

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101938993 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 05

---

(21) 申请号 200980104353. 3 *A61K 9/51* (2006. 01)  
(22) 申请日 2009. 02. 11 *A61K 9/70* (2006. 01)  
(30) 优先权数据 *A61F 13/00* (2006. 01)  
102008008522. 7 2008. 02. 11 DE *A61K 47/48* (2006. 01)  
61/071, 084 2008. 04. 11 US *A61L 31/00* (2006. 01)  
*A61K 31/00* (2006. 01)  
(85) PCT申请进入国家阶段日  
2010. 08. 06  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/DE2009/000196 2009. 02. 11  
(87) PCT申请的公布数据  
W02009/100716 DE 2009. 08. 20  
(71) 申请人 麦格霍斯奈米生技股份有限公司  
地址 德国柏林  
(72) 发明人 安德鲁·乔登  
(74) 专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理  
有限公司 11205  
代理人 臧建明  
(51) Int. Cl.  
*A61K 9/00* (2006. 01)  
*A61K 9/06* (2006. 01)  
*A61K 9/50* (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 26 页

---

(54) 发明名称  
包括纳米粒子的植入式产品

(57) 摘要  
本发明涉及含纳米粒子的植入式医疗产品，  
优选含纳米粒子的植入式生物可降解医疗产品，  
以及其在手术去除肿瘤和癌症后进行术后热疗的  
用途。

1. 一种可通过交变磁场加热的固体或凝胶状医疗产品,其中所述医疗产品呈生理学上可接受的组织、海绵、薄膜或凝胶的形式提供,以及其中所述医疗产品中含有磁性粒子,所述磁性粒子在受交变磁场激发时,将产生热,由此加热所述医疗产品。

2. 根据权利要求1所述的医疗产品,其特征在于,所述粒子是固定包埋于所述医疗产品中,或附着至所述医疗产品。

3. 根据权利要求1或2所述的医疗产品,其特征在于,所述粒子将持久保留在所述医疗产品中,不会通过扩散释放出来,以及只有在生物可降解医疗产品的情况下,才会因降解过程而释放。

4. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述医疗产品可变形,以及可适应组织、器官或者手术去除肿瘤后手术区域的表面轮廓。

5. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述医疗产品是生物可降解的。

6. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述粒子是微米粒子或纳米粒子。

7. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述粒子是顺磁性或超顺磁性的。

8. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述医疗产品是用所述磁性粒子浸透、涂布或浸泡的。

9. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述医疗产品在1到12个月内是生物可吸收的。

10. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述医疗产品是生理学上可耐受的,以及降解成生理学上耐受的组分。

11. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述医疗产品具柔性,不是由金属或金属合金组成,以及其特征在于,所述医疗产品不是呈所述粒子的水溶液形式提供。

12. 根据权利要求5至11中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述生物可降解医疗产品释放出所述磁性粒子和/或将其递送至周围的肿瘤组织或肿瘤细胞。

13. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述磁性粒子所提供的浓度为每平方厘米面积的所述医疗产品中为10到100毫克。

14. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述磁性粒子所提供的浓度为每克所述医疗产品中为100微克到2克。

15. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在于,所述医疗产品是医用纤维素、包扎材料、伤口塞入物、外科缝合材料、敷布、海绵、医用织物、软膏、凝胶、成膜组合物或成膜喷雾。

16. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其另外包括至少一种选自包括以下各物的群组的治疗有效的药剂:抗增生药、抗迁移药、抗血管生成药、抗血栓形成药、抗炎药、消炎药、细胞抑制药、细胞毒性药、抗凝血药、抗细菌药、抗病毒药和/或抗真菌药。

17. 根据权利要求16所述的医疗产品,其特征在于,所述至少一种治疗活性物质选自包括以下各物的群组:放线菌素S、胺鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、嘌呤或嘧啶碱基拮抗剂、

蒽环霉素、芳香酶抑制剂、天冬酰胺酶、抗雌激素剂、蓓萨罗丁、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱衍生物、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、烷基化细胞抑制剂、达卡巴嗪、更生霉素、道诺霉素、多烯紫杉醇、多柔比星、表柔比星、雌莫司汀、依托泊苷、依西美坦、氟达拉滨、氟尿嘧啶、叶酸拮抗剂、福美坦、吉西他滨、糖皮质激素、戈舍瑞林、激素和激素拮抗剂、癌康定、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、伊立替康、雷曲唑、亮丙瑞林、洛莫司汀、美法仑、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、米替福新、丝裂霉素、有丝分裂抑制剂、米托蒽醌、尼莫司汀、奥沙利铂、紫杉醇、喷司他丁、丙卡巴肼、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、塞替派、硫鸟嘌呤、拓扑异构酶抑制剂、拓扑替康、曲奥舒凡、维甲酸、曲普瑞林、曲磷胺、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞宾、有效抑制细胞的抗生素。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的医疗产品,其特征在於,所述至少一种药物以粘附方式、离子方式、共价方式或经由连接分子结合至所述粒子。

19. 根据权利要求 16 至 18 中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在於,所述至少一种药物与所述载体的分离是由交变磁场起始。

20. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其特征在於,所述医疗产品由以下材料组成:聚丙烯酸、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸异丁酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯腈、聚酰胺、聚醚酰胺、聚乙二胺、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚碳酸酯聚氨酯、聚乙烯酮、聚卤乙烯、聚偏二卤乙烯、聚乙烯醚、聚乙烯芳香族化合物、聚乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲醛、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚氨酯、聚烯烃弹性体、聚异丁烯、三元乙丙橡胶、氟硅橡胶、羧甲基壳聚糖、聚对苯二甲酸乙二酯、聚戊酸酯、羧甲基纤维素、纤维素、人造丝、三醋酸人造丝、硝酸纤维素、醋酸纤维素、羟乙基纤维素、丁酸纤维素、乙酸-丁酸纤维素、乙基-乙酸乙烯酯共聚物、聚砜、聚醚砜、环氧树脂、ABS 树脂、三元乙丙橡胶、硅橡胶预聚物、硅橡胶、聚硅氧烷、聚卤乙烯、纤维素醚、三醋酸纤维素、壳聚糖、壳聚糖衍生物、可聚合油、聚戊内酯、聚  $\epsilon$ - 癸内酯、聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙交酯与聚乙交酯的共聚物、聚  $\epsilon$ - 己内酯、聚羟基丁酸、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚羟基丁酸酯-共-戊酸酯、聚(1,4- 二氧杂环己-2,3- 二酮)、聚(1,3- 二氧杂环己-2- 酮)、聚-对-二氧杂环己酮、聚酐、聚顺丁烯二酸酐、聚羟基甲基丙烯酸酯、聚氰基丙烯酸酯、聚己内酯二甲基丙烯酸酯、聚- $\beta$ - 顺丁烯二酸、聚己内酯丙烯酸丁酯、由低聚己内酯二醇与低聚二氧杂环己酮二醇形成的多嵌段聚合物、由聚乙二醇和聚(对苯二甲酸丁二酯)形成的聚醚酯多嵌段聚合物、聚新戊内酯、聚乙醇酸碳酸三甲酯、聚己内酯-乙交酯、聚(谷氨酸  $\gamma$ - 乙酯)、聚(DTH- 亚氨基碳酸酯)、聚(DTE- 共-DT- 碳酸酯)、聚(双酚 A- 亚氨基碳酸酯)、聚原酸酯、聚乙醇酸碳酸三甲酯、聚碳酸三甲酯、聚亚氨基碳酸酯、聚乙烯醇、聚酯酰胺、乙交酯化聚酯、聚磷酸酯、聚磷腈、聚[对羧基苯氧基]丙烷]、聚羟基戊酸、聚氧化乙烯-氧化丙烯、软质聚氨酯、主链中带有氨基酸支架的聚氨酯、聚醚酯、聚氧化乙烯、聚草酸烯酯、聚原酸酯、角叉菜胶、淀粉、胶原蛋白、基于蛋白质的聚合物、聚氨基酸、合成聚氨基酸、玉米蛋白、改性玉米蛋白、聚羟基烷酸酯、果胶酸、光化酸、纤维蛋白、改性纤维蛋白、酪蛋白、改性酪蛋白、羧甲基硫酸酯、白蛋白、透明质酸、硫酸乙酰肝素、肝素、硫酸软骨素、右旋糖苷、环糊精、由聚乙二醇与聚丙二醇形成的共聚物、阿拉伯胶、瓜尔胶或其它胶类树脂、明胶、胶原蛋白、胶原蛋白-n- 羟基琥珀酰亚胺、脂质、类脂、可聚合油和其改性物、上述物

质的共聚物和混合物。

21. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品,其用于医学领域。

22. 一种根据前述权利要求中任一权利要求所述的医疗产品的用途,其用于制造供预防、治疗和术后治疗癌症、肿瘤和增生性疾病的构件。

23. 根据权利要求 22 所述的医疗产品的用途,其用于癌症手术中术野的术后治疗。

24. 根据权利要求 22 或 23 所述的医疗产品的用途,其特征在于,癌症、肿瘤或增生性疾病选自包括以下的群组:腺癌、脉络膜黑色素瘤、急性白血病、听神经瘤、壶腹癌瘤、肛门癌瘤、星形细胞瘤、基底细胞癌、胰腺癌瘤、结缔组织肿瘤、膀胱癌、支气管癌瘤、非小细胞支气管癌瘤、乳癌、伯基特氏淋巴瘤、宫体癌瘤、不明原发灶综合症、结肠癌、小肠癌、小肠肿瘤、卵巢癌、子宫内膜癌瘤、室管膜瘤、上皮癌、尤文氏肿瘤、胃肠肿瘤、胆囊癌、胆管癌瘤、子宫癌、子宫颈癌、胶质母细胞瘤、妇科肿瘤、耳鼻喉肿瘤、血液肿瘤、尿道癌、皮肤癌、脑肿瘤(神经胶质瘤)、脑转移瘤、睾丸癌、垂体肿瘤、类癌瘤、卡波济氏肉瘤、喉癌、生殖细胞肿瘤、骨癌、结直肠癌瘤、头颈肿瘤(颈、鼻和耳区的肿瘤)、结肠癌瘤、颅咽管瘤、口唇癌、肝癌、肝转移瘤、眼睑肿瘤、肺癌、淋巴腺癌(霍奇金氏/非霍奇金氏)、淋巴瘤、胃癌、恶性黑色素瘤、恶性肿瘤、胃肠道恶性肿瘤、乳腺癌瘤、直肠癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、霍奇金氏病、蕈样肉芽肿、鼻癌、神经鞘瘤、神经母细胞瘤、肾癌、肾细胞癌瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、少突神经胶质瘤、食管癌瘤、溶骨性癌瘤和成骨性癌瘤、骨肉瘤、卵巢癌瘤、胰腺癌瘤、阴茎癌、头颈鳞状细胞癌瘤、前列腺癌、咽癌、直肠癌瘤、视网膜母细胞瘤、阴道癌、甲状腺癌瘤、施尼伯格氏肺癌、食道癌、棘细胞瘤、T 细胞淋巴瘤(蕈样肉芽肿)、胸腺瘤、输卵管癌瘤、眼肿瘤、尿道癌、尿道瘤、尿路上皮癌瘤、外阴癌、乳突疾病、软组织肿瘤、软组织肉瘤、威尔姆氏肿瘤、子宫颈癌瘤和舌癌。

## 包括纳米粒子的植入式产品

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含有纳米粒子的植入式产品,以及其在医学方面的用途,具体地说,其在手术去除肿瘤和癌性溃疡后进行术后热疗(thermotherapeutic after-treatment)的用途。

### 背景技术

[0002] 在手术去除肿瘤组织后,几乎总会出现肿瘤细胞仍残留在体内(不完全切除)的问题。伤口闭合后,这些肿瘤细胞可能会再次生长成较大的肿瘤和/或发生转移。为此,进行术后化疗,这些术后化疗对患者极具压力。然而,由于应去除极少量健康组织,因此外科医生必须在优选完全切除肿瘤与去除极少量健康组织之间找到一个折衷点。

### 发明内容

[0003] 本发明的目的在于,提供在癌症手术后进行更为有效的术后治疗的产品和方法。

[0004] 这一目的可以通过独立权利要求解决。其它有益实施例将由附属权利要求、实例和描述得到。

[0005] 我们意外地发现,在交变磁场(alternating magnetic field)中可加热的含纳米粒子的植入式医疗产品当植入或放入手术区中时,将能够使癌症手术的术后治疗相比化疗得到明显改进。

[0006] 因此,本发明涉及一种在交变磁场中可加热的固体或凝胶状医疗产品,其中医疗产品是呈生理学上可接受的组织、海绵、薄膜或凝胶形式存在,其中在医疗产品中含有磁性粒子,当受交变磁场激发时会产生热,并由此加热医疗产品。

