



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102159163 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 10

(21) 申请号 200980133937. 3

(22) 申请日 2009. 07. 14

(30) 优先权数据

61/080, 289 2008. 07. 14 US

61/154, 785 2009. 02. 24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 02. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2009/000701 2009. 07. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/007623 EN 2010. 01. 21

(73) 专利权人 波利皮得有限公司

地址 以色列耐斯茨奥纳

(72) 发明人 诺姆·伊曼纽尔 摩西·纽曼

沙洛莫·巴拉克

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 陶贻丰 郑霞

(51) Int. Cl.

A61F 13/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004/0247624 A1, 2004. 12. 09, 全文.

US 2005/0249697 A1, 2005. 11. 10, 全文.

US 2004/0115240 A1, 2004. 06. 17, 全文.

US 2004/0247624 A1, 2004. 12. 09, 全文.

US 2005/0208100 A1, 2005. 09. 22, 全文.

US 2006/0147520 A1, 2006. 07. 06, 全文.

审查员 李典英

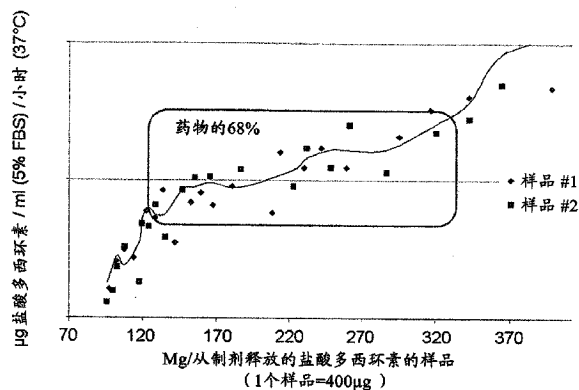
权利要求书3页 说明书41页 附图12页

(54) 发明名称

持续释放药物载体组合物

(57) 摘要

本发明提供了用于活性成分的延长释放的组合物,其包含由生物可降解聚合物形成的脂质饱和的基质。本发明还提供了产生基质组合物的方法和使用基质组合物以在需要其的受治疗者体内提供活性成分的控制释放的方法。



1. 一种基质组合物,其包含:

- a. 与具有极性基团的第一脂质缔合的生物可降解聚合物,其中所述第一脂质包括甾醇;
- b. 包含具有至少 14 个碳的烃链的至少一种磷脂的第二脂质;和
- c. 药学活性剂;

其中所述基质组合物是脂质饱和的、基本上无水的且具有有序的多层结构,在所述有序的多层结构中,所述生物可降解聚合物和脂质是以层的形式有序的,且其中所述基质组合物适合用于提供所述药学活性剂的持续释放,其中所述药学活性剂的至少 50% 以零级动力学从所述基质组合物释放。

2. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其中所述磷脂是具有含有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱。

3. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其中所述生物可降解聚合物是选自以下组成的组的生物可降解聚酯:聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、乳酸乙醇酸共聚物(PLGA) 和其组合。

4. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其中所述药学活性剂选自:抗生素、抗真菌剂、非甾体抗炎药、甾类、抗癌剂、成骨因子和骨再吸收抑制剂。

5. 根据权利要求 4 所述的基质组合物,其中所述药学活性剂选自抗生素或抗真菌剂。

6. 根据权利要求 4 所述的基质组合物,其中所述药学活性剂是抗癌剂。

7. 根据权利要求 4 所述的基质组合物,其中所述药学活性剂是非甾体抗炎药(NSAID)。

8. 根据权利要求 4 所述的基质组合物,其中所述药学活性剂是甾类。

9. 根据权利要求 4 所述的基质组合物,其中所述药学活性剂选自成骨因子或骨再吸收抑制剂。

10. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其中总脂质与所述生物可降解聚合物的重量比在 1.5:1 至 9:1 之间,包括端值在内。

11. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其包含多种选自以下的药学活性剂:抗生素、抗真菌剂、非甾体抗炎药(NSAID)、甾类、抗癌剂、成骨因子和骨再吸收抑制剂。

12. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其中所述基质组合物是均质的。

13. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其包含鞘脂。

14. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其包含生育酚。

15. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其还包含选自由磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇或其组合组成的组的另外的磷脂。

16. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其还包含具有 14 个或更多个碳原子的游离脂肪酸。

17. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其还包含能够与选自由胶原分子、纤维蛋白分子和肝素组成的组的靶分子相互作用的靶向部分。

18. 根据权利要求 17 所述的基质组合物,其中所述靶向部分是纤连蛋白肽。

19. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其还包含聚乙二醇化脂质。

20. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其中所述甾醇是胆固醇。

21. 根据权利要求 20 所述的基质组合物,其中所述胆固醇以所述基质组合物的总脂质

含量的 5-50 摩尔百分比的量存在。

22. 根据权利要求 1 所述的基质组合物,其用于所述药学活性剂的持续释放,其中所述药学活性剂的至少 60% 以零级动力学从所述基质组合物释放。

23. 根据权利要求 22 所述的基质组合物,其用于所述药学活性剂的持续释放,其中所述药学活性剂的至少 65% 以零级动力学从所述基质组合物释放。

24. 一种植入物,其包含根据权利要求 1 所述的基质组合物。

25. 一种用于活性剂的持续释放的药物组合物,其包含根据权利要求 1 所述的基质组合物。

26. 根据权利要求 25 所述的药物组合物,其中所述活性剂选自:抗生素、抗真菌剂、非甾体抗炎药、甾类和抗癌剂、成骨因子和骨再吸收抑制剂。

27. 根据权利要求 5 所述的基质组合物在制备用于将抗生素施用于需要其的受治疗者的药剂中的用途。

28. 根据权利要求 5 所述的基质组合物在制备用于治疗牙周炎的药剂中的用途。

29. 根据权利要求 7 所述的基质组合物在制备用于将非甾体抗炎药(NSAID)施用于需要其的受治疗者的药剂中的用途。

30. 根据权利要求 7 所述的基质组合物在制备用于治疗牙周炎的药剂中的用途。

31. 根据权利要求 9 所述的基质组合物在制备用于将骨再吸收抑制剂施用于需要其的受治疗者的药剂中的用途。

32. 根据权利要求 9 所述的基质组合物在制备用于在需要其的受治疗者中刺激骨增加的药剂中的用途。

33. 一种医疗装置,其包括:基材和沉积在所述基材的至少一部分上的生物相容的涂层,其中所述生物相容的涂层包含根据权利要求 1 所述的基质组合物。

34. 根据权利要求 33 所述的医疗装置,其中所述生物相容的涂层包括多层。

35. 根据权利要求 33 所述的医疗装置,其中所述基材包括选自由以下组成的组的至少一种材料:羟基磷灰石、不锈钢、钴-铬、钛合金、钽、陶瓷和明胶。

36. 根据权利要求 33 所述的医疗装置,其中所述基材选自:矫形钉、矫形螺丝、矫形线、矫形针、金属或聚合物植入物、骨填充粒子、胶原和非胶原膜、缝合材料、矫形粘固剂和海绵。

37. 根据权利要求 36 所述的医疗装置,其中所述矫形钉是矫形 U 形钉。

38. 根据权利要求 36 所述的医疗装置,其中所述骨填充粒子选自同种异体的、异种的和人造的骨粒子。

39. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的基质组合物用于选自以下的基质的涂覆的用途:矫形钉、矫形螺丝、矫形线、矫形针、金属或聚合物植入物、骨填充粒子、胶原和非胶原膜、缝合材料、矫形粘固剂和海绵。

40. 根据权利要求 39 所述的用途,其中所述矫形钉是矫形 U 形钉。

41. 一种产生基质组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

a. 向第一挥发性有机溶剂中混合入:(i)生物可降解聚合物和(ii)具有极性基团的第一脂质,所述第一脂质包括至少一种甾醇;

b. 向第二挥发性有机溶剂中混合入:(i)至少一种药学活性剂;(ii)选自具有至少 14

个碳的烃链的磷脂的第二脂质 ;及

c. 将步骤(a)和(b)产生的产物混合以产生均质的混合物 ;且

d. 蒸发所述第一挥发性有机溶剂和所述第二挥发性有机溶剂 ;

其中所述方法的每个步骤基本上无水溶液 ;

由此产生均质的基质组合物,其中所述基质组合物具有有序的多层结构。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述磷脂是具有含有至少14个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱。

43. 根据权利要求41所述的方法,其中所述第一脂质还包括含有具有至少14个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺。

44. 根据权利要求41所述的方法,其中所述生物可降解聚合物是选自由以下组成的组的聚酯:聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、乳酸乙醇酸共聚物(PLGA)和其组合。

## 持续释放药物载体组合物

### 发明领域

[0001] 本发明提供了用于活性成分的延长释放 (extended release) 的组合物, 其包括具有生物可降解聚合物的基于脂质的基质。本发明还提供了产生基质组合物的方法和使用基质组合物以在需要其的受治疗者体内提供活性成分的控制释放的方法。

### [0002] 发明背景

[0003] 基于脂质的药物递送系统是药物科学领域熟知的。通常, 它们用于配制具有差的生物利用度的药物或高毒性的药物或两者兼具的药物。在已经获得接受的普遍的剂量形式中是包括小的单层媒介物、多层媒介物和许多其它类型的脂质体的许多不同类型的脂质体; 包括油包水乳液、水包油乳液、水包油包水双乳液、亚微米乳液、微米乳液的不同类型的乳液; 胶束和许多其它疏水性药物载体。基于脂质的递送系统的这些类型可以是高度地专门允许靶向的药物递送或降低的毒性或增加的代谢稳定性以及类似的。在数天、周和更长的范围内的延长释放不是通常与体内基于脂质的药物递送系统关联的特征。

[0004] 理想的持续释放 (sustained release) 药物递送系统应当展现由使用的具体的赋形剂的类型和比例容易地控制的动力学特征和其它特征。有利地, 持续释放药物递送系统应当提供亲水性、两亲性以及疏水性药物的溶液。

### [0005] 牙周炎

[0006] 已经显示使用全身性多西环素和 NSAID 联合治疗抑制慢性牙周炎患者的牙龈中的组织损伤。组织损伤由致病的细菌的活动和宿主基质金属蛋白酶 (MMP) 活性联合导致。抗生素治疗与抗炎性药物的联合抑制这两种途径。通过以受控的方式局部地释放这些药物的方法将获得功效的增强和副作用的减少。

### [0007] 骨增加

[0008] 要求骨增加 (bone augmentation) 的骨疾病包括良性和恶性骨肿瘤, 位于骨中的癌症, 感染性骨疾病和涉及内分泌学、自身免疫、营养不良、遗传因素和骨生长和吸收失衡的病因学的其它骨疾病。实例是诸如骨肉瘤 / 骨恶性纤维组织细胞瘤 (PDQ)、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、纤维肉瘤和恶性纤维组织肉瘤、骨巨细胞瘤、脊索瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨关节炎、佩吉特氏骨病、关节炎、退化性变化、骨质疏松症、成骨不全、骨刺、肾性骨营养不良、甲状旁腺功能亢进、骨髓炎、内生软骨瘤、骨软骨瘤、骨硬化症、与糖尿病关联的骨和关节问题的疾病。

[0009] 立即的和延迟的感染是矫形外科学领域中的主要并发症。在矫形外科治疗之后减少并发症将促使效率和矫形外科治疗的成功且在一些情况下其将降低死亡率。还存在对允许在感染部位的治疗和诱发感染部位的治疗的功效的需要。

[0010] 矫形外科学 (orthopedics) 或矫形外科 (orthopedic surgery) 领域中另一重要的方面是需要在修复和再生过程中加速软组织和硬组织恢复。

### [0011] 药物递送中的脂质体和生物可降解聚合物

[0012] 迄今, 已经考虑开始使用脂质结合生物高分子, 但这尚未被成功地引入临床实践。

[0013] Boswell 等人的 US 3, 773, 919 描述了来源于包括乳酸、乙醇酸及其共聚物的

$\alpha$ -羟基羧酸的聚合物的用途,以及它们在持续释放制剂中的用途。这些聚合物展现了慢的生物降解能力但通常具有有限的药物保持能力。

[0014] Lenk 等人的 US 4,522,803 中描述了脂质体。脂质体通常展现足够的药物递送药物保持能力但相对有限的体内半衰期。已经开发了许多不同类型的脂质体用于特别的应用。实例可以参见,除了别的以外,美国专利第 5,043,166 号;第 5,316,771 号;第 5,919,480 号;第 6,156,337 号;第 6,162,462 号;第 6,787,132 号;第 7,160,554 号等。

[0015] Schneider 等人的美国专利 6,333,021 和 6,403,057 公开了具有包封气体核的生物可降解膜的微胶囊。该膜包含具有的生物降解聚合物的按重量计高至 75% 的水不溶性脂质,包封用空气或气体填充的核。微胶囊可以是非聚结的(non-coalescent)、干燥的和立即可分散的,且用作疗法上活性的剂的递送媒介物和/或用作成像身体器官的对比剂。微胶囊通过以下的方法产生,其中油包水乳液由包含溶解的脂质的有机溶液和含表面活性剂的水溶液制备。将冻干的混合物再分散在水性载体中,且将微胶囊干燥。水的贯穿该程序的存在排除了耐水的、脂质饱和和基质的形成;因此,这些材料在体内经受大量的降解。

[0016] Sankaram 的美国专利 6,277,413 和 6,793,938 公开了含生物可降解脂质/聚合物的组合物,其由以下过程形成:a) 从第一含水相和挥发性有机溶剂相形成油包水乳液,挥发性有机溶剂相包含挥发性有机溶剂、在有机溶剂中可溶解的生物可降解聚合物或共聚物和脂质;b) 将该“油包水”乳液分散入无表面活性剂的第二含水相以形成溶剂小球,和 c) 从溶剂小球中除去挥发性有机溶剂以形成悬浮在第二含水相中的微球组合物。该方法公开了使用水溶液,排除耐水的、脂质饱和和基质的形成。

[0017] Jang 的美国专利 4,882,167 公开了用于生物活性剂的片剂或植入物的控制释放基质,其通过疏水性碳水化合物聚合物例如乙基纤维素和难以消化的可溶性组分即蜡,例如棕榈蜡、脂肪酸材料或中性脂质的干燥直接压缩产生。使用的碳水化合物聚合物不适合在通过注射或植入施用之后数周或数月的范围内释放。另外,组合物被制备成无任何溶剂(水性的或有机的),排除了均匀的脂质饱和和的基质结构的形成。

[0018] Fukuhira 等人的美国专利申请 2006/0189911 公开了由作为生物可降解聚合物的聚乳酸和磷脂制备的蜂窝膜的抗粘连膜。无公开内容提供对用作例如抗生素或 NSAID 药物的递送系统的膜的改进。另外,所公开的膜在高湿度的条件下被浇注,因此排除耐水的、脂质饱和和基质的形成;这些植入物因此在体内经受大量的降解。

[0019] Ljusberg-Wahren 等人的美国专利申请 2006/0073203 公开了口服可施用的组合物,其包含聚合物、脂质和生物活性剂的干燥混合物,期望与水或胃肠道流体接触后形成包含脂质、生物活性剂和可选择地还有水的粒子。使用的聚合物在消化期间,例如小于一天的时间期间,在消化道中分解。这样的组合物完全不适合在通过注射或植入施用之后数周或数月的范围内释放。

[0020] 现有技术未提供这样的组合物:适合达到从脂质饱和的聚合物基质持续释放或程序释放或控制释放以用于牙周病或矫形外科用途。上文的文献未显示公开的组合物在 NSAID 化合物、抗生素化合物或用于骨增加的化合物的递送中的用途。

[0021] 发明概述

[0022] 本发明提供了用于活性成分的延长释放的组合物,其包含含有生物可降解聚合物的基于脂质的基质。本发明还提供了产生基质组合物的方法和使用基质组合物以在需要其

的受治疗者体内提供活性成分的控制释放的方法。

[0023] 在一方面,本发明提供了包含以下的基质组合物:(a)与具有极性基团的第一脂质缔合的生物可降解的药学上可接受的聚合物;(b)选自具有至少14个碳的烃链的磷脂的第二脂质;和(c)药学活性剂,其中基质组合物适合提供药学剂的持续释放。在特别的实施方式中,聚合物和磷脂形成基本上无水的基质组合物。

[0024] 根据具体的实施方式,生物可降解聚合物包括选自由以下组成的组的聚酯:PLA(聚乳酸)、PGA(聚乙醇酸)、PLGA(乳酸乙醇酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid)))和其组合。

[0025] 根据具体的实施方式,具有极性基团的第一脂质选自甾醇、生育酚和磷脂酰乙醇胺。根据具体的实施方式,第一脂质与生物可降解聚合物混合以形成非共价的缔合。

[0026] 根据一些实施方式,第二脂质包括磷脂酰胆碱。根据一些实施方式,第二脂质包括磷脂酰胆碱的混合物。根据一些实施方式,第二脂质包括磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺或任何其它类型的磷脂的混合物。

[0027] 任何类型的药物分子可以被并入用于持续释放和/或控制释放的基质组合物中。根据具体的实施方式,药学活性剂选自由以下组成的组:抗生素、抗真菌剂、NSAID、甾类、抗癌剂、成骨因子(osteogenic factor)和骨再吸收抑制剂。根据可选的实施方式,药学活性剂选自疏水性剂、两亲性剂或水溶性剂。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0028] 在另一实施方式中,磷脂是具有至少14个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱。在另一实施方式中,组合物进一步包含具有至少14个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方式中,组合物进一步包含胆固醇。在另一实施方式中,在本发明的基质组合物中,胆固醇以基质组合物的总脂质含量的5-50摩尔百分比的量存在。在另一实施方式中,基质组合物是均质的。在另一实施方式中,基质组合物以基于脂质的基质的形式,其形状和边界由生物可降解聚合物确定。在另一实施方式中,基质组合物以植入物的形式。

[0029] 在一些实施方式中,药学活性剂是并入基质组合物中的抗生素。在一些实施方式中,抗生素具有低水溶性。在另一实施方式中,抗生素是疏水性抗生素。在另一实施方式中,抗生素是两亲性抗生素。在另一实施方式中,组合物进一步包含非甾体抗炎药(NSAID)。在另一实施方式中,NSAID也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,NSAID具有低水溶性。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0030] 在具体的实施方式中,本发明提供了包含以下的基质组合物:(a)生物可降解聚酯;(b)甾醇;(c)具有至少14个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d)具有至少14个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;和(e)抗生素或抗真菌剂。在另一实施方式中,基质组合物包含按重量计至少50%的脂质。在另一实施方式中,基质组合物是均质的。在另一实施方式中,基质组合物以基于脂质的基质的形式,其形状和边界由生物可降解聚合物确定。在另一实施方式中,基质组合物以植入物的形式。

[0031] 根据可选的实施方式,抗生素或抗真菌剂选自疏水性剂、两亲性剂或水溶性剂。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0032] 在另一实施方式中,本发明提供了包含以下的基质组合物:(a)生物可降解聚酯;(b)甾醇;(c)具有至少14个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d)具有至少14个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;和(e)非甾体抗炎药(NSAID)。在另一实施方式中,基质组合

物包含至少 50% 的脂质。在另一实施方式中, NSAID 具有低水溶性。在另一实施方式中, NSAID 是疏水性 NSAID。在另一实施方式中, NSAID 是两亲性 NSAID。在另一实施方式中, 基质组合物以基于脂质的基质的形式, 其形状和边界由生物可降解聚合物确定。在另一实施方式中, 基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中, 基质组合物是均质的。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0033] 在另一实施方式中, 本发明提供了包含以下的基质组合物: (a) 生物可降解聚酯; (b) 甾醇; (c) 具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺; (d) 具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱; 和 (e) 成骨因子或骨再吸收抑制剂。在另一实施方式中, 基质组合物包含至少 50% 的脂质。在另一实施方式中, 骨再吸收抑制剂具有低水溶性。在另一实施方式中, 骨再吸收抑制剂是疏水性骨再吸收抑制剂。在另一实施方式中, 骨再吸收抑制剂是两亲性骨再吸收抑制剂。在另一实施方式中, 组合物进一步包含 NSAID。在另一实施方式中, NSAID 也被并入基质组合物中。在另一实施方式中, 基质组合物以基于脂质的基质的形式, 其形状和边界由生物可降解聚合物确定。在另一实施方式中, 基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中, 基质组合物是均质的。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0034] 在另一实施方式中, 本发明提供了包含以下的基质组合物: (a) 生物可降解聚酯; (b) 甾醇; (c) 具有至少 14 个碳的饱和的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺; (d) 具有至少 14 个碳的饱和的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱; (e) 活性剂; 和 (f) 能够与靶细胞的表面分子相互作用的靶向部分。在另一实施方式中, 活性剂选自自由以下组成的组: NSAID、抗生素、抗真菌剂、甾类、抗癌剂、成骨因子和骨再吸收抑制剂。在另一实施方式中, 聚合物和磷脂形成基本上无水的基质组合物。在另一实施方式中, 基质组合物能够在体内被降解成小泡 (vesicle), 一些或所有质量的被释放的活性剂被整合 (integrate) 在小泡中。在另一实施方式中, 基质组合物能够在体内被降解以形成小泡, 活性剂和靶向部分被整合在小泡中。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0035] 在另一实施方式中, 本发明的基质组合物用于药学活性剂的持续释放, 其中药学活性剂的至少 50% 以零级动力学从基质组合物释放。在另一实施方式中, 本发明的基质组合物用于药学活性剂的持续释放, 其中药学活性剂的至少 60% 以零级动力学从基质组合物释放。在另一实施方式中, 本发明的基质组合物用于所述药学活性剂的持续释放, 其中药学活性剂的至少 65% 以零级动力学从基质组合物释放。

[0036] 在另一实施方式中, 本发明提供了包含本发明的基质组合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在另一实施方式中, 基质组合物以微球的形式。在另一实施方式中, 本发明提供了包含本发明的微球和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在另一实施方式中, 药物组合物以肠胃外可注射形式。在另一实施方式中, 药物组合物以不溶化的形式。在另一实施方式中, 赋形剂适合注射。在另一实施方式中, 赋形剂适合输液。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0037] 在另一实施方式中, 在有机溶剂的蒸发之后, 本发明的基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中, 植入物是均质的。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0038] 在一些实施方式中, 本发明的生物可降解聚酯经非共价键与甾醇缔合。在一些实施方式中, 本发明的生物可降解聚酯经氢键与甾醇缔合。

[0039] 在另一实施方式中, 从本发明的组合物产生植入物的过程包括以下步骤: (a) 产



生根据本发明的方法的疏松材料形式的基质组合物 ; 和 (b) 将疏松材料转移入具有期望形状的模具或固体容器中。

[0040] 本文还提供了制备本发明的组合物的方法和使用其的方法。

[0041] 根据另一方面, 用于药学剂的持续释放的基质组合物通过包括以下的过程产生 : 提供包含生物可降解聚合物和具有极性基团的第一脂质的挥发性有机溶剂的第一溶液或分散体 ; 提供包含第二挥发性有机溶剂和第二脂质的第二溶液或分散体, 第二脂质包括至少一种磷脂, 和药学活性剂 ; 混合第一和第二溶液以形成均质混合物 ; 蒸发挥发性溶剂以产生包含药学活性剂的均质的聚合物磷脂基质。根据具体的制剂中使用的具体的药物和其它物质做出具体的溶剂的选择, 制剂意欲包入具体的活性剂并意欲将其以具体的预计的速率和持续时间释放。在根据所获得的溶液的性质确定的控

[0042] 根据本公开内容, 不同类型的挥发性有机溶液的使用且整个该过程不存在水使得能够形成均质抗水的基于脂质的基质组合物。根据各种实施方式, 第一和第二溶剂可以是相同的或不同的。根据一些实施方式, 一种溶剂可以是非极性的且另一种优选地是可与水混合的。

[0043] 在另一实施方式中, 本发明的方法和组合物的基质组合物是基本上无水的。在另一实施方式中, “基本上无水的” 指包含按重量计少于 1% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指包含按重量计少于 0.8% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指包含按重量计少于 0.6% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指包含按重量计少于 0.4% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指包含按重量计少于 0.2% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指不存在影响组合物的抗水性质的量的水。在另一实施方式中, 该术语指不使用任何含水溶剂制备的组合物。在另一实施方式中, 如本文所描述, 使用基本上无水的过程产生组合物能够达到脂质饱和。脂质饱和给予基质组合物抵抗在体内大量降解的能力 ; 因此, 基质组合物展现了以几天、几周或几个月的范围调节延长释放的能力。

