

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103054811 A

(43) 申请公布日 2013.04.24

(21) 申请号 201210488814.5

(22) 申请日 2009.07.23

(30) 优先权数据

12/221,096 2008.07.31 US

(62) 分案原申请数据

200980109692.0 2009.07.23

(71) 申请人 阿肯色大学董事会

地址 美国阿肯色州

(72) 发明人 金清州

(74) 专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理

有限公司 11205

代理人 臧建明

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/09 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

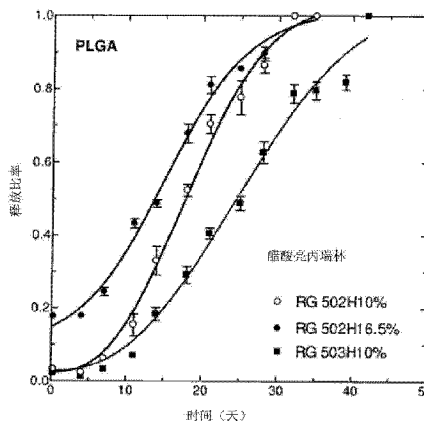
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

包含药物的生物可降解微粒的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种利用生物可降解聚合物形成含有药物的缓释微粒的方法。所述方法包括形成聚合物-药物-有机溶剂相,并将所述聚合物-药物-有机溶剂相分散到无机凝胶的水混悬液中,所述无机凝胶可以是羟磷灰石。羟磷灰石包覆所述聚合物-药物-溶剂微滴以防止其凝聚。之后随着对分散系进行搅拌而蒸发溶剂,所述微滴凝固为含有药物的颗粒。所述无机凝胶使得适当地形成小微粒而无需使用有机乳化剂。



1. 一种制备含有药物的颗粒的方法,其包括
将生物可降解聚合物溶于有机溶剂中以形成聚合物溶液;
溶解或分散药物到所述聚合物溶液中以形成聚合物-药物-溶剂相;
将所述聚合物-药物-溶剂相与含有无机凝胶的水混悬液相混合以形成包括分散在水混悬液中的聚合物-药物微滴的分散系,其中所述无机凝胶能够被酸溶解;
从所述分散系中蒸发所述有机溶剂以将所述聚合物-药物-微滴转化为含有药物的微粒;及
从分散系回收所述含有药物的微粒,其中从分散系回收含有药物的微粒的步骤包括添加酸到所述分散系中以溶解所述无机凝胶。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述有机溶剂是若干种有机溶剂的混合物。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述有机溶剂包括甲醇和二氯甲烷。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述药物是疏水性的。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述药物是亲水性的。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述药物是肽或多肽。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述药物是亮丙瑞林。
8. 根据权利要求5所述的方法,其中所述药物溶解于水溶液,该含有药物的水溶液分散到所述聚合物溶液中以形成所述聚合物-药物-溶剂相。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述无机凝胶是磷灰石。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述磷灰石是羟磷灰石。
11. 根据权利要求9所述的方法,所述磷灰石是碳酸磷灰石、氟磷灰石或氯磷灰石。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述无机凝胶是二羟铝氨乙酸盐、 $Al(OH)_3$ 或 $AlPO_4$ 或 $Mg(OH)_3$ 。
13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述分散系不包括有机表面活性剂或有机乳化剂,它们促进聚合物-药物微滴分散在水混悬液中。
14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述分散系不包括聚乙烯醇。
15. 根据权利要求1所述的方法,其中所述分散系包括重量百分比至多0.05%的有机表面活性剂、有机乳化剂或有机抗静电剂。
16. 根据权利要求1所述的方法,其中所述生物可降解聚合物是聚乳酸或聚乙醇酸或聚(乳酸乙醇酸共聚物)。
17. 根据权利要求1所述方法制备的含有药物的微粒。
18. 根据权利要求17所述的含有药物的微粒,其中所述分散系不包括有机表面活性剂或有机乳化剂,它们促进聚合物-药物微滴分散到水混悬液中。
19. 根据权利要求17所述的含有药物的微粒,其中所述分散系包括重量百分比至多为0.05%的有机表面活性剂、有机乳化剂或有机抗静电剂。

