



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 35 384 T2 2006.08.10

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 959 873 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 35 384.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/23659

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 952 575.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1998/027963

(86) PCT-Anmeldetag: 18.12.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 02.07.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 01.12.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 01.03.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 10.08.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

33439 P 20.12.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Alza Corp., Mountain View, Calif., US

(72) Erfinder:

BRODBECK, J., Kevin, Palo Alto, CA 94301, US;  
GAYNOR-DUARTE, T., Ann, Oakland, CA 94611,  
US; SHEN, T., Theodore, Redwood City, CA 94065,  
US

(54) Bezeichnung: GELZUSAMMENSETZUNGEN UND VERFAHREN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

#### Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Gelzusammensetzung, die an eine gewünschte Stelle implantiert werden kann und die kontrollierte Freisetzung eines nützlichen Mittels zur Verfügung stellen kann. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur kontrollierten Freisetzung eines nützlichen Mittels aus einer Zusammensetzung.

#### Beschreibung des Standes der Technik

**[0002]** Bioabbaubare Polymere werden seit vielen Jahren in medizinischen Anwendungen verwendet. Beispielhafte Vorrichtungen aus biologisch abbaubaren Polymeren umfassen Nahtmaterial, chirurgische Klemmen, Klammern, Implantate und Medikamentenabgabesysteme mit verzögerter Freisetzung. Die Mehrzahl dieser biologisch abbaubaren Polymere basiert auf Glycolid, Lactid, Caprolacton und deren Copolymeren.

**[0003]** Die biologisch abbaubaren Polymere können thermoplastische Materialien sein, was bedeutet, dass sie erhitzt und zu verschiedenen Formen, wie beispielsweise Fasern, Klemmen, Klammern, Nadeln, Filmen usw. geformt werden können.

**[0004]** Alternativ können es wärmehärtbare Materialien sein, die durch Vernetzungsreaktionen gebildet werden, die zu Materialien mit hoher Molmasse führen, welche bei hohen Temperaturen nicht schmelzen oder fließfähige Flüssigkeiten bilden.

**[0005]** Obgleich thermoplastische und wärmehärtbare, biologisch abbaubare Polymere viele nützliche biomedizinische Anwendungen besitzen, gibt es einige wesentliche Einschränkungen hinsichtlich ihrer Verwendung in den Körpern verschiedener Tiere, einschließlich Menschen, Tieren, Vögeln, Fischen und Reptilien. Da es sich bei diesen Polymeren allgemein um Feststoffe handelt, mussten die polymeren Strukturen in allen Fällen ihrer Verwendung zunächst außerhalb des Körpers gebildet werden, und anschließend musste die feste Struktur in den Körper eingeführt werden. Beispielsweise werden alle Nahtmaterialien, Klemmen und Klammern vor der Verwendung aus thermoplastischen biologisch abbaubaren Polymeren gebildet. Wenn sie in den Körper eingeführt werden, behalten sie ihre ursprüngliche Form bei. Während dieses Merkmal für einige Anwendungen entscheidend ist, ist es nicht bevorzugt, wenn das Material geschmolzen werden oder fließen soll, um dort Lücken oder Hohlräume auszufüllen, wo es am meisten benötigt wird.

**[0006]** Auch Medikamentenabgabesysteme, die thermoplastische oder wärmehärtbare biologisch abbaubare Polymere verwenden, werden oft außerhalb des Körpers geformt oder müssen dort geformt werden. In solchen Fällen wurde das Medikament in das Polymer eingebracht, und das Gemisch wird zur Implantation zu einer bestimmten Form, wie beispielsweise einem Zylinder, einer Scheibe oder einer Faser geformt. Bei solchen Implantaten muss das Medikamentenabgabesystem durch einen Einschnitt in den Körper eingeführt werden. Diese Einschnitte sind manchmal größer als medizinisch notwendig, und führen gelegentlich dazu, dass der Patient ein solches Implantat oder Medikamentenabgabesystem nur zögernd akzeptiert. Dennoch werden sowohl biologisch abbaubare als auch nicht-biologisch abbaubare implantierbare Medikamentenabgabesysteme vielfach erfolgreich verwendet.

**[0007]** Eine Reservoirvorrichtung mit einer ratenkontrollierenden Membran und einer Mittelfreisetzung nullter Ordnung, die speziell für die Implantation im Mund konstruiert ist, ist im US-Patent Nr. 5 085 866 beschrieben. Die Vorrichtung wird aus einem Kern hergestellt, der mit einer Lösung aus einem Polymer und einem Lösungsmittel besprührt wird, das aus einem schnell verdampfenden ersten Lösungsmittel mit niedrigem Siedepunkt und einem langsam verdampfenden zweiten Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt besteht.

**[0008]** Andere beispielhafte osmotische Abgabesysteme umfassen diejenigen, die in den US-Patenten Nrn. 3 797 492, 3 987 790, 4 008 719, 4 865 845, 5 057 318, 5 059 423, 5 112 614, 5 137 727, 5 151 093, 5 234 692, 5 234 693, 5 279 608 und 5 336 057 beschrieben sind. Pulsierende Abgabevorrichtungen sind auch bekannt, die ein nützliches Mittel in pulsierender Weise abgeben, wie in den US-Patenten Nrn. 5 209 746, 5 308 348 und 5 456 679 beschrieben.

**[0009]** Ein Weg, um den Einschnitt zu vermeiden, der notwendig ist, um Medikamentenabgabesysteme zu

implantieren, ist es, sie als kleine Partikel, Mikrokügelchen oder Mikrokapseln zu injizieren. Beispielsweise beschreibt das US-Patent Nr. 5 019 400 die Herstellung von Mikrokügelchen mit verzögerter Freisetzung durch einen Gießvorgang bei sehr niedriger Temperatur. Diese Materialien können ein Medikament, das in den Körper freigesetzt werden kann, enthalten oder auch nicht. Obgleich diese Materialien mittels einer Spritze in den Körper injiziert werden können, genügen sie nicht immer den Anforderungen für ein biologisch abbaubares Implantat. Da sie von Natur aus teilchenförmig sind, bilden sie keinen kontinuierlichen Film oder festes Implantat mit der strukturellen Integrität, wie sie für bestimmte Prothesen erforderlich ist. Beim Einführen in bestimmte Körperhöhlen, wie beispielsweise einen Mund, eine Periodontaltasche, das Auge oder die Vagina, wo ein erheblicher Flüssigkeitsfluss vorliegt, werden diese kleinen Partikel, Mikrokügelchen oder Mikrokapseln wegen ihrer geringen Größe und ihrer diskontinuierlichen Natur schlecht zurückgehalten. Darüber hinaus neigen die Teilchen zum Aggregieren, und ihr Verhalten ist daher schwer vorhersagbar. Weiterhin lassen sich Mikrokügelchen oder Mikrokapseln, die aus diesen Polymeren hergestellt werden und Medikamente zur Freisetzung in den Körper enthalten, manchmal schwierig im großen Maßstab herstellen, und ihre Lagerungs- und Injektions-eigenschaften bereiten Probleme. Eine andere wesentliche Einschränkung des Mikrokapsel- oder Kleinpartikelsystems ist darüber hinaus auch die fehlende Reversibilität ohne beträchtlichen chirurgischen Eingriff. Das heißt, wenn es nach dem Einführen Komplikationen gibt, ist es erheblich schwieriger, sie aus dem Körper zu entfernen, als bei festen Implantaten. Noch eine weitere Einschränkung bei Mikropartikeln oder Mikroverkap-selung ist die Schwierigkeit, Protein- oder DNA-basierte Medikamente ohne Abbau durch denaturierende Lö-sungsmittel oder Temperaturextreme während der Verarbeitung einzukapseln.

**[0010]** Als Antwort auf die genannten Herausforderungen wurden im Stand der Technik verschiedene Medi-kamentenabgabesysteme entwickelt. Beispielsweise betreffen das US-Patent Nr. 4 938 763 und dessen US-Ausscheidungspatent Nr. 5 278 201 ein biologisch abbaubares Polymer zur Verwendung beim Bereitstellen von injizierbaren, in situ entstehenden, festen bioabbaubaren Implantaten für Tiere. In einer Ausführungs-form wird ein thermoplastisches System verwendet, bei dem ein unreaktives Polymer in einem wasserlösli-chen, biokompatiblen Lösungsmittel unter Bildung einer Flüssigkeit aufgelöst wird, die in das Tier eingebracht wird, wo sich das Lösungsmittel auflöst, um das feste Implantat zu bilden. Alternativ wird ein wärmehärtbares System verwendet, bei dem wirksame Mengen eines flüssigen, Acrylester-terminierten, biologisch abbaubaren Vorpolymers und eines Härtungsmittels gebildet werden, und das Gemisch in das Tier eingebracht wird, wo das Vorpolymer unter Bildung des festen Implantats aushärtet. Es wird gesagt, dass die Systeme durch Zuga-be eines wirksamen Gehalts eines biologisch wirksamen Mittels zu der Flüssigkeit vor der Injektion in das Tier ein injizierbares, festes, bioabbaubares Abgabesystem bereitstellen.

**[0011]** Das US-Patent Nr. 5 599 552 beschreibt thermoplastische und wärmehärtbare Polymerzusammenset-zungen, die Lösungsmittel verwenden, welche mit Wasser mischbar bis dispergierbar sind, wie beispielsweise N-Methyl-2-pyrrolidon, was zu Polymerlösungen führt, die in der Lage sind, aus dem umgebenden Gewebe schnell Wasser zu absorbieren. Es wird beschrieben, dass die Polarität wirksam ist, um mindestens 10% Was-serlöslichkeit zur Verfügung zu stellen. Es wird beschrieben, dass die Polymermatrixsysteme einen porösen Kern bilden, der von einer porösen Haut umgeben ist.

**[0012]** Das US-Patent Nr. 5 242 910 beschreibt eine Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung zur Be-handlung von Parodontose. Die Zusammensetzung umfasst Copolymeren aus Lactid und Glycolid, Triacetyl (als Lösungsmittel/Weichmacher) und ein Mittel zur Hilfe bei Mundhöhlerkrankungen. Die Zusammenset-zung kann die Form eines Gels einnehmen und kann mittels einer Spritze unter Verwendung einer Nadel oder eines Katheters in einen Zahnfleischzwischenraum eingeführt werden. Als weitere, wahlweise Komponenten kann die Zusammensetzung Tenside, Duftstoffe, viskositätskontrollierende Mittel, Komplexierungsmittel, Anti-oxidantien, andere Polymere, Harze, Wachse/Ole und Färbemittel enthalten. Ein Beispielhaftes viskositätskon-trollierendes Mittel, das in einem der Beispiele beschrieben wird, ist Polyethylenglycol 400.

**[0013]** Das US-Patent Nr. 5 620 700 beschreibt eine Polymer-Medikament-Matrix, die wahlweise Weichma-chern in einer Menge von bis zu etwa 30 Gew.-% enthält, zur lokalen Anwendung des Medikament im Zahnfleischzwischenraum. Zu den aufgeführten Weichmachern gehören u.a. Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Tri-butylcitrat, Acetyltributylcitrat, Diethylphthalat, Diethyltartrat, Ethyllactat, Triacetyl und Diacetin. Die Polymer-matrix ist vor der Anwendung nicht fließfähig und wird erhitzt, um fließfähig zu werden, so dass sie in den Zahnfleischzwischenraum abgegeben werden kann, wo sie sich verfestigt. Während das Patent mögliche systemi-sche Anwendungen durch Abgabe über die Tränensäcke des Auges oder intravaginale Abgabe erläutert, wer-den die Fragen des Berstens des Medikaments oder Verfahren zur Kontrolle des Berstens nicht angesprochen.

**[0014]** Das US-Patent Nr. 3 923 939 beschreibt ein Verfahren zur Verringerung des anfänglichen Berstens eines Wirkstoffs aus einer Vorrichtung, indem vor der Implantation Wirkstoff von der Außenfläche der Abgabe-

vorrichtung und durch eine Schicht von mindestens 5% der gesamten Körperdicke, die sich von der Außenfläche der Vorrichtung erstreckt, entfernt wird.

**[0015]** Das US-Patent Nr. 5 556 905 beschreibt abbaubare thermoplastische Zusammensetzungen, die durch Weichmacher modifiziert sind, die aus verschiedenen partiellen Estern der Zitronensäure bestehen.

**[0016]** WO 95/27481 A beschreibt eine flüssige Abgabezusammensetzung für die verzögerte Abgabe eines Wirkstoffs, die eine flüssige Formulierung aus einem biokompatiblen Polymer oder Vorpolymer in Kombination mit einer Komponente zur kontrollierten Freisetzung enthält, die einen Wirkstoff enthält. Die Zusammensetzung kann in flüssiger Form in den Körper eines Patienten eingebracht werden, und verfestigt sich dann oder härtet aus, um ein Implantat zur kontrollierten Freisetzung zu bilden.

**[0017]** Polymerzusammensetzungen für injizierbare Implantate aus dem Stand der Technik verwendeten Lösungsmittel/Weichmacher, die in wässrigen Körperflüssigkeiten sehr gut oder relativ gut löslich sind, um die schnelle Verfestigung des Polymers an der Implantatstelle und die Diffusion des Medikaments aus dem Implantat zu fördern. Es wurde jedoch nun festgestellt, dass ein ernstes Problem bei den polymeren Implantaten aus dem Stand der Technik, die wasserlösliche Polymerlösungsmittel verwenden, die schnelle Wanderung von Wasser in die Polymerzusammensetzung ist, wenn das Implantat in den Körper eingebracht und wässrigen Körperflüssigkeiten ausgesetzt wird. Diese Eigenschaft führt oft zu unkontrollierter Freisetzung des nützlichen Mittels, die sich durch eine anfängliche, schnelle Freisetzung des nützlichen Mittels aus der Polymerzusammensetzung manifestiert, was einem "Bersten" des nützlichen Mittels entspricht, das aus dem Implantat freigesetzt wird. Das Bersten führt oft dazu, dass ein erheblicher Teil des nützlichen Mittels, wenn nicht alles, in sehr kurzer Zeit, z.B. Stunden oder 1–2 Tagen, freigesetzt wird. Ein solcher Effekt ist besonders unter den Umständen inakzeptabel, wo verzögerte Freisetzung gewünscht ist, d.h. die Abgabe eines nützlichen Mittels über einen Zeitraum von einer Woche oder einem Monat oder mehr, oder wo ein schmales therapeutisches Fenster vorliegt und die Freisetzung von überschüssigem nützlichem Mittel zu nachteiligen Folgen für den behandelten Patienten führen kann, oder wo es erforderlich ist, im Körper des behandelten Patienten das natürlich vorkommende tägliche Profil nützlicher Mittel, wie beispielsweise Hormonen und ähnlichem, zu kopieren.

**[0018]** In einem Versuch, das Bersten zu kontrollieren und die Abgabe des nützlichen Mittels zu modulieren und zu stabilisieren, wurden im Stand der Technik Partikel des nützlichen Mittels beschichtet, um die Freisetzung in eine wässrige Umgebung zu verzögern und die Freisetzung des nützlichen Mittels über einen Zeitraum zu verlängern. Alternativ wurden verschiedene stabilisierende oder freisetzungsmodulierende Mittel verwendet, wie beispielsweise Metallsalze, wie in den US-Patenten 5 656 297, 5 654 010, 4 985 404 und 4 853 218 beschrieben. Ungeachtet einiger Erfolge waren diese Verfahren nicht vollständig zufriedenstellend für die große Zahl von nützlichen Mitteln, die wirksam durch Implantate abgegeben werden könnten, da der Modulations- und Stabilisierungseffekt in vielen Fällen das Ergebnis der Komplexbildung des Metallions mit dem nützlichen Mittel ist. Wenn sich solche Komplexe nicht bilden, kann der Stabilisierungs/Modulationseffekt nicht ausreichen, um unerwünschtes "Bersten" des nützlichen Mittel bei dessen Einführen in die Implantatstelle zu verhindern.

**[0019]** Bei herkömmlichen lösungsmittelbasierten Depotzusammensetzungen mit niedriger Viskosität, die aus einem Polymer bestehen, das in einem Lösungsmittel gelöst ist, gibt es zusätzlich noch oft das Problem, dass sich die Zusammensetzung nach der Injektion langsam verfestigt, wenn Lösungsmittel aus dem Depot diffundiert und Wasser in das Depot wandert. Da diese Zusammensetzungen zu wenig viskos sind, um injiziert werden zu können, kann ein großer Prozentsatz des Medikaments schnell freigesetzt werden, wenn sich das System durch Diffusion des Lösungsmittels bildet, insbesondere wenn das nützliche Mittel im Lösungsmittel löslich ist und sich das Lösungsmittel schnell in Körperflüssigkeiten dispergiert. Zusammen mit dem Hartwerden des Depots aufgrund von Wasseraufnahme trägt die schnelle Lösungsmittelfreisetzung zum "Berst"-Effekt bei. In dieser Hinsicht ist es üblich, dass herkömmliche lösungsmittelbasierte Zusammensetzungen ein Medikamentenbersten aufweisen, wobei 30–75% des in der Zusammensetzung enthaltenen Medikaments innerhalb von einem Tag nach der anfänglichen Injektion freigesetzt werden.

**[0020]** Die schnelle Wasseraufnahme in das Polymerimplantat und die Lösungsmitteldispersion in Körperflüssigkeiten, die sich bei Vorrichtungen aus dem Stand der Technik zeigen, führen oft zu schlecht strukturierten Implantaten, die in Größe und Form inhomogen sind. Üblicherweise nehmen die Oberflächenporen eine fingerartige Porenstruktur an, die sich bis zu 1/3 Millimeter oder mehr von der Implantatoberfläche in das Implantat erstreckt, und solche fingerartigen Poren sind an der Oberfläche des Implantats zur Einsatzumgebung offen. Die inneren Poren sind eher kleiner und für die Flüssigkeiten in der Einsatzumgebung weniger zugänglich. Wenn also solche Vorrichtungen implantiert werden, ermöglichen die fingerartigen Poren eine sehr schnel-

le Aufnahme von wässrigen Körperflüssigkeiten in das Innere des Implantats, mit der Folge einer sofortigen und schnellen Auflösung von erheblichen Mengen des nützlichen Mittels und ungehinderter Diffusion des nützlichen Mittels in die Einsatzumgebung, was den oben geschilderten Bersteffekt hervorruft.

