[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710202886.8

[43] 公开日 2008 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 101176708A

[22] 申请日 2007.12.6
[21] 申请号 200710202886.8
[71] 申请人 济南帅华医药科技有限公司
地址 250100 山东省济南市华能路 19 号留学人员创业园 2 号楼 202 室
[72] 发明人 孙 娟 孙中厚
权利要求书 3 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

一种治疗实体肿瘤的卡莫氟缓释植入剂

[57] 摘要

一种治疗实体肿瘤的卡莫氟缓释植入剂，其特征在于该缓释植入剂含抗癌有效量的卡莫氟、缓释辅料和释放调节剂。 缓释辅料主要为生物可容性可降解吸收的高分子多聚物，主要为 PLA、PLGA；释放调节剂选自甘露醇、山梨醇、木糖醇、低聚糖、甲壳素、钾盐、钠盐、透明质酸、胶原蛋白、软骨素、明胶及白蛋白中的一种或其组合；该抗缓释植入剂在其降解吸收的过程中能将卡莫司汀缓慢释放于肿瘤局部，因此在明显降低其全身毒性反应的同时还可于肿瘤局部维持有效药物浓度，因此，单独或与化疗药物及放射治疗等非手术疗法联合，可广泛应用于各期实体肿瘤的治疗，不仅能选择性地提高肿瘤局部的药物浓度，还可增强化疗药物及放射治疗等非手术疗法的治疗效果。

【权利要求1】一种治疗实体肿瘤的卡莫氟缓释植入剂，其特征在于该缓释植入剂由下列之一的成份组成，均未重量百分比：

（1）卡莫氟 1%-40%

（2）缓释辅料 45%-98.9%

（3）释放调节剂 0%-15%

总量为100%，其中，缓释辅料选自聚乳酸或乳酸和乙醇酸的共聚物，释放调节剂选自甘露醇、山梨醇、木糖醇、低聚糖、甲壳素、钾盐、钠盐、透明质酸、胶原蛋白、软骨素、明胶及白蛋白中的一种或其组合。

【权利要求2】根据权利要求1所述之缓释植入剂，其特征在于该缓释植入剂的抗癌有效成分中各组份及其在植入剂中的重量百分含量为下列之一：

(1) 1%-5%的卡莫氟、90%-98%的PLGA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(2) 5%-10%的卡莫氟、80%-93%的PLGA、2%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(3) 10%-15%的卡莫氟、75%-89%的PLGA、1%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(4) 15%-20%的卡莫氟、84%-85%的PLGA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(5) 20%-35%的卡莫氟、60%-79%的PLGA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚;

(6) 1%-5%的卡莫氟、90%-98%的PLA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(7) 5%-10%的卡莫氟、80%-93%的PLA、2%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(8) 10%-15%的卡莫氟、75%-89%的PLA、1%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(9) 15%-20%的卡莫氟、84%-85%的PLA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(10) 20%-35%的卡莫氟和和60%-79%的PLA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚。

【权利要求3】根据权利要求1和2所述之缓释植入剂，其特征在于所述聚乳酸的分子量峰值为500-5000、5000-10000、10000-25000、25000-35000或30000-50000。

【权利要求4】根据权利要求1和2所述之缓释植入剂，其特征在于所述聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物的分子量峰值为1000-10000、10000-25000、25000-40000或40000-60000

；聚乳醇和聚乙醇酸的重量百分比为90：10、70-80：20-30、60-40：40-60、75：25、25：75或50：50。

【权利要求5】权利要求1和2所述之缓释植入剂，其特征在于该缓释植入剂为颗粒样、微球、纳米球、片状、球形、块状、针状、棒状或模样。

【权利要求6】根据权利要求1所述之缓释植入剂，其特征在于该缓释植入剂的抗癌有效成分中各组份及其在植入剂中的重量百分含量为下列之一：

(1) 1%的卡莫氟、95%的PLGA、4%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(2) 5%的卡莫氟、90%的PLGA、5%的氯化钠、甘露醇或软骨素；

(3) 10%的卡莫氟、80%的PLGA、10%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(4) 15%的卡莫氟、80%的PLGA、5%的氯化钠、甘露醇或软骨素；

(5) 20%的卡莫氟、75%的PLGA、5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚；

(6) 2%的卡莫氟、90%的PLA、8%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(7) 7.5%的卡莫氟、85%的PLA、7.5%的氯化钠、甘露醇或软骨素；

(8) 10%的卡莫氟、75%的PLA、5%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(9) 12.5%的卡莫氟、70%的PLA、12.5%的氯化钠、甘露醇或软骨素；

(10) 25%的卡莫氟、70%的PLA、5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚。

【权利要求7】根据权利要求6所述之缓释植入剂，其特征在于所述聚乳酸的分子量峰值为10000-25000、25000-35000或30000-50000；乳酸和乙醇酸的共聚物的分子量峰值为10000-25000、25000-40000或40000-60000；乳醇和乙醇酸的重量百分比为75：25、25：75或50：50。

