



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102470105 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 29

(21) 申请号 201080034537. X

(22) 申请日 2010. 07. 14

(30) 优先权数据

61/225, 289 2009. 07. 14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 02. 03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2010/000563 2010. 07. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/007353 EN 2011. 01. 20

(73) 专利权人 波利皮得有限公司

地址 以色列水牛城

(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 申基成 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 9/127(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20070280991 A1, 2007. 12. 06, 说明书第

10, 19, 41, 44, 45 段.

US 2008/0119494 A1, 2008. 05. 22, 说明书第
11, 13, 14, 19-22, 31-35, 37-41, 61, 62 段.

US 20080119494 A1, 2008. 05. 22, 说明书第
11, 13, 14, 19-22, 31-35, 37-41, 61, 62 段.

US 20040018327 A1, 2004. 01. 29, 说明书第
34 段, 摘要.

US 2008/0085263 A1, 2008. 04. 10, 说明书第
1, 26, 91-92, 164, 183, 188-194, 219 段, 摘要.

US 20060188537 A1, 2006. 08. 24, 说明书第
12, 15, 24, 54, 59-61, 106-108 段, 摘要.

审查员 李友

权利要求书2页 说明书38页 附图6页

(54) 发明名称

持续释放药物载体组合物

(57) 摘要

本发明提供用于一种或多种活性成分的延长释放的组合物, 其包括由生物不可降解聚合物或包括生物不可降解聚合物和生物可降解聚合物的嵌段共聚物形成的脂质饱和的基质。本发明还提供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受控释放的方法。

1. 一种基材,所述基材的表面至少部分地被基质组合物涂覆,所述基质组合物包括:
 - a. 与包括至少一种甾醇的具有极性基团的第一脂质非共价缔合的生物相容的生物不可降解聚合物;
 - b. 包括具有脂肪酸部分的至少一种磷脂酰胆碱的第二脂质,所述脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子,其中所述生物不可降解聚合物不与所述第二脂质键合;以及
 - c. 药学活性剂;其中总脂质与所述聚合物的重量比在 1.5:1 和 9:1 之间,并且其中所述基质组合物:(i) 是脂质饱和的,(ii) 是基本上无水的,(iii) 适合于提供所述药学活性剂的持续释放,(iv) 提供所述药学活性剂的至少 40% 以零级动力学的释放,并且 (v) 能够在体内被降解成小泡,在所述小泡中整合了一些或所有质量的被释放的所述药学活性剂。
2. 如权利要求 1 所述的基材,其中所述基质组合物还包括生物可降解聚合物。
3. 如权利要求 2 所述的基材,其中所述生物不可降解聚合物和所述生物可降解聚合物形成嵌段共聚物。
4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的基材,其中所述生物不可降解聚合物选自由以下组成的组:聚乙二醇 (PEG)、PEG 丙烯酸酯、PEG 甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸十二酯、甲基丙烯酸羟乙酯、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱 (MPC)、聚苯乙烯、聚赖氨酸、聚 N-乙基-4-乙烯基-溴化吡啶、聚丙烯酸甲酯、硅酮、聚甲醛、聚氨基甲酸酯、聚酰胺类、聚丙烯、聚氯乙烯、聚甲基丙烯酸、和其共聚混合物。
5. 如权利要求 1 中所述的基材,其中所述生物不可降解聚合物是聚乙二醇。
6. 如权利要求 1、2、3、5 中任一项所述的基材,其中所述甾醇是胆固醇。
7. 如权利要求 6 所述的基材,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。
8. 如权利要求 1 所述的基材,其中所述药学活性剂选自由抗生素、非甾体抗炎药物 (NSAID)、甾类、抗癌剂、成骨因子、骨再吸收抑制剂和其任何组合组成的组。
9. 如权利要求 8 所述的基材,其中所述抗生素是抗真菌剂。
10. 如权利要求 1、2、3、5 中任一项所述的基材,其中总脂质与所述生物相容聚合物的重量比在 2:1 和 9:1 之间。
11. 如权利要求 1 所述的基材,其中所述基质组合物是均质的。
12. 如权利要求 1 所述的基材,所述基质组合物包括鞘脂。
13. 如权利要求 1 所述的基材,所述基质组合物包括生育酚。
14. 如权利要求 1 所述的基材,所述基质组合物还包括选自由磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油和磷脂酰肌醇组成的组的另外的磷脂。
15. 如权利要求 1 所述的基材,所述基质组合物还包括具有 14 个碳原子或更多个碳原子的游离脂肪酸。
16. 如权利要求 1 所述的基材,所述基质组合物还包括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。
17. 如权利要求 1 所述的基材,所述基质组合物还包括聚乙二醇化的脂质。
18. 如权利要求 1 所述的基材,其中所述药学活性剂的至少 50% 以零级动力学从所述

组合物中释放。

19. 如权利要求 18 所述的基材,其中所述药学活性剂的至少 60%以零级动力学从所述组合物中释放。

20. 如权利要求 1 所述的基材,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。

21. 如权利要求 1 所述的基材,其中所述基材选自:矫形线、金属植入物或聚合物植入物、骨填充颗粒、胶原膜和非胶原膜、缝合材料、矫形粘固剂和海绵。

22. 如权利要求 1 所述的基材,其中所述基材选自:矫形钉、矫形螺丝和矫形针。

23. 如权利要求 22 所述的基材,其中所述矫形钉是矫形 U 形钉。

24. 如权利要求 21 所述的基材,其中所述骨填充颗粒选自同种异体的骨颗粒、异种的骨颗粒和人造的骨颗粒。

25. 一种产生如权利要求 1 中所述的基质组合物的方法,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) 生物相容的生物不可降解聚合物和(ii) 包括至少一种甾醇的具有极性基团的第一脂质;

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) 包括具有脂肪酸部分的至少一种磷脂酰胆碱的第二脂质,所述脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子;和

c. 将步骤(a)和步骤(b)产生的产物混合以产生均质的混合物;和

d. 通过在从 20°C 至 80°C 的温度加热来蒸发所述挥发性有机溶剂;

其中步骤(a)-(d)中的每个步骤实质上无水溶液,由此产生实质上无水的均质的基质组合物。

26. 如权利要求 25 所述的方法,还包括生物可降解聚合物。

27. 如权利要求 26 所述的方法,其中所述生物不可降解聚合物和所述生物可降解聚合物形成嵌段共聚物。

28. 如权利要求 25 所述的方法,其中所述第一脂质还包括具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺。

29. 如权利要求 25 所述的方法,其中所述生物不可降解聚合物选自由以下组成的组:聚乙二醇(PEG)、PEG 丙烯酸酯、PEG 甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸十二酯、甲基丙烯酸羟乙酯、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC)、聚苯乙烯、聚赖氨酸、聚 N-乙基-4-乙烯基-溴化吡啶、聚丙烯酸甲酯、硅酮、聚甲醛、聚氨基甲酸酯、聚酰胺类、聚丙烯、聚氯乙烯、聚甲基丙烯酸、和其共聚混合物。

30. 如权利要求 29 所述的方法,其中所述生物不可降解聚合物是聚乙二醇(PEG)。

31. 如权利要求 25 所述的方法,其中所述甾醇是胆固醇。

32. 如权利要求 1 所述的基材,其中所述生物不可降解聚合物是聚乙二醇并且所述甾醇是胆固醇。

持续释放药物载体组合物

发明领域

[0001] 本发明提供用于活性成分的延长释放 (extended release) 的组合物, 其包括具有生物不可降解聚合物的基于脂质的基质。本发明还提供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受控释放的方法。

[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有包括小的单层小泡、多层小泡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专门化的以允许靶向的药物递送或降低的毒性或提高的代谢稳定性以及类似的特性。在数天、数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特定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为亲水性药物、两亲性药物以及疏水性药物提供解决方案。

[0005] 牙周炎

[0006] 已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。组织损伤由病原性细菌的作用和宿主基质金属蛋白酶 (MMP) 活性联合导致。抗生素治疗联合抗炎性药物抑制这两种途径。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] 骨量扩增

[0008] 需要骨量扩增 (bone augmentation) 的骨疾病包括良性骨肿瘤和恶性骨肿瘤, 位于骨中的癌症, 感染性骨疾病和病因学涉及内分泌学、自身免疫、营养不良、遗传因素以及骨生长和骨再吸收之间的失衡的其它骨疾病。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、退行性变化、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、糖尿病相关的骨和关节问题。

[0009] 立即感染和延迟感染是矫形外科学领域中的主要并发症。减少矫形外科治疗之后的并发症将促进矫形外科治疗的效率和成功且在一些情况下其将降低死亡率。对于允许在感染部位进行治疗并在感染部位促进治疗的效力还存在需要。

[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过程和再生过程中加速软组织和硬组织恢复。

[0011] 骨量扩增还包括用来“建造”骨从而可放置移植物的多种方案。这些方案通常包括将骨或骨样材料移植到被治疗的区域 (例如, 由于骨肿瘤或癌症转移灶切除而缺失骨的区域) 并等待所移植的材料与存在的骨融合几个月。通常, 用于切除肿瘤的骨切除外科手

术之后为化疗治疗或放疗治疗。系统化疗的缺点之一是由于被移植的区域中有限的血液供给导致其完全根除可能剩余的肿瘤细胞的能力有限。并且,由于受损伤的骨的缓慢恢复,放疗受到限制。因此,抗癌剂直接在需要的位置缓慢且长期的释放将是极为有利的。

[0012] 药物递送中的脂质体和生物可降解聚合物

[0013] 迄今,已经考虑使用与生物聚合物轭合的脂质,但这些还未被成功引入到临床实践中。

[0014] Boswell 等人的 US 3,773,919 描述了来源于包括乳酸、乙醇酸的 α -羟基羧酸的聚合物及其共聚物的用途,以及它们在持续释放制剂中的用途。

[0015] Lenk 等人的 US 4,522,803 中描述了脂质体。脂质体通常表现出足够的药物递送药物保持能力但相对有限的体内半衰期。已经为特别的应用开发了许多不同类型的脂质体。实例可见于,例如,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。

[0016] Schneider 等人的美国专利 6,333,021 和 6,403,057 公开了具有包封(encapsulate)气体核心的生物可降解膜的微胶囊。

[0017] 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,其通过使用水溶液,排除耐水的、脂质饱和的基质的形成而制备。

[0018] 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受控释放基质,其通过直接干燥压制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产生。

[0019] 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成的蜂窝薄膜的抗粘连膜。

[0020] 美国专利申请 2004/0247624 公开了用于制备包括有机溶剂、药物和选自聚合物、脂质、聚合物-脂质轭合物或其组合的稳定剂的药物组合物的方法。

[0021] Ljusberg-Wahren 等人的美国专利申请 2006/0073203 公开了可口服施用的组合物,其包括聚合物、脂质和生物活性剂的干燥混合物,预期其与水或胃肠液接触后形成包括脂质、生物活性剂和任选地还有水的颗粒。所用的聚合物在消化过程中在消化道分解;例如,在少于一天的时间段中分解。

[0022] 本发明的发明人的国际专利申请公布 WO/2010/007623 提供了用于活性成分的延长释放的组合物,其包括由基于聚酯的生物可降解聚合物形成的脂质饱和的(lipid-saturated)基质。

[0023] 虽然本领域中近来取得了进展,但对于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受控释放以用于牙周病或矫形外科用途的改良的组合物存在着迫切需要。

[0024] 发明概述

[0025] 本发明的实施方案提供用于活性成分的延长释放的组合物,其包括含有生物不可降解聚合物的基于脂质的基质。本发明的另外的实施方案提供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的体内提供活性成分的受控释放的方法。

[0026] 在一方面,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 与具有极性基团的第一脂质缔合的药学上可接受的、生物相容的生物不可降解聚合物;(b) 选自具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂的第二脂质;和(c) 药学活性剂,其中基质组合物适合于提供药学剂

的持续释放。根据一些实施方案,具有极性基团的第一脂质包括至少一种甾醇。根据一些实施方案,具有极性基团的第一脂质不是磷脂。根据一些实施方案,第一脂质包括脂质的混合物。根据一些实施方案,第一脂质包括脂质的混合物,其中至少一种脂质是甾醇。根据一些实施方案,生物不可降解聚合物不与具有极性基团的第一脂质键合。根据一些实施方案,第二脂质包括脂质的混合物,其中至少一种是具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂。根据一些实施方案,生物不可降解聚合物不与第二脂质键合。根据一些实施方案,生物不可降解聚合物不与磷脂键合。根据一些优选的实施方案,第一脂质和第二脂质是不同种类的脂质。在特定的实施方案中,聚合物和磷脂形成基本上无水的基质组合物。

[0027] 根据一些实施方案,生物不可降解聚合物可包括聚乙二醇、聚乙二醇 (PEG) 丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯 (例如, PEG 甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚-甲基丙烯酸 2-乙基己酯、聚甲基丙烯酸十二酯、聚甲基丙烯酸羟乙酯)、聚丙烯酸甲酯、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱 (MPC)、聚苯乙烯、衍生的聚苯乙烯、聚赖氨酸、聚 N-乙基-4-乙烯基-溴化吡啶、硅酮、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯类、聚丙烯类、聚四氟乙烯类、聚氨基甲酸酯类、聚丙烯酸酯类、聚乙烯乙酸酯、乙烯乙酸乙烯酯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚氟乙烯、乙烯乙酸乙烯酯和酰基取代的乙酸纤维素的聚合物的共聚物、聚(乙烯基咪唑)、氯磺化聚烯烃、聚氧化乙烯、聚甲醛(杜尔林 (delrin)®)、聚氨基甲酸酯、聚酰胺类、聚丙烯、聚氯乙烯、聚甲基丙烯酸、和其单独的衍生物和其混合物。

[0028] 根据特定的实施方案,生物不可降解聚合物包括聚乙二醇,其具有从约 1000 至约 20000 的分子量,可选地,2000 至约 10000 之间的分子量。根据一个示例性的实施方案,聚乙二醇具有约 4000 至约 8000 之间的分子量。

[0029] 在另一方面,本发明提供基质组合物,所述基质组合物包括:(a) 与具有极性基团的第一脂质缔合的非聚酯的药学上可接受的、生物相容的生物可降解的聚合物;(b) 选自具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂的第二脂质;和 (c) 药学活性剂,其中基质组合物适合于提供药学剂的持续释放。在特定的实施方案中,聚合物和磷脂形成基本上无水的基质组合物。

[0030] 根据一些实施方案,生物可降解聚合物选自由以下组成的组:聚(己内酯)、聚碳酸酯类、聚酰胺酯类、聚酞类、聚(氨基酸)类、聚氰基丙烯酸酯类、聚酰胺类、聚缩醛类、聚(醚酯)类、聚(二氧环己酮)类、聚(亚烷基烷基化物)类、生物可降解聚氨基甲酸酯类、其共混物和共聚物。

[0031] 根据一些实施方案,聚合物可包括生物不可降解聚合物和生物可降解聚合物的任何组合。根据一些特定的实施方案,聚合物可包括生物不可降解聚合物和非聚酯的生物可降解聚合物的任何组合。根据一些实施方案,聚合物可包括一种以上类型的生物不可降解聚合物、一种以上类型的生物可降解聚合物或其组合。

[0032] 根据一些实施方案,基质组合物还包括生物可降解聚合物,其中生物不可降解聚合物和生物可降解聚合物形成嵌段共聚物。根据一些实施方案,嵌段共聚物是线性共聚物((AB)_n、(ABA)_n或(ABABA)_n,其中 $n \geq 1$)。根据另一些实施方案,嵌段共聚物是支链共聚物(从一个 B 分支的多个 A)。在这些式中, A 是生物不可降解聚合物且 B 是生物可降解聚合物;可选地, A 是生物不可降解聚合物且 B 是非聚酯的生物可降解聚合物。根据一些实施方案, A 是具有小于 5000 道尔顿的分子量的生物不可降解聚合物;可选地,小于 4000 道尔

