

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61K 9/00 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 02826726.5

[43] 公开日 2007 年 5 月 30 日

[11] 公开号 CN 1972665A

[22] 申请日 2002.11.14 [21] 申请号 02826726.5

[30] 优先权

[32] 2001.11.14 [33] US [31] 60/336,307

[32] 2002.7.31 [33] US [31] 60/399,882

[86] 国际申请 PCT/US2002/036716 2002.11.14

[87] 国际公布 WO2003/041757 英 2003.5.22

[85] 进入国家阶段日期 2004.7.2

[71] 申请人 阿尔扎有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 G·陈 P·R·休斯敦

L·W·克莱纳 J·C·莱特

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

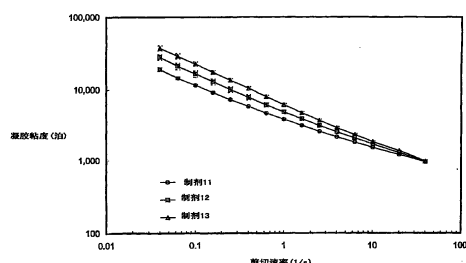
权利要求书 13 页 说明书 44 页 附图 22 页

### [54] 发明名称

导管可注射的的长效组合物和其使用

### [57] 摘要

提供的导管可注射的长效组合物包括可生物侵蚀、生物相容的聚合物、25℃时水中混溶性小于或等于7%重量的溶剂，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶，触变剂和有益剂。溶剂包括芳香醇、芳香酸酯、芳香酮或它们的混合物。组合物显著改进剪切稀化性质并减少注射力，使组合物容易通过注射移植在患者的体表之下。



1. 一种导管可注射的长效组合物，其特征在于，所述组合物包括：

(a) 可生物侵蚀、生物相容的聚合物；

(b) 25℃时水中混溶性小于或等于 7% 的溶剂，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶，其中所述溶剂是芳香醇；

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液，触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量；和

(d) 有益剂。

2. 一种导管可注射的长效组合物，其特征在于，所述组合物包括：

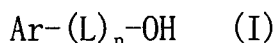
(a) 可生物侵蚀、生物相容的聚合物；

(b) 溶剂选自芳香醇、芳香酸酯、芳香酮和它们的混合物，所述溶剂在 25℃ 时水中混溶性小于或等于 7%，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶；

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液，触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量；和

(d) 有益剂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是芳基或杂芳基，n 是 0 或 1，L 是连接部分。

4. 如权利要求 3 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，Ar 是单环芳基或杂芳基，n 是 1，L 是任选含至少一个杂原子的低级亚烃基。

5. 如权利要求 4 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，Ar 是单环芳基且 L 是低级亚烷基。

6. 如权利要求 5 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，Ar 是苯基且 L 是亚甲基。

7. 如权利要求 2 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，溶剂是芳香醇和芳香酸酯的混合物。

8. 如权利要求 7 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，芳香醇是苯甲醇且芳香酸酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

9. 如权利要求 8 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，芳香酸酯是

苯甲酸苄酯且芳香酸的低级烷基酯是苯甲酸乙酯。

10. 如权利要求 1 或 2 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 聚合物选自聚交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚酞、聚胺、聚亚胺酯、聚酰胺酯、聚原酸酯、聚二噁酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚原碳酸酯、聚膦腈、琥珀酸盐、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、脱乙酰壳多糖、透明质酸和共聚物、三元共聚物及其混合物。

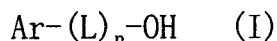
11. 如权利要求 1 或 2 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 聚合物是以乳酸为基础的聚合物。

12. 如权利要求 11 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 聚合物是至少 2 种下列单体的共聚物: 乳酸、乙醇酸和己内酯。

13. 一种导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物包括:

(a) 约 5%重量到约 90%重量的可生物降解、生物相容的聚合物;

(b) 25℃时水中混溶性小于或等于 7%的芳香醇, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶, 其中芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, L 是连接部分;

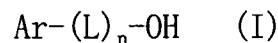
(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量; 和

(d) 有益剂。

14. 一种导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物包括:

(a) 约 5%重量到约 90%重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物, 具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000;

(b) 25℃时水中混溶性小于或等于 7%的芳香醇, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶, 其中芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, L 是连接部分;

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量; 和

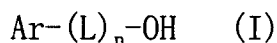
(d) 有益剂。

15. 一种导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物包括:

(a) 约 5%重量到约 90%重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物,

具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000;

(b) 溶剂选自芳香醇、芳香酸酯和它们的混合物, 所述溶剂在 25°C 时水中混溶性小于或等于 7%, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶, 其中芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, L 是连接部分;

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量; 和

(d) 有益剂。

16. 如权利要求 13、14 或 15 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 聚合物代表约 10%重量到约 85%重量的组合物。

17. 如权利要求 17 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 聚合物代表约 20%重量到约 75%重量的组合物。

18. 如权利要求 13 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 聚合物选自聚交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚酐、聚胺、聚亚胺酯、聚酰胺酯、聚原酸酯、聚二噁酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸盐、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、脱乙酰壳多糖、透明质酸和共聚物、三元共聚物及其混合物。

19. 如权利要求 13、14 或 15 中任一项所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 聚合物是乳酸和乙醇酸的共聚物。

20. 如权利要求 19 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 聚合物是至少 2 种下列单体的共聚物: 乳酸、乙醇酸和己内酯。

21. 如权利要求 13、14 或 15 中任一项所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, Ar 是单环芳基或杂芳基, n 是 1, L 是任选含至少一个杂原子的低级亚烷基。

22. 如权利要求 21 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, Ar 是单环芳基且 L 是低级亚烷基。

23. 如权利要求 22 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, Ar 是苯基且 L 是亚甲基。

24. 如权利要求 13、14 或 15 中任一项所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 芳香醇是苯甲醇。

25. 如权利要求 15 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 溶剂是芳香醇和芳香酸酯的混合物。

26. 如权利要求 25 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 芳香醇是苯甲醇且芳香酸酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

27. 如权利要求 26 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 芳香酸酯是苯甲酸苄酯且芳香酸的低级烷基酯是苯甲酸乙酯。

28. 如权利要求 27 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 芳香醇与芳香酸酯的比例范围从约 1%到约 99%重量。

29. 如权利要求 28 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 芳香醇与芳香酸酯的比例范围从约 20%到约 80%重量。

30. 一种导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物包括:

(a) 约 5%重量到约 90%重量的聚(交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物, 具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000;

(b) 约 5%重量到约 90%重量的芳香醇溶剂, 溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶;

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 其中触变剂是乙醇, 乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.01 重量且小于或等于百分之 15 重量; 和

(d) 有益剂。

31. 如权利要求 30 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 芳香醇是苯甲醇。

32. 一种导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物包括:

(a) 约 5%重量到约 90%重量的聚(交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物, 具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000;

(b) 约 5%重量到约 90%重量的溶剂, 溶剂选自芳香醇、芳香酸酯和它们的混合物, 所述溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶;

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 其中触变剂是乙醇, 乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.01 重量且小于或等于百分之 15 重量; 和

(d) 有益剂。

33. 如权利要求 32 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 芳香醇是苯甲醇且芳香酸酯是苯甲酸苄酯。

34. 一种导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物包括:

可生物侵蚀、生物相容的聚合物;

25℃时水中混溶性小于或等于 7%的芳香醇, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶; 和

有益剂,

其中组合物不含一元低级烷醇。

35. 一种导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物包括:

可生物侵蚀、生物相容的聚合物;

溶剂选自芳香酸酯、芳香酮和它们的混合物, 所述溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶;

有效触变量的芳香醇, 芳香醇的水中混溶性小于或等于 7%; 和

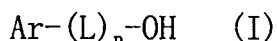
有益剂,

其中组合物不含一元低级烷醇。

36. 一种导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物包括:

(a) 约 5%重量到约 90%重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物, 具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000;

(b) 25℃时水中混溶性小于或等于 5%的芳香醇, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶, 其中芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, L 是连接部分; 和

(c) 有益剂,

其中组合物不含一元低级烷醇。

37. 如权利要求 36 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, Ar 是单环芳基或杂芳基, n 是 1, L 是任选含至少一个杂原子的低级亚烷基。

38. 如权利要求 37 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, Ar 是单环芳基且 L 是低级亚烷基。

39. 如权利要求 38 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, Ar 是苯基且 L 是亚甲基。

40. 如权利要求 34 或 35 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 聚合

物选自聚交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚酞、聚胺、聚亚胺酯、聚酰胺酯、聚原酸酯、聚二噁酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸盐、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、脱乙酰壳多糖、透明质酸和共聚物、三元共聚物及其混合物。

41. 如权利要求 34 或 35 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，聚合物是以乳酸为基础的聚合物。

42. 如权利要求 34、35 或 36 中任一项所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，聚合物是至少 2 种下列单体的共聚物：乳酸、乙醇酸和己内酯。

43. 如权利要求 34、35 或 36 中任一项所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，所述组合物进一步包括至少 1 种下列成分：成孔剂；用于有益剂的溶解度调节剂；和渗透剂。

44. 如权利要求 34、35 或 36 中任一项所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，组合物不含 25℃ 时水中混溶性大于 7% 重量的溶剂。

45. 如权利要求 42 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，聚合物代表约 10% 重量到约 85% 重量的组合物。

46. 如权利要求 45 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，聚合物代表约 20% 重量到约 75% 重量的组合物。

47. 如权利要求 42 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，芳香醇是苯甲醇且芳香酸酯是苯甲酸的低级烷基酯或芳烷基酯。

48. 如权利要求 47 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，芳香酸酯是苯甲酸苄酯且芳香酸的低级烷基酯是苯甲酸乙酯。

49. 如权利要求 47 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，芳香醇与芳香酸酯的比例范围从约 1% 到约 99% 重量。

50. 如权利要求 49 所述的导管可注射的长效组合物，其特征在于，芳香醇与芳香酸酯的比例范围从约 20% 到约 80% 重量。

51. 一种导管可注射的长效组合物，其特征在于，所述组合物包括：

(a) 约 5% 重量到约 90% 重量的聚(交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物，具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000；

(b) 约 5% 重量到约 90% 重量的芳香醇溶剂，溶剂在 25℃ 时水中混溶性小于或等于 7%，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶；和

(c) 有益剂，

其中组合物不含一元低级烷醇。

52. 如权利要求 51 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 芳香醇是苯甲醇。

53. 一种导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物包括:

(a) 约 5%重量到约 90%重量的聚(交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物, 具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000;

(b) 约 5%重量到约 90%重量的溶剂, 溶剂选自芳香醇、芳香酸酯和它们的混合物, 所述溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶; 和

(c) 有益剂,

其中组合物不含一元低级烷醇。

54. 如权利要求 53 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 芳香醇是苯甲醇且芳香酸酯是苯甲酸苄酯。

55. 如前述任一项权利要求所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 触变剂是乙醇。

56. 如权利要求 55 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.01 重量且小于或等于百分之 15 重量。

57. 如权利要求 55 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.1 重量且小于或等于百分之 5 重量。

58. 如权利要求 55 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.5 重量且小于或等于百分之 5 重量。

59. 如前述任一项权利要求所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 所述组合物进一步包括至少 1 种下列成分: 成孔剂; 用于有益剂的溶解度调节剂; 和渗透剂。

60. 如前述任一项权利要求所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 有益剂选自药物、蛋白质、酶、激素、多核苷酸、核蛋白、多糖、糖蛋白、脂蛋白、多肽、类固醇、镇痛药、局部麻醉剂、抗生素试剂、化学治疗剂、免疫抑制剂、消炎剂、抗增殖剂、抗有丝分裂剂、血管生成剂、抗凝剂、纤维蛋白溶解剂、生长因子、抗体、眼部药物和代谢物、及其类似物、衍生物和片段。

61. 如权利要求 60 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 有益剂是生长激素。



62. 如权利要求 60 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 有益剂是生长因子。

63. 如权利要求 62 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 生长因子选自表皮生长因子(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)、促血管生成素(ANGs)、胎盘衍生生长因子(PIGFs)和低氧诱导的转录调节子(HIFs)。

64. 如权利要求 60 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 有益剂以 0.1 到 50%重量的聚合物、溶剂和有益剂组合量存在。

65. 如权利要求 60 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 有益剂是以粘性凝胶中分散或溶解的颗粒形式。

66. 如权利要求 65 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 有益剂的颗粒形式具有的平均粒径从 0.1 到 250 微米。

67. 如权利要求 65 所述的导管可注射的长效组合物, 其特征在于, 有益剂是以颗粒形式, 其中颗粒进一步包含的成分选自稳定剂、填充剂、螯合剂和缓冲剂。

68. 一种施用有益剂给受试者的方法, 其特征在于, 所述方法包括步骤:

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管, 所述导管可注射的长效组合物包括:

(a) 可生物侵蚀、生物相容的聚合物;

(b) 25°C 时水中混溶性小于或等于 7%的溶剂, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶, 其中所述溶剂是芳香醇;

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量; 和

(d) 有益剂;

(2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者;

(3) 在位置形成移植, 其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

69. 一种施用有益剂给受试者的方法, 其特征在于, 所述方法包括步骤:

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管, 所述导管可注射的长效组合物包括:

(a) 可生物侵蚀、生物相容的聚合物;

(b)溶剂选自芳香醇、芳香酸酯、芳香酮和它们的混合物,所述溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%,存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶;

(c)触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液,触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量;和

(d)有益剂;

(2)在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者;

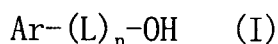
(3)在位置形成移植,其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

70. 一种施用有益剂给受试者的方法,其特征在于,所述方法包括步骤:

(1)提供具有导管可注射的长效组合物的导管,所述导管可注射的长效组合物包括:

(a)约 5%重量到约 90%重量的可生物降解、生物适合的聚合物;

(b)25℃时水中混溶性小于或等于 7%的芳香醇,存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶,其中芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, L 是连接部分;

(c)触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液,触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量;

(d)有益剂;

(2)在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者;

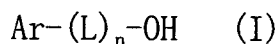
(3)在位置形成移植,其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

71. 一种施用有益剂给受试者的方法,其特征在于,所述方法包括步骤:

(1)提供具有导管可注射的长效组合物的导管,所述导管可注射的长效组合物包括:

(a)约 5%重量到约 90%重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物,具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000;

(b)25℃时水中混溶性小于或等于 7%的芳香醇,存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶,其中芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, L 是连接部分;

(c)触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液,触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量;和

(d) 有益剂;

(2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者;

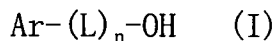
(3) 在位置形成移植, 其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

72. 一种施用有益剂给受试者的方法, 其特征在于, 所述方法包括步骤:

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管, 所述导管可注射的长效组合物包括:

(a) 约 5%重量到约 90%重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物, 具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000;

(b) 溶剂选自芳香醇、芳香酸酯和它们的混合物, 所述溶剂在 25°C 时水中混溶性小于或等于 7%, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶, 其中芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, L 是连接部分;

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量;

(d) 有益剂;

(2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者;

(3) 在位置形成移植, 其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

73. 一种施用有益剂给受试者的方法, 其特征在于, 所述方法包括步骤:

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管, 所述导管可注射的长效组合物包括:

(a) 约 5%重量到约 90%重量的聚(交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物, 具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000;

(b) 约 5%重量到约 90%重量的芳香醇溶剂, 溶剂在 25°C 时水中混溶性小于或等于 7%, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶;

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 其中触变剂是乙醇, 乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.01 重量且小于或等于百分之 15 重量; 和

(d) 有益剂;

(2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者;

(3) 在位置形成移植, 其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

74. 一种施用有益剂给受试者的方法，其特征在于，所述方法包括步骤：

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管，所述导管可注射的长效组合物包括：

(a) 约 5%重量到约 90%重量的聚(交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物，具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000；

(b) 约 5%重量到约 90%重量的溶剂，溶剂选自芳香醇、芳香酸酯和它们的混合物，所述溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶；

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液，其中触变剂是乙醇，乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.01 重量且小于或等于百分之 15 重量；和

(d) 有益剂；

(2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者；

(3) 在位置形成移植，其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

75. 一种施用有益剂给受试者的方法，其特征在于，所述方法包括步骤：

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管，所述导管可注射的长效组合物包括：

(a) 可生物侵蚀、生物相容的聚合物；

(b) 25℃时水中混溶性小于或等于 7%的芳香醇，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶；

(c) 有益剂；其中组合物不含一元低级烷醇；

(2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者；

(3) 在位置形成移植，其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

76. 一种施用有益剂给受试者的方法，其特征在于，所述方法包括步骤：

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管，所述导管可注射的长效组合物包括：

(a) 可生物侵蚀、生物相容的聚合物；

(b) 溶剂选自芳香酸酯、芳香酮和它们的混合物，所述溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶；

(c) 有效触变量的芳香醇，芳香醇的水中混溶性小于或等于 7%；

(d) 有益剂；其中组合物不含一元低级烷醇；

(2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者；

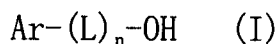
(3) 在位置形成移植，其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

77. 一种施用有益剂给受试者的方法，其特征在于，所述方法包括步骤：

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管，所述导管可注射的长效组合物包括：

(a) 约 5%重量到约 90%重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物，具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000；

(b) 25℃时水中混溶性小于或等于 5%的芳香醇，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶，其中芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基，n 是 0 或 1，L 是连接部分；和

(c) 有益剂；其中组合物不含一元低级烷醇；

(2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者；和

(3) 在位置形成移植，其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

78. 一种施用有益剂给受试者的方法，其特征在于，所述方法包括步骤：

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管，所述导管可注射的长效组合物包括：

(a) 约 5%重量到约 90%重量的聚(交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物，具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000；

(b) 约 5%重量到约 90%重量的芳香醇溶剂，溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶；和

(c) 有益剂；其中组合物不含一元低级烷醇；

(2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者；

(3) 在位置形成移植，其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

79. 一种施用有益剂给受试者的方法，其特征在于，所述方法包括步骤：

(1) 提供具有导管可注射的长效组合物的导管，所述导管可注射的长效组合物包括：

(a) 约 5%重量到约 90%重量的聚(交酯-共-乙交酯) (PLGA) 共聚物，具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000；

(b) 约 5%重量到约 90%重量的溶剂，溶剂选自芳香醇、芳香酸酯和它们的混合物，所述溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%，存在的量有效塑化聚合物且与

之形成凝胶；和

(c)有益剂；其中组合物不含一元低级烷醇；

(2)在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者；

(3)在位置形成移植，其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

80. 如权利要求 68-79 中任一项所述的方法，其特征在于，导管进一步包括直径大于 16 号的针。

81. 如权利要求 80 所述的方法，其特征在于，针直径大于 20 号。

82. 如权利要求 81 所述的方法，其特征在于，针直径大于 22 号。

83. 如权利要求 82 所述的方法，其特征在于，针直径大于 24 号。

84. 如权利要求 80 所述的方法，其特征在于，导管长度小于 8 英尺。

85. 如权利要求 84 所述的方法，其特征在于，导管长度范围从约 3 英尺到约 6 英尺。

86. 如权利要求 84 所述的方法，其特征在于，导管外直径范围小于 2mm。

87. 如权利要求 86 所述的方法，其特征在于，导管内直径范围小于 2mm。

88. 如权利要求 80 所述的方法，其特征在于，针用金属、非金属、陶瓷、聚合材料和它们的复合物制成。

89. 如权利要求 80 所述的方法，其特征在于，有益剂选自药物、蛋白质、酶、激素、多核苷酸、核蛋白、多糖、糖蛋白、脂蛋白、多肽、类固醇、镇痛药、局部麻醉剂、抗生素试剂、化学治疗剂、免疫抑制剂、消炎剂、抗增殖剂、抗有丝分裂剂、血管生成剂、抗凝剂、纤维蛋白溶解剂、生长因子、抗体、眼部药物和代谢物、及其类似物、衍生物和片段。

## 导管可注射的的长效组合物和其使用

### 相关专利申请的相互参照

此专利申请要求 2001 年 11 月 14 日提交的美国临时专利申请号 60/336,307 和 2002 年 7 月 31 日提交的 60/399,882 的权益。

### 本发明的背景

### 本发明的领域

本发明涉及的长效组合物可注射到患者体内的所需位置以形成提供有益剂持续释放的植入物。更特别的是，本发明涉及的长效组合物表现出改进的剪切稀化性质和低注射力。本发明也涉及用长效组合物将有益剂施用给患者的方法。

### 相关领域的描述

可生物降解的聚合物在医学应用中使用多年。含可生物降解聚合物的说明性装置包括缝合、手术夹、钉、植入物和药物传递系统。大部分这些可生物降解的聚合物以乙交酯、丙交酯、己内酯和它们的共聚物为基础。

可生物降解的聚合物可以是热塑性物质，意味着它们能加热并形成多种形状如纤维、夹子钉、大头针、薄膜等。另外，它们可以是交联反应形成的热固性物质，产生在高温不熔化或形成可流动液体的高分子量物质。尽管热塑性和热固性可生物降解的聚合物有许多有用的生物医学应用，它们在不同动物体中使用有一些重要的限制，动物包括人、动物、鸟、鱼和爬行动物。

固体移植药物传递系统含热塑性或热固性可生物降解的聚合物中掺入的药物，此系统已成功地广泛使用。这种植入物需要经切口插入身体，切口有时大于医生所需且偶尔导致患者难以接受这种植入物或药物传递系统。下列专利美国专利号 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 被认为是这种药物传递系统的代表且纳入本文供参考。这些专利揭示了贮存装置、渗透传递装置和脉动传递装置，用于传递有益剂。

以小颗粒、微球或微胶囊注射药物传递系统避免移植药物传递系统所需的切口。然而，这些物质不总是满足可生物降解植入物的要求。这些物质是微粒性质，不形成连续薄膜或具有某些假体所需结构完整性的固体植入物，颗粒趋向聚集且因此它们的功效难以预测。当插入某些体腔如有相当多液体流动的口、牙周袋、眼或阴道，这些小颗粒、微球或微胶囊由于它们的小尺寸和间断性质而保持较差。此外，如果有并发症，从体中取出微胶囊或小颗粒系统而不广泛干扰手术比固体植入物困难得多。另外，微球或微胶囊的生产、贮存和可注射性产生的问题，微球或微胶囊制备自这些聚合物且包含释放到体内的药物。

对于上述难题，本领域发展了多种药物传递系统。下列专利美国专利号 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 和 PCT 出版物 WO 98/27962 被认为是代表且纳入本文供参考。这些专利揭示了用于可注射植入物的聚合物组合物，使用溶剂和/或增塑剂。

前述用于可注射植入物的聚合物组合物使用含水体液中非常或相对可溶的溶剂/或增塑剂以促进移植部位聚合物的迅速固化且促进药物从植入物扩散。当植入物被置于体中且暴露于含水体液时，水迅速移至这些利用水溶性聚合物溶剂的聚合植入物物会产生严重问题。迅速的水吸收通常导致植入物具有大小和形状不均一的孔结构。一般，表面孔采用手指样的孔结构，从移植表面延伸三分之一毫米或更多到植入物中，这种手指样的孔在移植表面对使用环境敞开。内部孔趋于更小且使用环境中存在的流体更不易到达。迅速的水吸收特性通常导致有益剂释放不受控制，由有益剂从聚合物组合物的初始、迅速释放证明，对应于从植入物释放的有益剂“爆发”。爆发通常导致大部分有益剂，如果不是所有，在很短时间中释放，如几小时或 1-2 天。这种效果可能无法接受，特别在一些情况中，其中需要控制传递，即有益剂以控制方式传递超过 2 周的时间段或至 1 个月，或者其中治疗窗狭窄且过多有益剂的释放可导致对被治疗受试者的不利结果，或者其中需要在被治疗受试者体内模拟有益剂如激素等的天然产生的日分布。

因此，当这些装置被移植时，手指样的孔非常迅速地吸收含水体液到植入物内部，随之立即并快速溶解显著量的有益剂且有益剂无阻碍地扩散到使用环境，产生上述爆发效果。

此外，迅速吸收水可能导致聚合物过早沉淀，从而产生硬化的植入物或皮肤变硬。内部孔和许多含有有益剂的聚合物内部被关闭而不接触体液，有益剂释放显著减少可能导致一段不是无用的时间（“延迟时间”）。从控制、持续释放有益剂到



被治疗受试者的立场出发，不需要此延迟时间。然后在移植后短时间段中观察到释放的有益剂爆发，延迟时间中没有或很少的有益剂释放，随后连续传递有益剂（假定有益剂在爆发后保持）直到有益剂的供应耗尽。

已描述多种控制爆发和调节并稳定有益剂传递的方法。下列专利美国专利号 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 和 PCT 出版物 WO 98/27962 被认为是代表且纳入本文供参考。尽管获得一些成功，这些方法用于大量有益剂还未完全令人满意，有益剂可通过植入物有效传递。

前面以溶剂为基础的长效组合物所遇到的另外问题是可注射组合物的粘度相对较高，特别是当使用更高分子量聚合物时，因此将组合物导入患者体内所需注射力也高（参见例如，美国专利号 6,130,200）。然而，需要高粘度胶以维持注射后和分散阶段中长效制剂的完整性，还促进胶中有益剂所需的悬浮特性。

针对此问题，本领域工作人员使用多种方法以降低组合物的总体粘度，如使用较低分子量聚合物、较低的聚合物与溶剂比例以及降低粘度的试剂。参见例如，美国专利号 5,733,950；5,780,044 和 5,990,194 以及 Dunn 等的国际专利申请 WO 98/27962。这些专利和出版物描述触变胶组合物的形成，组合物提供剪切稀化和胶的更能接受的可注射性，从而将胶从注射器中排出所需的注射力较低，同样受试者使用较小针感到很不适的可能性小于另外需要的情况。

尽管获得一些成功，上述系统还未完全令人满意。例如，这些方法可导致药物颗粒沉淀；较高的起始释放爆发；相对大量的乳化剂，如约组合物总重量的三分之一；涉及溶剂挥发性的生产问题；蛋白质和肽药物等的变性。另外，需要可生物侵蚀的聚合物具有低分子量，此要求从生产立场看限制性很大。

