

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710202630.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 7 月 30 日

[11] 公开号 CN 101229150A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.11.22

[21] 申请号 200710202630.7

[71] 申请人 山东蓝金生物工程有限公司

地址 250100 山东省济南市华阳路 69 号

共同申请人 孔庆忠

[72] 发明人 孔庆忠 刘玉燕

权利要求书 5 页 说明书 19 页

[54] 发明名称

含紫杉烷的温控缓释注射剂及其制备方法

[57] 摘要

一种温控缓释注射剂，由抗癌有效量的紫杉烷、两亲性嵌段共聚物、溶媒和一定量的药物释放调节剂组成；其中，两亲性嵌段共聚物由聚乙二醇和聚酯组成，其和不含有有机溶剂的溶媒的混合物具有温度敏感的凝胶化特性，在低于体温的环境中为可流动性液体，在热血动物体内可自动转变成不流动的且可生物降解吸收的水不溶性凝胶，后者能将所含紫杉烷在肿瘤局部缓慢释放并维持有效药物浓度数周到数月；温控缓释注射剂的黏度为 10cp - 3000cp (5℃ - 30℃ 时)，凝胶化温度为 35℃ - 37℃。抗癌缓释凝胶注射剂，瘤内或瘤周注射或术后瘤腔内放置用于治疗不同阶段的肿瘤，副作用小，疗效显著。紫杉烷选自紫杉醇、多烯紫杉醇、2'-羟基紫杉醇、10-去乙酰紫杉醇或 7-表-紫杉醇等。

【权利要求1】一种含紫杉烷的温控缓释注射剂，其特征在于温控缓释注射剂由以下成分组成：

A：紫杉烷	0.01-40%
B：两亲性共聚物	5%-40%
C：溶媒	60%-90%
D：调节剂	0-15%

以上为重量百分比，

其中，两亲性嵌段共聚物和溶媒的混合物具有温度敏感的凝胶化特性，在低于体温的环境中为可流动性液体，在热血动物体内可自动转变成不流动的且可生物降解吸收的水不溶性凝胶，后者能将所含紫杉烷在肿瘤局部缓慢释放并维持有效药物浓度数周到数月；温控缓释注射剂的黏度为10cp-3000cp(5℃-30℃时)；

两亲性共聚物选自聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸、乙交酯丙交酯共聚物-聚乙二醇-乙交酯丙交酯、聚乙二醇-聚乳酸-聚乙二醇或聚乙二醇-乙交酯丙交酯-聚乙二醇的嵌段共聚物；

紫杉烷选自紫杉醇、多烯紫杉醇、2'-羟基紫杉醇、10-去乙酰紫杉醇或7-表-紫杉醇；

溶媒为灭菌后可体内注射的水溶液，选自蒸馏水、注射用水、生理冲液、细胞培养液，体液、组织液、缓冲液、磷酸盐缓冲液。其中，溶媒在两亲性嵌段共聚物与溶媒组成的水凝胶中的百分比为60%-99%。

【权利要求2】根据权利要求1所述之温控缓释注射剂，其特征在于紫杉烷在温控缓释注射剂中的重量百分比为0.001%-40%。

【权利要求3】根据权利要求1所述之温控缓释注射剂，其特征在于两亲性嵌段共聚物的平均分子量选自500-5000、5000-20000、20000-30000。

【权利要求4】根据权利要求1所述之温控缓释注射剂，其特征在于乙交酯丙交酯共聚物中乙交酯与丙交酯的摩尔比选自10-15：1、5-10：1或1-5：1。

【权利要求5】根据权利要求1所述之温控缓释注射剂，其特征在于聚乙二醇的平均分子量可为200-20000。

【权利要求6】根据权利要求1和5所述之温控缓释注射剂，其特征在于所用的药物释放调节剂选自糖、盐、羧甲基纤维素钠、（碘）甘油、二甲硅油、丙二醇、卡波姆、甘露醇、山梨醇、表面活性物质、土温20、土温40、土温80、木糖醇、低聚糖、软骨素、甲壳素、壳聚糖、胶原蛋白、明胶、蛋白胶中的一种或其组合；药物释放调节剂在缓释注射剂的重量百分比为0-15%。

【权利要求7】根据权利要求1所述之温控缓释注射剂，其特征在于所述温控缓释注射剂的制备方法选自下列之一：

（1）先用溶媒配制两亲性共聚物水溶液，然后加入一定量的紫杉烷，溶解混匀后成为抗癌缓释凝胶注射剂。在-10℃或以下储存备用。应用前复溶、体内注射；

（2）分别配制两亲性共聚物水溶液和紫杉烷，单独分装储存，注射前将两亲性共聚物水溶液和紫杉烷充分混匀后制成抗癌缓释凝胶注射剂，然后储存在低温或冷冻状态，使用前升温复溶后使用；

（3）先配制紫杉烷制成药物注射液，然后与一定量的两亲性共聚物混合成为抗癌缓释凝胶注射剂。在-10℃或以下储存备用。应用前复溶后体内注射；

（4）分别配制紫杉烷水溶液和两亲性共聚物，单独分装储存，在注射前将紫杉烷水溶液和两亲性共聚物充分混匀后制成抗癌缓释凝胶注射剂，然后储存在低温或冷冻状态，使用前升温复溶后使用；

（5）将一定量的两亲性共聚物与一定量的紫杉烷混合，然后加溶媒制成温控缓释注射剂。储存在低温或冷冻状态，使用前升温复溶后使用；或

（6）将一定量的两亲性共聚物与一定量的紫杉烷混合，单独或混合后包装、运输、储存，在临床应用前加溶媒充分混合并储存在低温至冷冻状态，使用前升温复溶后使用。

以上方法中可加入0-15%的调节剂。

【权利要求8】根据权利要求1所述之温控缓释注射剂，其特征在于所述温控缓释注射剂含有下列成分之一：

（1）10%-30%的嵌段共聚物水溶液，含0.005%-5%多稀紫杉醇或紫杉醇；

（2）10%-30%的嵌段共聚物水溶液，含0.5%-10%多稀紫杉醇或紫杉醇；

（3）12%-28%的嵌段共聚物水溶液，含0.05%-30%多稀紫杉醇；

（4）12%-26%的嵌段共聚物水溶液，含0.01%-25%紫杉醇或多稀紫杉醇；

- (5) 11%–30%的嵌段共聚物水溶液，含0.01%–25%多稀紫杉醇；
- (6) 12%–30%的嵌段共聚物水溶液，含0.01%–25%紫杉醇；
- (7) 10%–32%的嵌段共聚物水溶液，含0.01%–25%紫杉醇；
- (8) 13%–28%的嵌段共聚物水溶液，含0.1%–25%2'-羟基紫杉醇；
- (9) 14%–29%的嵌段共聚物水溶液，含0.1%–20%2'-羟基紫杉醇；
- (10) 12%–28%的嵌段共聚物水溶液，含0.2%–22%2'-羟基紫杉醇；
- (11) 15%–30%的嵌段共聚物水溶液，含0.25%–25%2'-羟基紫杉醇；
- (12) 10%–32%的嵌段共聚物水溶液，含0.5%–25%10-去乙酰紫杉醇；
- (13) 11%–28%的嵌段共聚物水溶液，含0.75%–25%10-去乙酰紫杉醇；
- (14) 9%–32%的嵌段共聚物水溶液，含1%–28%紫杉醇；
- (15) 10%–28%的嵌段共聚物水溶液，含1%–15%紫杉醇或多稀紫杉醇；
- (16) 10%–25%的嵌段共聚物水溶液，含1%–18%多稀紫杉醇或紫杉醇；
- (17) 10%–20%的嵌段共聚物水溶液，含5%–15%10-去乙酰紫杉醇；
- (18) 10%–28%的嵌段共聚物水溶液，含1%–10%10-去乙酰紫杉醇；
- (19) 10%–28%的嵌段共聚物水溶液，含1%–15%紫杉醇或多稀紫杉醇；或
- (20) 15%–25%的嵌段共聚物水溶液，含1%–10%2'-羟基紫杉醇。

