

[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 200810300112.3

[51] Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 2 月 25 日

[11] 公开号 CN 101371820A

[22] 申请日 2006.1.23

[21] 申请号 200810300112.3

分案原申请号 200610200062.2

[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 孔庆伦

权利要求书 3 页 说明书 26 页

[54] 发明名称

含氨甲喋呤增效剂的抗癌缓释剂

[57] 摘要

含氨甲喋呤增效剂的抗癌缓释剂为缓释注射剂，由缓释微球和溶媒组成。其中缓释微球包括抗癌有效成分和缓释辅料，溶媒为普通溶媒或含助悬剂的特殊溶媒。抗癌有效成分含有氨甲喋呤增效剂或氨甲喋呤与选自激素类抗癌药和/或血管抑制剂的氨甲喋呤增效剂的组合；缓释辅料选自聚乳酸、聚乙醇酸和羟基乙酸的共聚物、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、聚苯丙生、FAD 与癸二酸共聚物之一或其组合；助悬剂选自羧甲基纤维素钠等。缓释微球还可制成缓释植入剂，肿瘤内或瘤周注射或放置该缓释剂不仅能够降低药物的全身毒性反应，同时还能选择性地提高肿瘤局部的药物浓度，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】一种含氨甲喋呤增效剂的抗癌缓释剂，由以下成分组成：

(A) 缓释微球，包括：

抗癌有效成分 0.5-60%

缓释辅料 40-99%

以上为重量百分比

和

(B) 溶媒，为普通溶媒或含助悬剂的特殊溶媒；

其中，

抗癌有效成分为氨甲喋呤和选自血管抑制剂的氨甲喋呤增效剂的组合；

助悬剂选自羧甲基纤维素钠、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、吐温20、吐温40和吐温80之一或其组合，助悬剂的黏度为100cp-3000cp (20℃-30℃时)。

【权利要求2】根据权利要求1所述之抗癌缓释注射剂，其特征在于血管抑制剂选自吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马之一或其组合。

【权利要求3】根据权利要求1所述之抗癌缓释注射剂，其特征在于抗癌缓释注射剂的抗癌有效成分为：

2-40%的氨甲喋呤与5-30%的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马的组合；

以上均为重量百分比。

【权利要求4】根据权利要求1所述之抗癌缓释注射剂，其特征在于缓释辅料选自下列之一或其组合：

- a) 聚乳酸;
- b) 聚乳酸和羟基乙酸的共聚物;
- c) 聚苯丙生;
- d) 乙烯乙酸乙烯酯共聚物;
- e) FAD与癸二酸共聚物。

【权利要求5】根据权利要求1所述之抗癌缓释注射剂，其特征在于所用的助悬剂分别为下列之一：

- a) 0.5-3.0%羧甲基纤维素钠;
- b) 5-15%甘露醇;
- c) 5-15%山梨醇;
- d) 0.1-1.5%表面活性物质;
- e) 0.1-0.5%吐温20;
- f) 碘甘油、二甲硅油、丙二醇或卡波姆;
- g) 0.5-5%羧甲基纤维素钠+0.1-0.5%吐温80;
- h) 5-20%甘露醇+0.1-0.5%吐温80;
- i) 0.5-5%羧甲基纤维素钠+5-20%山梨醇+0.1-0.5%吐温80。

【权利要求6】根据权利要求1所述之抗癌缓释注射剂，其特征在于抗癌缓释注射剂用于制备治疗起源于人及动物大脑、中枢神经系统、肾脏、肝、胆囊、头颈部、口腔、甲状腺、皮肤、粘膜、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、结肠或直肠的原发或继发的癌、肉瘤或癌肉瘤的药物制剂。

【权利要求7】根据权利要求1所述之抗癌缓释剂，其特征在于所述之药物制剂为缓释植入剂，经瘤内或瘤周注射或放置给药。

【权利要求8】根据权利要求7所述之缓释植入剂，其特征在于所述之缓释植入剂所含的抗癌有效成分为：

10%的氨甲喋呤与20%的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马的组合。

【权利要求9】根据权利要求7所述之抗癌缓释植入剂，其特征在于缓释辅料选自下列之一或其组合：

-
- a) 聚乳酸, 分子量峰值为5000-15000、10000-20000、20000-35000或30000-50000;
 - b) 聚乳酸和羟基乙酸的共聚物, 分子量峰值为5000-15000、10000-20000、20000-35000或30000-50000, 其中, 聚乳酸和羟基乙酸的比例为10/90-90/10;
 - c) 乙烯乙酸乙烯酯共聚物;
 - d) 聚苯丙生, 对羧苯基丙烷: 癸二酸为10: 90、20: 80、30: 70、40: 60、50: 50或60: 40;
 - d) FAD与癸二酸共聚物;
 - e) 木糖醇、低聚糖、软骨素、甲壳素、钾盐、钠盐、透明质酸、胶原蛋白、明胶或白蛋白。

含氨甲喋呤增效剂的抗癌缓释剂

（一）技术领域

本发明涉及一种含氨甲喋呤增效剂的抗癌药物缓释剂，属于药物技术领域。具体而言，本发明提供一种含氨甲喋呤增效剂或氨甲喋呤和其增效剂的组合的抗癌药物缓释剂，主要为缓释注射剂和缓释植入剂。

（二）背景技术

目前癌症的治疗仍主要包括手术、放疗及化疗等方法。其中手术治疗不能清除散在的瘤细胞，因此常复发或导致肿瘤细胞因手术刺激而扩散转移；放疗和传统的化疗不具选择性，难于肿瘤局部形成有效药物浓度或治疗剂量，效果差，毒性大，单纯提高药物或放射剂量又受到全身毒性反应的限制。参见孔庆忠等“瘤内放置顺铂加系统卡莫司汀治疗大鼠脑肿瘤”《外科肿瘤杂志》69期76-82页（1998年）(Kong Q et al., J Surg Oncol. 1998 Oct; 69(2):76-82)。

化疗药物局部放置能够较好地克服以上缺陷，不仅能够明显提高肿瘤局部的药物浓度，而且可以显著降低全身毒性反应。大量体内外试验已显示出对实体肿瘤的治疗效果，参见孔庆忠等“瘤内放置顺铂加系统卡莫司汀治疗大鼠脑肿瘤”《外科肿瘤杂志》69期76-82页（1998年）(Kong Q et al., J Surg Oncol. 1998 Oct; 69(2):76-82)和孔庆忠等“瘤内放置顺铂治愈大鼠原发脑肿瘤”《外科肿瘤杂志》64期268-273页（1997年）(Kong Q et al., J Surg Oncol. 1997 Oct; 64:268-273)。还可参见中国专利(ZL001111093.4; ZL96115937.5; 申请号001111264、001111272)及美国发明专利(专利号6,376,525B1; 5,651,986; 5,626,862)。

然而，实体肿瘤由肿瘤细胞和肿瘤间质组成，其中肿瘤间质中的血管不仅为肿瘤细胞的生长提供了支架及必不可少的营养物质，还影响了化疗药物在肿瘤周围及肿瘤组织内的渗透和扩散（参见尼提等“细胞外间质的状况对实体肿瘤内药物运转的影响”《癌症研究》60期2497-503页（2000年）(Netti PA, Cancer Res. 2000, 60(9):2497-503)）。不仅如此，肿瘤间质中的血管对常规化疗药物并不敏感，常导致肿瘤细胞对抗癌药物的耐受性的增强，其结果是治疗失败。

除此之外，低剂量的抗癌药物治疗不仅能够增加癌细胞的药物耐受性，而且还可促进其浸润性生长”，参见梁等“抗癌药物脉冲筛选后增加了人肺癌细胞的药物耐受性及体外浸润

能力并伴有基因表达的改变”《国际癌症杂志》111期484-93页（2004年）（Liang Y, et al., Int J Cancer. 2004 ;111(4):484-93）。

