

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03808859.2

**A61K 47/36**

A61K 47/40

A61K 47/18

A61K 9/70

A61K 9/20

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646171A

[22] 申请日 2003.4.17 [21] 申请号 03808859.2

[30] 优先权

[32] 2002.4.19 [33] EP [31] 02008809.2

[86] 国际申请 PCT/EP2003/004076 2003.4.17

[87] 国际公布 WO2003/089008 英 2003.10.30

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.19

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 L·森特 J·塞特利

G·L·基什 C·肖赫

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 3 页 说明书 32 页

[54] 发明名称 新型生物材料、其制备和用途

[57] 摘要

本发明涉及沉淀物形式的新型材料，特别是生物材料，它包含至少一种本身可溶于水的阴离子聚合物组分和一种两性铵型组分，该沉淀物可通过包括以下步骤的方法而制得：使阴离子聚合物组分与环糊精组分在含水介质中接触，和向步骤 1 得到的混合物中加入所述两性铵型组分，其中所述组分均以能够形成所述沉淀物的有效量存在，并且优选涉及另外包含所述环糊精组分的相应沉淀物。两种类型的沉淀物可任选地包含一种或多种其它组分。具体而言该沉淀物可用作控释储库制剂而适于所述其它组分的长期释放。引入沉淀物的其它组分可以是药物化合物、杀虫剂、农用化学品、着色剂、诊断剂、酶、食品等等。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种沉淀物，它包含至少一种本身可溶于水的阴离子聚合物组分和一种两性铵型组分，该沉淀物可通过包含以下步骤的方法而制得：

1. 使阴离子聚合物组分与环糊精组分在含水介质中接触，和
2. 向步骤1得到的混合物中加入所述两性铵型组分，其中所述组分均以能够形成所述沉淀物的有效量存在。

2、权利要求1的沉淀物，它还包含所述环糊精组分。

3、权利要求1或2的沉淀物，其还包含除所述环糊精组分之外的在所述方法的步骤1和/或2的过程中加入的一种或多种其它组分。

4、权利要求3的沉淀物，其中所述一种或多种其它组分选自药学活性剂、杀虫剂、农用化学品、着色剂、诊断剂、酶和食品。

5、权利要求1至4中任一项的沉淀物，其中阴离子聚合物组分是以下成分之一：透明质酸、羧甲基纤维素、羧甲基淀粉、藻酸、聚丙烯酸型聚合物组分、果胶、黄原胶、黄耆胶、所述组分之一的水溶性盐，或是两种或多种所述成分的混合物。

6、权利要求1至5中任一项的沉淀物，其中所述两性铵型组分包括阳离子表面活性剂。

7、权利要求1至6中任一项的沉淀物，其中所述两性铵型组分选自氯苄烷铵、苯佐氯铵、氯化十六烷基吡啶、溴化十六烷基三甲基铵、十六烷基二甲基(2-羟乙基)磷酸二氢铵(Luviquat® Mono CP)、椰油酰胺基丙基-N,N,N-三甲基-甘氨酸、酰基肉碱，尤其是棕榈酰肉碱、椰油基谷氨酸钠和一种或多种上述物质的混合物。

8、权利要求1至7中任一项的沉淀物，其中所述两性铵型组分包括阳离子磷脂。

9、权利要求8的沉淀物，其中阳离子磷脂选自溶血磷脂酰胆碱化合物、磷脂酰胆碱化合物、鞘磷脂、鞘氨醇衍生物及其混合物。

10、权利要求 1 至 9 中任一项的沉淀物，其中环糊精组分选自  $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精及其混合物。

11、权利要求 4 的沉淀物，其中的一种或多种其它组分包括药理学活性剂。

12、权利要求 11 的沉淀物，其中的药理学活性剂选自甾族化合物、前列腺素类、氧化氮前体药物、抗组胺药、抗生素、细胞生长抑制剂、抗病毒剂、肽类激素、局部麻醉剂、抗青光眼剂、抗炎药、抗高血压药、抗血管生成剂和它们的适当的组合。

13、制造权利要求 1 至 12 中任一项所述的沉淀物的方法，其中

- 将阴离子聚合物组分、环糊精组分和所述沉淀物所含且可溶于水的其它组分溶解于含水介质，从而形成第一组合物；

- 将两性组分和所述沉淀物所含且不溶于水的其它组分与适当的液态载体，优选含水介质混合，从而形成第二组合物，并且

- 将所述第一和第二组合物混合，从而形成所述沉淀物。

14、权利要求 13 的方法，其中将沉淀物制成所希望的形状。

15、权利要求 13 的方法，该方法包括，用所述第一组合物处理非液态载体以便涂布它，随后用所述第二组合物处理该如此处理过的载体以便在所述载体上形成所述沉淀物的涂层。

16、包含权利要求 11 或 12 之沉淀物的药物组合物。

17、权利要求 16 的药物组合物，它是储库制剂。

18、包含权利要求 11 或 12 之沉淀物的医疗器具。

19、一种按照权利要求 18 的医用植入物或插入物。

20、一种用于将权利要求 16 或 17 的药物组合物给药于个体的成套用具，其通过将所述组合物的各部分同时或优选连续给药于所述个体而在用药部位就地形成组合物，该成套用具包含两种或两种以上的部分组合物，各部分组合物包含一种或多种所述药物组合物的组分，其中用来形成沉淀物的组分以能够生成沉淀物的有效量存在于所述用于连续或同时进行给药的组合物中。

21、权利要求 20 的成套用具，其包含

- 第一组合物，它包含溶解于含水介质中阴离子聚合物组分、环糊精组分和所述沉淀物中所含且可溶于水的其它组分；和
- 第二组合物，它包含两性组分和所述沉淀物中所含且不溶于水的组分，这些组分与适当的液态载体、优选含水介质混合。

22、权利要求 20 或 21 的成套用具，其适于药物组合物的皮下给药或肌肉内给药。

23、权利要求 20 或 21 的成套用具，其适于通过喷射而将药物组合物给药在伤口、皮肤或其它固体表面上。

24、一种向有需要的个体施用药学活性化合物的方法，该方法包括施用权利要求 16 或 17 所述的含有所述药学活性化合物的药物组合物。

25、一种将权利要求 16 或 17 的药物组合物给药于个体的方法，该方法包括同时或优选连续给药两种或两种以上的部分组合物，各部分组合物包含一种或多种所述药物组合物的组分，由此在用药部位就地形成药物组合物，其中用来形成沉淀物的组分以当彼此接触时能够生成沉淀物的有效量存在于所述部分组合物中。

26、权利要求 25 的方法，该方法包括同时或优选连续给药第一组合物和第二组合物，该第一组合物包含溶解于含水介质中的阴离子聚合物组分、环糊精组分和所述沉淀物所含且可溶于水的其它组分；该第二组合物包含两性组分和所述沉淀物所含且不溶于水的组分，这些组分与适当的液态载体、优选含水介质混合。

27、权利要求 25 或 26 的方法，其中将部分组合物皮下注射或肌肉注射到个体体内。

28、权利要求 25 或 26 的方法，其中通过喷射将部分组合物给药在伤口、皮肤或其它固体表面上。

## 新型生物材料、其制备和用途

本发明涉及新型聚合物材料，具体而言，涉及特定沉淀物形式的新型生物材料，在该材料中可以引入其它组分、特别是药理学活性剂，其后这些药理学活性剂可以以可控方式释放到它们的周围环境中；本发明还涉及制造这种沉淀物的方法，并且涉及基于此的药物组合物和医疗器具。

术语“生物材料”通常是指在生物环境中拥有与其行为相关的某种特性的材料。具体来说，这些材料必须能够在自然环境中进行分解并且在完成其目的之后应当能够不留痕迹地产生代谢变化。而且，生物材料应当不会在使用它们的环境中引起有害反应，例如炎症反应或毒性反应。除此之外，应当易于对它们进行消毒并且易于将其加工成所希望的产品形式。这些材料如果表现出适应于所打算之应用的机械性能并且它们有可接受的储存期限，这也特别有利。

由羟基乙酸和乳酸制成的第一种聚合物生物材料已经在生物医学工业中得到了多种应用，从可生物降解的缝合线开始，第一次被批准是在二十世纪六十年代。从那以后，基于乳酸和羟基乙酸以及基于其它材料的形形色色的产品，包括聚(二噁烷酮)、聚(三亚甲基碳酸酯)共聚物和聚( $\epsilon$ -己内酯)均聚物及共聚物在内，已经被临床应用接受作为医疗器具。除了这些已获批准的器械之外，还继续对聚酸酐、聚原酸酯、聚膦腈以及其它可生物降解的聚合物进行了大量研究。

聚合物生物材料可以是天然的也可以是人工合成的。通常，合成聚合物材料能提供一些胜过天然材料的优点，特别是因为它们能被改良而比来自天然来源的材料获得更多性能和更可预知的批量均匀性。合成聚合物还拥有更可靠的原材料来源，并且代表一种不涉及免疫原性的材料。因此拥有重要的生物材料特性的新型合成聚合物材料仍然是人们所热心探寻的。

本发明的目的是提供这种新型固体材料，具体而言是拥有所有上述特性的生物材料。这些材料应当能够在其基质内引入其它组分，尤其包括药理学活性剂在内，并且与所述其它组分按照常规形式给药的情况相比较，其后它应当能够以可控和可再现的方式释放所述组分，特别是以延长的方式释放。

现在出乎意料地发现，包括至少一种本身可溶于水的阴离子聚合物组分和一种两性铵型组分并且此外还可包括一种环糊精组分的新型组合物，达到了上述目的。这些组合物是包含前述头两种或全部三种组分的特殊沉淀物，并且其特征在于，它们可通过包括以下工艺步骤的方法而制得：

