



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00817580.2

[43] 公开日 2003 年 4 月 23 日

[11] 公开号 CN 1413118A

[22] 申请日 2000.12.21 [21] 申请号 00817580.2

[30] 优先权

[32] 1999.12.22 [33] KR [31] 1999/60349

[86] 国际申请 PCT/KR00/01508 2000.12.21

[87] 国际公布 WO01/45742 英 2001.6.28

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.21

[71] 申请人 株式会社三养社

地址 韩国汉城

[72] 发明人 徐敏孝 崔仁子

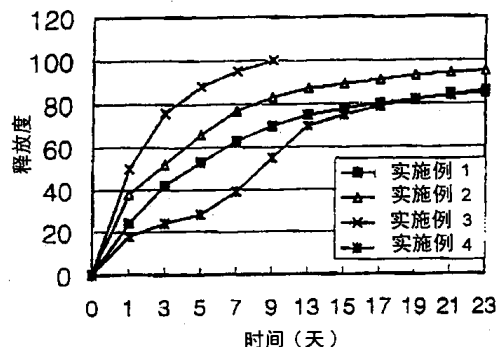
[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司
代理人 李 悦

权利要求书 4 页 说明书 18 页 附图 1 页

[54] 发明名称 药物传递系统的生物可降解嵌段共聚物的液体组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及液体聚合物组合物及其制备方法，将其注入活体后可形成含有生理学活性物质的植入剂。该组合物含有水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物、不溶于水但溶于水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物的生物可降解嵌段共聚物和生理学活性物质。



1. 一种能在活体中形成含生理学活性物质植入剂的液体聚合物组合物，其中所述组合物含有水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物、不溶于水但溶于所述水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物的生物可降解嵌段共聚物、和生理学活性物质。

2.如权利要求 1 的组合物，其中液体聚乙二醇衍生物的用量足以使所述生物可降解嵌段共聚物和生理学活性物质溶解。

3.如权利要求 2 的组合物，按所述组合物总重计，其中液体聚乙二醇衍生物为 10-95 wt%；生物可降解嵌段共聚物为 5- 80wt%；生理学活性物质为 1- 40wt%。

4.如权利要求 3 的组合物，按所述组合物总重计，其中液体聚乙二醇衍生物为 30-70wt%；生物可降解嵌段共聚物为 20-50wt%；生理学活性物质为 1- 30wt%。

5 如权利要求 2 的组合物，其中所述生物可降解嵌段共聚物是含有生物可降解疏水聚合物 A 嵌段组分和亲水聚合物 B 嵌段组分的二-或三-嵌段共聚物。

6.如权利要求 5 的组合物，其中所述疏水性聚合物 A 嵌段选自：L-聚交酯(L-PLA)、D, L-聚交酯(D, L-PLA), L-或 D, L-丙交酯与乙交酯的共聚物(PLLGA 或 PDLLGA)、聚乙醇酸交酯(PGA)、聚己酸内酯(PCL)、乳酸与己内酯的共聚物(PLCL)、聚羟基丁酸(PHB)、1, 4-二噁烷-2-酮与丙交酯的共聚物(PLDO)、和聚(对-二噁烷酮)(PDO)。

7.如权利要求 5 的组合物，其中疏水性聚合物 A 嵌段的平均分子量为 500-25,000 道尔顿。

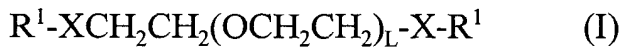
8.如权利要求 5 的组合物，其中亲水聚合物 B 嵌段选自聚乙二醇(PEG)、乙二醇与丙二醇的共聚物及其衍生物。

9.如权利要求 5 的组合物，其中亲水聚合物 B 嵌段的平均分子量为 100-10,000 道尔顿。

10.如权利要求 5 的组合物，其中亲水聚合物 B 嵌段占生物可降解嵌

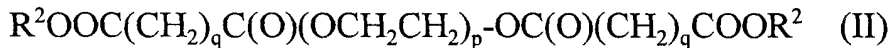
段共聚物总重的 20-80wt% 。

11.如权利要求 1 的组合物,其中液体聚乙二醇衍生物具有式(I)结构:



其中 R^1 是 H、 $(CH_2)_m$ 或 $CO(CH_2)_mCH_3$, 其中 m 是 0-17 的整数; X 是
5 O、NH 或 S; 和 L 是 1-100 的整数。

12.如权利要求 1 的组合物,其中液体聚乙二醇衍生物具有式(II)结构:



其中 R^2 是 $(CH_2)_xCH_3$ 、H、Na、Ca、Mg 或 Zn, 其中 x 是 0-17 的整
数; p 是 1-100 的整数; 和 q 是 0-6 的整数。

10 13. 如权利要求 1 的组合物,其中液体聚乙二醇衍生物的平均分子量为 200-1,000 道尔顿。

14.如权利要求 1 的组合物,其中生理学活性物质选自肽或蛋白质药物、抗生素、抗癌剂和抗炎剂。

15 15. 如权利要求 14 的组合物,其中肽或蛋白质药物选自: 人生长激素 (hGH), 猪生长激素(pGH), 白细胞生长因子(G-CSF), 红细胞生长因子 (EPO), 巨噬细胞生长因子(M-CSF), 肿瘤坏死因子(TNF), 上皮生长因子 (EGF), 血小板衍生长因子(PDGF), 干扰素- α 、 β 、 γ (IFN- α 、 β 、 γ), 白介素-2(IL-2), 降钙素, 神经生长因子(NGF), 生长激素释放因子, 血管紧张素, 促黄体化激素释放激素(LHRH), LHRH 刺激剂, 胰岛素, 促
20 甲状腺素释放激素(TRH), 制管张素, 内皮生长抑制素, 促生长素抑制素, 胰高血糖素, 内啡肽, 杆菌肽, mergain, 粘菌素, 单克隆抗体, 疫苗, 骨生长因子(BMP), 以及它们的混合物。

16.如权利要求 14 的组合物,其中抗菌剂选: 米诺环素, 四环素, 氧氟沙星, 磷酸霉素, mergain, profloxacin, 氨苄青霉素, 青霉素, 多西环素, 沙
25 纳霉素, 头孢菌素, 诺卡地星, 庆大霉素, 新霉素, 卡那霉素, 巴龙霉素, 小诺霉素, 阿米卡星, 妥布霉素, 地贝卡星, 头孢氨噻, 头孢克洛, 红霉素, 环丙沙星, 左氧氟沙星, 依诺沙星, 万古霉素, 亚胺培南, 呋地酸及它们的混合物。

