(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112004528 B
(45)授权公告日 2023.01.03

(21)申请号 201880088282.1
(22)申请日 2018.12.18
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112004528 A
(43)申请公布日 2020.11.27
(30)优先权数据
62/607,080 2017.12.18 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.07.31
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/066232 2018.12.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/126169 EN 2019.06.27
(73)专利权人 巴德股份有限公司
地址 美国亚利桑那
(72)发明人 H·多 M·兰德尔
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 杨立芳
(51)Int.Cl.
A61K 9/16(2006.01)
A61K 9/19(2006.01)
A61K 31/704(2006.01)
A61K 47/61(2006.01)

(56)对比文件
EP 2891485 A2,2015.07.08
EP 2891485 A2,2015.07.08
CN 102159247 A,2011.08.17
CN 102159247 A,2011.08.17
WO 2009137689 A2,2009.11.12
WO 2009137689 A2,2009.11.12
WO 2009137689 A2,2009.11.12
US 2011104052 A1,2011.05.05
US 2011104052 A1,2011.05.05
US 2011104052 A1,2011.05.05
CN 101889985 A,2010.11.24
CN 101889985 A,2010.11.24
CN 101889985 A,2010.11.24
EP 2891485 A2,2015.07.08

审查员 张玲玲

权利要求书3页 说明书12页 附图1页

(54)发明名称

载药微珠组合物、栓塞组合物和相关方法

(57)摘要

载药微珠组合物包括水可溶胀聚合物材料的微珠以及载体和与所述载体化学键接的治疗剂的复合物。所述复合物嵌入在所述聚合物材料中。所述治疗剂不与所述水可溶胀聚合物材料化学键接。所述载药微珠组合物具有小于1重量%的水含量,基于所述载药微珠组合物的总重量。可以使所述载药微珠组合物再水化以形成用于栓塞治疗的栓塞组合物。所述载药微珠组合物和栓塞组合物的制备方法包括将治疗剂装载到水可溶胀聚合物材料中以形成微珠,然后从所述微珠除去水。

CN 112004528 B

1.载药微珠组合物,包含:

含水可溶胀聚合物材料的微珠;和

含载体和与所述载体化学键接的治疗剂的复合物,其中:

所述复合物嵌入在所述聚合物材料内;

所述载药微珠组合物具有小于1重量%的水含量,基于所述载药微珠组合物的总重量;

所述水可溶胀聚合物材料是选自以下物质的可生物降解聚合物材料:聚(N-异丙基丙烯酰胺)-藻酸盐、聚(N-异丙基丙烯酰胺)-肽、聚(N-异丙基丙烯酰胺)-α-丙烯酰氧基-β,β-二甲基-γ-丁内酯-亲水性聚醚胺、聚(N-异丙基丙烯酰胺)-聚(乙二醇)二丙烯酸酯-季戊四醇四(3-巯基丙酸酯)、或任何前述物质的组合;

所述治疗剂选自阿霉素、索拉非尼、凡德他尼、纳武单抗、易普利姆玛、瑞戈非尼、伊立替康、表柔比星、吡柔比星、5-氟尿嘧啶、顺氯氨铂、氟尿苷、丝裂霉素C、任何前述物质的治疗可接受盐或任何前述物质的组合;和

所述载体选自聚己内酯-嵌段-甲氧基-PEG、聚(天冬氨酸)-嵌段-PEG、聚(苄基-L-谷氨酸酯)-嵌段-PEG、聚(D,L-丙交酯)-嵌段-甲氧基-PEG、聚(β-苄基-L-天冬氨酸酯)-嵌段-PEG)或葡聚糖硫酸钠。

2.权利要求1的载药微珠组合物,其中所述治疗剂不与所述水可溶胀聚合物材料化学键接。

3.权利要求1的载药微珠组合物,其中:

所述水可溶胀聚合物材料包含封装颗粒核的聚合物基体壳;和

所述复合物布置在所述颗粒核内。

4.权利要求1的载药微珠组合物,其中所述载体嵌入在所述载药微珠的水可溶胀聚合物材料的互穿网络内。

5.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载体包含葡聚糖硫酸钠。

6.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述葡聚糖硫酸钠具有40kDa-500kDa的分子量。

7.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载体包含具有40kDa-500kDa的分子量的葡聚糖硫酸钠,和其中所述治疗剂是阿霉素。

8.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载体包含聚己内酯-嵌段-甲氧基-PEG。

9.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载体包含聚(天冬氨酸)-嵌段-PEG。

10.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载体包含聚(苄基-L-谷氨酸酯)-嵌段-PEG。

11.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载体包含聚(D,L-丙交酯)-嵌段-甲氧基-PEG。

12.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载体包含聚(β-苄基-L-天冬氨酸酯))-嵌段-PEG。

13.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载药微珠是球状的或具有卵形形状。

14.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载药微珠具有40μm-800μm的直径。

15.权利要求1-4中任一项的载药微珠组合物,其中所述载药微珠组合物的个体微珠包含,基于所述个体微珠的总重量:

30重量%-70重量%水可溶胀聚合物材料;

1重量%-25重量%治疗剂;

1重量%-40重量%载体;和

小于1重量%水。

16.根据权利要求1-15中任一项的载药微珠组合物的制备方法,所述方法包括:

将载体和治疗剂溶解在水性溶剂中以形成初始混合物,所述初始混合物包含载体和治疗剂的复合物;

将所述初始混合物与所述治疗剂在其中不如在所述水性溶剂中那么可溶的第一溶剂组合物结合以形成第二混合物;

快速地搅拌所述第二混合物以在所述第二混合物中形成所述复合物的颗粒;

将所述复合物的颗粒与水可溶胀聚合物材料的水凝胶结合以形成水凝胶混合物;

将所述水凝胶混合物与第二溶剂组合物结合以形成合成混合物;

快速地搅拌所述合成混合物以在所述合成混合物中形成载药微珠;

从所述合成混合物回收所述载药微珠;和

从所述载药微珠除去水以形成具有小于1重量%的水含量的载药微珠组合物,基于所述载药微珠组合物中的所述载药微珠的总重量。

17.权利要求16的方法,还包括在将所述复合物的颗粒与所述水凝胶溶液结合之前过滤所述第二混合物以回收所述复合物的颗粒。

18.权利要求16或17的方法,其中除去水包括将所述载药微珠冻干。

19.权利要求16或17的方法,其中:

除去水包括将所述载药微珠冻干;和

通过空气、温度变化、真空或它们的任何组合将所述冻干的载药微珠干燥。

20.权利要求16或17的方法,其中:

所述载药微珠具有当从所述合成混合物回收时的平均合成体积和在除去水后的平均最终体积;和

所述平均最终体积为所述平均合成体积的10%-75%。

21.根据权利要求1-15中任一项的载药微珠组合物的制备方法,所述方法包括:

将载体和治疗剂溶解在水性溶剂中以形成初始混合物,所述初始混合物包含载体和治疗剂的复合物;

将所述初始混合物与水可溶胀聚合物材料的水凝胶溶液结合以形成水凝胶混合物;

