

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C08L 29/02

C08L101/00 C08L101/14

A61K 47/30



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00811716.0

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1164675C

[22] 申请日 2000. 8. 10 [21] 申请号 00811716.0

[30] 优先权

[32] 1999. 8. 14 [33] KR [31] 1999/33500

[86] 国际申请 PCT/KR2000/000885 2000. 8. 10

[87] 国际公布 WO2001/012718 英 2001. 2. 22

[85] 进入国家阶段日期 2002. 2. 11

[71] 专利权人 株式会社三养社

地址 韩国汉城

[72] 发明人 徐敏孝 崔仁子

审查员 芮定坤

[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 3 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 用于溶解不良水溶性药物的聚合物
组合物及其制备方法

[57] 摘要

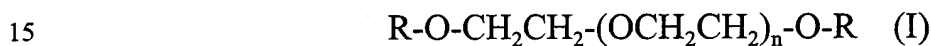
本发明公开了一种能在体液中或在水介质中形成胶束、并能以不稀释或作为在水介质中的稀释溶液注射到体内的组合物，及其制备方法。该组合物含有一种两性嵌段共聚物，此共聚物具有亲水性聚亚烷基二醇组分和疏水性生物可降解聚合物组分，它们含在聚乙二醇介质中。这种组合物在不良水溶性药物的溶解和给药中是有效的。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种能够在体液或水介质中形成聚合物胶束的组合物，所说的组
5 合物包括在聚乙二醇或其衍生物的介质中的两性嵌段共聚物，其中所述
两性嵌段共聚物具有亲水性聚亚烷基二醇 A 嵌段组分和疏水性聚合物 B
嵌段组分；

其中所述聚亚烷基二醇选自：聚乙二醇、单烷氧基聚乙二醇、或单
酰氧基聚乙二醇；所述疏水性聚合物 B 嵌段组分选自：聚交酯，丙交酯
10 和乙交酯的共聚物，D,L-丙交酯和乙交酯的共聚物，聚己酸内酯，聚原
酸酯，丙交酯和 1,4-二噁烷-2-酮的共聚物，以及己酸内酯和 1,4-二噁烷-
2-酮的共聚物；所述亲水性 A 嵌段组分的用量范围基于嵌段共聚物的总
重量计算为 40-80 重量%；

所述聚乙二醇衍生物如下式所表示：



其中 R 是氢，C₁-C₄ 烷基，苄基，或酰基；及 n 为 3~220 的整数。

2. 权利要求 1 所述的组合物，其中嵌段共聚物的用量范围为 10-50
重量%，而聚乙二醇介质的用量范围为 50-90 重量%，这是基于所述组
合物的总重量计算的。

- 20 3. 权利要求 1 所述的组合物，其中两性嵌段共聚物选自下组：AB
二嵌段，ABA 三嵌段及 BAB 三嵌段共聚物。

4. 权利要求 3 所述的组合物，其中两性嵌段共聚物选自下组：AB
二嵌段和 ABA 三嵌段共聚物。

- 25 5. 权利要求 1 所述的组合物，其中亲水性聚亚烷基二醇 A 嵌段组
分是聚乙二醇或单甲氧基聚乙二醇。

6. 权利要求 5 所述的组合物，其中亲水性聚亚烷基二醇具有的平均
分子量范围为 1,000—15,000 道尔顿。

7. 权利要求 1 所述的组合物，其中疏水性生物可降解聚合物具有
的平均分子量范围为 1,000—10,000 道尔顿。

- 30 8. 权利要求 1 所述的组合物，其中聚乙二醇具有的平均分子量范围

为 200—10,000 道尔顿。

9. 一种含有疏水性药物的生物可降解聚合物组合物, 该组合物能将所述疏水性药物溶解在亲水环境中而形成溶液, 所述组合物含有以物理吸附捕入而不是以共价键连接于生物可降解的聚合物药物载体上的疏水性药物, 该生物可降解的聚合物药物载体含有在聚乙二醇或其衍生物的介质中的具有亲水性聚亚烷基二醇组分和疏水性聚合物组分的两性嵌段共聚物;

其中所述聚亚烷基二醇选自: 聚乙二醇、单烷氧基聚乙二醇、或单酰氧基聚乙二醇; 所述疏水性聚合物组分选自: 聚交酯, 丙交酯和乙交酯的共聚物, D,L-丙交酯和乙交酯的共聚物, 聚己酸内酯, 聚原酸酯, 丙交酯和 1,4-二噁烷-2-酮的共聚物, 以及己酸内酯和 1,4-二噁烷-2-酮的共聚物; 所述亲水性聚亚烷基二醇组分的用量范围基于嵌段共聚物的总重量计算为 40-80 重量%;

