(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114007662 B
(45)授权公告日 2023.02.28

(21)申请号 202080044665.6

(22)申请日 2020.06.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114007662 A

(43)申请公布日 2022.02.01

(30)优先权数据
10-2019-0073898 2019.06.21 KR
10-2019-0075727 2019.06.25 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.12.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2020/007557 2020.06.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/256340 KO 2020.12.24

(73)专利权人 高丽大学校产学协力团
地址 韩国首尔市

(72)发明人 洪光大 徐知勋 李俊范

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 牟科 邹宗亮

(51)Int.Cl.
A61L 27/26(2006.01)
A61L 27/24(2006.01)
A61L 27/48(2006.01)
A61L 27/20(2006.01)
A61L 27/50(2006.01)
A61F 2/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 106421897 A,2017.02.22
CN 101541313 A,2009.09.23
CN 102702798 A,2012.10.03
TW 200734423 A,2007.09.16
EP 0730847 A1,1996.09.11
US 2014065221 A1,2014.03.06
Anusha Garapaty,et al..“Non-covalent phosphorylcholine coating reduces protein adsorption and phagocytic uptake of microparticles.《CHEMICAL COMMUNICATIONS》.2015,第51卷(第72期),
강선아等.使用双极性聚合物抑制可植入人造材料表面的异物反应.《고분자과학과기술》.2017,第28卷(第5期),

审查员 张一丹

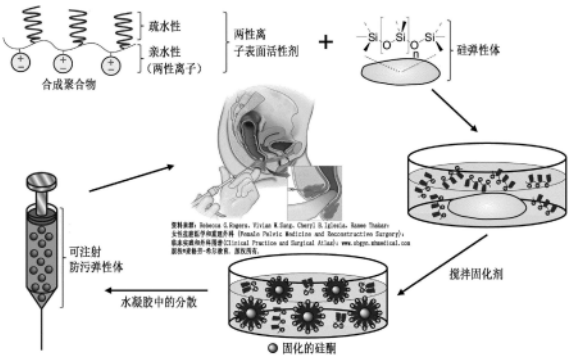
权利要求书2页 说明书13页 附图5页

(54)发明名称

维持体内体积的药剂、包括其的注射剂及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种维持体内体积的药剂及其制备方法,其中,所述维持体内体积的药剂可用作预防或治疗从由尿失禁、大便失禁及胃食管反流组成的群组中选择的至少一种疾病的药剂,或用作整形手术中使用的填充剂。所述维持体内体积的药剂被注射到体内时可表现出填充剂效应(bulking effect),尤其,通过将涂覆有在硅酮粒子上具有表面活性性质的两性离子聚合物的第一组合物引入到第二组合物,具有优异的生物相容性,并可以抑制体内的炎症反应。



CN 114007662 B

1.一种维持体内体积的药剂,其特征在于,

包括:

第一组合物,其包括硅粒子及围绕硅粒子表面的两性离子聚合物;以及

第二组合物,其室温下粘度为100至1500cps,

所述第一组合物的两性离子聚合物具有表面活性性质,

其特征在于,

第二组合物以55%至65%v/v被包括在整个维持体内体积的药剂中。

2.根据权利要求1所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

维持体内体积的药剂满足以下数学式1:

[数学式1]

$|V_2-V_1|x\ 1/100\leqslant 0.1$

其中,V_1是指当维持体内体积的药剂注射到受试者时的所述维持体内体积的药剂所占的体积,

V_2是指将维持体内体积的药剂注射到受试者4周后,所述维持体内体积的药剂在体内所占的体积。

3.根据权利要求1所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

第一组合物为平均粒径在50至500μm范围内的粒子形式。

4.根据权利要求1所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

硅粒子为聚二甲基硅氧烷的有机硅化合物。

5.根据权利要求1所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

两性离子聚合物为包括具有两性离子的第一单体及含有丙烯酸酯的第二单体的无规共聚物。

6.根据权利要求5所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

第一单体是从由甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱、羧酸甜菜碱甲基丙烯酸甲酯及磺基甜菜碱甲基丙烯酸酯组成的群组中选择的一种以上。

7.根据权利要求5所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

第二单体是从由甲基丙烯酸丁酯、3-[三(三甲基硅氧基)硅基]甲基丙烯酸丙酯及甲基丙烯酸十二酯组成的群组中选择的一种以上。

8.根据权利要求1所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

第二组合物为透明质酸或胶原蛋白。

9.根据权利要求1所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

所述药剂用于预防或治疗括约肌相关疾病。

10.根据权利要求9所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

所述括约肌相关疾病是从由尿失禁疾病、大便失禁、胃食管反流及膀胱输尿管反流组成的群组中选择的一种以上。

11.根据权利要求1所述的维持体内体积的药剂,其特征在于,

所述药剂用于整形手术。

12.一种注射剂,其特征在于,

包括根据权利要求1至8中任一项所述的维持体内体积的药剂的注射剂。

13.根据权利要求1至8中任一项所述的维持体内体积的药剂用于制备预防或治疗括约肌相关疾病的药物中的用途。

14.根据权利要求13所述的用途,其特征在于,

所述括约肌相关疾病是从由大便失禁、肛门失禁、胃食管反流、尿失禁疾病及膀胱输尿管反流组成的群组中选择的一种以上。

15.一种根据权利要求1-11中任一项所述的维持体内体积的药剂的制备方法,其特征在于,

包括以下步骤:

通过将硅粒子及两性离子聚合物混合来制备第一组合物,其中两性离子聚合物包围在硅粒子的表面上;以及

将第一组合物分散在室温下粘度为100至1500cps的第二组合物中。

16.根据权利要求15所述的维持体内体积的药剂的制备方法,其特征在于,

制备第一组合物的步骤,包括以下步骤:

通过将硅粒子及两性离子聚合物添加到溶剂中来制备混合溶液;

通过超声处理混合溶液,将硅粒子及两性离子聚合物分散在所述溶剂中;以及

离心超声处理后的混合溶液,然后获得粉末,以制备两性离子聚合物包围在硅粒子的表面上的第一组合物。

17.根据权利要求15所述的维持体内体积的药剂的制备方法,其特征在于,

对于硅粒子100重量份,混合溶液中含有0.1至5重量份的两性离子聚合物。

18.根据权利要求15所述的维持体内体积的药剂的制备方法,其特征在于,

硅粒子为聚二甲基硅氧烷的有机硅化合物,

两性离子聚合物为包括具有两性离子的第一单体及含有丙烯酸酯的第二单体的无规共聚物。

维持体内体积的药剂、包括其的注射剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种维持体内体积的药剂及其制备方法，更具体地，涉及一种维持体内体积的药剂及其制备方法，其中所述维持体内体积的药剂被注射到体内时可表现出维持体积效应(bulking effect)，并且，其可用作预防或治疗从由尿失禁、大便失禁及胃食管反流组成的群组中选择的至少一种疾病的药剂，或用作整形手术中使用的填充剂。

背景技术

[0002] 国际尿失禁协会将尿失禁定义为一种由不正常排尿引起的社会或卫生问题，排尿过程中尿液会随意泄漏。

[0003] 至于韩国的尿失禁发病率，据报道，约30％的中年女性人口患有尿失禁，而老年人的发病率要高得多，在护理机构中的发病率高达40％以上。尽管尿失禁不像肿瘤或其他消耗性疾病般威胁生命，但尿失禁引起的不适和羞耻感，以及随之而来的对社会活动的限制，会导致人们逐渐孤立于社会，还会引发心理障碍。

[0004] 尿失禁是现代医学最难治愈的疾病之一。虽然韩国50％以上的癌症患者可以治愈，但大便失禁仍然没有可靠的治疗方法。由于尿失禁是多种因素的结果，包括肛门括约肌和影响肛门直肠解剖生理的神经系统异常，因此其不容易治疗。尽管药物、行为疗法和括约肌成形术正在得到适当的联合治疗，但效果并不显著，科学证据也不够充分。

[0005] 目前，对于尿失禁患者的治疗，韩国在极为特殊的情况下进行骶神经刺激等，但治疗效果随着时间的推移而降低，治疗机制也不清楚。此外，接受大量射频热能治疗和人工括约肌活动的患者，或因尿失禁需要大量治疗的患者，最终不得不以腹壁造口作为终末治疗，相关并发症也无法避免。

