

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/22

A61K 9/52 A61K 47/42



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98122614.0

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1136842C

[22] 申请日 1998.10.27 [21] 申请号 98122614.0

[30] 优先权

[32] 1997.10.27 [33] JP [31] 294008/1997

[71] 专利权人 SS 制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 铃木真 石垣贤二 冈田实

小野研二 笠井收一 今森胜美

审查员 周 静

[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 魏永良

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图 5 页

[54] 发明名称 能控制药物释放速率的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及能控制药物释放速率的药物组合物，该组合物含有：由如下成分(a)和(b)形成的基质：(a)是具有生物降解性和生物相容性的高分子物质和/或多价金属离子或多价金属离子源，(b)是透明质酸或透明质酸盐；和作为成分(c)掺入所述基质中的药物。该药物组合物具有生物降解性和生物相容性，可控制药物的释放速率并在长时间内持续显示药理作用。

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

1、能控制药物释放速率的药物组合物，该组合物含有由下列成分(a)和(b)形成的基质：

(a)选自明胶、酪蛋白钠、白蛋白、氯化溶菌酶、聚-L-赖氨酸、聚氨基葡萄糖、 Ca^{2+} 、 Al^{3+} 和 Fe^{3+} 的至少一种高分子物质或多价金属离子，

(b)透明质酸或其盐；和

作为成分(c)掺入所述基质中的药物。

2、根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述成分(b)的粘均分子量从600,000至2,000,000。

3、根据权利要求1或2所述的药物组合物，其中所述成分(c)是选自下列药物中至少一种：抗炎药、解热镇痛药和治疗关节炎的药物。

4、根据权利要求1或2所述的药物组合物，其中所述成分(c)的含量不高于90%重量比。

5、根据权利要求1或2所述的药物组合物，所述组合物为微胶囊的单位剂量形式。

6、根据权利要求1或2所述的药物组合物，其中微胶囊的平均粒度为30至500 μm 。

7、根据权利要求1或2所述的药物组合物，所述组合物为注射剂、口服制剂、外用制剂、栓剂或植入剂的单位剂量形式。

能控制药物释放速率的药物组合物

本发明涉及一种利用特殊的基质作为载体从而能够控制药物释放速率的药物组合物。

从显示药品效力和减少副作用的观点出发,药物最好能仅在所需时间内以所需的量作用于靶点部位。因此,正在研究以特殊物质作为药物的载体、使药物仅在所需时间内以所需的量在靶点部位释放的系统。

例如,透明质酸是存在于生物体内的一种多糖,对它的生理活性和作为其它药物的载体已经进行了研究。利用透明质酸作为载体用于药物释放系统的例子包括:将生物活性肽加入到透明质酸水溶液中(日本公开 2-213 号),用透明质酸和环氧化物、二乙烯基砜、碳化二亚胺等的交联物(日本公开 61-138601 号、日本公开 60-233101 号、日本公开 5-140201 号、日本公开 7-102002 号),由透明质酸和藻酸组成的缓释组合物(日本公开 6-100468 号),透明质酸和阳离子聚丙烯酸衍生物的聚离子配合物(日本公开 7-33682 号)和利用透明质酸衍生物的药物释放系统(日本公开 5-255124 号)。

然而,日本公开 2-213 号和 6-100468 号技术存在的问题是:控制药物释放速率的效果不够理想。日本公开 61-138601 号、日本公开 60-233101 号、日本公开 5-140201 号和日本公开 7-102002 号技术共同存在的问题是:交联物与生物体之间相容性差,同时交联物没有生物降解性。日本公开 7-33682 号技术存在的问题是:阳离子聚丙烯酸衍生物没有生物降解性。此外,日本公开 5-255124 号技术的问题是:制备单位剂型需要大量时间并且药物释放速率很难控制。

本发明的目的是提供一种药物组合物,这种药物组合物有生物降解性和生物相容性,容易控制药物释放速率并且能长时间持续显示药理活性。

为了达到上述目的，本发明人进行了广泛的研究，结果发现，将药物和基质混合得到的药物组合物有生物降解性和生物相容性并且容易控制药物释放速率，从而完成了本发明。其中，所述基质由如下物质形成：具有生物降解性和生物相容性的高分子物质和/或多价金属离子或多价金属离子源和透明质酸。

