



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1913875 B

(45) 授权公告日 2011.08.31

(21) 申请号 200580003635.6

A61K 9/70(2006.01)

(22) 申请日 2005.02.16

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

RM2004A000168 2004.04.01 IT

US 4071508 A, 1978.01.31, 全文.

US 6458386 B1, 2002.10.01, 全文.

CN 1345232 A, 2002.04.17, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.07.31

审查员 李风云

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IT2005/000081 2005.02.16

(87) PCT申请的公布数据

W02005/094792 EN 2005.10.13

(73) 专利权人 希格马托制药工业公司

地址 意大利罗马

(72) 发明人 G·吉阿莫纳 D·曼德拉奇亚

(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 11038

代理人 陈轶兰

(51) Int. Cl.

A61K 47/34(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 31/205(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

作为药物载体的具有 pH 依赖性调节释放性质的阴离子水凝胶基质

(57) 摘要

本发明描述了具有 pH- 依赖性调节释放性质的组合物,其由包含一种或多种活性成分的水凝胶基质组成,其中,所述基质适合于在特定身体部位以延长时间的方式释放所述活性成分。

1. 阴离子水凝胶基质,其是在酸性共聚单体以及选自 4-二甲基氨基吡啶和三乙基胺的催化剂的存在下,通过照射用可光照网状化基团衍生的聚合物,通过化学网状化而获得的,其中可光照网状化基团是将甲基丙烯酸缩水甘油酯和甲基丙烯酸酐插入 PHEA 侧链而衍生的。

2. 根据权利要求 1 的基质,其中,酸性共聚单体选自甲基丙烯酸或丙烯酸。

3. 根据权利要求 1 的基质,其中,照射剂选自 γ 射线、 β 射线和紫外线。

4. 根据权利要求 1 的基质,以毫微粒、微粒、凝胶、薄膜、圆柱体或海绵的形式。

5. 根据权利要求 4 的基质,为微粒形式。

6. 包含权利要求 1-5 任一项的基质和一种或多种活性成分的药物组合物。

7. 根据权利要求 6 的组合物,还包含一种或多种药学可接受的赋形剂。

8. 根据权利要求 7 的组合物,其中,赋形剂选自生物粘附剂、聚丙烯酰胺、天然橡胶或合成橡胶、和丙烯酸聚合物。

9. 根据权利要求 6 的组合物,其中,所述活性成分选自下组:

- 镇痛药;

- 镇咳药;

- 抗精神病药;

- 抗高血压药和冠脉扩张药;

- 钙拮抗剂;

- 抗帕金森病药;

- 非甾体和甾体抗炎药;

- 抗组胺药;

- 止泻药;

- 解痉药;

- 抗焦虑剂;

- 口服抗糖尿病药;

- 泻药;

- 抗癫痫药;

- 抗癌药;

- 口腔消毒剂或抗微生物剂;

- 氟化钠;

- 左卡尼汀和 / 或一种或多种烷酰基左卡尼汀,或它们药学可接受的盐之一。

10. 根据权利要求 6 的组合物,其中所述多种活性成分选自扑热息痛、非那西丁、水杨酸钠、右美沙芬、磷酸可待因、沙丁胺醇、丙卡特罗、氟哌啶醇、氯丙嗪、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、卡托普利、沙丁胺醇、特布他林、麻黄碱、硫酸间羟异丙肾上腺素、硝苯地平、尼卡地平、地尔硫卓、维拉帕米、培高利特、卡比多巴、左旋多巴、酮洛芬、布洛芬、双氯芬酸、二氟尼柳、吡罗昔康、萘普生、酮咯酸、尼美舒利、布地奈德、噻洛芬酸、美沙拉秦、可的松、氢化可的松、倍他米松、泼尼松、特非那定、氯雷他定、洛哌丁胺、5-氨基水杨酸、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶、布地奈德、奥替溴铵、氯氮卓、奥沙西洋、美达西洋、阿普唑仑、氯硝安定、劳拉西洋、格列吡嗪、二甲双胍、苯乙双胍、格列齐特、格列本脲、比沙可啶、吡苯氧磺钠、丙戊酸盐、

