



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03822558.1

[43] 公开日 2005 年 10 月 19 日

[11] 公开号 CN 1684663A

[22] 申请日 2003.7.28 [21] 申请号 03822558.1

[30] 优先权

[32] 2002.7.31 [33] US [31] 60/399,832

[86] 国际申请 PCT/US2003/023439 2003.7.28

[87] 国际公布 WO2004/011054 英 2004.2.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.22

[71] 申请人 阿尔萨公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 陈国华 P·豪斯顿 L·克莱纳

J·赖特

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

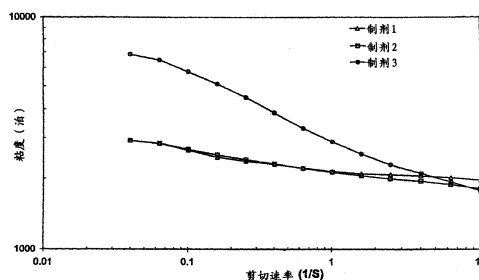
代理人 唐晓峰

权利要求书 15 页 说明书 44 页 附图 13 页

[54] 发明名称 可注射的多模式聚合物储库组合物
及其用途

[57] 摘要

提供了可注射的储库组合物，其包含：一种具有许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质，其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量；并且该聚合物基质具有多种聚合物的宽分子量分布；在 25℃ 下水的混溶性小于或等于 7 重量%的溶剂，其数量可以有效增塑所说的聚合物并与之形成一种凝胶；和有益物质。该组合物具有大大改善的剪切稀化行为和降低的注射力，使得该组合物易于通过注射被植入到患者的体表下。



1. 一种可注射的储库组合物,其包含:

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质,其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量;该聚合物基质具有许多聚合物的宽分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂;和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

2. 一种可注射的储库组合物,其包含:

(a) 一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质;其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物;和多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物;该聚合物基质具有多种聚合物的双峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂;和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

3. 一种可注射的储库组合物,其包含:

(a) 一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质;其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物;多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物;多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物;该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂;和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

4. 如权利要求 1、2 或 3 所述的可注射的储库组合物,其中所说的溶剂是选自芳族醇、芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物的溶剂。

5. 如权利要求 1 所述的可注射的储库组合物,其中该聚合物基质具有多种聚合物的多峰分子量分布,其中多种聚合物中的第一种是一种重均分子量为约 3,000 至约 10,000 的低分子量(LMW)聚合物;多种聚合物的第二种是一种重均分子量高于 30,000 的高分子量(HMW)聚合物;和多种聚合物的第三种是一种重均分子量为约 10,000 至约 30,000 的中等分子量(MMW)聚合物。

6. 如权利要求 5 所述的可注射的储库组合物,其中所说的聚合物基质包含约 0 重量%至约 95 重量%低分子量(LMW)聚合物;约 0 重量%至约 95 重量%高分子量(HMW)聚合物;和约 0 重量%至约 95 重量%中等分子量(MMW)聚合物。

7. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所说的聚合物选自聚丙交酯、聚乙交酯、聚酐、聚胺、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二噁烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚oxaesters、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、聚磷酸酯、壳多糖、壳聚糖、以及其共聚物、三元共聚物及其混合物。

8. 如权利要求 7 所述的组合物,其中所说的聚合物是一种以乳酸为基础的聚合物。

9. 如权利要求 8 所述的组合物,其中所说的聚合物是一种乳酸和乙醇酸的共聚物。

10. 如权利要求 7 所述的组合物,其包含约 5 重量%至约 90 重量

%可生物降解的可生物相容的以乳酸为基础的聚合物。

11. 如权利要求 10 所述的组合物, 其包含约 25 重量%至约 80 重量%可生物降解的可生物相容的以乳酸为基础的聚合物。

12. 如权利要求 4 所述的组合物, 其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 5 重量%的水混溶性。

13. 如权利要求 12 所述的组合物, 其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 3 重量%的水混溶性。

14. 如权利要求 13 所述的组合物, 其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 1 重量%的水混溶性。

15. 如权利要求 14 所述的组合物, 其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 0.5 重量%的水混溶性。

16. 如权利要求 4 所述的可注射的储库组合物, 其中芳族醇具有结构式 (I)



其中 Ar 是被取代或未被取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, 并且 L 是一种连接部分。

17. 如权利要求 16 所述的组合物, 其中 Ar 是单环芳基或杂芳基, n 是 1, 并且 L 是任选地包含至少一个杂原子的低级亚烷基。

18. 如权利要求 17 所述的组合物, 其中 Ar 是单环芳基并且 L 是低

级亚烷基。

19. 如权利要求 18 所述的组合物,其中 Ar 是苯基并且 L 是亚甲基。

20. 如权利要求 19 所述的组合物,其中所说的芳族醇是苜醇。

21. 如权利要求 4 所述的组合物,其中所说芳族酸的酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

22. 如权利要求 21 所述的组合物,其中所说芳族酸的酯是苯甲酸苜酯并且所说的芳族酸的低级烷基酯是苯甲酸乙酯。

23. 如权利要求 4 所述的组合物,其中所说的溶剂是芳族醇和芳族酸的酯的混合物。

24. 如权利要求 23 所述的组合物,其中所说芳族醇与所说芳族酸的酯的比例为约 1 重量%至约 99 重量%。

25. 如权利要求 24 所述的组合物,其中所说芳族醇与所说芳族酸的酯的比例为约 10 重量%至约 90 重量%。

26. 如权利要求 25 所述的组合物,其中芳族醇与芳族酸的酯的比例范围为约 20 重量%至约 80 重量%。

27. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所说的组分溶剂选自三醋精、甘油二乙酸酯、甘油三丁酸酯、枸橼酸三乙酯、枸橼酸三丁酯、乙酰基枸橼酸三乙酯、乙酰基枸橼酸三丁酯、甘油三乙酯、磷酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、酒石酸二乙酯、矿物油、聚丁烯、液体硅氧烷、甘油(glycerin)、乙二醇、聚乙二醇、辛醇、乳酸乙酯、丙二醇、碳酸

丙烯酸酯、碳酸亚乙酯、丁内酯、氧化乙烯、氧化丙烯、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、环亚甲基甘油醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲乙酮、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砷、油酸、和 1-十二烷基氮杂环-庚-2-酮、以及其混合物。

28. 一种用于以控释的方式将有益物质全身传递给个体的可注射的储库组合物，其包含：

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质；其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物；多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物；多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物；该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布；

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25℃ 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂；和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

29. 一种用于将有益物质缓释传递给个体的可注射的储库组合物，其包含：

(a) 一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质；其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物；多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物；多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物；该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布；

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶数量的在 25℃ 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂；和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质；

其中在一年的持续时间内以控释的方式将有益物质全身传递。

30. 一种用于以控释的方式将有益物质局部传递给个体的可注射

的储库组合物,其包含:

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质;其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量(LMW)聚合物;多种聚合物的第二种是一种高分子量(HMW)聚合物;多种聚合物的第三种是一种中等分子量(MMW)聚合物;该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶数量的在 25°C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂;和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

31. 一种将有益物质缓释传递给个体的可注射的储库组合物,其包含:

(a) 一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质;其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量(LMW)聚合物;多种聚合物的第二种是一种高分子量(HMW)聚合物;多种聚合物的第三种是一种中等分子量(MMW)聚合物;该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶数量的在 25°C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂;和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质;

其中所说的有益物质在高至一年的持续时间内以受控的方式进行传递。

32. 如权利要求 28、29、30 或 31 中任意一项所述的可注射的储库组合物,其中所说的溶剂是选自芳族醇、芳族酸的酯、芳族酮、及其混合物的溶剂。

33. 如权利要求 32 所述的可注射的储库组合物,其中该聚合物基质具有多种聚合物的多峰分子量分布,其中多种聚合物中的第一种是一

种重均分子量为约 3,000 至约 10,000 的低分子量 (LMW) 聚合物;多种聚合物的第二种是一种重均分子量高于 30,000 的高分子量 (HMW) 聚合物;和多种聚合物的第三种是一种重均分子量为约 10,000 至约 30,000 的中等分子量 (MMW) 聚合物。

34. 如权利要求 33 所述的可注射的储库组合物,其中所说的聚合物基质包含约 0 重量%至约 95 重量%低分子量 (LMW) 聚合物;约 0 重量%至约 95 重量%高分子量 (HMW) 聚合物;和约 0 重量%至约 95 重量%中等分子量 (MMW) 聚合物。

35. 如权利要求 32 所述的组合物,其中所说的聚合物选自聚丙交酯、聚乙交酯、聚酞、聚胺、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二噁烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚 oxaesters、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、聚磷酸酯、壳多糖、壳聚糖、以及其共聚物、三元共聚物及其混合物。

36. 如权利要求 35 所述的组合物,其中所说的聚合物是一种以乳酸为基础的聚合物。

37. 如权利要求 36 所述的组合物,其中所说的聚合物是一种乳酸和乙醇酸的共聚物。

38. 如权利要求 35 所述的组合物,其包含约 5 重量%至约 90 重量%可生物降解的可生物相容的以乳酸为基础的聚合物。

39. 如权利要求 38 所述的组合物,其包含约 25 重量%至约 80 重量%可生物降解的可生物相容的以乳酸为基础的聚合物。

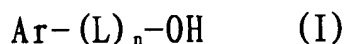
40. 如权利要求 32 所述的组合物,其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 5 重量%的水混溶性。

41. 如权利要求 40 所述的组合物,其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 3 重量%的水混溶性。

42. 如权利要求 41 所述的组合物,其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 1 重量%的水混溶性。

43. 如权利要求 42 所述的组合物,其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 0.5 重量%的水混溶性。

44. 如权利要求 32 所述的可注射的储库组合物,其中芳族醇具有结构式(I)



其中 Ar 是被取代或未被取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, 并且 L 是一种连接部分。

45. 如权利要求 44 所述的组合物,其中 Ar 是单环芳基或杂芳基, n 是 1, 并且 L 是任选地包含至少一个杂原子的低级亚烷基。

46. 如权利要求 45 所述的组合物,其中 Ar 是单环芳基并且 L 是低级亚烷基。

47. 如权利要求 46 所述的组合物,其中 Ar 是苯基并且 L 是亚甲基。

48. 如权利要求 47 所述的组合物,其中所说的芳族醇是苜醇。

49. 如权利要求 32 所述的组合物,其中所说芳族酸的酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

50. 如权利要求 49 所述的组合物,其中所说芳族酸的酯是苯甲酸苄酯并且所说的芳族酸的低级烷基酯是苯甲酸乙酯。

51. 如权利要求 32 所述的组合物,其中所说的溶剂是芳族醇和芳族酸的酯的混合物。

52. 如权利要求 51 所述的组合物,其中所说芳族醇与所说芳族酸的酯的比例为约 1 重量%至约 99 重量%。

53. 如权利要求 52 所述的组合物,其中所说芳族醇与所说芳族酸的酯的比例为约 10 重量%至约 90 重量%。

54. 如权利要求 53 所述的组合物,其中芳族醇与芳族酸的酯的比例范围为约 20 重量%至约 80 重量%。

55. 如权利要求 32 所述的组合物,其中所说的组分溶剂选自三醋精、甘油二乙酸酯、甘油三丁酸酯、枸橼酸三乙酯、枸橼酸三丁酯、乙酰基枸橼酸三乙酯、乙酰基枸橼酸三丁酯、甘油三乙酯、磷酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、酒石酸二乙酯、矿物油、聚丁烯、液体硅氧烷、甘油(glycerin)、乙二醇、聚乙二醇、辛醇、乳酸乙酯、丙二醇、碳酸丙烯酯、碳酸亚乙酯、丁内酯、氧化乙烯、氧化丙烯、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、环亚甲基甘油醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲乙酮、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砷、油酸、和 1-十二烷基氮杂环-庚-2-酮、以及其混合物。

56. 一种在高至一年的持续时间内以受控的方式将有益物质给药于个体的方法，其包括给予一种可注射的储库组合物，所说的组合物包含

(a) 一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质；其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物；多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物；多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物；该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布；

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂；和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

57. 一种将有益物质给药于个体的方法，其包括给予一种可注射的储库组合物，所说的组合物包含

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质；其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物；多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物；多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物；该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布；

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂；和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质；

其中所说的有益物质在高至一年的持续时间内以受控方式全身传递。

58. 一种在高至一年的持续时间内以受控的方式将有益物质给药于个体的方法，其包括给予一种可注射的储库组合物，所说的组合物包含

(a) 一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质；

其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物; 多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物; 该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂; 和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质,

该系统在植入后 24 小时内释放的有益物质不高于在传递周期的持续时间内被传递有益物质的 20 重量%。

59. 一种将有益物质给药于个体的方法, 其包括给予一种可注射的储库组合物, 所说的组合物包含

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质; 其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物; 多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物; 该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂; 和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质;

其中所说的有益物质在高至一年的持续时间内以受控的方式局部传递。

60. 如权利要求 56、57、58 或 59 中任意一项所述的可注射的储库组合物, 其中所说的溶剂是选自芳族醇、芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物的溶剂。

61. 如权利要求 60 所述的可注射的储库组合物, 其中该聚合物基质具有多种聚合物的多峰分子量分布, 其中多种聚合物中的第一种是一

种重均分子量为约 3,000 至约 10,000 的低分子量 (LMW) 聚合物; 多种聚合物的第二种是一种重均分子量高于 30,000 的高分子量 (HMW) 聚合物; 和多种聚合物的第三种是一种重均分子量为约 10,000 至约 30,000 的中等分子量 (MMW) 聚合物。

62. 如权利要求 61 所述的可注射的储库组合物, 其中所说的聚合物基质包含约 0 重量% 至约 95 重量% 低分子量 (LMW) 聚合物; 约 0 重量% 至约 95 重量% 高分子量 (HMW) 聚合物; 和约 0 重量% 至约 95 重量% 中等分子量 (MMW) 聚合物。

63. 如权利要求 60 所述的组合物, 其中所说的聚合物选自聚丙交酯、聚乙交酯、聚酞、聚胺、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二噁烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚 oxaesters、聚原碳酸酯、聚磷腈, 琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、聚磷酸酯、壳多糖、壳聚糖、以及其共聚物、三元共聚物及其混合物。

64. 如权利要求 63 所述的组合物, 其中所说的聚合物是一种以乳酸为基础的聚合物。

65. 如权利要求 64 所述的组合物, 其中所说的聚合物是一种乳酸和乙醇酸的共聚物。

66. 如权利要求 63 所述的组合物, 其包含约 5 重量% 至约 90 重量% 可生物降解的可生物相容的以乳酸为基础的聚合物。

67. 如权利要求 66 所述的组合物, 其包含约 25 重量% 至约 80 重量% 可生物降解的可生物相容的以乳酸为基础的聚合物。

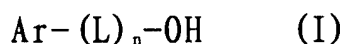
68. 如权利要求 60 所述的组合物,其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 5 重量%的水混溶性。

69. 如权利要求 68 所述的组合物,其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 3 重量%的水混溶性。

70. 如权利要求 69 所述的组合物,其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 1 重量%的水混溶性。

71. 如权利要求 70 所述的组合物,其中所说的溶剂在 25℃下具有小于或等于 0.5 重量%的水混溶性。

72. 如权利要求 60 所述的可注射的储库组合物,其中芳族醇具有结构式(I)



其中 Ar 是被取代或未被取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, 并且 L 是一种连接部分。

73. 如权利要求 72 所述的组合物,其中 Ar 是单环芳基或杂芳基, n 是 1, 并且 L 是任选地包含至少一个杂原子的低级亚烷基。

74. 如权利要求 73 所述的组合物,其中 Ar 是单环芳基并且 L 是低级亚烷基。

75. 如权利要求 74 所述的组合物,其中 Ar 是苯基并且 L 是亚甲基。

76. 如权利要求 75 所述的组合物,其中所说的芳族醇是苜醇。

77. 如权利要求 60 所述的组合物,其中所说芳族酸的酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

78. 如权利要求 77 所述的组合物,其中所说芳族酸的酯是苯甲酸苄酯并且所说的芳族酸的低级烷基酯是苯甲酸乙酯。

79. 如权利要求 60 所述的组合物,其中所说的溶剂是芳族醇和芳族酸的酯的混合物。

80. 如权利要求 79 所述的组合物,其中所说芳族醇与所说芳族酸的酯的比例为约 1 重量%至约 99 重量%。

81. 如权利要求 80 所述的组合物,其中所说芳族醇与所说芳族酸的酯的比例为约 10 重量%至约 90 重量%。

82. 如权利要求 81 所述的组合物,其中芳族醇与芳族酸的酯的比例范围为约 20 重量%至约 80 重量%。

83. 如权利要求 60 所述的组合物,其中所说的组分溶剂选自三醋精、甘油二乙酸酯、甘油三丁酸酯、枸橼酸三乙酯、枸橼酸三丁酯、乙酰基枸橼酸三乙酯、乙酰基枸橼酸三丁酯、甘油三乙酯、磷酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、酒石酸二乙酯、矿物油、聚丁烯、液体硅氧烷、甘油、乙二醇、聚乙二醇、辛醇、乳酸乙酯、丙二醇、碳酸丙烯酯、碳酸亚乙酯、丁内酯、氧化乙烯、氧化丙烯、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、环亚甲基甘油醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲乙酮、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砷、油酸、和 1-十二烷基氮杂环-庚-2-酮、以及其混合物。

84. 一种用于将有益物质给药于个体的试剂盒, 其包含:

(a) 一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质; 其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物; 多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物; 该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂;

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质; 并任选地, 一种或多种下面的成分:

(d) 乳化剂;

(e) 成孔剂;

(f) 有益物质的溶解度调节剂, 其任选地与有益物质缔合; 和

(g) 渗透剂;

其中直至将有益物质给药于个体时至少维持任选地与溶解度调节剂缔合的有益物质与溶剂分离。

可注射的多模式聚合物储库组合物以及其用途

相关申请

本申请要求于 2002 年 7 月 31 日提交的申请序号为 60/399,832 的美国临时申请的优先权。

背景技术

技术领域

本发明通常涉及一种可被注射到患者体内所需部位从而形成一种植入物的提供了有益物质的控、缓释的储库组合物。更具体地,本发明涉及有益物质和聚合物基质的储库组合物,所说的聚合物具有许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物,其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量;和所说的聚合物基质具有宽分子量分布,优选许多聚合物的多峰分布。该聚合物基质促进了所说储库组合物的剪切稀化并改善了其注射能力。本发明还涉及一种用该储库制剂将有益物质给药于患者的方法。

相关技术的描述

多年以来,在医学应用中一直使用可生物降解的聚合物。由可生物降解的聚合物所组成的装置的实例包括缝合线、手术回形针、U形钉、植入物、和药物传递系统。这些可生物降解的聚合物中的大多数一直是以乙交酯、丙交酯、己内酯、以及其共聚物为基础的。

