



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02829641.9

[43] 公开日 2005 年 9 月 14 日

[11] 公开号 CN 1668276A

[22] 申请日 2002.11.14 [21] 申请号 02829641.9

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 31 [33] US [31] 60/399,882

[86] 国际申请 PCT/US2002/036538 2002. 11. 14

[87] 国际公布 WO2004/012703 英 2004. 2. 12

[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·R·豪斯顿

L·W·克莱纳

[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

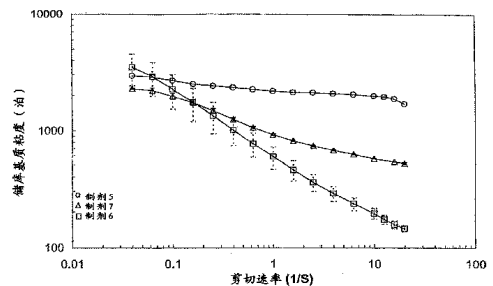
代理人 唐晓峰

权利要求书 16 页 说明书 50 页 附图 21 页

[54] 发明名称 可注射的储库组合物及其用途

[57] 摘要

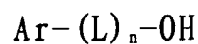
提供了一种可注射的储库组合物，其包含可生物侵蚀的生物相容的聚合物、在 25℃ 下水混溶性小于或等于 7% 重量的数量足以增塑所说的聚合物并与其形成一种凝胶的溶剂、触变剂、和有益物质。所说的溶剂包括芳族醇、芳族酸的酯、芳族酮、或其混合物。该组合物大大改善了剪切稀化行为并降低了注射力，使得可以通过注射容易地将该组合物植入到患者的体表下。



1. 一种可注射的储库组合物, 其包含:
 - (a) 可生物侵蚀的生物相容的聚合物;
 - (b) 足以增塑所说的聚合物并与其形成凝胶的数量的在 25℃下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂, 其中所说的溶剂是一种芳族醇;
 - (c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂, 所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%; 和
 - (d) 有益物质。

2. 一种可注射的储库组合物, 其包含:
 - (a) 一种可生物侵蚀的生物相容的聚合物;
 - (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;
 - (c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂, 所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%; 和
 - (d) 有益物质。

3. 如权利要求 1 或权利要求 2 所述的可注射的储库组合物, 其中所说的芳族醇具有结构式 (I)



其中 Ar 是芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, 并且 L 是一种连接部分。

4. 如权利要求 3 所述的可注射的储库组合物, 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。

5. 如权利要求 4 所述的可注射的储库组合物, 其中 Ar 是单环芳基并且 L 是低级亚烷基。

6. 如权利要求 5 所述的可注射的储库组合物, 其中 Ar 是苯基并且 L 是亚甲基。

7. 如权利要求 2 所述的可注射的储库组合物, 其中所说的溶剂是芳族醇和芳族酸的酯的混合物。

8. 如权利要求 7 所述的可注射的储库组合物, 其中所说的芳族醇是苜醇并且所说芳族酸的酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

9. 如权利要求 8 所述的可注射的储库组合物, 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。

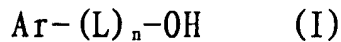
10. 如权利要求 1 或权利要求 2 所述的可注射的储库组合物, 其中所说的聚合物选自聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚酞、聚胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二噁烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、壳多糖、壳聚糖、透明质酸、以及其共聚物、三元共聚物和混合物。

11. 如权利要求 1 或权利要求 2 所述的可注射的储库组合物, 其中所说的聚合物是一种以乳酸为基础的聚合物。

12. 如权利要求 11 所述的可注射的储库组合物, 其中所说的聚合物是一种至少两种下面单体的共聚物: 乳酸、乙醇酸和己内酯。

13. 一种可注射的储库组合物,其包含:

- (a) 约 5 重量% 至约 90 重量% 可生物侵蚀的生物相容的聚合物;
- (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℃ 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)



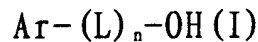
其中 Ar 是被取代或未被取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, 并且 L 是一种连接部分;

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂, 所说触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%; 和

(d) 有益物质。

14. 一种可注射的储库组合物,其包含:

- (a) 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, 其重均分子量范围为约 1,000 至约 120,000;
- (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℃ 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;

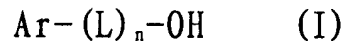
(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂, 所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量少于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%; 和

(d) 有益物质。

15. 一种可注射的储库组合物,其包含:

(a) 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, 其重均分子量范围为约 1,000 至约 120,000;

(b) 选自芳族醇、芳族酸的酯、以及其混合物的溶剂, 所说的溶剂在 25°C 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, 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;

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂, 所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%; 和

(d) 有益物质。

16. 如权利要求 13、14 或 15 中任意一项所述的可注射的储库组合物, 其中所说的聚合物为该组合物的约 10 重量% 至约 85 重量%。

17. 如权利要求 16 所述的可注射的储库组合物, 其中所说的聚合物为该组合物的约 20 重量% 至约 75 重量%。

18. 如权利要求 13 所述的可注射的储库组合物, 其中所说的聚合物选自聚丙交酯、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。

19. 如权利要求 13、14 或 15 中任意一项所述的可注射的储库组合物, 其中所说的聚合物是一种乳酸和乙醇酸的共聚物。

20. 如权利要求 19 所述的可注射的储库组合物,其中所说的聚合物是一种至少两个下面单体的共聚物:乳酸、乙醇酸和己内酯。

21. 如权利要求 13、14 或 15 中任意一项所述的可注射的储库组合物,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。

22. 如权利要求 21 所述的可注射的储库组合物,其中 Ar 是单环芳基并且 L 是低级亚烷基。

23. 如权利要求 22 所述的可注射的储库组合物,其中 Ar 是苯基并且 L 是亚甲基。

24. 如权利要求 13、14 或 15 中任意一项所述的可注射的储库组合物,其中所说的芳族醇是苜醇。

25. 如权利要求 15 所述的可注射的储库组合物,其中所说的溶剂是芳族醇和芳族酸的酯的混合物。

26. 如权利要求 25 所述的可注射的储库组合物,其中所说的芳族醇是苜醇并且所说芳族酸的酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

27. 如权利要求 26 所述的可注射的储库组合物,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。

28. 如权利要求 25 所述的可注射的储库组合物,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%。

29. 如权利要求 27 所述的可注射的储库组合物,其中所说芳族醇

与所说芳族酸的酯的比例为约 20 重量%至约 80 重量%。

30. 一种可注射的储库组合物,其包含:

(a) 约 5 重量%至约 90 重量%的重均分子量为约 1,000 至约 120,000 的聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)共聚物;

(b) 约 5 重量%至约 90 重量%在 25°C 下水混溶性小于或等于 7% 的芳族醇溶剂,其数量为足以增塑所说的聚合物并与其形成一种凝胶;

(c) 与该聚合物溶液混合可以有效形成触变组合物的触变量的触变剂,其中所说的触变剂是乙醇并且乙醇的数量大于或等于溶剂和触变剂联合重量的 0.01 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%;和

(d) 有益物质。

31. 如权利要求 30 所述的可注射的储库组合物,其中所说的芳族醇是苜醇。

32. 一种可注射的储库组合物,其包含:

(a) 约 5 重量%至约 90 重量%重均分子量为约 1,000 至约 120,000 的聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)共聚物;

(b) 约 5 重量%至约 90 重量%选自芳族醇、芳族酸的酯、以及其混合物的溶剂,所说的溶剂在 25°C 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,

(c) 与该聚合物溶液混合可以有效形成触变组合物的触变量的触变剂,其中所说的触变剂是乙醇并且乙醇的数量大于或等于溶剂和触变剂联合重量的 0.01 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%;和

(d) 有益物质。

33. 如权利要求 32 所述的可注射的储库组合物,其中所说的芳族

醇是苜醇并且所说芳族酸的酯是苯甲酸苜酯。

34. 如前面权利要求任意一项所述的可注射的储库组合物,其中所说的触变剂是乙醇。

35. 如权利要求 34 所述的可注射的储库组合物,其中乙醇的数量大于或等于溶剂和触变剂联合重量的 0.01 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%。

36. 如权利要求 34 所述的可注射的储库组合物,其中乙醇的数量大于或等于 0.1 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 5 重量%。

37. 如权利要求 34 所述的可注射的储库组合物,其中乙醇的数量大于或等于 0.5 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 5 重量%。

38. 如前面权利要求中任意一项所述的可注射的储库组合物,其还包括至少一种下面的物质:成孔剂;有益物质的溶解度调节剂;和渗透剂。

39. 如前面权利要求中任意一项所述的可注射的储库,其中所说的有益物质选自药物、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、抗炎剂、抗增生剂、抗有丝分裂剂、生成血管的物质、抗凝剂、纤维蛋白溶解剂、生长因子、抗体、眼睛药物、以及其代谢物、类似物、衍生物、和片断。

40. 如权利要求 39 所述的可注射的储库,其中所说的有益物质是

生长激素。

41. 如权利要求 39 所述的可注射的储库，其中所说的有益物质是生长因子。

42. 如权利要求 39 所述的可注射的储库，其中所说有益物质的存在量为所说聚合物、溶剂和有益物质联合数量的 0.1 至 50 重量%。

43. 如权利要求 39 所述的可注射的储库，其中所说的有益物质为分散或溶解于该粘性凝胶中的微粒形式。

44. 如权利要求 43 所述的可注射的储库，其中所说的有益物质为平均粒度为 0.1 至 250 微米的微粒形式。

45. 如权利要求 43 所述的可注射的储库，其中所说的有益物质为微粒形式，其中所说的微粒还包含选自稳定剂、膨胀剂、螯合剂和缓冲剂的组分。

46. 一种将有益物质给药于个体的方法，其包括的步骤有：

(1) 将一种可注射的储库组合物在位于个体内部的部位给药于个体，所说的组合物包含：

(a) 一种可生物侵蚀的生物相容的聚合物；

(b) 在 25℃ 水混溶性小于或等于 7% 的足以增塑所说的聚合物并与其形成一种凝胶的数量的溶剂，其中所说的溶剂是一种芳族醇；

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂，所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%；和

(d) 有益物质；和

(2) 在该部位形成一种植入物，其中所说的植入物在该部位提供了

有益物质的缓释。

47. 一种将有益物质给药于个体的方法，其包括的步骤有：

(1) 将一种可注射的储库组合物在位于个体内部的部位给药于个体，所说的组合物包含：

(a) 一种可生物侵蚀的生物相容的聚合物；

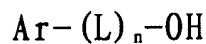
(b) 选自芳族醇、芳族酸的酯、芳族酮、以及其混合物的溶剂，所说的溶剂在 25℃ 具有小于或等于 7% 的水混溶性，并且以可以有效增塑聚合物并与其形成凝胶的数量存在；

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂，所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%；和

(d) 有益物质；和

(2) 在该部位形成一种植入物，其中所说的植入物在所说的部位提供了有益物质的缓释。

48. 如权利要求 46 或权利要求 47 所述的方法，其中所说的芳族醇具有结构式 (I)



其中 Ar 是芳基或杂芳基，n 是 0 或 1，并且 L 是一种连接部分。

49. 如权利要求 48 所述的方法，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。

50. 如权利要求 49 所述的方法，其中 Ar 是单环芳基并且 L 是低级亚烷基。

51. 如权利要求 50 所述的方法，其中 Ar 是苯基并且 L 是亚甲基。

52. 如权利要求 50 所述的方法,其中所说的溶剂是芳族醇和芳族酸的酯的混合物。

53. 如权利要求 52 所述的方法,其中所说的芳族醇是苜醇并且所说芳族酸的酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

54. 如权利要求 53 所述的方法,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。

55. 如权利要求 46 或权利要求 47 所述的方法,其中所说的聚合物选自聚丙交酯、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。

56. 如权利要求 46 或权利要求 47 所述的方法,其中所说的聚合物是一种以乳酸为基础的聚合物。

57. 如权利要求 56 所述的方法,其中所说的聚合物是一种至少两个下面单体的共聚物:乳酸、乙醇酸和己内酯。

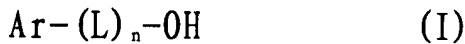
58. 一种将有益物质给药于个体的方法,其包含的步骤有:

(1) 将一种可注射的储库组合物在位于个体内部的部位给药于个体,所说的组合物包含:

(a) 约 5 重量%至约 90 重量%可生物侵蚀的生物相容的聚合物;

(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℃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;

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂, 所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%; 和

(d) 有益物质; 和

(2) 在该部位形成一种植入物, 其中所说的植入物在所说的部位提供了有益物质的缓释。

59. 一种将有益物质给药于个体的方法, 其包含的步骤有:

(1) 将一种可注射的储库组合物在位于个体内部的部位给药于个体, 所说的组合物包含:

(a) 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, 其重均分子量范围为约 1,000 至约 120,000;

(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;

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂, 所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%; 和

(d) 有益物质; 和

(2) 在该部位形成一种植入物, 其中所说的植入物在所说的部位提供了有益物质的缓释。

60. 一种将有益物质给药于个体的方法，其包含的步骤有：

(1) 将一种可注射的储库组合物在位于个体内部的部位给药于个体，所说的组合物包含：

(a) 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，其重均分子量范围为约 1,000 至约 120,000；

(b) 选自芳族醇、芳族酸的酯、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，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；

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂，所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%；和

(d) 有益物质；和

(2) 在该部位形成一种植入物，其中所说的植入物在所说的部位提供了有益物质的缓释。

61. 如权利要求 58、59 或 60 中任意一项所述的方法，其中所说的聚合物为该组合物的约 10 重量% 至约 85 重量%。

62. 如权利要求 61 所述的方法，其中所说的聚合物为该组合物的约 20 重量% 至约 75 重量%。

63. 如权利要求 58 所述的方法，其中所说的聚合物选自聚丙交酯、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。

64. 如权利要求 58、59 或 60 中任意一项所述的方法,其中所说的聚合物是一种乳酸和乙醇酸的共聚物。

65. 如权利要求 64 所述的方法,其中所说的聚合物是一种至少两个下面单体的共聚物:乳酸、乙醇酸和己内酯。

66. 如权利要求 58、59 或 60 中任意一项所述的方法,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。

67. 如权利要求 66 所述的方法,其中 Ar 是单环芳基并且 L 是低级亚烷基。

68. 如权利要求 67 所述的方法,其中 Ar 是苯基并且 L 是亚甲基。

69. 如权利要求 58、59 或 60 中任意一项所述的方法,其中所说的芳族醇是苜醇。

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

71. 如权利要求 70 所述的方法,其中所说的芳族醇是苜醇并且所说芳族酸的酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

72. 如权利要求 71 所述的方法,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。

73. 如权利要求 72 所述的方法, 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%。

74. 如权利要求 73 所述的方法, 其中所说芳族醇与所说芳族酸的酯的比例为约 20 重量%至约 80 重量%。

75. 一种将有益物质给药于个体的方法, 其包含的步骤有:

(1) 将一种可注射的储库组合物在位于个体内部的部位给药于个体, 所说的组合物包含:

(a) 约 5 重量%至约 90 重量%重均分子量为约 1,000 至约 120,000 的聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物;

(b) 约 5 重量%至约 90 重量%在 25°C 下水混溶性小于或等于 7% 的芳族醇溶剂, 其数量足以增塑所说的聚合物并与其形成一种凝胶;

(c) 与该聚合物溶液混合可以有效形成触变组合物的触变量的触变剂, 其中所说的触变剂是乙醇并且乙醇的数量大于或等于溶剂和触变剂联合重量的 0.01 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%; 和

(d) 有益物质; 和

(2) 在该部位形成一种植入物, 其中所说的植入物在所说的部位提供了有益物质的缓释。

76. 如权利要求 75 所述的方法, 其中所说的芳族醇是苜醇。

77. 一种将有益物质给药于个体的方法, 其包含的步骤有:

(1) 将一种可注射的储库组合物在位于个体内部的部位给药于个体, 所说的组合物包含:

(a) 约 5 重量%至约 90 重量%重均分子量为约 1,000 至约 120,000 的聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物;

(b) 约 5 重量%至约 90 重量%选自芳族醇、芳族酸的酯、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,

(c) 与该聚合物溶液混合可以有效形成触变组合物的触变量的触变剂,其中所说的触变剂是乙醇并且乙醇的数量大于或等于溶剂和触变剂联合重量的 0.01 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%;和

(d) 有益物质;和

(2) 在该部位形成一种植入物,其中所说的植入物在所说的部位提供了有益物质的缓释。

78. 如权利要求 77 所述的方法,其中所说的芳族醇是苄醇并且所说芳族酸的酯是苯甲酸苄酯。

79. 如前面权利要求中任意一项所述的方法,其中所说的触变剂是乙醇。

80. 如权利要求 79 所述的方法,其中乙醇的数量大于或等于溶剂和触变剂联合重量的 0.01 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%。