【权利要求8】根据权利要求1所述之缓释植入剂，其特征在于该缓释植入剂的抗癌有效成分中各组份及其在植入剂中的重量百分含量为下列之一：

(1) 5%的卡莫氟、90%的PLGA、5%的甘露醇或山梨醇；

(2) 10%的卡莫氟、80%的PLGA、10%的甘露醇；

(3) 10%的卡莫氟、80%的PLGA、10%的山梨醇；

(4) 15%的卡莫氟、80%的PLGA、5%的氯化钠或甘露醇；

(5) 20%的卡莫氟、75%的PLGA、5%的甘露醇；

(6) 5%的卡莫氟、90%的PLA、5%的甘露醇或山梨醇；

(7) 7.5%的卡莫氟、85%的PLA、7.5%的甘露醇；

(8) 10%的卡莫氟、75%的PLA、5%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(9) 12.5%的卡莫氟、70%的PLA、12.5%的甘露醇或软骨素;

(10) 15%的卡莫氟、75%的PLA、5%的甘露醇或山梨醇聚。

【权利要求9】根据权利要求8所述之缓释植入剂，其特征在于所述聚乳酸的分子量峰值为15000-30000；乳酸和乙醇酸的共聚物的分子量峰值为15000-30000；乳醇和乙醇酸的重量百分比为50：50。

【权利要求10】根据权利要求1所述之缓释植入剂，其特征在于该缓释植入剂的抗癌有效成分用于制备治疗脑肿瘤、肝癌、肺癌、食管癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、鼻咽癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、肾癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、皮肤癌、头颈部肿瘤和源于外周神经系统、粘膜、腺体、血管、骨组织、淋巴结的原发或继发的癌、肉瘤或癌肉瘤的药物。

一种治疗实体肿瘤的卡莫氟缓释植入剂

（一）技术领域

本发明涉及一种治疗实体肿瘤的卡莫氟缓释植入剂，属于药物技术领域。

（二）背景技术

关于癌症的研究虽已取得了较大进展，但其死亡率仍居各种常见死因的前列。在我国每年约有160万人患癌症，近130万人死于癌症，占总死亡人数的五分之一。癌症发病率逐年上升且呈年轻化趋势，有资料显示，在不到20年的时间里，我国癌症发病率上升了69%，死亡率增长了29.4%。据世界卫生组织最新统计，到2020年全球癌症发病率将增加百分之五十，发病人数增到一千五百万。因此，探讨一种有效的治疗癌症的方法或药物已经成为目前研究的热点。

多年来，卡莫氟一直被作为作为治疗多发性骨髓瘤首选药物。单独用于治疗其它肿瘤的效果不清楚。虽然与其它抗癌药联合对某些肿瘤具有一定的作用，但通过常规途径给药所引起的全身毒副作用限制了其临床应用。

卡莫氟局部缓释可明显改善其全身毒性和对多种肿瘤的治疗效果，见中国专利（ZL200510042428.3）。然而，现有的缓释剂释要周期较短且存在明显的突释现象。

（三）发明内容

基于对现有技术的考查，本发明对现有辅料和可能影响药物释放的缓释调节剂进行了大量比较，结果发现卡莫氟在聚酯（polyesters）类高分子中，特别是当PLA及PLGA等聚酯与缓释调节剂存在的条件下，具有较稳定的释放行为，对宫颈癌、肝癌、肺癌、食管癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌、睾丸癌、结肠癌及直肠癌等实体肿瘤具有较为明显的作用效果。进一步研究发现卡莫氟局部缓释对甲状腺癌、鼻咽癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、肾癌及前列腺癌等其它颅外实体肿瘤也具有很好的治疗作用。局部药物缓释在保证了局部用药范围内持久而较稳定的药物浓度的同时，明显降低了全身药物浓度，减轻了毒副作用。

无论是体内外释药行为还是全身毒性或治疗效果，特定剂量的缓释调节剂的添加均表现出意想不到的效果。

本发明针对现有技术的不足，提供一种缓释植入剂，用于治疗多种实体肿瘤。

本发明治疗实体肿瘤的缓释植入剂，包括抗癌有效成分和缓释辅料，其中抗癌有效成分为卡莫氟（Carmofur）或替加氟。

该缓释植入剂由下列之一的成份组成，均未重量百分比：

（1）卡莫氟 1%-40%

（2）缓释辅料 45%-98.9%

（3）释放调节剂 0.1%-15%

总量为100%。

其中，卡莫氟可为其各种盐，以其盐酸盐为优选；

卡莫氟在缓释植入剂中的重量百分比为1%-40%， 以2%-20%为优选，以5%-15%为最有选。

缓释辅料选自聚乳酸或乳酸和乙醇酸的共聚物，

其中，聚乳酸的分子量峰值为500-5000、5000-10000、10000-25000、25000-35000或30000-50000， 以5000-10000、10000-25000、25000-35000或30000-50000为优选，以10000-25000、25000-35000或30000-50000最有选；