所述聚乙二醇衍生物如下式所表示:



其中 R 是氢, C₁-C₄ 烷基, 苄基, 或酰基; 及 n 为 3~220 的整数。

10. 权利要求 9 所述的组合物, 其中疏水性药物的用量范围基于嵌段共聚物的总重量计算为 0.1—50 重量%。

11. 权利要求 9 所述的组合物, 其中疏水性药物具有低于 10 毫克 / 毫升的溶解度。

12. 权利要求 11 所述的组合物, 其中疏水性药物选自下组: 抗癌剂, 抗真菌剂, 类固醇, 抗炎剂, 性激素, 免疫抑制剂, 抗病毒剂, 麻醉剂, 止吐剂, 及抗组胺剂。

13. 权利要求 12 所述的组合物, 其中疏水性药物选自下组: 帕克里特塞尔, 喜树碱, 阿霉素, 顺二氯二氨络铂, 5-氟尿嘧啶, 环孢霉素 A, 两性霉素 B, 依他康唑, 酮康唑, 吡咯甲新, 睾甾酮, 雌甾二醇, 地塞米松, 脱氢皮质甾醇, 以及氟羟脱氢皮质甾醇丙酮化合物。

14. 权利要求 9 所述的组合物, 还包括选自下组的溶剂: 乙醇, 乙酸, 乳酸, 乙醇酸, N-甲基-2-吡咯烷酮, 苄基醇, 甘油, N,N-二甲基乙酰胺, 丙二醇, 二乙胺, 及它们的混合物。

15. 一种制备含疏水药物的生物可降解聚合物胶束组合物的方法，该组合物能将所述疏水性药物溶解在亲水性环境中而形成溶液，该方法包括以下步骤：

- 1) 制备含有亲水性聚亚烷基二醇组分和疏水性聚合物组分的两性嵌段共聚物，疏水性药物，及聚乙二醇或其衍生物的介质的混合物；

其中所述聚亚烷基二醇选自：聚乙二醇、单烷氧基聚乙二醇、或单酰氧基聚乙二醇；所述疏水性聚合物组分选自：聚交酯，丙交酯和乙交酯的共聚物，D,L-丙交酯和乙交酯的共聚物，聚己酸内酯，聚原酸酯，丙交酯和 1,4-二噁烷-2-酮的共聚物，以及己酸内酯和 1,4-二噁烷-2-酮的共聚物；所述亲水性组分的用量范围基于嵌段共聚物的总重量计算为 40-80 重量%；

所述聚乙二醇衍生物如下式所表示：



其中 R 是氢，C₁-C₄ 烷基，苄基，或酰基；及 n 为 3~220 的整数，

- 2) 将得到的混合物进行如下步骤之一：

- (a) 在 30—100℃ 搅拌；
(b) 在 30—100℃ 搅拌，同时加入有机溶剂到所述混合物中；以及
(c) 将上述混合物溶解在有机溶剂中并随后蒸发去溶剂。

用于溶解不良水溶性药物的聚合物组合物及其制备方法

5

技术领域

本发明涉及一种含有嵌段共聚物的生物可降解聚合物组合物及其制备方法，该嵌段共聚物具有悬浮在聚乙二醇介质中的亲水性聚亚烷基二醇组分和疏水性生物可降解聚合物组分。该组合物能够有效地溶解疏水的药物并形成溶液，这种溶液能够作为稳定的液体配制物而储存。而且，该组合物可作为不稀释的或在水介质中稀释的溶液注射到体内，因而可有效地对不良水溶性药物进行静脉内给药。

背景技术

许多重要的药物是疏水性的并具有在水中的有限溶解性。为了达到这些药物的预期治疗效果，通常要求给患者施用的药物为溶解形式。因此，不良水溶性药物的溶解，便是制备口服或不经肠道，尤其静脉内给药配剂的关键技术。用于溶解不良水溶性药物的通用方法是：i) 将药物溶解在与水可混溶的有机溶剂和水的共溶剂中；ii) 将药物改变成能溶于水

水中的盐；iii) 用配位剂形成可溶解的药物配合物；和 iv) 将药物在水介质中与表面活性剂生成胶束 (Leon Lachman, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, Philadelphia, 1986)。

使用表面活性剂而无需改变药物化学结构的溶解方法，现已广泛用来溶解各种药物。非离子型表面活性剂，例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯 (Tween®) 和聚氧乙烯烷基醚 (Brij™ 或 Myrj™)，通常用作表面活性剂。欧洲专利 EP 0645145 公开了一种用 Cremophor EL™，即聚氧乙烯蓖麻油衍生物来溶解典型不良水溶药物帕克里特塞尔 (paclitaxel) 的方法。然而，这种表面活性剂的使用由于其毒副作用如超敏性而有限，并且它们的缺点是稳定胶束的能力很差，当胶束溶液被存储或者长期保存于某处时，它们会引起药物沉淀。