81. 如权利要求 79 所述的方法,其中乙醇的数量大于或等于 0.1 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 5 重量%。

82. 如权利要求 79 所述的方法,其中乙醇的数量大于或等于 0.5 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 5 重量%。

83. 如前面权利要求中任意一项所述的方法,其还包括至少一种下面的物质:成孔剂;有益物质的溶解度调节剂;和渗透剂。

84. 如前面权利要求中任意一项所述的方法,其中所说的有益物质选自药物、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、抗炎剂、抗增生剂、抗有丝分裂剂、生成血管的物质、抗凝剂、纤维蛋白溶解剂、生长因子、抗体、眼睛药物、以及其代谢物、类似物、衍生物、和片断。

85. 如权利要求 84 所述的方法,其中所说的有益物质是生长激素。

86. 如权利要求 84 所述的方法,其中所说的有益物质是生长因子。

87. 如权利要求 84 所述的方法,其中所说有益物质的存在量为所说聚合物、溶剂和有益物质联合重量的 0.1 至 50 重量%。

88. 如权利要求 84 所述的方法,其中所说的有益物质为分散或溶解于所说的粘性凝胶中的形式。

89. 如权利要求 88 所述的方法,其中所说的有益物质为平均粒度为 0.1 至 250 微米的微粒形式。

90. 如权利要求 88 所述的方法,其中所说的有益物质为微粒形式,其中所说的微粒还包含选自稳定剂、膨胀剂、螯合剂和缓冲剂的组分。

可注射的储库组合物及其用途

相关申请的交叉参考

本申请要求了于2002年7月31日提交的临时申请号为60/399,882的美国申请的优先权。

背景技术

技术领域

本发明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储库组合物,其提供了有益物质的缓释。更具体地,本发明涉及表现出改善的剪切稀化行为和低注射推力的储库组合物。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。

相关现有技术的描述

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、以及药物传递系统。这些可生物降解的聚合物中的大多数是以乙交酯、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,所说的交联反应产生了在高温下不熔或形成可流动的液体的高分子量物质。虽然热塑性和热固性的可生物降解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组合物使用了在水性体液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了描述。认为下面的专利 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的需要。

之前以溶剂为基础的储库组合物遇到的另外的问题是，该可注射组合物的粘度相对较高，当使用高分子量的聚合物时更是特别如此，因此，用于将该组合物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组合物的总体粘度，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)、以及国际申请 WO 98/27962。这些专利和公开物描述了具有触变作用的凝胶组合物，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，约为组合物总重量的三分之一；与溶剂挥发性有关的制造问题；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，将可生物降解的聚合物溶解于适宜的聚合物溶剂中并将其与触变剂进行混合可以得到与之前所描述的储库凝胶制剂相比表现出显著改善的剪切稀化并且进一步降低了注射力的储库组合物。这些储库组合物具有改变的流动特性，同时不会形成乳剂，而是仍然产生一种易于通过一定规格的针进行注射的触变组合物，所针的规格为当使用时不会使个体产生过分的不适感。使用该类较小数量的可以赋予凝胶触变性的物质还使得可以得到较小的储库体积和质量并且同时不会减少用于获得疗效的长期内所需数量有益物质的传递。

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，

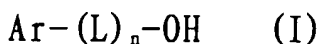
16号或更高)的可注射的储库组合物。该可注射的储库组合物特别是增加了剪切稀化行为和组成均匀性,并且不会使得有益物质沉积。此外,该可注射的储库组合物还在维持该组合物在低剪切下的高粘度的同时降低了注射力,从而维持了该组合物的完整性。该组合物提供了有益物质的缓释,同时限制了任何开始的突释作用,从而在聚合物/溶剂比例和该可生物侵蚀的聚合物的分子量方面提供了增加的配制灵活性。

本发明一方面涉及一种可注射的储库组合物,其包含:

- (a) 可生物侵蚀的生物相容的聚合物(以乳酸为基础的聚合物);
- (b) 可以有效增塑聚合物并与其形成凝胶的数量的溶剂,其在 25℃下具有小于或等于 7%的水混溶性,其中所说的溶剂是芳族醇;
- (c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂,所说的触变剂基本选自低级链烷醇并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%;和
- (d) 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) 可生物侵蚀的生物相容的聚合物,优选以乳酸为基础的聚合物;
- (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℃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;

- (c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂,该触变剂基本选自低级链烷醇并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%;和
- (d) 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) 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，所说聚合物的重均分子量范围为约 1,000 至约 120,000，优选约 5,000 至约 50,000，更优选约 8,000 至约 30,000；

(b) 可以有效增塑聚合物并与其形成凝胶数量的芳族醇，其在 25℃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；

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂，所说的触变剂基本选自低级链烷醇并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%；和

(d) 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) 可生物侵蚀的生物相容的聚合物，优选以乳酸为基础的聚合物；

(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；

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂，所说的触变剂基本选自低级链烷醇并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%；和

(d) 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) 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，其重均分子量范围为约 1,000 至约 120,000，优选约 5,000 至约 50,000，更优选约 8,000 至约 30,000；

(b) 选自芳族醇、芳族酸的酯、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，其中所说的芳族醇具有结构式 (I)

其中 Ar、n 和 L 的定义如上；

(c) 与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂,所说的触变剂基本选自低级链烷醇并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%;和

(d) 有益物质。

所说的低级链烷醇是具有 2-6 个碳原子的直链或支链醇,例如乙醇、丙醇、异丙醇等等。优选的触变剂是乙醇。该组合物可以包含数量大于或等于 0.01 重量%并且小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%的乙醇。该组合物可以包含数量大于或等于 0.1 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 5 重量%的乙醇。该组合物可以包含数量大于或等于 0.5 重量%并小于或等于溶剂和触变剂联合重量的 5 重量%的乙醇。

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,其包括将上述可注射的组合物植入到患者的体表之下。在植入到个体体内之后第一个 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。

本发明另一方面涉及一种可注射的储库组合物和如上所述的将该类组合物给药的方法,其中所说的粘性凝胶还包含选自聚丙交酯、聚乙交酯、聚(己内酯)、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、多糖、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的聚合物。在优选的实施方案中,该聚合物是以乳酸为基础的聚合物。聚乳酸聚合物优选地具有约 1,000 至约 120,000;优选约 5,000 至约 50,000;并且更优选约 8,000 至约 30,000 的重均分子量。

在优选的实施方案中,所说的溶剂选自芳族醇、芳族酸的低级烷基和芳烷基酯;芳基、芳烷基和低级烷基酮;以及枸橼酸的低级烷基酯。该

溶剂优选地选自苜醇、苯甲酸苜酯和苯甲酸乙酯。在优选的实施方案中，该组合物不含在 27℃ 下水混溶性高于 7 重量% 的溶剂。该溶剂的水混溶性优选地小于 7 重量%，更优选小于 5 重量%，并且优选小于 3 重量%。

本发明另一方面涉及一种导管可注射的储库组合物和如上所述的将该类组合物给药的方法，其中所说的有益物质选自药物、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、抗炎剂、抗增生剂、抗有丝分裂剂、生成血管的物质、抗凝剂、纤维蛋白溶解剂、生长因子、抗体、眼睛药物、以及这些种类物质的代谢物、类似物、衍生物、片断、以及纯化、分离、重组和化学合成变型。在优选的实施方案中，所说的有益物质是人生长激素，蛋氨酸-人生长激素；脱-苯丙氨酸人生长激素、 α -、 β -或 γ -干扰素、红细胞生成素、glugacon、降钙素、肝素、白介素-1、白介素-2、因子 VIII、因子 IX、黄体化激素、松弛素、促卵泡成熟激素、心钠素、非格司停表皮生长因子 (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)。该有益物质的存在量优选地为所说聚合物、溶剂和有益物质联合数量的 0.1 至 50 重量%。在优选的实施方案中，所说的有益物质是分散或溶解于粘性凝胶中的微粒形式，其中所说的有益物质是具有 0.1 至 250 微米平均粒度的微粒形式。在某些优选的实施方案中，所说的有益物质是其中该微粒还包含选自稳定剂、膨胀剂、螯合剂和缓冲剂的组分的微粒形式。

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 是说明用不同溶剂制备的储库基质，即，制剂 5、6 和 7 的流变行为的图。

图 2 是说明在室温下将制剂 5、6 和 7 从 24-号针以 1 ml/分钟的速度进行分配所需的注射力的图。

图 3 是说明在室温下将用不同重均分子量的聚(丙交酯-共-乙交酯)与苯甲酸苄酯或苄醇一起制备的可注射的储库组合物由 24-号针以 1 ml/分钟的速度进行分配所需的注射力的图。

图 4 是说明在室温下将用不同重均分子量的聚(丙交酯-共-乙交酯)与苯甲酸苄酯或苄醇或其混合物一起制备的储库组合物从 24 号针以 1 ml/分钟的速度进行分配所需的注射力的图。

图 5 是说明用不同的溶剂制备的储库基质, 即制剂 8、9 和 10 的流变行为的图。

图 6 是说明在室温下将各种储库组合物, 即制剂 8、9 和 10 从 24 号针以 1 ml/分钟的速度进行分配所需的注射力的图。

图 7 是说明用不同的溶剂制备的储库基质, 即, 制剂 11、12 和 13 的流变行为的图。

图 8 是说明用不同溶剂制备的储库基质, 即, 制剂 11、14 和 15 的流变行为的图。

图 9 是说明在室温下将各种储库制剂, 即制剂 11、12 和 13 从 24 号针以 1 ml/分钟的速度进行分配所需的注射力的图。

图 10 是说明在室温下将各种储库制剂, 即制剂 11、14 和 15 从 24 号针以 1 ml/分钟的速度进行分配所需的注射力的图。

图 11 是说明得自各种储库组合物, 包括本发明的这些组合物(制剂 16-18)的人生长激素(“hGH”)的体内释放性的图。

图 12 是说明得自各种储库组合物(制剂 18 和 19)的人生长激素(“hGH”)的体内释放性的图。

图 13 是说明得自各种储库组合物, 包括本发明的这些组合物(制剂 20 和 21)的布比卡因的体内释放性的图。

图 14 是说明得自各种储库组合物, 包括本发明的这些组合物(制剂 22 和 21)的布比卡因的体内释放性的图。

图 15 是说明得自储库组合物, 包括本发明的这些组合物(制剂 23

和 24)地布比卡因的体内释放性的图。

图 16 是说明在 5℃ 下各种储库制剂，包括本发明的这些制剂中的 hGH 的稳定性与时间的函数关系的图。

图 17 是说明各种储库制剂，包括本发明的这些储库制剂的注射力与有益物质的负载水平和粒度的函数关系的图。

图 18 是说明在 5℃ 下，PDGF 在各种储库制剂，包括本发明的这些制剂中的稳定性与时间的函数关系的图。

图 19 说明了在 25℃ 下，PDGF 在各种储库制剂，包括本发明的这些储库制剂中的稳定性与时间的函数关系。

图 20 说明了在 40℃ 下，PDGF 在各种储库制剂，包括本发明的这些储库制剂中的稳定性与时间的函数关系。

图 21 是说明得自各种储库组合物，包括本发明的这些组合物(制剂 43-46)的 PDGF 的体外释放性的图。

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。通过在低剪切下维持该组合物的高粘度，维持了该组合物的完整性。本发明还涉及一种用该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由下述物质形成的凝胶：可生物侵蚀的生物相容的聚合物、在 25℃ 下水混溶性小于或等于 7% 的溶剂；与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂，所说的触变剂选自基本由低级链烷醇组成的组并且所说的数量小于溶剂和触变剂联合重量的 15 重量%；和有益物质。

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。凭借水不混溶的芳族醇来控制吸水。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，甚至在其变硬时在该植入物到处具有基本均匀的非-孔结构的形式。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。

虽然这些组合物中的芳族醇本身可以作为触变剂，但是，已经发现，加入这里所述的与所说的聚合物溶液相混合从而可以有效形成一种触变组合物的触变数量的触变剂提供了一种与之前所述的储库组合物相比具有令人吃惊的显著改善的剪切稀化行为和将进一步降低的注射力的可注射的储库组合物。在一些实施方案中，可以向该植入系统中加入成孔剂和有益物质的溶解度调节剂以与典型的药物赋形剂和其它不会改变本发明有益方面的添加剂一起提供得自该植入系统的所需的释放性。

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°C 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“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。

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。

下面的定义适用于这里所描述的分子结构:

这里所用的短于“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”的方式相同的方式来进行使用的。

这里所用的术语“烷基”指的是虽然不是一定，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。

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。在某些实施方案中,可以将有益物质局部给药以避免全身副作用或将其最小化。本发明包含有益物质的凝胶可以被直接注射/植入到所需的部位或者可以以涂层的形式被应用到所需的部位,例如,其可以被应用到人或动物的皮下、肌内、血管内、心肌内、外膜、瘤内、或脑内部分、伤口部位、密封的关节空间或体腔中。

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。当注射到人或动物的皮下、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，触变凝胶表现为粘度降低。降低的程度与遭受剪切力时该凝胶的剪切速率部分相关。当除去剪切力时，触变凝胶的粘度恢复至其在遭受剪切力之前所表现出的粘度或紧接该粘度的粘度。因此，当从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该凝胶的粘度。当注射过程结束时，剪切力被除去，该凝胶恢复至十分接近其之前状态的状态。

包含可以赋予由所说的聚合物溶剂和聚合物所形成的粘性凝胶触变特性的物质的聚合物和聚合物溶剂的组合物提供了所需的上述优点。其还希望使用足够小从而不会不必要地增加被注射储库质量和体积量的触变剂。就这一点而言，其希望触变剂，即低级链烷醇，特别是乙醇，不是聚合物溶剂。如下面更详细描述的那样，向由以乳酸为基础的聚合物和适宜的聚合物溶剂所形成的粘性凝胶形式的聚合物储库中加入少量低级链烷醇，尤其是乙醇为这里所述的本发明的组合物提供了上述所需特性。

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、polyoxaesters、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和/或己内酯为基础的共聚物的以乳酸为基础的聚合物，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。最优选的是选自聚丙交酯聚合物(通常被称为PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物(通常被称为PLGA)、和聚(己内酯-共-乳酸)(PCL-共-LA)的聚合物。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。

聚(己内酯-共-乳酸)(PCL-共-LA)聚合物具有约10:90至约90:10,约50:50;优选约35:65至约65:35;和更优选约25:75至约75:25的己内酯/乳酸共聚单体比例。在某些实施方案中,以乳酸为基础的聚合物包括一种约0-90%己内酯、约0-100%乳酸、和约0-60%乙醇酸的掺合物。

在用凝胶渗透色谱法(GPC)进行测定时,该以乳酸为基础的聚合物具有约1,000至约120,000,优选约5,000至约50,000,更优选约8,000至约30,000的数均分子量。与现有技术以聚合物为基础的注射的储库相反,只要该组合物的芳族醇能为高分子量聚合物提供极佳的剪切稀化,本发明就可以使用高分子量聚合物。如上述US 5,242,910所表明的那样,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)根据US 5,310,865的教导来进行制备。这些专利的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,如下所述,分子量为8,000、10,000、30,000和100,000的50:50乳酸:乙醇酸共聚物可以得自BoehringerIngelheim(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、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG502、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG502H、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG503、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50

Resomer® RG506、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® R 206、Resomer® R 207、Resomer® R 208); 聚 L-丙交酯-共-D,L-丙交酯 90:10 (Resomer® LR 209); 聚乙交酯 (Resomer® G 205); 聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 50:50 (Resomer® RG 504 H、Resomer® RG 504、Resomer® RG 505); 聚 D-L-丙交酯-共-乙交酯 75:25 (Resomer® RG 752、Resomer® RG755、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)。

另外的实例非限制性地包括 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)。

该生物相容的聚合物在所说凝胶组合物中的存在数量范围为该粘性凝胶的约 5 至约 90 重量%，优选约 10 至约 85 重量%，优选约 15 至约 80 重量%，优选约 20 至约 75 重量%，优选约 30 至约 70 重量% 并且

一般为约 35 至约 65 重量%，所说的粘性凝胶包含所说的生物相容的聚合物和在 25℃ 下水混溶性小于 7% 重量的溶剂的联合数量。所说溶剂将以下述数量加入到聚合物中，从而提供一种可植入的或粘性凝胶。这里所述的溶剂和触变剂的组合又使得可以使用比之前可获得的聚合物/溶剂比例更宽的聚合物/溶剂比例范围。

