



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109310795 A

(43)申请公布日 2019.02.05

(21)申请号 201780028979.5

(22)申请日 2017.03.08

(30)优先权数据

2016-045567 2016.03.09 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2017/009320 2017.03.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/154998 JA 2017.09.14

(71)申请人 吉田靖弘

地址 日本北海道

申请人 松川昭博 冲原巧

(72)发明人 吉田靖弘 松川昭博 冲原巧

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 张桂霞 周齐宏

(51)Int.Cl.

A61L 15/28(2006.01)

A61K 9/70(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

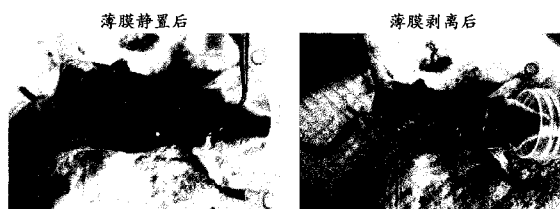
权利要求书1页 说明书18页 附图5页

(54)发明名称

生物体吸收性薄片或薄膜

(57)摘要

本发明涉及包含含有磷酸化普鲁兰多糖的组合物的生物体吸收性薄片或薄膜。本发明的生物体吸收性薄片或薄膜在医疗领域例如可适合用作外科手术时贴附于脏器或血管等体内组织的医疗用粘合剂等。



精氨酸薄膜的止血实验

1. 生物体吸收性薄片或薄膜,其包含含有磷酸化普鲁兰多糖的组合物。
2. 权利要求1所述的薄片或薄膜,其中,组合物还包含增塑剂而形成。
3. 权利要求2所述的薄片或薄膜,其中,增塑剂包含选自甘油和聚乙二醇的至少一种。
4. 权利要求1~3中任一项所述的薄片或薄膜,其中,组合物还含有生物活性药剂而形成。
5. 权利要求1~4中任一项所述的薄片或薄膜,其支撑于支撑体薄片上。
6. 权利要求1~5中任一项所述的薄片或薄膜,其是生物体内的脏器或者组织中的创伤部、缺损部或者脆弱部的包覆材料。
7. 权利要求1~5中任一项所述的薄片或薄膜,其是生物体内组织的再生或者重建材料的泄漏或者扩散防止材料或者固定材料。
8. 权利要求1~5中任一项所述的薄片或薄膜,其是生物活性药剂的泄漏或者扩散防止材料。
9. 生物体吸收性薄片或薄膜,其包含含有进行了化学修饰的磷酸化普鲁兰多糖的组合物。
10. 权利要求9所述的薄片或薄膜,其中,化学修饰为使用选自醚化剂、酯化剂、缩醛化剂、异氰酸酯、异硫氰酸酯、氨基甲酰氯、硫代氨基甲酰氯、硅烷偶联剂、磺酰氯、磺酸酐、聚合物和高分子用交联剂的化合物进行的化学修饰。
11. 权利要求9或10所述的薄片或薄膜,其中,化学修饰为磷酸化普鲁兰多糖的表面疏水化。
12. 权利要求9或10所述的薄片或薄膜,其中,化学修饰为向磷酸化普鲁兰多糖中导入交联结构。
13. 权利要求9~12中任一项所述的薄片或薄膜,其中,组合物还含有生物活性药剂而形成。
14. 权利要求13所述的薄片或薄膜,其中,生物活性药剂的缓释性得到了控制。
15. 权利要求1~14中任一项所述的薄片或薄膜,其是层叠有其他层的多层结构。

生物体吸收性薄片或薄膜

技术领域

[0001] 本发明涉及贴附于生物体内的脏器或组织而使用的生物体贴附用功能性薄片或薄膜。

背景技术

[0002] 在外科手术等中,作为对脏器、血管等的创伤的处置方法,目前除了使用高分子缝合线的缝合以外,主要还采用使用粘合用胶带·薄膜、生物体用移植物等的方法。

[0003] 例如,专利文献1中公开了一种防粘连薄膜,其中由生物体内分解性高分子形成的第一被膜层与由选自金属、金属氧化物、硅、二氧化硅的一种以上形成的第二被膜层的层叠膜通过第二被膜层侧支撑在具有透气性的载片上。这里,层叠膜是使作为第一被膜层的该高分子的溶液或者分散液铺展、干燥,之后利用物理蒸镀法或者化学蒸镀法于其上形成第二被膜层,之后叠合在载片上。然后,使用时,从载片上剥离层叠膜,以第一被膜层的表面接触体内组织表面的方式进行贴附。通过如此使用,在体内不易软化、熔融的第二被膜层形成表层,降低了第一被膜层与其他防粘连薄膜粘连的担忧。

[0004] 另外,在专利文献2中,作为生物体内组织用创伤治愈用薄膜,公开了抗坏血酸衍生物和具有创伤治愈效果的特定药剂担载于包含选自明胶、淀粉、海藻酸钠、琼脂、纤维素、聚谷氨酸、甲壳素、壳聚糖和蒟蒻的一种以上的生物分解性高分子的薄片上而得到的薄膜。作为薄膜的形成方法,具体而言,记载着只要在生物分解性高分子中混合抗坏血酸衍生物或药剂调制组合物,之后按照公知的成型方法成型即可。

[0005] 另一方面,还已知通过控制生物分解性高分子本身的特性而用作防粘连材料的技术。例如,专利文献3中报道了:通过用一定时间在真空下进行热处理而交联的明胶薄膜在生物体内被分解吸收的同时在一定期间保持形态,因此具有优异的防生物体组织粘连的能力。

[0006] 现有技术文献

专利文献

专利文献1:日本特开2014-171577号公报;

专利文献2:日本特开2012-213658号公报;

专利文献3:日本特开2013-226166号公报。

发明内容

[0007] 发明所要解决的课题

然而,现有的生物体吸收性薄片或薄膜,在生物体内等的湿润条件下等,强度或粘合性尚不充分,希望进一步改良。

[0008] 本发明的课题在于提供:即使在湿润条件下强度和粘合性也优异、并且生物体吸收性也优异、而且在含有生物活性药剂的情况下该药剂的释放性优异的生物体吸收性薄片或薄膜。

[0009] 另外,本发明的其他课题在于提供:溶解性得到控制、或者在含有生物活性药剂的情况下该药剂的缓释性得到控制的生物体吸收性薄片或薄膜。

[0010] 用于解决课题的手段

本发明人为了解决上述课题进行了深入研究,结果发现了:使用以磷酸化普鲁兰多糖作为主要成分的组合物而得到的薄膜在湿润下也显示出高的强度和粘合性,并且生物体吸收性也优异,而且在含有生物活性药剂的情况下该药剂的释放性优异,进一步发现通过使用进行了化学修饰的磷酸化普鲁兰多糖可以控制溶解性、缓释性等,从而完成了本发明。

[0011] 即,本发明涉及包含含有磷酸化普鲁兰多糖或者进行了化学修饰的磷酸化普鲁兰多糖的组合物的生物体吸收性薄片或薄膜。

[0012] 发明效果

本发明的生物体吸收性薄片或薄膜发挥以下的优异效果:即使在湿润下强度和粘合性也优异,并且生物体吸收性也优异,而且在含有生物活性药剂的情况下该药剂的释放性优异。另外,还发挥以下的优异效果:可以抑制应用于生物体内的组织的再生或者重建材料或生物活性药剂的泄漏或扩散并进行固定。

[0013] 另外,在含有生物活性药剂的本发明的薄片或薄膜中,通过使用进行了化学修饰的磷酸化普鲁兰多糖、或者通过设置其他层,可以控制磷酸化普鲁兰多糖的溶解性,还可以控制药剂的缓释性。

[0014] 附图简述

[图1] 图1是显示乳化剂的添加量与薄膜强度的关系的图。

[0015] [图2] 图2是显示实施例9的薄膜的移植部的生物活性药剂浓度的图。

[0016] [图3] 图3是显示实施例9的薄膜的止血实验中的薄膜静置后和剥离后的照片。

[0017] [图4] 图4是显示实施例14的难溶化结果的照片。

[0018] [图5] 图5是显示实施例15的双层结构的剖面照片。

[0019] [图6] 图6是图5的部分放大照片。

[0020] [图7] 图7是显示实施例16中的薄膜静置部位的照片。

[0021] [图8] 图8是显示实施例16中可以期待骨形成的部位的照片。

具体实施方式

[0022] 本发明的生物体吸收性薄片或薄膜具有以下显著的特征:虽然包含含有磷酸化普鲁兰多糖的组合物(磷酸化普鲁兰多糖组合物),但使用磷酸化普鲁兰多糖作为生物分解性高分子。需要说明的是,将本发明的生物体吸收性薄片或薄膜只记作本发明的薄片或薄膜。

[0023] [磷酸化普鲁兰多糖组合物]

[磷酸化普鲁兰多糖]

磷酸化普鲁兰多糖不仅对生物体组织的亲和性高,其磷酸基还与生物体组织形成螯合键而显示出吸附性,之后也显示出生物体吸收性。另外,磷酸化普鲁兰多糖本身、或者作为其构成单元的寡糖、单糖的生物体安全性高,不易受到生物体内的酶的代谢,因此异物反应轻微。在本发明中,认为将具有所述特性的磷酸化普鲁兰多糖应用于生物体内时,生物体内的组织或脏器表面所存在的体液(也称作组织液)会浸润到磷酸化普鲁兰多糖中,从而组织液内的阳离子会与磷酸化普鲁兰多糖的磷酸基形成螯合键而形成交联结构,因此除了普鲁

兰多糖的增稠作用以外,还可长期发挥粘性,进而提高在应用部位的自愈力。但是,这些推测并不限定本发明。

[0024] 磷酸化普鲁兰多糖可以通过将普鲁兰多糖的羟基进行磷酸化的公知方法来制备。例如,可以列举:Carbohydrate Research 第302卷(1997年) 27~34页中记载的与偏磷酸钠反应的方法;日本特开2005-330269号公报、日本特开2005-330270号公报中记载的与磷酸钠反应的方法等。另外,还适合采用如W087/07142号公报所记载使五氧化磷与普鲁兰多糖反应而得到磷酸化普鲁兰多糖的方法。所得的磷酸化普鲁兰多糖可以通过IR分析或NMR分析等确认其结构。需要说明的是,磷酸化普鲁兰多糖的磷酸化程度可以按照公知的方法调整原料使用量或反应条件等来进行调整。

[0025] 另外,磷酸化普鲁兰多糖其一部分或者全部可以形成盐,例如可例示:钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐或与各种胺形成的盐等。磷酸化普鲁兰多糖的盐可以按照公知的方法来调制。