因此，本发明提供能控制药物释放速率的药物组合物，该组合物含有：

由如下成分(a)和(b)形成的基质：

(a)是具有生物降解性和生物相容性的高分子物质和/或多价金属离子或多价金属离子源，

(b)是透明质酸或透明质酸盐；和
作为成分(c)掺入所述基质中的药物。

图 1 是说明药物组合物中地塞米松的水中释放曲线的示意图，所述药物组合物由不同种类的物质、包括醋酸地塞米松和作为载体的透明质酸制成。

图 2 是说明药物组合物中透明质酸水中释放曲线的示意图，所述药物组合物由不同物质制成。

图 3 是说明微球的透明质酸释放曲线的示意图，所述微球用氯化钙制成，含有透明质酸钠。

图 4 是说明微球中荧光标记的透明质酸释放曲线的示意图，所述微球用氯化钙制成，含有荧光标记的透明质酸钠。

图 5 是说明分别向兔膝关节注入荧光标记的透明质酸水溶液和含有荧光标记透明质酸钠的微球的水溶液后，荧光标记的透明质酸在兔膝关节中残余量的示意图。

本发明的药物组合物中使用了具有生物降解性和生物相容性的高分子物质和/或多价金属离子(即成分(a))。它们可在生物体内被降解和吸收而不产生有害作用。所述高分子物质的例子是，多肽、聚氨基酸和阳离子多糖。多肽中优选的例子包括明胶、酪蛋白钠、白蛋白和氯化溶菌酶；聚氨基酸优选聚-L-赖氨酸；阳离子多糖优选聚氨基葡糖；多价

金属离子优选 Ca^{2+} 、 Al^{3+} 和 Fe^{3+} 离子。对于多价金属离子源没有特别的限制，只要其在需要的溶液中能大量离子化即可。在这些离子源中优选氯化钙、氯化铝和三氯化铁。此外，对于聚氨基葡糖的类型没有特别的要求，但优选乙酰化程度为 30 % 至 100 % 的聚氨基葡糖。它们可单独使用或联合使用。通过选择需要的一种或多种这样的物质和金属离子，就可对药物组合物的药物释放速率进行控制。

本发明的药物组合物中，成分(a)的重量百分比优选范围是为 5 % 至 75 %，尤其是 10 % 至 50 %。5 % 至 75 % 的含量已经能容易地控制药物的释放速率。

透明质酸或其盐(成分(b))的粘均分子量优选值是 600,000 到 2,000,000，尤其优选 1,000,000 到 2,000,000。600,000 到 2,000,000 的范围已经能容易地控制药物的释放速率。本发明中，透明质酸及其盐占药物组合物的重量百分比的优选值是 5 % 至 95 %，尤其是 10 % 到 90 %。5 % 至 95 % 的范围已经能容易地控制药物的释放速率。

本发明中，基质由成分(a)和成分(b)组成，本文所用“基质”的意思是指：在药物组合物中能控制药物释放速率的基础物质。

可掺入本发明药物组合物中的药物(成分(c))的例子包括，抗炎药、抗癫痫药、镇静催眠药、解热镇痛药、兴奋剂、抗眠药、抗眩晕药、中枢神经系统药、骨骼肌松弛药、自主神经系统药、自主神经节阻滞剂、外周神经系统药、眼用药、感觉器官药、强心剂、抗心律不齐药、利尿药、抗高血压药、血管加强药(vasoreinforcement)、血管收缩剂、血管舒张剂、抗动脉硬化药、循环药、呼吸兴奋剂、镇咳祛痰药、用于呼吸器官的药物、治疗消化性溃疡的药物、健胃助消化剂、抗酸药、泻药、利胆药、助消化药、激素、尿道消毒药、子宫收缩剂、泌尿生殖器药物、治疗肛门疾病的药物、维生素、营养强壮剂、用于血液或其它体液的药物、用于肝脏疾病的药物、解药、习惯性酒精中毒解药、抗痛风药、酶制剂、抗糖尿病药、细胞活化药、抗肿瘤药、抗生素、化疗剂和治疗关节炎的药物。它们可单独或联合使用。如果需要将透明质酸或其盐本身作为药物，透明质酸或其盐已经包含在成分(b)中，因此，不必再加

入作为(c)成分的透明质酸或其盐。在这种情况下,透明质酸或其盐和成分(a)组成基质,基质中的透明质酸的释放速率可得到控制。当透明质酸或其盐作为成分(b)加入时,透明质酸的重量百分比优选50%至90%,尤其优选80%至90%。

在本发明的药物组合物中,所述药物的含量优选不高于90%(重量比),尤其优选0.1%至90%,特别优选0.1%至50%。当药物含量不超过90%时,其释放速率才可能容易控制。

根据本发明,对药物组合物的形式没有特别的要求。例如它可以是固体、半固体、微丸、细粉末、微胶囊等。当然,特别优选微胶囊。在向人体给药时,微胶囊可容易地制成单位剂量的形式。当制成微胶囊时,平均粒度范围优选30至500微米,特别优选30至150微米。30至500微米的粒度范围已经可以容易地控制药物的释放速率。顺便提一句,此处的“微胶囊”是指由基质制成的小贮器,它包含的药物分布在作为载体的基质中。

根据本发明,对药物组合物单位剂量形式没有特别的要求,例如它可以是注射剂、口服制剂、外用剂型、栓剂、滴眼剂、植入剂等,特别优选注射剂。当用注射剂时,可以是水基混悬型注射剂,从而可含有悬浮剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂、增稠剂、等渗剂和/或所需要的类似物。虽然对注射部位没有特别的限制,但优选皮下、肌肉内、腹膜内、关节内等。如果是口服制剂,药物组合物可制成片剂、颗粒剂、粉剂等。如果是外用制剂,药物组合物可制成软膏、乳膏等。