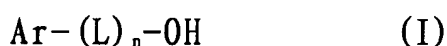
B. 溶剂:

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。这里所述的组合物还优选地不含在 25℃ 下水的混溶性高于 7 重量% 的溶剂。

该溶剂必需是可生物相容的，应能与所说的聚合物形成粘性凝胶，并且可以限制该植入物的吸水。如上所述，适宜的溶剂将基本限制该植入物对水的吸收，其可以被描述为与水不可混溶，即，在水中的溶解度或混溶性最多为 7 重量%。所说芳族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，所说的溶剂选自芳族醇、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℃) 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。R² 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-O-(CO)-R¹ 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,R³和 R⁴可以选自上面所确定的 R¹和 R²中的任何一种。

具有所必需的溶解性的溶剂可以选择的现有技术确认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。

具有所必需的溶解性的溶剂可以选择的现有技术公认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-苯基酯、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、线性庚基、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)相溶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、glycofurol、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。在尤其优选的实施方案中，该溶剂选自芳族醇、苯甲酸的低级烷基和芳烷基酯。本发明最优选的溶剂是苄醇、苯甲酸苄酯和苯甲酸的低级烷基酯，优选苯甲酸乙酯。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%，优选约 25% 至约 75%，常常在约 50% 的范围内。

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 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 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 100 至约 200,000 泊，优选约 500 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、触变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. 触变剂:

触变剂，即赋予该聚合物凝胶触变性的物质选自低级链烷醇。低级链烷醇指的是包含 2-6 个碳原子并且是直链或支链的醇。该类醇例如可以是乙醇、异丙醇等等。重要的是，该类触变剂不是聚合物溶剂。(见例如，在原位形成用于蛋白的控释的可生物降解的聚-丙交酯-共-乙交酯系统，Lambert, W. J., and Peck, K. D., *Journal of Controlled Release*, 33(1995) 189-195)。

已经发现, 向该聚合物和聚合物溶剂的聚合物溶液中加入触变数量的触变剂提供了与之前所述的储库组合物相比具有令人吃惊的显著改善的剪切稀化行为和进一步降低的注射力的可注射的储库组合物。令人吃惊的是, 仅需要向该聚合物和聚合物溶剂的聚合物溶液中加入十分少量的触变剂在该凝胶由注射器进行分散时就可以获得所需的注射力降低。因此, 已经发现小于聚合物溶剂和触变剂组合重量 15 重量%的触变剂数量就十分令人满意。该触变剂的存在量可以为溶剂和触变剂组合重量的 0.01 至 15 重量%, 优选 0.1 至 5 重量%, 并常常为 0.5 至 5 重量%。

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。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。

D. 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, 药物、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。

本发明组合物可以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(prochlorperazine)、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、茴苄酮(anisindone)、二苯苄酮赤藓醇四硝酸酯、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、甲氧蝶呤、醋磺胺异草唑、乙琥红霉素、氢化可的松、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、阿氟芬酸、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、氨氯地平、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、硫酸铝、依汀替丁、tetratolol、米诺地尔、氯氮革、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 morphogenetic 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、epididodophyllotoxins (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 (可的松、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、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 40%，更优选约 2% 至约 30%，并且常常为 2 至 20 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 30 毫克/天,优选约 1 微克/天至约 20 毫克/每天,更优选约 10 微克/天至约 10 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。在植入到个体体内后第一个 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。

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,所说的这些组分如聚乙二醇、吸湿剂、稳定剂(例如表面活性剂如吐温 20、吐温 80 等等,糖类如蔗糖、海藻糖(trehalose)等等,盐类,抗氧化剂)、成孔剂、膨胀剂(如山梨醇、甘露醇、甘油等等)、螯合剂(如二价金属离子,包括锌、镁、钙、铜等等)、

缓冲剂(如磷酸盐、acetane、琥珀酸盐、组氨酸、TRIS等等)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%。

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刷涂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。

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

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。将聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)(以 50:50 Resomer® RG502 (PLGA RG 502)形式获得)称重到该玻璃容器中。将该包含 PLGA 的玻璃容器称皮重并向其中加入相应的溶剂。被表示为百分比形式的各聚合物/溶剂组合的数量如下面的表 1 所述。将该聚合物/溶剂混合物用不锈钢方头刮刀手动搅拌,得到一种包含白色聚合物微粒的粘稠的琥珀色糊状物质。将该包含聚合物/溶剂混合物的容器密封并将其放置在温度受控的被平衡至 39℃的恒温箱中。当其成为一种澄清的均匀的琥珀酸凝胶时,将该聚合物/溶剂混合物从恒温箱中取出。培养时间间隔范围为 1 至 4 天,其取决于溶剂和聚合物类型以及溶剂和聚合物比例。

其后,将该混合物在烘箱(65℃)中放置 30 分钟。注意到当从烘箱中被取出时,PLGA-504 溶解于该混合物中。

用下面的溶剂或混合物以及下面的聚合物制备另外的储库凝胶基质,所说的溶剂或混合物为:苯甲酸苄酯、苄醇、丙二醇、和乙醇,所说的聚合物为:聚(D,L-丙交酯)Resomer® L104,PLA-L104、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG502、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG502H、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50 Resomer® RG503、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® 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® RG755、Resomer® RG 756);聚 D,L-丙交酯-共-乙交酯 85:15 (Resomer® RG 858);聚 L-丙交酯-共-碳酸三甲酯 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, 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)。典型的凝胶基质如下面的表 1 所述。

表 1

制剂	聚合物 gm(%)	苯甲酸苄酯 gm(%)	苄醇 gm(%)	丙二醇 gm(%)
1	5.0365	4.5093	0.5178	-
2	5.0139	3.7553	1.2560	-
3	5.0350	4.5193	-	0.5206
4	5.0024	3.7547	-	1.2508
5	5.0068	5.0044	-	-

实施例 2

对用不同溶剂制备的储库基质的流变行为进行了试验。根据实施例 1 所概述的方法制备包含 50 重量% 聚合物 (PLGA RG502) 和 50 重量% 溶剂 (苄醇) 的基质。为了进行比较, 还制备包含苯甲酸苄酯 (例如, 制剂 5) 或苯甲酸苄酯与乙醇联合 (例如, 制剂 7) 的溶剂。表 2 列出了试验中所用的制剂。

表 2

制剂	聚合物 (%)	苯甲酸苄酯 (%)	苄醇 (%)	乙醇 (%)
5	50.0	50.0	0.0	0.0
6	50.0	0.0	50.0	0.0
7	45.0	52.8	0.0	2.2

在各种剪切速率下对制剂 5、6 和 7 的粘度进行了试验。如图 1 所示的那样,与分别使用苯甲酸苄酯(例如,制剂 5)以及苯甲酸苄酯和作为触变剂的乙醇(例如,制剂 7)的制剂相反,当用苄醇作为溶剂(例如,制剂 6)时,观察到了显著的剪切稀化行为。

实施例 3

计算对实施例 2 所确定三种制剂的储库基质进行分散所需的注射力。在室温下,将该制剂以 1 ml/分钟的速度通过一种 24-号针进行注射。如图 2 所示,当用苄醇作为溶剂(例如,制剂 6)时,与分别使用苯甲酸苄酯(例如,制剂 5)和苯甲酸苄酯以及作为触变剂的乙醇(例如,制剂 7)的制剂相反,观察到注射力显著降低。由于该剪切稀化行为,用苄醇作为溶剂的制剂(例如,制剂 6)、以及使用苯甲酸苄酯和作为触变剂的乙醇的制剂(例如,制剂 7)在维持了等于或高于使用苯甲酸苄酯的制剂(例如,制剂 5)的粘度的同时在低剪切速率下表现出尤其显著注射力降低;从而在注射到动物体内后维持了储库的完整性。

实施例 4

评估了对于一系列基质而言将该储库基质进行分散所需的注射力。将包含各种重量% PLGA RG 502 的制剂与下面的溶剂相结合: 100% 苯甲酸苄酯; 75 重量% 苯甲酸苄酯, 25 重量% 苄醇; 和 100% 苄醇。所加入溶剂的数量为使得该制剂的总量至 100%, 例如, 如果 PLGA-502 的使用量为 45 重量%, 则所用的溶剂量为 55 重量%。然后, 对使这些制剂在室温下以 1 ml/分钟的速度通过一种 24-号针所必须的注射力进行试验。如图 3 所看到的那样, 苄醇为储库基质制剂提供了灵活性, 从而与包含苯甲酸苄酯的相似制剂相比, 在维持合理低的注射力的情况下使得可以制备具有更高 PLGA 分子量的储库基质。此外, 如图 4 所示那样, 对于该

制剂中任何给定的 PLGA-502 百分比而言，随着苜醇的百分比增加，注射力降低。

实施例 5

对本发明所述的用作为触变剂的乙醇和苜醇一起制备的储库基质的流变行为进行了试验。分别根据实施例 1 所概述的方法制备包含 50 重量% 聚合物 (PLGA RG502) 和作为溶剂的苜醇以及作为触变剂的 5 和 10% 乙醇的基质制剂 (如, 制剂 9 和 10)。为了进行比较, 还制备了仅包含苜醇的溶剂 (例如, 制剂 8)。表 3 列出了该试验所用的制剂。在各种剪切速率下对制剂 8、9 和 10 的粘度进行试验。如图 5 所示, 与仅使用苜醇的制剂 (例如, 制剂 8) 相比, 当用乙醇作为触变剂与溶剂苜醇一起使用时 (例如, 制剂 9 & 10), 观察到了更显著的剪切稀化行为。

表 3

制剂	聚合物 (%) ¹	苯甲酸苜酯 (%)	苜醇 (%)	乙醇 (%)
8	50.0	0.0	50.0	0.0
9	50.0	0.0	47.5	2.5
10	50.0	0.0	45.0	5.0

1 = PLGA RG502 聚合物 (MW 16,000)

实施例 6

计算对实施例 5 所确定三种制剂的储库基质进行分散所需的注射力。在室温下, 将该制剂以 1 ml/分钟的速度通过一种 24-号针进行注射。如图 6 所示, 与仅使用苜醇的制剂 (例如, 制剂 8) 相比, 当将作为触变剂的乙醇与溶剂苜醇一起使用 (例如, 制剂 9 和 10) 时观察到注射力进一步降低。

实施例 7

对本发明所述的用作为触变剂的乙醇以及苯甲酸苜酯和苜醇的混合物所制备的储库基质的流变行为进行试验。根据实施例 1 所概括的方法分别制备包含 50 重量% 聚合物 (PLGA RG502) 和作为溶剂的苯甲酸苜酯和苜醇混合物以及作为触变剂的 5 和 10% 乙醇的基质制剂 (例如, 制剂 12-15)。为了进行比较, 还制备不含有作为触变剂的乙醇的溶剂的混

合物(例如,制剂 11)。表 4 列出了试验中所用的制剂。

在各种剪切速率下对制剂 11-15 的粘度进行试验。如图 7 和 8 所示,与使用苯甲酸苄酯和苄醇但是不使用作为触变剂的乙醇的制剂(例如,制剂 11)相比,当将作为触变剂的乙醇与作为溶剂的苯甲酸苄酯和苄醇一起使用时(例如,图 7 中的制剂 12 & 13 和图 8 中的制剂 14 & 15),观察到了更显著的剪切稀化行为。

表 4

制剂	聚合物 (%) ¹	苯甲酸苄酯 (%)	苄醇 (%)	乙醇 (%)
11	50.0	37.5	12.5	0.0
12	50.0	35.6	11.9	2.5
13	50.0	33.7	11.3	5.0
14	50.0	37.5	10.0	2.5
15	50.0	37.5	7.5	5.0

1 = PLGA RG502 聚合物 (MW 16,000).

实施例 8

计算对实施例 7 所确定三种制剂的储库基质进行分散所需的注射力。在室温下,将该制剂以 1 ml/分钟的速度通过一种 24-号针进行注射。如图 9 和 10 所示,与使用所说的混合物但是不使用作为触变剂的乙醇的制剂(例如,制剂 11)相比,当将作为触变剂的乙醇与作为溶剂的苯甲酸苄酯和苄醇混合物一起使用时(例如,图 9 中的制剂 12 & 13 和图 10 中的制剂 14 & 15),观察到注射力进一步降低。由于使用苄醇作为溶剂和/或用乙醇作为触变剂的制剂的剪切稀化表现出显著降低注射力并同时维持了等于或高于仅使用苯甲酸苄酯的制剂在低剪切速率下所表现出的粘度;因此,当被注射到动物体内后维持了该储库的完整性。

实施例 9

hGH 微粒制备

如下那样制备人生长激素 (hGH) 微粒 (任选地包含醋酸锌):

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°C
吸气转盘	7.5
溶液泵	2-4
主空气阀门	40-50psi

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

实施例 10

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 11

布比卡因-硬脂酸微粒制备

如下那样制备布比卡因微粒：将盐酸布比卡因（100克，Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO）用 63-125 微米筛筛分。将该布比卡因微粒和硬脂酸（100 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 圆形冲模中以 5,000 磅的压力压缩 5 分钟。将所压制的片剂进行研磨并用 120 目筛，然后用 230 目筛进行筛分，得到粒度范围为 63-125 微米的微粒。

实施例 12

药物负载量

将如上所述那样制备的包含有益物质/硬脂酸的压缩微粒以 10-20 重量%的数量加入到一种凝胶制剂中并将其手动混合直至该干粉被完全润湿。然后，用带有所附的方头金属刮刀的 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。所得的制剂如下面的表 5 所述。将最后均匀的凝胶制剂转移到 3、10 或 30 cc 用于储存或分配的用完即可丢弃的注射器中。

表 5

制剂	聚合物 (%)	苯甲酸苄醇 (%)	苄醇 (%)	乙醇 (%)
16 ^a	45.0 ¹	45.0	0.0	0.0
17 ^a	39.6 ¹	49.5	0.0	0.9
18 ^a	45.0 ¹	33.8	11.3	0.0
19 ^a	45.0 ²	33.8	11.3	0.0
20 ^b	58.5 ³	31.5	0.0	0.0
21 ^b	58.5 ³	0.0	31.5	0.0
22 ^b	67.5 ³	0.0	22.5	0.0
23 ^b	67.5 ⁴	0.0	22.5	0.0
24 ^c	60.0 ⁴	0.0	20.0	0.0
25 ^a	45.0 ¹	0.0	45.0	0.0

1 = PLGA RG-502 聚合物 (MW 16,000);

2 = PLGA-L/G 50/50 聚合物 (MW 22,600);

3 = 具有酯端基的 PLGA L/G 50/50 (MW 8,000);

4 = 具有酸端基的 PLGA L/G 50/50 (MW 10,000);

a = 5% hGH, 5% SA;

b = 10% 布比卡因;

c = 10% 布比卡因, 10% SA。

根据上述方法制备许多有代表性的可植入的凝胶并对有益物质的体外释放与时间的函数关系进行试验并且还用大鼠进行体内研究以通过测定与时间有关的有益物质血清或血浆浓度来测定有益物质的释放。

实施例 13

hGH 体内研究

按照一种开放方案用大鼠进行体内研究来测定在将 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 制剂装填到定制的 0.5 cc 用完即可丢弃的注射器中。将用完即可丢弃的 18 号 1" 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 制剂注射到免疫抑制的大鼠体内并在注射后第 1 hr、4 hr、1、2、4、7、10、14 天; 21 和 28 天采集血清样品。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。在该研究结束时, 将大鼠安乐死以进行粗略的临床观测并且将该储库取回进行完整性观测。

图 11 & 12 说明了典型的由包括本发明的这些储库组合物在内的各种储库组合物在大鼠体内所获得的人生长激素 ("hGH") 的体内释放性。使用苺醇的储库制剂 (例如, 制剂 18 和 19) 的体内释放性与对照制剂 (不使用苺醇, 例如, 制剂 16 和 17) 相当。因此, 本发明的储库组合物在不损害有益物质体内释放性的情况下显著降低了注射力。

在该研究结束时 (即在第 28 天), 将该储库从大鼠体内取出。通常回收一种与各动物所注射的储库相当的单块的完整的圆形储库。

实施例 14

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 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制剂装填到 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制剂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天)取血并用LC/MS对布比卡因进行分析。在该研究结束时(即,在第14天),将大鼠安乐死以进行粗略的临床观测并将该储库回收以进行完整性观测。

图13、14 & 15说明了典型的由包括本发明的这些储库组合物在内的各种储库组合物所获得的布比卡因地体内释放性。使用苜醇的储库制剂的体内释放性与对照制剂(不使用苜醇)相当。因此,本发明的储库组合物在不损害有益物质体内释放性的情况下显著降低了注射力。