1. 使阴离子聚合物组分与相应环糊精组分在含水介质中接触，和
2. 向步骤1得到的混合物中加入两性铵型组分。

某些组合物、特别是药物组合物，除了药理学活性剂之外还包括环糊精化合物和作为防腐剂的季铵化合物，包括可有效防腐的两性铵化合物，例如氯苄烷铵、苯佐氯铵、氯化十六烷基吡啶或溴化十六烷基三甲基铵，而且还包括可任选含有聚合物的载体，该聚合物包括水溶性阴离子聚合物，例如羧甲基纤维素、淀粉衍生物、藻酸盐、果胶、黄原胶、黄耆胶或丙烯酸型聚合物组分，这样的组合物已经是现有技术已知的并且公开于EP-A-0862414中。

不过，这些组合物仅仅包括必需量的季铵化合物以便提供防腐效用，具体来说其最大量为0.5wt% (%bw)，除此之外，设计所述组合物所要达到的目标完全不同于本发明的目标，因为这些组合物的目标是保持增强生物利用率的作用效果(通常这是环糊精化合物对与之结合使用的药理学活性剂所具有的作用效果)，并且同时提高防腐剂的防腐效力(其在存在环糊精化合物时比正常情况下要低)。为了达到这些目的，必须要做的是使这些组合物包含亚烷基二醇化合物作为其它组分，以提供除了其作为张力和/或溶解性增强剂的常规功能之外的上述功能。这些亚烷基二醇化合物决不是本发明所必需存在的。

此外，EP-A-0862414 所具体公开的组合物或者是水溶液，或者在一种情况中是含水量约为 95%bw 的水凝胶，纵使该参考文献提到，所公开的组合物也可具有固体插入物的形式，但是它并未公开任何具体形式的适宜固体材料来用作这种插入物，尤其并未公开通过使阴离子聚合物与环糊精组分在含水介质中接触然后向其中加入两性铵型组分以及如果希望的话存在其它组分而制得的沉淀物。

因此本发明第一个主题是包含至少一种本身可溶于水的阴离子聚合物组分和一种两性铵型组分的沉淀物，该沉淀物可通过包括以下工艺步骤的方法而制得：

1. 使阴离子聚合物组分与环糊精组分在含水介质中接触，和
2. 向步骤 1 得到的混合物中加入两性铵型组分；

其中所述组分均以能够形成所述沉淀物的有效量存在。

所得沉淀物通常包括上述全部三种组分，也就是说阴离子聚合物组分、两性铵型组分和环糊精组分。不过，已发现在某些情形下尽管如上所述实施该方法，但是沉淀物中基本上没有引入环糊精组分。

这一点很容易检测到，例如通过对所得沉淀物使用 HPLC 分析，并且这对所述物质体系的性能，即，在其基质内引入其它组分并且如上所述以可再现和可控的方式再次释放它们的能力并无特别影响。

这种无环糊精的沉淀物的实例有，通过对聚(甲基)丙烯酸型聚合物和透明质酸以及某些两性铵型化合物(例如十六烷基二甲基(2-羟乙基)磷酸二氢铵、氯苄烷铵或棕榈酰肉碱)和  $\gamma$ -环糊精实施上述方法而制得的沉淀物。

本发明第一种特别有用的具体材料是包含所述阴离子聚合物组分和所述两性铵型组分以及一种或多种其它组分的沉淀物，其它组分例如选自药理学活性剂、杀虫剂、农用化学品、着色剂、诊断剂、酶、食品等，该沉淀物的特征在于，其可通过在一种或多种例如在步骤 1 和/或 2 的过程中加入的所述其它组分的存在下实施上述工艺步骤而制得。

本发明第二种特别有用的具体材料是包含所述阴离子聚合物组分、所述两性铵型组分、环糊精组分和一种或多种其它组分的沉淀物，其它组分

例如选自药理学活性剂、杀虫剂、农用化学品、着色剂、诊断剂、酶、食品等，该沉淀物的特征在于，其可通过在一种或多种例如在步骤1和/或2的过程中加入的所述其它组分的存在下实施上述工艺步骤而制得。

特别有利的是，通过以下方式制得本发明的沉淀物：将阴离子聚合物组分、环糊精组分和如果存在的话所述沉淀物所含且本身可溶于水的其它组分溶解于作为载体的含水介质，从而形成第一组合物；将两性组分和如果存在的话所述沉淀物所含且不溶于水的其它组分溶解于适当的液态载体并与之相混合，液态载体也优选为含水介质，从而形成第二组合物；然后使所述第一组合物与第二组合物接触，从而生成本发明的相应沉淀物，使得其本身从母液中分离出来。

阴离子聚合物组分、两性组分和环糊精必须以能够生成沉淀物的有效量而存在。这些量在很大程度上可以不同，例如取决于制造某种沉淀物所用的具体化合物、含水载体的具体组成以及加工参数。不过，基于阴离子聚合物组分、两性组分和环糊精组分的总量计，优选阴离子聚合物组分的用量为5-至30%bw，特别是7-25%bw，而两性组分和环糊精组分优选以更大的量来使用，例如基于阴离子聚合物组分、两性组分和环糊精组分的总量计，环糊精组分的数量优选为20-70%bw，特别是35-65%bw。两性组分的用量基于阴离子聚合物组分、两性组分和环糊精组分的总量计优选为10-75%bw，更特别是15-70%bw，最特别是25-60%bw。该用量比将该两性铵型化合物按照EP-A-0862414所公开的那样用作防腐剂时(参见例如该参考文献的实施例2，其描述明确地引入本申请内)所需的用量高约百倍以上。

当然，阴离子聚合物组分、两性组分和环糊精在它们加入其中以便于相互接触的含水介质或载体中的适当浓度，取决于这些组分在所述介质或所述载体中的溶解度。另一方面，由于本发明沉淀物在含水介质中的溶解度低，因而这些浓度并不关键，并且可以相当低，例如从约0.1%bw或甚至是更低的值往上。另一方面，最大浓度通常仅受限于所讨论组分在含水介质或载体中的有限溶解度。在实践中特别有利的浓度是，例如0.5-至50%bw(在可能的情况下)，优选0.5-35%bw，尤其是1-20%bw。



对本申请来说，“含水介质”和“含水载体”应理解为包含水作为成分之一的液体介质或载体，尤其是包含水作为主要液体成分，优选以整个含水介质或载体的 90-100%bw 的量存在。非水液体在含水介质或载体中的存在并不重要，只要它不会阻碍沉淀物的形成，即只要沉淀物仍旧不能充分溶解于含水介质从而可以形成即可。当然，考虑到沉淀物所希望的应用，非水液体必须是该应用可接受的。在更优选的意义上，“含水介质”和“含水载体”应当是指包含水和 0 至不超过 5%bw 的一种或多种无毒非水液体作为液体成分的液体介质或载体。更优选地，按照应用要求而不同的适当等级的水，例如去离子水和/或无菌水，是含水介质或载体中存在的唯一液体成分。

正如以上已述及的，本发明的沉淀物极不溶于含水介质。一旦阴离子聚合物组分、两性组分、环糊精以及如果存在的其它组分在含水介质中接触，通常就会相当快的生成沉淀物，例如在不超过一秒至大约 30 分钟的时间内。可分离的沉淀物的产率一般是理论值(也就是所述离析物的数量总和)的 30-100%bw，例如 40-90%bw。当然，沉淀物可包含一定量的其母液的液体成分，尤其是水，基于全部沉淀物计，水量例如是约 2-50%bw。反应之后立即获得的湿产物常常含有较多的水，例如约 40%bw。根据具体的沉淀物后处理的不同(干燥参数)，一般而言，含水量会下降至通常为 2-30%bw 的量值，例如 10-20%bw。因而能够制得含水量甚至更低的本发明的沉淀物。

虽然还不清楚本发明沉淀物的详细内部结构，并且不想局限于任何理论的束缚，但是沉淀物的 HPLC 分析表明，当形成所述沉淀物时，其中所含的组分，尤其是阴离子聚合物、两性化合物和环糊精化合物，从化学上意义来说相互之间并未反应，具体地讲，似乎在这些组分的任意两者之间不存在共价键。

通常本发明的沉淀物符合有用生物材料所期望的标准。具体来说，沉淀物不会引起炎症反应或毒性反应。很容易将它们加工成所希望的产品形式，很容易对它们进行灭菌消毒，并且它们具有可接受的储存期。此外，

它们还表现出良好的机械性能。因此，例如，如果该材料用于支撑受伤的组织，一般来说，足以保持其机械强度直到周围组织痊愈。

本发明的某些材料具有导电性，例如一种包含如下沉淀物的材料，该沉淀物包含作为阴离子聚合物组分的透明质酸、 $\gamma$ -环糊精、作为两性化合物的十六烷基二甲基-(2-羟乙基)-磷酸二氢铵和任选的元素碘。

而且，本发明的沉淀物在自然环境中能快速分解，并且在完成其作用后最终能够在例如机体中代谢而不留痕迹。通常，阴离子聚合物组分主链的亲水性越强、所拥有的亲水性端基越多并且其主链所拥有的水解反应性基团越多，则该生物降解过程越快，并且结晶度越差，本发明沉淀物所含的聚合物材料的孔隙率就越高。

本发明特别出乎意料和有价值的方面在于，本发明的沉淀物提供了一种能在该基质内引入其它组分的水不溶性基质媒介物。并不欲局限于任何理论，似乎这些另外的组分一部分以分子捕获的形式被携带在沉淀物的环糊精基团中，和/或一部分被其它物理作用力束缚在沉淀物的胶束-聚合物结构中。与所述其它组分以自由形态给药的情况相比，沉淀物将所述其它组分以可再现和可控的方式释放出来，特别是以延长的方式，因此包含这些引入自身中的其它组分的本发明沉淀物代表了这些其它化合物的储库制剂。

