

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C08G 63/08

A61K 31/337

A61K 9/50



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00810537.5

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1205248C

[22] 申请日 2000.7.18 [21] 申请号 00810537.5

[30] 优先权

[32] 1999.7.20 [33] KR [31] 1999/29269

[86] 国际申请 PCT/KR2000/000779 2000.7.18

[87] 国际公布 WO2001/005379 英 2001.1.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.18

[71] 专利权人 三养社

地址 韩国汉城

[72] 发明人 徐敏孝 崔仁子

审查员 盛 倩

[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 2 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 能溶解在有机溶剂中的生物可降解的聚环氧烷-聚(对-二噁烷酮)嵌段共聚物及含该共聚物的药物供送组合物

[57] 摘要

本发明涉及生物相容性和生物可降解的聚环氧烷和聚(对-二噁烷酮)的嵌段共聚物, 它可溶解于有机溶剂中; 并涉及一种含有该嵌段共聚物的药物供送组合物。

ISSN 1000-8427 4

1. 一种含有一个或多个聚环氧烷嵌段和一个或多个对-二噁烷酮均聚物或共聚物嵌段的嵌段共聚物，其中：
- 5 (a) 该嵌段共聚物在有机溶剂中是可溶的；和
- (b) 所述聚环氧烷嵌段的含量范围为基于嵌段共聚物重量的25-80%。
2. 如权利要求1所述的嵌段共聚物，其中所述聚环氧烷嵌段的含量
- 10 范围为基于嵌段共聚物重量的30-75%。
3. 如权利要求1所述的嵌段共聚物，其中各聚环氧烷嵌段的总分子量范围为200—500,000道尔顿。
4. 如权利要求1所述的嵌段共聚物，其中聚环氧烷选自下组物质之一：聚环氧乙烷，环氧乙烷与环氧丙烷的无规共聚物和聚环氧乙烷与聚环氧丙烷的嵌段共聚物以及它们的单烷氧基-封端的衍生物。
- 15 5. 如权利要求1所述的嵌段共聚物，其中对-二噁烷酮共聚物是1,4-二噁烷-2-酮和选自乙醇酸、乳酸及己内酯中的一种物质的共聚物。
6. 如权利要求5所述的嵌段共聚物，基于制备所述共聚物所用单体的总量来计算，其中对-二噁烷酮共聚物含有至少5摩尔%的衍生自1,4-
- 20 二噁烷-2-酮的重复单元。
7. 如权利要求1所述的嵌段共聚物，其中嵌段共聚物是二嵌段或三嵌段共聚物。
8. 如权利要求1所述的嵌段共聚物，其中所说的嵌段共聚物选自：
RO-A-B-OH，RO-B-A-B-OR，RO-A-B-A-OR 和 RO-(A-B)_n-OR，其中 R
- 25 为氢，具有1—20个碳原子的烷基或酰基，n为2—100的整数，A代表亲水嵌段，其选自聚环氧烷，环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物和嵌段共聚物；以及B是疏水嵌段，选自聚（对-二噁烷酮），其是1,4-二噁烷酮与选自乳酸、乙醇酸和己内酯中的至少一种共聚单体的嵌段或无规共聚物。
9. 如权利要求8所述的嵌段共聚物，其中所述聚环氧烷为聚环氧乙烷。
- 30

10. 如权利要求 1 所述的嵌段共聚物, 其中有机溶剂是选自下组的一个成员: 二氯甲烷、氯仿、乙醇、甲醇、异丙醇、丁醇、乙酸、甲酸、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、丙酮、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮, 或它们的混合物。

5 11. 一种生物活性剂供送组合物, 包含权利要求 1 所述的嵌段共聚物和其中包含的生物活性剂。

12. 如权利要求 11 所述的组合物, 其中生物活性剂是选自下组中的一种: 肽类或蛋白质类, 抗癌剂, 消炎止痛药, 抗生素剂, 抗菌剂, 激素, 基因及疫苗。

10 13. 如权利要求 11 所述的组合物, 其中生物活性剂选自紫杉醇, 顺氯氨铂, 碳铂, 阿霉素, 喜树碱, 5-氟尿嘧啶, 阿糖胞苷, 氮甲蝶呤, 消炎痛, 普洛比普洛芬, 酮基布洛芬, 炎痛喜康, 双氯酚酸, 环孢菌素, 艾特拉康唑, 酮康唑, 四环素, 二甲胺四环素, 强力霉素, 氧氟沙星, 环丙
15 氟沙星, 庆大霉素, 两性霉素 B, 人生长激素, 猪生长激素, 牛生长激素, 白细胞促长因子, 红细胞促长药物, 骨生长蛋白质, 血小板增感剂, 上皮细胞生长因子, 脑生长因子, 醋酸亮丙瑞林, 醋酸性瑞林, 胰岛素, 胰高血糖素、奥曲肽、降血钙素、6-D-色氨酸高那瑞林, 促卵泡激素、干扰素, 睾甾酮, 黄体酮, 雌甾二醇, 雌激素。