顿;可选地,小于 3000 道尔顿,可选地,小于 2000 道尔顿。适宜的嵌段共聚物的非限制性例子包括 PEG-PLA-PEG 和 PEG-PLGA-PEG。根据一些实施方案,聚合物可包括如以上所定义的生物不可降解共聚物、生物可降解共聚物和嵌段共聚物的任何组合。根据一些实施方案,嵌段共聚物包括一种以上类型的生物不可降解聚合物、一种以上类型的生物可降解聚合物或其组合。每种可能性代表着本发明的单独的实施方案。

[0033] 根据一些实施方案,聚合物包括具有小于 5000 道尔顿的分子量的生物不可降解聚合物链,其由生物可降解连接物彼此连接。生物可降解连接物的非限制性例子包括二硫键和酯键。

[0034] 根据一些实施方案,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。根据一些实施方案,具有极性基团的第一脂质选自甾醇。根据具体的实施方案,第一脂质与生物相容聚合物混合以形成非共价的缔合。根据一些示例性的实施方案,具有极性基团的第一脂质是胆固醇。

[0035] 根据一些实施方案,第二脂质包括磷脂酰胆碱。根据一些实施方案,第二脂质包括磷脂酰胆碱的混合物。根据一些实施方案,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。

[0036] 可将任何类型的药物分子掺入到基质组合物中用于持续释放和 / 或受控释放和 / 或延长释放。根据具体的实施方案,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) 和骨再吸收抑制剂和其任何组合。根据可选的实施方案,药学活性剂选自疏水性剂、两亲性剂或水溶性剂。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0037] 在另一实施方案中,磷脂是具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱。在另一实施方案中,组合物还包括具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方案中,基质组合物是均质的。在另一实施方案中,基质组合物为基于脂质的基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。

[0038] 在一些实施方案中,药学活性剂是被掺入到基质组合物中的抗生素。在一些实施方案中,抗生素具有低水溶性。在另一实施方案中,抗生素是疏水性抗生素。在另一实施方案中,抗生素是两亲性抗生素。在另一实施方案中,组合物还包括非甾体抗炎药物 (NSAID)。在另一实施方案中,NSAID 也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,NSAID 具有低水溶性。在另一实施方案中,基质组合物可包括两种或多种活性剂的组合。在另一实施方案中,基质组合物可包括抗生素和 NSAID 的组合。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0039] 在具体的实施方案中,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 生物不可降解聚合物;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;和 (e) 抗生素或抗真菌剂。在另一实施方案中,基质组合物包括按重量计至少 50% 的脂质。在另一实施方案中,基质组合物是均质的。在另一实施方案中,基质组合物为基于脂质的基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。

[0040] 根据一些示例性的实施方案,本发明提供基质组合物,其包括:(a) 聚乙二醇;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;和 (d) 抗生素剂或抗真菌剂。在另一实施方案中,基质组合物包括按重量计至少 30% 的脂质 (甾醇和磷脂)。在另一个

示例性的实施方案中,甾醇是胆固醇。在另一实施方案中,基质组合物是均质的。在另一实施方案中,基质组合物为基于脂质的基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物的形状和边界由包括按重量计至少 50% 的聚合物的组合物中的聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。

[0041] 根据可选的实施方案,抗生素或抗真菌剂选自疏水性剂、两亲性剂或水溶性剂。每种可能性代表着本发明的单独的实施方案。

[0042] 在另一实施方案中,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 生物不可降解聚合物;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;和(e) 非甾体抗炎药物(NSAID)。在另一实施方案中,基质组合物包括至少 30% 的脂质。在另一实施方案中,NSAID 具有低水溶性。在另一实施方案中,NSAID 是疏水性 NSAID。在另一实施方案中,NSAID 是两亲性 NSAID。在另一实施方案中,基质组合物是基于脂质的基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物的形状和边界由包括按重量计至少 50% 的聚合物的组合物中的聚合物确定。

[0043] 在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,基质组合物是均质的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0044] 在另一实施方案中,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 生物不可降解聚合物;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳原子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。在另一实施方案中,基质组合物包括至少 30% 的脂质。在另一实施方案中,骨再吸收抑制剂具有低水溶性。在另一实施方案中,骨再吸收抑制剂是疏水性骨再吸收抑制剂。在另一实施方案中,骨再吸收抑制剂是两亲性骨再吸收抑制剂。在另一实施方案中,组合物还包括 NSAID。在另一实施方案中,NSAID 也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,基质组合物为基于脂质的基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物的形状和边界由包括按重量计至少 50% 的聚合物的组合物中的聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,基质组合物是均质的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0045] 在另一实施方案中,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 生物不可降解聚合物;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳原子的饱和的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳原子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。在另一实施方案中,活性剂选自 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组成的组。在另一实施方案中,聚合物和磷脂形成基本上无水的基质组合物。在另一实施方案中,基质组合物能够在体内被降解成小泡(vesicle),在小泡中整合了一些或所有质量的被释放的活性剂。在另一实施方案中,基质组合物能够在体内被降解以形成小泡,在小泡中整合了活性剂和靶向部分。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0046] 在另一实施方案中,本发明提供包括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。在另一实施方案中,基质组合物为微球的形式。在另一实施方案中,本发明提供包括本发明的微球和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在另一实施方案中,药

物组合物为可胃肠外注射的形式。在另一实施方案中,药物组合物为可输注 (infusible) 的形式。在另一实施方案中,赋形剂适合注射。在另一实施方案中,赋形剂适合输注。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0047] 在另一实施方案中,在有机溶剂蒸发后,本发明的基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,植入物是均质的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0048] 在一些实施方案中,本发明的聚合物经非共价键与甾醇缔合。在一些实施方案中,本发明的聚合物经氢键与甾醇缔合。

[0049] 在另一实施方案中,从本发明的组合物产生植入物的方法包括以下步骤:(a) 根据本发明的方法产生松散材料形式的基质组合物;和 (b) 将松散材料转移入具有期望形状的模具或固体容器中。

[0050] 本文还提供用于制备本发明的组合物的方法和使用其的方法。

[0051] 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方法产生:提供包括生物相容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,所述生物相容聚合物选自生物不可降解聚合物、非聚酯的生物可降解聚合物或其组合组成的组;提供包括第二挥发性有机溶剂和第二脂质以及药学活性剂的第二溶液或分散体,第二脂质包括至少一种磷脂;混合第一溶液和第二溶液以形成均质混合物;蒸发挥发性溶剂以产生包括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特定的药物和其它物质选择特定的溶剂,所述制剂意欲包入 (entrap) 特定的活性剂并以特定的预计的速率和持续时间释放所述活性剂。在根据所获得的溶液的性质确定的受控温度下进行蒸发。根据一些实施方案,本发明的方法中所用的挥发性有机溶剂具有低于 0℃ 的冻结温度;可选地,低于 10℃;可选地,低于 20℃。

[0052] 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。根据不同的实施方案,第一溶剂和第二溶剂可以是相同的或是不同的。根据一些实施方案,一种溶剂可以是非极性的且另一种优选地是可与水互溶的。

[0053] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的基质组合物是基本上无水的。在另一实施方案中,“基本上无水 (Substantially free of water)”指含有按重量计少于 1% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指含有按重量计少于 0.8% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指含有按重量计少于 0.6% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指含有按重量计少于 0.4% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指含有按重量计少于 0.2% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指不存在影响组合物的抗水性质的量的水。在另一实施方案中,该术语指不使用任何含水溶剂制备的组合物。在另一实施方案中,如本文所描述,使用基本上无水的方法产生组合物能够达到脂质饱和。脂质饱和赋予基质组合物抵抗在体内大量降解的能力;因此,基质组合物表现出在几天、几周或几个月的水平上介导延长释放的能力。

[0054] 在另一实施方案中,基质组合物是实质上无水的。“实质上无 (Essentially free)”指包括按重量计少于 0.1% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.08% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.06% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.04% 的水的组合物。在另

一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.02% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.01% 的水的组合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0055] 在另一实施方案中,基质组合物是无水的。在另一实施方案中,术语指不含有可检测的量的水的组合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0056] 在另一实施方案中,本发明提供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组合:(i) 生物不可降解聚合物、非聚酯的生物可降解聚合物或其组合和(ii) 甾醇;(b) 将以下与可与水互溶的挥发性有机溶剂混合:(i) 选自自由以下组成的组的活性剂:非甾体抗炎药物(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和其任何组合;(ii) 磷脂酰乙醇胺;和(iii) 磷脂酰胆碱;和(c) 将步骤(a)和步骤(b)产生的产物混合并均质化。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺被包括在非极性的挥发性有机溶剂中,而不是可与水互溶的挥发性有机溶剂中。在另一实施方案中,生物不可降解聚合物选自自由以下组成的组:聚乙二醇、聚乙二醇(PEG) 丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如,PEG 甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚-甲基丙烯酸 2-乙基己酯、聚甲基丙烯酸十二酯、聚甲基丙烯酸羟乙酯)、聚丙烯酸甲酯、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC)、聚苯乙烯、衍生的聚苯乙烯、聚赖氨酸、聚 N-乙基-4-乙烯基-溴化吡啶、硅酮、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯类、聚丙烯类、聚四氟乙烯类、聚氨基甲酸酯类、聚丙烯酸酯类、聚乙烯乙酸酯、乙烯乙酸乙烯酯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚氟乙烯、乙烯乙酸乙烯酯和酰基取代的乙酸纤维素的聚合物的共聚物、聚(乙烯基咪唑)、氯磺化聚烯烃、聚氧化乙烯,和其混合物。在另一实施方案中,生物不可降解聚合物是本领域已知的任何其它合适的生物不可降解聚合物。在另一实施方案中,包括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。在另一实施方案中,含有可与水互溶的有机溶剂的混合物在将其与包括非极性有机溶剂的混合物混合之前被均质化。在另一实施方案中,步骤(a)的混合物中的聚合物是脂质饱和的。在另一实施方案中,基质组合物是脂质饱和的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0057] 在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,待涂覆的基材包括选自自由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。在另一实施方案中,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植入物或聚合物植入物、骨填充颗粒(bone filler particle)和可吸收的明胶海绵。骨填充颗粒可以是同种异体的骨颗粒(即,来自人来源)、异种的骨颗粒(即,来自动物来源)和人造骨颗粒中的任何一种。在另一实施方案中,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治疗 and 施用相似的未涂覆过的基材的方案。在另一实施方案中,涂覆有本发明的基质的骨填充颗粒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,涂覆过的骨填充颗粒在施用前与任何其它商业上可获得的骨填充颗粒或自体的骨混合。在另一实施方案中,骨填充颗粒的混合物包括以下至少一种:未涂覆的颗粒,涂覆有掺入药学活性剂的基质组合物的颗粒,涂覆有掺入多种药学活性剂的基质组合物的颗粒或其组合。在另一实施方案中,形成本发明的基质组合物的成分的量、比率和类型是变化的,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段（通常在数天至数月范围内）调节聚合物-脂质基底（polymer-lipid basis）。在另一实施方案中，在施用之前将用包括活性剂的基质组合物涂覆的骨填充物颗粒与用包括不同的活性剂的基质组合物涂覆的骨填充物颗粒混合。将强调的是，用包括不同的活性剂的不同基质组合物、包括不同的脂质 / 聚合物比率的组合物、包括不同的脂质含量的组合物或其任何组合涂覆的骨颗粒在本发明的范围内。所述混合物可用于组合治疗，其中每种活性剂的释放速率被分别地控制。

[0058] 将强调的是，使用本发明的组合物的持续释放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 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂）之间的重量比，和 (ii) 聚合物和脂质的生物化学和 / 或生物物理性质。特别地，应当考虑脂质的流动性。例如，在体温下，磷脂酰胆碱（14:0）比磷脂酰胆碱（18:0）流动性高（更小刚性和更无序）。因此，例如，被掺入到包括 PEG 8000 和磷脂酰胆碱（18:0）的基质组合物中的药物的释放速率将比被掺入到包括 PEG 8000 和磷脂酰胆碱（14:0）的基质的药物的释放速率更缓慢。

[0059] 当用在基质组合物中的聚合物包括由生物可降解连接物连接的具有高达 5000 道尔顿的分子量的聚合物单元时，生物可降解连接物的性质可能影响组合物中被包入（entrap）/ 被包封（encapsulate）的活性剂的释放期。可选地，当聚合物包括根据本发明的实施方案的嵌段共聚物时，嵌段共聚物的生物可降解聚合物单元的性质可能影响组合物中被包入 / 被包封的活性剂的释放期。将决定释放速率的另一方面是被包入的或被浸渍的药物的物理特征。另外，药物的释放速率可以进一步通过将其它脂质加入到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（12:0），膜活性甾醇（如胆固醇）或其它磷脂，如磷脂酰乙醇胺。根据不同的实施方案，活性剂经范围在几天至几个月之间的期望的时期从组合物释放。

[0060] 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。

[0061] 附图简述

[0062] 图 1:A) 从不同的基质组合物提取的胆固醇（CH）的 TLC 层析；1:PEG+CH+海克酸多西环素（doxycycline hyclate, Doxy-H）；2:PEG+CH+Doxy-H+DMPC；3:PEG+CH+Doxy-H+DSPC；4:仅 CH（对照）；B) 从 PEG+CH+Doxy-H+DPPC 基质组合物提取的磷脂（DPPC）的 TLC 层析。

[0063] 图 2:离心之后 TCP 基质组合物中包入 / 包封的 Doxy-H 的释放谱。A) Doxy-H 从包括 PEG、CH、Doxy-H 和 DSPC（18:0）的基质组合物释放的量（大的方形）和从包括 PEG、CH、Doxy-H 和 DMPC（14:0）的基质组合物释放的量（小的方形）相对于时间；B) 所释放的 Doxy-H 的百分比（占包括 PEG、CH、Doxy-H 和 DPPC（16:0）的基质组合物中包封的 Doxy-H 的总量的百分比）相对于时间。

[0064] 图 3:两种不同的基质组合物水合之后释放的颗粒；A) 包括 PEG 和 Doxy-H 的基质组合物；B) 包括 PEG、CH、Doxy-H 和磷脂的基质组合物。

[0065] 图 4:PEG、胆固醇和不同比率的 PEG 和胆固醇的组合物差示扫描量热法（DSC）扫描。

[0066] 图 5:聚合物:药物相互作用分析；A) PEG、Doxy-H、PEG-Doxy、PEG-CH-Doxy-H 和

PEG-CH-Doxy-H-DPPC 的 DSC 扫描。B) 放大至 Doxy-H 吸热峰范围 (190℃ -210℃)。

[0067] 图 6 :聚合物 :磷脂相互作用分析 ;A) PEG、DPPC、PEG-DPPC 和 PEG-CH-DPPC 的 DSC 扫描的全范围。B) 放大至 DPPC 吸热峰范围 (90℃ -110℃)。

[0068] 发明详述

[0069] 本发明的实施方案提供用于活性成分的延长释放的组合物,其包括基于脂质的基质,所述基于脂质的基质包括生物不可降解聚合物、非聚酯的生物可降解聚合物、生物可降解聚合物和生物不可降解聚合物的嵌段共聚物或其组合。本发明还提供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受控释放的方法。

[0070] 根据本发明的实施方案的基质组合物表现出超越本领域中已知的包括生物可降解聚合物的基质组合物的许多优点。包括生物不可降解聚合物的基质组合物是惰性的。因此它们不易于干扰周围的环境和影响组织功能。通常,生物不可降解聚合物是低变应原性的且并不干扰免疫系统的活性。并且,与生物可降解聚合物的降解产物相比,生物不可降解聚合物的子结构是稳定的并不能被细菌和 / 或真菌进一步代谢。

[0071] 在本发明的基质组合物中使用生物不可降解聚合物的另一优点与基质中被包入 / 被包封的药物有关。当使用生物可降解聚合物时,基质组合物内和基质组合物附近的生理环境可能由于聚合物的降解而改变;例如,PLGA、PLA 和 PLG 由于乳酸和 / 或乙醇酸单体的释放可能增高局部的酸性。当被包入或被包封的药物是 pH 敏感型(例如,基于多肽和蛋白的药物)时,这可能是至关重要的。