[0007] 本发明医疗产品的关键之处在于,粒子,即可由交变磁场激发的粒子,固定包埋于医疗产品中,或粘附至医疗产品。

[0008] 常规方法是,制造出磁性粒子的水溶液,通过静磁场(static magnetic field)将这些载有药理性药物的粒子引导到特定目标位置,或者将可在交变磁场中激发的粒子水溶液直接注入肿瘤中,使粒子在肿瘤细胞中累积,并通过产生热破坏这些肿瘤细胞。热最初是由粒子的磁滞热损失(loss of hysteresis heat)产生。

[0009] 本发明医疗产品不是磁性粒子的水性或生理性水性溶液或者悬浮液,而是固体或凝胶状载体,例如固定包埋有磁性粒子的组织或薄膜。如果其不是关于生物可降解医疗产品,则这些粒子将持久地保留在医疗产品内,而医疗产品也将与牙科植入物或人工膝关节类似,持久地保留在植入位置。

[0010] 由于这些粒子将持久地保留在医疗产品中,不会通过扩散而洗出,并且只有在生物可降解医疗产品的情况下通过降解过程释放,故植入的医疗产品所处的区域在任何所需的时间段后,即植入后一周、植入后一个月、植入后一年以及植入后十年,仍能够被加热。

[0011] 本发明的优选实施例涉及生物可降解医疗产品,其能够取决于适应症而被人体和动物体以不同速率降解。然而,粒子不是通过扩散从这些医疗产品中释放出来,而仅是在生

物降解的范围内。因此,这一生物可吸收医疗产品将发生溶解,其中医疗产品中经历溶解的剩余残留物可通过交变磁场进一步被加热。

[0012] 然而,本发明医疗产品的关键之处在于,其具有柔性,或者是可变形的,而且能够遵循组织或器官,或者手术去除肿瘤后的术野 (operative field) 的表面轮廓。由此,本发明医疗产品呈组织形式,从而能放到组织或器官,或者术野上,并毫不困难地遵循不平坦的表面;或呈凝胶、成膜组合物或成膜喷雾的形式,可根据其性质而施用于任何不平坦的表面。

[0013] 在本文中,术野是指由手术伤口的最外缘所界定的区域。换句话说,术野是肿瘤与健康组织之间的过渡区 (transient region) 或边界区 (border region)。这一术野的术后治疗对于防止复发的形成极为重要。

[0014] 本文所述的医疗产品可施用于、涂布于术野上,并且在喷雾的情况下,喷于术野上,由此达到肿瘤手术后进行手术伤口术后治疗的目的。

[0015] 因此,本发明医疗产品主要不是用于全身应用,而是植入术野中。由于本发明医疗产品应保留在术野中,优选持续后续化疗的整个过程,故本发明医疗产品是可根据所计划疗程的期限生物降解的、可生物吸收持续较长时间段,或者是不能生物降解的。

[0016] 重要的是,本发明医疗产品,优选生物可降解或缓慢生物可降解医疗产品并非刚性形式,而是能够灵活适应欲覆盖的术野的表面。

[0017] 由此,特别优选柔性、易延展、易适应其它形式或不成形的医疗产品或载体用于可加热或可升温粒子。

[0018] 因此,根据本发明的医疗产品都是非刚性且非金属性的载体,其适应给定表面并最大程度地覆盖它,而且适于吸收磁性粒子,尤其超顺磁性纳米粒子。优选生物可降解的本发明医疗产品是医用纤维素、包扎材料、伤口塞入物 (wound insert)、外科缝合材料、敷布、海绵、医用织物、软膏、凝胶或成膜喷雾。

[0019] 医用纤维素和医用织物优选构成浸透粒子的小厚度二维结构。磁性粒子附着于此医疗产品的纤维结构上,医疗产品是于术后,以干燥或预湿形式放入手术区域的伤口中的。

[0020] 一般说来,海绵或生物可降解多孔三维结构的表面上,以及多孔结构内腔和海绵体材料本身中,都可含有磁性粒子,这也是本发明医疗产品的另一种形式。术后,将这些海绵放入伤口中,其将最大程度地填充手术区域,或仅部分填充手术区域。从这些海绵状结构中可释放出磁性粒子,其中粒子也呈稳固结合形式存在。释放的实现可以通过多孔结构内腔中仅松散结合的粒子的扩散,以及在粒子并入或包埋于海绵状结构材料本身中时,通过海绵状结构的生物降解来进行。

[0021] 本发明医疗产品旨在植入人体和动物体中,因此必须是生理学上可接受的。重要的是,本发明医疗产品不是呈溶液或悬浮液一般的液体形式存在,而是呈有粘性的,或浓稠的,或成膜的,或固体状的调配物,由此能确保植入后,医疗产品保留在所需位置。

[0022] 同样重要的是,医疗产品适应任何表面,即,其遵循表面轮廓。

[0023] 在本文中,将磁性粒子的载体称为“医疗产品”,并且本文中详细描述的组织、纤维素、凝胶、成膜组合物等充当“载体”,其可具有生物可降解或生物稳定性,而且没有磁性,由此在无磁性粒子的情况下,在交变磁场中不能加热。这些载体由非活体物质 (non-living matter) 制成,可含有 X 射线标记物或造影剂 (contrast media),并且优选粘附性和 / 或共

价性结合粒子。然而,这些粒子大部分是不能生物降解的,可在交变磁场中受激发而释放热,并由此不仅加热其本身,而且还加热载体,也就是说,加热整个医疗产品,随之也加热周围的组织。此外,如下文所述,医疗产品中可并入例如细胞抑制剂 (cytostatics) 等药理性药物,其首先可通过载体的扩散和 / 或生物降解和 / 或产生热和 / 或交变磁场得以释放,对抗肿瘤细胞。

[0024] 在本文中,任何医学上可用的织物或纤维素都可称为“组织”,用于制造包扎材料、伤口塞入物、绷带或其它医疗用布或织品。

[0025] 短语“生物可降解医疗产品”明显只指磁性粒子的基质,而非通常不能生物降解的磁性粒子本身。因此,医用纤维素、包扎材料、伤口塞入物、外科缝合材料、敷布、海绵、医用织物、软膏、凝胶或成膜喷雾都是生物可降解的,其中或其上施用或并入了磁性粒子。由此,具有磁性粒子的生物可降解医疗产品中磁性粒子的基质(即,没有磁性粒子时的医疗产品)被生物降解,而磁性粒子通常会分别保留或累积于肿瘤组织或癌细胞中,并且大部分不被生物降解,或仅其一部分涂层被生物降解,其中磁性核心 (magnetic core) 通常不能生物降解。

[0026] 去除的肿瘤或去除的癌组织所处的区域定义为术野。

[0027] 本发明医疗产品的另一优选替代方案是呈软膏、乳膏、凝胶和喷雾、尤其成膜喷雾形式的液体或凝胶状调配物。这些调配物含有磁性粒子,而且将施用于或喷于去除肿瘤后的手术区域上。

[0028] 除磁性粒子外,本发明医疗产品优选是生物可降解的,并由此优选在 1 到 12 个月内、更优选在 1 到 6 个月内完全溶解,其中还释放所含的磁性粒子。

[0029] 本发明医疗产品的实用原则在于,其应尽可能完全地覆盖术野,以便使磁性粒子尽可能地接近仍残留的癌细胞或仍残留的癌组织。可在交变磁场中加热磁性粒子,优选超顺磁性粒子,其中仍残留的癌细胞通过热疗被杀死。在本文中,本发明医疗产品中所含的磁性粒子将加热整个医疗产品,而扩散出医疗产品的磁性粒子将加热其所粘附或其将穿透的癌细胞。

[0030] 此外,由于热疗处理所引起的副作用相当少,而且能够与化疗处理同时进行,故热疗处理可支持常规的化疗或放疗。由于本发明医疗产品分别应尽可能完全地覆盖术野,或应尽可能完全地填满手术区域,故本发明医疗产品优选与仍残留的癌细胞和仍残留的癌组织直接接触,通过磁性粒子的贴近,而以特别有效的方式杀死这些癌细胞和癌组织。因此,与化疗和放疗相比较,利用本发明医疗产品的热疗处理的选择性要高得多,而且更具保护性 (sparing)。

[0031] 在本发明一个优选实施例中,至少一种药理学活性化合物、优选抗癌药物结合至所述磁性粒子。合适抗癌药物的实例为:放线菌素 (actinomycin)、胺鲁米特 (aminoglutethimide)、安吡啶 (amsacrin)、阿那曲唑 (anastrozol)、嘌呤或嘧啶碱基拮抗剂、蒽环霉素 (anthracycline)、芳香酶抑制剂 (aromataseinhibitor)、天冬酰胺酶 (asparaginase)、抗雌激素剂 (anti-estrogen)、蓓萨罗丁 (bexaroten)、博来霉素 (bleomycin)、布舍瑞林 (buserelin)、白消安 (busulfan)、喜树碱衍生物 (camptothecin derivative)、卡培他滨 (capecitabin)、卡铂 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustin)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、顺铂 (cisplatin)、克拉屈滨 (cladribine)、环磷酰胺

(cyclophosphamide)、阿糖胞苷 (cytarabine/cytosinarabinosid)、烷基化细胞抑制剂 (alkylating cytostatic)、达卡巴嗪 (dacarbazine)、更生霉素 (dactinomycin)、道诺霉素 (daunorubicin)、多烯紫杉醇 (docetaxel)、多柔比星 (doxorubicin) (阿霉素 (adriamycin))、表柔比星 (epirubicin)、雌莫司汀 (estramustin)、依托泊苷 (etoposide)、依西美坦 (exemestan)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、叶酸拮抗剂 (folic acid antagonist)、福美坦 (formestan)、吉西他滨 (gemcitabine)、糖皮质激素 (glucocorticoid)、戈舍瑞林 (goselerin)、激素和激素拮抗剂、癌康定 (hycamtin)、羟基脲 (hydroxyurea)、伊达比星 (idarubicin)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、伊马替尼 (imatinib)、伊立替康 (irinotecan)、雷曲唑 (letrozol)、亮丙瑞林 (leuprorelin)、洛莫司汀 (lomustin)、美法仑 (melphalan)、巯基嘌呤 (mercapto-purine)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、米替福新 (miltefosin)、丝裂霉素 (mitomycin)、有丝分裂抑制剂 (mitosis inhibitor)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、尼莫司汀 (nimustine)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、紫杉醇 (paclitaxel)、喷司他丁 (pentostatin)、丙卡巴肼 (procarbazine)、他莫昔芬 (tamoxifen)、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊苷 (teniposide)、睾内酯 (testolacton)、塞替派 (thiotepa)、硫鸟嘌呤 (tioguanine)、拓扑异构酶抑制剂 (topoisomerase inhibitor)、拓扑替康 (topotecan)、曲奥舒凡 (treosulfan)、维甲酸 (tretinoin)、曲普瑞林 (triptorelin)、曲磷胺 (trofosfamide)、长春花碱 (vinblastin)、长春新碱 (vincristin)、长春地辛 (vindesin)、长春瑞宾 (vinorelbin)、有效抑制细胞的抗生素 (cytostatically effective antibiotics)。

[0032] 利用交变磁场,可以进一步实现或起始至少一种治疗活性药物从粒子分离。由此可以实现,利用抗增殖药物直接在手术区域中支持热疗处理,而这将再次增加功效。当然,在本文中也可能同时或错开地进行其它化疗或放疗。

[0033] 所述至少一种药理性药物并非必须强制结合至粒子,优选纳米粒子。其可另外包含在本发明医疗产品中,或施用于本发明医疗产品的表面,而不是结合至粒子。

[0034] 药物结合至粒子的有益之处在于,由于药物可连同粒子一起穿透癌细胞或可附着至癌细胞,并且在磁场的诱导下在那里释放,因此会发生相当精确的目标定向释放。

[0035] 在此情况下,“实现”或“在磁场的诱导下”意思指,其一,交变磁场或脉冲直接引起释放或分离,或者其二,间接引起药物分离,例如在酶活化下或产生热的情况下。

[0036] 因此,呈医用纤维素、包扎材料、伤口塞入物、外科缝合材料、敷布、医用海绵、医用织物、软膏、凝胶或成膜喷雾形式的含纳米粒子医疗产品可含有至少一种药理性药物,优选抗癌物质。下文将详细描述合适的药物以及其与粒子的结合。

[0037] 将医疗产品或生物可降解医疗产品施用到手术区域后,通过施加外加交变磁场,在交变磁场中加热所述植入物和植入式医疗产品。

[0038] 粒子的加热是在交变磁场中发生,其中交变磁场的强度优选介于 1 千安 / 米 (kA/m) 与 25 千安 / 米之间,更优选介于 2 千安 / 米与 18 千安 / 米之间,而且频率优选在 5 千赫 (kHz) 与 5,000 千赫之间,更优选在 10 千赫与 1000 千赫之间。