20 14. 一种包含权利要求 11 所述组合物的用于皮下移植或静脉内注射的药物制剂。

15. 如权利要求 14 所述的制剂, 其中权利要求 11 所述的组合物是微球, 微胶囊, 薄膜, 条带, 纤维, 凝胶或溶胶形式。

16. 如权利要求 14 所述的制剂, 其中权利要求 11 所述的组合物为纳米球, 纳米胶囊或聚合物微胶粒形式。

能溶解在有机溶剂中的生物可降解的聚环氧烷-聚（对-二噁烷酮）
5 嵌段共聚物及含该共聚物的药物供送组合物

技术领域

本发明涉及一种生物相容性和生物可降解的聚环氧烷和聚（对-二噁烷酮）嵌段共聚物，它能溶解在有机溶剂中。更具体而言，本发明涉及
10 一种含有用于供送生物活性剂的嵌段共聚物的组合物及其使用方法。

背景技术

在医学应用中，用聚合物来控制释放活性药物和其它治疗化合物的概念已经出现并在近 20 年来得到迅速发展。当聚合物用来在活体供送药物用活性剂时，最重要的是聚合物本身须是无毒的并且聚合物被体液浸
15 蚀时会分解成无毒产物。然而，许多合成的生物可降解聚合物，当在生物体内受浸蚀时，会产生与周围组织起不利作用的低聚物和单体。为了减少整体聚合物载体及其降解物的毒性，应按照自然界存在的代谢产物来设计这些聚合物。

20 聚（乳酸）（PLA），聚乙醇酸（PGA），及其共聚物，已经以微球、纳米微球、移植物和纤维形式用作药物载体。这些聚合物是聚酯类，当移植在体内时，会经受简单的水解。这些水解产物是生物相容性的和可代谢部分（亦即乳酸和乙醇酸），它们最终会通过柠檬酸循环从体内除去。药物从这些聚合物中释放出来是通过两种机理。第一，药物分子从植入
25 表面中释放时产生扩散。第二，通过聚合物主链骨架的开裂，定义为主体浸蚀，而发生随后的释放。数项植入研究证明，当以基质、微球、骨移植材料、手术缝合以及长期避孕药形式使用时，这些聚合物在药物供送应用中是安全的。因此，这些聚合物在各种应用中已经过时间的考验并证明对人身使用是安全的。更重要的是，这些聚合物是 FDA 部门批准
30 对人身使用的。

然而，这些聚合物还有缺点，例如，由于其强的疏水性，它们在体内水解速度慢，这引起不希望的药物释放的慢速率。当要供送的药物是一种高分子量蛋白质药物时，由于蛋白质药物与疏水聚合物的结合时间相当长，因而蛋白质药物的活性大大降低了。为了解决这一问题，已进行了许多研究，为了给主要疏水性的 PLA, PGA 或其它疏水性的生物可降解聚合物赋予适度的亲水性，方法是向其中引入亲水性聚合物链段。在这些研究中，已经研制出 PLA, PGA 或其它生物可降解聚合物的嵌段共聚物，它们含有亲水性聚合物嵌段形式的生物相容性聚环氧乙烷，得到了一种改进的药物供送聚合物组合物（参见美国专利 Nos. 4,862,168; 4,452,973; 4,716,203; 5,683,723; 4,942,035; 5,384,333; 5,476,909; 5,548,035; 5,702,717; 5,449,513; 5,510,103; 及 5,543,158）。

Doddi 等人（美国专利号 4,052,988）报道，聚（对-二噁烷酮），即 1,4-二噁烷-2-酮的聚合物，是新的生物可降解聚合物，它比用来制备手术缝合线的其它现有的生物可降解聚合物有更优越的性能。为了进一步改进聚二噁烷酮的流变性以用于手术缝合，还研制出各种聚（对-二噁烷酮）的共聚物（参见美国专利号 4,643,191; 5,080,665; 及 5,019,094）。

然而，上述对-二噁烷酮的均聚物和共聚物都不溶解于普通溶剂中，这使它们不适合用作生物相容性 / 生物可降解的药物载体。

20 发明内容

本发明提供了一种对-二噁烷酮和烯化氧的生物相容性和生物可降解的嵌段共聚物，它能溶解于普通有机溶剂中并适合于用作药物供送载体。

本发明还提供了一种含有所述嵌段共聚物用于药物供送的组合物和配方。

25 能溶解于药学上可接受的一些溶剂中的本发明的嵌段共聚物，含有一个或多个聚环氧烷嵌段和一个或多个对-二噁烷酮均聚物或共聚物的嵌段，其中聚环氧烷嵌段的用量基于嵌段共聚物总重量为 25—80%。

在本发明嵌段共聚物组合物和供送生物活性剂的使用方法被公开和描述之前，须明白的是本发明不限于本文中公开的具体构型、工艺步骤及材料，因为这些构型、工艺步骤及材料可作某些改变。还应理解的是，

这里所用的术语是用来描述一些具体实施方案的目的，而不是意欲限制，因为本发明的范围仅由后附权利要求及其等同内容来限定。

还须指出，在本说明书中和后附权利要求书中所使用的冠词单数形式“a”，“an”和“the”，还包括词语中所指的多数对象，除非上下文清楚地指明为单数。因此，例如，提到含“a 嵌段”的聚合物，应包括指
5 两个或更多这样的一些嵌段，以及提到“a 药物”，应包括是指两种或更多这样的药物。

