



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115768497 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 07

(21) 申请号 202180043473.8

(22) 申请日 2021.07.23

(30) 优先权数据

10-2020-0092274 2020.07.24 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2021/009540 2021.07.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/019701 KO 2022.01.27

(71) 申请人 CG生物技术有限公司

地址 韩国首尔

(72) 发明人 朴招僖 尹泓善 朴希濬 文宝美

金贵材 朴俊奎

(74) 专利代理机构 华进联合专利商标代理有限公司 44224

专利代理师 郑红梅

(51) Int. Cl.

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

C08L 71/02 (2006.01)

C08L 89/00 (2006.01)

C08L 5/08 (2006.01)

C08K 5/053 (2006.01)

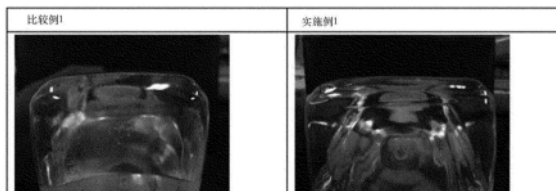
权利要求书2页 说明书11页 附图1页

(54) 发明名称

抗粘连聚合物组合物

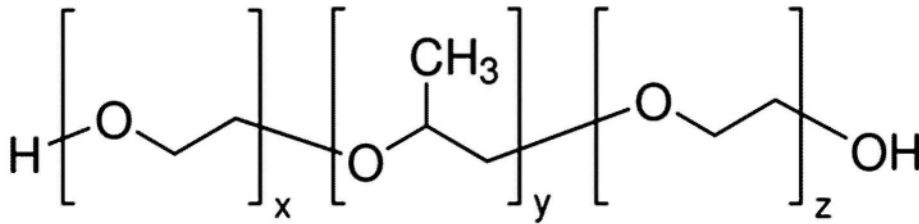
(57) 摘要

本发明涉及一种抗粘连聚合物组合物。根据本发明的抗粘连聚合物组合物具有优异的粘附性能,以便持续粘附到手术中生成的伤口部位上,同时还有效地表现出抗粘连功能,具有抗菌和止血性能,并且具有优异的制剂稳定性。



1. 一种抗粘连聚合物组合物,其包含:24-50重量%的由以下化学式1表示的聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇 (PEG-PPG-PEG) 嵌段共聚物;0.03至5重量%的明胶;0.03至5重量%的壳聚糖;和0.01至1重量%的酸溶液:

[化学式1]



其中,在化学式1中,x和z各自独立地为75至110的整数,y为20至70的整数,并且PEG-PPG-PEG嵌段共聚物具有6000至20000Da的分子量。

2. 根据权利要求1所述的抗粘连聚合物组合物,其中,所述PEG-PPG-PEG嵌段共聚物是两种或多种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物的混合物。

3. 根据权利要求2所述的抗粘连聚合物组合物,其中,当使用两种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物时,

在一种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物中,x和z各自独立地为90至110的整数,y为40至70的整数,以及

在另一种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物中,x和z各自独立地为75至90的整数,y为20至40的整数。

4. 根据权利要求2所述的抗粘连聚合物组合物,其中,当使用两种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物时,一种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物的含量和另一种PEG-PPG-PEG共聚物的含量各自为12至25重量%。

5. 根据权利要求1所述的抗粘连聚合物组合物,其中,所述酸溶液中的酸包括选自盐酸、乙酸、抗坏血酸、硝酸、硫酸、氢氟酸、磷酸、柠檬酸、乳酸和甲酸中的一种或多种酸。

6. 根据权利要求1所述的抗粘连聚合物组合物,还包括生长因子,

其中所述生长因子包括选自表皮生长因子 (EGFs, β -尿抑胃素)、肝素结合EGF样生长因子 (HB-EGF)、转化生长因子- α (TGF- α) 和成纤维细胞生长因子 (FGFs) 中的一种或多种。

7. 根据权利要求1的抗粘连聚合物组合物,还包括稳定剂,

其中所述稳定剂包括选自甘油、甘油酯和二醇中的一种或多种。

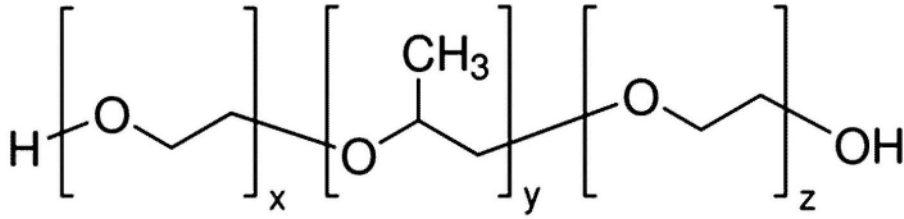
8. 根据权利要求1所述的抗粘连聚合物组合物,其中,所述抗粘连聚合物组合物的pH为3.5或更高。

9. 一种制备抗粘连聚合物组合物的方法,所述方法包括:

向蒸馏水中加入0.03至5重量%的明胶、0.03至5重量%的壳聚糖和0.01至1重量%的酸溶液,并在50至70°C下搅拌所得混合物10至60分钟的步骤;和

将温度降至3至7°C,然后向其中加入24至50重量%的由以下化学式1表示的聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇 (PEG-PPG-PEG) 嵌段共聚物,并将所得混合物搅拌1至10小时:

[化学式1]