在该研究结束时(即在第14天),将该储库从大鼠体内取出。通常回收一种与各动物所注射的储库相当的单块的完整的圆形储库。

实施例 15

hGH 在储库制剂中的稳定性

将 hGH 储库凝胶制剂储存在 5°C 下。在预定的时间点,将该 hGH 凝胶储库制剂(0.3 ml)用冷有机溶剂(二氯甲烷/丙酮 50/50 混合物, 5°C, 3x3 ml)进行处理以将聚合物和溶剂从该储库制剂中萃取出来。将所得的残余的 hGH 溶解于 PBS 缓冲剂(2 ml, pH 7.4)中并用分子排阻色谱法(SEC)对 hGH 的纯度进行分析。图 16 说明了 hGH 在 5°C 下在包括本发明 hGH 储库凝胶制剂在内的各种 hGH 储库凝胶制剂中的稳定性与时间的函数关系。hGH 在包含苜醇的储库制剂(例如,制剂 18 和 25)中的稳定性与不含苜醇的对照制剂(例如,制剂 16 和 17)相当。因此,本发明的储库制剂在不损害有益物质,例如 hGH 稳定性的情况下显著降低了注射力。

实施例 16

影响注射力的参数

下面的参数在预定的温度下影响了给定制剂的注射力:注射器的半径(r);针的内径(R);针长度(L);注射速度(Q)。用具有一个用于确认的近中心点的分级阶乘设计方法(8次试验)来测定这四个参数对注射力的影响。在表6中对该方案的细节进行了概括(试验1-9)。用下面的制剂对注射力进行试验制剂($n = 3$):负载有溶菌酶微粒(10重量% 30 μm)的包含 PLGA RG502/BB/BA(40/45/15重量%)的基质。用 JMP 软件(其与

Power Law 预测十分相似) 来确定注射力和试验参数之间的相关性:

$$F = 0.028 \cdot \frac{r^{2.475} \cdot L^{0.770} \cdot Q^{0.716}}{R^{2.630}}$$

表 6

试验	针 ID ^a (mm)	针长度 ^b (mm)	注射器 ID ^c (mm)	注射速度 (mL/min)	注射力 (N)	
					Avg	SD
1	0.191	12.7	2.3	0.05	14.6	0.8
2	0.292	50.8	3.25	0.5	172.2	5.3
3	0.292	12.7	3.25	0.05	8.6	0.2
4	0.191	12.7	3.25	0.5	176.0	2.6
5	0.292	50.8	2.3	0.05	13.4	0.3
6	0.292	12.7	2.3	0.5	30.0	2.5
7	0.191	50.8	3.25	0.05	127.0	2.3
8	0.191	50.8	2.3	0.5	161.4	4.5
9	0.241	25.4	2.3	0.25	48.8	0.5

^a 使用具有下面型号的针: 24G (ID = 0.292 mm), 25G (ID = 0.241 mm) 和 27G (ID = 0.191 mm);

^b 使用具有下面长度的针: 0.5 英寸 (12.7 mm), 1 英寸 (25.4 mm), 2 英寸 (50.8 mm);

^c 两种不同的注射器 (Hamilton): 250 μ L (ID = 2.30 mm); 500 μ L (ID = 3.25 mm)。

实施例 17

药物粒度和负载量对储库制剂注射力的影响

有益物质即药物的粒度和负载量是可能影响该储库制剂的注射力的另外的因素。用溶菌酶储库凝胶制剂来测定药物粒度和负载量对该储库制剂注射力的影响。用 27 号, 2" 针对包含不同数量 (5-30% 负载量) 和粒度 (5-50 μ m) 溶菌酶的本发明的各种溶菌酶储库凝胶制剂的注射力进行试验。将注射速度设定为 50 μ l/min。在表 7 中对所试验的制剂进行了概述。如图 17 所述的那样, 该储库制剂的注射力随着药物微粒负载量的增加而增加。在 10 重量% 的微粒负载量下, 不管该凝胶制

剂的组成如何，与相应的凝胶制剂相比，注射力增加约 50%。该注射力显然与凝胶制剂中苜醇的数量成比例，还表明苜醇显著降低了本发明储库凝胶制剂的注射力。

表 7

制剂	PLGA RG 502 (%)	苯甲酸苜酯 (BB, 重量%)	苜醇 (BA, 重量%)	微粒负载量 (重量%)	粒度 (μm)
25	38.0	42.8	14.2	5	5
26	34.0	38.3	12.8	15	5
27	38.0	42.8	14.2	5	50
28	34.0	38.3	12.8	15	50
29	36.0	40.5	13.5	10	20
30	38.0	-	57.0	5	5
31	34.0	-	51.0	15	5
32	38.0	-	57.0	5	50
33	34.0	-	51.0	15	50
34	36.0	-	54.0	10	20
35	30.8	34.7	11.6	23	50
36	28.0	31.5	10.5	30	50
37	30.8	-	46.2	23	50
38	28.0	-	42.0	30	50
39	40.0	45.0	15.0	0	-
40	40.0	-	60.0	0	-

实施例 18

PDGF 预制剂制备

如下那样制备各种血小板衍生生长因子 (PDGF) 的预制剂:

透析

制备下面的缓冲剂来进行透析:

如下那样制备组氨酸缓冲剂 (10 mM, pH 6, 2 L)。将 L-组氨酸 (3.10 g) 称重到容量瓶 (2 L) 中。向该烧瓶中加入 Milli-Q 水 (1800ml) 并对该混合物进行搅拌直至固体溶解。向其中加入 HCl (0.1 N, 8 ml), 检查 pH 并将其调至 6。将该溶液用 Milli-Q 水稀释至 2 L 的体积。如下那样制备琥珀酸盐缓冲剂 (10mM, pH 6, 2 L)。将琥珀酸 (5.91 g) 称重到一个容量瓶 (250 ml) 中并向其中加入 Milli-Q 水 (250 ml) 从而得到琥珀酸溶液 (0.2M)。将 NaOH 溶液 (4g, 50% w/w) 量入到容量瓶 (250 ml) 中并用

Milli-Q 水对其进行稀释从而得到 NaOH 溶液 (0.2M)。将该琥珀酸溶液 (0.2M, 100ml) 与 NaOH 溶液 (0.2M, 165ml) 和 Milli-Q 水 (1600ml) 在一个容量瓶 (2L) 中进行混合, 检查 pH 并将其调至 6。将该溶液用 Milli-Q 水稀释至 2 L 的体积。

将 PDGF-BB 本体溶液, 即 PDGF 在醋酸缓冲剂中的水溶液在室温下解冻。将各等分试样的 PDGF-BB 溶液稀释至适宜用 1 cm 路径长度 400nm 至 250nm 比色杯进行 UV 吸收测量的浓度。记录 280 nm 下的吸收并用 $\log(\text{吸收度})$ 对 $\log(\text{波长})$ 外推来对 400 至 330 nm 范围内的光散射进行校正。用 0.574 ml/mg*cm 的消光系数来测定 PDGF-BB 浓度。用 Millipore Tangential Flow Filtration 系统 (具有一种贮器 (100 ml) 和 Pellicon XL PLCCC 5000 MWC0 再生的纤维素膜) 浓缩该 PDGF-BB 溶液, 并且将该蛋白分成两份。根据制造商的教导, 将一半蛋白再用该组氨酸缓冲液 (10 mM, pH 6) 透滤; 并将第二份蛋白用琥珀酸盐缓冲剂 (10mM, pH 6) 透滤。在透滤后, 如上所述那样将得自各部分的等分试样适宜进行稀释, 并用反相和分子排阻高压液相色谱法 (HPLC) 对其进行分析。根据 Millipore TFF 的指导将该蛋白溶液从该 TFF 系统中取出。

PDGF-BB 预-制剂

通过向上述进行了透滤的 PDGF-BB 溶液中加入不同的赋形剂例如蔗糖、吐温 20、醋酸锌或其组合来制备各种 PDGF-BB 预-制剂; 将该溶液用组氨酸或琥珀酸酯进行缓冲从而使得 PDGF-BB 在该溶液中的终浓度为约 5 mg/ml (如表 8 和 9 所述)。将这些溶液在下述条件下冷冻干燥从而得到干 PDGF-BB 制剂。

冷冻干燥

冷冻干燥周期是以 2.5°C/min 的速度平衡至 4°C 的架温度开始的, 并且在该温度保持 30 分钟。然后, 使该温度以 2.5°C/min 的速度降至 -50°C 并将其在该温度下保留 3 小时。对于最初的干燥周期而言, 应用真空并如下所述的那样增加架温度: (i) 以 0.14°C/min 至 -20°C 保留 24 小时; (ii) 以 0.14°C/min 至 -15°C 保留 24 小时; 和 (iii) 以 0.14°C/min 至 0°C 保留 12 小时。对于第二次干燥循环而言, 其涉及的架温度的增加

如下: (i) 以 0.14°C/min 至 20°C 保留 12 小时; 和 (ii) 以 0.14°C/min 至 30°C 保留 4 小时。在干燥后, 将架温度降至 0°C 或 4°C 并将其保持在该温度下直至将其从该仪器中取出。用成排的加塞器 (shelf stoppering) 给这些小瓶盖帽并终止运行, 然后将小瓶取出。

实施例 19

PDGF 预制剂在该凝胶基质中的初步稳定性

将表 8 和 9 中所列的所有冷冻干燥蛋白制剂混入到一种凝胶基质中, 所说的凝胶基质的组成为 PLGARG 502/苯甲酸苄酯 (BB)/苄醇 (BA) 40/45/15, 该蛋白制剂的负载量约为 10 重量%。在将其在 5°C 下储存 1 天后, 如上面实施例 15 所述的那样, 将该混合物用二氯甲烷和丙酮的有机溶剂混合物 (比例为 50/50) 进行萃取。既用反相 HPLC (rpHPLC) 又用分子排阻色谱法 (SEC) 对该 PDGF-BB 的纯度进行分析。在将其与凝胶基质混合后该 PDGF-BB 制剂的稳定性数据被概括地列于表 8 和 9 中。一般而言, 在混有实施例 18 所述的赋形剂和与本发明的凝胶基质相混合的 PDGF-BB 中没有发现可察觉的 PDGF-BB 降解。

表 8

制剂	SA-1	SA-2	SA-3	SA-4	SA-5	大量 PDGF
PDGF (mg)	1	1	1	1	1	
蔗糖 (mg)	1	1	0	0	0	
吐温 20 (mg)	0	0.2	0.2	0	0	
琥珀酸盐 (mg)	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	
醋酸锌 (mg)	0	0	0	0	0.02	
凝胶基质 (mg) ^a	20.16	21.96	12.96	11.16	11.34	
SEC 得到的 PDGF 单体 %	98.90	98.82	98.02	98.51	98.59	99.27
SEC 得到的 PDGF 二聚体 %	1.10	1.18	1.98	1.49	1.41	0.73
rp-HPLC 得到的 RRT=0.93 下的峰 %	11.5	11.1	10.7	12.7	11.0	11.1
rp-HPLC 得到的 RRT=1.00 下的峰 %	87.3	87.6	87.6	86.2	87.8	87.7
Rp-HPLC 得到的 RRT=1.10 下的峰 %	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2
rp-HPLC 得到的其它峰 %	0.0	0.1	0.6	0.0	0.0	0.0

a=PLGA RG502/BB/BA-40/45/15

表 9

制剂	HA-1	HA-2	HA-3	HA-4	HA-5	大量 PDGF
PDGF (mg)	1	1	1	1	1	
蔗糖 (mg)	1	1	0	0	0	
吐温 20 (mg)	0	0.2	0.2	0	0	
组氨酸 (mg)	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31	
醋酸锌 (mg)	0	0	0	0	0.02	
凝胶基质 (mg) ^a	20.79	22.59	13.59	11.79	11.97	
SEC 得到的 PDGF 单体 %	99.15	99.15	99.07	99.01	99.04	99.27
SEC 得到的 PDGF 二聚体 %	0.85	0.85	0.93	0.99	0.96	0.73
r _p -HPLC 得到的 RRT=0.93 下的峰 %	11.3	11.0	10.9	10.8	10.9	11.1
r _p -HPLC 得到的 RRT=1.00 下的峰 %	87.6	87.8	87.7	88.0	88.0	87.7
R _p -HPLC 得到的 RRT=1.10 下的峰 %	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.2
r _p -HPLC 得到的其它峰 %	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0

a = PLGA RG502/BB/BA-40/45/15

实施例 20

PDGF 微粒的制备

用与上面实施例 18 的方法相似的方法制备含有蔗糖的位于组氨酸缓冲剂中的 PDGF-BB 制剂和不含蔗糖的位于琥珀酸盐缓冲剂中的 PDGF-BB 制剂 (表 10): 将 PDGF-BB 本体溶液解冻。将该溶液合并并在一种圆柱量筒中测量体积。取一份, 稀释以适于 UV 吸收测量。在 1 cm 径长的比色杯中记录 400 至 250 nm 下的吸收度。记录 280 nm 下的吸收度并用 $\log(\text{吸收度})$ 对 $\log(\text{波长})$ 外推来对 400 至 330 nm 范围内的光散射进行校正。用 0.574 ml/mg*cm 的消光系数来测定 PDGF-BB 浓度。根据 TFF 的指导, 用具有有一种 100 ml 贮器和 Pellicon XL PLCCC 5000 MWCO

再生的纤维素膜的 Millipore Tangential Flow Filtration 系统浓缩 (如果需要的话), 并将一半蛋白用 10 mM pH6 的组氨酸缓冲液透滤; 并将另一份浓缩 (如果需要的话) 和用 10 mM, pH 6 的琥珀酸盐缓冲剂透滤。在透滤后, 从各部分取出等分试样并将其稀释至适于 UV 吸收测量的浓度, 并用反相和分子排阻 HPLC 对其进行分析。根据 Millipore TFF 的指导将所有的蛋白溶液从该 TFF 系统中取出。对于位于 10 mM 组氨酸中的 PDGF-BB 而言, 加入蔗糖得到 1:1 与蛋白的最终比例 (PDGF-BB 的终浓度为约 5 mg/ml)。对于位于 10 mM 琥珀酸盐 (pH 6) 中的 PDGF-BB 而言, 用 10 mM 琥珀酸盐进行稀释, 得到约 5 mg/ml 的最终蛋白浓度。将等分试样的制剂放到冷冻干燥的玻璃小瓶中并将其在实施例 18 所述的条件下冷冻干燥, 得到冷冻干燥的干 PDGF-BB 制剂。用玛瑙乳钵和研棒对该冷冻干燥了的 PDGF 制剂进行研磨。将该进行了研磨的微粒用 US # 230 目筛 (63 μ m) 进行筛分并在 US # 500 目筛 (25 μ m) 上对其进行收集。

表 10

制剂	PDGF-BB (重量%)	琥珀酸盐 (重量%)	组氨酸 (重量%)	蔗糖 (重量%)
41	81	19	-	
42	43	-	14	43

实施例 21

PDGF 储库制剂的制备

分两步制备所说的 PDGF 储库制剂。第一步是用下述方法制备凝胶制剂。将适宜数量的预先进行了辐射灭菌的 PLGA RG 502 和溶剂放到 Keyence hybrid 混合器筒体 (由高密度聚亚乙基 (HDPE) 制成) 中。将该混合筒体紧密密封, 放到混合混合器 (HM-501 型, Keyence Corp., 日本) 中将其在混合速度 (旋转速度为 2000 rpm, 自转速度为 800 rpm) 下进行混合 (5-10 分钟)。