**[0021]** Darüber hinaus kann schnelle Wasseraufnahme zu einer vorzeitigen Polymerausfällung führen, so dass ein erhärtetes Implantat oder eines mit einer erhärteten Haut gebildet wird. Die inneren Poren und ein Großteil des Polymerinneren, das das nützliche Mittel enthält, werden vom Kontakt mit den Körperflüssigkeiten abgeschnitten, und dies kann zu einer erheblichen Verringerung der Freisetzung des nützlichen Mittels über einen nicht unerheblichen Zeitraum ("Verzögerungszeit") führen. Diese Verzögerungszeit ist unerwünscht, wenn man dem Patienten, der behandelt wird, eine kontrollierte, verzögerte Freisetzung des nützlichen Mittel bieten will. Man beobachtet dann ein Bersten des nützlichen Mittels, das in einem kurzen Zeitraum unmittelbar nach der Implantation freigesetzt wird, eine Verzögerungszeit, in der kein oder sehr wenig nützliches Mittel freigesetzt wird, und anschließend eine fortdauernde Abgabe des nützlichen Mittels (vorausgesetzt, dass nach dem Bersten nützliches Mittel verbleibt), bis der Vorrat an nützlichem Mittel erschöpft ist.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0022]** Die vorliegende Erfindung stellt ein implantierbares System zur systemischen und lokalen Abgabe eines nützlichen Mittels an einen Patienten zur Verfügung. Das System stellt eine kontrollierte Freisetzung des nützlichen Mittels an den behandelten Patienten zur Verfügung und begrenzt das anfängliche Bersten des nützlichen Mittels aus dem Implantatsystem. Zusätzlich stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Implantatsystemen mit eingeschränktem anfänglichem Bersten des nützlichen Mittels zur Verfügung.

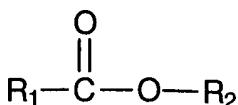
**[0023]** Die Erfindung kann verwendet werden, um ein nützliches Mittel lokal oder systemisch an einen Patienten zu verabreichen, indem ein System implantiert wird, das ein nützliches Mittel umfasst, das im wesentlichen in einem viskosen Gel dispergiert oder gelöst ist, wobei das System innerhalb der ersten 24 Stunden nach Implantation in den Patienten 20 Gew.-% des im viskosen Gel vorhandenen nützlichen Mittels oder weniger freigesetzt. Vorzugsweise werden 10 Gew.-% des nützlichen Mittels oder weniger innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation freigesetzt.

**[0024]** Die Erfindung kann auch verwendet werden, um ein nützliches Mittel systemisch an einen Patienten zu verabreichen, indem ein System implantiert wird, das ein nützliches Mittel umfasst, das im wesentlichen in einem viskosen Gel dispergiert oder gelöst ist, wobei das System einen Berstindex von 8 oder weniger hat.

**[0025]** Die Erfindung kann auch verwendet werden, um ein nützliches Mittel systemisch in kontrollierter Weise mit einer Freisetzung von annähernd nullter Ordnung an einen Patienten zu verabreichen, indem eine Gelzusammensetzung implantiert wird, die ein biokompatibles Polymer, ein biokompatibles Lösungsmittel, das eine Wasserlöslichkeit von weniger als 7% hat und ein viskoses Gel mit dem Polymer bildet, und ein nützliches Mittel umfasst, worin die Beladung des nützlichen Mittels im Inneren des Polymergeles oberhalb derjenigen liegt, die erforderlich ist, um das nützliche Mittel in Wasser zu sättigen.

**[0026]** Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine implantierbare, biologisch abbaubare Zusammensetzung für die verzögerte Abgabe eines nützlichen Mittels an einen Patienten zur Verfügung gestellt, worin die Zusammensetzung ein Polylactidpolymer; eine wirksame, weichmachende Menge eines Lösungsmittels zur Bildung eines viskosen Gels mit dem Polymer; und ein nützliches Mittel, das im Gel gelöst oder dispergiert ist, umfasst, worin das Lösungsmittel ein einzelnes Lösungsmittel mit einer Mischbarkeit in Wasser von weniger als 7 Gew.-% oder ein Lösungsmittelgemisch umfasst, wobei mindestens ein Lösungsmittel in dem Gemisch eine Mischbarkeit mit Wasser von weniger als 7 Gew.-% hat, und worin das mindestens eine Lösungsmittel, das eine Mischbarkeit mit Wasser von weniger als 7 Gew.-% hat, aus niederen Alkyl- und Aralkylestern der Benzoesäure ausgewählt ist.

**[0027]** Vorzugsweise beträgt die Mischbarkeit des Lösungsmittelgemisches mit Wasser 20 Gew.-% oder weniger, und noch bevorzugter 10 Gew.-% oder weniger. Das Lösungsmittel ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindungen mit der folgenden Strukturformel besteht:



worin R<sub>1</sub> Phenyl und R<sub>2</sub> Aralkyl oder niederes Alkyl ist.

**[0028]** Die Zusammensetzung kann wahlweise eine oder mehrere der folgenden Komponenten umfassen:  
einen Emulgator;  
einen Porenbildner;  
einen Löslichkeitsmodulator für das nützliche Mittel; und  
ein osmotisches Mittel.

**[0029]** Das Lösungsmittel kann eine Mischbarkeit mit Wasser von 6 Gew.-% oder weniger, beispielsweise 5 Gew.-% oder weniger, haben.

**[0030]** Gemäß der vorliegenden Erfindung wird auch ein Verfahren zur Herstellung einer injizierbaren Depot-gelzusammensetzung bereitgestellt, umfassend:

- a) Vermischen eines Polylactidpolymers und eines Lösungsmittels mit einer Mischbarkeit mit Wasser von 7 Gew.-% oder weniger, ausgewählt aus niederen Alkyl- und Aralkylestern der Benzoesäure, um ein viskoses Gel zu bilden;
- b) Dispergieren oder Auflösen eines nützlichen Mittels, wahlweise zusammen mit einem Löslichkeitsmodulator, in einem Emulgator, um ein nützliches Mittel zu bilden, das den Emulgator enthält; und
- c) Vermischen des nützlichen Mittels, das den Emulgator enthält, mit dem viskosen Gel, wobei das nützliche Mittel, das den Emulgator enthält, eine dispergierte Tröpfchenphase im viskosen Gel bildet, und wahlweise
- d) Vermischen eines oder mehrerer Porenbildner und eines osmotischen Mittels mit dem viskosen Gel, um eine injizierbare Gelzusammensetzung bereitzustellen.

**[0031]** Das nützliche Mittel kann aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus cDNA, DNA, Peptiden, Proteinen und Fragmenten und Derivaten davon besteht.

**[0032]** Die Zusammensetzung hat vorzugsweise einen Berstindex von weniger als 8.

**[0033]** In einem anderen Aspekt umfasst die Erfindung ein Kit zur Verabreichung eines nützlichen Mittels an einen Patienten, umfassend:

eine Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung und  
einen Löslichkeitsmodulator für das nützliche Mittel, verbunden mit dem nützlichen Mittel, worin mindestens das nützliche Mittel, das mit dem Löslichkeitsmodulator verbunden ist, bis zu dem Zeitpunkt getrennt vom Lösungsmittel gehalten wird, wo das nützliche Mittel an einen Patienten verabreicht wird.

**[0034]** Die Zusammensetzung kann ein Poly(lactid-co-glycolid)-Copolymer umfassen.

**[0035]** Die Zusammensetzung kann ein viskoses Gel umfassen, in dem das nützliche Mittel dispergiert oder gelöst ist, worin das viskose Gel über mindestens 24 Stunden nach der Implantation eine Glasübergangstemperatur von weniger als 37°C beibehält.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0036]** Die oben genannten und andere Gegenstände, Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden leichter verstanden beim Lesen der folgenden genauen Beschreibung im Zusammenhang mit den Zeichnungen, in denen:

**[0037]** [Fig. 1](#) ein Diagramm ist, das die Abgabekraft veranschaulicht, die erforderlich ist, um emulgierte und nicht-emulgierte viskose Gelzusammensetzungen durch eine 20 Gauge-Nadel in psig bei 2 cm<sup>3</sup>/min abzugeben;

**[0038]** [Fig. 2](#) ein Diagramm ist, das die in vitro-Freisetzungprofile von Lysozym aus drei verschiedenen Zusammensetzungen in Tagen veranschaulicht;

**[0039]** [Fig. 3](#) ein Diagramm ist, das die Viskositätsprofile von Emulsionen bei unterschiedlichen Schergeschwindigkeiten von Wasser allein und von einem wässrigen Ethanolgemisch und dem viskosen Gel ohne Emulgator zeigt;

**[0040]** [Fig. 4A](#) und [Fig. 4B](#) Diagramme sind, die den Grad der Wasseraufnahme für verschiedene Polymer-Lösungsmittel-Gemische veranschaulichen, von denen einige Teil dieser Erfindung sind, und die zeigen, dass in dem Maße, wie die Mischbarkeit des Lösungsmittels mit Wasser abnimmt, die Menge an Wasser, die in das Implantat aufgenommen wird, abnimmt; und

**[0041]** [Fig. 5A](#) und [Fig. 5B](#) Diagramme von in vivo-Freisetzungsraten von nichtstabilisiertem und Zink-stabilisiertem menschlichem Wachstumshormon aus Gelen sind, die aus PLGA und den Lösungsmitteln Triacetyl bzw. Benzylbenzoat hergestellt wurden.

#### GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0042]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Verabreichung eines nützlichen Mittels an einen Patienten durch Implantieren eines implantierbaren Systems in den Patienten, das als viskoses Gel aus einem biokompatiblen Polymer und einem biokompatiblen Lösungsmittel sowie einem nützlichen Mittel gebildet ist, das im wesentlichen im Gel gelöst oder dispergiert ist. Durch geeignete Auswahl des Lösungsmittels wird die Wanderung von Wasser aus der wässrigen Umgebung, die das Implantatsystem umgibt, eingeschränkt, und das nützliche Mittel wird über einen verlängerten Zeitraum an den Patienten freigesetzt, wodurch die Abgabe des nützlichen Mittels mit kontrolliertem Bersten und verzögerte Freisetzung ermöglicht wird.

**[0043]** Es wurde festgestellt, dass in dem Fall, wo ein Lösungsmittel mit einer Wasserlöslichkeit von weniger als 7 Gew.-% in Wasser im System vorhanden ist, geeignete Berstkontrolle und verzögerte Abgabe des nützlichen Mittels erzielt werden, egal ob ein Löslichkeitsmodulator für das nützliche Mittel im System vorhanden ist oder nicht. Die Implantate, die in dieser Erfindung verwendbar sind, setzen üblicherweise in den ersten 24 Stunden nach der Implantation 20% oder weniger der Gesamtmenge des nützlichen Mittels, das aus dem Implantatsystem an den Patienten abgegeben werden soll, vorzugsweise 15% oder weniger, und noch bevorzugter 10% oder weniger frei. Das gebildete viskose Gel ist vorzugsweise biologisch erodierbar, so dass das Implantatsystem nicht chirurgisch entnommen werden muss, nachdem das nützliche Mittel aus dem Implantat entleert ist.

**[0044]** Wasseraufnahme und Bersten können durch Verwendung von Polymer-Lösungsmittel-Zusammensetzungen kontrolliert werden, in denen das Lösungsmittel praktisch nicht mischbar ist mit Wasser, d.h. weniger als 7 Gew.-% löslich in Wasser, um so die Wanderungsgeschwindigkeit des Wassers in das Polymerimplantat zu kontrollieren und letztlich das Bersten des nützlichen Mittels und die verzögerte Freisetzung des nützlichen Mittels zu kontrollieren. Allgemein sind die Zusammensetzungen der Erfindung gelartig und bilden sich mit einer im wesentlichen homogenen Porenstruktur im gesamten Implantat bei der Implantation und während der Medikamentenabgabe, selbst wenn es aushärtet. Während das Polymergelimplantat langsam aushärtet, wenn es einer wässrigen Umgebung ausgesetzt ist, wird das ausgehärtete Implantat darüber hinaus eine gummiartige (nicht-steife) Zusammensetzung mit einer Glasübergangstemperatur unterhalb 37°C beibehalten.

**[0045]** Da die Zusammensetzungen vor der Implantation oft hochviskos sind, wenn die Zusammensetzung durch Injektion implantiert werden soll, kann die Viskosität wahlweise durch Emulgatoren modifiziert werden, um eine Gelzusammensetzung mit einer Viskosität zu erhalten, die niedrig genug ist, um den Durchgang der Gelzusammensetzung durch eine Nadel zu ermöglichen. Porenbildner und Löslichkeitsmodulatoren für das nützliche Mittel können auch zum Implantatsystem zugegeben werden, um die gewünschten Abgabeprofile aus den Implantatsystemen bereitzustellen, ebenso wie typische pharmazeutische Träger und andere Additive, die die nützlichen Aspekte der vorliegenden Erfindung nicht verändern. Die Zugabe eines Löslichkeitsmodulators zum Implantatsystem kann unter bestimmten Umständen die Verwendung eines Lösungsmittels mit einer Löslichkeit von 7% oder mehr im Implantatsystem bei minimalem Bersten und verzögerte Abgabe möglich machen. Gegenwärtig ist es jedoch bevorzugt, dass das Implantatsystem mindestens ein Lösungsmittel mit einer Wasserlöslichkeit von weniger als 7 Gew.-% verwendet, ganz gleich ob das Lösungsmittel allein oder als Teil eines Lösungsmittelgemisches vorliegt. Es wurde auch festgestellt, dass bei Verwendung von Lösungsmittelgemischen, die ein Lösungsmittel mit 7 Gew.-% Wasserlöslichkeit oder weniger, sowie ein oder mehrere mischbare Lösungsmittel, wahlweise mit höherer Löslichkeit, enthalten, Implantatsysteme erhalten werden, die eine begrenzte Wasseraufnahme und minimales Bersten und verzögerte Abgabekarakteristiken zeigen.

#### Definitionen

**[0046]** Der Begriff "nützliches Mittel" bedeutet ein Mittel, das bei Verabreichung an einen Menschen oder ein Tier, entweder allein oder in Kombination mit anderen pharmazeutischen Trägern oder inerten Bestandteilen, eine gewünschte nützliche, häufig pharmazeutische Wirkung hervorruft.

**[0047]** Der Begriff "AUC" bedeutet die Fläche unter der Kurve, die aus einem in vivo-Assay in einem Patienten durch Auftragen der Blutplasmakonzentration des nützlichen Mittels im Patienten gegen die Zeit erhalten wird, gemessen von der Zeit der Implantation der Zusammensetzung bis zu einer Zeit "t" nach der Implantation. Die Zeit t entspricht dem Abgabezeitraum des nützlichen Mittels an den Patienten.

**[0048]** Der Begriff "Berstindex" bedeutet im Hinblick auf eine bestimmte Zusammensetzung zur systemischen Abgabe eines nützlichen Mittels den Quotienten, der erhalten wird durch Teilen (i) des AUC, berechnet für die ersten vierundzwanzig Stunden nach Implantation der Zusammensetzung in einen Patienten, geteilt durch die Zahl 24, durch (ii) den AUC, berechnet für den Abgabzeitraum des nützlichen Mittels, geteilt durch die Zahl der Stunden während der Gesamtdauer des Abgabzeitraums.

**[0049]** Der Ausdruck "gelöst oder dispergiert" soll alle Möglichkeiten umfassen, die das Vorliegen eines nützlichen Mittels in der Gelzusammensetzung bewirken, und umfasst Auflösung, Dispersion, Suspension und ähnliches.

**[0050]** Der Begriff "systemisch" bedeutet im Hinblick auf die Abgabe oder Verabreichung eines nützlichen Mittels an einen Patienten, dass das Mittel mit einem biologisch relevanten Gehalt im Blutplasma des Patienten nachweisbar ist.

**[0051]** Der Begriff "lokal" bedeutet im Hinblick auf die Abgabe oder Verabreichung eines nützlichen Mittels an einen Patienten, dass das Mittel an eine lokalisierte Stelle des Patienten abgegeben wird, aber nicht mit einem biologisch relevanten Gehalt im Blutplasma des Patienten nachweisbar ist.

**[0052]** Der Begriff "Gelträger" bedeutet die Zusammensetzung, die durch Vermischen des Polymers und des Lösungsmittels in Abwesenheit des nützlichen Mittels gebildet wird.

**[0053]** Der Begriff "verlängerter Zeitraum" bedeutet einen Zeitraum, in dem die Freisetzung eines nützlichen Mittels aus dem Implantat der Erfindung passiert, und der im allgemeinen etwa eine Woche oder länger, und vorzugsweise etwa 30 Tage oder länger beträgt.

**[0054]** Der Begriff "anfängliches Bersten" bedeutet im Hinblick auf eine bestimmte Zusammensetzung dieser Erfindung den Quotienten, der erhalten wird durch Teilen (i) der Gewichtsmenge des nützlichen Mittels, das aus der Zusammensetzung in einem vorbestimmten Anfangszeitraum nach der Implantation freigesetzt wird, durch (ii) die Gesamtmenge des nützlichen Mittels, die aus der implantierten Zusammensetzung freigesetzt werden soll. Es ist klar, dass das anfängliche Bersten von der Form und Oberfläche des Implantats abhängen kann. Demgemäß sollen die Prozentgehalte und Berstindizes, die mit dem hier beschriebenen anfänglichen Bersten zusammenhängen, auf Zusammensetzungen zutreffen, die in einer Form getestet wurden, die aus der Abgabe der Zusammensetzung aus einer Standardspritze resultiert.

**[0055]** Der Begriff "Löslichkeitsmodulator" bedeutet im Hinblick auf das nützliche Mittel ein Mittel, das die Löslichkeit des nützlichen Mittels bezogen auf das Polymerlösungsmittel oder Wasser gegenüber der Löslichkeit des nützlichen Mittels in Abwesenheit des Modulators verändert. Der Modulator kann die Löslichkeit des nützlichen Mittels im Lösungsmittel oder in Wasser verstärken oder hemmen. In dem Fall, wo die nützlichen Mittel sehr leicht wasserlöslich sind, wird der Löslichkeitsmodulator generell ein Mittel sein, das die Löslichkeit des nützlichen Mittels in Wasser hemmt. Die Wirkungen von Löslichkeitsmodulatoren für das nützliche Mittel können aus Wechselwirkungen des Löslichkeitsmodulators mit dem Lösungsmittel oder mit dem nützlichen Mittel selbst, beispielsweise durch Komplexbildung, oder mit beiden resultieren. Für hiesige Zwecke, wenn der Löslichkeitsmodulator mit dem nützlichen Mittel "assoziiert" ist, sollen alle derartigen Wechselwirkungen oder Bindungen eingeschlossen sein, wie sie auftreten können. Löslichkeitsmodulatoren können, wie es zweckdienlich ist, mit dem nützlichen Mittel vor dessen Kombination mit dem viskosen Gel vermischt werden oder vor der Zugabe des nützlichen Mittels zum viskosen Gel zugegeben werden.

