

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/19

F26B 5/06

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99802319.1

[43] 公开日 2001 年 3 月 21 日

[11] 公开号 CN 1288374A

[22] 申请日 1999.1.20 [21] 申请号 99802319.1

[30] 优先权

[32] 1998.1.21 [33] JP [31] 9911/1998

[86] 国际申请 PCT/JP99/00175 1999.1.20

[87] 国际公布 WO99/37288 英 1999.7.29

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.21

[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72] 发明人 清水久义 野野村宗夫 布藤智康
向井圭

[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 樊卫民

权利要求书 1 页 说明书 25 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 缓释制剂的制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种用于制备固体缓释制剂的方法，其特征在于在内表面部分或全部用冰层或抗水基质材料涂层的冻干容器内冷冻干燥缓释制剂（缓释制剂悬浮液）。

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

权利要求书

1. 一种用于制备固体缓释制剂的方法，其包括在内表面部分或全部涂布有冰层或抗水基质材料的冻干容器内冷冻干燥缓释制剂。
2. 一种用于制备固体缓释制剂的方法，该方法包括在冻干容器内冷冻干燥缓释制剂，其中该容器内表面部分或全部用抗水基质材料涂布，且被涂布的内表面进一步被部分或全部用冰层涂布。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中所述内表面只是底部表面。
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中所述冻干容器是托盘。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中所述冰层的厚度是约 0.01-约 30mm。
6. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中所述抗水基质材料是四氟乙烯树脂、三氟乙烯树脂、二氟乙烯树脂、1,1-二氟乙烯树脂、六氟丙烯-四氟乙烯共聚树脂、改性氟化树脂、四氟乙烯-全氟烷氧基乙烯共聚树脂，或四氟乙烯-乙烯共聚树脂。
7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的方法，其中所述缓释制剂是微球。
8. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其包括在冻干容器内的温度等于或低于 0℃的还原条件下使冻干容器内的冻结水完成升华。

说 明 书

缓释制剂的制备方法

技术领域

本发明涉及一种固体缓释制剂（如以微球的形式）之制备方法，该方法能够在不长时间暴露于环境的条件下很容易地回收固体缓释制剂。

背景技术

微囊(微球)(此后也称作 MC)首先是通过含水干燥等方法制备，随后分离，浓缩并回收，此后加入甘露糖醇等物质并溶解，生成 MC 悬浮液，进而将其脱水且通过冷冻干燥法干燥，最终制成微囊粉末(微球粉末，在此也称作 MC 粉末)。在此操作过程中，一般的做法是将 MC 悬浮液分配在托盘中，并且冷冻干燥该悬浮液。

然而，由于需要人工除菌，且在冷冻干燥完成后用刮料装置回收托盘内的 MC 粉末，所以常规制备方法存在下列缺陷：

- (1)MC 粉末粘着在托盘上，需要在回收时用刮料装置刮下 MC 粉末。
- (2)由于采用人工刮料，同时也由于回收 MC 需要较长的时间，所以延长了 MC 在环境下暴露的时间，从而常引起被微生物等污染的危险性，这对于确保无菌性来说是不利的。此外，因为要对 MC 制剂的含水量进行控制，长时间暴露在环境中从物理化学稳定性角度而言存在风险。
- (3)由于在刮料过程中主要使用刮料装置，托盘和刮料装置之间的摩擦有可能产生和引入外来物质。
- (4)由于 MC 粉末和托盘发生粘着，一些 MC 粉末残留在托盘上，甚至在刮擦后也无法回收。

发明公开

针对上述背景技术，需要开发出一种用于固体缓释制剂的制备方法，该方法允许以高回收率在冷冻干燥后方便地回收固体缓释制剂，在环境

中的暴露时间短，并且减小产生和引入外源性物质的危险性。

在对解决上述问题作出了大量研究后，本发明人发现，通过预先在托盘内表面上形成冰层或用抗水基质材料涂布，意外地能够在短时间内很容易地回收冻干的 MC 粉末。此外，本发明人发现，通过在冻干容器内的温度等于或低于 0℃ 的还原条件下使冻干容器内的冻结水完成升华，冻干饼可以不崩解和分散，因此可意外地回收得到具有良好形状和高收率的冻干 MC 粉末。本发明人在上述发现的基础上作了进一步的研究，并且开发出本发明。

因此，本发明提供：

- (1)一种用于制备固体缓释制剂的方法，该方法包括在冻干容器中冷冻干燥缓释制剂，其中所述冻干容器的内表面部分或全部涂布冰层或抗水基质材料。
- (2)一种用于制备固体缓释制剂的方法，该方法包括在冻干容器中冷冻干燥该缓释制剂，其中该容器的内表面部分或全部涂布有抗水基质材料，并且涂布过的内表面进一步被部分或全部涂布冰层。
- (3)根据上述术语(1)或(2)所述的方法，其中所述内表面只是底部表面。
- (4) 根据上述术语(1)或(2)所述的方法，其中所述冻干容器为托盘。
- (5)根据上述术语(1)或(2)所述的方法，其中所述冰层的厚度是约 0.01mm-约 30mm。
- (6)根据上述术语(1)或(2)所述的方法，其中所述抗水基质材料是四氟乙烯树脂、三氟乙烯树脂、二氟乙烯树脂、1,1-二氟乙烯树脂、六氟丙烯-四氟乙烯共聚树脂、改性氟化树脂、四氟乙烯-全氟烷氧基乙烯共聚树脂，或四氟乙烯-乙烯共聚树脂。
- (7)根据上述术语(1)-(6)任一项所述的方法，其中所述缓释制剂是微球，和
- (8)根据上述术语(1)或(2)所述的方法，其包括在冻干容器内的温度等于或低于 0℃ 时的还原条件下使冻干容器中的冻结水完成升华。

本发明还进一步提供：

- (9)根据上述术语(1)或(2)所述的制备方法，其中所述冰层的厚度是该容器深度的约 1/1,000-约 4/5.

- (10)根据上述术语(1)或(2)所述的制备方法，其中所述缓释制剂悬浮液的冻结层厚度是该容器深度的约 1/1,000-约 4/5。
- (11)根据上述术语(1)或(2)所述的制备方法，其中所述容器的尺寸是宽度约 5mm-约 7,000mm，长度约 5mm-7000mm，并且深度约 1mm-约 100 mm，其中所述冰层是约 0.01mm-约 30mm。
- (12)根据上述术语(1)-(11)任一项所述的制备方法，其中所述缓释制剂是含有生物活性肽的缓释制剂。
- (13)根据上述术语(1)-(11)任一项所述的制备方法，其中所述缓释制剂是含有生物活性肽和生物可降解聚合物的缓释制剂。
- (14)根据上述术语(12)或(13)所述的制备方法，其中所述生物活性肽是 LH-RH 激动剂或 LH-RH 抗剂。
- (15)根据上述术语(12)或(13)所述的制备方法，其中所述生物活性肽是 5-氧化-*Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅*(亮丙瑞林)或其盐。
- (16)根据上述术语(12)或(13)所述的制备方法，其中所述生物活性肽是 5-氧化-*Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅*(亮丙瑞林)的乙酸盐。
- (17)根据上述术语(13)所述的制备方法，其中所述生物可降解聚合物是α-羟基羧酸聚合物。
- (18)根据上述术语(17)所述的制备方法，其中所述α-羟基羧酸聚合物是乳酸-羟基乙酸聚合物。
- (19)根据上述术语(18)所述的制备方法，其中乳酸和羟基乙酸的含量比例是约 100/0-约 40/60(mol%)。
- (20)根据术语(18)所述的制备方法，其中所述聚合物的重均分子量是约 3,000-约 100,000。
- (21)根据上述术语(13)所述的制备方法，其中所述生物可降解聚合物是聚乳酸；和
- (22)根据上述术语(21)所述的制备方法，其中所述聚乳酸的重均分子量是约 10,000-约 60,000。

