



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101060831 B

(45) 授权公告日 2010.06.23

(21) 申请号 200580039775.9

(22) 申请日 2005.09.27

(30) 优先权数据

60/614,484 2004.10.01 US

60/709,665 2005.08.19 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.05.21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/034822 2005.09.27

(87) PCT申请的公布数据

W02006/039336 EN 2006.04.13

(73) 专利权人 拉姆斯科股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 V·翁 L·伍德

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公  
司 31100

代理人 范征

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 6827931 B, 2004.12.07, 全文.

US 6214838 B1, 2001.04.10, 全文.

US 6855340 B2, 2005.02.15, 全文.

US 4728721 A, 1988.03.01, 全文.

审查员 王海鹏

权利要求书 2 页 说明书 33 页 附图 11 页

(54) 发明名称

可方便植入的缓释药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了生物相容且可生物降解的注射型液体、植入式固体和可注射凝胶的药物制剂,用于治疗全身和局部疾病状态。

1. 一种用于持续释放一种或多种活性剂的药物组合物,所述药物组合物配制成用于眼内注射,其由至少一种活性剂;和至少一种生物相容且可生物降解的赋形剂组成,其中所述至少一种生物相容且可生物降解的赋形剂在所述组合物中的比例是所述组合物的至少20%,其中所述赋形剂提供所述活性剂的持续释放;并且其中所述赋形剂选自以下物质组成的组:

苯甲酸苄酯;苯甲酸与具有1-20个碳原子的直链、支链或环状脂肪醇形成的酯,其中脂肪链上的氢原子之一被羟基替代;0-乙酰基柠檬酸或0-丙酰基柠檬酸或0-丁酰基柠檬酸与C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>直链和支链脂肪醇的单酯、二酯和三酯;柠檬酸与C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>直链和支链脂肪醇的单酯、二酯和三酯;

其中,所述制剂提供所述活性剂至少4天的持续释放。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述活性剂是一种或多种选自下组的甾体抗炎药:21-乙酰氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿尔孕酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、氯泼尼松、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、皮质酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松21-乙酸酯、地塞米松21-磷酸酯二钠盐、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、甘草次酸、氟扎可特、氟二氯松、氟地塞米松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟考丁酯、氟可龙、氟米龙、醋酸氟培龙、醋酸甲氟龙、氟泼尼龙、氟羟可舒松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、丙酸卤倍他索、卤米松、醋酸卤泼尼松、氢可他酯、氢化可的松、氯替泼诺碳酸乙酯、马泼尼酮、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松龙25-二乙基氨基-乙酸酯、磷酸泼尼松龙钠、泼尼松、强的松龙戊酸酯、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安西龙、曲安奈德、苯曲安奈德和己曲安奈德。

3. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述制剂适合局部给药。

4. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述活性剂是抗炎药、抗感染药、抗氧化剂、免疫抑制剂或抗增殖剂。

5. 如权利要求4所述的药物组合物,其特征在于,所述免疫抑制剂选自环孢菌素和西罗莫司。

6. 如权利要求2所述的药物组合物,其特征在于,所述赋形剂是苯甲酸苄酯,所述活性剂是曲安奈德。

7. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述活性剂选自CEP-7055、CEP5214、PTC-299、贝伐单抗和兰尼单抗。

8. 如权利要求1所述的药物组合物在制备用于治疗眼疾的药物中的应用,其中,所述眼疾选自:过敏性和感染性结膜炎,前段和后段葡萄膜炎、前段和后段的感染性眼内炎、干眼综合症、前段和后段的术后炎症和感染、闭角型青光眼、开角型青光眼、术后青光眼疗程、突眼症、巩膜炎、巩膜外层炎、Grave疾病、眼眶假瘤、眼眶淋巴瘤、眼眶肿瘤、眼眶蜂窝织炎、睑炎、眼内肿瘤、眼癌、恶性黑素瘤、视网膜纤维化、玻璃体替代和玻璃体置换、内障外科手术导致的虹膜新生血管形成,视网膜中央静脉阻塞所致黄斑水肿,细胞移植,囊样黄斑水肿,假晶状体囊样黄斑水肿,糖尿病黄斑水肿,眼球软化前眼张力过低,增殖性玻璃体视网膜病变,增殖型糖尿病视网膜病变,渗出性与年龄相关的黄斑退行性改变,广泛渗出性视网膜脱离,糖尿病视网膜水肿,弥漫性糖尿病黄斑水肿,色素性视网膜炎、缺血性眼病、慢性局

部免疫性和化学性角膜移植反应,新生血管性青光眼,睫状环玻璃体切除,增殖型玻璃体视网膜病变的睫状环玻璃体切除,交感性眼炎,中间葡萄膜炎,慢性葡萄膜炎,眼内感染如眼内炎,以及伊尔文-盖斯综合征;天然炎症和免疫性疾病,手术并发症的后遗症、后天和遗传眼睛疾病例如 Tay-Sach 疾病、Niemann-Pick 疾病、胱氨酸病、角膜营养不良和多发性骨髓瘤;和

所述药物配制成用于注射入眼睛的结膜下、眼周空间、眼眶中的眼球后、巩膜外层、角膜内、巩膜内、前房、前段、后房、后段、玻璃体房、视网膜下空间、脉络膜上段或视网膜内区域进行植入。

## 可方便植入的缓释药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据 35U. S. C. § 119(e), 本申请要求 Vernon G. Wong 和 Louis L. Wood 在 2004 年 10 月 1 日提交的题为“可方便植入的缓释药物组合物”的美国临时专利申请序列号 60/614, 484, 和 Vernon G. Wong 和 Louis L. Wood 在 2005 年 8 月 19 日提交的题为“可方便植入的缓释药物组合物”的美国临时专利申请序列号 60/709, 665 的优先权, 这两份申请的内容通过引用包括在此。

### 发明领域

[0003] 本发明提供用于治疗全身和局部疾病的生物相容且可生物降解的注射用液体、可植入固体以及注射器装凝胶药物制剂。

[0004] 发明背景

[0005] 目前的药物递送模式如局部应用、口服递送以及肌内、静脉内和皮下注射可导致高和低血浓度和 / 或缩短的血液半衰期。在一些情况下, 用这些标准给药方式来实现治疗效果需要使用大剂量的药物, 可能导致毒副作用。为克服常规疗法的一些缺陷, 尝试了涉及药物控释的技术。其目的是以连续和持续的方式递送药物。此外, 局部药物控释应用是部位和器官特异性的。

[0006] 针对这些问题, 开发了储库递送系统。非生物降解性药物递送系统包括例如, **Vitrasert®** (Bausch & Lomb), 眼内递送更昔洛韦的外科植入物; **Duros®** (Durect Corp.), 递送醋酸亮丙瑞林以治疗晚期前列腺癌的渗透泵; 和 **Implanon®** (Organon International), 一种皮下避孕植入物。

[0007] 可生物降解的植入物包括例如: **Lupron Depot** (TAP Pharmaceutical Prods., Inc.), 用于治疗前列腺癌的促性腺激素释放激素 (LH-RH) 类似物的缓释微囊注射剂; **Surodex®** 地塞米松前段药物递送系统 (Oculex Pharmaceuticals, Inc.); 以及 **Nutropin Depto®** (Genentech), 嵌在聚丙交酯-共乙交酯 (PLG) 微球中的重组人生长激素微粉化颗粒。

[0008] 此外, 现在正在使用的聚乙二醇偶联物 (聚乙二醇化, pegylation) 以降低给药频率。等待 FDA 许可的一个例子是 **Macugen™** (Eyeteck Pharmaceuticals, Inc.), 一种聚乙二醇化抗-VEGF 适体, 用于治疗湿黄斑变性。

[0009] 仍然需要更经济、更实用和更有效的制备和生产能够以固体、半固体或液体制剂形式局部或全身应用的药物递送系统的方法。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明的目的是提供经济、实用、有效的药物递送系统。根据本发明, 该药物递送系统容易生产, 容易递送至适应部位, 并且生物相容且可生物降解。更具体地说, 本发明制剂提供了合格的医疗工作者容易操作的、注射或植入的新型疗法。制剂主要在植入部位, 在所需的延长的时间段内递送治疗性且无毒水平的活性剂。制剂生物相容且可生物降解, 将活性剂递送至所需部位后将无害地消失。

[0012] 本发明的一个实施方式提供了一种植入患者体内的药物制剂,用于持续释放包含生物相容且可生物降解赋形剂以及活性剂或其药学上可接受的盐的活性药物。在本发明的一方面,制剂能够通过注射植入。

[0013] 本发明的另一个实施方式提供了一种植入患者体内的药物制剂,用于持续释放包含生物相容且可生物降解赋形剂以及活性剂或其药学上可接受的盐的活性药物,其中,所述制剂显示一体外溶出曲线,其中,大约 2-100%的活性剂在约 1 天到至少 365 天的范围内释放。

[0014] 本发明的又一方面提供了一种植入患者体内的药物制剂,用于持续释放包含生物相容且可生物降解赋形剂以及活性剂或其药学上可接受的盐的活性药物,其中,大约 2-60%的活性剂在约 1 天到约 105 天的范围内释放。或者,约 2-100%的活性剂在约 25 天的范围内释放。或约 2-85%的活性剂在大约 30 天到约 60 天的范围内释放。在另一个实施方式中,约 2-60%的活性剂在大约 80 天到约 100 天的范围内释放。

[0015] 在本发明的又一方面,所述制剂包含在植入物中浓度约为 5-50%的活性剂,并包含占植入物至少约 5%的生物相容且可生物降解的赋形剂。

[0016] 在另一个实施方式中,生物相容且可生物降解的赋形剂可以是生育酚异构体和/或其酯;生育三烯酚和/或其酯;苯甲醇;苯甲酸苄酯;低水溶性聚(氧乙烯)二醇的二苯甲酸酯;二甲基砜;低水溶性聚(氧丙烯)二醇的二甲基砜;0-乙酰柠檬酸与 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 直链和支链脂肪醇的单酯、二酯和三酯;以及液体或半固体聚碳酸酯低聚物。

[0017] 本发明的一方面提供了用于眼后段的控释和缓释药物递送系统,所述系统由用于直接注射的可生物降解且生物相容的液体基质组成。具体地说,本发明该方面提供了包含地塞米松或曲安奈德和苯甲酸苄酯的组合物。在该实施方式的一方面,地塞米松或曲安奈德释放进入眼玻璃体,在约 60 到约 90 天的范围内释放的量约为 20 微克/毫升到小于约 1.0 微克/毫升。

[0018] 在本发明的一个实施方式中,考虑的活性剂选自下组:镇痛药、麻醉剂、麻醉药品、血管他汀类甾体、抗炎甾体、血管生成抑制剂、非甾体抗炎药、抗感染药、抗真菌药、抗疟药、抗结核药、抗病毒药、 $\alpha$  雄激素能激动剂、 $\beta$  肾上腺素能阻断剂、碳酸酐酶抑制剂、肥大细胞稳定剂、缩瞳药、前列腺素、抗组胺药、抗微管药、抗肿瘤药、抗细胞凋亡剂、醛糖还原酶抑制剂、抗高血压药、抗氧化剂、生长激素激动剂和拮抗剂、玻璃体切除剂、腺苷受体拮抗剂、腺苷脱氨酶抑制剂、糖基化作用拮抗剂、抗老化肽、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢物、烷化剂、抗雄激素剂、抗雌激素剂、癌基因活化抑制剂、端粒转移酶抑制剂、抗体及其片段、反义寡核苷酸、融合蛋白、促黄体激素释放激素激动剂、促性腺激素释放激素激动剂、酪氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子抑制剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、细胞毒素、IL2 疗法、神经降压素拮抗剂、外周  $\alpha$  配基、内皮缩血管肽 ETA/受体拮抗剂、抗高血糖药、抗青光眼药、抗染色质修饰酶、胰岛素、胰高血糖素样肽、肥胖控制剂、贫血治疗剂、呕吐治疗剂、嗜中性白血球减少症 (neutropaenia) 治疗剂、肿瘤诱导性高钙血症治疗剂、抗凝血剂、免疫抑制剂、组织修复剂、精神治疗药物、肉毒杆菌毒素 (Botox, Allergan) 以及核酸如 siRNA 和 RNAi。

[0019] 附图简要说明

[0020] 图 1 表示地塞米松 (Dex) 从两种 Dex/聚(碳酸 1,3-丙二醇酯)制剂 I 的溶出曲线。

- [0021] 图 2 表示 Dex 从两种 Dex/ 聚(碳酸 1,3-丙二醇酯)II 制剂的溶出曲线。
- [0022] 图 3 表示 Dex 从三种 Dex/ 聚(碳酸二-1,2 丙二醇酯)制剂的溶出曲线。
- [0023] 图 4 描绘了 Dex 从两种 Dex/ 聚(碳酸三-1,2 丙二醇酯)制剂的溶出曲线。
- [0024] 图 5 描绘了 Dex 从三种 Dex/ 苯甲酸苄酯制剂释放的溶出曲线。
- [0025] 图 6 描绘了 Dex 从三种 Dex/ 二苯甲酸二甘醇酯制剂释放的溶出曲线。
- [0026] 图 7 描绘了曲安奈德从三种曲安奈德 / 二苯甲酸二甘醇酯制剂释放的溶出曲线。
- [0027] 图 8 描绘了 Dex 从三种 Dex/d- 生育酚和 d1- 生育酚乙酸酯制剂释放的溶出曲线。
- [0028] 图 9 描绘了 Dex 从 Dex/ 二苯甲酸二甘醇酯制剂释放的溶出曲线。
- [0029] 图 10 描绘了 Dex 从 Dex/ 苯甲酸苄酯制剂释放的溶出曲线。
- [0030] 图 11 描绘了 Dex 从 Dex/ 生育酚琥珀酸酯制剂释放的溶出曲线。
- [0031] 图 12 描绘了组分为 1 : 1 的 Dex 和环丙沙星制剂从苯甲酸苄酯中 (A 图) 和 3 : 1 的 Dex 和环丙沙星制剂从苯甲酸苄酯中 (B 图) 释放的溶出曲线。
- [0032] 图 13 描绘了 Dex 从两种苯甲酸苄酯中的 Dex 制剂释放进入玻璃体液的浓度。
- [0033] 图 14 表示后段注射 25% Dex 的苯甲酸苄酯制剂 30 天后兔眼组织的组织病理学切片。
- [0034] 图 15 表示曲安奈德 (TA) 从 TA 苯甲酸苄酯组合物释放的玻璃体浓度。
- [0035] 图 16 描绘了 Dex 从 Dex/d1- $\alpha$  生育酚琥珀酸酯制剂释放进入房水的体内释放。
- [0036] 图 17 描绘了 Dex 从应用于固体表面的 Dex/ 丙酮 / 生育酚琥珀酸酯制剂的溶出。
- [0037] 图 18 显示了环孢菌素从环孢菌素 / 生育酚琥珀酸酯制剂的溶出曲线。
- [0038] 图 19 描绘了环孢菌素从植入 NZW 兔前房的生育酚琥珀酸酯：环孢菌素制剂的体内释放曲线。
- [0039] 图 20 描绘了环孢菌素从植入 NZW 兔眼后段的生育酚琥珀酸酯：环孢菌素制剂的体内释放曲线。
- [0040] 图 21 显示了环孢菌素从植入大鼠腹膜腔的生育酚琥珀酸酯：环孢菌素制剂的体内释放曲线。
- [0041] 图 22 显示了用生育酚乙酸酯中的胰岛素经皮制剂处理的小鼠的体内血糖水平。
- [0042] 发明详述
- [0043] 应理解,本发明并不限于本文所述的具体方法、方案和反应试剂等,这些方法、方案和反应试剂等可变化。本文所述术语仅仅是为了描述具体实施方式,不是为了限制本发明的范围,本发明的范围只由权利要求书来限定。
- [0044] 如本文和权利要求书所用,除非另有清楚说明,单数形式“一”、“一个”和“这个”包括复数基准。因此,例如,描述“一赋形剂”时是指一种或多种赋形剂,包括本领域技术人员已知的其等价形式。除了操作实施例之外,或另有说明,本文所用所有表示成分含量或反应条件的数字都应理解为在所有情况下由术语“约”来修饰。当术语“约”与百分比联用时表示  $\pm 1\%$ 。
- [0045] 所有指出的专利和其它出版物都包括在此作为参考,用于描述和说明(例如)可与本发明联用的这些出版物中所述的方法,但不是为了提供与本文所述不一致的术语定义。提供这些出版物仅仅是因为其公开在本申请提交日之前。在这方面都不应解释为承认,本发明因为在先发明或因为任何其它原因而没有权利居于这些公开之先。本申请涉及

Vernon G. Wong 和 Louis L. Wood 在 2004 年 10 月 1 日提交的题为“可方便植入的缓释药物组合物”的美国临时专利申请序列号 60/614, 484, 以及 Vernon G. Wong 和 Louis L. Wood 在 2005 年 8 月 19 日提交的题为“可方便植入的缓释药物组合物”的美国临时专利申请序列号 60/709, 665 的优先权, 这两份申请的内容通过引用包括在此。

[0046] 除非另有说明, 本文所用所有技术和科学术语与本发明所属领域普通技术人员通常所理解的具有相同的涵义。

[0047] 本发明涉及新型生物相容且可生物降解的缓释制剂。在本发明的一方面, 这些制剂是注射器装液体、机械附着性固体、可注射凝胶、或乳化胶束(水包油或油包水)。所需的这些液体、固体和凝胶制剂的特征在于, 它们在其设置部位保持团块或团粒形状。即, 它们不会破裂成许多较小的微滴或颗粒而迁移离开其指定的设置点和 / 或由于最终表面积显著升高而改变其预期的药物成分的释放速率。

[0048] 本发明制剂提供了合格的医疗工作者容易操作和注射或植入的新型疗法。制剂主要在植入部位, 在所需的延长的时间段内递送治疗且非毒性水平的活性剂。制剂既生物相容且可生物降解, 将活性剂递送至所需部位后将无害地消失。

[0049] 本发明一般但不是完全涉及限制溶解性、生物相容和可生物降解 (LSBB) 制剂的应用, 制剂也可以是注射器装的, 用于控释和缓释活性剂或活性剂的组合。通过组合 LSBB 和活性剂能够制造固体、凝胶或可注射的控释 - 缓释系统。系统可组合一种以上的可生物降解组分以及一种以上的活性剂。通过压片、注射模塑或通过挤压可产生用于植入的固体形式。凝胶可通过涡旋或机械混合产生。可注射制剂可通过在注射器中预先混合、或在给药之前或给药时混合 LSBB 和活性剂来制备。例如通过将支架浸渍入液体形式的制剂中然后干燥,

[0050] 在本发明的一方面, 将一种或多种赋形剂与大量已建立的和新的活性剂混合, 获得可方便置于人体或动物体身上或体内的持续释放活性剂的新型生物相容且可生物降解的注射器装液体、可植入附着性固体和可注射的凝胶制剂, 所述一种或多种赋形剂包括例如: 苯甲醇; 苯甲酸苄酯; 二苯甲酸二甘醇酯; 二苯甲酸甲二醇酯; 高达约 400mwt 的聚(氧乙烯)二醇的二苯甲酸酯; 二苯甲酸丙二醇酯; 二苯甲酸双丙二醇酯; 二苯甲酸三丙二醇酯; 一直到约 3000mwt 的聚(氧丙烯)二醇的二苯甲酸酯; 高达约 3000mwt 的聚(氧丙烯)二醇; 二甲基砜; 生育酚的各种异构体; 生育酚乙酸酯和生育酚琥珀酸酯, 生育三烯酚异构体及其酯, 全氟己烷, 聚合的聚碳酸酯低聚物, 以及 0-乙酰柠檬酸与 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 直链和支链脂肪醇的单酯、二酯和三酯。

[0051] 在本发明的另一方面, 所述固体形式通常包含约 1-60% 的 LSBB, 凝胶形式通常包含约 20-80% 的 LSBB, 可注射形式(可以是凝胶或液体形式)通常包含约 30-99.9% 的 LSBB。

[0052] 液体和固体 LSBB 可通过外科手术、通过套针、或通过针状引入器植入。它可通过本领域众所周知的方法(典型地采用 Cardone & Tallia, *Am. Family Physician*, 66(2), 283-92(2002); 66(11), 2097-100(2002); 67(10), 2147-52(2003); 68(7), 1356-62(2003); 67(4), 745-50(2003) 所述的方法)置于体腔如关节内; 眼内(腔室如眼前房和后段); 瘤内注射到前列腺肿瘤中(典型地采用类似于 Jackson 等, 60(5) *Cancer Res.*, 4146-51(2000) 所述的方法); 瘤内注射到脑中不能手术的肿瘤中(例如神经胶质瘤)(典型地采用类似于

Emerich 等,17(7)PharmRes,767-75(2000)所述的方法);注射或插入椎间盘或盘间隙;注入腹腔或,鼻内,鞘内,皮下,或肌内注射,注射入硬膜外、硬膜下和/或蛛网膜下隙;或者可通过椎管直接注射或插入脑脊液或 CNS 脑室系统中。

[0053] 此外,为实现活性剂的局部递送,本发明系统可手术植入作用部位处或其附近。当用于治疗例如眼睛疾患、原发性肿瘤、风湿性和关节炎性疾患以及慢性疼痛时这是有用的。

[0054] 考虑可将这些 LSBB/ 活性剂组合物应用于人体或动物体的以下系统,包括但不限于:肌肉、骨骼、神经系统、自主神经系统、血管系统、淋巴系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统、女性或雌性生殖系统、男性或雄性生殖系统、内分泌或实质间系统,以提供多种持续治疗。

