



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103127514 A

(43) 申请公布日 2013.06.05

(21) 申请号 201310087432.6

(22) 申请日 2011.11.22

(62) 分案原申请数据

201110372530.5 2011.11.22

(71) 申请人 朱成钢

地址 310030 浙江省杭州市西湖区古墩路  
565 号耀江文鼎苑 32-1101 室

(72) 发明人 朱成钢

(74) 专利代理机构 杭州新源专利事务所(普通合伙) 33234

代理人 李大刚

(51) Int. Cl.

A61K 47/16(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61K 31/337(2006.01)

A61K 38/27(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

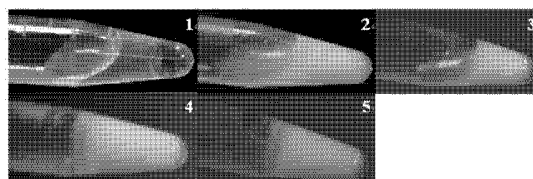
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

一种可体内注射的药物缓释栓剂

(57) 摘要

本发明提供了含氰基丙烯酸酯和油酸乙酯的注射缓释制剂辅料。另外,本发明还提供了包含上述注射缓释制剂辅料和活性药物(包括小分子药物和蛋白质,如紫杉醇、人生长激素等)的注射缓释制剂。



1. 注射用缓释药物制剂的辅料,其特征是:所述辅料由体积比为 18~85:15~72 的氰基丙烯酸酯和溶剂组成,所述溶剂为油酸乙酯,所述氰基丙烯酸酯是氰基丙烯酸正丁酯,所述辅料不含水。

2. 根据权利要求 1 所述的注射用缓释药物制剂的辅料,其特征是:所述氰基丙烯酸酯和溶剂的体积比为:40:60、60:40、80:20 或 50:50。

3. 注射用缓释药物制剂,其特征是:由药物活性成分和权利要求 1 或 2 所述的辅料组成,所述药物活性成分为紫杉醇或人生长激素。

4. 权利要求 1 或 2 所述的辅料在制备注射用缓释药物制剂中的应用。

5. 根据权利要求 4 所述的应用,其特征是:其中缓释药物制剂是给药频率不大于 4 次/月的缓释药物制剂。

6. 如权利要求 3 所述的注射用缓释药物制剂的制备方法,其特征是包括如下步骤:

(1) 均匀混合氰基丙烯酸酯和溶剂,从而获得权利要求 1 或 2 所述的辅料;和

(2) 将药物活性成分加入权利要求 1 或 2 所述的辅料中,混合均匀;

或者,

(1) 均匀混合溶剂和药物活性成分,所述溶剂为油酸乙酯,所述药物活性成分为人生长激素,从而获得混合物;和

(2) 将氰基丙烯酸酯加入上述混合物中,混合均匀。

## 一种可体内注射的药物缓释栓剂

[0001] 本申请为申请号 201110372530.5、申请日 2011 年 11 月 22 日、发明名称“一种可体内注射的药物缓释栓剂”的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明属于药物技术领域,具体而言,本发明涉及含氰基丙烯酸酯和油酸乙酯的注射缓释制剂辅料。另外,本发明还涉及包含上述注射缓释制剂辅料和活性药物(包括小分子药物和蛋白质,如紫杉醇、人生长激素等)的注射缓释制剂。

### 背景技术

[0003] 氰基丙烯酸酯(cyanoacrylate, CA)包括:氰基丙烯酸甲酯(methyl 2-cyanoacrylate, MCA),氰基丙烯酸乙酯(ethyl-2-cyanoacrylate, ECA),氰基丙烯酸正丁酯(n-butyl cyanoacrylate, BCA),氰基丙烯酸异丁酯(isobutyl cyanoacrylate, IBCA),氰基丙烯酸正辛酯(2-octyl cyanoacrylate, OCA)等,都为无色透明流动性良好的液体,遇水即聚合固化。这是由于氰基丙烯酸酯分子上的一CN和一COOR基团的吸电子性,使得弱碱性的水或醇就能引发它发生阴离子聚合反应,从而起到粘接物质的作用,因此在胶粘剂中被广泛应用,如为大众所知的 502 胶水其主要成分就是氰基丙烯酸乙酯,另外部分 504(主胶为氰基丙烯酸正丁酯)、508(主胶为氰基丙烯酸正辛酯)等已经被用作手术的粘合剂。