因此除了以上已述及的那些组分之外，本发明沉淀物的优选实施方案还包括一种或多种其它组分。这些其它组分例如选自药学活性剂、杀虫剂、农用化学品、着色剂、诊断剂、酶和食品。

本发明沉淀物的阴离子聚合物组分包括一种或不止一种的混合物形式的阴离子水溶性聚合物。

对于这些聚合物，对本申请而言，“水溶性”意指至少 0.5%bw 和更多、特别是 1%bw 和更多的聚合物组分可溶于水。适宜的浓度通常取决于所得溶液的粘度。常常很难处理聚合物组分大于 2 至 3%bw 的水溶液，因为这些溶液已具有 too 高的粘度。有时这些溶液已经是“固态”水凝胶。

对于本申请而言,术语“阴离子聚合物”意指包含如下基团的聚合物,这些基团至少可部分地在含水介质中解离,由此形成键合于聚合物的阴离子分子基团,从而赋予聚合物化合物水溶性,例如羧酸或羧酸盐基团。适宜的阴离子聚合物包括无毒水溶性聚合物,例如透明质酸,羧甲基纤维素,其它纤维素衍生物,诸如甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素和羟丙基纤维素,聚(甲基)丙烯酸型聚合物,例如聚丙烯酸,诸如中性 Carbopol®,或者丙烯酸乙酯,聚丙烯酰胺,天然产物,诸如明胶、藻酸盐、果胶、黄耆胶、刺梧桐树胶、黄原胶、角叉菜胶、琼脂和阿拉伯胶,淀粉衍生物,诸如淀粉醋酸酯和羟丙基淀粉羧甲基淀粉以及这些聚合物的水溶性盐,还有其它合成产物,诸如聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基甲基醚或聚氧化乙烯。

优选的阴离子聚合物是透明质酸、羧甲基纤维素、羧甲基淀粉、藻酸、聚丙烯酸型聚合物组分、果胶、黄原胶、黄耆胶、一种所述组分的水溶性盐和两种或更多种所述聚合物或聚合物盐的混合物。特别优选的是透明质酸、羧甲基纤维素、黄原胶、所述组分之一的的水溶性盐和其两种或多种的混合物。

沉淀物的两性铵型组分包括一种或多种两性铵型化合物。适宜的两性铵型化合物包括带有一个或多个、例如两个季铵基团的单体化合物以及聚合化合物,例如带有季铵基团之单体的聚合物或共聚物。适宜的聚合物铵型化合物的分子量例如是 10000 至 1500000,特别是 35000 至 1000000(用光散射法测定),电荷密度例如是 0.1 至 15、特别是 0.1 至 10meq/g。对于本申请而言,术语“铵型化合物”应理解为还包括季铵化的 N-杂环化合物在内,例如 N-取代的吡啶鎓盐化合物。

适宜的两性鎓型化合物包括阳离子表面活性剂,有几种阳离子表面活性剂是可商购得到的。特别优选的两性铵型化合物例如是,氯苄烷铵、苯佐氯铵、氯化十六烷基吡啶、溴化十六烷基三甲基铵、椰油酰胺基丙基-N,N,N-三甲基-甘氨酸、棕榈酰肉碱、椰油基谷氨酸钠。同样特别优选的表面活性剂是以 Luviquat® (BASF)作为商标出售的产品和类似产品。它们包括单体化合物,例如 Luviquat® MONO CP,十六烷基二甲基(2-羟乙基)

磷酸二氢铵的 30%水溶液; Luviquat® MONO LS, 月桂基/肉豆蔻基-三甲基甲基硫酸铵的 30%水溶液(电荷密度约为 2.9meq/g); 或 Luviquat® Dimer 18, 羟丙基双硬脂酰基二甲基氯化铵在 50/50 水和乙醇的混合物中形成的 50%溶液。适宜的表面活性剂还包括聚合化合物, 尤其是乙烯基吡咯烷酮和/或乙烯基己内酰胺与带有季铵基团之单体例如(甲基)丙烯酸三烷基铵或 N-烷基乙烯基咪唑啉鎓盐化合物的共聚物。适宜的聚合物表面活性剂例如具有 25000 至 1000000 和更高的分子量(用光散射法测定), 以及 0.3 至 10 meq/g 的电荷密度。实例包括, Luviquat® Q 11 PN, 67%bw 乙烯基吡咯烷酮与 33%bw 二甲基乙基铵甲基丙烯酸酯乙基硫酸盐的共聚物, 其分子量大约是 1000000(光散射法测得)并且电荷密度为 0.8meq/g, 在水溶液中的固体含量为 19-21%; Luviquat® Hold, 50%bw 乙烯基己内酰胺、40%bw 乙烯基吡咯烷酮和 10%bw N-甲基乙烯基咪唑啉鎓甲基硫酸盐的共聚物, 其分子量大约是 700000(光散射法测得)并且电荷密度为 0.5 meq/g, 在水/乙醇溶液中的固体含量为 19-21%; 还有 Luviquat® FC 370、Luviquat® HM 552、Luviquat® FC 905、Luviquat® Care, 它们是乙烯基吡咯烷酮(VP)与 N-甲基乙烯基咪唑(QVI)所形成的共聚物的水溶液, 其组成详细列于下表:

| 商标               | 组成[%bw] |     | 阴离子  | 固含量<br>[%] | 分子量 <sup>A)</sup> | 电荷密度<br>[meq/g] |
|------------------|---------|-----|--|------------|-------------------|-----------------|
|                  | VP      | QVI |  |            |                   |                 |
| Luviquat® FC 370 | 70      | 30  | Cl <sup>-</sup>                              | 38-42      | 约 100000          | 2.0             |
| Luviquat® FC 550 | 50      | 50  | Cl <sup>-</sup>                              | 38-42      | 约 80000           | 3.3             |
| Luviquat® HM 552 | 55      | 45  | Cl <sup>-</sup>                              | 19-21      | 约 400000          | 3.0             |
| Luviquat® FC 905 | 5       | 95  | Cl <sup>-</sup>                              | 38-42      | 约 40000           | 6.1             |
| Luviquat® Care   | 80      | 20  | H <sub>3</sub> CSO <sub>4</sub> <sup>-</sup> | 6-7        | 约 1000000         | 1.09            |

<sup>A)</sup> 用光散射法测定

适宜的可商购得到的表面活性剂还包括少量添加剂, 例如烷基对羟基苯甲酸酯化合物之类的防腐剂, 以及惰性有机溶剂, 并且熟练技术人员很容易根据沉淀物所应用的具体领域的要求来选择它们。

适宜的两性铵型化合物的另一类具体实例是相应的阳离子磷脂，特别是溶血磷脂酰胆碱化合物、磷脂酰胆碱化合物例如蛋黄磷脂酰胆碱、鞘磷脂、相应的鞘氨醇衍生物及其混合物。这些磷脂的优点在于，它们来源于天然，因此与组织极为相容，另一方面，已发现包含这类两性组分的沉淀物的硬度和稠度，与本发明基于其它两性铵型化合物的沉淀物相比，并不太好。磷脂也可以与其它两性铵型化合物结合使用，特别是与上述那些两性铵化合物结合使用。

特别优选用于本发明沉淀物的两性铵型化合物选自氯苄烷铵、苯佐氯铵、氯化十六烷基吡啶、溴化十六烷基三甲基铵；十六烷基二甲基(2-羟乙基)磷酸二氢铵(Luviquat® Mono CP)，椰油酰胺基丙基-N,N,N-三甲基-甘氨酸，酰基肉碱衍生物，例如美国专利 4194006 和 5731360 中所述的那些酰基肉碱，特别是棕榈酰肉碱；椰油基谷氨酸钠和一种或更多种所述化合物的混合物。

本发明沉淀物的环糊精组分可包括一种或多种环糊精化合物。本申请所指的环糊精化合物可以是  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -环糊精本身，其衍生物，例如部分醚化的衍生物，如羟烷基醚衍生物，也可以是其混合物。应当注意，随意选择的环糊精化合物不能与任何期望将其引入本发明沉淀物而随意选择的其它化合物自动生成包合络合物。因此在这种情形下优选使用能满足将要引入沉淀物的其它组分对空隙之需求的环糊精化合物。这种相互关系是本领域熟练技术人员所公知的。

适当取代的  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -环糊精例如是烷基化、羟烷基化、羧烷基化或烷氧羰基-烷基化衍生物。其它典型实例有环糊精的糖类衍生物，例如单-或二-糖基- $\alpha$ -、 $\beta$ -或- $\gamma$ -环糊精，单-或二-麦芽糖基- $\alpha$ -、 $\beta$ -或- $\gamma$ -环糊精，或者潘糖基环糊精。

本发明优选的沉淀物特别是其中环糊精组分选自  $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精和其混合物的那些沉淀物。

若适当的话，除了上述组分之外，本发明的沉淀物还可包含少量、例如有效量为 0.0001-5%bw 诸如 0.1-3%bw 的可相容的添加剂，例如稳定剂或防腐剂，以及可相容的改性剂，例如增塑剂或增韧剂。

本发明的沉淀物可通过例如这样的方法而制得，在该方法中使阴离子聚合物组分、两性铵型组分、环糊精组分和想要引入沉淀物的其它组分以能够生成所述沉淀物的有效量依次地或同时地在含水介质中相互接触，其中当进行接触时至少阴离子聚合物组分、两性组分和环糊精组分以溶解的形式而存在，并且选择组分的用量以便生成沉淀物。