氨甲喋呤作为一种常用的抗癌药物，已广泛用于治疗多种肿瘤，如肝癌等消化系统肿瘤。然而，在应用过程中，其明显的全身毒性极大地限制了该药的应用。

为有效提高肿瘤局部的药物浓度、降低药物在循环系统中的药物浓度，人们研究了含氨甲喋呤的药物缓释系统，包括缓释植入剂（见：中国专利号ZL96115937.5、ZL97107077.6和美国专利US5,651,986）等。然而，固体缓释植入剂（中国专利号ZL96115937.5；ZL97107077.6）和现有的如用于治疗脑肿瘤（ZL00809160.9）缓释微球或美国专利（US5,651,986）均存在不容易操作、疗效差、并发症多等问题。除此之外，许多实体肿瘤对抗癌药包括氨甲喋呤的敏感性较差，且在治疗过程中容易产生耐药性。

因此，研制一种有效的抗癌药物或治疗方法便成为当前的一项重要课题。本发明正是针对现有技术的不足，提供一种新的抗癌药物组合物，可有效地抑制肿瘤细胞生长，并能够增强其它药物的治疗肿瘤效果，减少复发。

（三）发明内容

本发明针对现有技术的不足，提供一种含氨甲喋呤的抗癌药物缓释剂，具体而言，是一种含氨甲喋呤和/或氨甲喋呤增效剂的抗癌药物缓释剂，主要为缓释注射剂和缓释植入剂。

本发明发现，本发明中提到的药物与氨甲喋呤合用可使其抗癌作用相互加强（以下将能使氨甲喋呤抗癌作用相互增加的药物称之为氨甲喋呤增效剂）。除此之外，将氨甲喋呤或氨甲喋呤与其增效剂的组合包装于特定的缓释辅料中并配以特殊溶媒制成抗癌药物缓释注射剂不仅能够极大地提高肿瘤局部的药物浓度、降低药物在循环系统中的药物浓度、降低药物对正常组织的毒性，还能够极大方便药物注射、减少手术操作的并发症、降低病人的费用。以上意外发现构成本发明的主要内容。

本发明氨甲喋呤缓释剂的一种形式是缓释注射剂，由缓释微球和溶媒组成。具体而言，该抗癌缓释注射剂由以下成分组成：

（A）缓释微球，包括：

抗癌有效成分	0.5-60%
--------	---------

缓释辅料	40-99%
------	--------

以上为重量百分比

和

（B）溶媒，为普通溶媒或含助悬剂的特殊溶媒。

其中，

抗癌有效成分为氨甲喋呤增效剂或氨甲喋呤和其增效剂的组合，氨甲喋呤增效剂选自激素类抗癌药和/或血管抑制剂；缓释辅料选自聚乳酸（PLA）、聚乙醇酸和羟基乙酸的共聚物（PLGA）、乙烯乙酸乙烯酯共聚物（EVAc）、聚苯丙生、FAD：癸二酸（SA）共聚物、木糖醇、低聚糖、软骨素、甲壳素、钾盐、钠盐、透明质酸、胶原蛋白、明胶和白蛋胶之一或其组合；助悬剂选自羧甲基纤维素钠、（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和土温80之一或其组合。

激素类抗癌药主要为类固醇激素和激素拮抗剂，包括，但不限于，阿那曲唑（anastrozole）、艾多昔芬（idoxifene）、米泼昔芬（Miproxifene）、他莫昔芬（tamoxifen、三苯氧胺）、4-单羟基他莫昔芬（trans-4-monohydroxytamoxifen, OH-TAM）、可莫昔芬（keoxifene, LY156758）、甾抗雌（ICI164384, 雌二醇的7- α -烷基酰胺类似物）、7- α -[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基亚硫酰基)壬基]雌甾-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 β 二酚（抗癌甾烯酚，fulvestrant, 7 α -[9-(4, 4, 5, 5, 5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl]estra-1, 3, 5(10)-triene-3, 17 β -diol, ICI 182780）、4-羟基他莫昔芬（4-hydroxytamoxifen）、 γ -亚麻油酸（gamma-linolenic acid）、2-甲氧雌二醇（2-methoxyestradiol）、甲氧基降孕三烯炔二醇（moxestrol）、4-羟基他莫昔芬（4-hydroxytamoxifen）、六氯环己烷（六氯化苯，六六六，beta-hexachlorocyclohexane, beta-HCH）、雷洛昔芬（raloxifene）、己烯雌酚（diethylstilbestrol）、雌二醇（estradiol）、玉米赤霉烯酮（zearalenone）、雌酮（estrone）、17 α -雌二醇（17 α -estradiol）、雌二醇（estriol）、2-羟雌酮（2-hydroxyestrone）、5, 7, 4三羟基异黄酮（genistein）、黄体酮、美雄烷（Mepitiostane）、雄激素、吡鲁米特、鲁比特康、涛瑞米芬、氟他米特（Flutamide、氟他胺）、夸单硅蓝、比卡鲁胺（Casodex）、氨鲁米特（Aminoglutethimide, 氨基导眠能）、苯甲酸倍他米松、卡鲁睾酮、曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、甲地孕酮、甲羟孕酮、达提斯可昔、环硫雄醇、溴醋乙烷雌芬、海斯芬、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑和依西美坦或睾内酯。

以上激素类抗癌药可单选或多选，以曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬、米泼昔芬、他莫昔芬、4-单羟基他莫昔芬（OH-TAM）、可莫昔芬、雷洛昔芬、甾抗雌、抗癌甾烯酚、4-羟基他莫昔芬、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮、甲羟孕酮、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或比卡鲁胺为优选。

以上激素类抗癌药可用于各种激素依赖的肿瘤，但不同药物具有相对肿瘤选择性，如，他莫昔芬、吡鲁米特、鲁比特康， 涛瑞米芬等主要用以治疗依赖雌激素的肿瘤，如乳腺癌及子宫内膜癌；氟他米特、夸单硅蓝和比卡鲁胺主要用以治疗依赖雄激素的肿瘤，如前列腺癌；而曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、他莫昔芬、雷洛昔芬、氨鲁米特、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑和依西美坦则用以治疗乳腺癌、前列腺癌及子宫内膜癌。

激素类抗癌药在组合物中的含量为0.01%-60%，以1%-40%为佳，以2%-30%为最佳，以上均为重量百分比。

血管抑制可有效地抑制或破坏肿瘤的血管并能抑制肿瘤新生血管的形成，进而不仅使肿瘤细胞失去生长所需的支架及营养物质的来源，还促进了化疗药物在肿瘤周围及肿瘤组织内的渗透和扩散。

血管抑制剂选自下列之一或组合：吉非替尼(Gefitinib, 又称4-喹唑啉唑酮胺, N-(3-氯-4-氟代苯基)-7-甲氧基-6-[3-4-吗啉]丙氧基)[4-Quinazolinamine, N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-4-morpholin] propoxy]、厄洛替尼 (4-喹唑啉唑酮胺, N-(3-乙炔基)-6,7-双(2-甲氧基乙基)-一氢氯化物[4-Quinazolinamine, N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-monohydrochloride, Tarceva, OSI-774, erlotinib, CP-358774, OSI-774, R-1415]、(苯酚, 4-(4-(((1R)-1-苯乙基)氨基)-1H-吡咯并(2,3-d)嘧啶-6-基)(Phenol, 4-(4-(((1R)-1-phenylethyl)amino)-1H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidine-6-yl)), PKI-166、CGP-59326、CGP-59326B、CGP-62706、CGP-74321、CGP-75166、CGP-76627)、拉帕替尼(4-喹唑啉唑酮胺, N-[3-氯-4-[(3-氟代)甲氧基乙基]-6-[5-[[2-[硫甲基]乙基]呋喃-2-基]]双(4-甲基苯基硫酸盐)单水化合物][4-Quinazolinamine, N-[3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)methoxyphenyl]-6-[5-[[[2-[methylsulfonyl]ethyl]amino]methyl]furan-2-yl]] bis(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate、lapatinib ditosylate、GW-2016、GW-572016、GW-572016F]、伏他拉尼(N-(4-氯苯基)-4-(吡啶-4-甲基)临苯二亚甲基-1-胺(N-(4-chlorophenyl)-4-(pyridin-4-ylmethyl) phthalazin-1-amine、vatalanib、PTK-787、PTK/ZK、Schering VEGF-TK1、Schering AG、ZK-222584))、培立替尼((2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟代苯基)胺]-3-氰-7-乙氧喹啉-6-基]-4-(二甲氨基)并-2-酰胺((2E)-N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl]-4-(dimethylamino)but-2-enamide、EKB-569、pelitinib)、羧基氨基三唑(carboxyamidotriazole, CAT)、反应停(thalidomide, 沙利度胺)、雷诺胺(linomide,