适合采用本发明所述方法来制备的缓释制剂包括，例如，微球。在此所用的术语“微球”应理解为包括微囊和微粒。具体而言，可用日本专利未审公开号 100516/1985、201816/1987、124814/1990、321622/1992、112468/1993、194200/1993、293636/1994、145046/1994、192068/1994、169818/1996、132524/1997、221417/1997 和 221418/1997 等中所述的微球、微囊或类似制剂。

包含在上述缓释制剂内的药物优选是生物活性肽，例如分子量是约 300-约 40,000，优选约 400-约 30,000，和更优选约 500-约 20,000 的生物活性肽。

优选所述的生物活性肽具有可以和弱酸形成盐的碱性基团，所述弱酸的 pKa 值不小于 4.0(例如碳酸、酸式碳酸、硼酸、具有 1-3 个碳原子的低级烷基一元羧酸)。所述生物活性肽除了含有碱性基团以外还可以具有游离或盐形式的酸性基团。

生物活性肽的代表性活性是激素作用。所述生物活性肽可以是天然物质，合成物质，半合成物质或是遗传工程的产物，也可以是它们的类似物和/或衍生物。这些生物活性肽的作用机理可以是激动性作用，或是拮抗性作用。

所述生物活性肽的实例是：黄体化激素释放激素(也称作 LH-RH 或促性腺激素释放激素，Gn-RH)、胰岛素、促生长素抑制素、促生长素抑制素衍生物(例如 Sandostatin; USP4,087,390、4,093,574、4,100,117 和 4,253,998)、生长激素(GH)、生长激素释放激素(GH-RH)、催乳激素、红细胞生成素(EPO)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、ACTH 衍生物(例如依比拉肽)、促黑素细胞激素(MSH)、甲状腺激素释放激素((pyr)glu-His-ProNH₂; TRH)、甲状腺激素释放激素的盐或衍生物(日本专利未审许公开号 121273/1975 和 116465、1977)、促甲状腺素(TSH)、促黄体素(LH)、促滤泡激素(FSH)、加压素、加压素衍生物(例如去氨加压素)、催产素、降钙素、胰高血糖素、胃泌素、促胰液素、促胰酶素、缩胆囊肽、血管紧张肽、人胎盘生乳素、人类绒毛膜促性腺激素(HCG)、脑啡肽、脑啡肽衍生物(例如 USP 4,277394、EP-31567)、内啡肽、京都

酚、干扰素(例如 α -、 β -、 γ -干扰素)、白介素类化合物(例如白细胞介素 1 - 12)、吞噬刺激素、胸腺素、胸腺刺激素、胸腺体液因子(THF)、血胸腺因子(FTS)及其衍生物(USP 4229438)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子(例如 CSF、GCSF、GMCSF、MCSF)、胃动素、强啡肽、铃蟾肽、神经降压肽、雨蛙肽、缓激肽、心房尿钠增加素(atrial natriuresis increasing factor)、神经生长因子(NGF)、细胞生长因子(例如 EGF、TGF- β 、PDGF、酸性 FGF、碱性 FGF)、神经营养因子(例如 NT-3、NT-4、CNTF、GDNF、BDNF)、内皮素拮抗剂及其类似物(衍生物)(EP-436189、EP-457195、EP-496452、日本专利未审公开号 94692/1991 和 1300299/1991)、胰岛素受体、胰岛素样生长因子(IGF)-1 受体、IGF-2 受体、转铁蛋白受体、表皮生长因子、低密度脂蛋白(LDL)受体、巨噬细胞清除受体、GLUT - 4 转运子、生长激素受体、瘦素(leptin)受体内化抑制性 MHC-I(主要组织相容性抗原复合物) α 1 结构域衍生肽(美国国家科学院院报, 第 91 卷, 9086-9090 页(1994); 该杂志, 94 卷, 11692-11697(1997))及其类似物(衍生物), 和这些肽的片段以及片段衍生物。

当生物活性肽是盐时, 所述盐例如是药学上可接受的盐。当所述生物活性肽在分子结构内具有碱性基团如氨基时, 所述盐包括该碱性基团与无机酸(例如盐酸、硫酸、硝酸、硼酸)、有机酸(例如碳酸、酸式碳酸、琥珀酸、醋酸、丙酸、三氟乙酸)等形成的盐。当该生物活性肽在其分子结构内具有酸性基团如羧基时, 所述盐包括与无机碱性物质(例如, 碱金属如钠和钾, 碱土金属如钙和镁)、有机碱性物质(例如有机胺如三乙胺, 碱性氨基酸如精氨酸)等生成的盐。生物活性肽还可以形成金属络合化合物(例如铜络合物、锌络合物)。

本发明所述生物活性肽的优选实例包括: LH-RH 类似物或其盐, 这些 LH-RH 类似物或其盐可以有效对抗 LH-RH 或其衍生激素依赖性疾病, 例如前列腺癌、前列腺肥大、子宫内膜异位、子宫肌瘤、子宫纤维瘤、青春期早熟和乳腺癌, 并且可有效用于避孕; 以及可以有效对抗生长激素或其衍生激素依赖性疾病和胃肠道疾病(如消化道溃疡)的促生长激素抑制素衍生物或其盐。

LH-RH 类似物的实例包括，例如，公开在《采用 GnRH 类似物的治疗方法：探讨和远景》(The Parthenon Publishing Group Ltd., 1996 年出版)、日本特许公报号 503165/1991、日本特许公开号 101695/1991、97334/1995 和 259460/1996 等中的肽类。

具有 LH-RH 拮抗作用的生物活性肽(LH-RH 拮抗剂)包括，例如，由通式[Ia]表示的生物活性肽或其盐：



[X 表示 N(4H₂-呋喃甲酰基)Gly 或 NAc; A 表示选自 NMeTyr、Tyr、Aph(Atz)和 NMeAph(Atz)的残基；B 表示选自 DLys(Nic)、DCit、Dlys(AzaglyNic)、DLys(AzaglyFur)、DhArg(Et₂)、DAph(Atz)和 DhCi 的残基；C 表示 Lys(Nisp)、Arg 或 hArg(Et₂)]. 这些肽类物质可以根据上述参考文献或专利公开文本中所述的方法或基于这些方法来制备。

