[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01819578.4

[45] 授权公告日 2006 年 1 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1234416C

[22] 申请日 2001.12.7 [21] 申请号 01819578.4
[30] 优先权
[32] 2000.12.7 [33] KR [31] 2000/74098
[86] 国际申请 PCT/KR2001/002121 2001.12.7
[87] 国际公布 WO2002/045689 英 2002.6.13
[85] 进入国家阶段日期 2003.5.27
[71] 专利权人 株式会社三养社
地址 韩国首尔
[72] 发明人 徐敏孝 李一雄 李相俊 金在鸿
审查员 王海鹏

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李华英

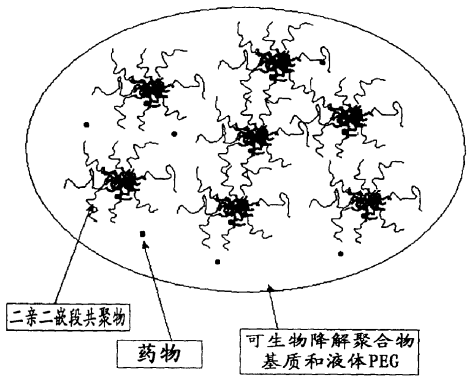
权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 3 页

[54] 发明名称

持续释放疏水药物的组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种持续释放药物的组合物，它包括一种两亲二嵌段共聚物；一种水溶性差的药物；一种可生物降解的聚合物；和液体聚乙二醇或其功能衍生物，本发明还公开了该组合物的制备方法。当给药到特定身体部位时，所述组合物形成一植入物，并且药物和含有所述药物的聚合胶束慢慢地从植入物释放，从而长时间地保持恒定的药物浓度。



1、一种能够在活体内形成含药物的植入物用于持续释放所述药物的液体聚合组合物，包括:

i)两亲二嵌段共聚物，其由亲水聚亚烷基二醇嵌段和疏水的可生物降解的聚合物嵌段组成，以组合物的总重量为基础，所述两亲二嵌段共聚物的含量是 3～70wt%;

ii)水溶性差的药物，其在环境温度下的溶解度小于 10mg/ml，其中以两亲二嵌段共聚物的总重量为基础，所述水溶性差的药物的含量是 0.1-50%重量;

iii)可生物降解的聚合物，其可以溶解或均匀分散于低分子量的液体聚乙二醇中，以组合物的总重量为基础，所述可生物降解的聚合物的含量是 5-80%重量; 和，

iv) 液体聚乙二醇或其功能衍生物，以组合物的总重量为基础，液体聚乙二醇的含量是 5-80%重量;

其中所述组合物，当注射到活体内时，形成一植入物，所述两亲二嵌段共聚物形成物理地捕获所述水溶性差的药物的聚合胶束，并且所述可生物降解的聚合物形成含有含所述药物的胶束的基质。

2、如权利要求 1 的组合物，其中所述亲水聚亚烷基二醇嵌段是选自以下的物质: 聚乙二醇、一烷氧基聚乙二醇和一酰氧基聚乙二醇，并且所述疏水的可生物降解的聚合物嵌段是选自以下的物质: 聚交酯类、聚己内酯、聚(交酯-共-乙交酯)、交酯和己内酯的共聚物、交酯和 1,4-二噁烷-2-酮的共聚物、聚原酸酯类、聚酐类、聚(氨基酸)和聚碳酸酯类。

3、权利要求 2 的组合物，其中所述亲水聚亚烷基二醇嵌段和所述疏水的可生物降解的聚合物嵌段分别具有 500-20,000 道尔顿的分子量。

4、如权利要求 1 的组合物，其中所述水溶性差的药物选自抗癌药、抗真菌药、类固醇类、消炎药、性激素、免疫抑制剂、抗病毒药、麻醉剂、止吐药、抗组胺药或抗高血压药。

5、权利要求 1 的组合物，其中所述水溶性差的药物是选自以下的物质：紫杉醇、多西他奇、阿霉素、顺铂、卡铂、5-氟尿嘧啶、依托泊苷、喜树碱、睾酮、雌激素、雌二醇、曲安西龙、丙酮化合物、氢化可的松、地塞米松、泼尼松龙、倍他米松、环孢菌素和前列腺素。

