



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 97196219.7

[45] 授权公告日 2005 年 10 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1224380C

[22] 申请日 1997.5.6 [21] 申请号 97196219.7

[30] 优先权

[32] 1996.5.7 [33] US [31] 60/041,551

[86] 国际申请 PCT/EP1997/002431 1997.5.6

[87] 国际公布 WO1997/041837 英 1997.11.13

[85] 进入国家阶段日期 1999.1.7

[71] 专利权人 阿尔克迈斯控制医疗第二公司

地址 美国马萨诸塞州

共同专利权人 詹森药业有限公司

[72] 发明人 M·E·里克 J·M·拉姆斯塔克

D·H·勒维斯 J·L·梅森斯

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 4 页

[54] 发明名称 减少微颗粒中残留有机溶剂的方法和所述微颗粒在制备药物中的用途

[57] 摘要

本发明提供了一种可生物降解生物相容微颗粒的制备方法,该方法包括:将含有包含了活性成分(例如药物或诊断剂)和有机溶剂的可生物降解生物相容的聚合物基质的微颗粒与水性溶系统混合,这样使微颗粒中的所述有机溶剂的含量减少到该微颗粒重量的2%或更少,所述溶剂系统至少满足(a)、(b)一个条件:(a)与所述微颗粒接触的至少一部分时间内处于高的温度(例如从25℃到40℃), (b)含有水和与水混溶的溶解所述有机溶剂的溶剂;并将该微颗粒从水性溶剂系中分离出来。

1. 减少可生物降解生物相容的微颗粒中残留有机溶剂至所述微颗粒重量的 2% 或以下的方法, 所述微颗粒含有包含了活性成分和不含卤代烃的残留有机溶剂的可生物降解生物相容的聚合物基质, 该方法
5 包括:

(a) 让所述微颗粒与只含有水的水性溶剂系统接触, 并在所述溶剂系统与所述微颗粒接触的至少一部分时间保持该溶剂系统的温度为 25 到 40°C; 或

(b) 让所述微颗粒与含有水和与水混溶的溶剂的水性溶剂系统
10 接触, 所述与水混溶的溶剂可以溶解所述残留有机溶剂。

2. 权利要求 1 的方法, 还包括从水性溶剂系统回收微颗粒的步骤。

3. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 (b) 在 5 到 40°C 的温度范围内进行。

4. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 (b) 中所述溶剂系统含有 5 -
15 50 重量% 的醇。

5. 权利要求 1 的方法, 其特征在于所述微颗粒通过以下方法制备:

A) 制备第一相, 该相包括:

20 (1) 可生物降解生物相容的包囊用聚合物粘合剂, 和

(2) 溶解或分散于不含卤代烃的有机溶剂中的、具有有限水溶性的活性成分;

B) 制备水性的第二相, 其中第一相与第二相基本上不相混溶;

25 C) 在混合器的影响下将所述第一相与所述第二相混合形成乳剂, 其中所述第一相是不连续的, 而所述第二相是连续的;

D) 从所述连续的第二相中以微颗粒形式分离不连续的第一相, 所述微颗粒含有包含了活性成分和不含卤代烃的残留有机溶剂的可生物降解生物相容的包囊用聚合物粘合剂。

6. 如权利要求 5 所述的方法, 还包括: 在步骤 C) 和 D) 中间的一个骤冷步骤。
30

7. 权利要求 5 的方法, 其中所述混合器是静态混合器。

8. 如权利要求 5 的方法, 其中所述不含卤代烃的有机溶剂是至

少两种可混溶的有机溶剂的溶剂混合物，所述水性的第二相包括水和可有可无的亲水胶体或表面活性剂。

9. 如权利要求 8 的方法，其中所述两种可混溶的有机溶剂的一种是酯，而另一种是苯甲醇。

5 10. 如权利要求 8 的方法，其中所述溶剂混合物包括乙酸乙酯和苯甲醇，所述水性的第二相包括聚乙烯醇，所述聚合物包囊用粘合剂选自聚乙醇酸、聚 d, 1-乳酸、聚 1-乳酸及其共聚物。

11. 如权利要求 10 的方法，其中所述活性成分含有至少一个碱性部分。

10 12. 如权利要求 10 的方法，其中所述活性成分选自利哌酮、9-羟基利哌酮及其可药用盐。

13. 如权利要求 1-12 任一项的方法，其中步骤 (b) 中所述水性溶剂系统含有水和 C₁-C₄ 醇。

14. 如权利要求 13 所述的方法，其中该 C₁-C₄ 醇是乙醇。

15 15. 权利要求 1 的方法，其特征在于步骤 (b) 中所述微颗粒通过以下方法制备：

A) 制备第一相，该相含有：

1) 可生物降解生物相容的包囊用聚合物粘合剂，它选自聚乙醇酸、聚 d, 1-乳酸、聚 1-乳酸及上述物质的共聚物，

20 2) 活性成分，选自利哌酮、9-羟基利哌酮及其可药用盐，该活性成分溶解或分散于含有乙酸乙酯和苯甲醇的混合有机溶剂中，该混合有机溶剂中不含有卤代烃；

B) 制备含有聚乙烯醇水溶液的第二相；

25 C) 在静态混合器中将所述第一相与第二相混合形成乳剂，其中第一相是不连续的，而第二相是连续的；

D) 将第一相和第二相浸泡于骤冷液中；

E) 以微颗粒形式分离所述不连续的第一相，所述微颗粒含有包含了活性成分和不含卤代烃的残留有机溶剂的可生物降解生物相容的包囊用聚合物粘合剂。

30 16. 权利要求 5 到 15 任一项的方法制备的微颗粒在制造诊断或治疗用药物中的用途。

减少微颗粒中残留有机溶剂的方法和 所述微颗粒在制备药物中的用途

5 本发明涉及具有更好的保存稳定性的微颗粒以及该微颗粒的制
造方法。更具体的说，本发明涉及含有改善了保存期的控释微颗粒的
药物组合物，该微颗粒含有用聚合物基质包囊的活性成分，并涉及形
成该微颗粒的方法。

10 化合物可以通过多种已知方法以微颗粒（例如，颗粒的平均大小
在毫微米到毫米范围内，具体的说是1到500 μm ，特别是25到180 μm ）
的形式包囊。用可与生物相容的、生物可降解的囊壁形成材料（例
如聚合物）包囊生物活性或药物活性成分从而提供缓释或延迟释放的
药物或其它活性成分是非常有利的。在这些方法中，使用已知的混合
技术在含有囊壁形成材料的溶剂中将被包囊的材料（药物或其它活性
成分）充分溶解、分散或乳化。然后从微颗粒中回收溶剂，从而得到
15 微颗粒产品。

在已知的微囊化过程中经常使用的溶剂是卤代烃，特别是氯仿或
二氯甲烷，它可以作为活性成分及包囊用聚合物的共同溶剂。但是，
由于卤代烃的毒性以及可能的致癌活性，在最后产品中残留的少量但
可检出的卤代烃是很不利的。

20 在W0-95/13799中公开了一种含有可生物降解、生物相容的聚合
物粘合剂和生物活性成分的可生物降解、生物相容的微颗粒的制造过
程，其中使用不含有卤代烃的至少两种基本上无毒的溶剂的混合物溶
解活性成分及聚合物。将这种混合溶剂分散于水溶液中形成乳剂，然
后加到优选包含混合溶剂中的至少一种溶剂的水性萃取介质，这样每
25 种溶剂的萃取率是可控制的，从而形成包含生物活性成分的可生物
降解、生物相容的微颗粒。

