

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61M 36/12

A61D 7/00

A61K 9/14



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97181303.5

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1210080C

[22] 申请日 1997. 12. 2 [21] 申请号 97181303.5

[30] 优先权

[32] 1996. 12. 2 [33] FR [31] 96/14755

[86] 国际申请 PCT/FR1997/002182 1997. 12. 2

[87] 国际公布 WO1998/024504 法 1998. 6. 11

[85] 进入国家阶段日期 1999. 7. 8

[71] 专利权人 科学研究与运用咨询公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 R·彻里夫-凯克

审查员 张金芝

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

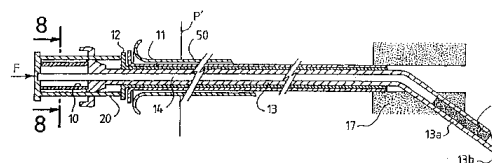
代理人 陈文平

权利要求书 5 页 说明书 34 页 附图 21 页

[54] 发明名称 用于固体或半固体制剂局部给药的  
装配体及其用途

[57] 摘要

一种装置在植入或插入固体(1, 9)或半固体(18)制剂中的用途, 所述制剂用于置于机体的精确储存部位(T)中, 其包含至少一种活性成分, 具有固体或半固体稠度以便可在所述部位保持一定时期, 并包含有限剂量的活性成分以用于在身体内目标区域的治疗, 所述装置包括置于患者身体内部的部分, 后者具有包装固体或半固体形式的机构、定位到储存部位的机构、在储存部位注射或插入的机构以及注射或插入之后的退出机构, 以及留在外部的部分, 其具有操作该装置的机构。本发明还涉及用于肠胃外给药的固体延迟释放制剂, 包括非分散状态的活性成分和生物可降解的生物相容性赋形剂的均一混合物, 其中活性成分的量按其重量至少是 50%。



ISSN 1008-4274

1. 用于在机体的储存部位植入或插入固体(1,9)或半固体(18)制剂的装配体,以使所述固体或半固体制剂可在所述部位保持一定时期并且含有一定剂量的活性成分,该装配体包括一个包含置于患者体内的部分和留在体外的部分的装置,其中置于患者体内的部分具有包装固体或半固体制剂的机构、能够将这些包装机构带到储存部位的定位机构、在储存部位注射或插入的机构以及注射或插入之后的退出机构;留在体外的部分具有激活该装置的功能的机构;其特征在于在上述装置中包含待输送的呈现固体或半固体稠度的制剂(1,9,18),该制剂具有适合于被限制在机体体腔内的形式,同时避免制剂的移位或消除,上述制剂只含有有限剂量的活性成分,以用于在上述腔的水平上于机体的目标区域内进行治疗,并继续被包含在上述包装机构中。
2. 权利要求1的装配体,其特征在于设置排列该装配体以使其插入套针内部。
3. 权利要求1的装配体,其特征在于设置该装配体以使其插入导管内部。
4. 权利要求1的装配体,其特征在于设置该装配体以使其插入内镜内部。
5. 权利要求1的装配体,其特征在于设置该装配体以使其插入适于外科接近途径的仪器内部。
6. 权利要求1的装配体,其特征在于所述制剂是一种延迟释放制剂。
7. 权利要求1的装配体,其特征在于所述制剂含有相对于所考虑的活性成分全身途径治疗的通常剂量而言较低剂量的活性成分。
8. 权利要求1的装配体,其特征在于所述制剂具有细而拉长的形状。
9. 权利要求8的装配体,其特征在于所述制剂具有圆柱形形状。
10. 权利要求8的装配体,其特征在于所述制剂的直径下限为0.1mm,上限为2-3mm。
11. 权利要求10的装配体,其特征在于所述形状的长度/直径最小比为10。
12. 权利要求1的装配体,其中所述制剂为固体性质,可通过将其在所述装置中预加应力而变形以便就地恢复其形状。

13. 权利要求1的装配体，其特征在于该装配体的设置方式使得活性成分的释放发生在它被导入的解剖腔中。
14. 权利要求13的装配体，其特征在于设计该制剂的形式以使其能保持在机体的解剖腔中并避免制剂移位或消除。
15. 权利要求14的装配体，其特征在于该制剂在所述包装机构中预加应力，并且一旦置于其储存部位，可重新获得非直线形状。
16. 权利要求14的装配体，其中设置所述制剂的长度和直径以避免其消除或移位。
17. 权利要求1的装配体，其特征在于安置所述制剂和其所包含的活性成分以使活性成分的释放发生于粘膜的分泌中。
18. 权利要求17的装配体，其中所述腔或粘膜是面部或耳鼻喉科范围的腔或粘膜。
19. 权利要求17的装配体，其中所述粘膜是气管-肺粘膜。
20. 权利要求17的装配体，其中所述粘膜是颊-食管粘膜。
21. 权利要求17-20中任一项的装配体，其中设置所述制剂使其位于所述粘膜的表面以便活性成分通过粘液传送。
22. 权利要求17-20中任一项的装配体，其中设置所述制剂使其位于粘膜内部。
23. 权利要求22的装配体，其特征在于设置所述制剂及其所包含的活性成分以使其可注射进眼睑下的粘膜中。
24. 权利要求13的装配体，其特征在于该制剂包含适合于通过导入上颌窦、蝶窦或额窦、鼻粘膜、筛骨室或鼓室中在腔、腔壁或粘膜中治疗鼻窦息肉病、变应性或非变应性鼻炎、非传染性耳炎或鼻窦炎的皮质激素。
25. 权利要求1-12中任一项的装配体，其特征在于设置所述制剂及其所包含的活性成分以通过管腔内或跨腔注射导入血管壁中或周围。
26. 权利要求25的装配体，其中所述制剂在跨腔经皮血管成形术后使用，它包括用于预防或治疗再狭窄的活性成分。
27. 权利要求26的装配体，其中所述制剂包含血管肽自身或与另一种活性成分结合的血管肽。

28. 权利要求27的装配体, 其中所述制剂包含血管肽自身或与肝素结合的血管肽。
29. 权利要求1-7中任一项的装配体, 其特征在于设置所述制剂及其包含的活性成分以便将其导入肿瘤组织或其下部以产生抗肿瘤作用。
30. 权利要求29的装配体, 其中所述活性成分包含光敏产物。
31. 权利要求1-7中任一项的装配体, 其特征在于设置所述制剂及其包含的活性成分以用于关节内或关节周围的注射。
32. 权利要求1的装配体, 其特征在于该制剂含有抗炎活性成分。
33. 权利要求1的装配体, 其特征在于该制剂含有20-100%的高浓度活性成分。
34. 权利要求33的装配体, 其特征在于活性成分的浓度为40-100%。
35. 权利要求34的装配体, 其特征在于活性成分的浓度为50-100%。
36. 权利要求1的装配体, 其特征在于所述活性成分与聚丙交酯-乙交酯共聚物赋形剂结合。
37. 权利要求36的装配体, 该制剂以植入体形式产生。
38. 权利要求1的装配体, 其特征在于该制剂含有肽或蛋白质性质的活性成分。
39. 权利要求1的装配体, 其特征在于所述制剂为延迟释放制剂, 它包含至少一种活性成分和生物可降解的赋形剂, 该赋形剂是聚丙交酯-乙交酯共聚物, 其中活性成分的浓度为40-100%。
40. 权利要求39的装配体, 其特征在于活性成分的浓度为50-100%。
41. 权利要求39或40的装配体, 其特征在于该装配体具有直径不超过3mm的细而拉长的形式。
42. 权利要求41的装配体, 其特征在于其直径不超过2mm。
43. 权利要求41的装配体, 其特征在于其直径为0.1mm。
44. 权利要求39的装配体, 其特征在于长度/直径最小比为10。
45. 权利要求39的装配体, 其特征在于该制剂含有肽或蛋白质性质的活性成分。
46. 权利要求39的装配体, 其特征在于用于肠胃外给药的固体延迟释放

制剂包括呈非分散状态并且形成连续相的活性成分和生物可降解的生物相容性赋形剂的均一混合物，其中至少一部分活性成分直接与制剂和外部生物介质的交换表面接触，其中活性成分的量相对于制剂的总重量至少是50%，该制剂还有不依赖于赋形剂组成、赋形剂的分子量或活性成分/赋形剂重量比的释放曲线，该释放曲线基本上只依赖于制剂中的活性成分的总量。

47. 权利要求46的装配体，其特征在于生物可降解的生物相容性的赋形剂是乳酸和/或乙醇酸的聚合物或共聚物，或乳酸和/或乙醇酸的聚合物和/或共聚物的混合物。

48. 权利要求47的装配体，其特征在于所述生物可降解的生物相容性聚合物是乳酸和乙醇酸的共聚物。

49. 权利要求46-48中任一项的装配体，其特征在于所述生物可降解的生物相容性聚合物是乳酸和乙醇酸的共聚物，并以1g /100ml在氯仿中具有大于0.6dl/g的比浓对数粘度。

50. 权利要求48的装配体，其特征在于乳酸和乙醇酸的共聚物具有亲水性质。

51. 权利要求46的装配体，其特征在于：当将该制剂置于体外生理液体介质中时，它在一周之内释放几乎所有的活性成分，当将该制剂经皮下或肌内置于体内时，它在显著大于一周的时期内释放活性成分。

52. 权利要求46的装配体，其特征在于该制剂包含活性成分和赋形剂的混合物，该混合物在所有点都是均一的。

53. 权利要求46的装配体，其特征在于释放发生于活性成分的单一扩散相中。

54. 权利要求46的装配体，其特征在于活性成分重量相对于制剂的总重量占至少51%并且高达99.999%，赋形剂重量相对于制剂的总重量小于50%。

55. 权利要求54的装配体，其特征在于活性成分重量相对于制剂的总重量占至少60%并且高达99.999%，赋形剂重量相对于制剂的总重量小于49%。

- 
56. 权利要求55的装配体，其特征在于活性成分重量相对于制剂的总重量占至少70%并且高达99.999%，赋形剂重量相对于制剂的总重量小于30%。
  57. 权利要求46的装配体，其特征在于活性成分是肽或蛋白质。
  58. 权利要求57的装配体，其特征在于活性成分是黄体生成素释放激素。
  59. 权利要求58的装配体，其特征在于活性成分是曲普瑞林。
  60. 权利要求46的装配体，其特征在于该制剂是圆柱形，并且具有小于或等于3mm的直径。
  61. 权利要求60的装配体，其特征在于该制剂是圆柱形，并且具有小于1mm的直径。
  62. 权利要求46的装配体，该制剂用于通过肌肉或皮下途径注射。
  63. 权利要求46的装配体，其特征在于该制剂是植入体形式。

## 用于固体或半固体制剂局部给药的装配体及其用途

本发明涉及可进行非液体药物制剂导向治疗的治疗方法以及设计用于实施该方法的制剂和装置。

当希望活性成分(AP)被导向其作用部位时,使用局部治疗或给药的优点是已知的。另一方面,已经证明:药物的口服给药或肠胃外给药及其全身扩散在某些情况下不能产生令人满意的结果。此外,即使是在要进行全身治疗的情况下,尤其是在延迟释放制剂的情况下,把制剂插入合适的部位也是有益的。

除了局部功效的改进之外,相对于全身治疗,局部治疗首先使得在AP的存在无用或有害的身体部位上的剂量和副作用(尤其是与AP相关的)减小。

这样,药物的局部施用使得产品的治疗指数提高,同时减少(如果需要)了其全身毒性和全身影响的风险。

皮、眼、鼻窦、肺部或甚至胃或直肠的局部形式是利用局部给药首选的非肠胃外形式。当制剂的贮存部位相当难以达到或需要侵入形式时,和当必须重复治疗,或甚至长期治疗时,即使已知靶向治疗的优点,实践中它的使用碰到了重复治疗行为的困难或甚至是不舒服。

另一方面,已知使用持续释放或延迟释放制剂的优点,这种制剂使得在一次给药中给予病人几天、几周或几个月的药物。

当治疗的执行不是依靠病人或护理人员而是依靠制剂时,这种延迟释放形式提高了方便性。事实上,就药物的服用而言,这种持续释放提高了患者的舒适度,使患者不再受他/她的治疗的约束,同时持续地接受了有规律和不波动的剂量。

延迟释放形式的发展导致专家考虑其局部使用,尤其是在上述储存部位相对难以接近的情况下。这样,延迟释放形式避免了重复给药或甚

至是外科手术。按这种方法，有可能希望药物在较长的时间内显著地局部集中而没有明显的全身剂量，这样副作用就较低。对通过全身途径施用时迅速发生代谢或半衰期较短的产品，这种方案尤其有用。

在身体内，这样就可以实现靶向的、延长释放的治疗，如延迟释放的类皮质激素的关节内或周边注射。癌和尤其是实体肿瘤是这些局部形式的选择，它使得细胞毒性的或抗肿瘤化合物的总注射剂量降低，而同时提高了所治疗肿瘤区中的浓度。这样就能避免这种类型的治疗的严重副作用。

基质药物提出了基于胶原的延迟释放制剂，它能进行肿瘤内注射 (IntraDose CDDP-顺铂)。这种制剂借助于3cc注射器注射到癌或皮损伤中，对于更难达到的区域可能使用活组织检查针给药。这样，可达2ml的粘性液体就限制在最初比较容易的(外周)部位或手术后治疗。

也可以提到MITSUI专利(FR 2497661; JP 562737)，该专利描述了一种用于局部作用的小杆或针形聚丙交酯-聚乙交酯(PLGA)，它使得可以在切除术之前或之后直接植入身体内部的区域或器官内，例如，肿瘤区。

Gliadel形式(Guildford)是基于载体形式的聚酞的制剂，该制剂包含亚硝脲氮芥并能够如在脑部肿瘤(成胶质细胞瘤)外科手术时施予。

在目前的医学技术状态下，这些在身体内部的靶向治疗更经常地与严重的外科手术相结合。它们受益于制剂的迟延作用，但是不容易重复。

目前也进行化学栓塞手术，该手术包括将悬浮液(微球)、凝胶或胶及其溶剂注射进脉管中，它们能够阻塞营养血管并释放活性成分进入肿瘤。在注射载体离开后，通过沉积作用获得闭塞。这种技术使用透照经皮血管成形术导管以将流体引入脉管。

在某些体腔中和更易接近的身体部位中也有延迟释放形式的局部使用。

® Ocusert系统(Alza)是柔韧的椭圆形眼用插入物，该插入物形成延迟释放储库装置，该装置包含乙烯/乙酸乙烯酯共聚物膜并可含有如毛果芸香碱。

将这种装置置于结膜囊中，并按照零级曲线释放其产物。延迟释放形



式使得可以显著地减少达到相同的对眼内压的效果所必须的剂量。由于使用了延迟释放形式，与局部滴剂相比较，在治疗青光眼中毛果芸香碱的治疗功效提高了8-10倍。

美国专利3,545,439(其内容引入本文作为参考)描述了一种阴道内延迟释放形式，该形式是使用硅氧烷高弹体制备的圆环，它可以在几周内释放药物。

在这种情况下，对阴道粘膜的局部延迟释放给药也可以(根据活性成分)获得全身效果(避孕)。

由Bukh Meditee描述的医学装置(国际专利申请PCT No. WO 89/03232，其内容引入本文作为参考)可以将基质延迟释放形式导入体腔中，其中延迟释放形式是由水穿透性弱的物质制备的并包含活性成分。

这样，与该装置相结合的延迟释放形式就可以在局部水平和所述装置插入时段内释放活性成分。例如，它描述了用于进入膀胱尿道开口的导管与能阻止尿道感染的抗生素的延迟释放形式的结合。

对于大量液体形式，可以使用某些局部注射的现有方法。例如，C. R. BARD从尿道内技术开始，研制出了一种制剂(经尿道释放药盒)，该制剂是包含在戊二醛中的胶原溶液的注射器，可以容易粘在膜下注射2.5-7.5ml的体积，在治疗失禁的整形外科中这些物质形成了没有活性成分的植入物。

管腔内血管系统的发展导致了允许活性成分在其末端局部释放的导管的产生。与简单地释放液体的导管不同，局部给药可以通过双囊或具有多个孔的多孔导管进行。然而，这种局部给药方法受导管插入时间的限制。穿透壁所必要的溶液压力也提出了耐受性问题。

对于液态溶液，真正的局部注射可以在壁中借助于注射系统与囊(Interventional Technologies)结合或具有可收缩针(Bavarian Medical technologies)的导管获得。然而，用这些直接的液体形式药物，药物释放不会延长太多。

该装置的一部分有时可以留在局部位点，这样与延迟释放形式相结合。这是斯滕特固定模，例如用于在血管成形术中以避免在狭窄，它可

由包含活性成分层覆盖，这有时有延迟释放效果。这存在两个重要的问题，第一个是被释放药物对用于“包衣”的特定过程的适应性。第二个是由斯滕特固定模提供的空间和表面限制总剂量。

例如，对于肝素，某些研究提到局部治疗以避免全身副作用的意义。按照这些研究，肝素抑制了内皮破坏后平滑肌细胞的增殖。在接近皮肤或脉管外部局部延迟释放的全身给药总是导致新内膜增殖的减少，但是局部形式是唯一没有全身凝聚问题的形式。

甚至可能提到渗透泵，它用于使延迟的局部给药有效，其主要缺点是需要手术植入。因为这个原因，它们目前不用于人。

所有这些例子确实显示了靶向治疗所带来的利益，尤其是在可以延长给药时间的情况下。

然而，这些技术方案都有某些缺点，其中最重要的是缺乏所保持溶液的多样性、与在药物释放时期完全或部分保持插入的特定装置的联系和活性成分剂量的可注射体积的限制。

这些方案中的每一种仅可能在要治疗的身体的特定部位治疗一种或几种特定病症。

相对于被称为第二代的“前药”和载体(脂质体...)或相对于被称为第三代的大分子识别系统或“部位特异性”活化，有时局部给药的向量化(vectorization)被描述为第一代。然而，这些方案比目前的局部给药技术更是十分特异性的，不总是适用的，有时不是十分精确。

本发明的目的在于提出解决局部给药的或通过柔韧的内镜外科技术(纤维内镜)或坚硬的内镜外科技术(内镜检查)向量化的以及介入性放射学(活性或非活性的导管)的目前主要缺点的方法。

非分散性的固体和半固体制剂有为相当于治疗剂量的活性成分提供最小体积的优势。这样，固体和半固体的延迟释放形式使得可以以几微升的体积进行几天的治疗。

治疗剂的局部给药使得产生相同效果的总治疗剂量明显地降低。

这样，固体或半固体的延迟释放形式和局部给药结合导致尤其适于以时间的空间间隔方式局部沉积的微剂量的产生。

运用于血管内或腔内器械操作法领域和最小侵入外科手术医学领域的成象、光学和微技术的发展导致设计了越来越精细和越来越精确的工具，这些工具使得可在身体内非常深的局部以最小创伤介入，这样成倍增加了可及部位。

这样，本发明提出了适应于这些发展与药物和医学技术的小型化的一种方法、一种装置和一种制剂。

用于将包含在固体或半固体制剂中的活性成分植入或插入身体的精确给药部位的本发明方法，特征在于它包括获取固体或半固体制剂、将这种制剂装载进可在身体外部操作的装置中、将所述装置运至所述储存部位(在这种介入水平的常规工具内部)、通过操作所述装置插入或植入所述制剂。

本发明的其它特性有：

- 所述储存部位是用注射器或常规皮下套针不可及的，
- 所述固体或半固体制剂一旦填充进所述装置具有细而长的形状，
- 所述装置细而长以便能移进所述常规介入工具，
- 所述固体或半固体制剂是延迟释放制剂，
- 所述细而长的形状的最小长度直径比为10，
- 所述装置包含确切地适应所说形状的所说制剂，
- 所述形状和所述装置是圆柱形的，
- 所述植入通过腔通道发生于身体的组织、粘膜或内壁中，
- 所述植入通过脉管、动脉或静脉途径发生于身体的组织、粘膜或内壁中，
- 所述植入通过外科途径发生于组织、肿瘤或病灶区域中，
- 所述插入通过腔通道发生于体腔或器官之中，
- 所述插入通过侵入或外科途径发生于体腔或器官或组织之中，
- 所述活性成分是抗炎剂，
- 所述活性成分是肽或肽类似物，
- 所述活性成分是抗癌产物，
- 所述活性成分是2个或更多个活性成分的混合物。