[0026] 从与生物体组织的粘合性、薄片或薄膜的强度、以及制造成本等方面考虑,磷酸化普鲁兰多糖的数均分子量(Mn)优选为1000以上,更优选为2000以上,进一步优选为5000以上,进一步优选为10000以上,进一步优选为20000以上。对上限值没有特别限定。另外,作为重均分子量(Mw),从与生物体组织的粘合性、薄片或薄膜的强度、以及制造成本等方面考虑,优选为10000以上,更优选为20000以上,进一步优选为50000以上,进一步优选为100000以上,进一步优选为200000以上,对上限值没有特别限定。但是,当磷酸化普鲁兰多糖的聚合进行而高度地达到高分子量化时,在水中的溶解变差,难以准确测定分子量,实际上有时还无法测定。在本发明中,这样的高分子量体也作为适合例之一而包括在内。因此,在本发明中,对磷酸化普鲁兰多糖的重均分子量的上限没有特别限定,还包含超过检测限的重均分子量。需要说明的是,在本说明书中,磷酸化普鲁兰多糖的数均分子量(Mn)和重均分子量(Mw)可以按照后述的实施例所记载的方法进行测定。

[0027] 希望磷酸化普鲁兰多糖是在1分子所含的全部羟基中优选0.5~15个数%、更优选2~14个数%、进一步优选2~13个数%、进一步优选2~10个数%的羟基被磷酸化。需要说明的是,磷酸化普鲁兰多糖中的已被磷酸化的羟基的个数比例可以如下计算:进行磷酸化普鲁兰多糖的元素分析来测定磷含量,将所测定的磷全部作为来自己被磷酸化的羟基的磷,即可算出。

[0028] 在本发明中,虽然使用磷酸化普鲁兰多糖作为生物分解性高分子,但在不损及本发明效果的范围内,可以使用其他的生物分解性高分子。作为其他的生物分解性高分子,只要是公知的生物分解性高分子即可,没有特别限定,可以列举:天然生物分解性聚合物、修饰天然生物分解性聚合物、合成生物分解性聚合物等,这些物质可以单独使用1种或者组合两种以上进行使用。

[0029] 作为天然生物分解性聚合物,可以列举:多糖类(例如海藻酸盐、葡聚糖、甲壳素、壳聚糖、透明质酸、纤维素、胶原蛋白、明胶、岩藻多糖、淀粉和糖胺聚糖);蛋白(例如白蛋白、酪蛋白、玉米醇溶蛋白、丝蛋白)、以及它们的共聚物和调和物。

[0030] 作为修饰天然生物分解性聚合物,可以列举通过合成进行了修饰的天然生物分解性聚合物。具体而言,可以使用上述天然生物分解性聚合物的化学衍生物(化学基(例如烷基、亚烷基)的取代和/或添加、羟基化、氧化、以及它们的组合),可例示纤维素衍生物(例如

烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、硝化纤维素)。其中,作为优选例子,可以列举:甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基纤维素、三乙酸纤维素和硫酸纤维素钠盐。

[0031] 作为合成生物分解性聚合物,可以列举:由内酯单体(例如乙交酯、丙交酯、己内酯、 ϵ -己内酯、戊内酯和 δ -戊内酯)调制的多羟基酸;以及碳酸酯(例如三亚甲基碳酸酯和四亚甲基碳酸酯等);二氧环己酮(例如1,4-二氧环己酮和对-二氧环己酮);1,2-氧杂环庚烷酮(例如1,4-二氧杂环庚烷-2-酮和1,5-二氧杂环庚烷-2-酮);以及它们的组合。作为由它们形成的聚合物,可以列举:聚(乳酸);聚(羟基乙酸);聚(三亚甲基碳酸酯);聚(二氧环己酮);聚(羟基丁酸);聚(羟基戊酸);聚(丙交酯-共-(ϵ -己内酯));聚(乙交酯-共-(ϵ -己内酯));聚(乳酸-共-羟基乙酸);聚碳酸酯;聚(拟氨基酸);聚(氨基酸);聚(羟基(链)烷酸酯);聚亚烷基草酸酯;聚氧酯(polyoxaester,聚草酸酯);聚酸酐;聚原酸酯(poly(ortho ester));以及它们的共聚物、嵌段共聚物、均聚物、调和物及组合。

[0032] 另外,除上述以外,还可以列举:脂肪族聚酯;聚乙二醇;甘油;共聚(醚-酯);以及它们的共聚物、嵌段共聚物、均聚物、调和物及组合。

[0033] 本发明的薄片或薄膜所使用的生物分解性高分子中,作为磷酸化普鲁兰多糖的含量,优选为50质量%以上,更优选为60质量%以上,进一步优选为70质量%以上,进一步优选为80质量%以上,进一步优选为90质量%以上。对上限没有特别限定,生物分解性高分子可以是包含磷酸化普鲁兰多糖的高分子。

[0034] 另外,作为薄片或薄膜中的磷酸化普鲁兰多糖的含量,从提高粘合性方面考虑,优选超过30质量%,更优选为40质量%以上,进一步优选为50质量%以上。另外,对上限没有特别限定,通常为90质量%左右。

[0035] [增塑剂]

本发明的薄片或薄膜,作为磷酸化普鲁兰多糖以外的成分,例如,从抑制成型时的收缩等、提高薄片或薄膜的柔软性方面考虑,可以含有增塑剂。

[0036] 作为增塑剂,例如可以列举:甘油、乙二醇、丙二醇、二甘醇、三甘醇、二丙二醇、山梨糖醇、聚甘油、聚乙二醇、聚甘油脂肪酸酯等。它们可以单独使用或者将两种以上组合使用,但从薄片或薄膜的柔软性方面考虑,优选使用选自甘油和聚乙二醇的至少一种。需要说明的是,作为聚乙二醇的分子量,可以列举:优选100~1000、更优选200~600。可以是合成品,也可以是市售品。

[0037] 作为增塑剂的含量,相对于100质量份的磷酸化普鲁兰多糖,从提高薄片或薄膜的柔软性方面考虑,优选为1质量份以上,更优选为3质量份以上,进一步优选为5质量份以上,从薄片或薄膜的操作性方面考虑,优选为30质量份以下,更优选为25质量份以下,进一步优选为20质量份以下。

[0038] 另外,作为薄片或薄膜中的增塑剂的含量,从提高薄片或薄膜的柔软性方面考虑,优选为1质量%以上,更优选为2质量%以上,进一步优选为3质量%以上,从薄片或薄膜的操作性方面考虑,优选为20质量%以下,更优选为15质量%以下,进一步优选为10质量%以下。

[0039] [生物活性药剂]

由于本发明的薄片或薄膜埋入生物体内使用,因此可以赋予药效来使用,可以含有生

物活性药剂。在含有生物活性药剂的情况下,利用来自磷酸化普鲁兰多糖的磷酸基等的离子性基团与生物活性药剂的相互作用,在上述薄片或薄膜被生物体吸收时,生物活性药剂也逐步释放而被吸收。因此,本发明的薄片或薄膜可以起到上述生物活性药剂的缓释用基材的作用。

[0040] 作为生物活性药剂,没有特别限定,例如可以列举:

抗菌药(以下类别所包含的药剂:β-内酰胺类(青霉素类、复合青霉素类、混合有β-内酰胺酶抑制剂的青霉素类、头孢烯类、混合有β-内酰胺酶抑制剂的头孢烯类、碳青霉烯类、单环内酰胺类、青霉烯类)、氨基糖苷类、林可霉素类、磷霉素类、四环素类、氯霉素类、大环内酯类、酮内酯类、多肽类、糖肽类、链阳性菌素类、喹诺酮类、新喹诺酮类、磺胺药类、噁唑烷酮类);

抗真菌药(以下类别所包含的药剂:多烯类、唑类、烯丙胺类、棘白菌素类(Candins));

抗病毒药(例如干扰素、抗疱疹药、抗流感药、抗HIV药(包含各种核酸类逆转录酶抑制剂、核酸复制抑制剂)、阿糖腺苷、更昔洛韦、缬更昔洛韦、伐昔洛韦、西多福韦、膦甲酸、阿昔洛韦、免疫调节剂);

抗寄生虫药(线虫药(甲苯咪唑、双羟萘酸噻嘧啶、噻苯达唑、乙胺嗪、伊维菌素)、绦虫药(氯硝柳胺、吡喹酮、阿苯达唑)、吸虫药(吡喹酮)、原虫药(美拉肿醇、依氟鸟氨酸、甲硝唑、替硝唑、米替福新)、阿米巴药(利福平、两性霉素B);

抗原虫药(例如抗疟疾药(奎宁、氯喹、甲氟喹、凡西达(Fansidar)、伯氨喹)、依氟鸟氨酸、呋喃唑酮、美拉肿醇、甲硝唑、奥硝唑、硫酸巴龙霉素、喷他脒、乙胺嘧啶、替硝唑);

非甾体性抗炎药(以下类别所包含的各药剂:水杨酸类、丙酸类、乙酸类、昔康类(Oxicams)、碱性、Pirin类、非Pirin类、综合感冒药、COX-2抑制剂、COX-3抑制剂);

甾体性抗炎药(例如皮质醇、泼尼松龙、曲安西龙、地塞米松、倍他米松);

抗组胺药(以下类别所包含的各药剂:乙醇胺类、丙胺类、吩噻嗪类、哌嗪类、第二代(依匹斯汀、氯雷他定、非索非那定、西替利嗪));

前列腺素和细胞毒性药;

肥大细胞稳定化剂(例如色甘酸钠);

受体拮抗剂(例如组胺H2受体拮抗剂、白三烯受体拮抗药、交感神经β受体拮抗药、血管紧张素II受体拮抗药、血清素5-HT(3)受体拮抗药、NMDA受体拮抗药、食欲肽受体拮抗药、腺苷a2a受体拮抗药、抗利尿激素受体拮抗药、ADP受体拮抗药、神经激肽1受体拮抗药、抗胆碱药、细胞因子受体拮抗药);

抗肿瘤药(以下类别所包含的各药剂:DNA交联剂和烷基化剂、亚硝基脲、铂络合物、代谢拮抗药(叶酸拮抗药、嘌呤拮抗药、嘧啶拮抗药)、核糖核苷酸还原酶抑制药、纺锤体毒素(长春花生物碱类、紫杉烷)、拓扑异构酶抑制剂(鬼臼毒素、蒽环霉素类、喜树碱、酪氨酸激酶抑制剂、博来霉素类、丝裂霉素、生物学反应修饰物质(干扰素α)、酶、激素制剂、雄激素受体阻断药、芳香酶抑制药、单克隆抗体);

免疫原性药剂(immunogenic agents);

免疫抑制剂(例如环孢菌素、硫唑嘌呤、咪唑立宾和FK506(他克莫司));