6、如权利要求 1 的组合物，其中所述可生物降解的聚合物是聚交酯、聚己内酯或聚(交酯-共-乙交酯)、或其混合物。

7、如权利要求 1 的组合物，其中所述可生物降解的聚合物具有 500-50,000 道尔顿的分子量。

8、如权利要求 1 的组合物，其中所述液体聚乙二醇具有 100-3,000 道尔顿的分子量。

9、如权利要求 1 的组合物，其中所述液体聚乙二醇是选自以下的一种或多种物质：液体聚乙二醇、及其烷基或烯丙基衍生物。

10、一种如权利要求 1-9 任一项的组合物的制备方法，包括步骤：

i) 将液体聚乙二醇或其衍生物、两亲二嵌段共聚物和水溶性差的药物混合形成聚合胶束聚乙二醇液体组合物；

ii) 将可生物降解的聚合物溶解或分散于液体聚乙二醇或其衍生物中形成可生物降解的聚合物液体组合物；和

iii) 将步骤 i)和 ii)的所述液体组合物混合在一起。

持续释放疏水药物的组合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种持续释放疏水药物的组合物及其制备方法。更具体地说，本发明涉及一种持续释放疏水药物的液体组合物，包括：i）一种两亲二嵌段共聚物；ii）一种疏水药物；iii）一种可生物降解的聚合物；和 iv）液体聚乙二醇或其衍生物。所述两亲二嵌段共聚物在液体聚乙二醇中形成聚合胶束并且所述疏水药物被物理地捕获在所述胶束内。而且所述可生物降解的聚合物在所述液体聚乙二醇中形成基质以便在聚乙二醇中且含有药物的胶束被包含在所述可生物降解的聚合物基质内。因此，当注入活体内时，所述组合物形成聚合植入物，其包括在聚合基质内的含药物的胶束。所述胶束和药物从基质逐渐释放，然后所述药物以一种长时间地向体内提供恒定药物浓度的控制方式从胶束慢慢释放。所述二嵌段共聚物、可生物降解的聚合物和聚乙二醇分解成对人体无害的物质。

背景技术

为了试图通过有效给药方式并控制药物释放速度使药物的功效和效果最大化并使药物的副作用最小化，已就许多药物和方法进行了大量关于药物释放体系的研究。

可生物相容、可生物降解的聚合物已广泛用于制药领域作为手术缝合线、组织再生诱导薄膜、处理伤口用的保护薄膜、和药物释放体系。在可生物降解的聚合物中，聚交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)以及交酯和乙交酯的共聚物(PLGA)，都可商购获得。它们具有良好的生物相

容性并且在体内可分解成无害物质如二氧化碳、水等。

可生物降解的聚合药物释放体系的一个实例是药物含在可生物降解的聚合物基质内的体系。这些体系具有必需手术植入的缺陷。在可注入的药物释放体系的形式中，在本领域已知的有聚合微球体和毫微球体。然而，这些体系具有的缺陷在于它们需要特定制备方法。此外，由于所用的可生物降解的聚合物仅能够溶于有机溶剂，制品需要使用对人体有害的有机溶剂，因此在微球体制备之后剩下的任何残余溶剂必需完全除去。而且，一些药物，例如多肽和蛋白质，在接触有机溶剂之后可能丧失其生理活性。

大多数药物，在给药之后，必需具有恒定的血浆浓度以便提供所需的药理学效果。具体地说，半衰期短的药物必需频繁给药以获得有效的血浆浓度。就这些药物而言，已开发出将药物慢慢释放以连续地提供其药理效果的持续释放制品。

许多重要的药物都疏水并且在水中具有有限的溶解度。为了从这些药物获得所期望的治疗效果，经常需要将增溶形式的药物给药到患者。因此，在制备经口或非肠道，特别是静脉内给药药物时，水溶性差的药物的增溶作用是关键技术。用于水溶性差的药物的增溶作用的常规方法是：i) 将药物溶于水混性有机溶剂和水的助溶剂中；ii) 将药物改性成溶于水的盐形式；iii) 使用络合剂形成可溶性药物-络合物；iv) 将亲水基团引入到药物分子内；v) 在含水介质中用表面活性剂将药物胶束化，和 vi) 将药物分散到水中形成乳液、微脂粒、毫微粒等[S. Sweetana 等，Solubility Principles and Practices for Parenteral Drug Dosage Form Development, PDA J. Pharm. Sci. & Tech. 60 (1996) 330-342]。

美国专利 US 5,543,158 公开了一种药物捕获于其中的毫微粒，

它是由一种嵌段共聚物形成的，所述嵌段共聚物由亲水聚乙二醇嵌段和疏水聚(交酯-共-乙交酯)嵌段组成。所述毫微粒具有亲水外壳，它能够降低药物被网状内皮系统摄取，因此使其能够在全身循环中保持长时间。然而，为了生产这种制品，必需使用对人体有害的有机溶剂，以便将药物和聚合物溶解。而且，药物是经血管注入的，因此它们在几天内从血液中完全消耗掉。

X. Zhang 等报道了用聚(乳酸)和一甲氧基聚乙二醇的二嵌段共聚物制备的聚合胶束可用作紫杉醇的载体[X. Zhang 等，Int. J. Pharm. 132 (1996) 195-206]，并且 Shin 等公开了使用聚乙二醇和聚己内酯的二嵌段共聚物对消炎痛增溶的方法[I. Gyun Shin 等，J. Contr. Rel. 51 (1998) 13-22]。在这些方法中，将水溶性差的药物加入到一聚合胶束中，其中所述聚合物是可生物相容和可生物降解的。根据其方法，药物和嵌段共聚物一起溶于有机溶剂中，特别是溶于水混性有机溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中。所述聚合胶束是通过首先将溶液在水中透析，然后将所述含水胶束溶液冷冻干燥制得的。或者，制备聚合物和药物在水混性有机溶剂乙睛中的溶液。将所述有机溶剂慢慢蒸发得到均匀的药物-聚合物基质，然后在约 60℃下将该基质慢慢分散到含水介质中形成所述聚合胶束。

可以将植入物直接施加到特定身体部位，而不是经血管注射。例如，美国专利 US 5,869,079 公开了一种植入物，它包括水溶性差的药物地塞米松、乳酸和乙醇酸的共聚物和羟丙基甲基纤维素。此外，美国专利 US 6,004,573 公开了一种 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物，它是由疏水聚(交酯-共-乙交酯) (PLGA)嵌段和亲水聚乙二醇 (PEG)嵌段构成的，可用作植入物有效地释放水溶性差的药物。然而，上面的制品在体液内极低的溶解度，因此它们不能提供水溶性差的药物的有效血浆浓度。因此，需要一种用作植入物的组合物，它能够通过简单步骤制备，并且长时间地释放疏水药物并通过简单注射给药，然后