17.如权利要求 14 的组合物,其中抗癌剂选自紫杉醇, taxotare, 阿霉
30 素, 内皮生长抑制素, 制管张素, 丝裂霉素, 博莱霉素, 顺铂, 卡铂, 阿

霉素, 柔红霉素, 伊达比星, 5-氟尿嘧啶, 甲氨蝶呤, 放线菌素-D, 以及它们的混合物。

18 如权利要求 14 的组合物, 其中抗炎剂选自溶菌酶, 对乙酰氨基酚, 阿斯匹林, 布洛芬, 双氯芬酸, 消炎痛, 吡罗昔康, 非诺洛芬, 氟布洛芬, 酮洛芬, 萘普生, 噻吩甲酰布洛芬, 氯索洛芬, 西诺昔康, 替诺昔康, 以及它们的混合物。

19. 如权利要求 1 的组合物, 还含有选自表面活性剂、无机盐、糖、天然聚合物及它们混合物的药用添加剂。

20. 如权利要求 19 的组合物, 其中表面活性剂选自: 多乙氧基醚, 十二烷基硫酸钠, 聚乙烯吡咯烷酮, 泊洛沙姆, 甘油一油酸酯, 甘油一硬脂酸酯, 聚氧乙烯烷基醚及它们的混合物。

21. 如权利要求 19 的组合物, 其中无机盐选自: 氯化钠, 氯化钙, 氯化锌, 氯化镁, 碳酸钙, 碳酸锌, 醋酸锌, 乳酸锌, 氢氧化镁, 氯化铝, 氢氧化铝, 氧化锌及它们的混合物。

22. 如权利要求 19 的组合物, 其中糖选自: 甘露醇, 山梨醇, 葡萄糖, 木糖醇, 海藻糖, 山梨糖, 蔗糖, 半乳糖, 葡聚糖, 右旋糖, 果糖, 乳糖及它们的混合物。

23. 如权利要求 19 的组合物, 其中天然聚合物选自: 环糊精, 明胶, 白蛋白, 透明质酸, 脱乙酰甲壳素, 羧甲基纤维素钠及它们的混合物。

24. 如权利要求 19 的组合物, 按所述组合物总重计, 其中添加剂为 0.01-10wt%。

25. 包含权利要求 1-24 之一组合物的植入剂制剂。

26. 由权利要求 1-24 之一的组合物制得的植入剂。

27. 一种制备用于植入剂的液体聚合物组合物的方法, 包括以下步骤: 将水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物、不溶于水但溶于所述水溶性生物相容液体聚乙二醇衍生物的生物可降解嵌段共聚物和生理学活性物质混合并溶于有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中, 得到聚合物溶液, 其中溶液中有机溶剂与水的比率为 0.2/0.8 - 0.8/0.2; 将聚合物溶液经膜过滤灭菌, 和在减压下将过滤后的聚合物溶液进行冷冻干燥或蒸发以除去有机溶剂。

28. 一种制备用于植入剂的液体聚合物组合物的方法，包括以下步骤：在有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中配制含有一种或多种下述成分的溶液，所述成分选自水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物、不溶于水但溶于所述水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物的生物可降解嵌段共聚物、和生理学活性物质，其中溶液中有机溶剂与水的比率为 0.2/0.8 - 0.8/0.2；每一溶液分别经膜过滤法灭菌；混合滤液，并在减压下将所述混合溶液进行冷冻干燥或蒸发以除去有机溶剂。

29.如权利要求 27 或 28 的方法，其中有机溶剂选自：乙腈，丙酮，乙酸，二甲基乙酰胺，乙醇，异丙醇，二噁烷及它们的混合物。

30.如权利要求 27 或 28 的方法，其中膜过滤器的孔径为 0.8-0.22 μm 。

药物传递系统的生物可降解嵌段共聚物的
液体组合物及其制备方法

5

发明领域

本发明涉及用于传递药物的液体组合物。具体地说，本发明涉及液体聚合物组合物，其包括水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物；可溶于液体聚乙二醇衍生物但不溶于水的生物可降解嵌段共聚物；和生理学活性物质，其中当注射入活体内后，该组合物形成含有生理学活性物质的聚合物植入剂，所述植入剂会逐渐释放生理学活性物质，然后分解成对人体无害的物质。

15 发明背景

生物可降解的生物相容聚合物广泛应用于医药领域，例如外科缝合、组织再生诱导(induction)膜、伤口治疗的保护膜以及药物传递系统。在生物可降解聚合物中，已对聚交酯(PLA)、聚乙醇酸交酯(PGA)以及丙交酯与乙交酯的共聚物(PLGA)进行广泛研究，由于其具有良好的生物相容性和在体内可分解成无害物质如二氧化碳、水等，因此目前已开发出市售产品。

生物可降解聚合物的药物传递系统的一个示例是包括其中含有药物的生物可降解聚合物基质的系统，其缺点是必须经由手术植入。可注射的药物传递系统形式的聚合物微球和纳米球是本领域已知技术。然而，该系统的缺点是要求特殊的制备方法。另外，因为所用的生物可降解聚合物只能溶于有机溶剂，而使用有机溶剂又对人体有害，因此微球制备之后必须完全除去残留溶剂。另外，一些药物例如多肽和蛋白质与有机溶剂接触后失去其生理学活性。

US 5,384,333 公开了注射用的药物传递组合物，其中药理学有效物质包含在包括亲水部分和疏水部分的共聚物中。该组合物在 20-37°C 温度

30

时呈固态，在 38-52℃时呈液体。在使用前，必须临时将该组合物加热至相对高的温度例如 38-52℃，并且聚合物组合物中的药物很难分散均匀。

US 5,612,052 公开了一种嵌段共聚物组合物，其特征在于以 A-B-A 三嵌段形式结合的疏水性聚酯(A)和亲水性聚环氧乙烷(B)，在与水接触后会水化形成水凝胶。然而，由于该组合物中所掺入的药物会迅速释放，因此需要采用一种特定方法（即混悬剂形式）来分散(separate)含药生物可降解微粒。