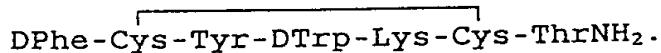
具有 LH-RH 激动作用的生物活性肽(LH-RH 激动剂)包括，例如，由通式[II]表示的生物活性肽或其盐：



[Y 表示选自 DLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2Nal 和 DHis(ImBzl)的残基；Z 表示 NH - C₂H₅ 或 Gly-NH₂]. 优选其中 Y 是 Dleu 并且 Z 是 NH-C₂H₅ 的肽。这些肽类物质可以根据上述参考文献或专利公开文本中所述的方法或基于这些方法来制备。

促生长激素抑制素或其盐的实例是公开在，例如，美国国家科学院院报，第 93 卷，12513-12518 页(1996)以及在此引用的参考文献中的那些。

在促生长激素抑制素衍生物中，那些有对肿瘤的选择性衍生物包括，例如，专利公开文本公开 USP 5,480,870 和 EP-0506800 中所公开的生物活性肽，及其盐，例如



另外也优选 Sandostatin(USP4,087,390、4093,574、4,100,117 和 4,253,998)等。

在上述生物活性肽中，优选是 5- 氧代-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅(亮丙瑞林)或其盐(特

别是乙酸盐)。

在此所用的缩写名称定义如下：

N(4H₂-呋喃甲酰基)Gly: N-四氢呋喃甲酰基甘氨酸残基

NAc: N-乙酰基

D2Nal: D-3-(2-萘基)丙氨酸残基

D4ClPhe: D-3-(4-氯苯基)丙氨酸残基

D3Pal: D-3-(3-吡啶基)丙氨酸残基

NMeTyr: N-甲基酪氨酸残基

Aph(Atz): N-[5'-(3'-氨基-1'H-1',2',4'-三唑基)]苯基丙氨酸残基

NMeAph(Atz): N-甲基-[5'-(3'-氨基-1'H-1',2',4'-三唑基)]苯基丙氨酸残基

Dlys(Nic): D-(ε-N-烟酰基)赖氨酸残基

Dcit: D-瓜氨酸残基

DLys(AzaglyNic): D-(氮杂甘氨酰基烟酰基)赖氨酸残基

Dlys(AzaglyFur): D-(氮杂甘氨酰基呋喃基)赖氨酸残基

DhArg(Et₂): D-(N,N'-二乙基)高精氨酸残基

DAph(Atz): D-N-[5'-(3'-氨基-1'H-1',2',4'-三唑基)]苯基丙氨酸残基

DhCi: D-高瓜氨酸残基

Lys(Nisp): (ε-N-异丙基)赖氨酸残基

hArg(Et₂): (N,N'-二甲基)高精氨酸残基

hSer(tBu): D-(O-叔丁基)丝氨酸残基

DHis(ImBzl): D-(π-苄基)组氨酸残基

上述氨基酸缩写是基于 IUPAC-IUB 委员会对生物化学命名法[《欧洲生物化学杂志》第 138 卷, 9-37 页(1984)]具体规定的缩写或所属技术领域常用的缩写。当氨基酸存在旋光异构体时, 除非另有说明, 其为 L 构型。

上述缓释制剂中所采用的缓释基质材料优选是生物可降解聚合物等物质, 例如: 由一种或多种类型的选自α-羟基羧酸(例如羟基乙酸、乳酸、羟基丁酸)、羟基二羧酸(例如苹果酸)、羟基三羧酸(例如柠檬酸)等, 以及

含有游离羧基的物质或它们的混合物合成得到的聚合物或共聚物；聚- α -氨基丙烯酸酯；聚氨基酸(例如聚- γ -苄基-L-谷氨酸)；和马来酸酐共聚物(例如，苯乙烯-马来酸共聚物)。

聚合作用的类型可以是无规、嵌段或接枝。当上述 α -羟基羧酸、 α -羟基二羧酸和 α -羟基三羧酸在其分子结构内具有旋光活性中心时，它们可以是 D-、L-或 DL-构型。其中，优选乳酸-羟基乙酸聚合物、聚- α -氨基丙烯酸酯等。更优选乳酸-羟基乙酸聚合物。

优选的生物可降解聚合物是生物可降解聚合物或由(A)羟基乙酸和通式 II 所示羟基羧酸的共聚物与(B)聚乳酸的混合物组成的乳酸-羟基乙酸共聚物：



其中 R 表示具有 2-8 个碳原子的烷基。

对于通式[II]，R 所示的具有 2-8 个碳原子的直链或支链烷基例如是乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基和 2-乙基丁基。优选采用具有 2-5 个碳原子的直链或支链烷基。所述烷基包括，例如，乙基、丙基、异丙基、丁基和异丁基。更优选 R 是乙基。

通式[II]所示的羟基羧酸例如是 2-羟基丁酸、2-羟基戊酸、2-羟基-3-甲基丁酸、2-羟基己酸、2-羟基异己酸和 2-羟基癸酸，优选 2-羟基丁酸、2-羟基戊酸、2-羟基-3-甲基丁酸和 2-羟基己酸，更优选 2-羟基丁酸。尽管羟基羧酸可以是 D-、L-或 D,L-构型，但优选选用 D-构型和 L-构型的混合物，其中 D/L-构型的比例(mol %)优选约 75/25-约 25/75，更优选约 60/40-约 40/60，并且特别优选约 55/45-约 45/55。

对于羟基乙酸和通式[II]所示羟基羧酸的共聚物(此后称作羟基乙酸共聚物)，共聚的类型可以是无规、嵌段或接枝。优选无规共聚物。

可以单独使用通式[II]所示的羟基羧酸，或者使用具有指定比例的一

种或多种类型的混合物。

对于上述羟基乙酸共聚物(A)中羟基乙酸和通式[III]所示羟基羧酸的含量比例，优选羟基乙酸占约 10-约 75mol%，而羟基羧酸为余量。更优选羟基乙酸是约 20-约 75mol%，并且特别优选约 40-约 70mol%，同时羟基羧酸为余量。所示羟基乙酸共聚物的重均分子量一般为约 2,000-约 100,000，优选约 3,000-约 80,000，并且更优选约 5,000-约 50,000。羟基乙酸共聚物的分散度(重均分子量/数均分子量)优选为约 1.2-约 4.0，优选约 1.5-约 3.5。

上述羟基乙酸(A)可以通过已知制备方法如日本特许公开号 28521/1986 所述方法制备。

虽然聚乳酸存在 D-、L-构型或它们的混合物，但优选 D/L-构型的比例(mol%)是约 75/25-约 20/80。更优选的 D/L-构型的比例(mol%)是约 60/40-约 25/75，并且特别优选约 55/45-约 25/75。所述聚乳酸的重均分子量优选约 1500-约 100,000，更优选约 2,000-约 80,000，并且特别优选约 3,000-约 50,000 或约 10,000-约 60,000(更优选约 15,000-约 50,000)。另外，优选的聚乳酸分散度是优选为约 1.2-约 4.0，优选约 1.5-约 3.5。