该可生物降解的聚合物可以是热塑性材料,这意味着其可以被加热并形成各种形状如纤维、回形针、U形钉、大头针、薄膜等等。或者,其可以是由交联反应形成的热固性材料,其产生了在高温下不会熔化或可形成可流动液体的高分子量物质。虽然热塑性和热固性的可生物降解的聚合物具有许多有用的生物医学应用,但是对其在包括人、动物、鸟、鱼和爬行动物在内的各种动物体的应用而言有一些重要的限制因素。

包含混入热塑性或热固性可生物降解聚合物中的药物的固体植入物药物传递系统已经被成功地广泛应用。该类植入物必须通过一种切口被插入到体内，所说的切口有时比医学职业所需的切口更大并且患者有时不愿意接受该类植入物或药物传递系统。认为下面的专利是该类药物传递系统的代表，其在这里都被引入作为参考：US 5,456,679; 5,336,057; 5,308,348; 5,279,608; 5,234,693; 5,234,692; 5,209,746; 5,151,093; 5,137,727; 5,112,614; 5,085,866; 5,059,423; 5,057,318; 4,865,845; 4,008,719; 3,987,790 和 3,797,492。这些专利公开了一些用于传递有益物质的储库装置、渗透性传递装置和脉冲性传递装置。

诸如小微粒、微球、或微囊之类的药物传递系统避免了植入药物传递系统时所需的切口。但是，这些材料并不是总能满足可生物降解植入物的需求。这些材料本质上是微粒，在某些修复术需要完整结构的情况中不能形成连续的膜或固体植入物，这些微粒易于聚集，因此难以预料其行为。当被插入到有相当数量流体的某些体腔如嘴、牙周袋、眼睛、或阴道中时，由于其粒度小和其不连续性，这些小微粒、微球、或微囊的保留性差。此外，如果出现并发症，与使用固体植入物相比，在不进行广泛手术干预的情况下十分难以将这些微囊或小微粒系统从体内除去。此外，由这些聚合物所制备的并包含用于缓释到体内的药物的微球或微囊的制造、储存和注射性也存在一些问题。

现有技术已经研制了各种不同的药物传递系统来应对上述挑战。认为下面的专利是一些有代表性的专利，其在这里都被引入作为参考：US 5,990,194; 5,780,044; 5,733,950; 5,620,700; 5,599,552; 5,556,905; 5,278,201; 5,242,910 和 4,938,763; 以及 PCT 申请 WO 98/27962。这些专利公开了用于使用溶剂和/或增塑剂的可注射植入物的聚合物组合物。

之前所描述的用于可注射的植入物的聚合物制剂使用了在水性液体中易溶或相对可溶的溶剂/增塑剂以促进该聚合物在植入部位的迅速固化并促进药物从该植入物的扩散。当该植入物被放置到体内并与水性

体液相接触时水向该类使用水溶性聚合物溶剂的聚合物植入物中的迅速迁移产生了一些严重的问题。水的迅速吸收常常产生具有大小和性状不均匀的孔结构的植入物。这些表面的孔一般呈现一种手指样孔结构，其从该植入物表面延伸到该植入物的三分之一毫米或更深的地方，并且该类手指样孔常常开口在该该植入物面向应用环境的表面上。这些内部的孔一般更小并且存在于应用环境中的液体更不易于进入这些内部的孔。这种迅速的吸水特性常常产生不受控制的有益物质释放，在开始，有益物质迅速从该聚合物组合物中释放出来，相当于该有益物质从该植入物中被“突发”释放。该突释常常使得相当大数量(如果不是全部的话)的有益物质在十分短的时间内被释放出来，例如在数小时或 1-2 天内被释放出来。该类作用可能是不能接受的，在需要受控传递即在高于两周或高至一个月的时期内以受控的方式释放有益物质的情况中或在治疗窗窄并且过量有益物质释放可能会使被治疗个体出现不良后果的情况中或必需模拟有益物质如激素等等在被治疗个体体内的每日天然存在性质的情况中更是特别如此。

因此，当该类装置被植入时，该类手指样孔使得水性体液被十分迅速地吸收到该植入物的内部，随后相当数量的有益物质立即并迅速溶解，有益物质不受阻的扩散到应用环境中，从而产生了上面所讨论的突释作用。

此外，水的迅速吸收可能使得聚合物过早沉淀，从而产生了一种硬植入物或具有硬外壳的植入物。该包含有益物质的聚合物的内部的孔和其大部分内部被切断不与体液接触并且在并不显著的时间内(时滞)可以使得有益物质的释放显著降低。从将有益物质控释、缓释给被治疗个体的观点来看该时滞是不受欢迎的。观察到在植入后，有益物质在短时间内被立即突释，然后是其中没有或仅有十分少的有益物质被释放的时滞，随后，有益物质连续传递(假设在突释后仍然剩余了有益物质)直至有益物质的供给被耗尽。

已经对控制突释和调节及稳定有益物质传递的各种方法进行描述。下面的专利 US 6,130,200; 5,990,194; 5,780,044; 5,733,950;

5,656,297; 5,654,010; 4,985,404 和 4,853,218 以及 PCT 公开物 WO 98/27962 是其代表并且将其在这里引入作为参考。尽管取得了一些成功,但这些方法一直未能完全满足可以通过植入被有效传递的大量有益物质。

之前以溶剂为基础的储库制剂遇到的另外的问题是該可注射制剂的粘度相对较高,当使用高分子量的聚合物时更是特别如此,因此,用于将该制剂引入到患者体内所需的注射力也高(见,例如 US 6,130,200)。但是,凝胶的高粘度是维持储库在注射后以及在分配期间的完整性所需的并且还可以促进所需的有益物质在凝胶中的混悬性。

为了解决这一问题,本领域所进行的这些工作已经使用各种方法来降低该制剂的总体粘度,如使用低分子量的聚合物、使用低聚合物与溶剂比例、以及使用可以降低粘度的物质。见,例如,US 5,733,950、5,780,044、和 5,990,194 (Dunn 等人)、国际申请 WO 98/27962 和共同待审的序列号为 60/336,254 和 60/336,307 的美国临时申请描述了具有触变作用的凝胶制剂的制备,其提供了剪切稀化并且使得凝胶更易于被注射,从而降低了将凝胶从注射器中排出所需的注射力并且还降低了由于使用较小的针比使用较大的针所需的注射力较大而造成的大量的不适的可能性。

尽管取得了一些成功,但是之前所描述的系统一直不能完全令人满意。例如,这些方法可能使得药物颗粒沉淀;初始的突释较高;乳化剂的数量相对较高,例如,约为制剂总重量的三分之一;与溶剂挥发性有关的制造问题;依赖于所用溶剂/乳化剂的蛋白质和肽类药物的变性作用等等。此外,从制造观点来看,低分子量可生物侵蚀的聚合物的需求也受到了严格限制。

已经发现,在某些系统中,储库组合物具有有许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质,其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量;具有许多溶解于适宜聚合物溶剂中的分子量分布宽的聚合物(例如高、中等和低分子量聚合物的多模式分布)的该聚合物基质产生了一种与之前所描述的凝胶储库制剂相比表现出十分显著改

变的剪切稀化和注射力进一步降低的储库组合物。与之前所描述的具有窄的分子量分布范围(例如,中等分子量聚合物的单峰分布)的储库制剂相比,该储库组合物表现出非牛顿流动,即,在低剪切速率下剪切稀化,从而产生了易于通过具有当应用时不会使患者有过分不适的型号的针进行注射的储库组合物。

本发明的概述

本发明涉及现有技术的上述需求,并且提供了一种表现出改善的剪切稀化行为并从而使得还可以进一步降低注射力并使用小径针(例如,16号或更高)的可注射的储库组合物。该可注射的储库组合物特别是增加了该储库组合物的剪切稀化行为和组成均匀性,并且不会使得有益物质沉积。该组合物提供了有益物质的缓释,同时限制了任何初始突释作用,并且在组合物/溶剂比例和可生物侵蚀的聚合物分子量方面提供了增加的组成灵活性。本发明的储库组合物在不会损害有益物质的体内释放性的情况下显著降低了注射力。

本发明一方面涉及一种可注射的储库组合物,其包含:

- (a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质,其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量;该聚合物基质具有许多聚合物的宽分子量分布;
- (b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下混溶于水小于或等于 7% 的溶剂;和
- (c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

在一个优选的实施方案中,该聚合物基质具有许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的多峰分子量分布;其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量(LMW)聚合物;多种聚合物的第二种是一种高分子量(HMW)聚合物;和任选的多种聚合物的第三种是一种中等分子量(MMW)聚合物。该聚合物基质优选地具有等于或高于 2 的多分散性;并优选地等于或高于 2.5。

本发明另一方面涉及一种可注射的储库组合物,其包含:

- (a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质;其中

多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物; 和多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 该聚合物基质具有多种聚合物的双峰分子量分布;

(b)) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下混溶于水小于或等于 7% 的溶剂, 其中所说的溶剂是芳族醇; 和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

本发明另一方面涉及一种可注射的储库组合物, 其包含:

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质; 其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物; 多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物; 该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂, 其中所说的溶剂是一种芳族醇; 和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

本发明另一方面涉及一种可注射的储库组合物, 其包含:

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质; 其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物; 和多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 该聚合物基质具有多种聚合物的双峰分子量分布;

(b) 一种可以有效增塑所述的聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25 °C 下水混溶性小于或等于 7% 的芳族醇, 其中所说的芳族醇具有结构式 (I)



其中 Ar 是被取代或未被取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, 并且 L 是一种连接部分; 和

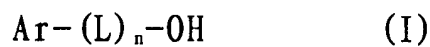
(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

本发明另一方面涉及一种可注射的储库组合物, 其包含:

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质; 其中

多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物; 多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物; 该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑聚合物并与其形成凝胶的数量的芳族醇, 其在 25°C 下具有小于或等于 7% 的水混溶性, 其中所说的芳族醇具有结构式 (I)



其中 Ar 是被取代或未被取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, 并且 L 是一种连接部分; 和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

本发明另一方面涉及一种可注射的储库组合物, 其包含:

(a) 一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质; 其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物; 和多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 该聚合物基质具有一种多种聚合物的双峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25°C 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂, 其中所说的溶剂选自芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物; 和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

本发明另一方面涉及一种可注射的储库组合物, 其包含:

(a) 一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质; 其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物; 多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物; 该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25

℃下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂,其中所说的溶剂选自芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物;和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

本发明另一方面涉及一种可注射的储库组合物,其包含:

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质;其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物;和多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物;该聚合物基质具有多种聚合物的双峰分子量分布;

(b) 选自芳族醇、芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物的溶剂,所说的溶剂在 25℃ 具有小于或等于 7% 的水混溶性,并且以可以有效增塑聚合物并与其形成凝胶的数量存在;和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

本发明另一方面涉及一种可注射的储库组合物,其包含:

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质;其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物;多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物;多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物;该聚合物基质具有一种多种聚合物的宽的多峰分子量分布;

(b) 选自芳族醇、芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物的溶剂,所说的溶剂在 25℃ 具有小于或等于 7% 的水混溶性,并且以可以有效增塑聚合物并与其形成凝胶的数量存在;和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质。

本发明一方面涉及一种可注射的储库组合物,其包含:

(a) 包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质,其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有一种特定的重均分子量;该聚合物基质具有许多聚合物的宽分子量分布;

(b) 可以有效增塑所说聚合物并与其形成一种凝胶的数量的在 25℃ 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂;和

(c) 溶解或分散于所说凝胶中的有益物质;其中与具有有单峰式/

较窄分子量分布的可生物侵蚀的生物相容聚合物的储库组合物相比，所说的储库组合物具有降低的注射力。

本发明另一方面包括一种将有益物质局部或全身给药于个体的方法，其包括将一种组合物植入到个体的体表下方，所说的组合物包含：有益物质；一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质，其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量；该聚合物基质具有许多聚合物的宽分子量分布；其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物；多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物；和任选的多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物；和选自芳族醇、芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物的溶剂，所说的溶剂在 25℃ 具有小于或等于 7% 的水混溶性，并且以可以有效增塑聚合物并与其形成凝胶的数量存在。

本发明另一方面包括一种将有益物质局部或全身给药于个体的方法，其包括将一种组合物植入到个体的体表下方，所说的组合物包含：有益物质；一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质，其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量；该聚合物基质具有许多聚合物的宽分子量分布；其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量 (LMW) 聚合物；多种聚合物的第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物；和任选的多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物；和选自芳族醇、芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物的溶剂，所说的溶剂在 25℃ 具有小于或等于 7% 的水混溶性，并且以可以有效增塑聚合物并与其形成凝胶的数量存在。

在优选的实施方案中，该聚合物基质包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物，其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量；该聚合物基质具有许多聚合物的宽分子量分布；其中多种聚合物中的第一种是一种重均分子量为约 3,000 至约 10,000 的低分子量 (LMW) 聚合物；多种聚合物的第二种是一种重均分子量为约 30,000 至约 250,000 的高分子量 (HMW) 聚合物；和任选的多种聚合物的第三种是一种重均分子量为约 10,000 至约 30,000 的中等分子量 (MMW) 聚合物。

该聚合物基质优选地包含约 0 重量% 至约 95 重量% 低分子量 (LMW) 聚合物, 优选约 20 重量% 至约 90 重量% 低分子量 (LMW) 聚合物, 更优选约 30 重量% 至约 80 重量% 低分子量 (LMW) 聚合物, 并且更优选约 40 重量% 至约 75 重量% 低分子量 (LMW) 聚合物; 约 0 重量% 至约 95 重量% 高分子量 (HMW) 聚合物, 优选约 0 重量% 至约 70 重量% 高分子量 (HMW) 聚合物, 优选约 0 重量% 至约 50 重量% 高分子量 (HMW) 聚合物, 优选约 5 重量% 至约 40 重量% 高分子量 (HMW) 聚合物, 更优选约 10 重量% 至约 30 重量% 高分子量 (HMW) 聚合物, 并且更优选约 15 重量% 至约 25 重量% 高分子量 (HMW) 聚合物; 和约 0 重量% 至约 95 重量% 中等分子量 (MMW) 聚合物, 优选约 20 重量% 至约 90 重量% 中等分子量 (MMW) 聚合物, 更优选约 30 重量% 至约 80 重量% 中等分子量 (MMW) 聚合物, 并且更优选约 40 重量% 至约 60 重量% 中等分子量 (MMW) 聚合物。

在优选的实施方案中, 该聚合物非限制性地包括聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚酞、聚胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二噁烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚 oxaesters、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、壳多糖、壳聚糖、透明质酸以及其共聚物、三元共聚物、和混合物; 该聚合物更优选地是聚丙交酯, 即, 一种可以仅以乳酸为基础或者可以是以乳酸和乙醇酸为基础的共聚物的以乳酸为基础的聚合物, 并且其可以包含少量基本不会影响本发明可以获得的有利结果的其它共聚单体。

所说的溶剂优选地选自芳族醇、芳族酸的酯、以及其混合物。在植入到个体体内之后的第一个 24 小时, 该系统优选地将存在于该粘性凝胶中的有益物质的 40% 或更少重量释放出来。更优选地, 在植入后的第一个 24 小时内所释放的有益物质为 30 重量% 或更少, 并且所植入组合物的突释指数为 12 或更小, 优选地为 8 或更小。

附图简要说明

通过阅读下面的详细说明以及附图可以更容易理解本发明上述和其它目的、特征和优点, 在这些附图中:

图 1 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 1-3)的流变行为的图。

图 2 是说明本发明具有不同分子量分布的 PLGA 聚合物的凝胶渗透色谱法(GPC)图的图。

图 3 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 4-6)的流变行为的图。

图 4 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 7-9)的流变行为的图。

图 5 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 7-9)的注射力的图。

图 6 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 10-12)的流变行为的图。

图 7 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 13-15)的流变行为的图。

图 8 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 13-15)的注射力的图。

图 9 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 16-18)的流变行为的图。

图 10 是说明本发明的储库凝胶组合物(制剂 16-18)的注射力的图。

图 11 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 19-21)的流变行为的图。

图 12 是说明本发明储库凝胶组合物(制剂 19-21)的注射力的图。

图 13 是说明得自本发明的储库组合物(制剂 22-23)的盐酸布比卡因的体内释放性的图。

本发明的详细描述

概述和定义:

本发明涉及一种可注射的储库组合物,其在被注射到患者身体中后,可以作为被植入的缓释的有益物质传递系统。本发明特别是涉及一种表现出改善的剪切稀化行为和低注射力的可注射的储库组合物。本发明还涉及一种用所说的可注射的储库组合物将有益物质给药于患者的方法。

该可注射的储库组合物是一种由下列物质形成的凝胶:一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质,其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量;该聚合物基质具有许多聚合物的宽分子量分布;在 25℃下混溶水小于或等于 7%的溶剂;和有益物质。在一个优选的)

实施方案中,该聚合物基质具有多种聚合物的多峰分子量分布;其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量(LMW)聚合物;多种聚合物的

第二种是一种高分子量 (HMW) 聚合物; 和任选的多种聚合物的第三种是一种中等分子量 (MMW) 聚合物。在另外的实施方案中, 该聚合物基质具有多种聚合物的双峰分离分布, 所说的多种聚合物选自低分子量 (LMW) 聚合物、高分子量 (HMW) 聚合物、和中等分子量 (MMW) 聚合物。

在一些实施方案中, 可以向该植入物系统中加入成孔剂和有益物质的溶解度调节剂以提供得自该植入物系统的所需释放性、以及不会改变本发明的有益方面的典型药用赋形剂和其它添加剂。

之前所描述的具有较窄分子量分布, 通常为单峰分子量分布的储库凝胶制剂表现出一种牛顿流动。这些制剂具有高粘度并且在高剪切下维持其粘度, 因此使得其难以被注射。已经发现, 这里所述的具有较宽分子量分布的储库凝胶组合物与之前所述的储库凝胶制剂不同, 其在低剪切速率下表现出非牛顿流动(剪切稀化)。特别是, 当这些储库凝胶组合物遭受高剪切速率时, 如在注射期间, 该组合物的粘度大大降低, 从而改善了注射能力。此外, 这些储库凝胶组合物促进了剪切稀化行为, 并在不影响有益物质的控缓释速率和没有不希望突释作用的情况下显著降低了注射力。如这里更详细描述的那样, 与之前所述的储库组合物相比, 注射力降低了约 30-40% (见例如, 在下文进行更详细描述的实施例 11 和 13-18, 以及图 1 和 3-12)。

该组合物通过限制得自该植入系统周围的水性环境中的水迁移, 从而在长期内传递有益物质而提供了有益物质的缓释。凭借水不混溶的溶剂来控制吸水。因为该组合物的聚合物是可生物侵蚀的, 所以在有益物质从该植入物中排出后不必通过手术除去该植入系统。

本发明的组合物通常是凝胶样的, 并且是在植入时和在药物传递期间, 甚至在其变硬时形成一种遍布该植入物的基本均匀的非-孔结构。此外, 虽然当遭遇水性环境时该聚合物凝胶植入物缓慢变硬, 但是该变硬的植入物可以维持一种玻璃转化温度 T_g 低于 37°C 的橡胶样(非刚性的)组合物。

