



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103889434 B

(45)授权公告日 2017.02.15

(21)申请号 201280040902.7

(22)申请日 2012.06.21

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 103889434 A

(43)申请公布日 2014.06.25

(30)优先权数据  
61/499,642 2011.06.21 US  
61/522,169 2011.08.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2014.02.21

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2012/043462 2012.06.21

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02012/177825 EN 2012.12.27

(73)专利权人 BVW控股公司  
地址 瑞士查姆

(72)发明人 麦可·T·米尔伯克  
路卡斯·布鲁查

(74)专利代理机构 北京奉思知识产权代理有限公司 11464  
代理人 吴立 邹轶蛟

(51)Int.Cl.  
A61K 31/56(2006.01)  
A61K 36/324(2006.01)

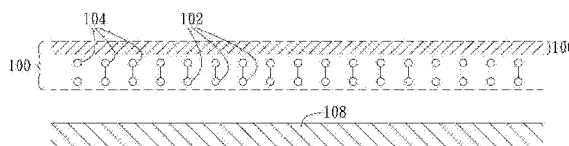
(56)对比文件  
CN 1173134 A,1998.02.11,  
US 4383050 A,1983.05.10,  
US 2003199581 A1,2003.10.23,  
审查员 耿立冬

权利要求书3页 说明书43页 附图4页

(54)发明名称  
含有乳香酸的医疗装置

### (57)摘要

本发明揭露一种医疗组成与装置,其由用以  
传送由乳香类植物获得的提取物、合成衍生的类  
似化合物、特别是三萜类化合物的衍生物等成分  
所组成。此医疗装置可以为植入式的,或是为接  
触哺乳动物体内部的装置。此医疗装置可以由含  
有乳香衍生物的可吸收性成分或冲提成分所组  
成。当提供此医疗装置进入一特别的身体部位,  
乳香成分会被大量且立即地释放、缓慢地释放、  
或是不会释放进入人体,而是主动地留在医疗装  
置表面。



1. 一种具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸的治疗剂成分,该治疗剂成分通过一种方法制备,该方法包括经由含氮结构将多元醇连接到在帖烯酸区段上的羟基,以提供具有强大生物活性的产物。

2. 如权利要求1所述的治疗剂成分,其中所述含氮结构为尿素基。

3. 如权利要求1所述的治疗剂成分,其中所述含氮结构为氨基甲酸酯基。

4. 如权利要求1所述的治疗剂成分,其中所述多元醇为环氧乙烷。

5. 如权利要求1所述的治疗剂成分,其中所述多元醇为环氧丙烷。

6. 如权利要求1所述的治疗剂成分,其中所述多元醇为环氧乙烷嵌段与环氧丙烷嵌段的共聚物。

7. 如权利要求1所述的治疗剂成分,其中该多元醇包含两个可用的羟基。

8. 如权利要求1所述的治疗剂成分,其中所述多元醇包含大于两个可用的羟基。

9. 一种增强由乳香类植物而得的五环酸区段的治疗活性的方法,该方法包括:经由含氮结构将多元醇连接到在由乳香提取物衍生而来的帖烯酸区段上的羟基,以提供具有强大生物活性的产物,其中该产物具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述多元醇由一个或多个聚氧化乙烯与聚氧化丙烯组成。

11. 如权利要求9所述的方法,其中所述多元醇经由一个或多个尿素键结或氨酯键结,连结于所述帖烯酸区段。

12. 如权利要求9所述的方法,其中所述产物每一摩尔含有多个帖烯酸区段。

13. 一种治疗剂成分,包括:依据权利要求1所述的方法进行改良的乳香酸混合物,其中,所述乳香酸混合物具有乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸,其重量占所述乳香酸总重量的20%以上;增溶剂;以及生理上可相容的载体。

14. 如权利要求13所述的治疗剂成分,其中所述增溶剂为碳酸丙烯酯。

15. 如权利要求13所述的治疗剂成分,其中所述生理上可相容的载体为碳酸丙烯酯。

16. 如权利要求13所述的治疗剂成分,其中所述增溶剂与所述载体不含可利用的羟基。

17. 如权利要求13所述的治疗剂成分,其中并非每一乳香酸区段都依据权利要求1所述的方法进行改良。

18. 一种包含权利要求13所述的治疗剂成分的外用药。

19. 一种包含权利要求13所述的治疗剂成分的胶囊。

20. 一种包含权利要求13所述的治疗剂成分的植入式装置。

21. 一种治疗剂成分,包括:如权利要求1所述的改性乳香酸混合物,其中,该改性乳香酸混合物具有占乳香酸总重量的40%以下的改性乳香酸以及占乳香酸总重量的20%以上的改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸;以及生理上可相容的载体。

22. 一种治疗剂成分,包括:如权利要求1所述的改性乳香酸混合物,其中,该改性乳香酸混合物具有占乳香酸总重量的25%以下的改性乙酰基乳香酸以及占乳香酸总重量的20%以上的改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸;以及生理上可相容的载体。

23. 一种治疗剂成分,包括:如权利要求1所述的改性乳香酸混合物,其中,该改性乳香酸混合物具有占乳香酸总重量的15%以下的改性酮基乳香酸以及占乳香酸总重量的20%以上的改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸;以及生理上可相容的载体。

24. 一治疗剂成分,包括:如权利要求1所述的改性乳香酸混合物;以及一个或多个由白藜芦醇、白藜芦醇苷、大豆异黄酮、甘草查尔酮A以及黄芩苷组成的群组中的化合物,其中,所述化合物的结合所产生的效果大于每一所述化合物各别效果的总和。

25. 如权利要求24所述的治疗剂成分,其中所述效果包括抗菌效果与消炎效果。

26. 如权利要求21所述的治疗剂成分,其中所述改性乳香酸包括至少一种可以溶解于碳酸丙烯酯中的盐类。

27. 如权利要求24所述的治疗剂成分,其中所述改性乳香酸包括至少一种可以溶解于碳酸丙烯酯中的盐类。

28. 一种具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸的商业性生产改性乳香酸的方法,包括:(a)将乳香类植物的天然提取物溶解于有机溶剂中,以形成有机提取物;(b)通过加入含氮的官能基改性的多元醇处理所述有机提取物;(c)使所述乳香酸的羟基与所述多元醇上可用的氨基反应;(d)加入不含有可用的羟基的载体药剂;以及(e)在含氮气但不含水的空气环境中实施所述步骤(c)。

29. 一种将多元醇加入具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸的乳香酸提取物的方法,包括:将氮化改性多元醇加入乳香酸提取物中,该乳香酸提取物在不含羟基的溶剂中形成改性乳香酸区段。

30. 一种将多元醇加入具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸的乳香酸的方法,包括:(a)将环氧乙烷与环氧丙烷的二元醇共聚物与二异氰酸酯进行反应;(b)加入乳香酸,在含氮气但不含水的空气环境中与在所述步骤(a)中得到的产物进行反应;(c)加入额外的乳香酸直到在所述步骤(b)得到中的成分不再含有异氰酸酯基为止;以及(d)照射在所述步骤(c)中得到的产物。

31. 一种形成三官能基结构的改性乳香酸的方法,其中,该改性乳香酸具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸,包括:(a)将环氧乙烷和环氧丙烷的二元醇共聚物与二异氰酸酯进行反应;(b)加入乳香酸,在含氮气但不含水的空气环境中与在所述步骤(a)中得到的产物进行反应;(c)加入额外的乳香酸直到在所述步骤(b)得到中的成分不再含有异氰酸酯基为止;以及(d)照射在所述步骤(c)中得到的产物。

32. 一种用以改良具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸的乳香酸的组织穿透的方法,包括:(a)以四氢呋喃提取乳香酸区段;(b)将在所述步骤(a)中得到的混合物溶解于碳酸丙烯酯中;(c)去除所述步骤(b)得到的混合物中含有的四氢呋喃;(d)将所述步骤(c)得到的混合物与通过可用的异氰酸酯基改性的多元醇进行反应。

33. 一种成分,包括:如权利要求1所述的具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸的改性乳香酸混合物,其相较于乳香酸的五环萜烯酸区段具有更多的乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸;至少一种其他如权利要求所述的改性的植物化学成分,其选自白藜芦醇、白藜芦醇苷、大豆异黄酮、甘草查尔酮A以及黄芩苷组成的群组中的化合物;以及生理上可相容的脂溶性载体。

34. 一种具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸的医疗装置,包含下述的一个或多个:(a)由乳香类植物所得的提取物;(b)合成三萜类化合物;(c)所述(a)或所述(b)的衍生物。

35. 如权利要求34所述的医疗装置,其中所述衍生物为烯基改性三萜类化合物。

36. 如权利要求35所述的医疗装置,其中所述烯基改性三萜类化合物为环氧乙烷改性三萜类化合物。

37. 如权利要求35所述的医疗装置,其中所述烯基改性三萜类化合物为环氧丙烷改性三萜类化合物。

38. 如权利要求35所述的医疗装置,其中所述烯基改性三萜类化合物是以环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物进行改性的。

39. 一种具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸的医疗装置,含有用以长效释放的聚合物成分或提供至少一种下列成分:(a)由乳香类植物所得的提取物;(b)合成三萜类化合物;(c)所述(a)或所述(b)的衍生物。

40. 如权利要求39所述的医疗装置,其中所述提供的成分连接于所述医疗装置。

41. 如权利要求39所述的医疗装置,其中所述释放的成分连接于所述聚合物成分,其中,所述聚合物成分为可吸收性的。

42. 如权利要求39所述的医疗装置,其中所述释放的成分被封进所述聚合成分中,其中,所述聚合物成分为可吸收性的。

43. 如权利要求39所述的医疗装置,其中所述释放的成分混合进所述聚合成分中。

44. 如权利要求39所述的医疗装置,其中所述释放的成分容纳于可吸收性的聚合物之上或之内,所述可吸收性的聚合物由一个或多个下列聚合物所组成:聚乳酸、聚己内酯聚、聚(乳酸-乙醇酸)、聚(乳酸-己内酯)、聚(乳酸-对二氧环己酮)、聚原酸酯、聚酸酐、聚氨基酸以及聚碳酸酯。

45. 如权利要求39所述的医疗装置,其中所述释放的成分容纳于可吸收性的共聚合物之上或之内,所述可吸收性的共聚合物由一个或多个下列聚合物所组成:(a)聚乳酸、聚己内酯聚、聚(乳酸-乙醇酸)、聚(乳酸-己内酯)、聚(乳酸-对二氧环己酮)、聚原酸酯、聚酸酐、聚氨基酸和聚碳酸酯;以及(b)聚氨酯。

46. 如权利要求39所述的医疗装置,其中所述释放的成分容纳于可吸收性的聚氨酯之上或之内。

47. 如权利要求44所述的医疗装置,其中所述医疗装置主要由所述释放的成分所组成,并且形成于植入式外科防护织物中。

48. 如权利要求44所述的医疗装置,其中所述医疗装置为涂布有该释放的成分的植入式网片。

49. 如权利要求44所述的医疗装置,其中所述医疗装置为心包膜片。

50. 如权利要求39所述的医疗装置,其中所述医疗装置为导管。

51. 一种外科防护织物,该外科防护织物由聚乳酸与一个或多个下列成分所组成:(a)由乳香类植物所得的提取物,(b)合成三萜类化合物,(c)所述(a)或所述(b)的衍生物,其中该外科防护织物具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸。

52. 一种外科防护织物,该外科防护织物由聚乳酸与聚氨酯的共聚物,以及一个或多个下列成分所组成:(a)由乳香类植物所得的提取物,(b)合成三萜类化合物,(c)所述(a)或所述(b)的衍生物,其中该外科防护织物具有改性乙酰基-11酮基- $\beta$ 乳香酸。

## 含有乳香酸的医疗装置

### 技术领域

[0001] 本申请案请求美国临时申请案号61/522,169,申请日2011年8月10日,发明名称为MEDICAL DEVICE COMPRISING BOSWELLIC ACID(Att.Docket MB8562PR2),以及美国临时申请案号61/499,642,申请日2011年6月21日,发明名称为MEDICAL DEVICE COMPRISING BOSWELLIC ACID(Att.Docket MB8562PR)等申请案的效益,并且与美国临时申请案号61/496,435,申请日2011年6月13日,发明名称为POLYOL MODIFIED NATURAL BOSWELLIC ACID COMPLEXES(Att.Docket MB560PR)相关,上述申请案内容都纳入本文作为参考。

[0002] 本发明涉及由植物所衍生的新型药物成分,特别是乳香酸错合物(boswellic acid complex)及其使用。特别地,本发明涉及多元醇改性天然乳香酸错合物(polyol modified natural boswellic acid complexes),在此错合物内的成分的生物功能性(biological functionality)与组织穿透性(tissue penetration)被增强。更特别的是,本发明涉及任何含有一个或多个可用的羟基(hydroxyl group)且在生物上有用的植物提取物的多元醇改性(polyol modification)。

[0003] 本发明也涉及一种植入型(implantable)或留置型(indwelling)医疗装置,其由生物可降解材料所组成,用以控制合成的三萜类化合物(triterpenes)或由乳香类植物(Boswellia genus)而得的提取物(extracts)的释放。三萜类化合物衍生物的生物可降解材料是有用的,因为其消除了移除非可降解性三萜类化合物消耗装置(non-degradable triterpene depleted devices)的需要。用以在被控制的物件中传输三萜类化合物的理想聚合物化学式(ideal polymeric formulation),要使生物可降解性聚合物载体(biodegradable polymer carrier)的疏水性/亲水性特性与三萜类化合物或是改性的三萜类化合物相符。该聚合物载体最好是将要结合三萜类化合物的密封于其内或是混合于其内。由此而得的植入装置在一般储存状态下应该是稳定的,应该具有可预期与控制的降解曲线(degradation profile),应该对亲水性或疏水性药剂都具有多元的降解与三萜类化合物释放曲线(release profiles),应该在三萜类化合物由载体消耗后可以立刻由植入点(implantation site)与人体内安全地排除,应该是由可以为人体所降解与排除而不会引起任何急性或慢性毒素的生物相容性成分所组成,以及应该是容易制作且成本低廉。

[0004] 本发明涉及一种用以持续输送三萜类化合物或亲水性改性三萜类化合物(hydrophilically modified triterpene)的医疗装置以及制备此医疗装置的流程。更特别的是,本发明涉及用以防止沾粘(adhesion)、修复创伤部位(wound site)的植入物,或为通过持续输送三萜类化合物而用以强化软组织的医疗装置,其中,该三萜类化合物包含i)聚乳酸、聚乳酸-聚氨酯共聚物(polylactic acid polyurethane copolymer)、或可吸收性聚氨酯的载体;以及ii)三萜类化合物或亲水性改性三萜类化合物的治疗剂(therapeutic)。该载体吸收、含有用以密封(encapsulating)的聚合物微胶体(polymeric micelles),或捕捉(trap)于一层治疗剂之下。

### 背景技术

[0005] 由乳香类植物(*Boswellia* genus)或其他在药理学上有用的植物提取的植物化学成分(Phytochemicals),特别是萜烯(terpenes),已经被报导对于许多疾病的治疗是有效的。乳香类植物的生物活性(biological activity)特别表现于抑制5-脂氧合酶(5-lipoxygenase)与白细胞弹性蛋白酶(leukocyte elastase)。既然5-脂氧合酶为合成白三烯(leukotriene)的关键酵素,而白三烯为发炎过程中的有效药剂,所以三萜类化合物酸(triterpene acids)被用做非类固醇消炎药(non-steroidal anti-inflammatory agents)。

[0006] 许多关于通过各种三萜类化合物与方法改良、三萜类化合物与三萜类化合物传递系统的研究已经被建立,而通过有效管理工具与控制三萜类化合物的释放速率,致力于最大化三萜类化合物的功效与作用,以及最小化三萜类化合物的副作用。

[0007] 生物相容性可降(分)解聚合物已经广泛地被使用于医疗领域,作为外科用缝合线、组织再生诱发膜(tissue regenerative induction membranes)、用于伤口治疗的保护膜、以及药物传递系统。在生物可降(分)解聚合物中,聚乳酸(poly lactide)、聚乙交酯(polyglycolide)、以及乳酸(lactide)与乙交酯(glycolide)的共聚物都是市面上可以购买到的。他们具有良好的生物相容性,并且可以在人体分解为对人体无害的物质,例如二氧化碳与水。

[0008] 三萜类化合物被以口服方式投药或局部投药,并且必须以高浓度传递,用以提供希望的药效。特别是,具有较短半衰期(half-lives)的三萜类化合物必须要频繁地投药以达成有效的血药浓度(plasma concentrations)。

[0009] 许多重要的乳香提取物(*Boswellia* extracts)是疏水性(hydrophobic),并且在水中的溶解度有限。为了使这些提取物达到预期的治疗效果,通常需要将 these 提取物以亲水性(hydrophilic)的型态对病人投药。许多乳香提取物必须以高剂量进行投药,这是由于他们的低生物效应(biological efficacy)。这些提取物的效应可以通过将数个治疗分子(therapeutic molecules)排列于一个多臂聚合物支架(multi-armed polymer scaffold)上。

[0010] 因此,使三萜类化合物的亲水性与预期的组织部分匹配,是制备口服使用或局部使用的药物配方的关键考量。

[0011] 下列为与本发明有关的核准专利与专利申请。

[0012] 美国专利号US5,064,823描述五环三萜类化合物(pentacyclic triterpenoid compound),例如 $\alpha$ 乳香酸(alpha.boswellic acid)与其醋酸盐类、 $\beta$ 乳香酸(beta.boswellic acid)与其醋酸盐类,其在第一型拓扑异构酶(topoisomerase I)与第二型拓扑异构酶(topoisomerase II)上具有抑制效应(inhibitory effect)。美国专利号US5,624,909描述三萜类化合物酸衍生物(triterpenoid acid derivatives),其与天然配基(natural ligands)相似的程度到达这些衍生物可以粘附于包含内皮细胞白细胞粘附分子1(endothelial leukocyte adhesion molecule-1(ELAM-1))与白细胞/内皮细胞粘附分子1(leukocyte/endothelial cell adhesion molecule-1(LECAM-1))的天然选凝素受体(natural selectin receptors)的程度。美国专利号US5,629,351描述具有抗发炎活性(anti-inflammatory activity)与抗溃疡活性(anti-ulcerogenic activity)的乳香酸的混合物。美国专利号US5,679,644与美国专利号US5,837,690描述三萜类化合物酸衍生物,

其展现双重药理活性(dual pharmacophobic activities),特别是选凝素配基活性(selectin ligand activity)与白细胞三烯生物合成抑制活性(leukotriene biosynthetic inhibitory activity)。

[0013] 美国专利号US5,691,386描述一种由五龙层属植物(genus Salacia)离析成纯净形式(purified form)的低血糖活性的三萜类化合物(hypoglycemicly active triterpenoid compound)、获得此新型三萜类化合物的制作过程、包含此型三萜类化合物的组成物(composition)、以及在糖尿病(diabetes)治疗中使用降血糖药(hypoglycemic agent)的方法。美国专利号US5,691,386所揭露的三萜类化合物是由五层龙(Salacia prinoidea)中所得到的。

[0014] 美国专利号US5,720,975揭露使用乳香(olibanum)(乳香酸提取物)来进行阿兹海默症的预防或治疗。

[0015] 美国专利号US5,882,660揭露一种水液体(aqueous liquid)状态的组成物,此组成物包含第一成份a)两种成分的脂质组成(lipid composition),其中一成分为具有一长碳氢长链(long hydrocarbon chain)以及一亲水性头基(hydrophilic head group)的分子,而另一成分为一材料,其包含至少一种选自3 $\beta$ 甾醇(3. beta. -sterol)、角鲨烷(squalane)、角鲨烯(squalene)、植物类脂醇(plant steroid)或三萜类化合物(triterpenoid)的皂苷(saponins)或皂苷元(sapogenins)等成分的成分;以及第二成分b)选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性离子(zwitterionic)表面活性剂、两性(amphoteric)表面活性剂等表面活性剂;以及第三成分c)沉积辅助剂(deposition aid)。

[0016] 美国专利号US5,919,821描述用以治疗关节炎(joint inflammation)的组成物,其由软骨(cartilage)与乳香酸提取物(Boswellia extract)所组成。

[0017] 美国专利号US5,919,821与美国专利号US6,174,876描述一种包含有用以制作治疗脑肿瘤(brain tumors)的药物组成物(pharmaceutical composition)的乳香酸的蔬菜制备。

[0018] 美国专利号US6,207,711描述一种光老化抑制剂(photoaging inhibitor),此光老化抑制剂包含一种或多种选自三萜类化合物衍生物(triterpenoid derivatives)与其盐类的化合物,其中,三萜类化合物衍生物是通过一个官能基取代在熊果酸(ursolic acid)、齐敦果酸(oleanolic acid)或白桦脂酸(betulic acid)第28位置上的羧基(carboxyl group)中的一个氢原子与/或键结于在第3位置上的碳原子上的羟基(hydroxyl group)中的一个氢原子,其中至少一个官能基为具有芳香环(aromatic ring)的官能基。

[0019] 美国专利号US6,323,183描述使用三萜类化合物酸衍生物(triterpenoid acid derivatives)的医疗衍生物治疗卡波济氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)与艾伯斯坦-巴尔病毒(Epstein Barr virus)的方法与组成物。

[0020] 美国专利号US6,492,429描述一种骨关节炎治疗(osteoarthritis treatment),其使用一组成物,而该组成物含有夹竹桃麻素(apocynin)与诱导型氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase)的抑制剂(inhibitor),例如姜黄素(curcumin)与乳香提取物(Boswellia extract)。

[0021] 美国专利号US6,534,086与美国专利号US6,949,260描述一种用以治疗哺乳类动

物(mammals)发炎与疼痛的组成物(或治疗成分),此组成物(或治疗成分)包含乳香酸(boswellic acid)、类姜黄素(curcuminoid)、姜辣素(gingerol)、辣椒素(capsaicinoid)、生物类黄酮(bioflavonoid)、以及维他命C源(vitamin C source)的各种组合。

[0022] 美国专利号US6,589,516描述适用于皮肤或头发的组成物(或治疗成分),其包含:a)至少一种乳香类植物(*Boswellia* plant)的提取物或至少一种乳香酸(boswellic acid);以及载体(carrier),其选自由含有8至32个碳原子的支链脂肪醇(branched fatty alcohols)、含有8至32个碳原子的支链脂肪酸(branched fatty acids)、含有12至24个碳原子的不饱和脂肪醇(unsaturated fatty alcohols)、含有12至24个碳原子的不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acids)、以及这些支链脂肪醇的衍生物所组成的群组。