对于聚乳酸的制备，已知有两种制备方法：丙交酯(乳酸的二聚体)的开环聚合反应；和乳酸的脱水聚合缩合。

本发明制剂基质材料中采用的羟基乙酸共聚物(A)和聚乳酸(B)是其中(A)/(B)比例(重量%)范围在约 10/90-约 90/10 的混合物。优选的混合比例(重量%)是约 20/80-约 80/20，并且更优选约 30/70-约 70/30。

如果组分(A)或(B)过量，所得制剂表现出的药物释放模式至多是单独使用组分(A)或(B)时表现出的释药模式；在药物释放的最后阶段，混合基质材料表现出非线性的药物释放模式。尽管羟基乙酸和聚乳酸的分解/消除速率变化极大，依赖分子量或组成，通过提高所用聚乳酸的分子量或减小(A)/(B)的混合比例，可以延长药物释放时间，这是由于羟基乙酸共聚物的分解/消除速率一般高于聚乳酸的分解/消除速率。相反地，通过减小所加聚乳酸的分子量或提高(A)/(B)的混合比例，可以缩短药物释放时间。也可以通过改变通式[III]所示羟基羧酸的种类和含量比例来调节药物

释放时间。

当所用生物可降解聚合物是聚乳酸或乳酸-羟基乙酸共聚物(此后简称为乳酸-羟基乙酸聚合物)时，乳酸/羟基乙酸的含量比例(mol %)优选100/0-40/60，更优选100/0-45/55，并且特别优选100/0-50/50。

所示乳酸-羟基乙酸聚合物的重均分子量优选3,000-100,000，更优选5,000-80,000。分散度(重均分子量/数均分子量)优选约1.3-约4.0，更优选约1.5-约3.5。

乳酸-羟基乙酸聚合物的分解/消除速率变化很大，这取决于组分或分子量。然而，通过降低羟基乙酸的比例或提高分子量可以延长药物释放时间，这是因为其分解/消除速率一般随羟基乙酸比例的降低而推迟。相反地，通过提高羟基乙酸的比例或降低分子量可以缩短药物释放时间。为了获得长效型(例如1-6个月，优选1-4个月)缓释制剂(固体)，优选采用那些含量比例和重均分子量处于上述范围内的乳酸-羟基乙酸聚合物。如果选择了与含量比例和重均分子量介于上述范围之中的那些相比分解速率更快的乳酸-羟基乙酸聚合物，则难以抑制药物在初始时急剧释放；如果选择了与含量比例和重均分子量介于上述范围之中的那些相比分解速率较慢的乳酸-羟基乙酸聚合物，似乎在某些阶段内无法释放出有效量的药物。

在此定义的重均分子量、数均分子量和分散度是基于聚苯乙烯的分子量和分散度通过凝胶渗透色谱法(GPC)测定的，其中采用重均分子量分别为120,000、52,000、22,000、9,200、5,050、2,950、1,050,580和162的9种聚苯乙烯作为参照物。测量时采用GPC柱KF80 4Lx2(Showa Denko制造)和RI监测仪L-3300(Hitachi,Ltd.制造)，并且用氯仿作为流动相。另外，通过将生物可降解聚合物溶解在丙酮-甲醇混合溶剂中，且用氢氧化钾的醇溶液滴定该溶液，用酚酞作为指示剂以测出末端羧基的含量，由此计算出数均分子量。该分子量此后称作基于端基定量法的数均分子量。

当基于端基定量法的数均分子量是绝对分子量时，基于GPC的测量是一个相对值，它的变化取决于多种分析条件(例如流动相的种类、柱的

类型、参照物、片宽、基线); 因此, 难以获得这两种数值的绝对示数。在聚合物的一个末端具有游离羧基的情况下, 基于 GPC 测量法和基于端基定量法所得的数均分子量几乎相互吻合, 该情况中的聚合物是由乳酸和羟基乙酸通过无催化剂脱水聚合缩合反应法制成。该事实意味着, 基于端基定量法的数均分子量是基于 GPC 测量法结果的约 0.5-约 2 倍, 适宜为约 0.7-约 1.5 倍。

所述“乳酸-羟基乙酸聚合物”可以通过, 例如, 无催化剂脱水聚合缩合法由乳酸和羟基乙酸制备, 或通过开环聚合反应由丙交酯和环状化合物如乙交酯开始利用催化剂方式来制备(《生物材料学和生物工程学全书》A 部: 材料学, 第 2 卷, Marcel Dekker, Inc., 1995)。

虽然通过开环聚合法制得的聚合物是不具有羧基的聚合物, 但也可以使用通过化学处理该聚合物获得末端游离羧基来制备聚合物[《控释杂志》41 卷, 249-257(1996)]。

利用已知的制备方法(例如无催化剂脱水聚合缩合法, 参见日本特许公开号 28521/1986)可以毫无问题地制备在一个末端具有游离羧基的上述乳酸-羟基乙酸聚合物; 也可以通过已知制备方法(例如参见专利公开文本 WO 94/15587)制备具有其它游离羧基(不限于末端)的聚合物。

此外, 开环聚合后通过化学处理使其末端具有游离羧基的乳酸-羟基乙酸聚合物可以是例如 Boehringer Ingelheim KG. 的市售产品。

适用于本发明制备方法的缓释制剂悬浮液是通过加入下列阻凝剂制备的悬浮液。在 MC 的情况下, 缓释制剂悬浮液一般是约 1mg-约 300mg/ml, 优选约 5mg-约 1000mg/ml 的 MC。

用于本发明制备方法的缓释制剂悬浮液是通过加入阻凝剂制备的悬浮液, 所述阻凝剂例如是水溶性多糖[例如甘露糖醇、乳糖、葡萄糖、淀粉(如玉米淀粉)]、氨基糖(例如甘氨酸、丙氨酸)、蛋白质(例如明胶、纤维蛋白、胶原)、无机盐(例如氯化钠、溴化钠、碳酸钾)或类似物质。在这些阻凝剂中, 优选甘露糖醇类化合物, 如 D-甘露糖醇。

悬浮液所用的溶剂包括, 例如, 注射用水(例如通过蒸馏、超滤等制备的水)、UF 水、RO 水、离子交换水、挥发性溶剂(例如乙醇、丙酮)、

聚乙二醇、植物油、矿物油或它们的混合物，其中优选注射用水等。

此外，可以加入表面活性剂、增稠剂、pH 调节剂等作为悬浮稳定剂。适用的表面活性剂包括，例如聚山梨酸酯类化合物(如聚山梨酯 80、聚山梨酯 20)、Pluronic 类(例如 Pluronic F68(非专有名称聚氧乙烯[160]，聚氧丙烯[30]二醇等)，和聚氧乙烯硬化蓖麻油(例如聚氧乙烯硬化蓖麻油 50，聚氧乙烯硬化蓖麻油 60)。适用的增稠剂包括，例如羧甲基纤维素(例如 CMC-K, CMC-Na)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。适用的 pH 调节剂包括，例如盐酸、氢氧化钠、乙酸、乳酸、氢氧化铵、碳酸钠和碳酸氢钠。

本发明制备方法所使用的冻干容器可以是任何容器，条件是它们适于冷冻干燥缓释制剂如 MC 类制剂；如使用冻干托盘等。所述容器是由金属(优选不锈钢(SUS316、304 等)、玻璃或瓷器。此外，本发明所述制备方法所用的冻干容器可以是平板形状。