在玻璃注射器 (10 ml 或 25 ml) 中在室温下进行微粒在凝胶中的混合。首先对 PDGF 微粒和凝胶进行称重并将其转移到注射器中。然后,

用具有所连接的方头金属刮刀的Caframo机械混合器通过常规混合将该PDGF微粒和凝胶混合物仔细进行混合。在表11中列出了所得的制剂。

表 11

制剂	聚合物(%) (PLGA RG-502, MW=16,000)	苯甲酸苄酯 (%)	苄醇 (%)
43a	31.5	43.9	14.6
44 ^b	31.5	43.9	14.6
45 ^a	31.5	29.3	29.2
46 ^b	31.5	29.3	29.2

a = 10% 制剂 41;

b = 10% 制剂 42。

实施例 22

PDGF 在该储库制剂中的稳定性

将 PDGF 储库凝胶制剂分别在 5、25 和 40℃ 下存储不同的时期。在预定的时间点，将该 PDGF-BB 储库凝胶制剂 (0.3 ml) 用冷有机溶剂 (二氯甲烷/丙酮 50/50 的混合物, 5℃, 3x3.0 ml) 处理。将所得的残余 PDGF-BB 溶解于 PBS 缓冲剂 (约 2 ml, pH 7.4) 中并用反相 HPLC (rpHPLC) 和分子排阻 (SEC) HPLC 进行分析。图 18-20 分别说明了 PDGF 在包括本发明这些制剂在内的各种储库制剂中的稳定性 (SEC 得到的单体%) 在 5℃ (图 18)、25℃ (图 19) 和 40℃ (图 20) 下的时间函数关系。表 12 分别概括了由 rpHPLC 测定的 PDGF 在包括本发明这些制剂在内的各种储库制剂中的化学稳定性在 5℃、25℃ 和 40℃ 下与时间的函数关系。如图 18-20 和表 12 所述的那样, 在所有温度下进行测定时, 与不含蔗糖的 PDGF 储库凝胶制剂相比, 证明包含蔗糖的 PDGF 储库凝胶制剂具有令人吃惊的良好稳定性, 其具有最小程度的单体含量损失和化学降解。蔗糖对本发明的各种储库制剂具有显著的稳定作用。

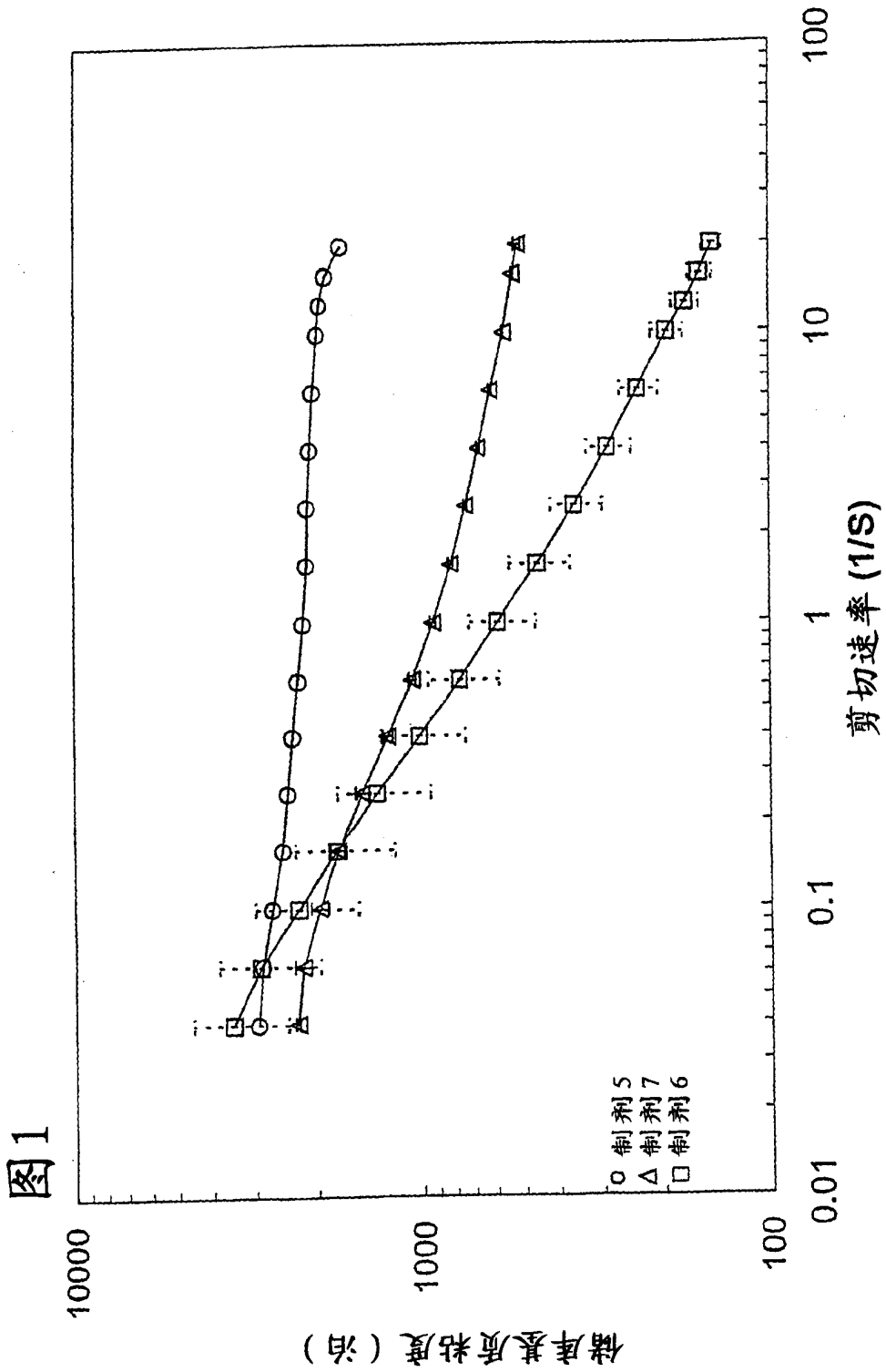
表 12

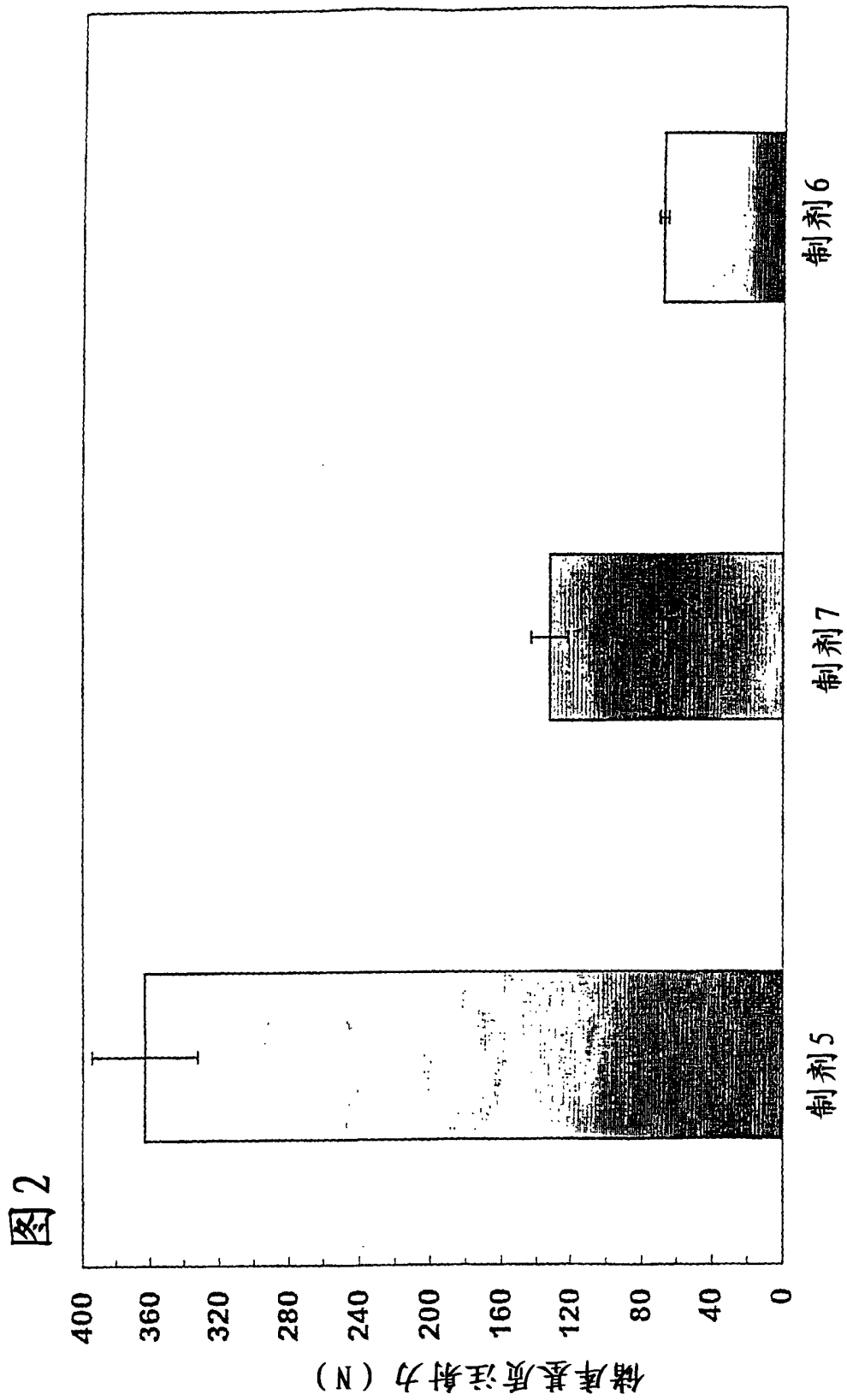
制剂	温度	时间 (天)	RP-HPLC (峰面积%)			
			峰 (RRT=0.93)	峰 (RRT=1.00)	峰 (RRT=1.09)	其它峰
大量 PDGF		0	11.1	87.7	1.2	0
43		0	13.03±0.12	85.04±0.43	1.2±0.35	0.72±0.09
	5℃	14	12.77±0.28	85.94±0.17	1.06±0.03	0.23±0.19
	5℃	28	12.17±0.32	86.03±0.77	1.11±0.34	0.69±0.08
	5℃	90	12.14±0.35	86.14±0.42	0.78±0.01	0.94±0.08
	25℃	14	9.57±0.14	89.52±0.18	(肩峰)	0.91±0.03
	25℃	28	8.24±0.12	90.98±0.09	(肩峰)	0.78±0.04
	25℃	90	8.96±0.21	90.16±0.23	(N/A)	0.88±0.01
	40℃	14	7.22±0.06	91.96±0.09	(肩峰)	0.83±0.02
	40℃	28	5.54±0.13	93.80±0.09	(肩峰)	0.66±0.09
44		0	13.25±0.16	84.97±0.34	1.5±0.36	0.28±0.86
	5℃	14	13.07±0.04	85.32±0.34	1.43±0.36	0.18±0.03
	5℃	28	12.93±0.08	85.62±0.43	1.27±0.37	0.18±0.06
	5℃	90	14.07±0.25	83.87±0.41	1.39±0.44	0.67±0.28
	25℃	14	12.19±0.10	86.28±0.52	1.25±0.33	0.28±0.13
	25℃	28	11.79±0.27	86.82±0.09	1.30±0.35	0.10±0.02
	25℃	90	14.57±0.11	83.84±0.57	1.43±0.46	0.17±0.00
	40℃	14	12.93±0.08	85.65±0.26	1.26±0.39	0.16±0.07
	40℃	28	13.09±0.24	85.18±0.17	1.59±0.43	0.15±0.04
45		0	12.39±0.28	85.91±0.26	0.96±0.02	0.73±0.04
	5℃	14	12.21±0.29	86.05±0.34	1.10±0.32	0.64±0.36
	5℃	28	11.38±0.18	87.11±0.70	0.81±0.04	0.97±0.08
	25℃	14	8.50±0.19	90.40±0.27	(肩峰)	1.10±0.08
	25℃	28	7.73±0.19	91.25±0.18	(肩峰)	1.02±0.04
	25℃	90	7.48±0.64	91.67±0.66	(N/A)	0.86±0.01
	40℃	14	(肩峰)	99.17±0.00	(肩峰)	0.83±0.04
	40℃	28	(肩峰)	99.56±0.00	(肩峰)	0.44±0.03
46		0	12.71±0.14	85.90±0.26	1.1±0.01	0.3±0.03
	5℃	14	13.04±0.25	85.10±0.60	1.45±0.37	0.41±0.13
	5℃	28	12.67±0.20	86.05±0.17	1.04±0.02	0.24±0.05
	5℃	90	14.65±0.08	83.65±0.07	1.04±0.01	0.66±0.13
	25℃	14	12.94±0.06	85.27±0.43	1.50±0.33	0.29±0.10
	25℃	28	12.64±0.19	85.55±0.34	1.51±0.41	0.30±0.09
	25℃	90	14.11±0.15	84.68±0.10	1.01±0.01	0.21±0.04
	40℃	14	12.10±0.18	85.76±0.34	1.26±0.39	0.87±0.46
	40℃	28	11.12±0.22	88.05±0.88	(肩峰)	0.19±0.03

