

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 9/14
A61L 24/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01103228.6

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1213734C

[22] 申请日 2001.2.7 [21] 申请号 01103228.6
[30] 优先权
[32] 2000. 2.10 [33] US [31] 60/181,522
[71] 专利权人 罗姆和哈斯公司
地址 美国宾夕法尼亚
[72] 发明人 H-Y·帕克 A·S·霍夫曼
审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 陈季壮

权利要求书 4 页 说明书 17 页

[54] 发明名称 生物粘合剂组合物
[57] 摘要

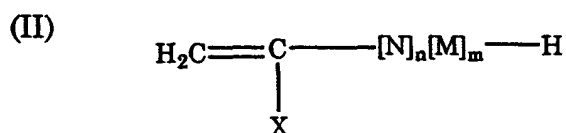
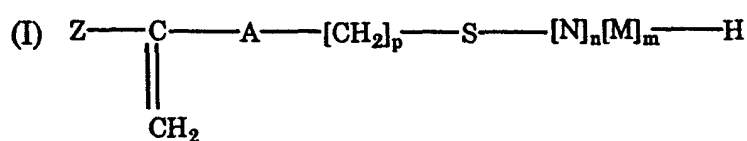
本发明公开了一种包括共聚物颗粒的生物粘合剂组合物，该共聚物颗粒包含作为聚合单元的含端不饱和酸的低聚物和烯属不饱和非离子单体。本发明还公开了一种制备该生物粘合剂组合物的方法以及一种使用该生物粘合剂组合物的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

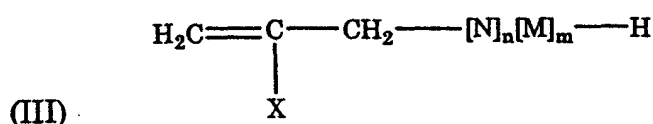
1. 一种包括共聚物颗粒的生物粘合剂组合物, 所述共聚物颗粒包含以下物质作为聚合单元:

a) 基于所述共聚物颗粒重量的 60-99 % 重量的至少一种烯属不饱和非离子单体和

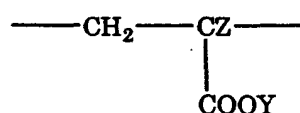
b) 基于所述共聚物颗粒重量的 40-1 % 重量的至少一种选自下式低聚物的低聚物:



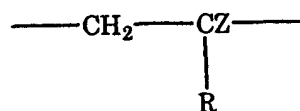
和



其中 N 是烯属不饱和羧酸单体的残基并具有以下结构式:



其中 M 是第二烯属不饱和单体的残基并具有以下结构式:



其中所述 N 和 M 残基无规排列在该低聚物中;

其中 m 为 M 残基在该低聚物中的总数且为 0-150;

其中 n 为 N 残基在该低聚物中的总数且为 2-300;

其中 n 大于或等于 m ;

其中 n 和 m 的总和为 2-300;

其中 A 为选自酯、氨基甲酸乙酯、酰胺、胺、和醚键的连接基团;

其中 p 为 1-20;

其中 X 选自 $-\text{COOY}$ 和 R;

其中 R 选自苯基、取代苯基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{Cl}$ 、及其混合形式, 其中 R' 为烷基或烷氧基烷基, 独立地选自具有 1-18 个碳原子的支链或非支链、或环状烷基;

其中 Y 独立地选自 H、 NH_4 、碱金属和碱土金属;

其中每个 Z 独立地选自 H 和 CH_3 ;

其中所述共聚物的重均分子量为 10,000-2,000,000; 以及

其中所述共聚物颗粒的直径为 $0.01\mu\text{m}$ - $100\mu\text{m}$.

2. 根据权利要求 1 的生物粘合剂组合物, 其中 $m=0$ 且 $\text{X}=-\text{COOY}$.

3. 根据权利要求 1 的生物粘合剂组合物, 其中所述共聚物颗粒包含作为聚合单元的基于所述共聚物颗粒重量的 3-30% 重量的所述低聚物。

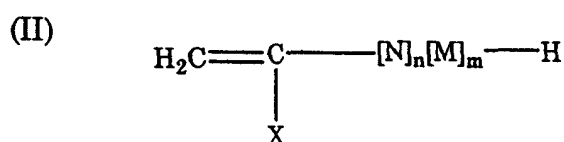
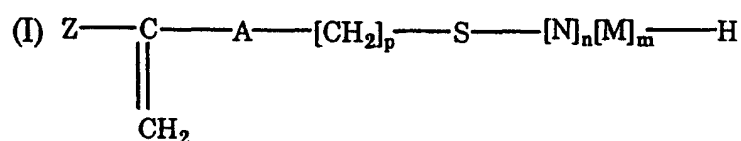
4. 根据权利要求 1 的生物粘合剂组合物, 它还包含一种治疗物质。

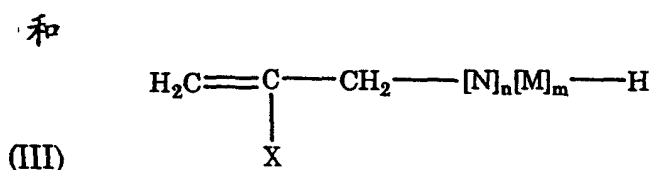
5. 一种制备包括共聚物颗粒的生物粘合剂组合物的方法, 包括:

a) 提供一种包含以下物质的反应混合物:

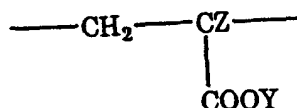
i) 基于所述共聚物颗粒重量的 60-99% 重量的至少一种烯属不饱和非离子单体和

ii) 基于所述共聚物颗粒重量的 40-1% 重量的至少一种选自下式低聚物的低聚物:

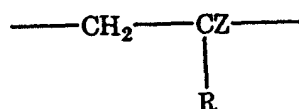




其中 N 是具有以下结构式的烯属不饱和羧酸单体的残基:



其中 M 是具有以下结构式的第二烯属不饱和单体的残基:



其中所述 N 和 M 残基无规排列在该低聚物中;

其中 m 为 M 残基在该低聚物中的总数且为 0-150;

其中 n 为 N 残基在该低聚物中的总数且为 2-300;

其中 n 大于或等于 m;

其中 n 和 m 的总和为 2-300;

其中 A 为选自酯、氨基甲酸乙酯、酰胺、胺、和醚键的连接基团;

其中 p 为 1-20;

其中 X 选自 -COOY 和 R;

其中 R 选自苯基、取代苯基、-CONH₂、-CONHR'、-CONR'R'、-CN、-COOR'、-OCOR'、-Cl、及其混合形式, 其中 R' 为烷基或烷氧基烷基, 独立地选自具有 1-18 个碳原子的支链或非支链、或环状烃基;

其中 Y 独立地选自 H、NH₄、碱金属和碱土金属; 且

其中每个 Z 独立地选自 H 和 CH₃;

b)将所述反应混合物进行聚合;

c)形成共聚物颗粒;

其中所述共聚物的重均分子量为 10,000-2,000,000; 以及

其中所述共聚物颗粒的直径为 0.01 μ m-100 μ m.

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中 $m=0$ 且 $X=-COOY$.

生物粘合剂组合物

技术领域

本发明涉及一种生物粘合剂组合物。尤其是，本发明涉及一种包含共聚物颗粒且由非离子单体和含酸低聚物制备的生物粘合剂组合物。

背景技术

药物的效力取决于许多因素，包括该药物或药物前体在体内传送到适当的部位。已经开发出各种传送方法，用于将药物传输到目标器官以随后释放。药物传送方法通常涉及用于控制药物释放的药物传送材料或载体，这样可增加药物的停留时间而无需增加其剂量。药物的受控释放使得剂量用量低，从而尽量减少可能的药物副作用。

本领域已知的一种药物传送方法是将治疗物质加入聚合物基质中。该聚合物基质用作药用载体，用于将药物运送到体中，保护药物不变质，并提供受控释放的药物。该聚合物基质本身并不具有治疗作用。将治疗物质与该聚合物进行物理混合，然后通过扩散或通过该聚合物基质的溶解或降解而从该聚合物基质中释放。许多聚合物已研究作为传送药物的聚合物基质且讨论于 R. Dunn, 聚合物药物中的聚合物基质和药物传送体系，由 R. L. Dunn 和 R. M. Ottenbrite 编辑，1991。

聚合物基质的理想性能是能够粘附生物表面如，粘膜表面以延长在体内特定部位上的药物传送。可用作药物传送的生物粘合剂的大多数聚合物可粘附上皮组织及其粘液层(这些生物粘合剂以下也称作“粘膜粘合剂”)。该粘液层是粘蛋白，主要是糖蛋白。粘液包覆的组织存在于大多数非肠道给药路径，包括眼、口、肺、呼吸道、胃肠道、鼻区、直肠、尿道和阴道。

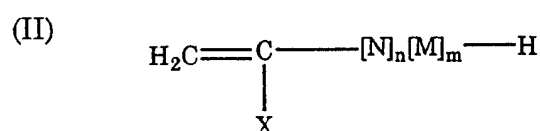
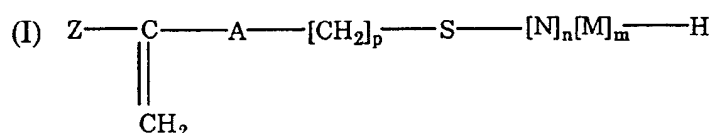
高分子量线性聚丙烯酸(以下称作“pAA”)是一种已知的粘膜粘合剂，且已用于许多药物配方以延长药物在体内的停留时间。憎水药物的装载量可以增加且其释放速率可通过在粘膜粘合剂聚合物中包含憎水组分而控制并优化。Inoue 等人的美国专利 5770627 公开了一种基于丙烯酸与至少一种憎水组分(在共聚物中)的共聚物的可腐蚀生物粘

合剂。这些共聚物包括具有憎水和 pAA 嵌段的嵌段共聚物、以及具有侧连接到 pAA 主链上的憎水嵌段或侧连接到憎水主链上的 pAA 嵌段的接枝共聚物。憎水组分与 pAA 组分的优选比率范围据说为 1% 重量:50% 重量。该憎水嵌段和 pAA 嵌段分开聚合, 因此需要附加合成法以将憎水组分和 pAA 组分通过补充活性基团而连接。

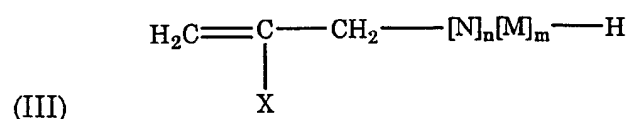
不断需要简便的合成方法以制备出生物粘合剂聚合物。申请人已经发现, 由含端不饱和酸的低聚物和非离子单体的单步反应制备的共聚物提供了包含酸官能低聚侧链的共聚物。这些共聚物可成型为具有富酸表面的颗粒。申请人还进一步发现, 具有富酸表面的共聚物颗粒可用作生物粘合剂并用于药物的受控释放。