本发明中,药物组合物所常用的赋形剂、稳定剂、防腐剂、表面活性剂、缓冲剂等的含量只要不影响本发明的效果即可。

本发明的药物组合物可通过,例如下面将要说明的液中凝固法(submerged hardening)制得。这种方法描述如下:在搅拌下,将成分(b)的溶液加入到成分(a)的溶液中,再加入成分(c),所得到的混合液继续搅拌直至固体物质形成。过滤收集形成的固体物质,经洗涤、干燥和粉碎即得到药物组合物。在药物组合物的制备过程中,也可预先将成分(c)溶解或分散到成分(b)的溶液中。成分(b)溶液也可是凝胶的形式,在这

种情况下，所得到的产物是半固体形式，从而可成型或形成药物组合物。

上述的固体物质优选这样一种形式，即成分(c)均匀地分布在由成分(b)的溶液和成分(a)的溶液充分混合所得到基质中，这样，药物的释放速率很容易得到控制。所以，优选在固体形成过程中进行充分持续的搅拌。

此外，成分(a)溶液优选水溶液或醋酸溶液。当 Ca^{2+} 、 Al^{3+} 或 Fe^{3+} 离子源或氯化溶菌酶成分用作成分(a)时，优选水溶液；然而，当明胶、酪蛋白钠、白蛋白、氯化溶菌酶、聚 L-赖氨酸或聚氨基葡萄糖用作成分(a)时，优选醋酸溶液。这样做可有助于成分(a)的溶解。在成分(a)的溶液中，成分(a)的含量优选 0.1% 至 50% (重量)。0.1% 至 50% (重量) 的含量范围可以容易地控制药物组合物的药物释放速率。当应用多价金属离子或多价金属离子源时，优选高浓度值，当应用多肽、聚氨基酸或阳离子多糖时，优选低浓度值。

成分(b)溶液优选水溶液。在成分(b)的溶液中，成分(b)的浓度优选 3.0% (重量) 或更低，尤其优选 0.5-1.5%。该浓度范围不但使混合物易于制备，而且还可容易地控制药物释放速率。

为了将本发明的药物组合物制成微胶囊，可采用液中点滴凝固法 (submerged dropping hardening)、利用乳化作用的液中凝固法或类似的方法。根据液中点滴凝固法，可通过例如，将成分(b)溶液的微滴滴入到成分(a)的溶液中并让微滴停留其中而形成微胶囊。根据利用乳化作用的液中凝固法，将成分(b)的溶液加入到疏水溶剂中然后乳化。所形成的乳化液在搅拌下加入到成分(a)的溶液中。室温搅拌所形成的混合液，使出现微胶囊。微胶囊经过滤收集，洗涤后干燥，由此得到作为药物组合物的微胶囊。在此情况下，一般来说，成分(c)通常可预先加入到成分(a)的溶液和/或成分(b)的溶液中，除非成分(c)的理化性质要求以其它的方式加入。

本发明将在下述实施例中作更详细的描述，需要说明的是：本发明并不仅仅限于下述实施例。

实施例 1

取 100mg 磷酸钠地塞米松和 700mg 透明质酸钠溶于 68.6g 纯净水中。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 70g 浓度为 50 % (重量比)氯化钙水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用乙醇洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物，其中磷酸钠地塞米松含量为 3.2%。

实施例 2-6

在每个实施例中，按表 1 所述量，将醋酸地塞米松和透明质酸钠溶于纯净水中。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 25 g 浓度为 50 % (重量比)的氯化钙水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用乙醇洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物，所含药物含量如表 1 所示：

表 1

	醋酸地塞米松 (mg)	透明质酸钠 (mg)	药物含量 (%)
实施例 2	50	225	11.9
实施例 3	100	200	19.0
实施例 4	200	150	42.4
实施例 5	300	100	63.5
实施例 6	400	50	74.3

实施例 7-11

在每个实施例中，按表 2 所述量，将醋酸地塞米松和透明质酸钠溶于纯净水中。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到已溶有纯净明胶的 1 % 乙酸水溶液中，其中明胶用量如表 2 所示。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物，所含药物含量如表 2 所示：

表 2

	醋酸地塞米松 (mg)	透明质酸钠 (mg)	纯净明胶 (mg)	药物含量 (%)
实施例 7	50	225	225	15.5
实施例 8	100	200	200	25.2
实施例 9	200	150	150	47.9
实施例 10	300	100	100	60.8
实施例 11	400	50	50	78.8

实施例 12-16

在每个实施例中，按表 3 所述量，将醋酸地塞米松和透明质酸钠溶于纯净水中。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到溶有聚氨基葡糖的 1% 乙酸水溶液中，其中聚氨基葡糖的用量如表 3 所示。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物，所含药物含量如表 3 所示：

