

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/22
A61K 9/52

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99806372. X

[43] 公开日 2001 年 6 月 27 日

[11] 公开号 CN 1301150A

[22] 申请日 1999. 3. 8 [21] 申请号 99806372. X

[30] 优先权

[32] 1998. 4. 30 [33] US [31] 60/083, 636

[32] 1999. 2. 22 [33] US [31] 09/255, 179

[86] 国际申请 PCT/US99/05187 1999. 3. 8

[87] 国际公布 WO99/56731 英 1999. 11. 11

[85] 进入国家阶段日期 2000. 11. 20

[71] 申请人 阿库斯菲尔公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 霍华德·伯恩斯坦 唐纳德·奇克林

萨尔瓦特·哈塔克

朱莉·斯特劳布

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 王维玉 丁业平

权利要求书 3 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于药物输送的由聚合物和疏水化合物形成的基质

[57] 摘要

脂类或其它疏水或两性化合物(在此统称为“疏水化合物”)被混入用于药物输送的一种聚合物基质中来改变药物释放的动力学。具体来说,药物是水溶性的,与没有混入疏水化合物的聚合物基质相比,本发明基质的药物的释放需要更长的时间。与把表面活性剂或脂类作为赋形剂加入的方法相反,疏水化合物实际上是混入到聚合物基质中,因此改变了水扩散到微颗粒中和可溶解的药物扩散到基质的外面。混入的疏水化合物也延长了由水解不稳定的聚合物形成的基质的降解,进一步延迟了包在夹膜内的药物的释放。

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



权 利 要 求 书

1. 一种用于输送治疗或预防药物的聚合物基质，该基质是由一种具有混入其中的治疗或预防的药物和有效量的用于改变水向基质中扩散和治疗或预防药物从基质中释放的疏水或两性化合物的生物相容性聚合物形成的。
2. 权利要求 1 的基质，其中所述基质为微颗粒的形式。
3. 权利要求 1 的基质，其中所述疏水或两性化合物以疏水化合物与聚合物的重量比为 0.01-60 混入所述基质中。
4. 权利要求 3 的基质，其中所述疏水或两性化合物是一类脂，以脂与基质材料的重量比为 0.01-30 混入所述基质中。
5. 权利要求 4 的基质，其中所述脂选自由脂肪酸及其衍生物，单、双和三甘油酯，磷脂，鞘脂，胆固醇和类固醇衍生物，油，维生素和萜烯所组成的组中。
6. 权利要求 5 的基质，其中所述脂是磷脂类，选自由磷脂酸、具有饱和和不饱和脂的磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、溶血磷脂酰衍生物、心磷脂和 β -酰基- γ -烷基磷脂所组成的组中。
7. 权利要求 6 的基质，其中所述磷脂类选自由双油酰磷脂酰胆碱、双肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、双十五烷酰磷脂酰胆碱、双月桂酰磷脂酰胆碱、双棕榈酰磷脂酰胆碱、双硬脂酰磷脂酰胆碱、双花生酰磷脂酰胆碱、双二十二烷酰磷脂酰胆碱，双二十三烷酰磷脂酰胆碱、双二十四烷酰磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺所组成的组中。

18. 权利要求 16 的方法，其中所述基质通过疏水或两性化合物与聚合物一起溶解而形成。

5 19. 权利要求 16 的方法，其中所述溶剂通过蒸发或萃取除去。

20. 预防或治疗药物的给药方法，该方法包括把权利要求 1-15 中的任意一种基质给药到患者。



说明书

用于药物输送的由聚合物和疏水化合物形成的基质

5 发明背景

本发明要求 1998 年 4 月 30 日由 Howard Bernstein, Donald E. Chickering 和 Julie Ann Straub 申请的 USP 专利临时申请 60/083,636“用于提高药物输送的脂类聚合物的组份”的优先权。

10 本发明总的来说涉及药物输送领域，更具体地说涉及含有药物并具有混入其中用于改变释放动力学的脂类或其它的疏水或两性化合物的聚合物基质。这些基质优选用于非肠道的输送，并优选为微颗粒形式。