US 5,702,717 公开了一种蛋白质给药系统，其中包括含有疏水性生物可降解聚酯(A)和亲水性聚合物聚环氧乙烷(B)的 A-B-A 型嵌段共聚物，在特定温度和浓度下该系统会在水性溶液中发生溶胶-凝胶的相转变。所述嵌段共聚物在低于 20℃的温度时会溶于水，而高于约 30℃的温度会发生相转变而形成凝胶，该系统正是利用了嵌段共聚物的这种热性质。因此，该系统采用这样的组合物，低温下将药物与聚合物一起在溶于水性溶液中，然后用注射器将所得溶液注入人体内。体温下聚合物发生相转变而形成凝胶，然后掺入的药物会缓慢释放出来。由于该聚合物是生物可降解的，因此制备该组合物不需要有机溶剂或任何特殊办法，组合物可用膜过滤器简单灭菌。然而，该方法也存在若干缺点，例如嵌段共聚物的成分是生物可降解聚合物且能被水水解，因此它们不能以聚合物水性溶液的形式提供商品。另外，使用前至少需要半小时才能将组合物溶于水中，这使得该组合物很难商品化。另外，尽管水适用于肽或蛋白质药品以及微溶于水药物的长期给药系统，但是由于水性单分子药物会在很短时间内释放，因此水并不是适于用作生物可降解植入剂的主要组分。

US 5,599,552 公开了一种组合物，其中水溶性生物可降解的热塑性聚合物溶解在可与水混溶的有机溶剂中，所得组合物在植入后与水或体液接触时会发生相转变。然而，其缺点是生物可降解热塑性聚合物需用单分子有机溶剂来溶解，因此该方法的应用比较困难。大多数单分子有机溶剂，例如 N-甲基-2-吡咯烷酮、乳酸乙酯、二甲亚砜等，可导致例如细胞脱水和组织坏死等副作用，并且会在施用部位导致重度疼痛。

US 5,607,686 公开了通过混合亲水液体聚合物制备的液体聚合物组合物，其中用水溶性疏水性聚合物替代单分子有机溶剂。与水接触时该组

合物发生相转变并形成植入剂，它不会引起快速的体积减少，并且由于小分子量聚环氧乙烷的良好细胞相容性而没有特殊的副作用。然而，所用的水不溶性疏水性聚合物不能生物降解。另外，该组合物的制备要求加热至 80°C，以使水不溶性疏水性聚合物与亲水性聚合物的均匀混合。

5 因此，该系统适用于不含任何生理学活性物质的预防粘着和伤口保护，但不适用于生理学活性物质的传递，尤其是不适于肽或蛋白质药物，因为高温下肽或蛋白质药物会丧失活性。由于蛋白质是水溶性的，将其均匀掺入组合物是不可能的。另外，该专利未披露如何将药物或生理学活性物质均匀掺入聚合物组合物中。尽管将聚交酯、聚乙醇酸交酯及其共聚物在 80°C 的高温下与聚乙二醇混合可以得到均匀的组合物，但是由于聚交酯、聚乙醇酸交酯及其共聚物与聚乙二醇的亲和力较低，一段时间后该组合物就会发生相分离。因此，保持均匀的组合物是非常困难的。

灭菌是制备植入制剂过程中的必需步骤。由于植入剂组合物的性质或因为方法不经济或过于复杂，现有的灭菌办法不适于植入制剂。例如，

15 通过混合药物、水溶性生物可降解聚合物和亲水性聚合物来制备均匀溶液几乎是不可能的。因此，组合物不能用简单的方法例如膜过滤灭菌，它必须通过射线照射和 EO（环氧乙烷）气体方法灭菌。然而，射线照射可导致药物损害，而 EO 气体法不能用作植入制剂的灭菌。此外，尽管可以在无菌条件下制备制剂，但是也因该方法非常昂贵而降低了其实用性。

20 因此，需要具备以下特征的用于植入剂的组合物：制备工艺简单、可长时间释放药物、可经一次注射施用并可分解为对人体无害的物质。

发明内容

本发明提供了用作药物传送植入剂的液体组合物，该植入剂能长时间地缓慢释放活性物质，它经单次注射给药，并且该植入剂会分解成对人体无害的物质并排出体外。本发明液体聚合物组合物包括水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物、不溶于水但溶于水溶性生物相容液体聚乙二醇衍生物的生物可降解性嵌段共聚物、和药理学或生理学活性物质。

本发明涉及液体聚合物组合物，该组合物含有水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物，不溶于水但溶于生物相容的液体聚乙二醇衍生物的

生物可降解嵌段共聚物，和药理学及生理学活性物质。本发明的液体组合合物形成含有生理学活性物质的聚合植入剂，将植入剂注入活体内后能长时间地缓慢释放活性物质，然后分解成对人体无害物质并排出体外。

该生物可降解嵌段共聚物是一种不溶于水性溶液、但溶于低分子量聚乙二醇及其衍生物的聚合物。因此，该生物可降解嵌段共聚物能水解成对人体无害的物质，并在给药时用作药物贮库。优选该共聚物由疏水性聚酯(A)嵌段与聚乙二醇(B)嵌段通过酯键形成的嵌段共聚物。该生物可降解性嵌段共聚物是包含生物可降解疏水聚合物 A 嵌段组分和亲水聚合物 B 嵌段组分的二-或三-嵌段共聚物。该共聚物的嵌段键合的类型为 A-B-A、B-A-B、A-B 或(A-B)_n，其中 n 是约 2-20 的整数。优选为 A-B-A 型嵌段。生物可降解嵌段共聚物的分子量优选为 1,000-50,000 道尔顿，更优选为 1,000-15,000 道尔顿和最优选为 1,000-10,000 道尔顿。