[0044] 在另一实施方式中, 基质组合物是实质上无水的。“实质上无” 指包含按重量计少于 0.1% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指包含按重量计少于 0.08% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指包含按重量计少于 0.06% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指包含按重量计少于 0.04% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指包含按重量计少于 0.02% 的水的组合物。在另一实施方式中, 该术语指包含按重量计少于 0.01% 的水的组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0045] 在另一实施方式中, 基质组合物是无水的。在另一实施方式中, 术语指不包含可检测的量的水的组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0046] 在另一实施方式中, 本发明提供了产生基质组合物的方法, 该方法包括以下步骤 : (a) 将以下与非极性的挥发性有机溶剂合并 : (i) 生物可降解聚酯和 (ii) 甾醇 ; (b) 将以下与可与水混合的挥发性有机溶剂合并 : (i) 选自由以下组成的组的活性剂 : 非甾体抗炎药 (NSAID)、抗生素、抗真菌药、甾类、抗癌剂以及成骨因子和骨再吸收抑制剂 ; (ii) 磷脂酰乙醇胺 ; 和 (iii) 磷脂酰胆碱 ; 和 (c) 将步骤 (a) 和 (b) 产生的产物混合并均质化。在另一实施方式中, 磷脂酰乙醇胺被包含在非极性挥发性有机溶剂中, 而不是可与水混合的挥发性有机溶剂中。在另一实施方式中, 生物可降解聚酯选自由 PLA、PGA 和 PLGA 组成的组。在另一实施方式中, 生物可降解聚合物是本领域已知的任何其它合适的生物可降解聚酯。在

另一实施方式中,包含非极性有机溶剂的混合物在将其与混合物有机溶剂混合之前被均质化。在另一实施方式中,包含可与水混合的有机溶剂的混合物在将其与包含非极性有机溶剂的混合物混合之前被均质化。在另一实施方式中,步骤(a)的混合物中的聚合物是脂质饱和的。在另一实施方式中,基质组合物是脂质饱和的(lipid saturated)。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0047] 在另一实施方式中,本发明的基质组合物可以被用于完全地或部分地涂覆不同基材的表面。在另一实施方式中,待涂覆的基材包括选自以下组成的组的至少一种材料:碳纤维、不锈钢、钴-铬、钛合金、钽、陶瓷和胶原或明胶。在另一实施方式中,基材可以包括任何医疗装置,如矫形手术中使用的矫形钉、矫形螺丝、矫形U形钉(orthopedic staples)、矫形线和矫形针(orthopedic pins),矫形手术和牙周手术中都使用的金属或聚合物植入物,骨填充粒子(bone filler particle)和可吸收的明胶海绵。骨填充粒子可以是同种异体的骨粒子(即,来自人来源)、异种的骨粒子(即,来自动物来源)和人造骨粒子中的任何一种。在另一实施方式中,使用涂覆过的基材的治疗和涂覆过的基材的施用将遵循本领域已知的用于相似的未涂覆过的基材的治疗和施用的过程。在另一实施方式中,涂覆有本发明的生物可降解基质的骨填充粒子基本上作为单成分被施用(不作为与其它成分的混合物的部分被施用)。可选地,涂覆过的骨填充粒子在施用前与任何其它商业上可获得的骨填充粒子或自体的骨混合。在另一实施方式中,骨填充粒子的混合物包括以下至少一种:未涂覆的粒子,涂覆有并入药学活性剂的基质组合物的粒子,涂覆有并入多种药学活性剂或其组合的基质组合物的粒子。在另一实施方式中,形成本发明的基质组合物的成分的量、比和类型是变化的,以根据药学活性剂的生物物理性质/生物化学性质,药学活性剂的治疗有效剂量和期望的持续释放时间周期(通常在数天至数月范围内)调节聚合物-脂质基底(polymer-lipid basis)。

[0048] 将强调的是,使用本发明的组合物的持续释放时期可以考虑两个主要因素来设定:(i)聚合物与脂质含量(特别是具有至少14个碳的脂肪酸部分的磷脂)之间的重量比,和(ii)生物聚合物和脂质的生物化学和/或生物物理学性质。特别地,应当考虑聚合物的降解速率和脂质的流动性。例如,PLGA(85:15)聚合物将比PLGA(50:50)聚合物降解得更缓慢。磷脂酰胆碱(14:0)比磷脂酰胆碱(18:0)在体温下流动性高(更小刚性和更无序)。因此,例如,并入到包含PLGA(85:15)和磷脂酰胆碱(18:0)的基质组合物的药物的释放速率将比并入到包含PLGA(50:50)和磷脂酰胆碱(14:0)的基质的药物的释放速率更缓慢。将决定释放速率的另一方面是被包入(entrap)的或被浸渍的药物的物理特性。另外,药物的释放速率可以进一步通过将其它脂质加入第二溶液的制剂中来控制。这可以包括具有不同长度的脂肪酸,如月桂酸(C12:0),膜活性甾醇(如胆固醇)或其它磷脂,如磷脂酰乙醇胺。根据各种实施方式,活性剂在范围在几天至几个月之间的期望的时期内从组合物释放。

[0049] 从以下的对本发明的详细描述将更容易地理解和认识本发明的这些和其它的特征和优势。

[0050] 附图简述

[0051] 图1(A和B):包封在本发明的制剂中的盐酸多西环素(DOX)被持续地释放持续至少3周。A)从包含PLGA 85:15、胆固醇、 $\alpha$ -生育酚和DSPC(18:0)的基质释放的DOX;B)从包含PLGA 85:15、胆固醇和DSPC(18:0)的基质释放的DOX。

[0052] 图 2:包封在本发明的制剂中的 DOX 的大多数(70%)按照零级动力学被释放。Y 轴以  $\mu\text{g/ml/小时}$  表示 DOX 的释放速度。

[0053] 图 3:骨粒子的宏观结构不受用本发明的制剂涂覆的影响。(A) 骨粒子的最初的结构;(B) 涂覆有包封 DOX 的本发明的制剂的骨粒子;(C) 在血清中孵化 60 天之后的 (B) 的骨粒子。

[0054] 图 4:涂覆骨粒子的表面的基质制剂经历逐渐的表面降解。(A) 未处理的表面;(B) 涂覆过的骨粒子的表面;(C) 在 37°C 在 10% FBS 中 1 天之后的涂覆过的骨粒子的表面;(D) 在 37°C 在 10% FBS 中 30 天之后的涂覆过的骨粒子的表面;(E) 在 37°C 在 10% FBS 中 60 天之后的涂覆过的骨粒子的表面。

[0055] 图 5:基质制剂 (PLGA(85:15)、DPPC(16:0)、胆固醇 10%) 的有序结构由电子显微镜法 ( $\times 18,000$ ) 显示。亮色线表示聚合物,而脂质由聚合物材料之间的暗的填充表示。

[0056] 图 6:本发明的制剂的具体的聚合物/脂质组合物确定了给定药物的释放速率。以制剂的 w/w% 给定的不同浓度的月桂酸 (LA) 和磷脂酰乙醇胺 (PE) 对 90% 的被包入的药物的释放时间的影响。

[0057] 图 7:本发明的制剂中二甲基磷脂酰乙醇胺 (DMPE) 对胆固醇的使用。比较 DOX 从在制备期间用在第一有机溶剂中包含二甲基二肉豆蔻酰基磷脂酰乙醇胺 (DMPE) 的制剂涂覆过的骨粒子的释放曲线(菱形)与在相同的制备阶段在骨粒子的水合(37°C, 5% 血浆)之后用包含胆固醇的制剂涂覆过的骨粒子的释放曲线(方形)。

[0058] 图 8:聚合物和磷脂的性质决定了被包入的药学活性剂的释放速率。氟比洛芬从包含 PLGA(50:50) 和 DMPC(14:0) 的基质释放,而盐酸多西环素从包含 PLGA(85:15) 和 DSPC(18:0) 的基质组合物释放。

[0059] 图 9:DOX 从涂覆有包含 DOX 的制剂的并以 1:4 的比与相似的未涂覆的骨粒子混合的骨粒子的释放特征(菱形)对骨粒子水合(37°C, 5% 血清)之后与相同量的未涂覆的骨粒子混合的游离 DOX 的释放特征。

[0060] 图 10:从涂覆有本发明的制剂的骨粒子释放药物的持续时间线性地依赖于制剂质量。将骨粒子(12mg/样品)用不同质量的包含 DOX 的制剂涂覆(X-轴以 mg 反映制剂质量)。在骨粒子水合之后,监测 DOX 从制剂的释放。Y 轴反映其中包入的 DOX 的积累释放超过总的包入剂量的 90% 的那天。

[0061] 图 11:抗真菌药噻苯咪唑 (TBZ) 从涂覆有包含 TBZ(制剂的总质量的 10%)的制剂 (PLGA 50:50、胆固醇和 DMPC(14:0)) 的骨粒子的释放特征。

[0062] 图 12:抗生素从涂覆有本发明的基质制剂 (PLGA 75:25、PC 16:0、胆固醇 10% 和 DOX 10%) 的可吸收性明胶海绵 (Gelatamp, ROEKO) 释放。DOX 从用具有相似药物剂量的 DOX 溶液预湿润的可吸收性明胶海绵的释放用作对照。

[0063] 图 13:骨粒子涂覆制剂的降解如表面元素分析所反映。在涂覆过的骨粒子的水合之后,涂覆过的骨粒子的表面的碳、钙和磷原子的百分比通过 SEM 监测。X 轴表示涂覆过的骨样品的水合之后的时间。

[0064] 图 14:水合的骨粒子的上清液溶液 (5% 血清) 的浊度分析:分析 4 种不同类型的骨粒子:(i) 普通的未涂覆的骨粒子(ii) 涂覆有具有 DOX 作为药学活性剂的本发明的基质组合物的骨粒子(iii) 涂覆有 DPPC 和 DOX 的骨粒子和(iv) 涂覆有 PLGA 的骨粒子。在水

合后 1 小时且在 37℃ 测量骨粒子浸渍其中的上清液的浊度 (A)。在一小时孵化之后将水合介质用新的介质代替且在 37℃ 在 23 小时的孵化之后测定浊度 (B)。在 37℃ 水合之后 24 小时采集涂覆有本发明的基质制剂的骨粒子浸渍其中的水合溶液的电子显微镜图像 (C)。从水合的骨粒子释放的材料的尺寸分布 (D) 和  $\zeta$  电势 (E) 分析。

[0065] 图 15 : 包封的 DOX 和荧光标记的磷脂酰胆碱 (NBD-PC) 按照零级动力学从涂覆过的骨粒子的表面共同释放进入周围的介质中 (5% FBS, 在 37℃)。

[0066] 图 16 : 对涂覆有本发明的基质制剂 (PLGA 85:15, DPPC 16:0, DOX) 的骨粒子的小角 X 射线散射 (SAXS) 分析揭示基质具有有序的结构。作为对照, 记录干燥过的 DOPS (18:1) 粉末和普通的未涂覆的骨粒子的散射曲线。

[0067] 图 17 : A. 差示扫描量热分析 (DSC) 表明胆固醇降低了加热时 PLGA 的热量摄取。B. 在其他脂质如抗氧化剂  $\alpha$ -生育酚的存在下 PLGA 热量摄取降低是明显的, 但在诸如矿物油 (包含具有 C12-C18 的碳链的烃) 的脂质的存在下不是这样。

[0068] 图 18 : 用涂覆有包含 PLGA (18:15)、DSPC (18:0)、胆固醇 10% 和 10% DOX 的基质制剂的钛制作的牙科金属植入物。A. 未涂覆的牙科植入物 B. 涂覆过的植入物。涂覆过的植入物在 UV 光下的亮色归因于 DOX 的荧光发射。

[0069] 发明的详细描述

[0070] 本发明提供了用于活性成分的延长释放的组合物, 其包含含有生物可降解聚合物的基于脂质的基质。本发明还提供了产生基质组合物的方法和使用基质组合物以在需要其的受治疗者体内提供活性成分的控制释放的方法。

[0071] 术语“控制释放”指对通过本发明的基质组合物递送的药学活性剂的速率和 / 或量的控制。控制释放可以是连续的或不连续的, 和 / 或线性的或非线性的。

[0072] 术语“持续释放”意指药学活性剂在延长的时间期间内释放。

[0073] 在某些实施方式中, 本发明提供了包含以下的基质组合物 : (a) 生物可降解聚酯 ; (b) 具有至少 14 个碳的烃部分的磷酸甘油酯 ; 和 (c) 药学活性剂。根据一些实施方式, 药学剂选自由以下组成的组 : 抗生素、抗真菌剂、NSAID、甾类、抗癌剂、成骨因子和骨再吸收抑制剂。

[0074] 在某些实施方式中, 磷酸甘油酯是磷脂。在一些实施方式中, 磷脂是具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱。在另一实施方式中, 组合物进一步包含具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方式中, 组合物进一步包含甾醇。在一些实施方式中, 甾醇是胆固醇。

[0075] 在另一实施方式中, 基质组合物是脂质饱和的。如本文所用, “脂质饱和”指基质组合物的聚合物用结合基质中存在的任何疏水性药物和靶向部分的脂质 (包括磷脂) 和任何其它可能存在的脂质饱和。基质组合物由存在的任何脂质饱和。本发明的脂质饱和的基质展现了另外的优势, 即不需要合成乳化剂或表面活性剂, 如聚乙烯醇 ; 因此, 本发明的组合物通常基本上无聚乙烯醇。用于确定达到脂质饱和的聚合物 : 脂质比的方法和确定基质的脂质饱和度的方法在下文描述。

[0076] 在另一实施方式中, 基质组合物是均质的。在另一实施方式中, 基质组合物以脂质饱和的基质的形式, 其形状和边界由生物可降解聚合物确定。在另一实施方式中, 基质组合物以植入物的形式。优选地, 聚酯、磷脂酰乙醇胺和甾醇被并入基质组合物中。在另一实施

方式中,磷脂酰胆碱也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,抗生素也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,抗生素具有低水溶性。在另一实施方式中,抗生素是疏水性抗生素。在另一实施方式中,抗生素是两亲性抗生素。在另一实施方式中,组合物进一步包含非甾体抗炎药 (NSAID)。在另一实施方式中,NSAID 也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,NSAID 具有低水溶性。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0077] 在一种实施方式中,本发明提供了包含以下的基质组合物:(a) 生物可降解聚酯;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;和 (e) 抗生素或抗真菌剂。在另一实施方式中,基质组合物是脂质饱和的。优选地,聚酯、磷脂酰乙醇胺和甾醇被并入基质组合物中。在另一实施方式中,磷脂酰胆碱也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,抗生素也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,抗生素具有低水溶性。在另一实施方式中,抗生素是疏水性抗生素。在另一实施方式中,抗生素是两亲性抗生素。在另一实施方式中,组合物进一步包含非甾体抗炎药 (NSAID)。在另一实施方式中,NSAID 也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,NSAID 具有低水溶性。在另一实施方式中,基质组合物以脂质饱和的基质的形式,其形状和边界受生物可降解聚合物的性质的影响。在另一实施方式中,基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中,基质组合物是均质的。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0078] 在另一实施方式中,本发明提供了包含以下的基质组合物:(a) 生物可降解聚酯;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;(e) 非甾体抗炎药 (NSAID)。在另一实施方式中,基质组合物是脂质饱和的。优选地,聚酯、磷脂酰乙醇胺和甾醇被并入基质组合物中。在另一实施方式中,磷脂酰胆碱也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,NSAID 也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,NSAID 具有低水溶性。在另一实施方式中,NSAID 是疏水性 NSAID。在另一实施方式中,NSAID 是两亲性 NSAID。在另一实施方式中,基质组合物以脂质饱和的基质的形式,其形状和边界由生物可降解聚合物确定。在另一实施方式中,基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中,基质组合物是均质的。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0079] 在另一实施方式中,本发明提供了包含以下的基质组合物:(a) 生物可降解聚酯;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;和 (e) 成骨因子或骨再吸收抑制剂。在另一实施方式中,基质组合物是脂质饱和的。优选地,聚酯、磷脂酰乙醇胺和甾醇被并入基质组合物中。在另一实施方式中,磷脂酰胆碱也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,骨再吸收抑制剂也被并入基质组合物中。在另一实施方式中,骨再吸收抑制剂具有低水溶性。在另一实施方式中,骨再吸收抑制剂是疏水性骨再吸收抑制剂。在另一实施方式中,骨再吸收抑制剂是两亲性骨再吸收抑制剂。在另一实施方式中,组合物进一步包含 NSAID。在另一实施方式中,NSAID 也被并入基质组合物。在另一实施方式中,基质组合物以脂质饱和的基质的形式,其形状和边界由生物可降解聚合物确定。在另一实施方式中,基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中,基质组合物是均质的。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0080] 在另一实施方式中,本发明提供了包含以下的基质组合物:(a) 生物可降解聚酯;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳的脂

肪酸部分的磷脂酰胆碱；(e) 活性剂；和 (f) 能够与靶细胞的表面分子、靶分子或靶表面相互作用的靶向部分。在另一实施方式中，基质组合物是脂质饱和的。在另一实施方式中，活性剂选自自由以下组成的组：NSAID、抗生素和骨再吸收抑制剂。在另一实施方式中，聚合物和磷脂形成基本上无水的基质组合物。在另一实施方式中，活性剂和靶向部分被整合入脂质小泡中。在另一实施方式中，基质组合物以脂质饱和的基质的形式，其形状和边界由生物可降解聚合物确定。在另一实施方式中，基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中，基质组合物是均质的。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0081] 在另一实施方式中，本发明的方法和组合物的生物可降解聚酯经氢键与甾醇缔合。

[0082] 如本文所提供，本发明的方法和组合物的基质组合物能够被塑型成具有不同厚度和形状的三维构型。因此，可以生产所形成的基质，以得到具体的形状，包括球、立方体、棒、管、片或线。在冻干的情况下，形状由模具或支持物的形状确定，模具或支持物可以由任何惰性材料制成且对于球或立方体来说可以在所有的侧面与基质接触，或对于片材来说在有限数目的侧面与基质接触。根据植入物设计所需要的，基质可以体腔的形式被成形。用剪刀、解剖刀、激光束或任何其它剪切工具除去基质的部分可产生三维结构中需要的任何精细加工。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0083] 有利地，本发明的基质组合物由不包括乳液的形成且可避免一起使用水性介质的方法制备。基本上干燥的乳液的产生必定产生小泡或微球。相反，不用水性介质产生的基质形成均质的液体混合物，均质的液体混合物可以被塑形或形成为具有任何形状的三维物品或可以涂覆不同基材的表面。为了产生被塑形的或被涂覆的物品，聚合物和脂质和活性成分在合适的所选择的挥发性有机溶剂中的混合物将被用于涂覆期望的表面或适合期望的形状。

[0084] 本发明的方法和组合物的基质组合物能够涂覆不同基材的表面。待涂覆的基材包括选自自由以下组成的组的材料：碳纤维、不锈钢、钴-铬、钛合金、钽、陶瓷和胶原或明胶。特别地，基材可以包括任何医疗装置，如矫形手术中使用的矫形钉、矫形螺丝、矫形U形钉、矫形线和矫形针，矫形手术和牙周手术中使用的金属或聚合物植入物，骨填充粒子和可吸收的明胶海绵。骨填充粒子可以选自同种异体的骨粒子（即，来自人来源）、异种的骨粒子（即，来自动物来源）和人造骨粒子中的任何一种。

[0085] 根据一些实施方式，本发明的基质组合物用作骨移植材料。这一术语指如下天然或合成材料，其支持新的成骨细胞和骨原细胞的附着或可以诱导未分化干细胞或骨原细胞分化成成骨细胞。在另一实施方式中，骨移植材料选自自由以下组成的组：同种异体移植、异体移植 (allograft)、异种移植和自体骨移植。在其它实施例中，本发明的脂质基质也可以被用于结合胶原膜或胶原海绵或明胶海绵或类似的。

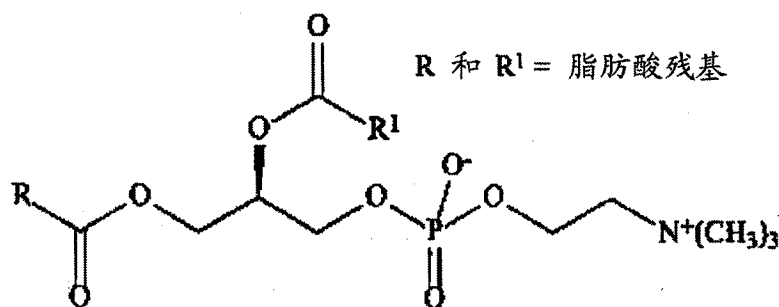
#### [0086] 脂质

[0087] “磷脂”是在甘油骨架上具有单个磷脂酰键 (linkage) 且在剩余的两个位置具有脂肪酸的磷酸甘油酯。然而，应当明确地理解，具有除了脂肪酸残基之外的至少 14 个碳的烃链，包括烷基链、烯基链或任何其它烃链，的磷酸甘油酯被包括在本发明的范围之内。键可以是代替磷脂中的酰基键的醚键。

[0088] “磷脂酰胆碱”指具有磷酸酰胆碱首基 (head group) 的磷酸甘油酯。在另一实施

方式中,磷脂酰胆碱化合物具有以下结构:

[0089]



[0090] R 和 R<sup>1</sup> 部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在一些实施方式中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在一些实施方式中,脂肪酸部分是不饱和的脂肪酸部分。“饱和的”指在烃链中不存在双键。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有 16 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有 18 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有 16-18 个碳原子。在另一实施方式中,选择脂肪酸部分,使得所产生的基质的凝胶向液晶转变温度是至少 40℃。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是花生酰基 (arachidoyl)。在另一实施方式中,脂肪酸部分是棕榈酰基和硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是棕榈酰基和花生酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是花生酰基和硬脂酰基。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

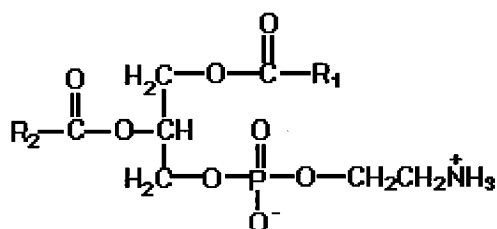
[0091] 在另一实施方式中,磷脂酰胆碱是天然存在的磷脂酰胆碱。在另一实施方式中,磷脂酰胆碱是合成的磷脂酰胆碱。在另一实施方式中,磷脂酰胆碱包含天然存在的同位素分布。在另一实施方式中,磷脂酰胆碱是氘化的磷脂酰胆碱。在另一实施方式中,磷脂酰胆碱用任何其它同位素或标记物标记。优选地,磷脂酰胆碱是对称的磷脂酰胆碱(即,其中两个脂肪酸部分是相同的磷脂酰胆碱)。在另一实施方式中,磷脂酰胆碱是不对称的磷脂酰胆碱。

[0092] 磷脂酰胆碱的非限制性的实例是 1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC)、二油酰基-磷脂酰胆碱(DOPC)、1-棕榈酰基-2-油酰基-磷脂酰胆碱,和被上文列举的任何脂肪酸部分修饰的磷脂酰胆碱。在另一实施方式中,磷脂酰胆碱选自由 DSPC 和 DOPC 以及 1-棕榈酰基-2-油酰基-磷脂酰胆碱组成的组。

[0093] 在另一实施方式中,磷脂酰胆碱是本领域已知的任何其它磷脂酰胆碱。每个磷脂酰胆碱代表了本发明的单独的实施方式。

[0094] “磷脂酰乙醇胺”指具有磷酸乙醇胺首基的磷酸甘油酯。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺化合物具有以下结构:

[0095]



[0096]  $R_1$  和  $R_2$  部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方式中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在另一实施方式中,“饱和的”指在烃链中不存在双键。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有 14 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有 16 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有 18 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有 14-18 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有 14-16 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有 16-18 个碳原子。在另一实施方式中,选择脂肪酸部分,使得所产生的基质的凝胶向液晶转变温度是至少 40℃。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是肉豆蔻酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是花生酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和花生酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和棕榈酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是棕榈酰基和硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是棕榈酰基和花生酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是花生酰基和硬脂酰基。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

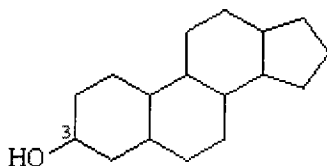
[0097] 在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺是天然存在的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺是合成的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺是氘化的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺包含天然存在的同位素分布。优选地,磷脂酰乙醇胺是对称的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺是不对称的磷脂酰乙醇胺。

[0098] 磷脂酰乙醇胺的非限制性的实例是二甲基二肉豆蔻酰基磷脂酰乙醇胺 (DMPE) 和二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺 (DPPE),和被上文列举的任何脂肪酸部分修饰的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺选自由 DMPE 和 DPPE 组成的组。