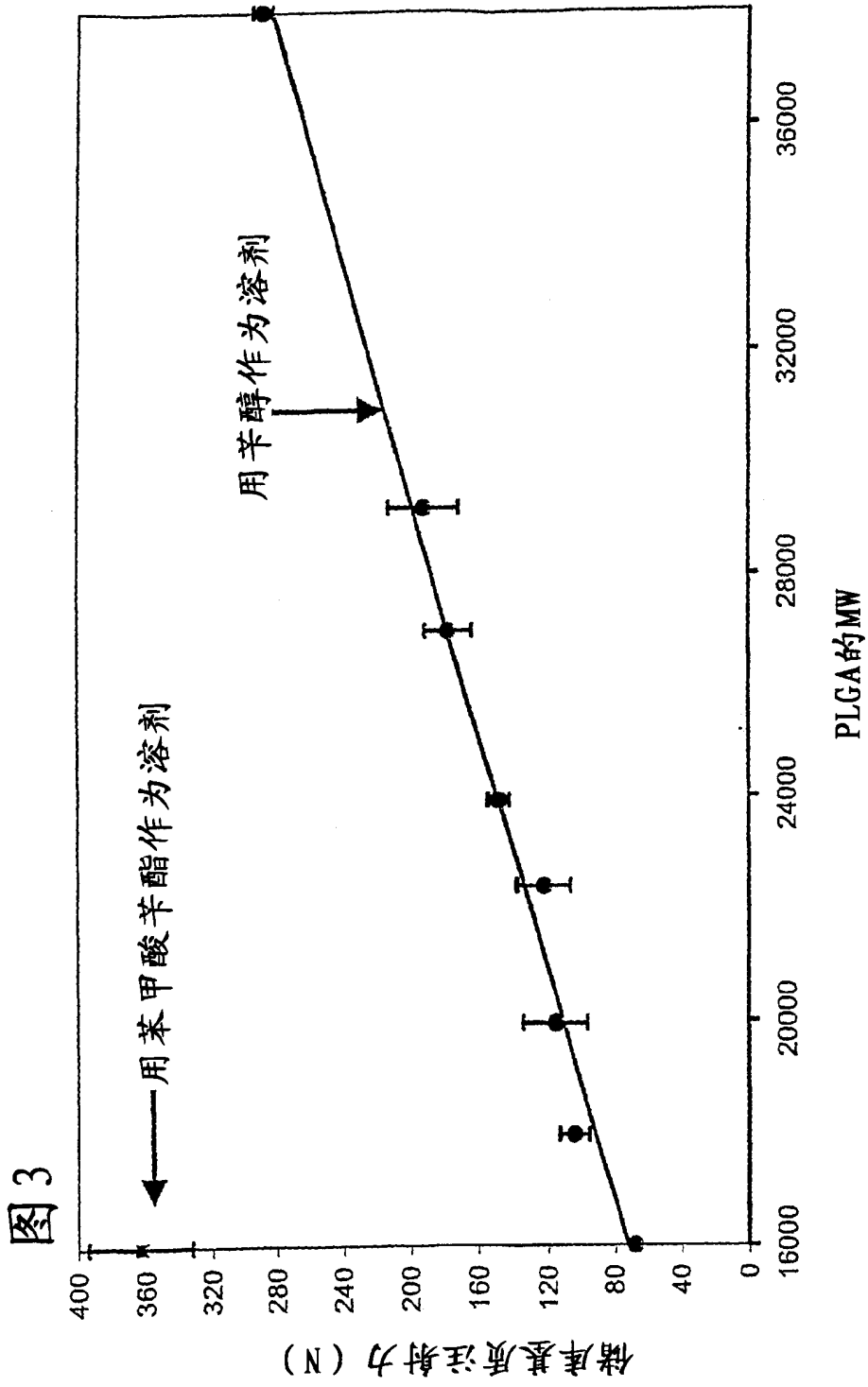
实施例 23

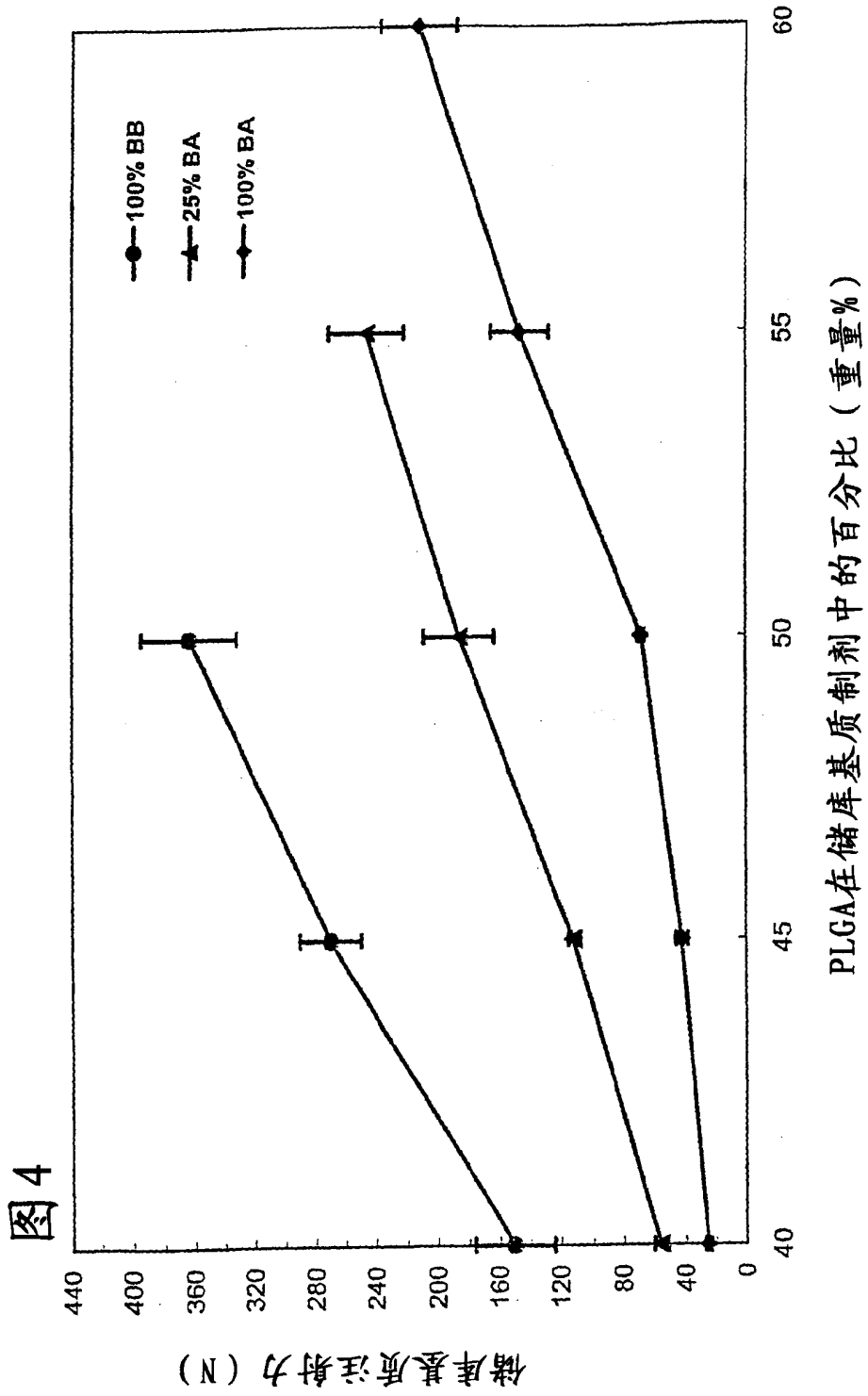
得自该储库制剂的 PDGF 体外释放

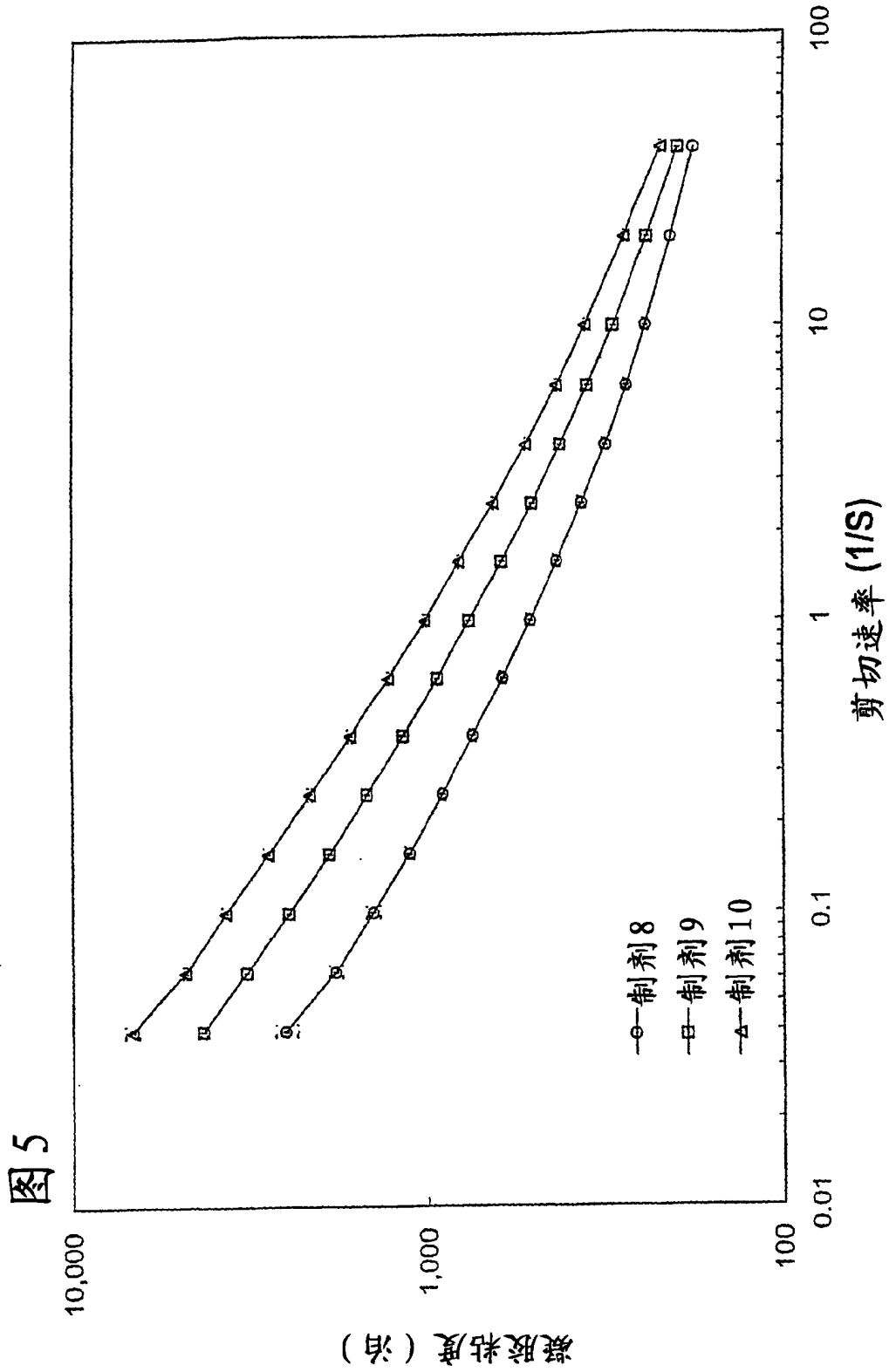
如下那样进行 PDGF 由本发明 PDGF 储库凝胶制剂进行的体外释放。将该 PDGF 储库凝胶制剂 (80-120 mg) 装填到一个茶包中并将其放置到一个 20 mL 闪烁瓶中并向该小瓶中加入释放介质 (5 mL, 磷酸盐缓冲液 (PBS)+ 0.1% 吐温 20, pH 7.4)。将该小瓶在 37°C 水浴中在温和搅动的情况下进行培养。前 5 天每天都替换该介质, 然后一周替换两次直至释放持续时间结束。用分子排阻色谱法 (SEC) HPLC 来测量由该储库释放的 PDGF 量。如图 21 所示, 可以在一个月内获得 PDGF 由本发明储库制剂进行的缓释。