其中，抗癌缓释凝胶注射剂的凝胶化温度为32℃–37.5℃，动物体内释放时间为2–8周；两亲性嵌段共聚物为乙交酯丙交酯共聚物–聚乙二醇–乙交酯丙交酯共聚物，其中聚乙二醇的分子量为1000–1500，占两亲性嵌段共聚物重量的15–25%；乙交酯丙交酯共聚物中，乙交酯与丙交酯的摩尔比为6–9：1。

【权利要求9】根据权利要求8所述之温控缓释注射剂，其特征在于所述温控缓释注射剂含有下列成分之一：

- (1) 0.1%多稀紫杉醇或紫杉醇，由1mg多稀紫杉醇或紫杉醇、300mg两亲性嵌段共聚物和700u1注射用水配制而成；
- (2) 1%多稀紫杉醇或紫杉醇，由10mg多稀紫杉醇或紫杉醇、280mg两亲性嵌段共聚物和720u1蒸馏水配制而成；
- (3) 2%多稀紫杉醇，由20mg多稀紫杉醇、250mg两亲性嵌段共聚物和750u1生理盐水配制而成；
- (4) 4%紫杉醇或多稀紫杉醇，由40mg紫杉醇或多稀紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物和770u1注射用水配制而成；

- (5) 5%多稀紫杉醇, 由50mg多稀紫杉醇、220mg两亲性嵌段共聚物和780u1磷酸盐缓冲液配制而成;
- (6) 7%紫杉醇, 由70mg紫杉醇、260mg两亲性嵌段共聚物和740u1生理盐水配制而成;
- (7) 0.5%紫杉醇, 由5mg紫杉醇、280mg两亲性嵌段共聚物、20mg甘露醇和700u1注射用水配制而成;
- (8) 0.1%2'-羟基紫杉醇, 由1mg2'-羟基紫杉醇、260mg两亲性嵌段共聚物、30mg甘露醇、710u1蒸馏水配制而成;
- (9) 0.3%2'-羟基紫杉醇, 由3mg2'-羟基紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、0.04g甘露醇和730u1生理盐水配制而成;
- (10) 0.5%2'-羟基紫杉醇, 由5mg2'-羟基紫杉醇、200mg两亲性嵌段共聚物、0.05g甘露醇和750u1注射用水配制而成;
- (11) 0.8%2'-羟基紫杉醇, 由8mg2'-羟基紫杉醇、260mg两亲性嵌段共聚物和740u1磷酸盐缓冲液配制而成;
- (12) 1%10-去乙酰紫杉醇, 由10mg10-去乙酰紫杉醇、200mg两亲性嵌段共聚物、0.02g山梨醇和780u1生理盐水配制而成;
- (13) 1.25%10-去乙酰紫杉醇, 由12.5mg10-去乙酰紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、0.07g甘露醇和700u1生理盐水配制而成;
- (14) 1.5%多稀紫杉醇, 15mg多稀紫杉醇、由200mg两亲性嵌段共聚物、0.01g甘露醇和790u1注射用水配制而成;
- (15) 2%紫杉醇或多稀紫杉醇, 由20mg紫杉醇或多稀紫杉醇、220mg两亲性嵌段共聚物和780u1磷酸盐缓冲液配制而成;
- (16) 5%多稀紫杉醇或紫杉醇, 由50mg多稀紫杉醇或紫杉醇、200mg两亲性嵌段共聚物、10mg山梨醇和790u1生理盐水配制而成。
- (17) 10%10-去乙酰紫杉醇, 由100mg10-去乙酰紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、90mg甘露醇和680u1生理盐水配制而成;
- (18) 15%10-去乙酰紫杉醇, 由150mg10-去乙酰紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、20mg甘露醇和750u1注射用水配制而成;
- (19) 20%紫杉醇或多稀紫杉醇, 由200mg紫杉醇或多稀紫杉醇、220mg两亲性嵌段共聚物、20mg甘露醇和760u1磷酸盐缓冲液配制而成; 或
- (20) 25%2'-羟基紫杉醇, 由250mg2'-羟基紫杉醇、250mg两亲性嵌段共聚物、60mg

山梨醇、690u1生理盐水配制而成。

以上两亲性嵌段共聚物为聚乙二醇-乙交酯丙交酯共聚物-聚乙二醇，其中聚乙二醇的分子量为800-1200，占两亲性嵌段共聚物重量的20%；乙交酯丙交酯共聚物中，乙交酯与丙交酯的摩尔比为4-9：1。

【权利要求10】根据权利要求8所述之所述之温控缓释注射剂，其特征在于所述抗癌缓释注射用于制备治疗脑肿瘤、脑胶质瘤、肾癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、头颈部肿瘤、口腔癌、甲状腺癌、皮肤癌、血管瘤、骨肉瘤、淋巴瘤、肺癌、胸腺癌、食管癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、视网膜母细胞瘤、鼻咽癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、睾丸癌、何杰金淋巴结瘤、非何杰金氏淋巴瘤，非小细胞肺癌或其转移的癌的制剂。

含紫杉烷的温控缓释注射剂及其制备方法

（一）技术领域

本发明涉及一种含紫杉烷的温控缓释注射剂，属于药物技术领域。具体而言，该发明涉及一种能将紫杉烷稳定释放于实体肿瘤局部的缓释凝胶制剂，主要为缓释凝胶注射剂，该缓释凝胶制剂在室温下为水溶液，在热血动物体内可变为半固态或固态凝胶，因而能将所包涵的紫杉烷在肿瘤局部缓慢释放，从数日至数周。

（二）背景技术

化疗药物局部应用，特别是局部缓释，已经成为当前实体肿瘤化疗的研究方向和热点。然而，目前可生物降解的缓释制剂多用固态聚合物如聚乙醇酸、聚乳酸或其共聚物等作为缓释载体。由于此类高分子载体的疏水性能，这些聚合物在缓释药物制备过程中需要有机溶剂，如二氯甲烷，氯仿，乙酸或二甲基甲酰胺等。为去除有毒的有机溶剂，必须广泛干燥。因此，在大多数情况下，最终缓释制剂多为固体形状（例如，微球，片状或棒状），需要较复杂的植入过程，且易造成组织创伤甚至肿瘤细胞种植或播散。另外，有机溶剂或高热过程常导致许多抗癌有效成份降解变性，固体植入剂也不能有效覆盖肿瘤切除后的不规则瘤腔，因此对术后残留肿瘤细胞不能有效清除，不能有效控制术后复发。