[0099] 在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺是本领域已知的任何其它磷脂酰乙醇胺。每个磷脂酰乙醇胺代表了本发明的单独的实施方式。

[0100] 在一种实施方式中,“甾醇”指在 A 环的 3- 位具有羟基的甾类。在另一实施方式中,该术语指具有以下结构的甾类:

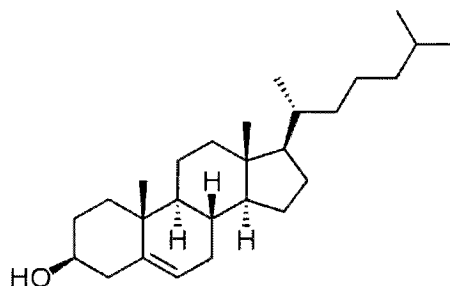
[0101]



[0102] 在另一实施方式中,本发明的方法和组合物的甾醇基本上是动物甾醇。另一实施方式中,甾醇是胆固醇:

[0103]





[0104] 在另一实施方式中，甾醇是本领域已知的任何其它动物甾醇。在另一实施方式中，甾醇的摩尔数高至是存在的总脂质的摩尔数的 40%。在另一实施方式中，甾醇被并入基质组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

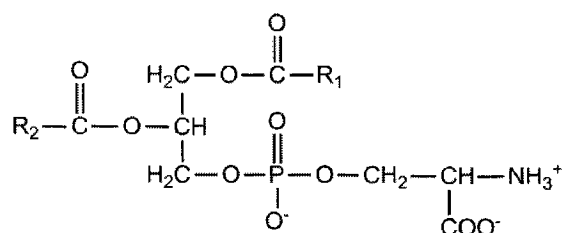
[0105] 在另一实施方式中，胆固醇以基质组合物的脂质含量的总重量的百分之 10-50 的量存在。在另一实施方式中，重量百分比是 20-50%。在另一实施方式中，重量百分比是 10-40%。在另一实施方式中，重量百分比是 30-50%。在另一实施方式中，重量百分比是 20-60%。在另一实施方式中，重量百分比是 25-55%。在另一实施方式中，重量百分比是 35-55%。在另一实施方式中，重量百分比是 30-60%。在另一实施方式中，重量百分比是 30-55%。在另一实施方式中，重量百分比是 20-50%。在另一实施方式中，重量百分比是 25-55%。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0106] 在另一实施方式中，本发明的组合物进一步包含除了磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺或甾醇之外的脂质。在另一实施方式中，另外的脂质是磷酸甘油酯。在另一实施方式中，另外的脂质选自自由磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油和磷脂酰肌醇组成的组。在另一实施方式中，另外的脂质选自自由磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇和鞘磷脂组成的组。在另一实施方式中，存在上面的另外的脂质的任何 2 种或更多种的组合。在另一实施方式中，聚合物、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、甾醇和另外的脂质都被并入基质组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0107] 在另一实施方式中，磷脂酰胆碱 (PC) 组成基质组合物的总脂质含量的至少 30%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 35%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 40%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 45%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 50%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 55%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 60%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 65%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 70%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 75%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 80%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 85%。在另一实施方式中，PC 组成总的脂质含量至少 90%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的至少 95%。在另一实施方式中，PC 组成总脂质含量的超过 95%。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0108] 在另一实施方式中，本发明的组合物进一步包含磷脂酰丝氨酸。“磷脂酰丝氨酸”指具有磷酰基丝氨酸首基的磷酸甘油酯。在另一实施方式中，磷脂酰丝氨酸化合物具有以下结构：

[0109]



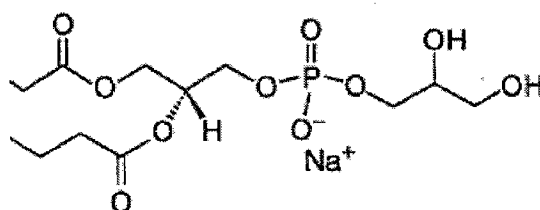
[0110]  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方式中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方式中,选择脂肪酸部分,使得所产生的基质的凝胶向液晶转变温度是至少  $40^\circ\text{C}$ 。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是肉豆蔻酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是花生酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是上面脂肪酸部分中的两个的组合。

[0111] 在另一实施方式中,磷脂酰丝氨酸是天然存在的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方式中,磷脂酰丝氨酸是合成的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方式中,磷脂酰丝氨酸是氘化的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方式中,磷脂酰丝氨酸用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方式中,磷脂酰丝氨酸包含天然存在的同位素分布。在另一实施方式中,磷脂酰丝氨酸是对称的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方式中,磷脂酰丝氨酸是不对称的磷脂酰丝氨酸。

[0112] 磷脂酰丝氨酸的非限制性的实例是被上文列举的脂肪酸部分的任一个修饰的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方式中,磷脂酰丝氨酸是本领域已知的任何其它磷脂酰丝氨酸。每个磷脂酰丝氨酸代表了本发明的单独的实施方式。

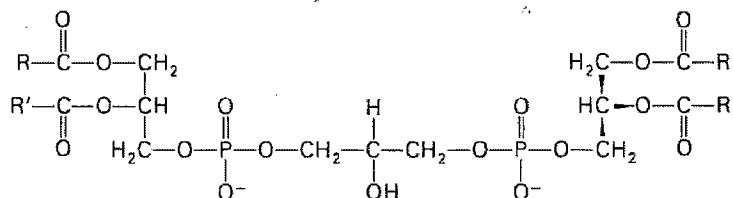
[0113] 在另一实施方式中,本发明的组合物进一步包含磷脂酰甘油。“磷脂酰甘油”指具有磷酸基甘油首基的磷酸甘油酯。在另一实施方式中,磷脂酰甘油化合物具有以下结构:

[0114]



[0115] 左侧的 2 个键连接脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方式中,磷脂酰甘油是天然存在的磷脂酰甘油。在另一实施方式中,磷脂酰甘油是合成的磷脂酰甘油。在另一实施方式中,磷脂酰甘油是氘化的磷脂酰甘油。在另一实施方式中,磷脂酰甘油用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方式中,磷脂酰甘油包含天然存在的同位素分布。在另一实施方式中,磷脂酰甘油是对称的磷脂酰甘油。在另一实施方式中,磷脂酰甘油是不对称的磷脂酰甘油。在另一实施方式中,该术语包括具有以下结构的双磷脂酰甘油化合物:

[0116]

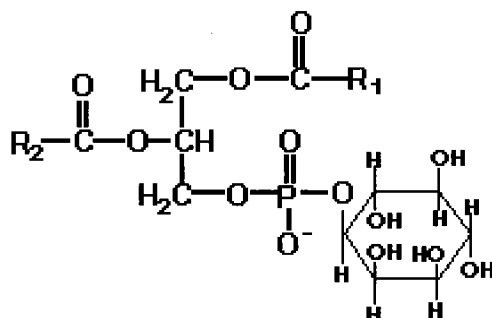


[0117] R 和 R' 部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方式中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方式中,选择脂肪酸部分,使得所产生的基质的凝胶向液晶转变温度是至少 40℃。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是肉豆蔻酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是花生酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是上面脂肪酸部分中的两个的组合。

[0118] 磷脂酰甘油的非限制性的实例是被上文列举的脂肪酸部分的任何一个修饰的磷脂酰甘油。在另一实施方式中,磷脂酰甘油是本领域已知的任何其它磷脂酰甘油。每个磷脂酰甘油代表了本发明的单独的实施方式。

[0119] 在另一实施方式中,本发明的组合物进一步包含磷脂酰肌醇。“磷脂酰肌醇”指具有磷脂酰肌醇首基的磷酸甘油酯。在另一实施方式中,磷脂酰肌醇化合物具有以下结构:

[0120]



[0121] R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方式中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方式中,选择脂肪酸部分,使得所产生的基质的凝胶向液晶转变温度是至少 40℃。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是肉豆蔻酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分都是花生酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和硬脂酰基。在另一实施方式中,脂肪酸部分是上面脂肪酸部分中的两个的组合。

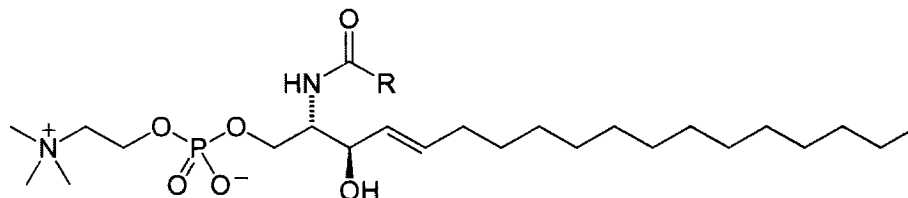
[0122] 在另一实施方式中,磷脂酰肌醇是天然存在的磷脂酰肌醇。在另一实施方式中,磷脂酰肌醇是合成的磷脂酰肌醇。在另一实施方式中,磷脂酰肌醇是氘化的磷脂酰肌醇。在另一实施方式中,磷脂酰肌醇用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方式中,磷脂酰肌醇包含天然存在的同位素分布。在另一实施方式中,磷脂酰肌醇是对称的磷脂酰肌醇。在另一实施方式中,磷脂酰肌醇是不对称的磷脂酰肌醇。

[0123] 磷脂酰肌醇的非限制性的实例是被上文列举的脂肪酸部分的任何一个改性的磷脂

酰肌醇。在另一实施方式中,磷脂酰肌醇是本领域已知的任何其它磷脂酰肌醇。每个磷脂酰肌醇代表了本发明的单独的实施方式。

[0124] 在另一实施方式中,本发明的组合物进一步包含鞘脂。在另一实施方式中,鞘脂是神经酰胺。在另一实施方式中,鞘脂是鞘磷脂。“鞘磷脂”指鞘氨醇衍生的磷脂。在另一实施方式中,鞘磷脂化合物具有以下结构:

[0125]



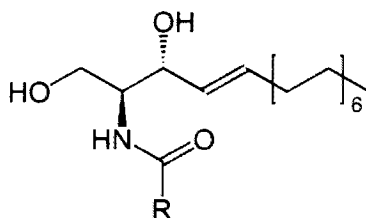
[0126] R部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方式中,鞘磷脂是天然存在的鞘磷脂。在另一实施方式中,鞘磷脂是合成的鞘磷脂。在另一实施方式中,鞘磷脂是氘化的鞘磷脂。在另一实施方式中,鞘磷脂用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方式中,鞘磷脂包含天然存在的同位素分布。

[0127] 在另一实施方式中,本发明的方法和组合物的鞘磷脂的脂肪酸部分具有至少14个碳原子。在另一实施方式中,脂肪酸部分具有至少16个碳原子。在另一实施方式中,选择脂肪酸部分,使得所产生的基质的凝胶向液晶转变温度是至少40℃。

[0128] 鞘磷脂的非限制性的实例是被上文列举的脂肪酸部分的任一个改性的鞘磷脂。在另一实施方式中,鞘磷脂是本领域已知的任何其它鞘磷脂。每个鞘磷脂代表了本发明的单独的实施方式。

[0129] “神经酰胺”指具有以下结构的化合物:

[0130]



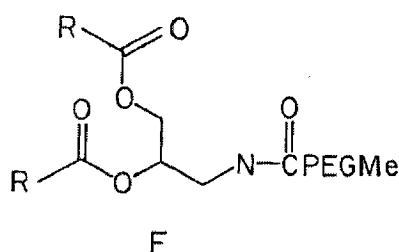
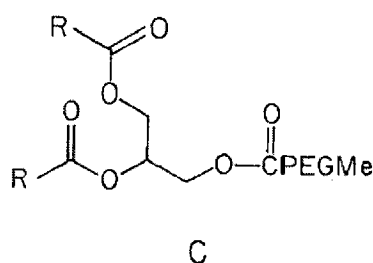
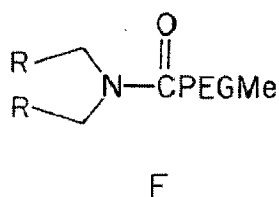
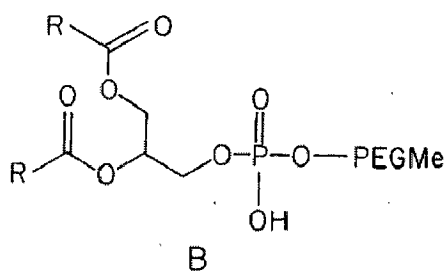
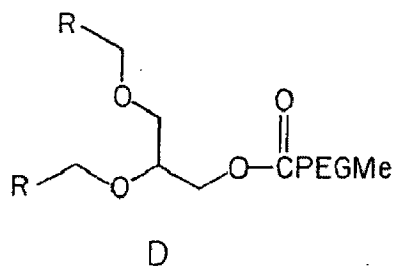
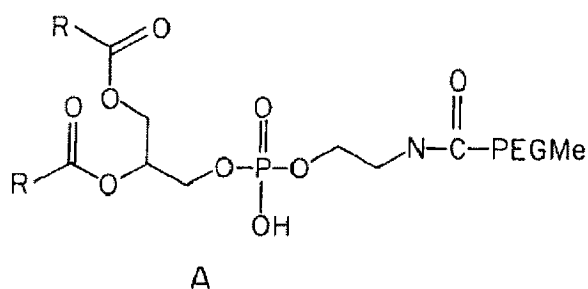
[0131] R部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方式中,脂肪酸是较长的链(至C<sub>24</sub>或更大)。在另一实施方式中,脂肪酸是饱和的脂肪酸。在另一实施方式中,脂肪酸是单烯脂肪酸。在另一实施方式中,脂肪酸是n-9单烯脂肪酸。在另一实施方式中,脂肪酸在2位包含羟基。在另一实施方式中,脂肪酸是本领域已知的其它合适的脂肪酸。在另一实施方式中,神经酰胺是天然存在的神经酰胺。在另一实施方式中,神经酰胺是合成的神经酰胺。在另一实施方式中,神经酰胺被并入基质组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0132] 每个鞘脂代表了本发明的单独的实施方式。

[0133] 在另一实施方式中,本发明的组合物进一步包含聚乙二醇化脂质(pegylated lipid)。在另一实施方式中,PEG部分具有500-5000道尔顿的MW。在另一实施方式中,PEG部分具有任何其它合适的MW。合适的被PEG改性的脂质的非限制性实例包括具有甲氧基末端基团的PEG部分,例如被PEG改性的磷脂酰乙醇胺和磷脂酸(结构A和B),被PEG改性的

二酰基甘油和二烷基甘油（结构 C 和 D），被 PEG 改性的二烷基胺（结构 E）和被 PEG 改性的 1,2-二酰氧基丙-3-胺（结构 F），如以下所描述。在另一实施方式中，PEG 部分具有本领域使用的任何其它末端基团。在另一实施方式中，聚乙二醇化脂质选自由以下组成的组：被 PEG 改性的磷脂 酰乙醇胺、被 PEG 改性的磷脂酸、被 PEG 改性的二酰基甘油、被 PEG 改性的二烷基甘油、被 PEG 改性的二烷基胺和被 PEG 改性的 1,2-二酰氧基丙-3-胺。在另一实施方式中，聚乙二醇化脂质是本领域已知的任何其它聚乙二醇化磷脂。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0134]

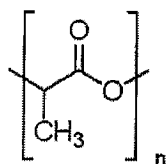


[0135] 优选地，聚乙二醇化脂质以少于基质组合物中的总脂质的 10 摩尔百分比的量存在。在另一实施方式中，百分比少于总脂质的 9 摩尔百分比。在另一实施方式中，百分比少于 8 摩尔百分比。在另一实施方式中，百分比少于 7 摩尔百分比。在另一实施方式中，百分比少于 6 摩尔百分比。在另一实施方式中，百分比少于 5 摩尔百分比。在另一实施方式中，百分比少于 4 摩尔百分比。在另一实施方式中，百分比少于 3 摩尔百分比。在另一实施方式中，百分比少于 2 摩尔百分比。在另一实施方式中，百分比少于 1 摩尔百分比。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0136] 聚合物

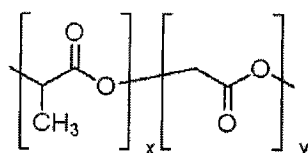
[0137] 在另一实施方式中，本发明的方法和组合物的生物可降解聚酯是 PLA（聚乳酸）。“PLA”指聚（L-丙交酯）、聚（D-丙交酯）和聚（DL-丙交酯）。聚（DL-丙交酯）的代表性结构描述如下：

[0138]



[0139] 在另一实施方式中,聚合物是 PGA(聚乙醇酸)。在另一实施方式中,聚合物是 PLGA(乳酸乙醇酸共聚物)。PLGA 中包含的 PLA 可以是本领域已知的任何 PLA,例如对映体或消旋混合物。PLGA 的代表性结构描述如下:

[0140]



[0141] 在另一实施方式中,本发明的方法和组合物的 PLGA 具有 1 : 1 的乳酸 / 乙醇酸比。在另一实施方式中,该比是 60 : 40。在另一实施方式中,该比是 70 : 30。在另一实施方式中,该比是 80 : 20。在另一实施方式中,该比是 90 : 10。在另一实施方式中,该比是 95 : 5。在另一实施方式中,该比是适合用于延长的体内释放特征的另一比,如本文所定义的。在另一实施方式中,该比是 50 : 50。PLGA 可以是无规共聚物或嵌段共聚物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0142] 在另一实施方式中,生物可降解聚酯选自自由以下组成的组:聚己酸内酯、聚羟基链烷酸酯、聚丙烯延胡索酸酯 (polypropylenefumarate)、聚原酸酯、聚酐和聚烷基氰基丙烯酸酯 (polyalkylcyanoacrylate),条件是聚酯包含氢键受体部分。在另一实施方式中,生物可降解聚酯是嵌段共聚物,其包含选自自由以下组成的组的任何两种单体的组合:PLA、PGA、PLGA、聚己内酯、聚羟基链烷酸酯、聚丙烯延胡索酸酯、聚原酸酯、聚酐和聚烷基氰基丙烯酸酯。在另一实施方式中,生物可降解聚酯是无规共聚物,其包含上面列出的单体中的任何两种的组合。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0143] 在另一实施方式中,本发明的方法和组合物的生物可降解聚酯的分子量 (MW) 在约 10-40KDa(千道尔顿)之间。在另一实施方式中,MW 在约 5-50KDa 之间。在另一实施方式中,MW 在约 15-40KDa 之间。在另一实施方式中,MW 在约 20-40KDa 之间。在另一实施方式中,MW 在约 15-35KDa 之间。在另一实施方式中,MW 在约 10-35KDa 之间。在另一实施方式中,MW 在约 10-30KDa 之间。在另一实施方式中,使用了不同 MW 的 PLGA 聚合物的混合物。在另一实施方式中,不同的聚合物都具有上面范围之一中的 MW。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0144] 抗生素

[0145] 在另一实施方式中,本发明的方法和组合物的抗生素是多西环素。在另一实施方式中,抗生素是疏水性四环素。疏水性四环素的非限制性实例是 6-脱甲基-6-脱氧四环素、6-亚甲基四环素、米诺环素(也称为 7-二甲基氨基-6-脱甲基-6-脱氧四环素)和 13-苯基巯基-α-6-脱氧四环素。在另一实施方式中,抗生素选自自由多西环素、四环素和米诺环素组成的组。在另一实施方式中,抗生素被并入基质组合物。

[0146] 在另一实施方式中,抗生素选自自由以下组成的组:阿莫西林、阿莫西林 / 克拉维酸、盘尼西林、甲硝唑、克林霉素、金霉素、地美环素、土霉素、阿米卡星、正大霉素、卡那霉

素、新霉素、奈替米星、链霉素、妥布霉素、头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢噻吩、头孢匹林、头孢雷定、头孢克洛、头孢孟多、头孢美唑、头孢尼西、头孢替坦、头孢西丁、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢地尼、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、林可霉素、醋竹桃霉素、巴氨西林、羧苄西林、氯唑西林、双氯西林、甲氧西林、美洛西林、萘夫西林、苯唑西林、哌拉西林、替卡西林、西诺沙星、环丙沙星、依诺沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、司帕沙星、磺胺异噁唑、磺胺乙胞嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺异噁唑、氨苯砒、氨曲南、杆菌肽、卷曲霉素、氯霉素、氯法齐明、多粘菌素 E 甲磺酸钠、多粘菌素、环丝氨酸、磷霉素、呋喃唑酮、乌洛托品、呋喃妥因、喷他脒、利福布汀、利福平、大观霉素、甲氧苄啶、三甲曲沙和万古霉素。

[0147] 在另一实施方式中，生物活性成分是抗菌药，如氯己定。

[0148] 每个抗生素代表了本发明的单独的实施方式。

[0149] NSAID

[0150] 任何合适的 NSAID 可以被并入用于持续释放和 / 或控制释放的基质组合物中。在一种实施方式中，本发明的方法和组合物的 NSAID 是氟比洛芬。在另一实施方式中，NSAID 选自自由布洛芬和氟比洛芬组成的组。在另一实施方式中，NSAID 选自自由以下组成的组：布洛芬、氟比洛芬、氨基水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮康唑氢丁三醇、水杨酸镁、甲氯灭酸盐、甲芬那酸、萘丁美酮、萘普生、奥沙普秦、羟布宗、吡罗昔康、双水杨酯、舒林酸、托美丁。

[0151] 每个 NSAID 代表了本发明的单独的实施方式。

[0152] 甾类

[0153] 在另一实施方式中，本发明的方法和组合物的活性剂是甾类。根据一种实施方式，甾类是甾体抗炎药。本发明的制剂中使用的甾体抗炎药 (SAID) 的非限制性实例包括但不限于皮质激素如：倍他米松、戊酸倍他米松、可的松、地塞米松、21- 磷酸地塞米松、氟氢可的松、氟地塞米松、醋酸氟氢松、醋酸氟氢松地奈德、仙乃乐、氟氢松、氟可龙、哈西奈德、卤泼尼松、氢化可的松、17- 戊酸氢化可的松、17- 丁酸氢化可的松、21- 醋酸氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松龙、21- 磷酸泼尼松龙、泼尼松、曲安西龙、曲安奈德、可托多松、氟乙酰胺、氟氢可的松、醋酸双氟拉松、氟羟可舒松缩酮、甲羟松、安息菲特、安息菲特、倍他米松及其其他酯、氯泼尼松、氯可托龙、地西龙、地奈德、二氯松、二氟泼尼酯、氟二氯松、二氟美松、氟尼缩松、氟可龙、氟米龙、氟培龙、氟泼尼松、甲泼尼松、甲基甲泼尼松、帕拉米松、可的松、氢化可的松环戊丙酸酯、可托多松、醋酸氟氢松、氟氢可的松、氟羟可舒松缩酮、甲羟松、安西法尔、安息菲特、倍他米松、苯甲酸倍他米松、醋酸氯强的松、氯可托龙、地西奈德、去羟米松、醋酸二氯松、二氟泼尼酯、氟二氯松、特戊酸二氟美松、醋酸氟尼 缩松、醋酸甲氟龙、氟泼尼龙、醋酸对氟米松、泼尼索酯、强的松龙戊酸酯、己曲安奈德、可的伐唑、福莫可他和尼伐可醇。

[0154] 抗癌剂

[0155] 如本文所提到，术语“抗癌剂”指可以用于治疗癌症和 / 或癌症相关病症的任何类型的剂。抗癌试剂可以包括能够直接或间接影响癌细胞的生长和 / 或生存力、癌肿瘤和 / 或癌症相关的病症和症状的任何天然存在的或合成产生的分子。抗癌剂可以包括例如天然存在的蛋白或肽、改性的蛋白或肽、重组蛋白、化学合成的蛋白或肽、低口服生物利用度

蛋白或肽、化学分子、合成的化学分子、化学治疗药物、生物治疗药物和类似物,或其任何组合。抗癌试剂可以是细胞毒性的(对细胞是毒性的)和/或细胞生长抑制的(抑制细胞生长)和/或对癌细胞是抗增殖的且可以直接地和/或间接地发挥其对癌细胞的效力。根据一些实施方式,抗癌试剂可以单独地或组合地被施用和/或在一种或多种另外的癌症治疗之前和/或之后被施用。另外的癌症治疗可以包括这些治疗,例如但不限于:化学疗法(使用药物影响癌细胞)、放射疗法(使用各种来源的高能量辐射影响癌细胞)、生物疗法(帮助免疫细胞对抗癌症的疗法)、手术过程(手术除去癌性肿瘤)、基因疗法、骨髓移植、本领域已知的任何其它疗法,或其任何组合。

