



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201427697 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：102136384

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*A61K6/033 (2006.01)*

*A61K6/097 (2006.01)*

*A61K31/728 (2006.01)*

*A61K33/42 (2006.01)*

*A61L27/12 (2006.01)*

*A61L27/20 (2006.01)*

*A61L27/52 (2006.01)*

(30)優先權：2012/10/08

法國

1259582

(71)申請人：安緹斯股份有限公司 (瑞士) ANTEIS S. A. (CH)

瑞士

(72)發明人：賈瓦 莫里亞 山繆 GAVARD MOLLIARD, SAMUEL (FR)

(74)代理人：周良謀；周良吉

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：1 共 23 頁

(54)名稱

用於治療用途之含有交聯玻尿酸及羶磷灰石的無菌可注射水性調配物

STERILE INJECTABLE AQUEOUS FORMULATION CONTAINING CROSS-LINKED  
HYALURONIC ACID AND HYDROXYAPATITE FOR THERAPEUTIC USE

(57)摘要

本發明係關於一種用於治療目的之呈基於內聚性粒子之黏彈性凝膠形式的即用型可吸收無菌可注射水性調配物，其含有 i) 濃度為 1% 至 4% (質量/體積) 之交聯玻尿酸或其鹽中之一者，其中進行該交聯從而使得有可能獲得具有所謂之內聚性結構之具有交聯玻尿酸基質的凝膠，及 ii) 濃度為 10% 至 70% (質量/體積) 之羶磷灰石，該羶磷灰石呈平均尺寸小於或等於 650  $\mu\text{m}$  的粒子形式；該無菌可注射水性調配物具有黏彈特性從而使得在 1 Hz 之頻率下的  $\text{Tan}\delta$  小於或等於 0.60。



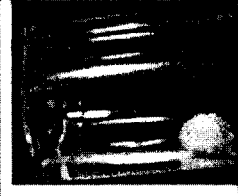

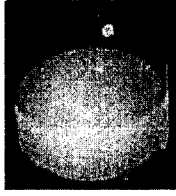
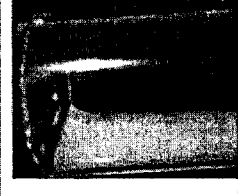

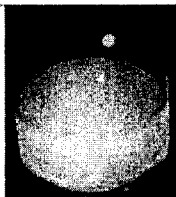
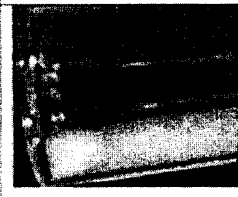
所測試之產品	在攪動前的觀測結果	在攪動後立即進行觀測之結果	在攪動後10秒後之觀測結果
根據 本發明之凝膠B'  (實例2)			
凝膠X  (實例2)			
基於CMC及經 磷灰石之調配物  (實例4)			

圖 1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201427697 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：102136384

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*A61K6/033 (2006.01)*

*A61K6/097 (2006.01)*

*A61K31/728 (2006.01)*

*A61K33/42 (2006.01)*

*A61L27/12 (2006.01)*

*A61L27/20 (2006.01)*

*A61L27/52 (2006.01)*

(30)優先權：2012/10/08

法國

1259582

(71)申請人：安緹斯股份有限公司 (瑞士) ANTEIS S. A. (CH)

瑞士

(72)發明人：賈瓦 莫里亞 山繆 GAVARD MOLLIARD, SAMUEL (FR)

(74)代理人：周良謀；周良吉

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：1 共 23 頁

(54)名稱

用於治療用途之含有交聯玻尿酸及羶磷灰石的無菌可注射水性調配物

STERILE INJECTABLE AQUEOUS FORMULATION CONTAINING CROSS-LINKED  
HYALURONIC ACID AND HYDROXYAPATITE FOR THERAPEUTIC USE

(57)摘要

本發明係關於一種用於治療目的之呈基於內聚性粒子之黏彈性凝膠形式的即用型可吸收無菌可注射水性調配物，其含有 i) 濃度為 1% 至 4% (質量/體積) 之交聯玻尿酸或其鹽中之一者，其中進行該交聯從而使得有可能獲得具有所謂之內聚性結構之具有交聯玻尿酸基質的凝膠，及 ii) 濃度為 10% 至 70% (質量/體積) 之羶磷灰石，該羶磷灰石呈平均尺寸小於或等於 650  $\mu\text{m}$  的粒子形式；該無菌可注射水性調配物具有黏彈特性從而使得在 1 Hz 之頻率下的  $\text{Tan}\delta$  小於或等於 0.60。

## 發明摘要

※ 申請案號：102136384

※ 申請日：102.10.8

※IPC 分類：

A61K 6/033 (2006.01)

A61K 6/097 (2006.01)

A61K31/728 (2006.01)

A61K33/42 (2006.01)

A61L27/12 (2006.01)

A61L27/30 (2006.01)

A61L27/52 (2006.01)

## 【發明名稱】

用於治療用途之含有交聯玻尿酸及羶磷灰石的無菌可注射水性調配物

STERILE INJECTABLE AQUEOUS FORMULATION CONTAINING  
CROSS-LINKED HYALURONIC ACID AND HYDROXYAPATITE FOR  
THERAPEUTIC USE

## 【中文】

本發明係關於一種用於治療目的之呈基於內聚性粒子之黏彈性凝膠形式的即用型可吸收無菌可注射水性調配物，其含有 i) 濃度為 1% 至 4% (質量/體積) 之交聯玻尿酸或其鹽中之一者，其中進行該交聯從而使得有可能獲得具有所謂之內聚性結構之具有交聯玻尿酸基質的凝膠，及 ii) 濃度為 10% 至 70% (質量/體積) 之羶磷灰石，該羶磷灰石呈平均尺寸小於或等於 650  $\mu\text{m}$  的粒子形式；該無菌可注射水性調配物具有黏彈特性從而使得在 1 Hz 之頻率下的  $\text{Tan}\delta$  小於或等於 0.60。

## 【英文】

This invention relates to an absorbable sterile injectable aqueous formulation that is ready to use, used for therapeutic purposes as a cohesive particle-based viscoelastic gel containing i) cross-linked hyaluronic acid, or one of its salts, at a concentration between 1% and 4% (mass/volume), with the cross-linking that is performed making it possible to obtain a gel having a base of cross-linked hyaluronic acid having a so-called cohesive structure, and ii) hydroxyapatite. at a concentration between 10% and 70% (mass/volume), said hydroxyapatite being in the form of particles having an average size less than or equal to 650  $\mu\text{m}$ ; with the said sterile injectable aqueous formulation having viscoelastic properties such that  $\text{Tan}\delta$  at a frequency of 1 Hz is less than or equal

to 0.60.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（ 1 ）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無。

to 0.60.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（ 1 ）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

