



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107206097 A

(43)申请公布日 2017. 09. 26

(21)申请号 201580062137.2

(22)申请日 2015.02.23

(30)优先权数据

62/081,162 2014.11.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.05.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/017112 2015.02.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/081022 EN 2016.05.26

(71)申请人 皮克萨尔比奥公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 弗朗西斯·M·雷诺兹

詹森·M·克里肖内

尼古拉斯·B·沃思 戴海宁

罗伯特·S·兰格

帕特里克·A·阿姆斯特朗 陈熙

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 刘振佳

(51)Int.Cl.

A61K 47/34(2017.01)

A61K 31/55(2006.01)

A61K 9/50(2006.01)

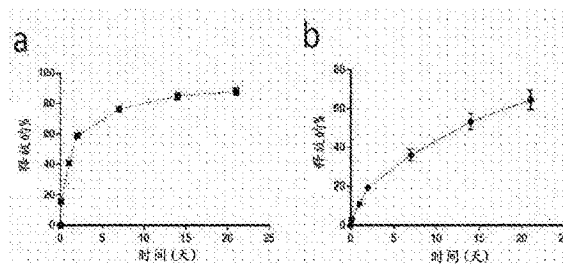
权利要求书9页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物及其使用方法

(57)摘要

本文中提供了用于在对象中治疗急性、慢性或术后疼痛的组合物,所述组合物包含抗惊厥剂和生物可降解载体,其中该药剂并入所述生物可降解载体内。本文中还公开了在对象中治疗疼痛的方法以及用于产生用于在对象中治疗急性、慢性或术后疼痛之组合物的药盒。



1. 用于在对象中治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物,其包含:
抗惊厥剂;和
生物可降解载体,其包含聚(丙交酯-乙交酯)共聚物、聚(丙交酯),或这些所述聚合物与聚(乙二醇)的共聚物,
其中所述抗惊厥剂通过溶剂萃取/蒸发、水包油单乳化并入所述生物可降解载体内。
2. 用于在对象中治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物,其包含:
抗惊厥剂;和
生物可降解载体,其包含聚(丙交酯-乙交酯)共聚物、聚(丙交酯),或这些所述聚合物与聚(乙二醇)的共聚物,
其中所述抗惊厥剂通过喷雾干燥并入所述生物可降解载体内。
3. 用于在对象中治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物,其包含:
抗惊厥剂;和
生物可降解载体,其包含聚(丙交酯-乙交酯)共聚物、聚(丙交酯),或这些所述聚合物与聚(乙二醇)的共聚物,
其中所述抗惊厥剂通过使用溶剂/非溶剂系统的沉淀并入所述生物可降解载体内。
4. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述抗惊厥剂包含卡马西平、普瑞巴林、苯妥英、加巴喷丁、托吡酯或奥卡西平,或其任意组合。
5. 权利要求4所述的组合物,其中所述抗惊厥剂为卡马西平。
6. 权利要求4所述的组合物,其中所述抗惊厥剂为加巴喷丁。
7. 权利要求4所述的组合物,其中所述抗惊厥剂为普瑞巴林。
8. 权利要求1至7中任一项所述的组合物,其中所述抗惊厥剂暴露在所述生物可降解载体的表面上、并入所述生物可降解载体内,或两者皆有。
9. 权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体包含微粒、纳米粒,或其任意组合。
10. 权利要求9所述的组合物,其中如通过水溶液相激光衍射或动态光散射仪器测得,所述生物可降解载体的平均流体动力学直径最高25微米,包括端值。
11. 权利要求9所述的组合物,其中如通过水溶液相激光衍射或动态光散射仪器测得,所述生物可降解载体的中位流体动力学直径最高25微米,包括端值。
12. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在施用至所述对象后降解,导致所述抗惊厥剂释放。
13. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述抗惊厥剂包含所述生物可降解载体的最多25%重量百分比,包括端值。
14. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约3小时释放少于60%的所述抗惊厥剂。
15. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约6小时释放少于60%的所述抗惊厥剂。
16. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约12小时释放少于60%的所述抗惊厥剂。
17. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约1天释放少于

60%的所述抗惊厥剂。

18. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约2天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

19. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约3天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

20. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约4天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

21. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约5天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

22. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约6天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

23. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约7天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

24. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约8天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

25. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约9天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

26. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约10天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

27. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约12天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

28. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约14天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

29. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约16天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

30. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约18天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

31. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约21天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

32. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约28天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

33. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约35天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

34. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约42天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

35. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约49天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

36. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约56天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

37. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约3个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

38. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约4个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

39. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约5个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

40. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约6个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

41. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约7个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

42. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约8个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

43. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约9个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

44. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约10个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

45. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体在约12个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

46. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长3小时,包括端值。

47. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长6小时,包括端值。

48. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长12小时,包括端值。

49. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长1天,包括端值。

50. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长2天,包括端值。

51. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长3天,包括端值。

52. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长4天,包括端值。

53. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长5天,包括端值。

54. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长6天,包括端值。

55. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长7天,包括端值。

56. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂

量的所述抗惊厥剂最长8天,包括端值。

57. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长9天,包括端值。

58. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长10天,包括端值。

59. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长12天,包括端值。

60. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长14天,包括端值。

61. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长18天,包括端值。

62. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长3周,包括端值。

63. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长1个月,包括端值。

64. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长2个月,包括端值。

65. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长3个月,包括端值。

66. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长4个月,包括端值。

67. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长5个月,包括端值。

68. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长6个月,包括端值。

69. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长7个月,包括端值。

70. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长8个月,包括端值。

71. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长9个月,包括端值。

72. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长10个月,包括端值。

73. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长12个月,包括端值。

74. 前述权利要求中任一项所述的组合物,其还包含可药用载体或赋形剂。

75. 治疗患有急性、术后或慢性疼痛的对象的方法,其包括向所述对象施用权利要求1至74中任一项所述的组合物。

76. 治疗患有急性、术后或慢性疼痛的对象的方法,其包括向所述对象施用包含以下的

组合物:

抗惊厥剂;和
生物可降解载体。

77. 权利要求75或76所述的方法,其中所述组合物施用在所述对象的硬膜外腔中和/或其周围。

78. 权利要求75或76所述的方法,其中所述组合物施用在所述对象的关节内关节中和/或其周围。

79. 权利要求75或76所述的方法,其中所述组合物施用在所述对象的面关节中和/或其周围。

80. 权利要求75或76所述的方法,其中所述组合物施用在所述对象的肌肉组织中和/或其周围。

81. 权利要求75或76所述的方法,其中所述组合物施用在所述对象的感觉神经上或其附近。

82. 权利要求81所述的方法,其中所述感觉神经为股神经。

83. 权利要求81所述的方法,其中所述感觉神经为坐骨神经。

84. 权利要求81所述的方法,其中所述感觉神经为臂丛。

85. 权利要求81所述的方法,其中所述感觉神经为下牙槽神经。

86. 权利要求81所述的方法,其中所述感觉神经为三叉神经。

87. 权利要求75或76所述的方法,其中所述组合物施用在所述对象的外周神经上或其附近。

88. 权利要求87所述的方法,其中所述外周神经为股神经。

89. 权利要求87所述的方法,其中所述外周神经为坐骨神经。

90. 权利要求87所述的方法,其中所述外周神经为臂丛。

91. 权利要求87所述的方法,其中所述外周神经为下牙槽神经。

92. 权利要求87所述的方法,其中所述外周神经为三叉神经。

93. 权利要求75或76所述的方法,其中所述组合物施用在所述对象的背根神经节附近。

94. 权利要求75或76所述的方法,其中所述组合物施用在所述对象的内侧神经支上或其附近。

95. 权利要求75或76所述的方法,其中所述组合物注射进或手术植入所述对象中。

96. 权利要求75至95中任一项所述的方法,其中所述急性、术后或慢性疼痛由以下引起:创伤、术后疼痛、牙痛、退行性椎间盘疾病、椎管狭窄、椎间盘突出症、神经根病、神经根炎、蛛网膜炎、三叉神经痛、疱疹后神经痛、带状疱疹、枕骨神经痛、颈源性头痛、偏头痛、丛集性头痛、背痛、面关节疼痛、关节内关节疼痛、肌肉疼痛、复杂性局部疼痛综合征、癌症相关疼痛、神经病、糖尿病性神经性疼痛、脊髓痨性神经痛、坐骨神经痛、坐骨神经疼,或其任意组合。

97. 根据权利要求76所述的方法,其中所述抗惊厥剂包含卡马西平、普瑞巴林、苯妥英、加巴喷丁、托吡酯或奥卡西平,或其任意组合。

98. 根据权利要求97所述的方法,其中所述抗惊厥剂为卡马西平。

99. 根据权利要求97所述的方法,其中所述抗惊厥剂为加巴喷丁。

100. 根据权利要求97所述的方法,其中所述抗惊厥剂为普瑞巴林。

101. 根据权利要求76和97至100中任一项所述的方法,其中所述抗惊厥剂暴露在上述生物可降解载体的表面上、并入所述生物可降解载体内,或两者皆有。

102. 根据权利要求76所述的方法,其中所述生物可降解载体包含微粒、纳米粒,或其任意组合。

103. 根据权利要求102所述的方法,其中所述生物可降解载体包含聚(丙交酯)、聚(丙交酯-乙交酯)共聚物、聚(丙交酯)与聚(乙二醇)的共聚物,或聚(丙交酯-乙交酯)共聚物与聚(乙二醇)的共聚物,或其任意组合。

104. 根据权利要求76和97至103中任一项所述的方法,其中如通过水溶液相激光衍射或动态光散射仪器测得,所述生物可降解载体的平均流体动力学直径最高25微米,包括端值。

105. 根据权利要求76和97至103中任一项所述的方法,其中如通过水溶液相激光衍射或动态光散射仪器测得,所述生物可降解载体的中位流体动力学直径最高25微米,包括端值。

106. 根据权利要求76和97至105中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在施用至所述对象后降解,使得所述抗惊厥剂释放。

107. 根据权利要求76和97至105中任一项所述的方法,其中所述抗惊厥剂占所述生物可降解载体的最多25%重量百分比,包括端值。

108. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约3小时释放少于60%的所述抗惊厥剂。

109. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约6小时释放少于60%的所述抗惊厥剂。

110. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约12小时释放少于60%的所述抗惊厥剂。

111. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约1天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

112. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约2天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

113. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约3天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

114. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约4天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

115. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约5天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

116. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约6天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

117. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约7天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

118. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约8

天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

119. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约9天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

120. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约10天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

121. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约12天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

122. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约14天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

123. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约16天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

124. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约18天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

125. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约21天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

126. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约28天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

127. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约35天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

128. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约42天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

129. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约49天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

130. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约56天释放少于60%的所述抗惊厥剂。

131. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约3个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

132. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约4个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

133. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约5个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

134. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约6个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

135. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约7个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

136. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约8个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

137. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体在约9个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

138. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体在约10个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

139. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体在约12个月释放少于60%的所述抗惊厥剂。

140. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长3小时, 包括端值。

141. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长6小时, 包括端值。

142. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长12小时, 包括端值。

143. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长1天, 包括端值。

144. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长2天, 包括端值。

145. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长3天, 包括端值。

146. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长4天, 包括端值。

147. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长5天, 包括端值。

148. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长6天, 包括端值。

149. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长7天, 包括端值。

150. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长10天, 包括端值。

151. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长12天, 包括端值。

152. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长14天, 包括端值。

153. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长18天, 包括端值。

154. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长3周, 包括端值。

155. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长1个月, 包括端值。

156. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长2个月, 包括端值。

157. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法, 其中所述生物可降解载体提供

治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长3个月,包括端值。

158. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长4个月,包括端值。

159. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长5个月,包括端值。

160. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长6个月,包括端值。

161. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长7个月,包括端值。

162. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长8个月,包括端值。

163. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长9个月,包括端值。

164. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长10个月,包括端值。

165. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其中所述生物可降解载体提供治疗有效剂量的所述抗惊厥剂最长12个月,包括端值。

166. 根据权利要求76和97至107中任一项所述的方法,其还包括可药用载体或赋形剂。

167. 用于产生权利要求1至75中任一项所述的组合物的药盒,所述药盒包含:

抗惊厥剂;

生物可降解载体,其包含聚(丙交酯-乙交酯)共聚物、聚(丙交酯),或这些所述聚合物与聚(乙二醇)的共聚物;和

用于产生所述组合物的说明书。

168. 根据权利要求167所述的药盒,其中所述说明书用于通过溶剂萃取/蒸发、水包油单乳化将所述抗惊厥剂并入所述生物可降解载体内。

169. 根据权利要求167所述的药盒,其中所述说明书用于通过喷雾干燥将所述抗惊厥剂并入所述生物可降解载体内。

170. 根据权利要求167所述的药盒,其中所述说明书用于通过使用溶剂/非溶剂系统的沉淀将所述抗惊厥剂并入所述生物可降解载体内。

用于治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2014年11月18日提交的美国临时申请No.62/081,162的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本文提供了用于在对象中治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物、方法和药盒(kit)。

背景技术

[0004] 急性、术后疼痛或慢性疼痛的临床处理主要包括施用阿片样物质(例如,吗啡)、局部麻醉药(例如,布比卡因)和/或甾醇(例如,甲泼尼龙)。急性疼痛处理的传统方法通常需要较长时间的住院治疗或临床护理。长期系统地使用阿片样物质公认具有副作用,包括成瘾性,因此,临床上需要其用于处理急性和/或术后疼痛的替代物。延长局部递送的麻醉药(例如,布比卡因)是有效的,然而由于固有毒性问题和相关运动缺陷,该方法的长久性受到极大限制。毒性还限制甾醇用于处理慢性疼痛适应证的治疗方案。

[0005] 已经证明抗惊厥剂可用于治疗和处理许多疼痛适应症,因为已知这类药物对神经细胞产生重要的生物化学作用。这样的作用减少了神经传递信号的趋势,并且由此,认识到具有抗癫痫作用的药物可降低神经向大脑传送疼痛信号的趋势。然而,属于这些类别的大部分药物具有短循环半衰期和相当多的副作用,包括但不限于镇静、眩晕、复视、皮疹、恶心、呕吐、慢性腹泻、再生障碍性贫血、血小板减少症、黄疸、少尿、高血压、心脏节律障碍、白细胞计数长期抑制(chronic suppression of white blood cell counts)和低钠血症。这些副作用限制了抗惊厥剂用于处理疼痛的潜在全身性治疗用途。因此,医生总是不能给予足够的药物剂量以获得所需的抗疼痛效果,而不引起有问题的多向性全身性副作用。抗惊厥剂的局部递送将消除这些多向性全身性副作用并且实现其用于处理疼痛的治疗性干预。例如,局部注射抗惊厥剂的储存制剂(depot formulation)将允许使用比全身或口服施用该抗惊厥剂所需要的初始剂量更低的初始剂量,因为储存制剂将在所期望的具体作用位点建立药剂的治疗有效浓度。

[0006] 仍显著需要包含抗惊厥剂的制剂,其可提供期望的释放谱(release profile)并且具有与临床转化成注射剂相一致的物理特性。

发明内容

[0007] 本文中提供了用于在对象中治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物。在一些实施方案中,所述组合物包含抗惊厥剂和生物可降解载体。