卡马西平、苯妥英、加巴喷丁、苯扎氯铵、西吡氯铵、替贝碘铵、苯达明和氯己定以及它们的盐。

11. 根据权利要求 9 的组合物,其中,烷酰基含有 2-6 个碳原子,为直链或支链,并且烷酰基左卡尼汀选自乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基或异戊酰基左卡尼汀。

12. 根据权利要求 9 的组合物,其中,所述左卡尼汀或烷酰基左卡尼汀的药学可接受的盐选自氯化物、溴化物、乳清酸盐、天冬氨酸盐、酸式天冬氨酸盐、酸式柠檬酸盐、柠檬酸镁、磷酸盐、酸式磷酸盐、延胡索酸盐和酸式延胡索酸盐、延胡索酸镁、乳酸盐、马来酸盐和酸式马来酸盐、草酸盐、酸式草酸盐、扑酸盐、酸式扑酸盐、硫酸盐、酸式硫酸盐、磷酸葡萄糖、酒石酸盐和酸式酒石酸盐、甘油磷酸盐、粘酸盐、酒石酸镁、2-氨基-乙烷磺酸盐、2-氨基-乙烷磺酸镁、甲烷磺酸盐、酒石酸胆碱、三氯醋酸盐和三氟醋酸盐。

13. 根据权利要求 9-12 任一项的组合物,其特征在于用于口服、胃肠外或阴道应用。

14. 权利要求 1-5 任一项所述的阴离子水凝胶基质作为药物载体在制备药物中的用途。

作为药物载体的具有 pH 依赖性 调节释放性质的阴离子水凝胶基质

[0001] 本发明涉及具有 pH 依赖性调节释放性质的组合物,它由包含一种或多种掺入其中的活性成分的水凝胶基质组成。

[0002] 本发明的基质适合于在特定身体部位以延长时间的 pH 依赖性方式释放所述活性成分。

[0003] 在制药工艺学领域,已知很多药物被掺入以这种方式调节的制剂,以在特定身体部位释放所述药物。

[0004] 由于这种方法,有可能:(a) 在药物的使用部位获得延长时间的药物作用;(b) 避免具有副作用的药物在局部位置例如胃快速释放的情况;(c) 避免药物血浓度的峰值过高,这是在身体其它地方出现不希望的毒性和副作用的原因。

[0005] 用于递送活性成分的基质是医药领域已知的。

[0006] 例如, Drug Dev. Ind. Pharm. 13(6), 1001-1022, (1987) 描述了生产和使用装载活性成分的胶体硅酸盐基质的方法。

[0007] US 4,608,248 描述了基于甲基纤维素和羟甲基纤维素的惰性基质。

[0008] EP 0453001 描述了用于在肠道下段控制释放活性成分的 pH- 依赖性多微粒基质。

[0009] 其它的控制释放或调节释放基质也是已知的。事实上,可以使用各种已知技术来制备调节释放或控制释放基质,例如,通过使用惰性基质,其中,基质结构的主要成分由于对含水液体的亲和力低(亲脂性)而抵抗溶剂的渗透;或通过使用在特定生物隔室内被酶降解的生物蚀解基质。

[0010] 上述基质并非没有缺点;事实上,当与体液接触时,惰性基质通常产生指数型非控制释放的结果。

[0011] 虽然生物蚀解基质在它们所谓的“控制释放位点(controlled-release-site)”方面可能是理想的,然而它们还存在需要适当的酶或降解试剂的缺点,另外,这些基质就地释放出代谢产物,这些代谢产物从毒理学观点来看并不是完全惰性的。

[0012] 在医药领域,对于生物相容的和“控制释放位点”型的新的调节释放或延迟释放基质仍然存在着能强烈感觉到的需求。

[0013] 现在已经发现,一类新的 pH- 依赖性控制释放位点水凝胶基质适合于将活性成分递送到远离胃的酸性环境的回肠和结肠,并且以延长时间的的方式释放所述活性成分。

[0014] 在酸性共聚单体的存在下,通过照射包含可光照网状化(photoreticulable)基团的共聚物,通过化学网状化而获得不同形式和大小的本发明的水凝胶基质。

[0015] 特别地,从衍生的聚天冬酰胺(polyaspartamide)(PHG 和 PHM)开始,获得本发明的阴离子水凝胶。

[0016] 通过将 α , β 聚(N-2-羟乙基)D, L 天冬酰胺(aspartamide)(PHEA)与甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)适当衍生化而获得共聚物 PHG。