在W095/13814中也公开了使用苯甲醇及乙酸乙酯溶剂系统制造
包封了利哌酮的微颗粒。

30 但是发现这种微颗粒产品在储存时降解。因此需要一种能降低降
解率的方法，从而延长产品的保存期以及提高其商品化的可能性。

目前我们惊奇的发现通过减少残留的制造用溶剂可以降低产品
的降解率。我们认为所发生的降解过程至少部分是由聚合物基质水解

造成的，并且水解速率直接受残留的制造用溶剂量（例如苯甲醇）的影响。通过减少微颗粒中残留溶剂的量可降低降解速率，从而延长保存期。

因而，本发明的目的之一是提供一种可生物降解、生物相容的微颗粒的制造方法，该方法包括：将含有可生物降解、生物相容聚合物基质（该聚合物基质包含活性剂（药物的或诊断的）以及有机溶剂）的微颗粒和水性溶剂系统混合，使得所述有机溶剂在所述微颗粒中的含量减少到该微颗粒重量的 2% 或以下，所述溶剂系统至少满足（a）、（b）一个条件，（a）在与该微颗粒接触的至少一部分时间内处于高的温度（例如从 25 到 40℃），和（b）含有水和溶解所述有机溶剂的与水可混溶的溶剂；并从水性溶剂系统中回收该微颗粒。

在本发明的制备过程中，最初在颗粒中有机溶剂的含量一般高于 3.5%，更普遍的是高于颗粒总重量的 4.0%。有利的是，本发明的方法会将该含量减少到 2% 以下的，优选 1.5% 以下，低于 1% 最好。该有机溶剂优选包含至少有 5 个碳的疏水基团，例如芳基（如萘基或更优选苯基）。

在微颗粒中存在的有机溶剂是在颗粒形成过程产生的，该颗粒由形成基质的聚合物材料在该有机溶剂或含有该有机溶剂的混合溶剂的溶液中产生。该有机溶剂优选非卤代溶剂，最好是至少部分与水混溶的溶剂，象醇（例如苯甲醇）、直链的或环状的醚，酮或酯（例如乙酸乙酯）。该有机溶剂是一种混合溶剂时，在该混合溶剂中的任何其它溶剂优选非卤代溶剂，最好是至少部分与水混溶的溶剂，象醇（例如 C₁₋₄ 链烷醇如乙醇）、直链或环状的醚、酮或酯。

在水性溶剂系统（即洗涤液）中所使用的与水混溶的溶剂同样优选非卤代溶剂，最好是至少部分与水混溶的溶剂，象醇（例如 C₁₋₄ 链烷醇如乙醇）、直链或环状的醚，酮或酯。

与水性溶剂系统的接触可在一个或多个阶段起作用，例如单次接触或多次洗涤，可以用有不同构成的水性溶剂系统。优选地，接触时间总共为 10 分钟到数小时，例如 1 到 48 小时。

当然，形成基质的聚合物材料在使用的水性溶剂系统中有非常有限的溶解度，使得在接触过程中颗粒不会完全溶于该溶剂系统。

特别优选地，本发明的方法中使用的颗粒是通过产生一个双相液体系统而制得的，其中第一种不连续的液相存在于第二种连续的液相中。第一液相含有溶解在第一溶剂系统中的形成基质的聚合物，在该溶剂系统中溶解或分散有活性成分。第一溶剂系统包含所述有机溶剂，可以而且最好是同时含有一种或多种共溶剂，这些溶剂最好是醇、醚、酯或酮，而且最好不含有任何卤代的溶剂。优选第一溶剂系统中的一种溶剂具有亲水基，例如苯基等芳基；最好是苯甲醇。优选在第一溶剂系统中存在有较高水溶性的第二种溶剂，如乙酸乙酯。第二种液相优选含有一种或多种溶剂，如水，优选的是聚合物在该溶剂中的溶解性低于在第一种溶剂系统中的溶解性，但第一种溶剂系统的溶剂至少可以部分溶解于其中，从而可以通过溶剂从第一液相向第二液相中扩散而形成颗粒。第二液相中优选包含亲水胶或表面活性剂。

本发明的方法可以使用预先形成的颗粒而实施，或更优选地，本发明的方法还可以包含颗粒的制造，该颗粒方便地使用含有上述作为溶剂或共溶剂的有机溶剂和形成基质的聚合物及活性成分的液相来生产。然后，例如可以通过喷雾干燥形成颗粒，更优选的是，使用第二种液相（例如水相）形成乳剂而制得，如上所述该乳剂具有第一种不连续的液相和第二种连续的液相。

本发明的目的还在于提供一种含有微颗粒的颗粒物质，该微颗粒由包含活性成分和有机溶剂的可生物降解生物相容的聚合物基质构成，该有机溶剂以所述微颗粒总重量的 2% 或以下存在于所述微颗粒中。

另一方面，本发明还提供一种含有微颗粒的颗粒物质，该微颗粒由含有活性成分的可生物降解生物相容的聚合物基质构成，该微颗粒按本发明所述的方法来制备。

再一方面，本发明还提供一种含有本发明微颗粒及至少一种可药用的载体或赋形剂的药物组合物。

从另一方面来看，本发明还提供本发明的方法制备的颗粒在制备诊断和治疗方法中使用的药物中的应用。

从另一方面来看，本发明还在于提供一种治疗人体或非人动物体（例如哺乳动物）的方法，该方法包括给予所述人体或非人动物体本发明的组合物。

本发明还提供一种改进的制备微颗粒形式的药物组合物的方法，该微颗粒被设计成能在长的时间内控制释放有效量的药物，这样该组合物的保存期增长。按本发明的方法制备的微颗粒使得具有实际意义的保存期可延长到约两年或更长。本发明还涉及一种新的组合物本身，它包含至少一种活性成分、至少一种可生物降解生物相容的包囊用粘合剂以及重量低于2%的残留溶剂，该残留溶剂是由制造微颗粒过程中使用的溶剂所产生的。

在优选实施方案中，本发明的方法包括：

A) 制备第一相，该相包括：

- 10 (1) 可生物降解生物相容的包囊用聚合物粘合剂，和
- (2) 溶解或分散于第一种溶剂中的，具有有限的水溶解度的活性成分；

B) 制备水性的第二相；

- 15 C) 在混合器的影响下将所述第一相与所述第二相混合形成乳剂，其中所述第一相是不连续的，而所述第二相是连续的；

D) 从所述连续的第二相中分离所述不连续的第一相；

E) 使用下列溶剂洗涤所述不连续的第一相：

- (1) 温度范围从约25℃到约40℃之间的水，或
- 20 (2) 含有水及第二种溶剂的水性溶液，所述第二种溶剂能溶解在所述第一相中残留的第一种溶剂，

从而将残留的第一种溶剂减少到微颗粒重量的约2%以下。

上述过程更优选的是在步骤C)和D)中再加入一个骤冷步骤。

该水性第二相可以是亲水胶体或表面活性剂的水溶液。该水性第二相可以是水。

- 25 在另一优选实施方案中，本发明的方法包括：制备第一种不连续相（本文也称作“油相”或“有机相”），该不连续相含有约5%重量到约50%重量的固体，其中约5-95重量%是在溶剂混合物中的可生物降解生物相容的聚合物包囊用粘合剂和混合在其中的，约5-95重量%（以此聚合物粘合剂计算）的活性成分的溶液，该溶剂混合物
- 30 含有第一种和第二种可互溶共溶剂，20℃时每种溶剂在水中的溶解度约为0.1到25重量%；形成在1到10份重量乳剂加工介质中的含有1份重量第一相的乳剂，从而在连续的或“水性的”第二相加工介质

中形成不连续的第一相组分的小滴；将混合的第一和第二相加入到水性萃取骤冷液中，其量为每克聚合物和活性成分约 0.1 到 20 升水性骤冷液，在骤冷液中含有所述溶剂混合物的水溶性较大的共溶剂，其量为在使用温度下该水溶性较大的共溶剂在骤冷液中的饱和度约为 20% 到 70%；从骤冷液中分离微颗粒；用水在较高温下（即高于室温）洗涤不连续的第一相或用含有水和可溶解第一相中残留溶剂的溶剂的水溶液洗涤，从而减少微颗粒中残留溶剂的量。微颗粒中残留溶剂的量优选减少到约为微颗粒重量的 2%。