所述冻干容器的大小可根据冻干规模作出适当选择。具体而言，冻干容器(1)宽约 5mm-约 10,000mm，长约 5mm-约 10,000mm，并且深度是约 0.1mm-约 500mm；优选(2)宽约 5mm-约 7,000mm，长约 5mm-约 7,000mm，并且深度是约 1mm-约 100mm；更优选(3)宽约 5mm-约 500mm，长约 5mm-约 300mm，并且深度是约 5mm-约 100mm。虽然宽度/长度/深度的比例没有限制，通常相对于 1 个深度来说，宽度约 1-约 20 且长度约 1-约 10，优选宽度约 1-约 10 且长度约 1-约 6。

容器容量是例如约 10ml-约 100,000ml，优选约 100ml-约 5,000ml，并且更优选约 3,000ml。

所述冻干容器是部分中空的，其作用是在冻干过程中用于抽吸，并且一般没有顶板。

用于涂布在冻干容器上的抗水基质材料例如是氟化乙烯树脂(例如四氟乙烯树脂、三氟乙烯树脂、二氟乙烯树脂)、1,1-二氟乙烯树脂、六氟丙烯-四氟乙烯共聚树脂、改性氟化树脂、四氟乙烯树脂-全氟烷氧基乙烯共聚树脂，和四氟乙烯树脂-乙烯共聚树脂；优选氟化乙烯树脂(例如四氟乙烯树脂、三氟乙烯树脂、二氟乙烯树脂)，特别是特氟隆(商品名)。

采用或基于已知方法可以将抗水基质材料涂层在所述冻干容器上，

所述方法具体如喷镀法（plating）、蒸气沉积法等。

本发明所述方法制备的固体缓释制剂包括任何由本发明所述方法(即冷冻干燥法)制备的缓释制剂。由本发明方法制备的固体缓释制剂包括缓释制剂粉末(例如，MC粉末)，另外也包括通过已知方法获得的不同形式的缓释制剂(例如颗粒形式、针状形式等)。

本发明的制备方法在下文中详细描述：

(1)用于制备固体缓释制剂的制备方法，其特征在于在内表面部分或全部用冰层涂层的冻干容器中冷冻干燥缓释制剂(缓释制剂悬浮液)。

适用于制备冰层的水例如是注射用水(如蒸馏水)和离子交换水。

用冰层涂层的部分是冻干容器内表面的一部分或全部；例如，可以只是底部表面，整个底部和侧面，只是一部分底部表面，或一部分的底部和侧面。容器的外表面也可以用抗水基质材料涂层。

冻干容器中的冰层厚度可以根据容器的尺寸、缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的体积、冻干温度和其它因素来作适当选择；例如，冰层厚度一般是容器深度的约 1/1,000-约 4/5，优选约 1/500-约 1/5，更优选约 1/100-约 1/10，并且特别优选约 1/10，冰层的厚度适宜不小于约 0.01mm。更具体地说，冰层厚度一般是约 0.01mm-约 400mm，优选约 0.01mm-约 200mm，更优选约 0.01mm-约 30mm，特别优选约 0.1mm-约 30mm，极其优选约 0.1mm-约 10mm，并且首选约 1mm。

通过将水分配在托盘内，并且通常是在约-80°C-约 0°C 下，优选约-50°C-约 0°C 下冷冻来制成冰层。

冰层在冻干容器内形成后，将缓释制剂(缓释制剂悬浮液)分配在容器内，并且冷冻形成缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层。

在微囊的情况下，缓释制剂(缓释制剂悬浮液)一般是约 1mg-约 300mg/ml，优选约 5mg-约 1,000mg/ml 微囊。

冻干容器内的缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的体积可以按照所用容器的尺寸、冻干温度或其它因素作出适当选择；例如，缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层的厚度一般是容器深度的 1/1,000-约 4/5，优选约 1/500-约 1/5，更优选约 1/100-约 1/10，并且特别优选约 1/10。缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层的厚度一般是容器深度的 1/1,000-约 4/5，优选约 1/500-约 1/5，更优选约 1/100-约 1/10，并且特别优选约 1/10。

剂悬浮液)的体积也可以是每 100ml 容器容量中约 0.1ml-约 99.9ml, 优选约 1ml-约 90ml, 并且更优选约 1ml-约 40ml. 当自容器底部测量的冰层厚度约是 1mm 时, 缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层可以是该冰层厚度的约 1-10 倍, 优选约 1-5 倍。

例如, 当所用容器是宽约 5mm-约 7,000mm, 长约 5mm-约 7,000mm, 并且深度是约 1mm-约 100mm 时, 冰层厚度一般是约 0.01-约 30mm, 优选约 0.1mm-约 30mm, 更优选约 0.1mm-10mm, 并且更优选约 1mm. 另一方面, 自冰层底面起始的缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层的厚度是, 例如约 1mm-约 20mm, 优选约 2mm-约 10mm, 并且更优选约 4mm.

缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层通过分配缓释制剂(缓释制剂悬浮液)来制备, 所述缓释制剂(缓释制剂悬浮液)预先在冰层上冷却至-10℃—约 20℃, 优选约 0℃—5℃, 所述冰层一般被冷冻至约-80℃—约 0℃, 优选约-50℃—约 0℃.

由此在冻干容器内制成两层, 即冰层和缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层。

可利用常规已知方法获得冷冻干燥; 例如, 可依公开了微囊或微球的上述专利公开文本指导。

优选通过, 例如在冻干容器中温度等于或低于 0℃(优选-40℃—0℃, 更优选-20℃—0℃, 更优选-10℃—0℃)的还原条件下使冻干容器内的冻结水完成升华, 从而实现冷冻干燥。更准确地说, 通过在冻干容器内的温度(盘架温度)维持在等于或低于 0℃(优选-40℃—0℃, 更优选-20℃—0℃, 更优选-10℃—0℃)的还原条件下使冻干容器内的冻结水完成升华, 来实现冷冻干燥。

上述冻干容器的温度(盘架温度)是指装有冻干样本的容器温度或与容器接触的盘架的温度。

当冻干容器温度(盘架温度)维持在等于或低于 0℃(优选-40℃—0℃, 更优选-20℃—0℃, 更优选-10℃—0℃)时, 该温度应保持约 0.1 小时以上, 优选约 1 小时-约 500 小时, 更优选约 5 小时-约 100 小时, 目的在于使冻干容器中的冻结水完成升华。

在上述冷冻干燥方法下，冻结的水是在等于或低于 0°C 的温度下升华，也就是低于共晶点或熔点的温度，冰在该温度下不发生融化，由此冷冻干燥法能够防止冻干饼崩散，防止在冻干容器外侧周围的 MC 粉末分散，从而获得高收率的 MC 粉末和高质量的 MC 粉末。

(2) 用于制备固体缓释制剂的制备方法，其特征在于在内表面部分或全部涂层有抗水基质材料的冻干容器中冷冻干燥缓释制剂(缓释制剂悬浮液)。

用抗水基质材料涂层的部分是冻干容器内表面的一部分或全部；例如，可以只是底部表面，整个底部和侧面，只是一部分的底部表面，或只是一部分的底部和侧面。容器的外表面也可以用抗水基质材料涂层。