包含药物的生物可降解微粒的制备方法

[0001] 本申请为申请日为 2009 年 07 月 23 日,申请号为 200980109692.0,发明名称为包含药物的生物可降解微粒的制备方法的专利的分案申请。

背景技术

[0002] 已经有各种剂型被应用于需要长期给药的药物。为了减少需要给予的剂量数,以及为了提供体内的稳定的药物水平,这些药物优选地以缓释剂型来提供。已经被应用的缓释药物剂型的类型之一是生物可降解的微球体,这种微球体含有被密封在其内的药物。这样的产品之一是醋酸亮丙瑞林可注射缓释制剂 (LUPRON Depot),它是一种含有黄体生成素释放激素 (亮丙瑞林或 LHRH) 的生物可降解微球体。亮丙瑞林用于治疗激素依赖型癌,特别是前列腺肿瘤,以及早熟青春期。

[0003] 微粒是直径约 1 至 1000 微米的颗粒。对于注射目的,小于 125 微米的微粒是优选的。这样尺寸的微粒能够用标准皮下注射针注射,而不必如外科手术般地植入。微粒的一种类型是由密封药物的生物可降解聚合物的网络组成。随着聚合物在体内生物降解,药物释放。最普遍使用的生物可降解聚合物是聚乳酸和乳酸与乙醇酸的共聚物。

[0004] 制备生物可降解微粒的最广为使用的方法是相分离法、喷雾干燥法和溶剂蒸发法。相分离法也称为凝聚法,其利用聚合物溶解度的下降——通过添加非溶剂来实现。在特别的步骤中,可生物降解聚合物溶于有机溶剂 (例如二氯甲烷) 中。亲酯类药物溶于聚合物溶液中。亲水类药物溶于水中并随后在聚合物溶液中分散或者所述亲水类药物作为固体粉末被分散。逐渐地添加非溶剂 (典型的是硅油)。形成两种相:一种是富含聚合物的硅油相,一种是不含 (deplete) 聚合物的液体有机溶剂相。随着有机溶剂被萃取或挥发,带有被密封的药物的聚合物微粒在硅油相中凝固。凝聚层吸附到聚合物微粒上。

[0005] 在喷雾干燥法中,生物可降解聚合物溶于诸如二氯甲烷等挥发性有机溶剂中。所述药物溶于或分散于聚合物溶液中。在被加热的空气中喷射所述溶液或分散系。溶剂挥发,形成固体颗粒。

[0006] 溶剂蒸发法是制备微粒的最广为应用的方法。在这种方法中,含有药物的有机聚合物溶液被乳化为分散介质,典型的是含水的分散介质,但也可以是油。所述方法还能够被分类为水包油 (o/w) 乳化法、水包油包水 (w/o/w) 乳化法和油包油 (o/o) 乳化法。

[0007] 在 o/w 乳化法中,药物和聚合物溶于有机溶剂中,所述有机溶剂诸如二氯甲烷或甲醇/二氯甲烷混合物。所述药物-聚合物-有机溶剂的溶液被分散在水相中。水相中包括乳化剂,典型的是聚乙烯醇,以有助于在水相中形成小的有机溶剂微滴。在搅拌的同时利用蒸发作用使有机溶剂蒸发,所述微滴凝固为带有被密封药物的聚合物微粒。

[0008] 在 w/o/w 双乳液中,含水药物溶剂被制备并被分散到有机溶剂的聚合物溶液中以形成含有药物和聚合物的油包水乳液。该 w/o 聚合物-药物乳液随后被乳化为水相以形成 w/o/w 乳液。随着搅拌的进行,有机溶剂蒸发,使得乳液中的聚合物-药物微滴凝固为微粒。

[0009] 在油包油 (o/o) 乳化法中,药物和聚合物溶于可与水混溶的溶剂 (例如,乙腈) 中。在存在乳化剂 (诸如 SPAN 80) 的条件下,该溶液乳化为油相 (oily phase) 以形成油