[0004] 除了作为医用胶粘剂使用外,也有将其用于药物缓释辅料。其中研究最多的是用氰基丙烯酸正丁酯(BCA)制备纳米微粒。但是结果表明,环孢素A、阿柔比星、阿奇霉素等药物的BCA纳米微粒一般在72小时内就释药完毕,其突释效应甚至达到60%,还远不能达到理想的药物缓释要求。而且,这些缓释制剂多为口服制剂,但口服缓释制剂一般存在药物的释药曲线不稳定、缓释时间短等问题。

[0005] 另外,由于氰基丙烯酸酯为液态,注射到体内与水反应后可迅速转变为固态,有人用它作为血管的栓塞剂用于血管瘤和其它肿瘤的治疗。临床结果表明其对血管的栓塞具有良好的效果。但由于其遇水即固化的特点,使得临床使用过程中有可能堵住针头,对操作要求高,另外还有在血管中血流的冲击下弥散出的大量微粒聚集在肺部造成致死病例。氰基丙烯酸酯在体内的生物降解时间也有不确定性。如作为医用胶粘剂,30天内可完全降解,但也有半年后还未降解完全的报道;而作为栓塞可存在于体内2年以上。这令临床医生颇为头疼。

[0006] 为此,本发明人通过艰苦的摸索,通过大量的研究,在各种CA单体和碘化油、油酸、亚油酸、亚麻酸、柠檬酸的及其各种酯(如,油酸乙酯、亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、柠檬酸三丁酯等)和其他市售药用级植物油(橄榄油、罂粟籽油、芝麻油)等大量试剂进行各种比例的药剂学实验,最终发现特定比例条件下,油酸和油酸乙酯的流动性好,而且与BCA互溶后,混合物稳定,粘性或颗粒小,注射时不易堵塞针头,也无需借助容易给病人带来较大创伤的大孔径注射针头;凝固性质稳定,不会弥散出大量微粒,对小分子药物和蛋白质都具有很好的缓释作用,并可以杜绝突释现象的发生。因此,该混合配方可以作为局部注射用缓释

制剂的辅料,通过局部注射途径给药,可以直接向所希望产生缓释释给药的部位进行注射,在特定的部位产生活性,不会对全身系统产生显著影响(如,只需要局部麻药或者局部止痛药),增加治疗效果,并产生缓释作用,减少给药次数,提高病人的顺应性。另外,医药级可注射的油酸乙酯价格相对不贵,使得药物成本能得以降低。本发明人尤其具体建立了该辅料配方与紫杉醇和 hGH 的药物组合,制备成可注射液态胶制剂,通过常规口径(如,32G、26G)注射针头即可实施注射,注射到人体内后迅速固化,无显著弥散微粒产生,并逐步释放出紫杉醇,在用药安全性和疗效上都取得了显著的进步。

## 发明内容

[0007] 本发明要解决的技术问题是对药物制剂(尤其是注射用药物制剂)中的辅料加以优化,使得其在流动性、凝固时间、弥散性微粒和 / 或缓释效果等方面取得优异的效果。

[0008] 具体而言,在第一方面,本发明提供了注射用缓释药物制剂的辅料,所述辅料包括体积比为 18~85 :15~72 的氰基丙烯酸酯和溶剂,所述溶剂选自油酸或油酸乙酯,而且所述辅料不含水。

[0009] 优选本发明第一方面的辅料,其由氰基丙烯酸酯和油酸组成,其中氰基丙烯酸酯和溶剂的体积比为 18~85 :15~72,优选为 20~80 :10~80。在本发明的具体实施方式中,氰基丙烯酸酯和溶剂的体积比优选如 20 :80、40 :60、60 :40、或 80 :20,又如 50 :50。

[0010] 在本文中,如无相反指示,体积比指的是在室温(20~26℃)下的体积的比例。

[0011] 优选本发明第一方面的辅料,其中氰基丙烯酸酯是氰基丙烯酸正丁酯。经过本发明人的实验发现,氰基丙烯酸正丁酯较之氰基丙烯酸甲酯或氰基丙烯酸乙酯凝结更缓和,不易堵塞针头,产生的弥散性微粒量也较少,因此最优选采用氰基丙烯酸正丁酯。

