



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102271720 B

(45) 授权公告日 2016.05.11

(21) 申请号 200980153458.8

(22) 申请日 2009.11.20

(30) 优先权数据

0821345.6 2008.11.21 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.06.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2009/002718 2009.11.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/058176 EN 2010.05.27

(73) 专利权人 PQ 硅石英国有限公司

地址 英国柴郡

(72) 发明人 A·阿拉亚 A·R·米尼汉

P·M·罗宾斯 S·T·布罗德里克

M·J·韦林

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司

公司 11283

代理人 陈小莲 周建秋

(51) Int. Cl.

A61K 47/30(2006.01)

C01B 39/02(2006.01)

A61L 15/18(2006.01)

A61L 15/44(2006.01)

A61L 15/58(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1816495 A, 2006.08.09,

CN 101189032 A, 2008.05.28,

Paul S. Wheatley et al..NO-Releasing Zeolites and Their Antithrombotic Properties. 《Journal of America Chemistry Society》.2005, 第 128 卷 (第 2 期), 全文.

审查员 郭翔

权利要求书2页 说明书15页 附图4页

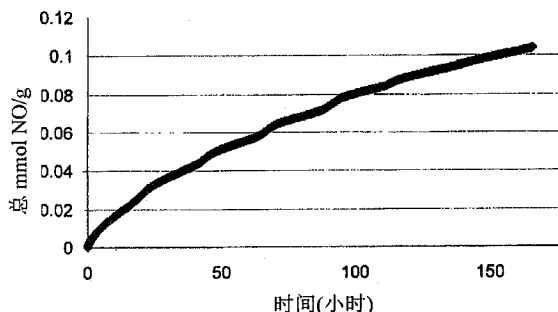
(54) 发明名称

含有一氧化氮的组合物和敷料

(57) 摘要

用作皮肤敷料的敷料组合物,该组合物含有弹性体-粘合剂组合物以及沸石,该沸石含有可释放地吸附的一氧化氮。所述沸石可含有过渡金属阳离子作为骨架外金属阳离子,例如 Co、Fe、Mn、Ni、Cu、Zn、Ag 或其混合物,优选 Zn。所述弹性体粘合剂组合物可以是含有水胶体和弹性体的水胶体-粘合剂组合物。当用于伤口或潮湿的皮肤时,所述敷料组合物以长期基本上恒定的释放速率释放具有有益效果的一氧化氮。包括敷料组合物层的敷料,该敷料具有背衬层,并且可具有可揭除地贴在所述敷料层的皮肤接触面上的离型衬里。

在 100%RH 下,来自软膏中的 33% NO-沸石(未涂抹)的累积 NO 释放



1. 用作皮肤敷料的敷料组合物, 该组合物含有:

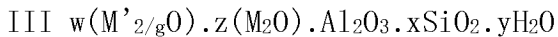
i) 弹性体-粘合剂组合物, 以及

ii) 沸石, 所述沸石含有可释放地吸附的一氧化氮, 所述沸石分散至所述弹性体-粘合剂组合物中,

所述敷料组合物含有99.5-30重量%的弹性体-粘合剂组合物和0.5-70重量%的沸石;

其中, 所述弹性体-粘合剂组合物为水胶体-粘合剂组合物, 相对于所述水胶体-粘合剂组合物的重量, 所述弹性体-粘合剂组合物含有15-70重量%的水胶体和30-85重量%的弹性体;

其中, 所述敷料组合物中的沸石为下式III所示的离子交换的沸石:



其中,

M' 为交换金属, 具有为1-6的化合价g;

M 为化合价为1的碱金属;

w 为式中交换金属氧化物的摩尔比例;

z 为在交换之后剩余的碱金属氧化物的摩尔比例;

x 为二氧化硅的摩尔比例; 以及

y 为水的摩尔比例。

2. 根据权利要求1所述的敷料组合物, 其中, 所述沸石选自沸石P、沸石A、沸石X、沸石Y及其混合物。

3. 根据权利要求2所述的敷料组合物, 其中, 所述沸石为沸石A。

4. 根据权利要求1所述的敷料组合物, 其中, 所述沸石含有过渡金属阳离子作为提供正电荷的骨架外金属阳离子。

5. 根据权利要求4所述的敷料组合物, 其中, 所述沸石的骨架外阳离子的5摩尔%或更多为过渡金属阳离子。

6. 根据权利要求4或5所述的敷料组合物, 其中, 所述过渡金属阳离子为Co、Fe、Mn、Ni、Cu、Zn、Ag或其混合物。

7. 根据权利要求6所述的敷料组合物, 其中, 所述过渡金属阳离子为Zn、Cu、Ag或其混合物。

8. 根据权利要求7所述的敷料组合物, 其中, 所述过渡金属阳离子为Zn。

9. 根据权利要求1所述的敷料组合物, 其中, 所述式III所示的离子交换的沸石为下式IV所示的离子交换的沸石:



其中, M、w、x和z如权利要求1中所定义的。

10. 根据权利要求6所述的敷料组合物, 其中, 所述沸石为干燥沸石。

11. 根据权利要求10所述的敷料组合物, 其中, 所述沸石含有至少0.2mmol/g的可释放地吸附的一氧化氮。

12. 根据权利要求1所述的敷料组合物, 其中, 所述沸石的体积平均颗粒直径为0.1-20μm。

13. 根据权利要求1所述的敷料组合物, 该组合物还含有额外的药物活性试剂, 所述额

外的药物活性试剂为伤口-处理试剂。

14. 根据权利要求1所述的敷料组合物,其中,所述敷料组合物在长时间内释放一氧化氮。

15. 根据权利要求14所述的敷料组合物,其中,所述敷料组合物在长时间内均匀地释放一氧化氮。

16. 施用于皮肤的敷料,该敷料固定有敷料层;所述敷料层包括皮肤接触面和根据权利要求1-5、10、11和12中任意一项所述的敷料组合物。

17. 根据权利要求16所述的敷料,其中,所述沸石含有过渡金属阳离子作为提供正电荷的骨架外金属阳离子,所述过渡金属阳离子选自由Co、Fe、Mn、Ni、Cu、Zn、Ag组成的组。

18. 根据权利要求17所述的敷料,其中,该敷料还包括可揭除地贴在所述敷料层的皮肤接触面上的离型衬里。

19. 一种敷料的制备方法,该敷料适用于随着所述敷料与体液中的水接触从敷料中逐步释放一氧化氮,该方法包括将权利要求1所述的组合物掺入所述敷料中。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中,在含有可释放地吸附的一氧化氮的沸石分散至弹性体-粘合剂组合物之前,将一氧化氮负载到沸石上。

21. 权利要求1所述的组合物在制备皮肤敷料中的应用,所述皮肤敷料用于选自伤口的处理、皮肤病的处理、勃起障碍的处理、性感缺失的处理、神经病的治疗、色素沉积紊乱的治疗、炎症的抑制、增加药物活性剂的经皮吸收和包扎造口术的应用中。

22. 根据权利要求21所述的应用,其中,所述皮肤敷料用于慢性伤口的处理中。

23. 根据权利要求22所述的应用,其中,所述皮肤敷料用于老年或糖尿病患者的慢性伤口的处理中。

24. 权利要求1所述的组合物在制备皮肤敷料中的应用,所述皮肤敷料用于皮肤感染的治疗中。

含有一氧化氮的组合物和敷料

技术领域

[0001] 本发明涉及用于施用于皮肤上的敷料的组合物,例如作为处理伤口、预处理皮肤、造口术密封(ostomy seals)、神经病治疗、真菌病(fungal disorder)治疗、经皮药物释放等的敷料。具体地讲,本发明涉及含有弹性体粘合剂和沸石的组合物,其中,所述沸石含有可释放地吸附的一氧化氮。

背景技术

[0002] 1998年的诺贝尔生理学或医学奖在1998年授予了内源性一氧化氮引起内皮-依赖性平滑肌松弛的发现。一氧化氮(NO)也是血管扩张剂,而且增加血管中的血液流动。一氧化氮也是控制和预防血液中血小板粘附的重要因素,因此可用于抗血栓形成。一氧化氮在免疫系统、炎症反应机制和神经传递中也起到重要的作用。

[0003] 向皮肤递送一氧化氮对于治疗外周循环问题或神经病(例如可由关节炎或雷诺氏病(Raynaud's condition)引起)也具有治疗益处。一氧化氮还表现出抗病原体行为并且可用于治疗细菌、病毒和真菌感染,并且在适当的浓度下可具有细胞毒性,例如在人血液恶性细胞(例如来自患有白血病或淋巴瘤的患者)可有效地作为细胞毒试剂。

[0004] 一氧化氮在伤口愈合和血管生成中也起到作用。具体地,现已发现,特别是在愈合缓慢(例如老年或糖尿病患者)的患者中,向伤口和溃疡递送外源性一氧化氮可有助于愈合。一氧化氮还可导致伤口部位处炎症过程的减少。一氧化氮在降低在人或动物体内植入的医学制品(例如支架(stents)、导管、起搏器,等)所引起的炎症和疤痕也是有效的。