此外, 当溶剂脱离该储库时, 所说储库组合物的聚合物基质中的高分子量 (HMW) 聚合物一般变硬, 其可能加速了有益物质-扩散屏障的形

成。因此，储库凝胶组合物在没有不希望突释作用的情况下提供了有益物质由该储库组合物的控缓释。

这里优选的组合物使得有益物质可以以高于用该有益物质使水饱和和所需水平的水平被负载到该聚合物的内部，从而促进了有益物质的零级释放。此外，优选的组合物还可以提供玻璃转化温度低于 37℃ 的粘性凝胶，从而使得该凝胶在植入 24 小时或更长时间后仍然是非刚性的。

在对本发明进行描述和要求保护时，所用的下面的术语将与下面所述的定义相一致。

除非上下文清楚地进行了表述，否则单数形式(“a”、“an”和“the”)包括复数含义。因此，例如，在涉及“一种溶剂”时，其包括单一溶剂以及两种或多种不同溶剂的混合物，在涉及“一种有益物质”时包括单一物质以及两种或多种不同有益物质的组合，在涉及“一种芳族醇”时包括单一的芳族醇以及两种或多种不同芳族醇的混合物等等。

术语“有益物质”指的是在给药于人或动物时发挥所需有益作用，常常是药理学作用的物质，其可单独使用或与其它药学赋形剂或惰性成分联合使用。

这里所用的术语“聚核苷酸”指的是任何长度的核苷酸、核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸的聚合形式，并且包括双-和单-链的 DNA 和 RNA。其还包括已知类型的变型、取代物、和核苷酸间变型，其在现有技术中是已知的。

这里所用的术语“重组聚核苷酸”指的是基因组的、cDNA、半合成或合成来源的聚核苷酸，由于其来源或操作，其：不具有聚核苷酸本质上与之有关的聚核苷酸的全部或一部分；与其实际上与之相连的聚核苷酸之外的核苷酸相连；或实际上并不存在。

这里所用的术语“多肽”指的是氨基酸的聚合物，包括例如，天然存在或非天然存在的肽、寡肽、和蛋白质及其衍生物、类似物和片断，以及其它现有技术中已知的变型。

当涉及多肽或核苷酸序列时这里所用的术语“纯化”和“分离”指

的是所指出的分子是在基本不存在相同类型的其它生物学大分子的情况下存在的。这里所用的术语“纯化”优选地指的是相同类型的生物学大分子的存在量为至少 75 重量%，更优选至少 85 重量%，还更优选至少 95 重量%，并且最优选至少 98 重量%。

术语“AUC”指的是得自个体体内试验的曲线下面积，所说的曲线是通过用有益物质在个体体内的血浆浓度对时间作图来获得的，其是由组合物植入的时间测量至“植入后”的时间“t”。时间 t 相当于将有益物质传递给个体的时间。

在涉及用于有益物质的全身传递的特定组合物时，术语“突释指数”指的是通过用 (i) 在第一时间周期将组合物植入到个体体内后所计算的 AUC 除以第一时间周期中 (t1) 中的小时数，除以 (ii) 所计算的有益物质传递时期的 AUC 除以传递周期的整个持续时间 (t2) 中的小时数所形成的商。例如 24 小时时的突释指数是通过用 (i) 在将该组合物植入给个体后第一个二十四小时所计算的 AUC 除以数字 24，除以 (ii) 将有益物质传递时期的 AUC 除以整个传递时期持续时间中的小时数所形成的商。

短语“溶解或分散”指的是包括使在凝胶组合物中存在有益物质的所有方法并且包括溶解、分散、混悬等等。

在涉及将有益物质传递或给药于个体时术语“全身”指的是在个体的血浆中可以在生物学显著水平上探测到有益物质。

在涉及将有益物质传递或给药于个体时术语“局部”指的是将有益物质传递到个体的局部位置，但是在个体血浆中不能在生物学显著水平上探测到有益物质。

术语“凝胶基质”指的是在不存在有益物质的情况下由聚合物和溶剂的混合物所形成的组合物。

术语“长期”指的是发生有益物质从本发明植入物的释放的时期，其一般为大约一周或更久，并且优选地为约 30 天或更久。

在涉及本发明的特定组合物时术语“初始突释”指的是通过用 (i) 在植入后预定的初始时期内从该组合物所释放的有益物质数量除以 (ii) 从该植入组合物被传递的有益物质的总数量所获得的商。应当清楚的

是，初始突释可随着该植入物的形状和表面面积而变化。因此，与这里所述的与初始突释有关的百分比和突释指数指的是应用于得自由标准注射剂进行分配该组合物的形式的试验组合物。

在涉及有益物质时术语“溶解度调节剂”指的是可以使有益物质对聚合物溶剂或水而言的溶解度与不存在该调节剂的情况下的有益物质的溶解度相比有变化的物质。该调节剂可以增强或阻碍有机物质在溶剂或水中的溶解度。但是，在有益物质具有较高的水溶性的情况中，该溶解度调节剂一般是一种将阻碍该有益物质在水中的溶解度的物质。有益物质的溶解度调节剂的这种作用可能是由于该溶解度调节剂与溶剂、与有益物质、或与溶剂和有益物质的相互作用而导致的，所说的相互作用如通过形成复合体来进行相互作用。对于其目的而言，当该溶解度调节剂与有益物质“有关”时，意味着可能发生所有该类相互作用或形成。根据适宜情况，可以在将其与粘性凝胶相结合之前将溶解度调节剂与有益物质进行混合，或者可以在加入有益物质之前将其加入到粘性凝胶中。

涉及本发明组合物的给药时的术语“个体”和“患者”指的是动物或人。

因为所有溶剂(至少在分子水平下)都可在一些十分有限的水平上溶解于水中(即，可以与水混溶)，所以，这里所用的术语“不可混溶”指的是该溶剂的7%或更低重量，优选5%或更低溶解于水中或与水混溶。对于本公开物的目的而言，认为溶剂在水中的溶解度值是在25℃下进行测定的。因为通常认为所报道的溶解度值不是总是在相同的条件下获得的，所以这里所用的与水混溶的重量百分比形式的或与水相容的份数形式的溶解度范围限度或上限不是绝对的。例如，如果这里所引用的在水中的溶剂溶解度上限是“7重量%”并且没有对溶剂进行进一步的限定，则认为溶剂“三醋精”(据报道，其在100 ml水中的溶解度为7.17 g)被包括在7%的限度内。这里所用的在水中小于7%重量的溶解度限度不包括溶剂三醋精或在水中的溶解度与三醋精相等或比其高的溶剂。

术语“可生物侵蚀的”指的是一种可以在原位逐渐分解、溶解、水

解和/或侵蚀的材料。这里的“可生物侵蚀的”聚合物通常是可水解和可以在原位主要通过水解被生物侵蚀的聚合物。

术语“多分散性”指的是重均分子量 (M_w) 除以数均分子量 (M_n) 的商 (M_w/M_n)。

术语“宽分子量分布”指的是多种聚合物的聚合物组成，该聚合物具有高于 2 的多分散性，优选具有等于或高于 2.5 的多分散性。

术语“窄分子量分布”指的是多分散性指数小于 2 的聚合物组成。

这里所用的术语“多峰形聚合物基质”指的是多种聚合物的聚合物基质，该基质具有分子量的多峰分布，其中该聚合物基质中的各聚合物可以具有宽或窄分子量分布。多峰形聚合物基质在分子量分布图(横坐标为频率，纵坐标为分子量)(见，例如，图 2)一般具有一个以上的峰。例如，多峰形聚合物基质包含许多聚合物如 HMW PLGA RG503、MMW RG502 和 LMW PLGA 并且具有 2.34 的分子量分布 (M_w/M_n)。

术语“双峰的聚合物基质”指的是许多聚合物的聚合物基质，该聚合物基质具有双峰分布的分子量，其中所说聚合物基质中的各聚合物可以具有宽或窄的分子量分布。双峰的聚合物基质在分子量分布图(横坐标为频率，纵坐标为分子量)(见，例如，图 2)上一般具有两个峰。例如，双峰形聚合物基质包含许多聚合物如 HMW PLGA RG503 与 LMW PLGA，并且具有 2.75 的分子量分布 (M_w/M_n)。

术语“单形态聚合物基质”和“单峰形聚合物基质”可以互换使用并且指的是具有单峰形和窄分布的分子量的聚合物基质。单峰形的聚合物基质在分子量分布图(横坐标为频率，纵坐标为分子量)(见，例如，图 2)上一般具有一个单峰。例如，单峰形聚合物基质包含一种聚合物如(如 MMW PLGA RG502); 并且具有 1.90 的分子量分布 (M_w/M_n)。

术语“低分子量 (LMW) 聚合物”指的是用凝胶渗透色谱法 (GPC) 测定时具有约 3000 至约 10,000; 优选约 3000 至约 9,000; 更优选约 4000 至约 8,000 的可生物相容的可生物侵蚀的聚合物; 并更优选分子量为约 7000、约 6000、约 5000、约 4000 和约 3000 的低分子量聚合物。

术语“中等分子量 (MMW) 聚合物”指的是用凝胶渗透色谱法 (GPC) 测

定时重均分子量为约 10,000 至约 30,000; 优选约 12,000 至约 20,000; 更优选约 14,000 至约 18,000 的可生物相容的可生物侵蚀的聚合物; 并且更优选分子量为约 14,000、约 15,000、约 16,000、约 17,000 和约 18,000 的中等分子量聚合物。在优选的实施方案中, MMW 聚合物是 PLGA RG502。

术语“高分子量 (HMW) 聚合物”指的是用凝胶渗透色谱法 (GPC) 测定时重均分子量高于 30,000 的可生物相容的可生物侵蚀的聚合物; 优选分子量为约 30,000 至约 250,000; 更优选分子量为约 30,000 至约 120,000 的聚合物。在优选的实施方案中, HMW 聚合物是 PLGA RG503。

本发明的聚合物、溶剂和其它物质必须是“可生物相容的”; 即, 其在应用环境中必需不能引起刺激或坏死。应用环境是液体环境并且可以包括人或动物的皮下、肌内、血管内(高/低流量)、心肌内、外膜、瘤内、或大脑内部分、伤口部位、密封的关节空间或体腔。

术语“触变”是以其常规意义进行应用的, 指的是在使用机械力如剪切力时可以液化或至少表现出表观粘度降低的凝胶组合物。当遭遇剪切力时, 降低程度部分与该凝胶的剪切速率有函数关系。当除去剪切力时, 该触变凝胶的粘度回复至其在遭受剪切力前所表现出来的粘度或者接近该粘度。因此, 当由注射器被注射时, 触变凝胶可能遭受一种剪切力, 其在注射过程中暂时降低了其粘度。当注射过程结束时, 剪切力被除去, 该凝胶回复至十分接近其之前状态的状态。

这里所用的“触变剂”是一种可以增加所说组合物的触变性的物质, 其中所说的增加触变性包括促进剪切稀化和使得可以使用降低的注射力。

下面的定义适用于这里所描述的分子结构:

这里所用的短语“具有式”或“具有结构”不是用于进行限定, 而是与通常使用术语“包含”的方式进行使用的。

这里所用的术语“烷基”指的是虽然不是—定, 但是一般地包含 1 至约 30 个碳原子的饱和烃基, 如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、叔-丁基、辛基、癸基等等, 以及环烷基如环戊基、环己基

等等。虽然也不是必需的，但是这里所说的烷基一般包含 1 至约 12 个碳原子。术语“低级烷基”指的是 1 至 6 个碳原子，优选 1 至 4 个碳原子的烷基。“被取代的烷基”指的是被一个或多个取代基取代的烷基，并且术语“包含杂原子的烷基”和“杂烷基”指的是其中至少一个碳原子被杂原子代替的烷基。如果没有特别说明，则术语“烷基”和“低级烷基”包括直链、支链、环状、未被取代、被取代、和/或包含杂原子的烷基或低级烷基。

除非特别说明，否则这里所用的术语“芳基”指的是包含单个芳环或稠合在一起的、共价连接或连接到一个公共基团如亚甲基或亚乙基部分上的多个芳环的芳族取代基。优选的芳基包含一个芳环或两个稠合或连接起来的芳环，例如，苯基、萘基、联苯基、二苯醚、二苯胺、二苯甲酮等等，并且最优选的芳基是单环的。“被取代的芳基”指的是被一个或多个取代基取代的芳基部分，并且术语“包含杂原子的芳基”和“杂芳基”指的是其中至少一个碳原子被杂原子代替的芳基。除非特别说明，否则术语“芳基”包括杂芳基、被取代的芳基、和被取代的杂芳基。

术语“芳烷基”指的是被芳基取代的烷基，其中烷基和芳基的定义如上所述。术语“杂芳烷基”指的是被杂芳基取代的烷基。除非特别说明，否则，术语“芳烷基”包括杂芳烷基和被取代的芳烷基以及未被取代的芳烷基。这里的术语“芳烷基”通常指的是芳基取代的低级烷基，优选地是苯基取代的低级烷基如苄基、苯乙基、1-苯基丙基、2-苯基丙基等等。

与“包含杂原子的烃基”中相同，术语“包含杂原子”指的是其中一个或多个碳原子被除碳原子之外的原子例如氮、氧、硫、磷或硅代替的分子或分子片断。同样，术语“杂环”指的是包含杂原子的环状取代基，术语“杂芳基”指的是包含杂原子的芳基取代基等等。

正如在上述一些定义中所提及的那样，在“被取代的烷基”、“被取代的芳基”等等中的“被取代的”分别指的是烷基和芳基部分中至少一个结合到碳原子上的氢原子被一个或多个非阻碍性取代基如羟基、烷氧基、硫基、氨基、卤素等等所代替。

I. 可注射的储库组合物:

如之前所述的那样,用于在长时期内传递有益物质的可注射的储库组合物可以在将该储库注射给个体之前由粘性凝胶来形成。该粘性凝胶支撑了分散的有益物质,从而当该有益物质随着时间的流逝从该储库中释放出来时提供了适宜的有益物质传递性,其包括这些具有低初始突释的传递性。

该粘性凝胶一般是用预先填充了作为储库的有益物质-粘性凝胶组合物的标准皮下注射器来注射的。当通过皮肤进行注射并被注射到皮下组织中时,常常优选地用最小尺寸的针(即最小直径)来进行注射以降低个体的不适。希望能用16号及更高,优选20号及更高,更优选22号及更高,更优选24号及更高的针来注射凝胶。对于高粘性凝胶,即,粘度为200泊或更高的凝胶而言,由具有范围为20-30号的针的注射器来分散该凝胶的注射力太高,从而使得注射困难或当手动完成时几乎是不可能的。同时,在注射后和在分散期间都需要该凝胶的高粘度以维持该储库的完整性并且凝胶的高粘度还可以促进有益物质在凝胶中的混悬性。

当遭受剪切力时,这里所述的储库凝胶组合物表现出粘度降低。其降低程度部分地与当遭受剪切力时该凝胶的剪切速率、聚合物的分子量以及聚合物基质的多分散性有函数关系。当除去剪切力时,该凝胶储库组合物的粘度回复到其遭受剪切力之前所表现出的粘度或该粘度附近。因此,当从注射器被注射时该储库凝胶组合物可能遭受一种剪切力,其在注射过程中短暂降低了该组合物的粘度。当该注射过程结束时,剪切力被除去,该凝胶回复至十分接近其之前状态的状态。

A. 可生物侵蚀的生物相容的聚合物:

可用于本发明方法和组合物的聚合物是可生物侵蚀的,即,其在患者身体的水性液体中逐渐水解、溶解、物理侵蚀、或者分解。该聚合物通常由于水解或物理侵蚀而生物侵蚀,但主要的生物侵蚀过程一般为水解。

该类聚合物非限制性地包括聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚酞、

聚胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二噁烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚 oxaesters、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、壳多糖、壳聚糖、透明质酸以及其共聚物、三元共聚物、和混合物。

本发明优选的聚合物是聚丙交酯,即,一种可以仅仅以乳酸为基础或可以是以乳酸和乙醇酸为基础的共聚物的以乳酸为基础的聚合物,并且其可包含少量基本不会影响本发明可以获得的有利结果的其它共聚单体。这里所用的术语“乳酸”包括异构体 L-乳酸、D-乳酸、DL-乳酸和丙交酯,而术语“乙醇酸”包括乙交酯。最优选的是聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物(通常被称为 PLGA)。该聚合物可以具有约 100:0 至约 15:85,优选约 75:25 至约 30:70,更优选约 60:40 至约 40:60 的乳酸/乙醇酸单体比例,并且尤其有用的共聚物具有约 50:50 的乳酸/乙醇酸单体比例。

与现有技术中以聚合物为基础的可注射的储库相反,本发明使得可以使用一种包含许多可生物侵蚀的生物相容的聚合物的聚合物基质,其中所说的许多聚合物中的各聚合物具有特定的重均分子量;该聚合物基质具有许多聚合物的宽分子量分布。在优选的实施方案中,该聚合物基质具有多种聚合物的多峰分子量分布;其中多种聚合物中的第一种是一种低分子量(LMW)聚合物;多种聚合物的第二种是一种高分子量(HMW)聚合物;和任选的多种聚合物的第三种是一种中等分子量(MMW)聚合物;各聚合物具有一种至少 2 的多分散性。该聚合物基质优选地包含约 0 重量%至约 95 重量%低分子量(LMW)聚合物,优选约 20 重量%至约 90 重量%低分子量(LMW)聚合物,更优选约 30 重量%至约 80 重量%低分子量(LMW)聚合物,并且更优选约 40 重量%至约 75 重量%低分子量(LMW)聚合物;约 0 重量%至约 95 重量%高分子量(HMW)聚合物,优选约 0 重量%至约 70 重量%高分子量(HMW)聚合物,优选约 0 重量%至约 50 重量%高分子量(HMW)聚合物,优选约 5 重量%至约 40 重量%高分子量(HMW)聚合物,更优选约 10 重量%至约 30 重量%高分子量(HMW)聚合物,并且更优选约 15 重量%至约 25 重量%高分子量(HMW)聚合物;和约 0 重量%至约

95 重量%中等分子量(MMW)聚合物,优选约 20 重量%至约 90 重量%中等分子量(MMW)聚合物,更优选约 30 重量%至约 80 重量%中等分子量(MMW)聚合物,并且更优选约 40 重量%至约 60 重量%中等分子量(MMW)聚合物。

用凝胶渗透色谱法(GPC)进行测量时,该低分子量(LMW)可生物侵蚀的聚合物具有约 3000 至约 10,000;优选约 3000 至约 9,000;更优选约 4000 至约 8,000 的重均分子量;并且该低分子量聚合物更优选的具有约 7000、约 6000、约 5000、约 4000 和约 3000 的分子量。

用凝胶渗透色谱法(GPC)测定时,该中等分子量(MMW)可生物侵蚀的聚合物具有约 10,000 至约 30,000;优选约 12,000 至约 20,000;更优选约 14,000 至约 18,000 的重均分子量;并且该中等分子量聚合物更优选地具有约 14,000、约 15,000、约 16,000、约 17,000 和约 18,000 的分子量。在优选的实施方案中,MMW 聚合物是 PLGA RG502。