本文中所使用的术语“药物”或“生物活性剂”或任何其它类似的术语，是指通过在本技术领域以前已知的各种方法和 / 或通过本发明的教导方法适合给药的任何化学或生物学材料或化合物，以及能诱发所需生物学和药理学效果的物质，所述的生物学和药理学效果包括但不限于：
10 (1) 通过预防不需要的生物学效应如预防感染，具有对生物体的预防效果，(2) 减轻由疾病引起的症状，例如，减轻由疾病引起的疼痛或发炎和 / 或 (3) 减轻，减少，或完全消除生物体的疾病。这种效果可以是局部的，例如提供局部麻醉作用，也可以是全部系统性的。本发明不是提出一些新型药物或新的一类生物活性剂。可以说只限于供送药剂的组合物和方法，所说的药剂是指在本领域已经存在的或今后可确定的活性剂者以及适合用本发明供送者。这样的物质包括广泛的各种类型的通常供送进入人体内的一些化合物。总的来说，它们包括但不限于：抗感
15 染药如抗生素和抗病毒药；止痛剂和止痛复合剂；厌食剂；驱虫药；抗关节炎药；止喘药；抗惊厥剂；抗抑郁药；抗糖尿病药；止腹泻剂；抗组胺药；抗炎剂；抗偏头痛制剂；抗晕车船药；抗肿瘤药；抗帕金森综合症药；止痒剂；抗精神病药；解热药；镇痉剂；抗胆碱能药；拟交感神经药；黄嘌呤衍生物；心血管病制剂，包括钾和钙通道阻滞剂， β -受体阻滞剂， α -受体阻滞剂，及抗心律不齐药；抗高血压药；利尿剂和抗利尿剂；血管舒张药，包括总冠状动脉血管，外周血管和大脑血管用药；中枢神经系统刺激剂；血管收缩剂；咳嗽和感冒制剂，包括减轻充血剂；激素如雌甾二醇和其它类固醇，包括皮质类固醇；安眠药；免疫抑制剂；肌肉弛缓剂；副交感神经阻滞药；神经兴奋剂；镇静剂；以及安定药。
20 按照本发明的方法，可以供送离子化物和离子化的药物，药物可为高
30

分子量或低分子量的。核酸，如 DNA，RNA 及低聚核苷酸也包括有这些术语范围内。

本文中所用的“有效量”是指药物或生物活性剂的用量，这种用量是无毒的但以达到任何医学治疗的合理的有益 / 危害比例足以提供需要的局部或系统的效用和性能。

本文中，所用的“肽”是指任何长度的肽并包括蛋白质。本文中所使用的术语“多肽”和“低聚肽”没有具体规定的大小限制，除非对其大小另有说明。能够使用的典型肽类是选自下面一组：催产素，后叶加压素，促肾上腺皮质激素，表皮生长因子，催乳激素，促黄体素释放素或促黄体生成激素释放因子，生长激素，生长激素释放因子，胰岛素，生长激素抑制固子，胰高血糖素，干扰素，促胃液素，四肽胃泌素，五肽胃泌素，尿抑胃素，胰泌素，降血钙素，脑啡肽，内啡肽，血管紧张素，肾素，舒缓激肽，枯草杆菌肽，多粘菌素，肠杆菌素，短杆菌酪肽，短杆菌肽，以及合成类似物，修饰物和它们的药物活性碎片，单克隆抗体和可溶性菌苗。对可以使用的肽或蛋白质的仅有的限制是要有功能团。

本文中使用的术语“给药”和类似术语是指将组合物供送给要被治疗的个体，使该组合物能周身系统地循环至人体各部分，在体内组合物结合于靶细胞上并通过胞吞作用摄取。因而，该组合物是优选对个体进行系统给药，典型地通过皮下，肌肉内、或静脉内给药方式，或者通过腹膜内给药。这样使用的可注射药剂可以通常形式制备，可以作为液体溶液或悬浮液或者作为固体形式而在注射前可适当制备成液体溶液或悬浮液，或者作为乳液。适合的赋形剂包括，例如，水，盐水，右旋糖，甘油，乙醇等，如果需要，还可加入少量的辅助物质如湿润剂或乳化剂，缓冲剂等。

本发明的嵌段共聚物是由聚环氧烷的至少一个亲水性嵌段和对-二噁烷酮均聚物或共聚物的至少一个疏水嵌段构成。本发明的嵌段共聚物是生物相容性的，生物可降解的和容易溶解在通常用于制备聚合物药物组合物的溶剂中。因而，它能有效地用作运送药物的载体。

具体而言，本发明的嵌段共聚物可以下式 (I)，(II)，(III) 或 (IV) 来表示：

RO-A-B-OH	(I)
RO-B-A-B-OR	(II)
RO-A-B-A-OR	(III)
RO-(A-B) _n -OR	(IV)

5 式中 R 为氢, 具有 1—20 个碳原子的烷基或酰基, n 为 2—100 的整数。
A 代表亲水嵌段, 选自聚环氧烷类, 例如聚环氧乙烷, 及环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物和嵌段共聚物; B 代表亲水嵌段, 选自聚(对-二噁烷酮)类, 为 1,4-二噁烷酮的嵌段共聚物或无规共聚物以及至少一种共聚单体选自乳酸、乙醇酸及己内酯。

10 根据本发明, 基于嵌段共聚物的重量计算, 所结合的亲水性聚合物 A 嵌段的含量范围为 25—80 重量%, 优选 30—75 重量%。当 A 嵌段的含量低于 25 重量%时, 该嵌段共聚物便不溶解于在制备生物可降解的聚合物溶液时通常所用的溶剂中, 而当 A 嵌段的含量超过嵌段共聚物的 80 重量%时, 该嵌段共聚物便不能起到药物运送载体的作用, 因其有过度的
15 的水溶性。