表 3

	醋酸地塞米松 (mg)	透明质酸钠 (mg)	聚氨基葡糖 (mg)	药物含量 (%)
实施例 12	50	225	225	12.2
实施例 13	100	200	200	26.8
实施例 14	200	150	150	52.1
实施例 15	300	100	100	57.1
实施例 16	400	50	50	55.8

实施例 17-21

在每个实施例中，按表 4 所述量，将双氯酚酸钠和透明质酸钠溶于纯净水中。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 25g 浓度为 50% (重量比) 的氯化钙水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用乙醇洗涤，干燥、粉碎得到药物组合

物，所含药物含量如表 4 所示：

表 4

	双氯酚酸钠 (mg)	透明质酸钠 (mg)	药物含量 (%)
实施例 17	50	225	11.9
实施例 18	100	200	13.0
实施例 19	200	150	21.1
实施例 20	300	100	24.9
实施例 21	400	50	25.0

实施例 22-26

在每个实施例中，按表 5 所述量，将双氯酚酸钠和透明质酸钠溶于纯净水中。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到溶有纯净明胶的 1% 乙酸水溶液中，其中明胶用量如表 5 所示。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物，所含药物含量如表 5 所示：

表 5

	双氯酚酸钠 (mg)	透明质酸钠 (mg)	纯净明胶 (mg)	药物含量(%)
实施例 22	50	225	225	8.8
实施例 23	100	200	200	19.2
实施例 24	200	150	150	58.5
实施例 25	300	100	100	77.3
实施例 26	400	50	50	79.7

实施例 27-31

在每个实施例中，按表 6 所述量，将双氯酚酸钠和透明质酸钠溶于纯净水中。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到溶有聚氨基葡萄糖的 1% 乙酸水溶液中，其中聚氨基葡萄糖用量如表 6 所示。所得

到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物，所含药物含量如表 6 所示：

表 6

	双氯酚酸钠 (mg)	透明质酸钠 (mg)	聚氨基葡萄糖 (mg)	药物含量 (%)
实施例 27	50	225	225	10.3
实施例 28	100	200	200	16.3
实施例 29	200	150	150	32.5
实施例 30	300	100	100	49.6
实施例 31	400	50	50	75.7

试验 1

对于实施例 2、4、7、9、12 和 14 中所制得的药物组合物，用 37 ℃ 的水作为释放试验液体进行药物释放速率的试验。应用醋酸地塞米松散剂作对照。结果如图 1 所示。图 1 的结果表明，通过改变基质组成中的至少一个物质，可随意控制药物组合物中药物的释放。

实施例 32

将 1,000mg 粘均分子量约 1,000,000 的透明质酸钠溶于 100ml 纯净水配成溶液，在 1,000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 500g 浓度为 50 % (重量比) 的氯化钙水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用乙醇洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物。

实施例 33

将 1,000mg 粘均分子量约 1,000,000 的透明质酸钠溶于 100ml 纯净水配成溶液。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 1,000mg 纯净明胶的 99g 1 % 乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物。

实施例 34

将 1,000mg 粘均分子量约 1,000,000 的透明质酸钠溶于 100ml 纯净水。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 1,000mg 白蛋白的 99g 1 % 乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物。

实施例 35

将 1,000mg 粘均分子量约 1,000,000 的透明质酸钠溶于 100ml 纯净水。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 1,000mg 氯化铁的 99g 1 % 乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物。

实施例 36

将 1,000mg 粘均分子量约 1,000,000 的透明质酸钠溶于 100ml 纯净水。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 1,000mg 聚 L-赖氨酸的 99g 1 % 乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物。

实施例 37

将 1,000mg 粘均分子量约 1,000,000 的透明质酸钠溶于 100ml 纯净水。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 1,000mg 聚氨基葡萄糖的 99g 1 % 乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物。

实施例 38

将 1,000mg 粘均分子量约 1,000,000 的透明质酸钠溶于 100ml 纯净水。在 1000 转/分的搅拌速度下，将上述溶液逐渐加入到 1,00mg 酪蛋白钠的 99.9g 1 % 乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现固体物质。过滤收集固体物质，用纯净水洗涤，干燥、粉碎得到药物组合物。

试验 2

对于实施例 32 - 37 所制得的药物组合物，用 37 ℃ 的水作为释放试

验液体进行药物释放速率的试验。即试验是这样进行的：分别取相当于2mg透明质酸量的药物组合物加到3ml纯净水等分试样中，用透明质酸钠散剂作为对照。结果如图2所示。图2的结果表明，通过改变基质组成中的至少一个物质，可随意控制药物组合物中透明质酸的释放速率。