inhibitors of integrin)、血管抑素(angiostatin)、内皮抑素(endostatin)、血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂、甲磺酸伊马替尼(Imatinib mesylate, 又名格列卫, Glivec)、4-[(4-甲基-1-哌嗪)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶)-2-嘧啶]氨基]苯基]-苯胺甲磺酸盐(4-((Methyl-1-piperazinyl)methyl)-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phenyl] benzamide methanesulfonate, STI 571, CGP-57148B, STI-571A, CGP 57148)、5-[5-氟-2-氧-1, 2-二氢吲哚-(3Z)-亚甲基]-2, 4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸(2-二乙氨基乙基)酰胺(5-[5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3Z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic Acid (2-Diethylaminoethyl)amide, Sutent, SU11248, SU011248)、3,3-二氯-5-(4-甲基磺酰基吡啶)-2-吲哚满酮(3,3-Dichloro-5-(4-methyl piperidinosulfonyl)-2-indolinone, DCM)、3-[1-(3H-咪唑-4-yl)-甲-(Z)-亚内翁-5-甲氧-1, 3-二氢-吲哚-2-吲哚满酮(3-[1-(3H-imidazol-4-yl)-meth-(Z)-ylidene]-5-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one, SU9516, SU 95 18)、1H-吡咯-3-丙酸, 2-[(1, 2-二氢-2-氧-3H-吲哚-3-亚基)甲基]-4-甲基(SU6663, SU-5402, 1H-Pyrrole-3-propanoic acid, 2-[(1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-4-methyl)、2H-吲哚-2-吲哚满酮(2H-Indol-2-one)、司马斯尼(3-((4, 5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-1, 3-二氢-[CAS] (3-((4,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-1,3-dihydro-[CAS], SU5614, semaxanib, SU-011271, SU-011606, SU-11612))、吡咯内酯吲哚满酮(pyrrolyllactone indolinones, SU6577)、内酰胺吲哚满酮(pyrrolyllactam indolinones, SU6597)、3-(4-二甲胺基-萘亚甲基-1-亚甲基)-1, 3-二氢-吲哚-2-吲哚满酮(3-(4-Dimethylamino-naphthalen-1-ylmethylene)-1,3-dihydro-indol-2-one, MAZ51)、1, 3-二氢-5, 6-二甲氧基-3-[(4-羟苯基)亚甲基]-2H-吲哚-2-吲哚满酮(1,3-dihydro-5,6-dimethoxy-3-[(4-hydroxyphenyl)methylene]-2H-indol-2-indolinone, RPI-1)、3-[5-甲基-2-(2-氧-1, 2-二氢-吲哚-3-基)-1H-吡咯-3-甲基]-丙酸(3-[5-methyl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidenemethyl)-1H-pyrrol-3-yl]-proprionic acid, SU10944)、5-[(Z)-(5-氯-2-氧-1, 2-二氢-3H-吲哚-3-亚甲基)甲基]-N-(2-(二乙氨基)乙基-1H-吡咯-3-羧酰胺(5-[(Z)-(5-chloro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, SU11652)、5-[(Z)-(5-氟-2-氧-1, 2-二氢-3H-吲哚-3-亚基)甲基]-2, 4-二甲基-N-(2-吡咯烷基-1-乙基)-1H-吡咯-3-羧酰胺(5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-py

rrole-3-carboxamide), SU11654)、5-[(Z)-(5-氯-2-氧-1,2-二氢-3H-吡咯-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-N-(2-吡咯烷基-1-乙基)-1H-吡咯-3-羧酰胺((5-[(Z)-(5-chloro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-pyrrole-3-carboxamide), SU11655)、3-[[3-苯基-4(3H)-喹唑啉酮-2-甲基]巯基乙酸]亚胍基]-1H-2-吡啶满酮(3-[[3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl]mercaptoacetyl]hydrazono]-1H-2-indolinones, SU1165)、3-二(4-甲氧苯基)亚甲基-2-吡啶满酮(3-bis(4-methoxyphenyl)methylene-2-indolinone, TAS-301)、3-[4-甲酰基哌嗪-4-yl]-亚苄基]-2-吡啶满酮(3-[4-(1-formylpiperazin-4-yl)-benzylidenyl]-2-indolinone, SU4984)、3-([5-咪唑]2,1-亚甲基噻唑)-2-吡啶满酮(3-(5-imidazo)2,1-b1thiazolylmethylene)-2-indolinone, IBMI)、3-1(2,6-二甲基咪唑[2,1-bj-噻唑-5-yl]亚甲基-5-甲氧基-2-吡啶满酮(3-1(2,6-dimethylimidazo[2,1-bj-thiazol-5-yl]methylenel-5-methoxy-2-indolinone, DMMI, SU9518)、咪唑[2,1-b]亚甲基噻唑-2-吡啶满酮(Imidazo[2,1-b]thiazolylmethylene-2-indolinones, ITI)、亚甲基吡啶-2-吡啶满酮(indolylmethylene-2-indolinones, IMI)、(2-氯吡啶)亚甲基-2-吡啶满酮(2-chloroindolyl)methylene-2-indolinone, CMI)、亚芳基2-吡啶满酮(arylidene 2-indolinone, AI)、1,3-二氢-5,6-二甲氧基-3-[(4-羟苯基)亚甲基]-2H-吡啶-2-吡啶满酮(1,3-dihydro-5,6-dimethoxy-3-[(4-hydroxyphenyl)methylene]-2H-indol-2-one), cpd 1)、3-(4-二甲胺基-亚苄基)-2-吡啶满酮(3-(4-dimethylamino-benzylidenyl)-2-indolinone, DMBI)、5-氯-3-亚甲基吡啶-2-吡啶满酮(5-chloro-3-pyridylmethylene-2-indolinone, cpMI)、3,3-二甲基吡啶-1-苯基-2-吡啶满酮(3,3-dipyridylmethyl-1-phenyl-2-indolinone, DPMPI)和E-3-(2-氯-3-亚甲基吡啶)1,3-二氢吡啶-2-吡啶满酮(E-3-(2-chloro-3-indolyl)methylene)1,3-dihydroindol-2-indolinone, CIDI)、达萨替尼(dasatinib)、阿瓦斯丁(avastin)、卡那替尼(canertinib)、索拉非尼(sorafenib)、苏尼替尼(sunitinib、sutent、SU11248)、特奥斯塔(Telcya)、帕尼托马(panitumumab)。

其它血管抑制剂参见相关国际专利, 申请号: WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354。

以上血管抑制剂还包括它们的盐, 如, 但不限于, 硫酸盐、磷酸盐、盐酸盐、乳糖酸盐、醋酸盐、天冬酸盐、硝酸盐、枸橼酸盐、嘌呤或嘧啶盐、琥珀酸盐及马来酸盐等。

上述血管抑制剂优选下列之一或组合:

吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、4-[(4-甲基-1-哌嗪)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶)-2-嘧啶]氨基]苯基]-苯胺甲磺酸盐、5-[5-氟-2-氧-1,2-二氢吡咯-(3Z)-亚甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸(2-二乙氨基)酰胺、3,3-二氯-5-(4-甲基磺酰基吡啶)-2-吡啶满酮、3-[1-(3H-咪唑-4-yl)-甲-(Z)-亚内翁-5-甲氧-1,3-二氢-吡啶-2-吡啶满酮、1H-吡咯-3-丙酸,2-[(1,2-二氢-2-氧-3H-吡啶-3-亚基)甲基]-4-甲基、2H-吡啶-2-吡啶满酮、司马斯尼、吡咯内酯吡啶满酮、内酰胺吡啶满酮、3-(4-二甲氨基-萘亚甲基-1-亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-吡啶满酮、1,3-二氢-5,6-二甲氧基-3-[(4-羟苯基)亚甲基]-2H-吡啶-2-吡啶满酮、3-[5-甲基-2-(2-氧-1,2-二氢-吡啶-3-基)-1H-吡咯-3-甲基]-丙酸、5-[(Z)-(5-氯-2-氧-1,2-二氢-3H-吡啶-3-亚甲基)甲基]-N-(2-(二乙氨基)乙基-1H-吡咯-3-羧酰胺、5-[(Z)-(5-氟-2-氧-1,2-二氢-3H-吡啶-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-N-(2-吡咯烷基-1-乙基)-1H-吡咯-3-羧酰胺、5-[(Z)-(5-氯-2-氧-1,2-二氢-3H-吡啶-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-N-(2-吡咯烷基-1-乙基)-1H-吡咯-3-羧酰胺、3-[[3-苯基-4(3H)-喹唑啉酮-2-甲基]巯基乙酸]亚胍基]-1H-2-吡啶满酮、3-二(4-甲氧苯基)亚甲基-2-吡啶满酮、3-[4-甲酰基哌嗪-4yl]-亚苄基]-2-吡啶满酮、3-([5-咪唑]2,1-亚甲基噻唑)-2-吡啶满酮、3-1(2,6-二甲基咪唑[2,1-B]-噻唑-5-yl)亚甲基-5-甲氧基-2-吡啶满酮、咪唑[2,1-b]亚甲基噻唑-2-吡啶满酮、亚甲基吡啶-2-吡啶满酮、(2-氯吡啶)亚甲基-2-吡啶满酮、亚芳基-2-吡啶满酮、1,3-二氢-5,6-二甲氧基-3-[(4-羟苯基)亚甲基]-2H-吡啶-2-吡啶满酮、3-(4-二甲氨基-亚苄基)-2-吡啶满酮、5-氯-3-亚甲基吡啶-2-吡啶满酮、3,3-二甲基吡啶-1-苯基-2-吡啶满酮或E-3-(2-氯-3-亚甲基吡啶)1,3-二氢吡啶-2-吡啶满酮、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔、帕尼托马。

上述血管抑制剂可单选或多选，以吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔、帕尼托马为最优选。

上述血管抑制剂在注射剂中的重量百分比可为0.01%-60%，以1%-50%为佳，5%-30%为最佳。

抗癌有效成分为氨甲喋呤增效剂或氨甲喋呤与其增效剂的组合。当药物缓释微球中的抗癌药物仅为氨甲喋呤增效剂时，抗癌缓释注射剂主要用于增加其他途径应用的氨甲喋呤的作用效果或用于对放疗或其它疗法的增效。当用于增加其他途径应用的氨甲喋呤的作用效果时，氨甲喋呤可经动脉、静脉或局部注射、放置给药。

抗肿瘤药物在药物缓释微球中的重量百分比为0.5%–60%，以2%–40%为佳，以5%–30%为最佳。当联合应用时，氨甲喋呤与氨甲喋呤增效剂（激素类抗癌药和/或血管抑制剂）联合应用时，氨甲喋呤与激素类抗癌药和/或血管抑制剂的重量比为1–9：1到1：1–9，以1–2：1和2–1：1为优选，1：1为最优选。

本发明抗癌缓释注射剂微球中的抗癌有效成分优选如下，均为重量百分比：

(a) 5–30%的曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬、米泼昔芬、他莫昔芬、4-单羟基他莫昔芬(OH-TAM)、可莫昔芬、雷洛昔芬、甾抗雌、抗癌甾烯酚、4-羟基他莫昔芬、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮、甲羟孕酮、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或比卡鲁胺；或

(b) 5–30%的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马；或

(c) 2–40%的氨甲喋呤与5–30%的曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬、米泼昔芬、他莫昔芬、4-单羟基他莫昔芬(OH-TAM)、可莫昔芬、雷洛昔芬、甾抗雌、抗癌甾烯酚、4-羟基他莫昔芬、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮、甲羟孕酮、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或比卡鲁胺的组合；或

(d) 2–40%的氨甲喋呤与5–30%的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马的组合；或

(e) 5–30%的曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬、米泼昔芬、他莫昔芬、4-单羟基他莫昔芬(OH-TAM)、可莫昔芬、雷洛昔芬、甾抗雌、抗癌甾烯酚、4-羟基他莫昔芬、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮、甲羟孕酮、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或比卡鲁胺与5–30%的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马的组合；或

(f) 2–40%的氨甲喋呤与5–30%的曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬、米泼昔芬、他莫昔芬、4-单羟基他莫昔芬(OH-TAM)、可莫昔芬、雷洛昔芬、甾抗雌、抗癌甾烯酚、4-羟基他莫昔芬、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮、甲羟孕酮、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或比卡鲁胺的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替

尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马的组合。

助悬剂用于制备和/或有效悬浮、稳定和/或保护各种药物或缓释微球（或微囊），从而使所制得的注射剂注射性好、不容易堵塞、稳定性好、不易分层、黏度高。

助悬剂选自羧甲基纤维素钠、（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、吐温20、吐温40和吐温80之一或其组合。

助悬剂的黏度为100cp-3000cp（20℃-30℃时），优选1000cp-3000cp（20℃-30℃时），最优选1500cp-3000cp（20℃-30℃时）。

普通溶媒可为，但不限于，蒸馏水、注射用水、生理冲液、无水乙醇或各种盐配制的缓冲液，药典有相应规定；本发明所指的特殊溶媒为含助悬剂的普通溶媒，助悬剂可为，但不限于，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、吐温20、吐温40和吐温80之一或其组合。特殊溶媒中助悬剂的含量为0.1-30%体积重量百分比，优选如下：

- A) 0.5-5%羧甲基纤维素钠；或
- B) 0.5-5%羧甲基纤维素钠 和0.1-0.5%吐温80；或
- C) 5-20%甘露醇；或
- D) 5-20%甘露醇和0.1-0.5%吐温80；或。
- E) 0.5-5%羧甲基纤维素钠、5-20%山梨醇 和 0.1-0.5%吐温80。

上述均为体积重量百分比，单位体积的普通溶媒中含助悬剂的重量，如g/ml、kg/l。下同。

缓释辅料优选聚乳酸（PLA）、聚乙醇酸和羟基乙酸的共聚物（PLGA）、乙烯乙酸乙烯酯共聚物（EVAc）、FAD:SA共聚物和聚苯丙生之一或其组合。

当选用聚乳酸（PLA）、聚乙醇酸（PGA）、聚乳酸（PLA）与聚乙醇酸的混合物、乙醇酸和羟基乙酸的共聚物（PLGA）时，PLA和PLGA含量重量百分比分别为0.1-99.9%和99.9-0.1%。聚乳酸的分子量峰值可为，但不限于，5000-100,000，但以20,000-60,000为优选，以30,000-50,000为最优选；聚乙醇酸的分子量可为，但不限于，5000-100,000，但以20,000-60,000为优选，以30,000-50,000为最优选；以上聚羟基酸可单选或多选。当单选时，以聚乳酸（PLA）或羟基乙酸和乙醇酸的共聚物（PLGA）为优选，共聚物的分子量可为，但不限于，5000-100,000，但以20,000-60,000为优选，以30,000-50,000为最优选。

选；当多选时，以高分子多聚物或不同高分子多聚物组成的复合多聚物或共聚物为优选，以含不同分子量聚乳酸或癸二酸的复合多聚物或共聚物为最优选，如，但不限于，分子量为1000到30000的聚乳酸与分子量为20000到50000的聚乳酸混合、分子量为10000到30000的聚乳酸与分子量为30000到80000的PLGA混合、分子量为20000到30000的聚乳酸与癸二酸混合、分子量为30000到80000的PLGA与癸二酸混合。

在各种高分子聚合物中，以聚乳酸、癸二酸、含聚乳酸或癸二酸的高分子多聚物的混合物或共聚物为首选，混合物和共聚物可选自，但不限于，PLA、PLGA、乙醇酸和羟基羧酸的混合物、癸二酸与芳香聚酐或脂肪族聚酐的混合物或共聚物。乙醇酸和羟基羧酸的共混比例是10/90-90/10（重量），最好是25/75-75/25（重量）。共混的方法是任意的。乙醇酸和羟基羧酸共聚时的含量分别为重量百分比10-90%和90-10%。芳香聚酐的代表物是聚苯丙生[聚（1,3-二（对羧基苯氧基）丙烷-癸二酸）（p（CPP-SA））、双脂肪酸-癸二酸共聚物（PFAD-SA）、聚（芥酸二聚体-癸二酸）[P（EAD-SA）]和聚（富马酸-癸二酸）[P（FA-SA）]等。对羧基苯氧基丙烷（p-CPP）与癸二酸共聚时的含量分别为重量百分比10-60%和20-90%，共混重量比是10-40：50-90，最好是重量比15-30：65-85。