其中,在化学式1中,x和z各自独立地为75至110的整数,y为20至70的整数,并且PEG-PPG-PEG嵌段共聚物具有6000至20000Da的分子量。

抗粘连聚合物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗粘连聚合物组合物,更具体地,涉及一种具有优异的粘附性能、抗菌性及止血性,以便在有效地显示抗粘连功能的同时持续地附着到伤口部位的抗粘连聚合物,而且可做注射制剂,以便适合于微创手术、腹腔镜手术等,并且可以携带生长因子。

背景技术

[0002] 粘连是指在由炎症、创伤、摩擦、手术等引起的切口等引起的伤口愈合过程中,血液流出并凝固,主要粘连在周围器官或组织上,进而细胞渗透并被组织化,以产生过量的纤维组织,或者必须彼此分离的周围器官或组织彼此粘连。此外,手术部位周围的纤维蛋白水平因手术部位发生的炎症反应而增加,在这种情况下,当纤维蛋白正常溶解时,不发生粘连,但当纤维蛋白的溶解因某种原因被抑制时,相应地发生粘连。

[0003] 这种粘连现象会导致严重的问题,特别是在手术后。粘连现象通常在所有类型的手术后发生,因此,手术部位周围的器官或组织在术后恢复期间可能会相互粘连,造成严重的临床后遗症。一般而言,剖腹术后粘连的发生率约为67%-93%,在某些情况下,粘连会自发退化,但在大多数情况下,即使在伤口愈合后,粘连仍会残留,从而导致各种后遗症。在腹腔镜手术的情况下,由粘连引起的后遗症包括肠功能障碍、肠梗阻、慢性疼痛等,特别是妇科手术后的粘连已知会导致不孕(Eur. J. Surg. 1997, 增补577, 32-39)。抗粘连剂可防止手术后组织之间发生粘连,以消除继发性疾病的可能性,因此是一种非常重要的医疗产品,直接有助于患者的安全。

[0004] 为了防止这种粘连,已经开发并使用了以下方法:1) 在手术期间尽量减少伤口的方法;2) 使用抗炎剂或用组织纤溶酶原激活剂激活组织以防止纤维生成的方法;以及3) 使用抗粘连屏障的方法。

[0005] 在这些方法中,抗粘连屏障的使用防止在组织伤口的愈合期间形成相邻组织之间的粘连。该物理抗粘连剂应防止在组织伤口愈合期间与相邻组织形成粘连,同时应在特定时间段后自然降解或通过吸收去除,并且用于抗粘连剂的材料或其降解产物应对人体无害。

[0006] 作为目前商业化的抗粘连剂,聚乙二醇-丙二醇(PEG-PPG)、聚乙二醇(PEO)、聚乳酸(PLA)、透明质酸、羧甲基纤维素(CMC)、纤维蛋白原、氯化钙溶液、葡聚糖、二十糊精化合物、特氟隆™,已使用氧化再生纤维素、聚甘油酯、泊洛沙姆(poloxamer)等。

[0007] 然而,在这种抗粘连剂中,纤维素和葡聚糖是天然聚合物,但不是构成生物体的成分,因此已知当插入生物体时会引起异物反应。此外,已知由于在生物体中不存在用于该材料的降解酶,因此该材料不会发生降解,进而需进行氧化或水解该材料的操作。同时,已经使用了使用透明质酸作为主要成分的抗粘连溶液,但其抗粘连功能受到限制,因为透明质酸在体内半衰期仅为3天,因此容易降解。在合成聚合物中,聚乳酸(PLA)具有缺点,因为其降解产物是酸性的,所以它可以引起炎症反应和异物反应。

[0008] 此外,用作抗粘连剂的材料包括PEG-PPG-PEG嵌段共聚物。合成聚合物PEG-PPG-

PEG嵌段共聚物是由BASF生产的聚合物,并且被称为温度敏感材料,其在低温下以溶液状态存在,但在温度升高时被胶凝(美国专利No. 4188373; 4478822; 和4474751)。PEG-PPG-PEG嵌段共聚物根据PEG和PPG的比例分为各种类型,称为Poloxamer 407的PEG-PPG-PEG嵌段共聚物具有4000g/mol的聚氧丙烯分子量和70%的聚氧乙烯(PEG)含量。此外,称为Poloxamer 188的PEG-PPG-PEG嵌段共聚物具有1800g/mol的聚氧丙烯分子量和80%的聚氧乙烯(PEG)含量。PEG部分和PPG部分之间的比例、其分子量和酸度以及添加剂影响凝胶化和物理性质。

[0009] 此外,目前市售的抗粘连制剂在制剂上分为溶液型、薄膜型和凝胶型。

[0010] 首先,溶液型抗粘连制剂的缺点在于,它们可以在表现出抗粘连功能之前流入其他部位,或者可以过早地降解,因此在许多情况下不能充分表现出抗粘着功能。

[0011] 其次,膜型抗粘连制剂包括Seprafilm(透明质酸CMC)、Medishield(CMC-PEO)、INTERCED等产品TM(氧化再生纤维素)和SurgiWrap(PLA),但据报道,这些产品的问题在于,当这些产品应用于内脏时,它们不容易粘连于内脏表面,并且即使它们粘连于内脏,也不会由于器官的运动而连续地定位在伤口部位,并且它们被组织本身识别为外来物质而彼此聚集,因此对器官的抗粘连作用不足。然而,尽管存在这些缺点,这些制剂的形式能够可靠地提供作为抗粘连原理之一的抗粘连物理屏障,因此迄今为止还没有能够替代这些制剂的可靠产品。这样的膜剂型产品已经以有限的方式主要用于妇科或脊柱手术,并且其在作为当前手术趋势的微创手术、腹腔镜手术等中的应用受到极大限制。因此,为了确保抗粘连功能,需要一种抗粘连剂,该抗粘连剂具有优异的粘附性,从而能够容易地和连续地粘连到由手术引起的伤口部位,并且具有适合于在微创手术、腹腔镜手术等中使用的可注射制剂,这是当前的手术趋势。