**[0056]** Der Begriff "Patient" bedeutet im Hinblick auf die Verabreichung einer Zusammensetzung der Erfindung ein Tier oder einen Menschen.

**[0057]** Da alle Lösungsmittel zumindest auf molekularer Ebene bis zu einem sehr begrenzten Ausmaß in Wasser löslich sind (d.h. mit Wasser mischbar), bedeutet der Begriff "unmischbar", wie hier verwendet, dass 7 Gew.-% des Lösungsmittels oder weniger in Wasser löslich oder mit Wasser mischbar sind. Für die Zwecke dieser Veröffentlichung wird davon ausgegangen, dass die Löslichkeitswerte für ein Lösungsmittel in Wasser bei 20°C bestimmt wurden. Da allgemein bekannt ist, dass publizierte Löslichkeitswerte nicht immer unter den gleichen Bedingungen bestimmt wurden, sind die Löslichkeitsgrenzen, die hier als Gewichtsprozent mischbar oder löslich in Wasser als Teil einer Bereichs oder einer Obergrenze aufgeführt sind, nicht absolut. Wenn beispielsweise die Obergrenze der Lösungsmittelloöslichkeit in Wasser hier als "7 Gew.-%" aufgeführt ist und keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich des Lösungsmittels genannt sind, wird das Lösungsmittel "Triacetin", für das eine Wasserlöslichkeit von 7,17 g in 100 ml Wasser publiziert wurde, dahingehend betrachtet, dass es

innerhalb der Grenze von 7% liegt. Eine Löslichkeitsgrenze in Wasser von weniger als 7%, wie hier verwendet, umfasst nicht das Lösungsmittel Triacetin oder Lösungsmittel mit Wasserlöslichkeiten, die gleich oder größer als die von Triacetin sind.

**[0058]** Das Polymer, das Lösungsmittel und andere Mittel, die in der Erfindung verwendet werden, müssen biokompatibel sein; d.h. sie dürfen in der Einsatzumgebung keine Reizung oder Nekrose hervorrufen. Die Einsatzumgebung ist eine flüssige Umgebung und kann einen subkutanen oder intramuskulären Teil oder einen Körperhohlraum eines Menschen oder eines Tiers bedeuten.

**[0059]** Polymere, die in der Erfindung verwendet werden, sind Polylactide.

**[0060]** Ein Polylactid ist ein Milchsäure-basiertes Polymer, das ausschließlich auf Milchsäure basiert sein kann, oder es kann ein Copolymer auf der Basis von Milchsäure und Glycolsäure sein, welches kleine Mengen von anderen Comonomeren enthalten kann, die die vorteilhaften Ergebnisse, die gemäß der vorliegenden Erfindung erzielt werden, nicht wesentlich beeinträchtigen. Wie hier verwendet, umfasst der Begriff "Milchsäure" die Isomere L-Milchsäure, D-Milchsäure, DL-Milchsäure und Lactid, während der Begriff "Glycolsäure" Glycolid umfasst. Am bevorzugtesten sind Poly(lactid-co-glycolid)-Copolymere, die üblicherweise als PLGA bezeichnet werden. Das Polymer kann ein Monomerverhältnis von Milchsäure/Glycolsäure von etwa 100:0 bis etwa 15:85 haben, vorzugsweise von etwa 60:40 bis etwa 75:25, und ein besonders nützliches Copolymer hat ein Monomerverhältnis von Milchsäure/Glycolsäure von etwa 50:50.

**[0061]** Das Milchsäure-basierte Polymer hat ein Zahlenmittel der Molmasse von etwa 1000 bis etwa 120000, vorzugsweise etwa 5000 bis etwa 30000, bestimmt durch Gasphasenchromatographie. Wie im oben genannten US-Patent Nr. 5 242 910 gezeigt, kann das Polymer gemäß den Lehren des US-Patents Nr. 4 443 340 hergestellt werden. Alternativ kann das Milchsäure-basierte Polymer direkt aus Milchsäure oder einem Gemisch aus Milchsäure und Glycolsäure (mit oder ohne ein weiteres Comonomer) gemäß dem im US-Patent Nr. 5 310 865 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

**[0062]** Geeignete Milchsäure-basierte Polymere sind kommerziell erhältlich. Beispielsweise sind 50:50-Milchsäure:Glycolsäure-Copolymere mit Molmassen von 5000, 10000, 30000 und 100000, vorzugsweise etwa 8000 bis 13000, und am bevorzugtesten etwa 10000, und einer großen Vielzahl von Endgruppen, um die Empfindlichkeit gegenüber Hydrolyse und den nachfolgenden Zerfall der Polymerkette zu verändern, von Boehringer Ingelheim (Petersburg, VA) erhältlich.

**[0063]** Das biokompatible Polymer liegt in der Gelzusammensetzung in einer Menge von etwa 5 bis etwa 80 Gew.-%, vorzugsweise etwa 30 bis etwa 70 Gew.-% und häufig 40 bis 60 Gew.-% des viskosen Gels vor, wobei das viskose Gel die kombinierten Mengen des biokompatiblen Polymers und des Lösungsmittels umfasst. Das Lösungsmittel wird in den nachstehend beschriebenen Mengen zum Polymer zugegeben, um implantierbare oder injizierbare viskose Gele bereitzustellen.

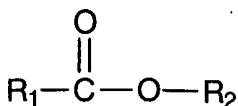
**[0064]** Das Lösungsmittel muss biokompatibel sein; es sollte ein viskoses Gel mit dem Polymer bilden und die Wasseraufnahme in das Implantat einschränken. Das Lösungsmittel kann ein einzelnes Lösungsmittel oder ein Gemisch aus Lösungsmitteln sein, die die oben genannten Eigenschaften aufweisen. Wenn nicht anders angegeben, bedeutet der Begriff "Lösungsmittel" ein einzelnes Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch. Geeignete Lösungsmittel werden die Wasseraufnahme durch das Implantat wesentlich einschränken, und sie können als unmischbar mit Wasser charakterisiert werden, d.h. sie haben eine Wasserlöslichkeit von weniger als 7 Gew.-%. Vorzugsweise sind die Lösungsmittel zu fünf Gewichtsprozent oder weniger löslich in Wasser; noch bevorzugter drei Gewichtsprozent oder weniger löslich in Wasser; und sogar noch bevorzugter ein Gewichtsprozent oder weniger löslich in Wasser. Am bevorzugtesten ist die Löslichkeit des Lösungsmittels in Wasser gleich oder kleiner als 0,5 Gewichtsprozent.

**[0065]** Die Wassermischbarkeit kann folgendermaßen experimentell bestimmt werden: Wasser (1–5 g) wird bei einer kontrollierten Temperatur, etwa 20°C, in einen tarierten, durchsichtigen Behälter gegeben und gewogen, und ein Versuchslösungsmittel wird tropfenweise zugegeben. Die Lösung wird umgeschüttelt, um die Phasentrennung zu beobachten. Wenn der Sättigungspunkt erreicht zu sein scheint, was durch Beobachtung der Phasentrennung bestimmt wird, wird die Lösung über Nacht stehen gelassen und am folgenden Tag erneut geprüft. Wenn die Lösung immer noch gesättigt ist, was durch Beobachtung der Phasentrennung bestimmt wird, wird der Prozentgehalt (Gew./Gew.) des zugegebenen Lösungsmittels bestimmt. Andernfalls wird mehr Lösungsmittel zugegeben und das Verfahren wiederholt. Die Löslichkeit oder Mischbarkeit wird durch Teilen des Gesamtgewichts des zugegebenen Lösungsmittels durch das Endgewicht des Lösungsmittel/Wasser-Ge-

misches bestimmt. Wenn Lösungsmittelgemische verwendet werden, wie beispielsweise 20% Triacetin und 80% Benzylbenzoat, werden sie vor der Zugabe zum Wasser gemischt.

**[0066]** Wie oben beschrieben, sind Lösungsmittel, die in dieser Erfindung verwendbar sind, generell zu weniger als 7% wasserlöslich, und sie werden ausgewählt aus den niederen Alkyl- und Aralkylestern der Benzoësäure.

**[0067]** Somit sind die Lösungsmittel diejenigen, die Löslichkeiten im oben genannten Bereich haben und ausgewählt sind aus (i) Verbindungen mit den folgenden Strukturformeln:



worin  $\text{R}_1$  Phenyl und  $\text{R}_2$  niederes Alkyl oder Aralkyl ist.

**[0068]** Für die hiesigen Zwecke bedeutet niederes Alkyl gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffketten mit 1–6 Kohlenstoffatomen, wahlweise substituiert mit nicht-störenden Substituenten, und Aralkyl bedeutet (niederes Alkyl)phenyl, z.B. Benzyl, Phenethyl, 1-Phenylpropyl, 2-Phenylpropyl und ähnliche, worin die Alkyleinheit 1–6 Kohlenstoffatome enthält.

**[0069]** Viele der in der Erfindung verwendbaren Lösungsmittel sind kommerziell erhältlich (Aldrich Chemicals, Sigma Chemicals) oder können durch konventionelle Veresterung von Benzoësäure unter Verwendung von Säurehalogeniden und wahlweise Veresterungskatalysatoren erhalten werden, wie im US-Patent Nr. 5 556 905 beschrieben.

**[0070]** Benzoësäurederivate aus dem Stand der Technik, aus denen Lösungsmittel mit der erforderlichen Löslichkeit ausgewählt werden können, umfassen: 1,4-Cyclohexandimethanolbenzoat, Diethylenglycoldibenzoat, Dipropylenglycoldibenzoat, Polypropylenglycoldibenzoat, Propylenglycoldibenzoat, Diethylenglycolbenzoat- und Dipropylenglycolbenzoat-Mischung, Polyethylenglycol(200)-dibenzoat, Isodecylbenzoat, Neopentylglycoldibenzoat, Glyceryltribenzoat, Pentaerythrittetabenzoat, Cumylphenylbenzoat und Trimethylpentandioldibenzoat.

**[0071]** Die bevorzugtesten Lösungsmittel umfassen Methylbenzoat, Ethylbenzoat, n-Propylbenzoat, Isopropylbenzoat, Butylbenzoat, Isobutylbenzoat, sec-Butylbenzoat, tert-Butylbenzoat, Isoamylbenzoat und Benzylbenzoat, wobei Benzylbenzoat am bevorzugtesten ist. Bevorzugte Lösungsmittelgemische sind solche, in denen Benzylbenzoat das primäre Lösungsmittel ist, sowie Gemische, die aus Benzylbenzoat und entweder Triacetin, Tributylcitrat, Triethylcitrat oder N-Methyl-2-pyrrolidon gebildet werden. Bevorzugte Gemische sind diejenigen, in denen Benzylbenzoat in einer Menge von 50 Gew.-% oder mehr vorliegt, noch bevorzugter 60 Gew.-% oder mehr, und am bevorzugtesten 80 Gew.-% oder mehr der Gesamtmenge des vorhandenen Lösungsmittels. Besonders bevorzugte Gemische sind diejenigen aus 80/20 Gew.-% Benzylbenzoat/Triacetin und Benzylbenzoat/N-Methyl-2-pyrrolidon.

**[0072]** Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass die oben beschriebenen Lösungsmittel, die eine Mischbarkeit mit Wasser von weniger als 7 Gew.-% haben, mit einem oder mehreren zusätzlichen mischbaren Lösungsmitteln ("Komponentenlösungsmitteln") vermischt werden können. Komponentenlösungsmittel, die mit dem primären Lösungsmittel kompatibel und mischbar sind, können eine höhere Mischbarkeit mit Wasser haben, und die erhaltenen Gemische können immer noch eine signifikante Einschränkung der Wasseraufnahme in das Implantat zeigen. Solche Gemische werden als "Komponentenlösungsmittelgemische" bezeichnet. Verwendbare Komponentenlösungsmittelgemische können Löslichkeiten in Wasser aufweisen, die höher sind als die der primären Lösungsmittel selbst, üblicherweise zwischen 0,1 Gewichtsprozent und bis zu und einschließlich 50 Gewichtsprozent, vorzugsweise bis zu und einschließlich 30 Gewichtsprozent, und am bevorzugtesten bis zu und einschließlich 10 Gewichtsprozent, ohne die Einschränkung der Wasseraufnahme, die von den Implantaten der Erfindung gezeigt wird, nachteilig zu beeinflussen. Besonders bevorzugt sind Komponentenlösungsmittelgemische mit einer Wasserlöslichkeit von etwa 0,1 Gew.-% bis etwa 7 Gew.-%.

**[0073]** Komponentenlösungsmittel, die in Komponentenlösungsmittelgemischen verwendbar sind, sind diejenigen, die mit dem primären Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch mischbar sind, und umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Triacetin, Diacetin, Tributyrin, Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Acetylbutylicitrat, Triethylglyceride, Triethylphosphat, Diethylphthalat, Diethyltartrat, Mineralöl, Polybuten, Silikonflüssigkeit, Glycerin, Ethylenglycol, Polyethylenglycol, Octanol, Ethyllactat, Propylenglycol, Propylencarbonat,

Ethylencarbonat, Butyrolacton, Ethylenoxid, Propylenoxid, N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, Glycerinformal, Methylacetat, Ethylacetat, Methylethylketon, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Caprolactam, Decylmethylsulfoxid, Ölsäure und 1-Dodecylazacycloheptan-2-on und deren Gemische.

**[0074]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird das primäre Lösungsmittel ausgewählt aus niederen Alkyl- und Aralkylestern der Benzoësäure, und das Polymer ist ein Milchsäure-basiertes Polymer, am bevorzugtesten PLGA, mit einem Zahlenmittel der Molmasse zwischen etwa 8000 und etwa 13000, und vorzugsweise etwa 10000. Gegenwärtig sind die bevorzugtesten Lösungsmittel Benzylbenzoat und die niederen Alkylester der Benzoësäure. Wie hier beschrieben, können die Benzoësäureester allein oder in einem Gemisch mit anderen mischbaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise Triacetin, verwendet werden. Implantate werden hergestellt als viskose Gele, in denen das nützliche Mittel im wesentlichen überall gelöst oder dispergiert ist, und solche Zusammensetzungen sind sowohl für die systemische als auch die lokale Verabreichung nützlich, egal ob anfängliches Bersten ein wichtiger Gesichtspunkt ist oder nicht. Darüber hinaus bietet die Verwendung von Estern der Benzoësäure eine erhöhte Kontrolle des Wassereindringens, was zu einer erhöhten Stabilität des nützlichen Mittels führt.

**[0075]** Die geringe Wasseraufnahme, d.h. begrenztes Wassereindringen in die Gelzusammensetzung nach der Implantation, ermöglicht es dem Ausführenden der Erfindung, durch Kontrolle der Bioerosionseigenschaften des Polymers den Austritt von nützlichem Mittel durch Diffusion einzuschränken und die Kontrolle des Abgabeprofils des nützlichen Mittels zu verbessern. Die bevorzugten Zusammensetzungen machen es möglich, dass das nützliche Mittel mit Gehalten in das Innere des Polymers eingebracht werden kann, die über denen liegen, die erforderlich sind, um das nützliche Mittel in Wasser zu sättigen, wodurch eine Freisetzung nullter Ordnung des nützlichen Mittels erleichtert wird. Darüber hinaus können die bevorzugten Zusammensetzungen viskose Gele bereitstellen, die eine Glasübergangstemperatur unterhalb von 37°C haben, so dass das Gel über einen Zeitraum von 24 Stunden oder mehr nach der Implantation weich bleibt.

**[0076]** Das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ist in der Lage, das Polymer aufzulösen und ein viskosse Gel zu bilden, das Partikel des nützlichen Mittels vor der Freisetzung gelöst oder dispergiert und von der Einsatzumgebung isoliert halten kann. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung stellen Implantate mit einem niedrigen Berstindex zur Verfügung. Die Wasseraufnahme wird durch Verwendung eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches kontrolliert, das das Polymer löslich oder weich macht, aber die Aufnahme von Wasser in das Implantat wesentlich einschränkt.

**[0077]** Die Bedeutung des Einschränkens der Wasseraufnahme ist mit Bezug auf die [Fig. 4A–Fig. 4B](#) ersichtlich, die die Gesamtwasseraufnahme für verschiedene Zusammensetzungen als Funktion der Zeit zeigen, sowie aus Tabelle 1, die typische Formulierungen zeigt, für die Berstindizes bestimmt wurden.

**[0078]** Die Wasseraufnahme wurde für verschiedene Polymerträger, d.h. 50% Polymer-50% Lösungsmittel-Zusammensetzungen, in Abwesenheit eines nützlichen Mittels bestimmt. Wie in [Fig. 4A](#) gezeigt, ist die Wasseraufnahme eines Gelträgers, der mit dem besser wassermischbaren Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) hergestellt wurde, höher als bei irgendeiner anderen Lösungsmittel-Polymer-Kombination, und zwar etwa um den Faktor vier oder mehr. Bei der Kombination von 80 Gew.-% Benzylbenzoat und 20 Gew.-% NMP im Lösungsmittelteil des Trägers beträgt die Wasseraufnahme weniger als ein Drittel derjenigen von NMP allein. Implantate mit Benzylbenzoat nehmen am wenigsten Wasser auf, sowohl im Vergleich mit anderen Lösungsmitteln allein oder als Gemische mit Benzylbenzoat. Weiterhin ist ersichtlich, dass das 80/20-Gemisch von Benzylbenzoat und Triacetin weniger als 10% Wasser bezogen auf das Gewicht aufnimmt, und weniger Wasseraufnahme als Triacetin allein zeigt. [Fig. 4B](#) liefert einen Vergleich verschiedener Lösungsmittel allein und verdeutlich erneut die Vorteile der Benzoësäureester, insbesondere von Benzylbenzoat. Ein relativer Vergleich der Wasseraufnahme für verschiedene Lösungsmittel und der Berstindizes, die in der erwähnten Tabelle 1 aufgeführt sind, zeigt eine Korrelation zwischen niedrigen Wasseraufnahmewerten und niedrigen Berstindizes. Wie durch den hier beschriebenen Wasseraufnahme-Assay getestet wurde, können Gelzusammensetzungen dieser Erfindung 25% oder weniger ihres Gesamtgewichts an Wasser in den ersten 7 Tagen, 30% in den ersten 14 Tagen und 40% in den ersten 21 Tagen aufnehmen.