[0055] 供注射或植入或者局部应用所述 LSBB/ 活性剂组合物的人体或动物体的具体目标区域包括但不限于:心脏、脑、脊神经、脊柱、颅骨、颈、头、眼、用于听觉或平衡的耳器官、鼻、喉、皮肤、内脏、毛发、肩、肘、手、腕、髌、膝、踝、足、牙、牙龈、肝、肾、胰、前列腺、睾丸、卵巢、胸腺、肾上腺、咽、喉头、骨、骨髓、胃、肠、小和大肠、膀胱、肺、乳房。例如,外科手术植入眼睛是本领域已知的,参见美国专利 6,699,493;6,726,918;6,331,313;5,824,072;5,766,242;5,443,505;5,164,188;4,997,652;和 4,853,224。

[0056] 例如,固体 LSBB 可直接植入实质组织如脑、脊髓或 CNS 系统的任何部分、植入肾、肝、脾、胰、淋巴结以及肿瘤。凝胶 LSBB 系统可应用于表面组织如皮肤,或用作待吸收实质器官表面的涂层,或者可直接应用于角膜、结膜和巩膜上,用于将活性剂递送到眼睛表面和眼内。可注射的 LSBB 侵入性较小,例如可由 30 号针头递送入眼,或通过更大的针头递送入空腔如关节。

[0057] 本发明系统能够具有以下具体应用,提供控释和缓释活性剂以有效获得涉及至少一个以下区域的所需局部或全身生理学或药理学作用:治疗癌性原发性肿瘤、慢性疼痛、关节炎、风湿性疾患、激素缺乏如糖尿病和侏儒症、调节免疫应答如预防和治疗移植排斥和癌症治疗。系统还适用于治疗 HTV 和 HTV 相关机会性感染如 CMV、弓形体病、卡氏肺囊虫和鸟分枝杆菌细胞间感染。系统可用于递送活性剂以有效治疗口腔真菌感染。当需要上述应用时,可将系统设计成适合植入牙齿的形状。

[0058] LSBB 还适用于治疗眼睛疾患,例如青光眼、PVR、糖尿病视网膜病、视网膜水肿、静脉阻塞、黄斑变性、伊尔文-盖斯综合征和 CMV 视网膜炎、角膜疾病如角膜炎和角膜移植和排斥。制剂还可制备成治疗眼睛干涩或用于控制免疫应答的控释滴眼剂。在控制免疫应答方面,制剂可包含环孢菌素、西罗莫司或他克莫司。其它眼内应用包括青光眼治疗(包含噻吗洛尔的制剂)、抗生素递送、抗增殖递送(例如,紫杉醇)。

[0059] 制剂的其它应用包括例如,用包含西罗莫司或环孢菌素的制剂缓解同种移植排斥。局部癌症治疗,采用包含例如阿霉素或小表皮生长因子的制剂可递送至肾或肝。前列腺癌可用包含非那雄胺的制剂治疗。心脏支架植入物、中枢神经系统植入物(例如,脊柱植入物)、矫形外科植入物等可用包含生长因子或分化因子、抗炎药或抗生素的制剂涂覆。

[0060] 本发明技术可用于克服一些为实现治疗效果的病例中所报道的困难,例如目前需要大剂量给药的情况下可导致毒副作用。该问题的一个重要例子是,目前玻璃体内注射微晶曲安奈德(TA)用于治疗眼内新生血管、水肿性(oedematous)或炎症性疾病的临床实践。参见 Jonas 等,24(5)Prog Retin EyeRes.587-611(2005),参考包括在此。该



疗法要求在 6 个月到一年、可能更长的时间内玻璃体房中存在合适的 TA 浓度。治疗性 TA 玻璃体浓度显示在 1.0 微克 / 毫升或以下 (Matsuda 等, 46 Invest Ophthalmol Vis Sci. 1062-1068(2005)), 但是当在一延长的时间范围内 TA 浓度继续升高超过 10 微克 / 毫升时可引起有害的并发症 (青光眼、白内障、细胞毒性)。参见 Gillies 等, 122(3) Arch Ophthalmol. 336-340(2004); Jonas 等, 15(4) Eur J Ophthalmol. 462-4(2005); Yeung 等, 44 Invest Ophthalmol Vis Sci. 5293-5300(2003)。将 TA 给药限制在每年一或两次的需要 (明显的患者舒适性结合眼内炎的可能 (参见 Bucher 等, 123(5) Arch Ophthalmol. 649-53(2005)), 与提供足够 TA 结晶而不偏移成毒性浓度的能力相矛盾。本发明新型组合物通过在可注射的生物相容且可生物溶蚀介质中包含所需量的 TA 结晶, 在 6 个月或更长的时间内连续调节安全、治疗水平的玻璃体内 TA 的释放, 从而解决了上述问题。

[0061] 其它涉及眼睛后段的眼疾、代谢和炎症疾患向来极其难以治疗。这些诸如增殖性玻璃体视网膜病变 (PVR)、葡萄膜炎、囊样黄斑水肿 (CME)、糖尿病和黄斑变性的疾病是导致失明的重要原因。常规药物递送方法, 包括局部、眼周、结膜下或全身给药在很大程度上由于差的药物穿透性 (由于血 - 眼屏障) 和毒副作用, 一直成果有限。将药物递送至后段的一个有效方法是将其直接置入在玻璃体腔中。玻璃体内药物注射显示动物和人体中有前景的结果, 但必需进行重复和频繁注射以维持治疗水平。

[0062] 例如, 直接注射皮质类固醇, 尤其是曲安奈德在所选湿 AMD 和糖尿病视网膜水肿中尤其有效。因为药物在眼内的半衰期短, 需要频繁注射。而且, 因为药物是团注的, 将遇到不受控制的高、然后是低的药物浓度。结果, 副作用如感染、青光眼、白内障形成、视网膜剥离和眼内出血成为普遍的不良反应。Vitraser® (Bausch & Lomb) 是 6-8 个月的储库系统, 用抗病毒更昔洛韦治疗 CMV 视网膜炎。这是一种不可生物降解的系统, 必需手术植入和取出。类似地, Posurdex® (Allergan Pharma) 是必须手术植入眼内的 1 个月可生物降解的递送系统, 包含地塞米松和 PLGA, 用于治疗后段病变。

[0063] 因此, 一个本发明实施方式提供了用于眼睛后段的眼内控释和缓释的药物递送系统。它由包含微分散药物或药物混合物的可生物降解且生物相容的液体基质组成, 可用相对较小的针直接注射入后段中。药物递送的持续时间可以短至几天到几个月, 长达 1 年或更长, 基质随时间逐渐且安全消散, 因而无需取出。一个示例性实施方式包含地塞米松和苯甲酸苄酯。在该系统中, 50 微升 25% 制剂的玻璃体内地塞米松水平在三个月的时间内递送约 8.0 微克 / 毫升的平均玻璃体水平。相应地, 25 微升注射剂在 60 天的时间内递送约 4.0 微克 / 毫升的平均玻璃体水平。该组合物是生物相容的, 可生物降解的, 无毒性, 容易制造, 容易递送, 治疗剂量和递送持续时间灵活。

[0064] 许多其它疾病状态也是本领域普通技术人员已知的, 例如 Goodman & Gilman, THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (McGrawHill, 2001), 和 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Lippincott Williams & Wilkins; 第 20 版, 2000) 中所述。本发明可应用的一些方面无需过度实验即可由普通技术人员确定。

[0065] 本发明系统中可使用的合适的活性剂类型包括但不限于:

[0066] 肽和蛋白质如环孢菌素、胰岛素、胰高血糖素样肽、生长激素、胰岛素相关生长因子、肉毒杆菌毒素 (Botox, Allergan) 和热休克蛋白;

- [0067] 麻醉剂和止痛药如利多卡因及相关化合物、苯并地西洋及相关化合物；
- [0068] 抗癌药如 5- 氟尿嘧啶、甲氨蝶呤及相关化合物；
- [0069] 抗炎药如 6- 磷酸甘露糖；
- [0070] 抗真菌药如氟康唑及相关化合物；
- [0071] 抗病毒药如磷甲酸三钠、三氟胸苷、阿昔洛韦、西多福韦、更昔洛韦、DDI 和 AZT；
- [0072] 细胞转运 / 迁移约束剂 (impending agent) 如秋水仙素、长春新碱、细胞松弛素 B 及相关化合物；
- [0073] 抗 - 青光眼药物如  $\beta$  - 阻断剂：噻吗洛尔、倍他洛尔、阿替洛尔；
- [0074] 免疫反应调节剂如胞壁酰二肽及相关化合物；
- [0075] 甾体化合物如地塞米松、泼尼松龙及相关化合物；和
- [0076] 碳酸酐酶抑制剂。
- [0077] 除上述试剂之外，本发明系统中还可使用适合给予、尤其是给予眼睛及其周围组织的其它活性剂以产生局部或全身生理学或药理学作用。这些试剂的例子包括抗生素如四环素、氯霉素、环丙沙星、氨苄西林等。
- [0078] 可使用任何药学上可接受形式的本发明活性剂来实践本发明，例如，游离碱或其药学上可接受的盐或酯。药学上可接受的盐例如包括：硫酸盐、乳酸盐、乙酸盐、硬脂酸盐、盐酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐等。
- [0079] 活性剂还可与在附加成分中的药学上可接受的载体联合使用，例如抗氧化剂、稳定剂和扩散促进剂。例如，当不希望活性剂摄取水时，可在疏水载体如蜡或油中配制活性剂，使活性剂从系统充分分散。这些载体是本领域众所周知的。
- [0080] 在本发明另一方面，可将低溶解性活性剂与高溶解性可生物降解且生物相容赋形剂组合，产生 LSBB 制剂。例如，二甲基砷可用作有限溶解性活性剂的 LSBB 制剂的结合剂，可溶性赋形剂在 LSBB 制剂中的使用在本发明的范围内。
- [0081] 在一个实施方式中，可在糖的玻璃状基质中配制活性剂如蛋白质，倾向于保护活性剂以免水解并延长其储存期和消除冷藏的需要。例如，参见 Franks, Long-Term Stabilization of Biologicals, 12 Bio/Technology 253-56 (1994)，其内容通过引用包括在此。
- [0082] 可在玻璃基质中通过除去其均质溶液中的水来配制蛋白质。水可通过蒸发或通过快速冷淬溶液来除去。该过程通常称为玻璃化。当水从溶液中除去时，变得越来越粘稠直到获得含有蛋白质的“固化”液体。“固化”液体通常称为玻璃。
- [0083] 玻璃类具有许多独特的物理和化学属性，使其成为理想的活性制剂介质。其中，最重要的属性是，固化液体保留原始溶液的分子无序。这种无序通过防止其中包含的蛋白质结晶和化学反应，而使玻璃长期稳定。
- [0084] 糖也在稳定蛋白质制剂中起着重要作用。在溶液中，已知它们可使蛋白质变性平衡向天然状态转移。还已知大多数糖，尤其是低分子量碳水化合物容易玻璃化，提供延迟蛋白质失活反应的玻璃状基质。
- [0085] 为了示例的目的，通过压缩蛋白质与糖和缓冲剂以及可选的结合剂的冻干混合物，可制备本发明系统中使用的玻璃状基质。
- [0086] 本发明递送系统中配制和采用的蛋白质和蛋白质样化合物的例子包括：具有生物

活性的蛋白质或可用于治疗疾病或其它病理学疾患的蛋白质。它们包括但不限于：生长激素、因子 VIII、因子 IX 和其它凝血因子、糜蛋白酶、胰蛋白酶原、 $\alpha$ -干扰素、 $\beta$ -半乳糖苷酶、乳酸脱氢酶、生长因子、凝固因子、酶、免疫反应刺激剂、细胞因子、淋巴因子、干扰素、免疫球蛋白、逆转录病毒、白介素、肽、生长抑素、生长素类似物、生长调节素 C、促性腺激素释放激素、促卵泡激素、黄体化激素、LHRH、LHRH 类似物如醋酸亮丙瑞林、那法瑞林和戈舍瑞林、LHRH 激动剂和拮抗剂、生长激素释放因子、calcitonin、秋水仙素、促性腺激素如绒毛膜促性腺激素、催产素、奥曲肽、生长素加氨基酸、加压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、催乳素、生长素加蛋白质、 $\alpha$  1-24 促肾上腺皮质激素、赖氨酸加压素、多肽如促甲状腺激素释放激素、甲状腺刺激激素、胰泌素、促胰酶素、脑啡肽、胰高血糖素以及以血流方式内部分泌和分布的内分泌试剂。

[0087] 也可使用其它试剂，例如  $\alpha$  1 抗胰蛋白酶、胰岛素、胰高血糖素样肽、和其它肽类激素、肉毒杆菌毒素 (Botox, Allergan)、肾上腺皮质刺激激素、促甲状腺激素、和其它垂体激素、干扰素如  $\alpha$ 、 $\beta$ 、和  $\delta$  干扰素、红细胞生成素、生长因子如 GCSFm GM-CSF、胰岛素样生长因子 1、组织纤维蛋白溶酶原激活剂、CF4、dDAVP、肿瘤坏死因子受体、胰酶、乳糖酶、白介素 -1 受体拮抗剂、白介素 -2、肿瘤抑制蛋白、细胞毒性蛋白、病毒、病毒蛋白、重组抗体、抗体蛋白、抗体片段等。还可使用上述物质的类似物、衍生物、拮抗剂、激动剂和药学上可接受的盐。

[0088] 包含在本发明中的其它活性剂包括前药。因为已知前药能够促进许多所需的药物性质（例如，溶解性、生物利用度、制造等），本发明药物剂型中可包含前药形式的化合物。因此，本发明旨在覆盖当前要求的活性剂的前药、其递送方法以及包含该前药的组合物。

[0089] 本发明中还包括了类似物，例如包含特定化合物或其类别化学修饰形式的化合物，能够维持所选化合物或类别的药物和 / 或药理学活性特征。类似地，本发明还考虑衍生物，例如化学修饰的化合物，其中，所述修饰是普通有经验化学师常规考虑的，例如酸的酯或酰胺，保护基团，例如对于醇或巯基化合物是苄基，对于胺是叔丁氧羰基。

[0090] 上述试剂可用于治疗或预防许多病症，包括但不限于：血友病和及其它血液病、生长障碍、糖尿病、肥胖、白血病、肝炎、肾衰竭、HTV 感染、遗传性疾病如脑甬酶缺乏和腺苷脱氨酶缺乏、高血压、感染性休克、自身免疫性疾病如多发性硬化、格雷夫斯 Grave 病、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎、休克和消耗性病症、囊性纤维化病、乳糖不耐受、克罗恩病、炎性肠病、胃肠和其它癌症、和治疗膀胱、前列腺、和骨盆底病症、和子宫纤维样病变（粘膜下层、浆膜下层、壁内、寄生性肌瘤、微小 (seedling) 肌瘤）的治疗（采用例如但不限于吡非尼酮、人干扰素 - $\alpha$ 、GnRH 拮抗剂、Redoxifene、雌激素受体调节剂）。此外，本发明制剂例如通过引入纤维蛋白原 (fibrinogen) 或纤溶酶可用于治疗颅内动脉瘤。

[0091] 还考虑，这些 LSBB 与活性剂的局部制剂可用于避孕药、胰岛素或 GLP-1 的经皮给药，经皮应用进行脱发治疗，或递送阿司匹林或其它小分子、戒烟药、胰岛素、减肥药、抗病毒药（疱疹治疗）、银屑病治疗药物、脱发治疗药物、痤疮治疗药物、勃起障碍治疗药物和抗寄生虫药等等。

[0092] 本发明制剂中使用的蛋白质化合物可以盐形式，优先药学上可接受的盐形式使用。可用的盐是本领域技术人员已知的，包括与无机酸、有机酸、无机碱或有机碱的盐。

[0093] 用于制备上文所述玻璃状基质的糖包括但不限于：葡萄糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、麦

芽糖、棉子糖、水苏糖、糊精 - 麦芽糖、环糊精、糖聚合物如葡聚糖及其衍生物、聚蔗糖和淀粉。

[0094] 用于配制玻璃状基质的缓冲剂包括但不限于 :MES、HEPES、柠檬酸盐、乳酸盐、乙酸盐以及本领域已知的氨基酸缓冲剂。

[0095] 包含玻璃状糖基质的 LSBB 系统可由低水渗透性可生物溶蚀的聚合物构成。这些聚合物包括 :聚(乙醇酸)、聚(乳酸)、乳酸 / 乙醇酸的共聚物、聚原酸酯、聚酐、聚磷腈 (polyphosphazone)、聚己酸内酯。这些聚合物由于其缓慢的溶蚀性和低的水摄取,因而是有益的 ;因此,在活性剂的递送过程中它们不应经历过多变化。

[0096] 适用于本发明的与体液生物相同的天然来源或合成材料通常包括聚合物,例如聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙酯、交联聚酯、聚碳酸酯、聚砜、聚(2-戊烯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(1,4-亚苯基)、聚四氟乙烯和聚-乙烯-醋酸乙烯酯(EVA)。

[0097] 在本发明的一方面,赋形剂也是可生物降解或可生物溶蚀的。如本文所用,术语“可生物溶蚀”和“可生物降解”是等价的并且可互换使用。可生物降解的赋形剂是指体内降解的赋形剂,其中,要求赋形剂随时间溶蚀,以实现本发明药物释放动力学。合适的可生物降解的赋形剂包括但不限于 :例如聚(乙醇酸)、聚(乳酸)、乳酸 / 乙醇酸的共聚物、聚原酸酯、聚酐、聚磷腈、聚碳酸酯和聚己酸内酯。聚乳酸聚乙醇酸的使用参见,例如,美国专利 6,699,493。还参见美国专利 5,869,079。

[0098] 在本发明的另一方面,赋形剂是生物相容的,表示它不具有过度毒性或不会导致生理学或药理学有害作用。在本发明的另一方面,赋形剂是可生物降解的。

[0099] 如本领域普通技术人员根据本说明书无需过多实验所确定的那样,可用作本发明生物相容、可生物降解和 / 或可生物溶蚀的赋形剂的赋形剂的例子包括但不限于 :

[0100] d- $\alpha$ -生育酚 ;d,1- $\alpha$ -生育酚 ;d- $\beta$ -生育酚 ;d,1- $\beta$ -生育酚 ;d- $\eta$ -生育酚 ;和 d,1- $\eta$ -生育酚 (包括乙酸酯、半琥珀酸酯、烟酸酯和所用上述各物质的琥珀酸-PEG 酯形式) ;生育三烯酚异构体,以及它们的酯 ;

[0101] 苯甲醇 ;

[0102] 苯甲酸苄酯 ;

[0103] 二苯甲酸二甘醇酯 ;

[0104] 二苯甲酸三甘醇酯 ;

[0105] 一直到约 400mwt 的聚(氧乙烯)二醇的二苯甲酸酯 ;

[0106] 二苯甲酸丙二醇酯 ;

[0107] 二苯甲酸二丙二醇酯 ;

[0108] 二苯甲酸三丙二醇酯 ;

[0109] 一直到约 3000mwt 的聚(氧丙烯)二醇的二苯甲酸酯 ;

[0110] 一直到约 3000mwt 的聚(氧丙烯)二醇 ;

[0111] 二甲基砜 ;

[0112] 0-乙酰柠檬酸的三乙酯、三丙酯和三丁酯 ;

[0113] 柠檬酸三乙酯、三丙酯、三丁酯 ;和

[0114] 液体到半固体聚碳酸酯低聚物,例如但不限于,碳酸丙二醇酯 [聚(碳酸 1,3-丙二醇酯)] 聚合反应,或碳酸二亚乙酯与脂肪二醇或聚氧链烷二醇 [聚(碳酸二-1,2-丙二

醇酯)或聚(碳酸三-1,2-丙二醇酯)]的酯交换聚合产生的低聚物。

[0115] 本发明中使用的可生物降解/生物相容赋形剂的另一个例子是“母育酚”。母育酚指生育酚和生育三烯酚及其衍生物一族,因为生育酚和生育三烯酚是最简单的生育酚6-羟基-2-甲基-2-叶绿基色满的衍生物。还已知生育酚是通常称为维生素E的天然或合成化合物家族。 $\alpha$ -生育酚最丰富,是该类化合物的活性形式。该类别的其它成员包括 $\beta$ -、 $\gamma$ -和 $\delta$ -生育酚以及 $\alpha$ -生育酚衍生物如生育酚乙酸酯、琥珀酸酯、烟酸酯和油酸酯。有用的生育三烯酚包括d- $\delta$ -生育三烯酚和d- $\beta$ -、d- $\gamma$ -生育三烯酚以及它们的酯。

[0116] 除上述赋形剂之外,以下低粘度赋形剂不仅本身能够用作可注射缓释(ISR)制剂的载体,而且可以用作上述赋形剂的ISR制剂的添加剂以降低其粘度从而改善灌注性能。它们包括:全氟萘烷;全氟辛烷;全氟己基辛烷;环甲硅油,尤其是八甲基环四硅氧烷和十甲基环己硅氧烷;和粘度低于约1000cSt的十二甲基环戊硅氧烷聚二甲基硅氧烷;碳酸二乙酯;和碳酸二丙酯。

[0117] 还考虑这些液体和固体LSBBs/活性剂制剂可以是植入表面上的涂层,例如但不限于:导管、支架(心脏、CNS、泌尿等)、假体(人造关节、美容重建等)、组织生长支架织物、或骨或牙,以提供许多治疗性质(例如但不限于,抗感染、抗凝、抗炎、改善粘附性、改善组织生长、改善生物相容性)。这些表面可由许多材料形成,例如但不限于:天然橡胶、木材、陶瓷、玻璃、金属、聚乙烯、聚丙烯、聚氨酯、聚碳酸酯、聚酯、聚(醋酸乙酯)、聚(乙醇)、聚(氧乙烷)、聚(氧丙烷)、纤维质类、多肽、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚碳酸酯等。

[0118] 如本领域普通技术人员根据本说明书无需过多实验可确定的那样,本发明中使用的活性剂或活性成分包括但不限于:

[0119] 镇痛药、麻醉剂、麻醉药品如扑热息痛;可乐定(Duraclon Roxane)及其盐酸盐、硫酸盐和磷酸盐;羟氢可待酮(Percolone, Endo)及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐;苯并二氮杂萘;苯并二氮杂萘拮抗物、氟马西尼(Romazicon, Roche);利多卡因;曲马多;卡马西平(Tegretol, Novartis);哌替啶(Demerol, Sanofi-Synthelabo)及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐;扎来普隆(Sonata, Wyeth-Ayerst);马来酸曲米帕明(Surmontil, Wyeth-Ayerst);丁丙诺啡(Buprenex, Reckitt Benckiser);纳布啡(Nubain, Endo)及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐;喷他佐辛及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐;芬太尼及其柠檬酸盐、盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐;右丙氧芬及其盐酸盐和萘磺酸盐(Darvocet, Eli Lilly & Co.);氢吗啡酮(Dilaudid, Abbott)及其盐酸盐、硫酸盐和磷酸盐;美沙酮(Dolophirre, Roxane)及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐;吗啡及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐;左啡诺(Levo-dromoran, ICN)及其酒石酸盐、盐酸盐、硫酸盐和磷酸盐;氢可酮及其酒石酸氢盐、盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐;

[0120] 血管他汀类和/或抗炎甾体,例如醋酸阿奈可他(Alcon);四氢可的索、4,9(11)-孕二烯-17 $\alpha$ ,21-二醇-3,20-二酮(Anecortave)及其-21-乙酸酯;11-表皮质醇;17 $\alpha$ -羟孕酮;四氢皮质甾酮;可的松;醋酸可的松;氢化可的松;醋酸氢化可的松;氟氢可的松;醋酸氟氢可的松;磷酸氟氢可的松;泼尼松;泼尼松龙;强的松龙磷酸钠;甲泼尼龙;醋酸甲泼尼龙;甲泼尼龙琥珀酸钠;曲安西龙;曲安西龙-16,21-二乙酸酯;曲安奈德及其-21-乙酸酯、-21-磷酸二钠、和-21-半琥珀酸酯形式;苯曲安奈德;己曲安奈德;氟轻松和醋酸氟轻松;地塞米松及其21-乙酸酯、-21-(3,3-二甲基丁酸酯)、-21-磷酸二钠

盐、-21- 二乙基氨基乙酸酯、-21- 异烟酸酯、-21- 二丙酸酯、和 -21- 棕榈酸酯形式；倍他米松及其 -21- 乙酸酯、-21- 金刚烷酸酯 (adamantoate)、-17- 苯甲酸酯、-17, 21- 二丙酸酯、-17- 戊酸酯、和 -21- 磷酸酯二钠盐；倍氯米松；倍氯美松双丙酸酯；二氟拉松；二氟拉松双乙酸酯；莫米松糠酸酯；和乙酰唑胺 (Diamox, multimanuf acturers)；

[0121] 非甾体抗炎药，例如萘普索；双氯芬酸；塞来考昔；舒林酸；二氟尼柳；吡罗昔康；吲哚美辛；依托度酸；美洛昔康；布洛芬；酮洛芬；r- 氟比洛芬 (Myriad)；甲灭酸；萘丁美酮；托美丁以及上述物质的钠盐；酮咯酸溴甲胺；酮咯酸溴甲胺氨丁三醇 (Acular (R), Allergan, Inc.)；三水杨酸胆碱镁；罗非考昔；伐地考昔；罗非昔布 (lumiracoxib)；艾托考昔；阿斯匹林；水杨酸及其钠盐； $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ - 生育酚和生育三烯酚的水杨酸酯（和它们所有的 d、l、和外消旋异构体）；乙酰水杨酸的甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、正丁酯、仲丁酯、叔丁酯；

[0122] 血管发生抑制剂，例如角鲨胺、角鲨胺乳酸酯 (MSI-1256F, Genaeer) 和姜黄；血管内皮生长因子 (VEGF) 抑制剂，包括哌加他尼 (pegaptanib) (Macugen, Eyetech/Pfizer)；贝伐单抗 (Avastin, Genentech/generic)；新伐司他 (Aeterna)；PTK787 (Schering/Novartis)；Angiozyme (Ribozyme Chiron)；AZD 6474 (AstraZeneca)；MC-IC11 (Imclone)；NM-3 (ILEX Oncology)；S6668 (Sugen/Pharmacia)；CEP-7055 (Cephalon)；和 CEP-5214 (Cephalon)；整联蛋白拮抗剂，例如 Vitaxin (Applied Molecular Evolution/Medimmune)；S 137 (Pharmacia)；S247 (Pharmacia)；ST 1646 ( $\Sigma$  Tau)；DPC A803350 (Bristol-Myers Squibb)；和 o-guanadines (3D Pharmaceuticals/generic)；基质金属蛋白酶抑制剂如普琳司他 (AG 3340, Pfizer/generic)、(ISV-616, InSite Vision)、(TIMP-3, NIH)；S3304 (Shionogi)；BMS 275291 (Celltech/Bristol-Myers Squibb)；SC 77964 (Pharmacia)；ranibizumab (Lucentis, Genentech)；ABT 518 (Abbott)；CV 247 (Ivy Medical)；鲨鱼软骨提取物 (Neovastat, Aeterna)；NX-278-L 抗-VEGF 适体 (EyeTech)；2'-O- 甲氧基乙基反义 C-raf 癌基因抑制剂 (ISIS-13650)；玻璃体结合蛋白和骨桥蛋白拮抗剂 (3-D Pharm)；考布他汀 A-4 磷酸酯 (CA4P, Oxigene)；fab 片段  $\alpha$ -v/ $\beta$ -1 整联蛋白拮抗剂 (Eos-200-F, Protein Design Labs)； $\alpha$ -v/ $\beta$ -3 整联蛋白拮抗剂 (Abbott)；尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂片段 (A6, Angstrom Pharm.)；VEGF 拮抗剂 (AAV-PEDF, Chiron)；kdr 酪氨酸激酶抑制剂 (EG-3306, ArkTherapeutics)；细胞松弛素 E (NIH)；激肽释放酶结合蛋白 (Med. Univ. So. Carolina)；考布他汀类似物 (MV-5-40, Tulane)；色素上皮衍生的生长因子 (Med. Univ. SC)；色素上皮衍生的生长因子 (AdPEDF, GenVec/Diacrin)；血纤蛋白溶解酶原 kringle (Med. Univ. SC)；雷帕霉素；细胞因子合成抑制剂 / p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 (SB-220025, GlaxoSmithKline)；血管内皮生长因子拮抗剂 (SP-(V5.2)C, Supratek)；血管内皮生长因子拮抗剂 (SU10944, Sugent/Pfizer)；血管内皮生长因子拮抗剂 (VEGF-R, Johnson & Johnson/Celltech)；血管内皮生长因子拮抗剂 (VEGF-TRAP, Regeneron)；FGF1 受体拮抗剂 / 酪氨酸激酶抑制剂 (Pfizer/Sugen)；内皮他汀、血管内皮生长因子拮抗剂 (EntreMed)；缓激肽 B1 受体拮抗剂 (B-9858, Cortech)；杀菌 / 渗透性增加蛋白 (BPI, Xoma)；蛋白激酶 C 抑制剂 (Hypericin, Kansai Med. U.)；ruboxistaurin mesylate (LY-333531, Eli Lilly & Co.)；聚磺酸衍生物 (Fuji Photo Film)；生长因子拮抗剂 (TBC-2653, TBC-3685, Texas Biotechnology)；内膜内皮细胞激酶

(Amgen) ;

[0123] 抗感染药,例如抗菌剂,包括氨基糖苷类;头孢替坦及其二钠盐;氯碳头孢;头孢西丁及其钠盐;头孢唑林及其钠盐;头孢克洛;头孢布烯及其钠盐;头孢唑肟;头孢唑肟钠盐;头孢哌酮及其钠盐;头孢呋辛及其钠盐;头孢呋新乙酰氧乙酯;头孢丙烯;头孢他啶;头孢噻肟及其钠盐;头孢羟氨苄;头孢他啶及其钠盐;头孢氨苄;头孢孟多酯钠;头孢吡肟及其盐酸盐、硫酸盐和磷酸盐;头孢地尼及其钠盐;头孢曲松及其钠盐;头孢克肟及其钠盐;孢泊肟普昔酯;美罗培南及其钠盐;亚胺培南及其钠盐;西司他丁及其钠盐;阿奇霉素;克拉霉素;地红霉素;红霉素及其盐酸盐、硫酸盐、或磷酸盐、以及琥珀酸盐和硬脂酸盐形式;克林霉素;克林霉素盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;林可霉素及其盐酸盐、磷酸盐或磷酸盐;妥布霉素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;链霉素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;万古霉素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;新霉素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;乙酰磺胺异噁唑;多粘菌素 E 甲磺酸及其钠盐;奎奴普汀;达福普汀;阿莫西林;氨苄西林及其钠盐;克拉维酸及其钠盐或钾盐;青霉素 G;苄星青霉素 G、或普鲁卡因盐;青霉素 G 钠或钾盐;羧苄西林及其二钠或茚满基二钠盐;哌拉西林及其钠盐;替卡西林及其二钠盐;舒巴坦及其钠盐;莫西沙星;环丙沙星;氧氟沙星;左氧氟沙星;诺氟沙星;加替沙星;甲磺酸曲伐沙星;甲磺酸阿拉曲沙星;甲氧苄啶;磺胺甲噁唑;地美环素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;多西环素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;米诺环素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;四环素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;土霉素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;金霉素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;双唑泰栓;利福平;氨苯砜;阿托伐醌;利福布汀;linezolid;多粘菌素 B 及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;磺胺醋酰及其钠盐;米诺环素;和克拉霉素;

[0124] 抗真菌剂,例如两性霉素 B;乙胺嘧啶;氟胞嘧啶;醋酸卡泊芬净;氟康唑;灰黄霉素;特比萘芬及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;酮康唑;咪康唑;克霉唑;益康唑;环吡酮;萘替芬;和伊曲康唑;

[0125] 抗疟药,例如氯喹及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;羟氯喹及其氯酸盐、硫酸盐或磷酸盐;甲氟喹及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;阿托伐醌;氯胍及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐形式;

[0126] 抗结核剂,例如乙胺丁醇及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐形式;对氨基水杨酸;异烟肼;吡嗪酰胺;乙硫异烟胺;

[0127] 抗病毒剂,例如安泼那韦;干扰素  $\alpha$ -n3;干扰素  $\alpha$ -2b;干扰素  $\alpha$ -1;聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2b;干扰素  $\alpha$ -2a;拉米夫定;齐多夫定;阿马地酮 (Symmetrel, Endo) 及其盐酸盐、硫酸盐和磷酸盐;茚地那韦及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;更昔洛韦;更昔洛韦钠盐;泛昔洛韦;金刚乙胺及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;甲磺酸沙奎那韦;膦甲酸;扎西他滨;利托那韦;利巴韦林;扎那米韦;甲磺酸地拉韦啶;依法韦仑;金刚烷胺及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;帕利珠单抗;奥塞米韦及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;阿巴卡韦及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;缙更昔洛韦及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;伐昔洛韦及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;去羟肌苷;甲磺酸那非那韦;奈韦拉平;西多福韦;无环鸟苷;曲氟尿苷;喷昔洛韦;氧化锌;水杨酸锌;所有生育酚半琥珀酸异构体的锌盐;直链、支链、饱和和不饱和链 C2-C20 脂肪族羧酸的锌盐;丙酮酸锌;乳酸锌;锌酯复合物;以及乙酰丙酮酸锌和锌乙酰乙酸酯复合物;

[0128] 抗 HIV/AIDS 药物, 包括司他夫定、reverset (Pharmasset)、ACH-126443 (Achillion)、MTV-310 (Boehringer Ingelheim)、ZeritIR (d4tT) (Bristol-Myers Squibb)、Ziagen (GlaxoSmithKline)、Viroad (Gilead)、扎西他滨 (Roche)、Emtriva (Gilead)、地拉韦啉 (Pfizer)、AG-1549 (Pfizer)、DPC-083 (Bristol-Myers Squibb)、NSC-675451 (Advanced Life Sciences)、IMC-125 (Tibitec)、偶氮二酰胺、GPG-NH<sub>2</sub> (Tripep)、immunitin (Colthurst)、细胞糖脂 (Cytodyn)、HRG-214 (Virionyx)、MDX-010 (Gilead)、TXU-PAP (Wayne Hughes Inst)、阿地白介素 (Chiron)、BAY 50-4798 (Bayer)、BG-777 (Virocell)、Crixivan (Merck)、Fuzeon (Hoff-La Roche)、WF-10 (Oxo Chemie)、Ad5 Gag 疫苗 (Merck)、APL400-003 和 047 (Wyeth)、Remunex (Immune Response Corp.)、MVA-BN Nef (Bavarian Nordic)、GTU MultyHIV 疫苗 (FTT Biotech);

[0129] 胰岛素, 例如 Novolog (aspart)、Novolin R、Novolin N、Novolin L、Novolin 70/30 和 Novolog 70/30 (Novo Nordisk); Humalog (lispro) Humulin R、Humulin N、Humulin L、Humulin 50/50 和 70/30、以及 Humalog Mix 75/25 和 70/30 (Eli Lilly); Ultralente (Eli Lilly); Lantus (glargine, Aventis); 猪; 和牛胰岛素;

[0130] 胰高血糖素样肽-1 (Glp 1) 和类似物 (用于糖尿病治疗和食欲抑制、心脏保护) (参见 Keiffer 等, 20 Endocr Rev., 876-913 (1999)); Glp1 受体刺激剂, 例如 exendin-4、Exenatide 和 Exenatide LAR (Amylin Pharma); Liraglutide (NovoNordisk); ZP-10 (Zealnad Pharma); Glp-1- 白蛋白 (Conjuchem); 和 Dpp-IV 抑制剂 (抑制对 Glp-1 的酶攻击), 例如 LAF237 (Novartis); MK-0431 (Merck); BMS-477188 (Bristol-Myers Squibb); 和 GSK23A (GlaxoSmithKline);

[0131]  $\alpha$  雄核发育激动剂, 例如酒石酸溴莫尼定;  $\beta$  肾上腺素能阻滞剂, 例如倍他洛尔及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐; 左倍他洛尔及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐; 和马来酸噻吗心安;

[0132] 碳酸酐酶抑制剂, 例如布林唑胺; 多佐胺及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐; 和二氯苯二磺胺;

[0133] 肥大细胞稳定剂, 例如吡嘧司特及其钾盐; 奈多罗米及其钠盐; 色甘酸及其钠盐;

[0134] Miotics (胆碱酯酶抑制剂), 例如地美溴铵;

[0135] 前列腺素, 例如比马前列素; 曲伏前列素; 和拉坦前列素;

[0136] 抗组胺药, 例如奥洛他定及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐形式; 非索非那定及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐; 氮卓斯汀及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐; 苯海拉明及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐形式; 以及异丙嗪及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐形式;

[0137] 抗微管剂, 例如紫杉烷类, 包括紫杉醇 (Taxol, Bristol-Myers Squibb); 长春新碱 (Oncovin, Eli Lilly & Co.) 及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐形式; 长春碱 (Velbe, Eli Lilly & Co.) 及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐; 长春瑞滨 (Novelbinr, Fabre/GSK); 秋水仙素; 多西他赛 (Taxotere, Aventis); 109881 (Aventis); LIT 976 (Aventis); BMS 188797 (Bristol-Myers Squibb); BMS 184476 (Bristol-Myers Squibb); DJ 927 (Daiichi); DHA 紫杉醇 (Taxoprexin, Protarga); 埃博霉素类, 包括埃博霉素 (epothilone) B (EPO 906, Novartis/generic); BMS 247550 (Bristol-Myers Squibb); BMS 310705 (Bristol-Myers



Squibb) ;埃博霉素 D(KOS862, Kosan/generic) ;和 ZK EPO(Schering AG) ;

[0138] 抗肿瘤药,例如阿霉素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;伊达比星及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;柔红霉素及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;放线菌素 D;表柔比星及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;达卡巴嗪;普卡霉素;米托蒽醌 (Novantrone, OSI Pharmaceuticals) 及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;戊柔比星;阿糖胞苷;尼鲁米特;比卡鲁胺;氟他胺;阿那曲唑;依西美坦;托瑞米芬;来曲唑;他莫昔芬和柠檬酸他莫昔芬;替莫唑胺 (Temador) ;吉西他滨及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;托泊替康及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;长春新碱及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐;长春新碱脂质体 (Onco-TCS, Inex/Elan) ;甲氨蝶呤和甲氨蝶呤钠盐;环磷酰胺;雌莫司汀磷酸钠;亮丙瑞林和醋酸亮丙瑞林;戈舍瑞林和醋酸戈舍瑞林;雌二醇;乙炔雌二醇;Menest 酯化雌激素;Premarin 结合型雌激素;5- 氟尿嘧啶; bortezomib (Velcade, Millenium Pharmaceuticals) ;

[0139] 抗细胞凋亡剂,例如去甲基丙炔苯丙胺 (DES, RetinaPharma) ;

[0140] 醛糖还原酶抑制剂,例如 GP-1447(Grelan) ;NZ-314(仲班酸衍生物, NipponZoki) ;SG-210(Mitsubishi Pharma/Senju) ;和 SJA-7059 (Senju) ;

[0141] 抗高血压药,例如坎地沙坦西酯 (Atacand/Biopress, Takeda/AstraZeneca/Abbott) ;氯沙坦 (Cozaar, Merck) ;和赖诺普利 (Zestril/Prinivil, Merck/AstraZeneca) ;

[0142] 抗氧化剂,例如苯磷硫胺 (Albert Einstein Col. Of Med. /WorWag Pharma) ;抗坏血酸及其酯;生育酚异构体及其酯;以及雷索司特 (IRFI-005, BiomedicaFoscama) ;

[0143] 生长激素拮抗剂,例如奥曲肽 (Sandostatin, Novartis) ;和培维索孟 (Somavert, Pfizer/Genentech) ;

[0144] 玻璃体切除试剂,例如透明质酸酶 (Vitrax, ISTA Pharm. /Allergan) ;

[0145] 腺苷受体拮抗剂,例如 A2B 腺苷受体拮抗剂 (754, Adenosine Therapeutics) ;

[0146] 腺苷脱氨酶抑制剂,例如喷司他丁 (Nipent, Supergen) ;

[0147] 糖基化拮抗剂,例如吡多胺 (Pyridorin, Biostratum) ;

[0148] 抗老化肽,例如 Ala-Glu-Asp-Gly (Epitalon, St Petersburg Inst. Bioreg. andGeron) ;

[0149] 拓扑异构酶抑制剂,例如阿霉素 (Adriamycin/Caelyx, Pharmacia/generics) ;柔红霉素 (DaunoXome, Gilead/generics) ;依托泊苷 (Vepecid/Etopophos, Bristol-Myers Squibb/generics) ;伊达比星 (Idamycin, Pharmacia) ;伊立替康 (Camptosar, Pharmacia) ;托泊替康 (Hycamtin, GlaxoSmithKline) ;表柔比星 (Ellence, Pharmacia) ;和雷替曲塞 (Tomudex, AstraZeneca) ;

[0150] 抗代谢剂,例如甲氨蝶呤 (generic) 及其钠盐;5- 氟尿嘧啶 (Aducil, ICNPharmacia) ;阿糖胞苷 (Cytosar, Pharmacia/generic) ;氟达拉滨 (Fludara, Schering) 及其与酸的盐形式;吉西他滨 (Gemsar, Eli Lilly & Co.) ;卡培他滨 (Xeloda, Roche) ;和紫苏醇 (POH, Endorex) ;

[0151] 烷化剂,例如苯丁酸氮芥 (Leukeran, GlaxoSmithKline) ;环磷酰胺 (Cytosan, Pharmacia/Bristol-Meyers Squibb) ;methchloroethanine (generic) ;顺铂 (Platinal, Pharmacia/Bristol-Meyers Squibb) ;卡铂 (Paraplatin, Bristol-Myers Squibb) ; temozolomide (Temodar) 和奥沙利铂 (Sanofi-Synthelabs) ;

[0152] 抗雄激素类, 例如氟他胺 (Eulexin, AstraZeneca); 尼鲁米特 (Anandron, Aventis); 比卡鲁胺 (Casodex, AstraZeneca);

[0153] 抗雌激素类, 例如他莫昔芬 (Nolvadex, AstraZeneca); toremofine (Fareston, Orion/Shire); Faslodex (AstraZeneca); 阿佐昔芬 (Eli Lilly & Co.); Arimidex (AstraZeneca); 来曲唑 (Femera, Novartis); Lentaron (Novartis); Aromasin (Pharmacia); Zoladex (AstraZeneca); 拉索昔芬 (CP-366, 156, Pfizer); ERA-923 (LigandAVyeth); DCP 974 (DuPont/Bristol Myers Squibb); ZK 235253 (SheringAG); ZK1911703 (Shering AG); 和 ZK 230211 (Shering AG);