在另一优选实施方案中，本发明的方法包括：

10 A) 制备第一相，它包含：

1) 可生物降解生物相容的聚合物包囊用粘合剂，选自聚乙醇酸、聚 d, l-乳酸、聚 l-乳酸及上述物质的共聚物，和

2) 活性成分选自利哌酮、9-羟基利哌酮及其可药用盐，该活性成分溶解或分散于含有乙酸乙酯和苯甲醇的混合溶剂中，该混合溶剂中不含有卤代烃；

B) 制备含有聚乙烯醇水溶液的相；

C) 在静态混合器中将所述第一相与第二相混合形成乳剂，其中所述第一相是不连续的，而第二相是连续的；

D) 将所述第一相和第二相浸泡于骤冷液中；

20 E) 以微颗粒形式分离所述不连续的第一相；和

F) 用含有水和乙醇的水性溶液洗涤所述不连续的第一相，使得苯甲醇的含量减少到大约微颗粒重量的 2% 以下。

在另一优选实施方案中，本发明的方法包括：

25 A) 制备第一相，该第一相含有活性成分（例如生物活性成分）、可生物降解生物相容的聚合物和第一种溶剂；

B) 制备第二相，该相与所述第一相基本上是不相混溶的；

C) 使所述第一相在第一种流速下流过静态混合器；

D) 使所述第二相在第二流速下流过静态混合器，以便使得所述第一相和第二相同时流过静态混合器，从而形成含有所述活性成分的微颗粒；

E) 分离所述微颗粒；和

F) 用水在升高温度下洗涤该微颗粒，或者用含有水及第二种溶

剂的水溶液洗涤，所述第二种溶剂可以溶解所述微颗粒中残留的第一种溶剂，从而使得残留的第一种溶剂减少到约为所述微颗粒重量 2% 以下。

5 在本发明更进一步的实施方案中，所述第一相可通过下述方法来制备：将聚合物溶解于不含有卤代烃的溶剂中形成溶液，再将生物活性成分溶解于该溶液中，以及制备在聚合物溶液中含有活性成分分散系，或制成在聚合物溶液中含有活性成分的乳剂。

另一方面，本发明涉及含有在药用载体中的可生物降解生物相容的微颗粒的药物组合物。所述微颗粒包含：在其中分散或溶解了活性成分 10 的聚合物包囊用粘合剂和低于约 2% 重量的残留溶剂，其中残留溶剂是由制造微颗粒过程中使用的溶剂所产生的残留物。

另一方面，本发明还涉及含有在药用载体中的可生物降解生物相容的微颗粒的药物组合物，该微颗粒的粒子大小在约 25 到约 180 微米范围内。所述微颗粒包含聚乙醇酸和聚 d, l-乳酸形成的共聚物，其中丙交酯与乙交酯的摩尔比约为 85:15 到 50:50，该共聚物中分散或 15 溶解了约 35 - 40% 含有利哌酮或 9-羟基利哌酮的活性成分，以及重量比约为 0.5 - 1.5% 的苯甲醇。

本发明方法的优点是它可以用于制造特别是可生物降解生物相容的系统，该系统可给患者注射。该方法使得混合含有不同药物的微 20 颗粒、制备不含有卤代烃残留成分的微颗粒、以及使药物的释放率可根据需要提高或减小（即：能够得到多相释放模式）成为可能。此外，使用该方法还可以通过减少最后产品中的残留溶剂而使保存期稳定性得到改善。

按照本发明的方法制造产品的优点是通过选择微颗粒的类型可 25 使其作用持续时间从 7 到超过 200 天，例如可持续 14 到 100 天。在优选实施方案中，该微颗粒可以被设计成在 14 到 60 天，20 到 60 天，30 到 60 天和 60 到 100 天的作用时间内给患者提供治疗。作用时间为 90 天被认为是非常有利的。作用时间可以通过调整聚合物组合物、聚合物与药物的比率、微颗粒的大小，以及处理后残留在微颗粒中溶剂 30 的浓度来控制。

按本发明的方法制备的微颗粒的另一个重要的优点是由于在本发明的方法中使用的聚合物是可生物降解的，因而使得几乎所有的活

性成分都能释放给患者。

按本发明的方法制备的微颗粒还有一个重要的优点，那就是存在于微颗粒最终产品中的残留溶剂可大致减少一个数量级，这样有实际意义的保存期可从产品制造过程中没有本发明方法中的洗涤即，接触步骤而具有的约6个月延长到产品制造过程中有洗涤步骤的约两年或更长。

本发明的另一优点是它可以控制活性成分在体内的释放特性或者减少不良或可能有害的溶剂。

为了使描述清楚，下面给出一些定义。“微颗粒”或“微球”是指含有活性成分的固体颗粒，所述活性成分分散或溶解在可生物降解生物相容的聚合物中，该聚合物可用作颗粒的基质。“有限的水溶解度”是指在20℃时水中的溶解度范围从约0.1到25重量%。“卤代烃”是指卤代的有机溶剂，如C₁₋₄卤代烷烃，例如二氯甲烷、氯仿、氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯化乙烯、2,2,2-三氯乙烷等。“可生物降解”是指该物质可通过生物体内过程降解生成易被生物体处理的产物，而且在体内没有有害的积聚。该生物降解产物也应是生物相容的。“生物相容”是指所涉及物质对于人体是无毒的、可药用的、不会致癌并且不会导致体内组织严重发炎的。“重量%”或“重量百分比”是指其重量与微颗粒的总重量的比。例如，10重量%成分是指10份重量的成分与90份重量的聚合物。如果没有另外的指定，百分比均是指重量百分比，除非从上下文中可以明确的看出不是这种情况。

在本发明的方法中，溶剂可以用来生产至少含有一种生物活性成分的可生物降解生物相容的微颗粒，该溶剂优选是不含卤代烃的溶剂。更优选的溶剂是含有至少两种溶剂的溶剂混合物。该混合溶剂中的第一种溶剂优选是活性成分的不良溶剂，但它是可生物降解生物相容聚合物的良好溶剂。该混合溶剂的第二种溶剂优选是活性成分的良好溶剂。该活性成分溶解或分散于该溶剂中。按比例将聚合物基质材料加入含有药物的溶剂中，以提供载有需求量的活性成分的产品。可选择的是，微颗粒产品的所有成分都可以在混合溶剂中一起混合。

所述优选的溶剂系统是至少两种溶剂的混合物。所述混合溶剂中的溶剂优选：

- (1) 与另一种溶剂容易混合的,
- (2) 混合时能溶解或分散活性成分的,
- (3) 混合时能溶解聚合物基质材料的,
- (4) 对于活性成分是化学惰性的,
- 5 (5) 生物相容的,
- (6) 与所采用的任何骤冷液基本上是不混溶的, 例如具有约 0.1 到 25% 的溶解度, 且
- (7) 除卤代烃之外的溶剂。

10 包裹活性成分的理想混合溶剂对于包裹用聚合物成分具有较高的溶解度, 通常在 20℃ 时至少约为 5 重量%, 优选的是至少约 20 重量%。溶解度的上限并不是关键的, 但是如果包裹用聚合物超过了溶液重量的 50%, 该溶液就会变得很粘以致于不能有效地和便利地处理。当然这有赖于包裹用聚合物的特性及其分子量。

15 所述溶剂系统虽然基本上不与一般是水或含水的连续相加工介质及任何骤冷液相混溶, 但优选有一定的溶解度。如果溶剂系统可以无限地溶于加工介质, 微颗粒就不能从乳剂中形成; 但是, 如果溶剂系统在萃取用骤冷介质中的溶解度太低, 就会需要大量的骤冷介质。一般来说, 溶剂在加工介质中的溶解度约从 0.1 到 25% 是可以接受的, 骤冷介质可以使用任何一种。如果采用, 含有约为饱和点 70-20
20 重量% 的第一种溶剂 (即在骤冷介质中有较高溶解度的溶剂) 的骤冷介质, 以控制第一种溶剂从微颗粒中转移到骤冷介质时的损失率通常是有利的。

25 另外一点需考虑的是, 对本发明的混合溶剂的组成成分的选择包括沸点 (即, 如果需要该溶剂易于蒸发以制成最终产品) 和比重 (在乳化和骤冷时不连续相或油相有上浮趋势)。最后, 该溶剂系统应是低毒性的。