疏水性聚酯(A)嵌段选自：L-聚交酯(L-PLA)、D, L-聚交酯(D, L-PLA), L-或 D, L-丙交酯与乙交酯的共聚物(PLLGA 或 PDLLGA)、聚乙醇酸交酯(PGA)、聚己酸内酯(PCL)、乳酸与己内酯的共聚物(PLCL)、聚羟基丁酸(PHB)、1, 4-二噁烷-2-酮与丙交酯的共聚物(PLDO)、和聚(对-二噁烷酮)(poly(p-dioxanone))(PDO)。优选地，疏水性聚酯(A)嵌段选自：L-聚乳酸(L-PLA), D, L-聚乳酸(D, L-PLA), L-或 D, L-乳酸和羟基乙酸(glycolic acid)的共聚物，和 1, 4-二噁烷-2-酮与丙交酯的共聚物。疏水性聚酯(A)嵌段的分子量优选为 500-25,000 道尔顿，更优选为 500-15,000 道尔顿和最优选为 1,000-5,000 道尔顿。

优选地，生物可降解共聚物中的亲水性聚合物 B 嵌段选自：聚乙二醇(PEG)，乙二醇和丙二醇的共聚物及其衍生物。亲水性聚合物 B 嵌段更优选是聚乙二醇衍生物。亲水性聚合物 B 嵌段的分子量优选为 100-10,000 道尔顿，更优选为 500-5,000 道尔顿。

在生物可降解嵌段共聚物中，亲水性聚合物 B 嵌段的含量优选 20-80wt%，更优选为 40-70wt%。在本发明液体聚合物组合合物中，生物可降解嵌段共聚物的含量优选为 5-80wt%，更优选为 20-60wt%，最优选为 20-50wt%。

本发明所用的液体聚乙二醇衍生物，可作为与生物可降解嵌段共聚

物溶解或均匀混合的主要组分，并因此而减少总聚合物组合物的粘度和增加组合物的流动性。因此，用 18-23 号注射器即可将该聚合物组合物很容易地注入。液体聚乙二醇衍生物与水或体液接触时会溶解，因此可将含有生理学活性物质的生物可降解嵌段共聚物固化成植入剂。因此，

5 本发明液体聚乙二醇衍生物应该是既不会导致生物可降解嵌段共聚物分解或性质改变、又不至于引起生理学活性物质活性损失的材料。液体聚乙二醇衍生物在室温下呈液体。适用于本发明的聚乙二醇衍生物包括具有下式(I)结构的聚乙二醇、二烷基聚乙二醇、二酰基聚乙二醇等，其具有下式结构：



其中 R^1 是 H、 $(CH_2)_m$ 或 $CO(CH_2)_mCH_3$ ，其中 m 是 0-17 的整数；

X 是 O、NH 或 S；和

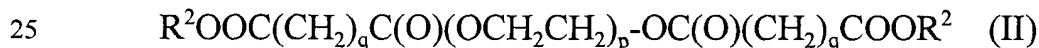
L 是 1-100 的整数。

优选地，对生物可降解嵌段共聚物中液体聚乙二醇两端的羟基进行

15 保护，以防止其分解疏水性 A 嵌段中聚乳酸或聚羟基乙酸的酯键。通过烷基醚化或酰基酯化，可保护聚乙二醇的羟基。优选地，经酯化作用保护羟基，这样遇水即可水解成对人体无害的物质。酯化作用也增加了液体聚乙二醇衍生物与生物可降解嵌段共聚物的亲合力，并使液体聚合物组合物中的相分离降至最低。因此，尤其优选采用聚乙二醇衍生物，其中

20 引入酯基团以增加与生物可降解嵌段共聚物的相容性。

优选地，液体聚乙二醇衍生物与生物可降解嵌段共聚物具有一定的亲合力，但并不导致相分离或引起疏水性 A 嵌段共聚物中酯基的分解。液体聚乙二醇衍生物的示例包括那些两端具有经酯基保护的羟基的化合物，其可用二羧酸进一步酯化以增加酯基的含量，其结构式(II)为：



其中 R^2 是 $(CH_2)_xCH_3$ 、H、Na、Ca、Mg 或 Zn，其中 x 是 0-17 的整数；

p 是 1-100 的整数；和

q 是 0-6 的整数。

用二羧酸（例如丙二酸、丁二酸、戊二酸等）的酸酐与聚乙二醇反应，得到二羧基聚乙二醇，再经亚硫酸氯处理，使其羧基转化为酰氯，然后用醇处理得到酯，即得到式(II)的聚合物。

优选地，聚乙二醇衍生物的分子量为 100-15,000 道尔顿，更优选为 200-1,000 道尔顿。在本发明液体聚合物组合物中，液体聚乙二醇衍生物的含量优选为 10-95wt%，和更优选为 30-70wt%。

在本发明组合物中，“生理学活性物质”或“药物”是指水溶解度为 1 $\mu\text{g/ml}$ 或更高的物质，它们可抑制微生物、病毒等生长，或者刺激或抑制温血动物或人体的生理功能。所述生理学活性物质（药物）的示例包括：抗菌剂、抗炎剂、抗癌剂、生长激素、抗疟剂、激素、免疫刺激剂、生长因子、退热剂、抗抑郁剂、止吐剂、治疗糖尿病的药剂、抗高血压药剂、抗高血脂药剂、治疗心血管疾病的药剂等。

本发明所用抗菌剂的典型示例括：米诺环素、四环素、氧氟沙星、磷酸霉素(phosphomycin)、mergain、profloxacin、氨苄青霉素、青霉素、强力霉素、沙纳霉素、头孢菌素、诺卡地星(norcadicin)、庆大霉素、新霉素、卡那霉素、巴龙霉素、小诺霉素(micronomycin)、阿米卡星、妥布霉素、地贝卡星、头孢氨噻、头孢克洛(cephaclor)、红霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、依诺沙星、万古霉素、亚胺培南(imiphenem)、呋地酸(fucidic acid)及它们的混合物。

本发明所用抗癌剂的实例包括：紫杉醇、taxotare、阿霉素(adriamycin)、内皮生长抑制素(endostatin)、制管张素(angiostatin)、丝裂霉素、博莱霉素、顺铂、卡铂、阿霉素(doxorubicin)、柔红霉素、伊达比星、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、放线菌素-D 及它们的混合物。本发明所用抗炎剂的示例包括：溶菌酶、对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、消炎痛、吡罗昔康、非诺洛芬、氟布洛芬(flubiprofen)、酮洛芬、萘普生、噻吩甲酰布洛芬、氯索洛芬(loxoprofen)、西诺昔康(cinoxicam)、替诺昔康(tenoxicam)及它们的混合物。

