



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105377319 B

(45) 授权公告日 2022.01.28

(21) 申请号 201480027630.6

(22) 申请日 2014.03.17

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105377319 A

(43) 申请公布日 2016.03.02

(30) 优先权数据  
61/799859 2013.03.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.11.13

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/CA2014/050284 2014.03.17

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02014/139033 EN 2014.09.18

(73) 专利权人 波纹疗法公司  
地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 J.P.桑特雷 R.埃斯凡德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001  
代理人 黄登高 万雪松

(51) Int.Cl.  
A61L 31/16 (2006.01)  
A61L 15/22 (2006.01)  
A61L 15/44 (2006.01)  
A61L 29/08 (2006.01)  
A61L 29/16 (2006.01)  
A61L 31/10 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 1968715 B, 2010.12.08  
CA 2571320 A1, 2005.11.24

审查员 郭翔

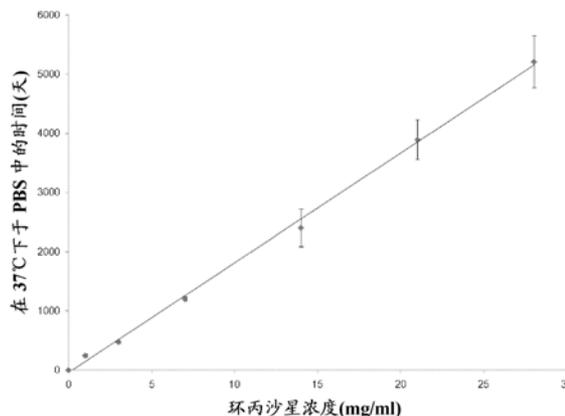
权利要求书5页 说明书24页 附图5页

(54) 发明名称

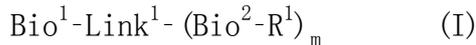
用于药物释放的化合物和组合物

(57) 摘要

本发明涉及可用于有效药物释放的、包括生物活性剂的化合物(例如式(I)和(I-A)中任何一个的化合物),例如作为医疗装置的涂层。在表面的涂层使用这些化合物可使得能够长期药物释放以及与例如母体生物活性剂相比较赋予具有很少相分离的均匀涂层。



1. 一种包含涂布表面的制品,其中所述涂布表面包含结构式为以下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



其中

$\text{Bio}^1$ 和每个 $\text{Bio}^2$ 自生物活性剂形成;

$m$ 为1、2、3、4或5;

其中每个 $\text{Bio}^2$ 包含与 $\text{Link}^1$ 的共价键;

$\text{R}^1$ 不存在;

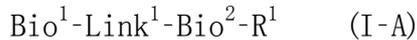
$\text{Link}^1$ 为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机链段;

其中所述制品为植入性或经皮装置;

其中所述生物活性剂为抗微生物剂或抗炎剂;和

其中所述涂布表面通过以下来形成:(i)将该表面接触由该化合物和可溶解该化合物的有机溶剂组成的混合物,和(ii)干燥该制品以从该涂布表面除去有机溶剂。

2. 权利要求1的制品,其中所述化合物的结构式为以下式(I-A)或其药学上可接受的盐:



其中

$\text{Bio}^1$ 和 $\text{Bio}^2$ 两者自所述生物活性剂形成;

$\text{R}^1$ 不存在;和

$\text{Link}^1$ 为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机链段。

3. 权利要求1的制品,其中每个 $\text{Bio}^1$ 和 $\text{Bio}^2$ 具有在100-1000、200-1000、200-900、200-800、200-700、200-600、200-500或200-400道尔顿范围内的分子量。

4. 权利要求1的制品,其中所述生物活性剂是抗微生物剂,该抗微生物剂是抗生素。

5. 权利要求4的制品,其中所述抗生素为氟喹诺酮类抗生素。

6. 权利要求5的制品,其中所述抗生素选自:诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星和加替沙星。

7. 权利要求6的制品,其中所述抗生素为环丙沙星。

8. 权利要求1的制品,其中所述生物活性剂为抗炎剂。

9. 权利要求8的制品,其中所述抗炎剂选自氨芬酸、醋氯芬酸、奥沙西罗、甘草次酸、氢化可的松和布洛芬。

10. 权利要求1的制品,其中 $\text{Link}^1$ 具有60-700道尔顿之间的分子量。

11. 权利要求1的制品,其中 $\text{Link}^1$ 自二醇、二胺或 $\alpha, \omega$ -氨基醇形成。

12. 权利要求11的制品,其中 $\text{Link}^1$ 自二醇形成。

13. 权利要求11的制品,其中 $\text{Link}^1$ 自具有末端氨基或羟基的聚环氧乙烷形成,并且其中 $\text{Link}^1$ 包含1-3、1-5、1-10或1-20个环氧乙烷重复单元。

14. 权利要求11的制品,其中 $\text{Link}^1$ 自选自以下的化合物形成:乙二醇、丁二醇、己二醇、六亚甲基二醇、1,5-戊二醇、2,2-二甲基-1,3-丙二醇、1,4-环己二醇、1,4-环己烷二甲醇、三乙二醇、聚乙二醇,其中分子量在100-2000道尔顿之间、聚环氧乙烷二胺,其中分子量在100-2000道尔顿之间、赖氨酸酯、硅酮二醇、硅酮二胺、聚醚二醇、聚醚二胺、碳酸酯二醇、碳

酸酯二胺、二羟基乙烯基衍生物、二羟基二苯砜、乙二胺、六亚甲基二胺、1,2-二氨基-2-甲基丙烷、3,3-二氨基-N-甲基二丙基胺、1,4-二氨基丁烷、1,7-二氨基庚烷和1,8-二氨基辛烷。

15. 权利要求14的制品,其中Link<sup>1</sup>自三乙二醇形成。

16. 权利要求1的制品,其中Link<sup>1</sup>自二羧酸化合物或二异氰酸酯形成。

17. 权利要求1的制品,其中m为1,Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>两者自环丙沙星形成,和Link<sup>1</sup>自三乙二醇形成。

18. 权利要求1或2的制品,其中所述涂布表面包含具有式(I)或式(I-A)结构的第二种化合物,其中每个Bio<sup>1</sup>、Link<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>如权利要求1-17的任何一项所定义。

19. 权利要求1的制品,其中所述涂布表面基本上不含任何用于形成Bio<sup>1</sup>和/或Bio<sup>2</sup>的生物活性剂。

20. 权利要求1的制品,其中所述涂布表面进一步包含游离的生物活性剂,其中式(I)化合物与游离生物活性剂的摩尔比为0.1:1-1:0.1。

21. 权利要求1或2的制品,其中与用于形成Bio<sup>1</sup>和/或Bio<sup>2</sup>的生物活性剂相比较,所述式(I)化合物具有减少的生物活性。

22. 权利要求21的制品,其中所述式(I)或式(I-A)化合物具有用于形成Bio<sup>1</sup>和/或Bio<sup>2</sup>的生物活性剂的0%-20%的生物活性。

23. 权利要求1或2的制品,其中所述涂布表面包含式(I)或式(I-A)化合物的药学上可接受的盐。

24. 权利要求23的制品,其中所述药学上可接受的盐为三氟乙酸盐或盐酸盐。

25. 权利要求1-24中任何一项的制品,其中所述制品为植入性医疗装置。

26. 权利要求25的制品,其中所述植入式装置选自:假体起搏器、电引线、去纤颤器、人工心脏、心室辅助装置、人工心脏瓣膜、心脏瓣膜支架、心包补片、冠状动脉支架、血管移植物、血管或心血管分流装置、生物导管、纱布、缝合线、瓣环成形术环、肘钉、用于伤口愈合的真皮移植片、矫形脊柱植入物、眼科植入物、子宫内避孕器、颌面部重建板、牙科植体、眼内透镜、夹子、胸骨线、骨、皮肤、韧带、疝补片、肌腱及其组合。

27. 权利要求25的制品,其中所述植入式装置为解剖重建式假体。

28. 权利要求25的制品,其中所述植入式装置为外科补片。

29. 权利要求25的制品,其中所述植入式装置为血管和结构支架。

30. 权利要求25的制品,其中所述植入式装置为支架。

31. 权利要求25的制品,其中所述植入式装置为瓣膜移植物。

32. 权利要求25的制品,其中所述植入式装置为矫形装置。

33. 权利要求1-24中任何一项的制品,其中所述制品为选自导管的经皮装置。

34. 权利要求1-24中任何一项的制品,其中所述制品为选自以下的经皮装置:插管和引流管。

35. 权利要求1-24中任何一项的制品,其中所述制品为选自手术器械的经皮装置。

36. 权利要求35的制品,其中所述手术器械选自:镊子、牵开器、针、手套和导管套囊。

37. 权利要求36的制品,其中所述制品为导管套囊。

38. 权利要求1-24中任何一项的制品,其中所述涂布表面上的涂层具有0.5-120 μM之间的厚度。

39. 权利要求1-24中任何一项的制品,其中所述制品包含纤维聚合物基质,其包含式(I)和/或式(I-A)的一种或多种化合物。

40. 权利要求1-24中任何一项的制品,其中所述制品包含两种或更多种式(I)和/或式(I-A)的化合物的混合物。

41. 权利要求39的制品,其中所述聚合物基质自生物可降解聚合物形成。

42. 权利要求41的制品,其中所述聚合物为聚乳酸、聚己内酯或聚氨基甲酸乙酯。

43. 权利要求39的制品,其中所述聚合物基质自不可生物降解的聚合物形成。

44. 权利要求43的制品,其中所述聚合物为聚对苯二甲酸乙二醇酯。

45. 权利要求1-24中任何一项的制品,其中所述制品为导管套囊。

46. 权利要求45的制品,其中所述导管套囊为血管通路导管套囊。

47. 权利要求44的制品,其中所述制品为矫形装置。

48. 权利要求47的制品,其中所述矫形装置为线、杆、钉状物、盘、托架或夹板。

49. 权利要求47的制品,其中所述矫形装置为钉。

50. 权利要求47的制品,其中所述矫形装置为螺钉。

51. 权利要求47的制品,其中所述矫形装置为板。

52. 权利要求26的制品,其中所述眼科植入物为泪点塞。

53. 权利要求1或2的制品,其中所述低聚有机链段为低聚有机硅链段或低聚有机砷链段。

54. 化合物在制备用于在对其有需要的受试者中杀死细菌的包含涂布表面的制品中的用途,其中所述涂布表面包含所述化合物,所述化合物的结构式为以下式(I)或其药学上可接受的盐:



其中

Bio<sup>1</sup>和每个Bio<sup>2</sup>自生物活性剂形成;

m为1、2、3、4或5;

其中每个Bio<sup>2</sup>,当存在时,包含与Link<sup>1</sup>的共价键;

R<sup>1</sup>不存在;和

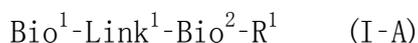
Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机链段;

其中所述制品为植入性或经皮装置;

其中所述生物活性剂为抗微生物剂或抗炎剂;和

其中所述涂布表面通过以下来形成:(i)将该表面接触由该化合物和可溶解该化合物的有机溶剂组成的混合物,和(ii)干燥该制品以从该涂布表面除去有机溶剂。

55. 权利要求54的用途,其中所述化合物的结构式为以下式(I-A)或其药学上可接受的盐:



其中

Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>两者自所述生物活性剂形成；

R<sup>1</sup>不存在；和

Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机链段。

56. 权利要求54的用途，其中所述化合物为权利要求3-24中任何一项的式(I)的化合物。

57. 权利要求54或55的用途，其中所述低聚有机链段为低聚有机硅链段或低聚有机砷链段。

58. 一种用组合物涂布制品表面的方法，所述组合物由以下组成：

(a) 结构式为以下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



其中

Bio<sup>1</sup>和每个Bio<sup>2</sup>自生物活性剂形成；

m为1、2、3、4或5；

其中每个Bio<sup>2</sup>包含与Link<sup>1</sup>的共价键；

R<sup>1</sup>不存在；

Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机链段；

其中所述生物活性剂为抗微生物剂或抗炎剂；

和

(b) 其中(a)的化合物可溶解的有机溶剂；

所述方法包括：(i) 使所述制品表面与所述组合物接触，和(ii) 干燥该制品以从该涂布表面除去有机溶剂。

59. 权利要求58的方法，其中所述化合物的结构式为以下式(I-A)或其药学上可接受的盐：



其中

Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>两者自所述生物活性剂形成；

R<sup>1</sup>不存在；和

Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机链段。

60. 权利要求58的方法，其中所述化合物为权利要求3-20中任何一项所述的式(I)的化合物。

61. 权利要求58的方法，其中该有机溶剂为四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺。

62. 权利要求61的方法，其中所述有机溶剂为四氢呋喃。

63. 权利要求61的方法，其中该化合物在该组合物中的浓度在0.05-150 mg/mL之间。

64. 权利要求59的方法，其中所述组合物包含两种或更多种式(I)和/或式(I-A)的化合物的混合物。

65. 权利要求59的方法，其中所述生物活性剂是抗微生物剂，该抗微生物剂是抗生素。

66. 权利要求65的方法，其中所述抗生素为氟喹诺酮类抗生素。

67. 权利要求66的方法，其中所述抗生素选自：诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星和加替沙星。

68. 权利要求67的方法,其中所述抗生素为环丙沙星。
69. 权利要求59的方法,其中所述生物活性剂为抗炎剂。
70. 权利要求69的方法,其中所述抗炎剂选自氨芬酸、醋氯芬酸、奥沙西罗、甘草次酸、氢化可的松和布洛芬。
71. 权利要求58或59的方法,其中所述低聚有机链段为低聚有机硅链段或低聚有机砷链段。
72. 权利要求20的制品,其中所述游离的生物活性剂为抗生素。
73. 权利要求72的制品,其中所述抗生素为氯己定。

## 用于药物释放的化合物和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年3月15日递交的美国临时申请第61/799859号的权益,其通过引用以其全部结合到本文中。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及可用于有效药物释放的、包括生物活性剂的化合物,例如作为医疗装置的涂层。