一般来说, 由两种成分组成的混合溶剂组合物含有约 25-75 重量% 的第一种溶剂和相应的约 75-25 重量% 的第二种溶剂。

30 仅使用苯甲醇作为溶剂的试验可以控制粒子的大小, 其大小的测定是通过显微镜目测骤冷容器中的成分来进行的。然而, 干燥时常发现质量较差。一由于其粘性, 常常很难回收。同时残留溶剂趋于增高。使用由乙酸乙酯和苯甲醇组成的混合溶剂系统形成的不连续相或油

相可提高微颗粒的质量及释放特性。

本发明的混合溶剂更优选由至少两种下述溶剂组成的：酯、醇和酮。优选的酯的结构是 R^1COOR^2 ，其中 R^1 和 R^2 独立地选自 1 到 4 个碳原子的烷基部分，即甲基、乙基、丙基、丁基及其异构体。作为本发明实际采用的混合溶剂的一种成分的最优选的酯是乙酸乙酯。

优选的醇的结构是 R^3CH_2OH ，其中 R^3 选自氢、1 到 3 个碳原子的烷基、6 到 10 个碳原子的芳基。更优选的是， R^3 是芳基。作为本发明实际采用的混合溶剂的一种成分的最优选的醇是苯甲醇。

优选的酮的结构是 R^4COR^5 ，其中 R^4 选自 1 到 4 个碳原子的烷基部分，即甲基、乙基、丙基、丁基及其异构体， R^5 选自有 2 到 4 个碳原子的烷基部分，即乙基、丙基、丁基及其异构体。作为本发明实际采用的混合溶剂的一种成分的最优选的酮是甲基乙基酮。

按照本发明的方法制备的微颗粒的聚合物基质材料是可生物降解生物相容的。基质材料应是可生物降解的是指它可以通过体内过程被降解形成易被机体处理的物质，并且不在体内积聚。生物降解的产物应是与生物机体相容的，就象残留溶剂一样可以存留在微颗粒中。

聚合物基质材料的优选例子包括聚乙醇酸、聚-d, 1-乳酸、聚-l-乳酸、前面所述单体的共聚物等。在本发明的方法中可以使用各种商品化的产品聚乙丙交酯材料 (PLGA)。例如，可从 Medisorb Technologies International L.P. 购得 (d, 1-乳酸与乙醇酸) 的共聚物，如 50:50 聚-d, 1-乙丙交酯，被称作 MEDISORB[®] 50:50 DL。这种产品的摩尔百分组成是 50% 丙交酯和 50% 乙交酯。其它合适的商品化产品是 MEDISORB[®] 65:35DL、75:25DL、85:15DL 和聚-d, 1-丙交酯 (d, 1-PLA)。也有 Boehringer Ingelheim 生产的聚乙丙交酯，例如 PLGA 50:50 (Resomer[®] RG 502)，PLGA 75:25 (Resomer[®] RG 752) 和 d, 1-PLA (Resomer[®] RG 206) 以及 Birmingham Polymers 生产的产品。这些共聚物的分子量和乳酸与乙醇酸的比可以是宽范围的。

本发明实际采用的最优选的聚合物是，聚-d, 1-乙丙交酯共聚物。在这种共聚物中的丙交酯与乙交酯的摩尔比优选的是约 85:15 到 35:65，更优选的是约 75:25 到 50:50，例如 85:15，75:25，65:35 或 50:50。

我们可以知道活性成分与基质聚合物的作用所引起的保存期缩

短是本发明方法所要解决的一个问题，这是由于在制造微颗粒时使用的溶剂或混合溶剂中的至少一种溶剂以足够的浓度残留在最终产品中，导致加剧了活性成分与聚合物的相互作用而降解。例如，这种问题存在于具有碱性部分的活性成分（如利哌酮）和具有易受碱催化水解影响的基团或键的基质聚合物之间。但是，本领域技术人员可以理解本发明的概念宽于所述的保存期的问题，同时指出了一种更普遍的洗涤具有特殊粘性的残留溶剂的产品的方案，其中使用含有水和可溶解产品中粘滞溶剂的可与水混溶的溶剂的洗液洗涤所述产品。

5 聚合物基质材料的分子量是较重要的。分子量应该足够大以便形成符合要求的聚合物包衣，即聚合物应具有好的成膜性。一般来说，合适的分子量范围为 5000 到 500000，优选的是 50000 到 400000，更优选的是 100000 到 300000，最好是 100000 到 200000，特别是约 150000 道尔顿。但是，由于膜的性质部分依赖于所使用的特定的聚合物基质材料，所以合适的聚合物的分子量范围难以具体指定。由于分子量影响聚合物的降解速率，使得聚合物的分子量也很重要。

10 由于药物释放的扩散机理，聚合物应保持不变直到使用的药物都从微颗粒中释放出来，然后再降解。药物也可以因聚合物赋形剂的生物腐蚀而从微颗粒中释放出来。通过对聚合物材料的合适的选择，可以产生微颗粒制剂，从而使得微颗粒呈现出既可扩散释放又可生物降解的性质。这对提供多相释放模式是有益的。

15 本领域的技术人员可以理解通过本发明的洗涤步骤除去残留溶剂可影响药物的释放速率，根据具体情况它可能是有害的也可能是有益的。例如，残留溶剂在基质聚合物中用作增塑剂时，可发现玻璃化温度降低，其中可能提高活性成分的释放速率。如果在一定的情况下，高的释放率是合乎需要的，其结果将是有益的。但是如果该速率快到足以消极地影响活性成分对患者的所需的作用，配方设计师的任务将是采用降低加快了的释放速率的方法。在需要时，对该方法的这些改进在相关领域的普通技术人员的能力范围之内，而且可以不需要过多的试验。

20 按本发明的方法制备的制剂含有分散在微颗粒聚合物基质材料中的活性成分。掺入微颗粒中的这种活性成分的量的范围一般是约 1 重量%到 90 重量%，优选的是 30-50 重量%，更优选的是 35-40

重量%。重量%是指微颗粒的总重量中活性成分的重量所占的百分比。例如 10 重量%的活性成分是指 10 份重量的药物和 90 份重量的聚合物。

5 本发明方法中包括微颗粒的形成，在溶液乳化时包囊用聚合物应基本上能 100% 溶于溶剂或混合溶剂。当将活性成分加入连续相加工介质中时，该活性成分能分散或溶解于溶剂或溶剂混合物中。在首次乳化时，固体材料（活性成分加包囊用聚合物）在混合溶剂中的含量通常应至少是 5 重量%，优选的是至少为 20 重量%。不连续相或油相中溶剂最大限度地减少能产生质量好的微颗粒，并且只需要少的萃
10 取介质。

能按本发明的方法包囊的活性成分优选的是含有至少一个碱性部分，例如叔氨基。能按本发明的方法包囊的活性成分特别优选的是 1, 2-吡啶；更优选的是 3-哌啶基-取代的 1, 2-苯并异噁唑和 1, 2-苯并异噻唑。通过本发明的方法进行这种处理的活性成分最优选的是
15 3-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6, 7, 8, 9-四氢-2-甲基-4H-吡啶并[1, 2-a]嘧啶-4-酮（“利哌酮”）和 3-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6, 7, 8, 9-四氢-9-羟基-2-甲基-4H-吡啶并[1, 2-a]嘧啶-4-酮（“9-羟基利哌酮”）及其可药用盐。利哌酮（在这里所使用的包括其可药用盐）是最优选的。
20

其它使用本发明的方法可以掺入的活性成分包括肠胃治疗剂，如氢氧化铝、碳酸钙、碳酸镁、碳酸钠等；非甾族的抗生殖剂；拟副交感神经药；精神治疗剂，如氟哌啶醇、溴哌利多、氟奋乃静、舒必利、卡匹帕明、氟帕卡明、mosapramine、olanzepine 和 sertindole；
25 重要的镇静药，如盐酸氯丙嗪、氯氮平、美索达嗪、甲哌硫氮卓、利血平、硫利达嗪等；较不重要的镇静药，如利眠宁、安定、眠尔通、羟基安定等；抗鼻充血剂；镇静剂，如可卡因、苯巴比妥、戊巴比妥钠、司可巴比妥钠等；甾体化合物，如睾丸素、睾丸素丙酸盐；磺胺类药物；拟交感神经药；疫苗；维生素及营养素，如必需的氨基酸、必需的脂肪等；抗疟药，如 4-氨基喹啉、8-氨基喹啉、息疟定等；抗
30 偏头疼药物，如马吡啶、芬物明、sumatriptan 等；抗帕金森药物，如 L-多巴；镇痉药，如阿托品、甲东莨菪碱的溴化物等；镇痉药及抗