发现在一些系统中可生物降解的聚合物溶于合适聚合物溶剂，在一些实施方案中与触变剂混合，导致长效组合物与上述贮存凝胶制剂相比，表现出显著改进的剪切稀化且进一步减少注射力。这些长效组合物具有修饰的流动特征而不形成乳剂，但仍产生容易经针和/或导管注射的触变组合物，具有的规格是使用对于受试者不是过度不舒服。同样，使用这种较小量的试剂可允许较小的长效制剂体积和质量而不减少所需量的有益剂传递超过延长时间段用于治疗效果，试剂将触变性质赋予胶。

### 本发明的概述

本发明涉及本领域中的上述需要，提供的导管可注射的长效组合物表现出改进的剪切稀化性质并因此能进一步降低注射力和使用小直径(如 16 号和更高)针和/或导管。特别的是，导管可注射的长效组合物提高剪切稀化性质和组合物均一性，没有导致有益剂的沉淀。另外，导管可注射的长效组合物在低剪切维持组合物高粘度时降低注射力，因此保持组合物的完整性。组合物在限制任何起始爆发作用时提供有益剂的持续释放，增加了与聚合物/溶剂比例和可生物侵蚀的聚合物分子量有关的制剂灵活性。

然后一方面，发明涉及导管可注射的长效组合物，包括：

(1)可生物侵蚀、生物相容的聚合物；

(2)25℃时水中混溶性小于或等于 7%的溶剂，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶，其中所述溶剂是芳香醇；

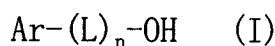
(3)触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液，触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量；和

(4)有益剂。

另一方面，发明涉及导管可注射的长效组合物，包括：

(a)可生物侵蚀、生物相容的聚合物；

(b)25℃时水中混溶性小于或等于 7%的芳香醇，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶，其中芳香醇具有结构式(I)



(c)其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基，n 是 0 或 1，L 是连接部分；

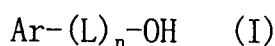
(d)触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液，触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量；

(e)有益剂。

又一方面，发明涉及导管可注射的长效组合物，包括：

(a)约 5%重量到约 90%重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物，具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000，优选约 5,000 到约 50,000，更优选约 8,000 到约 30,000；

(b)25℃时水中混溶性小于或等于 7%的芳香醇，存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶，其中芳香醇具有结构式(I)



(c) 其中 Ar 是取代或未取代的芳基或杂芳基, n 是 0 或 1, L 是连接部分;

(d) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量;

(e) 有益剂。

另外一方面, 发明涉及导管可注射的长效组合物, 包括:

(a) 可生物侵蚀、生物相容的聚合物;

(b) 溶剂选自芳香酸酯、芳香酮或它们的混合物, 所述溶剂在 25℃ 时水中混溶性小于或等于 7%, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶;

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量;

(d) 有益剂。

另一方面, 发明涉及导管可注射的长效组合物, 包括:

(a) 约 5% 重量到约 90% 重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物, 具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000, 优选约 5,000 到约 50,000, 更优选约 8,000 到约 30,000;

(b) 溶剂选自芳香酸酯、芳香酮或它们的混合物, 所述溶剂在 25℃ 时水中混溶性小于或等于 7%, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶; 其中芳香醇具有结构式(1), 其中 Ar、n 和 L 如上定义;

(c) 触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 触变剂选自低级烷醇且所述量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量;

(d) 有益剂。

较低烷醇是具有 2-6 个碳原子的直链或支链醇, 例如乙醇、丙醇、异丙醇等。优选触变剂是乙醇。组合物可包括的乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.01 重量且小于或等于百分之 15 重量。组合物可包括的乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.1 重量且小于或等于百分之 5 重量。组合物可包括的乙醇量大于或等于溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.5 重量且小于或等于百分之 5 重量。

又一方面, 发明涉及导管可注射的长效组合物, 包括:

(a) 可生物侵蚀、生物相容的聚合物;

(b) 25℃ 时水中混溶性小于或等于 7% 的芳香醇, 存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶;

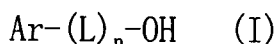
(c)有益剂,

(d)其中组合物不含一元低级烷醇。

另外一方面,发明涉及导管可注射的长效组合物,包括:

(a)约5%重量到约90%重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物,具有的重均分子量范围从约1,000到约120,000,优选约5,000到约50,000,更优选约8,000到约30,000;

(b)25℃时水中混溶性小于或等于5%的芳香醇,存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶,其中芳香醇具有结构式(I)



(c)其中Ar是取代或未取代的芳基或杂芳基,n是0或1,L是连接部分;和

(d)有益剂,

(e)其中组合物不含一元低级烷醇。

另一方面,发明涉及导管可注射的长效组合物,包括:

(a)可生物侵蚀、生物相容的聚合物;

(b)溶剂选自芳香酸酯、芳香酮或它们的混合物,所述溶剂在25℃时水中混溶性小于或等于7%,存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶;

(c)有效触变量的芳香醇水中混溶性小于或等于7%;

(d)有益剂,

(e)其中组合物不含一元低级烷醇。

又一方面,发明涉及导管可注射的长效组合物,包括:

(a)约5%重量到约90%重量的可生物降解、生物相容的以乳酸为基础的聚合物,具有的重均分子量范围从约1,000到约120,000,优选约5,000到约50,000,更优选约8,000到约30,000;

(b)芳香酸酯,所述酯在25℃时水中混溶性小于或等于7%,存在的量有效塑化聚合物且与之形成凝胶;

(c)有效触变量的芳香醇水中混溶性小于或等于7%,其中芳香醇具有结构式(1),其中Ar、n和L如上定义;和

(d)有益剂,

(e)其中组合物不含一元低级烷醇。

另外一方面,发明包括局部或全身施用有益剂给受试者的方法,包括如上所述将导管可注射的组合物植入受试者体表下。优选的是,系统在受试者植入后最初

24 小时内释放 40%或更少重量的粘性凝胶中存在的有益剂。更优选的是, 30%或更少重量的有益剂在植入后最初 24 小时内释放, 移植组合物的爆发指数为 12 或更小, 优选 8 或更小。

另一方面, 发明包括局部或全身施用有益剂给受试者的方法, 包括步骤:

- (1) 提供具有上述导管可注射的长效组合物的导管;
- (2) 在受试者中的位置将长效组合物传递给受试者;
- (3) 在位置形成移植, 其中移植在位置提供有益剂的持续释放。

又一方面, 发明涉及导管可注射的长效组合物和施用上述组合物的方法, 其中粘性凝胶进一步包括的聚合物选自聚交酯、聚乙交酯、聚(己内酯)、聚酞、聚胺、聚酰胺酯、聚原酸酯、聚二噁酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸盐、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、脱乙酰壳多糖、透明质酸和共聚物、三元共聚物及其混合物。在较佳实施方案中, 聚合物是以乳酸为基础的聚合物。优选的是, 聚乳酸聚合物可具有的重均分子量范围从约 1,000 到约 120,000, 优选约 5,000 到约 50,000, 更优选约 8,000 到约 30,000。

在较佳实施方案中, 溶剂选自芳香醇、芳基酸的低级烷基和芳烷基酯; 芳基、芳烷基和低级芳香酮; 柠檬酸的低级烷基酯。优选的是, 溶剂选自苯甲醇、苯甲酸苄酯和苯甲酸乙酯。在较佳实施方案中, 组合物不含 25℃时水中混溶性大于 7%重量的溶剂。溶剂优选具有小于 7%重量的水中混和性, 更优选小于 5%重量, 更加优选小于 3%重量。

另一方面, 发明涉及导管可注射的长效组合物和施用上述组合物的方法, 其中有益剂选自药物、蛋白质、酶、激素、多核苷酸、核蛋白、多糖、糖蛋白、脂蛋白、多肽、类固醇、镇痛药、局部麻醉剂、抗生素试剂、化学治疗剂、免疫抑制剂、消炎剂、抗增殖剂、抗有丝分裂剂、血管生成剂、抗凝剂、纤维蛋白溶解剂、生长因子、抗体、眼部药物和代谢物、类似物、衍生物、片段, 以及纯化、分离、重组和化学合成的这些种类。在较佳实施方案中, 有益剂是人生长激素、甲硫氨酸-人生长激素; des-苯丙氨酸人生长激素、 $\alpha$ -、 $\beta$ -或 $\gamma$ -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、促黄体素、松弛素、促卵泡激素、心钠素、非格司亭表皮生长因子(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)、促血管生成素(ANGs)、胎盘衍生生长因子(PIGFs)和低氧诱导的转录调节物(HIFs)。有益剂优选以 0.1 到 50%重量的聚合物组合量存在。在较佳实施方案中,有益剂是以粘性凝胶中分散或溶解的颗粒形式,其中有益剂的颗粒形式具有的平均粒径从 0.1 到 250 微米。在一些较佳实施方案中,有益剂是以颗粒形式,其中颗粒进一步包含的成分选自稳定剂、填充剂、螯合剂和缓冲剂。

### 附图的概述

本发明的前述和其它目的、特征和优点通过下列结合附图的详细描述可更易理解,其中:

图 1 阐明用不同溶剂制成的长度载体的流变性质,即制剂 5、6 和 7。

图 2 阐明在室温以 1ml/分钟从 24 号的针分散制剂 5、6 和 7 所需的注射力。

图 3 阐明在室温以 1ml/分钟从 24 号的针分散导管可注射的长效组合物所需的注射力,组合物用不同聚(交酯-共-乙交酯)重均分子量结合苯甲酸苄酯或苯甲醇制成。

图 4 阐明在室温以 1ml/分钟从 24 号的针分散导管可注射的长效组合物所需的注射力,组合物用不同聚(交酯-共-乙交酯)重均分子量结合苯甲酸苄酯或苯甲醇制成。

图 5 阐明用不同溶剂制成的长效载体的流变性质,即制剂 8、9 和 10。

图 6 阐明在室温以 1ml/分钟从 24 号的针分散不同长效组合物所需的注射力,即制剂 8、9 和 10。

图 7 阐明用不同溶剂制成的长效载体的流变性质,即制剂 11、12 和 13。

图 8 阐明用不同溶剂制成的长效载体的流变性质,即制剂 11、14 和 15。

图 9 阐明在室温以 1ml/分钟从 24 号的针分散不同长效组合物所需的注射力,即制剂 11、12 和 13。

图 10 阐明在室温以 1ml/分钟从 24 号的针分散不同长效组合物所需的注射力,即制剂 11、14 和 15。

图 11 阐明获自不同长效组合物的人生长激素(“hGH”)的体内释放分布,包括本发明的组合物(制剂 16-18)。

图 12 阐明获自不同长效组合物的人生长激素(“hGH”)的体内释放分布(制剂 18 和 19)。

图 13 阐明获自不同长效组合物的布比卡因的体内释放分布, 包括本发明的组合物(制剂 20 和 21)。

图 14 阐明获自不同长效组合物的布比卡因的体内释放分布, 包括本发明的组合物(制剂 22 和 21)。

图 15 阐明获自长效组合物的布比卡因的体内释放分布, 包括本发明的组合物(制剂 23 和 24)。

图 16 阐明不同长效制剂中 hGH 的稳定性, 在 5℃作为时间的函数, 包括本发明的制剂。

图 17 阐明不同长效制剂的注射力, 作为有益剂的荷载水平和粒径的函数, 包括本发明的制剂。

图 18 阐明不同长效制剂中 PDGF 的稳定性, 在 5℃作为时间的函数, 包括本发明的制剂。

图 19 阐明不同长效制剂中 PDGF 的稳定性, 在 25℃作为时间的函数, 包括本发明的制剂。

图 20 阐明不同长效制剂中 PDGF 的稳定性, 在 40℃作为时间的函数, 包括本发明的制剂。

图 21 阐明获自不同长效组合物的 PDGF 体内释放, 包括本发明的组合物(制剂 43-46)。

图 22 阐明注射力作为导管长度和本发明长效组合物的函数(制剂 40)。

## 本发明的详细描述

### 概述和定义:

本发明涉及导管可注射的长效组合物, 注射到患者体内后作为移植持续释放有益剂传递系统。本发明特别涉及导管可注射的长效组合物, 表现出改进的剪切稀化性质和低注射力。通过在低剪切维持组合物的高粘度, 保持组合物完整性。本发明也涉及使用导管可注射的长效组合物将有益剂施用给患者的方法。导管可注射的长效组合物是一种凝胶, 形成自可生物侵蚀、生物相容的聚合物、溶剂和有益剂, 溶剂在 25℃时水中混溶性小于或等于 7%, 优选在 25℃小于或等于 5%, 溶剂选自芳香醇、芳香酸酯、芳香酮, 和有益剂。在一些实施方案中, 导管可注射的长效组合物进一步包括触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液, 触变剂选自低级烷醇且量小于溶剂和触变剂组合重量的百分之 15 重量。

组合物通过限制水从移植系统周围的水环境中移动来持续释放有益剂，因此在延长时间段传递有益剂。借助于与水不混溶的芳香醇控制水的摄取。由于组合物的聚合物可生物侵蚀，患者耗尽有益剂后不能用手术取出移植系统。

一般，发明组合物是凝胶样，甚至在它硬化时，在移植时和药物传递中形成遍及植入物的充分均一非孔结构。此外，当置于水环境中时，聚合物凝胶移植使硬化缓慢，硬化植入物可维持玻璃转化温度  $T_g$  37°C 以下的似橡胶(非刚性)组合物。

因为这些组合物中的芳香醇本身作为触变剂，因而显著增加剪切稀化以及组合物均一性，通常不需要导入另外的触变剂。然而在一些实施方案中，可通过掺入另外的触变剂进一步改进剪切稀化和/或均一性(从而改进释放性质)。在此方面，尽管这些组合物中的芳香醇本身作为触变剂，发现如本文所述加入触变量的触变剂混合有效形成触变组合物的聚合物溶液，所提供的导管可注射的长效组合物与上述长效组合物相比，具有令人惊讶的显著改进剪切稀化性质且进一步降低注射力。在一些实施方案中，有益剂的成孔剂和溶解度调节物可加入移植系统以提供来自移植系统的所需释放分布，典型的药物赋形剂和其它添加物不改变本发明的有益方面。

本文的优选组合物能以高于水中饱和有益剂所需的水平使有益剂加入聚合物内部，从而促进有益剂的零次释放。另外，优选组合物可提供玻璃转化温度小于 37°C 的粘性凝胶，从而在移植 24 小时后或更长使凝胶保持一段时间的非刚性。

在描述和权利要求本发明中，根据下列定义使用下列术语。

单数形式“一个”、“一种”、“这种”包括复数，除非上下文明显另有规定。因此例如，“溶剂”包括单溶剂以及两种或多种不同溶剂的混合物，“有益剂”包括单有益剂以及两种或多种不同有益剂的混合物，“芳香醇”包括单芳香醇以及两种或多种不同芳香醇的混合物，等等。

术语“有益剂”指施用给人或动物时影响所需有益效果的试剂，通常是药理效果，无论是单独或联合其它药物赋形剂或惰性成分。

如本文所用，术语“多核苷酸”指任何长度的核苷酸的多聚形式，核苷酸是核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸，包括双链和单链 DNA 和 RNA。它也包括本领域已知的修饰、取代和核苷酸间修饰的已知类型。

如本文所用，术语“重组多核苷酸”指基因组、cDNA、半合成或合成来源的多核苷酸，根据其来源或操作：不与其天然相连的所有或部分多核苷酸相联；连接除了其天然相连的多核苷酸；或不天然产生。



如本文所用，术语“多肽”指氨基酸的聚合物，包括例如肽、寡肽、蛋白质和其衍生物、类似物和片段以及本领域已知的其它天然产生和非天然产生的修饰。

如本文所用，当指多肽或核苷酸序列时，术语“纯化”和“分离”表示所指分子在大量缺乏其它相同类型生物大分子时存在。如本文所用，术语“纯化”优选指至少 75%重量，更优选至少 85%重量，更加优选至少 95%重量，和最优选至少 98%重量的相同类型的生物大分子存在。

术语“AUC”指受试者体内测定所得曲线下的面积，通过受试者中有益剂的血浆浓度对时间作图，从组合物的移植时间测量到移植后时间“t”。时间 t 对应于有益剂传递到受试者的阶段。

术语“爆发指数”指关于特别用于系统传递有益剂的组合物，系数形成是通过(i)组合物移植到受试者后第 1 个时间段计算的 AUC 除以第 1 个时间段的小时数( $t_1$ )，(ii)有益剂传递时间段计算的 AUC 除以传递段总持续时间的小时数( $t_2$ )。例如 24 小时的爆发指数是通过(i)组合物移植到受试者后最初 24 小时计算的 AUC 除以数字 24，(ii)有益剂传递时间段计算的 AUC 除以传递段总持续时间的小时数所形成的系数。

短语“溶解或分散”指包括在凝胶组合物中确立有益剂存在的所有方法，包括溶解、分散、悬浮等。

术语“系统”指关于传递或施用有益剂到受试者，有益剂在受试者的血浆中可以生物-显著水平检测。

术语“局部”指关于传递或施用有益剂到受试者，有益剂传递到受试者的局部位置但不能在受试者的血浆中以生物-显著水平检测。

术语“凝胶载体”指在缺乏有益剂时通过混合聚合物和溶剂所形成的组合物。

术语“延迟期”指从本发明的植入物释放有益剂的时间段，一般约 1 周或更长，优选约 30 天或更长。

术语“起始爆发”指关于本发明的特别组合物，系数获得是通过除以(i)移植后预定起始时间段中从组合物释放的有益剂重量，(ii)待从移植组合物传递的有益剂总量。要理解的是起始爆发可取决于植入物形状和表面积而变化。因此，本文所述与起始爆发相关的百分比和爆发指数应用于组合物，组合物以从标准注射器分散组合物所得形式测试。

术语“溶解度调节物”指关于有益剂，会改变有益剂溶解度的试剂，对于聚合物溶剂或水，来自缺乏调节物时有益剂的溶解度。调节物可提高或阻碍有益剂在

溶剂或水中的溶解度。然而，在高度水溶性的有益剂情况下，溶解度调节物一般是阻碍有益剂在水中溶解度的试剂。有益剂的溶解度调节物的效果可来自溶解度调节物与溶剂相互作用，或与有益剂本身相互作用如形成复合体，或两者都有。为此目的，当溶解度调节物与有益剂“相联”时，指所有这种可能发生的相互作用或形成。溶解度调节物可适当地在结合粘性凝胶前与有益剂混合，或可在有益剂加入前加入粘性凝胶。

术语“受试者”和“患者”指关于发明组合物施用的动物或人。

由于所有溶剂至少在分子水平以一些很有限的程度溶于水(即可与水混溶)，如本文所用，术语“不能混溶”指 7%或更小重量的溶剂溶于水或与水混溶，优选 5%或更小。为了此揭示的目的，认为溶剂在水中的溶解度值在 25℃确定。由于一般认为报导的溶解度值不总是在本文所引用的相同条件、溶解度限制进行的与水混溶或溶于水的百分比重量作为部分范围或上限可能不是绝对的。例如，如果本文所引用的水中溶剂溶解度上限是“7%重量”且不提供更多的溶剂限制，溶剂“三醋精”的水中溶解度报导为 100ml 水中 7.17 克，认为包括在 7%的限制内。如本文所用，小于 7%重量的水中溶解度限制不包括溶剂三醋精或水中溶解度等于或大于三醋精的溶剂。

术语“可生物侵蚀”指逐步降解、溶解、水解和/或原位侵蚀的物质。一般，本文的“可生物侵蚀”聚合物是可水解的聚合物，主要通过水解在原位生物侵蚀。

术语“触变”以常规意义使用，指应用机械力如剪切力时可液化或至少表现出表观粘度减少的凝胶组合物。当凝胶受到剪切力时，减少的程度部分是凝胶剪切速率的函数。当去除剪切力时，触变凝胶的粘度回到它受到剪切力前所表现的粘度或接近。因此，当从注射器注射时触变凝胶可受到剪切力，在注射过程中暂时降低其粘度。当注射过程完成时，去除剪切力且凝胶回到很接近其前面的状态。

如本文所用，术语“触变剂”提高组合物的触变性，组合物包含触变剂，触变剂促进剪切稀化且能使用降低的注射力。

本发明的聚合物、溶剂和其它试剂必须“生物相容”；即它们不能在使用环境中引起刺激、炎症或坏死。使用环境是流体环境且可包括人或动物的皮下、肌肉内、血管内(高/低流)、心肌内、外膜、肿瘤内或大脑内部分、伤口部位、紧密连接空间或体腔。

下列定义应用于本文所述的分子结构：

如本文所用，短语“具有公式”或“具有结构”不想要限制且使用方式与术语

“包含”的常用方式相同。

如本文所用，术语“烷基”指典型的饱和烃族，尽管不一定含1到约30个碳原子，如甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、t-丁基、辛基、癸基等，以及环烷基如环戊基、环己基等。一般，尽管本文的烷基不一定含1到约12个碳原子。术语“低级烷基”用于1到6个碳原子的烷基，优选1到4个碳原子。

“取代烷基”指用1个或多个取代基团取代的烷基，术语“含杂原子的烷基”和“杂烷基”指烷基中至少1个碳原子用杂原子替代。如果没有另外说明，术语“烷基”和“低级烷基”包括线性、分支、环状、未取代、取代和/或含杂原子的烷基或低级烷基。

除非另有说明，如本文所用，术语“芳基”指芳香性取代物，含单个芳环或多个芳环，融合一起、共价连接或连接常见基团如亚甲基或乙烯部分。优选芳基含1个芳环或者2个融合或连接的芳环，如苯基、萘基、联苯基、二苯乙醚、二苯胺、苯甲酮等，最优选的芳基是单环。“取代芳基”指用一个或多个取代基团取代的芳基部分，术语“含杂原子的芳基”和“杂芳基”指芳基中至少1个碳原子用杂原子替代。除非另有说明，术语“芳基”包括杂芳基、取代芳基和取代杂芳基。

术语“芳烷基”指用芳基取代的烷基，其中烷基和芳基如上所定义。术语“杂芳烷基”指用杂芳基取代的烷基。除非另有说明，术语“芳烷基”包括杂芳烷基和取代芳烷基以及未取代芳烷基。一般，本文的术语“芳烷基”指芳基取代的低级烷基，优选苯基取代的低级烷基如苯甲基、苯乙基、1-苯丙基、2-苯丙基等。

“含杂原子的烃基”中术语“含杂原子的”指分子或分子片段中一个或多个碳原子用除了碳的原子替代，如氮、氧、硫、磷或硅。类似地，术语“杂环”指环状取代基是含杂原子的，术语“杂芳基”指芳基取代基是含杂原子的，等等。

一些上述定义中提到的“取代烷基”、“取代芳基”等中的“取代”指分别在烷基或芳基部分中至少一个结合碳原子的氢原子用一个或多个非干扰取代基替代，如羟基、烷氧基、硫代、氨基、卤代等。

#### 1. 导管可注射的长效组合物：

如上所述，用于在延长时间段传递有益剂的导管可注射的长效组合物可在长效制剂注射到受试者前作为粘性凝胶形成。粘性凝胶支持分散的有益剂以在有益剂随着时间从长效制剂释放时提供合适的传递分布，包括具有低起始爆发的分布。

本发明的聚合物、溶剂和其它试剂必须生物相容；即它们不能在使用环境中引起刺激或坏死。使用环境是流体环境且可包括人或动物的皮下、肌肉内、血管内(高

/低流)、心肌内、外膜、肿瘤内或大脑内部分、伤口部位、紧密连接空间或体腔。在一些实施方案中,有益剂可局部施用以避免或使全身副作用减少到最低程度。本发明的凝胶含有益剂,可直接注射/移植到或作为包被应用到所需位置,如人或动物的皮下、肌肉内、血管内、心肌内、外膜、肿瘤内或大脑内部分、伤口部位、紧密连接空间或体腔。

通常,粘性凝胶从标准皮下注射器、导管或套针注射,它们用有益剂-粘性凝胶组合物作为长效制剂预填充。当注射在人或动物的皮下、肌肉内、血管内(高/低流)、心肌内、外膜、肿瘤内或大脑内部分、伤口部位、紧密连接空间或体腔时,通常注射优选最小尺寸的针(即最小直径)或导管进行以减少受试者不适。需要能经范围从16号和更高的针或导管注射凝胶,优选20号和更高,更优选22号和更高,甚至更加优选24号和更高。高粘性凝胶即凝胶粘度约为100泊或更高,从具有20-30号范围针的注射器中分散凝胶的注射力可以高到使注射难以用手工完成或几乎不可能。同时,需要凝胶的高粘度以在注射后和分散阶段中维持长效制剂的完整性并促进凝胶中有益剂的所需悬浮特性。

当受到剪切力时触变凝胶表现出粘度降低。当凝胶受到剪切力时,减少的程度部分是凝胶剪切速率的函数。当去除剪切压力时,触变凝胶的粘度回到它受到剪切力前所表现的粘度或接近。因此,当从注射器或导管注射时触变凝胶可受到剪切力,在注射过程中暂时降低其粘度。当注射过程完成后,去除剪切力且凝胶回到很接近其前面的状态。

导管可注射的长效组合物的显著剪切稀化性质使有益剂经针或导管最小侵入性传递到身体外和/或内表面的不同位置。经针或注射导管的进一步注射可在所需位置精确施用需要量的组合物,在从施用位置持续传递有益剂时有效保持传递位置的长效制剂凝胶组合物。在一些实施方案中,注射导管可包括测量装置或另外的装置以协助组合物的精确传递。

聚合物和聚合物溶剂的组合物任选包括赋予粘性凝胶触变特征的试剂,凝胶由聚合物溶剂和聚合物形成,组合物提供上述所需优点。另外需要使用的触变剂量足够小,从而不需增加待注射长效制剂的质量和体积。在此方面,需要触变剂不是聚合物溶剂,触变剂即低级烷醇特别是乙醇。如以下更充分描述,加入少量低级烷醇特别是乙醇到聚合物长效制剂提供所述发明组合物的上述所需特征,聚合物长效制剂作为粘性凝胶形成自可生物降解的聚合物和合适聚合物溶剂,聚合物优选以乳酸为基础的聚合物。