心血管药(例如冠状血管扩张药和硝酸甘油);

抗心绞痛药(例如β-肾上腺素阻断药;钙通道阻断药(例如硝苯地平和地尔硫草);以及

硝酸酯(例如硝酸甘油、硝酸异山梨酯、季戊四醇四硝酸酯和赤藓糖醇四硝酸酯)；

抗心律失常药(例如溴苄胺、艾司洛尔、维拉帕米、胺碘酮、恩卡尼、地高辛、洋地黄毒苷、美西律、磷酸丙吡胺、普鲁卡因胺、硫酸奎尼丁、葡萄糖酸奎尼丁(quinidine gluconate)、聚半乳糖醛酸奎尼丁(quinidine polygalacturonate)、乙酸氟卡尼、妥卡尼和利多卡因)；

抗高血压药(例如普萘洛尔(propanolol)、普罗帕酮、氧烯洛尔(oxyproprenolol)、硝苯地平、利血平、咪噻吩、酚苄明、盐酸帕吉林、地舍平、二氮嗪、硫酸呱乙啶(guanethidine monosulfate)、米诺地尔、瑞西那明、硝普钠、印度罗芙木(*rauwolfia serpentina*)、罗芙西隆和酚妥拉明)；

血管生成剂(angiogenic agents)(例如血管分泌因子)；

抗血管生成剂；

抗凝血药(例如肝素、肝素钠和华法林钠)；抗抑郁药(例如奈福泮、奥昔哌汀、多塞平、阿莫沙平、曲唑酮、阿米替林、马普替林、苯乙肼(phenylzine)、地昔帕明、去甲替林、反苯环丙胺、氟西汀、多塞平、丙咪嗪、双羟萘酸丙咪嗪、异卡波肼(isocarboxazid)、曲米帕明和普罗替林)；

镇静催眠药(例如巴比妥酸类(例如戊巴比妥和西可巴比妥)；苯二氮杂卓(benzodiazapine)类(例如盐酸氟西洋、三唑仑和咪达唑仑))；

抗焦虑药(例如劳拉西洋、丁螺环酮、普拉西洋、氯氮卓、奥沙西洋、氯草酸钾、地西洋、双羟萘酸羟嗪、盐酸羟嗪、阿普唑仑、氟哌利多、哈拉西洋、氯美扎酮和丹曲林)；

抗精神病药(例如氟哌啶醇、琥珀酸洛沙平、盐酸洛沙平、硫利达嗪、盐酸硫利达嗪、氨矾噻吨、氟奋乃静、癸酸氟奋乃静、庚酸氟奋乃静、三氟拉嗪、氯丙嗪、奋乃静、枸橼酸锂和丙氯拉嗪)；

抗痉挛药(例如丙戊酸、双丙戊酸钠、苯妥英(phenytoin)、苯妥英钠(phenytoin sodium)、氯硝西洋、普里米酮、苯巴比妥(phenobarbital)、卡马西平、异戊巴比妥钠、甲琥胺、美沙比妥、甲苯巴比妥、美芬妥英(mephentermine)、苯琥胺、甲乙双酮、乙苯妥英、苯乙酰脲、西可巴比妥钠(secobarbital sodium)、氯草酸钾和三甲双酮)；

抗躁狂药(例如碳酸锂、卡马西平、丙戊酸钠、氯硝西洋、丙戊酸钠)；

精神活性剂(对精神起作用的药剂均作为精神治疗药物、精神活性剂)；

精神镇定剂(例如苯二氮杂卓类抗焦虑药、依替唑仑、氯噻西洋、阿普唑仑、奥沙唑仑、普拉西洋、盐酸羟嗪、枸橼酸坦度螺酮)；

抗偏头痛剂(例如麦角胺、普萘洛尔(propanolol)、半乳糖二酸异美汀和氯醛比林、曲坦类)；

抗帕金森剂(例如L-多巴和乙琥胺、盐酸乙丙嗪、左旋多巴)；

镇咳药(例如中枢性镇咳药(双氢可待因)、肾上腺素激动剂(曲托啶酚)、黄嘌呤衍生物(茶碱))；

支气管扩张药(例如交感神经兴奋药(交感神经作用药)(例如盐酸肾上腺素、硫酸奥西那林、硫酸特布他林、异他林、甲磺酸异他林、盐酸异他林、硫酸沙丁胺醇、沙丁胺醇、甲磺酸比托特罗、盐酸异丙肾上腺素、硫酸特布他林、肾上腺素酒石酸氢盐、硫酸奥西那林、肾上腺素和肾上腺素酒石酸氢盐)；

哮喘治疗药 (例如酮替芬和曲撤诺) ;

抗毒蕈碱药 (例如丁溴东莨菪碱、盐酸哌仑西平) ;

麻醉药 (例如可待因、二氢可待因酮、哌替啶、吗啡等) ;

类阿片受体拮抗药 (例如纳曲酮和纳洛酮) ;

止吐药 (例如盐酸美克洛嗪、大麻隆、丙氯拉嗪、茶苯海明、盐酸异丙嗪、甲哌硫丙嗪和东莨菪碱) ;

降糖药 (例如人胰岛素、纯化牛胰岛素、纯化猪胰岛素、格列本脲、氯磺丙脲、格列吡嗪、甲苯磺丁脲和妥拉磺脲) ;

抗糖尿病药 (例如双胍类和磺酰脲衍生物类) ;

高脂血症药剂 (hypolipidemic agents, 降血脂药) (例如安妥明、右旋甲状腺素钠、普罗布考、普伐他汀 (pravastatin)、阿托伐他汀、洛伐他汀和烟酸) ;

溶栓药 (例如尿激酶、链激酶和阿替普酶) ;

抗纤溶药 (例如氨基己酸) ;

血液流变学药物 (例如己酮可可碱) ;

抗血小板药 (例如阿司匹林) ;

对钙调节有效的药剂 (例如降钙素和甲状旁腺激素) ;

对刺激红细胞生成有效的药剂 (例如促红细胞生成素) ; 和

抗关节炎药 (例如保泰松、舒林酸、青霉胺 (penicillanine)、双水杨酯、吡罗昔康、硫唑嘌呤、吲哚美辛、甲氯芬那酸盐 (meclofenamate)、金硫苹果酸钠、酮洛芬、金诺芬、金硫葡萄糖和托美丁钠) ;

抗痛风药 (例如秋水仙素和别嘌醇) ;

肌肉松弛药 (例如氟喹酮、盐酸乙哌立松) ;

肾上腺素作用性神经元阻断药 (例如坦索洛新) ;

拟副交感神经激动剂 (拟副交感神经作用剂) (例如毛果芸香碱、毒蕈碱) ;

神经传递物质 (例如肾上腺素、 γ -氨基丁酸、甘氨酸) ;

抗体 ;

胃肠药 (例如氢氧化钠、熊去氧胆酸 (Urso)、盐酸肉碱) ;

抗溃疡/抗逆流剂 (例如法莫替丁、西咪替丁和盐酸雷尼替丁) ;

利尿药 (例如三氯噻嗪、美替克仑、呋塞米) ;

脂质 ;

脂多糖类 ;

多糖类 ;

酶 ;

减充血药 (例如伪麻黄碱、苯肾上腺素) ;

磺胺 ;

维生素 ;

黄嘌呤类 (例如氨茶碱、二羟丙茶碱、硫酸奥西那林和氨茶碱) ;

生物碱 (例如吗啡、奎宁、麻黄碱) ;

诊断药。

[0041] 另外,作为上述以外的例子,例如可以列举:病毒和细胞;肽、多肽和蛋白、以及其类似物、突变蛋白和活性片段;免疫球蛋白;细胞因子(例如淋巴因子、单核因子、趋化因子);造血因子;白介素(IL-2、IL-3、IL-4、IL-6);促红细胞生成素;核酸酶;肿瘤坏死因子;集落刺激因子(例如GCSF、MCSF);胰岛素;肿瘤抑制因子;血液蛋白(例如纤维蛋白、凝血酶、纤维蛋白原、合成凝血酶、合成纤维蛋白、合成纤维蛋白原);促性腺激素(例如FSH、LH、CG等);激素和激素类似物(例如生长激素);疫苗(例如肿瘤性抗原、细菌性抗原和病毒性抗原);生长抑素;抗原;增殖因子或者生长因子(例如神经发育因子、胰岛素样生长因子);骨形成蛋白;TGF- β ;蛋白抑制剂;蛋白拮抗剂;蛋白激动剂;核酸(例如反义分子、DNA、RNA、RNAi);寡核苷酸;多聚核苷酸;以及核酶。

[0042] 另外,作为其他的生物活性剂,可以列举:米托坦、卤代亚硝基脲(halonitrosoureas)、蒽环霉素(anthrocyclines)、椭圆玫瑰树碱(ellipticine)、头孢他啶、噁丙嗪、伐昔洛韦、泛昔洛韦、氟他胺、依那普利、二甲双胍(mefformin)、伊曲康唑、加巴喷丁、福辛普利、曲马多、阿卡波糖、劳拉西泮(lorazepan)、促滤泡素、奥美拉唑、赖诺普利、曲马多(tramsdol)、左氧氟沙星、扎鲁司特、粒细胞刺激因子、尼扎替丁、安非他酮、培哌普利、特丁胺(erbumine)、腺苷、阿仑膦酸盐(alendronate)、前列地尔、倍他洛尔、硫酸博来霉素、右芬氟拉明、芬太尼、吉西他滨、乙酸格拉默(glatiramer acetate)、格拉司琼、拉米夫定、锰福地吡三钠(mangafodipir trisodium)、美沙拉嗪(mesalamine)、富马酸美托洛尔、米格列醇(miglitol)、莫西普利(moexiprill)、孟鲁司特、乙酸奥曲肽、奥洛他定、帕立骨化醇(paricalcitol)、促生长激素、琥珀酸舒马曲坦、他克林、萘丁美酮、曲伐沙星(trovafloxacin)、多拉司琼(dolasetron)、非那雄胺、伊拉地平(isradipine)、托卡朋(tolcapone)、依诺肝素、氟康唑、兰索拉唑、帕米膦酸盐、地达诺新、双氯芬酸、西沙比利、文拉法辛、曲格列酮、氟伐他汀、氯沙坦、伊米苷酶、多奈哌齐、奥氮平、缬沙坦、非索非那定、阿达帕林(adapalene)、甲磺酸多沙唑嗪、糠酸莫米松(mometasone furoate)、熊去氧胆酸(ursodiol)、非洛地平、盐酸奈法唑酮(nefazodone hydrochloride)、戊柔比星(valrubicin)、阿苯达唑、乙酸甲羟孕酮、盐酸尼卡地平、酒石酸唑吡坦、卢比替康(rubitecan)、苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利、盐酸帕罗西汀、鬼臼毒素、二盐酸普拉克索(pramipexole dihydrochloride)、富马酸喹硫平、坎地沙坦、环庚塞(cilexetil)、利托那韦、白消安、氟马西尼、利培酮、卡马西平(carbamazepine)、卡比多巴、左旋多巴、更昔洛韦、沙奎那韦(saquinavir)、氨普萘韦(amprenavir, 氨普那韦)、盐酸舍曲林、氯倍他索(clobetasol)、二氟可龙、卤倍他索丙酸酯(halobetasol propionate)、枸橼酸西地那非、氯噻酮、咪喹莫特、辛伐他汀、西酞普兰、盐酸伊立替康、司帕沙星、依法韦仑、盐酸坦索洛新、莫达非尼(mofafinil)、来曲唑(letrozole)、盐酸特比萘芬、马来酸罗格列酮(rosiglitazone maleate)、盐酸洛美沙星、盐酸替罗非班、替米沙坦、地西泮(diazepam)、氯雷他定、枸橼酸托瑞米芬、沙利度胺、地诺前列酮、盐酸甲氟喹、群多普利、盐酸米托蒽醌、维A酸、依托度酸、甲磺酸奈非那韦(nelfinavir mesylate)、茚地那韦(indinavir)、硝苯地平、头孢呋辛和尼莫地平。

