(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105451713 B
(45)授权公告日 2019.04.23

(21)申请号 201480036219.5

(22)申请日 2014.06.18

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105451713 A

(43)申请公布日 2016.03.30

(30)优先权数据
20135685 2013.06.24 FI

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.12.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/FI2014/050492 2014.06.18

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/207304 EN 2014.12.31

(73)专利权人 德尔科技有限公司
地址 芬兰图尔库

(72)发明人 M.乔金恩 H.贾伦恩
A-P.福斯巴克

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

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 9/14(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)

(56)对比文件
WO 2008104635 A1,2008.09.04,
EP 0906243 B2,2009.04.01,
CN 101031286 A,2007.09.05,
US 2006148633 A1,2006.07.06,
Jie Lu等.Mesoporous Silica Nanoparticles as a Delivery System for Hydrophobic Anticancer Drugs.《Small》.2007,第3卷(第8期),第1341-1346页.
Christophe Barbe等.Silica Particles: A Novel Drug-Delivery System.《Advanced Materials》.2004,第16卷(第21期),第1959-1966页.
Hui Yu等.Mesoporous SBA-15 molecular sieve as a carrier for controlled release of nimodipine.《Microporous and Mesoporous Materials》.2009,(第123期),第298-305页.

审查员 刘应梅

权利要求书2页 说明书23页 附图10页

(54)发明名称

二氧化硅水凝胶复合材料

(57)摘要

本发明涉及通过混合包含被包囊剂的二氧化硅颗粒与二氧化硅溶胶获得的二氧化硅水凝胶复合材料,其中所获得的水凝胶复合材料剪切变稀。本发明还涉及根据本发明的二氧化硅水凝胶复合材料用于可注射的、流动的或可挤出的制剂的用途。本发明还涉及用于制备所述二氧化硅水凝胶的方法。

CN 105451713 B

1.一种二氧化硅水凝胶复合材料，其可通过混合以下组分获得：

a) 二氧化硅微粒本身或作为悬浮液的二氧化硅微粒，所述二氧化硅微粒包含非二氧化硅本身的被包囊剂且具有1μm至300μm的直径，和

b)二氧化硅溶胶，其中固体颗粒≤50nm；

其中

i) 所述二氧化硅溶胶具有≤5重量%的固含量，

ii) 所述二氧化硅水凝胶复合材料包含30至85重量%的所述二氧化硅微粒，

iii) 所述复合材料固含量为20重量%至75重量%，且

iiii) 所述水凝胶复合材料剪切变稀。

2.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述二氧化硅溶胶具有≤3重量%的固含量。

3.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述二氧化硅溶胶具有1-5重量%的干物质含量。

4.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述二氧化硅微粒包含0.1-70重量%的被包囊剂。

5.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述二氧化硅微粒具有1μm-100μm的直径。

6.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述水凝胶复合材料包含30-80重量%的二氧化硅微粒。

7.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述复合材料的固含量为30重量%-60重量%。

8.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于在小角度振荡剪切下在线性粘弹区中测得的弹性模量<300kPa。

9.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述被包囊剂为荧光素。

10.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述被包囊剂为生物活性剂。

11.权利要求10的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于生物活性剂为活性药用组分。

12.权利要求11的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述活性药用组分为尼莫地平。

13.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述被包囊剂的水溶解度≤10mg/ml。

14.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述被包囊剂的分子量≤10000。

15.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于所述二氧化硅微粒选自喷雾干燥的二氧化硅微粒、二氧化硅纤维片段和模制或流延的二氧化硅整材本身或碎块。

16.根据权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料用于制备可注射制剂的用途。

17.权利要求1的二氧化硅水凝胶复合材料，其用于给予被包囊剂。

18.权利要求17的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于给予为胃肠外给予或通过植入给予。

19.权利要求18的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于给予为胃肠外给予且选自静

脉内、动脉内、心脏内、皮内、皮下、肌肉内、腹膜内、脑内、鞘内、骨内、关节内、膀胱内和海绵体内。

20.权利要求18的二氧化硅水凝胶复合材料，其特征在于给予为胃肠外给予且为局部的。

21.用于制备二氧化硅水凝胶复合材料的方法，其中二氧化硅微粒本身或作为悬浮液的二氧化硅微粒与二氧化硅溶胶混合，所述二氧化硅微粒包含非二氧化硅本身的生物活性剂且具有1μm至300μm的直径，对于所述二氧化硅溶胶，其中固体颗粒≤50nm；

其中

i) 所述二氧化硅溶胶具有≤5重量%的固含量，

ii) 所述水凝胶复合材料包含30至85重量%的所述二氧化硅微粒，

iii) 所述复合材料固含量为20重量%至75重量%，且

iiii) 所述水凝胶复合材料剪切变稀。

22.权利要求21的方法，其特征在于所述二氧化硅溶胶具有≤3重量%的固含量。

23.权利要求21的方法，其特征在于所述二氧化硅溶胶具有1-5重量%的干物质含量。

24.权利要求21的方法，其特征在于所述二氧化硅微粒包含0.1-70重量%的被包囊剂。

25.权利要求21的方法，其特征在于所述二氧化硅微粒具有1μm-100μm的直径。

26.权利要求21的方法，其特征在于所述水凝胶复合材料包含30-80重量%的二氧化硅微粒。

27.权利要求21的方法，其特征在于所述复合材料的固含量为30重量%-60重量%。

28.权利要求21的方法，其特征在于所述二氧化硅微粒通过溶胶-凝胶方法来制备。

29.权利要求21的方法，其特征在于所述二氧化硅微粒选自喷雾干燥的二氧化硅微粒、二氧化硅纤维片段和模制或流延的二氧化硅整材本身或碎块。

二氧化硅水凝胶复合材料

发明领域

[0001] 本发明涉及二氧化硅水凝胶复合材料。更具体而言，本发明涉及包含被包囊剂的二氧化硅水凝胶复合材料，且所述二氧化硅水凝胶复合材料对药物递送具有可行性。

[0002] 发明背景

[0003] 将此处用于阐明发明背景的出版物和其它资料且特别是提供关于实践的附加详细资料的例子通过引用结合。

[0004] 在药物递送中，普遍认为其中大量药物从药用制剂(通常由药物或活性药用组分(API)和具有任选添加剂的基质材料组成)快速释放(且通常在放入释放介质中时立刻释放)的“突发作用”或“突释”是有害的，如果体内的药物浓度提高太多的话，这甚至是危险的。如果药用制剂为装置形式且在突释中所释放的量高的话，这还会显著降低装置的寿命。但是，如果突释中所释放的药物与药物的总量之间的比率低且可以通过制剂控制突释，则突释也可能是有益的。对于一些疾病的治疗，在开始治疗时具有较高的药物浓度，随后才是控释和缓释会比较好。但是，在开始药物治疗时常常不需要受控的突释，原因是在开始治疗时，例如当植入或注射控释药用制剂时，通过口服或通过注射合适量的药物溶液来提供一定量的药物还是相对容易的。因此，在大多数情况下，应当避免突释，相反从最开始便需要控释和缓释，且最优选零级释放。

[0005] 主要问题是应当控制突释作用。如果不需要突释，那么应当存在避免它或使其降到最小程度的方法。因为存在多个突释原因，所以开发各种材料和方法(例如包衣、膜、孔径变化、具有不同外层性能的储库结构、化学表面改性、表面腐蚀受控的生物降解)来控制突释。突释可以例如取决于药物性能(例如高水溶性的药物可以从否则很好地控制水溶性较差的药物的基质快速释放)，对于某些大小种类的药物(例如对于大分子，例如蛋白质)来说，典型的基质孔结构会更加有益，基质或膜的(孔)表面与不同药物可以具有不同相互作用力，且制剂的制备方法(例如伴有突然相转变的方法，例如喷雾干燥)通常可以产生其中一定量且相对大量(大于基质中的平均值)的药物常常定位于接近基质材料的外表面的结构。

[0006] 当被包囊的分子为高水溶性时，将更难以控制突释，而对于较大的分子和其他大的试剂(例如病毒载体)来说，控制突释变得稍微容易，但突释还常常取决于药用制剂中的药物负载量，即药物和控制释放的基质材料之间的高重量比。显而易见的是在大多数情况下药物浓度越低，越容易控制突释和缓释。较低的药物浓度对(形成)基质结构的影响不是很大，并且在接近基质材料的外表面积聚大量药物的可能性较低。然而，常常需要高的药物负载能力，原因是其在产品开发中提供灵活性，且对于有效性较差的药物，还较容易开发受控释放的基质。高的药物负载量还使受控递送体系的尺寸变小，例如在可注射体系中更小的植入物或更小体积和干物质含量。优选降低尺寸或量，原因是给予更容易且还改进了患者的顺应性。

[0007] 用于突释控制的材料和方法常常取决于药物，且对更通用的溶液存在需要，所述溶液可配合多个不同活性药用组分(API)和其他治疗活性剂和生物活性剂。当与其他形态

(例如与不同尺寸的颗粒例如纳米颗粒或微粒)联用时,水凝胶是有效的溶液。所得的结构可以调节成可用细针来注射以获得微创的给药溶液。如果颗粒和水凝胶之间的相互作用足够强或如果该联用结构以其他方式产生独特的结构,则在最好的情况下其可产生独立于被包囊剂,例如独立于水溶性、疏水性或其他性能的控制API和其他治疗活性剂和生物活性剂释放(全部释放和/或突释)的结构。尽管释放不完全独立于API或其他治疗活性剂和生物活性剂的性能,颗粒和水凝胶的联用结构仍可以对释放动力学具有主要影响且可以解决例如在开始释放时突释太快的问题。

[0008] Ducheyne和Devore的US2009/0324695公开了调节药物释放动力学和控制突释的有机水凝胶和二氧化硅微粒的联用。他们公开了当使用时(例如当放入以与组织和组织液接触时)转变成水凝胶的材料,即所公开的产品不是水凝胶。用于制备水凝胶的聚合物与二氧化硅之间的重量比在5-95%之间变化。

[0009] Holland等(Journal of Controlled Release, 2003, 91(3), 299-313页;Journal of Controlled Release, 2004, 94(1), 101-114页;Journal of Controlled Release, 2005, 101(1-3), 111-125页和Biomaterials, 2005, 26(34), 7095-7103页)将有机微粒和有机聚合物联用来制备可注射的制剂。他们关注于大的被包囊剂(为大分子的生长因子蛋白)且他们将多种有机材料(明胶微粒和低(聚(乙二醇)反丁烯二酸酯(oligo(poly(ethylene glycol) fumarate, OPF))联用。当与明胶微粒本身比较时,明胶微粒和OPF的联用组合物降低了生长因子的突释,但提高或降低了生长因子总释放速度。

[0010] Shoichet等(Journal of Controlled Release, 2012, 160, 666-675页和Journal of Controlled Release, 2013, 166, 197-202页)将具有有机透明质酸(1重量%,2600kDa)的有机PLGA纳米颗粒和甲基纤维素(3重量%,300kDa)(HAMC)或有机PEG-400联用以形成复合材料制剂(没有提及其是否可注射)。当与颗粒本身比较时,该联用影响了突释和总释放两者。

[0011] Shien和Burgess(International Journal of Pharmaceutics, 2012, 422, 341-348页)将有机PLGA微粒与有机PVA水凝胶联用。他们制备了可植入装置(在水凝胶形成之后,进行多个冷冻-解冻循环)且他们没有与PLGA微粒本身比较释放性能。因此,没有示出该联用关于突释和关于总释放的益处。

[0012] Wang等(Biomaterials, 2010, 31, 4955-4951页)将有机纳米球(HEMA-DEAMEA-EGDMA)与有机水凝胶(HEMA-MPC-TMPTA-PEGDA)联用来制备可植入材料(将水凝胶冷冻干燥成植入物)。该复合材料不影响突释,但降低总释放速度。

[0013] Gupta等用透明质酸和甲基纤维素(HAMC)的共混物制备了可注射的剪切变稀性水凝胶。

[0014] 发明目的和概述

[0015] 本发明的一个目的在于提供具有被包囊剂的二氧化硅水凝胶复合材料。

[0016] 本发明的另一个目的在于提供具有被包囊剂的二氧化硅水凝胶复合材料的用途。

[0017] 本发明的又一个目的在于医学用途的具有被包囊剂的二氧化硅水凝胶复合材料。

[0018] 本发明的再又一个目的在于提供用于制备具有被包囊剂的二氧化硅水凝胶复合材料的方法。

[0019] 本发明提供了通过混合以下各物可获得的二氧化硅水凝胶复合材料:

[0020] a) 二氧化硅颗粒本身或作为悬浮液的二氧化硅颗粒,所述二氧化硅颗粒包含非二氧化硅本身的被包囊剂且具有≤1000μm的最大直径;

[0021] b) 二氧化硅溶胶;

[0022] 其中

[0023] i) 所述二氧化硅溶胶具有≤5重量%的固含量,

[0024] ii) 所述二氧化硅水凝胶复合材料包含至多85重量%的所述二氧化硅颗粒,且

[0025] iii) 所述水凝胶复合材料剪切变稀。本发明还提供了根据本发明的二氧化硅水凝胶复合材料用于可注射的、流动的或可挤出的制剂的用途。

[0026] 本发明还提供了根据本发明的二氧化硅水凝胶复合材料用于可注射制剂的用途。

[0027] 本发明又提供了用于给予被包囊剂的本发明的二氧化硅水凝胶复合材料。

[0028] 本发明再又提供了用于制备二氧化硅水凝胶复合材料的方法,其中二氧化硅颗粒本身或作为悬浮液的二氧化硅颗粒与二氧化硅溶胶混合,所述二氧化硅颗粒包含非二氧化硅本身的生物活性剂且具有≤1000μm的最大直径;其中

[0029] i) 所述二氧化硅溶胶具有≤5重量%的固含量,

[0030] ii) 所述水凝胶复合材料包含至多85重量%的所述二氧化硅颗粒,且

[0031] iii) 所述水凝胶复合材料剪切变稀。

[0032] 附图简述

[0033] 图1说明了突释。

[0034] 图2-9说明了尼莫地平从不同凝胶、二氧化硅微粒和联用组合物的释放速度。

[0035] 图10-13说明了荧光素从不同凝胶、二氧化硅微粒和联用组合物的释放速度。

[0036] 图14-19说明了不同联用组合物的流变性能,即弹性(储能)模量、粘性(损失)模量和动态粘度。

[0037] 发明详述

[0038] 本发明的要点在于通过由二氧化硅颗粒和二氧化硅溶胶制备二氧化硅水凝胶复合材料可以出人意料地消除或大大降低被包囊剂从二氧化硅颗粒的突释,在消除突释之后基本上不影响被包囊剂的释放速度。

[0039] 术语

[0040] 在本申请的上下文中,凝胶应当理解为至少一个固相和至少一个液相的均匀混合物,即胶体分散体,其中固相例如二氧化硅本身和/或部分或完全水解的二氧化硅为连续相,而液体例如水、乙醇和二氧化硅前体的残留物均匀地分散在该结构中。凝胶为粘弹性且弹性占主导,这通过在小角度振荡剪切下弹性模量G'大于粘性模量G''的流变测定结果表明。在本发明的上下文中,G'优选<100 x G'';更优选G'>3 x G''和/或<30 x G'';最优选G'>5 x G''和/或<10 x G''。

[0041] 在本申请的上下文中,可注射的凝胶为具有流变性能的组合物。在注射之前,例如当在温度<37℃下例如在室温下(在20-25℃下)储存在注射器中和/或在铝箔中或在冰箱中(在4-8℃下)时,组合物为凝胶,即弹性模量(在小角度振荡剪切下测量)G'大于粘性模量G''且优选G'<10 x G''。通常G'<300kPa,优选<100kPa且最优选<30kPa。当剪切应力施加到可注射的凝胶上时,例如通过细针(例如18-25G:25G的外径为0.5mm,内径是变化的,通常≤0.24mm;18G的外径为1.27mm,内径是变化的,通常≤0.84mm)从注射器注射可注射的凝胶

时，所述凝胶转变成流动形式，这表现在使用流变仪的旋转测量中的剪切变稀行为(随着剪切速度的提高，动态粘度明显降低，例如随着剪切速度提高100倍，动态粘度降低10-100倍)。当撤去剪切应力时，例如用细针注射之后，可注射的凝胶再次为凝胶，不流动且弹性模量G’大于粘性模量G’’。

[0042]　水凝胶应当理解为凝胶，其中液相为水或含有超过50重量%水的水基物。通常水凝胶的液相包含>65%重量%、更通常>90重量%且最通常>95重量%的水。液相可以另外包含通常是有机溶剂例如乙醇的其他液体。通常这种溶剂例如乙醇的浓度<10重量%，更通常<3重量%且最通常<1重量%。在本发明的上下文中，认为本发明的复合材料为水凝胶，原因是其满足水凝胶的基本标准。因此，当提及本发明的水凝胶时，该提法等价于本发明的复合材料的提法。在本发明的上下文中，本发明的二氧化硅水凝胶复合材料优选包含20-70重量%、更优选30-60重量%且最优选40-55重量%的水。

[0043]　溶胶应当理解为至少一个液相和至少一个固相的均匀混合物，即胶体分散体，其中液相例如水、乙醇和二氧化硅前体的残留物为连续相，而固相例如二氧化硅和/或部分或完全水解的二氧化硅的胶体颗粒和/或所述颗粒的团聚体均匀地分散在所述液相中，其特征在于所述溶胶具有明显的流动性能且所述液相占主导。悬浮液还可以称为溶胶，尤其是如果固体颗粒为直径小于1μm的胶体的话。然而，在本发明的上下文中，术语溶胶是指其中固体颗粒≤50nm的胶体分散体，而术语悬浮液是指其中固体颗粒>50nm的分散体。