#### A. 可生物侵蚀、生物相容的聚合物:

用于结合本发明方法和组合物的聚合物是可生物侵蚀的,即它们在患者身体的水液内逐步水解、溶解、物理侵蚀或另外崩解。一般,聚合物生物侵蚀作为水解或物理侵蚀的结果,尽管主要的生物侵蚀过程通常是水解。

这种聚合物包括但不限于聚交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚酐、聚胺、聚亚胺酯、聚酰胺酯、聚原酸酯、聚二噁酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷酸酯、聚噁酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸盐、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、脱乙酰壳多糖、透明质酸和共聚物、三元共聚物及其混合物。

目前优选的聚合物是聚交酯,即以乳酸为基础的聚合物,可仅在乳酸基础上或可以是乳酸、乙醇酸和/或己内酯基础上的共聚物,可包括少量不显著影响有利结果的其它共聚单体,有利结果能根据本发明获得。如本文所用,术语“乳酸”包括异构体 L-乳酸、D-乳酸、DL-乳酸和交酯,术语“乙醇酸”包括乙交酯。大部分优选聚合物选自聚交酯聚合物,常称为 PLA、聚(交酯-共-乙交酯)共聚物,常称为 PLGA、聚(己内酯-共-乙交酯)(PCL-co-LA)。聚合物可具有的乳酸/乙交酯单体比例从约 100:0 到约 15:85,优选从约 75:25 到约 30:70,更优选从约 60:40 到约 40:60,尤其有用的共聚物具有的乳酸/乙交酯单体比例为约 50:50。

聚(己内酯-共-乳酸)(PCL-co-LA)聚合物具有的己内酯/乳酸共聚单体比例从约 10:90 到约 90:10;优选从约 35:65 到约 65:35,更优选从约 25:75 到约 75:25。在一些实施方案中,以乳酸为基础的聚合物包括约 0%到约 90%己内酯、约 0%到约 100%乳酸和约 0%到约 60%乙醇酸的混合物。

以乳酸为基础的聚合物重均分子量从约 1,000 到约 120,000,优选从约 5,000 到约 50,000,更优选从约 8,000 到约 30,000,如凝胶渗透层析(GPC)所确定。与前面以聚合物为基础的可注射长效制剂相反,本发明可使用较高分子量的聚合物,只要组合物的芳香醇甚至在用高分子量聚合物时提供极好的剪切稀化。如上述美国专利号 5,242,910 所示,聚合物可根据美国专利号 4,443,340 的技术制备。另外,以乳酸为基础的聚合物可根据美国专利号 5,310,865 直接制备自乳酸或乳酸和乙醇酸的混合物(有或没有更多的共聚单体)。所有这些专利内容纳入供参考。合适的以乳酸为基础的聚合物可商业购买。例如,分子量为 8,000、10,000、30,000 和 100,000 的 50:50 乳酸:乙醇酸共聚物获自下述的 Boehringer Ingelheim(Petersburg, VA)、Medisorb Technologies International

L. P. (Cincinnati, OH) 和 Birmingham Polymers, Inc. (Birmingham, AL)。

聚合物的例子包括但不限于聚(D, L-交酯) Resomer®L104、PLA-L104、聚(D, L-交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer®RG502、聚(D, L-交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer®RG502H、聚(D, L-交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer®RG503、聚(D, L-交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer®RG506、聚 L-交酯 MW 2,000 (Resomer®L206、Resomer®L207、Resomer®L209、Resomer®L214)；聚 D, L 交酯 (Resomer® R104、Resomer® R202、Resomer® R203、Resomer® R206、Resomer® R207、Resomer® R208)；聚 L-交酯-共-D, L-交酯 90:10 (Resomer®LR209)；聚乙交酯 (Resomer®G205)；聚 D, L-交酯-共-乙交酯 50:50 (Resomer®RG504H、Resomer®RG504、Resomer®RG505)；聚 D-L-交酯-共-乙交酯 75:25 (Resomer® RG752、Resomer® RG755、Resomer® RG756)；聚 D-L-交酯-共-乙交酯 85:15 (Resomer® RG858)；聚 L-交酯-共-三甲烯碳酸酯 70:30 (Resomer® LT706)；聚二噁酮 (Resomer® X210) (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA)。

另外的例子包括但不限于 DL-交酯/乙交酯 100:0 (MEDISORB® 聚合物 100 DL High、MEDISORB® 聚合物 100 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 85/15 (MEDISORB® 聚合物 8515 DL High、MEDISORB® 聚合物 8515 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 75/25 (MEDISORB® 聚合物 7525 DL High、MEDISORB® 聚合物 7525 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 65/35 (MEDISORB® 聚合物 6535 DL High、MEDISORB® 聚合物 6535 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 54/46 (MEDISORB® 聚合物 5050 DL High、MEDISORB® 聚合物 5050 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 54/46 (MEDISORB® 聚合物 5050 DL 2A(3)、MEDISORB® 聚合物 5050 DL 3A(3)、MEDISORB® 聚合物 5050 DL 4A(3)) (Medisorb Technologies International L. P. Cincinnati, OH)；以及聚 D, L-交酯-共-乙交酯 50:50；聚 D, L-交酯-共-乙交酯 65:35；聚 D, L-交酯-共-乙交酯 75:25；聚 D, L-交酯-共-乙交酯 85:15；聚 DL-交酯；聚 L-交酯；聚乙交酯；聚  $\epsilon$ -己内酯；聚 DL-交酯-共-己内酯 25:75；和聚 DL-交酯-共-己内酯 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL)。

生物相容聚合物在凝胶组合物中存在量的范围从约 5 到约 90%重量，优选从约 10 到约 85%重量，优选从约 15 到约 80%重量，优选从约 20 到约 75%重量，优选从约 30 到约 70%重量，且通常是从约 35 到约 65%重量的粘性凝胶，粘性凝胶包括生物相容聚合物和溶剂的组合量，溶剂在 25°C 时水中混溶性小于 7%重量。溶剂以下述量加入聚合物以提供可移植或粘性凝胶。再一次，本文所述溶剂和触变剂的组

合能具有比前面所得范围宽许多的聚合物/溶剂比例。

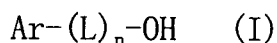
#### B. 溶剂:

除了可生物侵蚀聚合物、触变剂和有益剂,本发明的导管可注射的长效组合物包含不能与水混溶的溶剂,溶剂在 25℃ 时水中混溶性小于 7% 重量。在另一个实施方案中,除了可生物侵蚀聚合物和有益剂,本发明的导管可注射的长效组合物包含不能与水混溶的芳香醇,其中组合物不含触变剂如一元低级烷醇。在此实施方案中,芳香醇作为溶剂且还作为触变剂促进生物侵蚀聚合物的溶解,也在注射时促进剪切稀化性质。本文所述组合物也优选没有 25℃ 时水中混溶性大于 7% 重量的溶剂。

溶剂必须生物相容,应与聚合物形成粘性凝胶,限制水吸收入植入物。合适的溶剂显著限制植入物吸收水,如上所示,特征可确定为不能与水混溶,即水中混溶性至多为 7% 重量。芳香醇的水溶解度优选为 5% 重量或更小,更优选 3% 重量或更小,甚至更加优选 1% 重量或更小。更优选的是,芳香醇在水中的溶解度等于或小于百分之 0.5 重量。在较佳实施方案中,溶剂选自芳香酸酯、芳香酮或它们的混合物。

水混溶性可如下用实验确定:水(1—5g)在控制温度约 25℃ 置于配衡透明容器并称重,逐滴加入候选溶剂。涡漩溶液以观察相分离。当到达由相分离观察所确定的饱和点时,溶液可过夜保持并在第 2 天复查。如果溶液仍饱和,如相分离观察所确定,然后确定加入的百分比(w/w)溶剂。否则加入更多溶剂且重复过程。确定溶解度或混溶性通过将加入溶剂的总重量除以溶剂/水混合物的终重量。当使用溶剂混合物时,它们在加水前预混合。

芳香醇具有结构式(I)



其中 Ar 是取代或未取代的芳香或杂芳基, n 是 0 或 1, L 是连接部分。Ar 优选是单环芳基或杂芳基,任选用一个或多个非干扰取代基替代,如羟基、烷氧基、硫基、氨基、卤基等。Ar 更优选是未取代的 5-或 6-员芳基或杂芳基如苯基、环戊二烯基、吡啶基、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。下标的“n”是 0 或 1,意味着连接部分 L 可以存在或不存在。优选的是, n 为 1 且 L 一般是低级亚烃基键如亚甲基或乙烯,其中键可包括杂原子如 O、N 或 S。最优选的是, Ar 是苯基、 n 为 1 且 L 是亚甲基,从而芳香醇是苯甲醇。

芳香酸酯或酮必须生物相容,应与聚合物形成粘性凝胶,限制水吸收入植入物。像芳香醇,合适的芳香酸酯和酮显著限制植入物吸收水,如上所示,特征可确定为不能与水混溶,即水中溶解度或混溶性至多为 7%重量。溶剂醇的水溶角度优选为 5%重量或更小,更优选 3%重量或更小,甚至更加优选 1%重量或更小。最优选的是,溶剂在水中的溶解度等于或小于百分之 0.5 重量。

芳香酸酯或酮可选自低级烷基和芳香酸的烷基酯、芳基和芳烷基酮。一般,尽管不需要,芳香酸酯和酮分别具有结构式(II)或(III)



在公式(II)的酯中,  $\text{R}^1$  是取代或未取代的芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基,优选取代或未取代的芳基或杂芳基,更优选单环或双环芳基或杂芳基,任选用一个或多个非干扰取代基取代,如羟基、羧基、烷氧基、硫基、氨基、卤基等,更优选 5-或 6-成员的芳基或杂芳基如苯基、环戊二烯基、嘧啶基、pyrimadiny1、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,最优选 5-或 6-员的芳基。 $\text{R}^2$  是烃基或杂原子-取代的烃基,通常是低级烷基或者取代或未取代的芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基,优选低级烷基或者取代或未取代的芳烷基或杂芳烷基,更优选低级烷基或者单环或双环芳烷基或杂芳烷基,任选用一个或多个非干扰取代基取代,如羟基、羧基、烷氧基、硫基、氨基、卤基等,更优选低级烷基或者 5-或 6-员的芳烷基或杂芳烷基,最优选低级烷基或者 5-或 6-员的芳基,任选用一个或多个另外具有结构  $-\text{O}-(\text{CO})-\text{R}^1$  的酯基取代。大部分优选的酯是苯甲酸和邻苯二甲酸衍生物。

在公式(III)的酮中,  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  可选自任何上面确定的  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  基团。

具所需溶解度的溶剂可从苯甲酸衍生物中选择,本领域识别的苯甲酸衍生物没有限制的包括: 1,4-环己胺二甲醇二苯甲酸酯、二甘醇二苯甲酸酯、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、二甘醇苯甲酸酯和二丙二醇苯甲酸酯混合物、聚乙二醇(200)二苯甲酸酯、异癸基苯甲酸酯、新戊二醇二苯甲酸酯、甘油基三苯甲酸酯、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。



具所需溶解度的溶剂可从邻苯二甲酸衍生物中选择,本领域识别的邻苯二甲酸衍生物包括:烷基苯甲基邻苯二甲酸酯、二-枯基-苯基异邻苯二甲酸酯、二丁氧基乙基邻苯二甲酸酯、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、邻苯二甲酸丁辛酯、邻苯二甲酸二异庚酯、邻苯二甲酸二异壬酯、壬基十一烷基邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二辛酯、邻苯二甲酸二异辛酯、邻苯二甲酸二癸酯、混合邻苯二甲酸醇、二-(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯、线性庚基、壬基邻苯二甲酸酯、线性庚基、壬基、十一烷基邻苯二甲酸酯、线性邻苯二甲酸壬酯、线性壬基十一烷基邻苯二甲酸酯、线性二壬基、二癸基邻苯二甲酸酯(邻苯二甲酸二异癸酯)、邻苯二甲酸双十一酯、邻苯二甲酸双十三烷基酯、十一烷基十二烷基邻苯二甲酸酯、癸基十三烷基邻苯二甲酸酯、二辛基和二癸基邻苯二甲酸酯的混合物(50/50)、丁基苯甲基邻苯二甲酸酯和邻苯二甲酸二环己酯。

大部分优选溶剂是苯甲酸的衍生物,包括但不限于苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、n-苯甲酸丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、仲苯甲酸丁酯、叔苯甲酸丁酯、苯甲酸异戊酯,苯甲酸苄酯、苯甲酸苄酯最优选。

除了不能与水混溶的溶剂,组合物也可包括一个或多个另外的可混溶溶剂(“组成溶剂”),只要任何这种另外溶剂不同于低级烷醇。与主要溶剂相容和混溶的组成溶剂可具有较高的水混合性,且所得混合物仍能显著限制水吸收入植入物。这种混合物称为“组成溶剂混合物”。有用的组成溶剂混合物可表现出大于主要溶剂本身的水中溶解度,通常在百分之0.1重量直至且包括百分之50重量,优选直至且包括百分之30重量,最优选直至且包括百分之10重量,没有不利影响发明植入物对水吸收的限制。

用于组成溶剂混合物的组成溶剂与主要溶剂或溶剂混合物混溶,包括但不限于三醋精、二醋精、三丁酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰三乙酯、柠檬酸乙酰三丁酯、三乙基甘油酯、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、硅流体、甘油、乙二醇、聚乙二醇、辛醇、乳酸乙酯、丙二醇、碳酸丙烯、碳酸亚乙酯、丁内酯、环氧乙烷、环氧丙烷、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、甘油缩甲醛、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲乙酮、二甲基甲酰胺、糖糠醛(glycofurol)、二甲基亚砷、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砷、油酸、1-十二烷基氮杂环-庚-2-酮和它们的混合物。

溶剂或溶剂混合物能溶解聚合物以形成粘性凝胶,可在释放前维持有益剂的颗粒,有益剂溶解或分散于且分离自使用环境。本发明组合物提供具低爆发指数的

植入物。通过使用溶剂或组成溶剂混合物来控制水吸收，溶剂或组成溶剂混合物增溶或增塑聚合物，但显著限制水吸收入植入物。

溶剂或组成溶剂混合物通常存在的量从约 95 到约 5%重量的粘性凝胶，优选约 75%到约 15%重量，最优选约 65%到约 20%重量。在一个尤其较佳的实施方案中，溶剂选自芳香醇、低级烷基和苯甲酸的芳烷基酯。目前最优选的溶剂是苯甲醇、苯甲酸苄酯和苯甲酸的低级烷基酯。在一些实施方案中，溶剂包括芳香醇(公式 I)、芳香酸酯(公式 II)和酮(公式 III)的混合物。一般，芳香醇与酯或酮的重量比例在约 1%到约 99%的范围中，优选在 10%到约 90%的范围中，优选在 20%到约 80%的范围中，优选在 25%到约 75%的范围中，通常在 25%到约 50%的范围中。

通过混合聚合物和溶剂形成的粘性凝胶一般表现出的粘度从约 100 到约 200,000 泊，优选从约 500 到约 50,000 泊，通常从约 1,000 到约 50,000 泊，在混合完成约 1-2 天用 Haake 流变仪以  $1 \text{ 秒}^{-1}$  剪切速率和 25°C 测量。完成聚合物和溶剂的混合可用常规低剪切设备如 Ross 双行星混合器约 10 分钟到约 1 小时，尽管本领域技术人员可选择更短和更长时间段，这取决于被制备的组合物的特别物理特征。由于需要经注射导管施用植入物作为可注射组合物(如经注射导管的针来传递或注射)，当形成粘性凝胶的植入物时补偿考虑是聚合物、溶剂、触变剂和有益剂组合物具有足够低的粘度以使它能经小针直径被推动，如 16 号和更高号的针或导管，优选 20 号和更高，更优选 22 号和更高，甚至更优选 24 号和更高。导管可注射的组合物的显著剪切稀化性质使有益剂经针或导管最小侵入性传递到身体外和/或内表面的不同位置。经针或注射导管的进一步注射可在所需位置精确施用需要量的组合物，在从施用位置持续传递有益剂时有效保持传递位置的贮存凝胶组合物。在一些实施方案中，注射导管可包括测量装置或另外的装置以协助组合物的精确传递。

注射导管包括的导管体具有注射针或导管体内的传递通道，例如轴向或纵向延伸穿过导管体或与导管体相连，例如附于导管体。针可从导管体移动收回以从导管体远端延伸部分或针长度用于传递或注射组合物作为植入物到受试者体内的所需位置，如受试者的特异组织位置。组合物经针传递到位置后，收回针且组合物形成的植入物能在受试者的体内位置持续释放有益剂。形成针的材料包括但不限于：金属材料、非金属材料、陶瓷材料、聚合材料和它们的复合材料，通常是不锈钢、钛或镍/钛合金，组合物中的聚合物优选包括聚亚胺酯、聚酰亚胺、聚醚酮或其它灵活、非毒性塑料或它们的复合材料。导管体的长度优选小于 8 英尺；优

选范围从约 3 英尺到约 6 英尺，优选范围从约 52 英尺到约 72 英尺；内直径范围小于 2mm(8F, 0.105'')，通常小于 1mm(3F, 0.039'')，优选范围小于 0.8mm(2.4F, 0.032'')；外直径范围小于 2mm(8F, 0.105'')，通常小于 1mm(3F, 0.039'')，优选范围小于 0.94mm(2.8F, 0.037'')。如果需要，调节凝胶粘度用于注射可通过本文所述乳化剂完成。然而，这种组合物应具有合适的尺寸稳定性以保持局部化，且如果需要能去除。本发明特别的凝胶或凝胶样似组合物满足这些要求。

#### C. 触变剂：

触变剂即赋予聚合物凝胶触变性质的试剂，选自低级烷醇。低级烷醇指醇含 2-6 个碳原子且是直链或支链。这种醇可以乙醇、异丙醇等作为例子。重要的是，这种触变剂不是聚合物溶剂。（参见《开发原位形成可生物降解的聚-交酯-共-乙交酯系统用于控制蛋白质释放》(Development of an in situ forming biodegradable poly-lactide-co-glycolide system for controlled release of protein), Lambert, W. J. 和 Peck, K. D., *Journal of Controlled Release*, 33(1995) 189-195)。

发现触变量的触变剂加入聚合物和聚合物溶剂的聚合溶液提供导管可注射的长效组合物，它与前述长效组合物相比具有令人惊讶的显著改进剪切稀化性质和进一步降低的注射力。令人惊讶的是，当凝胶从注射器分散时，仅需要很少量的触变剂加入聚合物和聚合物溶剂的聚合溶液以获得所需注射力降低。因此，发现小于聚合物溶剂和触变剂组合重量的 15%重量的触变剂量令人满意。触变剂可以溶剂和触变剂组合重量的百分之 0.01 到 15 重量的量存在，优选百分之 0.1 到 5 重量的量，通常以百分之 0.5 到 5 重量的量。

要理解的是本发明触变剂不仅仅构成稀释剂或聚合物溶剂，通过简单减少组合物的成分浓度来降低粘度。使用常规稀释剂可降低粘度，但在注射稀释组合物时也能引起前述爆发效果。相反，可制成本发明的导管可注射的长效组合物以通过选择触变剂避免爆发效果，因而一旦注入位置，触变剂对原始系统的释放性质的影响小。在受受者中移植后的最初 24 小时中，系统优选释放 40%或更少重量粘性凝胶中存在的有益剂。更优选的是，移植后的最初 24 小时小释放 30%或更少重量的有益剂，移植组合物具有的爆发指数为 12 或更小，优选 8 或更小。

#### D. 有益剂：

有益剂可以是生理或药理活性物质或任选结合药学上可接受载体和另外成分

的物质，另外成分如抗氧化剂、稳定剂、渗透增强剂等，对发明可获得的有利结果没有显著的不利影响。有益剂可以是已知传递给人或动物体的任何试剂，优选溶于水而不是聚合物-溶解溶剂。这些试剂包括药剂、药物、维生素、营养物等。符合此描述的试剂类型包括较低分子量的化合物、蛋白质、肽、遗传物质、营养物、维生素、食物补充剂、性杀菌剂、生育抑制剂和生育促进剂。

可由本发明传递的药剂包括的药物作用于外周神经、肾上腺素受体、胆碱能受体、骨骼肌、心血管系统、平滑肌、血液循环系统、突触位置、神经效应器连接位置、内分泌和激素系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统、自体激素系统、消化和排泄系统、组胺系统和中枢神经系统。合适的试剂可选自例如药物、蛋白质、酶、激素、多核苷酸、核蛋白、多糖、糖蛋白、脂蛋白、多肽、类固醇、镇痛药、局部麻醉剂、抗生素试剂、化学治疗剂、免疫抑制剂、消炎药包括炎皮质类固醇、抗增殖剂、抗有丝分裂剂、血管生成剂、抗凝剂、纤维蛋白溶解剂、生长因子、抗体、眼部药物和代谢物、类似物(包含合成和取代类似物)、衍生物(包含聚集缀合物/通过本领域已知方法与其它大分子和具非相关化学部分的共价缀合物融合)片段，以及纯化、分离、重组和化学合成的这些种类。

可由本发明组合物传递的药物例子包括但不限于普鲁卡因、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、海克卡因、盐酸海克卡因、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、比布卡因、盐酸比布卡因、甲哌卡因、盐酸甲哌卡因、丙胺卡因、盐酸丙胺卡因、地布卡因和盐酸地布卡因、依替卡因、苯佐卡因、丙氧卡因、达克罗宁、丙吗卡因、奥布卡因、普鲁氯嗪乙二磺酸盐、硫酸亚铁、氨基己酸、盐酸美加明、盐酸普鲁卡因胺、硫酸安非他明、盐酸去氧麻黄碱、盐酸苄基苯丙胺、硫酸异丙肾上腺素、盐酸芬美曲秦、氯贝胆碱、氯化乙酰甲胆碱、盐酸匹鲁卡品、硫酸阿托品、溴化东莨菪碱、异丙碘胺、氯化三乙己苯胺(tridihexethyl chloride)、盐酸苯乙双胍、盐酸哌甲酯、胆茶碱、盐酸头孢力新、地芬尼多、盐酸敏克静、马来酸哌氯丙嗪、酚苄明、马来酸硫乙拉嗪、茴茛二酮、二苯乙酰茛满二酮、四硝酸赤藓醇、地高辛、异丙氟磷、乙酰唑胺、甲氮酰胺、苄氟噻嗪、chloropromide、妥拉磺脲、醋酸氯地孕酮、非那二醇、别嘌呤醇、阿斯匹林铝、甲氨蝶呤、乙酰磺胺异噻唑、红霉素、氢化可的松、醋酸氢化皮质酮、醋酸可的松、地塞米松和其衍生物如倍他米松、曲安

西龙、甲睾酮、17-S-雌二醇、乙炔基雌二醇、乙炔基雌二醇-3-甲基醚、泼尼松龙、17 $\alpha$ -羟孕酮醋酸盐、19-去甲-孕酮、炔诺孕酮、炔诺酮、炔诺酮、norethiederone、孕酮、去甲孕酮、羟炔诺酮、阿斯匹林、消炎痛、萘普生、非诺洛芬、舒林酸、吲哚洛芬、硝酸甘油、二硝酸异山梨酯、心得安、噻吗洛尔、阿替洛尔、阿普洛尔、四咪替丁、可乐定、丙咪嗪、左旋多巴、氯丙嗪、甲基多巴、二羟基苯丙氨酸、茶碱、葡萄糖酸钙、酮洛芬、布洛芬、头孢力新、红霉素、氟哌啶醇、佐美酸、乳酸亚铁、长春胺、安定、苯氧苯扎明、地尔硫草、甲氰吡酮、头孢孟多、quanbenz、氢氯噻嗪、雷尼替丁、氟比洛芬、fenufen、氟洛芬、托美汀、阿氯芬酸、甲芬那酸、氟芬那酸、difuinal、尼莫地平、尼群地平、尼素地平、尼卡地平、非洛地平、利多氟嗪、噻帕米、戈洛帕米、氨氯地平、米氟嗪、赖诺普利、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、乙炔替丁、tetratolol、米诺地尔、甲氨二氮草、安定、阿密曲替林和丙咪嗪。更多的例子是蛋白质和肽，包括但不限于骨形成蛋白、胰岛素、秋水仙素、胰高血糖素、甲状腺刺激激素、副甲状腺和垂体激素、降钙素、肾素、泌乳刺激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素、促卵泡激素、牛生长激素、猪生长激素、催产素、抗利尿激素、GRF、生长激素抑制素、赖氨酸加压素、肠促胰酶素、促黄体素、LHRH、LHRH 激动剂和拮抗剂、亮丙瑞林、干扰素如干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b 和共有干扰素、白介素、生长因子如表皮生长因子(EGF)、血小板衍生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、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- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、肿瘤坏死因子- $\beta$  (TNF- $\beta$ )、干扰素- $\alpha$  (INF- $\alpha$ )、干扰素- $\beta$  (INF- $\beta$ )、干扰素- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )、干扰素- $\omega$  (INF- $\omega$ )、集落刺激因子(CSF)、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(G-CSF)、胶质细胞衍生神经营养因子(GDNF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、睫状神经营养因子(CNTF)、骨形态生成蛋白(BMP)、凝血因子、人胰腺激素释放因子、这些化合物的类似物和衍生物、这些化合物的药学上可接受盐或者它们的类似物或衍生物。

可由本发明组合物传递的另外药物例子包括但不限于抗增殖/抗有丝分裂剂，含天然产物如长春花生物碱(即长春碱、长春新碱和长春瑞宾)、紫杉醇、表二鬼臼毒素(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、多