[0017] 通过将 α , β 聚(N-2-羟乙基)D, L 天冬酰胺(PHEA)与甲基丙烯酸酐(MA)适当衍生化而获得共聚物 PHM。

[0018] PHEA 是聚琥珀酰亚胺 (PSI) 与乙醇胺反应获得的具有蛋白样结构的聚合物。该聚合物具有的生物性质和理化性质使得它成为生物医学和药学应用的极佳候选者 (Pitarresi 等人, J. Bioact. Compat. Polym. 11 ;1996, 328-340 ;Giammona 等人, J. Pharm. Pharmacol. 49 ;1997, 1051-1056)。

[0019] 本发明的基质是无毒的,因为它们衍生自完全生物相容的底物。

[0020] 例如,在甲基丙烯酸的存在下,通过照射与甲基丙烯酸缩水甘油酯或与甲基丙烯酸酐衍生的聚天冬酰胺,通过化学网状化而获得所述基质。网状化导致不溶于水的亲水三维结构的形成,这种结构被定义为水凝胶。正由于吸水性,这些系统在含水介质中吸水 and 溶胀,并且网状结构内的酸性基团的存在使得它们具有 pH- 敏感性能。

[0021] 如此获得的基质用于活性成分的递送和 pH- 依赖性控制释放,这在医学领域和兽医领域中是有用的。

[0022] 本发明的基质可具有不同形式和大小,例如,毫微粒、微粒、凝胶、薄膜、圆柱体或海绵。优选的形式是微粒。

[0023] 在照射阶段之前或之后将药物掺入基质,随后干燥。

[0024] 因此,本发明的目的在于阴离子水凝胶基质,它是在酸性共聚单体的存在下,通过照射与可光照网状化基团适当衍生的聚合物,通过化学网状化而获得的;其中,聚合物选自:聚氨基酸聚合物、聚天冬酰胺聚合物、丙烯酸或甲基丙烯酸聚合物、烷基乙烯基聚合物、羟烷基纤维素、羧烷基纤维素、多糖、糊精、果胶、酰胺及衍生物、合成橡胶或天然橡胶或海藻酸;优选的聚合物是 α , β 聚(N-2-羟乙基)D, L 天冬酰胺 (PHEA);

[0025] 其中,所述可光照网状化基团是将甲基丙烯酸缩水甘油酯 (GMA) 或甲基丙烯酸酐 (MA) 插入 PHEA 侧链而得到的;其中,所述酸性共聚单体选自甲基丙烯酸或丙烯酸;其中,所述照射剂选自 γ 射线、 β 射线和紫外线。

[0026] 本发明进一步的目的在于阴离子水凝胶基质,它是在甲基丙烯酸或丙烯酸的存在下,通过照射与甲基丙烯酸缩水甘油酯和与甲基丙烯酸酐衍生的聚天冬酰胺,通过化学网状化而获得的;其中,聚天冬酰胺是 α , β 聚(N-2-羟乙基)D, L 天冬酰胺。

[0027] 本发明进一步的目的在于,在肠末端,在回肠和结肠内,用于延长时间的 pH- 控制释放一种或多种选自下组的活性成分的药物组合物:

[0028] - 镇痛药,例如扑热息痛、非那西丁和水杨酸钠;

[0029] - 镇咳药,例如右美沙芬和磷酸可待因;

[0030] - 支气管扩张剂,例如沙丁胺醇和丙卡特罗;

[0031] - 抗精神病药,例如氟哌啶醇和氯丙嗪;

[0032] - 抗高血压药和冠脉扩张药,例如单硝酸异山梨酯和二硝酸异山梨酯和卡托普利;

[0033] - 选择性 6-2 拮抗剂,例如沙丁胺醇、特布他林、麻黄碱和硫酸间羟异丙肾上腺素;

[0034] - 钙拮抗剂,例如硝苯地平、尼卡地平、地尔硫卓和维拉帕米;

[0035] - 抗帕金森病药,例如培高利特、卡比多巴和左旋多巴;

[0036] - 激素类;

[0037] - 非甾体和甾体抗炎药,例如酮洛芬、布洛芬、双氯芬酸、二氟尼柳、吡罗昔康、萘普生、酮咯酸、尼美舒利、布地奈德、噻洛芬酸、美沙拉秦 (5-氨基水杨酸)、可的松、氢化可的