[0004] 发明背景

[0005] 对装置表面的适当生物反应对于生物相容性至关重要。采用例如有机组合物的医疗装置的涂层也可用作递送生物活性剂的储库。用于控制药物释放的涂层必须不含引起不良生物反应(即生物惰性)的杂质,必须产生期望的释放概况,必须不能不利地影响医疗装置要求的机械性能。进一步地,当活性剂为药物时,通常期望经延长的一段时间自医疗装置局部释放药物。

[0006] 用于动力学控制的直接药物递送的系统可采用包含生物活性剂的聚合物。例如,当这种活性剂为聚合物骨架的部分时,其可在聚合物的体内酶促降解或分解时释放。然而,通过这种聚合物的药物释放可能由于其它有机实体,包括由于水解不完全造成的各种生物活性种类的释放而复杂化。或者,生物活性剂可与聚合物平台在合适的溶剂系统中简单混合。然后生物活性剂通过颗粒溶解或扩散(当采用非生物蚀解的基质时)或在聚合物分解期间(当采用生物可降解聚合物时)释放。在这些系统中聚合物涂层将成为装置设计的一部分。混合降低熵值,并且这可导致整个本体聚合物的相分离,损害聚合物涂层的物理/机械性能。另外,药物在整个聚合物涂层的存在、稳定性和均匀分布可能损害装置性能(例如矫形装置)。

[0007] 鉴于当前通过例如涂布装置的药物释放策略的潜在缺陷,需要提供具有确定的释放概况的生物活性剂递送的药物递送平台。本发明解决这些问题并且相对于现有技术提供优势。

[0008] 发明概述

[0009] 在第一个方面,本发明特征为包括涂布表面的制品,其中所述涂布表面包含具有以下式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0010]  $\text{Bio}^1\text{-Link}^1\text{-(Bio}^2\text{-R}^1)_m$  (I)

[0011] 其中

[0012]  $\text{Bio}^1$ 自生物活性剂形成;

[0013]  $m$ 为1、2、3、4或5;

[0014] 每个 $\text{Bio}^2$ 不存在或独立地自生物活性剂形成,并且其中每个 $\text{Bio}^2$ ,当存在时,包含与 $\text{Link}^1$ 的共价键;

[0015]  $\text{R}^1$ 仅当 $\text{Bio}^2$ 不存在时才存在,并为选自以下的端基:H、OH、任选取代的C1-C6烷基和任选取代的C1-C6烷氧基;

- [0016] Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机、有机硅或有机砷链段。
- [0017] 在一些实施方案中,化合物具有以下式(I-A)的结构或其药学上可接受的盐:
- [0018] Bio<sup>1</sup>-Link<sup>1</sup>-Bio<sup>2</sup>-R<sup>1</sup> (I-A)
- [0019] 其中
- [0020] Bio<sup>1</sup>自生物活性剂形成;
- [0021] Bio<sup>2</sup>不存在或自生物活性剂形成;
- [0022] R<sup>1</sup>,当存在时,为H、OH、任选取代的C1-C6烷基或任选取代的C1-C6烷氧基;和
- [0023] Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机、有机硅或有机砷链段。
- [0024] 在一些实施方案中,Bio<sup>2</sup>不存在。
- [0025] 在其它的实施方案中,Bio<sup>2</sup>存在。
- [0026] 在某些实施方案中,Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>自具有相同结构的生物活性剂形成。
- [0027] 在仍然其它的实施方案中,Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>自具有不同结构的生物活性剂形成。
- [0028] 在进一步的实施方案中,每个Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>,当存在时,具有在100-1000、200-1000、200-900、200-800、200-700、200-600、200-500或200-400道尔顿范围内的分子量。
- [0029] 在仍然其它的实施方案中,每个Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>,当存在时,自选自以下的生物活性剂形成:抗炎剂、抗血栓形成剂、抗氧化剂、抗凝剂、抗微生物剂、抗增殖剂、细胞受体配体和生物粘附分子。
- [0030] 在一些实施方案中,Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>中的一个或两者,当存在时,自抗微生物剂形成。
- [0031] 在其它的实施方案中,Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>中的一个或两者,当存在时,独立地自抗生素(例如选自以下的氟喹诺酮类抗生素:诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星和加替沙星)形成。在某些实施方案中,抗生素为环丙沙星。
- [0032] 在仍然其它的实施方案中,Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>中的一个或两者为蛋白质或肽。
- [0033] 在某些实施方案中,Link<sup>1</sup>具有60-700道尔顿之间的分子量。
- [0034] 在其它的实施方案中,Link<sup>1</sup>自二醇、二胺或 $\alpha, \omega$ -氨基醇形成。
- [0035] 在特定的实施方案中,Link<sup>1</sup>自二醇形成。
- [0036] 在仍然其它的实施方案中,Link<sup>1</sup>自具有末端氨基或羟基的聚环氧乙烷形成,并且其中Link<sup>1</sup>包含1-3、1-5、1-10或1-20个环氧乙烷重复单元。
- [0037] 在一些实施方案中,Link<sup>1</sup>自选自以下的化合物形成:乙二醇、丁二醇、己二醇、六亚甲基二醇、1,5-戊二醇、2,2-二甲基-1,3-丙二醇、1,4-环己二醇、1,4-环己烷二甲醇、三乙二醇、聚乙二醇(其中分子量在100-2000道尔顿之间)、聚环氧乙烷二胺(poly(ethylene oxide) diamine)(其中分子量在100-2000道尔顿之间)、赖氨酸酯、硅酮二醇(silicone diols)、硅酮二胺(silicone diamines)、聚醚二醇、聚醚二胺、碳酸酯二醇(carbonate diols)、碳酸酯二胺(carbonate diamines)、二羟基乙烯基衍生物、二羟基二苯砷、乙二胺、六亚甲基二胺、1,2-二氨基-2-甲基丙烷、3,3-二氨基-N-甲基二丙基胺、1,4-二氨基丁烷、1,7-二氨基庚烷和1,8-二氨基辛烷。
- [0038] 在特定的实施方案中,Link<sup>1</sup>自三乙二醇形成。
- [0039] 在仍然其它的实施方案中,Link<sup>1</sup>自二羧酸化合物或二异氰酸酯形成。
- [0040] 在进一步的实施方案中,Bio<sup>2</sup>不存在,和Link<sup>1</sup>自一元醇或一元胺形成。
- [0041] 在某些实施方案中,m为1,Bio<sup>1</sup>和Bio<sup>2</sup>两者自环丙沙星形成,和Link<sup>1</sup>自三乙二醇形

成。

[0042] 在仍然其它的实施方案中,  $m$ 为1,  $\text{Bio}^1$ 自环丙沙星形成,  $\text{Bio}^2$ 不存在, 和  $\text{Link}^1$ 自三乙二醇形成。

[0043] 在特定的实施方案中, 涂层包含具有式 (I) 或式 (I-A) 结构的第二种化合物, 其中每个  $\text{Bio}^1$ 、 $\text{Link}^1$ 和  $\text{Bio}^2$ 如在本文描述的任何实施方案、或实施方案的组合中定义的那样。

[0044] 在仍然其它的实施方案中, 涂层基本上不含任何用于形成  $\text{Bio}^1$ 和/或  $\text{Bio}^2$ 的生物活性剂, 其中生物活性剂不包括在式 (I) 或式 (I-A) 的化合物中。

[0045] 在进一步的实施方案中, 涂层进一步包含游离的生物活性剂, 其中式 (I) 化合物与游离生物活性剂的摩尔比为0.1:1-1:0.1。

[0046] 在某些实施方案中, 与用于形成  $\text{Bio}^1$ 和/或  $\text{Bio}^2$ 的生物活性剂相比较, 式 (I) 或式 (I-A) 化合物具有减少的生物活性。

[0047] 在仍然其它的实施方案中, 式 (I) 或式 (I-A) 化合物具有用于形成  $\text{Bio}^1$ 和/或  $\text{Bio}^2$ 的生物活性剂的0%-20%的生物活性。

[0048] 在一些实施方案中, 涂层包含式 (I) 或式 (I-A) 化合物的药学上可接受的盐。

[0049] 在进一步的实施方案中, 药学上可接受的盐为三氟乙酸盐或盐酸盐。

[0050] 在某些实施方案中, 制品为滤器、膜、纤维、片材或植入性医疗装置。

[0051] 在特定的实施方案中, 植入式装置选自: 假体起搏器、电引线、去纤颤器、人工心脏、心室辅助装置、解剖重建式假体 (anatomical reconstruction prostheses)、人工心脏瓣膜、心脏瓣膜支架、心包补片、外科补片、冠状动脉支架、血管移植物、血管和结构支架、血管或心血管分流装置 (vascular or cardiovascular shunts)、生物导管、纱布、缝合线、瓣环成形术环、支架、肘钉、瓣膜移植物、用于伤口愈合的真皮移植片、矫形脊柱植入物、矫形装置、眼科植入物、子宫内避孕器、支架、颌面部重建板 (maxial facial reconstruction plating)、牙科植体、眼内透镜、夹子 (clips)、胸骨线 (sternal wires)、骨、皮肤、韧带、缝合线、疝补片 (hernia mesh)、肌腱及其组合。

[0052] 在其它的实施方案中, 制品为选自以下的经皮装置: 导管、插管、引流管和手术器械, 或者制品为选自烧伤敷料、伤口敷料和牙齿硬体 (dental hardware) 的皮肤装置。

[0053] 在一些实施方案中, 手术器械选自镊子、牵开器、针、手套和导管套囊 (catheter cuffs)。

[0054] 在其它的实施方案中, 制品为导管套囊。

[0055] 在仍然其它的实施方案中, 涂层具有0.5-120  $\mu\text{M}$ 之间的厚度。

[0056] 在一些实施方案中, 制品包含纤维聚合物基质, 其包含一种或多种式 (I) 和/或式 (I-A) 的化合物。

[0057] 在特定的实施方案中, 制品包含混合物, 其包含两种或更多种式 (I) 和/或式 (I-A) 的化合物。

[0058] 在某些实施方案中, 聚合物基质自生物可降解聚合物形成。

[0059] 在其它的实施方案中, 聚合物为聚乳酸或聚己内酯。

[0060] 在一些实施方案中, 聚合物基质自不可生物降解的聚合物形成。

[0061] 在仍然其它的实施方案中, 聚合物为聚对苯二甲酸乙二醇酯。

[0062] 在某些实施方案中, 制品为导管套囊。

[0063] 在仍然其它的实施方案中,导管套囊为血管通路导管套囊(vascular access catheter cuff)。

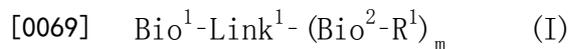
[0064] 在进一步的实施方案中,制品为矫形装置。

[0065] 在仍然其它的实施方案中,矫形装置为线、钉(pin)、杆、钉状物(nail)、螺钉、盘、板、托架或夹板。

[0066] 在一些实施方案中,眼科植入物为泪点塞(punctal plug)。

[0067] 在特定的实施方案中,制品含有两种或更多种具有式(I)结构的化合物。在某些实施方案中,制品含有两种或更多种具有式(I-A)结构的化合物。在其它的实施方案中,制品含有一种或多种具有式(I)结构的化合物和一种或多种具有式(I-A)结构的化合物。

[0068] 在第二个方面,本发明特征为一种在对其有需要的受试者中预防感染的方法,其中所述方法包括植入包括涂布表面的装置,其中所述涂布表面包含具有以下式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐:



[0070] 其中

[0071]  $\text{Bio}^1$ 自生物活性剂形成;

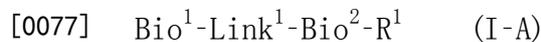
[0072] m为1、2、3、4或5;

[0073] 每个 $\text{Bio}^2$ 不存在或独立地自生物活性剂形成,并且其中每个 $\text{Bio}^2$ ,当存在时,包含与 $\text{Link}^1$ 的共价键;

[0074]  $\text{R}^1$ 仅当 $\text{Bio}^2$ 不存在时才存在,并为选自以下的端基:H、OH、任选取代的C1-C6烷基和任选取代的C1-C6烷氧基;

[0075]  $\text{Link}^1$ 为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机、有机硅或有机砜链段。

[0076] 在某些实施方案中,化合物具有以下式(I-A)的结构或其药学上可接受的盐:



[0078] 其中

[0079]  $\text{Bio}^1$ 自生物活性剂形成;

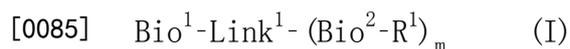
[0080]  $\text{Bio}^2$ 不存在或自生物活性剂形成;

[0081]  $\text{R}^1$ ,当存在时,为H、OH、任选取代的C1-C6烷基或任选取代的C1-C6烷氧基;和

[0082]  $\text{Link}^1$ 为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机、有机硅或有机砜链段。

[0083] 在特定的实施方案中,化合物具有本文对于式(I)或式(I-A)化合物描述的任何实施方案或其实施方案的组合物。

[0084] 在第三个方面,本发明特征为一种混合物,其包含基质聚合物和具有以下式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐:



[0086] 其中

[0087]  $\text{Bio}^1$ 自生物活性剂形成;

[0088] m为1、2、3、4或5;

[0089] 每个 $\text{Bio}^2$ 不存在或独立地自生物活性剂形成,并且其中每个 $\text{Bio}^2$ ,当存在时,包含与 $\text{Link}^1$ 的共价键;

[0090]  $\text{R}^1$ 仅当 $\text{Bio}^2$ 不存在时才存在,并为选自以下的端基:H、OH、任选取代的C1-C6烷基和

任选取代的C1-C6烷氧基；

[0091] Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机、有机硅或有机砜链段。

[0092] 在一些实施方案中,化合物具有以下式 (I-A) 的结构或其药学上可接受的盐:

[0093] Bio<sup>1</sup>-Link<sup>1</sup>-Bio<sup>2</sup>-R<sup>1</sup> (I-A)

[0094] 其中

[0095] Bio<sup>1</sup>自生物活性剂形成;

[0096] Bio<sup>2</sup>不存在或自生物活性剂形成;