因此，研究开发新的易于操作、环保、有效且适用广泛的缓释制剂便成为目前亟待解决的问题。

（三）发明内容

本发明针对现有技术的不足，提供一种含紫杉烷的抗癌药物缓释剂，具体而言，是一种含紫杉烷的缓释凝胶注射剂。该缓释凝胶制剂在室温下为水溶液，在热血动物体内可变为半固态或固态凝胶；流动性好不仅能使缓释剂有效覆盖肿瘤切除后的不规则瘤腔从而对术后残留肿瘤细胞有效清除，对术后止血及预防瘤细胞扩散也有较好的预防效果。半固态或固态凝胶不仅能延长药物释放时间还可维持较高的药物浓度，并能增加药物的敏感性；该抗癌药物缓释剂不仅具有好的释药特性，而且环保、刺激性小，应用方便，效果明显。

研究表明疏水性聚酯与亲水性聚乙二醇所形成的两亲性共聚物具有独特的温度敏感性，在常温下为水溶液，在体温条件下可变为半固态或固态凝胶，因此可以将所含的药用成分缓慢释放。

本发明发现当疏水性聚酯与亲水性聚乙二醇所形成的两亲性共聚物水溶液与一定量的紫

杉烷混合后可形成具有缓释功能的注射用水凝胶，该水凝胶在5℃-25℃条件下为透明液态，在30℃-37℃左右可变为不流动的半固态或固态水凝胶。但此凝胶化温度受多种因素影响，其中主要是水凝胶中药物种类、药物含量、两亲性共聚物的分子量、两亲性共聚物中疏水性聚酯与亲水性聚乙二醇的重量比、聚乙二醇的分子量、聚酯中单体的重量比。

本发明还发现，含紫杉烷的水凝胶可将其中的紫杉烷缓慢释放，其释放的周期可为数日到数月，主要取决于所用两亲性共聚物的分子量、聚酯及聚乙二醇的分子量及其嵌段构型、两亲性共聚物中疏水性聚酯与亲水性聚乙二醇的重量比、紫杉烷的种类及含量。

经过大量实验研究发现，本发明缓释凝胶注射剂由以下成分组成：

A：紫杉烷	0.01-40%
B：两亲性共聚物	5%-40%
C：溶媒	60%-90%
D：调节剂	0-15%

以上为重量百分比

其中，缓释凝胶注射剂的制备有多种方法，本发明温控缓释注射剂可用下列方法和步骤制备：

(1) 先用溶媒配制两亲性共聚物水溶液(B+C)，然后加入一定量的紫杉烷(A)，溶解混匀后成为抗癌缓释凝胶注射剂。在-10℃或以下储存备用。应用前复溶、体内注射；此种方法较适合易于水解变性的药物。与紫杉烷的混合可在生产车间完成，也可将其单独分装运输储存，在临床应用前完成。在生产车间完成有利于医护人员操作。所制成的抗癌缓释凝胶注射剂在-10℃或以下可储存1-2年。若在临床应用前进行紫杉烷与可注射性水凝胶的混合，最好在注射前1到3天完成并储存在低温最好冷冻状态，使用前升温复溶后使用。

两亲性共聚物在注射性水凝胶中的含量可为5%到40%，但以10%到30%为优选，15%到28%为最优选。

(2) 分别配制两亲性共聚物水溶液和紫杉烷，单独分装储存，注射前将两亲性共聚物水溶液和紫杉烷充分混匀后制成抗癌缓释凝胶注射剂，然后储存在低温或冷冻状态，使用前升温复溶后使用；

(3) 先配制紫杉烷制成药物注射液，然后与一定量的两亲性共聚物混合成为抗癌缓释凝胶注射剂。在-10℃或以下储存备用。应用前复溶后体内注射；此种方法较适用于水溶性差但稳定性好的药物。与两亲性共聚物的混合可在生产车间完成，也可将其单独分装运输储存，在临床应用前完成。若在临床应用前进行混合，最好在注射前1到3天完成并储存在低温

最好冷冻状态，使用前升温复溶后使用。

两亲性共聚物在注射性水凝胶中的含量可为5%到40%，但以10%到30%为优选，15%到28%为最优选。

(4) 分别配制紫杉烷水溶液和两亲性共聚物，单独分装储存，在注射前将紫杉烷水溶液和两亲性共聚物充分混匀后制成抗癌缓释凝胶注射剂，然后储存在低温或冷冻状态，使用前升温复溶后使用；

(5) 将一定量的两亲性共聚物与一定量的紫杉烷混合，然后加溶媒制成温控缓释注射剂。储存在低温或冷冻状态，使用前升温复溶后使用；凝胶过程可在生产车间完成，也可将两亲性共聚物与紫杉烷可单独或混合后包装、运输、储存，在临床应用前加溶媒。若在临床应用前加溶媒，最好在注射前充分混合并储存在低温最好冷冻状态，使用前升温复溶后使用。

紫杉烷和缓释凝胶的包装及应用取决于生产工艺和临床应用要求。紫杉烷和缓释凝胶可单独或组（混）合包装。组合包装指单独生产并分装后储存在同一个包装盒内，而混合包装指紫杉烷均匀分散于缓释凝胶中。单独或组合包装与混合包装的不同之处是，当单独或组合包装时紫杉烷在体内注射前与缓释凝胶混合，而混合包装则是在生产过程中已将紫杉烷均匀分散于缓释凝胶中，用前只需在室温下升温后直接注射。

或

(6) 将一定量的两亲性共聚物与一定量的紫杉烷混合，单独或混合后包装、运输、储存，在临床应用前加溶媒充分混合并储存在低温至冷冻状态，使用前升温复溶后使用。

以上方法中可加入0-15%的调节剂。

上述方法只是用于说明而非局限本发明。其中方法“(1)”为优选。

缓释注射剂的制备方法是任意的，可用若干种方法制备。然而药物的种类与含量以及两亲性共聚物的组成与单体的重量比是决定缓释注射剂的凝胶化温度和药物释放行为的关键因素，须经大量试验和创造性劳动才可获得。缓释凝胶的黏度为10cp-3000cp(5℃-30℃时)，优选100cp-2000cp(5℃-30℃时)，最优选100cp-1000cp(5℃-30℃时)。

本发明中可用的紫杉烷(Taxanes)类抗癌药物主要选自紫杉醇、多烯紫杉醇(Docetaxel, 紫杉特尔、多西他赛)、2'-羟基紫杉醇(paclitaxel-2'-hydroxy)、10-去乙酰紫杉醇(10-deacetyl taxol)、7-表-紫杉醇(7-epi-taxol)。以紫杉醇、多烯紫杉醇为优选。