[0043] 这些药剂在本领域技术人员知识范围内,例如,在实施方式中,抗微生物药(例如三氯生(triclosan)(还作为2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯基醚而公知)、氯己定及其盐(可以列举乙酸氯己定、葡萄糖酸氯己定、盐酸氯己定和硫酸氯己定)、银及其盐(可以列举乙酸

银、苯甲酸银、碳酸银、枸橼酸银、碘酸银、碘化银、乳酸银、月桂酸银、硝酸银、氧化银、棕榈酸银、蛋白银和磺胺嘧啶银)、多粘菌素、四环素、氨基糖苷类(例如妥布霉素和庆大霉素)、利福平、杆菌肽、新霉素、氯霉素、咪康唑、喹诺酮类(例如奥索利酸、诺氟沙星、萘啶酸、培氟沙星(pefloxacin)、依诺沙星和环丙沙星)、青霉素类(例如苯唑西林和哌拉西林(pipracil))、壬苯醇醚-9、夫西地酸、头孢菌素类)能够单独或组合使用,以处置微生物的增殖。而且,抗菌性蛋白和抗菌性肽(例如乳铁蛋白和乳铁蛋白活性肽B(lactoferricin B, 乳铁素B))以及抗菌性多糖(例如岩藻聚糖(fucan, 脱氧半乳聚糖)及其衍生物)可以作为生物活性药剂而含有,以杀灭微生物、或者防止微生物的增殖。

[0044] 生物活性药剂的含量可以根据本发明的薄片或薄膜所应用的患者来适当调整,不能一概而论。需要说明的是,生物活性药剂根据需要可以用公知的覆膜剂包覆、或者吸附于载体、或者用脂质体、微囊、环糊精等封装使用。

[0045] [乳化剂]

另外,本发明的薄片或薄膜除含有上述以外还可以含有乳化剂。根据乳化剂,可以含有油性成分。另外,可以控制薄片或薄膜的可塑性。与生物活性药剂结合使用时,可以通过乳化剂促进生物活性药剂在体内的吸收等、控制在体内的吸收性。

[0046] 作为乳化剂,可以使用公知的乳化剂。例如可以使用磷脂、或者阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性表面活性剂。具体而言,可例示:甘油脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、蔗糖脂肪酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、烷基磺酸、烷基苯磺酸、聚氧乙烯烷基醚磺酸、来自大豆的卵磷脂、以及它们的盐等。它们可以单独使用或者将两种以上组合使用。可以是合成品,也可以是市售品。

[0047] 作为乳化剂的含量,相对于100质量份的磷酸化普鲁兰多糖,从提高薄片或薄膜的柔软性方面、或者使生物活性药剂溶解或者良好分散方面考虑,优选为2质量份以上,更优选为10质量份以上,进一步优选为15质量份以上,从薄片或薄膜的操作性方面考虑,优选为60质量份以下,更优选为50质量份以下,进一步优选为40质量份以下。

[0048] 另外,作为薄片或薄膜中的乳化剂的含量,从提高薄片或薄膜的柔软性方面、或者使生物活性药剂溶解或者良好分散方面考虑,优选为5质量%以上,更优选为10质量%以上,进一步优选为15质量%以上,从薄片或薄膜的操作性方面考虑,优选为35质量%以下,更优选为30质量%以下,进一步优选为25质量%以下。

[0049] 另外,本发明的薄片或薄膜除上述以外还可以含有其他的添加剂。作为其他的添加剂,可以列举:甜味剂、香料、着色剂、颜料、保存剂、抗氧化剂、无机填料、有机填料等。它们的含量可以在不损及本发明效果的范围内适当调整,但考虑到在生物体内的应用,优选为5质量%以下,更优选为1质量%以下。

[0050] 本发明的薄片或薄膜只要包含含有磷酸化普鲁兰多糖的磷酸化普鲁兰多糖组合剂即可,例如可以如下调制:将磷酸化普鲁兰多糖溶解于溶剂,根据需要向其中添加增塑剂、生物活性药剂、乳化剂、除此以外还添加各种添加剂进行混合,将所得混合物延展、干燥、固化,由此而制得。这里,生物活性药剂和乳化剂可以另外混合后再添加。

[0051] 作为使用的溶剂,只要是能够溶解磷酸化普鲁兰多糖的溶剂即可,例如可例示:水、乙醇、乙酸、丙酮等。它们可以单独使用或者两种以上组合使用。其中,优选水。另外,对

溶解时的温度没有特别限定,例如可例示20~40℃。根据需要,可以进行溶液的脱泡处理。

[0052] 另外,作为延展磷酸化普鲁兰多糖组合物的方法,例如可以列举:将组合物的溶液流入成型模具中进行固化的方法;或者,采用刷毛或刮铲、浇铸、印刷法等将组合物的溶液涂布于支撑体上进行固化的方法。

[0053] 需要说明的是,在本发明中,可以使用薄片作为支撑体,于其上层叠本发明的磷酸化普鲁兰多糖组合物的层,以所得层叠物作为本发明的薄片或薄膜。使用时剥离支撑体薄片,贴附包含磷酸化普鲁兰多糖组合物的薄片或薄膜。对支撑体薄片没有特别限定,具体而言,可以列举:聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、尼龙、聚氯乙烯、聚乙烯、聚丙烯等塑料薄膜、金属箔、和将选自它们的1种或者两种以上的薄膜层叠而得到的层合膜等。

[0054] 关于干燥温度,只要使所用的溶剂蒸发即可,可以根据溶剂种类而适当调整。

[0055] 另外,本发明的薄片或薄膜可以是层叠多个磷酸化普鲁兰多糖组合物层而得到的,也可以是层叠公知的其他层而得到的,还可以是它们组合得到的。层叠多个磷酸化普鲁兰多糖组合物层时,例如,可以根据层来调整生物活性药剂的种类或混合与否、含量,将所得物进行层叠而制作。层叠公知的层时,详情在后述的“设置其他层的方案”项下说明,例如,从控制磷酸化普鲁兰多糖组合物层的溶解性方面考虑,可以使用:含有乙基纤维素(EC)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、琼脂、卡拉胶、吐温等的包覆用层。包覆用层包含被生物体所吸收的材料,可以按照公知技术来调制。例如,可以将上述的原料溶解于水,进行与本发明的薄片或薄膜相同的操作来进行调制。因此,作为本发明的薄片或薄膜的一个方案,例如可以列举:在支撑体薄片上依次层叠磷酸化普鲁兰多糖组合物层、包覆用层而得到的薄片或薄膜。对层叠方法没有特别限定,例如可以分开调制各层之后再贴合、层合,或者可以在已形成的层上依次延展、层叠。

[0056] 如此操作可得到本发明的薄片或薄膜。作为本发明的薄片或薄膜的厚度,下限为10 μ m、20 μ m、30 μ m、50 μ m左右,上限为2000 μ m、1500 μ m、1200 μ m、800 μ m、500 μ m、300 μ m、200 μ m左右,可以根据应用部位或含有生物活性药剂时的其释放性而适当设定。需要说明的是,这里的厚度是指磷酸化普鲁兰多糖组合物层的厚度,当层叠多个磷酸化普鲁兰多糖组合物层时是指总厚度。另外,通常“薄片”是指厚度为1~数mm左右的片,相对于此,“薄膜”的厚度较薄片薄(厚度为10~数100 μ m),多数情况是指薄膜,以使两者在惯用上相区别。

[0057] 作为本发明的薄片或薄膜的形状,可以是圆形、椭圆形、四边形(正方形、长方形、菱形等)、星形、心形等,或者通过冲切等任意确定。另外,其面积取决于薄片或薄膜的厚度,不能一概设定,可以根据应用部位或其目的来调整。例如为0.5cm²~5000cm²左右,优选为2cm²~3000cm²左右。

[0058] 本发明的薄片或薄膜可用于修复或者再生生物体内的脏器或组织的损伤。具体而言,在生物体内的脏器(心脏、肺、肝脏、胃、肠、胆囊、胰腺、脾脏、肾脏、膀胱、生殖器等)、皮肤、粘膜、神经系统组织(末梢神经、脑或脊髓等中枢神经)、骨和关节(骨、软骨、韧带、肌腱等)、软组织(皮下结缔组织、肌膜、肌肉、脂肪组织等)、血管系统组织(血管、淋巴管)中,在创伤部、缺损部或者脆弱部等贴附使用本发明的薄片或薄膜,当包含支撑体薄片时,剥离支撑体薄片后再贴附使用,使磷酸化普鲁兰多糖组合物层直接接触患处。这里,本发明中的“生物体内”一词,不仅仅是指贴附于生物体内部的情形。例如,在口腔内的粘膜表面或皮肤表面等贴附薄片或薄膜时,一面在生物体内、而另一面暴露在生物体外的情形也包括在内。

因此,在本说明书中,对于创伤部、缺损部或者脆弱部等贴附本发明的薄片或薄膜是为了修复或者再生生物体内的脏器或组织的损伤。因此,作为本发明的一个方案,提供一种包含本发明的薄片或薄膜的、生物体内的脏器或者组织中的创伤部、缺损部或者脆弱部等的包覆材料。所述包覆材料例如可用于创伤包覆、脏器的缺损部和脆弱部等的加固、难缝合的部位的加固、止血(防止出血)、防止空气泄漏等。