[0097] R<sup>1</sup>,当存在时,为H、OH、任选取代的C1-C6烷基或任选取代的C1-C6烷氧基;和

[0098] Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机、有机硅或有机砜链段。

[0099] 在特定的实施方案中,化合物具有本文对于式 (I) 或式 (I-A) 化合物描述的任何实施方案或其实施方案的组合物结构。

[0100] 在某些实施方案中,组合物为聚合物基质。

[0101] 在第四个方面,本发明特征为一种用于涂布表面的方法,其中组合物包含:

[0102] (a) 具有以下式 (I) 结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0103] Bio<sup>1</sup>-Link<sup>1</sup>-(Bio<sup>2</sup>-R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> (I)

[0104] 其中

[0105] Bio<sup>1</sup>自生物活性剂形成;

[0106] m为1、2、3、4或5;

[0107] 每个Bio<sup>2</sup>不存在或独立地自生物活性剂形成,并且其中每个Bio<sup>2</sup>,当存在时,包含与Link<sup>1</sup>的共价键;

[0108] R<sup>1</sup>仅当Bio<sup>2</sup>不存在时才存在,并为选自以下的端基:H、OH、任选取代的C1-C6烷基和任选取代的C1-C6烷氧基;

[0109] Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机、有机硅或有机砜链段

[0110] 和

[0111] (b) 其中 (a) 的化合物可溶解的合适介质;和

[0112] 其中所述组合物基本上不含任何用于形成Bio<sup>1</sup>和/或Bio<sup>2</sup>的生物活性剂,其中生物活性剂不包括在式 (I) 的化合物中。

[0113] 在一些实施方案中,化合物具有以下式 (I-A) 的结构或其药学上可接受的盐:

[0114] Bio<sup>1</sup>-Link<sup>1</sup>-Bio<sup>2</sup>-R<sup>1</sup> (I-A)

[0115] 其中

[0116] Bio<sup>1</sup>自生物活性剂形成;

[0117] Bio<sup>2</sup>不存在或自生物活性剂形成;

[0118] R<sup>1</sup>,当存在时,为H、OH、任选取代的C1-C6烷基或任选取代的C1-C6烷氧基;和

[0119] Link<sup>1</sup>为具有60-2000道尔顿之间的分子量的低聚有机、有机硅或有机砜链段。

[0120] 在特定的实施方案中,化合物具有本文对于式 (I) 或式 (I-A) 化合物描述的任何实施方案或其实施方案的组合物结构。

[0121] 在进一步的实施方案中,(b) 的组分为有机溶剂或水性溶剂。

[0122] 在某些实施方案中,极性有机溶剂为四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二乙胺、氯仿、甲基叔丁基醚、甲苯、苯、乙醚、对二甲苯、二硫化碳、四氯化碳、环己烷、戊烷、己烷、庚烷、二

噁烷、乙酸乙酯、二甲氧基乙烷、苯甲酸乙酯、苯甲醚、氯苯、吡啶、丙酮、二甲基亚砷、乙腈、乙醇、正丙醇、甲苯、甲醇,水或苯甲醇。

[0123] 在仍然其它的实施方案中,(a)的浓度在0.05-150 mg/mL之间。

[0124] 在本发明任何方面的某些实施方案中,制品含有两种或更多种具有式(I)和/或式(I-A)结构的化合物。在其它的实施方案中,式(I)或式(I-A)化合物的Bio<sup>1</sup>为环丙沙星。在仍然其它的实施方案中,式(I)或式(IA)化合物的Bio<sup>1</sup>为氢化可的松。

[0125] 在本发明任何方面的某些实施方案中,分子量为理论分子量。

[0126] 术语“低聚链段(oligomeric segment)”意指相对短长度的重复单元,通常为少于约50个单体单元和分子量小于10000,但优选地为<5000。低聚链段可选自聚氨基甲酸乙酯、聚脲、聚酰胺、聚氧烷撑(polyalkylene oxide)、聚碳酸酯、聚酯、聚内酯、聚硅酮、聚醚砜、聚烯烃、聚乙烯化合物(polyvinyl)、多肽、多糖;及其醚和胺连接的链段、或本文描述的其它多官能化合物。本文描述的连接链段(例如Link<sup>1</sup>链段)可包括低聚链段。

[0127] 一般地,连接(例如Link<sup>1</sup>)分子可具有在60-2000和优选地在60-700范围内的分子量,和具有允许两个低聚单元(oligo units)偶联的双官能性。优选地连接分子自二胺、二异氰酸酯、二磺酸、二羧酸、二酰氯和二醛合成。低聚分子上的末端羟基、胺或羧酸可与二胺反应形成低聚-酰胺;与二异氰酸酯反应形成低聚-氨酯、低聚-脲、低聚-酰胺;与二磺酸反应形成低聚-磺酸酯、低聚-磺酰胺;与二羧酸反应形成低聚-酯、低聚-酰胺;与二酰氯反应形成低聚-酯、低聚-酰胺;和与二醛反应形成低聚-缩醛、低聚-亚胺。

[0128] 术语“药用活性剂”和“生物活性剂”或其前体指的是可经可水解的共价键合偶联于连接链段的分子。可水解的共价键为可在生理条件(例如哺乳动物生理条件)下经历自发或催化的(例如酶催化的)水解裂解的那些共价键。含有可水解共价键的官能团的非限制性实例包括:酯、硫代酸酯、酰胺、硫代酰胺、磺酰胺、亚磺酰胺(sulfonamide)、酸酐、酰亚胺、亚胺、磷酸酯和膦酸酯。因此,用于形成[Bio<sup>1</sup>]和/或[Bio<sup>2</sup>]的每种生物活性剂包含至少一个独立地选自羰基、胺、膦酸酯、磷酸酯、磺酸酯、亚磺酸酯及其组合的基团。因此,本发明的化合物,当作为涂层的部分体内植入时,经历一个或多个含有可水解共价键的基团的水解,从而释放由生物、药用和/或生物相容性组分组成的确定的降解产物。分子必须具有某一具体和预期的药学或生物学作用。典型地,对于药物,[Bio]单元具有在40-2000范围内的分子量,但是对于生物药物而言,依分子结构而定可能更高。优选地,Bio单元选自抗炎剂、抗氧化剂、抗凝剂、抗微生物剂(包括氟喹诺酮类)、抗微生物的酶(包括溶葡萄球菌酶)、细胞受体配体和生物粘附分子,具体地讲为寡肽和寡糖、用于DNA和基因序列键合的寡核酸序列、及提供细胞膜模拟物的磷脂头基团(phospholipid head groups)。

[0129] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”代表处于合理的医学判断范围内,适用于与人和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、变态反应等并与合理的效益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐为本领域熟知的。例如,S.M. Berge等在J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977中详细描述了药学上可接受的盐。盐可在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过游离碱基与合适的有机酸反应单独制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、枸橼酸盐、环戊烷丙酸盐、双葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、

氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等,以及非毒性的铵、季铵和胺阳离子,非限制性地包括铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

[0130] 本说明书中的术语“理论分子量”为给予用于合成任何给定的生物活性聚合物的试剂的反应所致的绝对分子量的术语。如同本领域熟知的那样,绝对分子量的实际测量由于采用凝胶渗透色谱法在聚合物的分子量分析中的物理限制而复杂化。因此,对于凝胶渗透色谱测量报告聚苯乙烯等价分子量(polystyrene equivalent molecular weight)。因为许多生物活性化合物吸收UV区域的光,凝胶渗透色谱技术也提供检测在聚合物链中偶联的生物活性化合物的分布的方法。

[0131] 附图简述

[0132] 图1-A和1-B显示用DMF中的化合物2和化合物3涂布的涂布涤纶补片(Dacron meshes)和疝补片(Hernia meshes)的SEM分析,其显示具有有限织带(limited webbing)的光滑涂层。用化合物2和氯己定涂布的涂布涤纶补片(Dacron meshes)显示光滑和均匀的涂层。用化合物2或化合物3涂布的涤纶补片显示在图1-A中。疝补片(对照组)和用化合物2或化合物2+氯己定涂布的那些显示在图1-B中。

[0133] 图2显示SEM和共焦光学显微镜图像,这些图像显示环丙沙星盐酸盐与化合物2相比较在支架纤维中的分布。电纺材料(Electro-spun material)(含有环丙沙星或化合物2的聚氨基甲酸乙酯)显示含有化合物2与单独药物相比较的光滑和均匀涂层(电纺)。SEM(上面图像为聚合物换合物中的环丙沙星盐酸盐(Cipro.HCl)(左侧)和化合物2(右侧)),和共焦光学显微镜图像(下图)(A)对照组纤维,(B)化合物2和聚合物换合纤维,(C)化合物2和聚合物换合纤维和(D)环丙沙星盐酸盐和聚合物换合纤维。在单独含有药物的聚合物纤维可见为非纤维丛(白色箭头)的聚集药物。比例尺=50  $\mu\text{m}$ 。

[0134] 图3显示不锈钢片(coupon)和矫形螺钉,其在化合物2于有机溶剂中、化合物3于有机溶剂中或盐酸环丙沙星于有机溶剂中的10 mg/mL溶液、或DMF(对照组)中一次浸泡30秒。含有盐酸环丙沙星的不锈钢片有白色不均匀涂层,而用化合物2和3涂布的那些为澄明的。

[0135] 图4显示包含环丙沙星盐酸盐、化合物2和化合物3的凝胶基质,该基质自水中的3%海藻酸盐溶液形成并采用 $\text{CaSO}_4$ 交联。与单独海藻酸盐相似,含有化合物2和3的凝胶为澄明的,而含有环丙沙星盐酸盐的凝胶为不透明的。

[0136] 图5显示关于环丙沙星或化合物2作为各种基础聚合物中的添加物的相容性研究。通过共混基础聚合物与化合物2制备的膜表现出均匀的形态。

[0137] 图6涉及在37°C下于PBS中药物自化合物2的释放。28天后,自化合物2释放总计~8%的药物,显示在这些条件下缓慢和持续释放。

[0138] 图7涉及在37°C下于PBS中药物自化合物3的释放。观察到药物浓度随着时间推移至少28天的线性增加。

[0139] 发明详述

[0140] 本发明涉及可用于有效药物释放的、包括生物活性剂的化合物,例如作为医疗装置的涂层。生物活性剂包括经低聚链段连接的生物活性剂。本发明的优势包括改善药物与加工助剂的热力学相容性,从而提供:(i) 在聚合物和金属表面形成均匀的涂层,而当与其它涂层材料比如基础聚合物合并时没有相分离、和药物结晶的复杂状态的能力;(ii) 当化合物用于与聚合物(例如基础聚合物)复合以形成膜、纤维和挤压制品时,药物在整个涂层均匀分布;(iii) 药物以治疗浓度局限化;(iv) 药物在加工和储存条件下的稳定性;和(v) 以可用于进一步加工的稳定液相配制。本发明的制品可包含一种含有一种或多种(例如两种或更多种)式(I)化合物或者一种或多种(例如两种或更多种)式(I-A)化合物的涂布表面。或者,本发明的制品可包含一种含有一种或多种(例如两种或更多种)式(I)化合物和一种或多种(例如两种或更多种)式(I-A)化合物的涂布表面。

#### [0141] 低聚链段

[0142] 本文描述的化合物包括LINK<sup>1</sup>部分,其为一种低聚链段。“低聚链段”或“低聚物(Oligo)”意指相对短长度的重复单元,通常为少于约50个单体单元和分子量在60-2000道尔顿之间。LINK<sup>1</sup>部分具有多官能性,但是优选地为双官能性,以允许与例如生物活性剂比如Bio<sup>1</sup>和/或Bio<sup>2</sup>形成共价键。偶联链段可自选自二醇、二胺和/或含有胺和羟基两者的化合物的前体单体合成。可掺入到偶联链段的前体非限制性地包括乙二醇、丁二醇、己二醇、六亚甲基二醇、1,5-戊二醇、2,2-二甲基-1,3-丙二醇、1,4-环己二醇、1,4-环己烷二甲醇、三乙二醇、聚乙二醇、聚环氧乙烷二胺、赖氨酸酯、硅酮二醇和二胺、聚醚二醇和二胺、碳酸酯二醇和二胺、二羟基乙烯基衍生物、二羟基二苯砜、乙二胺、六亚甲基二胺、1,2-二氨基-2-甲基丙烷、3,3-二氨基-N-甲基二丙基胺、1,4-二氨基丁烷、1,7-二氨基庚烷、2,2,4-三甲基六亚甲基二胺和1,8-二氨基辛烷。或者,LINK<sup>1</sup>可自为双官能亲电试剂的部分比如二异氰酸酯、二羧酸酯、二酯和二碳酸酯形成。

#### [0143] 生物活性剂

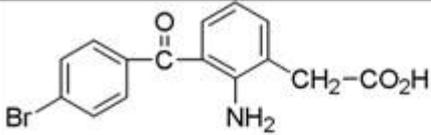
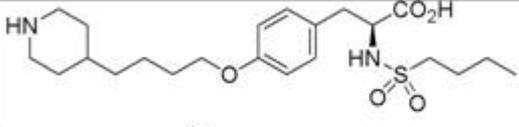
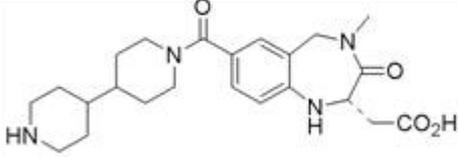
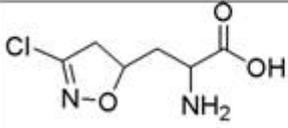
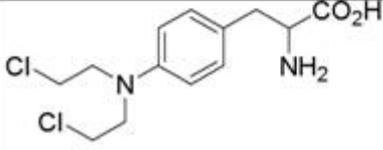
[0144] 优选的Bio组分非限制性地包括以下类别和实例:抗炎剂:非甾体的奥沙西罗、甾体的甘草次酸;抗血栓形成剂:替罗非班、洛曲非班;抗凝剂:肝素;抗增殖剂:阿西维辛和爱克兰(alkeran);抗微生物剂:氟喹诺酮类比如诺氟沙星、环丙沙星、司帕沙星和曲伐沙星及其它氟喹诺酮类,以及抗增殖剂比如紫杉醇。示例性的非限制性的Bio组分提供在表1和2中。

