



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110200925 B

(45) 授权公告日 2022.01.28

(21) 申请号 201910604063.0

A61K 47/38 (2006.01)

(22) 申请日 2013.05.31

A61K 47/34 (2017.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110200925 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2019.09.06

US 6627749 B1, 2003.09.30

WO 2005047339 A1, 2005.05.26

(30) 优先权数据

US 4166800 A, 1979.09.04

US 4166800 A, 1979.09.04

61/653,620 2012.05.31 US

US 2003215393 A1, 2003.11.20

13/903,297 2013.05.28 US

US 2011082427 A1, 2011.04.07

(62) 分案原申请数据

US 4384975 A, 1983.05.24

201310310749.1 2013.05.31

CN 101711888 A, 2010.05.26

(73) 专利权人 柯惠LP公司

Sanghvi S. P., 等. A method to control particle size of cellulose acetate trimellitate microspheres. 《Journal of Microencapsulation》. 1993, 第10卷(第2期), 第181-194页.

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 菲利普·布拉什科维奇

瓦伦蒂诺·特拉蒙塔诺

乔舒亚·肯尼迪 勒基特·奥赫里

Strlic M., 等. Size exclusion chromatography of cellulose in LiCl/N,N-dimethylacetamide. 《Journal of Biochemical and Biophysical Methods》. 2003, 第56卷第265-279页.

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

代理人 李雪芹 严彩霞

审查员 马冰

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

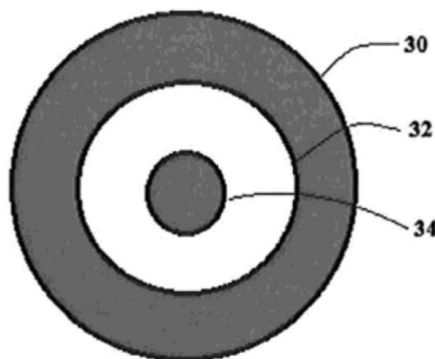
权利要求书1页 说明书36页 附图18页

(54) 发明名称

氧化纤维素微球体和组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种氧化纤维素微球体和组合物。所述微球体包括：包封有至少一种其他微球体的第一生物可降解聚合物，所述至少一种其他微球体包括第二生物可降解聚合物和至少一种生物活性剂，其中所述第一生物可降解聚合物和所述第二生物可降解聚合物是不同的，并且所述第一生物可降解聚合物或所述第二生物可降解聚合物中的至少一种为氧化纤维素。



1. 一种微球体,包括:

包封有至少一种其他微球体的第一生物可降解聚合物,所述至少一种其他微球体包含第二生物可降解聚合物和至少一种生物活性剂,其中所述第一生物可降解聚合物选自聚乳酸、聚乳酸-共-乙交酯、聚乳酸-聚己内酯和它们的组合中,并且所述第二生物可降解聚合物为氧化纤维素,

所述微球体进一步包含至少一种其他生物活性剂,并且所述至少一种其他生物活性剂为生物制剂。

2. 一种组合物,包括:

包含第一生物可降解聚合物的第一微球体,所述第一微球体包封至少一种第二微球体,其中所述至少一种第二微球体包封第二生物可降解聚合物和至少一种生物活性剂,其中所述第一生物可降解聚合物选自聚乳酸、聚乳酸-共-乙交酯、聚乳酸-聚己内酯和它们的组合中,并且所述第二生物可降解聚合物为氧化纤维素。

3. 根据权利要求2所述的组合物,进一步包含至少一种其他生物活性剂。

4. 根据权利要求3所述的组合物,其中,所述至少一种其他生物活性剂选自亲水生物活性剂、蛋白质治疗剂和它们的组合中。

5. 根据权利要求3所述的组合物,其中,所述至少一种其他生物活性剂为生物制剂。

氧化纤维素微球体和组合物

[0001] 本申请是申请号为201310310749.1,申请日为2013年5月31日,发明名称为“包含氧化纤维素的微球体”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2012年5月31日提交的序列号为61/653620的美国临时申请的权益和优先权,将其全部内容以引用的方式并入本申请。

技术领域

[0004] 本公开涉及用于溶解纤维素的系统和方法。特别地,本公开提供用于溶解改性纤维素的工艺方法。

背景技术

[0005] 纤维素是最丰富的生物可再生材料,并且衍生自纤维素的产品已经用于多种工业,包括纺织品和医疗器材的生产。除了未改性的含纤维素材料(例如木材,棉花)的使用,现代纤维素技术要求对来自初始原料的纤维素进行提取和加工,而其使用的技术自现代化学工业出现以来几乎没有变化。

[0006] 纤维素和纤维素产品的全部潜力还未被充分开发,部分是由于向石油基聚合物的历史性的转变,也由于容易溶解纤维素的常用溶剂的有限的数量。传统纤维素溶解过程,包括铜氨液和黄原酸酯方法,经常是难处理的或昂贵的并且要求使用非常规溶剂,通常在相对严格的条件下具有高离子强度。

[0007] 之前已经公开了用于溶解纤维素的各種方法。参见,例如,McCormick等,“Solution Studies of Cellulose in Lithium Chloride and N,N-Dimethylacetamide,”*Macromolecules*,1985,Vol.18,No.12,1985,pp.2394-2401;Timpa,“Application of Universal Calibration in Gel Permeation Chromatography for Molecular Weight Determination of Plant Cell Wall Polymers:Cotton Fiber,”*J.Agric.Food Chem.*,1991,39,270-275;和Strlič等,“Size Exclusion Chromatography of Cellulose in LiCl/N,N-Dimethylacetamide,”*J.Biochem.Biophys.Methods*,2003,56,pp.265-279。

[0008] 仍然需求用于溶解纤维素的改进的方法,其能克服对高热处理、过度的物理操作(例如搅拌)和/或漫长的处理期间的需求,所有的这些都会导致纤维素的降解和氧化纤维素上的氧化基团的移除。

发明内容

[0009] 在一个实施方式中,本公开提供一种方法,包括:通过将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触形成溶胀的改性纤维素来形成混合物;调整混合物至约115°C-约145°C的第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至约90°C-约120°C的第二温度。

- [0010] 根据上述实施方式的一方面,第一温度为约120℃-约140℃。
- [0011] 根据上述实施方式的一方面,第一温度为约130℃-约135℃。
- [0012] 根据上述实施方式的一方面,第二温度为约100℃-约110℃。
- [0013] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。
- [0014] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。
- [0015] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素为氧化纤维素。
- [0016] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素溶液包含溶解的氧化纤维素,所述溶解的氧化纤维素的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。
- [0017] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素溶液包含溶解的氧化纤维素,所述溶解的氧化纤维素的分子量为预溶解的氧化纤维素的分子量的约80%-约120%。
- [0018] 根据另一个实施方式,本公开提供一种方法,包括:通过将氧化纤维素与溶剂在惰性气氛下接触形成溶胀的氧化纤维素来形成混合物,该氧化纤维素具有约0.2-约1.0的氧化度;调整混合物至约115℃-约145℃的第一温度;将该溶胀的氧化纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成氧化纤维素溶液;和调整该氧化纤维素溶液至约90℃-约120℃的第二温度,其中该溶解的氧化纤维素的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。
- [0019] 根据上述实施方式的一方面,第一温度为约120℃-约140℃。
- [0020] 根据上述实施方式的一方面,第二温度为约100℃-约110℃。
- [0021] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。
- [0022] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。
- [0023] 根据上述实施方式的一方面,所述盐以氧化纤维素的约0.1wt%-约3wt%的量存在。
- [0024] 在其他实施方式中,本公开提供一种方法,包括:通过将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触形成溶胀的改性纤维素来形成混合物;调整混合物至约115℃-约145℃的第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至约90℃-约120℃的第二温度,其中该溶解的改性纤维素具有预溶解的改性纤维素分子量的约80%-约100%的分子量。
- [0025] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。
- [0026] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自自由卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。
- [0027] 根据上述实施方式的一方面,第一温度为约120℃-约140℃。
- [0028] 根据上述实施方式的一方面,第二温度为约100℃-约110℃。
- [0029] 根据上述实施方式的一方面,所述盐以改性纤维素的约0.1wt%-约3wt%的量存在。
- [0030] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素为氧化纤维素。

[0031] 在一个实施方式中,本公开提供改性纤维素的溶液,其通过以下步骤形成:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触形成溶胀的改性纤维素;调整混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度;和将该改性纤维素溶液与至少一种多价阳离子接触以形成多个改性纤维素颗粒。

[0032] 根据上述实施方式的一方面,所述溶胀的改性纤维素的接触在调整至第一温度之后实施。

[0033] 本公开也提供包含溶解的改性纤维素的改性纤维素溶液,所述溶解的改性纤维素具有预溶解的改性纤维素的分子量的约80%-约100%的分子量。

[0034] 在一个实施方式中,本公开提供一种方法,包括:形成改性纤维素溶液;和将该改性纤维素溶液与至少一种多价阳离子接触以形成多个改性纤维素颗粒。

[0035] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0036] 根据上述实施方式的一方面,所述至少一种多价阳离子选自钙、钡、锌、镁、铬、铂和铁的阳离子中。

[0037] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括剪切(shearing)所述改性溶液以形成多个改性纤维素颗粒。

[0038] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0039] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0040] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自由卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0041] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素为氧化纤维素。

[0042] 根据上述实施方式的一方面,所述多个改性纤维素颗粒包含氧化纤维素,所述氧化纤维素的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。

[0043] 根据上述实施方式的一方面,所述多个改性纤维素颗粒包含氧化纤维素,所述氧化纤维素的分子量为预溶解的氧化纤维素的分子量的约80%-约120%。

[0044] 在一个实施方式中,本公开提供一种方法,包括:形成氧化纤维素溶液;和将该氧化纤维素溶液与至少一种多价阳离子接触以形成多个氧化纤维素颗粒,所述多个氧化纤维素颗粒的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。

[0045] 根据上述实施方式的一方面,该氧化纤维素溶液的形成包括:将氧化纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成具有约0.2-约1.0氧化度的溶胀的氧化纤维素;调整该溶胀的氧化纤维素至第一温度;将该溶胀的氧化纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成氧化纤维素溶液;和调整该氧化纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0046] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约120°C-约140°C并且所述第二温度为约100°C-约110°C。

[0047] 根据上述实施方式的一方面,包括剪切所述氧化纤维素溶液以形成多个氧化纤维素颗粒。

[0048] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0049] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0050] 根据上述实施方式的一方面,所述至少一种多价阳离子选自由钙、钡、锌、镁、铬、铂和铁的阳离子中。

[0051] 在一个实施方式中,本公开提供一种方法,包括:形成改性纤维素溶液;和将该改性纤维素溶液与至少一种多价阳离子接触以形成多个改性纤维素颗粒,所述多个改性纤维素颗粒的分子量为预溶解的改性纤维素的分子量的约80%-约100%。

[0052] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0053] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0054] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自由卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0055] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约120°C-约140°C并且所述第二温度为约100°C-约110°C。

[0056] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括剪切所述改性纤维素溶液以形成多个改性纤维素颗粒。

[0057] 根据上述实施方式的一方面,所述至少一种多价阳离子选自由钙、钡、锌、镁、铬、铂和铁的阳离子中。

[0058] 根据上述实施方式的一方面,其中所述改性纤维素为氧化纤维素。

[0059] 在一个实施方式中,本公开提供一种用于形成组合物的方法,包括:形成改性纤维素溶液;形成可与该改性纤维素溶液交联的阳离子组合物;和将该改性纤维素溶液与该阳离子组合物在处理位置(treatment site)接触,由此形成离子性交联的凝胶。

[0060] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0061] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素溶液具有约8.0-约9.5的pH值。

[0062] 根据上述实施方式的一方面,所述阳离子组合物为具有约2.0-约6.0的pH值的壳聚糖水溶液。

[0063] 根据上述实施方式的一方面,所述阳离子组合物为至少一种多价阳离子的水性溶液。

[0064] 根据上述实施方式的一方面,所述至少一种多价阳离子选自由钙、钡、锌、镁、铬、

铂和铁的阳离子中。

[0065] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括使该改性纤维素溶液和该阳离子组合物在处理位置上会集。

[0066] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素为氧化纤维素。

[0067] 在一个实施方式中,本公开提供一种用于形成组合物的方法,包括:形成改性纤维素溶液;形成凝胶化组合物;和将该改性纤维素溶液与该组合物在处理位置接触,从而形成凝胶。

[0068] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0069] 根据上述实施方式的一方面,所述凝胶化组合物为具有约2.0-约6.0的pH值的壳聚糖水性溶液。

[0070] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素溶液具有约8.0-约9.5的pH值。

[0071] 根据上述实施方式的一方面,所述凝胶化组合物为至少一种多价阳离子的水性溶液。

[0072] 根据上述实施方式的一方面,所述至少一种多价阳离子选自钙、钡、锌、镁、铬、铂和铁的阳离子中。

[0073] 根据上述实施方式的一方面,凝胶化组合物选自水、盐水、磷酸盐缓冲盐水和它们的组合中。

[0074] 根据上述实施方式的一方面,凝胶化组合物为羧甲基纤维素的水性溶液,其中羧甲基纤维素以溶液的约0.5wt%至溶液的约5wt%的量存在。

[0075] 根据上述实施方式的一方面,凝胶化组合物为丙烯酸系聚合物的溶液,所述丙烯酸系聚合物基于甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸甘油酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺和它们的组合中的至少一种。

[0076] 根据上述实施方式的一方面,该溶液包含选自丙酮、乙酸乙酯、二甲醚和它们的组合中的溶剂。

[0077] 根据上述实施方式的一方面,该凝胶化组合物包含选自阿莫西林、头孢氨苄和它们的组合中的席夫碱化合物。

[0078] 根据上述实施方式的一方面,该凝胶化组合物包含三赖氨酸、白蛋白、聚乙二醇胺或它们的组合。

[0079] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括使该改性纤维素溶液和该凝胶化组合物在处理位置上会集。

[0080] 根据上述实施方式的一方面,其中所述改性纤维素为氧化纤维素。

[0081] 在一个实施方式中,本公开提供一种方法,包括:形成改性纤维素溶液;和将该改性纤维素溶液与至少一种非溶剂接触以形成多个改性纤维素颗粒。

[0082] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温

度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0083] 根据上述实施方式的一方面,该至少一种非溶剂选自烷烃、油脂甘油(oils glycerins)、乙二醇和它们的组合中。

[0084] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括剪切所述改性溶液以形成多个改性纤维素颗粒。

[0085] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0086] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0087] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0088] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素为氧化纤维素。

[0089] 根据上述实施方式的一方面,该多个改性纤维素颗粒包含氧化纤维素,所述氧化纤维素的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。

[0090] 根据上述实施方式的一方面,该多个改性纤维素颗粒包含氧化纤维素,所述氧化纤维素的分子量为预溶解的氧化纤维素的分子量的约80%-约120%。

[0091] 在一个实施方式中,本公开提供一种方法,包括:形成氧化纤维素溶液;和将该氧化纤维素溶液与至少一种非溶剂接触以形成多个氧化纤维素颗粒,所述氧化纤维素颗粒的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。

[0092] 根据上述实施方式的一方面,该氧化纤维素溶液的形成包括:将氧化纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的氧化纤维素,该氧化纤维素具有约0.2-约1.0的氧化度;调整该溶胀的氧化纤维素至第一温度;将该溶胀的氧化纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成氧化纤维素溶液;和调整该氧化纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0093] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0094] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括剪切所述氧化纤维素溶液以形成多个氧化纤维素颗粒。

[0095] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0096] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0097] 根据上述实施方式的一方面,该至少一种非溶剂选自烷烃、油脂甘油、乙二醇和它们的组合中。

[0098] 在一个实施方式中,本公开提供一种方法,包括:形成改性纤维素溶液;和将该改性纤维素溶液与至少一种非溶剂接触以形成多个改性纤维素颗粒,所述多个改性纤维素颗粒的分子量为预溶解的改性纤维素的分子量的约80%-约100%。

[0099] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温

度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0100] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0101] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0102] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0103] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括剪切所述改性溶液以形成多个改性纤维素颗粒。

[0104] 根据上述实施方式的一方面,该至少一种非溶剂选自烷烃、油脂甘油、乙二醇和它们的组合中。

[0105] 在一个实施方式中,本公开提供一种用于形成组合物的方法,包括:形成改性纤维素溶液;形成沉淀组合物;和将该改性纤维素溶液与该沉淀组合物在处理位置接触,从而从该改性纤维素溶液中沉淀出改性纤维素并且形成凝胶。

[0106] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0107] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0108] 根据上述实施方式的一方面,该沉淀组合物选自水、盐水、磷酸盐缓冲盐水和它们的组合中。

[0109] 根据上述实施方式的一方面,该沉淀组合物为羧甲基纤维素的水性溶液,其中羧甲基纤维素以溶液的约0.5wt%至溶液的约5wt%的量存在。

[0110] 根据上述实施方式的一方面,该沉淀组合物为丙烯酸系聚合物的溶液,所述丙烯酸系聚合物基于甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸甘油酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺和它们的组合中的至少一种。

[0111] 根据上述实施方式的一方面,该沉淀组合物溶液包含选自丙酮、乙酸乙酯、二甲醚和它们的组合中的溶剂。

[0112] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括使该改性纤维素溶液和该沉淀组合物在处理位置上会集。

[0113] 在一个实施方式中,本公开提供一种用于形成组合物的方法,包括:形成改性纤维素溶液;形成可与该改性纤维素溶液共价交联的可交联组合物;和将该改性纤维素溶液与该组合物在处理位置接触,由此形成交联的凝胶。

[0114] 根据上述实施方式的一方面,该可交联组合物包含选自阿莫西林、头孢氨苄和它们的组合中的席夫碱化合物。

[0115] 根据上述实施方式的一方面,可交联组合物包含三赖氨酸、白蛋白、聚乙二醇胺或

它们的组合。

[0116] 根据上述实施方式的一方面,该可交联的组合物为水性溶液。

[0117] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括使该改性纤维素溶液和该可交联组合物在处理位置上会集。

[0118] 在一个实施方式中,本公开提供一种用于形成组合物的方法,包括:形成改性纤维素溶液;形成凝胶化组合物;和将该改性纤维素溶液与该凝胶化组合物在处理位置接触,由此形成凝胶。

[0119] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0120] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0121] 根据上述实施方式的一方面,所述凝胶化组合物为具有约2.0-约6.0的pH值的壳聚糖水性溶液。

[0122] 根据上述实施方式的一方面,所述改性纤维素溶液具有约8.0-约9.5的pH值。

[0123] 根据上述实施方式的一方面,所述凝胶化组合物为至少一种多价阳离子的水性溶液。

[0124] 根据上述实施方式的一方面,所述至少一种多价阳离子选自钙、钡、锌、镁、铬、铂和铁的阳离子中。

[0125] 根据上述实施方式的一方面,该凝胶化组合物选自水、盐水、磷酸盐缓冲盐水和它们的组合中。

[0126] 根据上述实施方式的一方面,该凝胶化组合物为羧甲基纤维素的水性溶液,其中羧甲基纤维素以溶液的约0.5wt%至溶液的约5wt%的量存在。

[0127] 根据上述实施方式的一方面,该凝胶化组合物为丙烯酸系聚合物的溶液,所述丙烯酸系聚合物基于甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸甘油酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺和它们的组合中的至少一种。

[0128] 根据上述实施方式的一方面,该溶液包含选自丙酮、乙酸乙酯、二甲醚和它们的组合中的溶剂。

[0129] 根据上述实施方式的一方面,该凝胶化组合物包含选自阿莫西林、头孢氨苄和它们的组合中的席夫碱化合物。

[0130] 根据上述实施方式的一方面,该凝胶化组合物包含三赖氨酸、白蛋白、聚乙二醇胺或它们的组合。

[0131] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括使该改性纤维素溶液和该凝胶化组合物在处理位置上会集。

[0132] 在一个实施方式中,本公开提供一种方法,包括:形成改性纤维素溶液;和将溶解的改性纤维素与至少一种中和剂接触以形成多个改性纤维素颗粒。

[0133] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶

剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素；调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度；将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液；和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0134] 根据上述实施方式的一方面，该至少一种中和剂选自氨、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸氢钾和它们的组合中。

[0135] 根据上述实施方式的一方面，所述方法进一步包括剪切所述溶解的改性溶液以形成多个改性纤维素颗粒。

[0136] 根据上述实施方式的一方面，所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0137] 根据上述实施方式的一方面，所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0138] 根据上述实施方式的一方面，所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0139] 根据上述实施方式的一方面，该改性纤维素为氧化纤维素并且该多个改性纤维素颗粒包含氧化纤维素，所述氧化纤维素的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。

[0140] 根据上述实施方式的一方面，该多个改性纤维素颗粒包含氧化纤维素，所述氧化纤维素的分子量为预溶解的氧化纤维素的分子量的约80%-约120%。

[0141] 在一个实施方式中，本公开提供一种方法，包括：形成氧化纤维素溶液；和将溶解的氧化纤维素与至少一种中和剂接触以形成多个氧化纤维素颗粒，所述多个氧化纤维素颗粒的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。

[0142] 根据上述实施方式的一方面，该氧化纤维素溶液的形成包括：将氧化纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成具有约0.2-约1.0的氧化度的溶胀的氧化纤维素；调整该溶胀的氧化纤维素至第一温度；将该溶胀的氧化纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成氧化纤维素溶液；和调整该氧化纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0143] 根据上述实施方式的一方面，所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0144] 根据上述实施方式的一方面，所述方法进一步包括剪切所述溶解的氧化溶液以形成多个氧化纤维素颗粒。