将所述水凝胶混合物与溶剂组合物结合以形成合成混合物;

快速地搅拌所述合成混合物以在所述合成混合物中形成载药微珠;

从所述合成混合物回收所述载药微珠;和

干燥所述载药微珠以形成具有小于1重量%的水含量的载药微珠组合物,基于所述载药微珠组合物中的所述载药微珠的总重量。

22.权利要求21的方法,其中除去水包括将所述载药微珠冻干。

23.权利要求21的方法,其中:

除去水包括将所述载药微珠冻干;和

在空气、热、真空或它们的任何组合中将所述冻干的载药微珠干燥。

24.权利要求21-23中任一项的方法,其中所述载药微珠具有当从所述合成混合物回收时的平均合成体积和在除去水后的平均最终体积;和所述平均最终体积为所述平均合成体积的10%-75%。

25.栓塞组合物,包含:

根据权利要求1-15中任一项的载药微珠组合物,或通过根据权利要求16-20中任一项的方法制得的载药微珠组合物,或通过根据权利要求21-24中任一项的方法制得的载药微珠组合物;和

用量足以使所述载药微珠组合物的载药微珠溶胀的水溶液,藉此所述载药微珠在溶胀后包含50重量%-95重量%的水含量,基于所述载药微珠的总重量。

26.权利要求25的栓塞组合物,其中所述水溶液是生理缓冲盐水溶液。

27.权利要求25的栓塞组合物,其中所述栓塞组合物的溶胀的个体载药微珠包含,基于所述溶胀的个体载药微珠的总重量:

3重量%-10重量%水可溶胀聚合物材料;

0.1重量%-2.5重量%治疗剂;

0.1重量%-4.0重量%载体;和

50重量%-96重量%水。

28.栓塞组合物的制备方法,所述方法包括:

将根据权利要求1-15中任一项的载药微珠组合物,或根据权利要求16-20中任一项的方法制得的载药微珠组合物,或根据权利要求21-24中任一项的方法制得的载药微珠组合物添加到用量足以使所述载药微珠组合物的载药微珠溶胀的水溶液中,藉此所述载药微珠在溶胀后包含50重量%-95重量%的水含量,基于所述载药微珠的总重量,以形成准备注射用溶液;和

将所述准备注射用溶液装入注射装置。

29.权利要求28的方法,还包括在将所述准备注射用溶液装入所述注射装置之前使所述载药微珠溶胀5分钟-60分钟的再水化时间。

30.权利要求28的方法,其中所述水溶液是生理缓冲盐水溶液。

载药微珠组合物、栓塞组合物和相关方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年12月18日提交的美国临时申请序列号62/607,080的利益，所述文献的全部公开内容通过参考引入本文。

技术领域

[0003] 本公开内容涉及化学栓塞用微珠、所述微珠的制备方法和所述微珠的使用方法。

背景技术

[0004] 栓塞治疗是介入性放射学家进行的最低程度侵入手术。典型的治疗可以包括经由微小切口，例如在臂或腿中的微小切口进入脉管系统，并通过利用引导线和导液管(非必要通过成像技术例如荧光镜检查辅助)到达治疗部位。栓塞剂在治疗部位栓塞脉管，从而阻断血液流到治疗部位下游的肿瘤并导致肿瘤的坏死和/或缩减。

[0005] 栓塞治疗所选用的栓塞剂取决于所需临床结果、以及栓塞剂的本征性能。所使用的栓塞剂临床上受困于普遍缺陷。首先，栓塞剂在没有预载药物的情况下提供，这意味着医生必须指示药房在即将手术之前(典型地，手术之前至少24小时)将药物加载到栓塞剂中。其次，栓塞剂具有次优的药代动力学释放性能，以致在注入后仅仅几天(典型地，在注入后大约3天内)停止释放药物到目标治疗部位中。

[0006] 因此，仍需要栓塞剂和栓塞治疗方法，其能够实现在栓塞剂准备中的更高效率并还向栓塞部位提供治疗剂的持续、更长期给药。

发明内容

[0007] 因此，本公开内容的实施方案包括载药微珠组合物、载药微珠组合物的制备方法、由载药微珠组合物制备的栓塞组合物、栓塞组合物的制备方法和用栓塞组合物治疗疾病的方法。

[0008] 根据实施方案，载药微珠组合物可以包括：含水可溶胀聚合物材料的微珠；和包含载体和与所述载体化学键接的治疗剂的复合物。在载药微珠组合物中，所述复合物嵌入在聚合物材料内。所述载药微珠组合物具有小于1重量％的水含量，基于所述载药微珠组合物的总重量。

[0009] 根据实施方案，载药微珠组合物的制备方法可以包括将载体和治疗剂溶解在水性溶剂中以形成初始混合物，所述初始混合物包含所述载体和治疗剂的复合物。所述方法可以进一步包括将所述初始混合物与所述治疗剂在其中不如在所述水性溶剂中那么可溶的第一溶剂组合物结合以形成第二混合物，和快速地搅拌所述第二混合物以在所述第二混合物中形成所述复合物的颗粒。所述方法可以进一步包括将所述复合物的颗粒与水可溶胀聚合物材料的水凝胶结合以形成水凝胶混合物；将所述水凝胶混合物与第二溶剂组合物结合以形成合成混合物；快速地搅拌所述合成混合物以在所述合成混合物中形成载药微珠；和从所述合成混合物回收载药微珠。所述方法可以进一步包括从所述载药微珠除去水以形成

具有小于1重量%的水含量的载药微珠组合物，基于所述载药微珠组合物中的载药微珠的总重量。

[0010] 根据实施方案，载药微珠组合物的制备方法可以包括将载体和治疗剂溶解在水性溶剂中以形成初始混合物，所述初始混合物包含所述载体和治疗剂的复合物；将所述初始混合物与水可溶胀聚合物材料的水凝胶溶液结合以形成水凝胶混合物；将所述水凝胶混合物与溶剂组合物结合以形成合成混合物；快速地搅拌所述合成混合物以在所述合成混合物中形成载药微珠；和从所述合成混合物回收载药微珠。所述方法可以进一步包括干燥所述载药微珠以形成具有小于1重量%的水含量的载药微珠组合物，基于所述载药微珠组合物中的载药微珠的总重量。

[0011] 根据实施方案，栓塞组合物可以包括根据本公开内容任何实施方案的载药微珠组合物，连同与之结合的用量足以使所述载药微珠组合物的载药微珠溶胀的水溶液。在所述栓塞组合物中，载药微珠在溶胀后包含50重量%-95重量%的水含量，基于所述载药微珠的总重量。

[0012] 根据实施方案，栓塞组合物的制备方法可以包括将根据本公开内容任何实施方案的载药微珠组合物，或将根据本公开内容任何实施方案的载药微珠组合物的制备方法制得的载药微珠组合物添加到用量足以使所述载药微珠组合物的载药微珠溶胀并形成准备注射用溶液的水溶液中。在根据这些方法制得的栓塞溶液中，载药微珠在溶胀后具有50重量%-95重量%的水含量，基于所述载药微珠的总重量。所述方法可以进一步包括将准备注射用溶液装入注射装置。

