



(21)申請案號：101125126

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61L27/18 (2006.01)

C08G81/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/13 美國

61/507,505

(71)申請人：體內治療公司(美國) INVIVO THERAPEUTICS CORPORATION (US)  
美國

(72)發明人：哈維 約翰 HARVEY, JOHN (US)；賽格瓦特 丹尼爾 SIEGWART, DANIEL (US)；黃恆聯 HUANG, HENG LIAN (US)；赫斯 布萊恩 HESS, BRIAN (US)；雷諾茲 弗朗西斯 REYNOLDS, FRANCIS (US)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

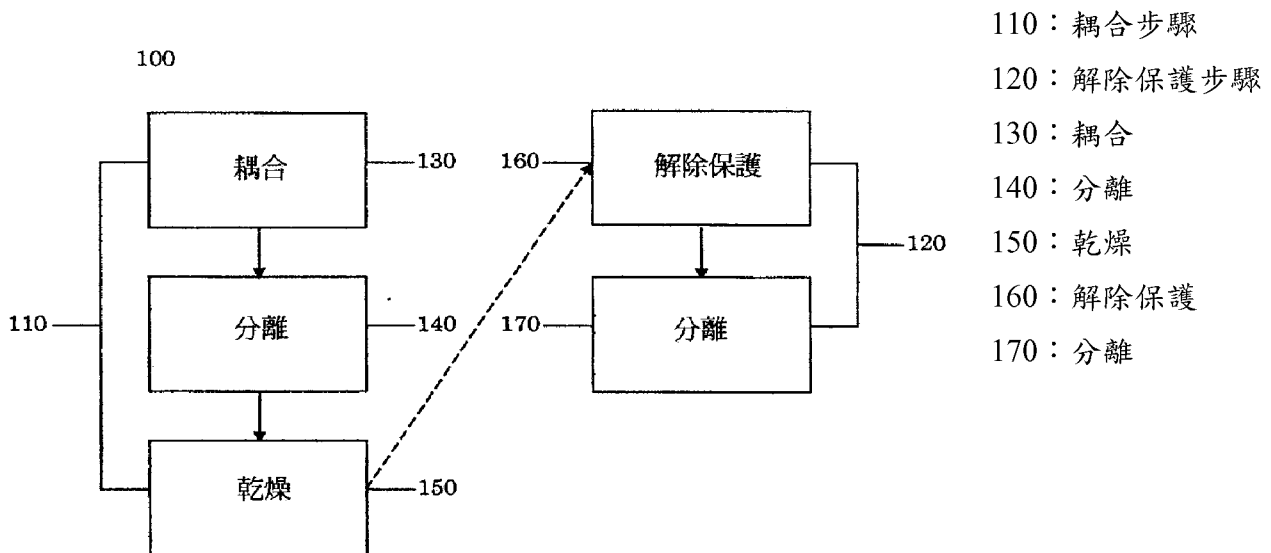
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：4 共 43 頁

(54)名稱

聚乳酸-聚乙醇酸(PLGA)-B-離胺酸及 PLGA 與 PLL(聚 E-CBZ-L 離胺酸)嵌段共聚物合成方法  
POLY((LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)-B-LYSINE) AND PROCESS FOR SYNTHESIZING A BLOCK COPOLYMER OF PLGA {POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)} AND PLL (POLY-E-CBZ-L-LYSINE)

(57)摘要

提供了一種合成嵌段或接枝共聚物的方法。該方法可包括將可降解聚合物耦合至聚胺基酸，及如果該聚胺基酸包含被保護的支鏈，則解除保護該共聚物。提供了嵌段以及接枝共聚物組成物。這些組成物包括 PLGA-PLL 嵌段共聚物、PLGA-PLL-cbz 嵌段共聚物、聚酯的嵌段共聚物以及聚酯的接枝共聚物，該聚酯具有耦合至具有胺基的聚胺基酸的羧酸端基。該組成物可包括醫療混合物以及嵌段以及接枝共聚物的配方。





(21)申請案號：101125126

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61L27/18 (2006.01)

C08G81/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/13 美國

61/507,505

(71)申請人：體內治療公司(美國) INVIVO THERAPEUTICS CORPORATION (US)  
美國

(72)發明人：哈維 約翰 HARVEY, JOHN (US)；賽格瓦特 丹尼爾 SIEGWART, DANIEL (US)；黃恆聯 HUANG, HENG LIAN (US)；赫斯 布萊恩 HESS, BRIAN (US)；雷諾茲 弗朗西斯 REYNOLDS, FRANCIS (US)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

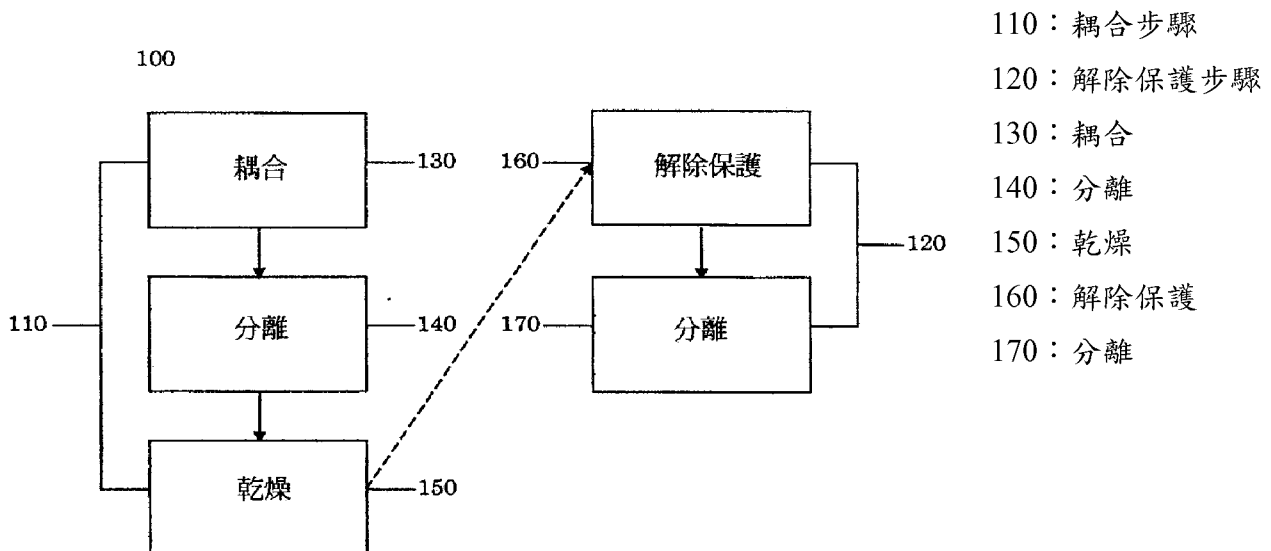
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：4 共 43 頁

(54)名稱

聚乳酸-聚乙醇酸(PLGA)-B-離胺酸及 PLGA 與 PLL(聚 E-CBZ-L 離胺酸)嵌段共聚物合成方法  
POLY((LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)-B-LYSINE) AND PROCESS FOR SYNTHESIZING A BLOCK COPOLYMER OF PLGA {POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)} AND PLL (POLY-E-CBZ-L-LYSINE)

(57)摘要

提供了一種合成嵌段或接枝共聚物的方法。該方法可包括將可降解聚合物耦合至聚胺基酸，及如果該聚胺基酸包含被保護的支鏈，則解除保護該共聚物。提供了嵌段以及接枝共聚物組成物。這些組成物包括 PLGA-PLL 嵌段共聚物、PLGA-PLL-cbz 嵌段共聚物、聚酯的嵌段共聚物以及聚酯的接枝共聚物，該聚酯具有耦合至具有胺基的聚胺基酸的羧酸端基。該組成物可包括醫療混合物以及嵌段以及接枝共聚物的配方。



發明專利說明書

※記號部分請勿填寫

※申請案號：

※IPC分類：

A61L 27/18 (2006.01)

※申請日：101. 7. 12

C08G 81/60 (2006.01)

### 一、發明名稱：

聚乳酸-聚乙醇酸(PLGA)-B-離胺酸及PLGA與PLL(聚E-CBZ-L離胺酸)嵌段共聚物合成方法  
 POLY((LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)-B-LYSINE) AND PROCESS FOR SYNTHESIZING A BLOCK COPOLYMER OF PLGA {POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID)} AND PLL (POLY-E-CBZ-L-LYSINE)