15 在过去的二、三十年中人们为了提高药物输送的量，已经发展了通过多种途径控制或持续释放组份，以一种控制的方式持续药物释放，因此避免了因破裂释放而导致的短暂的药物水平的提高，并且提供用于规定的释放轮廓的方法。这些制剂已经采取了多种形状，包括微颗粒，例如微球体和由药物和有胶囊包夹的或与天然或合成的聚合物混合形成的微胶囊；与赋形剂如表面活性剂混合以降低颗粒的附聚作用的药物颗粒；和装置如用硅橡胶控制释放储存，该装置在水扩散进入到装置中，在该装置中溶解和释放药物回到同样的入口时释放药物。当输送的手段仅仅是由药物或者药物和赋形剂组成时，要想获得持续的释放是很困难的，因为药物倾向于相对更快地溶解。相反地，
20 非生物可降解的装置例如硅橡胶的装置在使用后一定要除去。
25

微颗粒可以使用广泛的技术形成，包括喷雾干燥、热熔、溶剂蒸发、溶剂萃取和机械的方法例如混练和压制。典型的微颗粒是由生物兼容的材料形成的，这种材料有所要求的释放性质及通过与被输送药物的兼容技术所加工。许多药物是不稳定的，不能使用苛性的有机溶
30



剂或加热使其包在荚膜内。这些方法的大部分导致形成一种结构，在此结构中药物的释放是通过药物扩散到微颗粒之外和/或通过微颗粒的降解来实现的。在某些情况下可以要求进一步限制或控制扩散。

5 本发明的一个目的是提供颗粒，以药物被并入该微颗粒中的方式限制药物扩散出微颗粒的方法。

 本发明的另一个目的是提供生物可降解的微颗粒，该微颗粒已经将药物混入其中的方法以改变微颗粒降解的动力学。

10 本发明还有一个目的是提供非常适合非肠道的药物输送的微颗粒。

发明概述

15 脂类或其它疏水或两性化合物（在此统称为“疏水化合物”）被混入用于药物输送的一种聚合物基质中来改变药物释放的动力学。在一个具体实施方案中药物是水溶性的，与没有混入疏水化合物的聚合物基质相比，本发明基质的药物的释放需要更长的时间。在另一个具体实施方案中药物有低的水溶性时，与没有混入疏水化合物的聚合物基质相比，本发明的基质中的药物释放需要较短的时间。与把表面活性剂或脂类作为赋形剂加入的方法相反，疏水化合物实际上是混入到聚合物基质中，因此改变了水扩散到微颗粒中以及溶解的药物扩散到基质的外面。混入的疏水化合物也延长了水解不稳定的聚合物形成的基质的降解，进一步延迟了包在荚膜内的药物的释放。

25 疏水化合物一定要混入到基质中，基质的成形是通过使用一种技术导致所述疏水化合物混入基质中，而不是在基质的表面。在一个优选的实施方案中所述基质形成微颗粒。所述微颗粒具有适合于有目的给药途径的直径，例如，直径为 0.5-8 微米的是用于血管内的给药；
30 直径为 1-100 微米的是用于皮下或肌肉的给药；直径为 0.5-5 毫米的



5 是用于口服给药输送到胃肠道或其它腔。优选用于肺系统的给药的颗粒大小为 1-3 微米的空气动力学直径，实际直径为 5 微米或更高。在优选的实施方案中，聚合物是合成的生物可降解的聚合物。大部份优选的聚合物是生物兼容的水解不稳定的聚合物，象聚羧基酸，如聚乳酸-共-乙醇酸，聚交酯，聚乙交酯或聚交酯-共-乙交酯，这聚合物可结合到聚乙二醇或其它材料上通过网状内皮系统(RES)抑制吸收。

