

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

A61K 9/00

A61K 9/16



# [12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99814241.7

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1149975C

[22] 申请日 1999.12.6 [21] 申请号 99814241.7

[30] 优先权

[32] 1998.12.10 [33] IT [31] MI98A002655

[86] 国际申请 PCT/EP1999/009536 1999.12.6

[87] 国际公布 WO00/033809 英 2000.6.15

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.8

[71] 专利权人 梅迪奥拉纳姆药制品股份公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 A·玛奎恩 P·茂瑞埃克

P·玛瑞恩

审查员 周 静

[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 周中琦

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 8 页

[54] 发明名称 适合于制备具有延长释放期限的皮下植入物的含有一种肽和聚乳酸 - 乙醇酸的组合物

[57] 摘要

本发明涉及适合于制备具有至少等于 6 个月的释放时间的皮下植入物的包括一种肽和聚乳酸 - 乙醇酸 (PLGA) 的组合物, 其中所述肽在 PLGA 中的颗粒大小分布产生高度的不均匀性。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 适合于制备具有延长释放时间的皮下植入物的由聚乳酸-乙醇酸共聚物, 即 PLGA, 和一种肽构成的组合物, 所述肽选自包括阿伐瑞林、垂托瑞林、亮丙瑞林和戈舍瑞林的组; 其特征在于分布的肽颗粒具有极其不均匀的大小, 具有 1-60 微米直径的肽颗粒分散在 PLGA 基质中。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于当与生理类型的水溶液接触时, 这种肽分三个阶段释放: 第一个释放阶段涉及单纯的扩散; 第二个释放阶段涉及 PLGA 膨胀且第三个释放阶段涉及 PLGA 降解。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于所述 PLGA 具有 50,000 - 150,000 的分子量且包括的乳酸单体与乙醇酸单体之间的摩尔比为 50:50 - 95:5。

4. 根据权利要求 3 所述的组合物, 其特征在于所述 PLGA 具有 100,000 - 150,000 的分子量且乳酸单体与乙醇酸单体之间的摩尔比为 70/30 - 75/25。

5. 根据权利要求 4 的组合物, 其中所述 PLGA 具有 116500 - 121900 的分子量, 且乳酸单体与乙醇酸单体之间的摩尔比为 70:30。

6. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于所述肽是阿伐瑞林。

7. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于所述肽是垂托瑞林。

8. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于所述肽是戈舍瑞林。

9. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于所述肽的含量按重量计为 20 - 40%。

10. 根据权利要求 9 所述的组合物, 其特征在于所述肽的含量按重量计为 20 - 36%。

11. 根据权利要求 10 所述的组合物, 其特征在于所述肽的含量按重量计为 20.9 - 27.9%。

12. 从如权利要求 1 所述的组合物获得的皮下植入物。

13. 制备权利要求 12 的皮下植入物的方法, 其特征在于:

a) 将具有 1-60 微米直径的颗粒形式的肽在干燥时与 PLGA 均匀混

合;

b) 通过加入一种液体、借助于湿法制粒使获自步骤 a) 的混合物成粒, 所述液体选自水和乙醇;

c) 将所述颗粒干燥至残余液体含量按重量计为 0.5-2.0%; 并

d) 挤压获自步骤 c) 的混合物且如果需要将它们切割并灭菌。

14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其特征在于在进入挤压机时的 30℃ 到离开挤压机时的不超过 110℃ 的范围内的温度下, 在步骤 d) 的挤压机中的暴露时间为 4-6 分钟。

15. 根据权利要求 13 所述的方法, 其特征在于与由所述肽和 PLGA 构成的混合物相比, 步骤 a) 中所用的肽的量按重量计为 20-40%。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中所述的肽的量为 20-36%。