为调节药物释放速度或改变本发明的其它特性，可以改变聚合物的单体成分或分子量、添加或调节药用辅料的组成及配比，添加水溶性低分子化合物，如，但不限于，各种糖或盐等。其中糖可为，但不限于，木糖醇、低聚糖、（硫酸）软骨素及甲壳素等，其中盐可为，但不限于，钾盐和钠盐等。

注射剂的制备包括缓释微球或药物微粒的制备、溶媒的制备以及缓释微球或药物微粒在溶媒中悬浮，最后制成注射剂。

其中，缓释微球或药物微粒可用若干种方法制备：如，但不限于，混合法、熔融法、溶解法、喷雾干燥法制备微球、溶解法结合冷冻（干燥）粉碎法、脂质体包药法及乳化法等。其中以溶解法（即溶剂挥发法）、冷冻（干燥）粉碎法、干燥法、喷雾干燥法和乳化法为优选。微球则可用于制备上述各种缓释注射剂。悬浮药物或缓释微球（或微囊）的粒径因具体需要而定，可为，但不限于，1-300um，但以20-200um为优选，30-150um最优选。药物或缓释微球可制成微球、亚微球、微乳、纳米球、颗粒或球形小丸。缓释辅料为上述生物可容性、可生物降解或非生物降解多聚物。

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，如蒸馏水、注射用水、生理冲液、无水乙醇或各种盐配制的缓冲液，但必需严格按照有关标准。特殊溶媒需考虑到助悬剂的种类及其组成、溶媒所悬浮的药物、缓释微球（或微囊）的组成、性质及其需

要量及注射剂的制备方法，如将羧甲基纤维素钠(1.5%)+甘露醇和或山梨醇(15%)和/或土温80(0.1%)溶于生理盐水中得相应得溶媒，黏度在10cp-650cp(20℃-30℃时)。

本发明发现影响药物和/或缓释微球悬浮和/或注射的关键因素是溶媒的黏度，黏度越大，悬浮效果越好，可注射性越强。这种意外发现构成了本发明的主要指数特征之一。溶媒的黏度取决于助悬剂的黏度，助悬剂的黏度为100cp-3000cp(20℃-30℃时)，优选1000cp-3000cp(20℃-30℃时)，最优选1500cp-3000cp(20℃-30℃时)。按照此条件所制得的溶媒的黏度为10cp-650cp(20℃-30℃时)，优选20cp-650cp(20℃-30℃时)，最优选60cp-650cp(20℃-30℃时)。

注射剂的制备有多种方法，一种是将缓释微粒直接混于特殊溶媒中，得到相应的缓释微粒注射剂；另一种是将缓释微粒混于特殊溶媒或普通溶媒中，得到相应的缓释微粒注射剂；再一种是将缓释微粒混于普通溶媒中，然后加入助悬剂混匀，得到相应的缓释微粒注射剂。除外，还可先将缓释微粒混于特殊溶媒中制得相应的混悬液，然后用真空干燥等办法去除混悬液中的水分，之后再用特殊溶媒或普通溶媒混悬，得到相应的缓释微粒注射剂。以上方法只是用于说明而非限制本发明。值得注意的是，悬浮药物或缓释微球(或微囊)在注射剂中的浓度因具体需要而定，可为，但不限于，10-400mg/ml，但以30-300mg/ml为优选，以50-200mg/ml最优选。注射剂的黏度为50cp-1000cp(20℃-30℃时)，优选100cp-1000cp(20℃-30℃时)，最优选200cp-650cp(20℃-30℃时)。此黏度适用于18-22号注射针头和特制的内径更大的(至3毫米)注射针头。

注射剂的应用包括缓释微球或药物微粒的应用、溶媒的应用以及缓释微球或药物微粒在溶媒中悬浮后制成的注射剂的应用。

缓释注射剂中，药物缓释系统可制成微球、亚微球、微乳、纳米球、颗粒或球形小丸，然后与注射溶媒混合后制成注射剂使用。在各种缓释注射剂中以混悬型缓释注射剂为优选，混悬型缓释注射剂是将含抗癌成分的药物缓释系统悬浮于注射液中的制剂，所用的辅料为上述缓释辅料中的一种或其组合，所用溶媒为普通溶媒或含助悬剂的特殊溶媒。普通溶媒为，但不限于，蒸馏水、注射用水、生理冲液、无水乙醇或各种盐配制的缓冲液。助悬剂的目的在于有效悬浮含药微球，从而利于注射之用。

微球用于制备缓释注射剂，如混悬型缓释注射剂、凝胶注射剂、嵌段共聚物胶束注射剂。在各种注射剂中以混悬型缓释注射剂为优选。混悬型缓释注射剂是将含有效成分的药物缓释微球或药物微粒悬浮于溶媒中的制剂，所用的辅料为上述缓释辅料中的一种或其组合，所用溶媒为普通溶媒或含助悬剂的特殊溶媒。普通溶媒为，但不限于，蒸馏水、注射用

水、生理冲液、无水乙醇或各种盐配制的缓冲液；嵌段共聚物胶束由疏水-亲水嵌段共聚物在水溶液中形成，具有球形内核-外壳结构，疏水嵌段形成内核，亲水嵌段形成外壳。载药胶束注射进入体内达到控制药物释放或靶向治疗的目的。所用药物载体为上述任意一种或其组合。其中优选分子量为1000-15000的聚乙二醇(PEG)作为胶束共聚物的亲水嵌段，优选生物降解聚合物(如PLA、聚丙交酯、聚己内酯及其共聚物(分子量1500-25000)作为胶束共聚物的疏水嵌段。嵌段共聚物胶束的粒径范围可在1-300um，但以20-200um 为优选，30-150um最优选；凝胶注射剂系将生物降解聚合物(如PLA、PLGA或DL-LA和 ϵ -己内酯共聚物)溶于某些两亲性溶媒，再加入药物与之混溶(或混悬)后形成流动性较好的凝胶，可经瘤周或瘤内注射。一旦注入，两亲性溶媒很快扩散至体液，而体液中的水分则渗入凝胶，使聚合物固化，缓慢释放药物。

溶媒的应用主要指特殊溶媒的应用在于有效悬浮、稳定和/或保护各种药物或缓释微球(或微囊)，从而制备相应的注射剂。特殊溶媒的应用会使所制得的注射剂具有更好的注射性、稳定性及较高的黏度。

注射剂的应用是用高粘度的特殊溶媒将含药微粒，特别是缓释微粒，制成相应的缓释注射剂，从而使相应的药物能够以注射的方式输入所需药物的病人或哺乳动物体内。所注入的药物可为，但不限于，上述药物微粉或药物缓释微粒。

注射剂的给药途径取决于多种因素。虽然可经多种途径给药，但以选择性动脉、腔内、瘤内、瘤周注射为优选。

为于原发或转移肿瘤所在部位获有效浓度，也可经多种途径联合给予，如静脉、淋巴管、皮下、肌肉、腔内(如腹腔、胸腔、关节腔内及椎管内)或选择性动脉注射的同时结合局部注射。如此联合给药特别适用于对实体肿瘤。如瘤内、瘤周注射的同时结合全身注射。