现在已发展了另一种使用聚合物胶束的溶解方法，其中聚合物是一种二嵌段或三嵌段共聚物，共聚物是由亲水性聚亚烷基二醇衍生物和疏水性生物可降解脂肪族聚酯或聚氨基酸组成（见美国专利 5,449,513 和 5,429,826）。然而，用来形成聚合物胶束的聚氨基酸衍生物或其它交联聚合物，不能在体内水解或分解，这会引起不希望的免疫反应。

X. Zhang 等曾报道，用聚乳酸和单甲氧基聚乙二醇的二嵌段共聚物制得的一种聚合物胶束，可用作帕克里特塞尔药物的载体（X. Zhang 等，Int. J. Pharm. 132（1996）195—206），而 Shin 等公开了一种用聚乙二醇和聚己酸内酯二嵌段共聚物作为吲哚甲新（indomethacin，消炎痛）的溶解方法（I. Gyun Shin 等，J. Contr. Rel., 51（1998）13—22）。在这些方法中，是将不良水溶性药物加入到聚合物胶束中，其中聚合物是生物相容性的和生物可降解的。按照他们的方法，药物和嵌段共聚物是一起被溶解在有机溶剂中，尤其是与水能混溶的有机溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中。聚合物胶束是通过首先将溶液在水中渗析，然后将胶束水溶液冻干而制得。另外，也制得了一种聚合物和药物在与水可混溶的有机溶剂，乙腈中的溶液。缓慢地蒸去有机溶剂而得到均匀的药物—聚合物基质，然后将基质在大约 60℃分散在水介质中而形成聚合物胶束。

如上所述，利用聚合物胶束对不良水溶性药物进行普通溶解的方法，是使用复杂的多步工序，包括形成含有不良水溶性药物的聚合物胶束水溶液，随后制备冷冻干燥粉末。而且，粉状的产物，当在医院或其它设定位点使用时，需进行重新组配，并且不可能将该产物储存在水溶液中，因为它在聚合物中是可水解的和生物可降解的。另一缺点是，这种方法不能用于具有熔点低于约 50℃的聚合物。

25 发明内容

本发明提供一种能在体液中或在水介质中形成胶束的混合物，它可以纯净的或未稀释的形式或者以稀释的形式作为水溶液注射到体内。本发明还提供了一种能够溶解不良水溶性药物的组合物及其制备方法。

本发明的组合物含有一种由亲水性聚亚烷基二醇嵌段和疏水性生物可降解聚合物嵌段形成的嵌段共聚物，它是分散或悬浮在聚乙二醇基质

或其衍生物中。本文中所使用的术语聚乙二醇或 PEG, 还可认为包括 PEG 的各种衍生物, 除非另有具体说明。这些衍生物将更加具体地在下面的发明内容中进行描述。因为该共聚物的仅仅亲水性组分嵌段, 而不是疏水组分嵌段, 具有对聚乙二醇基质的亲和性或吸引作用, 所以该嵌段共聚物便形成一种核心-外壳结构, 其中疏水性生物可降解聚合物嵌段占领了内核, 而亲水性聚亚烷基二醇嵌段却形成了在聚乙二醇介质中的外壳。

优选, 在本发明组合物中嵌段共聚物的含量范围为 5—95 重量%, 更加优选的范围为 10—50 重量%, 以及水溶性聚乙二醇的含量范围为 5—95 重量%, 更加优选为 50—90 重量%。在一种含有不良水溶性药物的组合物中, 药物含量优选范围为 0.1—50 重量%, 并更加优选 5—30 重量%, 这是基于嵌段共聚物的重量来计算的。

向本发明的组合物中可加入一种生物相容性的与水可混溶的有机溶剂以促使药物更好地溶解。有机溶剂的加入量依药物的溶解度而定, 而溶剂的优选含量为低于 50 重量%, 基于聚乙二醇或其衍生物的量计算。在下文中将对本发明作更详细的描述。