[0006] 另外，大便失禁是一种慢性病，其严重影响患者的生活质量，限制社会活动，治疗难度大。目前，韩国没有针对药物治疗无效患者的非侵入性治疗，只有外科手术。因此，通过在肛门括约肌或粘膜下层之间施用填充剂以形成被动屏障(passive barrier)来治疗大便失禁的方法可以容易地在门诊进行，并且可以尝试作为对药物无反应的患者的中间治疗。到目前为止，只有使用瑞典Q-Med公司的dextronomer core的NSAHA Dx(商标名Solesta)通过大规模随机对照研究(randomized controlled study)证明了其有效性，并且是FDA批准的唯一一种大便失禁填充剂。

[0007] 对于这些注射，硅(silicone)、硅基制剂(solicone-based agent)、热解碳涂层陶瓷珠(pyrolytic carbon-coated ceramic beads，Durasphere)、自体脂肪(autologous fat)、戊二醛交联胶原蛋白(GAX collagen)、聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene，Polytef)等被注射并用于虚弱的肛门括约肌，但其价格昂贵，并且由于注射材料移动到其他零件而需要额外注射及再次手术。此外，注入肛门括约肌的物质会引起炎症反应等。迄今为止，仍未研发出具有良好的生物相容性和价格满意度，并能够长期显示耐久性和安全性的药剂。

[0008] 先前专利：日本公开特许第2009-45221号

发明内容

[0009] 要解决的技术问题

[0010] 本发明的目的在于解决上述问题,即提供一种维持体内体积的药剂及其制备方法,所述维持体内体积的药剂被注射到体内时可表现出维持体积效应(bulking effect),并可减少体内的炎症反应。

[0011] 解决问题的技术方法

[0012] 为了实现上述目的,在本发明的一实施例中,提供了一种维持体内体积的药剂,其包括:第一组合物,其包括硅粒子及围绕硅粒子表面的两性离子聚合物(zwitterionic polymer);以及第二组合物,其室温下粘度为100至1500cps,其中,所述第一组合物的两性离子聚合物具有表面活性性质。

[0013] 并且,在本发明的一实施例中,提供一种包括维持体内体积的药剂的注射剂。

[0014] 并且,在本发明的一实施例中,提供一种用于预防或治疗括约肌相关疾病的方法,其包括将维持体内体积的药剂注射到受试者的步骤。

[0015] 并且,在本发明的一实施例中,提供一种维持体内体积的药剂的制备方法,其包括以下步骤:通过将硅粒子及两性离子聚合物(zwitterionic polymer)混合来制备第一组合物,其中两性离子聚合物(zwitterionic polymer)包围在硅粒子的表面上;以及将第一组合物分散在室温下粘度为100至1500cps的第二组合物中。

[0016] 发明的效果

[0017] 根据本发明一实施例的维持体内体积的药剂通过将涂覆有在硅粒子上具有表面活性性质的两性离子聚合物的第一组合物引入到第二组合物,可以将其注射到体内并表现出维持体积效应(bulking effect),并具有优异的生物相容性,还可以抑制体内的炎症反应。

[0018] 另外,根据本发明一实施例的维持体内体积的药剂可以应用于需要在体内维持体积的各种用途,包括大便失禁、尿失禁、胃食管反流、膀胱输尿管反流及美容整形手术中使用的填充剂(假体)等。

附图说明

[0019] 图1为根据本发明的用于制备维持体内体积的药剂的方法的流程图。

[0020] 图2(a)为显示在PMB表面活性聚合物溶液中制备的硅酮微粒的注射型植入物的特性的附图,图2(b)为显示分析所述粒子的表面蛋白质吸附性能的结果的附图。

[0021] 图3为示意性地示出用于制备实施例1的维持体内体积的药剂的方法的附图。

[0022] 图4为显示在实验例1中将注射剂注射到三个组并1周后对肛门组织进行H&E染色后,使用光学显微镜将结果放大100倍的附图((a)实施例1、(b)比较例1、(c)比较例2)。

[0023] 图5为显示在将实验例1实施例1的注射剂注射的组1的1周后对全身组织进行H&E染色后,使用光学显微镜将结果放大100倍的附图((a)肺1、(b)肝、(c)肾、(d)淋巴结))。

[0024] 图6为显示在将注射剂注射到实验例2的三个组并4周后对肛门组织进行H&E染色后,使用光学显微镜将结果分别放大40倍、100倍及100倍的附图((a)实施例1、(b)比较例1、(c)比较例2)。

[0025] 图7为显示在将注射剂注射到实验例2的三个组并4周后对肛门组织进行MT染色

后,使用光学显微镜将结果放大40倍的附图((a)实施例1、(b)比较例1、(c)比较例2)。

[0026] 图8为显示在将注射剂注射到实验例2的三个组并4周后对肛门组织进行TNF-α染色后,使用光学显微镜将结果放大40倍、100倍及100倍的附图((a)实施例1、(b)比较例1、(c)比较例2)。

具体实施方式

[0027] 本公开可以以各种形式修改,其具体实施例将在附图中示出并在详细描述中详细描述。

[0028] 然而,本发明的权利范围并非受到具体实施例的限制或限定,对于实施例的全部应变、等同物或替代物均包括在权利范围内。在说明本发明的过程中,当判断对于相关公知功能或者构成的具体说明不必要地混淆本发明的要旨时,省略对其进行详细说明。

[0029] 实施例中使用的术语仅用于说明特定实施例,并非用于限定实施例。在内容中没有特别说明的情况下,单数表达包括复数含义。

[0030] 在本说明书中,“包括”或者“具有”等术语用于表达存在说明书中所记载的特征、数字、步骤、操作、构成要素、配件或其组合,并不排除还具有一个或以上的其他特征、数字、步骤、操作、构成要素、配件或其组合,或者附加功能。

[0031] 本发明涉及一种维持体内体积的药剂及其制备方法,所述药剂注射到体内时可表现出填充剂效应(bulking effect)。

[0032] 具体地,根据本发明的维持体内体积的药剂通过将涂覆有在硅酮粒子上具有表面活性性质的两性离子聚合物的第一组合物引入到第二组合物,可以表现出填充剂效应(bulking effect),具有优异的生物相容性,并可以抑制体内的炎症反应。

[0033] 在下文中,将详细描述本发明。

[0034] 在本发明的一实施例中,本发明提供一种维持体内体积的药剂,其包括:第一组合物,其包括硅粒子及围绕硅粒子表面的两性离子聚合物(zwitterionic polymer);以及第二组合物,其室温下粘度为100至1500cps,所述第一组合物的两性离子聚合物具有表面活性性质。

[0035] 所述维持体内体积的药剂可以用于预防或治疗括约肌相关疾病,也可以用于整形手术。所述括约肌相关疾病是指与括约肌相关的任何疾病,可以是尿失禁疾病、大便失禁、胃食管反流或膀胱输尿管反流等。当用于所述整容手术时,所述药剂用作整容手术的填充剂。

[0036] 在传统的维持体内体积的药剂中,当注射到体内的物质沿着淋巴或血管移动到其他器官时,需要额外的注射和再次手术,并且注射到体内的物质引起炎症反应等。

[0037] 因此,本发明的目的在于解决上述问题,即提供一种维持体内体积的药剂,其通过将涂覆有在硅酮粒子上具有表面活性性质的两性离子聚合物的第一组合物引入到第二组合物,可以表现出填充剂效应(bulking effect),具有优异的生物相容性,并可以抑制体内的炎症反应。

[0038] 在描述之前,在本发明中使用的术语中,术语“维持体内体积的药剂”是能够在受试者体内维持预定体积的填充剂(bulking agent),可以指一种填充剂或植入物。

[0039] 此外,在本发明中使用的术语中,术语“对象”、“受试者”或“患者”可以是治疗、观

察或实验的对象，并且可以是脊椎动物。在某些实施例中，所述脊椎动物是哺乳动物。所述哺乳动物包括但不限于农场动物(如，牛)、运动动物、宠物(如，豚鼠、猫、狗、兔子及马)、灵长类、小鼠及大鼠(rat)。在某些实施例中，所述脊椎动物可以是人类，并且在包括施用维持体内体积的药剂的实施例中，所述受试者可以是通常需要施用此类药剂的患者。