[0154] 癌基因活化抑制剂, 包括例如 Bcr-Abl 激酶抑制剂, 例如 Gleevec (Novartis); Her2 抑制剂, 例如曲妥单抗 (Herceptin, Genentech); MDX 210 (Medarex); E1A (Targeted Genetics); ME103 (Pharmexa); 2C4 (Genentech); C1-1033 (Pfizer); PK1 166 (Novartis); GW572016 (GlaxoSmithKline) 和 ME104 (Pharmexa); EGFr 抑制剂, 例如 Erbitux (Imclone/Bristol-Myers Squibb/Merck KGaA); EGFr 酪氨酸激酶抑制剂, 例如吉非替尼 (gefitinib) (Iressa ZD 1839, AstraZeneca); 西妥昔单抗 (Erbitux, Imclone/BMS/Merck KGaA); 埃罗替尼 (erlotinib) (Tarceva, OSI Pharmaceutical/Genentech/Roche); ABX-EGF (Abgenix); C1-1033 (Pfizer); EMD 72000 (Merck KGaA); GW572016 (GlaxoSmithKline); EKB 569 (Wyeth); PK1 166 (Novartis); 和 BIBX 1382 (Boehringer Ingelheim); 法尼基转移酶抑制剂, 例如 tipifamib (Zarnestra, Johnson & Johnson); ionafafnib (Sarasar, Schering-Plough); BMS-214, 662 (Bristol-Myers Squibb); AZ3409 (AstraZeneca); CP-609, 754 (OSI Pharmaceuticals); CP-663, 427 (OSI Pharmaceuticals/Pfizer); Arglabin (NuOncology); RPR-130401 (Aventis); A 176120 (Abbott); BIM 46228 (Biomeasure); LB 42708 (LG Chem); LB 42909 (LG Chem); PD 169451 (Pfizer); 和 SCH226374 (Schering-Plough); Bcl-2 抑制剂, 例如 BCL-X (Isis); ODN 2009 (Novartis); GX 011 (Gemin X); 和 TAS 301 (Taiho); 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 例如 flavopiridol (generic, Aventis); CYC202 (Cyciacel); BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb); BMS 239091 (Bristol-Myers Squibb); BMS 250904 (Bristol-Myers Squibb); CGP 79807 (Novartis); NP102 (Nicholas Piramal); 和 NU 6102 (AstraZeneca); 蛋白激酶 C 抑制剂, 例如 Affmitac (Isis, Eli Lilly & Co.); 米唑妥林 (PKC 412, Novartis/generic); 苔藓抑素 (NCI/GPC Biotech/generic); KW2401 (NCI/Kyowa Hakko); LY 317615 (Eli Lilly & Co.); 派立福辛 (ASTAMedica/Baxter/generic); 和 SPC 100840 (Sphinx);

[0155] 端粒末端转移酶抑制剂, 例如 GRN 163 (Geron/Kyowa Hakko) 和 G4T 405 (Aventis);

[0156] 抗体治疗, 包括赫赛汀 (Herceptin) (Genentech/Roche); MDX-H210 (Medarex); SGN-15 (Seattle Genetics); H11 (Viventia); Therex (Antisoma); rituximan (Rituxan, Genentech); Campath (ILEX Oncology/Millennium/Shering); Mylotarg (Celltech/Wyeth); Zevalin (IDEC Pharmaceuticals/Schering); 托西莫单抗 (Bexxar, Corixa/SmithKline Beecham/Coulter); 依帕珠单抗 (Lymphocide, Immunomedics/Amgen); Oncolym (Techniclone/Schering AG); Mab Hu1D 10 抗体 (Protein Design Laboratories); ABX-EGF (Abgenix); infleximab ( **Remicade®**, Centocor) 和 依那西普

(Enbrel, Wyeth-Ayerst) ;

[0157] 反义寡核苷酸,例如 Affinitac(Isis Pharmaceuticals/Eli Lilly & Co.) ;和 Genasence(Genta/Aventis) ;

[0158] 融合蛋白,例如地尼白介素 - 毒素连接物 (Ontak, Ligand) ;

[0159] 促黄体激素释放激素 (LHRH) 激动剂和促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂,例如戈舍瑞林 (Zoladex, AstraZeneca) ;亮丙瑞林 (Lupron, Abbott/Takeda) ;醋酸亮丙瑞林植入物 (Viadur, ALZA/Bayer 和 Atigrel/Eligard, Atrix/Sanofi-Synthelabo) ;和曲普瑞林 (Trelstar, Pharmaceuticals) ;

[0160] 酪氨酸激酶抑制剂 / 表皮生长因子受体抑制剂,例如吉非替尼 (gefitinib) (Iressa, AstraZeneca, ZD 1839) ;曲妥单抗 (Herceptin, Genentech) ;埃罗替尼 (erlotinib) (Tarceva, OSI Pharmaceuticals, OSI 774) ;西妥昔单抗 (Erbix, Imclone Systems, IMC 225) ;和 pertuzumab(Omnitarg, Genentech, 2C4) ;

[0161] 核糖核苷酸还原酶抑制剂,例如 gallium maltolate(Titan) ;

[0162] 细胞毒素,例如伊罗夫文 (MGI 114, MGI Pharma) ;

[0163] IL2 治疗剂,例如 Leuvectin(Vical) ;

[0164] 神经降压素拮抗剂,例如 SR 48692(Sanofi-Synthelabo) ;

[0165] 外周  $\sigma$  配基,例如 SR 31747(Sanofi-Synthelabo) ;

[0166] 内皮缩血管肽 ETA/ 受体拮抗剂,例如 YM-598(Yamanouchi) ;和阿曲生坦 (ABT-627, Abbott) ;

[0167] 抗高血糖药,例如二甲双胍 (Glucophage, Bristol-Myers Squibb) 及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐 ;和米格列醇 (Glyset, Pharmacia/Upjohn) ;

[0168] 抗青光眼试剂,例如多佐胺 (Cosopt, Merck) ;噻吗洛尔 ;倍他洛尔及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐 ;阿替洛尔 ;和 clorthalidone ;

[0169] 抗-(染色质修饰酶),例如 suberoylanilide hydroxamic acid(Aton/Merck) ;

[0170] 控制肥胖的试剂,例如胰高血糖素样肽、phendimetrazine 及其酒石酸盐、盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐 ;去氧麻黄碱及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐 ;和西布曲明 (Meridia, Abbott) 及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐 ;

[0171] 治疗贫血,例如重组人肾红细胞生成素  $\alpha$  (Epoen, Amgen) ;重组人肾红细胞生成素  $\alpha$  (Eprex/Procrit, Johnson & Johnson) ;重组人肾红细胞生成素  $\alpha$  (ESPO, Sankyo and Kirin) ;和 darbepoetin  $\alpha$  重组人肾红细胞生成素  $\alpha$  (Aranesp, Amgen) ;重组人肾红细胞生成素  $\beta$  (NeoRecormon, Roche) ;重组人肾红细胞生成素  $\beta$  (Epoen, Chugai) ;GA-EPO(Dynepo, TKT/Aventis) ;重组人肾红细胞生成素  $\omega$  (Elanex/Baxter) ;R 744(Roche) ;和 thrombopoetin(Genentech/Pharmacia) ;

[0172] 治疗呕吐,例如异丙嗪 (Phenergan, Wyeth) ;丙氯拉嗪 ;甲氧氯普胺 (Reglan, Wyeth) ;氟哌利多 ;氟哌啶醇 ;屈大麻酚 (Roxane) ;恩丹西酮 (ondasetron) (Zofran, GlaxoSmithKline) ;格拉司琼 (ganisetron) (Kytril, Roche) ;多拉司琼 (Anzemet, Aventis) ;吲地司琼 (NN-3389, Nisshin Flour/Kyorin) ;阿瑞吡坦 (aprepitant) (MK-869, Merck) ;帕洛诺司琼 (Roche/Helsinn/MGI Pharma) ;来立司琼 (FAES) ;诺匹坦铵 (nolpitantium) (SR 14033, Sanofi-Synthelabo) ;R1124(Roche) ;VML 670(Vernalis, Eli

Lilly & Co.) ;和 CP 122721 (Pfizer) ;

[0173] 治疗嗜中性白血球减少症,例如非格司亭 (Neupogen, Amgen) ;leukine (Immunex/Schering AG) ;非格司亭-PEG (Neulasta, Amgen) ;PT 100 (Point Therapeutics) ;和 SB 251353 (Glaxo SmithKline) ;

[0174] 肿瘤诱导性高钙血症的治疗,例如伊班膦酸 (Bonviva) (GlaxoSmithKline) ;伊班膦酸盐 (Bondronat, Roche) ;氨羟二磷酸二钠 (Aredia, Novartis) ;zoledronate (Zometa, Novartis) ;氯膦酸盐 (Bonfos, generic) ;伊卡膦酸盐 (Bisphonal, Yamanouchi) ;降钙素 (Miacalcitonon, Novartis) ;米诺膦酸 (minodronate) (YM529/Ono 5920, Yamanouchi/Ono) ;和抗-PTHrP (CAL, Chugai) ;

[0175] 抗凝血剂,例如阿加曲班 (GlaxoSmithKline) ;华法林 (Coumadin, duPont) ;肝素 (Fragmin, Pharmacia/Upjohn) ;肝素 (Wyeth-Ayerst) ;替罗非班 (Aggrastat, Merck) 及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐 ;双嘧达莫 (Aggrenox, Boehringer Ingelheim) ;阿那格雷 (Agrylin, Shire US) 及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐 ;依前列醇 (Flolan, GlaxoSmithKline) 及其盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐 ;依替巴肽 (Integrilin, COR Therapeutics) ;氯吡格雷 (Plavix, Bristol-Myers Squibb) 及其盐酸盐、硫酸盐或磷酸盐 ;西洛他唑 (Pletal, Pharmacia/Upjohn) ;阿昔单抗 (Reopro, Eli Lilly & Co.) ;和噻氯匹定 (Ticlid, Roche) ;

[0176] 免疫抑制剂,例如西罗莫司 (raparnycin, **Rapamune®**, Wyeth-Ayerst) ;他克莫司 (Prograf, FK506) ;和环孢菌素 ;

[0177] 组织修复剂,例如 Chrysalin (TRAP-508, Orthologic-Chrysalis Biotechnology) ;

[0178] 抗银屑病药物,例如蒽林 ;维生素 D3 ;环孢菌素 ;甲氨蝶呤 ;阿维 A 酯,水杨酸 ;异维 A 酸 ;和皮质激素 ;

[0179] 抗痤疮药,例如,维 A 酸 ;过氧苯甲酰 ;硫-间苯二酚 ;壬二酸 ;克林霉素 ;红霉素 ;异维 A 酸 ;四环素 ;米诺环素 ;

[0180] 抗皮肤寄生虫试剂,例如扑灭司林和噻苯达唑 ;

[0181] 治疗脱发,例如米诺地尔和非那雄胺 ;

[0182] 避孕药,例如,甲羟孕酮 ;norgestimol ;去氧孕烯 ;左炔诺孕酮 ;炔诺酮 ;炔诺酮 ;炔诺醇 ;和乙炔雌二醇 ;

[0183] 戒烟治疗,例如,尼古丁 ;丁氨苯丙酮 ;和丁螺环酮 ;

[0184] 治疗勃起障碍,例如前列地尔 ;和 Sildenafil ;

[0185] DNA- 烷基转移激动剂,包括替莫唑胺 ;

[0186] 金属蛋白酶抑制剂,例如马立马司他 ;

[0187] 用于控制皱纹、膀胱前列腺和骨盆底病症的药物,例如肉毒杆菌毒素 ;

[0188] 用于控制子宫平滑肌瘤的药物,例如吡非尼酮、人干扰素- $\alpha$ 、GnRH 拮抗剂、Redoxifene、雌激素受体调节剂 ;

[0189] 转铁蛋白激动剂,包括 TransMID (Xenova, Biomedix) ;Tf-CRM107 (KS Biomedix) ;

[0190] 白介素-13 受体激动剂,例如 IL-13-PE38QQR (Neopharm) ;

[0191] 核酸,例如小干扰 RNA (siRNA) 或 RNA 干扰 (RNAi),具体地说,例如干扰 VEGF 表达的 siRNA ;

[0192] 和精神治疗药物,包括抗焦虑药,例如氯氮卓;地西洋;氯氮卓盐;氟西洋;哈拉西洋;普拉西洋;氯西洋 (clorazepam);夸西洋;阿普唑仑;劳拉西洋;奥沙西洋;替马西洋;和三唑仑;以及抗精神病药物,例如氯丙嗪;硫利达嗪;美索达嗪;三氟丙拉嗪 (trifluorperazine);氟奋乃静;洛沙平;吗茛酮;替沃噻吨;氟哌啶醇;匹莫齐特;和氯氮平。

[0193] 本领域普通技术人员将理解,任何上述活性剂可与本发明药物制剂组合或混合使用。这些化合物或组合物可以单一制剂形式递送,或者可表现为同时或在分离的时间点递送的不同制剂以影响所需的治疗结果。此外,许多上述试剂具有一种以上的活性或具有一种以上的治疗用途,因此,它们所归属的具体分类绝不是限制性的。类似地,可以单一或多制剂形式组合或混合使用各种可生物降解的生物相容赋形剂,如特定使用者所需的那样。本领域普通技术人员根据本说明书,无需过多实验可以确定这些活性剂与赋形剂的化合物或组合物。

[0194] 可采用本领域普通技术人员已知的方法将本发明制剂灭菌备用。一些实施方式的非正式研究中采用了高压灭菌和电子束方法,并没有出现显著的影响。类似地,非正式稳定性研究表明一些实施方式具有可接受的稳定性。此外,各试样和各批间的重现性非常良好,标准差小于5%或更好。因此,标准药物制造技术可容易地应用于本文所述技术。

[0195] 本发明一个示例性实施方式包含活性剂地塞米松和赋形剂苯甲酸苄酯。地塞米松是一种糖皮质激素,典型地以醋酸盐或磷酸氢二钠的形式使用。糖皮质激素是抑制对各种机械、化学或免疫因素发生炎症反应的肾上腺皮质类固醇。地塞米松的给药可以是局部、眼周、全身(口服)或玻璃体内的。剂量随治疗状态和个体患者反应而变化。在眼科学中,自从1957年引入0.1%地塞米松磷酸钠溶液(Decadron®, Merck & Co.)以来得到了广泛的使用。眼用剂量取决于治疗的病症。为控制前房炎症,局部剂量通常为1滴,一天4次直到外科手术后一个月(大约每天0.5毫克)。为了控制后段炎症,眼周注射4毫克地塞米松,或以分份剂量的形式每天口服给予0.75-9毫克地塞米松也是常用的。玻璃体内注射0.4毫克地塞米松已与抗生素联合给予,用于治疗眼内炎。

[0196] 苯甲酸苄酯(CAS 120-51-4, FW 212.3)。在过去,据报道口服给予苯甲酸苄酯可有效治疗肠、支气管、泌尿疾病,但其应用已被更有效的药物所代替。目前,局部应用作为疥疮和虱病的治疗。Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 1630(第6版,1980);FDA批准,Fed Reg. 310.545(a)(25)(i)。已批准苯甲酸苄酯在食品中以微量形式用作调味剂(FDA, Title 21, 第3卷,第I章,B副章,部分172(F), § 172.515),以及用于可注射药物制剂的溶剂中的组分(例如参见Faslodex®和Delestrogen®)。

[0197] 苯甲酸苄酯是相对无毒的液体,当局部应用于眼睛时不会导致损伤。Grant, TOXICOLOGY OF THE EYE 185(第2版,1974)。估计它在人体中的口服Ld<sub>50</sub>为0.5-5.0g/kg。Gosselin等,II CLIN TOX OF COMMERCIAL PROD. 137(第4版,1976)。在体内,苯甲酸苄酯快速水解形成苯甲酸和苯甲醇。随即苯甲醇氧化形成苯甲酸,然后与葡糖醛酸偶联并以苯甲酰葡萄糖醛酸的形式在尿中排泄。在较低的程度,苯甲酸与甘氨酸偶联并以马尿酸的形式在尿中排泄。HANDBOOK OF PESTICIDE TOXICOLOGY 1506(Hayes & Laws 编,1991)。

[0198] 当地塞米松与苯甲酸苄酯混合时可形成均一的悬浮液。25%的制剂可容易地注射。例如,当将悬浮液缓慢注射入眼睛后段时,在玻璃体中形成均一的球状沉积物(储库)。

储库保持其完整性,通过检眼镜尚未观察到体内“破裂”。然后,地塞米松缓慢释放进入后段玻璃体液。地塞米松和苯甲酸苄酯最终代谢形成在尿中排泄的副产物。

[0199] 类似地,曲安奈德(TA)在苯甲酸苄酯中形成可注射的悬浮液,体内保持其完整性。在涉及眼内注射TA/苯甲酸苄酯制剂的兔试验中,如下所述,体内观察到TA接近零级释放,持续一年以上(数据未示出)。较小的剂量导致更快速的释放曲线,使得TA在6个月的时间内释放(数据未示出)。Dex和TA制剂都可用于在内障外科手术或置换术后治疗眼睛。

[0200] 本发明的一方面提供了一种包含活性剂和LSBB赋形剂的组合物,可用于治疗内障外科手术导致的虹膜新生血管形成,视网膜中央静脉阻塞中的黄斑水肿,细胞移植(视网膜色素细胞移植),囊样黄斑水肿,假晶状体囊样黄斑水肿,糖尿病黄斑水肿,眼球软化前眼张力过低,增殖性玻璃体视网膜病变,增殖型糖尿病视网膜病变,渗出性与年龄相关的黄斑退行性改变,广泛渗出性视网膜脱离( Coat' s病),糖尿病视网膜水肿,弥漫性糖尿病黄斑水肿,缺血性眼病,慢性局部免疫性角膜移植反应,新生血管性青光眼,睫状环玻璃体切除(对于增殖型糖尿病视网膜病变),增殖型玻璃体视网膜病变的睫状环玻璃体切除,交感性眼炎,中间葡萄膜炎,慢性葡萄膜炎,眼内感染如眼内炎,伊尔文-盖斯综合征。

[0201] 本发明的另一个实施方式提供生育酚和/或生育三烯酚及其酯与胰岛素的制剂和应用,用于胰岛素的经皮递送以控制糖尿病。生育酚和/或生育三烯酚及其酯具有运载治疗剂通过皮肤进入体内的杰出能力,尤其是中等分子量的蛋白质如胰岛素。事实上,考虑可有许多其它治疗剂(例如,类固醇、NSAID、抗生素、激素、生长因子、抗癌剂等),可以与生育酚和/或生育三烯酚及其酯有效地经皮递送制剂。

[0202] 绕过口服药物递送导致的肝脏酶转化和肠内消化进程(也可引起胃部不适)的优点促进了研究,以发现替代方法。初期例子是糖尿病的胰岛素治疗。一些胰岛素疗法目前状态的指导和综述是:Owens,1 Nature Reviews/Drug Discovery529-540(2002); Cefalu,113(6A)Am J Med 25S-35S(2002);Nourparvar等,25(2)Trends Pharmacol Sci, 86-91(2004)。为了避免每天多次痛苦的皮下注射,产生了替代途径,例如含服/舌下、直肠、鼻内、肺和经皮。但是尚未发现完全可接受的替代注射的方式。最有希望的是经肺系统(Exubra,Pfizer/Aventis;AERxiDMS,Aradigm/Novo Nordisk)和本文所述的涉及生育酚和/或生育三烯酚及其酯用作治疗剂的穿透载体的新型经皮递送制剂。

[0203] 胰岛素和其它治疗剂的简单无痛经皮递送的愿望促进了多年来许多经皮方法的发展(离子电渗疗法(电荷);超声透入疗法(超声);光增强疗法(脉冲激光);热;转移体(脂囊泡);和促渗剂(DMSO,NMP等)),但结果都不完善。认为经皮递送受到皮肤对大分子亲水多肽如胰岛素相对不透性的阻碍。然而,当以与 $\alpha$ -醋酸生育酚的紧密混合物形式应用在皮肤上时,本发明可提供以缓释方式递送进入血流的有效水平的胰岛素。在小鼠模型中,当以与 $\alpha$ -醋酸生育酚的紧密混合物形式应用在小鼠皮肤上时,有效水平的胰岛素以缓释方式被递送入小鼠血流。

[0204] 因为长期以来生育酚用作防晒和化妆品制剂的成分,存在许多生育酚应用于皮肤以及显示其迁移通过皮肤的参考文献。例如参见Zondlo,21(增补3)Int JToxicol, 51-116(2002)。这些报道显示生育酚可容易且安全地透过皮肤,但都没有公开生育酚作为治疗剂的渗透促进剂或载体穿过皮肤进入体内的任何应用。事实上,近来对102种经皮药

物递送的化学渗透促进剂的综述并没有提及生育酚或生育三烯酚。Karande 等,102(13) Proc Natl Acad Sci USA,4688-93(2005)。

[0205] 允许治疗剂容易且有效地转移透过皮肤进入体内的生育酚制剂可采用  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  生育酚的 d,l 和 dl 异构体及其酯(甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、C4-C20 直链和支链脂肪酸酯、马来酸酯、丙二酸酯、反丁烯二酸酯、琥珀酸酯、抗坏血酸酯和烟酸酯); $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  生育三烯酚的 d,l 和 dl 异构体及其酯(甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、C4-C20 直链和支链脂肪酸酯、马来酸酯、丙二酸酯、反丁烯二酸酯、琥珀酸酯、抗坏血酸酯和烟酸酯)。

[0206] 进一步与生育酚有关,本发明的另一个实施方式提供了 2-乙酰氧基苯甲酸及其脂肪族酯与生育酚和生育三烯酚和甘草提取物的制剂。具体地说,该方面提供了采用生育酚和 / 或生育三烯酚和 / 或甘草提取物与 2-乙酰氧基苯甲酸(2-ABA) 及其一些脂肪族酯的可注射、可吸收或局部制剂,具有所有众所周知的 2-ABA 及其脂肪族酯的医疗优点,同时基本上避免了通常与 2-ABA 自身的消化相关的胃肠道毒性。

[0207] 与近年来开发的特异性 COX-2 抑制非甾体抗炎药如塞来考昔、罗非考昔等不同,相信多年来与 2-ABA 的药物经历已很好地明确了其优点和缺点。特异性 COX-2 抑制剂的全部优点和问题仍在发现中。关于“传统”NSAID 如 2-ABA、布洛芬、萘普生、酮洛芬、双氯芬酸、吲哚美辛等,越来越多的证据表明它们对胃和小肠的损伤。虽然特异性 COX-2 抑制剂已显示比 2-ABA 少的胃肠道问题,但出现了与特异性 COX-2 抑制剂相关的严重心血管问题。对于 2-ABA 来说,其通常镇痛抗炎作用是众所周知的;随着 COX-1 和 COX-2 抑制剂的化学性质的揭示,与 COX-1 抑制相关的心脏保护性与 COX-2 特异性抑制剂的心血管安全性问题形成鲜明对比。2-ABA 的胃肠道毒性是因为其 COX-1 抑制。事实上,塞来考昔、罗非考昔等较低数量级的胃肠道及类似问题是由于其仅 COX-2 抑制。但是,有趣的是,在 COX-1 致病动物中常出现的肠问题指出了 2-ABA 胃肠道毒性的更微妙的原因。COX-1 和 2 酶的伴随抑制可能是该原因。