用於治療用途之含有交聯玻尿酸及羶磷灰石的無菌可注射水性調配物  
STERILE INJECTABLE AQUEOUS FORMULATION CONTAINING  
CROSS-LINKED HYALURONIC ACID AND HYDROXYAPATITE FOR  
THERAPEUTIC USE

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種呈基於內聚性粒子之黏彈性凝膠形式的用於治療目的之即用型可吸收無菌可注射水性調配物，其包含 i) 濃度為 1% 至 4%(質量/體積)之交聯玻尿酸或其鹽中之一者；進行交聯以使得有可能獲得具有該內聚性結構之交聯玻尿酸凝膠，及 ii) 濃度為 10% 至 70%(質量/體積)之羶磷灰石，該羶磷灰石呈平均尺寸小於或等於 650  $\mu\text{m}$  的粒子形式；該無菌可注射水性調配物具有黏彈特性從而使得在 1 Hz 之頻率下的  $\text{Tan}\delta$  小於或等於 0.60。

## 【先前技術】

【0002】 本發明係關於人類或動物外科領域且尤其係關於矯形外科、牙外科或顎面外科、ENT(耳、鼻及喉)外科、泌尿外科或婦外科以及胃腸外科。

【0003】 多種生物材料已經研發用於外科以在長期或短期時段內填充及/或恢復體積及/或替代生物組織。

【0004】 在此等生物材料內，存在不可吸收之溶液(諸如用於矯形外科之由金屬材料製成的髓關節假體)或可吸收溶液(諸如用於心臟外科之生物可再吸收聚合物支架)。

【0005】 目標生物材料填充劑可用於軟組織或硬組織中的多種治療應用。舉例而言，可提到：

-顎面外科：在摘出術後使用由陶瓷材料製成的球重建眼眶；

-牙外科：經由應用陶瓷材料填充牙周袋來治療牙周炎；

-泌尿外科：藉由在尿道內注射諸如基於膠原蛋白之產品的填充劑來治療尿失禁或囊泡性輸尿管逆流；

-胃腸外科：藉由注射諸如基於聚矽氧之產品的填充劑產品來治療大便失禁；

-ENT 外科：經由注射諸如基於卡波姆(carbomer)之產品的填充劑產品來治療聲帶以改善發聲；

-矯形外科：經由使用基於多孔陶瓷之骨替代物來治療骨缺損。

**【0006】** 一般而言，認為所植入的目標填充劑產品可藉由以下方式治療所需組織：

-在軟組織的狀況下，主要藉由對此等組織進行長期填充/使此等組織增加來治療；

-在硬組織的狀況下，主要藉由促成此等組織構建/再生來治療。

**【0007】** 在所謂的可再吸收之目標填充劑生物材料當中，可提及含有羶磷灰石粒子之產品作為一個實例。

**【0008】** 羶磷灰石之化學組成極類似於骨骼之礦物相。其生物學特性及其生物相容性使其成為優良的骨替代物產品。該替代物之骨定植作用在很大程度上視材料之多孔特徵而定且尤其視孔徑及分佈以及大孔之間的互連(數目及尺寸)而定。互連為微孔之間允許細胞通過及血液循環的通道且因此促進替代物內的骨形成。

**【0009】** 羶磷灰石因其高生物相容性及其在體內緩慢之吸收作用而投與至極為不同的組織中且對於各種應用以諸如以下的不同形式投與：

-基於羶磷灰石之黏固劑。此等黏固劑由外科醫師在手術室內製備(在數分鐘製備期間為有延展性之材料)，且接著投與治療部位(該材料當場硬化)。其因其優良之骨整合作用及其生物可再吸收性而用作骨替代物，其隨時間推移為骨新生作用留有餘地。

-基於羶磷灰石之溶液或凝膠，其可含有諸如羧甲基纖維素之聚合物。此等產品可用於各種領域，諸如在牙外科中填充牙周缺損，或治療尿失禁，或甚至在矯形外科中在囊腫或良性腫瘤刮除術後用作填充劑。

-基於羶磷灰石之產品可以用於矯形外科學之塊狀、粉末及顆粒形式獲得且具有快速之骨整合作用，用作例如髖關節置換術或顎面修復術中之填充劑、用作牙齒植入物之補充劑。

**【0010】** 在基於羶磷灰石之產品當中，存在多種非即用型產品且需要由外科醫師預先製備(在羶磷灰石黏固劑的狀況下，需要在規定之時間內將粉末與溶液預先混合，之後將其置放於欲治療之部位上或部位中，且使該黏固劑當場固化)。其他產品需要在植入於治療部位上或治療部位中之前由外科醫師製備(將固體材料「切割」成適當的形狀)。亦已報導與羶磷灰石粒子遷移相關之問題。此等問題會引起併發症及/或使產品效能喪失。舉例而言，羶磷灰石粒子遷移會誘使填充劑在生物組織中之作用喪失且潛在地引起副作用。實際上，羶磷灰石粒子可主要集中於會因生物材料所承受之機械應力而在不同程度上會自治療部位移除的某些區域中。在不必要的區域中存在粒子或過高的粒子濃度會導致嚴重程度不同的併發症。

**【0011】** 玻尿酸(HA)為存在於多種產品(尤其是用作填充劑之產品)中的另一種可再吸收生物材料。其以其天然形式(未經化學修飾)或交聯形式用於多種治療及美容領域中。

**【0012】** 交聯玻尿酸在皮膚美容應用中是熟知的，在該領域中，將交聯玻尿酸注射至皮膚中或皮膚下方以在數月之時段內填充皺紋或恢復身體不同部位的體積。其優勢在於在長時間內具有極少之注射後副作用及很少有併發症。另一方面，在不良施用之注射的狀況下，專業人員有可能藉由注射玻尿酸酶(HA 特異性酶)溶液來糾正其治療。此溶液將使先前注射之基於交聯 HA 之產品降解。由於交聯 HA 注射劑逐漸消失(隨時間推移聚合物再吸收至組織中)，所以其須每隔一段時間，通常每 6 至 12 個月重複注射，以維持治療之有效性。然而，非交聯玻尿酸在皮膚中的滯留時間短暫(半衰期短於一週)；其在活體內由各種因素降解，諸如自由基、酵素、熱及機械降解。交聯可藉由減緩上述因素對玻尿酸進行降解的動力學來顯著地延長其半衰期，從而使得有效之美容治療持續長達約 12 個月。