用凝胶渗透色谱法(GPC)测定,该高分子量(HMW)可生物侵蚀的聚合物具有高于 30,000 的重均分子量;优选约 30,000 至约 250,000;更优选约 30,000 至约 120,000 的重均分子量。在优选的实施方案中,HMW 聚合物是 PLGA RG503。

如 US 5,242,910 所述的那样,该聚合物可以根据 US 4,443,340 的教导来进行制备。或者,该以乳酸为基础的聚合物可以根据 US 5,310,865 所述的技术直接由乳酸或乳酸和乙醇酸的混合物(含有或不含有另外的共聚单体)来制备。这些专利的所有内容在这里都被引入作为参考。适宜的以乳酸为基础的聚合物可以通过商业途径获得。例如,分子量为 8,000、10,000、30,000 和 100,000 的 50:50 乳酸:乙醇酸共聚物如下所述那样可以得自 Boehringer Ingelheim(Petersburg, VA), Medisorb Technologies International L. P. (Cincinnati, OH) 和 Birmingham Polymers, Inc. (Birmingham, AL)。

聚合物的实例非限制性地包括聚(D,L-丙交酯) Resomer® L104, PLA-L104, 代号 33007, 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG502, 代码 0000366, 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50

Resomer® RG502H, PLGA-502H, 代号 260187, 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer® RG503, PLGA-503, 代号 0080765, 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer® RG506, PLGA-506, 代号 95051, 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer® RG755, PLGA-755, 代号 95037, 聚 L-丙交酯 MW 2,000 (Resomer® L 206, Resomer® L 207, Resomer® L 209, Resomer® L 214); 聚 D,L 丙交酯 (Resomer® R 104, Resomer® R 202, Resomer® R 203, Resomer® R206, Resomer® R 207, Resomer® R 208); 聚 L-丙交酯-共-D,L-丙交酯 90:10 (Resomer® LR 209); 聚乙交酯 (Resomer® G 205); 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 50:50 (Resomer® RG 504 H, Resomer® RG504, Resomer® RG 505); 聚 D-L-丙交酯-共-乙交酯 75:25 (Resomer® RG752, Resomer® RG 756); 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 85:15 (Resomer® RG 858); 聚 L-丙交酯-共-三亚甲基碳酸酯 70:30 (Resomer® LT 706); 聚 二噁烷酮 (Resomer® X 210) (BoehringerIngelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA)。

另外的实施例非限制性地包括 DL-丙交酯 / 乙交酯 100:0 (MEDISORB® Polymer 100 DL High, MEDISORB® Polymer 100 DL Low); DL-丙交酯 / 乙交酯 85/15 (MEDISORB® Polymer 8515 DL High, MEDISORB® Polymer 8515 DL Low); DL-丙交酯 / 乙交酯 75/25 (MEDISORB® Polymer 7525 DL High, MEDISORB® Polymer 7525 DL Low); DL-丙交酯 / 乙交酯 65/35 (MEDISORB® Polymer 6535 DL High, MEDISORB® Polymer 6535 DL Low); DL-丙交酯 / 乙交酯 54/46 (MEDISORB® Polymer 5050 DL High, MEDISORB® Polymer 5050 DL Low); 和 DL-丙交酯 / 乙交酯 54/46 (MEDISORB® Polymer 5050 DL 2A(3), MEDISORB® Polymer 5050 DL 3A(3), MEDISORB® Polymer 5050 DL 4A(3)) (Medisorb Technologies International L. P., Cincinnati, OH); 和聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 50:50; 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 65:35; 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 75:25; 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 85:15; 聚 DL-丙交酯; 聚 L-丙交酯; 聚乙交酯; 聚ε-己内酯; 聚 DL-丙交酯-共-己内酯 25:75; 和聚 DL-丙交酯-共-己内酯

75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL)。

该可生物相容的可生物侵蚀的聚合物在该凝胶组合物中的存在量为该粘性凝胶的约 5 至约 90 重量%，优选约 25 至约 80 重量%并且一般为约 35 至约 75 重量%，该粘性凝胶包含联合数量的生物相容的聚合物和在 25℃下水混溶性小于 7%重量的溶剂。如较早时候所述的那样，该聚合物基质优选地包含约 0 重量%至约 95 重量%低分子量 (LMW) 聚合物，优选约 20 重量%至约 90 重量%低分子量 (LMW) 聚合物，更优选约 30 重量%至约 80 重量%低分子量 (LMW) 聚合物，并且更优选约 40 重量%至约 75 重量%低分子量 (LMW) 聚合物；约 0 重量%至约 95 重量%高分子量 (HMW) 聚合物，优选约 0 重量%至约 70 重量%高分子量 (HMW) 聚合物，优选约 0 重量%至约 50 重量%高分子量 (HMW) 聚合物，优选约 5 重量%至约 40 重量%高分子量 (HMW) 聚合物，更优选约 10 重量%至约 30 重量%高分子量 (HMW) 聚合物，并且更优选约 15 重量%至约 25 重量%高分子量 (HMW) 聚合物；和约 0 重量%至约 95 重量%中等分子量 (MMW) 聚合物，优选约 20 重量%至约 90 重量%中等分子量 (MMW) 聚合物，更优选约 30 重量%至约 80 重量%中等分子量 (MMW) 聚合物，并且更优选约 40 重量%至约 60 重量%中等分子量 (MMW) 聚合物。

将以下述数量向该聚合物中加入溶剂以提供可植入的或可注射的粘性凝胶。组合的 LMW、MMW 和 HMW 以及这里所述的溶剂使得可以使用比之前可以获得的范围更宽范围的聚合物/溶剂比例；并提供一种具有改善的注射能力的储库组合物。

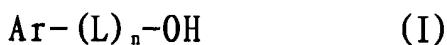
B. 溶剂：

本发明可注射的储库组合物除所说的可生物侵蚀的聚合物、触变剂和有益物质外，还包含在 25℃下水混溶性小于 7 重量%的水不混溶的溶剂。该溶剂必需是可生物相容的，应当能形成一种凝胶，优选具有所说聚合物的粘性凝胶，并且可以限制该植入物的吸水。如上所示，适宜的溶剂将基本限制该植入物的吸水，并且其可以被刻划为在水中不可混溶，即，在水中的溶解度或混溶性最多为 7 重量%。该芳族醇的水溶性优选地为 5 重量%或更低，更优选 3 重量%或更低，并且甚至更优选 1 重量%

%或更低。该芳族醇在水中的溶解度最优选地等于 0.5 重量%或更低。在优选的实施方案中,该溶剂选自芳族醇,芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物。

可以用下面的试验来测定水的混溶性:将水(1-5 g)放置在位于受控温度(约 25°C)下的去了皮重的透明容器中,对其进行称重,向其中滴加候选溶剂。将该溶液涡动以观察相分离。当相分离观测测定表明达到饱和点时,将该溶液放置一整夜,然后在第二天重新对其进行检查。如果通过相分离观测测定表明该溶液仍然饱和,则测定所加入的溶剂百分比(w/w)。否则,向其中再加入更多的溶剂并重复该操作。通过用所加入溶剂的总重量除以该溶剂/水混合物的最终重量来测定溶解度或混溶性。当使用溶剂混合物时,在加入到水中之前将其预先混合。

所说的芳族醇具有结构式(I)

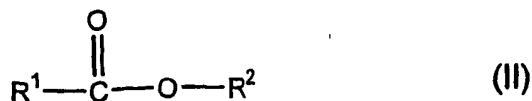


其中 Ar 是被取代或未被取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, 并且 L 是一种连接部分。Ar 优选地是单环芳基或杂芳基, 其可任选地被一个或多个非干扰性的取代基如羟基、烷氧基、硫基、氨基、卤素等等所取代。Ar 更优选地是一种未被取代的 5-或 6-元芳基或杂芳基如苯基、环戊二烯基、吡啶基、嘧啶基 (pyrimidinyl)、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、苯硫基、噻唑基、异噻唑基等等。下标“n”是 0 或 1, 意味着连接部分 L 可以存在或不存在。n 优选地是 1 并且 L 通常是一种低级亚烷基连接如亚甲基或亚乙基, 其中所说的连接可以包括杂原子如 O、N 或 S。Ar 最优选地是苯基, n 是 1, 并且 L 是亚甲基, 从而使得该芳族醇是苜醇。

该芳族酸酯或酮必须是可生物相容的, 应当能与聚合物形成一种粘性凝胶, 并且可以限制水吸收进入到该植入物中。与芳族醇相似, 适宜的芳族酸酯和酮将基本限制植入物对水的吸收, 并且如上所述的那样, 其可以被描述为在水中不可混溶, 即在水中具有最多 7% 的溶解度或混溶性。该溶剂醇的水溶解度优选地为 5 重量%或更低, 更优选 3 重量%或更低, 并且更优选 1 重量%或更低。该溶剂在水中的溶解度最优选地

等于 0.5 重量% 或更低。

该芳族酸酯或酮可以选自芳族酸的低级烷基和芳烷基酯、以及芳基和芳烷基酮。虽然并不是必需的, 但该芳族酸酯和酮一般分别具有结构式 (II) 或 (III)



在式 (II) 的酯中, R^1 是被取代或未被取代的芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基, 优选地是被取代或未被取代的芳基或杂芳基, 更优选单环或二环的芳基或杂芳基 (其可任选地被一个或多个非干扰性取代基如羟基、羧基、烷氧基、硫基、氨基、卤素等等所取代), 还更优选 5-或 6-元芳基或杂芳基如苯基、环戊二烯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、苯硫基、噻唑基、或异噻唑基, 并且最优选 5-或 6-元芳基。 R^2 是烃基或杂原子-取代的烃基, 一般为低级烷基或被取代或未被取代的芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基, 优选低级烷基或被取代或未被取代的芳烷基或杂芳烷基, 更优选低级烷基或单环或二环的芳烷基或杂芳烷基 (可任选地被一个或多个非干扰性取代基如羟基、羧基、烷氧基、硫基、氨基、卤素等等取代), 还更优选低级烷基或 5-或 6-元芳烷基或杂芳烷基, 并且最优选任选地被一个或多个另外的具有结构 $-\text{O}-(\text{CO})-\text{R}^1$ 的酯基取代的低级烷基或 5-或 6-元芳基。最优选的酯是苯甲酸和邻苯二甲酸衍生物。

在式 (III) 的酮中, R^3 和 R^4 可以选自上面所确定的 R^1 和 R^2 中的任何一种。

可以选择的现有技术确认的得自其的溶剂具有所必需的溶解性的苯甲酸衍生物非限制性地包括: 1, 4-环己烷二甲醇二苯甲酸酯、二甘醇二苯甲酸酯、一缩二丙二醇二苯甲酸酯、聚丙二醇二苯甲酸酯、丙二醇二苯甲酸酯、二甘醇苯甲酸酯和一缩二丙二醇苯甲酸酯掺合物、聚乙二

醇(200)二苯甲酸酯、苯甲酸异癸酯、新戊二醇二苯甲酸酯、甘油三苯甲酸酯、季戊四醇四苯甲酸酯、枯基苯基苯甲酸酯、三甲基戊二醇二苯甲酸酯。

可选择的现有技术公认的得自其的溶剂具有所必需的溶解性的邻苯二甲酸衍生物包括:邻苯二甲酸烷基苄基酯、邻苯二甲酸二-枯基-苄基酯、邻苯二甲酸二丁氧基乙基酯、邻苯二甲酸二甲基酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二异丁酯、邻苯二甲酸丁基辛基酯、邻苯二甲酸二异庚基酯、邻苯二甲酸丁基辛基酯、邻苯二甲酸二异壬基酯、邻苯二甲酸壬基十一烷基酯、邻苯二甲酸二辛基酯、邻苯二甲酸二异辛基酯、邻苯二甲酸二辛基酯、混合醇邻苯二甲酸酯、二-(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯、直链庚基、壬基、邻苯二甲酸酯、直链庚基、壬基、十一烷基邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸直链壬基酯、邻苯二甲酸直链壬基十一烷基酯、直链二壬基、二癸基邻苯二甲酸酯(二异癸基邻苯二甲酸酯)、邻苯二甲酸双十一烷基酯、邻苯二甲酸双十三烷基酯、邻苯二甲酸十一烷基十二烷基酯、邻苯二甲酸癸基十三烷基酯、邻苯二甲酸二辛酯和邻苯二甲酸二癸酯的掺合物(50/50)、邻苯二甲酸丁基苄基酯、邻苯二甲酸二环己基酯。

最优选的溶剂是苯甲酸的衍生物并且非限制性地包括苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正-丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、苯甲酸仲-丁酯、苯甲酸叔-丁酯、苯甲酸异戊酯和苯甲酸苄酯,尤其最优选苯甲酸苄酯。

除该水不可混溶的溶剂(溶剂混合物)外,该组合物还可以包含一种或多种另外可混溶的溶剂(“混合溶剂”),前提是该类另外的溶剂不是低级链烷醇。可以与主要溶剂(主要溶剂组)相容和混溶的混合溶剂可以与水具有高混溶性并且所得的混合物仍然表现出显著限制水吸收到该植入物中的性质。该类混合物将被称为“混合溶剂混合物”。有用的混合溶剂混合物在水中的溶解度可以高于主要溶剂本身,一般为0.1重量%到高至50重量%,并且包括50重量%在内,优选高至30重量%并包括30重量%,并且最优选高至10重量%并包括10重量%,而不会对本

发明的植入物所表现出来的限制水分吸收的性质产生有害影响。

可用于混合溶剂混合物中的混合物溶剂是可以与主要溶剂或溶剂混合物混溶的那些溶剂，并且非限制性地包括三醋精、甘油二乙酸酯、甘油三丁酸酯、枸橼酸三乙酯、枸橼酸三丁酯、乙酰基枸橼酸三乙酯、乙酰基枸橼酸三丁酯、甘油三乙酯、磷酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、酒石酸二乙酯、矿物油、聚丁烯、液体硅氧烷、甘油、乙二醇、聚乙二醇、辛醇、乳酸乙酯、丙二醇、碳酸丙烯酯、碳酸亚乙酯、丁内酯、氧化乙烯、氧化丙烯、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、环亚甲基甘油醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲乙酮、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砷、油酸、和 1-十二烷基氮杂环-庚-2-酮、以及其混合物。

该溶剂或溶剂混合物能溶解所说的聚合物从而形成一种能维持所溶解或分散的有益物质颗粒并在释放前将其与应用环境分离开的粘性凝胶。本发明的组合物提供了具有低突释指数的植入物。通过使用增溶或增塑该聚合物但是基本限制该植入物的吸水性的溶剂或混合溶剂混合物来控制吸水。

该溶剂或溶剂混合物的存在量一般为该粘性凝胶的约 95 至约 5 重量%，优选约 75 至约 15 重量%，并且最优选约 65% 至约 20 重量%。在一个尤其优选的实施方案中，该溶剂选自芳族醇、苯甲酸的低级烷基酯和芳烷基酯。目前最优选的溶剂是苜醇、苯甲酸苜酯以及苯甲酸的低级烷基酯。在某些实施方案中，该溶剂包含芳族醇(式 I)、芳族酸酯(式 II)和酮(式 III)的混合物。芳族醇与该酯或酮的重量比一般为约 1% 至约 99%，优选为约 10% 至约 90%，优选为约 20% 至约 80%。

在混合完成后约 1-2 天，用 Haake 电流计在 1 秒^{-1} 的剪切速率和 25 °C 下测得通过将聚合物和溶剂混合所形成的粘性凝胶一般表现出约 200 至约 200,000 泊，优选约 2,000 至约 50,000 泊，常常约 1,000 至约 50,000 泊的粘度。可以用常规的低剪切装置如 Ross 双行星式混合器混合约 10 分钟至约 1 小时来将该聚合物与溶剂混合，但是根据所制备组合物的特定物理特性，本领域技术人员可以选择更短或更长的混合周

期。因为常希望将该植入物以可注射组合物的形式进行给药，所以当形成为粘性凝胶的植入物时的平衡因素是该聚合物、溶剂和有益物质组分具有足够低的粘度以使其可以在施加压力的情况下通过一种小直径，例如，16号和更高，优选20号和更高，更优选22号和更高，更优选24号和更高型号的针。如果必需的话，可以用这里所述的乳化剂来调节用于注射的凝胶的粘度。该类组合物还应具有足够的形稳性从而使其可以定位保留并且如果需要的话可以被除去。本发明特定的凝胶或凝胶样组合物满足了该类需求。

C. 有益物质:

该有益物质可以是任选地与基本不会对本发明所获得的结果产生不利影响的可药用载体和另外的成分如抗氧化剂、稳定剂、渗透促进剂等等联用的任何生理学或药理学活性物质或药理学物质。该有益物质可以是已知可以被传递到人或动物体并且优选可溶于水而不是该聚合物溶解溶剂中的任何物质。这些物质包括药物、药品、维生素、营养物等等。所包括的符合这些描述的物质类型有低分子量化合物、蛋白质、肽、遗传物质、营养物、维生素、食品补充物、性杀菌剂、生育力抑制剂和助生育力剂。

可以由本发明传递的药物包括作用于外周神经、肾上腺素能受体、胆碱能受体、骨骼肌、心血管系统、平滑肌、血液循环系统、synoptic sites、神经效应器连接部位、内分泌和激素系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统、自体有效物质系统、消化和排泄系统、组胺系统和中枢神经系统的药物。适宜的物质可以选自例如，蛋白质、酶、激素、聚核苷酸、核蛋白、多糖、糖蛋白、脂蛋白、多肽、甾族化合物、镇痛剂、局部麻醉剂、抗生素类物质、化疗剂、免疫抑制剂、包括抗炎的皮质类固醇在内的抗炎剂、抗增生剂、抗有丝分裂剂、生成血管的物质、抗精神病物质、中枢神经系统(CNS)物质、抗凝剂、纤维蛋白溶解剂、生长因子、抗体、眼睛药物、和这些类物质的代谢物、类似物(包括合成和被取代的类似物)、衍生物(包括通过现有技术中公知的方法具有其它大分子的聚集物/融合物和具有无关的化学部分的共价物)片断、