Tabelle 1

Lösungs-mittel	Wasser-mischbar-keit	Depot-gel <sup>1</sup>	Polymer <sup>2</sup>	Zink-acetat (mM)	Verfah-ren <sup>3</sup>	Tier Nr.	Berst-index
Benzyl-benzoat	unlös. in Wasser (Merck)	D	PLGA-502	0	L	7 8	4,2 2,4
		K	PLGA-502	0	ST	21 22	3,6 2,4
		E	PLGA-502	7,5	L	9 10	4,5 2,3
		L	PLGA-502	7,5	ST	23 24	2,6 2,1
		F	PLGA-502	15	L	11 12	1,5 2,0
		F	PLGA-502	15	L	25 26	2,2 0,64
Triacetin	7% lös. in Wasser (Merck)	A	PLGA-502	0	L	1 2	8,5 13
		I	PLGA-502	0	ST	17 18	12 10
		B	PLGA-502	7,5	L	3 4	4,1 2,1
		J	PLGA-502	7,5	ST	19 20	6,3 3,5
		C	PLGA-502	15	L	5 6	4,8 3,5
NMP	mischb. m. Wasser (Merck)	G	PLGA-502	0	L	13 14	13 14
		H	PLGA-502	15	L	15 16	6,1 5,5

1 Alle Depotgele enthielten 10% hGH.

2 Bei allen Depotgelen wurde hGH in (50/50)-Lösungsmittel/Polymer-Gemische eingebracht.

3 L = lyophilisiert, ST = sprühgetrocknet

**[0079]** Zusätzlich zur Kontrolle der Wasseraufnahme und des damit verbundenen anfänglichen Berstens durch die Wahl des Lösungsmittels können auch Mittel, die die Wasserlöslichkeit des nützlichen Mittels modulieren, zusammen mit den bevorzugten Lösungsmitteln verwendet werden, um das Bersten des nützlichen Mittels aus dem Implantat zu kontrollieren. Berstindizes und Prozentgehalte an nützlichem Mittel, das in den ersten vierundzwanzig Stunden nach der Implantation freigesetzt wird, können durch Verwendung von Löslichkeitsmodulatoren zusammen mit dem nützlichen Mittel um ein Drittel bis zwei Drittel oder mehr reduziert werden. Solche Modulatoren sind üblicherweise Beschichtungen, Substanzen, die mit dem nützlichen Mittel Komplexe bilden, auf andere Weise damit assoziieren oder es stabilisieren, wie beispielsweise Metallionen, andere Stabilisatoren, Wachse, Fette, Öle, unpolare Emulsionen und ähnliches. Die Verwendung solcher Löslichkeitsmodulatoren kann die Verwendung von besser wasserlöslichen Lösungsmitteln oder Gemischen ermöglichen und Berstindizes von 8 oder weniger bei systemischen Anwendungen ermöglichen, oder bei lokalen Anwendungen die Freisetzung von nicht mehr als 20% des verabreichten nützlichen Mittels in den ersten 24 Stunden nach der Implantation. Vorzugsweise beträgt diese Freisetzung nicht mehr als 15%, und noch bevorzugter nicht mehr als 10%.

**[0080]** Die eingeschränkte Wasseraufnahme durch die Zusammensetzungen dieser Erfindung kann oft die Möglichkeit eröffnen, Zusammensetzungen ohne Löslichkeitsmodulatoren herzustellen, wenn in anderen Zusammensetzungen solche Modulatoren erforderlich wären. Mit Bezug auf Tabelle 1 werden beispielsweise geeignete Berstindizes bei einer Zusammensetzung aus PLGA, Benzylbenzoat und menschlichem Wachstumshormon ohne das Vorhandensein von Zinkionen erzielt. Vergleichbare Ergebnisse können mit anderen nützlichen Mitteln, wie beispielsweise den Interferonen, einschließlich Interferon Alpha-2a, Interferon Alpha-2b und

Konsensinterferon, erhalten werden.

**[0081]** In Fällen, wo die Wahl des Lösungsmittels und Polymers zu Zusammensetzungen führt, die die Wasseraufnahme selbst stark einschränken, kann es wünschenswert sein, osmotische Mittel oder andere Mittel oder wasseranziehende Mittel zuzusetzen, die die Wasseraufnahme auf gewünschte Werte erhöhen. Solche Mittel können beispielsweise Zucker und ähnliche sein, die aus dem Stand der Technik gut bekannt sind.

**[0082]** Normalerweise hat eine Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung die Form eines im wesentlichen homogenen, schwammartigen Gels, wobei die Poren im Inneren des Implantats im wesentlichen den Poren auf der Oberfläche des Implantats gleichen. Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung behalten ihre gelartige Konsistenz über einen längeren Zeitraum als Vorrichtungen aus dem Stand der Technik bei und ermöglichen die Abgabe des nützlichen Mittels über einen verlängerten Zeitraum. Dies ist möglich, da die Implantate der vorliegenden Erfindung normalerweise eine Glasübergangstemperatur  $T_g$  haben, die niedriger ist als die Körpertemperatur des Patienten, z.B. 37°C bei Menschen. Aufgrund der Unmischbarkeit der in dieser Erfindung verwendbaren Lösungsmittel mit Wasser ist die Wasseraufnahme durch das Implantat eingeschränkt, und die Poren, die sich bilden, gleichen eher einer Struktur mit geschlossenen Zellen ohne eine bedeutende Anzahl von größeren Poren oder Poren, die sich von der Oberfläche in das Innere des Implantats erstrecken und an der Oberfläche des Implantats offen sind. Darüber hinaus bieten die Oberflächenporen dem Wasser aus Körperflüssigkeiten nur wenig Möglichkeiten, sofort nach der Implantation in das Implantat einzudringen, wodurch der Bersteffekt kontrolliert wird. Da die Zusammensetzungen vor der Implantation oft hochviskos sind, wenn die Zusammensetzung für die Implantation durch Injektion vorgesehen ist, kann die Viskosität wahlweise durch Verwendung von viskositätserniedrigenden, mischbaren Lösungsmitteln oder durch Verwendung von Emulgatoren oder durch Erhitzen modifiziert werden, um eine Gelzusammensetzung zu erhalten, die eine Viskosität oder einen Scherwiderstand hat, die niedrig genug sind, um den Durchgang der Gelzusammensetzung durch eine Nadel zu ermöglichen.

**[0083]** Die Grenze der gewünschten oder erforderlichen Menge an nützlichem Mittel, das in den ersten 24 Stunden freigesetzt wird, ist abhängig von Umständen wie beispielsweise dem Abgabzeitraum, dem therapeutischen Fenster für das nützliche Mittel, möglichen nachteiligen Folgen von Überdosierung, den Kosten des nützlichen Mittels und der Art der gewünschten Wirkung, z.B. systemisch oder lokal. Vorzugsweise werden 20% des nützlichen Mittels oder weniger in den ersten 24 Stunden nach der Implantation freigesetzt, wobei der Prozentsatz auf der Gesamtmenge des nützlichen Mittels basiert, das während der Dauer des Abgabzeitraums abgegeben werden soll. Normalerweise können höhere Prozentsätze der Freisetzung in den ersten 24 Stunden toleriert werden, wenn die Dauer des Abgabzeitraums relativ kurz ist, z.B. weniger als 7–14 Tage, oder wenn das nützliche Mittel ein weites therapeutisches Fenster bei geringer Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen hat, oder wenn das nützliche Mittel lokal wirkt.

**[0084]** In Abhängigkeit vom ausgewählten speziellen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, dem Polymer und nützlichen Mittel, und wahlweise den Löslichkeitsmodulatoren für das nützliche Mittel, können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die für die systemische Abgabe vorgesehen sind, eine Gelzusammensetzung mit einem Berstindex von 8 oder weniger, vorzugsweise 5 oder weniger, noch bevorzugter 4 oder weniger, und am bevorzugtesten 2 oder weniger zur Verfügung stellen. Besonders vorteilhaft sind Zusammensetzungen aus PGLA mit Lösungsmitteln, die eine Wassermischbarkeit von weniger als 7 Gew.-% haben, wahlweise kombiniert mit den anderen Lösungsmitteln, die Implantate zur systemischen Abgabe zur Verfügung stellen, die einen Berstindex von 10 oder weniger, vorzugsweise 7 oder weniger, noch bevorzugter 6 oder weniger und am bevorzugtesten 3 oder weniger haben. Wie hier erläutert, kann die Verwendung von Lösungsmittelgemischen besonders vorteilhaft sein, um eine ausreichende Erweichung des Polymers zu ermöglichen und gleichzeitig die gewünschten Berstindizes und angestrebten Freisetzungssbezirke der erfindungsgemäß Zusammensetzungen zu erreichen.

**[0085]** Zusammensetzungen, die für die lokale Freisetzung des nützlichen Mittels vorgesehen sind, werden genauso wie diejenigen für die systemische Verwendung hergestellt. Da jedoch die lokale Abgabe eines nützlichen Mittels an einen Patienten nicht zu nachweisbaren Plasmagehalten des nützlichen Mittels führt, müssen solche Systeme durch einen Prozentsatz des nützlichen Mittels, das in einem vorbestimmten Anfangszeitraum freigesetzt wird, anstelle eines Berstindex, wie hier beschrieben, gekennzeichnet sein. Normalerweise umfasst dieser Zeitraum die ersten 24 Stunden nach der Implantation, und der Prozentsatz ist gleich der Gewichtsmenge des nützlichen Mittels, das in dem Zeitraum freigesetzt wird (z.B. 24 Stunden), geteilt durch die Gewichtsmenge des nützlichen Mittels, das während der Dauer des Abgabzeitraums abgegeben werden soll; multipliziert mit der Zahl 100. Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung haben bei den meisten Anwendungen ein anfängliches Bersten von 20% oder weniger, vorzugsweise 15% oder weniger, und am bevorzugtesten

10% oder weniger. Besonders bevorzugt sind Implantatsysteme mit einem anfänglichen Bersten von 5% oder weniger.

**[0086]** In vielen Fällen ist es wünschenswert, das anfängliche Bersten des nützlichen Mittels bei der lokalen Verabreichung zu verringern, um nachteiligen Wirkungen vorzubeugen. Beispielsweise sind Implantate der Erfindung, die chemotherapeutische Mittel enthalten, zur direkten Injektion in Tumore geeignet. Viele chemotherapeutische Mittel zeigen jedoch toxische Nebenwirkungen, wenn sie systemisch verabreicht werden. Folglich ist die lokale Verabreichung in den Tumor die Methode der Wahl. Es ist jedoch erforderlich, die Verabreichung des chemotherapeutischen Mittels mit einem großen Bersten zu vermeiden, da ein solches Mittel möglicherweise in die vaskulären oder lymphatischen Systeme eindringt, wo es Nebenwirkungen zeigen kann. Somit sind in diesen Fällen die hier beschriebenen implantierbaren Systeme der vorliegenden Erfindung mit eingeschränktem Bersten vorteilhaft.

**[0087]** Das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch liegt normalerweise in einer Menge von etwa 95 bis etwa 20 Gew.-% vor, vorzugsweise in einer Menge von etwa 70 bis 30 Gew.-% und häufig 60–40 Gew.-% des viskosen Gels, d.h. den vereinigten Mengen des Polymers und des Lösungsmittels. Das durch Vermischen des Polymers und des Lösungsmittels gebildete viskose Gel hat normalerweise eine Viskosität von etwa 1000 bis etwa 200000 Poise, vorzugsweise etwa 5000 bis etwa 50000 Poise, gemessen bei einer Schergeschwindigkeit von  $1,0 \text{ s}^{-1}$  und  $25^\circ\text{C}$  mit einem Haake-Rheometer etwa 1–2 Tage nach vollständigem Vermischen. Das Vermischen des Polymers mit dem Lösungsmittel kann mit herkömmlichen Vorrichtungen mit geringer Scherkraft, wie beispielsweise einem Ross-Doppelplanetenmischer, über etwa 10 Minuten bis etwa 1 Stunde erzielt werden, wobei kürzere oder längere Zeiten vom Fachmann auf dem Gebiet in Abhängigkeit von den besonderen physikalischen Eigenschaften der herzustellenden Zusammensetzung ausgewählt werden. Da es oft wünschenswert ist, das Implantat als injizierbare Zusammensetzung zu verabreichen, ist es ein ebenso wichtiger Gesichtspunkt bei der Herstellung von Implantaten, die viskose Gele sind, dass die Polymer/Lösungsmittel/nützliches Mittel-Zusammensetzung eine ausreichend niedrige Viskosität hat, dass man sie durch eine Nadel mit kleinem Durchmesser, z.B. eine 18–20 Gauge-Nadel, pressen kann. Wie hier beschrieben, kann die Einstellung der Viskosität des Gels zur Injektion, falls erforderlich, mit Hilfe von Emulgatoren erreicht werden. Dennoch sollten diese Zusammensetzungen eine angemessene Dimensionsstabilität haben, damit sie lokalisiert bleiben und falls erforderlich entfernt werden können. Die speziellen Gelzusammensetzungen oder gelartigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindungen genügen diesen Erfordernissen.

**[0088]** Wenn die Polymerzusammensetzung als injizierbares Gel verabreicht werden soll, muss der Grad der Polymerauflösung mit der resultierenden Gelviskosität, damit das viskose Gel mit einer angemessenen Kraft aus einer Nadel abgegeben werden kann, sowie mit dem möglichen Bersteffekt ausbalanciert sein. Hochviskose Gele machen es möglich, dass das nützliche Mittel abgegeben werden kann, ohne einen wesentlichen Bersteffekt zu zeigen, aber sie machen es schwierig, das Gel durch eine Nadel abzugeben. In solchen Fällen kann der Zusammensetzung wahlweise ein Emulgator zugesetzt werden. Da die Viskosität generell abnimmt, wenn die Temperatur der Zusammensetzung ansteigt, kann es bei bestimmten Anwendungen auch vorteilhaft sein, die Viskosität des Gels durch Erwärmen zu erniedrigen, um eine leichter injizierbare Zusammensetzung bereitzustellen.

**[0089]** Wie in [Fig. 1](#) gezeigt, erforderte beispielsweise ein Gel, das aus 40 Gew.-% eines 50:50-Milchsäure:Glycolsäure-Polymers und 60 Gew.-% Triacetin hergestellt war, etwa 40 psig, um das Gel mit  $2 \text{ cm}^3/\text{min}$  durch eine Standard-20 Gauge-Nadel abzugeben, während ein Gel, das aus dem gleichen Polymer mit 60 Gew.-% N-Methyl-2-pyrrolidon hergestellt war, nur etwa 8 psig erforderte. [Fig. 1](#) zeigt auch, dass die erforderliche Abgabekraft nur etwa 2 psig ist, wenn der Emulgator (in diesem Fall 33 Gew.-% einer 10%-igen Ethanolösung) zu dem viskosen Gel gemäß der Erfindung zugegeben wird. Die scherverdünnenden Eigenschaften der Depotgelzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung machen es möglich, dass sie leicht unter Verwendung von Standard-Gauge-Nadeln in ein Tier, einschließlich Menschen, injiziert werden können, ohne einen übermäßig hohen Abgabedruck zu erfordern.

**[0090]** Wenn der Emulgator unter Verwendung herkömmlicher statischer oder mechanischer Mischvorrichtungen, wie beispielsweise einem Mischdüsenmischer, mit dem viskosen Gel aus dem Polymer und dem Lösungsmittel vermischt wird, bildet der Emulgator eine separate Phase aus dispergierten Tröpfchen mikroskopischer Größe, die üblicherweise einen mittleren Durchmesser von weniger als etwa 100 Mikrometer haben. Die zusammenhängende Phase wird vom Polymer und dem Lösungsmittel gebildet. Die Partikel des nützlichen Mittels können entweder in der zusammenhängenden Phase oder in der Tröpfchenphase gelöst oder dispergiert sein. In der erhaltenen thixotropen Zusammensetzung verlängern sich die Tröpfchen des Emulgators in der Scherrichtung und verringern wesentlich die Viskosität des aus dem Polymer und dem Lösungsmittel

gebildeten viskosen Gels. Beispielsweise kann man mit einem viskosen Gel mit einer Viskosität von etwa 5000 bis etwa 50000 Poise, gemessen bei  $1,0 \text{ s}^{-1}$  bei  $25^\circ\text{C}$ , eine Verringerung der Viskosität auf weniger als 100 Poise, bestimmt mit einem Haake-Rheometer, erhalten, wenn mit einer 10%-igen Ethanol/Wasser-Lösung bei  $25^\circ\text{C}$  emulgiert wird.

**[0091]** Bei Verwendung liegt der Emulgator normalerweise in einer Menge im Bereich von etwa 5 bis 80 Gew.-% vor, vorzugsweise etwa 20 bis etwa 60 Gew.-%, und häufig 30 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Menge der injizierbaren Depotgelzusammensetzung, d.h. die kombinierten Mengen von Polymer, Lösungsmittel, Emulgator und nützlichem Mittel. Emulgatoren umfassen beispielsweise Lösungsmittel, die mit dem Polymer-Lösungsmittel oder -Lösungsmittelgemisch nicht vollständig mischbar sind. Beispielhafte Emulgatoren sind Wasser, Alkohole, Polyole, Ester, Carbonsäuren, Ketone, Aldehyde und Gemische davon. Besonders bevorzugt sind Wasser, Ethanol und Isopropylalkohol und Lösungen und Gemische davon. Die Art des Emulgators beeinflusst die Größe der dispergierten Tröpfchen. Ethanol liefert beispielsweise Tröpfchen mit einem mittleren Durchmesser, der in der Größenordnung von zehnmal größer sein kann als die Tröpfchen, die mit einer isotonischen Kochsalzlösung mit 0,9 Gew.-% Natriumchlorid bei  $21^\circ\text{C}$  erhalten werden.

**[0092]** [Fig. 3](#) zeigt die Viskositäten bei verschiedenen Schergeschwindigkeiten unter Verwendung von Wasser allein und einem wässrigen Gemisch mit 10 Vol.-% Ethanol bei einem Gewichtsverhältnis von 2:1 (Gel:Emulgator) und unter Verwendung eines viskosen Gels aus 50 Gew.-% eines 50:50-Milchsäure-Glycolsäure-Copolymers und 50 Gew.-% Triacetin im Vergleich zu den Viskositäten des viskosen Gels ohne Emulgator.

**[0093]** Es ist klar, dass der Emulgator nicht einfach ein Verdünnungsmittel darstellt, der die Viskosität durch einfaches Verringern der Konzentration der Komponenten der Zusammensetzung erniedrigt. Die Verwendung herkömmlicher Verdünnungsmittel kann die Viskosität erniedrigen, aber kann auch den oben erwähnten Bersteffekt hervorrufen, wenn die verdünnte Zusammensetzung injiziert wird. Im Gegensatz dazu kann die injizierbare Depotzusammensetzung der vorliegenden Erfindung durch Auswahl des Lösungsmittels und des Emulgators so formuliert werden, dass der Bersteffekt vermieden wird, so dass der Emulgator, wenn sie einmal am Ort injiziert wurde, wenig Einfluss auf die Freisetzungseigenschaften des ursprünglichen Systems hat.