缓释微球还可用于制备缓释植入剂，所用的药用辅料可为上述药用辅料中的任何一种或多种物质，但以水溶性高分子聚合物为主选，在各种高分子聚合物中，以聚乳酸、癸二酸、含聚乳酸或癸二酸的高分子多聚物的混合物或共聚物为首选，混合物和共聚物可选自，但不限于，PLA、PLGA、PLA与PLGA的混合物、FAD:SA共聚物、癸二酸与芳香聚酐或脂肪族聚酐的混合物或共聚物。聚乳酸(PLA)与聚乙醇酸的共混比例是10/90-90/10(重量)，最好是25/75-75/25(重量)。共混的方法是任意的。乙醇酸和乳酸共聚时的含量分别为重量百分比10-90%和90-10%。芳香聚酐的代表物是对羧苯基丙烷(p-CPP)，对羧苯基丙烷(p-CPP)与癸二酸共聚时的含量分别为重量百分比10-60%和20-90%，共混重量比是10-40: 50-90，最好是重量比15-30: 65-85。

除上述辅料外，还可选用其他物质见美国专利（4757128；4857311；4888176；4789724）及《药用辅料大全》（第123页，四川科学技术出版社1993年出版，罗明生和高天惠主编）中已有详细描述。另外，中国专利（申请号96115937.5；91109723.6；9710703.3；01803562.0）及美国发明专利（专利号5,651,986）也列举了某些药用辅料，包括充填剂、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。

抗癌植入剂的有效成分可均匀地包装于整个药用辅料中，也可包装于载体支持物中心或其表面；可通过直接扩散和/或经多聚物降解的方式将有效成分释放。除此之外，抗癌缓释植入剂的有效成分也可均匀地包装于脂质体中，或以现有技术方法制成微球。

抗癌植入剂呈多种形状，如，但不限于，颗粒剂、片剂、散剂、颗粒剂、球形、块状、针状、棒状、柱状及膜状。其最佳剂型为生物相容性、可降解吸收的植入缓释剂，可因不同临床需要而制成各种形状及各种剂型，如，但不限于，缓释剂植入片、颗粒、胶囊、球、丸、散、棒。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，干燥，即所谓的溶解法；(iv)喷雾干燥法；及(v)冷冻干燥法等。

本发明抗癌缓释植入剂可经多种途径给予，在多种途径中，以局部给药，如以选择性动脉、腔内、瘤内、瘤周放置为主，以瘤内、瘤周或瘤腔缓慢释放的形式为优选，以肿瘤体内直接放置为最佳。

抗癌药物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。一般而言，苯达莫司汀及血管抑制剂可为0.01-1000毫克/公斤体重，以1-800毫克/公斤体重为理想，以5-80毫克/公斤体重为最理想，激素类抗癌药物可为0.01-500毫克/公斤体重，以1-100毫克/公斤体重为理想，以5-50毫克/公斤体重为最理想。

本发明可以用于制备治疗人、宠物及动物的各种实体肿瘤的药物制剂，主要为缓释植入剂和缓释注射剂，实体肿瘤包括起源于大脑及中枢神经系统的肿瘤，也包括起源于肾脏、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。

本发明抗癌缓释植入剂及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。以上药用成分可单选或多选，可加入到含或不含添加剂的组合物，其含量因具体需要而定。

将上述有效成分包装于药用辅料中，然后选择性的局部应用。如选择性动脉注射和直接瘤体内注射或放置为佳，其中又以局部放置或注射为最佳。当局部应用时，本发明抗癌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，也可直接放置或注射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相容性物质为支持物，故不引起异物反应。支持物体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。

以上抗癌药物局部注射或放置，不仅能够克服全身给药带来的毒性反应，而且解决了肿瘤局部药物浓度过低以及细胞对药物的敏感性问题。不仅能有效杀伤肿瘤细胞，而且能够同时抑制肿瘤血管，因此，具有独特的优越性。

通过如下试验和实施例对本发明的技术作进一步的描述：

试验1、不同方式应用氨甲喋呤后的局部药物浓度比较

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厘米直径后将其分为以下8组（见表1）。每组剂量均为5mg/kg。测定不同时间肿瘤内药物含量（%）。

表1

试验组 (n)	给药方式	第一天肿瘤内药物 含量	第三天肿瘤内药 物含量	第7天肿瘤内药 物含量
1 (3)	尾静脉注射普通注射剂	0.65	0.35	0.12
2 (3)	腹腔注射普通注射剂	0.58	0.3	0.08
3 (3)	瘤周注射普通注射剂	2.8	1.2	0.3
4 (3)	瘤周注射缓释注射剂	10	18	20
5 (3)	瘤周放置缓释植入剂	20	30	32
6 (3)	瘤内注射普通注射剂	4	2	1
7 (3)	瘤内注射缓释注射剂	90	80	60
8 (3)	瘤内放置缓释植入剂	94	90	84

以上结果表明，氨甲喋呤经不同方式应用后的局部药物浓度差异显著，局部给药能够明显提高并有效维持肿瘤所在部位的有效药物浓度，其中以瘤内放置缓释植入剂的效果最好，

其次是瘤内注射缓释注射剂。这一发现构成本发明的重要特征。以下的相关抑瘤试验进一步证实了这一点。

试验2、不同方式应用氨甲喋呤后的体内抑瘤作用比较

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0.5厘米直径后将其分为以下9组（见表2）。每组剂量均为5mg/kg。治疗后第10天测量肿瘤体积大小，比较治疗效果。

表2

试验组 (n)	给药方式	肿瘤体积 (cm ³)	P 值
1 (6)	-	70	
2 (6)	尾静脉注射普通注射剂	65	0.06
3 (6)	腹腔注射普通注射剂	66	0.06
4 (6)	瘤周注射普通注射剂	58	0.03
5 (6)	瘤周注射缓释注射剂	32	< 0.01
6 (6)	瘤周放置缓释植入剂	22	< 0.01
7 (6)	瘤内注射普通注射剂	54	0.04
8 (6)	瘤内注射缓释注射剂	22	<0.001
9 (6)	瘤内放置缓释植入剂	16	<0.001

以上结果表明，氨甲喋呤经不同方式应用后的抑瘤作用差异显著，局部给药能够明显提高其抑瘤作用，其中以瘤内放置缓释植入剂的效果最好，其次是瘤内注射缓释注射剂。不仅疗效好，毒副作用也小。

试验3、含氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂的抑瘤作用

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14天后将其分为对照组和治疗组(1-11)。治疗组由分为氨甲喋呤组、氨甲喋呤增效剂组、氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂组。药物剂量均为5mg/kg，经瘤内注射。治疗后第10天测量肿瘤体积大小，比较治疗效果（见表3）。

表 3

组别	氨甲喋呤	增效剂	肿瘤抑制率 (%)	P值
1	+	-	60	*
2	-	曲普瑞林	46	*
3	-	戈舍瑞林	42	*
4	-	亮丙瑞林	38	*
5	-	阿那曲唑	48	*
6	-	艾多昔芬	36	*
7	+	曲普瑞林	80	**
8	+	戈舍瑞林	82	**
9	+	亮丙瑞林	88	**
10	+	阿那曲唑	88	**
11	+	艾多昔芬	90	**

以上结果表明，氨甲喋呤及所用氨甲喋呤增效剂（曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬）在该浓度单独应用时对肿瘤生长均有显著的抑制作用（*：P 值小于0.05），当联合应用时可表现出非常显著的增效作用（**：P 值小于0.001）。

试验4、氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂（缓释注射剂）的抑瘤作用

所用的肿瘤细胞包括CNS-1、C6、9L、胃腺上皮癌（SA）、骨肿瘤(BC)、乳腺癌（BA）、肺癌（LH）、甲状腺乳头状腺癌（PAT）、肝癌等。将氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂按10ug/ml浓度加到体外培养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。其肿瘤细胞生长抑制效果(%) 见表4所示。

表4

瘤细胞	氨	A	B	C	D	E	氨+A	氨+B	氨+C	氨+D	氨+E
CNS	62	50	48	38	58	42	84	78	92	88	86
C6	64	52	46	36	64	40	90	84	94	84	94
SA	58	58	36	42	62	48	86	82	88	92	92
BC	54	54	40	42	64	54	84	84	94	84	82
BA	58	46	38	48	60	56	82	90	98	92	90
LH	60	56	40	52	58	60	92	88	90	88	84
PAT	64	48	46	50	54	68	92	78	92	88	90

以上结果表明，所用氨（氨甲喋呤）及氨甲喋呤增效剂（其中A:米泼昔芬，B: 他莫昔芬，C: 可莫昔芬，D: 雷洛昔芬，E: 甾抗雌）在该浓度单独应用时对多种肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，当联合应用时可表现出显著的增效作用。