[0208] 无论 2-ABA 胃肠道毒性的机制如何,2-ABA 在体内其它区域中显示的优点鼓励寻找使该分子通过肠道而不造成损伤的方法。当然,注射或局部应用可避开胃肠道,但主要给药模式是口服摄取。已报道了降低口服摄取的 2-ABA 肠道刺激的三种截然不同的方法。第一种,也是最成功的,是由 Rainsford 和 Whitehouse 在 1980(10(5) Agents and Actions, 451-56) 中报道的大鼠和猪的研究中的发现,2-ABA 的甲酯、乙酯和苯酯实际上不具有引起胃溃疡的活性,而仍然具有几乎所有 2-ABA 的抗炎性质。意外地,2-ABA 酯口服给药的研究没能进一步深入。已报道了局部应用 2-ABA 酯来控制痤疮、防晒、缓解虫咬。参见美国专利 4,244,948、4,454,122 和 3,119,739。第二种降低 2-ABA 胃不良应激的方法推荐富含生育酚和 / 或生育三烯酚的饮食,导致损伤形成降低约 30% -40%,不像 2-ABA 酯那样广泛。例如参见 Jaarin 等,13(增补) Asia Pac J Clin Nutr,5170(2004);Nafeeza 等,11(4) Asia Pac J Clin Nutr 309-13(2002);Sugimoto 等,45(3) Dig Dis Sci,599-605(2000);Stickel 等,66(5) Am J Clin Nutr 1218-23(1997)。第三种降低胃不良应激的方法是伴随口服给予甘草提取物(甘草皂苷)与 2-ABA。Rainsford & Whitehouse,21 Life Sciences 371-78(1977);Dehpour 等,46J Pharm Pharmacol 148-49(1994)。与单独 2-ABA 相比,这可降低溃疡 66% -80%。尚未尝试将 2-ABA 或其酯、生育酚(或其乙酸酯)和 / 或生育三烯酚(或其乙酸酯)以及甘草提取物组合在一起的制剂。

[0209] 通过直接注射治疗眼或关节炎疾患可避免摄取途径的胃不良应激和全身暴露不良。摄取人体通常处方的 2-ABA 剂量 (0.650-1.3 克) 可导致血浆中组合的 2-ABA/2-羟基苯甲酸 (2-HBA) 水平约为 20-100 微克/毫升。Kralinger 等, 350 *ophthalmic Res* 107 (2003)。兔眼研究表明, 在该血浆水平下 2-ABA/2-HBA 在玻璃体中的粘度为 5-10 微克/毫升。2-ABA 水平比 2-HBA 水平要低的多, 因为 30 分钟内血浆中约 97% 的 2-ABA 水解形成 2-HBA。一旦剩余的 2-ABA 到达玻璃体, 在该环境中其水解速率大大降低。玻璃体中初始水平 4 微克/毫升在 1.5-2 小时内减半。没能很好地确定 2-HBA 的半衰期, 因为其初始浓度由于 2-ABA 转化形成 2-HBA 而增加; 但半衰期大概是 2-ABA 的两倍。Valeri 等, 6(3) *Lens & Eye Toxicity Res* 465-75 (1989)。这就突出了直接注射超过口服 (全身) 给药的一个优点: 注射避免了 2-ABA 在到达靶部位之前水解过程中乙酰基的大量损失。已显示 2-ABA 抗炎作用的主要方法是其不可逆地将乙酰基插入 COX1 和 2 酶中灭活这些酶的能力。Roth & Majerus, 56 *J Clin Invest* 624-32 (1975)。在眼中该反应的 ID50 确定为 0.9-9.0 微克/毫升。Higgs 等, 6(增补) *Agents & Actions* 167-75 (1979)。Kahler 等, 262(3) *Eur J Pharmacol* 261-269 (1994)。

[0210] 眼中可注射缓释 (ISR) 2-ABA 制剂的一个例子是将 1.0 毫升含 1.67 毫克的硅油填充注射入兔眼玻璃体房中。试验中仅测定 2-HBA, 观察到 6 小时内初始突释 640 微克/毫升。20 小时后 2-HBA 降低至 20 微克/毫升, 120 小时后降低至 5 微克/毫升。Kralinger 等, 21(5) *Retina* 513-20 (2001)。在 ISR 制剂中使用 2-ABA 乙酯可得到比 2-ABA 长的半衰期 (较长的持续递送), 因为酯的疏水性增加。并且, 将 2-ABA 酯或 2-ABA 包含入疏水赋形剂如生育酚 (或其乙酸酯) 或生育三烯酚 (或其乙酸酯) 中可产生更长的持续递送。

[0211] 由摄取 650 毫克剂量的 2-ABA 得到的 2-ABA 和 2-HBA 在血液和滑液 (人膝关节) 中的分布试验显示, 2-ABA 在 7.7 分钟时的最大血浆水平 3.3 微克/毫升, 2-HBA 在 10.9 分钟时的最大血浆水平 23 微克/毫升。2-ABA 在 19.4 分钟时的最大滑液水平为 2.5 微克/毫升, 2-HBA 在 21.9 分钟时的最大滑液水平为 14.5 微克/毫升。Soren, 6(1) *Scand J Rheumatol* 17-22 (1977)。75 分钟后 2-ABA 在血中消失, 2.3-2.4 小时后在滑液中消失。将 20 微克/毫升 2-ABA 注射入成人膝关节 33 毫升滑液的试验也揭示组合的 2-ABA/2-HBA 的平均半衰期为 2.4 小时。Owen 等, 38 *Br J Clin Pharmacol* 347-55 (1994); Wallis 等, 28 *Arthritis Rheum* 441-49 (1985)。

[0212] 除了上文提及的与包括局部应用 2-ABA 酯制剂的抗炎疗法有关的参考文献之外, 还存在涉及 2-ABA 酯 (美国专利 3,119,739, 美国专利申请公开 2002-0013300) 或 2-ABA (美国专利 4,126,681) 用作皮肤刺激或伤口愈合镇痛药的其它参考文献。然而, 其它报道揭示局部应用 2-ABA 缓解虫咬疼痛 (Balit 等, 41(6) *Toxicol Clin Toxicol* 801-08 (2003)) 或变态反应 (Thomsen 等, 82 *Acta Derm Venereol* 30-35 (2002)) 的效果较差。皮肤应用 2-ABA 的氯仿溶液 (Kochar 等, 47(4) *J Assoc Physicians India* 337-40 (1999)) 或 2-ABA 在市售皮肤润湿剂中的浆液 (Balakrishnan 等, 40(8) *Int J Dermatol* 535-38 (2002)) 发现缓解急性疱疹神经疼痛较好的效果。应注意, 大多数该类报道的制剂包含水。因此, 除非制备后立即使用这些制剂, 2-ABA 或其酯很可能显著水解除去乙酰基, 得到效力较低的 2-HBA 衍生物。为实现有用的储存期, 局部 2-ABA 和 2-ABA 酯制剂中需要非水或非醇透过辅料。

[0213] 因此, 在本发明的实施方式中, 制剂中使用的组分选自以下两组:



[0214] 组 I: 2-乙酰氧基苯甲酸, 2-乙酰氧基苯甲酸甲酯, 2-乙酰氧基苯甲酸乙酯, 2-乙酰氧基苯甲酸正丙酯, 2-乙酰氧基苯甲酸异丙酯, 2-乙酰氧基苯甲酸正丁酯, 2-乙酰氧基苯甲酸异丁酯。

[0215] 组 II:  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  生育酚的 d、l 和 dl 异构体及其乙酸酯;  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  生育三烯酚的 d、l 和 dl 异构体及其乙酸酯; 以及甘草提取物或脱甘草化 (deglycyrrhized) 甘草提取物。

[0216] 因此, 本发明的一方面涉及选自组 I 的化合物与选自组 II 的化合物的新型混合物, 产生基本上具有所有 2-ABA 的有益治疗性质但 2-ABA 相关胃不良应激大大减少直到消失的口服给药制剂。这些用于摄取的新型制剂的一般组成是 350pts/wt 2-ABA 或 400-500pts/wt 2-ABA 酯与 40-400pts/wt 生育酚或其乙酸酯加 35-110pts/wt 生育三烯酚或其乙酸酯加 400-400pts/wt 甘草提取物或脱甘草化甘草提取物的混合物。含生育酚和生育三烯酚混合物的方便来源或是棕榈籽油提取物 (Carotech Inc. 等供应商) 或米糠油提取物 (Eastman Chemicals 等供应商)。一些证据优选棕榈籽油, 因为它具有较高的  $\delta$  生育三烯酚含量。Theriault 等, 32(5) Clin Biochem 309-19(1999); Yap 等, 53(1) J Pharm Pharmacol 67-71(2001)。

[0217] 制剂的一个非限制性例子是: 350 毫克 2-ABA (或 400 毫克 2-ABA 乙酯); 200 毫克生育酚 / 生育三烯酚 (棕榈籽油提取物); 和 125 毫克甘草提取物。该制剂可方便地包含在明胶胶囊中, 每天按照需要摄取 1-8 个胶囊以缓解人体或动物体内的炎症状态。

[0218] 本发明的另一方面涉及 2-ABA 或 2-ABA 酯与生育酚或生育酚乙酸酯的新型缓释混合物, 用于眼内或关节内注射作为人体或动物眼睛或关节炎状态的治疗。这些组分在制剂中含量的一般范围为 5-95pts/wt 2-ABA 酯或微粉化 2-ABA 和 95-5pts/wt 生育酚或其乙酸酯。制剂的一个非限制性例子是: 250pts/wt 2-ABA 乙酯或微粉化 2-ABA; 400pts/wt  $\alpha$ -dl 或 d-生育酚乙酸酯。该制剂可由 20 号-30 号注射针以 10-100 毫克等分试样注入眼睛玻璃体房, 以提供治疗水平的 2-ABA 或其酯在 10 天到 1 年时间内的持续释放。类似地, 可将 10-3000 毫克的制剂注射入人体或动物关节的滑液腔中, 以提供在 10 天到 1 年时间内的抗炎治疗。

[0219] 本发明的又一方面涉及 5-95pts/wt 2-ABA 或其酯与 95-5pts/wt 生育酚、生育酚乙酸酯和 / 或生育三烯酚、生育三烯酚乙酸酯的新型制剂, 用于透过人体或动物皮肤的局部应用, 以缓解皮肤或关节中的炎症或疼痛。同样, 生育酚和生育三烯酚的方便来源是棕榈籽油或米糠油提取物。特定的非限制性制剂是: 60pts/wt 2-ABA 乙酯或微粉化 2-ABA; 40pts/wt 棕榈籽油提取物。

[0220] 无需进一步加工, 本领域技术人员根据上述说明可以最大程度利用本发明。下面的实施例仅仅是示例性的, 而不是以任何方式限制本说明的其余部分。

## 实施例

[0221] 实施例 1: 在 65°C 下 96 小时, 从 1,3-丙二醇制备聚(碳酸 1,3-丙二醇酯) I。

[0222] 在 23.6 克 (0.2 摩尔) 碳酸二乙酯 (b. p. 128°C) 中加入含 0.05 克 (1.25 毫摩尔) 金属钠的 15.2 克 (0.2 摩尔) 1,3-丙二醇, 得到两个液相。将该反应物置于 65°C 烘箱的开放容器中, 不时震荡。12 小时后, 反应物形成重 38.0 克的均匀溶液。整个反应中由于乙醇

损失 0.4 摩尔 (18.4 克) 的理论重量为 20.4 克。继续加热和不时震摇, 24 小时产生 27.0 克, 48 小时 23.2 克, 72 小时 21.4 克, 96 小时 17.4 克。将 15 毫升 5% 醋酸水溶液加入到两相中洗涤产物油。顶层是水溶性相。用 15 毫升水洗涤 10.5 毫升底层相, 得到 7.5 毫升非水溶性油形式的聚(碳酸 1,3-丙二醇酯)低聚物。

[0223] 实施例 2: 在 110-150°C 下 26 小时, 从 1,3-丙二醇制备聚(碳酸 1,3-丙二醇酯) II。

[0224] 将含 0.1 克金属钠 (2.5 毫摩尔) 和 118 克 (1.0 摩尔) 碳酸二乙酯的 76 克 (1.0 摩尔) 1,3-丙二醇混合物加热至 110°C。一旦反应物达到 60°C, 形成均匀溶液。加热 8 小时后, 反应物损失 48 克 (52% 乙醇的理论含量)。然后将温度升高到 150°C。10 小时后, 反应物又损失 46 克。产品液滴完全溶解在水中。将所得 97 克油与 6 克 (0.05 摩尔) 碳酸二乙酯混合, 在 150°C 下加热所得溶液并不时搅拌。

[0225] 8 小时后, 发现所得浆液部分不溶于水。产物用 100 毫升 5% 醋酸水溶液洗涤, 然后用 100 毫升水洗涤四次, 得到 46.1 克淡黄色的粘稠油 (46.1/102 = 45% 产率)。

[0226] 实施例 3: 从二-1,2-丙二醇制备聚(碳酸二-1,2-丙二醇酯)。

[0227] 在 59.0 克 (0.5 摩尔) 碳酸二乙酯中加入 67.0 克 (0.5 摩尔) 已与 0.02 克钠反应形成均匀溶液的二-1,2-丙二醇。将反应物置于 100°C 的开口烧瓶中。12 小时后, 溶液损失 23.4 克 (约为 46 克乙醇理论含量的 50%)。150°C 下再 15 小时后, 反应物共损失 53.2 克, 得到部分不溶于水的浆液。产物用 100 毫升 5% 的醋酸水溶液洗涤, 再用 100 毫升水洗涤四次, 得到 25.2 克无色粘稠的水不溶性液体聚(碳酸二-1,2-丙二醇酯)低聚物。

[0228] 实施例 4: 从三-1,2-丙二醇制备聚(碳酸三-1,2-丙二醇酯)。

[0229] 在 0.1 克金属钠中加入 96.0 克 (0.5 摩尔) 三-1,2-丙二醇。5 分钟后, 钠反应产生淡黄色油。将 59.0 克 (0.5 摩尔) 碳酸二乙酯加入到该液体中, 将所得均匀溶液在开口烧瓶中加热至 110°C。6 小时后, 反应物损失 28.0 克 (61% 的理论量)。然后将黄色溶液在 125°C 下加热 8 小时, 这时反应物共损失 48 克 (104% 的理论量)。另外加入 6.0 克 (0.5 摩尔) 碳酸二乙酯并将温度升高到 150°C。6 小时后, 粘稠黄棕色产物溶液用 100 毫升 5% 的醋酸水溶液洗涤, 再用 100 毫升水洗涤四次, 得到 48 克粘稠橘色的水不溶性液体低聚物。

[0230] 实施例 5: 测定地塞米松或曲安奈德从其缓释制剂 (SRF) 释放曲线的分析过程。

[0231] 标记用于释放研究的小管并记录各管重量。在各管中加入 3-4 克 0.9% 盐水溶液并记录重量。然后, 将 SRF 注入或置于小管底部。记录 SRF 的重量。再加入一定量的 0.9% 盐水溶液直到共 10 克盐水。将所得小管保存在 37°C 孵育箱或水浴中。定期取样, 用 HPLC 装置测定地塞米松或曲安奈德的释放曲线。根据以下过程进行取样操作: 使用一次性地吸管, 从各管小心吸取 8 克含地塞米松或曲安奈德的盐水溶液。然后再将 8 克 0.9% 的盐水溶液加入到个管中。取样后将小管保存在 37°C 下。

[0232] 采用带有自动采样器的 Beckman Gold 设备进行 HPLC 分析。准备了三种不同浓度的地塞米松或曲安奈德在水中的校准物。将校准物和样品分别注入含保护柱 (C18, 4.6mmx1cm) 的 C18 柱 (Rainin, 250x4.6mm) 进行分析。用 45% (或 50%) 乙腈 / 水流动相洗脱柱, 流速 1.0 毫升 / 分钟, 室温下允许时间 7 (或 6) 分钟。检测器波长采用 238nm。采用 Beckman Gold 设备的软件, 由标准曲线计算各样品中地塞米松或曲安奈德 (保留时间, 6-4 分钟) 的浓度。

[0233] HPLC 运行期间设定清洗 HPLC 柱的洗涤程序。每三或四次注射后,将含 20 微升乙腈的样品注到柱上,用 99% 乙腈 / 水流动相洗脱柱,流速 1 毫升 / 分钟,运行时间 7 分钟。然后,通过注入 20 微升乙腈,用 45% (或 50%) 乙腈 / 水洗脱,流速 1 毫升 / 分钟,运行时间 7 分钟,使柱平衡回到初始流动相。

[0234] 记录 HPLC 确定的取样时间和活性成分 (例如地塞米松或曲安奈德) 浓度并列表。由 Microsoft Excel 软件程序各自计算百分药物释放和药物释放的量。

[0235] 实施例 6 :制备地塞米松在聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) I 中的混合物及其释放曲线。

[0236] 制备 10% 地塞米松在聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) I 中的混合物 :将 1 份重量的地塞米松与 9 份重量实施例 1 制备的聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) I 混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 1 所示。

[0237] 制备 20% 地塞米松在聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) I 中的混合物 :将两份重量的地塞米松与 8 份重量实施例 1 制备的聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) I 混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 1 所示。

[0238] 实施例 7 :制备地塞米松在聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) II 中的混合物及其释放曲线。

[0239] 制备 5% 地塞米松在聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) II 中的混合物 :将 1 份重量的地塞米松与 19 份重量实施例 2 制备的聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) II 混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 2 所示。

[0240] 制备 10% 地塞米松在聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) II 中的混合物 :将 1 份重量的地塞米松与 9 份重量实施例 2 制备的聚 (碳酸 1,3- 丙二醇酯) II 混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 2 所示。

[0241] 实施例 8 :制备地塞米松在聚 (碳酸二 -1,2- 丙二醇酯) 中的混合物及其释放曲线。

[0242] 制备 5% 地塞米松在聚 (碳酸二 -1,2- 丙二醇酯) 中的混合物 :将 1 份重量的地塞米松与 19 份重量实施例 3 制备的聚 (碳酸二 -1,2- 丙二醇酯) 混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 3 所示。

[0243] 制备 10% 地塞米松在聚 (碳酸二 -1,2- 丙二醇酯) 中的混合物 :将 1 份重量的地塞米松与 9 份重量实施例 3 制备的聚 (碳酸二 -1,2- 丙二醇酯) 混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 3 所示。

[0244] 制备 20% 地塞米松在聚 (碳酸二 -1,2- 丙二醇酯) 中的混合物 :将 2 份重量的地塞米松与 8 份重量实施例 3 制备的聚 (碳酸二 -1,2- 丙二醇酯) 混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 3 所示。

[0245] 实施例 9 :制备地塞米松在聚 (碳酸三 -1,2- 丙二醇酯) 中的混合物及其释放曲线。

[0246] 制备 5% 地塞米松在聚 (碳酸三 -1,2- 丙二醇酯) 中的混合物 :将 1 份重量的地塞米松与 19 份重量实施例 4 制备的聚 (碳酸三 -1,2- 丙二醇酯) 混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 4 所示。

[0247] 制备 10% 地塞米松在聚 (碳酸三 -1,2- 丙二醇酯) 中的混合物 :将 1 份重量的地塞米松与 9 份重量实施例 4 制备的聚 (碳酸三 -1,2- 丙二醇酯) 混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 4 所示。

[0248] 实施例 10 :制备地塞米松在苯甲酸苄酯中的混合物及其释放曲线。

[0249] 为制备 20%地塞米松在苯甲酸苄酯中的混合物,将 2 份重量的地塞米松与 8 份重量的苯甲酸苄酯混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 5 所示。

[0250] 在类似于 20%制剂的条件下制备含 5%和 50%地塞米松的苯甲酸苄酯制剂,只是地塞米松/苯甲酸苄酯的重量比不同。制备 5%和 50%地塞米松在苯甲酸苄酯中的混合物,将所得混合物等分并取小部分测定释放曲线,如图 5 所示。

[0251] 地塞米松在苯甲酸苄酯中形成均一悬浮液。25%的制剂可容易地注射。当将悬浮液缓慢注入眼后段时,在玻璃体中形成均一的球状沉积物(储库)。然后,地塞米松缓慢释放进入后段玻璃体液。地塞米松和苯甲酸苄酯最终代谢成副产物,在尿中排泄。

[0252] 实施例 12 :制备地塞米松在二苯甲酸二甘醇酯中的混合物及其释放曲线。

[0253] 将 1 份重量的地塞米松(Dex)与 9 份重量的二苯甲酸二甘醇酯混合,制备 10%地塞米松在二苯甲酸二甘醇酯中的混合物。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 6 所示。

[0254] 采用类似于 10% Dex/二苯甲酸二甘醇酯制剂的条件,只是重量比不同,制备 5%和 25% Dex/二苯甲酸二甘醇酯制剂。将所得混合物等分并取小部分测定释放曲线,如上所述。所得释放曲线如图 6 所示。

[0255] 实施例 13 :制备曲安奈德在二苯甲酸二甘醇酯中的混合物及其释放曲线。

[0256] 制备 5%、10%和 25%曲安奈德在二苯甲酸二甘醇酯中的混合物:分别将 0.5、1.0 或 2.5 份重量的曲安奈德与 9.5、9.0 或 7.5 份重量的二苯甲酸二甘醇酯混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如上所述。所得释放曲线如图 7 所示。