索鲁比辛和去甲氧柔红霉素)、蒽环类药、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光神霉素)和丝裂霉素、酶(L-天冬酰胺酶, 全身代谢 L-天冬酰胺且去除不能合成自身天冬酰胺的细胞); 抗血小板剂如 G(GP)II<sub>b</sub>III<sub>a</sub> 抑制剂和玻连蛋白受体拮抗剂; 抗增殖/抗有丝分裂烷化剂如氮芥(二氯甲基二乙胺、环磷酰胺和类似物、美法仑、苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(六甲基三聚氰胺和噻替派)、烷基磺酸-白消安、亚硝基脲(卡莫司丁(BCNU)和类似物、链佐星)、trazene-达卡巴嗪(DTIC); 抗增殖/抗有丝分裂抗代谢物如叶酸类似物(甲氨蝶呤)、嘧啶类似物(氟尿嘧啶、氟尿苷和阿糖胞苷)、嘌呤类似物和相关抑制剂(巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和 2-氯脱氧腺苷(克来里并)); 铂配位复合体(顺铂、卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨基苯乙哌啶酮; 激素(即雌激素); 抗凝剂(肝素、合成肝素盐和其它凝血酶抑制剂); 纤维蛋白溶解剂(如组织胞质素原活化剂、链激酶和尿激酶)、阿斯匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格列、艾伯马布; 抗迁移药; 抗分泌药(breveldin); 消炎药: 如肾上腺皮质类固醇(皮质醇、可的松、氟氢可的松、泼尼松、泼尼松龙、6 $\alpha$ -甲基泼尼松龙、曲安西龙、倍他米松和地塞米松)、非类固醇试剂(水杨酸衍生物即阿斯匹林; 对氨基苯酚衍生物即乙酰米诺芬); 吲哚和茚乙酸(消炎痛、舒林酸和乙哌乙酸)、杂芳基乙酸(托美汀、双氯芬酸和酮咯酸)、芳基丙酸(布洛芬和衍生物)、氨基酸(甲芬那酸和甲氯灭酸)、烯醇酸(吡罗昔康、天诺昔康、保泰松和 oxyphenthatrazone)、萘丁美酮、黄金化合物(金诺芬、硫代葡萄糖金、硫代苹果酸金钠); 免疫抑制剂: (环孢菌素、他克罗姆(FK- 506)、西罗莫司(雷帕霉素)、硫唑嘌呤、霉酚酸莫飞替); 血管生成剂: 血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF); 血管紧张肽受体阻断剂; 氧化氮供体; 反义寡核苷酸和其组合; 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、这些化合物的药学上可接受盐或者它们的类似物或衍生物。

在一些实施方案中, 有益剂包括趋化生长因子、增殖性生长因子、刺激生长因子和转化肽生长因子, 包括基因、前体、翻译后变体、代谢物、结合蛋白、下列生长因子家族的受体、受体激动剂和拮抗剂: 表皮生长因子(EGFs)、血小板衍生长因子(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)、促血管生成素(ANGs)、胎盘衍生生长因子(PIGFs)和低氧诱导的转录调节物(HIFs)。

本发明也使用化学治疗剂用于局部应用这些试剂以避免或使全身性副作用减少到最低程度。含化学治疗剂的本发明凝胶可直接注射到肿瘤组织以随着时间持续传递化学治疗剂。在一些情况中,特别在切除肿瘤后,凝胶可直接移植到所得腔中或可作为包被应用于剩余组织。在手术后移植凝胶的情况中,能使用具较高粘度的凝胶,因为它们不经小直径针通过。可根据本发明实践传递的代表性化学治疗剂包括例如卡铂、顺铂、紫杉醇、BCNU、长春新碱、喜树碱、依托泊苷、细胞因子、核酶、干扰素、寡核苷酸和抑制肿瘤基因翻译或转录的寡核苷酸序列、前述的功能衍生物以及一般已知的化学治疗剂如美国专利 5,651,986 所述。本专利申请特别用于持续传递水溶性化学治疗剂,例如顺铂和卡铂和紫杉醇的水溶性衍生物。最小化爆发效果的发明特征特别有利于施用所有种类的水溶性有益剂,但临床有用和有效的特别化合物可能有不利的副作用。

对于上面没有提及的方面,也可使用上述美国专利号 5,242,910 中所述的有益剂。本发明的一个特别优点是物质如以溶菌酶为例子的蛋白质、cDNA 和 DNA 结合到病毒和非病毒的载体中,载体难以装入微胶囊或加工成微球,它们可结合本发明组合物而没有降解水平,降解通过暴露于高温和其它加工技术中常存在的变性溶剂而引起。

有益剂优选结合粘性凝胶,凝胶以颗粒形式形成自聚合物和溶剂,颗粒通常具有的平均粒径从约 0.1 到约 250 微米,优选从约 1 到约 200 微米,通常从 30 到 125 微米。例如,平均粒径约 5 微米的颗粒通过喷雾干燥或冷冻干燥含水混合物产生,混合物含 5%蔗糖和 50%鸡溶菌酶(以干重量为基础)和 10-20%hGH 与 15-30mM 乙酸锌的混合物。这种颗粒用于一些图中所示的例子。常规冻干加工过程也可用于形成不同大小的有益剂颗粒,使用合适的冷冻和干燥循环。

为在形成自聚合物和溶剂的凝胶中形成有益剂颗粒的悬浮液或分散体,可使用任何常规低剪切装置如在环境条件的 Ross 双行星混合器。以此方法可大量获得有益剂的有效分布而不降解有益剂。

有益剂通常在组合物中溶解或分散的量从约 0.1%到约 50%重量的聚合物、溶剂和有益剂组合量,优选从约 1%到约 40%的量,更优选从约 2%到约 30%的量,通常 2 到 20%重量。取决于组合物中存在的有益剂量,可获得不同释放分布和爆发指数。更特别的是,对于特别聚合物和溶剂,通过调节这些成分的和有益剂的量能获得释放分布,释放分布取决于聚合物降解多于来自组合物的有益剂扩散或反之亦然。在此方面,以较低有益剂装载速度一般获得反映聚合物降解的释放分布,其

中释放速度随着时间增加。在较高装载速度一般获得有益剂扩散引起的释放分布，其中释放速度随着时间减少。在中间的装载速度获得组合释放分布，因而如果需要可获得显著恒定的释放速度。为最小化爆发，有益剂优选以总凝胶组合物的 30% 或更小重量顺序装载，总凝胶组合物即聚合物、溶剂和有益剂，更优选装入 20% 或更小。

调节有益剂的释放速度和装载以在持续传递段提供治疗有效的有益剂传递。有益剂优选以高于有益剂水中饱和的浓度存在于聚合物凝胶以提供分散有益剂的药物存储。有益剂的释放速度取决于特殊情况如待施用的有益剂，可获得的释放速度以约 0.1 微克/天到约 30 毫克/天的顺序，优选约 1 微克/天到约 20 毫克/天，更优选约 10 微克/天到约 10 毫克/天，时间段从约 24 小时到约 180 天，优选 24 小时到约 120 天，更优选 24 小时到约 90 天，通常 3 天到约 90 天。

此外，有益剂剂量可通过调节注射长效制剂凝胶的量调节。如果传递在更短时间段发生，可传递更大量。一般，如果能耐受较大爆发，更大的释放速度有可能。在凝胶组合物被手术移植或用作“遗留”长效制剂，当同时进行手术以治疗疾病状态或另一种状况时，如果注射植入物，能提供正常施用的更高剂量。另外，控制有益剂剂量可通过调节移植凝胶或注入导管可注射的凝胶的体积。优选的是，在受试者中移植后最初 24 小时内系统释放 40% 或更少重量的粘性凝胶中存在的有益剂。更优选的是，移植后最初 24 小时内释放 30% 或更少重量的有益剂，移植组合物的爆发指数为 12 或更小，优选 8 或更小。

#### E. 任选的另外成分：

其它成分可存在于凝胶组合物，到它们所需或提供组合物有用性质的程度，如聚乙二醇、吸湿剂、稳定剂(例如表面活性剂像吐温 20、吐温 80 等，糖如蔗糖、海藻糖等，盐类，抗氧化剂)、成孔剂、填充剂(如山梨糖醇、甘露醇、甘氨酸等)、螯合剂(如二价金属离子，包括锌、镁、钙、铜等)、缓冲剂(如磷酸盐、acetane、琥珀酸盐、组氨酸、TRIS 等)和其它。当组合物包括在水环境中可溶或不稳定的肽或蛋白质时，很需要在组合物中包含溶解度调节物，例如稳定剂。多种调节剂描述于美国专利号 5,654,010 和 5,656,297，所揭示的内容纳入本文供参考。例如在 hGH 的情况中，优选包括二价金属盐的量，优选锌。这种调节剂和稳定剂可与有益剂形成复合体或相连以提供稳定或调节的释放效果，例子包括金属阳离子，优选二价，作为碳酸镁、碳酸锌、碳酸钙、乙酸镁、硫酸镁、乙酸锌、硫酸锌、氯化锌、氯化镁、氧化镁、氢氧化镁、其它抗酸剂等存在于组合物中。这些所用试剂



的量取决于形成的复合体性质或有益剂和试剂间相联性质。通常可使用的溶解度调节剂或稳定剂与有益剂的摩尔比率为约 100:1 到 1:1, 优选 10:1 到 1:1。

成孔剂包括生物相容物质, 当接触体液时溶解、分散或降解以在聚合物基质中产生孔或通道。一般, 水溶性有机或非有机物质如糖(例如蔗糖、右旋糖)、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)可方便地用作成孔剂。这种物质可以不同量存在, 从约 0.1%到约 100%重量的聚合物, 但通常小于 50%且更通常小于 10-20%重量的聚合物。

## II. 效用和施用:

施用植入物的方法不限于注射, 尽管通常优选传递模式。当植入物作为遗留产物施用时, 它可在手术完成后形成以适合现有体腔或作为可流动凝胶应用, 通过刷或将胶夹到剩余组织或骨上。这种应用可使有益剂以上面导管可注射的长效组合物通常存在的浓度装入胶。

没有有益剂的本发明组合物用于伤口愈合、骨修复和其它结构支持目的。

为进一步理解本发明的不同方面, 上述图中所示结果根据下列例子获得。

### 实施例 1

用于导管可注射的长效组合物的凝胶载体制备如下。玻璃容器在 Mettler PJ3000 顶加载器平衡上称净重。聚(D, L-交酯-共-乙交酯)(PLGA), 作为 50:50 Resomer®RG502 (PLGA RG502)在玻璃容器中称重。含 PLGA 的玻璃容器称净重并加入相应溶剂。表示为不同聚合物/溶剂组合百分比的量列于下表 1。聚合物/溶剂混合物用不锈钢正方形-顶括刀手工搅拌, 得到含白色聚合物颗粒的粘性琥珀糊样物质。含聚合物/溶剂混合物的容器被密封并置于平衡到 39°C 的温度控制培养箱。当出现透明琥珀均一凝胶时, 聚合物/溶剂混合物从培养箱取出。温育时间间隔范围从 1 到 4 天, 取决于溶剂和聚合物类型及溶剂和聚合物比例。其后, 混合物置于烘箱(65°C)30 分钟。注意到从烘箱取出时 PLGA-504 溶解于混合物。

另外的长效制剂凝胶载体用下列溶剂或混合物制备: 苯甲酸苄酯、苯甲醇、丙二醇、乙醇和下列聚合物: 聚(D, L-交酯)Resomer®L104、PLA-L104、聚(D, L-交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer®RG502、聚(D, L-交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer®RG502H、聚(D, L-交酯-共-乙交酯) 50:50 Resomer®RG503、聚 L-交酯 MW 2,000 (Resomer®L206、Resomer®L207、Resomer®L209、Resomer®L214); 聚 D, L

交酯(Resomer® R104、Resomer® R202、Resomer® R203、Resomer® R206、Resomer® R207、Resomer® R208)；聚 L-交酯-共-D, L-交酯 90:10(Resomer® LR209)；聚 D-L-交酯-共-乙交酯 75:25(Resomer® RG752、Resomer® RG755、Resomer® RG756)；聚 D-L-交酯-共-乙交酯 85:15(Resomer® RG858)；聚 L-交酯-共-三甲烯碳酸酯 70:30(Resomer® LT706)；聚二噁酮(Resomer® X210)(Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA)；DL-交酯/乙交酯 100:0(MEDISORB® 聚合物 100 DL High、MEDISORB® 聚合物 100 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 85/15(MEDISORB® 聚合物 8515 DL High、MEDISORB® 聚合物 8515 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 75/25(MEDISORB® 聚合物 7525 DL High、MEDISORB® 聚合物 7525 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 65/35(MEDISORB® 聚合物 6535 DL High、MEDISORB® 聚合物 6535 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 54/46(MEDISORB® 聚合物 5050 DL High、MEDISORB® 聚合物 5050 DL Low)；DL-交酯/乙交酯 54/46(MEDISORB® 聚合物 5050 DL 2A(3)、MEDISORB® 聚合物 5050 DL 3A(3)、MEDISORB® 聚合物 5050 DL 4A(3))(Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH)；以及聚 D, L-交酯-共-乙交酯 50:50；聚 D, L-交酯-共-乙交酯 65:35；聚 D, L-交酯-共-乙交酯 75:25；聚 D, L-交酯-共-乙交酯 85:15；聚 DL-交酯；聚 L-交酯；聚乙交酯；聚  $\epsilon$ -己内酯；聚 DL-交酯-共-己内酯 25:75；聚 DL-交酯-共-己内酯 75:25(Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL)。代表性凝胶载体描述于下表 1。

表 1

| 制剂 | 聚合物<br>gm(%) | 苯甲酸苄酯<br>gm(%) | 苯甲醇<br>gm(%) | 丙二醇<br>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

测试不同溶剂制成的长效载体的流变性质。载体包含 50%重量聚合物(PLGA RG502)和 50%重量溶剂(苯甲醇)，根据实施例 1 概括的过程制备。为比较目的起见，

也制备包括苯甲酸苄酯(如制剂 5)或结合乙醇的苯甲酸苄酯(如制剂 7)的溶剂。表 2 列出测试所用的制剂。

| 表 2 |            |              |            |           |
|-----|------------|--------------|------------|-----------|
| 制剂  | 聚合物<br>(%) | 苯甲酸苄酯<br>(%) | 苯甲醇<br>(%) | 乙醇<br>(%) |
| 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       |

制剂 5、6、7 在不同剪切速率下测试粘度。如图 1 所示，当苯甲醇用作溶剂(如制剂 6)时观察到显著的剪切稀化性质，与分别用苯甲酸苄酯(如制剂 5)和结合乙醇的苯甲酸苄酯作为触变剂(如制剂 7)的制剂相反。

实施例 3

评估实施例 2 确定的 3 种制剂分散长效载体所需的注射力。制剂经 24 号针以 1ml/分钟室温注射。如图 2 所示，当苯甲醇用作溶剂(如制剂 6)时观察到注射力显著降低，与分别用苯甲酸苄酯(如制剂 5)和结合乙醇的苯甲酸苄酯作为触变剂(如制剂 7)的制剂相反。注意到由于剪切稀化性质，在较低剪切速率，用苯甲醇作为溶剂(如制剂 6)和结合乙醇的苯甲酸苄酯作为触变剂(如制剂 7)的制剂表现出显著降低的注射力，同时维持的粘度等于或高于用苯甲酸苄酯(如制剂 5)的制剂；因此在注射到动物后保持长效制剂完整性。

实施例 4

评估一系列载体分散长效载体所需的注射力。含不同重量百分比 PLGA RG502 的制剂各自与如下溶剂结合：100%苯甲酸苄酯；75%重量苯甲酸苄酯，25%重量苯甲醇；100%重量苯甲醇。加入溶剂的量使制剂总量为 100%，例如如果用 45%重量 PLGA -502，使用 55%重量溶剂。然后测试制剂的注射力，此压力是经 24 号针以 1ml/分钟室温通过制剂所需。如图 3 所示，苯甲醇提供长效载体制剂的灵活性，从而与类似的含苯甲酸苄酯制剂相比，能制成 PLGA 分子量高许多的长效载体同时维持相当低的注射力。此外，对于制剂中任何特别 PLGA -502 百分比，注射力随

着苯甲醇百分比增加而减少，如图 4 所示。

实施例 5

测试长效载体的流变性质，贮存载体如本发明所述用乙醇作为触变剂单与苯甲醇配制。载体制剂包括 50%重量聚合物(PLGA RG502)和苯甲醇作为溶剂，5 和 10%乙醇分别作为触变剂(如制剂 9 和 10)，根据实施例 1 概括的过程制备。也制备仅包含苯甲醇(如制剂 8)的溶剂用于比较目的。表 3 列出测试所用的制剂。制剂 8、9 和 10 在不同剪切速率下测试粘度。如图 5 所示，与单用苯甲醇的制剂相比(如制剂 8)，当乙醇用作触变剂与溶剂苯甲醇一起(如制剂 9&10)时观察到更显著的剪切稀化性质。

表 3

| 制剂 | 聚合物<br>(%) <sup>1</sup> | 苯甲酸苄酯<br>(%) | 苯甲醇<br>(%) | 乙醇<br>(%) |
|----|-------------------------|--------------|------------|-----------|
| 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

评估实施例 5 确定的 3 种制剂分散长效载体所需的注射力。制剂经 24 号针以 1ml/分钟室温注射。如图 6 所示，与单用苯甲醇的制剂相比(如制剂 8)，当乙醇用作触变剂与溶剂苯甲醇一起时观察到注射力进一步降低。

实施例 7

测试长效载体的流变性质，贮存载体如本发明所述用乙醇作为触变剂，与苯甲酸苄酯和苯甲醇的混合物一起配制。载体制剂包括 50%重量聚合物(PLGA RG502)和苯甲酸苄酯与苯甲醇的混合物作为溶剂，5 和 10%乙醇分别作为触变剂(如制剂 12-15)，根据实施例 1 概括的过程制备。也制备没有乙醇作为触变剂的溶剂混合物(如制剂 11)用于比较目的。表 4 列出测试所用的制剂。

制剂 11-15 在不同剪切速率下测试粘度。如图 7 和 8 所示，与用苯甲酸苄酯和苯甲醇混合物而没有乙醇作为触变剂的制剂相比(如制剂 11)，当乙醇用作触变剂

与作为溶剂的苯甲酸苄酯和苯甲醇混合物一起(如图 7 中的制剂 12&13 和图 8 中的制剂 14&15)时观察到更显著的剪切稀化性质。

表 4

| 制剂 | 聚合物<br>(%) <sup>1</sup> | 苯甲酸苄酯<br>(%) | 苯甲醇<br>(%) | 乙醇<br>(%) |
|----|-------------------------|--------------|------------|-----------|
| 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

评估实施例 7 确定的 3 种制剂分散长效载体所需的注射力。制剂经 24 号针以 1ml/分钟室温注射。如图 9 和 10 所示，与用没有乙醇的混合物作为触变剂的制剂相比(如制剂 11)，当乙醇用作触变剂与作为溶剂的苯甲酸苄酯和苯甲醇混合物一起(如图 9 中的制剂 12&13 和图 10 中的制剂 14&15)时观察到注射力进一步降低。由于剪切稀化性质，用苯甲醇作为溶剂和/或乙醇作为触变剂的制剂显示明显降低的注射力。同时维持等于或大于在较低剪切速率单用苯甲酸苄酯的制剂，因此在注射入动物后维持了贮存的完整性。

实施例 9

hGH 颗粒制备

人生长激素(hGH)颗粒(任选包含乙酸锌)制备如下：

hGH 溶液(5mg/ml)用浓度/透析选择仪渗滤设备在水中(BresaGen Corporation, Adelaide, Australia)浓度至 10mg/mL。渗滤的 hGH 溶液用 5 倍体积 tris 或磷酸缓冲溶液(pH7.6)洗。然后 hGH 颗粒用常规技术通过喷雾干燥或冻干制成。含 hGH(5mg/mL)的磷酸缓冲溶液(5 或 50mM)(制备 Zn 复合颗粒时，任选不同水平的乙酸锌(0 到 30mM))用 Yamato 小型喷雾干燥器喷雾干燥，设置下列参数：

| 喷雾干燥器参数 | 设置        |
|---------|-----------|
| 雾化空气    | 2psi      |
| 入口温度    | 120℃      |
| 吸气器刻度盘  | 7.5       |
| 溶液泵     | 2-4       |
| 主要空气阀   | 40-45 psi |

冻干颗粒制备自含 hGH(5mg/mL) 的 tris 缓冲溶液(5 或 50mM:pH7.6), 用 Durastop μ P 冷冻干燥机根据下列冷冻和干燥循环制备:

|      |                              |
|------|------------------------------|
| 冷冻循环 | 以 2.5C/分钟缓慢下降至-30℃并保持 30 分钟  |
|      | 以 2.5C/分钟缓慢下降至-30℃并保持 30 分钟  |
| 干燥循环 | 以 0.5C/分钟缓慢上升至 10℃并保持 960 分钟 |
|      | 以 0.5C/分钟缓慢上升至 20℃并保持 480 分钟 |
|      | 以 0.5C/分钟缓慢上升至 25℃并保持 300 分钟 |
|      | 以 0.5C/分钟缓慢上升至 30℃并保持 300 分钟 |
|      | 以 0.5C/分钟缓慢上升至 5℃并保持 5000 分钟 |

### 实施例 10

#### hGH-硬脂酸颗粒制备

人生长激素(hGH)颗粒制备如下: 冻干的 hGH(3.22 克, Pharmacia-Upjohn, Stockholm, Sweden) 和硬脂酸(3.22 克, 95% 纯度, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) 被混合和碾磨。碾磨物质在 13mm 圆模中压缩, 用 10,000 磅的压力 5 分钟。碾磨压缩片剂并通过 70 网孔筛, 接着用 400 网孔筛以获得大小范围在 38-212 微米的颗粒。

### 实施例 11

#### 布比卡因-硬脂酸颗粒制备

布比卡因颗粒制备如下: 盐酸布比卡因(100 克, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) 通过 63-125 微米筛子过筛。布比卡因颗粒和硬脂酸(100 克, 95% 纯度, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) 被混合和碾磨。碾磨物质在 13mm 圆模中压缩, 用 5,000 磅的压力 5 分钟。碾磨压缩片剂并通过 120

网孔筛，接着用 230 网孔筛以获得大小范围在 63-125 微米的颗粒。

实施例 12

药物装载

压缩颗粒包含如上制备的有益剂/硬脂酸，颗粒以 10-20%重量的量加入凝胶载体并手工混合直到干粉末完全变湿。然后乳白淡黄色颗粒/凝胶混合物通过常规混合用附有正方形-顶金属括刀的 Caframo 机械搅拌器充分混合。所得制剂示于下表 5。最终的均匀凝胶制剂转移到 3、10 或 30cc 一次性注射器用于贮存或分散。

表 5

| 制剂              | 聚合物<br>(%)        | 苯甲酸苄酯<br>(%) | 苯甲醇<br>(%) | 乙醇<br>(%) |
|-----------------|-------------------|--------------|------------|-----------|
| 16 <sup>a</sup> | 45.0 <sup>1</sup> | 45.0         | 0.0        | 0.0       |
| 17 <sup>a</sup> | 39.6 <sup>1</sup> | 49.5         | 0.0        | 0.9       |
| 18 <sup>a</sup> | 45.0 <sup>1</sup> | 33.8         | 11.3       | 0.0       |
| 19 <sup>a</sup> | 45.0 <sup>2</sup> | 33.8         | 11.3       | 0.0       |
| 20 <sup>b</sup> | 58.5 <sup>3</sup> | 31.5         | 0.0        | 0.0       |
| 21 <sup>b</sup> | 58.5 <sup>3</sup> | 0.0          | 31.5       | 0.0       |
| 22 <sup>b</sup> | 67.5 <sup>3</sup> | 0.0          | 22.5       | 0.0       |
| 23 <sup>b</sup> | 67.5 <sup>4</sup> | 0.0          | 22.5       | 0.0       |
| 24 <sup>c</sup> | 60.0 <sup>4</sup> | 0.0          | 20.0       | 0.0       |
| 25 <sup>a</sup> | 45.0 <sup>1</sup> | 0.0          | 45.0       | 0.0       |

- 1= PLGA RG502 聚合物(MW 16,000);
- 2= PLGA-L/G 50/50 聚合物(MW 22,600);
- 3=具酯末端基团的 PLGA L/G 50/50(MW 8,000);
- 4=具酸末端基团的 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。

代表数量的可移植凝胶根据上述过程制备且测试体外有益剂的释放作为时间的函数以及大鼠体内研究鼠以确定有益剂释放作为时间的函数，释放由有益剂的血清或血浆浓度确定。

实施例 13

### hGH 体内研究

大鼠的体内研究遵循公开的操作进行以确定经本发明移植系统全身施用 hGH 时 hGH 的血清水平。贮存凝胶 hGH 制剂装入 0.5 cc 一次性注射器。一次性 18 号 1'' 针附于注射器并用循环浴加热至 37℃。贮存凝胶 hGH 制剂注入免疫抑制的大鼠且在注射后 1 小时、4 小时、第 1、2、4、7、10、14、21 和 28 天收集血清样品。分析前所有血清样品保存于 4℃。用放射免疫测定(RIA)分析样品的完整 hGH 含量。在研究末期,大鼠被安乐死用于总体临床观察且收回长效制剂用于完整观察。

图 11&12 阐述了人生长激素(“hGH”)的代表性体内释放分布, hGH 在大鼠中从多种长效组合物获得, 包括本发明组合物。具苯甲醇的长效制剂的体内释放分布可与对照制剂(没有苯甲醇)相比。因此, 本发明长效组合物显著降低注射力而不包括有益剂的体内释放分布。

在研究末期(即第 28 天), 长效制剂从大鼠中收回。一般, 回收 1 片完整圆形长效制剂对应于动物中各注射的长效制剂。

### 实施例 14

#### 布比卡因体内研究

大鼠的体内研究(每组 4 只)遵循公开的操作进行以确定经本发明移植系统全身施用布比卡因时布比卡因的血浆水平。长效制剂胶布比卡因制剂装入 0.5 cc 一次性注射器。一次性 18 号针附于注射器并用循环浴加热至 37℃。长效制剂凝胶布比卡因制剂注入大鼠, 且在特别时间间隔取血(1 小时、4 小时、第 1、2、5、7、9 和 14 天)并用 LC/MS 分析布比卡因。在研究末期(即第 14 天), 大鼠被安乐死用于总体临床观察且收回长效制剂用于完整观察。