[0059] 另外,当本发明的薄片或薄膜含有生物活性药剂时,可以适当用于该药剂所对应的疾病。例如,当为感染症时,通过贴附含有抑制感染的药剂等(抗菌药、抗病毒药、抗真菌药、杀菌药等)的薄膜使其与感染病灶直接接触,可以使感染平息下来(沉静化)。当为上皮性肿瘤或非上皮性肿瘤时,通过在肿瘤部位贴附含有抗肿瘤药(抗癌药或抗体、低分子化合物等)的薄膜,可以发挥抗肿瘤效果。在组织损伤部或缺损部使用含有生长因子或细胞因子等体液因子的薄膜,从而能够谋求组织修复、再生。关于炎症镇静或镇痛、解热,使用含有抗炎药(甾体类、非甾体类抗炎药)或免疫原性药剂等的薄膜。对于出血,在出血部位贴附含有抗凝剂的薄膜。可例示:在皮肤或粘膜上贴附含有麻醉药的薄膜,能够进行不使用针的局部麻醉等。本发明的薄片或薄膜的使用量、使用次数、使用期间根据所含的生物活性药剂的种类而不同,根据该生物活性药剂的有效量,根据使用目的和作为贴附对象的患者的年龄、体重、症状来适当设定,不是一定的。

[0060] 作为本发明的另一方案,对上述含有包覆材料或生物活性药剂的本发明的薄片或薄膜的一部分或者全部进行表面处理,或者设置本发明的薄片或薄膜以外的其他层。

[0061] [进行表面处理的方案]

作为表面处理,可以列举:磷酸化普鲁兰多糖的羟基部分的化学修饰等。例如,可以例示:将表面疏水化、或者导入交联结构等,上述化学修饰可以按照公知的方法进行,另外,只要是与羟基反应的物质均可,考虑使用醚化剂、酯化剂、缩醛化剂、异氰酸酯、异硫氰酸酯、氨基甲酰氯、硫代氨基甲酰氯、硅烷偶联剂、磺酰氯、磺酸酐、聚合物、其他高分子用交联剂等进行化学修饰等。通过它们的化学修饰可以控制磷酸化普鲁兰多糖的溶解性,能够对本发明的薄片或薄膜所含的药剂赋予缓释性等,能够控制缓释性。因此,本发明的一个方案还在于提供:磷酸化普鲁兰多糖的溶解性、药剂的缓释性得到了控制的含有磷酸化普鲁兰多糖的生物体吸收性薄片或薄膜。

[0062] 作为醚化剂,还优选:氯甲烷、氯乙烷等卤代烷;碳酸二甲酯、碳酸二乙酯等碳酸二烷基酯;硫酸二甲酯、硫酸二乙酯等硫酸二烷基酯;环氧乙烷、环氧丙烷等环氧烷烃等。例如,适合使用环氧乙烷气体等。另外,并不限于烷基醚化,还优选利用溴化苄等进行的醚化等。

[0063] 作为酯化剂,可以列举:可以包含杂原子的羧酸、酸酐、羧酸卤化物、烯酮、二烯酮等,可以使用乙酸、丙酸、丁酸、丙烯酸、甲基丙烯酸以及它们的衍生物,例如优选乙酸酐等。使用乙酸酐时,可以将磷酸化普鲁兰多糖的薄膜浸渍在乙酸酐的溶液中、或者使用乙酸酐的蒸气进行处理。另外,可以使用磷酰氯等作为磷酸酯化剂。作为通过化学修饰导入的官能团,例如可以列举:乙酰基、甲基丙烯酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。

[0064] 作为缩醛化剂,可以列举醛。醛只要是可以使羟基发生缩醛反应的醛即可,没有特别限定。从反应性和成本方面考虑,优选甲醛、乙醛、丙醛、正丁醛等,可以组合两种以上。

[0065] 作为异氰酸酯,可以列举:异氰酸甲酯、异氰酸乙酯、异氰酸异丙酯、异氰酸异丁酯、三氯甲基乙基异氰酸酯、氯乙基异氰酸酯、异硫氰酸异丙酯、异硫氰酸异丁酯、二苯基甲烷异氰酸酯、六亚甲基二异氰酸酯、甲苯二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯等。

[0066] 作为异硫氰酸酯,可以列举:异硫氰酸甲酯、异硫氰酸乙酯、异硫氰酸异丙酯、异硫氰酸异丁酯、氯乙基异硫氰酸酯、异硫氰酸正辛酯、异硫氰酸环己酯、异硫氰酸苯酯、1,4-亚苯基二异硫氰酸酯等。

[0067] 作为氨基甲酰氯,可以列举:二甲基氨基甲酰氯、二乙基氨基甲酰氯、二苯基氨基甲酰氯、双(2-氯乙基)氨基甲酰氯、N-甲氧基-N-甲基氨基甲酰氯、4-吗啉基氨基甲酰氯等。

[0068] 作为硫代氨基甲酰氯,可以列举:二甲基硫代氨基甲酰氯、二乙基氨基甲酰氯、二苯基氨基甲酰氯等。

[0069] 作为硅烷偶联剂,可以使用:乙烯基硅氮烷、六甲基二硅氮烷、四甲基二硅氮烷、二苯基四甲基二硅氮烷等硅氮烷类;三甲基氯硅烷、二甲基二氯硅烷、甲基三氯硅烷、乙烯基三氯硅烷等氯硅烷类;三甲基甲氧基硅烷、二甲基二甲氧基硅烷、甲基三甲氧基硅烷、乙烯基三甲氧基硅烷、正丁氧基三甲基硅烷、叔丁氧基三甲基硅烷、仲丁氧基三甲基硅烷、异丁氧基三甲基硅烷、乙氧基三乙基硅烷、辛基二甲基乙氧基硅烷或者环己氧基三甲基硅烷等烷氧基硅烷类;丁氧基聚二甲基硅氧烷这样的烷氧基硅氧烷类;乙烯基三乙氧基硅烷、乙烯基三(甲氧基乙氧基)硅烷、乙烯基三甲氧基硅烷、乙烯基三乙氧基硅烷、烯丙基三甲氧基硅烷等硅烷偶联剂类;三甲基甲硅烷基氯、或者二苯基丁基氯等甲硅烷基卤、或者叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯等甲硅烷基三氟甲磺酸酯,适合的是三甲基甲氧基硅烷、二甲基二甲氧基硅烷、甲基三甲氧基硅烷、六甲基二硅氮烷、三甲基氯硅烷等。

[0070] 作为磺酰氯,可以列举:甲基磺酰氯、乙基磺酰氯、氯甲基磺酰氯、甲烷二磺酰二氯、对甲苯磺酰氯等。

[0071] 作为磺酸酐,可以列举:苯磺酸酐、三氟甲烷磺酸酐、对甲苯磺酸酐等。

[0072] 作为使用聚合物等的表面修饰,可以使用两亲性聚合物。两亲性聚合物是指聚合物的单元中兼具亲水性成分和亲油性成分的聚合物,具有在有机溶剂、水这两者中分别溶解分散的性质。可以是由侧链兼具亲水性成分和亲油性成分的单独单体构成的均聚物,也可以是亲水性成分单体与亲油性成分单体共聚而得到的共聚物。作为兼具亲水性成分和亲油性成分的单独单体,例如有(聚氧化亚烷基)丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。另外,可以使亲水性成分单体与亲油性成分单体共聚而制作两亲性聚合物。此时,优选聚合方法容易且单体种类丰富的丙烯酸类树脂,作为丙烯酸类树脂,可以是仅由丙烯酸单体构成的均聚物,也可以以丙烯酸单体为基质与其他单体共聚。作为丙烯酸单体,可以列举普通的丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酰氯、甲基丙烯酰氯或者丙烯酸酐等。

[0073] [设置其他层的方案]

设置本发明的薄片或薄膜以外的其他层的方案、即形成层叠有其他层的多层结构也是本发明的一个方案,可以列举在贴附侧的相反侧设置其他层的方案。通过形成这样的方案,在生物体内使用时可以抑制生物活性药剂泄漏到体液中,在用于皮肤等时可以抑制生物活性药剂的挥发。

[0074] 作为其他层,除上述的包覆用层以外,还可以列举包含生物体适应性高分子或者其他的普通原材料的层。

[0075] 作为生物体适应性高分子,可以列举:以聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)、聚己内酯(PCL)和它们的共聚物为基质的聚(酯)、PHB-PHV系的聚(羟基烷酸)类、其他的聚(酯)类、淀粉、纤维素、甲壳素、壳聚糖、明胶、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐、海藻酸及其盐、葡聚糖、糊精、胶原蛋白等天然高分子、聚碳酸酯、聚氨酯、多肽、聚环氧乙烷(PEO)、聚环氧乙烷(PEO)与聚(对苯二甲酸丁二酯)(PBT)的多嵌段共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物等。

[0076] 作为其他的普通原材料,可以列举:聚乙烯(PE)、高密度聚乙烯、中密度聚乙烯、低密度聚乙烯、聚丙烯(PP)、聚氯乙烯(PVC)、聚偏二氯乙烯、聚苯乙烯(PS)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、Teflon(注册商标)(聚四氟乙烯、PTFE)、ABS树脂(丙烯腈丁二烯苯乙烯树脂)、AS树脂、丙烯酸树脂(PMMA)、聚丙烯腈、乙烯-乙烯基醇共聚物、聚酰胺(PA)、尼龙、聚缩醛(POM)、改性聚苯醚(m-PPE、改性PPE、PPO)、聚对苯二甲酸丁二酯(PBT)、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、玻璃纤维强化聚对苯二甲酸乙二酯(GF-PET)、环状聚烯烃(COP)、聚苯硫醚(PPS)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚砜、聚醚砜、非晶聚芳酯、液晶聚合物、聚醚醚酮、热塑性聚酰亚胺(PI)、聚酰胺酰亚胺(PAI)等。由于这些普通树脂的种类也是丰富的,因此根据本发明的用途,不仅可以是单品,还可以组合树脂的种类或分子量。

[0077] 作为在本发明的薄片或薄膜上层叠其他层的方法,没有特别限定,可以利用干式层合、挤出层合、湿式层合等公知的方法进行层叠。

[0078] 而且,本发明的薄片或薄膜在应用于生物体内的脏器或组织时,还可以预先将生物体内组织的再生或者重建材料或生物活性药剂应用于该部位,再从其上贴附并使用本发明的薄片或薄膜,使磷酸化普鲁兰多糖组合层包覆该材料或生物活性药剂。由此,发挥防止生物体内组织的再生或者重建材料或生物活性药剂的泄漏或扩散、或者使固定化变得容易的效果。因此,作为本发明的薄片或薄膜的一个方案,可以列举生物体内组织的再生或者重建材料的泄漏或者扩散防止材料或者固定材料。同样,作为另一方案,可以列举生物活性药剂的泄漏或者扩散防止材料。具体而言,本发明的薄片或薄膜可以用作人工硬膜、防粘连膜、牙周组织再生膜、支架(scaffold)、骨固定材料、粘合材料等。

