



申請日期： 92-6-24

IPC分類

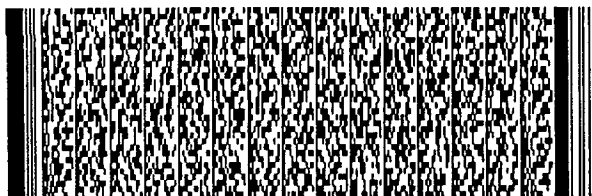
申請案號： 92117159

A61K9/00; A61K47/10, 47/14

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	短期儲存配製物
	英 文	Short duration depot formulations
二、 發明人 (共2人)	姓 名 (中文)	1. 陳谷華 2. 普瑞柏
	姓 名 (英文)	1. Guohua Chen 2. David PRIEBE
	國 籍 (中英文)	1. 2.
	住居所 (中 文)	1. 美國加州桑納維市日落大道399號 2. 美國加州蒙登市米朵路777號
	住居所 (英 文)	1. 399 Sunset Avenue, Sunnyvale, CA 94086, U. S. A. 2. 777 W. Middlefield Rd., #18, Mountain View, CA 94043, U. S. A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	1. 艾爾札公司
	名稱或 姓 名 (英文)	1. ALZA Corporation
	國 籍 (中英文)	1. 美國 US
	住居所 (營業所) (中 文)	1. 美國加州蒙登市查爾登路1900號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英 文)	1. 1900 Charleston Road, Mountain View, CA 94043, U. S. A.
	代表人 (中文)	1. 柯保羅
	代表人 (英文)	1. Paul A. Coletti



92326(9ALZA).pid

一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2002/06/25	60/391,867	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、☐有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。



五、發明說明 (1)

相關申請案

本申請案主張於 2002 年 6 月 24 日申請之美國臨時申請案編號 60/391867 之優惠。

發明背景

發明領域

[0001] 本發明係有關一種可被注射於期望部位且可提供經一短期時間控制釋放有益劑之儲存凝膠組成物。本發明亦有關一種製備及投與該組成物之方法。

相關技藝之描述

[0002] 生物可分解聚合物已於醫學應用行之有年。例示性之由生物可分解聚合物所構成之裝置包括縫線、手術夾、鎖環、移植體及藥物遞送系統。大部分之生物可分解聚合物為以糖苷、內交酯、己內酯及彼等之共聚物為基礎。

[0003] 生物可分解聚合物可為熱塑性材料，表示彼等可被加熱及被形成各種形狀，如纖維、夾具、鎖環、釘、薄膜等。另外，彼等可為藉交聯反應所形成之熱固性材料，交聯反應導致高分子量材料在高溫下不會熔化或形成可流動液體。雖然熱塑性及熱固性生物可分解聚合物具有許多有用的生物醫學用途，但對彼等在各種包括人、動物、鳥類、魚及爬蟲類之動物體中之用途有許多重要的限制。

[0004] 合併入於熱塑性及熱固性生物可分解聚合物之藥

五、發明說明 (2)

物的固態植入物藥物遞送系統已廣泛地被成功應用。此種植入物必須由醫學專家經由一切口（其有時比所需要者大）將其插入體內，有時會導致病患不願意接受此種植入物或遞送系統。下列之專利案：美國專利案 5,456,679；5,336,057；5,308,348；5,279,608；5,234,693；5,234,692；5,209,746；5,151,093；5,137,727；5,112,614；5,085,866；5,059,423；5,057,318；4,865,845；4,008,719；3,987,790 及 3,797,492 咸信為此等藥物遞送系統之代表例且併入本文作為參考。此等專利案揭示供遞送有益劑之儲存裝置，滲透遞送裝置及脈動式遞送裝置。

[0005] 呈小顆粒、微球或微膠囊之注射式藥物遞送系統可避免植入式藥物遞送系統所需要之切口。然而，此等材料經常不能滿足生物可分解植入物之需要。此等材料本質為顆粒，不會形成連續薄膜或具有某些義體所需要之結構完整性之固體植入物，顆粒傾向於凝結及因而彼等之性能難以預測。當被插入於某些有相當液體流動之體腔（如口、牙周囊袋、眼或陰道）中時，此等顆粒、微球或微膠囊因彼等之小尺寸及不連續性將難以留存。再者，若有併發症，則在無大規模手術介入下自身體去除微膠囊或小顆粒系統將比藉固體植入物要困難得多。此外，由此等聚合物所製備且包含釋放至身體內之藥物的微球或微膠囊的製造、貯存及可注射式存在許多問題。

[0006] 相應於上述之挑戰，此技藝已發展出各種藥物遞

五、發明說明 (3)

送系統。下列之專利案：美國專利案 5,990,194；5,780,044；5,733,950；5,620,700；5,599,552；5,556,905；5,278,201；5,242,910；及 4,938,763 及 PCT 公開案 WO 98/27962 咸信為代表例且併入本文作為參考。此等專利案揭示使用溶劑及／或塑化劑之注射式植入物用之聚合物組成物。

[0007] 先前所揭示之注射式植入物用之聚合物組成物已使用極可溶或相當可溶於含水體液中之溶劑／塑化劑，以促進藥物自植入物之擴散。當植入物被置於體內且曝露於含水體液中時，水進入此等利用水可溶聚合物溶劑之聚合性植入物中之快移動會出現嚴重問題。快速水吸收通常造成植入物具有在大小及形狀上為不均勻之孔結構。典型地，表面細孔呈現指狀孔結構，由植入物表面延伸進入植入物多達三分之一毫米或更多，此種指狀細孔在植入物之表面對使用環境為開放的。內部細孔傾向於更小且更不易接觸到存在於使用環境中之液體。快速水吸收特性通常導致有益劑之不可控制的釋放，其顯現最初且快速地自聚合物組成物釋放有益劑，相當於有益劑“突發”地由植入物被釋放出來。突發通常導致有益劑之實質部分（如非全部）於極短時間內（例如數小時或 1-2 天）被釋放。此種效應為不可接受的，特別是在需要控制遞送之情況（即有益劑以控制方式遞送一段大於或等於 3 天或高達 1 個月時間）或在有狹窄治療窗口且過量有益劑之釋放可能導致待治療患者有害結果之情況，或需要模擬有益劑（如荷爾蒙等）

五、發明說明（4）

於待治療患者體內自然發生之每日變量之情況中。

[0008] 因此，當此等裝置被植入時，指狀細孔允許極快速吸收含水體液進入植入物之內部，隨後立即且快速溶解顯著量之有益劑及暢通無阻地擴散有益劑於使用環境中，產生上述之突發的效果。

[0009] 又，快速的水吸收可導致早生之聚合物沉澱，使產生硬化的植入物或具硬化表皮者。包含有益劑之聚合物的內細孔及大部分之內部為封閉無法與體液接觸，且造成有益劑之顯著減少釋放經一段不算短的時間（“遲滯時間”）。該遲滯時間由呈現一經控制、持續釋放有益劑給待治療患者的觀點為非令人期望的。吾人將觀察到，有益劑於植入後於短時間內被突發釋放、經一段沒有或有極少有益劑被釋放的遲滯時間，及隨後有益劑之持續遞送（假定有益劑於突發後仍留存）直到有益劑之供應耗竭為止。

[00010] 各種控制突發、調節及安定有益劑之遞送的方法已被描述。下列之專利案：美國專利案 6,130,200；5,990,194；5,780,044；5,733,950；5,656,297；5,654,010；4,985,404 及 4,853,218 及 PCT 公開案 WO 98/27962 咸信為代表例且併入本文作為參考。儘管有部分成功，但該等方法就大多數可藉植入物予以有效遞送之有益劑而言尚未完全令人滿意。

發明概述

[00011] 本發明係有關一種經一短期時間供全身及局部遞

五、發明說明 (5)

送有益劑至一患者的方法及可注射之儲存凝膠組成物。尤其，本發明提供一控制釋放有益劑至待治療之患者，該釋放係經控制於給藥後經一段相等於或低於兩週的期間，較佳為約 3 至約 7 天之期間。此外，本發明提供一種製備可注射之儲存凝膠組成物之方法。

[00012] 於一方面，本發明係有關一種可注射之儲存凝膠組成物，其包含一種低分子量生物可腐蝕的、生物相容的聚合物；一種具有在 25°C 下低於或等於 7 重量%之水中可混溶性的溶劑，其用量可有效地塑化聚合物及於其間形成凝膠；及一種被溶解或分散於凝膠中之有益劑。較佳地，溶劑具有低於 7 重量%，尤佳低於 5 重量%，更佳低於 3 重量%之水中可混溶性。

[00013] 於另一方面，本發明係有關一種可注射之儲存凝膠組成物，供以控制方式全身性遞送有益劑至患者經一段相等於或低於兩週之期間，其包含一種低分子量生物可腐蝕的、生物相容的聚合物；一種具有在 25°C 下低於或等於 7 重量%之水中可混溶性的溶劑，其用量可有效地塑化聚合物及於其間形成凝膠；及一種被溶解或分散於凝膠中之有益劑。

[00014] 於又一方面，本發明係有關一種可注射之儲存凝膠組成物，供持續遞送有益劑至患者，其包含一種低分子量生物可腐蝕的、生物相容的聚合物；一種具有在 25°C 下低於或等於 7 重量%之水中可混溶性的溶劑，其用量可有效地塑化聚合物及於其間形成凝膠；及一種被溶解或分

五、發明說明 (6)

散於凝膠中之有益劑；其中有益劑以控制方式被全身性遞送經一段相等於或低於兩週之期間，較佳約 24 小時至約 2 週，較佳約 10 天或更短；較佳約 7 天或更短，尤佳約 3 天至約 7 天。

[00015] 於又一方面，本發明係有關一種可注射之儲存凝膠組成物，供持續遞送有益劑至患者，其包含一種低分子量生物可腐蝕的、生物相容的聚合物；一種具有在 25°C 下低於或等於 7 重量%之水中可混溶性的溶劑，其用量可有效地塑化聚合物及於其間形成凝膠；及一種被溶解或分散於凝膠中之有益劑；其中有益劑以控制方式被局部遞送經一段相等於或低於兩週之期間，較佳約 24 小時至約 2 週，較佳約 10 天或更短；較佳約 7 天或更短，尤佳約 3 天至約 7 天。

[00016] 於另一方面，本發明係有關一種如上述之可注射之儲存凝膠組成物，另包括至少一種下列之一者：一細孔形成劑；一有益劑之溶解度調整劑；及一滲透劑；及選擇性包括一種乳化劑及／或觸變劑。

[00017] 於另一方面，本發明係有關一種如上述之可注射之儲存凝膠組成物，其中低分子量聚合物具有重量平均分子量由約 3,000 至約 10,000；較佳由約 3,000 至約 9,000；尤佳由約 4,000 至約 8,000；且更佳地，低分子量聚合物具有約 7,000、約 6,000、約 5,000、約 4,000 及約 3,000 之分子量。

[00018] 於另一方面，本發明係有關一種如上述之可注射

五、發明說明 (7)

之儲存凝膠組成物，其中聚合物係選自聚內交酯、聚乙交酯、聚酸酐、聚胺、聚酯醯胺、聚鄰酯、聚二噁烷酮、聚縮醛、聚酮醛、聚碳酸酯、聚磷酯、聚鄰碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(蘋果酸)、聚(胺基酸)、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、聚羥基纖維素、幾丁質、聚葡萄糖胺糖、玻璃質酸及彼等之共聚物、三聚物及混合物所成組群中。於一較佳具體例中，聚合物為以乳酸-為底之聚合物；較佳地，聚合物為乳酸和乙醇酸之共聚物。

[00019] 於另一方面，本發明係有關一種如上述之可注射之儲存凝膠組成物，其中溶劑係選自具有結構式(I)之芳香族醇



其中 Ar 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基，n 為 0 或 1，L 為連接部分；及一選自由芳香族酸之酯、芳香族酮及其混合物所成組群中之溶劑。

[00020] 於一較佳具體例中，溶劑係選自芳香族醇，芳基酸之低烷基及芳烷基酯；芳基、芳烷基及低烷基酮；及檸檬酸之低烷基酯。較佳地，溶劑係選自苧醇、苯甲酸苧酯及苯甲酸乙酯。於一較佳具體例中，組成物不含在 25°C 下大於 7 重量%之水中可混溶性的溶劑。

[00021] 於又一方面，本發明係有關以控制方式投與有益劑至患者經一段相等於或低於兩週之期間的方法，包含投與如上述之一種可注射之儲存凝膠組成物。於另一具體例中，有益劑以控制方式被局部遞送經一段相等於或低於兩

五、發明說明(8)

週之期間。於一較佳具體例中，有益劑被遞送經一段約 24 小時至約 2 週，較佳約 10 天或更短；較佳約 7 天或更短，尤佳約 3 天至約 7 天的期間。

[00022] 於又一方面，本發明係有關一種供投與有益劑至患者的套組，其包含：

- (a) 一種低分子量生物可腐蝕的、生物相容的聚合物；
- (b) 一種具有在 25°C 下低於或等於 7 重量%之水中可混溶性的溶劑，其適合溶解聚合物及形成一種黏質凝膠；
- (c) 一種有益劑；及選擇性之一或多種下列者：
- (d) 一乳化劑；
- (e) 一細孔形成劑；
- (f) 一有益劑之溶解度調整劑，選擇性地與有益劑結合；及
- (g) 一滲透劑；

其中至少該有益劑（選擇性地與溶解度調整劑結合）與溶劑保持分離直到投與有益劑至患者時。

[00023] 於另一方面，本發明係有關一種可注射之儲存組成物及投與該如上述之組成物的方法，其中有益劑係選自藥物、蛋白質、酵素、荷爾蒙、聚核苷酸、核蛋白質、多糖、糖蛋白、脂蛋白、多肽、類固醇、止痛劑、局部麻醉劑、抗生素製劑、化學治療劑、免疫抑制劑、消炎劑、抗增生劑、抗有絲分裂劑、血管生成劑、抗精神病藥、中樞

五、發明說明 (9)

神經系統 (CNS) 藥劑、抗凝血劑、纖維蛋白分解劑、生長因子、抗體、眼用藥物及此等物種之代謝物、類似物、衍生物、片段、及經純化、分離、重組及化學合成之變體。於較佳具體例中，有益劑為人體生長荷爾蒙、甲硫胺酸-人體生長荷爾蒙；去-苯丙胺酸人體生長荷爾蒙、 α -或 β -或 γ -干擾素、紅血球生成素、增血糖素、降鈣素、肝素、間白素-1、間白素-2、因子 VIII、因子 IX、黃體生成激素、鬆弛素、卵泡刺激素、心房利鈉因子、菲加辛 (filgrasm)、上皮生長因子 (EGFs)、血小板-衍生之生長因子 (PDGFs)、類胰島素生長因子 (IGFs)、纖維母細胞-生長因子 (FGFs)、轉形-生長因子 (TGFs)、間白素 (ILs)、集落-生成刺激因子 (CSFs、MCFs、GCSFs、GMCSFs)、干擾素 (IFNs)、內皮生長因子 (VEGF、EGFs)、紅血球生成素 (EPOs)、血管生成素 (ANGs)、胎盤-衍生之生長因子 (PIGFs) 及缺氧誘導之轉錄調節劑 (HIFs)。較佳地，有益劑存在之量為聚合物、溶劑及有益劑之組合量之 0.1 至 50 重量%。於較佳具體例中，有益劑為分散或溶解於黏質凝膠中之顆粒形式，其中有益劑為具有 0.1 至 250 微米平均顆粒大小之顆粒形式。於某些較佳具體例中，有益劑為顆粒形式，其中顆粒進一步包含一種選自安定劑、增積劑、鉗合劑及緩衝劑之成分。

[00024] 本發明之此等及其他具體例就熟悉此項技藝者而言，在審視本文內容之後將易於思及。

五、發明說明 (10)

圖式之簡要說明

[00025] 本發明之前述及其他目的、特徵及優點當閱讀以下之詳細說明並結合後文所述之圖式將更易於瞭解。

[00026] 圖 1 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 1-2) 所獲得之丁哌卡因 (bupivacaine) 氯化物之體內釋放態樣圖。

[00027] 圖 2 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 3-4) 所獲得之丁哌卡因基質之體內釋放態樣圖。

[00028] 圖 3 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 4) 所獲得之丁哌卡因基質之體內釋放態樣圖。

[00029] 圖 4 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 5-6) 所獲得之人體荷爾蒙 (hGH) 之體內釋放態樣圖。

[00030] 圖 5 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 6) 所獲得之 hGH 之體內釋放態樣圖。

[00031] 圖 6 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 6-7) 所獲得之 hGH 之體內釋放態樣圖。

[00032] 圖 7 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 8-9) 所獲得之丁哌卡因之體內釋放態樣圖。

[00033] 圖 8 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 9-10) 所獲得之丁哌卡因之體內釋放態樣圖。

[00034] 圖 9 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 10-11) 所獲得之丁哌卡因之體內釋放態樣圖。

[00035] 圖 10 為說明由本發明之儲存配製物 (配製物 11-12) 所獲得之丁哌卡因之體內釋放態樣圖。

五、發明說明 (11)

[00036] 圖 11 為被用來製造本發明各種配製物 (配製物 2、4、6、7、11 及 12) 之具酯端基之低分子量 PLGA 之 DSC 圖。

[00037] 圖 12 為被用來製造本發明各種配製物 (配製物 8、9 及 10) 之具羧基端基之低分子量 PLGA 之 DSC 圖。

[00038] 圖 13 為說明具不同端基、不同分子量之 PLGA 聚合物之體外分解態樣圖。

發明之詳細說明

[00039] 本發明係有關一種可注射之儲存組成物，其係在注入於病患體內之後充作一種植入式持續釋放有益劑之遞送系統。此組成物為由一種低分子量生物可腐蝕的、生物相容的聚合物；一種具有在 25°C 下低於或等於 7 重量% 之水中可混溶性的溶劑，其用量可有效地塑化聚合物及於其間形成凝膠；及一種被溶解或分散於凝膠中之有益劑所形成之凝膠。本發明亦有關一種藉植入一種如上述之可注射之儲存組成物於患者身上而全身及局部地投與有益劑至一患者的方法。藉選擇適當溶劑，水由包圍植入物系統之含水環境中之轉移被限制，而有益劑被釋放至患者一段時間，因此提供控制有益劑突發及其後之持續遞送之有益劑的遞送。有益劑之釋放的期間及速率可藉適當選擇低分子量生物可分解之聚合物予以控制。組成物藉限制水自包圍植入物系統之含水環境中轉移來提供有益劑之經控制的持續釋放，因此遞送有益劑經一短期時間，較佳等於或少於

五、發明說明 (12)

兩週的期間，較佳約 24 小時至約 2 週，較佳約 10 天或更短；較佳約 7 天或更短，尤佳約 3 天至約 7 天。因為組成物之聚合物為生物可腐蝕的，故植入物系統於有益劑由植入物耗盡之後不必以手術去除。

[00040] 通常，本發明之組成物為凝膠狀且於植入及於藥物遞送期之持續期間（甚至當其硬化時），在整個植入物形成一實質均勻的非細孔結構。而且，雖然聚合物凝膠植入物當接觸水性環境時將緩慢變硬，但變硬之植入物可維持一橡膠狀（非硬性）組成物，其玻璃轉變溫度 T_g 低於 37°C 。

[00041] 現已發現到當具有於水中低於 7 重量%之水中溶解度之溶劑存在於系統中時，可達成有益劑之適合的突發控制及持續遞送，不管有益劑之溶解度調整劑是否存在於系統中。典型地，可用於本發明之植入物系統於植入後之第一個 24 小時將釋放待自植入物系統被遞送至患者之有益劑之總量的 40% 或更低，較佳 30% 或更低，更佳 20% 或更低。於某些具體例中，於植入後 24 小時內，系統釋放低於或等於在整個遞送期之持續期間（其中遞送期之持續期間為 2 週）待遞送有益劑之量之 20 重量%。於其他具體例中，於植入後 24 小時內，系統釋放低於或等於在整個遞送期之持續期間（其中遞送期之持續期間為 1 週）待遞送有益劑之量之 40 重量%。於其他具體例中，於植入後 24 小時內，系統釋放低於或等於在整個遞送期之持續期間（其中遞送期之持續期間為三天）待遞送有益劑之