#### [0145] 表1. 用于合成式(I)化合物的示例性药物分子

药物	功能	化学结构
诺氟沙星	抗微生物的	
环丙沙星	抗微生物的	
氨芬酸	抗炎的	
醋氯芬酸	抗炎的	
奥沙西罗	抗炎的	
甘草次酸	抗炎的	
氢化可的松	抗炎的	
布洛芬	抗炎的	

[0146]

[0147]

药物	功能	化学结构
溴芬酸	抗凝血	
替罗非班	抗凝血	
替罗非班	抗凝血	
阿西维辛	抗增殖	
爱克兰(alkeran)	抗增殖	

[0148] 抗菌剂可具有特定用途,并且可用于本文描述的化合物和涂层的示例性的抗菌剂包括以下:

[0149] 表2

名称	应用
诺氟沙星	单纯性尿路感染
氧氟沙星	眼科学 尿路和导管相关性感染 肠胃炎
环丙沙星	眼科学 尿路和导管相关性感染 肠胃炎
[0150] 左氧氟沙星	眼科学 尿路感染 肾感染 前列腺炎
莫西沙星	呼吸道感染 肺结核 心内膜炎 皮肤感染 眼科学
加替沙星	眼科学

[0151] 仍然其它的生物活性剂包括基本上纯化的肽或蛋白质。蛋白质通常定义为由100个氨基酸残基或者更多个氨基酸残基组成,肽少于100个氨基酸残基。除非另外指明,本文使用的术语蛋白质指的是蛋白质和肽两者。蛋白质可例如通过自天然来源分离、重组、或通过肽合成产生。实例包括生长激素,比如人生长激素和牛生长激素;酶,比如DNA酶、蛋白酶、尿酸氧化酶、透明质酸酶(alronidase)、 $\alpha$ -半乳糖苷酶和 $\alpha$ -葡糖苷酶;抗体,比如曲妥单抗。

[0152] 联合治疗

[0153] 除了一种或多种(例如两种或更多种)本发明化合物(例如式(I)或(I-A)的化合物)外,本发明制品的涂布表面可含有另外的游离生物活性剂例如抗生素。抗生素的实例包括:氨基糖苷类,比如阿米卡星、阿泊拉霉素、阿贝卡星、班贝霉素、布替罗星、地贝卡星、双氢链霉素、福提霉素、弗氏霉素、庆大霉素、异帕米星(ispamicin)、卡那霉素、小诺霉素、新霉素、十一烯酸新霉素、奈替米星、巴龙霉素、核糖霉素、西索米星、壮观霉素、链霉素、链异烟肼和妥布霉素;氯霉素类,比如叠氮氯霉素、氯霉素、氯霉素棕榈酸酯、氯霉素泛酸酯、氟苯尼考和甲砒霉素;安沙霉素类,比如利福平、利福布丁、利福喷丁和利福昔明; $\beta$ -内酰胺类抗生素,比如美西林(amidinocillin)、阿姆地诺西林(amdinocillin)、匹伏、阿莫西林、氨苄西林、阿扑西林、叠氮西林、阿洛西林、巴氨西林、苄基青霉素、苄青霉素、羧苄青霉素、苄非西林、卡茛西林、氯甲西林、氯唑西林(cloxacillin)、环青霉素、双氯青霉素、联苯青霉素、依匹西林、芬贝西林、氟氯青霉素(floxicillin)、海他西林、仑氨西林、美坦西林、甲氧西林、美洛西林、萘夫西林、苯唑西林、培那西林、氢碘酸喷沙西林、苯乙苄胺青霉素G、苄星

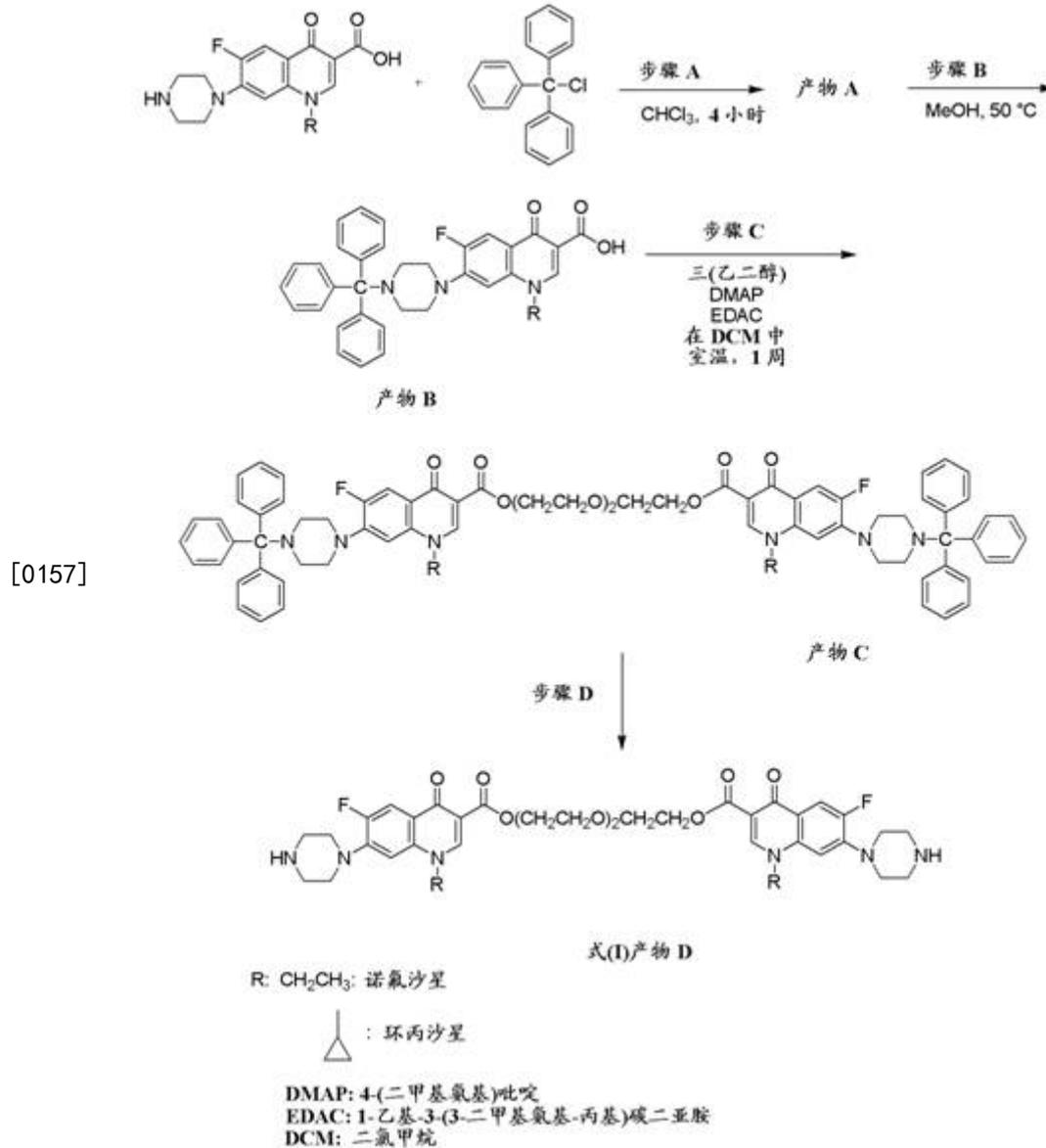
青霉素G、青霉素G二苯甲胺盐、青霉素G钙、海巴青霉素G (penicillin G hydragamine)、青霉素G钾、青霉素G、普鲁卡因、青霉素N、青霉素O、青霉素V、苜星青霉素V、海巴青霉素V、青哌环素、非奈西林、哌拉西林、匹凡西林、丙匹西林、喹那西林、磺苄西林、酞氨西林、替莫西林和替卡西林；碳青霉烯类，比如亚胺培南；头孢菌素类，比如1-卡巴 (dethia) 头孢菌素、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢羟唑、头孢曲秦、头孢西酮、头孢唑啉、头孢克肟、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢尼西、头孢哌酮、头孢雷特、头孢噻肟、头孢替安、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢泊肟酯、头孢沙定、头孢磺啉、头孢他啶、头孢特仑、头孢替唑、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、头孢唑南、头孢乙腈钠、头孢氨苄、头孢来星、头孢菌素II、头孢菌素、头孢噻吩、头孢匹林钠、头孢拉啶、特头孢氨苄、头孢噻吩、头孢克洛、头孢替坦、头孢丙烯、氯碳头孢、头孢他美和头孢吡肟；头霉素类，比如头孢拉宗、头孢美唑、头孢米诺、头孢替坦和头孢西丁；单环β-内酰胺类，比如氨曲南、卡芦莫南和替莫南；氧头孢烯类，比如氟氧头孢和拉氧头孢 (moxolactam)；林可酰胺类抗生素，比如克林霉素和林可霉素；大环内酯类，比如阿奇霉素、碳霉素、克拉霉素、红霉素及衍生物、交沙霉素、白霉素、麦迪霉素、米欧卡霉素、竹桃霉素、伯霉素、罗他霉素、罗沙米星、罗红霉素、螺旋霉素和醋竹桃霉素；多肽类，比如安福霉素、杆菌肽、卷曲霉素、粘菌素、恩多霉素、恩洛霉素、镰孢真菌素、短杆菌肽、短杆菌肽S、蜜柑霉素、多粘菌素、多粘菌素β-甲磺酸、普那霉素、瑞斯西丁素、替考拉宁、硫链丝菌素、结核放线菌素、短杆菌酪肽、短杆菌素、万古霉素、紫霉素、维及霉素和杆菌肽锌；四环素类，比如斯匹环素 (spicycline)、金霉素、氯莫环素、地美环素、多西环素、胍甲环素、赖甲环素、甲氧环素、甲烯土霉素、米诺环素、氧四环素、青哌环素、匹哌环素、罗利环素、山环素、琥珀酸氯霉素吡甲四环素和四环素；和2,4-二氨基嘧啶类，比如溴莫普林、四氧普林和甲氧苄啶；硝基呋喃类，比如呋喃它酮、呋喃咪唑、硝呋拉定、硝呋太尔、硝呋复林、硝呋吡醇、硝呋拉嗪、硝呋妥因醇和呋喃妥英；磺胺类药物，比如醋磺胺甲氧嗪、磺胺乙酰异噁唑、偶氮磺酰胺、苄磺胺、氯胺β、氯胺T、二氯胺T、甲醛磺胺噻唑、N<sub>2</sub>-甲酰基-磺胺索嘧啶、N<sub>4</sub>-β-D-葡萄糖基磺胺、磺胺米隆、4'-(甲基-氨磺酰基)磺酰苯胺 (sulfanilamide)、对硝基磺胺噻唑、诺丙磺胺、酞磺醋胺、酞磺胺噻唑、柳氮磺嘧啶、琥珀酰磺胺噻唑、磺胺苯酰、磺胺醋酰、磺胺氯哒嗪、磺胺柯衣酸、磺胺乙胞嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺戊烯、磺胺地托辛、磺胺多辛、磺胺乙二唑、磺胺胍、磺胺二甲唑啉、磺胺林、磺胺洛西酸、磺胺甲基嘧啶、磺胺甲氧嘧啶、磺胺甲嘧啶、磺胺甲噻二唑、磺胺甲氧甲嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺甲氧嗪、磺胺美曲、磺胺柯衣定、磺胺噁唑、磺胺、磺胺甲磺酸三乙醇胺盐 (Sulfanilamidomethanesulfonic Acid Triethanolamine Salt)、4-对氨基苯磺酰氨基水杨酸 (4-sulfanilamidosalicylic acid)、N<sub>4</sub>-对氨基苯磺酰基磺胺 (sulfanilylsulfanilamide)、磺胺酰脲、N-对氨基苯磺酰基 (sulfanilyl)-3,4-二甲苯甲酰胺 (xylamide)、磺胺硝苯、磺胺培林、磺胺苯吡唑、磺胺普罗林、磺胺吡嗪、磺胺吡啶、磺胺异噁唑、磺胺均三嗪、磺胺噻唑、磺胺硫脲、磺胺托拉米、磺胺索嘧啶和磺胺异噁唑；砒类，比如醋氨苯砒、醋地砒、磺胺苯砒、氨苯砒、地百里砒、葡氨苯砒、苯丙砒、琥珀氨苯砒、磺胺酸、对磺胺酰基苄胺 (p-Sulfanilylbenzylamine)、P,P'-磺酰二苯胺 (sulfonyldianiline)-N,N'-二半乳糖苷、阿地砒和噻唑砒；脂肽类，比如达托霉素；噁唑烷酮类，比如利奈唑胺；酮内酯类，比如泰利霉素；和其它抗生素，比如氯福克酚、海克西定、爪蟾素 (magainin)、乌洛托品、脱水亚甲基枸橼酸乌洛托品、马尿酸乌洛托品、扁桃酸乌洛托品、磺基水杨酸乌洛托品、硝羟唑啉、角鲨胺、异冰片二甲酚、环丝氨酸、莫匹罗星和马铃