**【0013】** 交聯或非交聯玻尿酸用於諸如以下之治療領域：

-矯形外科學，其中其作為黏彈性補充療法(viscosupplementation)投與患有骨關節炎之關節中以減少疼痛及增加所治療患者的活動性，

-眼科學，在白內障手術期間作為黏彈性溶液形成眼內空間及保護眼睛組織或在青光眼手術部位中作為引流植入物，

-泌尿學，作為填充劑治療尿或大便失禁，或

-顎面外科，在摘出術後重建眼眶。

**【0014】** 在世界範圍內正在進行深入的科學研究以研發隨時間推移效能增強的基於玻尿酸之治療。目的在於提供能夠在生物組織中以較慢速度降解以在可能的最長時段內維持最佳之填充劑作用，同時維持所注射產品之高度安全性的產品。此外，玻尿酸具有多種優勢，使其成為選用於各種醫學應用的生物材料。然而，其不幸地不具有使其在用於骨骼重建之骨縫合術領域中具有強烈作用的特性，不同於諸如羥磷灰石之生物材料。

**【0015】** 在此情況下，重要的是，提供專業人員以易於投與且具有傑出之機械特性且提供適用於注射之長期作用的用於治療目的而不會引起與所植入產品遷移相關之併發症的即用型生物相容性調配物。

### **【發明內容】**

**【0016】** 本發明係關於一種呈基於內聚性粒子之黏彈性凝膠形式的用於治療目的之即用型無菌可注射且生物可再吸收之水性調配物，其含有 i)濃度為 1%至 4%(質量/體積)之交聯玻尿酸或其鹽中之一者；進行交聯以使得有可能獲得具有該內聚性結構之含有交聯玻尿酸的凝膠，及 ii)濃度為 10%至 70%(質量/體積)之羥磷灰石，該羥磷灰石呈平均尺寸小於或等於 650  $\mu\text{m}$  的粒子形式；該無菌可注射水性調配物具有黏彈特性從而使得在 1 Hz 之頻率下的  $\text{Tan}\delta$  小於或等於 0.60。

**【0017】** 根據另一目的，本發明係關於一種製備無菌可注射水性調配物之方法，其包括下列步驟：a)製備包含至少 1 重量%至 4 重量%之交聯玻尿酸或其鹽的第一混合物，藉由使用雙官能或多官能分子在該生物聚合物之鏈之間形成共價鍵來達成，其中進行交聯以使得有可能獲得具有該內聚性結構之含有交聯玻尿酸的凝膠，b)純化該第一混合物，c)隨後藉由使羥磷

灰石均勻分散於基於交聯玻尿酸之凝膠中而添加濃度為 10%至 70%(質量/體積)的羥磷灰石，d) 使由此獲得之凝膠成為即用形式，e)用濕熱對產品進行滅菌。

【0018】 亦根據另一目的，本發明係關於一種套組，該套組較佳以含有如上文所述之調配物的注射器形式提供。

### 【圖式簡單說明】

【0019】 圖 1 展示根據實例 2 中所述之測試將凝膠 B'·X 及基於 CMC 之調配物以及羥磷灰石進行比較的照片。

### 【實施方式】

【0020】 下文所述之本發明可用於提供一種用於治療目的且具有特定之黏彈特性、填充及長期效能且在某些狀況下能夠積極地促進周圍生物組織恢復的新型即用型無菌可注射水性生物可吸收調配物。此調配物的特徵在於其呈基於內聚性粒子之黏彈性凝膠形式，含有：

i)濃度為 1%至 4%(質量/體積)之交聯玻尿酸或其鹽中之一者；進行交聯以使得有可能獲得具有該內聚性結構之含有交聯玻尿酸的凝膠，及

ii)濃度為 10%至 70%(質量/體積)之羥磷灰石，該羥磷灰石呈平均尺寸小於或等於 650  $\mu\text{m}$  的粒子形式；

其中該無菌可注射水性調配物具有黏彈特性從而使得在 1 Hz 之頻率下的  $\text{Tan}\delta$  小於或等於 0.60。

【0021】 本發明之新型調配物具有生物可再吸收性。其包括具有不同程度的長期生物相容性且可由生物組織同化的生物材料。在多種應用中，尤其在矯形外科學中之骨骼重建領域中，其可起促進周圍生物組織再生長的作用。在骨骼重建應用的狀況下，根據本發明之調配物被再吸收，從而隨時間推移為新生之骨骼留有餘地。

【0022】 以完全驚人之方式，發現此調配物在本發明之情況下因交聯玻尿酸與羥磷灰石粒子之間的協同作用而具有顯著的在長時間內填充及/或恢復體積及/或替代生物組織的能力。

【0023】 從機械觀點來看，羶磷灰石粒子(固體效能：具有相當大之彈性及可忽略之黏度)極大地增強凝膠之彈性且因此增強其藉由在組織上誘導顯著之力/壓力來建構體積以矯正欲治療之有缺陷部位的能力。

【0024】 交聯玻尿酸提供黏彈特性(即彈性)且亦提供黏度，從而使其具有接近軟組織稠度的凝膠稠度且從而抵消由羶磷灰石粒子提供之極高彈性度及黏度缺乏。這使得有可能提供以均勻得多的方式整合至組織中且對於組織所造成之創傷較小(強烈限制注射後發炎)且在注射時疼痛較輕的產品。

【0025】 此外，交聯玻尿酸在本發明之情況下將使得羶磷灰石粒子之遷移有可能大幅減少，該等羶磷灰石粒子因內聚性交聯玻尿酸所提供之強內聚力而固定於凝膠中(交聯玻尿酸具有低再吸收動力學)。此對遷移之強限制作用使得有可能提供：

- 經改良具有恢復體積能力之長期凝膠，
- 藉由使羶磷灰石粒子保持於注射部位而使副作用減少。

【0026】 玻尿酸為一種由葡萄糖醛酸鹽及 N-乙醯基葡萄糖胺之重複二醣單位構成的多醣。其廣泛分佈於人類以及動物的結締組織、上皮組織及神經組織當中。其為細胞外基質之一種主要組分。其顯著地有助於細胞增殖及遷移。其主要以高濃度存在於前房水、滑液、皮膚及臍帶內。