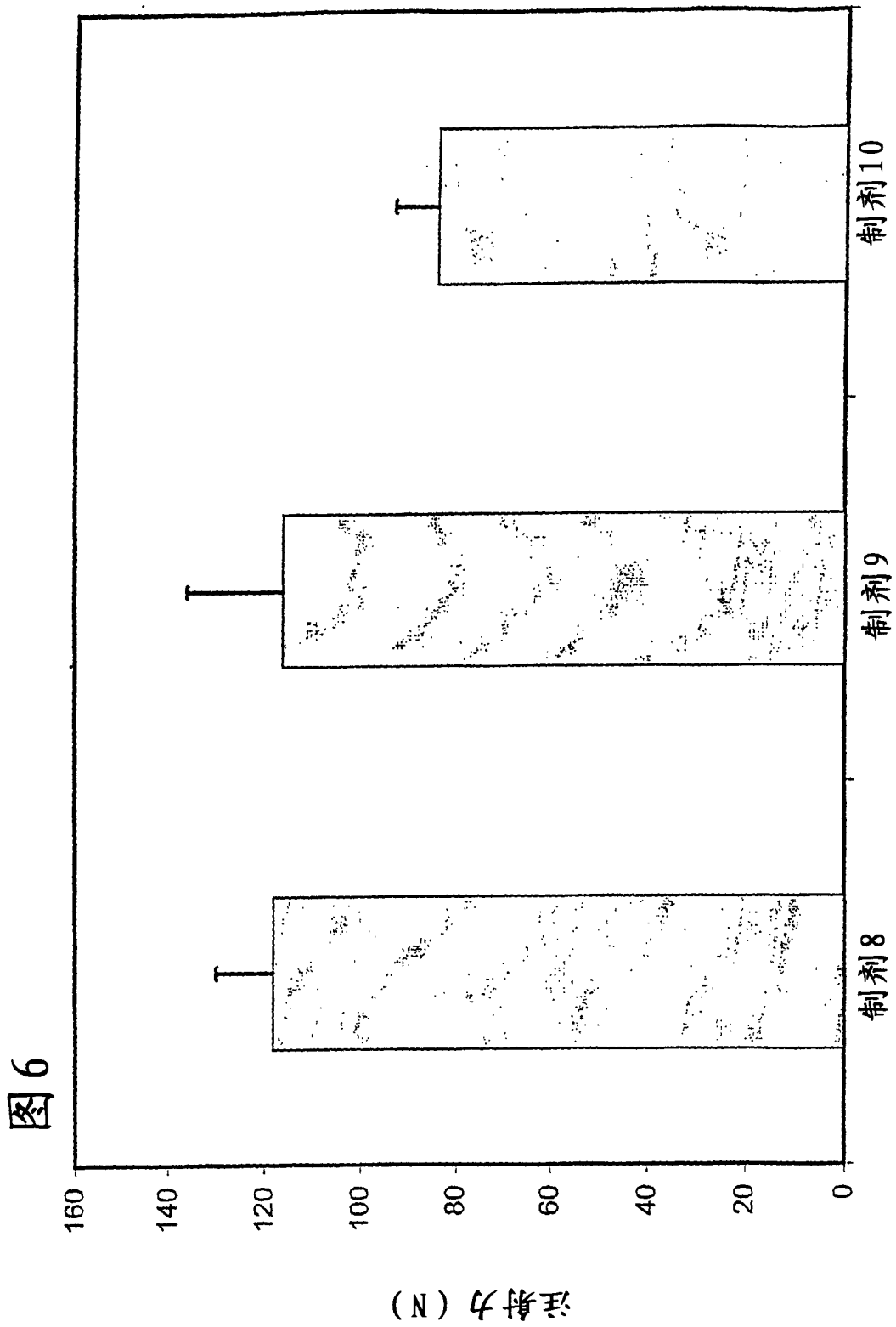


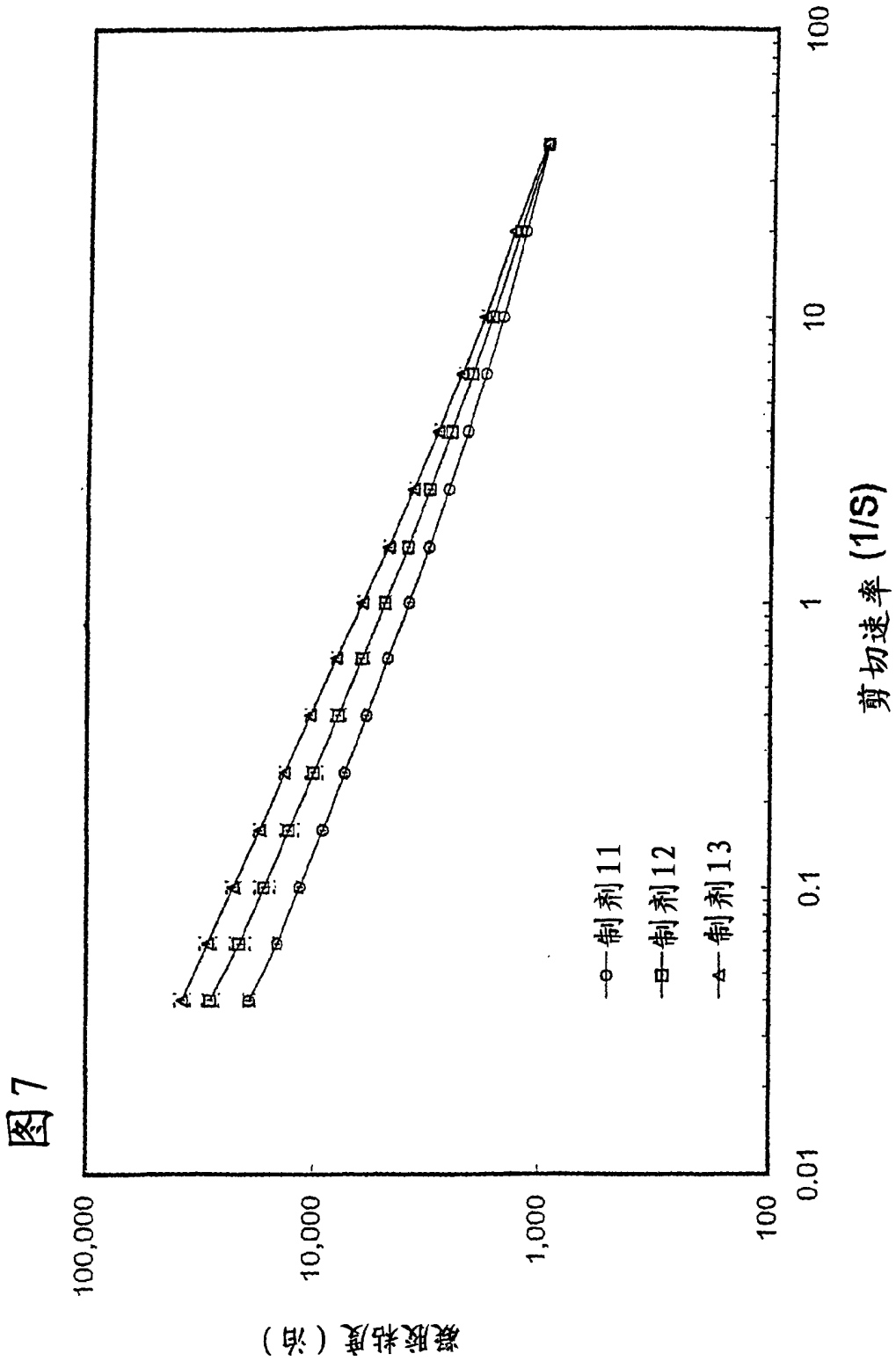


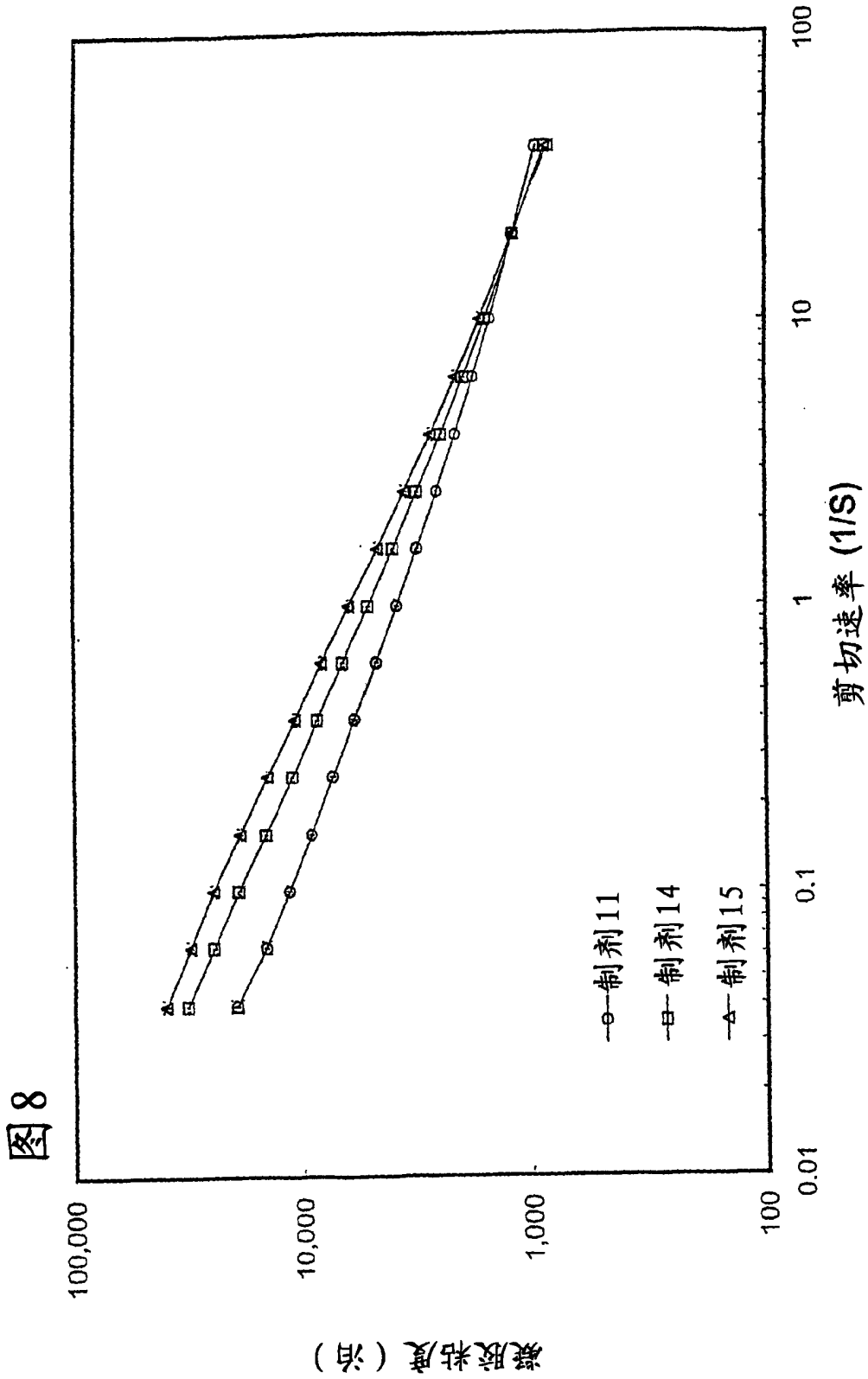


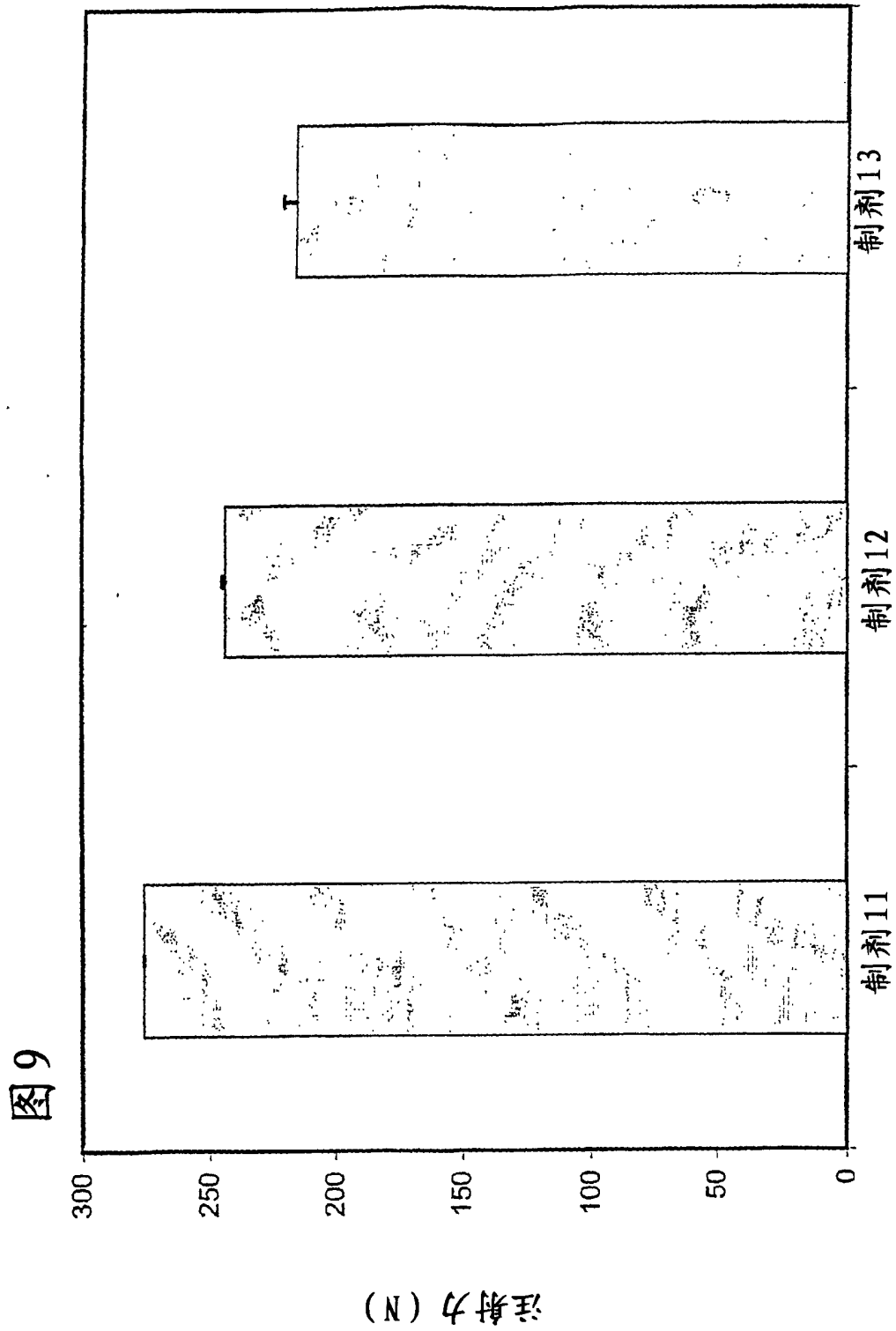


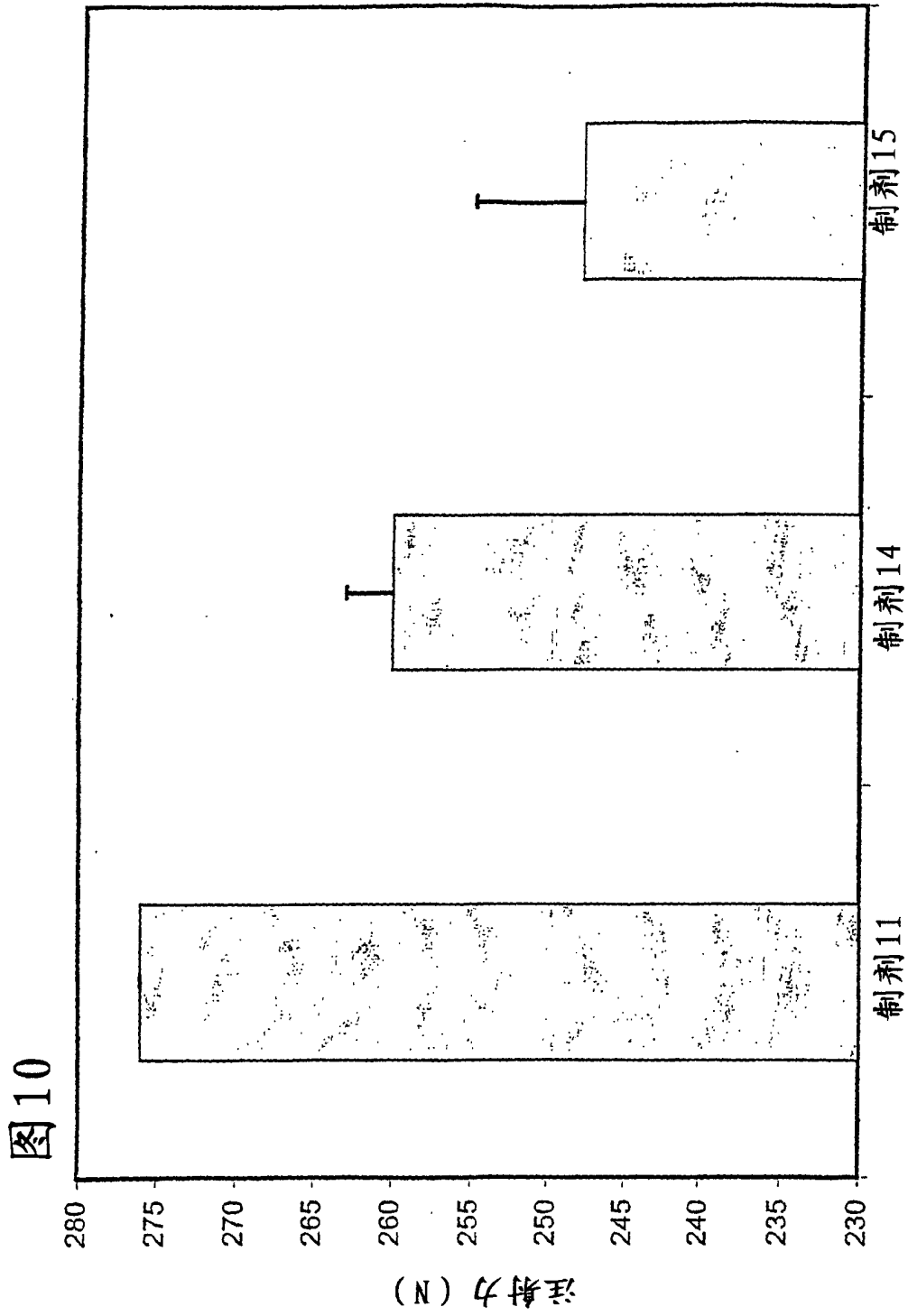


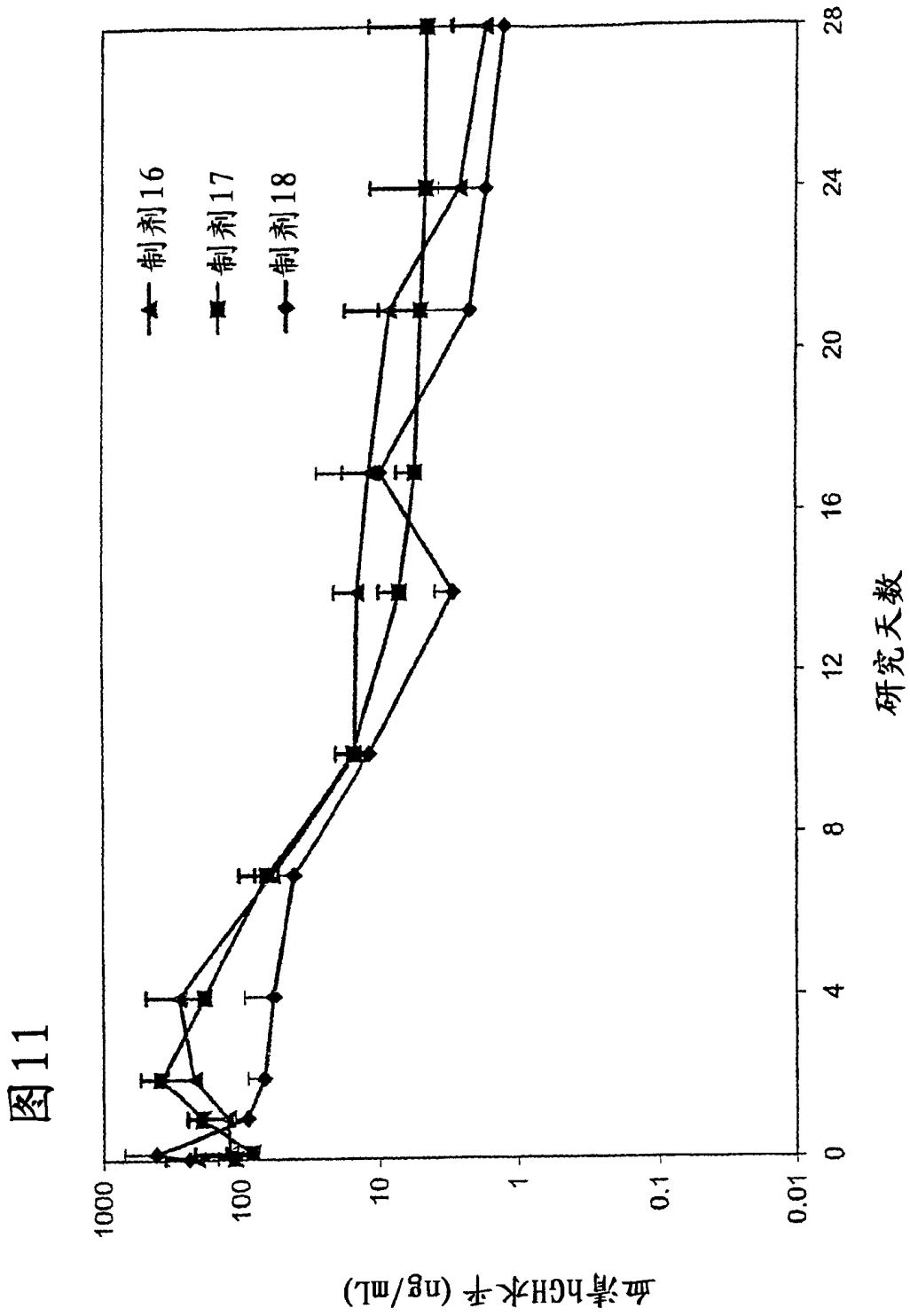