上述紫杉烷在缓释剂中的重量百分比从0.001%-40%，以0.1%-30%为佳，以1%-20%为最佳

。

适合于本发明的两亲性共聚物由聚酯及聚乙二醇组成，其中，

聚酯及聚乙二醇嵌段构型聚酯-聚乙二醇-聚酯或聚乙二醇-聚酯-聚乙二醇，以聚酯-聚乙二醇-聚酯为首选；聚酯及聚乙二醇嵌段共聚物可为，但不限于，聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸（PLA-PEG-PLA）、乙交酯丙交酯共聚物-聚乙二醇-乙交酯丙交酯（PLGA-PEG-PLGA）、聚乙二醇-聚乳酸-聚乙二醇（PEG-PLA-PEG）、聚乙二醇-乙交酯丙交酯-聚乙二醇（PEG-PLGA-PEG），其中以PLGA-PEG-PLGA 和PEG-PLGA-PEG为优选，以PLGA-PEG-PLGA为最优选。

聚酯可为，但不限于，聚乳酸（PLA）、聚乙醇酸和羟基乙酸的共聚物（PLGA）、外消旋聚乳酸（D, L-PLA）、外消旋聚乳酸/乙醇酸共聚物（D, L-PLGA）、端羧基聚乳酸（PLA-COOH）、端羧基聚乳酸/乙醇酸共聚物（PLGA-COOH）中的任意一种或多种的共聚物。上述聚酯的平均分子量可为500-30000，其中以800-20000为优选，1000-10000为最优选。

适合于本发明的上述聚酯中，以PLA和PLGA为优选，以PLGA为最优选；当选用聚乳酸/乙醇酸共聚物（D, L-PLGA）时，乳酸与羟基乙酸的重量比对控制药物释放起到重要调节作用，二者的重量比可为15-1:1；其中以9-1:1为优选，以5-1:1为最优选。换言之，乳酸（LA）与乙醇酸（GA）的共混比例可为95/5到60/40（重量），优选为75/25到40/60（重量），以75/25到50/50（重量）为最优选。共混的方法是任意的。乳酸和乙醇酸的共聚物（PLGA）的分子量可为，但不限于，300-30,000，但以500-20,000为优选，以1000-10,000为最优选。

两亲性共聚物的平均分子量可为500-28000，其中以600-16000为优选，1000-8000为最优选；两亲性共聚物中，聚酯与聚乙二醇的重量比可为9-6:1-4，以9-7:1-3为优选，以9-7:1-2为最优选，换言之，两亲性共聚物中聚乙二醇的重量百分比可为5%-40%，以7%到30%为优选，以10%到25%为最优选，聚酯的重量百分比可为60%-95%，以70%到93%为优选，以75%到90%为最优选；

两亲性共聚物的凝胶化温度，即变为不流动凝胶的温度，可为30℃-37℃，以31℃-36.5℃为优选，以32℃-36℃为最优选。

聚乙二醇的平均分子量可为200-20000，其中以300-10000为优选，500-3000为最优选。

缓释凝胶系统中的溶媒为灭菌后可体内注射的液体，如，但不限于，蒸馏水、注射用水、生理冲液、细胞培养液，体液、组织液或各种盐配制的缓冲液，如，但不限于，磷酸盐缓冲液。溶媒的制备则取决于溶媒的种类，普通溶媒有市售，也可以自制，但必须严格按照有

关标准操作。溶媒在缓释注射剂中的重量百分比为60%–90%，以70%–90%为优选，以75%–85%为最优选。

本发明还发现，当缓释凝胶中加入甘露醇、山梨醇等物质时，凝胶化温度和药物释放速度可以发生一定程度的变化，此类可调节药物释放速度或凝胶化温度的物质称为调节剂。缓释凝胶中可加入的调节剂可为，但不限于，各种糖或盐、羧甲基纤维素钠、（碘）甘油、二甲硅油、丙二醇、卡波姆、甘露醇、山梨醇、表面活性物质、土温20、土温40、土温80、木糖醇、低聚糖、软骨素、甲壳素、壳聚糖、胶原蛋白、明胶、蛋白胶中的一种或其组合。调节剂可为其它药用辅料，如但不限于，充填剂、增溶剂、吸收促进剂、成膜剂、胶凝剂、制（或致）孔剂、赋型剂或阻滞剂等。其在缓释凝胶中的重量比可为0.01%–15.0%，因具体需要而定。

缓释注射剂的给药途径取决于多种因素，为于原发或转移肿瘤所在部位获得有效浓度，药物可经多种途径给予，如皮下、腔内（如腹腔、胸腔及椎管内）、瘤内、瘤周注射或放置、选择性动脉注射、淋巴结内及骨髓内注射。以选择性动脉注射、腔内、瘤内、瘤周注射或放置为优选。

本发明可以用于制备治疗人及动物的各种肿瘤的药物制剂，主要为缓释注射剂或缓释植入剂，所指肿瘤包括起源于大脑、中枢神经系统、肾脏、肝、胆囊、头颈部、口腔、甲状腺、皮肤、黏膜、腺体、血管、骨组织、淋巴结、肺脏、食管、胃、乳腺、胰腺、眼睛、鼻咽部、子宫、卵巢、子宫内膜、子宫颈、前列腺、膀胱、结肠、直肠的原发或转移的癌或肉瘤或癌肉瘤。

上述脏器的肿瘤可为不同的病理类型，淋巴结的淋巴结的肿瘤分为何杰金淋巴瘤和非何杰金氏淋巴瘤，肺癌包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌等，脑肿瘤包括胶质瘤等。然而常见的肿瘤包括脑肿瘤、脑胶质瘤、肾癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、头颈部肿瘤、口腔癌、甲状腺癌、皮肤癌、血管瘤、骨肉瘤、淋巴瘤、肺癌、胸腺癌、食管癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、眼睛的视网膜母细胞瘤、鼻咽癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、直肠癌、睾丸癌等实体肿瘤。除上述原发肿瘤外，其在大脑、中枢神经系统、脊髓、脊柱、肾脏、肾上腺、肝、头颈部、口腔、甲状腺、皮肤、骨组织、淋巴结、肺脏、食管、胃、乳腺、胰腺、眼睛、鼻咽部、子宫、卵巢、子宫内膜、子宫颈、前列腺、膀胱、结肠、直肠等处的转移瘤也使本发明的适应症。

缓释注射剂可用于肿瘤切除术后，可有效控制残存瘤细胞，因而可控制术后复发；可用于各种原因不能手术切除的病人；可用于控制转移病灶，如淋巴结等；用于晚期病人；控制

晚期并发症；与其抗癌药物或方法联合，如局部注射的抗癌药物与其它途径给药的化疗药物的联合、与放疗或免疫治疗的联合。

紫杉烷的临床应用剂量取决于病人的具体情况，包括年龄、体重、性别、肿瘤类型、肿瘤部位、肿瘤大小及数目、治疗经历。可从0.001到800mg/kg体重，以0.1-600mg/kg为优选，0.5-500mg/kg为最优选。对于以临床可全身给药的原料药制成的缓释凝胶注射剂，其用药总量可为其静脉用药最大耐受量的数倍甚至数十倍。

本发明所制的缓释注射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。

（四）具体实施方式

实施例1.