[0156] 抗癌试剂和化学治疗药物的非限制性的实例可以包括这样的药物,例如但不限于:生物碱类例如但不限于:多西他赛、依托泊苷、伊立替康、紫杉醇、替尼泊苷、托泊替康、长春碱、长春新碱、长春地辛;烷化剂例如但不限于:白消安、英丙舒凡、哌泊舒凡、苯佐替派、卡波醌、美妥替哌、乌瑞替派、六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、塞替派、苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、氧氮芥、美法仑、Novemebichin、培磷酰胺苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、乌拉莫斯汀、卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、雷莫司汀、达卡巴嗪、甘露莫斯汀、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、哌泊溴烷、替莫唑胺;抗生素和类似物例如但不限于:阿柔比星、放线菌素、安曲霉素、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素 C、卡柔比星、嗜癌霉素、色霉素(Cromomycin)、更生霉素、柔红霉素、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星、表柔比星、伊达比星、美诺立尔、丝裂霉素、霉酚酸、诺加霉素(Nogalamycin)、橄榄霉素、培洛霉素、吡柔比星、普卡霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、链黑菌素、链佐星、杀结核菌素、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物例如但不限于:二甲叶酸、伊达曲沙、甲氨蝶呤、吡曲克辛、蝶罗呤、雷替曲塞、三甲曲沙、克拉曲滨(Cladridine)、氟达拉滨、6-巯嘌呤、喷司他丁硫咪嘌呤(Pentostatine Thiamiprine)、硫鸟嘌呤、环胞苷、阿扎胞苷、6-氮脲苷、卡莫氟、阿糖胞苷、去氧氟尿苷、乙嘧替氟、氟尿苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、替加氟;铂络合物例如但不限于:卡铂、顺铂、米帕、奥沙利铂;烷化剂包括但不限于:白消安(马利兰、白舒非)、苯丁酸氮芥(留可然)、异环磷酰胺(含或不含 MESNA)、环磷酰胺(cytoxan、neosar)、普磷酰胺、美法仑、L-PAM(爱克兰)、氮烯唑胺(DTIC-DOME)和替莫唑胺(temodar);蒽环类抗生素包括但不限于:多柔比星(Adriamycin、Doxil、Rubex)、米托蒽醌(Novantrone)、伊达比星(Idamycin)、戊柔比星(Valstar)和表柔比星(Ellence);抗生素包括但不限于:更生霉素、放线菌素 D(Cosmegen)、博来霉素(Blenoxane)、柔红霉素和道诺霉素(Cerubidine、DanuoXome);芳香酶抑制剂包括但不限于:阿那曲唑(Arimidex)和来曲唑(letrozole)(Femara);二膦酸盐包括但不限于:唑来膦酸(Zometa);环氧酶抑制剂包括但不限于塞来考昔(Celebrex);雌激素受体调节剂包括但不限于他莫西芬(Nolvadex)和氟维司醇(Faslodex);叶酸拮抗剂包括但不限于甲氨蝶呤和三甲曲沙(tremetrexate);无机三氧化二砷包括但不限于三氧化二砷(Trisenox);微管抑制剂(例如紫杉烷类)包括但不限于长春新碱(安克平)、长春碱(Velban)、紫杉醇(Taxol, Paxene)、长春瑞滨(诺维本)、埃博霉素 B 或 D 或任一衍生物和 discodermolide 或其衍生物,亚硝基脲包括但不限于丙卡巴肼(Matulane)、洛莫司汀、CCNU(CeeBU)、卡莫司汀(BCNU、BiCNU、Gliadel Wafer)和雌莫司汀(Emcyt);核苷类似物包括但不限于巯嘌呤、6-MP(Purinethol)、氟尿嘧啶、5-FU(Adrucil)、硫鸟嘌呤、6-TG(硫鸟嘌呤)、羟基



脲 (Hydrea)、阿糖胞苷 (Cytosar-U、DepoCyt)、氟尿苷 (FUDR)、氟达拉滨 (Fludara)、喷司他丁 (Nipent)、克拉曲滨 (克拉立平, 2-CdA)、吉西他滨 (Gemzar) 和卡培他滨 (Xeloda); 破骨细胞抑制剂包括但不限于帕米膦酸盐 (Aredia); 含铂化合物包括但不限于顺铂 (Platinol) 和卡铂 (Paraplatin); 类视黄醇包括但不限于维甲酸、ATRA (Vesanoid)、阿利维 A 酸 (Panretin) 和贝沙罗汀 (Targretin); 拓扑异构酶 1 抑制剂包括但不限于托泊替康 (Hycamtin) 和伊立替康 (Camptostar); 拓扑异构酶 2 抑制剂包括但不限于依托泊苷、VP-16 (Vepesid)、替尼泊苷、VM-26 (Vumon) 和依托泊苷磷酸酯 (Etopophos); 酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于依马替尼 (Gleevec); 各种其它蛋白包括单克隆抗体、肽和酶, 各种其它分子, 如, 例如, 超氧化物歧化酶 (SOD)、来普汀; 类黄酮; 或其任何组合。

[0157] 根据一些实施方式可以被使用的抗癌剂和生物疗法的非限制性实例可包括这样的治疗和分子, 例如但不限于: 施用免疫调节分子, 如例如选自以下组成的组的分子: 肿瘤抗原、抗体、细胞因子 (如例如, 白介素 (如例如, 白介素 2、白介素 4、白介素 12)、干扰素 (如例如, 干扰素 E1、干扰素 D、干扰素  $\alpha$  )、肿瘤坏死因子 (TNF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 和粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、肿瘤抑制基因、化学因子、补体成分、补体成分受体、免疫系统辅助分子、粘附分子、粘附分子受体、影响细胞生物能的剂或其组合。

#### [0158] 成骨因子

[0159] 在另一实施方式中, 本发明的方法和组合物的活性剂是诱导或刺激骨的形成的化合物。在另一实施方式中, 活性剂是成骨因子。在另一实施方式中, 成骨因子指任何肽、多肽、蛋白或诱导或刺激骨的形成的任何其它化合物或组合物。在另一实施方式中, 成骨因子诱导骨修复细胞分化为骨细胞, 如成骨细胞或骨细胞。在另一实施方式中, 成骨因子选自 TGF- $\beta$ 、BMP 和 BMP 组成的组。在另一实施方式中, 成骨因子以足以诱导骨修复细胞分化为形成骨的骨细胞的浓度被包封在本发明的基质组合物内。

#### [0160] 骨再吸收抑制剂

[0161] 在另一实施方式中, 本发明的方法和组合物的活性剂是用于支持骨恢复的化合物。在另一实施方式中, 活性剂是骨再吸收抑制剂。在另一实施方式中, 活性剂是骨密度保持剂。在另一实施方式中, 化合物选自以下组成的组: 骨保护素 (OPG)、BMP-2、BMP-4、血管内皮生长因子 (VEGF)、阿伦膦酸盐、依替膦酸二钠、帕米膦酸盐、利塞膦酸盐和替鲁膦酸盐。在另一实施方式中, 化合物是骨保护素 (OPG), 其是抑制破骨细胞成熟和活性并诱导破骨细胞凋亡的天然分泌的诱导受体 (decoy acceptor)。在另一实施方式中, 活性剂是骨重组成分 (bone restructuring element)。骨重组成分的非限制性的实例是 BMP 肽。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0162] 在另一实施方式中, 化合物是骨形态发生蛋白 (BMP)。在另一实施方式中, 化合物选自促进成骨细胞的活性的 BMP-2 和 BMP-4 组成的组。

[0163] 在另一实施方式中, 化合物是血管内皮生长因子 (VEGF)。

[0164] 在另一实施方式中, 化合物是雌激素。在另一实施方式中, 化合物选自二膦酸盐衍生物组成的组。在另一实施方式中, 二膦酸盐衍生物选自阿伦膦酸盐、依替膦酸二钠、帕米膦酸盐、利塞膦酸盐和替鲁膦酸盐组成的组。

[0165] 每个化合物代表了本发明的单独的实施方式。

**[0166] 抗真菌剂**

[0167] 在另一实施方式中,生物学活性成分是抗真菌药,例如,两性霉素 B 胆甾醇基硫酸酯络合物、那他霉素、两性霉素、克霉唑、制霉菌素、两性霉素 B 脂质体络合物、氟康唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、伊曲康唑、酮康唑、苯甲酸和水杨酸、倍他米松和克霉唑、布替萘芬、石碳酸品红、环吡酮、氯碘羟喹、氯碘羟喹和氢化可的松、克霉唑、益康唑、甲紫、鲁普罗近双碘喹啉和氢化可的松、酮康唑、咪康唑、萘替芬、制霉菌素、制霉菌素和曲安西龙、奥西康唑、硫代硫酸钠、硫康唑、特比萘芬、托萘酯、三醋汀、十一烯酸及其衍生物、布康唑、克霉唑、磺胺、特康唑和赛康唑。

**[0168] 靶向部分**

[0169] 在另一实施方式中,本发明的方法和组合物的基质组合物进一步包含能够与靶分子相互作用的靶向部分。优选地,靶分子选自胶原分子、纤维蛋白分子和肝素组成的组。在另一实施方式中,靶分子是形成靶细胞的细胞外基质 (ECM) 的部分的另一表面分子。ECM 被细胞产生并就地组装。涉及组装和维持 ECM 的最重要的细胞是成纤维细胞。ECM 包含称为 GAG (糖胺聚糖) 的多糖链和各种蛋白纤维例如,胶原、弹性蛋白、纤连蛋白和层粘连蛋白。

[0170] 在另一实施方式中,靶向部分是纤连蛋白肽。纤连蛋白是结合 ECM 组分如胶原、纤维蛋白和肝素的高分子量糖蛋白。在另一实施方式中,靶向部分是能够与选自胶原分子、纤维蛋白分子和肝素组成的组的靶分子相互作用的另一靶向部分。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0171] 在另一实施方式中,“纤连蛋白肽”指全长纤连蛋白。在另一实施方式中,该术语指纤连蛋白的片段。在另一实施方式中,该片段包括胶原结合区域。纤连蛋白分子的胶原结合区域是本领域熟知的,且被描述例如在 Hynes, RO (1990). Fibronectins (纤连蛋白). New York :Springer-Verlag 中和在 Yamada, KM 和 Clark, RAF (1996). Provisional matrix. In The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair (伤口修复的分子生物学和细胞生物学中的临时基质) (R. A. F. Clark 编著), 第 51-93 页, New York :Plenum Press 中。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0172] 在另一实施方式中,靶向部分被并入基质组合物中。在另一实施方式中,靶向部分被改性以给予并入脂质基质中的能力。在另一实施方式中,改性包括结合到脂质部分。脂质部分的非限制性的实例是氢化磷脂酰乙醇胺 (HPE)。然而,任何能够并入脂质基质的脂质部分都是合适的。在另一实施方式中,靶向部分能够不经改性地被并入脂质基质。在另一实施方式中,靶向部分被附着到本发明的基质组合物的表面。在另一实施方式中,靶向部分通过共价连接到靶向部分的疏水性锚 (anchor) 连接到基质组合物或小泡的表面。在另一实施方式中,靶向部分通过疏水性锚连接到脂质小泡。在另一实施方式中,在药物载体的制备期间包括靶向部分,允许其位于载体的较深层中。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0173] 在另一实施方式中,靶分子是胶原。胶原是本领域熟知的,且被描述在 Khoshnoodi J 等人 (Molecular recognition in the assembly of collagens: terminal noncollagenous domains are key recognition modules in the formation of triple helical protomers (胶原组装中的分子识别: 末端非成胶结构域是三螺旋启动子的形成中

的关键识别模块). J Biol Chem. 281(50):38117-21, 2006) 中。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0174] 在另一实施方式中, 靶分子是纤维蛋白。纤维蛋白是本领域熟知的, 且被描述在例如 Valenick LV 等人 (Fibronectin fragmentation promotes  $\alpha 4\beta 1$  integrin-mediated contraction of a fibrin-fibronectin provisional matrix (纤维蛋白断裂促进纤维蛋白-纤维蛋白临时基质的  $\alpha 4\beta 1$  整联蛋白介导的收缩). Exp Cell Res 309(1):48-55, 2005) 和 Mosesson MW (Fibrinogen and fibrin structure and functions (纤维蛋白素原和纤维蛋白结构与功能). J Thromb Haemost 3(8):1894-904, 2005) 中。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0175] 在另一实施方式中, 靶分子是肝素。肝素是本领域熟知的, 且被描述在例如 Mosesson MW (Fibrinogen and fibrin structure and functions (纤维蛋白素原与纤维蛋白结构与功能). J Thromb Haemost 3(8):1894-904, 2005) 中。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

#### [0176] 另外的组分

[0177] 在另一实施方式中, 本发明的方法和组合物的基质组合物进一步包含游离脂肪酸。在另一实施方式中, 游离脂肪酸是  $\omega$ -6 脂肪酸。在另一实施方式中, 游离脂肪酸是  $\omega$ -9 脂肪酸。在另一实施方式中, 游离脂肪酸选自  $\omega$ -6 脂肪酸和  $\omega$ -9 脂肪酸组成的组。在另一实施方式中, 游离脂肪酸部分具有 14 个或更多的碳原子。在另一实施方式中, 游离脂肪酸部分具有 16 个或更多的碳原子。在另一实施方式中, 游离脂肪酸部分具有 16 个碳原子。在另一实施方式中, 游离脂肪酸部分具有 18 个碳原子。在另一实施方式中, 游离脂肪酸部分具有 16-22 个碳原子。在另一实施方式中, 游离脂肪酸部分具有 16-20 个碳原子。在另一实施方式中, 游离脂肪酸部分具有 16-18 个碳原子。在另一实施方式中, 游离脂肪酸部分具有 18-22 个碳原子。在另一实施方式中, 游离脂肪酸部分具有 18-20 个碳原子。在另一实施方式中, 游离脂肪酸是亚油酸。在另一实施方式中, 游离脂肪酸是 亚麻酸。在另一实施方式中, 游离脂肪酸是油酸。在另一实施方式中, 游离脂肪酸选自亚油酸、亚麻酸和油酸组成的组。在另一实施方式中, 游离脂肪酸是本领域已知的另一合适的游离脂肪酸。在另一实施方式中, 游离脂肪酸向基质组合物中加入柔性。在另一实施方式中, 游离脂肪酸减慢体内释放速率。在另一实施方式中, 游离脂肪酸改进体内控制释放的一致性。在一些实施方式中, 脂肪酸是不饱和的。在另一实施方式中, 游离脂肪酸是饱和的。在另一实施方式中, 具有至少 14 个碳原子的饱和的脂肪酸的并入提高了所产生的基质组合物的凝胶-流体转变温度。

[0178] 在另一实施方式中, 游离脂肪酸是氧化的。在另一实施方式中, 脂质酰基链的氧化降低凝胶-流体转变温度。

[0179] 在另一实施方式中, 游离脂肪酸被并入基质组合物。每个类型的脂肪酸代表了本发明的单独的实施方式。

[0180] 在另一实施方式中, 本发明的方法和组合物的基质组合物进一步包含生育酚。在另一实施方式中, 本发明的方法和组合物的生育酚是 E307 ( $\alpha$ -生育酚)。在另一实施方式中, 生育酚是  $\beta$ -生育酚。在另一实施方式中, 生育酚是 E308 ( $\gamma$ -生育酚)。在另一实施方式中, 生育酚是 E309 ( $\delta$ -生育酚)。在另一实施方式中, 抗生素选自  $\alpha$ -生育酚、 $\beta$ -生

育酚、 $\gamma$ -生育酚和  $\delta$ -生育酚组成的组。在另一实施方式中,生育酚被并入基质组合物中。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0181] 在另一实施方式中,本发明的方法和组合物的基质组合物进一步包含本领域熟知的生理学上可接受的缓冲盐。生理学上可接受的缓冲盐的非限制性实例是磷酸盐缓冲液。磷酸盐缓冲液的典型的实例是 40 份 NaCl、1 份 KCl、7 份  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  和 1 份  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 。在另一实施方式中,缓冲盐是本领域已知的任何其它生理学上可接受的缓冲盐。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0182] 基质组合物的释放速率和一般特征

[0183] 本发明的基质组合物的活性成分的 90% 的体内释放时间优选地在 1 周和 6 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 4 天和 6 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 1 周和 5 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 1 周和 5 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 1 周和 4 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 1 周和 3 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 1 周和 2 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 2 周和 6 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 2 周和 5 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 2 周和 4 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 2 周和 3 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 3 周和 6 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 3 周和 5 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 3 周和 4 个月之间。在另一实施方式中,释放时间在 3 周和 3 个月之间。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0184] 用于调节生物可降解聚合物植入物(在不存在脂质下)和含药物的小泡(在不存在生物可降解聚合物下)的释放速率的方法是本领域熟知的。例如,在聚合物的情况下,增加 PLGA 的乳酸:共乙醇酸比将延长释放时间。在含药物的小泡的情况下,增加胆固醇的量将延长释放时间。这些方法中的每个可以被用于调节本发明的基质组合物的释放速率。

[0185] 如本文所用,“生物可降解”指能够在生理 pH 通过天然生物过程分解的物质。“生理 pH”指身体组织的 pH,通常在 6-8 之间。“生理 pH”不是指通常在 1 和 3 之间的胃液的高酸性 pH。

[0186] 为了实现脂质饱和,总脂质与聚合物的重量比可以通过许多方法确定,如本文所描述。在另一实施方式中,本发明的组合物的脂质:聚合物重量比在 1 : 1 和 9 : 1 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,比例在 2 : 1 和 9 : 1 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,比例在 3 : 1 和 9 : 1 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,比例在 4 : 1 和 9 : 1 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,比例在 5 : 1 和 9 : 1 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,比例在 6 : 1 和 9 : 1 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,比例在 7 : 1 和 9 : 1 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,比例在 8 : 1 和 9 : 1 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,比例在 1.5 : 1 和 9 : 1 之间,包括端值在内。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0187] 在为了说明性目的的另一实施方式中,在其中聚合物主要是 40KDa PLGA(聚(乳酸乙醇酸共聚物,1 : 1 比))的情况下,总脂质与 40KDa PLGA 的摩尔比通常在 20-100 的范围内,包括端值在内。在另一实施方式中,总脂质与 40KDa PLGA 的摩尔比在 20-200 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,摩尔比在 10-100 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,摩尔比在 10-200 之间,包括端值在内。在另一实施方式中,摩尔比在 10-50 之间,包

括端值在内。在另一实施方式中,摩尔比在 20-50 之间,包括端值在内。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0188] 在另一实施方式中,本发明的基质组合物的熔融温度( $T_m$ )是至少 37℃。在另一实施方式中, $T_m$ 是至少 40℃。在另一实施方式中, $T_m$ 是至少 42℃。在另一实施方式中, $T_m$ 是至少 44℃。在另一实施方式中, $T_m$ 是至少 46℃。在另一实施方式中, $T_m$ 是至少 48℃。在另一实施方式中, $T_m$ 是至少 50℃。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

#### [0189] 植入物和其它药物组合物

[0190] 在另一实施方式中,本发明的基质组合物在有机溶剂的蒸发之后以植入物的形式。溶剂的蒸发通常在 20 至 60℃范围内的温度进行。

[0191] 在另一实施方式中,植入物是均质的。在另一实施方式中,植入物的制备是通过包括在模具中冻干材料的步骤的过程。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0192] 在另一实施方式中,本发明提供了包含含抗生素的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方式中,本发明提供了包含含 NSAID 的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方式中,本发明提供了包含含骨再吸收抑制剂的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方式中,本发明提供了包含含抗生素和 NSAID 的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方式中,本发明提供了包含含抗生素和骨再吸收抑制剂的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方式中,本发明提供了包含含骨再吸收抑制剂和 NSAID 的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方式中,本发明提供了包含含抗生素、NSAID 和骨再吸收抑制剂的本发明的基质组合物的植入物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0193] 在另一实施方式中,从本发明的组合物产生植入物的过程包括以下步骤:(a) 产生根据本发明的方法的疏松材料形式的基质组合物;(b) 将疏松材料转移入具有期望的形状的模具或固体容器;(c) 冷冻疏松材料;和(d) 冻干疏松材料。

[0194] 在另一实施方式中,本发明提供了包含本发明的基质组合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0195] 在另一实施方式中,在有机溶剂的蒸发之后,本发明的基质组合物以微球的形式。在另一实施方式中,微球是均质的。在另一实施方式中,微球通过包括喷雾干燥的步骤的过程被制备。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0196] 在另一实施方式中,本发明提供了由本发明的基质组合物制备的微球。在另一实施方式中,本发明提供了包含本发明的微球和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在另一实施方式中,药物组合物以肠胃外可注射形式。在另一实施方式中,药物组合物以不溶化的形式。在另一实施方式中,赋形剂对注射相容。在另一实施方式中,赋形剂对输液相容。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0197] 在另一实施方式中,本发明的微球的粒度是约 500-2000nm。在另一实施方式中,粒度是约 400-2500nm。在另一实施方式中,粒度是约 600-1900nm。在另一实施方式中,粒度是约 700-1800nm。在另一实施方式中,粒度是约 500-1800nm。在另一实施方式中,粒度是约 500-1600nm。在另一实施方式中,粒度是约 600-2000nm。在另一实施方式中,粒度是约 700-2000nm。在另一实施方式中,粒子具有适合药物施用的任何其它大小。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

#### [0198] 治疗方法

[0199] 在另一实施方式中,本发明提供了将抗生素施用于需要其的受治疗者的方法,该方法包括向受治疗者施用本发明的基质组合物由此将抗生素施用于需要其的受治疗者的步骤。在另一实施方式中,施用包含基质组合物的药物组合物。在另一实施方式中,施用包含基质组合物的植入物。在另一实施方式中,注射包含基质组合物的可注射制剂。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0200] 在另一实施方式中,本发明提供了将非甾体抗炎药 (NSAID) 施用于需要其的受治疗者的方法,该方法包括向受治疗者施用本发明的基质组合物由此将 NSAID 施用于需要其的受治疗者的步骤。在另一实施方式中,施用包含基质组合物的药物组合物。在另一实施方式中,施用包含基质组合物的植入物。在另一实施方式中,注射包含基质组合物的可注射制剂。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0201] 在另一实施方式中,本发明提供了用于将抗生素施用于需要其的受治疗者的药物组合物,其包含本发明的基质组合物。在另一实施方式中,药物组合物是植入物。在另一实施方式中,药物组合物是可注射组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0202] 在另一实施方式中,本发明提供了用于将 NSAID 施用于需要其的受治疗者的药物组合物,其包含本发明的基质组合物。在另一实施方式中,药物组合物是植入物。在另一实施方式中,药物组合物是可注射组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0203] 在另一实施方式中,本发明提供了用于将抗生素和 NSAID 共同施用于需要其的受治疗者的药物组合物,其包含本发明的基质组合物。在另一实施方式中,药物组合物是植入物。在另一实施方式中,药物组合物是可注射组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0204] 在另一实施方式中,本发明提供了在需要其的受治疗者中治疗牙周炎的方法,所述方法包括将本发明的基质组合物施用于所述受治疗者由此治疗牙周炎的步骤。“牙周炎”指影响围绕牙齿和支持牙齿的组织的炎症性疾病。在另一实施方式中,牙周炎涉及牙齿周围的牙槽骨的进行性损失且如果不治疗可以最终导致牙齿的松动和随后的缺失。牙周炎在一些情况中具有细菌病因学。在另一实施方式中,牙周炎是慢性牙周炎。在另一实施方式中,牙周炎是本领域已知的任何其它类型的牙周炎。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0205] 在另一实施方式中,本发明提供了在需要其的受治疗者中刺激骨增加的方法,所述方法包括将本发明的基质组合物施用于所述受治疗者由此刺激骨增加的步骤。在另一实施方式中,受治疗者具有选自以下组成的组的疾病或疾患:骨肉瘤 / 骨恶性纤维组织细胞瘤 (PDQ)、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、纤维肉瘤和恶性纤维组织肉瘤、骨巨细胞瘤、脊索瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨关节炎、佩吉特氏骨病、关节炎、退化性变化、骨质疏松症、成骨不全、骨刺、肾性骨营养不良、甲状旁腺功能亢进、骨髓炎、内生软骨瘤、骨软骨瘤、骨硬化症、与糖尿病关联的骨和关节病症。在另一实施方式中,基质组合物以植入物的形式。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0206] 在另一实施方式中,本发明提供了在需要其的受治疗者中降低来自矫形外科手术的并发症的发病率的方法,所述方法包括将本发明的基质组合物施用于所述受治疗者由此降低来自矫形外科手术的并发症的发病率的步骤。在另一实施方式中,矫形外科手术选自以下组成的组:手手术、肩和肘手术、全部关节重建(关节形成术)、小儿矫形外科、足和