分解成对人体无害的物质。

发明概述

本发明提供了一种持续释放疏水药物的组合物，当给药到特定身体部位内时它能够形成一植入物。

本发明还提供了一种持续释放疏水药物的组合物，当将其给药到特定身体部位内时形成一植入物并且药物和含有所述药物的聚合胶束从植入物慢慢释放到体内。

本发明的一个方面涉及一种持续释放水溶性差的药物的组合物，包括：i）一种两亲二嵌段共聚物；ii）一种水溶性差的药物；和iii）一种分散或悬浮于液体聚乙二醇或其适宜衍生物中的可生物降解的聚合物。

根据本发明，所述两亲二嵌段共聚物在液体聚乙二醇中形成聚合胶束并且所述水溶性差的药物捕获在所述聚合胶束内。此外，当给药到体内时，所述可生物降解的聚合物通过在液体聚乙二醇中形成基质而发展成一植入物。所述药物和含有所述药物的聚合胶束长时间地慢慢从植入基质释放到体内，然后所述聚合物分解成对人体无害的物质。

本发明中的两亲二嵌段共聚物优选是分散或悬浮于聚乙二醇基质的亲水聚(亚烷基二醇)嵌段和疏水可生物降解的聚合物嵌段的嵌段共聚物，或其衍生物。本文所用的术语聚乙二醇或 PEG 也应认为包括 PEG 的衍生物，除非另有说明。这些衍生物将更具体地描述在以下内容中。由于所述共聚物中仅亲水组分嵌段，而不是疏水组分嵌段，对聚乙二醇基质具有亲和力或吸引力，因此所述嵌段共聚物形成芯-壳

结构，其中所述疏水的可生物降解的聚合物嵌段占据内部核芯，所述亲水的聚(亚烷基二醇)嵌段形成聚乙二醇介质中的外壳。此外，用于本发明的可生物降解的聚合物在液体聚乙二醇中形成基质并控制疏水药物和含有所述疏水药物的聚合胶束的释放速度。

以组合物的总重量为基础，两亲二嵌段共聚物的含量优选为 3-70%重量，更优选 5-50%重量。以两亲二嵌段共聚物的重量为基础，药物含量为 0.1-50%重量，优选 1-30%重量。

以组合物的总重量为基础，可生物降解的聚合物的含量是 5-80%重量，优选 10-70%重量。可生物降解的聚合物的分子量是 500-50,000 道尔顿，优选 1,000-30,000 道尔顿。以组合物的总重量为基础，用于本发明的液体聚乙二醇的含量是 5-80%重量，优选 10-60%重量。

本发明的组合物当给药到特定身体部位中时形成植入物，并且所述药物和含有所述药物的聚合胶束慢慢由此释放。因此，在给药部位以及在循环中保持恒定的药物浓度，由此获得优异的药理效果。同样，在该组合物或其制备方法中没有涉及对人体有害的有机溶剂。而且，用于本发明的聚合物安全地降解成对人体无害的产品然后排泄掉。下面详细描述本发明。

附图简述

图 1 是本发明组合物的图示代表;

图 2 图示了当本发明的组合物注入身体内时从形成的组织植入物释放药物;

图 3 描述了本发明组合物的体外药物释放试验的结果;

图 4 描述了本发明含紫杉醇的组合物抗人卵巢癌的抗癌剂活性;和,

图 5 描述了本发明含紫杉醇的组合物抗人前列腺癌的抗癌活性。

本发明的最佳实施方式

本发明涉及一种持续释放水溶性差的药物的组合物，包括：i）一种两亲二嵌段共聚物；ii）一种水溶性差的药物；和 iii）一种分散或悬浮于液体聚乙二醇中的可生物降解的聚合物。本发明的组合物当注射到活体内时形成一聚合植入物，并且含有水溶性差的药物和含所述药物的胶束，它们长时间地慢慢释放所述药物和含有所述药物的胶束，然后分解成对人体无害的物质。

这些组合物的嵌段共聚物部分具有芯-壳结构，其中所述疏水的可生物降解的聚合物嵌段占据内部核芯并且所述亲水聚(亚烷基二醇)嵌段在亲水液体聚乙二醇基质或介质中形成外壳。聚乙二醇起分散剂的作用以促进水溶性并且组合物的嵌段共聚物部分在体液或含水介质中形成胶束结构。当将水溶性差的药物加入到组合物中时，它包含在内部疏水核芯内。因此，含有本发明组合物的药用制品在体液或含水介质中通过形成胶束能够使水溶性差的药物有效地增溶，其中所述药物捕获在胶束的核芯中。此外，用于本发明的可生物降解的聚合物在液体聚乙二醇中形成基质，从而控制所述疏水药物和含有所述疏水药物的聚合胶束从植入部位到身体的释放速度。

总而言之，本发明是两亲二嵌段共聚物和悬浮于液体聚乙二醇介质中的可生物降解的聚合物的组合，如本文定义的。所述两亲二嵌段共聚物包括一种亲水聚(亚烷基二醇)组分和一种疏水的可生物降解的聚合物组分。所述聚乙二醇介质促进二嵌段共聚物分散形成聚合胶束。当将水溶性差的药物加入到组合物中时，通过将药物加入到胶束的内部核芯使药物增溶。本发明的组合物当注射到活体内时形成聚合植入物，由此药物和含有所述药物的胶束长时间地慢慢释放，然后植入物分解成对人体无害的物质排泄掉。