[0005] 以气体形式递送NO存在一些问题,并且,一旦释放至身体中,它的短半衰期,是其用于治疗时的又一问题。NO在高浓度时有毒,因此如果过量施用于身体可能具有负面作用。

[0006] 递送一氧化氮的各种方法已为本领域所知。这些方法包括:i)在血流中自发释放NO的化合物,ii)代谢产生NO的化合物,iii)光敏化下释放NO的化合物,iv)固定和释放NO的聚合物,v)来自化学反应的NO的产生。

[0007] 各种已知的NO释放试剂存在例如缺乏靶向能力或选择性,潜在致癌或毒性副产物,需要特异激活,难以制造或受控释放困难的问题。

[0008] 在以WO 2005/003032公布的国际专利申请中,公开了含有可释放地吸附的一氧化氮的沸石,并且提出将其作为一氧化氮靶向释放的适合试剂。在前述公开中举例说明的携带NO的沸石由铵沸石的离子交换而制备。

[0009] 由于一氧化氮在许多生物过程中具有活性,期望靶向递送外源性NO。因此,由敷料递送外源性一氧化氮,对于许多疾病,以及需要将NO递送到皮肤或身体孔口的其他应用,是潜在的有吸引力的疗法。

[0010] 因此,需要提供能提供内源性一氧化氮的稳定局部释放并且克服现有技术中的一些或全部问题的敷料和敷料组合物。

发明内容

[0011] 其中,本发明的一个目的提供了一种用于皮肤敷料的组合物,该组合物在长时间内向皮肤提供一氧化氮的递送。本发明的目的是提供具有抗病原体效果的敷料组合物。本发明的另一个目的是提供一种安全且方便的局部靶向一氧化氮递送系统,其克服了现有技术的一些问题。

[0012] 本发明的第一方面提供了一种用作皮肤敷料的敷料组合物,该组合物含有:

[0013] i)弹性体粘合剂组合物,以及

[0014] ii)沸石,所述沸石含有可释放地吸附的一氧化氮。

[0015] 本发明的第二方面提供了施用于皮肤的敷料,该敷料含有固定敷料层的背衬层(backing layer),该敷料层含有皮肤接触面和根据本发明的第一方面的敷料组合物。敷料还可含有可揭除地贴在所述敷料层的皮肤接触面上的离型衬里(release liner)。本发明的第二方面的敷料可为自粘合敷料或者可能需要一些其他方式(例如绷带或敷料套)固定于皮肤。

具体实施方式

[0016] 现在描述本发明的适合和优选的特征。除非另外指出,这些不同特征可彼此适当组合使用。

[0017] 沸石为一种晶体硅铝酸盐,通常用经验式I表示:

[0018]
$$I \quad \Sigma_i [z_i (M^{i}_{2/n_i} O)] \cdot Al_2O_3 \cdot xSiO_2 \cdot yH_2O$$

[0019] 其中, M^i 表示化合价为 n_i 的阳离子部分(通常为金属,称为骨架外阳离子),其中 n_i 可为1-6,典型地为1-4,但更通常为1-3,一般为1或2。 M^i ,骨架外阳离子,可包括能形成具有以上经验式I的晶体硅铝酸盐结构的任何金属(或小分子阳离子形成体,例如 NH_3)。符号 Σ_i 表示在制剂中存在整数*i*个金属氧化物。*i*的值可为1至周期表中该金属的编号,例如从1到至多40或更多,但更典型地为从1到4,通常为1、2或3,通常为2。在沸石中可能存在各种金属阳离子作为天然杂质。符号*x*表示二氧化硅与氧化铝的比率,*y*表示组合物中水与氧化铝的比率(摩尔比)。符号 z_i 表示化合物中每个阳离子部分 M^i 与氧化铝的比例, z_i 为0-1,条件是,如果假定为化学计量,则 $\Sigma_i z_i$ 应等于1。如果在结构中仅存在碱金属骨架外阳离子,该化学式可简写成化学式II:

[0020]
$$II \quad M_2O \cdot Al_2O_3 \cdot xSiO_2 \cdot yH_2O$$

[0021] M^i ,骨架外阳离子,可包括能形成具有以上经验式I的晶体硅铝酸盐结构的任何金属(或小分子阳离子,例如 NH_4)。 M^i 可为或包括碱金属例如钠或钾,在这种情况下, $n_i = 1$, $z_i = 1$,以达到化学计量。典型地,沸石以碱金属沸石形式,通常为钠沸石或钾沸石,是商业上可获得的。其他骨架外阳离子可存在于商品化碱金属沸石中作为杂质,杂质高达骨架外阳离子的0.5摩尔%。可用于本发明的沸石可具有任何已知沸石的结构。许多沸石的结构和特性描述于标准教科书“Zeolite Molecular Sieves(沸石分子筛)”Donald W.Breck,Robert E.Krieger Publishing Company出版。通常,在以上经验式中*x*的值通常为1.5-10。表示在沸石空隙中所含水量的*y*的值可在宽范围内变化。在无水(干燥)材料中, $y = 0$,而在充分水合的沸石中,*y*典型地高达5。

[0022] 可用于本发明的沸石可基于天然存在的或合成的硅铝酸盐,沸石的优选的形式具有称为沸石P、沸石X、沸石Y或沸石A的结构。沸石可例如为碱金属沸石或任何其他沸石,包

括如本文所述的离子交换的沸石。考虑通道尺寸的适合性及其携带高水平的可释放地吸附的一氧化氮的能力,沸石A为用于携带一氧化氮的优选的沸石。沸石A典型地具有值为约2的x。

[0023] 在所述沸石中,可存在单一的金属阳离子作为骨架外阳离子,或者如式II所示,可存在化合价为 n_i 的多种不同的骨架外阳离子 M^i 。这可以用以上式I表示,其中符号i表示存在于沸石中的不同的阳离子的数量。i的值可为1至周期表中该金属的编号,例如从1到至多40或更多,但更典型地为从1到4,通常为1、2或3,通常为2。可能存在各种金属阳离子作为沸石中的天然杂质。

[0024] 典型地,离子交换的沸石可以以碱金属或碱土金属沸石,通常为碱金属沸石,为起始进行制备,并且使用不同的金属交换起始沸石制剂中的部分或全部碱金属或碱土金属。对于碱金属沸石,产生具有式III的化合物:

[0025] III $w(M'_{2/g}O) \cdot z(M_2O) \cdot Al_2O_3 \cdot xSiO_2 \cdot yH_2O$

[0026] 其中 M' 为交换金属,具有为1-6的化合价g,典型地为1-3, M 为化合价为1的碱金属(通常为钠), w 为式中交换金属氧化物的摩尔比例,假定化学计量, w 值应为0-1, z 为在交换之后剩余的碱金属氧化物的摩尔比例, z 值应为1-0(0代表完全交换)。符号 x 为二氧化硅的摩尔比例, y 为水的摩尔比例(均为与氧化铝量的比率)。 x 和 y 的值如前所述,方程式III在形式上可相应于方程式I。相应的化学式可容易地由碱土金属沸石得到,其中用(MO)代替式III中的(M_2O)。

[0027] 进行这种离子交换的方法为本领域众所周知的。典型地,将起始(例如钠或其他碱金属)沸石与需要交换的金属盐的水溶液接触。可使用可溶性盐,例如乙酸盐。在这种交换之后,理论上,所得到的离子交换的沸石应具有($w+z=1$)的化学式,以提供化学平衡。我们通过实验发现,对于通过这种离子交换形成的化合物,根据所用的离子交换条件,在所形成的离子交换的化合物的情况下, w 可大于 $1-z$,换言之,在所得到的交换的化合物中存在过量的 M' 的氧化物。这种离子交换的沸石化合物包括在本说明书中使用的术语“沸石”中,即使比起化学平衡所需的量,可能包括过量的交换金属氧化物。不希望束缚于理论,我们认为由于交换金属的不溶性氧化物的共沉淀可引起金属氧化物的过量交换。根据采用的离子交换方法,对于充分离子交换的沸石, z 为0, w 为1或更多。

[0028] 在如上所述的离子交换的沸石中,可序贯或同时使用多于一种交换金属,以由碱金属或碱土金属沸石形成离子交换的沸石。起始沸石可以,例如,含有碱土金属(化合价为2)和碱金属(化合价为1),以及任选的其他金属,作为骨架外阳离子。起始沸石优选为具有基本上由碱金属组成的骨架外阳离子的碱金属沸石。“基本上由碱金属组成”是指在化学式I中碱金属氧化物的 z_i 总和的值为0.95或更多。

[0029] 已发现沸石能将一氧化氮吸附至其结构所含的孔和通道中,这样使得它们能作为离子交换材料。这一点详述于WO 2005/003032。

[0030] 现已发现,当存在于沸石内的骨架外阳离子包括碱土金属(例如Ca或Mg)或一种或多种过渡金属时,在沸石通道内一氧化氮的结合特别强。优选在沸石中存在这种过渡金属。在本说明书中,“过渡金属”是指40种化学元素21-30、39-48、71-80和103-112(即,锌包括在术语过渡金属中,即使其d-壳具有 d^{10} 构型)。

