



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I841843 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：110118242

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 03 日

(51)Int. Cl. : A61L31/12 (2006.01)

A61L31/14 (2006.01)

A61L31/16 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/03 美國

62/331,286

(71)申請人：瑞士商 B V W 控股公司 (瑞士) BVW HOLDING AG (CH)

瑞士

(72)發明人：彌巴克 麥可 MILBOCKER, MICHAEL (US)；布魯契 魯卡斯 BLUECHER, LUKAS (DE)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 201038292A

WO 2012/006720A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：3 共 97 頁

(54)名稱

多相凝膠

(57)摘要

本發明揭示與固體生物功能部分聚合或圍繞固體生物功能部分、可降解的或永久性的、經設計可植入哺乳動物體內、意欲阻斷或減輕組織黏附的形成且意欲幫助功能癒合之水凝膠。本發明之水凝膠係以包含下列多相結構元素為特徵：a)至少一個凝膠相，b)至少一個固相，c)連接凝膠相與固相之隨意的聚合鏈，d)提供在凝膠與固體之間的互穿幾何之隨意的形狀設計，e)增強組織-水凝膠界面之隨意的形狀設計，及 f)提供生物功能性態樣之隨意的形狀設計。選擇各種相之疏水性以降低組織黏附並增強組織癒合。包含凝膠相之聚合物的型態通常具有高分子量且具有助長纏結之型態。有用的聚合物結構包括分枝鏈、梳狀或刷狀和樹狀形態。

Disclosed are hydrogels polymerized with or around a solid biofunctional moiety, biodegradable or permanent, designed to be implantable in a mammalian body, intended to block or mitigate the formation of tissue adhesions, and intended to aid in functional healing. The hydrogels of the present invention are characterized by comprising multiphasic structural elements: a) at least one gel phase, b) at least one solid phase, c) optional polymeric chains connecting gel and solid phases, d) optional shape designs that provide for an interpenetrating geometry between gels and solids, e) optional shape designs that enhance a tissue-hydrogel interface, and f) optional shape designs that provide a biofunctional aspect. The hydrophobicity of the various phases is chosen to reduce tissue adhesion and enhance tissue healing. The morphology of the polymers comprising the gel phase is typically of high molecular weight and has morphology that encourages entanglement. Useful polymeric structures include branching chains, comb or brush, and dendritic morphologies.

指定代表圖：

121:夾在鍵聯基團之間



圖 1

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

多相凝膠

【英文發明名稱】

MULTIPHASE GEL

【中文】

本發明揭示與固體生物功能部分聚合或圍繞固體生物功能部分、可降解的或永久性的、經設計可植入哺乳動物體內、意欲阻斷或減輕組織黏附的形成且意欲幫助功能癒合之水凝膠。本發明之水凝膠係以包含下列多相結構元素為特徵：a)至少一個凝膠相，b)至少一個固相，c)連接凝膠相與固相之隨意的聚合鏈，d)提供在凝膠與固體之間的互穿幾何之隨意的形狀設計，e)增強組織-水凝膠界面之隨意的形狀設計，及f)提供生物功能性態樣之隨意的形狀設計。選擇各種相之疏水性以降低組織黏附並增強組織癒合。包含凝膠相之聚合物的型態通常具有高分子量且具有助長纏結之型態。有用的聚合物結構包括分枝鏈、梳狀或刷狀和樹狀形態。

【 英文 】

Disclosed are hydrogels polymerized with or around a solid biofunctional moiety, biodegradable or permanent, designed to be implantable in a mammalian body, intended to block or mitigate the formation of tissue adhesions, and intended to aid in functional healing. The hydrogels of the present invention are characterized by comprising multiphasic structural elements: a) at least one gel phase, b) at least one solid phase, c) optional polymeric chains connecting gel and solid phases, d) optional shape designs that provide for an interpenetrating geometry between gels and solids, e) optional shape designs that enhance a tissue-hydrogel interface, and f) optional shape designs that provide a biofunctional aspect. The hydrophobicity of the various phases is chosen to reduce tissue adhesion and enhance tissue healing. The morphology of the polymers comprising the gel phase is typically of high molecular weight and has morphology that encourages entanglement. Useful polymeric structures include branching chains, comb or brush, and dendritic morphologies.

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】

100：凝膠聚合物系統

102：聚合物主鏈

103：凝膠聚合物

104：鏈聯基團

106：側鏈

108：生物功能性末端基團

110：疏水性基團片段

112：親水性基團片段

113：固相聚合物

114：橋

115：側羥基

116：主鏈的末端

118：側鏈的末端

120：側鏈

121：夾在鏈聯基團之間

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

多相凝膠

【英文發明名稱】

MULTIPHASE GEL

相關申請案之交叉參考

[0001] 本申請案主張在2016年5月3日提出申請之美國臨時申請案第62/331,286號之權益，特此併入其完整內容以供參考。

【技術領域】

[0002] 本發明概括關於可吸收或可生物降解的多相水凝膠之生物醫療及醫藥應用，其中一或多個相不隨意地於原位吸收。本發明更特別關於包含凝膠相及非凝膠相二者的多相水凝膠系統，其中該等相可經金屬離子或共價鍵以機械方式、疏水性方式偶合。

【先前技術】

[0003] 在結締組織中，術語“基質(ground substance)”為細胞外基質之非細胞組份。細胞被組織中充當細胞載體的細胞外基質包圍。基質傳統上不包括膠原，但是包括所有其他的蛋白質組份，包括蛋白多糖、基質蛋白及水。基

質為非晶形、似凝膠且主要包含葡萄糖胺聚糖(最顯著為玻尿酸)、蛋白多糖及糖蛋白。組織黏附的形成最好可以變性過程說明且更尤其為蛋白質變性過程。

[0004] 變性為其中蛋白質或核酸係由於施予一些外部應力或化合物(諸如酸或鹼、濃縮無機鹽、無機溶劑、暴露於空氣或溫度變化)而失去其以天然狀態存在的三級結構及二級結構之過程。

[0005] 當進行手術程序時，以外部應力施予組織，其可為氧化、改變離子平衡、產生壞死的副產物或另外增加組織熵。若活細胞中的蛋白質變性，這導致細胞活性破壞且可能導致細胞死亡(其發生在所有的手術程序中)。變性之蛋白質可展現從失去溶解度至群聚之寬廣範圍的特徵。該兩種效應傾向產生支架，在支架上形成在活組織之間的橋。

[0006] 變性發生在不同層級的蛋白質結構上。在四級結構變性中，蛋白質次單元(subunit)解離及/或蛋白質次單元之空間排列破壞。這可導致細胞死亡，其促進反應氧物種向上調節以及提供微生物增生的環境。三級結構變性涉及破壞在胺基酸側鏈之間(諸如在半胱胺酸基團之間的二硫橋)的共價交互作用、在極性胺基酸側鏈之間的非共價偶極-偶極交互作用及在非極性胺基酸側鏈之間的凡得瓦(Van der Waals)(誘發之偶極)交互作用。在二級結構變性中，蛋白質失去所有規律的重複圖案，諸如 α -螺旋和 β -褶板，且呈現隨機線圈構型。這促成與慢性發炎及厚莢膜

形成相關聯之較高的熵狀態。

[0007] 一級結構變性(諸如以共價肽鍵保持在一起的胺基酸序列)不直接受變性破壞。但是與全面蛋白質變性相關聯的高熵環境與一級結構破壞及病變(諸如癌症)相關聯。

[0008] 大部分的生物受質(substrate)在變性時失去彼等生物功能。例如，酵素失去彼等活性，因為受質不可再結合至意欲之活性位置及因為涉及穩定受質的轉變狀態之胺基酸殘基不再能夠因此定位。變性過程及相關聯的活性失去可使用諸如雙偏極化干涉儀之技術測量。

[0009] 不幸地，在目前以手術使用的幾乎所有的抗黏附材料(凝膠或薄片)為離散劑。該等裝置破壞巨分子結構及使巨分子變性，諸如蛋白質及核酸(例如DNA和RNA)。離散性溶質係藉由干擾以非共價作用力(諸如氫鍵、凡得瓦力及疏水效應)媒介之分子內交互作用而增加系統的熵。疏水效應主要建立組織層之間的邊界。當破壞在活組織中建立的該等作用力之平衡時，則“癒合”刺激物導致不利於臨床成功的巨觀細胞結構。

[0010] 就該等理由而理，重要的是抗黏附障壁以彼等目前的構造是可吸收的，不降解成離散性的副產物。巨分子結構及功能係取決於該等作用力(例如蛋白質折疊)的效應，因此，增加以生物系統中的植入體沉澱之離散性溶質必然使巨分子變性、降低酵素活性及誘發細胞上的應力。三級蛋白質折疊特別取決於整個蛋白質序列的胺基酸

之疏水性作用力。離散性溶質降低疏水區之淨疏水效應，因為與蛋白質相鄰的水分子失序。這使疏水區溶解於溶液中，因而使蛋白質變性。這亦直接適用於脂質雙層中的疏水區；若到達離散性溶質的臨界濃度(在雙層的疏水區中)，則危及薄膜完整性且使細胞(組織層)溶解。

[0011] 降解成酸的許多植入體形成離散性鹽，其為水溶性且經由各種機制發揮離散性效應。鑑於離散性化合物(諸如羥基化合物，例如聚乙二醇)干擾非共價分子內作用力，鹽可藉由遮蔽電荷及阻礙鹽橋穩定而具有離散性質。氫鍵結在非極性介質中更強，所以增加溶劑的化學極性之鹽亦可使氫鍵結不穩定。氫鍵結的失去使組織層的定界符(delimiter)解離(disassociate)，促進慣穿層的橋形成。就表面間動力學而言，由於沒有足夠的水分子使源自於手術組織破壞之離子有效地溶合(solvate)而促進黏附形成。這可導致鹽與氫鍵結種類之間的離子偶極交互作用，其比正常的氫鍵更有利，因此促進組織層之間架橋，更勝促進組織層邊界。

[0012] 因此，重要的是可吸收性抗黏附假體不促成離散效應。由於手術干預所給予的許多變性係由於組織層破壞、細胞死亡及擾亂在活組織中建立之離子性與疏水性平衡。因此，障壁材料應為化學中性且重建以手術干預所擾亂的組織之結構態樣。因為此干預意欲為暫時的，所以接著障壁材料本身的去除不能是離散性。大部分的可吸收材料在此失效。在其中植入體意欲消失而使內源性細菌的

位置選殖最小化且植入體提供機械功能的例子中，此離散效應可在風險/效益分析中為可接受的。但是在材料係以重建正常的組織結構為目的而特別植入時，不可能忽視此等離散效應。

[0013] 額外的背景資訊包括下列者：

[0014] 美國專利案號 6,312,725 揭示適合用於當希望快速黏附組織且形成凝膠時的各種組織相關應用之組成物。

[0015] 美國專利案號 6,399,700 揭示包含疏水性聚合物主鏈及親水性非細胞結合側鏈之梳狀共聚物，其可以引導細胞反應的細胞傳訊配體封端。

[0016] 美國專利案號 6,413,539 揭示在接觸水性環境時能夠選擇性片段締合成順應的水凝膠之形成水凝膠、自行溶合、可吸收的聚酯共聚物。

[0017] 美國專利案號 6,465,513 揭示有用於治療發炎疾病之化合物。

[0018] 美國專利案號 6,486,140 揭示選自肝素、肝素硫酸鹽及葡聚糖硫酸鹽的其固定之幾丁聚糖及多糖用於製造能夠防止或實質地降低損傷組織與創傷癒合有關的相鄰或周圍組織的非所欲黏附之劑的用途。

[0019] 美國專利案號 6,486,285 揭示藉由含羧基多糖之酯與源自天然胺基酸之具有至少兩個 α 胺基的化合物反應而製備的水膨脹性聚合物凝膠及其發泡物件。

[0020] 美國專利案號 6,514,522 揭示多糖聚合物，例

如揭示幾丁聚糖阿拉伯半乳聚糖及多糖胺聚合物。可使用聚合物防止創傷黏附，提供用於組織移植之支架及細胞培養之載體。

[0021] 美國專利案號 6,642,363 揭示含有多糖鏈(特別為藻酸酯或經修飾之藻酸酯鏈)之材料。可包括成為聚合物主鏈(其亦可為多糖)的側鏈或輔助鏈之多糖鏈。再者，多糖鏈可在側鏈、輔助鏈/或主鏈之間交聯。

[0022] 美國專利案號 6,903,199 揭示玻尿酸之非水溶性交聯醯胺衍生物及彼等之製造方法，其中玻尿酸之醯胺衍生物係以具有二或多個胺基團之聚合物或寡聚物與玻尿酸或其玻尿酸鹽通過醯胺化反應交聯為特徵。

[0023] 美國專利案號 6,923,961 揭示包括羧甲基纖維素之羧基多糖類及彼等之衍生物，可提供該等製成在手術及藥理治療期間用於各種抗黏附、抗凝血、藥物遞輸及/或止血應用之海綿、凝膠、薄膜、微粒及其他形式。

[0024] 美國專利案號 7,026,284 揭示用作為基因複合物、細胞黏附抑制劑或免疫耐受原之多酚。形成劑之多酚係選自由表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechingallate)、單寧酸或原聯大茴香胺(proantodiansidine)所組成之兒茶素群組，蛋白質複合物之蛋白質係選自由包含胜肽組合之胺基酸的多胜肽鏈之動物蛋白、植物蛋白、核蛋白、肝糖蛋白、脂蛋白及金屬蛋白所組成之蛋白質，基因複合物包含由多酚兒茶素複合之基因，以便引入基因至動物或人體細胞，包含細胞黏附抑

制劑之細胞係選自由包括幹細胞、皮膚細胞、黏膜細胞、肝細胞、胰島細胞、神經細胞、軟骨細胞、內皮細胞或表皮細胞之動物細胞所組成之細胞。

[0025] 美國專利案號 7,265,098 揭示用於遞輸可經生物黏附、可經生物吸收、抗黏附組成物之方法。抗黏附組成物可由含羧基之多糖、聚醚、聚酸、聚環氧烷、多價陽離子及/或聚陽離子的巨分子間複合物所製成。

[0026] 美國專利案號 7,316,845 揭示用於包膜生物及非生物表面之組成物，其使細胞-細胞接觸及組織黏附最小化或予以防止，且揭示彼等之製備及用途。實施態樣包括具有高分子量 PLL(大於 1000，更佳為大 100,000)之聚乙二醇/聚賴胺酸嵌段或梳型共聚物；其中 PLL 為連接 PEG 的一個末端之樹狀聚合物的 PEG/PLL 共聚物；及包括聚陽離子與聚陰離子材料之交替層的多層組成物。

[0027] 美國專利案號 7,569,643 揭示以 $A_n(BCB)A_n$ 聚酯/聚醚多嵌段為基礎之新穎聚合物組成物。

[0028] 美國專利案號 7,879,356 揭示以 AB 聚酯聚醚或相關的二嵌段及三嵌段為基礎之新穎的生物可吸收性聚合物組成物。

[0029] 美國專利案號 7,883,694 揭示包括含有多個親核性基團的第一合成聚合物與含有多個親電子性基團的第二合成聚合物共價鍵結之交聯聚合物組成物。第一合成聚合物較佳為經修飾含有多個親核性基團的合成多肽或聚乙二醇，諸如一級胺(NH_2)或硫醇(SH)基團。第二合成聚

合物可為親水性或疏水性合成聚合物，其可含有或經衍化而含有二或多個親電子性基團，諸如琥珀醯亞胺基。

[0030] 美國專利案號 7,994,116 揭示用於防止或降低瘢痕組織及/或黏附形成之方法，其中物質的治療有效量抑制促發炎細胞激素。

[0031] 美國專利案號 8,003,782 揭示含有複合式碳水化合物與或不與天然或合成精油之醫藥組成物可有效地作為局部、經口或黏膜醫藥組成物起作用。

[0032] 美國專利案號 8,048,444 揭示引入患者手術位置之植入體以防止手術後黏附。

[0033] 美國公開案號 20090208589 揭示模擬活體內發現的天然多糖類性質之新型生物聚合物。該發明之多糖類可用作為黏滯補充劑 (viscosupplement)、黏彈劑 (viscoelastic)、組織間隔填充劑及/或抗黏附劑。

[0034] 美國公開案號 20100160960 揭示水凝膠組織黏附劑，其係藉由氧化之多糖與水分散性多臂胺在多元醇添加劑的存下反應而形成，該黏附劑延遲水凝膠降解。

[0035] 美國公開案號 20110166089 揭示提供用於防止組織黏附之溶液及防止組織黏附之方法，其可應用於一般的手術且其中使手術期間涵蓋的條件穩定且方便。該發明為用於防止組織黏附之溶液，其中活性成分為繭蜜糖。

[0036] 美國公開案號 20110237542 揭示用於防止組織黏附之組成物，其包含生物可相容性玻尿酸及聚合物化合物。該發明更特別為含有未經化學交聯劑修飾之玻尿酸的

組成物。

[0037] 美國公開案號20110243883揭示提供可於活體內用作為潤滑劑或吸震劑之支鏈聚合物。例如，該發明之聚合物可用作為黏滯補充劑、黏彈劑、組織間隔填充劑及/或抗黏附劑。

【發明內容】

[0038] 鑑於上文引述之專利及本技術狀態的固有限制，本發明的目的係提供隨意地包含至少一個固相及隨意地包含生物活性態樣之凝膠劑。生物活性態樣可為幾何的、化學的或機械的。

[0039] 本發明之又另一目的係提供隨意地以生物活性劑終止之凝膠聚合物。

[0040] 本發明另外的目的係提供能夠在生物活性劑/藥物之植入體表面上控制釋出或表現之凝膠聚合物，以調節細胞事件，諸如創傷癒合和組織再生。

[0041] 本發明另外的目的係提供能夠在生物活性劑/藥物的植入體表面上控制釋出或表現之凝膠聚合物，用於疾病的治療性治療。

[0042] 本發明另外的目的係提供能夠擠壓在活組織上或注射至活組織中而與或不與抗發炎劑或抑制纖維組織產生之劑提供保護性障壁之凝膠聚合物，用於治療病況，諸如手術後黏附。

[0043] 本發明另外的目的係提供能夠擠壓在活組織

上或注射至活組織中而與或

[0044] 不與創傷癒合劑或促進脈管新生之劑提供保護性障壁之凝膠聚合物，用於治療病況，諸如修復軟組織缺損。

[0045] 本發明另外的目的係提供能夠擠壓在活組織上或注射至活組織中以提供第一保護性障壁態樣及第二組織支架態樣之凝膠聚合物，其中各態樣包含單獨的相。

[0046] 本發明另外的目的係提供用於遞輸具有抗發炎或創傷癒合性質的植物萃取物之凝膠聚合物，例如衍生自乳香屬之萃取物。

[0047] 本發明另外的目的係提供包含不同的相之凝膠聚合物，設計每一相具有特定的吸收速率以達成特定的功能態樣。

[0048] 本發明另外的目的係提供包含不同的相之凝膠聚合物，其中凝膠相為達成局部化且防止凝膠在植入意欲位置之後遷移的組織黏附劑。本發明另外的目的係提供包含不同的相之凝膠聚合物，其中凝膠相為滑潤的且使涉及組織解剖之手術操作期間所產生之組織相鄰層之間相關聯的刺激最小化。