发明内容

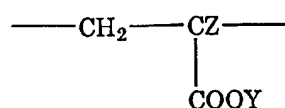
本发明的第一方面涉及一种包括共聚物颗粒的生物粘合剂组合物, 所述颗粒包含基于共聚物颗粒重量的 60-99% 重量的至少一种烯属不饱和非离子单体和基于共聚物颗粒重量的 40-1% 重量的至少一种选自下式低聚物的低聚物作为聚合单元:



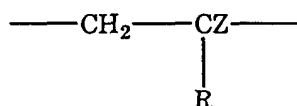
和



其中 N 是具有以下结构式的烯属不饱和羧酸单体的残基:



其中 M 是具有以下结构式的第二烯属不饱和单体的残基:



其中 N 和 M 残基无规排列在该低聚物中；

其中 m 为 M 残基在该低聚物中的总数且为 0-150；

其中 n 为 N 残基在该低聚物中的总数且为 2-300；

其中 n 大于或等于 m；

其中 n 和 m 的总和为 2-300；

其中 A 为选自酯、氨基甲酸乙酯、酰胺、胺、和醚键的连接基团；

其中 p 为 1-20；

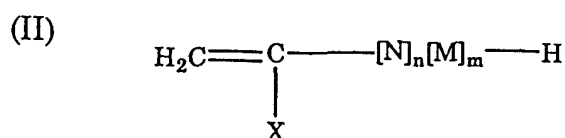
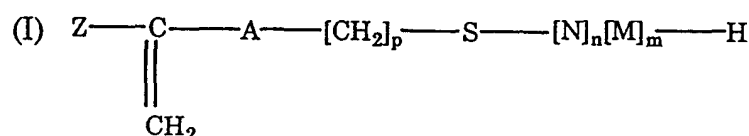
其中 X 选自 -COOY 和 R；

其中 R 选自苯基、取代苯基、-CONH₂、-CONHR'、-CONR'R'、-CN、-CCOR'、-OCOR'、-Cl、及其混合形式，其中 R' 为烷基或烷氧基烷基，独立地选自具有 1-18 个碳原子的支链或非支链、或环状烷基；

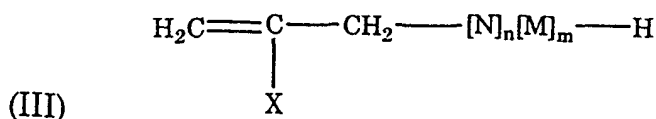
其中 Y 独立地选自 H、NH₄、碱金属和碱土金属；且

其中每个 Z 独立地选自 H 和 CH₃。

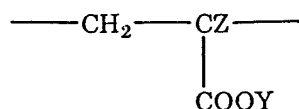
在本发明的第二方面，提供了一种制备包含共聚物颗粒的生物粘合剂组合物的方法，包括以下步骤：提供一种反应混合物，包含基于共聚物颗粒重量的 60-99% 重量的至少一种烯属不饱和非离子单体和基于共聚物颗粒重量的 40-1% 重量的至少一种选自下式低聚物的低聚物：



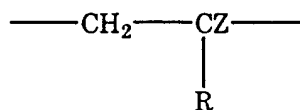
和



其中 N 是具有以下结构式的烯属不饱和羧酸单体的残基:



其中 M 是具有以下结构式的第二烯属不饱和单体的残基:



其中 N 和 M 残基无规排列在该低聚物中;

其中 m 为 M 残基在该低聚物中的总数且为 0-150;

其中 n 为 N 残基在该低聚物中的总数且为 2-300;

其中 n 大于或等于 m;

其中 n 和 m 的总和为 2-300;

其中 A 为选自酯、氨基甲酸乙酯、酰胺、胺、和醚键的连接基团;

其中 p 为 1-20;

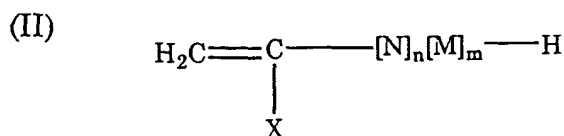
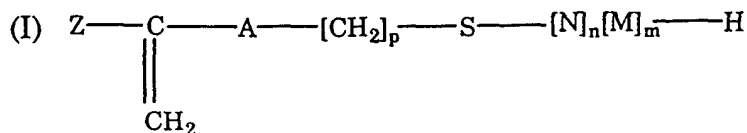
其中 X 选自 -COOY 和 R;

其中 R 选自苯基、取代苯基、-CONH₂、-CONHR'、-CONR'R'、-CN、-CCOR'、-OCOR'、-Cl、及其混合形式, 其中 R' 为烷基或烷氧基烷基, 独立地选自具有 1-18 个碳原子的支链或非支链、或环状烃基;

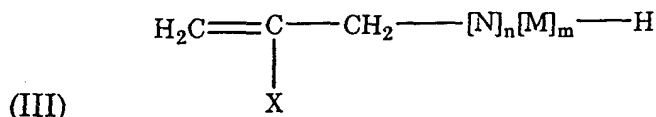
其中 Y 独立地选自 H、NH₄、碱金属和碱土金属; 且

其中每个 Z 独立地选自 H 和 CH₃; 将该反应混合物进行聚合; 然后视需要形成共聚物颗粒。

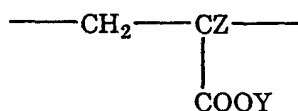
在本发明的第三方面, 提供了一种使用生物粘合剂组合物的方法, 包括: 制备出一种包含共聚物颗粒和至少一种治疗剂的组合物, 其中所述共聚物颗粒包含作为聚合单元的基于共聚物颗粒重量的 60-99% 重量的至少一种烯属不饱和非离子单体和基于共聚物颗粒重量的 40-1% 重量的至少一种选自下式低聚物的低聚物:



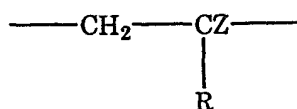
和



其中 N 是具有以下结构式的烯属不饱和羧酸单体的残基:



其中 M 是具有以下结构式的第二烯属不饱和单体的残基:



其中 N 和 M 残基无规排列在该低聚物中;

其中 m 为 M 残基在该低聚物中的总数且为 0-150;

其中 n 为 N 残基在该低聚物中的总数且为 2-300;

其中 n 大于或等于 m;

其中 n 和 m 的总和为 2-300;

其中 A 为选自酯、氨基甲酸乙酯、酰胺、胺、和醚键的连接基团;

其中 p 为 1-20;

其中 X 选自 -COOY 和 R;

其中 R 选自苯基、取代苯基、-CONH₂、-CONHR'、-CONR'R'、-CN、-CCOR'、-OCOR'、-Cl、及其混合形式, 其中 R' 为烷基或烷氧基烷基,

独立地选自具有 1-18 个碳原子的支链或非支链、或环状烷基；

其中 Y 独立地选自 H、NH₄、碱金属和碱土金属；且

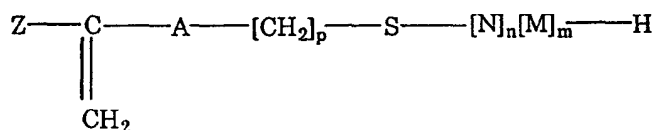
其中每个 Z 独立地选自 H 和 CH₃；视需要，分离出该生物粘合剂组合物；然后将该生物粘合剂组合物投放到体内。

本文所用的术语“(甲基)丙烯酸酯”表示“丙烯酸酯”和“甲基丙烯酸酯”两者，且“(甲基)丙烯酸”表示“甲基丙烯酸”和“丙烯酸”两者。

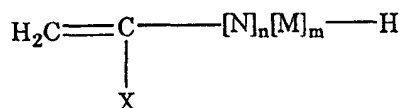
本发明的生物粘合剂组合物包括共聚物，通过将低聚物，尤其是含端不饱和酸的共聚物与非离子单体进行聚合而制成。该共聚物具有非离子聚合物主链以及共价键接到该主链上的侧含酸侧链。

在本文中称作“低聚物”的含端不饱和酸的低聚物具有单个端不饱和度且包括作为聚合单元的带酸基的单体。这些低聚物是本领域已知的，也称作大分子单体。端不饱和度以及该低聚物具有酸基的那部分可直接或通过一个连接基团而连接。

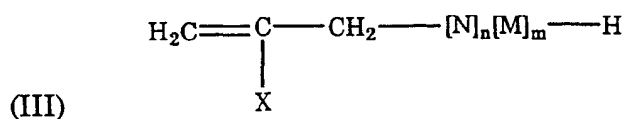
合适的低聚物为：



(II)

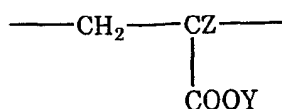


和

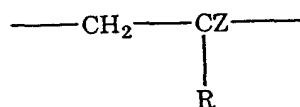


(III)

其中 N 是烯属不饱和羧酸单体的残基并具有以下结构式：



其中 M 是第二烯属不饱和单体的残基并具有以下结构式:



其中 N 和 M 残基无规排列在该低聚物中; 其中 m 为 M 残基在该低聚物中的总数且为 0-150; 其中 n 为 N 残基在该低聚物中的总数且为 2-300; 其中 n 大于或等于 m; 其中 n 和 m 的总和为 2-300; 其中 A 为选自酯、氨基甲酸乙酯、酰胺、胺、和醚键的连接基团; 其中 p 为 1-20; 其中 X 选自 -COOY 和 R; 其中 R 选自苯基、取代苯基、-CONH₂、-CONHR'、-CONR'R'、-CN、-CCOR'、-OCOR'、-Cl、及其混合形式, 其中 R' 为烷基或烷氧基烷基, 独立地选自具有 1-18 个碳原子的支链或非支链、或环状烃基; 其中 Y 独立地选自 H、NH₄、碱金属和碱土金属; 且其中每个 Z 独立地选自 H 和 CH₃。

该低聚物可由至少一种烯属不饱和羧酸单体和可有可无的至少一种第二烯属不饱和单体聚合。合适的烯属不饱和羧酸单体包括丙烯酸、甲基丙烯酸、β-丙烯酰氧基丙酸、乙基丙烯酸、α-氯丙烯酸、α-乙烯基丙烯酸、巴豆酸、α-苯基丙烯酸、肉桂酸、氯肉桂酸、和β-苯乙烯基丙烯酸。优选的烯属不饱和羧酸单体为丙烯酸和甲基丙烯酸。

第二烯属不饱和单体包括苯乙烯、乙烯基甲苯、α-甲基苯乙烯、乙烯基萘、乙酸乙烯酯、叔碳酸乙烯基酯、氯乙烯、(甲基)丙烯腈、(甲基)丙烯酰胺、单和二-取代的(甲基)丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸的各种(C₁-C₂₀)烷基酯; 例如, (甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丁基酯、(甲基)丙烯酸异丁基酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基己基酯、(甲基)丙烯酸环己基酯、(甲基)丙烯酸正辛基酯、(甲基)丙烯酸正癸基酯、(甲基)丙烯酸正十二烷基酯、(甲基)丙烯酸十四烷基酯、(甲基)丙烯酸正戊基酯、(甲基)丙烯酸新戊基酯、(甲基)丙烯酸环戊基酯、(甲基)丙烯酸月桂基酯、(甲基)丙烯酸油基酯、(甲基)丙烯酸棕榈基酯、和(甲基)丙烯酸硬脂基酯; 以及其它的(甲基)丙烯酸