[0012] 在第二方面,本发明提供了注射用缓释药物制剂,其包含药物活性成分和本发明第一方面的辅料,优选其由药物活性成分和本发明第一方面的辅料组成。本发明人研究发现,由于本发明第一方面的辅料在生理环境下具有与氰基丙烯酸酯浓度正相关的缓释效果,无明显的药物扩散效应,因此药物活性成分可以按照缓释所持续的时间内给药总量添加,如,药物活性成分和本发明第一方面的辅料的重量体积比(mg/ml)可以是 0.01~50 :0.2,优选为 0.1~10 :0.2,在本发明的具体实施方式中,为 0.5~2 :0.2。

[0013] 优选本发明第二方面的制剂,其中药物活性成分是小分子药物化合物或蛋白质。在本发明的具体实施方式中,药物活性成分是紫杉醇或人生长激素。

[0014] 在第三方面,本发明提供了本发明第一方面的辅料在制备注射用缓释药物制剂中的应用。

[0015] 优选本发明第三方面的应用,其中缓释药物制剂是给药频率不大于 4 次 / 月(优选不大于 1 次 / 月)的缓释药物制剂。经过本发明人的实验发现,在一定浓度下,缓释所持续的时间能够长达一个月以上,而且缓释期间药物浓度稳定,因此本发明第一方面的辅料可以制备缓释时间长的缓释药物制剂。

[0016] 优选本发明第三方面的应用,其中缓释药物制剂是本发明第二方面的制剂。

[0017] 在第四方面,本发明提供了本发明第二方面的制剂的制备方法,其包括,

(1) 均匀混合氰基丙烯酸酯和溶剂,所述溶剂选自油酸或油酸乙酯,从而获得本发明第一方面的辅料;和

(2) 将药物活性成分加入本发明第一方面的辅料中,混合均匀。

[0018] 上述方法适合于小分子药物,如紫杉醇。由于蛋白质具有折叠结构,为了防止变性而不溶解,本发明提供了可替代的制剂的制备方法。在又一个方面,本发明提供了本发明第二方面的制剂的制备方法,其包括,

(1) 均匀混合溶剂和药物活性成分,所述溶剂选自油酸或油酸乙酯,所述药物活性成分是蛋白质,从而获得混合物;和

(2) 将氰基丙烯酸酯加入上述混合物中,混合均匀。

[0019] 在第五方面,本发明提供了控制注射用缓释药物制剂体内降解速度的方法,该方法包括改变本发明第一方面的辅料中氰基丙烯酸酯相对于溶剂的体积比,而且该方法不包括体内实施的步骤。该方法本质上是体外实施的药物制备的方法,尽管其最终产物可以改变体内降解速度。

[0020] 本发明人研究发现,本发明第一方面的辅料在生理环境下,氰基丙烯酸酯浓度越大,缓释效果越好,药物制剂体内降解速度越慢。因此,本发明提供了增加注射用缓释药物制剂体内降解速度的方法,该方法包括降低本发明第一方面的辅料中氰基丙烯酸酯相对于溶剂的体积比,而且该方法不包括体内实施的步骤。另外,本发明还提供了减少注射用缓释药物制剂体内降解速度的方法,该方法包括增加本发明第一方面的辅料中氰基丙烯酸酯相对于溶剂的体积比,而且该方法不包括体内实施的步骤。

[0021] 本发明相对于现有技术,在流动性、凝固时间、弥散性微粒和/或缓释效果等方面取得了有益效果。

[0022] 为了便于理解,以下将通过具体的附图和实施例对本发明进行详细地描述。需要特别指出的是,具体实例和附图仅是为了说明,并不构成对本发明范围的限制。显然本领域的普通技术人员可以根据本文说明,在本发明的范围内对本发明做出各种各样的修正和改变,这些修正和改变也纳入本发明的范围内。

## 附图说明

[0023] 图1显示了油酸中氰基丙烯酸正丁酯浓度对缓释剂凝固性能的影响,其中,各编号的照片所对应的浓度关系如下:1、100%油酸;2、5%氰基丙烯酸正丁酯;3、10%氰基丙烯酸正丁酯;4、20%氰基丙烯酸正丁酯;5、40%氰基丙烯酸正丁酯。

[0024] 图2显示了氰基丙烯酸正丁酯对甲基绿释放的影响,其中左图:不含氰基丙烯酸正丁酯的油酸;右图:含20%(体积)氰基丙烯酸正丁酯的油酸。

[0025] 图3显示了油酸乙酯中氰基丙烯酸正丁酯浓度对缓释剂凝固性能的影响,其中,从左至右的照片所对应的浓度关系如下:100%油酸;5%氰基丙烯酸正丁酯;10%氰基丙烯酸正丁酯;20%氰基丙烯酸正丁酯;40%氰基丙烯酸正丁酯。