17. 根据权利要求 16 所述的方法, 其中所述的肽的量为 20.9-27.9%。

18. 根据权利要求 13 所述的方法, 其特征在于每 100 重量份的混合物中所加入的液体量为 10-60 重量份。

19. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中所述的液体量为 20-45 重量份。

20. 根据权利要求 13 所述的方法, 其特征在于通过从步骤 d) 中挤压而获得的圆柱体具有 1.0-1.7mm 的直径和 10-30mm 的长度。

21. 根据权利要求 20 所述的方法, 其特征在于所述圆柱体具有 1.3-1.5mm 的直径和 15-24mm 的长度, 肽含量为 5-20mg。

适合于制备具有延长释放期限的皮下植入物  
的含有一种肽和聚乳酸-乙醇酸的组合物

发明领域

本发明涉及适合于制备皮下植入物的包括一种肽和聚乳酸-乙醇酸的组合物。

现有技术

如美国专利 3.773.919 (Du Pont) 中所述, 由药物与乳酸聚合物或乙醇酸聚合物或与乳酸和乙醇酸共聚物的混合物制成的组合物是众所周知的。

这些组合物适合于非肠道给药并具有在设定的时间期限内释放有效量药物的特性。

可以按照任意公知的技术来混合药物和聚合物或可以按照公知技术的操作用聚合物给药物颗粒包衣。

美国专利 4.767.628 (ICI) 中描述了含有肽和乳酸聚合物或乳酸与乙醇酸共聚物的组合物。

当制备所述组合物时, 将所述肽和所述共聚物溶于一种溶剂且然后两种溶液混合, 其中所述溶剂对两种物质来说可以相同或不同, 例如是二噁烷或水。

随后的操作步骤包括在低温下除去溶剂并以挤压方式获得粉末。

在这种方式中, 获得圆柱形组合物, 其中所述肽均匀分布在所述聚合物中。

已经从美国专利 5.366.734 (Zeneca) 中了解到可以将涉及上述内容的美国专利 4.767.628 中包括的组合物用于制备皮下植入物。

乳酸聚合物和乳酸与乙醇酸的共聚物与所述肽不相容, 由此所述肽通过所述聚合物扩散是不可能的。

当将这些植入物在 37℃ 下导入缓冲溶液中时, 水透过和扩散入植

入物并分布在所述聚合物和所述肽之间，从而形成水合肽类的区。

美国专利 5.336.734 中所述的释放肽的第一个阶段是由聚合物膨胀导致的扩散阶段。

当聚合物膨胀时，使得水合肽的通道形成，其中所述肽扩散至表面。

如果膨胀终止，那么所述肽不再释放。

第二个释放阶段由聚合物基质降解产生。

在该阶段中，在基质内形成孔和缝隙，它们可释放仍然在基质中分离的水合肽类。

将总释放时间限定在各阶段释放时间的总和。

然而，所观察到的最长释放时间大约为 3 个月。

在国际专利申请 W098/09613 (Deghenghi) 中，描述了一种用于制备能够释放生物活性肽类的皮下植入物的方法。

该方法由下列步骤组成：

- 研磨乳酸与乙醇酸的共聚物；
- 用肽的含水淤浆（在实施例中使用的是乙酸 avoreline 的水溶液）使所述共聚物湿润；
- 将该共聚物与上述淤浆混合以便获得一种均匀混合物；
- 在不超过 25℃ 的温度下干燥该混合物；
- 在 70 - 110℃ 下挤压该混合物以便获得适合于用作皮下植入物的可挤压的小圆柱体。

该方法不能使用工业化方法进行，因为不能够从混合物中充分消除水。W098/109613 中推断的结果由此不能再现。

然而，涉及上述内容的该专利中用于皮下植入物的组合物的基本特征由肽在聚合物中均匀分布组成，这是由于使用两种成分中的至少一种的溶液导致的。

目前市场上的植入物具有在有限时间期限、一般约为 3 个月左右释放肽类的缺陷。

包括乳酸和乙醇酸的共聚物和肽的组合物公开在另几个文献中。

美国专利 5134122 公开了制备乳酸和乙醇酸的共聚物的微颗粒形式的延长释放的药物组合物的方法，其中掺入一种尤其是包括 3-45 个氨基酸的肽的双羧萆酸盐，鞣酸盐，硬脂酸盐或棕榈酸盐作为活性剂。该组合物用于制备注射用悬乳液。

申请 WO 92/11843 涉及在延长期给药的装置，其中该装置包括成型体和待释放的药剂。该成型体包括可生物腐蚀的聚合物如乳酸和乙醇酸的共聚物和疏水性化合物如胆固醇。该药剂选自包括多肽的组。

美国专利 5445,832 公开了呈掺入了包括 3-45 个氨基酸的医药用肽的生物可降解的材料如乳酸和乙醇酸的共聚物的微球形式的缓释组合物的方法。

这些文献中没有提示适于制备具有延长释放时间的皮下植入物的含有肽和乳酸和乙醇酸共聚物的组合物。

发明概述

本申请人目前已经发现了适合于制备在至少 6 个月时间期限内释放活性物质的皮下植入物的组合物。

这些组合物由聚乳酸-乙醇酸 (PLGA) 和一种肽组成且它们具有肽颗粒分布在 PLGA 中的特征, 其中在显微镜检验中, 所述的颗粒大小极其不均匀, 分散在聚合物基质中的肽颗粒的直径为 1 - 60 微米。

将本发明的组合物及其制备方法的这些和其它特征在下面的具体描述中更深入地解释。

#### 附图简述

附图 1 代表本发明植入物截面的显微镜检验。

附图 2 代表现有技术植入物截面的显微镜检验。

附图 3 代表从实施例 1 植入物中释放的 avoreline 的累积量。

附图 4 代表从实施例 2 植入物中释放的 avoreline 的累积量。

附图 5 代表使用具有 10mg avoreline 含量的植入物进行临床实验获得的 LH、FSH 和睾酮的血浆浓度。

附图 6 代表使用具有 15mg avoreline 含量的植入物进行临床实验获得的 LH、FSH 和睾酮的血浆浓度。

附图 7 代表使用具有 10mg avoreline 含量的植入物进行临床实验获得的 avoreline 和睾酮的血浆浓度。

附图 8 代表使用具有 15mg avoreline 含量的植入物进行临床实验获得的 avoreline 和睾酮的血浆浓度。

#### 发明详述

本发明涉及由聚乳酸-乙醇酸 (PLGA) 和一种肽组成的适合于制备长期释放皮下植入物的组合物。由本发明组合物制备的植入物由掺入具有极其不均匀大小的颗粒形式的肽的高分子量 PLGA 基质组成。

这种结构使得所述肽分三个阶段释放, 它们分别是: 单纯扩散、通过使 PLGA 膨胀而扩散和通过 PLGA 降解而导致释放。

这使得总体释放时间明显增加。

当将这些植入物导入水性环境中时, 水通过聚合物基质扩散、达到最接近于表面的肽颗粒且然后是更深的内部区域, 从而导致形成水

合肽的多孔网格，肽通过单纯扩散释放（第一个阶段）的现象通过这一结果发生。

植入物保持不变约 6 周且在该期限内释放约 30% 的肽。

这种单纯扩散阶段的期限主要由肽颗粒大小的不均匀度来决定且速度主要由 PLGA 基质中所述肽的含量来决定。

作为肽颗粒大小差异大的结果，在第一个溶出阶段后有足量的肽保留下来以便在随后的阶段内释放。

在第二个阶段中，所述肽通过使用聚合物膨胀的扩散而释放。

在第三个阶段中，残余肽在基质被破坏时释放出来。

释放所述肽而没有死时间的三个阶段的连续取决于对组合物中组分的适当选择，特别是：

- 肽颗粒大小的不均匀性质决定第一个阶段的释放；
- PLGA 的特性（分子量和摩尔比）对膨胀和基质降解阶段具有影响。

本发明的技术难点在于在整个制备植入物的过程中保持肽颗粒大小的不均匀性。

这一难点既不能通过使用由两种化合物共溶于一种溶剂或两种化合物中的一种溶于一种溶剂而混合的公知技术来克服，也不能通过以熔融态混合的技术来克服。在本发明中已经通过将 PLGA 与肽进行湿法制粒而解决了这一难题。这种操作和后续操作可使得保持肽颗粒的起始不均匀性。