酯如(甲基)丙烯酸异冰片基酯、(甲基)丙烯酸苄基酯、(甲基)丙烯酸苯基酯、(甲基)丙烯酸 2-溴乙基酯、(甲基)丙烯酸 2-苯基乙基酯、和(甲基)丙烯酸 1-萘基酯; (甲基)丙烯酸烷氧基烷基酯如(甲基)丙烯酸乙氧基乙酯。该低聚物包含 50-100 摩尔%的烯属不饱和羧酸单体, 优选 70-100 摩尔%, 最优选 90-100 摩尔%的这些单体。

该低聚物可通过各种常规的合成方法来制备, 包括例如公开于美国专利 4158736 的阴离子聚合反应、例如描述于美国专利 5324879 的使用链转移剂如钴配合物的自由基聚合反应、例如描述于美国专利 5362826 的使用端不饱和低聚物作为链转移剂的催化链转移聚合反应、以及例如描述于美国专利 5710227 的高温自由基聚合反应。具有结构式 I 的端不饱和低聚物可通过常规的自由基聚合反应, 使用羟基官能链转移剂如 2-巯基乙醇, 随后利用该羟基与具有补充活性基团的烯属不饱和单体反应以连接端不饱和度而制成。具有补充活性基团的烯属不饱和单体的例子包括(甲基)丙烯酸缩水甘油酯、(甲基)丙烯酸异氰酰乙基酯、或(甲基)丙烯酸。具有补充活性基团的烯属不饱和单体可通过各种键, 包括醚、氨基甲酸乙酯、酰胺、胺、或酯键而连接到羟基官能链转移剂的片段上。具有结构式 I、II 和 III 的低聚物可通过本体、溶液和乳液聚合反应, 使用间歇、半连续或连续工艺而制成。

制备低聚物的另一种方法是将烯属不饱和羧酸单体的酯如丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、或甲基丙烯酸甲酯进行聚合, 随后将酯基部分或完全水解得到羧酸官能度。

该共聚物包括作为聚合单元的 60-99% 重量的烯属不饱和非离子单体。烯属不饱和非离子单体包括单体如苯乙烯、丁二烯、 α -甲基苯乙烯、乙烯基甲苯、乙烯、乙烯基萘、乙酸乙烯酯、叔碳酸乙烯基酯、氯乙烯、偏二氯乙烯、丙烯腈、甲基丙烯腈、(甲基)丙烯酰胺、单和二-取代的(甲基)丙烯酰胺、以及(甲基)丙烯酸的各种(C_1 - C_{20})烷基酯; 例如, (甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丁基酯、(甲基)丙烯酸异丁基酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基己基酯、(甲基)丙

烯酸环己基酯、(甲基)丙烯酸正辛基酯、(甲基)丙烯酸正癸基酯、(甲基)丙烯酸正十二烷基酯、(甲基)丙烯酸十四烷基酯、(甲基)丙烯酸正戊基酯、(甲基)丙烯酸新戊基酯、(甲基)丙烯酸环戊基酯、(甲基)丙烯酸月桂基酯、(甲基)丙烯酸油基酯、(甲基)丙烯酸棕榈基酯、和(甲基)丙烯酸硬脂基酯；其它的(甲基)丙烯酸酯如(甲基)丙烯酸异冰片基酯、(甲基)丙烯酸苄基酯、(甲基)丙烯酸苯基酯、(甲基)丙烯酸 2-溴乙基酯、(甲基)丙烯酸 2-苯基乙基酯、和(甲基)丙烯酸 1-萘基酯。这些单体的混合物可用于制备共聚物。某些烯属不饱和非离子单体可包含官能度，例如(但不限于)羟基、酰氨基、醛、氨基、脲基、和聚醚。其例子包括羟基官能单体如(甲基)丙烯酸 2-羟乙基酯、(甲基)丙烯酸 2-羟丙基酯、和(甲基)丙烯酸聚乙二醇酯；醛官能单体如(甲基)丙烯醛；氨基官能单体如(甲基)丙烯酸二甲基氨基乙酯；酰氨基官能单体如取代的(甲基)丙烯酰胺和二丙酮丙烯酰胺；环氧官能单体如(甲基)丙烯酸缩水甘油酯。包含官能度的其它烯属不饱和非离子单体包括甲基丙烯酸乙酰乙酰氧基乙酯、(甲基)丙烯酸二环戊二烯基酯、二甲基 β -异丙烯基苄基异氰酸酯、甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯、N-乙烯基吡咯烷酮、和 N,N'-二甲基氨基(甲基)丙烯酸酯。此外，还包括可聚合表面活性剂，例如包括(但不限于)Trem LF-40(Henkel Corporation)。此外，另一种具有官能度的烯属不饱和非离子单体包括可用于增加分子量并交联聚合物的多烯属不饱和单体。可以使用多烯属不饱和单体的例子包括(甲基)丙烯酸烯丙基酯、三亚丙基二醇二(甲基)丙烯酸酯、二甘醇二(甲基)丙烯酸酯、乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、1,6-己二醇二(甲基)丙烯酸酯、1,3-丁二醇二(甲基)丙烯酸酯、聚亚烷基二醇二(甲基)丙烯酸酯、邻苯二甲酸二烯丙基酯、三羟甲基丙烷三(甲基)丙烯酸酯、二乙烯基苯、二乙烯基甲苯、三乙烯基苯、和二乙烯基萘。聚合形成共聚物的单体混合物可视需要包含基于聚合物颗粒重量的 0-10% 重量的具有官能度的烯属不饱和非离子单体。