[0026] 图4显示了氰基丙烯酸正丁酯对甲基绿释放的影响,其中左图:不含氰基丙烯酸正丁酯的油酸乙酯;右图:含20%(体积)氰基丙烯酸正丁酯的油酸乙酯。

## 具体实施方式

[0027] 以下本文将通过具体的实施例来描述发明。如未特别指明之处,可根据本领域技术人员所熟悉的《制剂技术百科全书(第2版)》(科学出版社,2009)、《药物制剂技术与设备

(第二版)》(化学工业出版社,2010)等手册所列的方法来实施。另外,实施例中所使用的材料除有特别说明外,均可通过商业途径从市场上购买的医药级产品。

#### [0028] 实施例 1 油酸和氰基丙烯酸正丁酯比例关系的摸索实验

在油酸中,分别加入  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯,使氰基丙烯酸正丁酯的终浓度(V/V)分别为 0 (即,未加入氰基丙烯酸正丁酯),5%,10%,20%,40%,60%,80%,混匀后 24℃静置 48 小时,各比例混合物均未发现分层,流动性相对于同期实验的亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、碘化油、柠檬酸三丁酯、橄榄油、罂粟籽油、芝麻油更佳。取上述各比例混合物 300  $\mu$ l,然后加入 50  $\mu$ l 的 20 mmol/L pH 7.4 的 PBS 缓冲液,混匀后静置 10 分钟。结果如图 1 所示,纯油酸管性状不变,下层为 PBS 溶液,氰基丙烯酸正丁酯浓度为 5%和 10%管浊度明显增加,呈凝胶状,流动性变差。而 10%浓度的流动性比 5%浓度管流动性要差,但是未完全凝结。20%及以上浓度管中的缓释剂全部凝结成固体,即使反应管倒置也不流动,无明显的弥散颗粒产生,相对于同期实验的亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、碘化油、柠檬酸三丁酯、橄榄油、罂粟籽油、芝麻油、亚油酸、亚麻酸的稳定性更好。

[0029] 另外,用氰基丙烯酸甲酯或氰基丙烯酸乙酯替代  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯进行上述实验,遇水凝结速度过快,在实践中容易阻塞针头,并且容易产生弥散颗粒;另外在动物实验中,似乎对小鼠有一定刺激性(小鼠反抗明显加剧),故弃用。

#### [0030] 实施例 2 油酸和氰基丙烯酸正丁酯混合物的药物扩散效应

在 200  $\mu$ l 的不含氰基丙烯酸正丁酯的油酸中和 200  $\mu$ l 的含 20% (体积)氰基丙烯酸正丁酯的油酸中,各加入直径 50 微米的甲基绿粉末 2 mg,混匀后将两者分别放入透析袋中,在 PBS 中透析。结果如图 2 所示,纯油酸中的甲基绿很快释放出来,使得 PBS 变绿,但含 20% 氰基丙烯酸正丁酯的油酸很快凝固,30 分钟后也基本没有甲基绿扩散到 PBS 中(即 PBS 溶液仍旧清澈)。两者持续透析,3 天后油酸中的甲基绿被基本透析完全,而含 20% 氰基丙烯酸正丁酯的油酸中甲基绿在 30 天后还是保持原来的量(即 PBS 溶液仍旧清澈)。这表明,含氰基丙烯酸正丁酯的油酸遇水凝固后,使得甲基绿分子被固定,在没有降解的情况下,该凝固物可以消除药物扩散效应,即该凝固物释放小分子的速度依赖于生物体能被降解的速度,因此可以避免突释效应的产生;而同期采用亚麻酸乙酯、碘化油、柠檬酸三丁酯、橄榄油、罂粟籽油、芝麻油的对照,则仍旧有一定的药物扩散效应。结果表明,在同样浓度下,油酸和氰基丙烯酸正丁酯的组合对药物的固定作用最明显。