将4、2、1和0.5g两亲性嵌段共聚物（PLGA-PEG-PLGA）分别放入甲、乙、丙、丁四个容器中，然后分别向甲、乙、丙及丁四个容器中加入注射用水6、8、9和9.5毫升，制得40%、20%、10%和5%水凝胶。

两亲性嵌段共聚物中聚乙二醇的分子量为800-1200，占两亲性嵌段共聚物重量的20%；乙交酯丙交酯共聚物中，乙交酯与丙交酯的摩尔比为6：1。

实施例2.

测定实施例1中四种水凝胶的凝胶化温度，结果表明40%和20%的水凝胶的凝胶化温度分别为28℃（40%）和35℃（20%），而10%和5%的水凝胶的凝胶化温度10℃-38℃下未测出。

实施例3.

将4、2、1和0.5g两亲性嵌段共聚物（PLGA-PEG-PLGA）分别放入甲、乙、丙、丁四个容器中，然后分别向甲、乙、丙及丁四个容器中加入注射用水6、8、9和9.5毫升，制得40%、20%、10%和5%水凝胶。

两亲性嵌段共聚物中聚乙二醇的分子量为1200-1600，占两亲性嵌段共聚物重量的15%；乙交酯丙交酯共聚物中，乙交酯与丙交酯的摩尔比为4：1。

实施例4.

测定实施例3中四种水凝胶的凝胶化温度，结果表明40%和20%的水凝胶的凝胶化温度分别为29℃（40%）和36℃（20%），而10%和5%的水凝胶的凝胶化温度10℃-38℃下未测出。

以上试验结果表明，当凝胶水溶液浓度低于5%-10%时，凝胶化反应不稳定，黏度太低；当凝胶水溶液浓度高于30%-40%时，凝胶化反应受药物影响明显，且黏度太大，不利于注射。

实施例5.

将2.5g两亲性嵌段共聚物（两亲性嵌段共聚物PLGA-PEG-PLGA中聚乙二醇的分子量为1500，占两亲性嵌段共聚物重量的15%；乙交酯丙交酯共聚物中，乙交酯与丙交酯的摩尔比为5：1）放入容器中，然后加生理盐水7.5毫升，制得25%共聚物水凝胶。然后平均分装到5个分别盛有400、200、100、20和2 mg紫杉醇的容器中，制得含20%、10%、5%、1%和0.1%紫杉醇的抗癌缓释凝胶注射剂。测得其凝胶化温度分别为37℃、35℃、34℃、33℃和31.5℃。

实施例6.

将2.5g两亲性嵌段共聚物（两亲性嵌段共聚物PLGA-PEG-PLGA中聚乙二醇的分子量为1500，占两亲性嵌段共聚物重量的15%；乙交酯丙交酯共聚物中，乙交酯与丙交酯的摩尔比为5：1）放入容器中，然后加生理盐水7.5毫升，制得25%共聚物水凝胶。然后平均分装到5个分别盛有400、200、100、20和2 mg多稀紫杉醇的容器中，制得含20%、10%、5%、1%和0.1%多稀紫杉醇的抗癌缓释凝胶注射剂。测得其凝胶化温度分别为37℃、36℃、35℃、33℃和31℃。

实施例7.

测定实施例5和6的不同浓度紫杉醇和多稀紫杉醇的小鼠体内（皮下）释药周期，结果发现20%、10%、5%、1%和0.1%紫杉醇体内释放的平均时间（以血液中可测到时间估计）分别为 54 ± 8 、 47 ± 6 、 42 ± 6 、 35 ± 5 和 32 ± 4 天；20%、10%、5%、1%和0.1%多稀紫杉醇的体内释放的平均时间分别为 54 ± 10 、 44 ± 8 、 35 ± 6 、 30 ± 8 和 28 ± 6 天。

实施例8.

按照方法“（1）”制得的抗癌缓释凝胶注射剂应用较方便，结合实施例1-6制得多种抗癌缓释凝胶注射剂，经测定凝胶化温度和体内释放发现，优选的抗癌缓释凝胶注射剂的含药浓度、成分组成和重量百分比如下：

- （1）0.5%多稀紫杉醇或紫杉醇，由5mg多稀紫杉醇或紫杉醇、300mg两亲性嵌段共聚物和700ul注射用水配制而成；
- （2）1%多稀紫杉醇或紫杉醇，由10mg多稀紫杉醇或紫杉醇、280mg两亲性嵌段共聚物和720ul蒸馏水配制而成；
- （3）5%多稀紫杉醇或紫杉醇，由50mg多稀紫杉醇或紫杉醇、250mg两亲性嵌段共聚物和750ul生理盐水配制而成；
- （4）10%紫杉醇或多稀紫杉醇，由100mg紫杉醇或多稀紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物和770ul注射用水配制而成；

- (5) 20%多稀紫杉醇或紫杉醇, 由200mg多稀紫杉醇或紫杉醇、220mg两亲性嵌段共聚物和780u1磷酸盐缓冲液配制而成;
- (6) 7%紫杉醇, 由70mg紫杉醇、260mg两亲性嵌段共聚物和740u1生理盐水配制而成;
- (7) 0.5%紫杉醇, 由5mg紫杉醇、280mg两亲性嵌段共聚物、20mg甘露醇和700u1注射用水配制而成;
- (8) 1%2'-羟基紫杉醇, 由10mg2'-羟基紫杉醇、260mg两亲性嵌段共聚物、30mg甘露醇、710u1蒸馏水配制而成;
- (9) 2%2'-羟基紫杉醇, 由20mg2'-羟基紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、0.04g甘露醇和730u1生理盐水配制而成;
- (10) 20%2'-羟基紫杉醇, 由200mg2'-羟基紫杉醇、200mg两亲性嵌段共聚物、0.05g甘露醇和750u1注射用水配制而成;
- (11) 0.8%2'-羟基紫杉醇, 由8mg2'-羟基紫杉醇、260mg两亲性嵌段共聚物和740u1磷酸盐缓冲液配制而成;
- (12) 1%10-去乙酰紫杉醇, 由10mg10-去乙酰紫杉醇、200mg两亲性嵌段共聚物、0.02g山梨醇和780u1生理盐水配制而成;
- (13) 1.25%10-去乙酰紫杉醇, 由12.5mg10-去乙酰紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、0.07g甘露醇和700u1生理盐水配制而成;
- (14) 1.5%多稀紫杉醇, 15mg多稀紫杉醇、由200mg两亲性嵌段共聚物、0.01g甘露醇和790u1注射用水配制而成;
- (15) 2%紫杉醇或多稀紫杉醇, 由20mg紫杉醇或多稀紫杉醇、220mg两亲性嵌段共聚物和780u1磷酸盐缓冲液配制而成;
- (16) 5%多稀紫杉醇, 由50mg多稀紫杉醇、200mg两亲性嵌段共聚物、10mg山梨醇和790u1生理盐水配制而成。
- (17) 10%10-去乙酰紫杉醇, 由100mg10-去乙酰紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、90mg甘露醇和680u1生理盐水配制而成;
- (18) 15%10-去乙酰紫杉醇, 由150mg10-去乙酰紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、20mg甘露醇和750u1注射用水配制而成;
- (19) 20%紫杉醇或多稀紫杉醇, 由200mg紫杉醇或多稀紫杉醇、220mg两亲性嵌段共聚物、20mg甘露醇和760u1磷酸盐缓冲液配制而成; 或
- (20) 25%2'-羟基紫杉醇或7-表-紫杉醇, 由250mg2'-羟基紫杉醇或7-表-紫杉醇、

250mg两亲性嵌段共聚物、60mg山梨醇、690ul生理盐水配制而成。

以上两亲性嵌段共聚物为聚乙二醇-乙交酯丙交酯共聚物-聚乙二醇，其中聚乙二醇的分子量为800-1200，占两亲性嵌段共聚物重量的15%；乙交酯丙交酯共聚物中，乙交酯与丙交酯的摩尔比为6-9：1。

研究表明，上述抗癌缓释凝胶注射剂的凝胶化温度为31℃-37℃，动物体内释放时间为3-7周。

实施例9.