### 二、中文發明摘要：

提供了一種合成嵌段或接枝共聚物的方法。該方法可包括將可降解聚合物耦合至聚胺基酸，及如果該聚胺基酸包含被保護的支鏈，則解除保護該共聚物。提供了嵌段以及接枝共聚物組成物。這些組成物包括PLGA-PLL嵌段共聚物、PLGA-PLL-cbz嵌段共聚物、聚酯的嵌段共聚物以及聚酯的接枝共聚物，該聚酯具有耦合至具有胺基的聚胺基酸的羧酸端基。該組成物可包括醫療混合物以及嵌段以及接枝共聚物的配方。

### 三、英文發明摘要：

A method of synthesizing block or graft copolymers is provided. The method can include coupling a degradable polymer to a poly(amino acid) and then deprotecting the copolymer if the poly(amino acid) contains protected side chains. Block and graft copolymer compositions are provided. These compositions include PLGA-PLL block copolymers, PLGA-PLL-cbz block copolymers, block copolymers of a polyester with a carboxylic acid end group coupled to a poly(amino acid) with an

201313263

amine group, and graft copolymers of a polyester with a carboxylic acid end group coupled to a poly(amino acid) with an amine group. The compositions may include therapeutic blends and formulation of block and graft copolymers.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第1圖

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

110：耦合步驟

120：解除保護步驟

130：耦合

140，170：分離

150：乾燥

160：解除保護

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

[0001] 此申請案主張於2011年7月13日申請的美國臨時專利申請案編號61/507,505的優勢，其如同完全提出而併入於本文中以為參考。

本文中的揭露內容關於嵌段以及接枝共聚物的合成。

### 【先前技術】

[0002] 共聚物是一種衍生自兩個或更多個單體種類的聚合物。可基於共聚物組成單元是如何沿著鏈來配置而分類共聚物(包括嵌段共聚物以及接枝共聚物)。嵌段共聚物包含兩個或更多個由共價鍵鏈結的均聚物子單元。接枝聚合物為分支的共聚物，其中支鏈在結構上與主鏈明顯不同。

### 【發明內容】

[0003] 在一方面中，本發明關於一種合成嵌段或接枝共聚物的方法，包含藉由結合可降解聚合物、聚胺基酸、溶劑以及耦合催化劑而將該可降解聚合物耦合至該聚胺基酸以形成共聚物溶液，以及藉由在水中透析該共聚物溶液而分離該共聚物。

在一方面中，本發明關於一種組成物，藉由結合可降解聚合物、聚胺基酸、溶劑以及耦合催化劑而將該可降解聚合物耦合至該聚胺基酸，以形成共聚物溶液，以及藉由在水中透析該共聚物溶液而分離該共聚物來產生該組成物。

在一方面中，本發明關於一種組成物，藉由結合可降解

聚合物、聚胺基酸、溶劑以及耦合催化劑而將該可降解聚合物耦合至包含被保護支鏈的該聚胺基酸，以形成共聚物溶液，以及藉由在水中透析該共聚物溶液而分離該共聚物以及藉由DCM薄膜來解除保護所分離的共聚物，來產生該組成物。

在一方面中，本發明關於一種組成物，藉由結合可降解聚合物、聚胺基酸、溶劑以及耦合催化劑而將該可降解聚合物耦合至該聚胺基酸，以形成共聚物溶液，以及藉由在水中透析該共聚物溶液而分離該共聚物，以及如果該聚胺基酸包含被保護支鏈，則藉由DCM薄膜來解除保護該共聚物，來產生該組成物，其中該方法更包括下述至少其中之一：該耦合催化劑為DCC/DMAP/NHS、溶劑為DMSO、透析包括DMSO與乙醇的混合物、或藉由冷凍乾燥來乾燥所分離的共聚物。

在一方面中，本發明關於一種包含聚乳酸-聚乙醇酸以及聚 $\epsilon$ -苜氧羰基-L-離胺酸的嵌段共聚物的組成物。

在一方面中，本發明關於一種包含聚乳酸-聚乙醇酸以及聚L-離胺酸的嵌段共聚物的組成物。

在一方面中，本發明關於一種包含聚酯的嵌段共聚物的組成物，該聚酯具有耦合至具有胺基 (amine group) 的聚胺基酸的羧酸端基。

在一方面中，本發明關於一種包含下述的混合物的組成物：i) 聚乳酸-聚乙醇酸以及，ii) 聚乳酸-聚乙醇酸以及聚 $\epsilon$ -苜氧羰基-L-離胺酸的嵌段共聚物。

在一方面中，本發明關於一種包含下述的混合物的組成物：i) 聚乳酸-聚乙醇酸以及，ii) 聚乳酸-聚乙醇酸以

及聚L-離胺酸的嵌段共聚物。

在一方面中，本發明關於一種包含下述的混合物的組成物：i) 聚乳酸-聚乙醇酸以及，ii) 聚酯的嵌段共聚物，該聚酯具有耦合至具有胺基的聚胺基酸的羧酸端基。

在一方面中，本發明關於一種包含下述的混合物的組成物：i) 聚乳酸-聚乙醇酸以及，ii) 聚酯的接枝共聚物，該聚酯具有耦合至具有胺基的聚胺基酸的羧酸端基。

### 【實施方式】

[0004] 只為了方便而非限制，在下面的描述中使用了某些用語。用字「右」、「左」、「頂部」以及「底部」指名了所參考的圖式中的方向。除非另外指出，如同申請專利範圍中以及說明書的相應部分中所使用的用字「一(a)」以及「一(one)」被定義為包括一或更多的所提及項目。該用語包括上述具體提及的用字、其衍生物以及相似含意的字。兩個或更多個項目的列表前的措辭「至少一」，例如「A、B或C」，意指A、B或C中的任何個別一個以及其任何組合。

具體實施例包括合成嵌段或接枝共聚物的方法。在一個具體實施例中，合成嵌段或接枝共聚物的方法可包括將可降解聚合物耦合至聚胺基酸以形成共聚物溶液。如同本文中所使用的，「可降解聚合物」是一種包含在生理環境下（例如身體中）可降解的可降解鍵（例如酯類或醯胺）的聚合物。作為降解的測試，可在37°C下將聚合物放置於PBS溶液或血清中，並藉由測量降解產物的特性以及分子量來監控降解的程度。可降解聚合物可具有單一的羧酸端基，包括但不限於具有乳酸交酯比上聚乙交

酯、乳酸交酯比上聚乳酸、乳酸交酯比上聚乙醇酸或乳酸交酯比上聚 $\epsilon$ -己內酯的任何重量比的聚乳酸-聚乙醇酸 (PLGA)。該可降解聚合物可具有單一的醯基端基，包括但不限於具有乳酸交酯比上聚乙交酯、乳酸交酯比上聚乳酸、乳酸交酯比上聚乙醇酸或乳酸交酯比上聚 $\epsilon$ -己內酯的任何重量比的PLGA。該可降解聚合物可為具有羧酸端基的聚酯。該聚胺基酸可具有胺端基。該聚胺基酸可為聚L-離胺酸 (PLL) 或聚 $\epsilon$ -苄氧羰基-L-離胺酸 (PLL-cbz)。在一個具體實施例中，PLGA比上PLL-cbz的莫耳當量可為1:1。在一個具體實施例中，PLGA比上PLL-cbz的莫耳當量可大於1:1(過量未反應的PLL-cbz被移除，其也可產出耦合的嵌段共聚物)。在一個具體實施例中，在20-30°C的溫度下，反應時間可為1-6天。反應時間可以是1-6天的範圍中的任何值或是在1-6天的範圍之內任兩值之間的範圍中，其中該兩值選自1天以及從1天到6天增加的每一小時的時間之組群中的任兩個(即1天、1天加上一小時、1天加上兩小時...6天)。在一個具體實施例中，解除保護時間可以少於1天或長於6天。在一個具體實施例中，可達成完全解除保護的解除保護反應為30分鐘，或10-600分鐘。解除保護反應時間可以是10-600分鐘的範圍中的任何值或是在10-600分鐘的範圍之內任兩值之間的範圍中，其中該兩值選自10分鐘以及從10分鐘到600分鐘增加的每一分鐘之組群中的任兩個。在一個具體實施例中，解除保護時間可以大於30分鐘。