踝手术、脊柱手术、膝关节镜检查、膝半月板切除、肩关节镜检查、肩减压、腕管解除、膝软骨成形术、除去载体植入物、膝前交叉韧带重建、膝关节置换、股骨颈骨折修复、转子骨折的修复、皮肤、肌肉或骨骨折清创术、膝关节盘的修复、髋关节置换术、肩关节镜检查 / 远端锁骨切除、回旋肌腱群修复、桡骨 / 尺骨骨折修复、椎板切除术、踝骨折修复（双踝类型）、肩关节镜检查和清创术、腰椎融合术、桡骨远侧骨折修复、背下部椎间盘手术、切开指腱鞘（incise finger tendon sheath）、踝骨折修复（腓骨）、股骨干骨折修复和转子骨折修复。在另一实施方式中，基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中，在矫形外科手术期间施用植入物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0207] 在另一实施方式中，本发明提供了在需要其的受治疗者中增强外科再生程序的有效性的方法，所述方法包括将本发明的基质组合物施用于所述受治疗者由此增强外科再生程序的有效性的步骤。在另一实施方式中，外科再生程序是牙周病程序（periodontal procedure）。在另一实施方式中，外科再生程序包括施用植入物（植入程序）。在另一实施方式中，植入程序涉及脊或窦增大。在另一实施方式中，基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中，在手术过程中施用植入物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0208] 在另一实施方式中，本发明提供了在需要其的受治疗者中治疗骨髓炎的方法，所述方法包括将本发明的基质组合物施用于所述受治疗者由此治疗骨髓炎的步骤。在另一实施方式中，基质组合物以植入物的形式。在另一实施方式中，在骨髓炎的部位或在骨髓炎的部位附近施用植入物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0209] 在另一实施方式中，为了帮助矫形外科骨和软组织恢复，施用本发明的基质组合物。化合物在选自自由以下组成的组的程序期间或之后被施用：膝关节镜检查和半月板切除术、肩关节镜检查和减压、腕管解除、膝关节镜检查和软骨成形术、除去载体植入物、膝关节镜检查和前交叉韧带重建、膝关节置换、股骨颈骨折修复、转子骨折修复、皮肤 / 肌肉 / 骨 / 裂口清创术、双弯月面膝关节镜检查修复、髋关节置换、肩关节镜检查 / 远端锁骨切除、回旋肌腱群修复、桡骨 / 尺骨骨折修复、椎板切除术、踝骨折修复（双踝类型）、肩关节镜检查和清创术、腰椎融合术、桡骨远侧骨折修复、背下部椎间盘手术、切开指腱鞘（incise finger tendon sheath）、踝骨折修复（腓骨）、股骨干骨折修复和转子骨折修复。

[0210] 在另一实施方式中，为了内环境稳定、减少感染和避免组织被诸如海绵和膜的产品的使用粘连，施用本发明的基质组合物。

[0211] 在另一实施方式中，为了减少缝合材料周围的炎性反应，施用本发明的基质组合物。

#### [0212] 制备基质组合物的方法

[0213] 为了获得本发明的组合物，可以使用任何合适的将得到聚合物和脂质在抗水基质中的均质的分散体的方法。有利地，根据一些实施方式，使用的方法避开在制备过程的任何阶段使用水。

[0214] 根据一些实施方式，一方面将聚合物单独地与适当选择的挥发性有机溶剂混合，并且将磷脂与活性药学剂共同地与其合适的所选择的一种或多种溶剂混合，然后共同地与聚合物混合。

[0215] 在某些实施方式中，本发明提供了产生基质组合物的方法，该方法包括以下步骤：

[0216] (a) 向第一挥发性有机溶剂中混合入 : (i) 生物可降解聚酯和 (ii) 甾醇 ; 和

[0217] (b) 向第二挥发性有机溶剂中单独地混合入 : (i) 活性剂 ; (ii) 磷脂酰胆碱和可选择地 (iii) 磷脂酰乙醇胺 ; 和

[0218] (c) 将由步骤 (a) 和 (b) 产生的产物混合并均质化。

[0219] 在另一实施方式中, 磷脂酰乙醇胺被包括在步骤 (a) 的挥发性有机溶剂中, 代替被加入到步骤 (b) 的挥发性有机溶剂中的磷脂酰乙醇胺或与被加入到步骤 (b) 的挥发性有机溶剂中的磷脂酰乙醇胺共同使用。在另一实施方式中, 生物可降解聚酯选自由 PLA、PGA 和 PLGA 组成的组。在另一实施方式中, 生物可降解聚酯是本领域已知的任何其它合适的生物可降解聚酯。在一些实施方式中, 第一挥发性有机溶剂是非极性溶剂。在一些实施方式中, 第二挥发性有机溶剂是可与水混合的溶剂。在其中活性剂是蛋白或肽的情况下, 选择将不使蛋白变性或损伤蛋白的活性的溶剂是重要的。在具体的实施方式中, 活性剂选自以下组成的组 : NSAID、抗生素、抗真菌剂、甾类、抗癌剂、成骨因子和骨再吸收抑制剂及其混合物。

[0220] 在另一实施方式中, 包含挥发性有机溶剂的步骤 (a) 的混合物在将其与步骤 (b) 的溶液混合之前被均质化。在另一实施方式中, 步骤 (a) 中使用的挥发性有机溶剂或挥发性有机溶剂的混合物可以与步骤 (b) 中使用的挥发性有机溶剂或挥发性有机溶剂的混合物相同或不同。在另一实施方式中, 步骤 (b) 的混合物在其与步骤 (a) 的混合物混合之前被均质化。在另一实施方式中, 步骤 (a) 的混合物中的聚合物是脂质饱和的。在另一实施方式中, 基质组合物是脂质饱和的。优选地, 聚合物和磷脂酰胆碱被并入基质组合物中。在另一实施方式中, 活性剂也被并入基质组合物。在另一实施方式中, 基质组合物以脂质饱和和基质的形式, 其形状和边界由生物可降解聚合物确定。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0221] 在另一实施方式中, 本发明的方法和组合物的磷脂酰乙醇胺具有饱和的脂肪酸部分。在另一实施方式中, 脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方式中, 脂肪酸部分具有 14-18 个碳原子。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0222] 在另一实施方式中, 本发明的方法和组合物的磷脂酰胆碱具有饱和的脂肪酸部分。在另一实施方式中, 脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方式中, 脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方式中, 脂肪酸部分具有 14-18 个碳原子。在另一实施方式中, 脂肪酸部分具有 16-18 个碳原子。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0223] 在另一实施方式中, 第一挥发性有机溶剂中的总脂质与聚合物的重量比使得该混合物中的聚合物是脂质饱和的。在为了说明的目的的另一实施方式中, 在其中聚合物主要是 50KDa PLGA (聚(乳酸乙醇酸共聚物, 1 : 1 比)) 的情况下, 总脂质与 50KDa PLGA 的摩尔比通常在 10-50 的范围内, 包括端值在内。在另一实施方式中, 总脂质与 50KDa PLGA 的摩尔比在 10-100 之间, 包括端值在内。在另一实施方式中, 摩尔比在 20-200 之间, 包括端值在内。在另一实施方式中, 摩尔比在 20-300 之间, 包括端值在内。在另一实施方式中, 摩尔比在 30-400 之间, 包括端值在内。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0224] 本发明的上面的方法和其它方法的组分中的每个以与本发明的基质组合物的相应的组分相同的方式被定义。

[0225] 在另一实施方式中, 产生方法的步骤 (a) 进一步包括将磷脂酰乙醇胺加入到挥发



性有机溶剂中。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺与步骤(b)中包括的磷脂酰乙醇胺相同。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺是不同的磷脂酰乙醇胺,其可以是本领域已知的任何其它磷脂酰乙醇胺。在另一实施方式中,磷脂酰乙醇胺选自步骤(b)的磷脂酰乙醇胺和不同的磷脂酰乙醇胺组成的组。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0226] 在另一实施方式中,产生方法的步骤(a)进一步包括将生育酚加入到挥发性有机溶剂中。

[0227] 在另一实施方式中,产生方法的步骤(b)进一步包括将生理学上可接受的缓冲盐加入到挥发性有机溶剂中。生理学上可接受的缓冲盐的非限制性实例是磷酸盐缓冲液。磷酸盐缓冲液的典型的实例是40份NaCl、1份KCl、7份 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和1份 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 。在另一实施方式中,缓冲盐是本领域已知的任何其它生理学上可接受的缓冲盐。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0228] 在另一实施方式中,产生方法的步骤(b)进一步包括将选自以下组成的组的磷脂加入到挥发性有机溶剂中:磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、鞘磷脂和磷脂酰肌醇。

[0229] 在另一实施方式中,产生方法的步骤(b)进一步包括将鞘脂加入到挥发性有机溶剂中。在另一实施方式中,鞘脂是神经酰胺。在另一实施方式中,鞘脂是鞘磷脂。在另一实施方式中,鞘脂是本领域已知的任何其它鞘脂。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0230] 在另一实施方式中,产生方法的步骤(b)进一步包括将 $\omega$ -6或 $\omega$ -9游离脂肪酸加入到可与水混合的挥发性有机溶剂中。在另一实施方式中,游离脂肪酸具有16个或更多个碳原子。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0231] 在另一实施方式中,产生方法的每个步骤基本上无水溶液。在另一实施方式中,每个步骤基本上不存在水或任何水溶液。如本文所提供的,在无水过程中产生的本发明的基质组合物使脂质饱和成为可能。

[0232] 因为聚合物在步骤(a)的混合物中是脂质饱和的,所以在混合之后,形成均质混合物。在另一实施方式中,均质混合物采取均质液体的形式。在另一实施方式中,在冻干或喷雾干燥混合物之后,形成小泡。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0233] 在另一实施方式中,产生方法进一步包括蒸发步骤(c)的产物中存在的溶剂的步骤。在另一实施方式中,蒸发使用混合物的雾化。在另一实施方式中,混合物被雾化到干燥的、被加热的空气中。通常,雾化成被加热的空气立即蒸发所有水,消除对随后的干燥步骤的需要。在另一实施方式中,混合物被雾化成无水溶剂。在另一实施方式中,通过喷雾干燥进行蒸发。在另一实施方式中,通过冻干进行蒸发。在另一实施方式中,使用液氮进行蒸发。在另一实施方式中,使用已经与乙醇预混合的液氮进行蒸发。在另一实施方式中,使用本领域已知的另一合适的技术进行蒸发。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0234] 在另一实施方式中,本发明的方法进一步包括真空干燥组合物的步骤。在另一实施方式中,在蒸发的步骤之后进行真空干燥的步骤。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0235] 在另一实施方式中,本发明的方法进一步包括通过加热步骤(c)的产物蒸发有机挥发性溶剂的步骤。在室温至60°C之间的典型的温度中继续加热直到溶剂消失。在另一实施方式中,在溶剂蒸发的步骤之后进行真空干燥的步骤。每个可能性代表了本发明的单独

的实施方式。

**[0236] 脂质饱和与确定其的技术**

[0237] 如本文所用,“脂质饱和”指基质组合物的聚合物用结合基质中存在的任何疏水性药物和靶向部分的磷脂和任何其它可能存在的脂质饱和。如本文所描述,在一些实施方式中,本发明的基质组合物包含除磷脂酰胆碱之外的磷脂。在其它实施方式中,基质组合物包含除磷脂之外的脂质。基质组合物被任何存在的脂质饱和。“饱和”指其中基质包含可以被并入基质的所使用类型的脂质的最大量的状态。确定聚合物:脂质比以达到脂质饱和的方法和确定基质的脂质饱和程度的方法在本文描述。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0238] 在另一实施方式中,本发明的方法和组合物的基质组合物是基本上无水的。在另一实施方式中,“基本上无水的”指包含按重量计少于1%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指包含按重量计少于0.8%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指包含按重量计少于0.6%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指包含按重量计少于0.4%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指包含按重量计少于0.2%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指不存在影响组合物的抗水性质的量的水。在另一实施方式中,该术语指不使用任何水性溶剂制备的组合物。在另一实施方式中,如本文所描述地使用基本上无水的过程产生组合物能够达到脂质饱和。脂质饱和给予基质组合物抵抗在体内大量降解的能力;因此,基质组合物展现了以几周或几月的范围调节延长释放的能力。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0239] 在另一实施方式中,基质组合物是实质上无水的。“实质上无”指包含按重量计少于0.1%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指包含按重量计少于0.08%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指包含按重量计少于0.06%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指包含按重量计少于0.04%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指包含按重量计少于0.02%的水的组合物。在另一实施方式中,该术语指包含按重量计少于0.01%的水的组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0240] 在另一实施方式中,基质组合物是无水的。在另一实施方式中,术语指不包含可检测的量的水的组合物。每个可能性代表了本发明的单独的实施方式。

[0241] 在另一实施方式中,基质组合物是干燥的。在另一实施方式中,“干燥的”指不存在可检测的量的水或有机溶剂。

[0242] 在另一实施方式中,基质组合物的透水性(water permeability)已经被最小化。将透水性“最小化”指在脂质的已经被确定以最小化所加入的水的渗透的渗透性的量的存在下在有机溶剂中产生基质组合物的过程,如本文所描述的。如本文所描述,所需要的脂质的量可以通过用含氚标记的水的溶液水合小泡来确定。

[0243] 在另一实施方式中,“脂质饱和”指对脂质基质内的由聚合物骨架的外部边界所界定的内部缝隙(净容积(free volume))的填充。缝隙被磷脂和基质中存在的其它类型的脂质、疏水性药物和靶向部分填充至这样的程度:另外的磷脂部分不能够再以可察觉的程度被并入基质中。

[0244] 在一种实施方式中,以下方法被用于确定脂质饱和的程度:

[0245] 在制备之后,通过离心或过滤将小泡水合并分离。未包入(entrap)在小泡中的脂

质形成游离的胶束或脂质体且位于上清液中。定量上清液和小泡的总脂质含量。以这种方式,确定在开始包含不同的脂质:聚合物比的各种制剂的被包入的脂质对游离的脂质的含量。因此,确定实际的、实验的、最大的脂质/聚合物比。

[0246] 在另一实施方式中,以下方法被用于确定脂质饱和的程度:

[0247] 在制备之后,将小泡用含氘标记的水的溶液水合,用无氘的溶液洗涤,并通过离心或过滤分离,并且定量每聚合物质量包入的水的量。用不同的脂质:聚合物比重复该过程,以确定饱和聚合物小泡的净体积所需要的脂质的量。

[0248] “零级释放速率”或“零级释放动力学”意指药学活性剂从聚合物基质的恒定的、线性的、连续的、持续的和控制的释放速率,即被释放的药学活性剂的量对时间的图是线性的。

[0249] 实验细节部分

[0250] 使用的缩写:磷酸乙醇胺(phosphoethanolamine) = PE;磷脂酰胆碱 = PC;1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺 = DMPE(14:0);1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺 = DPPE(16:0);1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱 = DSPC(18:0);1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱 = DPPC(16:0);1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱 = DOPC(18:1);1-棕榈酰基-2-[6-[(7-硝基-2-1,3-苯并噁二唑-4-基)氨基]己酰基]-sn-甘油-3-磷酸胆碱 = NBD-PC。

[0251] 实施例 1 用于制备药物载体组合物的平台技术:

[0252] 综述

[0253] 为了产生脂质饱和的聚合物基质,产生两种混合物。

[0254] 1. 将生物可降解聚合物和甾醇和/或磷脂组分与挥发性有机溶剂混合,其被混合以产生脂质饱和的聚合物基质的溶液或悬浮液,如由其差式扫描量热(DSC)曲线所测量的。

[0255] 2. 将活性剂和磷脂组分与第二挥发性溶剂混合以产生第二溶液或悬浮液。

[0256] 3. 将两个溶液或悬浮液合并并且混合直到达到平衡;然后将有机溶剂蒸发,产生含药物的脂质饱和的聚合物基质。

[0257] 实验方案

[0258] 1. 第一溶液的制备

[0259] 将聚合物(PLGA、PGA、PLA 或其组合)和极性脂质如甾醇(例如,胆固醇)和/或 $\alpha$ 或 $\gamma$ 生育酚和/或磷脂酰乙醇胺混合到挥发性有机溶剂(例如,含/不含氯仿的乙酸乙酯)中。将混合物混合。通常在室温进行整个过程。因此获得第一脂质聚合物混合物。

[0260] II. 第二溶液的制备

[0261] 将以下材料与挥发性有机溶剂(通常N-甲基吡咯烷酮[NMP]、甲醇、乙酸乙酯或其组合)混合

[0262] a. 活性化合物

[0263] b. 磷酸胆碱或磷脂酰胆碱衍生物,例如,1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC)或二油酰基-磷脂酰胆碱(DOPC),以基质中所有脂质的30-90质量%,即磷脂、甾醇、神经酰胺、脂肪酸等的30-90质量%存在。

[0264] c. 在一些实验中,磷脂酰乙醇胺,例如二甲基二肉豆蔻酰基磷脂酰乙醇胺(DMPE)

或二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺 (DPPE)——以基质中所有脂质的 0.1-50 质量%存在。

[0265] d. 在一些实验中,靶向部分,例如,纤连蛋白-氢化磷脂酰乙醇胺 (HPE) 络合物,作为基质中所有脂质的 0.1-10mol%被包括。为了形成这一络合物,包括胶原结合区域的纤连蛋白或其片段通过硫醚键结合到 HPE 的胺首基上。

[0266] e. 在一些实验中,0.1-15 质量%的游离脂肪酸,例如亚油酸 (LN) 或油酸 (OA),以基质中所有脂质的 0.1-10 质量%被包括。

[0267] f. 在一些实验中,包括盐,例如磷酸盐。

[0268] 将第二混合物混合,均质化或声处理。在一些情况下,在混合,均质化或声处理之前,非极性挥发性有机溶剂,例如乙酸乙酯,被包括在混合物中,其被温和搅拌 30 分钟。通常在室温进行整个过程,但通常当使用高度饱和的脂质时使用高至 45℃的较高的温度。

[0269] 混合物中要求无水。

[0270] III- 将聚合物与药物 / 蛋白混合物混合

[0271] 在搅拌下将第二悬浮液 (或溶液) 加入到第一溶液中。继续搅拌持续高至 5h。在室温和高至 60℃,均根据具体的制剂、所使用的脂质的性质和具体的药物进行整个过程。产生的混合物将是均质的。

[0272] IV- 溶剂的蒸发

[0273] 在一些实验中,将来自阶段 III 的溶液雾化到干燥的、被加热的空气中。

[0274] 在其他实验中,来自阶段 III 的溶液被雾化到由液氮覆盖的乙醇或无乙醇的液氮中,之后将氮和 / 或乙醇 (如上) 蒸发。

[0275] 在其他实验中,当进行对表面的涂覆时,将来自阶段 III 的悬浮液与待涂覆的粒子或装置混合,随后蒸发挥发性有机溶剂。在 30-60℃的温度下进行全部涂覆过程。

[0276] V- 真空干燥

[0277] 将涂覆过的粒子和涂覆过的设备进行真空干燥用于贮存。

[0278] 实施例 2:用于骨感染的治疗的盐酸多西环素-骨粒子填充剂制剂的制备 (骨髓炎由创伤引起的或骨填充的影响)

[0279] 1. 第一溶液的制备

[0280] 将以下材料混合入乙酸乙酯中:

[0281] -50-75KDa PLGA (乳酸乙醇酸共聚物,85 : 15 比例))

[0282] -胆固醇——PLGA 的 50% -100% w/w.

[0283] 将混合物混合。在室温进行整个过程。因此获得脂肪-聚合物组合基质。

[0284] II. 第二溶液的制备

[0285] 将以下材料与挥发性有机溶剂 (甲醇和乙酸乙酯) 混合

[0286] a. 活性化合物,——抗生素盐酸多西环素

[0287] b. 磷脂酰胆碱,——1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (DSPC) 以 PLGA 的 300-700% w/w 存在。

[0288] 将混合物混合好。在室温进行整个过程。当使用具有长的饱和脂肪链的磷脂酰胆碱 (例如, DSPC) 时,通常在约 40-50℃的较高温度进行该过程。

[0289] 混合物中要求无水。

[0290] III- 将聚合物与药物混合物混合

[0291] 通常在搅拌下将第二溶液或悬浮液加入到第一悬浮液中。继续搅拌持续 1-5 分钟。取决于使用的脂质在 20-50°C 的温度进行整个过程。

[0292] IV- 表面涂覆之后蒸发

[0293] 为了涂覆骨填充粒子,将粒子加入到阶段 III 的混合物中,随后蒸发挥发性有机溶剂。在 40-50°C 的温度进行整个过程。

[0294] 阶段 III 的混合物中固体的体积和百分比与骨粒子的质量之间的比例将确定在涂覆过的粒子的水合之后药物的释放时间。

[0295] V- 真空干燥

[0296] 将涂覆过的骨粒子真空干燥用于贮存。

[0297] 涂覆有本发明的基质组合物的骨填充粒子(异种移植物牛商品 **BioOss®**)的持续释放药物(盐酸多西环素)的能力在图 1 和 2 中显示。测量被包封在本发明的基质组合物内的盐酸多西环素的持续释放的速率并与药物的从游离 DOX 溶液(具有相同的量的 DOX)处理的骨粒子的释放速率比较。发现:药物按照零级动力学(图 2)恒定释放约三周(图 1A 和 B)。根据这样的假设:涂覆过的骨粒子构成用作骨填充剂的骨粒子的总量的仅 20%且药物在被释放之后扩散至骨粒子之间的自由体积,计算图 2 中显示的速度值。

[0298] 研究在用本发明的基质组合物涂覆之前(图 3A)和之后(图 3B 和 3C)的骨粒子的宏观结构。如图 3 中所见,骨粒子的结构不受涂覆的影响;此外,骨粒子的宏观结构甚至在血清中孵化 60 天之后被保持。

[0299] 通过 SEM 研究在用本发明的基质组合物涂覆之前(图 4A)和之后(图 4B-E)的骨粒子表面的结构。基质组合物包含 DSPC、PLGA(85:15)、胆固醇和抗生素盐酸多西环素。将涂覆过的骨粒子在 10% FBS 中在 37°C 孵化 2 个月。如所见,涂覆是均质的和不透明的,此外其覆盖大部分骨表面。随着时间,涂层通过表面腐蚀逐层逐渐消失,这期间药物正在被释放。进一步在图 4E 中可以观察到:孵化 60 天之后涂层几乎完全消失,留下骨表面如其原始的未涂覆的形式。本发明的基质组合物的有序结构在图 5 中显示。通过电子显微镜法(X18,000)和负染色(数据未显示)分析涂覆过的骨粒子(PLGA(85:15)、DPPC(16:0),和胆固醇 10%)。亮色线代表聚合物,而脂质由聚合物材料之间的暗的填充代表。

[0300] 使用由 PLGA(75:25)、DPPC 作为主要磷脂和不同量的月桂酸(LA)和具有具有至少 14 个碳的饱和的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺(PE)组成的基质内包裹的荧光素,确定不同的聚合物/脂质组合物对给定药物的释放速率的影响。如图 6 中所见,包裹的 90%的分子的预期的释放时间被 LA:PE 含量极大地影响。当 LA:PE w/w% 比例分别在 10:10 至 0:0 之间变化(相对制剂的总质量)时,释放持续约 20 至约 110 天之间。从涂覆有包含 PE 的基质制剂的骨粒子释放的药物释放特征与从涂覆有包含胆固醇的基质制剂的骨粒子释放的药物释放特征被比较。图 7 表明 DOX 的从包含 PE 或胆固醇的涂覆过的骨粒子的释放特征表现相似。

[0301] 这样的事实可以被用于实现不同的临床需要:不同的聚合物/脂质组合物影响释放速率。例如,用 NSAID 的抗炎性治疗通常是短期治疗(例如,几天),因此通过使用快速降解的聚合物如 PLGA 50:50 和 14:0 磷脂如 DMPC,在 10 天之内可以完成药物的全部释放,如图 8 所见。相反地,当抗生素药物 DOX 与缓慢降解的聚合物如 PLGA 85:15 和 18:0 磷脂如 DSPC 缔合时,在多于 50 天后实现药物的全部释放(图 8)。

[0302] 测定 DOX 的从涂覆过的和未涂覆的骨（异种移植物牛商品 BioOss）粒子的释放特征。以 1 : 4 的比例将涂覆过的粒子与相似的普通的（未涂覆的）骨粒子混合。作为对照，我们跟踪了相似剂量的游离 DOX 从用游离药物浸泡的普通的（未涂覆的）骨粒子的释放。如图 9 中所见，在水合（37℃，5% 血清）之后 DOX 从制剂的释放不受未涂覆的粒子的存在影响。比较之下，在水合之后从用 DOX 浸泡的未涂覆的骨粒子的药物的大部分被立刻释放（与相同的时期期间从涂覆过的骨粒子释放的约 15% 的药物相比，3 小时内 88%）。这一研究中的制剂包含 PLGA 75:25 和 DPPC。