本发明也涉及：

- 一种治疗方法，其中将在固体或半固体制剂中的活性成分插入到体腔中以使活性成分释放在所述腔表面的体液中，并且能局部作用于所述体液的流经部位，

- 一种治疗方法，其中将在固体或半固体制剂中的活性成分植入进身体的粘膜或内分泌组织，释放所述活性成分并与天然流体一起分泌，能局部作用于流经部位，

- 一种治疗方法，其中来自植入体给药部位的所述活性成分具有局部和/或全身作用，

- 一种ORL疾病的治疗方法，其中将在固体或半固体制剂中的活性成分引入面部腔室中或覆盖它的粘膜中，

- 一种治疗方法，其中所述活性成分是类皮质激素，

- 一种治疗疾病或处理脉管、静脉或动脉的方法，其中将在固体或半固体制剂中的活性成分通过管腔内注射引入脉管壁内或其周围。

本发明的药物和医学方面一起致力于寻求一种灵巧的和小型化的系统，通过经皮血管成形术的导管、内镜或任何足够薄和长以达到给药区域的其它侵入装置，这种系统在身体的任一区域中易于放置并操作。在给药装置中的制剂的形状(细而长)有利于其局部施用。这种系统在其药物与医学方面的这种特征使其具有广泛用途。

如果将插入理解为一种沉积于表面的形式，将植入理解为注射进组织，就能将有靶向的(甚至是延长的)治疗插入身体内部的一个天然的腔中，如果这种腔能够作为天然的储存库，这就是说，如果药物施用的形式使得其至少在其释放时间中可以停留在体腔中。这种形式可能所希望的有利于用该装置沉积的拉长形式或沉积后的变化形式。

这样，装置和制剂的形状对插入区域不象Ocusert、阴道环或斯滕特氏固定模那样适应。然而制剂的形状给药之后可以变化以有利于其局部保持，在其给药之后，制剂不与沉积装置的全部和部分结合，而是其自身留在沉积部位。

对于特定的需要和治疗时期，如果不希望插入身体的天然腔中，也能

将靶向的或甚至是延长的治疗植入身体靶组织的内部以使得其可以在释放时期给药。

利用与常规工具结合的装置，可以通过经皮途径、或脉管或腔途径植入粘膜或体壁、或通过外科途径植入靶组织中。

延迟释放形式的插入使得可以进行局部的、表面的或外部的治疗，而且可以靶向于深层，甚至产生全身作用，例如，沉积于粘膜。

同样，延迟释放形式的植入可以进行全身治疗，而且可以通过局部超浓集或分泌进行靶向性治疗。

这样，按照治疗应用和区域，插入如植入可以是一种全身解决方法、一种内部的局部解决方法、或是外部的靶向性解决方法。

用于本发明方法的即刻或延迟释放的固体或半固体制剂可能是任何固体或半固体制剂，即任何能制备出来或包装成与该方法和注射装置相容的形式和体积的制剂。

这样，对于固体或半固体制剂，优选的是产自下列物质的制剂：生物可降解的赋形剂(如无机盐(钙、镁、钡、锌))；脂类；碳水化合物(多糖类、蔗糖、葡萄糖、琼脂糖、糊精、环糊精以及混合物)；蛋白质(明胶、改性胶原、白蛋白、酪蛋白，衍生物和混合物)；天然和合成聚合物(聚异丁酸、聚乳酸、聚乙醇酸、聚丙交酯-聚乙交酯共聚物(PLGA)、聚酯、聚己内酰胺、聚乙二醇、聚丙二醇、<sup>®</sup>Pluronic、聚酸酐及其混合物)。

不使用赋形剂或与少量可注射赋形剂(甘露醇、透明质酸、纤维素衍生物类型等)结合，也可能制备固体或半固体制剂。

可以通过把活性成分与或不与赋形剂、水、有机溶剂、油或任何其它能产生半固体形式的可注射的液体相混合产生半固体制剂。

固体或半固体制剂可以是即刻释放型或延迟释放型制剂。

可以按如在SCRAS专利(固体药物组合物的释放WO 96/07397)中所描述的方法产生固体的即刻制剂。可以按照由SCRAS专利(从固体和半固体的药物组合物持续释放肽WO 96/07398，其内容引入本文作为参考)所要求的制剂和方法产生延迟释放型半固体和固体制剂。

固体和半固体制剂优选地按照加入大于20%或甚至大于40%的高浓度的

活性成分、优选地大于50%并达到100%的活性成分的方法产生。

在其沉积之前，按照本发明的非分散性固体制剂具有细而长的形状：杆状、植入片状、丸状、棍状或针状以能导入植入装置内部，如果需要（视注射进身体的深度而定），这种植入装置自身要能处于内镜或导管内部。分散性的固体制剂（粉，球）可在装置中纵向排列。

这样，在该装置中的固体制剂优选地有3mm的最大直径，优选地为小于2.5mm的直径或甚至小于2mm的直径，优选地小于1mm。根据总剂量，尤其是对于即刻制剂或短期或低剂量制剂（小于0.1mg/天），固体制剂的直径更小并可能达到0.1mm。

在某些情况下，对最小的直径来说，可能具有有利于深的局部插入的技术优点；然而，用导管和内镜时，更大直径没有与在套针类型表面注射（Zoladex，由Zeneca注册的商标）或小套针（自动注射器，Retro-injector：无针肠胃外导入装置WO 96/08289，其内容引入本文作为参考）的情况下相同缺点（尤其是从病人的舒适方面来看），或因为医疗装置的使用而必须局部或全身麻醉的缺点，或因为深植入区域不如皮肤敏感带来的缺点。

固体形式可能有几厘米的长度，通常小于3cm，优选地小于2cm，并适宜于储存区域的空间。

固体形式优选地是圆柱形的并通过挤塑技术获得。

在允许通过本发明的装置的针进行深度注射的情况下，按照本发明的半固体形式具有足够高的粘度以包含高浓度的活性成分（优选地大于20%）并保持均一。

半固体形成可能是凝胶、油、糊状物或任何其它在液体载体中的活性成分半固体分散体。

半固体形式的总体积小，通常小于300 $\mu$ l，优选地小于100 $\mu$ l或小于50 $\mu$ l。

按照本发明的方法和装置优选地使用可注射的赋形剂，该赋形剂是生物可降解的或通常在体液中溶解或消除。

然而，当部位和沉积工具容易导致所述装置或所述制剂在其作用之后

被取出，这就是说用于插入而不是植入时，该方法可能使用基于非生物可降解的、生物相容性的生物材料的装置或制剂。象与深度局部给药相容的其他固体形式，该装置或制剂有细而拉长的形状。例如，Norplant 聚硅氧烷植入体、Hydromed公司的PHEMA储库系统，甚至Alza公司的Duros渗透泵。

按照本发明的装置适合与定位深度插入或植入装置相关的固体或半固体制剂。

本发明的用于将在固体或半固体制剂中的活性成分植入或插入身体的精确给药部位的装置，特征在于它包括置于患者身体内部的部分，后者具有包装固体或半固体形式的机构、定位到储存部位的机构、在储存部位注射或插入的机构以及注射或插入之后的退出机构，以及留在外部的部分，其具有操作该装置的机构。

按照其它特征：

- 固体或半固体形式的包装机构也是定位和注射的机构，
- 所述机构包括可以在套针或导管中操作的导向装置内部的活塞，
- 包装、定位与注射的机构是一种针，
- 所述针在操作时可以通过弹性预成型或预加应力或通过机械机构相对装置而被定向，

- 该装置的外部操作机构使得可以依次进行针的注射、活塞进展到针的斜面以沉积固体或半固体形式、活塞周围针的退出以及针与活塞一起退出，

- 利用外部机构的这些顺序操作是遥控的，依次借助于两个可移动的止挡，第一个安置在与活塞共轴的推动钮上，第二个是插入于导向装置和推动钮之间的管状件。

可以直接使用该装置或与用于局部治疗医疗仪器（内窥镜、纤维镜、管、导管、长钉、充气器、套管、穿孔器、套针...）结合使用。

在局部水平将装置导入，使得可以进行半固体或固体形式的插入或植入。该装置在沉积之后立即退出。

如同制剂一样，本发明方法所使用的用于固体或半固体制剂深度局部

给药的装置是多用途的，体积小，具有适宜的细而拉长的形状。

这样，该装置优选地有3mm的最大直径，优选地为小于2.5mm的直径或甚至小于2mm的直径。根据不同的制剂，该装置的直径可以更小并可能达到0.3mm。

在纤维镜或内镜(包含，例如，4个通道(视频、仪器、液体的导入与退出、照明光学纤维))中，如同常规工具(活组织检查细探针)一样，插入或植入装置可以占据仪器通道，这释放了流体导入的通道，或甚至使得其可以消去。在这种情况下，该装置具有小于2mm的直径是可能的；例如，某些仪器具有1.7mm的直径。

在导管中，如同插入斯滕特固定模装置一样，插入或植入装置可以占据通道，并由外部原地操作。在这种情况下，该装置可能具有小于2.5mm的直径，例如，如同某些斯滕特固定模一样，小于2mm。

在套针中，如同穿孔装置一样，插入或植入装置可以占据套针的腔。该装置可能具有小于3mm的直径；例如，如同某些穿孔器一样，小于2.5mm。

由下面的描述，参照非限制性例举的说明几个实施方案的附图，本发明的其它特征与优点会更清楚。

图1是在将制剂施用到身体内部的天然的腔(用作释放该制剂的储存库)的情况下，本发明的固体制剂的给药装置的第一个实施方案的纵向正视图。

图2，3和4说明了使用图1的装置在身体局部施用固体制剂的顺序。

图5是本发明的制剂给药装置的第二个实施方案的半纵切面半正视图，部分显示了导入接受固体制剂的患者的身体中。

图6是沿图5的6/6的横切面视图。

图7是与图5相似的视图，显示了该装置在将固体推出其导向装置后准备置于患者身体中时的状态。

图8是沿图7的8/8的横切面视图。

图9是与图5和7相似的正视图，显示了在针部分退出之后固体留在身体中时的装置。

图10是与图9类似的视图，显示了完全回位的装置内部的针和活塞。



图11-16分别是类似于图5-10的视图，但在其中装置用来施用半固体形式。

图17, 18和19显示了浓度分别为10、15和20%的地塞米松插入物的体外释放。

图20, 21和22显示了关于皮下注射(A)和内腹膜注射(B) 10、15和20%浓度的地塞米松插入物的大鼠的药物动力学研究结果。

图23-24显示了12.8mg的lanreotide乙酸盐的固体形式分别对狗肌肉内注射和对健康志愿者皮下注射(A)与肌肉注射(B)的药物动力学研究结果。

图25显示了对健康志愿者肌肉注射40mg半固体形式的lanreotide的药物动力学研究。

图26显示了有20%活性成分的曲普瑞林(triptoreline)乙酸盐/PLGA(75:25)基质制剂的体外释放曲线。

图27显示了有52%活性成分的曲普瑞林乙酸盐/PLGA(75:25)本发明制剂的体外释放曲线。

图28显示了有40%活性成分的曲普瑞林双羟萘酸盐(活性成分)与PLGA(50:50)制剂的体外释放曲线。

图29显示了有52%活性成分的曲普瑞林双羟萘酸盐(活性成分)与PLGA(50:50)制剂的体外释放曲线。

图30显示了有20%的活性成分的曲普瑞林乙酸盐 PLGA(75:25)制剂体外置于生理介质中1小时、1天、2天、3天、7天和10天后的照片。

图31了显示了有52%的活性成分的曲普瑞林乙酸盐 PLGA(75:25)制剂体外置于生理介质中1小时、1天、2天、3天、7天和10天后的照片。

图32显示了按照本发明的有52%、70%和80%活性成分(曲普瑞林乙酸盐)的三种形式的9mg剂量的体外释放曲线。

图33显示了按照本发明的有52%活性成分(曲普瑞林乙酸盐)的9mg和6mg剂量两种形式的体外释放曲线。

图34显示了有52%、70%和80%活性成分(曲普瑞林乙酸盐)的制剂保留在注射进大鼠的植入体中的活性成分的时间过程。

图35显示了有52%、70%和80%活性成分(曲普瑞林乙酸盐)的制剂保留在注射进大鼠的植入体中的绝对残留量的时间过程。

图36显示了有20%活性成分并以3mg的剂量使用的曲普瑞林乙酸盐/PLGA(75:25)制剂在狗中的血浆浓度动力学以及通过睾酮水平监控药物效果。

图37显示了有52%的活性成分并以6mg的剂量使用的曲普瑞林乙酸盐/PLGA(75:25)制剂在狗中的血浆浓度动力学以及通过睾酮水平监控药物效果。

图38显示了有70%活性成分并以9mg的剂量使用的曲普瑞林乙酸盐/PLGA(75:25)制剂在狗中的体内释放曲线(A)以及通过睾酮水平监控药物效果(B)。

图39显示了有52%活性成分并以6mg的剂量和有70%活性成分并以9mg的剂量使用的曲普瑞林乙酸盐/PLGA制剂在狗中的体内释放曲线。

在图1所阐述的固体形式1的给药装置包括含有活塞3的管状导向装置2, 其中活塞3可将包含在末端的固体形式1推出导向装置2。在导向装置2和活塞3的另一末端有各自的手动操作环4和5。

图2说明了使用图1的固体形式1的给药装置的用于进入患者身体中的侵入系统的一个可能的例子。在图2的例子中, 如果进入作为固体制剂1释放储存库的身体天然腔需要穿过内部组织, 侵入系统是包含穿孔器轴柄7的套针6。在图2中, 显示出侵入系统部分导入身体内部, 该部分位于平面L的右边, 而其位于左边的部分仍然保持在外部。

如果进入身体的天然腔不需要穿过内部组织, 侵入系统可以是内镜、纤维镜或导管(未显示)。在如图2的系统的情况下, 通过穿孔器轴柄7将所使用的侵入系统导入体腔(脸部窦、食管、气管、脉管等)。然后, 将轴柄7从套针6(或从内镜、导管等)中退出, 将图1的给药装置导入套针6内部(图3), 直到导向装置2的环4碰到套针6的弯曲的环形末端8。

然后, 只要推动活塞3就可将固体形式1推出导向装置, 因为没有组织阻力阻止其运动(图4)。

在图5-10中说明的用于施用固体形式9的装置的第二实施方案中, 这

种装置旨在用于所述装置从已经如图所示插入腔中的外部侵入系统、从插入到内部组织中的侵入系统注射进组织、壁与粘膜内部的情况。

侵入系统包括通过后者表面P'部分插入组织的管状件50, 以及可以是纤维镜或内镜的管状导向装置11(其中可以安装导管12)。后者形成了给药装置的导向装置, 给药装置由针13和用于将固体形式9推入在组织17中的活塞14构成。

该装置具有两个可移动的止挡(10, 15), 其中第一个10是安置在与活塞14共轴的推动钮20中的衬筒, 这种止挡10和推动钮是纵向截短的(图8); 第二个是管状件15, 同样是截短的(图6), 并位于导管12和推动钮20之间。

给药装置13, 14, 9的注射可以通过导向装置的向后移动获得, 但是优选地如图7-10所说明的按下列方式进行。止挡15退出; 针13借助于包含止挡10的推动钮20移动(图7)。如果需要, 如图7所示, 尤其是在脉管的情况下, 针13在其末端可以具有通过释放导向装置中针13的弹性预加应力所获得的弯曲形状13a。一旦释放了导向装置的限制, 弯曲末端13a有利于固体形式9倾斜注射进壁或粘膜17。通过任何通常由这些装置使用的其它机制获得或设置在针和导向装置之间的这种角度是可能的。

一旦注射完固体形式和弯曲末端13a, 除去推动钮20的止挡10, 通过拉动耳状柄16而不移动活塞14退出针13以使固体形式9沉积在组织17中(图9)。当针13的斜面13b到达活塞14的末端时, 后者与针13一起退出, 将固体形式9留在原地, 这种运动通过拉动推动钮20和耳状柄16获得(图10)。

图5-10的装置同样地使得可以进行半固体的给药。

在图11-16中所说明的给药装置类似于图5-10的给药装置, 不同的是: 活塞14作用于非固体形式18, 属于注射装置中的微量注射器。

这里, 侵入系统9, 11, 12也可以插入到内部组织17中。

在这里, 给药过程包括: 通过将由针13、活塞14和半固体18形成的给药装置推到导向装置9, 11, 12的外部的注射。针13可以如同在图5-10的实施方案中可能弯曲。移动针13中的活塞14以与前面的实施方案中相同

的方式注射半固体18(图14)。

针13和活塞14最后通过拉动耳状柄16和推动钮20再导入导向装置11, 12而共同退出(图15和16), 然后, 留在组织17中的半固体形式18可以采取球形或椭圆形。

图1-16用于进行将进一步描述的不同特定治疗的给药过程。按本发明固体或半固体局部给药方法的不同特定治疗, 包括使用该方法以便可以实施该方法, 并提供作为本发明一部分的某些新的治疗方案。这些不同的例子说明本发明的可能应用领域, 但这是不是应用该方法的全部清单, 因而是非限制性的。

按照本发明的方法, 在可能的治疗中可以提到麻醉、止痛、抗炎、癌症、心脏、内分泌、风湿病等的治疗以及组合治疗。在可以进行这种局部治疗方法的内镜或放射技术中, 可以提到泌尿科、妇科、关节镜检查、ORL、支气管镜术、胃病学、最小侵入或甚至是心血管外科。

这些方法是新的, 因为它们使用了低量(以微升计)固体或半固体的延迟释放或非延迟释放药物制剂。这种制剂不同于现有的使用大剂量特异性固体形式或液体或悬液形式的局部治疗。

按照这种方法并使用这些非液体制剂, 不是从组成和形式上研究该制剂的向量化。相反, 研究该制剂用于适宜于内部局部给药并使得可以进行远程注射或原位插入的工具或装置。

以药物形式并借助于这些工具, 该方法可以使用常规的活性成分(尤其是那些已经证明其局部给药利益的活性成分, 或其局部利益可以通过活性成分的作用方式推定), 即使以这种形式的使用目前不存在, 尤其是当没有本发明的贡献就难以使用时。下面的不同例子说明了这种方法的各種可能性。

这种方法、制剂和装置使得可以将药物施进体腔和组织内。不论是体腔或组织, 优势在于可以将制剂导入储存部位而同时避免或减少组织损伤。

将这些天然腔用作治疗产物储存库(尤其是如果其解剖结构使得其可以进行制剂的“保持”)是可能的。该方法使得可以, 例如, 将药物施用

进表面的天然腔和其组织内。对于一些活性成分，发现这种治疗可以达到上述的所有目的(更好的局部功效、剂量降低、作用持续时间增加、舒服及方便性提高、副作用降低)。

窦内部或周围插入物或植入体通过粘膜的纤毛流系将活性成分转运进粘膜，或通过接触使得可以进行局部全身分散。通过将每日只能服用低剂量的药物向消化道进行持续分散可能产生全身性作用。

局部类皮质激素是全身给药有缺点的局部作用产物的好例子。然而，现有的局部治疗(滴剂、喷雾等)可能碰到一些解剖结构排列阻碍达到精确的靶区域，如中间道(单室沟)。此外，使用这些现有的治疗，活性成分的持续需要在局部进行多次施用。

按照本发明的这种治疗方法使得可以达到鼻窦疾病的这种关键区域。除上颌窦之外，按照需要，可能局部治疗筛骨室、蝶窦和额窦以及鼓室。植入或插入的固体或半固体延迟释放形式可以与这种具有分泌功能的粘膜接触、被环绕在朝着鼻窝的通道上的粘膜覆盖，并且与耳咽管孟缘和欧氏管接触朝着腔被排出。

该方法使得，例如，处于病理(尤其是发炎)部位的单室沟中的治疗产物的浓度可以增加并保持。如果要延迟释放非液体形式沉积在窦的内部，可以借助于常规耳鼻喉科引流工具(ORL; 套针, 管)使用按照图1的可以定位的装置。借助于图5-16中所示的装置将制剂注射进鼻窝的粘膜、鼻甲或耳咽管孟缘中同样是可能的。按照沉积的区域和制剂，作用优选地是外部的、组织内的或全身的。

在ORL中，例如，可以通过类皮质激素治疗鼻窦息肉病、变应性或非变应性鼻炎、某些类型的耳炎或非感染性鼻窦炎等。除抗炎治疗外，还可以进行抗生素、抗变应性、免疫刺激等治疗。联合治疗同样是可能的。这些治疗具有局部目标。