胆碱能药，如胆汁剂、助消化药、酶等；镇咳药，如右甲吗喃、那可丁等；支气管扩张药；心血管药，如抗高血压化合物、蛇木根生物碱、冠状血管扩张药、硝酸甘油、有机的硝酸盐、季戊四醇四硝酸盐等；电解质，如氯化钾；麦角生物碱，如有和没有咖啡因的麦角胺、

5 氯化麦角生物碱、二氢麦角克烈斯汀碱的甲磺酸盐、二氢麦角科宁碱的甲磺酸盐、二氢麦隐亭甲磺酸盐及其组合物；生物碱，如硫酸阿托品、颠茄、东莨菪碱的氢溴酸盐等；镇痛药；麻醉药，如可待因、二氢可待因、度冷丁、吗啡等；非麻醉药，如水杨酸盐、阿司匹林、扑热息痛、d-普络帕芬等；抗生素，如头孢菌素、chloranphenical、

10 庆大霉素、卡那霉素 A、卡那霉素 B、青霉素、氨苄青霉素、链霉素 A、抗霉素 A、chloropamtheniol、甲硝唑、土霉素、青霉素 G、四环素等；抗癌药；抗惊厥药，如美芬妥因、苯巴比妥、三甲噁唑烷二酮；止吐药，如硫乙拉嗪；抗组胺药，如 chlorophinazine、晕海宁、苯海拉明、奋乃静、去敏灵等；抗炎药，如激素类药：氢化可的松、

15 氢化泼尼松、泼尼松，非激素类药物，别嘌呤醇、阿司匹林、消炎痛、保泰松等；前列腺素；细胞毒素药物，如噻替哌、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、左旋溶肉瘤素、氮芥、甲氨喋呤等；微生物抗原，如淋病奈瑟氏菌属、肺结核分枝杆菌属、疱疹病毒 (humonis, 1型和2型)、白色念珠菌、热带假丝酵母、阴道毛滴虫、阴道嗜血杆菌、Streptococcus

20 ecoli B群、Microplasma hominis、杜克雷氏嗜血杆菌、Granuloma inguinale、Lymphopathia venereum、苍白密螺旋体、流产布鲁氏菌、马尔他布鲁氏菌、猪布鲁氏菌、狗布鲁氏菌、胚胎弯曲杆菌、胚胎弯曲杆菌肠亚种、波蒙那钩端螺旋体、单核细胞增多性李司忒氏菌、羊布鲁氏菌、马疱疹病毒 1、马动脉炎病毒、IBR-IBP 病毒、BVD-MB

25 病毒、鸚鵡热衣原体、牛毛滴虫、鼠弓形体、大肠杆菌、马驹放线杆菌、绵羊流产沙门氏菌、马流产沙门氏菌、绿脓杆菌、马棒状杆菌、化脓棒状杆菌、种子放线杆菌、牛生殖道枝原体、烟曲霉、分枝犁头霉、马类性病锥虫、Babesia caballi、破伤风杆菌等；与上述微生物作用的抗体；酶，如核糖核酸酶、神经氨酸酶、胰蛋白酶、糖元磷

30 酸化酶、乳酸鲸蜡油脱氢酶、精子透明质酸酶、三磷酸腺苷酶、碱性磷酸酶、碱性磷酸酯酶、氨肽酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、淀粉酶、溶菌酶、顶体蛋白酶、二酯酶、谷氨酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、β糖

磷酸酶 (glycophosphatase)、酯酶、ATP 酶、 α 肽 γ 谷氨酰转肽酶、
甾醇-3- β -醇脱氢酶和 DPN-二-aporase。

其它合适的活性成分包括雌激素，如二乙基己烯雌酚、17- β -雌
二醇、雌酮、乙炔基雌二醇、美雌醇等；孕酮，如炔诺酮、炔诺孕酮、
5 二乙酸炔诺醇、炔雌烯醇、乙酸甲羟孕酮、二甲炔睾酮、乙酸甲地
孕酮、乙酸氯地孕酮、炔炔诺酯、炔诺酮、炔孕酮、甲烯雌酚、异炔
诺酮等；和杀精子化合物，如壬基苯氧基聚氧乙烯基乙二醇、氯化苄
乙胺、氯苄铵等。

可选择的其它用于掺入的大分子生物活性成分还可包括，但不限
10 于：凝血因子、造血因子、细胞因子、白介素、集落刺激因子、生长
因子等和片段。

所述微颗粒可以按大小或类型混合，从而通过多相方式和/或一种
方式为患者提供活性成分，所述一种方式是指在不同时间为患者提供
不同的活性成分或在同一时间为患者提供活性成分的混合物。例如，
15 无论以微颗粒形式存在还是以普通的未包囊的形式存在，第二种抗生
素、疫苗或任何需要的活性成分都可以与主要的活性成分混合，并提
供给患者。

不连续相或油相溶剂系统中的组分混合物在连续相加工介质中
被乳化；连续相介质使得含有所述成分的微颗粒分散体在连续相介质
20 中形成。

虽然不是绝对必需的，但优选使用形成不连续相或油相溶剂系统
的至少一种溶剂使连续相加工介质饱和。这可以提供一种稳定的乳
剂，防止骤冷前溶剂从微颗粒中转移出来。类似地，在美国专利
4389330 可使用真空。溶剂系统的成分是乙酸乙酯和苯甲醇时，乳剂
25 的水相或连续相优选含有 1-8 重量%的乙酸乙酯和 1-4 重量%的苯甲
醇。

一般来说，在连续相加工介质中加入表面活性剂或亲水胶体，以
防止溶剂的微球凝聚，并控制乳剂中溶剂微球的大小。可以用作表面
活性剂或亲水胶体的化合物例子包括但不局限于：聚乙烯醇、羧甲基
30 纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、吐温 80、吐温 20 等。表面活性剂
或亲水胶体在加工介质中的浓度应使乳剂充分稳定并且影响微颗粒
的最终大小。一般地，根据使用的表面活性剂或亲水胶体、不连续相

或油相溶剂系统以及加工介质，表面活性剂或亲水胶体在加工介质中的浓度约为加工介质重量的 0.1%到 10%。优选的分散介质是 0.1 重量%到 10 重量%的聚乙烯醇水溶液，更优选的是 0.5 重量%到 2 重量%。

- 5 可以通过机械搅拌混合相或者通过在连续相加工介质中加入含有活性成分和壁形成材料的不连续相的小液滴来形成乳剂。形成乳剂的温度并不是特别关键，但它可以影响微颗粒的大小和质量以及连续相中活性成分的溶解度。当然，在连续相中具有尽可能少的活性成分是可取的。此外，由于实际用途，根据使用的混合溶剂和连续相加工
- 10 介质，温度一定不要太低以避免使溶剂或加工介质成为固体或变得太粘。另一方面，温度不能过高以致使加工介质蒸发或使得液体加工介质不能维持。此外，乳剂的温度不能过高，过高会对掺入微颗粒中的特定活性成分的稳定性产生不良影响。因此，根据所选择的活性成分和赋形剂，分散过程可以在维持稳定操作条件的任何温度下实施，优
- 15 选的是约 20℃到 60℃。

- 根据上述说明，为了产生含有活性成分的微颗粒，将有机相或油相（不连续相）与水相混合。有机相大部分或基本上与形成乳剂连续相的水相不相混溶。有机相包括活性成分和壁形成材料，即聚合物基质材料。有机相是通过在本发明的有机溶剂系统中溶解或分散活性成
- 20 分而制得的。有机相和水相的混合优选在混合器影响下进行，优选的是静态混合器。优选的是，将混合的有机相和水相泵过静态混合器，形成含有包囊于聚合物基质材料中的活性成分的微颗粒乳剂，然后加入到大量的骤冷液中以获得包含包囊于聚合物基质材料中的活性成分的微颗粒。优选的是，为了从微颗粒中除去大部分的有机溶剂，在
- 25 一个装有骤冷液的容器中搅拌微颗粒，最后形成硬化的微颗粒。使用静态混合器混合的最优选的方法是由 Ramstack 等人在 W095/13799 中公开的方法。