[0257] 实施例 14 :制备地塞米松在 d-生育酚或 d, l-生育酚乙酸酯中的混合物及其释放曲线。

[0258] 为制备 10% Dex 在 d-生育酚中的混合物,将 1 份重量的 Dex 与 9 份重量的 d-生育酚混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 8 所示。

[0259] 为制备 20% Dex 在 d-生育酚中的混合物,将 2 份重量的 Dex 与 8 份重量的 d-生育酚混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 8 所示。

[0260] 为制备 50% Dex 在 d, l-生育酚乙酸酯中的混合物,将 5 份重量的 Dex 与 5 份重量的 d, l-生育酚乙酸酯混合。室温下搅拌所得悬浮液直到形成均一混合物。然后将混合物等分并测定释放曲线,如图 8 所示。

[0261] 实施例 15 :用地塞米松和二苯甲酸二甘醇酯制造固体药物递送系统及其释放曲线。

[0262] 将一定重量的地塞米松粉末和二苯甲酸二甘醇酯用研钵和研棒充分混合。将混合物置于 2 毫米直径的 Parr 压片机中,25°C 下形成适用于植入的固体小丸。然后在微量天平上称重新形成的小丸,然后测定其体外动力学,如图 9 所示。

[0263] 实施例 16 :用地塞米松和苯甲酸苄酯制造固体药物递送系统及其释放曲线。

[0264] 将一定重量的地塞米松粉末和苯甲酸苄酯用研钵和研棒充分混合。将混合物置于 2 毫米直径的 Parr 压片机中, 25°C 下形成适用于植入的固体小丸。然后在微量天平上称重并记录新形成的小丸, 然后测定其体外动力学, 如图 10 所示。

[0265] 实施例 17 : 用地塞米松和生育酚琥珀酸酯制造固体药物递送系统及其释放曲线。

[0266] 将地塞米松粉末和生育酚琥珀酸酯粉末以 50/50 的重量比充分混合。将充分混合的粉末填充入单筒式挤压机中, 65°C 下加热 1 小时, 然后挤压通过 1 毫米的孔。从经挤压的细丝切割适合植入的各种尺寸的微粒, 用于体外动力学试验, 如图 11 所示。

[0267] 实施例 18 : 组合制剂。

[0268] 两种或多种药物的组合可方便地与赋形剂如苯甲酸苄酯配制形成活性剂的缓释和控释。体积、浓度和成分百分比变量是影响药物释放持续时间和治疗浓度的因素。例如, 在 20% (重量) 1 : 1 地塞米松 : 环丙沙星的苯甲酸苄酯制剂中, 两种药物的释放曲线相似, 持续时间约为 28-35 天。两种药物的释放曲线如图 12A 所示。

[0269] 另一种有用的组合物包含地塞米松和环丙沙星, 其中地塞米松 : 环丙沙星为 3 : 1。各个药物释放的持续时间显著延长, 地塞米松约为 60 天, 环丙沙星更长, 如图 12B 所示。

[0270] 实施例 19 : 注射的含 Dex 制剂的药物动力学及代谢。

[0271] 为测定体内的地塞米松的体内释放, 使用 25 重量%地塞米松在苯甲酸苄酯中的组合物 (DB) : 25 微升 (低剂量) 含 6 毫克地塞米松, 50 微升 (高剂量) 含 12 毫克地塞米松。苯甲酸苄酯用作对照品。

[0272] 在 24 只兔中研究 DB 组合物的体内释放。将 25 微升 25% DB 注射入 12 只动物的眼后段, 对侧眼睛作为对照品。另外 12 只动物的一只眼中接受 50 微升 DB, 另一只眼中接受 50 微升 BB 对照品。在合适的时间点处死动物, 外科手术取出玻璃体液样品。用高效液相色谱法 (HPLC) 测定地塞米松浓度, 如实施例 5 所述。

[0273] 对于高剂量组, 置入后第一周释放的地塞米松浓度最大, 从第 7 天到第 90 天平均为 5.56 微克 / 毫升, 第 90 天下降到平均水平 1.85 微克 / 毫升。对于低剂量组, 从第 7 天到第 60 天地塞米松的平均水平为 2.8 微克 / 毫升, 下降到平均水平 0.8 微克 / 毫升。图 13。在所有对照眼中未检测到地塞米松。

[0274] 临床上, 接受对照品或低或高剂量 DB 的 24 只动物在整个试验期间未显示炎症或感染迹象。每周通过裂隙灯检眼镜检查和眼底镜检查对动物进行两次检查。未观察到白内障、玻璃体或视网膜异常的迹象。

[0275] 关于组织病理学, 对三只动物在一只眼中注射 25 微升 DB, 在对侧眼睛中注射 25 微升对照品 (BB)。另外三只动物在一只眼睛中注射 50 微升 DB, 在另一只眼睛中注射 50 微升 BB。对它们进行每周临床观察, 并在第 30 天 (低剂量组) 和第 90 天 (高剂量组) 处死进行组织病理学测定。将眼睛固定在 10% 缓冲福尔马林中, H&E 染色后检查。包括角膜的前段、前房、虹膜、睫状体和晶状体正常。色素上皮、布鲁赫膜和脉络膜都在正常范围内。参见图 14。处理组和对照组眼睛的组织病理学之间没有明显差异。

[0276] 为进一步测定 DB 的体内抗炎作用, 将 25 微升 25% DB 注射入三只重 3-3.5 千克的新西兰白兔 (NZW) 一只眼睛的玻璃体中。24 小时后, 将 2.5 毫克牛血清白蛋白 (BSA) 注入两只眼睛。每天检查动物并进行眼科检查。在第 10 天到第 14 天, 在未用 DB 保护的

中出现带有严重纤维反应的葡萄膜炎。在注射 DB 的眼睛中,检查观察到极少或未观察到炎症。在组织病理学上,未保护的动物中,在葡萄膜组织以及前房和玻璃体腔中出现慢性或急性炎症细胞。在保护的动物中,极少出现炎症迹象,脉络膜中很少有圆细胞浸润。角膜、虹膜、视网膜和脉络膜组织上完整。参见下表 1。

[0277] 表 1 :NZW 中的炎症

[0278]

NZW	第 0 天	第 14 天
1		
OD	BSA/DB*	3+
OS	BSA	0-1+
2		
OD	BSA	3-4+
OS	BSA/DB	痕量
3		
OD	BSA/DB	0
OS	BSA	4+

[0279] BSA :牛血清白蛋白 ;DB :25%地塞米松 / 苯甲酸苄酯 ;OD :右眼, OS :左眼 ;0-4 :后段炎症严重性,4+ 最严重

[0280] 另外三只 NZW 兔静脉内 (IV) 免疫接种 10 毫克 BSA。21 天后,在皮内注射 0.5 毫克 BSA/0.1 毫升盐水之后,所有动物显示强 (+4) 阿瑟斯反应,表明动物对 BSA 产生全身免疫。在第 30 天,每只动物的一只眼睛玻璃体内注射 25 微升 25% DB 组合物,24 小时后在两只眼睛中注射 0.5 毫克 BSA/0.1 毫升生理盐水。随后的 7-10 天中,未保护眼睛中发生并持续出现严重的葡萄膜炎,而保护的动物判断为正常。在第 60 天,重复皮肤试验显示, (+4) 阿瑟斯反应保持不变,再次注射 0.5 毫克 BSA/0.1 毫升生理盐水显示和第 30 天观察相类似的保护作用。这些研究提示, DB 在实验眼中具有即时和持续的保护作用。当在第 90 天再次用 0.5 毫克 BSA/0.1 毫升生理盐水激发这些动物时,所有眼睛中都发生葡萄膜炎,但在保护 (DB) 的眼睛中炎症的严重程度较低。参见下表 2。25 微升 DB 的抗炎保护作用持续 60 天。在第 90 天,眼睛中存在不足治疗水平的地塞米松。

[0281] 表 2 :保护和未保护 NZW 眼中的炎症

[0282]

NZW	第 0 天	第 14 天	第 30 天	第 60 天	第 90 天
1					
OD	BSA/DB*		3-4+	3-4+	3-4+
OS	BSA		0	0	2-3+
2					
OD	BSA		4+	3-4+	3+
OS	BSA/DB		痕量	0+	2-3+
3					
OD	BSA		4+	4+	4+
OS	BSA/DB		0-1+	0	2-4+

[0283] BSA :牛血清白蛋白 ;DB :25%地塞米松 / 苯甲酸苄酯 ;OD :右眼, OS :左眼 ;0-4 :后段炎症严重性,4+ 最严重

[0284] 另外三只 NZW 兔类似地用 10 毫克 BSA 静脉注射免疫。24 小时后,在每只动物的一只眼睛中注射 50 微升 25% DB。三个月后(第 90 天),真皮内皮肤试验诱发 +4 反应。一周后,在每只动物的两只眼睛中注射 0.5 毫克 BSA/0.1 毫升生理盐水。与对侧未保护的相比,保护的(注射 50 微升 25% DB)显示极少或未显示临床上的葡萄膜炎。这就表明,局部用 BSA 激发后,地塞米松的缓慢持续释放能够保护眼睛长达三个月。参见下表 3。

[0285] 表 3 :保护的 NZW 眼睛中的持续保护作用

[0286]

NZW	第 0 天				第 90 天
1					
OD	BSA/DB*				0-1+
OS	BSA				4+
2					
OD	BSA/DB				0+
OS	BSA				3-4+
3					

NZW	第 0 天				第 90 天
OD	BSA/DB				0-1+
OS	BSA				4+

[0287] BSA :牛血清白蛋白 ;DB :25%地塞米松 / 苯甲酸苄酯 ;OD :右眼, OS :左眼 ;0-4 :后段炎症严重性, 4+ 最严重

[0288] 实施例 20 :注射的含 TA 制剂的药物动力学及代谢。

[0289] 采用 25 重量% TA(曲安奈德)在苯甲酸苄酯中的组合物(TA/B):25 微升含 7.0 毫克 TA, 50 微升含 14 毫克 TA。苯甲酸苄酯(BB)用作对照品。

[0290] 在 27 只兔中研究 TA 的体内释放。将 25 微升组合物注入 12 只动物一只眼睛的后段,对侧眼睛接受 25 微升 BB。另外 12 只动物的一只眼睛的后段中接受 50 微升相同的组合物,另一只眼接受 50 微升 BB。在适当的时间点处死动物(各时间点 n = 3),外科手术取出玻璃体液样本,由高效液相色谱法(HPLC)测定 TA 浓度,如实施例 5 所示。24 小时,50 微升 TA/B 的 TA 平均玻璃体浓度为 3.25 微克 / 毫升;1 个月为 2.45 微克 / 毫升;三个月为 1.45 微克 / 毫升;6 个月为 1.56 微克 / 毫升。超过 6 个月后的平均玻璃体 TA 水平为 2.17 微克 / 毫升。24 小时处,25 微升 TA/B 动物的 TA 平均玻璃体浓度为 1.78 微克 / 毫升;1 周为 1.31 微克 / 毫升;1 个月为 0.81 微克 / 毫升;三个月为 0.4 微克 / 毫升;6 个月为 0.36 微克 / 毫升,超过 6 个月平均为 0.93 微克 / 毫升。在所有对照眼睛中未检测到 TA。参见图 15。对于 25 微升剂量,270 天内观察到接近零级的体内释放(数据未示出)。对于 50 微升剂量,365 天内观察到接近零级的体内释放(数据未示出)。

[0291] 临床上,接受 BB 对照品的 27 只动物在整个试验期间未显示炎症或感染迹象。每周通过裂隙灯检眼镜检查和眼底镜检查对动物进行两次检查。未观察到白内障、玻璃体或视网膜异常的迹象。

[0292] 关于组织病理学,在 6 只动物的右眼中注射 50 微升 25% TA/B,另一只眼睛中注射 50 微升 BB。对它们进行每周临床观察,并在第 180 天处死进行组织病理学测定。将眼睛固定在 10%缓冲福尔马林中,H&E 染色后鉴定。包括角膜的前段、前房、虹膜、睫状体和晶状体正常。后段的组织病理学(包括玻璃体、视网膜、视细胞、色素上皮、布鲁赫膜和脉络膜)都在正常范围内。处理组和对照组眼睛的组织病理学之间没有明显差异。

[0293] 实施例 21 :含 Dex 的固体植入物。

[0294] 在 NZW 兔前房中研究从固体植入物释放的地塞米松水平。25℃下,将 50 : 50 地塞米松(Uppjohn)和 dl- $\alpha$  生育酚琥珀酸酯(Sigma)的混合物挤压通过 790 $\mu$ m 的孔。将 1mgm 经挤压的混合物外科手术植入 4kg NZW 雌兔的右侧前房中。根据上述实施例,从前房(AC)获得玻璃体液样品进行 HPLC 地塞米松分析测定。观察到地塞米松的治疗性持续释放水平。参见图 16。临床上,动物眼睛完全沉静,判断组合物是生物相容的。

[0295] 实施例 22 :不锈钢表面和心脏支架的地塞米松 /dl- $\alpha$  生育酚琥珀酸酯涂层的持续释放。

[0296] 将 2 : 8 : 1(重量)的地塞米松 : 丙酮 : 生育酚琥珀酸酯涂层施加到两个不锈钢管表面和两个市售心脏支架上。施涂过程通过浸渍和烘箱干燥来实现。在 20 毫升蒸馏



水小管中洗脱地塞米松进行 HPLC 测定,每次测定更换 75% 总体积。参见图 17。显示生育酚琥珀酸酯是不锈钢表面上有效的涂层介质,用于药物的控制释放。该方法的应用可扩展到各种材料和表面,包括木材、玻璃、各种金属、橡胶、合成表面如聚四氟乙烯、塑料、聚乙烯管等。

[0297] 实施例 23 :生育酚琥珀酸酯中包含环孢菌素的制剂。

[0298] 为研究 25 : 75d1- $\alpha$  生育酚 : 环孢菌素 A 的体外释放,将环孢菌素与生育酚琥珀酸酯混合并在 25°C 下挤压通过 790  $\mu$  M 的孔。将 1 毫克材料置于 10 毫升蒸馏水小管中,等分取样,如上所述取样测定溶出度。参见图 18。持续大约 272 天观察延长的线性方式的持续释放。

[0299] 为研究体内释放曲线,将 0.75 毫克 25 : 75 生育酚琥珀酸酯 : 环孢菌素外科手术植入 4.0kg NZW 雌兔的右侧前房 (AC) 中。在上述时间点取 AC 进行房水中 CsA 的 HPLC 测定。参见图 19。此外,将 5.0 毫克 25 : 75 生育酚琥珀酸酯 : 环孢菌素外科手术植入 4kg NZW 雌兔眼睛的左侧后段 (PS) 中。在上述时间点取 PS 中的玻璃体液进行 CsA 的 HPLC 测定。参见图 20。

[0300] 在另一体内释放研究中,将 30 毫克 (3 $\times$ 10 毫克) 25 : 75 生育酚琥珀酸酯 : 环孢菌素制剂挤压通过 1 毫米的孔。通过局部 0.5% 利多卡因浸润后套针穿过 3 毫米切口,将该区段植入成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠的腹膜腔中。进行心脏穿刺,用于血 CsA 的 LCMSMS 分析测定。参见图 21。

[0301] 将环孢菌素 : 生育酚琥珀酸酯的植入物通过套管针注入 Sprague-Dawley 大鼠各器官以确定环孢菌素的分布。更具体地说,植入各种重量的经济压的 20 : 80 生育酚琥珀酸酯 : 环孢菌素。处死和收集后,在组织集中器中干燥所有组织 48 小时,粉碎并浸渍到含有 10 纳克 / 毫升 CsD 的 1 毫升 MeOH 中。用质谱液相色谱法进行测定。观察到 CsA 如下表 4 和表 5 所示。缩写 :ant 前,post 后,hem 半球。

[0302] 表 4 :环孢菌素在大鼠肝和脑中的分布

[0303]

肝#1 上叶, 第 5 天处死, 2 毫克 80% 在生育酚琥珀酸酯中的 CsA 植入中叶右三分之一处*			
上叶	干燥组织(毫克)	CsA(纳克/毫升)	CsA(纳克/毫升)
右三分之一	71.4	2540	35.6
中三分之一	119.4	191	1.6
左三分之一	88.4	184	2.1
中叶			
右三分之一*	83.3	2360	28.3
左三分之一	88	878	10
左三分之一	49.2	2620	53.2
血	na	0	na
观察结果: 当植入物植入中叶*后, 在上叶和中叶中检测 CsA 的分布			
肝#2 下叶, 24 小时处死, 注射 2 毫克植入物			
右五分之一	99.3	254	2.6
右中五分之一	59.6	144	2.4
植入物*		138.8	2420
左中五分之一	77.5	1710	22
左五分之一	53.5	278	5.2
观察结果: 24 小时处死, 显示在含植入物的肝切片中浓度高得多			
脑#1, 24 小时处死, 植入 1 毫克制剂			
左侧前半球	47.2	72.1	15.3
左侧后半球	79.3	180	2.3
右侧前半球*	52.7	1190	22.6
右侧后半球	60.8	385	6.3
血	na	0	na
观察结果: 在两个半球中都记录到 CsA 分布, 即使植入物位于右侧前半球*中。			
脑#2, 1 毫克制剂植入右侧前半球*			
左侧前半球	42.2	478	11.3
左侧后半球	68.6	127	1.9
右侧前半球*	73.9	401	5.4
右侧后半球	113.7	96	0.8
血	na	0.29	na
观察结果: 类似于脑#1, 左侧前半球显示高得多的浓度			

[0304] \* 植入部位

[0305] 表 5: 环孢菌素在大鼠脾和肾的分布

[0306]

脾脏，从右到左的切片，1 毫克植入物在切片#7*中			
	干燥组织(毫克)	CsA(纳克/毫升)	CsA(纳克/毫升)
切片#1	10.3	217	21.1
切片#2	16.2	72.5	4.5
切片#3	12.9	17.7	1.4
切片#4	24.9	62	2.5
切片#5	22.5	72.9	3.2
切片#6	26.8	101	3.8
切片#7*	29	1800	62
血	na	0	na
观察结果：在脾相对极点中分布较高。			
肾，0.75 毫克植入物在下三分之一			
上三分之一	156.8	314	2
中	85.5	333	3.9
下三分之一*	106.1	165	1.6
观察结果：CsA 在整个肾中分布			

[0307] \* 植入部位

[0308] 实施例 23 :胰岛素的经皮递送。

[0309] 在小鼠模型中比较研究了注射与经皮递送各胰岛素制剂。将 1 毫克猪胰岛素 IP (腹膜内) 注射入小鼠。发现半小时内葡萄糖水平急剧降低, 1 小时后发展成低血糖症。低血糖症持久低于可察觉水平以下, 动物未曾恢复。将 1 毫克猪胰岛素与 0.1 毫升生育酚乙酸酯混合并 IP 注射, 一直到 3 小时可见葡萄糖水平可察觉的降低, 动物保持低血糖且未恢复。IP 葡萄糖输注不能逆转低血糖症。将 1 毫克猪胰岛素与 0.1 毫升生育酚乙酸酯的混合物局部应用于除毛小鼠的皮肤上。可见葡萄糖水平缓慢下降, 在 5.5 小时测得最低水平。在 24 小时和 48 小时可见恢复到处理前的水平。生育酚 IP 能够减缓胰岛素的降血糖作用。经皮胰岛素与生育酚乙酸酯可降低葡萄糖水平, 同时 24-48 小时后缓慢回到到处理前水平。观察到经皮给予胰岛素的持续释放 (数据未示出)。

[0310] 将猪胰岛素 (20 毫克) 与 199 毫克 / 毫升醋酸生育酚混合, 形成糊剂 (或凝胶), 施加到如下所述的除毛白化病小鼠的背部。小鼠 #1 用 39.8 毫克胰岛素 / 生育酚乙酸酯糊剂处理, 相当于 3.6 毫克胰岛素; 小鼠 #2 用 75.2 毫克胰岛素 / 生育酚乙酸酯糊剂处理, 相当于 6.9 毫克胰岛素。由 Home Diagnostics, Inc. True Tracksmart 系统在图 22 所示的间隔处测定尾血葡萄糖水平。经皮应用后早在半小时即可看到葡萄糖水平降低, 持续降低长达 15 个小时。在 24 小时, 葡萄糖回到处理前水平, 在随后的 24 小时反弹到高血糖浓度。表明经皮给予胰岛素的持续释放。

[0311] 可通过上述平台递送的药物试剂包括: 镇痛药、麻醉剂、麻醉药品、镇痛药、麻醉剂、麻醉药品、血管他汀类甾体、抗炎甾体、血管生成抑制剂、非甾体抗炎药、抗感染药、抗真菌药、抗疟药、抗结核药、抗病毒药、 $\alpha$  雄核发育激动剂、 $\beta$  肾上腺素能阻断剂、碳酸酐酶抑制剂、肥大细胞稳定剂、缩瞳药、前列腺素、抗组胺药、抗微管药、抗肿瘤药、抗细胞凋亡剂、醛糖还原酶抑制剂、抗高血压药、抗氧化剂、生长激素拮抗剂、玻璃体切除剂腺苷受体拮抗剂、腺苷脱氨酶抑制剂、糖基化作用拮抗剂、抗老化肽、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢

物、烷化剂、抗雄激素剂、抗雌激素剂、癌基因活化抑制剂、端粒末端转移酶抑制剂、抗体及其片段、反义寡核苷酸、融合蛋白、促黄体激素释放激素激动剂、促性腺激素释放激素激动剂、酪氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子抑制剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、细胞毒素、IL2 疗法、神经降压素拮抗剂、外周  $\alpha$  配基、内皮缩血管肽 ETA/ 受体拮抗剂、抗高血糖药、抗青光眼药、抗染色质修饰酶、肥胖控制剂、贫血治疗剂、呕吐治疗剂、嗜中性白血球减少症 (neutropaenia) 治疗剂、肿瘤诱导性高钙血症治疗剂、抗凝血剂、抗增殖剂、免疫抑制剂、组织修复剂和精神治疗药物、以及核酸适体 (Aptamer) (Eyetechnology)、Lucentis (Genentech) 和 RNA 抑制剂、胰岛素、人胰岛素、GLP-1、Byetta (exenatide、Amylin)。