[0031] 适宜地,过渡金属阳离子的量使得在以上化学式III中非过渡金属阳离子(例如碱

土金属或碱金属M)的z的值小于0.95,优选小于0.8,更优选小于0.5。例如,可使用含有5摩尔%或更多的碱金属被过渡金属阳离子交换的离子交换的碱金属沸石,优选20摩尔%或更多,进一步优选50摩尔%或更多的碱金属被交换。适宜地,沸石颗粒的骨架外阳离子的30摩尔%或更多,优选40摩尔%或更多,进一步优选50摩尔%或更多为过渡金属阳离子。例如,对于过渡金属阳离子,可使用交换百分比(PE)为30%或更多,优选40%或更多,进一步优选50%或更多的离子交换的碱金属沸石,使用如上定义的PE。特别合适的过渡金属包括Co、Ni、Zn、Fe、Cu、Mn和Ag及其混合物。过渡金属阳离子优选为Cu、Zn、Ag或其混合物。特别优选Zn为用作沸石中的骨架外阳离子的过渡金属阳离子,用于在本发明的组合物中携带一氧化氮。这是由于锌的抗病原体效果、容易得到及其低毒性。

[0032] 氧化铝和二氧化硅的四面体配位,构成沸石结构的负性骨架,而骨架外阳离子平衡了负电荷。因此,为满足化学平衡,对于式III中的每摩尔 Al_2O_3 ,需要1摩尔 M_2O 来提供电荷平衡。如果碱金属被另一个阳离子交换,如式I所示,如果认为离子交换是化学平衡的,则总电荷应为1。在本说明书中定义的交换百分比(PE)可使用以下简单的方程式来确定:

[0033] 交换百分比 $= (1-z) \times 100$,

[0034] 其中z如式III中定义。换言之,过渡金属阳离子的百分比交换(PE)适宜地为5%或更多,优选20%或更多,进一步优选50%或更多。

[0035] 本发明特别优选使用含有抗病原体(例如抗微生物、抗病毒或抗真菌)过渡金属阳离子作为提供正电荷的骨架外金属阳离子的沸石。抗致病阳离子适宜地为Cu、Zn、Ag或其混合物。当润湿敷料组合物时,这种抗致病阳离子可被活化,使其能与润湿敷料的流体中的离子交换。由于容易得到及低毒性,特别优选Zn为用作沸石中的骨架外阳离子的抗病原体金属阳离子,以用于本发明的第一方面的组合物。锌还非常有效地有助于沸石可释放地吸附一氧化氮。优选地,沸石含有抗病原体金属阳离子作为提供正电荷的骨架外金属阳离子。适宜地,可使用含有5摩尔%或更多,优选20摩尔%或更多,还更优选50摩尔%或更多的碱金属或碱土金属被抗病原体(例如,抗微生物、抗病毒或抗真菌)金属阳离子交换的离子交换的碱金属或碱土金属沸石。这意味着,在以上式III中,z适宜地小于0.95,优选小于0.8,更优选小于0.5,其中M'为一种或多种替代组合物中的碱金属的抗病原体阳离子。抗病原体金属阳离子优选为沸石化合物的过渡金属阳离子。

[0036] 当除了交换的碱土金属或碱金属阳离子以外,在离子交换的沸石中存在一定数量的不同的金属阳离子,且得到的离子交换的沸石化合物含有超过化学平衡的交换金属氧化物时,要假定的是,交换阳离子,以其在最终的离子交换的化合物中的摩尔比例,成比例地,与初始沸石中的碱金属或碱土金属交换。

[0037] 在如上所述的离子交换的沸石中,可依次或同时使用多于一种交换金属,以由碱金属沸石或碱土金属沸石形成离子交换的沸石。起始沸石可含有碱土金属(化合价为2)和碱金属(化合价为1)作为骨架外阳离子,以及任选的其他金属(例如作为杂质或特意存在的)。

[0038] 现已发现,对于由碱金属沸石制备的离子交换的沸石,通过改变交换过程以降低交换的骨架外金属氧化物的过量,可意外地提高气体吸附能力。

[0039] 已发现用于制备第二沸石化合物的第一种方法,该第二沸石化合物适合用作用于本发明的各方面的含有可释放地吸附的一氧化氮的沸石。该第一种方法为用于由第一沸石

化合物,通过离子交换,制备含有非碱金属作为骨架外阳离子的第二沸石化合物的方法,该非碱金属选自II族金属、III族金属和过渡金属及其混合物。

[0040] 所述第一种方法包括以下步骤:

[0041] a)提供具有基本上由碱金属组成的骨架外阳离子的第一沸石化合物,并且,其中,对于第一沸石, x (SiO_2 与 Al_2O_3 的比率)为1.5-10,

[0042] b)制备具有一定pH的第一沸石的含水浆料,并且将该浆料的pH调节至pH为3-9,

[0043] c)将含水浆料和非碱金属的水溶液混合,由此形成含有非碱金属的第二沸石化合物。

[0044] 该方法可提供第二离子交换的沸石化合物,其可用如前所述的式III表示:

[0045] III $w(\text{M}'_{2/g}\text{O}) \cdot z(\text{M}_2\text{O}) \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{SiO}_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$

[0046] 其中, M' 为化合价 g 为1-6,优选1-3的选自II族金属、III族金属和过渡金属及其混合物的非碱金属, M 为化合价为1的碱金属, w 为非碱金属氧化物与 Al_2O_3 的摩尔比并且大于0至高达1.15, z 为碱金属氧化物与 Al_2O_3 的摩尔比并且其值为0-0.7, x 为 SiO_2 与 Al_2O_3 的摩尔比并且为1.5-10, y 为水与 Al_2O_3 的摩尔比并且为0-12,并且,其中, $w+z$ 为0.8-1.15,优选为0.9-1.10,更优选为0.95-1.05。

[0047] 不希望束缚于理论,假定沸石,特别是碱金属沸石的含水浆料,特别是其中 $x=10$ 或更小的那些,往往具有碱性pH,pH通常大于10。可以认为,这种高pH可导致随着金属阳离子交换的进行,不溶性盐不期望的沉淀,这样导致金属氧化物在所得到的交换的沸石颗粒上沉积。对于充分交换的沸石,导致 $z=0$ 并且 w 大于1。

[0048] 可以认为,上述第一种方法的使用,阻止了交换金属氧化物的过度沉淀,因此所得到的第二种离子交换的沸石化合物的 $w+z$ 比现有技术更接近1。

[0049] 适用于溶液或浆料或分散体的“含水”是指制备溶液、浆料或分散体的液体含有至少60重量%,优选至少80重量%的水。

[0050] 适宜地,用作第一种方法的原料的第一沸石的碱金属为钠、钾或其混合物,优选钠。优选地,对于第一沸石, x 为 $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$,为5或更小,更优选3或更小。例如,第一沸石颗粒可为沸石A,其中 x 为约2。

[0051] 在第一种方法的步骤(b)中,将浆料的pH调节至pH为3-9,优选4-8,更优选5-7。如果pH太低,可发生第一沸石过度溶解,导致所需的沸石通道结构的丧失。可使用任何合适的酸来调节pH,其中优选无机酸,例如硫酸、硝酸或盐酸。可使用多种酸的混合物。

[0052] 不经过所述第一种方法的pH降低步骤(b),碱金属沸石的常规浆料离子交换使得 z 为0.7或更小,典型地得到 $(w+z)$ 的值大于1.15。适宜地, z 为0.7或更小,优选0.6或更小,更优选0.5或更小,进一步优选0.4或更小,使得第二沸石化合物可具有对气体,特别是一氧化氮的可释放的高吸附能力。第一种方法甚至可得到小于1的 $(w+z)$ 的值。不希望束缚于理论,可以认为,除了主要被非碱金属阳离子交换以外,碱金属被质子部分交换,可引起小于1的值。

[0053] 由上述第一种方法制备的第二种或离子交换的沸石化合物,特别是用锌作骨架外阳离子时,适于携带可释放地吸附的一氧化氮,用于本发明的各方面,并且可含有至少0.5mmol/g,优选至少0.9mmol/g,更优选至少1.5mmol/g,还更优选至少2.0mmol/g的可释放地吸附的一氧化氮。

[0054] 可以调节用于本发明组合物的一种或多种沸石的颗粒直径,以适应敷料中的预期用途。典型地,体积平均颗粒直径为 $0.1\mu\text{m}$ - $20\mu\text{m}$ 。更优选地,沸石的体积平均颗粒直径为 0.5 - $10\mu\text{m}$ 。更优选地,沸石的体积平均颗粒直径为 1 - $5\mu\text{m}$ 。然而,沸石颗粒还可为粒状形式,其中颗粒或珠粒由具有以上适合或优选的尺寸的附聚的沸石颗粒组成。适宜地,沸石以粒子(particle)、珠粒或颗粒(granules)存在,基本上均匀分散在本发明的敷料中。

