

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C08G 63/12 (2006.01)

A01N 25/10 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

专利号 ZL 200310114715.1

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1330682C

[22] 申请日 2003.12.18

[21] 申请号 200310114715.1

[30] 优先权

[32] 2002.12.18 [33] US [31] 10/322177

[73] 专利权人 伊西康公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·纳坦 J·罗森布拉特

S·C·阿诺

[56] 参考文献

US5670478A 1997.9.23

US5308623A 1994.5.3

CN1093597A 1994.10.19

审查员 李开杨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 范赤 郭广迅

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图 6 页

[54] 发明名称

使用具有生物吸收性的聚合蜡的组合物以及
医用装置

[57] 摘要

本申请涉及医疗设备, 药物或农业组合物和种子。每种均包含一种合成的、可生物吸收的生物相容的聚合蜡, 所述聚合蜡是多元酸或者其衍生物、多元醇和脂肪酸的反应产物。通过差示扫描量热法测得, 所述聚合蜡的熔点低于约 70℃。

1. 一种组合物，其中包括：有效量的免疫抑制剂，和一种聚合蜡，所述聚合蜡含有多元酸或者其衍生物、脂肪酸和多元醇的反应产物，所述聚合蜡包含脂肪族聚酯主链，所述主链上具有脂肪酸酯基团侧基，并且通过差示扫描量热法测得所述聚合蜡的熔点低于 70℃。

2. 根据权利要求 1 的组合物，其中所述的聚合蜡含有多元酸或者其衍生物和单酸甘油酯的反应产物，所述的单酸甘油酯包括所述脂肪酸和所述多元醇的反应产物。

3. 根据权利要求 1 的组合物，其中所述的多元酸或者其衍生物选自琥珀酸，琥珀酸酐，苹果酸，酒石酸，柠檬酸，二羟乙酸，二羟乙酸酐，戊二酸，戊二酸酐，己二酸，庚二酸，辛二酸，癸二酸。

4. 根据权利要求 2 的组合物，其中所述的单酸甘油酯选自单硬脂酰甘油，单棕榈酰甘油，单肉豆蔻酰甘油，单己酰甘油，单癸酰甘油，单月桂酰甘油，单亚油酰甘油，单油酰甘油。

5. 根据权利要求 4 的组合物，其中所述的多元酸衍生物是琥珀酸酐。

6. 根据权利要求 2 的组合物，其中所述的聚合蜡以聚苯乙烯为标准通过凝胶渗透色谱法测得的数量平均分子量在 1,000g/mol 至 100,000g/mol 之间。

7. 根据权利要求 2 的组合物，其中所述的聚合蜡是支化的。

使用具有生物吸收性的聚合蜡的组合物以及医用装置

技术领域

本申请涉及用于制药、农业和医学领域的生物可吸收的和具有生物相容性的聚合蜡。

背景技术

现有技术中已知在生产用于植入体内器官和延时吸收的医用装置中可以使用在体内可被吸收的且具有生物相容性的天然的以及合成的聚合物，包括均聚物和共聚物。这样的医用装置包括：缝合固定装置，缝合线，钩环，外科用钉，小夹，板和螺钉，药物输送装置，防粘的薄膜和泡沫，组织粘合剂。

天然的聚合物可以包括肠线，纤维素衍生物和胶原。天然聚合物在体内通常通过一种酶的降解过程被吸收。

合成的聚合物可以包括脂肪酸聚酯，聚酐和聚原酸酯。合成的可被吸收的聚合物通常由水解机制降解。这样的合成的可被吸收的聚合物包括均聚物，例如聚乙交酯，聚丙交酯，聚 ϵ -己内酯，聚碳酸亚丙基酯和聚对二噁烷酮，以及共聚物，如聚（丙交酯-共-乙交酯），聚（ ϵ -己内酯-共-乙交酯），聚（乙交酯-共-碳酸亚丙基酯）。这些聚合物可以是统计学上无规的共聚物，多嵌段共聚物，嵌段共聚物或是接枝共聚物。

涂料工业中很多产品是使用由多元醇，多元酸，和脂肪酸的缩聚而获得的醇酸型聚酯。这些产品包括：化学树脂，釉，清漆，以及油漆。这些聚酯也在食品工业中得到应用，被用于生产组织化处理油（texturized oils）以及被用作脂肪替代品的乳剂。

在药物传输以及医用装置中也对聚合物有着很大的需求，其中聚合物具有低熔点以及在熔点下的低粘度，这种性质使得在制备医用装置以及组合物中应用无溶剂处理技术成为可能。这种聚合物还能够迅速结晶，并在六个月内生物降解。

发明内容

本发明涉及医用装置，药物和农业的组合物，以及种子，它们均包括一种合成的、生物可吸收且具有生物相容性的聚合蜡，该聚合蜡包括一种多元酸或其衍生物，一种脂肪酸和一种多元醇的反应产物，且通过差示扫描量热法鉴定该聚合蜡具有低于 70°C 的熔点。

发明详述

醇酸聚合物已通过现有技术中几种已知的方法制备。例如：Van Bemmelen(J. PRAKT. CHEM., 69 (1856) 84) 用缩聚琥珀酐与丙三醇而获得了醇酸型聚合物。在“脂肪酸”法(参见 Parkyn 等 Polyesters (1967), 待 Iliffe Books, Londons, Vol.2 以及 Patton: Alkyd Resins Technology, Wiley-Interscience New York(1962)) 中, 一种脂肪酸, 一种多元醇和一种酸酐混合在一起然后反应。“脂肪酸-甘油单酯”法包括第一步用丙三醇酯化脂肪酸, 和当第一步完成时, 加入一酸酐。然后加热反应混合物, 聚合反应发生。在“油-甘油单酯”法中, 一种油与丙三醇反应形成一种甘油单酯, 甘油双酯以及甘油三酯的混合物。这种混合物然后通过与一种酸酐反应得以聚合。

本发明中所用到的这种合成的, 生物可吸收的且具有生物相容性的聚合蜡是一种多元酸或其衍生物, 一种脂肪酸和一种多元醇的反应产物。这种聚合蜡也可以被称为醇酸聚酯蜡。这里所述的蜡是一种固体低熔点物质, 当受热时有可塑性, 由于其分子量相对较低, 当熔化时就会成为流体。优选地, 本发明的聚合蜡是通过一种多元酸或其衍生物和一种甘油单酯缩聚而获得的, 该甘油单酯含有活性羟基基团和脂肪酸基团。预期的水解副产物是丙三醇, 二羧酸和脂肪酸, 它们均是具有生物相容性的。优选的是, 经凝胶渗透色谱法测定本发明的聚合蜡具有平均大约在 1000g/mol 到 100000g/mol 之间的分子量。该聚合蜡包括一种具有脂肪酸酯侧基的脂肪族聚酯主链, 该聚合蜡可以迅速结晶(这取决于脂肪酸链的长度) 且具有低熔点, 例如低于大约 100°C, 更优选的低于大约 70°C。更优选的是, 该聚合蜡的熔点在大约 25 至 70°C 之间。通常情况下, 本发明中的聚合蜡在室温下是固体。

本发明中用于制备聚合蜡的脂肪酸可以是饱和的或是不饱和的, 可以是长度在 C₁₄ 至 C₃₀ 之间的。这样的脂肪酸的例子包括但不限于以下几种: 硬脂酸, 棕榈酸, 十四烷酸, 己酸, 癸酸, 月桂酸, 亚油酸以及油酸。