实施例 39

取1,000mg粘均分子量约1,000,000的透明质酸钠溶于100ml纯净水中配成溶液；将其加到200g中链的脂肪酸甘油三酯中。用桨式搅拌器以2500转/分的速度将该混合液搅拌成乳化液。该乳化液用桨式搅拌器维持在1200转/分的搅拌速度下加入到600ml浓度为50%(重量比)的氯化钙水溶液中。所得到的混合液搅拌60分钟，出现微球。过滤收集微球，用乙醇洗涤，干燥、粉碎，得到平均粒度为78.4 μm 的微球，其中透明质酸含量为78.1%。

实施例 40

取1,000mg粘均分子量约1,000,000的透明质酸钠溶于100ml纯净水中配成溶液；将其加到200g中链的脂肪酸甘油三酯中。用桨式搅拌器以2500转/分的速度将该混合液搅拌成乳化液。该乳化液用桨式搅拌器维持在1200转/分的搅拌速度下，加入到594g溶有6,000mg聚氨基葡萄糖的1%乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌60分钟，出现微球。过滤收集微球，用乙醇洗涤，干燥、粉碎，得到平均粒度为63.4 μm 的微球，其中透明质酸含量为86.2%。

实施例 41

取500mg粘均分子量约600,000的透明质酸钠溶于100ml纯净水中配成溶液；将其加到200g中链的脂肪酸甘油三酯中。用桨式搅拌器以3000转/分的速度将该混合液搅拌成乳化液。上述乳化液用桨式搅拌器维持在1200转/分的搅拌速度下，加入到594g溶有6,000mg聚氨基葡萄糖的1%乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌60分钟，出现微球。过滤收集微球，用乙醇洗涤，干燥、粉碎，得到平均粒度为31.2 μm 的微球。

实施例 42

取 2000mg 粘均分子量约 2,000,000 的透明质酸钠溶于 100ml 纯净水中配成溶液；将其加到 200g 中链的脂肪酸甘油三酯中。用桨式搅拌器以 2000 转/分的速度将该混合液搅拌成乳化液。上述乳化液用桨式搅拌器维持在 1200 转/分的搅拌速度下，加入到 594g 溶有 6000mg 聚氨基葡萄糖的 1% 乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现微球。过滤收集微球，用乙醇洗涤，干燥、粉碎，得到平均粒度为 142.3 μ m 的微球。

实施例 43

取 500mg 粘均分子量约 600,000 的透明质酸钠溶于 100ml 纯净水中配成溶液；通过针尖注射器将该溶液逐滴滴入到 594g 溶有 6,000mg 聚氨基葡萄糖的 1% 乙酸水溶液中。所得到的混合液轻微搅拌 60 分钟，出现微球。过滤收集微球，用乙醇洗涤，干燥、粉碎，得到平均粒度为 495.5 μ m 的微球。

试验 3

对于实施例 39 所制得的微球，用 37℃ 的水作为释放试验液体进行药物释放速率的试验。即试验是这样进行的：取相当于 2mg 透明质酸量的微球加入到 3ml 纯净水中，应用透明质酸钠散剂作为对照。结果如图 3 所示。图 3 的结果表明，与对照物透明质酸钠粉末中透明质酸的释放相比，微球的透明质酸的释放延迟。

实施例 44-45

为了和体内的透明质酸钠区分开，分别用两种用荧光物质(荧光胺， fluorescamine)标记的透明质酸钠样品按照与实施例 39 类似的方式制成两种类型的微球。这两种透明质酸钠样品的粘均分子量分别大约是 1,000,000 和 2,000,000。实施例 44 应用粘均分子量约为 1,000,000 的透明质酸钠样品，得到的微球平均粒度为 68.7 μ m，荧光标记的透明质酸的含量为 89.0%；实施例 45 应用粘均分子量约为 2,000,000 的透明质酸钠样品，得到的微球平均粒度为 64.3 μ m，荧光标记的透明质酸的含量为 82.4%。

试验 4

关于实施例 44 和 45 所得的微球，用类似于试验 1 的方式进行了释放试验，结果如图 4 所示。图 4 表明，与用分子量约为 1,000,000 的透明质酸钠样品制得的微球(实施例 44)相比，用分子量约为 2,000,000 的透明质酸钠样品制得的微球(实施例 45)表现出较慢的释放速率，并且用分子量约为 1,000,000 的透明质酸钠样品制得的微球和实施例 39 的用没有荧光标记的透明质酸得到的微球显示出基本相同的释放速率(见图 3)。

试验 5

分别取 6mg 实施例 44 和 45 所得的微球并悬浮在等分的注射级分散剂中，分散剂由注射级的水、等渗剂、悬浮剂等组成，然后将这两种悬浮液分别注射到兔的膝关节中。定期测定残留在每个膝关节内荧光标记的透明质酸的量从而判断药物在体内的存留性质。注射 3mg 1% 荧光标记的透明质酸水溶液作为对照。结果如图 5 所示。与注射荧光标记的透明质酸水溶液相比，注射含荧光标记的透明质酸的微球时，荧光标记的透明质酸在膝关节的维持时间要长一些。因此，证明了含透明质酸的微球可控制透明质酸的释放，从而可控制透明质酸在体内的存留时间。