聚乳醇和聚乙醇酸共聚物的分子量峰值为500-5000、5000-10000、10000-25000、25000-35000或30000-50000，以5000-10000、10000-25000、25000-35000或30000-50000为优选，以10000-25000、25000-35000或30000-50000最有选；其中，聚乳醇和聚乙醇酸的重量百分比为90：10、70-80：20-30、60-40：40-60、75：25、25：75或50：50，以90：10为优选，以75：25和50：50为最有选。

释放调节剂选自甘露醇、山梨醇、木糖醇、低聚糖、甲壳素、钾盐、钠盐、透明质酸、胶原蛋白、软骨素、明胶及白蛋白中的一种或其组合；以甘露醇、山梨醇、甲壳素、钠盐、软骨素为优选，以甘露醇、山梨醇为最优选；释放调节剂在缓释植入剂中的重量百分比为0.1%-15%， 以0.5%-10%为优选，以1%-8%为最有选。

缓释植入剂的用量取决于很多因素，如，但不限于，肿瘤体积、病人体重、给药方式、病情进展情况及治疗反应。但其原则是在能够降低肿瘤细胞的修复能力， 增加化疗作用效果的同时并不明显增加药物的毒性反应。有效剂量为0.01-300毫克/患者，以 1-100毫克/患者为理想，以 2-50毫克/患者为最理想。

本发明可制成各种形状，其中有效成份的含量因不同需要而定。可制成各种剂型，如，但不限于，针剂、浑悬液、软膏、胶囊、植入剂、缓释剂及植入缓释剂等，其中植入剂主要为缓释植入剂、控释植入剂或迟释植入剂；呈各种形状，如，但不限于，颗粒样、微球、纳米球、片状、球形、块状、针状、棒状及模样；可经各种途径给药，如动脉、皮下、肌肉、皮内、腔内、瘤内、瘤周等。

给药途径取决于多种因素，如肿瘤所在部位、是否手术或转移、肿瘤体积大小、肿瘤类别、病人年龄、身体状况、生育状况及要求等。为于肿瘤所在部位获得有效药物浓度，可选择性地动脉灌注，腔内灌注(intracavitary)，腹腔（intraperitoneal）或胸腔(intrapleural)及椎管内(intraspinal)给药，也可脏器内放置，如肠腔内、膀胱内、宫腔内、阴道内、胃内及食道内等。在各种途径中，以局部给药，如以选择性动脉、瘤内、瘤周注射为主，以瘤内、瘤周或瘤腔放置缓慢释放的形式为优选，如可选用可种缓释泵、缓释胶囊、缓释剂、植入剂及缓释植入剂。

可用任意的方法制备。其主要成份的包装方法和步骤在美国专利中(US5651986）已有详细描述，包括若干种制备缓释制剂的方法:如，但不限于，（i）把载体支持物粉末与药物混合然后压制成植入剂，即所谓的混合法；（ii）把载体支持物熔化,与待包装的药物相混合,然后固体冷却，即所谓的熔融法；（iii）把载体支持物溶解于溶剂中,把待包装的药物溶解或分散于聚合物溶液中，然后蒸发溶剂，乾燥，即所谓的溶解法；（iv）喷雾干燥法；及（v）冷冻干燥法等。其中溶解法可用以微球的制造，其方法是任意的，抗癌缓释植入剂也可包装脂质体中。缓释植入剂的有效成分可均匀地包装于整个缓释辅料中，也可包装于载体支持物中心或其表面；可通过直接扩散或经多聚物降解的方式或如此两种方式将有效成分释放。

缓释植入剂中各组份及其在缓释植入剂中的重量百分含量优选下列之一:

(1) 1%-5%的卡莫氟、90%-98%的PLGA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(2) 5%-10%的卡莫氟、80%-93%的PLGA、2%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(3) 10%-15%的卡莫氟、75%-89%的PLGA、1%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(4) 15%-20%的卡莫氟、84%-85%的PLGA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(5) 20%-35%的卡莫氟、60%-79%的PLGA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚;

(6) 1%-5%的卡莫氟、90%-98%的PLA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(7) 5%-10%的卡莫氟、80%-93%的PLA、2%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(8) 10%-15%的卡莫氟、75%-89%的PLA、1%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(9) 15%-20%的卡莫氟、84%-85%的PLA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇;

(10) 20%-35%的卡莫氟和和60%-79%的PLA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚。

其中，聚乳酸(PLA)的分子量峰值为500-5000、5000-10000、10000-25000、25000-35000或30000-50000;

聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物(PLGA)的分子量峰值为1000-10000、10000-25000、