[0303] 我们已经进一步表明从涂覆过的骨粒子的药物释放的持续时间线性地依赖于制剂质量。比较 DOX 从涂覆有不同质量的含 DOX 的基质制剂的骨粒子（12mg/ 样品）的释放。监测水合（37℃，5% 血清）之后制剂中初始的 DOX 量的 90% 的释放的持续时间（图 10）。药物释放的持续时间和涂覆基质制剂的质量之间的线性依赖表明药物通过基质的逐渐降解被释放且释放速率不受制剂的总质量的影响。

[0304] 实施例 3 : 1, 3- 噻苯咪唑 (TBZ) 制剂的制备 :

[0305] 储备溶液 :

[0306] a. PLGA/ 乙酸乙酯, 300mg/ml (SS1, 1ml) : (i) 将 300mg PLGA (50:50 ;Sigma) 称重放入 4ml 玻璃杯中, (ii) 加入 1ml 乙酸乙酯, (iii) 涡旋 (vortex) 5 分钟, (iv) 在室温 (RT) 搅拌 12-18 小时, (v) 确认聚合物颗粒全部溶解, (vi) 在 N<sub>2</sub> 下关闭, 并用铝箔包装且将其保持在 RT, (vii) 溶液保持 1 个月良好。

[0307] b. 胆固醇 / 乙酸乙酯, 30mg/ml (SS2, 1ml) : (i) 将 30mg 胆固醇 (Sigma99%) 称重放入 4ml 玻璃杯中, (ii) 加入 1ml 乙酸乙酯, (iii) 在 RT 涡旋 5 分钟, (iv) 确认胆固醇全部溶解, 否则继续涡旋另 2 分钟, (v) 在 N<sub>2</sub> 下关闭, 用铝箔包装且将其保持在 RT, (vi) 溶液保持 1 个月良好。

[0308] c. 乙酸乙酯 : 甲醇 1 : 1 (SS2.1) : (i) 将 10mg 的乙酸乙酯放入 20ml 玻璃杯中, (ii) 将 10ml 甲醇放入同一个杯中, (iii) 涡旋 20 秒, (iv) 保持溶液在 RT, (v) 溶液保持 1 个月良好。

[0309] d. 噻苯咪唑 (TBZ) / 乙酸乙酯 : 甲醇 1 : 1, 10mg/ml (SS3, 1ml) : (i) 将 10mg TBZ 称重放入 4ml 玻璃杯中, (ii) 加入 1ml SS2.1 储备溶液, (iii) 在 RT 涡旋 5 分钟, (iv) 确认 TBZ 全部溶解, 否则, 继续涡旋另 2 分钟, 溶液具有一些白色浊度, (v) 在 N<sub>2</sub> 下关闭, 用铝箔包装且将其保持在 RT, (vi) 溶液保持 1 个月良好。

[0310] 溶液 A (1.2ml) :

[0311] i. 将 1ml SS2 (CH-EA, 30mg CH) 加到 0.2ml SS1 (PLGA/EA, 60mg PLGA) 放入 4ml 玻璃杯中。

[0312] ii. 在 RT 涡旋 5 分钟。

[0313] iii. 确认混合物是均一的且清澈的, 否则回到 ii。

[0314] iv. 在 N<sub>2</sub> 下关闭, 用铝箔包装且将其保持在 RT。

[0315] v. 溶液保持 1 个月良好。

[0316] vi. 溶液 A 浓度 : [CH] = 25mg/ml ; [PLGA] = 50mg/ml。

[0317] 溶液 B (1ml) :

[0318] i. 将 225mg 磷脂 (14:0) 称重放入 4ml 玻璃杯中。

- [0319] ii. 加入 0.75ml SS3(TBZ/EA-MET, 7.5mg TBZ)。
- [0320] iii. 将 0.25ml 乙酸乙酯放入杯中。
- [0321] iv. 在 RT 涡旋 2 分钟。
- [0322] v. 在 N<sub>2</sub> 下关闭, 用铝箔包装且将其保持在 RT。
- [0323] vi. 溶液保持 1 个月良好。
- [0324] vii. 浓度:[磷脂(14:0)] = 225mg/ml, [TBZ] = 7.5mg/ml。
- [0325] 溶液 C(1ml):
- [0326] i. 将 0.4ml 的溶液 B 倒入 4ml 玻璃杯中。
- [0327] ii. 将 0.6ml 溶液 A 放入杯中。
- [0328] iii. 在 RT 涡旋 2 分钟。
- [0329] iv. 检查: 溶液在 RT 是液体, 具有含一些浊度的浅黄色。
- [0330] v. 在 N<sub>2</sub> 下关闭, 用铝箔包装。
- [0331] vi. 浓度:[CH] = 15mg/ml; [PLGA] = 30mg/ml; [14:0] = 90mg/ml; [TBZ] = 3mg/ml。
- [0332] 骨涂覆制备:
- [0333] i. 将 12.5(±0.5)mg 骨粒子 (Bio-Oss 或 EndoBon) 称重放入 1.8ml 玻璃杯中;
- [0334] ii. 用纯化水 (1/2ml DDW) 洗涤骨; 用微量吸管抽出水, 随后抽真空 12-18 小时。
- [0335] iii. 制备加热块 (heating block), 加热至 45°C。
- [0336] iv. 加热溶液 C 至 45°C 持续 30 秒, 确认溶液完全溶解并成为均一的。
- [0337] v. 用 10-100 μl 微量吸管将 50 μl 的溶液 C 加到骨粒子。
- [0338] vi. 将 1.8ml 的未密封的杯放入加热块 (45°C) 中持续 30 分钟。
- [0339] vii. 从加热移出并用塞子关闭。
- [0340] viii. 将 (半封闭的) 杯用旋转泵 (1×10<sup>-1</sup>Torr) 抽真空 12-18 小时。
- [0341] ix. 用刮铲轻轻地分离熔融的骨粒子。
- [0342] x. 将干燥的涂覆过的骨粒子转移到新的 4ml 玻璃杯中;
- [0343] xi. 在 N<sub>2</sub> 下关闭, 用铝箔包装且将其保持在 RT。
- [0344] xii. 涂覆过的骨粒子保持 1 个月良好。
- [0345] 水合 (37°C, 5% 血清) 之后 TBZ 从涂覆有含 TBZ 的基质组合物的骨粒子的释放特征可以参见图 11。
- [0346] 实施例 4: 从含本发明的持续释放制剂的可吸收性明胶海绵的药物释放。
- [0347] 将含 PLGA-75:25、PC16:0、胆固醇 10% 和盐酸多西环素 (DOX) 10% 的溶液注射进入可吸收性明胶海绵泡沫立方体 (Gelatamp. ROEKO) 的中心。注射制剂中 DOX 的总含量是 25 μl 中 380 μg。在 37°C 孵化器中蒸发溶剂并随后在真空下过夜。作为对照, 将用相似剂量的 DOX (380 μg) 溶液预湿的普通用途注射进入明胶海绵立方体。通过 HPLC 监测并定量水合 (37°C, 5% 血清) 之后 DOX 从明胶海绵立方体向环境的释放。如图 12 中所见, 当在对照样品中时, 全部的量的 DOX 立即被释放进入介质, 与 PLGA/PC/胆固醇制剂关联的 DOX 的仅约 40% 在水合之后立即被释放进入介质, 而剩余的藥物在多于 7 天内逐渐释放。
- [0348] 实施例 5: 涂覆过的骨粒子的 SEM 元素分析: 通过 SEM 元素分析分析涂覆有基质制剂 (PLGA 50:50、胆固醇和 DPPC 16:0) 的骨粒子和未涂覆的骨粒子。涂覆过的和未涂覆的

骨粒子表面的元素分析概括在下面的表 1 和 2 中：

[0349]

| 元素  | Wt%   | At%   |
|-----|-------|-------|
| CK  | 10.05 | 16.91 |
| NK  | 02.27 | 03.28 |
| OK  | 43.97 | 55.55 |
| NaK | 00.67 | 00.59 |
| MgK | 00.76 | 00.63 |
| PK  | 11.59 | 07.57 |
| CaK | 30.68 | 15.47 |
| 基质  | 校正    | ZAF   |

[0350] 表 1：未涂覆的骨粒子表面

[0351]

| 元素  | Wt%   | At%   |
|-----|-------|-------|
| CK  | 42.28 | 55.73 |
| NK  | 02.96 | 03.34 |
| OK  | 30.90 | 30.57 |
| NaK | 00.46 | 00.32 |
| MgK | 00.39 | 00.25 |
| PK  | 5.94  | 03.04 |
| CaK | 17.08 | 06.75 |
| 基质  | 校正    | ZAF   |

[0352] 表 2：涂覆过的骨粒子表面

[0353] 元素分析显示碳（表 1 和 2 中 CK）是涂覆有本发明的制剂的骨粒子中主要的元素。碳在制剂中使用的聚合物（PLGA 50:50）中和在使用的脂质（DPPC 16:0）中都是主要的元素。相反，普通的骨粒子（未涂覆的骨粒子）的主要元素钙和磷的含量在涂覆过的骨粒子的表面至少低两倍。

[0354] 通过 SEM 元素分析研究用本发明的制剂涂覆过的骨粒子在水合之后的逐渐降解。通过 SEM 监测涂覆过的骨粒子的表面上的碳、钙和磷原子的重量百分比。如图 13 中所见，在涂覆过的骨粒子的水合之后，涂覆过的骨粒子的表面的碳原子的百分比随着时间下降，而钙和磷的百分比随着时间增加。这些结果表明在涂覆的制剂逐渐降解之后骨粒子的表面逐渐暴露。

[0355] 实施例 6：涂覆有本发明的制剂的骨粒子的上清液中的升高的浊度与上清液中小泡的外观相关。

[0356] 涂覆有包含盐酸多西环素 -DOX 的本发明的制剂的骨粒子（TCP，人造骨组分 - 商品）在 37℃ 在 5% 血清中水合。1 小时之后，将骨粒子从上清液分离且通过在 520nm 监测其吸光度分析上清液。在 37℃ 在新的 5% 血清中再孵化骨粒子另外 23 小时。23 小时之后，将骨粒子从上清液分离且如前面所述分析后者。

[0357] 结果：从普通的未涂覆的骨粒子收集的上清液不具有显著的浊度。相反，水合 1h 之后在涂覆过的骨粒子的上清液中显著的浊度是明显的。试验三种类型的骨粒子涂层：(i) 包含抗生素的本发明的制剂和 (ii) DPPC 和抗生素涂层和 (iii) PLGA 涂层。与用 DPPC 涂覆过的粒子 ( $OD_{520nm} > 3$ ) 相比或涂覆有本发明的制剂的粒子 ( $OD_{520nm} \sim 2.0$ ) 相比，涂覆有 PLGA 的骨粒子显示浊度的较小的增加 ( $OD_{520nm} \sim 0.85$ )（图 14A）。在相同条件下孵化（水合）另 23 小时之后，浊度比 1h 之后测量的低很多，且仅在含脂质的骨涂覆的制剂（制剂



(i) 和 (ii)) 中是明显的 (图 14B)。

[0358] 在第二次孵化 23 小时之后,从普通的未涂覆的骨粒子以及涂覆过的骨粒子移出的上清液 (如上面描述的 (i)、(ii) 和 (iii)) 通过电子显微镜 (18,000 放大) 和负染色进一步分析。在从涂覆有本发明的制剂 (i) 或涂覆有 DPPC(ii) 的骨粒子取得的上清液中,具有不同大小的小泡状结构被证实 (图 14C)。

[0359] 从涂覆有含 PLGA(85:15)、DPPC(16:0) 和抗生素药物 (DOX) 的基质制剂的骨粒子释放的材料性质通过尺寸分布仪 (Size Distributor) (Malvern Instruments DST ver. 5) 被进一步分析。将涂覆过的骨粒子用 5% 血清水合且在 37°C 孵化 24 小时。24 小时之后移出上清液并分析。释放的材料特征是具有 550.3nm 和 4.2nm 的平均大小的两种粒子群 (图 14D)。发现使用相同的仪器测定的粒子的  $\zeta$  电势接近于零 (0.0225mV) (图 14E)。释放的材料直径大小以及其中性电荷可表明这些小泡状粒子主要由涂覆的基质制剂中发现的 DPPC 组成。

[0360] 所描述的浊度实验表明水合之后水合的涂覆过的骨粒子的上清液中所见的浊度主要由制剂的脂质含量控制。初始的高浊度后浊度更缓慢的升高,初始的高浊度与从涂覆有本发明的制剂的骨粒子的 DOX 释放的动力学行为相关 (图 2) 以及与用 NBD 标记的荧光素磷脂释放的动力学行为相关 (图 15),其特征是初始的突发释放随后缓慢的零级释放。

[0361] 实施例 7:涂覆有本发明的基质组合物的骨粒子的小角 X 射线散射分析:

[0362] 我们已经分析涂覆有基质组合物的骨粒子 (TCP 人造骨组分 - 商品) 的结构,所述基质组合物包含生物高分子 PLGA 85:15、脂质 DPPC 16:0 和抗生素药物盐酸多西环素 -DOX。将干燥过的粒子装入玻璃毛细管中并通过小角 X 射线散射分析。

[0363] 结果:涂覆有上面描述的基质制剂的骨粒子的散射特征表明基质制剂具有具有具有范围在 5nm 至 40nm 范围内的各种大小的几个子结构 (substructure) 的有序结构 (图 16)。进一步分析干燥过的磷脂粉末的结构并发现其具有具有小于 5nm 的子结构的有序结构。作为对照,研究了普通的未涂覆的 TCP 粒子的结构且发现其不以存在小于 1nm 的子结构为特征。因而,涂覆过的骨粒子的散射特征中观察到的子结构可以归因于涂覆材料本身且不归因于普通的未涂覆的骨粒子。

[0364] 实施例 8:包含含或不含胆固醇的溶液 (溶液 A) 的聚合物的差示扫描量热分析 (DSC)

[0365] 将真空干燥的聚合物 (PLGA(75:25)) 通过差式扫描量热仪分析。聚合物的温度以 5°C/min 的速率升高,其以不同的聚合物/胆固醇质量比 (w/w) 含或不含胆固醇 (Cstr1)。PLGA (无 Cstr1) 的典型量热反应显示在加热高至 200°C 期间由于 PLGA 熔融导致的热量摄取 (heat uptake)。相反,胆固醇的加入以剂量响应的方式降低了聚合物的热量摄取,高至其中几乎无热量摄取被显示的水平。约 150°C 的狭窄的热量摄取对于在这一体系中的游离胆固醇来说是典型的 (图 17A)。胆固醇的作用不受加热速率的影响 (数据未显示)。当其它脂质如  $\alpha$  生育酚被引入聚合物时,显示了相似的但更低的作用。相反,聚合物在加热时的热量摄取不受脂肪酸如矿物油 (碳链 C12-C18) 的存在的影响 (图 17B)。

[0366] 实施例 9:用本发明的基质制剂涂覆金属植入物。通过将金属浸渍在含基质组合物的最终溶液中,用基质制剂 (PLGA 85:15、DSPC 18:0、胆固醇 10% 和 DOX 10%) 涂覆由钛制作的牙科植入物 (见实施例 1 的步骤 III)。然后将溶剂在孵化器中在 37°C 蒸发,随后

继续在真空下干燥过夜（图 18）。

[0367] 实施例 10：本发明的基质组合物的用于骨恢复的临床前试验

[0368] 动物模型：

[0369] A. 兔子中的胫骨骨髓炎

[0370] B. 细菌：金黄色葡萄球菌 (staphylococcus aureus)

[0371] 根据以色列国动物实验的管理指南和根据研究所的伦理委员会进行所有临床前试验。

[0372] 试验 A)：为模型确定有关的细菌量 (bacterial load)：

[0373] 1. 向骨引起创伤（如试验 A 中所确定）-10 只动物。

[0374] 2. 用磷酸三钙 (TCP) 材料填充空隙（损伤的骨）并将其用骨蜡 (bonewax) 密封。

[0375] 3. 通过将确定的量的细菌注射进入该部位用确定的量的细菌装载该部位。

[0376] 4. 持续时间 -22 天。监测临床征兆和体重（每周 3 次）。

[0377] 5. 在孵化时间结束时：使动物流血用于基本的血液学 & 生物化学血液学（在试验终止之前）。

[0378] 6. 在试验终止之前胫骨的 X 射线（第 ~ 20 天）

[0379] 7. 终止实验，且收集胫骨用于细菌学试验。

[0380] 8. 从骨提取细菌并确定细菌浓度（如下面所描述）

[0381] 骨髓中细菌浓度的确定：用无菌棉签涂抹器擦涂骨髓和髓内腔用于质量保证的总培养分析。将接种过的涂抹器条纹涂抹到血板上且然后放置到 5ml 的无菌 TSB 中。然后将板和管在 37°C 孵化 24h 且记录生长。

[0382] 每克骨中细菌浓度的确定：将骨放置进入无菌的 50mL 离心管中并称重。然后将骨粉碎并将终产物称重。以 3：1 比例 (3mL 盐水 /g 骨) 加入标准的 0.9% 无菌盐水，且将悬浮液涡旋 2min。用 0.9% 的无菌的标准盐水制备每个悬浮液的六个 10 倍稀释液。将每个稀释液的样品 (20  $\mu$  L)，包括初始的悬浮液，重复三次地放到血液琼脂平皿上并在 37°C 孵化 24h；计数每个胫骨样品在最大的稀释的菌落形成单位。以 CFU/g 骨计算金黄色葡萄球菌浓度。

[0383] 试验 A) 为模型确定有关的细菌量：

[0384]

| 组 |    | 创伤 | 加入细菌  | 动物数 | 处理       | 持续时间 |
|---|----|----|-------|-----|----------|------|
| A | 试验 | 阳性 | 是 (L) | 3   | TCP (对照) | 22 天 |
| B | 试验 | 阳性 | 是 (M) | 3   | TCP (对照) | 22 天 |
| C | 试验 | 阳性 | 是 (H) | 3   | TCP (对照) | 22 天 |
| D | 对照 | 阴性 | 否     | 1   | TCP (对照) | 22 天 |

[0385] 试验 B) 确定本发明的基质组合物的杀菌活性：

[0386] 1. 向骨引起创伤（如试验 A 中所描述）-13 只动物。

[0387] 2. 用 TCP 材料填充空隙（损伤的骨）并将其用骨蜡密封。

[0388] 3. 通过将确定的量的细菌注射进入该部位用确定的量的细菌装载该部位（量将根据试验 A 的结果确定）。

[0389] 4. 持续时间 -22 天。监测临床征兆和体重（每周 3 次）。

[0390] 5. 在孵化时间期间：在第 7 和 16 天（在试验终止前）使动物流血用于基本的血

液学 & 生物化学血液试验。

[0391] 6. 在试验终止之前第 1 (或 2) 天 + 第 ~ 20 天胫骨的 X 射线。

[0392] 7. 终止实验, 且收集胫骨用于细菌学试验。

[0393] 8. 从骨提取细菌并确定细菌浓度: 如上面为试验 A 所描述的。

[0394] 9. 测定局部药物浓度。

[0395] 试验 B) 确定本发明的基质组合物 (BonyPid) 的杀菌活性:

[0396]

| 组 |    | 创伤 | 加入细菌 | 动物数 | 治疗       | 持续时间 |
|---|----|----|------|-----|----------|------|
| A | 试验 | 阳性 | 是    | 6   | BonyPid  | 22 天 |
| B | 试验 | 阳性 | 是    | 6   | TCP (对照) | 22 天 |
| C | 对照 | 阳性 | 否    | 1   | TCP (对照) | 22 天 |

[0397] 试验 C) 本发明的基质组合物的毒理学:

[0398] 1. 向骨引起创伤 (如试验 A 中所描述) - 24 只动物。

[0399] 2. 用 TCP 材料填充空隙 (损伤的骨) 并将其用骨蜡密封。

[0400] 3. 通过将确定的量的细菌注射进入该部位用确定的量的细菌装载该部位 (量将根据试验 A 的结果确定)。

[0401] 4. 持续时间 - ~ 45 天。监测征兆和体重 (每周 3 次)。根据孵化时间期间取得的 X 射线结果确定终止时间。

[0402] 5. 孵化时间期间: 在第 0、10、30 和 45 天 (在试验终止前) 使动物流血用于基本的血液学 & 生物化学血液试验。

[0403] 6. 动物将在第 1、3、10、16 和 30 天流血用于血药浓度分析。

[0404] 7. 在试验终止之前第 2、20、30 和 43 天胫骨的 X 射线。

[0405] 8. 终止实验并收集胫骨用于组织学试验。

[0406] 9. 对 50% 的动物 (12 只动物) 的损伤部位的组织学试验。

[0407] 10. 从骨提取细菌并如上面所述确定 50% 的动物 (12 只动物) 细菌浓度。

[0408] 试验 C) 本发明的基质组合物 (BonyPid) 的毒理学:

[0409]

| 组 |    | 创伤 | 加入细菌 | 动物数 | 治疗      | 持续时间 |
|---|----|----|------|-----|---------|------|
| A | 试验 | 阳性 | 是    | 6   | BonyPid | 45 天 |
| C | 试验 | 阳性 | 是    | 6   | BonyPid | 45 天 |
| D | 对照 | 阳性 | 否    | 6   | BonyPid | 45 天 |
| F | 对照 | 阳性 | 否    | 6   | BonyPid | 45 天 |

[0410] 实施例 12: 牙周炎动物模型中的临床前试验

[0411] 在三阶段研究中, 使用放置在近边缘位置的棉绷带在猪中诱发实验性牙周炎。通过刮牙术和根面平整术 (SRP) 与以下治疗中的一种的组合治疗牙周炎:

[0412] - 包含非常高的、高的、中的或低的剂量 (分别 30、15、5 和 1mg/ 应用部位; 分别表示为 VH、H、M 和 L) 的氟比洛芬和多西环素的基质植入物的局部应用。

[0413] - 不包含活性剂的基质植入物的局部应用, 以相应于基质的包括上面描述的高、中和低剂量的量 (阴性对照)。

[0414] - 以相应于上面描述的非常高、高、中和低剂量的剂量, 以游离药物施用, 局部应用氟比洛芬和多西环素。

[0415] - 以相应于上面描述的高、中和低剂量的剂量每天两次全身施用氟比洛芬和多西环素。这（与 SRP 组合）被视为是治疗这一动物模型中的牙周炎的基准标准。

[0416] - 无治疗（另一阴性对照组）

[0417] 每天在每个组中测定以下参数：

[0418] - 载体标记物水平，为了确定组织中的载体的体内稳定性。

[0419] - 氟比洛芬、多西环素和它们的已知的代谢物在应用部位、周围组织和循环中的水平。

[0420] - 毒性试验

[0421] - 此外，测定效力的以下指标：

[0422] - 临床参数，如探测深度（PD）、临床附着水平（CAL）和探测时出血（BOP），的改进。

[0423] - 放射学参数，如牙骨质 - 釉质与牙槽骨顶之间的距离，的改进。

[0424] - 组织学分析

[0425] 各组中猪的数目、研究长度和研究的每个阶段中的组在下面表 1-3 中列出：

[0426]

| 阶段1  |    |    |    |
|------|----|----|----|
| 实验组  | 剂量 | 数目 | 天  |
| 对照   | -  | 2  | 42 |
| 游离药物 | VH | 2  | 42 |
| 游离药物 | H  | 2  | 42 |
| 无药基质 | VH | 2  | 42 |
| 无药基质 | H  | 2  | 42 |
| 含药基质 | VH | 2  | 42 |
| 含药基质 | H  | 2  | 42 |

[0427]

| 阶段2  |    |    |    |
|------|----|----|----|
| 实验组  | 剂量 | 数目 | 天  |
| 对照   | -  | 2  | 42 |
| 游离药物 | M  | 2  | 42 |
| 游离药物 | L  | 2  | 42 |
| 无药基质 | M  | 2  | 42 |
| 无药基质 | L  | 2  | 42 |
| 含药基质 | M  | 2  | 42 |
| 含药基质 | L  | 2  | 42 |

[0428]

| 阶段3  |    |    |    |
|------|----|----|----|
| 实验组  | 剂量 | 数目 | 天  |
| 对照   | -  | 2  | 56 |
| 参考标准 | H  | 3  | 56 |
| 参考标准 | M  | 3  | 56 |
| 参考标准 | L  | 3  | 56 |
| 游离药物 | H  | 3  | 56 |
| 游离药物 | M  | 3  | 56 |
| 游离药物 | L  | 3  | 56 |
| 无药基质 | H  | 3  | 56 |
| 无药基质 | M  | 3  | 56 |
| 无药基质 | L  | 3  | 56 |
| 含药基质 | H  | 3  | 56 |
| 含药基质 | M  | 3  | 56 |
| 含药基质 | L  | 3  | 56 |