按照方法“(1)”制得的抗癌缓释凝胶注射剂应用较方便，结合实施例1-6制得多种抗癌缓释凝胶注射剂，经测定凝胶化温度和体内释放发现，优选的抗癌缓释凝胶注射剂还包括如下含药浓度、成分组成和重量百分比：

(1) 1%多稀紫杉醇，由10mg多稀紫杉醇、300mg两亲性嵌段共聚物和700ul注射用水配制而成；

(2) 5%多稀紫杉醇，由50mg多稀紫杉醇、280mg两亲性嵌段共聚物和720ul蒸馏水配制而成；

(3) 5%多稀紫杉醇，由50mg多稀紫杉醇、250mg两亲性嵌段共聚物和750ul生理盐水配制而成；

(4) 8%紫杉醇或多稀紫杉醇，由80mg紫杉醇或多稀紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物和770ul注射用水配制而成；

(5) 10%多稀紫杉醇，由100mg多稀紫杉醇、220mg两亲性嵌段共聚物和780ul磷酸盐缓冲液配制而成；

(6) 2%紫杉醇，由20mg紫杉醇、260mg两亲性嵌段共聚物和740ul生理盐水配制而成；

(7) 5%紫杉醇，由50mg紫杉醇、280mg两亲性嵌段共聚物、20mg甘露醇和700ul注射用水配制而成；

(8) 2%2'-羟基紫杉醇，由20mg2'-羟基紫杉醇、260mg两亲性嵌段共聚物、30mg甘露醇、710ul蒸馏水配制而成；

(9) 3%2'-羟基紫杉醇，由30mg2'-羟基紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、0.04g甘露醇和730ul生理盐水配制而成；

(10) 2.5%2'-羟基紫杉醇，由25mg2'-羟基紫杉醇、200mg两亲性嵌段共聚物、0.05g甘露醇和750ul注射用水配制而成；

(11) 2%2'-羟基紫杉醇，由20mg2'-羟基紫杉醇、260mg两亲性嵌段共聚物和740ul磷

酸盐缓冲液配制而成；

(12) 5%7-表-紫杉醇，由50mg7-表-紫杉醇、200mg两亲性嵌段共聚物、0.02g山梨醇和780ul生理盐水配制而成；

(13) 5%7-表-紫杉醇，由50mg7-表-紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、0.07g甘露醇和700ul生理盐水配制而成；

(14) 5%紫杉醇，50mg紫杉醇、由200mg两亲性嵌段共聚物、0.01g甘露醇和790ul注射用水配制而成；

(15) 8%紫杉醇或多稀紫杉醇，由80mg紫杉醇或多稀紫杉醇、220mg两亲性嵌段共聚物和780ul磷酸盐缓冲液配制而成；

(16) 0.5%多稀紫杉醇或2'-羟基紫杉醇，由50mg多稀紫杉醇或2'-羟基紫杉醇、200mg两亲性嵌段共聚物、10mg山梨醇和790ul生理盐水配制而成。

(17) 2%10-去乙酰紫杉醇或2'-羟基紫杉醇，由20mg10-去乙酰紫杉醇或2'-羟基紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、90mg甘露醇和680ul生理盐水配制而成；

(18) 5%10-去乙酰紫杉醇或2'-羟基紫杉醇，由50mg10-去乙酰紫杉醇或2'-羟基紫杉醇、230mg两亲性嵌段共聚物、20mg甘露醇和750ul注射用水配制而成；

(19) 10%10-去乙酰紫杉醇或2'-羟基紫杉醇，由100mg10-去乙酰紫杉醇或2'-羟基紫杉醇、220mg两亲性嵌段共聚物、20mg甘露醇和760ul磷酸盐缓冲液配制而成；或

(20) 20%10-去乙酰紫杉醇或2'-羟基紫杉醇，由200mg10-去乙酰紫杉醇或2'-羟基紫杉醇、250mg两亲性嵌段共聚物、60mg山梨醇、690ul生理盐水配制而成。

研究表明，上述抗癌缓释凝胶注射剂的凝胶化温度为32℃-37.5℃，动物体内释放时间为2-8周。当凝胶水溶液浓度低于5%-12%时，凝胶化反应不稳定，黏度太低；当凝胶水溶液浓度高于30%-40%时，凝胶化反应受药物影响明显，且黏度太大，不利于注射。

以上两亲性嵌段共聚物为乙交酯丙交酯共聚物-聚乙二醇-乙交酯丙交酯共聚物，其中聚乙二醇的分子量为1200-1800，占两亲性嵌段共聚物重量的20%；乙交酯丙交酯共聚物中，乙交酯与丙交酯的摩尔比为2-6：1。

抗癌缓释凝胶注射剂的治疗效果可通过如下试验和治疗实施例进一步说明：

实施例10

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 个前列腺肿瘤细胞皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长至1厘米直径后将其分成4组，分别瘤内注射0.1ml实施例5中的含20%、10%、0.1%和0%紫杉醇的抗癌缓释凝胶注射剂。每天测定肿瘤体积，结果表明，紫杉醇抗癌缓释凝胶注射剂可显著

抑制肿瘤生长，其抑瘤作用呈明显剂量依赖性。30%浓度仍然安全。瘤内注射缓释注射剂操作最方便、容易。

实施例11

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 个甲状腺腺肿瘤细胞皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长至0.5厘米直径后将其分成4组，分别瘤内注射0.5ml实施例5中的含20%、10%、0.1%和0%多稀紫杉醇的抗癌缓释凝胶注射剂。每天测定肿瘤体积，结果表明，多稀紫杉醇抗癌缓释凝胶注射剂可显著抑制肿瘤生长，其抑瘤作用呈明显剂量依赖性。20%浓度仍然安全。瘤内注射缓释注射剂的效果好、操作最方便、容易。不仅疗效好，毒副作用也小。

实施例12、含紫杉烷缓释注射剂的体内抑瘤作用

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 个胰腺肿瘤细胞皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长20天后将其分为以下11组（见表1）。第一组为对照，第2到11组为治疗组，药物选自实施例8，经瘤内注射。剂量均为0.1ml，相当于1-20mg/只。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较治疗效果（见表1）。