实施例 46

取 900mg 粘均分子量约 1,000,000 的透明质酸钠溶于 90ml 纯净水中配成溶液。取 100mg 醋酸地塞米松加入其中，并使其彻底分散在上述溶液中。所得到的分散液加入到 200g 中链脂肪酸甘油三酯中。用桨式搅拌器以 2500 转/分的速度将上述混合液搅拌成乳化液。该乳化液维持在 1200 转/分的搅拌下加入到 600ml 浓度为 50%(重量比)的氯化钙水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现微球。过滤收集微球，用乙醇洗涤后干燥。

实施例 47

取 900mg 粘均分子量约 1,000,000 的透明质酸钠溶于 90ml 纯净水中配成溶液。加入 100mg 醋酸地塞米松后，使其彻底分散在上述溶液中。所得到的分散液加入到 200g 中链脂肪酸甘油三酯中。用桨式搅拌

器以 2500 转/分的速度将该混合液搅拌成乳化液。该乳化液维持在 1200 转/分的搅拌下加入到 594g 溶有 6,000mg 聚氨基葡萄糖的 1% 乙酸水溶液中。所得到的混合液搅拌 60 分钟，出现微球。过滤收集微球，用乙醇洗涤后干燥。

本发明的药物组合物使用高分子物质或其类似物和透明质酸或其类似物作为药物载体，具有生物可降解性和生物相容性并且可控制药物的释放。用体内给药时，能在所需时间内显示药理作用。

