料。

生物活性玻璃对本领域中技术人员来说是很熟悉的，并被公开，例如，在 L. Hench 和 J. Wilson 编著的，发表于 1993 年，World Scientific, New Jersey 上的生物陶瓷导论（An Introduction to Bioceramics）中，该文献的内容由此被引入作参考。

所述玻璃优选地包括重量占 40%到 86%的二氧化硅（ SiO_2 ），大约 0 到 35%重量比的氧化钠（ Na_2O ），大约 4%到 46%重量比的氧化钙（ CaO ），和大约 1%到 15%重量比的五氧化二磷（ P_2O_5 ）。更优选地，这种玻璃包

含重量占 40%到 60%的二氧化硅 (SiO_2), 大约 5%到 30%重量比的氧化钠 (Na_2O), 大约 10%到 35%重量比的氧化钙 (CaO), 大约 1%到 12%重量比的五氧化二磷 (P_2O_5)。这些氧化物能以固体溶液或混合的氧化物存在, 或作为氧化物的混合物存在。

除了硅、钠、磷和钙氧化物之外, CaF_2 、 B_2O_3 、 Al_2O_3 、 MgO 和 K_2O 也可包含于组合物中。优选的 B_2O_3 的范围是重量比是从 0 到 10%。优选的 K_2O 的范围是重量比是从 0 到 8%。优选的 MgO 的范围是重量比是从 0 到 5%。

抗微生物的盐类例如 AgNO_3 、 CuO 和 ZnO 或其它含银、铜和锌离子的抗微生物盐类, 例如硝酸盐、乙酸盐等等能被加入。这些盐类优选的范围是重量比是从 0 到 5%。

最优选的玻璃是 Bioglass®™ (Florida 大学的商标), 它具有的组合物包含重量占大约 45%的二氧化硅, 大约 24.5%重量比的钠氧化物, 大约 6%重量比的磷氧化物和大约 24.5%重量比的钙氧化物。另一种优选材料是羟基磷灰石。

在本发明中颗粒化的非相互连接的生物活性玻璃是优选的, 那就是说, 玻璃是处在小的分离的微粒状态, 而不是微粒的融合基质或玻璃纤维连成网眼或织物状(结网的或非结网的)。注意在某些条件本发明的分离微粒可能趋向于因为静电或其它外力而紧靠在一起, 但仍被认为是非相互连接的。优选地, 微粒大小应小于约 90 微米; 更优选地, 应小于大约 20 微米; 甚至更加优选地, 应小于约 5 微米, 理想的微粒大小是当用 SEM 或激光散射技术测量时应小于大约 2 微米。

与无孔生物活性玻璃组合物相比, 高度有孔化的生物活性玻璃由于它相对快的降解速率和极高的表面积而具有与生物活性玻璃的小微粒相似的抗菌和抗炎性能。当高度有孔化的生物活性玻璃被用于替代或补充生物活性玻璃的小微粒时, 孔的大小在大约 0 到 500 μm 之间, 优选地应从大约 10 到 150 μm , 更优选地在大约 50 到 100 μm 之间。玻璃的孔隙率度在大约 0 到 85%之间, 优选地应在大约 30%到 80%, 更优选地在大约 40%到 60%之间。有孔的生物活性玻璃可以被制备, 例如通过掺入某种可滤除的物质到生物活性玻璃中然后再将该物质从玻璃中滤除。合适的可滤除物质对本领域的技术人员来说是熟悉的, 包括, 举例来说, 如氯化钠和其它水溶性盐类。可滤除物质微粒的粒度大致

是最终形成孔的大小。可滤除物质的相对量和大小可提高孔隙率度。在这里也描述到孔隙度能通过采用烧制得到和/或通过控制玻璃凝胶处理周期来控制材料的孔和孔间来得到。

玻璃组合物能通过几种方式制备出来，如提供熔化取得的玻璃，溶胶取得的玻璃和烧制成的玻璃微粒。烧制的微粒可以是在溶胶中取得的或是反应前熔化得到的形式。溶胶取得的玻璃一般是通过在溶液中混合金属醇盐来合成一个无机网络，随后通过水解，凝胶化和低温（大约 200 到 900℃）加热来生产玻璃来制备。已知通过这种方式生产的溶胶取得的玻璃与熔化取得的玻璃或多孔的熔化取得的玻璃相比较具有起始的高度特异的表面面积。溶胶取得的玻璃的表面面积至少有大约 50m²/g。熔化取得的玻璃通常是通过混合氧化物或碳酸盐的颗粒，然后在高温，典型地是在大约 1250 到 1400^oC 之间来熔化和使这些混合物形成匀浆来制备。熔化玻璃可以多孔化并粉碎来生产小的颗粒材料。