在上述方法中沉淀物的生成导致反应混合物的粘度立即下降。其后可分离出沉淀物，例如通过过滤或离心而分离出湿聚合物形式的沉淀物。

任选地，经充分和小心干燥后得到干沉淀物。最好是例如通过以下步骤来完成干燥，即，将湿沉淀物材料(任选地将其洗涤一次或数次之后，优选用水洗涤)浸泡在冷却的挥发性有机溶剂例如丙酮中，温度优选低于12℃，使材料与所述溶剂接触一段时间，例如几分钟至约一小时，然后将其分离出来并除去残留溶剂，任选地在升温和/或真空下进行该操作。

当干沉淀物再次与水接触时，它转变为弹性、柔韧的橡胶状塑料，再次湿润时它在水中并不表现出明显的溶胀。当室温下在水中储存至少6个月时再次润湿的基质看上去是物理稳定的。当再次润湿的基质在装有去离子水的密封聚乙烯袋中储存6个月时未观察到细菌或真菌感染。

如果希望的话，很容易采用常规方法将沉淀物制作成任何想要的形状，例如压制或滚压。正如可以由本发明的沉淀物制成纤维、片材或丝线一样。

在制造上述沉淀物所用方法的优选实施方案中，将阴离子聚合物组分、环糊精组分和可溶于水并且想要引入所述沉淀物的其它组分溶解于含水介质，从而形成第一组合物；将两性铵型组分和不溶于水且想要引入所述沉淀物的其它组分与适当的液态载体混合，同样优选含水介质，从而形成第二组合物，然后将所述第一和第二组合物混合，从而生成所述沉淀物。

本方法的这一实施方案最好用于例如在固体载体上形成本发明的沉淀物涂层。这时，该方法包括用所述第一组合物涂覆载体，随后用所述第二组合物处理经如此处理的载体，从而在其上形成所述沉淀物的涂层。在载体上施用所述第一和/或第二组合物可通过例如喷涂或任何其它适宜的方法来完成。

关于其生物材料的性能，本发明的沉淀物尤其可用于生物医学应用。它们可以就这样使用，即，不含任何其它组分，例如用于制造可生物降解的表层、外科创伤覆盖物、敷料或丝线。

不过，本发明特别有用的实施方案是包含一种或多种其它组分的沉淀物，所述其它组分包括药学活性剂。药学活性剂可以选自例如甾族化合物、前列腺素类、氧化氮前体药物、抗组胺药、抗生素、细胞生长抑制剂、抗病毒剂、肽类激素、局部麻醉剂、抗青光眼剂、抗炎药、抗高血压药、抗血管生成剂和它们的适当组合。药学活性组分的量按照具体适应症和需求可以在宽范围内变化。药学活性成分的适当用量基于全部沉淀物计例如是1-20%bw，特别是3-15%bw，尤其是5-10%bw。

其中，这些药学活性的沉淀物可用于制造医疗器具，例如医用植入物或插入物，或者医药表面涂层、外科创伤覆盖物或丝线。

然而，特别优选的是这些沉淀物用于制造药剂的用途。因此本发明还涉及包含本发明沉淀物的药物组合物，所述沉淀物包含药学活性剂。

具体来说，通常，与当所述药学活性剂以自由形态给药的情况相比，药学活性剂从沉淀物中的延长释放方式使得本发明的沉淀物极为有用，例如可用于制造所有类型药学活性剂的储库制剂。

当然，尽管所述药物组合物可以以任何适当的方式来给药，但是也可以通过连续或同时施用一种或多种组合物的方式来给药这些组合物，各组合物包含一种或不止一种欲施用的沉淀物的组分，从而在用药部位就地形成所述沉淀物。作为实例，例如，可将这些部分组合物注射到活体内，例如皮下注射或肌肉注射，以便于在所希望的位置就地生成所希望的药学活性剂的皮下或肌肉长效制剂。同样也可以例如通过这些部分组合物连续喷射到所希望的位置而使药物组合物投药在伤口、皮肤或其它固态有机体表面上，由此在所述部位形成能够在所述部位长时间供给所需药学活性剂的覆层。

因此，本发明进一步的主题是将本发明药物组合物给药于个体的成套用具，其通过将所述组合物的各部分同时或优选连续给药于所述个体而在

用药部位就地形成所述组合物，该成套用具包括两种或两种以上的部分组合物，各部分组合物包含一种或多种所述药物组合物的组分但并非所有组分，其中用来形成沉淀物的组分以当相互接触时能生成沉淀物的有效量存在于所述用于连续或同时进行给药的组合物中。

一种具体形式的所述成套用具包括第一组合物和第二组合物，该第一组合物包含溶解于含水介质中的阴离子聚合物组分、环糊精组分和想要引入所述沉淀物且可溶于水的其它组分；该第二组合物包含两性铵组分和想要引入所述沉淀物且不溶于水的组分，这些组分与适当的液态载体、优选含水介质混合。

该成套用具的具体实例包括用于皮下或肌肉给药药物组合物的相应成套用具，以及通过喷射来给药药物组合物的相应成套用具，例如用于喷射至伤口、皮肤或其它固态有机体表面的成套用具。

本发明进一步的主题是向有需要的个体施用药学活性化合物的方法，该方法包括施用权利要求 15 或 16 所述的含有所述药学活性化合物的药物组合物。

本发明再一个主题是将上述药物组合物给药于个体的方法，该方法包括同时或优选连续给药两种或两种以上的部分组合物，各部分组合物包含一种或多种所述药物组合物的组分，由此在用药部位就地形成药物组合物，其中用来形成沉淀物的组分以当彼此接触时能生成沉淀物的有效量而存在于所述部分组合物中。

所述方法的具体方案包括同时或优选连续给药第一组合物和第二组合物，该第一组合物包含溶解于含水介质中的阴离子聚合物组分、环糊精组分和所述沉淀物所含且可溶于水的其它组分；该第二组合物包含两性组分和所述沉淀物所含的不溶于水的组分，这些组分与适当的液态载体、优选含水介质混合。

部分组合物可以例如通过皮下或肌肉内注射到个体体内或者优选通过喷射而给药于伤口、皮肤或个体的其它固态表面。

以下实施例用来更详细地解释本发明。



### 实施例 1: 透明质酸/表面活性剂/ $\gamma$ -环糊精生物材料的制备

该实施例描述了本发明的基本沉淀物和制备它的方法。

25℃下将 50g  $\gamma$ -环糊精(gCD)溶解在 950g 去离子水中, 得到轻微混浊的溶液。向搅拌的 gCD 溶液中加入 10g 透明质酸钠, 并且使混合物在 25℃下搅拌 60 分钟, 从而获得清澈的或稍带乳白色但不含固体颗粒的粘稠溶液。在 150r.p.m.的搅拌作用下向该水溶液中加入 65ml 含有 30% (19.5g) 十六烷基二甲基-(2-羟乙基)磷酸二氢铵的 Luviquat Mono CP 溶液(该商业 Luviquat Mono CP 溶液从 BASF 购买得到)。溶液转变为白色悬浮液, 并且在表面活性剂加料后约 20 分钟内生成白色、橡胶状聚合物沉淀。将反应混合物在 150r.p.m.下再搅拌 10 分钟, 然后使其在室温下静置, 以便使沉淀实体沉降下来。过滤分离出产物并将产物用 500ml 去离子水洗涤 3 次。经洗涤的湿产物是白色橡胶状粘弹性聚合物。室温下真空干燥后得到 60g 白色无定形固体。(产率: 75%)

按照以上工艺技术制备三批不同产物, 并用 HPLC 方法进行分析。表 1 列出了将所生成的不溶性聚合物基质重新溶解于甲醇后而得到的分析结果。

表 1、实施例 1 制得的沉淀物组成的 HPLC 分析结果

| 批号      | 用 HPLC 分析的组成(%) |      |                   | 产率(%) |
|---------|-----------------|------|-------------------|-------|
|         | 透明质酸钠           | g-CD | Luviquat® Mono CP |       |
| 20/51/1 | 12.4            | 56.9 | 18.0              | 75    |
| 20/51/2 | 12.7            | 52.0 | 26.3              | 74    |
| 20/51/3 | 12.8            | 52.0 | 26.0              | 71    |

从以上数据可以推断出, 该制造方法的再现性是令人满意的。HPLC 分析表明, 实施例 1 制备的产物具有相似的组成。用 HPLC 分析以上反应混合物的母液发现, 该母液不但含有 gCD 而且含有表面活性剂, 但是不含甚至是痕量的透明质酸钠盐。

而且, 重要的是通过分析获知这些干燥生物材料的实际含水量。用干燥失重和 Karl-Fisher 方法来测定样品的含水量。三批连续样品的含水量示于下表 2 中:

**表 2、实施例 1 生物材料的含水量值和干燥失重值**

| 样品      | 用 Karl Fisher 法测得的含水量(%) | 干燥失重(%) |
|---------|--------------------------|---------|
| 20/51/1 | 14.3                     | 15.9    |
| 20/51/2 | 14.8                     | 15.5    |
| 20/51/3 | 14.0                     | 16.0    |

差示扫描量热测量显示了不同温度范围的水分损失。这表明，本发明样品的含水量由以不同方式结合的水部分构成。

### 实施例 2: 实施例 1 生物材料的物理和化学表征 化学组成

采用 HPLC 和毛细管电泳(Capillary Electrophoresis)技术来进行透明质酸/表面活性剂/ $\gamma$ -环糊精生物材料的组成分析。

除了基质组成之外，这些技术还得到了有关基质中存在的全部三种组分的化学完整性信息，这表明形成生物材料时并无组分发生化学转化。近红外(NIR)和 NMR 谱提供了更多证据，事实证明三种组分相互作用产生不溶于水的基质时并未生成新的化学实体。

### 透明质酸/gCD/表面活性剂基质的固态特性

白色、硬如石头的固态基质用 X-射线分析来看呈无定形态。采用常规熔点装置测量，它没有确切的熔点。加热固体材料高达 210℃时也不会发生相转变，不过，超过该温度则聚合物基质变为褐色并产生热降解。