表 1

试验组(n)	所受治疗	肿瘤体积 (cm ³)	P 值
1 (5)	对照	58±10	
2 (5)	1%多稀紫杉醇	42±8.2	<0.05
3 (5)	5%多稀紫杉醇	35±6.0	<0.01
4 (5)	10%多稀紫杉醇	28±6.2	<0.01
5 (6)	20%多稀紫杉醇	24±5.8	<0.01
6 (5)	1%紫杉醇	38±8.2	<0.01
7 (5)	5%紫杉醇	30±6.8	<0.001
8 (5)	10%紫杉醇	24±6.2	<0.001
9 (5)	20%紫杉醇	18±4.4	<0.001
10 (5)	2%2'-羟基紫杉醇	38±6.0	<0.001
11 (5)	10%2'-羟基紫杉醇	20±4.8	<0.001

以上结果表明，紫杉烷缓释注射剂对胰腺肿瘤肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用。其抑瘤效果呈明显的剂量依赖性。

实施例13、紫杉烷缓释注射剂的抑瘤作用

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 个肝肿瘤细胞皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长21天后将其分为以下11组（见表2）。第一组为对照，第2到11组为治疗组，缓释注射剂选自实施例8，经瘤内放置。紫杉烷剂量均为0.2ml/只，相当于0.125mg-12.5mg/只。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较治疗效果（见表2）。

表 2

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤体积 (cm ³)	P 值
1 (5)	对照	48±10	
2 (5)	0.5%多稀紫杉醇	38±8.2	<0.05
3 (5)	1%多稀紫杉醇	32±6.8	<0.01
4 (5)	5%多稀紫杉醇	26±6.4	<0.01
5 (5)	10%多稀紫杉醇	20±4.4	<0.001
6 (5)	20%多稀紫杉醇	16±4.0	<0.001
7 (5)	0.5%紫杉醇	36±6.8	<0.01
8 (5)	1%紫杉醇	30±4.6	<0.01
9 (5)	5%紫杉醇	24±4.6	<0.01
10 (5)	10%紫杉醇	20±4.0	<0.001
11 (6)	20%紫杉醇	16±2.8	<0.001

以上结果表明，所用紫杉烷缓释注射剂在该浓度时对多肝癌肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，其抑瘤效果呈明显的剂量依赖性。

实施例14、紫杉烷缓释注射剂的抑瘤作用

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 肺癌肿瘤细胞皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长21天后将其分为以下11组（见表3）。第一组为对照，第2到11组为治疗组，缓释注射剂选自实施例8，经瘤内放置。紫杉烷剂量均为0.5ml/只, 相当于0.5mg-35mg/只。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较治疗效果, 按照下式计算肿瘤抑制率：

肿瘤抑制率（%）=（（对照组肿瘤体积-治疗组肿瘤体积）/ 对照组肿瘤体积）×100（%）。

表 3

试验组(n)	所受治疗	肿瘤抑制率(%)	P 值
1 (5)	对照	—	
2 (5)	0.5%多稀紫杉醇	38	<0.05
3 (5)	1%多稀紫杉醇	44	<0.01
4 (5)	5%多稀紫杉醇	58	<0.01
5 (5)	10%多稀紫杉醇	62	<0.01
6 (5)	20%多稀紫杉醇	74	<0.01
7 (5)	0.5%紫杉醇	32	<0.01
8 (5)	1%紫杉醇	40	<0.001
9 (5)	5%紫杉醇	52	<0.01
10 (5)	10%紫杉醇	60	<0.01
11 (5)	20%紫杉醇	84	<0.01

实施例15 紫杉烷缓释注射剂的抑瘤作用

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 食道癌肿瘤细胞皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长21天后将其分为以下11组（见表4）。第一组为对照，第2到11组为治疗组，缓释注射剂选自实施例8，经瘤内放置。紫杉烷剂量均为0.2ml/只，相当于2mg-20mg/只。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较肿瘤抑制率（见表4）。

表 4

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤抑制率 (%)	P 值
1 (5)	对照	—	
2 (5)	0.5%多稀紫杉醇	34	<0.05
3 (5)	1%多稀紫杉醇	48	<0.01
4 (5)	5%多稀紫杉醇	62	<0.01
5 (5)	10%多稀紫杉醇	78	<0.01
6 (5)	20%多稀紫杉醇	84	<0.01
7 (5)	0.5%紫杉醇	46	<0.01
8 (5)	1%紫杉醇	54	<0.01
9 (5)	5%紫杉醇	60	<0.01
10 (5)	10%紫杉醇	70	<0.01
11 (5)	20%紫杉醇	82	<0.01

实施例16、紫杉烷缓释剂的抑瘤作用

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 个乳腺肿瘤细胞皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长21天后将其分为以下11组（见表5）。第一组为对照，第2到11组为治疗组，缓释注射剂选自实施例9，经瘤内放置。紫杉烷剂量均为0.2ml/只，相当于2mg-20mg/只。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较肿瘤抑制率（见表5）。

表 5

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤抑制率 (%)	P 值
1 (5)	对照	—	
2 (5)	0.5%多稀紫杉醇	55	<0.05
3 (5)	1%多稀紫杉醇	50	<0.05
4 (5)	5%多稀紫杉醇	56	<0.05
5 (5)	10%多稀紫杉醇	58	<0.05
6 (5)	20%多稀紫杉醇	62	<0.01
7 (5)	0.5%紫杉醇	52	<0.01
8 (5)	1%紫杉醇	74	<0.01
9 (5)	5%紫杉醇	82	<0.01
10 (5)	10%紫杉醇	76	<0.001
11 (5)	20%紫杉醇	82	<0.01

实施例17、紫杉烷缓释剂的抑瘤作用

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 个胃癌肿瘤细胞皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长21天后将其分为以下11组（见表6）。第一组为对照，第2到11组为治疗组，缓释注射剂选自实施例9，经瘤内放置。紫杉烷剂量均为0.25ml/只，相当于12.5mg-20mg/只。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较肿瘤抑制率（见表6）。

表 6

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤抑制率 (%)	P 值
1 (5)	对照	—	
2 (5)	0.5%10-去乙酰紫杉醇	46	<0.05
3 (5)	2%10-去乙酰紫杉醇	50	<0.05
4 (5)	5%10-去乙酰紫杉醇	60	<0.05
5 (5)	10%10-去乙酰紫杉醇	66	<0.05
6 (5)	20%10-去乙酰紫杉醇	78	<0.01
7 (5)	0.5%2'-羟基紫杉醇	52	<0.01
8 (5)	2%2'-羟基紫杉醇	68	<0.01
9 (5)	5%2'-羟基紫杉醇	70	<0.01
10 (5)	10%2'-羟基紫杉醇	74	<0.001
11 (5)	20%2'-羟基紫杉醇	82	<0.01

实施例18、紫杉烷缓释剂的抑瘤作用

以大白鼠为试验对象，将 2×10^5 个卵巢癌肿瘤细胞皮下注射于其季肋部，待肿瘤生长21天后将其分为以下11组（见表7）。第一组为对照，第2到11组为治疗组，缓释注射剂选自实施例9，经瘤内放置。紫杉烷剂量均为0.25ml/只，相当于3mg-20mg/只。治疗后第30天测量肿瘤体积大小，比较肿瘤抑制率（见表7）。

表 7

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤抑制率 (%)	P 值
1 (5)	对照	—	
2 (5)	0.5%10-去乙酰紫杉醇	54	<0.05
3 (5)	2%10-去乙酰紫杉醇	60	<0.05
4 (5)	5%10-去乙酰紫杉醇	64	<0.05
5 (5)	10%10-去乙酰紫杉醇	68	<0.01
6 (5)	20%10-去乙酰紫杉醇	78	<0.001
7 (5)	0.5%2'-羟基紫杉醇	48	<0.01
8 (5)	2%2'-羟基紫杉醇	54	<0.01
9 (5)	5%2'-羟基紫杉醇	60	<0.01
10 (5)	10%2'-羟基紫杉醇	78	<0.01
11 (5)	20%2'-羟基紫杉醇	86	<0.001

实施例19.