试验5、氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂（缓释注射剂）的抑瘤作用

按照试验4所述之方法测定氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂（缓释注射剂）的抑瘤作用。结果表明，所用氨甲喋呤及氨甲喋呤增效剂（抗癌甾烯酚、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮）单独应用时对多种肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，当联合应用时可表现出显著的增效作用。

试验6、氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂（缓释注射剂）的抑瘤作用

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14天后将其分为阴性对照（空白）、单药治疗组（氨甲喋呤或氨甲喋呤增效剂）和联合治疗组（氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂）。药物经瘤内注射。剂量均为5mg/kg。治疗后第10天测量肿瘤体积大小，用肿瘤生长抑制率作指标比较治疗效果（见表6）。

表 6

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤抑制率 (%)	P 值
1 (6)	对照	—	
2 (6)	氨甲喋呤	42	<0.05
3 (6)	甲羟孕酮	36	<0.01
4 (6)	托瑞米芬	40	<0.01
5 (6)	阿那曲唑	44	<0.01
6 (6)	依西美坦	46	<0.01
7 (6)	氨甲喋呤+甲羟孕酮	86	<0.001
8 (6)	氨甲喋呤+托瑞米芬	80	<0.001
9 (6)	氨甲喋呤+阿那曲唑	82	<0.001
10 (6)	氨甲喋呤+依西美坦	92	<0.001

以上结果表明，所用氨甲喋呤及氨甲喋呤增效剂(甲羟孕酮、托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦)在该浓度单独应用时对多种肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，当联合应用时可表现出显著的增效作用。

试验7、氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂（缓释注射剂）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14天后将其分为阴性对照（空白）、单药治疗组、联合治疗组。药物经瘤内注射。剂量均为5mg/kg。治疗后第10天测量肿瘤体积大小，用肿瘤生长抑制率作指标比较治疗效果（见表7）。

表 7

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤抑制率 (%)	P 值
1 (6)	对照	—	
2 (6)	氨甲喋呤	58	<0.05
3 (6)	吉非替尼	50	<0.01
4 (6)	厄洛替尼	40	<0.01
5 (6)	拉帕替尼	36	<0.01
6 (6)	伏他拉尼	36	<0.01
7 (6)	氨甲喋呤+吉非替尼	82	<0.001
8 (6)	氨甲喋呤+厄洛替尼	84	<0.001
9 (6)	氨甲喋呤+拉帕替尼	92	<0.001
10 (6)	氨甲喋呤+伏他拉尼	94	<0.001

以上结果表明，所用氨甲喋呤及氨甲喋呤增效剂-血管抑制剂(吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼)在该浓度单独应用时对多种肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，当联合应用时可表现出显著的增效作用。

试验8、氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂（缓释植入剂）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14天后将其分为阴性对照（空白）、单药治疗组、联合治疗组。缓释植入剂经瘤内放置。剂量均为5mg/kg。治疗后第10天测量肿瘤体积大小，用肿瘤生长抑制率作指标比较治疗效果（见表8）。

表 8

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤抑制率 (%)	P 值
1 (6)	对照	—	
2 (6)	氨甲喋呤	54	<0.05
3 (6)	培立替尼	58	<0.05
4 (6)	反应停	36	<0.05
5 (6)	雷诺胺	46	<0.05
6 (6)	血管抑素	36	<0.01
7 (6)	氨甲喋呤+培立替尼	80	<0.01
8 (6)	氨甲喋呤+反应停	82	<0.01
9 (6)	氨甲喋呤+雷诺胺	90	<0.01
10 (6)	氨甲喋呤+血管抑素	88	<0.001

以上结果表明，所用氨甲喋呤及氨甲喋呤增效剂-血管抑制剂(培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素)在该浓度单独应用时对多种肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，当联合应用时可表现出显著的增效作用。

试验9、氨甲喋呤和氨甲喋呤增效剂（缓释植入剂）的抑瘤作用

按试验8所述方法测定氨甲喋呤及氨甲喋呤增效剂（缓释植入剂）的抑瘤作用，其肿瘤生长抑制率见表9。

表 9

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤抑制率 (%)	P 值
1 (6)	对照	—	
2 (6)	氨甲喋呤	58	<0.05
3 (6)	内皮抑素	40	<0.01
4 (6)	甲磺酸甲磺酸	50	<0.01
5 (6)	司马斯尼	40	<0.01
6 (6)	达萨替尼	42	<0.01
7 (6)	氨甲喋呤+内皮抑素	86	<0.001
8 (6)	氨甲喋呤+甲磺酸甲磺酸	88	<0.001
9 (6)	氨甲喋呤+司马斯尼	92	<0.001
10 (6)	氨甲喋呤+达萨替尼	94	<0.001

以上结果表明，所用氨甲喋呤及氨甲喋呤增效剂-血管抑制剂(内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼)在该浓度单独应用时对多种肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，当联合应用时可表现出显著的增效作用。

试验10、氨甲喋呤及氨甲喋呤增效剂（缓释注射剂）的抑瘤作用

按试验8所述方法测定氨甲喋呤及氨甲喋呤增效剂（缓释植入剂）的抑瘤作用，其肿瘤生长抑制率见表10。

表 10

试验组 (n)	所受治疗	肿瘤抑制率 (%)	P 值
1 (6)	对照	—	
2 (6)	氨甲喋呤	52	<0.05
3 (6)	阿瓦斯丁	48	<0.01
4 (6)	卡那替尼	38	<0.01
5 (6)	索拉非尼	40	<0.01
6 (6)	苏尼替尼	50	<0.01
7 (6)	氨甲喋呤+阿瓦斯丁	80	<0.001
8 (6)	氨甲喋呤+卡那替尼	78	<0.001
9 (6)	氨甲喋呤+索拉非尼	86	<0.001
10 (6)	氨甲喋呤+苏尼替尼	90	<0.001

以上结果表明，所用氨甲喋呤及氨甲喋呤增效剂-血管抑制剂（阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼）在该浓度单独应用时对多种肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，当联合应用时可表现出显著的增效作用。

试验11、注射剂粘度对缓释剂注射性的影响

将氨甲喋呤溶于含不同黏度助悬剂的溶媒中，按照实施例1-16所述之方法制成不同黏度的缓释注射剂。然后以小鼠皮下注射20次的成功率（%）代表其可注射性。见表11。溶媒的黏度范围为10cp-650（20℃-30℃时）。将等量缓释微球（约2-5毫克）混悬于5毫升溶媒中，用带18号或22号针头的5毫升注射器将之注射到小鼠皮下。每次注射的时间为1-2分钟，注射后注射器内的药物残留量大于5%为注射失败。

表 11

溶媒黏度(cp)	注射成功次数	注射成功率(%)
10	1	5
50	2	10
100	4	20
200	7	35
300	9	45
400	12	60
500	14	70
550	14	70
600	16	80
650	18	90

以上结果表明，影响注射剂可注射性的主要因素为溶媒的黏度，其中，在400到650cp黏度的溶媒的成功率在50%以上。这一发现构成本发明的又一主要特征。用22号针头重复试验11，得出同样结果。

总之，所用氨甲喋呤和各种氨甲喋呤增效剂单独应用时对多种肿瘤细胞生长均有明显的抑制作用，当联合应用时可表现出显著的增效作用。因此，本发明所述的的有效成分为氨甲喋呤与任意一种氨甲喋呤增效剂的组合。含有以上有效成分的药物可制成缓释微球，进而制成缓释注射剂和植入剂，其中以与含助悬剂的特殊溶媒组合形成的混悬注射剂为优选。

缓释注射剂或缓释植入剂还可通过以下实施方式得以进一步说明。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。

（四）具体实施方式

实施例1.

将80mg聚苯丙生（对羧苯基丙烷（p-CPP）： 癸二酸（SA）为20：80）共聚物放入容

器中,加100 毫升二氯甲烷,溶解混匀后,加入10mg氨甲喋呤和亮丙瑞林,重新摇匀后用喷雾干燥法制备含10%氨甲喋呤和10%亮丙瑞林的注射用微球。然后将微球悬浮于含15%甘露醇的生理盐水中,制得相应的混悬型缓释注射剂。该缓释注射剂在体外生理盐水中的释药时间为10-15天,在小鼠皮下的释药时间为20-30天左右。

实施例2.