[0013] 根据实施方案，疾病的治疗方法可以包括向需要栓塞治疗的受治疗者静脉内地提供根据本公开内容任何实施方案的栓塞组合物。

附图说明

[0014] 附图是以下物质的体内药物释放vs.时间的图解：(A)根据本公开内容一个或多个实施方案的栓塞组合物中的载药微珠；(B)含载有阿霉素的生物相容磺酸盐改性聚(乙烯醇)(PVA)的微珠的对比栓塞组合物；和(C)含通过乙酸乙烯酯和丙烯酸甲酯聚合形成并载有阿霉素的丙烯酸钠醇共聚物的微珠的对比栓塞组合物。

[0015] 这里所述的实施方案的附加特征和优点将在随后的详细描述中给出，并部分地将对阅读了所述描述的本领域技术人员显而易见或通过实践这里所述的实施方案(包括随后的详细描述、权利要求以及附图)而被承认。

[0016] 应该理解的是，上述一般说明及其后详细描述都描述各种实施方案并旨在提供用于理解所要求保护主题的性质和特性的综述或框架。附图被收入以提供对各种实施方案的进一步理解，并结合入和构成为本说明书的一部分。附图显示了这里所述的各种实施方案，并与所述描述一起用于阐明所要求主题的原理和操作。

[0017] 详细描述

[0018] 本公开内容的实施方案涉及载药微珠组合物、载药微珠组合物的制备方法、由载药微珠组合物制备的栓塞组合物、栓塞组合物的制备方法和使用栓塞组合物治疗疾病的方法。载药微珠组合物包括治疗剂已经预载入其中的微珠。当包括在栓塞组合物中并作为栓塞治疗的一部分提供给受治疗者时，所述栓塞组合物可以在植入后提供药物向目标治疗部

位中的连续释放至少7天、至少14天、至少21天或至少30天。

[0019] 载药微珠组合物可以包括载有治疗剂或治疗剂和载体的复合物的微珠。所述微珠可以是水可溶胀聚合物材料，例如能够形成水凝胶的聚合物材料的珠子或微粒。

[0020] 在载药微珠组合物的微珠中，治疗剂或治疗剂的复合物可以嵌入在水可溶胀聚合物材料内。除了当另外描述时，术语“嵌入”广泛地包括如下实施方案：即水可溶胀聚合物材料或其某部分总体上包围治疗剂或包括治疗剂的复合物或被治疗剂或包括治疗剂的复合物包埋。例如，“嵌入”可以在一些实施方案中包括水溶性聚合物材料壳，所述水溶性聚合物材料壳包封容纳治疗剂或复合物的核。在其它实施方案中，“嵌入”可以包括其中治疗剂或复合物物理上布置在水可溶胀聚合物材料的基体、网络或孔隙结构内的结构，所述水可溶胀聚合物材料可以具有或可以不具有在外壳内的核。治疗剂本身根本不与水可溶胀聚合物材料化学键接或不直接地与水可溶胀聚合物材料的聚合物主链化学键接。载药微珠组合物可以具有小于1重量％的水含量，基于所述载药微珠组合物的总重量。

[0021] 在各种实施方案中，载药微珠组合物的水可溶胀聚合物材料可以包括天然水凝胶聚合物例如壳聚糖或多糖，或合成水凝胶聚合物例如聚丙烯酸酯、聚酰胺、聚酯、多糖、聚(甲基丙烯酸甲酯)或聚(乙烯醇)。在一些实施方案中，水可溶胀聚合物材料可以是可生物降解的。水可溶胀聚合物材料的具体实例包括，但不限于，聚(4-羟基丁酸酯)、甲基丙烯酸化透明质酸(透明质酸是由D-葡糖醛酸和N-乙酰基-D-葡糖胺构成的二糖的聚合物)、壳聚糖-藻酸盐(chitosan-alginate)、聚(N-异丙基丙烯酰胺)共聚物、聚(N-异丙基丙烯酰胺)-藻酸盐、聚(N-异丙基丙烯酰胺)-肽、聚(N-异丙基丙烯酰胺)-α-丙烯酰氧基-β,β-二甲基-γ-丁内酯-亲水性聚醚胺(Jeffamine)或聚(N-异丙基丙烯酰胺)-聚(乙二醇)二丙烯酸酯-季戊四醇四(3-巯基丙酸酯)。载药微珠组合物的水可溶胀聚合物材料可以包括任何前述材料的衍生物，或可以包括任何前述材料的组合或它们的衍生物。例如，载药微珠组合物可以包括多种水可溶胀聚合物材料的组合，其中每个个体微珠由单一类型的聚合物制成，并且载药微珠组合物包括多种聚合物类型的微珠。或者，载药微珠组合物可以包括多种水可溶胀聚合物材料的组合，其中所述组合物的个体微珠由多种类型的聚合物构成。

[0022] 载药微珠组合物包括治疗剂。在一些实施方案中，治疗剂可以是亲水性治疗剂或水溶性的或在水溶液中具有至少一些溶解度的治疗剂。在一些实施方案中，治疗剂可以是对于治疗疾病例如癌症具有至少一些功效的化疗剂。在一些实施方案中，治疗剂可以是对于治疗癌症例如肝细胞癌、肝癌、前列腺癌或乳腺癌具有至少一些功效的化疗剂。治疗剂可以具有一个或多个具有正电荷或负电荷或亲合性的化学结构部分或原子中心。特定治疗剂的实例包括，但不限于阿霉素、索拉非尼(sorafenib)、凡德他尼(vandetanib)、纳武单抗(nivolumab)、易普利姆玛(ipilimumab)、瑞戈非尼(regorafenib)、伊立替康(irinotecan)、表柔比星(epirubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、顺氯氨铂(cisplatin)、氟尿苷(floxuridine)、丝裂霉素C(mitomycin C)、任何前述物质的衍生物、任何前述物质的前药、任何前述物质的治疗可接受盐或晶型，或任何前述物质的组合。适合的治疗剂的其它实例包括，但不限于吡柔比星、米托蒽醌(mitoxantrone)、托泊替康(tepotecan)、紫杉醇(paclitaxel)、卡铂(carboplatin)、培美曲塞(pemetrexed)、penistatin、帕妥珠单抗(pertuzumab)、曲妥单抗(trastuzumab)和多西他赛(docetaxel)。

[0023] 载药微珠组合物的个体微珠可以包括一种治疗剂或多种治疗剂。共同地，载药微珠组合物的微珠可以包括载有一种特定治疗剂或特定治疗剂的组合的一些微珠及其它载有不同的特定治疗剂或特定治疗剂的组合的微珠。

[0024] 在一些实施方案中，载药微珠组合物的治疗剂可以嵌入在水可溶胀聚合物材料的微珠内，但是不与所述水可溶胀聚合物材料化学键接。在一些实施方案中，载药微珠组合物的治疗剂可以嵌入在水可溶胀聚合物材料的微珠内且不直接地与所述水可溶胀聚合物材料的聚合物主链化学键接，然而可以与所述水可溶胀聚合物材料的官能团化学键接。这里所使用的“不化学键接”是指治疗剂和水可溶胀聚合物之间缺乏共价化学键，但是不排除治疗剂和水可溶胀聚合物材料之间的非共价分子间相互作用，例如离子相互作用或范德华相互作用的存在。