25000-40000或40000-60000；

聚乳醇和聚乙醇酸的重量百分比为90：10、70-80：20-30、60-40：40-60、75：25、25：75或50：50；

上述缓释植入剂为颗粒样、微球、纳米球、片状、球形、块状、针状、棒状或模样。

缓释植入剂中各组份及其在缓释植入剂中的重量百分含量以下列之一为最优选：

(1) 1%的卡莫氟、95%的PLGA、4%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(2) 5%的卡莫氟、90%的PLGA、5%的氯化钠、甘露醇或软骨素；

(3) 10%的卡莫氟、80%的PLGA、10%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(4) 15%的卡莫氟、80%的PLGA、5%的氯化钠、甘露醇或软骨素；

(5) 20%的卡莫氟、75%的PLGA、5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚；

(6) 2%的卡莫氟、90%的PLA、8%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(7) 7.5%的卡莫氟、85%的PLA、7.5%的氯化钠、甘露醇或软骨素；

(8) 10%的卡莫氟、75%的PLA、5%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(9) 12.5%的卡莫氟、70%的PLA、12.5%的氯化钠、甘露醇或软骨素；

(10) 25%的卡莫氟、70%的PLA、5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚。

其中，聚乳酸(PLA)的分子量峰值为10000-25000、25000-35000或30000-50000；乳酸和乙醇酸的共聚物(PLGA)的分子量峰值为10000-25000、25000-40000或40000-60000；乳醇和乙醇酸的重量百分比为75：25、25：75或50：50。

最优选的缓释植入剂中各组份及其在缓释植入剂中的重量百分含量还包括下列之一：

(1) 5%的卡莫氟、90%的PLGA、5%的甘露醇或山梨醇；

(2) 10%的卡莫氟、80%的PLGA、10%的甘露醇；

(3) 10%的卡莫氟、80%的PLGA、10%的山梨醇；

(4) 15%的卡莫氟、80%的PLGA、5%的氯化钠或甘露醇；

(5) 20%的卡莫氟、75%的PLGA、5%的甘露醇；

(6) 5%的卡莫氟、90%的PLA、5%的甘露醇或山梨醇；

(7) 7.5%的卡莫氟、85%的PLA、7.5%的甘露醇；

(8) 10%的卡莫氟、75%的PLA、5%的甲壳素、甘露醇或山梨醇；

(9) 12.5%的卡莫氟、70%的PLA、12.5%的甘露醇或软骨素；

(10) 15%的卡莫氟、75%的PLA、5%的甘露醇或山梨醇聚。

其中，聚乳酸的分子量峰值为15000-30000；乳酸和乙醇酸的共聚物的分子量峰值为

15000-30000；乳醇和乙醇酸的重量百分比为50：50。

缓释植入剂用于治疗实体肿瘤，包括脑肿瘤、肝癌、肺癌、食管癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、鼻咽癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、肾癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、睾丸癌、皮肤癌、头颈部肿瘤和源于胆囊、口腔、外周神经系统、粘膜、腺体、血管、骨组织、淋巴结、眼睛的原发或继发的癌、肉瘤或癌肉瘤。因此，本发明的应用是用于制造治疗上述肿瘤的上述各种药物制剂，其中以针剂、浑悬液、软膏、胶囊、植入剂、缓释剂及缓释植入剂为优选，以缓释植入剂、控释植入剂或迟释植入剂为最优选。

该抗癌缓释植入剂中还可加入其它药用成分，如，但不限于，抗菌素、止疼药、抗凝药、止血药等。

本发明抗癌缓释植入剂可使常规化疗、免疫治疗、高热治疗、光化学治疗、电疗、生物治疗、激素治疗、磁疗、超声治疗、放疗及基因治疗等方法的作用效果加强。因此在局部缓慢释放的同时可与上述非手术疗法合用，从而使其抗癌效果进一步加强。当与上述非手术疗法合用时，本发明抗癌缓释植入剂可与非手术疗法同时应用，也可在非手术疗法实施前几天内应用，其目的在于尽可能增强肿瘤的敏感性，从而为根治各种人体及动物原发和转移实体肿瘤提供一种更有效的新的方法，具有非常高的临床应用价值及显著的经济和社会效益。

当局部应用时，该缓释植入剂可直接置于原发或转移的实体肿瘤周围或瘤体内，也可直接置于原发或转移的实体肿瘤全部或部分切除后所形成的腔内。

本发明的主要成份以生物可容性物质为支持物，故不引起异物反应。支持物体内放置后可降解吸收，故不再手术取出。因在肿瘤局部释放所含药物，从而选择性地提高并延长局部药物浓度，同时可降低由常规途径给药所造成的全身毒性反应。对颅外实体肿瘤具有明显的治疗作用。

本发明抗癌缓释植入剂可通过许多方案予以实施，其目的只是为了进一步说明，并非对本发明的实施加以任何限制。

研究表明将卡莫氟（15ug/ml)加到体外培养24小时的各种肿瘤细胞中，继续培养48小时后计数细胞总数并计算其对肿瘤细胞生长的抑制率（%）。结果表明卡莫氟对多种实体肿瘤细胞生长具有明显的抑制作用。对肝癌、肺癌、食管癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、鼻咽癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、肾癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、皮肤癌和睾丸癌等肿瘤细胞生长的抑制率在60%-96%。