本发明还涉及这些组合物的制备方法并涉及前述的皮下植入物。

一种这类方法是一种湿法制粒法。

该方法由下列步骤组成：

a) 将具有 1 - 60 微米直径的颗粒形式的肽在干燥时与粒度分析（granulometry）为 10 - 150 微米、优选 50 - 150 微米的颗粒形式的 PLGA 均匀混合；

b) 通过加入一种例如乙醇或水这样的合适液体、使用湿法制粒使获自步骤 a) 的混合物成粒；

c) 将所述颗粒干燥至残余液体含量按重量计为 0.1-3.0%、优选 0.5-2.0% 为止。这种液体含量是重要的，因为它可以使颗粒产生足够的粘结力而防止混合物中的组分在后续处理步骤中分离；

d) 挤压获自步骤 c) 的混合物。在进入挤压机时的 20℃、优选 30℃ 到离开挤压机时的不超过 120℃、优选 110℃ 的温度分布范围内在挤压机中的暴露时间为 1-10 分钟、优选 4-6 分钟。在这些条件下, PLGA 融化而形成包裹肽颗粒的连续基质, 同时维持这些颗粒大小的不均匀性质。

e) 可以将由挤压步骤获得的圆柱体稍微拉伸且然后切割以获得适合于皮下植入物的大小, 即直径为 1.0-1.7mm、优选 1.3-1.5mm 且长度为 10-30mm、优选 15-24mm 的植入物;

f) 最后, 如果需要, 将获自步骤 e) 的圆柱体进行灭菌。

适用于本发明的合适的聚乳酸-乙醇酸共聚物具有 50,000 - 150,000 的分子量且包括的乳酸单体与乙醇酸单体之间的摩尔比 50: 50 - 95: 5。

用于本发明方法的优选的聚乳酸-乙醇酸 (PLGA) 具有 100,000 - 150,000 D 的高标称分子量且乳酸单体与乙醇酸单体之间的摩尔比为 70/30 - 75/25。

可以用于本发明的肽类优选，但不排除它地，是 LHRH 的类似物且包括、例如：

阿伐瑞林 (avoreline): 5-氧代-L-脯氨酸基-L-组氨酸基 (histidil)-L-色氨酸基 (tryptophil)-L-丝氨酸基-L-酪氨酸基 (tyrosil)-2-甲基-D-色氨酸基 (tryptophil)-L-亮氨酸基-L-精氨酸基-N-乙基-脯氨酸胺;

垂托瑞林(tryptoreline): 5-氧代-L-脯氨酸基-L-组氨酸基-L-色氨酸基(tryptophil)-L-丝氨酸基-L-酪氨酸基(tyrosil)-D-色氨酸基(tryptophil)-L-亮氨酸基-L-精氨酸基-L-脯氨酸基-甘氨酸胺;

亮丙瑞林 (leuproreline): 5-氧代-L-脯氨酰基 (profil)  
-L-组氨酰基-L-色氨酰基 (tryptophil)-L-丝氨酰基-L-酪氨酰基

(tyrosil)-D-亮氨酸基-L-亮氨酸基-L-精氨酸基-N-ethyl-脯氨酸胺;

戈舍瑞林 (gosereline): 5-氧代-L-脯氨酸基-L-组氨酸基-L-色氨酸基 (tryptophil)-L-丝氨酸基-L-酪氨酸基 (tyrosil)-叔丁基-D-丝氨酸基-L-亮氨酸基-L-精氨酸基-L-脯氨酸基-NH-NH-CO-NH<sub>2</sub>。

优选在本发明中使用的肽是 avoreline。

该组合物中的肽含量按重量计为 20-40%、优选 20-36%。

为制粒所添加的液体的量与混合物相比为 10-60 重量份、优选 20-45 重量份。

步骤 c) 中涉及的干燥过程发生在 20-50℃、优选 20-30℃ 温度下, 在干燥气流中。

在显微镜下, 获自步骤 f) 的圆柱体的横截面显示了含有肽颗粒的不均匀结构, 所述的肽颗粒具有与浸入由 PLGA 构成的基质中的起始肽相同的粒度分析。

可以将获自步骤 f) 的圆柱体成功地用于皮下植入物。

具有直径为 1.0-1.7mm、优选 1.3-1.5mm 且长度为 10-30mm、优选 15-24mm 的各植入物具有 5-20mg 的肽含量。

肽在体外和体内试验过程中释放发生在至少 6 个月的时间期限内。

然而, 通过改变植入物的直径和长度可以控制释放肽的总时间。

使用本发明的皮下植入物在患有前列腺肿瘤的患者中进行的临床试验已经在 4 周内显示睾酮抑制, 而这种作用会持续约 7 个月至约 12 个月。

为了解释本发明, 列举了下列实施例。

#### 实施例 1

将 10 克 avoreline 与 30 克聚乳酸-乙醇酸 (PLGA) 充分混合。

avoreline 具有下列特征:

· 酸-碱计量滴定度: 按重量计 88.1%;

- pKa: 6.15-9.70-12.02;
- 粒度分析分布: 1 - 60 微米。

PLGA 具有下列特征:

- 分子量 116,500 D;
- 乳酸单体与乙醇酸 (glycol) 单体的摩尔比: 70: 30;
- 特性粘数 ( $\text{CHCl}_3$ ): 在 25℃ 下测定为 0.98dl/g;
- 粒度分析分布: 90% 的情况是 50 - 150 微米。

通过加入 16ml 乙醇、使用 16mm 筛网 (grid) 对获得的混合物进行湿法制粒。

在干燥气流中 25℃ 温度下干燥获得的颗粒。

干燥后颗粒中乙醇的含量按重量计为 0.66%。

最终使用带有 1.5mm 直径和 17.55mm 长冲头的挤压机挤压所述颗粒。

螺杆的旋转速度为 5 转/分钟且进入挤压机时的温度为 30℃ 而离开挤压机时的温度为 100℃。

将通过挤压步骤获得的圆柱体稍微拉伸且然后切成 18mm 长的段, 最后将其进行放射灭菌。在这种方式中, 获得了直径为 1.5mm、长 18mm 且 avoreline 含量按重量计为 25.3% 的皮下用植入物。

在  $\times 275$  放大倍数的显微镜下检测的这些植入物的横截面显示在 PLGA 物质团中 avoreline 颗粒的不均匀分布, 正如附图 1 中所示。特别地, avoreline 颗粒保留了其 1 微米 - 60 微米的起始粒度分析。

对使用 US 5,366,734 中获得的公知技术产生的植入物进行相同的显微镜检测, 在  $1100\times$  放大倍数下显示附图 2 中所示的两种成分的均匀分布。

### 体外释放动力学

在体外测试按照实施例 1 制备的植入物以便检测释放 avoreline 的动力学特性。

本试验在下列条件下进行。

将 5 个植入物导入一个烧瓶并加入 5ml 的 pH 7.4 的磷酸盐缓冲

液。本试验在 37℃ 下进行 210 天，使用 100 转/分钟持续搅拌该溶液。

每周对相同期限内释放的含活性组分的缓冲溶液进行取样并分析，同时如上所述向烧瓶中加入 5ml 磷酸盐缓冲液。

通过 HPLC 在下列条件下测定 avoreline 在所述溶液中的含量：

|       |                                                                                |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 柱：    | Vydac 218TP 54300A 介质，<br>5μm；大小 250 × 4.6mm                                   |
| 流动相：  | 将 750ml、0.1M 磷酸加入到<br>250ml 的乙腈中并用三乙胺将<br>pH 调节至 2.5 并通过 FH 型滤<br>膜（微孔）将混合物过滤。 |
| 输出：   | 1.5ml/分钟                                                                       |
| 温度    | 30℃                                                                            |
| 测定：   | 220nm 处的 UV                                                                    |
| 注射：   | 10μl 体积                                                                        |
| 分析时间： | 15 分钟                                                                          |

结果如附图 3 中所示，其中 X 轴表示用天数表示的时间且 Y 轴表示用 mg 表示的 avoreline 释放的累积量。

#### 实施例 2

重复实施例 1，区别在于用 1.5mm 直径、15mm 长和按重量计为 20.9 % 的 avoreline 含量来生产植入物。

显微镜检测产生了与实施例 1 类似的结果。体外释放试验结果如附图 4 中所示，其中参数与附图 3 中的参数相同。

#### 实施例 3

重复实施例 1，区别在于使用具有 121,900 D 分子量的 PLGA 并制备具有 1.5mm 直径、18mm 长和按重量计为 27.9% 的 avoreline 含量的植入物。

显微镜检测和释放试验结果产生了与实施例 1 相似的结果。

#### 实施例 4

将 9 克 avoreline 与 24 克聚乳酸-乙醇酸 (PLGA) 充分混合。

avoreline 具有下列特征:

- 酸-碱计量滴定度: 按重量计 90.1%;
- pKa: 6.15-9.70-12.02;
- 粒度分析分布: 1-60 微米。

PLGA 具有下列特征:

- 分子量 121,900 D;
- 乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比: 70: 30;
- 粒度分析分布: 90% 的情况是 50-150 微米。

通过加入 6ml 水、使用 1.6mm 筛网 (grid) 对获得的混合物进行湿法制粒。

在 25℃ 温度下于干燥气流中将获得的颗粒干燥 12 小时。

干燥后颗粒中水的含量按重量计为 1.8%。

如实施例 1 中所述进行挤压和随后的操作步骤。

所获得的植入物具有的 avoreline 滴定度按重量计为 27.6%。

显微镜检测和释放试验产生了与实施例 1 相似的结果。

#### 实施例 5

将 6 克 tryptoreline 与 14 克 PLGA 充分混合。

tryptoreline 具有的滴定度按重量计为 90.5% 且粒度分析分布为 1-60 微米。

PLGA 具有的分子量为 121,900 D、乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为 70: 30 且 90% 的粒度分析分布情况为 50-150 微米。