[0049] 本發明另外的目的係提供包含不同的相之凝膠聚合物，其中不同的相暫時地連結，使得當離子連結劑於活體內溶合時，使連結強度減弱。

[0050] 本發明另外的目的係提供包含不同的相之凝膠聚合物，其中固相結合凝膠相，使得凝膠相不會無限的

自由擴散或膨脹。

[0051] 本發明另外的目的係提供包含不同的相之凝膠聚合物，其中固相及凝膠相具有形狀記憶且在凝膠系統製造及形成期間所達成的形狀為低能量狀態的凝膠系統。

[0052] 本發明另外的目的係提供包含不同的相之凝膠聚合物，其中相之組合

[0053] 本發明概括地提出治療組織缺損且調節細胞對細胞的交互作用及組織對組織的交互作用之方法，其係投予併入非凝膠相之聚合物凝膠材料，該相可隨意地含有生物活性分子以加速組織表面修復。

[0054] 本發明另外提供可吸收或可生物降解的多相水凝膠之生物醫療及醫藥應用，其中一或多相不隨意地於原位吸收。本發明更特別地關於包含凝膠及非凝膠相之水凝膠的多相系統，其中該等相可藉由金屬離子或共價鍵而以機械方式、疏水性方式偶合。本發明另外提供於人體中使用多相凝膠之方法以提供：a)防止手術後黏附之保護性障壁，b)組織支架之載體，c)以化學隔離組織層之密封劑，d)改善或降低組織發炎之滑潤態樣，e)降低癒合過程的熵之有序態樣，及f)用於遞輸生物活性劑之受控組成物，以調節細胞傳訊(諸如創傷癒合和組織再生)或疾病的治療性治療(諸如癌症和感染)。

[0055] 本發明關於含有多糖鏈或聚酯鏈(特別為玻尿酸或半乳甘露聚糖鏈)之材料，但是包括經修飾之纖維素、藻酸酯、聚乳酸、聚胺甲酸酯及乙烯或丙烯部分。

[0056] 可包括多糖(特別為玻尿酸或半乳甘露聚糖鏈)作為連結相(且特別為凝膠相及固相)之側鏈或輔助鏈。

[0057] 凝膠相主鏈通常為含有乙烯及/或丙烯結構之醚。例如，主鏈可包含泊洛沙姆(poloxamer)。在其他的實施態樣中，主鏈亦可為多糖，諸如與半乳甘露聚糖締合之玻尿酸。

[0058] 玻尿酸為雙糖聚合物，其本身包含經由交替的 β 1,4及 β 1,3-糖苷鍵連結之D-葡萄糖醛酸及D-N-乙醯基葡萄糖胺。半乳甘露聚糖類為由甘露糖主鏈與半乳糖側基團所組成之多糖類(更特別為(14)連結之 β -D-甘露糖(mannopyranose)主鏈，具有自6個位置連結 α -D-半乳糖之支鏈點)。本發明涵蓋包含玻尿酸及半乳甘露聚糖的該等次單元之任何組合。

[0059] 再者，多糖鏈可在側鏈、輔助鏈及/或主鏈之間交聯。該等材料係藉由與用於細胞黏附傳訊或其他的細胞通訊之生物活性分子的共價鍵結而有利地修飾。

[0060] 本發明亦關於經衍生之羧基多糖類(CPS)。本發明特別關於經衍生之羧基多糖類及製造用於藥物遞輸和抗黏附製劑之併入聚環氧乙烷(PEO)或聚環氧丙烷(PPO)的凝膠之用途。本發明更特別關於包含生物功能化CPS、PEO及PPO之複合物的抗黏附及癒合組成物。

[0061] 一個實施態樣係針對多相凝膠，其中凝膠相包含泊洛沙姆聚合物主鏈，其連結多糖基團，特別為玻尿酸或半乳甘露聚糖。多糖基團係以側鏈或與泊洛沙姆交替

存在於鏈構型中。鏈可聚合成環，因此去除任何末端基團。凝膠聚合物提供可連接有機部分的經合成修飾之多糖類，其展現可控制的機械及電荷分布性質。

[0062] 再者，本發明係針對製備包括有機部分的此等聚合物之方法及此等聚合物之用途，例如作為細胞移植基質、用於細胞移植的預成形之水凝膠、用於免疫隔離之細胞移植的不可降解性基質、藥物遞輸之媒劑、創傷敷料及抗黏附假體。

[0063] 另一實施態樣係針對多糖類，特別為玻尿酸，其係藉由與有機生物活性部分交聯而修飾。玻尿酸可藉由與用於細胞黏附、細胞相斥或其他的細胞交互作用之生物活性分子的共價鍵結而進一步修飾。玻尿酸與泊洛沙姆的交聯可特別提供具有受控之機械性質及形狀記憶性質的多糖/聚醚材料，該等性質大大地擴大彼等之用途範圍。

[0064] 在許多應用中(諸如組織工程)，基質的大小及形狀具有重要性。以生物活性分子修飾交聯之多糖類可提供另外的三維環境。接著最後添加具有與癒合過程協調之特殊幾何形狀的固相本質上提供四維環境。例如，凝膠傾向呈現容納其之容器的形狀，但是聚合成凝膠基質以形成似鏈甲(chainmail)構型之固態環體(torus)系統可內部約束凝膠以防止凝膠在尺寸上變薄、叢聚或分配。

[0065] 另一實施態樣係針對經修飾之多糖類，諸如含有具有上述側鏈玻尿酸或交聯之玻尿酸的泊洛沙姆主鏈

之聚合物，其係藉由與用於緩解細胞黏附或其他的細胞交互作用之生物活性分子的共價鍵結而修飾，其特別有利於基因表現所欲圖案的維持、活力及定向表現。例如，末端基團刺激一氧化氮生產及促進血管生成。另一選擇地，末端基團包含具有癒合或抗老化性質之植物萃取物組分。

[0066] 生物功能性分子可特別地隨意為那些自各種萃取物及乳香屬植物之純化而獲得的分子。萃取物更特別地具有一或多個側羥基之多環結構。該等生物功能性分子係使用羥基共價鍵結，以接合聚合物主鏈與生物功能性分子。生物功能性分子較佳為手性。手性可由於奇數個的環結構或不對稱的終止鏈所致。生物功能性分子可包括天然生成結構之合成類似物。

[0067] 本發明之組成物較佳地有利於醫療程序(諸如手術)後用於例如降低或防止黏附形成及用作為潤滑劑和密封劑。另外，根據本發明之組成物可用作為控制生物活性劑於活體內釋出(藥物遞輸應用)之材料、創傷和燒傷敷料及生產可降解性和不可降解性物件等等於體內的包膜及暫時性障壁。

[0068] 本發明包括多相結構；每一相可針對不同的細胞反應或目的。凝膠態樣可特別提供於體內再吸收的抗黏附功能性。其次，固相可提供組織支架態樣，其有助於有序的組織修復及復活，使得激發代謝功能性超越纖維化且隔開修復位置。

[0069] 最後，本發明併入固相，其提供以均勻的凝

膠相達不到的潤滑態樣。固相充當為滾珠軸承的機械類似物且凝膠相充當為潤滑劑。在組合時，新鮮切除之組織表面同時密封及水合，而且固相防止組織以接觸及維度滾動態樣架橋，該固相適用於分離以及促進差速運動，其常見於解剖的組織層之間。

[0070] 本發明之化學結構及方法關於包含親水性嵌段、疏水性嵌段及生物功能性部分之凝膠，更特別為水凝膠。本發明之水凝膠意欲植入哺乳動物體內且可吸收或另一選擇地可相對持久。該等水凝膠係以具有至少兩種不同的相為特徵，該等為液體、固體、氣體或明顯的凝膠。

[0071] 水凝膠為具有高的水吸收及/或締合傾向之聚合物材料，其通過可於活體內可逆或可降解性物理交聯或聚合物纏結而維持機械完整性。疏水性嵌段可為可吸收的聚酯鏈嵌段、聚氧丙烯嵌段、胺甲酸酯片段及植物萃取物分子。特別關注環內酯，例如乙交酯、l-乳交酯、dl-乳交酯、 ϵ -己內酯和對-二氧環己酮(dioxanone)。關於植物萃取物，特別關注多環結構，例如衍生自乳香屬之乳香酸。實例包括乳香酸、泰魯酸(tirucallic acid)、側柏烯、茨烯及類似者，或彼等之合成類似物。

[0072] 親水性嵌段可為聚氧乙烯嵌段、多糖或彼等之衍生物。可改變親水性嵌段的長度及其重量分率以調節凝膠之原位體積平衡、其模量、其水含量、生物活性藥物通過其之擴散率、其對周圍組織之黏附性及生物可吸收性。

[0073] 自該等組分建構之聚合物通常為具有多個側末端基團之長鏈，常稱為梳型或刷型共聚物，其引出受控之細胞反應。刷型聚合物的實例為玻尿酸和半乳甘露聚糖。聚合物主鏈或鏈部分可取決意欲的應用而為生物可降解或生物不可降解。生物可降解性主鏈對大部分的組織工程、藥物遞輸及創傷癒合裝置應用較佳，而生物不可降解性主鏈希望用於永久性植入應用。一部分的側鏈可以配體官能化之細胞傳訊多環結構封端，以控制細胞黏附及組織癒合程度。細胞傳訊可通過一部分的聚合物降解而於相的聚合物表面上引出或釋出至周圍組織。

[0074] 在較佳的實施態樣中，整體梳狀共聚物應該具有足夠高的分子量，通過鏈纏結賦予水合狀態之聚合物良好的機械性質。亦即，其分子量應該大於纏結分子量，如一般熟習本技術領域者所定義。

[0075] 梳狀共聚物之整體分子量因此應大於約30,000道耳吞，更佳為大於100,000道耳吞，且又更佳為大於1百萬道耳吞。側鏈較佳為親水性及可降解的，且聚合物主鏈含有多重親水性、可降解性嵌段。沿著聚合物主鏈之親水性側鏈的密度係取決於側鏈長度及最終聚合物的水溶解度特徵而定。親水性側鏈的總重量百分比係介於總共聚物組成物的10與50%之間，較佳為約30重量百分比。親水性側鏈較佳地地與水締合且形成水合層，其排斥蛋白質且因此抵抗細胞黏附。

[0076] 梳狀聚合物之側鏈可以

[0077] 化學配體修飾之細胞傳訊分子封端以引出受控之細胞反應。能夠與羥基鍵結之配體(二異氰酸酯)可共價連接生物功能性分子之羥基且依次連接聚合物側鏈之羥基。

[0078] 生物功能化側鏈的限定部分可藉由在配體與聚合物偶合期間使用適當的化學計量控制、藉由保護在那些未以生物功能性分子封端之側鏈上的末端基團或藉由該等方法的組合而獲得。配體通常先連接生物功能性分子，其接著能使生物功能性分子連結聚合物側鏈，不留下可促進蛋白質連接及隨後黏附的暴露配體。

[0079] 凝膠系統的相數量通常為包含凝膠部分及固體部分的兩個相。然而，相的數量不受限制且可包括不同的降解速率之相。雖然本發明之凝膠態樣具有特徵化黏度，但是該黏度可隨溫度及pH改變。本發明之凝膠系統通常呈非牛頓性且通常更為搖變減黏性。另一選擇地，凝膠可組構成抗搖變減黏性，如在澱粉懸浮液中。

[0080] 在固體粒子懸浮、聚合或囊封在凝膠相內的例子中，微粒部分通常更持久且結構化。在結構態樣中，環體具有特別的實用性，因為彼等具有高對稱性且可充當為凝膠系統的支點。亦重要的是環體可充當連結凝膠域，同時提供平移與旋轉自由度二者的鏈甲。環體在凝膠表面聚合成固體時特別有用。

[0081] 另一選擇地，固體態樣可為球體，其中凝膠不通過固體相互貫穿且所有的偶合(若有的話)係經表面媒

介。在此構型中，球體充當應力解除物，容許在凝膠中的旋轉自由度，其中可在表面之間發展出不同的應力。

[0082] 另外，固體表面可為多面體，其中由於在相鄰的組織層之間的作用力而以特定的壓縮密度或薄化使固體粒子鎖在一起，提供抵抗凝膠相進一步薄化或移動的階梯函數。

[0083] 在細化的態樣中，上述基本的幾何考量之任一者可藉由使固相表面紋理化而進一步增強。例如，幾微米尺寸化固體可以奈米級結構紋理化。此等表面奈米級結構可呈突起形狀。突起的實例為錐體、鉤子、凸塊或波浪。另一選擇地，表面特徵可成凹陷形狀。凹陷的實例包括每種幾何形狀的凹處，特別為圓柱形凹陷、圓錐形凹陷及類似者。明確地考量混雜的突起與凹陷。可特別建立參考平面，其中以相對小的總表面積之平坦表面分開的交替之凹陷與突起。

[0084] 關於環體及相關結構，本發明之結構可具有任何種類。可考量許多在邊緣接觸的環體之細長條，以及封閉形式(諸如環線)與甚至三維形式(諸如二十面體)及類似者。涵蓋任何柏拉圖立體(platonic solid)。

[0085] 固相可為複合物，亦即經包膜或包含層。包膜可促成固相與凝膠相之間的短期鍵結。表面可提供與以吸收耗損的凝膠相之初步交互作用。表面可達成機械態樣，其在吸收時轉變成組織反應性態樣。單絲環體可特別降解成多絲環體，其中一旦外包膜被吸收時，鬆散的環體

多絲結構促成組織締合。包膜本身可包含吸收或分散在凝膠組份內更小的固相結構。該等更小的尺寸結構可攜有化學活性部分。固相主要可負責黏附劑態樣，且此態樣可隨時間修飾。粒子可特別先為黏附劑及後來為抗黏附劑。

[0086] 粒子可呈使得彼等向高能量表面(例如在凝膠系統與組織表面之間)遷移的結構。可能有利的是固相及凝膠相本質上係由相同的化學組分組構，且僅差別在於交聯密度及與水締合的程度。

[0087] 因此，諸如吸收時間、黏度、疏水性等態樣可以層化方法且藉由選擇多相元素修飾。可設計本發明之總凝膠系統的吸收時間等於幾小時至幾個月。本發明之凝膠系統較佳地以非晶形狀態吸收，特別明確地避免結晶狀態。例如，較佳地使用如本技術已知的設計考量(諸如手性的考量)以避免斷裂降解途徑。在任何可能時候，應避免形成硬的微粒物質，除了想要形成以外。例如，較佳的是凝膠系統之降解產物不形成許多球狀高纖維化中心。而且尤其應特別避免形成其中使植入物質與正常的降解過程螯隔且持續很長時間的該等中心。此等中心係與後期階段的內源性感染相關聯。

[0088] 在一個實施態樣中，本發明提供聚氧乙烯、聚氧丙烯或該等以鏈形式與共價連接多糖類之側鏈的多個羥基之組合的主鏈。不必使多糖類展現藻酸酯之膠凝行為，因為主鏈可另外選擇形成水凝膠。在此例子中，多糖類的主要功能可為控制降解速率、提供組織黏附功能性及

修飾生物功能性末端基團之疏水性。

[0089] 另一實施態樣係提供與經聚合、隨意地經修飾之玻尿酸及半乳甘露聚糖之側鏈(較佳為多個側鏈)鍵結之聚合物主鏈區段。經修飾之多糖類較佳地維持慣用的玻尿酸硫酸鹽之溫和的膠凝行為。在聚合物主鏈區段與側鏈之間的鍵聯可由二官能性或多官能性連結化合物(例如二異氰酸酯)，或由併入與多糖單元反應之聚合物主鏈區段內的基團，或由與聚合物主鏈區段上的基團反應的多糖單元或其衍生物上的基團提供。聚合物可有利地另外包含與側鏈鍵結，特別地通過在玻尿酸及半乳甘露聚糖上的羥基鍵結之生物活性分子。

[0090] 在特別佳的實施態樣中，側鏈為玻尿酸，生物活性分子展現細胞抗黏附性質且聚合物提供水凝膠於活體內局部化之黏膜黏附性，不形成組織黏附。

[0091] 在又更佳的實施態樣中，側鏈為玻尿酸，生物活性分子具有兩種類型，一些分子展現細胞抗黏附性質及其他分子展現血管生成性質，且聚合物提供水凝膠於活體內局部化之黏膜黏附性以修復創傷位置及保護癒合創傷位置免於組織黏附。

[0092] 當使用連結基團或配體時，此等連結基團可選自任何二價部分，其與聚合物之最終用途可相容且提供在聚合物主鏈區段與多糖側鏈及額外的任何生物功能性末端基團之間的共價鍵結。另外，連結基團可連結其他的相部分，特別為可吸收的聚胺甲酸酯固相。

[0093] 當使用多糖時，慣例使多糖通過羧酸基團鏈結。在此例子中，可經選擇連結基團而顯著地影響聚合物的生物降解性，該影響係取決於連結鏈中的基團之可水解程度而定。例如，常使用胺基酸連結基團，其係由於降解間隔的可控制性。例如，胺基酸連結基團(諸如甘胺酸)提供酯鍵聯，其可輕易水解且因此加速聚合物在水性環境中降解，反之，胺基醇提供醚鍵聯，其明顯較低的可降解性。胺基醛亦為有用的連結基團。在胺基酸上的取代基亦影響鍵聯的降解速率。

[0094] 連結基團亦可取決於所欲性質而改變鏈長度。提供例如在主鏈與側鏈之間10至20個碳原子的鍵聯為典型的，雖然有可能以更長的鍵聯鏈。另外，連結基團可分枝以提供多個側鏈簇聚。該等結構通常稱為結構中的樹狀，因為彼等可提供多個分枝點。

[0095] 可以聚合物主鏈區段、鍵聯、側鏈及生物功能性末端基團提供於許多親水性及疏水性構型中，彼等主要決定所得水凝膠的穩定性。聚合物主鏈本身可包含交替的疏水性及親水性嵌段。因為生物功能性末端基團通常為疏水性，所以通常係藉由令彼等連接親水性側鏈而有用於修飾彼等的疏水性。

【圖式簡單說明】

[0096] 圖1描述本發明之凝膠聚合物系統100。

[0097] 圖2描述分叉排序(bifurcating sequence)200。

[0098] 圖3描述樹狀302與梳狀304聚合物之混合物300。

【實施方式】

詳細說明

[0099] 均勻的黏附障壁凝膠應該不准許在植入時開始組織生長，否則可能消除彼等關於建立單獨的組織層之功效。因此，當均勻的凝膠部分吸收時，可能需要組織支架，特別為具有明顯比凝膠障壁更長持續期間的支架，使得當凝膠被吸收或幾乎被吸收時，第二支架態樣越來越佔優勢。

[0100] 例如，凝膠在初期過程可快速吸收且相應地具有離散性，其係由於釋出破壞局部平衡的副產物。然而，在此早期階段，當組織遠離正常的平衡狀態時，障壁層可能比離散性考量更重要。然而，當手術干預態樣解決時，希望抗黏附障壁不促成慢性發炎及任何態樣的熵增加。此外，有利的是凝膠態樣轉變成組織支架態樣，其中呈現或重建成組織表面的有序性，其中可穩定或促進正常的障壁層。

[0101] 此考量自然地需要兩階段修復，其中首先暫時地呈現障壁態樣且及接著以有序及化學中性態樣置換。應理解吾等以化學中性不意指第二有序態樣為絕對的永久性，而是其降解副產物為充份的化學中性或足夠長的降解期間，使得重建正常的組織結構而不於層間架橋。

[0102] 本發明有用的化合物通常被分類成複合式碳水化合物化合物。就本發明的目的而言，複合式碳水化合物化合物經定義為包含超過兩個糖部分之任何聚合物，該糖部分包括諸如多糖類及寡糖類的化合物類別。多糖類包括黏多糖類及甘露聚糖類，而寡糖類包含支鏈多糖類，諸如唾液酸化糖類，包括奶糖類。