玻璃组合物优选地是熔化方式取得的。在每一个制备过程中，应优选地采用试剂级玻璃，特别是因为使用该玻璃来制备最终可以施用于患者的材料。

A、熔化取得的玻璃

熔化取得的玻璃组合物可以这样来制备，例如，制备用于制备玻璃组合物的各金属氧化物和其它成分的掺和物，将这些掺和物混合，熔化这些掺和物，然后冷却混合物。熔化温度在很大程度上取决于玻璃组合物，其范围，举例来说可从约 900^oC 到 1500^oC，优选的是大约 1250^oC 到 1450^oC。优选混合熔融物，举例来说，通过通入氧气，确保各组分完全混成匀浆。

混合物可以被冷却，举例来说，通过将熔化了了的掺和物加到适宜的液体中，例如去离子水，从而生产出玻璃孔。孔隙的形成可通过将玻璃碾成粉末，将粉末与泡沫剂混合，然后在真空和高温下热挤压这些混合物。玻璃粉末的粒度在大约 2 到 70μm 之间，真空度优选地小于 50Mpa，热挤压优选地在高于 400^oC 的温度中进行，优选地在约 400 到 500^oC 之间，合适的泡沫剂包括在高温下释放二氧化碳和/或水的化合物，举例来说，如金属氢氧化物，金属碳酸盐，和过氧化物，例如过氧化氢。优选的金属碳酸盐是碳酸氢钠，碳酸钠和碳酸钙。优选地以

占玻璃粉末重量的约 1 - 5%之间, 更优选地在 2 - 3%之间范围加入泡沫剂。熔化取得的有孔玻璃的制备过程的描述, 举例来说, 可见于 Ducheyne 和 El Ghannam, 美国专利 5648301 中, 它的内容在这里被引用作参考。

B、烧制的玻璃微粒

玻璃能采用已知的一套方法来烧制。在一个实施方案中, 形成玻璃粉末和泡沫剂与合适的粘合剂例如聚乙烯醇的水悬浮液。悬溶液被注入一个模子中, 干燥, 然后在高温下烧制, 这些温度变化范围依赖于所用的玻璃组合物和泡沫剂, 在大约 500 到 1000°C 之间。更优选地是在约 600 到 800°C 之间。

C、溶胶取得的玻璃纤维

在本领域中已知控制玻璃凝胶热处理周期从而控制材料的孔和孔间距来产生有孔玻璃材料。然而, 由于采用这种方法要得到大于 0.1 微米的孔直径是困难的, 所以在这里描述的烧制和发泡过程一般来说是更优选的。

D、有孔材料的沥滤物

为了有助于制备高度有孔的玻璃组合物, 玻璃组合物可包含一种能优选地从玻璃组合物中沥滤出来的材料, 并且通过这样做使组合物有高孔隙率。举例来说, 能在合适的溶液, 酸或碱中溶解的材料的小颗粒可以与玻璃混合或熔化入玻璃中并随后沥滤出来。最终得到的孔差不多与沥滤出的微粒具有相同的大小。在某种材料是熔化取得的玻璃组合物的一部分的情况下, 孔的大小和孔隙率程度依赖于相对于玻璃量加入的材料的量。举例来说, 如果沥滤出的材料占玻璃的 80%左右, 那么当材料被沥滤出来时玻璃将接近 80%的有孔化。当沥滤玻璃组合物时, 应注意不要将带给玻璃生物活性的那些组分沥滤掉, 例如钙和磷的氧化物。

II. 含有生物活性玻璃的制剂

生物活性玻璃可做成局部的药物制剂施用于创伤, 例如以悬浮液, 洗剂, 霜剂, 药膏或凝胶的形式。本领域技术人员将会明白其它适用的局部给药的载体, 例如在 U.S.P.D 上所列出的那些。