本发明尤其适用于大传递分子量且很难经胃肠道或皮肤吸收的药物，例如肽和蛋白质药物，它们通常需要长时间每天给药。所述药物的示例包括：人生长因子(hGH)，猪生长因子(pGH)，白血球生长因子(G-CSF)，

红细胞生长因子(EPO), 巨噬细胞生长因子(M-CSF), 肿瘤坏死因子(TNF), 上皮生长因子(EGF), 血小板衍生生长因子(PDGF), 干扰素- α 、 β 、 γ (IFN- α 、 β 、 γ), 白介素-2(IL-2), 降钙素, 神经生长因子(NGF), 生长激素释放因子, 血管紧张素, 促黄体激素释放激素(LHRH), LHRH 激动剂, 胰岛素, 促甲状腺素释放激素(TRH), 制管张素, 内皮生长抑制素(endostatin), 促生长素抑制素, 胰高血糖素, 内啡肽, 杆菌肽, mergain, 粘菌素, 单克隆抗体或疫苗, 骨生长因子(BMP)等。

本发明液体聚合物组合物中所述生理学活性物质的含量优选为 1-40wt%, 更优选 1-30wt% 和最优选 2-25 wt%。

10 本发明液体聚合物组合物还含有药用添加剂, 用来改善聚合物组合物中药物的稳定性, 并控制组合物中氢离子浓度或控制药物的释放速率和聚合物的分解速率。优选添加剂选自表面活性剂、无机盐、糖、天然聚合物及它们的混合物。本发明组合物使用离子或非离子型表面活性剂, 优选为非离子型表面活性剂。典型的离子型表面活性剂包括十二烷基硫酸钠, 典型的非离子型表面活性剂包括多乙氧基醚(polysorbate)、聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆、甘油一油酸酯、甘油一硬脂酸酯、聚氧乙烯烷基醚及它们的混合物。在本发明中用作添加剂的糖包括: 甘露醇, 山梨醇, 葡萄糖, 木糖醇, 海藻糖, 山梨糖, 蔗糖, 半乳糖, 葡聚糖, 右旋糖、果糖, 乳糖及它们的混合物。在组合物用作添加剂的无机盐的示例包括: 氯化钠、氯化钙、氯化锌、氯化镁、碳酸钙、碳酸锌、醋酸锌、乳酸锌、氢氧化镁、氯化铝、氧化锌及它们的混合物。在组合物用作添加剂的天然聚合物的示例包括: 环糊精、明胶、白蛋白、透明质酸、脱乙酰甲壳素、羧甲基纤维素钠及它们的混合物。本发明液体聚合物组合物中添加剂的含量优选为 0.01-10wt%, 更优选为 2-8 wt%。

25 本发明也提供了用作植入剂的制剂, 所述植入剂含有上述液体聚合物组合物。本发明包括由上述液体聚合物组合物形成的植入剂。

按照以下方法可制得本发明液体聚合物组合物, 所述步骤包括: 将水溶性生物相容的液体聚乙二醇衍生物、不溶于水但溶于所述水溶性生物相容液体聚乙二醇衍生物的生物可降解嵌段共聚物和生理学活性物质混合并溶解在有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中, 得到聚合物溶液,

其中有机溶剂与水的比率为 0.2/0.8 - 0.8/0.2; 将聚合物溶液经膜过滤灭菌, 和对过滤后的聚合物溶液进行冷冻干燥或减压蒸发以除去有机溶剂。

另外备选地, 也可通过下列方法制得本发明液体聚合物组合物, 该方法包括: 在有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中, 配制含有一种或多种下述成分的溶液, 所述成分选自水溶性生物相容液体聚乙二醇衍生物、不溶于水但溶于水溶性生物相容液体聚乙二醇衍生物的生物可降解嵌段共聚物、和生理学活性物质, 其中有机溶剂与水的比例为 0.2/0.8 - 0.8/0.2; 每一溶液分别经膜过滤法灭菌; 合并滤液, 并在减压下经冷冻干燥或蒸发, 以除去混合溶液中的有机溶剂。

特别地, 可按照下列方法制备本发明液体聚合物组合物。首先, 在有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中, 一起溶解生物可降解嵌段共聚物、液体聚乙二醇衍生物、生理学活性物质和任选的添加剂, 以制备聚合物溶液。适于配制聚合物溶液的示例有机溶剂包括乙腈、丙酮、乙酸、二甲基乙酰胺、乙醇、异丙醇、二噁烷等。所述有机溶剂优选与水联用, 其混合比例约为 0.2/0.8 - 0.8/0.2。

然后, 将所得的聚合物溶液通过 0.8-0.22 μm 孔径的膜过滤灭菌。在减压下通过冻干法或蒸发法, 除去液体聚合物组合物的有机溶剂和水。从聚合物溶液中除去有机溶剂和水后, 可对制得的含有生理学活性物质的聚合物溶液进行冷冻然后冻干处理。在低于 -30°C 的温度和约低于 0.1 托(torr)的压力下, 经冻干法除去溶液中过量溶剂。然后真空干燥该液体聚合物组合物, 直到水含量低于 1%、优选低于 0.5%。真空干燥期间, 优选用搅拌器搅拌液体组合物, 以使生理学活性物质均匀分散。如果采用不含水的有机溶剂, 液体组合物优选采用减压缓慢蒸发而不采用冷冻干燥。

也可在有机溶剂中溶解一种或多种下述成分制得各自的溶液, 所述成分选自生物可降解嵌段共聚物、液体聚乙二醇衍生物、生理学活性物质和添加剂, 然后分别将溶液经膜滤器过滤后混合, 即可得到本发明的液体组合物。

可将单剂量的本发明含有生理学活性物质的液体聚合物组合物装入一次性注射器中。然后密封注射器, 即制得供植入用的现成的含药液体

聚合物组合物。

因此, 根据本发明, 通过蒸发除去有机溶剂后, 本发明液体聚合物组合物就消除了组织毒性(例如, 当组合物注入组织后, 有机溶剂导致的组织脱水、坏死和疼痛)的可能性。另外, 由于本发明液体组合物中不含水, 因此防止了生物可降解聚合物的水解。由于生物可降解嵌段共聚物可溶于低分子量聚乙二醇中, 因此该组合物可经膜过滤灭菌。本发明组合物在注射时可形成植入剂。药物缓慢地从植入剂中释放出来。然后植入剂会分解成对人体无害的物质, 并在药物完全释放后排出体外。