【0027】 根據本發明較佳之玻尿酸鹽包括具有陽離子之玻尿酸鹽：例如，單價鹽或二價鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽或錳鹽。鈉鹽尤其較佳。

【0028】 根據本發明，玻尿酸或其鹽呈交聯形式。經由藉助於雙官能或多官能分子在該生物聚合物之鏈之間形成共價鍵來達成此交聯；進行交聯使得有可能獲得具有所謂之內聚性結構(亦稱為單相結構)的基於交聯玻尿酸之凝膠。

【0029】 在本發明之非限制性實例中，交聯玻尿酸由玻尿酸鈉與丁二醇二縮水甘油醚(BDDE)接觸形成凝膠網狀結構之纖維製成。

【0030】 基於交聯玻尿酸之凝膠的內聚性質為本發明之重要且必要的特點。該凝膠不應如同具有非內聚性質之凝膠(亦稱作雙相凝膠，不能固

定羶磷灰石粒子且從而防止遷移的基於交聯玻尿酸之凝膠)一般在引入於水中時會快速地崩解。實例 2 指出內聚性凝膠與非內聚性凝膠之間的此種差異。

【0031】 本發明一般包含濃度為 1%至 4%(質量/體積)，較佳為 1%至 3%(質量/體積)之交聯玻尿酸或其鹽。根據一個尤其較佳之變體，交聯玻尿酸或其鹽之濃度為 1.5%至 2.5%(質量/體積)。或者，交聯玻尿酸或其鹽之濃度可為 1.5%至 3%(質量/體積)或 1%至 2.5%(質量/體積)。

【0032】 有利的是，根據本發明之水性調配物包括分子量較佳為  $2.5 \times 10^5$  Da 至  $4 \times 10^6$  Da 的玻尿酸或其鹽。根據一個尤其較佳之變體，此分子量為  $1 \times 10^6$  Da 至  $3 \times 10^6$  Da。或者，分子量為  $1 \times 10^6$  Da 至  $2.5 \times 10^6$  Da 或  $2.5 \times 10^5$  Da 至  $3 \times 10^6$  Da。

【0033】 羶磷灰石為磷酸鹽家族之一種礦物物質，具有式  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ ，通常寫成  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  以強調結晶結構之晶格含有兩個分子的事實。羶磷灰石屬於結晶磷灰石家族，該家族為具有相同之六方晶系結構的同構化合物。此化合物多年來已在各種醫學專業中用作生物材料。

【0034】 本發明一般包括濃度為 10%至 70%(質量/體積)，較佳為 20%至 60%(質量/體積)，較佳為 30%至 50%(質量/體積)之羶磷灰石粒子，且平均羶磷灰石粒度小於或等於  $650 \mu\text{m}$ ，較佳小於或等於  $200 \mu\text{m}$ ，小於或等於  $80 \mu\text{m}$ ，或小於或等於  $500 \text{nm}$ 。

【0035】 已觀測到，根據本發明之調配物之黏度及彈性特性在 1 Hz 之頻率下的參數  $\text{Tan}\delta$ (對應於比率[黏度模數  $G''$ /彈性模數  $G'$ ])為 0.60 或小於 0.60 且較佳為 0.58 或小於 0.58 時最佳。實際上，已經展示，根據本發明之調配物之彈性性質與其黏度相比須足夠大以防止羶磷灰石粒子沈降。因此，觀測到在高於 0.60 的情況下，羶磷灰石粒子趨向於隨時間推移發生沈澱。此沈降涉及獲得具有非均質羶磷灰石粒子之基質的調配物。此調配物對於以下方面而言不令人滿意，一方面，對於經由針注射調配物之操作而言(因為會阻塞針)，而另一方面，對於調配物在注射區域中的安全性及效能而言(例如，因為由羶磷灰石粒子集中於會因生物材料所承受之機械應力而

在不同程度上遠離欲治療之部位的某些區域中所誘發的硬組織區域形成。在不必要的區域中存在粒子或過高的粒子濃度會導致嚴重程度不同的併發症)。

【0036】 一般而言，藉由使用具有 40 mm 之平板幾何形狀、1000 微米之工作氣隙及 25°C 之分析溫度的流變儀自 0.01 Hz 至 100 Hz 進行頻率掃描來量測彈性( $G'$ )及黏度與彈性之間的比率( $\text{Tan}\delta=G''/G'$ )。

【0037】 如實例 2 中所示，根據本發明之調配物之內聚力為主要因素，但同樣需要其黏彈性質為適合的以便：

- 避免羶磷灰石粒子隨時間推移在其容器中沈降，及
- 避免提供在注射期間及/或在注射部位處分成兩相(羶磷灰石粒子及交聯玻尿酸凝膠)，從而在所治療部位處產生異質性的產品。

【0038】 本發明之另一目的在於使得與先前技術之調配物相比隨時間推移的壽命較長。經由交聯玻尿酸能夠在長時間內將羶磷灰石粒子固定於注射部位的能力以及經由羶磷灰石粒子能夠在長時間內賦予顯著之機械/流變特性的能力來改良填充劑在欲治療之部位中的壽命。臨床壽命的增長可能為幾個月。

【0039】 亦重要的是，應注意不透射線的羶磷灰石粒子的存在會賦予凝膠以優勢，這是因為其可在注射期間及/或注射後由專業人員經由放射攝影術容易地進行定位。

【0040】 專業人員有可能注射玻尿酸酶溶液來糾正注射以及使構成該產品的交聯玻尿酸降解亦賦予本發明以優勢。然而，此注射不會加速羶磷灰石粒子之再吸收；因此，不會使組織內的產品完全降解。

【0041】 因此，本發明由如上文所述之調配物組成，該調配物用於填充及/或用於恢復體積及/或替代生物組織及/或使生物組織再生，諸如：

- 在顎面外科中重建眼眶；
- 在牙外科中治療牙周炎；
- 在泌尿外科中藉由尿道內注射治療尿失禁或囊泡性輸尿管逆流；
- 在胃腸外科中治療大便失禁；
- 在 ENT 外科中治療聲帶以改善發聲；