在一個具體實施例中，該方法可包括耦合催化劑。該耦

合催化劑可為能夠耦合胺以及羧酸的任何催化劑。該耦合催化劑可包括但不限於DCC/DMAP、DCC/DMAP/NHS、EDC/DMAP、Pybob、CDMT、HATU、TBTU、HTBU、HCTU、或DIC。在一個具體實施例中，該耦合催化劑為DCC/DMAP/NHS。在一個具體實施例中，在100-400mg/mL或0.003 - 0.015 M的PLGA濃度範圍下，反應的莫耳比可為1 : 1 : 1.5 : 0.4 : 1.5的PLGA : PLL-cbz : DCC : DMAP : NHS。PLGA濃度可以是100-400mg/mL範圍中的任何值，或是在100-400mg/mL範圍中的任兩值之間的範圍內，其中該兩值選自100mg/mL以及自100mg/mL到400mg/mL增加的每10mg/mL的組群中的任兩個。PLGA濃度可以是0.0001-0.03M範圍中的任何值，或是在0.0001-0.03M範圍中的任兩值之間的範圍內，其中該兩值選自0.0001M以及自0.0001M到2.5M增加的每0.1莫耳濃度的組群中的任兩個。

在一個具體實施例中，該方法可包括用於耦合溶劑。該溶劑可包括，但不限於，DMSO、DMF、二氯甲烷或氯仿。

在一個具體實施例中，該溶劑為DMSO。

在一個具體實施例中，該方法可包括在鈍氣中反應乾的起始材料。鈍氣可包括氮、氬或氦。鈍氣可為氮、氬或氦。在一個具體實施例中，該方法可包括在空氣下的環境條件下反應乾的起始材料。

在一個具體實施例中，該方法可包括分離嵌段或接枝共聚物。分離該共聚物可包括藉由透析、沉澱、蒸發或流過濾來分離。在一個具體實施例中，該方法包括藉由在

水中透析來分離該共聚物。在一個具體實施例中，該方法包括藉由在包括DMSO以及乙醇的混合物中透析來分離該共聚物。在一個具體實施例中，DMSO比上乙醇的體積比例是1:0.5。在一個具體實施例中，DMSO比上乙醇的比例是1:0-1.2:0.5。

在一個具體實施例中，該方法可包括如果聚胺基酸包含被保護支鏈，則解除保護共聚物。例如，PLL-cbz包含cbz被保護支鏈。可使用其他的支鏈。該支鏈意指聚合物不為骨幹或端基的部分。解除保護可包括將該共聚物溶解於溶劑中以及加入解除保護劑。解除保護溶劑可包括但不限於二氯甲烷以及氯仿。解除保護劑可包括溴化氫溶液（33%於冰醋酸中）或鈹碳或TFA/HCl。在一個具體實施例中，解除保護可包括使用DCM薄膜方法的均質反應。DCM薄膜方法可包括每10g的PLGA-PLL-cbz有5-60mL的共溶劑範圍。共溶劑範圍可以是每10g的PLGA-PLL-cbz有5-60mL之範圍內的任一值，或是在每10g的PLGA-PLL-cbz有5-60mL的範圍內中的任兩值之間的範圍內，其中該兩值選自每10g的PLGA-PLL-cbz有5mL以及每10g的PLGA-PLL-cbz從5到60mL之增加的每個1mL的群組中的任兩個。

在一個具體實施例中，該方法包括分離解除保護的共聚物。分離該解除保護的共聚物可包括但不限於，沉澱、透析、流過濾、蒸發、離子交換或純化。在一個具體實施例中，分離該解除保護共聚物包括在溶劑中稀釋，接著沖洗並沉澱。

參見第1圖，以耦合步驟110示例了合成嵌段或接枝聚合

物的範例方法100，該耦合步驟110包括耦合130、分離140以及乾燥150。方法100可或可不包括解除保護步驟120，該解除保護步驟120包括解除保護160以及分離170。

方法100的耦合步驟110可包括耦合反應130；耦合反應130以及分離140；或耦合反應130、分離140以及乾燥150。耦合反應130可包括在溶液中使用耦合催化劑來將可降解聚合物耦合至聚胺基酸。分離140可包括藉由透析、沉澱、蒸發或流過濾來分離該共聚物。乾燥150可包括藉由冷凍乾燥來乾燥共聚物。

方法100的解除保護步驟120可包括解除保護反應160；或解除保護反應160以及分離170。如果該聚胺基酸包含被保護的支鏈，該解除保護步驟120可為想要的。解除保護反應160可包括將該共聚物溶解於解除保護溶劑中，並以及加入解除保護劑。分離170可包括藉由沉澱、透析、流過濾、蒸發或離子交換純化來分離該解除保護的共聚物。

在一個具體實施例中，提供了一種用於合成由PLGA以及PLL-cbz構成的嵌段共聚物的方法。在一個具體實施例中，提供了一種用於合成由PLGA以及PLL構成的嵌段共聚物的方法。具體實施例包括合成以及解除保護該PLGA-PLL嵌段共聚物的方法。範例顯現於第2圖中。

具體實施例包括用於合成聚酯的嵌段或接枝共聚物的方法，該聚酯具有耦合至具有胺端基的聚胺基酸的羧酸端基（被保護或非被保護的支鏈）。範例顯現於第2圖中。

參見第2圖，示例了一種製備嵌段共聚物的合成途徑的範

例。

具體實施例包括包含上述方法任一產物的的組成物。具體實施例包括包含PLGA與PLL-cbz的嵌段共聚物的組成物。具體實施例包括包含PLGA與PLL的嵌段共聚物的組成物。具體實施例包括包含聚酯的嵌段共聚物的組成物，該聚酯具有耦合至具有胺基的聚胺基酸的羧酸端基。該胺端基可包括被保護或非被保護的支鏈。

具體實施例包括包含聚酯的接枝共聚物的組成物，該聚酯具有耦合至具有胺基的聚胺基酸的羧酸端基。該胺端基可包括被保護或非被保護的支鏈。

參見第3圖，示例了聚乳酸-聚乙醇酸-b-離胺酸嵌段共聚物的最終結構。參見第4圖，示例了藉由下面範例1的方法所製備的純化嵌段共聚物的<sup>1</sup>H NMR光譜。該光譜顯示了PLGA成功共軛至PLL。該光譜不包含cbz的峰，這指出完全的解除保護。此外，該光譜顯示了沒有存有殘餘的溶劑或雜質。NMR溶劑為d-DMSO，128掃描，500MHz。

具體實施例包括包含PLGA以及PLL-cbz的嵌段共聚物的組成物，其具有或不具有用於醫療植入中央神經系統或其他醫學相關解剖處中的細胞或一或更多種醫療劑中的至少其中之一。具體實施例包含PLGA以及PLL的嵌段共聚物的組成物，其具有或不具有用於醫療植入中央神經系統或其他醫學相關解剖處中的細胞或一或更多種醫療劑中的至少其中之一。

具體實施例包括包含聚酯的嵌段共聚物的組成物，該聚酯具有耦合至具有胺基的聚胺基酸的羧酸端基，其具有或不具有用於醫療植入中央神經系統或其他醫學相關解



驅細胞以及誘導性多功能幹細胞。醫療劑可包括但不限於類固醇、酵素、抗發炎劑、溶瘤劑、生長因子、抗體、麻醉劑、胜肽、蛋白質、甲基普立朗、甲基普立朗的前驅藥、甲基普立朗的藥學可接受鹽類、地塞米松、地塞米松的前驅藥、地塞米松的藥學可接受鹽類、NOS或NO產物的抑制劑、NOS或NO產物的藥學可接受鹽類或抑制劑、抗氧化劑、抗氧化劑的藥學可接受鹽類、自旋捕捉劑、自旋捕捉劑的藥學可接受鹽類、亞硝酸過氧酯清除劑或亞硝酸鹽清除劑的藥學可接受鹽類。可在美國專利公開案US2010/0196481中找到額外的醫療劑範例，其如同完全提出而併入於本文中以為參考。實施本文中所列出或藉由本文中的方法所製造出的嵌段或接枝共聚物的方法可藉由使用本文中所列出或藉由本文US2010/0196481中所描述的方法所製造出的嵌段或接枝共聚物來達成。