包油乳液。有机溶剂通过油被提取,微粒能够通过过滤法被收获。

[0010] 现有技术中的形成含有药物的生物可降解聚合物微粒的方法具有一些缺陷。乳化剂或油可能粘附到微粒上并使所述微粒被污染。一些方法难于按比例扩大。

[0011] 需要用于形成含有药物的生物可降解微粒的新方法。

[0012] 发明概述

[0013] 发明人发现形成微粒的新方法,在一种方法中,亮丙瑞林溶于甲醇,PLGA 溶于二氯甲烷。混合亮丙瑞林和 PLGA 溶液以形成药物-聚合物-有机溶剂的溶液。药物-聚合物溶液被添加到含有原位形成的羟磷灰石 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 凝胶的更大水相中。羟磷灰石呈现为包覆有机微滴以保持小微滴的尺寸并防止微滴凝聚。正如使用有机乳化剂的标准水包油乳化法一样,蒸发有机溶剂,得到带有被密封的亮丙瑞林的凝固化聚合物微粒。随后将 HCl 加入悬浮液,溶解羟磷灰石。能够通过离心或过滤或其他方式从澄清溶液回收微粒。

[0014] 本发明的一个实施方式提供制备含有药物的微粒的方法,其包括:(a) 将生物可降解聚合物溶于有机溶剂中以形成聚合物溶液;(b) 溶解或分散药物到聚合物溶液中以形成聚合物-药物-溶剂相;(c) 使聚合物-药物-溶剂相与包括无机凝胶的水混悬液相混合以形成包括聚合物-药物微滴的分散系,所述微滴分散在水混悬液中;(d) 从分散系蒸发有机溶剂以将聚合物-药物微滴转化为含有药物的微粒;及(e) 从分散系回收含有药物的微粒。

[0015] 优选地,无机凝胶能够溶于酸,从分散系回收含有药物的微粒的步骤包括添加酸到分散系中以溶解无机凝胶。

[0016] 本发明的其它实施方式提供了通过本文所述方法制备的含有药物的微粒。

[0017] 附图简要说明

[0018] 图 1 是醋酸亮丙瑞林从按实施例 1 所述制备的 PLGA 微球体释放的以时间为横轴的释放比率的图表。

[0019] 图 2 是显示醋酸亮丙瑞林从图 1 中的按实施例 1 制备的 10% PLGA 微球体 (○) 的药物释放的动态分布的比较,及已公开的醋酸亮丙瑞林从由常规方法制备 (D' Souza SS et al., 2005, AAPS PHARM. Sci. Tech. 6(4), E553-564, 2005) 的微球体 (●) 的时间释放分布的比较的图表。

[0020] 详细说明

[0021] 本发明提供制备含有药物的微粒的方法,其包括:(a) 将生物可降解聚合物溶于有机溶剂中以形成聚合物溶液;(b) 溶解或分散药物到聚合物溶液中以形成聚合物-药物-溶剂相;(c) 使聚合物-药物-溶剂相与包括无机凝胶的水混悬液相混合以形成包括聚合物-药物微滴的分散系,所述微滴分散在水混悬液中;(d) 从分散系蒸发有机溶剂以将聚合物-药物微滴转化为含有药物的微粒;及(e) 从分散系回收含有药物的微粒。

[0022] 在有机溶剂中溶解生物可降解聚合物以形成聚合物溶液的步骤可以与在聚合物溶液中溶解或分散药物以形成聚合物-药物-溶剂相的步骤同时发生。例如,疏水性药物可以溶解到二氯甲烷中,随后固体聚合物可以添加到药物-二氯甲烷溶液中。随着聚合物的溶解,药物当然分散到聚合物溶液中。

[0023] 这类似于形成微粒的水包油乳化法,但不需要有机乳化剂。在使用水包油乳化法的传统的蒸发方法中,生物可降解聚合物溶于有机溶剂中,药物或溶于聚合物溶液中的相

同溶剂中,或分散于聚合物溶液中。药物可以溶于水溶液中,且所述水溶液分散于聚合物有机溶剂的溶液中,或者所述药物可以以干粉形式分散在聚合物溶液中。

[0024] 在常规的水包油乳化法中,药物-聚合物油相在表面活性剂或乳化剂的协助下分散到水溶液中。所述表面活性剂或乳化剂对于保持微滴的小尺寸,因此保持微粒的小尺寸是必要的。

[0025] 发明人已经发现羟磷灰石凝胶还可以防止药物-聚合物相微滴的凝聚,给出一贯的且小的微粒。含有药物的微粒产量好,药物的包裹效率高。颗粒尺寸一致。由于无需使用聚乙烯醇或其它乳化剂而能够制备微粒,以致所述微粒不会被粘附的聚乙烯醇污染。所述方法使用廉价的材料并且易于按比例增加。通过用酸溶解羟磷灰石,并随后通过离心或过滤从澄清水溶液中回收微粒能够简单地回收凝固的微粒。