[0023] 美国专利号US6,777,004描述一种抗真菌齐墩果烷型三萜寡糖苷化合物(anti-fungal oleanane triterpenoid oligoglycoside compound),其由红树林植物(mangrove plant)桐花树(*Aegiceras corniculatum*)衍生而来。

[0024] 美国专利号US6,974,801描述一以各种取代基(substituents)取代在C-17位置上的2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-oic acid的三萜类化合物家族。特别是,2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-onitrile、1-(2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-oyl)imidazole、1-(2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-oyl)-2-methylimidazole、1-(2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-oyl)-4-methylimidazole等,对于小鼠巨噬细胞(mouse macrophages)中的丙型肝炎干扰素(interferon- $\gamma$ )所诱发的氧化氮产生展现高抑制活性(inhibitory activity)。这些化合物被请求用以疾病的预防或治疗,例如癌症(cancer)、阿兹海默症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、多发性硬化症(multiple sclerosis)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)、以及其他发炎性疾病(inflammatory diseases)。

[0025] 美国专利号US7,112,573描述由大豆植物性化学浓缩物(soybean phytochemical concentrate)分离的类异黄酮化合物(isoflavonoid compounds)与三萜类化合物(triterpenoid compounds)。这些化合物展现可以对抗被选择的肿瘤细胞株(selected tumor cell lines)的细胞毒性活性(cytotoxic activity)。

[0026] 美国专利号US7,195,790描述由在菊亚纲亚科(Asteridae subfamily)中的植物,例如红花(*Carthamus tinctorious*),而来的提取物所衍生的组成物(或成分),其可以有效地且选择性地抑制环氧合酶-2(COX-2)活性与/或增强环氧合酶-1(COX-1)活性。当菊亚纲提取物与乳香酸混合,此混合物在环氧合酶-2(COX-2)上展现协助抑制效果(synergistic inhibitory effect)。

[0027] 美国专利号US7,582,314描述用以控制皮肤过渡增生状况(hyperproliferative skin conditions)(例如牛皮癣(psoriasis))的组成物(或成分)与方法。此特惠的组成物(或成分)含有天然白三烯抑制剂(natural leukotriene inhibitor),该天然白三烯抑制剂选自齿叶乳香胶树脂(*Boswellia serrata* gum resin)、其衍生物、分离物或与生物可利用有机硒营养补充剂(bioavailable organic selenium nutritional supplement)混合的衍生物。

[0028] 美国专利号US7,645,461与美国申请案200601774677描述乳香(olibanum)的氢化产物(hydrogenation products)的混合物,用以预防与/或治疗脑部缺氧(cerebral

ischemia)、颅部/脑部创伤(cranial/brain trauma)与/或阿兹海默症。此混合物的成分包含纯乳香酸、绿珊瑚酸(tirucallicacids)或其他三萜类化合物(triterpenes)、以及它们在生理上可被接受的盐类。

[0029] 美国专利号US7,811,997描述含有由竹子中提取的三萜类皂苷元(triterpenoid sapogenins)的组成物(或组成成分)。这些组成物(或组成成分)拥有抗自由基(anti-free radical)、抗氧化(anti-oxidation)、抗肿瘤(anti-tumor)以及抗高血压(anti-hypertension)等功能。这些组成物(或组成成分)被用于心血管(cardiovascular)与脑血管(cerebrovascular)疾病以及肿瘤的治疗或防治。

[0030] 美国申请案20020010168、美国申请案20050209169、与美国申请案20070129317等,描述用以防治与对抗(combating)由于白细胞弹性蛋白酶(leucocytic elastase)活性或纤维蛋白分解酶(plasmin)活性增加而引起的疾病的乳香酸组成物(或组成成分)。

[0031] 美国申请案20030195182描述一种用于肝脏损伤(hepatic disorders)治疗的三萜类化合物衍生物。所描述的化合物包含作为活性成分(active ingredient)的三萜类化合物衍生物,该三萜类化合物含有一羟基(hydroxyl group)、芳基甲氧基(arylmethoxy)、低级烷氧基(lower alkoxy)、或低级烷酰氧基(lower alkanoyloxy),以及一低级烷基(lower alkyl)、低级烯基(lower alkenyl)或甲酸基(formyl),其彼此混合而形成酮基(oxo)、异亚硝基(hydroxyimino)、或亚烷基(alkylidene)。

[0032] 美国申请案20030195367描述一种用以制备脂质酯(fatty substance ester)的方法,该脂质酯的特征为其在酯化反应(esterification reaction)存在至少一具有三萜醇(triterpene alcohols)与其氢化的同系化合物(hydrogenated homologues)的脂质(fatty substance)。

[0033] 美国申请案20030199581描述通过泛乙酰基化(peracetylation)、或泛乙酰基化与温和氧化作用(mild oxidation)去增加3- $\beta$ -乙酰-11-酮基- $\beta$ -乳香酸(3-.beta.-acetyl-11-keto-.beta.-boswellic acid)对 $\beta$ -乳香酸(.beta.-boswellic acid)、3- $\beta$ -乙酰- $\beta$ -乳香酸(3-.beta.-acetyl-.beta.-boswellic acid)以及11-酮基- $\beta$ -乳香酸(11-keto-.beta.-boswellic acid)的比例,而增加乳香酸的方法。

[0034] 美国申请案20040073060描述一种用以增加组成物(或组成成分)的3-O-乙酰-11-酮基- $\beta$ -乳香酸(3-O-.beta.-acetyl-11-keto-.beta.-boswellic acid)含量的制作过程。

[0035] 美国申请案20040151792描述一种用以控制发炎的化合物的天然配方(natural formulation)。此配方抑制环氧合酶-2(COX-2)的表现、选择性地抑制标的细胞(target cell)中前列腺素(prostaglandins)的合成、以及选择性地抑制标的细胞中的发炎反应(inflammatory response)。此组成物(或成分)含有由啤酒花(hops)提取且包含色胺酮(tryptanthrin)与轭合物(conjugates)的提取物,或由迷迭香(rosemary)、三萜类植物(triterpene species)、或双萜内酯类(diterpene lactone)衍生的化合物。

[0036] 美国申请案20040166182描述由菊亚纲亚科(Asteridae subfamily)中植物的提取物与乳香类提取物混合的混合物。

[0037] 美国申请案20050192251描述一种水溶性生物活性组合物(water-soluble bioactive fraction),其由齿叶乳香树(Boswellia serrate)的树胶脂流出物(gum resin exudate),以及由阿拉伯糖(arabinose)、半乳糖(galactose)与D葡萄糖醛酸(D-

glucuronic acid)等单元所组成的多醣体(polysaccharides)的钾盐与钙盐混合物所获得。此组成物(或组成成分)具有抗发炎活性与抗关节炎(anti-arthritic)活性。

[0038] 美国申请案20060073222描述由胜利金合欢(*Acacia victoriae*)类植物分离的皂苷混合物(saponin mixtures)与化合物。这些化合物可以包含一个三萜类化合物部分(triterpene moiety),其中,寡糖部分(oligosaccharides moiety)与单萜部分(monoterpenoid moiety)附在该三萜类化合物部分上。此混合物与化合物具有相关于细胞凋亡(apoptosis)与细胞毒性(cytotoxicity)调节(regulation)的特性,以及对各种不同的肿瘤细胞都展现出有效的抗肿瘤效应(anti-tumor effects)。

[0039] 美国申请案20060234990描述一种淋巴增生疾病(lymphoproliferative disorders)与自体免疫性疾病(autoimmune disorders)的治疗方法,其使用一种由四种乳香酸组成的组成物(或组成成分),这四种乳香酸包括 $\beta$ -乳香酸(.beta.-boswellic acid)、3-0-乙酰- $\beta$ -乳香酸(3-0-acetyl-.beta.-boswellic acid)、11-酮基- $\beta$ -乳香酸(11-keto-.beta.-boswellic acid)、以及3-0-乙酰-11-酮基- $\beta$ -乳香酸(3-0-.beta.-acetyl-11-keto-.beta.-boswellic acid)。

[0040] 美国申请案20060280811描述止痛/消炎药(analgesic/anti-inflammatory)、免疫调节剂(immunomodulating)以及软骨修补药剂(cartilage-reconstructing agents)的结合,特别是包含水杨醇(saligenin)、乳香酸(boswellic acid)、前青花素(procyanidins)、乙酰葡萄糖胺(N-acetyl-glucosamine)、以及葡萄糖醛酸(glucuronic acid)或葡萄糖醛酸内酯(glucoronolactone),用以治疗类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)。

[0041] 美国申请案20070231345描述一种结合乙酰-11-酮基- $\beta$ -乳香酸(acetyl-11-keto-beta-boswellic acid)与散布于药学载体(pharmaceutical carrier)中的生体可利用有机硒补充剂(bioavailable organic selenium supplement)的口服药剂配方(oral formulation),以及一种乙酰-11-酮基- $\beta$ -乳香酸单独散布药学载体中的局部药剂配方(topical formulation)。

[0042] 美国申请案20070231418描述由植物与/或其成分得到三萜类化合物(triterpenes)的连续制作过程。

[0043] 美国申请案20070249711描述可以改善大脑功能的天然三萜类化合物。

[0044] 美国申请案20070253943描述用于哺乳动物皮肤的局部治疗的组成物(或医疗成分),用以减缓皮肤疾病令人痛苦的症状,以及,在许多案例中,用以提供长期的治疗。此组成物(或医疗成分)包含一个或多个乳香酸与/或一个具有至少18个碳原子的链长的脂肪酸,并且其包含至少两个与酵素抗菌系统(enzyme based antibacterial system)在一起的不饱和键(unsaturated linkages)。

[0045] 美国申请案20070281047描述一种组成物(或组成成分),其包含由摩洛哥坚果(*Argania spinosa*)果实提取果肉提取物(pulp extract),以及至少一种皮肤用药的(dermopharmaceutical)或化妆品的(cosmetic)助剂(auxiliary)与/或添加剂(additive)。特别是,使用摩洛哥坚果果实的提取物,以及摩洛哥坚果果实的果肉提取物中的三萜类化合物部分(triterpene fraction),其包含蛇麻醇酯(lupeol)、 $\alpha$ -香树酯醇(.alpha.-amyrine)、 $\beta$ -香树酯醇(.beta.-amyrine)、蒲公英甾醇(taraxasterol)、以及 $\psi$ -

蒲公英甾醇(ψi-taraxasterol)。

[0046] 美国申请案2007029985描述一种由至少一种高度分散的三萜类化合物(highly dispersed triterpene)所组成的油凝胶形成剂(oleogel-forming agent)。

[0047] 美国申请案20080003639描述一序列,该序列对应大豆衍生的细胞色素P-450基因(soybean-derived cytochrome P-450 gene),该基因用以编码(encode)一种酶蛋白(enzyme protein),而该酶蛋白实现齐墩果烷型三萜化合物(oleanane type triterpene)的第24位置的羟基化反应(hydroxylation)以及这些三萜化合物的使用。

[0048] 美国申请案20080020998描述持续释放组成物(或成分)(sustained-release compositions),其包含有效数量的(effective amounts of)葡萄糖胺(glucosamine)、类姜黄素(curcuminoids)、乳香酸以及胡椒碱(piperine)。

[0049] 美国申请案2008011942描述由毛冬青(Ilex pubescens)的根部分离的三萜皂苷(triterpene saponins)。三萜皂苷部分(fraction)的化学结构与一些特质展现消炎与止痛活性。

[0050] 美国申请案20080206169描述包含至少一种皮肤保养用有效成分(skin care active)的乳香组成物(或组成成分)(boswellia compositions),该皮肤保养有效成分选自自由乙酰谷氨酸(acetyl glutamic acid)、乙酰谷氨酰胺(acetyl glutamine)、乙酰蛋氨酸(acetyl methionine)、乙酰柠檬酸三丁酯(acetyl tributyl citrate)、乙酰柠檬酸三乙酯(acetyl triethyl citrate)、乙酰酪氨酸酯(acetyl tyrosine)、己二酸(adipic acid)、丙氨酸(alanine)、精氨酸(arginine)、精氨酸谷氨酸盐(arginine glutamate)、二苯酮-3,羟基苯酮(benzophenone-3)、樟脑(camphor)、葡糖酸内酯(gluconolactone)、葡萄糖(glucose)、甘氨酸(glycine)、组氨酸盐酸盐(histidine hydrochloride)、羟脯氨酸(hydroxyproline)、麦芽糖醇(maltitol)、苯基丙氨酸(phenylalanine)、琥珀酸(succinic acid)、缓冲乳酸(buffered lactic acid)、三(四甲基羟基哌啶醇)柠檬酸盐(tris(tetramethylhydroxypiperidinol)citrate)所组成的群组中。

[0051] 美国申请案20080275117描述α-乳香酸与/或β-乳香酸与/或其C醋酸盐(C-acetates)的组成物(或组成成分)。

[0052] 美国申请案20080280839描述具有抗癌活性(anticancer activity)的地钱草提取物(Androsace umbellata Merr.extract)以及一种三萜皂苷化合物分离物(triterpene saponin compound isolate)。特别是,三萜类皂苷B(saxifragifolin B)与三萜类皂苷D(saxifragifolin D)的分离物,其可以抑制癌细胞的生长与诱发癌细胞的凋亡(apoptosis),因此,其可以用以制备用以防治与治疗癌症的组成物(或医疗成分)。

[0053] 美国申请案20080317885描述包含一种类姜黄素(curcuminoid)、一种多甲氧基黄酮(polymethoxylated flavone)、一种儿茶素(catechin)、以及一种乳香酸的组成物(或成分)。这些组成物(或成分)用于治疗阿兹海默症(Alzheimer's disease)、动脉粥样硬化(atherosclerosis)、动脉硬化(arteriosclerosis)、骨关节炎(osteoarthritis)与其他退化性关节炎(degenerative joint diseases)、亨丁顿舞蹈症(Huntington's chorea)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、视神经萎缩(optic atrophy)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa)、黄斑部病变(macular degeneration)、肌肉萎缩症(muscular dystrophy)、老年退化过程(aging-associated degenerative processes)、气喘

(asthma)、皮肤炎(dermatitis)、蹄叶炎(laminitis)、类天疱疮(pemphigoid)、天疱疮(pemphigus)、反应性呼吸道疾病(reactive airway disease)、发炎性肠道疾病(inflammatory bowel disease)(例如,克隆氏症(Crohn's disease)、溃疡性大肠炎(ulcerative colitis))、多发性硬化症(multiple sclerosis)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)、牙周病(periodontal disease)、全身性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)、结节病(sarcoidosis)、干癣(psoriasis)、一型糖尿病(type I diabetes)、缺氧-再灌流损伤(ischemia-reperfusion injury)、慢性炎症性疾病(chronic inflammatory diseases)、老年性消瘦(geriatric wasting)、癌症恶病质(cancer cachexia)、与慢性发炎有关的恶病质(cachexia associated with chronic inflammation)、恶心症候群(sick feeling syndrome)与其他在人体与其他动物体内的发炎性(inflammatory)与/或退化性(degenerative)的疾病、障碍(disorders)、状态(conditions)、以及过程(processes)。

[0054] 美国申请案20080317886描述乳香提取物(Boswellia extract)的组成物(或组成成分),其同时包含任何或是全部的高血糖糖类(high-glycemic sugars)与/或多糖体(polysaccharides)(例如,蔗糖(sucrose)、葡萄糖(glucose)、麦芽糖糊精(maltodextrin))、所有必要氨基酸(amino acids)与 $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基丁酸(beta-hydroxy-beta-methylbutyrate),并且可以包含其他氨基酸源(amino acids sources)(例如,乳清蛋白(whey protein))、增强性能的药剂(performance enhancing agents)(例如,咖啡因(caffeine)、左旋-麸酰胺酸(L-glutamate))、抗炎药(anti-inflammatory agents)(例如,姜(ginger)、乳香(boswellia)、姜黄烯(curcumen))、抗氧化剂(antioxidants)(例如,维生素C(vitamin C)、维生素E(vitamin E)、硒(selenium)、多酚(polyphenols))、类胰岛素药剂(insulin-mimicking agents)(例如,肉桂(cinnamon)、巴拿巴(Banaba))、以及止痛剂(analgesics)(例如,阿斯匹林(aspirin)、普罗芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、乙酰酚胺(acetaminophen))。

[0055] 美国申请案20090042832描述盐类或离子对错合物(ion pair complexes),其通过乳香酸或选择性增加的3-O-乙酰-11-酮基- $\beta$ -乳香酸(3-O-acetyl-11-keto-.beta.-boswellic acid;简称AKBA)或11-酮基- $\beta$ -乳香酸(11-keto-.beta.-boswellic acid;简称KBA)与一有机胺(organic amine)之间的反应而获得,特别是与葡萄糖胺(glucosamine)之间的反应。

[0056] 美国申请案20090136566描述由桦树皮(Birch bark)分离而得的三萜类化合物(triterpenes)的组成物。

[0057] 美国申请案20090169651描述包含可可椰子(Cocos nucifera)的椰汁(liquid endosperm)提取物作为主要成分以及一个或多个或活性成分的组成物(或成分),该活性成分包含藤黄果(Garcinia cambogia)、印度凤果(Garcinia indica)与山竹(Garcinia mangostana)的果皮提取物(fruit rind extracts)、罗望子(Tamarindus indicus)的种皮提取物(seed coat extract)、阿拉伯咖啡豆(the beans of Coffea arabica)的绿原酸提取物(Chlorogenic acid extract)、莲属植物(Nelumbo species)的种子提取物(seed extracts)、可因氏月橘(Murraya koenigii)的叶提取物(leaf extracts)以及齐敦果酸(oleanolic acid)与熊果酸(ursolic acid)的三萜五肽(triterpene pentapeptides)。

- [0058] 美国申请案20090186837描述包含三萜皂苷(triterpene glycosides)的组成物(或成分)。
- [0059] 美国申请案20090263512描述包含至少一种糖类(sugar)、一种三萜类化合物(triterpene),例如皂苷元(Sapogenin)、以及在第21个与第22个碳原子上至少有一个支链(side chain),例如当归酰基(Angeloyl groups)。
- [0060] 美国申请案20090264377描述含有一种三萜皂苷(triterpene glycoside)的组成物(或成分)。
- [0061] 美国申请案20090298938描述三萜酸(triterpenoic acids)的组成物。
- [0062] 美国申请案20100098676描述包含丰富的(enriched)3-0-乙酰-11-酮基- $\beta$ -乳香酸(3-0-acetyl-11-keto-.beta.-boswellic acid)与丰富的去甲基化的类姜黄素(demethylated curcuminoids)的组成物。
- [0063] 美国申请案20100098786描述一种包含二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid)或其一种酯类(ester)、以及一种三萜类化合物(triterpene)或其一种酯类(ester)的配方,以及此配方的使用方法。
- [0064] 美国申请案20100099763描述各种三萜类化合物(triterpene compounds)。
- [0065] 美国申请案20100166670描述乳香酸(boswellic acid)的组成物。
- [0066] 美国申请案20100189824描述一种有寡糖部分(oligosaccharides moiety)与单萜部分(monoterpenoid moiety)附在其上的三萜部分(triterpene moiety)的组合。
- [0067] 美国申请案20100190968描述齐墩果烷型三萜皂苷化合物(oleanane-type triterpene saponin compounds),其对于改善记忆与学习能力是有效。
- [0068] 美国申请案20100209388描述一种含有乳香酸的保健食品成分。
- [0069] 美国申请案20100267983描述具有抗肿瘤活性(antitumor activity)的水溶性三萜酚化合物(triterpenephenol compounds)。
- [0070] 美国申请案20110015196描述羽扇豆醇型三萜类化合物衍生物(lupeol-type triterpene derivative)与其相关化合物,以及用于治疗病毒性疾病(viral diseases)的药学成分(pharmaceutical compositions),特别是治疗HIV媒介疾病(HIV mediated diseases)。
- [0071] 美国申请案20110054025描述一种齐墩果酸(oleanolic acid)(3 $\beta$ -羟基-12-齐墩果烯-28酸(3.beta.-hydroxyolean-12-en-28-oic acid))、一种五环三萜类化合物(pentacyclic triterpene)。
- [0072] 美国申请案20110077227与美国申请案20110077228描述21-酮基三萜类化合物(21-keto triterpene compounds)。
- [0073] 美国专利号US5,268,178描述涉及生物可降(分)解抗菌植入物(biodegradable antibiotic implants)的使用的方法,此植入物置放于一外科手术开口(surgical void),然后持续地提供至少一种抗菌药物的加长与连续补充给其周边组织。此生物可降(分)解植入物包含至少一种生物可降(分)解物质,例如聚乳酸(polylactic acid),以及至少一种抗菌药物。
- [0074] 美国专利号US5,411,737描述一种用以延长局部活性药物(topically active medicines)的使用的缓释药物传递装置(slow release drug delivery device)。该装置

由水可以溶于其中并且局部活性药物可于其中分解的装置,局部活性药物形成具有非常低的吸水能力(water absorbing capability)的复合物基体(a polymer matrix)。

[0075] 美国专利号US5,571,080描述外科手术敷料(surgical dressing),在其中的组成物(或组成成分)以吸水性(water-absorbing)与水溶胀性(water-swellaable)的水状胶体(hydrocolloid material)所包覆的药物形式,遍布于由可弯曲且不溶于水的聚合物细丝(polymeric filaments)编织成的三维的(three-dimensional)、网状的(open-mesh)、无规则定向的(randomly-oriented)的网眼织物(network)的空隙中。举例来说,聚合物细丝可以为表面涂布有发粘且不溶于水的粘合材料(adhesive material)的细丝,其具有粘附性。

[0076] 美国专利号US5,869,079描述一种药物释放装置,其由在一具有可调节的释放速率的生物可降(分)解性持续释放植入物(sustained release implant)中的亲水性与疏水性实体的组合所构成。

[0077] 美国专利号US5,947,893描述具有至少一种多孔性(porous)组织配对表面(tissue-mating surface)的医疗装置。该装置的组织配对表面包含一种在生物可降(分)解性载体中的药理上具有活性的物质于其中,例如聚合物或生物可降(分)解性陶瓷,例如磷酸钙(calcium phosphate)。

[0078] 美国专利号US6,022,554描述用于涂布持续释放药物植入物(sustained-release drug implants)的涂布配方(coating formulations)。该涂布配方可以形成一多孔的膜层涂布于生物可降(分)解性的活性药剂上,而以固定速率提供该活性药剂的释放超过延长的时间。

[0079] 美国专利号US6,703,047描述用以形成组织粘合凝胶(tissue-adherent hydrogels)的组成物(组成成分)与方法,该粘合凝胶含有主要使用干燥前驱物(dry precursors)的药剂。