具體實施例包括治療病患的方法。治療病患的方法可包括在醫學相關解剖處植入本文中所包含的任何組成物。醫學相關解剖處可包括中央神經系統、週邊神經系統、器官、腹膜內以及肌肉與骨骼系統。醫學相關解剖處可在脊髓中。醫學相關處可為中央神經系統、週邊神經系統、器官、腹膜內或肌肉與骨骼系統中的受傷處。本文中的組成物可更包括多孔支架、微粒子、奈米粒子或膠質粒子的至少其中之一。植入方法可包括在脊髓切開術或最小侵入性（在微/奈米粒子的例子中）脊髓內/鞘內注射後使用植入的外科手術方法。

本文中所描述的方法可藉由增加PLL共軛至PLGA的百分比

來改進嵌段共聚物功能性。本文中的方法可改進可製造性以及製造該嵌段共聚物的規模。本文中的方法可改進製造的一致性。本文中的方法可藉由限制殘餘溶劑污染，使得所產生的嵌段共聚物適合用於在脊髓、CNS及/或其他醫學相關解剖處內醫療植入，而改進生物相容性。本文中的方法可產生可與細胞及/或用於醫療植入於CNS或其他醫學相關解剖處中的醫療劑結合而配製的嵌段共聚物。最終產物可為與PLGA混合的共軛共聚物，其不具有殘餘未反應的PLL。

#### 具體實施例

下述列表包括本發明的特別具體實施例。然而，該列表不限制且不排除本領域具一般技藝之技術人員所領略的替代具體實施例。

1. 一種合成嵌段或接枝共聚物的方法，包含：

在溶劑中使用耦合催化劑而將可降解聚合物耦合至聚胺基酸。

2. 如具體實施例第1項所述的方法，更包含分離該共聚物。

3. 如具體實施例第2項所述的方法，更包含乾燥該共聚物。

4. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，如果該聚胺基酸包含被保護的支鏈，該方法更包含解除保護該共聚物。

5. 如具體實施例第4項所述的方法，更包含分離該解除保護的共聚物。

6. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該

可降解聚合物具有單一的羧酸端基。

7. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該可降解聚合物具有單一的醯基端基。

8. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該可降解聚合物是PLGA。

9. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該可降解聚合物為具有任何重量比的乳酸交酯比上聚乙交酯、聚乳酸、聚乙醇酸或聚 $\epsilon$ -己內酯的PLGA。

10. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該可降解聚合物是具有羧酸端基的聚酯。

11. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該聚胺基酸具有胺端基。

12. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該聚胺基酸是PLL。

13. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該聚胺基酸是PLL-cbz。

14. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該耦合催化劑是DCC/DMAP、DCC/DMAP/NHS、EDC/DMAP、Pyob、CDMT或HATU。

15. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該耦合催化劑是DCC/DMAP/NHS。

16. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該溶劑是DMSO、DMF、二氯甲烷或氯仿。

17. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中該溶劑是DMSO。

18. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中分

離該共聚物包括在水或DMSO與乙醇的組合中透析。

19. 如具體實施例第18項所述的方法，其中該水包括DMSO以及乙醇的混合物。

20. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，更包含藉由冷凍乾燥來乾燥該共聚物。

21. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，更包含藉由DCM薄膜來解除保護該共聚物。

22. 如前述任一或更多項具體實施例所述的方法，其中分離該解除保護的共聚物包括藉由在分離溶劑中稀釋，接著沉澱以及沖洗而純化。

23. 一種組成物，包含前述任一或更多項具體實施例所述方法的產物。

24. 一種組成物，包含PLGA以及PLL-cbz的嵌段共聚物。

25. 一種組成物，包含PLGA以及PLL的嵌段共聚物。

26. 一種組成物，包含聚酯的嵌段共聚物，該聚酯具有耦合至具有胺基的聚胺基酸的羧酸端基。

27. 一種組成物，包含具體實施例第23 - 26項的任一或更多種組成物以及細胞。

28. 如具體實施例第27項所述的組成物，其中該細胞為幹細胞或神經幹細胞。

29. 一種組成物，包含具體實施例第23 - 28項的任一或更多種組成物以及一或更多種醫療劑。

30. 如具體實施例第29項所述的組成物，其中該醫療劑是類固醇、酵素、抗發炎劑、溶瘤劑、生長因子、抗體、麻醉劑、胜肽、蛋白質、甲基普立朗、甲基普立朗的前驅藥、甲基普立朗的藥學可接受鹽類、地塞米松、地塞

米松的前驅藥、地塞米松的藥學可接受鹽類、NOS或NO產物的抑制劑、NOS或NO產物的藥學可接受鹽類或抑制劑、抗氧化劑、抗氧化劑的藥學可接受鹽類、自旋捕捉劑、自旋捕捉劑的藥學可接受鹽類、亞硝酸過氧酯清除劑或亞硝酸鹽清除劑的藥學可接受鹽類。

31. 一種組成物，包含具體實施例第23 - 30項的用於在任何醫學相關解剖處醫療植入的任何組成物。

32. 一種組成物，包含具體實施例第23 - 30項用於在中央神經系統、週邊神經系統、器官、腹膜內或肌肉與骨骼系統中醫療植入的任何組成物。

33. 一種治療方法，包括在任何醫學相關解剖處植入具體實施例第23 - 30項的任何組成物。

34. 一種治療方法，包括在中央神經系統、週邊神經系統、器官、腹膜內或肌肉與骨骼系統中植入具體實施例第23 - 30項的任何組成物。

範例。提供了下述非限制性的範例以示例特定的具體實施例。

範例1 - 將使用10克PLGA-PLL規模的反應作為範例，用於解釋在此過程中所使用的化學物品以及溶劑體積。此為非限制性的範例，且可使用所提供的化學物品以及溶劑體積來修改反應規模。

材料。使用下述材料以合成PLGA-PLL嵌段共聚物。列出這些材料作為非限制性範例，且下述材料的修改仍可導致所描述嵌段共聚物的形成。例如，可使用不同分子量的PLGA以及PLL-cbz。同樣地，可使用不同的催化劑來將該嵌段共聚物耦合在一起，例如DCC/DMAP、

EDC/DMAP、Pybob、CDMT或HATU。

物質以及手段。聚乳酸-聚乙醇酸 (PLGA) [MW = 24,000-38,000、IV = 0.32 - 44 dl/g (Evonik, Resomer RG 503 H)]、聚- $\epsilon$ -Cbz-L-離胺酸 (PLL-cbz) [MW=500-4,000 (Sigma Aldrich, P4510)]、N,N'-二環己基碳二亞胺 (DCC) [99% (Sigma-Aldrich, D80002)]、羥基琥珀醯亞胺 (NHS) (Alfa Aesar, A10312)、4-二甲基胺基吡啶 (DMAP) [Puriss等級, (Sigma-Aldrich, 29224)]、無水二甲基亞砜 (DMSO) (Alfa Aesar, 43998)、溴化氫溶液33% w/v於醋酸中 (Sigma-Aldrich, 18735)、冰醋酸 (Alfa Aesar, 36289)、二氯甲烷 (DCM) [無水, 99.8% (Sigma-Aldrich, 270997)]、碳酸氫鈉 (BDH, BDH0280)、乙醇 (EMD, EX0276-3)、蒸餾水 (Macro Chemicals, H453-09)、透析膜 [MWCO 12-14,000, Spectra/Por 4 (Spectrum Labs, 132709)]、Kimwipes<sup>TM</sup> (VWR, 82003-820)、橡皮圈 (Alliance, 42339)、抹刀 [8" (VWR, 80027-503或相等物)]、液態氮 (Airgas或相等物)、60 mL、20 mL旋鎖接口以及滑鎖接口針筒 (HSW, 氣密: AL50、A50、AL20)、0.22  $\mu$ m針筒濾器 (VWR, 28143-878)、40 mL玻璃小瓶 (Wheaton, 225315)、178 ml玻璃罐 (VWR, 89045-780)、14口徑X6' ' Teflon<sup>TM</sup>移液針頭 (Hamilton 90664)、16口徑 X 6' ' 鈍端移液針頭 (Cadence, 9873)、16口徑1½" 針頭 (BD, 305198)、2 L、0.5 L燒杯 (VWR,

89000-216, 8900-212) 、50  $\mu\text{m}$ 尼龍篩 (Biodesign Inc., N50S) 、200mL Schlenk燒瓶 (Chemglass, AF-0528-04) 、攪拌棒1" 、1½" 、2½" (VWR, 58949-094, 58949-119, 58947-172) 、橡膠墊片塞 (VWR, 89097-558) 、250 mL聚丙烯瓶 (Beckman Coulter, 356011) 、250 mL圓底燒瓶 (Chemglass, CG-1506) 、具有橡膠轉接器的布氏漏斗 (Chemglass, CG-1888-05) 、過濾燒瓶 (Chemglass, CG-1550) 以及Parafilm<sup>TM</sup> (VWR, 52858-000) 。