和纯化、独立、重组和化学合成变型。

可以由本发明的组合物传递的药物的实例非限制性地包括普鲁卡因、盐酸普鲁卡因、丁卡因、盐酸丁卡因、可卡因、盐酸可卡因、氯普鲁卡因、盐酸氯普鲁卡因、丙美卡因、盐酸丙美卡因、哌罗卡因、盐酸哌罗卡因、己卡因、盐酸己卡因、纳依卡因、盐酸纳依卡因、benzoxinate、盐酸 benzoxinate、环美卡因、盐酸环美卡因、硫酸环美卡因、利多卡因、盐酸利多卡因、bupivacaine、盐酸 bupivacaine、mepivacaine、盐酸甲哌卡因、丙胺卡因、盐酸丙胺卡因、二丁卡因和盐酸二丁卡因、依替卡因、苯佐卡因、丙氧卡因、达克罗宁、普莫卡因、奥布卡因、乙二磺酸丙氯拉嗪(prochlorperzine)、硫酸亚铁、氨基己酸、盐酸美加明、盐酸普鲁卡因酰胺、硫酸苯丙胺、盐酸去氧麻黄碱、盐酸 benzamphetamine、硫酸异丙肾上腺素、盐酸芬美曲嗪、氯化氨甲酰甲胆碱、氯化醋甲胆碱、盐酸匹鲁卡品、硫酸阿托品、溴化东莨菪碱、碘化异丙酰胺、氯化三乙己苯铵、盐酸苯乙双胍、盐酸哌醋甲酯、胆茶碱、盐酸头孢氨苄、地芬尼多、盐酸美克洛嗪、马来酸丙氯拉嗪、酚苄明、马来酸硫乙哌丙嗪、茴茛酮(anisindone)、二苯茛酮赤藓醇四硝酸酯、地高辛、异氟磷、乙酰唑胺、醋甲唑胺、苄氟噻嗪、chloropromide、妥拉磺脲、醋酸氯地孕酮、非那二醇、别嘌醇、阿司匹林铝、甲氨蝶呤、醋磺胺异草唑、乙琥红霉素、氯化可的松、醋酸氢化皮甾酮(hydrocorticosterone acetate)、醋酸可的松、地塞米松以及其衍生物如倍他米松、曲安西龙、甲基睾酮、17-S-雌二醇、炔雌醇、炔雌醇3-甲基醚、泼尼松龙、17 α -羟基孕酮醋酸盐、19-去甲-孕酮、炔诺孕酮、炔诺酮、炔诺酮(norethisterone)、norethiederone、孕酮、诺孕酮、异炔诺酮、阿司匹林、消炎痛、萘普生、非诺洛芬、舒林酸、吲哚洛芬、硝酸甘油、硝酸异山梨酸酯、普萘洛尔、噻吗洛尔、阿替洛尔、阿普洛尔、西米替丁、可乐定、丙咪嗪、左旋多巴、氯丙嗪、甲基多巴、二羟苯丙氨酸、茶碱、葡萄糖酸钙、酮洛芬、布洛芬、头孢氨苄、红霉素、氟哌啶醇、佐美酸、乳酸亚铁、长春蔓胺、地西洋、酚苄明、地尔硫卓、米力农、头孢孟多酯钠、quanbenz、氢氯噻嗪、雷尼替丁、氟比

洛芬、fenufen、氟洛芬、托美丁、阿氯芬酸、甲灭酸、氟芬那酸、difuinal、尼莫地平、尼群地平、尼索地平、尼卡地平、非洛地平、利多氟嗪、噻帕米、加洛帕米、氯氯地平、米氟嗪、赖诺普利(lisinolpril)、依那普利、依那普利拉、卡托普利、雷米普利、法莫替丁、尼扎替丁、硫糖铝、依汀替丁、tetratolol、米诺地尔、氯氮草、地西洋、阿米替林、和丙咪嗪。另外的实例有蛋白质和肽类，其非限制性地包括成骨蛋白、胰岛素、秋水仙碱、高血糖素、促甲状腺激素、甲状旁腺和垂体激素、降钙素、肾素、催乳素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素、促卵泡成熟激素、绒毛膜促性腺激素、促性腺激素释放激素、牛生长激素、猪生长激素、催产素、加压素、GRF、生长激素抑制素、赖氨酸加压素、促胰酶素、黄体化激素、LHRH、LHRH 激动剂和拮抗剂、醋酸亮丙瑞林、干扰素如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、和共有干扰素、白介素、生长因子如表皮生长因子(EGF)、血小板衍生的生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子- α (TGF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、红细胞生成素(EPO)、胰岛素样生长因子-I(IGF-I)、胰岛素样生长因子-II(IGF-II)、白介素-1、白介素-2、白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肿瘤坏死因子- β (TNF- β)、干扰素- α (INF- α)、干扰素- β (INF- β)、干扰素- γ (INF- γ)、干扰素- ω (INF- ω)、集落刺激因子(CGF)、血管细胞生长因子(VEGF)、血小板生成素(TPO)、基质细胞衍生的因子(SDF)、胎盘生长因子(PIGF)、肝细胞生长因子(HGF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、得自神经胶质的 neurotrophin 因子(GDNF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、睫状亲神经因子(CNTF)、成骨蛋白(bone morphogenic proteins)(BMP)、凝结因子、人胰腺激素释放因子、这些化合物的类似物和衍生物、以及这些化合物可药用的盐、或其类似物或衍生物。

可以由本发明组合物传递的药物的另外的实例非限制性地包括抗增殖剂/抗有丝分裂剂(包括天然产品如长春花生物碱(即长春花碱, 长春新碱、和长春瑞滨)、紫杉醇、epidipodophyllotoxins(即依托泊苷、替尼泊苷))、抗生素(更生霉素, 放线菌素 D, 柔红霉素, 阿霉素和伊达比

星)、蒽环类抗生素、米托蒽醌、博莱霉素、普卡霉素(光辉霉素)和丝裂霉素、酶类(全身代谢 L-天门冬酰胺和剥夺不具有合成自己的天门冬酰胺能力的细胞的 L-天门冬酰胺酶);抗血小板剂如 G(GP) II_b III_a 抑制剂和玻璃粘附蛋白受体拮抗剂;抗增殖剂/抗有丝分裂的烷化剂如氮芥类物质(双氯乙基甲胺、环磷酰胺和类似物、美法仑、苯丁酸氮芥)、乙撑亚胺和甲基蜜胺(六甲蜜胺和噻替派)、烷基磺酸盐-白消安、nirtosoureas(卡莫司汀(BCNU)和类似物、链佐星)、trazenes-dacarbazine(DTIC);抗增殖剂/抗有丝分裂的抗代谢物如叶酸类似物(甲氧蝶呤)、嘧啶类似物(氟尿嘧啶、氟尿苷、和阿糖胞苷)、嘌呤类似物和相关的抑制剂(巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司它汀和 2-氯去氧腺苷(克拉屈滨));铂配位络合物(顺铂、卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特;激素(即雌激素);抗精神病物质,(如抗精神病药、精神安定药、镇静剂和与多巴胺、组胺、毒蕈碱胆碱能、肾上腺素能和血清素受体结合的抗精神病物质,非限制性地包括吩噻嗪类物质、噻吨类物质、丁酰苯类物质、dibenzoxazepines、二苯并二氮蕈类物质和二苯基丁基哌啶类物质);中枢神经系统(CNS)物质;抗凝剂(肝素、合成的肝素盐和其它凝血酶抑制剂);纤维蛋白溶解剂(如组织纤溶酶原活化剂、链激酶和尿激酶)、阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗;抗转移剂;抑制分泌的物质(breveldin);抗炎剂:如肾上腺皮质激素族化合物(可的索、可的松、氟氢可的松、泼尼松、泼尼松龙、6 α -甲基泼尼松龙、曲安西龙、倍他米松、和地塞米松)、非甾族物质(水杨酸衍生物即阿司匹林;对-氨基苯酚衍生物即对乙酰氨基酚);吲哚和茚乙酸(消炎痛、舒林酸、和依托度酸(etodalac))、杂芳基乙酸(托美丁、双氯芬酸、和酮咯酸)、芳基丙酸(布洛芬和衍生物)、邻氨基苯甲酸(甲灭酸、和甲氯芬那酸)、烯醇型酸(吡罗昔康、腾诺息卡、保泰松、和 oxyphenthatrazone)、萘普酮、金化合物(金诺芬、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠);免疫抑制剂:(环孢菌素 A、他克莫司(FK-506)、西罗莫司(雷帕霉素)、硫唑嘌呤、霉酚酸酯);生成血管的物质:血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF);血管紧张素受体阻滞剂;一氧化

氮供体;反义寡核苷酸以及其组合;细胞周期抑制剂、mTOR 抑制剂、和生长因子信号转导激酶抑制剂、这些化合物的类似物和衍生物、以及这些化合物可药用的盐、或其类似物或衍生物。

在某些优选的实施方案中,该有益物质包括趋化生长因子、增生性生长因子、刺激生长因子、和转化肽生长因子,包括下面生长因子族的基因、前体、转移后变型、代谢物、结合蛋白、受体、受体激动剂和拮抗剂:表皮生长因子(EGFs)、血小板衍生生长因子(PDGFs)、胰岛素样生长因子(IGFs)、成纤维细胞-生长因子(FGFs)、转化生长因子(TGFs)、白介素(ILs)、集落刺激因子(CSFs、MCFs、GCSFs、GMCSFs)、干扰素(IFNs)、内皮生长因子(VEGF、EGFs)、红细胞生成素(EPOs)、血管生成素(ANGs)、胎盘衍生生长因子(PIGFs)、和低氧诱导的转录调节剂(HIFs)。

本发明还发现与该类物质用于局部应用的化疗剂一起给药可以避免全身副作用或将全身副作用最小化。可以将包含化疗剂的本发明的凝胶直接注射到肿瘤组织中以用于该化疗剂在长时间内的持续传递。在一些情况中,特别是在将肿瘤切除后,可以将该凝胶直接植入到所产生的空穴中或者可以以涂层的形式将其应用到剩余的组织上。在手术后将该凝胶植入的情况中,其可以利用具有更高粘性的凝胶,这是因为其不必通过小直径针。可以用本发明的操作传递的代表性化疗剂包括,例如,卡铂、顺铂、紫杉醇、BCNU、长春新碱、喜树碱、依托泊苷(etoposide)、细胞因子、核酶、干扰素、寡核苷酸和可以抑制肿瘤基因的翻译和转录的寡核苷酸序列、上述物质的功能性衍生物、以及通常公知的化疗剂如这些在 US 5,651,986 中所描述的物质。本发明的应用特别是可用于水溶性化疗剂如例如顺铂和卡铂以及紫杉醇的水溶性衍生物的持续传递。本发明可以将突释作用最小化的这些特性在所有类型的水溶性有益物质的给药中都特别有利,对于临床有用和有效但是具有不利副作用的这些化合物更是特别有利。

就上述没有提及的程度而言,还可以使用在上述 US 5,242,910 中所描述的有益物质。本发明的一个特定优点是可以将一些难以微囊化或

加工成微球的被混入到病毒和非病毒性载体中物质如蛋白，例如酶溶菌酶、和 cDNA、以及 DNA 混入到本发明的组合物中而不会存在由于接触高温和常常存在于其它加工技术中的变性溶剂而造成的变性。

该有益物质优选地以平均粒度为约 0.1 至约 250 微米，优选约 1 至约 200 微米并且常常为 30 至 125 微米的微粒的形式被混入到由聚合物和溶剂所形成的粘性凝胶中。例如，已经通过将包含 50% 蔗糖和 50% 小鸡溶菌酶(以干重为基础)以及 10-20% hGH 和 15-30 mM 醋酸锌的混合物的水性混合物喷雾干燥或冷冻干燥来制备平均粒度为约 5 微米的微粒。在附图所示的某些实例中已经使用了该类微粒。还可以用使用适宜冷冻和干燥周期的常规冷冻干燥方法来形成不同尺度的有益物质微粒。

为了形成有益物质微粒在由聚合物和溶剂所形成的粘性凝胶中的混悬液或分散体，可以在周围环境下使用任何常规的低剪切装置如 Ross 双行星式混合器。在这种方法中，可以在有益物质基本不降解的情况下获得有益物质的有效分布。

所说的有益物质一般以占所说聚合物混合物、溶剂、和有益物质联合数量约 0.1% 至约 50 重量%，优选约 1% 至约 30%，更优选约 2% 至约 20%，并且常常为 2 至 10 重量%的数量溶解或分散于所说的组合物中。根据组合物中所存在有益物质的数量，可以获得不同的释放性和突释指数。更特定地，对于给定的聚合物和溶剂而言，通过调节这些组分的数量和有益物质的数量，可以获得与有益物质从该组合物的扩散相比更依赖于聚合物的降解的释放性，或者反之亦然。在这方面，在较低的有益物质负载比例下，通常获得反映聚合物降解的释放性，其中随着时间的流逝，释放速率增加。在较高的负载比例下，通常得到由有益物质的扩散所造成的释放曲线，其中随着时间的流逝，释放速率降低。在中等负载比例下，可以得到组合释放，从而使得如果需要的话，可以获得基本恒定的释放速率。为了将突释最小化，优选占整个凝胶组合物即聚合物、溶剂和有益物质 30% 重量或更低重量的有益物质负载量，并且更优选 20% 或更低的负载量。

将对释放速率和有益物质负载量进行调节以在所需的传递时间内提供有益物质治疗有效的传递。该有益物质优选地将以高于有益物质在水中的饱和浓度的浓度存在于聚合物凝胶中从而提供一种有益物质可以由其进行分散的药物储库。虽然有益物质的释放速率取决于特定情况，如被给药的有益物质，但可以在约 24 小时至约 180 天，优选 24 小时至约 120 天，更优选 24 小时至约 90 天，常常为 3 天至约 90 天的时期内得到约 0.1 微克/天至约 10 毫克/天，优选约 1 微克/天至约 5 毫克/每天，更优选约 10 微克/天至约 1 毫克/天的释放速率。此外，可以通过调节所注射储库凝胶的数量来调节有益物质的剂量。如果传递发生在更短的时间内，则可以传递更高的数量。一般而言，如果可以耐受更高的突释，则可以使用更高的释放速率。例如在该凝胶组合物被手术植入的情况中，或者在当同时进行用于治疗疾病状态或另外的情况的手术时被用作“遗留”储库的情况中，其可以提供如果该植入物被注射的话将被正常给药的更高剂量。此外，可以通过调节所植入的凝胶或所注射的可注射凝胶的体积来控制有益物质的剂量。在植入到个体体内后第一个 24 小时中，该系统优选释放 40% 重量或更低重量的存在于该粘性凝胶中的有益物质。在植入后第一个 24 小时中，更优选地释放 30% 或更低重量的有益物质，并且所植入的组合物具有 12 或更低，优选 8 或更低的突释指数。

D. 任选的另外组分:

该凝胶中可以存在其它组分，在一定程度上需要存在这些成分或者其可以为该组合物提供有用的性质，所说的其它组分如聚乙二醇、吸湿剂、稳定剂、成孔剂、触变剂等等。当该组合物包含在水性环境中可溶解或不稳定的肽或蛋白时，其十分希望在该组合物中包含可以是例如稳定剂的溶解度调节剂。在 US 5,654,010 和 5,656,297 中对各种调节剂进行了描述，其公开内容在这里被引入作为参考。例如，在 hGH 的情况中，其优选包含一定数量的二价金属盐，优选锌盐。可以与有益物质形成络合物或缔合从而提供稳定作用或调节释放作用的该类调节剂和稳定剂的实例包括金属阳离子，优选二价金属阳离子，其可以以碳酸镁、碳酸锌、碳酸钙、醋酸镁、硫酸镁、醋酸锌、硫酸锌、氯化锌、氯化镁、氧化镁、氢氧化镁、其它抗酸剂等等。所用该类物质的数量将取决于所

形成络合物的性质(如果存在任何络合物的话)、或者有益物质和该物质之间的缔合性质。通常可以使用约 100:1 至 1:1, 优选 10:1 至 1:1 的溶解度调节剂或稳定剂与有益物质的摩尔比。

成孔剂包括当与体液接触时可以溶解、分散或分解从而在该聚合物基质中产生一些孔或通道的可生物相容的物质。一般可以方便地用水溶性有机或非有机物质如糖类(例如, 蔗糖、葡萄糖)、水溶性盐(例如, 氯化钠、磷酸钠、氯化钾、和碳酸钠)、水溶性溶剂如 N-甲基-2-吡咯烷酮和聚乙二醇以及水溶性聚合物(例如, 羧甲基纤维素、羟丙基纤维素等等)作为成孔剂。该类物质的存在量可以为聚合物重量的约 0.1% 至约 100% 重量, 但是一般小于聚合物重量的 50% 重量, 并且更典型地小于聚合物重量的 10-20%。

触变剂包括可以赋予所说的聚合物凝胶触变性的物质, 如低级链烷醇(例如乙醇、异丙醇)等等。应当清楚的是, 本发明的触变剂不能组成通过简单降低该组合物的组分浓度来降低粘度的纯粹的稀释剂或聚合物溶剂。使用常规稀释剂可以降低粘度, 但是, 当将该稀组合物注射时也可能造成之前所述的突释作用。相反, 通过选择触变剂从而使得在注射时, 该触变剂对最初系统的释放性几乎没有影响来对本发明可注射的储库组合物进行制备以避免突释作用。优选在被注射到个体后第一个 24 小时内, 该系统释放了粘性凝胶中所存在有益物质中的 40% 或更低重量。更优选地, 在植入后第一个 24 小时, 30% 或更低重量的有益物质被释放, 并且所植入的组合物具有 12 或更低, 优选 8 或更低的突释指数。

II. 实用性和给药:

该植入物的给药方法并不限于注射, 但是注射常常是优选的传递方式。在该植入物将以遗留产品形式进行给药的情况中, 其可以被成形为适合安放到手术结束后存在的体腔中的形式或者其可以以可流动的凝胶形式通过将该凝胶涂刷或铺到残余的组织或骨上而被应用。该类应用可以使得凝胶中有益物质的负载量高于用可注射组合物时一般所存在的浓度。

不含有益物质的本发明的组合物可用于伤口愈合、骨修复和其它结

构支撑目的。

1000138]为了进一步对本发明的各方面进行理解,根据下面的实施例得到了之前所述的附图中所述的结果。

实施例 1

储库凝胶制备

[000139 如下那样制备用于该组合物可注射储库中的凝胶基质。将一个玻璃容器在一种 Mettler PJ3000 自顶装料天平上称皮重。将固有粘度为 0.15 的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)], (50/50 的 L/G 比例) (PLGA-BPI, Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL)、和 Resomer® PLGA RG502 (50/50 的 L/G 比例)、或 Resomer® PLGA RG503 (50/50 的 L/G 比例)称重到该比例容器中。将包含聚合物的该玻璃容器称皮重并向其中加入相应的溶剂。在下表中列出了被表示为各种聚合物/溶剂组合百分比形式的数量。将该聚合物/溶剂混合物在 250 ± 50 rpm 下搅拌(IKA 电动搅拌器, IKH-Werke GmbH & Co., Stanfen, 德国)约 5-10 分钟,产生一种包含聚合物微粒的粘性糊状物质。将包含该聚合物/溶剂混合物的容器密封并在间歇搅拌的情况下,根据溶剂和聚合物类型以及溶剂和聚合物比例将其在温度受控的被平衡至 37°C 的恒温器中放置 1 至 4 天。当其成为一种澄清的琥珀酸均匀溶液时,将该聚合物/溶剂混合物从恒温器中取出。其后,将该混合物在烘箱 (65°C) 中放置 30 分钟。注意到在从烘箱中取出时 PLGA 溶解于该聚合物中。

用下面的溶剂或溶剂混合物以及下面的聚合物制备另外的储库凝胶基质,所说的溶剂或溶剂混合物有:苯甲酸苄酯、苄醇、苯甲酸乙酯、以及其混合物,所说的聚合物有:聚(D,L-丙交酯)Resomer® L104, PLA-L104, 代号 33007, 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG502, 代码 0000366, 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG502H, PLGA-502H, 代号 260187, 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG503, PLGA-503, 代号 0080765, 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG755, PLGA-755, 代号 95037, 聚 L-丙交酯 MW 2,000 (Resomer® L 206, Resomer® L207, Resomer® L 209, Resomer® L 214); 聚 D,L 丙交酯 (Resomer® R 104, Resomer® R 202,