进一步研究表卡莫氟对骨肉瘤及上述肿瘤的转移瘤的生长均有明显抑制作用（P ＜

0.05）。这一意外发现构成本发明的主要技术特征，为远处转移的实体肿瘤的治疗提供了新的选择。

本发明缓释植入剂的制备方法如下：

1、将称重的缓释辅料放入容器中,加一定量的有机溶剂溶解均匀，有机溶剂的量不严格限定，以充分溶解为宜；

2、加入称重之缓释调节剂重新摇匀。抗癌有效成份与缓释辅料的用量比例因具体要求而定；

3、加入称重之抗癌有效成份重新摇匀。抗癌有效成份与缓释辅料的用量比例因具体要求而定；

4、去除有机溶剂。真空干燥或低温干燥法均可。

5、将干燥后的固体缓释植入剂根据需要制成各种形状。

6、分装后射线灭菌(射线剂量因体积而异)备用。也可用其它方法灭菌。

第2和3步可同时或以不同的顺序进行，主要取决于药物的稳定性。

（四）具体实施方式

实施例一、

将称重的缓释辅料（分子量为15000-25000 PLGA, 50:50）和缓释调节剂（甘露醇）分别放入不同的容器中,然后加一定量的有机溶剂溶解混匀（以充分溶解为准)后再加入不同重量的卡莫氟,重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的固体缓释植入剂立即成形，得到以下缓释植入剂：

(A) 1%的卡莫氟，含1mg卡莫氟、99mgPLGA

(a) 1%的卡莫氟，含1mg卡莫氟、95mgPLGA、4mg甘露醇;

(B) 5%的卡莫氟、含5mg卡莫氟、95mgPLGA;

(b) 5%的卡莫氟、含5mg卡莫氟、91mgPLGA、4mg甘露醇;

(C) 10%的卡莫氟、含10mg卡莫氟、90mgPLGA;

(c) 10%的卡莫氟、含10mg卡莫氟、80mgPLGA、10mg甘露醇;

(D) 15%的卡莫氟、含15mg卡莫氟、85mgPLGA;

(d) 15%的卡莫氟、含15mg卡莫氟、80mgPLGA、5mg甘露醇;

(E) 20%的卡莫氟、含20mg卡莫氟、80mgPLGA;

(e) 20%的卡莫氟、含20mg卡莫氟、75mgPLGA、5mg甘露醇。

实施例二

将实施例一中的10个缓释植入剂分别放入溶出仪中测定其不同时间的药物累积释放量（%），结果发现缓释植入剂中(A)、(B)、(C)、(D)和(E)五个不含缓释调节剂（甘露醇）的卡莫氟缓释植入剂的突释现象明显，其突释现象多发生在第22-30天，约占总含药量的60-80%，而(a)、(b)、(c)、(d)和(e)等含有缓释调节剂（甘露醇）的卡莫氟缓释植入剂的突释现象明显不明显，药物缓慢释放3-5周。

实施例三

将称重的缓释辅料（分子量为20000-30000的PLGA, 75:25）和缓释调节剂（甘露醇）分别放入不同的容器中,然后加一定量的有机溶剂溶解混匀（以充分溶解为准)后再加入不同重量的卡莫氟,重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的固体缓释植入剂立即成形，得到以下缓释植入剂：

(A) 1%的卡莫氟， 含1mg卡莫氟、99mgPLGA

(a) 1%的卡莫氟， 含1mg卡莫氟、95mgPLGA和4mg山梨醇;

(B) 5%的卡莫氟、含5mg卡莫氟、95mgPLGA;

(b) 5%的卡莫氟、含5mg卡莫氟、91mgPLGA和4mg山梨醇;

(C) 10%的卡莫氟、含10mg卡莫氟、90mgPLGA;

(c) 10%的卡莫氟、含10mg卡莫氟、80mgPLGA和10%山梨醇;

(D) 15%的卡莫氟、含15mg卡莫氟、85mgPLGA;

(d) 15%的卡莫氟、含15mg卡莫氟、80mgPLGA、5mg山梨醇;

(E) 20%的卡莫氟、含20mg卡莫氟、80mgPLGA;

(e) 20%的卡莫氟、含20mg卡莫氟、75mgPLGA、5mg山梨醇。

实施例四

将实施例三中的10个缓释植入剂分别放入溶出仪中测定其不同时间的药物累积释放量（%），结果发现缓释植入剂中(A)、(B)、(C)、(D)和(E)五个不含缓释调节剂（山梨醇）的卡莫氟缓释植入剂的突释现象明显，其突释现象多发生在第24-35天，约占总含药量的40-60%，而(a)、(b)、(c)、(d)和(e)等含有缓释调节剂（甘露醇）的卡莫氟缓释植入剂的突释现象明显不明显， 药物缓慢释放28-35天。