[0145] 根据上述实施方式的一方面，所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0146] 根据上述实施方式的一方面，所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0147] 根据上述实施方式的一方面，该至少一种中和剂选自氨、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸氢钾和它们的组合中。

[0148] 在一个实施方式中，本公开提供一种方法，包括：形成改性纤维素溶液；和将溶解的改性纤维素与至少一种中和剂接触以形成多个改性纤维素颗粒，所述多个改性纤维素颗粒的分子量为预溶解的改性纤维素的分子量的约80%-约100%。

[0149] 根据上述实施方式的一方面，该改性纤维素溶液的形成包括：将改性纤维素与溶

剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素；调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度；将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液；和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度。

[0150] 根据上述实施方式的一方面，所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0151] 根据上述实施方式的一方面，所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0152] 根据上述实施方式的一方面，所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0153] 根据上述实施方式的一方面，所述方法进一步包括剪切所述溶解的改性溶液以形成多个改性纤维素颗粒。

[0154] 根据上述实施方式的一方面，该至少一种中和剂选自氨、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸氢钾和它们的组合中。

[0155] 在一个实施方式中，本公开提供了一种用于形成微球体的方法，包括：将溶剂与改性纤维素接触以形成溶液；将该改性纤维素溶液与至少一种生物活性剂接触以形成非连续相液体；将该非连续相液体与连续相液体接触以形成乳液；和将该乳液与第三相液体接触以从该乳液中提取溶剂，从而形成多个改性纤维素微球体。

[0156] 根据上述实施方式的一方面，所述生物活性剂选自亲水生物活性剂、蛋白质治疗剂、生物制剂和它们的组合中。

[0157] 根据上述实施方式的一方面，所述第三相液体是与该连续相液体和该非连续相液体可混溶的。

[0158] 根据上述实施方式的一方面，所述第三相液体选自肉豆蔻酸异丙酯、己烷、甘油三酯和它们的组合中。

[0159] 根据上述实施方式的一方面，所述第三相液体以连续相液体的约130体积%-约170体积%的量存在。

[0160] 根据上述实施方式的一方面，该改性纤维素溶液的形成包括：将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素；调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度；将该溶胀的改性纤维素在调整至第一温度后与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液；和调整该改性纤维素溶液至约90°C-约120°C的第二温度。

[0161] 根据上述实施方式的一方面，所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0162] 根据上述实施方式的一方面，所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0163] 根据上述实施方式的一方面，所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0164] 根据上述实施方式的一方面，所述连续相选自植物基油、石油基油、硅氧烷基油和它们的组合中。

[0165] 根据上述实施方式的一方面，该方法进一步包括：将该多个改性纤维素微球体与生物可降解聚合物的溶液和水性溶液接触以形成乳液；和提取包封有多个改性纤维素微球

体的多个生物可降解聚合物微球体。

[0166] 根据上述实施方式的一方面,该生物可降解聚合物为脂肪族聚酯。

[0167] 根据上述实施方式的一方面,该水性溶液包括至少一种乳化剂和水。

[0168] 根据上述实施方式的一方面,该至少一种生物活性剂是亲水的。

[0169] 在一个实施方式中,本公开提供一种微球体,包括:改性纤维素;和至少一种生物活性剂。

[0170] 根据上述实施方式的一方面,所述生物活性剂选自亲水生物活性剂、蛋白质治疗剂、生物制剂和它们的组合中。

[0171] 根据上述实施方式的一方面,通过下述方法形成该微球体:将包含溶剂的改性纤维素溶液与至少一种生物活性剂接触以形成非连续相液体;将该非连续相液体与连续相液体接触以形成乳液;和将该乳液与第三相液体接触以从该乳液中提取溶剂,从而形成多个微球体。

[0172] 根据上述实施方式的一方面,所述第三相液体是与该连续组合物和该非连续组合物可混溶的。

[0173] 根据上述实施方式的一方面,所述第三相液体选自肉豆蔻酸异丙酯、己烷、甘油三酯和它们的组合中。

[0174] 根据上述实施方式的一方面,所述第三相液体以连续相液体的约130体积%-约170体积%的量存在。

[0175] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液的形成包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素在调整至第一温度后与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至约90°C-约120°C的第二温度。

[0176] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0177] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0178] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0179] 根据上述实施方式的一方面,所述连续相选自植物基油、石油基油、硅氧烷基油和它们的组合中。

[0180] 在一个实施方式中,本公开提供一种形成微球体的方法,包括:形成包含至少一种生物活性剂和改性纤维素的第一多个微球体;将该第一多个微球体与生物可降解聚合物的溶液接触以形成非连续相液体;将该非连续相液体与连续相液体接触以形成乳液;和从该乳液中提取第二多个微球体,该第二多个微球体包含该第一多个微球体。

[0181] 根据上述实施方式的一方面,所述至少一种生物活性剂选自亲水生物活性剂、蛋白质治疗剂、生物制剂和它们的组合中。

[0182] 根据上述实施方式的一方面,该生物可降解聚合物为脂肪族聚酯。

[0183] 根据上述实施方式的一方面,所述脂肪族聚酯选自聚乳酸、聚乳酸-共-乙交酯、聚乳酸-聚己内酯和它们的组合中。

- [0184] 根据上述实施方式的一方面,该连续相液体包含至少一种乳化剂和水。
- [0185] 根据上述实施方式的一方面,该方法进一步包括:将该第二多个微球体与改性纤维素溶液接触以形成第二非连续相液体;将该第二非连续相液体与第二连续相液体接触以形成第二乳液;和从该第二乳液中提取第三多个微球体,该第三多个微球体包含该第二多个微球体。
- [0186] 在一个实施方式中,本公开提供一种用于形成微球体的方法,包括:形成包含生物可降解聚合物的第一多个微球体;将该第一多个微球体与改性纤维素溶液接触以形成非连续相液体;将该非连续相液体与连续相液体接触以形成乳液;和从该乳液中提取第二多个微球体,该第二多个微球体包含该第一多个微球体。
- [0187] 根据上述实施方式的一方面,第一多个微球体或改性纤维素溶液中的至少一种包含至少一种生物活性剂。
- [0188] 根据上述实施方式的一方面,所述至少一种生物活性剂选自亲水生物活性剂、蛋白质治疗剂、生物制剂和它们的组合中。
- [0189] 根据上述实施方式的一方面,该生物可降解聚合物为脂肪族聚酯。
- [0190] 根据上述实施方式的一方面,所述脂肪族聚酯选自由聚乳酸、聚乳酸-共-乙交酯、聚乳酸-聚己内酯和它们的组合中。
- [0191] 根据上述实施方式的一方面,该方法包括:将该第二多个微球体与生物可降解聚合物的第二溶液接触以形成第二非连续相液体;将该第二非连续相液体与第二连续相液体接触以形成第二乳液;和从该第二乳液中提取第三多个微球体,该第三多个微球体包含该第二多个微球体。
- [0192] 在一个实施方式中,本公开提供一种微球体,其包含包封有至少一种其他微球体的第一生物可降解聚合物,该至少一种其他微球体包含第二生物可降解聚合物和至少一种生物活性剂,其中该第一生物可降解聚合物和该第二生物可降解聚合物是不同的,并且该第一生物可降解聚合物或该第二生物可降解聚合物中的至少一种为改性纤维素。
- [0193] 根据上述实施方式的一方面,该第一生物可降解聚合物或该第二生物可降解聚合物中的至少一种为脂肪族聚酯。
- [0194] 根据上述实施方式的一方面,所述脂肪族聚酯选自聚乳酸、聚乳酸-共-乙交酯、聚乳酸-聚己内酯和它们的组合中。
- [0195] 根据上述实施方式的一方面,该微球体进一步包含至少一种其他生物活性剂。
- [0196] 根据上述实施方式的一方面,该至少一种生物活性剂和该至少一种其他生物活性剂选自亲水生物活性剂、蛋白质治疗剂、生物制剂和它们的组合中,并且该第一生物可降解聚合物为改性纤维素。
- [0197] 根据上述实施方式的一方面,包封有至少一种其他微球体的第一生物可降解聚合物进一步被包封在由第二生物可降解聚合物形成的第三微球体中。
- [0198] 根据上述实施方式的一方面,该第一生物可降解聚合物选自聚乳酸、聚乳酸-共-乙交酯、聚乳酸-聚己内酯和它们的组合中,并且该第二生物可降解聚合物是改性纤维素。
- [0199] 根据上述实施方式的一方面,该第一生物可降解聚合物是改性纤维素,并且该第二生物可降解聚合物选自聚乳酸、聚乳酸-共-乙交酯、聚乳酸-聚己内酯和它们的组合中。
- [0200] 在一个实施方式中,本公开提供一种医疗器材,其包含由改性纤维素溶液形成的

可预测降解的涂层、膜或纤维中的至少一种。

[0201] 根据上述实施方式的一方面,该溶液通过以下方法形成:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至第二温度。

[0202] 根据上述实施方式的一方面,该纤维、涂层或膜中的至少一种通过从溶液中蒸发溶剂而形成。

[0203] 根据上述实施方式的一方面,该纤维、涂层或膜中的至少一种通过在基材上沉积该改性纤维素溶液并且从溶液中蒸发溶剂而形成。

[0204] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0205] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0206] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0207] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素是氧化纤维素并且该纤维、涂层或膜中的至少一种包含氧化纤维素,所述氧化纤维素的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。

[0208] 根据上述实施方式的一方面,该纤维、涂层或膜中的至少一种包含氧化纤维素,所述氧化纤维素的分子量为预溶解的氧化纤维素的分子量的约80%-约120%。

[0209] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素溶液与至少一种生物相容性增塑剂接触。

[0210] 根据上述实施方式的一方面,该至少一种生物相容性增塑剂选自卵磷脂、癸二酸二丁酯、柠檬酸、聚乙二醇、聚丙二醇和它们的组合中。

[0211] 在一个实施方式中,本公开提供一种方法,包括:将改性纤维素与溶剂在惰性气氛下接触以形成溶胀的改性纤维素;调整该溶胀的改性纤维素混合物至第一温度;将该溶胀的改性纤维素与盐在惰性气氛下接触以形成改性纤维素溶液;和调整该改性纤维素溶液至低于第一温度的第二温度;和由该改性纤维素溶液形成纤维、涂层或膜中的至少一种。

[0212] 根据上述实施方式的一方面,该纤维、涂层或膜中的至少一种通过从溶液中蒸发溶剂而形成。

[0213] 根据上述实施方式的一方面,所述第一温度为约115°C-约145°C并且所述第二温度为约90°C-约120°C。

[0214] 根据上述实施方式的一方面,所述溶剂选自N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和它们的组合中。

[0215] 根据上述实施方式的一方面,所述盐选自卤化锂、卤化钠、卤化钾和它们的组合中。

[0216] 根据上述实施方式的一方面,该改性纤维素是氧化纤维素并且该纤维、涂层或膜中的至少一种包含氧化纤维素,所述氧化纤维素的氧化度为预溶解的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。

[0217] 根据上述实施方式的一方面,该纤维、涂层或膜中的至少一种包含氧化纤维素,所述氧化纤维素的分子量为预溶解的氧化纤维素的分子量的约80%-约120%。

[0218] 根据上述实施方式的一方面,所述方法进一步包括将该改性纤维素溶液与至少一种生物相容性增塑剂接触。

[0219] 根据上述实施方式的一方面,该至少一种生物相容性增塑剂选自卵磷脂、癸二酸二丁酯、柠檬酸、聚乙二醇、聚丙二醇和它们的组合中。

附图说明

[0220] 在下文中,将参照附图描述本公开的各种实施方式,其中:

[0221] 图1为根据本公开所述的用于溶解纤维素的系统的示意图;

[0222] 图2为根据本公开所述的双重包封微球体的示意图;

[0223] 图3为根据本公开所述的多重包封微球体的示意图;

[0224] 图4为根据本公开所述的包含多种生物活性剂的多重包封微球体的释放曲线;

[0225] 图5为根据本公开所述的包含一种生物活性剂的多重包封微球体的释放曲线;

[0226] 图6为根据本公开所述的溶解的氧化纤维素的色谱图;

[0227] 图7为根据本公开所述的溶解的非改性纤维素的色谱图;和

[0228] 图8A-8B为根据本公开所述的氧化纤维素微球体的扫描电子显微镜图片;

[0229] 图9A-9B为根据本公开所述的包含18%负载的维生素B-12的氧化纤维素微球体的扫描电子显微镜图片;

[0230] 图10A-10B为根据本公开所述的包含丁哌卡因游离碱的氧化纤维素微球体的扫描电子显微镜图片;

[0231] 图11A-11B为根据本公开所述的包含盐酸盐形式丁哌卡因的氧化纤维素微球体的扫描电子显微镜图片;

[0232] 图12为根据本公开所述的对于维生素B-12的紫外-可见光谱标准校正曲线。

[0233] 图13A-13B为根据本公开所述的包含30%负载的维生素B-12的氧化纤维素微球体的扫描电子显微镜图片;

[0234] 图14A-14B为根据本公开所述的包含25%负载的维生素B-12的氧化纤维素微球体的扫描电子显微镜图片;

[0235] 图15为根据本公开所述的负载顺-二氯二氨合铂(II)的氧化纤维素微球体的光学显微镜图片;

[0236] 图16为根据本公开所述的包封有图15的负载顺-二氯二氨合铂(II)的氧化纤维素微球体的聚-D,L-交酯微球体的光学显微镜图片。

[0237] 图17为根据本公开所述的图16的微球体的横截面的扫描电子显微镜图片;

[0238] 图18为根据本公开所述的氧化纤维素的电导滴定曲线图;和

[0239] 图19为根据本公开所述的氧化纤维素的pH值滴定曲线图。

具体实施方式

[0240] 本公开提供一种用于溶解纤维素的系统和方法。在实施方式中,本公开提供一种使用极性非质子溶剂和盐的工艺方法,以逐步的方式来添加所述盐以溶解氧化纤维素或未

改性纤维素。根据本公开所述的溶解方法使氧化纤维素的降解最小化,所述溶解方法是通过在惰性和干燥气氛下控制工艺、以特定顺序引入盐、在预先确定的温度和时间下加热溶液和对溶液施加最小的剪切力来实现。

[0241] 如本文中所述,纤维素包括天然(例如,未改性)或改性(例如,处理的)纤维素,所述改性纤维素包括但不限于,氧化纤维素、烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝基纤维素和它们的组合等。合适的改性纤维素衍生物的其他实例,包括但不限于,甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基纤维素、三醋酸纤维素和硫酸钠盐纤维素。

[0242] 如本文中所述,氧化纤维素指的是通过氧化使至少部分羟基被羧基、醛基和/或酮基取代的纤维素。氧化纤维素可以使用本领域技术人员掌握的任何技术来形成。例如,纤维素可以通过将其暴露于氧化介质中而被氧化,所述氧化介质例如为压缩的或超临界的流体,其包括但不限于,二氧化氮、二氧化碳和它们的组合等。在实施方式中,该氧化介质可以包括压缩的或超临界的流体的组合,例如溶解在二氧化碳中的二氧化氮。该纤维素材料可以暴露于氧化介质中约20分钟-约24小时的一段时间,在实施方式中为约1小时-约5小时,在约20°C-约60°C的温度下,在实施方式中为约30°C-约45°C下,和在约20巴-约250巴的压力下,在实施方式中为约30巴-约90巴下。例如,在美国专利申请公开No.2008/0194805中公开了使用压缩的流体来氧化纤维素材料的方法,通过引用方式将该申请的全部内容并入本申请。例如在美国专利No.3,364,200、No.4,626,253、No.5,484,913和No.6,500,777中也公开了用于制备氧化纤维素材料的其他方法,通过引用方式将上述专利的每个的全部公开并入本申请。

[0243] 现在转向图1,根据本公开,提供了一种用于溶解纤维素(包括氧化纤维素)的系统。系统10包括反应容器12,其可以是三颈圆底烧瓶。反应容器12包括气体入口14和气体出口16,其都连接在惰性气体源(没有示出)上。反应容器12也可以包括任何数量的入口、插口(spigot)和其他连接器,以方便地分别向容器12中添加反应物和/或从容器12中移除产物。氧化纤维素的溶解可以以连续法或分批法来实施。

[0244] 该溶解方法在惰性(即无氧)和干燥气氛下实施。在实施方式中,在开始溶解方法之前,通过使惰性气体经由入口14和出口16通过反应容器12来用惰性气体循环净化反应容器12。该气体也可以在溶解方法期间通过反应容器12循环。合适的惰性气体包括但不限于氮气以及如氦、氖、氩和它们的组合的稀有气体。

[0245] 最初,通过任何合适的入口向反应容器12中添加溶剂。在实施方式中,用于溶解氧化纤维素的溶剂可以是任何极性非质子有机溶剂,其具有约175°C-约205°C的沸点,在实施方式中为约180°C-约202°C。合适的溶剂包括但不限于N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)和它们的组合。

[0246] 也可以将惰性气体引入该溶剂(例如,从该溶剂中鼓泡)来从溶剂中除去水分和溶解的氧气。然后将纤维素加入溶剂中,并且可以通过混合器18搅拌以溶胀该纤维素。混合在相对低的速率下实施以防止纤维素的降解。搅拌可以每分钟约100转(rpm)至约500rpm进行,在实施方式中为约150rpm-约250rpm。如上所述,该反应容器12可以是圆底容器,其进一步使由混合器18施加到纤维素上的剪切力最小化。

[0247] 该溶剂和氧化纤维素的混合物可被加热到约115℃-约145℃的温度,在实施方式中为约120℃-约140℃,在其他实施方式中为约130℃-约135℃。在实施方式中,使用根据本公开所述的方法溶解的氧化纤维素的氧化度可以为约0.2-约1.0,在实施方式中为约0.3-约0.9,在其他实施方式中为约0.5-约0.7。如本文中使用的,术语“氧化度”指的是纤维素的羧基与羟基的比率。该“氧化度”也用作整个纤维素样品的平均氧化度。不受任何特殊理论的限制,应相信溶剂和氧化纤维素的混合物的温度取决于该氧化纤维素的氧化度。当氧化度增加,溶胀氧化纤维素所需要的温度降低。相反,当氧化度降低,溶胀氧化纤维素所需要的温度增加。在溶解方法过程中对纤维素的加热最小化。对纤维素的加热可能导致其降解,包括氧化纤维素反应基团的破坏和分子量的降低。

[0248] 具有约0.5以上氧化度的氧化纤维素和溶剂的混合物可以被加热至约115℃-约135℃的温度,在实施方式中为约125℃-约130℃。具有约0.25-约0.5氧化度的氧化纤维素和溶剂的混合物可以被加热至约130℃-约145℃的温度,在实施方式中为约135℃-约140℃。

[0249] 溶剂最初溶胀该纤维素是由于其相对高的极性。氧化纤维素的溶胀可以持续约1小时-约4小时,在实施方式中为约1.5小时-约2.5小时。在氧化纤维素已经溶胀之后,混合物的温度被降低。在实施方式中,氧化纤维素的混合物可以在添加盐之前被冷却到约90℃-约120℃的温度,在实施方式中为约100℃-约110℃。

[0250] 不受任何特殊理论的限制,应相信向混合物中引入盐使盐能够插入到纤维素中。用溶剂溶胀纤维素促进了盐插入到纤维素中,其转而影响纤维素的最终溶解。在实施方式中,该盐可为任何碱卤化物盐。合适的盐包括但不限于,卤化锂,例如氟化锂、氯化锂、溴化锂和碘化锂;卤化钠,例如氟化钠、氯化钠、溴化钠和碘化钠;卤化钾,例如氟化钾、氯化钾、溴化钾和碘化钾;以及上述物质的任意组合。该盐可以以氧化纤维素的约0.1wt%-约3wt%的量存在,在实施方式中为氧化纤维素的约0.25wt%-约2wt%。传统的溶解方法依赖更高的盐浓度以溶解未改性纤维素,其不适合溶解氧化纤维素。较低的盐浓度防止或减少氧化纤维素的降解,包括如上所述的氧化纤维素反应基团的破坏和分子量的降低。

[0251] 以逐步的方式进行该溶解方法,即,在盐引入之前的纤维素在溶剂中的最初溶胀允许在比传统方法更低的温度下溶解纤维素,传统方法通常要求150℃以上的温度。该在较低温度下的逐步溶解方法也防止或减少氧化纤维素的降解,包括如上所述的氧化纤维素反应基团的破坏和分子量的降低。在实施方式中,该溶解的氧化纤维素的氧化度可以为预加工的(即未溶解的)氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%,在实施方法中为约90%-约110%。在实施方式中,该溶解的氧化纤维素的分子量可以为预加工的(即未溶解的)氧化纤维素的分子量的约80%-约100%,在实施方法中为约90%-约95%。如本文中使用的,术语“分子量”指的是纤维素的平均分子量(Mw)。该术语“分子量”也用作整个纤维素样品的平均分子量。未溶解(例如,在溶解之前)的氧化纤维素可以具有约50,000道尔顿至约500,000道尔顿的分子量,在实施方式中为约100,000道尔顿至约400,000道尔顿。