实施本发明的最佳方式

本发明涉及一种含有两性嵌段共聚物的组合物及其制备方法, 该共聚物具有亲水性的聚亚烷基二醇组分和疏水性生物可降解组分, 它们是分散在或悬浮在聚乙二醇介质中。

组合在一起的嵌段共聚物和聚乙二醇组合物为一种液体, 它本身在长的时间期限内是稳定的。这种组合物的嵌段共聚物部分, 在聚乙二醇介质中具有一种内核-外壳结构, 其中疏水性生物可降解聚合物嵌段占领着内核, 而亲水性聚亚烷基二醇嵌段在水溶性聚乙二醇基质或介质中形成外壳。当给药时, 聚乙二醇起着分散剂的作用而促进水溶性, 而组合物的嵌段共聚物部分便在体液中或在水介质中形成胶束结构。当药物加入到嵌段共聚物和聚乙二醇组合物中时, 则不良水溶性的药物便包含在疏水性内核中。因而, 含有本发明聚合物组合物和不良水溶性药物的药物配制剂能够作为稳定的液体配制剂而储存, 不会发生生物可降解的

聚合物嵌段的分解。该配制剂通过形成胶束能够有效地溶解在体液中或水介质中的不良水溶性药物，其中药物被捕集在胶束的内核中。

总而言之，本发明正如本文中所定义的，是一种悬浮在液体聚乙二醇介质中的嵌段共聚物的组合物。本发明的两性嵌段共聚物包含有一种亲水性的聚亚烷基二醇组分和一种疏水性的生物可降解的聚合物组分。当其被置于含水环境如体液中时或配制成一种悬浮液、糖浆等时，聚乙二醇介质能促使嵌段共聚物的悬浮液形成在水介质中的聚合物胶束。当一种不良水溶性药物加入到该组合物中并置于水环境中时，通过将药物引入胶束的内核中药物便溶解了。

适用于本发明嵌段共聚物中亲水组分的聚亚烷基二醇是选自下组成员之一：聚乙二醇，单烷氧基聚乙二醇，或单酰氧基聚乙二醇，其中聚亚烷基二醇的分子量优选处于 200—20,000 道尔顿范围内，更加优选的范围为 1,000—15,000 道尔顿。基于嵌段共聚物的总重量计算，亲水性组分的含量为 40—80 重量%，优选 40—70 重量%。

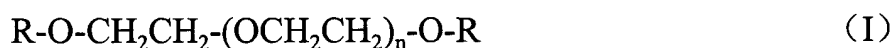
本发明共聚物的疏水性生物可降解的聚合物组分是选自下组成员之一：聚交酯，聚己酸内酯，丙交酯和乙交酯的共聚物，丙交酯和己内酯的共聚物，丙交酯和 1,4-二噁烷-2-酮的共聚物，聚原酸酯，聚酸酐，聚磷腓，聚氨基酸及聚碳酸酯。优选，本发明共聚物中疏水性生物可降解聚合物成分是选自下组中的一个成员：聚交酯，聚己酸内酯，丙交酯和乙交酯的共聚物，丙交酯和己内酯的共聚物，及丙交酯和 1,4-二噁烷-2-酮。疏水性生物可降解聚合物组分的分子量优选为 500—20,000 道尔顿，更优选为 1,000—10,000 道尔顿。

本发明的两性嵌段共聚物可以是 AB 型二嵌段，ABA 或 BAB 型三嵌段共聚物，它含有一种亲水性聚亚烷基二醇 A 嵌段组分（A）和一种疏水性生物可降解聚合物 B 嵌段组分（B），它在水介质中可形成一种胶束并可在聚乙二醇介质中溶解或均匀混合。

这种两性嵌段共聚物可按照在美国专利 5,683,723 和 5,702,717 中所描述的方法制备，这些专利结合在此处作为参考。例如这些共聚物可以这样制备，即经由环状酯单体如丙交酯、乙交酯、或 1,4-二噁烷-2-酮之一与单甲氧基聚乙二醇（mPEG）或聚乙二醇（PEG）在催化剂辛酸亚锡

存在下，在 80—130℃进行开环本体聚合反应而得。当使用 1,4-二噁烷-2-酮作为单体时，优选的反应温度为 80—110℃。当使用 1,4-二噁烷-2-酮与丙交酯的共聚物时，1,4-二噁烷-2-酮单体首先与 mPEG 或 PEG 在 100—130℃反应，然后将丙交酯单体缓慢地加入其中以增加 1,4-二噁烷-2-酮的聚合度。由于 1,4-二噁烷-2-酮单体的转化率为 50—60%，故此单体的添加量应大于两种单体，1,4-二噁烷-2-酮和两交酯一起加入的计算量。将嵌段共聚物产物溶解在二氯甲烷或丙酮中，在二乙醚、己烷、戊烷、或庚烷中沉淀，随后干燥。

用作本发明组合物的悬浮介质的聚乙二醇或其衍生物，为对嵌段共聚物的亲水组分有高度吸引作用的水溶性聚合物类。优选地，该聚乙二醇或其适当的衍生物具有的熔点低于约 70℃及分子量为 200—10,000 道尔顿。该聚乙二醇，或其各种衍生物，可以下式 (I) 表示：