[0080] 美国专利号US6,703,047描述一种伤口敷料(wound dressing),用以覆盖身体上的伤口、提供胶原蛋白(collagenic protein)与寡糖(oligosaccharide)结合物的缓慢释放、增强伤口的蒸汽传递、以及强化以胶原蛋白(collagen)与寡糖(oligosaccharide)的水状结合物治疗的疗效,该水状结合物涂布在网状表面并且干燥到低水分含量的程度。

[0081] 美国专利号US6,872,225描述一种植入物,具有包含会在药液中膨胀的聚合物基体(polymer matrix)的涂层,藉此药理上的活性化合物会被吸入该聚合物基体中。当植入该产品,药理上的活性化合物的释放会从该涂层发生。此聚合物优选由包含两性离子的单体(zwitterionic monomer)的乙烯基型不饱和单体(ethylenically unsaturated monomers)形成,特别是是2-甲基丙烯酰氧乙基-2'-三甲基铵乙烯磷酸内盐(2-methacryloyloxyethyl-2'-trimethylammoniummethylphosphate inner salt)。

[0082] 美国专利号US7,153,520描述一种用以使药物可以持续给药的组成物(或组成成分)以及制备该组成物(或组成成分)的制作过程,该组成物(或组成成分)包含两性团联共聚物(amphiphilic diblock copolymer)、水溶性差的药物(poorly water-soluble drug)、生物可降(分)解性聚合物、以及液体聚乙二醇(liquid poly(ethylene glycol))或是其功能性衍生物(functional derivatives)。

[0083] 美国专利号US7,438,925描述药物洗涤涂层(drug eluting coating)组成物(或组成成分),其至少由一种散布于改性的(modified)且具生物活性粘合剂(biologically

active binders)中的治疗药剂所构成。此包含于该组成物(或组成成分)的治疗药剂为太平洋紫杉醇(paclitaxel)、西罗莫司(sirolimus)、他克莫司(tacrolimus)、依维莫司(everolimus)、放线菌素-D(actinomycin-D)、皮质类固醇(dexamethasone)、霉酚酸(mycophenolic acid)、环孢菌素(cyclosporins)、雌二醇(estradiol)、以及其衍生物与类似物。

[0084] 美国专利号US7,741,273描述一种用以减轻神经肌的(neuromuscular)或骨骼的(skeletal)伤害或发炎相关的疼痛的方法,其通过一个或多个治疗药剂的导向传递(targeted delivery),而抑制最终会引发急性或慢性疼痛的发炎反应。

[0085] 美国专利号US7,749,539描述由蓖麻子油酸(ricinoleic acid)与天然脂肪二元酸(natural fatty diacids)所形成的聚酯酸酐(poly(ester-anhydrides))或聚酯(polyesters),与其制备方法,以及其通过装载于生物活性药剂的阳离子脂质(cationic lipids)或聚合物(polymers)或微纳米粒子而传递包含小药物分子、多肽(peptides)与蛋白质、DNA与DNA错合物的生物活性药剂的用法。

[0086] 美国专利号US7,754,272描述一种植入物,具有包含会在药液(pharmaceutical solution)中膨胀的聚合物基体(polymer matrix)的涂层,藉此药理上的活性化合物会被吸入该聚合物基体中。

[0087] 美国专利号US7,842,303与美国专利号US7,858,110描述使用聚氨酯类聚合物(polyurethane based polymer)作为药物传递装置,而以固定速率传递在延长的期限内传递生物活性化合物的用法,以及其制作方法。

[0088] 美国专利号US7,919,112描述使用聚合的与/或可变长度的(variable length)的交联蛋白(crosslinks),以及双聚巯基化合物(di-polymercapto compounds或聚巯基化合物(polymercapto compounds)固定组织的成分与方法。此专利也描述使用生物可降(分)解性交联蛋白(crosslinkers)形成膜状植入性,而制作一种植入性药物传输贴片(implantable drug delivery patch),将组织固定的方法与组成物(或组成成分)。

[0089] 美国申请案20050281860描述一种置放在一片物质或网状物上或中的抑制增殖药物(anti-proliferative drug),例如雷帕霉素(rapamycin)或紫杉醇(taxol)。此药物放置于其上或其中的组成部分(strands)可能为永久性的植入物或是其是为生物可降(分)解的。

[0090] 美国申请案20060251702描述一种人工组织支撑网具(prosthetic tissue support mesh),特别是这样一个由提升组织向内成长(ingrowth)的网具,结合有效量的抗发炎化合物(anti-inflammatory compound),例如非类固醇类消炎镇痛药(non-steroidal anti-inflammatory drug;NSAID),用以在植入病人体内时,抑制组织对该网具或对周边组织的沾粘的产生。

[0091] 美国申请案20070155906描述一种生物可降(分)解性多嵌段共聚物(biodegradable multi-block copolymer),包含至少2个由预聚物A与B衍生而来的可水解的区段(hydrolysable segments),这些区段(segments)通过一多功能链延长剂(multi-functional chain-extender)而连接(linked),并且是由预聚物A与B中选择而来的,以及包含三嵌段共聚物(triblockcopolymers)ABA与BAB,其中,该多嵌段共聚物在是生理状态中(人体内)是非结晶形的(amorphous)。

[0092] 美国申请案20070299285描述一种油凝胶形成剂(oleogel-forming agent),其包含至少一种高度分散的三萜类化合物(highly dispersed triterpene)。此发明涉及一种油凝胶,该油凝胶包含占整个油凝胶总重量80%-99%的非极性液体,以及一含有高度分散的三萜类化合物的油凝胶形成剂。

[0093] 美国申请案20080118550描述一种外科用网片(surgical mesh),其由具有涂层的生物相容性网状结构所组成,其用以对病人体内的植入,提供消炎性(anti-inflammatory)、非炎性(non-inflammatory)、与抗粘黏(anti-adhesion)等功能。该涂层通常由鱼油(fish oil)所组成,其可以包含维生素E(vitamin E),并且至少具有部分治疗效果。

[0094] 美国申请案20090018559描述涂布有一层或多层作为硬化剂(stiffening agent)的可降解性聚合物(biodegradable polymer)的外科用网片,通过将该聚合物涂布于网片的细丝(filaments)或纤维(fibers)上,用以暂时固定这些细丝或纤维的接触点(contact points),与/或通过增加该网片的僵硬程度(stiffness)。

[0095] 美国申请案20090099600描述一种提供药物传递涂层(drug delivery coating)的聚氨酯(polyurethane)组成物(或成分)或聚氨酯/尿素基(polyurethane/urea)组成物(或成分)。

[0096] 美国申请案20090263460描述一种设计作为聚合物载药装置(drug loaded polymer device)的植入物,其最好为生物可降解性聚合物,例如聚(乳酸-乙醇酸)(poly(lactide-co-glycolide))或聚乳酸(poly(lactic acid)/poly(lactide))。

[0097] 美国申请案20090281558描述植入性医疗用品(implantable medical articles),其包含至少部分被覆盖的外科用网片。

[0098] 美国申请案20090292013描述一种组成物(或组成成分),其包含热塑性聚合物(thermoplastic polymer)、速率改良药剂(rate modifying agent)与生物活性药剂(biologically active agent),该组成物用做人体内的缓释型(或缓效型)药物传输植入物(slow-release drug-delivery implant)。

[0099] 美国申请案20100098786描述一种配方以及该配方的用法。该配方包含二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid)或其酯类(ester)、以及三萜类化合物(triterpene)或其酯类(ester)。

[0100] 美国申请案20110135703描述一种人造网片(synthetic mesh)、一种同种异体移植(allograft)、或一种异种移植(xenograft),其含有作为涂层的抗菌材料(antimicrobial material)。该涂层的材质通过吸收(adsorption)或共价键(covalent bonding)而涂布其上。

[0101] 有鉴于前述技术,亟需提供一种提高、加强以及促进植物体与其合成的类似物的活性的方法,以及通过该方法制作的组成物(或组成成分)。在下文中,由乳香的提取物衍生而来的化合物(或成分)将会被引用,但是要理解的是,上述描述的方法可以应用于任何具有羟基(hydroxyl group)的生物活性物质,特别是具有可利用性羟基的植物性物质(plant substances)。

[0102] 本发明之一目的是改变乳香酸区段(boswellic acid fractions)的亲水性(hydrophilicity),以使其能与人体内的物质更相容。在某些使用状况下,例如欲通过皮肤

传送乳香酸,包含乳香酸的组成物(或组成成分)可以通过使其更具疏水性(hydrophobic),而更相容于脂质(lipids)。在其他状况下,可以将乳香酸区段(boswellic acid fractions)改性(modify)成更具亲水性(hydrophilic),使得其可以更容易散布亲水性环境中。在其他例子中,可以使用疏水性改性的乳香酸(hydrophobically modified boswellic acids)与亲水性改性的乳香酸(hydrophilically modified boswellic acids)的混合物,使得在将其应用于皮肤上的时候,一些会作用于皮肤表面上,而其他则会穿透皮肤。

[0103] 本发明的另一目的是将亲水性的聚乙二醇(polyethylene glycol)附加(attach)于乳香酸区段(boswellic acid fractions)与其盐类上,而增加其亲水性。

[0104] 本发明的另一目的是将疏水性的聚丙烯二醇(polypropylene glycol)附加(attach)于乳香酸区段(boswellic acid fractions)与其盐类上,而增加其疏水性。

[0105] 本发明的另一目的是将由聚环氧乙烷(polyethylene oxide)与聚环氧丙烷(polypropylene oxide)的单元嵌段组成的两性多元醇(amphiphilic polyol)接合于乳香酸区段(boswellic acid fractions)与其盐类上,以使医疗分子(therapeutic molecule)的特定区域为疏水性,而同一医疗分子的其他区域则为亲水性。举例来说,皮肤干燥与老化的一个原因为角质层(stratum corneum)的细胞间脂质层(intercellular lipid lamella)所含的脂质(lipid)数量减少。进入微胞(micelles)、二重层(bilayers)、液泡(vesicles)、特别是进入生物膜(biological membranes)的中极两性分子(amphiphilic molecules)的集合体(aggregation),使得中极两性分子适合形成组织内的二重层。这样的分子具有一极性头基(polar head group)与至少两个碳氢链(hydrocarbon chains),以致于这些碳氢链所占据的空间与极性头基所占据的最大面积之间有清楚地定义的关系存在。

[0106] 本发明的另一目的是将多元醇(polyol)接合(attach)于三萜甘草次酸(triterpene glycyrrhetic acid),以增强其抗溃疡性(anti-ulcer)作用、消炎性(anti-inflammatory)作用、抗过敏性(anti-allergic)作用、抗肝炎性(anti-hepatitis)作用、以及抗病毒性(antiviral)作用。特别是,甘草次酸衍生物(carbenoxolone)、在3'位置上有取代基的甘草次酸酯衍生物(glycyrrhetic acid ester derivatives)、甘草次酸的氨基酸盐、甘草次酸的酰胺(amide)衍生物、以及11脱氧甘草次酸(11-deoxoglycyrrhetic acid)的酰胺衍生物等的改良(或改性)。

[0107] 本发明的另一目的是将多元醇接合于桦木酸(betulinic acid)、五环三萜类化合物(pentacyclic triterpene),用以增强其作为人类黑色素瘤生长的抑制剂的能力。

[0108] 本发明的另一目的是将多元醇接合于由瓜科(Cucurbitaceae family)中草药植物(Chinese medicinal plant)而来的三萜皂苷(triterpene saponins),以增强其抗肿瘤活性(anti-tumor activity)。

[0109] 本发明的另一目的是将多元醇接合于三萜类化合物的单苷(或单配糖体)(monoglycosides)上,以增强其对抗人体白血病细胞MOLT-4(MOLT-4 human leukemia cells)的选择性生物毒素(selective cytotoxicity)。

[0110] 本发明的另一目的是将多元醇接合于六种三萜酸(triterpenoic acids),其主要为B-乳香酸(B-Boswellic acid)(3a-羟基乌苏-12烯-24-酸(3a-hydroxy urs-12ene-24-oic acid)、乙酰B-乳香酸I(acetyl B-boswellic acid I)(3a-乙酰氧基乌苏-12烯-24-酸

I(3a-acetoxy urs-12-ene-24-oic acid I)), 11-酮基-B-乳香酸(11-keto-B-boswellic acid)(3a-乙酰氧基乌苏-12-11-酮基--B-乳香酸(3a-acetoxy urs-12-ene-11-keto-B-boswellic acid)), 乙酰11-酮基-B-乳香酸(acetyl11-keto-B-boswellic acid)(3a-乙酰氧基乌苏-12-11-酮基--B-乳香酸(3a-acetoxy urs-12-ene-11-keto-B-boswellic acid)), 3a-羟基乌苏-9,12-二烯-24-酸(3a-hydroxy urs-9,12-diene-24-oic acid)、2a,3a-二羟基-12-烯-24-酸(2a,3a dihydroxy urs-12-ene-24-oic acid)等,与其他不明的化合物混合的三萜酸。

[0111] 本发明的另一目的是一种增加三萜类化合物(triterpenoid compound)的双重药物活性(dual pharmacophoric activity)的方法,其通过直接地或间接地将多元醇接合(binding)于该三萜类化合物而形成。

[0112] 本发明的另一目的是经由酵素可裂解接合物(或接合剂)(enzymatically cleavable linker),而连接(link)多元醇与三萜类化合物(triterpenoid compound)。这样的连接会在人体内分解,而释放出未经改性的三萜类化合物。这样的连接可以是氨酯键(urethane link)或尿素键(urea link)。此种类接合物中的一个优选的接合物(或接合剂)(linker)会被在疾病部位上所出现的大量的酵素所裂解。举例来说,如果想要将本发明化合物与药物对准发炎的部位,则会选择使用酵素可裂解接合物,其会被发炎的细胞所产生与分泌的酵素所裂解,因此,导致会在发炎的部位释放这些化合物与药物。特别是,活性氧化物(reactive oxygen species)通常与发炎消相关联,并且在这样的环境中,这些连接与其他连接是敏感的。

[0113] 本发明的另一目的是通过酵素可裂解接合物(或接合剂)(enzymatically cleavable linker)将长聚乙二醇(long polyethylene glycol)连接到由乳香(Boswellia)衍生而来的细胞毒性物质(cytotoxic substance),而传送该细胞毒性物质。当接合长聚乙二醇链(long polyethylene glycol chains)时,许多物质的毒性会被削减。此乳香酸传递的技术手段会大幅地减低与化合物相关的系统性功效(systemic effects),该化合物在以自由形式(free form)但不作为共轭(conjugate)的一部份而提供的时候,会展现出毒性。

[0114] 本发明的另一目的是利用加入多元醇作为技术手段而接合其他与乳香酸有相关的药物,例如,但不以此为限,包括环糊精(cyclodextrins)、肝素(heparin)或其衍生物、胜肽(peptides)、其他类似物质等的简单的聚合物(simple polymers)、糖类聚合物(polymeric carbohydrates)。

[0115] 乳香酸区段(boswellic acid fractions)对于选凝基受体(selectin receptor)的亲合性(affinity),可以通过在其附近提供多份想要的区段(fraction)而被增强,比优选的是使用由多元醇部分(polyol moiety)所提供的多臂结构(multi-armed structure)。这样被乳香酸以乳香酸间的最佳的间距覆盖的多臂结构端(multiple arm structure end),可以大幅地改良其与受体之间的连结(binding)。通过选择具有合适的氢氧价(OH number)与分子量的多元醇,其多价与间距可以被控制。这样的多元醇部分可以异氰酸酯基(diisocyanate groups)或其他官能基而将其功能化,并且其可以连接此多元醇的羟基(hydroxyl groups),以及提供多样性的功能性异氰酸酯基(functional NCO groups),该功能性异氰酸酯基可以与由乳香提取的化合物的羟基反应。

[0116] 本发明的又一目的是提供拓扑组成物(topological compositions),其包含一个或多个本发明提供的化合物或包括这些化合物任何可能的组合。这样的拓扑组成物可以包含表面可接受性媒介(cosmetically acceptable medium),例如缓冲液(buffer)、溶剂、稀释液(diluent)、惰性载体(inert carrier)、油、或乳霜(crème)。

[0117] 本发明的又一目的是提供一种在细胞中诱导细胞凋亡(apoptosis)的方法,其包含以具有疗效数量的本发明的组成物接触该细胞。在本发明的一个实施例中,该细胞可以是哺乳动物细胞(mammalian cell)、与/或恶性细胞(malignant cell),并且其更可以是位于人体内的细胞。在此方法中,接触步骤包含提供该组成物给一人类。此提供步骤可以通过任何方法实施,其包括口服(oral)、局部使用(或注射)(topical)、以及静脉注射(intravenous)、经由肿瘤内注射(intratatumoral injection)以及通过吸入气雾剂(aerosol)等方法。在本发明的某些实施例中,该细胞是皮肤细胞(skin cell)、结肠细胞(colon cell)、子宫细胞(uterine cell)、卵巢细胞(ovarian cell)、胰细胞(pancreatic cell)、前列腺细胞(prostate cell)、肾脏细胞(renal cell)、肺脏细胞(lung cell)、膀胱细胞(bladder cell)、或乳房细胞(breast cell)。此方法更包含提供至少一第二药物组成物(或药物成分)(pharmaceutical composition)与/或包含以射线照射该细胞,例如以X射线照射(X-ray radiation)、以紫外光照射(UV-radiation)、以 $\gamma$ 射线照射(.gamma.-radiation)、或是以微波照射(microwave radiation)。

[0118] 除了抑制肿瘤细胞的生长,本发明特别进一步设计本发明的化合物在某些应用范围的用途。举例来说,本发明的化合物,在本发明某些实施例中,可以作为抗真菌(anti-fungal)与抗病毒(anti-vira)药物、杀虫剂(piscicides)或灭螺剂(molluscicides)、避孕药(contraceptives)、驱虫药(antihelminthics)、紫外线防护剂(UV-protectants)、祛痰剂(expectorants)、利尿剂(diuretics)、消炎药(anti-inflammatory agents)、胆固醇代谢调节器(regulators of cholesterol metabolism)、心血管作用器(cardiovascular effectors)、抗溃疡药(anti-ulcer agents)、止痛剂(analgesics)、镇静剂(sedatives)、免疫调节剂(immunomodulators)以及解痛镇热剂(antipyretics)使用。

[0119] 本发明的这些化合物可以进一步使用于血管新生(angiogenesis)的调节。血管新生(angiogenesis)或新血管形成(neovascularization)定义为新的血管的成长。肿瘤与癌细胞会诱发血管新生以提供供给氧与营养给肿瘤进行成长的通道(life-line)。新血管的发展也提供恶性肿瘤细胞(malignant cancer cells)散布到身体中其他部位的通道。因此,抑制新生血管(angiogenesis inhibition)对癌症病人是有利的。血管新生在一些时候,例如治疗创伤的时候,也是需要的。这些创伤可以是由意外伤害、烧伤、伤害、以及外科手术所引起的外部创伤(external wounds)或是内部器官创伤(internal organ wounds)。因此,提升血管新生的药剂在使用于创伤治疗上具有很大的潜力。

[0120] 本发明的化合物用被设计用于胆固醇代谢调解(modulation of cholesterol metabolism)的应用。举例来说,某些皂苷(saponins)已知具有降低病人的血清胆固醇(serum cholesterol)程度的功效。因此,通过以三萜皂苷(triterpene saponins)治疗病患,可以减少由高胆固醇引起的疾病以及相关的心血管疾病(cardiovascular diseases)。此外,为了治疗心血管疾病,本发明的化合物被设计为可以用于心律不整(arrhythmic action)的治疗,以及进一步用做血管缓和剂(vascular relaxant)而产生降血压的效果

(antihypertensive activity)。

[0121] 本发明的化合物的其他可能应用为作为消炎药。值得注意的是,最近的证据指出的在癌症形成(carcinogenesis)中所参与的发炎反应(inflammatory response)。因此,以本发明的化合物治疗病患可能可以减轻许多与发炎相关的疾病,包括肿瘤的生成(tumorigenesis)与组织损伤。这些受到包括增加的血管通透度(blood vessel permeability)与组织胺(histamine)、血清素(serotonin)与碱性多肽(basic polypeptides)与蛋白质的释放(渗出(exudation))所影响的发炎症状,会伴随着充血(hyperaemia)与浮肿的形成,也会伴随着细胞浸润(cellular infiltration)以及新结缔组织(conjunctive tissue)的形成。

[0122] 本发明的化合物进一步的用途可以作为局部使用药物(topical agents)中的组成成分,例如作为防止皮肤老化与/或癌症形成(carcinogenesis)的药物,不论其是由于内生(endogenous)或是外在因素所引起的。举例来说,合适的应用包含使用本发明的化合物作为防晒乳(sunblock)中的成分,或是其他应用于人类皮肤的类似化妆品(lotions)。这样组成物(或成分)的好处是通过某些本发明的化合物在本文中确认的抗肿瘤活性(anti-tumor activities)而达成。因此,这样含有本发明的化合物的化妆品与防晒乳会特别适合各种形式的皮肤损伤(skin damage)或皮肤癌(cancer),包括易导致皮肤癌的白晰皮肤(fair skinned)或那些皮肤癌易感基因(genetic predisposition)。

[0123] 这些化合物的其他可能应用包含作为抗氧化剂(antioxidant)使用,用以调解细胞中的氧化氮(nitrous oxide)产生,用以保护中枢神经系统(central nervous system)避免伤害,以及用以治疗高血压(hypertension)或动脉粥样硬化(atherosclerosis)。此外,发明人特别展望本发明的化合物用以增强阴茎功能(penile function)的局部应用。

[0124] 在考量与相关技术有关装置,本发明之一目的是提供一片(sheet)可以放置于体内组织间的材料(material),该材料具有三萜类成分(triterpene composition)接合于其上,用以减少感染(infection)的发生率与人体邻近两层组织间发炎的严重性(severity)。

[0125] 本发明的另一目的是提供一片生物可降解性的材料或网片(mesh),其适合用以放置于人体组织之间,并且包含用以防止由术后沾粘(post-surgical adhesions)导致的细胞增生(cellular proliferation)的三萜类成分(triterpene composition)粘附于其上。

[0126] 本发明的又一目的是使用一放置于人体内部或是人体上的装置,该装置具有三萜类成分(triterpene composition)粘附于其上,并且使用同样的或是不同的三萜类成分作为系统性地应用于外科手术前至外科手术后的药物。