其它治疗物质

除生物活性玻璃之外, 制剂中还能包含其它治疗物质, 例如抗生

素，抗病毒素，愈合促进物质，抗炎物质，免疫抑制剂，生长因子，抗代谢物，细胞粘合分子（CAMs），成骨蛋白（BMPs），血管生成物质，抗凝血剂和局部麻醉剂/镇痛剂。

抗生素可以是适合皮肤治疗的局部抗生素。这样的抗生素的例子包括但不局限于以下抗生素：氯霉素、金霉素、克林霉素（clindamycin），氯碘喹啉，红霉素，新霉素 B，短杆菌肽，梭链孢酸，庆大霉素，氨基磺胺，莫匹罗星，新霉素，多粘菌素 B，杆菌肽，磺胺嘧啶银，四环素和金霉素。

合适的抗病毒素包括局部抗病毒素，例如无环鸟苷和更昔洛韦。合适的抗炎物质包括皮质类甾醇，叔丁醋酸氢化可的松和非类固醇抗炎药物。合适的生长因子包括基础成纤维生长因子（bFGF），表皮生长因子（EGF），转化生长因子 α 和 β （TGF α 和 β ），血小板衍生生长因子（PDGF）和血管内皮生长因子/血管通透因子（VEGF/VPF）。合适的局部麻醉剂包括苯佐卡因和利多卡因。

在一个实施方案中，治疗物质是一种如若不然在其释放位点上会引起炎症的物质，而生物活性玻璃微粒减轻相关的炎症。举例来说，许多化合物，例如胺类化合物，当被用于局部用药时即在透皮贴中局部给药时，会导致发炎。许多其它化合物当经由肺给药，即经由一个吸入器施用，会导致发炎。

不用任何载体或赋形剂而将粒状生物活性玻璃直接放在一个创伤面中或一个灼伤上是可行的。优选在用于局部施用的任何医药可接受的载体中单独混合生物活性玻璃或与一种或多种其它治疗物质组合的生物活性玻璃，例如悬浮液，油膏，霜剂或凝胶，从而有利于施用到创伤上。举例来说，本发明的组合物可以与白凡士林混合形成油膏，与矿物油形成悬浮液，与某种商业上可得到的霜类化妆品基质形成非油脂霜剂，或与某种商业上可得到的水溶性的，润滑凝胶例如 KY Gel（商标）形成高水质凝胶。

生物活性玻璃和其它治疗物质可以与其它创伤和灼伤治疗用品或敷料相结合，例如但不局限于，胶原，纤维蛋白，纤连蛋白，各种生长因子例如 PDGF，TGF - β ，维生素 E，纱布，棉花，纤维素，合成的创伤或灼伤敷料以及其它本领域技术人员公知的创伤或灼伤敷料/治疗用品。纤维玻璃敷料，包括从生物活性玻璃的纤维制成的纤维玻璃也

能被应用。除此之外，生物活性玻璃可以与任何生物相容性材料相结合，例如生物可降解聚合物，比如与聚乳酸/乙醇酸，形成一种促进伤口愈合的复合材料。

而生物活性玻璃与载体的比例不是关键的，优选地生物活性玻璃与其它治疗物质以及载体的混合物包含大约从 20%到约 80%的生物活性玻璃。优选的生物活性玻璃的微粒大小范围据介绍不大于约 90 微米。具体地说，微粒大小小于约 10 微米与小于约 2 微米一样也能被应用，这些微粒大小是采用 SEM 或激光散射技术测量的，这样一个小的尺寸范围的微粒一般提供了本发明的优势，但并没有杜绝任何有害的免疫应答。这种现象是非预料的结果，鉴于在文献中发现的生物对小的合成微粒的应答的常规。其它治疗物质的比例的变化与应用的性质和物质相关。然而，优选的比例是这样的，即施用于创伤或灼伤的物质的量应与用标准的医药治疗时可接受的用药范围一致。

如果生物活性玻璃与局部载体，例如油膏相混合的话，那么优选的是玻璃不在应用之前发生重要的预反应。这一点能做到，例如，通过在混合之后立即应用组合物。换言之，局部载体可具有这样一种性质即不与玻璃发生预反应，例如，举例来说甘油。生物活性粒状玻璃和局部载体可以是分开的组分位于两个部分的系统中，其中生物活性玻璃和局部载体被混合并同时被施用。举例来说，可以应用带有 2 个分开的贮藏室和一个混合室的一种两部分混和注射器。其它的两部分系统也可以采用。举例来说，生物活性粒状玻璃能被掺入绷带中并且对创伤或灼伤施用局部载体，随后绑上绷带。其它的两部分递送系统对于本领域技术人员来说是已知的。