10 疏水化合物可以是一些脂类或两性化合物（这类化合物包括亲水的和疏水的成份或区域）。最优选两性化合物是磷脂，其以磷脂与聚合物的重量比为 0.01-60，最优选 0.1-30 混入，所述磷脂包括如双棕榈酰磷脂酰胆硷（DPPC）、双硬脂酰磷脂酰胆硷（DSPC）、双花生酰磷脂酰胆硷（DAPC）、双山嵛酰磷脂酰胆硷(DBPC)、双二十三酰磷脂酰胆硷（DTPC）和双二十四酰磷脂酰胆硷(DLPC)。

15 所述基质的表面性质也能被改性，例如通过生物粘连聚合物的选择能够提高粘连性，尤其是当基质是以微颗粒的形状给药到粘膜的表面如鼻内的、肺的、阴道的或口腔时需要粘附性。通过聚合物的选择或在聚合物内混入或偶联聚合物到配位体上，也能获得预定的指标，所述配位体是专门用于结合到特殊的组织类型或细胞表面的分子。除此
20 之外，配位体可连到微颗粒上从而影响颗粒的电荷、亲油性或亲水性。

本发明的详细描述

25 提供了由含有活性剂的聚合物基质构成的聚合物输送系统的合成方法，所说的活性剂如是治疗的或预防性的药物（在此统称为“药物”）。基质在多种药物输送应用中是有用的，并能够通过注射、气雾剂或粉末、口腔或局部给药。一个优选的给药途径是通过肺的系统或通过注射。与没有混入疏水化合物的聚合物基质相比，把疏水和 / 或两性化合物（在此一般称为“疏水化合物”）混入聚合物基质中改变了药物的释放周期，它是通过改变扩散水进入或离开基质的速率和 /
30



或基质的降解速率来实现的。

用于制造在基质中混入疏水化合物的试剂

5 如在此所使用的，术语“基质”是指包括一个或多个材料的结构，
在此结构中药物是分散、陷入或包在荚膜内的。这些材料可能是晶体、
半晶体或无定形的。基质可以是丸、片、胶块、棒、盘、半球或微颗
粒的或未定型的形式。如在此所使用的，术语“微颗粒”包括微球和
10 微胶囊，以及微颗粒，除非有其它专门的注明。微颗粒在形状上可以
是，也可以不是球型的。微胶囊被定义为微颗粒，就是其有一个外层
聚合物壳围绕在一个另一种材料，在这种情况下是活性剂的核上。在
下面的描述中，微球一般是固体的聚合物球，它可以包括由孔隙通过
聚合物形成蜂窝状的结构，该孔隙被活性剂填充。

聚合物

15 所述基质可以是由非生物可降解或生物可降解的基质构成的，尽管
生物可降解的基质是优选的，特别是当非肠道给药时。非受过腐蚀
的+聚合物可用于口服给药。尽管天然聚合物，特别是某些通过水解
降解的天然生物聚合物可以使用并具有等价或更好的性质，但一般优
选合成聚合物如聚羟丁酸酯，由于其更可重复合成性和降解性。聚合
20 物的选择基于体内稳定性所需要的时间，即分散到输送所需要的位置
的时间和输送所需要的时间。

代表性的合成聚合物为聚羧酸如聚乳酸、聚乙醇酸和聚乳酸-共-
乙醇酸，聚交酯，聚乙交酯，聚交酯-共-乙交酯，聚酸酐，聚原酸酯，
25 聚酰胺，聚碳酸酯，聚烯烃如聚乙烯和聚丙烯，聚亚烷基二醇如聚乙
二醇，聚环氧烷如聚环氧乙烷聚对苯二甲酸亚烷基酯如聚对苯二甲酸
亚乙基酯，聚乙烯醇，聚乙烯醚，聚乙烯酯，聚乙烯卤化物如聚乙烯
氯化物，聚乙烯吡咯烷酮，聚硅氧烷，聚乙烯醇，聚乙酸乙烯酯，聚
苯乙烯，聚尿烷,及其共聚物，衍生的纤维素如烷基纤维素、羟烷基纤
30 维素、纤维素醚、纤维素酯、硝基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、

羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、纤维素乙酸酯，纤维素丙酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯、纤维素乙酸酯苯二甲酸酯、羧乙基纤维素、纤维素三乙酸和纤维素硫酸钠盐(统称为合成纤维素)，丙烯酸、甲基丙烯酸或包括酯的它们的衍生物的共聚物如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸异丁酯、聚甲基丙烯酸己酯、聚甲基丙烯酸癸基酯、聚甲基丙烯酸月桂基酯、聚甲基丙烯酸苯基酯、聚丙烯酸甲酯、聚丙烯酸异丙酯、聚丙烯酸异丁酯、聚丙烯酸十八烷基酯(统称为聚丙烯酸)，聚丁酸，聚戊酸和聚(交酯-共-己内酯)，共聚物及其混合物。此处所使用的“衍生物”包括有取代和化学基团如烷基、亚烷基的添加，羟基化,氧化和其它本领域技术人员通常使用的修饰的聚合物。

优选的生物可降解聚合物的例子包括羟基酸如乳酸和乙醇酸的聚合物，和与 PEG 的共聚物，聚酸酐，聚原酸酯，聚尿烷，聚丁酸，聚戊酸，聚交酯-共-己内酯,及其混合物和共聚物。

优选的天然生物可降解聚合物的例子包括蛋白质如白蛋白和醇溶蛋白，例如玉米醇溶蛋白和多糖如藻酸盐、纤维素和聚羟基链烷酸酯，例如聚羟基丁酸酯，基质在体内的稳定性可以在生产过程中通过使用聚合物如聚交酯-共-乙交酯与聚乙二醇(PEG)的共聚物调整。由于 PEG 是亲水的，如果它暴露在颗粒的外表面可以延长这些材料的循环时间。

优选的非生物可降解的聚合物的例子包括乙烯醋酸乙烯酯、聚甲基丙烯酸、聚酰胺、及其混合物和共聚物。

特别有意用于在胃肠道等粘膜表面的生物粘附性聚合物包括聚酸酐、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸异丁酯、聚甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸异癸酯、甲基丙烯酸月桂基酯、聚甲基丙烯酸苯酯、聚丙烯酸甲酯、聚丙



烯酸异丙酯、聚丙烯酸异丁酯和聚丙烯酸十八酯。

溶剂

5 用于聚合物的溶剂的选择是根据它的生物兼容性及聚合物的溶解性及其与被输送的药物的适当的相互作用的性质。例如，选择溶剂时要考虑的因素是药物容易溶解在所使用的溶剂中和溶剂对被输送药物没有有害的影响。水溶剂被用来生产形成水溶聚合物的基质。有机溶剂通常用于溶解疏水的和某些亲水的聚合物。优选的有机溶剂是易挥发的或有相对低的沸点或能够在真空下除去以及以痕量在人体内给药
10 时可接受的，如二氯甲烷。其它的溶剂如乙酸乙酯、乙醇、甲醇、二甲基甲酰胺（DMF）、丙酮、乙腈、四氢呋喃(THF)、乙酸、二甲亚砜(DMSO)和氯仿、或者它们的混合物也可利用。优选的溶剂是那些被食品和药物管理部门评定为第三类的残余溶剂，发表在联邦注册 62 卷,85 期,pp.24301-24309(1997 年 5 月)。

15 一般，聚合物溶解在溶剂中形成聚合物溶液，其浓度为 0.1-60%（重量/体积，w/v），更优选 0.25-30%。聚合物溶液随后按照下面的描述生成含有疏水成份混入在其中的聚合物基质。

20 疏水和两性化合物

一般，疏水和两性化合物（也就是说包括亲水和疏水的成份或区域）能够通过基质用来改变水分的渗透和/或吸收，因此改变了药物扩散出基质的速率，在水解不稳定材料的情况下，改变降解性，并因此从基质释放药物。