[0103] 黏多糖類為葡萄糖胺聚糖類，其可自許多來源獲得(例如雞冠、氣管、臍帶、皮膚、關節液及特定的細菌，諸如鏈球菌)。大部分的葡萄糖胺聚糖(玻尿酸、軟骨素硫酸鹽A、B和C、肝素硫酸鹽、肝素、角質素硫酸鹽、皮膚素硫酸鹽等)包含重複的糖類，諸如N-乙醯基葡萄糖胺、葡萄糖醛酸及N-乙醯基半乳糖胺(已知該等為非硫酸化葡萄糖胺聚糖)。若此等葡萄糖胺聚糖含有硫基團，則已知該等為硫酸化葡萄糖胺聚糖。所有該等可與其他的多糖類或烷烴基團組合。

[0104] 本發明組合生物活性基團與生物可相容基團以致力於創傷癒合，該癒合係通過在創傷而未發炎干擾後可恢復各種組織的解剖及功能之積極生理反應。創傷可能為意外、手術干預的結果或疾病或遺傳狀況的影響。創傷癒合之最終理想的結果為組織型態的恢復。組織型態的恢復需要定向功能態樣以及降低高的熵反應，諸如瘢痕形成。

[0105] 創傷癒合過程的一個普遍部分為形成結締組織或瘢痕組織，其可在創傷癒合及再生期間支撐癒合組

組織。然而，在許多例子中，在創傷癒合期間新形成之結締組織(瘢痕組織)可消極地干擾意欲癒合之組織的正常功能。此等組織反應通常以高度失序為特徵，且在特徵上缺乏代謝組份，其中所形成之組織主要為無血管的。形成結締組織的創傷癒合亦可誘發黏附，其可誘發病理狀況。例如，瘢痕組織可誘發美容方面不希望的結果，諸如癭瘤形成。黏附及瘢痕形成的實例實際上可於創傷或手術後經歷創傷癒合之任何器官或組織中發現。在腹部手術後及在婦科手術後，以手術程序可能誘發黏附並不罕見，其可能同時使後續的手術更困難且誘發病理狀況，諸如腸塞絞痛。

[0106] 在脊椎手術中，常見具有稱為硬腦膜外纖維化之密集性瘢痕形成的情況。這在特定的例子中可誘發對重複手術顯著的困難度且可誘發相鄰的神經組織壓迫。在其他的器官中，過度的創傷癒合可誘發不必要的組織及結構固定，其可降低功能且可誘發病理狀況。

[0107] 用於控制創傷癒合(特別為降低細胞隨機的瘢痕組織及黏附)之方法通常可在創傷後或手術後創傷癒合的大部分例子中具有很大的價值。因此，僅藉由阻斷瘢痕及黏附形成或提供改善的包膜以降低對瘢痕及黏附形成的刺激是不夠的，且亦必須促進或針對手術矯治之缺損的修復，其包括代謝態樣，使得減少修復位置的重複吸收及修飾。

[0108] 以VLA4及其他的細胞表面受體媒介之細胞間黏附係與許多發炎反應相關聯。在受傷或其他發炎刺激的

位置上，激活之血管內皮細胞表現用於黏附白血球之分子。白血球黏附內皮細胞的機制部分涉及在白血球上的細胞表面受體辨識且結合在內皮細胞上相應的細胞表面分子。一旦結合時，白血球跨過血管壁遷移，進入受傷的位置且釋出化學媒介物以攻擊感染。緩解纖維化，同時促進內皮及白血球滲濾之聚合物可促進創傷癒合及抗微生物。驚訝地發現單一相抗黏附物質在許多態樣中可能不夠。與凝膠障壁之機械特徵不同的態樣可特別適用為結構推動力，激發在均勻的材料中未實現之修復途徑。

[0109] 在器官內系統中發生組織損傷，其引出導致白血球遷移或激活的黏附機制，這可能造成損傷。例如，在心肌缺血後對心臟組織的初步傷害受到進入受傷組織的白血球而惡化，引起更進一步的傷害。以黏附機制媒介之發炎狀況幾乎總是有害的，例如氣喘、阿茲海默氏症、動脈粥樣硬化症、AIDS癡呆症、糖尿病、發炎性腸病(包括潰瘍性結腸炎和克隆(Crohn)氏病)、多發性硬化症、類風濕性關節炎、組織移植、腫瘤轉移、腦膜炎、腦炎、中風和其他腦創傷、腎炎、視網膜炎、異位性皮膚炎、牛皮癬、心肌缺血及急性白血球媒介之肺受傷，諸如發生在成人呼吸窘迫徵候群中的肺受傷。因此，希望發展組合障壁態樣與結構性生物功能性態樣及隨意的化學生物功能性態樣之水凝膠，其亦影響細胞黏附且防止臨床上不利的組織黏附。

[0110] 與可植入的水凝膠組成物相關聯的一個困難

在於優化關於凝膠機械特徵之組成物，特別為可吸收性可能惡化投予位置上的組織發炎。對此效應可能的解釋為高還原性組成物能夠促進快速的白血球滲濾，其可能不利地影響組織反應。

[0111] 因此，本發明之水凝膠態樣為親水性且避免目前用於生物醫療應用之聚合物(其通常為疏水性)的不利事件。然而，具有結構態樣之相對更疏水性組份(諸如在凝膠基質內聚合之環體)可提供與功能及代謝組織的再造相關聯的組織再生反應。

[0112] 如本文所定義之疏水性係指排斥水且在 20°C 下展現與水大於 60° 度的靜態接觸角，且具有少於 $3 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 (\text{STP}) / (\text{cm}^2 \text{ s Pa})$ 之滲透性。疏水性可在細胞之間引起失控的交互作用且吸附在植入之材料表面上的蛋白質，其可導致慢性發炎反應，該反應可造成植入體失效且甚至促進致腫瘤性。因此，有利於令此等材料(甚至溫和的疏水性材料)囊封在提供初步螯隔(sequestration)之凝膠基質內，直到重建正常的細胞反應為止，且使原本的外來體反應最小化且可建立以低熵程度為特徵之正常的再生功能。

[0113] 另一方面，關於組織癒合應用，希望用於形成細胞的生物可降解支架之聚合物材料促進細胞黏附、遷移、生長及分化，同時提供適當的形態刺激；且不促進發炎反應。雖然常使用的合成支架材料(諸如聚乳交酯、聚乙交酯等及彼等之共聚物)具有適合的機械、加工及生物

降解性質，但是彼等之疏水本性及酸副產物造成蛋白質吸附及連接材料表面之蛋白質變性，其引出失控的發炎反應。

[0114] 本發明令組織定向材料與親水性部分偶合以降低在第一高反應相期間蛋白質黏附植入體，且可另外含有選擇性生物活性材料，其可向下調節發炎且促進組織遷移至組織缺損中以癒合缺損，而不促進對植入體的侵襲性細胞反應。對許多生物材料應用理想的抗黏附表面抵抗蛋白質吸附，同時提供具有特定的化學信號之分子，以引導在相鄰的組織缺損中之組織再生、存活、生長、遷移及分化。

[0115] 如本文所使用的術語“生物材料”係指在意欲與生物系統交互作用之醫療裝置中使用的材料。具有生物功能性的此等生物材料可具有化學本性或結構，其中形狀促進所欲細胞反應。例如，典型的生物材料係以聚環氧乙烷修飾，近年來已研究降低蛋白質吸附在生物材料表面上。該等表面修飾方案的目的係去除細胞與植入體材料之非特異性交互作用。聚醚可與疏水性生物材料組合以遮蔽疏水性生物材料免於外來體反應，且因此直接提供該材料至身體而不通過纖維膠囊。減少纖維膠囊至關重要，因為該等膠囊無血管且適用於螯隔植入體與身體正常的保護功能。與厚膠囊締合之植入體亦在植入後締合許多年。因此，本發明之指導具有關於可吸收性植入體以及永久性植入體的啟發性。

[0116] 關於植入體的生物功能之化學態樣，激活特異性化學信號可通過細胞表面受體的繫留配體轉達至表面上的細胞。該等信號係以局部化方式以受控之劑量呈現而沒有擴散損失。通過添加生物活性部分的繫留配體之模擬可藉由避免當可溶性配體以細胞內化時出現的向下調節而提供細胞更恆定的刺激。控制配體在表面上的整個空間分布亦為引導細胞行為的關鍵。因此，除了提供控制在該表面上的配體平均表面密度以外，亦非常希望通過多相架構或在選擇的表面上產生配體團簇而容許局部配體密度的空間控制之系統。在本發明中，該等配體可與化學生物功能部分或與結構生物功能相締合。

[0117] 另外，具有二聚合黏附受體之分子特別用作為配體且包括與約6個已知的 β 鏈之一配對的約10個已知的 α 鏈，已知其媒介在細胞與細胞外基質之間廣泛的交互作用且控制如遷移、生長及分化之多樣的細胞行為，提供生長因子作用的許可環境。因此，此等分子特別有用於加速癒合反應，尤其當部署多相系統時。

[0118] 癒合的重要態樣涉及黏附與生長因子受體之間的交叉傳遞，且假設該等因子係在創傷癒合位置上競爭運作。因此，藉由偏向生長因子表現更甚於黏附形成可使創傷在顯著的黏附形成之前修復，因此顯著或完全關閉對黏附形成的刺激。偏向生長因子表現可以化學方式以及結構方式達成。因此，遞輸在病灶癒合複雜的黏附及生長因子受體附近之生物功能幾何形狀可調節正及負調節信號二

者在該等受體之間的流動。以生物功能性分子封端之分層型疏水域-親水域結構化聚合物可特別有益於進行形態改變，其與親水域之水合及經由系統的疏水性組份形成的假交聯相關聯。此等聚合物結構係由於假交聯而於活體內形成具有延長持久性之生物可相容性凝膠。域分離可藉由包括具有或不具有結構態樣之多相域而增強。

[0119] 已報導疏水性-親水性聚合物型態為增強生物相容性及卓越的機械強度的原因，其係由於形成包含親水域及疏水域之兩相結構。此等域具有許多聚胺甲酸酯系統的一般特性，其中兩相結構常被稱為非晶形及結晶片段。此分子結構可藉由併入固體疏水性結構元素至親水性凝膠相中而以巨觀方式模擬。

[0120] 疏水性-親水性聚合物型態可受到溫度及pH的影響，尤其對延伸及水合系統，且為熱可逆性凝膠的原因。為了使該等凝膠於活體內維持彼等之短期結構，無論彼等之長期生物降解性如何皆涉及水溶性與非水溶性嵌段之間的共價鍵。本發明的一些凝膠對溫度及pH變化有反應。例如，那些含有泊洛沙姆的凝膠之大小在鹼性環境中縮減及在酸性環境中膨脹。同樣地，越高的溫度傾向引起本發明之凝膠收縮，而越低的溫度使得彼等越擴散。在一些事例中，足夠低的溫度引起彼等溶解且損失彼等之搖變減黏態樣。該等考量在調理用於植入之凝膠系統具有重要性，因為遲滯現象通常與特定的pH及熱修飾相關聯，且一些該等修飾低於在特定的能量閾值下可被視為不可逆的。

另一選擇地，此等可逆性修飾可用於就純化、殘餘單體組份的移除及適合於庫存壽命穩定性之凝膠前驅體的製備而言之製造態樣。在此後者的態樣中，離子組分(諸如鹽)可達成類似的效應。

[0121] 在其中親水性嵌段及疏水性嵌段為混合物或摻合物而未聚合在一起的例子中，達不到所欲結構態樣，因為親水性組份快速分散在組織中。包含共價鍵結之親水域與疏水域之聚合物展現水合/脫水平衡，其可藉由溫度或pH變化而改變。平衡結構為水凝膠的特徵。因此，在疏水性/親水性共價鍵結不存在下，本發明之水凝膠的親水性嵌段與鄰接的疏水性嵌段進行分子間片段混合以生產黏性液體。具有疏水性/親水性共價鍵結下，在作為外來溶劑的水與親水性嵌段之間的競爭強迫疏水性嵌段水合，且導致疏水性嵌段聚集或締合以建立維持3維完整性之假交聯。

[0122] 三維穩定性亦可藉由使用金屬離子交聯(如常見於藻酸酯之製備)及類似的多糖類達成。活體內投予之凝膠形成機制係與疏水性嵌段朝向凝膠外部之方向相關聯且可使用毗連組織的界面建立黏附接點，其防止凝膠自標的位置遷移且維持其意欲功效。在一些例子中，黏膜黏附功能性是希望的且以大部分的多糖共聚合反應達成。另外，此效應可藉由引進比疏水性及親水性嵌段之聚合物鏈的剩餘凝膠部分相對更疏水性之生物功能性結構形式而增強。因此，生物功能性部分優先呈現在水凝膠內的相不連

續處且傾向於組織內片段化。

[0123] 在相組份之間的化學鍵結可以化學反應進行，例如以多官能性試劑膠凝化；使用配位鍵交聯，例如以藻酸之鈣離子膠凝化；使用疏水鍵交聯，例如以加熱甲基纖維素或羥丙基纖維素膠凝化；使用分子間締合交聯，例如冷卻瓊脂或角叉菜膠以引起膠凝化或類似反應。交聯密度可衝擊所得凝膠的水吸收性及強度，以及活體內的降解速率。此等交聯可具有締合凝膠的許多相組份之重要性。

[0124] 然而，多相水凝膠可以完全不使用交聯而形成，且其依賴纏結。在疏水性片段之間的假鍵纏結及形成需要一起共價鍵結成長結構的疏水性及親水性片段。共價鍵結防止疏水性及親水性組份分離。下列為上述背景資料的專利說明。

[0125] 術語“泊洛沙姆”係指包含以兩個聚氧乙烯(聚(環氧乙烷))親水鏈側接的中心聚氧丙烯(聚(環氧丙烷))疏水鏈之非離子三嵌段共聚物。亦已知泊洛沙姆的商業名稱 Pluronic 及 Kolliphor。

[0126] 術語“搖變減黏性”為在正常條件下具有黏性，但在剪切應力下流動(變成低黏性)之特定凝膠或流體的性質。一些搖變減黏性凝膠展現非牛頓假塑性流動及時間依賴性黏度變化。搖變減黏性流體為當引入階躍變化的剪切速率時花費有限的時間到達平衡黏度之流體。

[0127] 術語“多相(multiphase)”及“多相

(multiphasic)”係指包含至少一個凝膠相且至少一個固相及隨意的液相及/或氣相之凝膠組成物。各種相可相互貫穿，使得相之一或多者以不改變凝膠組成物而不可以機械方式分離。

[0128] 術語“細胞防禦性聚合物(cytophylactic polymer)”係指能夠以擴大天然細胞過程的此等方式引導細胞活性之聚合物系統。該等聚合物被稱為刺激物反應性或環境敏感性聚合物，其此意義而言，彼等引出對各種廣泛的細胞環境之生物適當反應。溫度、pH、離子強度及電場為其中最重要的刺激物，引起相或形狀改變，其顯著地影響本發明組成物之光學、機械或運送性質。有許多可引起急劇轉變的分子機制存在且水在大部分該等機制中扮演至關重要的角色。該等機制包括：離子化、離子交換、疏水性結合之水的釋出或形成及螺旋線圈轉變。

[0129] 另外，二胺基團(諸如生物可相容性離胺酸)可用在經異氰酸酯官能化之聚合物主鏈、側鏈及生物功能性末端基團中的聚合連結。另一選擇地，反應性單體可包括在親水性聚合物上以親核性基團置換的脫離基團。例如，環氧氯丙烷可在聚合步驟期間使用。令單體併入聚合物主鏈中，且氯基團存在於主鏈上用於與親核物的後續反應。適合的含親核性基團之親核性聚合物的實例為具有末端胺基之聚乙二醇。PEGNH₂可與聚合物主鏈上的氯基團反應以提供在聚合物主鏈上所欲聚乙二醇化密度。聚乙二醇化通常適合於本發明之植物萃取物，因為許多該等萃取物很

少併入生物組織中且在沒有親水性修飾下可具有毒性。

[0130] 使用本文所述之化學與那些熟習本技術領域者的通用知識可製備聚合物主鏈，其包括適合與經適當地官能化之親水性聚合物的後續偶合反應之脫離基團或親核物。

[0131] 在凝膠系統的固相與凝膠相之間有用的構型之實例顯示於圖1中，雖然本發明不限於此等構型且可根據本發明提供使用基本的結構單元之其他構型。

[0132] 圖1描述本發明之凝膠聚合物系統100，其包含：聚合物主鏈102，其界定凝膠103之整體聚合物型態(未按比例繪製)、鏈聯基團104、側鏈106及生物功能性末端基團108。主鏈102通常包含疏水性基團片段110及親水性基團片段112，一些或全部的片段可生物降解。固相聚合物113係以環體描述且包含側羥基115。鏈聯基團104係在主鏈102與固相聚合物113之間形成橋114，且固相可具有完全不同於主鏈的組成物。橋通常包含鏈聯基團104及側鏈106，其中主鏈102係通過鏈聯基團104與側鏈106接合。生物功能性基團108可隨意地設置在主鏈102的末端116上、在側鏈120的末端118上、夾在依次連結側鏈106的鏈聯基團104之間121。生物功能性基團108可設置在以鏈聯基團104連接的兩個側鏈106之連接點上。重要的是注意凝膠聚合物103係在製造期間於固相聚合物113的存在下形成，使得凝膠103通過固相聚合物113的環體開口126，如以124所例證。因此，凝膠部分103為相互貫穿固相聚合物

113的連續巨分子。

[0133] 一個較佳的實施態樣為其中主鏈本身為多糖(例如玻尿酸)之聚合物。側鏈例如可為半乳甘露聚糖。特別的實例涉及由連接以二異氰酸酯連結基團官能化之半乳甘露聚糖側鏈的玻尿酸單元所組成之鏈。樹狀聚合物及梳狀聚合物主鏈可由二官能性及更高官能性預聚物之聚合產物提供。例如，多糖側羥基之直鏈可與以異氰酸酯基團封端之三元醇聚合。該等結構可提供高交聯聚合物，其可快速降解成低分子量組份且輕易由身體清除。

[0134] 例如，圖2例證分叉排序200，其中聚合物主鏈202具有包含兩個側鏈206之3臂狀結構204。3臂狀結構204之每一臂的終端係通過鍵聯基團208連結另一3臂狀結構204。隨意地連結固相212之生物功能性側基團210係設置在分叉結構的最終端。結構未按比例繪製。

[0135] 特別關注樹狀聚合物，其係由於彼等傾向纏結且形成在植入環境中相對穩定的水凝膠。參考圖3，樹狀302與梳狀304聚合物之混合物300是可能的，其中樹狀部分適用為更易動的梳狀結構之支架。因此，樹狀部份主要可以抗黏附末端基團306封端且梳狀部分與固相308偶合。另一選擇地，梳狀部分可為以玻尿酸為基礎之凝膠及樹狀部分為泊洛沙姆凝膠。含有玻尿酸之聚合物已知充當為組織支架，模擬彼等在活的細胞外基質中的生物功能。

[0136] 另外有用的主鏈結構為梳狀聚合物，其含有許多自聚合物主鏈延伸之側鏈。聚乙烯醇提供特別有用於

梳狀聚合物之主鏈。聚乙烯醇之醇基團可酯化且接受碳二醯亞胺鍵聯化學以提供側鏈鍵聯。

與生物功能性末端基團偶合之配體及連結基團

[0137] 雖然本發明主要關注生物功能性固相與凝膠相之連接，但是凝膠相可經生物功能性分子至少部分終止。例如，衍生自乳香屬之萃取物可結合水凝膠結構之終端，設想其他的植物萃取物。有用的植物包括蒎烯、樟腦、桉油醇(cineole)和桉精油(eucal)(衍生自桉樹)、黃蓮木酸(moronic acid)(衍生自開心果)及類似的結構。