III. 包含生物活性玻璃的制品

这些组合物能被掺入到植入体材料中，例如修复术的植入体，片、栓、瓣膜、缝线、印膜，螺丝，薄片、管等，通过掺入生物活性玻璃微粒进入植入的材料中，这些组合物可以用模型浇铸的或用机器做的。

在另一个实施方案中，通过将生物活性玻璃的非相互连接微粒掺入装置中而给予用于离体或体外细胞培养装置以抗菌性能。

制品通过生物活性玻璃的掺入而被给予抗菌性能，从而允许这些物品被植入或用于细胞培养，减少了细菌交叉感染的可能性。

IV. 从生物活性玻璃取得的水溶液

抗细菌（和抗真菌）的组合物从生物活性玻璃的水提取物中取得的方法是将生物活性玻璃放置在水溶液中，让玻璃溶解一段合适的时间，然后滤除未溶解的玻璃微粒。溶剂能被蒸发以提供一个具有抗菌性能的固体材料。这些组合物能被用于细菌存在的地方，举例来说，食品添加剂，用于细胞培养的溶液，以及缓冲溶液。

不受缚于某一特异的原理，一个复杂的关系被认为存在于从玻璃中被释放出来的离子的类型，离子的数量及释放发生率，溶液 pH 值及最终的抗微生物或抗炎应答这些问题之中。这种效果在生物活性玻璃微粒自身及从玻璃微粒取得的离子溶液中均能观察到。因此，在下面描述的应用中，生物活性玻璃微粒能被用来代替或添加于从微粒取得的溶液。

食品添加剂

众多食物可能被细菌例如 *E. coli* 感染。粉碎的牛肉和鸡肉特别容易受细菌感染。从生物活性玻璃中得到的水提取物的水溶液具有抗菌性能，如下面实施例 3 中所描述的一样，抗菌效果部分取决于溶液的碱性性质（PH 大于大约 7，优选地大于大约 9，更优选地大于大约 10.5）。然而，具有相对高 pH 值的氢氧化钠水溶液在杀菌上并不有效。因此，具有额外的抗菌元素的水溶液优于仅仅具有相对高的 pH 值的溶液。

组合物能被喷在已污染的表面，或掺入到食物产品，例如粉碎牛肉中。既然生物活性玻璃已被 FDA 确认可用于多种用途，那么生物活性玻璃的提取物应该对人类是无害的。

化妆品

液体基质的化妆品，例如皮肤洗剂，香波和头发漂洗剂，直接应用于人的皮肤。然而目前的制造过程一般控制细菌污染是当产品在密封的容器中时，在打开包装之后，细菌，真菌和/或霉菌可能污染化妆品。通常，各种抗菌物质被加入到化妆品中以使这个污染过程最小化。

这些组合物可以被包含入化妆品中来使细菌，真菌和/或霉菌的污染最小化。组合物能被加入到，举例来说，化妆品基质中，例如液体粉底，香波、染发剂，唇膏，皮肤洗剂，乳液，霜类以及其它。化妆

品中可包含这里描述的离子溶液和/或这里描述的生物活性玻璃微粒。

固体组合物

水溶液可以被干燥来提供一种抗菌组合物，举例来说，通过喷雾干燥或真空干燥。组合物可掺入到其它杀菌溶液中，例如 Betadine® 溶液中为溶液提供额外的抗菌成分。

细胞生长和培养

有许多溶液用于培养细胞。这些包括 Dulbecco's 最小必需培养基，Hank's 平衡盐溶液及其它。这些溶液必须与被培养的细胞等渗。细胞培养中常见的问题是在培养中想得到的细胞中伴随有细菌生长。细菌的生长能通过细胞培养基中掺入生物活性玻璃提取物而被最小化。

缓冲溶液

缓冲溶液，例如 HEPES 和 TRIS，经常处于支持细菌生长的最佳 pH 值。添加生物活性玻璃提取物到组合物中将给予溶液抗菌性能，而提取液的抗菌效果部分取决于相对高的 pH 值，较低的 pH 值也稍微有效。如实施例 3 中所显示的，作为一种抗菌溶液甚至在 pH 为 7.6 时一般也有效。因此，尽管缓冲液 pH 值稍低，但该溶液仍将显示抗菌性能。在一个实施方案中，缓冲溶液是一种 I.V. 溶液，举例来说，磷酸盐缓冲液。