## 发明内容

[0127] 具有强化的生物活性(biological activity)的植物提取物(botanical extracts)成分,通过在氮气无水的环境下聚合(polymerizing)多元醇(polyol)与含羟基(hydroxyl groups)的植物区段(plant fraction)而可以被提供。特别是,将乳香酸区段(Boswellia acidic fractions)与多功能性多元醇(multifunctional polyols)聚合,以增加其生物活性并将其传输入组织内部。

[0128] 本发明由乳香酸衍生而来的组成物(或成分)可以依需要制作成与脂质(lipids)更相容(compatible),用以使用于欲经由皮肤传送乳香酸的状况下。在其他状况中,则是需

要将乳香酸改性(或改良)成更容易散布于亲水性环境。本发明对乳香酸的改性(或改良)是有用的,特别是,如果改性后的乳香酸的溶解度够高而足以提供有效浓度的植物化学物质(phytochemical)。此外,在改性乳香酸的制备过程中可以使用溶解度提升药剂(solubility enhancing agent),例如碳酸丙烯酯(propylene carbonate),而提升其溶解度(solubility)。

[0129] 本发明由乳香酸衍生而来的组成物(或成分)可以通过接合多元醇(polyol),而制作成更具疏水性(hydrophobic),其中,其主要的单体单元(predominant monomeric unit)为环氧丙烷(propylene oxide)。此多元醇可以经由尿素键(urea link)或氨酯键(urethane link),而连接(link)乳香酸的羟基(hydroxyl groups)。通常,使用二异氰酸酯(diisocyanate)去连接多元醇与乳香酸区段(boswellic acid fraction)。

[0130] 二异氰酸酯可以与乳香酸上的羟基聚合,而在二异氰酸酯与乳香酸之间产生氨酯键(urethane link)。藉此产生的异氰酸酯官能化乳香酸(isocyanate functionalized boswellic acid)接着会与多元醇的羟基聚合,而产生另外的氨酯键。或是,多元醇会先被异氰酸酯官能化(isocyanate functionalized),接着,再与乳香酸的羟基反应。或是,多元醇与乳香酸都会先被异氰酸酯官能化,并且将这些被异氰酸酯官能化的多元醇与乳香酸与化学计量的水混合,而在乳香酸与多元醇之间产生尿素键(urea link)。

[0131] 二异氰酸酯通常是疏水性的(hydrophobic),但是其疏水性可以通过接合亲水性多元醇而被抵消。然而,在需要疏水性成分(或组成物)的范例中,有一些二异氰酸酯是比其他的更具疏水性,这样的知识可用于增加或是降低产品的疏水性。

[0132] 本发明由乳香酸衍生而来的组成物(或成分),可以通过接合多元醇(polyol),而制作成更具亲水性(hydrophilic),其中,其主要的单体单元(predominant monomeric unit)为环氧乙烷(ethylene oxide)。此多元醇可以经由尿素键(urea link)或氨酯键(urethane link),而连接(link)乳香酸的羟基(hydroxyl groups)。通常,在上述的各种制备疏水性产物的方法中,使用二异氰酸酯(diisocyanate)去连接多元醇与乳香酸区段(boswellic acid fraction)。

[0133] 要明白的是,发展一种用以持续输送在注入一特定的人体部位中可以释放或提供疗效的三萜类化合物(triterpene)或改性(或改良)的三萜类化合物的植入性(implantable)或永久性(indwelling)装置是有用的。

[0134] 本发明提供一种组成物(或成分),当其注入人体中以及三萜类化合物与含有该三萜类化合物的聚合物基体(polymeric matrix)由植入物中缓慢地在活体内释放的时候,会持续地释放这些三萜类化合物。

[0135] 本发明的第一个实施例是一种通过药物注入其中、涂布于其上、或是放置于其上的材料片或网片所组成的装置,其被设计来置放于经由手术分隔的体内组织之间,以防止术后沾粘(post-operative adhesions)的产生。一种通过粘着(adhesion)、键结(bonding)与/或吸收(absorption)而注入光滑材料片、涂布材料上、或是连接于材料的三萜类化合物(triterpenes)在本文定义为“接合(attached)”于外科防护织物(surgical barrier)的三萜类化合物。

[0136] 此三萜类化合物接合于其上的薄片可以为永久性植入物(permanent implant),或者其最优选是生物可降解的。此三萜类化合物可以接合于市售的产品上,例如MAST

Biosurgery SurgiWrap™可吸收性外科防护织物(MAST Biosurgery SurgiWrap™ absorbable surgical barrier)。三萜类化合物具有许多有益的特性,包括抗菌活性(anti-microbial activity)、提升创伤治疗(wound healing promotion)、以及消炎(anti-inflammatory)等效用。慢性发炎(Chronic inflammation)的发生与修复组织(tissue repair)与周边组织(surrounding tissue)之间的组织沾粘(tissue adhesions)有关。将医疗植入物,例如外科防护织物,与三萜类化合物与其衍生物结合是有益的。

[0137] 此三萜类化合物接合于其上的薄片可以由生物可降解性聚合物成分(biodegradable polymeric compositions)所组成,包含有机酯类(esters)或是醚类(ethers),其降解会产生生理上可接受的降解产物(physiologically acceptable degradation products),包含单体(monomers)。酐(anhydrides)、酰胺(amides)、原酸酯(orthoesters)或其他类似材料,其本身或是与其他单体的结合,都可以找到其用途。这些聚合物最好为缩合聚合物(condensation polymers)。这些聚合物可以为交联性的(cross-linked)或是非交联性的(non-cross-linked),通常不会超过轻微交联性(lightly cross-linked)的范围,一般来说,交联性少于15%,通常是少于5%。对于大多数的情况而言,除了碳与氢之外,这些聚合物会包含氧与氮,特别是聚醚(polyether)中的氧或聚氨酯(polyurethane)中的氮。此氧可以环氧丙烷(propylene oxide)与聚合物形式存在或提供。此氮可以尿素(urea)、氨酯(urethane)、酰胺(amide)、氰基(cyano)以及一般氨基(amino)等形式存在或提供。

[0138] 此生物可降解性外科防护织物会降低感染与发炎的发生率,并且因此作为防止沾粘形成的抑制物(deterrent)。同样的,可以预期的是,

[0139] 接合于绷带的三萜类化合物成分(或组成物)可以放置于皮肤中的切口(cut),以减少感染与伤痕组织(scar tissue)的形成。此组织缺陷(tissue defect)可以由于意外或是外科手术切口(surgical incision)所造成的。

[0140] 还可以预期的是,三萜类化合物成分(或组成物)可以接合于外科缝线材料(surgical suture material),例如用以连结两个血液引导圆柱形腔体(blood conducting cylindrical cavities),例如吻合术(anastomosis),通过该接合的三萜类化合物成分(或组成物)减少在缝线穿透的人体组织附近的细胞增生(cellular proliferation)。要了解的是,此缝线材料可以是水溶性的或是非水溶性的,并且可以用于任何使用缝线的应用。

[0141] 本发明的另一个实施例是涂布于外科手术用钉书针(surgical staple)从而减少围绕该钉书针的伤痕组织(scar tissue)的三萜类化合物成分(或组成物)。

[0142] 本发明的另一实施例是将三萜类化合物成分(或组成物)接合于一个装置,例如用于治疗疝气(hernia)的软组织重建网片(soft tissue reconstructive mesh)。既然伤痕组织(scar tissue)的形成为疝气修复(hernia repair)的一个主要困难(main complication),通过将三萜类化合物成分(或组成物)接合于放置于组织缺陷(tissue defect)上的网片,可以减少沾粘的严重程度与发生率。

[0143] 还可预期的是,可以将三萜类化合物成分(或组成物)接合于置放在人体的圆柱形腔体(cylindrical cavity)中的圆柱形管(cylindrical tube)的外部,而减少外科手术后的伤痕组织(scar tissue)形成与感染的发生。这样的圆柱形腔体可以为鼻中隔弯曲

手术(operation for a deviated septum)后的鼻孔(nostril)、输卵管(fallopian tube)、胆管(biliary duct)、尿道(urethra)(例如在前列腺手术之后)、支气管(bronchial tube)等等。对于这样的应用,此接合有三萜类化合物成分(或组成物)的管柱可以是生物可降解性的、永久植入的(remain implanted)或是其可以在几天或几星期后被移除。

[0144] 本发明另一方面涉及连接三萜类化合物成分(或组成物)到一个医疗装置。根据本发明,聚乳酸聚合物(poly(lactic acid) polymer)或聚乳酸-聚氨酯共聚物(poly(lactic acid) polyurethane copolymer)在与聚醚改性三萜类化合物(polyether modified triterpene)的溶液混合时,会在溶解于有机溶剂中的聚合物溶液中形成聚合物微胶体(polymeric micelles)。当该溶剂被移除,会形成平滑的固体聚合物薄片(smooth solid polymer sheet),并且该三萜类化合物成分(或组成物)会被捕捉于该聚合物微胶体中。此外,当注入人体中的时候,此聚合物的生物可降解性特性导致三萜类化合物成分(或组成物)会由植入基材(implant matrices)缓慢地在体内(in vivo)释放,并持续一段时间,然后,该聚合物会分解成对人体无害的物质。

[0145] 本发明中的聚乳酸-聚氨酯共聚物(poly(lactic acid) polyurethane copolymer)最好为一均匀分布(well distributed)的随机嵌段共聚物(random block copolymer),该随机嵌段共聚物中有亲水性聚烯二醇(poly(alkylene glycol))嵌段与疏水性聚乳酸(poly(lactic acid))嵌段分布,使得聚合物两端随机为亲水性或疏水性。因此,这样的嵌段分布,当植入物降解时,不会形成肉眼可见的疏水性聚合物片段(fragment)。

[0146] 聚乙二醇(poly(ethylene glycol))或PEG一词,在本文使用时,除非有特别声明之外,否则应视作包含聚乙二醇的衍生物。衍生物包含每一分子含有超过2个以上的羟基(hydroxyl groups)的多功能性聚乙二醇(multi-functional PEGs)。这样的衍生物将会在下文中特别描述与说明。

[0147] 既然仅有该共聚物的亲水性成分嵌段(hydrophilic component block),而非其疏水性成分嵌段(hydrophobic component block),对组织具有亲合性(affinity)或吸引力(attraction),此嵌段共聚物形成核-壳结构,其中,较具有疏水性的三萜类化合物成分(或组成物)占据内核,而该共聚物的分子在液相中定向(orient),使得疏水性聚乳酸嵌段在共聚物介质(copolymer medium)中形成该外壳,其上具有朝向植入物表面与组织的亲水性聚乙二醇(poly(ethylene glycol))嵌段。此外,在本发明中使用的生物可降解共聚物可以是多功能性的,使得其形成可以控制疏水性三萜类化合物与含有聚合物微胶体的三萜类化合物的释放速率的网眼织物(networks)。

[0148] 另外,此聚合物载体可以是整个都是疏水性的,例如由聚乳酸组成,并且三萜类化合物成分(或化合物)溶解进入该聚合物载体中。此三萜类化合物成分(或化合物)可以在该聚合物载体形成固体薄片后溶解,或是其可以以溶剂状态(solvent phase)散布进入该聚合物载体中,再将该溶剂移除。

[0149] 三萜类化合物的含量优选以占整个成分(或组成物)总重量的0.1%到50%重量百分比之间的范围内,而以1%到10%重量百分比之间的范围内为最优选。生物可降解性聚合物的分子量(molecular weight)在500至5,000,000道尔顿(Daltons)之间,较优选的范围则在1,000至50,000道尔顿(Daltons)之间。此生物可降解聚合物的多分散性

(polydispersity)最好是尽可能的小与尽可能的如同高斯分布(Gaussian),特别是小于10,000道尔顿(Daltons)。

[0150] 植入物可以为整体性的(monolithic),例如具有均匀分布于聚合物基质(polymeric matrix)中的活性药剂(active agent),或被密封的活性药剂,其中,活性药剂的储存器(reservoir)被聚合物基质所密封。由于制作容易,整体性植入物(monolithic implants)通常都是采取密封的形式(encapsulated forms)。然而,通过密封性、蓄水型(reservoir-type)所提供的较大程度的控制,在某些药物的治疗程度落于狭窄视窗范围的环境中是有利的。这些聚合物成分的选择会随着注入的部位、预定的治疗期限、病患耐受性(patient tolerance)、欲治疗的疾病的特性以及类似的条件而不同。这些聚合物的特性会包括在植入部位的生物可降解性(biodegradability)、与参与的药剂的相容性(compatibility)、密封的简易性、在生理环境(physiological environment)中有至少7天的半衰期(half-life),最好是超过一个月、不溶于水、以及其他类似特征。此三萜类化合物通常包含至少占植入物重量百分比的0.1%,最通常是至少占植入物重量百分比的10%。

[0151] 本发明的这些组成物(或成分)被制作成植入人体特定部位的植入物,并且三萜类化合物与含有这些三萜类化合物的聚合物微胶体(polymeric micelles)会由其中缓慢地释放。因此,三萜类化合物在投药(或注入)部位的浓度不但保持固定且形成循环,从而达成良好的药理作用(pharmacological effects)。此外,没有任何对人体有害的有机溶剂被保留于此医疗装置中。此外,这些本发明中使用的聚合物可以安全地降解为对于人体无害的产物,然后被排泄出人体。

[0152] 本发明另外的特征与优点将会由下文的详细说明清楚地展现,并且会结合附图进行说明,而通过示范的方式,一起展示本发明的特征。

## 附图说明

[0153] 图1是本发明的组成物(或成分)的亲水性结构与疏水性结构的示意图。

[0154] 图2是展示在组织修复部位(tissue repair site)产生生物降解时,由含有微胶体的组织植入物(issue implant)释放三萜类化合物的示意图。

[0155] 图3是为展示在组织修复部位产生生物降解时,由一组织植入物释放三萜类化合物的示意图,其中,该三萜类化合物均匀地散布于载体聚合基质中(carrier polymeric matrix)。

[0156] 图4是展示在组织修复部位产生生物降解时,由一组织植入物释放三萜类化合物的示意图,其中,该三萜类化合物被夹于载体聚合基质膜层之间。

[0157] 图5是展示共聚物分子(copolymer molecules)与三萜类化合物分子(triterpene molecules)的液体的示意图。在其展示的范例中,三萜类化合物分子是以由三萜类官能基(triterpene group)与聚丙烯官能基(polypropylene group)组成的疏水性聚醚(polyether)进行改性(modified)。

[0158] 图6是展示共聚物分子(copolymer molecules)与三萜类化合物分子(triterpene molecules)的液体的示意图。在其展示的范例中,三萜类化合物分子是以由三萜类官能基(triterpene group)与聚醚官能基(polyether group)组成的亲水性聚醚(polyether)进行改性(modified)。

## 具体实施方式

[0159] 提取与纯化方法(Methods of Extraction and Purification)

[0160] 在此描述的提取方法是以乳香酸提取物(或萃取物)(*Boswellia* extracts)作为范例,但并不以此限制本文所描述使用改良的方法对其他植物化学物质提取物进行的制备。

[0161] 在第一步骤中,将该提取物(extract)置入方便的极性溶剂中,例如丙酮(acetone),而将在提取物中的有色物质(colored materials)与吸附物质(adsorbing materials)移除中。在此步骤可以使用各种传统的吸收物(absorbents),例如活性炭(activated charcoal)、硅藻土(diatomaceous earths)等等。并且该步骤采取温和的条件,通常是在15℃至30℃之间进行。然后,将该吸收物移除,例如以过滤(filtration)方式移除,此过滤后的溶液则以碱性水溶液(aqueous base)进行萃取,特别是以pH值大约低于9的微碱性水溶液进行萃取,在基本上不会与水混溶的极性有机溶剂中水层会被分离与酸化。通过在真空环境(vacuum)下进行蒸发(evaporation)而移除有机溶剂之后,萃取液(extract)可以通过通过硅胶管柱(silica column)而进行进一步纯化(purified)。

[0162] 其他各种溶剂也可以被使用,例如乙醚(ether),特别是环醚(cyclic ether)、烷基醚(alkyl ether),例如二乙基醚(diethyl ether),或是烷基叔丁基醚(alkyl tert-butyl ether),例如甲基叔丁基醚(methyl tert-butyl ether)。虽然有许多有机溶剂可以被使用,在某些状况下,需要使用具有较小挥发性(volatility)的溶剂,例如与二甲基醚(dimethyl ether)相比具有较小挥发性的溶剂。在某些范例中,溶剂不会被从萃取液中移除,例如碳酸丙烯酯(propylene carbonate)。更特别的是,使用结合非挥发性溶剂的挥发性溶剂,例如碳酸丙烯酯与四氢呋喃(tetrahydrofuran)。

[0163] 典型的萃取(或提取)流程包含:

[0164] (a)碾碎(crushing)乳香(*Boswellia*)的胶树脂(gum resin)块,并且以极性有机溶剂萃取被碾碎的胶树脂块以而提供萃取液;

[0165] (b)由该萃取液中移除不溶的物质(insoluble material);

[0166] (c)浓缩该萃取液;

[0167] (d)以强碱(alkali)的水溶液对该萃取液进行碱化(basifying),以提供pH值在9-10之间的溶液;

[0168] (e)以加氯消毒的(chlorinated)或非极性溶剂萃取该溶液,以提供水层,并且以无机酸(mineral acid)将该水层酸化至pH值为3-5的范围内,以提供包含乳香酸(boswellic acids)的沉淀物(precipitate);

[0169] (f)以水洗涤该沉淀物以提供对石蕊(litmus)而言为中性(litmus)的区段(或馏分)(fraction);

[0170] (g)干燥该区段(或馏分)以提供干燥的区段(或馏分);以及选择性的(optionally),将此干燥的干燥的区段(或馏分)溶解于载体(carrier)内。

[0171] 在一种优选的萃取方法中,上述步骤(c)的产物在室温(ambient temperature)下溶解于在无水四氢呋喃(anhydrous tetrahydrofuran)中为20毫摩尔浓度(mmolar)的氢化钠(sodium hydride)溶液中(611毫克(mg),25.2毫摩尔(mmole),6.00毫摩尔(mmole)当量

(equiv.))。加入碘化钠(sodium iodide)溶液(25毫摩尔(mmol))与四丁基碘化铵(tetrabutylammonium iodide)(0.5毫摩尔(mmol)),并且将反应内容物(reaction contents)加热至温和回流(gentle reflux)60分钟。通过小心地加入在甲苯(toluene)中浓度为50%的甲醇(methanol)而终止反应,然后加入1M的盐酸(hydrochloric acid)直到pH值到达1-2之间为止,然后以氯仿(chloroform)稀释。分离异质层(heterogeneous layers),并且以数份1M的盐酸与碳酸氢钠(sodium bicarbonate)溶液洗涤有机相(organic phase)两次。其粗制产物(crude product)在无水硫酸钠(sodium sulfate)进行干燥,并且过滤。溶剂在真空中(in vacuo)被移除而产生油状物。

[0172] 改性(或改良)萃取物(或提取物)的方法(Methods of Modification of an Extract)

[0173] 在此描述的改性方法是以乳香酸提取物(或萃取物)(Boswellia extracts)作为范例,但并不以此限制本文所描述使用改良的方法对其他植物化学物质提取物(或萃取物)进行的制备。

[0174] 本发明提供一种包含一个或多个包含选自三萜类化合物衍生物(triterpenoid derivatives)与其盐类的化合物的药物制剂(medical preparation),其中,上述三萜类化合物衍生物通过以异氰酸酯基(isocyanate functional group)取代B-乳香酸(B-Boswellic acid)(3a-羟基乌苏-12烯-24-酸(3a-hydroxy urs-12ene-24-oic acid)、11-酮基-B-乳香酸(11-keto-B-boswellic acid)(3a-羟基乌苏-12烯-11-酮基--24-酸(3a-hydroxy urs-12-ene-11-keto-24-oic acid))、3a-羟基乌苏-9,12二烯-24-酸(3a-hydroxy urs-9,12-diene-24-oic acid)、以及2a,3a二羟基乌苏-12烯-24-酸(2a,3a dihydroxy urs-12-ene-24-oic acid)等的一个羟基(hydroxyl group)上的氢原子而衍生形成,其中,至少有一个官能基是具有芳香环(aromatic ring)的官能基。具有芳香环的官能基的一个特定范例为二异氰酸甲苯基(toluene diisocyanate)。

[0175] 除了由植物中获得萃取物(或提取物)之外,上述三萜类化合物(the triterpenoids)可以通过化学合成(chemical synthesis)而产生三萜类化合物,而未限制不能使用合成而得的三萜类化合物。因此,可以采取任何适合的方法来作为用作为起始物(starting material)的三萜类化合物的制备方法。

[0176] 在一个实施例中,多元醇二异氰酸酯(polyol diisocyanate)通过甲苯二异氰酸酯(toluene diisocyanate)与由25%的环氧丙烷(propylene oxide)与75%环氧乙烷(ethylene oxide)组成的二元醇(diols)以一特定比例反应而合成,在多元醇上的所有羟基都被异氰酸酯基(isocyanate endcaps)所封端(endcap),而不会有任何链延伸(chain extension)。为了避免链延伸(chain extension),将多元醇在真空中以60°C干燥24小时是很重要的。上述反应是在干燥的氮气环境下或其他惰性气体(inert gas)环境下进行的。得到的多元醇二异氰酸酯(polyol diisocyanate)与低分子重量(low molecular weight)的三元醇(triol)反应,例如三羟甲基丙烷(trimethylolpropane),以产生多元醇三异氰酸酯(polyol triisocyanate)。由于将每一多元醇二异氰酸酯(polyol diisocyanate)与三元醇反应不是必要,因此,反应的产物可能是多元醇二异氰酸酯(polyol diisocyanate)与多元醇三异氰酸酯(polyol triisocyanate)的混合物。避免高次元结构(higher order structures),例如多元醇四异氰酸酯(polyol4-isocyanate)或更高次元的,也不是必要

的。

[0177] 在含氮气的环境下,对于这样的产物加入上述三萜类化合物(triterpenoids)。举例来说,这样的环境含有90%的氮气与10%的一氧化氮(nitric oxide)。上述反应在室温开始直到其不再放热为止。然后,反应的温度增加5℃,并小心地维持此温度在任何使反应重新开始放热的温度。上述混合物最后应该在60℃进行反应,直到所有的异氰酸酯基(isocyanate functionality)都消耗完为止。

[0178] 或者,上述描述的三异氰酸酯(triisocyanate)制备,在三萜类化合物(triterpenoids)加入之前,可以加入50%(体积)的碳酸丙烯酯(propylene carbonate)进行稀释,或是,可以使用任何比例的碳酸丙烯酯以获得想要的反应粘度(reaction viscosity)。碳酸丙烯酯的量某些程度上取决于多元醇二元醇(polyol diols)的分子重量,以及合成的三异氰酸酯(triisocyanate)产物中的三官能基(trifunctionality)的程度。