[0040] 此外，在本发明中使用的术语中，术语“两性离子聚合物”可以指具有两个或多个具有相反电荷的官能团(functional group)的聚合物。此时，官能团具有至少一个正电荷(positive electrical charge)，而另一个官能团具有负电荷(negative electrical charge)，因此净电荷(net charge)变为零(zero)。根据本发明的两性离子聚合物可以具有相反的电荷，并且可以具有表面活性性质。更具体地，其可以是包括具有亲水基团的单体和具有疏水基团的单体的共聚物。

[0041] 首先，下面将详细描述本发明的第一组合物。

[0042] 在本发明的一实施例中，第一组合物可以包括硅粒子及围绕硅粒子表面的两性离子聚合物(zwitterionic polymer)。

[0043] 优选将第一组合物注射到体内，为此，考虑到注射到体内的效率，最好是球形，这是注射的最简单形式。考虑到易于注射到体内并引入生理活性物质等，所述球形微粒的平均粒径可以为50至500μm、或100至200μm。当所述第一组合物的平均直径小于50μm时，可能由于生物现象而在体内发生移动(损失)；当所述第一组合物的平均直径超过500μm时，所述第一组合物的直径可能太大，无法分散在稍后描述的第二组合物中。当用作注射剂时，其可能被注射针的内径堵塞，难以用作注射剂。

[0044] 硅粒子作为有机硅化合物，可以是聚二甲基硅氧烷(PDMS)，优选地，可以是改性为亲水的硅粒子。

[0045] 此外，两性离子聚合物可以具有带有亲水性和疏水性的表面活性性质，并且可以是包括具有两性离子的第一单体及含有丙烯酸酯的第二单体的无规共聚物。更具体地，第一单体可以是从由甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC，methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)、羧酸甜菜碱甲基丙烯酸甲酯(CBMA，Carboxybetaine methacrylate)及磺基甜菜碱甲基丙烯酸酯(SBMA，Sulfobetaine methacrylate)组成的群组中选择的一种以上；第二单体可以是从由甲基丙烯酸丁酯(BMA，Butyl methacrylate)、3-[三(三甲基硅氧基)硅基]甲基丙烯酸丙酯(TRIS(3-[Tris(trimethylsiloxy)silyl]propyl methacrylate)及甲基丙烯酸十二酯(DMA，dodecyl methacrylate)组成的群组中选择的一种以上。例如，两性离子聚合物可以是将细胞膜模拟两性离子MPC与疏水单体BMA聚合生成的二元无规共聚物PMB(聚(MPC-ran-BMA))。所述MPC及BMA的摩尔分数可以分别为30至70％、70至30％。例如，可以通过添加1:1的摩尔分数来合成所述MPC和BMA。然而，本发明并不限于此。

[0046] 此外，所述甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC)具有所谓的两性离子(zwitterion)结构，在一个分子中同时具有阳离子和阴离子，该化学基团具有高极性，电中性，是氢键受体和非氢键供体，其被称为从早期阶段确保生物相容性的理想分子结构。因此，MPC已被用于将生物相容性赋予生物环境中使用的各种生物材料表面的目的，如人造血管、人造心脏和人工关节，其稳定性也经过验证，是FDA批准的代表性合成材料。

[0047] 在本发明的一实施例中，涂覆在所述硅粒子表面上的PMB聚合物由含有能够与疏

水硅粒子相互作用的丁基的BMA组成，BMA与硅粒子之间的强疏水作用使亲水性MPC组分在水中稳定地吸附到硅粒子表面。

[0048] 当在所述PMB聚合物中MPC的摩尔比小于上述范围或BMA的摩尔比超过上述范围时，可能难以确保维持体内体积的药剂的生物相容性；当MPC的摩尔比超过上述范围或BMA的摩尔比小于上述范围时，与MPC相比，BMA的量较小，因此可能难以将亲水性MPC组分稳定吸附到水中的硅粒子表面。

[0049] 即，本发明的维持体内体积的药剂通过在硅粒子上涂覆有具有表面活性性质的两性离子聚合物，具有高度的生物相容性，由此可以抑制体内的炎症反应等。

[0050] 接下来，下面将详细描述根据本发明一实施例的第二组合物。

[0051] 第二组合物是具有预定粘度的粘性材料，其在室温下具有100至1500cps的粘度。

[0052] 具体地，由于第二组合物具有预定粘度，因此添加到维持体内体积的药剂可以解决第一组合物的粒子的快速沉降。由此，可以将一定量的第一组合物注射到体内。

[0053] 所述第二组合物的分子量可以为500000至3000000Da、700000至2000000Da、800000至1500000Da或1000000Da。由于第二组合物具有相对较小的分子量和预定粘度，因此其可解决包括在第一组合物中的粒子的快速沉降。

[0054] 此外，第二组合物可以在室温下具有100至1500cps的粘度，可以具有100至900cps的粘度，且优选地，可以具有100至350cps的粘度。

[0055] 更具体地，当第二组合物在室温下的粘度小于100cps时，粘度小，因此无法解决包括在第一组合物中的粒子的快速沉降；当粘度超过1500cps时，粘度非常高，因此当注射到组织中时，可能由于高压而难以注射。

[0056] 在本发明的一实施例中，第二组合物可以包括生物相容性粘性材料，所述生物相容性粘性材料可以为透明质酸(HA)或胶原，但并不限于此。

[0057] 优选地，所述生物相容性粘性材料可以是透明质酸。

[0058] 在本发明的一实施例中，第二组合物可以以55％至65％(v/v)被包括在整个维持体内体积的药剂中。

[0059] 更具体地，当第二组合物以低于55％(v/v)的比例被包括在整个维持体内体积的药剂中时，维持体内体积的药剂的悬浮保留时间较短，使得第一组合物的粒子迅速下沉，导致可能难以将一定量注射到组织中，尤其，注射到组织中时可能会一次注射过量或组合物过快地扩散到周围区域。

[0060] 此外，当所述第二组合物以超过65％(v/v)的比例被包括在整个维持体内体积的药剂中时，维持体内体积的药剂的主要的第一组合物的量相对较小，使得难以实现本发明的预期效果。

[0061] 在一方面中，当装载在包括18至26G针头的注射器中时，可以以平均60％(v/v)添加维持体内体积的药剂的第二组合物。

[0062] 除了所述维持体内体积的药剂外，所述注射剂还可以包括在医药领域常用于注射剂的稀释剂或赋形剂等，例如填充剂、增量剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂等。

[0063] 另外，根据本发明一实施例的维持体内体积的药剂满足以下数学式1：

[0064] [数学式1]

[0065] $|V_2-V_1|x1/100\leq 0.1$

[0066] 其中，V_1是指将维持体内体积的药剂注射到受试者时所述维持体内体积的药剂所占的体积，

[0067] V_2是指将维持体内体积的药剂注射到受试者4周后所述维持体内体积的药剂所占的体积。

[0068] 优选地，根据本发明一实施例的维持体内体积的药剂可以满足以下数学式2：

[0069] [数学式2]

[0070] $|V_2-V_1|x1/100\leqslant 0.05$

[0071] 即，根据本发明一实施例的维持体内体积的药剂即使在注射到受试者体内后经过预定时间段后也可保持其体积，并且在首次注射到受试者体内时可以保持90％以上的体积。

[0072] 此外，本发明的维持体内体积的药剂可以抑制受试者体内蛋白质吸附及抑制炎症等。

[0073] 根据本发明的一实施例，提供一种维持体内体积的药剂的制备方法(参见图1)，其包括以下步骤：步骤(S100)：通过将硅粒子及两性离子聚合物(zwitterionic polymer)混合来制备第一组合物，其中两性离子聚合物(zwitterionic polymer)包围在硅粒子的表面上；以及步骤(S200)：将第一组合物分散在室温下粘度为100至1500cps的第二组合物中。

[0074] 首先，制备第一组合物的步骤，包括以下步骤：通过将硅粒子及两性离子聚合物添加到溶剂中来制备混合溶液(步骤S110)；通过超声处理混合溶液，将硅粒子及两性离子聚合物分散在所述溶剂中(步骤S120)；以及离心超声处理后的混合溶液，然后获得粉末(步骤S130)。

[0075] 此时，溶剂可以是任何材料，只要其能够分散硅粒子及两性聚合物的溶剂。作为所述溶剂，可以使用纯净水、甲醇、乙醇、异丙醇、二甲基亚砜等，例如，可以是纯净水。