[0044]　术语溶胶-凝胶转变是指其中溶胶转变成凝胶的过程。关于包括溶胶-凝胶转变的制备方法的最典型的例子为二氧化硅和其他相应的材料例如TiO_2和ZrO_2由液相前体(通常为醇盐、烷基醇盐、氨基醇盐和无机前体例如在使第一颗粒水解和缩合之后形成的硅酸盐溶液)合成，这将体系转变成溶胶，之后颗粒团聚和/或尺寸增长且溶胶自发转变成凝胶(通常在酸性溶胶中)或通过引起的变化例如改变pH或加入盐转变成凝胶(通常在碱性溶胶中)。在关于醇盐和硅酸盐溶液的所述例子中，溶胶-凝胶转变作为上述的更长过程中的一部分出现，常常称为溶胶-凝胶过程。术语溶胶-凝胶过程还常用于制备胶体颗粒粉末，其中碱性溶胶实际上不形成凝胶，但溶胶中的液体蒸发产生粉末。然而，对于现成的二氧化硅粉末或其他陶瓷粉末，例如氧化物粉末(例如SiO_2、TiO_2、ZrO_2、Al_2O_3)，也可以出现溶胶-凝胶转变。可以通过任何方法制备粉末；也可以使用矿物粉末本身或改性的矿物粉末(例如研磨并洗涤过的)。对于现成的粉末，尤其对于由胶体颗粒(直径约5微米或更低)组成的粉末，可以进行溶胶-凝胶转变，即当胶体粉末与液体例如水混合时，其可以形成稳定的悬浮液即溶胶，且当二氧化硅颗粒在水中水解且出现羟基至少部分缩合和/或颗粒团聚时，其可以自发形成凝胶，或其可以例如通过调节pH和/或加入盐和/或其他影响稳定性的物质(例如其他液体或另外的二氧化硅溶胶)来进一步絮凝/凝结成凝胶。

[0045]　术语衍生自溶胶-凝胶的二氧化硅是指通过溶胶-凝胶方法制备的二氧化硅，其中所述二氧化硅由液相前体例如醇盐、烷基醇盐、氨基醇盐或无机硅酸盐溶液制备，所述液相前体通过水解和缩合反应形成溶胶，所述溶胶转变成凝胶或形成稳定的溶胶。稳定的二氧化硅溶胶中的液体可以蒸发，这导致通常由胶体二氧化硅颗粒组成的粉末形成。所得的凝胶/颗粒可以任选陈化、干燥和热处理且如果热处理的话，优选低于700℃。在低于700℃下制备的衍生自溶胶-凝胶的二氧化硅通常是无定形的。可以让溶胶在模具中转变成凝胶以赋形。还可以通过同时凝胶、陈化、干燥和赋形(例如通过喷雾干燥成微粒、通过浸涂/流涂/

旋涂成膜、通过挤出成整料结构或通过纺丝成纤维)加工成不同形态来制备衍生自溶胶-凝胶的二氧化硅。

[0046] 应当理解凝胶点是指流动的溶胶转变成粘弹性的且弹性占主导的凝胶的时间点，这通过在小角度振荡剪切下弹性模量G'大于粘性模量G''的流变测定结果表明。通常用流变仪(用于测定变形、剪切应力和时间之间的相关性的测量设备)通过其中具有小剪切应力(小角变形)的振荡剪切来测量粘弹性。小振荡剪切中的总阻力由复合模量(G*)来描述。复合模量包括两个分量(component):1)弹性模量，也称为储能模量，G'，表示材料具有固体材料特征的一些弹性性能，即凝胶体系将从振荡运动获得能量，只要运动不破坏凝胶结构。该能量储存在样品中且由弹性模量来描述；2)粘性模量，也称为损耗模量，G''，描述流动性能，即体系例如振荡剪切中的二氧化硅溶胶将在溶胶的各组分之间产生运动，这说明一部分能量作为粘性耗散损失了。当G*=G'时，材料称为弹性材料而当G*=G''时，材料称为粘性材料。在凝胶点，弹性模量G'变得大于粘性模量G''。当G'>G''时，粘弹性材料称为半固体而相应地当G''>G时，粘弹性材料称为半液体。弹性模量和粘性模量的大小取决于剪切应力，剪切应力取决于所施加的应变(小角变形)和频率(振荡剪切频率)。对于具体测量系统通过确保足够的信号来进行测量，即通常在恒定频率下进行应变扫描以发现流变仪系统的合适信号和线性粘弹区，且随后在恒定应变与变化的频率下进行实际测量。变化的频率提供变化的弹性模量和粘性模量且测量显示固相或液相是否占主导。还典型的是如果不显著改变周围条件，在凝胶点之后弹性模量快速提高，例如对于由酸性溶胶在接近室温下形成的凝胶例如对于转变成凝胶的pH=2的R15溶胶(R=水与醇盐的摩尔比)来说，在凝胶点之后的几分钟内G'提高100-700倍是典型的。对于较大的R值(例如R150和R400)，即使在凝胶点之后弹性模量G'仍保持低水平且G'不快速提高，这使其可以具有保持可用细针注射的凝胶结构。在所限定的凝胶点之后凝胶的形式中，固态占主导，但体系仍含有变化量的液体且材料在干燥之前通常是软和粘弹性的，如果将其过度干燥，则通常是硬而脆的。在溶胶的形式中，液态占主导，但体系含有变化量的固相且体系仍是流动的。在凝胶点之前，典型的是观察到动态粘度和弹性模量大幅度提高，在凝胶点之后动态粘度和弹性模量继续提高，原因是结构仍在发展。在本发明的上下文中，在获得本发明的可注射凝胶之前已达到本发明的复合材料的凝胶点。

[0047] 在本发明的上下文中，可注射意味着可经由外科给予设备例如针、导管或这些的组合给予。

[0048] 在本申请的上下文中，剪切变稀为组合物的流变性能。不管何时改变这种组合物的剪切应力或剪切速度，组合物将逐渐向其新的平衡态移动且在低剪切速度下，剪切变稀组合物比牛顿流体粘度更大，而在更高剪切速度下，其粘度更小。因此剪切变稀是指其中流体的粘度(即流体的流动阻力的量度)随着剪切应力的速度提高而降低的效应。

[0049] 在本发明的上下文中，术语线性粘弹区是指采用小振荡剪切、选择应变(变形)来进行测量，以便完全不破坏或仅最低程度破坏材料。为了确定线性粘弹区，通过递增地提高振幅进行恒定频率下的应变扫描测试。通常选择用于振荡测量(在线性粘弹区内进行)的最大应变，以便在扫描中最低振幅处与储能模量相比弹性模量降低少于5%。

[0050] 在本发明的上下文中，二氧化硅颗粒是指通过喷雾干燥或液相合成、通过切割纺制或牵制的二氧化硅纤维、通过模制或流延二氧化硅整材且当需要获得所限定的粒径时，

通过压碎模制或流延二氧化硅整材制备的二氧化硅颗粒。在本发明的上下文中，液相合成是指例如乳液聚合、溶胶-凝胶方法或分子自组装。本发明的二氧化硅颗粒的直径≤1000μm，所述直径通过激光衍射法例如采用根据实施例7的Malvern Mastersizer MicroPlus粒径分析仪(Malvern Instruments)来限定。在本发明的上下文中提到的粒径也由激光衍射法所限定。在本发明的上下文中，二氧化硅优选指无定形的二氧化硅本身、含有水的无定形二氧化硅、完全或部分水解的无定形二氧化硅或水溶形式的二氧化硅例如硅酸。

[0051] 在本发明中尤其是在实施例中所提到的R值由配方中水与醇盐的摩尔比来定义。二氧化硅组合物还可以用2个R值表示，例如R6-50，其中6为所使用的初始摩尔比，而50相当于在制备的某个阶段期间加入额外的水(或其他液体，例如乙醇，其体积与使水与醇盐的比率为50所需要的水体积相同)之后水与醇盐的总摩尔比。

[0052] 突释应当理解为在开始释放时释放(到组织、组织液/体液、模拟体液/生理液/组织液中/内)的被包囊剂的量。取决于上下文，即，释放是持续了几分钟、几小时、几天、几周、几个月还是几年，可以认为突释在几分钟(或甚至更少)、几小时、几周或甚至高达几周的期间内出现。在本发明的上下文中，如果突释为总释放的10%或更多且时间周期为总释放的时间周期的3%或更小、优选1%或更小，那么通常认为释放便为突释。本发明中例示的实施方案中，突释在最初的30-60分钟内出现。

[0053] 被包囊剂应当理解为在衍生自溶胶-凝胶的二氧化硅材料内的药物、活性药用组分(API)和其他功能活性剂、治疗活性剂和生物活性剂。

[0054] 在本发明的上下文中，生物活性剂是指生物活性的任何有机或无机试剂，即其在活的组织、器官或生物体中引起统计上显著的生物应答。生物活性剂可以为药物、肽、多醣或多核苷酸，例如DNA和RNA。其可以为用于治疗在治疗领域如消化/代谢、血液和凝块、心血管、皮肤病、泌尿生殖器、激素、免疫、感染、癌症、肌骨骼、神经、寄生、眼、呼吸和感官中的疾病的试剂。其还可以用于治疗疾病例如骨质疏松症、癫痫症、帕金森症、疼痛和认知功能紊乱。其可以为用于治疗激素功能紊乱疾病或激素治疗例如避孕、激素替代治疗或类固醇激素治疗的试剂。其还可以为例如抗生素或抗病毒、消炎、神经保护、预防性疫苗、记忆增强、镇痛(或复合镇痛)、免疫抑制、抗糖尿病或抗病毒的试剂。其可以为治哮喘药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗糖尿病药或抗肿瘤药。其可以为安定药、镇痉剂、抗胆碱能药、拟交感神经药、抗心律失常、抗高血压或利尿剂。其可以为用于疼痛缓解或镇静的试剂。其还可以为镇静剂或用于认知功能紊乱的药物。所述试剂可以为游离酸或碱形式、盐或中性化合物。其可以为肽，例如左旋多巴；或抗体片段。其可以为多核苷酸、可溶性离子或盐。

[0055] 在本发明的上下文中，术语活性药用组分API是指打算用于制造药物(医药)产品和当用于生产药物时变成药物产品的活性组分的任何物质或物质的混合物。这种物质旨在在诊断、治愈、缓解、治疗或防止疾病中提供药用活性或其他直接作用或影响身体的结构或功能。

[0056] 在本发明的上下文中，固含量是指在挥发性溶剂汽化之后留下来的包含在悬浮液中的不挥发材料的比例。更具体而言，其可以指用于获得本发明的水凝胶组合物的二氧化硅溶胶的固含量或本发明的二氧化硅水凝胶组合物的固含量。

[0057] 在本发明的上下文中，当提到水凝胶复合材料包含特定重量百分数(重量%)的二氧化硅颗粒时，那么所述重量%由用于获得水凝胶复合材料的二氧化硅颗粒和二氧化硅溶

胶的量来计算。因此,如果例如100g二氧化硅颗粒与900g二氧化硅溶胶混合,那么二氧化硅颗粒在水凝胶组合物中的重量%为10重量%。如果二氧化硅水凝胶通过首先制备二氧化硅颗粒的悬浮液获得,那么所述百分数由二氧化硅颗粒的起始重量比二氧化硅水凝胶组合物的最终重量(那么为二氧化硅颗粒的重量+用于制备二氧化硅颗粒的悬浮液的液体的重量+二氧化硅溶胶的重量)来计算。

[0058] 发明特征

[0059] 本发明的具有高微粒浓度的全二氧化硅微粒-水凝胶复合材料通过将其主要特征与不同材料(与例如本发明的单独组分例如凝胶和微粒的性能以及与其他凝胶和水凝胶体系)比较来说明。常常优选凝胶作为药物递送体系,原因是凝胶是软的且在转变成凝胶之前常常可以将其以溶胶或大分子溶液的形式注射到靶向组织中。但是,其常常具有松散的结构,这会导致突释(一般原理在图1中说明)且还导致尤其是小分子药物的扩散受控释放。微粒继而可以容易与水和其他液体结合以形成可注射的悬浮液,但由于在典型的微粒制备过程期间相对快速地干燥,即喷雾干燥,大量药物会定位于接近外表面(尤其在高的药物负载中),这引起突释。

[0060] 本发明提供了由单独组分组成的复合材料制剂,其中释放主要由基质(二氧化硅微粒)生物降解速度控制且与常规受控释放体系相比,突释显著降低。优选类型的复合材料制剂为共同在整合结构中的不同二氧化硅形态的复合材料,所述不同二氧化硅形态与相同二氧化硅形态本身相比具有独特的受控释放性能。与材料本身相比,与不同二氧化硅或多糖形态结合的其他物质例如基于多糖的材料还导致材料具有独特的受控释放性能。本发明的特征中的一个为联用组合物易于操作且易于将单独组分混合成均匀、可注射的制剂。

[0061] 在本发明中,复合材料制剂的典型组分为:小颗粒、纳米颗粒或微粒,优选通过例如喷雾干燥制备的基于二氧化硅的微粒;和溶胶和/或溶液(例如二氧化硅溶胶)。在将组分结合之后,或在将组分结合且施加到组织或组织液或模拟体液/组织液(或相应的流体)中之后,形成整体结构,其可以定义为凝胶、水凝胶或有机凝胶,优选水凝胶。凝胶优选为基于二氧化硅的水凝胶,但还可以为基于多糖的水凝胶,例如基于壳聚糖的水凝胶或凝胶,其中凝胶的液相和固相两者可以由多种物质组成。在本发明中,典型的凝胶由具有均匀分散在固相内的液体的连续固相组成且其中材料的弹性模量高于粘性模量,这表示固相主导复合材料制剂的性能。

[0062] 联用组合物的重要性能中的一个为联用组合物例如可用例如18-25G(25G的外径为0.5mm,内径是变化的,其通常≤0.24mm;18G的外径为1.27mm,内径是变化的,其通常≤0.84mm)的细针来注射,或联用组合物通过其中剪切应力较低的导管或软管/管子来施加,且粒径甚至可以更大,但优选低于2mm。联用组合物即本发明的复合材料是可注射的、流动的和/或可挤出的,原因是其为剪切变稀的。因此本发明的复合材料的粘度显著降低,由于在注射或类似方法期间和在注射或类似方法之后的剪切应力,当复合材料不再暴露于剪切应力时,恢复凝胶的原始粘度。因此,与凝胶或微粒悬浮液的可注射性相比,凝胶和颗粒的联用组合物的一个特征为本发明的复合材料的可注射性。将颗粒例如微粒加到凝胶中可以充当滚珠且使注射例如>50重量%的高颗粒浓度更容易,或加入凝胶可以通过改变整体流变性能使注射微粒悬浮液更容易。

[0063] 在本发明中,一定量的颗粒(优选为全部联用制剂的50-85重量%且优选具有少于

150μm的粒径分布)与通常具有低干物质含量(例如1-5重量%的二氧化硅或其他材料)的溶胶和/或溶液组合。微粒通常包含3-45重量%的被包囊剂(甚至可以是更高浓度),例如药物/活性药用组分(API)或其他治疗活性剂或生物活性剂。在微粒和/或溶胶/溶液组合之后,首先形成流动且可注射的整体结构,之后整体结构在某段时间内转变成凝胶复合材料结构(溶胶-凝胶转变),该时间可以通过制剂配方或通过选择在此将复合材料注射到组织、组织液/体液或到模拟体液/生理液/组织液或相应的流体中的时间点来控制。一些流动的复合材料制剂,例如基于二氧化硅微粒-二氧化硅溶胶的制剂在结合之后的某段时间内自发转变成凝胶,该时间可以用配方和/或储存温度来调节。一些流动的复合材料制剂可以在注射到组织、组织液或相应的流体中之后转变成凝胶。但是,独立于形成(水)凝胶的方法,所得的复合材料结构具有独特的受控递送性能,尤其是关于控制突释的性能。在本发明中,通过测定被包囊剂在开始释放时且通常在首先30-60分钟内所释放(在组织、组织液/体液和/或模拟体液/生理液/组织液中释放和/或释放到组织、组织液/体液和/或模拟体液/生理液/组织液中)的量来说明突释。例如,30%突释可以指在30-60分钟内释放被包囊剂的总量的30%。

[0064] 所述复合材料制剂的性能是意想不到的,原因是当与微粒[例如2重量%在水中的二氧化硅或壳聚糖通常以10:90-50:50的(溶胶/溶液与微粒)的重量比与二氧化硅微粒结合]结合时,少量的具有低干物质含量的溶胶或溶液明显已经改变了受控释放体系的性能。加入溶胶/溶液仅提高复合材料凝胶结构的总干物质含量一点点,但所得的结构相较于微粒或凝胶本身完全不同,且对被包囊剂的受控释放的影响是显著的。与从微粒或凝胶本身的突释相比,被包囊剂的突释尤其显著降低。

[0065] 在本发明的典型实施例中,与微粒或凝胶本身相比,亲水、高水溶性的模型分子从复合材料制剂(由二氧化硅溶胶或其他溶胶/溶液和具有包囊模型分子的二氧化硅微粒形成的水凝胶)的突释降低了2-4倍。对于疏水药物分子,观察到的从相应的复合材料制剂的突释甚至降低更多,从复合材料制剂的突释与从微粒或凝胶本身的突释相比通常低了5-20倍(例如从二氧化硅微粒本身的突释为30%,但从由相同二氧化硅微粒和二氧化硅溶胶或壳聚糖溶胶/溶液制备的水凝胶复合材料制剂的突释仅为3%)。本发明的实施例显示当微粒和溶胶/溶液的组合结构转变成水凝胶时,观察到突释明显降低。然而,当相应的二氧化硅微粒与溶液组合形成有机凝胶(其中液相不是水而是一些有机液体且固相还通常由有机物质组成的凝胶)例如基于山梨醇酐单硬脂酸酯的有机凝胶时,没有观察到突释降低。因此,在所得的凝胶结构中的水相是重要的且存在其为什么对突释有影响的多个可能性。在水凝胶结构中除了水相之外,凝胶的粘弹性能还对突释有影响。

[0066] 水凝胶(如同任何凝胶)通常为其中固相为连续相而液相均匀分散在固相中的结构,且该结构的特征在于非流动。当液相为水或基于水的溶液时,通常使用“水凝胶”的概念。对于任何凝胶,弹性性能(由G’弹性模量/储能模量表示)相对于粘性性能(由流变方法的G’’粘性模量/损耗模量表示)占主导,所述粘性性能可以用例如具有锥板几何形状的流变仪的振动测量在线性粘弹区内在小角度振荡剪切下测定。如果二氧化硅微粒与溶胶组合且二氧化硅微粒和溶胶的组合不转变成水凝胶但形成粘稠、流动的混合物(由例如在不同恒定应变下的不同频率的范围内G’粘性模量/损耗模量相对于G’’(弹性/储存)模量占主导来表示),观察到对突释没有显著影响且释放结果相当于普通二氧化硅微粒的那些释放结

果。当彼此比较不同水凝胶及其性能时，弹性模量大小和突释降低之间还存在一些相关性，意味着具有较高弹性模量的水凝胶好像比具有较低弹性模量的水凝胶降低突释更多一点。但是，已经观察到具有低弹性模量的水凝胶结构显著降低突释的明显作用。