在惰性气氛中借助差示扫描量热法来进行热分析，热分析进一步证实了上述观察结果。在氮气气氛下本发明的生物材料并未显示出确切的熔融吸热峰。然而，它们的特征在于在 40-188℃之间产生了极宽的吸热流。该过程在大约 100℃时具有最大值，因而似乎与结合水的损失有关。更高温度下该过程可能在玻璃化转变点发生重叠。在吸热流之后，是从 188℃开始的剧烈的放热流，在 215℃有最大值。据推测这或者是组成成分之间的固态化学反应的结果，或者，更可能的是，聚合物基质的热降解的结果。

### 实施例 3: Luviquat Mono CP 表面活性剂/透明质酸/ $\alpha$ -环糊精生物材料的制备

25℃下将 16g  $\alpha$ -环糊精(aCD)溶解在 150g 去离子水中。向搅拌的 aCD 溶液中加入 2.0g 透明质酸钠, 并且使混合物在 25℃下搅拌 45 分钟, 从而获得清澈的粘稠溶液。在搅拌作用下向该溶液中加入 6.6ml Luviquat Mono CP(从 BASF 购买的 30%水溶液)。溶液转变为白色悬浮液, 并且在表面活性剂加料后 30 分钟内生成白色、橡胶状聚合物沉淀。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后使其在室温下静置, 以便使沉淀物沉降下来。过滤分离出沉淀物并将沉淀物用 30ml 去离子水洗涤 5 次。室温下真空干燥后得到 12g 白色玻璃状固体。(产率: 60%)

### 实施例 4: Luviquat Mono CP 表面活性剂/透明质酸/ $\beta$ -环糊精生物材料的制备

37℃下将 18g  $\beta$ -环糊精(bCD)溶解在 800g 去离子水中。向搅拌的 bCD 溶液中加入 2.0g 透明质酸钠, 并且使混合物在 37℃下搅拌 30 分钟, 从而获得稍带乳白色但其中不含固体颗粒的粘稠溶液。在搅拌作用下向该溶液中加入 6.5ml Luviquat Mono CP(从 BASF 购买的 30%水溶液)。将反应混合物从 37℃冷却至 25℃。溶液转变为白色悬浮液, 并且在表面活性剂加料后 45 分钟内生成白色无定形聚合物沉淀。将反应混合物在 20℃下搅拌 30 分钟, 然后使其在冰箱内静置。过滤分离出沉淀物并将沉淀物用 15ml 去离子水洗涤 5 次。室温下真空干燥后得到 7.0g 白色玻璃状固体。(产率: 31.8%)

### 用其它阴离子聚合物替换透明质酸

已经发现, 用不同化学结构的一些其它水溶性阴离子聚合物同样也产生了采用透明质酸/季铵型表面活性剂/和环糊精时所观察到的生成不溶于水的生物材料的基本现象。据推测阴离子聚合物与阳离子两性分子(例如表面活性剂)经由离子相互作用而发生反应, 环糊精通过对表面活性剂的亲油性尾端产生非极性-非极性的相互作用而结合在该大分子盐上。这就是为何

即使用水进行过多的洗涤也不能除去聚合物基质中极溶于水的环糊精组分的原因。

涉及以下常用的水溶性离子聚合物:

多糖:

-藻酸钠

-羧甲基纤维素

-羧甲基淀粉

-黄原胶

-果胶

-黄耆胶

聚丙烯酸盐:

-Carbopol 980 NF

-Pionier NP 37N

已发现以上三种阴离子聚合物的每一种都能与季铵型表面活性剂和环糊精发生阳性反应,也即它们全部形成了一种不溶于水的沉淀物,正如以下实施例所详细描述。

#### 实施例 5. 羧甲基纤维素(CMC)/十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)/ $\gamma$ -环糊精(gCD)生物材料的制备

室温下配制两种分开的水溶液并使其发生如下反应:

溶液 1: 制备 100ml 的 1%羧甲基纤维素, 25℃下在搅拌的同时分批加入 5g 晶体 gCD 并使其溶解。

溶液 2: 100ml 5%含十六烷基三甲基溴化铵的水溶液。

步骤: 25℃下在缓慢搅拌(约 30 r.p.m.)作用下将溶液 2 加入到溶液 1 中。投入溶液 2 的同时, 立即生成了白色沉淀物。两种溶液在约 30r.p.m. 下充分混合 10 分钟后, 用玻璃滤器真空过滤所生成的不溶性基质。用 100ml 去离子水将湿沉淀物洗涤五次。发现水洗改善了所生成基质的稠度、物理/

机械性能(弹性、硬度)。将水洗产物铺展为约 3-5mm 厚的一层并使其在空气中干燥 12 小时。

收率：获得了 8.2g(74%)白色无定形聚合物。

表 3、实施例 5 制备的聚合物基质的组成

| 样品        | 用 HPLC 分析组分(%)* |      |      |
|-----------|-----------------|------|------|
|           | CMC             | g-CD | CTAB |
| 实施例 5 的基质 | 约 12            | 约 52 | 约 30 |

#### 实施例 6. 黄原胶/十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)/g-环糊精(gCD)生物材料的制备

室温下配制两种分开的水溶液并使其发生如下反应：

溶液 1：将 1g 黄原胶溶于 100ml 去离子水，然后在搅拌的同时于 25℃ 下加入 5g 晶体 gCD。所得溶液是稍带混浊的粘稠溶液。

溶液 2：将 5g 十六烷基三甲基溴化铵溶于 100ml 去离子水，得到清澈的透明溶液。

步骤：25℃ 下在缓慢搅拌(约 30 r.p.m.)作用下将溶液 2 加入到溶液 1 中。投入溶液 2 的同时，立即生成了无色沉淀物。两种溶液在约 30r.p.m. 下充分混合 10 分钟后，过滤所生成的不溶性果冻状基质。用 100ml 去离子水将稍显乳白色的无色湿聚合物洗涤五次。将湿产物铺展为约 3-5mm 厚的涂层并使其在空气中干燥 12 小时。

收率：获得了 9.1g(81%)白色玻璃状聚合物，其组成列在表 4 中。

表 4、实施例 6 所制得聚合物基质之组成的 HPLC 分析结果

| 样品        | 组分的 HPLC 分析结果(%)* |      |      |
|-----------|-------------------|------|------|
|           | 黄原胶               | g-CD | CTAB |
| 实施例 6 的基质 | 约 10              | 约 50 | 约 35 |

#### 实施例 7. 黄原胶/氯苄烷铵(BAC)/g-环糊精(gCD)生物材料的制备

室温下配制两种分开的水溶液并使其发生如下反应：

溶液 1: 将 1g 黄原胶溶于 100ml 去离子水, 然后在搅拌的同时于 25℃ 下加入 5g 晶体 gCD。所得溶液是稍带混浊但可搅动的粘稠溶液。

溶液 2: 使用 10ml 50% (w/v) 氯苄烷铵。

步骤: 25℃ 下在缓慢搅拌(约 45-50r.p.m.)作用下将溶液 2 滴加到溶液 1 中。当加入氯苄烷铵溶液时立即生成了沉淀物。两种溶液完全合并为一体并且充分混合后, 形成了致密的不溶性无色聚合物。通过过滤得到不溶性果冻状基质。用 150ml 去离子水将湿聚合物洗涤五次, 并将其铺展为约 3-5mm 厚的涂层, 然后使其在空气中干燥。

收率: 获得了 10.2g(92%)无色聚合物。

#### 实施例 8. 选择制备生物材料所用的季铵型表面活性剂成分

选择具有不同分子结构的以下可商购得到的表面活性剂作为用于制备本发明生物材料的适当物质:

氯化十六烷基吡啶, CPC, (Merck)

十六烷基三甲基溴化铵, CTAB, (Merck)

氯苄烷铵, BAC, (Eu. Pharm. Grade, Novartis)

苯佐氯铵, BOC, (Eu. Pharm. Grade, Novartis)

椰油酰胺基丙基-N,N,N-三甲基-甘氨酸(Goldschmidt)

Luviquat™ (BASF)表面活性剂产品系列: Luviquat Hold, Luviquat FC 905, Luviquat FC 550, Luviquat FC 370, Luviquat Care, Luviquat HM 552, Luviquat PQ 11 PN, Luviquat MONO CP, Luviquat MONO LS.