[0076] 此外，所述硅粒子作为有机硅化合物，可以是聚二甲基硅氧烷(PDMS)，优选地，可以是改性为亲水的硅粒子。

[0077] 此外，两性离子聚合物可以具有带有亲水性和疏水性的表面活性性质，并且可以是包括具有两性离子的第一单体及含有丙烯酸酯的第二单体的无规共聚物。更具体地，第一单体可以是从由甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC，methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)、羧酸甜菜碱甲基丙烯酸甲酯(CBMA，Carboxybetaine methacrylate)及磺基甜菜碱甲基丙烯酸酯(SBMA，Sulfobetaine methacrylate)组成的群组中选择的一种以上；第二单体可以是从由甲基丙烯酸丁酯(BMA，Butyl methacrylate)、3-[三(三甲基硅氧基)硅基]甲基丙烯酸丙酯(TRIS(3-[Tris(trimethylsiloxy)silyl]propyl methacrylate)及甲基丙烯酸十二酯(DMA，dodecyl methacrylate)组成的群组中选择的一种以上。例如，两性离子聚合物可以是将细胞膜模拟两性离子MPC与疏水单体BMA聚合生成的二元无规共聚物PMB(聚(MPC-ran-BMA))。所述MPC及BMA的摩尔分数可以分别为30至70％、70至30％。例如，可以通过添加1:1的摩尔分数来合成所述MPC和BMA。然而，本发明并不限于此。

[0078] 另外，对于硅粒子100重量份，所述混合溶液中可以含有0.1至5重量份的两性离子聚合物，更具体地，对于硅粒子100重量份，两性离子聚合物可以是0.3至4重量份、0.5至3重量份、0.8至2重量份或1重量份。当添加到溶剂中的硅粒子相比，添加的两性离子聚合物的

量小于上述范围时，两性离子聚合物的量太小，不易涂覆硅粒子；当添加到溶剂中的硅粒子相比，添加的两性离子聚合物的量超过上述范围时，由于介质界面性质的变化，PDMS的形状或粒径可能会受到影响。因此，可以优选上述范围。例如，可以将1.1g的PDMS和10mg的PMB添加到10mL的纯净水中并进行混合。

[0079] 此时，可以向所述溶剂进一步添加分散剂。具体地，分散剂可以是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)或聚乙二醇(PEG)，并且例如，所述分散剂可以是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。基于硅粒子100重量份，可以添加10至35重量份的分散剂。例如，可以向所述混合溶液添加250mg的PVP。

[0080] 此外，可以通过向所述混合溶液添加超声波来将硅粒子及两性离子聚合物分散在所述溶剂中。例如，可以通过使用超声波发生器产生超声波来使硅粒子分散5分钟，然后再次进行5分钟的涡流(vortex)来重新分散混合溶液。

[0081] 接下来，可以执行在室温下以500至2000rpm或1500rpm的转速搅拌经超声处理的溶液的过程。如上所述，经过搅拌混合溶液过程后，可以获得其中分散硅粒子的固化混合物。此外，可以进行低速离心。具体地，可以重复数次低速离心-去除上清液-再分散纯净水的过程。

[0082] 在这种情况下，可以去除平均粒径小于50μm的粒子。此外，高速离心后，可以去除上清液，并可通过冷冻干燥回收聚集形式的硅粒子。由此，可以制备涂层有两性离子聚合物的硅粒子(第一组合物)。

[0083] 第一组合物可以为球形粒子，并且，考虑到易于注射到体内并引入生理活性物质等，所述球形微粒的平均粒径可以为50至500μm、或100至200μm。当所述第一组合物的平均直径小于50μm时，可能由于生物现象而在体内发生移动(损失)；当所述第一组合物的平均直径超过500μm时，所述第一组合物的直径可能太大，无法分散在稍后描述的第二组合物中。当用作注射剂时，其可能被注射针的内径堵塞，难以用作注射剂。

[0084] 接下来，包括步骤S200：将第一组合物分散在室温下粘度为100至1500cps的第二组合物中。

[0085] 具体地，由于第二组合物具有预定粘度，因此添加到维持体内体积的药剂可以解决第一组合物的粒子的快速沉降。由此，可以将一定量的第一组合物注射到体内。

[0086] 所述第二组合物的分子量可以为500000至3000000Da、700000至2000000Da、800000至1500000Da或1000000Da。由于第二组合物具有相对较小的分子量和预定粘度，因此其可解决包括在第一组合物中的粒子的快速沉降。

[0087] 此外，第二组合物可以在室温下具有100至1500cps的粘度，可以具有100至900cps的粘度，且优选地，可以具有100至350cps的粘度。

[0088] 更具体地，当第二组合物在室温下的粘度小于100cps时，粘度小，因此无法解决包括在第一组合物中的粒子的快速沉降；当粘度超过1500cps时，粘度非常高，因此当注射到组织中时，可能由于高压而难以注射。

[0089] 在本发明的一实施例中，第二组合物可以包括生物相容性粘性材料，所述生物相容性粘性材料可以为透明质酸(HA)或胶原，但并不限于此。

[0090] 优选地，所述生物相容性粘性材料可以是透明质酸。

[0091] 在本发明的一实施例中，第二组合物可以以55％至65％(v/v)被包括在整个维持

体内体积的药剂中。

[0092] 更具体地，当第二组合物以低于55％(v/v)的比例被包括在整个维持体内体积的药剂中时，维持体内体积的药剂的悬浮保留时间较短，使得第一组合物的粒子迅速下沉，导致可能难以将一定量注射到组织中，尤其，注射到组织中时可能会一次注射过量或组合物过快地扩散到周围区域。

[0093] 此外，当所述第二组合物以超过65％(v/v)的比例被包括在整个维持体内体积的药剂中时，维持体内体积的药剂的主要的第一组合物的量相对较小，使得难以实现本发明的预期效果。

[0094] 例如，第一组合物与第二组合物的待添加体积比可以约4:6的比例混合。

[0095] 此外，在本发明的一实施例中，提供一种预防或治疗括约肌相关疾病的方法，所述方法包括以下步骤：提供包括所述维持体内体积的药剂的注射剂，并将所述维持体内体积的药剂注射到受试者。

[0096] 更具体地，根据本发明的维持体内体积的药剂可以用于多种用途：从由大便失禁、肛门失禁、胃食管反流、尿失禁疾病及膀胱输尿管反流组成的群组中选择的一种以上的用于预防或治疗括约肌相关疾病的药剂；通过注射整形美容填充物等来表现填充剂效应(bulking effect)等。上述疾病仅为示例，本发明并不不限于此。

[0097] 其中，所述大便失禁疾病主要发生在老龄、尿失禁、痴呆、精神疾病、分娩时括约肌损伤、因癌症切除手术导致的括约肌损伤、慢性便秘等人群中，可以是从由糖尿病、帕金森病、中风、脊髓损伤、直肠脱垂、炎症性肠病、放射性直肠炎及先天性肛门畸形组成的群组中选择的一种以上，但并不限于此。

[0098] 在本发明中，术语“受试者”指需要用于预防、控制或治疗疾病的方法的对象，更具体地，指人类或哺乳动物，例如非人灵长类动物、小鼠(mouse)、大鼠(rat)、狗、猫、马及牛等。

[0099] 以药物有效量施用本发明的药剂。在本发明中，术语“药物有效量”是指足以以适用于医疗的合理收益/风险比治疗疾病的量。有效剂量水平可以根据包括患者疾病类型、严重程度、药物活性、药物敏感性、给药时间、给药途径、排泄率、治疗持续时间及伴随药物在内的因素以及医学领域已知的其他因素来确定。根据本发明的药剂可以作为单一治疗药剂或与其他治疗药剂组合施用，且可以与传统治疗药剂顺序或同时施用。该药剂可以单剂量或多剂量施用。考虑到上述所有因素，重要的是施用可获得最大效果且最小量无副作用的量，且该量可以由本领域技术人员容易地确定。

[0100] 具体地，本发明药剂的有效量可以根据患者的年龄、性别、状况、体重、活性成分在体内的吸收、失活率和排泄率、疾病类型以及组合使用的药物而变化，例如，可以向成人施用0.1cc至100cc。然而，剂量可以根据给药途径、疾病严重程度、性别、体重、年龄等而增加或减少，因此所述剂量并不打算以任何方式限制本发明的范围。