缓释制剂(缓释制剂悬浮液)被分配在容器内并且冷冻形成缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层。

在微囊的情况下，所述缓释制剂(缓释制剂悬浮液)一般是约 1mg-约 300mg/ml，优选约 1mg-约 300mg/ml 微囊。

冻干容器内的缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的体积可以按照所用容器的尺寸、冻干温度或其它因素作出适当选择；例如，缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层的厚度一般是容器深度的 1/1,000-约 4/5，优选约 1/500-约 1/5，更优选约 1/100-约 1/10，并且特别优选约 1/10。缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的体积也可以是每 100ml 容器容量的约 0.1ml-约 99.9ml，优选约 1ml-约 90ml，并且更优选约 1ml-约 40ml。当自容器底部测量的冰层厚度约为 1mm 时，缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层可以是该冰层厚度的约 1-10 倍，优选约 1-5 倍。

例如，当所用容器是宽约 5mm-约 7,000mm，长约 5mm-约 7,000mm，并且深度是约 1mm-约 100mm 时，冰层厚度一般是约 0.01-约 30mm，优选约 0.1mm-约 30mm，更优选约 0.1mm-10mm，并且更优选约 1mm。另一方面，自冰层底面起始的缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层的厚度是，例如约 1mm-约 20mm，优选约 2mm-约 10mm，并且更优选约 4mm。

缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层是通过分配缓释制剂(缓释制剂悬浮液)来制备，所述缓释制剂(缓释制剂悬浮液)预先在冰层上冷却至-10

℃—约 20℃，优选约 0℃—5℃，所述冰层一般被冷冻至约 -80℃—约 0℃，优选约 -50℃—约 0℃。

由此在冻干容器内制成缓释制剂(缓释制剂悬浮液)的冻结层。

按照与制备方法(1)相同的方式实施冷冻干燥。

(3)用于制备固体缓释制剂的制备方法，其特征在于在内表面部分或全部涂层有抗水基质材料和部分或全部用冰层涂层的冻干容器中冷冻干燥缓释制剂(缓释制剂悬浮液)。

此方法采用与制备方法(1)相同的方式进行，但是除了用内表面涂层有抗水基质材料的冻干容器代替制备方法(1)中的冻干容器。

在此方法中，优选至少是冻干容器的与缓释制剂(缓释制剂悬浮液)接触的全部内表面部分用抗水基质材料涂层。

本发明所述制备方法具有如下优点：

(1)由于 MC 粉末不附着在托盘上，所以不需要在回收 MC 粉末时使用刮料装置。

(2)由于避免了使用刮料装置取出 MC 粉末的必要操作，由此缩短了回收 MC 粉末时在环境中暴露的时间，减小了微生物等侵入的危险性。另外，由于缩短了在环境中的暴露时间，减小了就物理化学稳定性而言的风险，因为需控制 MC 类物质的含水量。

(3)由于避免了使用刮料装置取出 MC 粉末的必要操作，由此不会出现因托盘和刮料装置之间的摩擦产生和引入外来物质的危险。

(4)由于减小了 MC 粉末和托盘之间的粘着，提高了 MC 的回收率。

(5)此外，通过上述冷冻干燥法，MC 粉末更易于回收且收率更高。

如果需要，缓释制剂(缓释制剂悬浮液)通过本发明制备方法的冷冻干燥后，可以进一步在不引起缓释颗粒间相互粘连的还原条件下加热，以除去缓释制剂中的水分和有机溶剂。在这种情况下，优选的悬浮液加热温度是略高于生物可降解聚合物的中间玻璃化点，这可以利用差示扫描量热计在 10-20℃/分钟的升温速率下测定。更优选将悬浮液在生物可降解聚合物的中间玻璃化点至高于玻璃化温度约 30℃ 的温度范围内加热。当具体采用乳酸至羟基乙酸聚合物作为生物可降解聚合物时，优选在中间

玻璃化点至高于玻璃化点 20℃的温度范围内加热该悬浮液，更优选中间玻璃化点至高于玻璃化点 10℃的温度范围。

当缓释制剂达到指定温度后，尽管加热时间依赖于缓释制剂的量以及其它因素而变化，但优选加热时间为约 12 小时-约 168 小时，更优选约 48 小时-约 120 小时，并且特别优选约 48 小时-约 96 小时。

可以采用任何能够均匀加热缓释制剂聚集体的加热方法。

适用的热干燥法包括，例如其中在恒温室、流化床室、移动室或烘干炉中进行的热干燥方法，和采用微波的热干燥方法。在这些方法中，优选在恒温室内进行的热干燥法。

由此获得的冻干缓释制剂(固体)物质本身可以用于口服或非口服给药，或用其作为起始原料制成多种剂型。具体如肌肉内、皮下、内脏和其它的可注射制剂或植入剂，经鼻、直肠、子宫给药的制剂和其它透皮制剂，口服制剂[例如固体制剂，例如胶囊(如硬胶囊、软胶囊)，颗粒剂和粉剂；液体，例如糖浆剂，乳剂和混悬液]等。

例如，本发明的缓释制剂(固体)可以通过悬浮在水中生成含水悬浮液来制成可注射制剂，所述的水中含有分散剂(例如表面活性剂如吐温 80 和 HCO-60，多糖如透明质酸钠、羧甲基纤维素和藻酸钠)、防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯)、等渗剂(例如氯化钠、甘露糖醇、山梨糖醇、葡萄糖、脯氨酸)等以产生水性悬浮液；或通过分散在植物油(如蓖麻油或玉米油)中生成油悬浮液，由此得到适用的缓释可注射制剂(固体)。

当使用本发明缓释制剂(固体)的可注射悬浮液形式时，其粒径应选择在须满足分散度和通过针头的必要条件的范围内。例如，平均粒径一般为约 0.1-300μm，优选约 1-150μm，并且更优选 2-100μm。

本发明的缓释制剂(固体)可以制成为无菌制剂，所用方法是：整个制造过程为无菌操作的制备方法，该方法采用 γ 射线灭菌；或利用加入防腐剂的制备方法；但不局限于这些方法。

由于毒性低，本发明的缓释制剂(固体)可以在人或非人哺乳动物(例如猴、牛、猪、狗、猫、小鼠、大鼠、兔子)中安全地使用。

尽管活性组分生物活性肽的种类、含量和剂型、生物活性肽的释放时间、靶向疾病、被治疗动物的种属、施用方法以及其它因素可能有很大变化，但可以将缓释制剂(固体)的剂量设定在任何水平，条件是使生物活性物质有效。在一个月缓释制剂给药的情况下，每次施用活性组分-生物活性肽的给药剂量可优选自约 0.001mg-100mg/kg 体重，更优选约 0.005mg-50mg/kg 体重，特别优选约 0.01mg-10mg/kg 体重/成人(推定为 50kg 体重)的范围内。