能用于制备该聚合蜡的多元醇包括但不限于乙二醇, 聚甘油, 聚甘油酯,

丙三醇，糖以及糖醇。考虑到丰富和成本的问题，甘油是一种优选的多元醇。

本发明中可以用于制备聚合蜡的甘油单酯包括但不限于单硬脂酰甘油，单棕榈酰甘油，单四烷酰甘油，单己酰甘油，单癸酰甘油，单月桂酰甘油，单亚油酰甘油，单油酰甘油以及它们的组合。优选的甘油单酯包括单硬脂酰甘油，单棕榈酰甘油，单十四烷酰甘油。

可使用的多元酸包括天然的多官能的羧酸，例如琥珀酸，戊二酸，己二酸，庚二酸，辛二酸以及癸二酸；羟基酸，例如二羟乙酸，苹果酸，酒石酸，柠檬酸；不饱和酸，例如反丁烯二酸，顺丁烯二酸。多元酸衍生物包括酸酐，例如琥珀酸酐，二羟乙酸酐，戊二酸酐和顺丁烯二酸酐，混合的酸酐，酯，活化的酯，酰基卤。上述多官能羧酸是优选的。

在本发明的特定实施方案中，该聚合蜡可通过多元酸或其衍生物，甘油单酯和此外至少额外的多元醇制备，该多元醇选自乙二醇，1,2-丙二醇，1,3-丙二醇，双-2-羟乙基醚，1,4-丁二醇，1,5-戊二醇，1,6-己二醇，1,8-辛二醇，1,10-癸二醇，1,12-十二碳二醇，及其它二醇，线形聚乙二醇，支链聚乙二醇，线形聚丙二醇，支链聚丙二醇，线形聚乙二醇-共-丙二醇和支链聚乙二醇-共-丙二醇。

在制备本发明使用的聚合蜡中，一定要考虑到聚合蜡在具体用途中所需要的特定的化学及机械特性。例如：改变化学组成能够改变物理和机械性能，包括吸收时间。共聚物可以通过二醇，三醇，多元醇，二元酸，三元酸和不同的单烷酰基甘油酯的混合物来制备，以获得所需性质。与之类似的是，可以制备两种或更多醇酸聚酯混合物以适于不同应用所需要的性质。

在制备本发明的醇酸聚酯蜡的过程中，可通过增加脂肪酸侧链或主链中二元酸的长度或是通过引入一个长链二醇的方式来提高产品疏水性。或者在制备本发明的醇酸聚酯蜡的过程中，可通过在组成中使用羟基酸，例如苹果酸，酒石酸，柠檬酸或一些氧杂二酸类；或者是在多嵌段共聚物的形成过程中使用聚乙二醇或通常称为 Pluronic 的聚乙二醇和聚丙二醇共聚物的方式来提高亲水性或两亲性。

含有除酯键之外其它键的共聚物也可被合成出来，列举几例如：酯-酰氨，酯-碳酸酯，酯-酸酐和酯尿烷。

多官能单体可用来生产交联聚合蜡网络。或者，可以通过使用含有至少一个能进行光致交联的双键的多元醇，多元酸或是脂肪酸来引入双键。只要聚合

物具有充分水溶性或是膨胀性，通过这种方式就可以制备水凝胶。

通过适当的选择单体可以制备出官能化的聚合蜡。可以通过在合成中加入羟基酸如苹果酸，酒石酸合成出具有侧羟基的聚合物。具有侧氨基，羧基或其它官能基团的聚合物也可以被合成出来。许多具有生物活性的物质，下文称之为生物活性试剂，可以通过已知的偶合化学能被共价连接于这些官能性的聚合蜡上，从而使生物活性试剂持久释放。这里所述的生物活性试剂是包括那些对哺乳动物有治疗作用的物质或材料（例如药物化合物），对昆虫和真菌具有不利作用的物质或材料（例如杀虫剂、杀昆虫剂，杀真菌剂，除草剂，杀菌剂）以及其它一些有助于植物生长的物质或材料，如肥料。

本领域的技术人员一旦获益于本发明所公开的内容，就能够确定适于特定用途的聚合蜡的特定的性质，就能够轻易的制备能具有这些特性的聚合蜡。

醇酸聚酯的聚合优选在熔融缩聚反应条件下进行，该条件下存在有机金属催化剂且具有升高的温度。该有机金属催化剂优选锡基催化剂，如辛酸亚锡。这种催化剂优选在混合物中以多元醇和多羧酸与催化剂的摩尔比例在 15,000/1 至 80,000/1 的量存在。反应优选在不低于 120°C 下进行。较高的聚合温度会导致共聚物分子量的进一步增加，而这可能是许多应用中所需要的。所选用的精确反应条件取决于很多因素，包括所需的聚合物性质，反应混合物的粘度，聚合物的熔点温度。在获得了这些因素和其它因素之后就可以轻易测定优选的反应温度，时间和压力。

通常情况下，反应混合物要保持在约 180°C 下。在这种温度下，聚合反应得以进行直到获得共聚物所需的分子量和转化率。这个过程需要约 15 分钟至 24 个小时。升高反应温度通常会缩短得到所需特定分子量的反应时间。

在另一个实施方案中，醇酸聚酯共聚物能够通过以下方式制备：在熔融缩聚反应条件下先聚合形成一种醇酸聚酯预聚物，然后加入至少一种内酯单体或内酯预聚物。然后将混合物置于所需温度和时间条件下反应使预聚物与内酯单体发生聚合。预聚物的分子量和成分都可以依据预聚物将要给予共聚物所需的性能而改变。本领域的技术人员能够意识到这里所说的醇酸聚酯预聚物能够从一种以上的二元醇或二羧酸的混合物中制备出来。

本发明中的聚合物，共聚物以及其混合物能够交联以影响其机械性能。交联可以通过加入交联增强剂或辐射（例如 γ 辐射）或是它们的组合来进行。具

体而言，交联可以用于控制本发明的材料在水中的溶胀量。

本发明中的醇酸聚酯的有效性能之一在于酯键具有水解不稳定性，因此聚合物就具有生物相容性，因为它暴露于湿的体组织时就可以轻易地裂解成小片段。在这一点上，尽管设想共反应剂也能够引入到由多元酸和二元醇组成的反应混合物中以形成醇酸聚酯，但是优选反应混合物不含有任何一种能使得随后产生不可吸收聚合物的浓度的共反应剂。更优选的是，反应混合物基本上没有任何此类共反应剂，其使所得到的共聚物不可吸收。

在本发明的一个实施方案中，本发明的这种醇酸聚酯蜡能够被用于作为一种在药物传送基质中的药物载体。为了形成这种基质，该聚合蜡与一种具有有效量剂量的治疗剂混合在一起以形成这种基质。能与本发明中的聚合蜡结合在一起的治疗剂的种类有很多。一般说来，通过本发明中的药物组合物施用的治疗剂包括但不限于抗感染的治疗剂，例如抗生素，抗病毒剂；止痛剂和止痛剂组合物；厌食剂；驱虫药；抗关节炎药；平喘剂；抗抽搐剂；抗抑郁剂；抗利尿剂；止泻剂；抗组胺剂；抗炎症剂；止偏头痛制剂；止恶心剂；抗肿瘤剂；抗震颤麻痹药；止痒剂；抗精神病剂；退热剂；镇痉剂；抗胆碱能剂；拟交感神经药；黄嘌呤衍生物；心血管制剂，包括钙通道阻滞剂和 β -阻滞剂，例如心得静和抗心率失常药；抗高血压药；利尿剂；血管舒张药，包括全身的冠状血管以及外周血管和小脑血管；中央神经系统兴奋剂；咳嗽和感冒制剂，包括减充血剂；激素，例如雌二醇和其它的甾族化合物，包括皮质甾；催眠药；免疫抑制剂；肌肉迟缓剂；抗副交感神经阻滞药；精神兴奋剂；镇静剂；镇定药；天然的或基因工程蛋白质，多糖，糖蛋白，或者脂蛋白，寡核苷酸，抗体，抗原，胆碱能药，化学治疗剂，止血剂，血凝块溶解剂，放射性剂以及细胞抑制剂（cystostatics）。