Resomer® R 203, Resomer® R 206, Resomer® R 207, Resomer® R 208); 聚 L-丙交酯-共-D,L-丙交酯 90:10 (Resomer® LR 209); 聚 D-L-丙交酯-共-乙交酯 75:25 (Resomer® RG 752, Resomer® RG 756); 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 85:15 (Resomer® RG 858); 聚 L-丙交酯-共-三亚甲基碳酸酯 70:30 (Resomer® LT 706); 聚 二噁烷酮 (Resomer® X 210) (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA); DL-丙交酯/乙交酯 100:0 (MEDISORB® Polymer 100 DL High, MEDEISORB® Polymer 100 DL Low); DL-丙交酯/乙交酯 85/15 (MEDISORB® Polymer 8515 DL High, MEDISORB® Polymer 8515 DL Low); DL-丙交酯/乙交酯 75/25 (MEDISORB® Polymer 7525 DL High, MEDISORB® Polymer 7525 DL Low); DL-丙交酯/乙交酯 65/35 (MEDISORB® Polymer 6535 DL High, MEDISORB® Polymer 6535 DL Low); DL-丙交酯/乙交酯 54/46 (MEDISORB® 聚合物 5050 DL High, MEDISORB® Polymer 5050 DL Low); 和 DL-丙交酯/乙交酯 54/46 (MEDISORB® Polymer 5050 DL 2A (3), MEDISORB® Polymer 5050 DL 3A (3), MEDISORB® Polymer 5050 DL 4A (3)) (Medisorb Technologies International L. P., Cincinnati, OH); 和聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 50:50; 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 65:35; 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 75:25; 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 85:15; 聚 DL-丙交酯; 聚 L-丙交酯; 聚 乙交酯; 聚ε-己内酯; 聚 DL-丙交酯-共-己内酯 25:75; 和聚 DL-丙交酯-共-己内酯 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL)。

表 1

制剂	PLGA RG503 ^a (重量%)	PLGA RG502 ^b (重量%)	LMW PLGA ^c (重量%)	苯甲酸苄醇 (重量%)	苄醇 (重量%)
1	0	50	0	50	0
2	7.5	24.5	18	50	0
3	10.5	0	39.5	50	0
4	0	50	0	25	25
5	7.5	24.5	18	25	25
6	10.5	0	39.5	25	25
7	0	50	0	0	50
8	7.5	24.5	18	0	50
9	10.5	0	39.5	0	50
10	0	45	0	50	5
11	6.8	22	16.2	50	5
12	9.5	0	35.5	50	5
13	0	45	0	41.3	13.7
14	6.8	22	16.2	41.3	13.7
15	9.5	0	35.5	41.3	13.7
16	0	45	0	0	55
17	6.8	22	16.2	0	55
18	9.5	0	35.5	0	55
19	0	40	0	45	15
20	6	19.6	14.4	45	15
21	8.4	0	31.6	45	15
22 ^d	0	45	0	45	0
23 ^d	9.5	0	35.5	45	0

a- 高分子量 (HMW) PLGA (RG 503), MW = 38,000;

b- 中等分子量 (MMW) PLGA RG 502, MW= 16,000;

c- 低分子量 (LMW) PLGA, MW = 8,000; 和

d- 10% 药物负载量。

实施例 2

hGH 微粒制备

人生长激素 (hGH) 微粒 (任选地包含醋酸锌) 的制备如下:

用浓缩/透析选择器透滤 (diafiltering) 装置将 hGH 水溶液 (5 mg/ml) (BresaGen Corporation, Adelaide, 澳大利亚) 浓缩至 10 mg/mL。将该进行了透滤的 hGH 溶液用 5 倍体积的 tris 或磷酸盐缓冲溶液 (pH

7.6) 进行洗涤。然后通过用常规技术喷雾干燥或冷冻干燥来形成 hGH 微粒。用设定为下面参数的 Yamato Mini 喷雾干燥器将包含 hGH (5 mg/ml) 的磷酸缓冲溶液 (5 或 50 mM) (并且当制备络合 Zn 的微粒时还任选地包含各种水平的醋酸锌 (0 至 30 mM)) 喷雾干燥:

喷雾干燥参数	设置
雾化空气	2psi
入口温度	120℃
吸气转盘	7.5
溶液泵	2-4
主空气阀门	40-45psi

得到粒度范围为 2-100 微米的 hGH 微粒。用 Durastop μ P 冷冻干燥器根据下面的冷冻和干燥循环由包含 hGH (5 mg/mL) 的 tris 缓冲溶液 (5 或 50 mM: pH 7.6) 来制备冷冻干燥微粒:

冷冻周期	以 2.5℃/min 的速度下降至 -30℃ 并保留 30 分钟
	以 2.5℃/min 的速度下降至 -30℃ 并保留 30 分钟
干燥周期	以 0.5℃/min 的速度升至 10℃ 并保留 960 分钟
	以 0.5℃/min 的速度升至 20℃ 并保留 480 分钟
	以 0.5℃/min 的速度升至 25℃ 并保留 300 分钟
	以 0.5℃/min 的速度升至 30℃ 并保留 300 分钟
	以 0.5℃/min 的速度升至 5℃ 并保留 5000 分钟

得到粒度范围为 2-100 微米的 hGH 微粒。

实施例 3

hGH-硬脂酸微粒制备

如下那样制备人生长激素 (hGH) 微粒: 将冷冻干燥的 hGH (3.22 克, Pharmacia-Upjohn, Stockholm, 瑞典) 和硬脂酸 (3.22 克, 纯度为 95%, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) 混合并研磨。将该进行了研磨得材料在 13 mm 圆形冲模中用 10,000 磅的压力压缩 5 分钟。将所压制的片剂进行研磨并将其用 70 目筛进行筛分, 然后用 400 目筛筛分, 得到粒度范围为 38-212 微米的微粒。

实施例 4

布比卡因碱制备

将盐酸布比卡因 (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) 以 40 mg/ml 的浓度 (饱和) 溶解于去离子水 (DI) 中。向这种溶液中加入计算数量的氢氧化钠 (以 1 N 溶液的形式加入) 并将最终混合物的 pH 调至 10 以使布比卡因碱沉淀。将沉淀出来的产物过滤, 并再用 DI 水洗涤至少三次。将该沉淀产物在真空中在约 40°C 下干燥 24 小时。

实施例 5

布比卡因微粒制备

如下那样来制备布比卡因药物微粒 (既包括碱又包括盐酸盐)。将盐酸布比卡因 (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) 或实施例 4 所制备的布比卡因碱研磨, 然后用 3" 不锈钢筛将其筛分至固定的范围。典型的范围包括 25 μm 至 38 μm 、38 μm 至 63 μm 、以及 63 μm 至 125 μm 。

实施例 6

布比卡因-硬脂酸微粒制备

布比卡因微粒的制备如下: 将盐酸布比卡因 (100 克, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) 研磨, 然后用 63-125 微米筛筛分。将布比卡因微粒和硬脂酸 (100 克, 95% pure, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) 混合并研磨。将该进行了研磨的物质用 13 mm 圆形冲模用 5,000 磅的压力压缩 5 分钟。将该压缩片研磨并用 120 目筛, 然后用 230 目筛筛分, 得到粒度范围为 63-125 微米的微粒。

实施例 7

药物负载量

将如上那样制备的含有或不含有硬脂酸的包含有益物质的微粒以 10-30 重量% 的数量加入到一种凝胶基质中并将其手动混合直至该干粉未被完全润湿。然后, 用带有所连接的方头金属刮刀的 Caframo 机械搅拌器通过常规混合将该乳状的浅黄色微粒/凝胶混合物仔细混合。将最后的均匀的储库组合物转移到 3、10 或 30 cc 用完即可丢弃的注射器中进行储存或分散。

根据上述方法制备有代表数目的可植入的储库并对有益物质的体

外释放与时间的函数关系进行研究并且还通过测定有益物质的血清或血浆浓度与时间的函数关系来测定有益物质的释放来用大鼠进行体内研究。

实施例 8

布比卡因体内研究

按照一种开放方案用大鼠进行体内研究(每组 4 或 5 只大鼠)来测定通过本发明的植入系统将布比卡因全身给药时布比卡因的血浆水平。将布比卡因储库凝胶组合物装填到 0.5 cc 用完即可丢弃的注射器中。将用完即可丢弃的 18 号针连接到该注射器中并用一种循环浴将其加热至 37°C。将布比卡因储库凝胶组合物注射到大鼠体内并以所指定的时间间隔(在第 1 小时、第 4 小时和第 1、2、5、7、9 和 14、21 和 28 天)取血并用 LC/MS 对布比卡因进行分析。

实施例 9

hGH 体内研究

按照一种开放方案用大鼠进行 hGH 体内研究以测定在将 hGH 通过本发明的植入系统全身给药时 hGH 的血清水平。将储库凝胶 hGH 组合物装填到定制的 0.5 cc 用完即可丢弃的注射器中。将用完即可丢弃的 16 号针连接到该注射器上并用一种循环浴将其加热至 37°C。将储库凝胶 hGH 组合物注射到免疫抑制的大鼠体内并以特定的时间间隔采集血样。在进行分析前,将所有的血清样品都储存在 4°C 下。用一种放射免疫试验(RIA)对该样品完整的 hGH 含量进行分析。

实施例 10

储库凝胶组合物的粘度和注射力测量

用 Bohlin CVO 120 流变仪来对该储库基质组合物的粘度进行试验。所有的试验都是用 20 mm 平行板在 24°C 下进行的。在 Instron 张力试验装置上对该储库基质组合物的注射力进行试验,其中测定以 1 ml/分钟的速度移动注射器活塞所需的最大力。在 Instron 试验前将基质组合物预填充到 Hamilton 注射器中。所有的试验都是用 24 号 0.5 英寸长的针在室温下进行的。

实施例 11

苯甲酸苄酯中的基质组合物

用作为溶剂的苯甲酸苄酯和各种分子量分布的 PLGAs (单峰形如 PLGA RG502, 双峰形如 HMW PLGA RG503 与 LMW PLGA 的混合物, 或多峰形如 HMW PLGA RG503、MMW RG502 和 LMW PLGA 的混合物, 见表 1 制剂 1-3) 以 50/50 的聚合物/溶剂比例制备储库基质。正如可以在图 1 中看到的那样, 使用如本发明所述的具有双峰分子量分布的基质组合物时发现了显著的剪切稀化行为。

实施例 10

具有各种分子量分布的 PLGAs 的 GPC 测量

用配有 Waters 410 差示折光检测器的 Waters600E (Milford, MA) 通过凝胶渗透色谱法 (GPC) 来测量 PLGAs 的分子量和分子量分布, 用 THF 作为溶剂, 洗脱速度为 1 ml/分钟。用聚苯乙烯作为标准品。如图 2 所示, 实施例 11 (制剂 1、2&3) 所用的三种 PLGAs 具有 16,000 的 M_w , 但是对于单峰、双峰和多峰 MWD PLGAs 而言分别具有 1.90、2.75 和 2.34 的分子量分布 (MWD, M_w/M_n)。

实施例 13

在苄醇中的具有 50/50 的聚合物/溶剂比例的基质组合物

还用作为溶剂的苄醇和具有各种分子量分布的 PLGAs (单峰形如 MMW PLGA RG502, 双峰形如 HMW PLGA RG503 与 LMW PLGA 的混合物, 或多峰形如 HMW PLGA RG503、MMW RG502 和 LMW PLGA 的混合物, 见表 1 制剂 4-6) 以 50/50 的聚合物/溶剂比例来制备储库基质。如图 3 所示, 用本发明所述的具有双峰形和多峰形分子量分布的基质制剂都发现了显著的剪切稀化行为。

实施例 14

在苄醇中的具有 45/55 的聚合物/溶剂比例的基质组合物

用作为溶剂的苄醇和具有各种分子量分布的 PLGAs (单峰形如 MMW PLGA RG502, 双峰形如 HMW PLGA RG503 与 LMW PLGA 的混合物, 或多峰形如 HMW PLGA RG503、MMW RG502 和 LMW PLGA 的混合物, 见表 1 制剂 7-9)

以 45/55 的聚合物/溶剂比例制备储库基质。如图 4 & 5 所示,用本发明所述的具有双峰和多峰分子量分布的基质组合物都发现了显著的剪切稀化行为和较低的注射力。

实施例 15

在苯甲酸苄酯和苄醇混合物 (25/25) 中的基质组合物

用作为溶剂的苯甲酸苄酯和苄醇混合物 (50/50) 和具有各种分子量的 PLGAs (单形态如 MMW PLGA RG502, 双峰形如 HMW PLGA RG503 与 LMW PLGA 的混合物, 或多峰形如 HMW PLGA RG503、MMW RG502 和 LMW PLGA 的混合物, 见表 1 制剂 10-12) 以 50/50 的聚合物/溶剂比例制备储库基质。如可以从图 6 & 7 看到的那样,用本发明所述的具有双峰和多峰分子量分布的基质组合物都可以发现显著的剪切稀化行为和较低的注射力。

实施例 16

苯甲酸苄酯和苄醇混合物 (41.3/13.7) 中的基质组合物

用作为溶剂的苯甲酸苄酯和苄醇的混合物 (41.3/13.7) 和具有各种分子量分布的 PLGAs (单形态如 MMW PLGA RG502, 双峰形如 HMW PLGA RG503 与 LMW PLGA 的混合物, 或多峰形如 HMW PLGA RG503、MMW RG502 和 LMW PLGA 的混合物, 见表 1 制剂 13-15) 以 45/55 的聚合物/溶剂制备储库基质。正如可以在图 8 中看到的那样,用本发明所述的具有双峰和多峰分子量分布的基质组合物都可以观察到显著的剪切稀化行为。

实施例 17

具有 45/55 的聚合物/溶剂比例的苄醇混合物中的基质组合物

用作为溶剂的苄醇和具有各种分子量分布的 PLGAs (单形态如 MMW PLGA RG502, 双峰形如 HMW PLGA RG503 与 LMW PLGA 的混合物, 或多峰形如 HMW PLGARG503、MMW RG502 和 LMW PLGA 的混合物, 见表 1 制剂 16-18) 以 45/55 的聚合物/溶剂比例制备储库基质。正如可以在图 9 & 10 中看到的那样,用本发明所述的具有双峰和多峰分子量分布的基质组合物都可以发现显著的剪切稀化行为和较低的注射力。

实施例 18

在苯甲酸苄酯和苄醇混合物中的(45/15)具有40/60的聚合物/溶剂比例的基质组合物

用作为溶剂的苯甲酸苄酯和苄醇的混合物(45/15)和具有各种分子量分布的 PLGAs (单形态如 MMW PLGA RG502, 双峰形如 HMW PLGA RG503 与 LMW PLGA 的混合物, 或多峰形如 HMW PLGA RG503、MMW RG502 和 LMW PLGA 的混合物, 见表 1 制剂 19-21) 以 40/60 的聚合物/溶剂比例制备储库基质。正如可以在图 11 & 12 中看到的那样, 用本发明所述的具有双峰和多峰分子量分布的基质组合物都可以发现显著的剪切稀化行为和较低的注射力。

实施例 19

具有不同 PLGA 分子量分布的布比卡因储库组合物的体内研究

如表 1 所示, 可以在不同的溶剂如苯甲酸苄酯、苄醇、以及其混合物用不同的聚合物/溶剂比例由具有不同分子量分布的 PLGAs 制备各种储库基质组合物。在含有或不含有疏水性赋形剂如硬脂酸(SA)的情况下可以用负载的药物微粒将该储库组合物制备成本发明所述的储库基质。

如表 1 所述, 在苯甲酸苄酯中用具有两种不同分子量分布的 PLGAs (单形态如 MMW PLGA RG502, HMW 双峰形如 PLGA RG503 与 LMW PLGA 的混合物, 表 1 制剂 22-23) 制备布比卡因储库。图 13 说明了由制剂 22 & 23 获得的布比卡因有代表性的大鼠体内释放性。

如这些实施例所述, 使用具有双峰分子量分布的 PLGA 的储库组合物表现出与使用单分子量分布的储库组合物的释放速率相似的释放速率, 但是其表现出显著的剪切稀化行为和较低的注射力。

用上述实例性实施方案对本发明所有方面进行解释, 而不是用其对本发明进行限制。因此在具体实施时, 本发明能有许多变型, 这些变型可以由本领域技术人员由这里所包含的说明获得。认为所有该类变型和修改都在本发明的范围和精神内。