[0055] 沸石颗粒的体积平均颗粒直径可使用带有300RF透镜(测量范围为 0.05 - $3480\mu\text{m}$)的Malvern Mastersizer模型S, Malvern Mastersizer软件v 2.18和DIF 2012分散装置,通过激光衍射确定。该装置由Malvern仪器, Malvern, Worcestershire制造,其利用Mie理论来计算颗粒尺寸分布。Mie理论预测光被球形颗粒如何散射并且计算颗粒的折射指数。用于沸石折射指数的真实值为 1.5295 ,虚折射指数(光的吸收)为 0.1 ,其中水分散剂的折射指数为 1.33 。

[0056] 在测量前,在50%动力设置上将样品在水中超声分散2.5分钟,以形成含水悬浮液。泵速度,即,已分散的样品通过装置的速度,设定为50%($1250\pm 20\text{r.p.m.}$)。搅拌器速度,即,沸石颗粒在分散器装置内搅拌的速度,设定为50%($530\pm 5\text{r.p.m.}$)。将低功率2-5mW He/Ne激光光(波长 632.6nm)通过装有在去离子水中分散的颗粒的流动池。将散射光的强度测定为角度的函数,并且该数据用于计算表观颗粒尺寸分布。体积平均颗粒直径容易地由该装置所产生的数据得到。

[0057] 沸石的量,用存在于组合物中的沸石的重量表示,适宜为组合物总重量的 0.4 - 70 重量%或 0.5 - 70 重量%,优选 5 - 60 %,更优选 10 - 50 重量%。本文表示的沸石的重量包括任何水分或其他化合物,例如固定于沸石内的气体(例如,在孔或通道内)。

[0058] 虽然水合沸石可用于本发明的组合物,但是,优选,沸石为干燥沸石。就本说明书的目的而言,把干燥沸石看作是沸石,其经过处理以除去基本上所有的物理吸附的(即,固有的)水。适宜地,干燥沸石含有小于 1 重量%物理吸附的水,优选小于 0.5 %,更优选小于 0.1 %。例如,可将沸石在 300°C 、真空下加热至恒重,以除去物理吸附的水。很可能的是,结合水也存在于沸石内,且结合水不能通过将沸石在 300°C 、真空下加热至恒重而除去。使用干燥或脱水沸石的益处在于,敷料组合物具有由于吸收水分而引起的额外的吸水性,以形成水合沸石。例如,干燥沸石A能吸收其干重 20 重量%的水。通常,沸石的水合为放热反应,当含有脱水或干燥沸石的敷料吸收液体时,由该反应产生的热量可能对伤口愈合过程有益,或者对含有敷料组合物的敷料的有效性提供给患者感觉上的暗示。

[0059] 含有可释放地吸附的一氧化氮的沸石的制备描述于已公布的专利申请WO 2005/003032。沸石还能可释放地吸附气体,例如一氧化氮、氨、硫化氢、一氧化碳、二氧化碳、二氧化硫、氧、甲醛,等。沸石在现有技术中用于通过吸附令人讨厌的氨臭气而防止臭味,例如在公共卫生间、马棚、鸡舍、宠物垃圾盘(litter tray)中。

[0060] 本发明组合物中的沸石还可提供吸附不期望的气味(例如,来自伤口)的优点,并且可用于可释放的吸附其他医学上可用的气体。

[0061] 在用已吸附的一氧化氮负载沸石之前,适宜将沸石完全或部分干燥,优选如上所详述的充分干燥,以将水从沸石通道中除去。可使用纯NO,或含有在载气中的NO,所述载气例如惰性气体(例如氦气或氩气)或非反应性气体(例如氮气),用一氧化氮负载沸石。为了工业制造的目的,氮气为优选的非反应性气体。将NO负载于沸石中的适合方法的细节描述

于WO 2005/003032。适宜地,在1-10巴压力下进行负载NO,1巴为典型的大气压。

[0062] 适宜地,用于本发明的敷料组合物的沸石含有至少0.2mmol/g,优选至少0.5mmol/g,进一步优选至少0.9mmol/g或1.0mmol/g的可释放地吸附的一氧化氮。如果沸石为通过如前所述的第一种方法制备的第二种沸石,则可存在较高水平的可释放地吸收的一氧化氮,例如至少1.5mmol/g或至少2.0mmol/g。

[0063] 当将负载一氧化氮的沸石暴露于水(例如来自含水环境如汗或血液)时,一氧化氮从沸石内的结合部位被置换,导致将一氧化氮气体释放至来自本发明的敷料组合物的沸石的周围。

[0064] 除了含有可释放地吸附的一氧化氮的沸石以外,本发明的第一方面的敷料组合物还含有弹性体粘合剂组合物。适宜地,本发明的第一方面的组合物含有99.5-30重量%的弹性体粘合剂组合物,优选95-40重量%,进一步优选90-50重量%。

[0065] 优选,敷料组合物基本上由含有可释放地吸附的NO的沸石和弹性体粘合剂组合物组成,或由含有可释放地吸附的NO的沸石和弹性体粘合剂组合物形成。

[0066] 不希望束缚于理论,可以认为,水胶体-粘合剂组合物和释放NO的沸石的组合是特别有效的,这是由于弹性体粘合剂组合物介导体液(例如汗、伤口渗出物,等)从皮肤至沸石的输送,使得当沸石与体液中的质子供体(水)相互作用时,逐步释放最初吸附在沸石中的NO。此外,本发明组合物的结构完整性(即,当受到应力时的机械强度和耐形变)是指较少倾向于作为涂抹或涂平(flatten)的层施用,例如典型地使用的方法是,将释放NO的沸石包含在膏霜或软膏内。现已发现,这种涂抹的或涂平的层倾向于在施用后立即释放高水平的NO,而耗尽了提供延长递送NO的潜在供应。

[0067] 弹性体粘合剂组合物,特别是水胶体-粘合剂组合物在本领域已知作为用作敷料成分的敷料组合物,特别是用于覆盖伤口以防止伤口暴露于外部污染物的敷料。

[0068] 弹性体粘合剂组合物为本领域众所周知的。本发明的弹性体粘合剂组合物,适宜地含有橡胶态弹性体和任选的水胶体。虽然优选含有水胶体的弹性体粘合剂组合物(即,水胶体-粘合剂组合物),意外地发现的是,在弹性体敷料组合物中沸石可完全替代水胶体。

[0069] 典型的水胶体-粘合剂组合物含有弹性体聚合物,例如聚异丁烯,与一种或多种水溶性或水可溶胀的水胶体的组合。在本领域已知和使用的合适的水胶体包括果胶、明胶、羧甲基纤维素及其混合物。

[0070] 当包含在伤口敷料或造口术封条(ostomy seal)中时,通常将弹性体粘合剂组合物层叠在聚合物载体薄膜上,该聚合物载体薄膜可为透水或不透水的,可将弹性体粘合剂组合物直接施用于皮肤上。

[0071] 用于敷料的许多常规水胶体-粘合剂组合物的问题在于,当暴露于伤口渗出物和体液时,对降解的敏感性(即,水胶体-粘合剂组合物在水合时往往失去结构完整性)。通过水胶体-粘合剂组合物对流体有一些吸收,是合乎需要的,但是组合物的过度溶胀可导致失去完整性并且组合物可失去其对皮肤的水分密封。这样可导致渗漏,因此需要更频繁地更换含有水胶体-粘合剂组合物的敷料。本发明的敷料组合物的意外的益处在于,当被液体,例如水或体液,充分溶胀时,掺入的含有可释放地吸附的一氧化氮的沸石,额外地提供了帮助弹性体粘合剂或水胶体-粘合剂组合物保持其完整性的益处。

[0072] 本发明的弹性体粘合剂组合物适宜地含有橡胶态弹性体和任选的水胶体。用于形

成弹性体粘合剂组合物的橡胶态弹性体粘合剂基质的材料为本领域众所周知的,并且例如,描述于美国专利3,339,546和4,253,460。天然或合成的橡胶或其混合物都是可用的,还可使用Kratons(苯乙烯/丁二烯的嵌段共聚物等,购自Shell Chemical Company)、聚丁烯(例如聚异丁烯)和聚丙烯酸酯(polyacrylates)。还可使用本领域已知的用于掺入到橡胶态弹性体基质中的增稠剂、增塑剂和其他材料(例如,参见美国专利4,231,369和4,551,490)。

[0073] 聚异丁烯可特别用作橡胶态弹性体基质。优选地,所使用的聚异丁烯为低分子量聚异丁烯(粘均分子量为约10,000-12,000)和较高分子量聚异丁烯(粘均分子量为约80,000-100,000)的比例为约4:1的混合物。合适的低分子量和高分子量聚异丁烯压敏粘合剂购自Exxon化学公司,商品名分别为Vistanex LM和Vistanex L-100。