**[0094]** Da die Implantatsysteme der vorliegenden Erfindung vorzugsweise als viskose Gele hergestellt werden, ist die Verabreichungsweise des Implantats nicht auf die Injektion beschränkt, obgleich diese Abgabeart oft bevorzugt ist. Dort, wo das Gel als ein Produkt verabreicht wird, das am Ort verbleibt, kann es so geformt werden, dass es nach Beendigung der Operation in einen Körperhohlraum passt, oder es kann durch Aufstreichen oder Palettieren als fließfähiges Gel auf restliches Gewebe oder Knochen aufgebracht werden. Solche Anwendungen ermöglichen die Beladung von nützlichem Mittel im Gel oberhalb der Konzentrationen, die normalerweise bei injizierbaren Zusammensetzungen vorliegen.

**[0095]** Das nützliche Mittel kann irgendeine physiologisch oder pharmakologisch wirksame Substanz oder Substanzen sein, wahlweise in Kombination mit pharmazeutisch geeigneten Trägern und zusätzlichen Bestandteilen, wie beispielsweise Antioxidantien, Stabilisatoren, Permeationsverstärkern usw., die die vorteilhaften Ergebnisse, die durch die vorliegenden Erfindung erzielt werden können, nicht wesentlich nachteilig beeinflussen. Das nützliche Mittel kann irgendeines der Mittel sein, von denen bekannt ist, dass sie an den Körper eines Menschen oder eines Tiers abgegeben werden können, und die vorzugsweise in Wasser löslich sind, statt im polymerlösenden Lösungsmittel. Die Medikamente umfassen Arzneimittel, Medikamente, Vitamine, Nährstoffe oder ähnliches. Die Arten von Mitteln, die dieser Beschreibung entsprechen, umfassen Verbindungen mit niedriger Molmasse, Proteine, Peptide, genetisches Material, Nährstoffe, Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel, geschlechtssterilisierende Substanzen, Fertilitätsinhibitoren und Fertilitätspromotoren.

**[0096]** Arzneimittel, die durch die vorliegende Erfindung abgegeben werden können, umfassen Medikamente, die auf die peripheren Nerven, die adrenergen Rezeptoren, die cholinergen Rezeptoren, die Skelettmuskeln, das Herz-Kreislaufsystem, die glatten Muskeln, das Blutkreislaufsystem, synaptische Stellen, Neuroeffektor-Verbindungsstellen, Endokrin- und Hormonsysteme, das Immunsystem, das Fortpflanzungssystem, das Skelett, autakoide Systeme, die Verdauungs- und Ausscheidungssysteme, das Histaminsystem und das zentrale Nervensystem wirken. Geeignete Mittel können beispielsweise aus Proteinen, Enzymen, Hormonen, Polynukleotiden, Nucleoproteinen, Polysacchariden, Glykoproteinen, Lipoproteinen, Polypeptiden, Steroiden, Analgetika, Lokalanästhetika, Antibiotika, entzündungshemmenden Corticosteroiden, Augenmedikamenten und synthetischen Analoga dieser Spezies ausgewählt werden.

**[0097]** Beispiele für Medikamente, die durch die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung abgege-

ben werden können, umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Prochlorperzinedisylat, Eisen(II)sulfat, Amiocapronsäure, Mecamylaminhydrochlorid, Procainamidhydrochlorid, Amphetaminsulfat, Methamphetaminehydrochlorid, Benzphetaminehydrochlorid, Isoproterenolsulfat, Phenmetrazinhydrochlorid, Bethanecholchlorid, Methacholinchlorid, Pilocarpinhydrochlorid, Atropinsulfat, Scopolaminbromid, Isopropamidiodid, Tridihexetylchlorid, Phenforminhydrochlorid, Methylphenidathydrochlorid, Theophyllincholinat, Cephalexinhydrochlorid, Diphenidol, Meclizinhydrochlorid, Prochlorperazinmaleat, Phenoxybenzamin, Thiethylperzinmaleat, Anisindon, Diphenadion, Erythrityltetranitrat, Digoxin, Isofluorophat, Acetazolamid, Methazolamid, Bendroflumethiazid, Chlorpropamid, Tolazamid, Chlormadinonacetat, Phenaglycodol, Allopurinol, Aluminiumaspirin, Methotrexat, Acetylsulfisoxazol, Erythromycin, Hydrocortison, Hydrocorticosteronacetat, Cortisonacetat, Dexamethason und dessen Derivate, wie beispielsweise Betamethason, Triamcinolon, Methyltestosteron, 17-S-Östradiol, Ethinylöstradiol, Ethinylöstradiol-3-methylether, Prednisolon, 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteronacetat, 19-Norprogesteron, Norgestrel, Norethindron, Norethisteron, Norethiederon, Progesteron, Norgesteron, Norethynodrel, Aspirin, Indomethacin, Naproxen, Fenoprofen, Sulindac, Indoprofen, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Propranolol, Timolol, Atenolol, Alprenolol, Cimetidin, Clonidin, Imipramin, Levodopa, Chlorpromazin, Methyldopa, Dihydroxyphenylalanin, Theophyllin, Calciumgluconat, Ketoprofen, Ibuprofen, Cephalexin, Erythromycin, Haloperidol, Zomepirac, Eisen(II)lactat, Vincamin, Diazepam, Phenoxybenzamin, Diltiazem, Milrinon, Mandol, Quanbenz, Hydrochlorothiazid, Ranitidin, Flurbiprofen, Fenufen, Fluprofen, Tolmetin, Alclofenac, Mefenamic, Flufenamic, Difuinal, Nimodipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin, Felodipin, Lidoflazin, Tiapamil, Gallopamil, Amlodipin, Mioflazin, Lisinopril, Enalapril, Enalaprilat, Captopril, Ramipril, Famotidin, Nizatidin, Sucralfat, Etintidin, Tetatolol, Minoxidil, Chlordiazepoxid, Diazepam, Amitriptylin und Imipramin. Weitere Beispiele sind Proteine und Peptide, einschließlich, aber nicht eingeschränkt auf knochenmorphogene Proteine, Insulin, Colchicin, Glucagon, thyroidstimulierendes Hormon, Nebenschilddrüsen- und Hypophysenhormone, Calcitonin, Renin, Prolactin, Corticotrophin, thyreotropes Hormon, folikelstimulierendes Hormon, Choriongonadotropin, Gonadotropin-releasing-Hormon, Rinder-Somatotropin, Schweine-Somatotropin, Oxytocin, Vasopressin, GRF, Somatostatin, Lypressin, Pankreozymin, luteinisierendes Hormon, LHRH, LHRH-Agonisten und -Antagonisten, Leuprolid, Interferone, wie beispielsweise Interferon Alpha-2a, Interferon Alpha-2b und Konsensinterferon, Interleukine, Wachstumshormon, wie beispielsweise menschliches Wachstumshormone und dessen Derivate, wie beispielsweise Methionin-menschliches Wachstumshormon und Desphenylalanin-menschliches Wachstumshormon, Rinderwachstumshormon und Schweinewachstumshormon, Fruchtbarkeitsinhibitoren, wie beispielsweise die Prostaglandine, Fruchtbarkeitspromotoren, Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise insulinähnlichen Wachstumsfaktor, Koagulationsfaktoren, menschlichen Pankreasfaktor, Analoga und Derivate dieser Verbindungen, und pharmazeutisch geeignete Salze dieser Verbindungen oder deren Analoga oder Derivate.

**[0098]** Die vorliegende Erfindung ist auch anwendbar bei chemotherapeutischen Mitteln zur lokalen Verabreichung solcher Mittel, um systemische Nebenwirkungen zu vermeiden oder zu minimieren. Gele der vorliegenden Erfindung, die chemotherapeutische Mittel enthalten, können zur verzögerten Freisetzung des chemotherapeutischen Mittels mit der Zeit auch direkt in das Tumorgewebe injiziert werden. In einigen Fällen, insbesondere nach operativer Entfernung des Tumors, kann das Gel direkt in den entstandenen Hohlraum implantiert werden oder kann als Beschichtung auf das zurückbleibende Gewebe aufgetragen werden. In Fällen, wo das Gel nach der Operation implantiert wird, können Gele mit höheren Viskositäten verwendet werden, da sie keine Nadel mit kleinem Durchmesser passieren müssen. Typische chemotherapeutische Mittel, die in Übereinstimmung mit der Praxis der vorliegenden Erfindung abgegeben werden können, umfassen beispielsweise Carboplat, Cisplat, Paclitaxel, BCNU, Vincristin, Camptothecin, Etopsid, Cytokine, Ribozyme, Interferone, Oligonucleotide und Oligonucleotidsequenzen, die Translation oder Transkription von Tumorgenen inhibieren, funktionelle Derivate davon und allgemein bekannte chemotherapeutische Mittel, wie diejenigen, die im US-Patent Nr. 5 651 986 beschrieben sind. Die vorliegende Anwendung ist besonders nützlich bei der verzögerten Abgabe von wasserlöslichen chemotherapeutischen Mitteln, wie beispielsweise Cisplat und Carboplat und den wasserlöslichen Derivaten von Paclitaxel. Die Eigenschaften der Erfindung, die den Bersteffekt minimieren, sind besonders vorteilhaft bei der Verabreichung von wasserlöslichen nützlichen Mitteln aller Arten, besonders aber den Verbindungen, die klinisch nützlich und wirksam sind, aber nachteilige Nebenwirkungen haben können.

**[0099]** Zu einem oben nicht genannten Ausmaß können auch die im vorher erwähnten US-Patent Nr. 5 242 910 beschriebenen nützlichen Mittel verwendet werden. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, dass Materialien, wie beispielsweise Proteine, beispielhaft gezeigt durch das Enzym Lysozym, und cDNA und DNA, inkorporiert in virale und nicht-virale Vektoren, die nur schwierig mikroverkapselt oder zu Mikrokügelchen verarbeitet werden können, ohne das Ausmaß an Zersetzung durch Einwirkung hoher Temperaturen und denaturierender Lösungsmittel, wie es bei anderen Verarbeitungsverfahren oft der Fall ist, in die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eingebracht werden können.

**[0100]** Das nützliche Mittel wird vorzugsweise in das aus dem Polymer und dem Lösungsmittel gebildete viskose Gel in Form von Partikeln eingebracht, die normalerweise eine mittlere Partikelgröße von etwa 0,1 bis etwa 100 µm, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 25 µm, und häufig 2 bis 10 µm haben. Partikel mit einer mittleren Partikelgröße von etwa 5 µm wurden beispielsweise hergestellt durch Sprühtrocknen oder Gefriertrocknen eines wässrigen Gemisches aus 50% Saccharose und 50% Hühnerlysozym (auf Trockengewichtbasis) und Gemischen von 10–20% hGH und 15–30 mM Zinkacetat. Solche Partikel wurden in bestimmten Beispielen verwendet, die in den Figuren veranschaulicht sind. Herkömmliche Lyophilisierungsverfahren können auch verwendet werden, um durch geeignete Gefrier- und Trocknungszyklen Partikel von nützlichen Mitteln in verschiedenen Größen herzustellen.

**[0101]** Zur Herstellung einer Suspension oder Dispersion von Partikeln des nützlichen Mittels in dem aus dem Polymer und dem Lösungsmittel gebildeten viskosen Gel können irgendwelche herkömmlichen Vorrichtungen mit niedriger Scherkraft, wie beispielsweise ein Ross-Doppelplanetennischer, bei Umgebungsbedingungen verwendet werden. Auf diese Weise kann praktisch ohne Zersetzung des nützlichen Mittels eine wirksame Verteilung des nützlichen Mittels erreicht werden.

**[0102]** Das nützliche Mittel ist normalerweise in der Zusammensetzung in einer Menge von etwa 1 bis etwa 50 Gew.-% gelöst oder dispergiert, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 30 Gew.-%, und häufig 10 bis 20 Gew.-% der vereinigten Mengen des Polymers, Lösungsmittels und nützlichen Mittels. In Abhängigkeit von der Menge des nützlichen Mittels in der Zusammensetzung kann man verschiedene Freisetzungprofile und Berstdizes erzielen. Noch genauer kann man für ein gegebenes Polymer und Lösungsmittel durch Einstellen der Mengen dieser Komponenten und der Menge des nützlichen Mittels ein Freisetzungprofil erhalten, das mehr von der Zersetzung des Polymers als von der Diffusion des nützlichen Mittels abhängt oder umgekehrt. In dieser Hinsicht erhält man bei niedrigen Beladungsraten des nützlichen Mittels meist ein Freisetzungprofil, das die Zersetzung des Polymers reflektiert, wobei die Freisetzungsrate mit der Zeit zunimmt. Bei höheren Beladungsraten erhält man meist ein Freisetzungprofil, das durch Diffusion des nützlichen Mittels hervorgerufen wird, wobei die Freisetzungsrate mit der Zeit abnimmt. Bei mittleren Beladungsraten erhält man kombinierte Freisetzungprofile, so dass, falls gewünscht, eine praktisch konstante Freisetzungsrate erreicht werden kann. Um das Bersten zu minimieren, ist eine Beladung des nützlichen Mittels in der Größenordnung von 30 Gew.-% oder weniger der gesamten Gelzusammensetzung, d.h. Polymer, Lösungsmittel und nützliches Mittel, bevorzugt, und eine Beladung von 20% oder weniger ist noch bevorzugter.

**[0103]** Freisetzungsraten und Beladung des nützlichen Mittels werden eingestellt, um die therapeutisch wirksame Abgabe des nützlichen Mittels über den beabsichtigten verzögerten Abgabekontaktbereich bereitzustellen. Vorzugsweise liegt das nützliche Mittel im Polymergel bei Konzentrationen oberhalb der Sättigungskonzentration des nützlichen Mittels in Wasser vor, um ein Medikamentenreservoir bereitzustellen, aus dem das nützliche Mittel abgegeben wird. Während die Freisetzungsrate des nützlichen Mittels von bestimmten Umständen, wie beispielsweise dem zu verabreichenden nützlichen Mittel, abhängt, können Freisetzungsraten in der Größenordnung von etwa 0,1 bis etwa 100 Mikrogramm/Tag und vorzugsweise etwa 1 bis etwa 10 Mikrogramm pro Tag für Zeiträume von etwa 7 bis etwa 90 Tagen erhalten werden. Größere Mengen können abgegeben werden, wenn die Abgabe über kürzere Zeiträume stattfinden soll. Normalerweise ist eine höhere Freisetzungsrate möglich, wenn ein stärkeres Bersten toleriert werden kann. In Fällen, wo die Gelzusammensetzung auf chirurgischem Weg implantiert wird oder wo sie als "Verbleib"-Depot verwendet wird, wenn eine Operation durchgeführt wird, um einen Krankheitszustand oder ein anderes Leiden zu behandeln, ist es möglich, höhere Dosen bereitzustellen, als sie normalerweise beim Injizieren des Implantats verabreicht würden. Weiterhin kann die Dosis des nützlichen Mittels durch Einstellen des Volumens des implantierten Gels oder des injizierten injizierbaren Gels kontrolliert werden. Wie aus [Fig. 2](#) im Hinblick auf Lysozym ersichtlich ist, kann man bei höheren viskosen Systemen einen Bersteffekt vermeiden und in der Größenordnung von 1 Gew.-% des nützlichen Mittels in der Zusammensetzung während des ersten Tages abgeben.

**[0104]** Die [Fig. 5A](#) und [Fig. 5B](#) veranschaulichen typische Freisetzungprofile von menschlichem Wachstumshormon ("hGH"), erhalten in Ratten, aus bevorzugten Zusammensetzungen dieser Erfindung. Die Vorteile von Benzylbenzoat werden in diesem Vergleich deutlich. Das hGH-Benzylbenzoat-Implantat zeigt ein geringeres Bersten und eine verzögerte Freisetzung von hGH mit nahezu nullter Ordnung über den Freisetzungzeitraum, sowohl in dem Fall, wo das hGH nicht stabilisiert ist ([Fig. 5A](#)), als auch in dem Fall, in dem hGH mit Zinkionen stabilisiert ist ([Fig. 5B](#)).

**[0105]** Andere Komponenten können in der Gelzusammensetzung bis zu einem gewünschten Ausmaß, oder um der Zusammensetzung nützliche Eigenschaften zu verleihen, vorhanden sein, wie beispielsweise Polyethylenglycol, hygroskopische Mittel, Stabilisatoren, Porenbildner und andere. Wenn die Zusammensetzung ein

Peptid oder ein Protein enthält, das in einer wässrigen Umgebung löslich oder instabil ist, kann es sehr wünschenswert sein, einen Löslichkeitsmodulator mit aufzunehmen, der in der Zusammensetzung beispielsweise als Stabilisator wirkt. Verschiedene Moduliermittel sind in den US-Patenten Nrn. 5 654 010 und 5 656 297 beschrieben.

**[0106]** Im Falle von beispielsweise hGH ist es bevorzugt, eine Menge eines Salzes eines zweiwertigen Metalls, vorzugsweise Zink, mit aufzunehmen. Beispiele für solche Modulatoren und Stabilisatoren, die mit dem nützlichen Mittel Komplexe bilden oder damit assoziieren können, um den Stabilisations- oder modulierten Freisetzungseffekt zu bewirken, umfassen Metallkationen, vorzugsweise zweiwertige, die in der Zusammensetzung als Magnesiumcarbonat, Zinkcarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumacetat, Magnesiumsulfat, Zinkacetat, Zinksulfat, Zinkchlorid, Magnesiumchlorid; Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, anderen Antazida und ähnliches vorliegen. Die verwendete Menge solcher Mittel hängt ab von der Natur des gebildeten Komplexes, falls vorhanden, oder von der Natur der Assoziation zwischen dem nützlichen Mittel und dem Mittel. Normalerweise können Molverhältnisse von Löslichkeitsmodulator oder Stabilisator zu nützlichem Mittel von etwa 100:1 bis 1:1, und vorzugsweise 10:1 bis 1:1 verwendet werden.

**[0107]** Porenbildner umfassen biokompatible Materialien, die sich im Kontakt mit Körperflüssigkeiten auflösen, dispergieren oder zersetzen und dadurch Poren oder Kanäle in der Polymermatrix bilden. Normalerweise können organische oder anorganische, wasserlösliche Materialien vorteilhaft als Porenbildner verwendet werden, wie beispielsweise Zucker (z.B. Saccharose, Dextrose), wasserlösliche Salze (z.B. Natriumchlorid, Natriumphosphat, Kaliumchlorid und Natriumcarbonat), wasserlösliche Lösungsmittel, wie beispielsweise N-Methyl-2-pyrrolidon und Polyethylenglycol, und wasserlösliche Polymere (z.B. Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und ähnliche). Solche Materialien können in Mengen von etwa 0.1 Gew.-% bis etwa 100 Gew.-% des Polymers vorliegen, betragen aber normalerweise weniger als 50% und noch üblicher weniger als 10–20% des Gewichts des Polymers.