#### 实施例 9. 带有季铵部分的氨基酸和胺衍生物在生物材料制备中的应用

用天然的、对组织更友好的类似化合物代替季铵型表面活性剂, 可以改进这些聚合物基质在实际应用中的有效性。经过系统的筛选, 可以确认, 带有季铵部分却不含较长烷基链的结构相似的物质不适于形成本发明不溶于水的基质。(参见表 5)

表 5、透明质酸、季铵型物质和 gCD 的反应

| 表面活性剂替代物        | 与透明质酸/gCD 反应 | 备注         |
|-----------------|--------------|------------|
| 氯化胆碱            | 无沉淀物         | 反应混合物仍保持清澈 |
| L-肉碱            | 无沉淀物         | 反应混合物仍保持清澈 |
| N-胍基甲基-L-精氨酸    | 无沉淀物         | 反应混合物仍保持清澈 |
| N,N,N-三甲基-L-赖氨酸 | 无沉淀物         | 反应混合物仍保持清澈 |

由以上数据可以看出，季铵型化合物上存在亲油性部分对生成沉淀物是重要的必须条件，因而该物质必须具备两性特征。

#### 实施例 10. 选择非表面活性剂型季铵型组分来构建生物材料

已经发现，除了以上形成基质的阳离子表面活性剂之外，一些天然的、与组织相容的磷脂也可以用于制备本发明的生物材料。不过，与用表面活性剂制成的生物材料相比，这些生物材料的硬度和稠度不太好。

发现以下物质能与阴离子聚合物一起构建聚合物基质：

- 鞘磷脂
- 鞘氨醇
- 溶血磷脂酰胆碱

#### 实施例 11. 在实施例 1 的生物材料中引入水溶性酮替芬富马酸氢盐药物

负载药物的聚合物基质原则上可在一步反应中制得。如果将要引入的活性药物是水溶性的，则使它与环糊精和水溶性阴离子聚合物组分一起溶解。也可以按照类似方式引入不溶于水的活性物质，只是使它们与表面活性剂或磷脂一起溶解，详细内容如下：

将 5.0g gCD (3.9mmol)溶解于 89.7g 去离子水。在连续搅拌作用下向搅拌的 gCD 溶液中加入 1.6g 酮替芬-富马酸氢盐(3.9mmol)。然后加入 1.0g 透明质酸钠，接着是稍带混浊的酮替芬-g-环糊精溶液，并且在 25℃下以 600r.p.m.将混合物搅拌 60 分钟。反应混合物在约 15 分钟内变成粘稠溶液。向该粘稠溶液中滴加 3.3ml 30% Luviquat Mono CP 溶液(相当于 1.0g 表面

活性剂)。该清澈的反应混合物立即转变为乳状悬浮液，其中生成了半固体状沉淀物。室温下继续搅拌 30 分钟，得到白色橡胶状聚合物基质。通过简单的过滤分离出不溶性材料。用 5ml 冷水将湿产物洗涤 5 次，然后在室温下真空干燥至恒重。收率：6.2g (70%产率)白色玻璃状固体，酮替芬含量为 8.0%。

### 实施例 12. 实施例 1 的 HA/gCD/Mono CP 基质的药学性能

以实验室规模连续制备两批聚合物基质，并且根据实施例 11 所述的方法使其负载所选的水溶性试验药物酮替芬富马酸氢盐。按如下方式测得酮替芬储库制剂在体外的释放曲线：

37℃下以 600r.p.m.将 1g 实施例 11 所述的负载有酮替芬-富马酸氢盐的干聚合物基质在 50ml 去离子水中搅拌。借助 HPLC 测量酮替芬-富马酸氢盐的释放量。两批基质的体外释放试验结果列在表 6 中。

表 6. 37℃下在去离子水中从连续两批实施例 1 的 HA/gCD/Luviquat Mono CP 聚合物基质中释放的酮替芬-富马酸氢盐

| 时间(分钟) | 释放的酮替芬-富马酸氢盐(mg/ml)        |                            |
|--------|----------------------------|----------------------------|
|        | HA/gCD/Mono CP/药物<br>(第一批) | HA/gCD/Mono CP/药物<br>(第二批) |
| 5      | 0.19                       | 0.20                       |
| 10     | 0.29                       | 0.30                       |
| 20     | 0.37                       | 0.42                       |
| 30     | 0.45                       | 0.50                       |
| 40     | 0.50                       | 0.55                       |
| 50     | 0.52                       | 0.56                       |
| 60     | 0.50                       | 0.62                       |
| 80     | 0.58                       | 0.63                       |
| 100    | 0.57                       | 0.66                       |
| 120    | 0.62                       | 0.64                       |



以上数据表明，产生负载药物之基质的方法在批与批的再现性方面是令人满意的，并且得到了具有可再现的药物性能的生物材料。还发现，在搅拌的含水体系中在两小时内从实施例1的HA/gCD/Mono CP基质释放出了酮替芬总加入量的大约40%，而在相同条件下未经如此配制的普通酮替芬则释放得快得多。(无任何搅拌的相同体系，也即仅仅使其静置在水中的体系，将会在约4-5天内仅释放40%所负载的酮替芬富马酸氢盐。)

### 实施例13. 基质组合物的改变对水溶性药物释放的影响

我们发现，改变本发明制得的水不溶性基质的组成，会影响所包埋药物的释放曲线。如实施例11所述制得负载8%酮替芬的基质，采用两种不同的含有透明质酸的反应混合物。一种包含1%透明质酸，而另一种包含0.5%透明质酸。我们发现，当透明质酸在反应溶液中的含量下降50%时获得了这样一种负载药物的生物材料，从该生物材料释放酮替芬的延迟作用小得多(参见表7)。如实施例12所述进行体外溶解试验。

表7. 37℃下在去离子水中从不同的HA/gCD/Luviquat Mono CP基质中体外释放酮替芬-富马酸氢盐

| 时间(分钟) | 释放的酮替芬-富马酸氢盐(mg/ml) |                 |
|--------|---------------------|-----------------|
|        | 用1%透明质酸盐制得的基质       | 用0.5%透明质酸盐制得的基质 |
| 5      | 0.20                | 0.49            |
| 10     | 0.31                | 0.60            |
| 20     | 0.37                | 0.69            |
| 30     | 0.44                | 0.76            |
| 40     | 0.50                | 0.78            |
| 50     | 0.55                | 0.78            |
| 60     | 0.55                | 0.79            |
| 80     | 0.60                | 0.88            |
| 100    | 0.60                | 0.90            |
| 120    | 0.62                | 0.95            |

基于以上数据可以断言，通过改变生物材料中聚合物组分的量，就可以调节水溶性药物从本发明可生物降解基质中的体外释放。

#### 实施例 14. 羧甲基纤维素/十六烷基三甲基溴化铵/g-环糊精生物材料的制备

配制两种分开的水溶液。

溶液 1: 100ml 含有 1%羧甲基纤维素和 5% g-环糊精的水溶液

溶液 2: 100ml 含有 5%十六烷基三甲基溴化铵的水溶液

步骤:

25℃下在缓慢搅拌(约 30r.p.m.)作用下将溶液 2 加入溶液 1。投入溶液 2 的同时立即生成了白色沉淀物。两种溶液以约 30 r.p.m.混合 10 分钟后，真空过滤所形成的不溶性基质，并用 100 ml 去离子水洗涤 5 次。发现水洗改善了所生成基质的稠度、物理/机械性能(弹性、硬度)。进一步的洗涤不会降低不溶性材料的含量。获得了 8.1g 白色无定形固体(产率: 74%)。

#### 实施例 15. Carbopol® 980 NF/十六烷基三甲基溴化铵/γ-环糊精生物材料的制备

溶液 1: 将 5 克 gCD 和 1 克 Carbopol®溶解于 90ml 去离子水。

溶液 2: 3.3ml 30% 的 Luviquat® Mono CP 溶液。

步骤: 25℃下将溶液 2 加入搅拌的溶液 1。混合两种溶液时就生成了白色沉淀物。反应约 30 分钟后未观察到形成了实体，仅仅获得了松散的白色沉淀物。将反应混合物在冰箱(5℃)内放置 12 小时，从而生成了致密的凝胶。用 4000ml 去离子水稀释该凝胶，白色不溶性聚合物基质沉降下来。过滤沉淀物并用 100ml 水洗涤 5 次。所得基质是 5.3g 白色有弹性的稳定材料(产率: 75%)。

#### 实施例 16. 含有聚合物/环糊精/表面活性剂结合体的表面涂层

我们意外地发现，在所研究的阴离子聚合物中 Carbopol 和羧甲基纤

纤维素在与季铵型表面活性剂以及环糊精反应之后提供了一种可以以稀释的形式来使用以使用水不溶性涂层覆盖不同表面的产物。

通过依次涂布本发明的反应混合物来处理金属、玻璃和聚合物以及皮肤表面。(含水聚合物和环糊精溶液,接着是阳离子表面活性剂溶液)。干燥后在所处理的表面上形成了柔韧但连续的聚合物层。即使用过量水洗涤也不能洗去该涂层。只有强烈的物理干预、过热或生物腐蚀能够除去或破坏这些涂层。用实施例 15 制得的 Carbopol/十六烷基三甲基溴化铵/g-环糊精组合物涂布不锈钢表面。我们发现,在钢上形成的涂层能耐受过量水的洗涤,20 次 100ml 的水洗都不能从该表面上除去涂层。然而,用 100ml 0.9%NaCl 水溶液洗涤 10 次后,这些涂层开始发生物理腐蚀。我们发现物理降解的程度随着周围溶液离子强度的增大而增大。

#### 实施例 17. 含有负载氢化可的松之聚合物/环糊精/表面活性剂结合体的表面涂层

依次用本发明制造的下列两种溶液处理不锈钢表面(面积 $\gg 15\text{cm}^2$ ):

溶液 1: 将 5 克 g-环糊精和 1 克 Carbopol 溶解于 90ml 去离子水。

溶液 2: 3.3ml 30%的 Luviquat Mono CP 溶液,含有约 1 克十六烷基二甲基-(2-羟乙基)磷酸二氢铵。在该溶液中溶解了 0.1 克氢化可的松。

首先用溶液 1 处理金属表面,接着用溶液 2 处理。5 分钟内白色沉淀物覆盖了钢表面。使该表面在空气中干燥。37°C 下在水中和在 0.9%NaCl 溶液中测试所携带的氢化可的松在金属表面上的体外释放。在水中搅拌 2 小时后仅有约 20 微克氢化可的松释放出来,而与此同时在 0.9%NaCl 溶液中释放了约 90 微克甾族化合物。

#### 实施例 18. 聚合物/表面活性剂/环糊精基质的物理腐蚀特征

因为生成聚合物/环糊精/表面活性剂不溶性基质的原理是静电和非极性-非极性相互作用的结合效果,所以期望的是(按照出版公开的数据),盐(NaCl、NaBr、KCl 等等)的存在将引发和促进这些超分子基质的解体。事