[0067] 水凝胶和有机凝胶之间的突释结果的显著差别和具有低弹性模量的水凝胶的突释已经明显降低可以暗示在凝胶的孔中所存在的水和/或水凝胶的孔中的局部饱和的二氧化硅溶解产物硅酸的帮助下所形成的整体结构。在本发明中，观察到所有包含二氧化硅微粒的复合材料制剂的突释显著降低，但其他组分(溶胶或溶液)的制剂会随化学物质和不同物质的量两者而变化。观察到基于二氧化硅的复合材料水凝胶和基于壳聚糖的复合材料水凝胶两者的突释同样显著降低。二氧化硅在水中具有低溶解度，且例如以无定形形式例如本发明的二氧化硅微粒，其溶解度在中性pH下在室温下为约130-150ppm。尽管溶解度是低的，溶解速度通常快，这表示局部饱和(关于二氧化硅)在基于二氧化硅的水凝胶和基于壳聚糖的水凝胶两者的液相中最可能快速出现，最可能在几分钟内出现，最迟在几小时内出现。这由二氧化硅在复合材料水凝胶结构中的典型的约50-90重量%的高总浓度且在基于二氧化硅的水凝胶和基于壳聚糖的水凝胶两者中大多数为二氧化硅微粒形式来支持。如果出现局部饱和，这意味着包含被包囊API分子或相应物的二氧化硅微粒仅当溶解液体通过扩散缓慢变化时才溶解。这意味着二氧化硅微粒缓慢溶解(与其中二氧化硅微粒原样在溶解介质中的情形相比慢很多)且因此，被包囊API的生物降解有关的释放也很慢。可能局部饱和不是唯一的原因，因为突释之后的释放通常与普通二氧化硅微粒具有相同的数量级。在一般的释放结果中还可以观察到一些变化，但在开始释放时观察到突释的最明显差别。

[0068] 除了局部饱和之外，可能水的存在也支撑二氧化硅微粒之间的某种完整性。溶胶/溶液中存在的二氧化硅或壳聚糖还可以与微粒相互作用且部分充当二氧化硅微粒之间的“粘合剂”。在基于二氧化硅溶胶-二氧化硅微粒的水凝胶结构中，溶胶中存在的纳米颗粒和孔中饱和量的硅酸两者还可能提高二氧化硅微粒表面之间的缩合，且通过该方式二氧化硅微粒结构“烧结”成更加整体的结构。当形成整体结构时，实际上由流变测定来表明，由于该整体结构，在释放介质或相应物中开始溶解时可能是该作用最强的。还显而易见的是整体结构形成其中平均扩散路径变得更长的结构。更长的扩散路径对基质(通常在主体侵蚀体系中，例如二氧化硅凝胶)的溶解(生物降解)和被包囊剂的释放两者有影响。当二氧化硅进行溶解时，整体结构对于受控释放的作用变得较弱。但是，典型的是三维凝胶状结构在突释之后长时间保留。应当认为当将复合材料水凝胶放到释放介质或组织中时，源自溶胶(例如二氧化硅溶胶)的组分比二氧化硅微粒更快地降解/溶解/崩解。如果在基于二氧化硅溶胶-二氧化硅微粒的水凝胶中形成烧结状结构，二氧化硅微粒之间新形成的整体结构可能比二氧化硅微粒本身溶解更快。与二氧化硅微粒相比，组分在溶胶中的量也较低。因此，认为复合材料结构的影响在开始释放时最强且突释显著降低。其他材料联用例如由壳聚糖微粒和壳聚糖溶液/溶胶形成的复合材料水凝胶也可以具有相同的现象，只要可溶性壳聚糖或壳聚糖纳米颗粒相互作用从而形成整体结构，所述结构例如在流变测试的帮助下表征为水凝胶。

[0069] 但是，观察到由二氧化硅微粒和壳聚糖溶胶/溶液形成的联用水凝胶组合物的释放结果是不同。在该情况下，突释和总释放速度两者显著降低，这说明机制是不同的且壳聚糖结构本身显著影响释放结果。

[0070] 溶胶制剂中的R值是指水与TEOS的摩尔比，例如R150表示每1mol TEOS中存在150mol的水。双R-值，例如R5-35表示水与TEOS的初始摩尔比为5，但在水解之后体系用水(或用一些其他液体，例如乙醇)稀释，从而用于喷雾干燥的水与TEOS的最终摩尔比(或液体与TEOS的摩尔比相当于R35中的水量，例如加入与获得R35所加入的水相同体积的乙醇，这表示加入乙醇导致在总溶胶体积中相同干物质含量的二氧化硅)为35。

[0071] 在本发明的实施例中，流变测试的结果说明溶胶和凝胶的结构和性能且该结果还支持了对突释和释放结果所得出的结论。基于流变结果，可以这么说，当将二氧化硅微粒和溶胶联用时，所得的组合结构必须为水凝胶形式，以便获得明显降低的突释。当与二氧化硅微粒联用时，基于二氧化硅的溶胶和基于壳聚糖的溶胶两者形成水凝胶结构，但只有全二氧化硅结构，即只有与二氧化硅溶胶组合的二氧化硅微粒影响突释。对于组合水凝胶结构，与普通二氧化硅微粒相比，突释明显降低。当二氧化硅微粒与二氧化硅溶胶组合而不形成水凝胶时，没有观察到对突释的作用。另外，还测试了有机凝胶且完全不影响突释。二氧化硅微粒和有机凝胶的所得的组合水凝胶结构完全不影响突释。

[0072] 在现有技术中，水凝胶已与不同颗粒组合，大多数为有机聚合物颗粒与不同有机凝胶，而且二氧化硅微粒已与有机材料组合来调节活性药用组分的释放动力学和突释。据我们所知，其中没有一个结合不同形态的相同材料；特别是没有研究陶瓷材料的组合，例如二氧化硅微粒-二氧化硅水凝胶组合。当使用不同形态的相同材料(例如将二氧化硅水凝胶与二氧化硅微粒组合)时，从毒理、产品开发、安全和功能的角度来看，所得的材料更实用。如果微粒和水凝胶两者包含相同的化学物质且其由相同前体制备，则化学物质和杂质的数目保持低，不需要研究不同物质的组合影响且当材料用于临床应用时，检测到的任何有害影响的风险较低。如果将陶瓷材料例如二氧化硅与有机聚合物组合，则生物降解机制变得更加复杂或不可预期，这提高了临床使用的风险，例如组织刺激。陶瓷材料例如二氧化硅在生理条件(在组织、在组织液/体液或在模拟组织液/体液中)中只通过溶解在水中来降解。酶不能使陶瓷材料降解，但其参加有机聚合物的生物降解。另外，基于酶的降解常常随机地进行，即，酶使结构降解从而更小或更大片的材料在植入期间可以变得松散并引起例如刺激和发炎。因此，陶瓷-陶瓷组合，例如二氧化硅微粒-二氧化硅水凝胶以更可预期的方式来降解，且由于酶不能使其降解，对于陶瓷体系，由结构的突然变化所引起的例如API的突然更快释放(在长时间植入之后能出现)还将可能不出现，但对于基于有机聚合物/材料的任何受控释放体系，这可能出现。因此，在二氧化硅微粒-二氧化硅水凝胶组合中保持有机聚合物的浓度低或完全避免有机聚合物是有益的。

[0073] 另外，对陶瓷递送体系例如全二氧化硅复合材料结构来说，在许多毒理研究中所需要的提取研究比对陶瓷-聚合物复合材料更易于设计。用于提取的液体通常设计成使用极性(例如水)和非极性液体(例如植物油)两者。如果待提取的材料由2种不同类型的物质例如陶瓷和聚合物组成，其提高了提取物不包含所关注的所有物质的风险(因为材料的陶瓷部分和聚合物部分的提取时间是不同的)，当体内或临床应用中施加材料时，这在会提高后来有害作用的风险。

[0074] 相同的化学物质还可以具有明显的技术益处，例如基于相同材料的不同形态的良好相互作用。如果复合材料的组分之间的相互作用大，如所预期的，例如二氧化硅-二氧化硅体系，甚至在变成二氧化硅水凝胶的溶胶中的低浓度二氧化硅可以具有显著的作用。凝

胶为2个不同相的分散体,其中固体物质为连续相且固体物质具有主导作用(关于材料性能)。液相为分散相且在水凝胶中液相为水相。当大的聚合物分子或纳米颗粒长团聚体在溶胶(悬浮液)或溶液中开始重叠且形成甚至更大的束或团聚体(由于改变浓度、温度等)并最终产生其中固体物质相对于液体占主导且材料从流动的溶胶/溶液转变成不流动形式凝胶的结构时,通常形成凝胶。并且,由于固体物质的聚合物性质和纳米级尺寸,通常在溶胶和所得凝胶中的固含量可能是低的,通常低于5重量%,有时更大大低于1重量%。当该事实与其中两个组分具有相同的化学成分的体系例如二氧化硅-二氧化硅复合材料结合时,可以预期当与二氧化硅微粒结合组合时在二氧化硅溶胶中已经低的二氧化硅浓度可以产生具有独特性能的感兴趣的水凝胶结构。

[0075] 基于二氧化硅的水凝胶通常不似相应的有机水凝胶一样高强度(例如刚度),因为二氧化硅的聚合物结构明显与典型的有机聚合物的结构不同。基于纯二氧化硅的体系实际上完全不形成任何分子聚合物,而是形成低聚物,低聚物在开始时相当直链,但当低聚物尺寸增长时,其转变成环状结构,所述环状结构“缩合”成纳米级颗粒,纳米级颗粒在液体中形成单独的固相。小纳米级颗粒在液体中的这种2-相体系通常称为溶胶。当形成多个纳米颗粒时,其开始团聚成相当于聚合物结构的更大结构。二氧化硅纳米颗粒之间的相互作用基于范德华力或在极端情况下其还可以为很小颗粒之间的化学键。在任何情况下,二氧化硅体系的“单体”为比典型有机聚合物中的单体大很多的纳米颗粒且团聚体的柔性也与有机聚合物链的柔性有所不同。因此,由于二氧化硅的线状“聚合物结构”的直径更大时且当相互作用力也更小时,所得的(水)凝胶甚至比相应的(例如具有相同重量%的固体物质)有机水凝胶强度更低且刚度常常更小(通常在凝胶的弹性模量中观察到)。

[0076] 强度较低的一般凝胶结构和与二氧化硅颗粒的较大相互作用性质的这个组合提供了多个独特性能。由于该不流动的二氧化硅水凝胶结构,二氧化硅微粒在复合材料混合物中保持均匀(比在任何粘稠体系中好)。但是,由于一般二氧化硅水凝胶结构强度相对较低,通过引入剪切应力例如通过具有注射器的细针注射水凝胶,水凝胶易于转变成流动形式,且在剪切撤去之后该结构再转变回不流动的凝胶。从不同二氧化硅组分之间良好的相互作用的角度来看,即使溶胶中低干物质含量的二氧化硅也使二氧化硅微粒和二氧化硅纳米团聚体整合成一个水凝胶结构,所述水凝胶结构对API在二氧化硅微粒中的释放具有显著作用。整体结构似乎使突释显著降低,但在突释之后,释放以与从二氧化硅微粒本身的释放一样来进行。这使设计释放体系简单且不需要大量研究二氧化硅微粒和水凝胶对释放的组合作用。由于组合的二氧化硅微粒-二氧化硅水凝胶结构,突释显著降低,但释放只通过二氧化硅微粒以其他方式来控制。

[0077] 我们在之前业已表明可以调节喷雾干燥的二氧化硅微粒使其具有较大程度的不同生物降解(溶解)速度(且因此还可以调节释放速度) (M. Jokinen, R. Viitala,H. Jalonen, “Method for preparing adjustably bioresorbable sol-gel derived SiO_2(“用于制备可调节生物再吸收性的衍生自溶胶-凝胶的 SiO_2的方法”)”, WO 2005/082781;R. Viitala, M. Jokinen. S. Tuusa, J .B. Rosenholm和H. Jalonen, Adjustably Biodegradable Sol-Gel Derived SiO_2 Matrices for Protein Release(用于蛋白质释放的可调节生物降解的衍生自溶胶-凝胶的SiO_2的基质)(Journal of Sol-Gel Science and Technology, 2005, 36, 147-156页);R. Viitala, M. Jokinen, S-L.

Maunu, H. Jalonen, J.B. Rosenholm, Chemical Characterisation of Bioresorbable Sol-Gel Derived SiO_2 Matrices prepared at Protein-Compatible pH(在蛋白质相容的pH下制备的生物再吸收的衍生自溶胶-凝胶的SiO_2基质的化学特征)(Journal of Non-Crystalline solids, 2005, 351, 3225-3234页);R. Viitala, M. Jokinen and J.B. Rosenholm, Mechanistic Studies on Release of Large and Small Molecules From Biodegradable SiO_2(大分子和小分子从可生物降解SiO_2释放的机理研究)(International Journal of Pharmaceutics, 2007, 336, 382-390页))。通过适当地调节参数(二氧化硅溶胶制剂和喷雾干燥过程的参数),可以制备具有快溶解速度的致密结构(例如通过低比表面积表示)或反之亦然。换言之,可以调节“化学和物理结构”,使得甚至是小分子药物可以以受控方式来递送且可以将释放速度调节到非常快(几小时-几天)或调节到非常慢(几周-几个月)。二氧化硅微球的唯一缺点为有时观察到突释。当药物在接近二氧化硅微粒的外表面浓缩时,出现突释,例如由于大量的药物和/或由于在二氧化硅溶胶中的低溶解度和/或由于疏水性的悬殊差别和/或由于快速干燥过程。当喷雾干燥的二氧化硅微球与二氧化硅溶胶组合时且当整合的二氧化硅微球-二氧化硅溶胶结构转变成水凝胶时,突释可以降低。

[0078] 如果粒径足够小,干燥的二氧化硅粉末和水的混合物(悬浮液)甚至可以转变成水凝胶。除了粒径之外,这还取决于许多参数,例如二氧化硅颗粒表面上的游离OH基团的数目、颗粒的孔结构和孔大小、温度、pH、颗粒的疏水性(被包囊药物可以影响疏水性)、二氧化硅在悬浮液中的干物质含量和时间。时间大小是重要的,原因是当二氧化硅颗粒在水中时,总是发生水解,但取决于以上参数,这可以花费几分钟或几个月且在悬浮液可以转变成水凝胶之前需要充分水解。从制备用于药物递送的受控释放基质的角度来看,长时间发生凝胶化对于具有被包囊药物的水凝胶的均匀性来说并不是最好的可能。同样在药物在二氧化硅溶胶中的溶解度小或在具有较大的生物活性剂的这些情况下,快速凝胶化确保药物均匀分布。并且通常当用水悬浮时,微米级二氧化硅颗粒(粒径≥1μm)不形成凝胶。这归因于对于均匀2-相体系来说太大的非胶体尺寸且在某些情况下还归因于喷雾干燥的二氧化硅微粒的典型致密外部结构。但是,二氧化硅溶胶(在上文更详细描述)中的已经少量的二氧化硅纳米颗粒足以形成复合材料水凝胶,该水凝胶对降低突释是有效的。

[0079] 因此,在本发明中,引入了新型可注射的基于全二氧化硅的二氧化硅微粒-二氧化硅水凝胶受控释放体系,其显著降低不同种类的API和其他治疗活性剂和生物活性剂的突释。

[0080] 优选实施方案

[0081] 在本发明的优选的二氧化硅水凝胶复合材料中,二氧化硅溶胶具有≤3重量%和优选≤1重量%的固含量。

[0082] 用于制备本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的二氧化硅颗粒通常包含0.1-70重量%、优选0.3-50重量%且最优选1-30重量%的被包囊剂。更精确地,所述复合材料通常包含≥0.1重量%、优选≥0.3重量%、更优选≥1重量%、甚至更优选≥3重量%且最优选≥5重量%的被包囊剂;和/或通常≤70重量%、优选≤60重量%、更优选≤50重量%、甚至更优选≤45重量%且最优选≤30重量%的被包囊剂。

[0083] 用于制备本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的二氧化硅颗粒为通常具有1μm-300μm、优选1μm-100μm、更优选1μm-30μm且最优选1μm-20μm的直径的微粒。

[0084] 用于制备本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的二氧化硅颗粒通常为具有50nm-1000nm、优选100nm-1000nm、最优选200nm-1000nm的直径的颗粒。

[0085] 本发明的二氧化硅水凝胶复合材料通常包含至多80重量%、优选30-80重量%、最优选50-80重量%的二氧化硅颗粒。

[0086] 本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的固含量通常为20重量%-70重量%,优选30重量%-60重量%且最优选40重量%-55重量%。更精确地,所述固含量通常为≥20重量%,优选≥30重量%且最优选≥40重量%;和/或≤75重量%,优选≤60重量%且最优选≤55重量%。

[0087] 在小角度振荡剪切下在线性粘弹区中测定的本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的弹性模量<300kPa,优选<100kPa且最优选<30kPa。

[0088] 在本发明的一些实施方案中,被包囊剂为荧光素。

[0089] 本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的被包囊剂通常为生物活性剂。优选的生物活性剂为活性药用组分API,例如尼莫地平。

[0090] 本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的被包囊剂的水溶解度通常≤10mg/ml,更优选≤3mg/ml,甚至更优选≤1mg/ml,甚至更优选≤0.3mg/ml,仍更优选≤0.1mg/ml且最优选≤0.03mg/ml。

[0091] 本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的被包囊剂的分子量通常≤10000,优选≤3000,更优选≤1000,最优选100-500。

[0092] 优选二氧化硅颗粒选自喷雾干燥的二氧化硅颗粒、二氧化硅纤维片段和模制或流延的二氧化硅整材本身或碎块。

[0093] 本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的用途通常为用于通过针注射的可注射制剂,所述针优选具有≤10mm、更优选≤3mm、甚至更优选≤1mm且最优选≤0.3mm的内径;或用于导管或管子的流动制剂,所述导管或管子具有≤30mm、优选≤10mm、更优选≤3mm、甚至更优选≤1mm且最优选≤0.3mm的内径。

[0094] 本发明的二氧化硅水凝胶复合材料的典型医药用途为用于胃肠外给予或外科植入。优选的胃肠外给予选自静脉内、动脉内、心脏内、局部、经皮、皮内、皮下、肌肉内、腹膜内、脑内、脑室内、鞘内、骨内、关节内、眼内、胸骨内、膀胱内和海绵体内。