- 使用静态混合器的一个优点是在实现包含生物或药物活性成分的微颗粒的粒子大小分布范围比较窄而且比较好的同时，可以准确而
- 30 可靠的定标从实验室到商业上批量生产的粒子的大小。该方法的另一个优点是同样的装置可以用于生产规模大小不同的含有活性成分的微颗粒，该微颗粒的粒子分布较好。除了改善加工工艺，静态混合器

费用低，而且比动态混合器节约空间，能量需求较低并且投入的成本相对较低。

5 微颗粒从静态混合器出来并进入骤冷容器后，稀释连续相加工介质，并萃取而除去微颗粒中的大量溶剂。在该萃取骤冷步骤中，在有或没有表面活性剂或亲水胶体的条件下，将微颗粒悬浮在乳化时使用的相同的连续相加工介质中或悬浮在另一种液体中。萃取介质可以从微颗粒中除去大部分溶剂，但并不溶解微颗粒。在萃取过程中，含有溶解于其中的溶剂的萃取剂可以除去也可以用新鲜的萃取剂替换。

10 当骤冷步骤完成之后，微颗粒可如上分离，如果需要，然后通过暴露于空气中或使用其它常规的干燥工艺使之干燥，如真空干燥、干燥剂干燥等。由于可以获得高达 80 重量%的载药核，优选达到 50 重量%，这种方法在包囊活性成分方面是非常有效的。

15 当混合溶剂被用来形成乳剂中的有机相或油相液滴时，混合溶剂中的一种溶剂在骤冷步骤中可以比其它溶剂更快地提出，例如优选的乙酸乙酯/苯甲醇混合溶剂中其第一溶剂乙酸乙酯被先提出。因此，剩余量高的后一种溶剂（这里是苯甲醇）被留在后面。由于苯甲醇的沸点较高，采用将微颗粒暴露在空气中或其它常规的蒸发方法并不容易除去。为了提高该步骤的效率，在加入乳剂之前，可以在骤冷萃取剂中加入一些所述较易被萃取的溶剂。较易被萃取的溶剂在骤冷萃取
20 介质中的浓度一般是在萃取温度下溶剂在萃取介质中饱和点的约 20-70%。因此当乳剂加入到骤冷液中时，较易被萃取溶剂的萃取被延缓，而更多地将第二种，萃取较慢的溶剂除去。

25 加入到骤冷液中的较易萃取的溶剂“掺料”的精确量对最终微颗粒的质量是重要的。过多的溶剂（即在饱和点附近）会导致在表面可以看到活性成分的带孔的微颗粒，从而引起我们所不期望的过高的释放速率。骤冷液中的溶剂过少会导致较难萃取溶剂的高的残留量，而且微颗粒的质量较差。由于骤冷液的温度会影响溶剂的溶解度和萃取率，因而也是很重要的。

30 溶剂掺料的量和温度都可以调节，以使所期望得到的最终产品具有有益的特性，即：多孔的、快速释放的微颗粒，或孔较少的释放较慢的微颗粒。

该骤冷液可以是普通的水、水溶液、或其它适当的液体，其体积、

用量和类型取决于在乳相中使用的溶剂。骤冷液优选水。一般地，骤冷液的体积相当于 10 倍饱和的体积（即完全吸收乳剂中溶剂所需骤冷液的 10 倍）。但是根据溶剂系统，骤冷液的体积可以在饱和体积的约 2 到 20 倍之间改变。另外，可以相对于批量大小（微颗粒产品）方便地描述所需骤冷液体积。该比率可以指示萃取步骤的效率，同时
5 在一些情况下可以表示已有设备的批量规模。比率越高，每份重量产品所需的体积越大。另一方面，比率越小，则可以从相同的骤冷液体积中得到更多的产品。这个比率可以在每克微颗粒产品约 0.1 到 10 升骤冷液之间改变。在生产中这个比率优选的是小于每克 1 升。

10 当使用由苯甲醇和乙酸乙酯组成的优选溶剂时，骤冷液中乙酸乙酯的量似乎可以影响微颗粒产品中残留溶剂的量。骤冷液中乙酸乙酯的量少时，乙酸乙酯几乎检测不到，但在微颗粒中残留的苯甲醇量较高。骤冷液中乙酸乙酯的量高时，在微颗粒中残留的乙酸乙酯的量比苯甲醇高。0-10℃条件下，当每克被骤冷的活性成分和包囊用聚合物
15 基质使用约 1 升骤冷液时，在骤冷液中有 2-4 重量%的乙酸乙酯是最优的。

骤冷步骤之后，可以通过任何常规的分离方法-将液体从微颗粒中倾倒出来或将悬浮的微颗粒过滤的方法将微颗粒从水性溶液中分离出来，例如使用过滤柱。如果需要，也可以结合使用其它各种常规
20 的分离技术。优选的是过滤。

将微颗粒过滤后下一步是本发明的洗涤步骤，从而进一步减少其中残留溶剂的量，优选使之达到约 0.2 - 2.0% 的范围。实际上，我们发现在优选的乙酸乙酯/苯甲醇两种溶剂的情况下，如没有本发明的洗涤步骤，残留的苯甲醇的量一般仍在 4 - 8% 范围内。微颗粒中残留
25 溶剂的量似乎足以加速降解过程，从而降低保存期。例如，微颗粒的降解可因碱性活性成分引起基质聚合物中易水解键的不需要的水解而产生。因此，使用本发明的洗涤步骤以减少微颗粒中残留的苯甲醇或其它溶剂的量，从而阻抑降解过程。

如上所述，洗涤液可以只含有水，优选的是水和可溶于水的溶剂，所述溶剂也是微颗粒中残留溶剂的良好溶剂。在本发明优选方法中，残留溶剂是苯甲醇的情况下洗涤液优选的是 C₁-C₄ 脂肪醇。这些醇是甲醇、乙醇、丙醇、丁醇，及其异构体。最优选的醇是乙醇。
30

醇在洗涤液中的含量可随特定的情况而改变。一般地，醇的含量低于 50%（重量比），下限是约 5%。因此，正常醇含量的优选范围是约 5% 到 50%（重量）。更优选的是含量范围落在约 15% 到 30% 的范围中。

5 洗涤液的温度对洗涤步骤的效率也很重要。一般地，升高温度会使洗涤剩余的残留溶剂到所期望的水平所需时间减少。

另一方面，温度过高是有害的，因为接近或超过微颗粒中基质聚合物的软化温度会导致聚集或粘性增加。相反，温度过低会使基质材料变得很硬，从而降低残留溶剂的萃取率，致使该过程变得不可想象的昂贵。我们发现温度范围在约 5℃ 到 40℃ 是合理的而且有效的。优选的是，使用的温度为室温左右，即约 10℃ 到 30℃。在仅以水作为洗涤液时，需要在较高温度下使用，即高于室温，优选的范围是约 25℃ 到 40℃，最优选的是约 37℃。

正常情况下，洗涤步骤多于一次是可取的，比较典型的是二至三次。在每次洗涤之后，通过公知的分离方法将微颗粒从洗液中分离出来，例如过滤、倾析、离心过滤等。过滤是优选的。

在每个分离步骤之后，如果需要，可以在与前述的洗液大体上相同的温度下通过常规的干燥方法将微颗粒充分或部分干燥。使用温度范围在约 10℃ 到 30℃ 的干燥压缩空气被认为是特别有益的、合适的并且是优选的。

微颗粒产品一般被制成由球形颗粒，但有时微颗粒可以是不规则形状的。微颗粒大小可以在粒径为亚微米到毫米范围内改变。优选制备 1 - 500 微米的微颗粒，更优选的是 25 - 180 微米，这种微颗粒可以通过标准计量针头注射给患者。