-在矯形外科中治療骨缺損。

【0042】 一般原樣使用根據本發明之調配物；然而，不排除添加至少一種其他添加劑(除上述添加劑以外)及/或至少一種活性成分。

【0043】 因此，該調配物可進一步包括一或多種陶瓷材料。此等材料一般選自由以下組成之群組：磷酸三鈣、碳酸鈣以及硫酸鈣，或此等陶瓷材料中之多種陶瓷材料的組合。

【0044】 根據本發明之調配物可進一步包括一或多種生長因子，諸如「骨形態發生蛋白」(BMP)家族及/或「轉化生長因子  $\beta$ 」(TGF- $\beta$ )家族中之生長因子。在 TGF- $\beta$  生長因子之大家族中，形態發生生長因子(BMP)對骨生成有特定作用。BMP 可誘導骨形成；其為骨誘導性生物材料。其以極少量存在於骨骼中(每公斤骨骼 1  $\mu\text{g}$ )。分子生物學的發展且尤其是選殖技術的發展使得有可能經由遺傳工程改造以無限且極純之量產生呈 rhBMP-2 重組形式的此等因子。

【0045】 根據本發明之調配物亦可包括一或多種麻醉劑，該一或多種麻醉劑選自包括以下之群組：利多卡因(lidocaine)，單獨或與腎上腺素組合；普魯卡因(procaine)；依替卡因(etidocaine)，單獨或與腎上腺素組合；阿替卡因(articaine)，單獨或與腎上腺素組合；甲哌卡因(mepivacaine)；普莫卡因(pramocaine)；奎尼卡因(quinisocaine)；或此等麻醉劑之一或多種鹽。根據一個尤其較佳之變體，所選之麻醉劑為鹽酸利多卡因。根據本發明之調配物中存在麻醉劑的主要意義在於可改善在注射期間及注射後患者的舒適性。

【0046】 根據本發明之另一特定實施例，根據本發明之調配物亦可包括一或多種抗氧化劑，諸如多元醇家族中之抗氧化劑。抗氧化劑可選自主要由以下組成的多元醇群組：山梨糖醇、甘油、甘露醇或丙二醇。

【0047】 根據另一目的，本發明係關於一種用於製備無菌可注射水性調配物之方法，其包括下列步驟：a)製備含有至少 1 重量%至 4 重量%之交聯玻尿酸或其鹽的第一混合物，經由藉助於雙官能或多官能分子在該生物聚合物之鏈之間形成共價鍵來達成，其中進行交聯以使得有可能獲得具有該內聚性結構之含有交聯玻尿酸的凝膠，b)純化該第一混合物，c)隨後藉由

使羶磷灰石均勻釋放於基於交聯玻尿酸之凝膠中而添加濃度為 10%至 70%(質量/體積)的羶磷灰石，d)使由此獲得之凝膠成為即用形式，e)使用濕熱對該產品進行滅菌。

【0048】 使用濕熱根據階段 e)對調配物進行滅菌。熟習此項技術者將選擇適用於對產品進行滅菌的熱滅菌循環(滅菌循環之溫度及持續時間)。舉例而言，可使用下列濕熱滅菌循環：131°C，持續 1 分鐘；130°C，持續 3 分鐘；125°C，持續 7 分鐘；121°C，持續 20 分鐘。

【0049】 根據另一目的，本發明係關於一種套組，該套組較佳以含有如上文所述之調配物的注射器形式提供。

【0050】 有利的是，該調配物為即用型調配物；其可由專業人員直接注射。注射之類型視所涉及之部位及/或生物組織而定。本發明可用於多種治療應用中，包括：

- 在顎面外科中重建眼眶；
- 在牙外科中治療牙周炎；
- 在泌尿外科中經由尿道內注射治療尿失禁或囊泡性輸尿管逆流；
- 在胃腸外科中治療大便失禁；
- 在 ENT 外科中治療聲帶以改善發聲；
- 在矯形外科中治療骨缺損。

【0051】 本發明亦係關於一種套組，該套組呈含有如上文所述之調配物的除注射器以外之容器形式，諸如安瓿或小瓶。

【0052】 現在將經由下列實例 1 至 4 對本發明進行非限制性說明：

#### 實例

#### 實例 1

製備具有所謂之內聚性結構的基於交聯玻尿酸之凝膠

【0053】 階段 1：將 3.5 g 具有 2.6 MDa 之分子量的玻尿酸鈉添加至 1%氫氧化鈉(30.5 g)中。將混合物均質化 1 小時 30 分鐘。將 420 mg 丁二醇二縮水甘油醚(BDDE)添加至經均質化之混合物中，密封且在 50°C 下在水浴槽中置放 2 小時。接著藉由添加 7.5 g 1 N HCl 中和混合物。

【0054】 藉由用具有中性 pH 值之等滲生理食鹽水溶液透析 24 小時(再生纖維素，分離極限：分子量=60 kDa)來純化凝膠，獲得 25 mg/ml(2.5%)之玻尿酸濃度。接著將其在習知之槳式混合器中均質化 1 小時 30 分鐘(=凝膠 A1/124 g)。

【0055】 接著可將凝膠脫氣，裝入 2 ml 玻璃注射器中，且藉由蒸氣高壓滅菌法在 130°C 滅菌 3 分鐘(=凝膠 A/具有所謂之內聚性或單相結構的黏彈性凝膠)。

【0056】 階段 2：製備根據本發明之凝膠。在 100 g 凝膠 A1 中，添加 42.9 g 經磷灰石磷酸鈣  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ，其粒子的平均尺寸為 30 微米至 50 微米。接著將該凝膠在習知之槳式混合器中均質化 1 小時 30 分鐘(=凝膠 B1/142.9 g)。

【0057】 接著可將凝膠脫氣，裝入 2 ml 玻璃注射器中，且藉由蒸氣高壓滅菌法在 130°C 滅菌 3 分鐘(=凝膠 B)。

【0058】 該凝膠為基於內聚性粒子之黏彈性凝膠。實際上，其呈如下之黏彈性凝膠形式(其具有彈性特性  $G'$  及黏度特性  $G''$ ；參見下文)，該黏彈性凝膠具有強內聚力(參見實例 2)且含有經磷灰石粒子。

【0059】 凝膠中玻尿酸之濃度為 17.5 mg/ml(1.75%)(吡啶測定，歐洲藥典方法)。此外，凝膠之 pH 值(7.15)及容積滲透濃度(315 mOsm/kg)為生理性的。