适用于本发明的两亲二嵌段共聚物的亲水组分的聚亚烷基二醇是选自以下的物质：聚乙二醇、一烷氧基聚乙二醇、或一酰氧基聚乙二醇，其中所述聚亚烷基二醇的分子量优选是 500-20,000 道尔顿，更优选 1,000-15,000 道尔顿。以嵌段共聚物的总重量为基础，两亲二嵌段共聚物的亲水组分的含量是 30～80wt%，优选 40-70wt%。

本发明的两亲二嵌段共聚物中的疏水的可生物降解的聚合物组分是选自以下的物质：聚交酯类、聚己内酯、交酯和乙交酯的共聚物、交酯和己内酯的共聚物、交酯和 1,4-二噁烷-2-酮的共聚物、聚原酸酯类、聚酐类、聚膦嗪类、聚(氨基酸)类和聚碳酸酯类。优选，本发明共聚物中的疏水的可生物降解的聚合物组分是选自如下的物质：聚交酯类、聚己内酯、交酯和乙交酯的共聚物、交酯和己内酯的共聚物、和交酯和 1,4-二噁烷-2-酮的共聚物。疏水的可生物降解的聚合物组分的分子量优选是 500-20,000 道尔顿，优选 1,000-15,000 道尔顿。

本发明的两亲二嵌段共聚物可以通过将内酯型杂环酯和一烷氧基聚乙二醇于 80-130℃的温度下使用辛酸亚锡($SnOct_2$)作为催化剂聚合合成[E. Piskin 等，Novel PDLA/PEG copolymer micelles as drug carriers, J. of Biomater. Sci. Polymer Edn. 7 (4) (1995) 359-373]。例如，它们可以将一种环酯单体，例如交酯、乙交酯、或 1,4-二噁烷-2-酮与一甲氧基聚乙二醇 (mPEG)或聚乙二醇 (PEG)在有辛酸亚锡作为催化剂的情况下于 80～130℃下经开环本体聚合制得。当使用 1,4-二噁烷-2-酮作为单体时，优选的反应温度是 80～110℃。当使用 1,4-二噁烷-2-酮和交酯的共聚物时，1,4-二噁烷-2-酮单体首先与 mPEG 或 PEG 于 100-130℃下反应，然后将该交酯单体慢慢加入以增加 1,4-二噁烷-2-酮的聚合度。由于 1,4-二噁烷-2-酮单体的转化是 50-60%，该单体的加入量应大于将这两种单体，1，4-二噁烷-2-酮和交酯一起加入时的计算量。将所述嵌段共聚物产品溶于二氯甲

烷或丙酮，在二乙醚、己烷、戊烷或庚烷中沉淀，接着干燥。

用作本发明组合物的分散介质的液体聚乙二醇或其衍生物，对二嵌段共聚物的亲水组分具有高的吸引力，并优选具有低于约 40℃的熔融温度，和 100-3,000 道尔顿和更优选 200-2,000 道尔顿的分子量。本文所用的术语“液体”定义为在 50℃的温度下是液相。因此，用于本发明的液体聚乙二醇可以是选自以下的一种或多种：聚乙二醇、及其烷基或烯丙基衍生物，每一个在 50℃下都是液体。

如图 1 所示，用于本发明的可生物降解的聚合物在液体聚乙二醇中形成基质并控制所述药物和含所述药物的聚合胶束的释放速度。用于本发明的可生物降解的聚合物应能够生物相容，在体内给定时间之后可降解为对人体无害的产物，并且可以溶于或均匀地分散于低分子量的液体聚乙二醇中。可生物降解的聚合物的实例包括聚交酯、聚己内酯、聚(交酯-共-乙交酯)及其混合物。

以组合物的总重量为基础，可生物降解的聚合物的含量是 5-80%重量，优选 10-70%重量。可生物降解的聚合物的分子量是 500-50,000 道尔顿，优选 1,000-30,000 道尔顿。

以组合物的总重量为基础，两亲二嵌段共聚物的含量优选是 3-70%重量，更优选是 5-50%重量。以两亲二嵌段共聚物的重量为基础，药物含量是 0.1-50%重量，优选 1-30%重量。以组合物的总重量为基础，可生物降解的聚合物的含量是 5-80%重量，优选是 10-70%重量。以组合物的总重量为基础，用于本发明的液体聚乙二醇的含量是 5-80%重量，优选是 10-60%重量。

当加入到体内时，本发明的组合物形成一植入物。如图 2 所述，水溶性差的药物被捕获在由两亲二嵌段共聚物形成的聚合胶束内，所述共聚物依次埋在可生物降解的聚合物基质和液体聚乙二醇(PEG)介