25 优选的是，将载有药物的微颗粒一次给予患者，通过连续或脉冲方式把药物释放给患者，而无需反复注射。

含有活性成分的微颗粒可以以干燥材料的形式获得和储存。在给予患者之前可将干燥微颗粒悬浮在可接受的药用液体介质中，如 2.5wt. % 羧甲基纤维素溶液，然后将悬浮液注射到人体。

30 微颗粒可以按照大小或类型混合，从而以多相的方式将活性成分释放给患者，和/或在不同的时间将不同的活性成分提供给患者或在相同的时间将活性成分的混合物提供给患者。例如，次要的抗生素、

疫苗或任何需要的活性成分可以以微颗粒形式或常规的未包囊的形式与主要的活性成分混合，并提供给患者。

由于这些材料不具有对基质聚合物的完整性有害的基团，证明本发明附加的洗涤步骤是有益的，如控制活性成分在体内的释放特性，或者减少不期望有的或可能有害的溶剂。

下面结合非限定性的实施例和附图对本发明作进一步的说明，其中：

图 1 表示以在乙醇:水洗液中乙醇浓度 (5%、15%、20%、25%) 为函数的最终产品中苯甲醇量减少的曲线；

图 2 表示微颗粒浓度对最终产品中残留的苯甲醇 (BA) 量影响的曲线；

图 3 表示洗涤步骤的温度对最终产品中残留的苯甲醇 (BA) 量影响的曲线；

图 4 表示残留溶剂 (苯甲醇) 的量对基质聚合物分子量衰减影响的曲线。

实施例 1

在典型的 125 克批量生产中，将 75g 的 75:25 Medisorb[®] 丙交酯:乙交酯共聚物及 50g 利哌酮溶解到作为有机相的 275g 苯甲醇及 900.25g 乙酸乙酯中。水相含有 90.0g 聚乙烯醇、8910g 水、646.4g 乙酸乙酯和 298.3g 苯甲醇。将有机相与水相泵过静态混合器而形成乳剂。将形成的乳剂加入到含有 17kg 水、4487.8g 乙酸乙酯、371.0g 碳酸钠和 294.0g 碳酸氢钠的骤冷液中。在大约 10℃ 放置 20 小时之后，将形成的微颗粒过滤，并在 10℃ 用含有 11.25kg 乙醇和 33.75kg 水的第一种洗液洗涤 2 小时。然后将微颗粒过滤，并在 25℃ 用由 11.25kg 乙醇和 33.75kg 水组成的溶液洗涤 6 小时。在 25℃ 用由 756g 柠檬酸、482g 磷酸钠和 45.0kg 水组成的第三种洗液洗涤过滤后的产品 1 小时。然后将产品用水漂洗，过滤并且干燥。按这个方法生产的三批产品中利哌酮的含量分别是 37.4%、37.0% 和 36.6% (重量)。苯甲醇的量是 1.36%、1.26% 和 1.38% (重量)。乙酸乙酯的量是 0.09%、0.08% 和 0.09% (重量)。

实施例 2

洗涤步骤对微颗粒特性的影响

对载有利哌酮的微颗粒试样作一系列洗涤试验以确定对最终产品特性的影响,并找出优良的洗涤条件。含有利哌酮的试样是用 75:25 Medisorb[®]丙交酯:乙交酯共聚物包裹的。在进行洗涤试验之前,药物含量是 36.8% (重量),苯甲醇的量是约 5.2% (重量)。将微颗粒转移到洗涤液中,然后在选择好的时间内将试样分离出来并真空干燥。

图 1 表示以在乙醇:水洗液中乙醇含量(5%、15%、20%和 25%)为函数的最终产品中苯甲醇量的减少。乙醇量越高,最终产品中苯甲醇的量越低。

图 2 表明在每克微颗粒中用 0.1 到 1.0 升溶液时,在洗涤步骤中微颗粒的含量并不影响最终产品中残留的苯甲醇(BA)的量。

图 3 表明洗涤步骤的温度对最终产品中残留的苯甲醇的量的影响。

表 1 表明随洗涤时间的增加,和乙醇浓度的增加以及相应的苯甲醇浓度的减小而引起的玻璃化温度(T_g)的升高。

洗涤时间 (小时)	5% 乙醇	15% 乙醇	20% 乙醇	25% 乙醇
0.75	24.2℃	26.5℃	30.1℃	30.8℃
3	26.5℃	26.5℃	32.5℃	35.1℃
24	30.9℃	28.7℃	37.3℃	40.1℃

在室温下对含有不同苯甲醇量的载有利哌酮的微颗粒作稳定性试验。图 4 表明由可生物降解生物相容的聚合物的水解率表示的降解过程受最终产品中残留溶剂量的强烈影响。以 10 种不同的微颗粒试样中残留苯甲醇的量与分子量衰减常数作图。