A 嵌段的含量优选这样加以控制, 使嵌段共聚物具有小于 1.5g / ml (在 25℃) 的水溶解度。亲水性聚合物 A 嵌段的代表例子包括各种形式的聚环氧烷类, 优选水溶性的聚环氧乙烷, 水溶性的环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物及其单烷氧末端的各种衍生物。优选, 共聚物的 A 嵌段的平均分子量范围为 200—500,000 道尔顿, 更优选 2,000—50,000 道尔顿,
20 最优选 2,000—20,000 道尔顿。当水溶性的乙烯-丙烯共聚物用作 A 嵌段时, 乙烯-丙烯共聚物中的乙烯含量优选为 50 摩尔%或更高。

本发明的嵌段共聚物的适合的疏水聚合物 B 嵌段包括聚(对-二噁烷酮)并可选自 1,4-二噁烷-2-酮的均聚物和 1,4-二噁烷-2-酮的嵌段或无规
25 共聚物以及至少一种单体是选自乳酸、乙醇酸及己内酯。该疏水 B 嵌段可以用水和借助于活体的酶来水解, 因而它们的作用是控制嵌段共聚物的降解速率。在用二噁烷酮共聚物作为 B 嵌段的情况下, 嵌段共聚物的疏水性和水解速率, 可通过调节共聚单体如乳酸、乙醇酸或己内酯的含量来得以控制。具体来说, 疏水嵌段的降解速率会随乳酸或己内酯含量的
30 的增加而减慢, 而其降解速率又随乙醇酸含量的增加而增大。因而, 含

有这种疏水共聚物的本发明嵌段共聚物可提供一种药物运送载体，通过这种载体能够有效地达到药物的控制释放。

优选，本发明共聚物疏水 B 嵌段的平均分子量范围为 500—100,000 道尔顿，更优选 5,00—50,000 道尔顿，最优选 1,000—50,000 道尔顿。当 1,4-二噁烷-2-酮和乳酸、乙醇酸或己内酯的共聚物用作 B 嵌段时，1,4-二噁烷-2-酮的含量优选为至少 5 摩尔%，并更加优选范围为 30—70 摩尔%，这是基于在制备所说的共聚物时所使用的单体总量来计算的。

PLA, PGA 及其共聚物已用作嵌段的疏水组分，该嵌段用来制备药物运送载体。然而，由于它们是有高的玻璃转变温度 (T_g)，为大约 45—65°C，和约为 2.0Gpa 的高模量，所以它们在制作药物运送载体时具有较差的可加工性。而且，由于这些聚合物是无定形的，如果其分子量小于 3,000 道尔顿，它们不能加工成粉末形式。

相比之下，由于在本发明中被用作疏水性聚合物 B 嵌段的聚(对-二噁烷酮)衍生物具有约为 10°C 的相当低的 T_g ，约为 1.5Gpa 的相当低的模量和约为 55% 的结晶度，所以它能使嵌段共聚物保持一种适当的固体形式，即使其分子量小于 3,000 道尔顿。在本发明中，优选使用聚(对-二噁烷酮)，这是由于它有相当高的结晶度。

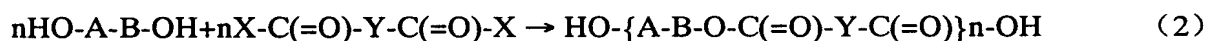
正如式 (I) 至 (IV) 所表示，本发明提供了一种由亲水性 A 聚合物和疏水 B 聚合物的嵌段共聚物，其中 A—B 嵌段可由酯、酰胺或氨酯键相连接，并且亲水嵌段和疏水嵌段在活体内在水环境下借助于酶能够容易地降解。该嵌段共聚物的重大优点在于，它能溶解在通常用于制备生物可降解聚合物溶液的一些溶剂中。这些溶剂的代表例子包括二氯甲烷、氯仿、乙醇、甲醇、异丙醇、丁醇、乙酸、甲酸、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、丙酮、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮，或它们的混合物。本发明的优选溶剂选自：二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、及它们的混合物。

本发明的嵌段共聚物可以合成如下。在金属催化剂和聚环氧烷存在下，1,4-二噁烷-2-酮单独地或与丙交酯、乙交酯、或己内酯一起进行开环聚合反应而得到式 (I) 或 (II) 的共聚物，这依聚环氧烷的一端是否

为氧封端或羟基封端而定。反应优选不添加溶剂在 70—160℃温度范围内进行, 优选在 80—130℃进行 3—24 小时, 在上述反应中所用的一些举例催化剂包括辛酸亚锡、三丁基铝、三乙基铝、碳酸锌、氯化锌及氯化钛, 优选辛酸亚锡。

- 5 合成嵌段共聚物的纯化, 可以通过将粗制产物溶解在二氯甲烷或氯仿等有机溶剂中, 随后将得到的溶液加入到甲醇或二甲醚等有机溶剂中, 该溶剂只溶解 1,4-二噁烷-2-酮单体而不溶解共聚物, 而沉淀出所需要的共聚物。纯化后的共聚物的结构和分子量可以用 $^1\text{H-NMR}$ (核磁共振), FT-IR 及 GPC (凝胶渗透色谱) 进行测定。

- 10 本发明的式 (III) 和 (IV) 的嵌段共聚物, 可使用式 (I) 和 (II) 的共聚物分别按照偶合反应 (1) 和 (2) 进行合成:

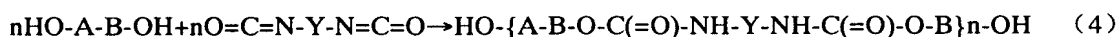


- 15 其中 X 是 HO, Cl, 或 Br; Y 是 $-(\text{CH}_2)_m-$ 或 $-\text{C}_6\text{H}_4-$; m 是 0—12 的整数; 以及 n 如前面所定义。

- 在上述偶合反应中所使用的键合剂, 包括在分子中具有两个反应基团的化合物, 优选能够在生物体内代谢的生物相容性化合物, 亦即选自下组的有机酸: 草酸、丙二酸、丁二酸、戊二酸、己二酸、邻苯二甲酸
20 以及它们的氯化物和溴化物盐类。当使用有机酸时, 最好使用适当的脱水剂如双环碳化二亚胺、草酸氯化物、亚硫酸二氯或三苯基磷等以促进偶合反应。

本发明的 (III) 和 (IV) 的嵌段共聚物, 也可以通过使用二异氰化物分别按照氨酯偶合反应 (3) 和 (4) 来合成。

- 25 $\text{RO-A-B-OH} + \text{HO-A-O} + \text{O=C=N-Y-N=C=O} \rightarrow \text{RO-A-B-O-C(=O)-NH-Y-NH-C(=O)-O-A-O} \quad (3)$



其中 Y 和 n 正如以前所定义的。

- 30 由于本发明的聚(对-二噁烷酮)-聚环氧烷嵌段共聚物是不溶解于有机溶剂或含水有机溶剂的, 所以有可能将本发明的嵌段共聚物转变成

形式之一：微球、微胶囊、纳米微球、纳米胶囊、聚合物微胶粒 (polymer micelle)、片条(strip)、膜棒 (film stick)、纤维、凝胶、溶胶等，并可用作药物供送载体。

本发明的 A-B 型二嵌段共聚物可用来制备携带不良溶解的药物的纳米微球或聚合物微胶粒，它可静脉内注射，用于药物在血液中持续释放。纳米微球或聚合物微胶粒组合物优选具有粒度范围为 10—600nm，更加优选 10—300nm。不良溶解药物的例子包括抗癌药诸如紫杉醇、顺氯氨铂、碳铂、阿霉素、喜树碱 (camptotecin)、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、氨甲蝶呤；消炎止痛药 (antiphlogistic anodynes) 如消炎痛、普洛比普洛芬 (probuprofen)、酮基布洛芬、炎痛喜康、双氯酚酸；以及抗生素类诸如环孢菌素、艾特拉康唑 (itraconazole)、酮康唑、四环素、二甲胺四环素、强力霉素、氧氟沙星、环丙氟沙星、庆大霉素、两性霉素 B 等。

A-B-A 或 B-A-B 型三嵌段共聚物和 (A-B)_n 型多嵌段共聚物可用来制备药物组合物，其形式为微球、微胶囊、薄膜、条带(strip)、植入制剂、聚合物凝胶或溶胶，它们含有生理活性成分，是通过普通方法如溶剂蒸发、喷射干燥或溶剂提取来制备的。由上述组合物制备的配制物可注射到或植入到皮下组织或肌肉中，用来持续释放生理活性成分。适合的生理活性成分包括肽和蛋白质药物，抗癌药物，消炎止痛药，抗生素；生长激素如人生长激素、猪生长激素、牛生长激素等；生长因子如白细胞促长因子，红细胞促长药物，骨生长蛋白质，血小板增感剂(platelet sensitive agents)，上皮细胞生长因子，脑生长因子等；LH-RH 促效剂诸如醋酸亮丙瑞林，醋酸性瑞林等；其它肽类诸如胰岛素，胰高血糖素、奥曲肽、降血钙素、6-D-色氨酸高那瑞林，促卵泡激素、干扰素等；性激素如睾酮，黄体酮，雌二醇，雌激素等；疫苗；以及基因。

25

实施本发明的最佳方式

所提供的以下各实施例和对比例只是为了说明本发明的某些方面，而不是以任何形式来限制本发明的范围。

30 实施例 1

该实施例是说明按照式 (I) 来制备 mPEG-PDO[聚(对-二噁烷酮)] 二嵌段共聚物的方法。

将 5 克 (0.025 毫摩尔) 的聚乙二醇单甲醚 (Mw mPEG 2,000 道尔顿) 加入到 2 颈 100 毫升的圆底烧瓶中, 并在减压下 (1mmHg) 在 100 °C 的干燥氮气氛中干燥 3 小时。用注射器将 10.3 毫克在甲苯中的辛酸亚锡 (其量相当于 1.0 摩尔% 的聚乙二醇单甲醚) 加入到烧瓶中。将得到的混合物搅拌 30 分钟并在减压 (1 毫米 Hg) 下在 110°C 除去甲苯。向此混合物中加入 5 克纯化了的 1,4-二噁烷-2-酮并使混合物在 80°C 反应 24 小时。

将得到的聚合物溶解在二氯甲烷中, 并向其中加入二乙醚, 搅拌, 诱导聚合物沉淀。将沉淀的聚合物在真空烧箱中干燥 48 小时, 以便得到 mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (Mw 2,000—1,180 道尔顿), 其中聚(对-二噁烷酮) (PDO) 嵌段具有平均分子量为 1,180 道尔顿以及该共聚物的 mPEG 含量为 62.9 重量%。