[0026] 所述方法可以用于密封肽类药物、蛋白质类药物和小分子药物。使用本方法,阴离子和阳离子小分子药物皆可以使用本方法成功地密封到微粒中。

[0027] 羟磷灰石是用于本方法的优选无机凝胶。但是其它无机凝胶也能够使用。

[0028] 优选地,无机凝胶可以被酸溶解。优选地,从分散系回收含有药物的微粒的步骤包括添加酸到分散系中以溶解无机凝胶。

[0029] 非羟磷灰石的其它磷灰石也可以用作无机凝胶。在特定的实施方式中,无机凝胶是氟磷灰石 ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$)、氯磷灰石 ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$)、碘磷灰石 ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{I}$) 或碳酸磷灰石 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$)。

[0030] $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 和 $\text{Al}(\text{OH})_3$ 也被试验,并且也很好地执行无机凝胶的功能。在其它特定的实施方式中,无机凝胶是二羟铝氨乙酸盐(铝和氨基乙酸的碱性盐 $(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})\text{Al}(\text{OH})_2$) 或磷酸铝 (AlPO_4)。

[0031] 通过添加磷酸到氢氧化铝溶液中形成磷酸铝。与羟磷灰石比,磷酸铝在更低 pH 值下形成凝胶,具体地,大约 pH 6 到 7 之间。其还溶于约 pH 1 或 2 的低 pH 值。因此,其适用于在低 pH 值下封装阴离子药物,这种情况下药物上的羧基被部分或全部质子化。

[0032] 在特定的实施方式中,分散系不包括有助于聚合物-药物微滴分散在水混悬液中的有机表面活性剂或有机乳化剂。表面活性剂或乳化剂不是必须的,因为无机凝胶起到相同作用。此外,无机凝胶用酸完全溶解,并且易于与微粒分离。相反地,有机表面活性剂和乳化剂被发现粘结到微粒上。

[0033] 因此,在特定实施方式中,分散系不包括聚乙烯醇。

[0034] 在一些实施方式中,在添加酸用以溶解无机凝胶之前,将抗静电剂添加到分散系中。适当的抗静电剂的例子是聚乙烯醇和聚(乙烯吡咯烷酮和醋酸乙烯酯共聚物)。添加抗静电剂以防止微粒的聚集。没有抗静电剂的情况下,微粒可能聚集且最通常地通过过滤便利地被回收。有抗静电剂的情况下,微粒不会这样地聚集,这意味着微粒是更小的。在这样的情况下,微粒最通常地通过离心方式便利地被回收。聚集不会改变微粒的尺寸,聚集的微粒可以通过物理剪切而分解,所述物理剪切诸如在水混悬液中穿过皮下注射针若干次。所述聚集的微粒还能够通过将所述微粒混悬在含有表面活性剂的水溶液中而被分解。特别地,吐温 20、吐温 40 或吐温 80 被包括在用于注射的混悬有微粒的溶液中。微粒也通过冻干法被分解,且特别地,为了储存,所收获的微粒被冻干。

[0035] 聚乙烯醇和其他聚合物能够用作抗静电剂或用作乳化剂。但是,在常规现有技术

的水包油乳化剂中,添加聚合物-药物-溶剂相之前,乳化剂被添加到水混悬液中。将聚合物-药物有机溶剂微滴凝固为微粒之前,必然存在的是使所述聚合物-药物有机溶剂微滴乳化。相反,在微粒形成之后,恰在收获微粒之前可以添加抗静电剂。

[0036] 因此,在特定的实施方式中,在含有药物的微粒形成之前(即在借助有机溶剂的蒸发作用将聚合物-药物微滴凝固为微粒之前),分散系不包括有机表面活性剂或有机乳化剂。