式中 R 是氢，C₁—C₄ 烷基，苄基，或酰基；n 为 3—220 的一个整数。

在式 (I) 中的 C₁—C₄ 烷基的例子，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、及丁基，而酰基包括甲酰基、乙酰基、及苯甲酰基。

当制备用作 IV（静脉内）或 IM（肌肉内）注射的药物组合物时，优选使用具有分子量 200—1,000 道尔顿的聚乙二醇，并且其能够在几分钟内溶解在水介质中。当制备用作口腔、眼部或外部使用例如作为贴片或软膏的药物组合物时，应优选具有分子量为 1,000—10,000 道尔顿的聚乙二醇，并且它应能缓慢地溶解在水介质中。还可以使用具有重均分子量在上述范围内的聚乙二醇的任何混合物。

本发明的组合物用于运送溶解度小于 10 毫克 / 毫升的不良水溶性药物是特别有效的。疏水性药物的例子包括抗癌剂、抗炎剂、抗真菌剂、止吐剂、抗高血压药、性激素及类固醇。疏水药物典型的例子是：抗癌剂如帕克里特塞尔，喜树碱，阿霉素，道诺霉素，顺二氯二氨络铂，5-氟尿嘧啶，丝裂霉素，氨甲蝶呤，依托泊苷，抗炎剂诸如吲哚甲新，异丁苯丙酸，酮洛芬，氟苯布洛芬，双氯酚酸钠，炎痛喜康，替诺喜康，萘普生，阿司匹林及乙酰氨基酚；抗真菌剂如依他康唑，酮康唑及两性霉素；性激素如睾酮，雌激素，黄体酮，雌二醇；类固醇诸如地塞

米松，脱氢皮质甾醇及氟羟脱氢皮质甾醇；抗高血压药剂如开搏通（captopril），雷米普利（ramipril），特拉佐兴（terazosin），降压定（minoxidil），帕拉佐兴（parazosin）；止吐剂如奥坦西隆（ondansetron），及格雷西隆（granisetron）；抗生素如咪唑尼达和梭链孢酸；环孢霉素；
5 以及联苯二甲基二羧酸。

在本发明的组合物中并非为必需组分的有机溶剂，可以加入到组合物中以促进药物更好地溶解和增加向胶束中装载的效率。在本发明组合物中所使用的有机溶剂为极性溶剂，它对人体无害并能与水和聚乙二醇混溶。适用的有机溶剂的例子包括乙醇、乙酸、乳酸、乙醇酸、N-甲基-
10 2-吡咯烷酮、苄基醇、甘油、N,N-二甲基乙酰胺、丙烯醇、二乙基胺、及它们的混合物。

本发明的组合物可用一种或多种以下方法通过将两性嵌段共聚物分散在聚乙二醇或其衍生物中而制得。该组合物可以预先制得而不存在药物或者在制备组合物的同时加入药物。

15 根据疏水药物在聚乙二醇或其衍生物中的溶解度，该含有疏水或不良水溶性药物的组合物可通过如下几种方法制备：

（1）加热：当不良水溶性的药物能溶解在聚乙二醇中时，将药物和嵌段共聚物同聚乙二醇一起混合并在 30—100℃搅拌而形成溶液。然后将此溶液冷却至室温并得到加入有液体组合物的均相药物。

20 （2）添加有机溶剂：当一种不良水溶性药物不易溶解在聚乙二醇中时，将药物和嵌段共聚物与聚乙二醇相混合并在加热下搅拌。再向该混合物中加入有机溶剂直到药物和嵌段共聚物溶解和形成透明溶液。然后将此溶液冷却至室温而得到加入有液体组合物的均相药物。

（3）溶剂蒸发：当一种不良水溶性药物实际上不溶解在聚乙二醇中
25 时，将药物、嵌段共聚物及聚乙二醇一起溶解在沸点低于 100℃有机溶剂如乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、或丙酮中。然后通过加热和 / 或在真空下蒸发掉有机溶剂便得到一种组合物，其中含有药物的嵌段共聚物均匀地分散在聚乙二醇中。

本发明的组合物能够容易地分散在水介质中，能将不良水溶性的药物溶解在水中并能配制成：口服制剂如液体和胶囊；皮肤制剂如软膏或
30

贴敷药；用于静脉内、肌肉内、或皮下给药的注射液体。当该组合物通过注射给药时，可将它溶解在注射用的适当介质中，例如在使用前溶解在盐水或 DW5 中，或者可不溶解注射。对于非注射给药来说，例如口服路径，是将该组合物与药物学上可接受的添加剂，例如甘露糖醇、山梨糖醇、羟丙基纤维素、及羟丙基甲基纤维素一起配制。