15

实施例 2

该实施例说明按照式 (I) 进行的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇单甲醚 (Mw 2,000 道尔顿), 7.5 克 1,4-二噁烷-2-酮及 10.13 毫克辛酸亚锡, 得到 mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (Mw 2,000—1,620 道尔顿)。该共聚物的 mPEG 含量为 55.2 重量%。

20

实施例 3

该实施例说明按照式 (I) 进行的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇单甲醚 (Mw 2,000 道尔顿), 10 克 1,4-二噁烷-2-酮及 10.13 毫克辛酸亚锡, 得到一种 mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (Mw 2,000—2,100 道尔顿)。该共聚物的 mPEG 含量为 48.8 重量%。

25

实施例 4

30

该实施例说明按照式 (I) 进行的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇单甲醚(Mw 5,000 道尔顿),
10 克 1,4-二噁烷-2-酮及 4.06 毫克辛酸亚锡, 得到一种 mPEG-PDO 二嵌
段共聚物 (Mw 5,000—5,800 道尔顿)。该共聚物的 mPEG 含量为 46.3 重
量%。

实施例 5

该实施例说明按照式 (I) 进行的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇单甲醚 (Mw 12,000 道尔
顿), 10 克 1,4-二噁烷-2-酮及 1.70 毫克辛酸亚锡, 得到一种 mPEG-PDO
二嵌段共聚物 (Mw 12,000—13,200 道尔顿)。该共聚物的 mPEG 含量为
47.6 重量%。

实施例 6

该实施例说明按照式 (I) 进行的 mPEG-PDO / PLA 二嵌段无规共
聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇单甲醚(Mw 2,000 道尔顿),
2.07 克 1,4-二噁烷-2-酮及 2.93 克乳酸及 1.70 毫克辛酸亚锡, 在 110℃ 的
反应温度下得到 mPEG-PDO / PLA 二嵌段共聚物(Mw 2,000—710 / 1,120
道尔顿)。该共聚物的 mPEG 含量为 52.2 重量%。

实施例 7

该实施例说明按照式 (I) 进行的 mPEG-PDO / PLA 二嵌段无规共
聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇单甲醚(Mw 5,000 道尔顿),
2.07 克 1,4-二噁烷-2-酮及 2.93 克乳酸及 10.13 毫克辛酸亚锡, 在 110℃
的反应温度下得到一种 mPEG-PDO / PLA 二嵌段共聚物 (Mw 5,000—
1750 / 2,620 道尔顿)。该共聚物的 mPEG 含量为 53.4 重量%。

实施例 8

该实施例说明按照式 (II) 进行的 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 10 克聚乙二醇 (Mw 1,000 道尔顿), 20 克 1,4-二噁烷-2-酮及 81.0 毫克辛酸亚锡, 得到 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物 (Mw 580—1,000—580 道尔顿)。该共聚物的 PEG 含量为 46.3 重量 %。

实施例 9

该实施例说明按照式 (II) 进行的 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 10 克聚乙二醇 (Mw 3,400 道尔顿), 40 克 1,4-二噁烷-2-酮及 23.8 毫克辛酸亚锡, 得到一种 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物 (Mw 3,640—3,400—3,640 道尔顿)。该共聚物的 PEG 含量为 31.8 重量 %。

实施例 10

该实施例说明按照式 (II) 进行的 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 10 克聚乙二醇 (Mw 1,200 道尔顿), 40 克 1,4-二噁烷-2-酮及 6.75 毫克辛酸亚锡, 得到一种 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物 (Mw 12,600—12,000—12,600 道尔顿)。该共聚物的 PEG 含量为 32.3 重量 %。

实施例 11

该实施例说明按照式 (II) 进行的 PDO / PLA-PEG-PDO / PLA 三嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 10 克聚乙二醇 (Mw 3,400 道尔顿), 8.29 克 1,4-二噁烷-2-酮及 11.71 克乳酸及 23.83 毫克辛酸亚锡, 得到一种 PDO / PLA-PEG-PDO / PLA 三嵌段共聚物 (Mw 1,290 / 1,710—3,400—1,290 / 1,710 道尔顿)。该共聚物的 PEG 含量为 36.2 重量 %。

实施例 12

该实施例说明按照式 (II) 进行的 PDO / PLA-PEG-PDO / PLA 三嵌段共聚物的制备。

- 5 重复实施例 1 的方法, 使用 10 克聚乙二醇 (Mw 3,400 道尔顿), 12.46 克 1,4-二噁烷-2-酮, 7.54 克乳酸及 23.83 毫克辛酸亚锡, 得到一种 PDO / PLA-PEG-PDO / PLA 三嵌段共聚物 (Mw 2,410 / 841—3,400—2,410 / 841 道尔顿)。该共聚物的 PEG 含量为 34.3 重量%。

10 实施例 13

该实施例说明按照式 (III) 进行的 mPEG-PDO-mPEG 三嵌段共聚物的制备。

- 将 11.2 克 (3.5 摩尔) 在实施例 1 中合成的 mPEG-PDO-OH (Mw 2,000—1,180 道尔顿) 二嵌段共聚物和 0.4 克 (4 毫摩尔) 丁二酸氯化物加入到在一容器内的 50 毫升无水甲苯中。然后向该容器中加入 1 毫升吡啶, 15 并将混合物在 120℃ 搅拌 12 小时。蒸发除去甲苯, 并将得到的产物溶解在二氯甲烷中, 随后过滤除去固体沉淀物。将上清液加入到二乙醚中, 并将沉淀的聚合物过滤和真空干燥 24 小时, 得到 9.85 克 mPEG-PDO-mPEG 三嵌段共聚物 (产率 82.08%)。用 FT-IR 证明反应已经完成, 它 20 指示出在 3,200—3,500cm⁻¹ 的 O-H 振动吸收带完全消失。该共聚物的 mPEG 含量为 62.9 重量%和共聚物的平均分子为 6,360 道尔顿。