[0072] 包括生物不可降解聚合物的基质组合物,尤其是包括具有 5000 道尔顿以上的分子量的生物不可降解聚合物的基质组合物可作为脂质组分的永久性的 / 长期的物理骨架支撑物,在药物和脂质释放过程中以及释放之后支撑着用基质组合物涂覆的植入物或另一医疗装置的整体结构。

[0073] 使用包括生物不可降解组合物的基质制剂的另外的优点包括:a) 成本:诸如 PEG 的某些生物不可降解聚合物与聚酯相比较相对便宜;b) 消除:低分子生物不可降解聚合物诸如 PEG(分子量 ≤ 5KD)易于经由尿从身体中消除;c) 易于操作:生物不可降解聚合物对于制备过程中所需的物理条件 / 化学条件(例如,温度、pH)较不敏感。

[0074] 术语“受控释放”指对由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。受控释放可以是连续的或不连续的,和 / 或线性的或非线性的。

[0075] 术语“持续释放”意为在相同的物理条件和化学条件下,活性剂或药物以显著慢于预计由于扩散的释放速率来释放。如本文所用的,持续释放意为释放谱将经几天或几周或几月的时期提供局部治疗有效浓度。系统浓度可显著低于从基质释放到所期望的作用位点的局部浓度,从而获得减小的毒性以及延长的治疗有效性。

[0076] 在某些实施方案中,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 生物不可降解聚合物;(b) 具有至少 14 个碳原子的烃部分的磷酸甘油酯;和(c) 药学活性剂。根据一些实施方案,药学剂选自抗生素、抗真菌剂、NSAID、甾类、抗癌剂、成骨因子和骨再吸收抑制剂组成的组。

[0077] 在某些实施方案中,磷酸甘油酯是磷脂。在一些实施方案中,磷脂是具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱。在另一实施方案中,组合物还包括具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方案中,组合物还包括甾醇。在一些实施

方案中,甾醇是胆固醇。

[0078] 在另一实施方案中,基质组合物是脂质饱和的。如本文所用的,“脂质饱和”指基质组合物的聚合物用脂质包括磷脂、联合基质中存在的任何疏水性药物和靶向部分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表现出另外的优势,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:脂质比率的方法和确定基质的脂质饱和度的方法在下文描述。

[0079] 在另一实施方案中,基质组合物是均质的。在另一实施方案中,基质组合物是脂质饱和的基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物是植入物的形式。优选地,非生物相容聚合物、磷脂酰乙醇胺和甾醇被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,抗生素也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,抗生素具有低水溶性。在另一实施方案中,抗生素是疏水性抗生素。在另一实施方案中,抗生素是两亲性抗生素。在另一实施方案中,组合物还包括非甾体抗炎药物(NSAID)。在另一实施方案中,NSAID 也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,NSAID 具有低水溶性。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0080] 在一个实施方案中,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 生物不可降解聚合物;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;和(e) 抗生素或抗真菌剂。在另一实施方案中,基质组合物是脂质饱和的。优选地,聚合物、磷脂酰乙醇胺和甾醇被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,抗生素也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,抗生素具有低水溶性。在另一实施方案中,抗生素是疏水性抗生素。在另一实施方案中,抗生素是两亲性抗生素。在另一实施方案中,组合物还包括非甾体抗炎药物(NSAID)。在另一实施方案中,NSAID 也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,NSAID 具有低水溶性。在另一实施方案中,基质组合物为脂质饱和的基质的形式,其形状和边界受聚合物的性质的影响。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,基质组合物是均质的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0081] 在另一实施方案中,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 生物不可降解聚合物;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰胆碱;(e) 非甾体抗炎药物(NSAID)。在另一实施方案中,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掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,NSAID 也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,NSAID 具有低水溶性。在另一实施方案中,NSAID 是疏水性 NSAID。在另一实施方案中,NSAID 是两亲性 NSAID。在另一实施方案中,基质组合物以脂质饱和的基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,基质组合物是均质的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0082] 在另一实施方案中,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 生物不可降解聚合物;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳原子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。在另一实施方案

中,基质组合物是脂质饱和的。优选地,聚合物、磷脂酰乙醇胺和甾醇被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,骨再吸收抑制剂也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,骨再吸收抑制剂具有低水溶性。在另一实施方案中,骨再吸收抑制剂是疏水性骨再吸收抑制剂。在另一实施方案中,骨再吸收抑制剂是两亲性骨再吸收抑制剂。在另一实施方案中,组合物还包括 NSAID。在另一实施方案中,NSAID 也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,基质组合物为脂质饱和的基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,基质组合物是均质的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0083] 在另一实施方案中,本发明提供包括以下的基质组合物:(a) 生物不可降解聚合物;(b) 甾醇;(c) 具有至少 14 个碳原子的脂肪酸部分的磷脂酰乙醇胺;(d) 具有至少 14 个碳原子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。在另一实施方案中,基质组合物是脂质饱和的。在另一实施方案中,活性剂选自 NSAID、抗生素和骨再吸收抑制剂组成的组。在另一实施方案中,聚合物和磷脂形成基本上无水的基质组合物。在另一实施方案中,活性剂和靶向部分被整合到脂质小泡中。在另一实施方案中,基质组合物为脂质饱和的基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,基质组合物是均质的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0084] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的聚合物经氢键与甾醇缔合。

[0085] 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形成具有不同厚度和形状的三维构造。因此,可以产生所形成的基质,以得到特定的形状,包括球、立方体、棒、管、片,或成形为线。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,或对于片来说在有限数目的侧面与基质接触。按照植入物设计所需,基质可以体腔的形式来成形。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。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0086] 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。

[0087] 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植入物或聚合物植入物、骨填充颗粒和可吸收的明胶海绵。骨填充颗粒可以选自同种异体的骨颗粒(即,来自人来源)、异种的骨颗粒(即,来自动物来源)和人造骨颗粒中的任何一种。

[0088] 根据一些实施方案,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

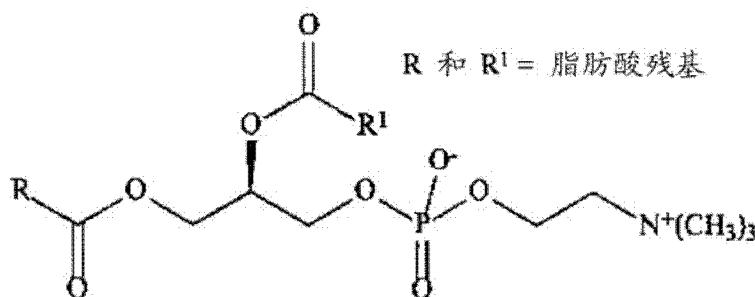
分化成成骨细胞。在另一实施方案中,骨移植物材料选自由同种异体移植物、异体移植物(alloplast)、异种移植物和自体骨移植物组成的组。在其它实例中,本发明的脂质基质也可联合胶原膜或胶原海绵或明胶海绵或类似物使用。

[0089] 脂质

[0090] “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 个碳原子的烃链,包括烷基链、烯基链或任何其它烃链的磷酸甘油酯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。

[0091] “磷脂酰胆碱”指具有磷酸酰胆碱首基(head group)的磷酸甘油酯。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱化合物具有以下结构:

[0092]



[0093] 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。在一些实施方案中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在一些实施方案中,脂肪酸部分是不饱和的脂肪酸部分。“饱和的”指烃链中不存在双键。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有 16 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有 18 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有 16-18 个碳原子。在另一实施方案中,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℃。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是花生酰基(arachidoyl)。在另一实施方案中,脂肪酸部分是棕榈酰基和硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是棕榈酰基和花生酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是花生酰基和硬脂酰基。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

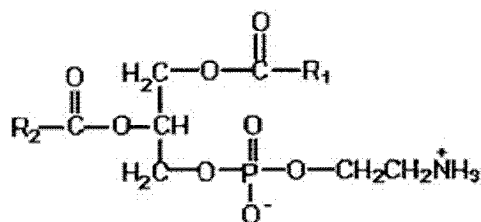
[0094] 在另一实施方案中,磷脂酰胆碱是天然存在的磷脂酰胆碱。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱是合成的磷脂酰胆碱。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱含有天然存在的同位素分布。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱是氘化的磷脂酰胆碱。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱用任何其它同位素或标记物标记。优选地,磷脂酰胆碱是对称的磷脂酰胆碱(即,其中两个脂肪酸部分相同的磷脂酰胆碱)。在另一实施方案中,磷脂酰胆碱是不对称的磷脂酰胆碱。

[0095] 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,和以上文列举的任何脂肪酸部分改性的磷脂酰胆碱。在另一实施方案中,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。

[0096] 在另一实施方案中,磷脂酰胆碱是本领域已知的任何其它磷脂酰胆碱。每种磷脂酰胆碱代表本发明的单独的实施方案。

[0097] “磷脂酰乙醇胺”指具有磷酸乙醇胺首基的磷酸甘油酯。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺化合物具有以下结构:

[0098]



[0099] 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。在另一实施方案中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在另一实施方案中,“饱和的”指烃链中不存在双键。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少14个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少16个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有14个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有16个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有18个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有14-18个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有14-16个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有16-18个碳原子。在另一实施方案中,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℃。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是肉豆蔻酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是花生酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和花生酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和棕榈酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是棕榈酰基和硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是棕榈酰基和花生酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是花生酰基和硬脂酰基。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

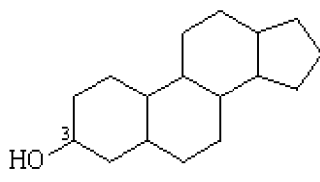
[0100] 在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺是天然存在的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺是合成的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺是氘化的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺包括天然存在的同位素分布。优选地,磷脂酰乙醇胺是对称的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺是不对称的磷脂酰乙醇胺。

[0101] 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),和以上文列举的任何脂肪酸部分改性的磷脂酰乙醇胺。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺选自由DMPE和DPPE组成的组。

[0102] 在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺是本领域已知的任何其它磷脂酰乙醇胺。每种磷脂酰乙醇胺代表本发明的单独的实施方案。

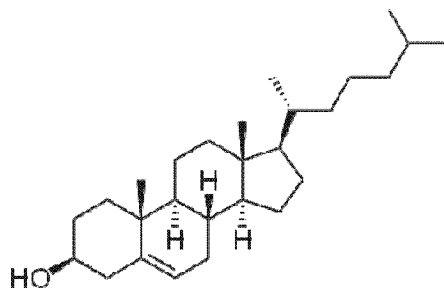
[0103] 在一个实施方案中,“甾醇”指在A环的3-位具有羟基的甾类。在另一实施方案中,该术语指具有以下结构的甾类:

[0104]



[0105] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的甾醇基本上是动物甾醇。另一实施方案中,甾醇是胆固醇:

[0106]



[0107] 在另一实施方案中,甾醇是本领域已知的任何其它动物甾醇。在另一实施方案中,甾醇的摩尔数高至是存在的总脂质的摩尔数的 40%。在另一实施方案中,甾醇被掺入到基质组合物中。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0108] 在另一实施方案中,胆固醇以基质组合物的脂质含量的总重量的 10% -50% 的量存在。在另一实施方案中,重量百分比是 20-50%。在另一实施方案中,重量百分比是 10-40%。在另一实施方案中,重量百分比是 30-50%。在另一实施方案中,重量百分比是 20-60%。在另一实施方案中,重量百分比是 25-55%。在另一实施方案中,重量百分比是 35-55%。在另一实施方案中,重量百分比是 30-60%。在另一实施方案中,重量百分比是 30-55%。在另一实施方案中,重量百分比是 20-50%。在另一实施方案中,重量百分比是 25-55%。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

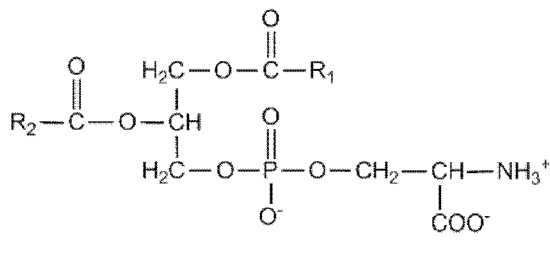
[0109] 在另一实施方案中,本发明的组合物还包括除磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺或甾醇之外的脂质。在另一实施方案中,另外的脂质是磷酸甘油酯。在另一实施方案中,另外的脂质选自磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油和磷脂酰肌醇组成的组。在另一实施方案中,另外的脂质选自磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇和鞘磷脂组成的组。在另一实施方案中,存在上面的另外的脂质的任何 2 种或更多种的组合。在另一实施方案中,聚合物、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、甾醇和另外的脂质都被掺入到基质组合物中。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0110] 在另一实施方案中,磷脂酰胆碱 (PC) 组成基质组合物的总脂质含量的至少 30%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 35%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 40%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 45%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 50%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 55%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 60%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 65%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 70%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 75%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 80%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 85%。在另一实施方案中,PC 组成总的脂质含量

至少 90%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的至少 95%。在另一实施方案中,PC 组成总脂质含量的 95% 以上。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0111] 在另一实施方案中,本发明的组合物还包括磷脂酰丝氨酸。“磷脂酰丝氨酸”指具有磷酸基丝氨酸首基的磷酸甘油酯。在另一实施方案中,磷脂酰丝氨酸化合物具有以下结构:

[0112]



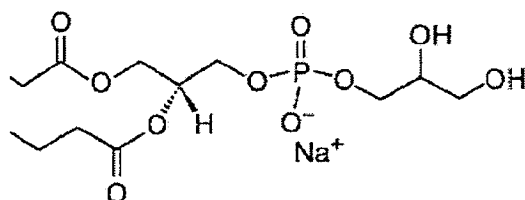
[0113] R_1 和 R_2 部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方案中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方案中,选择脂肪酸部分,使得所产生的基质的凝胶向液晶转变温度是至少 40℃。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是肉豆蔻酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是花生酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是以上脂肪酸部分的两种的组合。

[0114] 在另一实施方案中,磷脂酰丝氨酸是天然存在的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方案中,磷脂酰丝氨酸是合成的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方案中,磷脂酰丝氨酸是氘化的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方案中,磷脂酰丝氨酸用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方案中,磷脂酰丝氨酸包括天然存在的同位素分布。在另一实施方案中,磷脂酰丝氨酸是对称的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方案中,磷脂酰丝氨酸是不对称的磷脂酰丝氨酸。

[0115] 磷脂酰丝氨酸的非限制性的实例是以上文列举的脂肪酸部分的任一个改性的磷脂酰丝氨酸。在另一实施方案中,磷脂酰丝氨酸是本领域已知的任何其它磷脂酰丝氨酸。每种磷脂酰丝氨酸代表本发明的单独的实施方案。

[0116] 在另一实施方案中,本发明的组合物还包括磷脂酰甘油。“磷脂酰甘油”指具有磷酸基甘油首基的磷酸甘油酯。在另一实施方案中,磷脂酰甘油化合物具有以下结构:

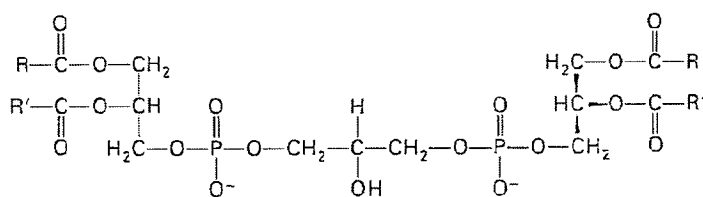
[0117]



[0118] 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。在另一实施方案中,磷脂酰甘油是天然存在的磷脂酰甘油。在另一实施方案中,磷脂酰甘油是合成的磷脂酰甘油。在另一实施方案中,磷脂酰甘油是氘化的磷脂酰甘油。在另一实施方案中,磷脂酰甘油用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方案中,磷脂酰甘油

包括天然存在的同位素分布。在另一实施方案中,磷脂酰甘油是对称的磷脂酰甘油。在另一实施方案中,磷脂酰甘油是不对称的磷脂酰甘油。在另一实施方案中,该术语包括具有以下结构的双磷脂酰甘油化合物:

[0119]