[0008] 本文中公开了治疗急性、术后或慢性疼痛的方法,包括向患有所述疼痛的对象施用包含抗惊厥剂和生物可降解载体的组合物。

[0009] 还提供了用于产生用于在对象中治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物的药盒。

附图说明

[0010] 图1示出了释放抗惊厥剂的示例性生物可降解的聚合物纳米粒或微粒。

[0011] 图2示出了并入抗惊厥剂卡马西平的PLGA微粒的代表性扫描电子显微照片。

[0012] 图3示出了包含PLGA的PLGA微粒的特性黏度为(a) 0.15dL/g至0.25dL/g和(b) 0.55dL/g至0.75dL/g的抗惊厥剂卡马西平的持续且受控的释放动力学曲线的实例。

[0013] 图4示出了聚(D,L-丙交酯)(PLA)微粒的抗惊厥剂卡马西平的持续且受控的释放动力学曲线的实例。

具体实施方式

[0014] 通过参照以下结合附图的详细描述可更容易地理解所公开的组合物、方法和药盒,附图构成了本公开内容的一部分。应理解,所公开的组合物、方法和药盒不限于本文描述和/或示出的特定组合物、方法和药盒,并且本文使用的术语仅用于以示例方式描述特定实施方案,而不旨在限制要保护的组合物、方法和药盒。此外,如说明书(包括所附权利要求)使用的,除非文中另外清楚地指出,否则数量词修饰的单数形式包括二个/种或更多个/种,并且提及特定数值至少包括该特定值。当表示一定范围的值时,另一实施方案包括从一个特定值和/或至另一特定值。此外,提及范围中所述各值包括该范围内的各个和每个值。所有范围是包括端点的且可组合的。相似地,当通过使用在前的“约”将值表示为近似值时,应理解,特定的值构成另一个实施方案。

[0015] 应理解,为了清楚起见,在单独的实施方案的上下文中描述的所公开的组合物、方法和药盒的某些特征也可在单个实施方案中以组合形式提供。反之,为简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的所公开的组合物、方法和药盒的多种特征还可单独提供或以任何子组合方式提供。

[0016] 当用于提及数值范围、截止值或特定值时,术语“约”用于表示所述值可与所列出的值相差多至25%。由于本文使用的许多数值是实验测定的,本领域技术人员应理解,这样的测定可以并且经常将在不同的实验中变化。由于这种固有变化,本文使用的值不应不适当地被认为是限制性的。术语“约”用于涵盖特定值的 $\pm 25\%$ 或更小的变化、 $\pm 20\%$ 或更小的变化、 10% 或更小的变化、 $\pm 5\%$ 或更小的变化、 $\pm 1\%$ 或更小的变化、 $\pm 0.5\%$ 或更小的变化,或者 $\pm 0.1\%$ 或更小的变化。

[0017] 本文使用的,“向所述对象施用”和类似的术语表示这样的过程,通过该过程,所述抗惊厥剂或组合物一起或单独地被引入、植入、注射入对象中或施加到对象上,使得对象的身体的靶细胞、组织或区段(segment)与药剂接触。

[0018] 当用于提及所述抗惊厥剂或组合物的施用部位时,术语“附近”和“周围”应被本领域技术人员理解为意指在传统实施手术和图像引导手术过程的限制内,施用至目标解剖学区域。例如,在相关解剖学部位“附近”施用是指不直接在该部位内或在该部位上,而是充分接近该部位以在其上提供治疗相关作用。本领域技术人员可以容易地确定距离给定解剖学部位的最大距离,所述最大距离在使用根据本公开内容的组合物(具有已知浓度的活性成分)的情况下足以提供治疗相关作用。

[0019] “可药用”是指关于组合物、制剂、稳定性、患者接受性和生物利用度,从药理学/毒

物学角度来看患者可接受的并且从物理/化学角度来看制造药物化学工作者可接受的那些特性和物质。

[0020] “可药用载体”是指不干扰活性成分的生物活性有效性并且对于所施用的宿主无毒的介质。

[0021] “治疗有效剂量”是指本文所述组合物的有效实现特定生物或治疗结果(例如但不限于本文中公开的、描述的或例示的生物或治疗结果)的量。治疗有效剂量可根据以下因素例如个体的疾病状态、年龄、性别和体重以及组合物在对象中引起期望响应的能力而变化。这样的结果可包括但不限于如通过适用于本领域的任何方式确定的急性、术后或慢性疼痛的治疗。

[0022] 术语“治疗”是指减轻或改善损伤、病理状况或病症的任何成功或成功指标,其包括任何客观或主观参数,例如症状的消除、缓解、减弱或使损伤、病理状况或病症变得对于患者更容易忍受,减缓炎症速率,使发炎终点较不虚弱,改善对象的生理或心理健康,或者延长生存时间。可通过客观或主观参数来评估治疗,包括身体检查、神经学检查或精神评估的结果。

[0023] 如本文中使用的“暴露在表面上”意指抗惊厥剂的至少一部分没被生物可降解载体覆盖或包裹并且可从生物可降解载体的外部接近。暴露于表面上的抗惊厥剂可以是完全暴露的,使得全部药剂在生物可降解载体的表面上,或可以是部分暴露的,使得只有药剂的一部分在生物可降解载体的表面上。暴露在生物可降解载体的表面上的抗惊厥剂可以通过例如共价或非共价键与生物可降解载体的表面结合,或者可以并入生物可降解载体内使得药剂的一部分暴露在表面上。