[0252] 如果氧化纤维素没有完全溶解,该方法可以继续约在40℃至约80℃的较低温度下搅拌和加热,在实施方式中为约50℃至约60℃,持续约1小时-约5小时的时间,在实施方式中为约2小时-约3小时,直到氧化纤维素被溶解。得到的氧化纤维素溶液包含以约5毫克每毫升(mg/mL)-约25mg/mL的浓度存在的氧化纤维素,在实施方式中为约10mg/mL-约20mg/

mL。

[0253] 图1的系统也可以用于溶解未改性的纤维素。用于溶解未改性的纤维素的方法可以利用与上面描述的用于溶解氧化纤维素的溶剂相同的溶剂。最初,该未改性的纤维素在溶剂中溶胀。该溶剂和未改性的纤维素的混合物可以被加热至约135°C-约165°C的温度,在实施方式中为约145°C-约155°C。溶剂最终溶胀该纤维素是由于其相对高的极性。未改性纤维素的溶胀可以持续约1小时-约4小时,在实施方式中为约1.5小时-约2.5小时。在未改性纤维素已经溶胀之后,混合物的温度降低。在实施方式中,未改性纤维素的混合物可以在添加盐之前被冷却到约140°C-约160°C,在实施方式中为约145°C-约155°C。

[0254] 该盐可以以未改性纤维素的约0.1wt%-约10wt%的量存在,在实施方式中为未改性纤维素的约0.5wt%-约9wt%。如果该未改性纤维素没有被完全溶解,该方法可以继续约40°C至约80°C的较低温度下搅拌并加热,在实施方式中为约50°C至约60°C,持续约12小时-约36小时的时间,在实施方式中为约16小时-约24小时,直到该未改性纤维素被溶解。

[0255] 然后该溶解的氧化纤维素可以用于形成大颗粒、微颗粒或纳米颗粒。在本申请中,术语“大颗粒”、“大球体”、“大胶囊”、“微颗粒”、“微球体”、“微胶囊”、“纳米颗粒”、“纳米球体”和“纳米胶囊”可交换使用和表示具有任何规则或不规则形状和约0.001 μ m-约2mm(在实施方式中约0.01 μ m-约1mm)尺寸的任何颗粒。

[0256] 颗粒的形成可以通过具有溶解方法的连续法(例如,向溶液施加高剪切力、添加中和剂和/或添加阳离子)或分批法来实施。在实施方式中,纤维素颗粒可以在溶剂或非溶剂、中和剂、具有多价阳离子的水性溶液和它们的组合的存在下,通过向溶解的纤维素施加高剪切力(例如,在高剪切设备中,如混合器,挤出机等)来形成。

[0257] 本文使用的术语“非溶剂”以其最广泛的意义上使用并且包括任何对纤维素不溶解的物质或其混合物。合适的溶剂和助溶剂包括但不限于NMP、DMAc和水性溶液以及它们的组合。合适的非溶剂包括但不限于:烷烃、油脂甘油、乙二醇和它们的组合。该溶剂或非溶剂可以以纤维素的约1wt%-约45wt%的量存在,在实施方式中为纤维素的约5wt%-约30wt%,在实施方式中为纤维素的约10wt%-约20wt%。

[0258] 在实施方式中,氧化纤维素颗粒可以通过将溶解的纤维素与具有中和剂的水性溶液接触来形成。该溶解的纤维素和该水性中和溶液也可以被施加高剪切力。在实施方式中,该中和剂可以用于中和纤维素中的羧酸侧基以调节最终颗粒尺寸和形态,所以本文的中和剂也可以被称为“碱性中和剂”。根据本公开可以使用任何合适的碱性中和剂。在实施方式中,合适的碱性中和剂可以既包括无机碱性剂又包括有机碱性剂。合适的碱性剂可以包括氨、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸氢钾和它们的组合等。合适的碱性剂还可以包括具有至少一个氮原子的单环化合物和多环化合物,例如,仲胺,其包括氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、哌嗪、哌啶、吡啶、二双吡啶、三联吡啶、二氢吡啶、吗啉、N-烷基吗啉、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂二环十一烷、1,8-二氮杂二环十一碳烯、二甲基化的戊胺、三甲基化的戊胺、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡啶、二氢吡啶、二氢茛菪酮、苯并二氢茛菪酮(benzindazone)、咪唑、苯并咪唑、咪唑啉酮、咪唑啉、噁唑、异噁唑、噁恶唑啉、噁恶二唑、噻二唑、咪唑、喹啉、异喹啉、蔡啶、三嗪、三唑、四唑、吡唑、二氢吡唑和它们的组合。在实施方式中,该单环和多环化合物在环的任意碳位置上可以是取代的或未取代的。

[0259] 该中和剂可以以固体使用(例如,氢氧化钠薄片)并且可溶解在水中以形成水溶液。该中和剂可以添加至氧化纤维素中以使溶液的pH值为约5-约9,在实施方式中为约6-约8。如上面提到的,该碱性中和剂可以添加以中和含有羧酸基团的纤维素(例如,氧化纤维素)。在纤维素颗粒的形成中,侧链羧酸的中和通过最小化来自于羧酸基团的阴离子电荷的粒子间排斥来实现。因此该碱性中和剂的添加可以将包含具有酸性基团的纤维素乳液的pH值提高至约5-约12,在实施方式中,为约6-约11。

[0260] 在实施方式中,氧化纤维素颗粒可以通过将溶解的纤维素与具有多价阳离子(包括二价和三价阳离子)的水性溶液接触来形成。对该溶解的纤维素和阳离子溶液也可以施加高剪切力。在实施方式中,纤维素颗粒可以通过连续的两相喷雾制备法来形成,其中先将阳离子溶液喷涂在基材上,随后喷涂溶解的纤维素溶液。在其他实施方式中,阳离子溶液可以与氧化纤维素溶液结合以原位形成交联凝胶,对此在下文中将更详细地描述。

[0261] 合适的阳离子包括但不限于钙(Ca^{+2})、钡(Ba^{+2})、锌(Zn^{+2})、镁(Mg^{+2})、铁(Fe^{+2} 、 Fe^{+3})、铂(Pt^{+4})、铬(Cr^{+6})和它们的组合。在实施方式中,该阳离子可以通过溶解合适的阳离子的盐来引入,其包括但不限于,卤化物、硫酸盐、碳酸盐、磷酸盐、硝酸盐、亚硝酸盐、氧化物、醋酸盐、它们的组合等。该阳离子可以以氧化纤维素的约0.01wt%-约25wt%的量存在,在实施方式中为氧化纤维素的约1wt%-约18wt%,在实施方式中为氧化纤维素的约2wt%-约15wt%,其取决于氧化纤维素溶液的最终用途。阳离子通过交联位于氧化纤维素上的羧酸侧基而起到交联剂的作用,从而形成纤维素颗粒。两区室喷雾设备(例如,微流化器)可以用于储存水性阳离子溶液和氧化纤维素溶液,该设备同时地注射溶液从而混合颗粒和形成沉积在基材(例如,组织)上的颗粒。在共同所有的美国专利No.7,611,494、No.8,033,483、8,152,777以及美国专利申请公开No.2010/0065660和No.2010/0096481中公开了用于混合两种组分的应用装置,在此同引用方式将上述专利和申请的全部公开内容并入本申请。

[0262] 在实施方式中,由本公开的溶解的氧化纤维素形成的氧化纤维素颗粒的氧化度可以为预加工(即未溶解)的氧化纤维素的氧化度的约80%-约120%。在实施方式中为约90%-约110%。在实施方式中,氧化纤维素颗粒的分子量可以为预加工(即未溶解)的氧化纤维素的分子量的约80%-约100%,在实施方式中为约90%-约95%。未溶解(例如,在溶解之前)的氧化纤维素可以具有约50,000道尔顿-约500,000道尔顿的分子量,在实施方式中为约100,000道尔顿-约400,000道尔顿。

[0263] 该溶解的纤维素和/或纤维素颗粒可以用于形成适合于各种手术和伤口应用的各种医疗器材。根据本公开所述的医疗器材可以是适合于被粘附或植入组织、身体器官或管腔的任何结构,包括但不限于,微颗粒和纳米颗粒、织物和无纺织物、涂层、贴片、膜、泡沫、撕裂层、脱脂棉拭子、组织移植物、移植片固定模、支架、支撑物、伤口敷料、网状织物和/或组织增强体。

[0264] 在实施方式中,如上面注释的,可以将一种或多种生物活性剂添加到溶剂中以将生物活性剂引入氧化纤维素溶液,然后可以将所述溶液用于形成各种医疗器材。包括极性和非极性化合物的各种生物活性剂可溶解在上述适用于形成根据本公开所述的氧化纤维素溶液的溶剂中。在实施方式中,该生物活性剂也可以在氧化纤维素颗粒形成之后添加。术语“生物活性剂”和“活性治疗剂”(ATA)可交换地并以其最广范围的意义使用,其包括任何具有临床用途的物质或其混合物。因此,生物活性剂自身可以具有或不具有药理活性,例

如,染料或香味剂。可替换地,生物活性剂可以是任何提供治疗或预防效果的制剂,影响或参与组织生长、细胞生长、细胞分化的化合物,抗粘连化合物,能够引起如免疫反应的生物行为的化合物,或在一种或多种生物过程中起到任何其他作用的化合物。期望的是该生物活性剂可以以任何合适的物质形式用于本公开的医疗器材,例如,膜、粉末、液体、凝胶等。

[0265] 可以根据本公开使用的生物活性剂种类的实例包括:抗粘连剂、抗微生物剂、止痛剂、退热剂、麻醉剂、抗癫痫药、抗组胺药、抗炎药、心血管药、诊断试剂、类交感神经药、类胆碱药、抗毒蕈碱药、止痉挛药、激素、生长因子、肌肉松弛药、肾上腺素能神经元阻滞剂、抗肿瘤药、免疫原性剂、免疫抑制剂、肠胃药、利尿剂、类固醇、脂质、脂多糖、多糖、血小板激活药、凝血因子和酶。也包括的是可以使用生物活性剂的组合。

[0266] 抗粘连剂可以用于防止在可植入医疗器材和目标组织对面的周围组织之间形成粘连。此外,抗粘连剂可以用于防止在涂覆的可植入医疗器材和包装材料之间形成粘连。这些抗粘连剂的一些实例包括但不限于:亲水聚合物,例如聚(乙烯基吡咯烷酮)、羧甲基纤维素、透明质酸、聚环氧乙烷、聚乙烯醇和它们的组合。

[0267] 合适的抗微生物剂包括:三氯生(也被称为2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯基醚),氯己定和其盐(包括醋酸氯己定、葡萄糖酸氯己定、盐酸氯己定和硫酸氯己定),银和其盐(包括醋酸银、苯甲酸银、碳酸银、柠檬酸银、碘酸银、碘化银、乳酸银、月桂酸银、硝酸银、氧化银、棕榈酸银、蛋白银和磺胺嘧啶银盐),多粘菌素,四环素,氨基糖甙类(例如,妥布霉素和庆大霉素),利福平,杆菌肽,新霉素,氯霉素,咪康唑,喹诺酮类(例如噁喹酸、诺氟沙星、萘啶酸、培氟沙星、依诺沙星和环丙沙星),青霉素类(例如苯唑西林和哌拉西林),壬苯醇醚9,夫西地酸,头孢菌素和它们的组合。此外,在本公开的生物活性涂层中可以包括作为生物活性剂的抗微生物蛋白和多肽(例如牛乳铁蛋白和乳铁蛋白B)。

[0268] 其他生物活性剂包括:局部麻醉剂;非甾体抗生育剂;拟副交感神经药;心理治疗剂;镇定剂;减充血剂;镇静催眠药;类固醇;磺胺类药;拟交感神经药;疫苗;维生素,例如维生素A、B-12、C、D、它们的组合等;抗疟疾剂;抗偏头疼药;抗帕金森剂例如左旋多巴;抗痉挛剂;抗胆碱药(例如奥昔布宁);止咳药;支气管扩张剂;心血管剂例如冠血管扩张药和硝酸甘油;生物碱;止痛剂;麻醉剂例如可待因、二氢可待因酮、哌替啶、吗啡等;非麻醉剂例如水杨酸盐、阿司匹林、扑热息痛、d-丙氧芬等;阿片样受体拮抗药,例如纳曲酮和纳洛酮;抗癌剂;抗惊厥剂;止吐剂;抗组胺剂;抗炎剂例如激素剂,氢化可的松,氢化波尼松,强的松,非激素剂,别嘌醇,消炎痛,苯基丁氮酮等;前列腺素和细胞毒性药物;化学治疗剂,雌性激素;抗细菌剂;抗生素;抗真菌剂;抗病毒剂;抗凝剂;抗惊厥剂;抗抑郁剂;抗组胺剂;以及免疫剂。

[0269] 合适的生物活性剂的其他实例也包括生物制剂和蛋白质治疗剂,例如,病毒,细菌,脂质,氨基酸,细胞,肽,多肽和蛋白质,类似物,突变蛋白质以及其活性片段,例如免疫球蛋白、抗体、细胞因子(例如淋巴因子、单核因子、趋化因子)、凝血因子、造血因子、白介素(IL-2、IL-3、IL-4、IL-6)、干扰素(β -IFN、 α -IFN和 γ -IFN)、红细胞生成素、核酸酶、肿瘤坏死因子、集落刺激因子(例如,GCSF、GM-CSF、MCSF)、胰岛素、抗肿瘤剂和肿瘤抑制剂,血蛋白,纤维蛋白,凝血酶,纤维蛋白原,合成凝血酶,合成纤维蛋白,合成纤维蛋白原,促性腺激素(例如,FSH、LH、CG等),激素和激素类似物(例如,生长激素),疫苗(例如,肿瘤、细菌和病毒抗原);生长激素释放抑制因子;抗原;凝血因子;生长因子(例如,神经生长因子、胰岛素

样生长因子);骨形成蛋白,TGF-B,蛋白质抑制剂,蛋白拮抗剂和蛋白激动剂;核酸,例如反义分子、DNA、RNA、RNAi;寡核苷酸;多核苷酸;以及核糖核酸酶。

[0270] 本公开也提供生产用氧化纤维素包封一种或多种生物活性剂的微球体的组合物和方法。在下文中更详细地描述合适的生物活性剂。氧化纤维素微球体可以具有约80%-约120%的生物活性剂负载量,在实施方式中为约90%-约110%,在其他的实施方式中为约95%-约105%,在又一些实施方式中为约98%-约102%。

[0271] 可溶的氧化纤维素,由于溶解在如上所述的极性溶剂中,允许形成包含被包封在氧化纤维素中的亲水生物活性剂的微球体。这可以通过使用油包油乳液方法随后在提取介质中提取溶剂来实现。本文使用的术语“乳液”指的是两种或多种不混溶的液体的混合物,其中一种液体形成连续相而其他液体形成非连续相。本文使用的术语“非连续”和“分散”相可以互换使用并且指的是通过连续相分散的化合物,并且可以包括生物活性剂、任选地包封有聚合物和/或相应的溶剂或溶剂合物剂(solvating agent)。本文使用的术语“连续”相指的是液体,例如,油,其用于从非连续相中提取溶剂或溶剂合物剂。这些液体通常与非连续相中使用的溶剂是不混溶的。本文使用的术语“稀释剂”和“第三”相可互换使用并且指的是降低连续相粘度的液体,其与连续相不混溶和/或从微球体表面除去残余的连续相。在实施方式中,该稀释剂可以是与非连续相不混溶的。本文使用的术语“油包油”乳液指的是其中连续相和非连续相都是有机液体的乳液。

[0272] 在通过油包油溶剂提取方法形成可溶性氧化聚合物的微球体中,一种或多种亲水性生物活性剂可以添加到氧化纤维素的溶液中并被充分混合以确保均一的混悬液或均匀的溶液。氧化纤维素在溶液中的存在量可为溶液的约0.05wt%-约45wt%,在实施方式中,为溶液的约5wt%-约30wt%,在实施方式中为溶液的约10wt%-约20wt%。

[0273] 该生物活性剂和氧化纤维素溶液形成非连续相,其被逐滴添加至包含形成连续相的液体的容器中。该连续相液体可以是任何合适的非极性化合物,其与在形成氧化纤维素溶液中使用的极性溶剂是不混溶的。合适的连续相液体包括但不限于:石油基油,例如轻、中或重质矿物油(例如,具有约40-约60个碳原子的烷烃混合物),植物基油,例如棉花籽油,硅氧烷基油以及它们的组合。在实施方式中,该连续相可以包括两种或多种油,例如,重油和轻油,以完成非连续相的提取。在实施方式中,该重油和该轻油可以以约1:5-约1:1的比例存在,在实施方式中为约1:3-约3:4。该非连续相液体可以以连续相液体的约2体积%-约40体积%的量存在,在实施方式中为约5体积%-约20体积%。

[0274] 加工连续相的容器可以安装有挡板(baffle)。该容器可以包括具有叶轮的混合器,其配置成旋转速率为约25rpm-约60,000rpm,在实施方式中,为约100rpm-约15,000rpm,在其他实施方式中,为约250rpm-5,000rpm。搅拌可以持续约5秒-约4小时,在实施方式中,为约15秒-约1小时。该旋转速率可以被调整到获得期望的颗粒尺寸。微球体颗粒的尺寸可以通过调节下列因素来定制:均化作用的持续时间和速度(例如,非连续和连续相的搅拌),温度和/或压力,改变连续相与非连续相的比率,剪切速率,以及氧化纤维素和生物活性剂的分子量和浓度。

[0275] 一旦完成非连续相至连续相的转换,就可以向乳液中添加第三相液体以从非连续相液体中除去溶剂。合适的第三相液体包括可以既与连续相又和非连续相液体混溶的任何化合物。溶剂提取的发生是由于溶剂在连续相液体中不混溶但在第三相液体中混溶。合适

的第三相液体包括肉豆蔻酸异丙酯、己烷、正庚烷、甘油三酯和它们的组合。该第三相液体可以以连续相液体体积的约130体积%-约170体积%的量存在,在实施方式中为约140%-约150%。

[0276] 从连续相中除去溶剂促进包含被氧化纤维素包封的生物活性剂的微球体的形成。该乳液可以被搅拌约1小时-约24小时,在实施方式中为约2小时-约5小时,以帮助从微球体中提取极性溶剂。然后该微球体可以通过过滤和洗涤(例如,用正庚烷)来收集,以除去微球体表面上的任何连续和非连续相液体的残余。然后在氮气或氩气保护下,可以将该微球体收集并转移至玻璃闪烁管中。

[0277] 该氧化纤维素微球体也适合包封亲水药物,例如盐酸布比卡因,以及病毒、细菌、氨基酸、多肽、蛋白质、脂质、疫苗和它们的组合,因为该油包油乳液不与这些生物活性剂的防水层反应。

[0278] 在其他实施方式中,该氧化纤维素溶液也可以被用于形成各种类型的纤维。在实施方式中,纤维可以是固体的、中空的、多孔的和它们的组合。纤维可以通过任何合适的方法来形成,包括静电纺丝、溶液浇注、挤出和它们的组合。由氧化纤维素溶液形成的纤维可以被用于形成各种医疗器材。根据本公开所述的医疗器材可以是适合于被粘附或植入到组织中的任何结构。由纤维形成的合适的结构包括,例如,膜、泡沫、撕裂层、脱脂棉试子、组织移植、移植片固定模、支架、支撑物、伤口敷料、网状织物和/或组织增强体。在实施方式中,该纤维可被用于形成无纺网状物或胶带,其可被用作被动止血物。由氧化纤维素溶液形成的纤维状网状物的无纺结构,由于其能够过滤液体和/或气体而使能被用作伤口敷料。

[0279] 该氧化纤维素溶液也可以用于形成膜和/或涂层。涂层或膜可以通过自身或通过基材上溶液浇注、浸渍、分层、压延、喷涂和其组合而沉积该溶液来形成。溶液蒸发,从而在基材上形成膜或涂层。利用本领域技术人员掌握的任何合适的方法,通过将溶液施用在设备的表面或其部分上,可以将膜结合到其他医疗器材上。

[0280] 在实施方式中,该氧化纤维素溶液可以用于形成可喷雾的给药工具(delivery vehicle)。在其他实施方式中,该氧化纤维素溶液可以与形成凝胶或影响氧化纤维素沉淀的第二组合物相结合,这将在下文中更详细地描述。

[0281] 用于形成纤维、膜和其他医疗器材的溶液的粘度可以被调整为期望的粘度。这可以通过添加一种或多种增塑剂来完成。合适的增塑剂的实例包括任何生物相容的增塑剂,例如卵磷脂、癸二酸二丁酯、柠檬酸、醇酯、聚乙二醇、聚丙二醇和它们的组合。

[0282] 由溶解的氧化纤维素形成的医疗器材的应用包括关闭和治疗内脏壁缺陷和切口(包括由于切除肿瘤造成的切口)、伤口、吻合和瘘管。该医疗器材能够改进胃肠吻合术的治疗并可以提供处理和防止瘘管的有效途径。该医疗器材也可以防止息肉切除术的并发症(例如,出血和穿孔)。在实施方式中,该医疗器材可以用网状物增强(例如在基材网状物上形成),以处理腹股沟疝和/或切口疝。

[0283] 由氧化纤维素形成的医疗器材在体外和体内的生物降解率可以通过控制所得的(例如,溶解的和加工的)氧化纤维素的初始氧化度来调整。氧化纤维素的氧化度越大,在体外和体内的生物降解率越快。本公开提供在溶解加工期间使氧化纤维素的降解最小化的方法,从而提供具有期望的氧化度的纤维素。此外,纤维素的生物降解性可以在溶解期间通过调整分子量和氧化度来控制,以提供具有可预见降解曲线的可预见降解的氧化纤维素。没

有实质上影响氧化度的溶解和加工允许最终产品(例如,医疗器材)具有可预见的生物降解性。因此对氧化纤维素基体的降解率的控制可以通过改变氧化度,从而控制生物活性剂洗脱的速率来实现。也可以在溶解工艺期间调整氧化纤维素的氧化度,以达到期望的氧化度。