实上，我们发现，这些基质、特别是透明质酸制成的那些基质在诸如 NaCl 之类的盐的存在下将会以依赖于阳离子浓度的方式产生物理解析。

在等渗条件下也即在 0.9%NaCl 溶液中，室温下储存 8-10 天，透明质酸/表面活性剂/gCD 不溶性材料会转变为水溶性材料。

在高渗条件下(例如在 5 或 10%NaCl 溶液中)基质材料在 2 天内会完全溶解。

不过，由 Carbopol 或羧甲基纤维素/表面活性剂/环糊精制成的生物材料即使在 5%NaCl 溶液中仍然在物理上稳定得多。这些生物材料在 0.9% NaCl 中储存 20 天后仍不会发生崩解。因此对于长效储库制剂，优选使用基于 Carbopol 和羧甲基-纤维素的生物材料。

#### 实施例 19. 从负载着色剂的本发明生物材料中释放姜黄色素

通过将姜黄色素着色剂溶解在所用表面活性剂中而制得负载着色剂的生物材料。按照实施例 11 制备的负载着色剂的生物材料包含 4.5wt%姜黄色素。将黄色基质切成两个同样大小的部分，并将它们浸泡在去离子水和 0.9%NaCl 溶液中。按照如下测定着色剂从固体基质中释放的体外释放曲线：

37℃下将 10g 按照实施例 11 制备的负载有姜黄色素的聚合物基质以 600r.p.m.在 50ml 去离子水中进行搅拌。借助分光光度法测定所释放的姜黄色素的量。体外释放试验的结果列在表 8 中。

表 8. 25℃下在水中和在 0.9%NaCl 中从透明质酸/氯苄烷铵/gCD 生物材料释放姜黄色素

| 时间(分钟) | 释放的姜黄色素(%)* |              |
|--------|-------------|--------------|
|        | 在水中         | 在 0.9%NaCl 中 |
| 5      | 1.5         | 8.5          |
| 10     | 2.9         | 13.3         |
| 20     | 3.2         | 13.4         |
| 30     | 3.2         | 15.3         |

|     |     |      |
|-----|-----|------|
| 40  | 3.5 | 18.0 |
| 50  | 4.1 | 18.6 |
| 60  | 4.5 | 26.7 |
| 80  | 4.8 | 27.3 |
| 100 | 5.5 | 27.6 |
| 120 | 6.2 | 28.5 |

\*如果释放出全部的姜黄色素则它意味着 100%

以上数据表明, 所携带的材料从本发明可生物降解基质中释放的程度受溶解/周围介质的实际离子强度的支配。若植入这些负载有药理学活性剂的生物材料, 则所携带之活性剂的释放将主要取决于组织周围的离子浓度, 其次取决于所存在的酶。

#### 实施例 20. 从负载药物的本发明生物材料中释放甾族化合物药物

通过将睾酮溶解在氯苄烷铵表面活性剂中而制得负载甾族化合物的生物材料。按照实施例 11 制得的负载药物的生物材料包含 9.0wt% 睾酮。将负载有睾酮的基质切成两个相等大小的部分并将它们浸泡在去离子水和 0.9%NaCl 溶液中。按照如下测定甾族化合物从固体基质中释放的体外释放曲线:

在 37°C 下将 10g 按照实施例 11 制备的负载有睾酮的聚合物基质以 300r.p.m. 在 100ml 去离子水中和在 100ml 0.9%、3.0% 和 5.0%NaCl 溶液中搅拌。借助分光光度法测定所释放的睾酮的量。体外释放试验的结果列在表 9 中。

表 9. 37°C 下在水中和在不同浓度的 NaCl 溶液中从透明质酸/氯苄烷铵/gCD 生物材料释放睾酮的体外释放曲线

| 时间(小时) | 释放的睾酮占全部加入量之比 |              |            |            |
|--------|---------------|--------------|------------|------------|
|        | 在水中           | 在 0.9%NaCl 中 | 在 3%NaCl 中 | 在 5%NaCl 中 |
| 1.5    | 2.0           | 9.8          | 17.0       | 18.0       |
| 3.0    | 4.6           | 12.0         | 18.0       | 19.0       |
| 6.0    | 5.5           | 17.6         | 18.0       | 21.2       |

以上数据表明，所携带的材料从本发明可生物降解基质中释放的程度受溶解介质的实际离子强度的控制。若将负载睾酮的该聚合物/表面活性剂/环糊精系生物材料应用到生物体系中，则所携带的甾族化合物的释放由组织周围的阳离子浓度引发。所存在的阳离子导致该超分子基质解体，随后从gCD络合物中释放所携带的睾酮，从而确保睾酮的持续释放。

**实施例 21.** 通过两次连续注射就地生成负载前列腺素 E<sub>2</sub> 的不溶性生物材料

将 5 克 g-环糊精和 1 克透明质酸溶解在 100ml 注射用无菌去离子水中。将 2ml 该粘稠溶液装入注射器。

通过将 1mg 前列腺素 E<sub>2</sub> 溶解在 10ml 30% Luviquat Mono CP 表面活性剂中而制得另一溶液。将 0.5ml 该前列腺素溶液装入注射器。

连续皮下注射入老鼠后，就地生成负载药物的生物材料，因而确保了前列腺素的持续释放。

实施例 1-15 所述的任何类型的组合物都可以用作连续注射，从而就地生成适用于生物医学和其它用途的不溶性基质。

**实施例 22.** 透明质酸/表面活性剂/磷脂/ $\gamma$ -环糊精聚合物基质的制备

将 5g  $\gamma$ -环糊精和 1g 透明质酸溶解于去离子水而制得 100ml 溶液。该溶液看起来是稍呈混浊但无固体颗粒的粘性液体。

40℃下将 5ml 5% 氯苄烷铵水溶液与 0.3g 蛋黄磷脂酰胆碱一起搅拌，从而得到一均匀乳液。使 10 克上述透明质酸/ $\gamma$ -环糊精溶液与 5ml 磷脂酰胆碱/氯苄烷铵乳液在室温下反应。搅拌约 10 分钟后，获得轻微黄色的水不溶性聚合物材料。过滤聚合物，用 5ml 去离子水洗涤并用 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 真空干燥至恒重。

收率：0.62g(54%)胶状固体。

实施例 22 聚合物材料的组成包含约 20%透明质酸、40%  $\gamma$ -环糊精、25%磷脂和 8%氯苄烷铵。

### 实施例 23. 藻酸/表面活性剂/磷脂/ $\gamma$ -环糊精聚合物基质的制备

40℃下将 5ml 5% 氯苄烷铵水溶液与 0.3g 蛋黄磷脂酰胆碱一起搅拌，从而得到一均匀乳液。使 10 克含有 1% 藻酸和 5%  $\gamma$ -环糊精的溶液与 5ml 磷脂酰胆碱/氯苄烷铵乳液在室温下混合。剧烈混合约 15 分钟后，生成轻微黄色的聚合物沉淀物。过滤沉淀物并用 5ml 水洗涤。干燥至恒重后得到 0.55g 固态弹性胶。

### 实施例 24. 由本发明聚合物基质制成的外科创伤护板

按照实施例 1 制备聚合物生物材料。过滤分离出湿产物，并用 500ml 去离子水洗涤 3 次。将洗涤过的湿产物在湿玻璃表面上滚压成约 1mm 厚的一层，并将其浸入冷丙酮(约 5℃)中。在丙酮中浸泡约 30 分钟后，产物变成脱水的白色固态纸状片材。经过该干燥过程后，真空干燥而除去丙酮。可以将产物用无菌水重新湿润，由此使它再次变成粘弹性聚合物，而且产物可以用作创伤护板以促进伤口愈合。

### 实施例 25. 由本发明聚合物基质构成的抗生素创伤敷料/覆膜

通过使 100ml 含 5g  $\gamma$ -环糊精的 1% 透明质酸溶液与 50ml 含有 1g 已溶解的环丙沙星的 30% Luviquat Mono CP 溶液反应而制得含抗生素的粘膜粘附性膜。以上两种溶液混合之后，过滤出生成的白色沉淀物。用 50ml 水洗涤白色聚合物基质并将其滚压成 1mm 厚的一层。真空干燥湿涂层直至恒重。收率：10g 白色弹性聚合物片材，它含有 7.8% 的环丙沙星。经杀菌消毒后用无菌水重新润湿该聚合物片材，发现得到了可用于覆盖烧伤皮肤表面或伤口的粘弹性湿膜。

### 实施例 26. 含有所携带的碘的导电性聚合物基质

通过使 100ml 含有 5g  $\gamma$ -环糊精的 1% 透明质酸溶液与 50ml 含有 1g 已溶解的碘元素的 30% Luviquat Mono CP 溶液反应而制得导电性聚合物纤维。以上两种溶液混合之后，过滤分离出所生成的微黄棕色沉淀物。用

50ml 水洗涤聚合物基质并将其拉伸为直径约 1 或 2mm 的纤维。将湿纤维浸入冷丙酮(10℃)中进行干燥, 然后进行真空干燥。产品: 棕色弹性聚合物纤维片, 它含有约 8wt%碘元素。发现该聚合物纤维呈导电性。还发现其在不同方向上导电性不同, 沿拉伸方向的轴向导电性比横向导电性高得多。该超分子集合体的高规整结构使得即使在不含任何碘的聚合物基质中也能导电。

#### 实施例 27. 由本发明聚合物基质构成的含尿囊素的创伤愈合护板

通过使 100ml 含有 1g 透明质酸和 5g  $\alpha$ -环糊精的水溶液与 25ml 含有 2g 已溶解的尿囊素的 30%Luviquat Mono CP 溶液反应而制得含尿囊素的粘膜粘附性膜。以上两种溶液反应后生成白色沉淀。经过滤移去聚合物沉淀物, 并将其用 25ml 水洗涤。将湿产物滚压成 1mm 厚的均匀层。真空干燥该湿涂层直至恒重。收率: 7.7g 白色聚合物片材。经杀菌消毒后用无菌水重新润湿该聚合物片材, 得到了可用于创伤敷料以帮助愈合的粘弹性膜。