例如，可以按照下列步骤制备以PLGA 50-50为基质的约15%地塞米松磷酸盐的杆状物：称量原材料、混合两种粉、挤塑、定剂量、包装并灭菌。获得的植入体可能具有2.4mm的平均直径和12.5mm的长度。借助于在图1中图解的装置可以将其导入上颌窦内部。同样，借助于在图5-10中

图解的装置可以将其植入鼻甲的粘膜中。

这种固体制剂是1月延迟释放制剂，它含有7.5mg地塞米松，地塞米松以平均0.5mg/天释放，每一窦内一个植入体。对于长期治疗，可以设想在窦内使用三个月作用持续时间的聚合物形式(PLGA 75-25)，甚至可以使用1年作用持续时间的储存库形式(Hydromed类型)。

这些延迟释放制剂可能用于患慢性鼻堵塞的非住院患者。窦内给药的医学作用属于当前的ORL作用，这些作用可以在医生的外科中进行实践：有或无麻醉的套针穿刺。可以或不首先准备通道(道口切开术、钉、引流或其它)。

在鼻甲或鼻窝粘膜中也可以借助于该装置(与或不与常规的内镜探察工具结合)容易进行深度局部注射。在鼻窝中，局部给药不十分深。根据体腔或内镜外科的部位，外部区域和内部储存库之间的距离可能更短或长得多。

延迟释放类皮质激素已经用于风湿病。例如，按照本发明的方法，可以设想在发炎部位(腱炎、粘液囊炎、非感染性关节炎、关节病等)用低量的延迟释放形式沉积(类皮质激素、抗炎药)进行关节内或关节周围局部注射。

按照该方法，可以设想通过在眼睑下的粘膜中储存性注射进行眼的治疗。固体或半固体形式的小体积将使这种储存物难以觉察，这种注射将同时有利于延迟释放效果，比存在大量引流的结膜盲管中的储存更有效地进行治疗的局部维持。最重要的是，这种方法对长期治疗(如，用毛果芸香碱治疗青光眼)有利。

在此，注射实际上是表面性的，除了用于微量半固体或固体的给药装置之外并不需要其他工具。

同样，本发明的方法通过局部、真皮内或皮下组织沉积，可以治疗某些表面肿瘤或皮肤疾病。

例如，使用在水中的20%半固体延迟释放形式的皮肤肽(dermopeptin)(BIM 23014C)，体积为20微升，即4mg总剂量的Somatuline。可将制剂在瘢痕瘤或黑素瘤处注射，以在注射部位的分散梯度区形成高而持续的局

部浓度。

在某些实体肿瘤的情况下，可以把这种治疗与细胞毒性剂(5FU或顺铂类)结合，其中细胞毒性剂的分散通过相同的局部形式调节，这样，在非常低的总剂量下其局部浓度十分高。

相同的制剂可以有更深入的应用，可与SMA(形状记忆合金)活性导管或纤维镜工具以及其他专业如介入性放射学或内镜或机器人外科相结合。

例如，可以在小脑内植入BIM23014C延迟释放形式，由于进入颅中细胞毒性更大。

按照本发明的固体或半固体形式相对于Gliadel类型的局部治疗具有可以无需表面的穿颅术、但借助于立体定位性、内镜性和机器人神经外科可在同样深的部位给药的优点。

例如，使用胶原的基质形式治疗实体肿瘤可以以相同的方法进行这种微量治疗。无论固体或半固体的形式，剂量小的优点使得可以定向进入所有部位并避免由注射数毫升液体造成的传播风险。

在转腔经皮血管成形术后，可以使固体或半固体形式定位于身体深部以治疗局部血管内再狭窄。对于与斯滕特固定模结合的局部治疗，本发明方法的治疗优点是剂量不受脉管空间和装置表面以及不与受破坏的脉管壁直接接触这些因素的限制，而同时在脉管的所有层及其周围产生局部高浓度，以及全身效果(如果需要)。

例如，可以按照图5-16单独注射血管肽(angiopentin)或与肝素结合注射。当然，可以注射任何其它能避免再狭窄的风险并具有积极效果的单一或结合的活性成分。

对于这种血管周治疗，还可以提到使用半固体血管内形式，达到与悬液、胶或凝胶化学包埋同样的目的。在此，优点是使用延迟释放形式，其体积(储存区域)是预先确定的；这使得可以对脉管中的闭塞进行更好的定位。

与纤维镜或任何其它直接或间接的成象方法结合的本发明的方法和装置使得可以在器官壁中进行给药。

例如，当通过尿道在膀胱水平上进行插入时，可以设想在尿道的厚度中植入治疗剂(预防药、抗生素等)。

达到气管和支气管(斯滕特固定模)是可能的。按照该方法，可以设想或通过将固体或半固体形式施用到肺中或通过气管或支气管中的粘膜上植入进行肺部治疗，根据局部肺内耐受性的需要，固体形式可以是分散的(粉状或球状)。

例如，为了取代在最近诊断的轻微或中等气喘中通过吸入糖皮质激素的预防性治疗，可以通过支气管向肺或其壁上或气管壁上每日施用0.4mg布地奈德的延迟释放形式，如果植入了该形式，这种制剂将分泌在流体中，并将通过液体运输到肺泡的底部。这样，这种没有副作用的低剂量预防性治疗不形成任何能否坚持治疗的问题，尤其是在孩子中。这样一种形式具有1-3个月的持续时间或更长(如果必要)是可能的。

在消化道中，本发明的局部给药治疗装置同样有用。

在食管和胃中，可以设想用局部的并注射进壁的形式治疗脉管曲张。同样，此处已充分界定的肿瘤，现例如通过PCT(光化学治疗)进行治疗，在注射光敏产物之后需要在局部水平通过光扩散器进行受控制的照射。在这种水平用本发明的装置直接注射固体或半固体形式的抗癌剂同样是可能的。这样可以更集中在目标区域进行治疗并避免无谓地破坏周围的组织。

固体或半固体形式的局部给药的方法涉及活性成分局部储存库的持续存在。如果需要，可以设想在制剂中添加增加给药部位局部耐受性的产品。例如，可以添加非常低百分比的地塞米松、吲哚美辛、肝素或能避免不必要的局部作用的任何其它活性成分。

粘膜或壁比皮肤渗透性更强，存在贴片或生物粘合剂系统，施用于粘膜(尤其是颊或鼻)并使得可以进行活性成分的全身的传送。缺点是有时与粘膜接触的制剂持续时间不长。这样，在粘膜或内壁的局部水平按照本发明方法的给药可以持续存在，以达到局部形式具有全身活性的优点。这样，按照这种局部治疗，可以向制剂添加少量的可作为适合于活性成分的组织穿透载体的任何赋形剂(有机溶剂、表面活性剂等)。这样，深



度局部形式相对于，例如，颊或鼻粘膜(不能进行持续的局部给药)成为全身分散的部位有优势是可能的。

在内镜(腹腔镜、关节镜等)最小侵入外科插入期间，本发明的方法同样具有用途。所使用的活性成分(局部麻醉剂、抗凝剂等)可以以固体或半固体形式给药用，该制剂具有微量的优点，它可以减少插入空间以及通过仪器进入通道给药的可能性。

当然，可以借助于该方法植入任何其它固体或半固体的延迟释放形式(尤其是PLGA植入)。将这些制剂与其它肽、重组蛋白质(干扰素)、多克隆或单克隆抗体、反义寡核苷酸或多核苷酸等一起使用是可能的。

可用于如上所述的活性成分的局部给药的固体制剂或植入体，通过其长而薄的形状和其小的直径，对于其它类型的常规给药(例如通过皮或肌肉注射的全身治疗)同样是合适的。

十分意外地注意到所述具有高浓度的活性成分的固体制剂或植入物(尤其是带有PLGA赋形剂的)(如上所述，不管它们是可溶性的或不溶性的)，尤其是那些具有40-100%浓度活性成分(优选地大于50%)的固体制剂或植入物，以细而长的形式、小于或等于3mm的直径或横向尺寸，例如2.5或2mm，或甚至是1mm或更小，可以获得一个月到三个月和以上的极长释放时间和规律或甚至是恒定的体内释放速率，虽然它们在体外溶解非常快，包括当它们用于局部或非局部作用时。

通常，活性成分的这种比率见于即刻或迅速释放的制剂。

本发明的发明者还发现：在某种形式中，在均匀分布的赋形剂(尤其是PLGA)中，可能按照非基质方法获得延迟释放制剂(其中赋形剂所起的作用不同)；这导致了特征不同的更有优势的制剂，这清楚地将它们与现有的基质形式区别开。

这些非基质形式可以如活性成分的基质形式那样描述，但其中赋形剂是分散的。

到目前为止使用PLGA的非基质形式或者是分散的(微粒)或非分散的形式(植入体)。

一般地说，在开发的延迟释放制剂中，存在称为储库形式和基质形式

的形式。

“储库”形式在活性成分和用于控制这种活性成分释放的介质之间使用分散屏障或膜。药物可以以固体、半固体或液态形式处于储库内部。它可以在溶液或分散在赋形剂中。膜通过其孔隙率确保活性成分朝着外部受控制地通过。在用于可溶性活性成分的“储库”系统中，可以提到亲水交联羟乙基聚甲基丙烯酸酯膜(pHEMA, Hydro Med Science)。“储库”形式使得可以获得相对恒定水平的0级释放。这些储库技术的主要缺点是在活性成分释放之后必须退出生物相容性的、但是非生物可降解的植入体。

基质形式使用聚合物基质或系统，其中包含的活性成分通过扩散、侵蚀或两种现象的结合而释放。

非生物可降解的基质形式，如，例如PDMS聚硅氧烷类型的疏水聚合物植入体(Norplant, 促孕激素)仅通过扩散起作用。当扩散距离提高时，这种起作用的方法可以引起递减的1级释放。这里的缺点又是在活性成分释放后必须退出聚硅氧烷。

另一方面，生物可降解的基质形式没有这种缺点，因为聚合物基质由身体消除。此外，这种消除或侵蚀可以参与活性成分的控制释放以获得恒定的释放。

最常用的生物可降解的基质形式通常使用乳酸或乙醇酸的聚合物、乳酸和乙醇酸(PLGA)的共聚物或其混合物。

这样，EP 52510（其内容引入本文作为参考）描述了一种具有LHRH包囊等的PLGA制剂，该制剂可以是通过凝聚产生的微囊体的分散形式，其特征是活性成分在带有外周PLGA层的微囊的中心分布。

从EP 58481（其内容引入本文作为参考）中可以看出，肽和PLGA的分散的或非分散的制剂是已知的，如植入体，其中活性成分均一地分布直到表面，并且使用特异性PLGA使释放的两相(扩散和降解)重叠，活性成分的释放没有中断。

其它许多文件涉及在用于肽、蛋白质和基因的延迟释放制剂中使用PLGA。专利WO 96/40072（其内容引入本文作为参考）描述了人生长激素

的制剂，其在用于微囊化作用的基质和有机溶剂中的稳定性是令人满意的，其释放通过PLGA基质确保。控制过程基于聚合物的降解以及降解所造成的结构中的开孔。

到目前为止所进行的研究一致认为：PLGA可以造成多达三个释放阶段。通过扩散释放活性成分的初期、没有释放发生的潜伏阶段以及与聚合物大量损失有关的回弹式的释放阶段。

在所有使用PLGA的制剂中，延迟释放效果的控制通过PLGA和活性成分的基质混合获得，以使得聚合物基质对活性成分的释放起屏障作用，甚至在活性成分和聚合物基质之间的物理化学相互作用中起作用。

在所有情况下，这种释放方法需要活性成分在生物可降解的聚合物基质中扩散以隔离活性成分的装载区与外部介质，并将其保持在基质之内，直到这种生物降解释放活性成分，使其向外扩散。

这种类型的延迟释放基质形式可以容易地表征为：使水渗入该形式，该形式水化活性成分分散区域并造成该制剂在水化的作用下通过渗透力量膨胀，因为活性成分不可能从基质结构中逃逸。

根据不同的PLGA制剂，这些相以较大或较小程度混合，聚合物的降解使得例如洞的大小的可以增加(通过这种洞活性成分可以扩散)。

除了如上所述的PLGA和聚乳酸外，存在极少的可注射延迟释放赋形剂。然而，可以提到，例如，某些聚合物、凝胶和脂肪物质。聚酞是这样一种聚合物，其表面侵蚀过程产生不同于PLGA的释放曲线，更依赖于储库的形式，而不是进行球体降解的PLGA。

也有某些延迟释放制剂使用胶原或明胶以获得长时间释放。其它制剂使用凝胶或水凝胶。例如，基质药物使用粘性可注射凝胶(AccuSite<sup>®</sup>, Intradose<sup>®</sup>)。

由一种基质(这种基质不太有效地隔离活性成分与介质，或更迅速地被除去)形成的这些制剂一般含有小百分比的活性成分。

同样可使用其它可注射的赋形剂(如甘露糖醇、聚乙二醇和透明质酸)(更常用作添加剂)以调整延迟释放曲线。

除基质或储库技术外，目前的其它方法极少使得可以获得充分长、有

规则而精确的释放。

然而，可以提到全部或部分受包衣(用作活性成分扩散的障碍)覆盖的植入体的情况。

在分散的或非分散的基质制剂中，在制剂表面上发现一定量的活性成分，这些活性成分并不包括在聚合物基质中。

在分散的基质形式中，对于给定量的活性成分，因为表面相对于总体积的显著性，表面活性成分相对于活性成分的总量占较高的相对量。

为了提高活性成分的负载或“核心负载”(C.L.)，就给定量的活性成分，对注射大量的聚合物基质有限制。

这种限制对于非分散形式或植入体甚至更不利，因为它们的高量负载的体积使其必须使用用于套针进行制剂的注射。

事实上，明显地一直有人试图设计具有更高C.L.的制剂，但是这些实验证明存在称为渗滤的现象，其中几乎所有的活性成分迅速释放，因为在聚合物基质中发现负载区域相互接触，聚合物(PLGA)不再确保其基质功能。

很明显，这种现象表现为：在制剂的水合之后，活性成分在十分短的延迟时间中释放而制剂不膨胀，活性成分被在聚合物基质中循环的水带到制剂外部。

在延迟释放基质形式中，清楚地指定了PLGA的类型及其物理化学特征并确定了可行性区域。PLGA对释放的直接影响，包括基质屏障作用、其在与活性成分关系中的作用(疏水，亲水等)以及其降解的影响，都涉及对PLGA的精确选择。

PLGA与释放之间的这种关系在例如基质制剂的作用持续时间上可以清楚地看到。

在这样一种制剂中，释放的持续时间直接取决于PLGA降解的时间(第二期或回弹)。这样，可根据所寻求的持续时间选择PLGA。例如，可以使用50:50 PLGA(在一个月中解聚)产生一个月的制剂，尽管三个月以上的制剂必须包括水解更慢的PLGA如75:25PLGA。

在本发明的非基质制剂中，赋形剂(尤其是PLGA)不影响释放，例如，

可以单用50:50PLGA（在60天后从身体内完全消失）获得超过三个月的释放，或甚至用75:25PLGA获得一个月的形式，虽然已释放所有活性成分，但其还没有开始水解。这是因为PLGA的重量比例总比活性成分的低的事实；这预示连续基质不再是PLGA，而是为整个负载经历外部影响（尤其是水的影响）的活性成分。这样，是活性成分（尤其是总量）决定作用的持续时间。

这样，本发明也尤其涉及这样的制剂，无论其是以全身为目标或用于局部治疗，该制剂使用常规剂量或以用于局部作用的减低剂量。

本发明更特别地涉及用于肠胃外给药的延迟释放制剂，该延迟释放制剂包括非分散状态并形成连续相的活性成分和生物可降解的生物相容性赋形剂的均匀混合物，其中至少一部分活性成分直接与制剂和外部生物介质的交换表面接触，其中活性成分的量按其重量相对于制剂的总重量至少是50%，该制剂还有不依赖于赋形剂组成、赋形剂的分子量或活性成分/赋形剂重量比的释放曲线，该释放曲线基本上只依赖于制剂中的活性成分的总量。

与为了避免渗滤现象允许“活性成分的负载”达到30%活性成分上限的已知基质形式不同，本发明的制剂含有大于50%的活性成分，这意味着相对于基质形式的量，这些活性成分储库的体积减少约3-10倍。

这样，在固体形式中，本发明的制剂相对于制剂的总重量优选地含有（在给药之前以及之后）至少50%，优选地至少51%，优选地至少60%，更优选地至少70%并高达99.999%，赋形剂重量相对于制剂的总重量小于50%，优选地小于49%，更优选地小于30%。

赋形剂是那些常规用于延迟释放型固体形式的赋形剂，尤其是生物可降解的聚合物。

作为例子，可以提到聚乳酸或聚乙醇酸类型的聚合物，或聚乳酸/聚乙醇酸类型的共聚物，或这些聚合物和/或共聚物的混合物。

形成赋形剂的生物可降解的生物相容性的聚合物的选择是不重要的，这对在聚合物中的活性成分的扩散能力没有影响。

例如，可以使用可注射的脂质作为本发明制剂的赋形剂（如聚合或饱

和脂肪酸, 如<sup>®</sup>Compritol)或甚至是如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或聚乙二醇(PEG)这类的赋形剂。

聚合物的粘度可以有相当大的变化。已经显示: 低粘度的聚合物可以适合于称为单相的活性成分释放的方法。例如, 上述的专利EP 58481和EP 52510以及专利EP 21234与EP 26599(其内容引入本文作为参考)强调低粘度聚合物。这些聚合物可以适合于本发明(例如, 在氯仿中粘度低于0.5dl/g)。申请人另外还在已经递交的专利申请FR 97 04 837中以及下面的实施例中显示: 高粘度的聚合物(尤其高于0.5或甚至是0.6, 并能达到1.2dl/g)意外地可以有利地适合于获得单相释放。

可以使用DL-PLGA或L-PLGA, 更优选地由70-80%的DL-丙交酯和20-30%的DL-乙交酯产生的DL-PLGA。从75%的DL-丙交酯和25%的DL-乙交酯合成的PLGA是特别适合的, 但是也可以使用包括50-50PLGA的其它共聚物。也可以使用D-或DL-丙交酯聚合物。

PLGA可以是亲水或疏水的。可以用亲水聚合物产生本发明的制剂。

然而, 作为生物可降解的生物相容性的聚合物, PLGA是优选的, 尤其优选以1g/100ml浓度在氯仿中的粘度大于0.6dl/g的亲水PLGA。

延迟释放制剂作用的持续时间仅由它含有的活性成分的总量决定。

在非分散状态下的活性成分可理解为指存在于在制剂中的活性成分的不同微粒主要是物理的相互接触并达到制剂的表面。

这样, 连续相可理解为指这样的分布, 所有或大多数活性成分的内部部分仅通过活性成分或活性成分的混合物以及不妨碍活性成分的分散或溶解的物质与表面分离。

有利地, 由活性成分和赋形剂形成的混合物在所有点完全是均一的。

按照本发明的延迟释放制剂的特征还在于其在体外和体内不同的释放持续时间。

这样, 置于生理液体介质中的按照本发明的制剂在小于七天的时期内释放活性成分, 而体内作用的持续时间比此时期大得多, 优选地至少一个月, 优选地至少三个月。

相反, 包含相同量的活性成分的基质制剂在体外具有更长的释放, 具

有与体内释放的持续时间相同的数量级。

另人惊奇的是，尽管体外释放的持续时间有限，按照本发明的制剂使得可以在体内释放的持续时间显著延长，而与在体外释放的持续时间没有关系。

此外，在体内的释放曲线明显地不同于两相基质形式的释放曲线，并具有假0级形式，这表示活性成分随时间的恒定扩散。

这种释放曲线构成了另一个优点，因为它使得可以在身体内释放恒定水平的活性成分。

在无任何液体赋形剂的情况下，将按照本发明的制剂直接以固体形式注射；这样，通过使量明显地减少，高比例的活性成分构成了决定性的优点。

这样，相对于具有20%活性成分的基质形式，按照本发明的新制剂（例如，具有70%的活性成分）使得体积可以减少3.5倍，甚至对于同样的体积增加剂量3.5倍。

这表示：对于给定活性成分的非分散基质制剂，需要套针来注射直径大于1.8mm的植入体，标准的肌肉针足以沉积按照本发明制剂的直径小于1mm的微植入体。

此外，没有流体的吸收，也没有基质的初始膨胀，本发明制剂的释放方法对保存于受控环境中的活性成分构成了稳定性优势。这样，按照本发明的延迟释放形式对于脆弱的活性成分（如重组蛋白质）特别有利。