[0037] 用作抗静电剂的聚乙烯醇的量远小于其作为乳化剂的量。在常规的现有技术水包油乳化剂中,聚乙烯醇在水混悬液中用作乳化剂的浓度是 0.25% -0.5% (w/v)。恰好在添加 HCl 用以溶解无机凝胶之前,发明人添加 0.025 体积的 0.5% (w/v) 的聚乙烯醇溶液到分散系中,此处的聚乙烯醇作为抗静电剂。因此,在这种情况下,分散系中的聚乙烯醇的终浓度是 0.0125%,远小于其用作乳化剂时的浓度。

[0038] 因此,在特定的实施方式中,分散系包括至多 0.05% (重量) 或至多 0.02% (重量) 的有机表面活性剂、有机乳化剂或有机抗静电剂。

[0039] 用于本发明所述方法的两种优选的生物可降解聚合物是聚乳酸 (PLA) 和聚(乳酸乙醇酸共聚物) (PLGA)。在其它实施方式中,可生物降解聚合物是聚乙醇酸。在特定的实施方式中,生物可降解聚合物是聚酸酐或聚原酸酯。

[0040] 所述方法对于疏水和亲水的药物皆是有效的。疏水药物能够与聚合物共溶解在有机溶剂中。亲水药物首先溶解在诸如甲醇的极性较大的有机溶剂中,并随后与溶解在诸如二氯甲烷的极性较小的有机溶剂中的聚合物相混合。或者,亲水药物可以溶解在水溶液中,该含水药物溶液能够分散在含有聚合物的有机溶剂的溶液中。这形成了用于药物-聚合物相的油包水分散系。亲水药物还可以作为固体粉末直接分散在有机溶剂中的聚合物溶液中。

[0041] 任何适当的有机溶剂可以用于聚合物-药物相。它们包括二氯甲烷、醋酸乙酯、乙腈和甲醇,及其混合物。所述有机溶剂应当至少包括与水不混溶的一种有机溶剂,诸如二氯甲烷或醋酸乙酯。诸如甲醇或乙腈的与水混溶的溶剂能够和与水不混溶的溶剂相混合。与水混溶的溶剂可以用于加速亲水药物溶解以使所述药物进入分散系的油相中。

[0042] 发明人发现包括亮丙瑞林、盐酸维拉帕米、盐酸尼卡地平的含有碱性胺的药物在 pH 值约 9.0 和 10.0 之间达到最佳包裹效率和微粒产量。pH 值在 10 以上时,PLA 和 PLGA 聚合物开始水解和溶解。这减少了微粒的产量。碱性药物在 pH 值 9 到 10 条件下比处在更低的 pH 值时是更少被电离的状态,这被认为使碱性药物与聚合物更好的保持关联。但是,甚至在 pH 值 7.0 时,亮丙瑞林的包裹效率是 90%。因此,各种 pH 的水混悬液可以被使用。

[0043] 对于包括吡罗昔康、萘普生酸 (naproxen acid)、水杨酸等的含酸性羧基的药物,发明人发现在约 pH 5.0 得到最佳包裹效率。这被认为是由于在更加酸性的 pH 值下,酸性药物较少程度被电离化,且在非电离化状态它们与聚合物关联的更好,并且不会趋向于分配到水相中。

[0044] 在约 pH 5 以下时,羟磷灰石结晶,处于结晶形态其丧失阻止药物-聚合物相微滴凝聚的能力。因此,带有羟磷灰石的水混悬液的 pH 值至少优选地是约 5 或以上。

[0045] 在下面的实施例中,含有 20% PLGA 和 10% 醋酸亮丙瑞林的 2 或 3ml 的药物-聚合物溶液与含有 6g CaO 制备的羟磷灰石的 400ml 水混悬液相混合。更大量的药物-聚

合物溶液能够与无机凝胶水混悬液相混合,但是也必须使用更高浓度的无机凝胶。发明人使用多达 100ml 的药物-聚合物溶液与含有更大量羟磷灰石的 400ml 水混悬液相混合。

[0046] 在药物-聚合物相与水混悬液混合的过程中,高混合速率最初被用于形成小微滴。在下文的实施例中,使用 5000rpm 或更高的转速达 5 分钟。在此短期的快速混合(用以形成带有小的药物-聚合物微滴的分散系)之后,搅拌速率降低到例如 600rpm。搅拌持续更长一段时间,典型的是一小时或更长,以使有机溶剂蒸发。在此期间,随着溶剂的蒸发,凝固的微粒形成。