五、發明說明 (13)

量之 50 重量%。

[00042]當組成物被用來藉注射植入時，黏度選擇性地可藉乳化劑及／或觸變劑予以修飾，以獲得具有黏度夠低足以允許凝膠組成物通過針頭之凝膠組成物。而且，細孔形成劑及有益劑之溶解度調整劑可被添加至植入物系統中以提供自植入物系統之期望釋放型態，並可伴隨典型之藥學賦形劑及其他不會改變本發明有利方面之添加劑。溶解度調整劑添加至植入物系統使能在植入物系統中使用具有 7 %或更大溶解度之溶劑，而在特殊環境下有最低之突發及持續遞送。然而，目前較佳的是，植入物系統使用至少一種具有低於 7 重量%之水中溶解度之溶劑，不管溶劑係單獨存在或為溶劑混合物之部分。現亦已發現到當使用溶劑混合物（其包含一種具有低於 7 重量%之水中溶解度之溶劑和一或多種互溶溶劑，選擇性具有較大溶解度）時，可獲得具有有限水吸收及最小突發及持續遞送特性之植入物系統。

定義

[00043] 於描述及請求本發明時，下列術語將根據以下所述之定義來使用。

[00044] 單數形式“一”、“一種”及“該”包含複數參數，除非本文另有清楚指明。因此，例如提及“一種溶劑”乃包括及一種溶劑及兩或多種不同溶劑之混合物；提及“一種有益劑”乃包括及一種有益劑及兩或多種不同有益劑之組合物，諸如此類。

五、發明說明 (14)

[00045] 術語“有益劑”意指一種藥劑，其當投與至人體或動物時（不論為單獨或與其他藥學賦形劑或惰性成分組合）可產生期望之有益的（通常為藥學上的）影響。

[00046] 當於本文中使用时，術語“聚核苷酸”指的是任意長度核苷酸（核糖核苷酸或去氧核糖核苷酸）之聚合形式。且包括雙股及單股 DNA 及 RNA。其亦包括此技藝中習知的修飾、取代及核苷酸內修飾之已知類型。

[00047] 當於本文中使用时，術語“重組聚核苷酸”指的是一種基因體、cDNA、半合成或合成來源之聚核苷酸，其因其之來源或人為操控：不能與全部或部分天然結合之聚核苷酸結合；被聯結至除了天然所聯結之核苷酸以外之核苷酸；或天然不會發生。

[00048] 當於本文中使用时，術語“多肽”指的是一種胺基酸之聚合物，包括例如胜肽、寡胜肽、及蛋白質及彼等之衍生物、類似物及片段，以及其他此技藝中已知的修飾物，均為天然發生和非天然發生的。

[00049] 當於本文中使用时，術語“純化”及“分離”，當提及多肽或核苷酸序列時，意表在同類型之其他生物性巨分子之實質缺乏下有特定分子存在。當於本文中使用时，術語“經純化”較佳意指有至少 75 重量%，尤佳至少 85 重量%，更佳至少 95 重量%，最佳至少 98 重量%之同類型生物性巨分子存在。

[00050] 術語“AUC”意表由患者之體內檢驗所獲得之曲線下的面積，其係藉將患者身上之有益劑之血漿濃度相對於

五、發明說明 (15)

時間（依據組成物之植入時間至植入後之時間“t”來測定）作圖而得。時間 t 將相當於有益劑至患者之遞送時間。

[00051] 術語“突發指數”，關於預期供有益劑之全身性遞送之特定組成物，意表將(I)在組成物植入患者之後之第一時間期除以第一時間期（t1）之小時數所計算之 AUC，除以(II)有益劑之遞送的時間期除以總遞送期之持續期間（t2）之小時所計算之 AUC，所形成之商。例如在 24 小時下之突發指數為將(I)在組成物植入患者之後之第一 24 小時除以數字 24 所計算之 AUC，除以(II)有益劑之遞送的時間期除以總遞送期之持續期間之小時所計算之 AUC，所形成之商。

[00052] 片語“溶解或分散”意欲包含所有確定有益劑存在於凝膠組成物中之方法，包括溶解、分散、懸浮等。

[00053] 術語“全身性”，關於有益劑之遞送或投與至患者而言，意表在患者之血漿中，有益劑可偵測到生物上顯著的濃度。

[00054] 術語“局部”，關於有益劑之遞送或投與至患者而言，意表在患者之血漿中，有益劑被遞送至患者之局部位置，但無法偵測到生物上顯著的濃度。

[00055] 術語“短時間”或“短期間”可交替使用，指的是有益劑自本發明之儲存凝膠組成物釋放所經歷的時間期，其通常相等於或少於兩週，較佳約 24 小時至約 2 週，較佳約 10 天或更短；較佳約 7 天或更短，尤佳約 3 天至約 7

五、發明說明 (17)

[00060] 因為所有之溶劑（至少為分子階層）都可溶於水（即與水互溶）至一些極有限的程度，當於本文中使用时，語辭“不互溶”意表 7 重量%或更低，較佳 5 重量%或更低之溶劑為可溶於水或與水互溶。就本發明之目的而言，溶劑於水中之溶解度值可被考慮在 25°C 下測定。由於一般的認知裏，所報告之溶解度值可能不是經常於相同條件下進行，本文所列舉以可溶混於或可溶解於水之重量百分比表示之溶解度範圍為一範圍之部分或上限，可能不是絕對的。例如，若溶劑之水中溶解度之上限於本文被描述為“7 重量%”，且無提供其他對溶劑的限制，則溶劑“三乙醯酐(triacetin)”（其據報告於水中溶解度為於 100 毫升之水中有 7.17 克）被認為是被包含於 7%之限度內。當於本文中使用时，低於 7 重量%之水中溶解度範圍不包括溶劑三乙醯酐或具有水中溶解度相等於或大於三乙醯酐之溶劑。

[00061] 術語“生物可腐蝕的”指的是一種逐漸分解、溶解、水解及／或於原處腐蝕之物質，通常，本文之“生物可腐蝕的”聚合物為可水解的及於原處主要透過水解作用生物腐蝕之聚合物。

[00062] 術語“觸變性”以傳統概念被使用，意指一種可液化或當施加機械力（如剪力）時，至少表現顯著黏度降低之凝膠組成物。降低之程度部分為當凝膠處於剪力時之剪切速率的函數。當移除剪切力時，觸變凝膠之黏度回復到或接近於其處於剪力前所呈現之黏度。因此，觸變凝膠當

五、發明說明 (18)

由一注射器被注入時，可使其處於一剪力下，其在注射過程期間暫時降低其之黏度。當注射過程完成，去除剪力，凝膠回復至極接近其先前狀態。

[00063] 當於本文中使用时，術語“觸變劑”為一種增加包含其之組成物之觸變性，促進剪切稀薄化且可使用減低之注射力之藥劑。

[00064] 術語“低分子量 (LMW) 聚合物”指的是具有重量平均分子量約 3,000 至約 10,000；較佳約 3,000 至約 9,000；尤佳約 4,000 至約 8,000 之生物可腐蝕聚合物；且尤佳地，低分子量聚合物依據凝膠滲透層析 (GPC) 測量，具有約 7,000、約 6,000、約 5,000、約 4,000 及約 3,000 之分子量。

[00065] 本發明之聚合物、溶劑及其他藥劑必須為“生物相容的”，也就是說彼等必須在使用環境中不會引起刺激、發炎或壞疽。使用環境為一種液體環境且可能包含一種皮下、肌肉內、血管內（高／低流）、心肌內、動脈外膜、腫瘤內或腦內之部分、創傷部位、緊密關節空間或人或動物之體腔。

[00067] 下列定義應用至本文所述之分子結構：

當於本文中使用时，片語“具有式”或“具有結構”並非用作限制且其用法與一般所使用之術語“包含”相同。

[00068] 當於本文中使用时，術語“烷基”指的是飽和烴基，典型為（雖然未必）包含 1 至約 30 個碳原子，諸如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第

五、發明說明 (19)

三-丁基、辛基、癸基等；以及環烷基，諸如環戊基、環己基等。通常，雖然同樣為未必，本文之烷基包含 1 至約 12 個碳原子。術語“低烷基”意表 1 至 6 個碳原子之烷基，較佳 1 至 4 個碳原子。“經取代烷基”指的是經一或多個取代基取代之烷基，術語“含雜原子之烷基”及“雜烷基”指的是烷基，其中至少一個碳原子被一雜原子所取代。如未另有指明，術語“烷基”及“低烷基”包括直鏈、支鏈、環狀、未取代、取代、及／或含雜原子之烷基或低烷基。

[00069] 當於本文中使用时，術語“芳基”除非另有指明，否則指一種芳香族取代基，其包含單一芳香環或被稠合在一起、共價聯結或聯結至一共同基團（如亞甲基或伸乙基部分）之多芳香環。較佳之芳基包含一芳香環或兩稠合或聯結之芳香環，如苯基、萘基、聯苯基、二苯醚、二苯胺、二苯酮等，最佳之芳基為單環的。“經取代芳基”指的是一經一或多個取代基取代之芳基部分，術語“含雜原子之芳基”及“雜芳基”指的是其中至少一個碳原子經一雜原子取代之芳基。除非另有指明，術語“芳基”包括雜芳基、經取代芳基及經取代雜芳基。

[00070] 術語“芳烷基”指的是經一芳基取代之烷基，其中烷基及芳基如上述所定義。術語“雜芳烷基”指的是經一雜芳基取代之烷基。除非另有指明，術語“芳烷基”包括雜芳烷基及經取代芳烷基以及未取代芳烷基。通常，術語“芳烷基”於本文指的是一芳基-取代之低烷基，較佳為一經苯基取代之低烷基，如苄基、苯乙基、1-苯基丙基、2-

五、發明說明 (20)

苯基丙基等。

[00071] 如在“含雜原子烴基”中之術語“含雜原子”指的是分子或分子片段，其中一或多個碳原子經一個除碳原子以外之原子，如氮、氧、硫、磷或矽所替換者。同樣地，術語“雜環基”指的是含雜原子的環狀取代基，術語“雜芳基”指的是含雜原子之芳基取代基等。

[00072] 如在“經取代烷基”、“經取代芳基”等中之所謂“經取代”，如在部分上述定義中間接提及者，意表各別在烷基或芳基部分，至少一被鍵結至碳原子之氫原子被一或多個非插入之取代基，如羥基、烷氧基、硫基、胺基、鹵素等所置換。

1. 可注射之儲存組成物：

[00073] 如前文所述，供遞送有益劑一短期時間之可注射之儲存組成物在注射儲存物至一患者之前可以黏質凝膠形式被形成。黏質凝膠支撐分散之有益劑，當有益劑自儲存物經時釋放時，可提供有益劑之適當的遞送形態，包括那些具有低初始突發者。

[00074] 本發明之聚合物、溶劑及其他藥劑必須為生物相容的；也就是說彼等必須在使用環境中不會引起刺激或壞疽。使用環境為一種液體環境且可能包含一種皮下、肌肉內、血管內（高／低流）、心肌內、動脈外膜、腫瘤內或腦內之部分、創傷部位、緊密關節空間或人或動物之體腔。於某些具體例中，有益劑可局部被投與，以避免或減低全身性副作用。本發明之包含有益劑之凝膠可直接被注

五、發明說明 (21)

入或植入或以塗層塗敷至所期望之位置，如皮下、肌肉內、血管內、心肌內、動脈外膜、腫瘤內或腦內之部分、創傷部位、緊密關節空間或人或動物之體腔。

[00075] 典型地，黏質凝膠可自被預充填有益劑-黏質凝膠組成物作為儲存物之一標準皮下注射器、一導管或一套針中被注射。通常，當注射為在皮下、肌肉內、血管內（高／低流）、心肌內、動脈外膜、腫瘤內或腦內之部分、創傷部位、緊密關節空間或人或動物之體腔中時，較佳地注射係利用最小尺寸（即最小直徑）之針頭或導管來進行，以減低患者之不適。最好能透過 16 規或更高，較佳 20 規及更高，尤佳 22 規及更高，更佳 24 規及更高之針頭或導管來注入凝膠。至於高黏性黏膠（即具有約 100 泊或更大黏度之凝膠），當以手動時，自具有 20-30 規範圍之針頭的注射針來配送凝膠之注入力可能過高以至於使注射困難或相當不可行。同時，凝膠之高黏度理想的是用來維持儲存物於注射後及在配送期間之完整性。且亦促進凝膠中之有益劑的期望懸浮特性。

[00076] 一種選擇性包括一種賦與藉聚合物溶劑和聚合物所形成之黏質凝膠之觸變特性之藥劑之聚合物和聚合物溶劑之組成物提供某些優點。觸變凝膠當處於剪力下時表現降低之黏度。降低之程度部分為當凝膠處於剪力時之剪切速率的函數。當移除剪切力時，觸變凝膠之黏度回復到或接近於其處於剪力前所呈現之黏度。因此，觸變凝膠當由一注射器或導管被注入時，可使其處於一剪力下，其在注

五、發明說明 (22)

射過程期間暫時降低其之黏度。當注射過程完成時，去除剪力，凝膠回復至極接近其先前狀態。

[00077] 注射式組成物之顯著的剪切稀薄化特性允許有益劑經由一注射器或導管，以最低限度侵入性的遞送至身體之外部及／或內部表面之各種部位。通過針頭或注射式導管之進一步注射允許期望量之組成物精確地投與至期望位置，並顯著的保留儲存凝膠組成物在遞送部位，同時提供自投藥部位持續遞送有益劑。於某些具體例中，注射式導管可包含計量裝置或其他裝置，以幫助組成物之精確的遞送。

A. 生物可腐蝕、生物相容之聚合物：

[00078] 可與本發明之方法及組成物結合使用之聚合物為生物可腐蝕的，亦即彼等在病患體內之水性液體內會逐漸分解，例如，酵素性水解、溶解、物理性腐蝕或其他方式之分解。通常，聚合物因水解或物理性腐蝕而導致生物腐蝕，然而主要的生物腐蝕過程典型為水解或酵素分解。

[00079] 此種聚合物包括（但不限於）聚內交酯、聚乙交酯、聚酸酐、聚胺、聚酯醯胺、聚鄰酯、聚二噁烷酮、聚縮醛、聚酮醛、聚碳酸酯、聚鄰碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(蘋果酸)、聚(胺基酸)、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、聚羥基纖維素、聚磷酸酯、幾丁質、聚葡萄糖胺糖、玻璃質酸及彼等之共聚物、三聚物及混合物所成組群中。

[00080] 生物可腐蝕聚合物具有重量平均分子量約 3,000 至約 10,000；較佳約 3,000 至約 9,000；尤佳約 4,000 至

五、發明說明 (23)

約 8,000；且尤佳地，低分子量聚合物依據凝膠滲透層析 (GPC) 測量具有約 7,000、約 6,000、約 5,000、約 4,000 及約 3,000 之分子量。目前較佳之聚合物為聚內交酯，亦即一種以乳酸-為底之聚合物，其可僅以乳酸為底或可為一種以乳酸及乙醇酸為底之共聚物，可包含小量之不會實質影響根據本發明可達成之有利結果之其他共單體。當於本文中使用时，術語“乳酸”包括異構物 L-乳酸、D-乳酸、DL-乳酸及內交酯，而術語“乙醇酸”包括乙交酯。最佳者為聚(內交酯-共-乙交酯)共聚物，通稱為 PLGA。聚合物可具有乳酸／乙醇酸之單體比例約 100:0 至約 15:85，較佳約 60:40 至約 75:25，且尤其有用之共聚物具有乳酸／乙醇酸之單體比例約 50:50。

[00081] 以乳酸為底之聚合物具有重量平均分子量約 3,000 至約 10,000；較佳約 3,000 至約 9,000；尤佳約 4,000 至約 8,000；且尤佳地，低分子量聚合物依據凝膠滲透層析 (GPC) 測量具有約 7,000、約 6,000、約 5,000、約 4,000 及約 3,000 之分子量。如上述美國專利案 5,242,910 所示，聚合物可根據美國專利案 4,443,340 之教示予以製備。另外，以乳酸為底之聚合物可根據美國專利案 5,310,865 所提出之技術，直接由乳酸或乳酸與乙醇酸之混合物（在有或沒有另一種共單體下）來製備。此等專利案之全部內容併入本文作為參考。適合之以乳酸為底之聚合物為可自商場上取得。例如，具有重量平均分子量約 3,000 至約 10,000；較佳約 3,000 至約 9,000；尤佳約

五、發明說明 (24)

4,000 至約 8,000；且尤佳地，低分子量聚合物依據凝膠滲透層析 (GPC) 測量具有約 7,000、約 6,000、約 5,000、約 4,000 及約 3,000 之分子量，及具有各種端基以改變聚合物鏈之水解及後續分解之感受性之 50:50 乳酸：乙醇酸共聚物可得自 Boehringer Ingelheim (Petersburg, VA)。

[00082] 聚合物之實例包括 (但不限於) 聚(D,L-內交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer[®] RG502，編碼 0000366，聚(D,L-內交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer[®] RG502H, PLGA-502H，編碼 260187，聚 D,L 內交酯 (Resomer[®] R202, Resomer[®] R203)；聚二噁烷酮 (Resomer[®] X210) (Boehringer Ingelheim 化學股份有限公司，Petersburg, VA)。

[00083] 其他實例包 (但不限於) DL-內交酯 / 乙交酯 100:0 (MEDISORB[®] Polymer 100 DL High, MEDISORB[®] Polymer 100 DL Low)；DL-內交酯 / 乙交酯 85 / 15 (MEDISORB[®] Polymer 8515 DL High, MEDISORB[®] Polymer 8515 DL Low)；DL-內交酯 / 乙交酯 75 / 25 (MEDISORB[®] Polymer 7525 DL High, MEDISORB[®] Polymer 7525 DL Low)；DL-內交酯 / 乙交酯 65 / 35 (MEDISORB[®] Polymer 6535 DL High, MEDISORB[®] Polymer 6535 DL Low)；DL-內交酯 / 乙交酯 54 / 46 (MEDISORB[®] Polymer 5050 DL High, MEDISORB[®] Polymer 5050 DL Low)；及 DL-內交酯 / 乙交酯 54 /

五、發明說明 (25)

46(MEDISORB[®] Polymer 5050 DL 2A(3), MEDISORB[®] Polymer 5050 DL 3A(3), MEDISORB[®] Polymer 5050 DL 4A(3))(Medisorb Technologies International L.P., 辛辛那提, 俄亥俄州); 及聚 D,L-內交酯-共-乙交酯 50:50; 聚 D,L-內交酯-共-乙交酯 65:35; 聚 D,L-內交酯-共-乙交酯 75:25; 聚 D,L-內交酯-共-乙交酯 85:15; 聚 DL-內交酯; 聚 L-內交酯; 聚乙交酯; 聚 ϵ -己內酯; 聚 DL-內交酯-共-己內酯 25:75 及聚 DL-內交酯-共-己內酯 75:25 (伯明罕聚合物股份有限公司, 伯明罕, AL)。

[00084] 現已令人驚訝地發現到, 本發明之包含低分子量聚合物之可注射之儲存凝膠配製物提供有益劑之經控制的持續釋放一段相等於或低於兩週之短期時間。釋放速率形態可藉適當選擇低分子量聚合物、水不混溶之溶劑、聚合物/溶劑比例、乳化劑、觸變劑、細孔形成劑、有益劑之溶解度調整劑、滲透劑等予以控制。

[00085] 存在於凝膠組成物中之生物相容性聚合物, 用量範圍為黏質凝膠之約 5 至約 90 重量%, 較佳約 10 至約 85 重量%, 宜為約 15 至約 80 重量%, 較佳約 20 至約 75 重量%, 較佳約 30 至約 70 重量%且典型約 35 至約 65 重量%, 通常約 40 至約 60 重量%, 而黏質凝膠包含組合物之生物相容性聚合物及溶劑。溶劑將以下述之用量被添加至聚合物中, 以提供可注射之儲存凝膠組成物。