[0039] 磁性粒子,优选超顺磁性纳米粒子,以及任选存在的药物在加热的支持下释放出来,随后其将附着至癌细胞并杀死它们。所述保护疗法 (sparingtherapy) 形式的热疗法特

别适合与放疗和 / 或化疗等其它治疗程序组合使用。

[0040] 磁性粒子

[0041] 根据本发明,任何磁性粒子都可以利用,只要其能被交变磁场加热即可。

[0042] 因此,特别优选微米粒子和纳米粒子,特别是超顺磁性微米粒子和纳米粒子。

[0043] 所述纳米粒子优选具有磁性核心,更优选具有超顺磁性核心。优选例如磁赤铁矿 (maghemite)、磁铁矿 (magnetite)、铁-镍合金、镍-铜合金或钴-镍合金 (例如 FeNi 或 CoNi) 等材料。

[0044] 为了提高磁性,也可以应用第二磁性核心层。这将得到比具有单层核心的纳米粒子高的总矫顽磁场 (coercive field)。第一核心层可以由超顺磁性材料制成,而第二核心层可以由不同于第一核心层的材料制成。在此核心上,还可以应用其它层,例如用以携带药物。申请案 WO 98/58673A 中描述了借助于粒子-药物结合物 (particle-drug-conjugate) 渗入肿瘤细胞的多层粒子。

[0045] 一个或多个核心本身是由磁性材料构成,优选由铁磁性 (ferromagnetic)、反铁磁性、亚铁磁性 (ferrimagnetic)、反亚铁磁性或超顺磁性材料构成,更优选是由氧化铁 (iron oxide), 尤其超顺磁性氧化铁或具有氧化物层的纯铁制成。所述纳米粒子可由磁场强度优选在 2 千安 / 米与 25 千安 / 米之间,并且频率优选在 5 千赫与 5000 千赫之间的交变磁场加热。利用本方法,有可能将含有纳米粒子的组织加热到 50°C 以上。能达到如此高的温度的原因在于,每个肿瘤细胞可吸收多达 800 皮克 (pg) 和更多的呈纳米粒子形式的铁。因此,纳米粒子能够在目标区域保留一段较长的时间,而且以此方式,能够在不与外部接触的情况下,极为精确地,同时也是反复地,在肿瘤中施加热。加热是基于由磁弛豫 (magnetic relaxation) 过程以及磁滞热损失释放的平移热 (translation) 和旋转热 (rotation heat)。

[0046] 纳米粒子优选由氧化铁构成,特别是由磁铁矿 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、磁赤铁矿 ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) 或两种氧化物的混合物构成。一般说来,优选的纳米粒子可利用式  $\text{FeO}_x$  定义,其中 x 表示 1 到 2 的有理数。纳米粒子的直径优选小于 500 纳米。纳米粒子的平均直径优选为 15 纳米,或优选在 1 纳米到 200 纳米的范围内,而且特别优选在 5 纳米到 30 纳米的范围内。

[0047] DE 4428851A 中详细描述了无药物、也无涂层的纳米粒子的制造。

[0048] 除式  $\text{FeO}_x$  (其中 x 是在 1.0 到 2.0 范围内的有理数) 的磁性材料外,根据本发明,也可使用通式  $\text{MFe}_2\text{O}_4$  的材料,其中 M = 钴 (Co)、镍 (Ni)、锰 (Mn)、锌 (Zn)、镉 (Cd)、钡 (Ba) 或其它铁素体 (ferrite)。

[0049] 也可能用另一金属核心代替氧化铁来配置纳米粒子。在本文中,指定以下金属: 金、银、铂、铜、钴、镍、铁、锰、钐、钆、铈、钕、钇、钽、钼或上文所列金属的合金。

[0050] 但是,也可能由如二氧化硅 ( $\text{SiO}_2$ ) 等非磁性材料来制造纳米粒子。此外,并入和 / 或附着有磁性材料 (例如上文提到的磁性材料) 的二氧化硅或聚合物粒子同样适用。

[0051] 而且,磁性粒子可经过衍生化,从而在粒子表面上存在例如抗体、核酸、肽、适体 (aptamer) 或其它具有发现目标的特性的分子等化学结构,由此增强粒子与退化细胞 (degenerated cell) 的亲合力。此类表面改性通过识别退化细胞上的特定表面结构,而提高对癌细胞的亲合力。赋予磁性粒子发现目标特性的优选化学结构例如为多克隆抗体、单克隆抗体、人源化抗体 (humanised antibody)、人类抗体、嵌合抗体、重组抗体、双特异性抗

体、抗体片段、适体、Fab 片段、Fc 片段、肽、肽模拟物 (peptidomimetic)、间隙体 (gapmer)、核糖酶、CpG 低聚物、DNA 酶、核糖开关 (riboswitch) 和脂质。

[0052] 在本发明的优选实施例中, 纳米粒子可任选结合至治疗活性物质。药物的链接可以是共价链接或主要是共价链接, 和 / 或足够强的离子链接, 包含配合 (inclusion compound) 或络合链接 (complex bonding), 由此在很大程度上防止药物的不受控制释放。在无交变磁场影响的情况下药物的分离应理解为不受控制的释放。

[0053] 抗增生药、抗迁移药、抗血管生成药、抗血栓形成药、抗炎药、消炎药、细胞抑制药、细胞毒性药、抗凝血药、抗细菌药、抗病毒药和 / 或抗真菌药可选作治疗活性物质, 其中优选的是抗增生药、抗迁移药、抗血管生成药、细胞抑制药和 / 或细胞毒性药, 以及具有抗增生、抗迁移、抗血管生成、抗血栓、抗炎、消炎、细胞抑制、细胞毒性、抗凝血、抗细菌、抗病毒和 / 或抗真菌特性的核酸、氨基酸、肽、蛋白质、碳水化合物、脂质、糖蛋白、聚糖或脂蛋白。此外, 这些物质也可以是其它 (也是组合的) 常规癌症治疗方法的放射增敏剂或增敏剂或增强剂, 或者含有这些增敏剂。

[0054] 烷化剂、具有细胞抑制特性的抗生素、抗代谢物、微管抑制剂和拓扑异构酶抑制剂、含铂化合物和其它细胞抑制剂 (例如天冬酰胺酶、维甲酸、生物碱 (alkaloid)、鬼臼毒素 (podophyllum toxin)、紫杉烷 (taxane) 和米替福新<sup>®</sup>)、激素、免疫调节剂、单克隆抗体、信号转导剂 (signal transducer) (信号转导分子) 和细胞因子等, 都可用作细胞毒性和 / 或细胞抑制性化合物, 即具有细胞毒性和 / 或细胞抑制特性的化合物。

[0055] 烷化剂的实例尤其列出氯乙胺 (chlorethamine)、环磷酰胺、曲磷胺、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、塞替派、卡莫司汀、洛莫司汀、达卡巴嗪、丙卡巴肼、替莫唑胺、曲奥舒凡、雌莫司汀和尼莫司汀。

[0056] 具有细胞抑制特性的抗生素的实例为道诺霉素、多柔比星 (阿霉素)、更生霉素、丝裂霉素 C、博来霉素、表柔比星 (4-表阿霉素 (4-epi-adriamycin))、伊达比星、米托蒽醌和安吡啶。

[0057] 抗代谢物 (抗代谢药) 的实例可列出甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、6-硫鸟嘌呤 (6-thioguanine)、6-巯基嘌呤、氟达拉滨、克拉屈滨、喷司他丁、吉西他滨、硫唑嘌呤 (azathioprine)、雷替曲塞 (raltitrexed)、卡培他滨、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤和巯基嘌呤。

[0058] 长春新碱、长春花碱、长春地辛、依托泊苷以及替尼泊苷等属于生物碱和鬼臼毒素类别。此外, 根据本发明, 可以使用含铂化合物。含铂化合物的实例提及顺铂、卡铂和奥沙利铂。例如, 生物碱, 如长春花生物碱 (vincaalkaloid) (长春新碱、长春花碱、长春地辛、长春瑞宾); 和紫杉烷 (紫杉醇 / Taxol<sup>®</sup>、紫杉醇和多烯紫杉醇) 以及紫杉醇衍生物都属于微管抑制剂。鬼臼毒素类 (依托泊苷、替尼泊苷) 和喜树碱类 (camptotheca alkaloid) (喜树碱、拓扑替康和伊立替康) 可列为拓扑异构酶抑制剂。

[0059] 例如, 羟基脲类 (hydroxycarbamide/hydroxyurea)、伊马替尼、米替福新<sup>®</sup>、安吡啶、喷司他丁、蓆萨罗丁、维甲酸和天冬酰胺酶可列为其它细胞抑制药 (其它细胞抑制剂)。单克隆抗体类代表性化合物为曲妥珠单抗 (trastuzumab) (也称为 Herceptin<sup>®</sup>)、阿仑单抗 (alemtuzumab) (也称为 MabCampath<sup>®</sup>) 和利妥昔单抗 (rituximab) (也称为

MabThera<sup>®</sup>)。

[0060] 根据本发明,也可以使用激素,例如糖皮质激素(泼尼松(prednisone))、雌激素(磷雌酚(fosfestrol)、雌莫司汀)、促黄体激素释放激素(Luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)(布舍瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林)、氟他胺(flutamide)、乙酸环丙孕酮(cyproteroneacetate)、他莫昔芬、托瑞米芬、氨鲁米特、福美坦、依西美坦、雷曲唑和阿那曲唑。白细胞介素-2、干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ 、促红细胞生成素(erythropoietin)、粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、曲妥珠单抗(Herceptin<sup>®</sup>)、利妥昔单抗(MabThera<sup>®</sup>)、吉非替尼(efitinib)(Iressa<sup>®</sup>)、替伊莫单抗(ibritumomab)(Zevalin<sup>®</sup>)、左旋咪唑(levamisol)以及类视色素(retinoid)都属于免疫调节剂、细胞因子、抗体和信号转导剂类别。

[0061] 上文提到的药物可与磁性粒子一起包含于本发明医疗产品中,或施用于其表面上。在药物共价或离子性结合至磁性粒子或医疗产品或生物可降解医疗产品的情况下,药物的结合可以通过例如羟基、氨基、羰基、硫醇基或羧基进行,此取决于个别药物所携带的官能团。

[0062] 羟基优选以酯、缩醛或缩酮的形式结合,硫醇基优选以硫酯(thiol ester)、硫缩醛(thiol acetal)或硫缩酮(thiol ketal)形式结合,氨基优选以酰胺形式并且部分以亚胺(希夫碱(Schiff base))形式结合,羧基优选以酯或酰胺形式结合,而羰基优选以缩酮形式结合。

[0063] 此外,优选一种或多种药物不是直接结合至纳米粒子或医疗产品或生物可降解医疗产品,而是通过连接分子将其固定。另外,已知使纳米粒子表面官能化的方法,因此,可以使用已知方法,在纳米粒子的表面上产生氨基、羟基、羧基或羰基。

[0064] 治疗活性物质可直接或通过连接分子,优选经由酰胺键接或酯键接结合至纳米粒子和/或医疗产品或生物可降解医疗产品。

[0065] 连接分子优选含有pH值可裂解的(pH-cleavable)缩醛、酯、脘或亚胺基团,而且能够通过酸或酶促反应裂解。

[0066] 酰胺基可列为连接分子中或连接分子上的酶法可裂解基团。可通过热或酸裂解的基团包括例如磷酸基、硫代磷酸基、硫酸基、磷酸胺基、氨基甲酸基或亚胺基。

[0067] 药物并非一定需要通过共价方式结合至连接分子或生物可降解医疗产品,而是也可以通过离子方式或氢键结合,或者可以插入(intercalated)或配位(coordinated)形式存在。

[0068] 如上文所述,任何磁性粒子都可用于本发明医疗产品。这些磁性粒子的实例描述于以下专利中:WO 2005070471A2、WO 02/43708A2、US 5,411,730A1、WO 2005042142A2、WO 03/026618A1、WO 2005065282A2、WO 2006108405A2和WO 2007019845A2。