[0138] 具有奇數個環的多環結構在本發明特別有用。更特別關注3至5個環的手性多環結構。5環結構包括 β 乳香酸、3O-乙醯基 β 乳香酸、11-酮基 β 乳香酸、3O-乙醯基-11-酮基 β 乳香酸、11-羥基 β 乳香、3O-乙醯氧基-11-甲氧基 β 乳香酸、3O-乙醯基-11-羥基 β 乳香酸、9,11-去氫 β 乳香酸、3O-乙醯基-9,11-去氫 β 乳香酸、 α 乳香酸、3O-乙醯基 α 乳香酸、丁香油素(Oleanolic acid)、熊果酸、降香萜烯醇、羽扇豆醇、11-羥基 α 乳香酸、9,11-去氫 α 乳香酸、3O-乙醯基-9,11-去氫 α 乳香酸、3-羥基-8,9,24,25-四氫甘遂酸(tirucallic acid)、3O乙醯基-8,9,24,25-四氫甘遂酸和3O-xo-8,9,24,25-四氫甘遂酸。

在凝膠相中的比率考慮

[0139] 沿著聚合物主鏈之親水性側鏈的密度部分取

決於側鏈的分子量。在本發明之聚合物中的親水性單元對疏水性單元之總百分比係介於10與50重量%之間，較佳為約30重量%。

[0140] 當決定親水性對疏水性單元之適當的比時，一個相關的考量為整體聚合物在親水性側鏈未以細胞傳訊部分封端時具有一些非細胞結合性質，且較佳地在植入哺乳動物體內時併入大量的水於聚合物構體周圍。500道耳吞或更低的相對高密度之親水性側鏈可提供與較低密度的較高分子量側鏈相同的抗細胞黏附程度。那些熟習本技術領域者可考慮該等因素來調整聚合物的分子量及密度。

繫留之生物功能性固相的密度

[0141] 本發明之側鏈可隨意地鍵結固相或在固相周圍聚合。固相可關於其幾何形狀進行細胞傳訊。化學配體可添加至固相以引出特定的細胞反應。配體(諸如黏附胜肽或生長因子)可共價或離子連接固相或於固相內混合。攜配體之固相的限定分率可藉由在配體與固相偶合期間使用適當的化學計量控制、保護固相之一或多種組分不與配體反應或該等方法之組合而獲得。

聚合物混合物(固相及凝膠相二者)

[0142] 梳狀及樹狀聚合物可包含固相以及凝膠相。當玻尿酸與梳狀或樹狀聚合物型態偶合時，細胞輕易地連接及擴散於聚合物表面上。因此，固相可以該等結構包

膜。細胞增生較佳地由於該固體而延遲，通常約植入後14天，以致於不促進組織黏附。在生物系統中的黏附主要為對顯著的生物結構破壞之急性反應。此等破壞係與細胞激素的釋出相關聯，其觸發多種細胞反應。鑒於凝膠系統係經設計以修復或矯正負責引發急性細胞反應之狀況，有必要向下調節該反應，特別因為該反應傾向與組織化細胞復合及癒合對立。因此，需要與凝膠部分締合之第一緩和間隔，其中使受影響的組織表面物理分離且在此破壞一般的細胞傳遞。沒有特別的要求且通常天然的物理障壁就足夠了。然而，此剝奪底層損傷組織與組織形成相關聯的重要營養素及氧合作用。因此，本發明之目的係使用相對慣用的凝膠方法與固體態樣之結合進行初步阻斷，該固體態樣係藉由凝膠部分的降解而以延遲的方式釋出或僅於隨後藉由滲濾組織而相遇，以致於促進癒合反應。

[0143] 癒合的重要態樣為血管生成，其提供用於修復之代謝能力。關於組織交互作用的此第二間隔，細胞在聚合物植入體的表面上擴散及增生的程度或在周圍組織內誘發此反應之組分的釋出可藉由令相對疏水性共聚物與強親水性樹狀或梳狀聚合物在固相內混合而控制。

[0144] 在凝膠內的生物功能性固相之大小及生物功能性固相之空間密度係由凝膠相之吸附率支配。

[0145] 本文所述之共聚物可與不引出受控之細胞反應的其他聚合物摻合。在其中希望使用生物功能化共聚物以修飾第二聚合物之表面的應用中，聚合物可經處理以達

成生物活性分子的隔離。下列實例的組分可取自SigmaAldrich，除非另有其他指示。在一些例子中使用當量重量(equivalent weight)而不是以克計量。當使用當量重量，該當量係以有關的官能基定義，例如羥基團、異氰酸酯基團、胺基團及類似者。有關的官能基應為熟習聚合物凝膠合成技術領域者顯而易見。當使用單字“當量(equivalent)”時，其意味著當量重量。

避免結晶狀態

[0146] 返回其中凝膠系統提供有序癒合過程及避免離散效應的原始論點，重要的是考量整體的凝膠/生物系統之降解及吸收過程。應認知希望特定的臨床上有用的功能性，諸如以趨化性螯隔或以物理障壁阻斷黏附形成；重要的是考量整體的系統。許多可吸收的植入體係藉由形成許多微粒而降解，其他的可吸收物係藉由表面反應而降解，其中組織暴露之表面降低分子量且形成降解副產物的擴散雲。達不到理想的結果。生物可降解性植入體較佳地在表面上或以體積方式解離成離散的小分子量單元。植入體的巨觀外表未特別改變，但是其體積減小。可以想像類似於硬的甜糖果，其中糖果係自硬的固體轉變而沒有擴散結構的周圍邊界。此所欲效應亦可以體積方式達成，其中植入體的形狀不明顯改變，但植入體的抗張強度及分子量縮減。然而，即使於最初達成此所欲結果，但是不希望植入體最終分級。更希望抗張強度降低且最終產物呈似凝膠

狀態及高度脆弱而不分級。

[0147] 因此，固相不應該促成凝膠系統於活體內的最終分級。更特別地固相不應該充當植入體分級之發源物。若植入體應於最終分級，則所得微粒形成應具有實質上低於組織的模量。有兩種方式達成此終點。第一，固相轉換成凝膠相且所得凝膠相以類似於原始凝膠相的均勻方式吸收。第二，固相變成癒合組織的結構元素。例如，在凝膠內的固體纖維包含細胞組分(例如玻尿酸)，其中該等纖維係直接併入組織結構中。在其他的態樣中，固相係由細胞餵養，提供局部細胞定向刺激物及營養或化學優勢二者。因此，固相可被視為營養或化學補充劑，其有助於再生過程。此等補充效應可包括在能量水平及胺基酸指示水平二者的細胞傳訊。

[0148] 在上述的考量中，若固相足夠小，則藉由釋出固相進行植入體分級不一定不利，尤其當以原始形式或降解形式的此等釋出刺激導致再生組織失序降低的路徑時。

[0149] 植入體的所欲功能特別在組織之間不產生邊界，因為人體實質上為自由交互傳遞結構。導致纖維化囊封物(尤其為沒有血管的囊封劑)形成的過程產生與身體的正常免疫保護隔離之分區。此等分區在臨床上顯示為內源性感染位置，有時在植入後許多年。

[0150] 在身體內的大規模結晶結構通常為非生物的。應避免任何導致原子密集的多面體分子結構之過程。

該等結構可為個別的或包含巨觀體積。然而，導致規律的幾何形狀之彼等密度及強的內部結合對細胞過程具有抑制作用。彼等經鑑定為外來體且引起強烈的外來體反應，其產生多種無血管組織囊封物。該等囊封物在彼等形成時為良性，但是長期來看有問題，因為彼等與活組織的保護及恢復過程沒有連通。

[0151] 在非晶形降解的例子中，此吸收模式通常較佳，因為在周圍的低密度容許某種程度的細胞滲濾。在降解的後期階段，此細胞滲濾係與低發炎程度相關聯，其主要由於缺少充份界定之植入體邊界。雖然較佳的是固相積極促成受影響組織的有序再生，但是在缺少此理想情況下，對常規的植入體吸收模式更佳的是降低的外來體反應及低程度的發炎活性。

在身體內的長期潤滑劑

[0152] 有許多其中長期潤滑劑(尤其在關節面)可能有利的臨床應用。不幸地，沒有永久性的可植入凝膠，不論其是否包含可吸收或不可吸收的化學單元。身體本質上是自行維持。沒有其中潤滑物質存續於個體生命中的生物基因座。期望長期的合成材料超過再生生物系統的能力是不切實際的。最好的結果是恢復位置的功能性，且在許多例子中這需要降低發炎反應，且在大多數的例子中導致組織體積分離及抑制恢復過程。

[0153] 然而，修復過程可具有長的持續期間，尤其

在那些血液供給低的情況中。例如，肌腱為高應力低代謝活性的類別實例。在此情況中，肌腱實際上可由於添加纖維化組織而進一步受損，導致越來越痛苦的情況。

[0154] 因此，可能有用但未必是生理上提供可超越有機部份起作用之潤滑劑以降低已受損之生物組織應力相關之降解。在該等情況中，壓力/應力可經短期間內達到極度。需要有吸震劑功能性。例如，考量適用於提供以潤滑性及在受傷組織之間的分離程度為目的之凝膠相，未分離之受傷組織可由組織接合且進一步受損。在此例子中，即使添加固體微粒至凝膠構體亦無助於最大的移動自由度，但是其作為固體的功能及不輕易自其經設計之形狀變形使其成為理想的吸震劑。因此，在其中應力為極度且局部的及正常的凝膠可能變薄至無效程度的該等情況中，殘餘的固體微粒部分將提供高模量的保護層，其中表面不磨損或賦予彼等最大的動力能量。在此情況中，微粒部分僅適用於輔助功能，彼等不促成創傷修復，反而提供防護，其中當作用力超過特定的閾值時，彼等防止可導致進一步的組織降解之觸底作用。在其中快速吸收第一部分凝膠的例子中，第二凝膠部分可以小體積具有較長的持續期間，且主要適用為粒子之間的偶合機制，其中在最後階段僅剩餘偶合在整體凝膠植入中具有未達成臨床上有用的模量之固相的低吸收性凝膠薄層。

黏附的凝膠系統

[0155] 以特定功能植入體內的凝膠之主要移位為重力塌陷的效應。簡言之，任何足夠稠密的植入體之較低能量狀態使植入體於體內遷移至較低的高度。此塌陷效應可由存在於組織層之間的缺損或空隙而加劇。在許多例子中，植入之凝膠的塌陷導致凝膠移開至壓力低及本質上不需要凝膠的位置。此外，在其中凝膠匯聚成一般球形體積的例子中，植入體可得到使微生物生長與正常的細胞保護機制整隔之區域。因此，需要使凝膠植入體保留其形狀，且更重要地黏附於由外科醫師指定的組織表面。

[0156] 可藉由令較佳的形狀工程化成凝膠構體而避免相當程度的重力塌陷。然而，不總是事先已知的該形狀，且外科醫師想要使植入體呈現施予其之組織形狀。在此例子中，原位聚合凝膠構體提供許多優點。鑒於對原位聚合產物極具挑戰的監管環境，使其他途徑在商業上更可行。

[0157] 例如，已考量黏膜黏附系統。彼等提供很好的植入體初始局部化。然而，更長期存在於體內的流體與黏膜黏附功能性必要的凡得瓦力平衡且最終使黏膜黏附性無效。在許多例子中，短期的黏附功能性在臨床上有用且本發明的許多多糖組成物滿足此需求。

[0158] 然而，需要有植入體局部化機制，不以身體使得該機制失效。此等方法在沒有化學鍵結的存在下組構高能量表面，其促使蛋白質變性且因此促使關於組織的表面永久局部化。

[0159] 如先前所述，蛋白質變性通常不為所欲結果。然而，當植入體具有表面特異性及有限的體積時，其利用性超越缺點。出此目的，以考量生物世界得到啟發，特別為超疏水性表面。例如，在玫瑰花瓣的例子中，液滴係固定在玫瑰花瓣表面上。已知為CassieWenzel效應的此效應係依賴於花瓣表面的固體、以球形幾何形狀的液體與適用於局部化液體/固體界面的空氣之間藉助於奈米結構的三相並置。

[0160] 我們的體內不具有可用的三相，沒有氣相存在。然而，在極性水與疏水性物質(諸如油和脂肪)之間具有差別。在體內有許多經隔離之疏水域及親水域。該等物質表現類似於氣體與固體之間的關係。該等物質本質上不交互作用。因此，當結構並置在兩個不反應介質之間時，諸如在固體/氣體界面之間的水，結果可使水局部化。在活組織的例子中，物質可引進至身體的親水性與疏水性組分之間。該物質必須具有層次的結構表面，一些表面傾向吸引親水性部分及其他表面傾向吸引疏水性部分。因此，吾等將液體-液體類似物限定為CassieWenzel效應，其中維持本質上相同的幾何形狀。

[0161] 本發明揭示新穎的組織黏附機制，類似於空氣中的CassieWenzel效應，藉此以兩種組分之間的表面能差異造成在體內不飽和的植入體於活體內局部化。

[0162] 另外，其中維持長期的局部化，使表面紋理可另外適用為組織支架技術。因此，不是所有的固相表面

必須專用於局部化效應，其他的表面元素或其他的表面微粒可專用於支架態樣。

[0163] 總而言之，有三種方式使凝膠原位局部化：1)黏著，例如黏膜黏附，2)摩擦，與滑潤相反，及3)原位聚合、其中在植入體與活組織之間形成鍵。

熵考量

[0164] 任何釋出熱的系統使該系統的熵增加。在體內的癒合過程釋出大量的熱，在修復過程及失能的細胞組分降解二者皆釋出熱。在醫療科學中挑戰增強癒合過程而不使過程的熵增加。

[0165] 在歷史上以網狀物增補軟組織修復的例子具有啟發性。最初認為以拮抗材料放入體內(諸如聚丙烯)可藉由以向上調節之外來體反應增加在創傷位置的能量消散而增強癒合過程。雖然增加熱輸出且達成增加的細胞活性，但是該等終點未導致創傷癒合成果。

[0166] 在由於植入體材料的拮抗本性而出現密集囊封的例子中，去除或嚴格限制植入位置的血液供給。結果使優先黏附此等高能量位置的細菌增生，無論細菌是否由於最初植入或內生來源而在此。

[0167] 值得注意確認在此等環境中太低而不超過正常的身體反應之的細菌計數在此高能量環境中使其超量。高表面能量、壞死的組織碎片與抑制規律的抗微生物細胞反應之組合導致高度失序的創傷修復以及可能的全身性不

利事件。

[0168] 此臨床經驗導致化繁為簡(less is more)且有益地建構意欲強化軟組織缺損的網狀假體之普遍接受的信念，當該等假體含有較少的材料時，引領目前普遍接受的面密度準則。降低面密度被視為積極的，雖然這導致大幅降低的抗張強度。因此，軟組織增補假體之原始意向經希望更正常且有序之修復代替。此理由在於失序之修復時常失敗，因為彼等在代謝上不可行。兩個關切的共同處在於避免遮蔽植入體的抗微生物過程且亦防止組織位置的有序修復之密集的無血管組織。

[0169] 雖然本發明之凝膠不意欲於最初提供強化的效益，但是彼等可以更長期達成此結果。目前沒有成功的組織更換以矯正組織缺損。合成物經歷囊封、收縮及最終不對影響區域提供支撐。生物快速降解且在體內僅提供彼等短期內的最小支撐。事實上，該等方法根本上的錯誤在於彼等尋求提供機械增強，且忽略此等機械增強根本上與正常的組織恢復相反的事實。該等修復在正常的癒合受損之極度的病例或個體中發現特定的利用性。但是太常以該等網狀物植入其中缺損以簡單的縫合修復可能足夠的個體中，這在再生過程自然升高的育齡期婦女中尤其如此。

[0170] 人們可理解“化繁為簡”的概念真理，假設該概念意指沒有更多機械支撐。本質上，健康的個體所需要的是對正常癒合的支撐且不需要置換。支撐位置意指必須出現在位置上，且目前的凝膠技術的主要缺點之一在於

彼等自需要支撐的位置經重力遷移。支撐不是減少作用力或橋接組織層之一。支撐為矯正手術干預的非生物事例之一。雖然可能有益於實際治療缺損的組織位置，但是以手術進入該位置引發細胞反應級聯，其至少在短期是有害的。例如，感染從不為無須手術干預而恢復活力的個體所擔心。同樣地，在沒有假體存在的受傷組織中從未發生過組織重塑及手術植入體成球(balling up)。該等觀察表明促進癒合對以機械強化軟組織缺損的患者更有益。

[0171] 簡言之，目前沒有取代正常的組織修復有效性之方法。在考量此觀察時，正常的組織修復與合成物組織增補有什麼區別？若在發生正常癒合及著手合成物增補之任何修復中的最初損傷後3個月檢查組織位置，在正常的癒合事例中之情況總是組織的熵狀態或有序外觀在正常的癒合病例中總是比較大。並不是說沒有其中組織缺損如此極度而可以正常的過程修復的病例。因此，無論是否提倡最小的手術干預或其他方面，成功的主要準則不是如何強大的修復方法，而是修復的有序性，且近年來使用減少面密度之網狀物的普及度得到支持，即使該等網狀物在正常的修復機制不足的情況下亦不全面性。

[0172] 不干涉正常的癒合過程是不夠的，若足夠，外科醫師永遠不會選擇於市場上取得的各種組織增補方法。因此，除了需要阻擋不利的組織層對組織層黏附以外，更需要促進且加速正常的組織癒合機制。該等準則之首是需要血液供應，因為沒有血液供應，則沒有可用於組

織修復的代謝機制。事實上，在所有的情況中有可能使促進血液遞輸至區域的假體比任何其他的治疗性治療更實現關於最優的軟組織缺損修復。此產業於臨床上集結痛苦且不意外，因為所有的合成物干預在許多層面上以長期不全面性的代價下提供短期的機械效益。現正意識到長期風險/效益。為了避免長期不利的情況，必須使合成物干預最小化，即使意謂著妥協於短期內的組織修復且此本質上為目前風行關於輕量網狀物之方案。然而，僅降低離散效應本身沒有效益。

[0173] 臨床上有用的植入體必須提供有序效應，不是在同等地設定事物方面，而是在提供周圍組織結構連續性方面。因此，建立生物系統的有序性不意謂著使變異性簡化或最小化，其純粹意謂著匹配周圍組織的維度態樣。維度態樣為存在於組織中的分層型結構的數量及範圍，瞭解活細胞的活力及流體機械需求且起源於短期需求而不破壞正常的細胞修復過程。明確地提升對該等基本的需求，許多正在研究中，且因此吾等將關於細胞的化學傳訊之生物考量的此大多數的物理設定考量納入研究中。

藥物遞輸態樣

[0174] 在本發明之另一態樣中，多相凝膠包含佔植入體重量的約5%至約50%之濃度的生物功能性分子。若分子為水溶性，其可併入凝膠部分中，且若分子非水溶性，其可併入固體部分中。凝膠相可以賦形劑裝填以控制自固

相及凝膠相二者的藥物釋出。在本發明有用的賦形劑為生育酚異構物及/或彼等之酯；生育三烯酚(tocotrienol)及/或彼等之酯；苯甲醇；苯甲酸苯甲酯；具有低的水溶解度之聚(氧乙烯)二醇的該等二苯甲酸酯；二甲砜；具有低的水溶解度之聚(氧丙烯)二醇；具有直鏈和支鏈脂族醇的O乙醯基檸檬酸之單、二和三酯；及液體和半固體聚碳酸酯寡聚物。