**[0108]** Zusammensetzungen dieser Erfindung ohne nützliches Mittel sind nützlich für die Wundheilung, Knochenwiederherstellung und andere strukturelle Hilfszwecke.

**[0109]** Um die verschiedenen Aspekte der vorliegenden Erfindung besser zu verstehen, wurden die in den vorher beschriebenen Figuren gezeigten Ergebnisse gemäß den nachfolgenden Beispielen erhalten.

#### Vergleichsbeispiel 1

**[0110]** Lysozympartikel wurden durch Sprühtrocknen von 50% Saccharose und 50% Hühnerlysozm (auf Trockengewichtbasis) erhalten.

**[0111]** Ein viskoses Gelmaterial wurde hergestellt durch Erwärmen von 60 Gew.-% Triacetin mit 40 Gew.-% eines 50:50-Milchsäure:Glycolsäure-Copolymers auf 37°C über Nacht. Man ließ das viskose Gel auf Raumtemperatur abkühlen. Die Lysozympartikel wurden in einem Verhältnis von 20:80 Lysozympartikel:Gel (Gewichtsverhältnis) zum viskosen Gel zugegeben. Die Kombination wurde 5 Minuten lang vermischt. Direkt vor der Verwendung wurde eine Lösung aus 10% Ethanol und 90% isotonischer Kochsalzlösung als Emulgator zugegeben. Der Emulgator umfasste 1/3 der gesamten injizierbaren Depotgelzusammensetzung. Die hergestellten Zusammensetzungen waren für die Injektion geeignet.

**[0112]** [Fig. 2](#) zeigt die in vitro-Freisetzungsraten, die mit den anhand von [Fig. 1](#) beschriebenen Zusammensetzungen erhalten wurden. Das aus 40 Gew.-% eines 50:50-Milchsäure:Glycolsäure-Polymers und 60 Gew.-% Triacetin hergestellte Gel ist dick und somit schwer zu injizieren, aber zeigt wenig Bersten (weniger als 2% des nützlichen Mittels werden in den ersten acht Tagen abgegeben). Das aus 40 Gew.-% eines 50:50-Milchsäure:Glycolsäure-Polymers und 60 Gew.-% N-Methyl-2-pyrrolidon hergestellte Gel ist dünn und injizierbar, aber zeigt ein starkes Bersten (mehr als 70% des nützlichen Mittels werden in den ersten acht Tagen abgegeben). Das aus 27 Gew.-% eines 50:50-Milchsäure:Glycolsäure-Polymers, 40 Gew.-% Triacetin und 33 Gew.-% einer Lösung aus 10% Ethanol und 90% isotonischer Kochsalzlösung hergestellte Gel ist dünn und injizierbar und zeigt geringes Bersten (weniger als 10% des nützlichen Mittels werden in den ersten acht Tagen abgegeben). In jedem Fall ist Lysozym das nützliche Mittel und macht 20 Gew.-% der Gesamtformulierung aus nützlichem Mittel, Polymer und Lösungsmittel aus.

#### Beispiel 2 – Herstellung von hGH-Partikeln

**[0113]** Partikel von menschlichem Wachstumshormon (hGH) (die wahlweise Zinkacetat enthielten) wurden

folgendermaßen hergestellt:

hGH-Lösung (5 mg/ml) in Wasser (BresGen Corporation, Adelaide, Australien) wurde unter Verwendung einer Concentration/Dialysis Selector Diafiltrationsapparatur auf 10 mg/ml konzentriert. Die diafiltrierte hGH-Lösung wurde dann mit dem 5-fachen Volumen Tris- oder Phosphatpufferlösung (pH 7,6) gewaschen. hGH-Partikel wurden dann durch Sprühtrocknen oder Lyophilisieren mittels herkömmlicher Techniken hergestellt. Phosphatpufferlösungen (5 oder 50 mM) mit hGH (5 mg/mL) und verschiedenen Gehalten an Zinkacetat (0 bis 30 mM) wurden unter Verwendung eines Yamato Mini Spraydryer sprühgetrocknet, bei dem folgende Parameter eingestellt waren:

Sprühtrockner-Parameter	Einstellung
Zerstäuberluft	2 psi
Einlasstemperatur	120°C
Sauggebläseschalter	7,5
Lösungspumpe	2-4
Haupt-Luftventil	40-45 psi

hGH-Partikel mit einer Größe im Bereich von 2–100 Mikrometer wurden erhalten. Lyophilisierte Partikel wurden aus Tris-Pufferlösungen (5 oder 50 mM; pH 7,6) mit hGH (5 mg/mL) und verschiedenen gehalten an Zinkacetat (0 bis 30 mM) unter Verwendung eines Durastop  $\mu$ p Lyophilizer nach folgenden Gefrier- und Trockenzyklen erhalten:

<b>Gefrierzyklus</b>	High-Low-Flanke bei 2,5°C/min bis -30°C und Halten über 30 Minuten
	High-Low-Flanke bei 2,5°C/min von -30°C bis -50°C und Halten über 60 Minuten
<b>Trockenzyklus</b>	Low-High-Flanke bei 0,5°C/min bis 10°C und Halten über 960 Minuten
	Low-High-Flanke bei 0,5°C/min bis 20°C und Halten über 480 Minuten
	Low-High-Flanke bei 0,5°C/min bis 25°C und Halten über 300 Minuten
	Low-High-Flanke bei 0,5°C/min bis 30°C und Halten über 300 Minuten
	High-Low-Flanke bei 0,5°C/min bis 5°C und Halten über 5000 Minuten

hGH-Partikel mit einem Größenbereich von 2–100 Mikrometer wurden erhalten.

#### Herstellung von Zink-komplexiertem hGH in Lösung

**[0114]** Zinkacetatlösungen wurden mit Tris-Puffer und Phosphatpuffer hergestellt. Gewünschte Molvolumina an Trizmahydrochlorid und Trizmabase wurden getrennt hergestellt (5 oder 50 mM). Der pH-Wert der Trizmabaselösung wurde gemessen, und die entsprechende Trizmahydrochloridlösung wurde zugegeben, um den pH-Wert der Trizmabaselösung einzustellen, was zu einem End-pH-Wert von 7,6 führte. Gewünschte Molvolumina an Natriumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat wurden getrennt hergestellt (5 oder 50 mM). Natriumazid (0,2% Gew./Gew.) wurde zu jeder Phosphatlösung zugegeben. Der pH-Wert der Hydrogenphosphatlösung wurde gemessen, und die entsprechende Dihydrogenphosphatlösung wurde zugegeben, um den pH-Wert der Hydrogenphosphatlösung einzustellen, was zu einem End-pH-Wert von 7,6 führte. Das gewünschte Molvolumen an Zinkacetat wurde zu der Pufferlösung zugegeben. Tris- oder Phosphatpuffer mit Zinkacetat wurde zu der diafiltrierten hGH-Lösung zugegeben, um das endgültige gewünschte Zinkacetat-Molvolumen zu erhalten (zwischen 5 und 30 mM). Die End-hGH-Konzentration betrug 5 mg/mL.

#### Gelträger-Herstellung

**[0115]** Ein Glasbehälter wurde auf einer Mettler PJ3000-Topladerwaage tariert. Poly(D,L-lactid-co-glycolid) 50:50 RESOMER® RG502 (PLGA-502) wurde in den Glasbehälter eingewogen. Der Glasbehälter mit dem PLGA-502 wurde tariert, und das entsprechende Lösungsmittel wurde zugegeben. Mengen in Prozentgehalten für verschiedene Polymer/Lösungsmittel-Kombinationen sind nachstehend in Tabelle 2 aufgeführt. Das Polymer/Lösungsmittel-Gemisch wurde mit einem Spatel aus rostfreiem Stahl mit quadratischer Spitze manuell gerührt, was zu einer klebrigen, bernsteinfarbenen, pastenartigen Substanz mit weißen Polymerpartikeln führte. Der Behälter mit dem Polymer/Lösungsmittel-Gemisch wurde verschlossen und in einen temperaturkontrollierten Inkubator gestellt, der auf 39°C eingestellt war. Das Polymer/Lösungsmittel-Gemisch wurde aus dem Inkubator herausgenommen, wenn es als klares, bernsteinfarbenes, homogenes Gel erschien. Inkubationszeitintervalle reichten von 1 bis 4 Tagen, je nach Lösungsmittel- und Polymertyp und Lösungsmittel- und Polymerverhältnissen. Weitere Depotgelträger wurden mit den folgenden Polymeren hergestellt: Poly(D,L-lac-

tid-co-glycold) 50:50 RESOMER® L104, PLGA-L104, Code-Nr. 33007, Poly(D,L-lactid-co-glycold) 50:50 RESOMER® RG206, PLGA-206, Code-Nr. 8815, Poly(D,L-lactid-co-glycold) 50:50 RESOMER® RG502, PLGA-502, Code-Nr. 0000366, Poly(D,L-lactid-co-glycold) 50:50 RESOMER® RG502H, PLGA-502H, Code-Nr. 260187, Poly(D,L-lactid-co-glycold) 50:50 RESOMER® RG503, PLGA-503, Code-Nr. 0080765, Poly(D,L-lactid-co-glycold) 50:50 RESOMER® RG506, PLGA-506, Code-Nr. 95051, Poly(D,L-lactid-co-glycold) 50:50 RESOMER® RG755, PLGA-755, Code-Nr. 95037 (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA), und den folgenden Lösungsmitteln oder Gemischen: Glyceryltriacetat (Eastman Chemical Co., Kingsport, TN), Benzylbenzoat ("BB"), Ethylbenzoat ("EB"), Methylbenzoat ("MB"), Triacetin ("TA") und Triethylcitrat ("TC") (Aldrich Chemical Co., St Louis, MO). Wenn Lösungsmittelkombinationen verwendet wurden, beispielsweise 20% Triacetin und 80% Benzylbenzoat, wurde das Lösungsmittelgemisch direkt zum vorher gewogenen trockenen Polymer zugegeben. Typische Polymermolmassen lagen im Bereich von 14400–39700 ( $M_w$ ) [6400–12200 ( $M_w$ )]. Repräsentative Gelträger sind in der nachstehenden Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2: Gelträger

Lösungsmittel/ Polymer	Lösungsmittel	Polymer	Menge Lösungs- mittel	Menge Polymer	Gel Gewicht	Verhältnis
50/50	BB	PLGA-502	5 g	5 g	10 g	1,0
50/50	TA/BB-Gemisch	PLGA-502	5 g	5 g	10 g	1,0
60/40	TA/BB-Gemisch	PLGA-502	6 g	4 g	10 g	1,5
70/30	TA/BB-Gemisch	PLGA-502	7 g	3 g	10 g	2,3
80/20	TA/BB-Gemisch	PLGA-502	8 g	2 g	10 g	4,0
50/50	EB	PLGA-502	5 g	5 g	10 g	1,0
50/50	TA/EB-Gemisch	PLGA-502	5 g	5 g	10 g	1,0
50/50	BB	PLGA-502	25 g	25 g	50 g	1,0
55/45	BB	PLGA-502	27,5 g	22,5 g	50 g	1,2
50/50	BB	PLGA-502	50 g	50 g	100 g	1,0
50/50	TA/BB-Gemisch	PLGA-502	50 g	50 g	100 g	1,0
50/50	BB	PLGA- 502H	5 g	5 g	10 g	1,0
50/50	BB	PLGA-503	50 g	50 g	100 g	1,0

## Medikamentbeladung

[0116] Sprühgetrocknete oder lyophilisierte hGH-Partikel (10–20% Gew./Gew.), wie oben hergestellt mit und ohne Zinkacetat, wurden zu einem angegebenen klaren, bernsteinfarbenen Depotgelträger zugegeben und manuell gemischt, bis das trockene Pulver vollständig benetzt war. Anschließend wurde das milchige, hellgelbe Partikel/Gel-Gemisch durch herkömmliches Vermischen mit einem mechanischen Caframo-Rührer mit einem daran befestigten Metallspatel) mit quadratischer Spitze gründlich gemischt. Die erhaltenen Formulierungen sind in den nachstehenden Tabellen 3 und 4 veranschaulicht. "L" bezeichnet lyophilisierte hGH-Partikel, und "ST" bezeichnet sprühgetrocknete hGH-Partikel. Die endgültigen homogenen Gelformulierungen wurden zur Lagerung oder Abgabe in 3-, 10- oder 30 cm<sup>3</sup>-Einwegspritzen überführt.

Tabelle 3: In Vivo hGH

Formulierung	Polymer		Lösungsmittel		Medikamentenpartikel			Trizma-Puffer (mM)
	Gehalt	PLGA	Gehalt	Typ	Gehalt	Verfahren	Zink-Gehalt (mM)	
A	45%	502	45%	TA	10%	L	0	50
B	45%	502	45%	TA	10%	L	7,5	50
C	45%	502	45%	TA	10%	L	15	50
D	45%	502	45%	BB	10%	L	0	50
E	45%	502	45%	BB	10%	L	7,5	50
F	45%	502	45%	BB	10%	L	15	50
G	45%	502	45%	NMP	10%	L	0	50
H	45%	502	45%	NMP	10%	L	15	50
I	45%	502	45%	TA	10%	ST	0	50
J	45%	502	45%	TA	10%	ST	7,5	50
K	45%	502	45%	BB	10%	ST	0	50
L	45%	502	45%	BB	10%	ST	7,5	50

Tabelle 4. In Vivo hGH (Zinkgehalt betrug in allen Fällen 15 mM)

Formulierung	Polymer		Lösungsmittel		Medikamentenpartikel		Trizma-Puffer (mM)
	Gehalt	PLGA	Gehalt	Typ	Gehalt	Verfahren	
F	45%	502	45%	BB	10%	L	50
N	45%	502	45%	80%BB/20%TA	10%	L	5
P	45%	502H	45%	TA	10%	L	5
Q	45%	502H	45%	BB	10%	L	5
R	45%	502	45%	EB	10%	L	5
S	45%	502	45%	TC	10%	L	5
T	40%	502	40%	BB	20%	L	5
W	45%	502-2	45%	BB	10%	L	5
X	45%	502	45%	TA	10%	L	5

Beispiel 3 – Lysozym-In Vitro-Untersuchungen

**[0117]** Hühnereiweiß-Lysozym (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) – in vitro-Freisetzungsuntersuchungen wurden durchgeführt, um verschiedene Trägerformulierungen mit dem leicht wasserlöslichen Lösungsmittel NMP und den weniger löslichen Lösungsmitteln Triacetin und Benzylbenzoat, die in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, zu testen. Eine Depotgelformulierung wurde aus einer 3 cm<sup>3</sup>-Einwegspritze abgegeben und auf die Plattform eines Delrin™-Prüfbehfers oder auf einem 250 µ mesh – 6,45 cm<sup>2</sup> – Polypropylensieb ausgewogen. Anschließend wurden der Prüfbecher oder das Sieb mit der Depotgelformulierung in ein Plastikrörhrchen mit 10 mL Rezeptorpuffer eingetaucht. Ein Schnappdeckel wurde auf das Rörhrchen gesetzt, um Verdampfung zu verhindern. Das Rörhrchen mit der Depotgelformulierung wurde in ein Haake-Schüttelwasserbad eingetaucht, das auf 37°C eingestellt war. An jedem Zeitpunkt wurden die Delrin™-Prüfbecherplattformen oder Polypropylensiebplattformen mit Pinzetten in neue Plastikrörhrchen mit 10 mL Rezeptorpuffer überführt. Einweg-Transferpipetten wurden verwendet, um die Rezeptorproben in HPLC-Rörhrchen zu überführen. Der Rezeptorpuffer war phosphatgepufferte Kochsalzlösung, PBS, die auf pH 7 eingestellt war und Natriumazid (0,2%) enthielt. In den meisten Fällen enthielten die Puffer Tween-80 (0,1%). Probenahmeintervalle waren normalerweise 2, 4, 8 Stunden, 1, 2, 3, 4, 7, 10 Tage und 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 Wochen. Alle Rezeptorproben wurden mittels Gradientenelutions-Umkehrphasen-Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (RP-HPLC) mit einem gekühlten (4°C) Autosampler auf die Lysozymkonzentration analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung mit Benzylbenzoat und Benzylbenzoat-Lösungsmittelgemischen wesentlich geringeres Bersten von Lysozym zeigten als Gelzusammensetzungen mit NMP.

Beispiel 4 – In Vitro-Wassergehaltsuntersuchungen

**[0118]** Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 3 für die in vitro-Medikamentenfreisetzung unter Verwendung der Delrin™-Prüfbecherplattform angewendet, außer dass die gesamte Prüfbecherplattform herausgenommen wurde, trockengetupft und nach bestimmten Zeitintervallen in ein trockenes Plastikrörhrchen gegeben wurde. Die Rezeptorlösung war steriles Wasser und wurde zu jedem Zeitintervall bei den restlichen Pro-

ben erneuert. Anfangs- und Endgewichte des Depotgelträgers wurden gemessen, um die Gewichtsänderung zu beobachten. Der Wassergehalt der Depotgelträger wurde mit einer Karl Fischer Apparatur, Mitsubishi Moisture Meter CA-06 mit Vaporizer VA-06, bestimmt. Die Ergebnisse sind in den [Fig. 4A](#)-[Fig. 4B](#) für ausgewählte Gele aufgeführt. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Gelzusammensetzungen dieser Erfindung wesentlich weniger Wasser aufnehmen, als Gelzusammensetzungen mit NMP allein.

#### Beispiel 5 – hGH-In Vivo-Untersuchungen

**[0119]** In vivo-Untersuchungen wurden nach einem freien Protokoll durchgeführt, um die Serumgehalte von hGH bei systemischer Verabreichung von hGH durch die Implantatsysteme dieser Erfindung zu bestimmen. Depotgel-hGH-Zusammensetzungen, entweder sprühgetrocknet (ST) oder lyophilisiert (L), wurden in kunden-spezifische 0,5 cm<sup>3</sup>-Einwegspritzen geladen. 16 Gauge-Einwegnadeln wurden an den Spritzen befestigt und in einem Zirkulatorbad auf 37°C erwärmt. Depotgel-hGH-Formulierungen wurden in Ratten injiziert, und zu bestimmten Zeitintervallen wurde Blut entnommen. Alle Serumproben wurden vor der Analyse bei 4°C gelagert. Die Proben wurden mittels Radioimmunassay (RIA) auf den Gehalt an intaktem hGH analysiert. Typische Ergebnisse für Triacetin und Benzylbenzoat sind in den [Fig. 5A](#) und [Fig. 5B](#) veranschaulicht und zeigen die überragende Kontrolle des Berstens durch die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung.