[0074] 弹性体粘合剂组合物可含有任何适合水平的橡胶态弹性体,例如15-100重量%的弹性体,基于弹性体粘合剂组合物的重量表示。当弹性体存在的量低于约35%时,组合物往往表现出低粘合性。对于伤口敷料应用,期望的是,在获得足够的粘合性的情况下,将存在的弹性体的量最小化,以便使水胶体的含量最大,从而获得最大的流体吸收性。当需要高粘合性时,可使用较高水平的弹性体。

[0075] 合适的弹性体例如描述于EP-A-1 159 972。

[0076] 弹性体粘合剂组合物任选并优选含有水胶体,水胶体通常占弹性体粘合剂组合物重量的0-85%。水胶体为与水或含水液体形成凝胶,当吸收液体时溶胀的物质。

[0077] 用于本发明的水胶体可通过合成制备或天然存在。在本发明范围内的水胶体的变体包括由单种或多种单体制备的合成的聚合物、天然存在的亲水性聚合物或化学改性的天然存在的亲水性聚合物。

[0078] 这种水胶体的实例包括聚丙烯酸羟基烷酯和聚甲基丙烯酸羟基烷酯(polyhydroxyalkyl acrylates and methacrylates)、聚乙烯基内酰胺、聚乙烯醇、聚氧化烯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、聚苯乙烯磺酸酯(polystyrene sulfonates)、天然或合成改性的多糖、藻酸盐、黄原胶、瓜耳胶和纤维素材料聚合物。合适的水胶体包括线性或交联的合成的聚合物。

[0079] 水胶体适宜为皮肤病学上可接受的并且对受试者的皮肤不具有反应性(或者对本发明组合物的其他组分不具有反应性)。

[0080] 特别合适的水胶体为水溶性或可溶胀的水胶体,选自由聚乙烯醇、粉末化的果胶、明胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素及其混合物组成的组。特别合适的水胶体为羧甲基纤维素(CMC)。

[0081] 优选地,根据本发明的第一方面的组合物含有水胶体-粘合剂组合物,其中,以水胶体-粘合剂组合物的重量为准,水胶体粘合剂组合物含有15-70%的水胶体和30-85%的弹性体。

[0082] 除了弹性体和任选的水胶体以外,弹性体粘合剂组合物还可进一步含有烃树脂增稠剂。烃树脂增稠剂可以高达水胶体-粘合剂组合物重量的60%的量存在。合适的烃增稠剂公开于EP-A-1 159 972。

[0083] 弹性体-粘合剂组合物还可含有高达60重量%的非极性油性增量剂。

[0084] 优选地,弹性体粘合剂组合物适宜地含有小于5重量%的水,优选小于2.5%,更优

选小于1%的水。

[0085] 本发明的敷料组合物可特别用于处理伤口,特别是慢性伤口,特别是对糖尿病或老年患者,其中糖尿病或老年患者的伤口愈合被公认为是困难的。本发明的组合物可用于绷带或用于作为组合物局部施用(例如,其可被保护层覆盖,以形成敷料)。

[0086] 所述组合物还可含有额外的药物活性试剂。试剂的选择取决于使用敷料组合物的用途。例如,对于处理慢性伤口,敷料可包括伤口-处理试剂,例如贝卡普勒明(becaplermin)(以商品名Regranex®销售)。

[0087] 本发明的组合物可采用直接的方式,通过使用标准共混设备,将携带NO的沸石分散至弹性体粘合剂组合物中而制备。例如,可使用z-叶片混合机(由Winkworth机械有限公司供应)来制备本发明的组合物。

[0088] 本发明的组合物可适于用作皮肤或身体的其他可接近的表面(例如口腔、阴道、直肠等的内部)的敷料。所述组合物对人和兽医均适用。

[0089] 由敷料递送的一氧化氮也可用作血管扩张剂,因此可用于勃起障碍的预防、性感缺失的治疗、经皮药物递送的增强、在外科插入前的血管舒张等。一氧化氮还可用作皮肤色素修饰剂。

[0090] 除了用于伤口处理敷料以外,敷料组合物的其他用途包括各种施用,其中,敷料可用于向皮肤或体腔施用一氧化氮,并任选包括一种或多种额外的药物活性试剂:

[0091] -在伤口的处理,或处理伤口的试剂的施用,特别是伤口-愈合速率的提高中的用途,特别是在老年或糖尿病患者中,特别是对于慢性伤口。

[0092] -在皮肤感染的治疗中的用途。敷料可用于保持药物处理试剂与皮肤接触,在这种应用中,优选沸石含有抗病原体的骨架外阳离子。通过经过水胶体-粘合剂组合物的扩散的,来自皮肤的汗的水分,与携带NO的沸石接触,一氧化氮得以释放。

[0093] -在含有一氧化氮的组合物作为血管扩张剂,向生殖器皮肤的施用中的用途,以处理与性相关的障碍,例如,勃起障碍或性感缺失;或者在插入侵入性装置,例如导管、血管穿刺装置、针、注射器等之前,在皮下组织的血管舒张中的用途。

[0094] -在治疗神经病的试剂的处理,或向皮肤的施用中的用途。

[0095] -在皮肤色素的修饰,或色素修饰剂向皮肤的施用中的用途。

[0096] -在真菌感染的治疗,或处理真菌感染的试剂向皮肤的施用中的用途。

[0097] -在炎症的抑制,或抑制炎症的试剂向皮肤的施用中的用途。

[0098] -在皮肤病,例如湿疹、牛皮癣、皮炎、黑素瘤等的处理,或治疗这些皮肤病的试剂的施用中的用途。

[0099] -在药物活性化合物向皮肤的施用中的用途,以经皮吸收至患者的血流。

[0100] -在造口术敷料或密封条中的用途。

[0101] 对于敷料组合物的所有上述用途,优选沸石含有抗病原体骨架外阳离子。一氧化氮可因来自皮肤的汗中的水分而得到释放。对于某些应用,一氧化氮和/或抗病原体骨架外金属阳离子,当存在时,可用作治疗的活性试剂,或者可增强活性试剂的活性,活性试剂通过敷料组合物施用,例如通过一氧化氮提高在敷料组合物附近皮肤中的血流,使得当活性试剂和一氧化氮一起逐步释放时,增强活性试剂的经皮吸收。

[0102] 本发明的其他方面包括,采用根据本发明的第一方面的组合物,用于以上详述的

医学应用的处理人体(或动物体,适当的情况下)的方法。

[0103] 本发明的第二方面提供了施用于皮肤的敷料,该敷料包括背衬层,例如不透水的聚合物,例如聚氨酯的薄膜),所述背衬层固定敷料层,所述敷料层含有皮肤接触面和根据本发明的第一方面的敷料组合物。所述敷料还可含有可揭除地贴在所述敷料层的皮肤接触面上的离型片材或衬里,例如片材,例如,有机硅纸的片材。本发明的第二方面的敷料可为自粘合敷料,或者需要通过其他方式例如绷带或敷料套固定于皮肤。

[0104] 背衬层可适宜地为非渗透性背衬层,以防止一氧化氮不期望的损失。敷料组合物可直接粘附于背衬层,或者当背衬层具有泡沫结构时,可将敷料组合物部分或完全封闭在背衬层的空隙空间内。合适的泡沫结构可具有柔韧的回弹性材料,例如聚合物,例如聚氨酯的固体基质,其中具有互连的空隙空间的固定的孔。这种泡沫或海绵层众所周知用于敷料。

[0105] 本发明的第一方面的组合物的优选的特征可单独使用或与本发明的第二方面组合使用。例如,沸石可包括抗致病金属离子作为骨架外金属阳离子,例如Cu、Ag或Zn,优选Zn。

[0106] 如前所述,含有或不含有可释放地吸收的一氧化氮的沸石可用于第一其他组合物。第一其他组合物提供了含有4-70重量%的沸石和96-30重量%的弹性体-粘合剂组合物的敷料组合物。沸石的作用是,在敷料组合物吸收体液之后,改善敷料组合物的完整性。虽然沸石优选为释放NO的沸石,如前所详述,当被液体例如水或体液溶胀时,对于改善敷料组合物的完整性,不是必要的。弹性体粘合剂组合物适宜为水胶体-粘合剂组合物,其中,相对于水胶体-粘合剂组合物的重量,所述水胶体粘合剂组合物含有15-70%的水胶体和30-85%的弹性体。适当的情况下,如前所述的本发明的各方面的其他特征和用途同样适用于第一其他组合物。

[0107] 如前所述的含有可释放地吸收的一氧化氮的沸石还可用于第二其他组合物。第二其他组合物提供了一种含有其中分散沸石颗粒的固体聚合物材料的固体组合物,其中,所述沸石颗粒含有可释放地吸附的一氧化氮。适宜地,固体组合物具有泡沫结构,其中,其中分散沸石颗粒的固体聚合物材料形成泡沫结构的连续的固体相。如前所述,沸石颗粒为释放NO的沸石颗粒。