[0069] 生物可降解医疗产品

[0070] 本发明的生物可降解医疗产品呈植入物、凝胶、组织、织物、伤口敷料或成膜制剂的形式,可在外科医生完成癌症手术后的伤口闭合之后,仍保留在患者体内。

[0071] 本发明的生物可降解医疗产品尤其适用于利用热疗法产生的热进行术野的术后治疗,以杀死残留肿瘤细胞和防止复发。

[0072] 因此,本发明的生物可降解医疗产品是由生理学可接受的材料构成和/或可裂解

成生理学可接受的降解产物和组分。

[0073] 本发明医疗产品的材料选自包括以下或由以下组成的群组：聚丙烯酸 (Polyacrylic acid)、聚丙烯酸酯 (polyacrylate)、聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethylmethacrylate)、聚甲基丙烯酸丁酯 (polybutyl methacrylate)、聚甲基丙烯酸异丁酯 (polyisobutyl methacrylate)、聚丙烯酰胺 (polyacrylamide)、聚丙烯腈 (polyacrylnitrile)、聚酰胺 (polyamide)、聚醚酰胺 (polyetheramide)、聚乙二胺 (polyethyleneamine)、聚酰亚胺 (polyimide)、聚碳酸酯 (polycarbonate)、聚碳酸酯聚氨酯 (polycarbourethane)、聚乙烯酮 (polyvinylketone)、聚卤乙烯 (polyvinylhalogenide)、聚偏二卤乙烯 (polyvinylidenhalogenide)、聚乙烯醚 (polyvinylether)、聚乙烯芳香族化合物 (polyvinyl aromatics)、聚乙烯酯 (polyvinyl ester)、聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone)、聚甲醛 (polyoxymethylene)、聚乙烯 (polyethylene)、聚丙烯 (polypropylene)、聚四氟乙烯 (polytetrafluoroethylene)、聚氨酯 (polyurethane)、聚烯烃弹性体 (polyolefinelastomer)、聚异丁烯 (polyisobutylene)、三元乙丙橡胶 (EPDM gums)、氟硅橡胶 (fluorosilicone)、羧甲基壳聚糖 (carboxymethylchitosan)、聚对苯二甲酸乙二酯 (polyethyleneterephthalate)、聚戊酸酯 (polyvalerate)、羧甲基纤维素 (carboxymethylcellulose)、纤维素 (cellulose)、人造丝 (rayon)、三醋酸人造丝 (rayon triacetate)、硝酸纤维素 (cellulose nitrate)、醋酸纤维素 (cellulose acetate)、羟乙基纤维素 (hydroxyethyl cellulose)、丁酸纤维素 (cellulose butyrate)、乙酸-丁酸纤维素 (cellulose acetate-butyrate)、乙基-乙酸乙烯酯共聚物 (ethylvinylacetate copolymer)、聚砜 (polysulfone)、聚醚砜 (polyethersulfone)、环氧树脂 (epoxy resin)、AB S 树脂 (ABS resins)、EPDM 胶 (EPDM gums)、硅橡胶预聚物 (silicone pre-polymer)、硅橡胶 (silicone)、聚硅氧烷 (polysiloxane)、聚卤乙烯 (polyvinyl halogen)、纤维素醚 (cellulose ether)、三醋酸纤维素 (cellulose triacetate)、壳聚糖 (chitosan)、壳聚糖衍生物 (chitosan derivatives)、可聚合油 (polymerisable oil)、聚戊内酯 (polyvalerolactone)、聚  $\epsilon$ -癸内酯 (poly- $\epsilon$ -decalacton)、聚丙交酯 (polylactide)、聚乙交酯 (polyglycolide)、聚丙交酯 (polylactide) 与聚乙交酯 (polyglycolide) 的共聚物、聚  $\epsilon$ -己内酯 (poly- $\epsilon$ -caprolactone)、聚羟基丁酸 (polyhydroxy butyric acid)、聚羟基丁酸酯 (polyhydroxybutyrate)、聚羟基戊酸酯 (polyhydroxyvalerate)、聚羟基丁酸酯-共-戊酸酯 (polyhydroxybutyrate-co-valerate)、聚 (1,4- 二氧杂环己-2,3- 二酮) (poly(1,4-dioxan-2,3-dione))、聚 (1,3- 二氧杂环己-2- 酮) (poly(1,3-dioxan-2-one))、聚对- 二氧杂环己酮 (poly-para-dioxanone)、聚酐 (polyanhydride)、聚顺丁烯二酸酐 (polymaleic acid anhydride)、聚羟基甲基丙烯酸酯 (polyhydroxy methacrylate)、聚氰基丙烯酸酯 (polycyanoacrylate)、聚己内酯二甲基丙烯酸酯 (polycaprolacton dimethylacrylate)、聚  $p$ - 顺丁烯二酸 (poly- $\beta$ -maleic acid)、聚己内酯丙烯酸丁酯 (polycaprolactonbutyl acrylate)、由低聚己内酯二醇 (oligocaprolactonediol) 与低聚二氧杂环己酮二醇 (oligodioxanondiol) 形成的多嵌段聚合物、由聚乙二醇 (PEG) 和聚 (对苯二甲酸丁二酯) (poly(butyleneterephthalate)) 形成的聚醚酯多嵌段聚合物 (polyetherester-multi-block polymers)、聚新戊内酯 (polypivotolactone)、

聚乙醇酸碳酸三甲酯 (polyglycolic acid trimethylcarbonate)、聚己内酯-乙交酯 (polycaprolactone-glycolide)、聚(谷氨酸  $\gamma$ -乙酯) (poly( $\gamma$ -ethylglutamate))、聚(DTH-亚氨基碳酸酯) (poly(DTH-iminocarbonate))、聚(DTE-共-DT-碳酸酯) (poly(DTE-co-DT-carbonate))、聚(双酚A-亚氨基碳酸酯) (poly(bisphenolA-iminocarbonate))、聚原酸酯 (polyorthoester)、聚乙醇酸碳酸三甲酯 (polyglycolic acid trimethyl-carbonate)、聚碳酸三甲酯 (polytrimethylcarbonate)、聚亚氨基碳酸酯 (polyiminocarbonate)、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol)、聚酯酰胺 (polyester amides)、乙交酯化聚酯 (glycolidized polyester)、聚磷酸酯 (polyphosphoester)、聚膦腈 (polyphosphazene)、聚[对羧基苯氧基)丙烷] (poly-[p-carboxyphenoxy)propane])、聚羟基戊酸 (polyhydroxypentaic acid)、聚氧化乙烯-氧化丙烯 (polyethylene oxide-propylene oxide)、软质聚氨酯 (softpolyurethanes)、主链中带有氨基酸支架 (rest) 的聚氨酯、聚醚酯 (polyetheresters)、聚氧化乙烯 (polyethylene oxide)、聚草酸烯酯 (polyalkenoxalate)、聚原酸酯 (polyorthoesters)、角叉菜胶 (carrageenan)、淀粉 (starch)、胶原蛋白 (collagen)、基于蛋白质的聚合物、聚氨基酸 (polyamino acids)、合成聚氨基酸 (synthetic polyamino acids)、玉米蛋白 (zein)、改性玉米蛋白 (modified zein)、聚羟基烷酸酯 (polyhydroxyalkanoates)、果胶酸 (pectic acid)、光化酸 (actinic acid)、纤维蛋白 (fibrin)、改性纤维蛋白 (modified fibrin)、酪蛋白 (casein)、改性酪蛋白 (modified casein)、羧甲基硫酸酯 (carboxymethylsulphate)、白蛋白 (albumin)、透明质酸 (hyaluronic acid)、硫酸乙酰肝素 (heparan sulphate)、肝素 (heparin)、硫酸软骨素 (chondroitin sulphate)、葡聚糖 (dextrane)、环糊精 (cyclodextrin)、由 PEG 与聚丙二醇形成的共聚物、阿拉伯胶 (gum arabic)、瓜尔胶 (guar) 或其它胶类树脂、明胶 (gelatine)、胶原蛋白、胶原蛋白-N-羟基琥珀酰亚胺 (collagen-N-hydroxysuccinimide)、脂质、类脂、可聚合油和其改性物、上述物质的共聚物和混合物。

[0074] 上文提到的聚合物都是生物可降解的,并且可按生物可降解的聚合度和交联制造。

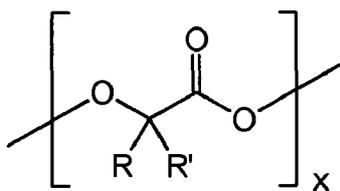
[0075] 应了解,术语“生物可降解”或“生物可吸收”是指,这些材料在生理条件下,于1个月到12个月,优选到6个月时间内降解或将降解高达90重量%。

[0076] 优选的生物可降解聚合物为聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙交酯与聚乙交酯的共聚物、聚羟基丁酸酯、聚羟基甲基丙烯酸酯、聚原酸酯、乙交酯化聚酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酰胺丙烯酸共聚物、透明质酸、硫酸乙酰肝素、肝素、硫酸软骨素、葡聚糖、 $\beta$ -环糊精、亲水交联的糊精 (hydrophilically cross-linked dextrin)、海藻酸盐、磷脂、卡波姆 (carbomer)、交联肽和蛋白质、硅橡胶、聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)、聚丙二醇 (polypropyleneglycol, PPG)、PEG 与 PPG 的共聚物、胶原蛋白、可聚合油和蜡,以及其混合物和共聚物。

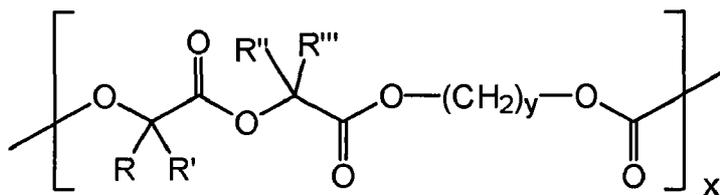
[0077] 此外,优选聚酯、聚丙交酯以及二醇与酯或二醇与丙交酯的共聚物。例如,乙烷-1,2-二醇、丙烷-1,3-二醇或丁烷-1,4-二醇可用作二醇。

[0078] 根据本发明,聚酯特别适用于聚合物层。优选所述聚酯群组的聚合物具有以下重复单元:

[0079]



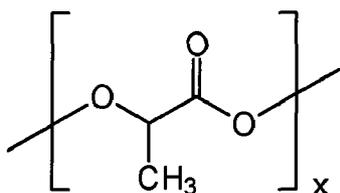
[0080] 结构 A



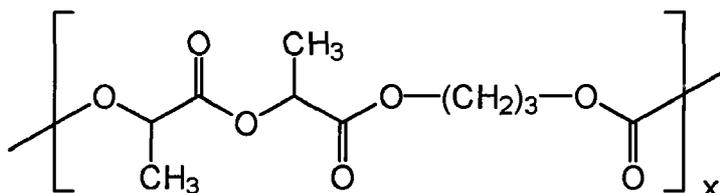
结构 B

[0081] 在所述重复单元中, R、R'、R'' 和 R''' 表示具有 1 到 5 个碳原子的烷基, 尤其甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、正戊基或环戊基, 优选是甲基或乙基。Y 是 1 到 9 的整数, 而 x 是指聚合度。尤其优选以下具有所示重复单元的聚合物:

[0082]



[0083] 结构 A1



结构 B1

[0084] 可吸收聚合物的其它代表应列出 **Resomer<sup>®</sup>**, 具有通式  $-(C_6H_8O_4)_n-$  的聚(L-丙交酯), 例如 L 210、L 210 S、L 207 S、L 209 S; 具有通式  $-(C_6H_8O_4)_n-$  的聚(L-丙交酯-共-D, L-丙交酯), 例如 LR 706、LR 708、L 214 S、LR 704; 具有通式  $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_6O_3)_y]_n-$  的聚(L-丙交酯-共-碳酸三甲酯), 例如 LT 706; 具有通式  $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n-$  的聚(L-丙交酯-共-乙交酯), 例如 LG 824、LG 857; 具有通式  $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_6H_{10}O_2)_y]_n-$  的聚(L-丙交酯-共-ε-己内酯), 例如 LC 703; 具有通式  $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n-$  的聚(D, L-丙交酯-共-乙交酯), 例如 RG 509S、RG 502 H、RG 503 H、RG 504 H、RG 502、RG 503、RG 504; 具有通式  $-(C_6H_8O_4)_n-$  的聚(D, L-丙交酯), 例如 R 202 S、R 202 H、R 203 S 和 R 203 H。 **Resomer<sup>®</sup>** 203 S 在本文中是特别优选的聚合物 **Resomer<sup>®</sup>** R 203 的换代产品。名称 **Resomer<sup>®</sup>** 表示来自 Boehringer Ingelheim 公司的高科技产品。

[0085] 基本上, 本发明尤其优选使用可吸收聚合物。此外, 优选丙醇酸的均聚物(聚丙交酯)以及由丙醇酸和乙醇酸制备的聚合物。

[0086] 生物稳定性医疗产品

[0087] 本发明的生物稳定性或非生物降解性医疗产品呈凝胶、海绵, 尤其成膜制剂、成膜喷雾或织物、组织、纤维素、伤口敷料等形式, 是由非生物可降解或生物难降解的材料制成。