[0284] 溶解的氧化纤维素也可以用来形成原位凝胶。氧化纤维素溶液可以使用上面列出的方法制备,例如溶剂、条件等。该氧化纤维素溶液可以具有约7.0至约10.0的pH值,在实施方式中为约8.0至约9.5。该氧化纤维素溶液可以与凝胶化组合物结合,所述凝胶化组合物一旦与氧化纤维素溶液接触就形成凝胶。该凝胶可以用作粘连剂以密封组织和/或提供在下面进一步详细描述的生物活性剂的传输。

[0285] 在实施方式中,氧化纤维素溶液可以与阳离子材料结合,例如阳离子多糖。在实施方式中,该阳离子多糖可以为任选地在溶液中的壳聚糖、羧甲基甲壳素、瓜尔豆胶和它们的组合。壳聚糖是N-乙酰基D-氨基葡萄糖(乙酰化单元)和D-氨基葡萄糖(未乙酰化单元)的天然线性共聚物。壳聚糖可以通过甲壳素的部分或全部脱乙酰化来制备。甲壳素可以从天然资源中提取,例如从乌贼、如虾的甲壳纲动物的外骨骼或如蘑菇的蔬菜资源中提取。壳聚糖也可以通过改性如细菌的微生物来合成地制备或合成。

[0286] 壳聚糖与如纤维素的其他多糖的粘附包括不同种类的相互作用,例如静电相互作用、氢键和疏水作用,这些相互作用导致与氧化纤维素的离子性交联。壳聚糖,在某种环境下,是包含 NH_3^+ 基团的阳离子聚合物。壳聚糖的带正电荷的伯胺基团吸引其他聚合物的阴离子基团。因此,壳聚糖和阴离子聚合物能够形成聚电解质配合物。聚电解质配合物的形成可以改善聚合物的机械性能并且导致新的结构,例如沉淀、膜、纤维和凝胶。

[0287] 也可以通过在粘附配方的两种组分之间形成共价键来增强配方的机械性能从而促进壳聚糖与其他聚合物的粘附。壳聚糖具有 NH_2 基团,其能够与羧基基团共价地反应。因此,壳聚糖可以与具有羧基基团的官能聚合物(例如氧化纤维素)混合。

[0288] 该壳聚糖可以具有约1,000g/mol-约5,000,000g/mol的分子量,在实施方式中为约5,000g/mol-约220,000g/mol。在实施方式中,壳聚糖具有约450,000g/mol-约550,000g/mol的高分子量(HMW)。在其他实施方式中,壳聚糖具有约50,000g/mol-约150,000g/mol的低分子量(LMW)。

[0289] 在实施方式中,壳聚糖的溶液可以通过用化学计量的酸(例如,HCl或乙酸)在去离子水中溶解壳聚糖来制备,以确保所有 NH_2 基团的完全质子化。该最终溶液可以包含约0.5% (w/w) -约5% (w/w) 的壳聚糖,在实施方式中为约2% (w/w) -约4% (w/w) 的壳聚糖。该壳聚糖溶液可以具有约1.0-约7.0的pH值,在实施方式中为约2.0-约6.0。该壳聚糖溶液的较低pH值允许pH值敏感性生物活性剂在氧化纤维素或壳聚糖的一种溶液中混悬,而不影响pH值敏感性生物活性剂的生物活性。

[0290] 在实施方式中,生物活性剂(其生物活性在高pH值下会降低或破坏,例如被化学治疗剂包封的多肽)可以混悬在壳聚糖溶液中,并且一旦接触氧化纤维素溶液就被结合入原位形成的凝胶中。该凝胶可以固定在目标位置上(例如器官、组织等)并且锚定被包封的肽,该多肽然后可以被释放。该得到的凝胶既可以是一旦形成就为中性pH值,也可以利用氧化纤维素溶液或壳聚糖溶液的pH值来调节pH值,以提供用于保持肽的生物活性的温和pH值环境。

[0291] 用于与氧化纤维素溶液形成凝胶的另一种合适的组合物包括多价阳离子的水性

溶液,其通过氧化纤维素和阳离子的离子性交联来形成凝胶。合适的阳离子包括但不限于:钙(Ca^{+2})、钡(Ba^{+2})、锌(Zn^{+2})、镁(Mg^{+2})、铁(Fe^{+2} 、 Fe^{+3})、铂(Pt^{+4})、铬(Cr^{+6})和它们的组合。在实施方式中,该阳离子可以通过在如水、甲醇、乙醇和它们的组合的合适溶剂中溶解阳离子的合适的盐而被引入,所述盐包括但不限于,卤化物、硫酸盐、碳酸盐、磷酸盐、硝酸盐、亚硝酸盐、氧化物、它们的组合等。该阳离子可以以溶液的约0.01wt%-约25wt%的量存在,在实施方式中为溶液的约1wt%-约18wt%,在实施方式中为溶液的约2wt%-约15wt%,以达到与氧化纤维素溶液的期望混合比率。该氧化纤维素溶液和该阳离子溶液形成可逆的、离子性交联的凝胶。在实施方式中,该凝胶能够通过添加阴离子溶液来实现可逆,所述阴离子溶液包括pH值大于7.0的水性溶液,例如尿素、氨、氨基酸(例如赖氨酸和甘氨酸)、阴离子多糖(例如藻酸盐、环糊精、羧甲基纤维素和它们的组合)的溶液。

[0292] 氧化纤维素的溶液也可以与通过氧化纤维素的稀释和/或沉淀来形成凝胶的沉淀和/或凝胶化组合物接触。沉淀通过将氧化纤维素溶液与包含溶剂或非溶剂的组合物接触来完成。合适的凝胶化组合物包括但不限于:水、盐水、磷酸盐缓冲盐水和它们的组合。在实施方式中,也可以使用羧甲基纤维素的水性溶液。羧甲基纤维素可以以约0.5重量或体积%-约5重量或体积%的量存在于溶液中,在实施方式中,为约1重量或体积%-约2重量或体积%。

[0293] 在实施方式中,具有一个或多个伯胺的任何交联剂(包括但不限于:三赖氨酸、白蛋白、聚乙二醇胺和它们的组合)的水性溶液可被用作沉淀凝胶化组合物。在其他实施方式中,任何合适的席夫碱化合物的水性溶液也可被用作沉淀凝胶化组合物。本文中使用的术语“席夫碱”化合物指的是具有下述官能团的任何化合物,所述官能团包含与连接到芳基或烷基上的氮原子形成的碳-氮双键,所述官能团具有通式 $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{NR}_3$,其中 R_3 和至少一个 R_1 或 R_2 为芳基或烷基。合适的席夫碱化合物包括但不限于:阿莫西林、头孢氨苄、2,2-二甲基苯并咪唑啉、2-甲基-2-乙基苯并咪唑啉、2-甲基-2-丙基-苯并咪唑啉、2-甲基-2-丁基-苯并咪唑啉、2-甲基-2-己基-苯并咪唑啉、2-甲基-2-癸基-苯并咪唑啉、2,2-二甲基-5-甲基苯并咪唑啉、2-甲基-2-丁基-6-甲基苯并咪唑啉、2,2-二乙基苯并咪唑啉、2,2-二乙基苯并咪唑啉、2-乙基-2-己基-苯并咪唑啉、2-甲基-2-异戊基-5-甲基苯并咪唑啉、2,2-二辛基苯并咪唑啉、2,2-二癸基苯并咪唑啉、2-丙基-2-戊基-苯并咪唑啉、2,2-二乙基-6-乙基苯并咪唑啉、2,2-二丙基-5-异丙基苯并咪唑啉、2,2-二丙基-5-甲基苯并咪唑啉、2,2-二丁基-6-甲基苯并咪唑啉、2,2-二丁基-6-十二烷基苯并咪唑啉、2-甲基-2-丙烯基苯并咪唑啉、2-乙基-2-丙烯基-5-甲基-苯并咪唑啉、2-甲基-2-丁烯基苯并咪唑啉、2-乙基-2-丁烯基-6-甲基苯并咪唑啉、2,2-二己基苯并咪唑啉、2,2-二己基-5-甲基苯并咪唑啉和它们的组合。席夫碱化合物和/或小分子交联剂溶液与氧化纤维素溶液的接触导致氧化纤维素的共价交联,这反过来产生凝胶。在实施方式中,水性溶液可以包括CMC和席夫碱化合物。

[0294] 在实施方式中,一种或多种丙烯酸系聚合物的溶液也可被用于沉淀氧化纤维素以形成根据本公开的凝胶。合适的丙烯酸系聚合物包括但不限于:基于甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸甘油酯、丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺和它们的组合的丙烯酸系聚合物。合适的溶剂包括:丙酮、乙酸乙酯、二甲醚和它们的组合。

[0295] 一旦氧化纤维素溶液与沉淀组合物接触,就通过用于形成氧化纤维素溶液的溶剂

的稀释和后续氧化纤维素的沉淀来原位形成凝胶。由于氧化纤维素溶液的极性溶剂与水 和/或上面描述的有机溶剂相混溶,所以氧化纤维素因为溶剂的稀释而以凝胶的形式沉淀出来。

[0296] 在实施方式中,该沉淀组合物可以包括可以混悬在沉淀组合物中的生物活性剂。在实施方式中,最初生物活性剂可以混悬在沉淀组合物中作为上面描述的多个微球体。然后该微球体可以再混悬在氧化纤维素组合物中和/或凝胶化组合物中。该得到的氧化纤维素凝胶防止微球体移动出目标位置。

[0297] 如上面所注释的,通过氧化纤维素溶液和凝胶化组合物形成的凝胶可被用于传输生物活性剂至组织,或者凝胶可被用于形成其上包含生物活性剂的制品或涂层。凝胶将生物活性剂、微球体、微颗粒和它们的组合锚定至目标位置,例如器官、组织等。包含生物活性剂的微球体和微颗粒可以通过在微球体或微颗粒形成之前在氧化纤维素中混悬期望的生物活性剂而用上述方法形成。得到的颗粒可以混悬在氧化纤维素溶液中,然后其可以与阳离子和/或壳聚糖溶液结合。这可以用于在期望的部位确保存在生物活性剂,包括在肿瘤切除位置确保存在化学治疗剂(例如,顺-二氯二氨合铂(II)),以提供来自这样确保的凝胶和/或微颗粒的持续释放。

[0298] 该凝胶化组合物和/或氧化纤维素溶液可以为液体形式并被置于注射器或任何其他合适的给药工具内(例如喷雾器)用于即刻或稍后使用。该溶液可被置于不同体积的给药工具内,以达到每种组分的特定比率。

[0299] 该溶液可被会集地施用在期望的组织位置以在其上形成凝胶。本文中使用的术语“会集地”指的是被施用到基材(例如,组织、医疗器材等)的组合物在施用过程中(例如,中段(mid-stream))或在基材的表面上至少部分重叠。

[0300] 用于形成凝胶的溶液也可被直接涂覆在例如网状物的基材上。该基材可以通过将其浸渍在期望的溶液中并干燥(例如,在烘箱中或在层流净化罩中)来形成。在实施方式中,该工艺可以重复几次以确保适当的涂层,该涂层对所选的应用指征(例如,腹膜外或腹膜内的网状织物、皮肤瓣闭合等)表现出所需的粘合性能。

[0301] 可以调整每种组分的比率以提供期望的配方。每种配方的特征在于其混合比率(MR)。本文使用的术语“混合比率”指的是化合物和/或导致凝胶化的反应基团的量(例如壳聚糖的自由胺基和/或阳离子的量)与氧化纤维素上存在的自由羧酸基团的量之比。该混合比率可以至少约为1,在实施方式中为约1-约40,在其他实施方式中为约10-约30。在实施方式中,凝胶的每种组分在用于pH值调节前可以用缓冲液稀释。

[0302] 本公开也提供生产在其中具有其他微球体的微球体的组合物和方法,该其他微球体包封一种或多种API或生物活性剂。图2显示了在其中具有一种或多种微球体22的微球体20。本文使用的“多重包封微球体”指的是在单一较大的微球体20中包封一种或多种较小的微球体22,例如颗粒、球、胶囊和它们的组合。在实施方式中,多重包封微球体可以在相同或不同的负载水平下包封一种或多种生物活性剂。

[0303] 如上所述,在所谓“初级包封”中,可溶性氧化纤维素可被用于包封生物活性剂、水可溶性化合物、水敏感性化学治疗剂和/或活性药物成分,从而形成氧化纤维素微球体,例如,微球体22。用可溶性氧化纤维素的初级包封可以使用基于乳液的溶剂蒸发和/或提取方法来实施,所述方法包括但不限于:单乳液方法,例如水包油(o/w)和油包水(w/o),双乳液

方法,例如水包油油包水(w/o/w)和水包油油包固体(s/o/w),以及基于非乳液的方法,例如流化床、喷雾-干燥和浇注/研磨方法。然后该初级氧化纤维素微球体可被进一步包封在不同于氧化纤维素的另一种生物可降解聚合物中,以所谓的“次级包封”形成包封有微球体22的微球体20。

[0304] 本文使用的关于材料的术语“生物可降解的”应指的是材料能够被身体无害地吸收的性能。在本申请中,术语“生物可降解的”,“生物可再吸收的”,“生物可侵蚀的”和“生物可吸收的”可以相互交换地使用并指的是取决于如下过程的特性,即材料分解,或在身体条件下(例如酶降解或水解)失去结构整体性或在身体内的生理条件下被(物理地或化学地)破坏的特性,以使降解产品在给定的一段时间后通过身体被排泄或吸收。根据材料的化学性质,该时间段是可变的,从约一小时到约几个月或更多。在实施方式中,只要非吸收性材料对健康无害并且是生物相容的,该材料就可以不被完全吸收。

[0305] 氧化纤维素微球体可以使用上面描述的油包油乳化工艺来形成。然后该氧化纤维素微球体可以进一步用基于乳液的溶剂蒸发方法而被微包封,在所述方法中氧化纤维素微球体被混悬在生物可降解聚合物溶液中或被交联并且在另一氧化纤维素微包封工艺中被进一步包封。该溶液可以包括任何合适的生物可降解聚合物、溶剂和任选的乳化剂和/或表面活性剂。在实施方式中,其他生物活性剂可被添加至生物可降解聚合物溶液中,所述其他生物活性剂可以与包含在氧化纤维素微球体中的生物活性剂相同或不同。在其他实施方式中,基于期望的用途和/或重包封微球体的性能特点(例如,改变的释放率),某些包封轮可以不包含生物活性剂。

[0306] 用于形成根据本公开的微球体的合适的生物可降解聚合物包括但不限于:脂肪族聚酯,聚酰胺,聚胺,聚亚烷基草酸酯(polyalkylene oxalate),聚(酸酐),聚酰胺酯,(醚-酯)共聚物,聚(碳酸酯)(包括酪氨酸衍生碳酸酯),聚(羟基链烷酸酯)(例如聚(羟基丁酸)、聚(羟基戊酸)和聚(羟基丁酸酯)),聚酰亚胺碳酸酯,聚(亚氨基碳酸酯)(例如聚(双酚A-亚氨基碳酸酯)等),聚原酸酯,聚氧杂酯(包括具有胺基的那些聚氧杂酯),聚磷腈,聚富马酸丙二醇酯,聚氨酯,聚合物药物(例如聚二氟尼缩松醇(polydiflunisol)、多聚体阿司匹林和蛋白质治疗剂),生物学上改性的(例如,蛋白质、多肽)生物可吸收聚合物,以及共聚物,嵌段共聚物,均聚物,混合物以及它们的组合。

[0307] 更具体地,脂肪族聚酯包括但不限于:聚乳酸,聚乳酸-共-乙交酯,聚乳酸-聚己内酯,交酯(包括乳酸,D-、L-和内消旋交酯)的均聚物和共聚物,乙交酯(包括羟基乙酸), ϵ -己内酯,对二氧环己酮(1,4-二氧六环-2-酮),三亚甲基碳酸酯(1,3-二氧六环-2-酮),三亚甲基碳酸酯的烷基衍生物, Δ -戊内酯, β -丁内酯, γ -丁内酯, ϵ -癸内酯,羟基丁酸酯,羟基戊酸酯,1,4-二氧杂环庚烷-2-酮(包括其二聚体1,5,8,12-四氧杂环四癸烷-7,14-二酮),1,5-二氧杂环庚烷-2-酮,6,6-二甲基-1,4-二氧六环-2-酮,2,5-二吗啉酮,新戊内酯, α,α -二乙基丙内酯,碳酸乙酯,草酸乙酯,3-甲基-1,4-二氧六环-2,5-二酮,3,3-二乙基-1,4-二噁烷-2,5-二酮,6,8-二氧杂二环内酯-7-酮的均聚物和共聚物,以及聚合物混合物和它们的共聚物。

[0308] 用于形成次级包封的非连续相的可生物降解聚合物溶液的合适溶剂包括但不限于:乙酸乙酯、二氯甲烷、六氯乙烷、三氯乙烯、六氟异丙醇(HFIP)、氯仿、四氢呋喃、二甲基甲酰胺,以及那些列在ICH Q3C(国际协调会议-在制药工艺中使用的残余溶剂

(International Conference on Harmonization-residual solvents used in pharmaceutical processing))中的那些药用溶剂和它们的组合。

[0309] 该乳化剂可以以溶剂的约0.01重量和/或体积%-约25重量和/或体积%的量存在,在实施方式中为溶剂的约0.1重量和/或体积%-约10重量和/或体积%,在其他实施方式中为溶剂的约0.5重量和/或体积%-约5重量和/或体积%。对于油包油工艺,乳化剂的使用是任选的。合适的乳化剂包括但不限于:水溶性聚合物,例如聚乙烯醇(“PVA”)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、PLURONICS™、TWEENS™、多糖、磷脂和它们的组合。

[0310] 用于次级包封的连续相也可以包括表面活性剂以稳定微球体和调整生物活性剂的负载量。可以使用一种、两种或更多种的表面活性剂。能够使用的表面活性剂的实例包括,例如,聚丙烯酸、纤维素甲醚、甲基纤维素、乙基纤维素、丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙二醇十六烷基醚、聚乙二醇十二烷基醚、聚乙二醇辛基醚、聚乙二醇辛基苯基醚、聚乙二醇油烯基醚、聚乙二醇山梨醇单十二酸酯、聚乙二醇十八烷基醚、聚乙二醇壬基苯基醚、二烷基苯氧基聚(亚乙基氧基)乙醇、聚氧杂化物(polyoxamer)、它们的组合等。

[0311] 氧化纤维素微球体的次级包封可以包括交联微球体以稳定后续的胶囊化并随后在上述生物可降解聚合物溶液中形成微球体的混悬液。氧化纤维素微球体可以使用上述任何种类的阳离子而被交联。然后该混悬液经漩涡或密集搅拌以形成乳液。在实施方式中,该氧化纤维素微球体可以立即在生物可降解聚合物溶液中混悬而不交联。

[0312] 基于乳液的溶剂的蒸发可以通过搅拌混悬液或乳液来完成,搅拌速度为约25rpm至约60,000rpm,在实施方式中为约100rpm至约15,000rpm,在其他实施方式中约250rpm至约5,000rpm。该乳液可被搅拌约5秒至约4小时的一段时间,在实施方式中为约15秒至约1小时。搅拌也可以用于从乳液中除去非连续相溶剂,保留双重包封微球体。

[0313] 对于第二轮包封,溶剂可以被蒸发和/或提取。在溶剂被蒸发和/或提取之后,该乳液保持由生物可降解聚合物形成的微球体包封有氧化纤维素微球体。该乳液也包括游离的、混悬在乳液中的、未包封的氧化纤维素微球体。该双重包封或多重包封的微球体的尺寸可以为约0.001 μm 至约2mm,在实施方式中微球体的尺寸可以为约0.01 μm 至约1mm,在其他实施方式中微球体的尺寸可以为约0.1 μm 至约500 μm 。微球体的尺寸可以通过调整搅拌的持续时间和速率、温度和/或压力、改变连续相与非连续相的比率、在搅拌期间的剪切速率和生物可降解聚合物的分子量和浓度、乳化剂和本领域技术人员掌握的其他变化来定制。

[0314] 通过氧化纤维素的初级包封保护来自用于任何后续包封的有机溶剂中的生物活性剂。氧化纤维素既可用于包封亲水生物活性剂也可以用于包封疏水生物活性剂。尽管疏水生物活性剂也可以用包括其他生物可降解聚合物的乳液方法包封,但溶解的氧化纤维素特别有利于亲水生物活性剂的包封。

[0315] 可溶性氧化纤维素,由于其溶于上述极性溶剂中,允许形成包含包封在氧化纤维素中的亲水和/或疏水生物活性剂的微球体,而其他生物可降解聚合物可被用于包封疏水生物活性剂。使用用于第一轮微包封的氧化纤维素是有益的,这是因为除了上面列出的针对氧化纤维素溶解的溶剂外,其在大部分极性或非极性溶剂中是不溶的,因此排除了在包封的第二轮中微球体溶解的风险。这允许随后能被包封入另一种微球体中的疏水和亲水生

物活性剂的微包封。

[0316] 在实施方式中,任何微球体的第一层可以使用上述包封方法用不同于氧化纤维素的生物可降解聚合物来形成,然后其能够被进一步包封在氧化纤维素微球体中。使用生物可降解聚合物的生物活性剂的初级包封可以使用基于乳液的溶剂蒸发方法来实施,所述方法包括但不限于,单乳液方法,例如水包油(o/w)和油包水(w/o),双乳液方法,例如水包油油包水(w/o/w)和水包油油包固体(s/o/w),以及不基于乳液的方法,例如流化床、喷雾-干燥和浇注/研磨方法。