B. 溶劑與藥劑:

五、發明說明 (26)

[00086] 本發明之可注射之儲存組成物除了生物可腐蝕聚合物及有益劑外尚包含一種水不混溶溶劑。於一較佳具體例中，本文所述之組成物亦不含具有在 25°C 下大於 7 重量%之水中可混溶性的溶劑。

[0087] 溶劑必須為生物相容的，應與聚合物形成黏質凝膠，且限制水吸收於植入物中。溶劑可為單一溶劑或具有前述特性之溶劑之混合物。術語“溶劑”，除非另有指明，否則意表一種單一溶劑或溶劑之混合物。適合之溶劑將實質地限制水被植入物吸收且其特徵為於水中不混溶，亦即具有低於 7 重量%之溶解度。較佳地，溶劑為 5 重量百分比或更低可溶於水；尤佳為 3 重量百分比或更低可溶於水；甚佳為 1 重量百分比或更低可溶於水。最佳地，溶劑於水中之溶解度為等於或低於 0.5 重量百分比。

[00088] 水可混溶性可以實驗測定如下：在控制溫度（約 20°C）下將水（1-5 克）置於一空的透明容器中，並予以稱重，逐滴添加待測試溶劑。使溶液打轉以觀察相分離。當顯示達到飽和點時（依相分離之觀察而決定），使溶液靜置過夜並於次日重新檢查。若溶液仍為飽和（依相分離之觀察而決定），則決定所添加之溶劑的百分比（w/w）。否則，添加更多個溶劑並重覆該程序。溶解度或混溶度係將所添加之溶劑的總重除以溶劑／水混合物之最終重量所決定。當使用溶劑混合物時，例如 20%之三乙醯酐及 80%之苯甲酸苄酯，彼等在添加至水之前先被預先混合。

五、發明說明 (27)

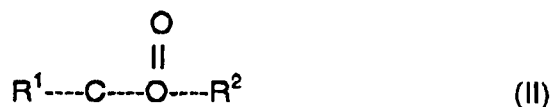
[00089] 可用於本發明中之溶劑通常為低於 7 重量% 為水可溶的 (如上述)。具有上述溶解度參數之溶劑可選自芳香族醇，芳基酸 (如苯甲酸、酞酸、水楊酸) 之低烷基及芳烷基酯，檸檬酸之低烷酯，如檸檬酸三乙酯及檸檬酸三丁酯等，及芳基、芳烷基及低烷基酮。溶劑中較佳者為那些具有前述範圍溶解度之選自下列結構式(I)、(II)及(III)之化合物者。芳香族醇具有結構式(I)



其中 Ar 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基，n 為 0 或 1，L 為一連接部分。較佳地，Ar 為一單環芳基或雜芳基，選擇性經一或多個非插入之取代基，如羥基、烷氧基、硫基、胺基、鹵素等所取代。尤佳地，Ar 為一未經取代之 5-或 6-員芳基或雜芳基，諸如苯基、環戊二烯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基等。下標“n”為 0 或 1，意表連結部分 L 可有可無。較佳地，n 為 1 且 L 通常為低伸烷基連結，如亞甲基或伸乙基，其中連結可包括雜原子，如 O、N 或 S。最佳地，Ar 為苯基，n 為 1，L 為亞甲基，因此使芳香族醇為苜醇。

[00090] 芳香族酸酯或酮可選自芳香族酸之低烷基及芳烷基酯，及芳基和芳烷基酮。通常，雖然未必，芳香族酸酯和酮各別具有結構式(II)或(III)

五、發明說明 (28)



[0091] 於式(II)之酯中， R^1 為取代或未取代之芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳烷基，較佳為取代或未取代之芳基或雜芳基，尤佳為單環或雙環芳基或雜芳基，選擇性經一或多個非插入之取代基，如羥基、烷氧基、硫基、胺基、鹵素等所取代，更佳者為 5-或 6-員芳基或雜芳基，諸如苯基、環戊二烯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基或異噻唑基，最佳為 5-或 6-員芳基。 R^2 為烴基或經雜原子取代之烴基，典型為低烷基或取代或未取代之芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳烷基，較佳為低烷基或取代或未取代之芳烷基或雜芳烷基，尤佳為低烷基或單環或雙環芳烷基或雜芳烷基，選擇性經一或多個非插入之取代基，如羥基、烷氧基、硫基、胺基、鹵素等所取代，更佳者為低烷基或 5-或 6-員芳基或雜芳基，最佳者為低烷基或 5-或 6-員芳基或雜芳基，選擇性經一或多個具有結構式 -O-(CO)-R^1 之其他酯基。最佳酯類為苯甲酸及酞酸衍生物。

[0092] 於式(III)之酮中， R^3 及 R^4 可選自上述定義之 R^1 及 R^2 基團之任一者。

[0093] 技藝所認知的苯甲酸衍生物（自其可選擇出具有必要溶解度之溶劑）包括（但不限於）：1,4-環己烷二甲

五、發明說明 (29)

醇二苯甲酸酯、二乙二醇二苯甲酸酯、二丙二醇二苯甲酸酯、聚丙二醇二苯甲酸酯、丙二醇二苯甲酸酯、二乙二醇二苯甲酸酯及二丙二醇二苯甲酸酯摻合物、聚乙二醇(200)二苯甲酸酯、異癸基苯甲酸酯、新戊二醇二苯甲酸酯、甘油基三苯甲酸酯、五赤藻糖醇四甲酸酯、異丙苯基苯基苯甲酸酯、三甲基戊烷二醇二苯甲酸酯。

[00094] 技藝所認知的酞酸衍生物(自其可選擇出具有必要溶解度之溶劑)包括：烷基苄基酞酸酯、雙-異丙苯基-苯基異酞酸酯、二丁氧基乙基酞酸酯、二甲基酞酸酯、二甲基酞酸酯、二乙基酞酸酯、二丁基酞酸酯、二異丁基酞酸酯、丁基辛基酞酸酯、二異庚基酞酸酯、丁基辛基酞酸酯、二異壬基酞酸酯、壬基十一基酞酸酯、二辛基酞酸酯、二-異辛基酞酸酯、二癸基酞酸酯、混合之醇酞酸酯、二-(2-乙基己基)酞酸酯、直鏈庚基、壬基酞酸酯、直鏈庚基、壬基、十一基酞酸酯、直鏈壬基酞酸酯、直鏈壬基十一基酞酸酯、直鏈二壬基、二癸基酞酸酯(二異癸基酞酸酯)、二十一基酞酸酯、二-十三基酞酸酯、十一基十二基酞酸酯、癸基十三基酞酸酯、二辛基及二癸基酞酸酯之摻合物(50/50)、丁基苄基酞酸酯及二環己基酞酸酯。

[00095] 可用於本發明之許多溶劑可取自商場(Aldrich化學品公司, Sigma化學品公司)或可利用酸鹵化物及選擇之酯化催化劑,藉傳統各別之芳基烷酸之酯化來製備(如描述於美國專利案 5,556,905 中者,其併入本文作為

五、發明說明 (30)

參考)；在酮之情況中，可藉各別之二級醇先質之氧化來製備。

[00096] 較佳之溶劑包括芳香族醇、上述之芳基酸之低烷基及芳烷基酯類。代表性之酸為苯甲酸及酞酸，如酞酸、異酞酸及對酞酸。最佳之溶劑為苧醇及苯甲酸之衍生物，其包括（但不限於）苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸異丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸異丁酯、苯甲酸第二丁酯、苯甲酸第三丁酯、苯甲酸異戊酯及苯甲酸苧酯，以苯甲酸苧酯為最佳。

[00097] 除了水不混溶之溶劑外，組成物亦可包括一或多種其他可混溶之溶劑（“成分溶劑”），前提是何種之此種其他溶劑為除了低烷醇以外者。可與主要溶劑相容或相混溶之成分溶劑可具有更高之與水混溶性，且形成之混合物仍表現顯著之水吸收於植入物中之限制。此種混合物將被稱為“成分溶劑混合物”。有用的成分溶劑混合物可具有大於主要溶劑本身之水中溶解度，典型介於 0.1 重量百分比和至高達且包括 50 重量百分比之間，較佳高達且包括 30 重量百分比，最佳高達且包括 10 重量百分比，而不會不利地影響本發明之植入物所表現之水吸收的限制。

[00098] 可用於成分溶劑混合物中之成分溶劑為那些可與主要溶劑或溶劑混合物混溶之溶劑，包括（但不限於）三乙醯酐、二乙醯酐、三乙醯酐、三丁酸甘油酯、三乙基檸檬酸酯、三丁基檸檬酸酯、乙醯三乙基檸檬酸酯、乙醯三丁基檸檬酸酯、三乙基甘油酯、三乙基磷酸酯、二乙基酞

五、發明說明 (31)

酸酯、二乙基酒石酸酯、礦油、聚丁烯、矽酮液體、甘油、乙二醇、聚乙二醇、辛醇、乙基乳酸酯、丙二醇、碳酸伸丙酯、碳酸伸乙酯、丁醯內酯、氧化乙烯、氧化丙烯、N-甲基-2-吡咯啉酮、2-吡咯啉酮、甘油甲醛、甲基乙酸酯、乙基乙酸酯、甲乙酮、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、四氫呋喃、己內醯胺、癸基甲基亞砷、油酸及 1-十二基重氮環-庚二酮及其之混合物。

[00099] 較佳之溶劑混合物為那些以苯甲酸苄酯為主要溶劑者，及由苯甲酸苄酯與三乙醯酐、三丁基檸檬酸酯、三乙基檸檬酸酯或 N-甲基-2-吡咯啉酮之任一所形成之混合物。較佳之混合物為那些苯甲酸苄酯存在量以重量計為所存在溶劑之總量之 50% 或更多，尤佳 60% 或更多，最佳 80% 或更多。尤佳之混合物為以重量計 80/20 之苯甲酸苄酯/三乙醯酐及苯甲酸苄酯/N-甲基-2-吡咯啉酮。於其他具體例中，較佳之溶劑為苄醇及由苄醇與苯甲酸苄酯或苯甲酸乙酯任一所形成之混合物。較佳之苄醇/苯甲酸苄酯及苄醇/苯甲酸乙酯為以重量計 1/99 混合物；以重量計 20/80 混合物；以重量計 30/70 混合物；以重量計 50/50 混合物；以重量計 70/30 混合物；以重量計 80/20 混合物；以重量計 99/1 混合物。尤佳之苄醇/苯甲酸苄酯及苄醇/苯甲酸乙酯之混合物為以重量計 25/75 混合物及以重量計 75/25 混合物。

[000100] 於一尤佳之具體例中，主要溶劑係選自一芳香族醇及苯甲酸之低烷基及芳烷基酯，且聚合物為一種以乳

五、發明說明 (32)

酸為底之聚合物，最佳為 PLGA，具有重量平均分子量約 30,00 至約 10,000；較佳約 3,000 至約 9,000；尤佳約 4,000 至約 8,000；且尤佳地，低分子量聚合物具有約 7,000、約 6,000、約 5,000、約 4,000 及約 3,000 之分子量。目前，最佳之溶劑為苺醇、苯甲酸苺酯及苯甲酸之低烷酯，如苯甲酸乙酯。主要的溶劑，如芳香族醇及苯甲酸酯可單獨使用或與其他如本文所述之可混溶溶劑（如三乙醯酐）成混合物來使用。

[000101] 溶劑或溶劑混合物能溶解聚合物以形成一種在釋放前可維持有益劑顆粒之溶解或分散或自使用環境分離之黏質凝膠。本發明之組成物提供可用於有益劑之全身及局部投與之植入物，植入物具有低突發指數。水吸收係藉使用一種溶解或塑化聚合物但實質限制水吸收於植入物中之溶劑或成分溶劑混合物予以控制。此外，較佳之組成物可提供具有低於 37°C 之玻璃轉變溫度之黏質凝膠，使凝膠於植入 24 小時或更久之後保持非硬性一段時間。

[000102] 限制水吸收及適當選擇低分子量聚合物和水不混溶溶劑對經控制、持續遞送一短期時間的重要性可參考圖 1-10（說明各種組成物之體內釋放速率態樣作為時間之函數）予以瞭解。

[000103] 溶劑或溶劑混合物典型存在之用量為黏質凝膠（亦即聚合物和溶劑之組含量）之約 95 至約 10 重量%，較佳約 80 至約 20 重量%，較佳約 75 至約 15 重量%，較佳約 70 至約 20 重量%，較佳約 65 至約 20 重量%，較佳

五、發明說明 (33)

約 65 至約 30 重量%，通常約 60 至約 40 重量%。聚合物對溶劑比例範圍以重量計約 30:70 至約 90:10；較佳以重量計約 40:60 至約 80:20；較佳以重量計約 50:50 至約 75:25；尤佳以重量計約 55:45 至約 65:35。

[000104] 除了藉選擇溶劑來控制水吸收及有關之初始突發之外，可調整有益劑之水溶解度之藥劑亦可與較佳之溶劑結合使用，以控制有益劑自植入物之控制性突發。藉使用與有益劑有關之溶解度調整劑，於植入後之突發指數及於第一個 24 小時內所釋放之有益劑的百分比可減少三分之一至三分之二或更多。此種調整劑典型為塗料、可與有益劑形成複合物或其他形式結合物或可安定有益劑之物質，如金屬離子、其他安定劑、蠟、脂、油、非極性乳化劑等。此等溶解度調整劑的使用可允許使用更高水可溶溶劑或混合物，及就全身性應用而言，達成 8 或更低之突發指數供，或就局部應用而言，達成於植入後之第一個 24 小時之有益劑的釋放不大於所投與之有益劑之 40%。較佳該釋放不大於 30% 及更佳不大於 20%。

[000105] 本發明之組成物之有限水吸收通常可提供製備不含溶解度調整劑（當在其他組成物中時，此種調整劑可能是必要的）之組成物的可能性。

[000106] 在選擇溶劑和聚合物導致組成物嚴重限制本身之水吸收的情況下，期望能添加滲透劑或其他藥劑及幫助吸收至所欲程度之吸水劑。此種藥劑例如可為糖類等且為此技藝中為人所熟知者。

五、發明說明 (34)

[000107] 本發明之溶劑-聚合物組成物之有限水吸收導致所形成之植入物組成物不含在利用先前技藝方法所形成之植入物之表面上的指狀細孔。典型地，本發明之組成物為實質均勻之海綿狀凝膠形式，在植入物內部之細孔與在植入物之表面上之細孔極為相同。本發明之組成物保留彼等之凝膠狀稠度，且與習知裝置所為者相較，係以控制方式、以持續速率投與一有益劑經一短期時間。這在適當選擇低分子量聚合物及水不混溶溶劑下是有可能的，且進一步係由於本發明之可注射之儲存凝膠組成物通常具有低於患者體溫（如人體溫為 37°C ）之玻璃轉變溫度（ T_g ）所致。因為可用於本發明之溶劑與水不混溶，植入物之水吸收受到限制且形成之細孔傾向於類似一種封閉細胞結構，而不會有顯著數量之較大細孔或自表面延伸於植入物內部之細孔在植入物之表面為開放的。再者，表面細孔僅提供水有限的機會在植入後立即由體液進入植入物，因而控制突發效應。由於組成物在植入前通常為高黏性，當組成物欲以注射植入時，黏度選擇地可藉使用黏度-降低、可混溶之溶劑或使用乳化劑予以調整，或藉加熱以獲得具有黏度或剪力抗性夠低以允許凝膠組成物通過針頭之凝膠組成物。

[000108] 對於在所期望或為必要之第一個 24 小時所釋放之有益劑之量的限制將視環境而定，如整個遞送期之持續期間、有益劑之治療窗口，由於過度給藥之潛在有害影響、有益劑之成本及所期望效果之類型，如全身性或局

五、發明說明 (35)

部。較佳地，40%或更低之有益劑將在植入後之第一個24小時被釋放，其中百分比係以在整個遞送期之持續期間待遞送之有益劑之總量為基準。典型地，若遞送期之持續期間相當短，例如一相當於或低於2週的期間，較佳約10天或更短；較佳約7天或更短，尤佳約3天至約7天，或若有益劑在最小之副作用的可能下具有寬廣的治療窗口，或若有益劑局部作用者，則在第1個24小時釋放較高之百分比是可忍受的。於某些具體例中，在植入後24小時之內，系統釋放低於或等於20重量%之於遞送期之持續期間待遞送之有益劑的量。於其他具體例中，在植入後24小時之內，系統釋放低於或等於遞送期之持續期間（其中遞送期為1週）待遞送之有益劑的量之40重量%。於其他具體例中，在植入後24小時之內，系統釋放低於或等於遞送期之持續期間（其中遞送期為三天）待遞送之有益劑的量之50重量%。

[000109] 視所選擇之特殊溶劑或溶劑混合物、聚合物及有益劑、及選擇之有益劑的溶解度調整劑而定，供全身遞送用之本發明組成物可提供一種具有8或更低，較佳6或更低，尤佳4或更低，最佳2或更低之突發指數的凝膠組成物。PLGA組成物之重量平均分子量範圍約3,000至約10,000；較佳約3,000至約9,000；尤佳約4,000至約8,000；且尤佳地，低分子量聚合物具有約7,000、約6,000、約5,000、約4,000及約3,000之分子量，以選擇性與其他溶劑組合且具有低於7重量%之水中可混溶度、

五、發明說明 (36)

提供用來供有益劑之全身性遞送之植入物有 10 或更低，較佳 7 或更低，尤佳 5 或更低，最佳 3 或更低之突發指數之溶劑為特別有利者。如本文所述之溶劑混合物之使用特別有利於作為一種提供聚合物之充分塑化的方法，以獲得黏質凝膠的形成，同時符合本發明組成物之所欲之突發指數及百分比釋放目的。

[000110] 用以供局部遞送有益劑之組成物係以如供全身性使用者相同方式予以形成。惟，因為有益劑之局部遞送至患者將不會導致可偵測之有益劑的血漿濃度，此種系統必須以在預定初始期間內所釋放之有益劑的百分比為特徵，而不是以本文所定義之突發指數為特徵。最典型地，該期間將為植入後第一個 24 小時，且百分比將相等於在此期間（如 24 小時）所釋放之有益劑的重量計用量除以在遞送期之持續期間待遞送之有益劑的重量計用量，再乘上數字 100。本發明之組成物就大部分之應用而言，將具有 40% 或更低，較佳為 30% 或更低，最佳 20% 或更低之初始突發性。

[000111] 於許多情況中，期望能在局部給藥期間降低有益劑之初始突發性以避免有害的影響。例如，本發明包含化學治療劑之植入物為適合供直接注射於腫瘤者。然而，許多化學治療劑當全身性給藥時，可表現毒性的副作用。結果，局部投藥與腫瘤可能是治療方法的選擇。但若此等藥劑將進行可能表現副作用之血管或淋巴系統時，必須避免化學治療劑大突發性之給藥。因此，在此等情況中，本

五、發明說明 (37)

發明之具有如本文所述之有限的突發性之可植入系統為有利的。

[000112] 藉混合聚合物及溶劑所形成之凝膠，在混合完成後 1-2 天，於 25°C 下利用 Haake 流速計以 1.0 秒^{-1} 剪切速率測定，典型具有約 100 至約 50,000 泊，較佳約 500 至約 30,000 泊，尤佳約 500 至約 10,000 泊之黏度。將聚合物與溶劑混合可藉傳統低剪力設備，如 Ross 雙行星式混合機，混合約 10 分鐘至約 1 小時予以達成，但熟悉該項技術者可視所製備之組成物之特殊物理特性而定而選擇較短和較長時間。由於本發明之儲存凝膠組成物係以一種注射式組成物來給藥，當形成儲存凝膠組成物（其為黏質凝膠）時之對抗性的考慮在於聚合物／溶劑／有益劑組成物具有充分低黏度，為的是要允許其被驅使通過小直徑，如 18-20 規之針頭。若需要，供注射用之凝膠的黏度調整可藉本文所述之乳化劑或觸變劑予以完全。又，此種組成物應有適當之尺寸安定性，致使可維持局部化及若需要可予以移除。本發明之特別的凝膠或凝膠狀組成物滿足此等要求。