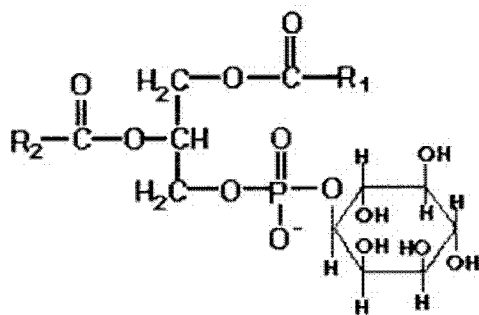


[0120] R 和 R' 部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方案中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方案中,选择脂肪酸部分,使得所产生的基质的凝胶向液晶转变温度是至少 40℃。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是肉豆蔻酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是花生酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是以上脂肪酸部分的两种的组合。

[0121] 磷脂酰甘油的非限制性的实例是以上文列举的脂肪酸部分的任一个改性的磷脂酰甘油。在另一实施方案中,磷脂酰甘油是本领域已知的任何其它磷脂酰甘油。每种磷脂酰甘油代表本发明的单独的实施方案。

[0122] 在另一实施方案中,本发明的组合物还包括磷脂酰肌醇。“磷脂酰肌醇”指具有磷脂酰肌醇首基的磷酸甘油酯。在另一实施方案中,磷脂酰肌醇化合物具有以下结构:

[0123]



[0124] R₁ 和 R₂ 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。在另一实施方案中,脂肪酸部分是饱和的脂肪酸部分。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方案中,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℃。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是肉豆蔻酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是棕榈酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分都是花生酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是肉豆蔻酰基和硬脂酰基。在另一实施方案中,脂肪酸部分是以上脂肪酸部分的两种的组合。

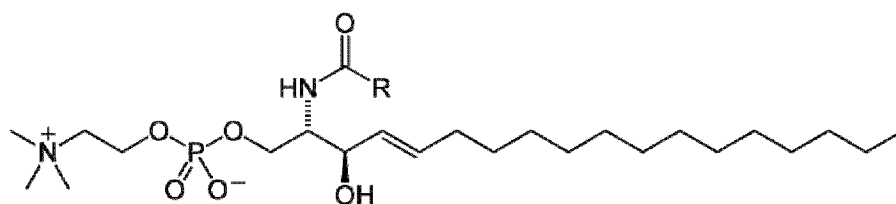
[0125] 在另一实施方案中,磷脂酰肌醇是天然存在的磷脂酰肌醇。在另一实施方案中,磷脂酰肌醇是合成的磷脂酰肌醇。在另一实施方案中,磷脂酰肌醇是氘化的磷脂酰肌醇。在另

一实施方案中,磷脂酰肌醇用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方案中,磷脂酰肌醇包括天然存在的同位素分布。在另一实施方案中,磷脂酰肌醇是对称的磷脂酰肌醇。在另一实施方案中,磷脂酰肌醇是不对称的磷脂酰肌醇。

[0126] 磷脂酰肌醇的非限制性的实例是以上文列举的脂肪酸部分的任一个改性的磷脂酰肌醇。在另一实施方案中,磷脂酰肌醇是本领域已知的任何其它磷脂酰肌醇。每种磷脂酰肌醇代表本发明的单独的实施方案。

[0127] 在另一实施方案中,本发明的组合物还包括鞘脂。在另一实施方案中,鞘脂是神经酰胺。在另一实施方案中,鞘脂是鞘磷脂。“鞘磷脂”指鞘氨醇衍生的磷脂。在另一实施方案中,鞘磷脂化合物具有以下结构:

[0128]



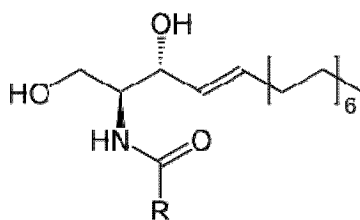
[0129] R部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方案中,鞘磷脂是天然存在的鞘磷脂。在另一实施方案中,鞘磷脂是合成的鞘磷脂。在另一实施方案中,鞘磷脂是氘化的鞘磷脂。在另一实施方案中,鞘磷脂用任何其它同位素或标记物标记。在另一实施方案中,鞘磷脂包括天然存在的同位素分布。

[0130] 在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方案中,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℃。

[0131] 鞘磷脂的非限制性的实例是以上文列举的脂肪酸部分的任一个改性的鞘磷脂。在另一实施方案中,鞘磷脂是本领域已知的任何其它鞘磷脂。每种鞘磷脂代表本发明的单独的实施方案。

[0132] “神经酰胺”指具有以下结构的化合物:

[0133]

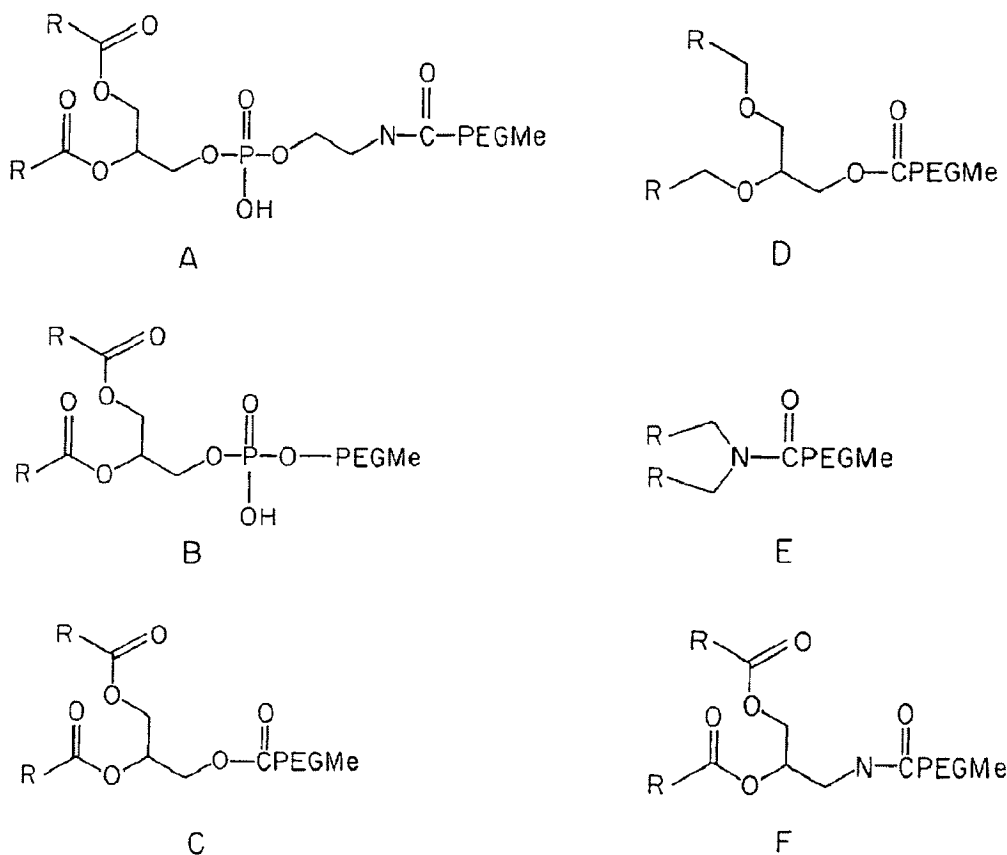


[0134] R部分是脂肪酸,通常是天然存在的脂肪酸或天然存在的脂肪酸的衍生物。在另一实施方案中,脂肪酸是较长的链(达 C₂₄或更大)。在另一实施方案中,脂肪酸是饱和的脂肪酸。在另一实施方案中,脂肪酸是单烯脂肪酸。在另一实施方案中,脂肪酸是 n-9 单烯脂肪酸。在另一实施方案中,脂肪酸在 2 位包括羟基。在另一实施方案中,脂肪酸是本领域已知的其它适宜的脂肪酸。在另一实施方案中,神经酰胺是天然存在的神经酰胺。在另一实施方案中,神经酰胺是合成的神经酰胺。在另一实施方案中,神经酰胺被掺入到基质组合物中。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0135] 每种鞘脂代表本发明的单独的实施方案。

[0136] 在另一实施方案中,本发明的组合物还包括聚乙二醇化脂质 (pegylated lipid)。在另一实施方案中,PEG 部分具有 500-5000 道尔顿的分子量。在另一实施方案中,PEG 部分具有任何其它合适的分子量。适宜的被 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。在另一实施方案中,PEG 部分具有本领域使用的任何其它末端基团。在另一实施方案中,聚乙二醇化脂质选自自由以下组成的组: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。在另一实施方案中,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。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0137]



[0138] 优选地,聚乙二醇化脂质以少于脂质组合物中的总脂质的 10 摩尔百分比的量存在。在另一实施方案中,百分比少于总脂质的 9 摩尔百分比。在另一实施方案中,百分比少于 8 摩尔百分比。在另一实施方案中,百分比少于 7 摩尔百分比。在另一实施方案中,百分比少于 6 摩尔百分比。在另一实施方案中,百分比少于 5 摩尔百分比。在另一实施方案中,百分比少于 4 摩尔百分比。在另一实施方案中,百分比少于 3 摩尔百分比。在另一实施方案中,百分比少于 2 摩尔百分比。在另一实施方案中,百分比少于 1 摩尔百分比。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0139] 聚合物

[0140] 根据一些实施方案,生物不可降解聚合物可选自但不限于聚乙二醇、聚乙二醇(PEG) 丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如,PEG 甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚-甲基丙烯酸 2-乙基己酯、聚甲基丙烯酸十二酯、聚甲基丙烯酸羟乙酯)、聚丙烯酸甲酯、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC)、聚苯乙烯、衍生的聚苯乙烯、聚赖氨酸、聚 N-乙基-4-乙烯基-溴化吡啶、硅酮、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯类、聚丙烯类、聚四氟乙烯类、聚氨基甲酸酯类、聚丙烯酸酯类、聚乙烯乙酸酯、乙烯乙酸酯、聚乙炔、聚氯乙烯、聚氟乙炔、乙烯乙酸酯和酰基取代的乙酸纤维素的聚合物的共聚物、聚(乙烯基咪唑)、氯磺化聚烯烃、聚氧化乙烯,和其混合物。

[0141] 根据特定的实施方案,生物不可降解聚合物是聚乙二醇。聚乙二醇指氧化乙烯的寡聚物或聚合物。根据特定的实施方案,生物不可降解聚合物包括聚乙二醇,其具有从约 1000 至约 20000 的分子量;可选地,2000 至约 10000 之间的分子量。根据一些示例性的实施方案,生物不可降解聚合物是具有约 4000 和约 8000 之间的分子量的 PEG。

[0142] 根据一些实施方案,基质组合物还可包括生物可降解聚合物。根据一些实施方案,基质组合物可包括非聚酯的生物可降解聚合物。根据另一些实施方案,生物可降解聚合物选自由以下组成的组:聚(己内酯)、聚碳酸酯类、聚酰胺酯类、聚酞类、聚(氨基酸)类、聚氰基丙烯酸酯类、聚酰胺类、聚缩醛类、聚(醚酯)类、聚(二氧环己酮)类、聚(亚烷基烷基化物)类、生物可降解聚氨基甲酸酯类、其共混物和共聚物。根据另一些实施方案,生物可降解聚合物是聚酯。聚酯的非限制性例子包括 PLA(聚乳酸)、PGA(聚乙醇酸)和 PLGA(聚乳酸-乙醇酸共聚物)。根据一些实施方案,PLGA 具有 1:1 的乳酸/乙醇酸比率。在另一实施方案中,该比率是 60:40。在另一实施方案中,该比率是 70:30。在另一实施方案中,该比率是 80:20。在另一实施方案中,该比率是 90:10。在另一实施方案中,该比率是 95:5。在另一实施方案中,该比率是适合体内延长释放谱的另一比率,如本文所定义的。在另一实施方案中,该比率是 50:50。PLGA 可以是无规共聚物或嵌段共聚物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。在另一实施方案中,生物可降解聚酯可选自由以下组成的组: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、聚酞和聚烷基氰基丙烯酸酯(polyalkylcyanoacrylate),条件是聚酯包括氢键受体部分。在另一实施方案中,生物可降解聚酯是嵌段共聚物,其含有选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、聚酞和聚烷基氰基丙烯酸酯。在另一实施方案中,生物可降解聚酯是无规共聚物,其含有以上所列的单体中的任何两种的组合。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0143] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的生物不可降解聚合物的分子量(MW)在约 1-40KDa(千道尔顿)之间。在另一实施方案中,MW 在约 4-50KDa 之间。在另一实施方案中,MW 在约 15-40KDa 之间。在另一实施方案中,MW 在约 20-40KDa 之间。在另一实施方案中,MW 在约 15-35KDa 之间。在另一实施方案中,MW 在约 10-35KDa 之间。在另一实施方案中,MW 在约 10-30KDa 之间。在另一实施方案中,MW 在约 1-10KDa 之间。在另一实施方案中,MW 在约 1-5KDa 之间。在另一实施方案中,MW 在约 2-5KDa 之间。在另一实施方案中,使用不同 MW 的生物不可降解聚合物的混合物。在另一实施方案中,可使用不同 MW 的生物不可降解聚合物和生物可降解聚合物的混合物。在另一实施方案中,不同的聚合物都具有以上范围之一中的 MW。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0144] 抗生素

[0145] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的抗生素是多西环素。在另一实施方案中,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-a-6-脱氧四环素。在另一实施方案中,抗生素选自由多西环素、四环素和米诺环素组成的组。在另一实施方案中,抗生素被掺入到基质组合物中。

[0146] 在另一实施方案中,抗生素选自由以下组成的组: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] 在另一实施方案中,生物活性成分是抗菌药,如氯己定。

[0148] 每种抗生素代表本发明的单独的实施方案。

[0149] NSAID

[0150] 任何适宜的NSAID可以被掺入到用于持续释放和/或受控释放的基质组合物中。在一个实施方案中,本发明的方法和组合物的NSAID是氟比洛芬。在另一实施方案中,NSAID选自由布洛芬和氟比洛芬组成的组。在另一实施方案中,NSAID选自由以下组成的组: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、酮康唑氨丁三醇、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] 每种NSAID代表本发明的单独的实施方案。

[0152] 甾类

[0153] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的活性剂是甾类。根据一个实施方案,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、安西法尔(amcinafel)、安息非特、倍他米松及其另外的酯、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、安息非特、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、修饰的蛋白或肽、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。根据一些实施方案,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(手术切除癌性肿瘤)、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(Docetaxel)、依托泊苷(Etoposide)、伊立替康(Irinotecan)、紫杉醇(Paclitaxel)、替尼泊苷(Teniposide)、托泊替康(Topotecan)、长春碱、长春新碱、长春地辛;烷化剂例如但不限于:白消安(Busulfan)、英丙舒凡(Improsulfan)、哌泊舒凡(Piposulfan)、苯佐替派(Benzodepa)、卡波醌(Carboquone)、美妥替哌(Meturedopa)、乌瑞替派(Uredopa)、六甲蜜胺(Altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(Triethylenephosphoramidate)、塞替派(Triethylenethiophosphoramidate)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、萘氮芥(Chloranaphazine)、环磷酰胺(Cyclophosphamide)、雌莫司汀(Estramustine)、异环磷酰胺(Ifosfamide)、氮芥(Mechlorethamine)、氧氮芥(Mechlorethamine Oxide HCl)、美法仑(Melphalan)、Novemebichin、培磷酰胺苯芥胆甾醇(Perfosfamide Phenesterine)、泼尼莫司汀(Prednimustine)、曲磷胺(Trofosfamide)、乌拉莫斯汀(Uracil Mustard)、卡莫司汀(Carmustine)、氯脲菌素(Chlorozotocin)、福莫司汀(Fotemustine)、洛莫司汀(Lomustine)、尼莫司汀(Nimustine)、司莫司汀(Semustine)、雷莫司汀(Ranimustine)、达卡巴嗪(Dacarbazine)、甘露莫斯汀(Mannomustine)、二溴甘露醇(Mitobronitol)、二溴卫矛醇(Mitolactol)、哌泊溴烷(Pipobroman)、替莫唑胺(Temozolomide);抗生素和类似物例如但不限于:阿柔比星(Aclacinomycin)、放线菌素、安曲霉素、偶氮丝氨酸(Azaserine)、博来霉素、放线菌素C、卡柔比星(Carubicin)、嗜癌霉素(Carzinophilin)、色霉素(Cromomycins)、更生霉素、柔红霉素、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸(6-Diazo-5-oxo-L-norleucine)、多柔比星(Doxorubicin)、表柔比星(Epirubicin)、伊达比星(Idarubicin)、美诺立尔(Menogaril)、丝裂霉素、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、吡柔比星(Pirarubicin)、普卡霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、链黑菌素、链佐星