V. 促进创伤愈合的方法

生物活性玻璃微粒能极大减少创伤愈合必需的时间。而且，含有非相互连接生物活性玻璃微粒（或包含高度有孔化生物活性玻璃的植入体）和其它抗菌物质的组合物能增加自然愈合过程。组合物的有效性最突出地显示在免疫受损患者，即愈合创伤的能力稍受抑制的人身上。

在目前的临床应用中，组合物能通过和局部制剂相似的方式施用于创伤或灼伤。应用的确切的量是由医药从业者决定，但典型的应用是一般一天至少一次把组合物洒在预定面积上并在周围放上薄膜。施用组合物之后，受伤处采用可接受的医药惯例来处理。例如，应用组合物之后，受伤处典型地用无菌绷带包扎，患者可被施用抗生素，镇痛药和/或其它全身的药物疗法。受伤处的治疗是连续的，直到经过医药从业者的判断，伤口已经愈合，进一步治疗已没有必要时为止。

导致有效的创伤愈合或提供创伤抗菌治疗的方法包括用有效促进

创伤愈合或抗菌量的非相互连接生物活性玻璃颗粒接触创伤，可选择性地与一种另外的抗菌或抗炎物质结合。

在一个实施方案中，化合物被用于填充空洞，包括在医疗过程中产生的空洞。例如，在一个牙根管道手术中钻开的牙可用包含生物活性玻璃的组合物填充。这将有助于防止细菌感染直至牙齿最后填好。包含生物活性玻璃的组合物也能被用于填充牙齿与牙龈之间可能出现的空洞。包含生物活性玻璃的组合物能用于填充血管瘤中存在的空洞，并防止在填充的空洞中细菌生长。能被填充的其它空洞包括外科手术形成的那些空洞，例如脾脏、卵巢、胆结石或肿瘤的切除。

VI. 移植皮肤的方法

移植皮肤的方法包括将非相互连接的生物活性玻璃微粒在放置供体组织之前施用到移植位点上，或者施用给供体组织本身。

移植皮肤的方法包括在供体组织被放置在预定位置之前将微粒化的生物活性玻璃施用给移植位点或者供体组织。那些对皮肤移植的详细描述感兴趣的可参考皮肤移植“Skin Grafts”，发表于1992年的Selected Readings in plastic Surgery, Vol. 7, No. 2, P.L. Kelton, MD, Baylor University Medical Center. 在移植前也可以用局部载体进一步移植物。生物活性玻璃在移植中的应用被认为能提高移植物被接受和掺入宿主主体的可能性。生物活性玻璃微粒在宿主和移植组织之间充当中间结合体的角色，抑制可能导致排斥的总炎症应答，同时加速导致更快更成功接受移植组织的总愈合过程。

VII. 改善瘢痕组织的外观和结构的方法

用于改善创伤愈合时形成的瘢痕组织特别是瘢痕疙瘩组织的外观和结构的方法，涉及用能有效改善瘢痕外观量的生物活性玻璃非相互连接微粒在创伤愈合时与之接触。在这种方法中，微粒优选地存在于无菌的治疗可接受的载体中，例如油膏或凝胶。

在正愈合的创伤处生物活性玻璃微粒的存在可通过至少两种机制改变瘢痕组织的形成。首先，生物活性玻璃通过吸附炎症中介子例如前列腺素， $TNF - \alpha$ ， $IL - 1$ 和多种细胞因子以及释放能导致胞外渗透压升高的离子而起作用去减小全部的炎症应答。减少了的炎症应答将降低巨噬细胞和其它炎症细胞的数量和活性，从而减少释放去补充成纤维细胞的趋化因子的浓度。从过度活跃水平降低下来的成纤维细

胞活性的最终结果是瘢痕组织密度降低。

其次，生物活性玻璃吸引并结合胶原纤维到它们的表面。当成纤维细胞渗入创伤时它们随着玻璃微粒移动并沿着微粒表面并且在表面上构筑胶原。吸引和结合胶原纤维的生物活性玻璃微粒的随机分布将决定纤维自己随机的定向。当玻璃微粒消溶时，它们留下了一个随机定向的胶原纤维基底，其机械性能更与那些未受伤的组织匹配。