【0060】 該凝膠可容易地經由針進行注射。在假定推動速度為 12.5 毫米/分鐘的情況下，需要 26.3 N 之力來推動凝膠通過 21G 針。

【0061】 從機械/流變學觀點對凝膠 A 及 B 進行特性分析。用於進行此等特性分析之流變儀為 AR2000(TA Instruments)，其具有 40 mm 之平板幾何形狀、1000 微米之工作氣隙及 25°C 之分析溫度。

【0062】 藉由自 0.01 Hz 至 100 Hz 進行頻率掃描來對彈性( $G'$ )及黏度與彈性之間的比率( $\text{Tan}\delta=G''/G'$ )進行量測。

【0063】 在 1 Hz 下對參數進行比較。

凝膠	$G'(1 \text{ Hz})$ (以 pA 為單位)	$\text{Tan}\delta(1 \text{ Hz})$
A	184	0.25
B	381	0.29

【0064】 發現產物 B 之彈性顯著高於產物 A。然而，兩種產物 A 與 B 之  $\text{Tan}\delta$  相對接近：儘管存在羥磷灰石粒子(其具有高彈性度及可忽略之黏度)，但凝膠 B 保持顯著之黏性特徵。

【0065】 藉由在珀爾帖板(Peltier plate)與幾何形狀之間在 1500 微米之工作氣隙及 1.4 g 之凝膠量下壓縮樣本以對由欲測試之凝膠所誘導的法向力進行量測。

凝膠	法向力(N)
A	0.86
B	1.47

【0066】 發現產物 B 之彈性及其誘導之法向力顯著高於產物 A。

【0067】 根據本發明之凝膠的此較高之彈性以及強內聚力給予該產物以較大的在組織內建構體積的能力。

## 實例 2

### 所謂之內聚性基於交聯 HA 的凝膠結構之重要性-比較

【0068】 用具有中性 pH 值之等滲生理食鹽水溶液透析(再生纖維素，分離極限：分子量=60 kDa)如實例 1 中所述之凝膠 A1(具有所謂之內聚性或單相結構)，獲得 20 mg/ml(2%)之玻尿酸濃度。

【0069】 接著將羥磷灰石鈣添加至凝膠中以獲得 200 mg/ml(20%)之濃度，之後使用刮勺進行混合(每 5 g 凝膠持續 2 分鐘)。

【0070】 接著在高壓滅菌器中在 121°C 下對所得凝膠進行滅菌 20 分鐘(=根據本發明之凝膠 B')。

【0071】 藉由用刮勺混合(每 5 g 凝膠持續 2 分鐘)使市售可得之基於交聯玻尿酸的凝膠 Restylane® Perlane®(批號 11363-1)富含 200 mg/ml(20%)之羥磷灰石鈣，該凝膠具有所謂之雙相或非內聚性結構且其玻尿酸濃度為 20 mg/ml(2%)。

【0072】 接著在高壓滅菌器中在 121°C 下對所得凝膠進行滅菌 20 分鐘(=凝膠 X)。

【0073】 在下列測試中比較凝膠 A1 與 Restylane® Perlane®凝膠：

在含有 5 ml 純化水之 30 ml 塑膠瓶中，將 1 ml 凝膠 A1 引入瓶 1 中且將 1 ml Restylane® Perlane®凝膠引入瓶 2 中。在蓋上該等瓶子之後，手動混合該 2 個瓶子 5 秒。

【0074】 在 10 秒之後，觀測到 Restylane® Perlane®凝膠在水溶液中完全崩解/分散，呈大量粒子形式。Restylane® Perlane®凝膠因此具有所謂之非內聚性或雙相結構(該凝膠快速分散於水溶液中)。

【0075】 凝膠 A1 在水溶液中保持「凝膠球」之形式。其因此的確實實際上具有內聚性或單相結構(該凝膠未快速分散於水溶液內；其具有強內聚力，不同於 Restylane® Perlane®凝膠)。

【0076】 在下列測試中比較根據本發明之凝膠 B'與凝膠 X(參見圖 1)：在含有 5 ml 純化水之 30 ml 塑膠瓶中，將 1 ml 凝膠 B'引入瓶 1 中且將 1 ml 凝膠 X 引入瓶 2 中。在蓋上該等瓶子之後，手動混合該 2 個瓶子 5 秒。

【0077】 在 10 秒之後，觀測到 Restylane® Perlane®凝膠在水溶液中完全崩解/分散，呈大量粒子形式。凝膠 X 具有基於非內聚性粒子的黏彈性結構。其不對應於根據本發明之凝膠之特徵。在用於美容之醫學實踐中，其將在注射部位處擴散/遷移。

【0078】 同時，凝膠 B'在水溶液內保持「凝膠球」之形式。其因此具有基於內聚性粒子之結構，該結構在用於美容應用之醫學實踐的情況下，會防止其在注射部位處擴散/遷移，從而避免與矽磷灰石粒子在組織中遷移有關的併發症，同時亦提供較好之長期產品特性，這是因為所注射之凝膠因生物材料不會自所治療部位遷移而能夠在長時間內維持其在組織中建構體積的能力。

### 實例 3

#### 根據本發明之凝膠之黏彈性的重要性-比較

【0079】 C 為根據與實例 1 中所述相同的方案(步驟 1 及 2)，藉由引入 200 mg BDDE 而非 420 mg 所製備的凝膠。

【0080】 D 為根據與實例 1 中所述相同的方案(步驟 1 及 2)，藉由引入 290 mg BDDE 而非 420 mg 所製備的凝膠。

【0081】 從機械/流變學觀點對凝膠 C 進行特性分析：

用於進行此等流變學特性分析之流變儀為 AR2000(TA Instruments)，其具有 40 mm 之平板幾何形狀、1000 微米之工作氣隙及 25°C 之分析溫度。

【0082】 藉由自 0.01 Hz 至 100 Hz 進行頻率掃描來對黏度與彈性之間的比率( $\text{Tan}\delta=G''/G'$ )進行量測。

【0083】 在 1 Hz 下對參數進行比較。

凝膠	$\text{Tan}\delta=G''/G'(1\text{ Hz})$
C	0.84
D	0.58

【0084】 發現在凝膠 C 中羥磷灰石粒子趨向於隨時間推移而沈澱(藉由使樣品通過離心機所觀測到的一種熟知現象)，而對於凝膠 D 未觀測到該現象。

【0085】 此沈降會導致獲得基於非均質微粒之羥磷灰石產品。此對於經由針注射凝膠之操作(因為會阻塞針)以及在調配物於注射區域中之安全性及效能方面(併發症之主要風險，諸如形成所謂之硬區)不令人滿意。