#### [0031] 实施例 3 油酸和氰基丙烯酸正丁酯的小分子药物的动物实验

在油酸中,分别加入  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯,使氰基丙烯酸正丁酯的终浓度(V/V)分别为 0(即,未加入氰基丙烯酸正丁酯),5%,10%,20%,40%,60%,80%,混匀后各取 200  $\mu$ l,并各自加入 2 毫克的直径为 100 nm 的紫杉醇纳米粉末(购自杭州美亚生物技术公司),混匀后用 32G 注射针头注射器分别注射到小鼠皮下。30 天断颈后处死小鼠,切下注射部位组织,分离出凝固的药栓(即凝固物,前两个浓度的已经完全降解),60℃干燥后研磨成粉末,用氯仿抽提其中剩余的紫杉醇药物,用紫杉醇标准品作对照,以 HPLC 检测浓度并计算剩余药物的总量。结果发现,注射到小鼠体内 30 天后,剩余紫杉醇药物的量分别为初始量的 0,0,15%,34%,52%,76%。这说明,本发明的药物能够在生理条件下降解并释放出其中的小分子药物,残留其中小分子药物得到了有效保护(即使历经 30 天,性质与标准品也无异),而且随着其中氰基丙烯酸正丁酯浓度的增加,对药物的缓释作用呈现明显的正相关的增加,

在同样的时间内扩散到组织细胞中的药物量更少。在上述实验中,没有出现堵住针孔的现象,不影响其注射过程;而在同期采用亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、碘化油和柠檬酸三丁酯的实验中,在超过 50% 浓度的情况下会出现堵塞针头的情况,而且与实施例 2 的结果一致,它们对药物的缓释作用也没有油酸和氰基丙烯酸正丁酯的组合优越。

#### [0032] 实施例 4 油酸和氰基丙烯酸正丁酯的大分子药物的动物实验

将冷冻干燥的重组人生长激素(rhGH)(购自长春金赛药业股份有限公司)用行星式球磨仪研磨后,得到直径约 1 微米的粉末。先在 100  $\mu$ l 油酸中加入 0.5 mg 的上述 rhGH 粉末,再加入  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯 100  $\mu$ l,使氰基丙烯酸正丁酯的终浓度(V/V)为 50%,混匀后用 26G 注射针头注射器注射到小鼠皮下。另设不加 rhGH 粉末的含 50% 氰基丙烯酸正丁酯的油酸作为对照组 1,直接注射 rhGH 的作为对照组 2。每周眼眶静脉取血一次,用 rhGH ELISA 试剂盒(购自 R&D 公司)进行检测,持续检测 1 个月。结果发现,用药组的血液中 hGH 的浓度始终比两个对照组高 9.5 倍(表明蛋白药物在动物体内一周内就降解到本底),并且随着时间的推移,浓度并没有减少。这说明缓释剂对 rhGH 具有缓释作用。在上述实验中,没有出现堵住针孔的现象,不影响其注射过程;而在同期采用亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、碘化油和柠檬酸三丁酯的实验中,在超过 50% 浓度的情况下会出现堵塞针头的情况,而且它们对药物的缓释作用也没有油酸和氰基丙烯酸正丁酯的组合优越。

#### [0033] 实施例 5 油酸乙酯和氰基丙烯酸正丁酯比例关系的摸索实验

在油酸乙酯中,分别加入  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯,使氰基丙烯酸正丁酯的终浓度(V/V)分别为 0(即,未加入氰基丙烯酸正丁酯),5%,10%,20%,40%,60%,80%,混匀后 24 $^{\circ}$ C 静置 48 小时,各比例混合物均未发现分层,流动性相对于同期实验的亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、碘化油、柠檬酸三丁酯、橄榄油、罂粟籽油、芝麻油更佳,而且其流动性甚至比油酸更好,这更有利于顺利的将药物注射到体内。取上述各比例混合物 300  $\mu$ l,然后加入 50  $\mu$ l 的 20 mmol/L pH 7.4 的 PBS 缓冲液,混匀后静置 10 分钟。结果如图 3 所示,纯油酸乙酯管性状不变,下层为 PBS 溶液,氰基丙烯酸正丁酯浓度为 5% 和 10% 管浊度明显增加,呈凝胶状,流动性变差。而 10% 浓度的流动性比 5% 浓度管流动性要差,但是未完全凝结。20% 及以上浓度管中的缓释剂全部凝结成固体,即使反应管倒置也不流动,无明显的弥散颗粒产生,相对于同期实验的亚油酸和亚麻酸稳定性更好。