该药物传送基质可以以任意适当的剂型施用，例如口服，胃肠外的，皮下植入的，阴道施用的或是作为栓剂。含有醇酸聚酯的基质可以通过将一种或多种治疗剂与聚合蜡混合的方式配制而成。治疗剂可以是液体，细微粉碎的固体，或是任意其他适当的物理形式。具有代表性的（但这是可选择的）是基质包括一种或更多种添加剂，例如但不局限于无毒的辅助物质，如稀释剂，载体，赋形剂，稳定剂或其它类似物质。其它适合的添加剂可以与聚合蜡以及药物活性剂或者化合物一起配制。

治疗剂的含量是由所施用的特定的药以及所治疗的医学病症决定的。通常，药的含量占基质重量的约 0.001% 至大约 70%，或更常用的是约 0.001% 至大约 50%，最常用的是约 0.001% 至大约 20%。

掺入肠道外的醇酸聚酯蜡的量和类型是根据所期望的释放曲线以及药的用量而改变的。为了获得所期望的释放曲线或是为指定制剂提供稠度，该产品可以含有聚酯的混合物。

与等渗的盐溶液的释放相比，与体液（包括血液或者类似的）接触的醇酸聚酯蜡主要通过水解作用逐步降解，与这种水解作用伴随的是分散于其中的药物的持续缓释。这样可实现输送延长，例如约 1 小时以上至大约 2000 小时，更优选的是大约 2-800 小时的有效剂量，例如 0.0001mg/kg/小时至 10mg/kg/小时。必要的被施用的剂型依赖于施用的对象，病情的严重程度，处方医生的诊断以及类似的因素而定。

药物和醇酸聚酯蜡的单个配方可以通过在合适的体内和体外模型中进行测试以获得所期望的药物释放曲线。举个例子，一种药物可以与一种醇酸聚酯蜡混合在一起然后给一种动物口服。药物的释放曲线就可以通过适当的方式进行检测，例如通过在特定时间采血样，测试血样中的药物浓度。按照这种方法或类似方法，本领域的技术人员就能够配制出多种的配方。

除了包含前面所述的治疗剂的组合物之外，本发明的组合物还可以含有对某些生命形式具有毒性的生物活性剂，例如杀虫剂，杀昆虫剂，除真菌剂，除草剂，杀菌剂，以及肥料。在本发明的一个实施方案中，可以用含有聚合蜡，含有或者不含有所述生物活性剂的组合物涂布种子。

本发明进一步的实施方案中，聚合蜡以及其混合物能被用于组织工程中，例如：作为细胞的支持物。现有技术中已经获知适当的组织骨架结构，例如U.S. 专利5,306,311中所描述的人工关节软骨，WO 94/25079所描述的多孔的具有生物可降解性的骨架结构，WO 93/08850所描述的预形成血管的植入体（上述均作为参考资料）。组织骨架结构中的接种和/或培养细胞的方法在现有技术中也是已知的，如EPO 422 209 B1, WO 88/03785, WO 90/12604 和 WO 95/33821 (上述均作为参考资料)所公开的方法。

本发明的聚合物可以通过许多方法熔融加工制备成许多有用的装置。这些聚合物可以被注射或者压缩成形制备成可被植入的药物和外科装置，尤其是创

伤愈合装置。优选的创伤愈合装置是外科手术夹，外科手术钉以及缝合线。

可选择地，该醇酸聚酯蜡可以挤出以制备长丝。可通过现有技术将这样制成的长丝编织成缝合线或缚带，系于手术针上，包装并灭菌。本发明中的聚合物可以被纺成复丝纱或是编织/机织成海绵或纱布，（或者可以制备无纺片材）或者与其它被塑成具有压缩性的结构结合在一起作为在人体或动物体内的假体装置，在人体或动物体内期望其具有高拉伸强度的张力和理想的柔顺性和/或可塑性。有效的实例包括管子，这种管子是包括支状管的。这些管子用于动脉，静脉或肠内的修复，神经连接，腱连接，以及用于固定和支撑受损表面磨损的板，尤其是严重的磨损或是皮肤和下面组织受损伤或是手术摘除的部位。

此外，聚合物可以模塑成薄膜，灭菌后可以用作抗粘连屏障。另一种可供选择的加工本发明中的聚合物的技术包括溶剂流延法，尤其是对那些需要药物输送基质的应用。

更详细的说，本发明中的丝，薄膜以及模塑制品的外科以及药物用途包括但不限于编织产品，机织物或非机织物和模塑产品，包括但不限于烧伤敷料，疝补片（hernia patches），网，含药的敷料，筋膜的替代品，纱布，布，薄片，用于肝止血的毡或海绵，纱布绷带，动脉移植物或其替代品，皮肤表面的绷带，缝合结夹，矫形针，夹子，螺钉，板，夹子（例如用于静脉腔），环，钩，钮，揿钮，骨的替代品（例如下颞骨假体），子宫内的装置（例如杀精子的装置），引流管或检测管或毛细管，外科器械，血管植入物或支撑物或它们的组合（例如支架或移植物），椎骨板，用于肾及心肺机的体外造管，人造皮肤，以及在组织工程应用中的细胞的支撑物。

在另一个实施方案中，聚合蜡被用于涂布外科制品以提高其涂层表面的光滑度。该聚合物可按常规技术用作涂层。例如，该聚合物可以溶解于一种稀释的挥发性有机溶剂（例如丙酮，甲醇，乙酸乙酯或甲苯）中，然后将制品浸入到该溶液中以涂布其表面。一旦该外科制品表面被涂布，就可以从溶液中将其取出，该外科制品可在升高温度下干燥直至溶液和残留的反应物被移除。

尽管认为许多外科制品（包括但不限于内窥镜装置）能够被本发明的聚合蜡涂布以提高制品表面的性能，优选的外科制品为缝合线和针。最优选的外科制品是缝合线，尤其是和针系在一起的缝合线。优选的是缝合线是合成的可被吸收的。举例来说，这些缝合线源自于内酯单体的均聚物和共聚物，例如乙醇

酸, 丙交酯 (包括 L-丙交酯 D-丙交酯), 内消旋丙交酯, 外消旋丙交酯, ϵ -己内酯, 对-二噁烷酮, 1,4-二噁烷酮, 1,4-dioxepan-2-one, 1,5-dioxepan-2-one 和三亚甲基碳酸酯。优选的缝合线是由聚乙交酯或乙交酯-丙交酯共聚物构成的编织的复丝缝合线。

编织的缝合线的表面的包衣聚合物的用量很容易根据经验确定, 同时该用量也由所选用的特定的共聚物和线所决定。理想的情况是, 施用于缝合线表面的包衣共聚物的量为包衣缝合线的重量的约 0.5 至大约 30%, 更优选的是约 1.0 至大约 20% 的重量百分比, 最优选的是约 1 至大约 5% 的重量百分比。如果缝合线上的包衣的量超过大约 30% 重量百分比, 那么就会增加缝合线穿过组织时包衣层脱落的危险。