[0179] 另外,如果不要对多元醇二元醇(polyol diols)进行三聚合(trimerizing),也可以购买之后可以二异氰酸酯(diisocyanate)进行封端(endcapped)的市售三元醇。

[0180] 改性植物化学成分的型态(Forms of Modified Phytochemicals)

[0181] 对于医疗用途,本发明的组成物(或成分)可以各种方式进行配置,其取决于给药的方式与治疗的目的(therapeutic purpose)。此组成物(或成分)可以用作为酸或作为生理上可接受的盐类(physiologically acceptable salt),例如氨(ammonium)、胺(amine)、胺糖(amino sugar)、钠(sodium)、钾(potassium)、钙(calcium)等等。对于口服投药(oral administration)的药剂制备(pharmaceutical preparation),此产品可以配制为药片(tablet)或是胶囊(capsule)。可以使用各种生理上可接受的添加物(additives)而使产品获得特定的特质。接合剂(binding agents)包括聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethylcellulose)、甲基纤维素(methylcellulose)等等,填充剂(fillers)包括乳糖(lactose)、蔗糖(saccharose)、甘露醇(mannitol)等等,压实剂(或浓缩剂)(compaction agents)包括微晶纤维素(microcrystalline cellulose)与磷酸一钙(calcium monoacid phosphate),润滑剂(lubricants)包括硬脂酸(stearic acid)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、硬脂酸镁(magnesium stearate)、滑石粉(talc)、二氧化硅(silicon dioxide)等等,崩解辅助剂(disintegration aiding agents)包括马铃薯淀粉(potato starch)、羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethylcellulose)等等,湿润剂(wetting agents)包括硫酸月桂酸钠(sodium lauryl sulfate)等等。上述药片可以以各种传统方法制备。

[0182] 其他用以局部使用的配方(或制剂)包括液体配方(或制剂)(liquid formulations),例如油性配方(或制剂)(oil formulations)、糖浆(syrups)、酏剂(elixirs)、乳剂(emulsions)、混悬液(suspensions)等等,或是上述药物配方(或制剂)可以提供作为用以散布于非水性的(non-aqueous)或其他适合的液体载体界质(liquid carrier medium)的粉末。添加于液体介质(liquid medium)作为悬浮剂(suspensions)的添加物(Additives),包括山梨醇(sorbitol)、纤维素衍生物(cellulose derivatives)、葡萄糖(glucose)、凝胶(gelatin)、硬脂酸铝(aluminum stearate)、氢化食用油脂(hydrogenated edible fats)等等;乳化剂卵磷脂(emulsifiers lecithin)、阿拉伯树胶

(gum arabic)、山梨醇油酸酯(sorbitan monooleate)等等;其他添加物包括乙醇(ethanol)、杏仁油(oil of almond)、脂肪酯(fatty esters)、分馏的植物油(fractionated plant oils)。至于抗氧化剂(antioxidants)与稳定剂(stabilizers)则可以使用羟苯甲酯(methyl or propyl paraben)或羟苯丙酯(propyl paraben)、山梨酸(sorbic acid)等等。其他添加物包括着色剂(coloring agents)、香料(fragrances)、甜味剂(sweeteners)等等。

[0183] 或者,可以依据传统的方法,制备本发明的组成物(或成分)作为栓剂(suppositories)、吸入剂(inhalants)、局部制剂(topical formulations),肌肉内(intramuscular)或血管内(intravascular)的注射溶液或悬浮液等,或类似物。

[0184] 其他制备则包含脂质(lipids)。举例来说,可以使用非极性溶剂或脂质由树脂中萃取(或提取)乳香酸。这样一个在脂质中的制备不会干扰改性合成(modification synthesis),并且可以应用于改性之前或改性之后。这样的组成物(或成分)对于跨越细胞膜(cellular membranes)给药是很有用的。特别是包含脂质的制备对于输送药物跨越皮肤是很有用的。在这样的状况下,油膏(salves)、乳膏(creams)和软膏(ointments)都可以使用。

[0185] 在其他状况下,需要调节被治疗的组织对前述改性的化合物与/或其他植物化学物质(phytochemicals)的吸收度。密封于微脂粒(liposomes)的组成物(或成分)或缓释配方(或制剂)的使用,可以稳定的输送需要的药剂。许多这样的系统为本领域技术人员所熟知。

[0186] 本文范例所描述的改性乳香酸组成物(或成分)(modified boswellic acid composition)的剂量,在内部使用通常可以在大约0.001毫克/公斤(mg/kg)至大约1毫克/公斤(mg/kg)的范围内,而在外部使用则在1毫克/公斤(mg/kg)至大约100毫克/公斤(mg/kg)的范围内。

[0187] 于内部使用,通常在大约0.1克至1克的范围内是有用的,而于外部使用,通常每一剂量含有大约1克至10克,其通常根据治疗的目的、给药的方法、以及药剂的特质而决定。在许多例子中,使用本发明的组成物(或成分)与其他组成物组成物(或成分)一起用于组合疗法(combination therapy),以提供增强的疗效。在需要缓慢地释放植物化学物质(phytochemical)的状况下或预期改性组成物(或成分)会降解的状况下,可以使用较大的剂量,使得虽着时间推移,可以获得上述所需要的治疗剂量范围的输送。

[0188] 本发明的组成物(或成分)在许多指征(indications)中具有疗效(therapeutic effects),例如各种肿瘤形成(neoplasias)、全身性(systemic)发炎性疾病或器官或是器官系统的局部性(local)发炎性疾病、或是具有大量发炎性成分(substantial inflammatory component)的疾病。可以采取各种疗法(regimens),每星期给予大约从1至14次的日剂量的投药。通过监控病患的反应,可以确定有效的剂量(effective dosage),虽然在对于动物的研究中已经显示本发明的组成物(或成分),在适当使用的时候,会有非常轻微的反效果(adverse effect)。

[0189] 下列范例是用于展示与说明本发明的,而不是用以限制本发明。

[0190] 范例

[0191] 在下列范例1至范例5中,萃取物(或提取物)是根据前述方法由市售的乳香胶

(*Boswellia Frereana* gum)制备而得。对粗胶(crude gum)进行有机萃取,在再酸化(re-acidification)与反萃取(back extraction)成有机相而产生稍微纯化的物质之后,将其转换成碱性水相(alkaline aqueous phase),并且使用纯化形式的乳香酸组成物(或成分)以期产生更纯的多元醇改性乳香酸(polyol modified boswellic acid)。

[0192] 所有在下列范例中提及的合成,都可以在一个装备有搅拌棒(stir rod)与温度调节套(temperature controlled jacket)的密封玻璃反应器中进行。除非有特定指定,否则此反应器的顶部空间(head space)会持续地以干燥的氮气冲洗(flush)。

[0193] 范例1

[0194] 聚二异氰酸酯的制备(Preparation of a polyester diisocyanate)

[0195] 在此范例中,使用蓖麻油衍生的羟基封端的蓖麻醇酸酯衍生物(castor-derived hydroxyl-terminated ricinoleate derivative)作为二元醇(diol)。在室温(22°C)下,以一当量(equivalent)的聚氨酯多元醇D-265(polycin D-265)(212克)结合2当量的甲苯二异氰酸酯(toluene diisocyanate)(174克)。此混合物在以每分钟100转的速度进行搅拌,并且对其温度进行监控。由于放热反应(exothermic reaction)会使此混合物开始升温,所以直到反应器内的温度不再上升之前,都不需要对反应器加热。然后,此混合物的温度会以每半个小时增加5°C增加,直到混合物的温度到达60°C为止。此反应会持续直到异氰酸(盐)的百分比(%NCO)等于10.9%为止。当在混合物中的每一个羟基(hydroxyl group)都与一个异氰酸基(NCO group)反应时,异氰酸(盐)会达到目标的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)。在理想状况下,其结果是单一的二元醇会被两个二异氰酸酯(diisocyanates)所封端(endcapped)。这样的结果可以通过缓慢地将二元醇加入二异氰酸酯而增强。添加的量需在10克以内,并且在前次添加所造成的放热已经停止的时候才进行添加。然而,上述理想结果的链延伸变化(chain extended variations)是有用的,其主要的缺点在于产物的粘性稍微的高了点。理想的异氰酸(盐)的百分比(%NCO),是以每一产物分子的功能性异氰酸酯基(functional isocyanate groups)(2X42道尔顿(Dalton))的重量除以该产物分子(424道尔顿(Dalton)+2X174道尔顿(Dalton))的总重量,进行计算而得出接近10.9%这样的百分比。

[0196] 另外,可以使用低分子重量的二元醇,例如聚氨酯多元醇D-290(polycin D-290),一当量的聚氨酯多元醇D-290(polycin D-290)为193克,而其目标的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)为 $84/(386+348)$ 等于11.4%。

[0197] 另外,也可以使用高分子重量的二元醇,例如聚氨酯多元醇D-140(polycin D-140),一当量的聚氨酯多元醇D-140(polycin D-140)为400克,而其目标的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)为 $84/(800+348)$ 等于7.3%。

[0198] 所有的聚氨酯多元醇二元醇(polycin diols)可以从Performance Materials公司(格林斯博罗(Greensboro),NC)购买到,而甲苯二异氰酸酯则可以从Sigma-Aldrich公司(密尔瓦基市(Milwaukee),WI)购买到。

[0199] 范例2

[0200] 聚二异氰酸醚的制备(Preparation of a polyether diisocyanate)

[0201] 在此范例中,使用75%的环氧乙烷(ethylene oxide)与35%的环氧丙烷(propylene oxide)组成的羟基封端的聚醚共聚物(polyether hydroxyl-terminated

copolymer)作为二元醇(diol)。在室温(22°C)下,以一当量的UCON75-H-450(490克)结合2当量的甲苯二异氰酸酯(toluene diisocyanate)(174克)。此混合物在以每分钟100转的速度进行搅拌,并且对其温度进行监控。由于放热反应(exothermic reaction)会使此混合物开始升温,所以直到反应器内的温度不再上升之前,都不需要对反应器加热。然后,此混合物的温度会以每半个小时增加5°C增加,直到混合物的温度到达60°C为止。此反应会持续直到异氰酸(盐)的百分比(%NCO)等于6.3%为止。当在混合物中的每一个羟基(hydroxyl group)都与一个异氰酸基(NCO group)反应时,异氰酸(盐)会达到目标的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)。在理想状况下,其结果是单一的二元醇会被两个二异氰酸酯(diisocyanates)所封端(endcapped)。这样的结果可以通过缓慢地加入将二元醇加入二异氰酸酯而增强。添加的量需在10克以内,并且在前次添加所造成的放热已经停止的时候才进行添加。添加的量在10克以内,并且在前次添加所造成的放热已经停止的时候才进行添加。然而,上述理想结果的链延伸变化(chain extended variations)是有用的,其主要的缺点在于产物的粘性稍微的高了点。理想的异氰酸(盐)的百分比(%NCO),是以每一产物分子的功能性异氰酸酯基(functional isocyanate groups)(2X42道尔顿(Dalton))的重量除以该产物分子(980道尔顿(Dalton)+2X174道尔顿(Dalton))的总重量,进行计算而得出接近6.3%这样的百分比。

[0202] 环氧乙烷与环氧丙烷的聚醚共聚物二元醇(Polyether copolymers of ethylene oxide and propylene oxide diols)可以从Dow Chemical公司(Midland,MI)购得。

[0203] 范例3

[0204] 聚三异氰酸酯的制备(Preparation of a polyester triisocyanate)

[0205] 在此范例中,使用蓖麻油衍生的羟基封端的蓖麻醇酸酯衍生物(castor-derived hydroxyl-terminated ricinoleate derivative)作为三元醇(triol)。在室温(22°C)下,以一当量(equivalent)的聚氨酯多元醇T-400(polycin T-400)(141克)结合2当量的甲苯二异氰酸酯(toluene diisocyanate)(174克)。此混合物在以每分钟100转的速度进行搅拌,并且对其温度进行监控。由于放热反应(exothermic reaction)会使此混合物开始升温,所以直到反应器内的温度不再上升之前,都不需要对反应器加热。然后,此混合物的温度会以每半个小时增加5°C增加,直到混合物的温度到达60°C为止。此反应会持续直到异氰酸(盐)的百分比(%NCO)等于13.3%为止。当在混合物中的每一个羟基(hydroxyl group)都与一个异氰酸基(NCO group)反应时,异氰酸(盐)会达到目标的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)。在理想状况下,其结果是单一的二元醇会被两个二异氰酸酯(diisocyanates)所封端(endcapped)。这样的结果可以通过缓慢地将二元醇加入二异氰酸酯而增强。添加的量需在10克以内,并且在前次添加所造成的放热已经停止的时候才进行添加。然而,上述理想结果的链延伸变化(chain extended variations)是有用的,其主要的缺点在于产物的粘性稍微的高了点。理想的异氰酸(盐)的百分比(%NCO),是以每一产物分子的功能性异氰酸酯基(functional isocyanate groups)(2X42道尔顿(Dalton))的重量除以该产物分子(282道尔顿(Dalton)+2X174道尔顿(Dalton))的总重量,进行计算而得出接近13.3%这样的百分比。

[0206] 上述反应会产生粘性产物(viscous product)。通过加入碳酸丙烯酯(propylene carbonate)于起始混合物(initial mixture),可以获得低粘性产物。增加到100%重量百

分比的碳酸丙烯酯是有用的。该混合物的目标异氰酸(盐)(NCO)必须要使用标准方法进行调整。或是碳酸丙烯酯可以在达到目标的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)之后再加入。

[0207] 碳酸丙烯酯可以从Sigma-Aldrich公司(密尔瓦基市(Milwaukee), WI)购得。

[0208] 范例4

[0209] 聚三异氰酸醚的制备(Preparation of a polyether triisocyanate)

[0210] 在此范例中,使用75%的环氧乙烷(ethylene oxide)与35%的环氧丙烷(propylene oxide)组成的羟基封端的聚醚共聚物(polyether hydroxyl-terminated copolymer)作为三元醇(triol)。在室温(22°C)下,以一当量的Multranol9199(3066克)结合3当量的甲苯二异氰酸酯(tolene diisocyanate)(261克)。此混合物在以每分钟100转的速度进行搅拌,并且对其温度进行监控。由于放热反应(exothermic reaction)会使此混合物开始升温,所以直到反应器内的温度不再上升之前,都不需要对反应器加热。然后,此混合物的温度会以每半个小时增加5°C增加,直到混合物的温度到达60°C为止。此反应会持续直到异氰酸(盐)的百分比(%NCO)等于1.3%为止。当在混合物中的每一个羟基(hydroxyl group)都与一个异氰酸基(NCO group)反应时,异氰酸(盐)会达到目标的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)。在理想状况下,其结果是单一的二元醇会被两个二异氰酸酯(diisocyanates)所封端(endcapped)。这样的结果可以通过缓慢地加入将二元醇加入二异氰酸酯而增强。添加的量需在10克以内,并且在前次添加所造成的放热已经停止的时候才进行添加。然而,上述理想结果的链延伸变化(chain extended variations)是有用的,其主要的缺点在于产物的粘性稍微的高了点。理想的异氰酸(盐)的百分比(%NCO),是以每一产物分子的功能性异氰酸酯基(functional isocyanate groups)(3X42道尔顿(Dalton))的重量除以该产物分子(9199道尔顿(Dalton)+3X174道尔顿(Dalton))的总重量,进行计算而得出接近1.3%这样的百分比。

[0211] Multranol9199可以从Bayer公司(匹兹堡(Pittsburg), PA)购得。

[0212] 范例5

[0213] 由多元醇二元醇制备多元醇三异氰酸酯(Preparation of a polyol triisocyanate from polyol diol)

[0214] 任何在范例1与2中制备的二异氰酸酯(diisocyanates)以及通过加入低分子量三元醇,例如聚氨酯多元醇T-400(polycin T-400)或三羟甲基丙烷(trimethylolpropane; TMP),进行三聚合(trimerized)的甲基(me)。在此范例中,虽然是使用三羟甲基丙烷(TMP),但是此方法是适用于任何三元醇。范例1与2的二异氰酸酯(diisocyanates)的完全三聚合(trimerization)会导致粘性产物的产生。为了产生较低粘性的产物,可以使用碳酸丙烯酯(propylene carbonate)或是使用少量的三元醇。在稍后的范例中,可以得到二异氰酸酯(diisocyanates)与三异氰酸酯(triisocyanate)的混合物。

[0215] 在此范例中,使用范例2的产物作为聚二异氰酸醚。在室温(22°C)下,以一当量(equivalent)的范例2的产物(682克)结合0.1当量的三羟甲基丙烷(TMP)(44.7克)。此混合物在以每分钟100转的速度进行搅拌,并且对其温度进行监控。由于放热反应(exothermic reaction)会使此混合物开始升温,所以直到反应器内的温度不再上升之前,都不需要对反应器加热。然后,此混合物的温度会以每半个小时增加5°C增加,直到混合物的温度到达60°C为止。此反应会持续直到异氰酸(盐)的百分比(%NCO)等于5.8%为止。当在混合物中的

每一个羟基(hydroxyl group)都与一个异氰酸基(NCO group)反应时,异氰酸(盐)会达到目标的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)。理想的异氰酸(盐)的百分比(%NCO),是以10%的功能性异氰酸酯基(functional isocyanate groups)(3X42道尔顿(Dalton))与90%的每一产物分子(2X42道尔顿(Dalton))的重量百分率(weight fraction)除以该产物分子(3X1364道尔顿(Dalton)+134道尔顿(Dalton))的总重量百分率,加上1364,进行计算而得出接近0.3%加上5.5%等于5.8%这样的百分比。

[0216] 三羟甲基丙烷(TMP)可以从Sigma-Aldrich公司(密尔瓦基市(Milwaukee),WI)购得。

[0217] 范例6

[0218] 使用范例4的三异氰酸酯制备改性的乳香萃取物(或提取物)(Preparation of a modified Boswellia extract using the triisocyanate of Example4)

[0219] 乳香萃取物(或提取物)的羟基数(hydroxyl number)取决于萃取(或提取)的方法、萃取(或提取)的乳香种类、并且甚至取决于物种内的变化(variations within species)。其目的是获得没有异氰酸酯基(NCO)的产物,所以所有的反应混合物应该持续反应到最后的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)等于0为止。

[0220] 在此范例中,使用范例4的产物作为聚三异氰酸醚混合物(polyether triisocyanate mixture)。在室温(22℃)以及含有90%氮气与10%一氧化氮(nitric oxide)的环境下,以100克的范例4的产物结合1克的乳香萃取物。此混合物在以每分钟100转的速度进行搅拌,并且对其温度进行监控。由于放热反应(exothermic reaction)会使此混合物开始升温。当温度不再上升的时候,读取异氰酸(盐)的百分比(%NCO)。如果异氰酸(盐)的百分比(%NCO)大于0,则额外加入1克的乳香萃取物(Boswellia extract)。通过一系列的乳香添加,可以计算异氰酸(盐)的百分比(%NCO)的变化,作为加入1克乳香萃取物的函数(function),而可以获得线性图形(linear plot),从其中可以获得使异氰酸(盐)的百分比(%NCO)成为0所需要添加的乳香萃取物总量。加入该数量的乳香萃取物于混合物中,该混合物会进行反应,使得异氰酸(盐)的百分比(%NCO)成为0。

[0221] 范例7

[0222] 使用范例5的三异氰酸酯/二异氰酸酯制备改性的乳香萃取物(或提取物)(Preparation of a modified Boswellia extract using the triisocyanate/diisocyanate of Example5)

[0223] 乳香萃取物(或提取物)的羟基数(hydroxyl number)取决于萃取(或提取)的方法、萃取(或提取)的乳香种类、并且甚至取决于物种内的变化(variations within species)。其目的是获得没有异氰酸酯基(NCO)的产物,所以所有的反应混合物应该持续反应到最后的异氰酸(盐)的百分比(%NCO)等于0为止。

[0224] 在此范例中,使用范例5的产物作为聚二异氰酸/三异氰酸醚混合物(polyether diisocyanate/triisocyanate mixture)。在室温(22℃)以及含有90%氮气与10%一氧化氮(nitric oxide)的环境下,以100克的范例5的产物结合1克的乳香萃取物。此混合物在以每分钟100转的速度进行搅拌,并且对其温度进行监控。由于放热反应(exothermic reaction)会使此混合物开始升温。当温度不再上升的时候,读取异氰酸(盐)的百分比(%NCO)。如果异氰酸(盐)的百分比(%NCO)大于0,则额外加入1克的乳香萃取物(Boswellia

extract)。通过一系列的乳香添加,可以计算异氰酸(盐)的百分比(%NCO)的变化,作为加入1克乳香萃取物的函数(function),而可以获得线性图形(linear plot),从其中可以获得使异氰酸(盐)的百分比(%NCO)成为0所需要添加的乳香萃取物总量。加入该数量的乳香萃取物于混合物中,该混合物会进行反应,使得异氰酸(盐)的百分比(%NCO)成为0。

[0225] 范例8

[0226] 制备具有可吸收性键结的多支链改性乳香萃取物(Preparation of a highly-branched modified Boswellia extract with absorbable links)

[0227] 可以结合二元醇(diol)与三元醇(triol)以形成多支链聚合物(multi-branch polymer)。在此范例中,Multranol19199三元醇以聚氨酯多元醇D-265(polycin D-265)二元醇进行链延伸。范例2的二异氰酸酯(diisocyanate)型态对于范例4的三异氰酸酯(triisocyanate)型态的链延伸是很有用的。我们希望平均每3个三异氰酸酯对2个二异氰酸酯,其形成一个五臂异氰酸酯(5armed isocyanate)。

[0228] 在此范例中,以0.09当量(equivalent)的范例4的产物(292克)与0.04当量的范例2的产物(26.6克)混合。以0.08当量的赖氨酸二铵(lysine diamine)对范例4的三异氰酸酯与范例2的二异氰酸酯进行链延伸,而形成五臂异氰酸酯。在室温(22°C)以及含有90%氮气与10%一氧化氮(nitric oxide)的环境下,以100克的上述此反应产物结合1克的乳香萃取物。此混合物在以每分钟100转的速度进行搅拌,并且对其温度进行监控。由于放热反应(exothermic reaction)会使此混合物开始升温。当温度不再上升的时候,读取异氰酸(盐)的百分比(%NCO)。如果异氰酸(盐)的百分比(%NCO)大于0,则额外加入1克的乳香萃取物(Boswellia extract)。通过一系列的乳香添加,可以计算异氰酸(盐)的百分比(%NCO)的变化,作为加入1克乳香萃取物的函数(function),可以获得线性图形(linear plot),从其中可以获得使异氰酸(盐)的百分比(%NCO)成为0的所需要的乳香萃取物添加总量。加入该数量的乳香萃取物于混合物中,该混合物会进行反应,使得异氰酸(盐)的百分比(%NCO)成为0。