[0024] 如本文中使用的“并入...内”意指抗惊厥剂被生物可降解载体至少部分地覆盖、包含在生物可降解载体内、包裹在生物可降解载体中或被生物可降解载体至少部分地包封。在这样的情况下,抗惊厥剂可以或不暴露在生物可降解载体的表面上。根据存在于组合物中的生物可降解载体的类型,在可能暴露于表面上的情况下,抗惊厥剂可位于生物可降解载体的空隙空间(例如核心)中,或分散在生物可降解载体内,或其任意组合。在一些实施方案中,抗惊厥剂可分散或分布在生物可降解载体内,并不部分地暴露在生物可降解载体的表面上。在另一些实施方案中,抗惊厥剂可以部分地暴露在生物可降解载体表面上。在另一些实施方案中,抗惊厥剂可以既分散或分布在生物可降解载体内又部分地暴露在生物可降解载体的表面上。在又一些实施方案中,抗惊厥剂可以位于生物可降解载体的空隙空间中。在又一些实施方案中,抗惊厥剂可以既位于生物可降解载体的空隙空间中又暴露在生物可降解载体的表面上。

[0025] 生物可降解的聚合物微粒和纳米粒代表用于(通常通过施用贮库制剂)实现期望的治疗药剂局部递送的具有吸引力的方式。可以通过多种技术制造这些颗粒以并入有神经活性治疗药剂(包括抗惊厥剂)。制造技术决定所得颗粒的物理、化学和机械特性。因此,为了达到期望的治疗有效浓度和持续时间,必需适当地选择制造技术和聚合物。例如,通过油包油乳化来产生有浮力的聚(D,L-丙交酯-乙交酯)共聚物(PLGA)微球以封装并递送亲水性小分子药剂,用于鞘内施用以治疗中枢神经系统紊乱(WO2004/047768)。

[0026] 已经检测了在不同的生物可降解植入物或载体内的抗惊厥剂的制剂用于在癫痫病中实现持续治疗的功效[见例如,Halliday等,Adv Drug Deliv Rev.,2012,64(10):953-

64]。为此,对作为并入此类手段中的模型药抗惊厥剂卡马西平进行了研究[Klose等,Inter J Pharmaceutics.,2011,404:75-82;Barakat等,Drug Deliv.,2006,13(1):9-18;Pepic等,J Microencapsulation.,2013,30(2):151-160];然而,在这些报道中,没有适当地选择制造技术、聚合物和尺寸以获得用于治疗急性、术后或慢性疼痛适应证的临床相关药物输送系统。例如,已经使用不同的水包油包水(w/o/w)双重乳化技术制造并入有卡马西平的大且高度多孔[Klose等,Inter J Pharmaceutics.,2011,404:75-82]或大且实心的基质[Barakat等,Drug Deliv.,2006,13(1):9-18]生物可降解聚(D,L-丙交酯-乙交酯)共聚物(PLGA)微粒。在两篇报道中,大的颗粒尺寸是延长释放持续时间所必需的,然而,这些形式对于临床转化为可注射是不实际的。另外,由Klose等制造的微粒的人工高微米级孔隙率限制了用于持续长期释放应用的能力。此外,由Barakat等制造的在实心基质微粒内的卡马西平主要分布在微粒表面上或微粒表面的邻近距离内。这种主要是表面相关的卡马西平使得产生所观察到的高初始突释(burst release),但无法持续释放治疗相关浓度。此外,Pepic等利用水包油(o/w)单乳化技术制造并入有卡马西平的大且多孔的聚(ϵ -己内酯)(PCL)微球。在该报道中,PCL的高疏水性特点和结晶性导致极慢的生物降解,其太慢以致于在治疗急性、术后或慢性疼痛适应证时不能作为临床相关的用于治疗递送生物可降解载体。这种与PCL聚合物基质的固有孔隙率组合的慢生物降解导致卡马西平释放机制为仅基于扩散而不是基于生物降解,这需要大颗粒尺寸以延长释放。这些报道的大颗粒尺寸对于临床转化为可注射剂也是不实际的。此外,观察到聚合物基质内的卡马西平主要分布在微粒表面上或微粒表面的邻近距离内。这种主要为表面相关性分布的卡马西平使得产生所观察到的高初始突释,但无法持续释放治疗相关浓度。

[0027] 本公开内容提供了具体配制成实现以下的组合物:1)控制抗惊厥剂并入,包括基本上均匀地分布在整個聚合物基质中;2)控制抗惊厥剂的释放速率;3)临床相关的生物降解速率;以及4)控制抗惊厥剂以有效浓度释放的持续时间,包括从具有足够小的平均和/或中位流体动力学直径(如通过水溶液中激光衍射或动态光散射测得最高25微米,包括端值)的纳米粒或微粒中持续释放延长时间(例如2周或更长)以实现作为可注射剂临床施用。用于水溶液相激光衍射的合适仪器包括配备有Hydro MV单元的Malvern Instruments™ Mastersizer® 3000。用于水溶液相动态光散射的合适仪器包括Malvern Instruments™ ZetaSizer® Nano ZS。本文还描述了将这些专门设计的组合物用于治疗急性、术后或慢性疼痛的方法。