[0095] 在本发明的优选方法中,所述二氧化硅溶胶具有≤3重量%且最优选≤1重量%的固含量。

[0096] 用于本发明的方法的二氧化硅颗粒通常包含0.1-70重量%、优选0.3-50重量%且最优选1-30重量%的被包囊剂。更精确地,所述二氧化硅颗粒通常包含≥0.1重量%、优选≥0.3重量%、更优选≥1重量%、甚至更优选≥3重量%且最优选≥5重量%的被包囊剂;和/或通常≤70重量%、优选≥60重量%、更优选≤50重量%、甚至更优选≤45重量%且最优选≥30重量%的被包囊剂。

[0097] 在一些实施方案中,用于本发明的方法的二氧化硅颗粒为具有1μm-300μm、优选1μm-100μm、更优选1μm-30μm且最优选1μm-20μm的直径的微粒。

[0098] 在其他实施方案中,用于本发明的方法的二氧化硅颗粒为具有50nm-1000nm、优选100-1000nm且最优选200nm-1000nm的直径的颗粒。

[0099] 本发明的典型方法产生包含至多80重量%、优选30-80重量%、最优选50-80重量%的二氧化硅颗粒的水凝胶复合材料。

[0100] 本发明的典型方法产生具有20重量%-75重量%、优选30重量%-60重量%且最优选40重量%-55重量%的固含量的水凝胶复合材料。更精确地，所述固含量通常≥20重量%，优选≥30重量%且最优选≥40重量%；和/或≤70重量%，优选≤60重量%且最优选≤55重量%。

[0101] 用于本发明的方法的二氧化硅颗粒通常通过溶胶-凝胶方法制备。优选二氧化硅颗粒选自喷雾干燥的二氧化硅颗粒、二氧化硅纤维片段和模制或流延的二氧化硅整材本身或碎块。

[0102] 附图

[0103] 图1说明了突释。

[0104] 图2说明了尼莫地平从具有15%(w/w)的尼莫地平负载量的R6-50 MP二氧化硅微粒的累积释放(A)和从在R6-50 MP中具有15%(w/w)的尼莫地平负载量的R6-50 MP+R100的联用水凝胶组合物的累积释放(B)。

[0105] 图3说明了尼莫地平从R150凝胶(45m g尼莫地平/ml)的累积释放(A)、从具有6%(w/w)的尼莫地平负载量的R5-35 MP的累积释放(B)和从由R5-35(MP)二氧化硅微粒+R150二氧化硅溶胶形成的在R5-35(MP)二氧化硅微粒中具有6%(w/w)的尼莫地平负载量的联用水凝胶组合物的累积释放(C)。起初6小时的释放单独示于放大图中。该放大图表明突释(在此为在60分钟处的释放量)的差别。

[0106] 图4说明了尼莫地平从具有30%(w/w)的尼莫地平负载量的R4-50 MP二氧化硅微粒的累积释放(A)和从由R4-50 MP二氧化硅微球+R150二氧化硅溶胶形成的在R4-50 MP中具有30%(w/w)的尼莫地平负载量的联用水凝胶组合物的累积释放(B)。

[0107] 图5说明了尼莫地平从具有15%(w/w)的尼莫地平负载量的R5-50 MP二氧化硅微粒的累积释放(A)和从由R5-50 MP二氧化硅微粒+R300二氧化硅溶胶形成的在R5-50 MP中具有15%(w/w)的尼莫地平负载量的联用水凝胶组合物的累积释放(B)。

[0108] 图6说明了尼莫地平从具有15%(w/w)的尼莫地平负载量的R6-50 MP二氧化硅微粒的累积释放(A)和从由R6-50 MP二氧化硅微粒+R400二氧化硅溶胶形成的在R6-50 MP中具有15%(w/w)的尼莫地平负载量的联用水凝胶组合物的累积释放(B)。

[0109] 图7说明了尼莫地平从具有15%(w/w)的尼莫地平负载量的R5-50 MP二氧化硅微粒的累积释放(A)和从由R5-50 MP二氧化硅微粒+R500二氧化硅溶胶形成的在R5-50 MP中具有15%(w/w)的尼莫地平负载量的联用水凝胶组合物的累积释放(B)。

[0110] 图8说明了尼莫地平从2%壳聚糖凝胶(尼莫地平的浓度为105mg/ml壳聚糖溶胶/溶液)的累积释放(A)、从具有30%(w/w)的尼莫地平负载量的R4-50 MP二氧化硅微粒的累积释放(B)和从由R4-50 MP二氧化硅微粒+2%壳聚糖溶胶/溶液形成的在R4-50 MP中具有30%(w/w)的尼莫地平负载量的联用组合物的累积释放(C)。联用水凝胶组合物的突释在30分钟的释放量为0%(在60分钟的释放量为0.1%)，壳聚糖凝胶的突释为1.7%而R4-50 MP的突释为30.3%。

[0111] 图9说明了尼莫地平从具有6%(w/w)的尼莫地平负载量的R5-50 MP二氧化硅微粒在流过型溶解中的释放(A)和从由R5-35 MP二氧化硅微粒+R150二氧化硅溶胶形成的在R5-35 MP中具有6%(w/w)的尼莫地平负载量的联用水凝胶组合物在流过型溶解中的释放(B)。溶解介质的流速为500ml/天。

[0112] 图10说明了荧光素从R150二氧化硅水凝胶(105mg荧光素/ ml)的累积释放(A)、从

具有15%(w/w)的荧光素负载量的R5-50 MP二氧化硅微粒的累积释放(B)和从由R5-50 MP二氧化硅微球+R150二氧化硅溶胶形成的在R5-50 MP中具有15%(w/w)的荧光素负载量的联用水凝胶组合物的累积释放(C)。

[0113] 图11说明了荧光素从2%壳聚糖凝胶(52.5mg荧光素/ml)的累积释放(A)、从具有15%(w/w)的荧光素负载量的R5-50 MP二氧化硅微粒的累积释放(B)和从由R5-50 MP二氧化硅微粒+2%壳聚糖溶胶/溶液形成的在R5-50 MP中具有15%(w/w)的荧光素负载量的联用水凝胶组合物的累积释放(C)。

[0114] 图12说明了荧光素从2%SMS凝胶(105mg荧光素/ml)的累积释放(A)、从15%SMS凝胶(105mg/ml荧光素)的累积释放(B)、从具有15%(w/w)的荧光素负载量的R5-50 MP的累积释放(C)、从由R5-50 MP二氧化硅微粒+2%SMS形成的在R5-50 MP中具有15%(w/w)的荧光素负载量的组合有机凝胶组合物的累积释放(D)和从由R5-50 MP二氧化硅微粒+15%SMS形成的在R5-50 MP中具有15%(w/w)的荧光素负载量的组合有机凝胶组合物的累积释放(E)。

[0115] 图13说明了荧光素从具有15%(w/w)的荧光素负载量的二氧化硅微粒R5-50 MP的累积释放(A)、从R15二氧化硅溶胶+R5-50 MP的具有15%(w/w)的荧光素负载量和具有0.1g/ml的二氧化硅微粒浓度的组合流动组合物的累积释放(B)和从R15二氧化硅溶胶+R5-50 MP的具有15%(w/w)的荧光素负载量和具有0.5g/ml的二氧化硅微粒浓度的组合流动组合物的累积释放(C)。

[0116] 图14说明了由二氧化硅微粒R5-35 MP(具有6%(w/w)的尼莫地平负载量)和二氧化硅溶胶R150形成的联用水凝胶组合物(在测量之前在室温下在存储于封闭的铝箔中的封闭的注射器中陈化1天)的弹性(储能)模量(G')和粘性(损失)模量(G'')。

[0117] 图15说明了由二氧化硅微粒R6-50 MP(具有15%(w/w)的尼莫地平负载量)和二氧化硅溶胶R400形成的联用水凝胶组合物(在室温下在封闭的铝箔包装中陈化1周)的弹性(储能)模量(G')和粘性(损失)模量(G'')。

[0118] 图16说明了由二氧化硅微粒R6-50 MP(具有15%(w/w)的尼莫地平负载量)和二氧化硅溶胶R400形成的新鲜的(正好在二氧化硅溶胶和二氧化硅微粒组合之后,当联用组合物转变成水凝胶时,即在6小时内测定的)联用水凝胶组合物的弹性(储能)模量(G')和粘性(损失)模量(G'')。

[0119] 图17说明了R15二氧化硅溶胶+R5-50 MP的具有15%(w/w)的荧光素负载量和具有0.1g/ml R15二氧化硅溶胶的二氧化硅微粒浓度的组合流动组合物的弹性(储能)模量(G')和粘性(损失)模量(G'')。

[0120] 图18说明了由二氧化硅微粒R4-50 MP(具有30%(w/w)的尼莫地平负载量)和2%壳聚糖溶胶/溶液形成的联用水凝胶组合物(联用水凝胶组合物在37℃下在50mM Tris缓冲液中培养20小时)的弹性(储能)模量(G')和粘性(损失)模量(G'')。

[0121] 图19说明了联用水凝胶组合物的动态粘度与剪切速度的函数关系,所述联用水凝胶组合物由二氧化硅微粒R6-50 MP(具有15%(w/w)的尼莫地平负载量)和具有两个不同陈化时间(A=在室温下在注射器中陈化6小时,B=在室温下在封闭的铝箔中陈化1周)的二氧化硅溶胶R400形成。

实施例

[0122] 以下实验部分通过提供实施例来阐述本发明。

[0123] 实施例1

[0124] 由二氧化硅微粒(MP)和不同溶胶或溶液制备凝胶状的联用组合物。

[0125] 使用TEOS(原硅酸四乙酯=四乙氧基硅烷,Sigma-Aldrich)作为二氧化硅前体来制备衍生自溶胶-凝胶的二氧化硅微粒(MP)。具有不同配方的多个微粒批次用相同的通用流程来制备。初始R=H_2O/TEOS(摩尔比)在R4-R6变化且计算初始R,在每个样品中的初始pH为pH 2(HCl用于调节pH)。在调节溶胶的pH之前,在连续混合下让水解在室温下(在21-23℃下)进行25min。在水解之后,用乙醇将溶胶稀释使R=H_2O/TEOS在35和50之间(使用与从4-6的初始R=H_2O/TEOS获得35-50的R所需要的水相同体积的乙醇)。例如,制剂"R4-50 MP"表示喷雾干燥的二氧化硅微粒制剂,其中二氧化硅溶胶的初始R=H_2O/TEOS(摩尔比)为4且用乙醇稀释之后,R=35表示加入与获得R=35所需要的水相同体积的乙醇。在实际pH调节之前,将所有的溶胶冷却到0℃以避免凝胶形成。通过加入0.1M NaOH(Merck Titripur®)并连续搅拌每个样品将pH提高到5.9。在调节pH之后,通过Büchi B-191喷雾干燥机(喷雾干燥机参数:入口温度:100-120℃;出口温度:55-79℃;抽吸器:32m^3/h;进料流速:3.0ml/min;雾化气流:600l/h)将每个溶胶快速喷雾干燥成微粒。

[0126] 使用TEOS(原硅酸四乙酯=四乙氧基硅烷,Sigma-Aldrich)作为前体来制备待与喷雾干燥二氧化硅微粒混合的二氧化硅溶胶(SS)。制备且计算具有在R15和R500之间的R=H_2O/TEOS(摩尔比)、相当于约12-0.65重量%的二氧化硅的多个不同二氧化硅溶胶,每个样品中的初始pH为pH 2(HCl用于调节pH)。在调节溶胶的pH之前,在连续混合下让水解在室温下(在21-23℃下)进行25min。通过加入0.1M NaOH并连续搅拌将pH提高到5.5-5.9。在pH调节之后,将二氧化硅溶胶与喷雾干燥微粒立刻混合。

[0127] 二氧化硅微粒(MP)在二氧化硅溶胶(SS)中的浓度在0.1g/ml-1.0g/ml变化。将所形成的二氧化硅微粒-二氧化硅溶胶悬浮液转移到注射器中。二氧化硅微粒(MP)和二氧化硅溶胶(SS)的联用组合物在室温下形成水凝胶且水凝胶形成时间在15分钟(R15)-1周(R400和R500)变化,这取决于二氧化硅溶胶(SS)。联用组合物的水凝胶形成比二氧化硅凝胶本身较慢,且微粒浓度越高,凝胶形成越慢。

[0128] 二氧化硅微粒(MP)还与其他材料组合以产生不同凝胶结构。壳聚糖溶胶/溶液用于形成二氧化硅微粒-壳聚糖水凝胶,山梨醇酐单硬脂酸酯(SMS)用于形成二氧化硅微粒-SMS有机凝胶。

[0129] 在室温下通过将壳聚糖(Sigma-Aldrich)溶解到1%(v/v)乙酸(Merck)中来制备2%(w/v)壳聚糖水凝胶。将壳聚糖溶液用冰浴冷却到约0℃,之后加入$NaHCO_3$。通过加入1.0M $NaHCO_3$溶液(Merck)将$NaHCO_3$的浓度调节到0.1M。在释放CO_2之后,将喷雾干燥的二氧化硅微粒(MP)悬浮到浓稠的(视觉观察高粘度)壳聚糖溶胶/溶液中。喷雾干燥的二氧化硅微粒在壳聚糖溶胶/溶液中的浓度为0.5g/ml。将所形成的二氧化硅微粒(MP)-壳聚糖悬浮液转移到注射器中。联用组合物形成高粘度溶胶,在将其转移到溶解介质中进行释放速度测量之前所述高粘度溶胶不转变为凝胶。在室温下在封闭的铝箔中至少7天所述联用组合物在室温下保持流动,但当将其注射到在37℃下的模拟生理液或体液的介质例如50mM的Tris缓冲液中时,在少于30分钟内转变成凝胶。

[0130] 山梨醇酐单硬脂酸酯(SMS,Sigma-Aldrich)和橄榄油用作有机凝胶的前体。在60℃下将2%(w/v)SMS和15%(w/v)SMS溶解在橄榄油中历时60min。在冷却和凝胶形成之前,将喷雾干燥的二氧化硅微粒(MP)悬浮到浓稠(视觉观察高粘度)的SMS溶液中。喷雾干燥的二氧化硅微粒的浓度为1.0g/ml。将所形成的二氧化硅微粒(MP)-SMS悬浮液转移到注射器中。在冷却期间几小时内联用组合物形成有机凝胶。

[0131] 还测试了二氧化硅微粒本身在“具有0%的二氧化硅的二氧化硅溶胶”中即在水中是否形成凝胶。通过喷雾干燥制备的两个不同批次的微粒(R5-35,粒径分布为2.80-32.58μm;R15,粒径分布为1.82-10.33μm)以1ml水中1g二氧化硅微球的浓度与水(在室温(22-23℃)和pH 6.8下)混合。当在室温下(在22-23℃下)储存在封闭铝箔中的注射器中时,这些喷雾干燥的二氧化硅微粒(MP)悬浮液中没有一个在一个月内转变成水凝胶。

[0132] 实施例2

[0133] 将尼莫地平包囊到喷雾干燥的二氧化硅微粒(MP)中且制备所述喷雾干燥的微粒与二氧化硅溶胶(SS)、壳聚糖溶液和SMS溶液的联用组合物。

[0134] 将尼莫地平(山东新华制药公司),一种疏水的且水溶性差的分子量为418.44的药物分子(12μg/ml,DrugBank),包囊到喷雾干燥的二氧化硅微粒(R4-50 MP、R5-35 MP、R5-50 MP和R6-50 MP)的不同制剂中。将尼莫地平加到用于制备微粒的二氧化硅溶胶中。在用乙醇稀释之后且在冷却、pH调节到pH 5.9和喷雾干燥之前进行加入。在不同微粒制剂中尼莫地平的浓度(负载%)在6%-30%变化(w/w表示被包囊分子(尼莫地平)的重量和制剂中二氧化硅的理论重量之间的重量比)。

[0135] 在将pH调节到pH 5.5-5.9之后且在转移到注射器之前,具有被包囊的尼莫地平的喷雾干燥的微粒(MP)与二氧化硅溶胶(SS)(R15、R150、R300、R400和R500)混合。所述喷雾干燥的微粒(MP)在二氧化硅溶胶(SS)中的浓度在0.1g/ml-1.0g/ml变化。所述二氧化硅微粒(MP)和二氧化硅溶胶(SS)(R4-50+R150、R5-35+R150、R5-50+R500和R6-50+R400)的联用组合物在室温下形成凝胶且凝胶形成时间在15分钟(R15)-1周(R400和R500)变化,这取决于二氧化硅溶胶(SS)制剂。

[0136] 具有被包囊的尼莫地平的喷雾干燥的二氧化硅微粒(R4-50 MP)还与2%(w/v)壳聚糖溶液混合。尼莫地平在喷雾干燥的二氧化硅微粒中的浓度为30重量%,且所述微粒在所述壳聚糖溶胶/溶液中的浓度为0.5g/ml。在释放CO_2之后,将微粒加到壳聚糖溶胶/溶液中。壳聚糖溶胶/溶液通过将其储存在冷的条件中在室温21-22℃下保持流动形式。将所形成的二氧化硅微粒(MP)-壳聚糖悬浮液转移到注射器中。联用组合物形成高粘度溶胶,所述高粘度溶胶在将其转移到溶解介质进行释放速度测量之前不转变成凝胶。在室温下在封闭的铝箔中至少2个月所述联用组合物在室温下保持流动,但当将其注射到在37℃下的模拟生理液或体液的介质例如50mM的Tris缓冲液中时,在少于30分钟内转变成凝胶。

[0137] 尼莫地平还直接包囊到两种不同凝胶:R150和2%壳聚糖(即尼莫地平只包囊到普通凝胶)中。尼莫地平在R150二氧化硅溶胶中的浓度为45mg/ml,在2%壳聚糖溶胶/溶液中的浓度为105mg/ml。尼莫地平的浓度与尼莫地平在具有喷雾干燥的二氧化硅微粒和溶胶/溶液的相应联用组合物中的量相同。在调节R150二氧化硅溶胶的pH之后且在将$NaHCO_3$加到壳聚糖溶液中之后并且在形成凝胶之前,加入尼莫地平。将尼莫地平-二氧化硅溶胶所形成的混合物和尼莫地平-壳聚糖溶胶/溶液所形成的混合物转移到注射器。具有尼莫地平的R150