[0047] 通过现有技术中已知的方法能够改变微粒尺寸。在药物-聚合物相与水混悬液相混合的混合阶段期间,更高的搅拌速率产生更小的微滴,进而产生更小的微粒。所述药物-聚合物相中的较低聚合物浓度产生更小颗粒,因为较低聚合物浓度产生趋于形成更小微滴的较低粘度的溶液。浓度相同情况下,较长的聚合物与较短的聚合物相比将产生更加粘性的溶液,因此较长的聚合物将趋于产生更大微粒。有机溶剂也影响微粒尺寸。如果聚合物高度溶于溶剂中,药物-聚合物相将会粘性较低,更小的微粒将会形成。如果聚合物难溶于有机溶剂,更大的微粒将会形成。

[0048] 任何适当的药物能够配制为这些含有药物的微粒。在一个实施方式中,药物是蛋白质。在另一个实施方式中,药物是肽(例如长度为 2 到 50 个氨基酸的肽)。在另一个实施方式中,药物是小分子,例如分子量小于 1000 或小于 500 的分子。在一些实施方式,小分子是非肽基的。

[0049] 在一个实施方式中,药物是黄体生成素释放激素(LHRH)的肽类似物。适当的 LHRH 肽类似物的例子是亮丙瑞林、曲普瑞林和戈舍瑞林,及其药用盐。

[0050] 在特定的实施方式中,所述药物是利培酮、奥曲肽、生长抑制素、人生长激素、地洛瑞林、布舍瑞林、苯赖加压素、冈朵瑞林(gondorelin)、催产素、加压素、夫替瑞林、组氨瑞林、那法瑞林、新卡利特、胸腺喷丁醋酸酯、纳曲酮,或其药用盐。

[0051] 在其它实施方式中,药物是维拉帕米、尼卡地平、吡罗昔康、萘普生酸、水杨酸或其药用盐。

实施例

[0052] 材料和方法:

[0053] 醋酸亮丙瑞林和聚(乳酸乙醇酸共聚物)(PLGA)RG502H 或 PLAR202H 溶解于 24/76(v/v) 甲醇/二氯甲烷混合物,以浓度 20% 的聚合物和浓度 10% 的亮丙瑞林(w/v) 制备聚合物-药物溶液。通过溶解 6g 的 CaO 于 400ml 水中制备羟磷灰石的水混悬液。随后添加磷酸以调节水混悬液的 pH 值到 9.0 和 10.0 之间。在这些条件下,通过反应 $10\text{CaO} + 6\text{H}_3\text{PO}_4 = \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 8\text{H}_2\text{O}$, 羟磷灰石凝胶在水混悬液中原位形成。药物/聚合物溶液(2 或 3ml) 分散到水混悬液介质中。通过高剪切混合器在 5000rpm 或更高转速下持续 5 分钟而对所述分散系进行最初的均质化处理。随后通过在 600rpm 转速下搅拌溶剂 1 小时或更长时间以将其蒸发。浓盐酸被缓慢加入直到羟磷灰石溶解且悬浮液澄清。通过反应 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 20\text{HCl} = 10\text{CaCl}_2 + 6\text{H}_3\text{PO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$, 羟磷灰石被溶解。凝固的微粒通过离心和过滤而被回收。

[0054] 结果和讨论:

[0055] PLA 和 PLGA 微粒被检测和显微照相（数据未示出）。发现大多数微粒的尺寸在 10-20 微米范围内，这是适用于注射的尺寸。

[0056] 当悬浮介质是 pH 9.0 至 pH 10.0 时，醋酸亮丙瑞林的包囊效率是 95% 或更高。包囊效率是指从微粒中回收的药物质量除以聚合物-药物相中的初始药物质量。为了量化微粒中的药物，微粒首先被溶解在乙醇/二氯乙烷 (28/72v/v) 混合物中。随后通过紫外吸收测定溶液中的药物含量。