薯球蛋白。

[0154] 合成

[0155] 本发明化合物可按照本领域已知的方法制备。用于制备本发明化合物(例如式(I)或式(I-A)化合物)的通用合成方法的非限制性实例提供在流程A中。

[0156] 流程A:通法合成路线



[0158] 在步骤A中,通过在合适的溶剂比如氯仿中生物活性剂与保护基前体比如三苯甲基卤之间的反应,保护生物活性药物比如诺氟沙星或环丙沙星(以盐酸盐的形式存在)。依所选择的保护基和形成本发明化合物试剂的溶解性而定可能需要许多其它溶剂。合适的三苯甲基卤包括三苯甲基氯和三苯甲基溴。在步骤B中,步骤A的反应产物,比如具有用三苯甲基保护的胺和羧基两者的诺氟沙星/环丙沙星,被选择性地脱保护,得到含有游离羧酸和N-三苯甲基胺基的产物B。在步骤C中,纯化的胺保护的氟喹诺酮偶联于含有合适前体的二醇或二胺(在该实施例中,使用三乙二醇)的两侧。例如,在合适的偶联剂比如1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)碳二亚胺(本文表示为EDAC)和作为催化剂的合适的碱比如4-(二甲基氨基)吡啶(本文表示为DMAP)存在下,纯化的胺保护的氟喹诺酮(产物B)偶联于三乙二醇。其

它偶联剂可包括各种碳二亚胺,比如CMC (1-环己基-3-(2-吗啉代乙基)碳二亚胺)、DCC (N,N'-二环己基-碳二亚胺)、DIC (二异丙基碳二亚胺)等,但不限于这些。在步骤D中,纯化的产物C的N-三苯甲基胺基被脱保护,得到相应期望的产物。在实施例中提供进一步的合成细节。

[0159] 与基础聚合物的换合物

[0160] 在一些实施方案中,可能期望制备一种与基础聚合物的共混物,以产生例如对于成型制品必需的机械性能。合乎需要地,本发明的聚合物集中在外部聚合物界面的nm区域内,并设计成与基础聚合物热力学相容,以防止相分离。

[0161] 用于与本文描述的本发明化合物换合的典型基础聚合物的实例包括聚氨基甲酸酯、聚砜、聚碳酸酯、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚硅氧烷、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物、聚酰胺、聚丁二烯、聚异戊二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚醋酸乙烯酯、聚丙烯腈、聚氯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、纤维素及其它多糖类。优选的聚合物包括聚酰胺、聚氨基甲酸酯、聚硅氧烷、聚砜、聚烯烃、聚酯、聚乙烯基衍生物(polyvinyl derivatives)、多肽衍生物和多糖衍生物。更优选地,在生物可降解的基础聚合物的情况下,这些聚合物包括链段聚氨基甲酸酯、聚酯、聚碳酸酯、多糖或聚酰胺。

[0162] 特别是,用于本发明共混物的基础聚合物可非限制性地包括聚氨基甲酸酯、聚砜、聚碳酸酯、多糖、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物、聚丁二烯、聚异戊二烯、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物、聚R-甲基戊烯(poly-R-methylpentene)、聚异丁烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚醋酸乙烯酯-聚丙烯腈、聚氯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、纤维素及其酯和衍生物、聚酰胺、聚酯-聚醚、苯乙烯-异戊二烯、苯乙烯丁二烯、热塑性聚烯烃、苯乙烯-饱和烯烃(styrene-saturated olefins)、聚酯-聚酯、乙烯-醋酸乙烯酯、乙烯-丙烯酸酯、离子交联聚合物和热塑性聚二烯类。

[0163] 成型制品

[0164] 本文描述的化合物可用作成型制品的涂层。任何成型制品可用本发明的化合物、组合物和/或换合物涂布。例如,适合于与体液接触制品,比如医疗用品可采用本文描述的组合物涂布。接触的时间可能短,例如作为手术器械,或者长期使用的制品比如植入物。这些医疗装置非限制性地包括导管、导丝、血管支架、微粒、电引线、探针、传感器、药物储库、透皮贴剂、血管补片、血袋、矫形术(例如螺钉和板)、疝补片(hernia mesh)、眼科装置(即泪点塞、隐形眼镜)、阴道吊带和管。

[0165] 本发明的涂层或换合物组合物可用作制品的表面覆盖,或者,最优选地,当聚合物或换合物属于能够形成以下的类型时:1) 自支撑结构体,2) 膜;或3) 纤维,优选地为编织或针织物(woven or knit)。组合物可构成全部或部分制品,优选地为生物医学装置或通用生物技术使用的装置的表面。在前者的情况下,应用可包括心脏辅助装置、组织工程聚合物支架和相关装置、心脏置换装置、心脏隔片、主动脉内球囊、经皮心脏辅助装置、体外管路、动静脉瘘、透析组件(管、滤器、膜等)、分离单元(aphoresis units)、膜式氧合器、心脏旁路组件(管、滤器等)、心包囊、隐形眼镜、人工耳蜗植入、缝合线、缝合环、插管、避孕用具、注射器、O型环、囊状物、阴茎植入物、药物递送系统、引流管、起搏器引线绝缘子(pacemaker lead insulators)、心脏瓣膜、血袋、植入式导线用涂层(coatings for implantable

wires)、导管、血管支架、血管成形球囊和装置、绷带、心脏按摩杯(heart massage cups)、气管导管、乳腺种植体涂层、人工管道(artificial ducts)、颅面与颌面重建应用、韧带、输卵管。后者的应用包括合成用于环境友好型产品的生物可吸收聚合物(非限制性地包括垃圾袋、瓶、容器、存储袋和装置、可向环境释放试剂以控制各种生物系统的产品,包括控制昆虫、生物活性污染物;消除细菌或病毒剂(bacterial or viral agents);促进健康相关的因素(包括提高饮用水和食物的营养价值)、或者应用于生物系统(包括人、动物及其他)的各种软膏剂和霜剂)。

[0166] 医疗装置可为植入装置、经皮装置或皮肤装置。植入装置包括完全植入患者,即完全在内部的制品。经皮装置包括穿透皮肤从而从身体外部延伸到身体内的制品。皮肤装置为表皮使用的。植入装置非限制性地包括假体比如起搏器、电引线比如起搏器电极线、去纤颤器、人工心脏、心室辅助装置、解剖重建式假体(anatomical reconstruction prostheses)比如乳房植入物、人工心脏瓣膜、心脏瓣膜支架、心包补片、手术补片、冠状动脉支架、血管移植物、血管和结构支架、血管或心血管分流装置(vascular or cardiovascular shunts)、生物导管、纱布(pledget)、缝合线、瓣环成形术环、支架、肘钉、瓣膜移植物(valved grafts)、用于伤口愈合的真皮移植片、矫形脊柱植入物、矫形针(orthopedic pins)、子宫内避孕器、尿道支架、最大的面部重建钢板(maxial facial reconstruction plating)、牙科植体、人工晶状体、夹子(clips)、胸骨线(sternal wires)、骨、皮肤、韧带、肌腱及其组合。经皮装置非限制性地包括导管或各种类型、插管、引流管比如胸管、手术器械比如镊子、牵开器、针、和手套及导管套囊(catheter cuffs)。皮肤装置非限制性地包括烧伤敷料、伤口敷料和牙齿硬体(dental hardware),比如桥式支持体和支撑组件(bracing component)。

[0167] 如以上描述的植入式医学装置通常自基础金属或以固态形式的聚合物平台构建。本发明的组合物,单独或作为掺合物,控制治疗剂自用于局部药物递送应用的装置释放。

[0168] 本发明的化合物、组合物和掺合物也可用于向化妆品(例如霜剂、凝胶和洗剂)的表面、向小丸(例如用于控制有害生物比如杂草或昆虫的增殖)、或向膜(例如用于其中向水中释放抗菌剂的水净化过程)递送生物活性剂。

[0169] 提出以下实施例(如以下阐述的和如在表3中概述的那样)以提供给本领域的那些普通技术人员如何实施、进行和评价本文要求保护的方法和化合物的完整公开和描述,并且这些公开和描述打算纯粹是本发明的示例,并且不打算限制本发明人视为其发明的范围。

[0170] 表3

[0171]

实施例	化合物	描述
1	2	环丙沙星:三乙二醇
2	3	环丙沙星:三乙二醇
3	4	环丙沙星:聚乙二醇甲基酯
4	5	环丙沙星:聚乙二醇
5	6	环丙沙星:聚乙二醇单甲醚
6	7	环丙沙星:己-1,2,3,4,5,6-六醇
7	8	环丙沙星:烷氧化化多元醇

8	9	氢化可的松:三乙二醇
9	10	环丙沙星:季戊四醇乙氧基化物
10	11	环丙沙星:木糖醇
11	12	氧氟沙星:三乙二醇
12	2	急性全身毒性
13	3	急性全身毒性
14	2	皮内反应性
15	3	皮内反应性
16	2	涂布
17	3	涂布
18	2和3	涂布
19	2和3	凝胶基质组合物
20	2	配混 (Compounding)
21	2	热压
22	2	药物在溶液中释放
23	3	药物在溶液中释放
24	2	加速的药物释放
25	2	药物自装置原型 (device prototype) 释放
26	2	MIC/MBC
27	3	MIC/MBC

[0172] 实施例1:化合物2的合成和表征

[0173] 将环丙沙星盐酸盐 (1 mol) 和三苯甲基氯 (2.2摩尔当量) 称重于烧瓶中,并在N<sub>2</sub>下,于室温下在氯仿 (1 L) 中搅拌。向溶液中滴加三乙胺 (3.2摩尔当量),并在N<sub>2</sub>下,于室温下搅拌4小时。

[0174] 向反应烧瓶中加入甲醇 (500 mL),并在N<sub>2</sub>下加热至50°C,持续1.5小时。在1.5小时反应结束时,使反应烧瓶冷却至室温。用水 (2 x 2L) 洗涤所得溶液。经硫酸钠干燥有机层。向溶液中加入少量甲醇,并将反应烧瓶在冰箱中放置过夜。经过滤收集产物 (化合物1)。

[0175] 将化合物1 (2.1 mol) 和DMAP (1.05当量) 称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下,在无水二氯甲烷 (900 mL) 中搅拌直到溶解。向反应烧瓶中滴加三乙二醇 (1摩尔当量)。然后将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (8.4摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行1周。在反应周期结束时,用旋转蒸发器去除溶剂至初始体积的三分之一。向烧瓶中加入甲醇,并在-20°C的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤溶液混合物,并收集固体产物且干燥。

[0176] 将固体 (1 mol) 称重于烧杯中,加入二氯甲烷 (100 mL) 并搅拌。以3.08 g/mL用水制备三氟乙酸溶液。向烧杯中滴加三氟乙酸溶液 (4摩尔当量),并在室温下搅拌几小时。然后过滤溶液混合物,并将固体产物用氯仿洗涤两次。

[0177] 在烧杯中,称重固体,向烧杯中加入氯仿:水混合物 (1.3:1 v/v),并在室温下搅拌。用水制备饱和碳酸氢盐溶液,并滴加到溶液混合物中,直到达到pH 8。当达到期望的pH时,过滤溶液混合物并收集固体,且在真空烘箱中干燥2天。

[0178] 化合物2:HPLC (流动相H<sub>2</sub>O/TFA和MeCN/TFA) 19.857分钟。钠分析=1240 ppm。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) 1.06-1.22 (CH<sub>2</sub>-CH, 环丙沙星), 3.32 (CH<sub>2</sub>-NH, 环丙沙星), 3.41 (CH<sub>2</sub>-N-, 环丙沙星), 3.56 (CH-, 环丙沙星), 3.64 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, TEG), 3.72 (CH<sub>2</sub>-O, TEG), 4.24 (CH<sub>2</sub>-OOC, TEG), 7.33 (HC=C-N, 环丙沙星), 7.49 (HC=C-F, 环丙沙星), 8.31 (N-C(H)=C(CO)-COO-, 环丙沙星)。<sup>19</sup>F NMR (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) -124.8 (HC=C-F, 环丙沙星)。

[0179] 实施例2:化合物3的合成和表征

[0180] 将化合物1 (1 mol) 和DMAP (0.505摩尔当量) 称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下在无水二氯甲烷 (900 mL) 中搅拌直到溶解。向反应烧瓶中滴加三乙二醇 (10摩尔当量)。将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (4.1摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行1周。在反应周期结束时,用旋转蒸发器去除溶剂至初始体积的三分之一。向烧瓶中加入甲醇,并在-20℃的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤溶液混合物,并收集固体产物且干燥。

[0181] 将固体溶于氯仿中 (1.5% w/v),并加载到充有氯仿的硅树脂柱上 (50:1 w/w硅胶:固体产物)。采用氯仿作为流动相通过柱洗脱杂质,然后流动相转换为在氯仿中的5%甲醇,以洗脱产物。收集对应于产物的级分,并用旋转蒸发器完全去除溶剂,得到固体产物。

[0182] 将固体 (1 mol) 称重于烧杯中,加入二氯甲烷 (20 mL) 并搅拌混合物。以3.08 g/mL用水制备三氟乙酸溶液。向烧杯中滴加三氟乙酸溶液 (2摩尔当量),并在室温下搅拌溶液0.5-1小时。向溶液中加入水 (40 mL),充分混合,并收集水相。对有机相重复水提取,并合并两个水相。用水制备饱和碳酸氢盐溶液,并滴加到溶液混合物中,直到达到pH 8。当达到期望的pH时,将溶液在-20℃下冷冻,并通过冻干回收产物。

[0183] 化合物3:HPLC (流动相H<sub>2</sub>O/TFA和MeCN/TFA) 19.090分钟。钠分析=1870 ppm。质谱分析 (m/z) 464.2。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) 1.06-1.24 (CH<sub>2</sub>-CH, 环丙沙星), 3.14 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, TEG), 3.30 (CH<sub>2</sub>-NH, 环丙沙星), 3.41 (CH<sub>2</sub>-N-, 环丙沙星), 3.56 (CH-和CH<sub>2</sub>-OH, 分别为环丙沙星和TEG), 3.68 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O和CH<sub>2</sub>-O, TEG), 4.27 (CH<sub>2</sub>-OOC, TEG), 7.42 (HC=C-N, 环丙沙星), 7.77 (HC=C-F, 环丙沙星), 8.43 (N-C(H)=C(CO)-COO-, 环丙沙星)。<sup>19</sup>F NMR (300 MHz, dDMSO) δ (ppm) -124.5 (HC=C-F, 环丙沙星)。