二氧化硅溶胶在1.5-2小时内转变成凝胶而壳聚糖溶胶/溶液形成高粘度溶胶,所述高粘度溶胶在将其转移到溶解介质进行释放速度测量之前不转变成凝胶。在室温下在封闭的铝箔中至少7天时所述壳聚糖组合物在室温下保持流动,但当将其注射到模拟生理液或体液的介质例如37℃的50mM Tris缓冲液中时,在少于30分钟内转变成凝胶。

[0138] 实施例3

[0139] 将荧光素包囊到喷雾干燥的二氧化硅微粒(MP)中且制备所述喷雾干燥的微粒与二氧化硅溶胶(SS)、壳聚糖溶液和SMS溶液的联用组合物。

[0140] 荧光素(Sigma-Aldrich),一种分子量为332.31的亲水性且高水溶性的模型分子(800μg/ml),包囊到喷雾干燥的二氧化硅微粒(R5-50 MP)中。将荧光素加到待用于制备喷雾干燥的二氧化硅微粒的二氧化硅溶胶中。在稀释之后且在冷却、pH调节到pH 5.9和喷雾干燥之前,将荧光素加到溶胶中。荧光素在喷雾干燥的二氧化硅微粒中的浓度(负载%)为15%(w/w表示被包囊分子(荧光素)的重量和制剂中的二氧化硅的理论重量之间的重量比)。在将pH调节到pH 5.9之后且在转移到注射器之前,则将喷雾干燥的二氧化硅微粒(MP)与二氧化硅溶胶(SS,R150)混合。所述喷雾干燥的二氧化硅微粒在二氧化硅溶胶中的浓度为1.0g/ml。在室温下(在21-23℃下)联用组合物在18-20小时(过夜)内形成凝胶。

[0141] 所述喷雾干燥的二氧化硅微粒(R5-50 MP)还与2%壳聚糖溶液混合。荧光素在喷雾干燥的二氧化硅微粒中的浓度为15重量%,所述微粒在2%壳聚糖溶液中的浓度为0.5g/ml。在释放CO_2之后且在形成凝胶之前,将微粒加入。将所形成的二氧化硅微粒(MP)-壳聚糖悬浮液转移到注射器中。该联用组合物形成高粘度溶胶,所述高粘度溶胶在将其转移到溶解介质中进行释放速度测量之前不转变成凝胶。在室温下在封闭的铝箔中至少7天时所述联用组合物在室温下保持流动,但当将其注射到模拟生理液或体液的介质例如37℃的50mM Tris缓冲液中时,在少于30分钟内转变成凝胶。

[0142] 所述喷雾干燥的二氧化硅微粒(R5-50 MP)还与2% SMS以及15% SMS溶液混合。荧光素在喷雾干燥的二氧化硅微粒中的浓度为15重量%,且微粒在SMS溶液中的浓度为1.0g/ml。在形成凝胶之前,微粒与温热的60℃溶液混合。将所形成的二氧化硅微粒(MP)-SMS悬浮液转移到注射器中。所述联用组合物在冷却期间的数几个小时内形成凝胶。

[0143] 还直接将荧光素包囊到四种不同凝胶中:R150二氧化硅水凝胶、2%壳聚糖水凝胶、2%SMS和15%SMS有机凝胶;换言之,荧光素只包囊到普通凝胶中。荧光素在2%壳聚糖水凝胶中的浓度为52.5mg/ml,而在R150、2%SMS和15%SMS凝胶中的浓度为105mg/ml。荧光素的浓度与尼莫地平在喷雾干燥的二氧化硅微粒和溶胶/溶液的相应的联用凝胶组合物中的量相同。在pH调节(R150二氧化硅水凝胶)之后或在加入$NaHCO_2$(对于有机水凝胶,即壳聚糖)之后或加往温热溶液时(对于有机凝胶)在凝胶形成之前,将荧光素加到溶胶/溶液中。将荧光素-溶胶/溶液的所形成的混合物转移到注射器中。联用组合物自发地转变成凝胶(对于R150和有机凝胶)或当转移到溶解介质中进行释放速度测量时转变成凝胶(对于壳聚糖水凝胶)。

[0144] 实施例4

[0145] 尼莫地平从水凝胶、二氧化硅微粒和其联用组合物的突释。

[0146] 对具有包囊的尼莫地平的水凝胶、二氧化硅微粒(MP)以及水凝胶与二氧化硅微粒的联用组合物(制剂和组成示于表1中)进行研究,做法是,将其浸在50mM Tris+0.1%(w/v)

十二烷基硫酸钠(SDS,Sigma-Aldrich)缓冲溶液(在37℃下pH为7.4)中以研究在沉浸(*in sink*)条件 (c(SiO_2)<30ppm,即c(SiO_2)小于该特定SiO_2在相同条件下的溶解度的20%)下突释。在联用组合物中尼莫地平只包囊在二氧化硅微粒中。尼莫地平在不同时间点的浓度用高压液相色谱(HPLC-UV)来检测。在Gemini 5μ C18 110A,150 x 2.0mm (Phenomenex或同等厂家)分析型HPLC柱上获得色谱分离。流动相由乙腈和15mM磷酸氢盐缓冲液(60:40v/v)的混合物组成。尼莫地平从不同组合物的释放示于图2-8中,以尼莫地平的累积释放表示。当浸到溶解介质中时,R150二氧化硅凝胶为凝胶形式,但在注射到溶解介质中之后,壳聚糖溶液/溶胶转变成凝胶。凝胶和溶胶/溶液的陈化时间(从制备溶胶/溶液直到开始测量释放速度的时间)在表2中给出。因此,所有研究材料为凝胶形式。与二氧化硅或壳聚糖水凝胶或二氧化硅微粒相比,所有联用组合物的突释(表2中的结果)降低。与其他相应的联用组合物相比,由R5-50 MP和R500二氧化硅溶胶(在该实施例中二氧化硅溶胶具有最低的二氧化硅干物质含量)形成的组合凝胶结构只降低突释一点点。

[0147] 表1 尼莫地平从水凝胶和二氧化硅微粒(MP)的突释

[0148]

组合物	c(尼莫地平)	突释
R150二氧化硅凝胶	45mg/ml	13.0%
2%壳聚糖凝胶	105mg/ml	1.7%
R4-50 MP	30重量%(相对于SiO_2)	30.3%
R5-35 MP	6重量%(相对于SiO_2)	10.2%
R5-50 MP	15重量%(相对于SiO_2)	42.0%
R6-50 MP	15重量%(相对于SiO_2)	24.3%

[0149] 还通过使用流过型溶解方法(flow-through dissolution)对两种不同制剂(二氧化硅微粒(R5-35 MP)和由二氧化硅微粒R5-35 MP和二氧化硅溶胶R150形成的联用水凝胶组合物)测定尼莫地平的突释。在流过型溶解方法中,将微粒和联用水凝胶组合物转移到具有150ml的50mMTris+0.1%(w/v)SDS缓冲溶液(在37℃下pH为7.4)的样品容器中且通过泵送使其以347μl/in(约500ml/天)的流速通过样品容器来连续改变溶解介质。尼莫地平从二氧化硅组合物的突释示于图9(A=具有6%的尼莫地平负载量的R5-35 MP,B=R5-35 MP+R150)中。与从二氧化硅微粒的突释相比,从联用水凝胶组合物的突释是最小的。

[0150] 表2 尼莫地平从组合水凝胶的突释

[0151]

联用组合物	陈化时间	c(微粒)	c(尼莫地平)	突释
R6-50 MP+R100二氧化硅溶胶	1天	1.0g/ml溶胶	15重量%(相对于SiO_2)	1.5%
R5-35 MP+R150二氧化硅溶胶	1天	1.0g/ml溶胶	6重量%(相对于SiO_2)	4.1%
R4-50 MP+R150二氧化硅溶胶	1天	0.5g/ml溶胶	30重量%(相对于SiO_2)	3.0%
R5-50 MP+R300二氧化硅溶胶	3天	1.0g/ml溶胶	15重量%(相对于SiO_2)	7.5%
R6-50 MP+R400二氧化硅溶胶	1周	1.0g/ml溶胶	15重量%(相对于SiO_2)	5.6%
R5-50 MP+R500二氧化硅溶胶	1周	1.0g/ml溶胶	15重量%(相对于SiO_2)	30.9%
R4-50 MP+2%壳聚糖	1天	0.5g/ml溶胶/溶液	30重量%(相对于SiO_2)	0.03%

[0152] 实施例5

[0153] 荧光素从凝胶、二氧化硅微粒和其联用组合物的突释。

[0154] 对具有包囊的荧光素的水凝胶、有机凝胶、二氧化硅微粒及其联用组合物进行研究，做法是，将其浸在50mM Tris缓冲溶液(37℃下pH为7.4)中以研究在沉浸(*in sink*)条件($c(SiO_2)$<30ppm，即$c(SiO_2)$小于该特定SiO_2在相同条件下的溶解度的20%)下测定荧光素的突释。在联用组合物中荧光素只包囊到二氧化硅微粒中。在不同时间点的荧光素浓度用分析452nm的吸光率的分光光度计(Jasco V-560)来测定。荧光素从不同二氧化硅组合物的突释结果示于图10(A=R150二氧化硅水凝胶、B=R5-50 MP二氧化硅微粒而C=由R5-50 MP二氧化硅微粒+R150二氧化硅溶胶形成的联用水凝胶组合物)中，以荧光素的累积释放表示。R150二氧化硅水凝胶(66.1%)的荧光素的突释最高，R5-50 MP(11.3%)的突释较低而联用水凝胶组合物R5-50 MP+R150(5.3%)的突释最低。由包囊在各个制剂中的荧光素的重量计算突释%。

[0155] 荧光素从2%壳聚糖水凝胶的突释低于从二氧化硅微粒的突释但高于从联用水凝胶组合物的突释。该突释结果示于图11(A=2%壳聚糖水凝胶、B=R5-50 MP二氧化硅微粒，C=由R5-50 MP二氧化硅微粒+2%壳聚糖溶胶/溶液形成的联用水凝胶组合物)中。荧光素从壳聚糖水凝胶的突释为6.7%，从R5-50 MP二氧化硅微粒的突释为11.3%，从由R5-50 MP二氧化硅微粒+2%壳聚糖溶胶/溶液形成的联用水凝胶组合物的突释为2.8%。从壳聚糖水凝胶本身的突释相对较低，但另一方面从壳聚糖水凝胶本身的释放比从二氧化硅微粒和从联用水凝胶组合物的释放更快。然而联用水凝胶组合物的突释明显是最低的。

[0156] 荧光素从所制备的两个有机凝胶制剂的突释是很高的(从2%SMS溶胶的突释为59.8%，从15%SMS凝胶的突释为59.1%)。15%SMS有机凝胶制剂在制备过程结束时的冷却期间形成凝胶，但2%SMS制剂不形成凝胶，其为粘稠、缓慢流动的溶胶形式。在将其浸在溶解介质中进行突释和释放速度测量之前，将有机凝胶制剂陈化1天的时间。当有机凝胶制剂与二氧化硅微粒组合时，与从二氧化硅微粒R5-50 MP的突释相比，所得的联用有机组合物完全不降低突释。结果示于图12中。荧光素从联用有机凝胶组合物的突释在相同水平或甚至更高，

从R5-50 MP二氧化硅微粒的突释为11.3%，从由R5-50 MP二氧化硅微粒+2%SMS形成的联用组合物的突释为13.7%，从由R5-50+15%SMS形成的联用组合物的突释为17.5%。

[0157] 实施例6

[0158] 荧光素从二氧化硅微粒和从二氧化硅溶胶和二氧化硅微粒的联用流动组合物的突释。

[0159] 为了研究水凝胶形态本身对突释是否具有重要性，制备由R15二氧化硅溶胶和具有15%(w/w)的荧光素负载量的二氧化硅微粒R5-50形成的2个不同的联用流动组合物。具有包囊的荧光素的二氧化硅微粒R5-50 MP与2个不同浓度(0.1g二氧化硅微粒/ml二氧化硅溶胶和0.5g二氧化硅微粒/ml二氧化硅溶胶)的R15二氧化硅溶胶组合。所制备的二氧化硅溶胶制剂(R15)具有比用于制备其他实施例中的联用水凝胶组合物的溶胶(R100-500)更高的固含量，原因是可以预期如果流动溶胶会影响突释，则对于具有较高的二氧化硅固含量的二氧化硅溶胶更可能如此。但是，图13中的结果表明二氧化硅溶胶完全不影响突释。从具有包囊的荧光素的R5-50 MP二氧化硅微粒的突释为11.3%，当所述二氧化硅微粒与0.1mg/ml浓度的R15二氧化硅溶胶组合时为16.5%，当所述二氧化硅微粒与0.5mg/ml浓度的R15二氧化硅溶胶组合时为14.7%。因此，该实施例的结果结合实施例4和5中水凝胶的结果表明，为了降低从二氧化硅微粒的突释需要非流动结构例如水凝胶。

[0160] 实施例7

[0161] 二氧化硅的粒径分布。

[0162] 使用Malvern Mastersizer MicroPlus粒径分析仪(Malvern Instruments)来确定粒径分布。使用4%(v/v)Span™作为分散剂将颗粒分散在异辛烷中。让设备温热约1小时且将约100ml分散介质(具有4% Span™的异辛烷)加到样品分散单元中。首先测定用于分散介质的本底。通过将约50mg二氧化硅微粒加到2ml分散介质中来制备新鲜样品且将混合物声处理(超声波处理)约1min。在搅拌下将混合物逐滴加到样品分散单元中直到达到合适的遮光值(obscuration value)(即16-25%)，然后可以测定粒径分布。在5分钟的时间内对每个样品至少测量三次以证实粒径分布且遮光保持恒定(即二氧化硅微粒不溶解而是在分散介质中保持良好的分散)。

[0163] 结果汇总于下表3中(三次测量的平均值)。

[0164] 表3

[0165]

微粒制剂	平均D10(μm)	平均D50(μm)	平均D90(μm)
R4-50 MP	6.25	28.85	100.52
R5-35 MP	2.80	14.85	32.58
R5-50 MP	6.41	29.52	148.32
R6-50 MP	4.11	18.85	47.68

[0166] 实施例8

[0167] 二氧化硅微粒悬浮液、二氧化硅溶胶和凝胶以及二氧化硅微粒和凝胶和溶胶的联用组合物的流变测定和联用水凝胶结构与包囊的尼莫地平的释放之间的关系。

[0168] 用流变仪(AR 2000 Ex，具有60mm直径的塑料板测量头，TA instruments，德国)来进行流变测量以测定不同组合物的弹性模量和粘性模量以及动态粘度。图14、15和16表示由二氧化硅微粒和二氧化硅溶胶形成的联用水凝胶组合物的弹性模量和粘性模量。图14和

15中的联用水凝胶组合物均为明显降低突释的全二氧化硅水凝胶结构的例子。图14中的由二氧化硅微粒R5-35 MP[具有6%(w/w)的尼莫地平负载量]和二氧化硅溶胶R150(在室温下在封闭的铝箔包装中陈化1天)形成的联用水凝胶组合物的弹性模量为14kPa的水平且在振荡测量中具有不同角半径。弹性模量表示相对松散的水凝胶结构,但对突释的作用是明显的(相同的联用水凝胶组合物的突释结果在表2和图3中)。图15中的由二氧化硅微粒R6-50 MP[具有15%(w/w)的尼莫地平负载量]和二氧化硅溶胶R400形成的联用水凝胶组合物(在室温下在封闭的铝箔包装中陈化1周)的弹性模量甚至更低,为4kPa的水平,这表示与二氧化硅微粒本身相比突释显著降低的另一松散的水凝胶结构(相应的联用水凝胶组合物的突释结果在表2和图6中显示)。在二氧化硅溶胶和二氧化硅微粒刚组合之后测得的联用水凝胶组合物{由R6-50 MP[具有15%(w/w)的尼莫地平负载量]和二氧化硅溶胶R400形成}的弹性模量和粘性模量(示于图16中)与联用组合物已经转变成水凝胶的相同组合物相比甚至更低,这表明水凝胶结构在陈化1天内还在演变。但是,在室温下在封闭的铝箔包装中陈化1天的联用水凝胶组合物{由R6-50 MP[具有15%(w/w)的尼莫地平负载量]和二氧化硅溶胶R400形成}仍易于用细针如18-25G注射,即,相对松散的水凝胶结构转变成流动形式且在注射之后再次重新凝胶,且所得的水凝胶明显降低突释。

[0169] 具有15%(w/w)的荧光素负载量和0.1g/ml的二氧化硅微粒浓度的R15二氧化硅溶胶+R5-50 MP的联用流动组合物的弹性模量和粘性模量(在图17中)表明联用组合物尚未转变成凝胶(粘性模量高于弹性模量)。突释和释放结果的相关性也是明显的,该流动的联用组合物实际上完全不影响突释和总释放速度,如图13所示。因此,对于全二氧化硅系统,需要水凝胶结构以便影响突释。

[0170] 由二氧化硅微粒R4-50 MP[具有30%(w/w)的尼莫地平负载量]和2%壳聚糖溶胶/溶液[相当于R150二氧化硅溶胶,其中二氧化硅的干物质含量为约2.05%]形成的联用水凝胶组合物的弹性模量和粘性模量示于图18中。所述联用组合物在室温下在封闭的铝箔中至少7天保持流动,但当将其注射到模拟生理液或体液的介质例如37℃下的50mM Tris缓冲液中时,在少于30分钟内转变成凝胶。在振荡测量之前,联用水凝胶组合物在37℃下在50mMTris缓冲液中培养20小时以便在释放研究期间表征联用水凝胶组合物的材料性能。弹性模量明显高于(约200kPa)全二氧化硅结构的弹性模量(结果在图14和15中),这表示更刚性的凝胶结构。与已在室温下在封闭的铝箔中陈化1天的相应的全二氧化硅体系(由R5-35 MP和二氧化硅溶胶R150(具有约2%的二氧化硅)形成的联用水凝胶结构)比较,全二氧化硅结构的弹性模量低了约14倍。较刚性的水凝胶结构(由R4-50 MP[具有30%(w/w)的尼莫地平负载量]和2%壳聚糖溶胶/溶液形成)很好地降低突释,但其还降低包囊的尼莫地平的总释放速度,如图8中所示。总释放速度显著降低,尽管尼莫地平在二氧化硅微球中的负载%为30%。但是,对于由R5-35 MP和二氧化硅溶胶R150(具有约2%的二氧化硅)形成的联用水凝胶结构,只有突释受影响或只改变总释放速度一点点,如图3中所示(其他二氧化硅制剂的相应结果例如示于图2、4、5、6和7中)。这是联用的全二氧化硅水凝胶结构的潜在优势,原因是可以只基于二氧化硅微粒制剂大程度调节尼莫地平和其他被包囊分子的总释放速度。当在联用的全二氧化硅水凝胶结构中影响突释时,总释放速度仍基于二氧化硅微粒制剂。相应的基于壳聚糖的释放体系更难以控制,原因是水凝胶结构显著影响(降低)突释和总释放速度两者。当其与全二氧化硅水凝胶系统可以作为水凝胶储存(确保被包囊剂的均匀分布,这在或多或