#### 实施例 28. 由本发明聚合物基质构成的外科丝线

按照实施例 1 所述的反应流程使含有透明质酸和  $\gamma$ -环糊精的溶液与含有 2%丙三醇的 Luviquat Mono CP 溶液反应。反应完成后, 用去离子水洗涤所得湿聚合物基质, 然后通过拉伸和滚压湿聚合物而将其制成约 0.2mm 厚的丝线。立即将丝线浸泡在丙酮中以便脱水, 从而得到干燥的弹性丝线。

所得丝线可用于伤口的缝合。这些可生物降解的丝线当它们负载适当的药理学活性剂后也可用作植入物。

#### 实施例 29. 按照本发明制备的聚合物基质在体外的酶降解

在 pH 为 6.5 的磷酸盐缓冲液中, 经过 42 小时培养期后, 借助透明质酸酶来测试透明质酸在本发明聚合物基质中的降解, 采用未捕获的透明质酸底物作为对照物来进行比较。在终止酶活性后, 通过毛细区域电泳来评价反应混合物。电泳图谱表明, 从聚合物基质中确实释放出了透明质酸,



并且透明质酸被透明质酸酶降解。我们发现,实施例1的透明质酸/Luviquat Mono CP/ $\gamma$ -环糊精基质是可用酶降解的,但是反应速率较慢。降解产物的分布类似于被透明质酸酶消化的透明质酸对照物的分布。

### 实施例 30. 本发明聚合物基质植入大鼠内的结果

进行两项动物研究实验。在第一项定向实验中,对三只雄性 Whistar 大鼠(每只体重平均 400g)施用极高剂量(1g、2g 和 4g)的实施例 1 的聚合物基质。

分别经两周和三周后重新打开在动物体上的植入点。目测和在显微镜下评价所植入聚合物材料的周围组织。在 1g 和 4g 植入物的情况下都发现植入物周围的组织红肿发炎,而且白细胞数量明显增多,这表明接受试验的动物正在发炎。不过,发炎症状较轻,接受试验的动物没有一个出现全身毒性反应,尽管施用了极高的剂量,但每一只都存活得很好。植入鼠体三个月后 2g 植入物仍处于良好状态。

2 周后从植入点取出的组织/洗涤液体试样的 HPLC 分析表明,既没有透明质酸的痕迹也未检测到  $\gamma$ -环糊精和表面活性剂。这一点间接证明,经皮下植入数周后,即使给予较高剂量(每只 400g 的老鼠 4g!),实施例 1 的聚合物基质也能完全消失,因而它是可生物降解的。

### 实施例 31. 包含 Carbopol® 9880 NF 作为阴离子聚合物和 Luviquat® Mono CP 作为表面活性剂的本发明二元生物材料的制备

室温下(25℃)将 25g  $\gamma$ -环糊精(gCD)和 5g Carbopol® 9880 NF 溶解于 470g 去离子水中,从而得到稍显混浊的溶液。缓慢搅拌的同时向该溶液中加入 17ml 含有 30% (5.1g)十六烷基二甲基-(2-羟乙基)磷酸二氢铵的 Luviquat® Mono CP 溶液。立即生成了白色沉淀物,在接下来的 15 分钟内该白色沉淀物形成橡胶状弹性体。用 100ml 去离子水将分离出的湿聚合体洗涤三次并且干燥。

收率: 9.8g 白色玻璃状聚合物材料。

按照实施例 31 制备的沉淀物的组成。

| <u>组成(%)</u>             |             |                          |
|--------------------------|-------------|--------------------------|
| <u>Carbopol® 9880 NF</u> | <u>γ-CD</u> | <u>Luviquat® Mono CP</u> |
| 约 50                     | 0           | 约 46                     |

这类聚合物基质的  $\gamma$ -CD 含量无法检测到，还发现这类聚合物基质是不具备粘弹性的相当硬的半固体。

存放于  $N_2$  气氛的该材料的 DSC 曲线显示出三个吸热流与质量损失步骤。高达 250℃ 时质量损失是 17.7%，高达 300℃ 时是 25.6%。

**实施例 32.** 包含 Carbopol® 9880 NF 作为阴离子聚合物和氯苄烷铵作为表面活性剂的本发明二元生物材料的制备

**溶液 1:** 将 5g  $\gamma$ -CD 和 1g Carbopol® 9880 NF 溶解于 94g 去离子水而得到稍显混浊的溶液。

**溶液 2:** 8ml 50%bw 氯苄烷铵溶液(BAC)

**步骤:** 25℃ 下将溶液 2 加入到搅拌的溶液 1 中。混合这两种溶液时生成白色沉淀。在约 30 分钟的反应时间内，未生成任何实体，仅仅得到松散的白色沉淀物。然后使反应混合物在冰箱(5℃)内放置 12 小时，形成致密的凝胶。用 4000ml 去离子水稀释该凝胶，白色不溶性聚合物材料沉降下来。过滤该沉淀物并用 200ml 水洗涤五次。获得 5.1g 白色橡胶状弹性材料。该材料的机械性能完全不同于用透明质酸制得的类似材料。该聚合体表现出高弹性并且耐外力作用。由于其具有相当好的弹性性能，因而在任何外力干预作用下它仍保持其形状。如下表所示，该材料不含  $\gamma$ -环糊精。

按照实施例 32 制备的沉淀物的组成。

| <u>组成(%)</u>             |             |            |
|--------------------------|-------------|------------|
| <u>Carbopol® 9880 NF</u> | <u>γ-CD</u> | <u>BAC</u> |
| 约 50                     | 0           | 约 46       |

**实施例 33.** 包含 Pionier® NP 37N Sodium Carbomer 作为阴离子聚合物和 Luviquat® Mono CP 作为表面活性剂的本发明二元生物材料的制备

室温下(25℃)将 25g  $\gamma$ -环糊精(gCD)和 2.5g Pionier® NP 37N Sodium Carbomer 溶解于 470g 去离子水中,从而得到稍显混浊的溶液。缓慢搅拌的同时向该溶液中加入 9ml 含有 30% (2.7g)十六烷基二甲基-(2-羟乙基)磷酸二氢铵的 Luviquat® Mono CP 溶液。立即生成了白色沉淀物,在接下来的 15 分钟内该白色沉淀物形成橡胶状弹性体。用 80ml 去离子水将分离出的湿聚合体洗涤三次并且干燥。

收率: 3.3g 白色玻璃状聚合物材料。

按照实施例 33 制备的沉淀物的组成。

| 组合物(%)                   |                               |                          |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| <u>Carbopol® 9880 NF</u> | <u><math>\gamma</math>-CD</u> | <u>Luviquat® Mono CP</u> |
| 约 50                     | 0                             | 约 50                     |

**实施例 34:** 经皮下植入后棕榈酰-L-肉碱/透明质酸/ $\gamma$ -CD 聚合物基质在小鼠内的耐受性

在无菌条件下制备棕榈酰-L-肉碱/透明质酸/ $\gamma$ -CD 聚合物基质并且该聚合物基质包含 53%棕榈酰-L-肉碱、40%透明质酸和 2%  $\gamma$ -环糊精。

实验动物是 NMRI 雌性小鼠,平均每只体重 25 克。这些动物通过小外科手术在颈部脊背侧接受 40mg 该基质作为植入物。还有两组“阳性对照”动物:一组动物接受“假外科手术”但实际并未接受植入物,另一组接受 40mg 聚-L-乳酸聚合物植入物。放入和固定植入物后,不断记录实验动物的综合状况和白细胞数量。以不同的时间间隔重新打开植入点并检查由植入物引起的实际局部刺激作用和/或发炎作用。此外,通过目测检查和光学显微镜检查来评价聚合物基质的生物降解,根据组织学来评价实验动物植入物周围的组织。

结果: 接受手术的动物和对照动物在接受植入物后的总白细胞数量随时间变化的结果概括于下表。

在接受 40mg 聚-L-乳酸和棕榈酰-L-肉碱/透明质酸/ $\gamma$ -CD 植入物后在对照和经处理小鼠中的白细胞计数

|              | 总白细胞数量( $\times 10^6$ ) |       |       |       |        |
|--------------|-------------------------|-------|-------|-------|--------|
|              | 第 1 天                   | 第 2 天 | 第 4 天 | 第 8 天 | 第 21 天 |
| 对照组          | 6.3                     | 4.6   | 6.2   | 4.5   | 6.4    |
| 假手术          | 8.1                     | 5.5   | 6.6   | 4.6   | 3.9    |
| PLA*         | 7.4                     | 5.7   | 6.2   | 3.8   | 4.4    |
| PLC/HA/gCD** | 6.2                     | 4.4   | 6.5   | 3.9   | 3.2    |

\*聚-L-乳酸对照植入物

\*棕榈酰-L-肉碱/透明质酸/ $\gamma$ -环糊精基质

以上数据表明,基本上未检测到由本发明聚合物基质引起的炎症。经外科手术后在对照动物和接受手术的动物之间并未发现白细胞数量存在明显差别。

重新打开植入点后,目测未发现局部刺激作用或炎症。取自紧邻植入物的组织样品经组织化学/显微技术评价并未有发炎的组织学征兆。这些观察与血液分析数据表明,在 21 天观察期间,1.6g/kg 体重(对于人类则约为 110g/人)以棕榈酰-L-肉碱/透明质酸/ $\gamma$ -CD 聚合物基质为基础的皮下植入物,不会产生刺激或引起任何毒性问题。而且,还发现,所植入的聚合物基质在小鼠内消失的平均时间(直到植入物物理上消失的时间)为三周至一个月。