[000113] 若聚合物組成物可以注射式凝膠被投與，聚合物溶解之程度必須與形成之凝膠黏度平衡，以允許一適當之力以自針頭配送黏質凝膠及潛在之突發效應。高黏性凝膠使有益劑被遞送，而不會表現顯著的突發效應，但可使配送凝膠通過針頭變得困難。於該等情況中，乳化劑可選擇性地被添加至組成物中。而且，由於黏度通常隨著組成

五、發明說明 (38)

物之溫度增加而降低，在某些應用中，有利地可藉加熱降低凝膠黏度，以提供更容易注射之組成物。本發明儲存凝膠組成物之剪切稀薄化特性使彼等易於利用標準規格針頭被注射於一包括人類之動物中而無須過度之配送壓力。

[000114] 當乳化劑與利用傳統靜力或機械混合裝置（如一孔板式混合機）自聚合物和溶劑所形成之黏質凝膠混合時，乳化劑會形成一分離相，係由典型具有平均直徑低於約 100 微米之微視大小之分散微滴所組成。連續相係由聚合物和溶劑所形成。有益劑之顆粒可被溶解或分散於連續相或微滴相中。在形成之觸變組成物中，乳化劑之微滴在剪切的方向伸長，並實質地降低由聚合物和溶劑所形成黏質凝膠之黏度。例如，若有於 25°C 下以 1.0 秒⁻¹測定具有約 5,000 至約 50,000 泊黏度的黏質凝膠，則當以 10% 乙醇／水溶液乳化時，在 25°C 下藉 Haake 流速計測定，吾人可獲得至低於 100 泊之黏度降低。

[000115] 當使用時，乳化劑典型存在之用量範圍，基於可注射之儲存凝膠組成物之用量（亦即聚合物、溶劑、乳化劑及有益劑之組合量）為準，為約 5 至約 80%，較佳約 20 至約 60%，通常為 30 至 50 重量%。乳化劑包括例如不完全與聚合物溶劑或溶劑混合物混溶之溶劑。例示性之乳化劑為水、醇類、多元醇、酯類、羧酸類、酮類、醛類及其混合物。較佳之乳化劑為醇類、丙二醇、乙二醇、甘油、水及其溶液和混合物。尤佳為水、乙醇及異丙醇及其溶液和混合物。乳化劑之類型影響分散微滴之尺寸。

五、發明說明 (39)

例如，乙醇可提供具有平均直徑之微滴，其為大於在 21 °C 下以包含 0.9 重量%氯化鈉之等張食鹽水溶液所獲得之微滴的 10 倍。

[000116] 觸變劑，亦即一種賦與聚合物凝膠觸變特性之藥劑，係選自低烷醇。低烷醇表一種包含 2-6 個碳原子且為直鏈或支鏈之醇。此種醇可舉例為乙醇、異丙醇等。重要的是，此一觸變劑非為一種聚合物溶劑（參見例如，原位形成生物可分解之聚-內交酯-共-乙交酯系統供蛋白質之控制釋放之發展，Lambert, W.J., and Peck, K.D., 控制釋放期刊，33 (1995) 189-195)。當使用時，觸變劑可存在之量為溶劑及觸變劑之組合量之 0.01 至 15 重量百分比，較佳為 0.1 至 5 重量百分比，通常為 0.5 至 5 重量百分比。

[000117] 應瞭解乳化劑及／或觸變劑並非構成一單純稀釋劑或一種藉由僅降低組成物之成分濃度而降低黏度之聚合物-溶劑。使用傳統稀釋劑可降低黏度，但當注入經稀釋之組成物時，亦會引起先前所述之突發效應。對照之下，本發明之可注射之儲存凝膠組成物可藉選擇適當之低分子聚合物、溶劑及乳化劑予以配製，以避免突發效應，使其一旦被注入於所在位置時，乳化劑對原始系統之釋放特性有很低的影響。

[000118] 雖然本發明之可注射之儲存凝膠組成物較佳係形成為黏質凝膠形式，但植入物之投與方法並未限於注射，儘管該遞送模式通常為較理想的。若可注射之儲存凝

五、發明說明 (40)

膠組成物係以一種留置 (leave-behind) 產品予以給藥，則其可在手術完成之後被形成以安裝於現存體腔中，或可呈一種可流動凝膠形式，藉塗刷或塗抹凝膠至殘餘組織或骨上來施用。此等應用可允許黏膠中之有益劑之負荷量高於注射式組成物典型存在之濃度。

有益劑：

[000119] 有益劑可為生理或藥學活性物質，選擇性與藥學上可接受載體及其他不會實質對本發明可獲得之有利結果有不利影響之成分，諸如抗氧化劑、安定劑、滲透劑及促進劑等組合。有益劑可為已知被遞送至人體或動物體且優先溶於水而非聚合物-溶解溶劑中之任何藥劑。此等藥劑包括藥物藥劑、醫藥品、維生素、營養物等。符合此性質之藥劑類型包括低分子量化合物、蛋白質、胜肽、基因物質、營養物、維生素、食品補充物、性殺菌劑、繁殖抑制劑及繁殖促進劑。

[000120] 可被本發明遞送之藥物製劑包括作用在周邊神經、腎上腺素接受體、乙醯膽鹼受體、骨骼肌、心血管系統、平滑肌、血液循環系統、總觀(synoptic)部位、神經受動器接合部位、內分泌及荷爾蒙系統、免疫系統、再生系統、骨骼系統、內分泌素系統、營養及排泄系統，組織胺系統及中樞神經系統上之藥物。適合之藥劑可選自例如蛋白質、酵素、荷爾蒙、聚核苷酸、核蛋白、多糖、糖蛋白、脂蛋白、多肽、類固醇、止痛劑、局部麻醉劑、抗生

五、發明說明 (41)

素製劑、化學治療劑、免疫抑制劑、消炎劑（包括消炎皮質酮）、抗增生劑、抗有絲分裂劑、血管生成劑、抗精神病藥、中樞神經系統（CNS）藥劑、抗凝血劑、纖維蛋白分解劑、生長因子、抗體、眼用藥物及此等物種之代謝物、類似物（包括合成及取代類似物）、衍生物（包括與其他巨大分子之集體結合／融合及與未相關之化學部分藉此技藝中已知方法之共價結合）、片段、及經純化、分離、重組及化學合成變體。

[000121] 可被本發明之組成物所遞送之藥物包括（但不限於）普魯卡因(procaine)、普魯卡因鹽酸鹽、丁卡因(betracaine)、丁卡因鹽酸鹽、可卡因(cocaine)、可卡因鹽酸鹽、氯普卡因(chloroprocaine)、氯普卡因鹽酸鹽、丙對卡因(proparacaine)、丙對卡因鹽酸鹽、畢哌卡因(piperocaine)、畢哌卡因鹽酸鹽、己卡因(hexylcaine)、己卡因鹽酸鹽、納依卡因(naepaine)、納依卡因鹽酸鹽、苯駢噻納(benzoxinate)、苯駢噻納鹽酸鹽、環甲基卡因(cyclomethylcaine)、環甲基卡因鹽酸鹽、環甲基卡因硫酸鹽、利多卡因(lidocaine)、利多卡因鹽酸鹽、丁哌卡因(bupivacaine)、丁哌卡因鹽酸鹽、甲哌卡因(mepivacaine)、甲哌卡因鹽酸鹽、丙胺卡因(prilocaine)、丙胺卡因鹽酸鹽、狄布卡因(dibucaine)及狄布卡因鹽酸鹽、依替卡因(etidocaine)、苯佐卡因(benzocaine)、丙氧卡因(proxycaine)、迭克羅寧(dyclonin)、普默辛(promoxine)、氧丁普魯卡因、氯拉嗪 edisylate、硫酸亞

五、發明說明 (42)

鐵、胺基己酸、咪戊胺(mecamylamine)鹽酸鹽、普魯卡醯胺鹽酸鹽、安非他命硫酸鹽、甲基安非他命鹽酸鹽、苯並安非他命鹽酸鹽、異丙腎上腺素(isoproterenol)硫酸鹽、苯咪特嗪(phenmetrazine)鹽酸鹽、吡噻納可(bethanechol)氯化物、甲膽鹼(methacholine)氯化物、阿托平(atropine)硫酸鹽、毛果芸香鹼、東莨菪鹼溴化物、東莨菪鹼碘化物、三二己基乙基氯化物、苯乙福明(phenformin)鹽酸鹽、哌醋甲酯(methylphenidate)鹽酸鹽、茶鹼膽酸鹽、頭孢菌素鹽酸鹽、敵芬尼朵(diphenidol)、氯苯甲嗪(meclizine)鹽酸鹽、甲哌氯丙嗪(prochlorperazine)馬來酸、苯氧基苄胺、硫乙哌丙嗪馬來酸、茴茛二酮、雙苯殺鼠酮(diphenadione)、四硝酸赤癬醇、地高辛(digoxin)、異丙氟磷、乙醯醋胺、甲基噻唑醯胺(methazolamide)、苄氟噻嗪、氯普魯邁得(chloro-promaide)、苄唑醯胺(lolazamide)、醋酸氯地孕酮、苯那甘可得(phenaglycodol)、別嘌呤醇、鋁阿斯匹靈、胺基甲基葉酸、乙醯磺異噻唑、紅黴素、氫可體松、氫皮質酮乙酸酯、皮質酮乙酸酯、地塞米松(dexamethasone)及其衍生物(諸如貝皮質醇)、去炎松、甲基甾丸素、17-S-雌二醇、乙炔雌二醇、乙炔雌二醇 3-甲醚、潑尾松龍(prednisolone)、17- α -羥基黃體素乙酸酯、19-去甲孕酮、炔諾孕酮、炔諾酮、炔諾酮(norethisterone)、去甲乙希地龍(norethiederone)、孕酮、去甲黃體素(nor-gesterone)、異炔諾酮、阿斯匹、消炎痛(indomethacin)、那波辛

五、發明說明 (43)

(naproxen)、苯氧苯丙酸、舒靈酸(sulindac)、吲哚洛芬、硝基甘油、異山梨醇二硝酸鹽、普萘洛爾(propranolol)、噻嗎洛爾(timolol)、氯鹽心安(atenolol)、心得舒(alprenolol)、西咪替丁、可樂定、丙咪嗪(imipramine)、左旋多巴、氯丙嗪、甲基多巴、二羥基苯基丙胺酸、茶鹼、葡萄糖酸鈣、酮洛芬(ketoprofen)、布洛芬、頭孢菌素、紅黴素、氟哌啶醇、苯醯吡酸、乳酸鐵、長春花胺、苯甲二氮革、苯氧苄胺、地爾硫革、咪利酮(milrinone)、曼多爾(mandol)、奎苯(quanbenz)、氫氯噻嗪、雷尼替丁(ranitidine)、氟比布洛芬(flurbiprofen)、氟那芬(fenufen)、氟布洛芬(fluprofen)、痛滅定、烯氯苯乙酸、甲芬那酸(mefenamic)、氟芬那酸、二夫那(difuinal)、尼莫地平、尼群地平、尼索地平、尼卡地平(nicardipine)、飛羅地平(felodipine)、里朵福來胥(lido- flazine)、太爾巴米爾(tiapamil)、蓋洛巴米爾(gallopamil)、莫法替丁、尼奈替丁(nizatidine)、硫糖鋁(sucralfate)、乙丁替丁(etintidine)、四托羅爾(tetratolol)、敏藥定(mino- xidill)、氯氮革(chlordiazepoxide)、二氮革(diazepam)、鹽酸阿米替林(amitriptyline)及咪普魯胺(imipramine)。其他實例為蛋白質及胜肽，其包括(但不限於)骨形態形成蛋白質，胰島素、秋水仙素、昇糖激素、甲狀腺刺激荷爾蒙、副甲狀腺及垂體荷爾蒙、降鈣素、凝乳素、催乳素、促腎上腺皮質激素、促甲狀腺荷爾蒙、濾泡刺激荷爾蒙、絨毛膜生殖腺刺激素、促性腺激素釋放荷爾蒙、牛生長激素、豬生

五、發明說明 (44)

長激素、腦下垂體後葉荷爾蒙、垂體後葉荷爾蒙、血管增壓素、GRF、生長抑素、賴胺酸加壓素、腸促胰酶素、黃體生成激素、LHRH、LHRH 促動素及拮抗素、輔胺醯胺酸、干擾素(如干擾素 α -2a、干擾素 α -2b)、及一致性干擾素、間白素、生長因子，如上皮生長因子(EGF)、血小板衍生之生長因子(PDGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)、轉形生長因子- α (TGF- α)、轉形生長因子- β (TGF- β)、紅血球生成素(EPO)、類胰島素生長因子-I (IGF-I)、類胰島素生長因子-II (IGF-II)、間白素-1、間白素-2、間白素-6、間白素-8、腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、腫瘤壞死因子- β (TNF- β)、腫瘤壞死因子- γ (TNF- γ)、腫瘤壞死因子- ω (TNF- ω)、集落刺激因子(CGF)、血管細胞生長因子(VEGF)、紅血球生成素(TPO)、間質細胞衍生因子(SDF)、胎盤生長因子(PIGF)、肝細胞生長因子(HGF)、粒細胞巨噬集落刺激因子(GM-CSF)、神經膠質細胞親神經因子(GDNF)、粒細胞集落刺激因子(G-CSF)、纖毛神經營養因子(CNTF)、骨形態生成蛋白質(BMP)、凝血因子、人類胰腺荷爾蒙釋放因子、此等化合物之類似物及衍生物，及此等化合物、或彼等類似物或衍生物之藥學上可接受鹽。

[000122] 可藉本發明之組成物所遞送之藥物的其他實例包括(但不限於)抗增生/抗有絲分裂之藥劑，包括天然產物，如長春花類鹼(即長春花鹼、長春新鹼及 vinorelbine)、紫杉醇、鬼臼毒素(epidipodophyllotoxins)(即

五、發明說明 (45)

鬼臼乙叉甙、鬼臼噻吩甙)、抗生素(放線菌素、放線菌素 D、柔紅黴素、阿黴素及依達魯必辛(idarubicine))、蔥環類抗生素、艾朵仙狀(itoxantrone)、博萊黴素、褶皺黴素(光輝黴素)及絲裂黴素、酵素(全身性代謝 L-天門冬胺酸及剝奪不具有合成彼等自身之天門冬胺酸之細胞之 L-天門冬素酶);抗血小板劑,諸如 G(GP) II_bIII_a 抑制劑及胞外基質(vitronectin)受體拮抗劑;抗增生/抗有絲分裂之烷化劑,諸如氮芥子(雙氯乙基甲胺、環磷醯胺及類似物、溶肉瘤素、苯丁酸氮芥)、乙烯亞胺及甲基馬來胺(六甲基馬來胺及噻替哌(thiotepa))、烷基磺酸酯-布沙芬、亞硝基脲(卡氮芥(BCNU)及類似物、鏈脲菌素)、崔嗪(trazenes)-達卡巴嗪(DTIC);抗增生/抗有絲分裂之抗代謝劑,諸如葉酸類似物(methotrexate)、咪啉類似物(氟尿嘧啶、氟氣青黴素及阿糖胞素)、嘌呤類似物及有關之抑制劑(巯基嘌呤、硫瓜寧、潘妥斯泰丁(pentostatin)及 2-氯去氧腺核苷酸(cladribine);

鉑配位錯合物(希斯普拉丁、佳鉑帝)、普魯卡巴嗪(procarbazine)、羥基脲、麥托坦(mitotane)、胺麩精;荷爾蒙(即雌二醇);抗精神病藥劑(諸如結合至多巴胺、組織胺、萆毒鹼乙醯膽鹼、腎上腺素及血清素受體之抗精神病藥、抗精神藥物、安定藥及抗精神病藥,包括(但不限於)苯氧噻吡、噻藍辛(thioxanthenes)、丁醯苯酮、二苯駢噻苳(dibenzoxepines)、二苯駢二氮苳及二苯基丁

五、發明說明 (46)

基哌啶)；中樞神經系統(CNS)藥劑；抗凝血劑(肝素、合成肝素鹽及其他凝血酶之抑制劑)；纖維蛋白分解劑(諸如組織型漿胞素原活化劑、鏈激酶及尿激酶)、二吡達莫爾(dipyridamole)、三環吡丁(triclopidine)、克羅吡多圭(clopidogrel)、阿比司麥(abciximab)；抗轉移劑；抗分泌劑(breveldin)；消炎劑；諸如副腎皮質類固醇(可體醇、可體松、氟卓可體松(fludrocortisone)、吡尼松(prednisone)、吡尼松龍(pred-nisolone)、6 α -甲基吡尼松龍、三胺辛諾龍(triamcinolone)、貝皮質醇及地基石松)、非-類固醇劑(水楊酸衍生物，亦即阿斯匹靈；對-胺基苯酚衍生物，即乙醯胺基苯酚)；吲哚及茚乙酸(消炎痛、舒寧酸及依托達拉(etodalac))、雜芳基乙酸(痛滅定、克羅風及酮羅來克(ketorolac))，芳基丙酸(布洛芬及衍生物)、胺茴酸(甲酚那酸及甲氯芬那酸)、烯醇酸(吡洛希坎(piroxicam)、泰諾希坎(tenoxicam)、苯基丁脞及氧苯噻脞(oxyphenthatrazone)、那布米酮(nabumetone)、金化合物(醋硫葡金、硫代葡萄糖金、硫代蘋果酸金鈉)；免疫抑制劑：(環孢菌素、它可尼(FK-506)(tacrolimus)、斯洛尼(sirrolimus)(瑞巴黴素)、硫唑普林(azathioprine)、麥考酚酸酯(mycophenolate mofetil))；血管生成劑；血管內皮生長因子(VEGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)；血管緊張素受體阻斷劑；一氧化氮供給者；反義寡核苷酸及彼等之組合物；細胞循環抑制劑、mTOR 抑制劑及生長因子訊號轉導激酶，此等化

五、發明說明 (47)

合物之類似物及衍生物及此等化合物或彼等之類似物或衍生物之藥學上可接受鹽。

[000123] 於某些具體例中，有益劑包括趨化生長因子、增生性生長因子、刺激性生長因子及轉形胜肽生長因子，包括基因、先驅體、後-轉譯-變異體、代謝物、結合蛋白質、受體、下列生長因子家族之受體促動劑及拮抗劑：上皮生長因子 (EGFs)、血小板-衍生之生長因子 (PDGFs)、類胰島素生長因子 (IGFs)、纖維母細胞-生長因子 (FGFs)、轉形-生長因子 (TGFs)、間白素 (ILs)、集落-刺激因子 (CSFs、MCFs、GCSFs、GMCSFs)、干擾素 (IFNs)、內皮生長因子 (VEGF、EGFs)、紅血球生成素 (EPOs)、血管生成素 (ANGs)、胎盤-衍生之生長因子 (PIGFs) 及缺氧誘導之轉錄調節劑 (HIFs)。

[000124] 本發明亦發現與化學治療劑合併應用，供此等藥劑之局部應用以避免或減少全身性副作用。本發明包含化學治療劑之凝膠可直接被注入腫瘤組織，用以經時持續遞送化學治療劑。在一些情況中，特別是在腫瘤切除之後，凝膠可直接被植入形成之腔室中或可被塗抹至剩餘組織中作為塗覆物。在凝膠於手術後被植入的情況中，可利用較高黏度之凝膠，因為彼等無需通過小直徑針頭。可根據本發明之實施被遞送之代表性的化學治療劑包括例如佳鉑帝、希斯普拉丁、太平洋紫杉醇、BCNU、氧化長春花鹼、喜樹鹼、鬼臼乙叉甙、細胞激素、核糖酶、干擾素、

五、發明說明 (48)