少流动的粘性体系中并不确定)和当用细针如18-25G注射{在图19中说明了由二氧化硅微粒R6-50 MP[具有15%(w/w)的尼莫地平负载量]形成的联用水凝胶组合物的这个剪切变稀行为}时其转变成流动形式且在注射之后再次重新凝胶的事实结合时,可以认为全二氧化硅水凝胶结构更易于针对使用和受控释放来设计。

[0171] 其他优选的实施方案

[0172] 应了解的是,可以以各种各样实施方案的形式来引入本发明的复合材料和方法,文中只公开了其中的一些。例如对技术人员显而易见的是,复合材料和方法的实施方案对于各个实施方案中具有相应的方法和复合材料。对本领域技术人员显而易见的是,存在其他实施方案且不偏离本发明的精神。因此,所述实施方案是说明性且不应当被视为限制性的。

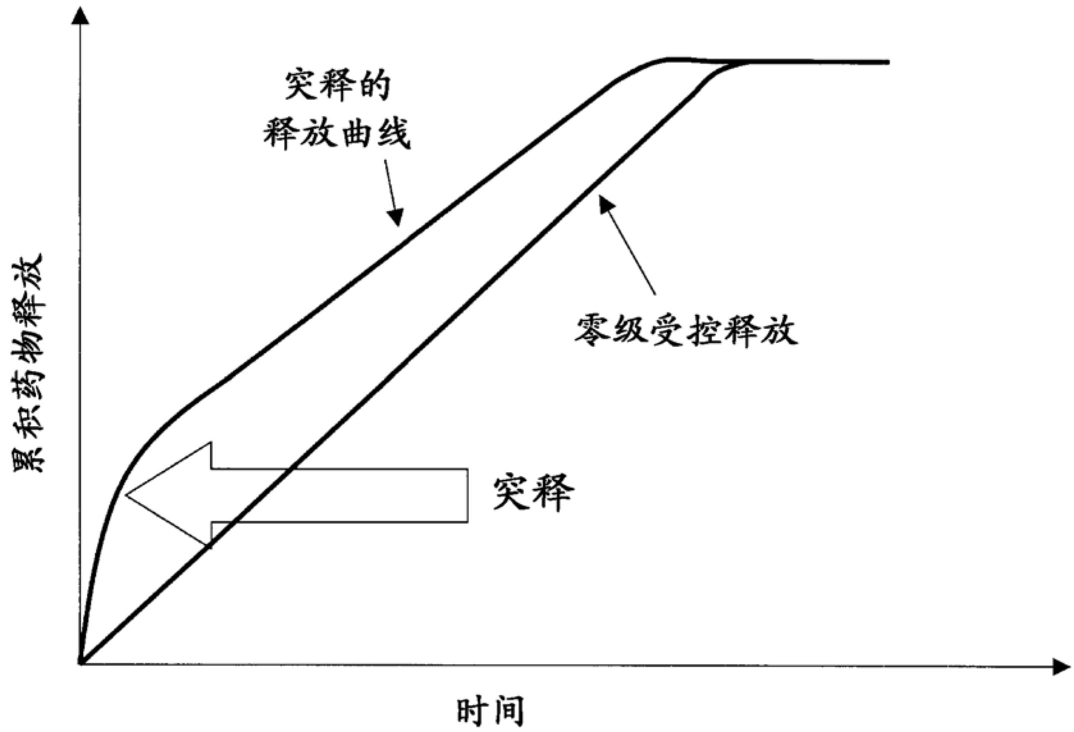

突释的
释放曲线
零级受控释放
累积药物释放
突释
时间

图 1

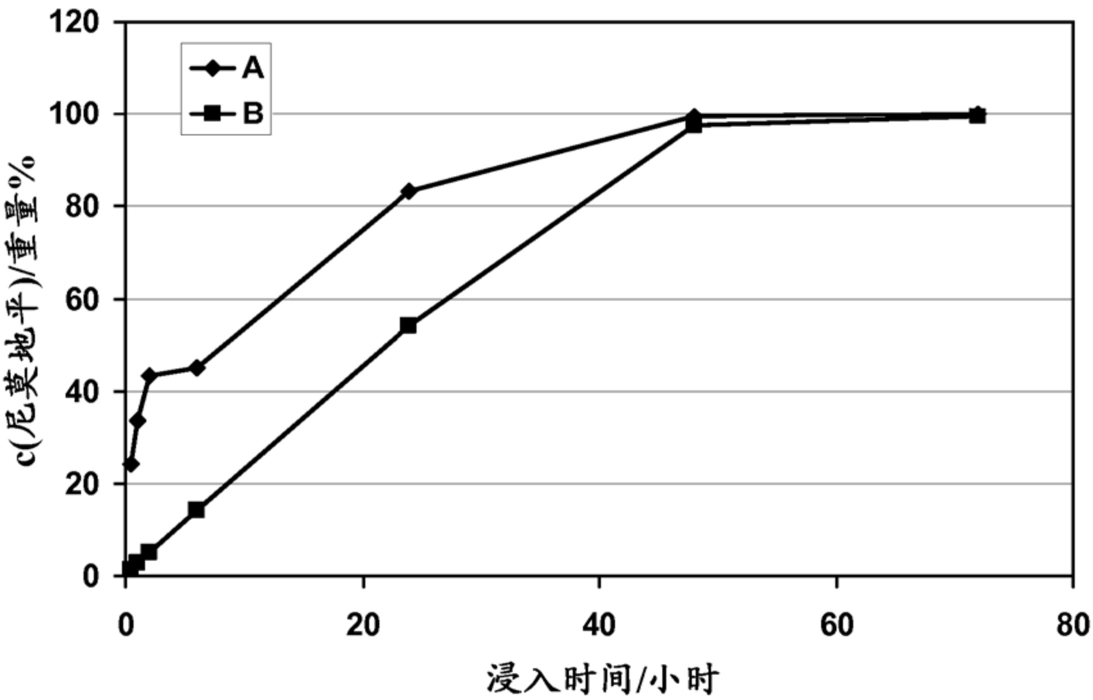

120
100
80
60
40
20
0
A
B
c(尼莫地平)/重量%
0
20
40
60
80
浸入时间/小时

图 2

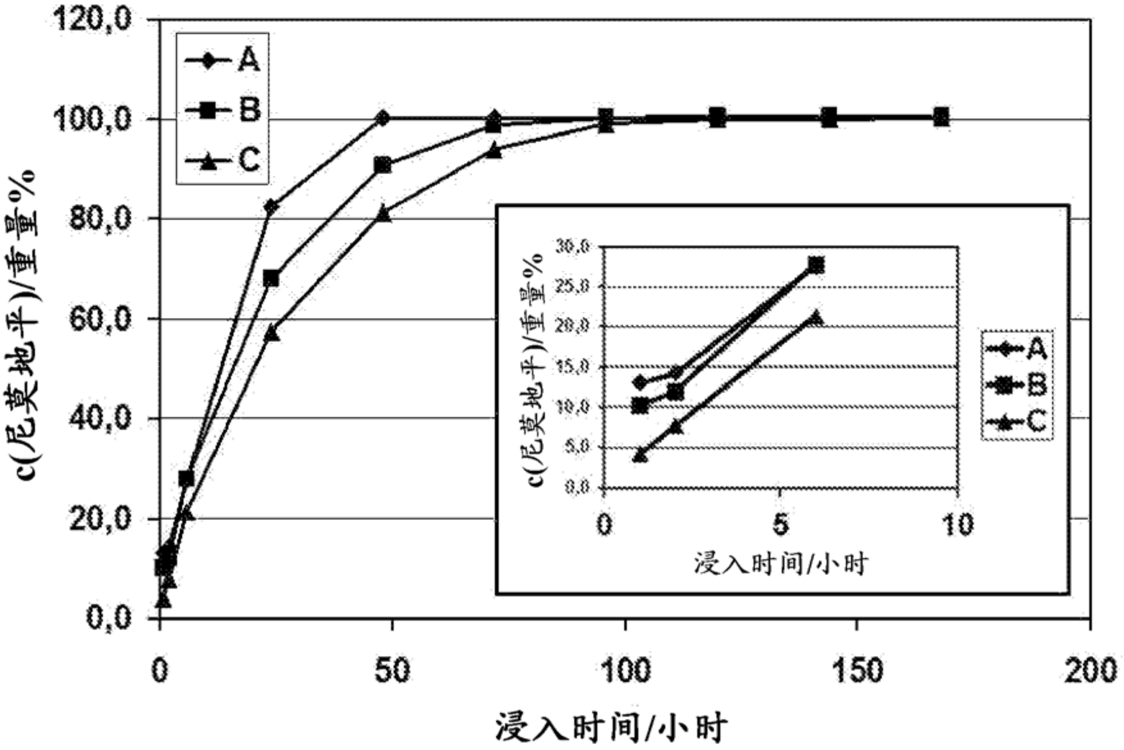

120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
c(尼莫地平)/重量%
A
B
C
0
50
100
150
200
浸入时间/小时
30,0
25,0
20,0
15,0
10,0
5,0
0,0
0
5
10