图 13、14&15 阐明了布比卡因的代表性体内释放分布, 布比卡因在大鼠中从多种长效组合物获得, 包括本发明组合物。具苯甲醇的长效制剂的体内释放分布可与对照制剂(没有苯甲醇)相比。因此, 本发明长效组合物显著降低注射力而不包括有益剂的体内释放分布。

在研究末期(即第 14 天), 长效制剂从大鼠中收回。一般, 回收 1 片完整圆形长效制剂对应动物中各注射的长效制剂。

### 实施例 15

#### hGH 在长效制剂中的稳定性



贮存凝胶 hGH 制剂保存于 5℃。在预定时间点，贮存凝胶 hGH 制剂(0.3ml)用冷却有机溶剂(二氯甲烷/丙酮的 50/50 混合物，5℃，3x3ml)处理以从贮存凝胶制剂中提取聚合物和溶剂。所得剩余 hGH 溶解于 PBS 缓冲液(2ml, pH7.4)且 hGH 纯度通过大小排阻层析(SEC)分析。图 16 阐明多种贮存凝胶 hGH 制剂中的 hGH 稳定性在 5℃作为时间函数，包括本发明制剂。含苯甲醇的长效制剂中的 hGH 稳定性可与没有苯甲醇的对照制剂相比。因此，本发明长效制剂显著降低注射力而不包括有益剂的稳定性，如 hGH。

### 实施例 16

#### 影响注射力的参数

下列参数影响特别制剂在预设温度的注射力：注射器半径(r)；针的内半径(R)；针长度(L)；注射速度(Q)。这 4 个参数对注射力的效果用部分因子设计方法(8 次试验)确定，有 1 个近中心点用于确认。设计细节概括于表 6(试验 1-9)。用下列制剂(n=3)测试注射力：载体含 PLGA RG502/BB/BA(40/45/15%重量)，装入溶菌酶颗粒(10%重量 30 μm)。注射力和测试参数间的相互关系用 JMP 软件确立(很类似于 Power 定律预测)如下：

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

表 6

| 试验 | 针 ID <sup>a</sup><br>(mm) | 针长度 <sup>b</sup><br>(mm) | 注射器<br>ID <sup>c</sup> (mm) | 注射速度<br>(mL/分钟) | 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 |

<sup>a</sup>使用的针具有下列规格：24G(ID=0.292 mm)，25G(ID=0.241 mm)和 27G(ID =

0.191 mm)；

<sup>b</sup>使用的针具有下列长度：0.5 英寸(12.7mm)，1 英寸(25.4mm)，2 英寸(50.8mm)；

<sup>c</sup>两种不同注射器(Hamilton)：250 μ L(ID=2.30mm)； 500 μ L(ID=3.25mm)。

实施例 17

药物颗粒大小和装载对长效制剂的注射力的效果

有益剂即药物的粒径和装载量是潜在影响长效制剂的注射力的另外因素。贮存凝胶溶菌酶制剂用于确定药物粒径和装载对长效制剂的注射力的效果。本发明的多种贮存凝胶溶菌酶制剂含不同量(5-30%装载)和粒径(5-50 μ m)的溶菌酶，制剂用 27 号 2”针测试注射力。注射速度设在 50 μ l/分钟。测试制剂概括于表 7。如图 17 所示，长效制剂的注射力随着药物颗粒装载的增加而上升。在 10%重量的颗粒装载时，无论凝胶制剂的组成，注射力比相应凝胶制剂增加约 50%。注射力似乎与凝胶制剂中苯甲醇的量成比例，进一步表明苯甲醇显著降低发明贮存凝胶制剂的注射力。

表 7

| 制剂 | PLGA RG502<br>(重量%) | 苯甲酸苄酯<br>(BB, 重量%) | 苯甲醇<br>(BA, 重量%) | 颗粒装载<br>(重量%) | 粒径<br>(μ m) |
|----|---------------------|--------------------|------------------|---------------|-------------|
| 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

多种血小板衍生生长因子(PDGF)预制剂如下制备:

透析

制备下列缓冲液用于透析:

(A) 组氨酸缓冲液(10mM, pH6, 2L)制备如下。L-组氨酸(3.10g)在容量瓶(2L)中称重。Milli-Q 水(1800ml)加入瓶且搅拌混合物直到固体溶解。加入 HCl(0.1N, 8ml), 检查 pH 并调节到 6。溶液用 milli-Q 水稀释到 2L 体积。

(B) 琥珀酸盐缓冲液(10mM, pH6, 2L)制备如下。琥珀酸(5.91g)在容量瓶(250ml)中称重且加入 milli-Q 水以获得琥珀酸溶液(0.2M)。NaOH 溶液(4g, 50%w/w)在容量瓶(250ml)中测量并用 milli-Q 水稀释以获得 NaOH 溶液(0.2M)。琥珀酸溶液(0.2M, 100ml)在容量瓶(2L)中与 NaOH 溶液(0.2M, 165ml)和 milli-Q 水(1600ml)混合, 检查 pH 并调节到 6。溶液用 milli-Q 水稀释到 2L 体积。

PDGF-BB 本体溶液即醋酸缓冲液中的 PDGF 水溶液, 融化到室温。适当稀释多种 PDGF-BB 溶液的等分样品用于 UV 吸光度测量, 从 400 到 250nm 使用 1cm 路径长度吸收池。在 280nm 记录吸光度, 用对数(吸光度)相对对数(波长)外推来校正 400 到 330nm 范围的光散射。PDGF-BB 浓度用  $0.574 \text{ ml/mg} \times \text{cm}$  的消光系数确定。PDGF-BB 溶液用 Millipore 切向流过滤系统(具有(100ml)存储器和 Pellicon XL PLCCC 5000 MWC0 再生纤维素膜)渗滤, 蛋白质分成两部分。根据厂商说明, 蛋白质的一半相对组氨酸缓冲液(10mM, pH6)透析; 蛋白质的另一半相对琥珀酸盐缓冲液(10mM, pH6)渗滤。渗滤后, 如上所述适当稀释各部分的等分样品用于 UV 吸光度测量, 通过反相和大小排阻高压液相层析(HPLC)分析。蛋白质溶液根据 Millipore TFF 说明书从 TFF 系统取出。

PDGF-BB 预制剂

制备多种 PDGF-BB 的预制剂是通过加入不同赋形剂到上面渗滤的 PDGF-BB 溶液, 如蔗糖、吐温 20、乙酸锌或其组合物; 溶液用组氨酸或琥珀酸盐缓冲液以在溶

液中获得约 5mg/ml 的 PDGF-BB 终浓度(如表 8 和 9 所列)。这些溶液在低于获得干 PDGF-BB 制剂的条件下冻干。

### 冻干

冻干冷冻循环用搁板温度平衡在 4℃以 2.5℃/分钟起始并在此温度保持 30 分钟。然后温度以 2.5℃/分钟下降到-50℃并保持 3 小时。对于初级干燥循环,应用真空和搁板温度如下增加:(i)-20℃,以 0.14℃/分钟 24 小时;(ii)-15℃,以 0.14℃/分钟 24 小时;(iii)0℃,以 0.14℃/分钟 12 小时。对于二级干燥循环,搁板温度如下增加:(i)20℃,以 0.14℃/分钟 12 小时;(ii)30℃,以 0.14℃/分钟 4 小时。干燥后,搁板温度下降到 0℃或 4℃并保持此温度直到从仪器中取出。小瓶用架式塞子封盖,运行终止并取出小瓶。

### 实施例 19

#### PDGF 预制剂在凝胶载体中的初步稳定性

表 8 和 9 列出的所有冻干蛋白质制剂混合到凝胶载体,载体有 40/50/15 的 PLGA RG502/苯甲酸苄酯(BB)/苯甲醇(BA)组合物,装载约 10%重量的蛋白质制剂。5℃保存 1 天后,混合物用上面实施例 15 所述二氯甲烷和丙酮(50/50 比例)的有机溶剂混合物提取。PDGF-BB 的纯度通过反相 HPLC(rpHPLC)和大小排阻层析(SEC)分析。PDGF-BB 制剂与凝胶载体混合后的稳定性数据概括于表 8 和 9。一般,在 PDGF-BB 制剂中没有发现可区别的 PDGF-BB 降解,制剂结合实施例 18 所述赋形剂且混合本发明凝胶载体。

表 8

| 制剂                     | SA-1  | SA-2  | SA-3  | SA-4  | SA-5  | 本体 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  |         |
| 乙酸锌 (mg)               | 0     | 0     | 0     | 0     | 0.02  |         |
| 凝胶载体 (mg) <sup>a</sup> | 20.16 | 21.96 | 12.96 | 11.16 | 11.34 |         |
| 通过 SEC 的 PDGF 单体%      | 98.90 | 98.82 | 98.02 | 98.51 | 98.59 | 99.27   |
| 通过 SEC 的 PDGF 双体%      | 1.10  | 1.18  | 1.98  | 1.49  | 1.41  | 0.73    |

|                               |      |      |      |      |      |      |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| 通过 rp-HPLC 的<br>RRT=0.93 时峰值% | 11.5 | 11.1 | 10.7 | 12.7 | 11.0 | 11.1 |
| 通过 rp-HPLC 的<br>RRT=1.00 时峰值% | 87.3 | 87.6 | 87.6 | 86.2 | 87.8 | 87.7 |
| 通过 rp-HPLC 的<br>RRT=1.10 时峰值% | 1.1  | 1.2  | 1.1  | 1.1  | 1.1  | 1.2  |
| 通过 rp-HPLC 的其它<br>峰值%         | 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  | 本体<br>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  |            |
| 乙酸锌 (mg)                      | 0     | 0     | 0     | 0     | 0.02  |            |
| 凝胶载体 (mg) <sup>a</sup>        | 20.79 | 22.59 | 13.59 | 11.79 | 11.97 |            |
| 通过 SEC 的 PDGF 单体%             | 99.15 | 99.15 | 99.07 | 99.01 | 99.04 | 99.27      |
| 通过 SEC 的 PDGF 双体%             | 0.85  | 0.85  | 0.93  | 0.99  | 0.96  | 0.73       |
| 通过 rp-HPLC 的<br>RRT=0.93 时峰值% | 11.3  | 11.0  | 10.9  | 10.8  | 10.9  | 11.1       |
| 通过 rp-HPLC 的<br>RRT=1.00 时峰值% | 87.6  | 87.8  | 87.7  | 88.0  | 88.0  | 87.7       |
| 通过 rp-HPLC 的<br>RRT=1.10 时峰值% | 1.1   | 1.1   | 1.2   | 1.2   | 1.1   | 1.2        |
| 通过 rp-HPLC 的其它<br>峰值%         | 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 颗粒的制备

PDGF-BB 制剂有组氨酸缓冲液中的蔗糖且没有琥珀酸盐缓冲液中的蔗糖，以与上面实施例 18 类似的方法制备(表 10)：解冻 PDGF-BB 本体溶液。在刻度量筒中结合溶液并测量体积。取等分样品且适当稀释用于 UV 吸光度测量。记录 1cm 路径长度吸收池中从 400 到 250nm 的吸光度。在 280nm 记录吸光度，用对数(吸光度)相对对数(波长)外推来校正 400 到 330nm 范围的光散射。PDGF-BB 浓度用 0.574 ml/mg x cm 的消光系数确定。使用的 Millipore 切向流过滤系统(具有 100ml 存储)和 Pellicon XL PLCCC 5000 MWC0 再生纤维素膜，根据 TTF 说明，如果需要浓缩，蛋白质的一半相对 10mM 组氨酸 pH6 渗滤且浓缩，如果需要，另一半相对 10mM 琥珀酸盐 pH6 渗滤。透析后，从各部分取出等分样品并适当稀释用于 UV 吸光度测量，通过反相和大小排阻 HPLC 分析。蛋白质溶液根据 MilliporeTFF 说明书从 TFF 系统取出。对于 10mM 组氨酸中的 PDGF-BB，加入蔗糖以产生与蛋白质 1:1 的终比例(PDGF-BB 终浓度为~5mg/ml)。对于 10mM 琥珀酸盐 pH6 中的 PDGF-BB，用 10mM 琥珀酸盐稀释以产生约 5mg/ml 的蛋白质终浓度。等分制剂置于玻璃冻干小瓶中且在实施例 18 所述条件下冻干以获得冻干的干 PDGF-BB 制剂。冻干 PDGF-BB 制剂在玛瑙研钵和杵中碾磨。碾磨颗粒经 US#230 网孔(63 μ m)筛过筛且在 US#500 网孔(25 μ m)上收集。

表 10

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

实施例 21

PDGF 长效制剂的制备

PDGF 长效制剂以两步制备。第一个步骤是用下述过程产生凝胶制剂。适当量的预辐射 PLGA RG 502 和溶剂分散于 Keyence 杂交混合碗中(产生自高密度聚乙烯(HDPE))。混合碗被紧固密封，置于杂交混合器(型号 HM-501, Keyence Corp., Japan)且在混合速度(旋转 2000rpm，转动 800 rpm)混合(5-10 分钟)。

混合凝胶中的颗粒在室温于玻璃注射器(10ml 或 25ml)中进行。PDGF 颗粒和凝胶首先被称重并转移到注射器。然后, PDGF 颗粒和凝胶混合物通过常规混合用附有正方形-顶金属括刀的 Caframo 机械搅拌器充分混合。所得制剂列于下表 11。

表 11

| 制剂              | 聚合物(%)<br>(PLGA RG-502, MW=16, 000) | 苯甲酸苄酯<br>(%) | 苯甲醇<br>(%) |
|-----------------|-------------------------------------|--------------|------------|
| 43 <sup>a</sup> | 31.5                                | 43.9         | 14.6       |
| 44 <sup>b</sup> | 31.5                                | 43.9         | 14.6       |
| 45 <sup>a</sup> | 31.5                                | 29.3         | 29.2       |
| 46 <sup>b</sup> | 31.5                                | 29.3         | 29.2       |

<sup>a</sup> =10%制剂 41;

<sup>b</sup> =10%制剂 42。

实施例 22

PDGF 在长效制剂中的稳定性

贮存凝胶 PDGF 制剂分别在 5、25 和 40℃贮存不同时间段。在预定时间点, 贮存凝胶 PDGF-BB 制剂用冷却的有机溶剂(二氯甲烷/丙酮的 50/50 混合物, 5℃, 3x3.0ml)处理。所得剩余 PDGF-BB 溶解于 PBS 缓冲液(2ml, pH7.4)且 PDGF 纯度通过反相 HPLC(rpHPLC)和大小排阻层析(SEC)HPLC 分析。图 18-20 阐明多种长效制剂中的 PDGF 稳定性(通过 SEC 的单体%), 包括本发明制剂, 分别在 5℃(图 18)、25℃(图 19)和 40℃(图 20)作为时间函数。表 12 概括了通过 rpHPLC 测试的多种长效制剂中 PDGF 的化学稳定性, 包括本发明制剂, 分别在 5℃、25℃和 40℃作为时间函数。如图 18-20 和表 12 所示, 在所有测量温度与没有蔗糖的贮存凝胶 PDGF 制剂相比, 含蔗糖的贮存凝胶 PDGF 制剂证明有令人惊讶的良好稳定性而单体含量损失和化学降解最小。蔗糖对本发明多种长效制剂具有显著的稳定效果。

表 12

| 制剂      | 温度  | 时间<br>(天) | RP-HPLC(%峰值区域)    |                   |                   |           |
|---------|-----|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|
|         |     |           | (RRT=0.93)<br>的峰值 | (RRT=1.00)<br>的峰值 | (RRT=1.09)<br>的峰值 | 其它峰值      |
| 本体 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        | (肩形)              | 0.91±0.03 |
|         | 25℃ | 28        | 8.24±0.12         | 90.98±0.09        | (肩形)              | 0.78±0.04 |
|         | 25℃ | 90        | 8.96±0.21         | 90.16±0.23        | 无效的)              | 0.88±0.01 |
|         | 40℃ | 14        | 7.22±0.06         | 91.96±0.09        | (肩形)              | 0.83±0.02 |
|         | 40℃ | 28        | 5.54±0.13         | 93.80±0.09        | (肩形)              | 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±0.38 |
|         | 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        | (肩形)              | 1.10±0.08 |
|         | 25℃ | 28        | 7.73±0.19         | 91.25±0.18        | (肩形)              | 1.02±0.04 |
|         | 25℃ | 90        | 7.48±0.64         | 91.67±0.66        | 无效的)              | 0.86±0.01 |
|         | 40℃ | 14        | (肩形)              | 99.17±0.00        | (肩形)              | 0.83±0.04 |
|         | 40℃ | 28        | (肩形)              | 99.56±0.00        | (肩形)              | 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        | (肩形)              | 0.19±0.03 |



### 实施例 23

#### 体外释放来自长效制剂的 PDGF

体外释放来自本发明贮存凝胶 PDGF 制剂的 PDGF 如下进行。贮存凝胶 PDGF 制剂(80-120mg)装入茶袋并置于 20mL 闪烁管，释放培养基(5mL，磷酸缓冲盐水(PBS)+0.1%吐温 20，pH7.4)加入管。管在 37℃水浴中温和搅拌温育。最初 5 天每天更换培养基，以后 1 周 2 次直到释放持续时间结束。释放自长效制剂的 PDGF 量通过大小排阻层析(SEC)HPLC 测量。如图 21 所示，获得超过 1 个月的 PDGF 持续释放，持续释放来自本发明的长效制剂。

### 实施例 24

#### 导管长度对注射力的效果

为评估导管长度对本发明长效制剂注射力的效果，聚酰亚胺导管(016''ID 72'')切成不同长度且测试表 7 中制剂 40 的注射力。使用 3 种不同注射速度。如图 22 所示，注射力随着导管长度线性增加。注射速度越高，注射力越大。

### 实施例 25

#### 长效制剂的注射力

通过不同注射速度(50 和 100  $\mu$ l/分钟)的针(27 号，2'')或固定注射速度(50  $\mu$ l/分钟)的 Nitinol 导管(25 号，72'')测试本发明多种制剂的注射力。制剂和注射力数据概括于表 9。如表 9 可见，具有较高量的苯甲醇制剂的注射力一般小于苯甲醇量少的制剂。此外，装载药物颗粒的长效制剂一般表现出的注射力高于各凝胶制剂。

表 13

| 制剂              | PLGA<br>RG-502<br>(重量%) | 苯甲酸<br>苄酯<br>(重量%) | 苯甲醇<br>(重量%) | 注射力(N)                         |                                 |                                |
|-----------------|-------------------------|--------------------|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
|                 |                         |                    |              | 用针(27号, 27")的注射器(500 $\mu$ l)  |                                 | 用导管(25号, 25")的注射器(250 $\mu$ l) |
|                 |                         |                    |              | 50 $\mu$ l/<br>分钟 <sup>c</sup> | 100 $\mu$ l/<br>分钟 <sup>c</sup> | 50 $\mu$ l/<br>分钟 <sup>a</sup> |
| 34 <sup>a</sup> | 31.5                    | 0                  | 58.5         | -                              | 45.4 $\pm$ 6.7                  | 23.1 $\pm$ 1.3                 |
| 35 <sup>b</sup> | 35                      | 0                  | 65           | 18.2 $\pm$ 3.1                 | 30.2 $\pm$ 4.4                  | 35.6 $\pm$ 2.2                 |
| 36 <sup>a</sup> | 31.5                    | 43.9               | 14.6         | -                              | 88.1 $\pm$ 3.6                  | 60.9 $\pm$ 5.8                 |
| 37 <sup>b</sup> | 35                      | 48.8               | 16.2         | 36.9 $\pm$ 1.3                 | 66.7 $\pm$ 0.4                  | 26.7 $\pm$ 0.4                 |
| 38 <sup>a</sup> | 36                      | 27                 | 27           |                                | 109.4 $\pm$ 1.3                 | 69.3 $\pm$ 5.3                 |
| 39 <sup>b</sup> | 40                      | 30                 | 30           | 48.5 $\pm$ 1.3                 | 96.3 $\pm$ 1.3                  | 28.9 $\pm$ 0.4                 |
| 40 <sup>a</sup> | 36                      | 40.5               | 13.5         |                                | 184.1 $\pm$ 3.6                 | 114.3 $\pm$ 4.9                |
| 41 <sup>b</sup> | 40                      | 45                 | 15           | 84.1 $\pm$ 0.4                 | 146.3 $\pm$ 1.3                 | 54.7 $\pm$ 2.7                 |

a=装载 10% 50  $\mu$ l 溶菌酶颗粒;

b=仅凝胶制剂;

c=注射速度(□l/分钟)。

上述示范实施方案用于在所有方面说明,而不是限制本发明。因此本发明能在详细实施中作出许多改变,修改可由本领域技术人员从本文所含描述中获得。所有这种改变和修改被认为在本发明范围和精神内。