抑制腫瘤基因之轉譯與轉錄之寡核苷酸及寡核苷酸序列、前述之功能性衍生物、及一般習知的化學治療劑，諸如描述於美國專利案 5,651,986 中者。本申請案在持續遞送水可溶化學治療劑（例如希斯普拉丁、佳鉑帝及太平洋紫杉醇之水可溶衍生物）方面有特殊的效用。本發明減少突發效應之該等特性在各種水可溶有益劑（尤其是那些為臨床有用且有效，但可能有不利副作用之化合物）之投與方面特別有利。

[000125] 就以上未述及者而言，前述美國專利案 5,242,910 中所述之有益劑亦可使用。本發明之一特殊優點在於難以被微包膠或處理成微球之材料，諸如蛋白質（可舉例如酵素溶菌素及 cDNA，及組合於病毒及非病毒之載體中之 DNA），可被組合於本發明之組成物中，而不會有某程度之因曝露於高溫及通常存在於其他處理技術中之變性溶劑所引起之分解。

[000126] 有益劑較佳以典型具有平均粒徑約 0.1 至約 250 微米，較佳約 1 至約 200 微米，通常由約 30 至 125 微米，之粒子形式被組合於由聚合物與溶劑所形成之黏質凝膠中。例如，具有平均粒徑約 5 微米之粒子已藉噴霧乾燥或冷凍乾燥一種包含 50% 蔗糖及 50% 雞溶菌素（以乾重為準）之水性混合物及 10-20% hGH 和 15-30 mM 乙酸鋅之混合物而產生。此種粒子已被用於圖式所示之某些實施例中。利用適當之冷凍及乾燥循環，傳統之凍乾處理亦可被用來形成不同大小之有益劑粒子。

五、發明說明 (49)

[000127] 為在由聚合物和溶劑所形成之黏質凝膠中形成有益劑之懸浮或分散粒子，可於周圍環境下使用任何傳統之低剪切裝置，諸如 Ross 雙行星式混合機。依此方式，可實質達成有益劑之有效的分佈，而不會分解有益劑。

[000128] 有益劑典型被溶解或分散於組成物中之用量範圍為聚合物、溶劑及有益劑之組含量之約 0.1 至約 50%，較佳約 1 至約 40% 之用量，尤佳約 2 至約 30% 之用量，通常為 2 至 20 重量%。視存在於組成物中之有益劑的量而定，吾人可獲得不同釋放型態及突發指數。尤其，就給定之聚合物和溶劑而言，藉調整此等成分之用量及有益劑之用量，吾人可獲得一種依賴聚合物之分解更甚於有益劑自組成物擴散之釋放型態，反之亦然。就此點而言，在較低之有益劑負載比率下，吾人通常會獲得一種反映聚合物分解之釋放型態，其中釋放速率隨時間而增加。在較高之負載比率下，吾人通常會獲得一種藉有益劑之擴散所引起之釋放型態，其中釋放速率係隨時間而降低。在中等負載比率下，吾人可獲得一種組合之釋放型態，致使若需要，可達成持續穩定之釋放速率。為減少突發性，有益劑之負載以在整體凝膠組成物（亦即聚合物、溶劑及有益劑）之 30 重量% 或更低的程度為較佳，尤佳為負載 20% 或更低。

[000129] 有益劑之釋放速率及負載可被調整以提供有益劑之治療上有效之遞送經過延長持續之遞送期間。較佳地，有益劑存在於聚合物中之濃度為在有益劑於水中之飽

五、發明說明 (50)

和濃度之上，以提供一種配送有益劑之藥物貯存物。雖然有益劑之釋放速率視特殊環境（如待投與之有益劑）而定，可獲得釋放速率約 0.1 至約 100 微克／天，較佳約 1 至約 10 微克／天之程度達約 3 至約 2 週的期間。若遞送將發生經歷短期時間，則可遞送較大的量。通常，若可忍受較大之突發性，則較大之釋放速率是有可能的。在凝膠組成物以手術被植入，或當治療疾病狀態或另一症狀之手術正在進行時以“留置”儲存物被使用的情況中，可提供較之植入物被注射時一般所投與者更高的劑量。再者，有益劑之劑量可藉調整所植入凝膠或所注射之注射式凝膠之體積予以控制。

[000130] 圖 1-9 說明由本發明之較佳組成物，於鼠類所獲得之各種有益劑之代表性釋放型態。如圖所示，本發明包含低分子量聚合物之可注射之儲存凝膠組成物配製物提供一種有益劑之控制性持續釋放經一段相等或低於兩週之短期時間。

選擇之其他成分：

[000131] 其他成分可以所期望之程度存在於可注射之儲存凝膠組成物中，以提供組成物有用的特性，諸如聚乙二醇、吸濕劑、安定劑、細孔形成劑等。當組成物包括可溶或不溶於水性環境中之胜肽或蛋白質時，相當理想的是可於組成物中包括一種溶解度調整劑，其例如可為一種安定劑。各種調整劑被描述於美國專利案 5,654,010 及 5,656,297 中，彼等併入本文作為參考。例如在 hGH 的情

五、發明說明 (51)

況下，理想的是包括某量之二價金屬鹽，較佳為鋅。此種調整劑及安定劑之實例（其可與有益劑形成複合物或結合提供安定或調整之釋放效果）包括金屬陽離子，較佳為二價的，以碳酸鎂、碳酸鋅、碳酸鈣、乙酸鎂、硫酸鎂、乙酸鋅、硫酸鋅、氯化鋅、氯化鎂、氧化鎂、氫氧化鎂、其他制酸劑等。所使用之此等藥劑的用量將視所形成之複合物（若有之）的性質，或在有益劑及藥劑之間的結合性質而定。典型可使用之溶解度調整劑或安定劑對有益劑的莫耳比例為約 100:1 至 1:1，較佳 10:1 至 1:1。

[000132] 細孔形成劑包括生物相容物質，其當與體液接觸時會溶解、分散或分解，以於聚合物基質中產生細孔或通道。典型地，為水可溶之有機及非有機物質，諸如糖類（如蔗糖、葡萄糖）、水可溶鹽（如氯化鈉、磷酸鈉、氯化鈉及碳酸鈉）、水可溶溶劑（如 N-甲基-2-吡咯啉酮及聚乙二醇）及水可溶聚合物（如羧甲基纖維素、羥丙基纖維素等）可便利地被用作細孔形成劑。此等物質可存在之量，以聚合物之重量計為約 0.1% 至約 100%，但典型以聚合物之重量計為低於 50%，尤典型低於 10-20%。

應用與投藥：

[000133] 儲存凝膠組成物之投藥方式並不限於注射，儘管遞送模式通常為較理想的。若儲存凝膠組成物係以一種留置產品予以給藥，則其可在手術完成之後被形成以安裝於現存體腔中，或其可呈一種可流動凝膠形式，藉塗刷或

五、發明說明（60）

hGH 之體內研究

[000147] 遵照一公開試驗程序進行於鼠類之體內 hGH 研究，以決定當經由本發明之可注射之儲存凝膠組成物全身性投與 hGH 時，hGH 之血清濃度。將儲存凝膠 hGH 配製物負載於特製之 0.5cc 可拋棄式注射器中。將可拋棄式 16 號針頭附接至注射器上並利用循環水浴予以加熱至 37°C。將儲存凝膠 hGH 配製物注射於免疫抑制鼠體並在特定時間間隔抽取血液。所有之血清樣本於分析前貯存於 4°C。利用輻射免疫檢驗（RIA）分析樣本之完整 hGH 含量。

[000148] 圖 4、5 及 6 說明由各種儲存配製物（包括本發明者）而來之人類生長荷爾蒙（hGH）於鼠類中所獲得之代表性之體內釋放型態。具低分子量 PLGA 之儲存配製物（於圖 4、5 及 6 中之配製物 6 及 7）之體內釋放型態，相較於控制組配製物（具高分子量 PLGA），具有約 7-14 天之短釋放期間。因此，本發明之包含低分子量聚合物之可注射之儲存凝膠配製物提供一種有益劑之經控制之持續釋放經一段相等於或短於 2 週之短期時間。

實施例 10

丁哌卡因儲存配製物之體內研究

[000149] 如表 3 所示，各種儲存配製物可由帶酯端基或羧基端基之低分子量 PLGA，利用不同溶劑（如苯甲酸苄酯（BB）、苄醇（BA）、苯甲酸乙酯（EB）、BB／乙

五、發明說明 (61)

醇、BB/BA、BB/EB 之混合物等，以不同聚合物/溶劑比例予以製得。藥物粒子可被製成含或不含疏水性賦形劑（如硬脂酸（SA））。

[000150] 圖 7 說明由在 BB 或 BA 中之低分子量 PLGA 所製得之儲存配製物而來之丁哌卡因於鼠類中所獲得之代表性之體內釋放型態。圖 8 說明由在 BA 中具不同聚合物/溶劑比例之低分子量 PLGA 所製得之儲存配製物而來之丁哌卡因於鼠類中所獲得之代表性之體內釋放型態。圖 9 說明由在具不同端基之 BA 中之低分子量 PLGA 所製得之儲存配製物而來之丁哌卡因於鼠類中所獲得之代表性之體內釋放型態。圖 10 說明由在 BA 中具有帶或不帶 SA 所配製之藥物粒子之低分子量 PLGA 所製得之儲存配製物而來之丁哌卡因於鼠類中所獲得之代表性之體內釋放型態。

[000151] 如此實施例所述，藉使用終端加蓋有酯或羧基之低分子量 PLGA，可達到活性劑自儲存物之短期釋放。配製物可於各種溶劑或溶劑混合物中以各種聚合物/溶劑比例來製備。活性劑自儲存物之釋放型態可因此而變動。

實施例 11

PLGA 聚合物之示差掃描熱量計（DSC）測量

[000152] 利用示差掃描熱量計（DSC）（Perkin Elmer Pyris1, Shelton, CT）測量本發明所使用之不同低分子之 PLGA 聚合物之玻璃轉移溫度。於一 Mattler PJ3000 上皿

五、發明說明 (62)

式天平上稱重 DSC 樣本盤。將至少 20 毫克之聚合物樣本置於盤中。記錄樣本之重量。將 DSC 盤蓋置於盤上並使用一壓機 (presser) 密封該盤。以 10°C 增額由 50°C 至 90°C 掃描溫度。

[000153] 圖 11 及 12 說明用於本發明配製物中之具酯基或羧基終端之低分子量 PLGA 之 DSC 圖之差異。此等數據證明用於本發明之低分子量 PLGA 聚合物具有高於 30°C 之玻璃轉變溫度 (“Tg”)。

實施例 12

PLGA 聚合物之體外分解

[000154] 本發明所使用之低分子量 PLGA 聚合物之分解型態係在 37°C 下於 PBS 緩衝液中以試管進行，以決定 PLGA 聚合物之質量損失速率作為時間之函數。各共聚物包含一樣本組。利用 13 毫米之不鏽鋼模頭壓製約 25 個小圓盤 (各為 100±5 毫克)。利用 Carver 壓機以 10 噸力壓製樣本約 10 分鐘。將圓盤放在玻璃瓶中保持在室溫及 25 毫米汞柱下之真空烘箱中，直到準備用於分解浴中。對各試驗之聚合物重覆此程序。製備具有氯化鈉 (0.1N) 之磷酸鹽緩衝食鹽水 (PBS) 溶液 (50 mM, pH 7.4)。將一樣本圓盤稱重於空瓶中並記錄初重 ($M_{初}$)。將 PBS (10 毫升) 以吸管吸入各瓶中。將瓶嚴密加蓋，並置於 37°C 下之振盪水浴中。在記錄溶液之 pH 之前，替換緩衝液一週兩次。在預定時間點，由緩衝水浴中去除樣本，以去離

五、發明說明 (63)

子 Milli-Q 水沖洗，略為乾燥並稱重。記錄樣本重為濕重 ($M_{\text{濕}}$)。將樣本放在 10 毫升之凍乾瓶中並在凍乾前放入冷凍機 (-20°C) 中。於凍乾後，再次將樣本稱重並記錄為乾重 ($M_{\text{經凍乾}}$)。質量損失百分比被定義為 $\{(M_{\text{經凍乾}} - M_{\text{初}}) / M_{\text{初}}\} \times 100\%$ 。

[000155] 圖 13 說明用於上述配製物中之三種 PLGA 之質量損失型態。由此可看出所使用之三種聚合物中，每個都具有顯著不同之分解速率。具酯基或羧基終端之低分子量 PLGA 較之具有高分子量者，具有顯著較快之分解速率。此代表更適合於短期儲存物，其一當活性劑由儲存物釋放時傾向聚合物分解。根據本發明之各方面，可獲得一或多個顯著優點。尤其，利用簡單處理步驟，吾人可獲得一種無須手術，利用低配送力即可通過標準針頭之可被注入於動物體內之儲存凝膠組成物。一旦定位之後，組成物將很快回復至其原始黏度且可呈現快速硬化，致使可實質避免突發效應並提供期望之有益劑之釋放型態。再者，一旦有益劑完全被投與後，不需要去除組成物，因為其完全為生物可分解的。再一優點是，本發明避免使用可能分解某些有益劑（像以胜肽及核苷酸為底之藥物）之微粒子或微膠囊技術，該微粒子及微膠囊技術可能很難以自使用環境去除。由於黏質凝膠係在無需水、溫度極限或其他溶劑下所形成，有益劑之懸浮粒子保持乾燥及其原始構形，這有利於彼等之安定性。又，由於形成一種質塊，若需要，亦自使用環境回收注射儲存凝膠組成物。

五、發明說明（64）

[00156] 上述例示之具體例在各方面係作為闡明，而非用以限制本發明。因此，本發明能有許多詳細實施的變化例，其可由熟悉該項技術者自本文所包含之詳細說明中衍變而得。所有此等變化及修飾被認為在本發明之精神與範疇內。

裝
訂
線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

短期儲存配製物

)

本發明揭示一種藉植入供全身及局部投與有益劑至患者之方法與組成物，亦包括例如可被注射於期望部位且可提供控制釋放有益劑經短期時間之儲存凝膠組成物。組成物包括一種低分子量之生物相容聚合物、一種可與聚合物形成黏質凝膠且藉植入物限制水吸收之具有低水可混溶性之生物相容溶劑，及一種有益劑。

英文發明摘要（發明之名稱：

Short duration depot formulation

)

Methods and compositions for systemically or locally administering by implantation a beneficial agent to a subject are described, and include, for example, depot gel compositions that can be injected into a desired location and which can provide controlled release of a beneficial agent over a short duration of time. The compositions include a low molecular weight biocompatible polymer, a biocompatible solvent having low water miscibility that forms a viscous gel with the polymer and limits water uptake by the implant, and a beneficial agent.