[0025] 在一些实施方案中，载药微珠组合物包括载体和治疗剂的复合物。在复合物中，治疗剂可以与载体化学键接或可以通过非共价手段例如包封或范德华相互作用与载体缔合。复合物可以嵌入在水可溶胀聚合物材料内。当复合物嵌入在微珠内时，载体可以与水可溶胀聚合物材料化学键接，而治疗剂不与所述水可溶胀聚合物材料化学键接。不希望受理论束缚，据信当治疗剂与载体键接或缔合，但是不与水可溶胀聚合物材料化学键接时，载药微珠组合物的微珠由于在药物加载期间用药物分子替换水分子的结果而对收缩不太敏感。相应地，可以在加载治疗剂之前通过选择合适的微珠尺寸更加容易地控制载药微珠的最终尺寸分布。

[0026] 当载药微珠组合物包括载体和治疗剂的复合物时，载体可以是任何能与治疗剂复合或能包封治疗剂的药物可接受化合物。在一些实施方案中，载体可以具有带电荷化学基团或具有偶极矩的化学基团，它们与治疗剂的具有相反电荷或相反偶极矩的相应化学基团相互作用。如果载体是聚合物材料，则载体是与水可溶胀聚合物材料不同的材料。适合的载体的非限制性实例包括多糖、脂质体、聚合物胶束、普郎尼克(Pluronics)、聚己内酯-嵌段-甲氧基-PEG、聚(天冬氨酸)-嵌段-PEG、聚(苄基-L-谷氨酸酯)-嵌段-PEG、聚(D,L-丙交酯)-嵌段-甲氧基-PEG、聚(β-苄基-L-天冬氨酸酯)-嵌段-PEG)。多糖的非限制性实例包括葡聚糖和葡聚糖硫酸盐，例如葡聚糖硫酸钠。在一个实例实施方案中，载体可以包括具有大约40kDa(千道尔顿)-大约500kDa，或大约50kDa-大约300kDa，或大约100kDa-大约300kDa，或大约100kDa-大约200kDa的重均分子量。

[0027] 根据实施方案的载药微珠组合物可以具有非常低的水含量例如按重量计小于1％，或小于0.1％，或小于0.05％(500ppm)，或小于0.02％(200ppm)，或小于0.01％(100ppm)，或小于0.005％(50ppm)，或小于0.002％(20ppm)，或小于0.001％(10ppm)水，基于载药微珠组合物中的微珠的总重量。不希望受理论束缚，据信载药微珠组合物的非常低的水含量提高载药微珠组合物的储存期限和长期稳定性。另外，据信基于所述载药微珠组合物的总重量显著大于1重量％(例如2％，3％，5％或10％)的水含量可能导致在几天或甚至几小时内治疗剂的分解或水解，水可溶胀聚合物的不稳定或分裂，或这些的组合，以致组合物不能用于栓塞程序，即使将载药微珠组合物再水化仍如此。据信具有显著大于1重量％的水含量的组合物的储存期限和长期稳定性不足够长到能确保在从载药微珠组合物的制造到所述组合物用于栓塞程序的时期内治疗剂的可行性。据信，水可溶胀聚合物材料的选择与从载药微珠通过冻干或其它干燥技术或干燥技术的组合以足以防止治疗剂分解的量

除去水的能力有关。

[0028] 可以通过随后相对于载药微珠组合物的制备方法更详细描述的干燥技术达到载药微珠组合物的前述非常低的水含量。在这方面，载药微珠组合物可以是含嵌入的治疗剂或治疗剂和载体的嵌入复合物的微珠的干燥或几乎脱水的组合物。载药微珠组合物可以具有粉末状一致性。相应地，载药微珠组合物可以通过将载药微珠组合物的微珠再水化而形成栓塞组合物而制得适合于注入正被治疗的受治疗者，如随后更详细描述的那样。无论如何，载药微珠组合物可以按这样的形式提供，即使得医生需要仅添加水溶液例如水或生理缓冲盐水溶液到载药微珠组合物中而制备用于栓塞程序的组合物。

[0029] 载药微珠组合物的微珠可以具有对由水凝胶型水可溶胀聚合物材料形成的微粒常规的任何形状。例如，微粒可以是球状或基本上球状的，或可以具有卵形形状，其具有绕着纵轴的卵形或椭圆形截面，和绕着与所述纵轴垂直的轴的圆形截面。

[0030] 载药微珠组合物可以包括一定量经选择具有所需治疗效果或活性的治疗剂/单位体积的所述组合物中的微珠，基于所述载药微珠组合物和存在于个体微珠中的特定治疗剂的预期应用。

[0031] 可以经由药物加载期间涉及的特定技术，例如加载时间、加载温度或加载溶液中的治疗剂浓度调节载药微珠组合物的个体微珠中的治疗剂的量。还可以经由合成微珠本身所涉及的合成技术，例如经由调节聚合物分子量、水凝胶交联程度、聚合物密度或水可溶胀聚合物材料的聚合物孔隙度调节载药微珠组合物的个体微珠中的治疗剂量。例如，当阿霉素是治疗剂时，可以根据水可溶胀聚合物材料的聚合物主链中的负电荷数目调节加载在载药微珠中的药物的量。类似地，当索拉非尼是治疗剂时，索拉非尼可以嵌入在聚合物胶束或脂质体内，所述聚合物胶束或脂质体可以嵌入在微珠结构内。还可以经由载体的选择调节载药微珠组合物的个体微珠中的治疗剂的量。

[0032] 在实例实施方案中，载药微珠组合物的个体载药微珠包括水可溶胀聚合物材料、治疗剂、载体和水。载药微珠组合物的个体载药微珠可以包括大约30重量%-大约70重量%，或大约35重量%-大约65重量%，或大约40重量%-大约60重量%，或大约45重量%-大约55重量%，或大约50重量%-大约70重量%水可溶胀聚合物材料，基于个体载药微珠的总重量。在实例实施方案中，载药微珠组合物的个体载药微珠可以包括大约1重量%-大约25重量%，或大约1重量%-大约20重量%，或大约1重量%-大约15重量%，或大约2重量%-大约25重量%，或大约5重量%-大约25重量%，或大约10重量%-大约25重量%治疗剂，基于个体载药微珠的总重量。在实例实施方案中，载药微珠组合物的个体载药微珠可以包括大约1重量%-大约40重量%，或大约1重量%-大约30重量%，或大约1重量%-大约25重量%，或大约1重量%-大约20重量%，或大约5重量%-大约40重量%，或大约10重量%-大约40重量%，或大约20重量%-大约40重量%载体，基于个体载药微珠的总重量。在实例实施方案中，根据实施方案的载药微珠组合物的个体载药微珠可以具有非常低的水含量例如小于1重量%，或小于0.5重量%，或小于0.1重量%，或按重量计小于0.05%(500ppm)，或小于0.02%(200ppm)，或小于0.01%(100ppm)，或小于0.005(50ppm)，或小于0.002%(20ppm)，或小于0.001%(10ppm)水，基于载药微珠组合物中的个体微珠的总重量。