[0175] 本發明之生物功能劑係選自由下列所組成之群組：止痛藥、麻醉藥、麻醉止痛藥(narcotic)、抗血管生成類固醇、抗發炎類固醇、血管生成抑制劑、非類固醇抗發炎劑、抗感染劑、抗真菌劑、抗瘧疾藥、抗結核病劑、抗病毒劑、 α 雄激素能促效劑(alpha androgenic agonist)、 β 腎上腺素能阻斷劑(beta adrenergic blocking agent)、碳酸酐酶抑制劑、巨細胞穩定劑、縮瞳劑、前列腺素、抗組織胺、抗微小管劑、抗腫瘤劑、抗凋亡劑、醛糖還原酶抑制劑、抗高血壓劑、抗氧化劑、生長激素促效劑和拮抗劑、玻璃體切除術用藥、腺苷受體拮抗劑、腺苷去胺酶抑制劑、糖化拮抗劑、抗老化胜肽、拓撲異構酶抑制劑、抗代謝物、烷基化劑、抗雄激素、抗雌激素、致癌基因激活抑制劑、端粒酶抑制劑、抗體或其部分、反義寡核苷酸、融合蛋白、促黃體激素釋放激素促效劑、性腺激素釋放素促效劑、酪胺酸激酶抑制劑、表皮生長因子抑制劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、細胞毒素、IL2治療劑、神經調壓素拮抗劑、周圍 σ 配體、內皮素ETA/受體拮抗

劑、抗高血糖劑、抗青光眼劑、抗染色質修飾酵素、胰島素、類升糖素胜肽、肥胖管理劑、貧血治療劑、止吐劑、嗜中性白血球低下症治療劑、腫瘤誘發之血鈣過高治療劑、抗凝血劑、免疫抑制劑、組織修復劑、精神病治療劑、肉毒桿菌毒素(Botox, Allergan)及核酸(諸如 siRNA 和 RNAi)。

[0176] 經靶定以注入或植入或局部施予該等多相凝膠系統之人體或動物體的特定區域包括但不限於：心臟、腦、脊神經、脊柱、頭顱、頸、頭、眼睛、聽覺和平衡的耳朵器官、鼻子、喉嚨、皮膚、內臟(viscera)、頭髮、肩膀、肘部、手、手腕、髖、膝蓋、腳踝、腳、牙齒、牙齦、肝、腎、胰腺、前列腺、睪丸、卵巢、胸腺、腎上腺、咽、喉、骨骼、骨髓、胃、腸、上腸道和下腸道、膀胱、肺、哺乳動物。

[0177] 根據本發明之多相凝膠系統具有提供控制及持續釋出活性劑的特別應用性，有效獲得至少關於下列領域之所欲局部或全身性生理或藥理效應：治療癌性原發性腫瘤、慢性疼痛、風濕病況、激素缺乏(諸如糖尿病和侏儒症)、免疫反應修飾(諸如預防且治療移植排斥)及癌症療法。

[0178] 系統亦適合用於治療 HIV 和 HIV 相關之伺機性感染(諸如 CMV)、弓漿蟲症、卡氏(carinii)肺囊蟲和細胞間鳥型分枝桿菌。系統可用於在層之間產生層，特別在以手術干預而修飾之組織的層之間，以引導或刺激癒合及可

能以形成黏附而受損之單獨相鄰的組織層。

[0179] 調配物的其他用途包括例如以包含斥消靈(surolimus)或環孢靈(cyclosporine)的調配物媒介之同種移植排斥。局部癌症療法可使用包含例如阿黴素(Adriamycin)或小表皮生長因子的調配物遞輸至例如腎或肝。前列腺癌可以包括非那斯特萊(fenasteride)的調配物治療。心臟支架植入體、中樞神經系統植入體(例如脊髓植入體)、整型外科植入體等可以包括生長或分化因子、抗發炎劑或抗生素包膜。已知具有抗微生物或癒合刺激性質之植物萃取物特別有用。

[0180] 適用於本發明之系統的活性劑類別包括但不限於下列：胜肽及蛋白質，諸如環孢靈、胰島素、類升糖素胜肽、生長激素、胰島素相關生長因子、肉毒桿菌毒素和熱休克蛋白；麻醉藥和止痛劑(pain killing agent)，諸如利度卡因(lidocaine)和相關化合物及苯二氮草(benzodiazepam)和相關化合物；抗癌劑，諸如5-氟尿嘧啶(flourouracil)、甲胺蝶呤(methotrexate)和相關化合物；抗發炎劑，諸如6-甘露糖磷酸；抗真菌劑，諸如氟康唑(fluconazole)和相關化合物；抗病毒劑，諸如麟甲酸三鈉(trisodium phosphomonoformate)、三氟胸苷、阿昔洛韋(acyclovir)、西多福韋(cidofovir)、甘昔洛韋(ganciclovir)、DDI和AZT；細胞轉移/移動臨界劑(impending agents)，諸如秋水仙素、長春新鹼(vincristine)、細胞鬆弛素B和相關化合物；抗青光眼藥

物，諸如 β 阻斷劑：帝目羅 (timolol)、貝特舒洛 (betaxolol)、阿廷諾洛 (atenolol)；免疫反應修飾劑，諸如胞壁醯二胜肽 (muramyl dipeptide) 和相關化合物；類固醇化合物，諸如地賽米松 (dexamethasone)、培尼索龍 (prednisolone) 和相關化合物；及碳酸酐酶抑制劑。

[0181] 亦設想該等多相凝膠調配物可為植入之表面的包膜物，諸如但不限於那些在導管、支架 (心臟，CNS、尿道等)、假體 (人工關節、美容重建及類似者)、組織生長支架織物或骨和齒上的包膜物，以提供各種廣泛的治療性質 (諸如但不限於抗感染、抗凝血、抗發炎、改進黏附、改進組織生長、改進生物相容性)。

[0182] 該等表面可來自各種廣泛的材料，諸如但不限於金屬、聚乙烯，聚丙烯、聚胺甲酸酯、聚碳酸酯、聚酯、聚(乙酸乙烯酯)、聚(乙烯醇)、聚(氧乙烯)、聚(氧丙烯)、纖維素、多胜肽、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚碳酸酯及類似者。由一般熟習本技術領域者按照本說明書而不以過度的實驗測定可用於本發明之活性劑或活性成分包括但不限於：止痛藥、麻醉藥、麻醉止痛藥，諸如乙醯胺酚 (acetaminophen)；可樂定 (clonidine) (Duraclon Roxane) 與其鹽酸鹽、硫酸鹽和磷酸鹽；羥可酮 (oxycodone) (Percolone, Endo) 與其鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽；苯並二氮呋 (benzodiazepine)；苯並二氮呋拮抗劑；氟馬西尼 (flumazenil) (Romazicon, Roche)；利度卡因；曲馬多 (tramadol)；卡馬西平 (carbamazepine) (Tegretol，

Novartis)；哌替啶(meperidine)(Demerol，SanofiSynthelabo)與其鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽；納力波隆(zaleplon)(Sonata，WyethAyerst)；曲米帕明(trimipramine)順丁烯二酸鹽(Surmontil，WyethAyerst)；丁基原啡因(buprenorphine)(Buprenex，Reckitt Benckiser)；納布啡(nalbuphine)(Nubain，Endo)與其鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽；噴他佐辛(pentazocain)與其鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽；吩坦尼(fentanyl)與其檸檬酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽；普帕西芬(propoxyphene)與其鹽酸鹽和萘磺酸鹽(Darvocet，Eli Lilly & Co.)；氫嗎啡酮(hydromorphone)(Dilaudid，Abbott)與其鹽酸鹽、硫酸鹽和磷酸鹽；美沙冬(methadone)(Dolophine，Roxane)與其鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽；嗎啡與其鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽；左菲諾(levorphanol)(Levodromoran，ICN)與其酒石酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽和磷酸鹽；氫可酮(hydrocodone)與其酒石酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽；抗血管生成及/或抗發炎類固醇，諸如阿奈可他(anecortive)乙酸鹽(Retaane.RTM., Alcon, Inc., Fort Worth, Tex.)；四氫皮質醇；4,9(11)-孕烷二烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮(4,9(11) pregnadien17. alpha., 21diol3, 20dione)(Anecortave)與其21乙酸鹽；11-上皮質醇(epicortisol)；17 α -羥基孕烷酮(hydroxyprogesterone)；四氫脫氧皮甾酮(tetrahydrocortexolone)；可體松(cortisona)；可體松乙酸鹽；氫化可體松；氫化可體松乙酸鹽；氟氫可體松(fludrocortisone)；氟氫可體松乙酸鹽；

氟氫可體松磷酸酯；培尼松(prednisone)；培尼索龍；培尼索龍磷酸鈉；甲基培尼索龍；甲基培尼索龍乙酸酯；甲基培尼索龍丁二酸鈉；去炎松(triamcinolone)；去炎松-16,21-二乙酸鹽；丙酮去炎松(triamcinolone acetonide)與其21乙酸鹽、21磷酸二鈉和21半丁二酸鹽形式；苯去炎松(triamcinolone benetonide)；己酸去炎松(triamcinolone hexacetonide)；氟欣諾隆(fluocinolone)與氟欣諾隆乙酸鹽；地賽米松與其21乙酸鹽、21-(3,3-二甲基丁酸鹽)、21磷酸二鈉鹽、21二乙胺基乙酸鹽、21異菸鹼酸鹽、21二丙酸鹽和21棕櫚酸鹽形式；貝他米松(betamethasone)與其21乙酸鹽、21雅達曼多酸鹽(adamantoate)、17苯甲酸鹽、17,21二丙酸鹽、17戊酸鹽和21磷酸二鈉鹽；貝可洛米松(beclomethasone)；貝可洛米松二丙酸鹽；二氟拉松(diflorasone)；二氟拉松二乙酸鹽；莫米塔松(mometasone)糠酸鹽；及乙醯唑胺(acetazolamide)(Diamox. RTM., Lederle Parenterals, Inc., Carolina, Puerto Rico；許多其他製造商)；21-降-5 β -孕烷-3 α ,17 α ,20-三醇3乙酸鹽(21nor5. beta.pregnan 3. alpha., 17.alpha., 20triol3acetate)；21-降-5 α -孕烷-3 α ,17 α ,20-三醇3磷酸鹽；21-降-5 β -孕烷-17 20)烯3 α ,16-二醇；21-降-5 β -孕烷-3 α ,17 β ,20-三醇；20乙醯胺21-降-5 β -孕烷-3 α ,17 α -二醇3乙酸鹽；3 β -乙醯胺基-5 β -孕烷-11 β ,17 α ,21-三醇-20-酮21乙酸鹽；21-降5 α -孕烷-3 α ,17 β ,20-三醇；21 α -甲基-15 β -孕烷-3 α ,11 β ,17 α ,21-四醇-20-酮-21-甲醚；20-疊氨基-21-降-5 β -

孕烷-3 α ,17 α -二醇；20(乙氧基羰基甲基)硫基-21-降-5 β -孕烷-3 α ,17 α -二醇；20(4-氟苯基)硫基-21-降-5 β -孕烷-3 α ,17 α -二醇；16 α -(2-羥乙基)-17 β -甲基-15 β -雄甾-3 α ,17 α -二醇；20-氰基-21-降-5 β -孕烷-3 α ,17 α -二醇；17 α -甲基-15 β -雄甾-3 α ,17 β -二醇；21-降-5 β -孕烷-17(20)烯-3 α -醇；21-降-5 β -孕烷-17(20)烯-3 α -醇3乙酸鹽；21-降-5-孕烷-17(20)烯-3 α -醇16乙酸3乙酸鹽；3 β -疊氮基-5 β -孕烷-11 β ,17 α ,21-三醇-20-酮21乙酸鹽；5 β -孕烷-11 β ,17 α ,21-三醇20-酮；4-雄烯-3-酮-17 β -羧酸；17 α -乙炔基5(10)雌烯-17 β -醇-3-酮；和17 α -乙炔基-1,3,5(10)雌三烯-3,17 β -二醇。
 。非類固醇抗發炎藥，諸如納普洛辛(naproxin)；雙氯芬酸(diclofenac)；希樂葆(celecoxib)；舒林酸(sulindac)；二氟尼柳(diflunisal)；吡羅昔康(piroxicam)；美洒辛(indomethacin)；依托朵拉(etodolac)；米洛昔康(meloxicam)；依布洛芬(ibuprofen)；可多普洛芬(ketoprofen)； γ -氟比洛芬(rflurbiprofen)(Myriad)；美非那酸(mefenamic)；萘奈丁美酮(nabumetone)；托美丁(tolmetin)與每一前述者之鈉鹽；酮咯酸胺丁二醇(ketorolac bromethamine)；酮咯酸胺丁三醇(ketorolac bromethamine tromethamine)(Acular.RTM., Allergan, Inc.)；三水楊酸膽鹼鎂(choline magnesium trisalicylate)；羅非考昔(rofecoxib)；伐地考昔(valdecoxib)；魯米拉考昔(lumiracoxib)；依托利考昔(etoricoxib)；阿斯匹靈(aspirin)；水楊酸與其鈉鹽； α 、 β 、 γ -生育酚及生育三烯

酚之水楊酸酯(及彼等所有的右旋、左旋和消旋異構物)；
 乙醯基水楊酸之甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、正丁酯、第
 二丁酯和第三丁酯；血管生成抑制劑，諸如鯊胺
 (squalamine)、鯊胺乳酸鹽(MSI-1256F，Genaeear)和薑黃素
 (curcumin)；血管內皮生長因子(VEGF)抑制劑，包括哌加
 他尼(pegaptanib)(Macugen，Eyetechn/Pfizer)；貝伐單抗
 (bevacizumab)(Avastin，Genentech/generic)；癌立消
 (Neovastat)(Aeterna)；PTK 787 (Schering/Novartis)；艾潔
 賽(Angiozyme)(Ribozyme/Chiron)；AZD 6474 (AstraZeneca)
 ；IMC-1C11 (Imclone)；NM3 (ILEX Oncology)；S6668
 (Sugen/Pharmacia)；CEP7055 (Cephalon)；及 CEP5214
 (Cephalon)；整合素拮抗劑，諸如偉塔辛(Vitaxin)(Applied
 Molecular Evolution/Medimmune)；S 137 (Pharmacia)；
 S247 (Pharmacia)；ST 1646 (Sigma Tau)；DPC A803350
 (BristolMyers Squibb)；和 o- 胍 (o-guanidine)(3D
 Pharmaceuticals/generic)；基質金屬蛋白酶(matrix
 metalloproteinase)抑制劑，諸如皮諾瑪他(prinomastat)(AG
 3340，Pfizer/generic)；ISV616 (InSite Vision)；(TIMP3，
 NIH)；S3304 (Shionogi)；BMS 275291 (Celltech/
 BristolMyers Squibb)；SC 77964 (Pharmacia)；蘭尼單抗
 (ranibizumab)(Lucentis，Genentech)；ABT 518 (Abbott)；
 CV 247 (Ivy Medical)；鯊魚軟骨提取物(癌立消，Aeterna)
 ；NX278L抗VEGF適配體(EyeTech)；2'-O-甲氧基乙基反
 義Craf致癌基因抑制劑(ISIS13650)；玻璃黏連蛋白

(vitronectin)和骨橋蛋白(osteopontin)拮抗劑(3D Pharm)；康伯司他汀(combretstatin)A4磷酸鹽(CA4P, Oxigene)；fab片段 α V/ β 1整合素拮抗劑(Eos200, Protein Design Labs)； α V/ β 3整合素拮抗劑(Abbott)；尿激酶胞漿素原激活劑片段(A6, Angstrom Pharm.)；VEGF拮抗劑(AAVPEDF, Chiron)；kdr酪胺酸激酶抑制劑(EG3306, Ark Therapeutics)；細胞鬆弛素E (NIH)；激肽釋放素(kallikrinin)結合蛋白(Med. Univ. So. Carolina)；康伯司他汀類似物(MV540, Tulane)；色素上皮細胞衍生生長因子(pigmentepithelium derived growth factor)(Med. Univ. SC)；色素上皮細胞衍生生長因子(AdPEDF, GenVec/Diacrin)；胞漿素原kringle (plasminogen kringle)(Med. Univ. SC)；雷帕黴素(rapamycin)；細胞激素合成抑制劑/p38有絲分裂原(mitogen)激活之蛋白激酶抑制劑(SB220025, GlaxoSmithKline)；血管內皮生長因子拮抗劑(SP(V5.2)C, Supratek)；血管內皮生長因子拮抗劑(SU10944, Sugen/Pfizer)；血管內皮生長因子拮抗劑；抗感染劑，諸如抗細菌劑，

[0183] 包括扎曲南(aztreonam)；頭孢替坦(cefotetan)與其鈉鹽；羅拉卡倍芙(loracarbef)；頭孢西丁(cefoxitin)與其鈉鹽；頭孢唑林(cefazolin)與其鈉鹽；頭孢克洛(cefaclor)；頭孢布烯(ceftibuten)與其鈉鹽；頭孢唑肟(ceftizoxime)；頭孢唑肟鈉鹽；頭孢匹拉(cefoperazone)與其鈉鹽；頭孢呋辛(cefuroxime)與其鈉鹽；頭孢呋辛酯

(cefuroxime axetil)；頭孢丙烯(cefprozil)；頭孢他啶(ceftazidime)；頭孢噻肟(cefotaxime)與其鈉鹽；頭孢卓西(cefadroxil)；頭孢他啶(ceftazidime)與其鈉鹽；頭孢氨苄(cephalexin)；頭孢孟多酯(cefamandole nafate)；頭孢吡肟(cefepime)與其鹽酸鹽、硫酸鹽和磷酸鹽；頭孢地尼(cefdinir)與其鈉鹽；頭孢曲松(ceftriaxone)與其鈉鹽；頭孢克肟(cefixime)與其鈉鹽；頭孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil)；美洛培南(meropenem)與其鈉鹽；亞胺培南(imipenem)與其鈉鹽；西拉司他汀(cilastatin)與其鈉鹽；阿奇紅黴素(azithromycin)；克拉黴素(clarithromycin)；地紅黴素(dirithromycin)；紅黴素(erythromycin)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；丁二酸乙酯(ethylsuccinate)和其硬脂酸鹽形式；克林達黴素(clindamycin)；克林達黴素鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；林可黴素(lincomycin)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；妥布黴素(tobramycin)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；鏈黴素(streptomycin)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；萬古黴素(vancomycin)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；新黴素(neomycin)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；乙醯基磺胺異噁唑(acetyl sulfisoxazole)；腸黏菌素甲磺酸(colistimethate)與其鈉鹽；奎奴普丁(quinupristin)；達福普汀(dalfopristin)；安莫西林(amoxicillin)；安比西林(ampicillin)與其鈉鹽；克拉維酸(clavulanic acid)與其鈉鹽或鉀鹽；青黴素G (penicillin G)；苄星青黴素G (penicillin G benzathine)或普魯卡因(procaine)鹽；青黴素G鈉鹽或鉀

鹽；卡本西林(carbenicillin)與其二鈉鹽或二氫茛基二鈉鹽；哌拉西林(piperacillin)與其鈉鹽；替卡西林(ticarcillin)與其二鈉鹽；舒巴坦(sulbactam)及其鈉鹽；莫西弗沙辛(moxifloxacin)；塞普弗沙辛(ciprofloxacin)；歐弗沙辛(ofloxacin)；左旋弗沙辛(levofloxacin)；諾弗沙辛(norfloxacin)；加替弗沙辛(gatifloxacin)；曲弗沙辛(trovafloxacin)甲磺酸鹽；阿拉曲伐沙辛(alatrofloxacin)甲磺酸鹽；甲氧苄啶(trimethoprim)；磺胺甲異噁唑(sulfamethoxazole)；地美黴素(demeclocycline)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；脫氧羥四環黴素(doxycycline)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；美諾環黴素(minocycline)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；四環黴素與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；羥四環黴素(oxytetracycline)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；氯四環黴素(chlortetracycline)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；甲硝唑(metronidazole)；立復黴素(rifampin)；戴普松(dapsone)；阿托伐醌(atovaquone)；利福布汀(rifabutin)；利奈唑(linezolid)；多黏菌素B(polymyxin B)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；乙醯磺胺(sulfacetamide)與其鈉鹽；美諾環黴素；及克拉黴素；抗真菌劑，諸如兩性黴素B(amphotericin B)；必利美達民(pyrimethamine)；氟胞嘧啶(flucytosine)；卡泊芬淨(caspofungin)乙酸鹽；氟康唑；灰黃黴素(griseofulvin)；特比萘芬(terbinafin)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；酮康唑(ketoconazole)；咪康唑(miconazole)；克黴唑