质中。因此，药物和含药物的胶束慢慢地从所述聚合胶束和植入物中释放，由此长时间地提供恒定的药物循环浓度。因此本发明的组合物尤其可用于室温下持续释放溶解度低于 10mg/mL 的水溶性差的药物。这些疏水药物的实例包括抗癌药、抗真菌药、类固醇类、消炎药、性激素、免疫抑制剂、抗病毒药、麻醉剂、止吐药、抗组胺药或抗高血压药。这些疏水药物的典型实例是：抗癌药如紫杉醇、多西他奇、喜树碱、阿霉素、柔毛霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、甲氨蝶呤和依托泊苷；消炎药如消炎痛、布洛芬、酮洛芬、氟苯布洛芬、dichlofenac、吡罗昔康、滕诺息卡、萘普生、阿斯匹林和扑热息痛；抗真菌药如伊曲康唑、酮康唑和两性霉素；性激素类如睾酮、雌激素、孕酮和雌二醇；类固醇类如地塞米松、泼尼松龙、倍他米松、氟羟泼尼松龙、丙酮化合物和氢化可的松；抗高血压药如卡托普利、雷米普利、特拉唑嗪、米诺地尔和 parazosin；止吐药如昂丹司琼和格拉司琼；抗生素类如甲硝唑和夫西地酸；环孢菌素；前列腺素；和联苯基二甲基二羧酸。

由于降解速度取决于所用聚合物的种类并且基质的粘度取决于所用聚合物的分子量和含量，因此药物和含有所述药物的聚合胶束的释放速度取决于可生物降解的聚合物的组成、分子量及其含量。

由于本发明的组合物含有可生物相容的聚合物，它在给定时间之后可降解为对人体无害的产物并从体内排泄掉，因此药物释放速度可以通过调整每一组分的含量加以控制。组合物当注射到特定身体部位时形成植入物，所述药物和含有所述药物的聚合胶束慢慢地从植入物释放，由此在植入部位以及循环中长时间地保持恒定的药物浓度。因此，本发明的组合物可以提供优异的药理效果。即，如下实施例 19(药物释放试验)所示，在没有两亲二嵌段共聚物的组合物(对比实施例 1)中，仅极少量的药物释放到含水介质中。在没有可生物降解的聚合基质的组合物(对比实施例 2)中，药物在 24 小时内完全释放到

含水介质中。相反，本发明的组合物可以通过调整每一组分的含量控制药物和含有所述药物的聚合胶束的释放。因此，本发明的组合物长时间地提供了恒定浓度的药物。

本发明的组合物可以如下制备。将两亲二嵌段共聚物和水溶性差的药物在液体聚乙二醇中混合并搅拌制备一其中捕获含有水溶性差的药物的聚合胶束组合物(组合物 A)。在上面的方法中，优选在 40-80℃的温度下搅拌进行 30-60 分钟。将可生物降解的聚合物溶解或分散于液体聚乙二醇中制备组合物 B。然后，将组合物 A 与组合物 B 混合并搅拌制备本发明的持续释放药物的组合物。在上面的方法中，优选在 40-80℃的温度下搅拌进行 1-2 小时。

本发明的组合物可以通过注射器或导管注射到人体的特定部位。由于美国食品和药品管理局(FDA)允许本组合物中所含的聚合物在体内使用，因此它们是安全的。由于这些聚合物水解成易于从体内排泄的产物，因此它们具有另外的优点。

尽管为了描述本发明某些方面的目的提供了以下制品和实施例，但是它们不应构成对附加的权利要求书的范围的限制。

实施例

两亲二嵌段共聚物的合成

制品 1: mPEG-PLA (MW 2,000-1,800)

将 25 g 甲氧基聚乙二醇 (mPEG, MW=2,000)和 25 g 由乙酸乙酯再结晶的 D,L-交酯加入到配备有踏板搅拌器的圆底烧瓶中。向其中加入 0.25 g 溶于 5 ml 甲苯的辛酸亚锡($SnOct_2$)。然后在油浴中将烧瓶加热至 120℃以将过量甲苯蒸发。接着，在减压(25 mmHg)下反应 6 小时。将所得产物溶于氯仿。将该溶液缓慢加入到冷二乙醚（4℃）中以沉淀形成的聚合物。重复 2 次溶解-沉淀过程将聚合物提纯，然

后在真空烘箱(0.1 mmHg)中干燥24小时。通过核磁共振(NMR)色谱法鉴定共聚物(mPEG-PLA)的分子量。

制品2: mPEG-PLA (MW 3,400-2,500)

按照与制品1基本上相同的方法，使用25 g甲氧基聚乙二醇(mPEG，MW=3,400)、20 g的D,L-交酯和0.20 g辛酸亚锡制备共聚物(mPEG-PLA)，并鉴定该共聚物的分子量。

制品3: mPEG-PLA (MW 5,000-4,000)

按照与制品1基本上相同的方法，使用25 g甲氧基聚乙二醇(mPEG，MW=5,000)、22 g的D,L-交酯和0.22 g辛酸亚锡制备共聚物(mPEG-PLA)，并鉴定该共聚物的分子量。

制品4: mPEG-PLA (MW 8,000-6,000)

按照与制品1基本上相同的方法，使用25 g甲氧基聚乙二醇(mPEG，MW=8,000)、20 g的D,L-交酯和0.20 g辛酸亚锡制备共聚物(mPEG-PLA)，并鉴定该共聚物的分子量。

制品5: mPEG-PCL (MW 5,000-4,000)

按照与制品1基本上相同的方法，使用25 g甲氧基聚乙二醇(mPEG，MW=5,000)、20 g的ε-己内酯和0.20 g辛酸亚锡制备共聚物(mPEG-PCL)，并鉴定该共聚物的分子量。

制品6: mPEG-PLGA (MW 5,000-4,000，LG/GA=7/3)