【0086】 如實例 2 中所示，根據本發明之凝膠之內聚力尤為重要；然而，亦需要其黏彈性質為適合的以便：

- 避免羥磷灰石粒子隨時間推移在其容器中沈降，及
- 避免提供在注射期間及/或在注射部位處分成兩相(羥磷灰石粒子及交聯玻尿酸凝膠)，從而在所治療部位處產生異質性的產品。

【0087】 因此，凝膠之彈性性質(相對於其黏度)須足夠大以防止粒子沈降。

#### 實例 4

##### 比較根據本發明之凝膠與先前技術之溶液

##### a)基於非交聯 HA 及羥磷灰石之調配物

【0088】 如文獻中所述，非交聯玻尿酸在活體內之半衰期短於一週。

【0089】 因此，由非交聯 HA 及羥磷灰石組成的溶液無價值，因為非交聯玻尿酸將被極其快速地吸收且其將不會在長時間內防止羥磷灰石粒子遷移。

##### b)水性羥磷灰石調配物

【0090】 製備水性羥磷灰石溶液(S1)(含 30%之具有 30 微米至 50 微米之粒度的羥磷灰石磷酸鈣的具有中性 pH 值之等滲生理食鹽水溶液)。

【0091】 在含有 5 ml 純化水之 30 ml 塑膠瓶中，添加 1 ml S1 溶液。觀測到羥磷灰石粒子在該瓶中立即分散。

【0092】 不同於根據本發明之調配物，S1 溶液不能在長時間內將羥磷灰石粒子固定於注射部位處。

c)基於 CMC 及羥磷灰石之調配物(參見圖 1)。

【0093】 製備水性羧甲基纖維素(CMC)及羥磷灰石(S3)調配物(含 30%具有 30 至 50 微米之粒度的羥磷灰石磷酸鈣及 2%具有 250,000 Da 之 CMC 的具有中性 pH 值之等滲生理食鹽水溶液)。

【0094】 在含有 5 ml 純化水之 30 ml 塑膠瓶中，添加 1 ml S3 調配物。在蓋上該瓶之後，手動混合該瓶 5 秒。

【0095】 在 10 秒之後，觀測到 S3 調配物在水溶液中完全崩解/分散，呈大量粒子形式。

【0096】 不同於根據本發明之調配物，S3 溶液不能在長時間內將羥磷灰石粒子固定於注射部位處。

#### 【符號說明】

無。

## 申請專利範圍

1. 一種無菌水性可注射調配物，其經濕熱滅菌，用於治療目的，呈基於內聚性粒子之黏彈性凝膠形式，其含有：
  - i)濃度為 1%至 4%(質量/體積)之交聯玻尿酸或其鹽中之一者；進行該交聯從而使得有可能獲得具有所謂之內聚性結構之具有交聯玻尿酸基質的凝膠，及
  - ii)濃度為 10%至 70%(質量/體積)之羥磷灰石，  
該羥磷灰石呈平均尺寸小於或等於 650  $\mu\text{m}$  之粒子形式；  
該無菌可注射水性調配物具有黏彈特性從而使得在 1 Hz 之頻率下的  $\text{Tan}\delta$  小於或等於 0.60。
2. 如申請專利範圍第 1 項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該玻尿酸或其鹽中之一者的分子量為  $2.5 \times 10^5$  Da 至  $4 \times 10^6$  Da。
3. 如申請專利範圍第 1 項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該交聯玻尿酸或其鹽中之一者的濃度為 1%至 3%(質量/體積)。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中任一項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該羥磷灰石之濃度為 20%至 60%(質量/體積)，且較佳為 30%至 50%。
5. 如前述申請專利範圍中任一項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該等羥磷灰石粒子之平均直徑小於或等於 200  $\mu\text{m}$  或小於或等於 500 nm。
6. 如前述申請專利範圍中任一項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該調配物可進一步包括一或多種陶瓷材料，諸如磷酸三鈣。
7. 如申請專利範圍第 6 項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該陶瓷材料為磷酸三鈣。
8. 如前述申請專利範圍中任一項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該調配物可進一步包括一或多種麻醉劑。
9. 如申請專利範圍第 8 項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於一或多種麻醉劑選自由以下組成之群組：利多卡因(lidocaine)，單獨或與腎上腺素組合；普魯卡因(procaine)；依替卡因(etidocaine)，單獨或與腎上腺素組合；阿替卡因(articaine)，單獨或與腎上腺素組合；甲哌卡因

(mepivacaine)；普莫卡因(pramocaine)；奎尼卡因(quinisocaine)；或此等麻醉劑之一或多種鹽。

10. 如申請專利範圍第 9 項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該麻醉劑為鹽酸利多卡因。
11. 如前述申請專利範圍中任一項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該調配物可進一步包括一或多種抗氧化劑。
12. 如申請專利範圍第 11 項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於一或多種抗氧化劑係選自多元醇家族。
13. 如申請專利範圍第 11 項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該等多元醇包括山梨糖醇、甘油、甘露醇及丙二醇。
14. 如前述申請專利範圍中任一項之無菌可注射水性調配物，其特徵在於該調配物進一步包含一或多種生長因子，諸如「骨形態發生蛋白」(BMP) 及/或「轉化生長因子  $\beta$ 」(TGF- $\beta$ ) 家族中之生長因子。
15. 如前述申請專利範圍中任一項之無菌可注射水性調配物，其用於矯形外科、牙外科、顎面外科、ENT 外科、胃腸外科、泌尿外科或婦外科中。
16. 如前述申請專利範圍中任一項之無菌可注射水性調配物，其用於填充及/或用於體積恢復，及/或用於替代生物組織。
17. 一種套組，其含有如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之無菌可注射水性調配物。
18. 如申請專利範圍第 17 項之套組，其呈注射器、安瓿或瓶的形式。
19. 一種用於製備無菌水性可注射調配物之方法，其由下列步驟組成：a) 製備含有至少 1 重量%至 4 重量%之交聯玻尿酸或其鹽的第一混合物，藉由藉助於雙官能或多官能分子在該生物聚合物之鏈之間形成共價鍵來達成，其中進行該交聯以使得有可能獲得具有所謂之單相或內聚性結構之具有交聯玻尿酸基質的凝膠，b) 純化該第一混合物，c) 隨後藉由使羶磷灰石均勻分散於該基於交聯玻尿酸之凝膠中而添加濃度為 10% 至 70%(質量/體積)的該羶磷灰石，d) 使該由此獲得之凝膠成為即用形式，e) 使用濕熱對該產品進行滅菌。