实施例 14

- 25 该实施例说明按照式 (III) 进行的 mPEG-PDO/PLA-mPEG 三嵌段共聚物的制备。

- 重复实施例 13 的方法, 使用在实施例 6 中合成的 10 克 (0.26 毫摩尔) mPEG-PDO / PLA-OH 二嵌段共聚物和 0.356 克 (0.26 毫摩尔) 1,6-二异氰基己烷, 得到一种 mPEG-PDO/PLA-mPEG 三嵌段共聚物 (产率 88.8 %)。该共聚物的 mPEG 含量为 52.2 重量%, 该共聚物的平均分子量为 30 7,660。

实施例 15

该实施例说明按照式 (IV) 进行的(PDO-PEG)_n 多嵌段共聚物的制备。

- 5 重复实施例 13 的方法, 使用在实施例 8 中合成的 10 克 HO-PDO-PEG-PDO-OH 三嵌段共聚物和 0.72 克 (4.6 毫摩尔) 丁二酸氯化物, 得到 9.54 克(PDO-PEG)_n 多嵌段共聚物 (产率 90.0%, Mw 24,000 道尔顿)。该共聚物的 PEG 含量为 46.3 重量%。

10 实施例 16

该实施例说明按照式 (I) 进行的 mPEG-PDO / PLA 二嵌段共聚物的制备。

- 15 重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇单甲醚 (Mw 5,000 道尔顿), 1 克 1,4-二噁烷-2-酮, 1.5 克乳酸及 10.13 毫克辛酸亚锡, 在反应温度为 110℃ 下进行反应, 得到一种 mPEG-PDO / PLA 二嵌段共聚物 (Mw 5,000—780 / 1,210 道尔顿)。该共聚物的 mPEG 含量为 71.5 重量%。

实施例 17

- 20 该实施例说明按照式 (II) 进行的 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 10 克聚乙二醇 (Mw 3,400 道尔顿), 8 克 1,4-二噁烷-2-酮及 23.8 毫克辛酸亚锡, 在反应温度为 80℃ 下进行反应, 得到一种 PDO-PEG-PDO (Mw 720—3,400—720 道尔顿)。该共聚物的 PEG 含量为 70.2 重量%。

25

实施例 18

该实施例说明按照式 (I) 进行的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物的制备。

- 30 重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇单甲醚 (Mw 2,000 道尔顿), 40 克 1,4-二噁烷-2-酮和 10.13 毫克辛酸亚锡在反应温度为 80℃ 下进行反应, 得到一种 mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (Mw 2,000—9,520 道尔顿)。该

共聚物的 mPEG 含量为 17.4 重量%。

实施例 19

该实施例说明按照式 (II) 进行的 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物的
5 制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇 (Mw 1,000 道尔顿), 35 克 1,4-二噁烷-2-酮和 40.5 毫克辛酸亚锡, 在反应温度为 100°C 下得到一种 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物 (Mw 2,100—1,000—2,100 道尔顿)。该共聚物的 PEG 含量为 19.2 重量%。

10

实施例 20

该实施例说明按照式 (I) 进行的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇单甲醚 (Mw 2,000 道尔顿), 2.08 克 1,4-二噁烷-2-酮及 10.13 毫克辛酸亚锡在反应温度为 100°C 进行反
15 应, 得到一种 mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (Mw 2,000—480 道尔顿)。该共聚物的 mPEG 含量为 81.0 重量%。

实施例 21

该实施例是说明按照式 (II) 进行的 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物
20 的制备。

重复实施例 1 的方法, 使用 5 克聚乙二醇 (Mw 3,400 道尔顿), 0.6 克 1,4-二噁烷-2-酮和 23.8 毫克辛酸亚锡, 在反应温度为 80°C 得到一种 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物 (Mw 200—3,400—200 道尔顿)。该共聚物的 PEG 含量为 89.0 重量%。

25

实施例 22

该实施例说明本发明的共聚物在各种溶剂中的溶解度。

对在实施例 1—21 中所合成的嵌段共聚物测定了它们在二氯甲烷、氯仿、乙酸、丙酮、及蒸馏水中的溶解度并将结果示于表 1 中。

30

表 1 各嵌段共聚物的溶解度

实施例 编号	二氯甲烷	氯仿	乙酸	丙酮	水
1	○	○	○	○	△
2	○	○	○	○	×
3	○	○	○	○	×
4	○	○	○	○	×
5	○	○	○	○	×
6	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	×
8	○	○	○	○	×
9	○	○	○	○	×
10	○	○	○	○	×
11	○	○	○	○	×
12	○	○	○	○	×
13	○	○	○	○	×
14	○	○	○	○	×
15	○	○	○	○	×
16	○	○	×	×	×
17	○	○	○	○	○
18	×	×	×	×	×
19	×	×	×	×	×
20	○	○	○	○	○ ^{a)}
21	○	○	○	○	○ ^{b)}