图 3

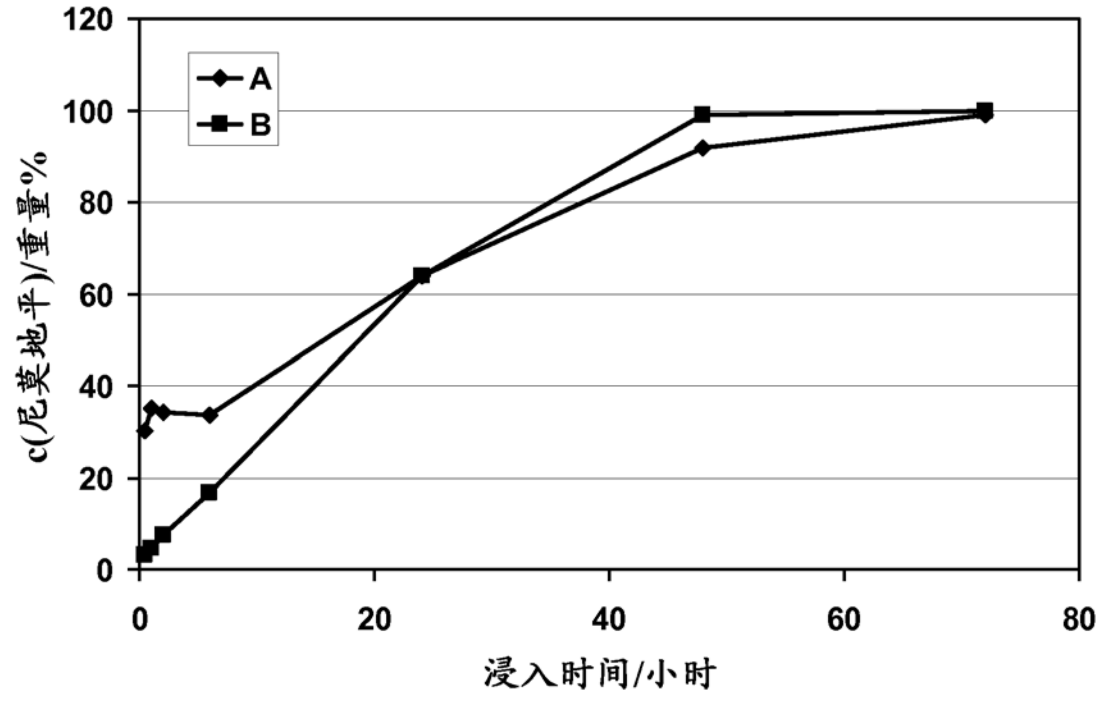

120
100
80
60
40
20
0
c(尼莫地平)/重量%
A
B
0
20
40
60
80
浸入时间/小时

图 4

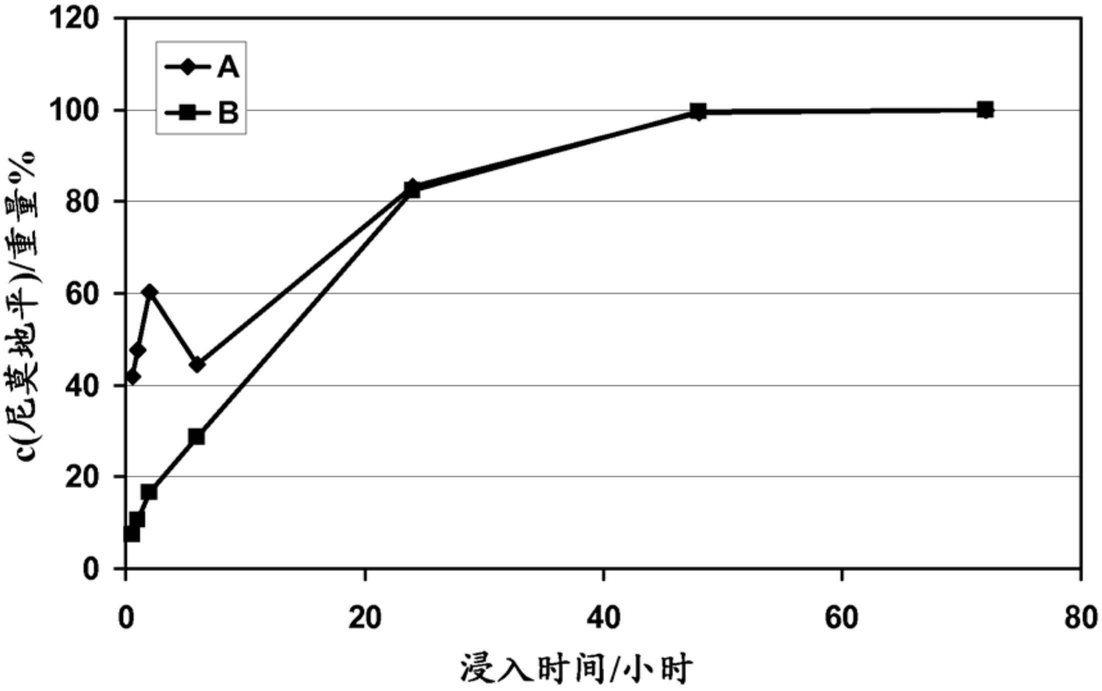

A
B
120
100
80
60
40
20
0
c(尼莫地平)/重量%
0
20
40
60
80
浸入时间/小时

图 5

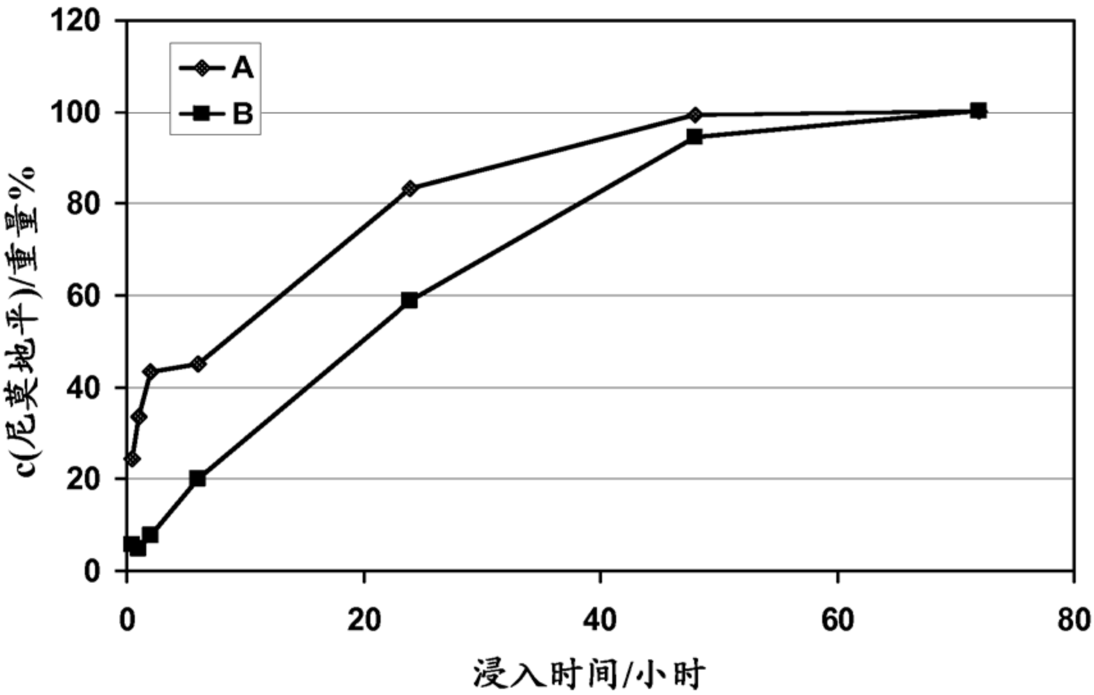

A
B
120
100
80
60
40
20
0
c(尼莫地平)/重量%
0
20
40
60
80
浸入时间/小时

图 6

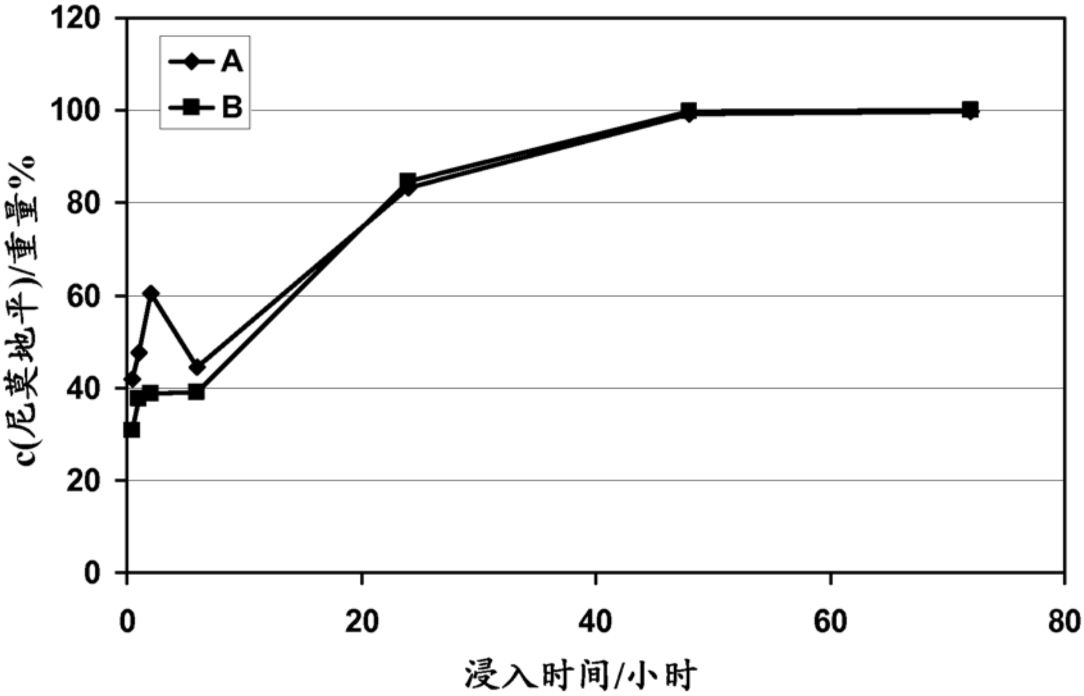

120
100
80
60
40
20
0
A
B
c(尼莫地平)/重量%
0
20
40
60
80
浸入时间/小时

图 7

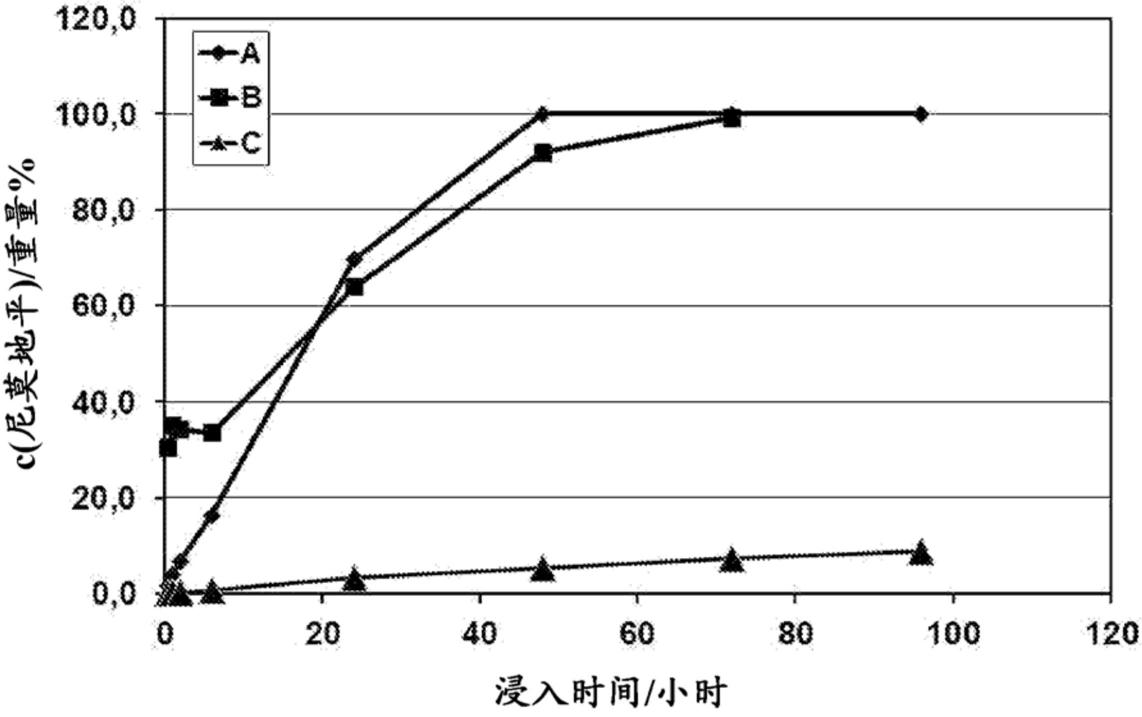

120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
A
B
C
c(尼莫地平)/重量%
0
20
40
60
80
100
120
浸入时间/小时

图 8

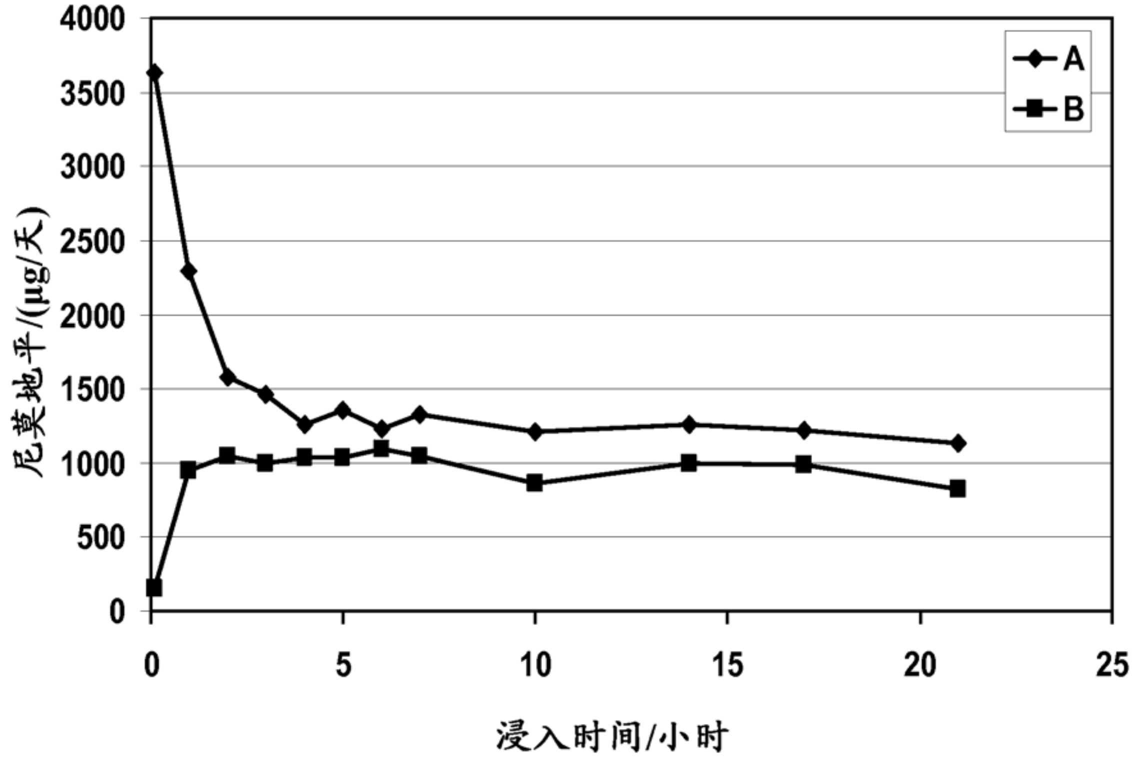

4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
尼莫地平/(μg/天)
0
5
10
15
20
25
浸入时间/小时
A
B

图 9

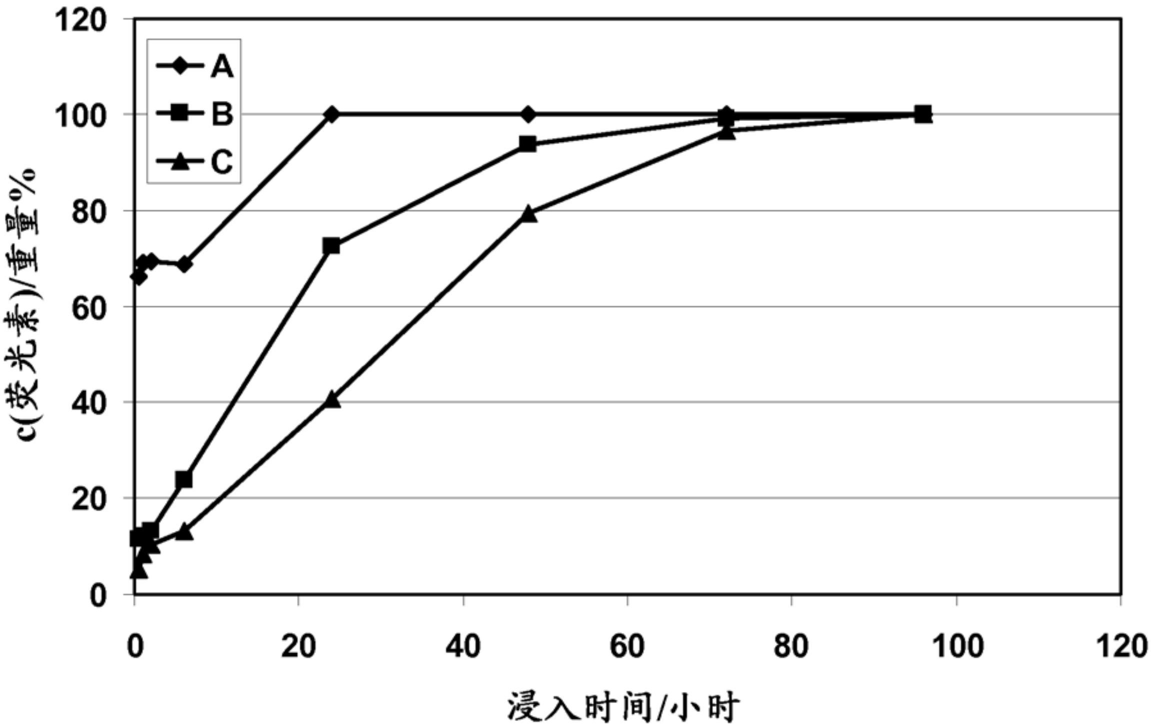

120
100
80
60
40
20
0
c(荧光素)/重量%
0
20
40
60
80
100
120
浸入时间/小时
A
B
C

图 10

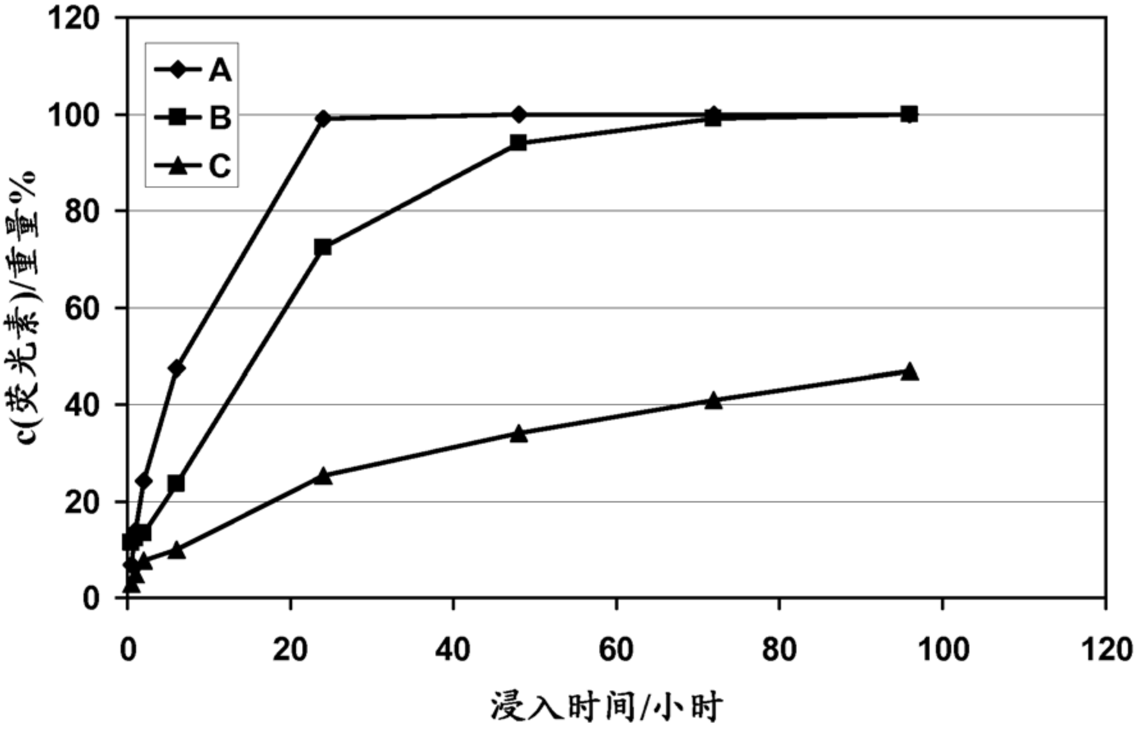

120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
A
B
C
c(荧光素)/重量%
浸入时间/小时

图 11

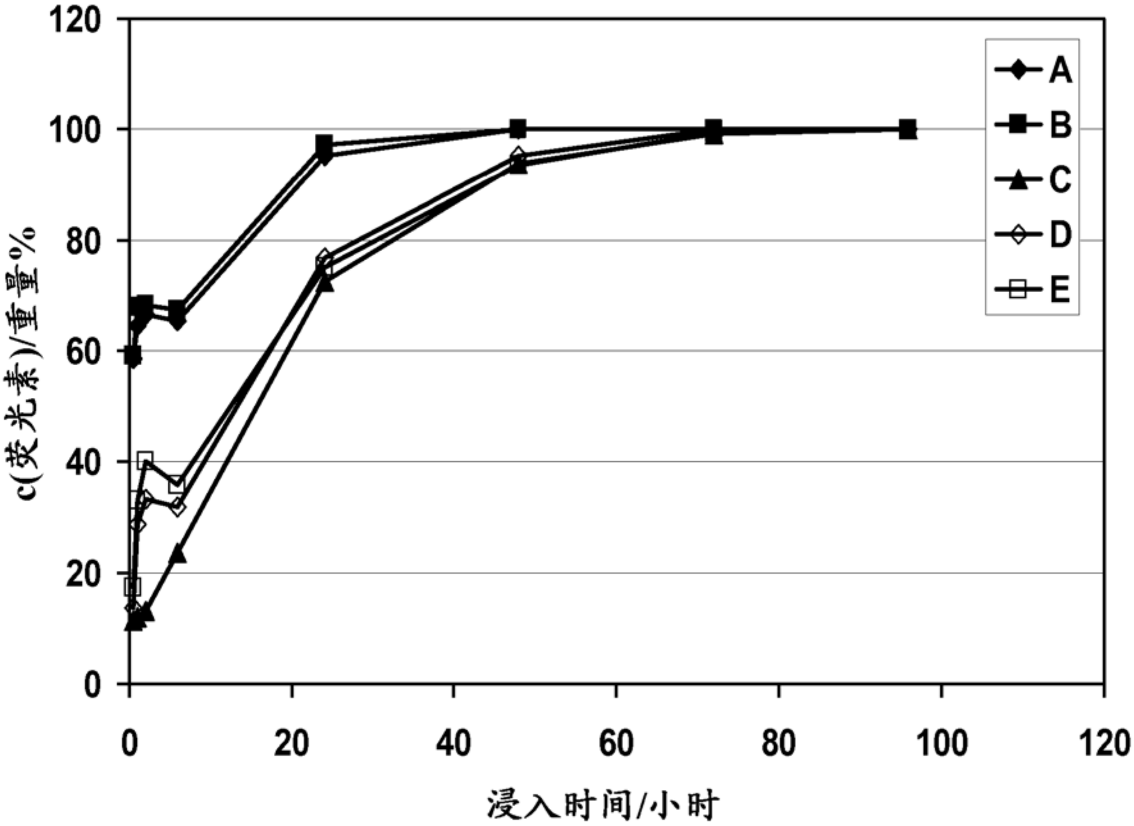

120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
A
B
C
D
E
c(荧光素)/重量%
浸入时间/小时

图 12

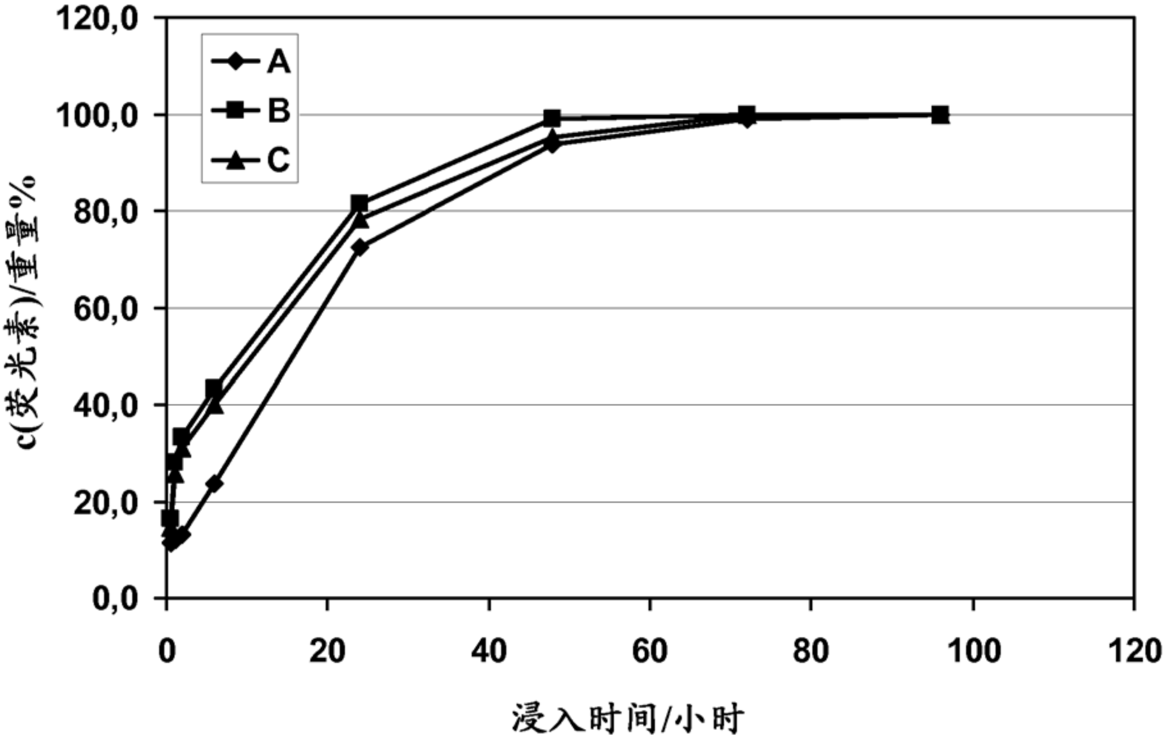

120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
c(荧光素)/重量%
A
B
C
0
20
40
60
80
100
120
浸入时间/小时