[0108] 用于本公开的固体组合物的固体聚合物,可为任何合适的天然或合成的聚合物。例如,聚合物可为热固性或热塑性聚合物树脂,或者天然或合成的橡胶。

[0109] 用于第二其他组合物的合适的热塑性聚合物包括聚氯乙烯及其共聚物、聚酰胺及其共聚物、聚烯烃及其共聚物、聚苯乙烯及其共聚物、聚偏二氟乙烯及其共聚物、丙烯腈丁二烯-苯乙烯(acrylonitrilebutadiene-styrene)、聚氧化甲烷和乙缩醛衍生物(polyoxymethylene and acetal derivatives)、聚对苯二甲酸丁二醇酯和二醇化衍生物(polybutylene terephthalate and glycolised derivatives)、聚对苯二甲酸乙二醇酯和二醇化衍生物(polyethylene terephthalate and glycolised derivatives)、聚丙烯酰胺尼龙(优选尼龙11或12)、聚丙烯腈及其共聚物、聚碳酸酯及其共聚物。聚乙烯和聚丙烯可通过在聚合物骨架上接枝羧酸或酸酐基团而改性,是合适的聚烯烃。可使用低密度聚乙烯。可将聚氯乙烯塑形,并优选为氯乙烯的均聚物。

[0110] 可用于第二其他组合物的热固性聚合物的实例为环氧树脂、聚酯树脂、杂化环氧-聚酯树脂、聚氨酯树脂和聚丙烯酸树脂。

[0111] 天然聚合物,例如骨胶原材料,也可用作第二其他组合物的固体聚合物,如合成或天然的橡胶。适宜地,固体聚合物材料选自自由热塑性聚合物和热固性树脂组成的组。

[0112] 可采用常用的方法使沸石在整个固体聚合物中分散,例如熔融混合或干混,接着熔融。

[0113] 优选的聚合物为聚氨酯,特别是弹性、交联的聚氨酯(例如在WO 97/43328中所述的)。

[0114] 聚氨酯可通过常规的方法制备,例如在Becker/Braun, *Kunststoff-Handbuch*, 第7卷, *Polyurethane* (聚氨酯), 第121页ff., Carl-Hanser, 1983中所述的。

[0115] 聚氨酯具有良好的皮肤相容性,并且还具有良好的透氧性和透水蒸气性。已证实,脂族聚酯尿烷(aliphatic polyester urethanes)对伤口敷料特别有用。

[0116] 通过将沸石与聚氨酯基础材料混合且不中断聚氨酯反应,可将含有可释放地吸附的一氧化氮的沸石颗粒掺入到聚氨酯中,沸石颗粒虽然掺入到聚合物中,但仍然能够释放一氧化氮。

[0117] 适宜地,第二其他组合物的固体组合物具有泡沫结构,其中,其中分散沸石颗粒的固体聚合物材料,形成泡沫结构的连续的固体相。

[0118] 用于敷料的聚合物的发泡是本领域公知的,并且这种发泡聚合物对本发明特别有用,其中聚合物固体组成泡沫结构的连续的固体相,并且封闭空隙空间,通过该空隙空间,液体可流动并被吸收。由于沸石颗粒在整个固体聚合物中分散,液体与沸石颗粒的接触和扩散得到促进,从而导致由沸石颗粒释放一氧化氮并且扩散和溶解至液体中。当这种泡沫用作敷料时,来自皮肤或伤口的液体由此用于释放一氧化氮,该一氧化氮可通过液体随后扩散返回皮肤或伤口。

[0119] 对于这种泡沫,聚氨酯特别优选作为聚合物。

[0120] 优选地,第二其他组合物的固体组合物,基本上由含有可释放地吸附的NO的沸石和固体聚合物组成,或由含有可释放地吸附的NO的沸石和固体聚合物形成。

[0121] 不希望束缚于理论,可以认为,由于固体聚合物介导体液(例如汗、伤口渗出物,等)从皮肤或身体至沸石的输送,当沸石与来自体液的水相互作用时,能够逐步释放最初吸附在沸石中的NO,因此固体聚合物和释放NO的沸石的组合特别有效。

[0122] 当含有在局部敷料或造口术密封条中时,第二其他组合物可形成为薄膜,该薄膜可为透水或不透水的,并且可直接施用于皮肤或身体口或伤口,或者可与直接施用于身体的其他敷料层层叠。

[0123] 用于第二其他组合物的固体聚合物,适宜为皮肤病学上可接受的,并且对受试者的皮肤(或本发明组合物的其他组分)不具有反应性。

[0124] 第二其他组合物的固体组合物,对于处理慢性伤口的敷料特别有用,特别是对糖尿病或老年患者,其中糖尿病或老年患者的伤口愈合被公认为是困难的,并且已知内源性一氧化氮可有效加速愈合。

[0125] 第二其他组合物的固体组合物,还可含有在固体聚合物内分散的额外的药物活性试剂。试剂的选择可取决于使用固体组合物的目的。例如,用于预防支架的再狭窄,固体组合物可含有再狭窄预防试剂,例如紫杉醇(taxol),其可从固体组合物中洗脱。为了改善伤口处理,额外的试剂可为伤口-处理试剂。

[0126] 第二其他组合物的固体组合物,可用于施用于皮肤或身体的其他可接近的表面的敷料,例如口腔、阴道、直肠等的内部。所述组合物对人和兽医均适用。

[0127] 由敷料递送的一氧化氮也可用作血管扩张剂,因此可用于勃起障碍的预防、性感缺失的治疗、经皮药物递送的增强、在外科插入前的血管舒张等。可使用第二其他组合物的固体聚合物组合物,以形成避孕套,由该避孕套可经皮递送NO。

[0128] 第二其他组合物可为医学植入物(即,放置在人或动物身体内的制品,例如,支架或导管或起搏器装置),所述医学植入物含有根据本发明的第一方面的固体组合物的表面涂层。从表面涂层缓慢释放NO可用于抑制炎症反应和疤痕形成,并且在支架的情况下,可抑制再狭窄。

[0129] 可进行采用根据第二其他组合物的固体组合物处理人身体(或动物身体,适当的情况下)的方法用于如前详述的用途。

[0130] 根据第二其他组合物的发泡固体组合物的一种实施方式,具有根据Becker/Braun, *Kunststoff-Handbuch*, 第7卷, Polyurethane(聚氨酯), 第121页ff, Carl-Hanser, 1983的方法制备的发泡聚氨酯,但是含有20重量%的,在聚合和交联以形成聚氨酯之前,预先分散在液体试剂中的,实施例1的负载NO的沸石。

[0131] 作为供选的制作方法,可使用如上所述但不负载NO的实施例1的沸石-NO来制备聚氨酯泡沫,在已进行发泡、聚合和交联之后,将NO负载于沸石中。

[0132] 实施例

[0133] 现在仅通过举例的方式来描述本发明的具体实施方式。

[0134] 实施例1

[0135] 通过将40g商品钠沸石A(沸石Doucil 4,购自PQ Silicas UK Ltd.,平均颗粒直径典型地为3-5 μ m)在4升0.05摩尔乙酸锌溶液中浆化24小时,制备锌离子交换的沸石。将所得到的离子交换的沸石过滤,水洗,在300 $^{\circ}$ C下真空干燥3小时。

[0136] 参考式IV,相应于以上式III,其中 $M' = Zn$,因此, $g = 2$, $M = Na$,对于沸石4A, $x = 2$, $y = 0$ 。

[0137] IV $w(ZnO) \cdot z(Na_2O) \cdot Al_2O_3 \cdot xSiO_2$

[0138] 通过XRF测定所得到的沸石的 $w = 0.65$,并且 $z = 0.58$ 。

[0139] 通过在2巴压力、25 $^{\circ}$ C下暴露于干燥NO气体,将干燥沸石负载一氧化氮。让过量的NO逸出,负载NO的沸石用干燥氮气流吹扫,以除去任何物理吸附而不是被吸附的NO。

[0140] 使用Sievers NOA 280i化学发光NO分析仪测定NO水平。通过将具有已知湿度的氮气通过已负载的沸石来释放NO,以便将NO释放至潮湿的气体中。沸石固定约0.95mmol/g的可释放地吸附的NO。在这些实施例中该材料称为“沸石-NO”。

[0141] 由聚异丁烯(PIB-聚异丁烯B12SFN,购自BASF-作为弹性体)和羧甲基纤维素钠(SCMC,作为水胶体,Blanose 7H4FX,由Hercules Ltd.提供)制备敷料组合物。使用1升Winkworth Z-叶片混合机,在80 $^{\circ}$ C下,通过将40重量份的负载NO的沸石4A和10重量份的SCMC粉末在50重量份的PIB中分散,制备组合物。

[0142] 使用水压机,在10公吨压力、80 $^{\circ}$ C下,开始在两片有机硅离型纸(release paper)之间,最后在有机硅离型纸与聚氨酯背衬膜(Inspire 2204,购自Exopack Ltd.)之间压紧组合物,制备敷料组合物的平片材,以制备敷料。