在对活性成分没有限制（考虑到形成赋形剂的生物可降解的生物相容性的聚合物的性质），但可以向本发明的制剂掺入高分子重量的活性成分（其不能在现有技术的基质形式中扩散），尤其是合成或天然的大分子，尤其是蛋白质或其类似物。

这样，本发明使得可以在持续的时期内释放脆弱的分子，尤其是肽类和蛋白质或其类似物。

在可以用于本发明的有效物质中，尤其可以提到选自下列化合物的蛋白质和肽类，例如，曲普瑞林乙酸盐、lanreotide乙酸盐，有LH-RH活性的化合物如曲普瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、布舍瑞林或其盐，LH-RH拮

抗剂, GPIIb/IIIa 拮抗剂, 具有类似于GPIIb/IIIa拮抗剂活性的化合物, 促红细胞生成素(EPO)或其一个类似物, 不同的 $\alpha$ 干扰素,  $\beta$ 或 $\gamma$ -干扰素、促生长素抑制素的衍生物(如在欧洲专利EP215171中描述的, 其内容引入本文作为参考)、在美国专利US 5, 552, 520中描述的促生长素抑制素的类似物(该专利自身包含了一系列描述如促生长素抑制素类似物的专利, 其内容引入本文作为参考), 胰岛素, 生长激素, 生长激素释放因子(GRF), 表皮生长因子(EGF), 促黑激素(MSH), 促甲状腺素释放激素(TRH)或其盐或衍生物之一, 促甲状腺激素(TSH), 促黄体激素(LH), 促卵泡激素(FSH), 甲状旁腺激素(PTH)或其衍生物之一, 溶菌酶的盐酸盐, 人PTH激素的N端肽片段(位置1→34), 加压素或其衍生物之一, 催产素, 降钙素, 有类似于降钙素活性的降钙素衍生物, 胰高血糖素, 胃泌素, 促胰液素, 促胰酶素, 缩胆囊肽, 血管紧张肽, 人胎盘催乳素, 人绒毛膜促性腺激素(HCG), 脑啡肽, 集落刺激因子, 脑啡肽的衍生物, 内啡肽, 京都酚, 白介素(例如白介素2), 吞噬作用激素, 胸腺生成素, thymosthymine, 胸腺体液因子(THF), 胸腺血清因子(TSF), 胸腺血清因子(TSF)的衍生物, 胸腺素, 胸腺因子X, 肿瘤坏死因子(TNF), 促胃动素, 铃蟾抗菌肽或其衍生物之一(如在美国专利US 5, 552, 520中描述的, 该专利自身包含了一系列描述铃蟾抗菌肽衍生物的专利, 其内容引入本文作为参考), 促乳素, 神经降压肽, 强啡肽, 雨蛙肽, P物质, 尿激酶, 天冬酰胺酶, 缓激肽, 激肽释放酶, 神经生长因子, 血液凝固因子, 多粘菌素 B, 粘菌素, gramicin, 杆菌肽, 刺激蛋白质合成的肽, 内皮肤的拮抗剂或其盐或衍生物之一, 血管活性肠多肽(VIP), 促肾上腺皮质激素(ACTH), 血小板衍生的生长因子(PDGF), 骨形态发生蛋白(BMP)以及抑胃多肽(GIP)。任何其它水溶性有效物质或其盐或前体之一同样可由本领域熟练技术人员使用(如果他判断该物质有用)。

优选地, 可以使用由阳离子形式成盐获得的水溶性产物, 例如, 与乙酸的盐。然而, 使用不溶性盐(如双羧萘酸盐)是可能的。

肽和/或蛋白质可理解为是指肽和/或蛋白质自身、这些肽或蛋白质的药理活性片段。



如用于制备按照本发明的制剂或植入体所使用的水溶性有效物质尤其可以是曲普瑞林乙酸盐、lanreotide乙酸盐、戈舍瑞林、亮丙瑞林、布舍瑞林 或其盐。

这些制剂还有能够借助于上述用于本发明方法的装置施用的优点。

本发明制剂的制备方法取决于通常用于延迟释放药物形式的制备领域中的混合技术、压缩技术、在融化状态的挤塑技术和研磨技术。

本发明同样地涉及制备本发明延迟释放制剂的方法，该方法包括下列步骤：

- 产生活性成分和赋形剂的均一混合物，该混合物包含至少50%的活性成分；
- 压紧所述混合物；
- 在融化状态下挤塑所述压紧的混合物。

通常用于基质与非基质组合物的另一方法，无论活性成分和赋形剂（尤其是PLGA）的含量，用于局部以及非局部施用，并不需要溶剂和加热混合物，该方法包括下列步骤：

- 产生活性成分和赋形剂的均一混合物；
- 使均一混合物受高强度压缩，优选地压力大于1000kg；
- 研磨所获得的压缩物件；
- 制成适合于给药的形式。

按照第一种方法，例如，该方法按下列方式进行：

活性成分（AP）和PLGA按与混合物的重量比例称重（例如70%活性成分和30%PLGA）。

例如借助于<sup>®</sup>Turbula混合器进行混合以获得均一混合物。然后，将混合物装载进压缩模。

进行事实上相当于可以形成例如13mm直径与5mm厚度的压块的“轻微的”压缩。这优选用一种曲柄压力机进行。

将压块研磨成粉，这可以，例如，通过筛分、球磨冷粉碎或用刀磨进行。

这种操作的目的在于提高粉状混合物流在挤塑过程中的质量，这在熔

化的部分占总物质小于50%的特定状态下是必须的。

将混合物通过与所需的微植入体相同直径的模子挤塑。在通过在拉伸履带上的激光束(Keyence)控制直径之后回收挤塑物。

微植入体优选地通过挤塑喷管而不是通过拉伸来定标。

根据分析控制将挤塑物切成所需的长度以获得微植入体，然后在 $\gamma$ -照射(25kGy)之前将其装载进注射装置。

按照第二种方法，例如，该方法如下进行：

从活性成分和PLGA的混合物开始，该方法不再是简单的压缩，而是高强度压缩相同成分(赋形剂和活性成分)的混合物。

可以用一吨的最小力获得这种高度压缩。

以有效的直径，例如13mm或更大，进行的这种高度压缩的后果是这种热塑性赋形剂(可在高温下融化)转变成类似于在热条件下所获得的结构(也就是说透明或玻璃质的)的结构，这种结构不同于在简单的压缩之后所获得的结构。

这种操作发生在环境温度下、冷条件下或甚至是在0℃以下。在这种低温高度压缩中，获得了在混合物中赋形剂向塑料状态的玻璃质转变。

可以再次压缩这些高度压缩的颗粒，然后如上所述地将其粉碎成相当于前面的微植入体的微压缩微粒形式。

特别适合于这样的PLGA的延迟释放形式的这种技术使得可以在没有温度、或溶剂、或制备载体时获得药物形式，该药物形式对于保存活性成分(尤其是脆弱的分子，例如，重组蛋白质)的完整性特别有利。

这种方法对于基质形式(不包含超过50%的活性成分)的制备同样有利，不管其是分散或非分散的。对于基质形式，PLGA的压缩导致相当于通过使赋形剂在加热时融化所获得的基质结构。

在研磨成粉之后，高度压缩的微粒可以直接以分散的微粒形式使用。

可以在装载进如上所述装置的针中后直接注射分散形式或将其注射进液体介质中的悬浮液中(如对于微球体)。

固体形式的一个可能的特征是长圆柱体的形式。

如上定义的制剂可以优选地具有在所述局部给药装置中定义的形式和

大小。

该制剂优选地具有直径小于3mm(优选地小于1mm)、长度小于50mm(优选地小于30mm)、总体积小于 $50\text{mm}^3$ (优选地小于 $20\text{mm}^3$ )的圆柱体形式。

本发明也涉及一种治疗方法,该方法包括向患者注射本发明的制剂,该患者需要在持续的时期内释放的活性成分的治疗。

该制剂可以优选地通过皮下或肌内途径注射。

这可以通过任何适合的工具进行,尤其是直径小于1mm的标准注射针。

本发明也涉及如上述定义的固体制剂用于获得延迟释放效果的用途。

下面的实施例用于说明本发明:

实施例1: 磷酸地塞米松PLGA形式的窦内插入物

磷酸地塞米松插入物的制备按照下列各阶段进行:

-称量原材料,混合,第一次挤塑,研磨并筛分,定剂量并包装(所有均在D级清洁房间中A级层流下进行),最后进行灭菌。

对于一个批次,例如,称重38.25g的PLGA丙交酯-乙交酯共聚物(50:50)并掺入6.75g研磨成小于100微米的粉状的地塞米松-21-磷酸。

将此粉末通过三维运动混合器在第一次挤塑时混合,监控混合的质量(活性成分的%)。

在挤塑之后,将混合物研磨成粉并再次挤塑成直径为2-2.5的细长的形状,对其均一性进行检验(%活性成分,活性成分含量/长度)。计算获得相当于7.5mg磷酸地塞米松的剂量所必须的插入物的重量。将圆柱体切成符合必须重量的长度,将其分别包装在包装装置中,然后对这些装置进行 $\gamma$ 照射(25kGy)。

可以直接在图5-10图示的直径3mm、长度10cm的套针内使用该装置。

在测试这些插入物的功效(例如,在慢性鼻闭塞中,在上颌窦上)之前,在可以预测插入物寿命的模型上检验体外和体内释放。

在体外,释放后通过HPLC测定在插入物浸没的等渗介质内的活性成分。图17、18和19显示了分别为10、15和20%的三种不同浓度的活性成分的体外释放。

对体内，使用大鼠模型。将插入物通过皮下或腹膜内给药，通过一月内在杀死动物后和在确定的取样时间测定保持在插入物中的活性成分的量评价药物的释放(至最近的小数点)。

图20、21和22显示了这种体内控制以三种百分比皮下(A)或腹腔内(B)施用的结果。

实施例2: lanreotide乙酸盐固体形式的跨腔植入体，  
制备直径0.75mm、长度30mm的植入体或圆柱体。在90%lanreotide乙酸盐和10%甘露糖醇的组合物中，含有12.80mg的lanreotide乙酸盐(BIM23014C)。

对于200单位或的4.5g 固体(lanreotide乙酸盐/甘露糖醇)的批次，制备过程包括下列步骤：称量、接合、抽真空、水合、混合、挤塑、干燥、安置并照射。

称量一方面是在对一个注射器中的水/甘露糖醇溶液的体积，另一方面是在对另一个注射器中的Somatulin乙酸盐粉状物。

接合是通过3-维球阀结合两个注射器。

然后在活性成分粉末内进行抽真空。

水合通过在真空下把粉状物与甘露糖醇溶液接触获得。混合通过来回运动或操作两个注射器的活塞进行。在检查HPLC均一性之后，通过适宜于所要求的直径的膜挤塑产生细长的产品。这种挤塑也可通过用发动机操作注射器的活塞获得。

干燥在圆柱体的切割之后或之前进行。它包括从糊状混合物蒸发水以获得干燥的圆柱体。

安置包括将圆柱体导入在如图5中显示的直径1mm的装置中的注射针内部。

在包装装置之后，通过用25kGy照射灭菌。

可以在局部水平通过导管的腔注射这种装置以在血管成形术之前或之后沉积lanreotide的圆柱体(如斯滕特固定模)。

这种制剂的局部延迟释放效果曾在狗中肌内(i. m.)注射并在人中肌

内和皮下(s. c.)注射评价。

图23显示了在狗中肌肉注射12.8mg lanreotide固体形式的药物动力学结果。

图24显示了健康的志愿者皮下(A)和肌肉(B)注射的动力学结果。

获得的结果可以认为在血管成形术的局部水平有持续的延迟释放效果，在此时期内具有高的局部浓度。

### 实施例3: lanreotide乙酸盐的半固体储库

Lanreotide乙酸盐与水形成可注射的延迟释放糊状物或半固体。

延迟释放效果通过直接从活性成分沉积获得。这种延迟释放效果可作百分比的函数调整。这样，作用的持续时间与这种半固体储库的侵蚀或消除直接成比例。这样就可能结合任何其它活性成分，即寻求这些活性成分与lanreotide的联合局部效果。可能仅通过lanreotide的药物动力学评价活性成分作用的持续时间。

按照与实施例2固体(没有甘露糖醇)相似的过程制备半固体。挤塑、干燥和安置由分配代替。例如，对于200个单位，将以35% lanreotide乙酸盐、65%水一月形式制备40g的lanreotide乙酸盐，用于注射剂量为40mg活性成分、。

制备步骤是称量|接合、抽真空、水合、混合、分布和照射。

分配包括，例如，通过混合注射器的旋转活塞定量填充注射装置(图11-16)。这种半固体制剂曾在健康的志愿者中肌肉注射进行临床试验(图25)。

这样，可以获得超过一个月的局部形式。糊状物的浓度和量决定局部扩散的持续时间和强度。

### 实施例4: 活性成分的20%基质形式与52%非基质形式的比较

将可溶性很好的曲普瑞林乙酸盐(TA)与PLGA混合(75:25)，其中PLGA的分子量大于100,000，在氯仿中的比浓对数粘度等于1dl/g，通过在一个月之后可控制基质释放的物质损失进行水解。

这样，制备了在PLGA中的按重量计20%（在渗滤之前）和52%的活性成分混合物。挤塑这些混合物以形成植入体，其释放于37℃下在10ml不搅拌的生理血清中体外验证。

在聚合物物质损失发生之前，活性成分20%的植入体在两天中仅释放总剂量的4%，在36天中仅释放6.7%，聚合物物质损失造成了活性成分在36天-60天的释放（图26）。活性成分52%的植入体在两天中释放了总剂量的66%，在一周中超过90%（图27）。

**实施例5：曲普瑞林不溶性盐（曲普瑞林双羧萘酸盐）的基质与非基质形式的比较**

制备曲普瑞林双羧萘酸盐和PLGA(50:50)的两种制剂，第一种具40%的活性成分，第二种具有52%的活性成分。

在体外释放模型中比较这两种制剂的释放（活性成分的低溶解性使得需要100ml的悬浮体积）。

尽管活性成分不溶，观察了40%的制剂为基质类型释放（图28）。在52%时（图29），释放已经基本不依赖于基质。

这样，基质和非基质模式中活性成分相对于PLGA的体外运作不依赖于其盐的溶解性。

**实施例6：基质制剂和非基质形式之间作用方式的宏观差异**

非分散形式的、在体外生理介质中10天后的实施例4的基质制剂（75:25 PLGA/曲普瑞林乙酸盐（80%-20%））基本上含有所有其活性成分；它相对于时间0具有半透明的外观、直径增加、长度减少（图30），这显示了PLGA基质的限制作用。

在相同的条件下十天之后的75:25 PLGA/曲普瑞林乙酸盐（48%-52%）非基质制剂实际上完全没有活性成分。它没有直径或长度的变化（图31）。

这样，活性成分从PLGA非基质骨架中逃逸。在这种情况下，活性成分不受聚合物的任何物理化学限制。PLGA在活性成分的释放过程中保持不变。

实施例7: 非基质形式(52% 曲普瑞林乙酸盐)和具有70%和80%曲普瑞林乙酸盐的非基质形式之间的比较

在与实施例4相同的体外释放模型中, 比较剂量同为9mg的三种非基质形式。一天的释放结果(图32)证明了这三种制剂作用的相似性。在体外获得的释放值与C.L.不成比例。这证明了活性成分和其总量在非基质形式作用中的功能。

实施例8: 6mg和9mg剂量的52%非基质形式的体外释放比较

使用相同的75:25 PLGA(分子量大于100,000)制备了含有52% 曲普瑞林乙酸盐(TA)C.L.的两种制剂。在体外检查这两种制剂, 第一种是9mg的剂量(9mg, 52% TA), 第二种是6mg的剂量(6mg, 52% TA)。结果(图33)证明释放动力学的不同与活性成分的剂量不同相关。

实施例9: 在大鼠体内试验中具有52%、70%和80%活性成分(曲普瑞林乙酸盐)的基质形式的比较

将两批具有52%活性成分的植入体、一批具有70%活性成分的植入体以及一批具有80%的活性成分的植入体皮下注射进四组(每组12只)大鼠: 在第1天、4天、9天每组各杀死4只动物。回收植入体并通过HPLC测定以知道活性成分的残留量。

图34的结果表明了从0天-19天植入体中以百分比表示的残留水平。

在52%、70%或80%形式之间该百分比的减少可以看到明显的平行。

图35表示以mg计的纯活性成分残留量的发展。可以注意到: 与体外19天后的结果不同, 平均保留的活性分量在52%的植入体和70%和80%的植入体中是显著的和相当的。

在杀死之前在这些动物上采集血浆样品, 通过放射免疫测定分析确认了这一结果。

实施例10: 在狗中基质制剂(20%活性成分)和非基质制剂(52%活性成

### 分)的药物动力学结果

将20%和52%的曲普瑞林乙酸盐制剂分别以3和6mg的纯曲普瑞林的总剂量肌内注射进两个组(每组六只)狗中。其动力学通过放射免疫测定分析血浆样品以及活性成分与睾酮水平的动态功效(图36和37)测定。

结果证明了三个月的释放活性至少有两种情况。

20%形式的动力学表现出常规的曲线(高峰和回弹)。52%形式的动力学与常规PLGA形式的动力学不可比,而是假0级,没有高峰或回弹。

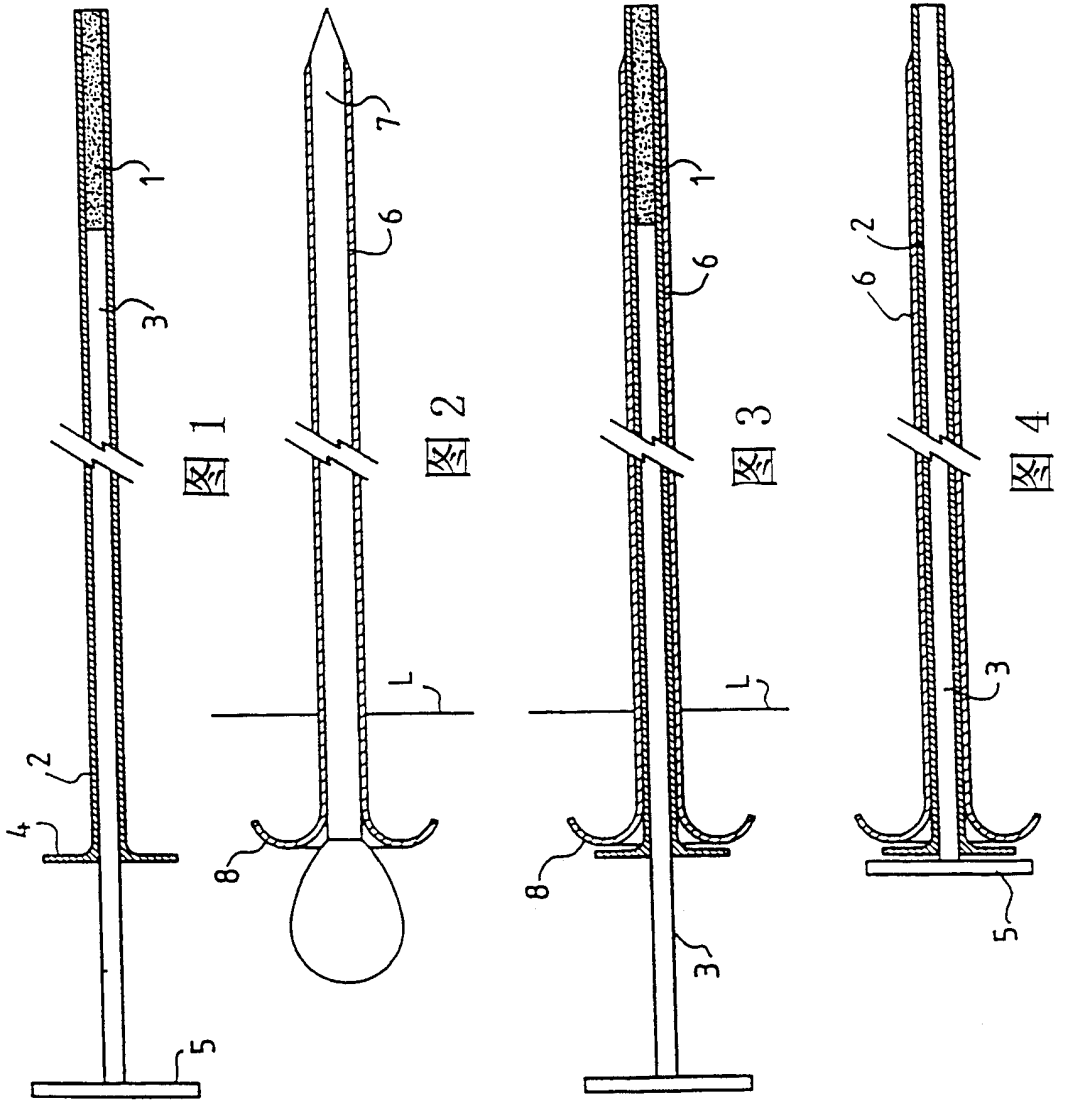
实施例11: 在狗中具有70%活性成分的非基质制剂的药物动力学结果用70%和30%的PLGA制备利用与52%活性成分的制剂(实施例10)相同的PLGA和相同的活性成分的制剂。