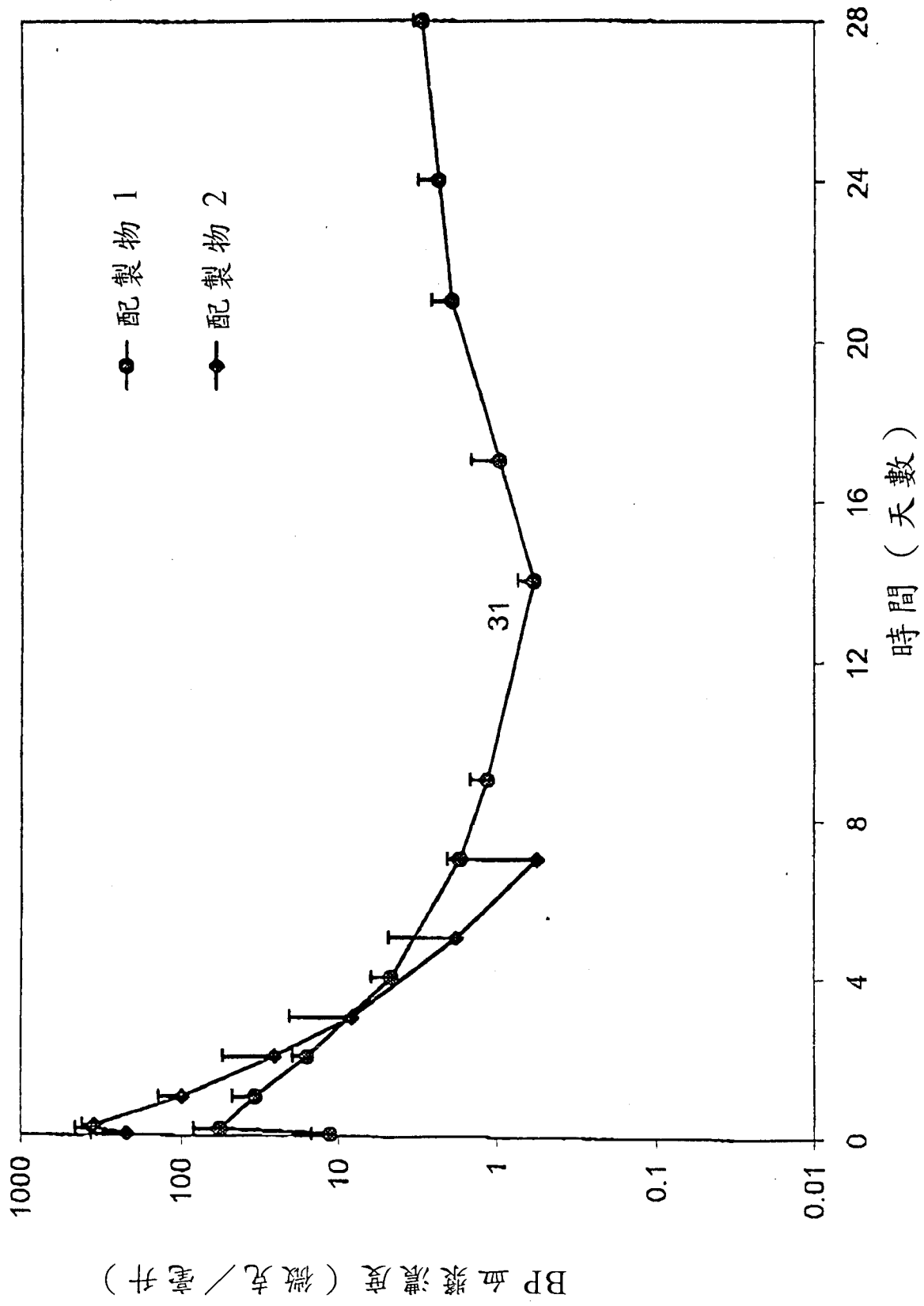


圖 1

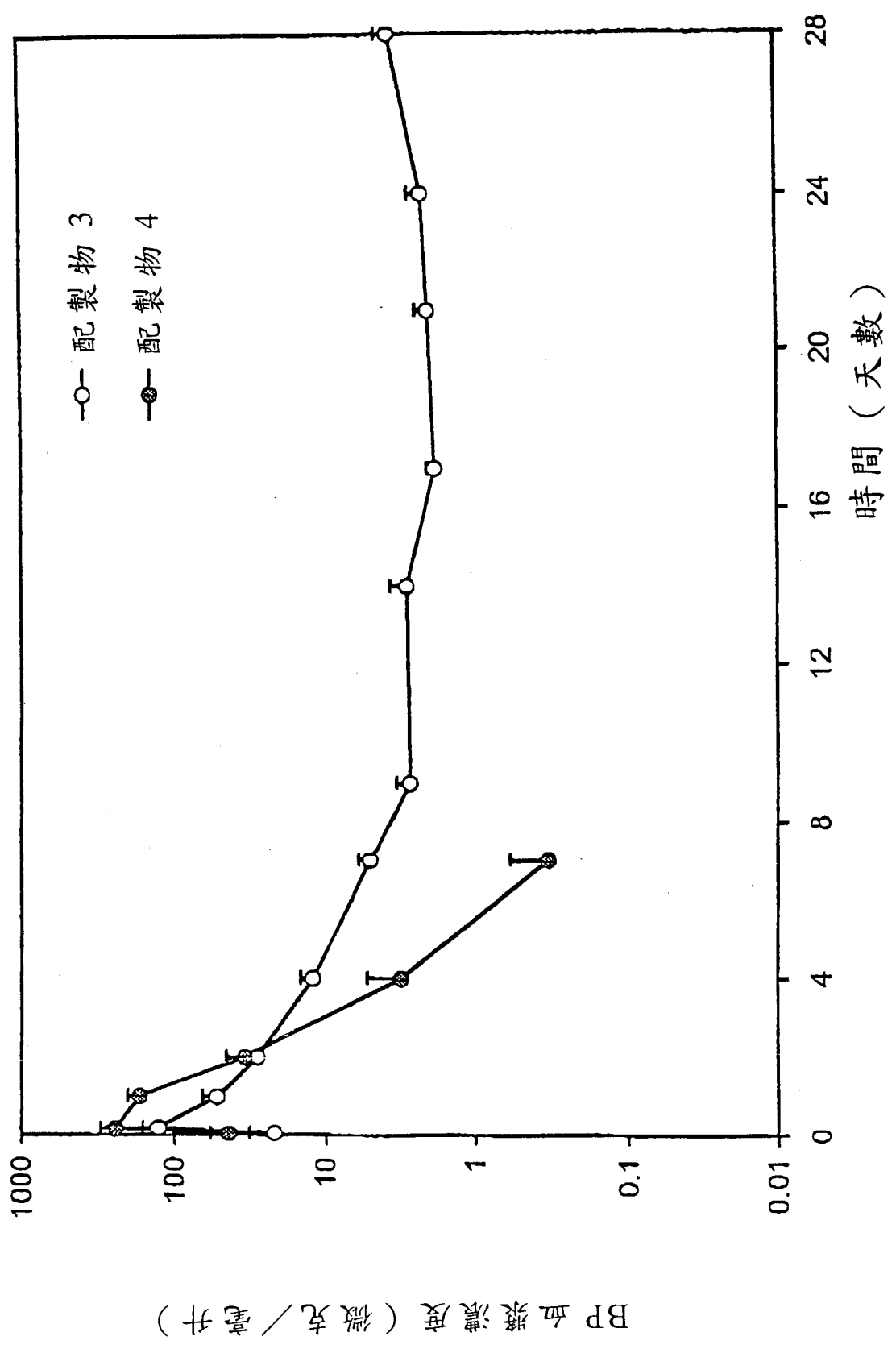


圖 2

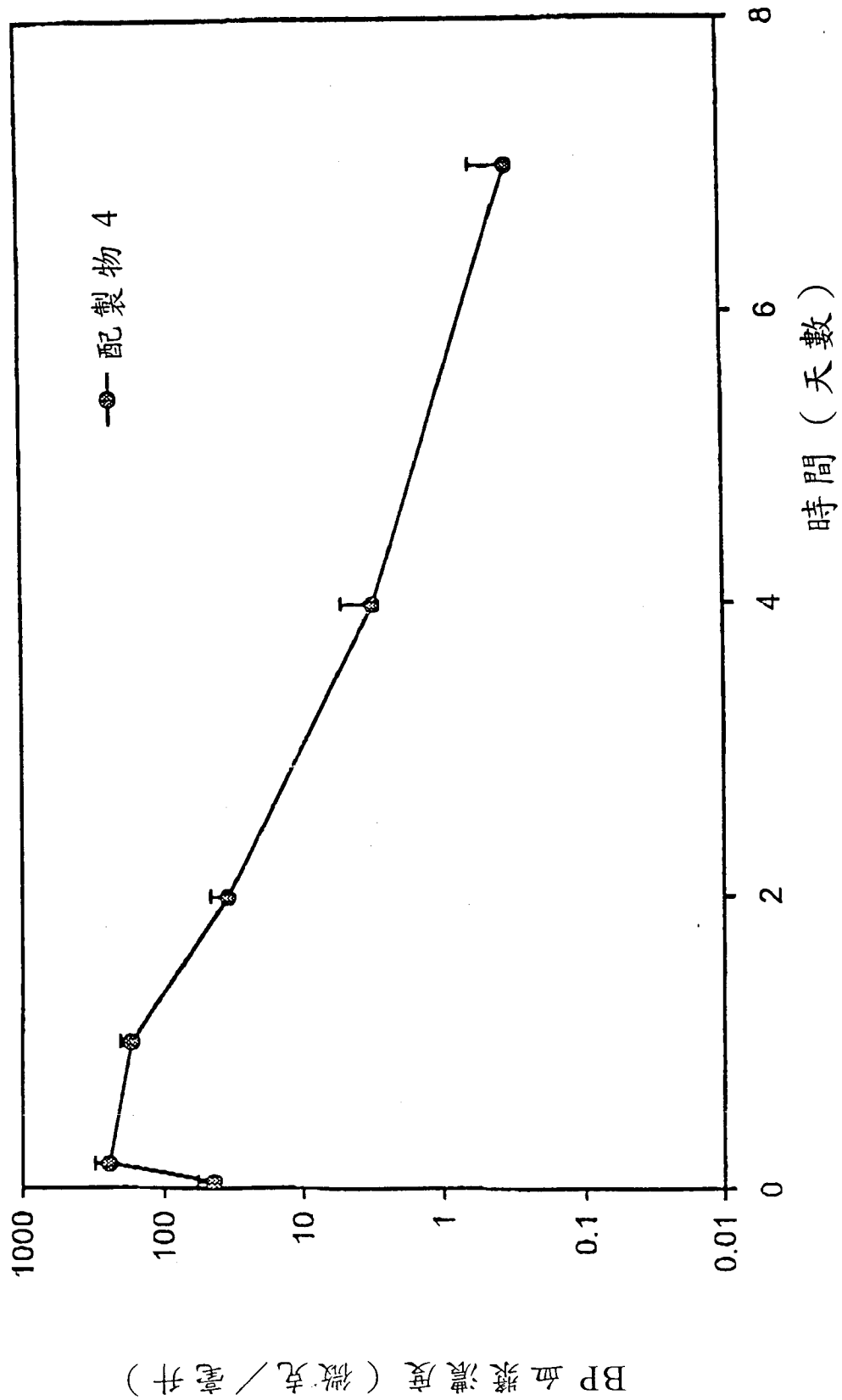


圖 3

4/13

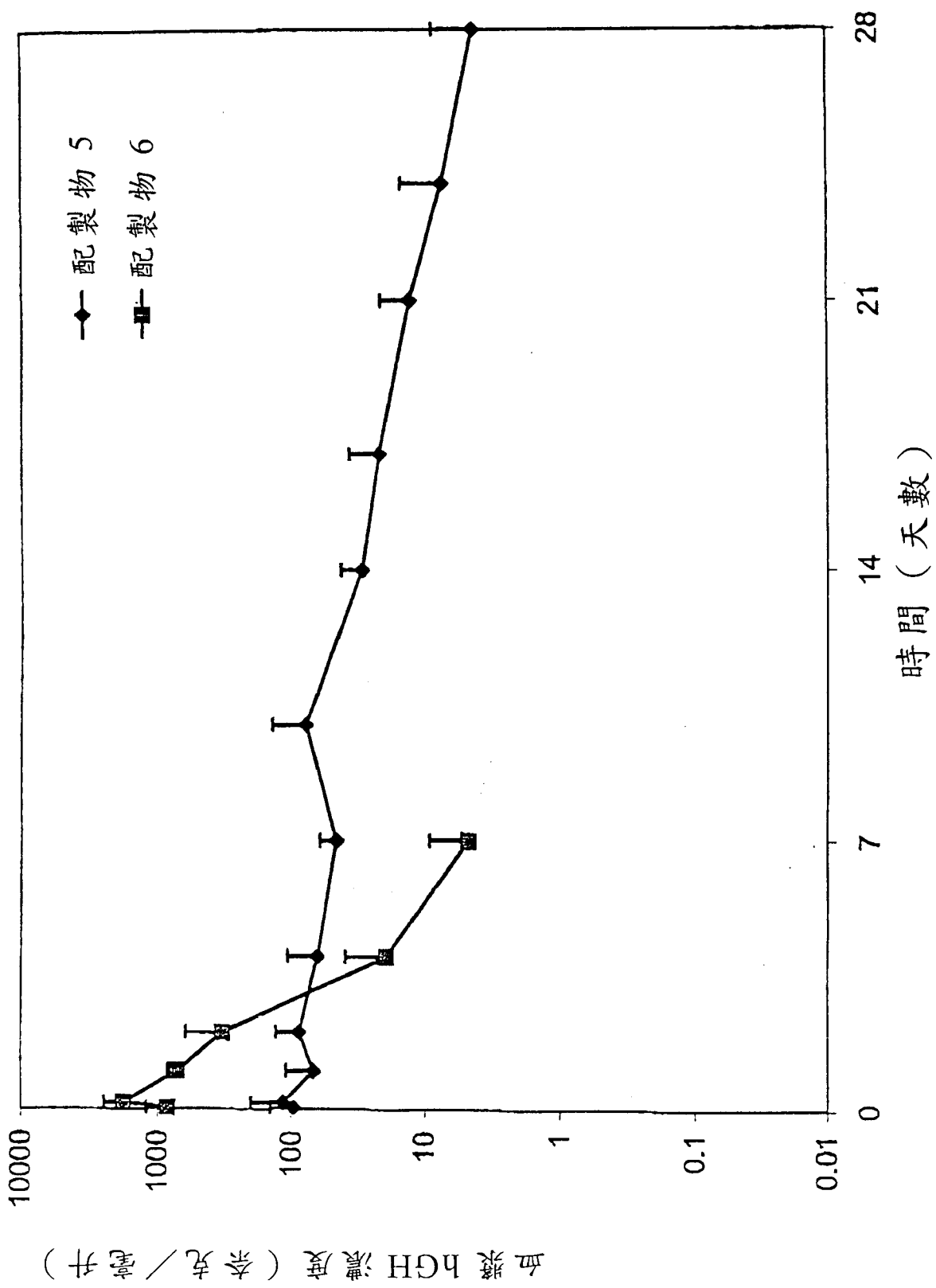


圖 4

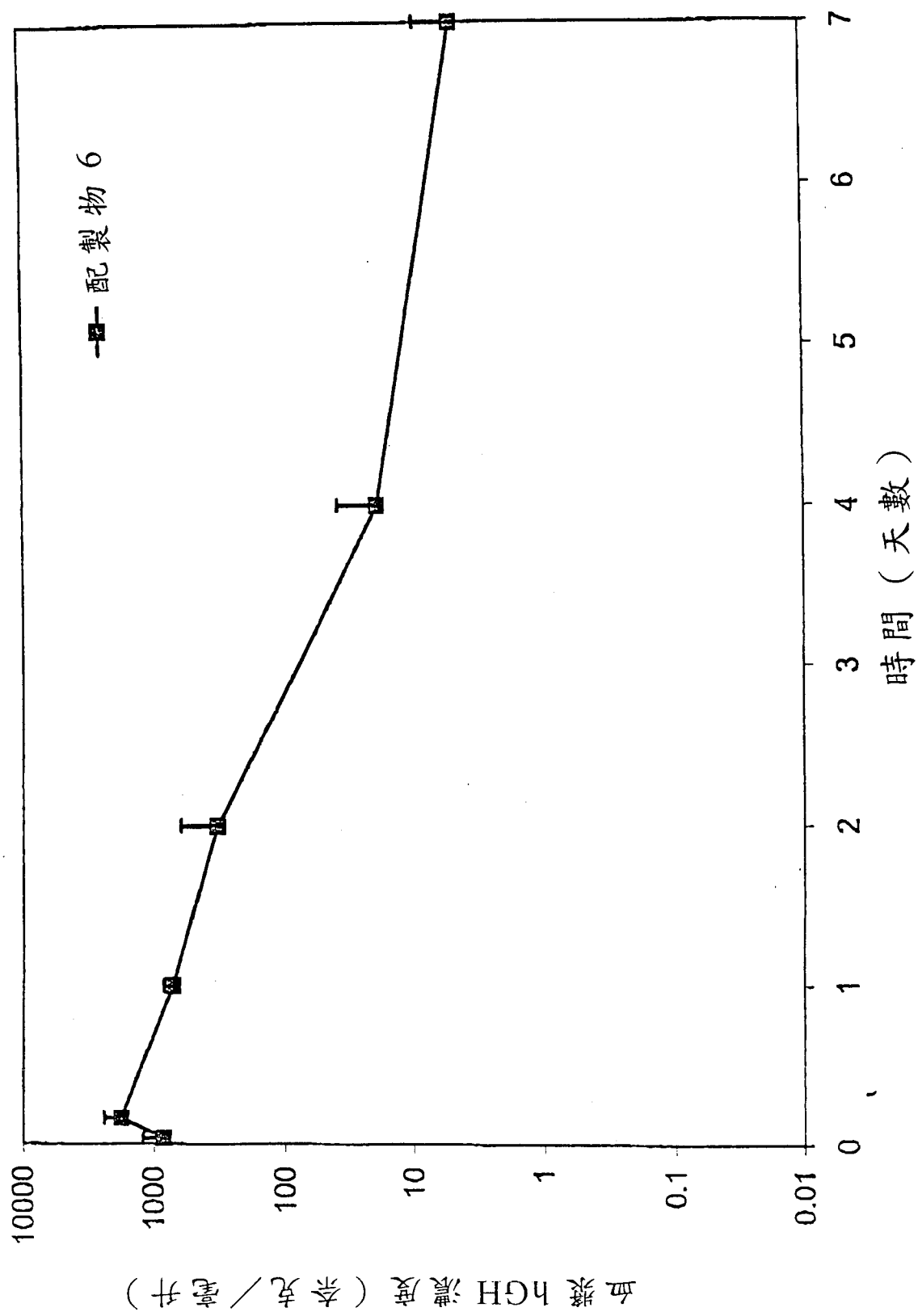


圖 5

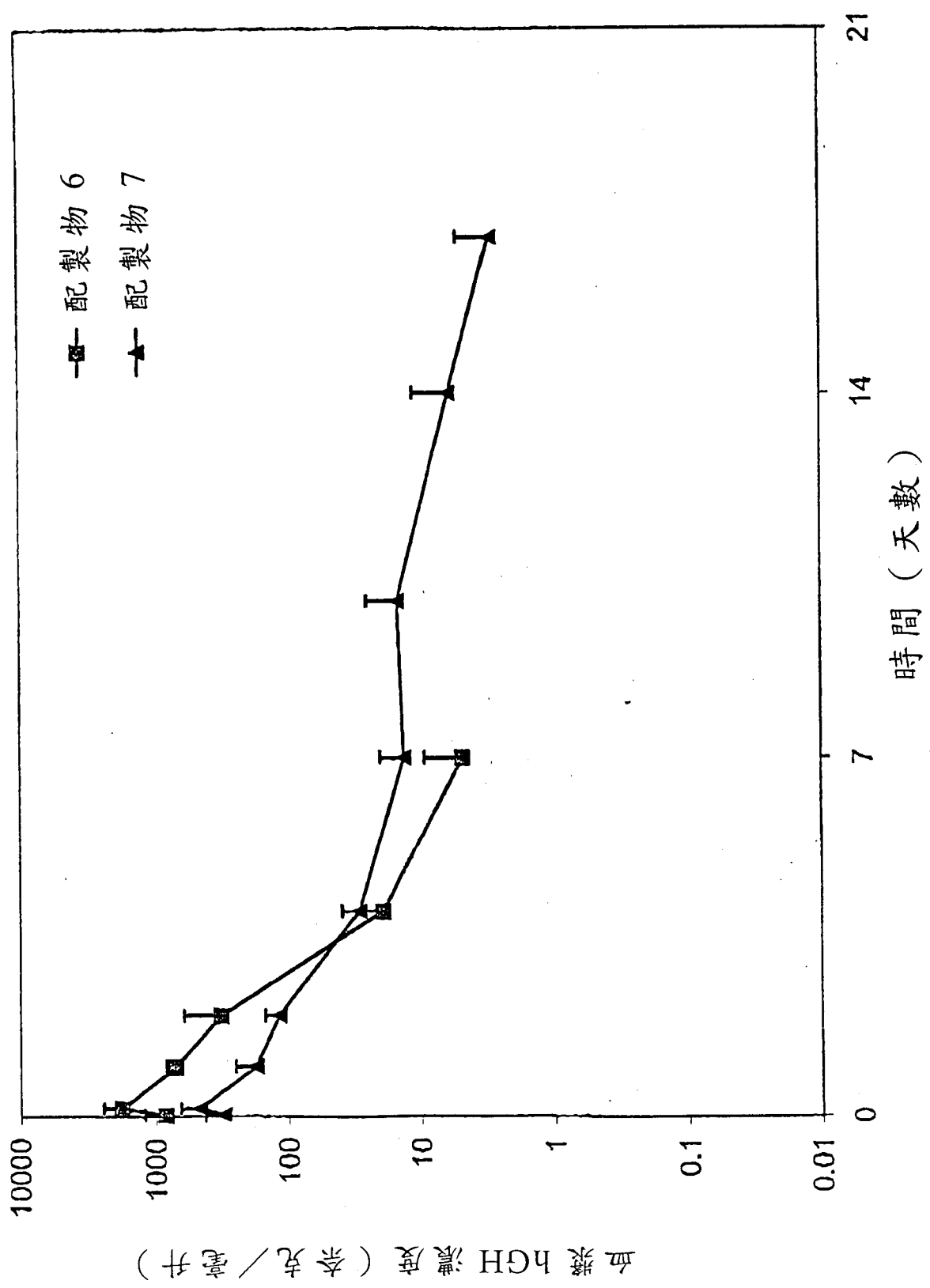


圖 6

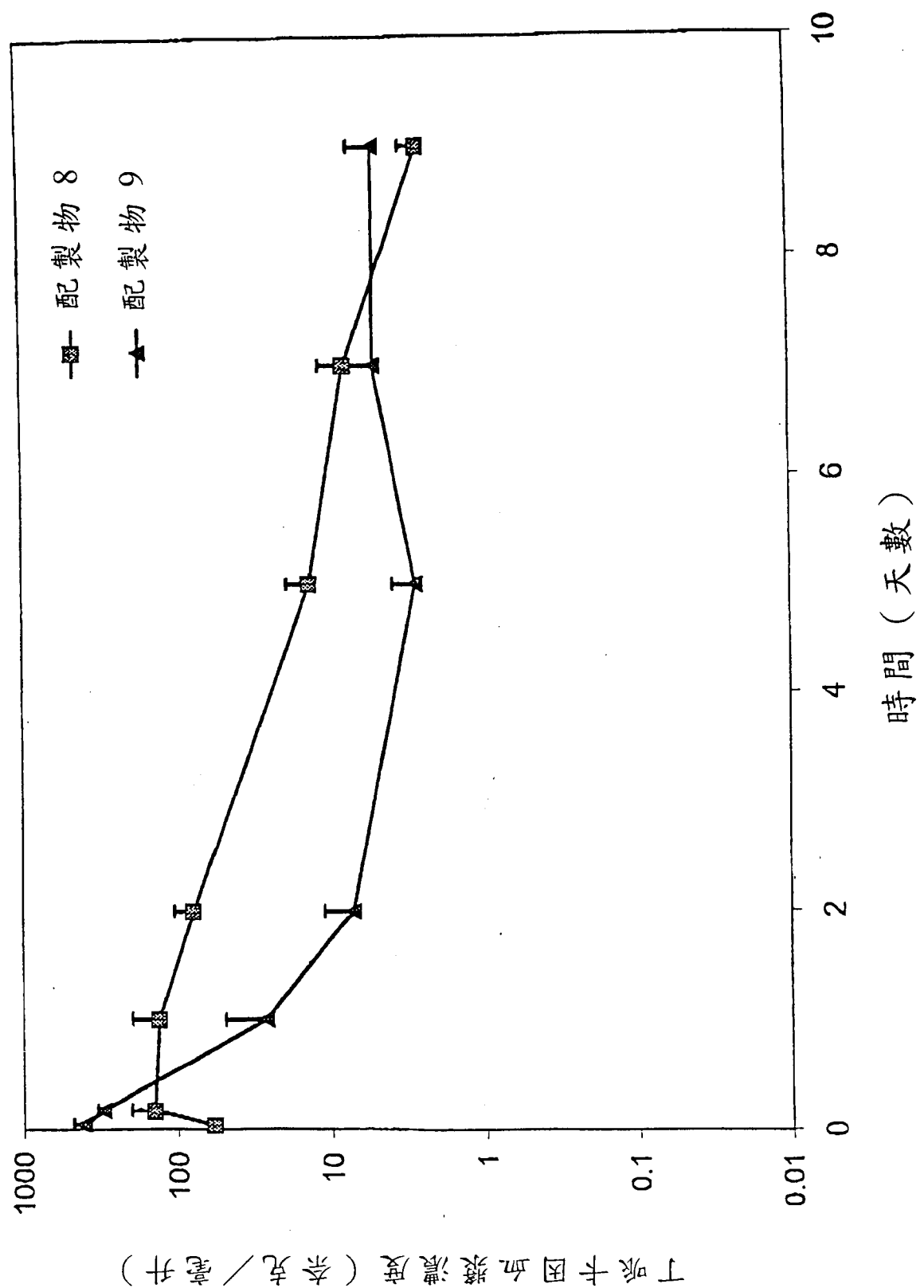


圖 7

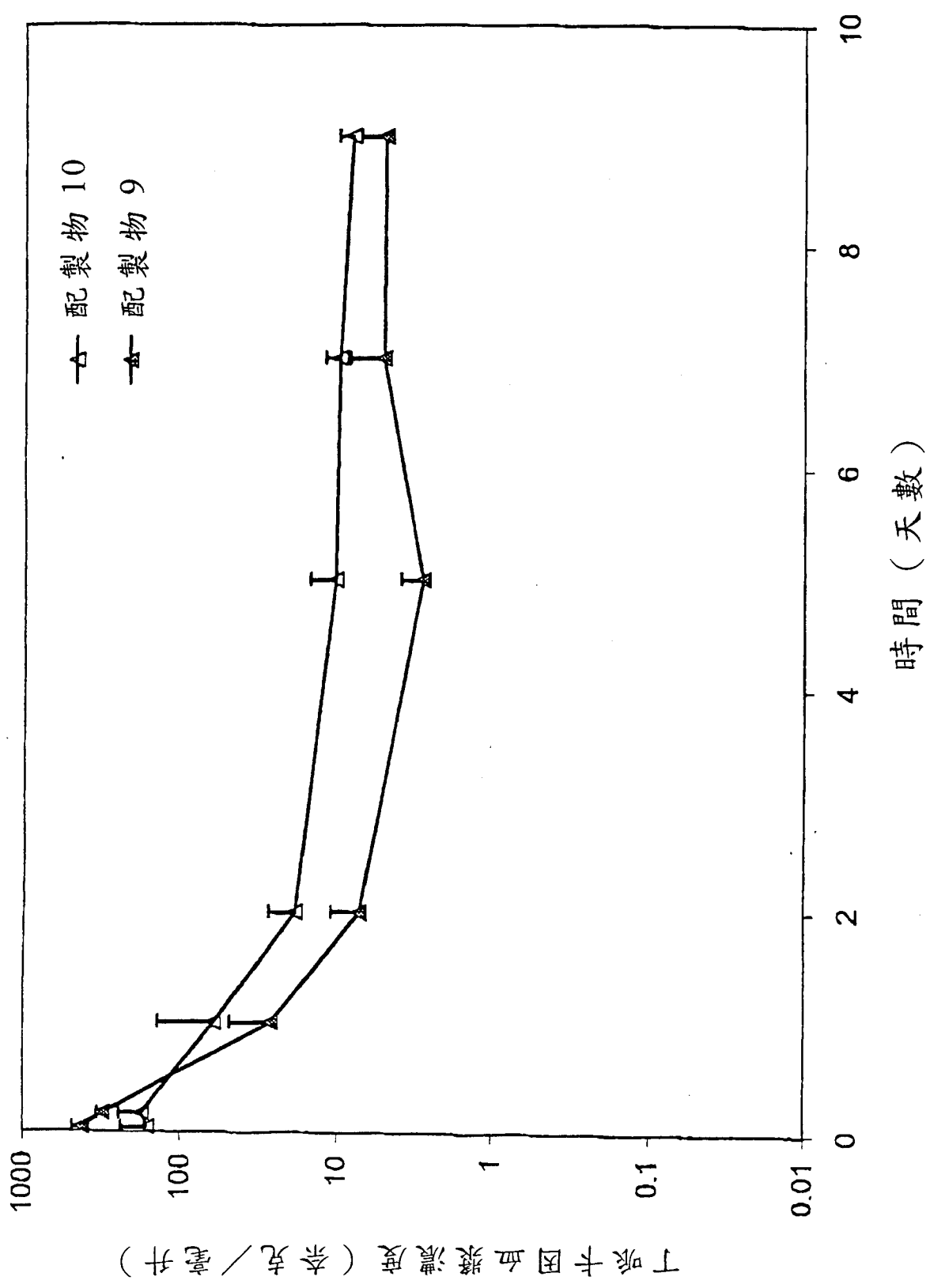


圖 8

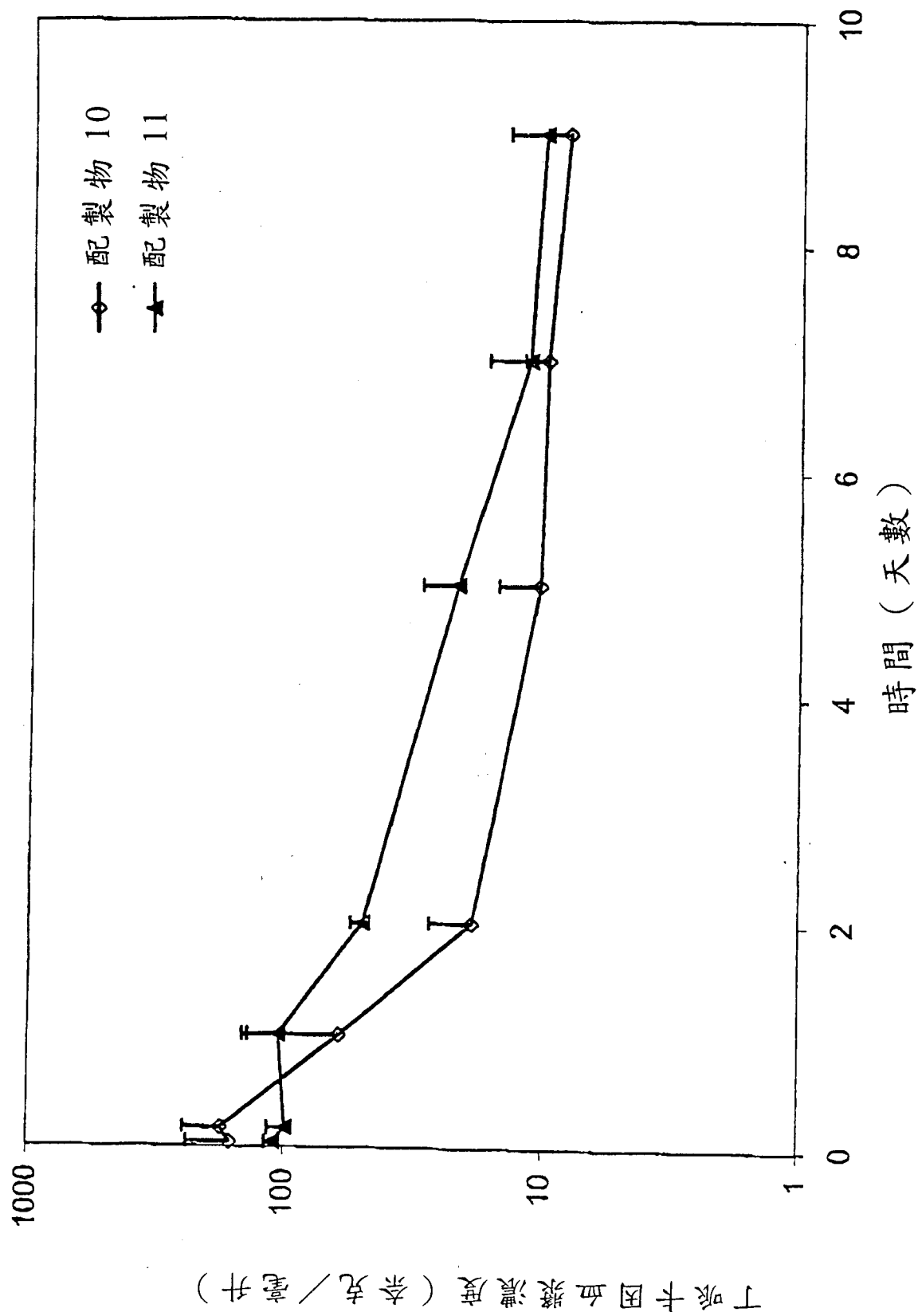


圖 9

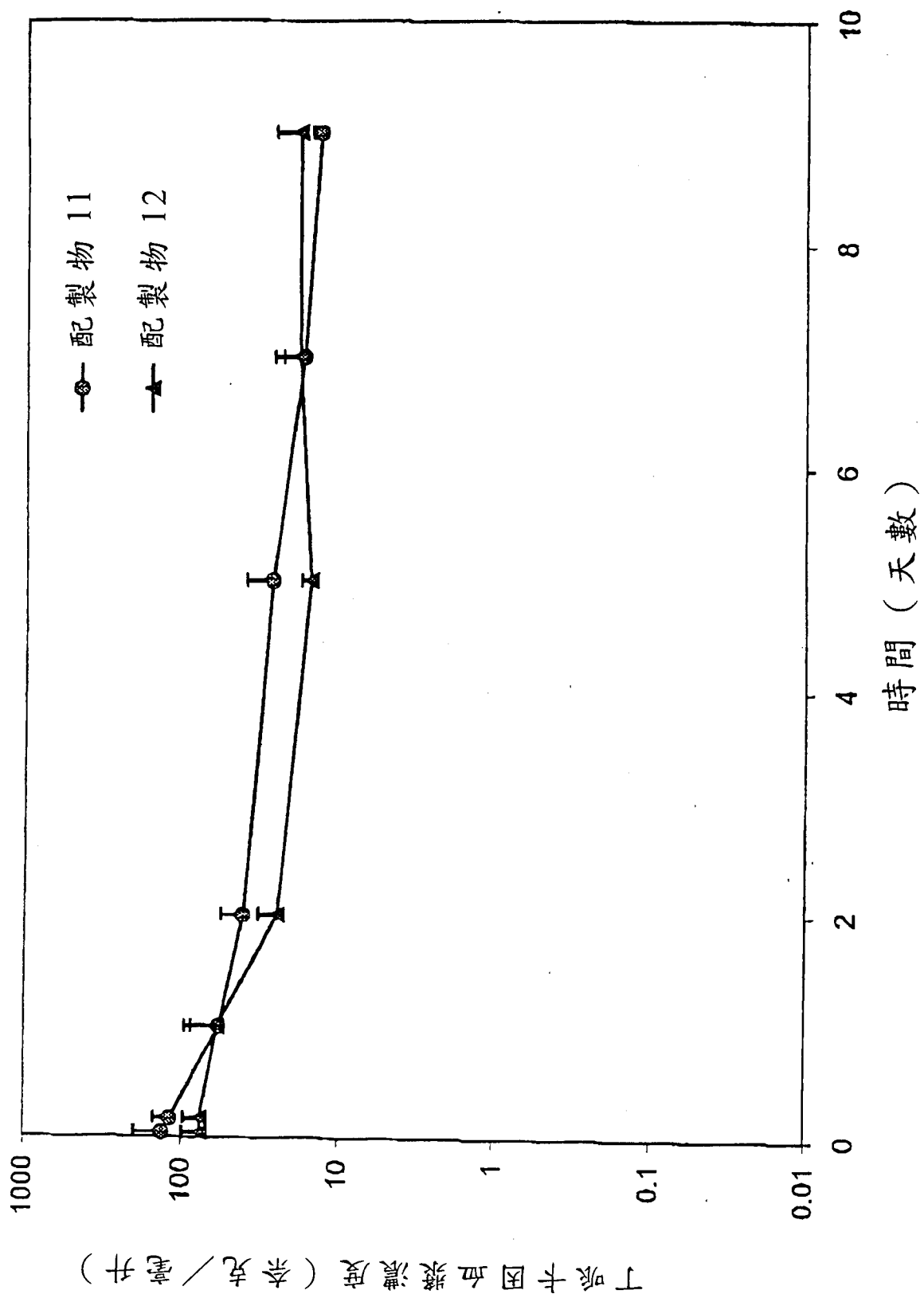


圖 10

具酯端基之低分子量 PLGA(L/G 比 50/50 , MW=8,000)之 DSC 圖

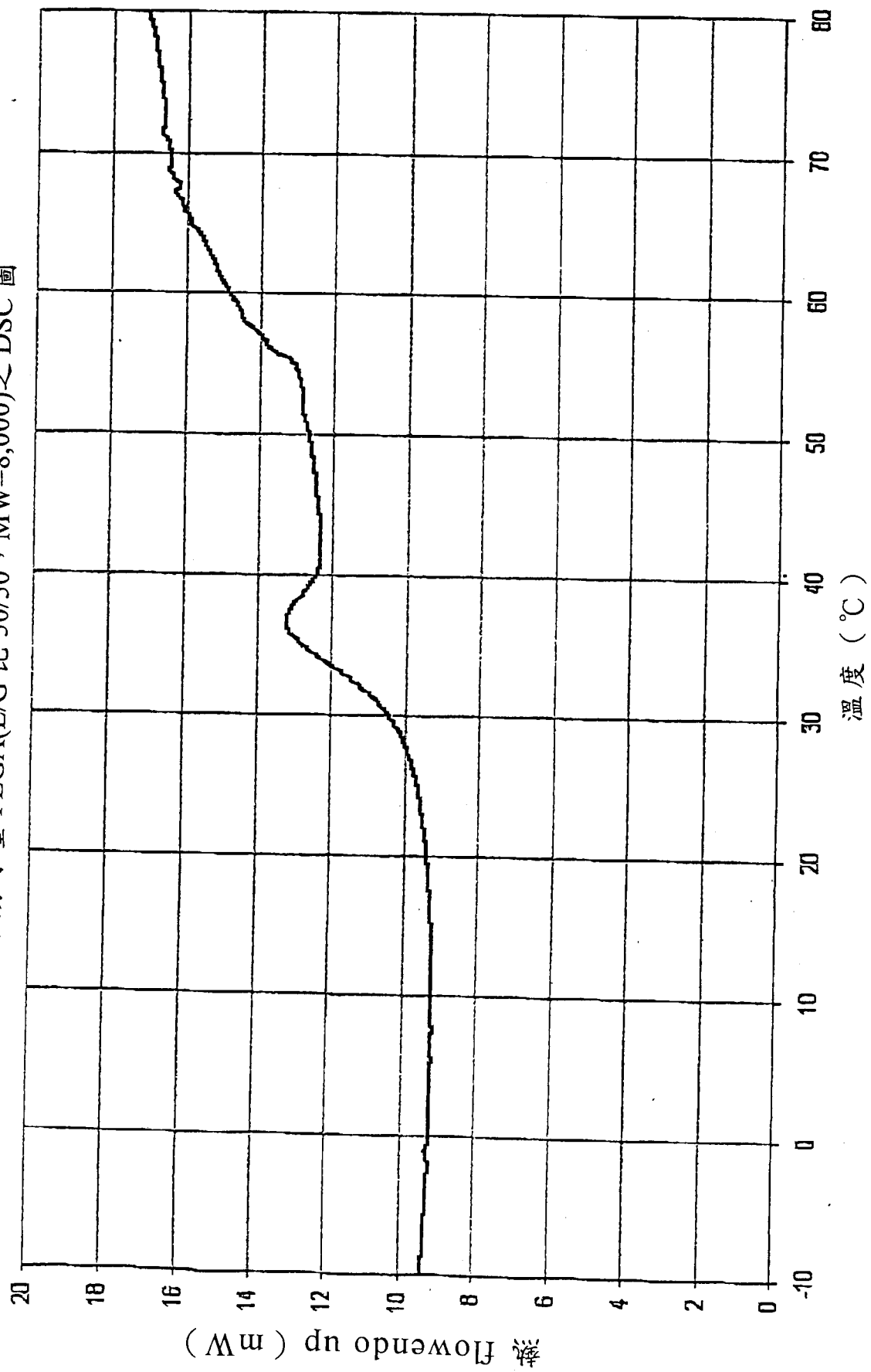


圖 11

具酯端基之低分子量 PLGA(L/G 比 50/50 , MW=10,000)之 DSC 圖

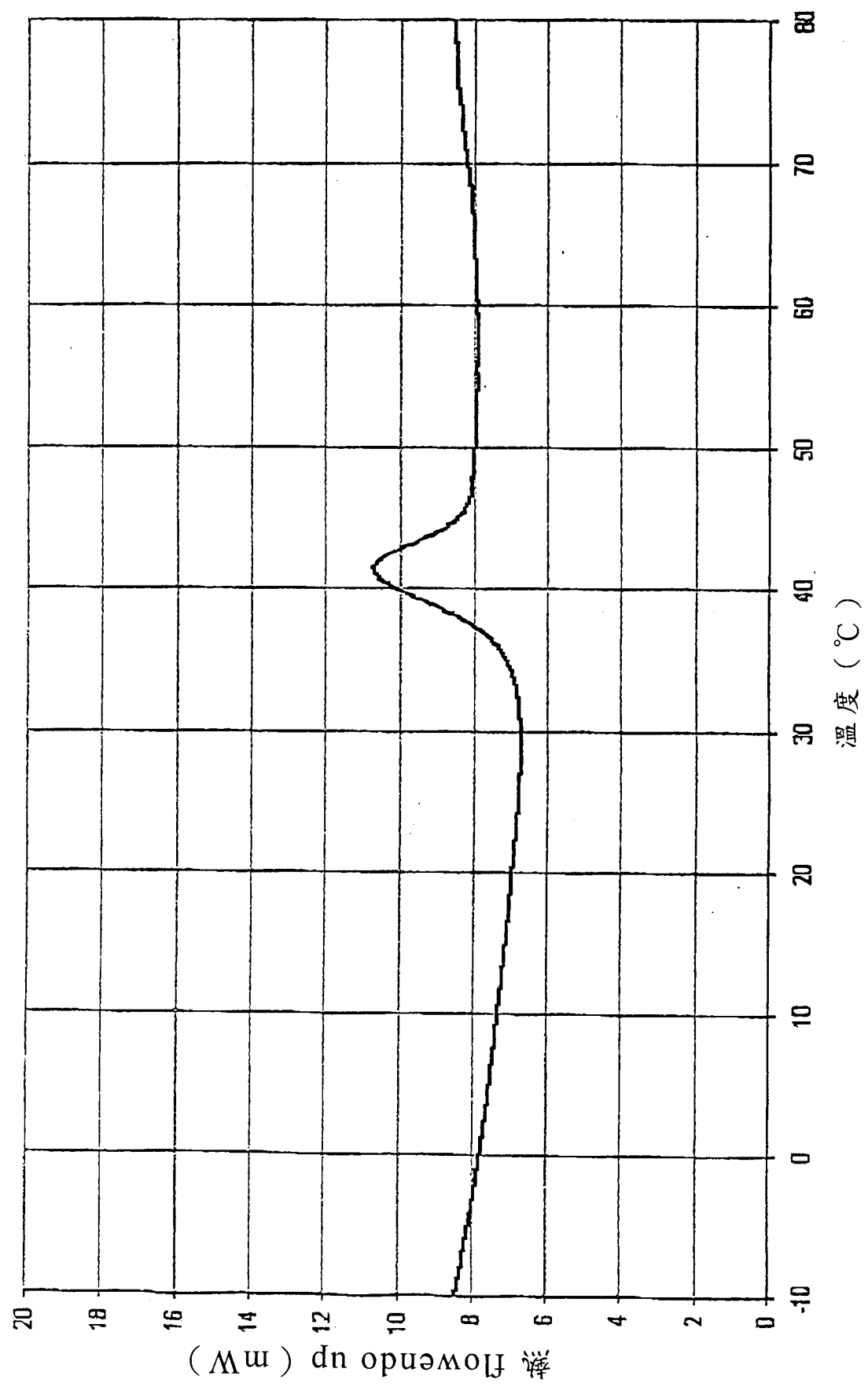


圖 12

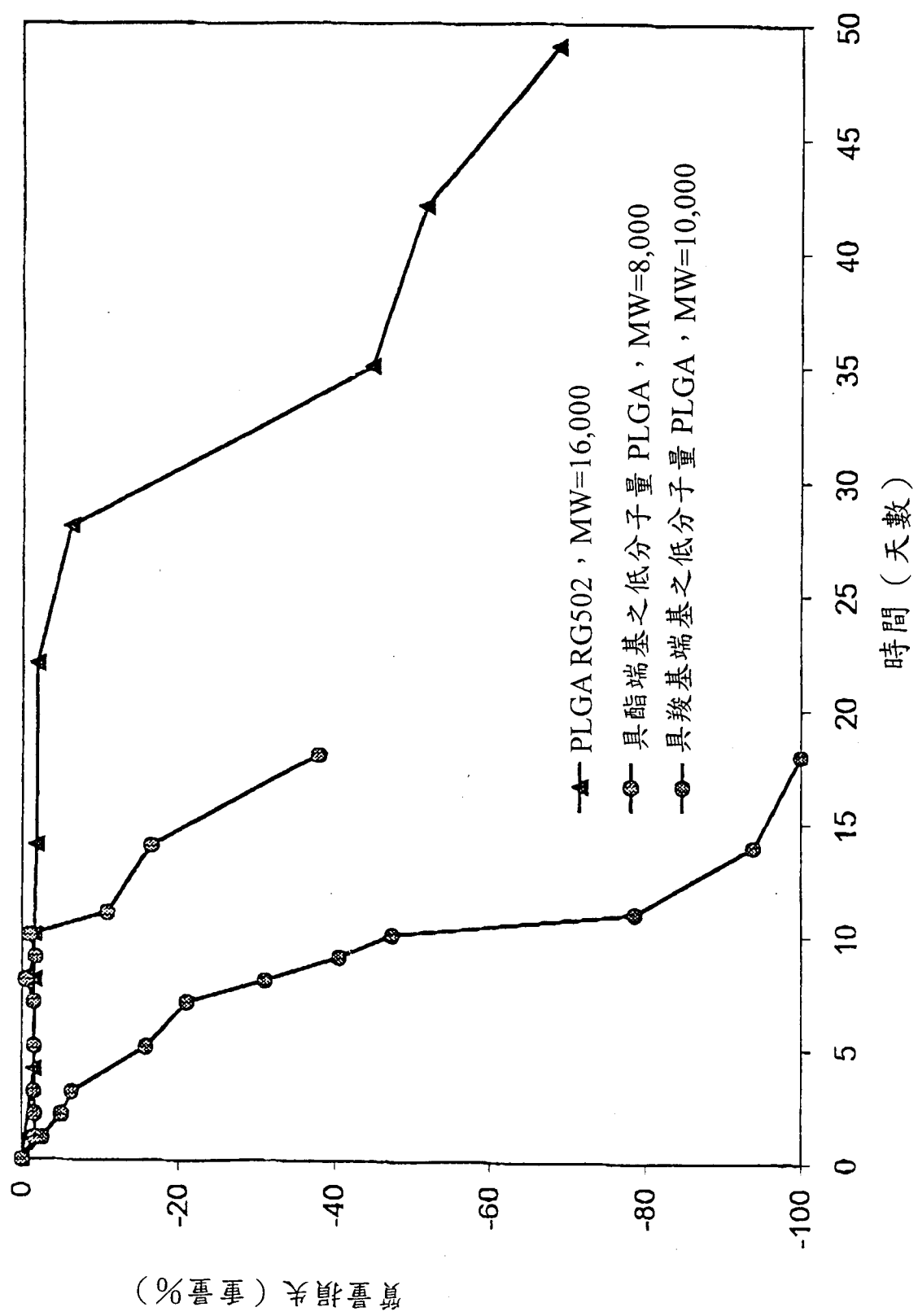


圖 13

(一)、本案指定代表圖為：第 1 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的
化學式：

無

五、發明說明（16）

專利申請案第 92117159 號
ROC Patent Application No. 92117159
修正之中文說明書修正第 18、54-61 頁 - 附件 (二)
Amended Pages 18, 54-61 of the Chinese Specification-Encl. (II)
(民國 98 年 10 月 2 日送呈)
(Submitted on October 2, 2009)

天。

[00056] 術語“凝膠媒劑”意表在不存在有益劑下藉聚合物和溶劑之混合物所形成之組成物

[00057] 術語“初始突釋”，關於本發明之特殊組成物而言，藉將(I)於植入後在一預定之初期時間內自組成物所釋放之有益劑之以重量計的用量，除以(II)自植入物組成物中待遞送之有益劑之總量，所獲得之商數。應瞭解初始突發可隨植入物之形狀及表面積而變動。因此，與本文所述之初始突釋有關之百分比及突釋指數被用來應用至以由標準注射器配送組成物而來之形式所試驗之組成物中。

[00058] 術語“溶解度調整劑”，關於有益劑而言，意表一種藥劑，其將由缺乏調整劑之有益劑的溶解度中改變有益劑之溶解度（相對於聚合物溶劑或水而言）。調整劑將促進或抑制有益劑於溶劑或水中之溶解度。然後，在有益劑為高水可溶的情況中，溶解度調整劑通常為一種抑制溶解度調整劑在水中之溶解度的藥劑。有益劑之溶解度調整劑的效果可能係由溶解度調整劑與溶劑或與有益劑本身（如藉形成複合物）或與二者的交互作用所致。為此目的，當溶解度調整劑與有益劑“結合”時，所有此等可能發生之交互作用或形成都是所預期的。溶解度調整劑在其與黏質凝膠組合之前可與有益劑混合，或若適當，可在添加有益劑之前被添加至黏質凝膠中。

[00059] 術語“患者”或及“病患”，關於本發明之組成物之投與而言，意表一動物或人類。

五、發明說明 (52)

塗抹凝膠至殘餘組織或骨上來施用。此等應用可允許黏膠中之有益劑之負荷量高於注射式組成物典型存在之濃度。

[000134] 本發明之不含有益劑之組成物可用於創傷癒合、骨骼修復及其他結構支撐目的。

[000135] 為進一步瞭解本發明之各方面，根據下列實施例獲得於前述圖式中所提出之結果。

實施例 1

儲存凝膠製備物

[000136] 用於可注射之儲存凝膠組成物之凝膠媒劑係被製備如下。於一 Mattler PJ3000 上皿式天平上稱重玻璃容器。將聚 (D,L-內交酯-共-乙交酯) (PLGA) (可以具 0.15 之固有黏度之 50:50DL-PLG (PLGA-BPI, 伯明罕聚合物股份有限公司, 伯明罕, AL) 及 50:50 Resomer[®] RG502 (PLGA RG 502) 形式取得) 稱重加入玻璃容器中。稱重該包含聚合物之玻璃容器並添加對應之溶劑。以各種聚合物/溶劑組合物之百分比所表達之用量被提出於下表 1。在 250±50 rpm (IKA 電動攪拌器, IKH-Werke GmbH and Co., Stanfen, Germany) 下攪拌聚合物/溶劑混合物達約 5-10 分鐘, 形成一種膠黏之包含聚合物粒子之糊狀物質。將包含聚合物/溶劑混合物之容器密封並置於平衡至 37°C 之溫控保溫箱中 1 至 4 天, 視溶劑及聚合物類型及溶劑和聚合物比例而定, 伴隨間歇地攪拌。當聚合物/溶劑混合物顯現透明琥珀色之均質溶液時, 將其由保

五、發明說明 (53)

溫箱中移除。之後，將混合物置於烘箱（65°C）中 30 分鐘。注意到當混合物由烘箱中移除時 PLGA 係溶解於混合物中。