(clotrimazole)；益康唑(econazole)；環吡酮(ciclopirox)；
 萘替芬(naftifine)；和伊曲康唑(itraconazole)；抗瘧疾藥
 ，諸如氯奎寧(chloroquine)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽
 ；羥基氯奎寧(hydroxychloroquine)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或
 磷酸鹽；美爾奎寧(mefloquine)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷
 酸鹽；阿托伐醌；普羅苦亞呢(proguanil)與其鹽酸鹽；硫
 酸鹽或磷酸鹽形式；抗結核病劑，諸如乙胺丁醇
 (ethambutol)與其鹽酸鹽；硫酸鹽或磷酸鹽形式；胺基水
 楊酸；異菸醯胺(isoniazid)；吡泮甲醯胺(pyrazinamide)；
 乙基硫代異菸醯胺(ethionamide)；抗病毒劑，諸如安普那
 韋(amprenavir)；干擾素 α -n3 (interferon alfa n3)；干擾素
 α -2b (interferon alfa 2b)；複合干擾素(interferon alfacon1)
 ；聚乙二醇化干擾素 α -2b (peginterferon alfa 2b)；干擾素
 α -2a (interferon alfa 2a)；拉米夫定(lamivudine)；齊多夫
 定(zidovudine)；阿曼定(amadine)(Symmetrel, Endo)與其
 鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；印地那維(indinavir)與其鹽酸
 鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；甘昔洛偉；甘昔洛偉鈉鹽；泛昔洛
 偉(famciclovir)；金剛乙胺(rimantadine)與其鹽酸鹽、硫
 酸鹽或磷酸鹽；沙奎那維(saquinavir)；顯阿賽可洛偉
 (valacyclovir)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；鋅酯複合物
 ；及乙醯丙酮酸鋅(zinc acetoacetate)或乙醯乙酸酯鋅
 (zinc acetoacetic ester)複合物；抗HIV/AIDS劑，包括司塔
 夫定(stavudine)、瑞維賽(reverset)(Pharmasset)、
 ACH126443 (Achillion)、MIV310 (Boehringer Ingelheim)

、滋利特 IR (ZeritIR)(d4tT)(BristolMeyers Squibb)、濟而剛 (Ziagen) (GlaxoSmithKline)、維瑞得 (Viroad)(Glead)、癰瀉 (hivid) (Roche)、安萃瓦 (Emtriva)(Gilead)、地拉韋啉 (delavirdine)(Pfizer)、AG1549 (Pfizer)、DPC083 (BristolMyers Squibb)、NSC675451(Advanced Life Sciences)、IMC125(Tibitec)、偶氮二甲醯胺 (azidicarbonamide)、GPGNH2 (Tripep)、免疫汀 (immunitin)(Colthurst)、胞靈 (cytolin)(Cytodyn)、HRG21 (Virionyx)、MDX010 (Gilead)、TXUPAP (Wayne Hughes Inst)、普留淨 (proleukin)(Chiron)、BAY 504798 (Bayer)、BG777 (Virocell)、克瀉滿 (Crixivan)(Merck)、福艾 (Fuzeon)；胰島素，諸如諾沃洛 (Novolog)(aspart)、諾沃林 R (Novolin R)、諾沃林 N、諾沃林 L、諾沃林 70/30 和諾沃洛 70/30 (Novo Nordisk)；修馬洛 (Humalog)(lispro)、修馬林 R (Humulin R)、修馬林 N、修馬林 L、修馬林 50/50 和 70/30 及修馬洛混合製劑 (Humalog Mix) 75/25 和 70/30 (Eli Lilly)；超長效胰島素 (Ultralente)(Eli Lilly)；蘭特斯 (Lantus)(glargine, Aventis)；豬胰島素；及牛胰島素；類升糖素胜肽 1 (Gip1) 與其類似物 (用於糖尿病治療及抑制食慾、保護心血管) (參閱 Keiffer 等人之 20 Endocr Rev., 876913 (1999))； α 雄激素能促效劑，諸如溴莫尼定 (brimonidine) 酒石酸鹽； β 腎上腺素能阻斷劑，諸如倍他舒洛 (betaxolol) 與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；左旋倍他舒洛 (levobetaxolol) 與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；和帝

目羅順丁烯二酸鹽；碳酸酐酶抑制劑，諸如布林左胺(brinzolamide)；多左胺(dorzolamide)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；和二氯苯阿啞(dichlorphenamid)；巨細胞穩定劑，諸如吡啶羅拉司特(pemirolast)與其鉀鹽；奈多克羅米(nedocromil)與其鈉鹽；色甘酸(cromolyn)與其鈉鹽；縮瞳劑(乙醯膽酯酶抑制劑)，諸如溴化癸二胺苯酯(demecarium bromide)；前列腺素，諸如貝美前列腺素(bimatoprost)；曲沃前列腺素(travoprost)；和拉塔諾前列腺素(latanoprost)；抗組織胺，諸如奧洛他定(olopatadine)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽形式；非索芬那定(fexofenadine)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽形式；氮卓斯汀(azelastine)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽形式；二苯醇胺(diphenhydramine)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽形式；及普魯米近(promethazine)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽形式；抗微小管劑，諸如類紫杉醇，包括太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Taxol, BristolMyers Squibb)；長春新鹼(Oncovin, Eli Lilly & Co.)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽形式；長春鹼(vinblastine)(Velbe, Eli Lilly & Co.)與其鹽酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽；長春花鹼(vinorelbine)(Novelbinr, Fabre/GSK)；秋水仙素；歐洲紫杉醇(docetaxel)(Taxotere, Aventis)；109881 (Aventis)；LIT 976 (Aventis)；BMS 188797 (BristolMyers Squibb)；BMS 184476 (BristolMyers Squibb)；DJ 927 (Daiichi)；DHA 太平洋紫杉醇(Taxoprexin, Protarga)；埃博黴素

(Epothilone)，包括埃博黴素 B (EPO 906，Novartis/generic)；BMS 247550 (BristolMyers Squibb)；BMS 310705 (BristolMyers Squibb)；埃博黴素 D (KOS 862，Kosan/generic)；和 ZK EPO (Schering AG)；抗氧化劑，諸如苯磷硫胺 (benfotiamine)(Albert Einstein Col. Of Med./WorWag Pharma)；抗壞血酸與其酯類；生育酚異構物與彼等之酯類；和雷索司特 (raxofelast)(IRFI005，Biomedica Foscoma)；生長賀爾蒙拮抗劑，諸如奧曲肽 (octreotide)(Sandostatin，Novartis)；和派格索曼 (pegvisomant)(Somavert，Pfizer/Genentech)；玻璃體切除術用藥，諸如透明質酸酶 (hyaluronidase)(Vitrase，ISTA Pharm./Allergan)；腺苷受體拮抗劑，諸如 A2B 腺苷受體拮抗劑 (754，Adenosine Therapeutics)；腺苷去胺酶抑制劑，諸如潘托司塔丁 (pentostatin)(Nipent，Supergen)；糖化拮抗劑，諸如吡哆胺 (pyridoxamine)(Pyridorin，Biostratum)；抗老化胜肽，諸如 AlaGluAspGly (Epitalon，St Petersburg Inst. Bioreg. and Geron)；拓模異構酶抑制劑，諸如多柔比星 (阿黴素/Caelyx，Pharmacia/generics)；柔紅黴素 (daunorubicin)(DaunoXome，Gilead/generics)；依托伯苷 (etoposide)(Vepecid/Etopophos，BristolMyers Squibb/generics)；伊達黴素 (idarubicin)(Idamycin，Pharmacia)；伊瑞諾替肯 (irinotecan)(Camptosar，Pharmacia)；托泊替康 (topotecan)(Hycamtin，GlaxoSmithKline)；泛艾黴素 (epirubicin)(Ellence，

Pharmacia)；和雷替曲塞 (raltitrexed)(Tomudex，AstraZeneca)；抗代謝物，諸如甲胺蝶呤 (generic) 與其鹽形式；5-氟尿嘧啶 (Adrucil，ICN Pharmacia)；賽達濱 (cytarabine)(Cytosar，Pharmacia/generic)、氟達拉濱 (fludarabine)(Fludara，Schering) 與其酸的鹽形式；吉西塔濱 (gemcitabine)(Gemsar，Eli Lilly & Co.)；卡培他濱 (capecitabine)(Xeloda，Roche)；和紫蘇醇 (perillyl alcohol)(POH，Endorex)；烷基化劑，諸如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)(Leukeran，GlaxoSmithKline)；環磷醯胺 (Cytosan，Pharmacia/BristolMyers Squibb)；甲氯樂沙明 (methchloroethanine)(generic)；順鉑 (cisplatin)(Platinal，Pharmacia/BristolMyers Squibb)；卡鉑 (carboplatin)(Paraplatin，BristolMyers Squibb)；替莫卓羅明 (temozolomide)(Temodar)；和奧沙利鉑 (oxaliplatin)(SanofiSynthelabs)；抗雄激素，諸如弗他麥 (flutamide)(Eulexin，AstraZeneca)；尼魯他麥 (nilutamide)(Anandron，Aventis)；畢卡魯他麥 (bicalutamide)(Casodex，AstraZeneca)；抗雌激素，諸如塔莫西芬 (tamoxifen)(Nolvadex，AstraZeneca)；托雷莫非 (toremifene)(Fareston，Orion/Shire)；法洛德 (Faslodex)(AstraZeneca)；阿佐西芬 (arzoxifene)(Eli Lilly & Co.)；阿利密德 (Arimidex)(AstraZeneca)；來曲唑 (letrozole)(Femera，Novartis)；蘭他隆 (Lentaron)(Novartis)；諾曼癌素 (Aromasin)(Pharmacia)；諾雷德 (Zoladex)(AstraZeneca)；拉索西芬

(lasoxifene)(CP366,156, Pfizer); ERA92 (Ligand/Wyeth); DCP 974 (DuPont/Bristol Myers Squibb); ZK 235253 (Schering AG); ZK1911703 (Schering AG); 和 ZK 230211 (Schering AG); 致癌基因激活抑制劑，包括例如 BcrAbl 激酶抑制，諸如基利克 (Gleevec, Novartis); Her2 抑制劑，諸如曲妥珠單抗 (trastuzumab) (Herceptin, Genentech); MDX 210 (Medarex); E1A (Targeted Genetics); ME103 (Pharmexa); 2C4 (Genentech); C11033 (Pfizer); PK1 166 (Novartis); GW572016 (GlaxoSmithKline); 和 ME104 (Pharmexa); EGFr 抑制劑，諸如爾必得舒 (Erbix) (Imclone/BristolMyers Squibb/Merck KGaA); EGFr 酪氨酸激酶抑制劑，諸如吉非替尼 (gefitinib) (Iressa ZD 1839, AstraZeneca); 西妥昔單抗 (cetuximab) (Erbix, Imclone/BMS/Merck KGaA); 埃羅替尼 (erlotinib) (Tarceva, OSI Pharmaceutical/Genentech/Roche); 抗牛皮癬劑，諸如蒽三酚 (anthralin); 維生素 D3; 環孢靈; 甲胺蝶呤; 依曲替酯 (etretinate); 水楊酸; 異視網酸 (isotretinoin); 及皮質類固醇; 抗痤瘡劑，諸如視黃酸; 過氧化苯甲醯; 硫間苯二酚 (sulfurresorcinol); 壬二酸; 克林達黴素 (clindamycin); 紅黴素; 異視網酸; 四環黴素; 美諾環黴素; 抗皮膚寄生蟲劑，諸如百滅靈 (permethrin) 和腐絕 (thiabendazole); 落髮症治療劑，諸如敏諾西代 (minoxidil) 和菲納斯特萊 (finasteride); 避孕藥，諸如甲羥孕酮 (medroxyprogesterone); 諾緒替莫 (norgestimol); 去

氧孕烯(desogestrel)；左旋諾孕酮(levonorgestrel)；乙炔
 脛化雌烯酮(norethindrone)；炔諾醇(ethynodiol)和乙炔基
 雌二醇；DNA烷基轉移酶，包括替莫唑胺
 (temozolomide)；金屬蛋白酶抑制劑，諸如馬立馬司他
 (marimastat)；皺紋、膀胱、前列腺與骨盆腔底異常控制
 劑，諸如肉毒桿菌毒素；子宮纖維瘤控制劑，諸如哌非尼
 酮(pirfenidone)； α 人類干擾素；GnRH拮抗劑；雷洛昔芬
 (Redoxifene)；雌激素受體調節劑；運鐵蛋白促效劑，包
 括 TransMID (Xenova Biomedix)；TfCRM107 (KS
 Biomedix)；介白素13受體促效劑，諸如IL13PE38QQR
 (Neopharm)；核酸，諸如小干擾RNA (siRNA)或RNA干擾
 (RNAi)，特別為例如干擾VEGF表現之siRNA；及精神病
 治療劑，包括抗焦慮藥物，諸如氯二氮平
 (chlordiazepoxide)；二氮平(diazepam)；氯氮平鹽
 (chlorazepate)；氟安定(flurazepam)；哈拉西洋
 (halazepam)；普拉西洋(prazepam)；可洛西洋(clorazepam)
 ；四西洋(quarzepam)；阿普唑侖(alprazolam)；勞拉西洋
 (lorazepam)；歐拉西洋(orazepam)；替馬西洋(temazepam)
 ；及和三唑侖(triazolam)；及抗精神病藥，諸如氯丙嗪
 (chlorpromazine)；甲硫達嗪(thioridazine)；美索達嗪
 (mesoridazine)；三氟培拉嗪(trifluorperazine)；氟芬那辛
 (fluphenazine)；洛沙平(loxapine)；馬茛酮(molindone)；
 甲哌硫(thiothixene)；氟哌啶醇(haloperidol)；匹莫萊
 (pimozide)；和可慮平(clozapine)。

形成凝膠內的固相之考量

[0184] 固相可在預凝膠液態聚合成凝膠態期間添加至成形凝膠中或固定於凝膠內。固相可於凝膠內形成。本發明提供製造以合成聚合物及/或生物聚合物為基礎之固體材料的新穎方法，其中令合成聚合物及/或生物聚合物溶解或分散在離子性液體中，隨意地與添加劑一起，合成聚合物及/或生物聚合物係藉由以下方式再生成固體：令所得溶液或分散液與可與離子性液體互溶，但不能溶解固體合成聚合物及/或生物聚合物之另一液體或凝膠接觸，且令所得再生成之固體自離子性液體及另一液體之合成聚合物及/或生物聚合物脫離，這得到以合成聚合物及/或生物聚合物為基礎之固體材料。

[0185] 因此，用於製造凝膠內的固體材料之本發明方法具有下列的過程步驟：(1)令至少一種固體聚合物及/或生物聚合物(A)或至少一種合成聚合物及/或生物聚合物(A)及至少一種添加劑(B)溶解在至少一種實質上或完全無水離散性液體(C)中，(2)令過程步驟(1)所獲得的溶液或分散液(AC)或(ABC)與可與離散性液體(C)互溶，但至少合成聚合物及/或生物聚合物(A)實質上或完全不溶於其中的凝膠(G)接觸，這得到包含固體合成聚合物及/或生物聚合物(A)、離散性液體(C)及凝膠(G)與若適當時至少一種添加劑(B)或由該等所組成之固相(P)，及包含離散性液體(C)及凝膠(G)或由該等所組成之凝膠相(G)，(3)自相(G)移除離散

性液體(C)，這得到以合成聚合物及/或生物聚合物(A)為基礎之多相凝膠(PG)，(5)以可與離散性液體(C)及凝膠(G)二者互溶，但至少合成聚合物及生物聚合物(A)實質上或完全不溶於其中的液體(W)浸漬多相凝膠(PG)，及(6)藉由蒸發自多相凝膠(PG)移除兩種液體(C)及(W)。

[0186] 固體材料可具有各種廣泛不同的三維形式、大小及形態。例如，該等材料可為粉狀，在該例子中的粉末粒子可具有板、球、滴、棒、圓柱、針、雪片或形狀不規則的粒子形式，尤其為小粒及環體。該等實體可為大致上緊實的或高度多孔的，且可具有大的內表面積。

[0187] 其粒徑可以廣泛地改變。該粒徑可在幾奈米至1毫米的範圍內。粒徑分布可為單峰或多峰，且可為非常寬至非常窄，較佳為非常窄的範圍分布。

[0188] 然而，固體材料亦可為巨觀粒子，亦即具有最大粒徑>1毫米的粒子。該等材料本質上具有與粉末粒子相同的形式。

[0189] 另外，固體材料可具有纖維形式。該等可具有不同的長度，例如約5毫米至高度纏結，且具有不同的厚度，例如1微米至1毫米。

[0190] 亦可提供成為膜的固體材料。該等可具有不同的厚度，例如介於500奈米與1毫米之間。膜本質上可為緊實、奈米孔、微孔、巨孔或海綿形式。膜本質上較佳為緊實的。

[0191] 固體材料特別為粉末。粉末粒子較佳地具有

以重力場沉降所測量的100微米至3毫米之平均粒徑，較佳為200微米至2.5毫米，且尤其為300微米至2毫米。

[0192] 基本上所有的合成聚合物及/或生物聚合物(A)皆適合於進行根據本發明之方法，先決條件為彼等可溶於所述之離散性液體(C)之一中且不溶於凝膠(G)及液體(W)中。在方法方面，在第一過程步驟中的溶解沒有特殊的特性，且可藉助於慣例且已知的混合單元(諸如攪拌槽)、Ultraturrax、線上溶解器、均質化單元(諸如均質化噴嘴)、捏合器或擠壓器以連續或分批模式進行。

[0193] 在第一過程步驟中所得到的溶液或分散液(AC)或(ABC)中的聚合物(A)含量可同樣廣泛地改變。通常固定在個別例子中的含量上限，事實上討論中的溶液或分散液(AC)或(ABC)之黏度必須不會變得太高而不能再處理。含量係以各例子中的(AC)或(ABC)為基礎計較佳為0.1至50重量%，更佳為0.25至30重量%，且尤其為0.5至20重量%。

[0194] 在根據本發明之方法中，稍後在第二過程步驟中，令第一過程步驟中所獲得的溶液或分散液(AC)或(ABC)與凝膠(G)接觸。凝膠(G)與上述離散性液體(C)可互溶，較佳為沒有互溶性間隙，亦即以任意定量比。相反地，聚合物(A)實質上或完全不溶於(G)中。任何存在的添加劑(B)可溶於或不可溶於(G)中。

[0195] 所使用的離散性液體(C)較佳為丙酮、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇、丙二醇、二乙二醇、2-甲氧

基乙醇、2-乙氧基乙醇、2-丙氧基乙醇及/或2-丁氧基乙醇，所使用的腈較佳為乙腈及/或丙腈，所使用的醚較佳為二乙醚、二丙醚、四氫呋喃及/或二噁烷，所使用的酮較佳為丙酮及/或甲基乙酮，所使用的醛較佳為乙醛及/或丙醛，所使用的亞砷較佳為二甲亞砷，且所使用的鹽胺較佳為二甲基甲鹽胺、乙鹽胺及/或六甲基磷三鹽胺。