实施例五

将称重的缓释辅料（分子量为15000-25000的聚乳酸（PLA））和缓释调节剂（氯化钠）分别放入不同的容器中,然后加一定量的有机溶剂溶解混匀（以充分溶解为准)后再加入不同

重量的卡莫氟,重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的固体缓释植入剂立即成形，得到以下缓释植入剂：

(A) 2%的卡莫氟，含2mg卡莫氟、98mg PLA;

(a) 2%的卡莫氟，含2mg卡莫氟、90mg PLA、8mg氯化钠;

(B) 7.5%的卡莫氟、含7.5mg卡莫氟、92.5mg PLA;

(b) 7.5%的卡莫氟、含7.5mg卡莫氟、85mg PLA、7.5mg氯化钠;

(C) 10%的卡莫氟、含10mg卡莫氟、90mg PLA;

(c) 10%的卡莫氟、含10mg卡莫氟、85mg PLA、5mg氯化钠;

(D) 12.5%的卡莫氟、含12.5mg卡莫氟、87.5mg PLA;

(d) 12.5%的卡莫氟、含12.5mg卡莫氟、75mg PLA、12.5mg氯化钠;

(E) 25%的卡莫氟、含25mg卡莫氟、75mg PLA;

(e) 25%的卡莫氟、含25mg卡莫氟、70mg PLA、5mg氯化钠。

实施例六

将实施例五中的10个缓释植入剂分别放入溶出仪中测定其不同时间的药物累积释放量（%），结果发现缓释植入剂中(A)、(B)、(C)、(D)和(E)五个不含缓释调节剂（氯化钠）的卡莫氟缓释植入剂的突释现象明显，其突释现象多发生在第22-28天，约占总含药量的40-50%，而(a)、(b)、(c)、(d)和(e)等含有缓释调节剂（甘露醇）的卡莫氟缓释植入剂的突释现象明显不明显， 药物缓慢释放28-34天。

实施例七

将称重的缓释辅料（分子量为25000-40000 PLGA, 75:25）和缓释调节剂（甘露醇）分别放入不同的容器中,然后加一定量的有机溶剂溶解混匀（以充分溶解为准)后再加入不同重量的卡莫氟,重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的固体缓释植入剂立即成形，得到以下缓释植入剂：

(1) 5%的卡莫氟、90%的PLGA、5%的甘露醇或山梨醇;

(2) 5%-10%的卡莫氟、80%-93%的PLGA、2%-10%甘露醇或山梨醇;

(3) 10%-15%的卡莫氟、75%-89%的PLGA、1%-10%甘露醇或山梨醇;

(4) 15%-20%的卡莫氟、84%-85%的PLGA、1%-5%甘露醇或山梨醇;

(5) 20%%的卡莫氟、75%的PLGA、5%甘露醇或山梨醇聚。

实施例八

按实施例一、三、五所述方法制成缓释植入剂，所不同的是所含之抗癌有效成分为下列

之一：

(1) 1%-5%的卡莫氟、90%-98%的PLGA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇；

(2) 5%-10%的卡莫氟、80%-93%的PLGA、2%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇；

(3) 10%-15%的卡莫氟、75%-89%的PLGA、1%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇；

(4) 15%-20%的卡莫氟、84%-85%的PLGA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇；

(5) 20%-35%的卡莫氟、60%-79%的PLGA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚；

(6) 1%-5%的卡莫氟、90%-98%的PLA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇；

(7) 5%-10%的卡莫氟、80%-93%的PLA、2%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇；

(8) 10%-15%的卡莫氟、75%-89%的PLA、1%-10%的氯化钠、甘露醇或山梨醇；

(9) 15%-20%的卡莫氟、84%-85%的PLA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇；

(10) 20%-35%的卡莫氟和和60%-79%的PLA、1%-5%的氯化钠、甘露醇或山梨醇聚。

其中，聚乳酸(PLA)的分子量峰值为500-5000、5000-10000、10000-25000、25000-35000或30000-50000；

聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物(PLGA)的分子量峰值为1000-10000、10000-25000、25000-40000或40000-60000；

聚乳醇和聚乙醇酸的重量百分比为90：10、70-80：20-30、60-40：40-60、75：25、25：75或50：50。

实施例九

将称重的缓释辅料（分子量为15000-25000 PLGA, 50:50）和缓释调节剂（甘露醇）分别放入不同的容器中，然后加一定量的有机溶剂溶解混匀（以充分溶解为准）后再加入不同重量的卡莫氟，重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的固体缓释植入剂立即成形，得到以下缓释植入剂：