[0429] 实施例 13 :本发明的基质组合物的用于牙周炎的临床试验

[0430] 以下研究试验了本发明的基质组合物在用作刮牙术和根面平整术 (SRP) 的辅助时的安全性和临床、放射学和微生物学效果。

[0431] 刮牙术和根面平整术是治疗牙周 (牙龈) 疾病的最常用和最保守的形式。刮牙术是除去附着到牙表面的结石和斑块。其过程尤其靶向牙龈线下沿着根部的区域。斑块最可能粘附于粗糙表面。因为这一原因,在被称作根面平整术的过程中根部表面被平整。根面平整术除去任何剩余的结石并平整了根部表面的不规则区域。

[0432] 研究设计是纵向的、随机的、单盲的和受治疗者内 (inter-subject) 的。招募了男性和女性受治疗者,其年龄 20-65 岁,患有中度至重度慢性牙周炎或侵袭性牙周炎。获得详细的医疗病史和牙科病史。淘汰标准:1) 并发的全身性疾病,即,怀孕或糖尿病;2) 在过去的 3 个月内使用全身性抗生素或 NSAID 药物;3) 抽烟;4) 任何已知的对基质组合物的成分的过敏;5) 在基线之前进行了小于 6 个月的牙周治疗。受治疗者或单独经历 SRP 或结合以下的施用经历 SRP:(a) 含抗生素+NSAID 药物的基质植入物;(b) 不含活性成分的基质植入物;(c) 口服施用的游离抗生素+NSAID 药物;(d) 全身性抗生素+NSAID 药物。在多重部位在口腔中施用植入物或游离抗生素。

[0433] 在基线和在第 1、3、6 和 9 个月记录以下临床测量:探测深度 (PD)、临床附着水平 (CAL)、探测时出血 (BOP) 和龈炎、斑块和染色指数。

[0434] 进行微生物学试验,包括细菌培养和 N- 苯甲酰基-DL- 精氨酸- 萘酰胺 (BANA) 试验。

[0435] 前面的对具体实施方式的描述如此完全地揭示了本发明的总的本质,以致其它人可以通过应用目前的知识容易地修改这样的具体的实施方式将这样的具体的实施方式改进以用于各种应用,而无需进行不必要的实验且不偏离总的构思,并且因此,这些修改和改进应当且意欲被理解为在所公开的实施方式的等同物的含义和范围内。应当理解,本文使用的短语和术语出于说明而非限制的目的。执行各种所公开的功能的方法、物质和步骤可以采取多种替代形式而不偏离本发明。