具体而言，当用通式[Ia]所示的 LH-RH 拮抗剂或通式[Ib]所示的 LH-RH 激动剂作为生物活性肽时，本发明的缓释制剂(固体)可作为用于治疗或预防激素依赖性疾病的药物，所述激素依赖性疾病包括：前列腺癌、前列腺肥大、子宫内膜异位、子宫肌瘤、子宫纤维瘤、青春期早熟、乳腺癌、胆囊癌、子宫颈癌、慢性淋巴性白血病、慢性粒细胞白血病、结肠直肠癌、胃炎、何杰金氏病、恶性黑素瘤、转移性/多发性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴组织瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、消化道溃疡、全身性真菌感染、小细胞肺癌、心瓣性疾病、乳腺病、多囊卵巢、不育症、慢性排卵停止、妇女适当排卵的诱导、痤疮、闭经(例如继发性闭经)、卵巢和乳腺的囊性疾病(包括多囊卵巢)、妇科癌、卵巢过度雄性发育和多毛症、经胸腺芽生介导的 T 细胞产生所致的 AIDS，和用于治疗男性性犯罪罪犯的受精不能(*infertilization*)；用于避孕和缓解绝经综合征(PMS)症状的药物；作为用于体外受精(IVF)的药物，等等；特别是作为用于治疗/预防前列腺癌、前列腺肥大、子宫内膜异位、子宫肌瘤、子宫纤维瘤、青春期早熟等的药物和避孕药。

尽管活性组分生物活性肽的剂型、生物活性肽的预定释放时间、靶向疾病、被治疗动物的种属以及其它因素可能有很大变化，但可以将缓释制剂(固体)的剂量设定在任何水平，条件是使生物活性物质有效。在一个月缓释制剂(固体)给药的情况下，药物每次给药的剂量适宜地选自约 0.001mg-10mg/kg 体重/个成年人，更优选约 0.005mg-5mg/kg 体重/个成年人的范围内。

缓释制剂(固体)每次的给药剂量适宜选自约 0.005mg-50mg/kg 体重/

个成年人，更优选约 0.01mg-30mg/kg 体重/个成人的范围内。给药的次数应根据活性组分生物活性肽的种类、含量和剂型、生物活性肽的释放时间、靶向疾病、被治疗动物的种属以及其它因素等作适当选择，例如若干周 1 次，每月 1 次或若干月 1 次。

实施本发明的最佳方式

本发明将通过下列实际实施例和参照实施例来详细描述本发明，这些实施例对本发明不起限定作用，并且在本发明的范围内可以改进。

实施例

参照例 1：缓释(MC)(1 个月制剂)悬浮液的制备

加热下，将 2.4g 明胶和 15.2g 亮丙瑞林乙酸盐溶解在 15.0g 蒸馏水中。向该溶液内加入单独制备的 321g 乳酸-羟基乙酸共聚物(此后称作 PLGA)[乳酸/羟基乙酸=25/75(mol %)，重均分子量 10,500](含有 121g PLGA)的二氯甲烷溶液，随后用微型混合器搅拌乳化 2 分钟(转速 10,000rpm)。将该乳液加入到 25L 预先制备的 0.1% 聚乙烯醇(PVA)的水溶液中，进而再次乳化。在轻轻搅动该 W/O/W 乳液的条件下，经约 3 小时除去溶剂。所得 MC 经过 75 μm 筛以除去粗颗粒，随后离心。将分离的 MC 用蒸馏水洗涤以除去游离药物和 PVA，此后在少量蒸馏水的存在下经 250 μm 和 90 μm 孔径的筛子湿法筛分。向悬浮液产物中加入 18.4g D-甘露糖醇并溶解，生成 MC 混悬液。根据制备规模调整各种起始原料的用量。

参照实施例 2：缓释 MC(3 个月制剂)悬浮液的制备

加热下，将 10.8g 亮丙瑞林乙酸盐溶解在 12.5g 蒸馏水中。向该溶液内加入单独制备的 256g 乳酸-羟基乙酸聚合物(此后称作 PLA)[重均分子量 16,000](含有 96g PLA)的二氯甲烷溶液，随后用微型混合器搅拌乳化 2 分钟(转速 10,000 rpm)。将该乳液加入到 25L 预先制备的 0.1% 聚乙烯醇(PVA)的水溶液中，进而再次乳化。在轻轻搅动该 W/O/W 乳液的条件下，

经约 3 小时除去溶剂。所得 MC 经过 $75\mu\text{m}$ 筛以除去粗颗粒，随后离心。将分离的 MC 用蒸馏水洗涤以除去游离药物和 PVA，此后在少量蒸馏水的存在下经 $250\mu\text{m}$ 和 $90\mu\text{m}$ 孔径的筛子湿法筛分。向悬浮液产物中加入 18.4g D-甘露糖醇并溶解，生成 MC 混悬液。根据制备规模调整各种起始原料的用量。

实施例 1

在冷冻干燥托盘(宽 200mm，长 100mm，深 20mm)中，用注射用水在-30℃下形成厚度约 1mm 的冰层。在托盘内壁也形成冰层(冰衬层)。将 80ml 如参照实施例 1 制得的预冷却至约 5℃ 的 MC 悬浮液加入到带有冰层的冻干托盘上，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法冷冻干燥。

单独地，将 80ml 所述 MC 悬浮液加入到无冰层的冷冻干燥托盘上，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法冷冻干燥。

冻干后，反转各托盘，并且观察所得冻干物质的分离/回收情况。

当使用具有冰层的冻干托盘时，可以很容易地由托盘取下冻干物质，并且在托盘表面上未粘着有 MC 粉末。另一方面，当采用无冰层的冻干托盘时，冻干物质无法由托盘分离下来，并且 MC 粉末甚至在用刮料装置回收后也粘着在托盘上。

实施例 2

将 80ml 如参照实施例 1 制得的预冷却至约 5℃ 的 MC 悬浮液加入到预涂层有特氟隆(商品名)(一种抗水基质材料)的冷冻干燥托盘(宽 200mm，长 100mm，深 20mm)中，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法冷冻干燥。

单独地，将 80ml 所述 MC 悬浮液加入到未经表面抗水处理的冷冻干燥托盘上，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法冷冻干燥。

冻干后，反转各托盘，并且观察所得冻干物质的分离/回收情况。

当使用具有表面抗水处理的冻干托盘时，可以很容易地由托盘取下

冻干物质，并且 MC 粉末不粘着在冻干托盘上。另一方面，当采用未经表面抗水处理的冻干托盘时，冻干物质无法由托盘分离下来，并且 MC 粉末甚至在用刮料装置回收后也粘着在托盘上。

实施例 3

使用与实施例 2 中相同的特氟隆涂层的冻干托盘(宽 200mm，长 100mm，深 20mm)，用注射用水在-30℃下形成厚度约 1mm 的冰层。在托盘内壁也形成冰层(冰衬层)。将 80ml 如参照实施例 1 制得的预冷却至约 5℃的 MC 悬浮液加入到托盘上，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法冷冻干燥。

单独地，将 80ml 所述 MC 悬浮液加入到无冰层且无表面抗水处理的冷冻干燥托盘上，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法冷冻干燥。