(Streptozocin)、杀结核菌素、净司他丁 (Zinostatin)、佐柔比星 (Zorubicin) ; 抗代谢物例如但不限于: 二甲叶酸、伊达曲沙 (Edatrexate)、甲氨蝶呤、吡曲克辛 (Piritrexim)、蝶罗呤、雷替曲塞 (Tomudex)、三甲曲沙 (Trimetrexate)、克拉曲滨 (Cladridine)、氟达拉滨 (Fludarabine)、6- 巯嘌呤、喷司他丁硫咪嘌呤 (Pentostatine Thiamiprine)、硫鸟嘌呤 (Thioguanine)、环胞苷 (Ancitabine)、阿扎胞苷 (Azacitidine)、6- 氮尿苷 (6-Azaauridine)、卡莫氟 (Carmofur)、阿糖胞苷、去氧氟尿苷 (Doxifluridine)、乙噻替氟 (Emiterfur)、氟尿苷 (Floxuridine)、氟尿嘧啶、吉西他滨 (Gemcitabine)、替加氟 (Tegafur) ; 铂络合物例如但不限于: 卡铂、顺铂、米铂 (Miboplatin)、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 (含有 MESNA 或不含 MESNA)、环磷酰胺 (Cytosan、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 (leptin) ; 类黄酮 ; 或其任何组合。

[0157] 根据一些实施方案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, 如例如选自由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 α)、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] 在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,活性剂是成骨因子。在另一实施方案中,成骨因子指诱导或刺激骨的形成的任何肽、多肽、蛋白或任何其它化合物或组合物。在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,成骨因子选自由 TGF- β 、BMP 和 FGF 组成的组。在另一实施方案中,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] 在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,活性剂是骨再吸收抑制剂。在另一实施方案中,活性剂是骨密度保持剂。在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,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)。在另一实施方案中,活性剂是骨重建成分(bone restructuring element)。骨重建成分的非限制性的实例是 BMP 肽。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

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

[0163] 在另一实施方案中,化合物是血管内皮生长因子(VEGF)。

[0164] 在另一实施方案中,化合物是雌激素。在另一实施方案中,化合物选自二磷酸盐衍生物组成的组。在另一实施方案中,二磷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] 每种化合物代表本发明的单独的实施方案。

[0166] 抗真菌剂

[0167] 在另一实施方案中,生物学活性成分是抗真菌药物,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] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的基质组合物还包括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。在另一实施方案中,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 由细胞产生并就地组装。参与组装 ECM 和维持 ECM 的最重要的细胞是成纤维细胞。ECM 包括称为 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] 在另一实施方案中,靶向部分是纤连蛋白肽。纤连蛋白是结合 ECM 组分诸如胶原、

纤维蛋白和肝素的高分子量糖蛋白。在另一实施方案中,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。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0171] 在另一实施方案中,“纤连蛋白肽”指全长纤连蛋白。在另一实施方案中,该术语指纤连蛋白的片段。在另一实施方案中,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中熟知的,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* (临时基质), 于 *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* (伤口修复的分子生物学和细胞生物学) (R. A. F. Clark 编著), 第 51-93 页, New York :Plenum Press 中。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0172] 在另一实施方案中,靶向部分被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,靶向部分被改性以赋予掺入到脂质基质中的能力。在另一实施方案中,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,任何能够掺入到脂质基质中的脂质部分都是合适的。在另一实施方案中,靶向部分能够不经改性地被掺入到脂质基质中。在另一实施方案中,靶向部分被附着到本发明的基质组合物的表面。在另一实施方案中,靶向部分通过与靶向部分共价结合的疏水性锚 (anchor) 与基质组合物或小泡的表面结合。在另一实施方案中,靶向部分通过疏水性锚与脂质小泡结合。在另一实施方案中,在制备基质组合物期间包括靶向部分,允许其位于基质的较深层中以及基质的表面上。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0173] 在另一实施方案中,靶分子是胶原。胶原是本领域熟知的,且被描述于 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形成中的关键识别模块). *J Biol Chem.* 281(50) :38117-21, 2006) 中。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0174] 在另一实施方案中,靶分子是纤维蛋白。纤维蛋白是本领域中熟知的,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* (纤连蛋白断裂促进纤维蛋白-纤连蛋白临时基质的 $\alpha 4\beta 1$ 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。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0175] 在另一实施方案中,靶分子是肝素。肝素是本领域中熟知的,且被描述于例如 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。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0176] 另外的组分

[0177] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的基质组合物还包括游离脂肪酸。在另一实施方案中,游离脂肪酸是 ω -6 脂肪酸。在另一实施方案中,游离脂肪酸是 ω -9 脂肪

酸。在另一实施方案中,游离脂肪酸选自自由 ω -6 脂肪酸和 ω -9 脂肪酸组成的组。在另一实施方案中,游离脂肪酸部分具有 14 个或更多个碳原子。在另一实施方案中,游离脂肪酸部分具有 16 个或更多个碳原子。在另一实施方案中,游离脂肪酸部分具有 16 个碳原子。在另一实施方案中,游离脂肪酸部分具有 18 个碳原子。在另一实施方案中,游离脂肪酸部分具有 16-22 个碳原子。在另一实施方案中,游离脂肪酸部分具有 16-20 个碳原子。在另一实施方案中,游离脂肪酸部分具有 16-18 个碳原子。在另一实施方案中,游离脂肪酸部分具有 18-22 个碳原子。在另一实施方案中,游离脂肪酸部分具有 18-20 个碳原子。在另一实施方案中,游离脂肪酸是亚油酸。在另一实施方案中,游离脂肪酸是亚麻酸。在另一实施方案中,游离脂肪酸是油酸。在另一实施方案中,游离脂肪酸选自自由亚油酸、亚麻酸和油酸组成的组。在另一实施方案中,游离脂肪酸是本领域已知的另一适当的游离脂肪酸。在另一实施方案中,游离脂肪酸向基质组合物中加入柔性。在另一实施方案中,游离脂肪酸减慢体内释放速率。在另一实施方案中,游离脂肪酸改进体内受控释放的一致性。在一些实施方案中,脂肪酸是不饱和的。在另一实施方案中,游离脂肪酸是饱和的。在另一实施方案中,具有至少 14 个碳原子的饱和的脂肪酸的掺入提高了所产生的基质组合物的凝胶-流体转变温度。

[0178] 在另一实施方案中,游离脂肪酸被掺入到基质组合物中。每种类型的脂肪酸代表本发明的单独的实施方案。

[0179] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的基质组合物还包括生育酚。在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的生育酚是 E307(α -生育酚)。在另一实施方案中,生育酚是 β -生育酚。在另一实施方案中,生育酚是 E308(γ -生育酚)。在另一实施方案中,生育酚是 E309(δ -生育酚)。在另一实施方案中,抗生素选自自由 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚和 δ -生育酚组成的组。在另一实施方案中,生育酚被掺入到基质组合物中。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0180] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的基质组合物还包括本领域熟知的生理上可接受的缓冲盐。生理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 KH_2PO_4 。在另一实施方案中,缓冲盐是本领域已知的任何其它生理上可接受的缓冲盐。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0181] 基质组合物的释放速率和一般特征

[0182] 设计基质组合物的释放特征以提供活性剂经延长的时间段从基质中向所需的作用位点的持续释放。持续释放谱将在几天或几周或甚至几月的时期至少向基质组合物的局部周边区域提供治疗有效量的药物。虽然组合物可具有被立即释放以向所期望的局部作用位点提供治疗作用的较小百分比的活性剂,材料的大部分将经延长的时间段释放。通常高达 10%-20% 可从基质组合物中立即释放。根据一些实施方案,剂的主要部分的释放谱达到零级动力学。根据一些实施方案,活性剂的 40%-70% 在零级动力学下释放。根据一些实施方案,释放谱可在体外测量。根据其他实施方案,释放谱可在体内测量。根据另一些实施方案,体内释放将是局部的且不反映在系统药物水平上。

[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。在另一实施方案中,释放时间在 4 天和 6 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 1

周和 5 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 1 周和 5 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 1 周和 4 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 1 周和 3 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 1 周和 2 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 2 周和 6 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 2 周和 5 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 2 周和 4 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 2 周和 3 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 3 周和 6 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 3 周和 5 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 3 周和 4 个月之间。在另一实施方案中,释放时间在 3 周和 3 个月之间。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0184] 如本文所用的,“生物可降解”指能够在生理 pH 下被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 之间的胃液的高度酸性 pH。

[0185] 如本文所用的,“生物不可降解”指在正常哺乳动物生理条件下不会被降解或被侵蚀的物质。一般,如果通过生物剂的作用不能使物质降解达显著的程度(即,失去其重量和/或平均聚合物长度的 5% 以上),且都在施用该物质后该物质将正常地保留在体内的平均时间期间,则认为该物质是生物不可降解的。

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

[0187] 在另一实施方案中,本发明的基质组合物中的脂质的熔融温度(T_m)是至少 37°C。在另一实施方案中, T_m 是至少 40°C。在另一实施方案中, T_m 是至少 42°C。在另一实施方案中, T_m 是至少 44°C。在另一实施方案中, T_m 是至少 46°C。在另一实施方案中, T_m 是至少 48°C。在另一实施方案中, T_m 是至少 50°C。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0188] 植入物和其它药物组合物

[0189] 在另一实施方案中,在有机溶剂蒸发后,本发明的基质组合物为植入物的形式。溶剂的蒸发通常在 20°C 至 80°C 范围内的温度下进行。根据一些实施方案,溶剂的蒸发可以在 20°C 至 60°C 范围内的温度下进行。

[0190] 在另一实施方案中,植入物是均质的。在另一实施方案中,植入物由包括在模具中冻干材料的步骤的方法来制备。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0191] 在另一实施方案中,本发明提供包括含抗生素的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方案中,本发明提供包括含 NSAID 的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方案中,本发明提供包括含骨再吸收抑制剂的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方案中,本发明提供包括含抗生素和 NSAID 的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方案中,本发明提供包括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。

在另一实施方案中,本发明提供包括含骨再吸收抑制剂和 NSAID 的本发明的基质组合物的植入物。在另一实施方案中,本发明提供包括含抗生素、NSAID 和骨再吸收抑制剂的本发明的基质组合物的植入物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0192] 在另一实施方案中,从本发明的组合物产生植入物的方法包括以下步骤:(a) 根据本发明的方法产生松散材料形式的基质组合物;(b) 将松散材料转移入具有期望的形状的模具或固体容器;(c) 冷冻松散材料;和 (d) 冻干松散材料。

[0193] 在另一实施方案中,本发明提供包括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。

[0194] 在另一实施方案中,在有机溶剂蒸发后,本发明的基质组合物为微球的形式。在另一实施方案中,微球是均质的。在另一实施方案中,微球由包括喷雾干燥的步骤的方法来制备。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0195] 在另一实施方案中,本发明提供由本发明的基质组合物制备的微球。在另一实施方案中,本发明提供包括本发明的微球和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在另一实施方案中,药物组合物为可胃肠外注射的形式。在另一实施方案中,药物组合物为可输注 (infusible) 的形式。在另一实施方案中,赋形剂适合于注射。在另一实施方案中,赋形剂适合于输注。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0196] 在另一实施方案中,本发明的微球的粒度是约 500nm-2000nm。在另一实施方案中,粒度是约 400nm-2500nm。在另一实施方案中,粒度是约 600nm-1900nm。在另一实施方案中,粒度是约 700nm-1800nm。在另一实施方案中,粒度是约 500nm-1800nm。在另一实施方案中,粒度是约 500nm-1600nm。在另一实施方案中,粒度是约 600nm-2000nm。在另一实施方案中,粒度是约 700nm-2000nm。在另一实施方案中,颗粒具有适合药物施用的任何其它大小。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0197] 治疗方法

[0198] 在另一实施方案中,本发明提供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。在另一实施方案中,施用包括基质组合物的药物组合物。在另一实施方案中,施用包括基质组合物的植入物。在另一实施方案中,注射包括基质组合物的可注射制剂。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0199] 在另一实施方案中,本发明提供将非甾体抗炎药物 (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。在另一实施方案中,施用包括基质组合物的药物组合物。在另一实施方案中,施用包括基质组合物的植入物。在另一实施方案中,注射包括基质组合物的可注射制剂。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0200] 在另一实施方案中,本发明提供将抗生素施用于需要其的受治疗者的药物组合物,其包括本发明的基质组合物。在另一实施方案中,药物组合物是植入物。在另一实施方案中,药物组合物是可注射组合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0201] 在另一实施方案中,本发明提供将 NSAID 施用于需要其的受治疗者的药物组合物,其包括本发明的基质组合物。在另一实施方案中,药物组合物是植入物。在另一实施方案中,药物组合物是可注射组合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0202] 在另一实施方案中,本发明提供将抗生素和 NSAID 共同施用于需要其的受治疗者的药物组合物,其包括本发明的基质组合物。在另一实施方案中,药物组合物是植入物。在另一实施方案中,药物组合物是可注射组合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0203] 在另一实施方案中,本发明提供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。在另一实施方案中,牙周炎涉及牙齿周围的牙槽骨的进行性缺失且如果不治疗可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。在另一实施方案中,牙周炎是慢性牙周炎。在另一实施方案中,牙周炎是本领域中已知的任何其它类型的牙周炎。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0204] 在另一实施方案中,本发明提供在需要其的受治疗者中刺激骨量扩增的方法,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量扩增的步骤。在另一实施方案中,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、退行性变化、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、糖尿病相关的骨或关节疾患。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0205] 在另一实施方案中,本发明提供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。在另一实施方案中,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、支撑植入物的去除、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、肌肉或骨折清创术、膝关节盘的修复、髌关节置换术、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。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,在矫形外科手术期间施用植入物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0206] 在另一实施方案中,本发明提供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。在另一实施方案中,外科再生程序是牙周病程序(periodontal procedure)。在另一实施方案中,外科再生程序包括施用植入物(植入程序)。在另一实施方案中,植入程序涉及脊或窦的量扩增。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,在手术期间施用植入物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0207] 在另一实施方案中,本发明提供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。在另一实施方案中,基质组合物为植入物的形式。在另一实施方案中,在骨髓炎的部位或在骨髓炎的部位邻近施用植入物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0208] 在另一实施方案中,施用本发明的基质组合物以帮助矫形外科骨和软组织恢复。化合物在选自自由以下组成的组的程序期间或程序之后被施用:膝关节镜检查 and 半月板切除术、肩关节镜检查 and 减压、腕管解除、膝关节镜检查 and 软骨成形术、支撑植入物的去除、膝关节镜检查 and 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/骨折清创术、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 and 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。

[0209] 在另一实施方案中,施用本发明的基质组合物以用于内环境稳定、减少感染和避免组织被诸如海绵和膜的产品的使用粘连。

[0210] 在另一实施方案中,施用本发明的基质组合物以减少缝合材料周围的炎性反应。

[0211] 在另一实施方案中,施用本发明的基质组合物以用于药物在如以下的呼吸系统持续释放:下呼吸道诸如肺、支气管和肺泡和上呼吸道诸如鼻、鼻腔、筛骨窦(*ethmoidal air cells*)、额窦、上颌窦、喉和气管。施用药物以治疗系统性疾病或特定的呼吸道疾病诸如阻塞性呼吸道病症、限制性呼吸道病症、呼吸道血管疾病、环境呼吸道疾病和传染性呼吸道疾病,例如,鼻窦炎的治理。