将这种制剂以9mg纯曲普瑞林的总剂量肌内注射进狗中。其动力学通过放射免疫测定分析血浆样品(图38A)以及的活性成分与睾酮水平的动态功效(图38B)来测定。

结果清楚表明在至少三个月中显示与52%活性成分制剂相似的活性成分释放,唯一的差别是释放水平更高,这是总剂量的不同造成的。

52%到70%间的载量变化既不影响释放持续时间也不影响释放曲线,而释放水平严格依赖于注射的总剂量(图39)。





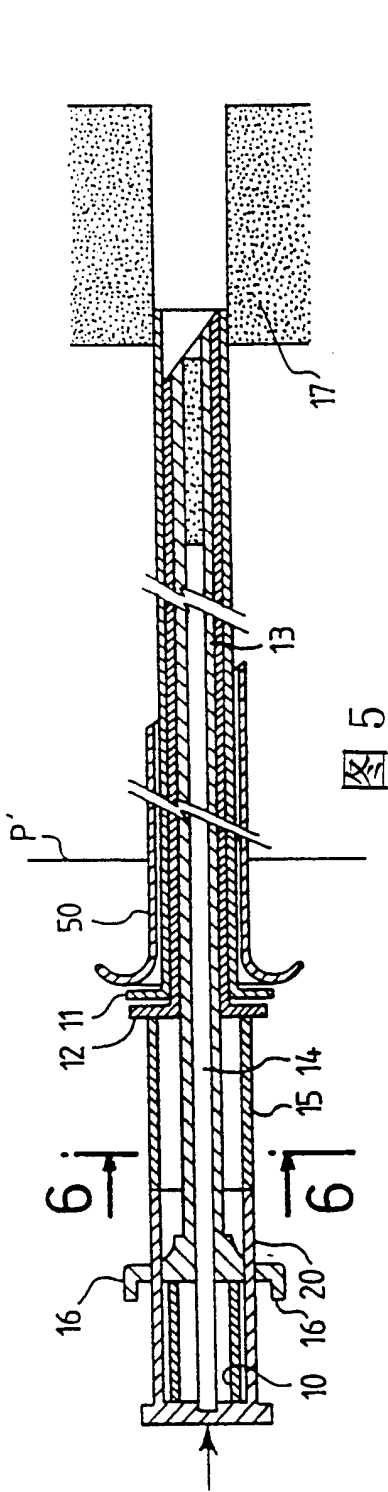


图 5

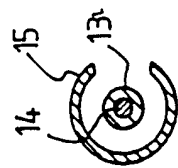


图 6

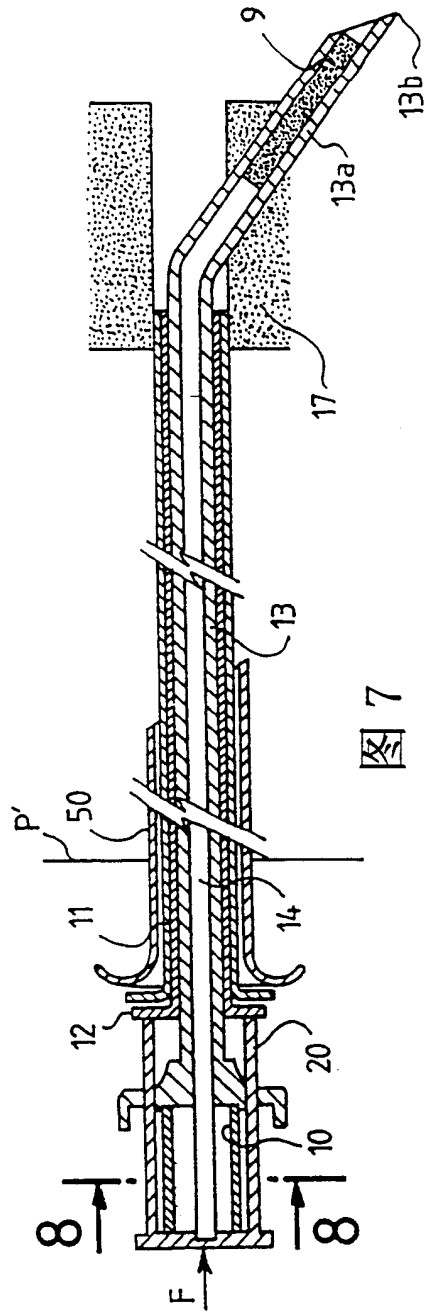


图 7

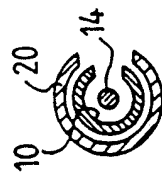


图 8

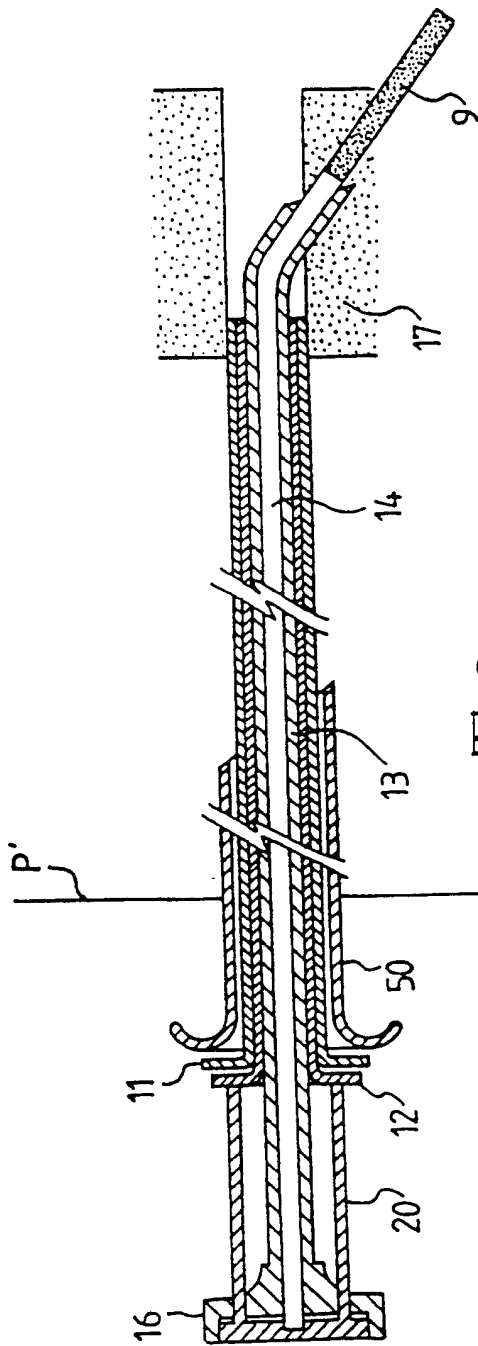


图 9

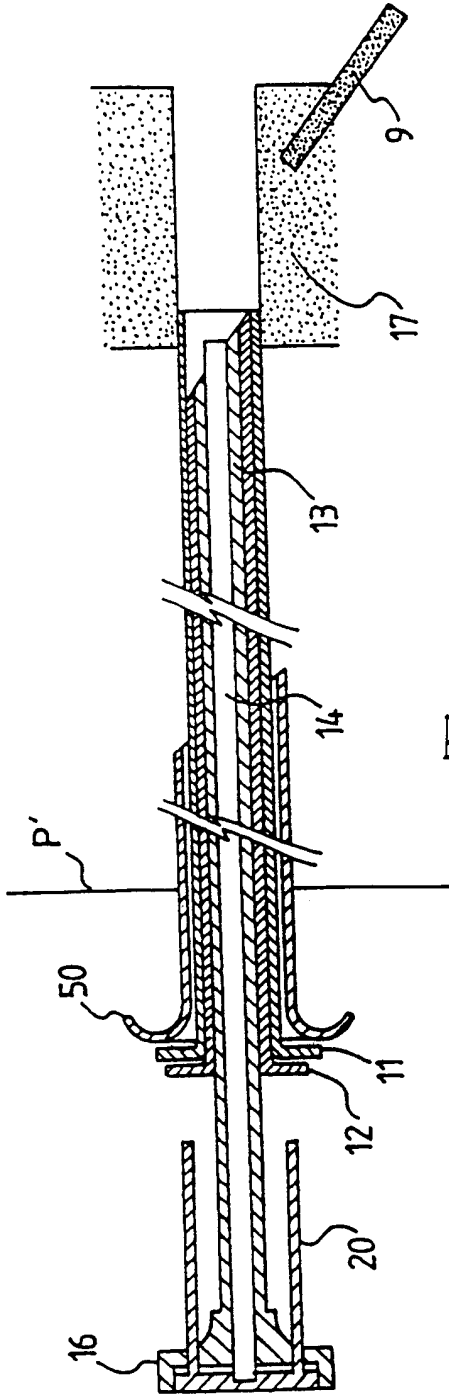


图 10

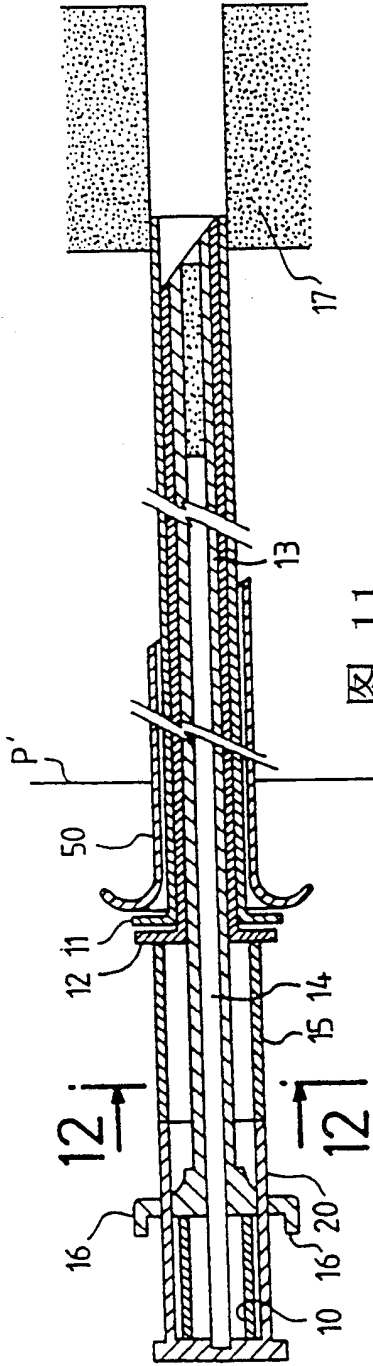


图 11

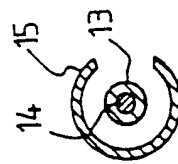


图 12

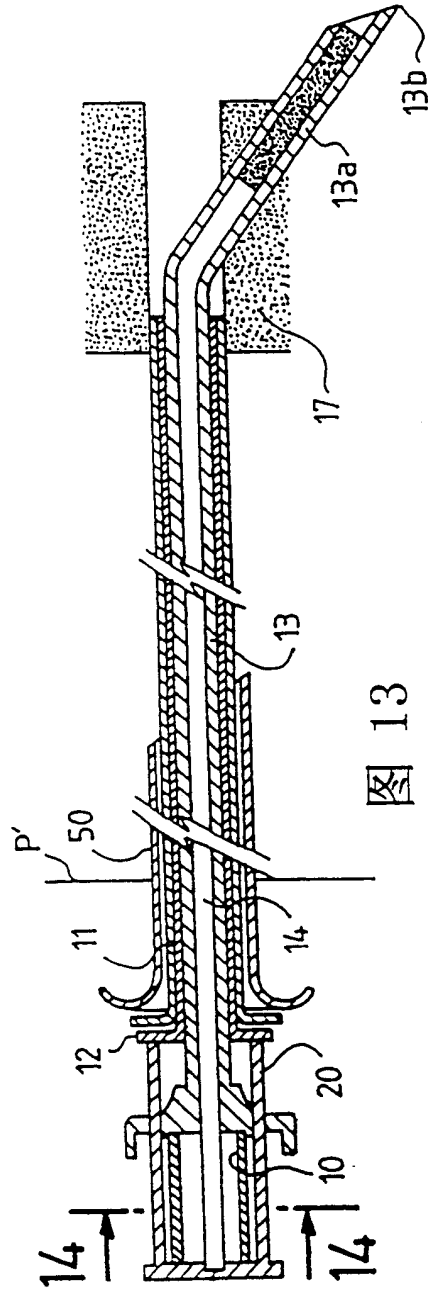


图 13