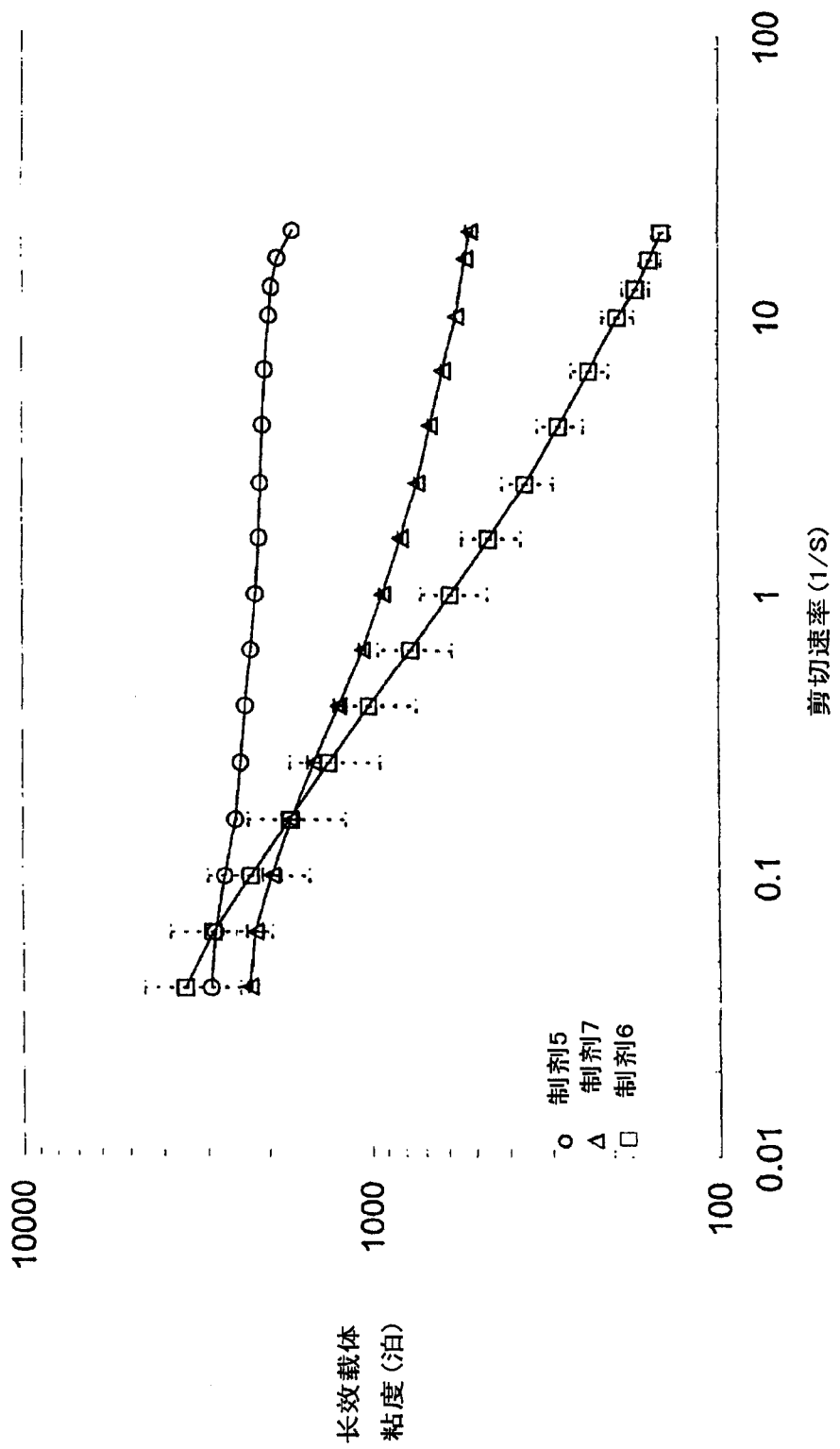


图 1

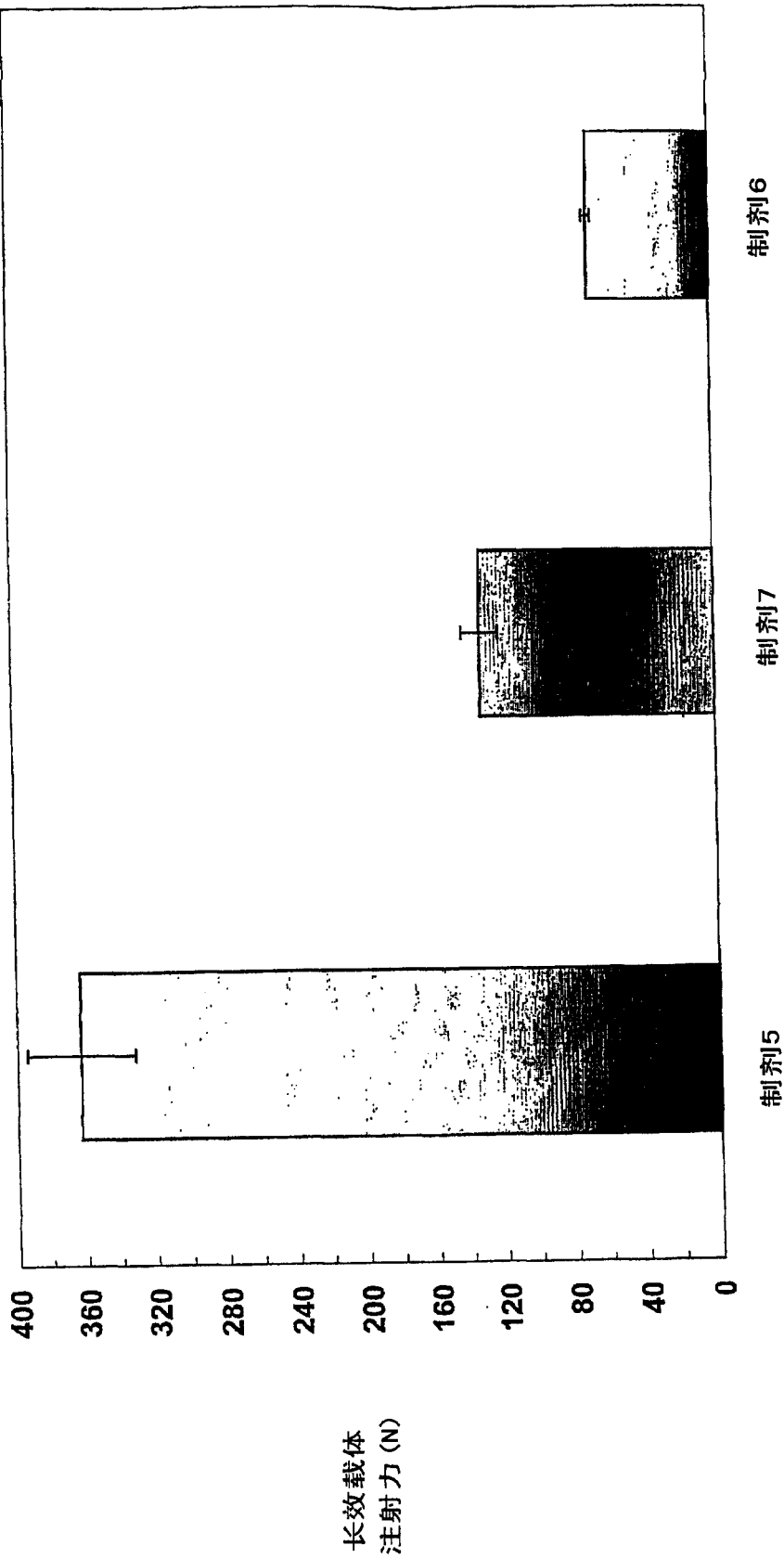


图 2

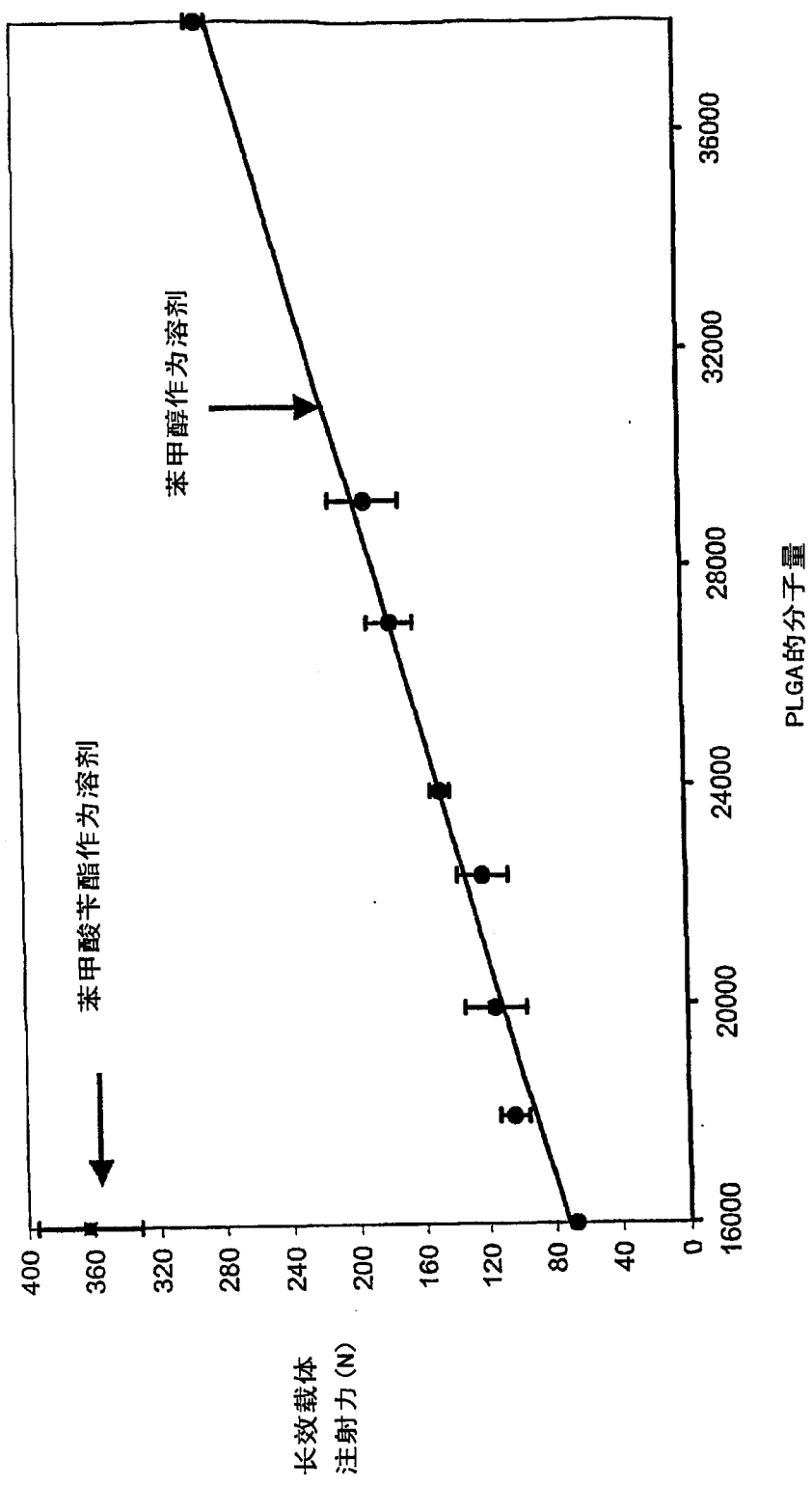


图 3

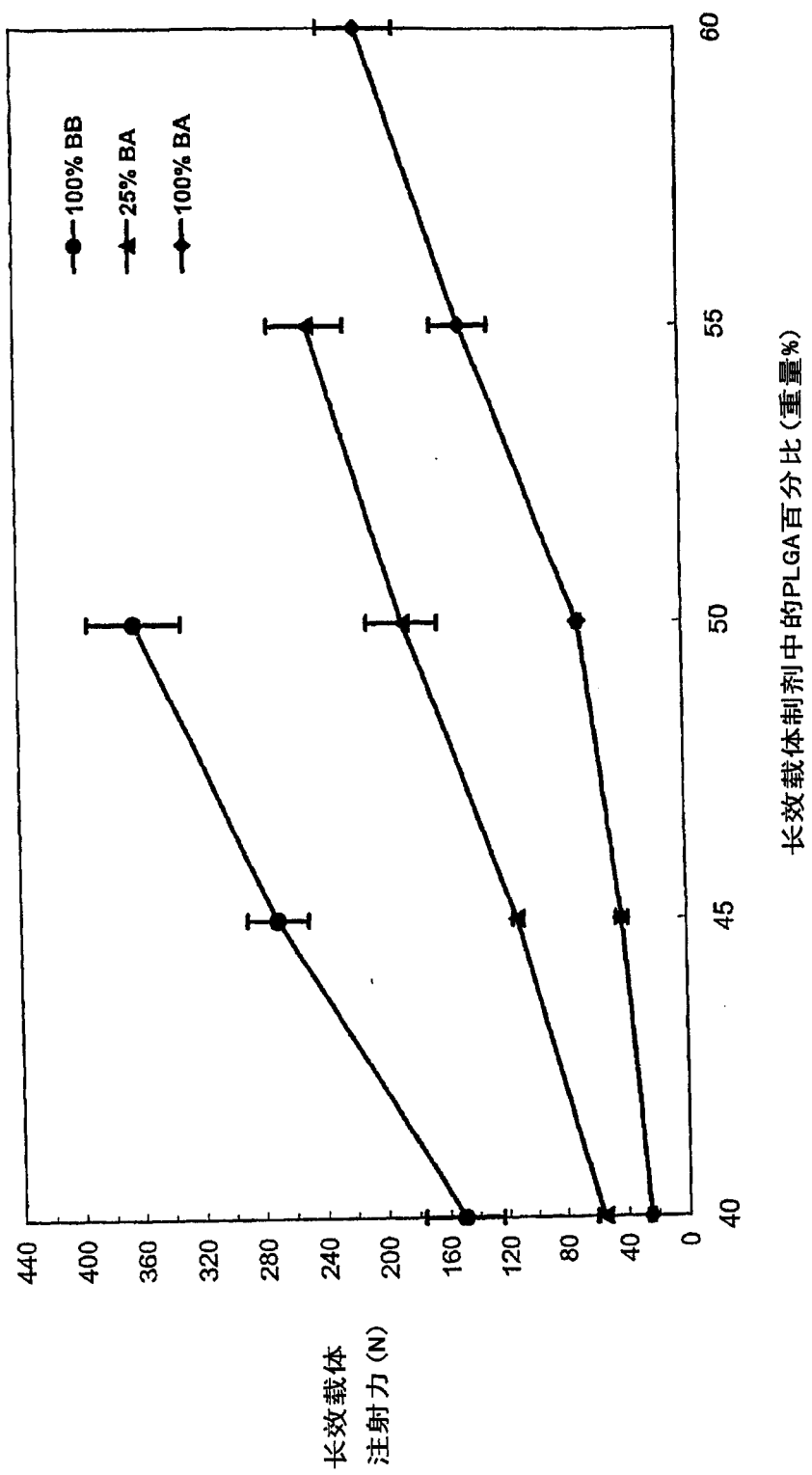


图 4

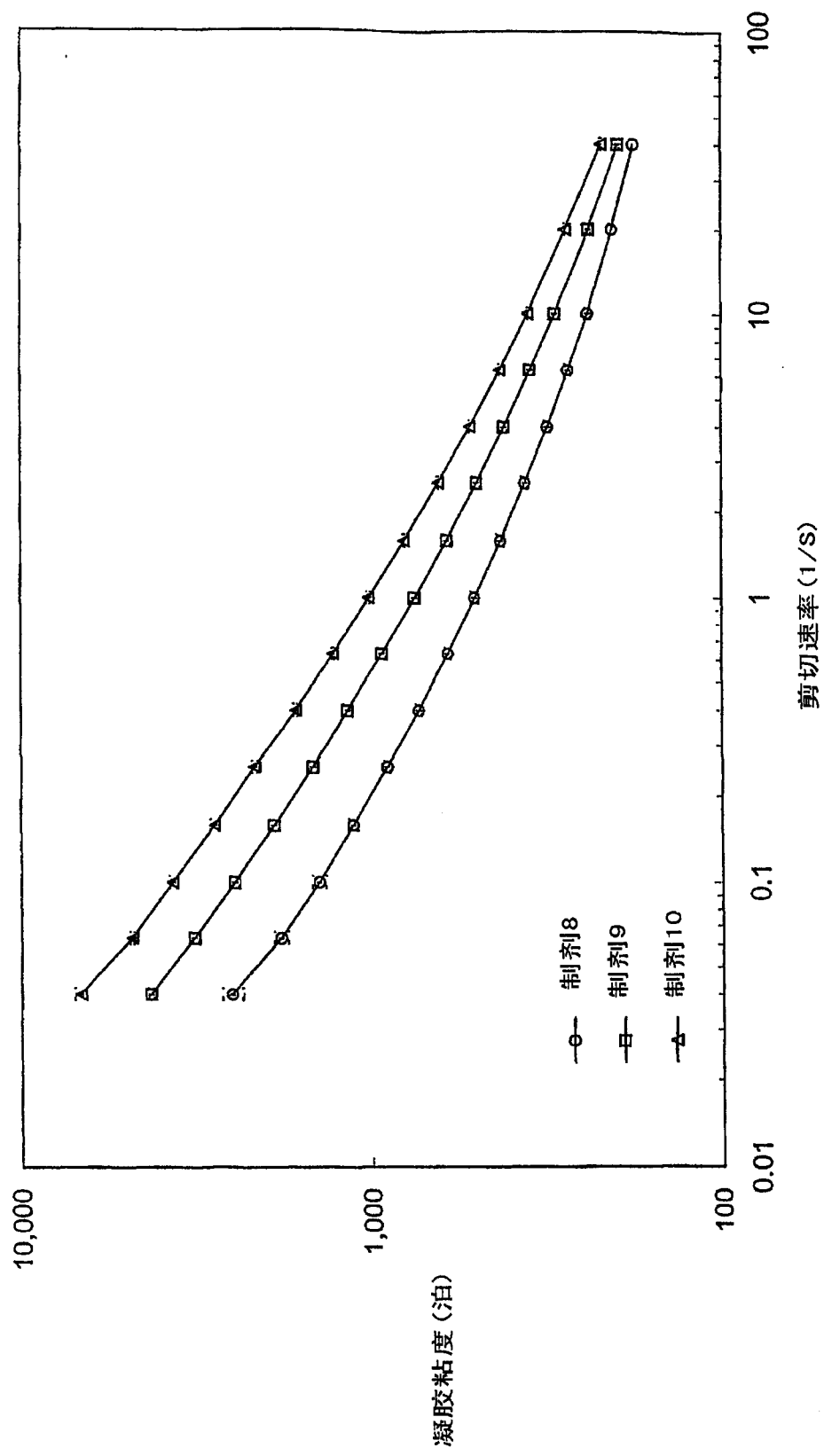


图 5

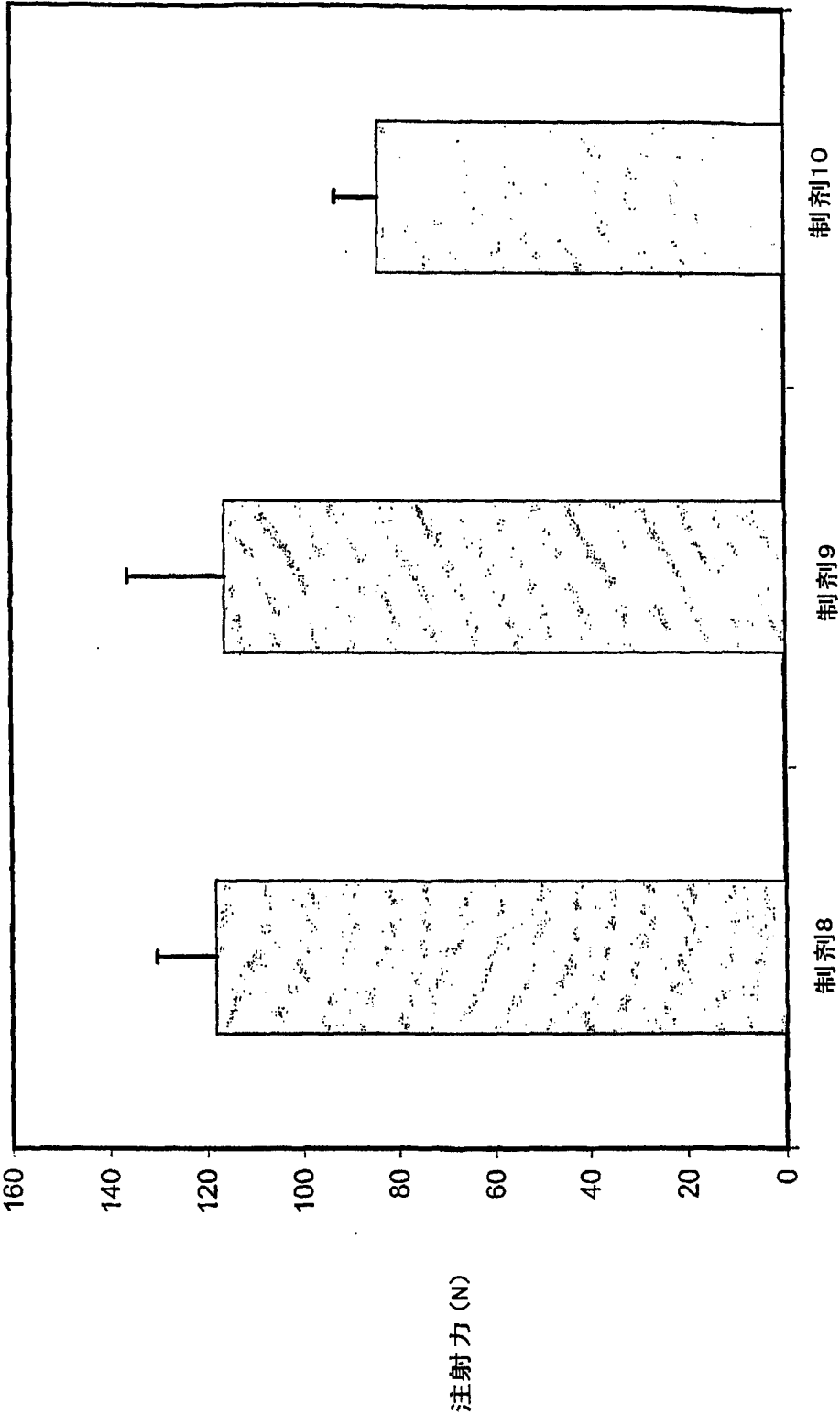


图 6



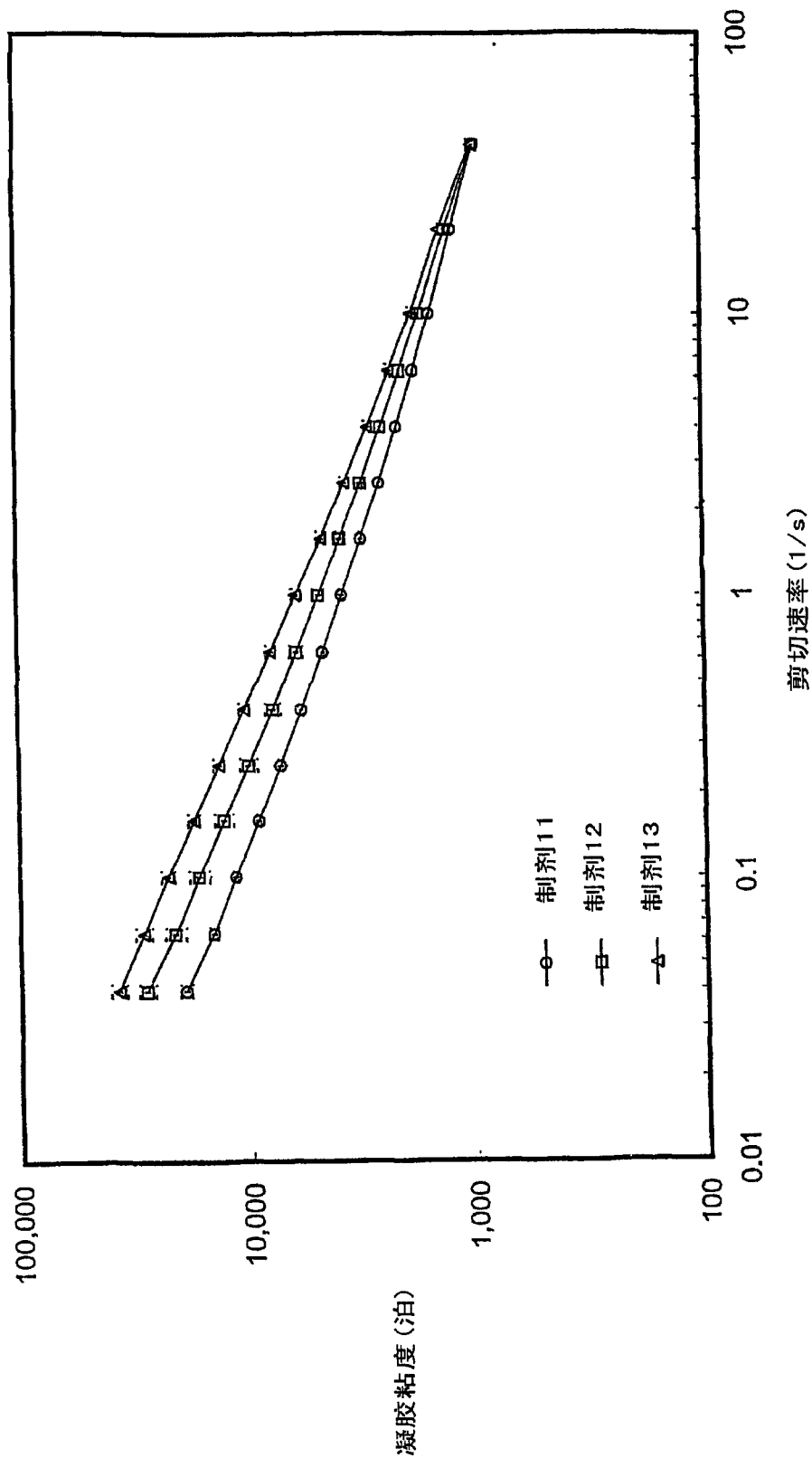


图 7