儀器。具有氫源的Schlenk管線真空歧管 (Chemglass, AF-0060-02; LeyboldTrivac, TRIVAC B) 、離心機 (Beckman Coulter, Allegra X-22) 、標準迷你旋渦振盪機 (VWR, 58816-121) 、冷凍乾燥機 (VirTis, BTK4ZL-105) 、攪拌盤 (Chemglass, CGS 1990-10K) 、具有真空幫浦 (BUCHI R-124, BUCHI V-700) 的旋轉蒸發器 (Rotovap) 、液態氮杜瓦瓶 (VWR, Cryopro L-5) 、-20°C 冰箱 (VWR 47747-222或相等物) 、排煙櫃 (Kewaunee Scientific, Supreme Air Fume Hood或相等物) 、分析天平 (Mettler Toledo, AT-20; AE-240) 、真空幫浦 (Gast, DAA-V716A-EB) 以及計時器 (VWR, 33501-418) 。

程序。製備：PLGA以及PLL-cbz之間的初始共軛反應為濕度敏感的。為了能夠有高共軛效率，在真空下將該起始材料乾燥>30分鐘。然後將反應燒瓶回填鈍氣（例如氮或氫），並在沒有水或氧的鈍氣下進行該反應。同樣地，使用無水的溶劑。在處理之前，藉由將PLGA以及

PLL-cbz粉末（儲存於-20°C冰箱）放在乾燥器中達接近  
2 hrs來將它們回溫至室溫。

共軛步驟：

1. 將1½”的攪拌棒放在200mL的Schlenk燒瓶中，  
10.0gPLGA、726.0mgPLL-cbz、100.0mgDCC、  
16.0mgDMAP以及56.0mgNHS被稱重，並放置在該燒瓶中。
2. 以橡膠墊片塞密封該燒瓶頂部；該燒瓶的側臂連接至  
排煙櫃中的真空歧管。
3. 將該燒瓶附接至該Schlenk管線真空以及乾燥30分鐘。
4. 關閉該真空管線，並緩慢地打開氫壓力管線，以將該  
燒瓶填充氫。
5. 使用20mL針筒來加入2x15.0mL（共30.0mL）的無水  
DMSO，以溶解該起始材料以及催化劑。
6. 將盤子攪拌器打開至500rpm的設定點。
7. 允許溶液變得均質，並反應48小時。
8. 48小時之後，從該Schlenk燒瓶移除該橡膠墊片塞；  
以60.0mL的DMSO稀釋該溶液。
9. 將25mL的聚合物溶液裝入每個四個25mL針筒中。經由  
0.22um濾器，將該溶液從每個針筒過濾至乾淨的40mL玻  
璃小瓶中。
10. 將50.0mL乙醇加至過濾的聚合物溶液中，並混合直  
到沒有觀察到沉澱物。
11. 將該乙醇-DMSO-聚合物溶液加入至切割至接近5英吋  
的三個Spectra/Por 4透析膜（MWCO 12,000-14,000

) 中。該管子的兩端都被夾住 (密封住)。

12. 將填充有該聚合物溶液的透析袋放置入填充有 2.0L 的蒸餾水的燒杯中，並加入 2½” 的攪拌棒。

13. 將攪拌盤打開，並設定速度至 200rpm。以更換四次的水來將該聚合物溶液透析一天 (4X 2.0L，在每次更換之間等待 2hr、2hr、overnight 以及 4hr)。在該透析袋中的最終產物包含白色粉末以及水。

14. 將該粉末以及該溶液轉移至離心管中；將該混合物以 4200rpm 離心 20 分鐘。移除上清液，並以抹刀收集在底部的聚合物。將該聚合物轉移至 178mL 的玻璃罐中；加入 10mL 的蒸餾水，並將該混合物劇烈振盪接近 1 分鐘。

15. 將混濁的上清液轉移至 250mL 的聚丙烯瓶中，並將該液體以 4200rpm 離心 2 小時，以在該瓶子的底部取回任何細微的共軛聚合物。將所有的粉末收集在預稱重的 (且記錄的) 乾淨 178mL 玻璃罐中。

16. 將 1 片 Kimwipe™ 放在該罐子的頂部，並以橡皮圈固定。將管子放在以氫填充的杜瓦燒瓶中，並冷凍 10 分鐘。

17. 啟動冷凍乾燥器 (室溫，在  $\sim -104^{\circ}\text{C}$  上的冷凝器，真空  $\sim 6-10\text{mT}$ )，並允許該聚合物乾燥至少 48 小時。當觀察到乾燥的白色粉末時完成此步驟。

18. 在完成冷凍乾燥之後，將包含該聚合物的玻璃罐稱重並記錄。藉由將該罐子加上聚合物的重量減掉步驟 15 中該玻璃罐的重量來決定該聚合物的產量。

19. 如果不立即進行解除保護作用，將該聚合物在氫氣下通氣 2-3 分鐘，並緊密地附接上蓋子。以 Parafilm™ 密

封該關閉，並將該聚合物儲存在 $-20^{\circ}\text{C}$ 。

解除保護作用以及處理步驟：

20. 將乾燥的共軛聚合物放置在配備有 $1\frac{1}{2}$ "的攪拌棒的250mL的圓底燒瓶中。稱重並記錄具有粉末的燒瓶重量。

21. 加入60.0mL的二氯甲烷以溶解該聚合物粉末，並將攪拌盤設定成400rpm。將其攪拌接近一小時，直到觀察到澄清、均質的溶液。

22. 將圓底燒瓶附接至旋轉蒸發器，將條件設定成100mmHg、水浴溫度為 $28-30^{\circ}\text{C}$ 以及旋轉器為100rpm。這移除了大部分的二氯甲烷，並在接近10-15分鐘之後產生「薄膜」。

23. 稱重並記錄具有「薄膜」的燒瓶重量。

24. 將步驟23的重量減掉步驟20的重量以得到DCM的重量。將該DCM的重量除以其密度，以得到該薄膜中DCM的體積。其應在每9-10g的共軛聚合物有 $15.0\pm 1.0\text{mL}$ 的DCM的範圍內。

25. 以5.0mL的溴化氫溶液來溶解該薄膜。將攪拌盤設定成以400rpm攪拌，將該燒瓶旋轉大約10-15次，以讓酸碰觸到整個薄膜，並完全溶解該聚合物。以橡膠墊片塞覆蓋頂部。接近每5分鐘重複旋轉5-6次。將其攪拌30分鐘。

26. 加入20mL的冰醋酸以稀釋該黃色溶液。以磁性回收器移除該攪拌棒。以下述條件來旋轉蒸發該溶液： $50\text{mmHg}$ 、水浴溫度 $27-30^{\circ}\text{C}$ 、以200rpm旋轉10分鐘。該燒瓶中的溶液變得更濃稠且更黏滯。

27. 將該溶液吸至接有 $14$ 口徑 $\times 6$ "鈍Teflon<sup>TM</sup>針頭的

60mL針筒中，以測量體積。基於步驟18中所決定的聚合物產量，加入足夠的冰醋酸以稀釋該溶液，以產出230mg/mL的最終濃度。在攪拌盤上攪拌大約2-3分鐘以均質該溶液。注意：聚合物比上酸的最終濃度應為230mg/mL，例如9.2g的共軛粉末應產生40mL的最終體積於醋酸中。

28. 在2L的燒杯中製備出1.9L的1:1水/乙醇(v:v)溶液。

29. 將該聚合物溶液裝入裝配有16口徑x1½”針頭的60mL針筒中。藉由將酸溶液以緩慢、連續的流來注射至使用2½”攪拌棒、以800rpm攪拌的1:1水/乙醇溶液中來沉澱。

30. 一旦將該聚合物溶液排出該針筒，將該沉澱混合物攪拌10分鐘。

31. 將該乙醇/水/聚合物溶液小心地倒出通過50µm尼龍篩，以移除溶劑，並將該聚合物收集於裝配至過濾燒瓶的布氏漏斗中。對該Buchner燒瓶施加真空，並將在該尼龍篩中的聚合物乾燥接近3分鐘。