[0317] 当将生物活性剂首先包封在生物可降解聚合物中时,该生物活性剂可以溶解在溶液中以形成非连续相。用于溶解生物活性剂的合适的溶剂包括:水、盐水和醇,所述醇的实例包括:甲醇、乙醇、它们的组合等。生物可降解聚合物也可以用上述溶剂溶解以形成非连续相。如果期望在微球体的负载中减小颗粒尺寸,那么可将均化作用用于非连续相。均化作用可以通过任何本领域技术人员掌握的合适方法来实施,包括但不限于:搅拌、研磨、热能量、超声能量、它们的组合等。

[0318] 基于乳液的溶剂的蒸发可以通过搅拌混悬液或乳液来完成,搅拌速度为约25rpm至约60,000rpm,在实施方式中为约100rpm至约15,000rpm,在其他实施方式中为约250rpm至约5,000rpm。该乳液可以被搅拌约5秒至约4小时的一段时间,在实施方式中为约15秒至约1小时。搅拌也可以用于从乳液中除去非连续相溶剂,保留双重包封微球体。

[0319] 在溶剂被蒸发之后,该乳液保留由包封有生物活性剂的生物可降解聚合物而形成的微球体。该乳液也包括混悬在乳液中的生物活性剂的游离的、未包封的部分。该微球体颗粒的尺寸可以为约0.001 μm 至约2mm,在实施方式中微球体的尺寸可以为约0.01 μm 至约1mm,在其他实施方式中微球体的尺寸可以为约0.1 μm 至约500 μm 。微球体的尺寸可以通过调整搅拌的持续时间和速率、温度和/或压力、改变连续相与非连续相的比率、在搅拌期间产生的剪切速率以及生物可降解聚合物的分子量和浓度、乳化剂、本领域技术人员掌握的其他改变来定制。

[0320] 由不同于氧化纤维素的生物可降解聚合物形成的微球体随后可以混悬在氧化纤维素的溶液中,其根据上面描述的工艺形成。在通过油包油油包固体溶剂提取方法形成可溶性氧化纤维素的微球体的过程中,可将生物可降解聚合物微球体添加至氧化纤维素的溶液中并将其充分混合以确保均一混悬。氧化纤维素可以以溶液的约1wt%-约45wt%的量存在,在实施方式中为溶剂的约5wt%-约30wt%,在实施方式中为溶剂的约10wt%-约20wt%。在实施方式中,可将其他生物活性剂添加至氧化纤维素溶液中,其可以与生物可降解聚合物微球体的生物活性剂(例如,亲水-疏水生物活性剂)相同或不同。

[0321] 微球体、氧化纤维素溶液和其他生物活性剂,如果有的话,形成非连续相,将其逐滴添加至包含形成连续相的液体的容器中。该连续相液体可以是与在形成氧化纤维素溶液中使用的极性溶剂不混溶的任何合适的非极性化合物。合适的连续相液体包括但不限于:轻、中或重质矿物油(例如,具有约40个碳原子-约60个碳原子的烷烃的混合物),棉花籽油,和它们的组合。其他连续相可以在乳化期间添加。该非连续相液体可以以连续相液体的约2体积%-约40体积%的量存在,在实施方式中为约5%-约20%。

[0322] 基于乳液的溶剂的蒸发可以通过搅拌混悬液或乳液来完成,搅拌速度为约25rpm至约60,000rpm,在实施方式中为约100rpm至约15,000rpm,在其他实施方式中为约250rpm

至约5,000rpm。该乳液可被搅拌约5秒至4小时的一段时间,在实施方式中为约15秒至约1小时。搅拌也可以用于从乳液中除去非连续相溶剂,保留双重包封微球体。

[0323] 一旦完成非连续相溶液至连续相的转换,第三相液体可被添加至乳液中以从非连续相液体中除去或提取溶剂。合适的第三相液体包括与连续相混溶的任何化合物并且其可与非连续相溶剂混溶。溶剂提取的发生是由于溶剂在连续相液体中不混溶但在第三相液体中混溶。合适的第三相液体包括:肉豆蔻酸异丙酯、己烷、甘油三酯和它们的组合。该第三相液体可以以连续相液体的约130体积%-约170体积%的量存在,在实施方式中为约140%-约150%。

[0324] 从非连续相中提取溶剂促进包含被不同于氧化纤维素的生物可降解聚合物包封、然后被纤维素进一步包封的生物活性剂的微球体的形成。该乳液可被搅拌约1小时-约24小时,在实施方式中为约2小时-约5小时,以帮助从微球体中提取极性溶剂。然后该微球体可以通过过滤和洗涤(例如,用正庚烷)来收集,以除去微球体表面上的任何连续和非连续相液体的残余。然后将该微球体在氮气或氩气保护下收集并转移至玻璃闪烁管中。在实施方式中,可用阳离子溶液使该微球体交联然后干燥。

[0325] 在其他实施方式中,如图3所示,双重包封微球体32,例如包封微球体34的那些双重包封微球体,随后,根据在第二层包封中所用的材料,该双重包封微球体可被进一步包封在由生物可降解聚合物或纤维素形成的其他微球体30中。换句话说,纤维素用于与使用不同于氧化纤维素的生物可降解聚合物形成的相邻轮(例如,微球体32)每隔一轮(例如,交替)的包封(例如,微球体30和34)。因此在其中将溶解的纤维素用于包封的初始轮(例如,形成微球体34)的实施方式中,生物可降解聚合物用于第二(例如,形成微球体32)、第四、第六等轮,而将纤维素用在第三(例如,形成微球体30)、第五、第七等轮。相反,在其中将生物可降解聚合物用于包封的初始轮(例如,形成微球体34)的实施方式中,溶解的纤维素可用于第二(例如,形成微球体32)、第四、第六等轮,而将生物可降解聚合物用在第三(例如,形成微球体30)、第五、第七等轮。使用溶解的纤维素和/或生物可降解聚合物的后续的包封可以用上面描述的关于包封步骤的方法来实施。

[0326] 多重包封微球体提供几种治疗优势,例如,如图4和图5的曲线40和50所图示的多种生物活性剂的顺序释放。曲线40图示了多重包封微球体的释放曲线,例如微球体30,其具有分别被包封在各个微球体30、32、34中的三种单独的生物活性剂A、B和C。当微球体30降解时,生物活性剂A被释放,同时释放曲线随着对应于微球体30降解的时间而衰减。其后,第一包封微球体32开始降解,从而释放生物活性剂B。最终,一旦微球体34开始降解,第三生物活性剂C被释放。每种生物活性剂A、B和C的释放曲线可以通过调整包封材料(例如,纤维素和/或生物可降解聚合物)的量来定制。在实施方式中,释放曲线可以重叠,以使一种生物活性剂(例如,A)与另一种生物活性剂(例如,B)同时释放。在其他实施方式中,每种生物活性剂的释放曲线基于期望的用途和治疗要求可以是离散的(例如,非重叠)。

[0327] 曲线50图示了多重包封微球体(例如微球体30)的释放曲线,所述多重包封微球体具有包封在每个微球体30、32、34中的相同的生物活性剂A。与不同的生物活性剂A、B、C的多重释放曲线不同,包封单一的生物活性剂A提供突释样(burst-like)的释放曲线,即,当每个微球体30、32、34降解时都使生物活性剂A的剂量增加。此外,多个层提供进一步减慢生物活性剂的释放速率的有效方法。

[0328] 多重包封微球体提供使用传统微球体无法得到的独特的优势,传统微球体在单一生物可降解微球体中包封一种或多种生物活性剂。在单一微球体中包封多重生物活性剂仅提供多种生物活性剂的同时释放,而不是如图4所示的交错的释放。对于单一生物活性剂,单一微球体不能在其降解期间进一步提供如图5所示的生物活性剂的突释和/或脉冲的释放。

[0329] 多重包封微球体提供更有效的生物活性剂负载。在实施方式中,当使用油包油(o/o)乳液溶剂-蒸发方法将水溶性亲水生物活性剂包封在作为第一包封层的氧化纤维素中时,该水溶性亲水生物活性剂在富含油的、疏水环境下没有损失。在微包封的第二轮期间,例如,用水包油o/w方法,该水溶性亲水生物活性剂已经具有保护层,该保护层降低了生物活性剂在水性介质中的损失,导致在双重包封后更高的生物活性剂的负载。更有效的生物活性剂的负载的优势是包封高亲水生物活性剂分子。

[0330] 多重包封微球体进一步提供对脆弱的,即,对环境条件更易受损的生物活性剂(例如,生物制剂或蛋白质治疗剂)的附加保护。多重包封在控制其释放同时保持其活性和防止变性中具有显著的优势。可行的是,例如,当第一层包封用氧化纤维素实施时,因此提供在微包封的第二(或后续的)轮中抵抗任何苛刻条件的保护屏障。该优势提供了某些非常脆弱的生物治疗剂(例如,蛋白质治疗剂)的有效包封和可控释放的可能性。

[0331] 关于图2,多重包封也提供多种生物治疗剂的同时释放的能力。生物活性剂A、B和C可被单独包封在微球体22中,微球体22随后被包封在微球体20中。这允许生物活性剂A、B和C同时释放,同时确保这些分子在释放之前不会相互影响。此外,外部包封可以不含有任何生物活性剂并可起到缓冲剂的作用,以防止生物活性剂在外部包封生物降解前被释放。

[0332] 下列实施例被提交用来解释说明本公开的实施方式。这些实施例仅仅是用于解释说明而不是用于限制本公开的范围。此外,除了有其他指示外,份数和百分数都是基于重量。本文使用的“室温”或“环境温度”指的是约20℃-约25℃的温度。

[0333] 实施例

[0334] 比较例1

[0335] 氧化度为0.6的氧化纤维素在包括8wt%氯化锂(LiCl)和N-甲基-2-N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)的溶液中的不完全溶解。

[0336] 首先将约1.6克(g) LiCl溶解在约20毫升(mL) DMAc中以形成8%LiCl的DMAc溶液。将约20毫升(mL)的8%LiCl的DMAc溶液添加至反应容器中,并在氩气下加热至约160℃。将约149毫克(mg)氧化度为0.6的氧化纤维素加入反应容器中。该混合物被加热约1.17小时,然后冷却至环境温度,并且从反应容器中倒出。该样品没有被全部溶解,并且观察到明显变色,说明该氧化纤维素发生进一步氧化。

[0337] 比较例2

[0338] 氧化度为0.6的氧化纤维素在8wt%LiCl的DMAc溶液中的不完全溶解。

[0339] 将约20毫升(mL)在上面比较例1制备的8%LiCl的DMAc溶液和约90mg的氧化度为0.6的氧化纤维素添加至反应容器中。该混合物在氩气下被加热至约150℃持续约5.3小时,然后冷却至环境温度,并且从反应容器中倒出。该样品没有全部溶解,并且观察到明显变色,说明该氧化纤维素发生进一步氧化。

[0340] 比较例3

[0341] 氧化度为0.6的氧化纤维素在水中的预处理。

[0342] 将约22mg的氧化度为0.6的氧化纤维素放入反应容器中并向其中加入约0.66克的去离子水。将该混合物搅拌约2分钟-约3分钟的时间。然后在真空中除去水,并且将约20毫升(mL)的来自比较例1的8%LiCl的DMAc溶液加入到反应容器中。该混合物被加热至约155℃持续约4.6小时。然后冷却至环境温度,并且从反应容器中倒出。该样品没有全部溶解。因此,在水中预处理氧化纤维素没有给溶解性带来可识别的影响。

[0343] 比较例4

[0344] 纤维素在惰性气体气氛下在包括1wt%LiCl的N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)的溶液中的溶解

[0345] 将约20mL的NMP和大约80mg的未改性纤维素添加至反应容器中。该混合物在氩气下被加热至约150℃持续约6小时,然后在将大约0.2g的LiCl添加至反应容器之后,将混合物冷却至110℃。该反应容器在被冷却至约80℃之前,保持在约110℃持续另外的1小时。将该反应容器保持在约80℃持续14.5小时,之后观察到样品未被溶解并且在容器中观察到未改性纤维素的碎片,说明1%LiCl NMP溶液没有完全溶解纤维素。

[0346] 实施例1

[0347] 氧化度为0.6的氧化纤维素在包括1wt%LiCl的N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)溶液中的溶解。

[0348] 将100mL的三颈圆底烧瓶用作反应容器,并安装气体入口、机械搅拌器和气体出口,然后将其连接至流动速率监控器上。用氩气以大约0.4升每分钟(L/min)的速率净化烧瓶约5分钟,该速率通过流动速率监控器测量为大约每秒5个气泡。

[0349] 将大约20mL的无水NMP用移液管添加至烧瓶中,然后再用氩气净化烧瓶。将氩气流调整到大约0.2L/min的速率或如在流动速率监控器中观察到的每秒约2个气泡至每秒约3个气泡。

[0350] 将氦气管线与烧瓶附接,然后停止氩气流。将该氦气管线插入到反应器中并且浸没在液面下,并且将氦气流设定为大约0.2L/min以鼓泡NMP。在约45分钟的鼓泡之后,该氦气管线被移除并且在约0.2L/min的速率下重新启动氩气流。

[0351] 将约80mg的氧化度为0.6的氧化纤维素被切成大约0.5cm×0.5cm的方片。氩气流暂时增加至约0.4L/min并将氧化纤维素添加至烧瓶中,之后氩气流恢复成约0.2L/min。

[0352] 在每分钟约200转(rpm)下搅拌混合物。使用温控加热罩将烧瓶加热至约130℃至约135℃。该温度在氩气下被保持约2小时,同时搅拌该混合物。其后,该混合物被冷却至约100℃至约110℃的温度。

[0353] 闪烁管用氩气净化,准备添加LiCl。将约0.2克的无水LiCl在瓶中称重。暂停搅拌并将氩气流增加至约0.4L/min,同时将LiCl添加至反应容器中。在LiCl添加之后,将氩气流恢复到约0.2L/min。在约450rpm下重新开始搅拌,持续约5分钟,然后降低至约200rpm。

[0354] 温度保持在约100℃至约110℃。在添加LiCl之后肉眼检查该混合物大约5分钟,并且其后每15分钟确定氧化纤维素是否溶解。观察到该氧化纤维素已经被完全溶解。结束加热并且溶液被冷却至环境温度并且在约200rpm下搅拌。然后该溶液在氩气和密封下被转移至闪烁瓶中。该溶液储存在环境条件下。

[0355] 实施例2

[0356] 氧化度为0.6的氧化纤维素在环境气氛下在包括1wt%LiCl的NMP溶液中的溶解。

[0357] 除了和环境气氛下进行溶解之外,采用与上述实施例1列出的相同方法。观察到氧化纤维素已经被完全溶解。

[0358] 实施例3

[0359] 氧化度为0.6的氧化纤维素在不使用氦气鼓泡的环境气氛下在包括1wt%LiCl的NMP溶液中的溶解。

[0360] 除了和环境气氛下和不使用氦气鼓泡来进行溶解之外,采用上述实施例1列出的相同方法。观察到氧化纤维素已经被完全溶解。

[0361] 实施例1-3的溶解的氧化纤维素的分子量被测定,并汇总在下表1中。

[0362] 表1

[0363]

实施例	Mn (g/mol)
1	2.7×10^5
2	1.4×10^5
3	1.8×10^5

[0364] 如表1中所示的,实施例1的溶解的氧化纤维素具有最高的分子量,而实施例2和3的溶解的氧化纤维素具有低得多的分子量。不受任何特殊理论的限制,相信在环境气氛下进行溶解会使氧化纤维素降解,导致较低的分子量。

[0365] 实施例4

[0366] 未改性纤维素在8wt%LiCl的NMP溶液中的溶解。

[0367] 使用与上述实施例1列出的相同的方法,除了溶解约80mg的未改性纤维素,将未改性纤维素和溶剂的混合物加热至约145°C至约155°C,并且,由于1%LiCl的溶液如比较例4所描述的效率不高,因此将约1.6克的无水LiCl被添加至混合物中以获得8wt%的LiCl的NMP溶液。此外,在LiCl添加之后,将温度保持在约100°C-约110°C持续至少一小时。观察到该未改性纤维素已经被完全溶解。

[0368] 用于凝胶渗透色谱(GPC)的1wt%LiCl的NMP溶液的移动相的制备。

[0369] 将约1.5升(L)的NMP添加至2L体积的烧瓶中,然后用玻璃塞松地盖住烧瓶。搅拌NMP。将约20克的LiCl添加至NMP中并且搅拌约60分钟直到其溶解。将约0.5L的NMP添加至2L标记处并停止搅拌。将额外的NMP添加至标记处并将溶液通过手动翻转来混合。将1微米聚四氟乙烯(PTFE)过滤膜放置在过滤设备中,并且抽真空,真空使NMP溶液中的LiCl通过该膜,从而过滤该溶液。该移动相溶液储存在环境条件下。

[0370] 实施例1的溶解的氧化纤维素、实施例4的未改性纤维素和标准样品的分析

[0371] 实施例1的溶解的氧化纤维素的样品、实施例4的未改性纤维素的样品和普鲁兰多糖标准样品分别通过1微米PTFE过滤膜过滤进入3个独立的高效液相色谱法(HPLC)用小瓶中。此外,组合样品也通过下述方法来制备:在单一HPLC用小瓶中结合约500微升(μL)的实施例1的溶解的氧化纤维素和约500 μL 的普鲁兰多糖标准样品(浓度为约2mg/mL)。

[0372] 用具有两个串联配置的300毫米(mm)×7.5mm的聚合物实验室PLGEL™柱的凝胶渗透色谱系统对所有样品进行GPC分析。将由Wyatt Technology of Santa Barbara, Ca生产的DAWN®HELEOS™II多角度激光散射系统用于绝对分子量的测定。在分子量分析期间也使用与Wyatt Technology生产的光散射探测器协同使用的折射指数模型OPTILAB®rEX。

[0373] 用约100 μ L的注射体积,在约50 $^{\circ}$ C下,以约1mL每分钟的流速进行GPC。实施例1的氧化纤维素和实施例4的未改性纤维素的GPC色谱图分别显示在图6和图7中。

[0374] 实施例5

[0375] 氧化度为0.39的氧化纤维素在8wt%LiCl的DMAc溶液中的溶解。

[0376] 将约20mL的DMAc在氩气下添加至反应容器中,接着用氦气鼓泡大约10分钟。将氧化度为0.39的约19mg的氧化纤维素添加至反应容器中,最初将其加热至约144 $^{\circ}$ C。在氧化纤维素添加之后,将温度升高至约152 $^{\circ}$ C并保持大约3.2小时。然后将该反应容器冷却到约95 $^{\circ}$ C,并且将约1.6克的LiCl添加至混合物中以形成8%LiCl的DMAc溶液。然后将该混合物加热至约95 $^{\circ}$ C并保持约45分钟,然后冷却至环境温度。该溶液在环境温度下搅拌大约64小时,然后从容器中倒出。观察该氧化纤维素已经被完全溶解。

[0377] 实施例6

[0378] 氧化度为0.39的氧化纤维素在包含8.8wt%的LiCl的NMP溶液中的溶解。

[0379] 将约20mL的NMP在氩气下添加至反应容器中,接着用氦气鼓泡大约1小时。将约10.2mg的氧化度为0.39的氧化纤维素添加至反应容器中,最初将其加热至约148 $^{\circ}$ C-约154 $^{\circ}$ C的温度并保持大约2.5小时。然后将该反应容器冷却至约103 $^{\circ}$ C,并将约1.77g的LiCl添加至混合物中以形成8.8%LiCl的NMP溶液。然后将该混合物加热至约103 $^{\circ}$ C-约105 $^{\circ}$ C的温度并保持约1小时,然后冷却至环境温度。将该溶液在环境温度下搅拌大约24小时,然后从容器中倒出。观察到该氧化纤维素已经被完全溶解。

[0380] 实施例7

[0381] 氧化度为0.39的氧化纤维素在包含1wt%LiCl的NMP溶液中的溶解。

[0382] 将约20mL的NMP在氩气下添加至反应容器中,接着用氦气鼓泡大约1小时。将约11mg氧化度为0.39的氧化纤维素添加至反应容器中,最初将其加热至约143 $^{\circ}$ C-约148 $^{\circ}$ C的温度并保持大约2小时。然后将该反应容器冷却至约100 $^{\circ}$ C,并将0.20g的LiCl添加至混合物中以形成1%的LiCl的NMP溶液。然后将该混合物加热至约93 $^{\circ}$ C并保持约8分钟,然后冷却至环境温度。将该溶液在环境温度下搅拌大约24小时,然后从容器中倒出。观察到该氧化纤维素已经被完全溶解。

[0383] 实施例8

[0384] 由氧化纤维素的N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)溶液(包含1wt%的LiCl)形成氧化纤维素微球体。

[0385] 将600mL玻璃烧杯设置在环架上。恒定转矩搅拌器安装有中剪切叶轮,将其插入烧杯中。将大约200mL的重质白矿物油添加至烧杯中,同时将搅拌器设置为大约1,500rpm的转速。将约1.7g的氧化纤维素溶液(在NMP中的氧化纤维素)逐滴添加至搅拌矿物油的漩涡中持续约15分钟直到所有溶液都添加至油中以形成包括多个氧化纤维素微球体的乳液。

[0386] 将约150mL的肉豆蔻酸异丙酯添加至乳液中并且将搅拌器速度降至大约900rpm并保持约45分钟。其后,将另一份150mL的肉豆蔻酸异丙酯添加至乳液中以使肉豆蔻酸异丙酯与油的比率为约3:2,并且将转速降到大约600rpm。

[0387] 将该乳液搅拌约2小时-约3小时以从氧化纤维素微球体中提取NMP。在NMP被提取后,微球体通过过滤被收集。然后用足够体积的正庚烷清洗微球体以除去微球体表面上的任何加工油的残余。将该微球体干燥约24小时。收集的微球体使用Zeiss Leo 435扫描电子