利用上述方法治疗创伤和移植皮肤的其他好处是在愈合处形成的瘢痕组织能与周围皮肤更相同和更匹配。这样，瘢痕组织，其形成一般是不可避免的，能具有一个较好的外观。这种益处对于治疗面部创伤和灼伤尤其重要。本发明组合物也能用于改善当创伤或灼伤愈合时瘢痕形成的外观和结构。

VIII. 减轻炎症的方法

组合物能被用于减轻患者的炎症。过度急性或慢性的炎症能导致患者处于多种疾病状态，举例来说，关节炎和腱鞘炎，肺部疾病例如气喘和气肿，以及外科手术后（腹膜）粘连。

非常小的微粒状生物活性玻璃当与身体组织接触时具有能发挥抗炎效果的性能。似乎在生物活性玻璃施用的最早阶段生物活性玻璃就抑制组织肿瘤坏死因子 α (TNF - α) 和白介素 (IL - 1) 的产生。这种效果是短暂的并且不减小任何从属的免疫应答。这一点与施用生长因子，抗生素或其它细胞因子完全不同，施用生长因子，抗生素或其它细胞因子全都表现出对免疫系统从属的影响，即使它们可能很小。

TNF - α 是强炎症细胞因子原，它不仅参与正常的炎症应答，与其它炎症疾病受体一样也参予局部缺血—重灌流损伤，脓毒，慢性心脏病，病毒性心肌炎和异体心脏移植排斥作用所引起的心肌功能障碍和心肌坏死。因此，通过抑制 TNF - α 的产生，组合物减少了这些疾病发生的可能性。

这个实施方案中优选的生物活性玻璃的大小范围是这样的，即微粒在通过身体时不会实际阻塞血管、淋巴管或肺部通道。用 SEM 或激光散射技术测量时大小小于 20 微米的微粒是特别优选的，因为免疫化学结果显示身体不会象对其它微粒，例如硅石微粒那样对这些微粒产生应答。实验已经显示在 Bioglass® 微粒被注射的地方机体未出现非正常的或隆起的巨噬细胞的聚集。这与其它材料的小微粒形成完全的

对比，例如滑石粉、石棉、硅氧烷和金属碎片，它们已知能是强炎症原性的。

不打算受缚于任何特异原理或机制，据认为是微粒化生物活性玻璃的高表面积和反应性提供了可溶性的钠、钙、磷、硅和其它离子物质的释放。离子环境伴随着升高的 pH 值，据认为是通过影响重要的炎症的细胞中介子的表达这样一条路径来起作用的。除此之外，嗜中性白细胞、巨噬细胞和其它免疫细胞与微粒表面的直接接触可以在细胞功能上引出非意料到的抗炎效果。

将抗炎生物活性玻璃微粒掺入到准备通过肺部运输治疗物质的组合物中，这种掺入在当那些物质运送后在肺中引起炎症时是有利的。

局部炎症结果，例如那些利用透皮贴在一些患者中观察到的，能通过掺入生物活性玻璃微粒到局部制剂中，例如凝胶、霜、泡沫、膏或透皮贴中来得到缓和。

已经做了大量的努力去经肺部途径运送药物。当运送时有几种治疗物质会引起局部炎症结果。这些结果可通过在用于肺部施药的组合物中掺入生物活性玻璃微粒而最小化。在一个实施方案中，生物活性玻璃的水提取物可被用来代替或添加于生物活玻璃微粒以获得同样的抗炎效果。水溶液能在一个鼻内药物运送装置中被用作药物载体。

生物活性玻璃微粒和/或包含从生物活性玻璃中得到的提取物的溶液，能通过局部注射到患者炎症位点而得到运送，例如，在一个发炎的关节或肌腱处。

生物活性玻璃微粒和/或包含从生物活性玻璃中得到的提取物的溶液，能通过静脉内，肌肉内或腹内注射来运送以提供全身的抗炎效果。这些效果可以是有治疗作用和/或预防效果的，举例来说，生物活性玻璃和/或包含从生物活性玻璃中得到的提取物的溶液的系统运送能有效地减小外部攻击引起的炎症的起始。