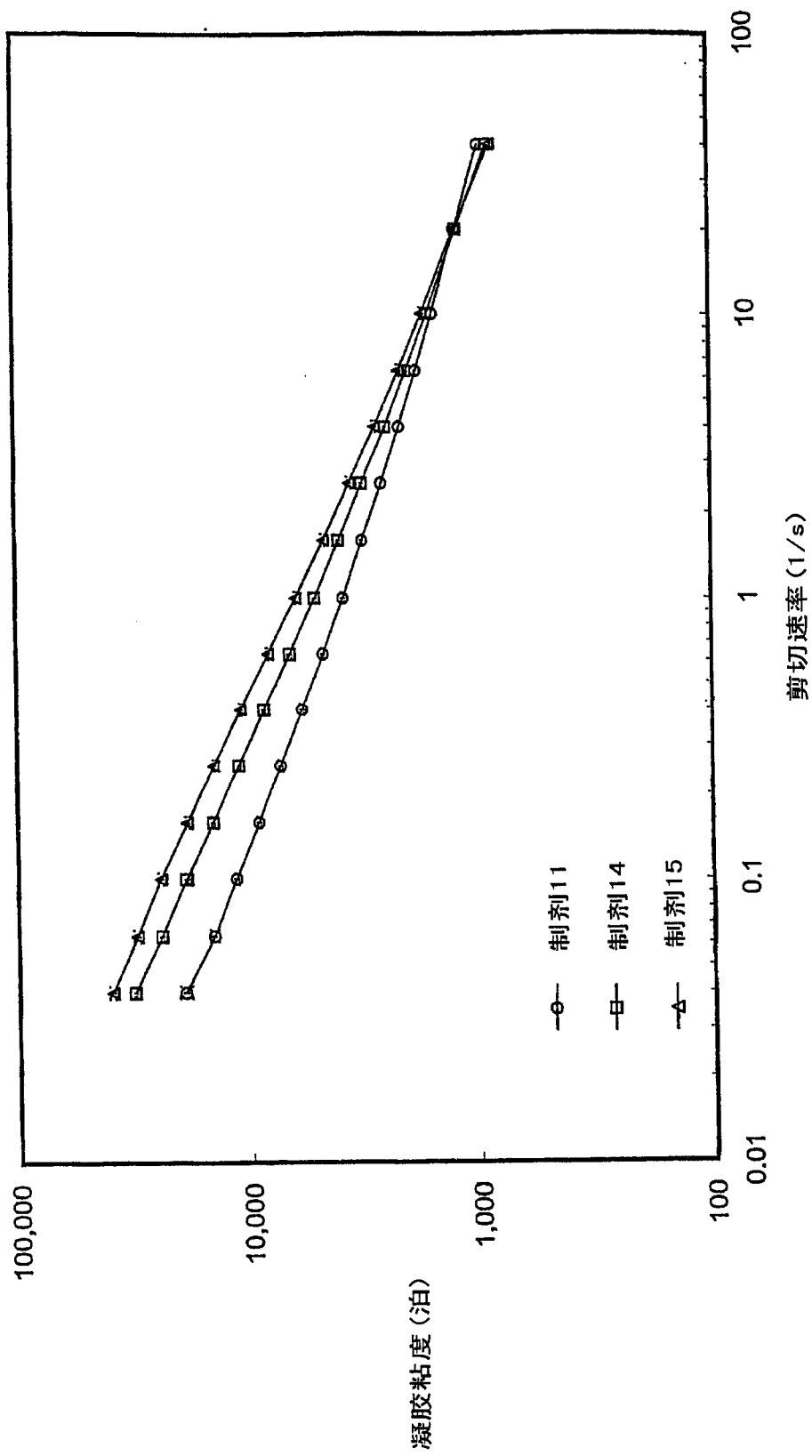


图 8

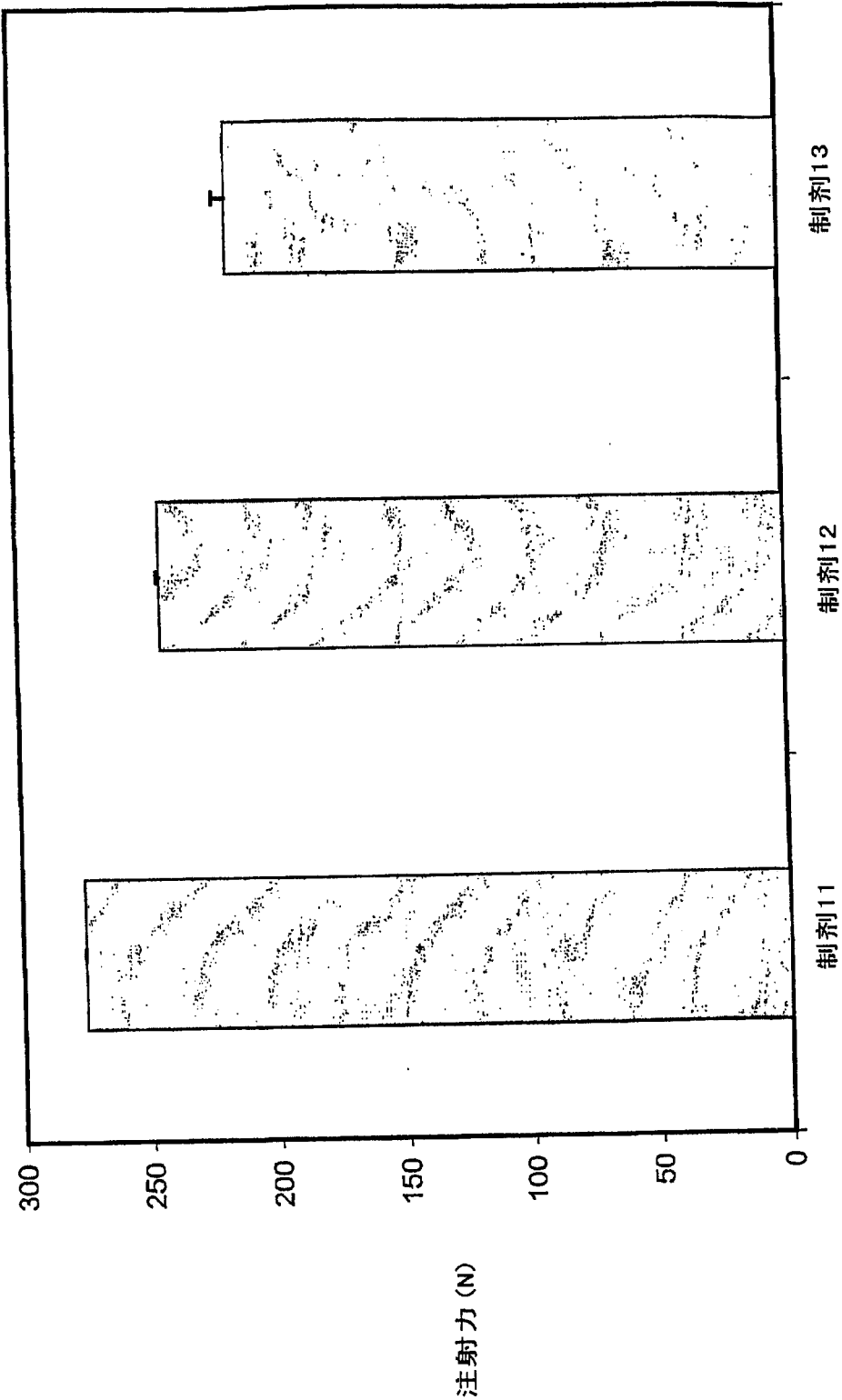


图 9

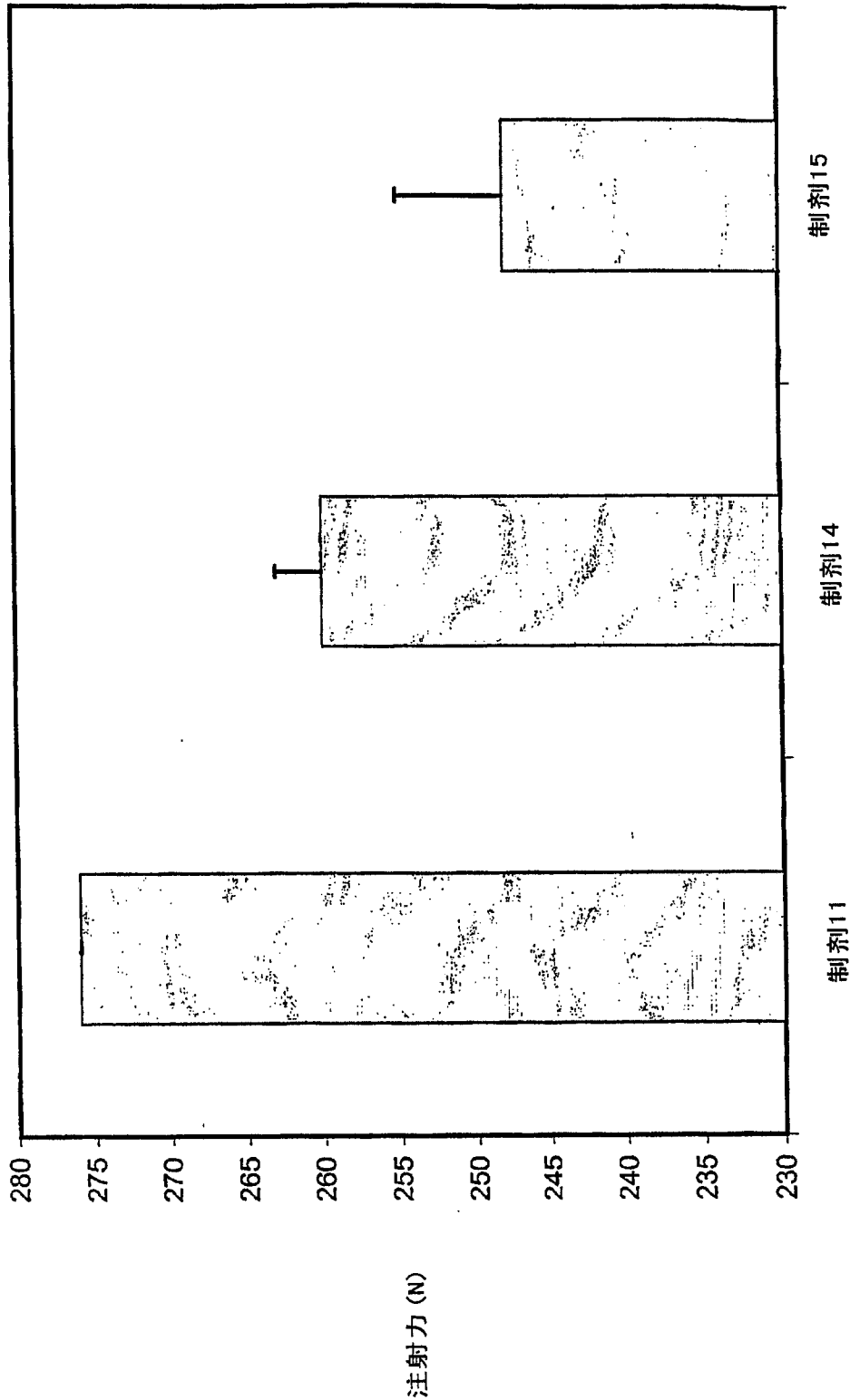


图 10

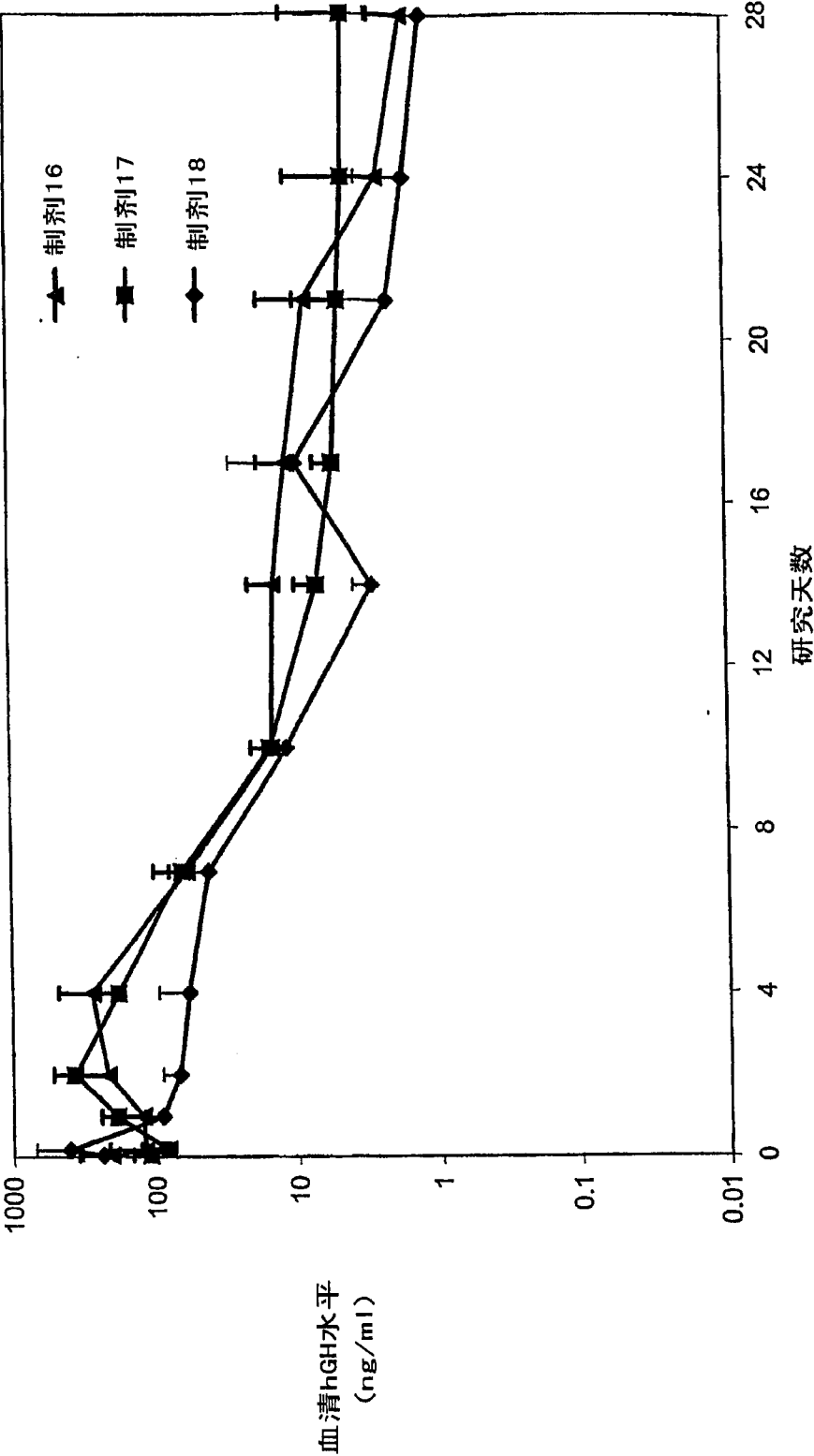


图 11

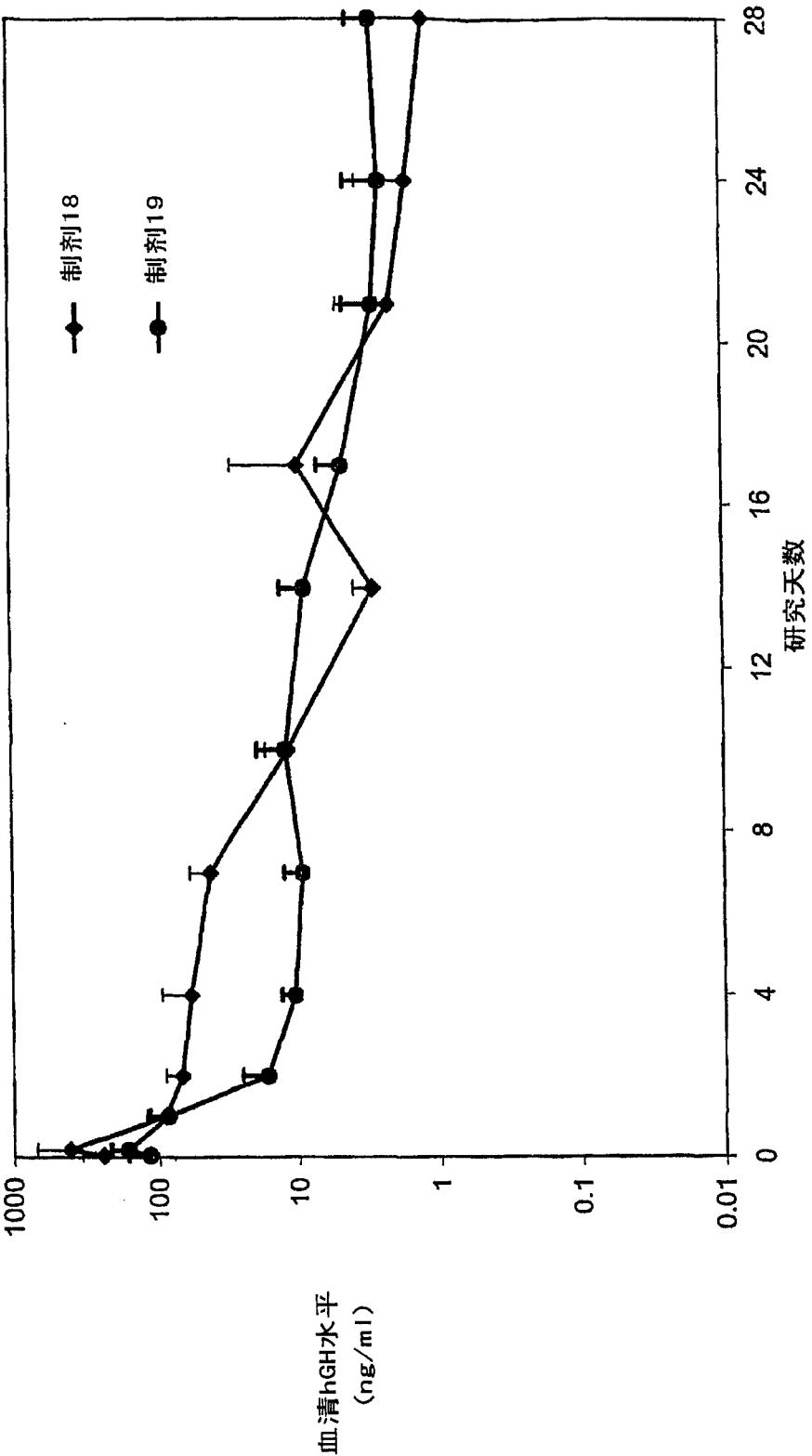


图 12

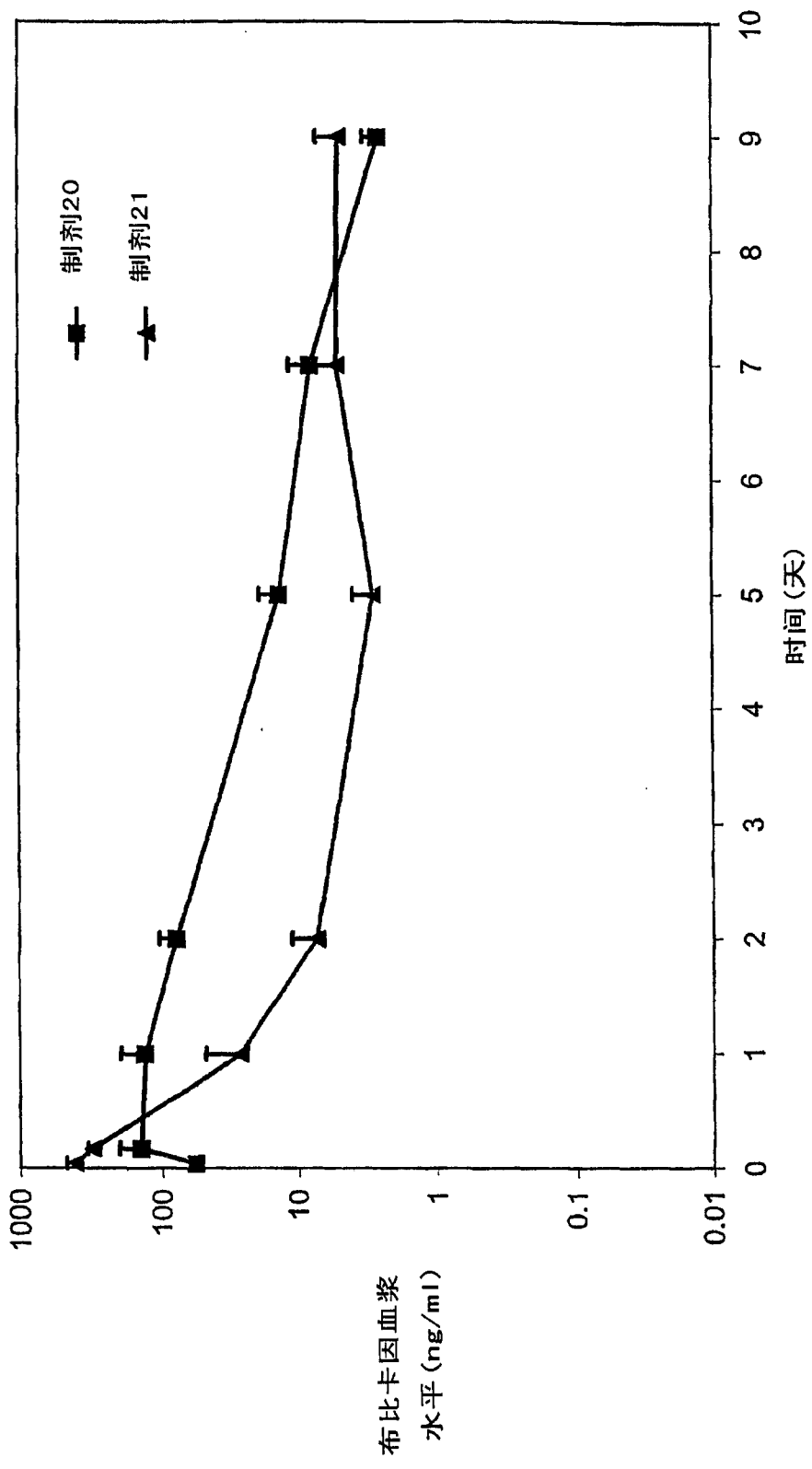


图 13

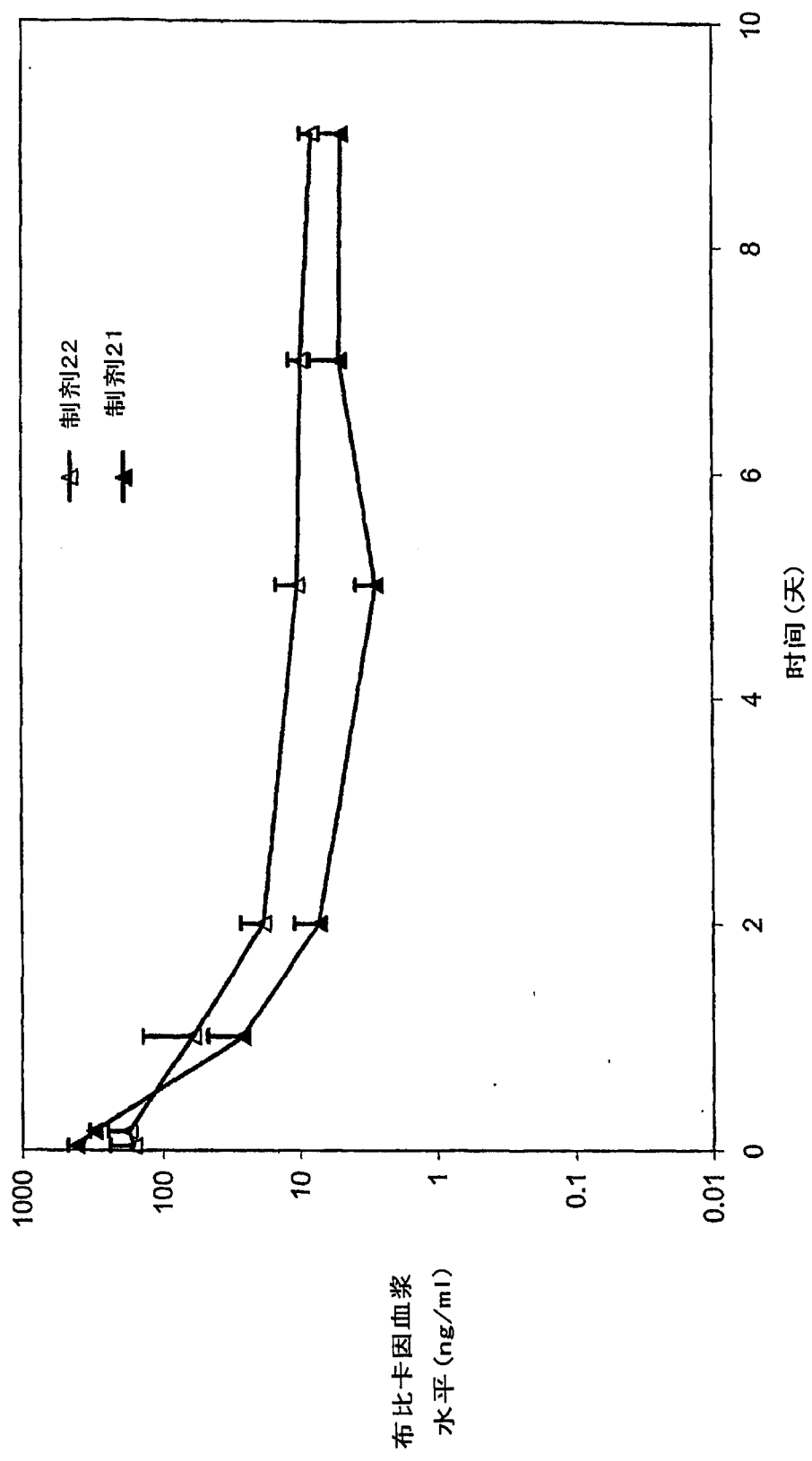


图 14



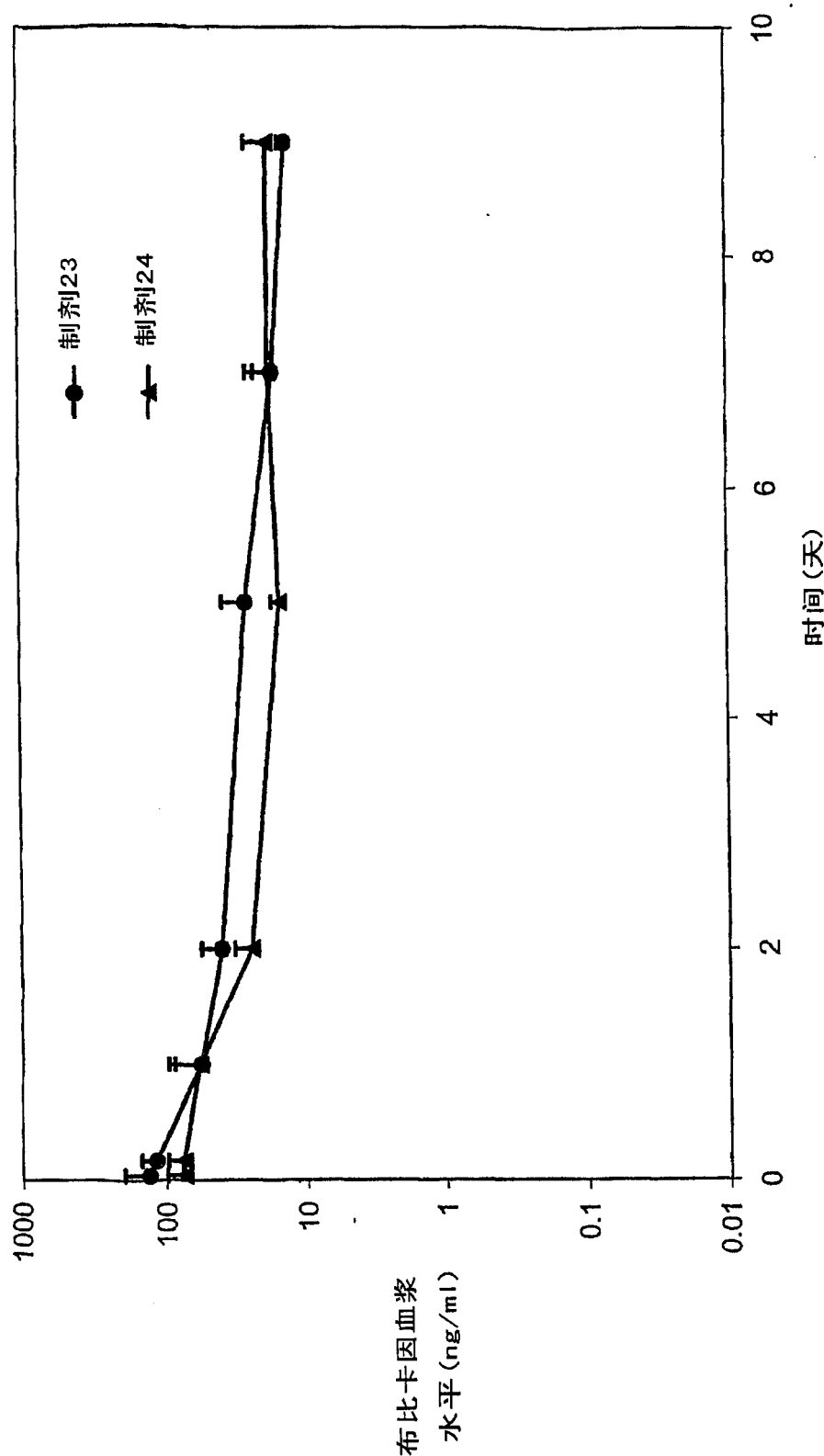