[0012] 最后,为了克服薄膜制剂和溶液型制剂的缺点,凝胶型抗粘连制剂已被开发为可注射制剂。目前,有一种使用Dextran70的产品叫做HyskonTM,使用PEG-PPG-PEG共聚物的产品,称为FlowgelTM,使用称为ADCON的明胶的产品、使用称为INTERGEL的透明质酸的产品、称为GUARDIX溶胶的使用透明质酸羧甲基纤维素(CMC)的产品等。由于伤口愈合所需的时间根据伤口的程度而变化,但通常为约7天,为了期望抗粘连效果,抗粘连制剂应在约7天内帮助伤口部位的正常再生,并应在约七天内防止与伤口相邻的组织形成纤维组织,之后它们应自然降解、吸收和去除。然而,凝胶型抗粘连制剂在伤口愈合之前溶解并排出,并在伤口组织中停留不足的时间,因此不表现出足够的抗粘连效果,并且非生物衍生材料如纤维素(CMC)和葡聚糖存在体内异物反应等问题。

[0013] 韩国专利第1082935号公开了一种制备用于防止组织粘连的多孔缓释膜的方法,其中公开了将聚乳酸溶解在甲醇、乙醇和丙酮等有机溶剂中,从该溶液制备多孔膜,在薄膜表面和内部形成的微孔上涂布抗生素和消炎剂。然而,polylactide是聚乳酸一种称为聚乳酸(PLA)的合成聚合物,缺点在于当在生物体中降解时会产生酸性环境,这在生物体中可能是有害的,因为其降解产物本质上是酸性的,并且生物相容性变差。此外,由其制备的膜的问题在于,当在制备过程中这些有机溶剂未被完全去除时,在诸如甲醇、乙醇和丙酮的有毒有机溶剂中使用聚乳酸可能在体内引起毒性。

[0014] 此外,韩国专利第1070358号公开了一种医用非织造抗粘连膜,该膜由凝胶化的纤维素基短纤维制成。该专利的缺点在于,使用了天然纤维素或再生纤维素材料,虽然是天然聚合物,但不是生物材料,所以该材料在插入生物体时可能引起异物反应。此外,存在一个

缺点,因为降解纤维素基材料的酶在体内不存在,所以纤维素基材料在体内没有完全降解,并且不会以降解产物的形式排出体外。

[0015] 同时,美国专利第6294202号公开了一种水不溶性凝胶、膜、泡沫或纤维形式的抗粘连组合物,其通过将阴离子多糖如透明质酸(HA)和羧甲基纤维素(CMC)与聚乙交酯的疏水性聚合物结合而制备。然而,羧甲基纤维素不是生物衍生材料,因此可能在体内引起异物反应或炎症反应。同时,聚乙醇酸(PGA)可释放乙醇酸作为其降解产物,以将周围的酸度降低至刺激周围组织的酸性pH,并引起炎症反应。此外,将组合物制备成膜时,在干燥状态下,由于材料没有柔性且发硬,并且膜在与湿气接触时卷起,并且当组合物以薄膜、泡沫或纤维的形式制得时,在体内难以固定等问题,不利于操作。

[0016] 此外,美国专利No.6280745公开了一种用于药物递送的组合物,其用于防止粘连。该组合物包括一种或多种组成聚合物,如聚氧乙烯嵌段共聚物、一种改性聚合物,如纤维素醚、羧甲基纤维素钠和聚丙烯酸钠,以及一种共表面活性剂,如脂肪酸皂基油酸钠、月桂酸钠、己酸钠和己酸钠,并进一步包括选定的这些聚合物。从包括抗生素、消炎剂等在内的各种药物中分离出来。在组合物的组分中,羧甲基纤维素钠(CMC-Na)不是生物衍生材料,是通过加工从植物中获得的纤维素制备的,并且已知能够在体内引起异物反应,其他改性聚合物如聚丙烯酸酯不是生物衍生材料,因此具有低生物相容性,并且还可能存在可能引起异物反应的问题。

[0017] 韩国专利第1330652号公开了一种抗粘连组合物,其通过将明胶和壳聚糖添加到PEG-PPG-PEG嵌段共聚物中而具有优异的抗粘连功能。然而,这种抗粘连组合物在配方稳定性方面存在问题,其中壳聚糖随着储存时间的流逝而沉淀,导致发生粘连的风险。

[0018] [现有技术文件]

[0019] [专利文献]

[0020] 1. 韩国专利第1082935号

[0021] 2. 韩国专利第1070358号

[0022] 3. 美国专利第6294202号

[0023] 4. 美国专利第6280745号

[0024] 5. 韩国专利第1330652号

发明内容

[0025] 技术问题

[0026] 本发明的目的是提供一种抗粘连聚合物组合物,具有优异的粘附性能,以便持续粘附到手术中生成的伤口部位上,同时还有效地表现出抗粘连功能,具有抗菌和止血性能,并且具有优异的制剂稳定性。