附图简述

图 1 为本发明液体聚合物组合物的体外药物释放试验结果。

图 2 为本发明液体聚合物组合物稳定性试验结果。

本发明的最佳实施方式

通过下述制备方法和实施例, 将对本发明作更明确的阐述。下述制备方法和实施例旨在阐明本发明, 并不对本发明的范围加以限制。

实施例

制备 1: 合成生物可降解嵌段共聚物

(1) 聚交酯(PLA)和聚乙二醇(PEG)的嵌段共聚物(PLA-PEG-PLA), 或者丙交酯与乙交酯的共聚物(PLGA)和聚乙二醇(PEG)的嵌段共聚物(PLGA-PEG-PLGA)

将丙交酯(14.19 g)、乙交酯(3.81 g)、聚乙二醇(分子量(MW)1000, 7.5 g)和催化剂辛酸锡(0.18 g)加到二颈圆底烧瓶中, 然后对烧瓶进行减压充氮。搅拌加热至 120-145°C, 混合物反应 12 小时后用氯仿溶解。为了沉淀聚合物, 将所得溶液加到无水乙醚中。分离出生成的聚合物, 溶于氯仿溶解并用乙醚沉淀纯化。分离出沉淀的聚合物并真空干燥, 得到如下表 1 的嵌段共聚物。

下表 1 所示的其他嵌段共聚物也可用上述方法制备。

30

[表 1]

嵌段 共聚物	LA/GA 比例	PEG MW (道尔顿)	PEG (%)	MW (道尔顿) A---B---A	收率 (%)
PLA-PEG-1	100/0	1000	31	1090---1000---1090	95
PLGA-PEG-2	74/26	1000	28.8	1234---1000---1234	95
PLGA-PEG-3	73/27	1000	46.3	580---1000---580	93
PLGA-PEG-4	71/29	1000	50	500---1000---500	94
PLGA-PEG-5	82/18	1000	36	890---1000---890	98
PLA-PEG-6	100/0	3400	40	2500---3400---2500	96
PLGA-PEG-7	70/30	8000	42	5500---8000---5500	94

注) LA = 丙交酯, GA = 乙交酯

A: 疏水性聚合物(聚交酯或丙交酯和乙交酯的共聚物)

5 B: 亲水性聚合物(聚乙二醇)

(2) 由丙交酯和 1, 4-二噁烷-2-酮共聚物(PLDO)与聚乙二醇(PEG)组成的嵌段共聚物(PLDO-PEG-PLDO)

10 将丙交酯(10.54 g)、1, 4-二噁烷-2-酮(7.46 g)、聚乙二醇(MW 1000, 7.5 g)和催化剂辛酸锡(0.18 g)加到二颈圆底烧瓶中, 然后对烧瓶进行减压充氮。搅拌加热至 80-120°C, 混合物反应 48 小时后用氯仿溶解。为了沉淀聚合物, 将得到的溶液加到无水乙醚中。分离出生成的聚合物, 用氯仿溶解并用乙醚沉淀提纯。分离出沉淀的聚合物并真空干燥, 得到如下表 2 的嵌段共聚物。下表 2 所示的其他嵌段共聚物也可用上述方法制备。

[表 2]

嵌段 共聚物	LA/GA 比例	PEG MW (道尔顿)	PEG (%)	MW (道尔顿) A---B---A	收率 (%)
PLDO-PEG-1	75/25	1000	26.9	1360---1000---1360	93
PLDO-PEG-2	50/50	1000	31.8	1070---1000---1070	90
PLDO-PEG-3	20/80	1000	37.6	830---1000---830	89
PLDO-PEG-4	80/20	3400	29.9	3980---3400---3980	95
PLDO-PEG-5	70/30	3400	35.8	3050---3400---3050	93
PLDO-PEG-6	50/50	3400	51.8	1580---3400---1580	96
PLDO-PEG-7	30/70	8000	40.8	5800---8000---5800	98

注) LA = 丙交酯, DO = 1, 4-二噁烷-2-酮

A: 疏水性聚合物(丙交酯和 1, 4-二噁烷-2-酮共聚物)

5 B: 亲水性聚合物(聚乙二醇)

制备 2: 液体聚乙二醇衍生物的合成

(1) 合成二乙酰基聚乙二醇

10 将聚乙二醇(MW 300, 30g, 0.1 mol)、醋酐(24 g, 0.23 mol)和无水氯化锌(0.5 g)加至圆底烧瓶中。回流 12 小时后, 将混合物溶于二氯甲烷中。将反应混合物加到无水乙醚中, 沉淀油性产物, 然后分离并用无水乙醚提纯, 再真空干燥 (收率: 100%; IR 光谱: 2980(C-H), 1725(C=O), 1150(C-O) cm^{-1})。

15 (2) 合成二丁二酰基(disuccinyl)聚乙二醇

20 将聚乙二醇(MW 300, 30g, 0.1 mol)和丁二酸酐(22g, 0.22 mol)溶于无水丙酮中, 然后回流 12 小时, 将反应混合物减压蒸馏除去丙酮。加入无水乙醚沉淀合成产物, 然后将沉淀溶于乙酸乙酯中并用蒸馏水提取, 得到终产物。将所得产物冷冻干燥(收率: 99%; IR 光谱: 3500(COO-H), 1725(C=O), 1670(C=O) cm^{-1})。

(3) 合成二-乙基丁二酰基聚乙二醇

将上述(2)所制备的二丁二酰基聚乙二醇(25 g, 约 50mmol)溶于苯中, 然后加入亚硫酸氯(14 g, 117 mmol)。混合物回流 12 小时后真空蒸馏除去苯。将所得反应产物冷却至 0℃, 然后加入过量乙醇(10ml)。当反应不再产生热时, 向反应容器中加入冷凝器, 并将反应混合物回流 30 分钟。除去过量的乙醇, 得到的产物用无水乙醚提纯, 得到下表 3 所示的 PEG 衍生物(PEG-SE) (收率: 98%; IR 光谱: 2990(C-H), 1720(C=O), 1200(C-O), 1120(C-O)cm⁻¹)。按照上述(2)和(3)方法, 可合成具有如下表 3 所示组分的其他液体聚乙二醇衍生物。