松、倍他米松和泼尼松；

[0038] - 抗组胺药, 例如特非那定和氯雷他定；

[0039] - 止泻药和肠道抗炎药, 例如洛哌丁胺、5-氨基水杨酸、奥沙拉秦、柳氮磺吡啶和布地奈德 (budesonide)；

[0040] - 解痉药, 例如奥替溴铵；

[0041] - 抗焦虑剂, 例如氯氮卓、奥沙西洋、美达西洋、阿普唑仑、氯硝安定 (donazepam) 和劳拉西洋；

[0042] - 口服抗糖尿病药, 例如格列吡嗪、二甲双胍、苯乙双胍、格列齐特和格列本脲；

[0043] - 泻药, 例如比沙可啶和吡苯氧磺钠；

[0044] - 抗癫痫药, 例如丙戊酸盐、卡马西平、苯妥英和加巴喷丁；

[0045] - 抗癌药；

[0046] - 口腔消毒剂或抗微生物剂, 例如苯扎氯铵、西吡氯铵或替贝碘铵, 和很多氨基衍生物, 例如苄达明 (benzidamine) 和氯己定以及它们的盐和衍生物；

[0047] - 氟化钠；

[0048] - 作用于心脏的药物；

[0049] - 左卡尼汀 (L-carnitine) 和 / 或一种或多种烷酰基左卡尼汀, 其中, 直链或支链烷酰基含有 2-6 个碳原子, 例如, 乙酰基、丙酰基、戊酰基、异戊酰基、丁酰基左卡尼汀, 或它们药学可接受的盐之一；

[0050] 和可能的一种或多种常规赋形剂, 例如, 生物粘附剂、壳聚糖、聚丙烯酰胺、天然橡胶或合成橡胶、和丙烯酸聚合物。

[0051] 左卡尼汀或烷酰基左卡尼汀的药学可接受的盐的意思是不会引起毒性或副作用的其任何盐。

[0052] 这些酸对药理学家和药学专家来说是公知的: 这些盐的非限制性实例是: 氯化物、溴化物、乳清酸盐、天冬氨酸盐、酸式天冬氨酸盐、酸式柠檬酸盐、柠檬酸镁、磷酸盐、酸式磷酸盐、延胡索酸盐和酸式延胡索酸盐、延胡索酸镁、乳酸盐、马来酸盐和酸式马来酸盐、草酸盐、酸式草酸盐、扑酸盐、酸式扑酸盐、硫酸盐、酸式硫酸盐、磷酸葡萄糖、酒石酸盐和酸式酒石酸盐、甘油磷酸盐、粘酸盐、酒石酸镁、2-氨基-乙烷磺酸盐、2-氨基-乙烷磺酸镁、甲烷磺酸盐、酒石酸胆碱、三氯醋酸盐和三氟醋酸盐。

[0053] 左卡尼汀药学可接受的盐的意思是经 FDA 批准的并在出版物 Int. J. of Pharm. 33 (1986), 201-217 中报道的任何盐, 引入本文作为参考。

[0054] 优选的是用于治疗慢性肠道炎性疾病的药物, 特别优选的是丙酰左卡尼汀。

[0055] 本发明进一步的目的是, 以延长时间的 pH- 依赖性方式递送和释放一种或多种活性成分的基质在制备治疗心血管疾病、肿瘤、中枢和周围神经系统疾病、和肠道疾病的药物中的应用。特别优选的是慢性炎性肠道疾病, 例如, 慢性溃疡性结肠炎和克罗恩病。

[0056] 圆柱体或海绵形式的本发明的基质使得它们本身可用于经由胃肠外或阴道途径给药, 例如, 在兽医领域中用于能够同步分娩的激素的给药。

[0057] 在生产花费和制备时间方面, 使用经济实用的方法来进行本发明阴离子水凝胶的制备过程。

[0058] 关于这一点, 决定使用照射, 例如 γ 射线、 β 射线和紫外线形式的照射, 被证明相

对于包括使用网状化试剂和自由基引发剂的其它网状化方法是极其有利的。

[0059] 事实上,本发明的水凝胶是在酸性共聚单体(丙烯酸或甲基丙烯酸)的存在下,使用紫外线而不加入任何试剂,从聚氨基酸衍生物 PHG 和 PHM 的水溶液开始获得的,而类似的基质是通过反相悬浮聚合法制备的,其中,PHG 的网状化是通过加入反应引发剂和调节剂例如过硫酸铵和 TEMED,在酸性共聚单体(丙烯酸或甲基丙烯酸)的存在下发生的[Muzzalupo R. 等人, Colloid Polym. Sci (2001) 279 :688-695]。