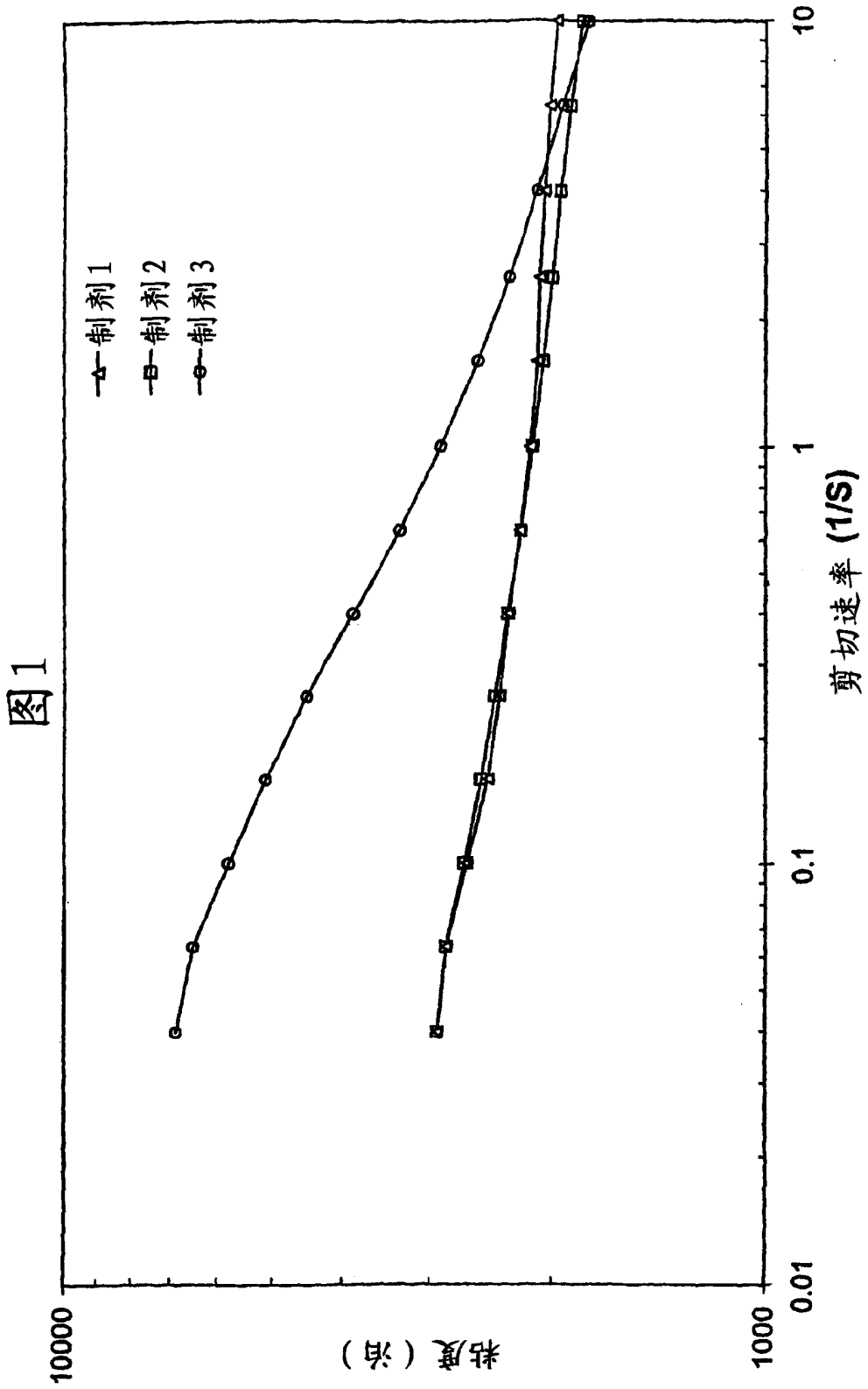
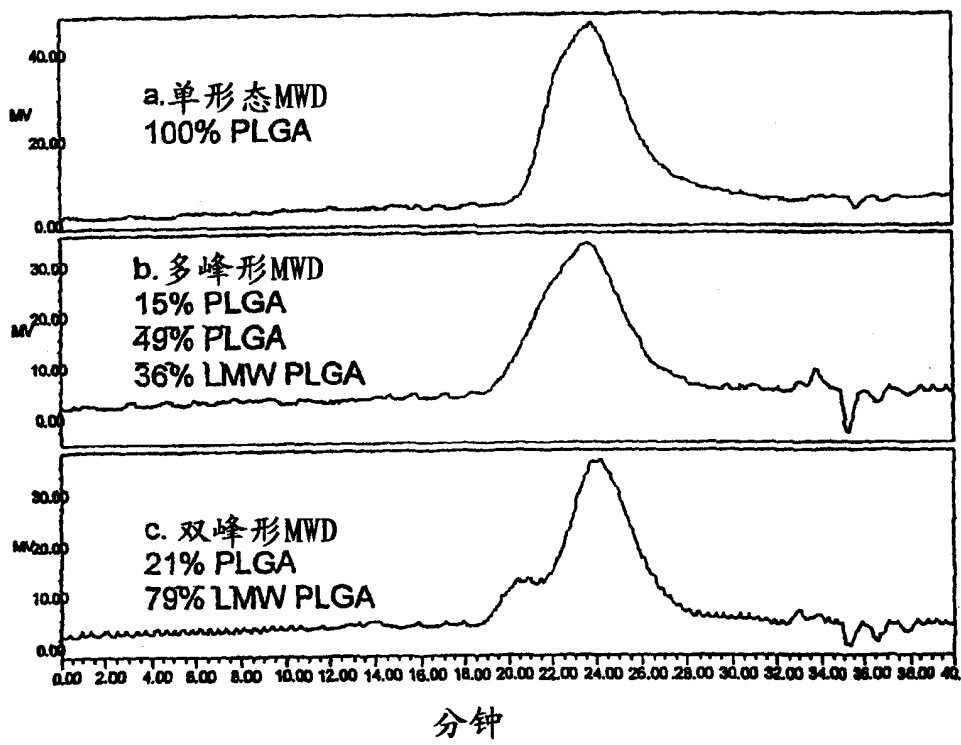


图2

具有不同MW分布的PLGAs的GPC图
(a. 单形态 b. 多峰形 c. 双峰形)



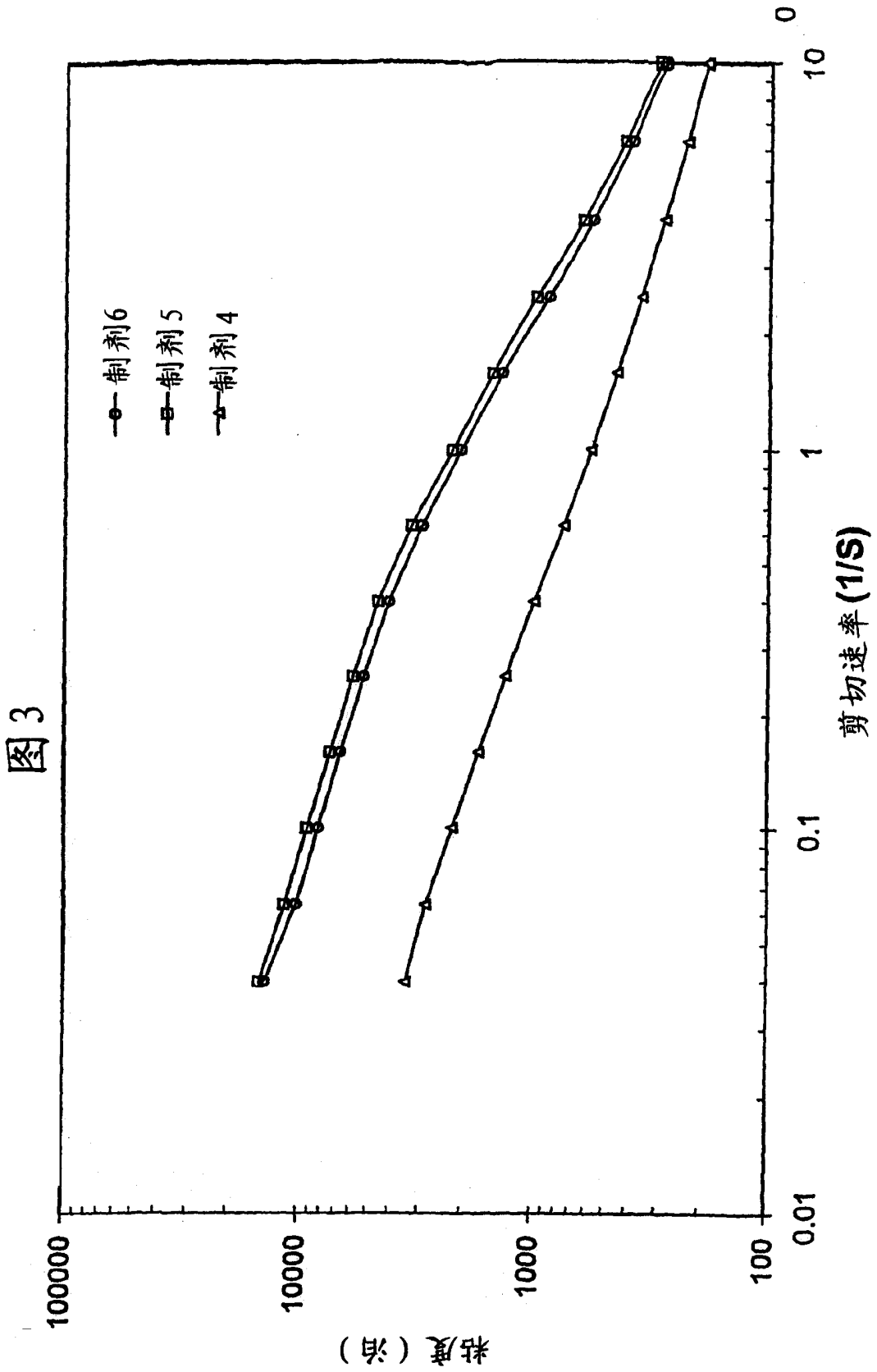
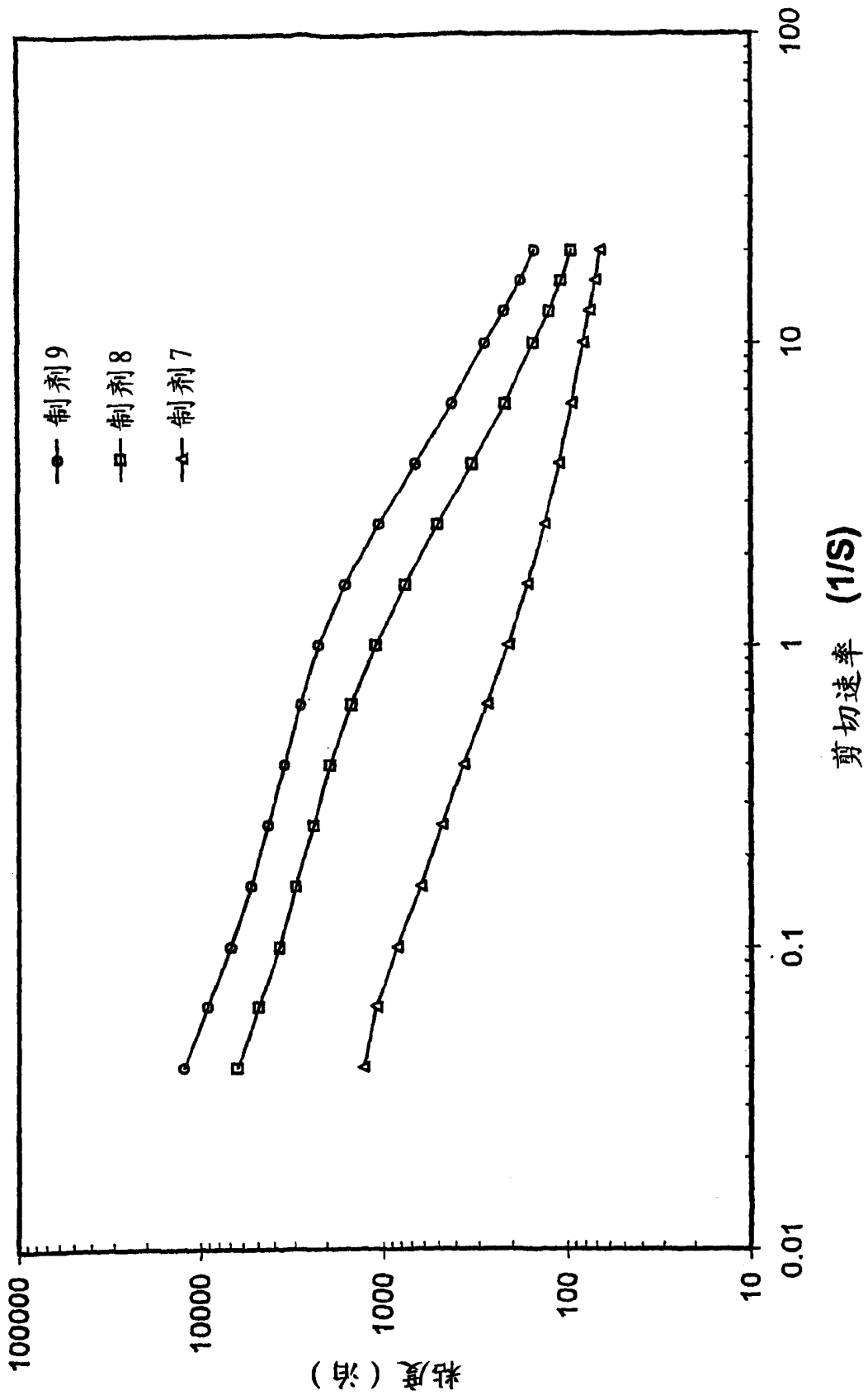
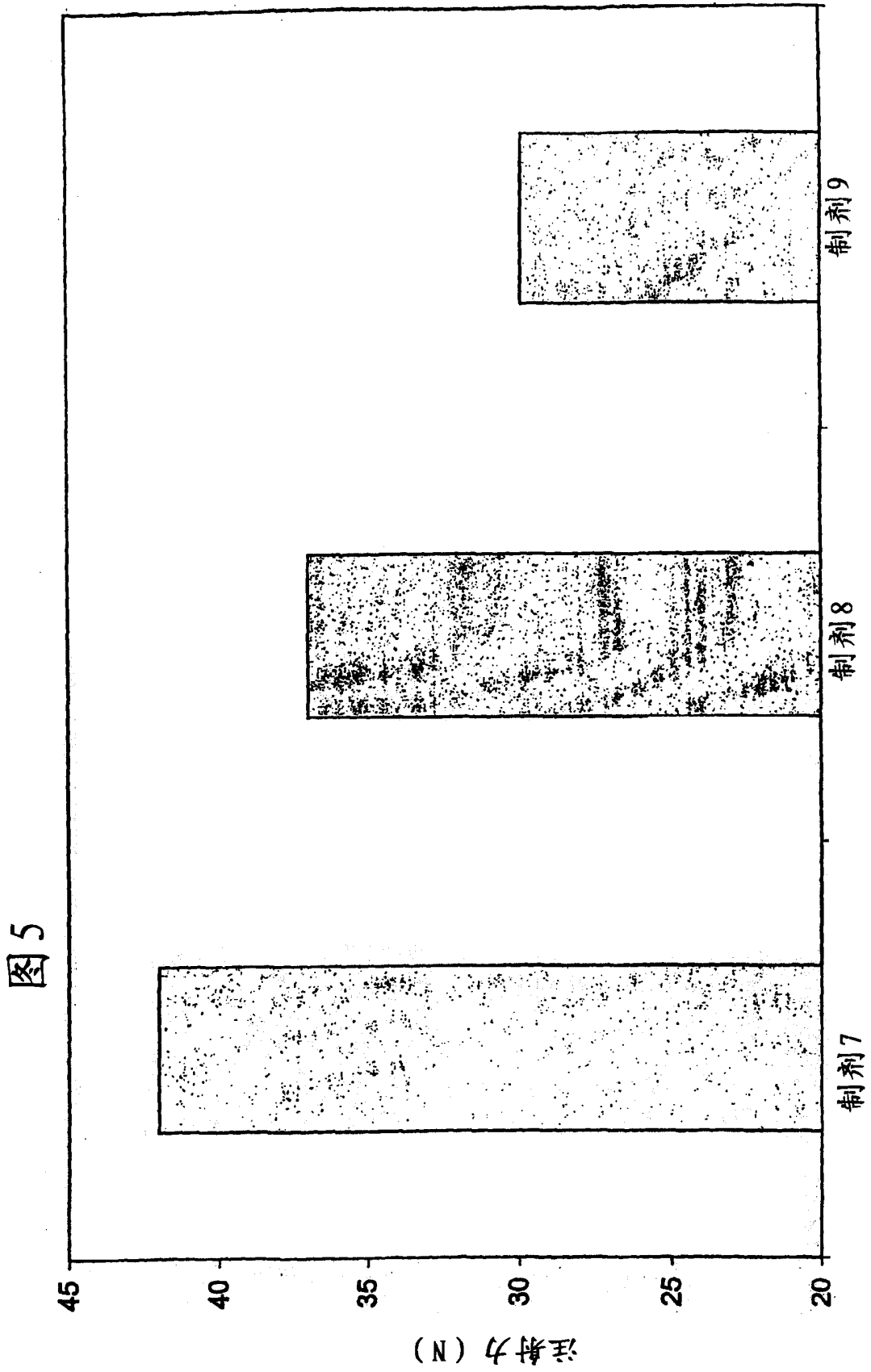
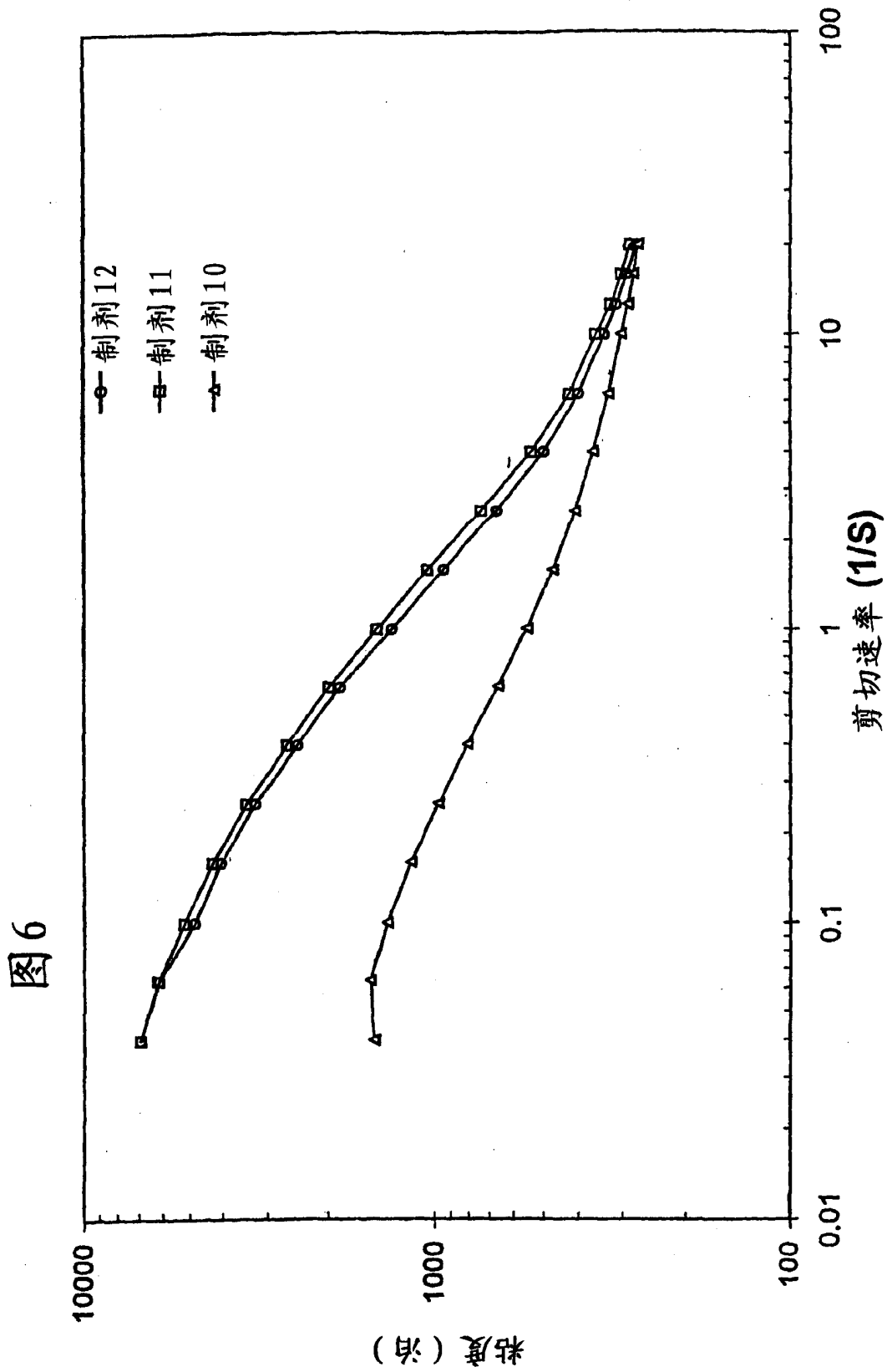