25 可以使用的脂类包括但不限于下面的脂类：脂肪酸及其衍生物、单-、双-和三甘油酯、磷脂、鞘脂、胆固醇和类固醇衍生物、萜烯和维生素。其中脂肪酸及其衍生物可包括但不限于饱和和不饱和脂肪酸、奇数及偶数脂肪酸、反式和顺式异构体，脂肪酸衍生物包括醇、
30 酯、酸酐、羟基脂肪酸和前列腺素。可以使用的饱和和不饱和脂肪酸

半-丁二酸酯, 6-(5-胆固醇-3 β -基氧基)己基-6-氨基-6-脱氧-1-硫代- α -D-吡喃型半乳糖苷, 6-(5-胆甾烯-3 β -基氧基)己基-6-氨基-6-去氧-1-硫代- α -D-吡喃型甘露糖苷和胆甾醇基) 4'-三甲基-3,5-铵) 丁酸盐。

5 其它可以使用的脂类化合物包括生育酚及其衍生物, 和油类及其衍生物, 比如硬脂酰胺。

10 可以使用的多种阳离子脂类包括 DOTMA, N-1-(2,3-双油酰氧基)丙基-N,N,N-三甲基铵盐氯化物; DOTAP, 1,2-双油酰氧基-3-(三甲铵)丙烷; 和 DOTB, 1,2-双油酰-3-(4'-三甲铵)丁酰基-sn 甘油。

最优选的脂类是磷脂, 首先是 DPPC、DAPC、DSPC、DTPC、DBPC、DLPC、尤其是 DPPC、DAPC 和 DBPC。

15 其它优选的疏水化合物包括氨基酸如色氨酸、酪氨酸、异亮氨酸、白氨酸和缬氨酸, 芳香化合物比如烷基对烷基苯(alkyl paraben), 例如, 对甲苯, 和苯甲酸。

20 疏水化合物的含量范围是 0.1-60 (疏水化合物重量/聚合物重量); 最优选 0.1-30 (疏水化合物重量/聚合物重量)。

目标

25 通过选择聚合物形成微颗粒、微颗粒的大小和/或混入或结合配位体到微颗粒上能够特定或非特定地得到目标微颗粒。例如生物活性分子, 或影响颗粒的电荷、亲油性或亲水性的分子可以结合在微颗粒的表面上。除此之外, 结合在微颗粒上的分子在体内也可以减少组织的粘连, 或有助于微颗粒的特殊目标。代表性的目标分子包括抗体, 凝聚素和其它通过受体特定结合到特殊类型的细胞表面上的分子。

30 通过 RES 抑制吸收

5 通过聚合物的选择和/或混入或结合可以将粘连和吸收减少到最低的分子能够把微颗粒的吸收和除去减少到最小。例如，通过把聚亚烷基二醇的部分通过共价键结合到微颗粒的表面上就可以通过微颗粒把组织粘连降至最低。聚亚烷基二醇部分的表面有对水很高的亲合力从而降低了蛋白质吸附在颗粒的表面。因此通过网状内皮组织系统 (RES)微颗粒的识别和吸收被降低。

10 一个方法就是聚亚烷基二醇的末端羟基共价结合生物活性分子上，或影响颗粒的电荷、亲水和亲油性的分子结合到微颗粒的表面上。本领域的方法可用来把很大范围内的配位体结合到微颗粒的表面上以增强在体内的输送性质、微颗粒的稳定性或其它性质。

活性剂

15 能够混入基质进行输送的活性剂包括治疗的和预防的药物。这些药物可以是蛋白质、肽、糖、寡糖，核酸分子或其它合成的或天然的药物。这些药物可以用能被检测到的标记作记号，比如荧光标记或酶及色谱的检测剂。

20 优选的药物包括抗生素，抗病毒，疫苗，血管舒张药，血管收缩药，免疫调制的化合物包括类固醇、抗组胺药和细胞激动素 (cytokine) 如白介素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子和干扰素 (α, β, γ)，寡核苷酸包括基因和反义寡核苷酸，核酸酶，支气管扩张药，激素包括生殖荷尔蒙，降钙素，胰岛素，促红细胞生成素，生长荷尔蒙，和其它类型的药物比如 Antiban™。