可在水介质中形成聚合物胶束的本发明的组合物，特别适用于对不良水溶性抗癌剂如帕克里特塞尔的静脉注射。

本发明的组合物还可用作载体来运送或传递任何其它不良水溶性物质进入体内以及运送不良水溶性药物。

以下一些实施例是用于说明本发明某些方面的目的，而不是用来限制后附权利要求的保护范围。

实施例

实施例 1：mPEG-PLA 二嵌段共聚物（MW：2,000—1,850 道尔顿）的制备

将 20 克单甲氧基聚乙二醇（mPEG，分子量（mw）：2,000）和从乙酸乙酯中重结晶的 19 克 D, L-丙交酯的组合物加入到装有机械搅拌器的 100 毫升圆底烧瓶中。向烧瓶中加入溶于 3 毫升甲苯的 24.5 毫克辛酸亚锡，并在真空下于 120℃ 的高温下蒸发甲苯。将反应混合物在 120℃ 于真空下（25mmHg）搅拌 6 小时。将得到的产物冷却至室温并溶解在二氯甲烷中。将此溶液注入到冷无水乙醚中（4℃），沉淀所形成的二嵌段共聚物。将溶解-沉淀过程重复两次，使 mPEG-PLA 二嵌段共聚物（MW：2,000—1,850 道尔顿）得到纯化。（产率：37 克，95%）。

实施例 2：mPEG-PLA 二嵌段共聚物（MW：2,000—1,240 道尔顿）的制备

用与实施例 1 相同的方法制得了二嵌段共聚物，但却使用 20 克 mPEG（mw：2,000），12.5 克 D, L-丙交酯（mw：1,240），和 20 毫克辛酸亚锡，来形成 mPEG-PLA 二嵌段共聚物（MW：2,000—1,240 道尔顿）。（产率：30 克，92%）。

实施例 3: mPEG-PLA 二嵌段共聚物 (MW: 5,000—3,790 道尔顿) 的制备

用与实施例 1 相同的方法制得了二嵌段共聚物, 但却使用 25 克 mPEG
5 (mw: 5,000), 19 克 D, L-丙交酯 (mw: 3,790), 及 10 毫克辛酸亚锡, 而形成了 mPEG-PLA 二嵌段共聚物 (MW: 5,000—3,790 道尔顿)。(产率: 42 克, 96%)。

实施例 4: mPEG-PLGA 二嵌段共聚物 (MW: 2,000—1,720 道尔顿, LA
10 / GA=7: 3) 的制备

采用与实施例 1 相同的方法制得了一种二嵌段共聚物, 但却使用 20 克 mPEG (mw: 2,000), 12.5 克 D, L-丙交酯 (LA), 4.5 克乙交酯 (GA), 及 20 毫克辛酸亚锡, 而形成了 mPEG-PLGA 二嵌段共聚物 (MW: 2,000—1,720 道尔顿, LA / GA 的摩尔比=7: 3)。(产率: 33.5 克, 96%)。

15

实施例 5: mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (MW: 2,000—1,190 道尔顿) 的制备

采用与实施例 1 相同的方法制得了二嵌段共聚物, 但却使用 20 克 mPEG (mw: 2,000), 12 克 1,4-二噁烷-1-酮, 及 20 毫克辛酸亚锡而形
20 成了 mPEG-PDO 二嵌段共聚物 (MW: 2,000—1,190 道尔顿)。(产率: 28.2 克, 88%)。

实施例 6: mPEG-PLDO 二嵌段共聚物 (MW: 2,000—1,400 道尔顿, LA
/ DO=7: 3) 的制备

采用与实施例 1 相同的方法制得了二嵌段共聚物, 但却使用了 20 克 mPEG (mw: 2,000), 11 克 D, L-丙交酯 (LA), 3.4 克 1,4-二噁烷-2-酮 (DO), 和 20 毫克辛酸亚锡而形成了 mPEG-PLDO 二嵌段共聚物 (MW: 2,000—1,400 道尔顿, LA / DO 的摩尔比=7: 3)。(产率: 33 克, 95%)。

30 实施例 7: mPEG-PLDO 二嵌段共聚物 (MW: 5,000—2,900 道尔顿, LA

/ DO=7: 3) 的制备

采用与实施例 1 相同的方法制得了二嵌段共聚物, 但却使用了 25 克 mPEG (mw: 5,000), 11 克 D, L-丙交酯, 3.4 克 1,4-二噁烷-2-酮, 及 10 毫克辛酸亚锡, 而形成了 mPEG-PLDO 二嵌段共聚物 (MW: 5,000—2,900 道尔顿, LA / DO 的摩尔比=7: 3)。(产率: 38 克, 96%)。