[0229] 赖氨酸二铵(lysine diamine)可以从Sigma-Aldrich公司(密尔瓦基市(Milwaukee),WI)购得。

[0230] 范例9

[0231] 改性乳酸萃取物(或提取物)的局部治疗药剂(A topical therapeutic of modified Boswellia extract)

[0232] 任何范例6-8的产物可以与含乳香酸的蔬菜萃取物(或提取物)、乳香酸、生理上可接受的乳香酸盐类、乳香酸的衍生物、这些衍生的生理上可接受的盐类、含乳香酸蔬菜的调剂(boswellic acid-containing vegetable preparations)、或是含有酮-乳香酸的蔬菜萃取物(或提取物)(keto-boswellic acid-containing vegetable extracts)等的氢化产物(hydrogenation products)混合。乳香萃取物(或提取物)的其他成分的氢化产物,例如绿珊瑚酸(tirucallic acid)或其他三萜类化合物(triterpenoid compounds)、其盐类或衍生物、以及含有这些化合物的蔬菜萃取物,在局部治疗中是很有用。

[0233] 范例10

[0234] 改性乳酸萃取物(或提取物)的可食用固体(A solid ingestible of modified Boswellia extract)

[0235] 片状(tablets)、颗粒状(granules)或是丸状(pellets)的药物可以使用传统方式制作。颗粒状(granules)或是丸状(pellets)的药物最好是传统的胶囊型态。伴随着活性物质或是活性物质萃取物(或提取物),药粒(granules)或药片(tablets)含有传统的药理上可接受的添加物(conventional pharmaceutically acceptable additives),例如粘合剂(binders),如预胶化玉米淀粉(pregelatinized corn starch)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone)或羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethyl cellulose),填充剂(fillers),如乳糖(lactose)、蔗糖(saccharose)、甘露醇(mannitol)、玉米淀粉(corn starch)、微晶纤维素(microcrystalline cellulose)或磷酸氢钙(calcium hydrogen phosphate),润滑剂(lubricants),如硬脂酸(stearic acid)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、硬脂酸镁(magnesium stearate)、滑石粉(talcum)或二氧化硅(silicon dioxide),崩解剂(blasting agents),如马铃薯淀粉(potato starch)、羟基乙酸淀粉钠(sodium starch glycolate)或羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethylcellulose),以及特别是熟知的超级崩解剂(superdisintegrating agents),与选择性湿润剂(optionally wetting agents)包括硫酸月桂酸钠(sodium lauryl sulfate)。药片、药丸或是胶囊可以习知的方法包覆(例如以水溶性或肠溶性(enteric)包衣包覆),或是他们是可以没有被包覆的。

[0236] 范例11

[0237] 改性乳酸萃取物(或提取物)的可食液体(A liquid ingestible of modified *Boswellia* extract)

[0238] 在本范例中,改性乳酸萃取物(或提取物)为用于口服给药(oral administration)的液体制剂(liquid preparation)。举例来说,用于口服给药的液体制剂可为水性或油性溶液、糖浆(syrups)、酏剂(elixirs)、乳剂(emulsions)、混悬液(suspensions)。配方(或制剂)(Formulations)也可以作为干燥产物,而可以合适的溶剂进行复原。这样的液体制剂的制作是众所皆知的,并且在适当的情况下,是可以加如传统的添加物,其包括悬浮剂(suspending agents),例如山梨醇(sorbitol)、纤维素衍生物(cellulose derivatives)、葡萄糖(glucose)、糖浆(sugar syrup)、凝胶(gelatin),硬脂酸铝凝胶(aluminum stearate gel)或氢化烹调油脂(hydrogenated cooking fats),乳化剂(emulsifiers),例如卵磷脂(lecithin)、阿拉伯树胶(gum arabic)或山梨醇油酸酯(sorbitan monooleate),非水溶性载体(non-aqueous carriers),例如杏仁油(almond oil)、油性酯类(oily esters)、乙醇(ethyl alcohol)或分馏的蔬菜油(fractionated vegetable oils),防腐剂(preservatives),例如甲基(methyl)或丙基(propyl)对-羟基苯甲酸酯(para-hydroxybenzoate)或山梨酸(sorbic acid),缓冲剂(buffers),味觉物质(gustatory substances)和调味剂(flavoring agents),着色物质(coloring substances)和增甜剂(sweetening agents)。

[0239] 范例12

[0240] 改性乳酸萃取物(或提取物)的血管注射剂(An injectable of modified *Boswellia* extract)

[0241] 用于注射的制剂(preparations for injections)包括那些用于静脉内(intravenous)、肌内(intramuscular)、皮下(subcutaneous)、鞘内(intrathecal)或颅内

(intracranial)注射的制剂,其适当以单位剂量形式(unit dose form)使用,如安瓿(ampoules),或以多剂量容器(multiple-dose containers)使用。此配方(或制剂)选择性地包括传统的防腐剂,并且进一步包括传统的辅助物质(auxiliary substances)。本发明的血管注射剂可以熟知本领域技术之人士所熟知的方法,制备成在油性或水性载体中的悬浮液(suspensions)、溶液(solutions)或是乳胶(emulsions)。举例来说,制剂(preparations)可以为在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或是乳胶,并且包括传统的辅助物质,例如悬浮剂、稳定剂与/或分散剂与/或用以调整强直性(tonicity)的药剂。在此,此药剂也可以用以合适的载体内进行复原的干燥粉末。

[0242] 这些范例并非用以限制本发明。

[0243] 现在将参照在图示中所展示的实施例的装置,特殊的用语将会使用于本文而做相同的描述。但是,要注意的是,这些用语不作为对本发明之范畴的限制。特别是,许多本领域所熟知的用以提供植入性非特异性药物传输的组合物,包括密封与分布于聚合物载体中的微球(microsphere)、多层结构(multi-layer architectures)、机械方式开孔的聚合物片材(fenestrated polymeric sheets)、以及类似物。此外,这些实施例不作为对本文所展示的发明特征的修改与进一步改良的限制,并且也不作为对本文所展示的本发明原理的额外应用的限制,这些应用是本领域的技术人员可以通过先前技术与本文所揭露之技术而达成的,应属于本发明的范围。

[0244] 本发明使用会在活体体内逐渐分解的生物可降解物质,并且其可以注入三萜类化合物组合物(triterpene composition),因而导致逐渐释放三萜类化合物到实验者身体的周边组织中。合适的生物可降解性物质会逐渐地在体内分解,并且不会具有任何实质性的毒性或是其他有害的效应。合适的生物可降解性物质的范例为聚乳酸(polylactic acid)、聚乙醇酸(polyglycolic acid)、双乳酸(dilactic acid)、以及乳酸-乙醇酸共聚物。以具有1000与50,000道尔顿(Dalton)之间的分子重量的聚乳酸是优选的。75/25与85/15重量比例的双乳酸/聚乙醇酸是可以购买的,并且在本发明中是有用的。这样生物可降解物质可以从Sigma-Aldrich公司(Milwaukee,WI)购得。其他的合适物质为那些具有良好机械特性(mechanical properties)且改性成可以在体内被破坏的物质。例如,这些先前所提及的材料与聚胺酯(polyurethanes)的共聚物,或将二异氰酸酯(diisocyanate)可降解交联(degradable link)于异氰酸酯基(isocyanate group)之间而合成的聚胺酯。

[0245] 此聚合物载体的组成物的变化,例如厚度、分子重量(molecular weight)、交联密度(crosslink density)、每一生物可降解性物质的亲水性(hydrophilicity)与其相对的比例,都会影响三萜类化合物的释放速率与持续释放的时间,而因此可以改良释放速率与持续释放的时间以符合不同治疗情况的要求。在一般情况下,生物可降解性物质的分子重量越低,其解离与释放三萜类化合物的速率就越快。适合的载体结构为各层具有不同解离速率的多层可降解性聚合物。解离速率的变化可以简单通过改变共聚物的比例成分而达成。例如双乳酸/聚乙醇酸的比例。由多层具有不同释放速率的聚合物所组成的装置,可以使用释放triterpenesperio-operatively的第一高释放速率层,以及设计用以长的时间内提供稳定流量的三萜类化合物的第二层。

[0246] 如果于三萜类化合物组合物制备成溶液,本发明植入物的聚合物载体可以是不溶于三萜类化合物的。优选的聚合物载体也可是不溶于水的。聚合物间质材料(polymer

matrix)在储藏期间与在消毒过程中都应该是稳定的,并且在体内超过至少2天以上才会降解,最优选是至少2个星期以上,例如一个月或更久。此聚合物载体可以是不交联的(non-crosslinked),例如由线性聚合物链(linear polymeric chains)形成,该线性聚合物链可以包括用以使稳定的表面接合到植入物的表面键结基团(surface-bonding groups)。当此聚合物载体共价交联(covalently crosslinked)与/或共价接合(covalently bound)于植入物表面,可以达到最佳的稳定性。

[0247] 交联聚合物载体片材(crosslinked polymer carrier sheet)可以通过包括交联单体的单体的聚合作用(polymerisation)而建立,该交联单体在聚合反应(polymerisation reaction)时会产生交联。聚合作用为缩和过程(condensation process),3官能基或是更多官能基的单体可以用以达成分支(branching)与交联。

[0248] 或是,聚合物载体的聚合单位(polymeric units)不会交联,但是具有在冷却或移除溶剂的时候会导致纠缠(entanglement)的合适长度或几何形状。此方法具有数个制造优势,因为片材可以通过悬浮于有机溶剂中的聚合物的热挤压(heat extrusion)或铸造(casting)而轻易构成。为了聚合物载体的最佳稳定性与制作,可以通过热或光能的使用而使前驱聚合物溶液(precursor polymer solution)具交联性(crosslinkable)。这样的前驱物可以为固体并且可以溶解于溶剂中,使得片材可以通过溶液浇铸(solution casting)而形成,并且接着通过能量的应用与聚合作用的开启而被稳定。

[0249] 在另一实施例中,本发明的三萜类化合物释放医疗装置(triterpene releasing medical device)包含最终吸收涂层(final absorbable coating)。此最终涂层应用于药物释放聚合物上,并且此最终涂层作为阻挡(barrier),以允许由医疗植入物的表面控制性的释放三萜类化合物。根据这一实施例,此最终涂层可以为乙烯-醋酸乙烯共聚物(ethylene vinyl acetate copolymers)所组成。

[0250] 在另一实施例中,最终涂层可以为乙烯与丙烯酸酯(alkyl acrylate)或聚甲基丙烯酸烷基酯(polyalkylmethacrylate)的共聚物。

[0251] 在又一实施例中,最终涂层可以为可吸收性聚胺酯(polyurethanes)所组成,或是为可降解键(degradable links)组成的胺酯键(urethane bonds)所连结的环氧乙烷与环氧丙烷共聚物。如同本领域的技术人是所理解的,此装置的各层都应具有类似的肿胀特性(swell characteristics),使得当其放置于体内的时候,基本上植入物的各层的脱落与变形不会发生。对于植入物而言,可曲折性不是必要要求,是可以使用硬质的最终涂层,例如聚己内酯(polycaprolactone)。

[0252] 在其他方面,另外的实施例为具有三萜类化合物释放成分与亲水性最终涂层的医疗装置。亲水性表面是较少发炎的、抗蛋白质沉积的、以及形成沾粘的可能性较小的。

[0253] 本发明的释放三萜类化合物医疗装置包含多个平面植入物(planar implants),例如气球(balloons)、扩张支架(expandable stents)与自膨胀支架(self-expanding stents)、支架移植物(stent grafts)、血管移植物(vascular grafts)、心脏瓣膜(heart valves)、心脏瓣膜缝纫环(heart valve sewing rings)、成形术环(annuloplasty rings)、静脉瓣膜(venous valves)、缝合线(sutures)、无缝合冠状动脉吻合装置连接器(sutureless coronary anastomosis devices connectors)、植入式导管(implantable catheters)与分流(shunts)、以及其他接入设备(access devices)。在许多状况中,具有三

萜类化合物的单一涂层聚合物载体就够用了,并且最好是共价键结于该装置大部分的组合物上。另外,本文揭露的三萜类化合物组合物也可以纳入散装物料(bulk materials)中,可由这些散装物料构建出义体(prostheses)。在这些范例中,三萜类化合物是由载体聚合物洗脱出来的,而不是通过载体聚合物分解而被释放出来。

[0254] 在另一方面,本发明提供了一种制作抑制沾粘医疗组织支撑网片(adhesion-inhibited medical tissue support mesh)或外科手术防护织物质(surgical barrier material)的方法。此方法包含提供组织支撑网片物质(tissue support mesh material),以及在该物质上掺入有效量的三萜类化合物,该有效量的三萜类化合物具有特定的消炎特性以抑制组织沾粘的形成。

[0255] 通常,三萜类化合物都是疏水性的,但是可以就由加入聚醚链(polyether chain)而减少其疏水性,特别是加入聚环氧乙烷(polyethylene oxide)。疏水性的改变可以通过嫁接(grafting)在包含不同比例的聚环氧乙烷与聚环氧丙烷(polypropylene oxide)的聚醚链(polyether chains)上而达成。在聚醚共聚物(copolymeric polyether)中环氧丙烷比环氧乙烷的比例愈大,聚醚链与三萜类化合物的最终成分的疏水性则愈大。

[0256] 图1示出包含疏水性三萜类化合物端(hydrophobic triterpene end)102与朝向亲水性基层(hydrophilic base layer)106的亲水性聚醚端(hydrophilic polyether end)104的组成物结构100。亲水性端104自然地与亲水性基层106连结,因此建立最接近组织接触表面108的浓缩治疗性三萜类化合物102。此结构的好处是三萜类化合物的抗微生物(anti-microbial)特性可以立即在植入物的表面显现而无需要经过释放。改性三萜类化合物100的聚醚端104帮助改性三萜类化合物100通过进入周边身体组织(surrounding body tissue),因为改性三萜类化合物100比未改性的三萜类化合物更具亲水性。

[0257] 因此,一旦被释放,改性三萜类化合物会减少或消除炎症和异物反应(foreign body response)。三萜类化合物也被认为有助于治疗(healing)以及在某些状况下有助于促进血管新生(angiogenesis),其为健康与稳定的组织重塑(tissue remodeling)的重要关键。人们已经体认到缺乏细胞的再生组织缺(regenerated tissue)是不稳定的,并且会经历伴随着疼痛的连续重塑过程。促进血管新生(angiogenesis)并因此血液流动的植入物(implant),会导致富有细胞且与重塑远远不相同的修复组织(repair tissue)中含有许多细胞且而远远不相同重塑所产生的修复组织。

[0258] 图2示出三萜类化合物释放植入物(triterpene releasing implant)200的微胶体(micelles)结构。微胶体202形成于溶液中,其中在溶液中的各种成分结构具有不同的极性(polarity)。在固态的三萜类化合物释放植入物200范例中,微胶体202通过溶剂由含有聚合物(polymer)与三萜类化合物的溶液中蒸发,而被冻结于适当的位置。微胶体结构202通过调整三萜类化合物区段(triterpene fraction)204相对于聚合物载体区段(polymeric carrier fraction)206的亲水性,可以被大大改变。通常,两者之间的亲水性差异越大,微胶体结构的直径208也会越大。可以很容易地看出,当聚合物载体206分离,聚合物载体206会作为围绕三萜类化合物部分204的壳体而调节洗脱速率(elution rate)。在一些实施例中,聚合物载体嵌段(polymeric carrier blocks)206完全洗脱,因此,只有当通过聚合物载体206的分离而打开微胶体210的时候,三萜类化合物204会被释放。

[0259] 图3示出三萜类化合物植入物(triterpene implant)300,其中,三萜类化合物区

段(triterpene fraction)均匀地分布于其中。放大的部份302显示聚合物载体分子(polymer carrier molecules)304以及三萜类化合物分子(triterpene molecules)306在分子尺寸中是均匀分布的。当聚合物载体分子(polymer carrier molecules)304是疏水性的时候,水308不会穿透植入物300。在这种情况下,当聚合物载体分子被水解(hydrolyzed)312,三萜类化合物分子的释放310会产生,于此,较小的聚合物载体片段(polymer carrier pieces)314可以立刻溶解,并且三萜类化合物分子316会被释放。当聚合物载体分子304是亲水性的时候,水318会穿透的植入物300。在这种情况下,三萜类化合物分子320会与水分子322连结,并且扩散324通过植入物300,而使三萜类化合物分子326被释放。显然,当这些亲水性的条件都满足时,此扩散机理也适用于图2中所示的微胶体结构。

[0260] 图4示出三萜类化合物植入物(triterpene implant)400,于此,三萜类化合物区段(triterpene fraction)402均匀地分布于含有三萜类化合物储藏层(triterpene reservoir layer)406的第一聚合物载体404中。三萜类化合物储藏层406被夹于两个含有最终层(final layer)410的第二聚合物载体408之间。三萜类化合物储藏层406最好是由亲水性的聚合物载体404组成。当最终层410是疏水性时,水412不会穿透植入物400。在这种情况下,当第二聚合物载体分子被水解(hydrolyzed)416,三萜类化合物分子的释放414会产生,于此,较小的第二聚合物载体片段(second polymer carrier pieces)418可以立刻溶解,并且三萜类化合物分子420会被释放。当最终层410是亲水性的时候,水422会穿透的植入物400。在这种情况下,三萜类化合物分子424会与水分子426连结,并且扩散428通过植入物400,而使三萜类化合物分子430被释放。

[0261] 本发明的疏水性可生物可降解聚合物载体分子可以选自由聚乳酸(poly lactides)、聚己内酯(polycaprolactone)、 $\alpha$ -乳酸(lactide)与乙交酯(glycolide)的共聚物、乳酸(lactide)与己内酯(caprolactone)的共聚物、乳酸(lactide)与1,4-二氧六环-2-酮(1,4-dioxan-2-one)的共聚物、聚原酸酯(polyorthoesters)、聚酸酐(polyanhydrides)、聚磷嗪(polyphosphazines)、聚氨基酸(poly(amino acid))与聚碳酸酯(polycarbonates)所组成的群组中。

[0262] 另外,本发明的疏水性生物可降解聚合物载体分子可以选自上述材料与聚醚(polyether)组成的随机嵌段共聚物(random block copolymers)所组成的群组,其中,聚醚与上述材料直接聚合,或是通过氨酯(urethane)或尿素(urea)连接(link)而与上述材料直接聚合,或是聚醚本身也可以作为聚氨酯(polyurethane)/聚尿素(氨酯)(polyurea(urethane))的大聚合体(macropolymer)。

[0263] 上述的随机嵌段共聚物可以通过在80°C-130°C的温度下,使用辛酸锡(stannous octoate)(西格玛奥德里奇(Sigma Aldrich)公司,威斯康辛州密尔沃基(Milwaukee,WI))作为催化剂,将内酯型杂环酯(lactone type heterocyclic esters)与聚醚二醇(polyether glycols)聚合而合成得到。举例来说,它们可以通过环酯单体(cyclic ester monomers)本体,例如乳酸(lactide)、乙交酯(glycolide)、或1,4-二氧六环-2-酮(1,4-dioxan-2-one),与聚乙二醇(poly(ethylene glycol))或聚丙二醇(poly(propylene glycol)),在提供辛酸锡作为催化剂,并于80°C-130°C的温度下,进行开环聚合(ring opening bulk polymerization)而被制备。当使用1,4-二氧六环-2-酮(1,4-dioxan-2-one)作为单体时,优选的反应温度是80°C至110°C。当使用1,4-二氧六环-2-酮(1,4-

dioxan-2-one)和乳酸(lactide)的共聚物作为单体时1,4-二氧六环-2-酮(1,4-dioxan-2-one)先与聚乙二醇(poly(ethylene glycol))或聚丙二醇(poly(propylene glycol))在100℃-130℃进行反应,然后缓慢地加入乳酸(lactide)单体以增加1,4-二氧六环-2-酮(1,4-dioxan-2-one)的聚合程度。在制备这些随机嵌段共聚物的制作过程中,内酯型单体最好均匀地分布在聚醚单体之间。

[0264] 因此,这些单体最好是低分子量的单体,其分子量最好介于100和2000道尔顿(Dalton)之间。在这些步骤中实施的合成,欲交替地以内酯型和聚醚嵌段而对共聚物进行链延长(chain extend)。为了帮助这一逐步地添加,该反应最好是在有机溶剂中进行。此随机嵌段共聚物产物溶解在二氯甲烷(dichloromethane)或丙酮(acetone)中,在二乙醚(diethyl ether)、己烷(hexane),戊烷(pentane),或庚烷(heptane)中沉淀,然后进行干燥。

[0265] 如上述的共聚物会包含有交替的疏水性嵌段和亲水性的嵌段。这些共聚物载体分子,将充当三萜类化合物分子(triterpene molecules)与三萜类化合物分子在当三萜类化合物区段(triterpene fraction)与载体分子区段(carrier molecule fraction)溶解于有机溶剂的时候将要连接的部份之间的间隔结构(spacing architecture)。

[0266] 图5示出共聚物分子502和三萜类化合物分子504的液态组成物500。在其所展示的实施例中,三萜类化合物分子504是未改性的与疏水性的。共聚物分子502由疏水性嵌段(hydrophobic block)506和亲水性嵌段(hydrophilic block)508组成。此疏水性三萜类化合物分子504连结共聚物分子502的疏水嵌段506,如图中圈选标志510中所示的连结。

[0267] 图6示出共聚物分子602和三萜类化合物分子604的液态组成物600。在其所展示的实施例中,三萜类化合物分子604以由三萜类化合物基(triterpene group)606与聚醚基(polyether group)608所组成的亲水性聚醚进行改性。共聚物分子602由疏水性嵌段(hydrophobic block)610和亲水性嵌段(hydrophilic block)612所组成。。改性的三萜类化合物分子604的中的三萜类化合物基606与共聚物分子602疏水嵌段610连结,而改性的三萜类化合物分子604的中的聚醚基608则与共聚物分子602亲水性嵌段612连结,如图中圈选标志614中所示的连结。

[0268] 或者,聚合物载体分子和三萜类化合物分子的连结可以不需要溶剂即可以实现,当聚合物载体分子和三萜类化合物分子的熔点低于会导致聚合物载体分子或三萜类化合物分子分解的温度的时候。最好,共聚物和三萜类化合物分子的熔点要低于约80℃,但要高于40℃。期望的是,共聚物载体与三萜类化合物的组合在体温时为固相的。