#### [0034]

##### 实施例 6 油酸乙酯和氰基丙烯酸正丁酯混合物的药物扩散效应

在 200  $\mu$ l 的不含氰基丙烯酸正丁酯的油酸乙酯中和 200  $\mu$ l 的含 20% (体积) 氰基丙烯酸正丁酯的油酸乙酯中,各加入直径 50 微米的甲基绿粉末 2 mg,混匀后将两者分别放入透析袋中,在 PBS 中透析。结果如图 2 所示,纯油酸乙酯中的甲基绿很快释放出来,使得 PBS 变绿,但含 20% 氰基丙烯酸正丁酯的油酸乙酯很快凝固,30 分钟后也基本没有甲基绿扩散到 PBS 中(即 PBS 溶液仍旧清澈)。两者持续透析,3 天后油酸中的甲基绿被基本透析完全,而含 20% 氰基丙烯酸正丁酯的油酸乙酯中甲基绿在 30 天后约保持原来的量的 95%。这表明,含氰基丙烯酸正丁酯的油酸乙酯遇水凝固后,使得甲基绿分子被固定,在没有降解的情况下,该凝固物可以基本消除药物扩散效应,即该凝固物释放小分子的速度依赖于生物体能被降解的速度,因此可以避免突释效应的产生;而同期采用亚麻酸乙酯、碘化油、柠檬酸三丁酯、橄榄油、罂粟籽油、芝麻油的对照,则仍旧有一定的药物扩散效应,在同样的氰基丙

烯酸正丁酯浓度下,对药物的保留作用要比油酸乙酯差。

**[0035] 实施例 7 油酸乙酯和氰基丙烯酸正丁酯的小分子药物的动物实验**

在油酸乙酯中,分别加入  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯,使氰基丙烯酸正丁酯的终浓度(V/V)分别为 0(即,未加入氰基丙烯酸正丁酯),5%,10%,20%,40%,60%,80%,混匀后各取 200  $\mu$ l,并各自加入 2 毫克的直径为 100 nm 的紫杉醇纳米粉末,混匀后用 32G 注射针头注射器分别注射到小鼠皮下。30 天断颈后处死小鼠,切下注射部位组织,分离出凝固的药栓(即凝固物,前两个浓度的已经完全降解),60℃干燥后研磨成粉末,用氯仿抽提其中剩余的紫杉醇药物,用紫杉醇标准品作对照,以 HPLC 检测浓度并计算剩余药物的总量。结果发现,注射到小鼠体内 30 天后,剩余紫杉醇药物的量分别为初始量的 0,0,10%,29%,48%,70%。这说明,本发明的药物能够在生理条件下降解并释放出其中的小分子药物,残留其中小分子药物得到了有效保护(即使历经 30 天,性质与标准品也无异),而且随着其中氰基丙烯酸正丁酯浓度的增加,对药物的缓释作用呈现明显的正相关的增加,在同样的时间内扩散到组织细胞中的药物量更少。在上述实验中,没有出现堵住针孔的现象,不影响其注射过程;而在同期采用亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、碘化油和柠檬酸三丁酯的实验中,在超过 50% 浓度的情况下会出现堵塞针头的情况。在同样浓度下,除了油酸和氰基丙烯酸正丁酯组合,此组合对药物的固定作用在所试验的其它组合中最明显。

**[0036] 实施例 8 油酸乙酯和氰基丙烯酸正丁酯的大分子药物的**

将冷冻干燥的重组人生长激素(rhGH)(购自长春金赛药业股份有限公司)用行星式球磨仪研磨后,得到直径约 1 微米的粉末。先在 100  $\mu$ l 油酸乙酯中加入 0.5 mg 的上述 rhGH 粉末,再加入  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯 100  $\mu$ l,使氰基丙烯酸正丁酯的终浓度(V/V)为 50%,混匀后用 26G 注射针头注射器注射到小鼠皮下。另设不加 rhGH 粉末的含 50% 氰基丙烯酸正丁酯的油酸作为对照组 1,直接注射 rhGH 的作为对照组 2。每周眼眶静脉取血一次,用 rhGH ELISA 试剂盒(购自 R&D 公司)进行检测,持续检测 1 个月。结果发现,用药组的血液中 hGH 的浓度始终比两个对照组高 11.5 倍(表明蛋白药物在动物体内一周内就降解到本底),并且随着时间的推移,浓度并没有减少。这说明缓释剂对 rhGH 具有缓释作用。这一组的动物血液中药浓度比用油酸的组合物要高,说明其缓释效果比油酸略差。但用油酸乙酯的该组合物的流动性在所有试验类型缓释剂中最好,这有利于用更细的针头进行注射和增加载药量。在上述实验中,没有出现堵住针孔的现象,不影响其注射过程;而在同期采用亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、碘化油和柠檬酸三丁酯的实验中,在超过 50% 浓度的情况下会出现堵塞针头的情况,而且它们对药物的缓释作用也没有油酸乙酯和氰基丙烯酸正丁酯的组合优越。