实施例 8: mPEG-PLDO 二嵌段共聚物 (MW: 5,000—4,880 道尔顿, LA / DO=5: 5) 的制备

采用与实施例 1 相同的方法制得了一种二嵌段共聚物, 但却使用了 25 克 mPEG (mw: 5,000), 14.4 克 D, L-丙交酯 (LA), 10.2 克 1,4-二噁烷-2-酮 (DO), 和 10 毫克辛酸亚锡, 而形成了 mPEG-PLDO 二嵌段共聚物 (MW: 5,000—4,880 道尔顿, LA / DO 的摩尔比=5: 5)。(产率: 46 克, 93%)。

实施例 9: mPEG-PCL 二嵌段共聚物 (MW: 2,000—1,720 道尔顿) 的制备

采用与实施例 1 相同的方法制得了一种二嵌段共聚物, 但却使用了 20 克 mPEG (mw: 2,000), 17 克己内酯 (CL), 及 20 毫克辛酸亚锡而形成了 mPEG-PCL 二嵌段共聚物 (MW: 2,000—1,720 道尔顿)。(产率: 36 克, 97%)。

实施例 10: mPEG-PLA-mPEG 三嵌段共聚物的制备

将 10 克 (2.6 毫摩尔) 在实施例 1 中所制备的二嵌段共聚物和 210 毫克 (1.36 毫摩尔) 的琥珀酰氯溶解在 50 毫升的甲苯中所形成的溶液加入到 100 毫升装有机机械搅拌器的圆底烧瓶中。将此溶液在 110—130℃回流 6 小时, 然后在 120℃于真空下蒸去甲苯。将产物冷却至室温, 并在己烷中稀释来分离聚合物。将聚合物溶解在二氯甲烷中, 在冷无水乙醚中沉淀并在真空下 (40℃, 1mmHg) 干燥。(产率: 9.7 克, 96%)。

实施例 11: mPEG-PLDO-mPEG 三嵌段共聚物的制备

采用与实施例 10 相同的方法制得了三嵌段共聚物，但却使用了 10 克(2.94 毫摩尔)的在实施例 6 中所制得的二嵌段共聚物和 250 毫克(1.48 毫摩尔)的六亚甲基二异氰酸酯。(产率：10.2 克，99%)。

实施例 12：不良水溶性药物的增溶作用

- 5 使用在实施例 1—11 中所制得的一些嵌段共聚物，不良水溶性药物、聚乙二醇、及有机溶剂制得了一些液体聚合物组合物，当应用时，制法如下。

 (1) 加热：(方法 H) 将在实施例 1—11 中制备的嵌段共聚物和不良水溶性药物在聚乙二醇中混合，并在 80℃ 搅拌而得到溶液。将此
10 溶液冷却至室温并得到一种均相液体组合物。

 (2) 加入有机溶剂：(方法 A) 将在实施例 1—11 中制备的一种嵌段共聚物和不良水溶性药物加入到有机溶剂和聚乙二醇的溶液中，并在 80℃ 搅拌而得到溶液。将此溶液冷却至室温而得到一种均相液体组合物。

15 (3) 溶剂蒸发：(方法 S) 将在实施例 1—11 中制备的一种嵌段共聚物，不良水溶性药物、及聚乙二醇溶解在有机溶剂中，并在 40—60℃ 于氮气流下蒸发溶剂。便得到一种均相溶液。

 按照上述相同的方法不加入嵌段共聚物而制得了一些对比组合物。

 将用上述方法制得的各组合物列示于表 1 中。对所使用的嵌段共聚物均指明了嵌段式、每个嵌段的分子量及所用嵌段共聚物的用量。对不良水溶性药物列示了它们的用量。对亲水性 PEG 聚合物列示了它们的分子量和用量。“溶剂”竖栏只应用于方法 A 并列出了所用溶剂及其用量。最后，在“方法”竖栏中列示了所用的方法，并当使用方法 S 时列示出蒸发的溶剂。