[0079] 在本说明书中,作为生物体内组织的再生或者重建材料,可以使用成骨材料(人工骨(膏型、颗粒型))等。作为生物活性药剂,可以使用上述的药剂。本发明的薄片或薄膜由于在湿润下的强度和粘性优异,因此对生物体内组织的再生或者重建材料或生物活性药剂的形态没有特别限定,可以采用膏型、粉末状、颗粒型、海绵型、液体状等各种形态。

实施例

[0080] 以下,给出实施例以具体说明本发明。需要说明的是,该实施例只是本发明的例示,不意味着任何限定。只要没有特别记载,则例子中的“份”为“质量份”。另外,“常温”表示25℃。

[0081] 制备例1 (磷酸化普鲁兰多糖的合成)

使用内容积为2L的可拆式烧瓶,在室温下将40.0g普鲁兰多糖(林原商事公司制造)溶解于200mL蒸馏水中。边搅拌该溶液,边用10分钟添加1000g 1M的磷酸水溶液(使用氢氧化钠将pH调整至5.5的溶液),添加后再继续搅拌1小时。之后,在100℃~103℃之间馏去约1100mL的蒸馏水,接着在170℃下继续搅拌3小时,之后将反应物冷却至室温。取出反应物,使用乳钵进行粉碎,从而得到了98.4g茶色固体。

[0082] 将通过上述得到的90g茶色固体溶解于1500mL蒸馏水中。边搅拌该溶液,边用10分钟向其中添加1500mL 99.5%的乙醇。在添加的同时,确认到了析出物的生成。添加结束后,再继续搅拌1小时。之后,进行静置、分层,通过倾斜法除去上清液。之后,将残留的沉淀再次溶解于1500mL蒸馏水中,用10分钟添加1500mL 99.5%的乙醇,回收沉淀。再进行2次上述的操作,之后将该沉淀溶解于400mL蒸馏水中,用5分钟将该溶液一点点地添加在2000mL搅拌中的99.5%的乙醇中。使用桐山漏斗(3G)过滤收集已析出的沉淀,用500mL 99.5%的乙醇清洗后,在减压下、60℃下干燥12小时,得到了28.5g略带茶色的白色固体。再将25g该白色固体溶解于蒸馏水中,将该溶液加载到小型台式电透析装置(MICRO ACILYZER S3、SANACTIS制造)中,从而得到了13g作为具有透明感的淡茶色固体的磷酸化普鲁兰多糖。

[0083] 进行所得固体的IR分析(岛津制作所制造、FTIR-8200PC)(KBr片剂法)时,在1000~1200cm⁻¹处观测到了来自磷酸基部位的峰。另外,测定³¹P-NMR(日本电子公司制造、JNM-LA500)时,在2~5ppm处得到了来自与普鲁兰多糖形成了酯键的磷酸的磷的信号。通过ICP发光分析(Jarrell-Ash公司制造、IRIS-AP)进行磷原子的元素分析,由其结果判定:普鲁兰多糖的羟基的约8.8个数%发生了磷酸化。另外,进一步进行了GPC分析(柱:TSKgel α-M(Tosoh公司制造)、流动相:0.1M-NaCl水),其结果,数均分子量(Mn)为22000。

[0084] 试验例1

研究了基于生物分解性聚合物的种类的、薄膜在湿润下的强度。

[0085] 具体而言,将表1所示的量的原料溶解于19mL的蒸馏水中,将所得溶液用吸引器(aspirator)进行减压、脱泡,之后通过手拉进行延展,用干燥器进行干燥(约55℃),从而得到了厚度70μm的薄膜。需要说明的是,磷酸化普鲁兰多糖使用了制备例1的产品,普鲁兰多糖使用了法定药品(局方品),胶原蛋白使用了新田明胶公司制造的胶原蛋白。

[0086] 利用以下所示的方法评价了所得薄膜的物理性质。结果见表1。

[0087] [剪切应力]

将薄膜切下30×100mm,单面使用10μL的水使两面分别湿润,之后将其两端沿长边方向拉伸,测定施加的荷重值。使用4张样品,评价中采用其平均值。

[0088] [表1]

表1

		比较例1	比较例2	实施例1
原料 (mg/条)	普鲁兰多糖	33.6	---	---
	胶原蛋白	---	31.5	---
	磷酸化普鲁兰多糖	---	---	37.5
	总计	33.6	31.5	37.5
物理性质	剪切应力(kPa)	3.7	17.3	39.6

结果可知:普鲁兰多糖在湿润下的剪切粘合力小,而磷酸化普鲁兰多糖的薄膜是一种新的生物体吸收性薄膜,其在湿润下显示出较目前已有的胶原蛋白薄膜高的粘合性。

[0089] 试验例2

乳化剂虽然是可以期待促进有效成分在体内吸收的成分,但其除了影响有效成分的溶解或者分散以外,还会影响到薄膜的强度等物理性质,因此对其添加量进行了研究。

[0090] 具体而言,将表2所示的量的原料按照乳化剂(蔗糖脂肪酸酯/山梨糖醇=1/4(v/v))、增塑剂(甘油)、磷酸化普鲁兰多糖(制备例1)的顺序溶解于19mL蒸馏水中,将所得溶液用吸引器进行减压、脱泡,之后通过手拉进行延展,再用干燥器进行干燥(约55℃),从而得到了厚度70μm的薄膜。

[0091] 利用以下所示的方法评价了所得薄膜的物理性质。结果见表2和图1。

[0092] [拉伸强度试验]

将薄膜切下30×100mm,将其两端沿长边方向夹在数码测力计中进行牵引,以薄膜断裂的时间点的强度作为拉伸强度。使用4张样品,评价中采用其平均值。拉伸强度越大,显示薄膜强度越高,强度为2MPa以上时,在贴附使用上没有问题。

[0093] [溶解试验]

将已切下的16.5×22mm的薄膜浮在装有水的盘中,观察在静止状态下溶解的情况,计测完全溶解的时间。使用4张样品,评价中采用其平均值。溶解时间越长,显示薄膜的溶解性越高,当为30~45秒左右时,在生物体使用上没有问题。

[0094] [表2]

表2

		实施例2	实施例3	实施例4	实施例5
原料 (mg/条)	增塑剂	2.5	2.5	2.5	2.5
	乳化剂	5	10	15	20
	磷酸化普鲁兰多糖	37.5	37.5	37.5	37.5
	总计	45	50	55	60
物理性质	拉伸强度(MPa)	22.7	12.8	7.8	8.0
	溶解时间(秒)	43	40	35	32

结果可知:随着乳化剂的添加量的增加,薄膜强度趋于减小,在8MPa左右达到饱和。暗示了:薄膜强度的基准(目安)为2MPa左右,即使添加乳化剂,也可充分地维持强度。另外,在溶解试验中,在40秒前后确认到了溶解,与乳化剂的添加量无关。

[0095] 试验例3

研究了当薄膜含有生物活性药剂时能否进行薄膜化。

[0096] 具体而言,将表3所示的量的原料按照乳化剂(蔗糖脂肪酸酯/山梨糖醇=1/4(v/v))、增塑剂(甘油)的顺序溶解于19mL蒸馏水中,之后混合生物活性药剂,再添加磷酸化普鲁兰多糖(制备例1)进行溶解,将所得溶液用吸引器进行减压、脱泡,之后通过手拉进行延展,用干燥器进行干燥(约55℃),得到了厚度70μm的薄膜。需要说明的是,关于生物活性药剂,使用了氯化钙(富田制药公司制造)、雌二醇(ZHEJIANG XIANJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.制造)、雷洛昔芬(LKT Laboratories, Inc.制造)、精氨酸(味之素制造)、庆大霉素(烟台只楚药业有限公司制造)。

[0097] 通过试验例2和以下所示的方法评价了所得薄膜的物理性质。结果见表3。

[0098] [剥离试验]

将酚醛树脂用生理盐水润湿,贴附已剪成宽1.5cm(长度10cm)的薄膜的下半部分,进行干燥。用数码测力计夹住酚醛树脂,沿180度方向牵引未粘合的一侧的薄膜,以薄膜从酚醛树脂上完全剥离的时间点的强度作为粘合强度。使用4张样品,评价中采用其平均值。粘

合强度越大,显示薄膜的粘合力越高,在2.0N/15mm宽左右时,在贴附使用上没有问题。

[0099] [表3]

表3

		实施例3	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	实施例10
原料 (mg/条)	氯化钙	---	8	---	---	---	---
	雌二醇	---	---	1	---	---	---
	雷洛昔芬	---	---	---	1	---	---
	精氨酸	---	---	---	---	8	---
	庆大霉素	---	---	---	---	---	1
	增塑剂	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	乳化剂	10	10	10	10	10	10
	磷酸化普鲁兰多糖	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5
	总计	50	58	51	51	58	51
物理性质	拉伸强度(MPa)	12.8	9.8	8.5	8.4	11.6	10.5
	溶解时间(秒)	40	41	40	42	45	41
	粘合强度(N/宽15mm)	1.96	2.14	2.25	1.85	2.06	1.86

结果判明:通过添加生物活性药剂,与安慰剂(实施例3)相比,拉伸强度下降,雌二醇(实施例7)和雷洛昔芬(实施例8)与其他相比下降程度也变大。然而,认为其原因在于:生物活性药剂以分散状态混合,另外还明确了:所有薄膜的强度均充分地高于基准(2MPa左右),因此即使添加生物活性药剂,也可得到强度充分的薄膜。另外,在溶解试验中,在40秒前后确认到了溶解,与生物活性药剂的添加无关。结果可知:在所有配方中粘合强度基本上都满足目标值(2.0N/宽15mm左右)。

[0100] 试验例4

当薄膜含有生物活性药剂时,研究了生物活性药剂的乳化的影响。

[0101] 具体而言,关于与试验例3相同的组成,除了预先将生物活性药剂和乳化剂混合使其乳化之后再行混合以外,进行与试验例3相同的操作,得到了薄膜(厚度70 μ m)。

[0102] 进行与试验例3相同的操作,评价了所得薄膜的物理性质。结果见表4。

[0103] [表4]