乙醇洗漆对残留溶剂的影响

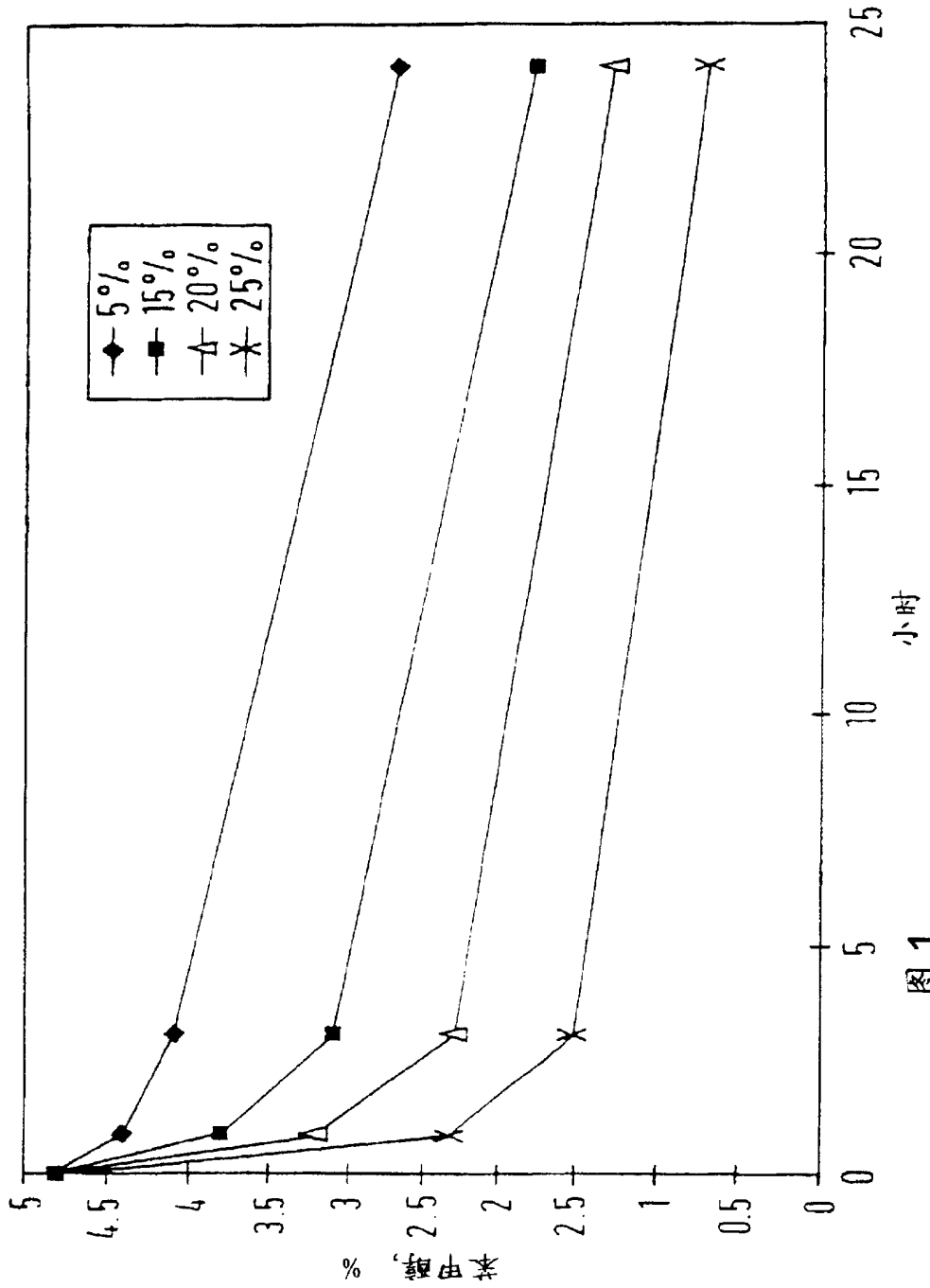


图 1

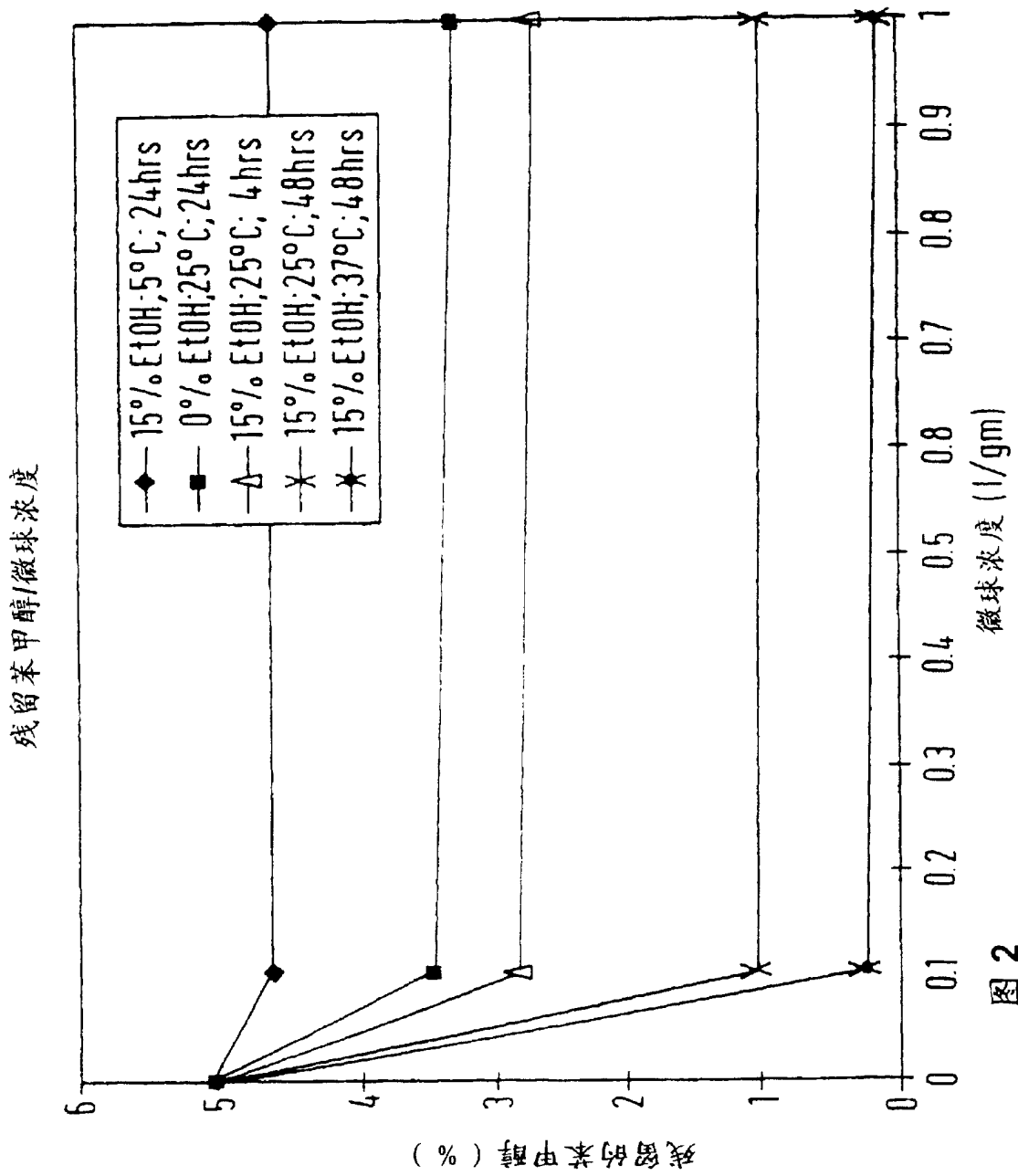


图 2

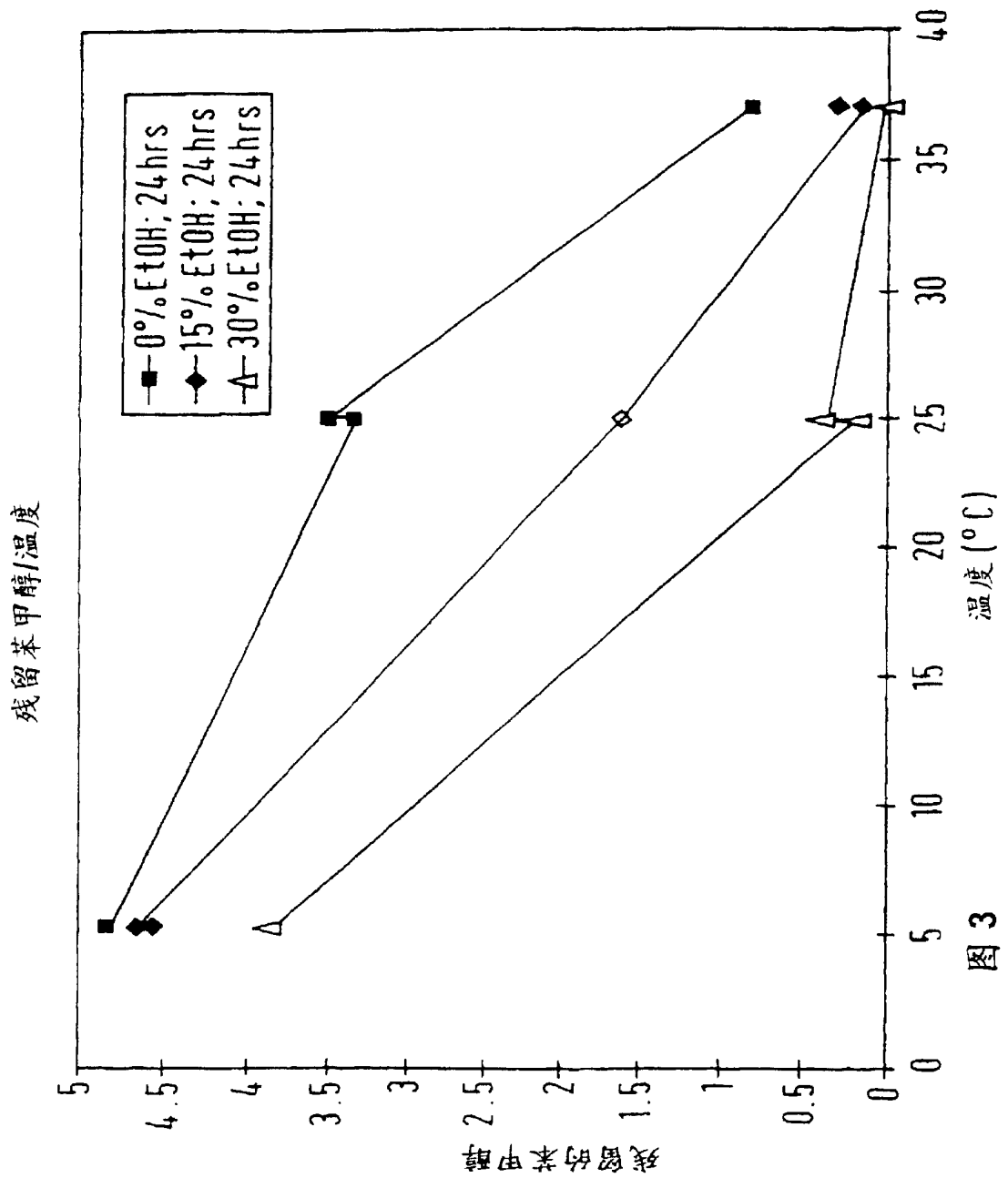


图 3