[0101] 下面，将通过以下实施例更详细地描述本发明。然而以下实施例仅用于详细说明本发明，并不旨其限制本发明的范围。

[0102] <制备例>

[0103] 合成PMB(Poly(MPC-ran-BMA)聚合物

[0104] 将细胞膜模拟两性离子MPC(2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(2-

methacryloyloxyethyl phosphorylcholine),KCI)与疏水单体BMA(甲基丙烯酸丁酯(butyl methacrylate),TCI)聚合生成无规共聚物PMB。

[0105] 为了合成PMB(Poly(MPC-ran-BMA)聚合物,按如下输入比合成反应物(参见表1)。

[0106] [表1]

[0107]

	MPC (mmol)	BMA (mmol)	乙醇	甲苯	AIBN (mmol)
制备例	738.2 mg (2.5 mmol)	355.5 mg (2.5 mmol)	2500 μL	2500 μL	4.1 mg (0.025 mmol)

[0108] 向2500μL的乙醇与2500μL的甲苯混合溶剂中添加738.2mg的MPC、355.5mg的BMA及4.1mg的AIBN。在向所述混合物中注入高纯度氩气10分钟后,密封反应器,并在60℃的硅油浴中对混合物进行磁搅拌24小时。搅拌后,将超过混合物量约50倍的混合物逐滴添加到丙酮中,然后过滤以获得白色粉末,然后将其分散或溶解在水溶液中,然后通过冷冻干燥再次回收。

[0109] 准备透明质酸(HA)凝胶注射剂

[0110] 为了制备透明质酸凝胶制剂,通过如下表2所示添加反应物来制备反应物(参见表2)。

[0111] [表2]

[0112]

	纯净水	1N NaOH水溶液	HA(1000000Da)	BDDE
制备例	750μl	250μl	100mg	20μl

[0113] 具体地,在750μl的纯净水中添加了250μl的1N NaOH水溶液、数均分子量为1000000Da的100mg的透明质酸(HA)(hyaluronic acid,HA,Alfa Aesar)。用抹刀搅拌以完全溶解HA后,添加20μl的BDDE作为交联剂,然后进行混合和密封,然后在50℃的水浴中反应持续3小时,以获得凝胶混合物(HA 10%(w/v),交联剂2%(w/v))。在纯净水中浸泡6小时后,将膨胀的凝胶在35℃下的800mL的磷酸盐缓冲液(PBS)进行透析持续3天,以恢复酸中和凝胶。

[0114] <实施例>

[0115] 实施例1、维持体内体积的药剂的制备

[0116] 在硅粒子上的涂层PMB聚合物

[0117] 为了将PMB涂层在硅酮微粒的表面,通过如下表3所示添加反应物来制备反应物(参见表3)。

[0118] 更具体地,将作为硅酮材料的1.1g的PDMS(1.0g作为注射剂、0.1g作为固化剂的混合物)在室温真空下消泡30分钟。向1.1g的所述消泡硅酮中添加10mL的纯净水、250mg的PVP作为分散剂及10mg的PMB作为涂层材料以改善生物相容性(PDMS 10%(w/v)、PVP(聚乙烯吡咯烷酮)2.5%(w/v)、PMB 0.1%(w/v))。

[0119] [表3]

[0120]

	PDMS	纯净水	PVP	PMB
实施例	1.1g	10mL	250mg	10mg

[0121] 通过在所述混合物中使用超声波发生器产生超声波,将硅粒子分散5分钟,然后通

过漩涡(vortex)再次分散5分钟。放置长度等于或大于反应器直径75％的磁性搅拌棒，并在室温下以1500rpm的转速搅拌4天，以获得含有分散在其中的硅粒子的固化混合物。低速离心-去除上清液-纯净水再分散的过程重复三次，以去除粒径小50μm的粒子。高速离心后，去除上清液，并通过冷冻干燥回收聚集形式的硅粒子(参见图3)。

[0122] 维持体内体积的药剂

[0123] 将400mL的硅酮微粒添加到600mL的制备的上述凝胶中，压缩并搅拌以疏松凝聚的硅酮微粒，同时将凝胶粉碎至适当大小并将微粒分散在凝胶中以制备了用于注射的维持体内体积的药剂。

[0124] <比较例>

[0125] 比较例1、PDMS无表面处理

[0126] 除将PMB聚合物涂层在硅粒子上外，制备了与实施例1相同的维持体内体积的药剂。

[0127] 比较例2、传统填充剂的制备

[0128] 作为FDA批准的用于儿童尿失禁的填充剂，制备了一种制剂(Q-med公司的Dexol)，其中医用透明质酸(medical hyaluronic acid)凝胶是detronomer核心的载体(carrier)。

[0129] <实验例>

[0130] 实验例1、表面蛋白吸附性能分析

[0131] 为了在体内间接鉴定涂层有在实施例制备的PMB聚合物的硅粒子的生物相容性，评估了荧光标记蛋白质的吸附强度。分析了实施例1中涂层有PMB聚合物的硅粒子及对比例1的硅粒子的蛋白质吸附性能。并且，其结果如图2所示。

[0132] 图2(a)为显示在PMB表面活性聚合物溶液中制备的硅酮微粒的注射型植入物的特性的附图，图2(b)为显示分析所述粒子的表面蛋白质吸附性能的结果的附图。

[0133] 参照图2可以看出，与未涂层有PMB的硅粒子相比，在PMB溶液中一锅(one-pot)制备的硅粒子表面上几乎没有吸附蛋白质。

[0134] 由此，可以确定涂层有实施例1中制备的PMB聚合物的硅粒子具有优异的生物相容性。

[0135] 实验例2、测量期间内体积变化(注射1周后)

[0136] 实验动物

[0137] 在本实验中，使用10只体重150-200g、年龄超过30天的大鼠，并且，实验动物的选择和管理以及手术治疗等所有实验程序均按照韩国高丽大学医学中心动物实验伦理委员会的指南进行。

[0138] 将饲料和生活条件保持不变，在动物实验实验室进行为期一周的驯化过程后，在确认没有异常迹象后进行了实验。

[0139] 实验动物的外科手术

[0140] 首先，将阿法沙龙(alfaxalone)和甲苯噻嗪(Xylazine，拜耳韩国(Bayer Korea))肌肉注射到每只大鼠体内以诱导全身麻醉。然后，将抗生素Enfloxacin和止痛剂酮洛芬(Ketoprofen)注射到肌肉内。

[0141] 设定实验群

[0142] 将实验动物分为三个组，处理如下。

[0143] 第1组:添加实施例1的维持体内体积的药剂的组(对PDMS进行PMPC表面处理)

[0144] 第2组:添加比较例1的维持体内体积的药剂的组(未对PDMS进行表面处理)

[0145] 第3组:添加作为FDA批准的用于儿童尿失禁的填充剂的组,其中医用透明质酸(medical hyaluronic acid)凝胶是dextranomer核心的载体(carrier)(Q-med公司的Dexol)

[0146] 注射

[0147] 使用18号针头(gauge needle)将0.2cc的注射剂注射到经手术治疗的实验动物体内。具体地,将针沿7点钟方向插入大鼠肛门括约肌,插入深度为5mm。通过缓慢注射,在注射完成后30秒内不拔针,由此防止注射剂沿着针道(needle tract)泄漏。

[0148] 组织的提取

[0149] 对大鼠注射膨胀剂一周后,将其在CO_2室(CO_2 chamber)内安乐死。从三个组中各对两只大鼠进行了切除组织。具体地,切除了肛管及全身器官(肝、肺、肾、淋巴结)的组织。

[0150] 肛门组织的状态分析

[0151] 为了分析注射膨胀剂一周后大鼠肛门组织的状态,通过苏木精-伊红染色(H&E染色)进行了组织学染色。

[0152] 更具体地,将提取的组织浸入4%的多聚甲醛固定剂中,并在室温下固定24小时。用水冲洗固定组织后,脱墨、清除及脱水后将其包埋在石蜡中。制作厚度为4μm的组织切片后,将其放置在60℃的加热块(Heating block)45分钟并进行脱蜡。该过程依次执行二甲苯(Xylene)3次且每次5分钟,100%的乙醇(Ethanol)3次且每次5分钟,95%的乙醇2次且每次2分钟,70%的乙醇2次且每次2分钟,蒸馏水2次且每次2分钟。对经受水合过程的组织切片依次进行1%的苏木精溶液30秒、蒸馏水洗涤、0.25%的氯化氢1秒、蒸馏水洗涤及碳酸锂显色,以染色细胞核。处理曙红(eosin)2秒并染色细胞质后,进行脱水和清除,然后进行封固(mounting),并在显微镜下进行了观察。此外,对炎症因子TNF-α进行了马森三色染色法(Masson's trichrome,MT)。