图4







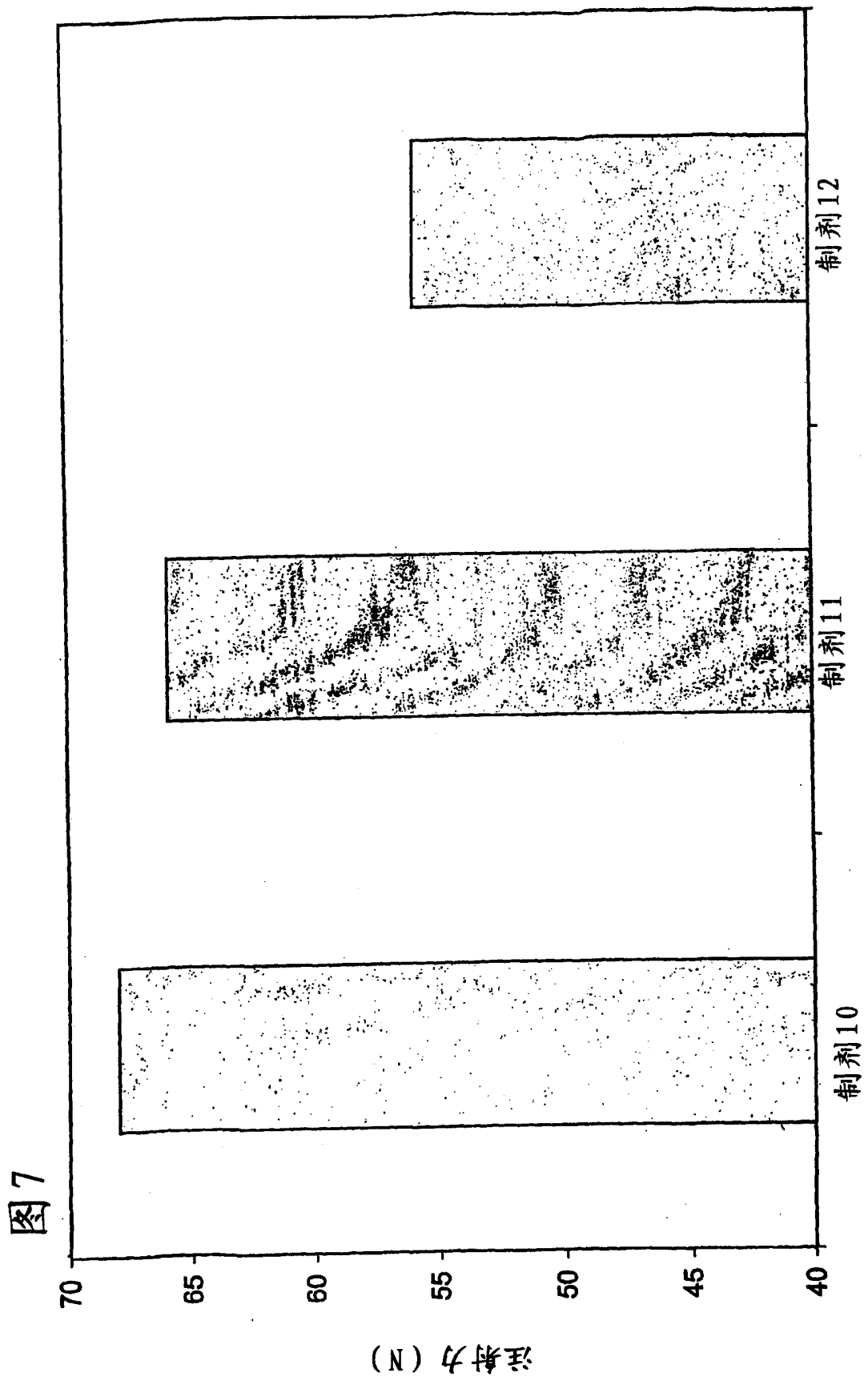
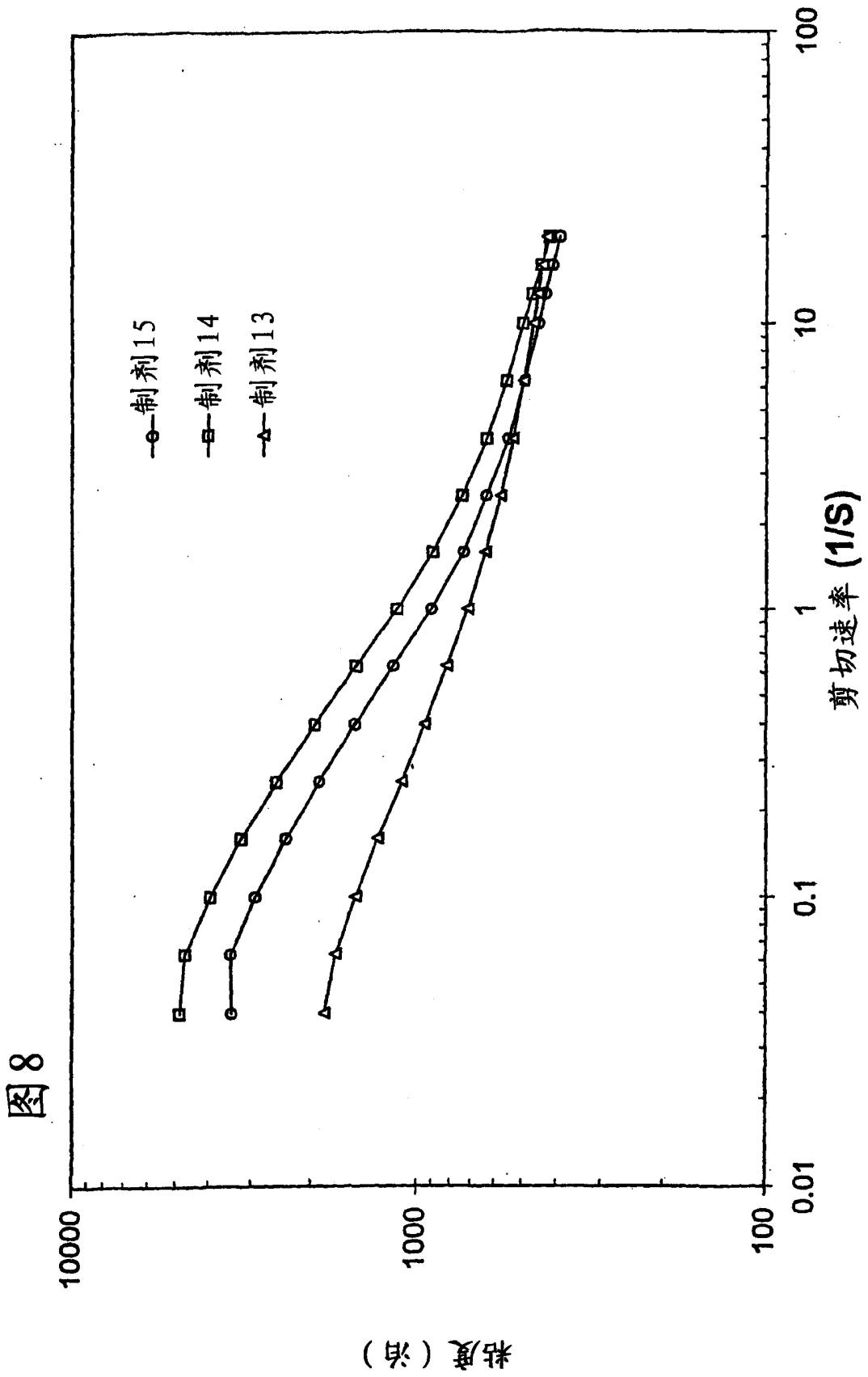
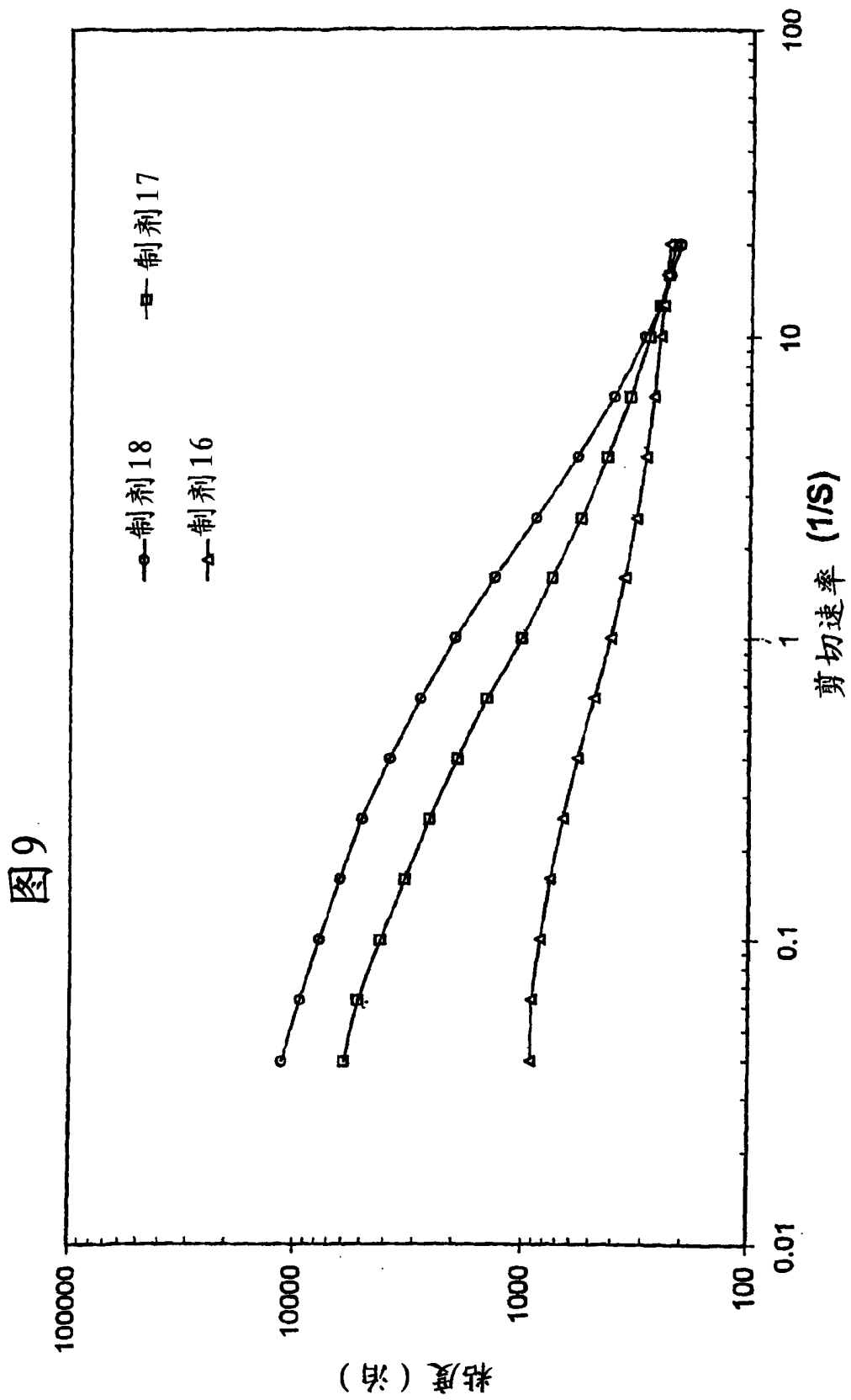
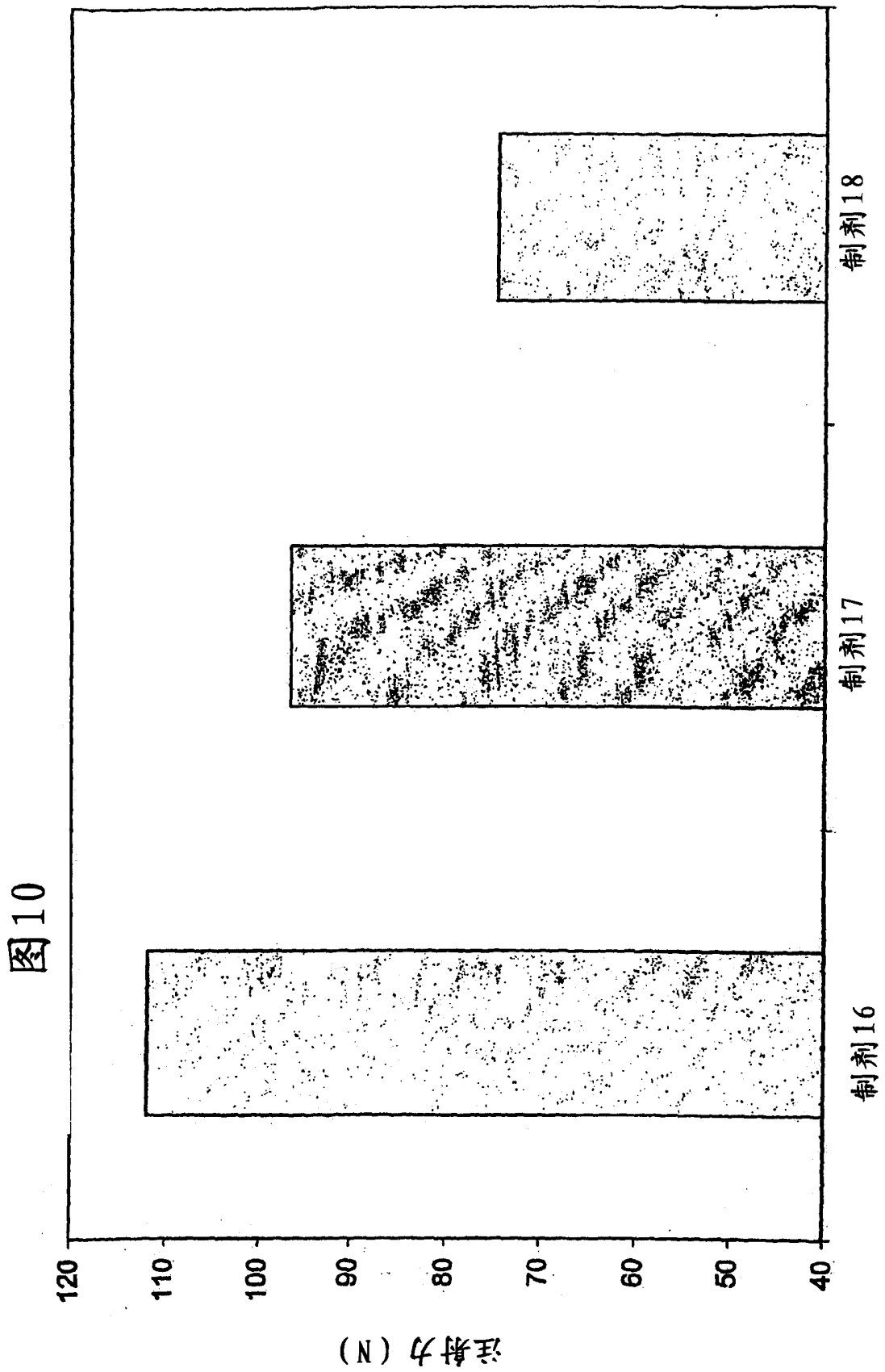


图7







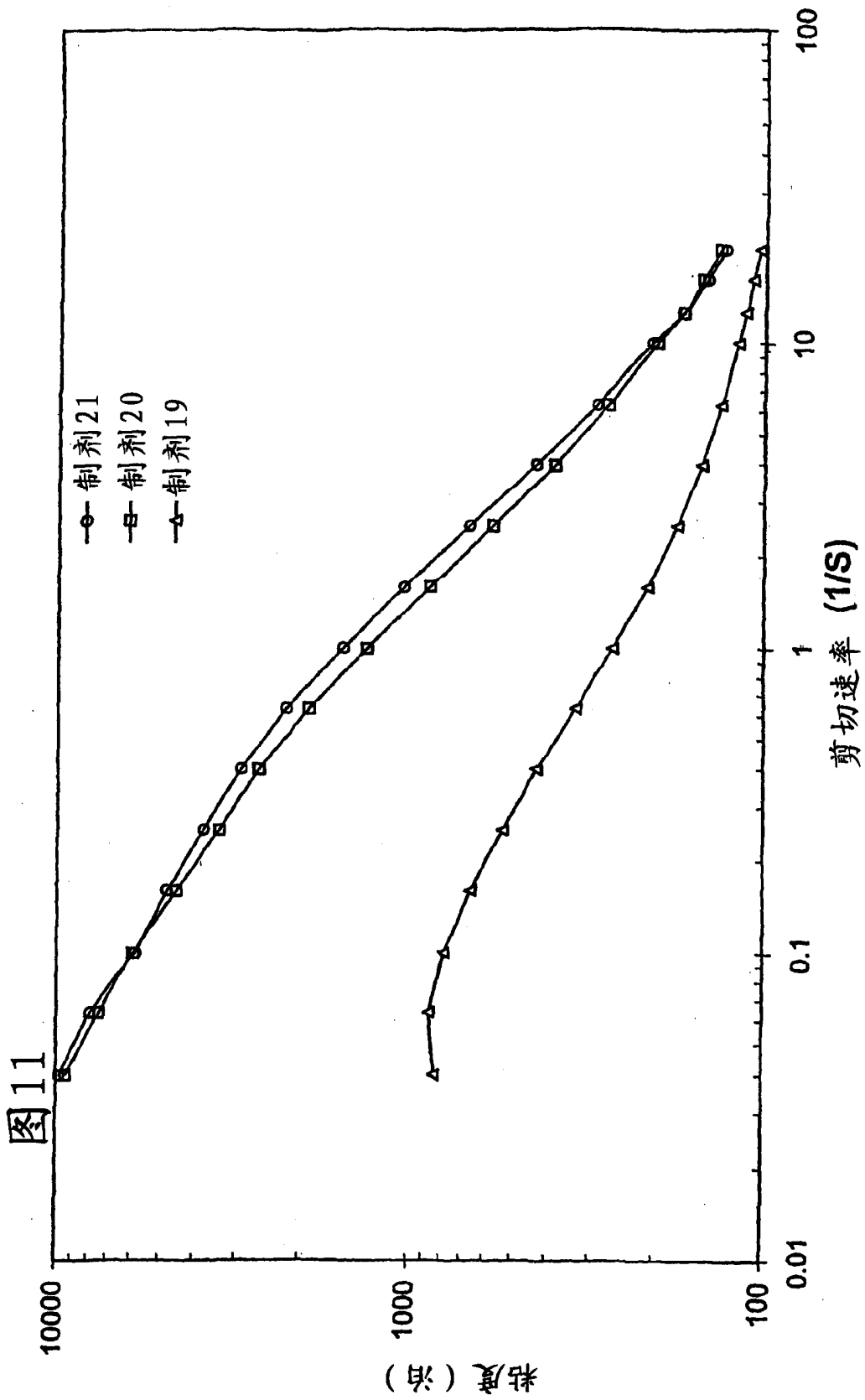


图12