显微镜 (SEM) 来形成图像,其分别以100x和250x的倍率显示在图8A-图8B中。该SEM图像显示出具有球形的形状和平滑外表面的微球体。

[0388] 实施例9

[0389] 由15% (w/v) 的氧化纤维素的N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 溶液 (包含1wt%的LiCl) 形成负载18wt% (理论负载量) 的维生素B-12的氧化纤维素微球体。

[0390] 由实施例1的氧化纤维素溶液制备非连续相。将约3g的氧化纤维素溶液与大约100毫克的氰钴胺 (维生素B-12) 结合。

[0391] 将1L玻璃烧杯设置在环架上。恒定转矩搅拌器安装有中剪切叶轮,将其插入烧杯中。将大约300mL的重质白矿物油添加至烧杯中,同时将搅拌器设置为大约550rpm的转速。然后将氰钴胺和氧化纤维素的溶液逐滴添加至搅拌矿物油的漩涡中持续约15分钟直到所有溶液都添加至油中以形成乳液。

[0392] 将约300mL的棉花子油添加至乳液中。该乳液在大约900rpm下被搅拌约60分钟。其后,将另一份300mL的棉花子油添加至乳液中。该乳液在大约900rpm下再次被搅拌约60分钟。将约100mL的正庚烷添加至乳液中。

[0393] 将该乳液搅拌约60分钟以从氧化纤维素微球体中提取NMP。在NMP被提取后,微球体通过过滤被收集。然后用足够体积的正庚烷清洗微球体以除去微球体表面上的任何加工油的残余。将该微球体干燥约24小时。

[0394] 收集的微球体使用Zeiss Leo 435 SEM来形成图像,其分别以500x和1100x的倍率显示在图9A-9B中。该SEM图像显示微球体具有网纹的表面,而一些微球体为拉长的棒状,并且其它的微球体为球状。

[0395] 实施例10

[0396] 由15% (w/v) 的氧化纤维素的N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 溶液 (包含1wt%的LiCl) 形成负载40wt%的丁哌卡因游离碱的氧化纤维素微球体。

[0397] 除了将约253.5毫克的丁哌卡因游离碱添加至氧化纤维素溶液中,使用与上述实施例9列出的相同的工艺。

[0398] 收集的微球体使用Zeiss Leo 435 SEM来形成图像,其分别以50x和250x的倍率显示在图10A-图10B中。该SEM图像显示出具有球形的形状和网纹表面的微球体。不受任何特殊理论的限制,相信该更粗糙的表面是因氧化纤维素微球体中丁哌卡因游离碱的结晶体包覆导致的。

[0399] 实施例11

[0400] 由15% (w/v) 的氧化纤维素的N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 溶液 (包含1wt%的LiCl) 形成负载40wt%的丁哌卡因HCl的氧化纤维素微球体。

[0401] 除了将约250.2毫克的丁哌卡因HCl被添加至氧化纤维素溶液中,使用上述实施例9列出的相同的工艺。

[0402] 收集的微球体使用Zeiss Leo 435 SEM来形成图像,其分别以50x和250x的倍率显示在图11A-图11B中。该SEM图像显示出具有不规则的、结晶形状和网纹表面的微球体。不受任何特殊理论的限制,相信微球体的结构是由于活性成分的针状结晶形态导致的。

[0403] 实施例12

[0404] 由15% (w/v) 的氧化纤维素的N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 溶液 (包含1wt%的LiCl)

形成负载30wt% (理论和实际测量值)的维生素B-12的氧化纤维素微球体。

[0405] 除了将约200毫克的氰钴胺(维生素B-12)添加至氧化纤维素溶液中,使用上述实施例9列出的相同的工艺。

[0406] 收集的微球体使用Zeiss Leo 435 SEM来形成图像,其分别以1,000x和1,700x的倍率显示在图13A-图13B中。该SEM图像显示出具有基本上为球形的形状和平滑的外表面的微球体。

[0407] 30%B-12负载的微球体的实际负载量使用SpectraMax M2,UV-Vis分光光度计来确定。将大约1mg的B-12溶解在约10mL的水中并且在约200nm-约800nm的范围内扫描以确定最大吸光度。最大吸光度在大约358nm处测量到。用溶于200mL水的约10mg B-12制备原液。由该原液,制备系列稀释液,并且构建如图12所示的五(5)点标准校准曲线。约2.55mg的30%B-12负载微球体溶解在10mL水中,然后被进一步稀释至微球体与水的比率为约1:2。在大约0.679的吸光度浓度下分析并测量该稀释溶液,结果如下表2所示。维生素B-12的实际负载量测量为约31%。

[0408] 表2

[0409]	吸光度	浓度,mg/mL	总量,mg	%API	样品重量,mg
维生素B12氧化纤维素微球体	0.679	0.04	0.79	31.0	2.55

[0410] 实施例13

[0411] 由15% (w/v)的氧化纤维素的N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)溶液(包含1wt%的LiCl)形成负载25wt% (理论负载量)的维生素B-12的氧化纤维素微球体。

[0412] 除了将约150毫克的维生素B-12添加至氧化纤维素溶液中,使用上述实施例9列出的相同的工艺。

[0413] 收集的微球体使用Olympus SZX16光学显微镜来形成图像,其分别以600x和1,000x的倍率显示在图14A-图14B中。该图像显示出具有基本为球形的形状的微球体。

[0414] 实施例14

[0415] 封装有负载顺-二氯二氨合铂(II)(CDDP)的氧化纤维素微球体的聚-D,L-乳酸(PDLLA)微球体的形成。

[0416] 将1L玻璃烧杯设置在环架上。恒定转矩搅拌器安装有中剪切叶轮,将其插入烧杯中。将大约200mL的重质白矿物油添加至烧杯中,同时将搅拌器设置为大约1,800rpm的转速。

[0417] 将约300毫克的CDDP添加至约3g的浓度为约15mg/mL的氧化纤维素溶液中,其形成凝胶。将该凝胶涡流约30秒直到达到均一的粘稠度并且观察不到CDDP颗粒。

[0418] 将CDDP和氧化纤维素的凝胶逐滴地添加至搅拌的棉花子和矿物油的涡流(约1800rpm)中持续约15分钟直到所有溶液都添加至油中以形成乳液。

[0419] 将约200mL的棉花子油加入到乳液中并且在大约1分钟后将搅拌速度降至约700rpm。在约30分钟后,将大约200mL的棉花子油和约50mL的正庚烷一起添加,并且将乳液混合大约2.5小时以从氧化纤维素微球体除去NMP。在提取NMP后,微球体通过真空下经Whatman No.4滤纸过滤而被收集。然后用足够体积的正庚烷清洗微球体以除去微球体表面上的任何加工油的残余。

[0420] 收集的微球体使用Olympus SZX16光学显微镜来形成图像,其以约1,000x的倍率

显示在图15中。该光学图像显示出具有基本为球形的形状和平滑表面的微球体。该微球体为黄色,表明包封了CDDP。

[0421] 将4L玻璃烧杯设置在环架上并且搅拌器在中剪切底部叶轮之上安装有放射状高切叶轮。将约2,500mL的溶于水的1%聚乙烯醇(PVA)添加至烧瓶中并且将混合速率设置为约1,800rpm。PDLLA浓度为约200mg/mL的溶液通过将约1g的PDLLA溶解在约5mL二氯甲烷中制备。然后将该CDDP/氧化纤维素微球体添加至PDLLA溶液中并翻转以确保微球体在PDLLA溶液中的均一分布,从而形成混悬液。

[0422] 然后将该混悬液添加至PVA溶液中。混合保持在约1,810rpm下约5分钟,其后速度降低至约1,150rpm并持续约60分钟。然后将约500mL蒸馏水添加至乳液中以从多重包封的微球体(即,包封CDDP/氧化纤维素微球体的PDLLA微球体)提取二氯甲烷。在约2.5小时的混合后该多重包封的微球体被收集。用蒸馏水洗涤该微球体以除去所有残留的PVA。然后通过过滤从每个筛子收集微球体。该收集的微球体然后被空气干燥约24小时。

[0423] 收集的微球体使用Olympus SZX16光学显微镜来形成图像,其以1,000x的倍率显示在图16中。微球体也可被植入环氧树脂中并且获得其横截面的切片,该切片随后使用FEI Quanta 600FEG SEM来形成图片,其以约1,475x的倍率显示在图17中。图16和图17的图片显示出包封有多个氧化纤维素微球体的更大的PDLLA微球体,所述多个氧化纤维素微球体显示为金色(图16),其反过来包封显示为红色(图17)的CDDP。

[0424] CDDP,水溶性化合物,成功地被包封在使用油包油(o/o)和溶剂提取方法由可溶氧化纤维素形成的微球体中。然后使用水包油油包固体和溶剂提取方法将这些微球体包封在聚乳酸微球体中。该“微球体包微球体”颗粒可以自由流动并容易处理,没有观察到脆性。由于CDDP包封是在没有水的条件下进行的,因此不需要氯化钠(当应用水性系统包封CDDP时,使用氯化钠以防止CDDP从顺式转换成反式,这会使生物活性效果消失)。

[0425] 实施例15

[0426] 实施例1的氧化纤维素的氧化度分析。

[0427] 使用电导滴定法和pH值滴定法来分析溶解的氧化纤维素的氧化度,并且与未溶解的氧化纤维素的氧化度进行比较。

[0428] 由约90mg-约700mg的未溶解氧化纤维素和由实施例1的约560mg-约4.4g的约16%(w/v)的氧化纤维素溶液制备多个样品。每个样品被溶解在约15mL的具有约0.05M-约0.5M摩尔浓度(M)的氢氧化钠(NaOH)溶液中。该得到的溶液用约0.05M-约0.5M的氯化氢(HCl)溶液在TIM 845滴定装置中滴定,TIM 845滴定装置来自Radiometer Analytical SAS, Villeurbanne Cedex,法国,并且获得电导滴定和pH值滴定曲线。以相同的条件完成空白滴定以确定NaOH浓度。

[0429] 如图18描述的电导滴定曲线所显示的,电导滴定曲线显示了强碱性的存在,对应于过量的NaOH,而弱碱性的存在对应于羧基含量。特征性的pH值滴定曲线显示在图19中,其平衡点对应于样品中残余的NaOH。

[0430] 每个样品的氧化度使用下式(I)和(II)来计算:

$$[0431] \quad (I) \quad DO = \frac{162 \times n(\text{COOH})}{w - (14 \times n(\text{COOH}))}$$

[0432] $(II) n(COOH) = (V2 - V1) \times C(HCl)$

[0433] 其中V2是通过空白滴定获得的以升计的HCl的体积或来自图18中显示的电导滴定曲线;V1是图18中显示的以升计的HCl的量,或来自图19的pH滴定的平衡点;C是HCl浓度以摩尔每升(mol/L)计,w是未溶解的氧化纤维素的烘箱干燥的样品重量,以克计。

[0434] 未溶解氧化纤维素的氧化度和实施例1样品的溶解的氧化纤维素的氧化度汇总在下表3中:

[0435] 表3

	未溶解氧化纤维素	溶解的氧化纤维素
	0.6	0.53
	0.56	0.52
	0.57	0.52
	0.6	
	0.56	
	0.59	
[0436]	0.6	
	0.6	
	0.62	
	0.59	
	0.61	
	0.57	
平均标准差(std dev)	0.59	0.52

[0437]	0.020	0.006
--------	-------	-------

[0438] 应理解的是,上面的公开内容以及其他的特征和功能,或其替代,可以期望地结合至许多其他的不同系统或应用中。各种目前不可预见的或意料之外的替代方案,修饰、变化或改进也可以随后被本领域技术人员作出,其也包括在权利要求的范围中。除非在权利要求中特别指出,权利要求的步骤或组分不应根据说明书或任何其他权利要求而被暗示或理解为任何特定的顺序、数量、位置、尺寸、形状、角度或材料。