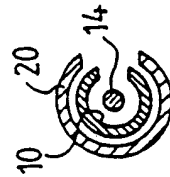


图 14

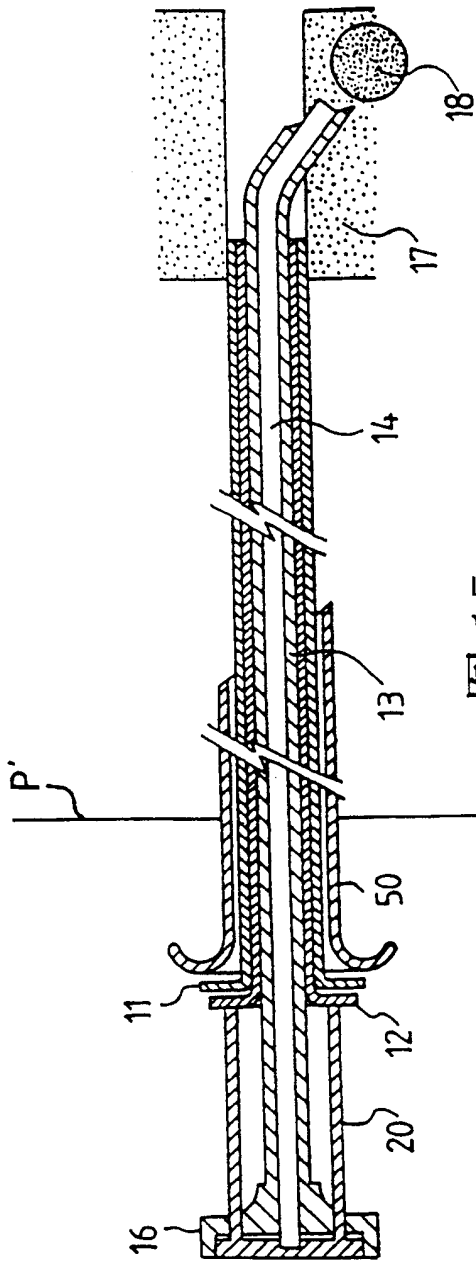


图 15

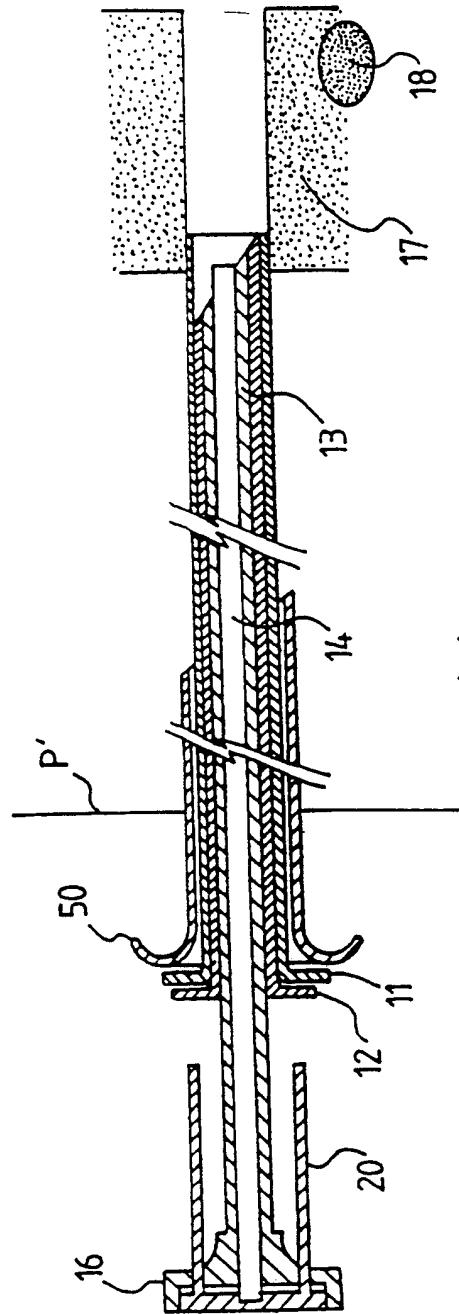


图 16

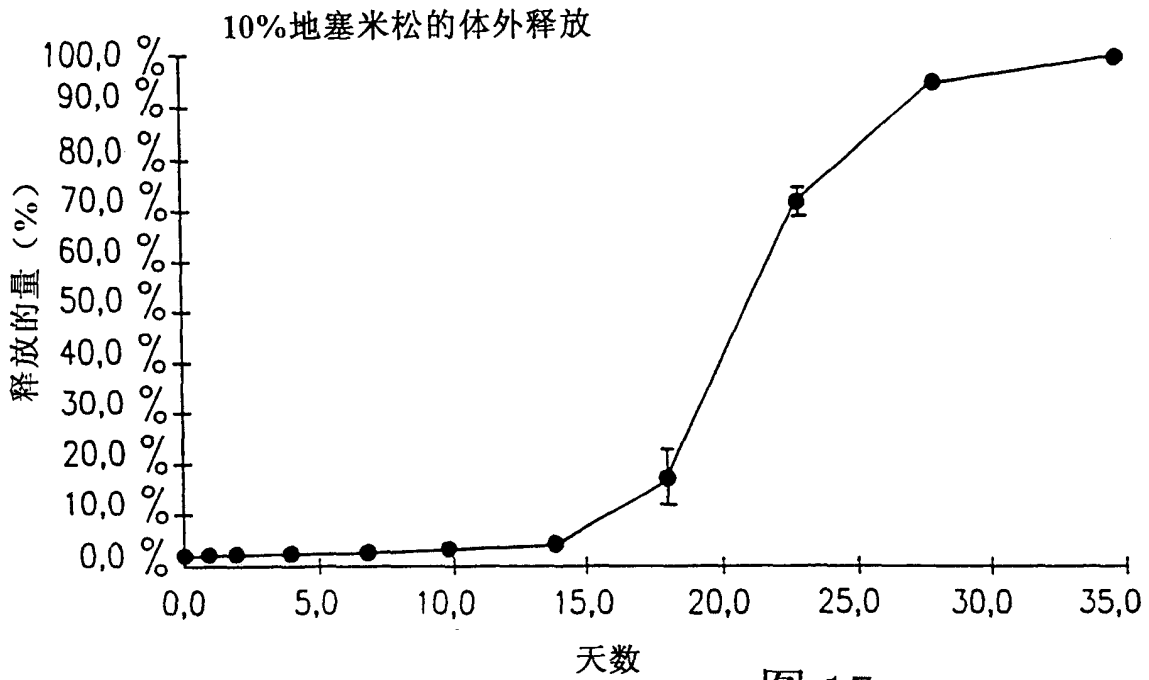


图 17

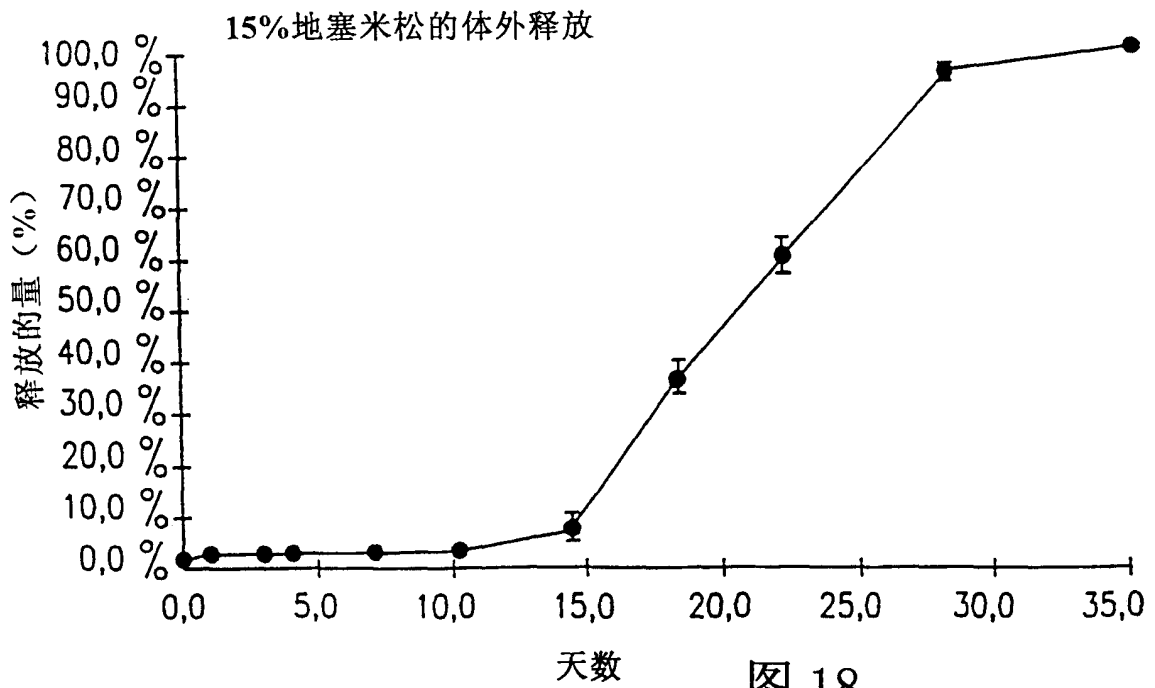


图 18

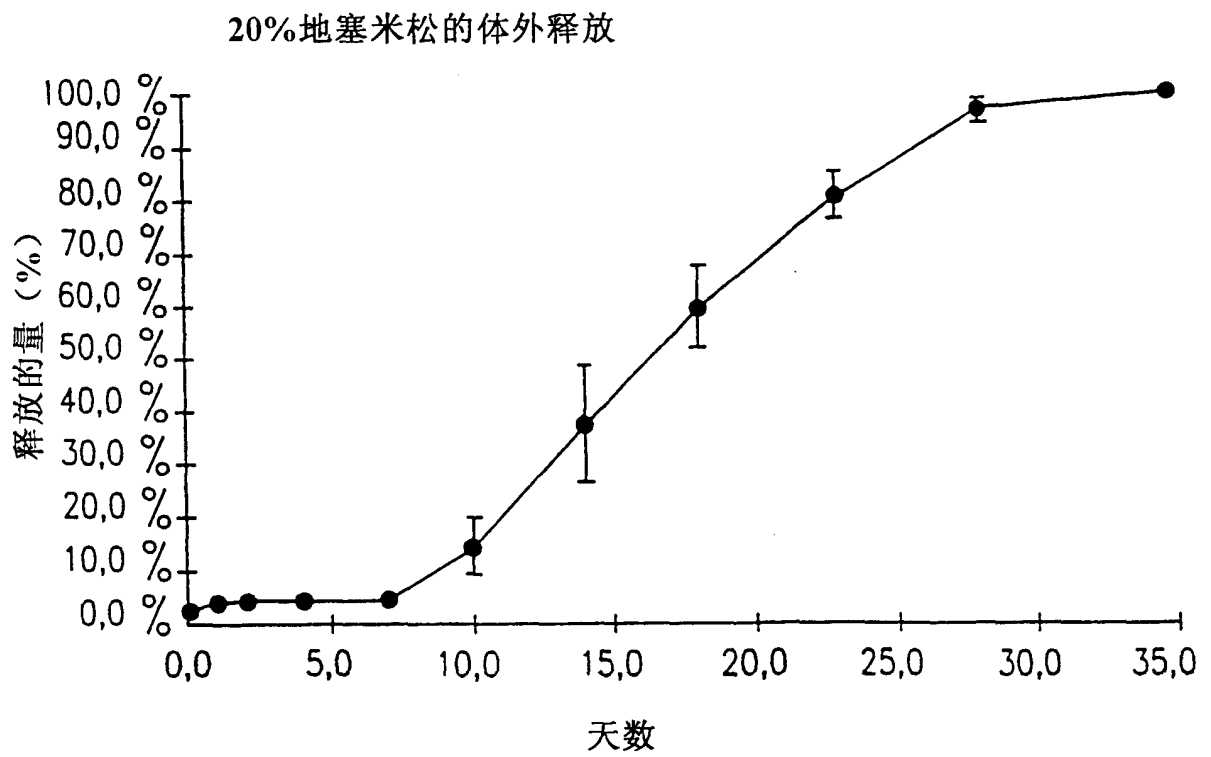


图 19

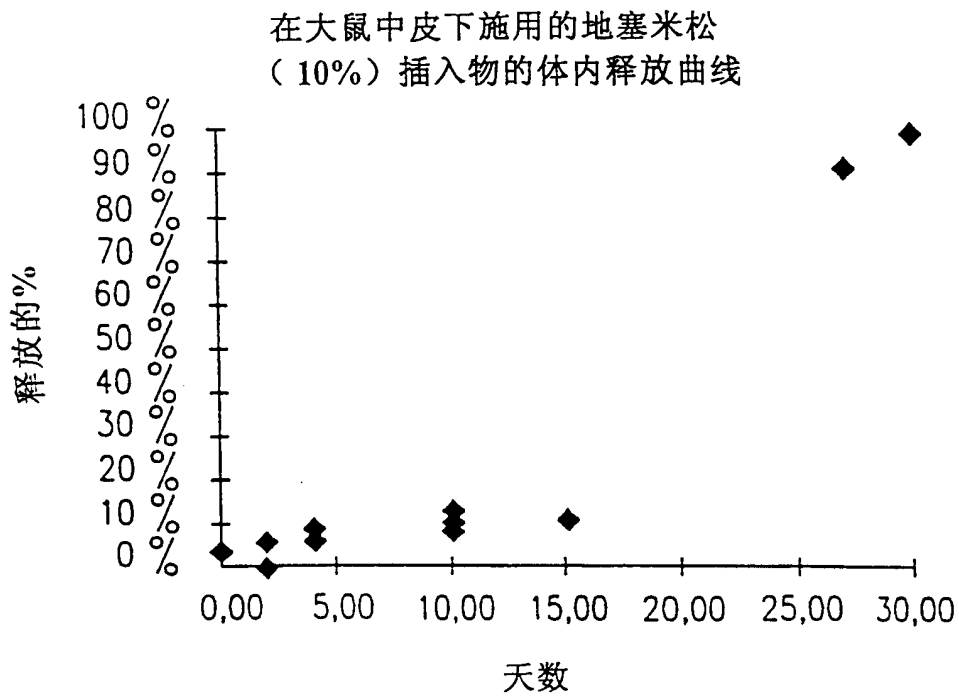


图 20A

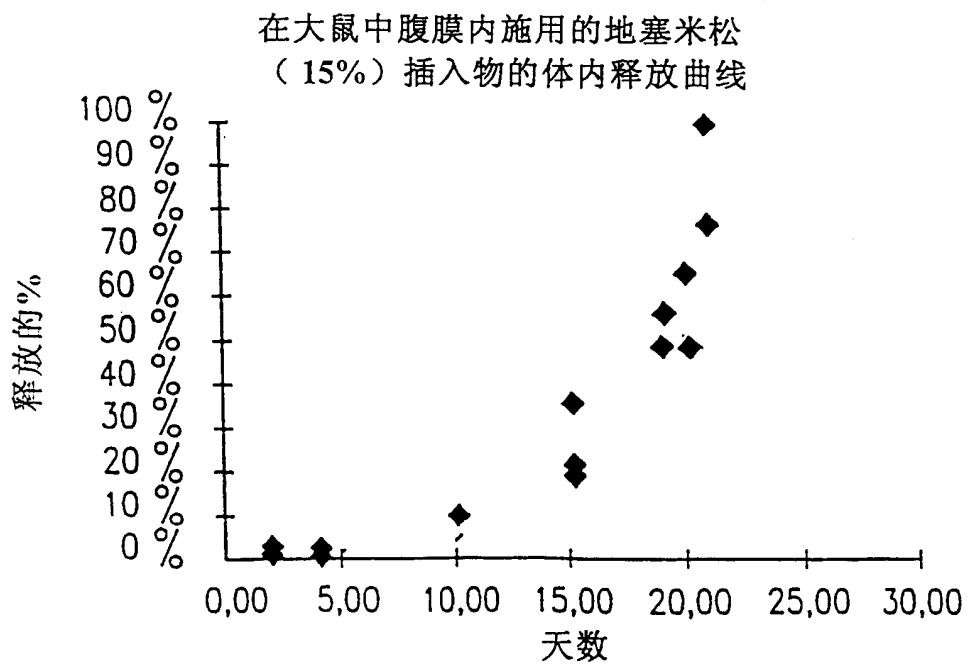


图 20B



在大鼠中皮下施用的地塞米松  
(15%) 插入物的释放曲线

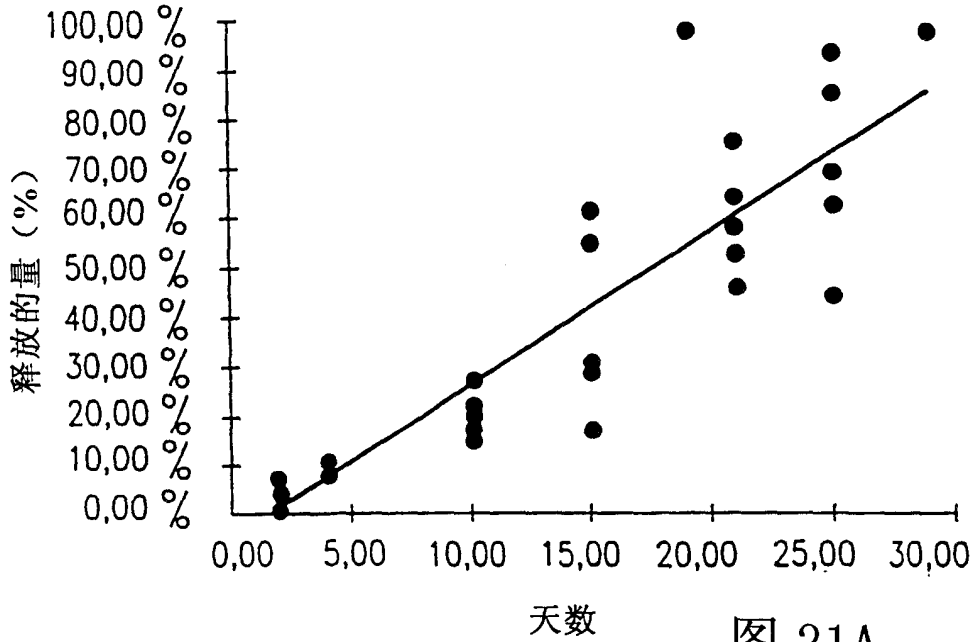


图 21A

在大鼠中腹膜内施用的地塞米松  
(15%) 插入物的释放曲线

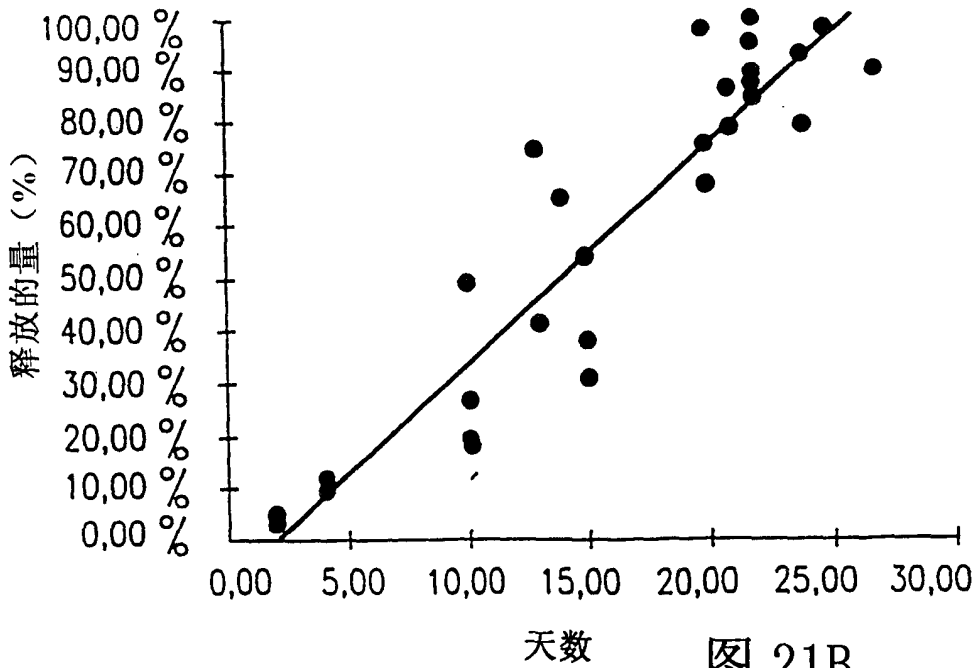


图 21B

在大鼠中皮下施用的地塞米松  
(20%) 插入物的释放曲线

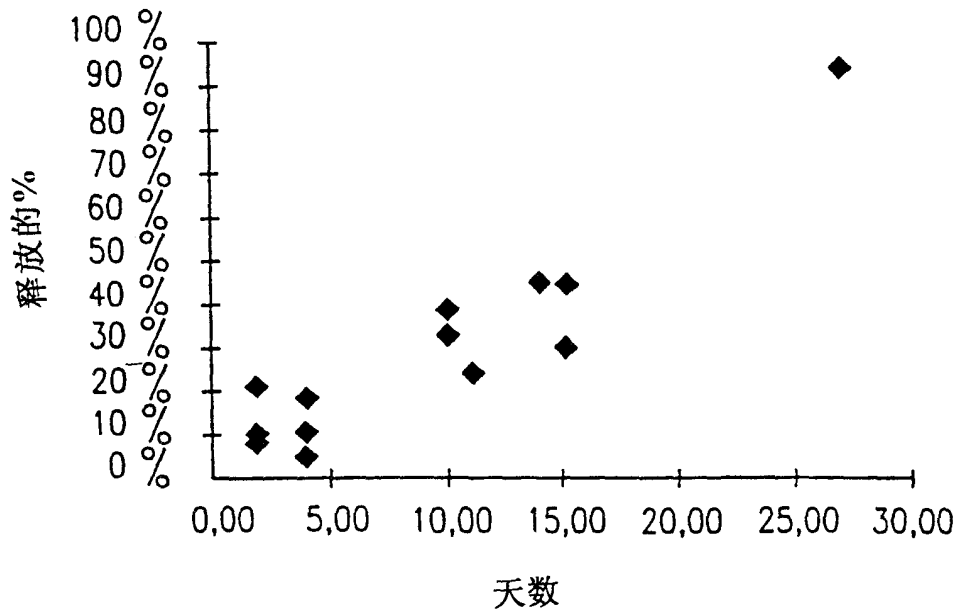


图 22A

在大鼠中腹膜内施用的地塞米松  