[0196] 特別優先選擇使用強質子性及非質子性極性有機液體作為液體(C)，其已具有比較高的蒸氣壓或低於100°C之沸點。

[0197] 最特別優先選擇使用乙醇及/或水作為液體(W)，但是尤其為水。

[0198] 溶液或分散液(AC)或(ABC)可以不同的方式與凝膠(G)接觸，例如藉由令溶液或分散液(AC)或(ABC)倒入、滴入或擠壓至凝膠(G)中，或令其以膜形式與凝膠(G)接觸。這可以連續或分批模式進行。溶液或分散液(AC)或(ABC)對凝膠(G)之定量比可於各例子間廣泛的改變。本質上可選擇定量比而使得聚合物(A)定量沉澱或再生。熟習本技術領域者因此可以他或她的一般技術知識為基礎，若適當時輔以一些初步的試驗可因此容易地決定所需之定量比。

[0199] 可同樣廣泛地改變用於進行第二過程步驟之溫度。

[0200] 溫度主要由

[0201] 使凝膠(G)呈似流體狀態之溫度範圍操縱。

[0202] 溶液或分散液(AC)或(ABC)在與(G)接觸時亦不應該

[0203] 具有過度高的溫度，因為所得物

[0204] 可另外使凝膠(G)或聚合物(A)突然蒸發及/或分解。第二過程步驟同樣地較佳在0至100℃之溫度下進行，更佳為10至70℃，尤其佳為15至50℃，且尤其為20至30℃。在第二過程步驟中，所得物為包含固體聚合物(A)、離散性液體(C)及凝膠(G)與若適當時至少一種添加劑(B)或由該等所組成之固相，及亦為包含離散性液體(C)及凝膠(G)或由該等所組成之液相(W)。

[0205] 在根據本發明之方法中，稍後在第四過程步驟中，離散性液體(C)係以液相(W)的輔助而自相(PG)移除，這得到以聚合物(A)為基礎之凝膠(PG)。優先選擇以萃取相(W)而移除離散性液體(C)，該萃取係藉由以液體(W)清洗至少一次，且接著自相(PG)移除清洗液體(W)。這可藉由使用上述之連續或分批方法而做到。較佳地連續清洗及移除，直到不可於凝膠(PG)中及/或清洗液體(W)中再檢測出離散性液體(C)為止。

[0206] 第四過程步驟較佳地在使所得凝膠(PG)不受到熱損傷，更特別地不快速老化之溫度下進行。優先選擇使用0至100℃之溫度，更佳為10至70℃，尤其佳為15至50℃，且尤其為20至30℃。所得凝膠(PG)較佳地在本質上已具有適當的三維形式，像是以自其所製造之聚合物(A)為基礎之固體材料。

[0207] 在根據本發明之方法中，稍後在第五過程步驟中，令凝膠(PG)以與離散性液體(C)及與凝膠(G)可互溶，但是至少聚合物(A)實質上或完全不溶於其中的液體(W)處理。

[0208] 當例如使用依照本發明特別佳的水作為液體(W)時，則有可能使用在標準壓力下具有比水高的蒸發壓力或低於100℃之沸點的所有上述強質子性及非質子性極性有機液體。

[0209] 在根據本發明之方法中，稍後在第六過程步驟中，兩種液體(C)及(W)係藉由蒸發或分餾而自凝膠(PG)移除。優先選擇在標準壓力下或介於50與100 kPa之間略低的壓力下於溫和的條件下比較緩慢的分餾。優先選擇使用介於20與50℃之間的溫度。分餾更特別地在室溫下及在標準壓力下完成。

[0210] 除了第六過程步驟以外，有可能在大於100 kPa之壓力下進行根據本發明之方法的過程步驟中至少一者。優先選擇整體在標準壓力下進行根據本發明之方法。由於固相維度之確切的可調整性，使所得以合成聚合物及/或生物聚合物(A)，尤其以可吸收的聚胺甲酸酯(A)為基礎之所得固體材料可以過程特殊的方式、安全且可信賴的方式接合，以給出甚至更複雜的三維模製物。

[0211] 由於上述之添加劑(B)，使所得以合成聚合物及/或生物聚合物，尤其以可吸收的聚胺甲酸酯(A)為基礎之固體材料可就本發明之用途而以各種廣泛不同的方式修

飾。添加劑(B)可以大致上均勻分布存在於輔以根據本發明之方法所製造之固體材料的聚合物(A)基質中。例如，當纖維狀添加劑(B)具有不均勻的分布時可能是有利的，以便以所欲方式改變機械性質。催化活性添加劑(B)的情況類似，其於聚合物(A)基質中的可親性可以不均勻的分布改進。然而，在許多例子中，以實質上非常均勻分布於聚合物(A)中是有利的，例如當使用塑化添加劑(B)時。

[0212] 添加劑(B)可以大致上固定方式鍵結輔以根據本發明之方法所製造之固體材料的聚合物(A)基質。例如，聚合物或微粒添加劑(B)尤其可永久地鍵結聚合物(A)基質。相反地，尤其在低分子量添加劑(B)的例子中，當彼等不永久地鍵結聚合物(A)基質且反而再以緩慢釋出或控制釋出的方式釋出時可能是有利的。

[0213] 以合成聚合物及/或生物聚合物(A)及亦以多糖(G)為基礎且以本發明之程序製造的多相凝膠因此可有利地用於本發明之用途背景的各種廣泛不同的技術領域中。例如，彼等可用於合成和分析化學、生物化學和基因工程、生物、藥理、醫療診斷、化妝品、天然氣和礦物油提取技術、加工技術、紙技術、包裝技術、電工程、磁技術、通信技術、播放技術、農業技術、航空和航天技術及紡織技術，且亦用於建造、陸地和海洋運輸及機械工程，尤其用作為建造材料、絕緣、織物、吸收物、吸附物、薄膜、分隔材料、障壁層、控制型釋出材料、觸媒、培養基、觸媒，且亦為著色、螢光、磷光、導電、磁性、微波

吸收和阻燃材料，或用於彼等之製造。

實施例

[0214] 下列為提供例證本發明之方法及多相系統的實施例。

固相與凝膠相偶合

[0215] 可將前文述及之固相以機械方式引進現有的凝膠相中，凝膠態可形成於固相分布周圍，固相可形成於現有的凝膠態內，或在任一該等例子中，固相與凝膠相經化學交互作用以形成鍵。

[0216] 固相及凝膠相通常係以具有側羥基為特徵。當獲得所欲分布之固相及凝膠相以形成多相凝膠時，此分布狀態可藉由添加交聯劑(例如二異氰酸酯)而固定。

[0217] 另一選擇地，固相或凝膠相可具有剩餘的末端NCO基團，使得當具有末端羥基的凝膠相或固相之一引入具有末端異氰酸酯基團之狀態時，則發生自發性聚合反應。此聚合反應可藉由添加本技術中已知的觸媒而增強。發生的聚合反應為局部的，且局限於凝膠相分子與固相分子之間所形成的鍵。在此情況中，較佳的是使固相充份擴散分布，不在固相結構之間發生鏈延伸或聚合，除非希望更複雜的固相幾何形狀。

[0218] 巨觀交聯形式可在整體多相凝膠系統上達成任何程度的所欲限制。例如，偶合可嚴格地在離散的固相

與凝膠域之間的局部。另一選擇地，且尤其以富含可溶性羥基之單體於凝膠基質中擴散可發生鏈延伸，尤其若異氰酸酯官能度未局部化至凝膠相或固相。若富含羥基之單體係用於固態相對於凝膠態的最終固定，則任何未反應之單體係藉由使用適合的極性溶劑(諸如水)洗出。重要的是所得多相凝膠系統具有內聚性。特別應該沒有不意欲提供生物功能性態樣之自由的小分子組分。相反地，未固定凝膠相與固相較佳地改變意欲釋出至哺乳動物體內的分子生物功能性組分之功能或分布機制。

實施例 1

固相 A

[0219] 將 400 克 PLADiol ($M_n=1000$) 及 200 克 Terathane 2000 (Invista, Wichita, KS) 放入 3 頸燒瓶中。添加過量甲苯且溫和地加熱混合物以移除甲苯，獲得 20% w/w 溶液。在冷卻至室溫之後，添加 650 克異佛爾酮二異氰酸酯且在無水氮氣下混合。接著將 5 克二月桂酸二丁錫 (DBTL) 添加至混合物中且將混合物加熱至 75°C。在 5 小時之後，添加 128.7 克 1,4-丁二醇且將反應混合物以甲苯稀釋，得到約 15% 之所有組份濃縮物。接著將溫度上升至 80°C。在 10 小時之後，容許混合物冷卻至室溫。在真空下驅除甲苯，直到獲得透明固體聚胺甲酸酯為止。

實施例 2

固相 B

[0220] 將400克 PLADiol ($M_n=1000$)及400克聚乙二醇 ($M_n=2000$)放入3頸燒瓶中。添加過量甲苯且溫和地加熱混合物以移除甲苯，獲得20% w/w溶液。在冷卻至室溫之後，添加650克異佛爾酮二異氰酸酯且在無水氮氣下混合。接著將5克二月桂酸二丁錫(DBTL)添加至混合物中且將混合物加熱至75°C。在5小時之後，添加128.5克1,4-丁二醇且將反應混合物以甲苯稀釋，得到約15%之所有組份濃縮物。接著將溫度上升至80°C。在10小時之後，容許混合物冷卻至室溫。在真空下驅除甲苯，直到獲得透明固體聚胺甲酸酯為止。

實施例 3

固相 C

[0221] 將200克 PLADiol ($M_n=2000$)、200克聚己內酯 ($M_n=2000$)及400克聚乙二醇 ($M_n=2000$)放入3頸燒瓶中。添加過量甲苯且溫和地加熱混合物以移除甲苯，獲得20% w/w溶液。在冷卻至室溫之後，添加505克異佛爾酮二異氰酸酯且在無水氮氣下混合。接著將7克二月桂酸二丁錫(DBTL)添加至混合物中且將混合物加熱至75°C。在5小時之後，添加128.5克1,4-丁二醇且將反應混合物以甲苯稀釋，得到約15%之所有組份濃縮物。接著將溫度上升至80°C。在10小時之後，容許混合物冷卻至室溫。在真空下驅除甲苯，直到獲得透明固體聚胺甲酸酯為止。

實施例 4

固相 D

[0222] 將 Pluronic 31R1 (分子量 3250)(BASF, Mt. Olive, NJ)在球形長頸燒瓶中於 85°C 之真空下經 12 小時乾燥，所獲得的最終水含量少於 300 ppm。將 1 當量 Pluronic 31R1 添加至 1/5 當量 (1) 乳交酯及 0.18 克觸媒 (2-乙基己酸亞錫)(0.43%) 中。將反應在無水氮氣飽和氛圍下的密封燒瓶中於 145°C 下進行 2.5 小時。將 2 當量 甲苯異氰酸酯 添加至上述合成中且在 60°C 下反應 8 小時。將 1/2 當量生物功能性分子 (例如乳香屬萃取物) 添加至此所得物中且在 75°C 下反應 8 小時。

實施例 5

固相 E

[0223] 將聚乙二醇 (分子量 3000) 在真空中於 85°C 下經隔夜乾燥。隨後將 PEG 冷卻至室溫且將產物以無水氮氣覆蓋。將 1 當量 PEG 添加至 1/5 當量 (1) 乳交酯及 0.18 克觸媒 (2-乙基己酸亞錫) 中。將 PEG 與乳交酯之混合物在流動的氮氣下放入 140°C 之油浴中且混合 3 小時。將 2 當量 甲苯異氰酸酯 添加至上述合成中且在 60°C 下反應 8 小時。將 1/2 當量生物功能性分子 (例如乳香屬萃取物) 添加至此所得物中且在 75°C 下反應 8 小時。

實施例 6

固相 F

[0224] 將 2 莫耳二異氰酸酯在氮氣下放入配備有攪拌棒的反應器中。將容量加熱至 60°C 且緩慢添加 1 莫耳泊洛沙姆二元醇。泊洛沙姆應以足以使得容量溫度不上升大於 65°C 之速率添加。若泊洛沙姆在 60°C 下為固體，則可以使用溶劑。當所有的泊洛沙姆已添加至反應容量時，應使混合物反應，直到異氰酸酯含量相當於每一泊洛沙姆分子 2 個可用的 NCO 基團為止。緩慢添加泊洛沙姆以確保各泊洛沙姆分子以兩個二異氰酸酯封端，因為大部分的反應係在過量的二異氰酸酯中進行且較不可能使泊洛沙姆的鏈延伸。若防止鏈延長是重要的，則可使用大幅過量的二異氰酸酯且過量的二異氰酸酯在反應終止時蒸發。一旦如上述製備泊洛沙姆二異氰酸酯時，可將 1 莫耳裝載至氮氣下的反應器中，加熱至 85°C 且緩慢地添加 2 莫耳二乳交酯(A)或通常更多的酯，且如上述避免過度放熱。將 1/2 當量生物功能性分子(例如乳香屬萃取物)添加至此所得物中且在 75°C 下反應 8 小時。

實施例 7

凝膠相 A

[0225] 雖然許多變化組合之環氧乙烷(B)與環氧丙烷(C)的泊洛沙姆可於市場上取得，但對建構具有單體環氧乙烷及環氧丙烷的該等鏈有實際的限制。以單體之二異氰

酸酯(D)(例如DBD或DCD)開始給予更大的控制。可藉由在添加的單體與二異氰酸酯封端鏈之間形成胺甲酸酯連結而任意地添加任何組合的B或C至該等中。通過以單體之鏈延伸及隨後以二異氰酸酯封端的逐步順序可獲得B與C之組合。一個缺點為所得聚合物比藉由環氧乙烷與環氧丙烷直接聚合所獲得的鏈更疏水性。然而，此缺點可在大多數的例子中藉由使用較少的丙二醇來補償。

[0226] 多臂型聚合物可藉由引入三元醇(T)及以二異氰酸酯連結三元醇與泊洛沙姆鏈而建構，不以交聯建構。例如，將泊洛沙姆鏈引入反應器中且以二異氰酸酯封端。接著將所得泊洛沙姆二異氰酸酯與低分子量三元醇(如三羥甲基丙烷)反應。所得物為泊洛沙姆三異氰酸酯，其接著可與酯(A)反應。酯較佳為聚乳酸。這得到凝膠預聚物。凝膠可藉由添加水及劇烈攪拌而製成。可製成包含多至95%水之凝膠。

實施例 8

凝膠相 B

[0227] 實施例 7 之預聚物，其中將聚乳酸以玻尿酸鈉取代。凝膠可藉由添加水及劇烈攪拌而製成。可製成包含多至95%水之凝膠。

實施例 9

凝膠相 C

[0228] 實施例7之預聚物，其中將聚乳酸以上述固相之任一者取代。

實施例10

添加玻尿酸至凝膠預聚物之方法

[0229] 玻尿酸包含 $C_{14}H_{21}NO_{11}$ 之重複片段，各者含有5個羥基(OH)。為了形成玻尿酸之二異氰酸酯，可以含有比OH莫耳數大2莫耳之NCO的二異氰酸酯量反應。因此，每分子含有1單元 $C_{14}H_{21}NO_{11}$ 之玻尿酸若欲與7莫耳二異氰酸酯反應，則使用1莫耳玻尿酸分子。反應係在有機溶劑例中進行，其中玻尿酸可以氨改變，使其可溶於有機溶劑中，例如四氫呋喃。添加少量的錫觸媒以促進在玻尿酸的羥基與二異氰酸酯的異氰酸酯基團之間形成胺甲酸酯連結。為了阻止鏈延伸，先將玻尿酸溶解在有機溶劑中且擱置在旁。將觸媒及二異氰酸酯裝入反應器中裝且加熱至80℃。接著將玻尿酸溶液緩慢地添加至反應器中且監控放熱。當放熱平息時，則表示完成反應。另一選擇地，可在各步驟測量%NCO以證實在玻尿酸上的所有羥基以異氰酸酯封端。當所有的玻尿酸添加至反應器時，則令反應運作，直到達成所欲%NCO為止。%NCO係以二丁胺滴定的習知方式測量。當每莫耳產物分子測得2莫耳NCO時，則完成反應。理想上每一產物分子僅有1個 $C_{14}H_{21}NO_{11}$ 單元。然而，

[0230] 在其他的應用中，希望每一產物分子含有

$C_{14}H_{21}NO_{11}$ 單元系列之產物分子光譜。所欲多分散性可藉由調整所使用的NCO量且以GPC及%NCO測量法證實而獲得。

[0231] 在任何一個反應中，產物分子之分子量的分散性為所欲平均值附近的高斯分布(Gaussian)。多模式分布可藉由令多個反應的反應產物混合而獲得。異氰酸酯官能度較高的玻尿酸異氰酸酯可藉由調整反應混合物中的OH基團對異氰酸酯基團之比而合成。

實施例 11

凝膠相 D

[0232] 在此實施例中使用衍生自蓖麻的經經基終止之蓖麻油酸酯衍生物作為三元醇。將1當量 polycin T400 (141克)與2當量甲苯二異氰酸酯(174克)在室溫(22℃)下組合。將混合物以每分鐘100轉攪拌且監控溫度。混合物係藉由放熱反應而開始加熱且不以熱施予反應器，直到反應器的溫度停止上升為止。接著應將混合物溫度以每1/2小時5℃之漸增量增加，直到混合物達到60℃為止。應持續反應，直到%NCO=13.3%為止。當混合物中的每一經基與NCO基團反應時，則達到目標的%NCO。所得物理想上為以兩個二異氰酸酯封端之單一二元醇。此結果可藉由緩慢添加二元醇至二異氰酸酯中而增強。添加應為10克漸增量，且當來自先前添加之放熱停止時添加。然而，上述理想結果的鏈延長變化是有用的，彼等的主要缺點在於產物

有略高的黏度。理想的 %NCO 係藉由令每一產物分子的官能性異氰酸酯基團重量 (2×42 道耳吞) 除以產物分子總重量 (282 道耳吞 $+ 2 \times 174$ 道耳吞) 而計算，得到約 13.3%。上述反應得到黏性產物。較低黏性的產物可藉由令碳酸丙烯酯添加至最初混合物中而獲得。添加至多 100 重量 % 之碳酸丙烯酯是有用的。調整至混合物之目標的 NCO 必須使用標準方法進行，或可在達到目標的 %NCO 之後添加碳酸丙烯酯。碳酸丙烯酯係取自 SigmaAldrich (Milwaukee, WI)。

實施例 12

凝膠相 E

[0233] 在此實施例中使用 75% 之環氧乙烷與 35% 之環氧丙烷的經聚醚羥基終止之共聚物作為三元醇。將 1 當量 Multanol 9199 (3066 克) 與 3 當量甲苯二異氰酸酯 (261 克) 在室溫下 (22°C) 組合。將混合物以每分鐘 100 轉攪拌且監控溫度。混合物係藉由放熱反應而開始加熱且不以熱施予反應器，直到反應器的溫度停止上升為止。接著應將混合物溫度以每 1/2 小時 5°C 之漸增量增加，直到混合物達到 60°C 為止。應持續反應，直到 %NCO = 1.3% 為止。當混合物中的每一羥基與 NCO 基團反應時，則達到目標的 %NCO。所得物理想上為以兩個二異氰酸酯封端之單一二元醇。此結果可藉由緩慢添加二元醇至二異氰酸酯中而增強。添加應為 10 克漸增量，且當來自先前添加之放熱停止時添加。然而，上述理想結果的鏈延長變化是有用的，彼