按照方法“（1）”制得的抗癌缓释凝胶注射剂应用较方便，结合实施例1-6制得多种抗癌缓释凝胶注射剂，经测定凝胶化温度和体内释放发现，优选的抗癌缓释凝胶注射剂还包括下列之一：

- (1) 10%-30%的嵌段共聚物水溶液，含0.005%-5%多稀紫杉醇或紫杉醇；
- (2) 10%-30%的嵌段共聚物水溶液，含0.5%-10%多稀紫杉醇或紫杉醇；
- (3) 12%-28%的嵌段共聚物水溶液，含0.05%-30%多稀紫杉醇；
- (4) 12%-26%的嵌段共聚物水溶液，含0.01%-25%紫杉醇或多稀紫杉醇；
- (5) 11%-30%的嵌段共聚物水溶液，含0.01%-25%多稀紫杉醇；
- (6) 12%-30%的嵌段共聚物水溶液，含0.01%-25%紫杉醇；
- (7) 10%-32%的嵌段共聚物水溶液，含0.01%-25%紫杉醇；

- (8) 13%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含0.1%-25%2'-羟基紫杉醇;
- (9) 14%-29%的嵌段共聚物水溶液, 含0.1%-20%2'-羟基紫杉醇;
- (10) 12%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含0.2%-22%2'-羟基紫杉醇;
- (11) 15%-30%的嵌段共聚物水溶液, 含0.25%-25%2'-羟基紫杉醇;
- (12) 10%-32%的嵌段共聚物水溶液, 含0.5%-25%10-去乙酰紫杉醇;
- (13) 11%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含0.75%-25%10-去乙酰紫杉醇;
- (14) 9%-32%的嵌段共聚物水溶液, 含1%-28%紫杉醇;
- (15) 10%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含1%-15%紫杉醇或多稀紫杉醇;
- (16) 10%-25%的嵌段共聚物水溶液, 含1%-18%多稀紫杉醇或紫杉醇;
- (17) 10%-20%的嵌段共聚物水溶液, 含5%-15%10-去乙酰紫杉醇;
- (18) 10%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含1%-10%10-去乙酰紫杉醇;
- (19) 10%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含1%-15%紫杉醇或多稀紫杉醇; 或
- (20) 15%-25%的嵌段共聚物水溶液, 含1%-10%2'-羟基紫杉醇。

上述抗癌缓释凝胶注射剂的凝胶化温度为32℃-37.5℃, 动物体内释放时间为2-8周。当凝胶水溶液浓度低于5%-12%时, 凝胶化反应不稳定, 黏度太低; 当凝胶水溶液浓度高于30%-40%时, 凝胶化反应受药物影响明显, 且黏度太大, 不利于注射。

以上两亲性嵌段共聚物为乙交酯丙交酯共聚物-聚乙二醇-乙交酯丙交酯共聚物, 其中聚乙二醇的分子量为1000-1500, 占两亲性嵌段共聚物重量的15-25%; 乙交酯丙交酯共聚物中, 乙交酯与丙交酯的摩尔比为6-9: 1。

实施例20

按照方法“(1)”制得的抗癌缓释凝胶注射剂应用较方便, 结合实施例1-6制得多种抗癌缓释凝胶注射剂, 经测定凝胶化温度和体内释放发现, 优选的抗癌缓释凝胶注射剂还包括下列之一:

- (1) 20%-25%的嵌段共聚物水溶液, 含0.5%-20%多稀紫杉醇或紫杉醇;
- (2) 20%-26%的嵌段共聚物水溶液, 含0.5%-10%多稀紫杉醇或紫杉醇;
- (3) 20%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含5%-10%多稀紫杉醇;
- (4) 20%-26%的嵌段共聚物水溶液, 含0.1%-20%紫杉醇或多稀紫杉醇;
- (5) 18%-30%的嵌段共聚物水溶液, 含1%-10%多稀紫杉醇;
- (6) 18%-30%的嵌段共聚物水溶液, 含5%-20%紫杉醇;
- (7) 18%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含0.1%-5%紫杉醇;

- (8) 18%-26%的嵌段共聚物水溶液, 含0.5%-20%2-羟基紫杉醇;
- (9) 18%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含5%-10%2'-羟基紫杉醇;
- (10) 18%-26%的嵌段共聚物水溶液, 含0.5%-2%2'-羟基紫杉醇;
- (11) 16%-26%的嵌段共聚物水溶液, 含2%-20%2'-羟基紫杉醇;
- (12) 16%-30%的嵌段共聚物水溶液, 含0.5%-25%10-去乙酰紫杉醇;
- (13) 16%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含5%-10%10-去乙酰紫杉醇;
- (14) 16%-25%的嵌段共聚物水溶液, 含10%-20%多稀紫杉醇;
- (15) 18%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含5%-15%紫杉醇或多稀紫杉醇;
- (16) 18%-25%的嵌段共聚物水溶液, 含2%-18%多稀紫杉醇或紫杉醇;
- (17) 18%-26%的嵌段共聚物水溶液, 含5%-25%10-去乙酰紫杉醇;
- (18) 18%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含5%-10%10-去乙酰紫杉醇;
- (19) 18%-28%的嵌段共聚物水溶液, 含5%-10%紫杉醇或多稀紫杉醇; 或
- (20) 18%-25%的嵌段共聚物水溶液, 含0.5%-5%2'-羟基紫杉醇。

上述抗癌缓释凝胶注射剂的凝胶化温度为32℃-37.5℃, 动物体内释放时间为2-8周。当凝胶水溶液浓度低于5%-12%时, 凝胶化反应不稳定, 黏度太低; 当凝胶水溶液浓度高于30%-40%时, 凝胶化反应受药物影响明显, 且黏度太大, 不利于注射。

以上两亲性嵌段共聚物为乙交酯丙交酯共聚物-聚乙二醇-乙交酯丙交酯共聚物, 其中聚乙二醇的分子量为1000-1500, 占两亲性嵌段共聚物重量的20%; 乙交酯丙交酯共聚物中, 乙交酯与丙交酯的摩尔比为4-8: 1。

总之, 所用紫杉烷缓释注射剂对多种肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用。上述实施例及以下实施例只是对本发明作进一步说明, 并非对其内容和使用作任何限制。

本发明所公开和保护的内容见权利要求。