[0028] 本文公开了用于在对象中治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物。在一些实施方案中,所述组合物包含抗惊厥剂和生物可降解载体。在另一些实施方案中,所述组合物由抗惊厥剂和生物可降解载体组成。

[0029] 合适的抗惊厥剂包括但不限于卡马西平、普瑞巴林(pregablin)、苯妥英、加巴喷丁、托吡酯、奥卡西平,或其任意组合。在一些实施方案中,抗惊厥剂为卡马西平。在一些实施方案中,抗惊厥剂为加巴喷丁。在一些实施方案中,抗惊厥剂为普瑞巴林。

[0030] 合适的生物可降解载体包括但不限于纳米粒、微粒,或其任意组合。在一些实施方案中,生物可降解载体为纳米粒。在一些实施方案中,生物可降解载体为微粒。在一些实施方案中,生物可降解载体为纳米粒。在一些实施方案中,生物可降解载体为纳米粒。

[0031] 纳米粒或微粒的合适类别包括但不限于聚合物类。此外,所述纳米粒或微粒可以

是实心的、空心的,或其混合物。此外,所述纳米粒或微粒可为多孔的,其中孔隙率仅由聚合物基质的密度和组合排列以及所并入的抗惊厥剂限定。

[0032] 公开的组合物可以包含抗惊厥剂和生物可降解载体。在一些实施方案中,所述组合物包含卡马西平和纳米粒。在一些实施方案中,所述组合物包含卡马西平和微粒。在一些实施方案中,所述组合物包含苯妥英和纳米粒。在一些实施方案中,所述组合物包含苯妥英和微粒。在一些实施方案中,所述组合物包含加巴喷丁和纳米粒。在一些实施方案中,所述组合物包含加巴喷丁和微粒。在一些实施方案中,所述组合物包含普瑞巴林和纳米粒。在一些实施方案中,所述组合物包含普瑞巴林和微粒。在一些实施方案中,所述组合物包含托吡酯和纳米粒。在一些实施方案中,所述组合物包含托吡酯和微粒。在一些实施方案中,所述组合物包含奥卡西平和纳米粒。在一些实施方案中,所述组合物包含奥卡西平和微粒。

[0033] 在相同生物可降解载体内抗惊厥剂还包含卡马西平、普瑞巴林、苯妥英、加巴喷丁、托吡酯和/或奥卡西平的混合物。例如,并且在不旨在限制的情况下,在一些方面中,所述组合物可以在微粒内包含卡马西平和普瑞巴林。

[0034] 在整个本公开内容中,如果在组合物中存在多于一种这样的药剂,短语“抗惊厥剂”可以指多于一种抗惊厥剂。例如,当生物可降解载体内仅包含一种抗惊厥剂时,提及释放“60%的抗惊厥剂”意指释放唯一存在的抗惊厥剂的60%。当生物可降解载体中包含多于一种抗惊厥剂时,提及释放“60%的抗惊厥剂”的语言意指释放抗惊厥剂的总补充物的60%。因此,如果组合物包含3mg第一抗惊厥剂和3mg第二抗惊厥剂,则释放“60%的抗惊厥剂”可以意指释放6mg抗惊厥剂的总补充物的60%。

[0035] 生物可降解载体可以包含适用于将抗惊厥剂递送至对象的大量材料,包括合成获得的生物可降解聚合物。示例性聚合物包括但不限于:聚(丙交酯)(PLA)、聚(乙交酯)(PGA)、聚(丙交酯-乙交酯)共聚物(PLGA),或所述聚合物与聚(乙二醇)(PEG)的共聚物,或者其任意组合。在一些实施方案中,生物可降解载体包含经合成获得的生物可降解聚合物,或由经合成获得的生物可降解聚合物组成。另外地,在一些实施方案中,合成获得的生物可降解聚合物可以为对于各个单体的乳酸和乙醇酸含量为0%至100%的聚(丙交酯-乙交酯)共聚物(PLGA)。例如,在一些方面中,生物可降解聚合物可以为50:50PLGA,其中50:50是指乳酸与乙醇酸之比。在一些实施方案中,生物可降解载体包含共聚物,或由共聚物组成。例如,在一些实施方案中,生物可降解聚合物可以为聚(乙二醇)(PEG)和聚(丙交酯-乙交酯)共聚物(PLGA)的共聚物,其具有对于各个单体为0%至100%的乳酸和乙醇酸含量。

[0036] 可以将生物可降解的载体构造成注射到对象中。例如,在一些方面,生物可降解载体包含构造成注射到对象中的纳米粒。在另一些方面,生物可降解的载体包含构造成注射到对象中的微粒。为了注射到对象中,如通过前述水溶液相激光衍射和动态光散射仪器测量的,微粒或纳米粒的平均或中位流体动力学直径必需不大于25微米,包括端值。

[0037] 生物可降解载体还可以构造成植入到对象中。植入物可以为适用于将抗惊厥剂递送至疼痛部位或其附近的任何尺寸和形状。

[0038] 生物可降解载体还可以包含一种或更多种表面修饰物。合适的表面修饰物的实例包括但不限于官能团修饰物、PEG化或基于亲和性的靶向部分。在一些实施方案中,生物可降解载体可以为PEG化的。表面修饰物可以阻止载体从施用部位移动,消除异物反应和/或使通过免疫系统细胞的清除最小化。