[0312] 上述本发明实施方式的改进形式对外科、药物或相关领域普通技术人员来说是显而易见的,包括在所附权利要求书的范围内。

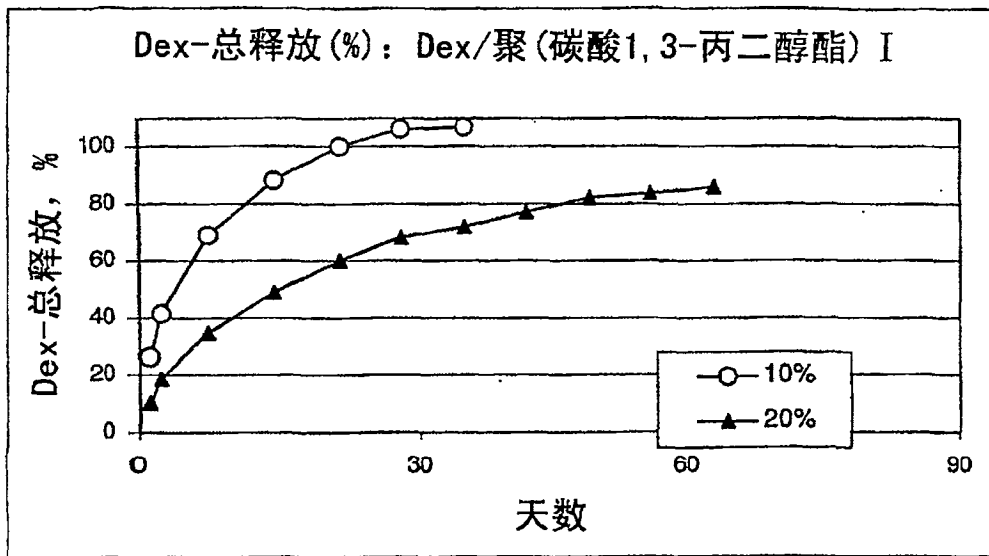


图 1

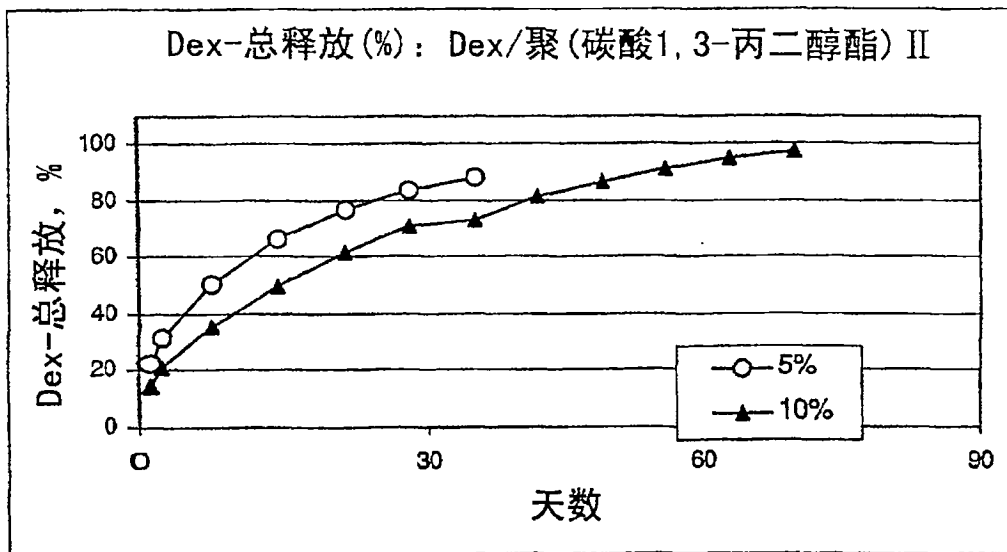


图 2

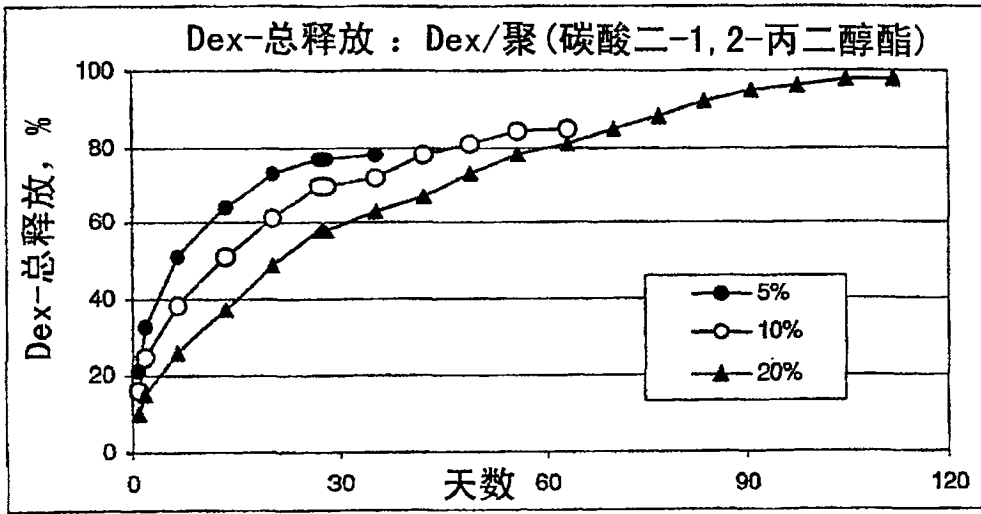


图 3

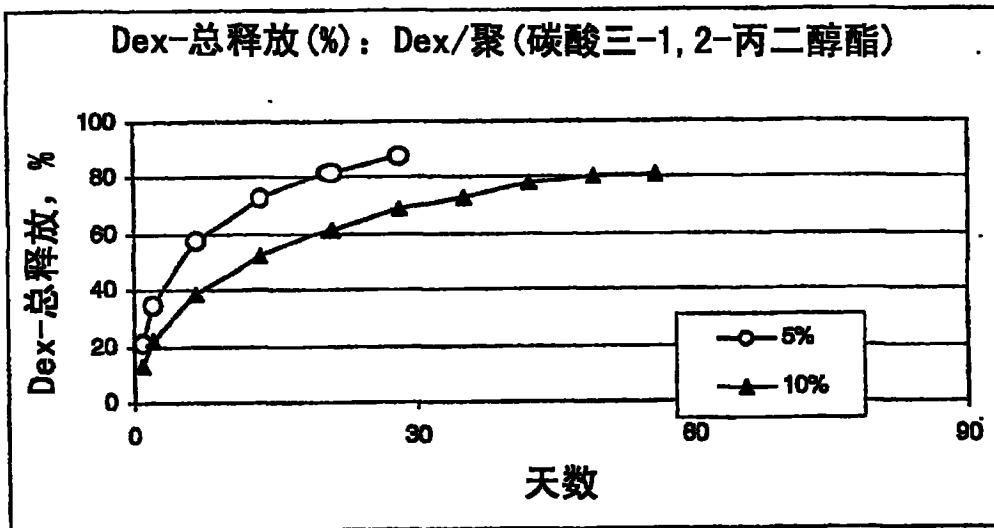


图 4

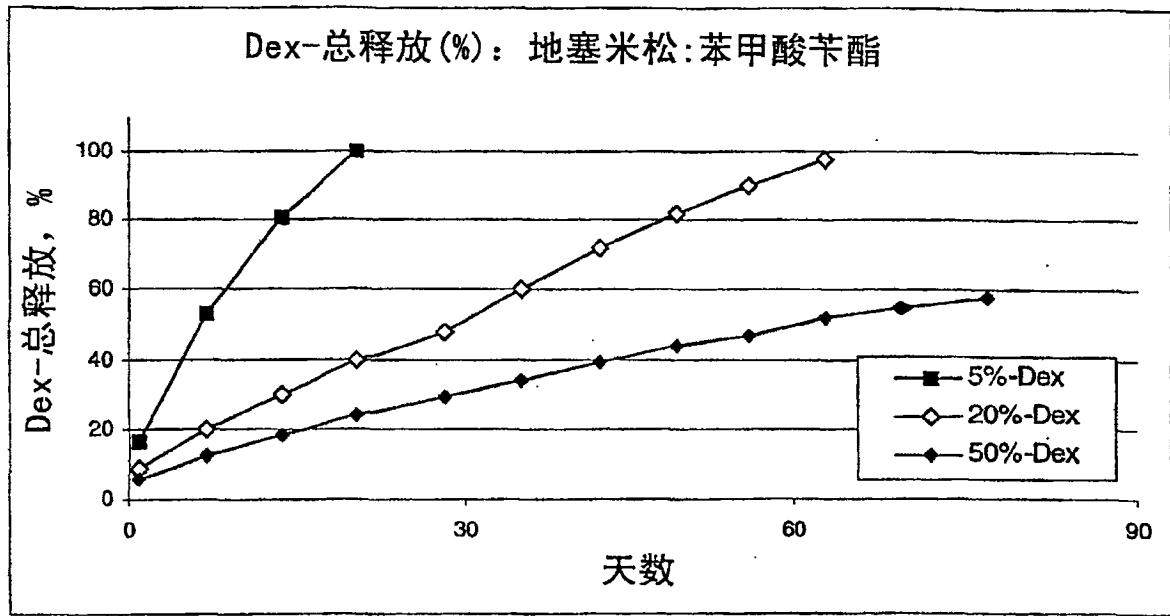


图 5

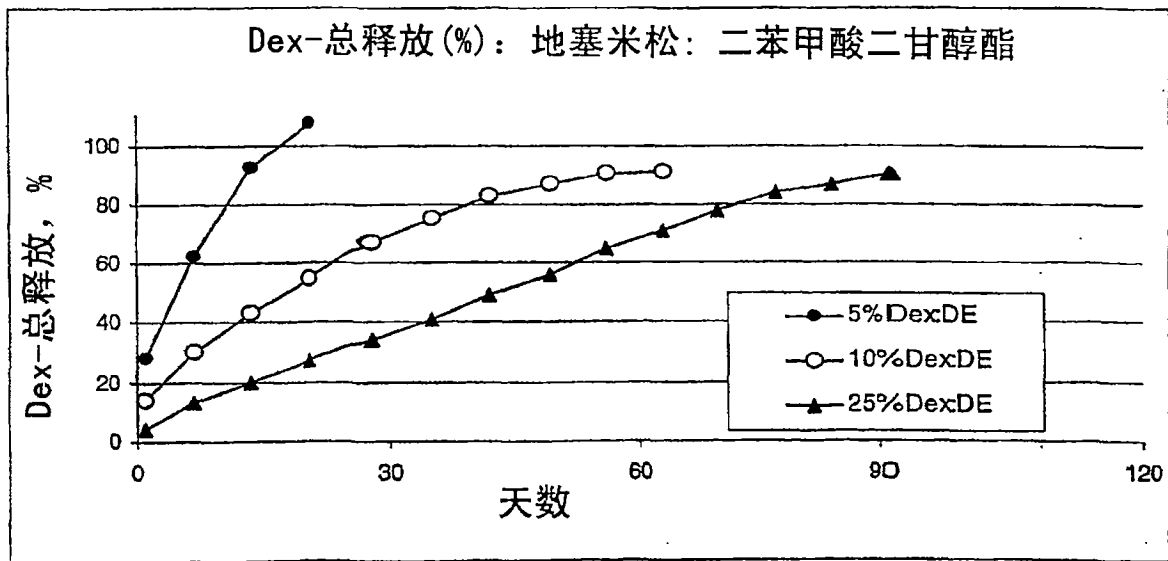


图 6

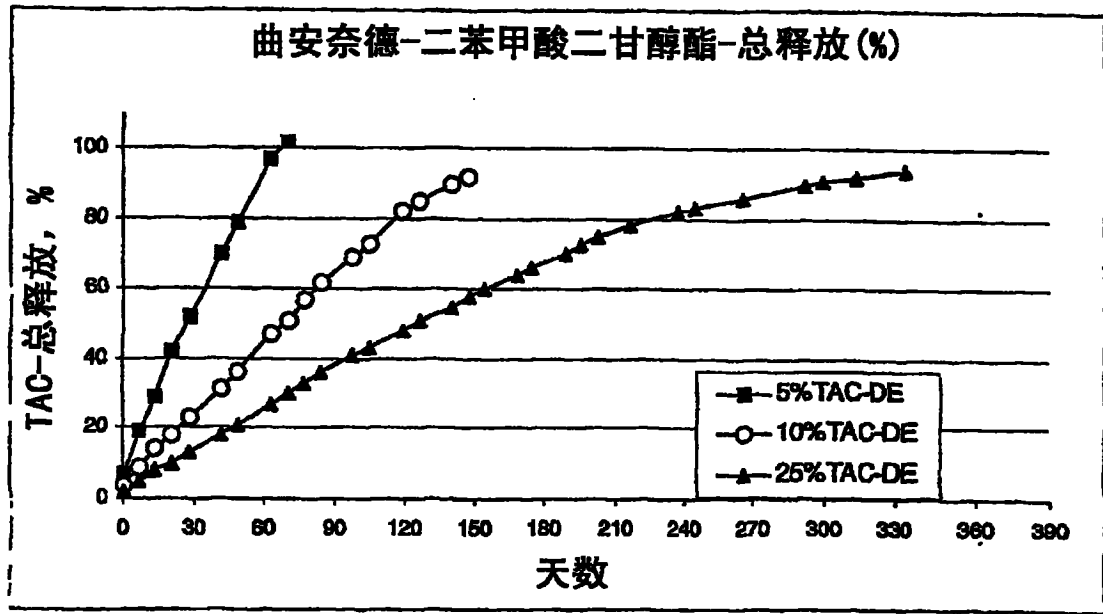


图 7

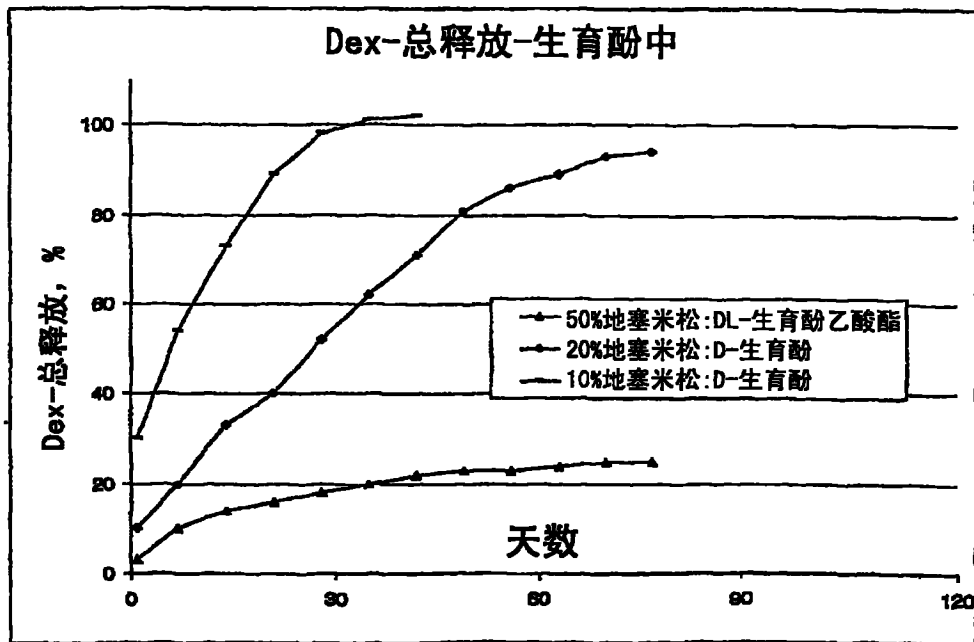


图 8



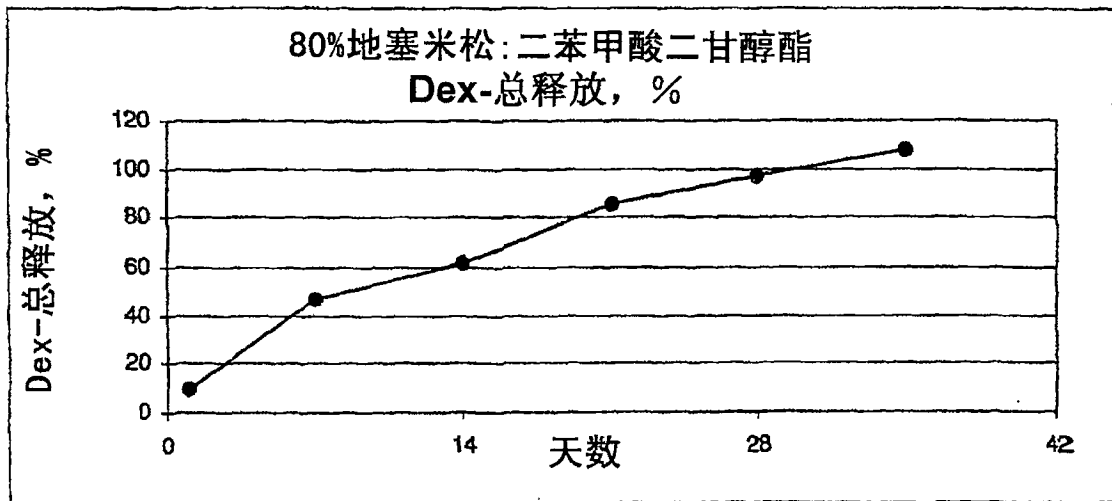


图 9

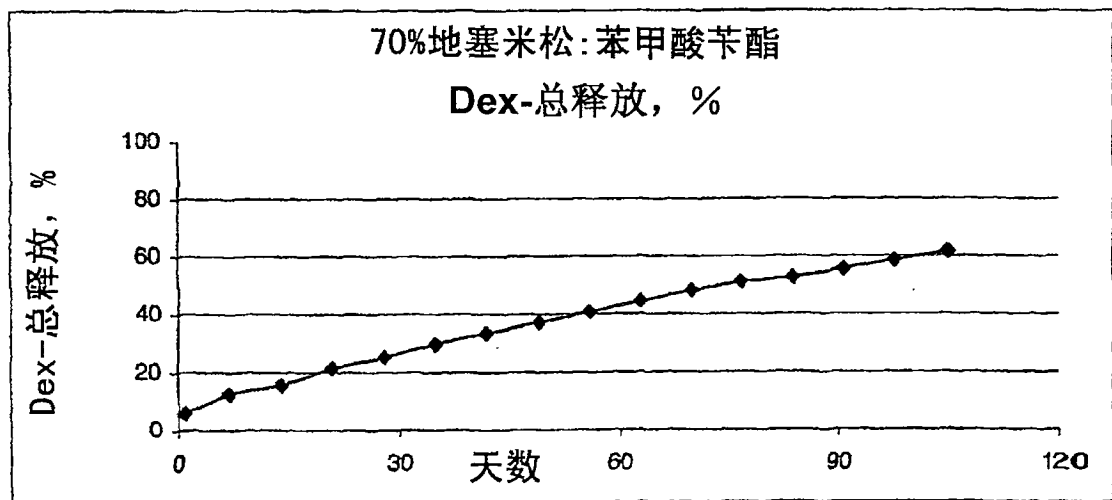


图 10

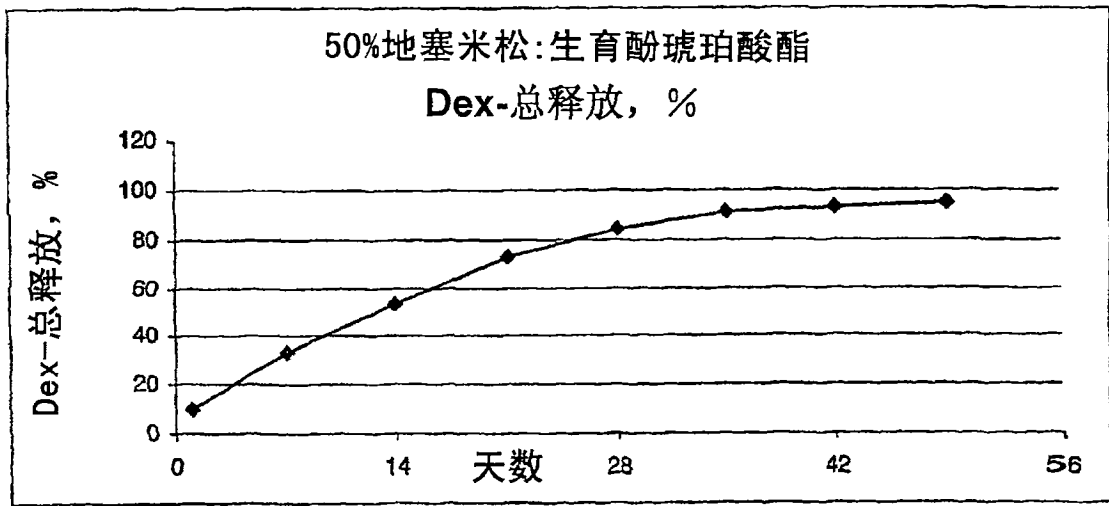