[0088] 本发明的生物稳定性医疗产品的材料选自包括以下或由以下组成的群组: 聚丙烯酸和聚丙烯酸酯, 例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯腈、聚酰胺、聚醚酰胺、聚乙二胺、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚碳酸酯聚氨酯、聚乙烯酮、聚(卤乙烯)、聚(偏二卤乙烯)、聚乙烯醚、聚乙烯芳香族化合物、聚乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲醛、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚氨酯、聚烯烃弹性体、聚异丁烯、EPDM 胶、氟硅橡胶、羧甲基壳聚糖、聚对苯二甲酸乙二酯、聚戊酸酯、羧甲基纤维素、纤维素、人造丝、三醋酸人造丝、硝酸纤维素、醋酸纤维素、羟乙基纤维素、丁酸纤维素、乙酸-丁酸纤维素、乙基-乙酸乙烯酯共聚物、聚砜、环氧树脂、ABS 树脂、EPDM 胶、硅橡胶(例如聚硅氧烷)、聚卤乙烯和共聚物、纤维

素醚、三醋酸纤维素、壳聚糖以及其共聚物和 / 或混合物。

[0089] 医学工程和生物稳定性植入物中使用的生物稳定性聚合物优选为聚醚砜、经取代聚醚砜、聚苯基砜、经取代聚苯基砜、聚砜嵌段共聚物、全氟化聚砜嵌段共聚物、半氟化聚砜嵌段共聚物、经取代聚砜嵌段共聚物和 / 或上述聚合物的混合物。

[0090] 凝胶

[0091] 本发明的纳米粒子可并入凝胶或水凝胶 (hydrogel) 中, 或者这些纳米粒子可以是成膜喷雾的组分, 成膜喷雾也优选是生物可降解的。为了使凝胶或成膜喷雾更稳定, 本文所述的本发明纳米粒子可与胶凝剂或成膜剂 (film-forming agent) 组合。

[0092] 合适的胶凝剂或成膜剂优选为基于纤维素的材料, 例如硝酸纤维素或乙基纤维素, 或其生理学上安全的聚合物; 聚乙酸乙烯酯 (polyvinylacetate)、部分皂化的聚乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯与丙烯酸或丁烯酸 (crotonic acid) 或顺丁烯二酸单烷基酯 (maleic acid monoalkyl ester) 的聚合物混合物、乙酸乙烯酯与丁烯酸和新癸酸乙烯酯 (vinyl neodecanoate) 或与丁烯酸和丙酸乙烯酯的三元聚合物混合物, 甲基烯醚与顺丁烯二酸单烷基酯、尤其顺丁烯二酸单丁酯的聚合物混合物、脂肪酸乙烯酯与丙烯酸或甲基丙烯酸的聚合物混合物、N- 乙烯吡咯烷酮、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸烷酯的聚合物混合物、丙烯酸与甲基丙烯酸或丙烯酸烷酯或甲基丙烯酸烷酯、尤其含有季铵基团者的聚合物混合物, 或含有丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯或氯化甲基丙烯酸三甲基胺基乙酯 (trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 的聚合物、共聚物或混合物, 或聚乙烯醇缩乙醛和聚乙烯醇缩丁醛、烷基取代的聚 N- 乙烯吡咯烷酮、烯烃与顺丁烯二酸酐的烷基酯的聚合物混合物、松脂 (colophonium) 与丙烯酸和苏合香树脂 (styrax resin) 的反应产物、壳聚糖、Luvimer 100<sup>®</sup>、硬脂酸铝、卡波姆、椰油酸单乙醇酰胺 (cocamide MEA)、羧甲基葡聚糖、羧甲基羟丙基瓜尔胶或红藻角叉菜胶。

[0093] 上文提到的酯中的烷基通常是短链的, 而且大部分不具有超过 4 个碳原子。此类化合物在本文中称为聚合物形成剂 (polymer-forming) 或胶凝剂。

[0094] 此外, 水溶性聚合物 (例如离子性聚酰胺、聚氨酯和聚酯), 以及烯系不饱和单体的均聚物和共聚物分别属于胶凝剂和成膜剂。此类化合物例如为商标 Acronal<sup>®</sup>、Acudyne<sup>®</sup>、Amerhold<sup>®</sup>、Amphome<sup>®</sup>、Eastman AQ<sup>®</sup>、Ladival<sup>®</sup>、Lovocryl<sup>®</sup>、Luviflex VBM<sup>®</sup>、Luvimer<sup>®</sup>、Luviset P. U. R.<sup>®</sup>、Luviskol<sup>®</sup>、Luviskol Plus<sup>®</sup>、Stepanhold<sup>®</sup>、Ultrahold<sup>®</sup>、Ultrahold Strong<sup>®</sup> 或 Versatyl<sup>®</sup>。Luvimer<sup>®</sup> 是聚丙烯酸酯。

[0095] 本发明凝胶的其它组分可以是上述所有天然聚合物。其中包含白蛋白、胶原蛋白、透明质素 (hyaluronan)、壳聚糖和几丁质 (chitin)。具有末端  $\alpha$ - 羟基酸的聚氧化乙烯或聚  $\alpha$ - 羟基酸的共聚物或嵌段共聚物是特别优选的非天然聚合物。

[0096] 此外, 粘多糖 (glycosaminoglycan), 例如聚集蛋白聚糖 (aggrecan)、核心蛋白聚糖 (decorin)、双链蛋白聚糖 (biglycan) 和纤调蛋白 (fibromodulin), 是生物可吸收凝胶或者成膜溶液或喷雾的常见组分。

[0097] 盐溶液, 例如生理盐水溶液 (0.9 %)、磷酸盐缓冲的生理盐水 (phosphatebuffered saline/PBS, 即磷酸盐缓冲的生理盐水溶液)、杜贝卡氏改良依格氏

培养基 (Dulbecco' s Modified Eagle Medium, DMEM) 等, 也可以用于凝胶、溶液和喷雾中。

[0098] 对于使用具有氧化铁核心的超顺磁性粒子来说, 优选 200 毫克凝胶中氧化铁的含量为 3 到 30 重量%, 更优选 200 毫克凝胶中氧化铁的含量为 5 到 25 重量%, 并且特别优选 200 毫克凝胶中氧化铁的含量为 10 到 20 重量%。

[0099] 聚合物载体

[0100] 磁性粒子可在聚合物制造过程中就已经添加, 并随后并入生物可吸收聚合物结构中。

[0101] 本发明的生物可降解医疗产品的实例是含有磁性粒子的聚合物珠粒。聚合物珠粒优选由聚羟基丁酸酯、聚丙烯交酯、聚乙交酯或聚丙烯交酯-共-聚乙交酯共聚物组成。海藻酸盐以及 **Eudragit<sup>®</sup>** 是另一种特别优选的材料。这些聚合物珠粒含有多达 20 重量% 磁性粒子。

[0102] 聚合物珠粒可按原样使用, 或可并入凝胶或糊浆中, 或者可固定于医用纤维素。

[0103] 聚合物珠粒可在交变磁场中加热到高达 50°C 的温度。

[0104] 医用纤维素

[0105] 上面施用有纳米粒子的带涂层、植入式医疗产品优选是生物可吸收的。也就是说, 这些医疗产品能够在体内完全溶解, 或者至少在生理学上耐受性良好。

[0106] 含有纳米粒子的医用植入物是医用纤维素、包扎材料、伤口塞入物、外科缝合材料、敷布和医用织物等。

[0107] 聚羟基丁酸酯和纤维素衍生物、壳聚糖衍生物以及胶原蛋白、聚乙二醇、聚氧化乙烯和聚乙交酯是医用纤维素和织物的优选材料。如果将海藻酸盐用作伤口敷料, 则优选使用混杂有羧甲基纤维素钠的海藻酸钙产品。来自 Coloplast 公司的 SeaSorb Soft 就是一个例子。

[0108] 如果将纳米粒子施用于绷带和/或伤口塞入物上, 则不得不特别提到 Johnson and Johnson 公司的产品 **Tabotamp<sup>®</sup>** 和 **Spongostan<sup>®</sup>**。这些产品都是由再生纤维素通过控制氧化而制成。

[0109] 如果欲使外科缝合材料浸透纳米粒子, 则所用外科缝合材料由聚乙醇酸、聚己内酯-共-乙交酯或聚对-二氧杂环己酮组成。实例有 Catgut GmbH 公司的产品 **Marlin<sup>®</sup>**、PCL 和 **Marisorb<sup>®</sup>**。

[0110] 如果欲使敷布浸透纳米粒子, 则在本文中尤其必须使用 100% 棉的无菌纱布敷布。实例有 **Stericomp<sup>®</sup>** 和 **Askina<sup>®</sup>** 系列产品。

[0111] 如果使用医用纤维素, 则优选其纤维素含量超过 90%。

[0112] 如果使用医用织物, 则优选 **Trevira<sup>®</sup>** 产品。

[0113] 医用织物和纤维素上可喷涂磁性粒子于水、乙醇或水与乙醇的混合物中的溶液, 或浸入所述溶液中。浸渍或喷涂过程可在干燥医疗产品后重复数次。

[0114] 每平方厘米医疗产品的表面可施用 10 微克到 100 毫克磁性粒子。

[0115] 每克医疗产品涂布 100 微克到 2 克磁性粒子。

[0116] 海绵

[0117] 医用海绵是具有海绵状多孔结构的生物可吸收植入物。

[0118] 医用海绵的优选材料为胶原蛋白、氧化纤维素、壳聚糖、凝血酶 (thrombin)、纤维蛋白、几丁质、海藻酸盐、透明质酸、PLGA、PGA、PLA、多糖和球蛋白 (globin)。

[0119] 如果使用医用海绵,则优选其胶原蛋白含量超过 90%。

[0120] 每克医疗产品施用 100 微克到 2 克磁性粒子。

[0121] 软膏和糊剂

[0122] 如果将纳米粒子并入软膏中,则软膏的基底是由优选 5 到 50 重量%、更优选 10 到 40 重量%,并且最优选 20 到 30 重量%的量的纯水组成。此外,软膏还含有优选 40 到 90 重量%、更优选 50 到 80 重量%,且最优选 20 到 60 重量%的量的石油膏 (petroleum jelly)。另外,软膏也可含有优选 5 到 50 重量%、更优选 10 到 40 重量%,且最优选 20 到 30 重量%的量的粘性石蜡。

[0123] 而且,还可以添加多达 30 重量%的量的本文所述的胶凝剂和/或成膜剂。此外,可以使用多达 30 重量%的量的聚合物,例如纤维素、壳聚糖、凝血酶、纤维蛋白原、几丁质、海藻酸盐、白蛋白、透明质酸、透明质素、多糖、球蛋白、聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙交酯-共-乙交酯、聚羟基丁酸酯、纤维素衍生物、壳聚糖衍生物、聚乙二醇和聚氧化乙烯。

[0124] 成膜喷雾

[0125] 本发明的纳米粒子可并入喷雾溶液中,或者可以作为成膜喷雾的组分。本文所述的磁性粒子或含药物的纳米粒子可与胶凝剂或成膜剂组合使用,以便使成膜喷雾更稳定。成膜喷雾含有至少一种或多种成膜剂 (film agent)。

[0126] 合适的成膜剂优选为基于纤维素的化合物,例如硝酸纤维素或乙基纤维素,或其生理学上安全的聚合物;聚乙酸乙烯酯、部分皂化的聚乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯与丙烯酸或丁烯酸或顺丁烯二酸单烷基酯的聚合物混合物、乙酸乙烯酯与丁烯酸和新癸酸乙烯酯或与丁烯酸和丙酸乙烯酯的三元聚合物混合物,甲基烯醚与顺丁烯二酸单烷基酯、尤其顺丁烯二酸单丁酯的聚合物混合物、脂肪酸乙烯酯与丙烯酸或甲基丙烯酸的聚合物混合物、N-乙炔吡咯烷酮、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸烷基酯的聚合物混合物、丙烯酸与甲基丙烯酸或丙烯酸烷基酯或甲基丙烯酸烷基酯、尤其含有季铵基团者的聚合物混合物,或含有丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯或氯化甲基丙烯酸三甲基胺基乙酯的聚合物、共聚物或混合物,或聚乙烯醇缩乙醛和聚乙烯醇缩丁醛、烷基取代的聚 N-乙炔吡咯烷酮、烯炔与顺丁烯二酸酐的烷基酯的聚合物混合物、松脂与丙烯酸和苏合香树脂的反应产物、壳聚糖、Luvimer 100<sup>®</sup>、硬脂酸铝、卡波姆、椰油酸单乙醇酰胺、羧甲基葡聚糖、羧甲基羟丙基瓜尔胶或红藻角叉菜胶。

[0127] 上文提到的酯中的烷基通常是短链的,而且大部分不具有超过 4 个碳原子。

[0128] 此外,水溶性聚合物(例如离子性聚酰胺、聚氨酯和聚酯),以及烯系不饱和单体的均聚物和共聚物分别属于胶凝剂和成膜剂。此类化合物例如为商标 Acronal<sup>®</sup>、Acudyne<sup>®</sup>、Amerhold<sup>®</sup>、Amphome<sup>®</sup>、Eastman AQ<sup>®</sup>、Ladival<sup>®</sup>、Lovocryl<sup>®</sup>、Luviflex VBM<sup>®</sup>、Luvimer<sup>®</sup>、Luviset P. U. R.<sup>®</sup>、Luviskol<sup>®</sup>、Luviskol Plus<sup>®</sup>、Stepanhold<sup>®</sup>、Ultrahold<sup>®</sup>、Ultrahold Strong<sup>®</sup> 或 Versatyl<sup>®</sup>。Luvimer<sup>®</sup>是 BASF AG 公司开发出来作为发用定型聚合物 (hair styling polymer) 的聚丙烯酸酯。