[0184] 实施例3:化合物4的合成和表征

[0185] 将化合物1 (1.1 mol) 和DMAP (0.53摩尔当量) 称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下在无水二氯甲烷 (870 mL) 中搅拌直到溶解。将聚乙二醇甲基酯或聚乙二醇甲基醚 (1摩尔当量) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中,并滴加到反应烧瓶中。然后将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (4.1摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行10天。在反应周期结束时,用旋转蒸发器去除溶剂至初始体积的三分之一。向烧瓶中加入甲醇,并在-20℃的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤溶液混合物,并收集固体产物且干燥。

[0186] 将固体 (1 mol) 称重于烧杯中,加入二氯甲烷 (100 mL) 并搅拌。以3.08 g/mL用水制备三氟乙酸溶液。向烧杯中滴加三氟乙酸溶液 (2摩尔当量),并在室温下搅拌几小时。然后过滤溶液混合物,并将固体产物用二氯甲烷洗涤3次。

[0187] 在烧杯中,称重固体,向烧杯中加入二氯甲烷:水混合物(5:1 v/v),并在室温下搅拌。用水制备饱和碳酸氢盐溶液,并滴加到溶液混合物中,直到达到pH 8。当达到期望的pH时,过滤溶液混合物并收集固体,且在真空烘箱中干燥2天。

[0188] 采用TLC、HPLC、<sup>1</sup>H NMR分析完成表征。

[0189] 实施例4:化合物5的合成和表征

[0190] 将化合物1 (2.1 mol)和DMAP (1.05当量)称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下在无水二氯甲烷(870 mL)中搅拌直到溶解。将聚乙二醇(1摩尔当量)溶于二氯甲烷(30 mL)中,并滴加到反应烧瓶中。然后将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (8.4摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行10天。在反应周期结束时,用旋转蒸发器去除溶剂至初始体积的三分之一。向烧瓶中加入甲醇,并在-20℃的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤溶液混合物,并收集固体产物且干燥。

[0191] 将固体(1 mol)称重于烧杯中,加入二氯甲烷(100 mL)并搅拌。以3.08 g/mL用水制备三氟乙酸溶液。向烧杯中滴加三氟乙酸溶液(4摩尔当量),并在室温下搅拌几小时。然后过滤溶液混合物,并将固体产物用二氯甲烷洗涤3次。

[0192] 在烧杯中,称重固体,向烧杯中加入二氯甲烷:水混合物(5:1 v/v),并在室温下搅拌。用水制备饱和碳酸氢盐溶液,并滴加到溶液混合物中,直到达到pH 8。当达到期望的pH时,过滤溶液混合物并收集固体,且在真空烘箱中干燥2天。

[0193] 采用TLC、HPLC、<sup>1</sup>H NMR分析完成表征。

[0194] 实施例5:化合物6的合成和表征

[0195] 将化合物1 (2.1 mol)和DMAP (1.05当量)称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下在无水二氯甲烷(850 mL)中搅拌直到溶解。将聚乙二醇单甲醚(1摩尔当量)溶于二氯甲烷(50 mL)中,并滴加到反应烧瓶中。然后将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (8.4摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行10天。在反应周期结束时,用旋转蒸发器去除溶剂至初始体积的三分之一。向烧瓶中加入甲醇,并在-20℃的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤溶液混合物,并收集固体产物且干燥。

[0196] 将固体(1 mol)称重于烧杯中,加入二氯甲烷(100 mL)并搅拌。以3.08 g/mL用水制备三氟乙酸溶液。向烧杯中滴加三氟乙酸溶液(4摩尔当量),并在室温下搅拌几小时。然后过滤溶液混合物,并将固体产物用二氯甲烷洗涤3次。

[0197] 在烧杯中,称重固体,向烧杯中加入二氯甲烷:水混合物(5:1 v/v),并在室温下搅拌。用水制备饱和碳酸氢盐溶液,并滴加到溶液混合物中,直到达到pH 8。当达到期望的pH时,过滤溶液混合物并收集固体,且在真空烘箱中干燥2天。

[0198] 采用TLC、HPLC、<sup>1</sup>H NMR分析完成表征。

[0199] 实施例6:化合物7的合成和表征

[0200] 将化合物1 (6.1 mol)和DMAP (3.2当量)称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下在无水二氯甲烷(900 mL)中搅拌直到溶解。向反应烧瓶中滴加己-1,2,3,4,5,6-六醇(1摩尔当量)。然后将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (24.4摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行10天。在反应周期结束时,用旋转蒸发器去除溶剂至初始体积的三分之一。向烧瓶中加入甲醇,并在-20℃的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤溶液混合物,并收集固体产物且干燥。

[0201] 将固体(1 mol)称重于烧杯中,加入二氯甲烷(100 mL)并搅拌。以3.08 g/mL用水制备三氟乙酸溶液。向烧杯中滴加三氟乙酸溶液(12摩尔当量),并在室温下搅拌几小时。然后过滤溶液混合物,并将固体产物用二氯甲烷洗涤3次。

[0202] 在烧杯中,称重固体,向烧杯中加入二氯甲烷:水混合物(5:1 v/v),并在室温下搅拌。用水制备饱和碳酸氢盐溶液,并滴加到溶液混合物中,直到达到pH 8。当达到期望的pH时,过滤溶液混合物并收集固体,且在真空烘箱中干燥2天。

[0203] 采用TLC、HPLC、<sup>1</sup>H NMR分析完成表征。

[0204] 实施例7:化合物8的合成和表征

[0205] 将化合物1 (3.1 mol)和DMAP (1.58摩尔当量)称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下在无水二氯甲烷(900 mL)中搅拌直到溶解。向反应烧瓶中滴加烷氧基化多元醇(1摩尔当量)。然后将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (12.4摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行10天。在反应周期结束时,用旋转蒸发器去除溶剂至初始体积的三分之一。向烧瓶中加入甲醇,并在-20℃的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤溶液混合物,并收集固体产物且干燥。

[0206] 将固体(1 mol)称重于烧杯中,加入二氯甲烷(100 mL)并搅拌。以3.08 g/mL用水制备三氟乙酸溶液。向烧杯中滴加三氟乙酸溶液(6摩尔当量),并在室温下搅拌几小时。然后过滤溶液混合物,并将固体产物用二氯甲烷洗涤3次。

[0207] 在烧杯中,称重固体,向烧杯中加入二氯甲烷:水混合物(5:1 v/v),并在室温下搅拌。用水制备饱和碳酸氢盐溶液,并滴加到溶液混合物中,直到达到pH 8。当达到期望的pH时,过滤溶液混合物并收集固体,且在真空烘箱中干燥2天。

[0208] 采用TLC、HPLC、<sup>1</sup>H NMR分析完成表征。

[0209] 实施例8:化合物9的合成和表征

[0210] 将氢化可的松(1 mol)和三乙醇胺(0.5摩尔当量)称重于烧瓶中,并在N<sub>2</sub>下,于室温下在二氯甲烷中搅拌。向溶液中加入双活化碳酸酯(Bis activated carbonate)(2摩尔当量),并在N<sub>2</sub>下,于室温下搅拌过夜。采用结晶和柱层析法实施纯化。

[0211] 采用TLC、HPLC、<sup>1</sup>H NMR分析完成表征。

[0212] 实施例9:化合物10的合成和表征

[0213] 将化合物1 (4.1 mol)和DMAP (2.1摩尔当量)称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下在无水二氯甲烷(870 mL)中搅拌直到溶解。将季戊四醇乙氧基化物(1摩尔当量)溶于二氯甲烷(30 mL)中,并滴加到反应烧瓶中。然后将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (16.4摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行10天。在反应周期结束时,用旋转蒸发器去除溶剂至初始体积的三分之一。向烧瓶中加入甲醇,并在-20℃的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤溶液混合物,并收集固体产物且干燥。

[0214] 将固体(1 mol)称重于烧杯中,加入二氯甲烷(100 mL)并搅拌。以3.08 g/mL用水制备三氟乙酸溶液。向烧杯中滴加三氟乙酸溶液(8摩尔当量),并在室温下搅拌几小时。然后过滤溶液混合物,并将固体产物用二氯甲烷洗涤3次。

[0215] 在烧杯中,称重固体,向烧杯中加入二氯甲烷:水混合物(5:1 v/v),并在室温下搅拌。用水制备饱和碳酸氢盐溶液,并滴加到溶液混合物中,直到达到pH 8。当达到期望的pH时,过滤溶液混合物并收集固体,且在真空烘箱中干燥2天。

[0216] 采用TLC、HPLC、<sup>1</sup>H NMR分析完成表征。

[0217] 实施例10:化合物11的合成和表征

[0218] 将化合物1 (5.1 mol)和DMAP (2.63摩尔当量)称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下在无水二氯甲烷(870 mL)中搅拌直到溶解。将木糖醇(1摩尔当量)滴加到反应烧瓶中。然后将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (20.4摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行10天。在反应周期结束时,用旋转蒸发器去除溶剂至初始体积的三分之一。向烧瓶中加入甲醇,并在-20℃的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤溶液混合物,并收集固体产物且干燥。

[0219] 将固体(1 mol)称重于烧杯中,加入二氯甲烷(100 mL)并搅拌。以3.08 g/mL用水制备三氟乙酸溶液。向烧杯中滴加三氟乙酸溶液(10摩尔当量),并在室温下搅拌几小时。然后过滤溶液混合物,并将固体产物用二氯甲烷洗涤3次。

[0220] 在烧杯中,称重固体,向烧杯中加入二氯甲烷:水混合物(5:1 v/v),并在室温下搅拌。用水制备饱和碳酸氢盐溶液,并滴加到溶液混合物中,直到达到pH 8。当达到期望的pH时,过滤溶液混合物并收集固体,且在真空烘箱中干燥2天。

[0221] 采用TLC、HPLC、<sup>1</sup>H NMR分析完成表征。

[0222] 实施例11:化合物12的合成和表征

[0223] 将氧氟沙星(2.1 mol)和DMAP (1.05当量)称重于烧瓶中,并在室温下,于N<sub>2</sub>下在无水二氯甲烷(900 mL)中搅拌直到溶解。将三乙二醇(1摩尔当量)加入到反应烧瓶中。然后将反应烧瓶置于冰浴中,并在N<sub>2</sub>下搅拌溶液。称重EDC (8.4摩尔当量),并快速加入到反应烧瓶中。使反应在N<sub>2</sub>下,于室温下进行1周。用水(2 x 2L)洗涤所得溶液。经硫酸钠干燥有机层。过滤混合物溶液并收集滤液。用旋转蒸发器去除二氯甲烷至初始体积的约20%。以1:1 (v/v)比率向烧瓶中加入丙酮,并在-20℃的冰箱中放置过夜以沉淀。然后过滤、收集并干燥沉淀。

[0224] 化合物12:HPLC (流动相H<sub>2</sub>O/TFA和MeCN/TFA) 19.678分钟和19.868分钟。质谱分析(m/z) 836.4。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.56 (CH<sub>3</sub>-CH, 氧氟沙星), 2.37 (CH<sub>3</sub>-N, 氧氟沙星), 2.56 (-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>), 氧氟沙星), 3.34 (-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-, 氧氟沙星), 3.77 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, TEG), 3.85 (-CH<sub>2</sub>-O, TEG), 4.38 (CH-C(CH<sub>3</sub>), 氧氟沙星), 4.84 (CH<sub>2</sub>-OOC, TEG), 7.21 (HC=C-F, 氧氟沙星), 8.22 (N-C(H)=C(CO)-COO-, 氧氟沙星)。

[0225] 实施例12:化合物2的急性全身毒性试验

[0226] 将化合物2溶于PBS (4 x 10<sup>-5</sup>-9.7 x 10<sup>-1</sup> mg/mL),并按照ISO 10993-11测试急性全身毒性。对于每种受试样品,将50 mL/kg每只小鼠(~1 mL)的单次注射剂量给予5只小鼠。注射后立即和在4、24、48和72小时观察小鼠与对照组相比较的毒性症状。较高剂量没有表现出毒性症状。

[0227] 实施例13:化合物3的急性全身毒性试验

[0228] 将化合物3溶于PBS (8 x 10<sup>-4</sup>-8 x 10<sup>-2</sup> mg/mL),并按照ISO 10993-11测试急性全身毒性。对于每种受试样品,将50 mL/kg每只小鼠(~1 mL)的单次注射剂量给予5只小鼠。注射后立即和在4、24、48和72小时观察小鼠与对照组相比较的毒性症状。化合物3在所有浓度下没有显示出毒性症状。

[0229] 化合物14:化合物2的皮内反应性试验

[0230] 将化合物2溶于PBS ( $9.2 \times 10^{-1}$  mg/mL), 并按照ISO 10993-10: 2010标准(2010 Standard), 医疗器械的生物学评价(Biological Evaluation of Medical Devices), 部分10: 刺激和皮肤致敏试验(Tests for Irritation and Skin Sensitization), 第11-14页测试皮内反应性。每只兔沿背部中线两侧中的任何一侧接受五个连续的0.2 mL皮内注射, 受试制品在一侧和对照品在另一侧。每种样品和对照品采用3只新西兰兔(New Zealand rabbits)。观察注射部位并在24、48和72小时后基于1-4标度对红斑(发红)和水肿(肿胀)评分。化合物2没有显示出刺激迹象并且认为是无刺激的。

[0231] 化合物15:化合物3的皮内反应性试验

[0232] 将化合物3溶于PBS ( $5.4 \times 10^{-2}$  mg/mL), 并按照ISO 10993-10: 2010标准(2010 Standard), 医疗器械的生物学评价(Biological Evaluation of Medical Devices), 部分10: 刺激和皮肤致敏试验(Tests for Irritation and Skin Sensitization), 第11-14页测试皮内反应。每只兔沿背部中线两侧中的任何一侧接受五个连续的0.2 mL皮内注射, 受试制品在一侧和对照品在另一侧。每种样品和对照品采用3只新西兰兔(New Zealand rabbits)。观察注射部位并在24、48和72小时后基于1-4标度对红斑(发红)和水肿(肿胀)评分。化合物3没有显示出刺激迹象并且认为是无刺激的。