[0033] 已经描述了根据各个实施方案的载药微珠组合物，现将描述载药微珠组合物的制备方法。

[0034] 在一些实施方案中，此前描述的载药微珠组合物的制备方法可以包括将载体和治疗剂溶解在水性溶剂中以形成初始混合物。在初始混合物内，复合物可以在载体的分子和治疗剂的分子之间形成。例如，作为治疗剂的阿霉素与作为载体的葡聚糖硫酸盐的混合物可以形成阿霉素和葡聚糖硫酸盐的复合物。

[0035] 然后可以将包括复合物的初始混合物与第一溶剂组合物结合以形成第二混合物。第一溶剂组合物包括溶剂或溶剂的混合物，治疗剂在其组合中的可溶性不如在水性溶剂中的可溶性。第二混合物可以是两相或多相混合物。然后，快速地搅动或搅拌第二混合物。快速搅动或搅拌使复合物的颗粒在第二混合物中形成。可以例如，以大约150rpm-大约2000rpm的搅拌速度搅拌第二混合物。搅拌可以是连续的并且可以进行足以形成微珠的时间量。例如，可以连续地进行搅拌大约1小时-大约12小时的搅拌时间。如果第二混合物是两相的，则颗粒可以在第二混合物的其中治疗剂不太可溶或最少可溶的相中形成。非必要地，可以通过任何适合的技术例如过滤从第二混合物离析复合物的颗粒。

[0036] 然后可以将复合物的颗粒(仍然在第二混合物中或非必要地从第二混合物中离析之后)与水可溶胀聚合物材料的水凝胶结合以形成水凝胶混合物。然后将所述水凝胶混合物与第二溶剂组合物结合以形成合成混合物。第二溶剂组合物包括溶剂或溶剂的混合物，治疗剂和/或水凝胶在其组合中的可溶性不如在水性溶剂中的可溶性。

[0037] 快速地搅动或搅拌合成混合物以在合成混合物中形成载药微珠。可以例如，以大约150rpm-大约2000rpm的搅拌速度搅拌合成混合物。搅拌可以是连续的并且可以进行足以形成微珠的时间量。例如，可以连续地进行搅拌大约1小时-大约12小时的搅拌时间。随着水可溶胀聚合物围绕着治疗剂的复合物固化或随着治疗剂的复合物吸收到水可溶胀聚合物的聚合物基体中去，载药微珠可以形成。然后通过任何适合的分离技术例如过滤从合成混合物回收载药微珠。

[0038] 根据上述程序制备的载药微珠可以显示核-壳型结构，其中聚合物基体壳包封颗粒核并且复合物布置在所述颗粒核中。在核-壳型结构中，治疗剂不与水可溶胀聚合物材料化学键接并且载体可以与所述水可溶胀聚合物材料化学键接。

[0039] 在其它实施方案中，此前描述的载药微珠组合物的制备方法可以包括将载体和治疗剂溶解在水性溶剂中以形成初始混合物。在初始混合物内，复合物可以在载体的分子和治疗剂的分子之间形成。例如，作为治疗剂的阿霉素与作为载体的葡聚糖硫酸盐的混合物可以形成阿霉素和葡聚糖硫酸盐的复合物。随后，可以将初始混合物与水可溶胀聚合物材料的水凝胶溶液结合以形成水凝胶混合物，而没有作为中间步骤的首先形成复合物颗粒。

[0040] 然后将所述水凝胶混合物与第二溶剂组合物结合以形成合成混合物。第二溶剂组合物包括溶剂或溶剂的混合物，治疗剂和/或水凝胶在其组合中的可溶性不如在水性溶剂中的可溶性。快速地搅拌合成混合物以便在合成混合物中形成载药微珠。随着水可溶胀聚合物在治疗剂的复合物存在下固化或随着治疗剂的复合物吸收到水可溶胀聚合物的聚合物基体中去，载药微珠可以形成。然后通过任何适合的分离技术例如过滤从合成混合物回收载药微珠。根据上述程序制备的载药微珠可以显示互穿网络结构，其中水可溶胀聚合物材料具有聚合物基体并且治疗剂和载体的复合物布置在所述聚合物基体的孔隙结构内。在所述互穿网络结构中，治疗剂可以与载体化学键接，并且治疗剂和载体的复合物可以分散在所述水可溶胀聚合物的分子内。

[0041] 载药微珠组合物的上述制备方法，不论制备载药微珠包括形成治疗剂和载体的复合物颗粒的中间步骤或没有所述中间步骤，进一步包括从载药微珠除去水以形成具有小于1重量％的水含量的载药微珠组合物，基于所述载药微珠组合物的总重量。在一些实施方案中，除去水可以包括冻干或冷冻干燥，非必要地接着是涉及温度变化(加热或冷却)、流动空气、真空或这些的组合的附加干燥步骤。载药微珠可以具有当从所述合成混合物回收时的平均合成体积和在除去水后的平均最终体积。平均最终体积可以为平均合成体积的大约10％-大约75％，例如为平均合成体积的大约10％、大约20％、大约30％、大约40％、大约50％、大约60％、大约70％或大约75％。

[0042] 载药微珠的冻干或冷冻干燥可以根据常用于干燥颗粒状物质的任何程序进行。例如，可以将载药微珠置于部分闭塞的玻璃瓶中，然后将所述玻璃瓶置于冷冻干燥器内的冷却、温度控制的支架上。降低所述支架温度，并将样品冷冻至均匀、限定的温度。在完全冷冻后，可以将所述干燥器中的压力降低至限定压力以引发初步干燥(primary drying)。在所述初步干燥期间，水蒸气通过升华作用逐渐从冷冻物质除去，同时将支架温度控制在恒定的低温。可以通过提高支架温度并进一步降低腔室压力引发二次干燥以致可以除去吸收到所述半干燥物质中的水直到残留水含量减小至所需水平。

[0043] 载药微珠的冻干或冷冻干燥也可以通过常压冷冻干燥如下进行：在冷冻的载药微珠上快速地循环非常干燥的空气。循环干燥气体提供从冷冻微珠的改进的传热和传质。常压喷雾干燥方法可以促进小直径微珠作为自由流动性粉末的形成，同时避免干燥滤饼的形成。当制备栓塞组合物时，所述自由流动性粉末又可以促进载药微珠组合物的再水化。

[0044] 此前描述的，或根据上述方法制备的载药微珠组合物的载药微珠可以显示有益于它们的应用、存储、运输或后续再水化以形成栓塞组合物的物理或机械性能。

[0045] 例如，此前已经描述，在根据本公开内容实施方案的载药微珠组合物和栓塞组合物中，微珠中的治疗剂不与水可溶胀聚合物化学键接。不希望受理论束缚，据信治疗剂和水可溶胀聚合物之间没有直接化学键接使水可溶胀聚合物的微珠当载有治疗剂时和当不载有治疗剂时具有基本上相同的溶胀直径，不论在将治疗剂载入微珠之前还是在从微珠洗脱治疗剂之后。