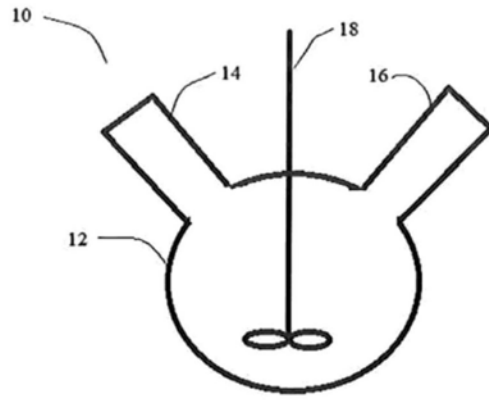


图1

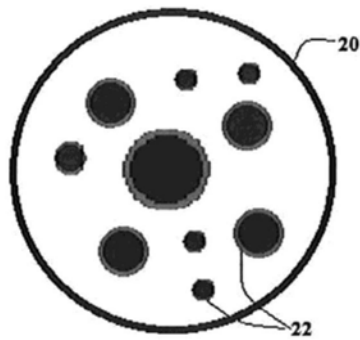


图2

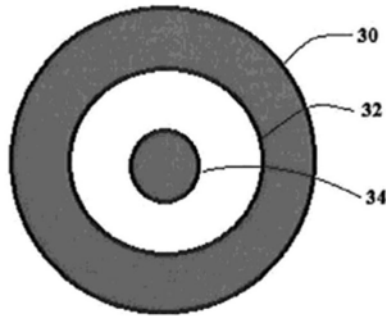


图3

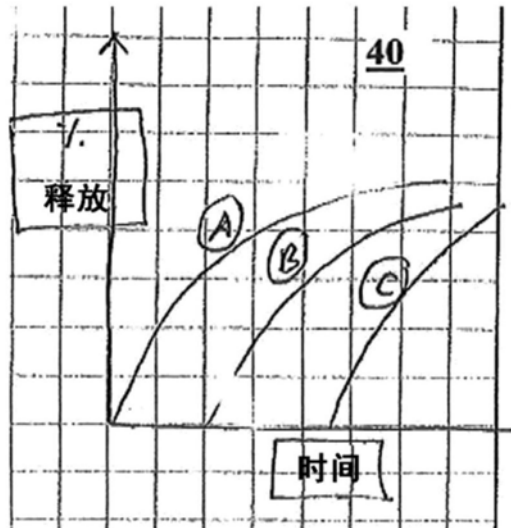


图4

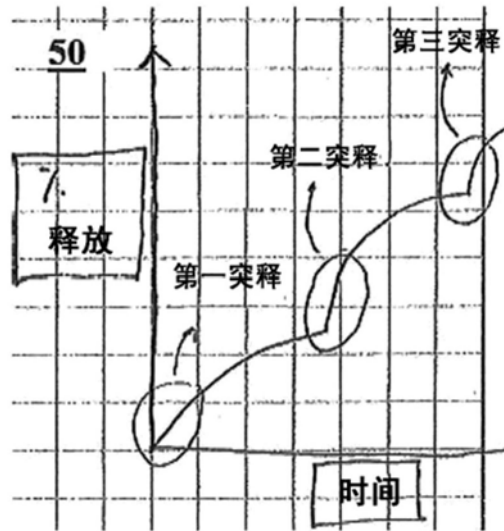


图5

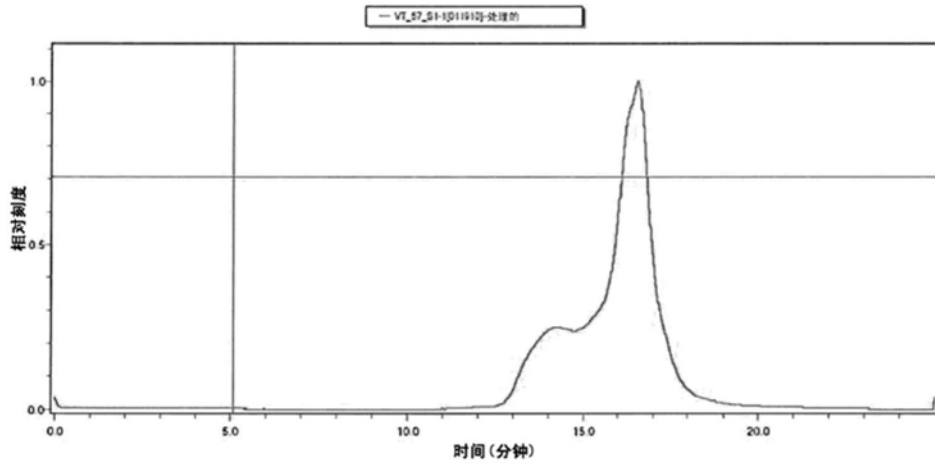


图6

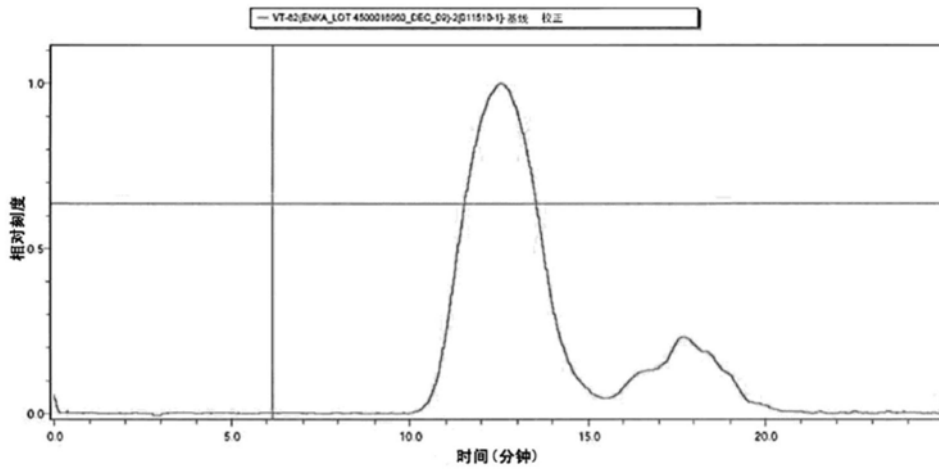


图7

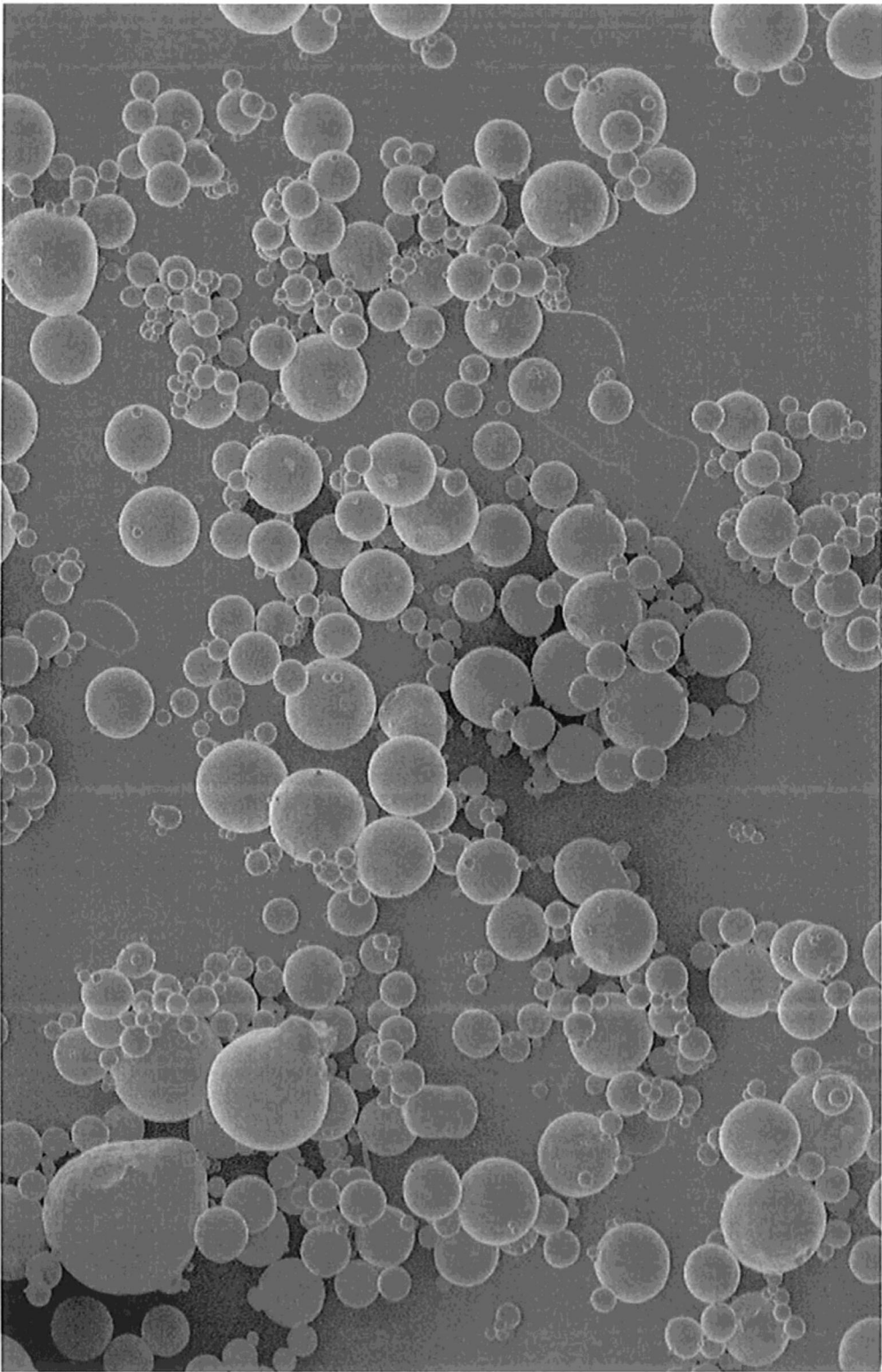


图8A

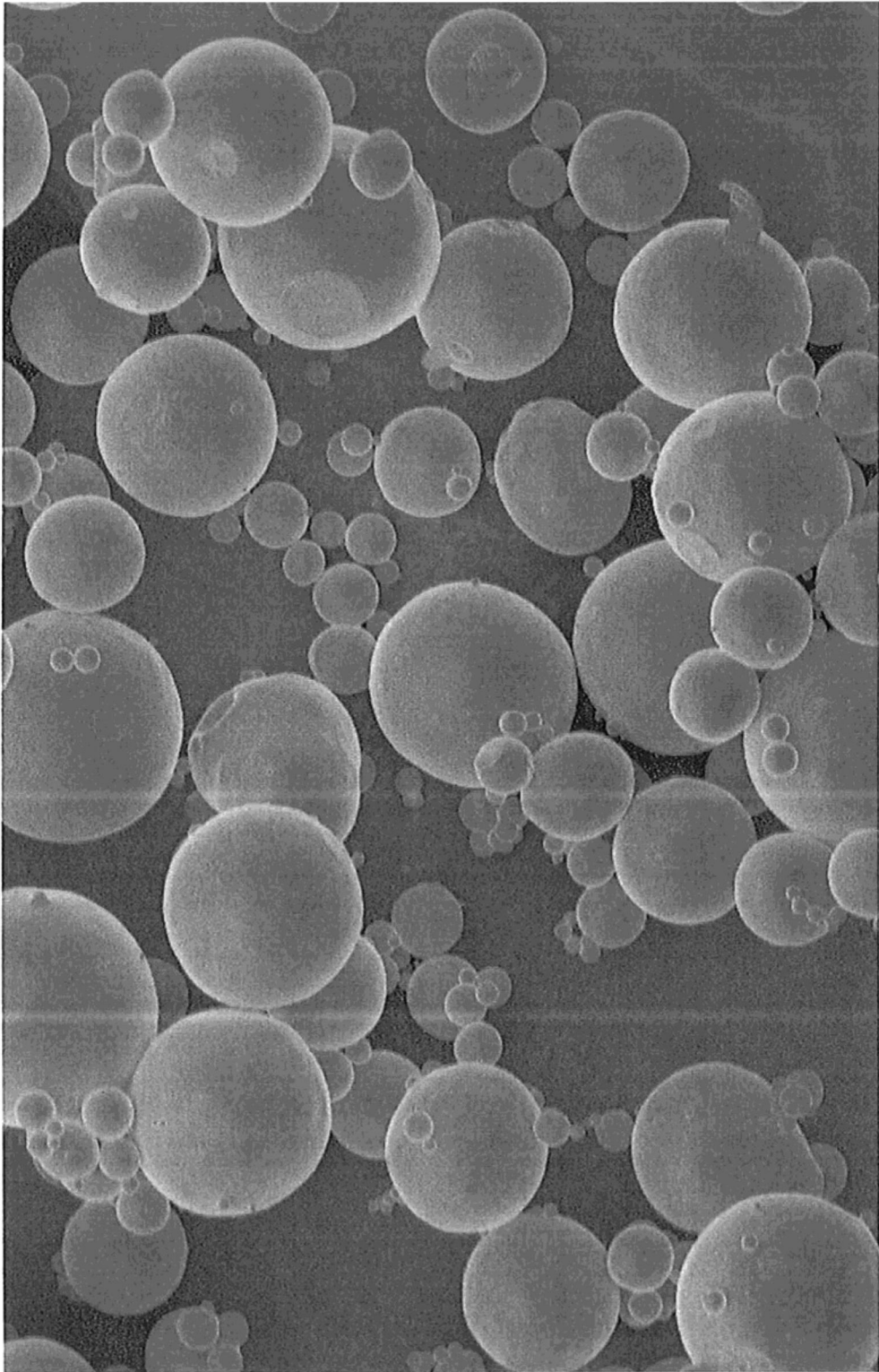


图8B

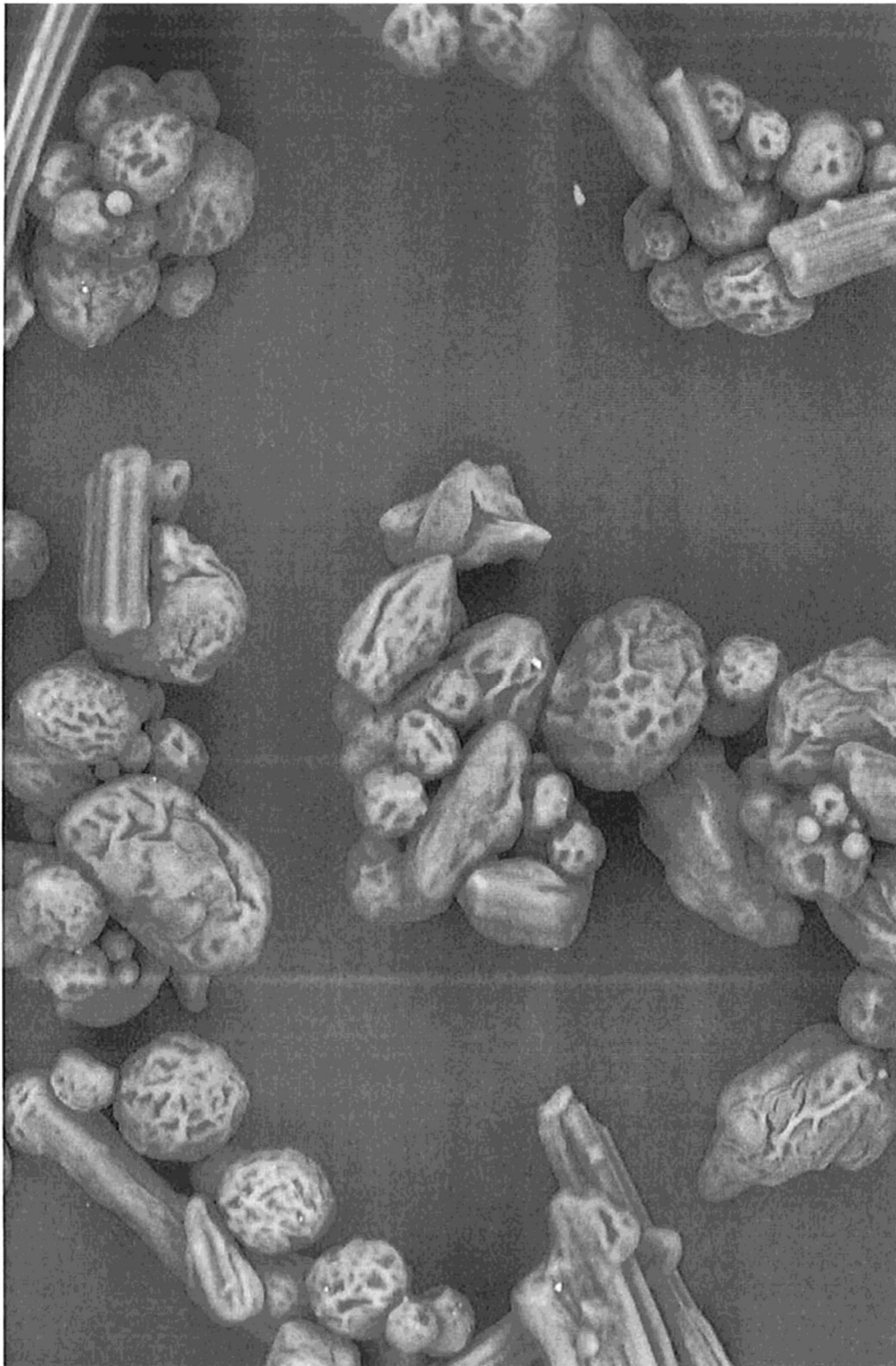


图9A



图9B

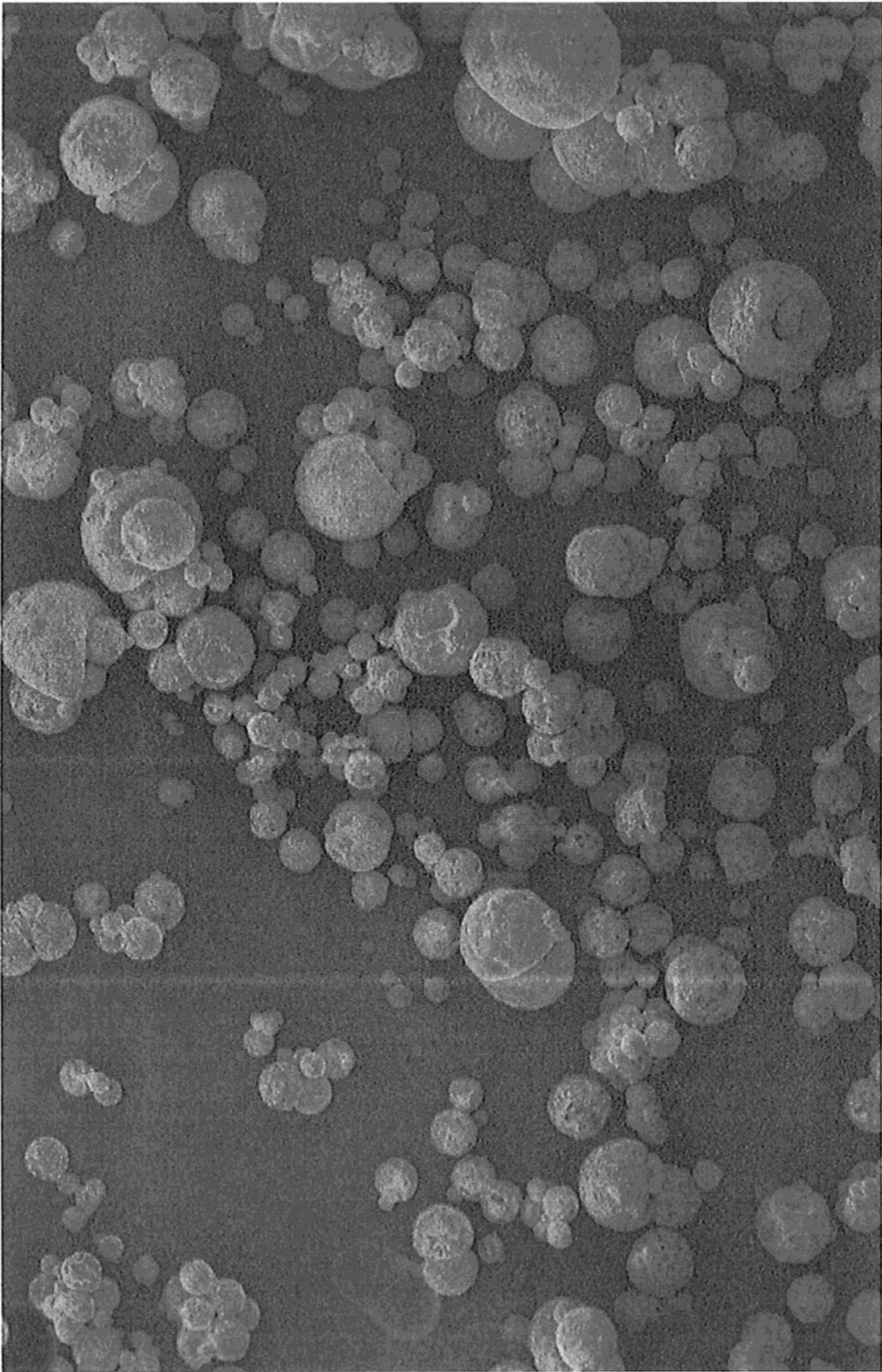


图10A

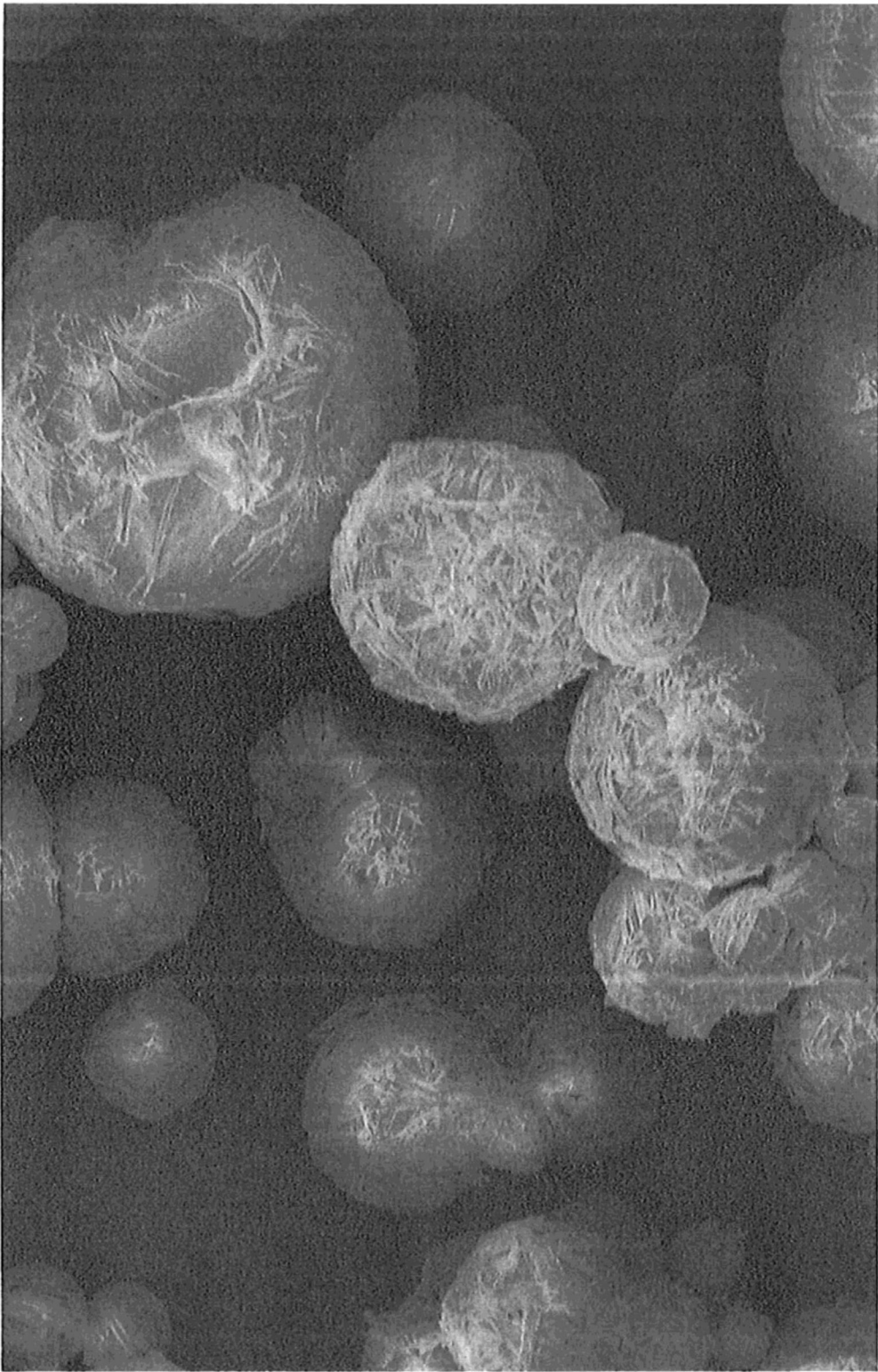