32. 將具有真空乾燥聚合物的尼龍篩轉移至0.5L的燒杯中。加入500.0mL的蒸餾水。將裝配有1½”攪拌棒的攪拌盤設定成600rpm達30min。如同步驟31中將該聚合物真空乾燥。

33. 將具有真空乾燥聚合物的尼龍篩袋轉移至0.5L的燒杯。加入500.0mL的0.5M碳酸氫鈉溶液。將裝配有1½”攪拌棒的攪拌盤設定成600rpm達30min。如同步驟31中將該聚合物真空乾燥。

34. 將具有乾燥聚合物的尼龍篩轉移至0.5L的燒杯中。加入500.0mL的蒸餾水。將裝配有1½”攪拌棒的攪拌盤設定成600rpm達15min。如同步驟31中將該聚合物真空乾燥。重複此步驟，步驟34，三次。

35. 將該聚合物轉移至兩個178mL的玻璃罐中。移除蓋子，將1片Kimwipe™放在頂部，並以橡皮圈固定。將該罐子放在填充有液態氮的杜瓦瓶中，並冷凍接近10分鐘。

36. 啟動冷凍乾燥器（室溫，在~-104°C上的冷凝器，真空~6-10mT），並允許運轉至少48小時。當觀察到乾燥的白色粉末時完成此過程。

將該聚合物在氫氣下通氣2-3分鐘，並緊密地附接上蓋子。以Parafilm密封該關閉，並將該聚合物儲存在-20°C。

#### 結果

參見下述表1，該表的結果展示出過程產出了具有高共軛以及純度的最終嵌段共聚物。使用膠體滲透層析（GPC）計算分子量（a）。藉由元素分析來計算元素分析%（b）。藉由<sup>1</sup>H NMR以及元素分析來計算共軛效率%（c）。

表1

分子量 (g/mol) <sup>a</sup>	元素分析 (%) <sup>b</sup>				共軛效率 (%) <sup>c</sup>	
	C	H	O	N	<sup>1</sup> H NMR	元素分析
28,400	46.08	4.82	56.57	0.41	52.7	69.4

參見下面表2，結果展示了該過程產出了沒有雜質的最終嵌段共聚物。藉由離子層析來計算出溴（a）。藉由氣相層析以及<sup>1</sup>H NMR來計算出DMSO（b）以及二氯甲烷（b）。藉由Karl Fisher分析來計算出水（c）。ND = 偵測

不到。

表 2

雜質 (ppm/克)			濕度 (%)
溴 <sup>a</sup>	DMSO <sup>b</sup>	二氯甲烷 <sup>b</sup>	水 <sup>c</sup>
625	ND	ND	0.95

範例 2 - 用於合成 PLGA 以及 PLL 的嵌段共聚物的過程。將使用 5 克 PLGA-PLL 規模的反應作為範例，其用於解釋在此過程中所使用的化學物品以及溶劑體積。此為非限制性的範例，且可使用所提供的化學物品以及溶劑體積來調適反應規模。

耦合過程步驟。耦合一般包括使用 N, N'-二環己基碳二亞胺、蒸餾水、N-羥基琥珀醯亞胺以及二甲基亞砷。耦合過程步驟的範例如下：將兩種催化劑加至 PLGA 以及 PLL 聚合物中，並發生共軛反應。加入二甲基亞砷，並過濾該溶液以移除副產物。然後使用透析膜以及蒸餾水來透析該溶液。然後將該溶液冷凍乾燥以移除所有的水。

耦合過程步驟的範例如下：

1. 稱重出 5g +/- 0.01g 的 PLGA 粉末以及 363mg +/- 0.5mg 的 PLL 並將其放置於燒瓶內。
2. 將下述材料加至此燒瓶中
  - a. N, N'-二環己基碳二亞胺 (DCC)，重量：  
50mg +/- 2.0mg
  - b. N-羥基琥珀醯亞胺 (NHS)，重量：28mg +/- 0.5mg
3. 將真空壓力施加至此燒瓶，並乾燥 30 分鐘 +/- 1 分鐘。
4. 將真空歧管上的真空管線關閉，並緩慢地打開氬加壓管線。

- a. 這從Schlenk燒瓶移除了環境空氣，並將其以氬取代，其在該燒瓶中創造出了鈍氣的環境。
5. 將25mL的二甲基亞砷（DMSO）加至該燒瓶中。
6. 將盤子攪拌器打開至320rpm $\pm$  20rpm的設定點。
7. 允許該溶液均質化，並在室溫下在該盤子攪拌器上反應48小時 $\pm$ 2小時。
8. 48小時之後，從該Schlenk燒瓶移除橡皮塞，並將25mL的DMSO加至該燒瓶中，這產生100 mg/ml的聚合物溶液。
9. 使用玻璃移液滴管來將該反應溶液轉移入5ml的針筒本體中。
10. 經由0.22  $\mu$ m濾器來將該溶液過濾至40ml玻璃小瓶中。
11. 對於剩下的溶液體積重複步驟9以及10。
  - a. 使用此步驟以移除二環己基脲（DCU），其為此反應步驟的副產物。
12. 將過濾後的溶液裝至Spectra/Por 4透析膜（MWC012-14,000）中，並將該管子的兩端夾住。
13. 將該管子放至填充有接近1.5L的蒸餾水以及磁性攪拌棒的2L玻璃燒杯中。
14. 將攪拌盤打開，並將速度設定在100rpm $\pm$ 5rpm，且執行此過程24小時 $\pm$ 10分鐘，在第一個2小時之後然後在接下來的16小時、3小時以及3小時更換水。此時間結構允許了隔夜的處理。注意：一旦上述步驟完成，該溶液包含了分開的粉末以及水混合物。
15. 將該粉末以及水溶液從該透析膜轉移至50ml尖底離心

管中。

16. 要確保水位夠高，足以覆蓋該管子中最高量的粉末。

a. 如果水位不夠高，將所需量的蒸餾水加至該管子中。

17. 以KimWipe™ (VWR82003-820) 覆蓋該燒瓶的頂部開口，並以橡皮圈 (VWR 500024-262) 固定在該管子的頂部周圍。

18. 將杜瓦燒瓶填充液態氮，且該填充的管子被下降至該杜瓦燒瓶中，並被允許冷凍10分鐘+/-1分鐘。

19. 移除該管子，並將其立刻放置到在Lyophilizer (冷凍乾燥機) 上的玻璃燒瓶中。

20. 將該冷凍乾燥器啟動，並允許其運轉48小時+/-2小時。當觀察到乾燥的白色粉末時，視為此步驟完成。

解除保護作用的處理步驟。解除保護作用一般包括使用Hbr/醋酸以及二氯甲烷。將乾的聚合物溶解在二氯甲烷中。然後將該溶液旋轉蒸發。以冰醋酸稀釋剩下的溶液。  
。解除保護作用處理步驟的範例如下：

21. 將該乾粉末放置在250ml圓底燒瓶中，並插入磁性攪拌棒。

22. 將40ml+/-1mL的二氯甲烷加至該燒瓶中，並將攪拌盤打開在300rpm+/-10rpm達30分鐘+/-2分鐘，直到該聚合物溶解。以蒸餾水填充水浴，並將水浴設定溫度轉至27°C+/-2°C，且允許該水浴加熱至設定溫度。

23. 將該燒瓶附接至Buchi旋轉蒸發器，並將下述參數施加至該旋轉蒸發器系統：

a. 旋轉速度：100rpm+/-5rpm；真空壓力：

250mmHg-100mm Hg；水浴溫度：25-29°C。

24. 一旦該水浴準備好，將乾冰裝至冷指捕捉器中2/3的高度，並以丙酮填充至乾冰的高度。
  25. 打開真空幫浦，並設定成250mm。
  26. 打開旋轉，並設定成100rpm+/-5rpm。
  27. 將該旋轉蒸發器運轉10分鐘+/-1分鐘。每2分鐘增加30mmHg的真空壓力，這在10分鐘內將最終的真空壓力帶至100mmHg。
  28. 允許該旋轉蒸發器在100mmHg下運轉2至3分鐘。
    - a. 一旦在該圓底燒瓶中觀察到透明的聚合物薄膜，完全此過程。
  29. 從該旋轉蒸發器移除該圓底燒瓶，並將該該圓底燒瓶放在排煙櫃中。
  30. 加入5mLHbr/醋酸，以使用攪拌棒在300rpm下攪拌來溶解該聚合物薄膜，並產出混濁的黃色溶液。
  31. 以橡皮塞覆蓋該燒瓶的頂部，並允許其反應90分鐘+/-5分鐘。
  32. 90分鐘之後，將該燒瓶放回至該旋轉蒸發器上，並重複步驟26至29。
  33. 檢查該冷指捕捉器，如果需要的話加入乾冰以及丙酮。
  34. 在旋轉蒸發器乾燥之後，該溶液的顏色變成帶黃色-橘色且混濁。
  35. 將該溶液轉移至50mL燒杯中。以10mL的冰醋酸稀釋該溶液並混合均勻。
- 沉澱處理步驟。沉澱處理一般包括使用乙醇。將解除保護的貯存物放入針筒體中，並將其注射至包含乙醇的燒