冻干后，反转各托盘，并且观察所得冻干物质的分离/回收情况。

当使用具有表面抗水处理和冰层的冻干托盘时，可以很容易地由托盘取下冻干物质，并且 MC 粉末不粘着在冻干托盘上。另一方面，当采用未经表面抗水处理且无冰层涂层的冻干托盘时，冻干物质无法由托盘分离下来，并且 MC 粉末甚至在用刮料装置回收后也粘着在托盘上。

实施例 4

当如表 1 所示地组合冻干托盘的大小和冰层厚度时，可以获得与实施例 1-3 相类似的结果。

00·07·21

表 1

	托盘			冰层	
	长 (mm)	宽 (mm)	深 (mm)	底面 (mm)	侧面 (mm)
1	8	8	2	0.1	0.03
2	8	8	10	0.4	0.1
3	8	30	2	0.2	0.1
4	8	30	10	0.4	0.1
5	30	8	5	0.4	0.1
6	30	8	20	1	0.2
7	30	30	5	0.4	0.1
8	30	30	20	1	0.2
9	450	30	5	0.4	0.1
10	450	30	20	1	0.2
11	450	30	60	2	0.5
12	450	270	45	2	0.5
13	450	270	20	1	0.2
14	450	270	60	3	1
15	450	2000	20	2	0.5
16	450	2000	45	1	0.2
17	450	2000	60	3	1
18	2000	2000	60	3	1
19	2000	2000	100	10	10
20	2000	7000	60	3	1
21	2000	7000	100	10	10
22	7000	2000	60	3	1
23	7000	2000	100	10	10
24	7000	7000	60	3	1
25	7000	7000	100	30	

实施例 5

加热下，将 15.1g 亮丙瑞林乙酸盐溶解在 15.0g 蒸馏水中。向该溶液内加入单独制备的 323.6g 乳酸-羟基乙酸共聚物(此后称作 PLGA)[乳酸/羟基乙酸=75/25(mol %)，重均分子量 10,500](含有 121g PLGA)的二氯甲烷溶液，随后用微型混合器搅拌乳化 2 分钟(转速 10,000rpm，混合物的温度：40℃ 或更低)。将该乳液冷却至 18℃-19℃，并且加入到 25L 预先制备的 0.1% 聚乙烯醇(PVA)的水溶液(18℃-19℃)中，进而再次乳化。在轻轻搅动该 W/O/W 乳液的条件下，经约 3 小时除去溶剂。所得 MC 经过 75μm 筛以除去粗颗粒，此后在少量蒸馏水的存在下经 90μm 孔径的筛子湿法筛分。向产物悬浮液中加入 18.4g D-甘露糖醇并溶解，生成 MC 悬液。

在冷冻干燥托盘(宽 170mm，长 260mm，深 40mm)中，用注射用水在-30℃下形成厚度约 2mm 的冰层。将 400ml 上述制备的 MC 悬浮液加入到涂层有冰层的冻干托盘上，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法或按照下列实施例 7 所述的方法冷冻干燥。

由此方法获得的冻干物质易于由托盘上取下，同时在托盘表面上无 MC 粉末粘着。

实施例 6

加热下，将 15.1g 亮丙瑞林乙酸盐溶解在 13.0g 蒸馏水中。向该溶液内加入单独制备的 323.6g 乳酸-羟基乙酸共聚物(此后称作 PLGA)[乳酸/羟基乙酸=75/25(mol %)，重均分子量 10,500](含有 121g PLGA)的二氯甲烷溶液，随后用微型混合器搅拌乳化 2 分钟(转速 10,000rpm，混合物的温度：40℃ 或更低)。将该乳液冷却至 18℃-19℃，并且加入到 25L 预先制备的 0.1% 聚乙烯醇(PVA)的水溶液(18℃-19℃)中，进而再次乳化。在轻轻搅动该 W/O/W 乳液的条件下，经约 3 小时除去溶剂。所得 MC 经过 75μm 筛以除去粗颗粒，此后在少量蒸馏水的存在下经 90μm 孔径的筛子湿法筛分。向产物悬浮液中加入 18.4g D-甘露糖醇并溶解，生成 MC 悬液。

在冷冻干燥托盘(宽 170mm，长 260mm，深 40mm)中，用注射用水

在-30℃下形成厚度约 2mm 的冰层。将 400ml 上述制备的 MC 悬浮液加入到带有冰层的冻干托盘上，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法或按照下列实施例 7 所述的方法冷冻干燥。

由此方法获得的冻干物质易于由托盘上取下，同时在托盘表面上无 MC 粉末粘着。

实施例 7：缓释 MC(1 个月的制剂)悬浮液的应用

在冻干托盘(宽 170mm, 长 260mm, 深 40mm)中，用注射用水在 -30℃下形成厚度约 2mm 的冰层。在托盘内壁也形成冰层(冰衬里)。将 200ml 如参照实施例 1 制得的预冷却至约 5℃的 MC 悬浮液加入到托盘上，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法冷冻干燥。

当 MC 悬浮液冻结后，将冻干装置中的盘架温度以 20℃/小时的速率升高至-5℃，随后令温度保持在-5℃左右约 20 小时。当冰层升华后，令盘架的温度以 20℃/小时的速率升高至 51℃，随后将温度保持在 51℃左右约 48 小时。

冷冻干燥后，观察冻干饼的外观和 MC 冻干冰的分离/回收情况。

未观察到冻干 MC 饼崩碎，并且 MC 也未分配和分散在托盘外。冻干 MC 的饼易于由托盘上取下，同时在托盘表面上无 MC 粉末粘着。

实施例 8：缓释 MC(3 个月的制剂)悬浮液的应用

在冻干托盘(宽 170mm, 长 260mm, 深 40mm)中，用注射用水在 -30℃下形成厚度约 2mm 的冰层。在托盘内壁也形成冰层(冰衬里)。将 200ml 如参照实施例 2 制得的预冷却至约 5℃的 MC 悬浮液加入到托盘上，并且在约-30℃下完全冻结，随后通过常规方法冷冻干燥。

当 MC 悬浮液冻结后，将冻干装置中的盘架温度以 20℃/小时的速率升高至-5℃，随后令温度保持在-5℃左右约 20 小时。当冰层升华后，令盘架的温度以 20℃/小时的速率升高至 51℃，随后将温度保持在 51℃左右 48 小时。

未观察到冻干 MC 饼崩碎，并且 MC 也未分配和分散在托盘外。冻

干 MC 的饼易于由托盘上取下，同时在托盘表面上无 MC 粉末粘着。

工业实用性

根据本发明的制备方法，显著提高了固体缓释制剂的回收率，因为冻干容器和固体缓释制剂之间不发生粘着，从而在回收固体缓释制剂时无需刮擦。此外，由于缩短了在环境中的暴露时间，也改进了固体缓释制剂的无菌维持性。而且，通过应用本发明的制备方法，该方法中包括在冻干容器内温度等于或低于 0℃ 的还原条件下，使冻干容器内的冻结水完成升华，可以防止冻干饼破碎，防止 MC 粉末分散，并且可以意外地回收得到具有良好形状和高收率的冻干 MC 粉末。