[0027] 本发明的另一个目的是提供一种抗粘连聚合物组合物,其适用于微创手术、腹腔镜手术等,这些是当前的外科手术趋势。

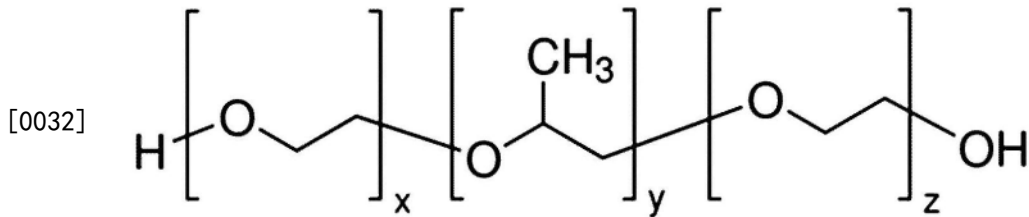
[0028] 本发明的另一个目的是提供一种抗粘连聚合物组合物,其通过尽可能抑制体内炎症反应或异物反应而具有优异的生物相容性。

[0029] 本发明提供一种抗粘连聚合物组合物,其包括:24-50重量%的由以下化学式1表示的聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇(PEG-PPG-PEG)嵌段共聚物;0.03至5重量%的明胶;

0.03至5重量%的壳聚糖;和

[0030] 0.01至1重量%的酸溶液。

[0031] [化学式1]



[0033] 在化学式1中,x和z各自独立地为75至110的整数,y为20至70的整数,并且PEG-PPG-PEG嵌段共聚物具有6000至20000Da的分子量。

[0034] 此外,本发明提供了一种制备抗粘连聚合物组合物的方法,该方法包括以下步骤:向蒸馏水中加入0.03至5重量%的明胶、0.03至5重量%的壳聚糖和0.01至1重量%的酸溶液,并在50至70℃下搅拌所得混合物10至60分钟的步骤;和

[0035] 将温度降至3至7℃,然后向其中加入24至50重量%的由化学式1表示的聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇(PEG-PPG-PEG)嵌段共聚物,并将所得混合物搅拌1至10小时的步骤。

[0036] 发明效果

[0037] 根据本发明的抗粘连聚合物组合物可以溶液状态注射,并应用于由外科手术、腹腔镜和内窥镜手术引起的伤口部位,并通过体温凝胶化,以显示抑制伤口部位粘连的功能。此外,本发明的组合物可以包括酸溶液以进一步提高组合物的制剂稳定性。

附图说明

[0038] 图1示出了根据酸添加测量壳聚糖稳定性的结果。

[0039] 图2示出了评价本发明的抗粘连聚合物组合物的抗粘连效果的结果。

具体实施方式

[0040] 本发明涉及一种抗粘连聚合物组合物,其包括:24-50重量%的由化学式1表示的聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇(PEG-PPG-PEG)嵌段共聚物;0.03至5重量%的明胶;0.03至5重量%的壳聚糖;和

[0041] 0.01至1重量%的酸溶液。

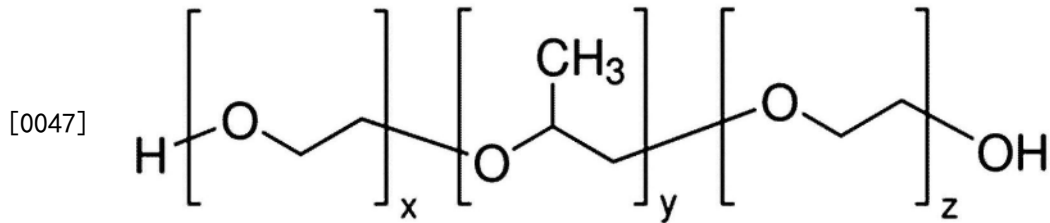
[0042] 以下,将具体描述本发明的技术方案。

[0043] 根据本发明的抗粘连聚合物组合物可以溶液状态注射,并应用于由外科、腹腔镜和内窥镜手术引起的伤口部位,并通过体温凝胶化,以显示抑制伤口部位粘连的功能。

[0044] 在本发明中,聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇(PEG-PPG-PEG)嵌段共聚物是一种温度敏感材料,其在低温下以溶液状态存在,但在温度升高时发生凝胶化。在本发明中,PEG-PPG-PEG嵌段共聚物可用于制备对人体无害、利用其温度敏感特性易于使用且具有增强的抗粘连效果的抗粘连聚合物组合物。

[0045] 在本发明中,PEG-PPG-PEG嵌段共聚物可由以下化学式1表示。

[0046] [化学式1]



[0048] 在示例性实施方案中,化学式1中的x和z各自独立地为75至110的整数,y为20至70的整数。此外,PEG-PPG-PEG嵌段共聚物中,聚乙二醇(PEG)的含量可以为65至85重量%、68至82重量%或70至80重量%。PEG-PPG-PEG嵌段共聚物可根据PEG和PPG部分的比例或分子量影响凝胶化和物理性质。特别是,PEG的含量是决定制剂亲水性的重要因素,当含量太低时,存在难以混合制剂的风险。因此,期望在上述范围内调整x、y和z。

[0049] 此外,PEG-PPG-PEG嵌段共聚物的分子量可为6000至20000Da,或8000至10000Da。由于PEG-PPG-PEG嵌段共聚物的凝胶化温度和混溶性受分子量的影响,因此在组合物制备过程中,分子量越高,凝胶化温度越高,混溶性越低。因此,在本发明中,可通过将PEG-PPG-PEG嵌段共聚物的分子量调节至6000至20000Da来优化抗粘连聚合物组合物的剂型。

[0050] 在一个示例性实施方案中,PEG-PPG-PEG嵌段共聚物可以是两种或更多种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物的混合物,具体而言,可以是两种PEG-PPS-PEG嵌段共聚物的混合物。