[0046] 相对照而言，已经观察到，没有根据本公开内容实施方案的一些水凝胶聚合物微珠，在它们的没有载药的溶胀状态下，当将药物载入所述微珠的聚合物基体时具有收缩多达5％或10％的初始直径。不希望受理论束缚，据信导致此种收缩的原因在于向微珠添加药物分子引起药物和微珠聚合物之间的化学键，所述化学键又限制可以存在于微珠聚合物中以使所述微珠聚合物溶胀的水的量。

[0047] 在临床实践中，在没有根据本公开内容实施方案的一些水凝胶聚合物微珠中观察到的收缩当此种微珠组合物准备注入病人时反转，原因在于一些量的药物在所述准备过程中从微珠当中洗脱。收缩的反转显示为微珠直径的增加，即使正在除去或洗脱药物仍如此。其直径可能变得足够大以堵塞正被用于注射微珠的微导管。据信，经由根据本公开内容实施方案的其中治疗剂不与水可溶胀聚合物材料化学键接的载药微珠组合物和栓塞组合物避免所观察到的微导管堵塞问题。

[0048] 作为进一步说明，可以通过调节水可溶胀聚合物材料的性能，或其合成方法定制载药微珠的机械性能。例如，可以如下调节载药微珠的抗压强度：改变用于制备微珠的交联

剂或经由聚合物合成领域技术人员已知且了解的聚合物合成技术改变水可溶胀聚合物材料的密度或分子量。在一些实施方案中，载药微珠组合物的载药微珠可以具有经选择的物理和机械性能，使得载药微珠在被压缩到它们的初始直径的50％后恢复它们的直径的多于85％。

[0049] 此前描述的，或根据上述方法制备的载药微珠组合物的载药微珠可以为医生配备将所述载药微珠组合物再水化以形成准备用于栓塞治疗的栓塞组合物的指导。相应地，本公开内容的实施方案包括栓塞组合物和栓塞组合物的制备方法。

[0050] 栓塞组合物可以包括根据本公开内容任何实施方案的载药微珠组合物或根据本公开内容实施方法制备的载药微珠组合物。栓塞组合物还可以包括用量足以使载药微珠组合物的载药微珠溶胀的水溶液。特别地，水溶液的量可以使载药微珠在溶胀后具有大约50重量％-大约99重量％，大约60重量％-大约95重量％，大约70重量％-大约95重量％，大约80重量％-大约95重量％，大约90重量％-大约95重量％，或大约80重量％-大约99重量％，或大约90重量％-大约99重量％，或大约95重量％-大约99重量％的水含量，基于所述载药微珠的总重量。水溶液可以是任何药物可接受的溶液例如，生理缓冲盐水溶液。

[0051] 在实例实施方案中，栓塞组合物的溶胀的个体载药微珠包括水可溶胀聚合物材料、治疗剂、载体和水。栓塞组合物的溶胀的个体载药微珠可以包括大约3重量％-大约10重量％，大约3重量％-大约7重量％，或大约3.5重量％-大约6.5重量％，或大约4％-大约6重量％，或大约4.5重量％-大约5.5重量％，或大约5％-大约7重量％水可溶胀聚合物材料，基于所述溶胀的个体载药微珠的总重量。在实例实施方案中，栓塞组合物的溶胀的个体载药微珠可以包括大约0.1重量％-大约2.5重量％，或大约0.1重量％-大约2重量％，或大约0.1重量％-大约1.5重量％，或大约0.2重量％-大约2.5重量％，或大约0.5重量％-大约2.5重量％，或大约1重量％-大约2.5重量％治疗剂，基于所述溶胀的个体载药微珠的总重量。在实例实施方案中，栓塞组合物的溶胀的个体载药微珠可以包括大约0.1重量％-大约4重量％，或大约0.1重量％-大约3重量％，或大约0.1重量％-大约2.5重量％，或大约0.1重量％-大约2重量％，或大约0.5重量％-大约4重量％，或大约1重量％-大约4重量％，或大约2重量％-大约4重量％载体，基于所述溶胀的个体载药微珠的总重量。在实例实施方案中，根据实施方案的栓塞组合物的溶胀的个体载药微珠可以具有大约50重量％-大约99重量％，大约50重量％-大约97重量％，大约50重量％-大约96重量％，大约60重量％-大约95重量％，大约70重量％-大约95重量％，大约80重量％-大约95重量％，大约90重量％-大约95重量％，或大约80重量％-大约99重量％，或大约90重量％-大约99重量％，或大约95重量％-大约99重量％的水含量，基于个体载药微珠的总重量。

[0052] 栓塞组合物的溶胀微珠可以具有通过动态光散射(DLS)测量的大约5μm-大约1200μm的平均直径。对于非球状微珠，个体颗粒的直径取自从微珠表面上的第一位置经过微珠的质量中心到微珠表面上的与所述第一位置相对的第二位置可达到的最宽测量值。微粒的具体粒度分布可以经选择或定制以适应栓塞组合物将要用于的特定治疗。在将治疗剂装入微珠之前或之后，可以通过任何适合的尺寸选择方法选择栓塞组合物中的微珠的平均直径。在一些实施方案中，栓塞组合物的溶胀微珠可以具有平均直径，例如，大约40μm-大约800μm，大约40μm-大约100μm，大约40μm-大约75μm，大约75μm-大约100μm，大约100μm-大约200μm，大约200μm-大约300μm，大约300μm-大约400μm，大约400μm-大约500μm，大约600μm-

大约700μm,或任何上述范围的任何子组。在一些实施方案中,溶胀的微珠可以具有窄粒度分布的平均直径,例如40μm±20μm,或40μm±10μm,或40μm±5μm,或40μm±1μm。

[0053] 栓塞组合物的制备方法可以包括将根据本公开内容任何实施方案的载药微珠组合物,或根据本公开内容实施方法制备的载药微珠组合物添加到用量足以使载药微珠组合物的载药微珠溶胀的水溶液中,藉此载药微珠在溶胀后包含50重量%-99重量%,50重量%-90重量%,50重量%-75重量%,60重量%-99重量%,75重量%-99重量%,75重量%-95重量%,75重量%-90重量%,或85重量%-99重量%的水含量,以形成准备注射用溶液,基于所述载药微珠的总重量。水溶液可以是任何药物可接受的溶液例如,生理缓冲盐水溶液。所述方法还可以包括将准备注射用溶液装入注射装置例如注射器。所述方法还可以包括在将准备注射用溶液装入注射装置之前使载药微珠溶胀大约5分钟-大约60分钟的再水化时间。在某些实例中,栓塞组合物可以含有大约25mg治疗剂/毫升微珠-大约150mg治疗剂/毫升微珠。