生物活性玻璃微粒能局部施用于外科手术位点以使手术后粘连最小化。玻璃微粒能任选地掺入到应用于外科位点的聚合物材料中。优选地，该聚合物材料是可生物降解的，当聚合物降解时微粒被释放。适于这个目的的聚合物材料已被公开，举例来说，Hubbell 等的美国专利 5,410,016，其内容在这里被引入作参考。其它适于这个目的材料，例如 Interceed®，琼脂糖和交联藻酸盐，对本领域技术人员来说是熟知

的。

高度有孔化生物活性玻璃由于它相对高的表面积而具有与小玻璃微粒相同的抗炎效果。

生物医药植入体在植入位点上经常引起炎症。生物活性玻璃小微粒和/或高度有孔化生物活性玻璃掺入到植入体，特别是植入体的表面，能极大地减少与植入体相关的炎症的发生。这在缝线材料中特别有用，使与这些材料相关的炎症最小化。如下面所讨论到的，组合物的抗菌性能也允许缝线在缝线位点周围的感染最小化。

“生物活性玻璃有效的抗炎量”指的是能有效减少炎症的具有合适粒度的生物活性玻璃的量。本领域技术人员能通过对肺系统或对皮肤施用治疗物质，举例来说经由一个透过皮的运送系统以及其它方式来很容易评估与创伤位点相关的炎症的确切或预期情况，该创伤位点举例来说是由损伤，外科手术过程，关节炎或其他自身免疫疾病等引起的。本领域技术人员也能利用这个评估来决定施用于炎症位点或预期的炎症位点的合适抗炎的生物活性玻璃的量。

IX. 减少细菌感染的方法

生物活性玻璃的大颗粒和无孔生物活性玻璃不具有可测量的杀菌性能。然而，生物活性玻璃小微粒和高度有孔化生物活性玻璃当存在于水环境中时，确实具有可测量的杀菌性能。杀菌性能已显示可抗金黄色葡萄球菌 (*Staph. aureus*)，表皮葡萄球菌 (*staph. epidermidis*) 和各种常见于皮肤中和皮肤上的链球菌。不属于某一特异的作用机制，这种作用据认为是极大地提高了小微粒生物活性的结果，它可导致周围水环境 pH 极度升高。既能广谱杀菌同时又保持组织生物相容性的联合性能使生物活性玻璃的小微粒成为合适的抗菌治疗物质，特别是对于皮肤病例如皮肤溃疡。

抗菌作用随微粒大小的降低而提高，优选的微粒大小部分依赖于起始的细菌量和想得到的杀菌力，例如，对于一般的细菌负荷量和未感染的创伤来说，小于 20 微米大小范围的组合物就足够了。然而，对于较高的细菌负荷量其感染的危险加强，组合物应包含通过 SEM 或激光散射技术测量的小于 5 微米大小的微粒。

“生物活性玻璃有效的抗菌量指的是具有合适的微粒大小能有效减少细菌感染的生物活性玻璃的量。本领域技术人员能很容易地评估

一个创伤的细菌负荷量，并利用这个评估来决定施用于创伤的生物活性玻璃的合适的微粒大小和数量。当在这里应用时，术语‘抗菌的’也用于指组合物减少由真菌或霉菌引起的感染的能力。

参考下面非限制的例子能更清楚地理解本发明。

实施例

实施例 1: 用载体中微粒化的生物活性玻璃治疗创伤

受伤后不久即发生血管炎的患者们的创伤被拍成照片，这种类型的创伤典型地要求大约 3 个月的完全愈合时间。这个创伤治疗采用了由细微粒度的非相互连接微粒化生物活性玻璃，局部抗生素，包括磺胺嘧啶，以及凡士林基质载体组成的混合物。

在用生物活性玻璃组合物治疗后，即第一张照片拍摄 4 天后，同一创伤又拍了第二张照片，同一创伤的第三张照片在第二张拍完 7 天后拍摄，同一创伤的第 4 张照片在第二张拍完 14 天后拍摄。这些照片证明创伤愈合得很好。类似的带有血管炎的患者们的创伤不能预期至少要大约 3 个月才显示相似程度愈合。

举例来说，第二张照片显示出，仅仅 4 天之后，创伤处渗漏停止而且创伤表面变干。如果这样一个带血管炎患者的创伤仅用局部抗生素处理，通常要花大约 2 周来停止渗漏。第三张照片显示愈合机制很好地进行，并且仅在 11 天之后脂肪组织已覆盖在创伤表面。第 4 张照片显示仅仅 18 天之后，创伤已大约 50%愈合。在带有血管炎的患者中，照片上类型的创伤一般要花大约 6 至 8 周才能达到 50%愈合阶段。