[000137] 其他儲存凝膠媒劑係以下列溶劑或溶劑混合物來製備：苯甲酸苄酯（“BB”）、苄醇（“BA”）、苯甲酸乙酯（“EB”）、BB/BA、BB/乙醇、BB/EB 及下列聚合物：聚(D,L-內交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer[®] RG502，編碼 0000366，聚(D,L-內交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer[®] RG 502H, PLGA-502H，編碼 260187，聚 D,L 內交酯 (Resomer[®] R202, Resomer[®] R203)；聚二噁烷酮 (Resomer[®] X210) (Boehringer Ingelheim 化學股份有限公司，Petersburg, VA)；DL-內交酯/乙交酯 100:0 (MEDISORB[®] Polymer 100 DL High, MEDISORB[®] Polymer 100 DL Low)；DL-內交酯/乙交酯 85/15 (MEDISORB[®] Polymer 8515 DL High, MEDISORB[®] Polymer 8515 DL Low)；DL-內交酯/乙交酯 75/25 (MEDISORB[®] Polymer 7525 DL High, MEDISORB[®] Polymer 7525 DL Low)；DL-內交酯/乙交酯 65/35 (MEDISORB[®] Polymer 6535 DL High, MEDISORB[®] Polymer 6535 DL Low)；DL-內交酯/乙交酯 54/46 (MEDISORB[®] Polymer 5050 DL High, MEDISORB[®] Polymer 5050 DL Low)；及 DL-內交酯/乙交酯 54/46 (MEDISORB[®] Polymer 5050 DL 2A (3)，MEDISORB[®] Polymer 5050 DL 3A (3)，MEDISORB[®] Polymer 5050 DL

五、發明說明 (54)

4A(3)) (Medisorb Technologies International L.P., 辛辛那提, 俄亥俄州); 及聚 D,L-內交酯-共-乙交酯 50:50; 聚 D,L-內交酯-共-乙交酯 65:35; 聚 D,L-內交酯-共-乙交酯 75:25; 聚 D,L-內交酯-共-乙交酯 85:15; 聚 DL-內交酯; 聚 L-內交酯; 聚乙交酯; 聚 ε-己內酯; 聚 DL-內交酯-共-己內酯 25:75 及聚 DL-內交酯-共-己內酯 75:25 (伯明罕聚合物股份有限公司, 伯明罕, AL)。

實施例 2

hGH 粒子之製備

[000138] 人類生長荷爾蒙 (hGH) 粒子 (選擇性包含乙酸鋅) 被製備如下: 利用一濃縮/透析選擇式透析過濾裝置將 hGH 於水中之溶液 (5 毫克/毫升) (BresaGen 公司, Adelaide, 澳大利亞) 濃縮至 10 毫克/毫升。經透析過濾之 hGH 溶液以 5 倍體積之 tris 或磷酸鹽緩衝溶液 (pH7.6) 清洗。然後藉利用傳統技術之噴霧乾燥或凍乾形成 hGH 粒子。利用一設定下列參數之 Yamato 迷你噴霧乾燥機, 將包含 hGH (5 毫克/毫升) (及當製備 Zn 複合之粒子時, 選擇之各種量之乙酸鋅 (0-30mM)) 之磷酸鹽緩衝溶液噴霧乾燥:

噴霧乾燥機參數	設定
霧化空氣	2 psi
入口溫度	120°C
抽風機轉盤	7.5
溶液幫浦	2-4
主氣流閥	40-45 psi

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
訂
線

五、發明說明 (55)

獲得具有尺寸範圍介於 2-100 微米之間的 hGH 粒子。

凍乾之粒子係利用 Durastop Up 冷凍乾燥機，以下列之冷凍及乾燥循環，由包含 hGH (5 毫克／毫升) 之 tris 緩衝溶液 (5 或 50 mM；pH7.6) 中製得。

冷 凍 循 環	以 2.5℃／分速率降溫至 -30℃ 並維持 30 分鐘
	以 2.5℃／分速率降溫至 -30℃ 並維持 30 分鐘
乾 燥 循 環	以 0.5℃／分速率升溫至 10℃ 並維持 960 分鐘
	以 0.5℃／分速率升溫至 20℃ 並維持 480 分鐘
	以 0.5℃／分速率升溫至 25℃ 並維持 300 分鐘
	以 0.5℃／分速率升溫至 30℃ 並維持 300 分鐘
	以 0.5℃／分速率升溫至 5℃ 並維持 5000 分鐘

獲得具有尺寸範圍介於 2-100 微米之間的 hGH 粒子。

實施例 3

hGH-硬脂酸粒子之製備

[000139] 人類生長荷爾蒙 (hGH) 粒子被製備如下：將凍乾之 hGH (3.22 克，Pharmacia-Upjohn，Stockholm，瑞典) 及硬脂酸 (3.22 克，95% 純度，Sigma-Aldrich 公司，聖路易士，MO) 摻合及研磨。於一 13 毫米之圓形模頭上，以 10000 磅之力道壓縮經研磨之材料 5 分鐘。將經壓縮之錠片研磨及先通過 70 網目篩子，然後 400 網目篩子予以篩選，獲得具有尺寸範圍介於 38-212 微米之間的粒子。

實施例 4

丁哌卡因鹼之製備

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
訂
線

五、發明說明 (56)

[000140] 將丁哌卡因鹽酸鹽 (Sigma-Aldrich 公司, 聖路易士, MO) 溶解於去離子 (DI) 水中, 濃度為 40 毫克/毫升 (飽和)。將經計算量之氫氧化鈉 (1N 溶液) 添加至溶液並將最終混合物之 pH 調整至 10 以沉澱 BP 鹼。過濾經沉澱之產物並進一步以 DI 水清洗至少三次。在 40°C 之真空下將經沉澱之產物乾燥 24 小時。

實施例 5

丁哌卡因粒子之製備