[0212] 在另一实施方案中,施用本发明的基质组合物以用于药物在胃肠道中的持续释放以系统性地治疗和特定的胃肠道疾病。

[0213] 制备基质组合物的方法

[0214] 为了获得本发明的组合物,可以使用将得到聚合物和脂质在抗水基质中的均质的分散体的任何适宜的方法。有利地,根据一些实施方案,使用的方法避开在制备过程的任何阶段使用水。

[0215] 根据一些实施方案,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。

[0216] 在某些实施方案中,本发明提供产生基质组合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0217] (a) 向第一挥发性有机溶剂中混合入:(i) 生物不可降解聚合物和(ii) 甾醇;和

[0218] (b) 向第二挥发性有机溶剂中单独地混合入:(i) 活性剂;(ii) 磷脂酰胆碱和可选地(iii) 磷脂酰乙醇胺;和

[0219] (c) 将由步骤(a)和步骤(b)产生的产物混合并均质化。

[0220] 在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺被包括在步骤(a)的挥发性有机溶剂中,来替代被添加到步骤(b)的挥发性有机溶剂中的磷脂酰乙醇胺或与被添加到步骤(b)的挥发性有机溶剂中的磷脂酰乙醇胺共同使用。在另一实施方案中,生物相容聚合物选自自由生物不可降解聚合物、非聚酯的生物可降解聚合物和其任何组合组成的组。在一些实施方案中,第一挥发性有机溶剂是非极性溶剂。在一些实施方案中,第二挥发性有机溶剂是可与水互溶的溶剂。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。在具体的实施方案中,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及其混合物。

[0221] 在另一实施方案中,含有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。在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,步骤(a)的混合物中的聚合物是脂质饱和的。在另一实施方案中,基质组合物是脂质饱和的。优选地,聚合物和磷脂酰胆碱被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,活性剂也被掺入到基质组合物中。在另一实施方案中,基质组合物为脂质饱和基质的形式,其形状和边界由聚合物确定。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0222] 在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有 14-20 个碳原子。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0223] 在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 14 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有至少 16 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有 14-18 个碳原子。在另一实施方案中,脂肪酸部分具有 16-20 个碳原子。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0224] 在另一实施方案中,第一挥发性有机溶剂中的总脂质与聚合物的重量比率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案中,在其中聚合物主要是 8KDa PEG 的情况下,总脂质与 8KDa PEG 的摩尔比率通常在 10-50 的范围内,包括端值在内。在另一实施方案中,总脂质与 8KDa PEG 的摩尔比率在 10-100 之间,包括端值在内。在另一实施方案中,摩尔比率在 20-200 之间,包括端值在内。在另一实施方案中,摩尔比率在 20-300 之间,包括端值在内。在另一实施方案中,摩尔比率在 30-400 之间,包括端值在内。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0225] 这是重要的,因为肾对生物不可降解聚合物片段的消除仅限于小片段。在 PEG 的情况下,限于 5000 道尔顿的链,且优选地使用高达 2000 道尔顿。利用大型聚合链可提高基质的内部强度,因为特定连接物的耐抗性可影响降解速率,反映为药物的释放速率。

[0226] 本发明的以上的方法和其它方法的组分中的每种以与本发明的基质组合物的相应的组分相同的方式来定义。

[0227] 在另一实施方案中,产生方法的步骤(a)还包括将磷脂酰乙醇胺添加到挥发性有机溶剂中。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺与步骤(b)中包括的磷脂酰乙醇胺相同。在另一实施方案中,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。在另一实施方案中,磷脂酰乙醇胺选自由步骤(b)的磷脂酰乙醇胺和不同的磷脂酰乙醇胺组成的组。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0228] 在另一实施方案中,产生方法的步骤(a)还包括将生育酚添加到挥发性有机溶剂中。

[0229] 在另一实施方案中,产生方法的步骤(b)还包括将生理上可接受的缓冲盐添加到挥发性有机溶剂中。生理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 KH_2PO_4 。在另一实施方案中,缓冲盐是本领域中已知的任何其它生理上可接受的缓冲盐。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0230] 在另一实施方案中,产生方法的步骤(b)还包括将选自以下组成的组的磷脂添加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。

[0231] 在另一实施方案中,产生方法的步骤(b)还包括将鞘脂添加到挥发性有机溶剂中。在另一实施方案中,鞘脂是神经酰胺。在另一实施方案中,鞘脂是鞘磷脂。在另一实施方案中,鞘脂是本领域已知的任何其它鞘脂。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0232] 在另一实施方案中,产生方法的步骤(b)还包括将 ω -6或 ω -9游离脂肪酸添加到可与水互溶的挥发性有机溶剂中。在另一实施方案中,游离脂肪酸具有16个或更多个碳原子。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0233] 在另一实施方案中,产生方法的每个步骤基本上无水溶液。在另一实施方案中,每个步骤基本上不存在水或任何水溶液。如本文所提供的,在无水方法中产生本发明的基质组合物使脂质饱和成为可能。在另一实施方案中,产生方法的每个步骤可包括不大于总液体体积(水和有机溶剂)的20%的量的水的存在。如以下所描述的,水溶液或水将通过与有机溶剂一起蒸发而消除。

[0234] 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。在另一实施方案中,均质混合物采用均质液体的形式。在另一实施方案中,在冻干或喷雾干燥混合物之后,形成小泡。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0235] 在另一实施方案中,产生方法还包括蒸发步骤(c)的产物中存在的溶剂的步骤。在另一实施方案中,蒸发使用混合物的雾化。在另一实施方案中,混合物被雾化到干燥的、加热的空气中。通常,雾化到被加热的空气中立即蒸发所有水,消除对随后干燥步骤的需要。在另一实施方案中,混合物被雾化到无水溶剂中。在另一实施方案中,通过喷雾干燥进行蒸发。在另一实施方案中,通过冻干进行蒸发。在另一实施方案中,使用液氮进行蒸发。在另一实施方案中,使用已经与乙醇预混合的液氮进行蒸发。在另一实施方案中,使用本领域已知的另一合适的技术进行蒸发。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0236] 在另一实施方案中,本发明的方法还包括真空干燥组合物的步骤。在另一实施方案中,在蒸发的步骤之后进行真空干燥的步骤。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0237] 在另一实施方案中,本发明的方法还包括通过加热步骤(c)的产物而蒸发有机挥发性溶剂的步骤。在室温至80℃之间的典型的温度中继续加热直到溶剂消失。在另一实施方案中,在溶剂蒸发的步骤之后进行真空干燥的步骤。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0238] 脂质饱和与用于确定其的技术

[0239] 如本文所用,“脂质饱和”指基质组合物的聚合物用磷脂、联合基质中存在的任何疏水性药物和靶向部分和任何其它可能存在的脂质饱和。如本文所描述,在一些实施方案中,本发明的基质组合物包括除磷脂酰胆碱之外的磷脂。在其它实施方案中,基质组合物包括除磷脂之外的脂质。基质组合物被任何存在的脂质饱和。“饱和”指其中基质含有可以被掺入到基质的所使用类型的脂质的最大量的状态。本文描述了确定达到脂质饱和的聚合物:脂质比率的方法和确定基质的脂质饱和程度的方法。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0240] 在另一实施方案中,本发明的方法和组合物的基质组合物基本上无水。在另一实施方案中,“基本上无水”指包括按重量计少于1%的水的组合物。在另一实施方案中,该术

语指包括按重量计少于 0.8% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.6% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.4% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.2% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指不存在影响组合物的抗水性质的量的水。在另一实施方案中,该术语指不使用任何水性溶剂制备的组合物。在另一实施方案中,如本文所描述地使用基本上无水的方法产生组合物能够达到脂质饱和。脂质饱和赋予基质组合物抵抗在体内大量降解的能力;因此,基质组合物表现出在几周或几月的水平上介导延长释放的能力。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0241] 在另一实施方案中,基质组合物是实质上无水的。“实质上无”指包括按重量计少于 0.1% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.08% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.06% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.04% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.02% 的水的组合物。在另一实施方案中,该术语指包括按重量计少于 0.01% 的水的组合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0242] 在另一实施方案中,基质组合物是无水的。在另一实施方案中,术语指不含有可检测的量的水的组合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0243] 在另一实施方案中,基质组合物是干燥的。在另一实施方案中,“干燥的”指不存在可检测的量的水或有机溶剂。

[0244] 在另一实施方案中,基质组合物的透水性 (water permeability) 已经被最小化。将透水性“最小化”指在已被确定使所加入的水的渗透的渗透性最小化的脂质的量的存在下,如本文所描述的,在有机溶剂中产生基质组合物的过程。如本文所描述,所需要的脂质的量可以通过用含氙标记的水的溶液水合小泡来确定。

[0245] 在另一实施方案中,“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掺入到基质中。

[0246] 在一个实施方案中,以下方法被用于确定脂质饱和的程度:

[0247] 在制备后,将小泡水合并通过离心或过滤分离。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,确定在开始包括不同的脂质:聚合物比率的各种制剂的被包入的脂质对游离的脂质的含量。这样,确定实际的、实验的、最大的脂质 / 聚合物比率。

[0248] 在另一实施方案中,以下方法被用于确定脂质饱和的程度:

[0249] 在制备后,将小泡用含氙标记的水的溶液水合,用无氙的溶液洗涤,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:聚合物比率重复该过程,以确定饱和聚合物小泡的净体积所需要的脂质的量。

[0250] “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、持续的和受控的释放速率,即被释放的药学活性剂的量对时间的图是线性的。

[0251] 实验细节部分

[0252] 实施例 1. 用于产生药物载体组合物的平台技术：

[0253] 综述

[0254] 为产生脂质饱和的聚合物基质，产生两种混合物。

[0255] 1. 将生物不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，如通过其差示扫描量热 (DSC) 谱所测量的。

[0256] 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。

[0257] 3. 将两个溶液或悬浮液合并并混合直至达到平衡；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。

[0258] 示例性方案

[0259] I. 第一溶液的制备

[0260] 储备液：

[0261] 储备液 1 (SS1)：PEG 8000, 300mg/ml 于乙酸乙酯中。

[0262] 储备液 2 (SS2)：胆固醇 (CH), 30mg/ml 于乙酸乙酯中。

[0263] 储备液 3 (SS3)：海克酸多西环素 (Doxy-H), 50mg/ml 于甲醇：乙酸乙酯 (1 : 1v/v) 中。

[0264] 溶液 A1: 0.2 体积的 SS1 与 1 体积的 SS2 混合 (PLGA 50mg/ml, CH 25mg/ml)。

[0265] 溶液 A2: 0.2 体积的 SS1 与 1 体积的乙酸乙酯混合 (PLGA 50mg/ml)。

[0266] 混合混合物。整个过程在室温下进行。从而获得脂肪 - 聚合物基质。

[0267] II. 第二溶液的制备

[0268] 溶液 B1: 溶解于 0.75ml SS3 中的 1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (DSPC；终浓度 225mg/ml) 与 0.25ml 乙酸乙酯混合 (Doxy-H 终浓度 37.5mg/ml)。

[0269] 溶液 B2: 溶解于 0.75ml SS3 中的 1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (DMPC；终浓度 225mg/ml) 与 0.25ml 乙酸乙酯混合 (Doxy-H 终浓度 37.5mg/ml)。

[0270] 溶液 B3: 溶解于 0.75ml SS3 中的 1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (DPPC；终浓度 225mg/ml) 与 0.25ml 乙酸乙酯混合 (Doxy-H 终浓度 37.5mg/ml)。

[0271] 溶液 B4: 0.75ml SS3 与 0.25ml 乙酸乙酯 (Doxy-H 终浓度 37.5mg/ml)。

[0272] 将混合物混合、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。通常在室温下进行整个过程，但通常当使用高度饱和的脂质时使用高达 80℃ 的较高的温度。

[0273] 混合物中要求无水。

[0274] III- 将聚合物与药物 / 蛋白混合物混合

[0275] 在搅拌下将第二悬浮液 (或溶液) 添加到第一溶液中。继续搅拌持续长达 5 小时。在室温和高达 60℃ 下，均根据特定的制剂、所用的脂质的性质和特定的药物进行整个过程。可选地，第一溶液和第二溶液可利用涡旋剧烈混合，然后在 45℃ 下孵育 5 分钟。产生的混合物应是均质的。

[0276] 溶液 AB: 将 1 体积的溶液 B1、B2、B3 或 B4 与 1.5 体积的溶液 A1 混合。可选地，将 1 体积的溶液 B4 与 1.5 体积的溶液 A2 混合。

[0277] IV- 溶剂的蒸发

[0278] 在一些实验中,将来自阶段 III 的溶液雾化到干燥的、加热的空气中。

[0279] 在另外的实验中,将来自阶段 III 的溶液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。

[0280] 在另外的实验中,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颗粒 (例如,磷酸三钙) 或装置混合,随后蒸发挥发性有机溶剂。在 40℃ -60℃ 的温度下进行全部过程,优选地,通过在约 45℃ 的温度下孵育约 1 小时或直至观察到无液体来蒸发溶剂,随后过夜真空。

[0281] V- 真空干燥

[0282] 将涂覆过的颗粒和涂覆过的装置进行真空干燥以用于贮存。

[0283] 实施例 2 :利用 PEG 和 DPPC 制备用于治疗骨感染的海克酸多西环素 - 骨颗粒填充剂制剂

[0284] I. 第一溶液 / 悬浮液的制备

[0285] 将以下的材料混合到氯仿中 :

[0286] i 聚乙二醇 (PEG) 8000

[0287] ii 胆固醇——PEG 的 50% w/w。

[0288] 将混合物混合直至获得澄清的溶液。在室温下进行整个过程。从而获得脂质 - 聚合物组合基质。

[0289] II. 第二溶液 / 悬浮液的制备

[0290] 将以下材料与挥发性有机溶剂 (甲醇和乙酸乙酯) 混合 :

[0291] i 活性化合物 - 抗生素海克酸多西环素 (DOX)

[0292] ii 磷脂酰胆碱——DPPC (16:0) 以 PEG 的 300% w/w 存在。

[0293] 将混合物彻底混合。在室温下进行整个过程。

[0294] 混合物中要求无水。

[0295] III- 第一溶液和第二溶液的混合

[0296] 在搅拌下将第二溶液添加到第一溶液中。(比率 3 : 2 v : v)。继续搅拌 1 分钟。在室温下进行整个过程。

[0297] IV- 表面涂覆之后的蒸发

[0298] 为了涂覆骨填充颗粒,将颗粒加入到阶段 III 的混合物中,随后蒸发挥发性有机溶剂。整个过程在 45℃ 的温度下进行。

[0299] 阶段 III 的混合物的体积与骨颗粒的质量之间的比率将决定涂覆过的颗粒水合后药物的释放时间。

[0300] V- 真空干燥

[0301] 将涂覆过的骨颗粒真空干燥以用于贮存。

[0302] 实施例 3. 基质组合物的成分的完整性的验证

[0303] 通过将 0.2ml 的 DCM 添加到干燥的基质组合物中而提取基质组合物成分 (PEG、胆固醇、磷脂和 Doxy-H)。

[0304] 将来自提取物的 10 μ L 注射到 HPLC 上以验证 Doxy-H 完整性和浓度。

[0305] 将 5 μ L 的提取物加样到 TLC 板上并利用不同的流动相来层析以确定胆固醇和磷脂稳定性 (用于胆固醇的流动相是 :己烷 / 乙醚 / 乙酸, 70/30/1 (v/v/v)) ;用于磷脂的流动

相是：氯仿 / 甲醇 / 水 65/35/4 (v/v/v)。

[0306] 结果：

[0307] 从复合物提取的 Doxy-H 得到与 Doxy-H 标准的峰相同的在 10.37 分钟处的单峰。主峰是 99% 以上纯的。当在 TLC 板上层析时，胆固醇和脂质得到单独的点，表明在复合物的制备过程中无衍生物形成，且胆固醇的 R_f 为 0.26 和磷脂的 R_f 为 0.58 (图 1A 和 B)。