[0153] 并且,其结果如图4所示。图4为显示在实验例2中将注射剂注射到三个组并1周后对肛门组织进行H&E染色后,使用光学显微镜将结果放大100倍的附图((a)实施例1、(b)比较例1、(c)比较例2(Dexol))。

[0154] 参照图4可以看出,实施例1作为在PDMS上进行PMPC表面处理的制剂,粒径保持在200um且总体积没有发生变化,因此组织中的吸收较弱。此外,几乎没有观察到肉芽肿性炎症(Granulomatous inflammation)(图4(a))。

[0155] 比较例1作为PDMS上未经表面处理的制剂,粒径大大减小,且与注射实施例1的群组相比,总体积也仅保持约50%,因此确定注射剂高度吸收到组织中。并且,已观察到的外周炎症反应(多核巨细胞(multinucleated giant cell)、淋巴细胞(lymphocyte)、巨噬细胞(macrophage)等)多于图4(a)(图4(b))。

[0156] Dexol作为用于儿童尿失禁的填充剂,与注射实施例1的群组相比,总体积减少了约一半,因此组织中的吸收发生率高于实施例1,但低于比较例1。此外,还确定外周炎症反应非常严重(图4(c))。

[0157] 综上,实施例1的制剂具有较少的外周炎症反应,几乎不被吸收到组织中,并且粒径也几乎没有变化。

[0158] 全身器官组织的状态分析

[0159] 对于添加有实施例1的维持体内体积的药剂的组1,分析了全身器官组织的状态。

[0160] 分析肛门组织状态时,使用相同的苏木精-伊红染色(H&E染色)对全身器官(肝、肺、肾组织及淋巴结)进行了组织学染色。

[0161] 并且,其结果如图5所示。

[0162] 图5为显示在将实验例2实施例1的注射剂注射到组1的1周后对全身组织进行H&E染色后,使用光学显微镜将结果放大100倍的附图((a)肺1、(b)肝、(c)肾、(d)淋巴结)。

[0163] 参照图5,在全身器官中未观察到聚合物化合物,连显微的炎症反应也未观察到。

[0164] 因此可以确定实施例1的制剂不会沿着淋巴或血管移动到其他器官。

[0165] 实验例3、测量期间内体积变化(注射4周后)

[0166] 肛门组织的状态分析(H&E染色)

[0167] 在动物实验室进行4周的驯化过程后,在确认没有异常迹象后进行了实验,并以与实验例1相同的方式进行了实验。

[0168] 为了分析注射膨胀剂4周后大鼠肛门组织的状态,以与实验例2相同的方式,通过苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining,H&E染色)对实验群的肛门组织进行了组织学染色。

[0169] 此外,其结果如图6所示。图6为显示在将注射剂注射到实验例3的三个组并4周后对肛门组织进行H&E染色后,使用光学显微镜将结果分别放大40倍、100倍及100倍的附图((a)实施例1、(b)比较例1、(c)Dexol)。

[0170] 参照图6(a)可以看出,实施例1作为在PDMS上进行PMPC表面处理的制剂,总体积变化与实验例2的结果(第一周)并未有差异,因此组织中的吸收较弱。此外,几乎没有观察到肉芽肿性炎症(Granulomatous inflammation)。

[0171] 比较例1作为PDMS上未经表面处理的制剂,与注射实施例1的群组相比,总体积也仅保持约10%,因此确定注射剂高度吸收到组织中。此外,已观察到的外周炎症反应(多核巨细胞(multinucleated giant cell)、淋巴细胞(lymphocyte)、巨噬细胞(macrophage)等)多于图6(a)(图6(b))。

[0172] 另外,与注射实施例1的群组相比,Dexol的总体积仅保持约10%,因此确定组织中有大量吸收。此外,确定外周炎性细胞的沉积和纤维化(fibrosis)非常严重(图6(c))。

[0173] 综上所述,与第一周相比,在PDMS上注射具有PMPC表面处理的制剂(实施例1)的实验群体积没有变化,因此确定几乎未发生组织吸收,且炎症反应也小于未在PDMS上进行表面处理的制剂(对比例1)。用于儿童尿失禁的Dexol显示出非常严重的炎症细胞。

[0174] 肛门组织的状态分析(MT染色)

[0175] 通过马森三色染色(Masson's trichrome,MT)法来染色了实验群切除组织。然后,使用光学显微镜对其进行了观察。其结果如图7所示。图7为显示在将注射剂注射到实验例3的三个组并4周后对肛门组织进行MT染色后,使用光学显微镜将结果放大40倍的附图((a)实施例1、(b)比较例1、(c)Dexol)。

[0176] 参照图7可以确定,尽管图7(a)及图7(b)中的纤维化(fibrosis)差异很小,但在图7(c)中的粒子周围形成了较厚的纤维化带(fibrotic band)。

[0177] 肛门组织的状态分析(TNF-α免疫染色)

[0178] 为了分析实验群表达的炎性细胞因子的细胞，进行了TNF-α染色，并使用光学显微镜进行了观察。其结果如图8所示。

[0179] 图8为显示在将注射剂注射到实验例2的三个组并4周后对肛门组织进行TNF-α染色后，使用光学显微镜将结果放大40倍、100倍及100倍的附图((a)实施例1、(b)比较例1、(c)比较例2)。

[0180] 参照图8可以确定，总体上染色倾向于较差，但在比较例2中注射的实验群中显示出强烈的染色反应。

[0181] 工业适用性

[0182] 本发明的维持体内体积的药剂作为通过将在有硅粒子涂覆有具有表面活性性质的两性离子聚合物的第一组合物引入到第二组合物中来注射到体内并表现出填充剂效应(bulking effect)的制剂，具有高度生物相容性，并可以抑制体内的炎症反应等。因此，所述制剂可以有效地用于治疗注射后需要体内膨胀的疾病领域。