图 11

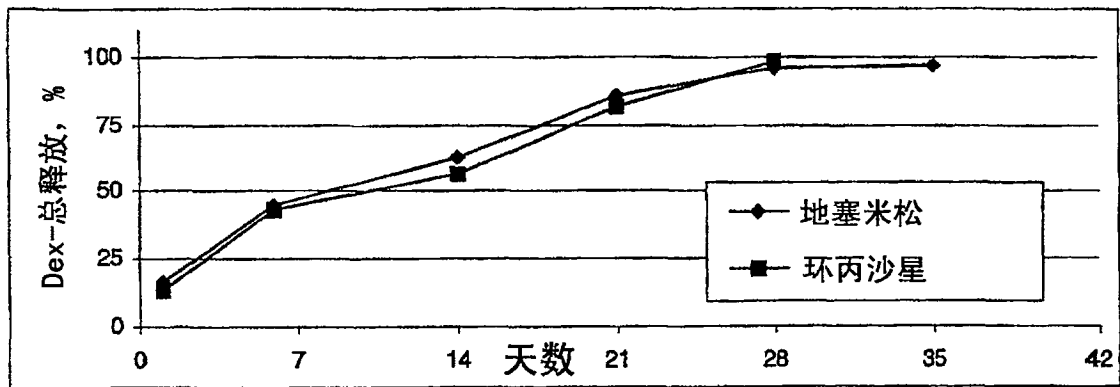


图 12A

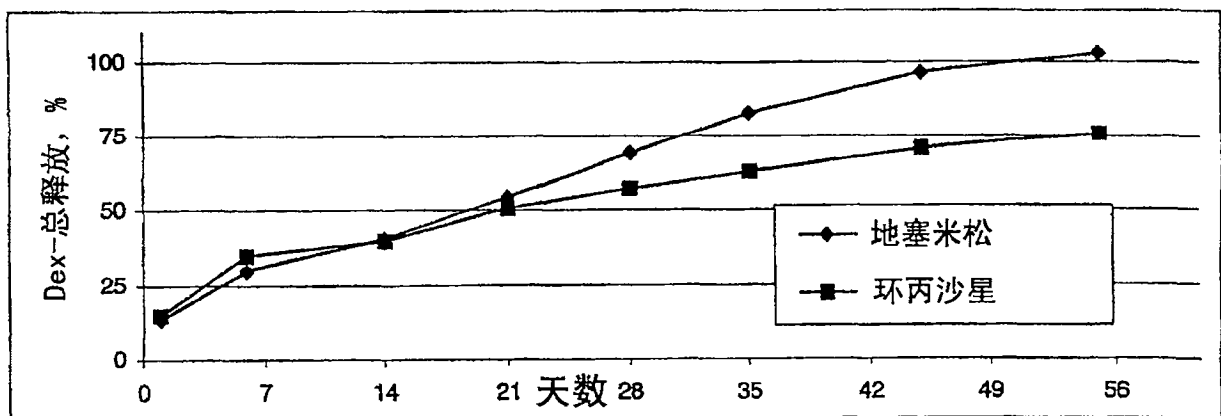


图 12B

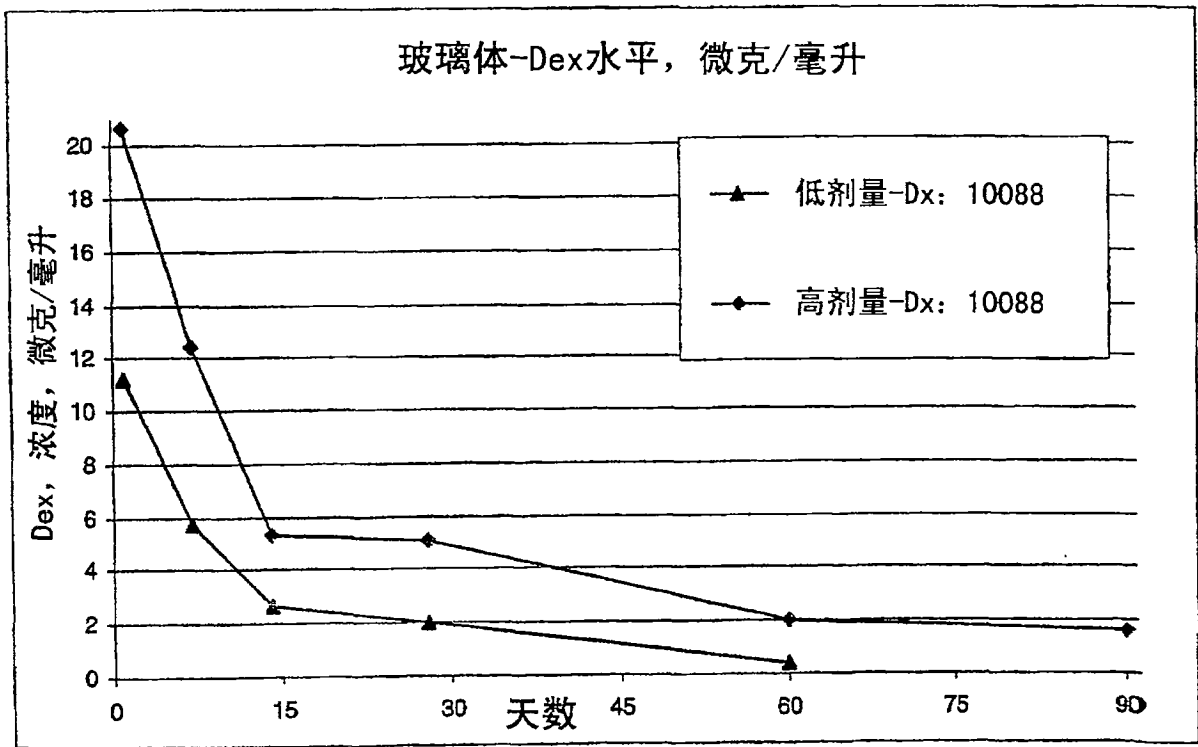


图 13



图 14

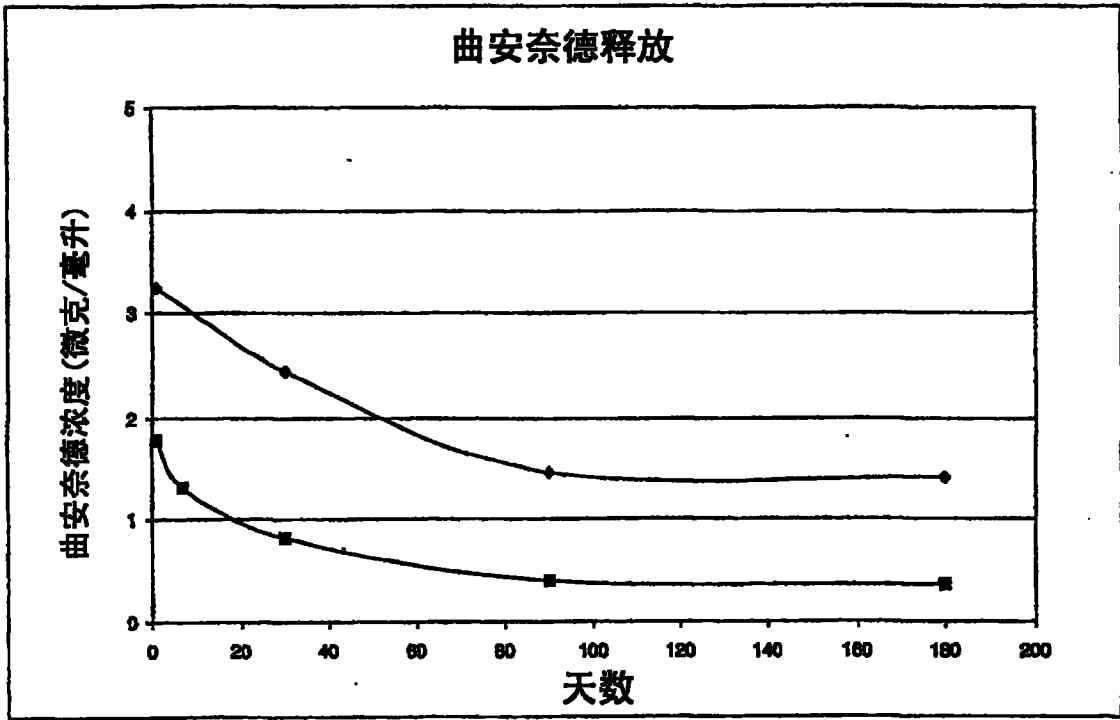


图 15

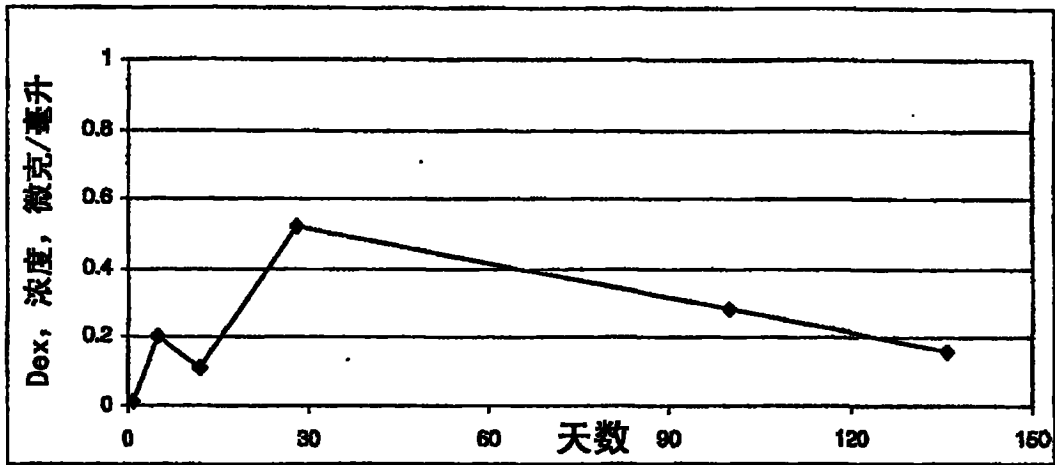


图 16

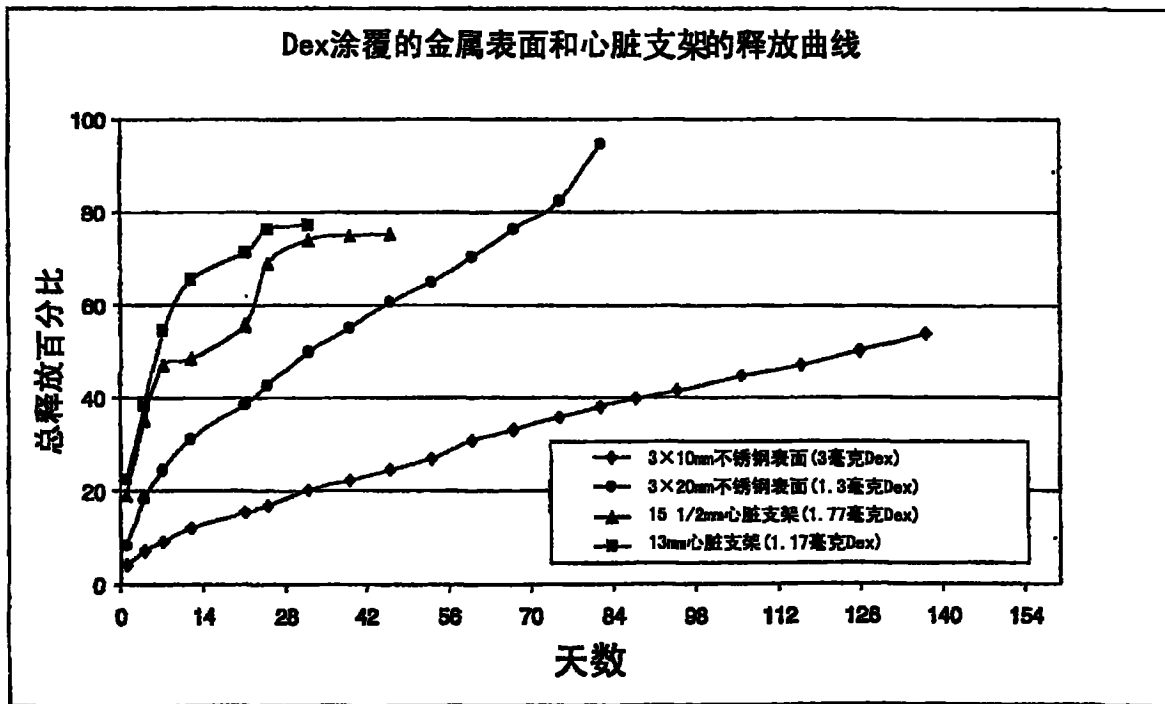


图 17

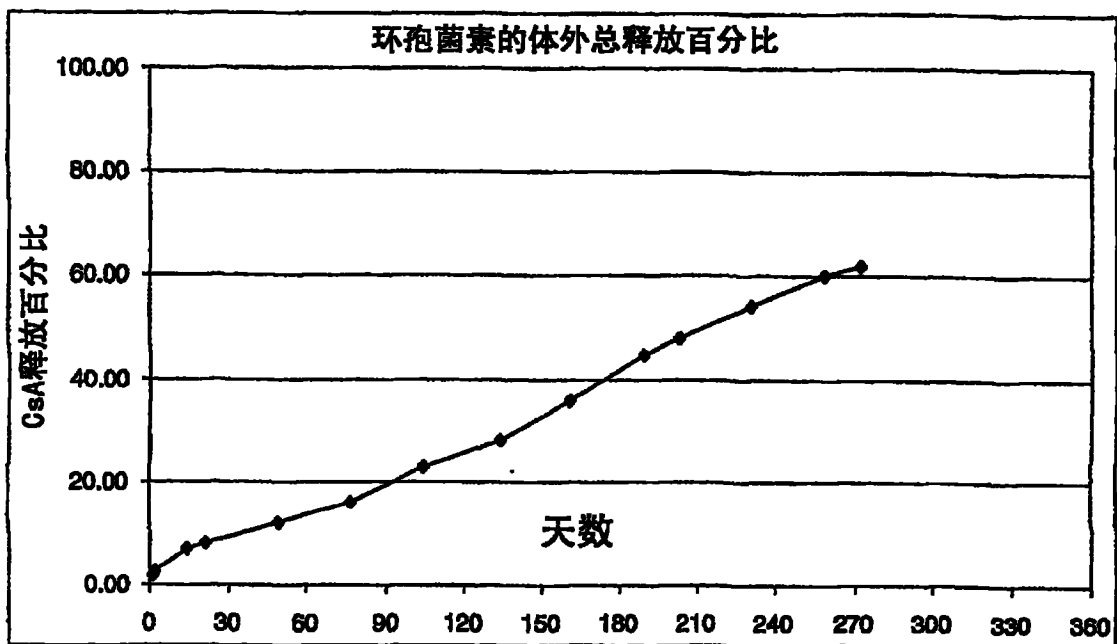


图 18

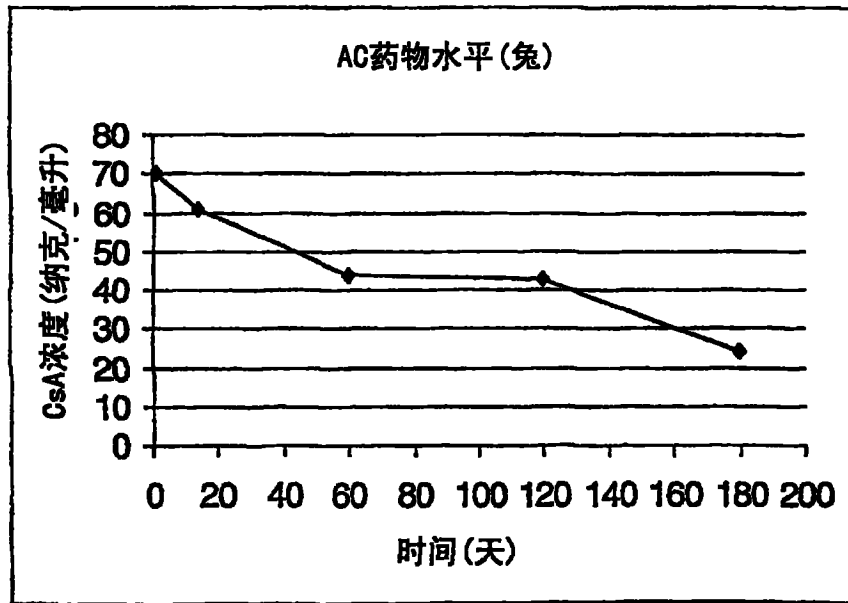


图 19

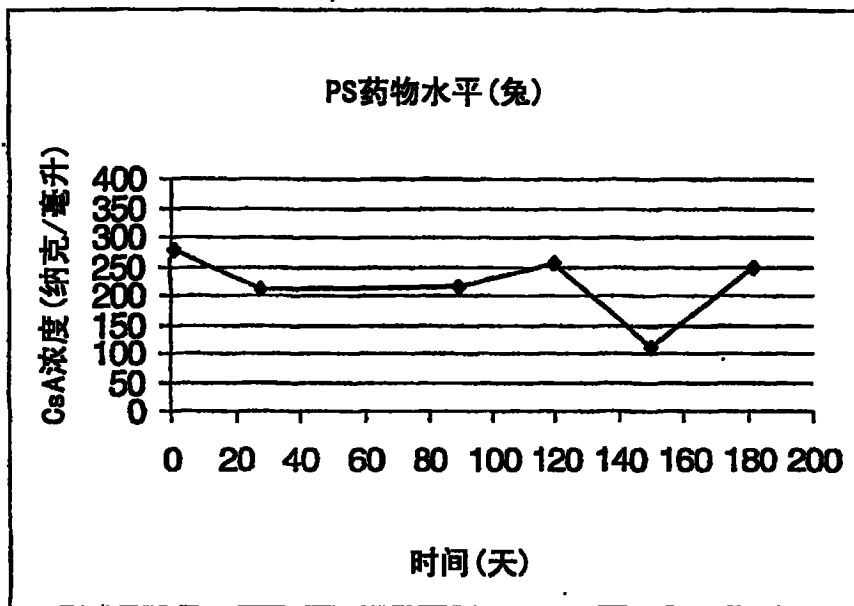


图 20

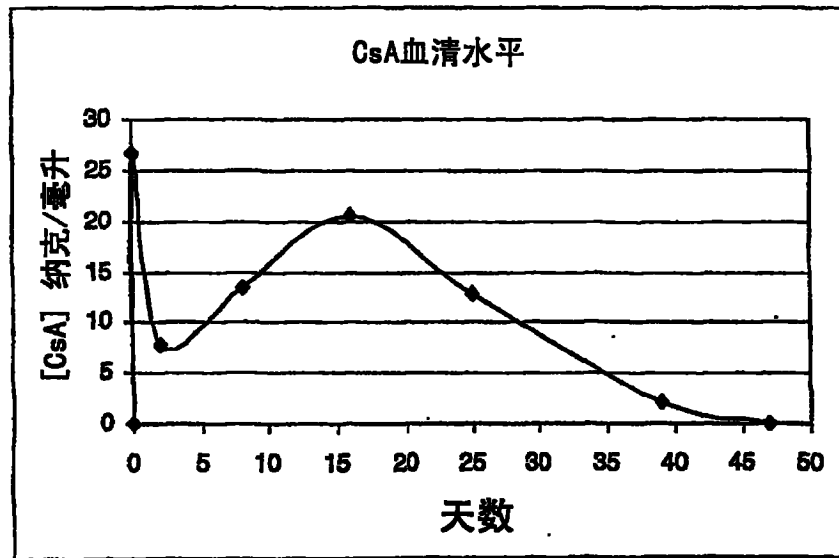


图 21

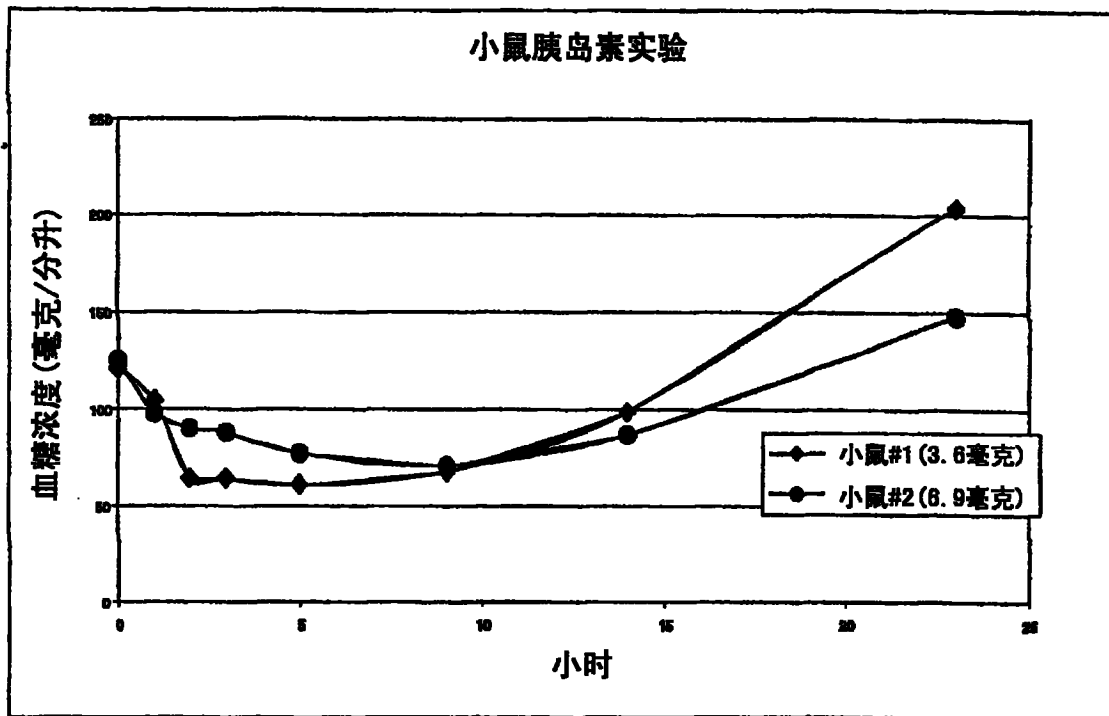


图 22