10

[表 3]

PEG 衍生物	PEG MW	羟基保护基团	酯基
PEG-SM	300	丁二酸	甲基
PEG-SE	300	丁二酸	乙基
PEG-OE	300	乙二酸	乙基
PEG-AE	600	己二酸	乙基
PEG-GE	600	戊二酸	乙基

制备注射用含药液体聚合物组合物

实施例 1

将人生长激素 100mg、上述合成的生物可降解嵌段共聚物(PLA-PEG-1)400mg、液体聚乙二醇(MW 300)450mg 和 50mg 明胶溶于 60%乙酸水溶液中, 得到聚合物溶液。该聚合物溶液用 0.22 μm 孔径的膜过滤灭菌。经冻干法从聚合物溶液中除去有机溶剂和水, 剩下含药的液体聚合物组合物。将所得含药液体聚合物组合物以单一剂量填充在灭菌的一次性注射器中, 然后密封。

20

实施例 2

按照实施例 1 方法, 将人生长激素 70mg、上述合成的生物可降解嵌段共聚物(PLDO-PEG-2)300mg、二甲氧基聚乙二醇(MW 300)580mg、醋

酸锌 20mg 和 30mg 多乙氧基醚(吐温)-20 溶于 70%乙酸水溶液中, 制得含药的液体聚合物组合物。

实施例 3

5 按照实施例 1 方法, 将猪生长激素 100mg、上述合成的生物可降解嵌段共聚物(PLGA-PEG-2)320mg、二乙酰基聚乙二醇(DA-PEG, MW 300)550mg、20mg 醋酸锌和 10mg 多乙氧基醚-20 溶于 40%乙酸水溶液中, 制得含药的液体聚合物组合物。

10 实施例 4

按照实施例 1 方法, 将氧氟沙星 50mg、上述合成的生物可降解嵌段共聚物(PLA-PEG-1)200mg、合成的聚乙二醇衍生物(PEG-SM, MW 300)700mg 和蔗糖 50mg 溶于 70% 含水乙醇中, 制得含药的液体聚合物组合物。

15

实施例 5

按照实施例 1 方法, 将盐酸米诺环素 200mg、上述合成的生物可降解嵌段共聚物(PLGA-PEG-5)400mg 和合成的聚乙二醇衍生物(PEG-SE, MW 600)400mg 溶于 40%乙腈水溶液中, 制得含药的液体聚合物组合物。

20

实施例 6

按照实施例 1 方法, 将顺铂 50mg、上述合成的生物可降解嵌段共聚物(PLGA-PEG-7)300mg、合成的聚乙二醇衍生物(PEG-GE, MW 300)550mg、50mg 多乙氧基醚-80 和葡聚糖 50mg 溶于 60%丙酮水溶液中, 制得含药的液体聚合物组合物。

25

实施例 7

按照实施例 1 方法, 将紫杉醇 60mg、上述合成的生物可降解嵌段共聚物(PLA-PEG-1)300mg、聚乙二醇(MW 300)600mg、泊洛沙姆-188 20mg
30 和木糖醇 20mg 溶于 70%乙醇水溶液中, 制得含药的液体聚合物组合物。

实施例 8

按照实施例 1 方法，将吡罗昔康 150mg、上述合成的生物可降解共
聚物(PLDO-PEG-2)400mg、二乙酰基聚乙二醇(DA-PEG, MW 600)420mg
5 和明胶 30mg 溶于 50% 水性乙酸溶液中，制得含药的液体聚合物组
合物。

实施例 9

按照实施例 1 方法，将双氯芬酸钠 150mg、上述合成的生物可降解
10 嵌段共聚物(PLGA-PEG-5)300mg、聚乙二醇(MW 600)500mg 和氢氧化铝
50mg 溶于 50%乙醇水溶液中，制得聚合物组合物。

上述制备的含药液体聚合物组合物如下表 4 所示。

[表 4]

组合物	生理 活性物质	生物可降解 嵌段共聚物	液体 聚乙二醇衍生物	添加剂
实施例 1	人生长激素 (hGH) 10%	PLA-PEG-1 40%	PEG (MW 300) 45%	明胶(5%)
实施例 2	人生长激素 (hGH) 7%	PLA-PEG-2 30%	二甲氧基 PEG (MW 300) 58%	醋酸锌(2%) 多乙氧基醚 20 (3%)
实施例 3	猪生长激素 (pGH) 10%	PLA-PEG-2 32%	DA-PEG (MW 300) 55%	氯化锌(2%) 多乙氧基醚 20 (1%)
实施例 4	氧氟沙星 5%	PLA-PEG-1 20%	PEG-SM (MW 300) 70%	蔗糖 5%)
实施例 5	盐酸米诺环素 20%	PLA-PEG-5 40%	PEG-SE (MW 600) 40%	--
实施例 6	顺铂 5%	PLA-PEG-7 30%	PEG-GE (MW 300) 55%	多乙氧基醚 80 (5%) 葡聚糖(5%)
实施例 7	紫杉醇 6%	PLA-PEG-1 30%	PEG (MW 300) 60%	泊洛沙姆 188(2%) 木糖醇(2%)
实施例 8	吡罗昔康 15%	PLA-PEG-2 40%	DA-PEG (MW 600) 42%	明胶(3%)
实施例 9	双氯芬酸钠 15%	PLA-PEG-5 30%	PEG (MW 600) 50%	氢氧化铝(5%)

试验 1: 体外药物释放试验

- 5 将 0.5 ml 实施例 1-4 制得的液体聚合物组合物分别加到 10ml 磷酸酯缓冲溶液(pH 7.4)中, 然后将其置于 37°C 水浴中并以约 50rpm 的速度振摇, 配成含药聚合物块状物(mass)。分别于 1、3、12 和 24 小时测定药物释放

浓度。24 小时之后更换全部释放介质, 然后每隔 24 小时测定药物的释放量。图 1 为本发明液体聚合物组合物的体外药物释放试验结果。结果显示, 本发明的聚合物块状物中所含的药物以相对恒定的速率长时间地释放。例如, 在 9 天(实施例 1)-23 天(实施例 2-4)之间, 药物可从聚合物块状物中完全释放出来。因此, 通过与水性环境接触, 本发明含药液体聚合物组合物可形成聚合物块状物, 并适于药物缓释。