[0233] 实施例16:在聚合表面涂布化合物2

[0234] 0.5 cm x 2 cm的涤纶补片(Dacron meshes) (TDA PETNF203)和疝补片(Hernia meshes)用在各种溶剂(DMF、DMSO、甲醇)中的一系列化合物2溶液(1-30 mg/mL)浸涂。通过将涤纶补片以30 mg/ml在溶液中浸泡多次, 每次浸泡之间为干燥周期, 实现加载的进一步增加(多达~13 mg)。采用所建立的方案, 通过在DMF中剥脱样品6小时并经RP-HPLC分析测定加载。涂布的补片在DMF中的SEM分析显示具有有限织带的光滑涂层(图1)。在 $d_6$ -DMSO中剥脱涂布的样品1小时并经 $^1\text{H}$  NMR分析后观察到化学结构没有变化。

[0235] 涤纶补片也用在各种溶剂中的化合物2和氯己定(CHX)进行涂布。涂布的补片的SEM分析显示光滑涂层。化合物2(环丙沙星)的释放概况和生物学功效不受CHX存在的影响。

[0236] 实施例17:在聚合表面涂布化合物3

[0237] 0.5 cm x 2 cm的涤纶补片(TDA PETNF203)用化合物3浸涂, 并在真空下, 于室温下干燥。涂布的补片的SEM显示具有有限织带的光滑涂层(图2)。

[0238] 实施例18:在金属表面涂布化合物2和3

[0239] 将不锈钢片和矫形螺钉在化合物2、化合物3、环丙沙星盐酸盐于DMF中的10 mg/mL溶液或作为对照组的DMF中一次浸泡30秒。化合物2和环丙沙星盐酸盐样品在50°C气流式烘箱(flow oven)中干燥5小时, 而化合物3在60°C下干燥。干燥后, 采用光学显微镜进行目视观测(图3)。含有环丙沙星盐酸盐的不锈钢片有白色不均匀涂层, 而用化合物2和3涂布的那些为澄明的。

[0240] 实施例19:将化合物2和3掺入到凝胶基质中

[0241] 制备水中的3%海藻酸盐溶液, 并以25 mg/mL加入到环丙沙星盐酸盐、化合物2和化合物3中, 且搅拌过夜。将溶液滴加到10 mM的 $\text{CaSO}_4$ 溶液中(持续5分钟)以交联。自 $\text{CaSO}_4$ 溶液去除凝胶, 并采用光学显微镜进行目视观测(图4)。与单独海藻酸盐相似, 含有化合物2和3

的凝胶为澄明的,而含有环丙沙星盐酸盐的凝胶为不透明的。

[0242] 实施例20:与化合物2配混

[0243] 将化合物2、环丙沙星盐酸盐以2和5 wt%与各种基础聚合物(SIBS,

[0244] Carbothane, PE, PVC)配混成为挤压棒。用DSM Xplore 15 mL微型配混器(micro-compounder)进行所有的配混。加工参数根据基础聚合物进行调整。监测药物在37°C PBS中的释放多达30天。采用所建立的方案,经RP-HPLC测量药物自5%化合物2+Carbothane棒的释放:1d=302 ng/mL, 10d=1748 ng/mL, 30d=10006 ng/mL。

[0245] 实施例21:化合物2与各种基础聚合物的相容性

[0246] 测试各种基础聚合物:SIBS、Tecoflex、Tecoflex + 30% Ba<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、Carbothane 95A和Carbothane 95 A + 30% Ba<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。将基础聚合物(4 g)和环丙沙星(cipro) (对照组)或化合物2 (2 wt%)称重于小瓶中。向小瓶中加入合适的溶剂,以使得表面涂布基础聚合物珠粒。去除溶剂,并将涂布的基础聚合物珠粒在170°C下熔化4分钟,在1吨压力下压制1分钟,并用冷水冷浸。观察和注意每种膜的目视现象。经共混基础聚合物和环丙沙星(cipro)制备的膜表现出相分离和不均匀形态。经共混基础聚合物和化合物2制备的膜表现出均匀的形态(图5)。

[0247] 实施例22:在溶液中药物自化合物2的释放

[0248] 将化合物2以0.1 mg/ml溶于PBS (pH 7.4),并置于37°C下的恒温箱中。在每个时间点(0、1、3、7、14、21和28天),自恒温箱取出溶液,并采用所建立的方案,经RP-HPLC分析药物(图6)。28天后,自化合物2释放总计~8%的药物,显示在这些条件下缓慢和持续释放。还采用牛血清、血液(猪)或凝胶基质,在设备原型装配中评价化合物2的释放概况。

[0249] 实施例23:在溶液中药物自化合物3的释放

[0250] 将化合物3以0.1 mg/ml溶于PBS (pH 7.4),并置于37°C下的恒温箱中。在每个时间点(0、1、3、7、14、21和28天),自恒温箱取出溶液,并采用所建立的方案,经RP-HPLC分析药物。观察到药物浓度随着时间推移至至少28天的线性增加(图7)。

[0251] 实施例24:药物自化合物2的加速释放

[0252] 以10 mg/ml,在0.1 N HCl (最终pH ~4)、0.1 N NaOH (最终pH ~10)和PBS (最终pH ~7)中制备化合物2。在酸性、碱性或中性条件,于37°C下温育样品。在每个时间点,经RP-HPLC定量药物浓度。在酸性和碱性条件下表现出更快的药物释放:碱性pH (少于1天100%释放)>>酸性pH (7天后~71%)>>中性pH (7天后~2%)。

[0253] 实施例25:药物自涂布到Dacron上的化合物2的释放

[0254] 将化合物2涂布到0.5 cm x 2 cm 涤纶补片上,并在60°C下干燥过夜。将涂布的补片(meshes)装配在导管上。在37°C下,于2 ml PBS (pH 7.4)中实施装配之前和之后药物自涂布的补片的释放共24小时。经RP-HPLC定量释放到溶液中的药物。

[0255] 实施例26:化合物2和自化合物2释放的药物的MIC和MBC测定

[0256] 采用标准肉汤微量稀释法研究化合物2和自化合物2释放的药物的抗微生物效力。研究化合物2、自化合物2释放的药物、三乙二醇(TEG)、盐酸环丙沙星(Cipro® HCl)、醋酸氯己定(CHX-A)和化合物2 + CHX-A的最小抑制浓度(MIC)和最小杀菌浓度(MBC)。MIC定义为过夜温育后抑制微生物的可见生长的抗微生物剂的最低浓度。MBC定义为杀死99.9%微生物群体需要的抗微生物剂的最低浓度。本研究采用两种革兰阳性菌(粪肠球菌(ATCC 29212))

和金黄色葡萄球菌 (ATCC 25923)) 和两种革兰阴性菌 (大肠杆菌 (ATCC 25922) 和绿脓杆菌 (ATCC 27853)) 实施。每孔的测试样品采用2倍稀释制备,并涵盖高于所测试微生物的文献MIC值至少2 倍稀释和低于所测试微生物的文献MIC值至少2 倍稀释的浓度范围。表4概述对于金黄色葡萄球菌的研究结果。化合物2在测试的最高浓度下没有显示任何抗微生物活性。自化合物2释放的药物显示与Cipro® HCl对照组和文献值两者一致的抗微生物活性。对于TEG连接子在测试的最高浓度下没有观察到抗微生物活性。测试与CHX-A组合的化合物2没有影响CHX-A的活性,证明添加或组合第二种抗微生物剂的治疗的潜力。对测试的其它微生物观察到类似结果。

[0257] 表4:化合物2对金黄色葡萄球菌的实验和文献MIC和MBC值

样品	测试的浓度范围 (ug/ml)	MIC (ug/ml)		MBC (ug/ml)	
		实验	文献	实验	文献
化合物 2	78-0.076	>78	n/d	>78	n/d
TEG	100-0.098	>100		>100	
[0258] Cipro®HCl	4-0.004	0.25-0.5	0.5	0.5-1	0.9
自化合物 2 释放的药物	4-0.004	0.5		0.5	
CHX-A	128-0.125	1	0.9	1-4	3.9
化合物 2	2	78-0.076	-	-	
+ CHX-A	CHX-A	128-0.125	1	2	

[0259] 实施例27:化合物3和自化合物3释放的药物的MIC和MBC测定

[0260] 采用标准肉汤微量稀释法研究化合物3和自化合物3释放的药物的抗微生物效力。研究化合物3、自化合物3释放的药物、TEG、Cipro® HCl、CHX-A和化合物3 + CHX-A的MIC和MBC。本研究采用两种革兰阳性菌 (粪肠球菌 (ATCC 29212) 和金黄色葡萄球菌 (ATCC 25923)) 和两种革兰阴性菌 (大肠杆菌 (ATCC 25922) 和绿脓杆菌 (ATCC 27853)) 实施。每孔的测试样品采用2倍稀释制备,并涵盖高于所测试微生物的文献MIC值至少2倍稀释和低于所测试微生物的文献MIC值至少2倍稀释的浓度范围。表5概述对于金黄色葡萄球菌的研究结果。化合物3在测试的最高浓度下没有显示任何抗微生物活性。自化合物3释放的药物显示与Cipro® HCl对照组和文献值两者一致的抗微生物活性。测试与CHX-A组合的化合物3没有影响CHX-A的活性,证明添加或组合第二种抗微生物剂的治疗的潜力。对测试的其它微生物观察到类似结果。

[0261] 表5:化合物3对金黄色葡萄球菌的实验和文献MIC和MBC值

[0262]

样品	测试的浓度范围 (ug/ml)	MIC		MBC (ug/ml)	
		实验	文献	实验	文献
化合物 3	55.5-0.054	>55.5	n/d	>55.5	n/d
TEG	100-0.098	>100		>100	
Cipro*HCl	4-0.004	0.25-0.5	0.5	0.5-1	0.9
自化合物 3 释放的药物	4-0.004	0.5		1	
CHX-A	128-0.125	1	0.9	1-4	3.9
化合物 3	3	55.5-0.054		-	
+ CHX-A	CHX-A	128-0.125		1	

[0263] 本说明书中提及的所有出版物、专利申请和专利通过引用结合到本文中。

[0264] 本发明描述的方法和系统的各种修饰和变化是本领域技术人员显而易见的而不背离本发明的范围和精神。尽管本发明已连同具体期望的实施方案进行了描述,但是应该理解要求保护的本发明不应过度局限于所述具体实施方案。