圖式



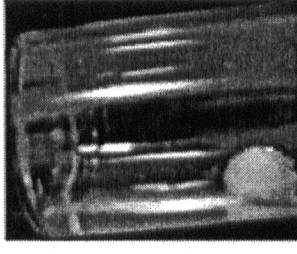
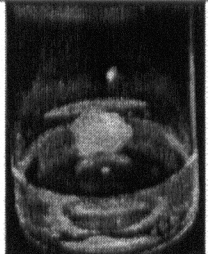
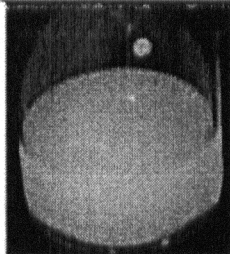
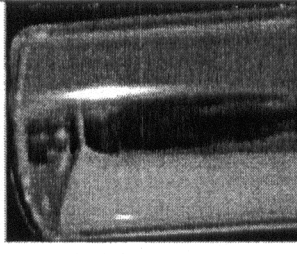

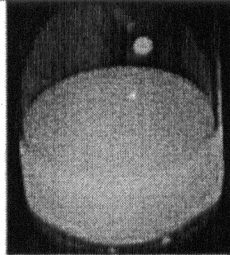
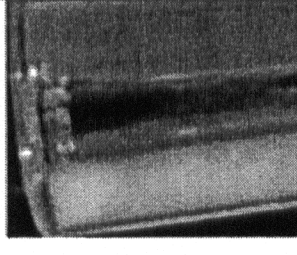
所測試之產品	在攪動前的觀測結果	在攪動後立即進行觀測之結果	在攪動後10秒後之觀測結果
根據 本發明之凝膠B'  (實例2)			
凝膠X (實例2)			
基於CMC及羥 磷灰石之調配物  (實例4)			

圖 1

## 申請專利範圍

1. 一種無菌水性可注射調配物，其經濕熱滅菌，用於治療目的，呈基於內聚性粒子之黏彈性凝膠形式，其含有：
  - i) 濃度為 1% 至 4% (質量/體積) 之交聯玻尿酸或其鹽中之一者；進行該交聯從而使得有可能獲得具有所謂之內聚性結構之具有交聯玻尿酸基質的凝膠，及
  - ii) 濃度為 10% 至 70% (質量/體積) 之羥磷灰石，  
該羥磷灰石呈平均尺寸小於或等於 650  $\mu\text{m}$  之粒子形式；  
該無菌可注射水性調配物具有黏彈特性從而使得在 1 Hz 之頻率下的  $\text{Tan}\delta$  小於或等於 0.60。
2. 如申請專利範圍第 1 項之無菌可注射水性調配物，其中該玻尿酸或其鹽中之一者的分子量為  $2.5 \times 10^5$  Da 至  $4 \times 10^6$  Da。
3. 如申請專利範圍第 1 項之無菌可注射水性調配物，其中該交聯玻尿酸或其鹽中之一者的濃度為 1% 至 3% (質量/體積)。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中任一項之無菌可注射水性調配物，其中該羥磷灰石之濃度為 20% 至 60% (質量/體積)。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中任一項之無菌可注射水性調配物，其中該等羥磷灰石粒子之平均直徑小於或等於 200  $\mu\text{m}$ 。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中任一項之無菌可注射水性調配物，其中該調配物進一步包括一或多種陶瓷材料。
7. 如申請專利範圍第 6 項之無菌可注射水性調配物，其中該陶瓷材料為磷酸三鈣。
8. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中任一項之無菌可注射水性調配物，其中該調配物進一步包括一或多種麻醉劑。
9. 如申請專利範圍第 8 項之無菌可注射水性調配物，其中該一或多種麻醉劑選自由以下組成之群組：利多卡因(lidocaine)，單獨或與腎上腺素組合；普魯卡因(procaine)；依替卡因(etidocaine)，單獨或與腎上腺素組合；阿替卡因(articaine)，單獨或與腎上腺素組合；甲哌卡因(mepivacaine)；普莫卡因(pramocaine)；奎尼卡因(quinisocaine)；或此等麻醉劑之一或多種鹽。

10. 如申請專利範圍第 9 項之無菌可注射水性調配物，其中該麻醉劑為鹽酸利多卡因。
11. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中任一項之無菌可注射水性調配物，其中該調配物進一步包括一或多種抗氧化劑。
12. 如申請專利範圍第 11 項之無菌可注射水性調配物，其中該一或多種抗氧化劑係選自多元醇家族。
13. 如申請專利範圍第 11 項之無菌可注射水性調配物，其中該等多元醇包括山梨糖醇、甘油、甘露醇及丙二醇。
14. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中任一項之無菌可注射水性調配物，其中該調配物進一步包含一或多種生長因子。
15. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中任一項之無菌可注射水性調配物，其用於矯形外科、牙外科、顎面外科、ENT 外科、胃腸外科、泌尿外科或婦外科中。
16. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中任一項之無菌可注射水性調配物，其用於填充及/或用於體積恢復，及/或用於替代生物組織。
17. 一種套組，其含有如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之無菌可注射水性調配物。
18. 如申請專利範圍第 17 項之套組，其呈注射器、安瓿或瓶的形式。
19. 一種用於製備無菌水性可注射調配物之方法，其由下列步驟組成：a) 製備含有至少 1 重量%至 4 重量%之交聯玻尿酸或其鹽的第一混合物，藉由藉助於雙官能或多官能分子在該生物聚合物之鏈之間形成共價鍵來達成，其中進行該交聯以使得有可能獲得具有所謂之單相或內聚性結構之具有交聯玻尿酸基質的凝膠，b) 純化該第一混合物，c) 隨後藉由使羶磷灰石均勻分散於該基於交聯玻尿酸之凝膠中而添加濃度為 10% 至 70%(質量/體積)的該羶磷灰石，d) 使該由此獲得之凝膠成為即用形式，e) 使用濕熱對該產品進行滅菌。