本发明的共聚物还可包含基于共聚物重量的 0-5% 重量的烯属不饱和和羧酸单体、烯属不饱和无机酸单体、及其混合物。烯属不饱和羧酸

单体包括丙烯酸、甲基丙烯酸、巴豆酸、富马酸、马来酸、衣康酸单甲酯、富马酸单甲酯、富马酸单丁酯、和马来酸酐。烯属不饱和无机酸单体包括甲基丙烯酸二氧磷基乙酯、乙烯基磺酸钠、和 2-丙烯酰氨基-2-甲基-1-丙磺酸。优选的烯属不饱和羧酸单体包括甲基丙烯酸和丙烯酸。向共聚物中加入具有酸官能度的单体可改性该共聚物的憎水性，这可能会影响治疗剂的吸收和释放。

本领域已知各种聚合反应方法来制备本发明的共聚物。合适的方法包括本体、溶液、悬浮、和乳液聚合反应，可以是连续、半连续或间歇工艺。用于溶液、悬浮液和乳液聚合反应的溶剂或溶剂混合物可包括水和有机溶剂(包括醇类)。溶剂或溶剂混合物的选择取决于许多因素，包括聚合反应工艺、单体溶解度、以及共聚物的溶解度。可以使用各种合成添加剂，包括引发剂、链转移剂、表面活性剂、和缓冲剂。

本发明的共聚物的重均分子量为 5000 至大于 5000000，优选 10000-2000000，最优选 20000-1000000，按照凝胶渗透色谱来测定。该共聚物可包含基于共聚物重量的 1-10% 重量，优选 3-30% 重量，最优选 5-20% 重量的低聚物作为聚合单元。

本发明的生物粘合剂组合物包括可通过各种方法由该共聚物制备的共聚物颗粒。共聚物颗粒可在同时也能形成该共聚物的聚合反应工艺中，例如在乳液和悬浮聚合反应中形成。另外，共聚物颗粒可通过将该共聚物溶解在 θ 溶剂，然后通过加入合适的溶剂如水将共聚物分离出成颗粒而形成。共聚物颗粒还可通过本领域已知的乳化技术来制备。在水介质中，共聚物可形成具有主要为憎水的核和富含羧酸的亲水壳的颗粒。在一个实施方案中，该共聚物颗粒是一种具有多个连接到颗粒表面的酸官能侧链的憎水颗粒。该共聚物颗粒的粒径可影响生物粘合剂组合物的药物传送能力。例如，较小的共聚物颗粒更容易被吸收或可更容易渗透上皮表面。此外，较小的共聚物颗粒可形成更稳定的胶体。共聚物颗粒的优选粒径为 0.01-100 μm ，优选 0.03-10 μm ，最优选 0.05-1 μm 。

在不受理论局限的情况下，申请人相信，本发明的共聚物可通过形

成互聚物配合物而用作粘膜粘合剂，包括在共聚物颗粒的侧链上的酸官能度与粘蛋白的糖蛋白组分之间进行氢键和离子相互作用。

有价值的治疗物质可在给予体内之前与共聚物颗粒合并、吸收或浸渗到其中、或以其它方式与其结合。治疗物质可在共聚物的聚合反应过程中加入反应混合物中或在聚合反应之后但在形成共聚物颗粒之前加入共聚物或共聚物溶液中。包括共聚物颗粒和治疗物质的生物粘合剂组合物因此通过本领域已知的各种方法给予体内，包括直接涂覆、摄取、注射、和吸入。生物粘合剂组合物随后粘附到进入路径的粘液层，而且该药物保持在没有该生物粘合剂组合物时预期更长的时间。因此，有价值的治疗物质以更有效和定位的方式传送到身体。

包括本发明共聚物颗粒的生物粘合剂组合物适用于传送和持续释放许多治疗物质，包括药用、化妆用、或预防物质如药物配混物、药物前体、肽、蛋白质、香水、和香料、或其混合物。生物粘合剂组合物还可用于传送农药、杀真菌剂、杀霉菌剂和杀虫剂。

包括治疗物质的生物粘合剂组合物可通过粘膜组织的局部给药路径进行给药，例如眼、口、肺、呼吸道、胃肠道、鼻区、直肠、尿道和阴道。局部给药还包括皮肤、头皮、开放性创伤、和烧伤的施用。其它施用方法包括系统给药如口服和注射。

在以下实施例中，使用以下简称：

MMA	甲基丙烯酸甲酯
BA	丙烯酸正丁基酯
AA	丙烯酸
o-A	具有结构式 II 的端不饱和丙烯酸低聚物，其中 $m=0$
A	
THF	四氢呋喃
DMF	N, N'-二甲基甲酰胺
V-6	Vazo V-60 引发剂 (Waco Chemical Co.)-2, 2'-偶
0	氮二异丁腈
PGM	猪胃粘蛋白 (Sigma Chemical)

meq 毫当量 具体实施方式一

实施例 1 使用丙烯酸低聚物制备聚(丙烯酸-g-甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸正丁基酯) [P(MMA/BA/o-AA)]