按照与制品1基本上相同的方法，使用25 g甲氧基聚乙二醇(mPEG，MW=5,000)、15 g的D,L-交酯、7 g乙交酯和0.22 g辛酸亚锡制备共聚物(mPEG-PLGA)，并鉴定该共聚物的分子量。

制品7: mPEG-PLDO (MW 5,000-4,000，LA/DO=7/3)

按照与制品 1 基本上相同的方法，使用 25 g 甲氧基聚乙二醇(mPEG，MW=5,000)、15 g 的 D,L-交酯、7 g 的 1-对-二噁烷酮和 0.22 g 辛酸亚锡制备共聚物(mPEG-PLDO)，并鉴定该共聚物的分子量。

控制释放速度的可生物降解的聚合物的制备

制品 8：PLA (MW 4,000)

将 30 g 乳酸加入到配备有踏板搅拌器的圆底烧瓶中。向其中加入 0.15 g 氧化锑(Sb_2O_3)。烧瓶配备由一蒸馏管，并将温度慢慢升高。在 160℃下将反应进行 10 小时。接着，进一步在减压(25 mmHg)下将反应进行另外 6 小时。将所得产物溶于氯仿。将该溶液慢慢加入到冷二乙醚(4℃)中以将形成的聚合物沉淀。重复 2 次溶解-沉淀过程以将聚合物提纯，然后在真空烘箱(0.1 mmHg)中干燥 24 小时。通过核磁共振(NMR)色谱法鉴定共聚物(PLA)的分子量。

制品 9：PLGA (MW 4,000，LA/GA=7/3)

按照与制品 8 基本上相同的方法，使用 21 g 乳酸和 9 g 乙醇酸制备 PLGA 聚合物，并鉴定该共聚物的分子量。

药物组合物的制备

实施例 1：含紫杉醇的组合物

在配备有踏板搅拌器的圆底烧瓶中混合 90 mg 制品 1 中制备的两亲二嵌段共聚物 (mPEG-PLA)、10 mg 的紫杉醇作为水溶性差的药物和 100 mg 液体聚乙二醇 (PEG，MW 300)。然后，将该混合物于 60℃下搅拌 30 分钟以制备组合物 A。按照上面的相同方法，将 100 mg 聚交酯 (PLA，MW 4,000)作为形成基质的可生物降解的聚合物，溶于 100 mg 的相同聚乙二醇中用于制备组合物 B。将组合物 A 和组合物 B 混合并于 60℃下搅拌 1 小时制备透明的粘性液体组合物。

实施例 2-18：

使用如下表 1 所列的组分和含量，按照与实施例 1 基本上相同的方法制备含有水溶性差的药物的组合物。

对比实施例 1 和 2:

使用如下表 1 所列的组分和含量制备含有水溶性差的药物的组合物。

表 1

	两亲二嵌段共聚物	药物	PEG	聚合基质*
实施例 1	mPEG-PLA (MW2,000-1,800) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW300) 200 mg	PLA 100 mg
实施例 2	mPEG-PLA (MW2,000-1,800) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW300) 300 mg	PLA 100 mg
实施例 3	mPEG-PLA (MW2,000-1,800) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW600) 400 mg	PLA 300 mg
实施例 4	mPEG-PLA (MW2,000-1,800) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW600) 400 mg	PLA 600 mg
实施例 5	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW300) 400 mg	PLA 300 mg
实施例 6	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW300) 400 mg	PLA 600 mg
实施例 7	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW300) 400 mg	PLA 900 mg
实施例 8	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW300) 400 mg	PLA 1,200 mg
实施例 9	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW300) 600 mg	PLA 1,200 mg
实施例 10	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW600) 400 mg	PLA 600 mg
实施例 11	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW800) 400 mg	PLA 600 mg
实施例 12	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 95 mg	紫杉醇 5 mg	PEG(MW300) 400 mg	PLGA 600 mg
实施例 13	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 90 mg	消炎痛 10 mg	PEG(MW300) 400 mg	PLA 600 mg
实施例 14	mPEG-PLA (MW3,400-2,500) 90 mg	消炎痛 10 mg	PEG(MW300) 400 mg	PLA 900 mg
实施例 15	mPEG-PLA (MW5,000-4,000) 80 mg	消炎痛 20 mg	PEG(MW800) 400 mg	PLA 900 mg
实施例 16	mPEG-PCL (MW5,000-4,000) 80 mg	消炎痛 20 mg	PEG(MW300mg) 400 mg	PLA 900 mg
实施例 17	mPEG-PLGA (MW5,000-4,000, LA/GA=7/3) 90 mg	环孢菌素 A 10 mg	PEG(MW300) 400 mg	PLA 600 mg
实施例 18	mPEG-PLDO (MW5,000-4,000, LA/DO=7/3) 95 mg	紫杉醇 5 mg	PEG(MW300) 400 mg	PLA 300 mg
对比实施例 1	-	紫杉醇	PEG(MW600)	PLA 300 mg

		10 mg	400 mg	
对比实施例 2	MPEG-PLA (MW2,000-1,800) 90 mg	紫杉醇 10 mg	PEG(MW600) 400 mg	-

* PLA: 聚(交酯) (MW 4,000); PLGA: 聚(交酯-共-乙交酯) (MW 4,000, LA/GA=7/3)