(1) 5%的卡莫氟、90%的PLGA、5%的甘露醇；

(2) 10%的卡莫氟、83%的PLGA、7%甘露醇；

(3) 15%的卡莫氟、75%的PLGA、10%甘露醇；

(4) 20%的卡莫氟、77.5%的PLGA、2.5%甘露醇；

(5) 25%%的卡莫氟、70%的PLGA、5%甘露醇。

以上缓释植入剂在体外生理盐水中的释药时间为25-35天，在小鼠皮下的释药时间为25-40天。均无突释。

实施例十

将实施例一中的植入剂小鼠皮下植入后，与不同时间取出放在室温生理盐水中浸泡，测不同时间药物(卡莫氟)的释放量，并计算累计释放百分数（%）。见表1所示。

表1

实施例一	1天	3天	5天	7天	14天	21天	28天	35天	42天	56天
(A)	1.2	2.2	3.4	4.6	12	50	70	82	96	100
(a)	2	8	14	22	40	50	60	72	84	92
(B)	2	4	4.6	7	8	48	72	78	86	98
(b)	2.4	12	18	24	48	54	62	76	88	96
(C)	2.1	3.3	4.2	6	10	62	80	88	96	98
(c)	2.0	7.9	16	23.6	42.8	56	64	78	84	92
(D)	1.2	3.1	5.2	6.8	10	58	78	89	96	100
(d)	3	7.2	18	24	41	52	68	80	90	98
(E)	1.1	3.0	5.0	7.3	8.2	58	76	86	94	98
(e)	2.1	11	18	26.0	39	52	68	82	88	94

表1释放数据表明，不含调节剂的卡莫氟缓释植入剂(A)、(B)、(C)、(D)和(E)在两周内释放较少，不超过15%，在2-3周间集中释放超过40%；而含调节剂的卡莫氟缓释植入剂(a)、(b)、(c)、(d)和(e)在释放缓慢平稳，平均释放周期在3-6周，无突释现象。这一意外发现构成本发明的又一主要技术特征，为更好控制药物释放时间提供了新的指导。

在此基础上，本发明进一步发现体内植入卡莫氟对骨肿瘤、肝癌、肺癌、食管癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌、睾丸癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、肾癌及前列腺癌等其它实体肿瘤具有更好的治疗作用。局部药物缓释在保证了局部用药范围内持久而较稳定的药物浓度的同时，明显降低了全身药物浓度，减轻了毒副作用。

肿瘤内植入卡莫氟植入剂对实体肿瘤的抑制作用

方法和步骤： 肿瘤细胞接种于小鼠的右侧腋窝皮下，当肿瘤直径生长至0.8cm左右时（接种后第14天），将动物随机分为11组，每组10只。即生理盐水组、不含调节剂的卡莫氟植入剂组（以下简称卡莫氟组）、含调节剂的卡莫氟局部注射组（简称卡莫氟调节剂）。用70%酒精消毒肿瘤表面皮肤，选择距肿瘤下缘1cm处，剪开1mm长切口，用穿刺针将植入剂植入肿瘤组织中。缝合切口防止植入剂漏出。每3天用游标卡尺测量肿瘤大小，植入剂包埋后20天处死动物，称体重后完整剥离肿瘤并称瘤重。计算肿瘤抑制率%，DAS .ver1.0药理学软

件做统计学处理。

肿瘤抑制率=（1-给药组平均瘤重/生理盐水组平均瘤重）×100%

实施例十一 肿瘤内植入卡莫氟汀缓释植入剂对小鼠Lewis肺癌的抑瘤作用

按照上述方法和步骤检验实施例一制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠Lewis肺癌的抑瘤作用。本次实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。卡莫氟组(A)、(B)、(C)、(D)和(E)的肿瘤抑制率分别为23%、49%、60%，70%和76%；而含调节剂的卡莫氟缓释植入剂(a)、(b)、(c)、(d)和(e)的肿瘤抑制率分别为43%、59%、75%，86%和90%。 P值均小于0.001。重复实验P值均小于0.001，差异有高度统计学意义。含调节剂的卡莫氟缓释植入剂的抑瘤率明显超过不含调节剂的卡莫氟缓释植入剂组，两次实验结果重复性好。特别值得注意的是，卡莫氟组(A)、(B)、(C)、(D)和(E)中，动物的平均体重较含调节剂的卡莫氟缓释植入剂(a)、(b)、(c)、(d)和(e)组明显减轻，其中(C)、(D)和(E)中分别有20%、50%和60%动物提前死亡，且死亡多集中在20-30天之间。因此说明药物的突释可能是导致毒性反应的主要原因。而在含调节剂的卡莫氟缓释植入剂(a)、(b)、(c)、(d)和(e)组，无动物死亡。这一意外发现构成本发明的又一主要技术特征，为应用卡莫氟缓释植入剂治疗实体肿瘤的提供了又一新的选择和指导。