[0039] 抗惊厥剂可以暴露在生物可降解载体的表面上,并入生物可降解载体内,或二者皆有。在一些实施方案中,抗惊厥剂并入生物可降解载体内。

[0040] 当抗惊厥剂并入生物可降解载体内时,并入过程可在稳定化表面活性剂的存在下使用溶剂萃取/蒸发、水包油(o/w)单乳化来完成。用于稳定该水包油乳液的合适表面活性剂包括但不限于聚(乙烯醇)(PVA)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯85、聚(乙二醇),或其任意组合。

[0041] 当抗惊厥剂并入生物可降解载体内时,用于形成生物可降解载体的示例性聚合物包括但不限于PLGA、PLA、PLGA-PEG和PLA-PEG嵌段共聚物,或其任意组合。

[0042] 可以选择用于并入系统的生物可降解载体在制备施用至对象的组合物之后的任何合适的时间期限内开始降解。在一些实施方案中,生物可降解载体可以在水性介质中再悬浮时开始降解。在一些实施方案中,生物可降解载体可以在向对象施用组合物时开始降解。

[0043] 降解、扩散或其任何组合可以实现抗惊厥剂从生物可降解载体中的受控释放。在一些实施方案中,生物可降解载体在约3小时释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约6小时释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约12小时释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约1天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约2天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约3天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约4天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约5天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约6天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约7天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约8天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约9天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约10天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约12天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约14天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约18天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约21天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约28天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约35天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约42天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约56天释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约3个月释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约4个月释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约5个月释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约6个月释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约7个月释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约8个月释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约9个月释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约10个月释放少于60%的抗惊厥剂。在一些实施方案中,生物可降解载体在约12个月释放少于60%的抗惊厥剂。

[0044] 生物可降解载体的降解可以实现抗惊厥剂受控释放和/或递送,从而向对象提供

治疗有效剂量的药剂。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至3小时。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至6小时。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至12小时。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至1天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至2天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至3天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至4天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至5天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至6天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至7天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至8天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至9天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至10天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至12天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至14天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至18天。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至3周。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至1个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至2个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至3个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至4个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至5个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至6个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至7个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至8个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至9个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至10个月。在一些实施方案中,生物可降解载体提供治疗有效剂量的药剂长至12个月。

[0045] 本文所述的组合物中也可包含可药用剂。在一些方面,可药用剂可稳定组合物,使其被容易地施用至对象,提高其治疗急性、慢性或术后疼痛的能力,或者使组合物适合于对象的治疗用途。因此,所述组合物还可包含如相关领域技术人员已知的可药用载体或赋形剂。考虑到在一些所述组合物中包含可药用试剂,本文还公开了具有如本文所提供的抗惊厥剂和生物可降解载体的药物组合物。用于所述组合物的递送或注射的所述药物组合物可被施用于对象以在延长时间内保持治疗对象慢性疼痛的能力。例如,可改变药剂的组合物黏度和浓度以提高组合物的活性成分的半衰期。

[0046] 所述药物组合物可配制成本领域已知和适用的多种制备物的任一种,包括本文描述和例示的那些。在一些实施方案中,药物组合物为水性制剂。可通过将所述组合物在水或合适的生理缓冲液中混合,并根据需要任选地加入合适的着色剂、防腐剂、稳定剂和增稠剂、离子(如钙或镁)等来制备水溶液。还可通过将所述组合物分散在具有粘性材料(例如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他公知的悬浮剂)的水或生理缓冲液中制成水性混悬液。

[0047] 当本发明的组合物制备为水性混悬液时,可通过将本发明的生物可降解的载体和活性剂分散在可注射的原位交联水凝胶溶液前体中来配制混悬液,所述前体包括但不限于天然获得的聚合物(例如多糖)和/或合成获得的聚合物(例如PEG、PGA-PEG-PGA、PLA-PEG-

PLA、PLGA-PEG-PLGA)。然后例如通过注射可将所得组合物施用至对象。因此,水凝胶可用作其中分散有生物可降解载体和活性剂的赋形剂。

[0048] 本发明的组合物还可制备成液体制剂和固体形式的制备物,所述固体形式的制备物在使用前不久将被转化成液体制备物。这样的液体包括溶液、混悬液、糖浆、浆液和乳液。液体制备物可通过常规方法用可药用添加剂如助悬剂(例如,山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或者氢化食用油脂);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非水性载体(例如,杏仁油、油性酯或分馏的植物油);和防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。除了活性剂之外,这些制备物还可包含稳定剂、缓冲液、分散剂、增稠剂、增溶剂等。组合物在使用前可为粉末或冻干形式,以用于与合适载体如无菌水、生理缓冲液、盐水溶液或酒精组合。组合物可配制成用于注射到对象中。为了注射,可将组合物配制在水溶液如水或醇中,或配制在生理上相容的缓冲液如Hanks溶液、Ringer溶液或生理盐水缓冲液中。溶液可包含一种或更多种配制试剂如助悬剂、稳定剂或分散剂。还可将注射制剂制备成固体形式的制备物,意在将所述固体形式的制备物在使用前不久例如通过与合适载体如无菌水、盐水溶液或醇组合而转化成适合于注射的液体形式制备物。