用本发明聚合物涂布的缝合线是可取的, 因为它们具有更光滑的表面, 这使得更有利于外科医生在外科创伤处打结。此外, 这种缝合线更易弯, 因此这就使得外科医生在使用时更易于操作。这些优点是与表面没有涂有本发明这种聚合物的缝合线作对比而显现的。

在本发明的另一个实施方案中, 当所述制品是外科手术针时, 所施用到该制品表面的涂布量是能够在针表面形成厚度在约 2-大约 20 微米, 更优选的是约 4-约 8 微米的层的量。如果涂布在针上的量会使得涂层厚于 20 微米或薄于 2 微米, 那么当针穿过组织时, 将不能获得理想的效果。

在另一个实施方案中, 医疗装置包括一种由聚合蜡和无机填料构成的骨替换材料。有机填料可选自 α -三磷酸钙, β -三磷酸钙, 碳酸钙, 碳酸钡, 硫酸钙, 硫酸钡, 羟基磷灰石, 及其混合物。在某些实施方案中, 那些无机填料含有磷酸钙的多晶型物。优选的是, 无机填料是羟基磷灰石。骨替换材料可进一步包含一种治疗有效剂量的治疗剂, 例如生长因子, 以促进骨组织的生长。而且, 该骨替换材料可以含有一种生物衍生物, 该衍生物可以从下列物质组成的组中选出: 脱矿质骨, 血小板富集血浆, 骨髓抽出物, 以及骨碎片。本领域技术人员在受益于本发明所公开的内容后, 便可容易的确定聚合蜡和无机填料的相对用量。

附图说明

图 1 绘制的是在体外从聚(单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯)微粒中持续释放利培酮 (Pisperidone)

图 2 绘制的是在体外从聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）微粒中持续释放利培酮双羟萘酸酯（Pamoate）

图 3 绘制的是在体外从聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）微粒中持续释放利培酮双羟萘酸酯

图 4 绘制的是在体外从聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）薄膜中持续释放利培酮

图 5 绘制的是在体外从聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）圆柱体中持续释放利培酮

图 6 绘制的是在体外从聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）中持续释放白蛋白

具体实施方式

下列实施例的给出仅仅是为了说明本发明，无论如何并不是要限定本发明所要求的范围。其他大量落于本发明范围和实质之内的实施方案对于本领域技术人员来说是显而易见的。

下列实施例中，通过差示扫描量热法（DSC），凝胶渗透色谱法（GPC）和核磁共振（NMR）光谱测定合成聚合物的性质。差示扫描量热法是在用铝样品盘以及样品重量为 5-10mg 的 2920 调制差示扫描量热仪（2920 Modulated Differential Scanning Calorimeter，来源于 TA Instrument）上进行的。样品以 10 °C/分钟由室温被加热至 100°C；以 30°C/分钟被冷却至-40°C，然后以 10°C/分钟加热至 100°C。对于 GPC，使用一种 Waters System 和 Millennium 32 软件以及 440 折射指数监测器（410 Refractive Index Detector）。分子量通过以 THF 作为溶液相对于聚苯乙烯标准进行测定。质子 NMR 在氘化氯仿中在一台 400MHz NMR 光谱仪上用 Varian 软件完成。

实施例 1：聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）的合成

将 8.0 gms (22.3 mmol) 单硬脂酰甘油加入到 50ml 干燥的单颈圆底烧瓶中。再加入一个搅拌棒并连接一个氮进气口接管。将该反应烧瓶置于一室温油浴中并启动氮气保护。当烧瓶加热到 140°C 时加入 4.46gms (44.6mmol) 琥珀酸酐，将温度升高到 200°C 后持续反应 3 小时。3 小时以后将烧瓶从油浴中取出并冷却至室温。溶液一旦结晶，立即将其去玻璃化，并将玻璃碎片清理干净。这种聚合物是一种琥珀色的固体。

经过 DSC 测定得知其熔融温度为 46.84°C，比热为 63.57J/gm。GPC 测量得出其数量平均分子量为 2,688，重量平均分子量为 5,848。其 ¹H NMR 显示下列峰：δ 0.86 三重谱线 (3H)，1.26 多重谱线 (28H)，1.61 多重谱线 (2H)，2.30 多重谱线 (2H)，2.65 多重谱线 (4H)，4.16 多重谱线 (2H)，4.34 多重谱线 (2H)，5.28 多重谱线 (2H)。

实施例 2：聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）的合成

除了反应在 200°C 持续 22.5 小时之外，同实施例 1 的步骤进行操作。

经过 DSC 测定得知其熔融温度为 48.41°C，比热为 73.98J/gm。GPC 测量得出其数量平均分子量为 2,546，重量平均分子量为 43,002。其 ¹H NMR 显示的峰与实施例 1 中显示的峰相同。

实施例 3：具有 5%PEG 的聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）的合成

将 9.50 gms (26.49 mmol) 外消旋单硬脂酰甘油和 247.5 μL (1.39 mmol) 聚乙二醇 (Mw=200) 加入到 50ml 干燥的单颈圆底烧瓶中。再加入一个搅拌棒并连接一个氮进气口接管。反应烧瓶置于一室温油浴中，并启动氮气保护。将温度加热到 140°C，当达到 140°C 时，加入 2.79 gms (27.89mmol) 琥珀酸酐，并将温度升高到 200°C。反应器的顶端用加热带包住。在 200°C 持续反应 21 小时，然后将烧瓶从油浴中取出并使其冷却。溶液一旦结晶，立即将其去玻璃化，并将玻璃碎片清理干净。这种聚合物是一种浅褐色的固体。

经过 DSC 测定得知其玻璃化温度为-33.59°C，熔融温度为 50.42°C，比热为 85.18J/gm。GPC 测量得出其数量平均分子量为 2,397，重量平均分子量为 36,197。¹H NMR 显示下列峰：δ 0.86 三重谱线 (3H)，1.28 多重谱线 (28H)，1.61 多重谱线 (2H)，2.32 多重谱线 (2H)，2.66 多重谱线 (4H)，4.14 多重谱线 (2H)，4.34 多重谱线 (2H)，5.27 多重谱线 (1H)。

实施例 4：具有 5%PEG 的聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）的合成

除了反应在 200°C 持续 3 小时之外，同实施例 3 的步骤进行操作。

经过 DSC 测定得知其玻璃化温度为 7.52°C，熔融温度为 50.86°C，比热为 70.55J/gm。GPC 测量得出其数量平均分子量为 1,828，重量平均分子量为 3,855。其 ¹H NMR 显示的峰与实施例 4 中显示的峰相同。

实施例 5：聚（单硬脂酰甘油-共-己二酸酯）的合成

将 20.01 gm (56.0 mmol) 单硬脂酰甘油，8.19g (56.0mmol) 己二酸和 11

μ L 辛酸亚锡加入到一个 100ml 干燥的单颈圆底烧瓶中。再加入一个搅拌棒并连接一个氮进气口接管。反应烧瓶置于一室温油浴中，并使用氮气保护。将烧瓶加热到 170°C，在此温度下持续反应 24 小时。然后将烧瓶从油浴中取出并冷却至室温。这种聚合物是一种褐色的固体。打碎玻璃并用刷子将玻璃碎片清理干净来分离出上述聚合物。

经过 GPC 测量得出其数量平均分子量为 2,000，重量平均分子量为 6,000。其 ^1H NMR 显示下列峰： δ 0.86 三重谱线 (3H)，1.26 多重谱线 (28H)，1.65 多重谱线 (6H)，2.35 多重谱线 (6H)，4.16 多重谱线 (2H)，4.34 多重谱线 (1H)，5.28 多重谱线 (2H)。