杯中。然後在乙醇中固化該溶液。沉澱處理步驟的範例如下：

36. 以1.5L的乙醇填充2L燒杯，並加入攪拌棒。
37. 將攪拌盤打開至500rpm+/-10rpm的設定。
38. 以具有16.5口徑針頭的5mL針筒體而從該50mL燒杯吸取該聚合物溶液。
39. 將該聚合物溶液緩慢地注射至乙醇中。
40. 一旦接觸到乙醇，該聚合物溶液固化。
41. 一旦將該聚合物溶液注出該針筒，在2-3分鐘之後，該聚合物沉到該燒杯的底部。

純化處理步驟。純化處理一般包括使用碳酸氫鈉、蒸餾水、乙醇、二甲基亞碲以及二氯甲烷。使用碳酸氫鈉、蒸餾水以及乙醇沖洗聚合物。將二氯甲烷加至該聚合物，然後旋轉蒸發所溶解的溶液。將二甲基亞碲加至該聚合物溶液，然後使用透析膜透析24小時。然後旋轉蒸發該溶液，這產出最終的乾燥產物。純化處理步驟的範例如下：

42. 將乙醇小心地倒過通過Teflon™篩。將帶黃色的乙醇完全排乾，該聚合物留在該篩子內。
43. 藉由混合500mL的蒸餾水以及40g的碳酸氫鈉來製備500mL的飽和碳酸氫鈉。
44. 以500mL的飽和碳酸氫鈉溶液填充該1L燒杯，並將固化的聚合物放入此燒杯中。
45. 使用Teflon™攪拌棒，壓縮該固化的聚合物，且攪拌盤被打開，並允許其運轉10分鐘+/-30秒。
46. 將碳酸氫鈉溶液排至另一個燒瓶中，並將500mL的蒸

餾水加至該燒瓶中。其以頻繁的壓縮允許運轉15分鐘  
+/-2分鐘，並以PTFE攪拌棒攪拌。

47. 將蒸餾水排至另一個燒瓶中，並將300mL的乙醇加至  
該燒瓶中，並允許該聚合物浸泡在乙醇達15分鐘+/-2分  
鐘。

48. 從該燒瓶將乙醇完全排乾。

49. 將該固化的聚合物轉移至40mL小瓶中，並允許其靜置  
2至3分鐘。

50. 從該聚合物過濾掉殘餘的乙醇。此時，藉由將殘餘的  
乙醇倒出該燒杯來將其移除。

51. 將30mL+/-5mL的二氯甲烷加至該40ml燒瓶，並溶解  
該聚合物。

52. 將該聚合物溶液轉移至乾淨的250mL圓底燒瓶中。

53. 按照步驟26-29來將該溶液旋轉蒸發。

54. 將開始的真空壓力設定成200mmHg，並在10分鐘內將  
該壓力增加至20mmHg，且每分鐘增加20mmHg的壓力到  
20mmHg的最終設定點。

55. 在20mmHg的最終壓力下將該旋轉蒸發器運轉30分鐘  
。

56. 將該圓底燒瓶從該旋轉蒸發器移除，並加入  
40mL+/-5mL的二甲基亞砷，並將該溶液轉移至  
Spectra/Por 4透析膜（MWC012-14,000）中，兩端都  
以夾子夾住。

57. 以1.5L的蒸餾水填充2L燒杯，並加入磁性攪拌棒。

58. 將該透析膜加至水中，並打開攪拌器，並將速度設定  
在100rpm+/-10rpm。

59. 執行步驟58達24小時，每3小時更換一次水。
60. 如果隔夜執行透析，則較佳的是，第一次更換水是發生在那天的結束前，第2次更換較佳發生在隔天的一開始，以及第3次與第4次更換水較佳發生在第二天開始之後間隔3小時。
61. 將濕的聚合物轉移至50ml尖底離心管中。
62. 將蒸餾水加至該管子中，這確保有足夠的水覆蓋該管子中最高量的粉末。
63. 以KimWipe™(VWR82003-820)覆蓋該燒瓶的頂部開口，並以橡皮圈(VWR 500024-262)固定在該管子的頂部周圍。
64. 以液態氮填充杜瓦燒瓶，並將已填充的管子下降至該杜瓦燒瓶中，並允許其冷凍10分鐘+/-1分鐘。
65. 移除該管子，並將其立刻放到在Lyophilizer(冷凍乾燥器)上的玻璃燒瓶中。
66. 啟動該冷凍乾燥器，並允許其運轉48小時+/-2小時。當觀察到乾燥的白色粉末時，視為此步驟完成，這完成該過程。

上述範例包括特定編號的程序，且在一些情況中，子程序列在特定編號的程序中。上述的一些程序或子程序可為特定的常規實驗室實行，其可使用其他適合的常規實驗室實行取代。本文中的過程包括上述任一或更多個所編號的程序或子程序，其中所選擇的編號程序或子程序是以任何適合的順序並以任何適合的溶劑、試劑或條件來執行。

因此，要了解的是，此發明不限於所揭露的特定具體實

施例，但意欲涵蓋如附帶申專利範圍；上述描述所定義；及/或附帶的圖式中所示出的本發明精神以及範圍內的所有修飾。

### 【圖式簡單說明】

[0005] 當結合附帶圖式來閱讀時，將更了解下面本發明較佳具體實施例的詳細描述。為了示例本發明的目的，在圖式中有示出目前較佳的具體實施例。然而，要了解的是，本發明不限於所示出的精確配置以及手段。在圖式中：第1圖示例出了合成嵌段或接枝共聚物的示範性方法。第2圖示例出了用以製備嵌段共聚物的合成途徑的範例。第3圖示例出了純化的嵌段共聚物的<sup>1</sup>H NMR光譜。第4圖示例出了嵌段共聚物聚乳酸-聚乙醇酸-b-離胺酸的最終結構。

### 【主要元件符號說明】

[0006] 110：耦合步驟  
120：解除保護步驟  
130：耦合  
140，170：分離  
150：乾燥  
160：解除保護  
DCC：N，N'-二環己基碳二亞胺  
DMAP：4-二甲基胺基吡啶  
DMSO：無水二甲基亞砜  
PLGA：聚乳酸-聚乙醇酸  
PLL：聚-E-CBZ-L-離胺酸

## 七、申請專利範圍：

1. 一種合成一嵌段或接枝共聚物的方法，包含：  
藉由結合一可降解聚合物、一聚胺基酸、一溶劑以及一耦合催化劑而將該可降解聚合物耦合至該聚胺基酸，以形成一共聚物溶液；以及  
藉由在水中透析該共聚物溶液來分離該共聚物，以形成一分離的共聚物。
2. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其中該可降解聚合物具有一單一的羧酸端基。
3. 如申請專利範圍第2項所述的方法，其中該可降解聚合物是具有乳酸交酯比上聚乙交酯、乳酸交酯比上聚乳酸、乳酸交酯比上聚乙醇酸或乳酸交酯比上聚 $\epsilon$ -己內酯的任何重量比的聚乳酸-聚乙醇酸。
4. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其中該可降解聚合物具有一單一醯基端基。
5. 如申請專利範圍第4項所述的方法，其中該可降解聚合物是具有乳酸交酯比上聚乙交酯、乳酸交酯比上聚乳酸、乳酸交酯比上聚乙醇酸或乳酸交酯比上聚 $\epsilon$ -己內酯的任何重量比的聚乳酸-聚乙醇酸。
6. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其中該可降解聚合物是具有一羧酸端基的聚酯。
7. 如申請專利範圍第1項所述的方法，其中該聚胺基酸具有一胺端基。
8. 如申請專利範圍第7項所述的方法，其中該聚胺基酸是聚L-離胺酸或聚 $\epsilon$ -苜氧羰基-L-離胺酸。