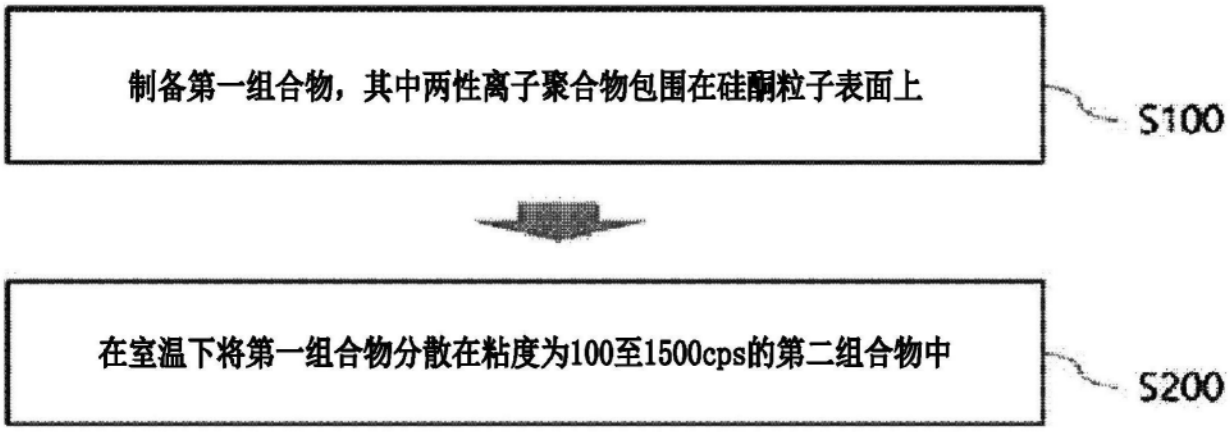

制备第一组合物，其中两性离子聚合物包围在硅酮粒子表面上
S100
在室温下将第一组合物分散在粘度为100至1500cps的第二组合物中
S200

图1

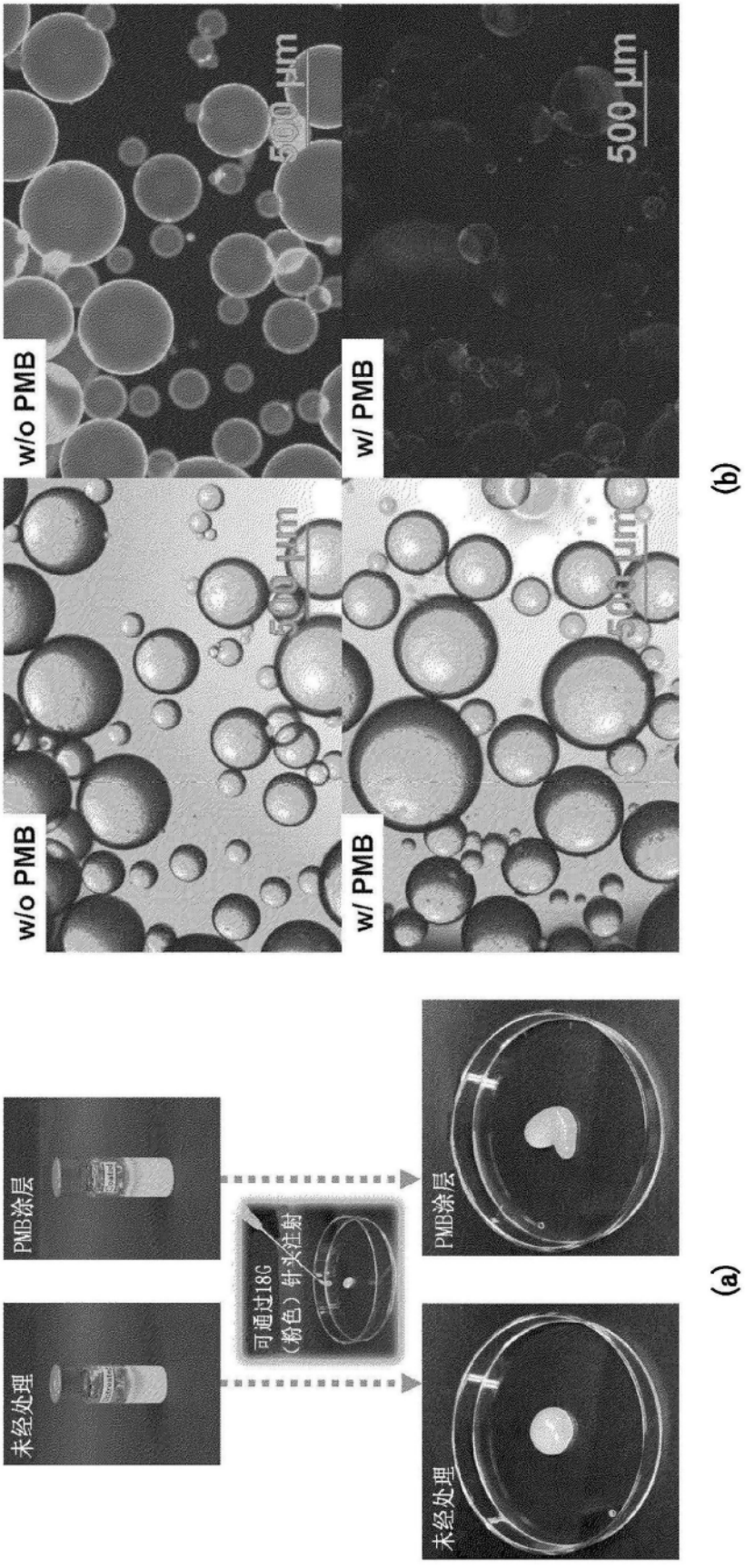


图2

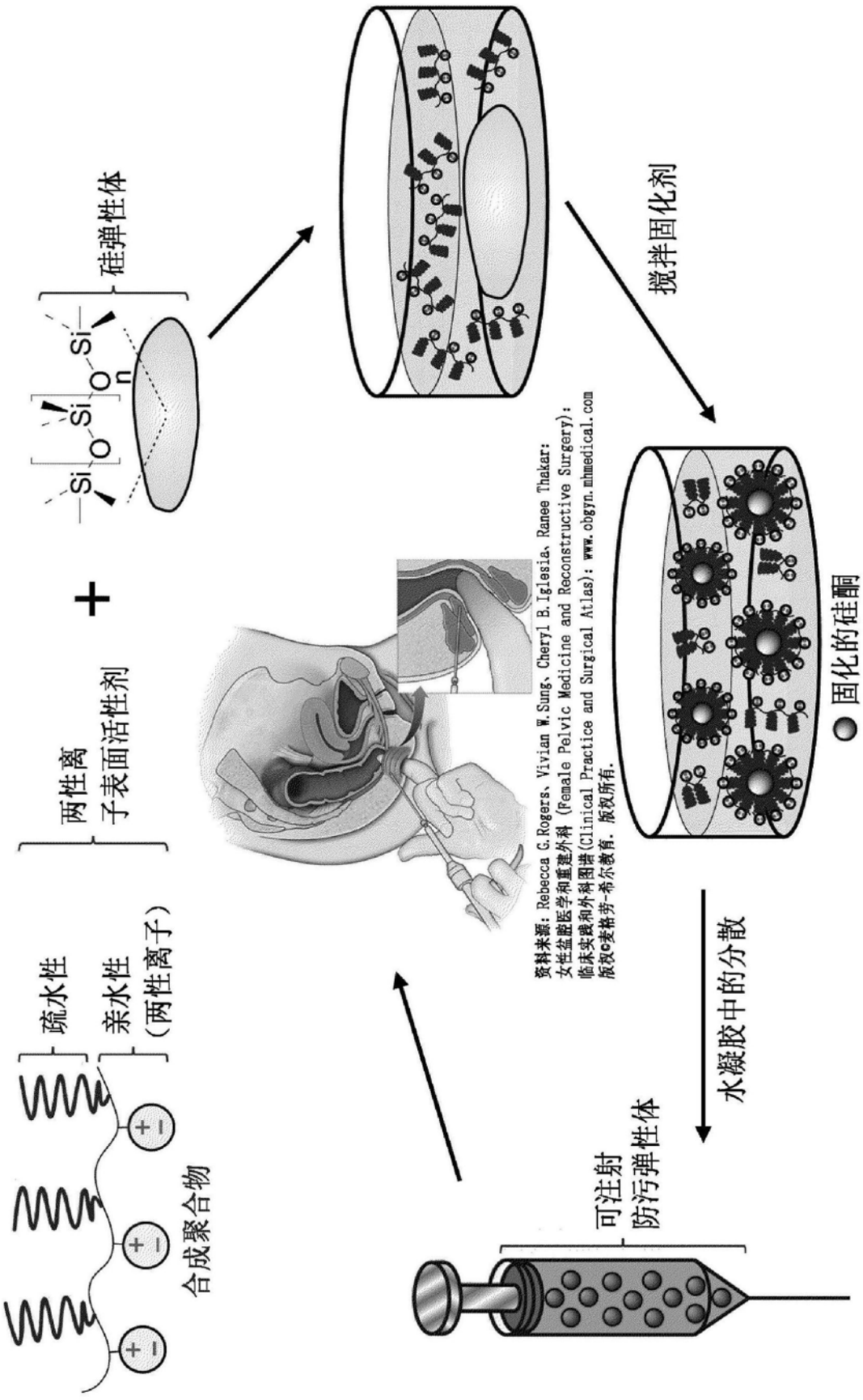

硅弹性体
两性离
子表面活性剂
疏水性
亲水性
（两性离子）
合成聚合物
搅拌固化剂
固化的硅酮
水凝胶中的分散
可注射
防污弹性体
资料来源：Rebecca G.Rogers、Vivian W.Sung、Cheryl B.Iglesia、Ranee Thakar：
女性盆腔医学和重建外科（Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery）：
临床实践和外科图谱(Clinical Practice and Surgical Atlas)：www.obgyn.mhmedical.com
版权©麦格劳-希尔教育. 版权所有.