[0143] 让所得到的敷料与37°C的水平衡24小时,发现在吸水后保持其完整性。其具有良好的流体吸收,并且发现能将一氧化氮释放至水中。

[0144] 实施例2

[0145] 由6.6g在实施例1中制备的沸石-NO和13.4g乳化软膏(BP)(由Boots Company PLC供应,50重量%白色软石蜡BP、20重量%液体石蜡BP和30重量%乳化蜡)制备均质软膏。所得到的软膏在下文中称为“软膏A”。

[0146] 在干燥的氮气气氛下,由5g Blanose 7H4FX(聚异丁烯)和1g与4g实施例1的沸石-NO共混的SCMC制备水胶体制剂。水胶体制剂在下文中称为“水胶体B”。

[0147] 使用Sievers NOA 280i化学发光NO分析仪,测定由软膏A和水胶体B样品释放NO的速率。在每一种情况下,将0.4g软膏A或0.3g水胶体B样品放置在密封的玻璃瓶(内体积为4.55ml)中,使得在每一种情况下,对于水胶体B或软膏A,开始在瓶中的NO的量大致相同。通过将具有已知湿度的氮气以180毫升/分钟的流速通过瓶中的样品来释放NO,以便将NO释放至潮湿的气体。气体通过穿透瓶的隔膜密封的皮下注射针来进出瓶。起先,将气体通过22°C的Dreschel瓶中的水,来使气体潮湿。

[0148] 结果示于图1-3。

[0149] 每个图说明释放的NO的总量(单位:mmol NO/g存在于样品中的沸石-NO)随时间(单位:小时)的关系。因此,总的释放相应于0.95mmol/g。

[0150] 图1说明来自软膏A的非涂抹样品的释放。在瓶的底部在瓶中存在厚层(约1mm厚),该层具有与瓶的横截面积相同的用于释放的表面积。150小时后,存在于样品中的约10%的NO被释放。开始时的释放速率(用曲线的斜率表示)比在150小时时的释放速率高。释放速率随着时间逐步下降。

[0151] 图2说明来自软膏A样品的释放,其中将软膏在瓶的内表面上涂抹,得到薄的薄膜(约0.03mm厚),因此,释放来自比图1更大的表面积(约13cm²)。对于这种情况,约35%存在的NO在150小时内被释放,在0时间的初始斜率与在150小时的最终斜率之间的差异显著。换言之,释放速率随着时间显著下降。

[0152] 图3说明来自水胶体B样品的释放,水胶体B样品在瓶中的尺寸与图1的软膏A样品类似。换言之,水胶体B样品作为厚层(同样约1mm厚)存在,其具有与瓶的横截面积相同的用于释放的表面积。150小时释放的NO的总量与图1中的软膏B相同,但是,释放速率(用释放曲线的斜率表示)的在150小时内恒定。

[0153] 因此,数据表明,当与潮湿的区域接触使得引起NO释放时,当两个样品的释放面积相等时,水胶体B显示比软膏(例如软膏A)更均匀的释放行为。

[0154] 在实践中,软膏的结构完整性低通常导致其以薄的涂抹层形式在皮肤上存在,因此,更容易遇到例如在图2中所示的释放特性。与水胶体B的行为相比,释放速率非常不均匀,开始时释放显著更多的NO(图2中5小时释放10%,与此相比,在图3中释放10%需要150小时)。

[0155] 水胶体的结构完整性是指其能保持作为皮肤敷料中的厚层,而软膏难以获得此厚层。图1和2的比较还表明,即使可得到软膏的厚层,水胶体组合物仍具有改进的释放速率均匀性。

[0156] 实施例3

[0157] 沸石1

[0158] 将4g沸石4A(Doucil 4,购自PQ Silicas UK Ltd.,平均颗粒直径3-5 μm)在400ml 0.05M乙酸锌溶液中浆化24小时。随后将浆料过滤,洗涤,干燥。通过XRF(x-射线荧光法)分析来分析所得到的产品。

[0159] 沸石2

[0160] 该实施例与实施例A1相同,只是使用硫酸锌作为可溶性盐并且使用更浓的溶液和较短的交换时间。将22.5g五水合硫酸锌溶解于60g去离子水中。首先将13g沸石4A在22.5g去离子水中打成浆状物。浆料的pH为11.4。随后将沸石浆料加入到硫酸锌溶液中。将混合物打成浆状物30分钟,洗涤,干燥。通过XRF分析产品。

[0161] 沸石3(根据第一种方法)

[0162] 重复实施例B的程序,不同之处在于,在将沸石浆料加入到硫酸锌溶液中之前,使用0.5M硫酸溶液将沸石浆料的pH降至pH为5。

[0163] 沸石4,5和6(均根据第一种方法)与实施例1类似,不同之处在于将沸石浆料的pH分别降至pH为6、7和9。

[0164] 由XRF分析得到 Na_2O (化学式III的z)与 ZnO (化学式III的w)的摩尔比,这些结果以及组合的比率在下表1中给出:

[0165] 表1

样品	$\text{Na}_2\text{O}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (z)	$\text{ZnO}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (w)	$\text{Na}_2\text{O} + \text{ZnO} / \text{Al}_2\text{O}_3$ (z+w)
沸石 1	0.58	0.65	1.21
沸石 2	0.55	0.67	1.22
[0166] 沸石 3	0.43	0.52	0.95
沸石 4	0.44	0.57	1.01
沸石 5	0.47	0.58	1.05
沸石 6	0.51	0.63	1.14

[0167] 上表清楚地表明,前两种沸石样品(1和2)产生的产品超出所需的化学平衡约20%,第一种方法的离子交换法产生的化合物的(w+z)更接近化学平衡所需的值。该表还表明,组合比率(w+z)随着沸石浆料pH的提高而提高。在对比实施例中观察到的过量交换可能是由于沸石浆料的高pH,导致形成一些不溶性锌物类。

[0168] 扫描电子显微镜检术

[0169] 对沸石2和沸石4的样品进行扫描电子显微镜检术(SEM),电子扫描显微照片示于图4和图5。在图4和图5的每一个中,虚线代表1.5 μm 长度。

[0170] 对于图4,沸石2的现有技术离子交换法产生含有推测具有覆盖其表面的非沸石物类的固体微晶的第二(交换的)沸石晶体。在图5中,由第一种方法得到的第二(交换的)沸石晶体显示干净的表面,其看起来未被非沸石物类污染。

[0171] 一氧化氮吸收能力

[0172] 首先将锌交换的沸石2和4的样品在300 $^{\circ}\text{C}$ 下真空脱水3小时。随后将样品冷却至室

温,并暴露于约2大气压的干燥NO气体下30分钟。让过量的NO逸出,样品用干燥氮气吹扫,以确保除去任何物理吸附的NO。

[0173] 使用Sievers NOA 280i化学发光一氧化氮分析仪进行一氧化氮检定。为了测定由样品释放的NO,将具有已知湿度的氮气通过样品,将所得到的气体引向分析仪,记录NO相对时间的浓度,综合以得到总一氧化氮吸收能力。沸石2和4的吸收能力在下表2中给出:

[0174] 表2

[0175]

样品	NO吸收能力(mmol/g沸石)
沸石2	0.95
沸石4	1.25

[0176] 在前述第一种方法中描述的方法,提供了具有比常规离子交换方法显著更好的NO吸附能力的交换的沸石。

[0177] 所描述和举例说明的实施方式应看作是用于举例说明而不是限制性的,应理解的是,仅说明和描述了优选的实施方式,而在权利要求书中限定的在本发明范围内的所有修改和变化都是需要被保护的。应理解的是,虽然在描述中使用词语例如“优选的”、“优选”、“更优选”指出这样描述的特性可能是需要的,但不是必要的,缺少这些特征的实施方式也包括在由所附权利要求书所限定的本发明的范围内。关于权利要求书,除非在权利要求书中明确指出相反的情况,否则认为,当词语“一个”、“至少一个”或“至少一部分”作为特征的引语时,不是要将权利要求限定于仅一个该特性。除非明确指出相反的情况,否则当使用文字“至少一部分”或“一部分”时,该项目可包括一部分和/或完整的项目。