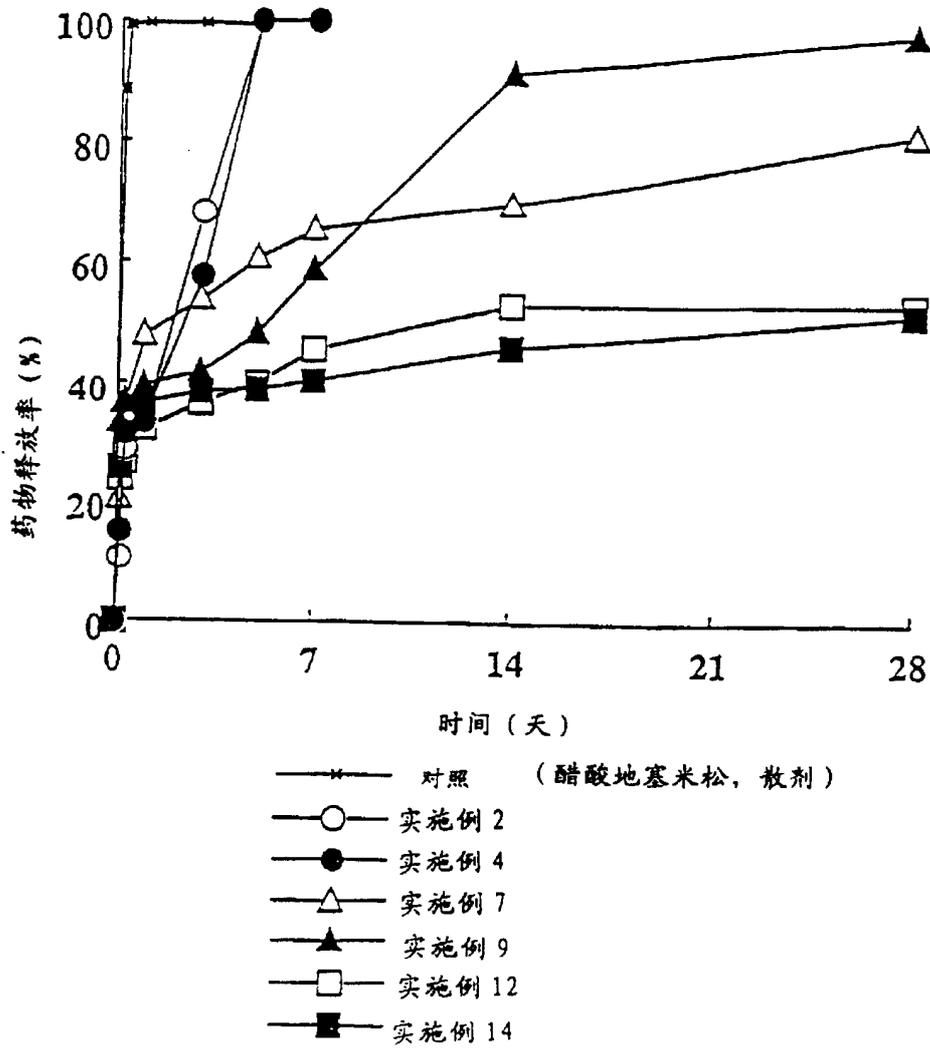


图 1

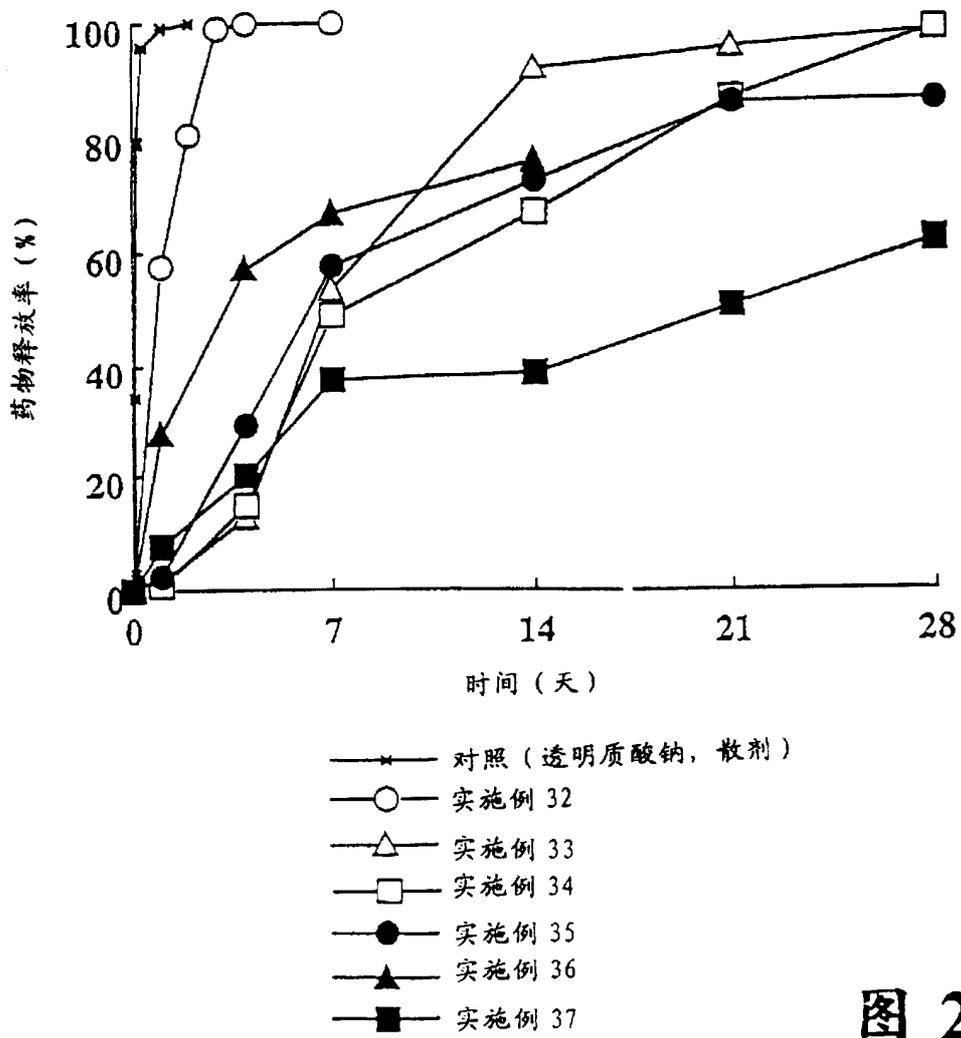


图 2

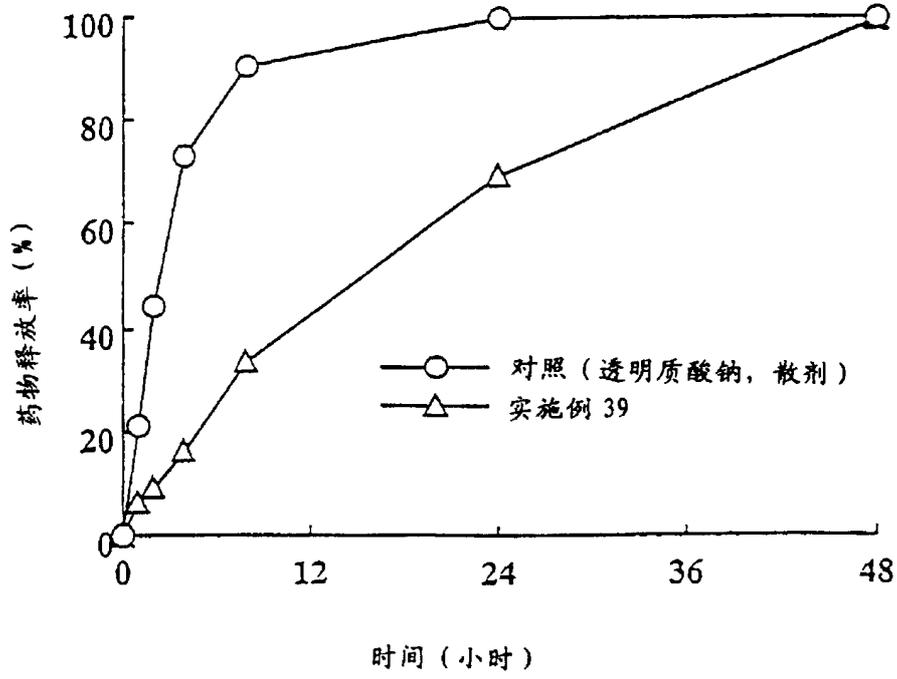