[0308] 实施例 4. Doxy-H 从 TCP- 基质组合物的释放谱

[0309] 为确定药物 (Doxy-H) 从基质组合物的释放谱，用 1ml 的含 5% FBS 的双蒸馏水对 100mg 的基质组合物进行水合。

[0310] 水合一小时之后收集溶液并通过 HPLC 确定溶液中的 Doxy-H 的浓度。每天重复该过程，持续 20 天。

[0311] 在前 6 天期间，在离心 (6000rpm 持续 2 分钟) 之前和之后确定样品中 Doxy-H 的浓度以评估被包封的 Doxy-H 的量。

[0312] 结果：

[0313] (i) 在第 1 小时期间，从 PEG+CH+Doxy+DSPC 基质组合物、PEG+CH+Doxy+DMPC 基质组合物和 PEG+CH+Doxy 基质组合物中分别释放了 21%、24% 和 30% 的被包入的 Doxy-H。将强调的是，在水合溶液中检测的药物含有游离的药物分子和附着于基质的小颗粒 (微米大小) 的药物分子。为确定从基质中释放的药物相对于结合于基质颗粒的药物分子的量，在 6,000RPM 下离心 2 分钟来收集水合溶液，并确定溶液中的药物的浓度。发现，对于包括磷脂的基质组合物，仅约 50% 的药物发现于溶液中，而约 50% 发现于离心过程中形成的沉淀物中 (表明药物附着于基质)，而在没有磷脂的基质组合物 (PEG+CH+Doxy Polypid 复合物) 中少于 30% 的药物发现于溶液中，而多于 70% 的发现于沉淀物中。

[0314] (ii) 在前 6 天期间，发现从包括磷脂 (DMPC 或 DSPC) 的基质组合物中释放的游离 Doxy-H 的量是相同的。然而，DMPC 复合物中释放的药物的总量 (游离的药物和附着于基质的微米颗粒的药物) 较高。该差异与 DMPC 的较低的熔点有关；增强了其从基质的解离。

[0315] (iii) 从第 3 天开始，Doxy-H 从包括磷脂的基质制剂的释放表现出零级动力学 (图 2)，而 Doxy-H 从聚合复合物的释放是对数性质的 (数据未示出)。

[0316] 实施例 5. 观察从基质组合物释放的颗粒

[0317] 为确定基质组合物水合后释放的颗粒的结构，我们对两种基质组合物 (PEG+CH+DPPC+Doxy-H 和 PEG+Doxy-H) 进行了水合，持续 24 小时，之后收集上清液并利用与 Ueye 数字照相机相连的光学显微镜查看。在包括 PEG+CH+DPPC+Doxy-H 的基质的上清液中检测到具有 50 μm 的平均尺寸的、绝大部分为多层小泡 (MLV) 的脂质体结构 (图 3B)，而在包括 PEG+Doxy-H 的基质的上清液中检测到具有 ~5 μm 的平均尺寸的聚合结构 (图 3A)。

[0318] 实施例 6. Doxy-H 在基质组合物中的稳定性

[0319] 对基质组合物 PEG-CH-Doxy-H-DMPC 进行水合，持续 15 天。然后移去上清液并利用乙腈 :0.01N HCl 从复合物提取 Doxy-H。通过 HPLC 确定所提取的 Doxy-H 的稳定性。

[0320] 提取的 Doxy-H 是完整的且无衍生物形成。Doxy-H 主峰是 ~98% 纯的。提取的 Doxy-H 的总量是 70.44 μg。在前 15 天中，水合的复合物释放了 883.579 μg。释放的 Doxy-H 的总量是 954 μg。该量为制剂中被包封的 Doxy-H 的总量的 ~90%。

[0321] 实施例 7. PEG/ 胆固醇 /Doxy-H/DPPC 基质组合物的 DSC 谱

[0322] 差示扫描量热法 (DSC) 技术的基本原理是, 当样品经历物理转化时, 诸如, 例如与另一样品相互作用, 将需要与流向参照的热量相比较多或较少的热量流向该样品以维持相互作用的样品的温度与单独的样品的温度相同。不希望受理论或作用机制束缚地, 这可能表示, 例如, 与聚合物缔合的或组装的试剂改变了聚合物的相变特征, 其可进一步表示与聚合物缔合的试剂干扰了聚合链的自组装。

[0323] 利用 DSC 分析了根据本发明的某些实施方案的基质组合物的不同成分之间的相互作用的性质; 将 75 μ L 的单独的成分的储备液或其组合置于 DSC 样品贮器中。通过在设定为 45°C 的干燥台上孵育贮器 30 分钟, 然后在真空中进行 30 分钟来蒸发溶剂。然后以 5°C / 分钟的扫描速率记录 DSC 曲线。

[0324] 结果:

[0325] i) PEG : 胆固醇相互作用分析 : 图 4 显示了 PEG、胆固醇 (CH)、1 : 10 PEG : CH 的摩尔比率的 PEG : CH (分别为 50mg/ml 和 25mg/ml) 和 1 : 40 的摩尔比率的 PEG : CH (分别为 12.5mg/ml 和 25mg/ml) 的 DSC 曲线。观察到胆固醇熔点的位移 (从 147°C 到 124°C) 以及 CH 峰的形状的改变。将 PEG : CH 之间的比率提高至 1 : 40 后, CH 的熔点未改变, 但降低了 PEG 的热容 (从 ~47 卡 / 克到 35 卡 / 克)。

[0326] ii) PEG : 药物相互作用分析 : 图 5A 显示了 PEG、Doxy-H、1 : 7.7 摩尔比率的 PEG : Doxy-H (分别为 30mg/ml 和 15mg/ml), 1 : 10 : 7.7 的摩尔比率的 PEG : CH : Doxy-H (分别为 30mg/ml、15mg/ml 和 15mg/ml) 和 1 : 10 : 7.7 : 36 的摩尔比率的 PEG : CH : Doxy-H : DPPC (分别为 30mg/ml、15mg/ml、15mg/ml 和 90mg/ml) 的 DSC 曲线。观察到 Doxy-H 熔点的位移 (从 215°C 到 210°C) 以及 Doxy-H 峰的形状的改变 (图 5B)。

[0327] iii) PEG : 磷脂相互作用分析 : 图 6A-B 显示了 PEG、DPPC、1 : 32 的摩尔比率的 PEG : DPPC (分别为 30mg/ml 和 90mg/ml)、和 1 : 10 : 32 的 PEG : CH : DPPC (分别为 30mg/ml、15mg/ml 和 90mg/ml) 的 DSC 曲线。相互作用后观察到 PEG 和 DPPC 二者的热含量的改变 (对于 PEG 从 47 卡 / 克到 99.03 卡 / 克, 对于 DPPC 从 6.6 卡 / 克到 5.1 卡 / 克)。CH 的添加完全消除了 DPPC 和 CH 二者的吸热峰, 但其添加未影响 PEG 的热含量。

[0328] 实施例 8 : 本发明的基质组合物用于骨恢复的临床前试验

[0329] 动物模型 :

[0330] A. 兔中的胫骨骨髓炎

[0331] B. 细菌 : 金黄色葡萄球菌 (staphylococcus aureus)

[0332] 所有临床前试验根据以色列国动物实验的管理指南和研究所的伦理委员会来进行。

[0333] 试验 A : 确定模型的有关细菌接种量 (bacterial load) :

[0334] 1. 引起骨的创伤 (如试验 A 中所确定) - 10 只动物。

[0335] 2. 用磷酸三钙 (TCP) 材料填充空隙 (损伤的骨) 并将其用骨蜡 (Bone-Wax) 密封。

[0336] 3. 通过将确定的量的细菌注射到该部位而将确定的量的细菌接种到该部位。

[0337] 4. 持续时间 - ~ 22 天。监测临床体征和体重 (每周 3 次)。

[0338] 5. 在孵育时间结束时 : 对动物取血以用于基本的血液学 & 生物化学血液学 (在试验终止之前)。

[0339] 6. 在试验终止之前胫骨的 X 射线 (第 ~ 20 天)

[0340] 7. 终止实验, 且收集胫骨以用于细菌学试验。

[0341] 8. 从骨提取细菌并确定细菌浓度 (如以下所描述)。

[0342] 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。将接种过的涂抹器在血平板上划线且然后放置到 5ml 的无菌 TSB 中。然后将板和管在 37°C 下孵育 24 小时并记录生长。

[0343] 每克骨中的细菌浓度的确定: 将骨置于无菌的 50mL 离心管中并称重。然后将骨粉碎并称重终产物。以 3 : 1 比率 (3mL 盐水 /g 骨) 加入标准的 0.9% 无菌盐水, 且将悬浮液涡旋 2 分钟。用 0.9% 的无菌的标准盐水制备每种悬浮液的六个 10 倍稀释液。将每种稀释液的样品 (20 μ L), 包括初始的悬浮液, 在血液琼脂平板上以三个重复铺板, 并在 37°C 下孵育 24 小时; 计数每个胫骨样品在最大稀释度的菌落形成单位。以 CFU/g 骨计算金黄色葡萄球菌浓度。

[0344] 试验 A) 确定模型的有关细菌接种量:

[0345]	组		创伤	加入细菌	动物数	治疗	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

[0346] 试验 B) 确定本发明的基质组合物的杀菌活性:

[0347] 1. 引起骨的创伤 (如试验 A 中所描述) - 13 只动物。

[0348] 2. 用 TCP 材料填充空隙 (损伤的骨) 并将其用骨蜡密封。

[0349] 3. 通过将确定的量的细菌注射到该部位中而将确定的量的细菌接种到该部位 (接种量将根据试验 A 的结果来确定)。

[0350] 4. 持续时间 - ~ 22 天。监测临床体征和体重 (每周 3 次)。

[0351] 5. 在孵育时间期间: 在第 7 天和第 16 天 (在试验终止前) 对动物取血以用于基本的血液学 & 生物化学血液检验。

[0352] 6. 在试验终止之前, 在第 1 天 (或第 2 天) + 第 ~ 20 天进行胫骨的 X 射线。

[0353] 7. 终止实验, 并收获胫骨用于细菌学试验。

[0354] 8. 从骨提取细菌并确定细菌浓度: 如以上对于试验 A 所描述的。

[0355] 9. 测定局部药物浓度。

[0356] 试验 B) 确定本发明的基质组合物 (BonyPid) 的杀菌活性:

[0357]	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

[0358] 试验 C) 本发明的基质组合物的毒理学:

[0359] 1. 引起骨的创伤 (如试验 A 中所描述) - 24 只动物。

- [0360] 2. 用 TCP 材料填充空隙（损伤的骨）并将其用骨蜡密封。
- [0361] 3. 通过将确定的量的细菌注射到该部位中而将确定的量的细菌接种到该部位（接种量将根据试验 A 的结果确定）。
- [0362] 4. 持续时间 - ~ 45 天。监测临床体征和体重（每周 3 次）。根据孵育时间期间取得的 X 射线结果确定终止时间。
- [0363] 5. 孵育时间期间：在第 0 天、第 10 天、第 30 天和第 45 天（在试验终止前）对动物取血用于基本的血液学 & 生物化学血液检验。
- [0364] 6. 在第 1 天、第 3 天、第 10 天、第 16 天和第 30 天对动物取血以用于血药浓度分析。
- [0365] 7. 在试验终止之前，在第 2 天、第 20 天、第 30 天和第 43 天进行胫骨的 X 射线。
- [0366] 8. 终止实验并收获胫骨以用于组织学试验。
- [0367] 9. 对 50% 的动物（12 只动物）的损伤部位进行组织学试验。
- [0368] 10. 从骨提取细菌并如以上所述确定 50% 的动物（12 只动物）细菌浓度。
- [0369] 试验 C) 本发明的基质组合物 (BonyPid) 的毒理学：

[0370]

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

[0371] 前面的对具体实施方案的描述如此完全地揭示了本发明的总的本质，以致其他人可通过应用目前的知识容易地改进和 / 或修改这样的具体的实施方案以用于各种应用，而无需进行过多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案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。进行不同的所公开的功能的方法、材料和步骤可以采取多种替代形式而不偏离本发明。