实施例 19: 药物释放试验

将 500 mg 分别从实施例 1-18 和对比实施例 1 和 2 获得的每种组合物加入到一带盖试管中。然后向其中加入 15 ml 生理盐水。将底部固化的组合物转移到 37℃的室中。定期将生理盐水完全更新。将含有释放药物的水溶液离心并用二氯甲烷从上清液中萃取药物。将该溶液干燥并将产物再次溶于 40%乙睛水溶液中。然后通过 HPLC 测定药物浓度。结果示于下表 2 和图 3。

表 2

	累积释放所得(%)						
	0 天	1 天	2 天	3 天	5 天	7 天	10 天
实施例 1	0	33	40	54	65	72	85
实施例 2	0	36	47	57	68	76	90
实施例 3	0	31	40	51	62	70	82
实施例 4	0	23	33	45	53	65	70
实施例 5	0	25	36	45	57	68	78
实施例 6	0	21	35	42	48	57	65
实施例 7	0	18	28	37	42	49	53
实施例 8	0	17	24	33	38	42	45
实施例 9	0	18	30	40	45	53	57
实施例 10	0	21	31	42	47	57	62
实施例 11	0	20	31	40	47	55	60
实施例 12	0	23	34	46	51	62	69
实施例 13	0	23	33	45	55	65	71
实施例 14	0	17	31	38	47	53	58
实施例 15	0	17	25	33	38	45	50
实施例 16	0	18	28	35	43	49	55
实施例 17	0	19	30	38	47	53	57
实施例 18	0	18	31	38	49	55	60

对比实施例 1	0	2	2	3	3	3	4
对比实施例 2	0	100	-	-	-	-	

如表 2 和图 3 所示，根据本组合物的每一组分的含量可以控制药物释放速度。相反，在没有两亲二嵌段共聚物的组合物中(对比实施例 1)，几乎没有药物释放到含水介质中。此外，在没有可生物降解的聚合基质的组合物中(对比实施例 2)，药物在 24 小时内完全释放到含水介质中。

实施例 20：对卵巢癌的抗癌剂活性

在制备用于抗癌剂活性试验的动物时，使用 12 号三向管(troika)将一片人卵巢癌(SKOV-3, 3-4 mm)异种皮移植到雌性裸鼠(Balb/c, 5-6 周龄，体重 19-21 g)右侧。当移植的癌组织体积生长至 300-500 mm^3时，将实施例 1 中制备的组合物，使用 0.22 μm 过滤器在无菌条件下杀菌，使用 26-号注射器针瘤内注射。为了对比，静脉注射使用一可商购获得的紫杉醇制品，它是将 6 mg 的紫杉醇和 527 mg 的 Cremophor® EL 溶于 1 ml 乙醇/水(1:1, v/v)制得的。

本发明的组合物(实施例 1)一次注射剂量是 20 mg/kg (0 天)。商购制品以 20 mg/kg 的剂量 3 次(在 0、1 和 2 天各一次)给药到尾静脉中。在给药期间，间隔 5 天测定癌组织的长、短轴。通过式 $\pi/6((L+W)/2)^3$ 计算癌组织的体积，其中 W 代表长轴的长度，L 代表短轴的长度。给药制品的组成示于下表 3。给药时与给药之后给定时间下的癌组织的体积比(相对体积)示于图 4。

表 3

	组合物	给药路径*	剂量	小鼠数量
对照	-	没有处理	-	6
载体	没有药物的实施例 1 的组合物	It	-	6
商购制品(iv)	商购制品的组合物	Iv	20 mg/kg × 3	6

试验组(it)	实施例 1 的组合物	it	20 mg/kg	6

* it: 瘤内注射，iv: 静脉内注射

实施例 21: 抗前列腺癌的抗癌剂活性

将一片人前列腺癌(PC-3, 3-4 mm)移植到雌性裸鼠(5-6 周，19-21 g 的 Balb/c，)右侧。然后按照与实施例 20 基本上相同的方法进行抗癌剂活性试验。给药制品的组成示于下表 4。给药时与给药之后给定时间下的癌组织的体积比(相对体积)示于图 5。

表 4

	组成	给药路径*	剂量	小鼠数量
对照	-	没有处理	-	6
载体	没有药物的实施例 1 的组合物	It	-	6
商购制品(iv)	商购制品的组合物	Iv	20 mg/kg × 3	6
试验组(it)	实施例 1 的组合物	it	60 mg/kg	6