[0051] 当使用两种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物时,在一种PEG-PPS-PEG嵌段共聚物中,x和z各自独立地为90至110的整数,y可以为40至70的整数。此外,在另一种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物中,x和z各自独立地为75至90的整数,y可以为20至40的整数。

[0052] 在一个示例性实施方案中,作为PEG-PPG-PEG嵌段共聚物,可以使用德国BASF生产的聚合物,特别是可以使用市售商品名“Pluronic”或“Poloxamer”等。“Pluronic”或“Poloxamer”的PEG-PPG-PEG嵌段共聚物根据PEG和PPG的比例分为各种类型,在本发明中,可以混合并使用两种或多种上述产品。

[0053] 在本发明的示例性实施方案中,Poloxamer 407和Poloxamer 188用作PEG-PPG-PEG嵌段共聚物。Poloxamer 407具有4000Da的聚氧丙烯分子量(polyoxypropylene molecular mass)和70%的PEG含量。此外,Poloxamer188具有1800Da的聚氧丙烯分子量和80%的PEG含量。在本发明中,可以通过混合上述两种组分来制备具有优异抗粘连效果的抗粘连聚合物组合物。

[0054] 在一个示例性实施方案中,PEG-PPG-PEG嵌段共聚物的含量没有特别限制,可以是相对于组合物总重量的24至50重量%。当使用两种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物时,一种PEG-PPS-PEG嵌段共聚物的含量和另一种PEG-PPG-PEG共聚物的含量可以各自为12至25重量%。当PEG-PPG-PEG嵌段共聚物的含量过低时,即使温度升高也难以形成凝胶,而当含量过高时,嵌段共聚物即使在低温下也会凝胶化,因此需要适当控制含量。即,在上述含量范围内,嵌段共聚物可表现出优选的凝胶化性质。

[0055] 在本发明中,明胶和壳聚糖是生物衍生聚合物,并通过 $O^{2-} \cdots H^+$ 和 $N^{3-} \cdots H^+$ 离子之间的氢键和/或 $NH^{3+} \cdots OH^-$ 官能团之间的离子键在PEG-PPG-PEG嵌段共聚物之间形成键。这种生物衍生聚合物提高了聚合物组合物的粘附性能,以将组合物固定到伤口部位,并防止组合物移动到其他部位,从而增强了防止伤口部位粘连的效果。

[0056] 在本发明中,明胶具有吸水后溶胀的性质。此外,已知肠表面通常带有负电荷,相

反,明胶(其是粘附于肠表面的聚合物)为阳离子基团而带有正电荷,因此可以在肠表面和明胶之间产生静电键(electrostatic bonds)以保持粘附,从而导致对肠表面的优异粘附,即,生物粘附性。此外,由于明胶增加伤口部位的渗透压并促进血小板活化(《组织工程》(TISSUE ENGINEERING),第11卷,编号7/8,2005),因此本发明的含有明胶的聚合物组合物具有促进血液凝固的止血性能。

[0057] 在示例性实施方案中,明胶可以具有200至300布鲁姆的分子量。

[0058] 同时,壳聚糖是一种属于水凝胶型肠粘附聚合物中阳离子基团的聚合物,通常带正电荷,因此壳聚糖可以与肠表面形成静电键,根据肠表面粘附的电子理论,壳聚糖可以粘附在肠表面,同时保留在肠表面上。因此,壳聚糖可以协助明胶粘附到肠表面,以进一步改善粘附性。此外,壳聚糖通过-NH³官能团赋予额外的抗菌作用(J.Ocul.Pharmacol.Ther.16(2000)261270)(J.Appl.Polm.Sci.79(2001)13241335),因此可使本发明的聚合物组合物表现出优异的抗菌特性。

[0059] 在示例性实施方案中,壳聚糖的脱乙酰度可以为70至90%。

[0060] 在一个示例性实施方案中,对于明胶的含量没有特别限制,可以为0.03至5重量%。

[0061] 此外,在示例性实施方案中,对于壳聚糖的含量没有特别限制,可以为0.03至5重量%。当明胶和/或壳聚糖的含量低时,很难充分预期添加这些组分后的效果。此外,当明胶和/或壳聚糖的含量高时,其含量过高的情况下,明胶和/或壳聚糖可能在聚合物组合物中保持不溶解而残留其中,并且当组合物储存长时间(约3个月)时,壳聚糖和明胶可能在组合物中彼此分离,从长期稳定性方面考虑,是不优选的。也就是说,在上述明胶和壳聚糖的含量范围内,抗粘连聚合物组合物可在体温下表现出优选的凝胶化性质,并可赋予生物相容性。

[0062] 此外,本发明的抗粘连聚合物组合物包括酸溶液。酸溶液可增加壳聚糖的溶解度并改善抗粘连聚合物组合物的制剂稳定性。

[0063] 在示例性实施例中,对于酸的类型没有特别限制,并且可以是选自盐酸、乙酸、抗坏血酸、硝酸、硫酸、氢氟酸、磷酸、柠檬酸、乳酸和甲酸的一种或多种。

[0064] 在示例性实施方案中,作为酸溶液,可以使用浓度为99.9%或100%的高纯度酸。虽然可以稀释上述酸并使用它们,但在本发明的实施例中使用了高纯度酸。

[0065] 此外,在示例性实施方案中,对于酸溶液的含量没有特别限制,并且可以是相对于抗粘连聚合物组合物的总重量的0.01至1重量%。在上述含量范围内,壳聚糖的溶解度极好,当含量超过1重量%时,组合物的pH值较低,因此当将组合物应用于身体时存在可能发生副作用的风险。