○：自由地溶解；△：溶解；×：实际上不溶解

a) 溶解度为 1.8g / mL；b) 溶解度为 2.0g / mL。

5 实施例 23

该实施例说明 mPEG-PDO 二嵌段共聚物微球的制备。

将 0.85 克在实施例 4 中合成的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (Mw 5,000

—5,800 道尔顿) 的样品溶解在 2 毫升二氯甲烷中并将 0.15 克氧氟沙星悬浮于其中。将此悬浮液加入到 1 重量%的聚乙烯醇水溶液中并以 1,200rpm 搅拌 3 小时, 得到一种微球溶液。将得到的微球溶液冷冻—干燥, 得到平均粒径为 10 μ m 和含有 14.6 重量%氧氟沙星的微球。

5

实施例 24

该实施例说明 mPEG-PDO 二嵌段共聚物纳米球的制备。

将 0.85 克在实施例 3 中合成的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (Mw 2,000—2,100 道尔顿) 的样品和 0.15 克紫杉醇溶解在 5 毫升丙酮和 15 毫升蒸馏水中, 加热到 60 $^{\circ}$ C 而得一种透明的溶液, 将此溶液再以 600rpm 搅拌 1 小时, 向其中加入 15 毫升蒸馏水并将该溶液通过 0.8mm 的薄膜过滤器。将得到滤液冷冻—干燥, 得到平均粒径为 0.45 μ m 和含有 13.6 重量%紫杉醇的纳米球。

15 实施例 25

该实施例说明 mPEG-PDO / PLA 二嵌段共聚物微胶粒的制备。

将 0.85 克在实施例 6 中合成的 mPEG-PDO / PLA 二嵌段共聚物 (Mw 2,000—710 / 1,120 道尔顿) 的样品和 0.01 克紫杉醇溶解在 0.2 毫升丙酮中, 并向其中加入 2 毫升的蒸馏水而得到透明滤液。将得到的溶液过滤并将滤液冷冻—干燥, 得到平均粒径为 0.45 μ m 和含有 13.6 重量%紫杉醇的纳米球。

实施例 26

该实施例说明 PDO / PLA-PEG-PDO / PLA 三嵌段共聚物微球的制备。

将 0.80 克在实施例 11 中所合成的 PDO / PLA-PEG-PDO / PLA 三嵌段共聚物 (Mw 1,290 / 1,710—3,400—1,290 / 1,710 道尔顿) 的样品和 0.2 克紫杉醇溶解在 2 毫升的二氯甲烷中, 并按照实施例 16 的方法制得平均粒径为 48 μ m 并含有 19.3 重量%紫杉醇的微球。

30

实施例 27

该实施例说明 PDO / PLA-PEG-PDO / PLA 三嵌段共聚物微球的制备。

将 2.40 克在实施例 11 中所合成的 PDO / PLA-PEG-PDO / PLA 三嵌段共聚物 (Mw 1,290 / 1,710—3,400—1,290 / 1,710 道尔顿) 的样品和 0.6 克人生长激素溶解在 10 毫升乙酸中, 并冷冻—干燥而得到一种粉末。将得到的粉末在 2 吨 / cm² 的压力下挤压来制备 1mm x 10mm 的圆柱粒。将此圆柱粒加入到 5 毫升的磷酸盐缓冲液 (10mM, pH 7.4) 中, 并在 37 °C 和 50rpm 摇动下来测定在缓冲液中释放出的生长激素的量, 结果示于表 2。

表 2 在缓冲液中所释放的药物累积量

时间 (天数)	所释放出的药物 (%)
1	12
3	27
5	39
7	48
9	53
11	58
13	61
15	66
17	69
19	72
21	75
23	78
25	81
27	84
29	87

实施例 28

该实施例说明 PDO-PEG-PDO 三嵌段凝胶的制备。

将 0.80 克在实施例 9 中所合成的 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物 (Mw 3,640—3,400—3,640 道尔顿) 样品和 0.2 克紫杉醇溶解在 3 毫升 N-甲基吡咯烷酮中而得到一种凝胶。然后将此凝胶注入水中形成一种含有紫杉醇的聚合物植入物。

实施例 29

将 0.80 克在实施例 20 中所合成的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (Mw 2,000—480 道尔顿) 的样品和 0.2 克紫杉醇溶解在 1 毫升乙腈中, 得到均匀溶液并将得到的溶液加入到 0.2% 的聚乙烯醇中。然而, 由于聚合物在水溶液中过高的溶液度而不能得到聚合物微胶粒。这说明含有 8.1 重量% mPEG 的 mPEG-PDO 二嵌段共聚物不适合用来制备含药物的微胶粒。

15

实施例 30

将 1.80 克在实施例 21 中所合成的 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物 (Mw 200—3,400—200 道尔顿) 的样品和 0.2 克猪生长激素溶解在 1 毫升蒸馏水中, 并冷冻—干燥而得到含生长激素的聚合物粒子。将该聚合物粒子加到蒸馏水中来测定药物释放的速率, 但粒子立即溶解在水中。这说明含有 8.9 重量% mPEG 的 PDO-PEG-PDO 三嵌段共聚物不适用于制备含药物的植入物。

20

已结合上述一些具体实施方案对本发明作了描述, 应当认识到, 本领域中的技术人员有可能对本发明作出修改和改变, 但仍将落在后附权利要求所限定的本发明的范围内。

25