通过加入 8ml 乙醇、使用 1.6mm 筛网 (grid) 对获得的混合物进行湿法制粒。

在 25℃ 温度下于干燥气流中将获得的颗粒干燥 12 小时。

干燥后颗粒中乙醇的含量按重量计为 1.0%。

如实施例 1 中所述进行挤压和随后的操作步骤。

所获得的植入物具有的 avoreline 滴定度按重量计为 24.7%。显微镜检测和释放试验产生了与实施例 1 相似的结果。

### 实施例 6

将 6 克戈舍瑞林与 14 克 PLGA 充分混合。

戈舍瑞林具有的滴定度按重量计为 89.5% 且粒度分析分布为 1-60 微米。

PLGA 具有的分子量为 121,900 D、乳酸单体与乙醇酸单体的摩尔比为 70: 30 且 90% 的粒度分布情况为 50-150 微米。

通过加入 8ml 乙醇、使用 1.6mm 筛网 (grid) 对获得的混合物进行湿法制粒。

在 25℃ 温度下于干燥气流中将获得的颗粒干燥 12 小时。

干燥后颗粒中乙醇的含量按重量计为 1.1%。

如实施例 1 中所述进行挤压和随后的操作步骤。

所获得的植入物具有的戈舍瑞林滴定度按重量计为 24.9%。显微镜检测和释放试验产生了与实施例 1 相似的结果。

### 临床实验

使用按照本发明制备的皮下植入物在 60 位患有前列腺肿瘤的患者中进行临床试验。

用具有 10mg avoreline 含量的植入物治疗一组患者并用具有 15mg avoreline 含量的植入物治疗第二组患者。

实验结果如附图 5-8 中所示。

可以将这些附图的曲线解释如下：

- 曲线 a) 代表 FSH 的平均血浆浓度；
- 曲线 b) 代表睾酮的平均血浆浓度；
- 曲线 c) 代表 LH 的平均血浆浓度；
- 曲线 d) 代表 avoreline 的平均血浆浓度；
- 线 e) 是关于睾酮的阉割 (castration) 线。

附图 5 和附图 7 涉及具有 10mg avoreline 含量的植入物的用途，而附图 6 和 8 涉及具有 15mg avoreline 含量的植入物的用途。