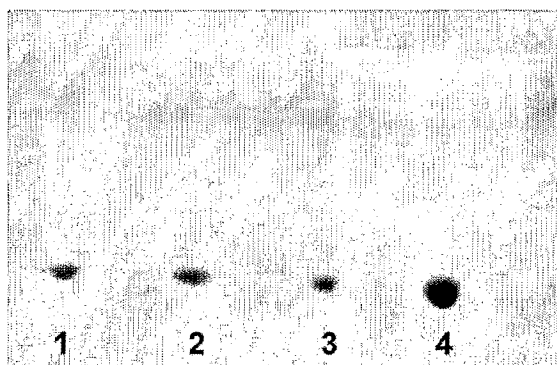


图 1A

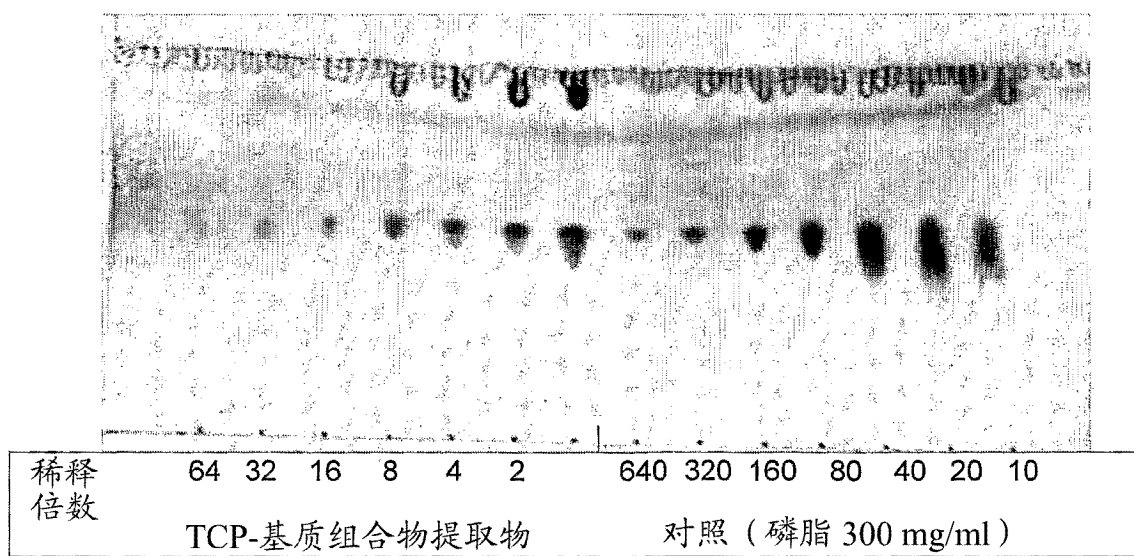


图 1B

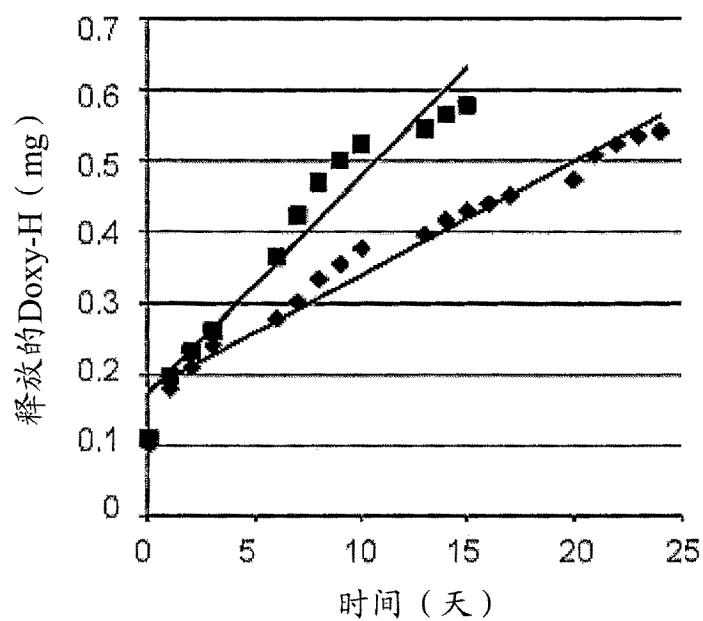


图 2A

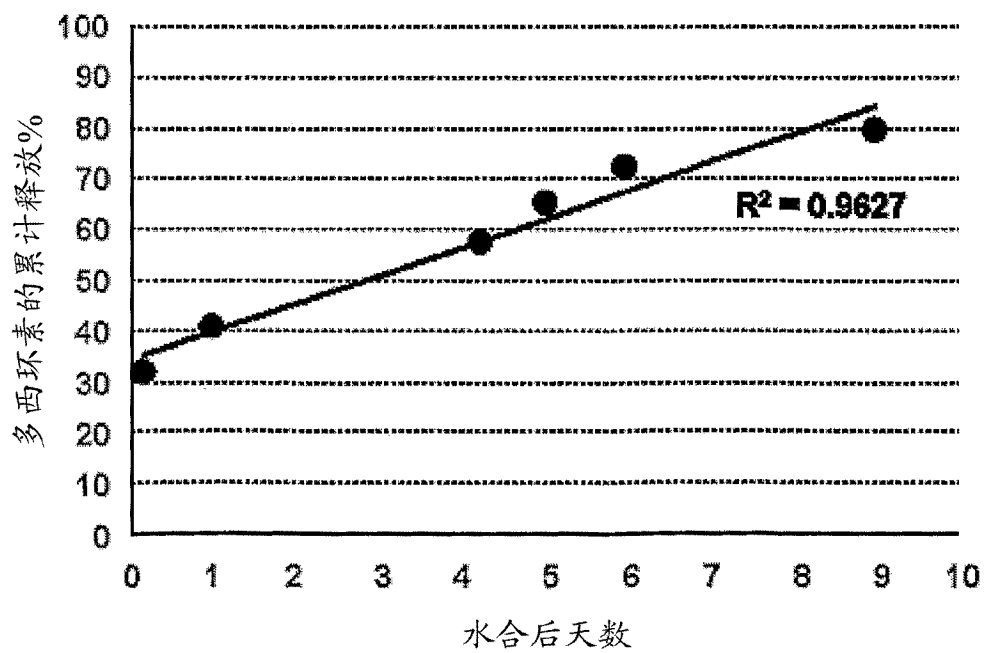


图 2B

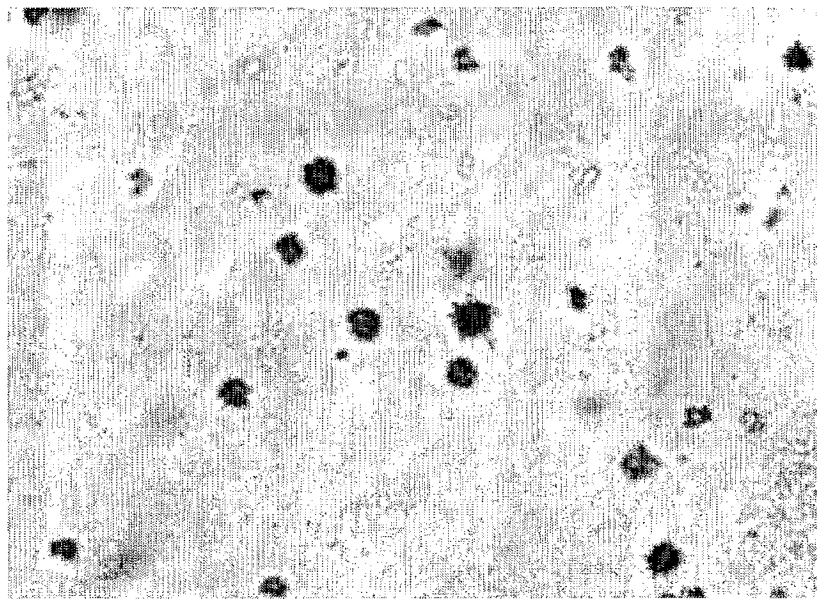


图 3A

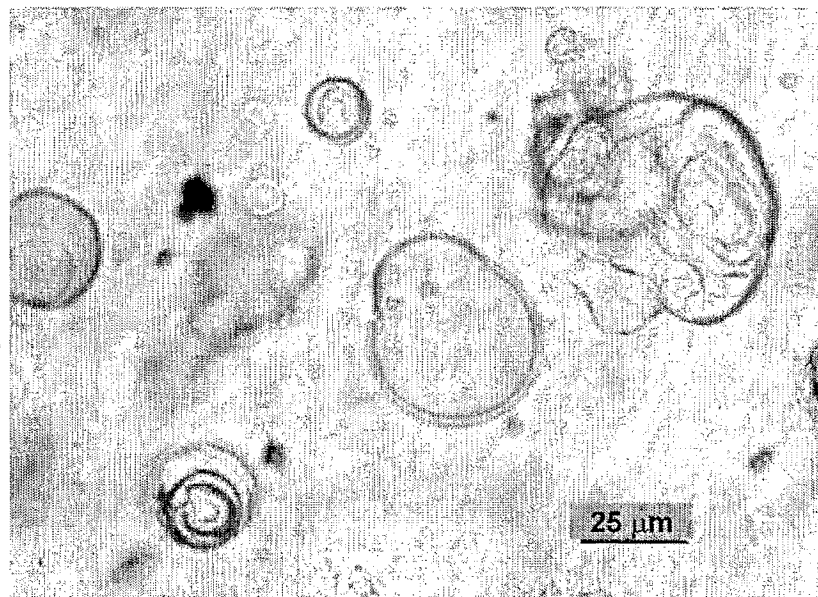


图 3B

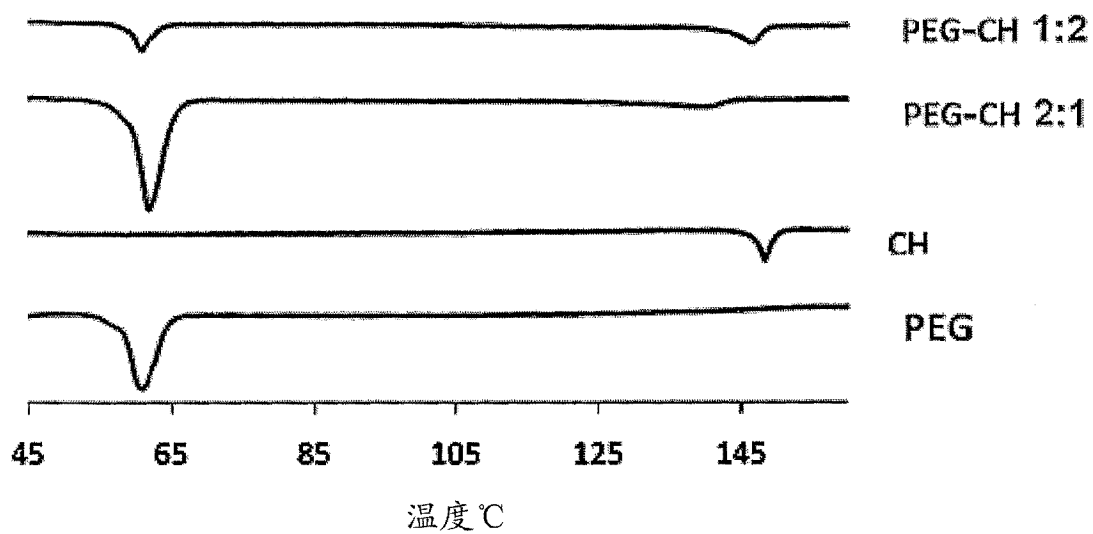


图 4

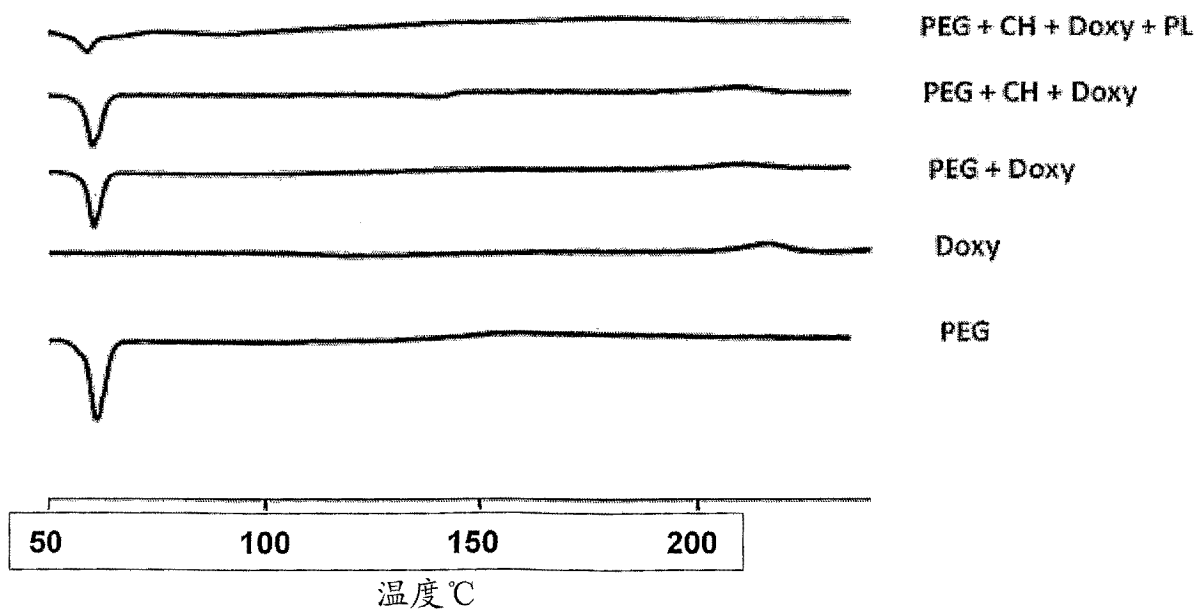


图 5A

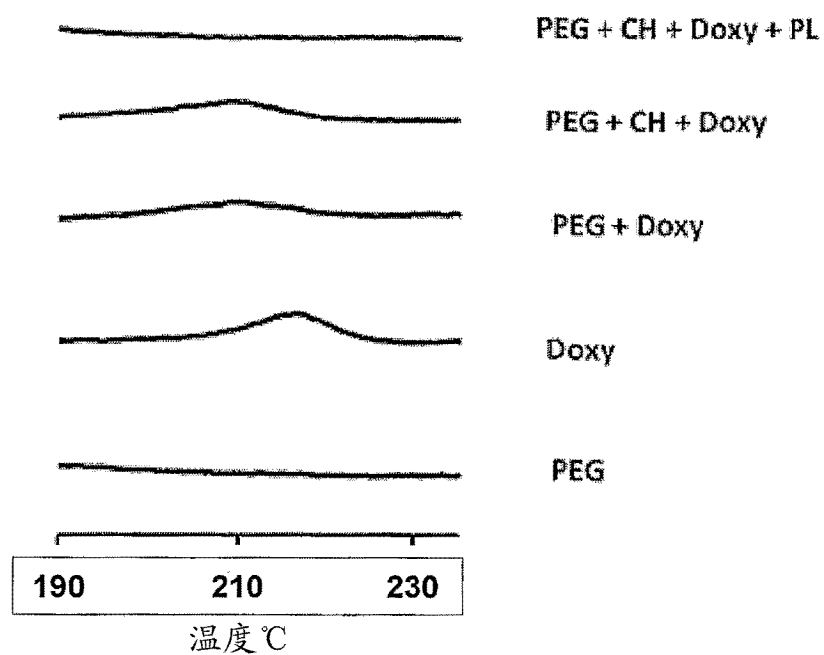


图 5B

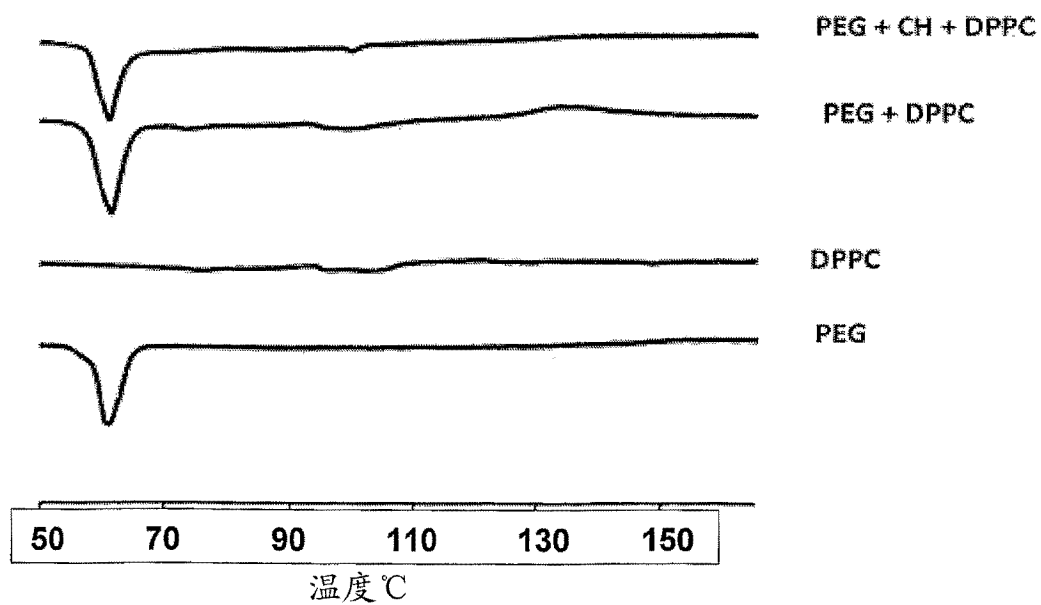


图 6A

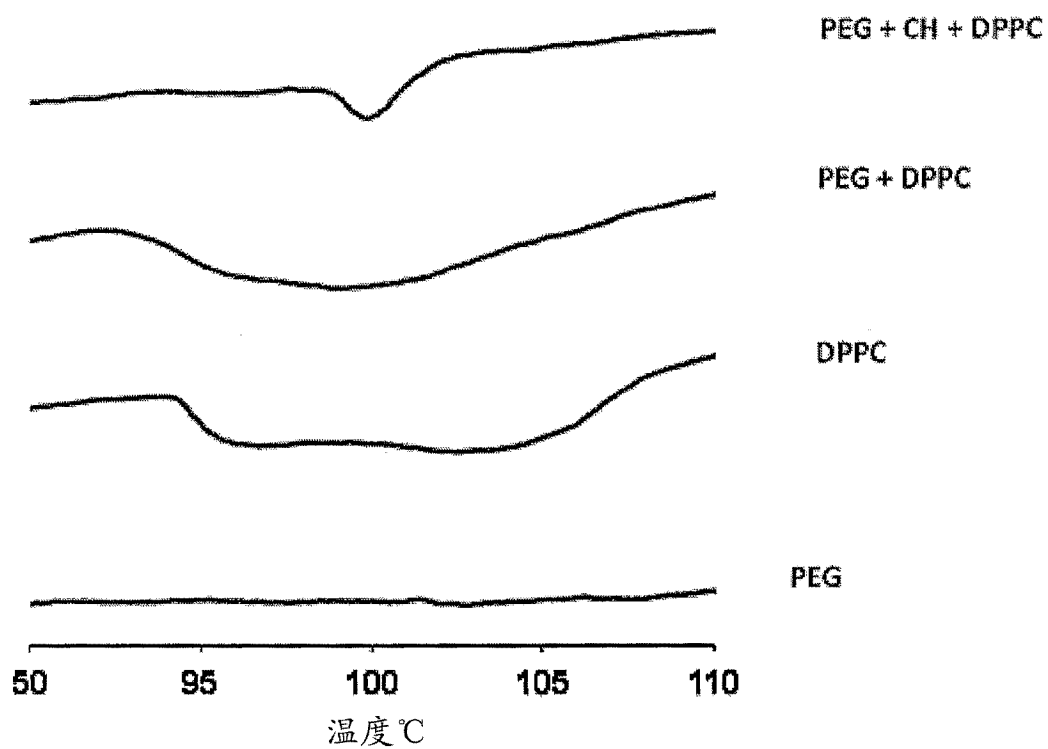


图 6B