图 15

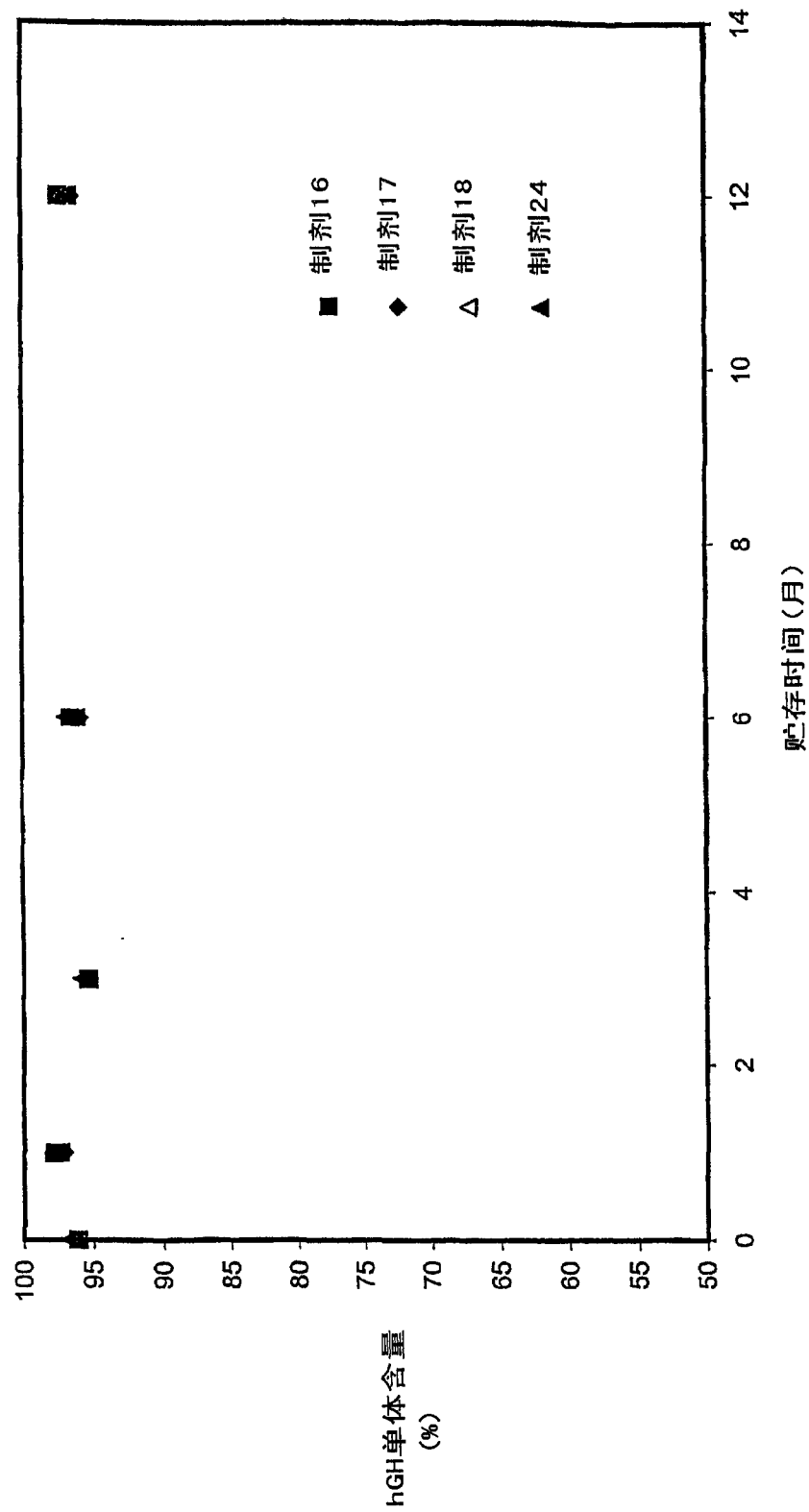


图 16

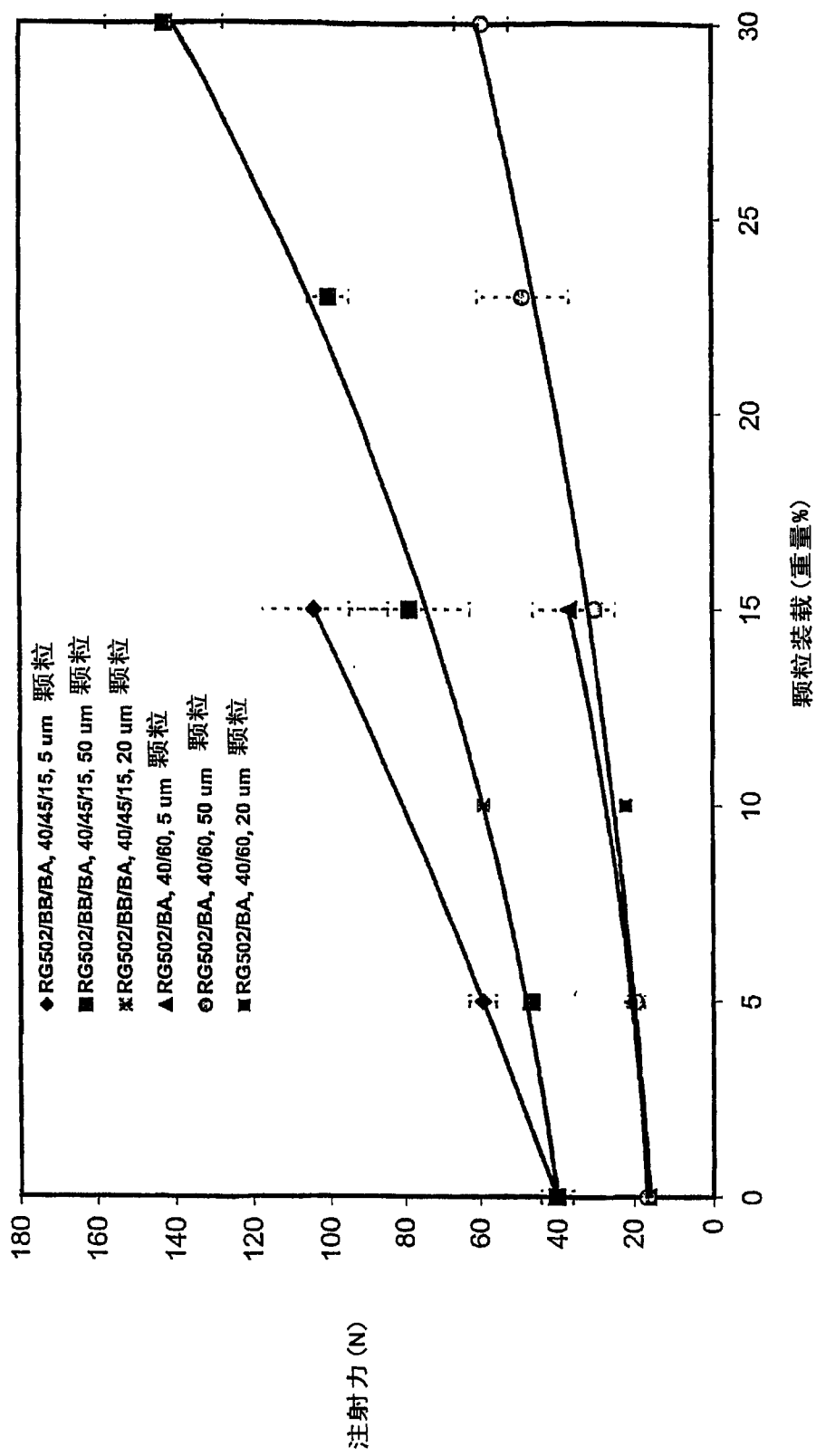


图 17

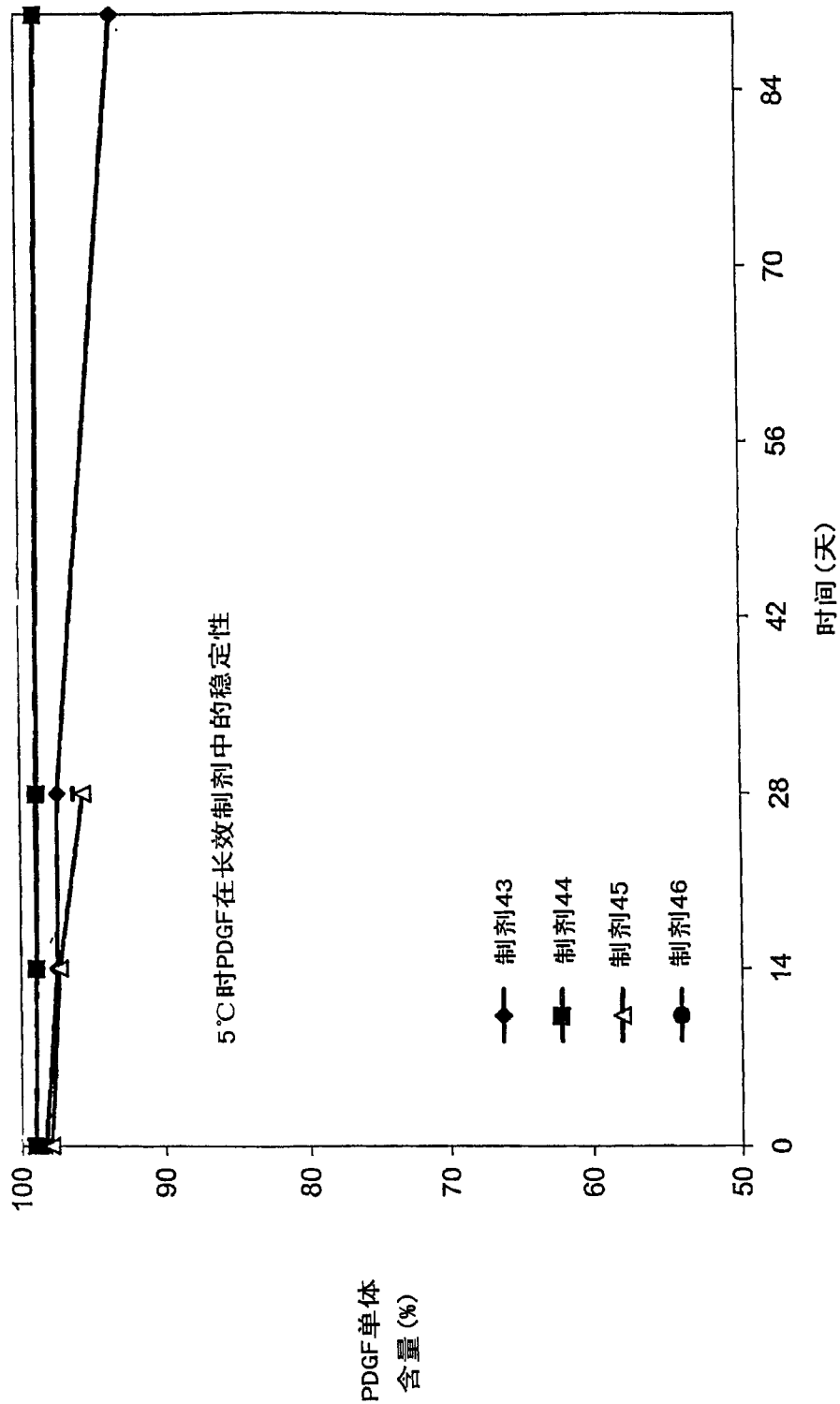


图 18

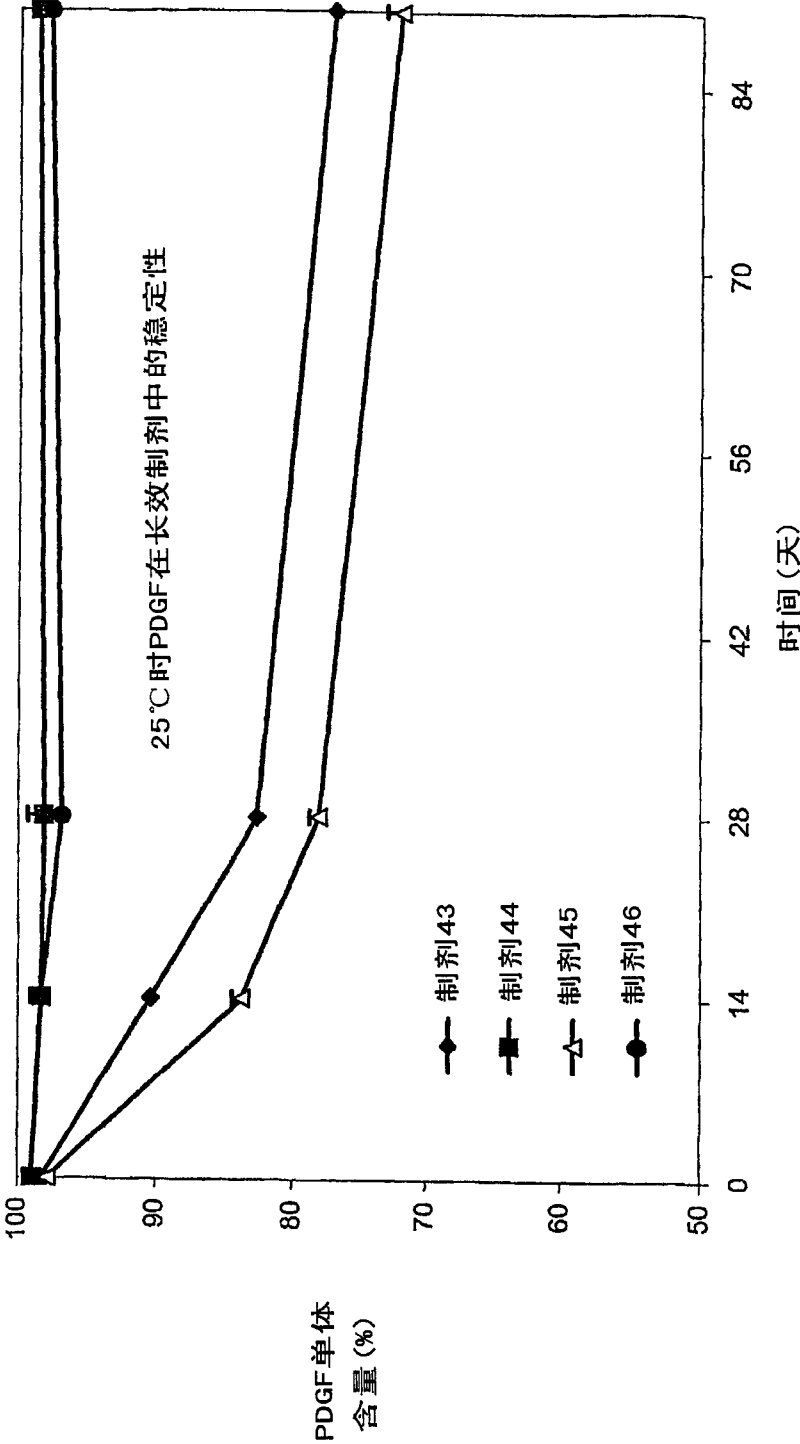


图 19

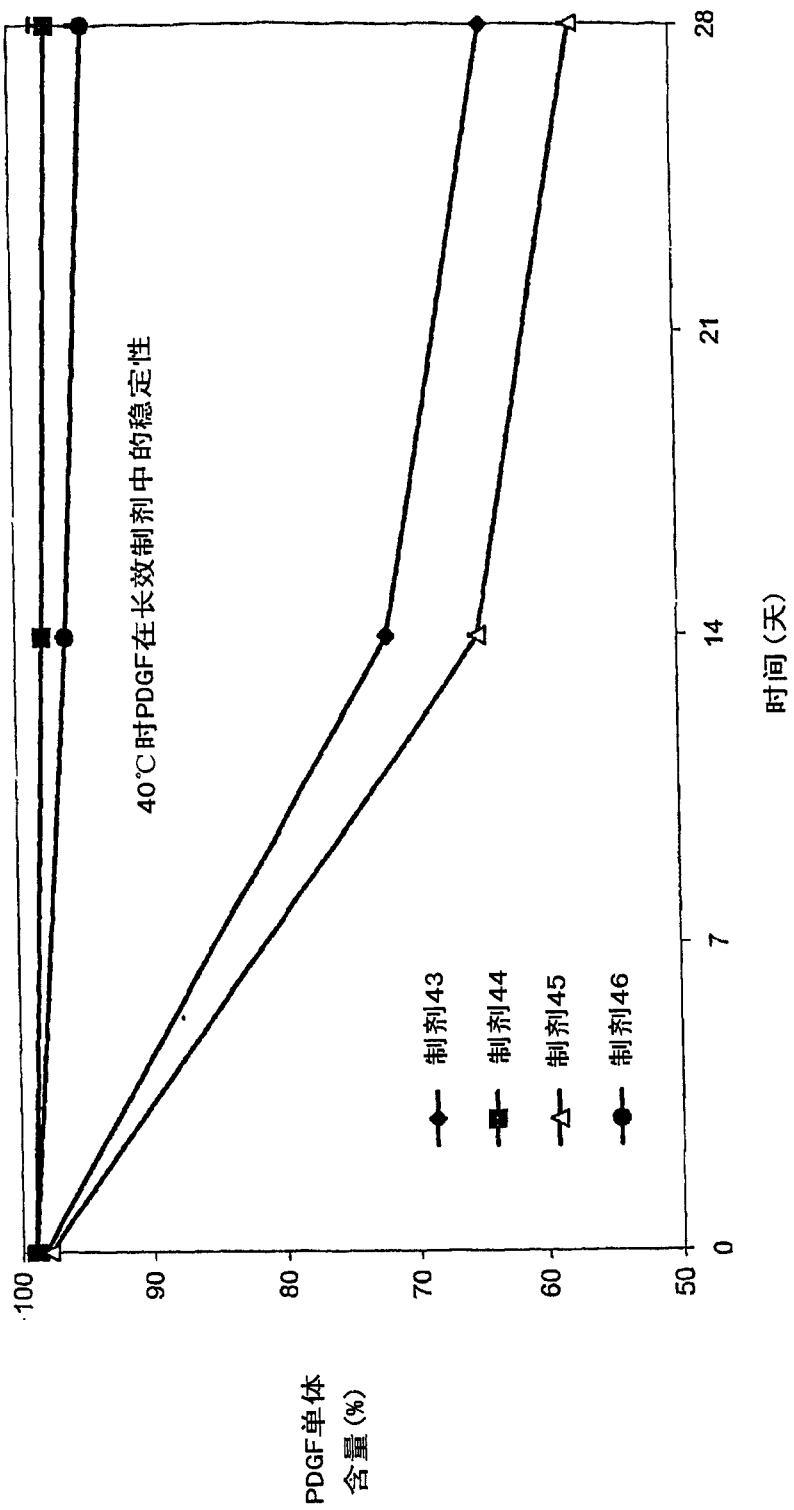


图 20

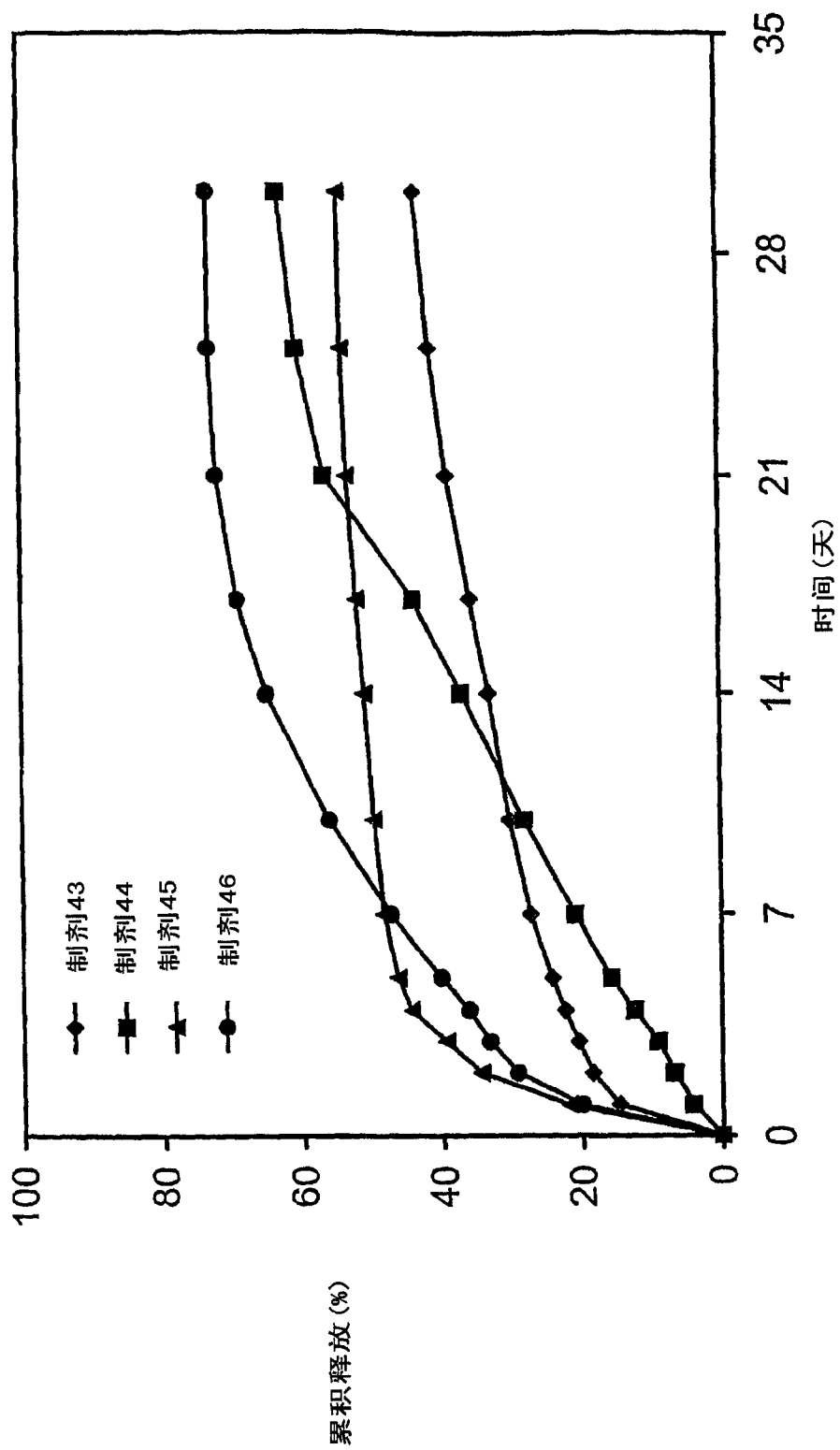


图 21

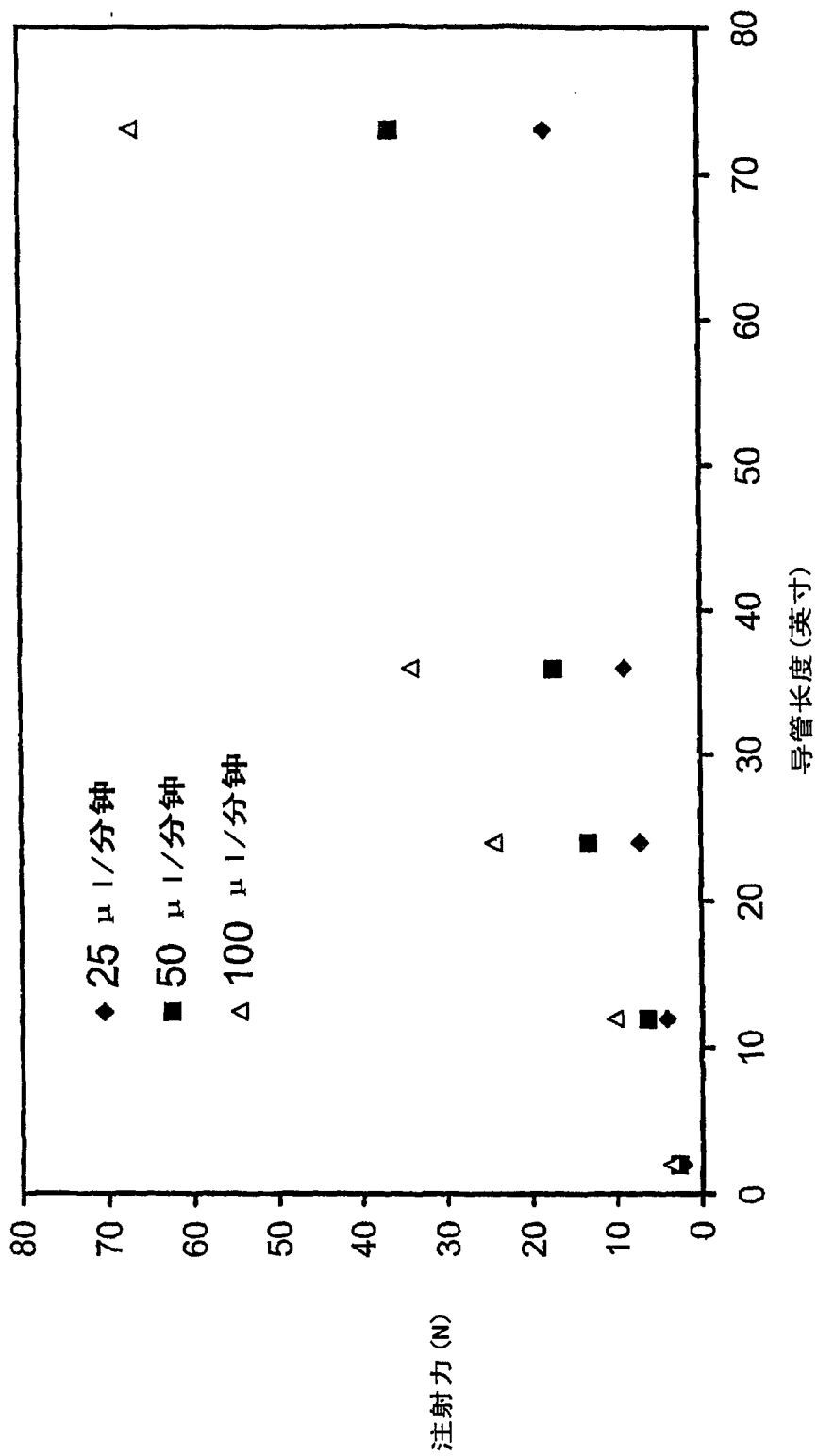


图 22