合成：在配有机械搅拌器、冷凝器、热电偶的 1 升圆底烧瓶中，将 26 克丙烯酸大分子单体(o-AA)固体溶解在 200 毫升异丙醇和 25 毫升水中。对于 o-AA，得到 50% 的水溶液，将 52 克的 o-AA 溶液与 200 毫升异丙醇进行混合。将溶液在 200rpm 下搅拌并加热至 70℃。在反应器内保持氮气气氛用于聚合反应。制备出包含 52.25 克 MMA、22.5 克 BA、1.6 克 Vazo V-60(Waco Chemical Co.)、和 30 毫升异丙醇的单体混合物。以 14 毫升/分钟的泵速率加入起始进料(50 毫升的单体混合物)。在温度升高 2℃之后，将剩余的单体混合物在 3 小时内以 0.3 毫升/分钟加入反应器中。将反应混合物冷却至 60℃并在氮气气氛下搅拌过夜。

聚合物的分析：所得共聚物通过将该共聚物从未反应 o-AA 和其它丙烯酸低聚物中分离而分析为接枝丙烯酸。首先，将包含该共聚物的 1 毫升最终反应混合物在剧烈搅拌下加入 5 毫升水中以沉淀该共聚物。将所得悬浮液在 10000rpm 下离心处理 30 分钟。倾析上层清液，然后重复将共聚物固体悬浮在水中、离心处理、和倾析的步骤。三次洗涤之后，将共聚物固体在真空下在室温下干燥，溶解在 THF 中，然后滴定接枝羧酸。将来自重复离心处理/倾析步骤的上层清液单独滴定，然后将结果合并为总的未反应 o-AA。另外通过凝胶渗透色谱(GPC)来分析该分离共聚物的分子量。该共聚物的玻璃化转变温度通过示差扫描量热法(DSC)来测定。

表 1.1. MMA/BA/o-AA 共聚物的组成和性能

	组成-% 重量 MMA/BA/o-AA	o-AA 的 Mw	共聚物的 Mw/Mn	Tg(℃)
实施例 1-1	58.6/25.1/16.3	1,200	28,600/6,900	54
实施例 1-2	60.0/25.7/14.3	2,300	30,800/8,300	58
实施例 1-3	59.5/25.5/15.1	4,500	25,000/6,500	52
实施例 1-4	63.4/27.2/9.4	19,000	29,000/7,300	46

共聚物的纯化：纯化共聚物的一般步骤是通过在搅拌下每份反应混合物加入 3 份水(以体积为基)而将该共聚物从最终反应混合物中沉淀。用去离子水洗涤该共聚物固体，直到滤液的 pH 值为 5.0 或更高。由于沉淀物的形式随着接枝 o-AA 分子量而变化，因此使用各种方法来收集沉淀的聚合物。实施例 1-1 形成了乙酯粗沉淀物并通过过滤来收集。实施例 1-2 的沉淀物形成了细颗粒并通过离心处理并随后水洗而收集。实施例 1-3 和 1-4 形成了稳定的乳液并通过用 0.06 μm 膜(来自 Spectrum Laboratories, Inc, Laguna Hills, CA. 的 Spectrum Minikros Tangential Flow Ultrafiltration module)进行超滤而纯化。纯化的共聚物通过冷冻干燥而干燥。

共聚物颗粒的制备：将干燥的共聚物以约 6% 重量溶液溶解在异丙醇/DMF 中，其中 DMF 最低至低于 20% 体积。将该溶液滤过一个 100 μm 筛并进一步用相同的溶剂混合物稀释至 1-3% 重量浓度。然后，将 3-4 倍体积的去离子水在剧烈搅拌下加入该共聚物溶液中，形成共聚物颗粒并混合 10 分钟。水加入聚合物溶液时的速率影响粒径。逐渐加入水可产生较大的粒径，而迅速加入水则产生较小的粒径。有机溶剂通过蒸发来去除。共聚物胶乳通过超滤，使用配有 500000 分子量截断聚偏二氟乙烯(PVDF)膜的 400 毫升搅拌槽来浓缩。在总体积降至 40 毫升之后，用 4 $\times$ 350 毫升的漂洗水洗涤这些颗粒。粒径通过光散射，使用具有 BI-200SM 测角计的 Brookhaven BI-9000AT 光子相关器来测定。

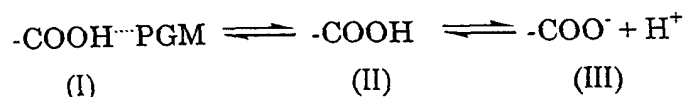
共聚物颗粒的酸含量：共聚物颗粒的酸含量通过用碱滴定已纯化的共聚物来测定。共聚物颗粒在水中以及增溶共聚物在 THF 中的滴定得到类似结果，表明该酸位于共聚物颗粒的表面上或附近。

表 1.2. 由 MMA/BA/o-AA 共聚物制备的共聚物颗粒

	共聚物的来源	固体含量, % 重量	粒径(纳米)
实施例 2.1	实施例 1.1	4.59	89
实施例 2.2	实施例 1.2	4.45	87
实施例 2.3	实施例 1.3	9.31	130
实施例 2.4	实施例 1.4	4.87	118
实施例 2.5	实施例 1.4	1.46	239

实施例 2 MMA/BA/o-AA 胶乳的配合

实施例 2 (2.1-2.5) 共聚物颗粒与上皮组织的粘液层的粘膜粘附通过测定它们与猪胃粘蛋白 (PGM) 的配合作用来确定。胶乳与 PGM 的配合作用通过电位滴定来确定。该方法的基础是 pAA 与另一种聚合物的配合作用降低了 pAA 上羧酸基团的离解, 同时增加了 pH 值。这可表示为:



其中 (I) 表示与 PGM 配合的 pAA 上的羧酸基团, (II) 表示 pAA 上的未离解羧酸, 且 (III) 表示离解的羧酸基团。配合度 θ 计算如下:

$$\theta = 1 - \frac{[\text{H}^+]^2}{[\text{H}^+]_0^2} = 1 - \left(\frac{10^{-\text{pH}}}{10^{-\text{pH}_0}} \right)^2$$

其中 $[\text{H}^+]$ 是在 PGM 存在下的 H^+ 浓度且 $[\text{H}^+]_0$ 是在没有 PGM 时的 H^+ 浓度。等于 1 的 θ 值表示羧酸基团完全配合。

用标准化 KOH 滴定表 2.1 中的 MMA/BA/o-AA 胶乳溶液以确定它们的羧酸浓度。使用去离子水将共聚物胶乳稀释至 0.002M 和 0.005M 的羧酸浓度。

将 PGM 溶解在水中, 然后在 4℃ 下透析去离子水 2 周, 直到水槽的导电率读数小于 5 μmoh 且 pH 值大于 6。将透析 PGM 溶液冷冻干燥并重溶解在去离子水中以形成 5% 重量的溶液。

配合常数通过将 PGM 溶液的等分试样加入 MMA/BA/o-AA 胶乳溶液中并读取 pH 值来确定。

表 2.1 在 0.002M 羧酸浓度下 PGM 与 MMA/BA/o-AA 胶乳的配合

PGM (g/meq COOH)	θ				
	实施例 2.1	实施例 2.2	实施例 2.3	实施例 2.4	实施例 2.5
0.00	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
0.02	0.5344	0.7822	0.6881	0.6643	0.7382
0.04	0.7488	0.9198	0.8486	0.8325	0.9125
0.06	0.8437	0.9591	0.9161	0.9067	0.9501
0.08	0.8909	0.9742	0.9393	0.9348	0.9664
0.10	0.9241	0.9849	0.9526	0.9519	0.9745
0.12	0.9414	0.9897	0.9666	0.9653	0.9829
0.14	0.9591	0.9923	0.9736	0.9713	0.9880
0.16	0.9672	0.9942	0.9807	0.9773	0.9905
0.18	0.9738	0.9955	0.9856	0.9825	0.9926
0.20	0.9783	0.9960	0.9879	0.9860	0.9942

表 2.2 在 0.005M 羧酸浓度下 PGM 与 MMA/BA/o-AA 胶乳的配合

PGM (g/meq COOH)	θ				
	实施例 2.1	实施例 2.2	实施例 2.3	实施例 2.4	实施例 2.5
0.00	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
0.04	0.9403	0.9324	0.9435	0.9315	0.9018
0.08	0.9667	0.9785	0.9786	0.9698	0.9755
0.12	0.9838	0.9893	0.9921	0.9804	0.9895
0.16	0.9905	0.9935	0.9934	0.9876	0.9941
0.20	0.9919	0.9957	0.9952	0.9920	0.9965
0.24	0.9952	0.9970	0.9972	0.9942	0.9976
0.28	0.9970	0.9979	0.9980	0.9964	0.9985
0.32	0.9977	0.9982	0.9981	0.9973	0.9989
0.36	0.9983	0.9988	0.9985	0.9982	0.9991
0.40	0.9988	0.9991	0.9999	0.9985	0.9994

表 2.3 在 0.002M(在 0.1M 氯化钠中)羧酸浓度下 PGM 与
MMA/BA/o-AA 胶乳的配合

PGM (g/meq COOH)	θ				
	实施例 2.1	实施例 2.2	实施例 2.3	实施例 2.4	实施例 2.5
0.00	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
0.02	0.6643	0.6564	0.6037	0.5812	0.6268
0.04	0.8564	0.8528	0.8059	0.7958	0.8348
0.06	0.9357	0.9308	0.9080	0.8995	0.9164
0.08	0.9697	0.9670	0.9487	0.9458	0.9545
0.1	0.9822	0.9809	0.9694	0.9685	0.9736
0.12	0.9887	0.9882	0.9808	0.9799	0.9828
0.14	0.9921	0.9924	0.9866	0.9865	0.9878
0.16	0.9948	0.9950	0.9910	0.9903	0.9907
0.18	0.9962	0.9965	0.9935	0.9929	0.9930
0.20	0.9971	0.9977	0.9950	0.9946	0.9947

表 2.4 在 0.005M(在 0.1M 氯化钠中)羧酸浓度下 PGM 与
MMA/BA/o-AA 胶乳的配合

PGM (g/meq COOH)	θ				
	实施例 2.1	实施例 2.2	实施例 2.3	实施例 2.4	实施例 2.5
0.00	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
0.04	0.9195	0.7842	0.8310	0.8005	0.7772
0.08	0.9821	0.9381	0.9419	0.9336	0.9305
0.12	0.9948	0.9796	0.9772	0.9819	0.9774
0.16	0.9981	0.9911	0.9896	0.9926	0.9918
0.20	0.9992	0.9955	0.9948	0.9965	0.9960
0.24	0.9996	0.9976	0.9978	0.9978	0.9979
0.28	0.9998	0.9986	0.9988	0.9988	0.9989
0.32	0.9999	0.9991	0.9993	0.9992	0.9993
0.36	0.9999	0.9994	0.9995	0.9994	0.9996
0.40	0.9999	—	0.9997	0.9996	0.9997

θ 值 >0.5 说明粘膜粘附的有效性。将 PGM 加入 MMA/BA/o-AA 胶乳可将 PGM 与羧酸进行配合, 表明 MMA/BA/o-AA 胶乳能够粘附到上皮组织的粘液层上并用作生物粘合剂。