* it: 瘤内注射，iv: 静脉内注射

如图 4 和 5 所示，本发明的含有紫杉醇的组合物呈现出比已知制品高的抗癌剂活性。

尽管本发明就上面的具体实施方式进行了描述，但是应意识到本领域技术人员可以对本发明进行各种改进和改变，它们也落入所附权利要求书定义的本发明的范围内。

图1

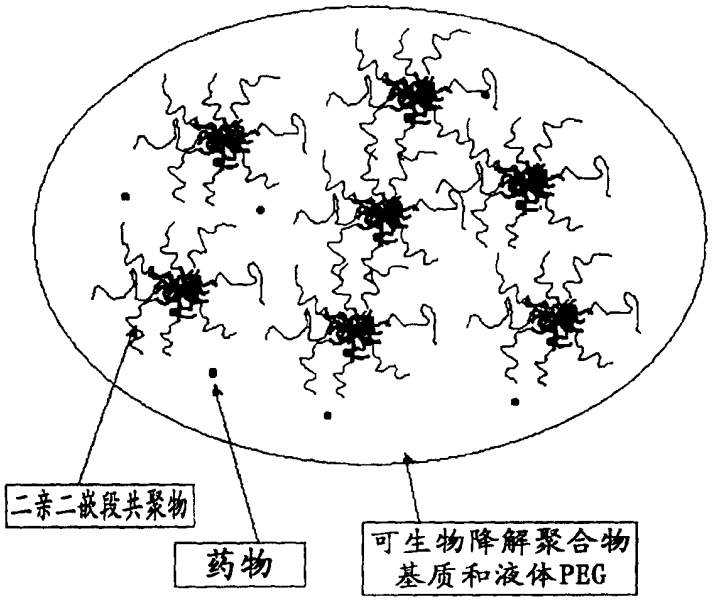

二亲二嵌段共聚物
药物
可生物降解聚合物
基质和液体PEG

图2

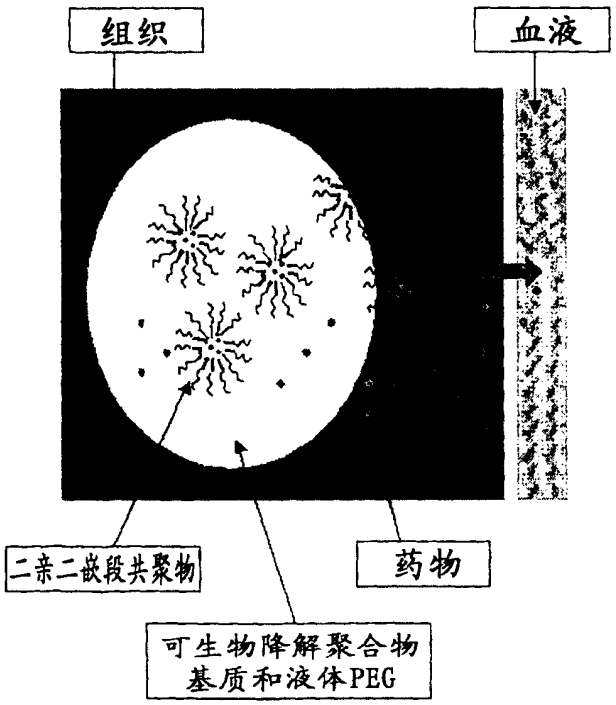

组织
血液
二亲二嵌段共聚物
药物
可生物降解聚合物
基质和液体PEG

图3

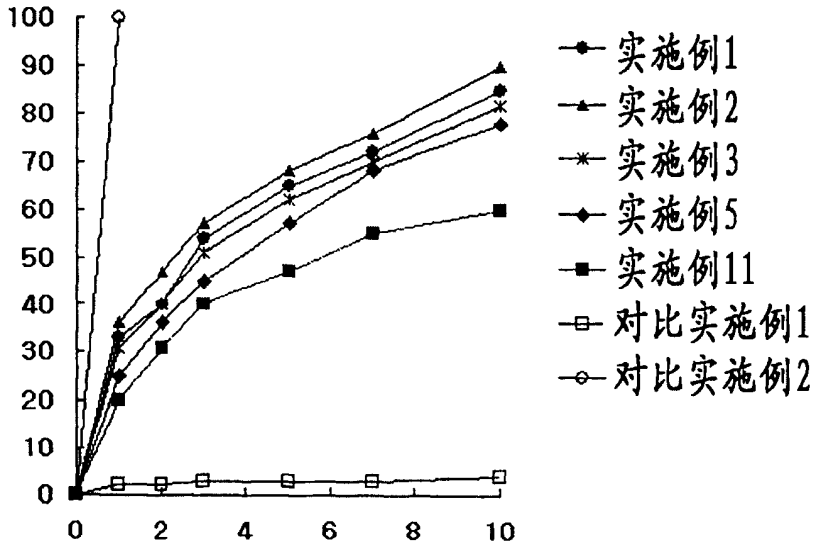

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
实施例1
实施例2
实施例3
实施例5
实施例11
对比实施例1
对比实施例2

图4

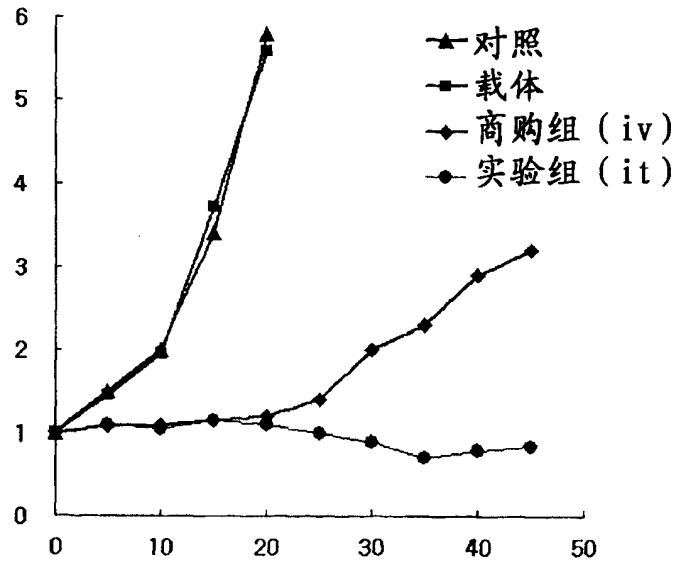

6
5
4
3
2
1
0
0
10
20
30
40
50
对照
载体
商购组（iv）
实验组（it）

图5