图 3

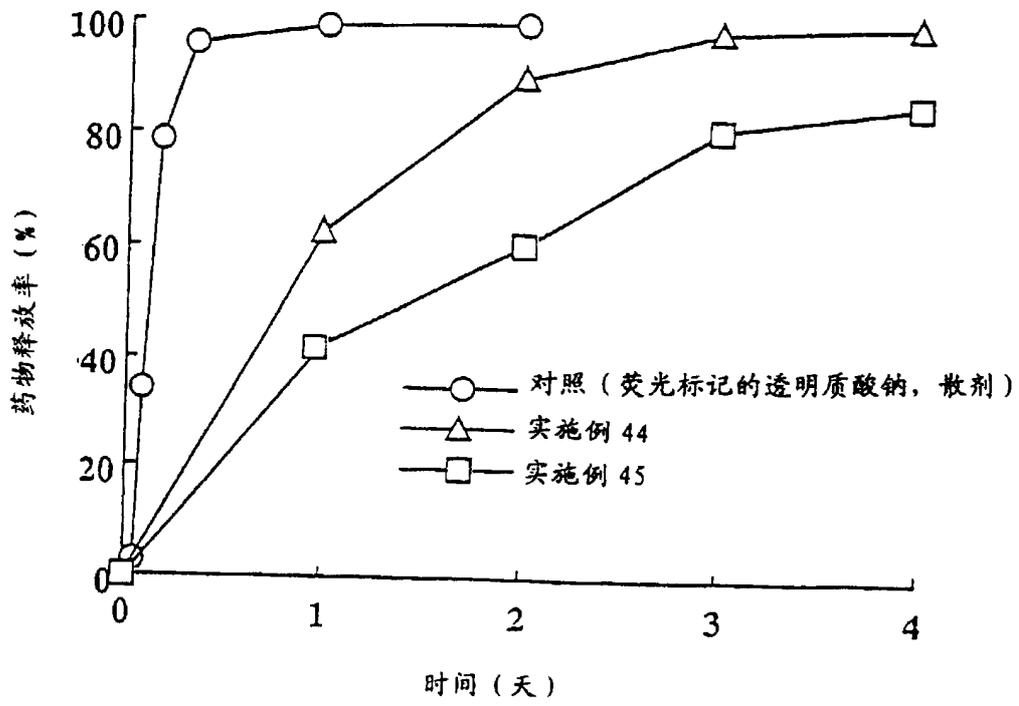


图 4

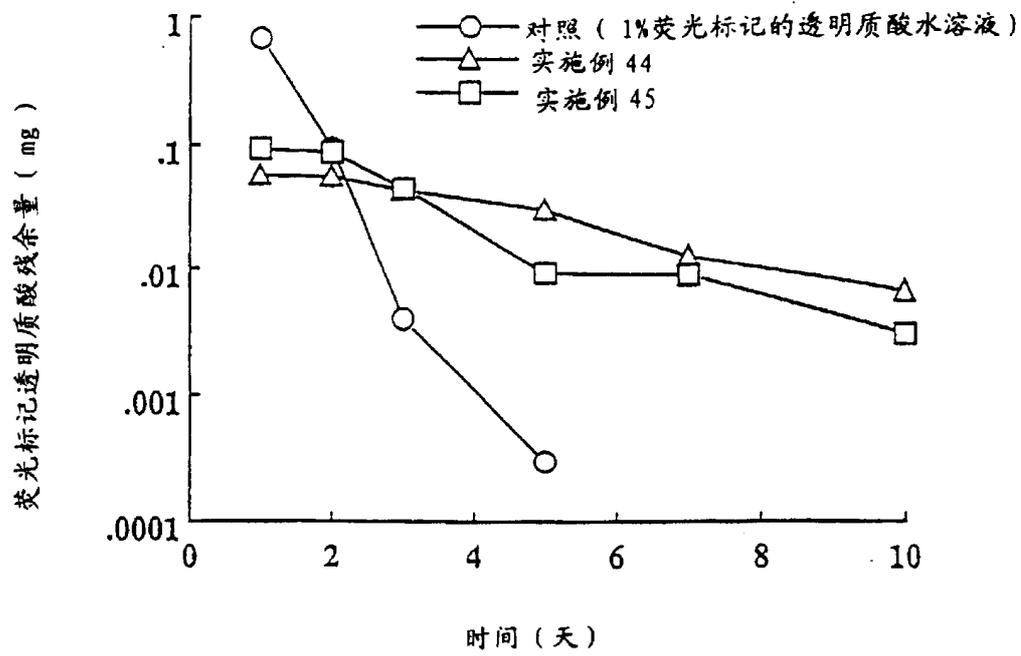


图 5