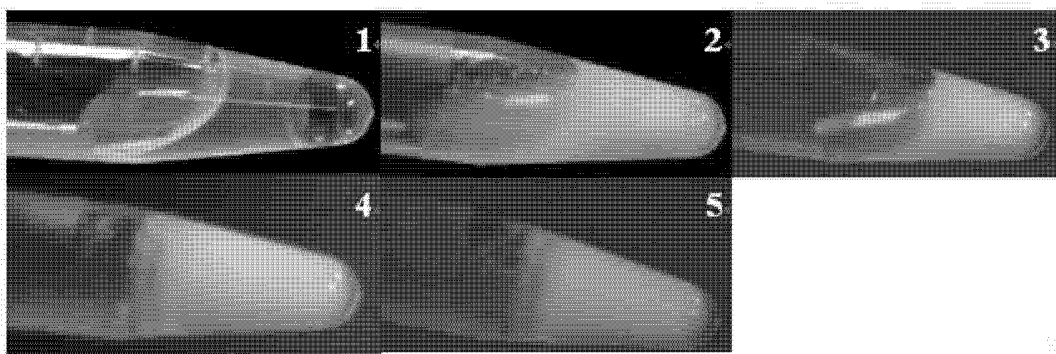


图 1

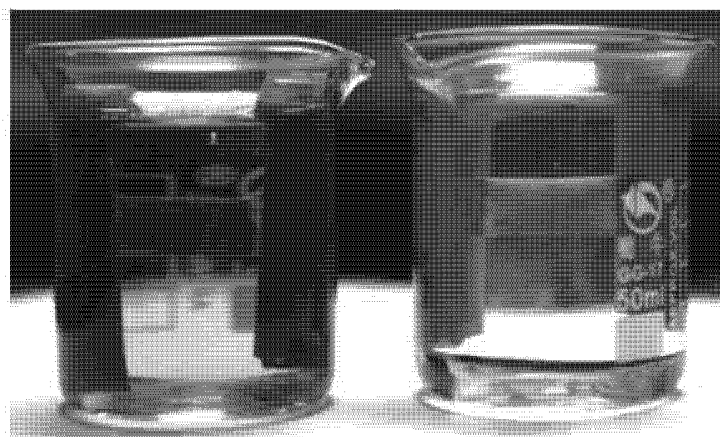


图 2

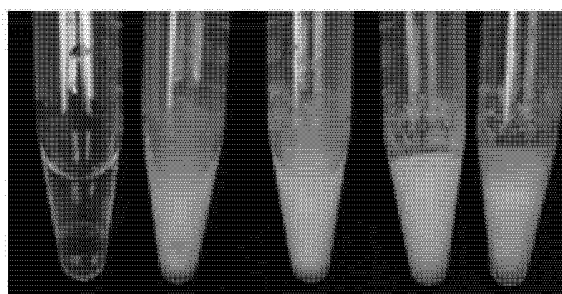


图 3

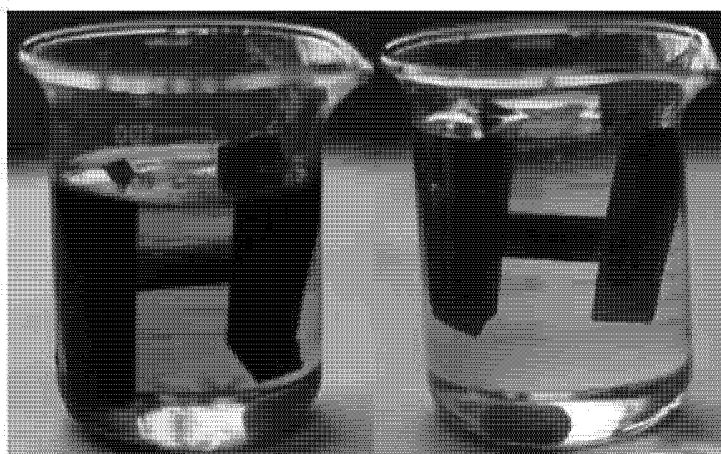


图 4