#### Beispiel 6

**[0120]** Implantatsysteme dieser Erfindung werden gemäß Beispiel 2 mit äquivalenten Mengen Interferon Alpha-2a, und -2b, Konsensinterferon, Methionin-menschlichem Wachstumshormon, Desphénylalanin-menschlichem Wachstumshormon, Carboplatin und Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor hergestellt. Die Menge des viskosen Gels mit dem Medikament, die gemäß Beispiel 5 an Ratten verabreicht wird, wird so eingestellt, dass die relative biologische Aktivität der jeweiligen Reagenzien berücksichtigt wird. Die Implantatsysteme werden in Ratten implantiert, um systemische Gehalte an Wirkstoff bereitzustellen.

#### Beispiel 7

**[0121]** Implantatsysteme mit Carboplatin werden gemäß Beispiel 6 hergestellt und direkt in feste Tumore von tumortragenden Ratten injiziert. Die Implantatsysteme sind für die lokale Abgabe von Carboplatin in Tumore geeignet.

#### Beispiel 8

**[0122]** 100 Mg implantierbare Depots mit 0,5, 1,5 und 3 mg Interferon Alpha-2b, stabilisiert mit 0,5, 1 bzw. 2 mg Saccharose, wobei der Rest aus 50 mg Benzylbenzoat und 45–49 mg PLGA 502 (Zahlenmittel der Molarmasse etwa 10000) bestand, wurden gemäß Beispiel 2 (ohne Zugabe von Zink) hergestellt. Die Implantate zeigen eingeschränktes Bersten und sind für die Implantation geeignet. Die Implantatsysteme werden in Ratten implantiert, um systemische Gehalte von Interferon Alpha-2b bereitzustellen.

**[0123]** Gemäß verschiedenen Aspekten der vorliegenden Erfindung können einer oder mehrere bedeutende Vorteile erreicht werden. Insbesondere werden implantierbare oder injizierbare viskose Gele mit einem nützlichen Mittel zur systemischen und lokalen Verabreichung erhalten, die beim Implantieren einen geringen oder minimalen Bersteffekt zeigen. Darüber hinaus kann man unter Verwendung einfacher Verarbeitungsschritte eine Gelzusammensetzung erhalten, die chirurgisch in ein Tier implantiert oder ohne Operation durch Standardnadeln mit geringer Abgabekraft an eine Stelle in einem Tier injiziert werden können. Einmal am Ort, vermeidet die Zusammensetzung praktisch einen Bersteffekt und liefert das gewünschte Freisetzungprofil des nützlichen Mittels. Wenn das nützliche Mittel einmal vollständig verabreicht ist, besteht darüber hinaus keine Notwendigkeit zum Entfernen der Zusammensetzung, da sie vollständig biologisch abbaubar ist. Als weiteren Vorteil vermeidet die Erfindung die Verwendung von Mikropartikel- oder Mikroverkapselungstechniken, die bestimmte nützliche Mittel wie Peptid- oder Nucleinsäure-basierte Medikamente zersetzen können, und deren Mikropartikel oder Mikrokapseln schwer aus der Einsatzumgebung zu entfernen sind. Da das viskose Gel ohne Wasser, Temperaturextreme oder andere Lösungsmittel hergestellt werden kann, bleiben die suspendierten Partikel trocken und in ihrer ursprünglichen Konfiguration, was zu ihrer Stabilität beiträgt. Da weiterhin eine Masse gebildet wird, kann die injizierbare Depotgelzusammensetzung, falls erforderlich, aus der Umgebung zurückgewonnen werden.

### Patentansprüche

1. Implantierbare, biologisch abbaubare Zusammensetzung zur verzögerten Abgabe eines nützlichen Mittels an einen Patienten, wobei die Zusammensetzung ein Polylactidpolymer; eine wirksam weichmachende Menge mindestens eines Lösungsmittels zur Bildung eines viskosen Gels mit dem Polymer; und ein nützliches Mittel, das im Gel gelöst oder dispergiert ist, umfasst, wobei das Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methylbenzoat, Ethylbenzoat, n-Propylbenzoat, Isopropylbenzoat, Butylbenzoat, Isobutylbenzoat, sec-Butylbenzoat, tert-Butylbenzoat, Isoamylbenzoat, 1,4-Cyclohexandimethanolbenzoat, Diethylenglycoldibenzoat, Dipropylenglycoldibenzoat, Polypropylenglycoldibenzoat, Propylenglycoldibenzoat, Diethylenglycolbenzoat- und Dipropylenglycolbenzoat-Mischung, Polyethylenglycol(200)-dibenzoat, Isodecylbenzoat, Neopentylglycoldibenzoat, Glyceryltribenzoat, Pentaerythrittetabenzoat, Cumylphenylbenzoat, Trimethylpentanediolbenzoat und deren Gemischen besteht.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin die Mischbarkeit des Lösungsmittelgemisches in Wasser 10 Gew.-% oder weniger beträgt.
3. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 oder 2, worin das Polymer Milchsäure-basiert ist.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das mindestens eine Lösungsmittel Ethylbenzoat ist.
5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Zusammensetzung mindestens eine der folgenden Eigenschaften hat: sie nimmt innerhalb der ersten 21 Tage nach der Implantation 40% ihres Schüttgewichts oder weniger an Wasser auf; sie nimmt innerhalb der ersten 14 Tage nach der Implantation weniger als 30% ihres Schüttgewichts an Wasser auf; oder sie nimmt innerhalb der ersten 7 Tage nach der Implantation weniger als 25% ihres Schüttgewichts an Wasser auf.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, worin das nützliche Mittel aus cDNA, DNA, Peptiden, Proteinen und Fragmenten und deren Derivaten ausgewählt ist.
7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Gesamtmenge des Lösungsmittels 40 Gew.-% oder mehr des Gelträgers ausmacht, und die Zusammensetzung einen Berstindex von 8 oder weniger hat.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, worin das Gel so angepasst ist, dass es nach der Implantation weich bleibt.
9. Zusammensetzung nach entweder Anspruch 7 oder Anspruch 8, worin das Gel so angepasst ist, dass es über mindestens 24 Stunden nach der Implantation eine Glasübergangstemperatur unter 37°C beibehält.
10. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das Polymer ein Poly(lactid-co-glycolid)-Copolymer ist; das Lösungsmittel die Menge der Wasseraufnahme der Zusammensetzung begrenzt; das nützliche Mittel aus cDNA, DNA, Peptiden, Proteinen und Fragmenten und Derivaten davon ausgewählt ist; und die Zusammensetzung einen Berstindex gleich oder kleiner als 8 hat.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin das Copolymer ein Monomerverhältnis von Milchsäure zu Glycolsäure im Bereich von 100:0 bis 15:85 hat.
12. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 10 oder 11, worin das Copolymer ein Zahlenmittel der Masse von 1000 bis 120000 hat.
13. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin das Lösungsmittel eine Lösungsmittelkomponente umfasst, die mit dem Lösungsmittel mischbar ist.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 13, worin die Lösungsmittelkomponente ausgewählt ist aus Triacetin, Diacetin, Tributyrin, Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylglyceriden, Triethylphosphat, Diethylphthalat, Diethyltartrat, Mineralöl, Polybuten, Silikonflüssigkeit, Glycerin, Ethylenglycol, Polyethylenglycol, Octanol, Ethyllactat, Propylenglycol, Propylencarbonat, Ethylencarbonat, Butyrolacton, Ethylenoxid, Propylenoxid, N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, Glycerinformal, Methylacetat, Ethylacetat, Methylethylketon, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Caprolactam, Decylmethylsulfoxid, Öl-

säure und 1-Dodecylazacycloheptan-2-on und deren Gemischen.

15. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 13 oder 14, worin die Lösungsmittelkomponente aus entweder Triacetin, N-Methyl-2-pyrrolidon oder Gemischen davon besteht.

16. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die weiterhin mindestens einen der folgenden Bestandteile umfasst: – einen Emulgator; einen Porenbildner; einen Löslichkeitsmodulator für das nützliche Mittel; und ein osmotisches Mittel.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, die einen Löslichkeitsmodulator umfasst, der aus Salzen von zweiwertigen Metallen ausgewählt ist.

18. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 16 oder 17, die einen wasserlöslichen Porenbildner umfasst.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 18, worin der Porenbildner aus wasserlöslichen Zuckern, Salzen, Lösungsmitteln und Polymeren ausgewählt ist.

20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 16 bis 19, die einen Emulgator umfasst, der in der Lage ist, eine dispergierte Tröpfchenphase im viskosen Gel zu bilden.

21. Zusammensetzung nach Anspruch 20, worin der Emulgator ausgewählt ist aus Alkoholen, Propylen-glycol, Ethylenglycol, Glycerin, Ethanol, Wasser, Isopropylalkohol, Wasser und Lösungen und Gemischen davon.

22. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Zusammensetzung implantierbar, injizierbar oder ein Gel zur Verwendung als Implantat oder Injektion ist.

23. Verfahren zur Herstellung einer injizierbaren Depotgelzusammensetzung, umfassend:

a) Vermischen eines Polylactidpolymers und eines Lösungsmittels, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methylbenzoat, Ethylbenzoat, n-Propylbenzoat, Isopropylbenzoat, Butylbenzoat, Isobutylbenzoat, sec-Butylbenzoat, tert-Butylbenzoat, Isoamylbenzoat, 1,4-Cyclohexandimethanoldibenzoat, Diethylenglycoldibenzoat, Dipropylenglycoldibenzoat, Polypropylenglycoldibenzoat, Propylenglycoldibenzoat, Diethylenglycolbenzoat- und Dipropylenglycolbenzoat-Mischung, Polyethylenglycol(200)-dibenzoat, Isodecylbenzoat, Neopentylglycoldibenzoat, Glyceryltribenzoat, Pentaerythrittetraabenzoat, Cumylphenylbenzoat, Trimethylpentandioldibenzoat und deren Gemischen besteht, um ein viskoseres Gel zu bilden;

b) Dispergieren oder Auflösen eines nützlichen Mittels, wahlweise zusammen mit einem Löslichkeitsmodulator, in einem Emulgator, um ein nützliches Mittel zu bilden, das den Emulgator enthält; und

c) Vermischen des nützlichen Mittels, das den Emulgator enthält, mit dem viskosen Gel, wobei das nützliche Mittel, das den Emulgator enthält, eine dispergierte Tröpfchenphase im viskosen Gel bildet, und wahlweise

d) Vermischen eines oder mehrerer Porenbildner und eines osmotischen Mittels mit dem viskosen Gel, um eine injizierbare Gelzusammensetzung bereitzustellen.

24. Kit zur Verabreichung eines nützlichen Mittels an einen Patienten, umfassend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 und einen Löslichkeitsmodulator des nützlichen Mittels zusammen mit dem nützlichen Mittel, worin mindestens das nützliche Mittel zusammen mit dem Löslichkeitsmodulator bis zum Zeitpunkt der Verabreichung des nützlichen Mittels an einen Patienten vom Lösungsmittel getrennt gehalten wird.

25. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines implantierbaren Medikaments.

26. Verwendung nach Anspruch 25, worin das implantierbare Medikament so angepasst ist, dass es innerhalb von 24 Stunden nach Implantation nicht mehr als 20 Gew.-% der Menge an nützlichem Mittel freisetzt, die über die Dauer des geplanten Abgabezeitraums zur lokalen Verabreichung des nützlichen Mittels abgegeben werden soll.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

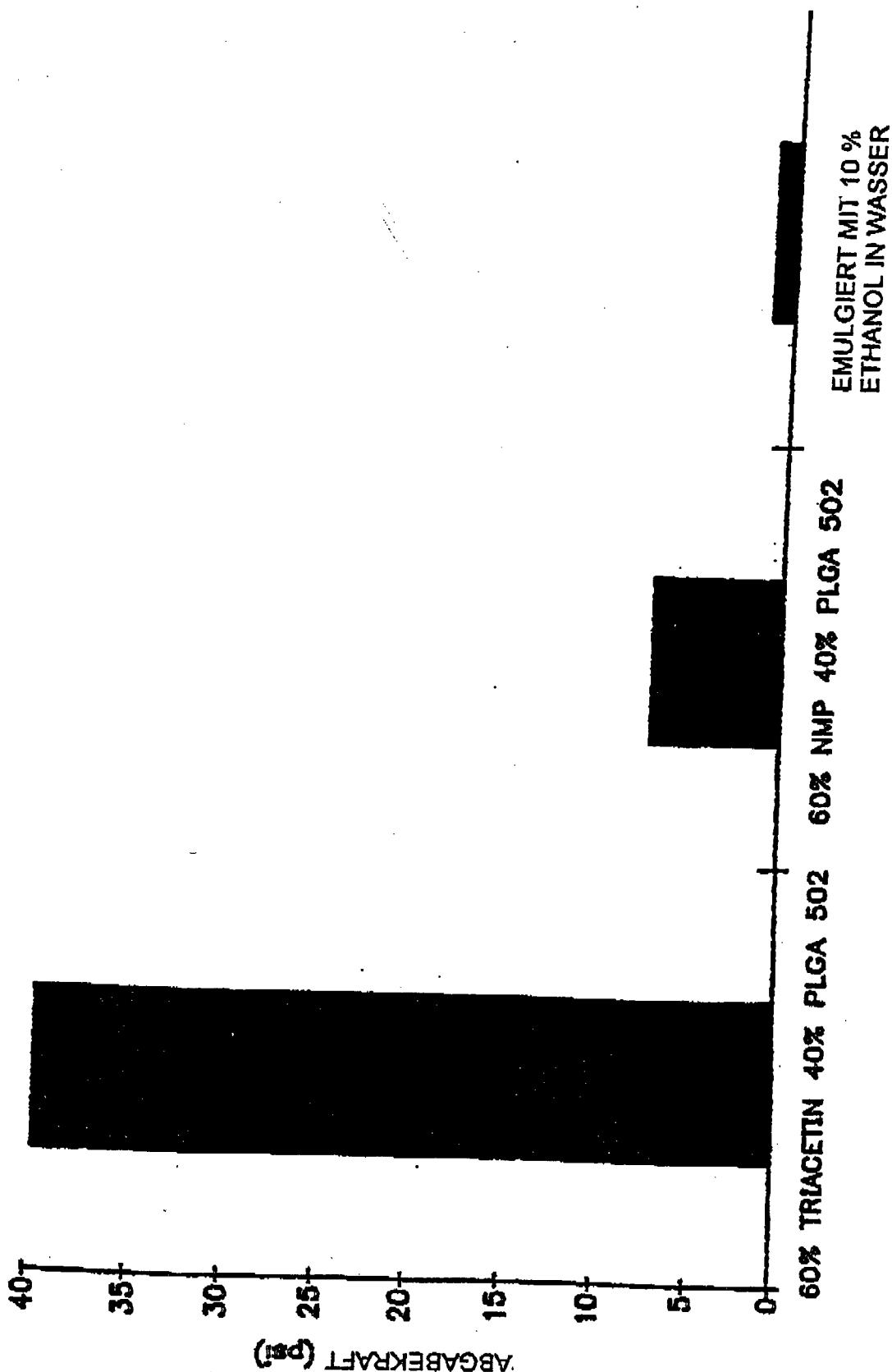
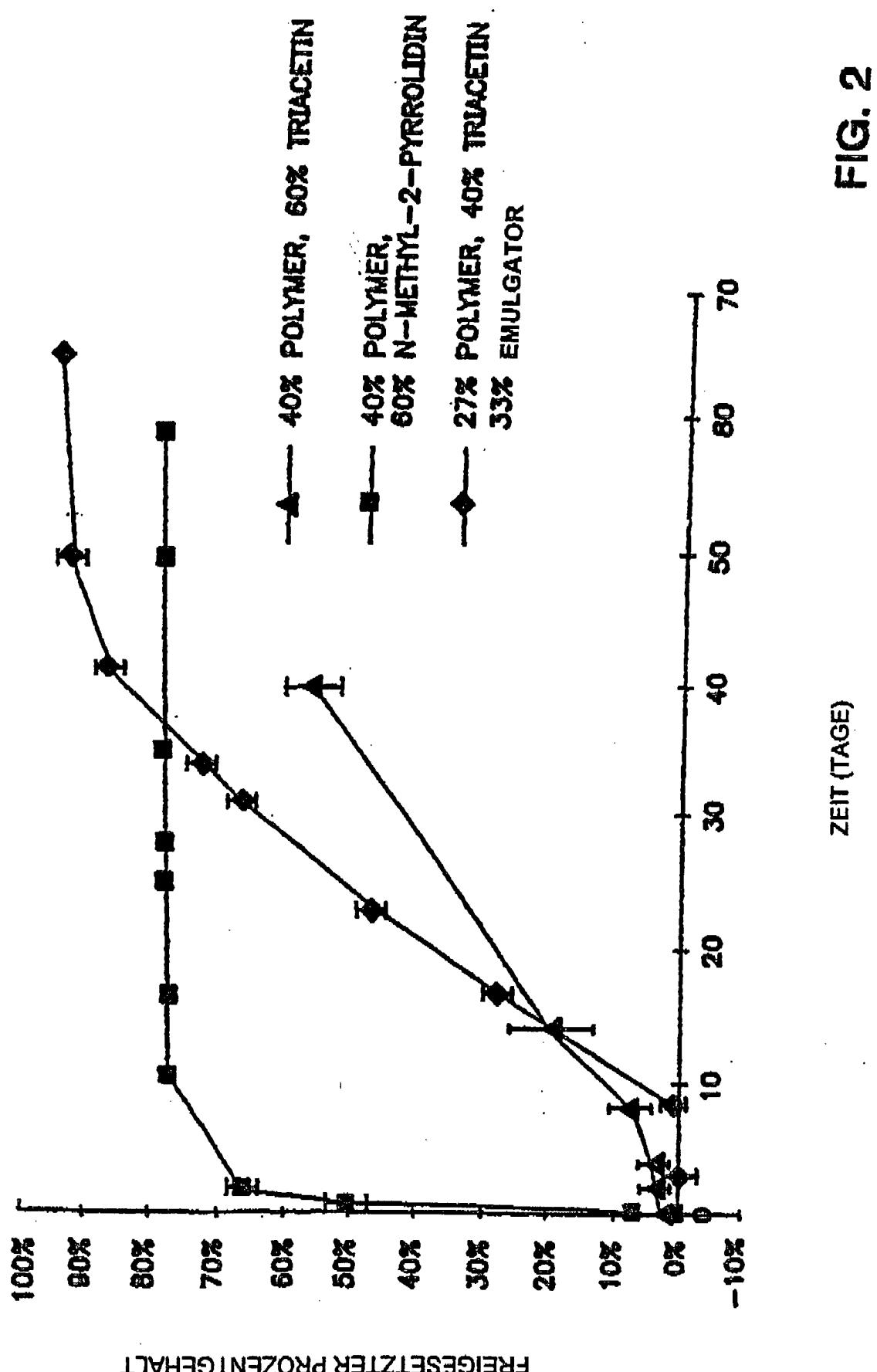