[0054] 可以将由根据本公开内容实施方案的载药微珠组合物制备的栓塞组合物引入到旨在治疗疾病例如癌症的栓塞治疗或疗法中。在一些实施方案中,治疗剂可以是治疗癌症例如肝细胞癌、肝癌、前列腺癌或乳腺癌具有至少一些功效的化疗剂。相应地,本公开内容实施方案包括治疗疾病的方法。治疗疾病的方法可以包括向需要栓塞治疗的受治疗者静脉内地提供根据这里此前描述的任何实施方案的,由根据这里此前描述的任何实施方案的载药微珠组合物制备的栓塞组合物。

[0055] 在治疗疾病的方法中,在静脉内地提供栓塞组合物后,载药微珠的至少一部分流过受治疗者的脉管系统到栓塞部位并限制血液流过所述栓塞部位。之后,载药微珠可以在释放时期的过程内向所述栓塞部位处的组织释放治疗剂的至少90重量%,基于在提供所述栓塞组合物之前嵌入在所述微珠内的治疗剂的初始量。在一些实施方案中,向栓塞部位处的组织释放可以包括药物的初始爆释,在此期间最初存在于载药微珠中的治疗剂的至少10重量%释放到所述栓塞部位处的周围组织中。初始爆释可以在载药微珠到达栓塞部位后在1分钟,5分钟,10分钟,30分钟,60分钟,120分钟,180分钟,240分钟,300分钟,360分钟,12小时,18小时或24小时内发生。在一些实施方案中,载药微珠在释放时期内为组织提供治疗剂的持续释放。释放时期可以是延长的释放时期,例如至少5天,至少10天,至少14天,至少28天或至少42天。释放时期的终点由载药微珠完全分解或停止将治疗剂洗脱到组织的时间确定。

[0056] 不希望受理论束缚,据信治疗剂从栓塞组合物的载药微珠的释放机理可以基于包括离子交换法和酶催化法(enzymatic process)的双重机理。例如,据信治疗剂递送到栓塞部位的初期阶段,此时存在大量水,治疗剂可以通过离子交换法从载药微珠释放。在后面的阶段中,由于脉管被栓塞而缺乏水时,载药微珠可以通过酶催化法例如通过溶菌酶降解,以从微珠释放治疗剂。据信,在最后的阶段中,例如在植入后21天,大部分水可溶胀聚合物材料已经经由栓塞部位周围的组织被再吸收。因为此时水可溶胀材料不再具有包封治疗剂或治疗剂和载体的复合物的基体,所以治疗剂可以完全洗脱到栓塞部位中。因此,据信根据本公开内容实施方案的栓塞组合物可以提高肿瘤反应和无瘤生存率。此外,根据本公开内容实施方案的栓塞组合物提供经济价值,例如通过消除请求药剂师或技术员向未载微珠添加治疗剂的需求而减少医生程序时间。

实施例

[0057] 以下实施例仅仅是为了举例说明而提供。鉴于上述情况，本领域普通技术人员将认可以下实施例不希望限制本公开内容或其许多实施方案的范围。

[0058] 实施例1

[0059] 这一实施例的载药微珠组合物包括聚合物微珠和包含与阿霉素化学键接的葡聚糖硫酸盐的复合物。所述复合物包封在微珠的核内，所述微珠被界定在水可溶胀聚合物材料的壳内。微珠具有10μm-2000μm的尺寸范围。载药微珠组合物含有大约25mg阿霉素/毫升微珠-大约150mg阿霉素/毫升微珠。

[0060] 为了制备载药微珠组合物，通过将葡聚糖硫酸钠(分子量范围40kDa-500kDa)和阿霉素溶解在水溶液中制备葡聚糖-阿霉素复合物。然后，采用高速搅拌将所述葡聚糖-阿霉素溶液添加到溶剂混合物中以产生载阿霉素的葡聚糖颗粒。将所述载阿霉素的颗粒添加到聚合物材料的水凝胶溶液中并通过水/油方法包封在微珠核内。在水/油方法中，载阿霉素的葡聚糖颗粒存在于水性溶剂中，向其中添加附加的溶剂以产生两相混合物。所述两相混合物包括水相和油相，在所述水相中最初存在所述载阿霉素的葡聚糖颗粒与所述水凝胶。当快速混合所述两相混合物时，载阿霉素的葡聚糖颗粒结合到在所述两相混合物的油相内的水凝胶聚合物的微珠中。

[0061] 在从所述两相混合物回收后，载药微珠含有相当大量的水并呈溶胀状态。为了制备用于包装的载药微珠组合物，让所述微珠经历冻干以除去水。所述冻干方法除去微珠中紧接着药物加载后存在的总水分的多于90重量％，或多于95重量％，或多于98重量％，或多于99重量％，或多于99.9重量％，或多于99.99重量％。冻干的微珠可以经历在空气和/或真空中的进一步干燥。因此，载药微珠组合物按重量计含有小于1％，或小于0.1％，或小于0.05％(500ppm)，或小于0.02％(200ppm)，或小于0.01％(100ppm)，或小于0.005(50ppm)，或小于0.002％(20ppm)，或小于0.001％(10ppm)水，基于所述载药微珠组合物的总重量。

[0062] 实施例2

[0063] 这一实施例的载药微珠组合物也包括聚合物微珠和包含与阿霉素化学键接的葡聚糖硫酸盐的复合物。所述复合物包封在微珠的核内，所述微珠被界定在水可溶胀聚合物材料的壳内。微珠具有10μm-2000μm的尺寸范围。载药微珠组合物含有大约25mg阿霉素/毫升微珠-大约150mg阿霉素/毫升微珠。

[0064] 为了制备载药微珠组合物，通过将葡聚糖硫酸钠(分子量范围40kDa-500kDa)和阿霉素溶解在水溶液中制备葡聚糖-阿霉素复合物。与其中载阿霉素的葡聚糖颗粒作为中间步骤产生的实施例1不同，将所述葡聚糖-阿霉素溶液直接地与聚合物材料的水凝胶溶液结合以形成合成混合物。在剧烈混合后，载药微珠形成，其中微珠嵌入在水可溶胀聚合物材料和葡聚糖的互穿网络内，并且阿霉素与葡聚糖复合，而没有与水可溶胀聚合物材料化学键接。从合成混合物回收载药微珠。

[0065] 在从所述合成混合物回收后，载药微珠含有相当大量的水并呈溶胀状态。为了制备用于包装的载药微珠组合物，让所述微珠经历冻干以除去水。所述冻干方法除去微珠中紧接着在药物加载后存在的总水分的多于90重量％，或多于95重量％，或多于98重量％，或多于99重量％，或多于99.9重量％，或多于99.99重量％。冻干的微珠可以经历在空气和/或真空中的进一步干燥。因此，载药微珠组合物按重量计含有小于1％，或小于0.1％，或小于

0.05％(500ppm)，或小于0.02％(200ppm)，或小于0.01％(100ppm)，或小于0.005(50ppm)，或小于0.002％(20ppm)，或小于0.001％(10ppm)水，基于所述载药微珠组合物的总重量。

[0066] 实施例3

[0067] 根据实施例1或实施例2制备载药微珠组合物。然后将载药微珠组合物与生理缓冲盐水溶液混合5分钟-40分钟的再水化时间以使微珠溶胀并形成栓塞组合物(A)。然后将所述含溶胀微珠的溶液注入病人体内。