[0269] 正如图5和图6所示,本发明的由载体聚合物与三萜类化合物分子所组成的生物可降解植入物,形成载体聚合物与三萜类化合物的网眼织物(networks),其可以控制三萜类化合物和聚合物区段(polymeric fractions)释放的速率。本发明中所采用的生物可降解植入物应是生物可相容的(biocompatible)、在体内存在一定时间后会降解成对人体无害的产物、以及当植入人体后,会以一缓慢的速率均匀地分解。此降解可能为溶解(solvation)、在植入物内的扩散、水解(hydrolysis)、酶裂解(enzymatic lysis)、以及机械性解离(mechanical disassociation)的组合。

[0270] 当引入体内时,本发明的组合物,除了其他的功能之外,例如组织粘着织物(tissue adhesion barrier)、组织缺陷修复装置(tissue defect repair device)等等,

还可以作为三萜类化合物释放装置。此不易溶于水的三萜类化合物被可降解的与洗脱(eluting)的聚合物架构所抓补(entrapped)。因此,分布于微胶体或本体聚合物结构(bulk polymer structure)中的三萜类化合物或改性的三萜类化合物会缓慢地由植入物中,从而在较长的时间内,提供恒定的三萜类化合物循环浓度(triterpene circulation concentration)。因此,本发明的组合物对于在室温下溶解度小于1毫克/毫升的不易溶于水的三萜类化合物的持续给药(或投送)是特别有用的。

[0271] 或者,所述的植入物结构可以用于以固定速率释放经过改性而具有较高溶解度的改性三萜类化合物。此外,三萜类化合物可以将多个三萜类化合物聚集(group)于多臂聚醚(multi-armed polyether)上的方式进行改性。

[0272] 这些三萜类化合物和改性的三萜类化合物的实施例包括抗癌剂(anticancer agents)、消炎药(anti-inflammatory agents)、抗真菌剂(anti-fungal agents)、止吐药(anti-emetics)、以及抗高血压剂(anti-hypertensive agents)。要知道的是,本发明的植入物可以作为通用的药物释放装置,其中,被释放的药物具有与三萜类化合物基大致相同的疏水性。因此,三萜类化合物区段(triterpene fraction)可以通过其他药物而加强,这些的实施例为:抗癌药物,如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西紫杉醇(docetaxel)、喜树碱(camptothecin)、阿霉素(doxorubicin)、道诺霉素(daunomycin)、顺氯氨铂(cisplatin)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、丝裂霉素(mitomycin)、氨甲喋呤(methotrexate)、以及鬼臼乙叉甙(etoposide);消炎药,如吲哚美辛(indomethacin)、普罗芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flubiprofen)、双氯芬酸(dichlofenac)、吡罗昔康(piroxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、萘普生(naproxen)、阿司匹林(aspirin)、以及乙酰酚胺(acetaminophen);抗真菌剂,如伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)以及两性霉素(amphotericin);性激素(sex hormones),如睾酮(testosterone)、雌激素(estrogen)、孕酮(progesterone)以及雌二醇(estradiol);类固醇(steroids),如皮质类固醇(dexamethasone)、泼尼松龙(prednisolone)、倍他米松(betamethasone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)以及氢化可的松(hydrocortisone);抗高血压剂,如卡托普利(captopril)、雷米普利(ramipril)、特拉唑嗪(terazosin)、米诺地尔(minoxidil)、以及哌唑嗪(parazosin);止吐药,如昂丹司琼(ondansetron)与格拉司琼(granisetron);抗生素(antibiotics),如甲硝唑(metronidazole)和夫西地酸(fusidic acid);环孢菌素(cyclosporines);前列腺素(prostaglandins);以及联苯二甲基二羧酸(biphenyl dimethyl dicarboxylic acid)。

[0273] 释放促进器(release accelerators)可使用于本发明的植入物中。生理惰性的水溶性聚合物可以结合在聚合物载体中,例如低分子量的甲基纤维素(methyl cellulose)或羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose(PMC));糖,例如果糖(fructose)和葡萄糖(glucose)等单糖(monosaccharides)、如乳糖(lactose)与蔗糖(sucrose)等二糖(disaccharides)、或如纤维素(cellulose)、直链淀粉(amylose)、与葡聚糖(dextran)等等多糖体(polysaccharides)。或者,此促进器可以是允许生理活性药剂(physiologically active agent),其可以用于组合的治疗性制剂(combined therapeutic formulation)。在这样的一个实施例中的促进器选择,将由所欲组合治疗活性所决定。

[0274] 另外,释放延缓器(release retardants)可以使用于本发明的植入物中。用以作

为释放延缓器的药剂包括非水溶性聚合物(non-water soluble polymers),例如高分子量的甲基纤维素和乙基纤维素等等,低水溶性的有机化合物,以及具有药学上活性的疏水性药剂(active hydrophobic agents)。

[0275] 通常,植入物会被配制至少释放活性药剂7天,更通常地至少一个月,但是通常不超过一年。七天对应用植入物以减少粘连的形成是很重要的,因为术后粘连通常是在七天内产生的。此治疗性活性药剂(therapeutically active agent)被以差异不超过约30%的方式释放至少7天。在大多数情况下,大部分的植入物在植入部位会具有至少等于所需的给药时间的生理寿命(physiological lifetime),最优选至少为所需的给药时间的两倍,并且可以具有所需的给药时间5至10倍的寿命。所需要的释放时间会随着治疗状况而有所改变。举例来说,设计用来进行疝气修复(hernia repair)的植入物的设计可能包含具有3个月至1年2个星期的释放周期的微生物三萜类化合物(anti-microbial triterpene),然而植入于一个先前实施过修复并且随后受到感染的部位的软组织修复网(soft tissue repair mesh),可能需要1年至3年的释放周期。

[0276] 其他关于改善植入物释放速率的结构由一层或多层相同或不同的组合物所组成,其中这些膜层可以是交联的(cross-linked),具有不同分子量的,不同密度或孔隙率(porosity),或类似结构。举例来说,应用于外科防护织物(surgical barrier),中心层会包含与三萜类化合物混合的聚乳酸,并且此膜层被以也与三萜类化合物结合的聚乳酸(poly lactate)聚甘醇酸(polyglycolate)共聚物涂布,而产生两个三萜类化合物的释放速率。大多数所使用的乳酸(lactate)对甘醇酸(glycolate)的比值是在1:0.1至1:1的范围内。或者,此中心层可以为涂布有聚乳酸的聚乙烯醇(polyvinyl alcohol),所以通过聚乳酸的降解,该中心层会分解并且迅速地由植入部位洗出。

[0277] 此构造的目的将是减轻植入物的机械压裂(mechanical fracturing)以及随后形成的通过植入物碎片(implant fragments)而集结的硬纤维中心。这里的操作原理是,当植入物在降解的过程中到达最小的拉伸强度(tensile strength)的时候,达到最小拉伸强度在降解过程中,植入物会分解成分子尺寸的成分结构而不是巨大的碎片。

[0278] 其他关于改善植入物释放速率的结构由细孔(pores)所组成细孔的释放速率。在固态植入物形成的时候,可以形成细孔的涂层与本体聚合物载体的配置,会在形成细孔的时候或形成细孔之后将三萜类化合物加载于其中。一些在固化的时候与在仍为液态时与三萜类化合物混合的时候倾斜以形成细孔的液态组合物固化时形成孔隙的茯苓三萜类化合物的混合时,会将三萜类化合物分离而注入细孔中,当聚合物载体的亲水性与三萜类化合物的亲水性不同的时候。另外,孔隙率在大体积的固态载体聚合物(bluk solid carrier polymer),可以通过使用一会较晚由所形成的固态载体聚合物分离出来的水溶性药剂来达成后凝固(post solidification)。造孔剂(pore forming agents)可以是与水不溶性聚合物混合的液体或固体,如聚乙二醇(long polyethylene glycol)或微小颗粒的砂糖(micro-granulated sugar)。

[0279] 包括其他的水溶性造孔剂包含,例如,聚丙二醇(polypropylene glycol)、各种糖类(乳糖(lactose)、蔗糖(sucrose)、葡萄糖(dextrose)等等)、盐、泊洛沙姆(poloxamers)、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol)和其它水溶性食品级(water soluble food grade)和其它辅药(excipients)。当使用聚乙二醇(PEG)作为本发明的造孔剂的时候,聚乙二醇(PEG)的

分子量在200至约20,000的范围,优选的是在1,000道尔顿(Dalton)至10,000道尔顿(Dalton)。最优选是,使用分子量为8,000道尔顿(Dalton)的聚乙二醇(PEG)。

[0280] 造孔剂在本发明的配方或制剂中的使用量,必需要可以有效地调节生物活性化合物释放在所预期的速率。最优选,有效量(effective amount)的造孔剂提供活性药剂的长期投送,从而增加了持续释放三萜类化合物的植入物的使用寿命。造孔剂的有效量将取决于所释放所需要的速率和持续时间以及在制作过程中形成连续的微孔性薄膜(microporous film)的能力。

[0281] 其他于大体积载体聚合物(bulk carrier polymer)建立孔隙率的方法为可以导致反应副产物以气相形式释放的聚合反应(polymerization reactions)。这些聚合反应可以是链扩展(chain extensions)或交联(crosslinks),及其组合。聚合反应(polymerisation)为凝聚过程,可以使用三官能和更多官能的单体来实现分支(branching)和交联(crosslinking)。

[0282] 有用的聚合反应,例如,当聚合物溶液在固化前含有少量的水时,是异氰酸酯封端的聚醚(isocyanate endcapped polyethers)之间的尿素形成。或者,聚合物溶液可以包括慢反应的聚醚异氰酸酯(polyether isocyanates)和聚醚胺(polyether amines)的混合物。

[0283] 当于含有聚醚异氰酸酯与水的聚合物溶液中形成与保持孔隙率的优选反应速率,为1分钟至1小时之间,更优选的是在3分钟至10分钟之间。合适的异氰酸酯基团通常是芳香族异氰酸酯(aromatic isocyanates),和最优选是低分子量的二异氰酸酯(diisocyanate),例如甲苯二异氰酸酯(toluene diisocyanate)。这些异氰酸酯可以应用于聚醚异氰酸酯的合成,通过形成胺酯链接(urethane links)于聚醚上的羟基与二异氰酸酯上的异氰酸酯基团之间。当于含有聚醚异氰酸酯与聚醚胺的聚合物溶液中形成与保持孔隙率的优选反应速率,为1分钟至1小时之间,更优选的是在3分钟至10分钟之间。

[0284] 合适的异氰酸酯(isocyanate)基团和胺(amine)基团通常是脂肪族的异氰酸酯和胺,优选的是低分子量二异氰酸酯,例如异佛尔酮二异氰酸酯(isophorone diisocyanate)和异佛尔酮二胺(isophoronediamine)。这些异氰酸酯可以应用于聚醚异氰酸酯的合成,通过形成胺酯链接(urethane links)于聚醚上的羟基与二异氰酸酯上的异氰酸酯基团之间。这些胺可以直接使用而不需连接到聚醚。应当理解的是,液态聚合物溶液通过聚醚异氰酸酯与胺之间的尿素形成以及在水的存在状态下的聚醚异氰酸酯之间的尿素形成,而产生凝固(solidification)。

[0285] 在于固化的载体聚合物中形成细孔的方法中,三萜化合物的释放半衰期(triterpene release half-life)随着固化的载体聚合物的厚度的平方而改变。在本发明中,在外科防护织物的应用中,植入物的厚度是在100微米(microns)至5毫米(millimeters)的范围内,最优选厚度在200微米(microns)至500微米(microns)的范围内。

[0286] 使用细孔的释放架构(release architectures)通常释放的三萜类化合物的速度过快,尤其是当三萜类化合物经过改性变得更具亲水性的时候。符合所欲的释放速率的三萜类化合物改性可能不是最符合疗效的,既然会被释放入体内三萜类化合物。将由疏水性质的三萜类化合物的释放速率去耦(decoupling)通常是符合需求的。释放半衰期,以及因此三萜类化合物会被释放的期间,可以通过选择一个合适的涂层厚度而被控制。其扩散系

数可以通过实验计算。

[0287] 非三萜类化合物涂层(non-triterpenecoating)可以是任何生物相容性的聚合物,该聚合物已被用于提供在支架(stents)上或其他植入物上的生物相容性涂层。此聚合物最优选是生物稳定的(biostable),并且因而为不溶于水的,但是生物可降解性的(biodegradable)或生物可蚀性的(bioerodable)。该聚合物涂层可以是松散地附着于含有聚合物载体的三萜类化合物的水凝胶(hydrogels),因此聚合物载体为主要结构元件。治疗分子(therapeutic molecules)通过水凝胶中的扩散是已经被充分研究的且具可控性的,尤其是其可以提供可控制的释递送能力。此涂层可以是聚合物,例如,聚硅氧烷水凝胶(silicone hydrogel)、聚氨酯(polyurethane),或聚醚(polyethers),如聚乙二醇(polyethylene glycol)、聚酰胺(polyamides),聚酯(polyesters),例如羟基丁酸聚合物(hydroxy-butyrac acid polymers)和共聚物,聚(丙交酯)(poly(lactides))或聚丙烯聚合物(polyacrylic polymers)。该涂层最好是是一种交联的水凝胶,因其一个很好的扩散介质(diffusing medium),其分子结构最好是可以充分地打开以提供三萜类化合物的导电性,并且在没有交联时可以迅速溶解而进入体内。

[0288] 在其他需要很长的半衰期的应用中,涂层不必是水凝胶。可使用的聚合物涂层包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(ethylene vinyl acetate copolymers)、乙烯(ethylene)和丙烯酸酯(alkyl acrylate)或聚甲基丙烯酸烷基酯(polyalkylmethacrylate)的共聚物、乙烯(ethylene)和丙烯(propylene)的共聚物、苯乙烯-丁二烯橡胶(styrene butadiene rubber),或聚硅氧烷类聚合物(silicone based polymers)。这些聚合物涂层对于将三萜类化合物投递装置(triterpene delivery device)应用于可膨胀的或可曲折的医疗装置,例如,医疗气球(balloon),是很有用的。

[0289] 在这些不同的的释放体系结构(release architecture)的制造中,通常会使用溶剂。为了使其可以于植入物环境(implant environmen)中稳定,载体聚合物大致上疏水性的,这些物质是可溶于有机溶剂,例如卤化烃类(halogenated hydrocarbons)、芳香族(aromatic)和脂肪族(aliphatic)烃(hydrocarbons)、醇(alcohols)、环醚(cyclic ethers)、酮(ketones),如二氯甲烷氯化物(methylene chloride)、乙醇(ethanol)、四氢呋喃(tetrahydrofuran)、甲苯(toluene)、丙酮(acetone)和1,1,2-三氯乙烷(1,1,2trichloroethane),但不限于此。

[0290] 当将与三萜类化合物具有类似疏水性的溶剂纳入时,三萜类化合物在聚合物载体中的均匀性(uniformity)被大大提高。当溶剂-聚合物-三萜类化合物溶液通过移除溶剂而固化,三萜类化合物区段(triterpene fraction)与载体区段(carrier fraction)之间增强的相容性会导致一较平滑表面的产生,当溶剂-聚合物-三萜类化合物溶液通过移除溶剂而固化。此外,即为接近的聚合物载体疏水性与三萜类化合物疏水性可以提供在植入物暴露于生理环境时可重复的(reproducible)和可预测的(predictable)释放速率。

[0291] 通常改性聚合物载体的疏水性比改性三萜类化合物的疏水性更容易。聚合物载体疏水性的改性通过加入调理聚合物(conditioning polymer)而达成。可使用的调理聚合物包括也具有生物相容性的生物稳定性聚合物,例如聚胺酯(polyurethanes)、聚硅氧烷(silicones)、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(ethylene-vinyl acetate copolymer)、聚醚(polyethers),如烯化氧的均聚物或共聚物(homopolymers or copolymers of alkylene

oxide)、均聚物或共聚物的丙烯酸类(homo-or copolymers of acrylic)、聚酰胺(polyamides)、聚烯烃(polyolefins)、聚酯(polyesters)、聚二烯烃(polydienes)、纤维素(cellulose)和相关的聚合物,但不限于此。

[0292] 可以使用的生物可吸收性聚合物(bioabsorbable polymers),包括聚(L-乳酸)(poly(L-lactic acid))、聚己内酯(polycaprolactone)、聚(乳酸-乙醇酸)(poly(lactide-co-glycolide))、聚(羟基丁酸酯)(poly(hydroxybutyrate))、聚(羟基丁酸酯-共-戊酸酯)(poly(hydroxybutyrate-co-valerate))、聚对二氧环己酮(polydioxanone)、聚原酸酯(polyorthoesters)、聚酸酐(polyanhydrides)、聚(乙醇酸)(poly(glycolic acid))、聚(D,L-乳酸)(poly(D,L-lactic acid))、聚(乙醇酸-三亚甲基碳酸酯)(poly(glycolic acid-cotrimethylene carbonate))、聚磷酸酯(polyphosphoester)、聚磷酸酯氨基甲酸乙酯(polyphosphoester urethane)、聚(氨基酸)(poly(amino acids))、氰基丙烯酸酯(cyanoacrylates)、聚(三亚甲基碳酸酯)(poly(trimethylene carbonate))、聚(亚氨基碳酸酯)(poly(iminocarbonate))、共聚(醚-酯)(copoly(ether-esters))、聚亚烷基草酸酯(polyalkylene oxalates)、聚磷腈(polyphosphazenes)和生物大分子(biomolecules),如血纤维蛋白(fibrin)、纤维蛋白原(fibrinogen)、纤维素(cellulose)、淀粉(starch)、胶原蛋白(collagen)和透明质酸(hyaluronic acid)。这些和其它的聚合物体系可以使用,只要它们可以溶解或分散在容纳主要的聚合物载体的溶剂系统中。

[0293] 考量共聚物的传递特性(delivery characteristics),影响输送速率的因素包括分子量(molecular weight)、分子形态(molecular morphology)、交联密度(crosslink density)和初始起始单体的嵌段内容(fractional content of the initial monomer)。如果需要最优的传递特性,没有参与共聚合成(copolymerization synthesis)的单体存在则会是一个重要的缺点。向开环的乙交酯(glycolide)、乳酸(lactide)与己内酯(caprolactone)进行开环的反应性有很大的差异,因此,这些单体的共聚物通常含有这些单体的残留。通常完整的单体转化需要的高温会致使很难在这种形式的共聚物中获得可控制的单体分布(controlled monomer distribution),特别是,如果是以获得均匀分布的单体单元为目标的时候。更困难的是随机聚合这些单体的三元共聚物。

[0294] 因此,有需要的话,从产品标准化的角度来看,还没有根据开环的过程合成的聚合物载体。在这方面,吸收性聚氨酯(polyurethanes)和吸收性聚脲(聚氨酯)(polyurea(urethanes))提供了产物均匀性的重要优势。

[0295] 特别是,可吸收性聚氨酯可以通过将单独的乙交酯(glycolide)、乳酸(lactide)或己内酯(caprolactone)接枝(grafting)于两个两个异氰酸酯基团之间而合成。更具体地说,单独的异氰酸酯基团连接到芳香族环或脂肪族环,这些单异氰酸酯(mono-isocyanates)是由乙交酯、乳酸、己内酯、或是这些成分的低分子量共聚物或三元聚合物而桥接(bridged)而成的。然后,聚氨酯可以通过聚醚与这些可降解的二异氰酸酯在没有单体存在的状况下反应而合成。此聚醚为不存在的单体污染物存在的环氧乙烷(ethylene oxide)和环氧丙烷(propylene oxide)的共聚物。因此,此有助于获得所需的聚合物载体的疏水性的共聚物是由载体聚合物的降解去耦而得的。

[0296] 重要的是要知道,聚醚单元(polyether units)也可用于改性三萜类化合物基团(triterpene groups),从而不同的聚醚链段(polyether segments)可具有不同的物理-化

学性质相关联。这种以聚醚改性的三萜类化合物与由聚醚组成的载体聚合物之间的天然相容性(natural compatibility),可以用来将高溶胀度(high swelling degree)、强化渗透性(increased permeability)、或缓慢降解率(slow degradation rate)等特性建立于植入物中。此外,该载体聚合物的降解产物(基本上为聚醚)可以被设计为与改性后的三萜类化合物协同作用,以增加其疗效。举例来说,三萜类化合物可以通过加入聚醚而制作更具亲水性,然后允许它们在会导致某种程度的相分离并从而导致双相释放模式产生的载体聚合物的显著降解发生之前,从载体聚合物洗脱或溶出出来。在这方面,载体聚合物作为溶出率(elution rate)的调节器(moderator),其中在第一个实例中的改性的三萜类化合物通过洗脱而被单独释放,第二个实例中的改性三萜类化合物则与载体聚合物降解产生的聚醚链段被一起释放。

[0297] 如前文所述,最好是当使用共聚物作为载体聚合物,其所包含的嵌段A和嵌段B之间的亲水性有显著的差异,这是典型的情况下,当选择嵌段A与嵌段B的比例来实现所需的整体的亲水性,需要嵌段A与嵌段B的分布可以尽可能均匀,最好是一直重复AB这样的排序。这是必须的,如前文所述,要避免具有很强的疏水性的巨大的植入物碎片单元。

[0298] 要高比例的疏水性嵌段以获得所需的整体亲水性,然后相对疏水性嵌段,例如BBBBBB嵌段可以预先与一个可降解的嵌段C,如酯,进行合成。因此,A嵌段与B嵌段共聚之前,B嵌段可与种酯嵌段进行合成,如BBBCBBB合成。可水解的聚酯嵌段也可用于在设计载体聚合物的降解率。

[0299] 非结晶形酯嵌段(amorphous ester block)的并入,基本上可得到嵌段A、嵌段B与嵌段C的三元共聚物,而为载体聚合物的设计提供更多的多功能性。举例来说,由ABABAB所组成的聚合物的整体亲水性不同于由AAABBB所组成的聚合物的整体亲水性,虽然各两个聚合物的构成嵌段的数目相同。酯嵌段C的使用可以让人们设计的载体聚合物具有相对集中的嵌段A和嵌段B嵌段而不包含巨大的降解样态(macroscopic degradation aspects)的载体聚合物。综上所述,特性,例如弯曲模量(flex modulus)、渗透性(permeability)、溶胀特性(swelling characteristics)、降解行为(degradation behaviour)和三萜化合物的释放特性(triterpene release characteristics),能够通过使用酯嵌段去改变嵌段的长度以及去调整疏水性嵌段与亲水性嵌段的比例等更佳的方法而进行调整。