就附图 5 和 6 而言，左侧的纵坐标表示以 IU/L 计的 LH 和 FSH 的血浆浓度，而右侧的纵坐标表示以 nmol/L 计的睾酮的血浆浓度。

就附图 7 和 8 而言，左侧的纵坐标表示以 pg/mL 计的 avoreline 的血浆浓度，而右侧的纵坐标表示以 nmol/L 计的睾酮的血浆浓度。

在所有附图中，将自植入物插入的时间（表示为周）列在 X 轴上。

正如从这些附图中观察到的，使用本发明的植入物在植入物插入后 4 周内抑制了睾酮，其作用持续约 7 个月至约 12 个月的期限。

在插入植入物后约 6 个月内测定可以测定的 avoreline 的血浆浓度。

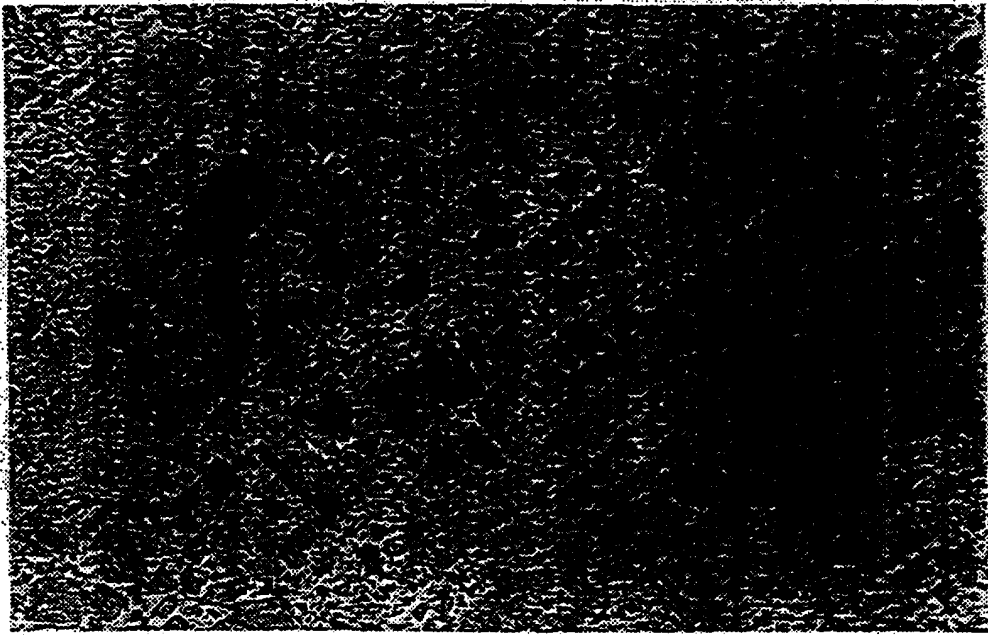


图 1

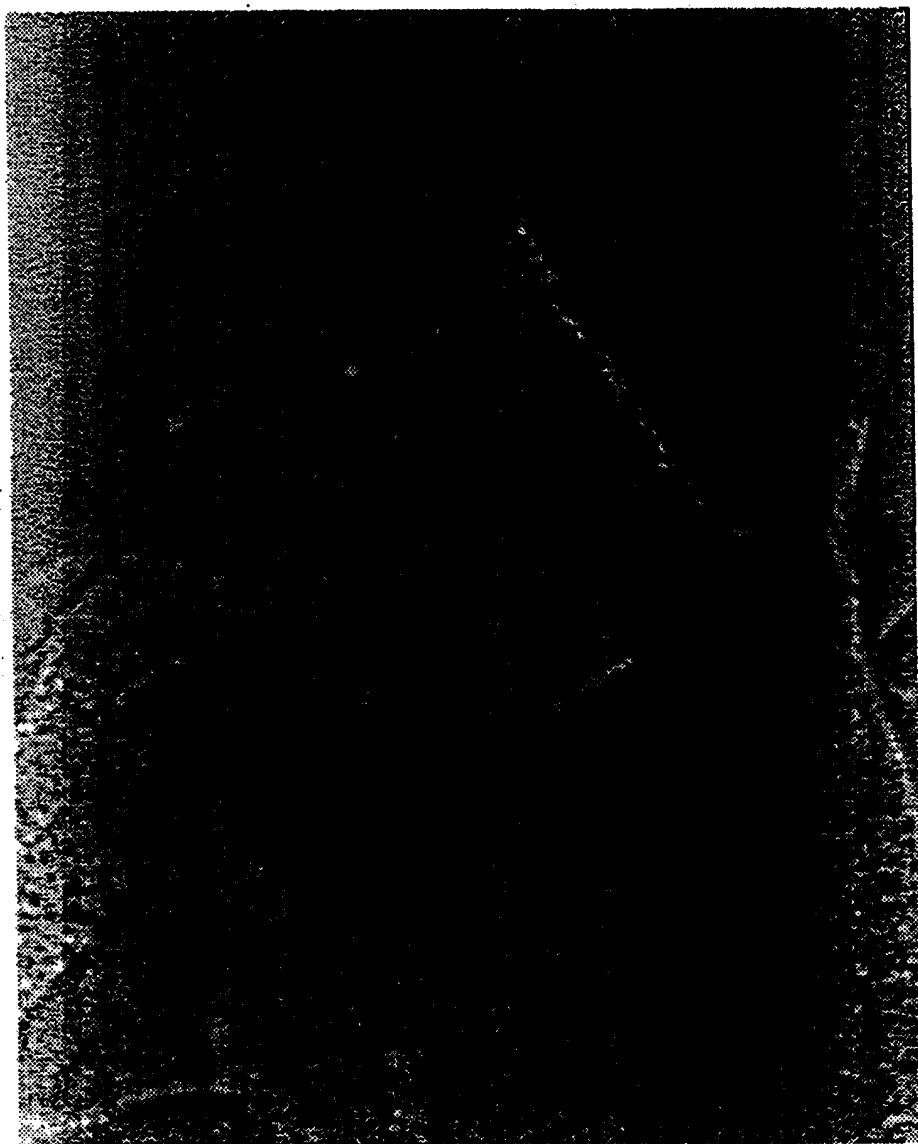


图 2

图 3

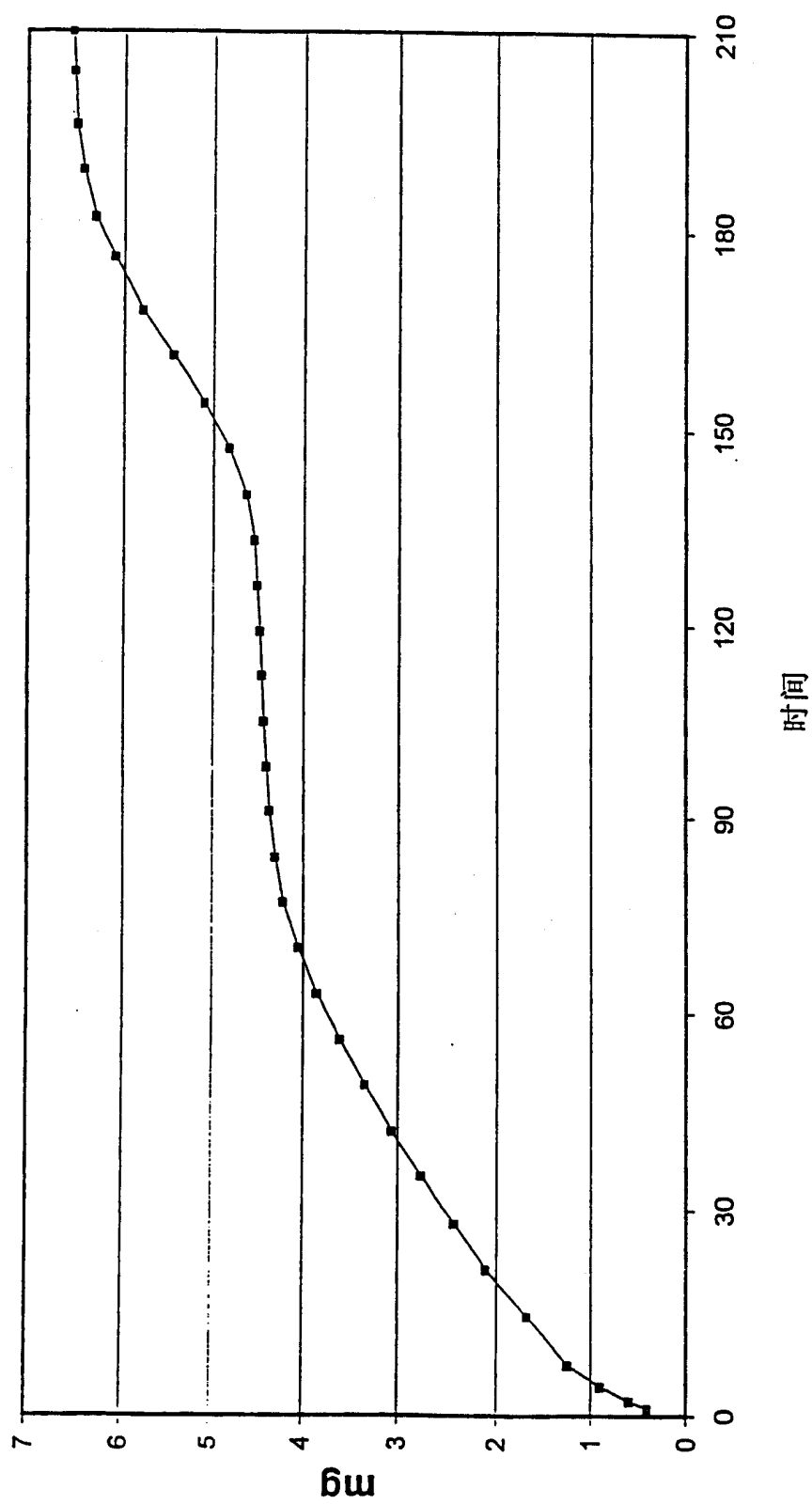
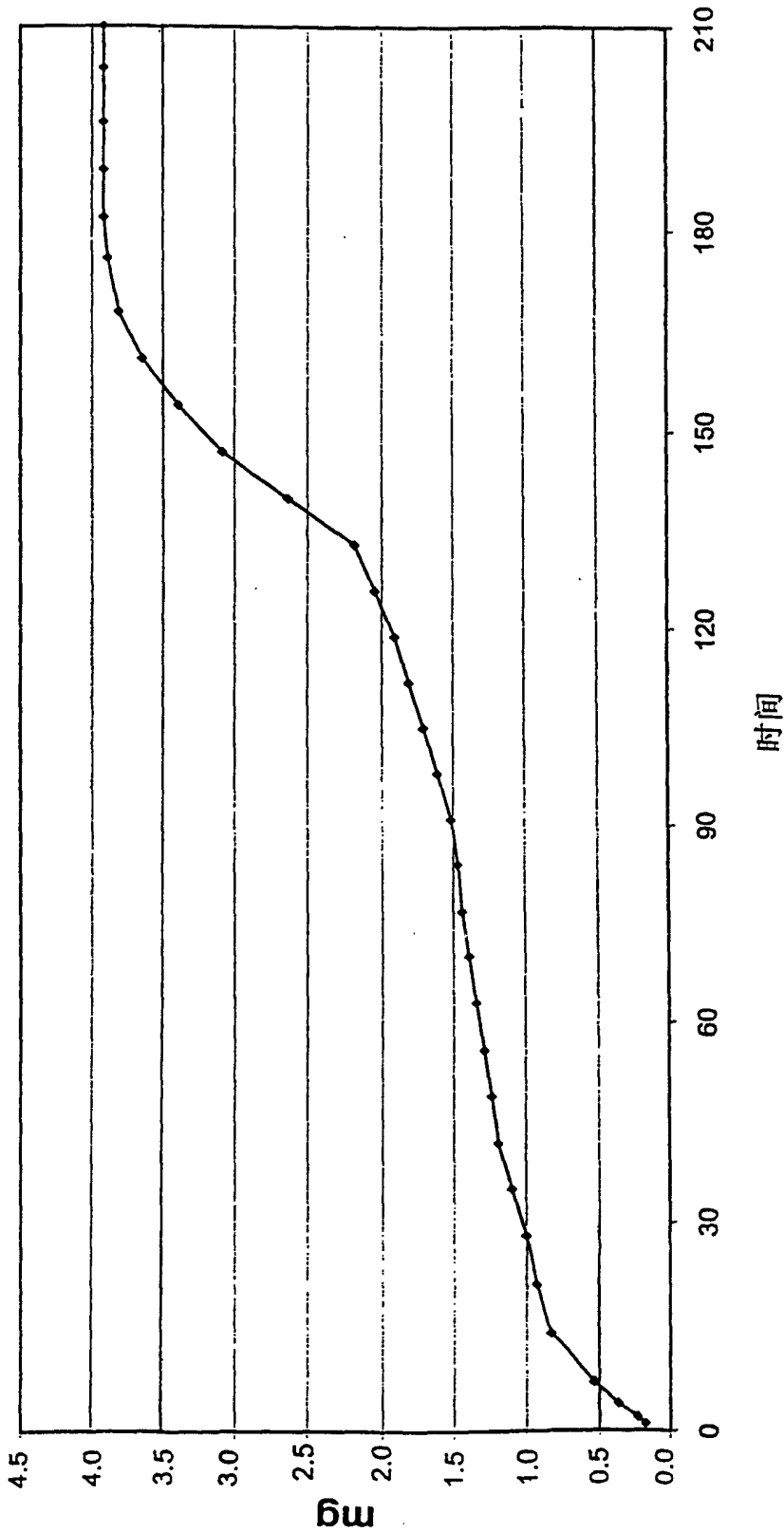
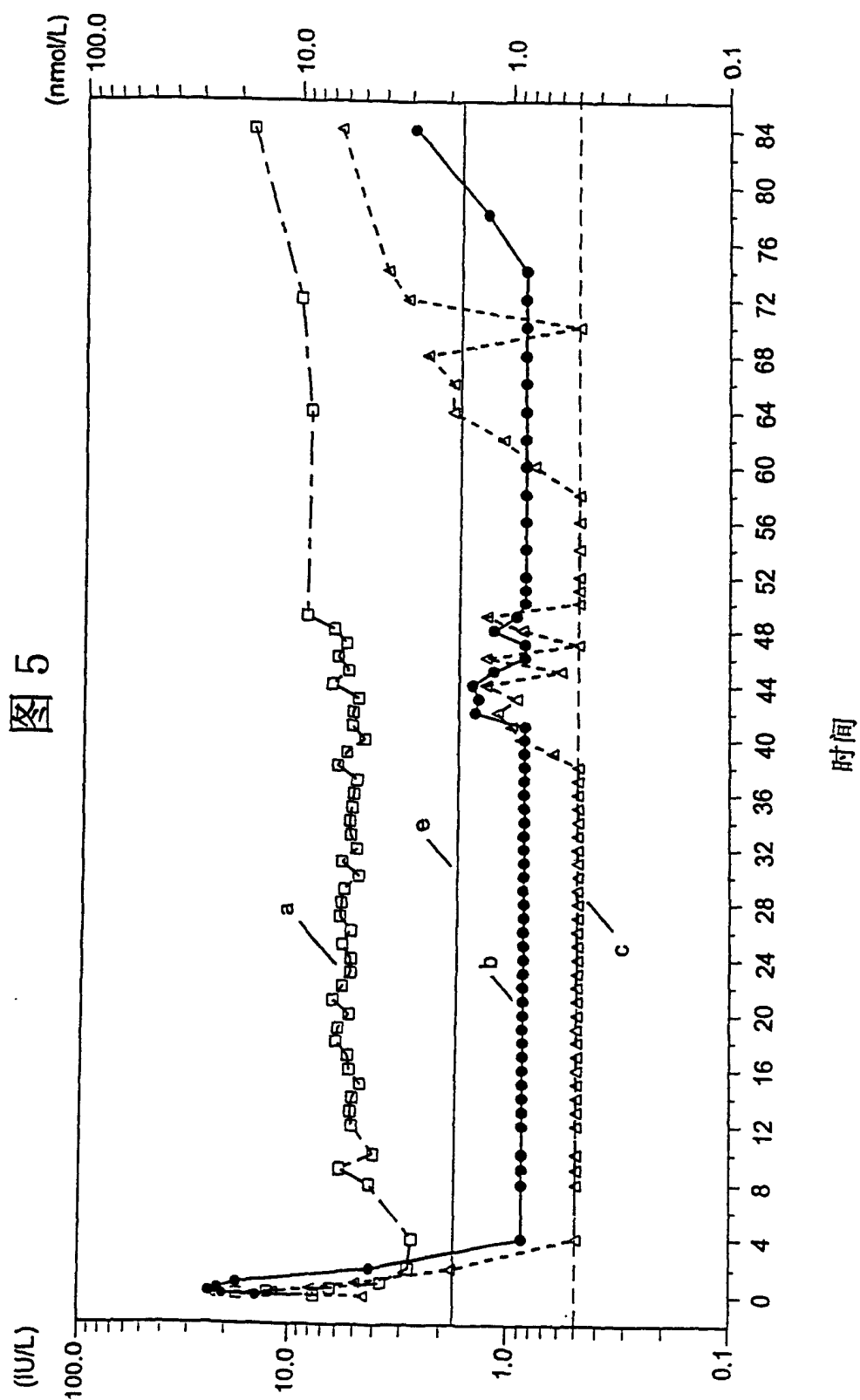