[0068] 为了将根据实施例1或实施例2制备的载药微珠组合物的体外阿霉素释放速率与由不可降解聚合物材料的珠子制备的其它微珠组合物的那些比较，制备两种对比样品并注入病人体内。第一对比样品(B)含有如下载有阿霉素的生物相容磺酸盐改性聚(乙烯醇)的微珠：将在水溶液中的阿霉素添加到未载微珠中并在注射之前等待大约24小时。第二对比样品(C)含有通过乙酸乙烯酯和丙烯酸甲酯聚合形成的并如下载有阿霉素的丙烯酸钠醇共聚物的微珠：将在水溶液中的阿霉素添加到未载微珠中并在注射之前等待大约24小时。

[0069] 从注射直到注射之后30天这三种样品的阿霉素释放速率的对比提供在附图中。由实施例1或实施例2的载药微珠组合物制备的栓塞组合物(A)显示在最初两天内阿霉素的初始爆释，在此期间，总阿霉素含量的大约30％释放到病人的组织。阿霉素释放持续经过第14天，此时微珠的总阿霉素含量的大约70％已经释放，并进一步经过第30天，此时微珠的总阿霉素含量的大约90％-100％已经释放。

[0070] 相对照而言，第一样品(B)立即释放其阿霉素的大约20％，并在第2天已经释放其阿霉素含量的大约25％。在第2天后，然而，不再进一步释放阿霉素。类似地，第二对比样品(C)立即释放其阿霉素的大约15％，并在所述初始释放后不释放任何附加的阿霉素。

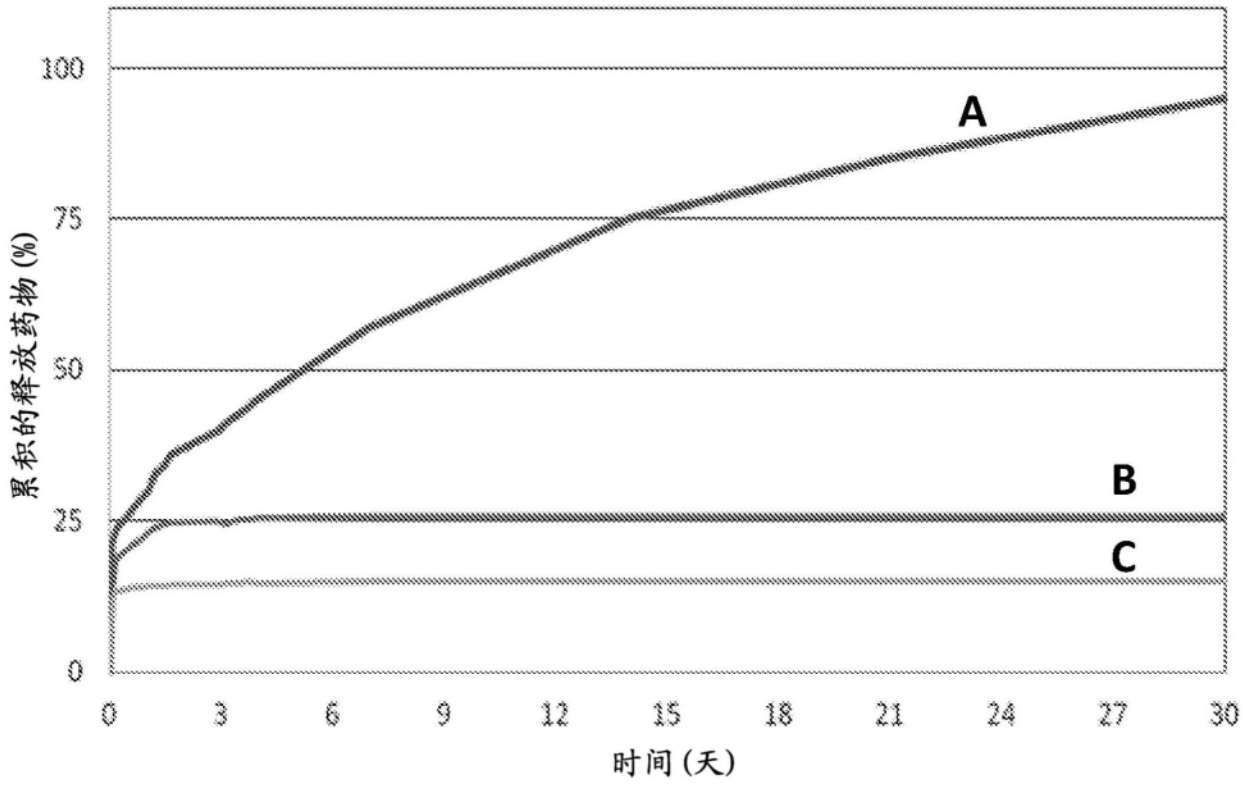
[0071] 除非另有限定，本文所使用的所有技术和科学术语具有与本公开内容所属技术领域的普通技术人员通常理解的相同含义。本说明书中使用的术语仅仅用于描述特定的实施方案并不旨在进行限制。如说明书和所附权利要求书中使用的那样，单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述”旨在还包括它们的复数形式，除非上下文清楚地另外指示。

[0072] 除非另有说明，所有在说明书和权利要求书中用来表示成分数量、性能如分子量、反应条件等的数值在所有情况下应理解为由术语“大约”修饰。相应地，除非另有说明，说明书和权利要求书中给出的数字性能是近似值，它们可以根据本发明实施方案中设法获得的所需性能改变。尽管限定本发明宽阔范围的数值范围和参数是近似值，但是具体实施例中给出的数值是尽可能精确报道的。本领域普通技术人员将理解任何数值本征含有可归因于用来确定所述值的测量技术的某些误差。

[0073] 应该指出，术语如“优选地”，“通常地”和“典型地”在这里不用来限制权利要求的范围或暗示某些特征是对本发明的结构或功能是关键、必要乃至重要的。相反地，这些术语仅仅旨在使可以用于或可以不用于本发明的一个具体实施方案中的可选或附加特征突出。

[0074] 为了描述和限定本发明，应该指出，术语“基本上“在这里用来代表可以归因于任何定量比较、值、测量或其它代表的固有的不确定性程度。术语“基本上”在这里还用来表示定量代表可以从给定基准改变而不会导致争论中的主题的基本功能发生改变的程度。因而，它用来表示可能归因于任何定量比较、数值、测量或其它表示的本征不确定性程度，涉及虽然理论上将预期显示精确的对应或行为但是在实践中可能包含不太精确的某些事情的元素或特征安排。

[0075] 对本领域技术人员将显而易见的是,在不脱离所要求的主题的精神和范围的情况下可以对这里所述实施方案作出各种修改和改变。因此,希望说明书涵盖这里所述的各个实施方案的修改和改变,只要这些修改和改变归入所附权利要求书及其等效物的范围之内。


100
75
50
25
0
累积的释放药物(%)
A
B
C
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
时间(天)