[0060] 对于本领域任何专家来说显而易见的是,从产品无菌和随后的纯化看来,照射的使用证明是极其有利的,因为它不需要任何特别的过程。

[0061] 下列实施例对本发明进行举例说明。

[0062] 从 α , β 聚(N-2-羟乙基)D, L 天冬酰胺(PHEA)与甲基丙烯酸缩水甘油酯的衍生化获得的共聚物 PHG 开始(Giammona 等人, Polymer 38(1997)3315-3323),和从 α , β 聚(N-2-羟乙基)D, L 天冬酰胺(PHEA)与甲基丙烯酸酐的衍生化获得的共聚物 PHM 开始[Mandracchia 等人, Biomacromolecules 5(2004)],进行阴离子水凝胶的合成。

[0063] 依次地, PHEA 是从聚琥珀酰亚胺(PSI)与乙醇胺在 DMF 溶液中的反应得到的, PSI 是通过 D, L 天门冬氨酸的热缩聚作用制备的[Neri 等人, J. Med. Chem. 16(1973)893; Giammona 等人, J. Polym. Sci. Polym. Chem. 25(1987)2813]。

[0064] 为了合成本发明的阴离子水凝胶,使用的是重均分子量 1,000-100,000 的 PHEA,这是由 SEC 测量法测定的[Mendichi R. 等人, Polymer(2000)41 :8649-8657]。

[0065] 为了获得 PHG,通过与甲基丙烯酸缩水甘油酯的无水 DMA(二甲基乙酰胺)溶液反应而将 PHEA 衍生化,使用 4-DMAP(4-二甲基氨基吡啶)作为催化剂。使用不同浓度的催化剂和 GMA(甲基丙烯酸缩水甘油酯)进行反应,以获得不同衍生等级的可光照网状化共聚物。尤其是,采用下列条件:

[0066] a) 使用的衍生化试剂(GMA)与 PHEA(重复单位)的摩尔比范围为 0.01 : 1 到 10 : 1;优选的比率范围为 0.1 : 1 到 3 : 1;特别优选的比率是 1 : 1;

[0067] b) 催化剂(DMAP)与衍生化试剂(GMA)的摩尔比范围为 0.01 : 1 到 10 : 1;优选的比率范围为 0.1 : 1 到 3 : 1,特别优选的比率是 1.5 : 1;

[0068] c) 温度:该反应在 0 到 60°C 范围内的恒定温度值下进行;优选的温度是 10 到 30°C;特别优选 25°C;

[0069] d) 反应时间:该反应进行 1 小时到 10 天的时间;优选的时间期间是 4 小时到 5 天;特别优选 48 小时;

[0070] 反应结束时,将所得的产物在 1-丁醇中沉淀回收并离心。用丙酮进行多次洗涤,真空干燥产物。

[0071] PHG 的产率相对于原料 PHEA 接近 100% w/w。

[0072] 用分光光度计测量技术表征使用所述方法获得的各个产物。

[0073] 将如此获得的在 0.02-25mL 体积的双蒸水中的 1-1000mg/mL 共聚物 PHG 溶液放在派热克斯(pyrex)耐热玻璃试管中。向这些溶液中加入相对于 PHG 的重量/重量比率范围为 1 到 80%的甲基丙烯酸或丙烯酸(MAAc 或 AAc),优选的比率是 10 到 60%,特别优选 40%。

[0074] 在所用的试管上装上小型内部活塞,它也由派热克斯玻璃制备,以获得约 2mm 厚

的待照射的溶液。

[0075] 除气和注入氩气之后,UV 照射(波长为 254 到 366nm)该溶液 0.1 到 24 小时。

[0076] 将如此获得的凝胶通过用蒸馏水多次洗涤纯化,每次洗涤后离心。

[0077] 为了获得 PHM,通过与甲基丙烯酸酐(MA)在无水 DMA(二甲基乙酰胺)溶液中反应而将 PHEA 衍生化,使用 TEA(三乙胺)作为催化剂。使用多种不同浓度的催化剂和甲基丙烯酸酐进行反应,以获得不同衍生等级的可光照网状化共聚物。尤其是,采用下列条件:

[0078] e) 使用的衍生化试剂(MA)与 PHEA(重复单位)的摩尔比范围为 0.01 : 1 到 10 : 1;优选的比率范围为 0.1 : 1 到 1 : 1;特别优选的比率是 0.5 : 1;

[0079] f) 催化剂(TEA)与衍生化试剂(MA)的摩尔比范围为 0.01 : 1 到 10 : 1;优选的比率为 0.1 : 1 到 1 : 1,特别优选的比率是 0.5 : 1;

[0080] g) 温度:该反应在 0 到 80℃范围内的恒定温度值下进行;优选的温度是 10 到 60℃;特别优选 40℃;

[0081] h) 反应时间:该反应在 1 小时到 10 天的时间期间内进行;优选的时间期间是 4 小时到 5 天;特别优选 48 小时;

[0082] 反应结束时,将所得的产物在 2-丙醇中沉淀回收并离心。使用 2-丙醇和丙酮进行多次洗涤,真空干燥产物。

[0083] PHM 的产率相对于原料 PHEA 接近 100% w/w。

[0084] 用分光光度计测量技术表征使用所述方法获得的各个产物。

[0085] 将如此获得的在 0.02-25mL 体积的双蒸水中的 1-1000mg/mL 共聚物 PHM 溶液放在派热克斯耐热玻璃试管中。向这些溶液中加入相对于 PHM 的重量/重量比率范围为 1 到 80%的甲基丙烯酸或丙烯酸(MAAc 或 AAc),优选的比率是 10 到 60%,特别优选 20%。

[0086] 在所用的试管上装上小型内部活塞,它也由派热克斯玻璃制备,以获得约 2mm 厚的待照射的溶液。

[0087] 除气和注入氩气之后,UV 照射(波长为 254 到 366nm)该溶液 0.1 到 24 小时。

[0088] 如此获得的凝胶通过用蒸馏水多次洗涤纯化,每次洗涤后离心。

[0089] 通过两个主要的方法将这些 pH 敏感的基质装载活性成分。一个方法是在制备水凝胶的过程中然后在照射阶段过程中掺入药物;相比之下,另一方法是通过浸渍先前制备的基质而装载药物。

[0090] 所得水凝胶以分光光度计测量技术和在蒸馏水和模拟多种体液(胃液、肠液,温度范围为 0 到 60℃)的介质中的溶胀研究来表征。溶胀值表示本发明制备的水凝胶对含水介质的强亲和力,其程度证明取决于产品的网状化等级和取决于溶胀介质的 pH 值和组成(分析的 pH 范围:从 1 到 9)。

[0091] 实施例 1

[0092] 合成通过紫外线照射网状化的以共聚物 PHG 为基础的阴离子水凝胶

[0093] 向 PHEA 的无水 DMA 溶液(500mg/10mL)中加入 579mg 4-二甲基氨基吡啶(4-DMAP)作为催化剂。向该溶液中加入 420 微升甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)以获得包含乙烯基的共聚物 PHG。

[0094] 上述提及的量符合下列比率:

[0095] 衍生化试剂(GMA)与 PHEA(重复单位)的摩尔比 = 1 : 1。

- [0096] 催化剂 (DMAP) 与衍生化试剂 (GMA) 的摩尔比 = 1.5 : 1。
- [0097] 反应在 25°C 的恒温下进行 48 小时。
- [0098] 反应时间完成后, 产物在 1- 丁醇中沉淀回收, 在 4°C 以 12000rpm 的转速离心 10 分钟。
- [0099] 使用丙酮进行多次洗涤, 真空干燥产物。
- [0100] PHG 的产率相对于原料 PHEA 为 98±1% w/w。
- [0101] 向如此获得的共聚物 PHG 的水溶液 (60mg/mL) 中加入相对于原料 PHG 40% w/w 的量的甲基丙烯酸 (MAAc)。排除溶解的氧以后, 对该溶液进行 313nm 波长的紫外线照射 3.5 小时。
- [0102] 回收水凝胶, 用蒸馏水多次洗涤纯化和冻干干燥。称量获得的产物 (产率 :97% w/w), 并用分光光度计测量技术表征。
- [0103] 在不同 pH 值的溶胀研究中, 该产物显示了对含水介质的强亲和力和 pH 敏感性行为模式。
- [0104] 实施例 2
- [0105] 合成通过紫外线照射网状化的以共聚物 PHM 为基础的阴离子水凝胶
- [0106] 向 PHEA 的无水 DMA 溶液 (500mg/10mL) 中加入 79.44mg 三乙胺 (TEA) 作为催化剂。向该溶液中加入 242mg 甲基丙烯酸酐 (MA) 以获得包含乙烯基的共聚物 PHM。
- [0107] 上述提及的量符合下列比率 :
- [0108] 衍生化试剂 (MA) 与 PHEA (重复单位) 的摩尔比 = 0.5 : 1。
- [0109] 催化剂 (TEA) 与衍生化试剂 (MA) 的摩尔比 = 0.5 : 1。
- [0110] 反应在 40°C 的恒温下进行 48 小时。
- [0111] 反应完成后, 产物在 2- 丙醇中沉淀回收, 在 4°C 以 12000rpm 的转速离心 10 分钟。
- [0112] 使用 2- 丙醇和丙酮进行多次洗涤, 真空干燥产物。
- [0113] PHM 的产率相对于原料 PHEA 为 98±1% w/w。
- [0114] 向如此获得的共聚物 PHM 的水溶液 (60mg/mL) 中加入相对于原料 PHM 20% w/w 的量的甲基丙烯酸 (MAAc)。排除溶解的氧以后, 对该溶液进行 313nm 波长的紫外线照射 3.5 小时。
- [0115] 回收水凝胶, 用蒸馏水多次洗涤纯化和冻干干燥。称量获得的产物 (产率 :97% w/w), 并用分光光度计测量技术表征。
- [0116] 在不同 pH 值的溶胀研究中, 该产物显示了对含水介质的强亲和力和 pH 敏感性行为模式。
- [0117] 实施例 3
- [0118] 在 PHG-MAAc 基质中掺入盐酸丙酰左卡尼汀
- [0119] 在网状化阶段中将盐酸丙酰左卡尼汀 (PLC) 载入凝胶。
- [0120] 尤其是, 通过 UV 照射共聚物 PHG (60mg/mL)、MAAc (相对于 PHG 重量的 40%) 和 PLC (50mg/mL) 在双蒸水中的溶液制备包含 PLC 的水凝胶。
- [0121] 在氩气条件下, 用 313nm 的 UV 射线照射 3.5 小时。
- [0122] 照射过后, 将样品回收和冻干。
- [0123] pH- 相关的控制释放试验显示, 一份 PLC (大约 30%) 在 pH 1 的条件下在约 2 小

时的时间内释放到溶液中（释放的 PLC 成分位于基质表面上或在其表层中）。改变相同溶液的 pH 值，在又 4 小时内进一步释放约 40% PLC（总释放：70%）。

[0124] 在体内环境中，剩余的 30% PLC 将在基质残留在消化道中的随后小时期间在基质在大肠末端内的完全降解过程中被释放。

[0125] 实施例 4

[0126] 在 PHM-MAAc 基质中掺入盐酸丙酰左卡尼汀

[0127] 在网状化阶段中将盐酸丙酰左卡尼汀（PLC）载入凝胶。尤其是，通过 UV 照射共聚物 PHM(60mg/mL)、MAAc（相对于 PHM 重量的 20%）和 PLC(50mg/mL) 在双蒸水中的溶液制备包含 PLC 的水凝胶。

[0128] 在氩气条件下，用 313nm 的 UV 射线照射 3.5 小时。

[0129] 照射过后，将样品回收和冻干。

[0130] pH- 相关的控制释放试验显示，一份 PLC（大约 60%）在 pH 1 的条件下在约 2 小时的时间内释放到溶液中（释放的 PLC 成分位于基质表面上或在其表层中）。改变相同溶液的 pH 值，在又 4 小时内进一步释放约 20% PLC（总释放：80%）。

[0131] 在体内环境中，剩余的 20% PLC 将在基质残留在消化道中的随后小时期间在基质在大肠末端内的完全降解过程中被释放。