25

生产基质的方法

30 在大多数优选的实施方案中，微颗粒的生产是通过喷雾干燥实现的。生产其它类型的基质和微颗粒的技术包括象下面讨论的熔融挤出，压缩模塑，流化床干燥，溶剂萃取，热溶包封和溶剂蒸发。一个主要的标准就是在形成基质之前疏水化合物一定要溶解，或和聚合物

一起熔化，或作为固体或液体分散在聚合物溶液中。结果疏水化合物（或两性化合物）就以相对均匀的形式混合在整个基质中，而不是仅存在所形成的基质的表面。活性剂可进入到固体颗粒基质中，或通过溶解药物于聚合物溶剂中为液体或液体小滴。

5

a. 溶剂蒸发。在这一方法中聚合物和疏水化合物是溶解在挥发性的溶剂如二氯甲烷中。孔隙形成剂以固体或液体加入到所述溶液中。活性剂可以以固态或以溶液加入到聚合物的溶液中。混合物被声处理或使之均匀，所形成的分散体或乳液被加入到含有表面活性剂如 TWEEN™20, TWEEN™80, PEG 或聚乙烯醇的水溶液中，使之均匀形成乳液。搅拌所形成的乳液直到大部分有机溶剂蒸发，留下微颗粒。可以使用几种不同的聚合物浓度（0.05-0.60g/ml）。通过这一方法可以得到具有不同大小(1-1000 微米)和形态的微颗粒。这一方法尤其对相对稳定的聚合物如聚酯有用。

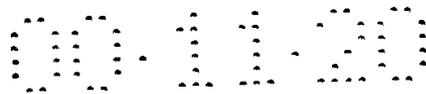
15

在 E.Mathiowitz,等, J.Scanning Microscopy,4,329(1990); L.R Beck, 等, Fertil. Steril., 31,545(1979); 和 S.Benita, 等, J.Pharm. Sci., 73,1721(1984)中描述了溶剂蒸发，这一技术在此并入本发明。

尤其是水解不稳定的聚合物如聚酸酐，由于水的存在，在生产过程中可能降解。对于这类化合物，下面两种完全在有机溶剂中进行的方法更有用。

b. 热熔微胶囊 在这一方法中聚合物和疏水化合物首先熔融，然后与固体或液体的活性剂混合。孔隙形成剂以固体或溶液的形式加入到溶液中。混合物悬浮在一种不易混合的溶剂中（象硅油），在连续搅拌的同时加热到高于聚合物熔点 5 度。一旦乳液稳定，将其冷却直到聚合物颗粒固化。所形成的微颗粒通过倾析法用聚合物非溶剂如石油醚洗涤，生成自由流动的粉末。用这一方法可以得到大小为 1-1000 微米的微颗粒。用这一方法制备的颗粒的外表面通常是光滑和致密

30



的。这一过程被用来制备由聚酯和聚酸酐制造的微颗粒。不过这一方法被限制在所使用的聚合物分子量是为 1000-50000。

5 由 E.Mathiowitz,等, 发表在 Reactive Polymer 6,275(1987)上的文章描述了热熔微胶囊及其技术, 在此引入本发明。优选的聚酸酐包括由摩尔比为 20: 80 (P(CPP-SA)20:80) (分子量 20000)的双羧基苯氧基丙烷和癸二酸, 和聚(富马酸-共-癸二酸)(20:80)(分子量 15000)的微颗粒制成的聚酸酐。

10 c. 溶剂去除 这一技术基本为聚酸酐设计。在这一方法中, 固体或液体活性剂分散于或溶解在所选择的聚合物和疏水化合物与易挥发溶剂如二氯甲烷的溶液中。通过搅拌使混合物悬浮于一有机油(例如硅油)中形成乳液。与溶剂蒸发不同, 这一方法可用于制造高熔点和不同分子量的聚合物的微颗粒。使用这一技术生产的颗粒外观形态主要依赖于所使用的聚合物的类别。