图 13

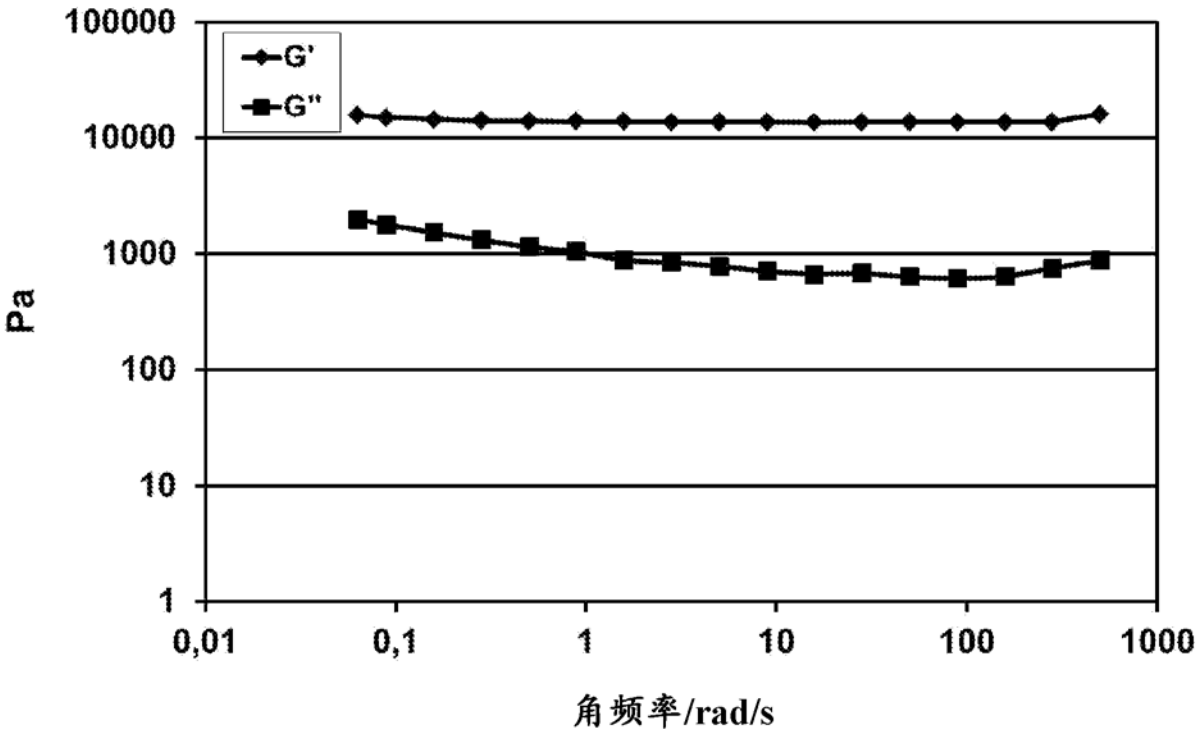

100000
10000
1000
100
10
1
Pa
G'
G"
0,01
0,1
1
10
100
1000
角频率/rad/s

图 14

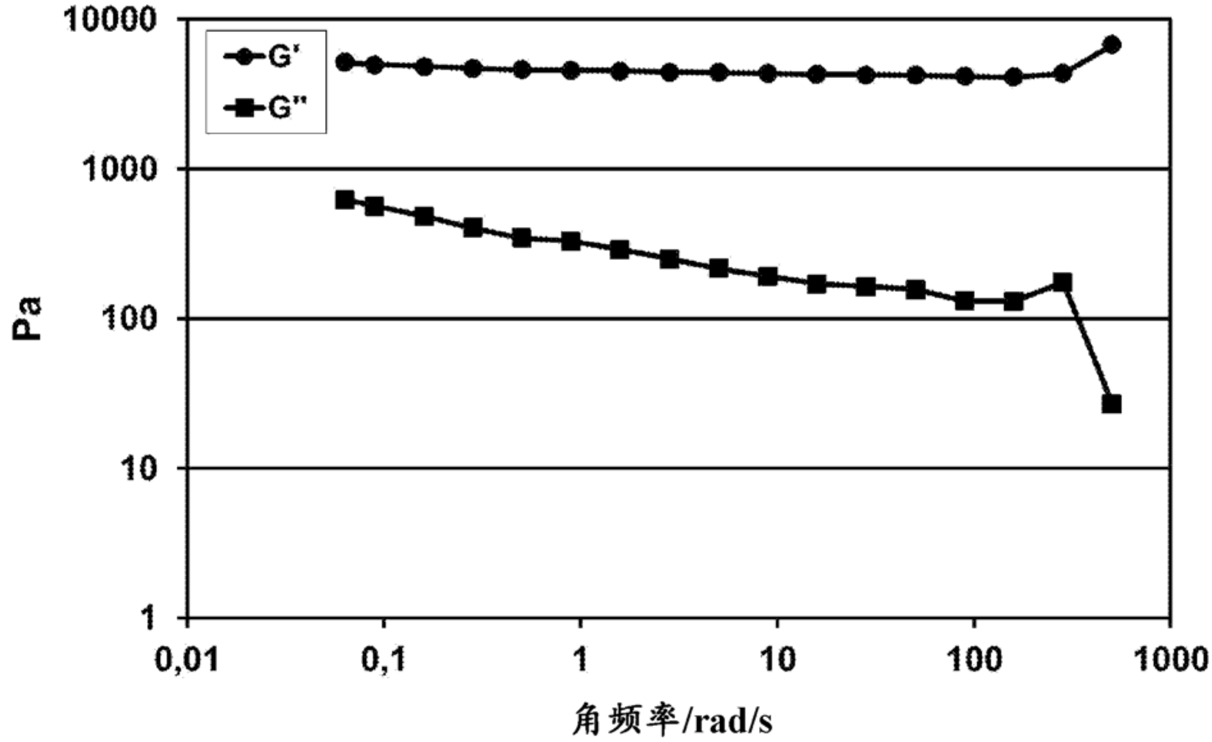

10000
1000
100
10
1
Pa
G'
G"
0,01
0,1
1
10
100
1000
角频率/rad/s

图 15

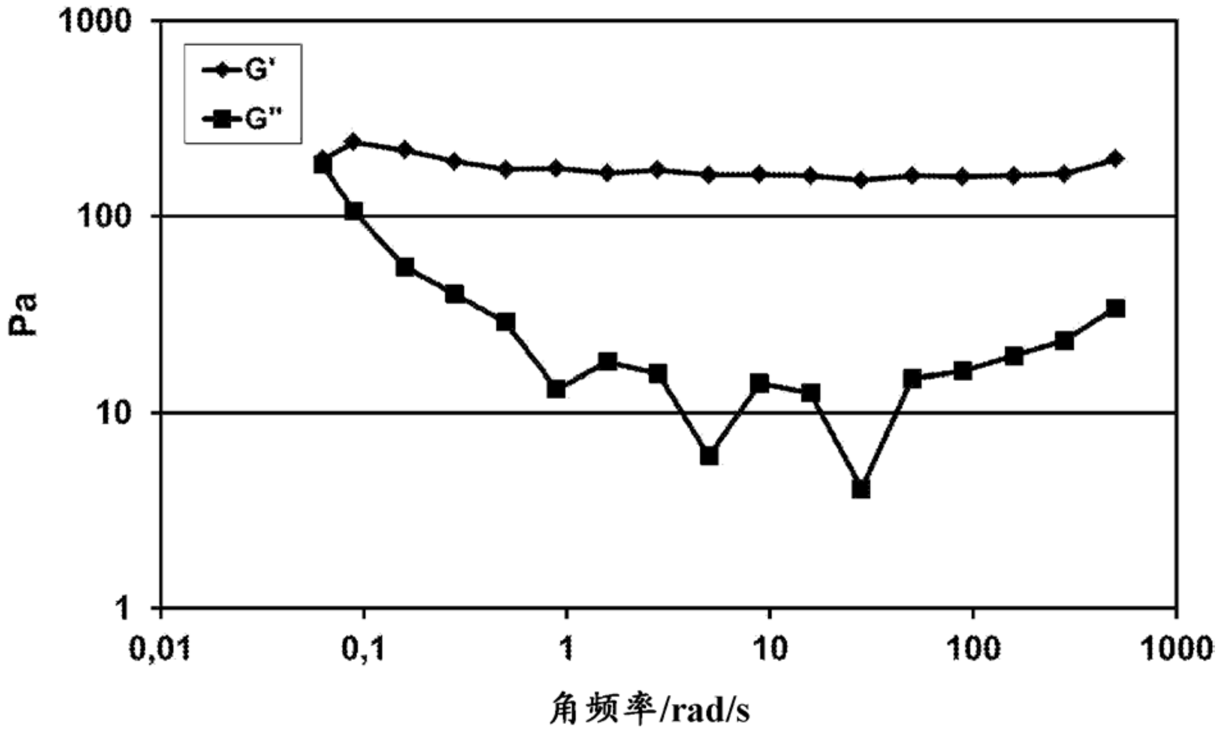
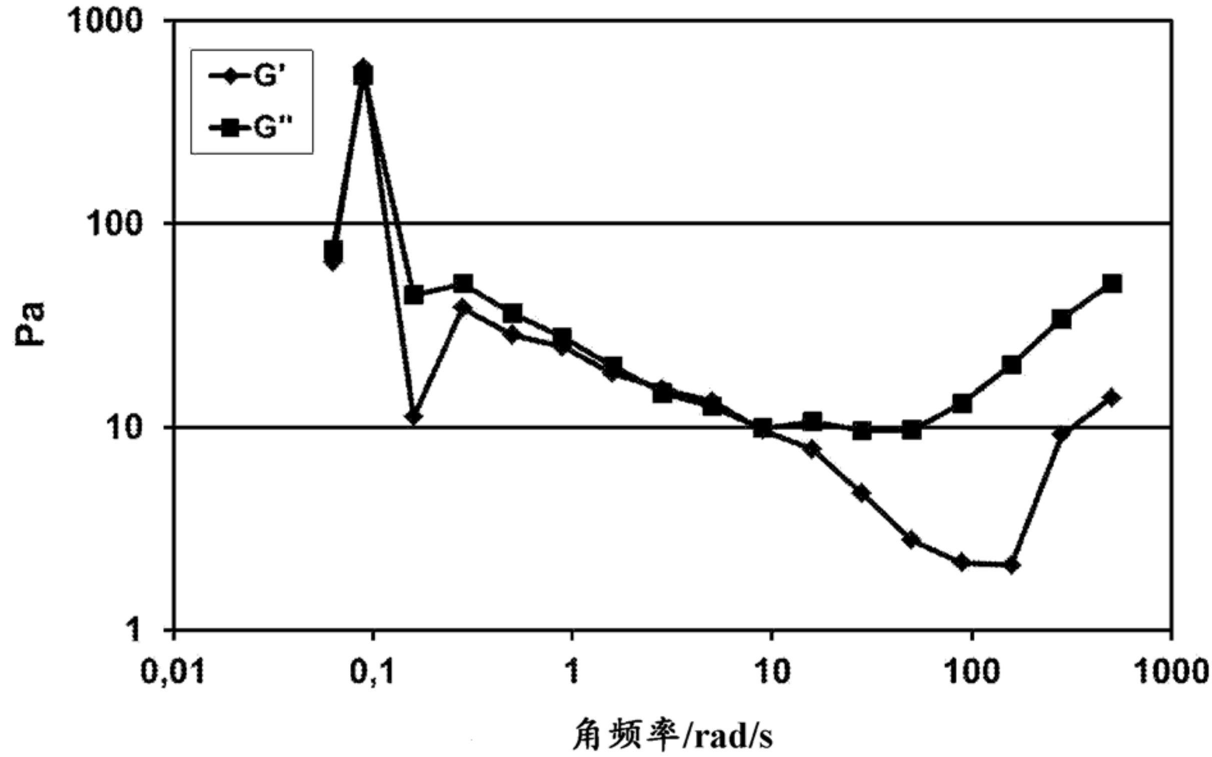
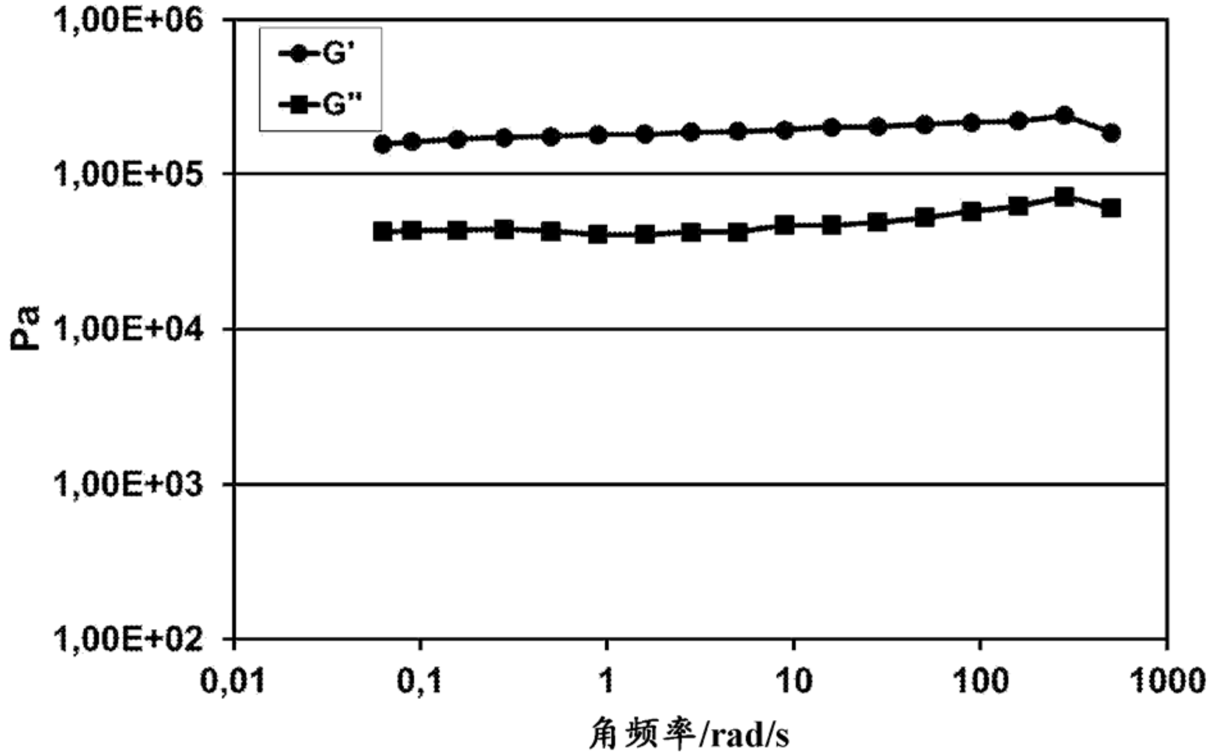

1000
100
10
1
Pa
G'
G"
0,01
0,1
1
10
100
1000
角频率/rad/s

图 16



G'
G"
1000
100
10
1
Pa
0,01
0,1
1
10
100
1000
角频率/rad/s

图 17



G'
G"
1,00E+06
1,00E+05
1,00E+04
1,00E+03
1,00E+02
Pa
0,01
0,1
1
10
100
1000
角频率/rad/s

图 18

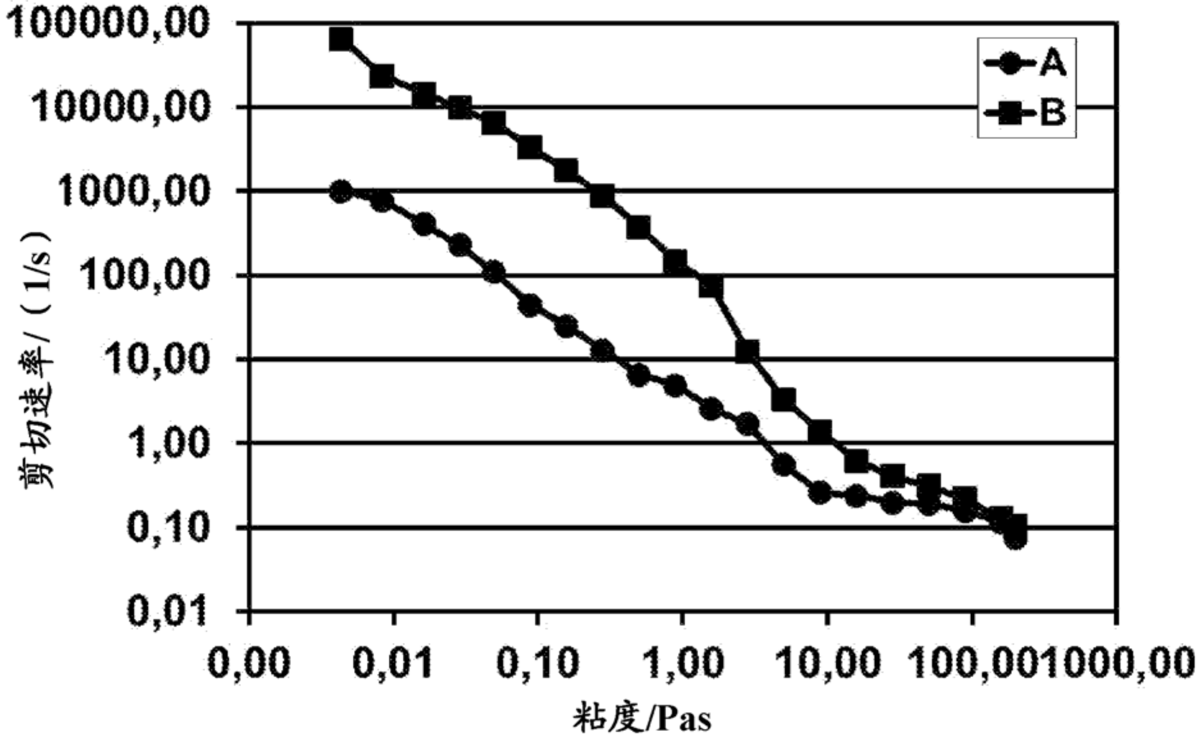

100000,00
10000,00
1000,00
100,00
10,00
1,00
0,10
0,01
剪切速率/（1/s）
A
B
0,00
0,01
0,10
1,00
10,00
100,00
1000,00
粘度/Pas

图 19