实施例 2、糖尿病患者延迟愈合的治疗

遭受愈合延迟损害的糖尿病人采用微粒大小小于 $40\mu\text{m}$ 的微粒化生物活性玻璃与等体积 NEOSPORIN™ 抗生素油膏的混合物来治疗。这种油膏主要是以凡士林为基质的抗菌物质的混合物。混合物直接用于愈合延迟损害处大约 $1/2\text{cm}$ 长， $1/2\text{cm}$ 宽。这些损害一般是超过 14 天仍不愈合，混合物一天用 2 次，24 小时之内渗漏停止。创伤关闭和愈合在 5 天之内完成。在 48 小时之内，瘢痕组织即在伤口边缘周围出现。

当瘢痕组织继续发展时，它的外观比在这种患者中被治疗的损伤类型的典型外观更接近周围组织。发展完全之后，瘢痕组织的外观几乎接近周围组织。

实施例 3. 生物活性玻璃的抗菌性能

小的微粒化的生物活性玻璃和高度有孔化生物活性玻璃具有抗菌活性。在水溶液中，含有 45%二氧化硅，24.5%氧化钠，24.5%氧化钙和 6%磷氧化物的生物活性玻璃组合物在水溶液中使 pH 上升。随后的实验被进行来证明最终溶液的抗菌性能。

营养肉汤 (10ml) 分别被加入 5 克孔的大小为 355 到 500 μm 之间的微粒化生物活性玻璃, 5 克微粒大小在 455 到 600 μm 之间的玻璃珠(不是生物活性玻璃), 和没有加入玻璃珠。得到的溶液在 37 $^{\circ}\text{C}$ 旋转孵育 1 小时。各取出 950 μl 上清液加入过夜培养的 50 μl *S. Sanguis* 中, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 小时。通过活体计数来测定生存数。观察到生物活性玻璃上清液中活体数的平均减少达到 97%, 而玻璃珠上清液则很少或没有杀伤力 (13%)。

为了确定 pH 变化所起的作用, 实验采用以下方式重复: 将 50 μl *S. sanguis* 加入到未调制的 BGS (生物活性玻璃溶液), BGS 和 HCl (PH 大约 7.2), BGS 和 NaCl (pH 大约 9.8) (氯离子添加的对照) 和肉汤 (pH 大约 7.2)。孵育在高 pH 溶液中的培养物显示存活率降低 81% (未调制 BGS) 和 82% (BGS 和 NaCl), 与之相比的是在 HCl 处理过的 BGS 中 5% 降低率。随后的实验用非生物活性玻璃取得的碱性溶液 (NaOH, pH9.8) 显示出较低的抗菌活性, 杀伤力为 40%。这证明虽然生物活性玻璃上清液 pH 值降低会减小其抗菌活性, 但不是所有观察到的杀伤力均归功于它们的高 pH 值。

实施例 4、生物活性玻璃微粒的抗炎效果

包含 25mg 生物活性玻璃的胎牛血清和磷酸盐缓冲液 1:1 混合溶液的 1 ml 悬浮液被腹膜内注射到一组 5 只成年雄性小鼠体内。另外一组 5 只小鼠接受没有生物活性玻璃的同样的溶液来作为对照。注射后两小时, 对洗过的腹腔液检查白细胞聚集的情况及炎症中介子 TNF- α 和 IL-1。通过显微镜观察发现没有高于对照水平的额外的细胞被聚集。ELISA 测定显示 TNF - α 和 IL - 1 未超过对照水平。IL - 6 水平适度上升, 但没有可观察的 TNF - α 和 IL - 1 水平, 这显示了一般的抗炎作用。考虑到在该情况下另外引起强烈炎症应答的微粒化物质确实存在, 聚集细胞和它们的炎症信号的缺乏代表着炎症应答的直接抑制作用。

实施例 5、生物活性玻璃微粒的抗炎效果

一只中年雄性鼠在右前臂患有两处开放皮肤溃疡。这些创伤未愈合并高度发炎，有大量渗出液，开放的有细菌菌落的伤口的局部炎症应答导致了浮肿和红斑。用小的微粒化生物活性玻璃局部治疗两处伤口后，所有局部炎症症状停止了，溃疡正常地进行愈合。