- 9 . 如申請專利範圍第1項所述的方法，其中該耦合催化劑是選自DCC/DMAP、DCC/DMAP/NHS、EDC/DMAP、Pybob、CDMT以及HATU所組成的群組中的其中一個或更多個。
- 10 . 如申請專利範圍第1項所述的方法，其中該耦合催化劑是DCC/DMAP/NHS。
- 11 . 如申請專利範圍第1項所述的方法，其中該溶劑選自DMSO、DMF、二氯甲烷以及氯仿所組成的群組。
- 12 . 如申請專利範圍第1項所述的方法，其中該溶劑是DMSO。
- 13 . 如申請專利範圍第1項所述的方法，其中該透析中的該水包括DMSO以及乙醇的一混合物。
- 14 . 如申請專利範圍第1項所述的方法，更包含藉由冷凍乾燥來乾燥所分離的共聚物。
- 15 . 如申請專利範圍第1項所述的方法，更包含如果該聚胺基酸包含被保護支鏈，則藉由DCM薄膜來解除保護該共聚物。
- 16 . 如申請專利範圍第1項所述的方法，更包含如果該聚胺基酸包含被保護支鏈，則藉由DCM薄膜來解除保護該共聚物，以產出一解除保護的共聚物；  
其中該方法更包括下述至少其中之一：該耦合催化劑為DCC/DMAP/NHS、該溶劑為DMSO、透析包括DMSO以及乙醇的一混合物、或藉由冷凍乾燥來乾燥所分離的共聚物。
- 17 . 如申請專利範圍第16項所述的方法，其中解除保護該共聚物的時間是30分鐘。
- 18 . 如申請專利範圍第16項所述的方法，更包含分離該解除保護的共聚物。
- 19 . 如申請專利範圍第18項所述的方法，其中分離該解除保護

的共聚物包括藉由在一溶劑中稀釋，接著沖洗以及沉澱來純化。

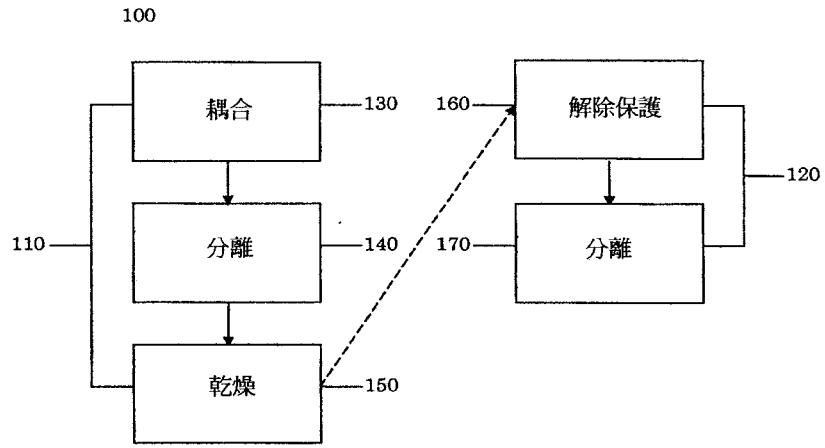
- 20 . 一種組成物，包含申請專利範圍第1項所述的方法的產物。
- 21 . 一種組成物，包含申請專利範圍第15項所述的方法的產物。
- 22 . 一種組成物，包含申請專利範圍第16項所述的方法的產物。
- 23 . 一種組成物，包含聚乳酸-聚乙醇酸以及聚  $\epsilon$ -苜氧羰基-L-離胺酸的一嵌段共聚物。
- 24 . 如申請專利範圍第23項所述的組成物，更包含用於醫療植入於中央神經系統或其他醫學相關解剖處中的細胞及/或醫療劑。
- 25 . 一種組成物，包含聚乳酸-聚乙醇酸以及聚L-離胺酸的一嵌段共聚物。
- 26 . 如申請專利範圍第25項所述的組成物，更包含用於醫療植入於中央神經系統或其他醫學相關解剖處中的細胞及/或醫療劑。
- 27 . 一種組成物，包含一聚酯的一嵌段共聚物，該聚酯具有耦合至具有一胺基的一聚胺基酸的一羧酸端基。
- 28 . 如申請專利範圍第27項所述的組成物，更包含用於醫療植入於中央神經系統或其他醫學相關解剖處中的細胞及/或醫療劑。
- 29 . 一種組成物，包含一聚酯的一接枝共聚物，該聚酯具有耦合至具有一胺基的一聚胺基酸的一羧酸端基。
- 30 . 一種組成物，包含 i) 聚乳酸-聚乙醇酸以及 ii) 聚乳酸-

- 聚乙醇酸以及聚  $\epsilon$ -苳氧羰基-L-離胺酸的一嵌段共聚物的一混合物。
- 31 . 如申請專利範圍第30項所述的組成物，更包含至少一細胞或醫療劑。
- 32 . 一種組成物，包含i) 聚乳酸-乙醇酸共聚物以及ii) 聚乳酸-乙醇酸共聚物以及聚L-離胺酸的一嵌段共聚物的一混合物。
- 33 . 如申請專利範圍第32項所述的組成物，更包含至少一細胞或醫療劑。
- 34 . 一種組成物，包含i) 聚乳酸-聚乙醇酸以及ii) 一聚酯的一嵌段共聚物的一混合物，該聚酯具有耦合至具有一胺基的一聚胺基酸的一羧酸端基。
- 35 . 如申請專利範圍第34項所述的組成物，更包含至少一細胞或醫療劑。
- 36 . 一種組成物，包含i) 聚乳酸-聚乙醇酸以及ii) 一聚酯的一接枝共聚物的一混合物，該聚酯具有耦合至具有一胺基的一聚胺基酸的一羧酸端基。
- 37 . 如申請專利範圍第36項所述的組成物，更包含至少一細胞或醫療劑。
- 38 . 一種治療一病患的方法，包含：  
在一醫學相關解剖處植入如申請專利範圍第20 - 37項任一所述的組成物。
- 39 . 如申請專利範圍第38項所述的方法，其中該醫學相關解剖處是選自中央神經系統、週邊神經系統、器官、一腹膜內處以及肌肉與骨骼系統所組成的群組的其中之一。
- 40 . 如申請專利範圍第39項所述的方法，其中該醫學相關解剖

201313263

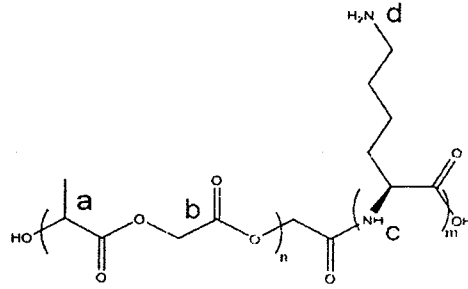
處是選自中央神經系統、週邊神經系統、器官、一腹膜內處以及肌肉與骨骼系統所組成的群組的其中之一的一受傷處。

八、圖式：

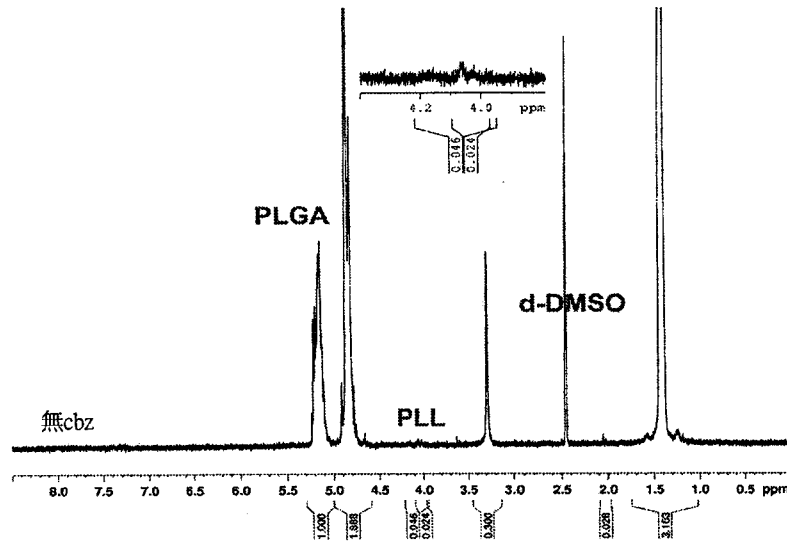


第1圖





第3圖



第4圖