20

表1 含不良水溶性药物的各组合物

序号	嵌段共聚物	药物	亲水性 聚合物	溶剂	方法*
1	mPEG-PLA(2,000-1,850) 270 毫克	吲哚甲新 30 毫克	PEG 400 500 毫克	—	H
2	mPEG-PLA(2,000-1,850) 285 毫克	吲哚甲新 15 毫克	PEG 400 500 毫克	—	H
3	mPEG-PLA(2,000-1,850) 240 毫克	吲哚甲新 60 毫克	PEG 400 500 毫克	—	H
4	mPEG-PLA(2,000-1,850) 270 毫克	帕克里特 塞尔 30 毫克	PEG 600 400 毫克	乙醇 100 毫克	A
5	mPEG-PLGA(2,000-1,720, LA/GA=7/3),270 毫克	环孢菌素 A 30 毫克	PEG 300 900 毫克	乙酸 100 毫克	A
6	mPEG-PLA(2,000-1,850) 270 毫克	地塞米松 30 毫克	二甲氧基 PEG 400 1,300 毫克	N-甲基- 2-吡咯烷 酮,400 毫克	A
7	mPEG-PLA(5,000-3,790) 270 毫克	阿霉素 30 毫克	二乙酰基 PEG 600 600 毫克	甘油 400 毫克	A
8	mPEG-PLDO(2,000-1,400, LA/DO=7/3),90 毫克	帕克里特 塞尔 10 毫克	PEG 600 200 毫克	—	H
9	mPEG-PLDO(5,000-4,880, LA/DO=5/5),90 毫克	喜树碱 10 毫克	PEG 400 500 毫克	—	S (二氯 甲烷)

10	mPEG-PLA(2,000-1,240) 270 毫克	替诺喜康 30 毫克	PEG 400 1,000 毫克	—	S (二氯 甲烷)
11	mPEG-PLA(5,000-3,790) 270 毫克	联苯基二 甲基二羧 酸,30 毫克	PEG 400 600 毫克	N-甲基- 2-吡咯烷 酮 ,400 毫克	A
12	mPEG-PLA(2,000-1,850) 270 毫克	鞣甙酮 30 毫克	PEG 1,000 800 毫克	乙醇 200 毫克	A
13	mPEG-PDO(2,000-1,190) 270 毫克	帕克里特 塞尔 30 毫克	PEG 2,000 800 毫克	—	S (乙腈)
14	mPEG-PCL(2,000-1,720) 270 毫克	环孢菌素 30 毫克	PEG 6,000 800 毫克	—	S (乙醇)
15	mPEG-PLA-mPEG(2,000- 3,700-2,000)270 毫克	吡啶甲新 30 毫克	PEG 8,000 800 毫克	—	S (乙腈)
C1**	—	吡啶甲新 30 毫克	PEG 400 800 毫克	—	H
C2**	—	帕克里特 塞尔 30 毫克	PEG 400 800 毫克	—	A
C3**	—	帕克里特 塞尔 30 毫克	PEG 2,000 800 毫克	—	S (乙腈)
C4**	—	鞣甙酮 30 毫克	PEG 8,000 800 毫克	—	S (二氯甲 烷)

*H: 加热; A: 加入有机溶剂; S: 溶剂蒸发;

** 对比组合物

组合物的溶解度

向每个含有表 1 中所列示组合物的一系列试管中加入 1.0 毫升蒸馏水。用手摇动所得到的这些混合物，通过液体聚合物组合物溶入水介质来促进胶束的形成。然后将混合物进行超离心（10,000 x g）20 分钟。将上清液通过 0.22μm PVDF 注射管过滤器进行过滤。用 HPLC 来分析滤液以测定进入胶束中的药物含量。结果示于表 2 中。

表 2 装载效率和溶解度

序号	装载效率* (%)	溶解度 (毫克/毫升)
1	100	30
2	100	15
3	100	60
4	100	30
5	100	30
6	100	30
7	100	30
8	100	10
9	100	10
10	100	30
11	100	30
12	100	30
13	100	30
14	100	30
15	100	30
C1**	-	0.001
C2**	-	0.008
C3**	-	0.010
C4**	-	0.002

* 装载效率 (%) = 溶解了的药物 (克) / 所加入的药物 (克) × 100,
其中溶解了的药物是用 HPLC 分析评价的

** 对比组合物

5 在表 2 中所示的结果指出, 按照本发明所制得的这些组合物, 与不含嵌段共聚物的一些组合物相比, 大大增加了疏水药物的溶解度。还制备了一些含有亲水性聚乙二醇组分和疏水性生物可降解聚合物组分的嵌段共聚物并含有疏水性药物, 但不含有 PEG 的对比溶液, 但未能形成溶液。

10 因此, 上述情况清楚地说明, 本发明的组合物能够有效地溶解疏水性药物并形成溶液。虽无具体证明, 但这样的溶液可作为一种稳定液体配剂储存。而且, 这种组合物可不予稀释或作为在水介质中的稀释溶液注射入体内, 因而用来对不良水溶性药物的静脉给药。

15 已经用上述具体实施例对本发明作了描述, 但应认识到, 本领域内的技术人员还可对本发明作出各种改变和变换, 但这些改变也都落入由后附权利要求所限定的本发明的范围内。