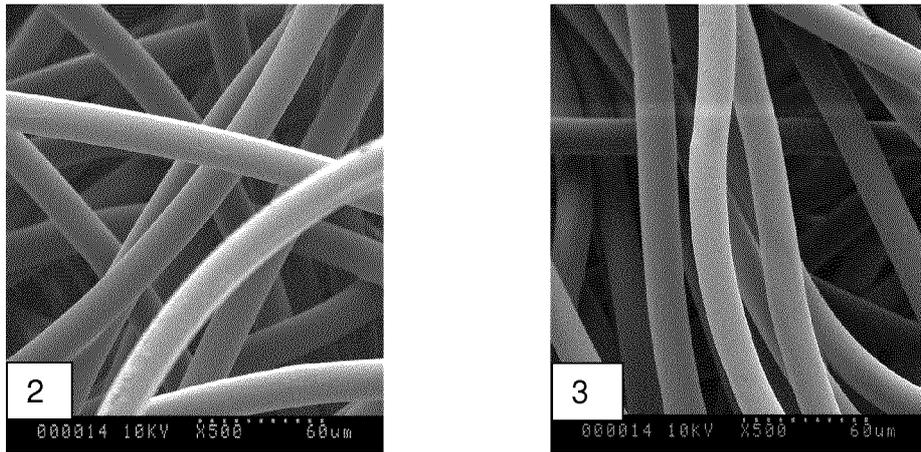


图 1-A

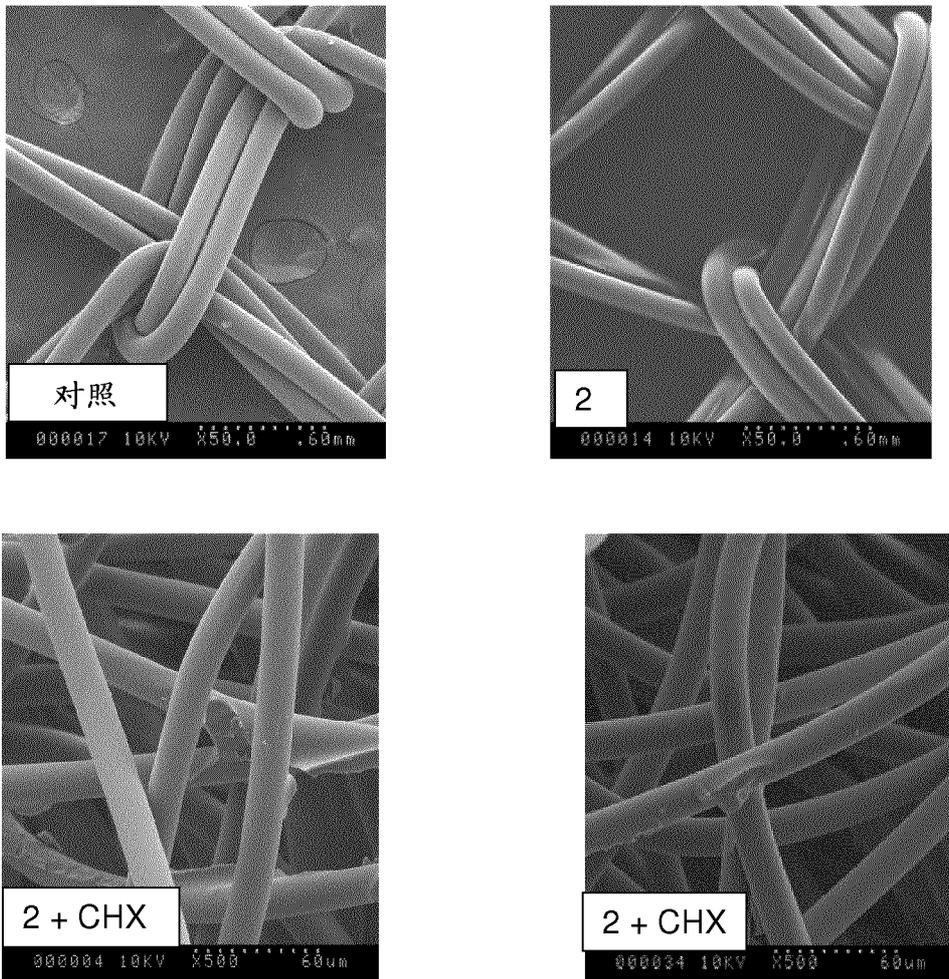


图 1-B

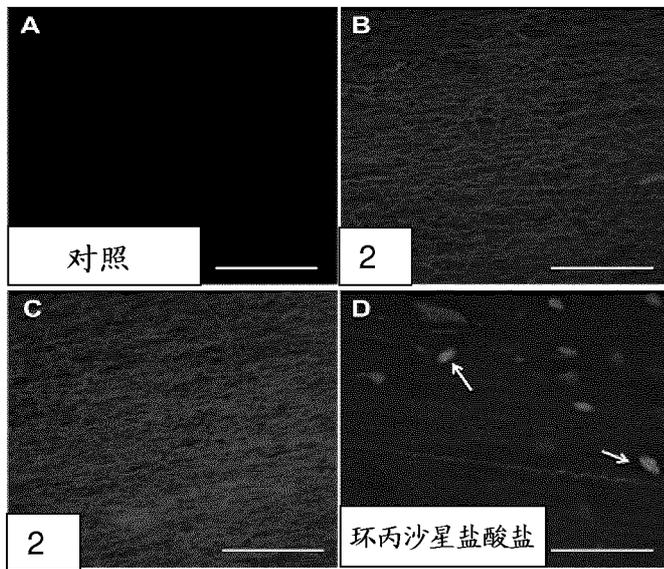
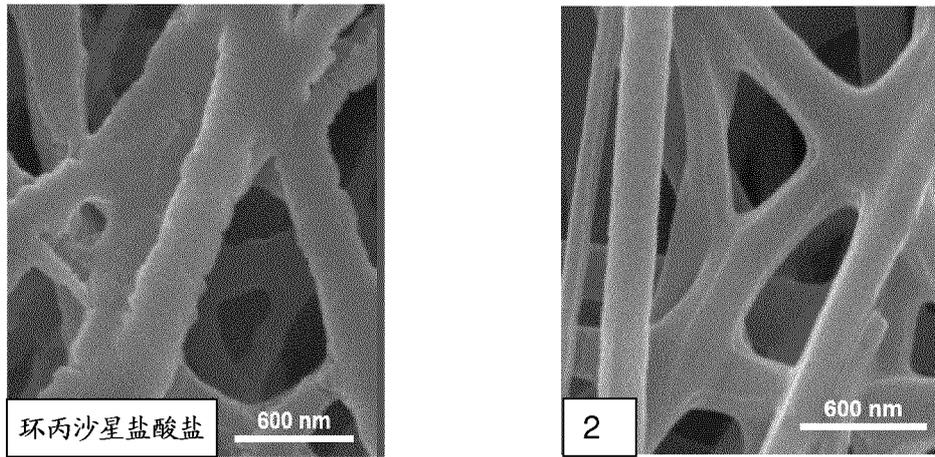


图 2

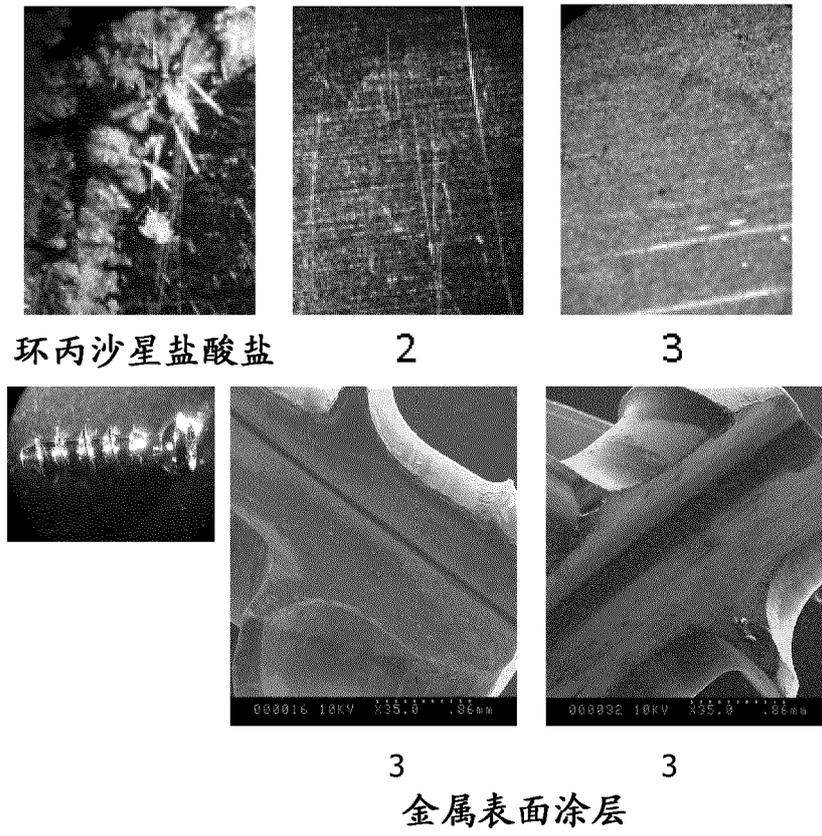


图 3

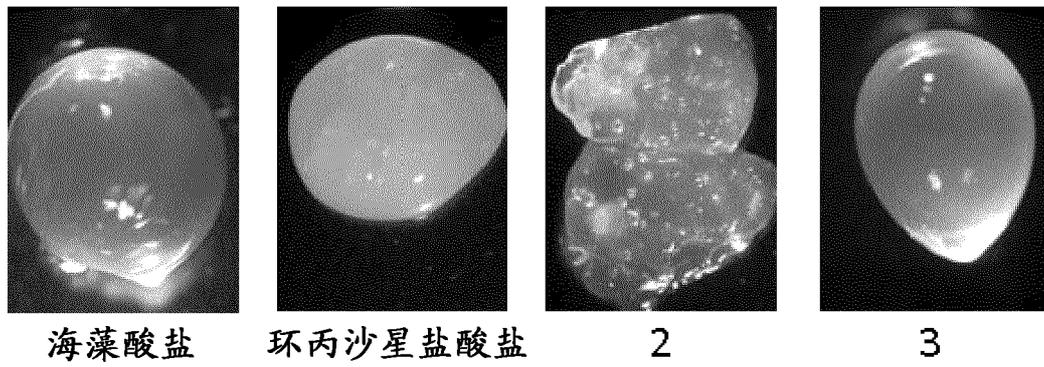


图 4

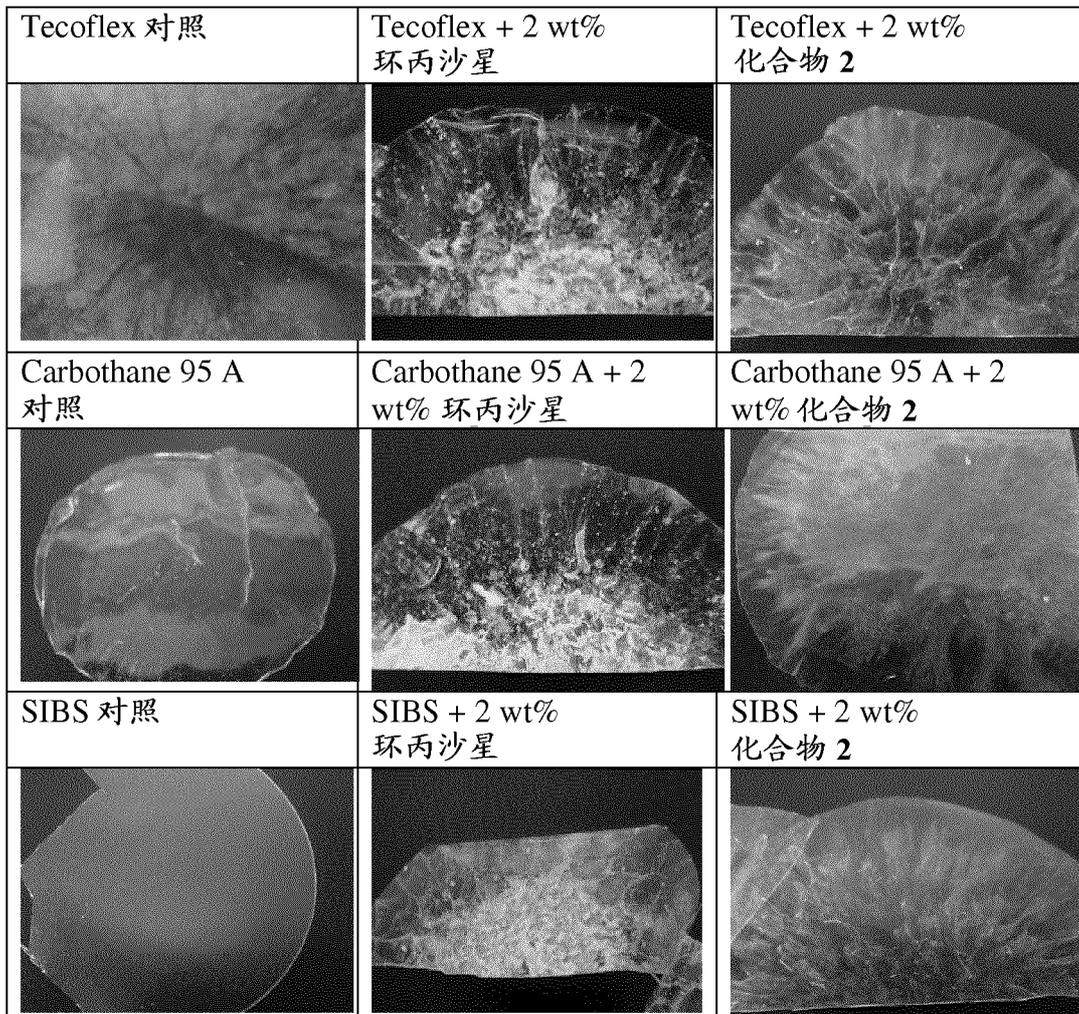


图 5

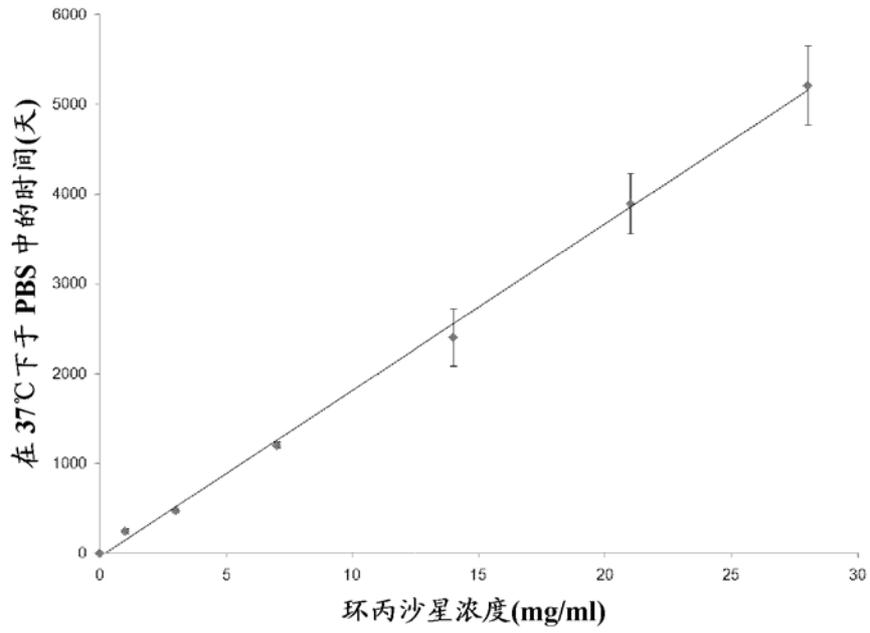


图 6

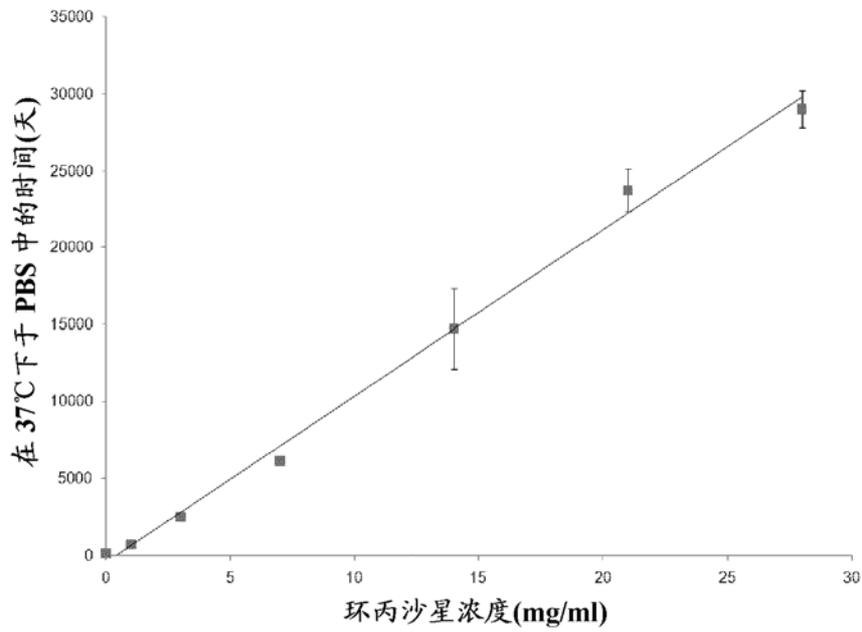


图 7