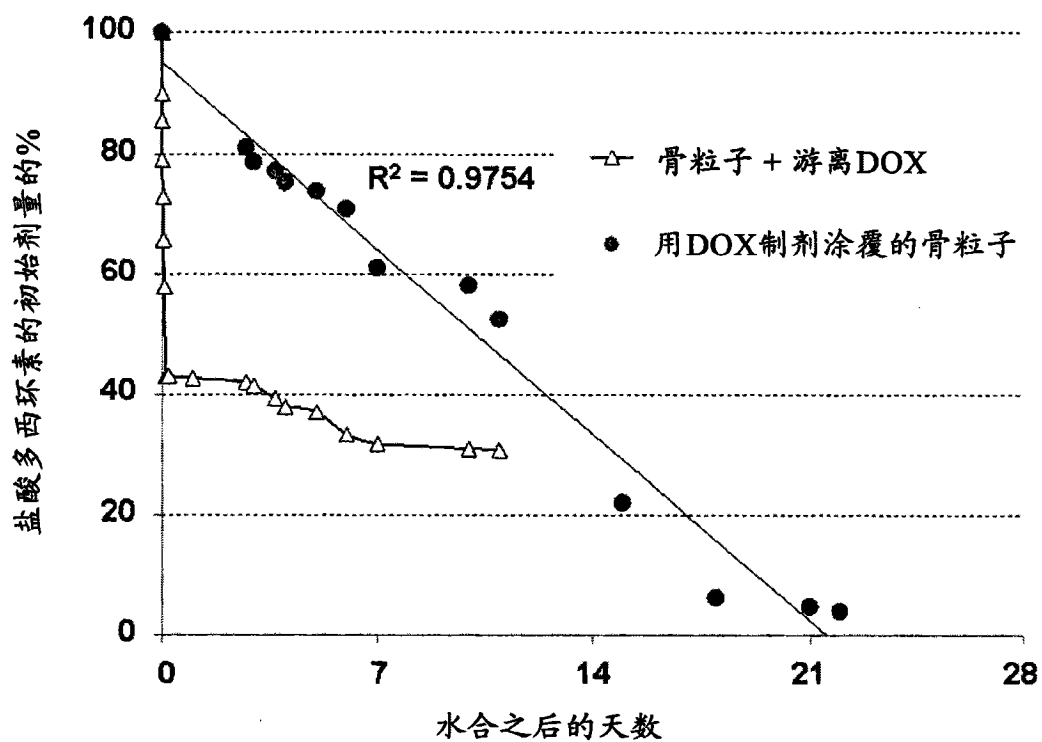


图 1A

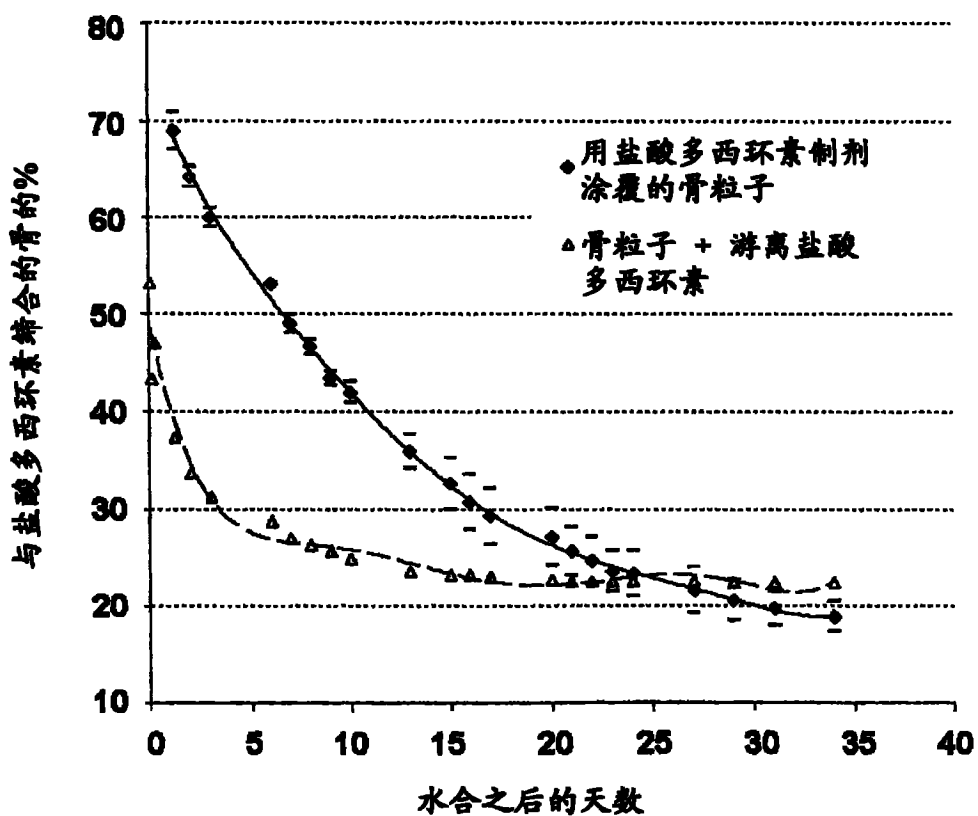


图 1B

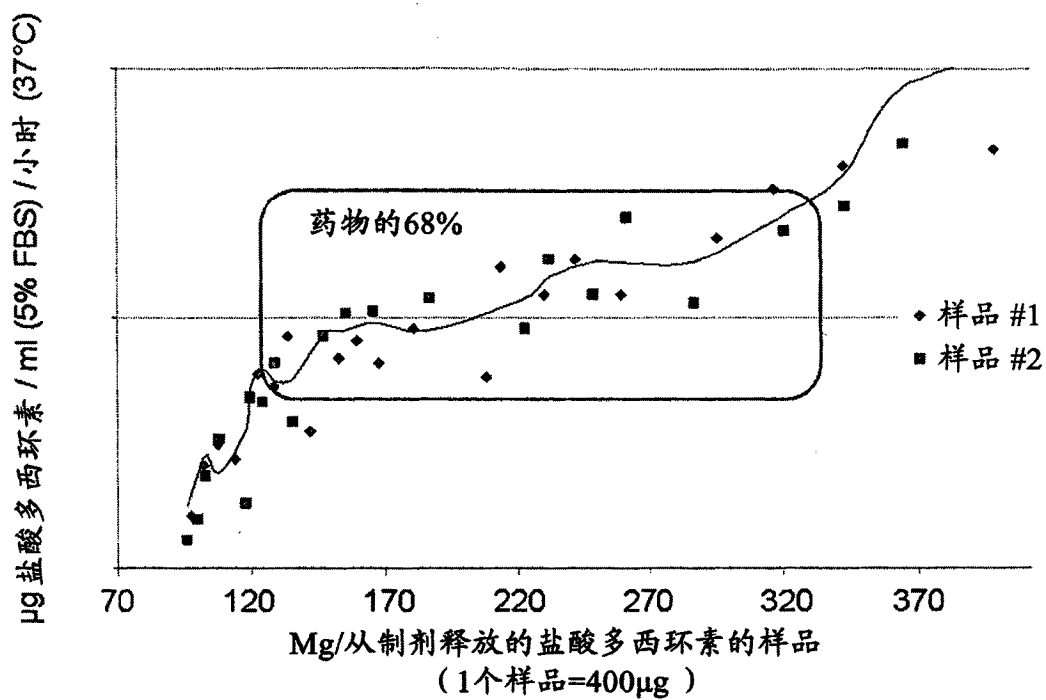


图 2

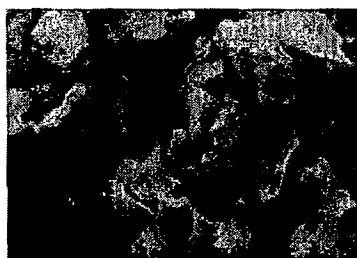


图 3A

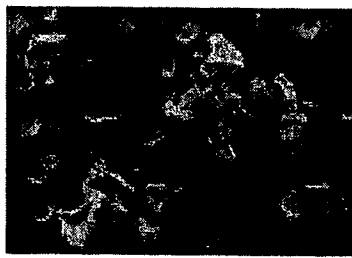


图 3B

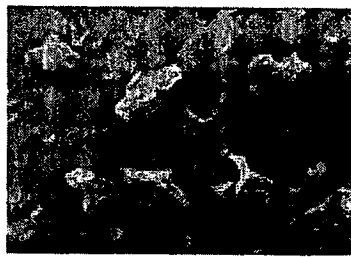


图 3C



图 4A

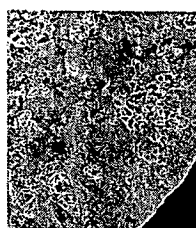


图 4B

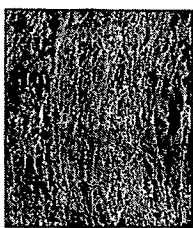


图 4C



图 4D

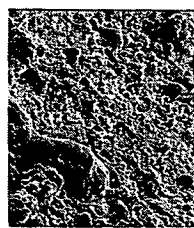


图 4E

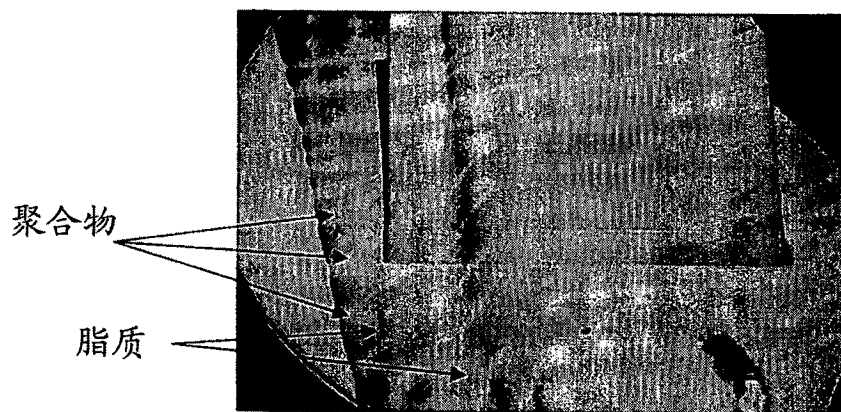


图 5

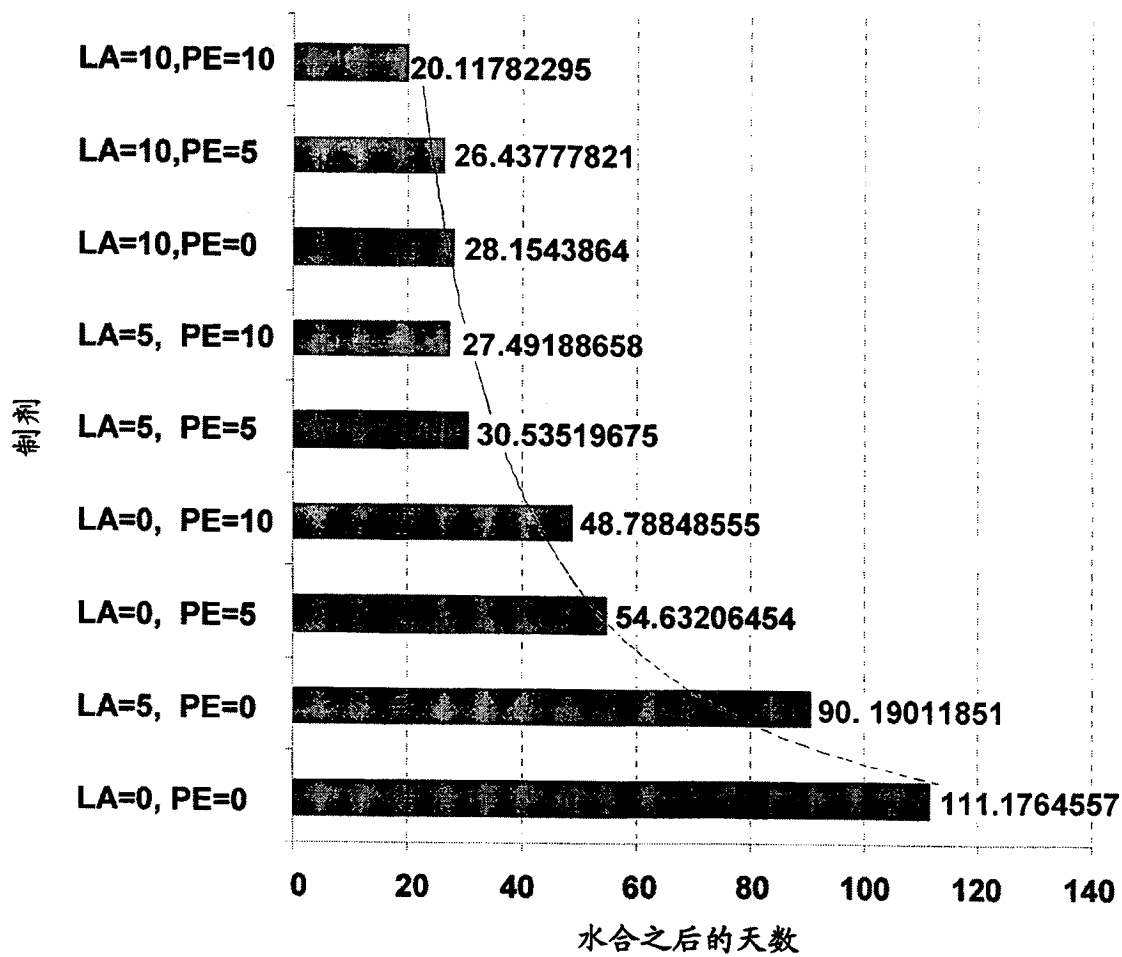


图 6



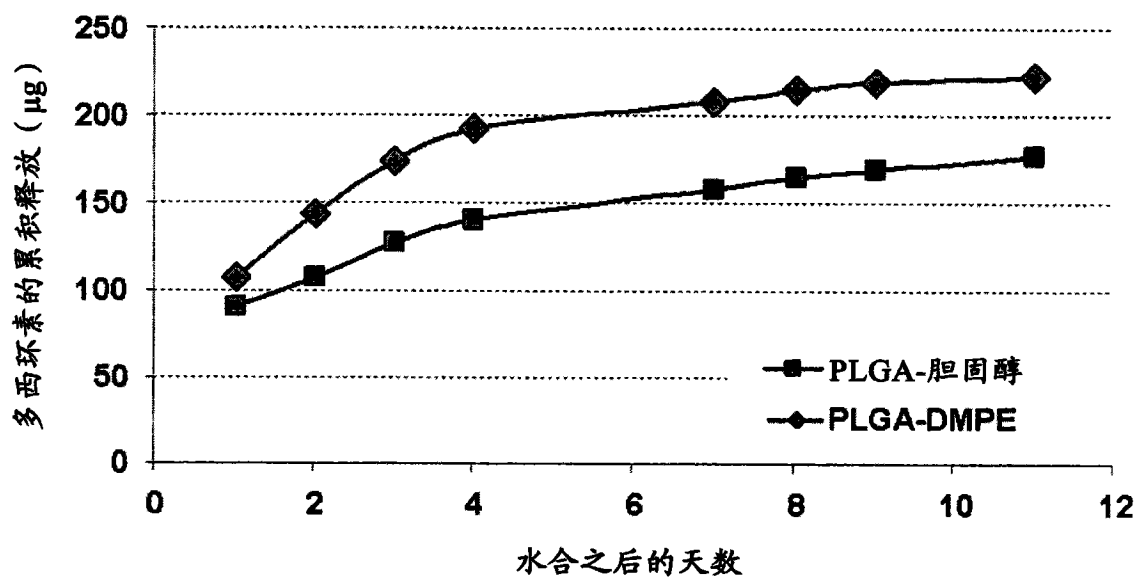


图 7

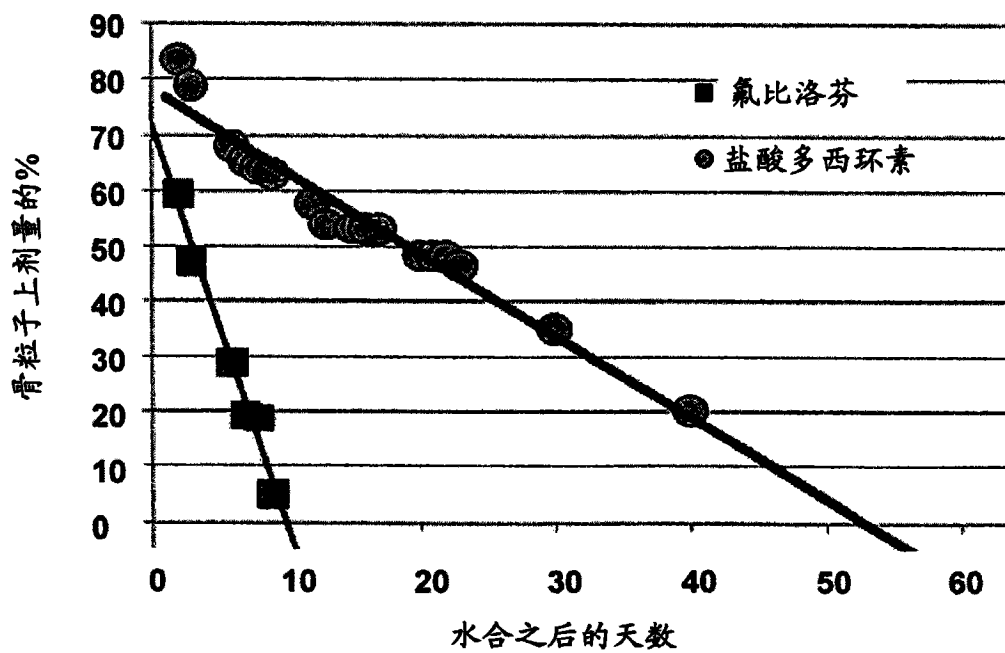


图 8

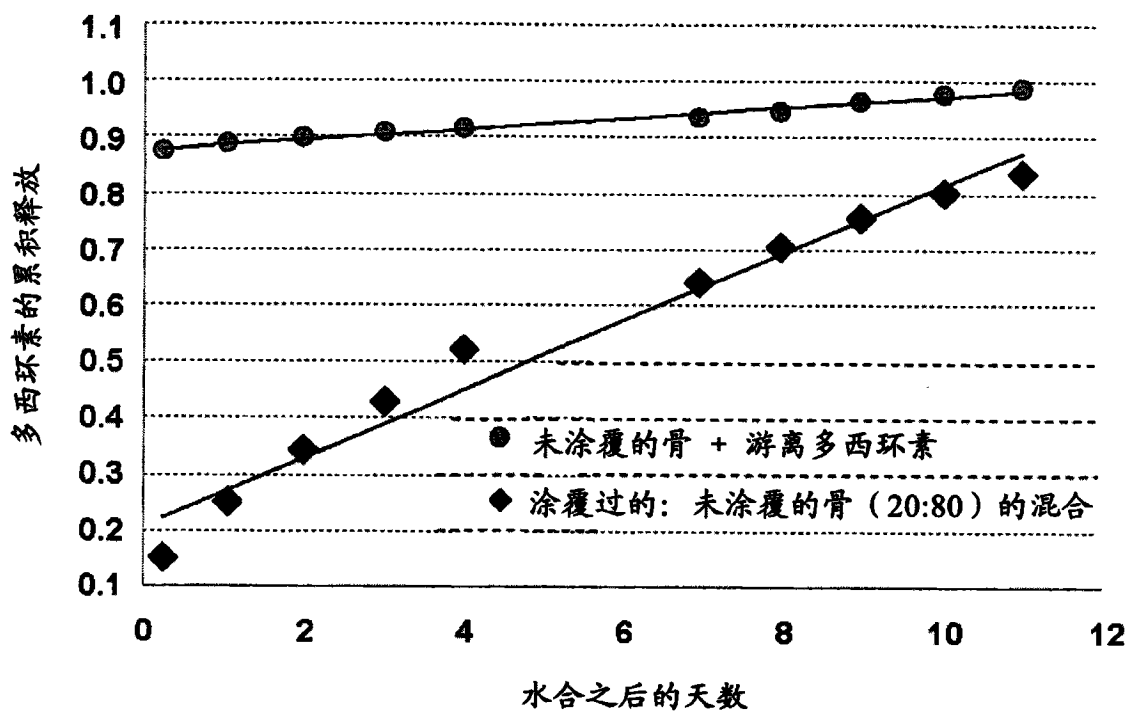


图 9

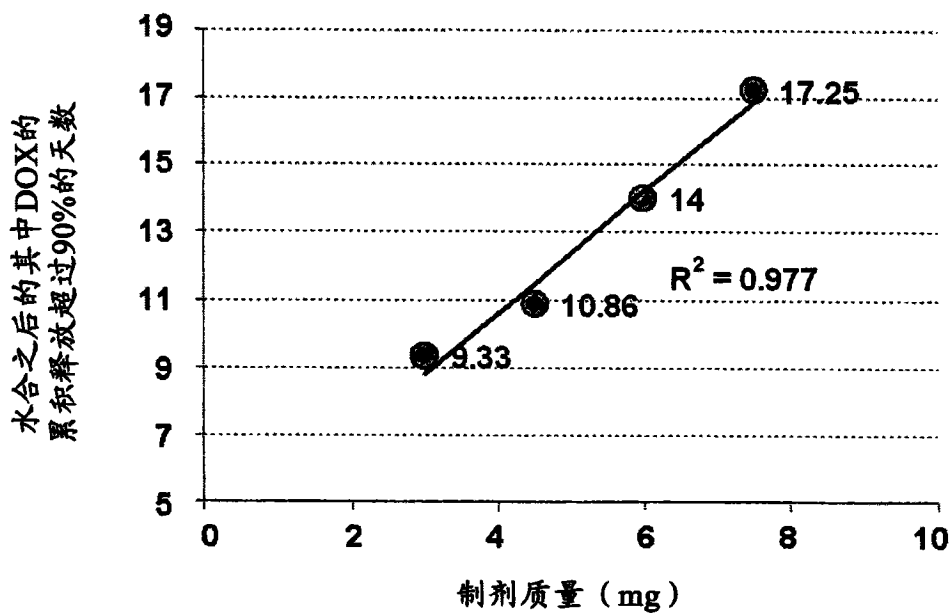


图 10

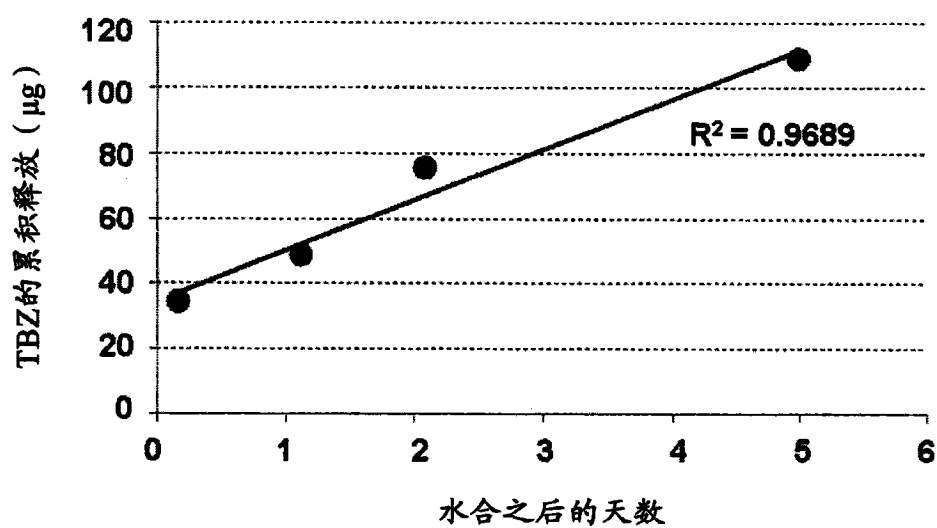


图 11

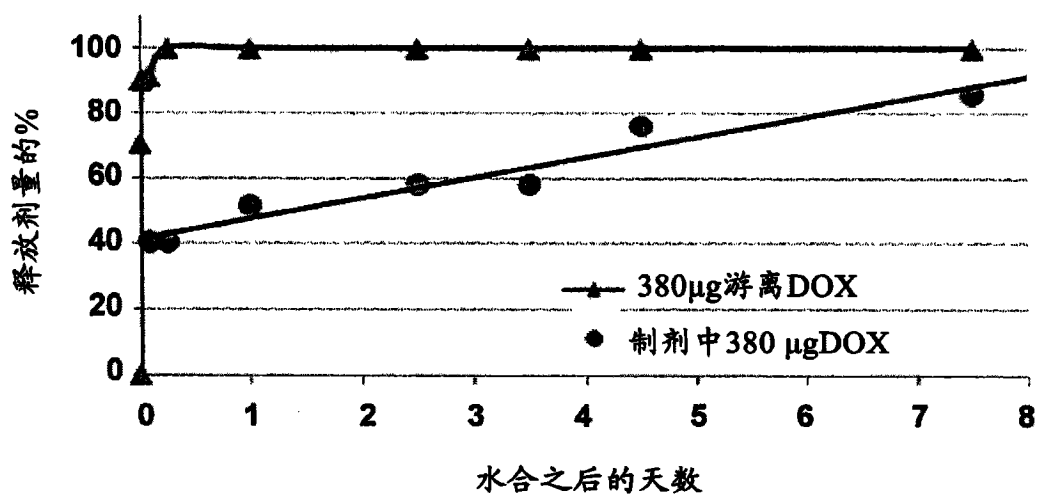


图 12

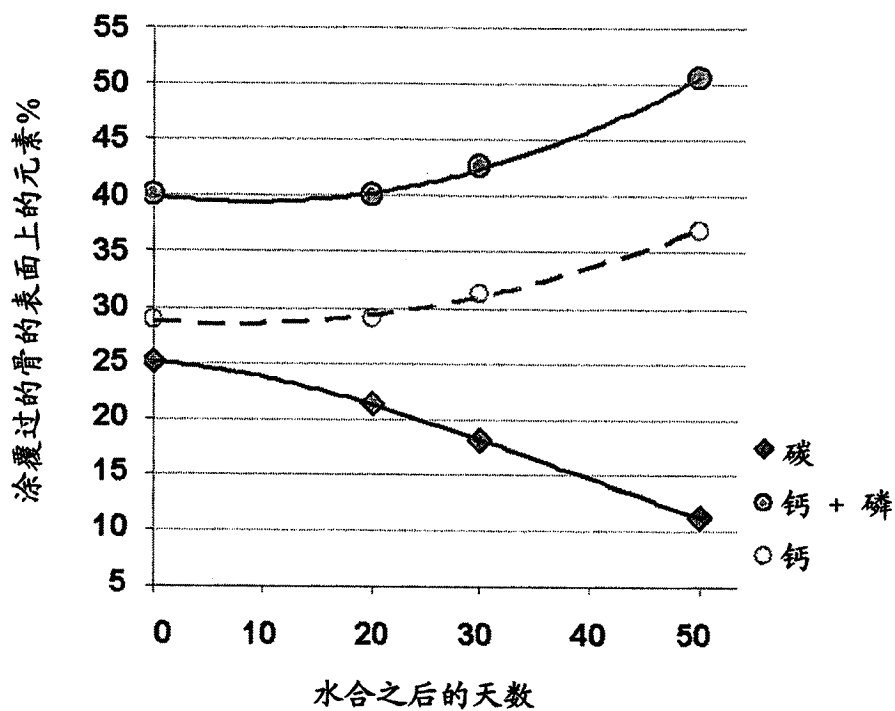


图 13

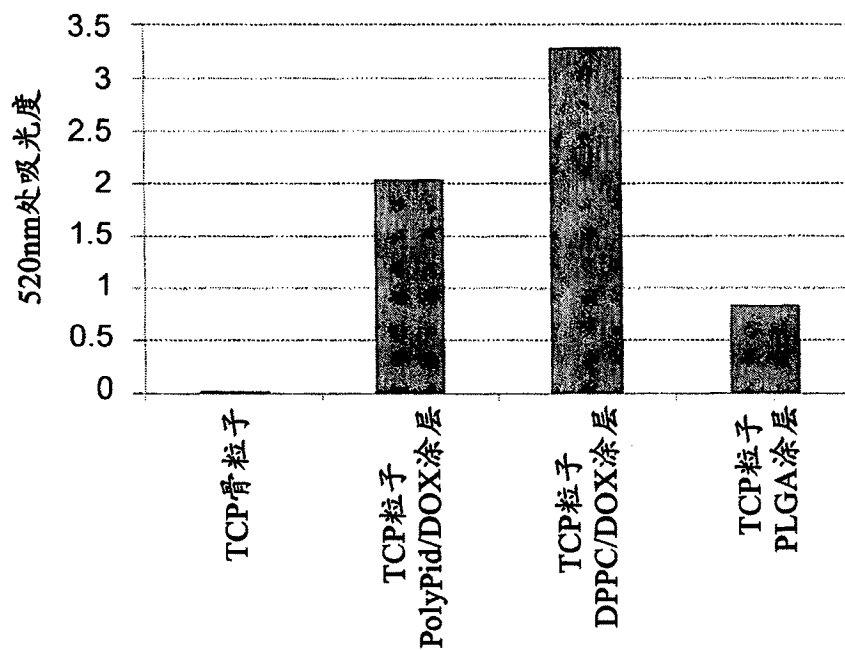


图 14A

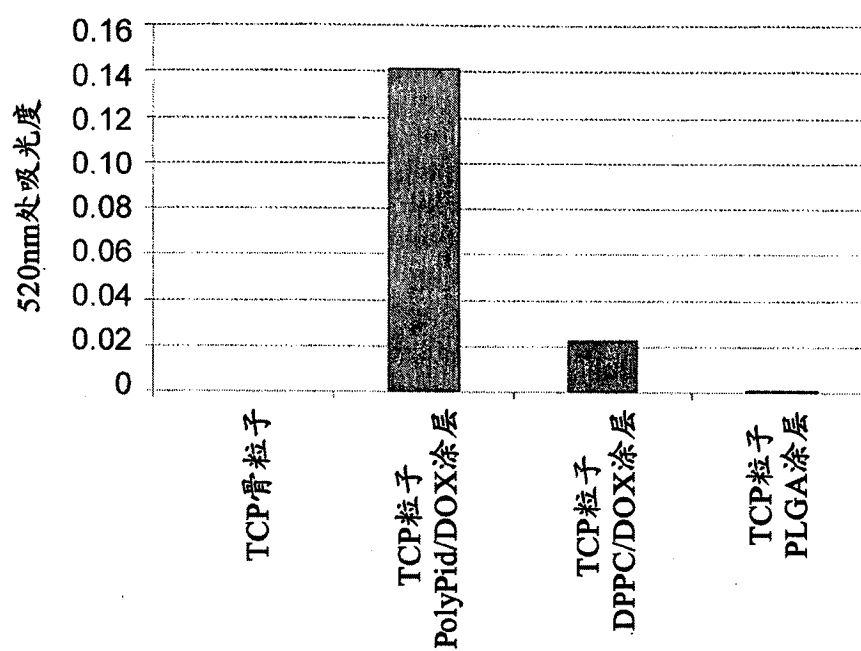


图 14B

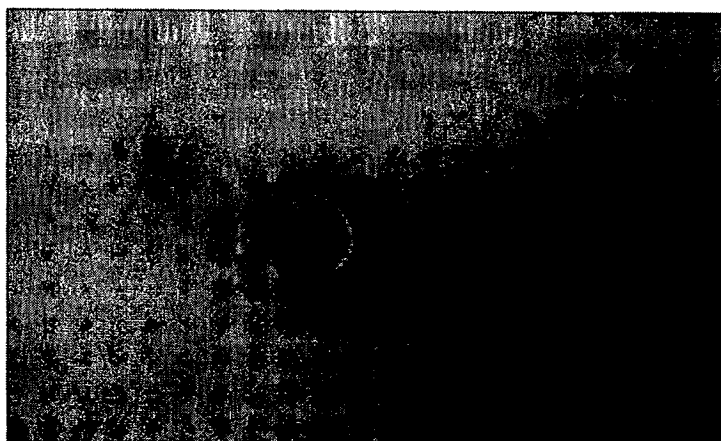


图 14C

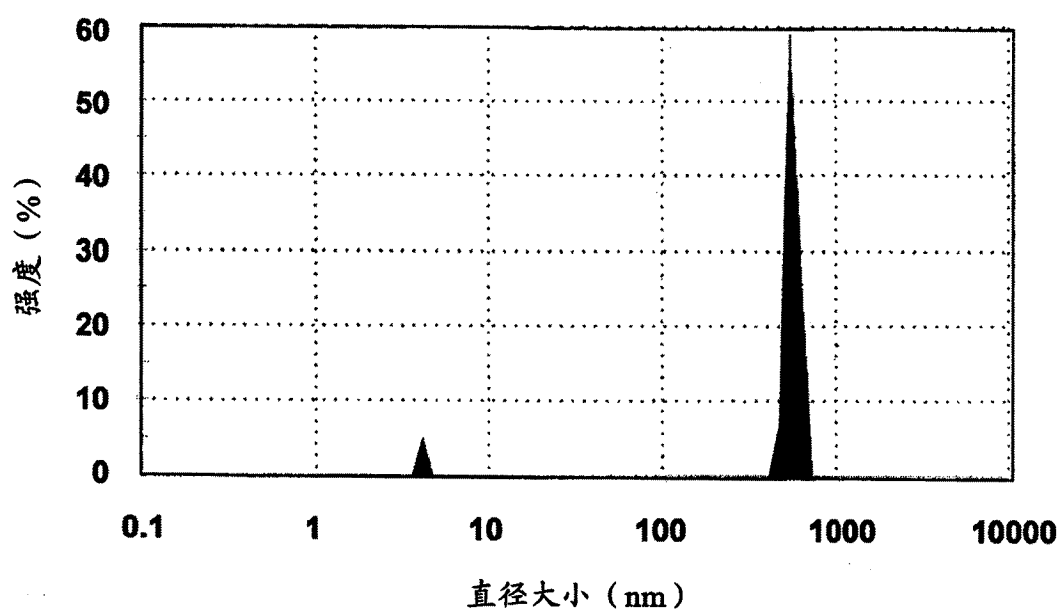


图 14D

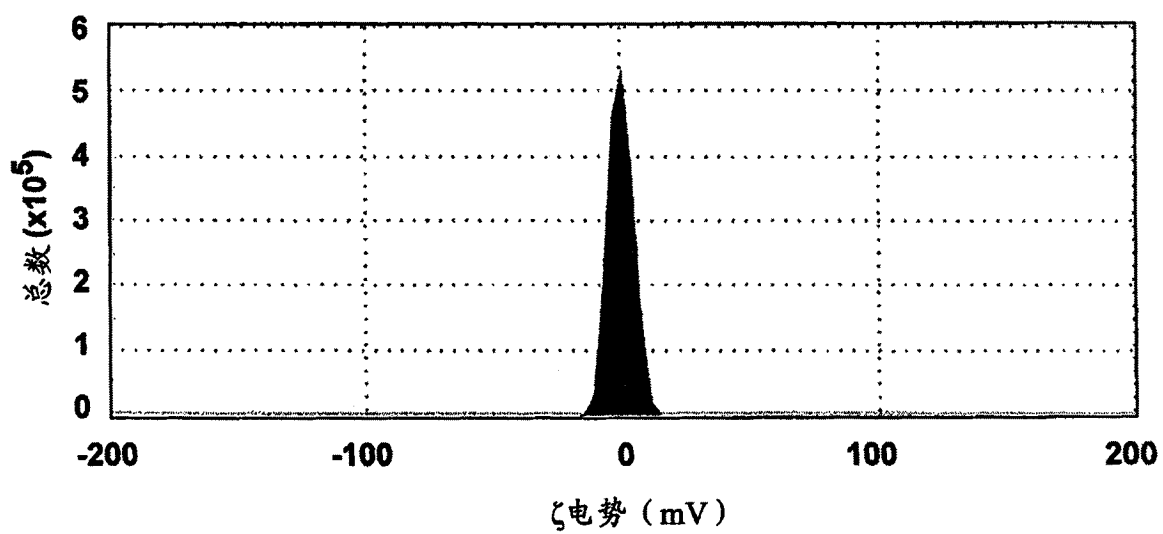


图 14E

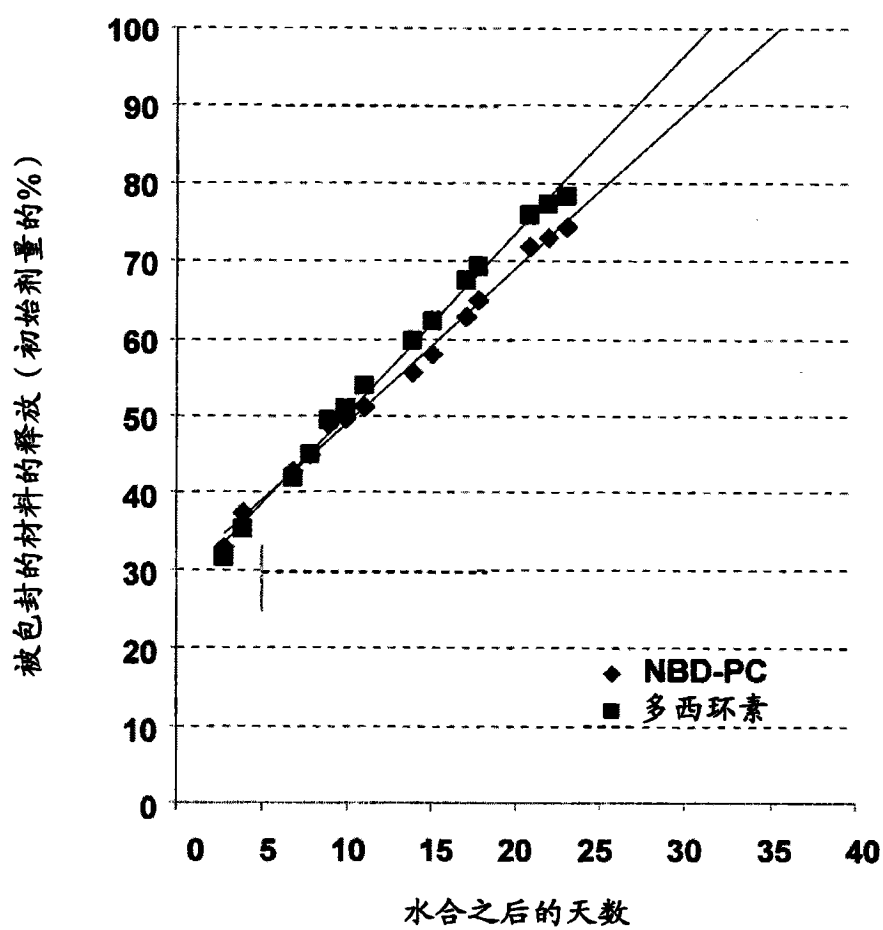


图 15

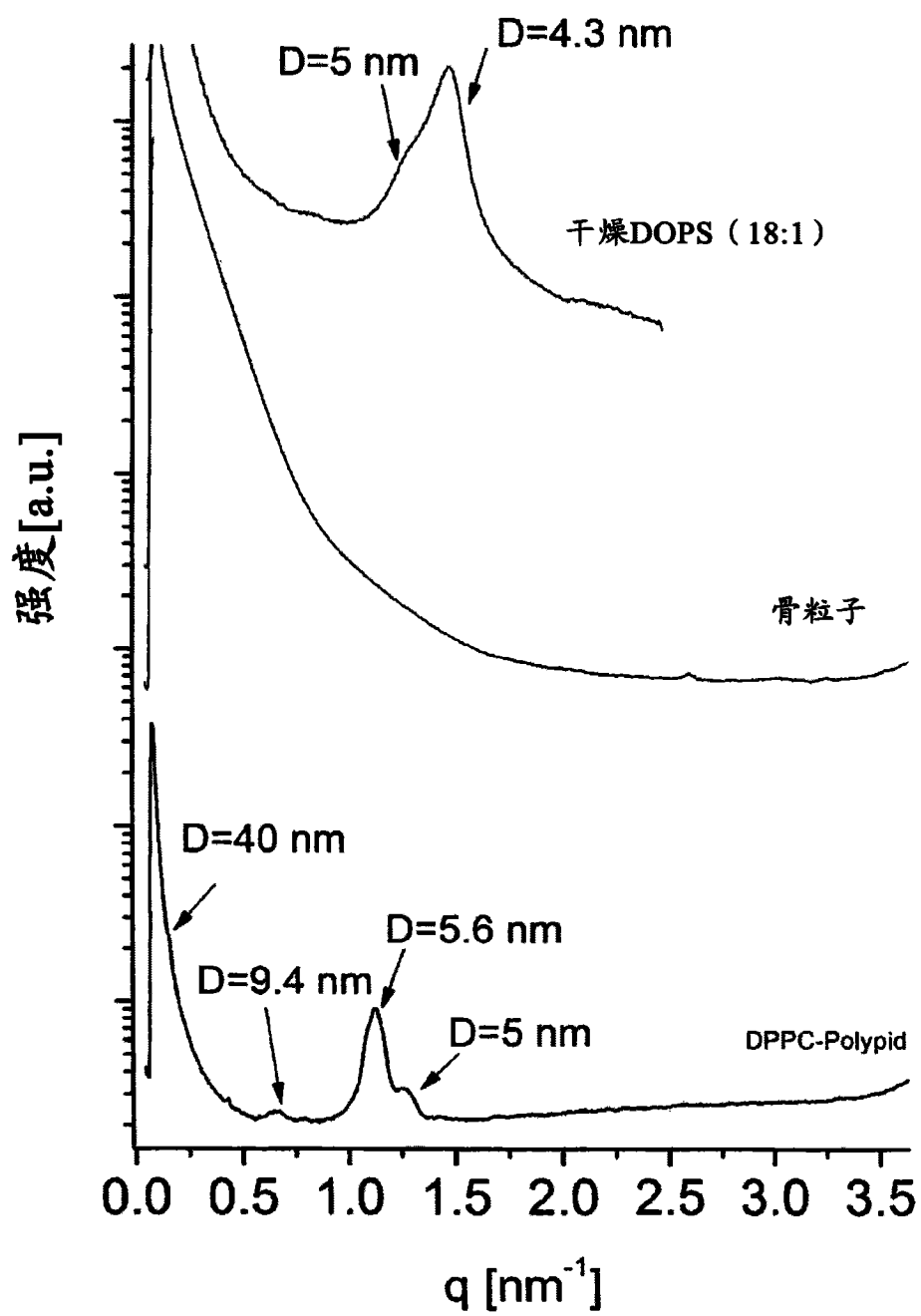


图 16



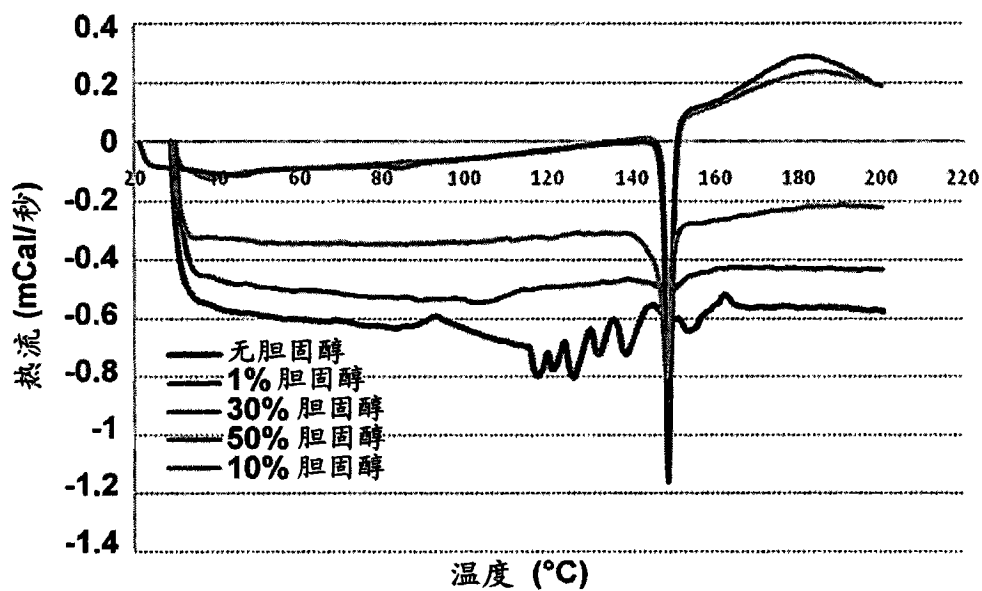


图 17A

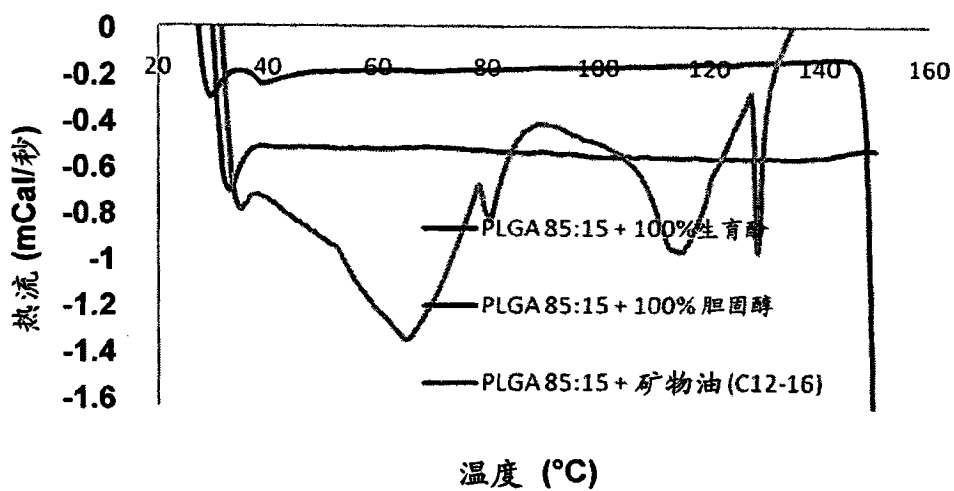


图 17B

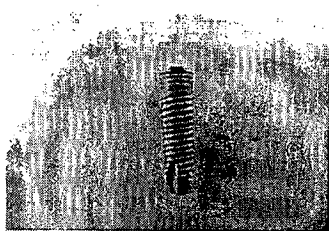


图 18A

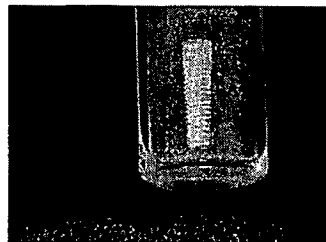


图 18B