实施例 6：聚（单硬脂酰甘油-共-戊二酸酯）的合成

将 20.0 gm (56.0 mmol) 单硬脂酰甘油，7.40 gm (56.0 mmol) 戊二酸和 11 μ L 辛酸亚锡加入到一个 100ml 干燥的单颈圆底烧瓶中。再加入一个搅拌棒并连接一个氮进气口接管。反应烧瓶置于一室温油浴中，并施加一恒定氮气层。加热到 170°C 后，在此温度下持续反应 24 小时。然后将烧瓶从油浴中取出并冷却至室温。溶液一旦结晶，立即将其去玻璃化，并将玻璃碎片清理干净。这种聚合物是一种深褐色的固体。

经过 DSC 测定得知其熔融温度为 52.41°C，比热为 76.14J/gm。GPC 测量得出其数量平均分子量为 2,100，重量平均分子量为 8800。 ^1H NMR 显示下列峰： δ 0.86 三重谱线 (3H)，1.26 多重谱线 (28H)，1.61 多重谱线 (4H)，1.95 多重谱线 (2H)，2.32 多重谱线 (2H)，2.45 多重谱线 (4H)，4.16 多重谱线 (2H)，4.34 多重谱线 (1H)，5.28 多重谱线 (2H)。

实施例 7：聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）微粒中利培酮在体外的持续释放

按照实施例 2 所述方式制备聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）聚合物。将 10gms 聚合物装入 50mL 烧杯中，加热到 110°C 使得聚合物熔融。将 3.34gms 粉末状的利培酮药物分散悬浮于聚合物熔体中，通过磁力搅拌器形成 25% 的药物在聚合物中的共混物，利培酮购于 Janssen Pharmaceutica Inc., Beerse, 比利时，其商品名为 RISPERDAL。用梯度加热机理限制药物在高温中接触聚合物熔体几秒钟。

药物/聚合物共混物通过一个旋转盘装置制成药物/聚合物微粒。先将药物/

聚合物共混物的温度平衡在 110°C，然后放在转速为 8000RPM 的 4 英寸旋转盘中央，调节其速率为 3.5gms/sec。圆盘的表面用一个感应加热器加热到 130°C 以保证药物/聚合物共混物在圆盘的表面为液体状态。圆盘的旋转使得药物/聚合物共混物在圆盘的表面形成一层薄液膜。液膜被放射状地从圆盘表面抛出，通过与旋转盘装置腔室中的氮气接触使得被抛出的液滴固化，从而制成药物/聚合物微粒。这个过程在氮气层中进行以免聚合物在升高的温度下降解。固体微粒用旋风分离器收集起来。通过上述过程制得的微粒平均粒径为 100 μm 左右。

在生理条件下研究这些微粒在缓冲液中的体外释放。将大约 20mg 微粒置于 50mL 试管中，再加入 30ml 的磷酸盐缓冲溶液。试管放入一恒温水浴中，并在实验过程中将温度持续保持在 37°C。为了测定每一时间点的药物释放情况，移出 5mL 缓冲液，用 0.2 μm 过滤器过滤。药物的释放量是在 HP1100 仪上相对利培酮标准物通过 HPLC 检测法来测定的。

25%药物的聚合物微粒的体外释放如图 1 所示。图形显示 7 天中 80%的药物被释放出来。

实施例 8：聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）微粒中利培酮双羟萘酸酯在体外的持续释放

按照实施例 2 所述方式制备聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）聚合物。如实施例 7 所述的方式熔融适量聚合物，再与实施例 8 所述一定量的利培酮双羟萘酸酯药物混合成 25%和 30%药物的聚合物共混物。

将药物/聚合物共混物通过一个旋转盘装置制成药物/聚合物微粒，并同实施例 7 中所述，在生理条件下研究这些微粒在缓冲液中的体外释放。25%和 30%药物的聚合物微粒的体外释放如图 2 所示。图形显示 7 天中大约 60%和 25%的药物分别从含 25%和 30%药物的聚合物微粒中释放出来。

实施例 9：聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）微粒中利培酮双羟萘酸酯体内的持续释放

用来自于聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）微粒中的利培酮双羟萘酸酯在 Beagle 狗体内进行单剂量的肌内药代动力学研究。本研究所用的动物按照 Animal Welfare Act 的现行要求进行处理和养护。通过遵守 Animal Welfare 规定（9 CFR）并遵守在 Guide for Care and Use of Laboratory Animals 中颁布的现行

标准以符合上述公法。

含 25%和 30%药物的聚合物微粒按照实施例 8 所述的方法制得。使用水性载体（透明质酸）将微粒以 5mg/kg 的剂量进行注射给药。通过 HPLC 测定作为时间函数的平均血浆浓度值。

作为时间函数的平均血浆浓度值如图 3 所示。在 10ng/mL 时达到治疗水平。图形显示含 25%药物的聚合物微粒没有药物突现（burst），并且在 30 天内持续在治疗水平释放。含 32%药物的聚合物微粒出现轻微药物突现后在治疗水平上持续释放 21 天以上。

实施例 10：聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）薄膜中利培酮在体外的持续释放

按照实施例 2 所述方式制备聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）聚合物。将 10gms 聚合物装入 50mL 烧杯中，并加热到 110°C 使得聚合物熔融。将 4.25gms 粉末状的利培酮药物分散悬浮于聚合物熔体中，通过磁力搅拌器制得 30%药物的聚合物共混物。

薄膜是将药物/聚合物共混物用 Carver 实验室压缩机（#2696 型 Fred S. Carver Inc., Menomonee Falls, WI）熔融压缩制得的。将一 4"×4"×0.03"的聚（四氟乙烯）或 PTFE 片材放置在压机的底板上。将大约 2gms 的聚合物共混物放在 PTFE 片材上。将 250 μm 的金属垫片围绕共混物来控制薄膜的厚度。聚合物共混物和垫片上另外覆盖一层 4"×4"×0.03"的 PTFE 薄膜。将底板的温度上升到 80°C，这高于聚合物熔融的温度。压力在 1000—2000 psi 的范围内持续 5 分钟，5 分钟以后，用围绕压缩模具的循环水来使系统冷却。

压塑的聚合物共混物薄膜被切割成大约 1 cm×1 cm×250 μm 的样品。如实施例 7 所述在生理条件下用 20 mg 的薄膜样品在缓冲液中进行释放研究。30%药物的聚合物薄膜的释放如图 4 所示。图形显示 4 周中大约 40%的药物从 30%药物的聚合物薄膜中释放出来。

实施例 11：聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）圆柱体中利培酮在体外的持续释放

按照实施例 2 所述方式制备聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）聚合物。将 8.0gms 聚合物装入 50mL 烧杯中，加热到 110°C 使得聚合物熔融。在氮气层下用磁力搅拌器将 2gms 粉末状的利培酮药物分散悬浮于聚合物熔体中，制得 20

%药物的聚合物共混物。

将熔化的聚合物/药物混合物吸入内径为 1 mm 的毛细管中，并在室温中固化。然后将毛细管在液氮中骤冷 1 到 2 分钟。骤冷以后，用金属棒将固化的圆柱体从毛细管中推出。圆柱体在真空中持续放置 48 小时，使其除去残余水分，然后切割成直径大约 1 mm，长 1 cm 的圆柱体样品，用此样品来进行药物释放研究。

如实施例 7 所述在生理条件下用 20 mg 的圆柱体样品在缓冲液中进行释放研究。20%药物的聚合物圆柱体的释放如图 5 所示。图形显示 4 周中大约 40% 的药物从含 20%药物的聚合物圆柱体中释放出来。