图10B

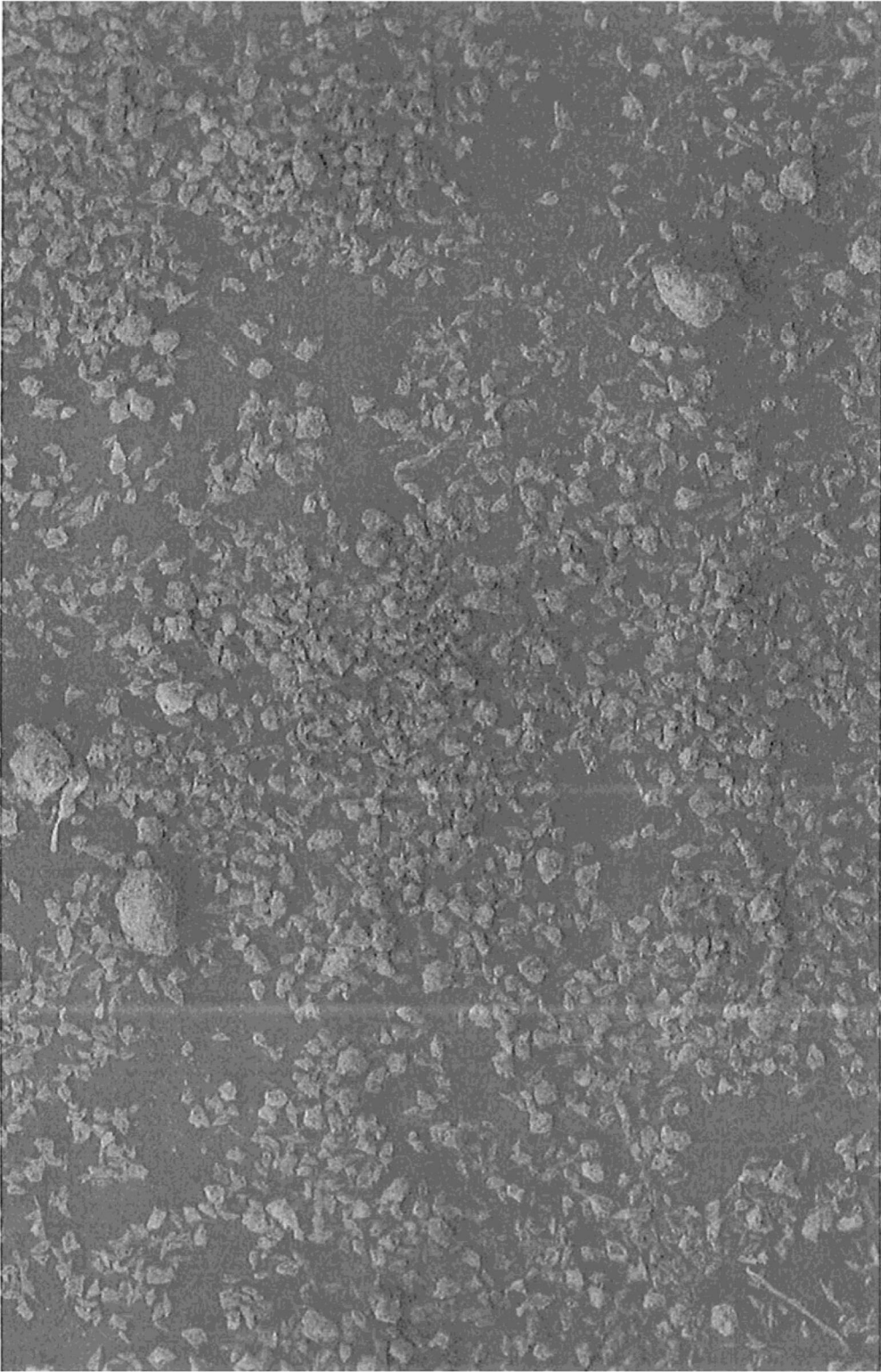


图11A

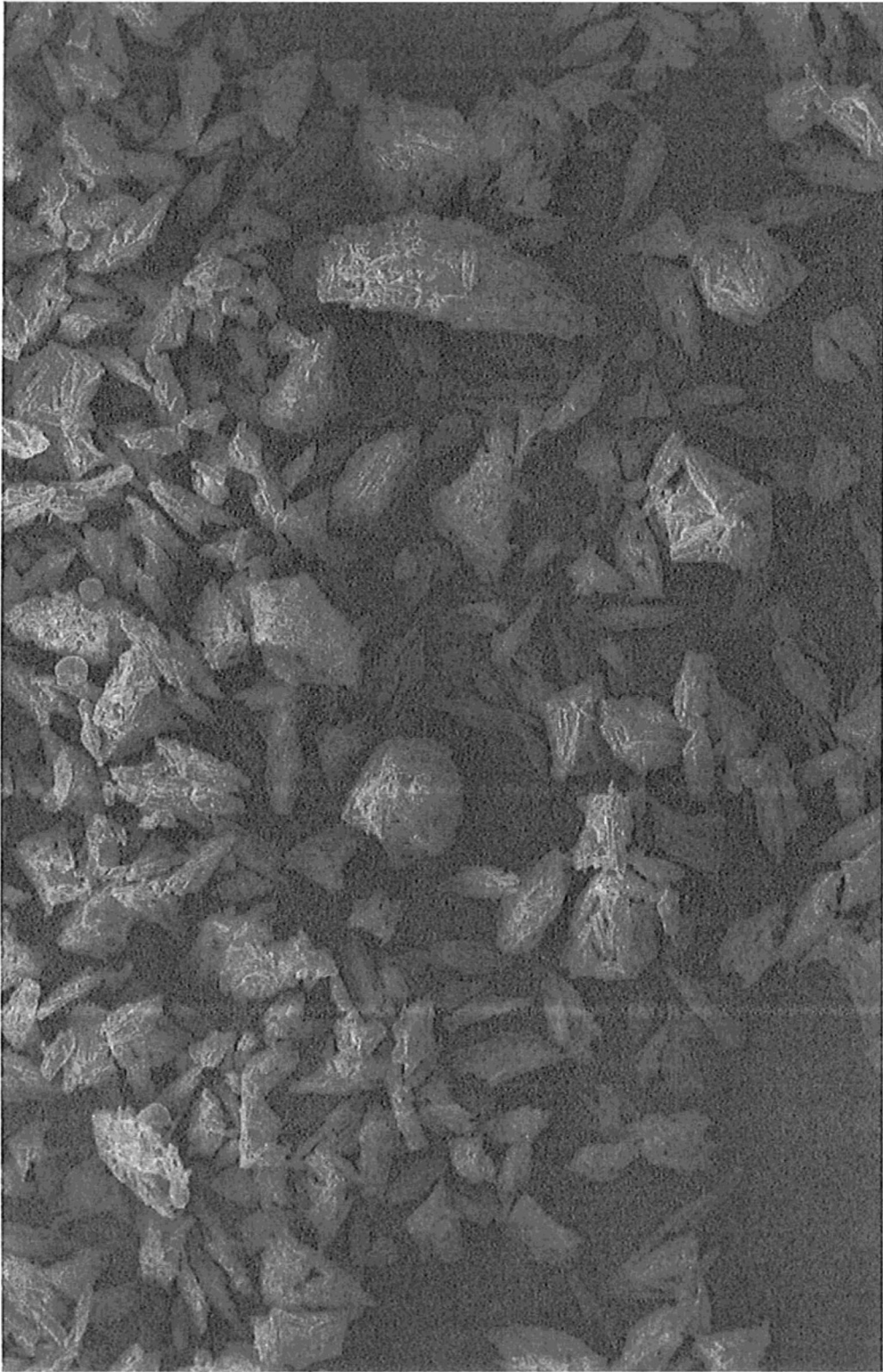


图11B

标准曲线

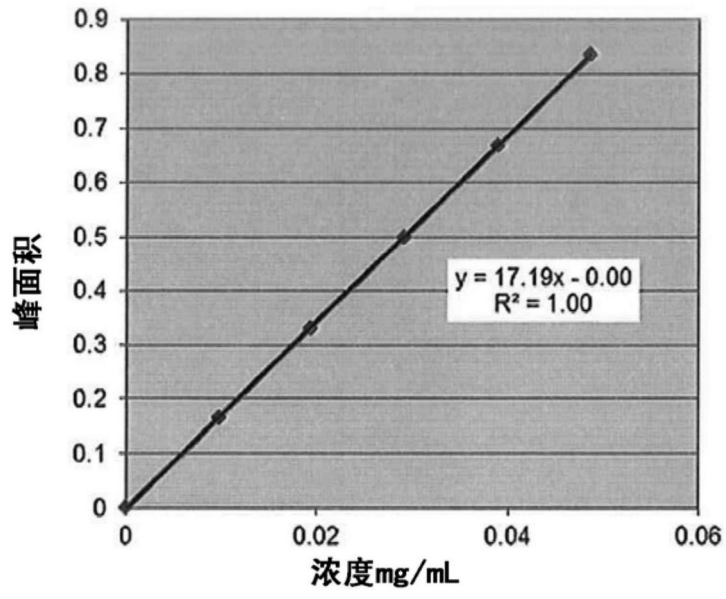


图12

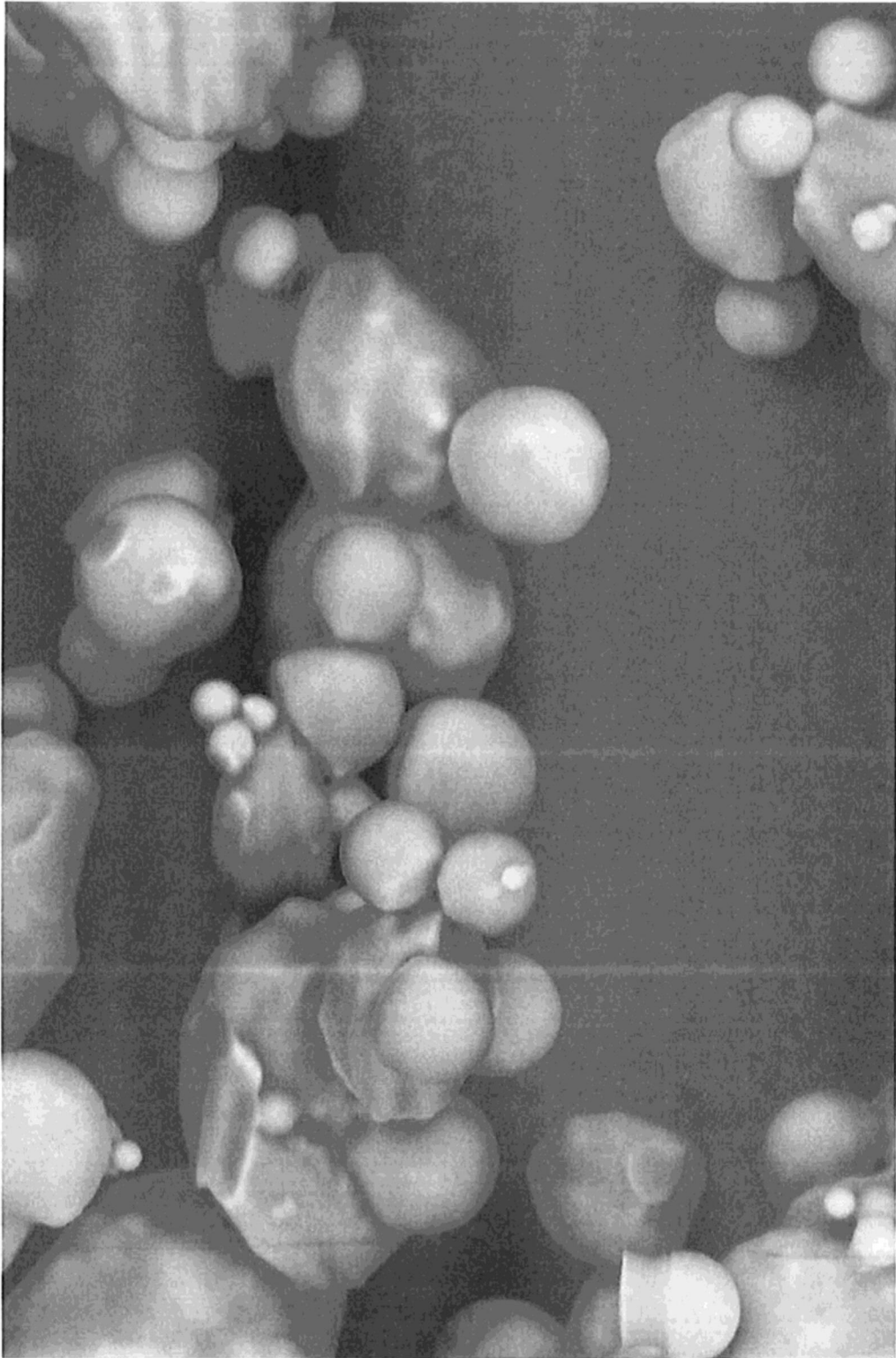


图13A

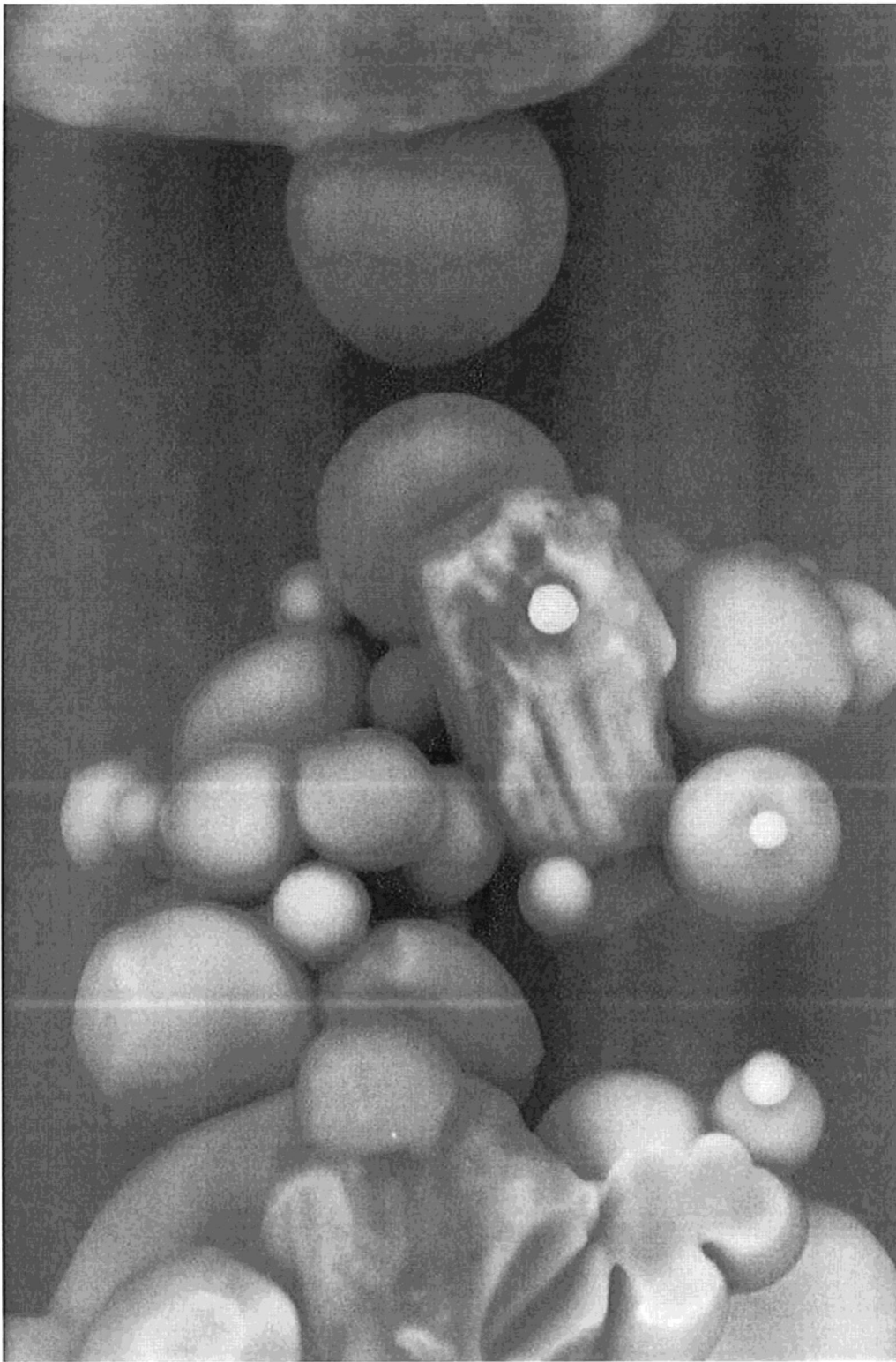


图13B

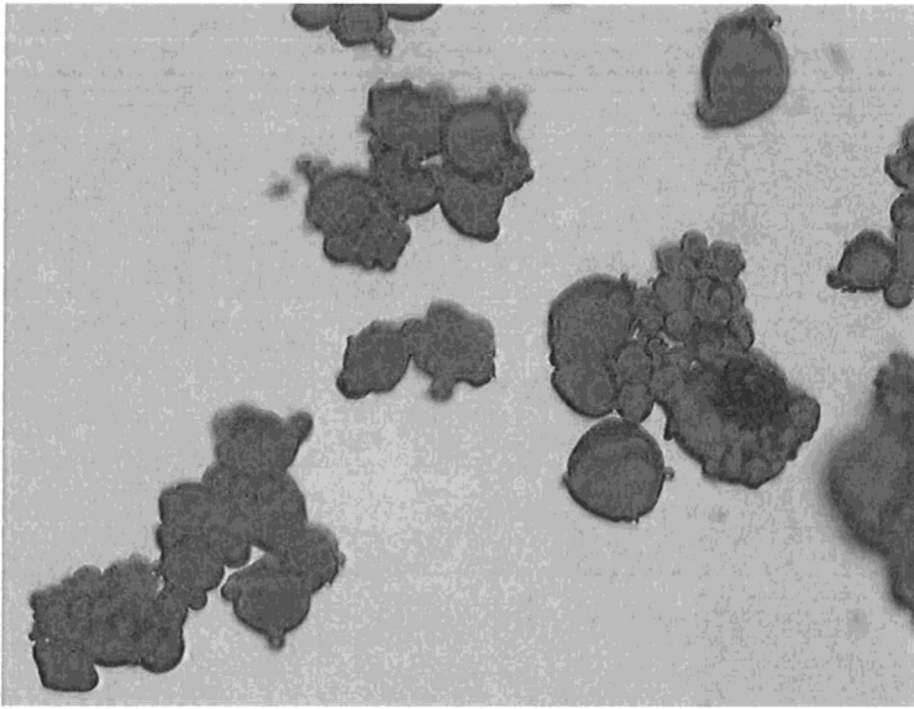


图14A

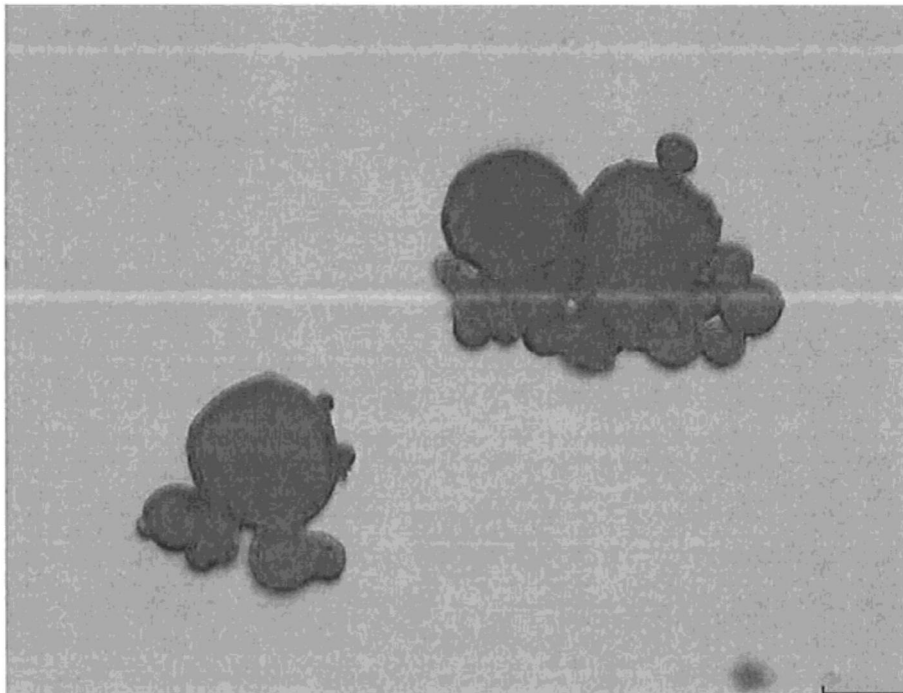


图14B

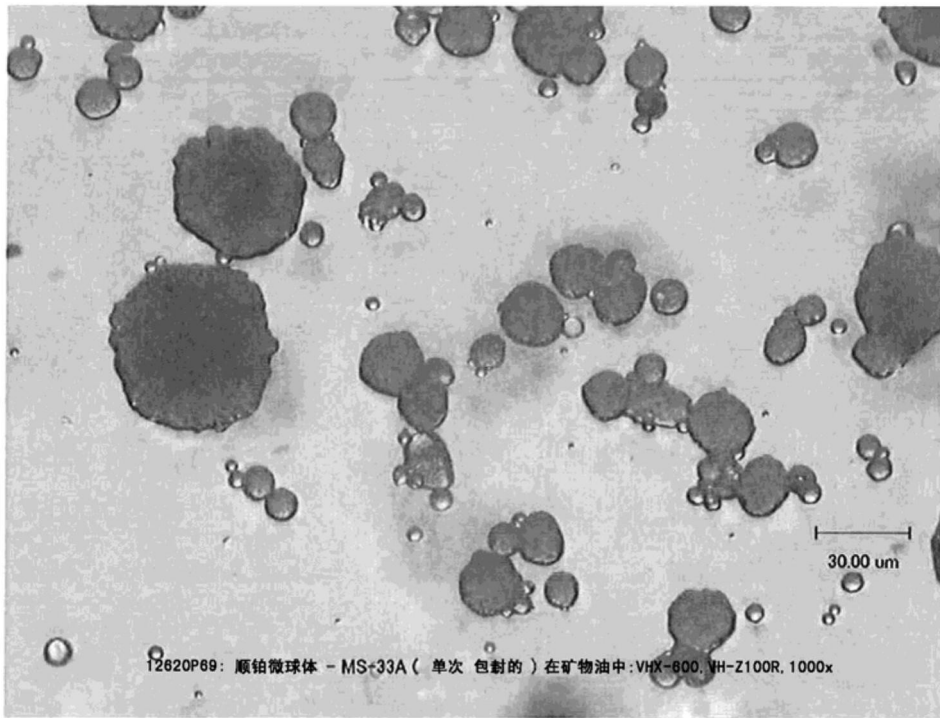


图15

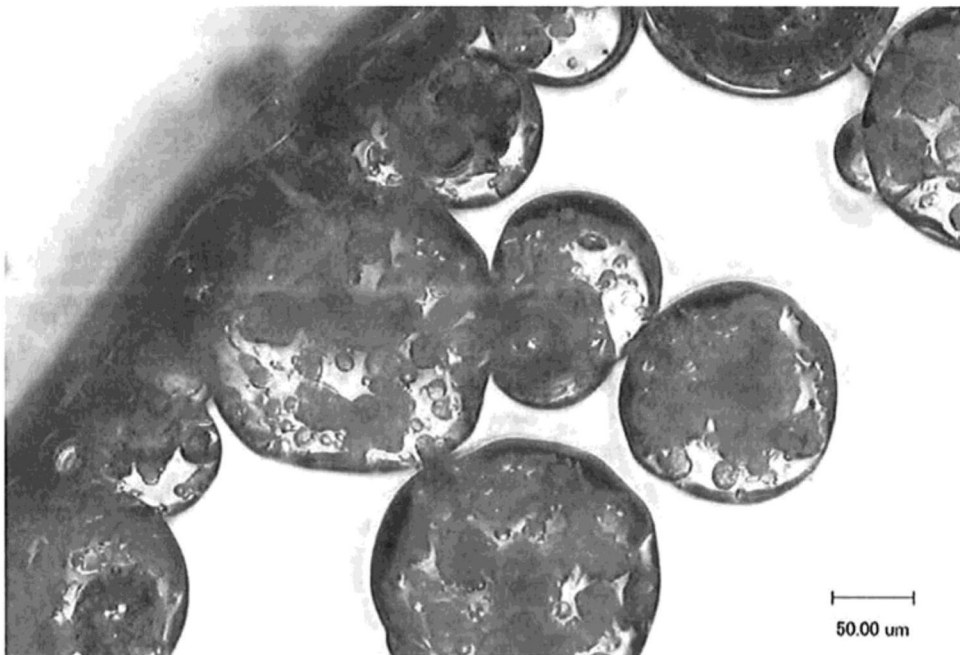


图16



图17

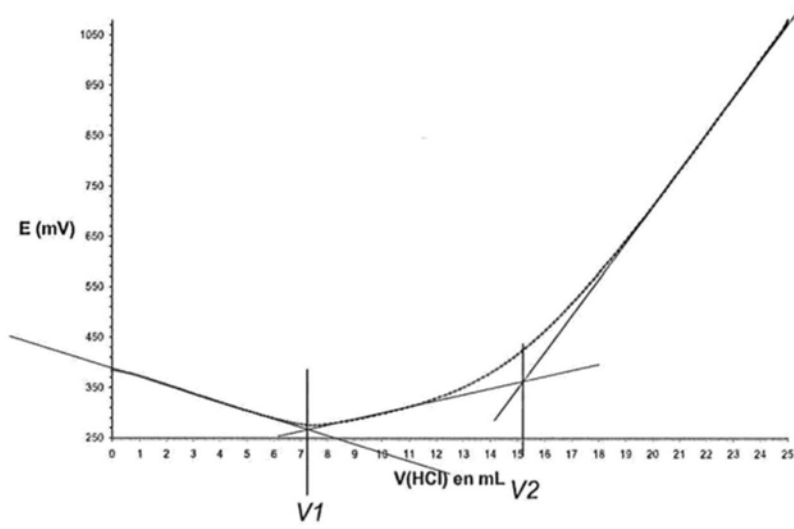


图18

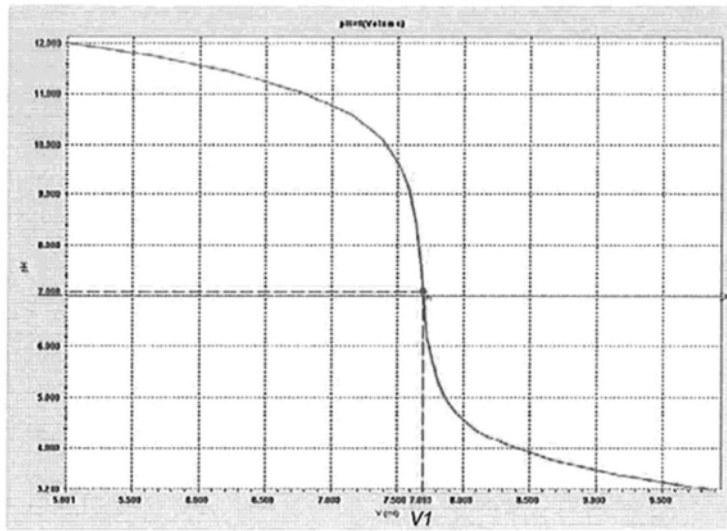


图19