试验 2: 液体聚合物组合物的稳定性试验

下面进行的试验, 是为了验证本发明液体聚合物组合物是否能长期维持稳定状态而不产生相分离。

(1) 制备液体聚合物组合物

制备下面表 5 所列的液体聚合物组合物(实施例 10-13), 并于 80°C 加热 1 小时, 制成均匀溶液。

(2) 制备比较液体聚合物组合物

制备下面表 5 所列的液体聚合物组合物(比较实施例 1-3), 成均匀溶液, 并按 US5,607,686 的方法于 80°C 加热 5 天。

[表 5]

	组 合 物	
实施例 10	PLA-PEG-PLA (1090-1000-1090)	1g
	二甲基 PEG (MW 350)	5g
实施例 11	PLGA-PEG-PLGA (1234-1000-1234, LA/GA=74/26)	1g
	二乙酰基 PEG (MW 400)	5g
实施例 12	PLA-PEG-PLA (2500-3400-2500)	1g
	二乙基丁二酰基 PEG (MW 600)	5g
实施例 13	PLDO-PEG-PLDO (1360-1000-1360, LA/DO=75/25)	1g
	PEG (MW 600)	5g
比较实施例 1	PLA (MW 6,400)	1g
	二甲基 PEG (MW 350)	5g
比较实施例 2	PLGA (LA/GA=70/30, MW 3,600)	1g
	二乙酰基 PEG (MW 400)	5g
比较实施例 3	PLA (MW 2,500)	1g
	二甲基 PEG (MW 350)	5g

(3) 稳定性的测定

5 将上述制得的每种液体聚合物组合物加至圆筒形玻璃容器(直径 1cm、5 cm×4 cm)中, 在 25℃, 然后在 4℃放置。在特定的时间, 取上清液和底部溶液各 0.2 ml, 然后溶于 2 ml 蒸馏水中, 并分析沉积疏水性聚合物的含量。组合物的稳定性由聚合物在底部溶液和上层液中含量的比例所决定。具体地说, 当底部溶液中聚合物含量/上层液中聚合物含量

10 为 1.0 时, 则认为该组合物是稳定的, 然而该值低于 1.0 时, 则会发生相分离。结果如图 2 所示。

如图 2 所示, 本发明组合物可在 100 天内保持均匀状态, 而所有比较组合物在 10-30 天即出现相分离。

15 因此, 在本发明液体聚合物组合物中, 生物可降解嵌段共聚物溶于低分子聚乙二醇, 该组合物可经膜过滤法灭菌, 并可通过简单注射而直接

植入。药物从植入剂中缓慢释放，而植入剂则分解成对人体无害的物质，待药物完全吸收后分解物会被排泄掉。总之，本发明液体聚合物组合物非常适于用作药理活性物质如肽和蛋白质的缓释给药系统。

- 通过上述特定实施方案，对本发明作了详细描述，应当理解的是，
- 5 本领域技术人员针对本发明所作的各种改进和变化，并不偏离后附权利要求书所限定的本发明范围。

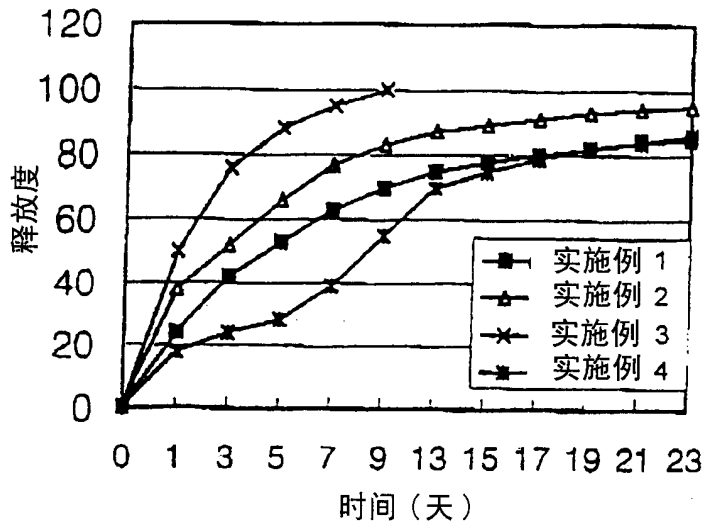


图 1

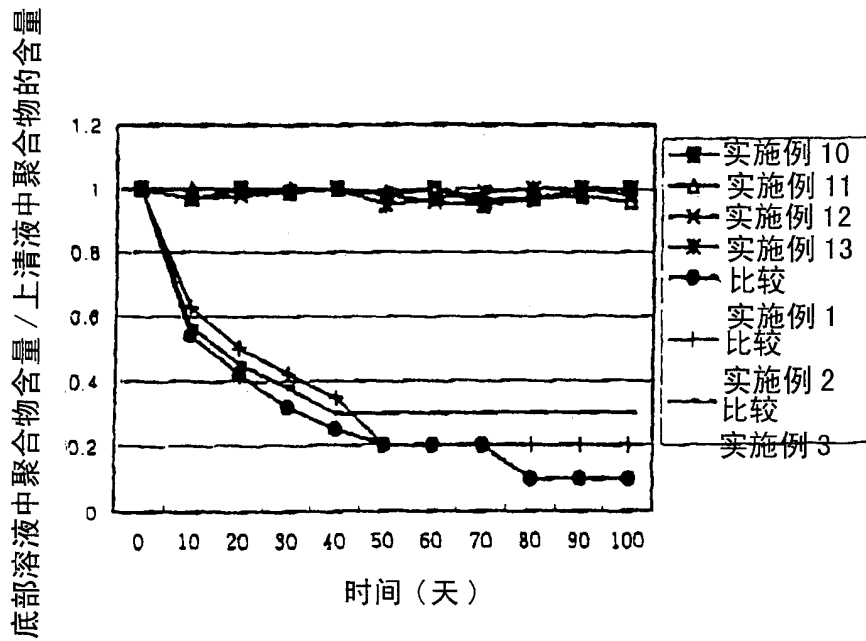


图 2