15 d. 微颗粒的喷雾干燥 通过喷雾干燥制造微颗粒, 即将生物兼容的聚合物和疏水化合物溶于一种适当的溶剂中, 分散固体或液体活性剂于该聚合物溶液中, 随后喷雾干燥该聚合物溶液形成了微颗粒。如在此所定义的, 一个聚合物和活性剂的溶液的“喷雾干燥”过程涉及到这样的过程, 其中将溶液雾化形成细雾, 并直接与热的载气接触干燥。使用本领域能得到的喷雾干燥设备, 聚合物溶液可通过喷雾干燥器的入口输送, 通过在干燥器里的管随后通过出口雾化。温度根据所使用的气体或聚合物而变化。控制入口和出口的温度以生产所需要的

20

25 产品。

聚合物溶液的颗粒大小是用于喷雾聚合物溶液的喷嘴、喷嘴压力、流速、所使用的聚合物、聚合物的浓度、溶剂的类型、喷雾温度(入口和出口温度)和分子量的函数。一般, 假定浓度相同, 分子量越高, 颗粒就越大。典型的喷雾干燥加工过程参数如下: 聚合物浓度

30



=0.005-0.20g/ml, 入口温度=20-1000℃, 出口温度=10-300℃, 聚合物流速=5-2000ml/min., 喷嘴直径=0.2-4 毫米。可得到形态依赖于聚合物、浓度、分子量和喷速的选择的直径范围为 1-10 微米的微颗粒。

5 如果活性剂是固体, 那么活性剂在喷雾之前以固体颗粒的形式加入到聚合物溶液中而被作成胶囊, 或活性剂溶解在水溶液中, 随后在喷雾之前用聚合物溶液进行乳化, 或在喷雾之前固体可以和聚合物在合适的溶剂中一起共增溶。

10 e.水凝胶微颗粒 由凝胶类聚合物制成的微颗粒, 如聚磷腈或聚甲基丙烯酸甲酯, 是通过溶解聚合物在水溶液中生成的, 如果需要, 将孔隙形成剂悬浮或将疏水化合物在混合物中悬浮, 均匀该混合物, 通过微滴形成装置挤出该材料, 所产生的微滴落入由相反的电荷离子或聚电解质溶液形成的加硬浴室中缓慢搅拌。这些系统的优点是通过使用聚阳离子聚合物如制造后的多熔素, 在微颗粒的表面上涂覆以进一步修饰其表面。通过使用不同大小的挤出机来控制微颗粒的颗粒。

15

有助于基质形成的添加剂

20 如果一种表面活性剂在基质的生产过程中使用的话, 则多种表面活性剂可以添加到连续相中作为乳化剂。可以使用的(0.1-5 重量%)乳化剂或表面活性剂的例子包括生理上可以接受的乳化剂。例子包括天然和合成的胆汁盐或胆汁酸的形式, 二者都与氨基酸共轭, 或不共轭的如牛黄脱氧胆酸酯和胆酸。与这里所描述的方法相反, 这些表面活性剂涂层在微颗粒的表面, 有助于给药的分散。

25

孔隙形成剂

30 在基质的生产过程中, 可以包括 0.01-90%重量/体积的含量的孔隙形成剂, 从而提高基质的多孔性和孔隙的形成。孔隙成形剂能够以固体颗粒的形式加入到聚合物的溶液中或熔融的聚合物中, 或以一种用聚合物溶液乳化的水溶液加入, 或是共溶于聚合物的溶液中。例如



5 在喷雾干燥、溶剂蒸发、溶剂除去、热熔包胶中，孔隙形成剂如易挥发的盐，例如碳酸氢铵，乙酸铵，氯化铵或苯甲酸铵或其它能冷冻干燥的盐，首先溶解在水中。含有孔隙形成剂的溶液随后用聚合物溶液乳化从而在聚合物中形成孔隙形成剂的小滴。这一乳液随后用于喷雾干燥或用于溶剂蒸发或萃取的过程。在聚合物被沉淀之后，变硬的微颗粒就被凝固和冷冻干燥而除去任何在微胶囊形成的过程中未除去的孔隙形成剂。