[0066] 除了上述组分之外,根据本发明的抗粘连聚合物组合物还可以包括生长因子。

[0067] 在一个示例性实施方案中,生长因子的类型没有特别限制,并且可以使用选自表皮生长因子(EGFs, β -尿抑胃素)、肝素结合EGF样生长因子(HB-EGF)、转化生长因子- α (TGF- α)和成纤维细胞生长因子(FGF)中的一种或多种,它们可以促进伤口部位的组织再生。

[0068] 在示例性实施方案中,生长因子的含量没有特别限制,但从生物稳定性的提高和减少副作用的观点来看,基于在先研究的动物实验结果,优选是1 μ g/ml至1mg/ml。

[0069] 此外,除了上述组分之外,根据本发明的抗粘连聚合物组合物还可以包括用于抑

制聚合物组合物的相分离的稳定剂。稳定剂可以是选自甘油、甘油酯和乙二醇的一种或多种。

[0070] 在示例性实施例中,稳定剂的用量可以为1至20重量%。

[0071] 根据本发明的抗粘连聚合物组合物,可以具有3.5或更高的pH。pH可以是4.0以上或4.1以上,其上限可以是6.0以下。血液的pH值为7.4,体内pH值为7.3至7.5,呈微碱性。因此,在与强酸性产品接触时,存在由于体内pH值而产生副作用的风险。在本发明中,pH为3.5或更高的抗粘连聚合物组合物可用于在体内使用时具有优异的抗粘连性能而不影响器官。

[0072] 此外,根据本发明的抗粘连聚合物组合物在25℃下的粘度可为1500至5000cPs,在27℃下可为15000至50000cPs。

[0073] 上述粘度是指使用布氏粘度计测量的结果。在上述粘度范围内,抗粘连聚合物组合物容易附着于器官,例如肠,并且可能容易分解。

[0074] 特别是,当组合物在37℃下的粘度为15000cPs或更低时,存在发生流动性并降低粘附效果的风险。此外,当组合物包含粘度在上述范围内的生长因子时,生长因子可容易释放。当粘度过低时,粘附于肠的能力下降,而当粘度过高时,组合物可能导致粘连,因此优选将粘度调节在上述范围内。

[0075] 此外,本发明涉及制备上述抗粘连聚合物组合物的方法。

[0076] 上述抗粘连聚合物组合物的制备方法,包括以下步骤:可通过(S1)向蒸馏水中加入0.03至5重量%的明胶、0.03至5重量%的壳聚糖和0.01至1重量%的酸溶液,并在50至70℃下搅拌所得混合物10至60分钟的步骤;和

[0077] (S2)将温度降至3至7℃,然后向其中加入24至50重量%的由化学式1表示的聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇(PEG-PPG-PEG)嵌段共聚物,并将所得混合物搅拌1至10小时的步骤。

[0078] 步骤(S1)是将明胶和壳聚糖加入蒸馏水中并搅拌的步骤。

[0079] 在一个示例性实施方案中,作为明胶和壳聚糖,可以使用如上所述的明胶和壳聚糖,相对于在制备抗粘连聚合物组合物期间使用的组分的总重量(100重量%),其含量可以各自为0.03至5重量%。

[0080] 在示例性实施例中,该步骤可在50至70℃下进行10至60分钟。

[0081] 在示例性实施例中,该步骤可以通过在热水浴中以100至300rpm搅拌来进行。

[0082] 步骤(S2)是将温度降至3至7℃,然后向其中加入由化学式1表示的PEG-PPG-PEG嵌段共聚物并搅拌的步骤。通过这些步骤,可以制备根据本发明的抗粘连聚合物组合物。

[0083] 在示例性实施例中,可以进一步包括在执行步骤(S2)之前添加稳定剂。作为稳定剂,可以使用上述类型的稳定剂,并且在本发明中可以使用甘油。

[0084] 在示例性实施例中,可在步骤中将温度缓慢降低至3至7℃。

[0085] 在一个示例性实施方案中,上述PEG-PPG-PEG嵌段共聚物可用作步骤中的PEG-PPG-PEG嵌段共聚物,相对于在制备抗粘连聚合物组合物期间使用的组分的总重量(100重量%),其含量可为24至50重量%。特别地,可以使用两种PEG-PPG-PEG嵌段共聚物,在这种情况下,一种PEG-PPS-PEG嵌段共聚物的含量和另一种PEG-PPG-PEG共聚物的含量可以各自为12至25重量%。

[0086] 在示例性实施方案中,该步骤可以在搅拌下进行1至10小时。

[0087] 在一个示例性实施方案中,根据本发明的抗粘连聚合物组合物可以通过在制备过程中进一步添加生长因子的步骤来组成,或者在涂布到伤口部位之前加入生长因子。在这种情况下,可在通过原位注射器注射生长因子并在施用到伤口部位之前混合所得混合物之后使用。根据本发明的抗粘连聚合物组合物通过体温形成膜,以防止在伤口部位发生粘连,并且可以凝胶化以释放生长因子。

[0088] 此外,本发明涉及上述抗粘连聚合物组合物的应用方法。

[0089] 根据本发明的抗粘连聚合物组合物可以通过以下步骤适用:第一,在手术期间或之后将聚合物组合物以溶液状态注射到伤口部位的步骤;第二,通过聚合物组合物中包含的生物衍生聚合物将聚合物组合物固定到伤口部位;以及第三,在该步骤中,由体温而温度升高时,溶液状态的聚合物组合物被胶凝化。