实施例 12：聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）中白蛋白在体外的持续释放
按照实施例 1 所述方式制备聚（单硬脂酰甘油-共-琥珀酸酯）聚合物。将 0.5gms 聚合物装入 5mL 小瓶中，在油浴中加热到 50°C 使得聚合物熔融。单独地，将 0.05 gms 从获自 Sigma, St.Louis, MO 的牛血清蛋白（BSA）溶解于 1 mL 去离子水中得到 BSA 溶液。将熔融的微分散体从油浴中移出，并将 50 μ L 的 BSA 溶液加入到其中。手工地用刮刀充分搅拌 BSA 溶液/微分散体熔融混合物，直至混合物固化。将 3mL 的磷酸盐缓冲液（PBS）加入到该小瓶中，然后将小瓶转移到在 37°C 恒温的水浴中。

每一个时间点，将 PBS 全部取出并用 0.2 μ m 的过滤器过滤。相对于白蛋白标准用 HP8453 UV 分光光度计在 280 nm 处测量样品的吸光度。

BSA/聚合物样品的释放如图 6 所示。图形显示 4 周中大约 80%的 BSA 释放出来。

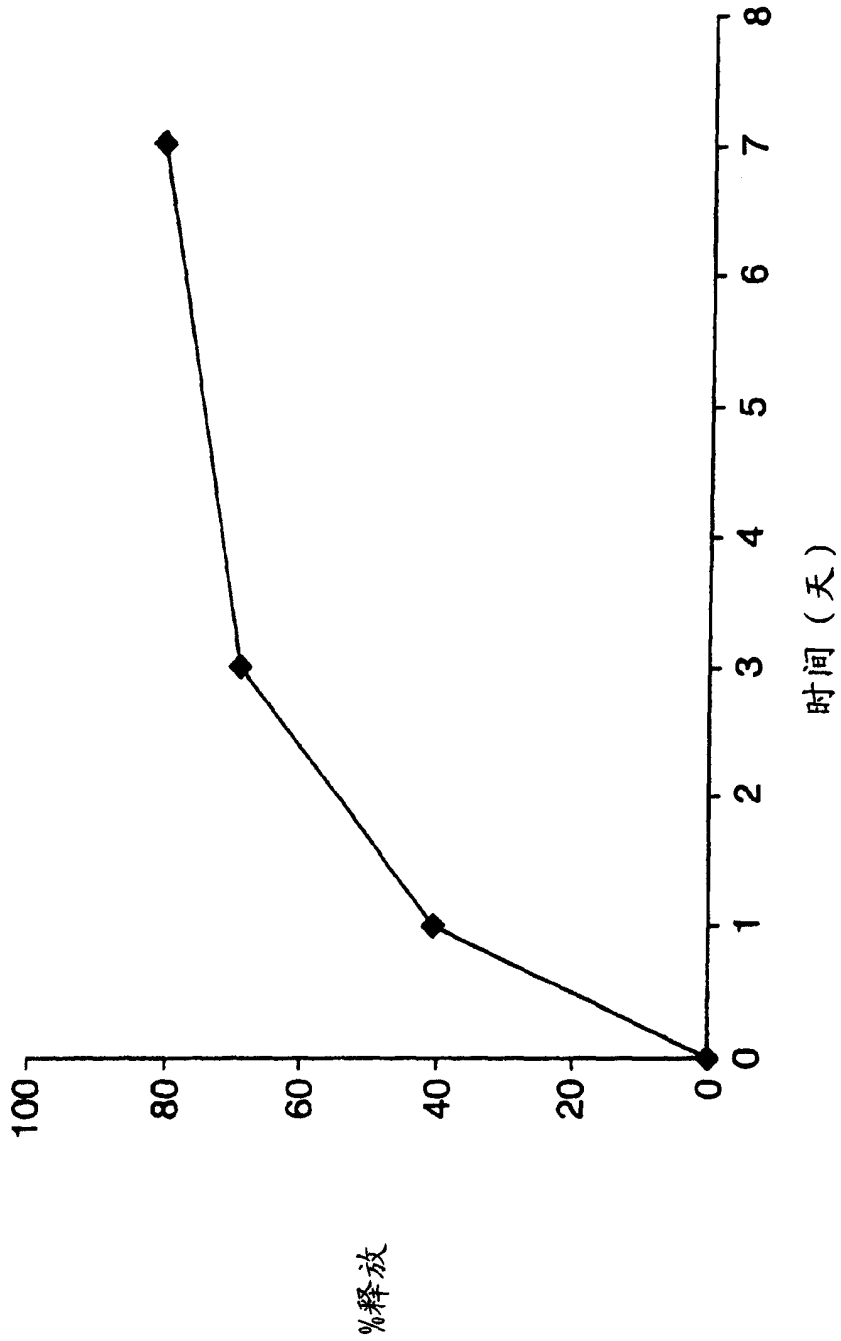