在 100%RH 下，来自软膏中的 33% NO-沸石(未涂抹)的

累积 NO 释放

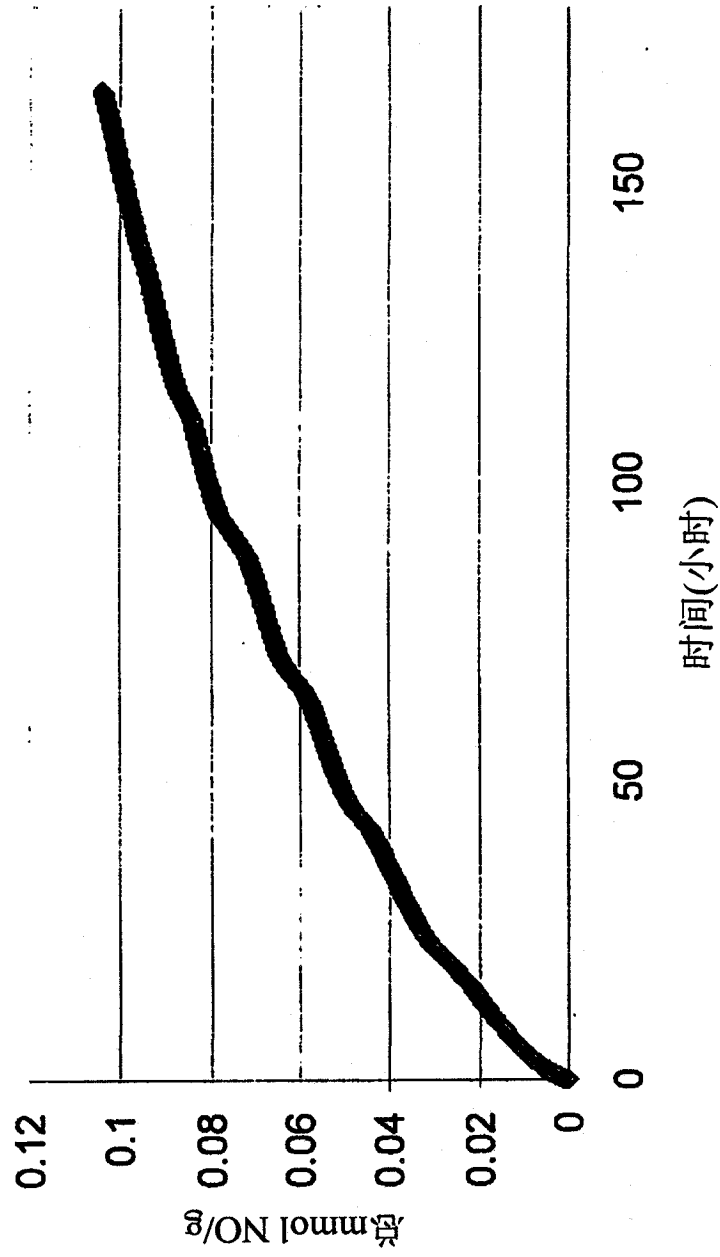


图1

在 100%RH 下，来自软膏中的 33.3% NO-沸石(涂抹)的

累积 NO 释放

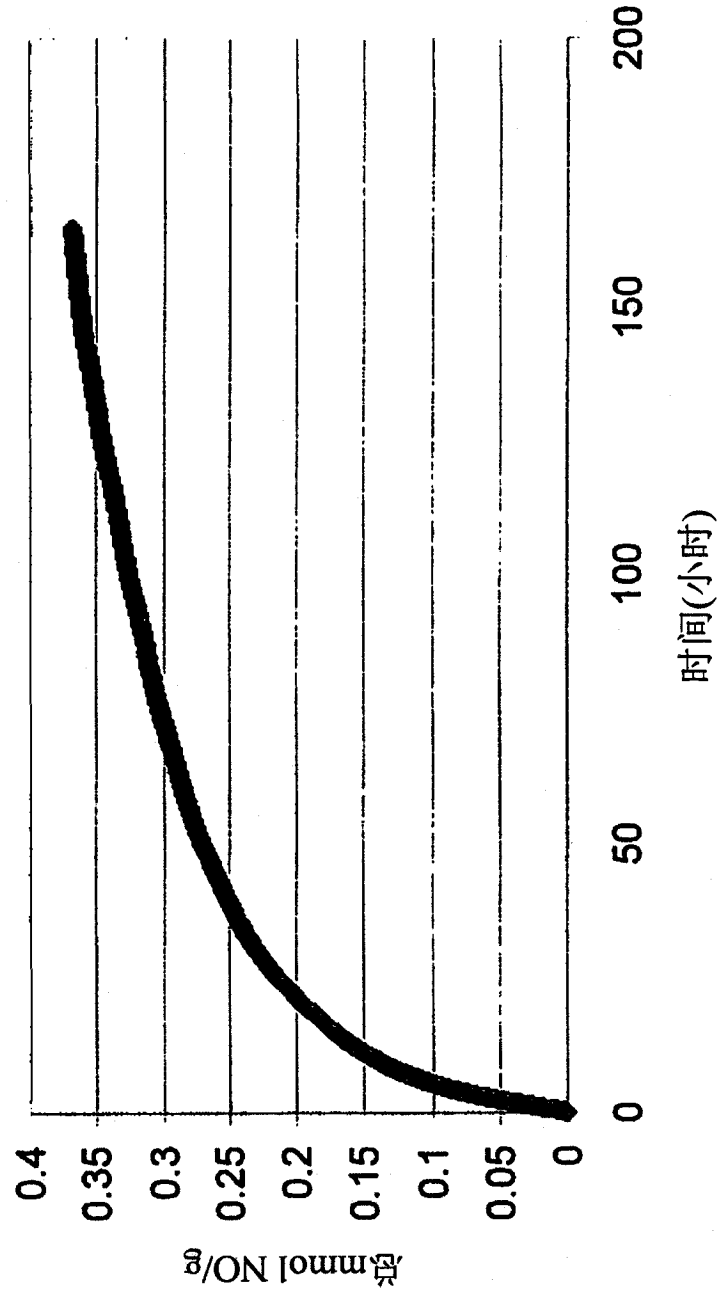


图2

在 100%RH 下，来自 NO-沸石/水胶体的

累积 NO 释放

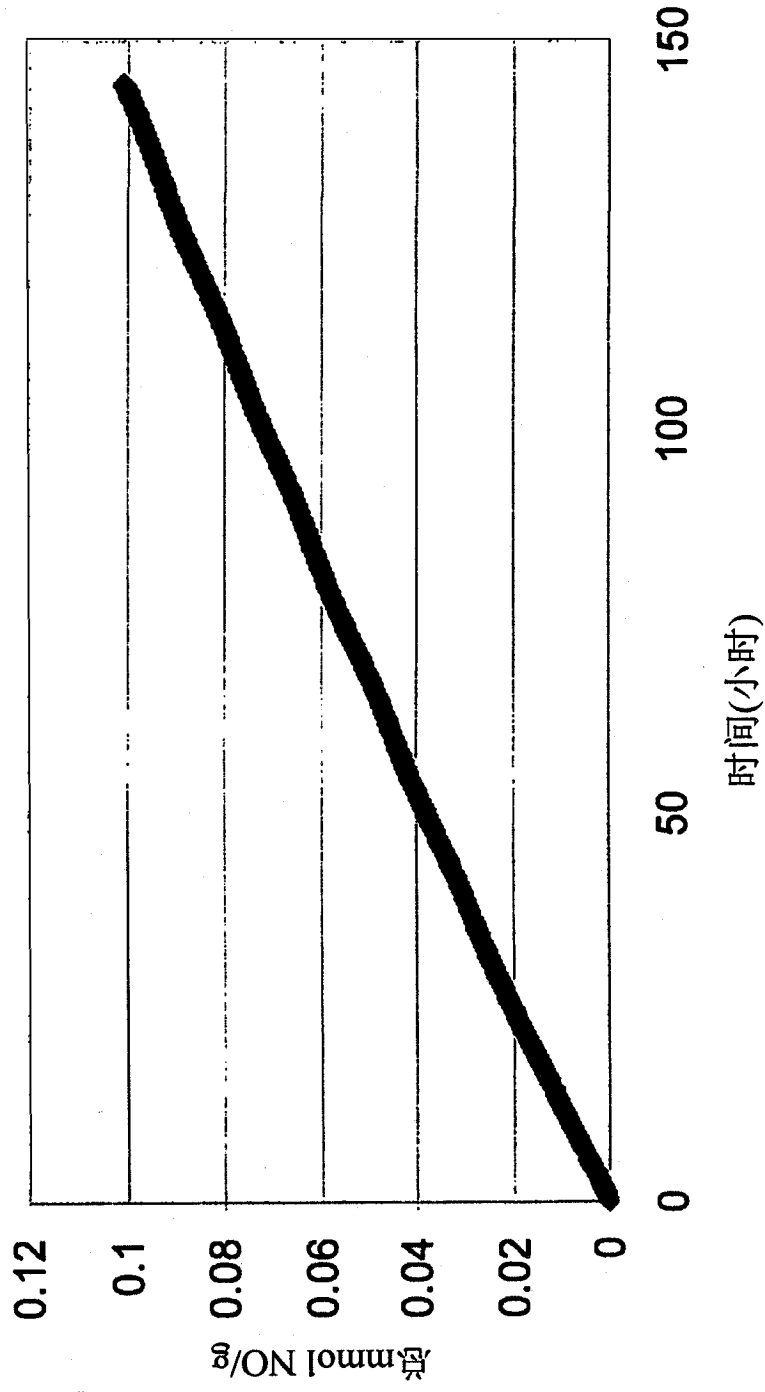


图3



图4



图5