图3

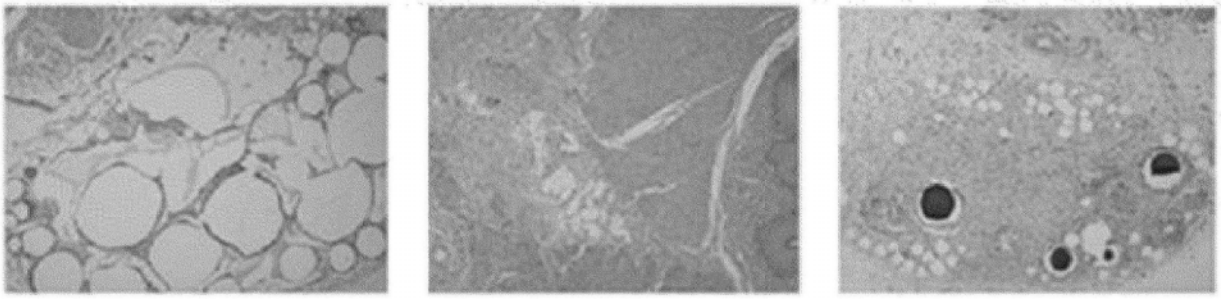


图4

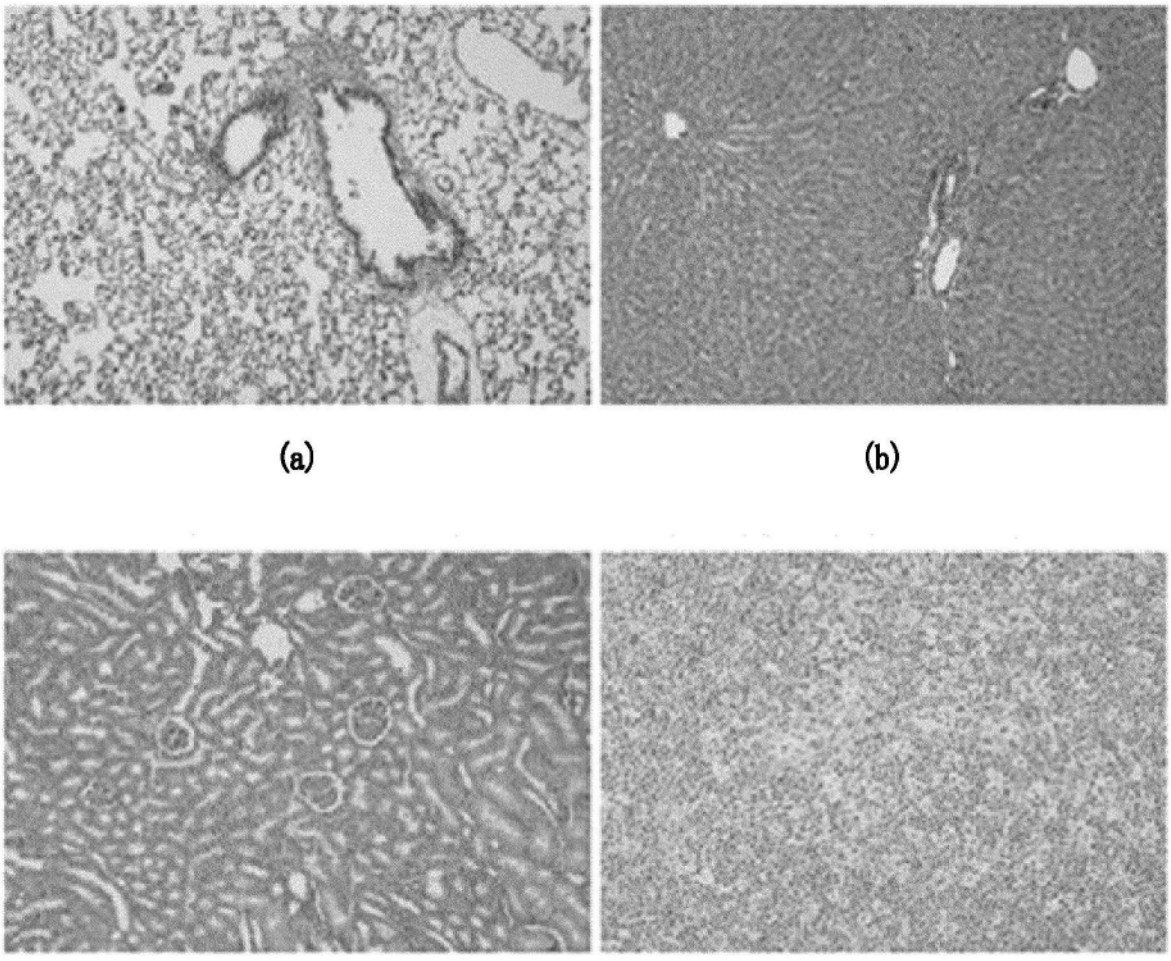
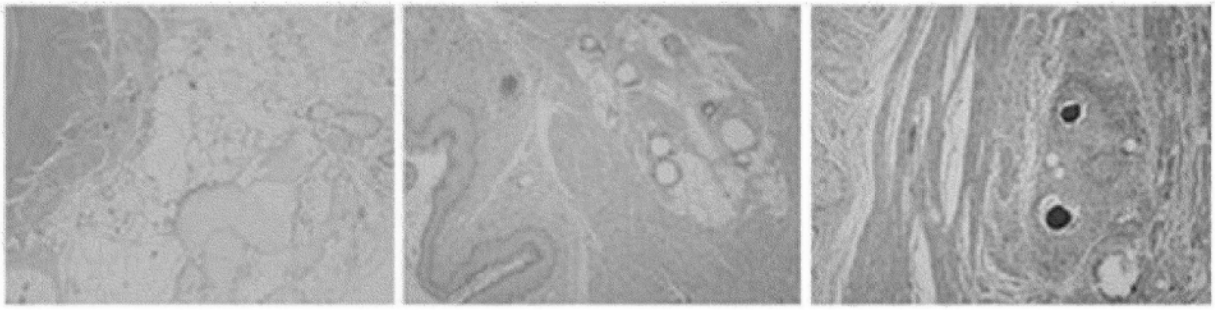
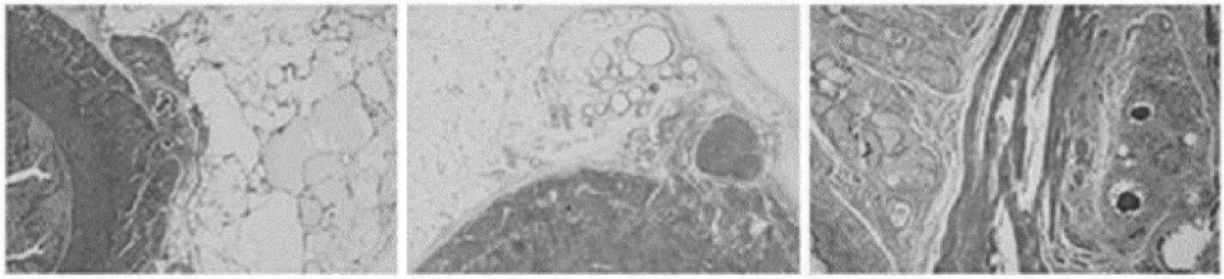


图5



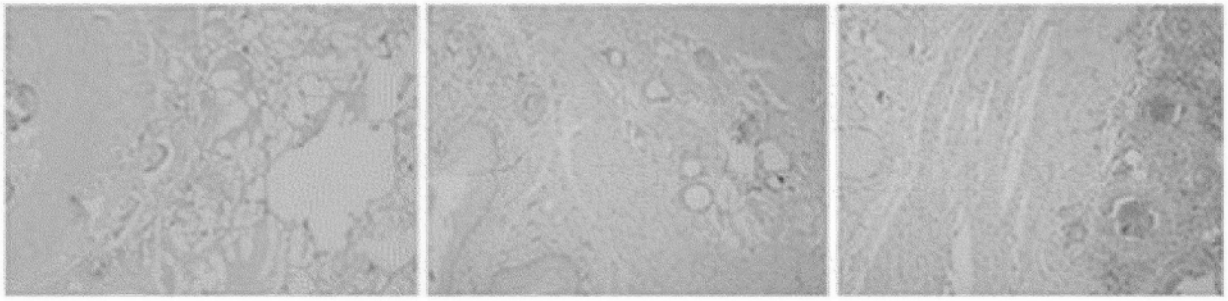
(a) (b) (c)

图6



(a) (b) (c)

图7



(a) (b) (c)

图8