图 4





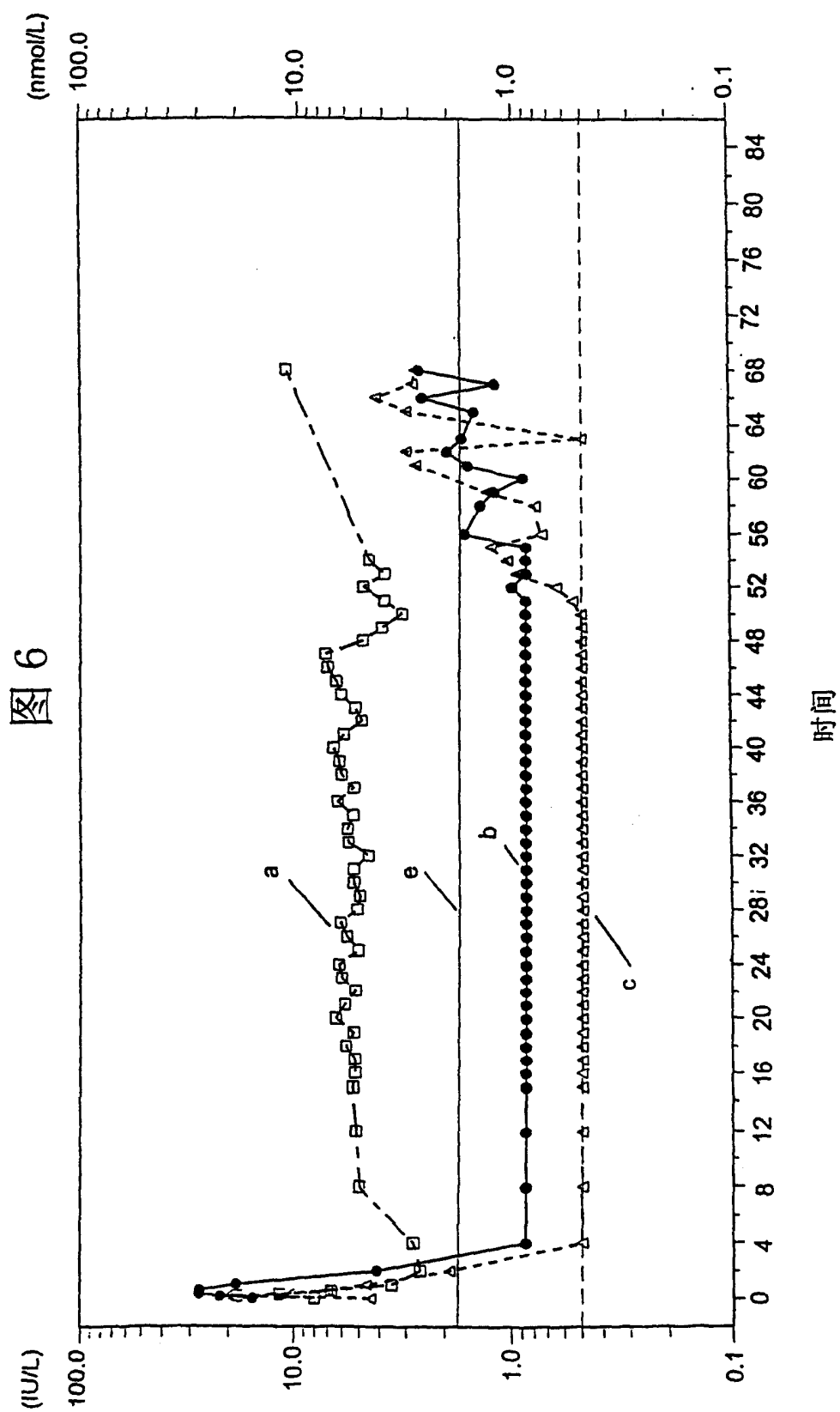


图 7