(20%) 插入物的释放曲线

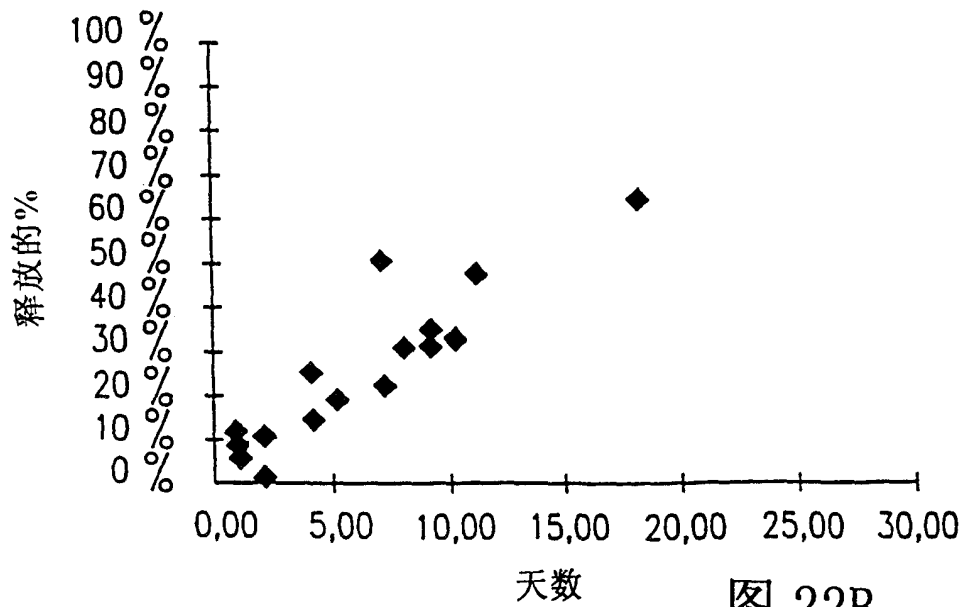


图 22B

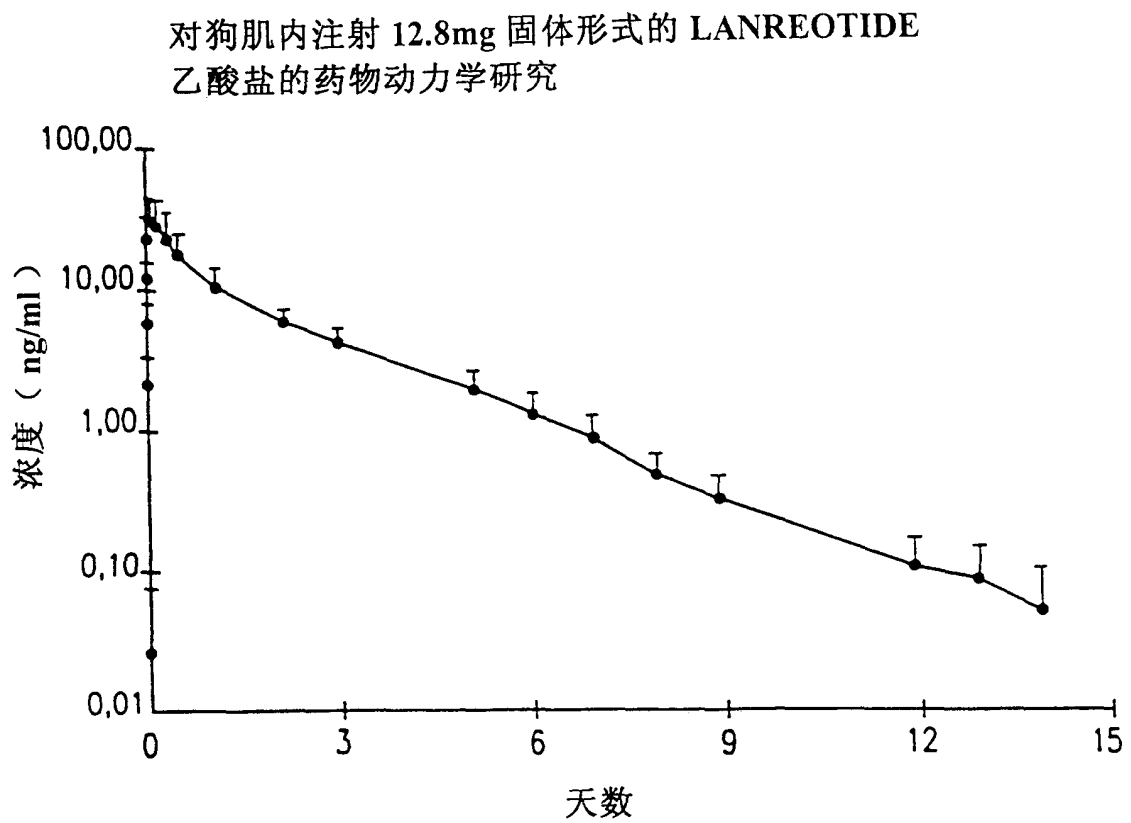


图 23

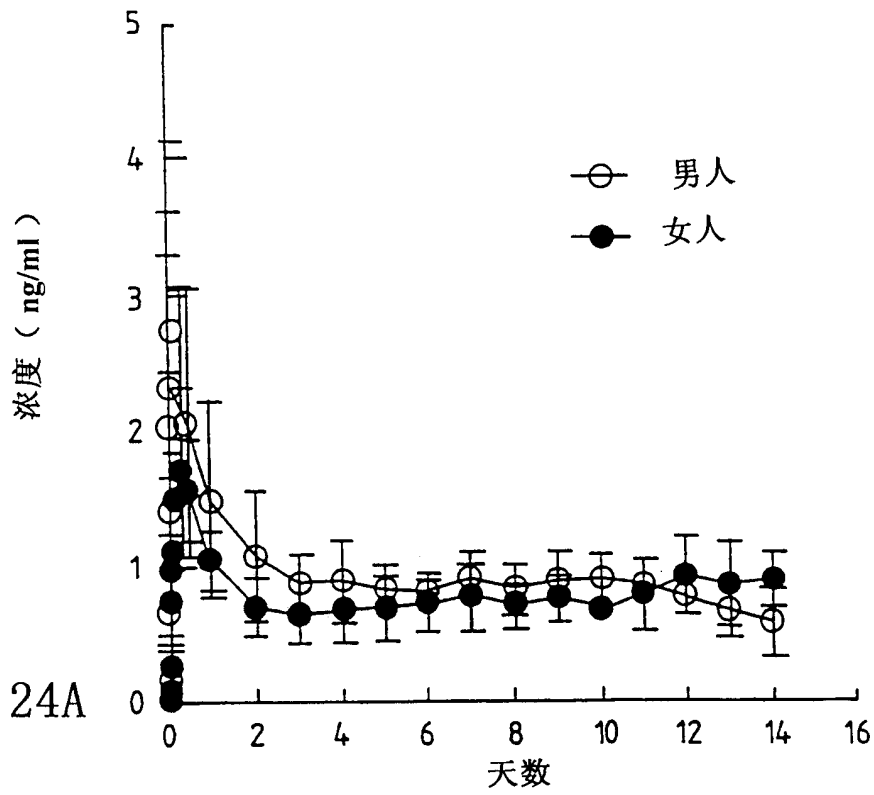


图 24A

对健康志愿者皮下注射(24A)和肌肉注射(24B) 12.8mg LANREOTIDE 乙酸盐固体形式的药物动力学研究

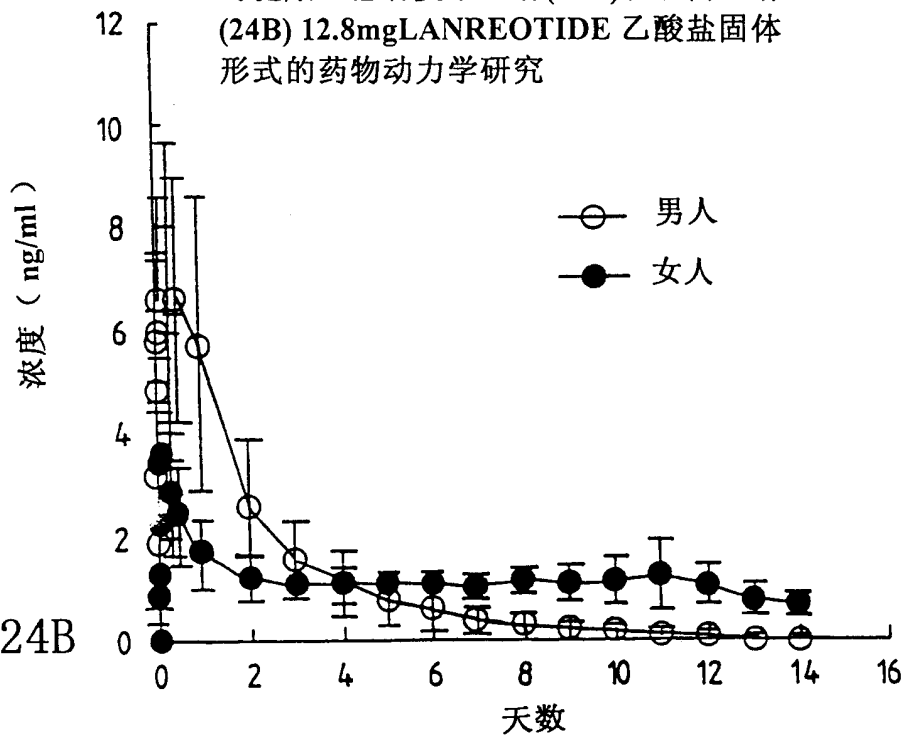


图 24B

在肌内注射 40mg 半固体形式的  
LANREOTIDE 后健康志愿者血液中的  
LANREOTIDE 浓度

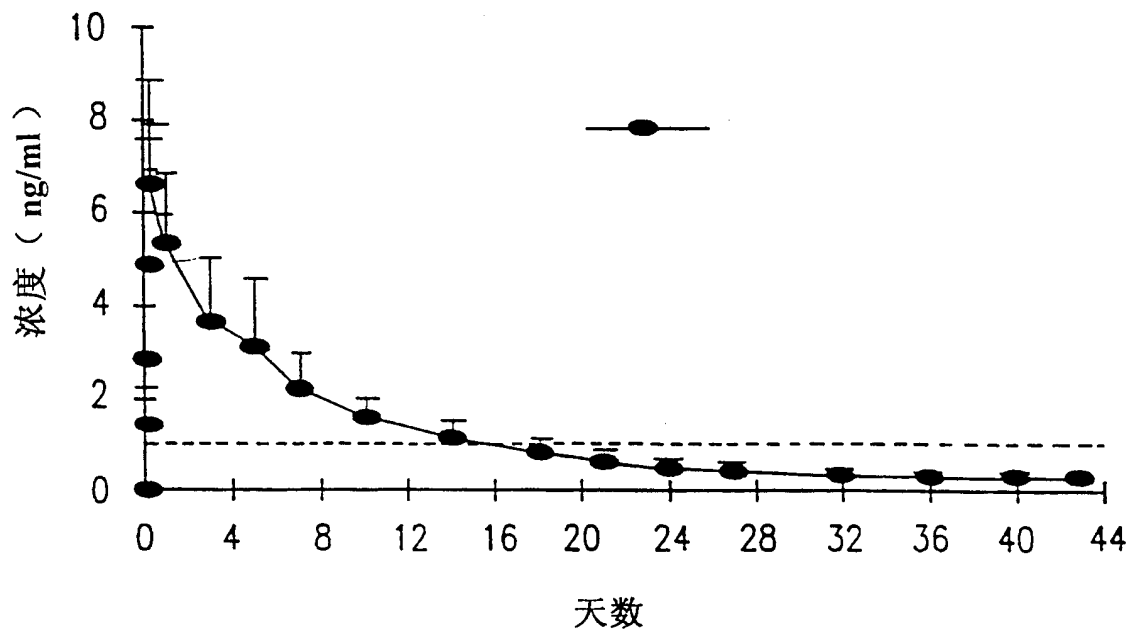


图 25

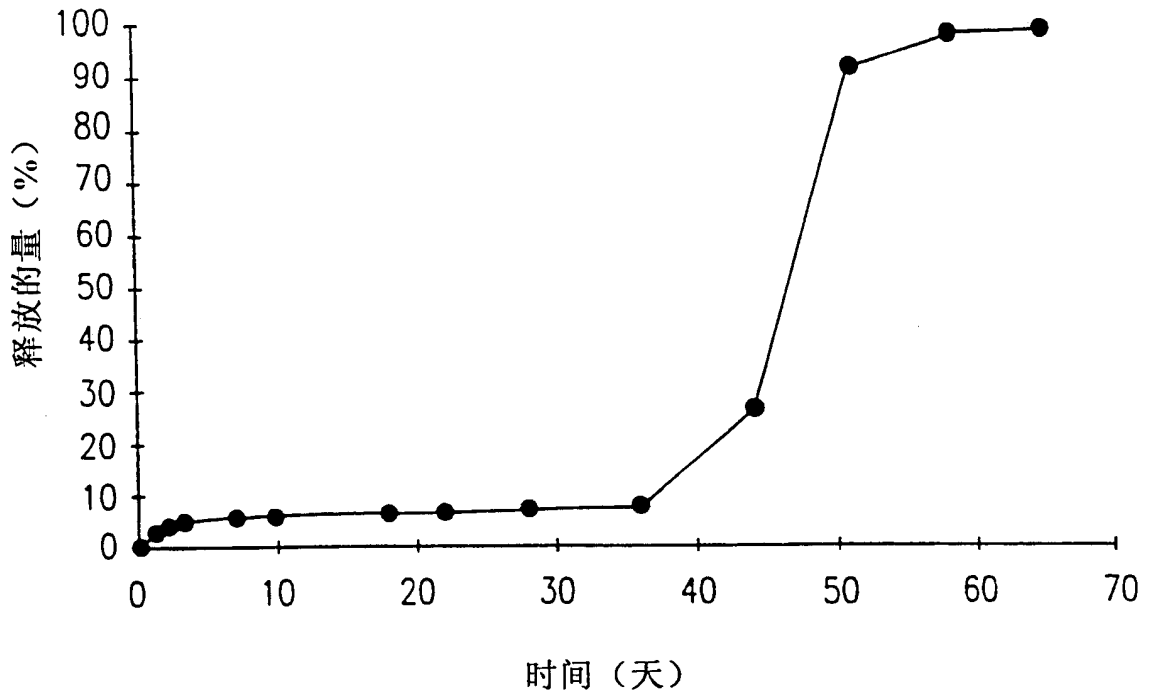


图 26

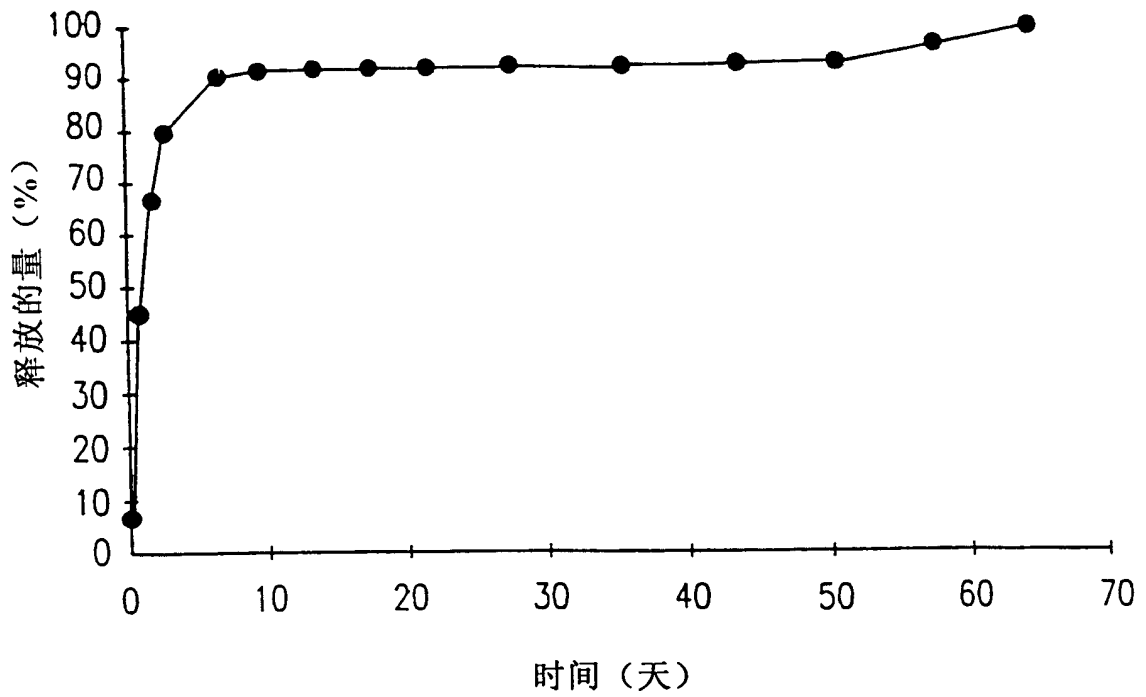


图 27

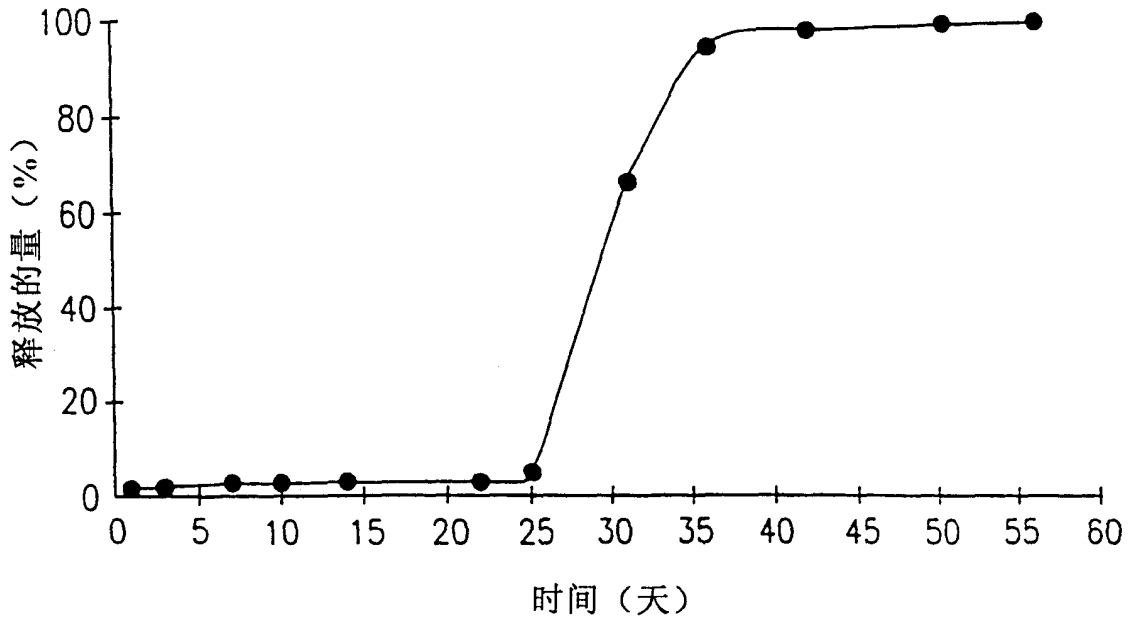


图 28

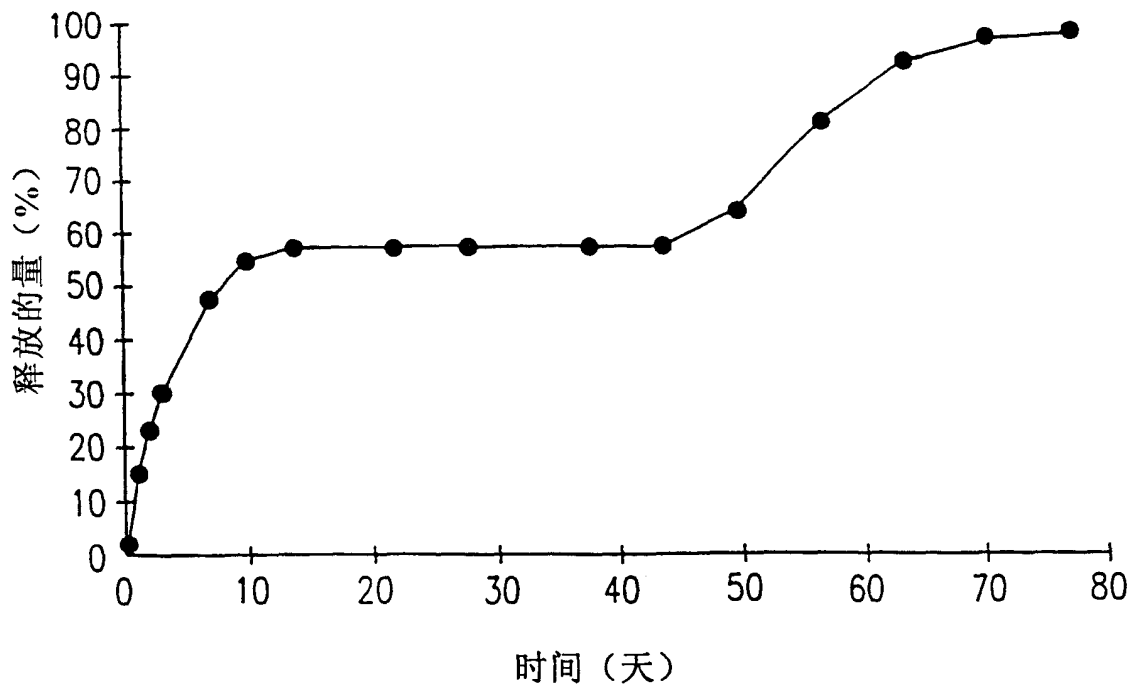
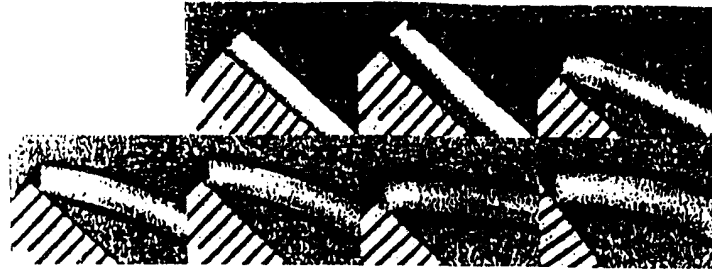
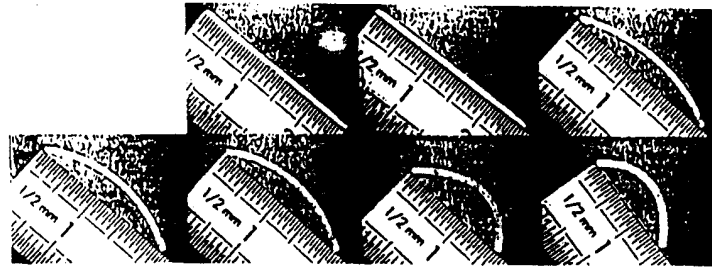