[000141] 利用丁哌卡因鹽酸鹽 (Sigma-Aldrich 公司, 聖路易士, MO) 或根據實施例 4 所製備之丁哌卡因鹼及氫氯酸鹽之丁哌卡因藥物粒子被製備如下。將丁哌卡因研磨, 然後利用 3" 不鏽鋼篩子篩選至一固定範圍。典型之範圍包括 25 微米至 38 微米、38 微米至 63 微米及 63 微米至 125 微米。

實施例 6

丁哌卡因-硬脂酸粒子之製備

[000142] 丁哌卡因粒子被製備如下: 將丁哌卡因鹽酸鹽 (100 克, Sigma-Aldrich 公司, 聖路易士, MO) 研磨並通過 63-125 微米篩子篩選。丁哌卡因粒子及硬脂酸 (100 克, 95% 純度, Sigma-Aldrich 公司, 聖路易士, MO) 摻合及研磨。於一 13 毫米之圓形模頭上, 以 5000 磅之力道壓縮經研磨之材料 5 分鐘。將經壓縮之錠片研磨

五、發明說明 (57)

及先通過 120 網目篩子，然後 230 網目篩子予以篩選，獲得具有尺寸範圍介於 63-125 微米之間的粒子。

實施例 7

藥物負載

[000143] 將以上所製備之包含帶有或不帶有硬脂酸之有益劑粒子添加至凝膠媒劑中，用量為 10-30 重量%，並以手動摻合直到乾燥粉末完全濕潤為止。然後利用附接有芳尖金屬刮刀之 Caframo 機械攪拌器，藉習知混合徹底摻合乳狀淡黃色粒子／凝膠組成物。形成之配製物被示於下表 1、2 及 3。

表 1

配製物	PLGA RG520a (重量%)	LMW PLGA b (重量%)	苯甲酸苄酯 (重量%)
1c	45	0	45
2c	0	45	45
3d	45	0	45
4d	0	45	45

a = PLGA RG520，MW = 16,000

b = 具酯端基之低分子量 (LMW，MW = 8,000) PLGA

c = 10% 丁哌卡因鹽酸鹽負載

d = 10% 丁哌卡因鹼負載

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
訂
線

五、發明說明 (58)

表 2

配製物	PLGA RG520a (重量%)	LMW PLGAe (重量%)	苯 甲 酸 苄 酯 (重量%)
5f	45	0	45
6f	0	45	45
7f	0	63	27

a = PLGA RG520, MW = 16,000

e = 具酯端基之低分子量 (LMW, MW = 7,000) PLGA

f = 5% hGH 負載

表 3

配製物	LMW PLGA _g (重量%)	LMW PLGA _h (重量%)	苯 甲 酸 苄 酯 (重量%)	苄 醇 (重 量 %)
8i	58.5	0	31.5	0
9i	58.5	0	0	31.5
10i	67.5	0	0	22.5
11i	0	67.5		22.5
12j	0	60		20

g = 具酯端基之低分子量 (LMW, MW = 8,000) PLGA

h = 具羧基端基之低分子量 (LMW, MW = 10,000)
PLGA

i = 10% 丁哌卡因鹽酸鹽負載

j = 10% 丁哌卡因鹼和 10% SA 負載

[000144] 根據前述程序製備代表數量之可植入之儲存凝
組成物並試驗體外有益劑之釋放作為時間之函數以及進行

五、發明說明 (59)

鼠類之體內研究以依據所測定之有益劑的血漿濃度作為時間之函數來決定有益劑之釋放。

實施例 8

丁哌卡因之體內研究

[000145] 遵照一公開試驗程序進行於鼠類（每群 4 或 5 隻）之體內研究，以決定當經由本發明之植入物系統全身性投與丁哌卡因時，丁哌卡因之血漿濃度。將儲存凝膠丁哌卡因配製物負載於特製之 0.5cc 可拋棄式注射器中。將可拋棄式 18 號針頭附接至注射器上並利用循環水浴予以加熱至 37°C。將儲存凝膠丁哌卡因配製物注射於鼠體並在特定時間間隔（1 小時、4 小時及第 1、2、5、7、9、14、21 及 28 天）抽取血液並利用 LC/MS 分析丁哌卡因。

[000146] 圖 1、2 及 3 說明由各種儲存配製物（包括本發明者）而來之丁哌卡因鹽酸鹽及丁哌卡因鹼於鼠類中所獲得之代表性之體內釋放型態。具低分子量 PLGA 之儲存配製物（於圖 1、2 及 3 中之配製物 2 及 4）之體內釋放型態，相較於控制組配製物（具高分子量 PLGA），具有約 7 天之短釋放期間。因此，本發明之包含低分子量聚合物之可注射之儲存凝膠配製物提供一種有益劑之經控制之持續釋放經一段相等於或短於 2 週之短期時間。

實施例 9

六、申請專利範圍

1. 一種麻醉劑之緩釋劑型，該劑型包含：

一短期間凝膠媒劑，其包含低分子量之生物可腐蝕、生物相容之聚合物及與水互溶之溶劑，其以有效塑化聚合物及於其間形成凝膠之量存在；及
溶於或分散於凝膠媒劑之麻醉劑，其中該聚合物為具有重量平均分子量約 3,000 至約 10,000 之乳酸為基質之聚合物，該溶劑為苯甲醇，且該麻醉劑為丁哌卡因 (bupivacaine)，且又其中該劑型在局部投予後提供麻醉劑由該劑型減少之突釋。

2. 如請求項 1 之緩釋劑型，其中該緩釋發生於少於或等於約七天之期間內。

3. 如請求項 2 之緩釋劑型，其中該緩釋持續約 24 小時至約七天之期間。

4. 如請求項 2 之緩釋劑型，其中該緩釋持續約 3 天之期間。

5. 如請求項 1 之緩釋劑型，其中該聚合物包含乳酸與羥乙酸之共聚物(PLGA)。

6. 如請求項 5 之緩釋劑型，其中該共聚物具有乳酸與羥乙酸 50:50 之單體比。

7. 如請求項 1 之緩釋劑型，其中該聚合物具有約 3,000 至 8,000 之重量平均分子量。

8. 如請求項 1 之緩釋劑型，其中該劑型包含約 1% 至約 3% 重量比之麻醉劑。

9. 如請求項 1 之緩釋劑型，其中該麻醉劑包含平均粒徑

六、申請專利範圍

小於約 250 微米之粒子。

10.如請求項 1 之緩釋劑型，其中該麻醉劑包含丁哌卡因鹼之粒子。

裝
訂
線