[0129] 溶剂优选为水、乙醇或水与乙醇的混合物。

[0130] 对于使用具有氧化铁核心的超顺磁性粒子来说,优选 200 毫克凝胶中氧化铁的含量为 3 到 30 重量%,更优选 200 毫克凝胶中氧化铁的含量为 5 到 25 重量%,并且最优选 200 毫克凝胶中氧化铁的含量为 10 到 20 重量%。

[0131] 每克医疗产品施用 100 微克到 2 克磁性粒子。

[0132] 含纳米粒子植入物是通过浸渍或喷涂法制造。在本文中,将欲植入的产品浸入含纳米粒子的溶液或悬浮液中,或者用含纳米粒子的溶液喷涂所述产品。此后,干燥产品并在无菌条件下封装。根据标准程序制造所需药物制剂,由此获得凝胶、软膏、溶液和喷雾,并且优选在最后一个步骤中添加所需量的磁性粒子。

[0133] 所得本发明的生物可降解医疗产品可用于治疗和预防肿瘤 (tumor)、癌瘤 (carcinoma) 和癌症 (cancer),特别是用于癌症手术后、尤其去除实体肿瘤后手术区域的术后治疗。

[0134] 可使用本发明医疗产品的癌症和肿瘤的实例为:腺癌、脉络膜黑色素瘤、急性白血病、听神经瘤、壶腹癌瘤 (ampullary carcinoma)、肛门癌瘤 (analcarcinoma)、星形细胞瘤、基底细胞癌、胰腺癌瘤、结缔组织肿瘤、膀胱癌、支气管癌瘤、非小细胞支气管癌瘤、乳癌 (breast cancer)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt' s lymphoma)、宫体癌瘤 (corpus carcinoma)、不明原发灶 (carcinomaunknown primary, CUP) 综合症、结肠癌、小肠癌、小肠肿瘤、卵巢癌 (ovariancancer)、子宫内膜癌瘤 (endometrial carcinoma)、室管膜瘤 (ependymoma)、上皮癌、尤文氏肿瘤 (Ewing' s tumor)、胃肠肿瘤、胆囊癌、胆管癌瘤 (biliarycarcinoma)、子宫癌、子宫颈癌 (cervix cancer)、胶质母细胞瘤、妇科肿瘤 (gynecological tumor)、耳鼻喉肿瘤 (otorhinolaryngologic tumor)、血液肿瘤 (hematologic neoplasia)、尿道癌、皮肤癌、脑肿瘤 (神经胶质瘤)、脑转移瘤、睾丸癌、垂体肿瘤、类癌瘤 (carcinoid)、卡波济氏肉瘤 (Kaposi' s sarcoma)、喉癌、生殖细胞肿瘤 (germinal tumor)、骨癌、结直肠癌瘤、头颈肿瘤 (颈、鼻和耳区的肿瘤)、结肠癌瘤 (colon carcinoma)、颅咽管瘤、口唇癌、肝癌、肝转移瘤、眼睑肿瘤、肺癌、淋巴腺癌 (霍奇金氏 (Hodgkin)/ 非霍奇金氏)、淋巴瘤、胃癌、恶性黑色素瘤、恶性肿瘤 (malignant neoplasia)、胃肠道恶性肿瘤、乳腺癌瘤 (mammary carcinoma)、直肠癌 (rectal cancer)、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、霍奇金氏病、蕈样肉芽肿 (mycosis fungoide)、鼻癌、神经鞘瘤、神经母细胞瘤、肾癌 (kidney cancer)、肾细胞癌瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、少突神经胶质瘤、食管癌瘤、溶骨性癌瘤和成骨性癌瘤、骨肉瘤、卵巢癌瘤 (ovarian carcinoma)、胰腺癌瘤 (pancreatic carcinoma)、阴茎癌、头颈鳞状细胞癌瘤、前列腺癌、咽癌、直肠癌瘤 (rectal carcinoma)、视网膜母细胞瘤、阴道癌、甲状腺癌瘤、施尼伯格氏肺癌 (Schneeberger lung cancer)、食道癌、棘细胞瘤 (spinalioma)、T 细胞淋巴瘤 (蕈样肉芽肿)、胸腺瘤、输卵管癌瘤 (tubalcarcinoma)、眼肿瘤、尿道癌、尿道瘤 (urologic tumor)、尿路上皮癌瘤、外阴癌、乳突疾病 (mastoid involvement)、软组织肿瘤、软组织肉瘤、威尔姆氏肿瘤 (Wilm' s tumor)、子宫颈癌瘤 (cervix carcinoma) 和舌癌。

[0135] 特别优选实体肿瘤。更优选前列腺癌、脑肿瘤、肉瘤、子宫颈癌、卵巢癌、乳癌、支气管癌、黑色素瘤、头颈肿瘤、食道癌、直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、肾癌,以及肝中、脑中和淋巴结中的转移瘤。

[0136] 此外,在医学领域特别优选使用和应用本发明的生物可吸收医疗产品,优选与放

疗结合和 / 或与常规化疗一起。

[0137] 这一保护性 (sparing) 热疗法包含局部限制性施用癌症药物, 并由此减少患者的药物负担和副作用。此外, 由于对不完全切除后残留的肿瘤细胞进行局部、选择性的癌症对抗, 故复发转移的可能性将明显降低。而且, 任选位于本发明植入物或医疗产品上的药物可利用外加的交变磁场而与纳米粒子分离, 并且直接在作用部位具有更高选择性的作用。这将实现更为精确的药物剂量, 因为利用了局部疗法, 使得药物在体内转运期间不会损失。上述方法也可利用未附着药物的纳米粒子有效对抗癌细胞。在本文中, 纳米粒子附着至癌细胞或穿透癌细胞, 并通过外加的磁场加热磁性粒子来破坏癌细胞。

[0138] 此外, 具有发现目标特性的分子, 例如单克隆抗体和 / 或适体, 也可以偶合至纳米粒子的表面, 或者纳米粒子的外层或外壳, 以进一步增加对特定细胞类型的亲和力。

[0139] 在本发明的优选实施例中, 磁性纳米粒子的核心是由磁铁矿 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、磁赤铁矿 ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) 或两种氧化物的混合物构成, 并且优选是超顺磁性核心。此外, 核心可利用胶状保护外壳来稳定, 这种外壳将允许治疗有效的药剂附着。

## 具体实施方式

[0140] 实例

[0141] 实例 1A:

[0142] 关于制造供浸透或喷涂或浸渍载体的纳米粒子悬浮液 / 溶液的一般说明

[0143] 利用氮气, 使 0.23 摩尔氯化亚铁 ( $\text{FeCl}_2$ ) 和 0.46 摩尔氯化铁 ( $\text{FeCl}_3$ ) 于 1 升水中的溶液脱气。此后, 在 20 分钟内添加 5 摩尔浓度氢氧化钠 ( $\text{NaOH}$ ), 达到 pH 11.5。将所得沉淀加热到  $65^\circ\text{C}$ , 保持 10 分钟, 随后在 5 分钟内冷却到室温。此后, 将沉淀悬浮于去离子并且脱气的水中, 直到洗涤液的 pH 值达到 9。将沉淀悬浮于水中, 并利用冰乙酸将悬浮液的 pH 值调到 6。将水添加到所得悬浮液中以得到 10 体积% 且 30 重量% 的水溶液, 随后搅拌, 直到气体停止放出。此后, 用水稀释悬浮液, 使固体氧化铁的含量达到 5 重量%。

[0144] 实例 1B(不用氧化 / 充入空气):

[0145] 将 0.1 摩尔六水合氯化铁 ( $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ) 和 0.2 摩尔氯化铁 (无水)、50 克醋酸钠和 195 克二氨基己烷溶解于 900 毫升乙二醇中, 制得含氧化铁纳米粒子的乙二醇, 并加热到  $60^\circ\text{C}$ , 保持 1 小时。随后, 在 30 分钟内将溶液加热到沸点。保持沸点温度 6 小时。将所得分散液缓慢冷却到室温。

[0146] 用乙醇与水的混合物洗涤粒子 3 次。

[0147] 此后, 将粒子再悬浮于 900 毫升乙二醇中, 并充入大气氧气 (atmospheric oxygen)。将悬浮液加热到乙二醇的沸点, 并在此温度下保持 24 小时。

[0148] 冷却后, 用水 / 乙醇洗涤粒子, 并将其悬浮于水中。

[0149] 以与实例 1G 类似的方式涂布这些粒子。

[0150] 实例 1C(利用氧化 / 充入空气):

[0151] 将 0.1 摩尔六水合氯化铁和 0.2 摩尔氯化铁 (无水)、50 克醋酸钠和 195 克二氨基己烷溶解于 900 毫升乙二醇中, 制得含氧化铁纳米粒子的乙二醇, 并加热到  $60^\circ\text{C}$ , 保持 1 小时。随后, 在 30 分钟内将溶液加热到沸点。保持沸点温度 6 小时。将所得分散液缓慢冷却到室温。

- [0152] 用乙醇与水的混合物洗涤粒子 3 次。
- [0153] 此后,将粒子再悬浮于 900 毫升乙二醇中,并充入大气氧气。将悬浮液加热到乙二醇的沸点,并在此温度下保持 24 小时。
- [0154] 冷却后,用水 / 乙醇洗涤粒子,并将其悬浮于 900 毫升 1 摩尔浓度的硝酸 ( $\text{HNO}_3$ ) 中。接着,添加 450 毫升 0.7 摩尔浓度硝酸铁溶液 ( $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$ ),并回流煮沸 1 小时 ( $100^\circ\text{C}$ )。用水洗涤粒子 3 次,每次 500 毫升。
- [0155] 以与实例 1G 类似的方式涂布这些粒子。
- [0156] 实例 1D(不用氧化 / 不充空气):
- [0157] 将 0.1 摩尔六水合氯化铁和 0.2 摩尔氯化铁(无水)、50 克醋酸钠和 195 克二氨基己烷溶解于 900 毫升乙二醇中,制得含氧化铁纳米粒子的乙二醇,并加热到  $60^\circ\text{C}$ ,保持 1 小时。
- [0158] 随后,在 30 分钟内将溶液加热到沸点。保持沸点温度 6 小时。将所得分散液缓慢冷却到室温。
- [0159] 用乙醇与水的混合物洗涤粒子 3 次。
- [0160] 此后,将粒子再悬浮于 900 毫升乙二醇中。
- [0161] 将悬浮液加热到乙二醇的沸点,并在此温度下保持 24 小时。
- [0162] 冷却后,用水 / 乙醇洗涤粒子,并将其悬浮于水中。
- [0163] 以与实例 1G 类似的方式涂布这些粒子。
- [0164] 实例 1E(利用氧化 / 不充空气):
- [0165] 将 0.1 摩尔六水合氯化铁和 0.2 摩尔氯化铁(无水)、50 克醋酸钠和 195 克二氨基己烷溶解于 900 毫升乙二醇中,制得含氧化铁纳米粒子的乙二醇,并加热到  $60^\circ\text{C}$ ,保持 1 小时。
- [0166] 随后,在 30 分钟内将溶液加热到沸点。保持沸点温度 6 小时。将所得分散液缓慢冷却到室温。
- [0167] 用乙醇与水的混合物洗涤粒子 3 次。
- [0168] 此后,将粒子再悬浮于 900 毫升乙二醇中。将悬浮液加热到乙二醇的沸点,并在此温度下保持 24 小时。
- [0169] 冷却后,用水 / 乙醇洗涤粒子,并将其悬浮于 900 毫升 1 摩尔浓度的硝酸中。接着,添加 450 毫升 0.7 摩尔浓度硝酸铁溶液 ( $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$ ),并回流煮沸 1 小时 ( $100^\circ\text{C}$ )。用水洗涤粒子 3 次,每次 500 毫升。
- [0170] 以与实例 1G 类似的方式涂布这些粒子。
- [0171] 实例 1F:
- [0172] 将 96 克氢氧化钠和 680 毫升油酸于 2000 毫升甲醇中的溶液添加到 216 克六水合氯化铁于 500 毫升甲醇中的溶液中,制得氧化铁纳米粒子。用甲醇洗涤所得固体,并溶解于乙醚中。随后,用水萃取数次。用丙酮沉淀固体,洗涤并真空干燥。
- [0173] 将 75 克此固体溶解于 250 毫升三辛基胺中,并加热到  $120^\circ\text{C}$ ,保持 1 小时。
- [0174] 随后,在 30 分钟内,在高压釜中将溶液加热到  $380^\circ\text{C}$ 。保持此温度 4 小时。将所得分散液缓慢冷却到室温。
- [0175] 用乙醇与水的混合物洗涤粒子 3 次。