实施例十二 肿瘤内植入卡莫氟缓释植入剂对小鼠乳腺癌的抑瘤作用

按照上述方法和步骤检验实施例三制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠乳腺癌的抑瘤作用。实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。含调节剂的卡莫氟缓释植入剂(a)、(b)、(c)、(d)和(e)的肿瘤抑制率分别为44%、58%、76%，84%和86%。P值均小于0.001。重复实验P值均小于0.001，差异有高度统计学意义。

实施例十三 肿瘤内植入卡莫氟缓释植入剂对小鼠肝癌的抑瘤作用

按照实施例十一和十二所述方法和步骤检验实施例九制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠肝癌的抑瘤作用。实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂植入小鼠肝癌（H22）实体肿瘤中能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。5%、10%、15%、20%和25%卡莫氟植入剂的肿瘤抑制率分别为53%、56%、68%、74%和84%。与对照组比较，P值等于或小于0.001。

实施例十四 肿瘤内植入卡莫氟缓释植入剂对小鼠食道癌的抑瘤作用

按照实施例十一和十二所述方法和步骤检验实施例九制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠食道癌的抑瘤作用。实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂植入裸鼠模型人食管癌（9706）实

体肿瘤中，均能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。5%、10%、15%、20%和25%卡莫氟植入剂的肿瘤抑制率分别为分别为42%、54%、68%、74%和82%。 与对照组比较，P值均小于0.001。

实施例十五 肿瘤内植入卡莫氟缓释植入剂对小鼠胰腺癌的抑瘤作用

按照实施例十一和十二所述方法和步骤检验实施例九制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠胰腺癌的抑瘤作用。实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂植入裸鼠模型人胰腺癌（JF305）实体肿瘤中，能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。5%、10%、15%、20%和25%卡莫氟植入剂的肿瘤抑制率分别为分别为30%、40%、57%、68%和76%，与对照组比较，P值均小于0.001。

实施例十六 卡莫氟缓释植入剂对小鼠皮下种植卵巢癌的抑瘤作用

按照实施例十一和十二所述方法和步骤检验实施例九制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠下种植卵巢癌的抑瘤作用。实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂植入小鼠肝癌（H22）实体肿瘤中能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。5%、10%、15%、20%和25%卡莫氟植入剂的肿瘤抑制率分别为50%、56%、66%、74%和86%。与对照组比较，P值等于或小于0.001。

实施例十七 肿瘤内植入卡莫氟缓释植入剂对小鼠宫颈癌的抑瘤作用

按照实施例十一和十二所述方法和步骤检验实施例九制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠宫颈癌的抑瘤作用。实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂植入裸鼠模型人食管癌（9706）实体肿瘤中，均能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。5%、10%、15%、20%和25%卡莫氟植入剂的肿瘤抑制率分别为分别为42%、52%、72%、78%和80%。与对照组比较，P值均小于0.001。

实施例十八 肿瘤内植入卡莫氟缓释植入剂对小鼠前列腺癌的抑瘤作用

按照实施例十一和十二所述方法和步骤检验实施例九制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠前列腺癌的抑瘤作用。实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂植入裸鼠模型人胰腺癌（JF305）实体肿瘤中，能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。5%、10%、15%、20%和25%卡莫氟植入剂的肿瘤抑制率分别为分别为30%、44%、57%、67%和78%，与对照组比较，P值均小于0.001。

实施例十九 肿瘤内植入卡莫氟缓释植入剂对小鼠胃癌的抑瘤作用

按照实施例十一和十二所述方法和步骤检验实施例九制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠胃癌的抑瘤作用。实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂植入裸鼠模型人食管癌（9706）实体

肿瘤中，均能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。5%、10%、15%、20%和25%卡莫氟植入剂的肿瘤抑制率分别为分别为44%、50%、76%、78%和88%。与对照组比较，P值均小于0.001。

实施例二十　　肿瘤内植入卡莫氟缓释植入剂对小鼠结肠癌的抑瘤作用

按照实施例十一和十二所述方法和步骤检验实施例九制得的卡莫氟缓释植入剂对小鼠结肠癌的抑瘤作用。实验结果证明不同剂量的卡莫氟植入剂植入裸鼠模型人胰腺癌（JF305）实体肿瘤中，能明显抑制肿瘤生长，肿瘤抑制率与药物剂量呈明显量效关系。5%、10%、15%、20%和25%卡莫氟植入剂的肿瘤抑制率分别为分别为30%、38%、50%、58%和78%，与对照组比较，P值均小于0.001。

另外， 肿瘤内植入含缓释调节剂的卡莫氟缓释植入剂对膀胱癌、睾丸癌、结肠癌、子宫内膜癌、骨肉瘤、鼻咽癌、肾癌等其它实体肿瘤也具有很好的治疗作用，其作用明显超过等量不缓释调节剂的卡莫氟缓释植入剂及卡莫氟腹腔注射组和局部注射组。这一意外发现构成本发明的又一主要技术特征，为实体肿瘤的治疗提供了又一新的选择。

上述实施例是用来说明而并非限制本发明，具体的实施情况以权力要求为主。