图 29

图 30

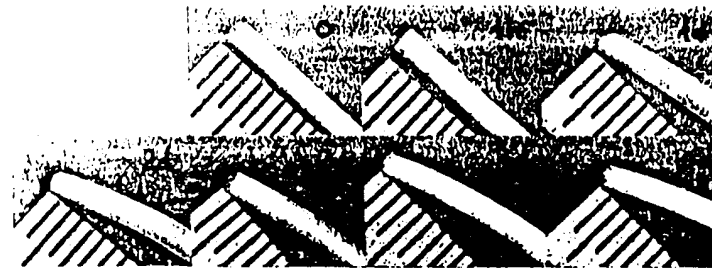


t-0,1h,1j,2j,3j,7j,10j



t-0,1h,1j,2j,3j,7j,10j

图 31





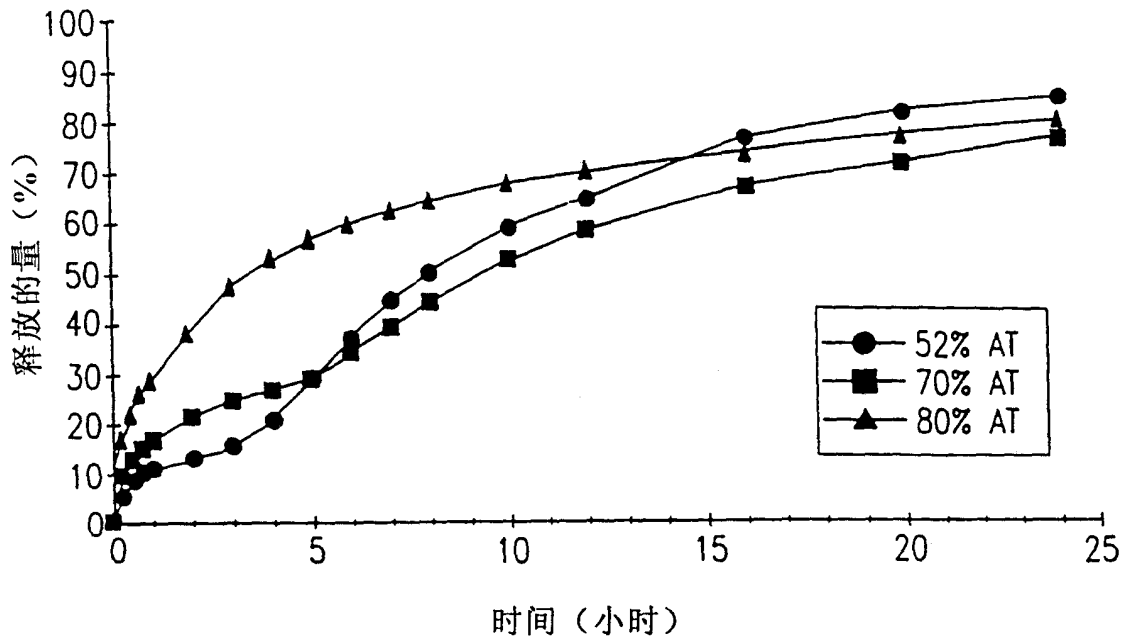


图 32

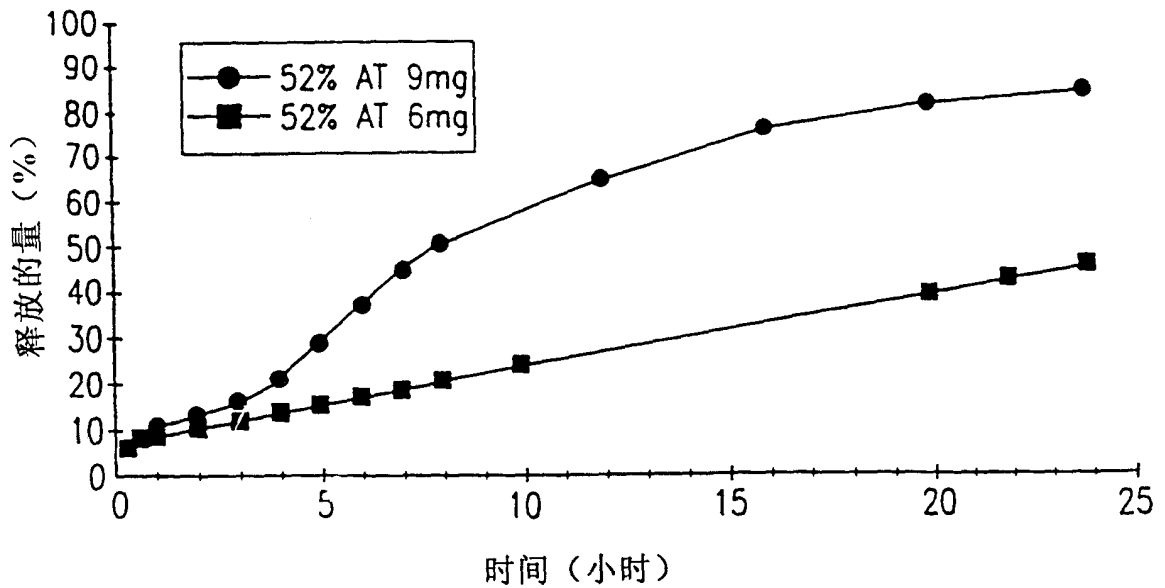


图 33

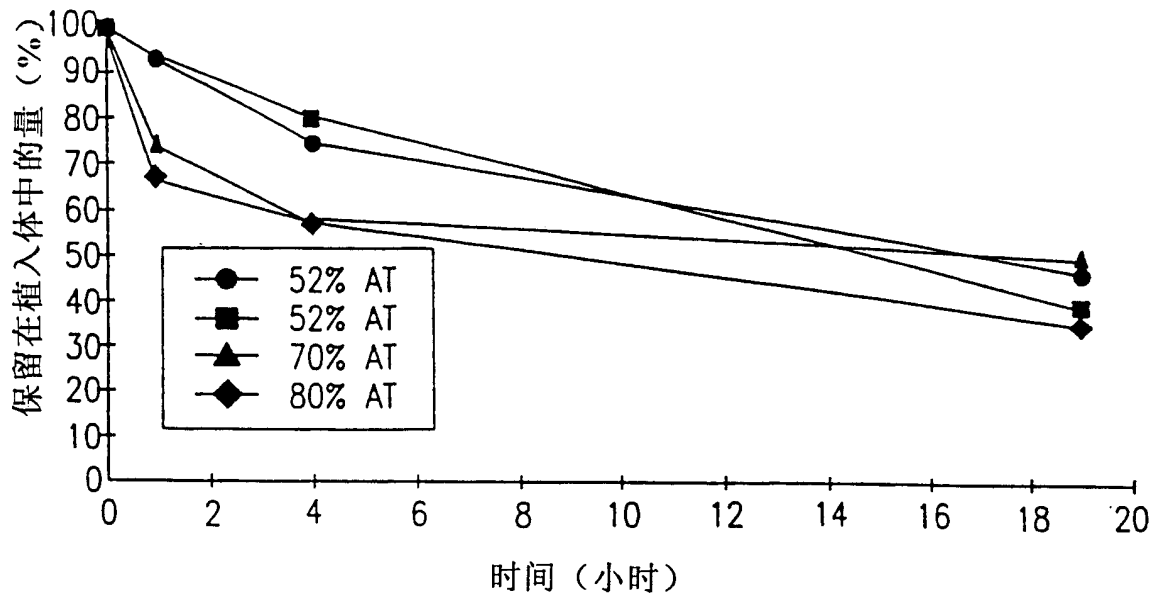


图 34

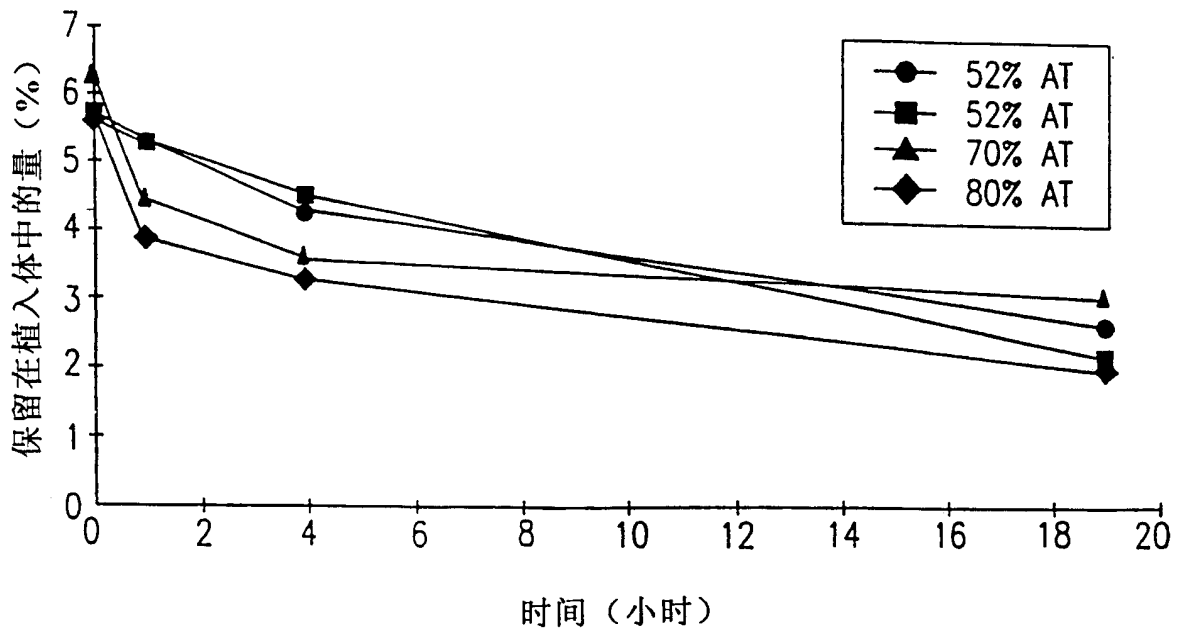


图 35

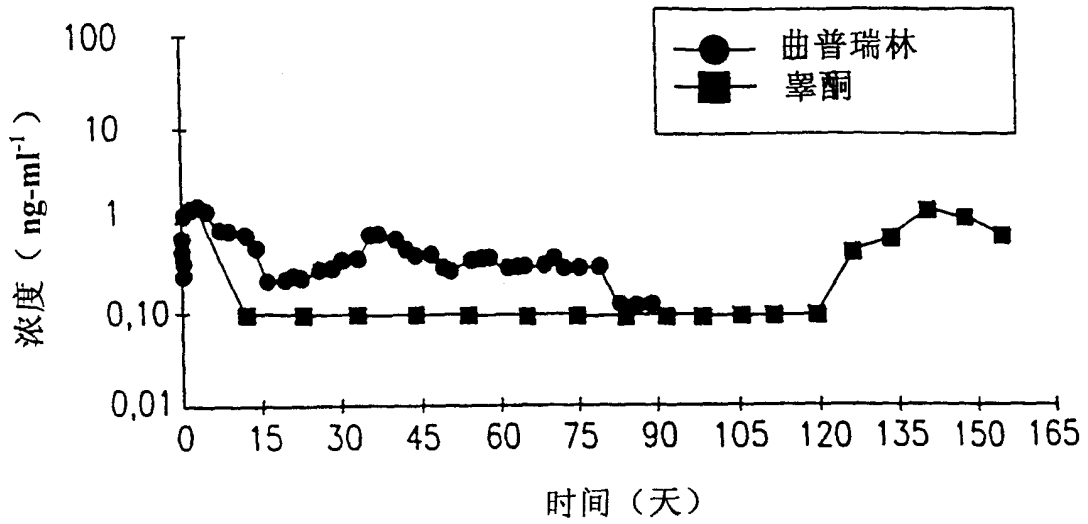


图 36

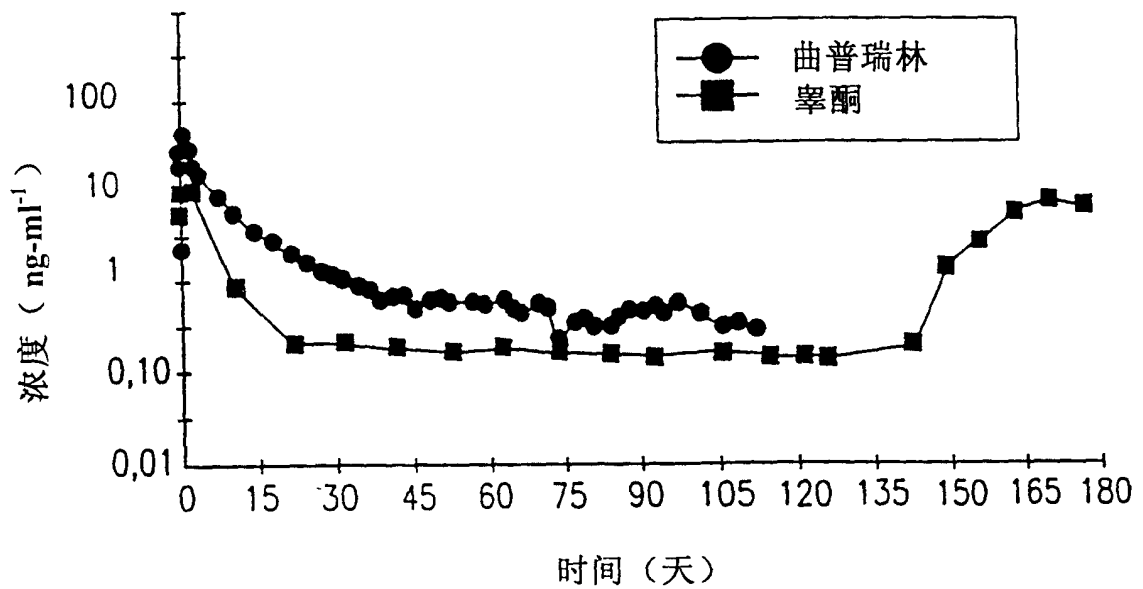


图 37

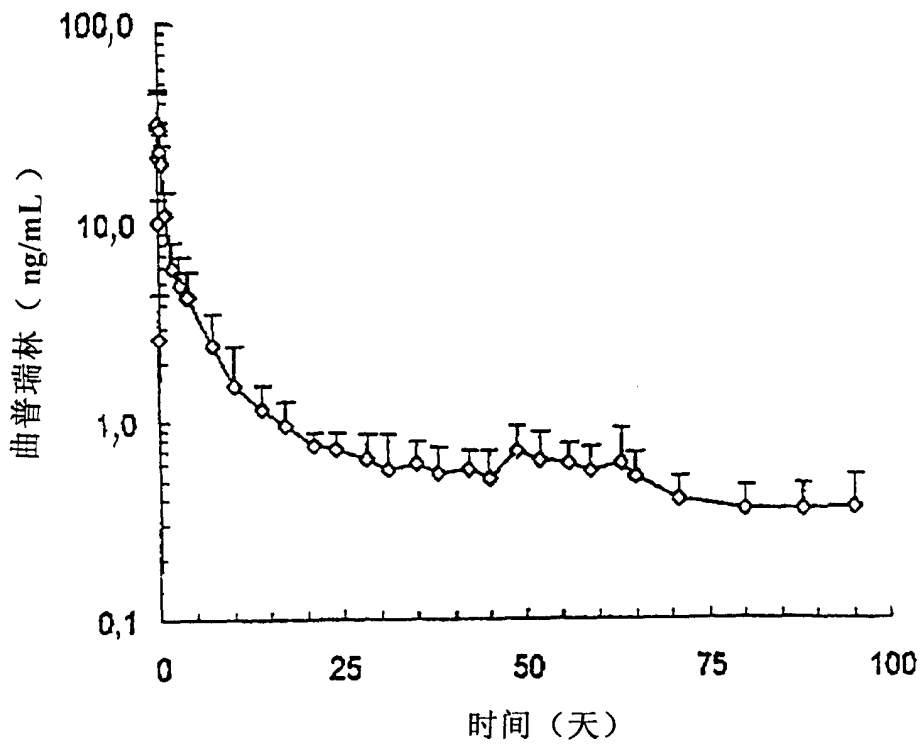


图 38A

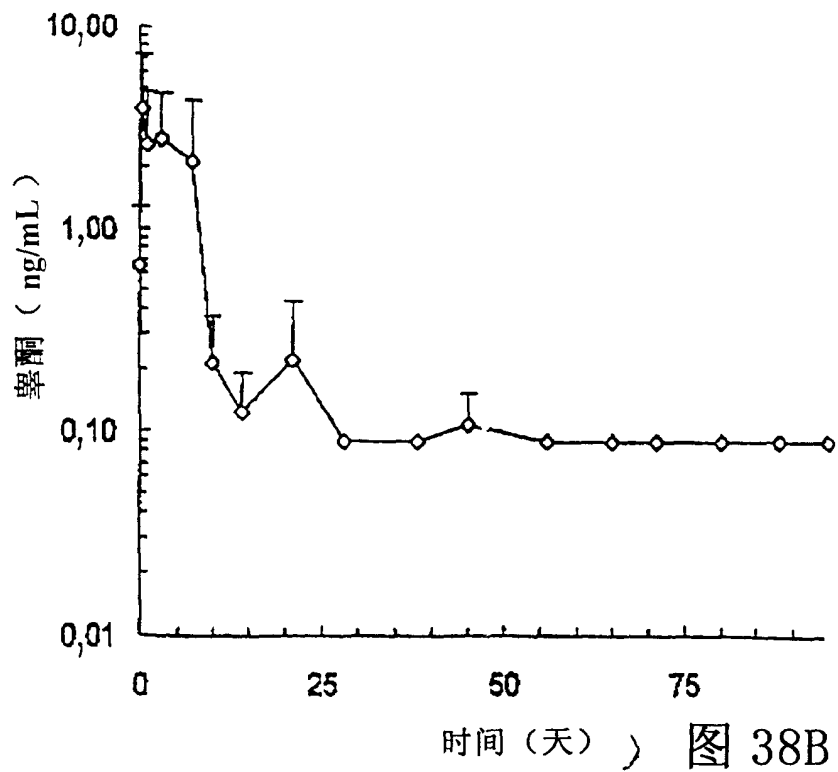


图 38B

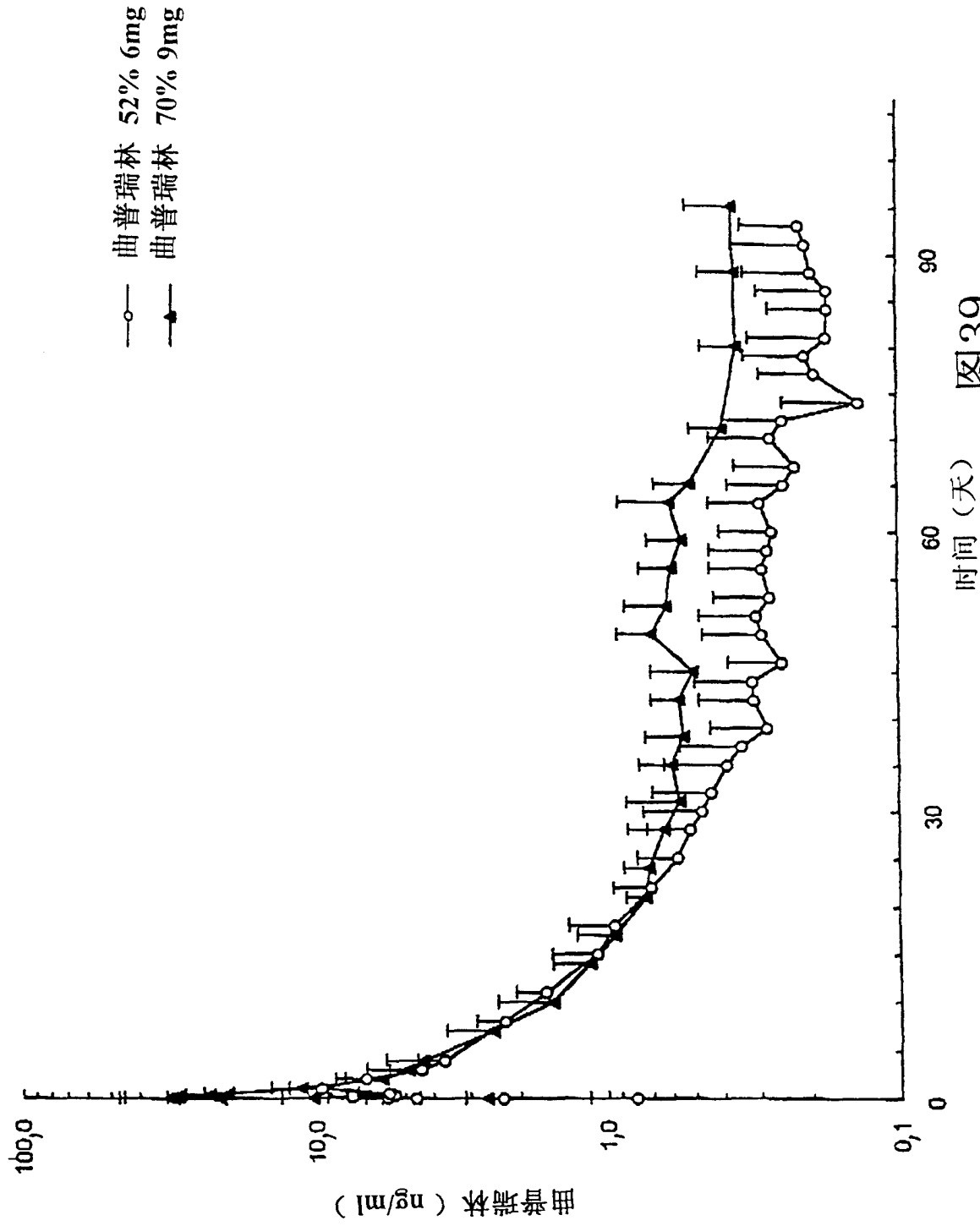


图 39