表4

		实施例3	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	实施例10
原料 (mg/条)	氯化钙	---	8	---	---	---	---
	雌二醇	---	---	1	---	---	---
	雷洛昔芬	---	---	---	1	---	---
	精氨酸	---	---	---	---	8	---
	庆大霉素	---	---	---	---	---	1
	增塑剂	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	乳化剂	10	10	10	10	10	10
	磷酸化普鲁兰多糖	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5
	总计	50	58	51	51	58	51
物理性质	拉伸强度(MPa)	12.8	8.5	7.4	7.5	10.5	8.7
	溶解时间(秒)	40	37	36	42	40	39
	粘合强度(N/宽15mm)	1.96	1.97	1.94	1.54	2.16	1.73

结果可知:即使使用已乳化的生物活性药剂,也不会对薄膜物理性质产生大的影响。

[0104] 试验例5 (药理试验1)

在小鼠 (C57BL/6) 的背部皮下、腰背肌肉上移植实施例10的薄膜 (10×10mm), 24小时后宰杀小鼠, 取出移植部的组织。通过ELISA法测定了组织中的庆大霉素药剂浓度 (移植1天后)。需要说明的是, 为了参考, 将实施例10的薄膜在1mL PBS中放置一夜, 第二天回收上清, 进行相同的操作, 测定了庆大霉素药剂浓度 (薄膜含量)。结果见图2。需要说明的是, 确认到: 在移植薄膜时, 薄膜立刻适应于组织, 而且用小镊子夹捏时, 显示出粘合性。

[0105] 结果, 庆大霉素药剂浓度如下: 溶解于PBS中的浓度为33126ng/mL、移植1天后的组织中的浓度为13ng/mL, 认为在移植后1天后被体内吸收。

[0106] 试验例6 (止血实验)

关于实施例9中得到的精氨酸薄膜, 研究了其止血效果 (图3)。揉搓小鼠的肝脏表面以形成创伤, 将精氨酸薄膜静置在此处。通过静置薄膜, 肉眼可见出血趋于减少。即使之后立即剥离薄膜, 也无法确认到来自肝脏表面的出血。

[0107] 实施例11

在30L的反应罐中装入26L超纯水、350g食品添加剂物普鲁兰多糖 (普鲁兰多糖/林原公司制造) (投料标准)。在内温 (内部温度) 20~25℃下追加581mL 50w/v%的氢氧化钠水溶液, 在同一温度范围搅拌了19小时。将内温冷却至0℃, 在0~10℃下追加229g磷酸氯。在同一温度范围搅拌1小时, 之后将内温调整至20~25℃, 搅拌了15小时。使用UF膜进行膜过滤浓缩, 浓缩至馏去液减少, 之后追加超纯水, 制成磷酸化普鲁兰多糖水溶液。使用喷雾干燥器将所得的磷酸化普鲁兰多糖水溶液制成粉末, 得到了280g磷酸化普鲁兰多糖。但是, 由于没有完全溶解于水, 所以无法测定重均分子量。

[0108] 实施例12

在1000LGL反应罐中装入508L离子交换水、7kg食品添加剂物普鲁兰多糖 (普鲁兰多糖/林原公司制造) (投料标准)。在内温20~25℃下追加预先调制的氢氧化钠水溶液 (使用5.81kg氢氧化钠、18kg离子交换水), 在同一温度范围搅拌5小时, 之后在内温0~10℃下滴加了4.56kg磷酸氯。在同一温度范围搅拌1小时, 之后将内温调整至20~25℃。再追加氢氧化钠水溶液, 搅拌一夜。使用UF膜进行膜过滤浓缩, 浓缩至馏去液减少, 之后追加超纯水, 制成磷酸化普鲁兰多糖水溶液。使用喷雾干燥器将所得的磷酸化普鲁兰多糖水溶液制成粉末, 得到了3.5kg磷酸化普鲁兰多糖 (重均分子量为210110)。

[0109] 实施例12的重均分子量在下述条件下进行测定。

[0110] <测定条件>

测定仪器: 高效液相色谱仪;

柱: TSKgel GMPWXL (7.8mmID×390mm) ×2根连接;

流动相: 200mM的硝酸钠水溶液;

流速: 1mL/分钟;

检测器: 差示折射检测器 (折射率检测器, refractive index detector);

柱温: 40℃;

注入量: 100μL;

样品溶液: 2mg/mL;

(在10mg样品中加入5mL流动相, 之后振荡混合进行溶解)

测定:使用普鲁兰多糖标准品制作标准曲线,计算重均分子量。

[0111] 实施例13 (溶解性的控制例1)

将实施例6中调制的0.0236g磷酸化普鲁兰多糖薄膜用已加热至120℃的乙酸酐蒸气处理了5分钟。未处理的磷酸化普鲁兰多糖薄膜在超纯水中浸渍2小时则溶胀、溶解。另一方面,进行了乙酸酐处理的磷酸化普鲁兰多糖溶胀至0.0916g,干燥时变为0.0176g。将其浸渍在水中时,乳化剂等流出(洗脱),作为磷酸化普鲁兰多糖薄膜稍稍丧失柔软性,但仍维持了薄膜状的形态。由以上可知:通过乙酸酐处理,可以使磷酸化普鲁兰多糖薄膜难溶化。需要说明的是,即使使用磷酰氯代替乙酸酐进行处理,也同样可以实现难溶化。

[0112] 实施例14 (溶解性的控制例2)

对磷酸化普鲁兰多糖的粉末进行了环氧乙烷气体灭菌。通过改变在气体中的暴露时间,改变与环氧乙烷气体的反应量,观察了其变化。其结果可知:环氧乙烷气体暴露时间越推进,磷酸化普鲁兰多糖越发生改性,所得的磷酸化普鲁兰多糖相对于水呈难溶性,因此通过环氧乙烷气体处理,可使磷酸化普鲁兰多糖相对于水难溶化。结果见图4。图中的5%、10%、20%显示环氧乙烷气体的浓度。

[0113] 实施例15 (双层结构的制备例)

利用公知的湿式层合法,在进行与实施例5相同的操作而调制的磷酸化普鲁兰多糖薄膜上贴合聚羟基乙酸无纺布(产品名:NEOVEIL 0.3mm厚),调制了磷酸化普鲁兰多糖层和聚羟基乙酸无纺布的双层结构薄片。结果见图5、图6。

[0114] 实施例16 (骨形成模型)

使用钻头磨削大鼠脊椎横突,在同一部位将除了混合 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的BMP-2以外进行相同操作而调制的含有BMP-2的磷酸化普鲁兰多糖薄膜(边长为5mm的正方形)静置在图7的位置。薄膜立即吸附于组织,难以剥离。在图8中的用圆围起来的部位可以期待骨形成。