加工成缓释注射剂的方法步骤与实施例1相同,但所不同的是所含抗癌有效成分及其重量百分比为:2-40%的氨甲喋呤与5-30%的曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬、米泼昔芬、他莫昔芬、4-单羟基他莫昔芬(OH-TAM)、可莫昔芬、雷洛昔芬、甾体抗雌激素、抗癌甾体酚、4-羟基他莫昔芬、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮、甲羟孕酮、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或比卡鲁胺的组合。

实施例3.

将70mg分子量峰值为25000的聚乳酸(PLGA, 75: 25)放入容器中, 加100毫升二氯甲烷,溶解混匀后,加入15mg氨甲喋呤和15mg吉非替尼,重新摇匀后真空干燥去除有机溶剂。将干燥后的含药固体组合物冷冻粉碎制成含10%氨甲喋呤和10%吉非替尼的微粉,然后悬浮于含1.5%羧甲基纤维素钠的生理盐水中,制得相应的混悬型缓释注射剂。该缓释注射剂在体外生理盐水中的释药时间为10-15天,在小鼠皮下的释药时间为20-30天左右。

实施例4

加工成缓释注射剂的方法步骤与实施例3相同, 但所不同的是所含抗癌有效成分及其重量百分比为:2-40%的氨甲喋呤与5-30%的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马的组合。

实施例5.

将70mg乙烯乙酸乙烯酯共聚物(EVAc)放入容器中,加入100毫升二氯甲烷溶解混匀后,加入20毫克氨甲喋呤和10毫克他莫昔芬,重新摇匀后用喷雾干燥法制备含20%氨甲喋呤和10%他莫昔芬的注射用微球。然后将微球悬浮于含5-15%山梨醇的注射液,制得相应的混悬型缓释注射剂。该缓释注射剂在体外生理盐水中的释药时间为10-15天,在小鼠皮下的释药时间为20-30天左右。

实施例6.

加工成缓释注射剂的方法步骤与实施例5相同,但所不同的是所含抗癌有效成分为:

10-20%的氨甲喋呤与10-20%的曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬、

米泼昔芬、他莫昔芬、4-单羟基他莫昔芬（OH-TAM）、可莫昔芬、雷洛昔芬、甾抗雌、抗癌甾烯酚、4-羟基他莫昔芬、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮、甲羟孕酮、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或比卡鲁胺的组合。

实施例7.

将70mg聚苯丙生（对羧苯基丙烷（p-CPP）：癸二酸（SA）为20：80）共聚物放入容器中，加100毫升二氯甲烷，溶解混匀后，加入20mg氨甲喋呤和10mg丁基硫堇硫脲，重新摇匀后用喷雾干燥法制备含20%氨甲喋呤与10%丁基硫堇硫脲的注射用微球。然后将微球悬浮于含1.5%羧甲基纤维素钠和0.5%吐温80的生理盐水中，制得相应的混悬型缓释注射剂。该缓释注射剂在体外生理盐水中的释药时间为10-15天，在小鼠皮下的释药时间为20-30天左右。

实施例8.

加工成缓释注射剂的方法步骤与实施例7相同，但所不同的是所含抗癌有效成分为：5-20%的氨甲喋呤与10-20%的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马的组合。

实施例9

将70mg聚苯丙生（对羧苯基丙烷（p-CPP）：癸二酸（SA）为20：80）共聚物放入容器中，加100毫升二氯甲烷，溶解混匀后，加入20mg氨甲喋呤和10mg厄洛替尼，重新摇匀后用喷雾干燥法制备含20%氨甲喋呤和10%厄洛替尼的注射用微球。然后将微球悬浮于含1.5%羧甲基纤维素钠和15%山梨醇和0.2%吐温80的生理盐水中，制得相应的混悬型缓释注射剂。该缓释注射剂在体外生理盐水中的释药时间为10-15天，在小鼠皮下的释药时间为20-30天左右。

实施例10

加工成缓释注射剂的方法步骤与实施例9相同，但所不同的是所含抗癌有效成分为：20%氨甲喋呤与10%的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马的组合。

实施例11

将70mg聚苯丙生（对羧苯基丙烷（p-CPP）：癸二酸（SA）为20：80）共聚物放入容器中，加100毫升二氯甲烷，溶解混匀后，加入10mg阿那曲唑和20mg氨甲喋呤，重新摇匀后用喷雾干燥法制备含10%阿那曲唑和20%氨甲喋呤的注射用微球。然后将微球经压片法制得相应的缓释植入剂。该缓释植入剂在体外生理盐水中的释药时间为10-15天，在小鼠皮下的释药

时间为30-40天左右。

实施例12

加工成缓释植入剂的方法步骤与实施例11相同，但所不同的是所含抗癌有效成分为：20%的氨甲喋呤与10%的曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬、米泼昔芬、他莫昔芬、4-单羟基他莫昔芬（OH-TAM）、可莫昔芬、雷洛昔芬、甾抗雌、抗癌甾烯酚、4-羟基他莫昔芬、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮、甲羟孕酮、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或比卡鲁胺的组合。

实施例13

将70mg分子量峰值为35000的聚乳酸（PLGA, 50: 50）放入容器中，加100毫升二氯甲烷，溶解混匀后，加入10mg氨甲喋呤和20mg新鬼臼霉素，重新摇匀后用喷雾干燥法制备含10%氨甲喋呤和20%新鬼臼霉素的注射用微球。然后将微球经压片法制得相应的缓释植入剂。该缓释植入剂在体外生理盐水中的释药时间为10-15天，在小鼠皮下的释药时间为35-50天左右。

实施例14

加工成缓释植入剂的方法步骤与实施例11、13相同，但所不同的是所含抗癌有效成分为：

（1）10%的氨甲喋呤与20%的吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、伏他拉尼、培立替尼、羧基氨基三唑、反应停、雷诺胺、血管抑素、内皮抑素、甲磺酸伊马替尼、司马斯尼、达萨替尼、阿瓦斯丁、卡那替尼、索拉非尼、苏尼替尼、特奥斯塔或帕尼托马的组合；或

（2）10%的氨甲喋呤与20%的曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、阿那曲唑、艾多昔芬、米泼昔芬、他莫昔芬、4-单羟基他莫昔芬（OH-TAM）、可莫昔芬、雷洛昔芬、甾抗雌、抗癌甾烯酚、4-羟基他莫昔芬、氟他米特、氨鲁米特、吡鲁米特、甲地孕酮、甲羟孕酮、氯米芬、托瑞米芬、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦或比卡鲁胺的组合。

实施例15

加工成缓释剂的方法步骤与实施例1-14相同，但所不同的是所用的缓释辅料为下列之一或其组合：

- a) 分子量为5000-15000、10000-20000、20000-35000或30000-50000的聚乳酸（PLA）；
- b) 分子量为5000-15000、10000-20000、20000-35000或30000-50000的聚乙醇酸和羟基乙酸的共聚物（PLGA），其中，聚乙醇酸和羟基乙酸的比例为50-95: 50-50；
- c) 乙烯乙酸乙烯酯共聚物（EVAc）；
- d) 10: 90、20: 80、30: 70、40: 60、50: 50或60: 40的对羧苯基丙烷（p-CPP）：葵

二酸（SA）共聚物（聚苯丙生）；

d) FAD与癸二酸（SA）共聚物；

e) 木糖醇、低聚糖、软骨素、甲壳素、钾盐、钠盐、透明质酸、胶原蛋白、明胶或白蛋白。

实施例16

加工成缓释注射剂的方法步骤与实施例1-15相同，但所不同的是所用的助悬剂分别为下列之一或其组合：

a) 0.5-3.0%羧甲基纤维素（钠）；

b) 5-15%甘露醇；

c) 5-15%山梨醇；

d) 0.1-1.5%表面活性物质；

e) 0.1-0.5%吐温20。

以上实施例仅用于说明，而并非局限本发明的应用。

本发明所公开和保护的内容见权利要求。