FIG. 1



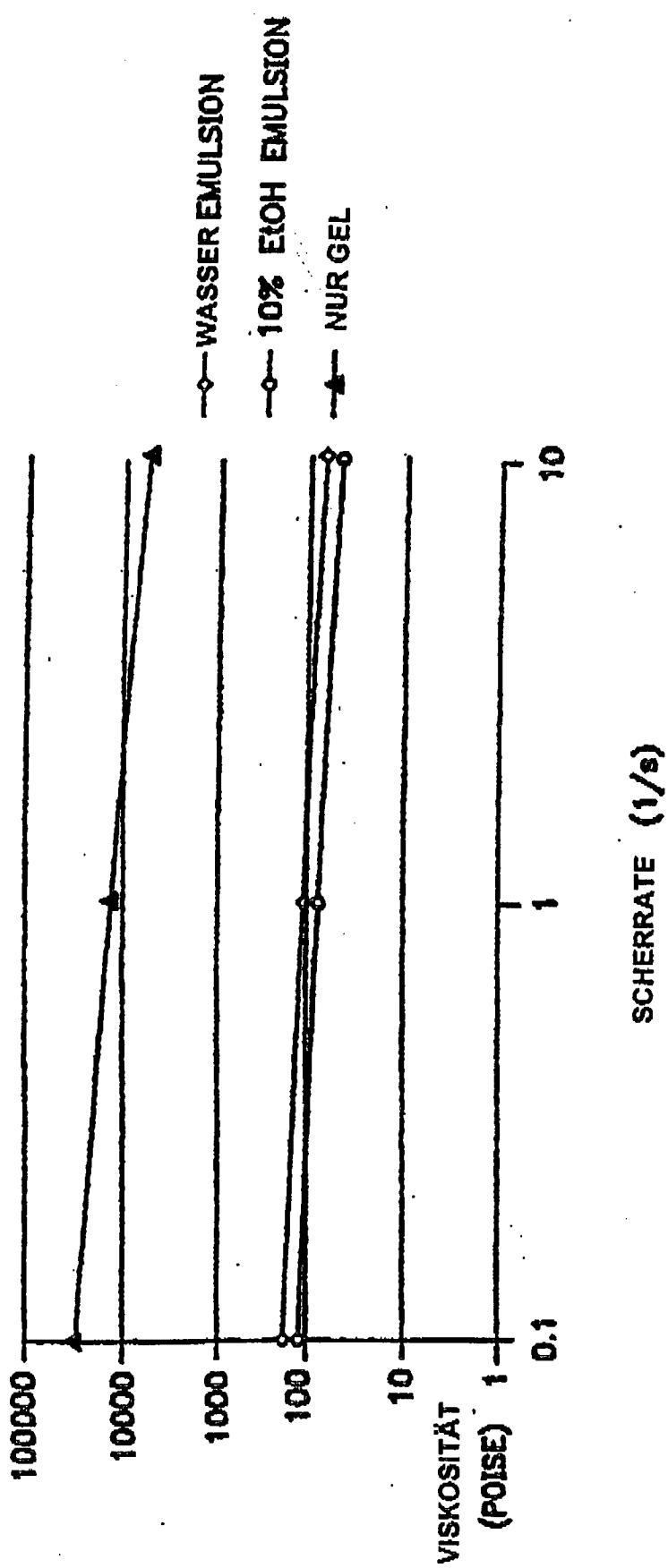
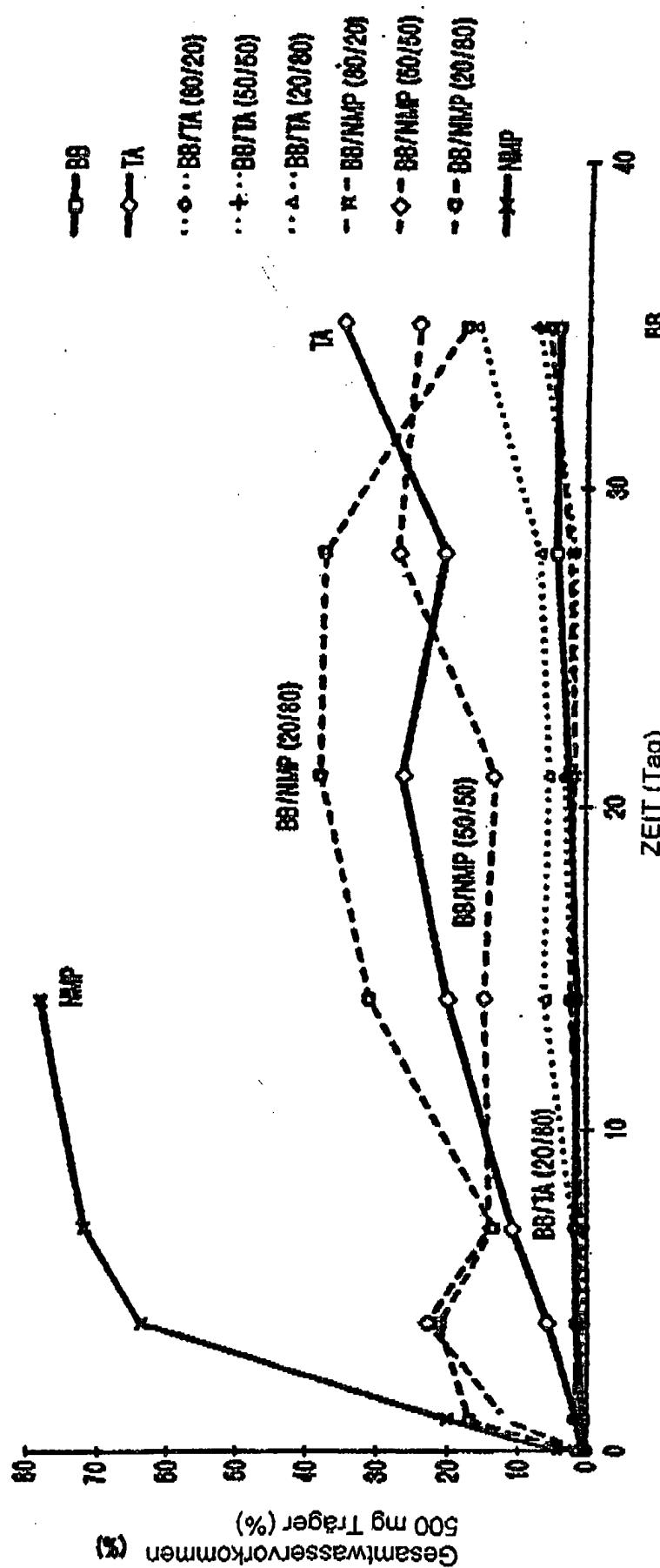


FIG. 3



**FIG. 4A**

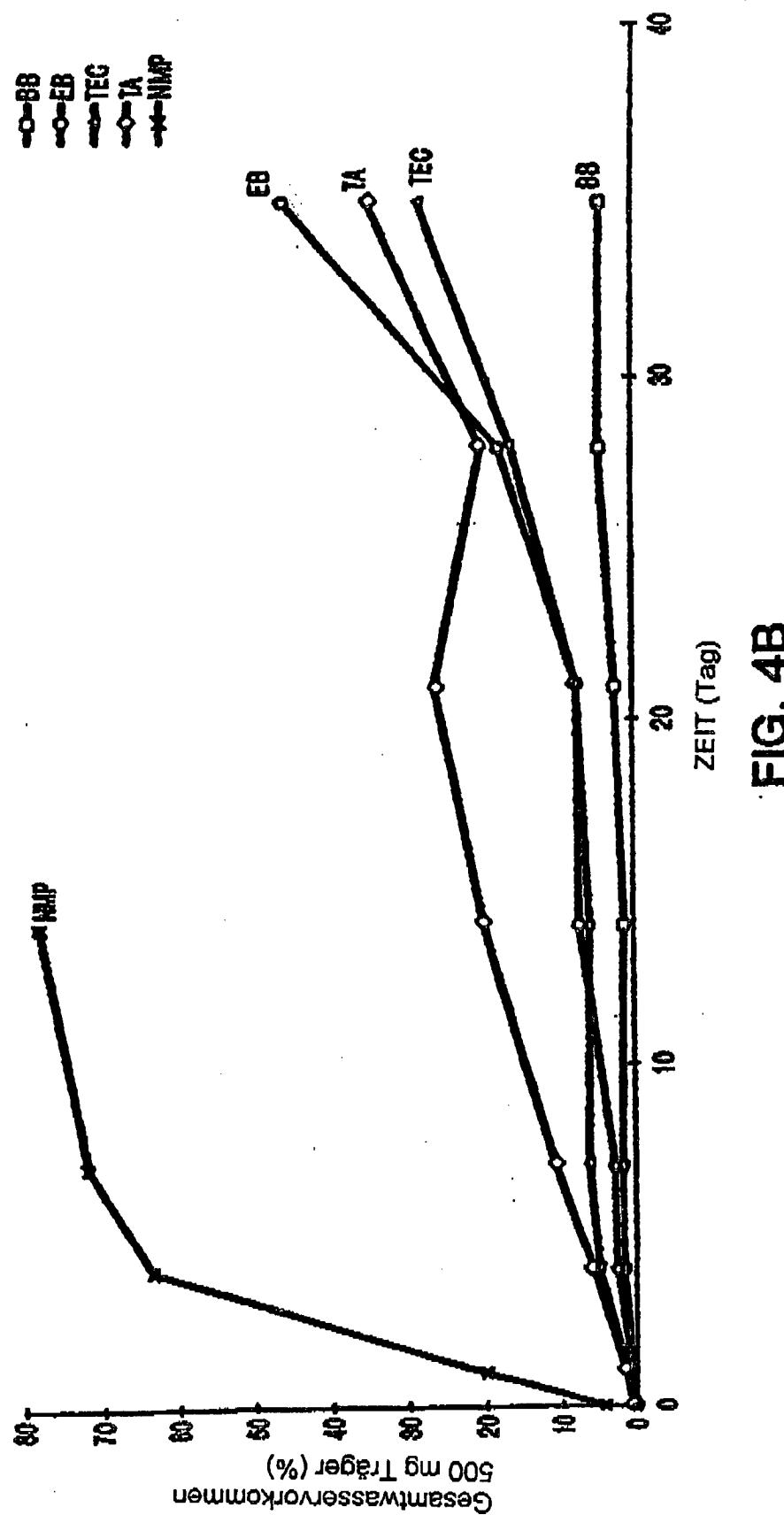


FIG. 4B

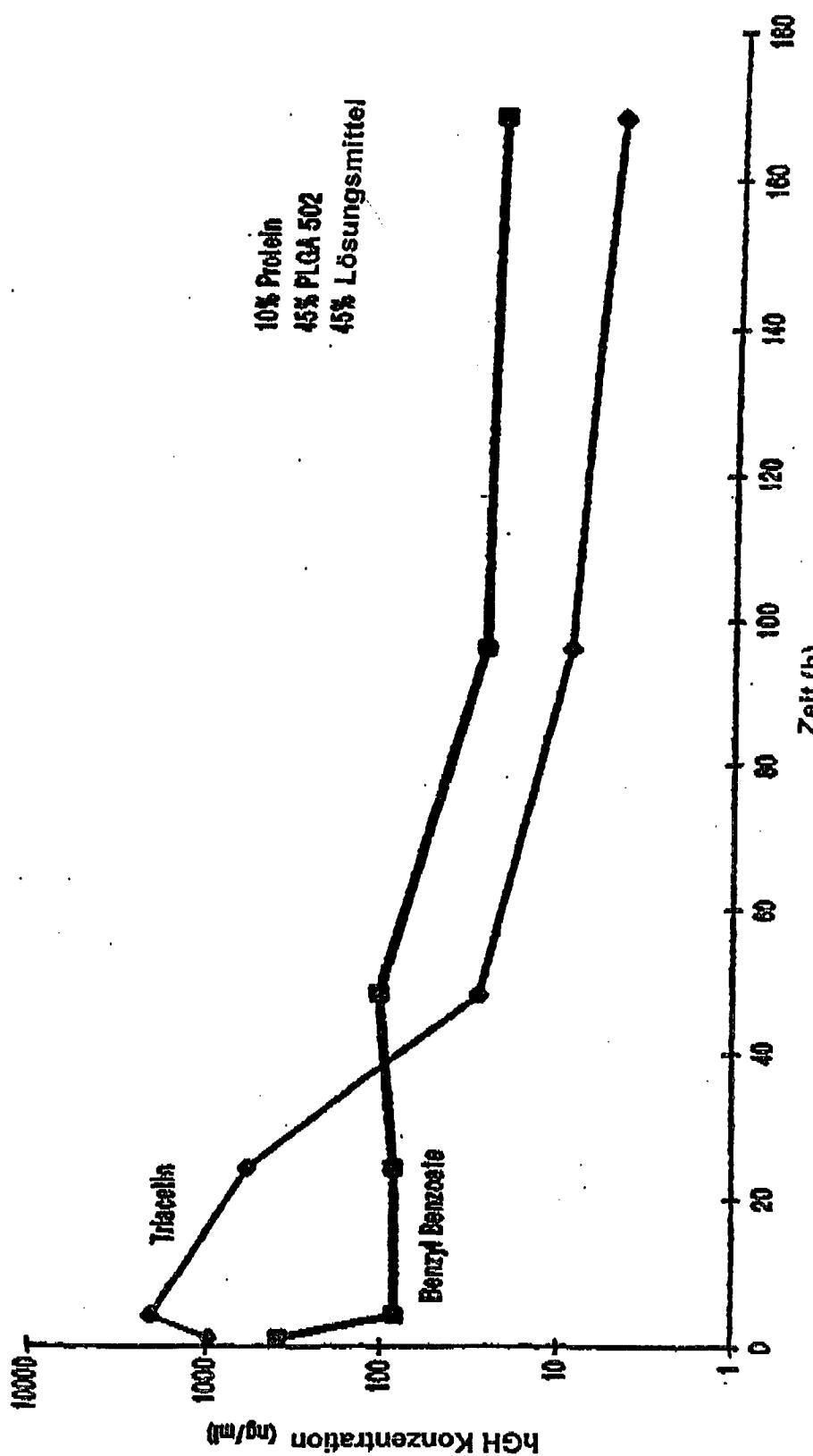


FIG. 5A

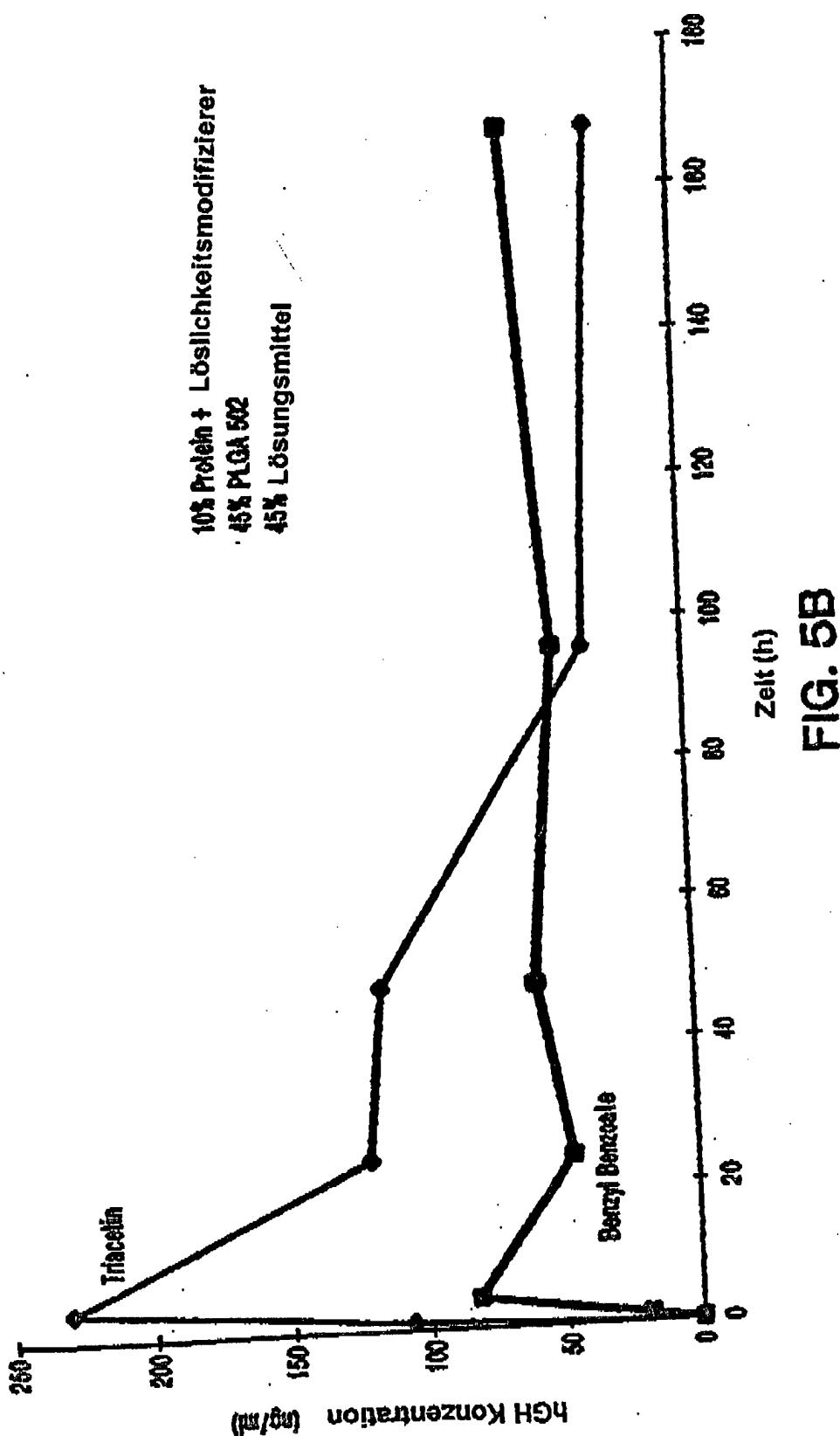


FIG. 5B