[0115] 产业实用性

本发明的生物体吸收性薄片或薄膜在医疗领域例如可适合地用作外科手术时贴附于脏器或血管等体内组织的医疗用粘合剂等。

[0116] 符号说明

- 1:磷酸化普鲁兰多糖层;
- 2:聚羟基乙酸无纺布。

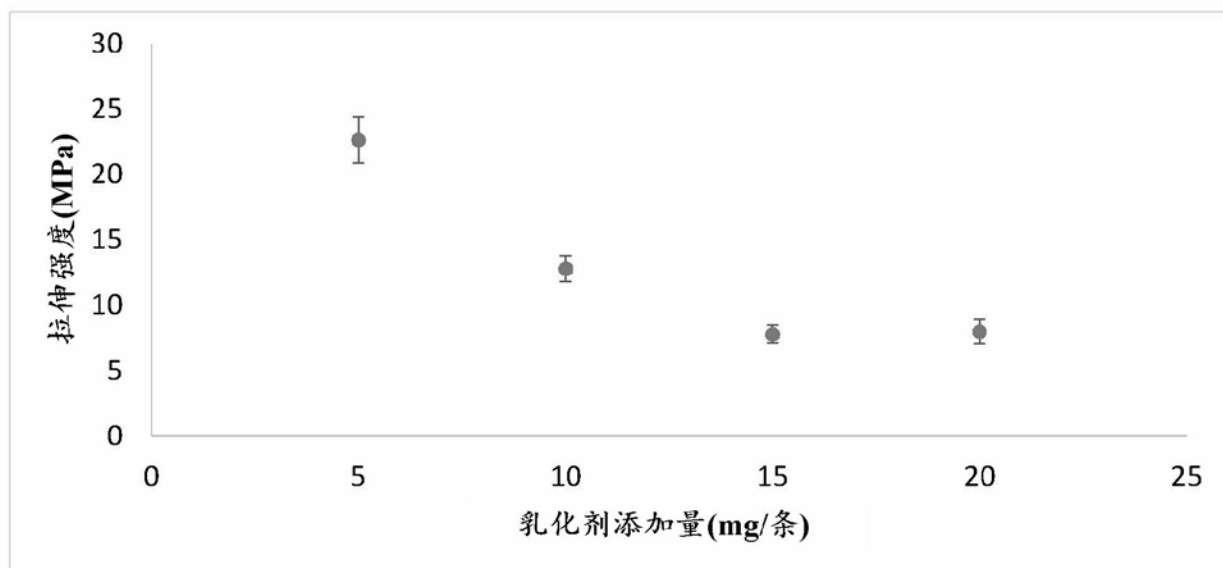


图 1

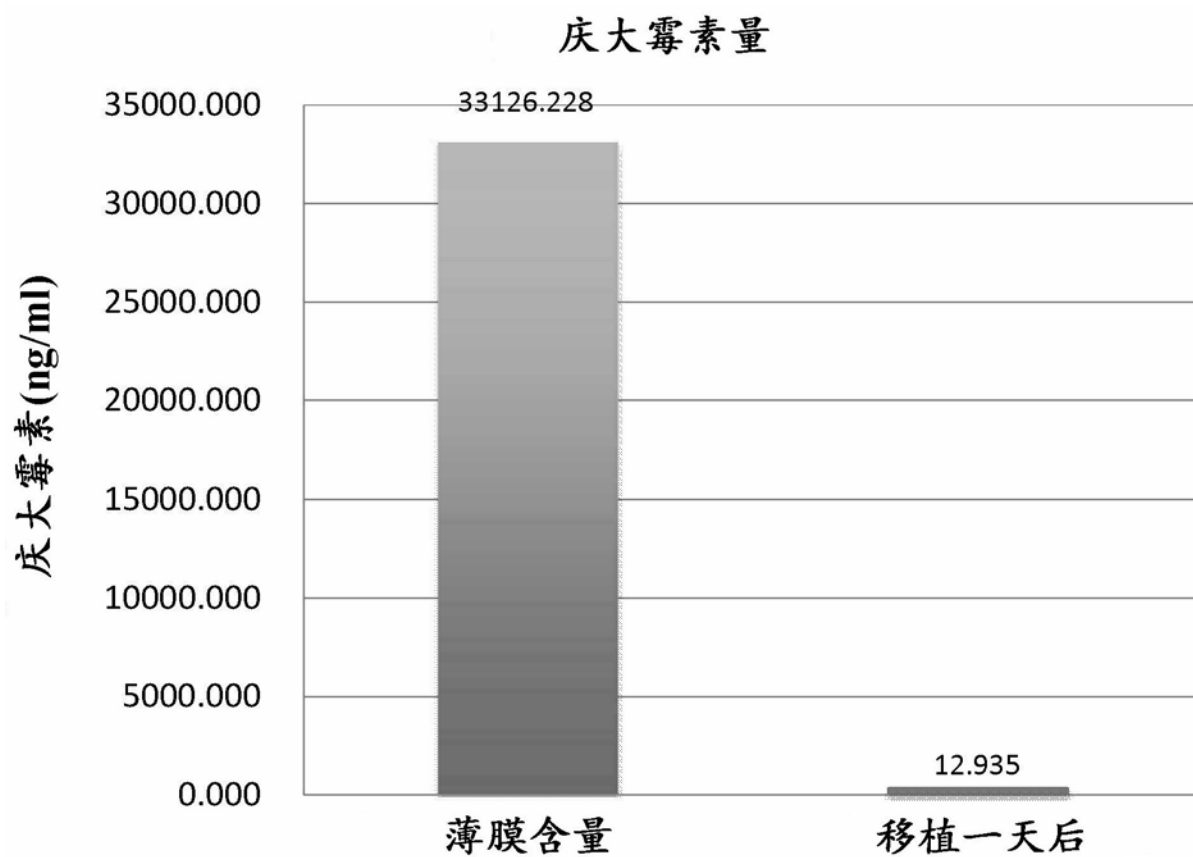
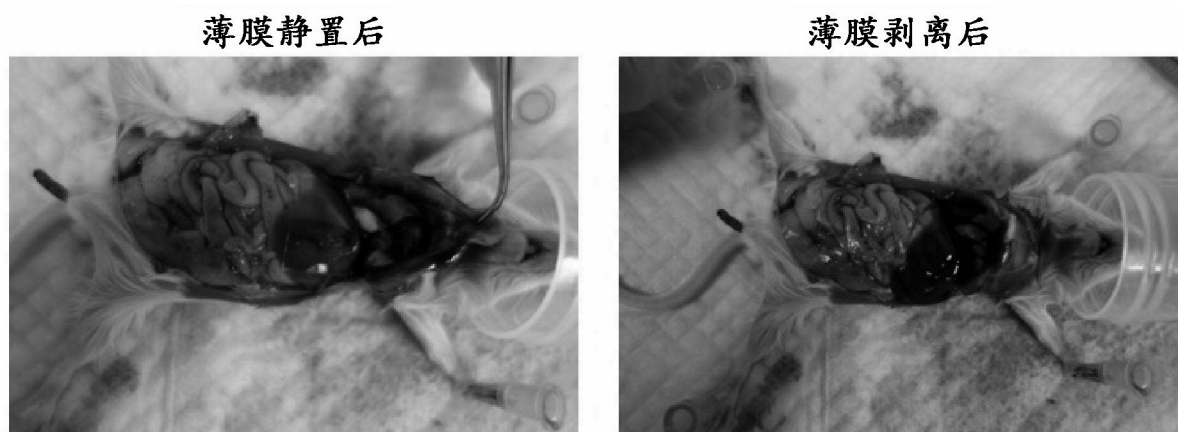


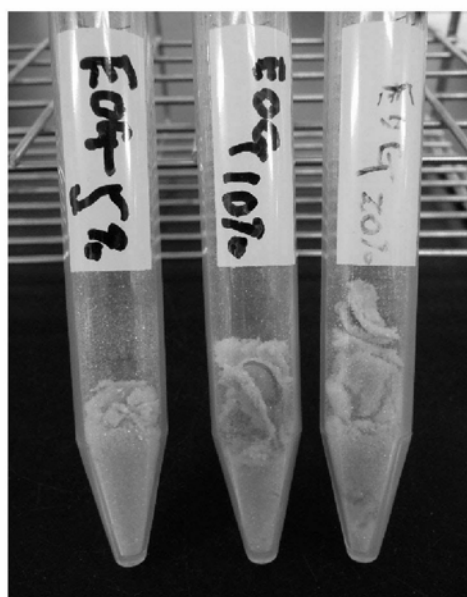
图 2



精氨酸薄膜的止血实验

图 3

进行了环氧乙烷气体处理的磷酸化普鲁兰多糖



自左起环氧乙烷气体为5%、同10%、同20%

图 4

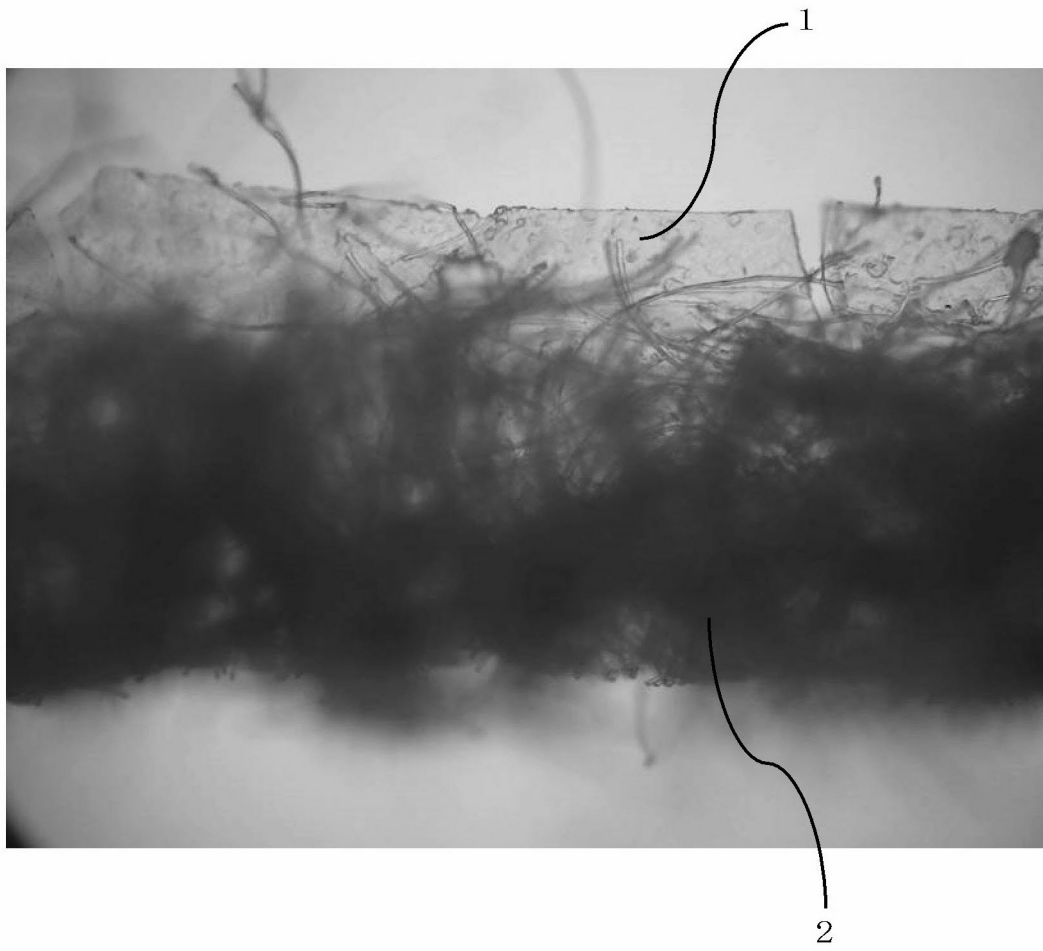


图 5

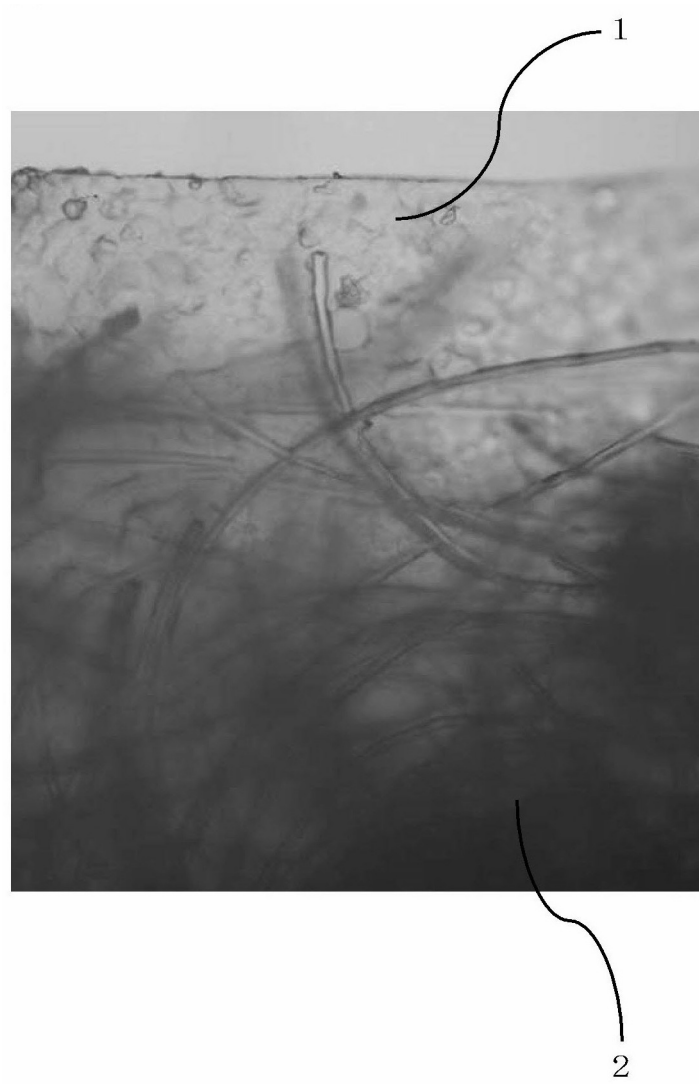


图 6

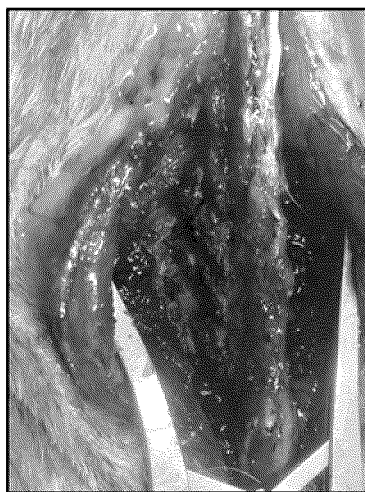


图 7



图 8