[0300] 在预合成共聚物程序(pre-synthesis copolymer procedures)使用酯嵌段C,以及在多单元嵌段(multi-unit block)的合成中将酯嵌段是完全消耗,例如在合成的AACAA完全消耗酯嵌段,是很重要的。交替的共聚物结构,如ABAB,需要以相对较高的温度(>100℃)在惰性条件下进行制备。因此,当由嵌段A和嵌段B合成共聚物时,该酯嵌段必须已经被纳入或并入一个嵌段结构之中。这种预防措施的原因是ABAB合成所需的高温与AAAA合成的反式酯化(trans-esterification)风险是相对的,在如果自由的酯基团(free ester groups)存在于反应的时候。

[0301] 本发明多嵌段共聚物(multi-block copolymers)不会有这样的缺点,因为它们可以通过以相当低的温度下(<80℃)将酯嵌段纳入或并入预先合成的嵌段结构内而进行制备。如此一来,将可以避免会造成不需要的降解与其他副产物产生的反式酯化(trans-esterification)与其他副反应。此外,单体的共聚物的序列长度(monomer sequence length)是由所选择的建构成分(building components)而决定,而与反应时间和温度不太

有关系。将本发明的共聚物的合成中的多嵌段合并酯单元(multi-blocks incorporating ester unit)使用于已知的交替的多嵌段共聚物(alternating multi-block copolymers)的优点为,它们可以通过使用多官能的扩链剂(multifunctional chain-extender)的多嵌段连接而被制备,从而获得具有多嵌段区段(multi-block segments)随机立体分布于其中的共聚物。根据本发明,以多嵌段共聚物具有多嵌段区段(multi-block segments)随机分布于其中的较佳。所有可能的多嵌段比例(multi-block ratios)与区段长度(segment lengths)都可以使用,从而提供更大范围的可能性来调整其特性。

[0302] 参数,可用于改性三萜类化合物释放特性,包括嵌段中的单体种类与相对数量、起始剂(initiator)的种类,嵌段的分子量、不同嵌段中的重量百分比、多嵌段共聚物的总分子量的多嵌段共聚物以及扩链剂的功能和浓度。

[0303] 本发明的材料具有允许在相对较低的温度下以熔融形式或在溶剂体系中进行处理的热性能,从而避免会造成不需要的降解与其他副产物产生的反式酯化(trans-esterification)与其他副反应。同时,这样的热性能使得这些材料能够被用作三萜类化合物投递植入物。

[0304] 装置的实施例

[0305] 由于在本发明的植入物包括可以在依预定时间后降解成对人体无害的产物并且由体内排出的生物相容性载体聚合物,三萜类化合物的释放速率可以通过调整每个载体聚合物的含量而被控制。三萜类化合物的释放是慢的足以在植入部位提供恒定浓度的三萜类化合物,以及流通一段较长的时间。因此,在本发明的组合物可以提供优异的药理作用。

[0306] 三萜释放速率的可调性(adjustability)将展示于下列实施例中。在这些实施例中,某些情况下,在24小时内,只有非常少量的三萜类化合物被释放到水性介质(aqueous medium)中。在其他实施例中,在24小时内,三萜类化合物完全被释放到水性介质中。通过所提供的实施例,揭示出本发明可以通过调整每一成分的结构与含量,而可以控制三萜类化合物的释放。

[0307] 虽然下面提供的制备和实施例的是以展示出本发明的某些特性,它们不是用以限制请求项的范围。这些实施例中使用的化学物质,可从Sigma-Aldrich公司(密尔瓦基市(Milwaukee),WI)购得,除非另有说明。

[0308] 实施例D1:本发明的具有微胶体的的植入物

[0309] 制备20%的聚乳酸704(Beringer-Ingelheim公司制)和丙酮溶液。以1毫升的改性乳香酸(boswellic acid)混合进50毫升的聚乳酸溶液中。该混合物是在烧杯中以温和搅拌进行混合,直到该混合物的粘度达到50,000厘泊(cps)。随后,将混合物倒入玻璃培养皿(glass petri dishes)中,并使其在空气气流下蒸发。一到固体状态,施加5毫升的聚乳酸溶液以形成一个覆盖层(capping layer)。蒸发后,从培养皿中移除片材(sheet)(即覆盖层),将其转动180度后,再放回培养皿中,将另外5毫升的聚乳酸溶液施加背面(reverse side)以形成第二覆盖层。结果可以得到含有球形区域的改性乳香酸的聚乳酸片材或薄片。

[0310] 实施例D2:本发明的具有细孔的植入物

[0311] 制备20%的聚乳酸704(Boehinger-Ingelheim公司,位于里奇菲尔德(Ridgefield),康涅狄格州(CT))与丙酮溶液。以0.1克小颗粒的氧化纤维素(granulated oxidized cellulose)混合进50毫升的聚乳酸溶液中。该混合物是在烧杯中以温和搅拌进

行混合,直到该混合物的粘度达到50,000厘泊(cps)。随后,将混合物倒入玻璃培养皿(glass petri dishes)中,并使其在空气气流下蒸发。接着,向其中倒入1毫升的改性乳香酸。改性乳香酸会快速地被氧化纤维素所接纳,并且改性乳香酸分散在所形成的片材,直到得到均匀的吸收。过量的改性乳香酸被以异丙醇洗涤而去除。

[0312] 实施例D3:本发明的使用聚氨酯共聚物的植入物

[0313] 将可吸收性聚氨酯预聚物(absorbable polyurethane prepolymer)溶解于50毫升的丙酮中。将20毫升的该溶液倒入玻璃培养皿中,并让其在室温条件下进行聚合24小时。结果会得到固态且非多孔性的聚氨酯片材。注入1毫升的实施例5中的改性乳香酸,并且将此组合静置,直到所有的改性乳香酸都被吸收到聚氨酯中。结果可以获得具有溶解于聚氨酯中的改性乳香酸的可吸收性聚氨酯载体。

[0314] 实施例D4:使用聚氨酯共聚物的多孔性植入物

[0315] 将可吸收性聚氨酯预聚物(absorbable polyurethane prepolymer)(50毫升)与1毫升的改性乳香酸,在高剪切状态下(under high shear)进行混合。然后,将得到的均匀混合物与10毫升的水,高剪切状态下(under high shear)进行混合,并迅速倒入玻璃培养皿中。结果会得到是一个弹性泡沫体(elastic foam),其中,在于细孔中含有被捕捉到的改性乳香酸。

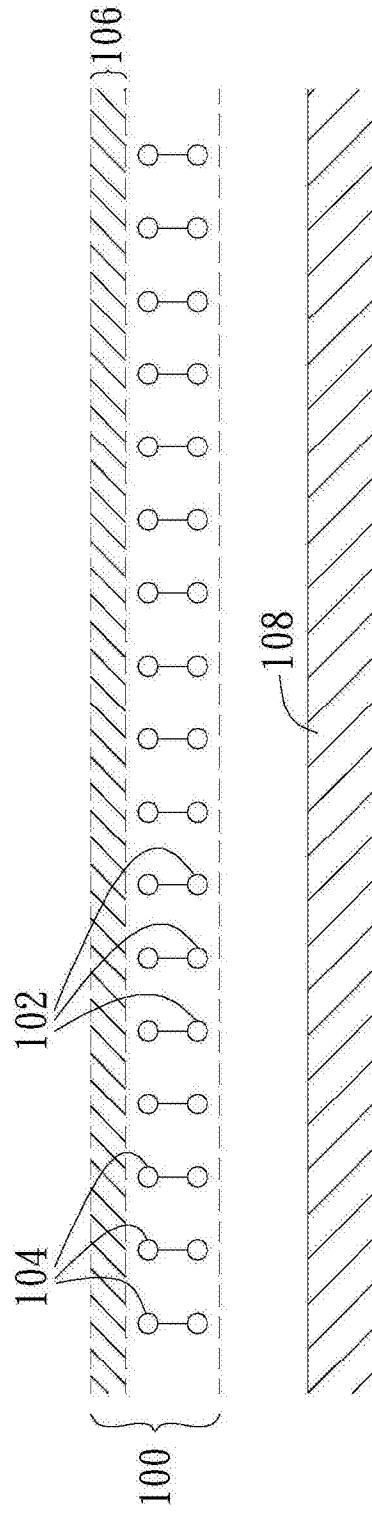


图1

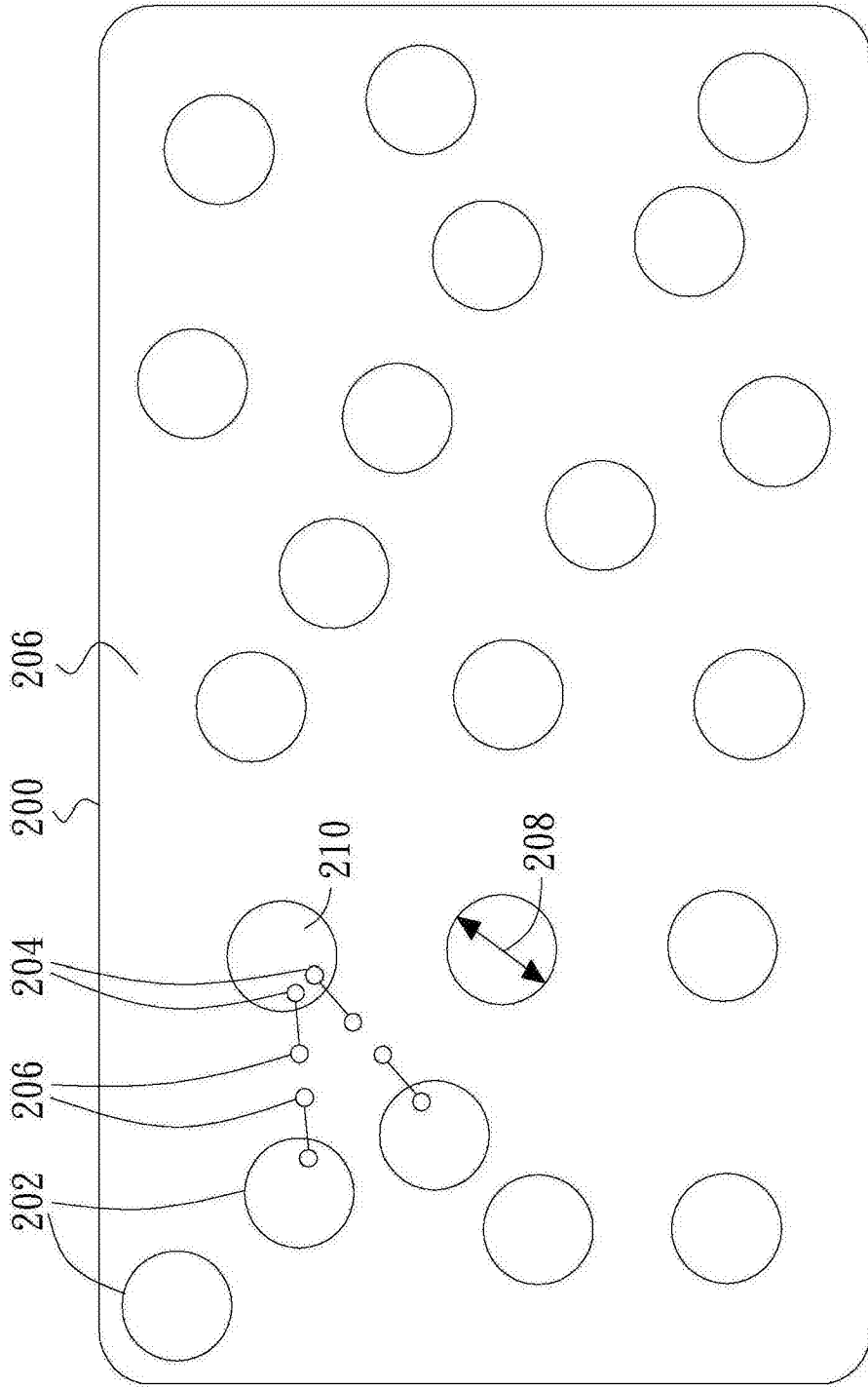


图2

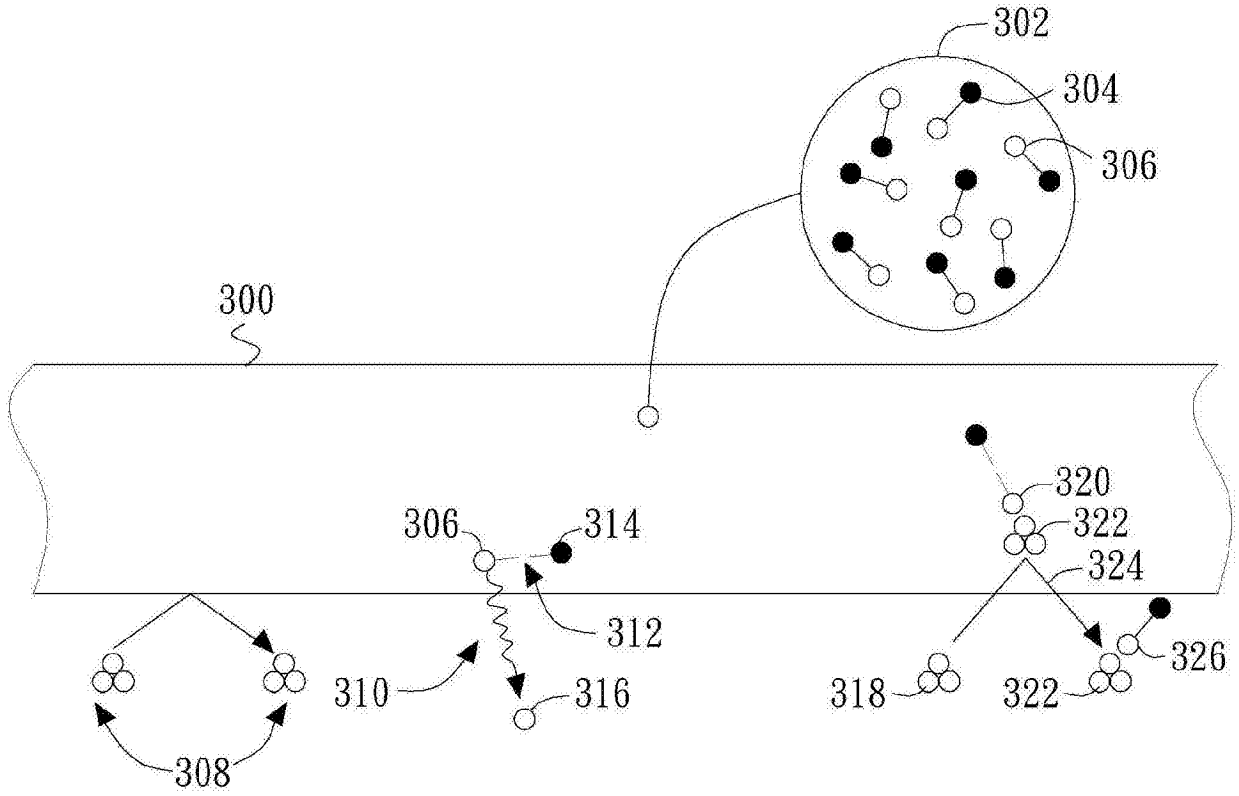


图3

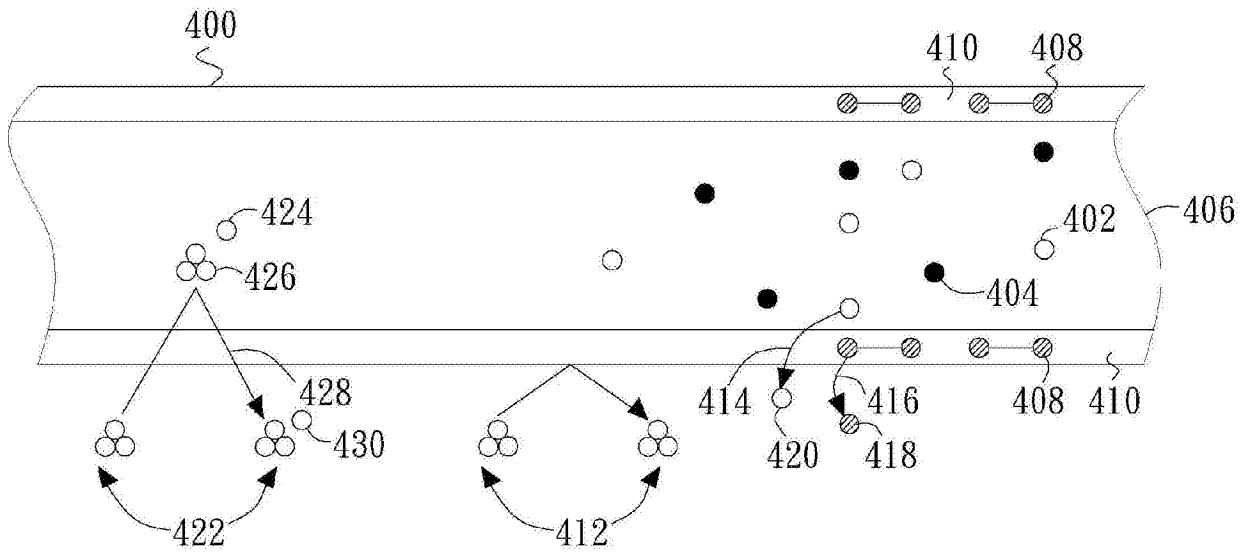


图4

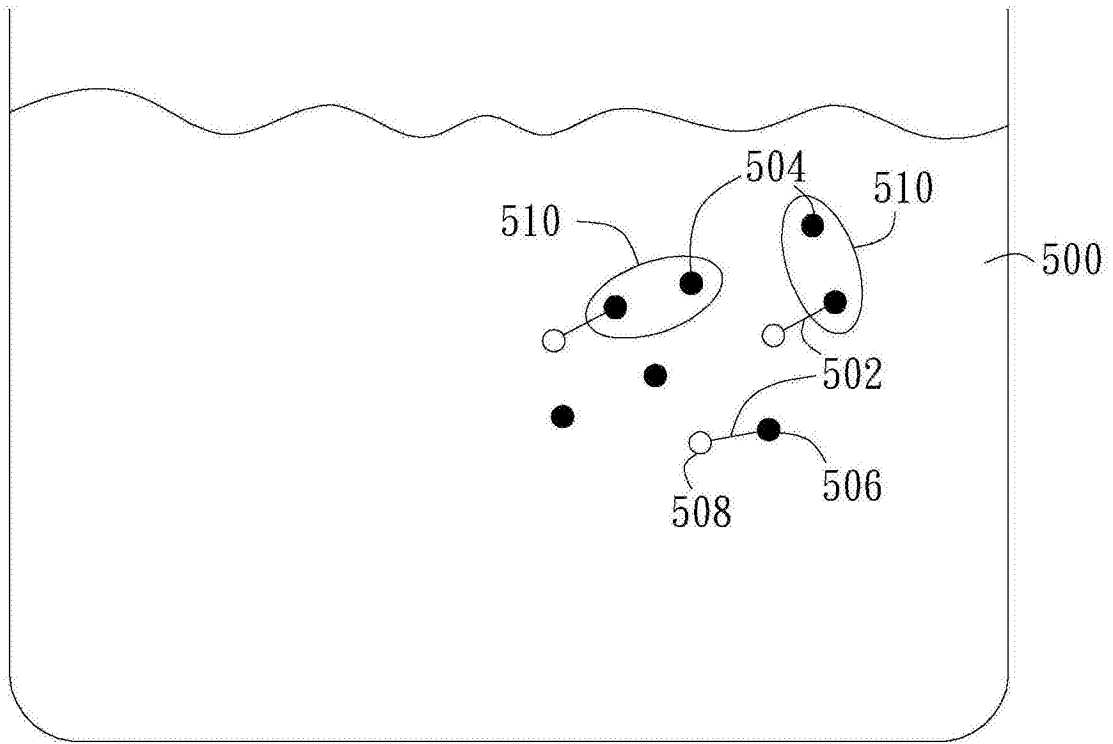


图5

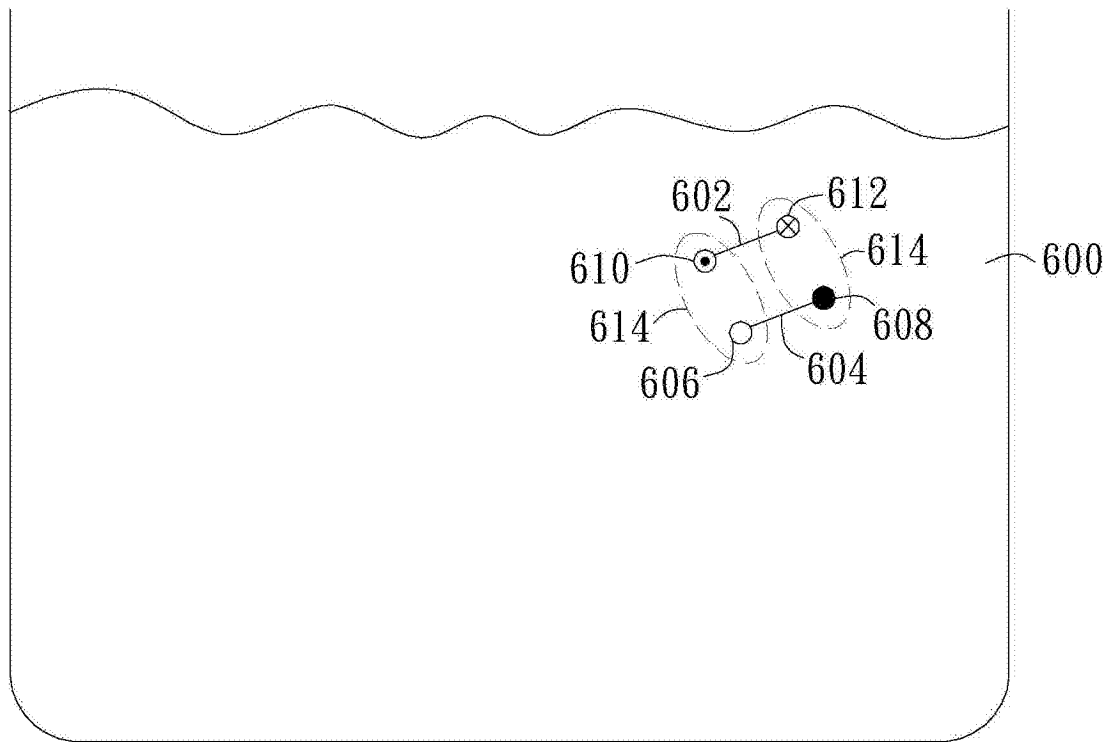


图6