[0090] 本发明的抗粘连聚合物组合物,通过适当组成以化学键结合的PEG-PPG-PEG嵌段共聚物的温度敏感性,本发明的抗粘连聚合物组合物在室温下以溶液状态存在,并且当应用于身体时,该组合物在37°C的温度下凝胶化,并作为防止伤口组织部位粘连的屏障起作用。由于该组合物在室温下以溶液的形式存在,因此该组合物可以注射到伤口部位,并且在施用之后胶凝,该组合物可以在伤口部位局部地集中,从而提高抗粘连的屏障效果。

[0091] 在抗粘连聚合物组合物凝胶化后,该组合物可通过体内降解酶和代谢随时间降解并排出。

[0092] 以下,将通过实施例详细描述本发明。然而,以下示例仅用于示例本发明,并且本发明的范围不限于以下示例。

[0093] 提供本实施例是为了使本发明的公开完整,并允许本发明所属领域的技术人员完全理解本发明的范围,并且本发明仅由权利要求的范围限定。

[0094] 实施方式

[0095] 实施例

[0096] 比较例1

[0097] 将0.05重量%明胶和0.3重量%壳聚糖添加到无菌蒸馏水中,并将所得混合物在55至60°C的热水浴中以150rpm搅拌30分钟。

[0098] 此后,向其中加入10重量%的甘油,并在相同条件下搅拌混合物,同时将温度缓慢降至4至6°C。当温度降低后,向其中加入17重量%的Poloxamer 188和15重量%的Poloxamer 407,并将所得混合物以100rpm搅拌3小时以制备抗粘连聚合物组合物。

[0099] 实施例1

[0100] 将0.05重量%的明胶、0.3重量%的壳聚糖和0.01重量%的100%乙酸添加到无菌蒸馏水中,并将所得混合物在55至60°C的热水浴中以150rpm搅拌30分钟。

[0101] 向其中加入10重量%的甘油,并在相同条件下搅拌混合物,同时将温度缓慢降至4至6°C。当温度降低后,向其中加入17重量%的Poloxamer188和15重量%的Poloxamer 407,并将所得混合物以100rpm搅拌3小时以制备抗粘连聚合物组合物。

[0102] 实施例2

[0103] 除了使用0.1重量%的乙酸代替0.01重量%的乙酸,以与实施例1相同的方式制备抗粘连聚合物组合物。

[0104] 实施例3

[0105] 除了使用0.5重量%的乙酸代替0.01重量%的乙酸,以与实施例1相同的方式制备抗粘连聚合物组合物。

[0106] 实施例4

[0107] 除了使用1重量%的乙酸代替0.01重量%的乙酸,以与实施例1相同的方式制备抗粘连聚合物组合物。

[0108] 比较例2

[0109] 除了使用3重量%的乙酸代替0.01重量%的乙酸之外,以与实施例1相同的方式制备抗粘连聚合物组合物。

[0110] 实施例5

[0111] 除了使用0.01重量%的100%盐酸代替0.01重量%乙酸之外,以与实施例1相同的方式制备抗粘连聚合物组合物。

[0112] 实施例6

[0113] 除了使用0.01重量%的100%磷酸代替0.01重量%乙酸之外,以与实施例1相同的方式制备抗粘连聚合物组合物。

[0114] 实施例7

[0115] 除了使用0.01重量%的100%柠檬酸代替0.01重量%乙酸之外,以与实施例1相同的方式制备抗粘连聚合物组合物。

[0116] 实施例8

[0117] 除了使用0.01重量%的100%乳酸代替0.01重量%乙酸之外,以与实施例1相同的方式制备抗粘连聚合物组合物。

[0118] 实验例1.根据酸添加的壳聚糖稳定性的效果

[0119] 通过观察壳聚糖是否通过将实施例和比较例中制备的抗粘连聚合物组合物在4℃、25℃和40℃下储存1天、7天、28天和60天而沉淀的方法来评估根据酸添加的壳聚糖稳定性。

[0120] 上述评价结果示于下表1和图1中。

[0121] [表1]

例	是否有析出		
	4°C	25°C	40°C
比较例 1	有 (7 日)	有(28 日)	有 (28 日)
实施例 1	无	无	无
实施例 2	无	无	无
实施例 3	无	无	无
实施例 4	无	无	无
比较例 2	无	无	无
实施例 5	无	无	无
实施例 6	无	无	无
实施例 7	无	无	无
实施例 8	无	无	无

[0124] 如表1和图1所示,可以确认,即使使用水溶性壳聚糖,当壳聚糖在与其他物质混合的同时溶解时,壳聚糖不稳定而发生析出。当壳聚糖析出时,析出现象出现在最短7天和最长28天内(比较例1)。

[0125] 从上述结果可以确认,通过向根据本发明的抗粘连聚合物组合物中添加酸,壳聚糖的溶解度增加,制剂稳定。

[0126] 实验例2. 酸类型对粘度的影响

[0127] 确认所添加的不同酸对于作为产品的特性的粘度的影响。

[0128] 具体地,使用Brookfield粘度计测量实施例和比较例中制备的抗粘连聚合物组合物的粘度随温度的变化。

[0129] 测得的粘度如下表2所示。

[0130] [表2]

	粘度 (cPs)	
	25°C	37°C
比较例 1	1916	27097
实施例 1	2366	27660
实施例 2	2020	18992
实施例 3	2195	16770
实施例 4	2897	25647
比较例 2	2241	18252
实施例 5	4785	45697
实施例 6	3061	35284
实施例 7	2879	23967
实施例 8	3294	26579