等的主要缺點在於產物有略高的黏度。理想的 %NCO 係藉由令每一產物分子的官能性異氰酸酯基團重量 (3×42 道耳吞) 除以產物分子總重量 (9199 道耳吞 $+ 3 \times 174$ 道耳吞) 而計算，得到約 1.3%。Multranol 9199 係取自 Bayer (Pittsburg, PA)。

實施例 13

凝膠相 F

[0234] 上述製備的二異氰酸酯之任一者可藉由添加低分子量三元醇 (諸如 polycin T400) 或三羥甲基丙烷 (TMP) 而三聚合。在此實施例中使用 TMP，但是此方法適合於任何三元醇。實施例 1 和 2 的二異氰酸酯之完全三聚合反應得到黏性產物。為了得到較低黏度的產物，可使用碳酸丙烯酯或可使用較少的三元醇。在後者的例子中，可獲得二異氰酸酯與三異氰酸酯之混合物。

[0235] 在此實施例中使用先前的聚醚二異氰酸酯。將 1 當量聚醚二異氰酸酯 (682 克) 與 0.1 當量 TMP (44.7 克) 在室溫下 (22°C) 組合。將混合物以每分鐘 100 轉攪拌且監控溫度。混合物係藉由放熱反應而開始加熱且不以熱施予反應器，直到反應器的溫度停止上升為止。接著應將混合物溫度以每 1/2 小時 5°C 之漸增量增加，直到混合物達到 60°C 為止。應持續反應，直到 %NCO = 5.8% 為止。當混合物中的每一羥基與 NCO 基團反應時，則達到目標的 %NCO。理想的 %NCO 係藉由令每一產物分子的官能性異氰酸酯基團

10%(3 X 42道耳吞)與90%(2X42)之重量分率除以產物分子總重量分率(3X1364道耳吞+134道耳吞)+1364而計算，得到約0.3%+5.5%=5.8%。TMP係取自SigmaAldrich(Milwaukee, WI)。

實施例 14

使用三異氰酸酯製備經修飾之乳香屬萃取物

[0236] 乳香屬萃取物之羥基數係取決於萃取方法、所萃取之乳香屬種類及甚至物種內的變化而改變。目標為獲得不具有NCO官能度之產物，所以應使所有的反應混合物反應，直到最終的%NCO=0為止。

[0237] 將100克先前的聚醚二異氰酸酯與1克乳香屬萃取物在室溫下(22°C)於90%氮氣與10%一氧化氮氛圍下組合。將混合物以每分鐘100轉攪拌且監控溫度。混合物係藉由放熱反應而開始加熱。當溫度停止上升時，則取得%NCO讀數。若%NCO>0，則添加額外1克乳香屬萃取物。藉由一系列的乳香屬添加來計算呈1克乳香屬萃取物添加之函數的%NCO變化，獲得線性圖，自此圖獲得使%NCO到達0所需之乳香屬萃取物的添加總量。將此量的乳香屬萃取物添加至混合物中且使混合物反應，所以獲得%NCO=0。

實施例 15

使用三異氰酸酯製備經修飾之乳香屬萃取物

[0238] 使用實施例14的三異氰酸酯/二異氰酸酯製備經修飾之乳香屬萃取物。

[0239] 乳香屬萃取物之羥基數係取決於萃取方法、所萃取之乳香屬種類及甚至物種內的變化而改變。目標為獲得不具有NCO官能度之產物，所以應使所有的反應混合物反應，直到最終的%NCO=0為止。在此實施例中使用實施例14的產物作為聚醚二異氰酸酯/三異氰酸酯混合物。將100克實施例14與1克乳香屬萃取物在室溫下(22°C)於90%氮氣與10%一氧化氮氛圍下組合。將混合物以每分鐘100轉攪拌且監控溫度。混合物係藉由放熱反應而開始加熱。當溫度停止上升時，則取得%NCO讀數。若%NCO>0，則添加額外1克乳香屬萃取物。藉由一系列的乳香屬添加來計算呈1克乳香屬萃取物添加之函數的%NCO變化，獲得線性圖，自此圖獲得使%NCO到達0所需之乳香屬萃取物的添加總量。將此量的乳香屬萃取物添加至混合物中且將混合物反應，所以獲得%NCO=0。

實施例16：使用多分支異氰酸酯製備經修飾之乳香屬萃取物

製備聚醚三異氰酸酯

[0240] 在此實施例中使用75%之環氧乙烷與35%之環氧丙烷的經聚醚羥基終止之共聚物作為三元醇。將1當量Multranol 9199(3066克)與3當量甲苯二異氰酸酯(261克)在室溫下(22°C)組合。將混合物以每分鐘100轉攪拌且監控

溫度。

[0241] 混合物係藉由放熱反應而開始加熱且不以熱施予反應器，直到反應器的溫度停止上升為止。接著應將混合物溫度以每1/2小時5°C之漸增量增加，直到混合物達到60°C為止。應持續反應，直到%NCO=1.3%為止。當混合物中的每一羥基與NCO基團反應時，則達到目標的%NCO。所得物理理想上為以兩個二異氰酸酯封端之單一二元醇。此結果可藉由緩慢添加二元醇至二異氰酸酯中而增強。添加應為10克漸增量，且當來自先前添加之放熱停止時添加。然而，上述理想結果的鏈延長變化是有用的，彼等的主要缺點在於產物有略高的黏度。理想的%NCO係藉由令每一產物分子的官能性異氰酸酯基團重量(3 X 42道耳吞)除以產物分子總重量(9199道耳吞+3X174道耳吞)而計算，得到約1.3%。Multranol 9199係取自Bayer (Pittsburg, PA)。

使用上述三異氰酸酯製備經修飾之乳香屬萃取物

[0242] 乳香屬萃取物之羥基數係取決於萃取方法、所萃取之乳香屬種類及甚至物種內的變化而改變。目標為獲得不具有NCO官能度之產物，所以應使所有的反應混合物反應，直到最終的%NCO=0為止。

[0243] 將100克上述三異氰酸酯與1克乳香屬萃取物在室溫下(22°C)於90%氮氣與10%一氧化氮氛圍下組合。將混合物以每分鐘100轉攪拌且監控溫度。混合物係藉由

放熱反應而開始加熱。當溫度停止上升時，則取得%NCO讀數。若%NCO>0，則添加額外1克乳香屬萃取物。藉由一系列的乳香屬添加來計算呈1克乳香屬萃取物添加之函數的%NCO變化，獲得線性圖，自此圖獲得使%NCO到達0所需之乳香屬萃取物的添加總量。將此量的乳香屬萃取物添加至混合物中且將混合物反應，所以獲得%NCO=0。

實施例 17

製備 1 相 (Genus) 的固相

[0244] 可使用上述可吸收的聚胺甲酸酯固相之任一者。將聚胺甲酸酯以相對於丙酮的20重量%之比溶解於丙酮中，以形成聚胺甲酸酯溶液。以蒸餾水填充燒杯且將燒杯放在磁攪拌器上。選擇於水中產生渦旋的攪拌速率。將聚胺甲酸酯溶液裝填於具有18G針的3毫升注射器中。將針的尖端放入水中且將聚胺甲酸酯溶液以1毫升/分鐘之速率引入水中。

[0245] 聚胺甲酸酯在與水接觸時立刻變成固體。聚胺甲酸酯溶液通過針的內徑之片流誘發在針出口的滾動運行。固化之聚胺甲酸酯在針的出口上形成環體。可使用聚胺甲酸酯溶液引入水中的速率控制所形成之環體的厚度。可調整的其他變數為水的溫度、聚胺甲酸酯溶液的稀釋及除了丙酮以外之其他溶劑的選擇。所形成之環體的直徑可藉由選擇不同內徑的針來控制。小的內徑得到小直徑的環體。

[0246] 在每次3毫升聚胺甲酸酯引入100毫升水中之後，停止攪拌水。水在此點出現具有均勻分布之微環體的乳狀物。在此靜置期間，藉由水而自聚胺甲酸酯抽離丙酮。分配約1小時期間使丙酮離開聚胺甲酸酯，其足以防止環體叢聚且黏附。可自水懸浮液過濾環體，或可施予另一大量的聚胺甲酸酯溶液。若希望單一環體，可將至多約15毫升聚胺甲酸酯溶液引入水中。藉由容許環體密度增加至新形成之環體具有與溶液中現有的環體接合的高可能性之程度可獲得更高相的固相，同時引入之聚胺甲酸酯仍呈相對溶合狀態。

[0247] 可使用標準的濾紙自溶液收穫環體，其中將環體補陷於濾紙上且在40℃之烘箱中乾燥。所得物為無水的可流動環體。

實施例 18

多相凝膠的形成

[0248] 可使用上述凝膠預聚物之任一者。以所欲密度的固相環體裝入有水的燒杯中且以足以獲得環體均勻分布於水中的速率攪拌。凝膠預聚物溶液係藉由製備預聚物與溶劑之溶液而製得。溶劑可為丙酮、甲苯或惰性添加物，諸如碳酸丙烯酯或與水互溶之二元醇。將溶液在10分鐘間隔以1毫升/分鐘引入水混合物中。在間隔期間的溶液pH係使用適合的鹼(例如氫氧化鈉)維持在6.5與7.5 pH之間。持續此過程，直到達成所欲黏度為止。越慢的添加是

成功的，但是越快的添加可導致在形成凝膠時形成不均勻性。接著將所形成之凝膠以蒸餾水清洗數次以移除溶劑及鈉離子。若使用揮發性溶劑，則可使用真空移除溶劑。重要的是凝膠不變乾，因為許多凝膠不完全脫水。

實施例 19

再水合之多相凝膠的形成

[0249] 在許多事例中，希望獲得可具有移除所有的水且再水合成其原始所形成的水對聚合物之比的多相凝膠。為了達成此結果，凝膠之水部分可以鹽離子載入，特別為氯化鈉。在再水合下，將脫水之凝膠以聚合物重量對水體積之比再引入蒸餾水中，這得到有用於可植入應用的 0.9% 鹽(生理食鹽水)。

[0250] 雖然已說明新且有用的多相凝膠之本發明特別的實施態樣，但是不意欲將此等述及內容解釋成對本發明範圍的限制，除了在下述申請專利範圍所列舉者以外。

【符號說明】

[0251]

100：凝膠聚合物系統

102、202：聚合物主鏈

103：凝膠聚合物

104、208：鍵聯基團

106、206：側鏈

- 108：生物功能性末端基團
- 110：疏水性基團片段
- 112：親水性基團片段
- 113：固相聚合物
- 114：橋
- 115：側羥基
- 116：主鏈的末端
- 118：側鏈的末端
- 120：側鏈
- 121：夾在鍵聯基團之間
- 200：分叉排序
- 204：3臂狀結構
- 210：生物功能性側基團
- 212、308：固相
- 300：樹狀與梳狀聚合物之混合物
- 302：樹狀聚合物
- 304：梳狀聚合物
- 306：抗黏附末端基團

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種組成物，其包含凝膠相和固相，該凝膠相包含與玻尿酸連結之泊洛沙姆(poloxamer)，該玻尿酸係經二異氰酸酯封端，且該固相具有紋理化表面，該紋理化表面包含複數個微米尺寸化結構，該複數個微米尺寸化結構係經呈突起及/或凹陷形狀之奈米級結構紋理化，

其中該凝膠相係形成於該固相周圍，或該固相係分布於該凝膠相內，且

其中該固相與該凝膠相係以機械力或化學鍵偶合。

【請求項2】如請求項1之組成物，其中該組成物經構型以形成與組織表面之界面。

【請求項3】如請求項1之組成物，其中該組成物經構型以經由限制該組織表面之至少一部分而局限該組織表面於該組成物。

【請求項4】如請求項1之組成物，其中該固相與凝膠相彼此暫時性離散。

【請求項5】如請求項1之組成物，其中當與水接觸時，該表面紋理經構型以轉變為該凝膠相。

【請求項6】如請求項1之組成物，其中該突起和凹陷係經分層排列，使得該奈米級結構經配置於該等微米尺寸化結構。

【請求項7】如請求項6之組成物，其中該等經分層排列之突起和凹陷係經構型，使得沿該分層排列形成親水性結構域和疏水性結構域。

【請求項 8】如請求項 7 之組成物，其中該組成物經構型以形成與組織表面之界面，使得當該界面形成時，該界面之至少一部分形成 CassieWenzel 效應。

【請求項 9】如請求項 8 之組成物，其中該組成物係經構型以藉由形成 CassieWenzel 效應而局限組織表面，其中該突起和凹陷之一者係經構型以吸引該親水性結構域，且該突起和凹陷之另一者係經構型以吸引該疏水性結構域。

【請求項 10】如請求項 8 之組成物，其中該組織表面包含活組織。

【請求項 11】如請求項 7 之組成物，其中該組成物經配置於可植入裝置。

【請求項 12】如請求項 7 之組成物，其中該組成物經構型以形成黏附障壁。

【請求項 13】如請求項 7 之組成物，其中該組成物經配置於軟組織強化假體。

【請求項 14】如請求項 7 之組成物，其中該組成物經配置於支架。

【請求項 15】如請求項 7 之組成物，其中該組成物經配置於植入體。

【發明圖式】

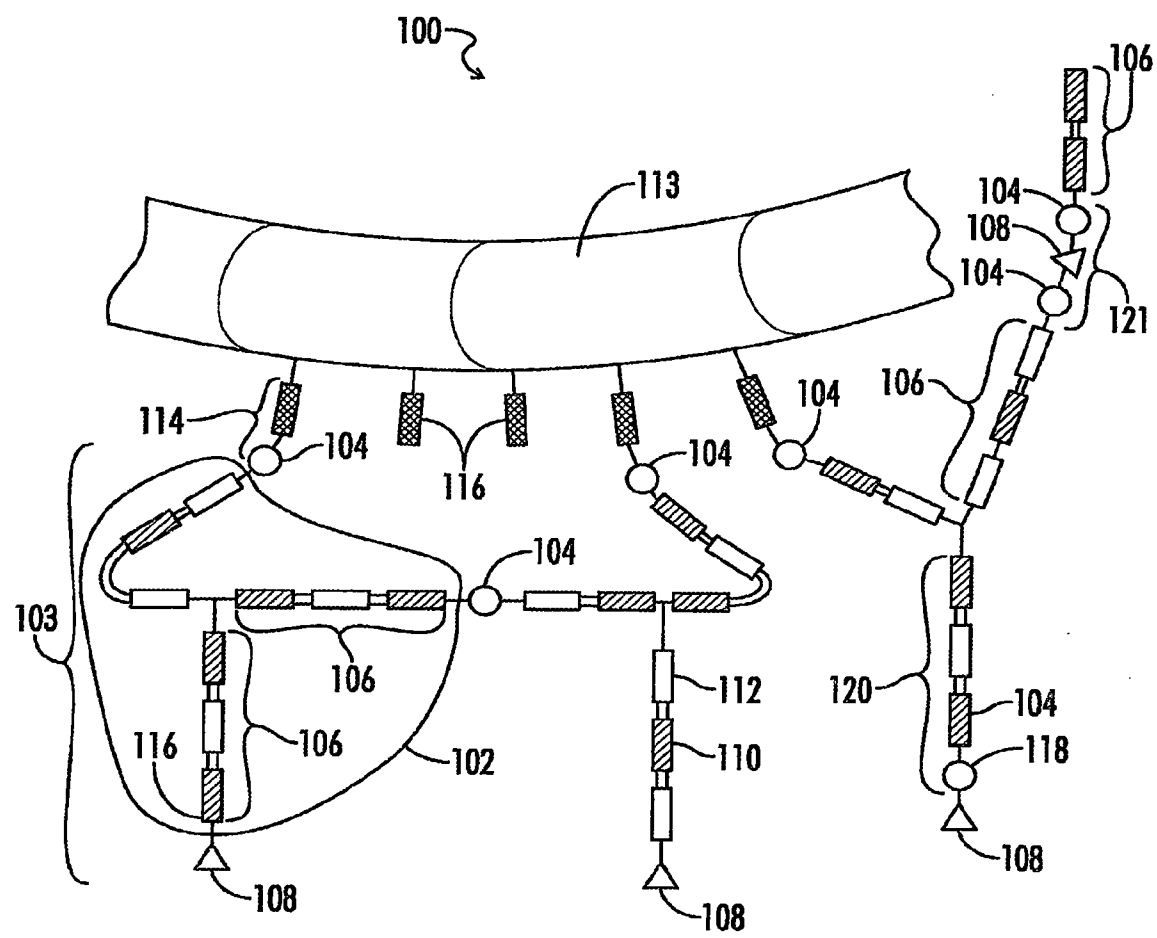


圖 1

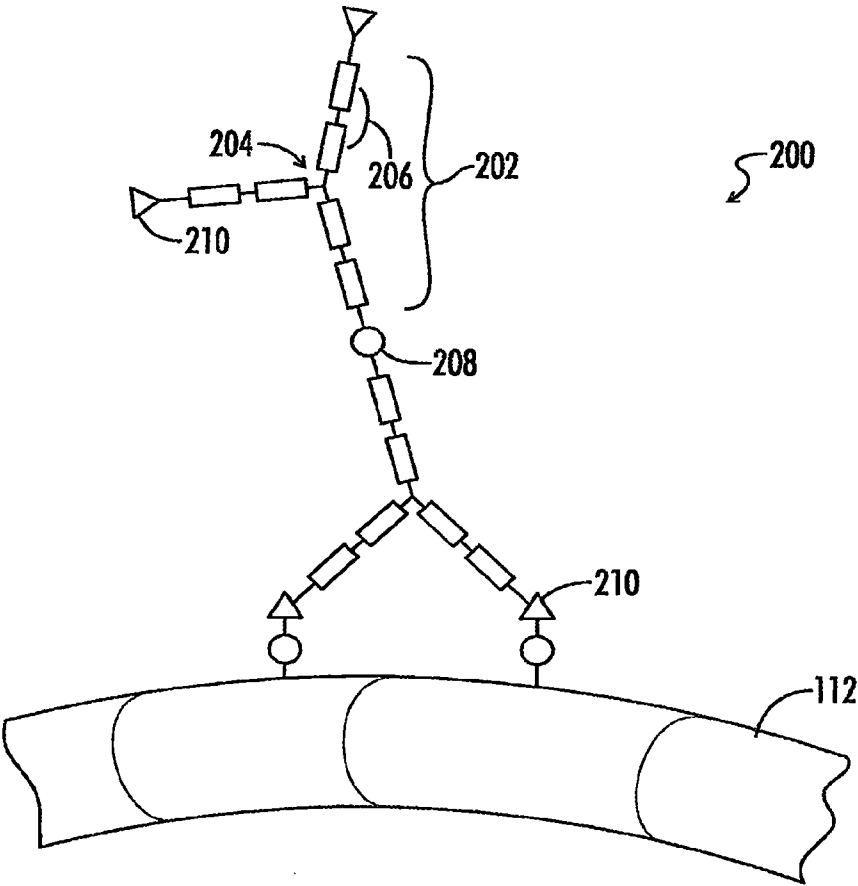


圖 2

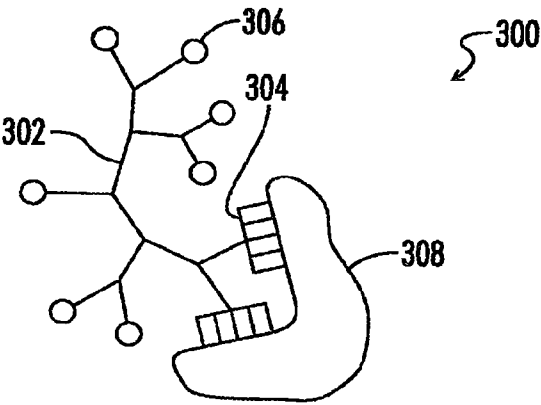


圖 3