[0057] 在其它实验中，悬混介质的 pH 是变化的。醋酸亮丙瑞林的包囊效率在 pH 7.0 条件下下降到 90%，并且在更低的 pH 值下进一步降低。小的阴离子和阳离子小分子药物也被测试。含胺的阳离子药物的包囊在 pH 值为约 9.0 到 10.0 之间是最高的。人们相信这是由于胺基在高 pH 条件下被大幅度去质子化。在药物胺基被质子化的较低 pH 条件下，药物是更加溶于水的并且分配的更加远离聚合物-药物微滴。对于含有羧基的阴离子药物，pH 值的关系是相反的。羧基在较低 pH 值下是非离子化的，因此这些药物在较低 pH 值下是难溶于水的。因此，发现在较低 pH 值（例如约 pH 5.0）下阴离子药物具有更好的包囊效率。被测试的小分子的含胺药物是盐酸维拉帕米和盐酸尼卡地平。吡罗昔康、利多卡因和水杨酸是被测试的小分子阴离子药物。

[0058] pH 10 以上的情况下，PLA 和 PLGA 聚合物在一定程度上被水解，这降低了微粒的产量。产量在本文中被定义为回收的微粒质量除以（聚合物加药物）的初始质量。在 pH 值低于约 5 的情况下，羟磷灰石形成结晶，而不是形成凝胶。不存在羟磷灰石凝胶的情况下，聚合物-药物微滴凝聚，且形成的固体颗粒过大。

[0059] 醋酸亮丙瑞林从 PLGA 微粒（按本文所述制备）的释放动力学被测定，结果在图 1 中示出。上清液中的药物浓度通过紫外吸收测定。从 PLGA 微粒的醋酸亮丙瑞林的释放显示为典型的三相。最初爆发释放的发生是由于位于微粒表面的肽的快速溶解，随后是 4-5 天的延时。4-5 天后，微粒已显著水合并随后由于聚合物的分解而侵蚀。在曲线的中间部分期间，肽以近乎恒定的速率释放。

[0060] 图 2 比较了 10% 的 GR 502H 的图 1 的释放曲线与已公开的醋酸亮丙瑞林从微粒的释放曲线-所述微粒由常规的聚乙烯醇作为乳化剂的水包油乳化法形成 (D'Souza et al., 2005, AAPS PHARM. Sci. Tech. 6 (4), E553) 形成的微粒。这些释放曲线几乎相同。