图 1

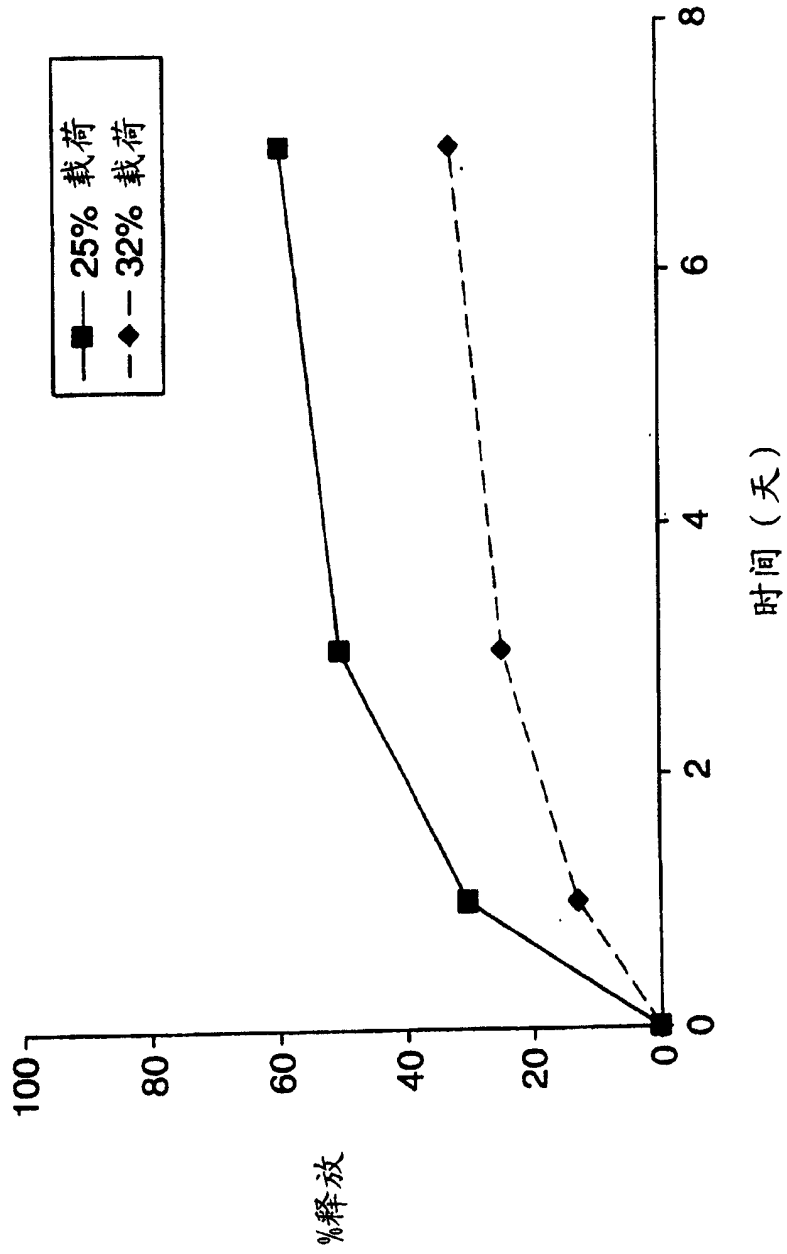


图 2

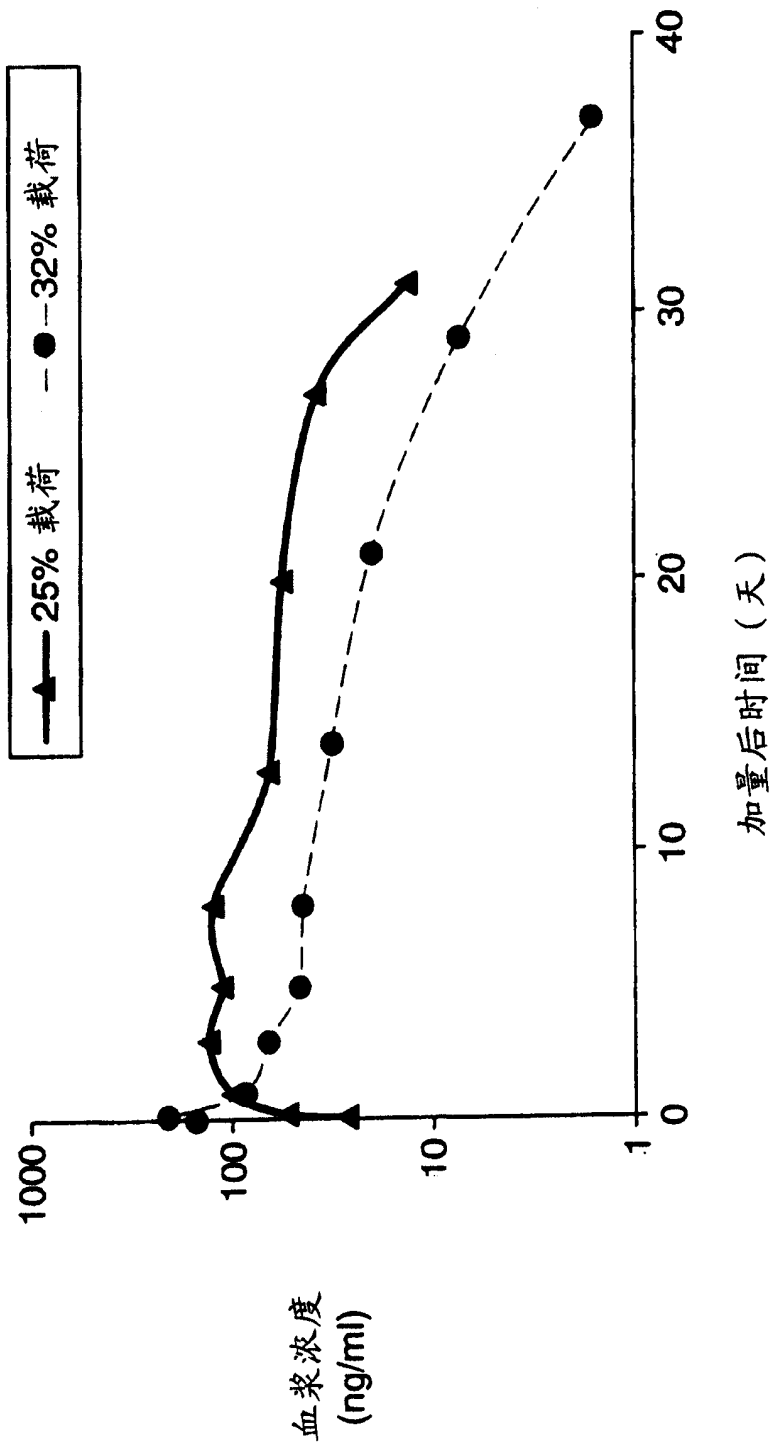


图 3

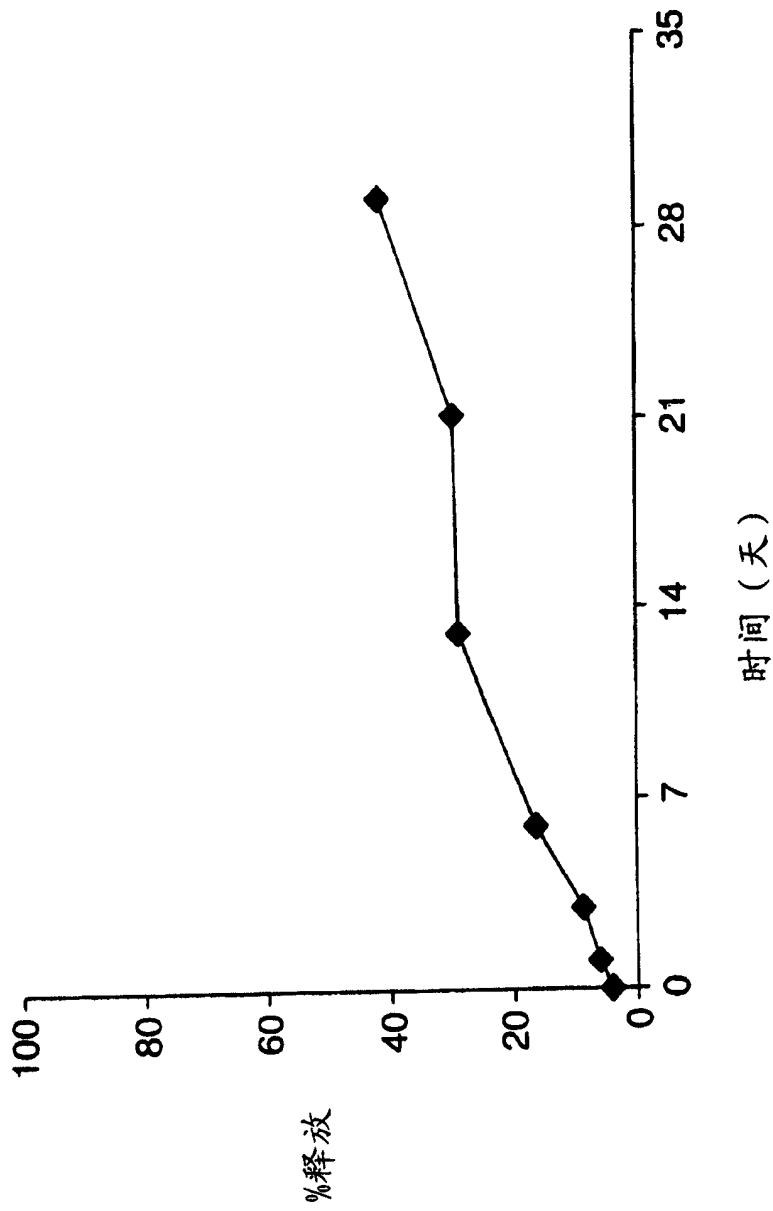


图 4

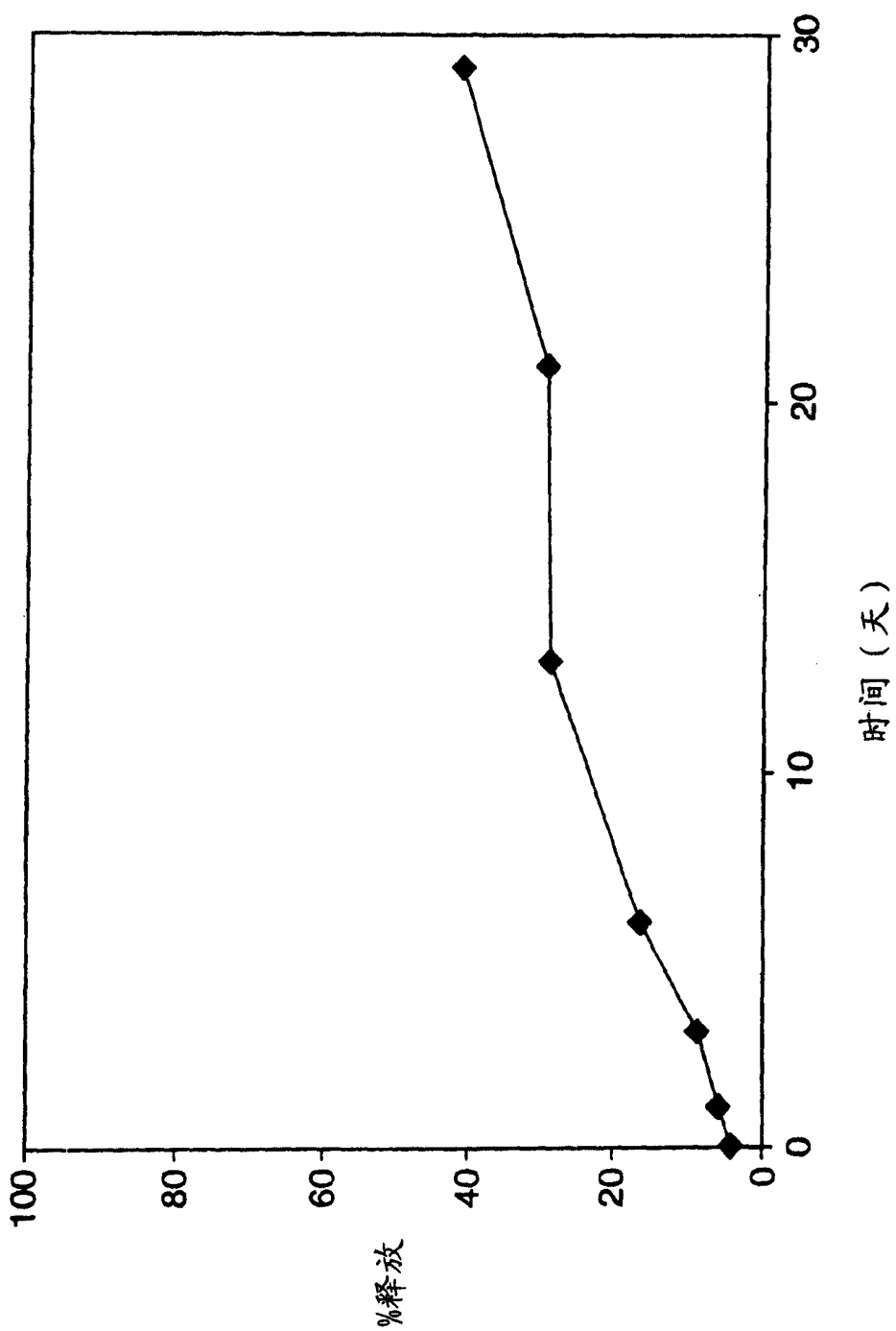


图 5

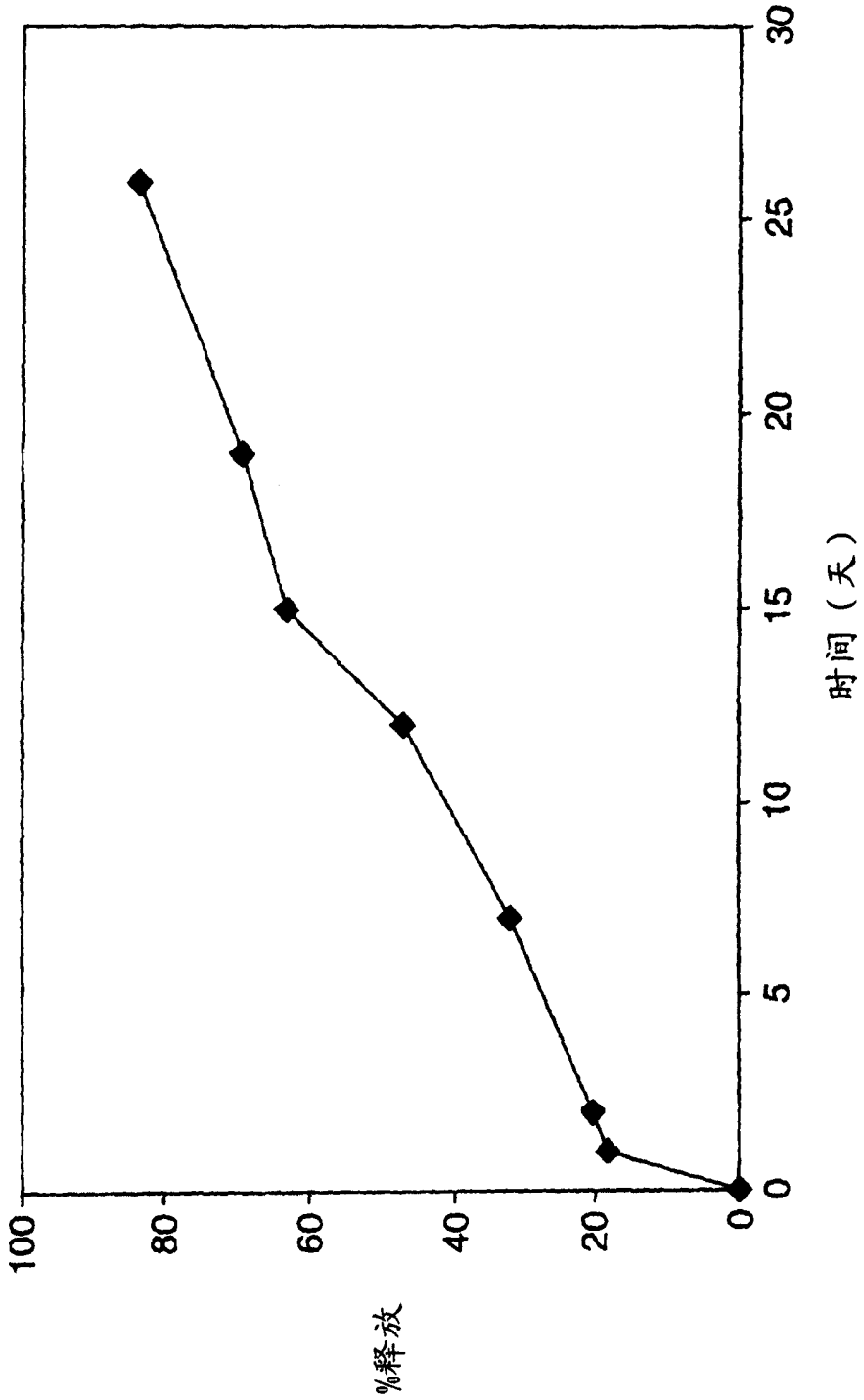


图 6