[0176] 此后,将粒子悬浮于 300 毫升二乙二醇二丁基醚中,并充入大气氧气。在高压釜中,将悬浮液加热到 300°C,并在此温度下保持 24 小时。

[0177] 按实例 1C 中所述氧化这些粒子,随后以与实例 1G 类似的方式进行涂布。

[0178] 实例 1G:

[0179] 通过在高 g 值离心,来收集实例 1B 到 1F 的粒子,并用乙醇洗涤。称取 500 毫克洗涤过的产物于萃取套管(603 克,Whatman 公司)中,并插入索氏装置(Soxhlet apparatus)中。将 200 毫升乙醇装入索氏装置的蒸馏釜(still pot)中作为萃取剂。将萃取剂加热到其沸点。连续萃取 8 小时并包含约 16 个萃取循环。在此过程中,乙醇溶液变成浅黄色。完成后,移开萃取套管,并将粉末转移到希莱克装置(Schlenk apparatus)中,并真空干燥 1 小时。

[0180] 萃取后,将 0.5 克实例 4 的纳米粒子粉末悬浮于 20 毫升 0.01 摩尔浓度盐酸中,获得粒子的分散液。随后用超声波处理纳米粒子 30 分钟。接着添加 0.5 克固体油酸钠。

[0181] 将 3.3 毫升实例 5 的粒子分散液(0.97 摩尔/升的铁)和 2.14 毫升四乙氧基硅烷添加到 120 毫升的水/乙醇(3:1)与 1.5 重量%氨的混合物中。添加期间,搅拌分散液,随后用超声波处理 6 小时。通过离心纯化分散液,并将其再分散于水中。

[0182] 实例 2:海绵

[0183] 浸透纳米粒子的伤口塞入物

[0184] 将市售的**Tabotamp**<sup>®</sup>海绵浸入根据实例 1 制造的纳米粒子悬浮液中,保持 6 分钟。干燥后,重复浸渍过程 2 次。或者,用吸管施加悬浮液。此过程可重复数次,直到达到所需的海绵装载量。

[0185] 实例 3:医用纤维素

[0186] 涂有纳米粒子的医用纤维素

[0187] 用约 1 毫升根据实例 1 的纳米粒子悬浮液喷涂一片 3 厘米宽、6 厘米长由海藻酸钙和羧甲基纤维素钠组成的伤口敷料(例如来自 Coloplast 公司的 SeaSorb)5 次,并在每次喷涂步骤后空气干燥约 20 分钟。或者,可用吸管施加悬浮液。此过程可重复数次,直到达到所需的伤口敷料装载量。

[0188] 实例 4:带有药物的医用纤维素

[0189] 浸透纳米粒子和细胞抑制剂的医用纤维素

[0190] 将由羧甲基纤维素钠、聚 N-乙烯吡咯烷酮和聚氧化乙烯制成的市售医用纤维素(5 平方厘米)浸入含有 0.3 毫克/毫升紫杉醇溶液的根据实例 1 制得的纳米粒子悬浮液中,保持 5 分钟。医疗产品在干燥和灭菌后备用。

[0191] 实例 5:凝胶

[0192] 制造本发明的凝胶:

[0193] 将 4 克 I 型胶原蛋白与 II 型胶原蛋白的混合物溶解于 1 升 50 毫摩尔浓度的乙酸溶液中。4°C 下,以每分钟 9,500 转离心胶原蛋白溶液 45 分钟。倾析出上清液,装入透析管中,并针对 25 升 1 摩尔浓度的乙酸溶液透析 2 天,此后再针对水透析 4 天。

[0194] 随后,在透析管内将胶原蛋白溶液浓缩到 20 毫克/毫升(以重量/体积计,2%)的浓度。

[0195] 为制备凝胶,37°C 下,将 10 毫升胶原蛋白溶液与 0.1 毫升 1 当量浓度氢氧化钠溶

液和 1 毫升杜贝卡氏改良依格氏培养基 10x (Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM) 一起培育 1 小时。

[0196] 随后,添加 1.5 克尺寸分布为 1 到 100 纳米的经过冻干的纳米粒子。

[0197] 在手术去除实体小肠肿瘤后,将凝胶尽可能完全地施用于术野。

[0198] 在交变磁场中利用热疗法的后续治疗显示,手术区域升温到 53°C。

[0199] 实例 6 :带有药物的凝胶

[0200] 将 0.1 克细胞抑制剂替莫唑胺添加到 10 克根据实例 5 制造的凝胶中,随后充分混合。

[0201] 如实例 5 中所述,施用凝胶。

[0202] 实例 7 :海绵

[0203] 如 US 2007031474A 中所述,制得 2 克球蛋白粉末。

[0204] pH 7.2 下,在 1.5 重量%球蛋白粉末中冻干氧化纤维素的 1% 水性悬浮液,制得海绵状植入物。也可以使用纤维或者二维或三维结构形式的氧化纤维素。

[0205] 所得海绵状结构由约 100 毫克氧化纤维素和 40 到 200 毫克球蛋白组成,并且其体积为约 10 立方厘米,厚度为约 3 毫米。

[0206] 利用氧化乙烯对海绵状结构进行灭菌,并封装。

[0207] 实例 8A :带有药物的粒子

[0208] 制造附着有丝裂霉素的纳米粒子

[0209] 首先,合成丝裂霉素与经醛官能化的烷氧基硅烷(例如三乙氧基硅烷基丁醛)的结合物,以使细胞抑制性丝裂霉素与经氨基硅烷稳定的氧化铁纳米粒子偶合。以此方式,药物经由亚胺键接偶合。搅拌下,将此结合物添加到经氨基硅烷稳定的粒子的水性分散液(例如来自 WO 97/38058A 者)中。将乙二醇添加到混合物中,并通过蒸馏去除水。由此,将药物与硅烷之间的结合物与氨基硅烷基底上已存在的外壳偶合(缩合)。通过针对超纯水透析进行纯化。反应的详细描述包含在 WO 2006108405A2 中。

[0210] 实例 8B :

[0211] 如 WO 2006108405A2 中所述,制造带有多柔比星的纳米粒子,多柔比星是经由抗生物素蛋白(avidin)桥结合至粒子。

[0212] 实例 8C :

[0213] 如 WO 2006108405A2 中所述,制造带有多柔比星的纳米粒子,多柔比星是经由核苷酸序列偶合。

[0214] 实例 9 :海绵

[0215] 如实例 7 中所述制造海绵状结构,其中使用 I 型胶原蛋白、II 型胶原蛋白与壳聚糖(以重量百分比计,25 : 25 : 50)的混合物代替氧化纤维素。

[0216] 随后,将所得海绵浸泡于实例 8B 或 8C 的与多柔比星偶合的纳米粒子的水性分散液中,并干燥。

[0217] 后续浸泡步骤也可以改为,将根据实例 7 的悬浮液添加到根据实例 8A、8B 或 8C 的纳米粒子悬浮液中,并且可与其它组分一起冻干。

[0218] 实例 10 :医用纤维素

[0219] 将基于壳聚糖、糖醛酸和羧甲基葡聚糖的医用纤维素(4 平方厘米,约 20 毫克)平

坦地展布于培养皿中,并向其上滴加根据实例 8A 的含有偶合丝裂霉素的纳米粒子的水性悬浮液,直到纤维素中纳米粒子的装载量达到 50 毫克。

[0220] 实例 11:带有纳米粒子的凝胶

[0221] 室温下,将 23.5 重量%非水合卵磷脂、20.0 重量%丙二醇、10.0 重量%乙醇、2.5 重量%山梨糖醇、0.05 摩尔浓度磷酸盐缓冲液(总计 100.0%)搅拌 16 小时。

[0222] 将由此得到的凝胶与实例 1 的纳米粒子悬浮液一起搅拌 4 小时,获得纳米粒子凝胶。

[0223] 实例 12:带有纳米粒子的成膜喷雾

[0224] 将 172 克顺丁烯二酸二乙酯(进料 (afflux) 1)、98 克顺丁烯二酸酐(进料 2,在可加热滴液漏斗中)、200 克乙烯基异丁基醚(进料 3)和 12 克过氧化新癸酸叔丁酯(tert.-butyl perneodecanoate)(进料 4)装入相应计量容器中。首先,将 111 毫升进料 1、10 毫升进料 3 和 3 毫升进料 4 放入 2 升搅拌容器中并加热到 60°C,所述搅拌容器装备有搅拌器、加热、回流冷凝器和准备好的配料器件,以及气体进口和出口。在此温度下,再于 3 小时内配入剩余进料 1、剩余进料 3 和进料 2,并于 4 小时内配入剩余进料 4。随后,在 80°C 下搅拌 1 小时。获得无色高粘性熔融物,在此温度下与 18 克水混合,并搅拌 1 小时。冷却到 75°C 后,再于 15 分钟内配入 480 克乙醇,并在此温度下搅拌 1 小时。冷却到 25°C 后,得到固体含量为 48.1 重量%的透明粘稠聚合物溶液。

[0225] 将由此获得的粘稠聚合物溶液与实例 1 的纳米粒子悬浮液一起搅拌 2 小时,获得成膜纳米粒子喷雾。

[0226] 实例 13:带有纳米粒子和药物的成膜喷雾

[0227] 将 10 毫升根据实例 12 获得的聚合物溶液与 100 毫克卡铂和 1000 毫克经过冻干的根据实例 1 的纳米粒子混合。

[0228] 实例 14:治疗子宫颈、胸壁和 ENT 肿瘤

[0229] 将用根据实例 1A 的纳米粒子溶液(2 摩尔浓度和 3 摩尔浓度)浸泡过的载体材料施用于骨骼。将骨骼安置于治疗器件中,并暴露于交变磁场。在尽可能恒定的环境温度下,测定在骨骼顶部所测量温度的增加。此实验布置说明,可借助施用于骨骼上或骨骼邻近处的涂有纳米粒子的载体,在交变磁场中治疗子宫颈、胸壁和 ENT 肿瘤。

[0230] 材料

[0231] ●设备:

[0232] - 治疗器件 MFH-12TS;

[0233] - 带有管接头的循环冷却器(Julabo ;FC600S);

[0234] - 带有管接头的固定器(表面凸起(rats));

[0235] -Polytec Luxtron(型号:LAB. KIT),带有 2 个测温传感器;

[0236] - 测量场强度的器件(利用传感器);

[0237] - 水浴(37°C);

[0238] - 校准传感器(校准期限到 11/09)。

[0239] ●材料:

[0240] -2 摩尔浓度或 3 摩尔浓度根据实例 1A 的纳米粒子悬浮液:各自超声波处理 15 分钟;

- [0241] - 载体材料：
- [0242] ■ 1 :SPONGOSTAN 粉末
- [0243] (1 克可吸收明胶粉,止血剂 ;Johnson&Johnson 公司)
- [0244] ■ 2 :SPONGOSTAN Special
- [0245] (7×5×0.1 厘米,可吸收止血用明胶海绵 ;Johnson&Johnson 公司)
- [0246] ■ 3 :Gelita 棉塞
- [0247] (1×1×1 公分,海绵状,由来源于猪的硬质明胶制成,一种生物可降解的抗出血剂 ;B. Braun Melsungen AG 公司)
- [0248] ■ 4 :Lyostypt<sup>®</sup>
- [0249] (3×5 公分,由来源于牛的天然胶原蛋白制成的耐湿敷布,用于局部止血,可吸收 ; B. Braun Melsungen AG 公司) ;
- [0250] - 骨骼 (“猪排骨”) ;
- [0251] - 镊子 ;
- [0252] - 橡皮泥块 (Plasticine mass) ;
- [0253] - 医用橡皮膏 (Medical plaster) (Durapore<sup>™</sup> ;3M 公司 ;2.5 厘米 ×9.14 米) ;
- [0254] - 冷 / 暖敷布 (Pharma-Depot GmbH 公司 ;13×14 厘米) ;
- [0255] - 结核菌素注射器 (Tuberculin syringe) ( **Omnifix<sup>®</sup>-F** ;Braun 公司 ;0.01 毫升 /1 毫升) ;
- [0256] - 一次性注射套管 (injection cannula) ( **Sterican<sup>®</sup>** ;Braun 公司 ;27G×11/2 “ ; 0.40×40 毫米) ;
- [0257] - 游标卡尺 (Vernier Caliper) (DialMax. ,校准期限到 08/09 ;MS150-4/At1) ;
- [0258] - 解剖刀 (Scalpel) (刀片型号 11) ;
- [0259] - 烧杯 ;
- [0260] - 照相机。
- [0261] ● 化学试剂：
- [0262] - 过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ;30% ) ;
- [0263] - 海藻酸盐 (海藻酸钠盐)。
- [0264] 实验设置
- [0265] 借助于循环冷却器,将适合的固定器调到 55℃。进行气密性试验 (Tightness test)。
- [0266] 1. 将固定器安置于治疗器件的狭槽中 ;
- [0267] 2. 将预热 (37℃) 的冷 / 暖敷布放入固定器的“头部 (head area)” (减少器件内部的空气体积,并略微“缓冲 (buffer)”温度振荡) ;
- [0268] 3. 骨骼：
- [0269] ■ 从排骨分离出骨骼,并大致剔去肉 ;
- [0270] ■ 放入装有 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的烧杯中 ;
- [0271] ■ 随后用解剖刀“清洁”骨骼 ;
- [0272] ■ 用锯子将骨骼分成数块实验可用的部分 ;