[0132] 如表2所示,可以看出,酸含量对粘度的影响不显著,并且抗粘连聚合物组合物在室温下具有流动性,并在体温下形成高粘性凝胶。因此,可以预期抗粘连聚合物组合物可以附着在体内。

[0133] 实验例3. 根据酸含量测量pH

[0134] 当将酸添加到抗粘连聚合物组合物中时,测量实施例和比较例中制备的每种抗粘连聚合物的pH,以确认对材料的pH的影响,并设定适合在体内使用的pH范围。

[0135] 测量结果如下表所示。

[0136] [表3]

	pH
比较例1	4.54
实施例1	4.49
实施例2	4.21
实施例3	4.05
实施例4	3.72
比较例2	3.36

实施例5	3.92
实施例6	3.66
实施例7	4.02
实施例8	4.10

[0138] 血液的pH值为7.4,体内pH值为7.3至7.5,呈弱碱性。因此,与强酸性产品接触时,可能会因体内pH值而产生副作用。

[0139] 可以确认,本实施例的抗粘连聚合物组合物的pH值为3.5或更高,并且适合用于体内。由于包括3重量%的酸溶液的比较例2的pH值小于3.5,因此当将比较例2应用于身体时存在可能发生副作用的风险。

[0140] 实验例4. 应力测量

[0141] 确认添加不同的酸对抗粘连聚合物组合物的附着性能的影响。

[0142] 具体地,测量实施例和比较例中制备的抗粘连聚合物组合物的应力,并比较本发明实施例1和韩国专利No.1330652的组合物(实施例1)之间的应力。

[0143] 在将包含1mL每种组合物的样品施加到载玻片上并放置在37°C的培养箱中约10分钟以使样品凝胶化后,将施加有样品的载玻片固定在通用试验机中,粘附聚合物组合物和适配器的表面,然后测量聚合物组合物和适配器粘附和分离时的最大应力。

[0144] 测量结果显示在下表4中。

[0145] [表4]

样品	最大应力 (Mpa)
韩国专利No.1330652的组合物	0.03
实施例1	0.03

[0147] 如表4所示,可以确认,在韩国专利no.1330652的组合物和本发明实施例1的抗粘连聚合物组合物之间,最大应力没有差异。由此,可以确认酸的添加不会影响抗粘连聚合物组合物的粘附能力。

[0148] 实验例5. 抗粘连试验

[0149] 人工损伤大鼠盲肠的表面和腹膜以诱导强制粘连,用根据比较例1和实施例1制备的本发明的抗粘连聚合物组合物处理伤口部位,然后在一周后观察大鼠盲肠与腹膜的抗粘连效果。

[0150] 通过0至5的评分来评估粘附程度(表示粘附程度的分数;0=不发生粘连的情况,1=发生局部粘连的情况;2=存在许多局部粘连的情况;3=发生表面粘连的情形;4=表面粘连较深的情形;5=形成有表面粘连,且形成血管的情形),结果示于图2中。

[0151] 如图2所示,可以确认在生理盐水组中发生了粘连,并且比较例1显示出比实施例1更高的粘连比例。由此,可以确认,通过添加酸,制剂的稳定性得以维持,并且影响抗粘连效果。

[0152] 产业利用可能性

[0153] 根据本发明的抗粘连聚合物组合物可以以溶液状态注射,并应用于由外科手术、腹腔镜和内窥镜手术引起的伤口部位,并通过体温凝胶化,以显示抑制伤口部位粘连的功能。此外,本发明的组合物可以包括酸溶液以进一步提高组合物的制剂稳定性。

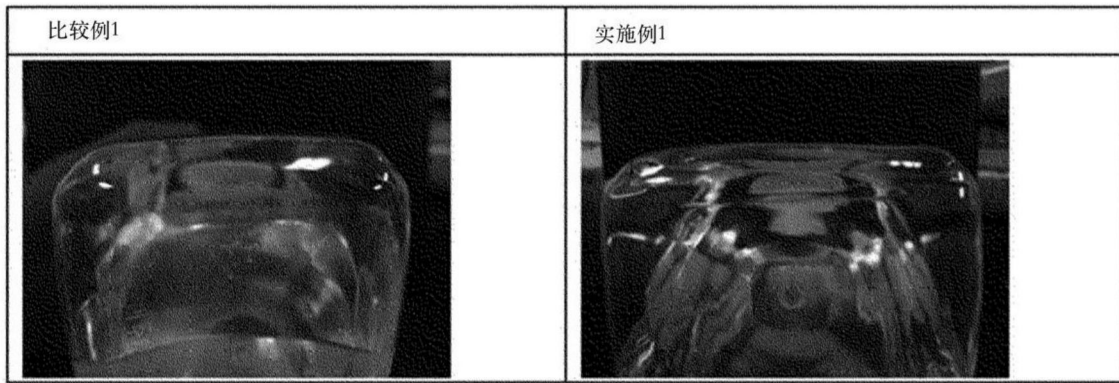


图1

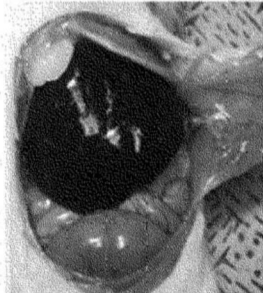


	比较例1	实施例1	生理盐水
粘连照片			
粘连等级	1.2	0.6	2.5

图2