[0061] 所有的专利、专利文件及引用的其他公开出版物以引用的方式并入本文。

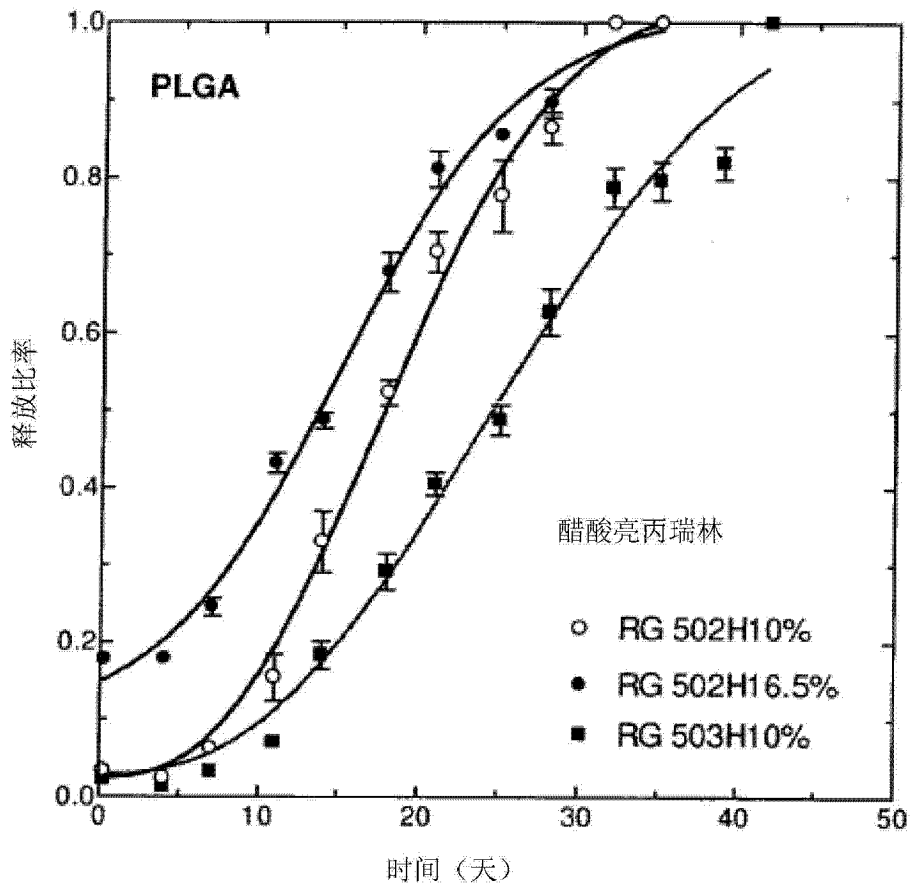


图 1

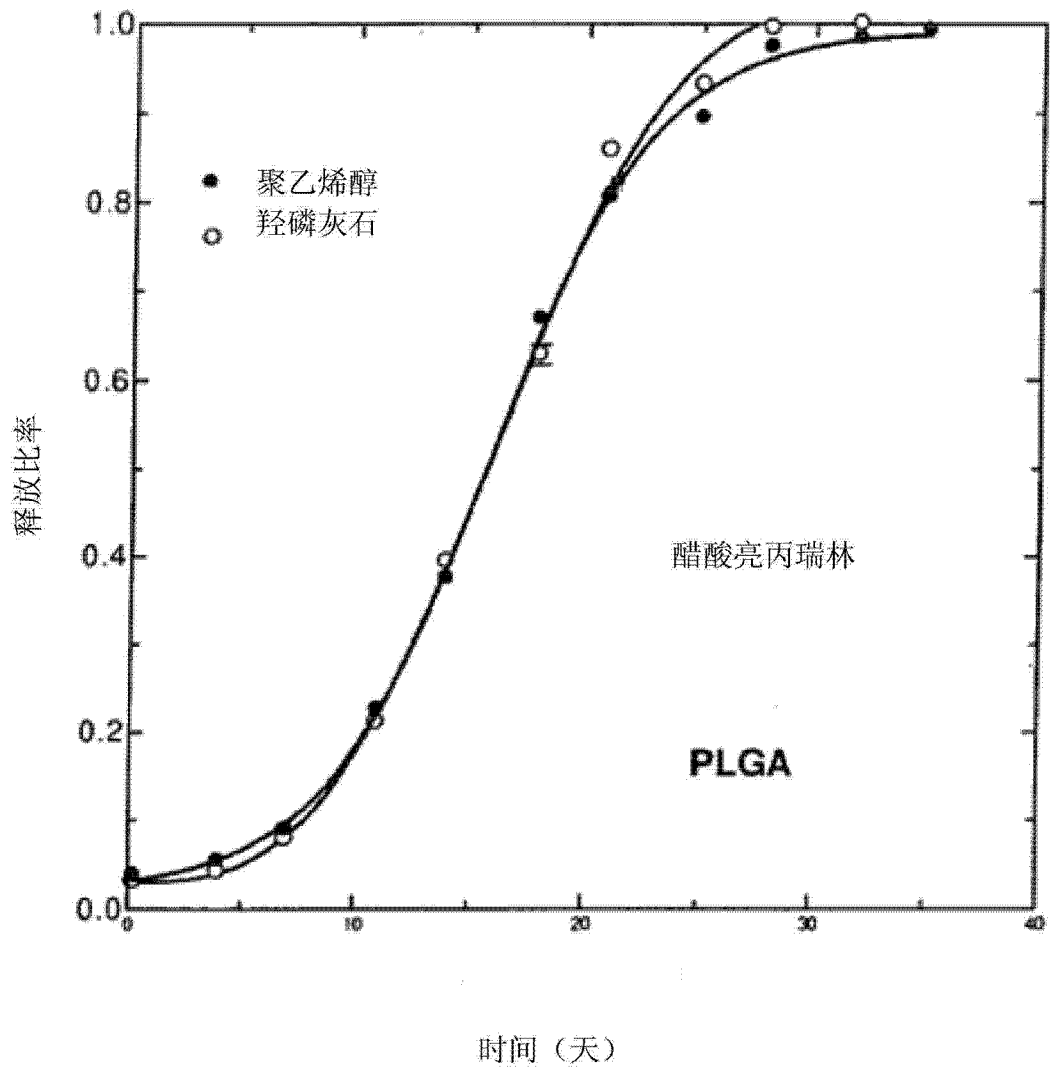


图 2