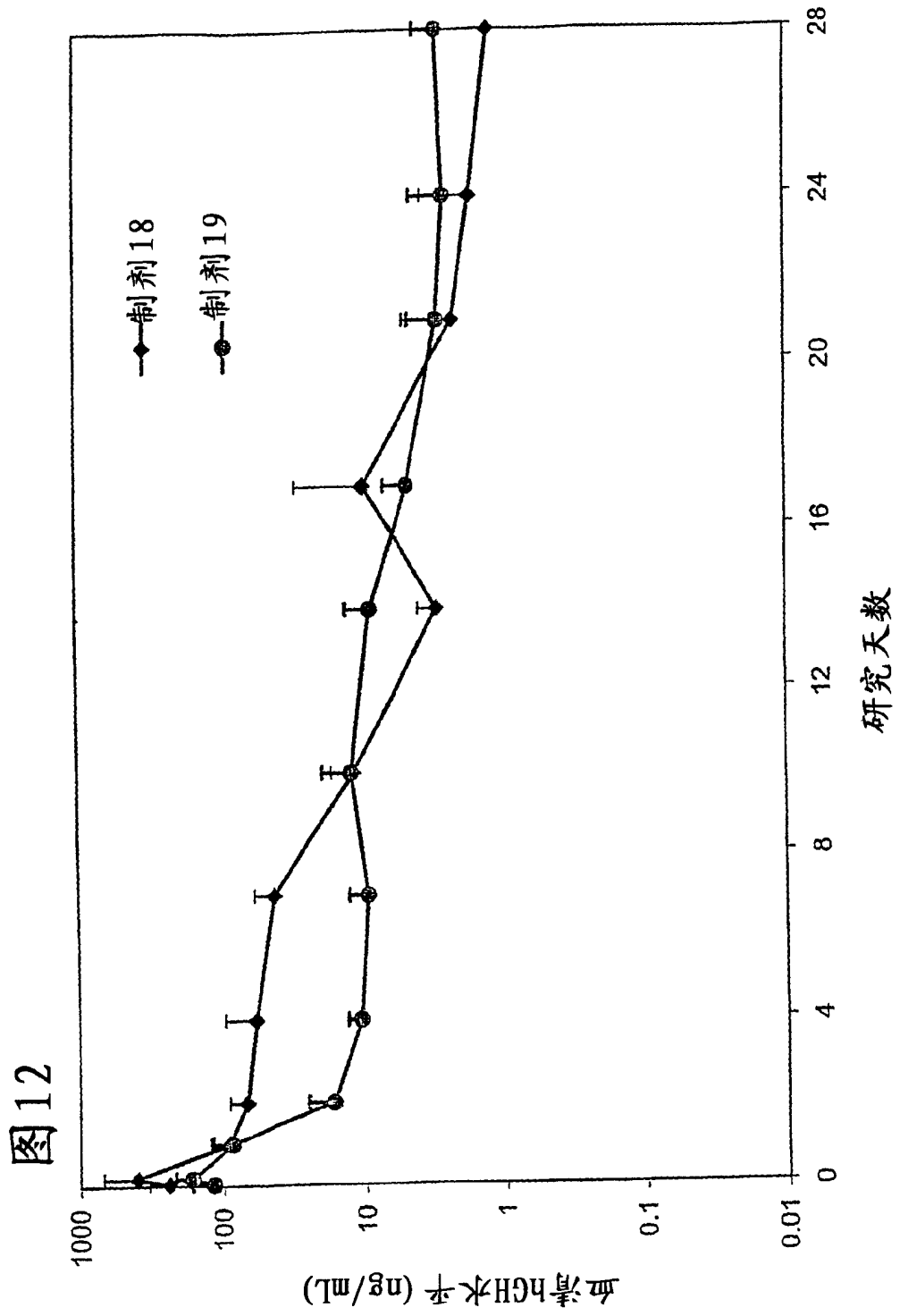


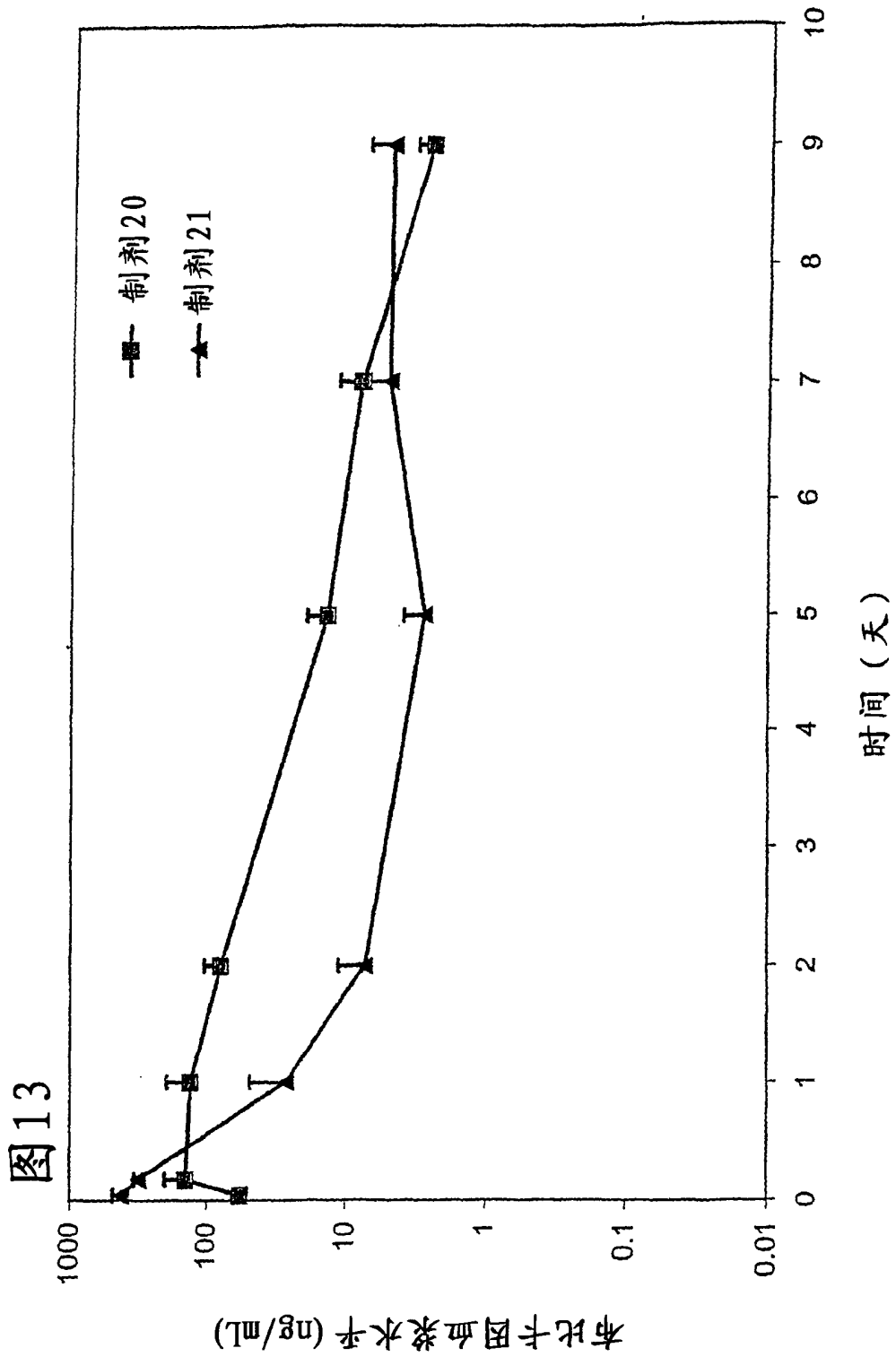


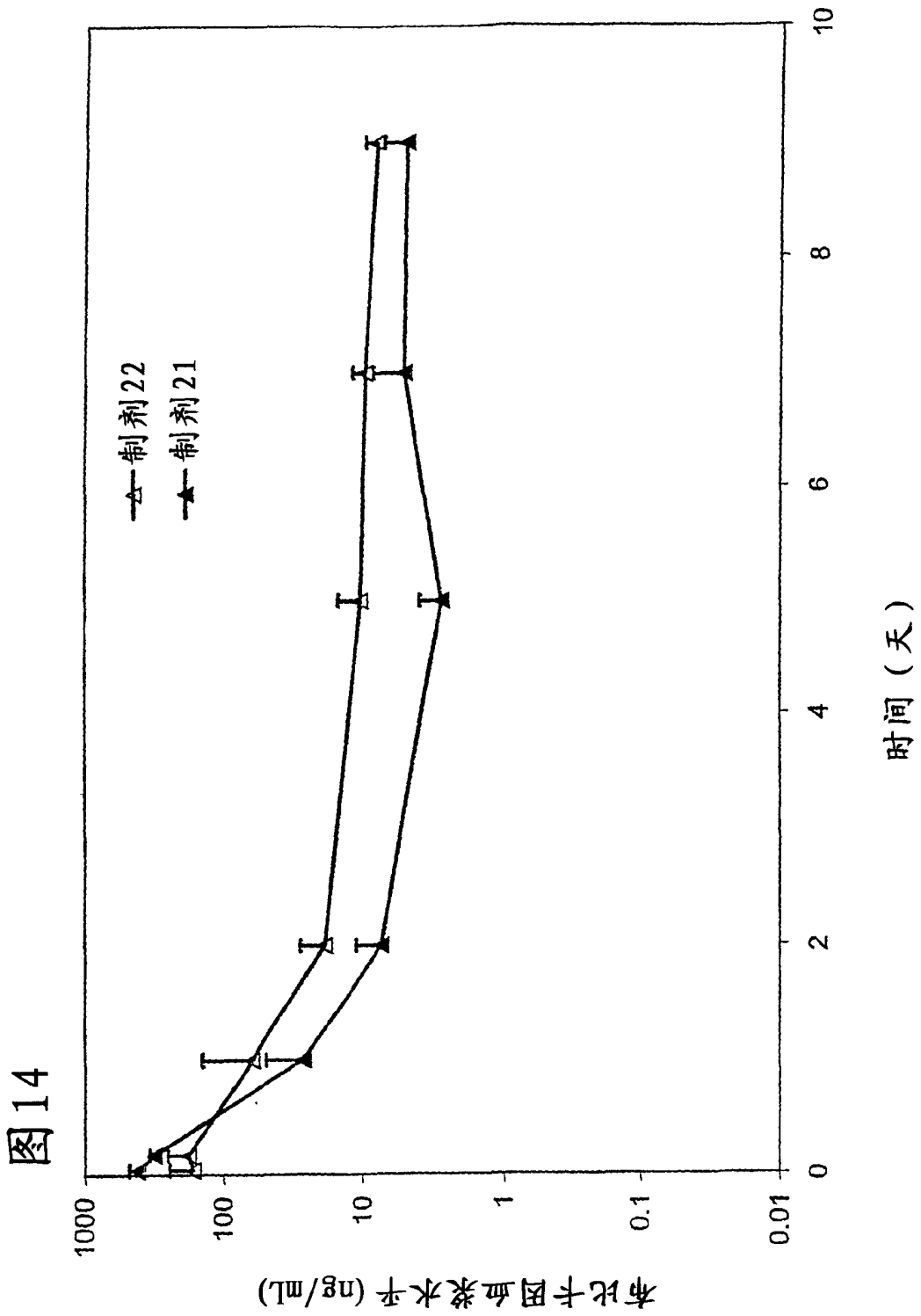


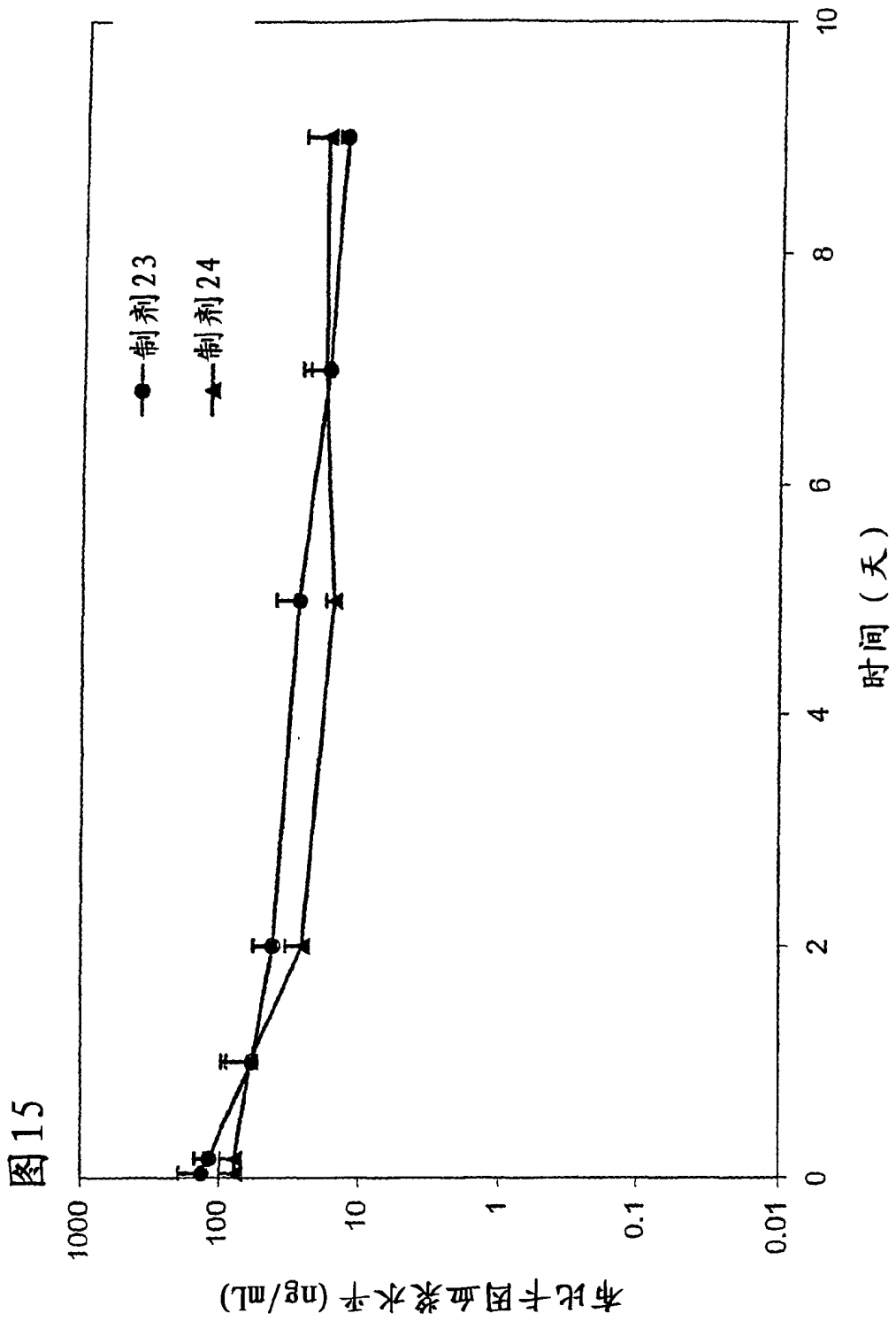












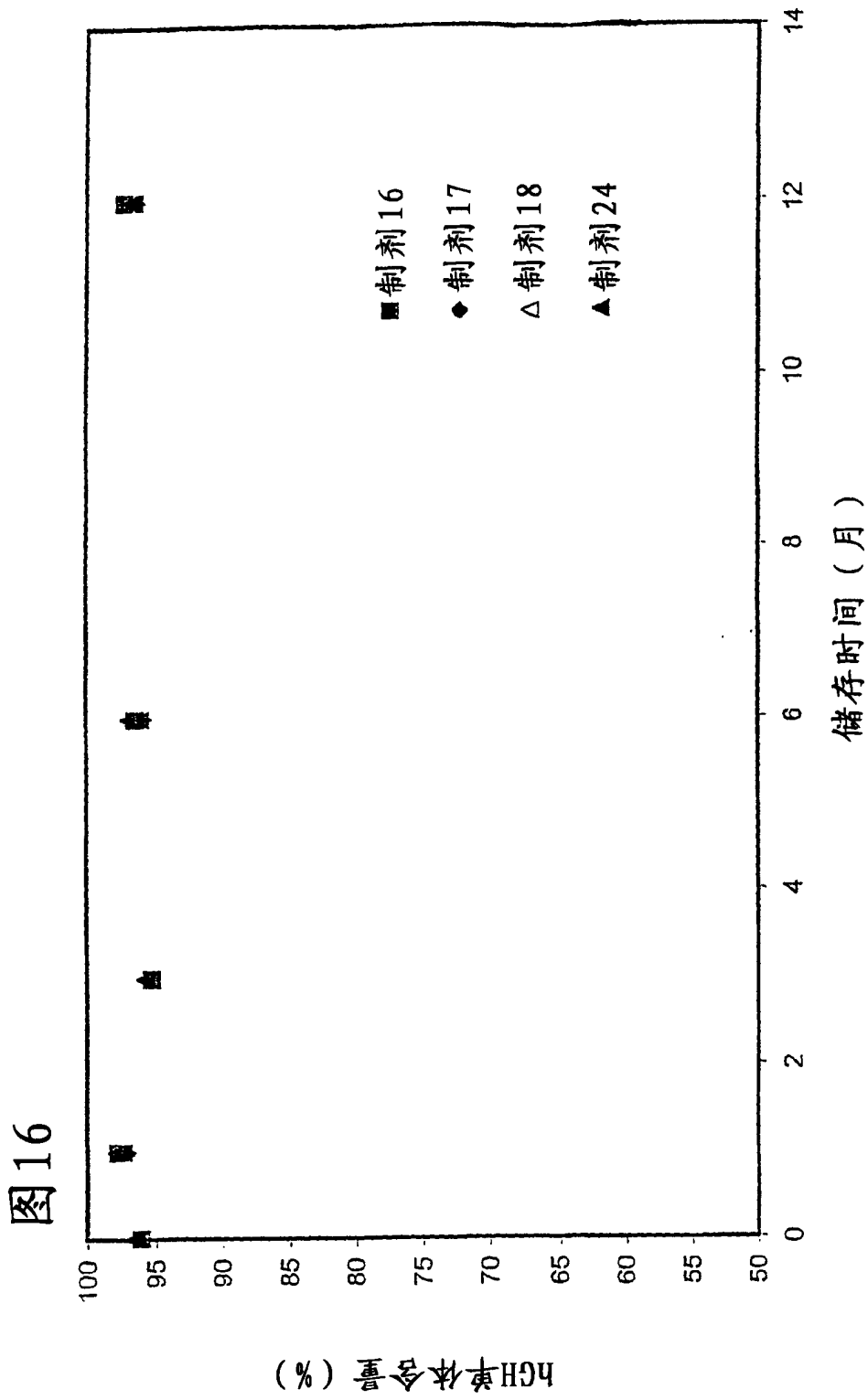


图17