药物输送系统给药的方法

10 通过口腔，局部给药到粘膜表面（例如鼻的，肺的，阴道的，直结肠的），或移植法或注射给药取决于基质的形状和需要输送的药物。有用的药物可接受的载体包括含有甘油和 TWEEN™20 的生理盐水及含有 TWEEN™20 的等渗透的甘露醇。基质也可以以粉末、片状、胶囊或以局部制剂如软膏、凝胶或洗液的形式使用。

15 微颗粒可以以粉末或形成片剂或胶囊，悬浮于溶液或凝胶中（软膏、洗液、水凝胶）给药。如上所述，微颗粒的大小决定了给药的方法。在优选的实施方案中，所生成的微颗粒的直径为 0.5-8 微米时适用于血管内的给药；直径为 1-100 微米时适用于皮下或肌内的给药；
20 直径为 0.5-5 毫米时适用于口腔给药输送到胃肠道或其它腔，或应用于其它粘膜表面（直肠、阴道、口腔和鼻腔）。优选的给药到肺系统的颗粒大小为 1-3 微米的空气动力学直径，如于 1995 年 1 月 3 日授予 Edwards 等人的 USP5,855,913 中所描述的实际直径为 5 微米或更多。分析颗粒大小可以在库尔特计数器上用光学显微镜，电子扫描显微镜
25 或光电子显微镜进行。

30 在优选的实施方式中，微颗粒可以与药学上可以接受的载体，如磷酸盐缓冲盐水或生理盐水或甘露醇结合，随后使用合适的途径将有效量的药给药到患者，典型的是通过注射到血管（i.v）、皮下、肌肉（LM）或口腔给药。含有活性剂的微颗粒可以用于输送到血管系统，



以及输送到肝和肾系统，在心脏病学上的应用和用于治疗肿瘤和组织。对于给药到肺系统微颗粒可与药物可接受的膨胀剂结合，并且作为干粉末给药。药学上可接受的膨胀剂包括糖如甘露醇、蔗糖、乳糖、果糖和海藻糖。如上所述，所述微颗粒也可以连结到配位体上以使组织粘连降至最低或把微颗粒引导到体内身体的特定区域。

5

通过下面非限制性实施例，将进一步理解上面所描述的方法和组成。

10 实施例 1: PLGA:DAPC 药物输送颗粒的制备

将 30 克 PLGA(50: 50)(IV 0.4 dl/g Boehringer Ingeheim), 1.8 克双花生酰磷脂酰胆硷(Avanti,Birmingham, AL)和 495 毫克天青色 Azure A(Sigma Chemicals. St Louis, MO)溶解在 1000 毫升二氯甲烷中。以 20 毫升/分钟的流速抽取溶液并且使用 Buechi Lab 喷雾干燥器干燥。入口空气温度是 40°C, 收集干燥的微颗粒粉末, 储存在-20°C直到分析。微颗粒的大小使用库尔特多孔径器 II 测定。微颗粒体平均直径为 5.982 微米。

15

20

将 18 克 PLGA(50: 50)(IV 0.4 dl/g Boehringer Ingeheim), 1.08 克双花生酰磷脂酰胆硷 (Avanti,Birmingham, AL) 溶解在 60 毫升的二氯甲烷中。38.9 克四溴荧光素 Eosin Y(Sigma Chemicals)溶解在 38.9 毫升, 0.18 克/毫升的碳酸氢铵溶液中。将四溴荧光素溶液使用 Silverson 均化器以 7000rpm 将聚合物溶液乳化 8 分钟。以 20 毫升/分钟的流速抽取溶液并且使用 Buechi Lab 喷雾干燥器干燥。入口空气温度是 40 °C, 收集干燥的微颗粒粉末, 储存在-20°C直到分析。微颗粒的大小使用库尔特多孔径器 II 测定。微颗粒体平均直径为 6.119 微米。

25