[0273] 4. 场强度：

[0274] ■将测量场强度的测量头安置于固定器中稍后将进行测量的位置，橡皮泥在本文中充当辅助标记；

[0275] ■分析 3 种场强度（针对临床应用）：3.0 千安 / 米、3.5 千安 / 米、4.0 千安 / 米；

[0276] ■这些测量得到以下值：

[0277]

千安 / 米	场强度 %
3.03	14.5
3.49	17.0
4.07	20.5

[0278] 场强度 % 是对应于指定场强度（单位：千安 / 米）的器件设置；

[0279] 5. 在固定器中测定内部空间空气和施用器底部的温度。

[0280] 实例 14A :Lyostypt<sup>®</sup>

[0281] 粒子：根据实例 1A 的纳米粒子悬浮液（0.5 毫升，2 摩尔浓度）

[0282] 载体：Lyostypt<sup>®</sup>，尺寸：(19.95×14.9×3.4) 毫米

[0283] 骨骼：尺寸：(44.4×13.2×10.9) 毫米

[0284] 测量骨骼片段 [测量值：(44.4×13.2×10.9) 毫米]，并切割部分载体达到应有尺寸 [测量值：(19.95×14.9×3.4) 毫米]。将载体安置于骨骼上，并用粒子（0.5 毫升，2 摩尔浓度，根据实例 1A）浸泡。将装载的骨骼安置于施用器中 [传感器 1（红色）：从上方看垂直于浸泡载体；传感器 2（蓝色）：基值（“空白”骨骼）]，并测定载体的值：

场强度为：3.0 千安/米 → 14%	
0:00:00	传感器 1: 约 33°C, MF↑, 风扇 (fan) ↑
2:00	传感器 1: 约 36.5°C
5:15	传感器 1: 约 36.0°C, 载体物质缓慢滑离传感器以下
8:40	传感器 1: 约 35.9°C
9:40	传感器 1↓由“取出 (pulled out)”引起
10:00	传感器 1: 约 35.8°C, MF↓
[0285] 11:48	传感器 1: 32.8°C, 重调探针
12:30	传感器 1: 32.5°C, MF↑ (14%)
17:26	传感器 1: 35.4°C: MF↓
20:44	新位置: 传感器位于载体物质与骨骼之间
21:45	传感器 1: 31.8°C, MF↑ (14%), 风扇↑
26:47	传感器 1: 33.7°C, MF↓
28:30	风扇↓

	场强度为: 3.5 千安/米 → 17% (新一片具有相同测量值和体积的载体物质 Nanotherm, 传感器在载体物质与骨骼之间)	
[0286]	0:00:00	传感器 1: 26.0°C. MF↑. 风扇个
	2:00	传感器 1: 30.3°C
	2:35	传感器 1: 31.0°C
	2:58	传感器 1: 31.3°C
	3:26	传感器 1: 31.6°C
[0287]	3:46	传感器 1: 31.9°C
	4:00	传感器 1: 32.0°C
	5:00	传感器 1: 32.5°C
	5:44	传感器 1: 32.8°C
	6:51	传感器 1: 33.0°C
	8:00	传感器 1: 33.4°C
	9:00	传感器 1: 33.5°C
	10:00	传感器 1: 33.6°C. MF↓
	约 12:30	传感器 1: 29.0°C
	约 14:00	传感器 1: 29.2°C
	场强度为: 4.0 千安/米 → 20.5% (未修改的设置)	
[0288]	0:00:00	传感器 1: 29.3°C. MF↑. 风扇个
	1:00	传感器 1: 33.0°C
	2:00	传感器 1: 34.7°C (通入环境空气!原因?)
	3:15	传感器 1: 35.4°C
	4:00	传感器 1: 35.7°C
	5:15	传感器 1: 35.9°C
	6:30	传感器 1: 36.0°C
	8:00	传感器 1: 36.0°C
	9:00	传感器 1: 36.1°C
	9:15	传感器 1: 36.0°C; 传感器 2: 34.5°C; MF↓
	约 12:00	传感器 1: 30.5°C; 传感器 2: 34.6°C; 风扇↓

[0289] 传感器始终安置于载体与骨骼之间。

[0290] MF ↑ : 交变磁场开

[0291] MF ↓ : 交变磁场关

[0292] Fan ↑ : 风扇开

[0293] Fan ↓ : 风扇关

[0294] 传感器 1 ↓ : 传感器不工作

[0295] 实例 14B :SPONGOSTAN

[0296] 粒子 :根据实例 1A 的纳米粒子悬浮液 (1.5 毫升,2 摩尔浓度)

[0297] 载体 :Spongostan 粉末,质量 :0.3 克

[0298] 骨骼 :尺寸 :(44.4×13.2×10.9) 毫米

[0299] 将 1.08 克粉末 (载体) 浸泡于 1.5 毫升粒子 (根据实例 1A,2 摩尔浓度) 中,并充分混合,并且在骨骼上模塑经过浸泡的载体的部分量  $m = 0.46$  克。

[0300] 将测量场强度的测量头安置于固定器中稍后将进行测量的位置,橡皮泥充当辅助标记。分析 3 种场强度 (针对临床应用) :3.0 千安 / 米、3.5 千安 / 米、4.0 千安 / 米

	场强度为: 3.0 千安/米 → 14%	
	0:00:00	传感器 1: 33.6°C, MF↑, 风扇↑
[0301]	2:00	传感器 1: 34.8°C
	10:00	传感器 1: 35.7°C, MF↓
	2'后	传感器 1: 35.3°C
	场强度为: 3.5 千安/米 → 17%	
[0302]	0:00:00	传感器 1: 35.8°C, MF↑ (风扇开)
	2:00	传感器 1: 36.0°C
	4:00	传感器 1: 36.1°C
	5:00	传感器 1: 36.3°C, MF↓
	场强度为: 4.0 千安/米 → 20.05%	
	0:00:00	传感器 1: 36.8°C, MF↑, 风扇↑
	7:50	传感器 1: 39.0°C
	9:00	传感器 1: 39.2°C
	10:00	传感器 1: 39.3°C, MF↓
[0303]	2'后	传感器 1: 38.8°C

[0304] 实例 14C :SPONGOSTAN

[0305] 粒子 :根据实例 1A 的纳米粒子悬浮液 (1.6 毫升,2 摩尔浓度)

[0306] 载体 :根据实例 14B 浸泡过的载体,质量 :约 0.8 克

[0307] 骨骼 :尺寸 :(44.4×13.2×10.9) 毫米

[0308] 将约 0.8 克剩余量的实例 14B 的经过浸泡的载体与 1.6 毫升粒子 (根据实例 1A,2 摩尔浓度) 混合,并施用于根据实例 14 清洁的骨骼上。再次将传感器安置于骨骼与载体之间。再次在 3 种场强度 (3.0 千安 / 米、3.5 千安 / 米、4.0 千安 / 米) 下进行测量。

	场强度为: 3.0 千安/米 → 14%	
	0:00:00	传感器 1: 24.1°C, MF↑, 风扇↑
[0309]	7:00	传感器 1: 32.0°C
	10:00	传感器 1: 33.2°C
	12:02	传感器 1: 33.5°C, MF↓
	4'后	传感器 1: 30.8°C

	场强度为: 3.5 千安/米 → 17%	
	0:00:00	传感器 1: 30,7°C, MF↑ (风扇开)
	1:00	传感器 1: 33,1°C
	5:30	传感器 1: 35.6°C
[0310]	8:00	传感器 1: 35.7°C
	10:00	传感器 1: 36.1°C, MF↓
	1'后	传感器 1: 33.3°C
	2'后	传感器 1: 32.2°C
	3'后	传感器 1: 31.8°C
[0311]	场强度为: 4.0 千安/米 → 20.05%	
	0:00:00	传感器 1: 31.6,8°C, MF↑, 风扇↑
	1:00	传感器 1: 34.7°C
	4:00	传感器 1: 37.0°C
	5:00	传感器 1: 37.4°C
	6:00	传感器 1: 37.7°C
	7:00	传感器 1: 37.6°C
	9:00	传感器 1: 37.9°C
	10:00	传感器 1: 38.2°C, MF↓
	30''后	传感器 1: 35.4°C

[0312] 实例 14D :SPONGOSTAN Special

[0313] 粒子:根据实例 1A 的纳米粒子悬浮液 (1.0 毫升, 2 摩尔浓度)

[0314] 载体:根据实例 14B 浸泡过的载体, 尺寸:(10.0×10.0×2.0) 毫米

[0315] 骨骼:尺寸:(44.4×13.2×10.9) 毫米

[0316] 载体须用粒子悬浮液浸泡 (15 分钟), 以使载体吸收粒子 (1.0 毫升, 2 摩尔浓度, 根据实例 1A)。将 1 毫升粒子悬浮液注入载体中, 成为一种包装 (packaging) [m = 0.00]; 料石 (ashlar) 最大限度地吸收, 并被放于骨骼上。

[0317] 如实例 14A 所述, 进行测量。

	场强度为: 3.0 千安/米 → 14%	
	0:00:00	传感器 1: 25.5°C, MF↑, 风扇↑
	6:30	传感器 1: 30.6°C
	8:00	传感器 1: 31.1°C
	9:00	传感器 1: 31.4°C
[0318]	10:00	传感器 1: 31.7°C
	11:00	传感器 1: 32.0°C
	12:00	传感器 1: 32.0°C
	12:30	传感器 1: 32.0°C, MF↓
	1'30"后	传感器 1: 29.8°C, 风扇↓
	3'后	传感器 1: 29.6°C
	场强度为: 3.5 千安/米 → 17%	
[0319]	0:00:00	传感器 1: 29.6°C, MF↑, 风扇↑
	1:00	传感器 1: 32.0°C
	5:00	传感器 1: 34.1°C
	10:00	传感器 1: 34.6°C, MF↓
	1'后	传感器 1: 31.8°C
	场强度为: 4.0 千安/米 → 20.05%	
	0:00:00	传感器 1: 30.5°C, MF↑, 风扇↑
	2:30	传感器 1: 35.5°C
	4:00	传感器 1: 36.2°C
[0320]	5:00	传感器 1: 36.6°C
	10:00	传感器 1: 36.8°C, MF↓

[0321] 实例 14E :Gelita 棉塞

[0322] 粒子 :根据实例 1A 的纳米粒子悬浮液 (1.0 毫升, 2 摩尔浓度)

[0323] 载体 :Gelita 棉塞, 尺寸 : (1×1×1) 厘米

[0324] 骨骼 :尺寸 : (44.4×13.2×10.9) 毫米

[0325] 载体须用粒子悬浮液浸泡 (15 分钟), 以使载体吸收纳米粒子悬浮液 (1.0 毫升, 2 摩尔浓度, 根据实例 1A)。将 1 毫升粒子悬浮液注入载体 Gelita 棉塞中成为包装; 立方体 (cube) 最大限度地吸收 (含纳米粒子悬浮液的 Gelita 棉塞 [m = 0.00] : m = 0.45 克), 并放于骨骼上。

	场强度为: 3.0 千安/米 → 14%	
	0:00:00	传感器 1: 29.1°C, MF↑, 风扇↑
[0326]	5:00	传感器 1: 34.7°C
	7:00	传感器 1: 35.3°C
	10:00	传感器 1: 35.8°C

	场强度为: 3.5 千安/米 → 17%	
[0327]	0:00:00	传感器 1: 33.7°C, MF↑, (风扇开)
	1:00	传感器 1: 35.2°C
	5:00	传感器 1: 36.7°C
	10:00	传感器 1: 37.1°C, MF↓
[0328]	场强度为: 4.0 千安/米 → 20.05%	
	0:00:00	传感器 1: 34.9°C, MF↑, (风扇开)
	2:00	传感器 1: 37.8°C
	3:00	传感器 1: 38.3°C
	5:00	传感器 1: 38.8°C
	7:00	传感器 1: 39.0°C
	10:00	传感器 1: 39.2°C, MF↓