[0049] 本文还提供了治疗患有急性、术后或慢性疼痛的对象的方法,所述方法包括向患有急性、术后或慢性疼痛的对象施用本文公开的任一种组合物。在一些实施方案中,治疗患有急性、术后或慢性疼痛的对象的方法可以包括向患有所述疼痛的对象施用包含抗惊厥剂和生物可降解载体的组合物。在另一些实施方案中,治疗患有急性、术后或慢性疼痛的对象的方法可以包括向患有所述疼痛的对象施用由抗惊厥剂和生物可降解载体组成的组合物。

[0050] 所公开的组合物可以通过注射或植入来施用。例如,可以将组合物注射或手术置于目标神经上或附近。局部递送允许将治疗浓度的组合物递送至所述神经,而不会使全身水平上升至与使用口服或全身递送实现相同效果时一样高。因此,可以大大减少或完全消除全身副作用。

[0051] 可以将组合物通过许多途径注射,包括但不限于硬膜外、静脉内、动脉内、经皮、皮下、关节内、肌内、神经周围,或其任意组合。或者,可以将组合物植入急性、术后或慢性疼痛部位处或其附近。

[0052] 在一些实施方案中,可以将组合物施用至感觉神经元。例如,在一些方面,可以将组合物注射到感觉神经元附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到感觉神经元附近。在另一些实施方案中,可以将组合物施用至突触。在一些方面,可以将组合物注射到突触附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到突触附近。在又一些实施方案中,可以将组合物施用在背根神经节附近或至背根神经节。在一些方面,可以将组合物注射到背根神经节附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到背根神经节附近。在又一些实施方案中,可以将组合物施用在感觉神经附近或至感觉神经。在一些方面,可以将组合物注射到感觉神经附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到感觉神经附近。在又一些实施方案中,可以将组合物施用在外周神经附近或至外周神经。在一些方面,可以将组合物注射到外周神经附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到感觉神经附近。在又一些实施方案中,可以将组合物施用在内侧神经支附近或至内侧神经支。在一些方面,可以将组合物注射到内侧神经支附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到内侧神经支附近。在又一些实施方案中,可以将组合物施用到肌内组织内或周围。在一些方面,可以将组合物注射到肌内组织

内或周围。在另一些方面,可以将组合物手术植入到肌肉组织内。在又一些实施方案中,可以将组合物施用到关节内或周围。在一些方面,可以将组合物注射到关节内或周围。在另一些方面,可以将组合物手术植入到关节内。在又一些实施方案中,可以将组合物施用到小关节内或周围。在一些方面,可以将组合物注射到小关节内或周围。在另一些方面,可以将组合物手术植入到小关节内。在又一些实施方案中,可以将组合物施用在股神经附近或至股神经。在一些方面,可以将组合物注射到股神经附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到股神经附近。在又一些实施方案中,可以将组合物施用在坐骨神经附近或至坐骨神经。在一些方面,可以将组合物注射到坐骨神经附近。在又一些方面,可以将组合物手术植入到坐骨神经附近。在另一些实施方案中,可以将组合物施用在臂丛附近或至臂丛。在一些方面,可以将组合物注射到臂丛附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到臂丛附近。在又一些实施方案中,可以将组合物施用到硬膜外腔内或周围。在一些方面,可以将组合物注射到硬膜外腔内或周围。在另一些方面,可以将组合物手术植入到硬膜外腔内或周围。在又一些实施方案中,可以将组合物施用在牙槽神经附近或至牙槽神经。在一些方面,可以将组合物注射到牙槽神经附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到牙槽神经附近。在又一些实施方案中,可以将组合物施用在三叉神经附近或至三叉神经。在一些方面,可以将组合物注射到三叉神经附近。在另一些方面,可以将组合物手术植入到下三叉神经附近。

[0053] 所公开的方法可用于治疗由许多小病、疾病和/或损伤引起的急性、术后或慢性疼痛,包括但不限于由创伤、术后疼痛、牙痛、退行性椎间盘疾病、椎管狭窄、椎间盘突出症、神经根病、神经根炎、蛛网膜炎、三叉神经痛、疱疹后神经痛、疱疹、枕骨神经痛、颈源性头痛、偏头痛、丛集性头痛、背痛、面关节疼痛、关节内关节疼痛、肌肉疼痛、复杂性局部疼痛综合征、癌症相关疼痛、神经病、糖尿病性神经性疼痛、脊髓痨性神经痛、坐骨神经痛、坐骨神经疼,或其任意组合引起疼痛。

[0054] 通过例如将所公开的组合物施用在疼痛源附近的神经根或内侧分支神经上或附近,所述组合物可以用于治疗与背痛或面关节疼痛相关的急性或慢性疼痛。

[0055] 通过例如将所公开的组合物施用在枕大神经上或附近,所述组合物可以用于治疗与颈源性头痛、偏头痛和丛集性头痛相关的慢性疼痛。

[0056] 通过例如将所公开的组合物施用在三叉神经半月节(Gasserian ganglion)上或其附近或者施用在美古氏腔内,所述组合物可以用于治疗与三叉神经痛和三叉神经相关的慢性疼痛。

[0057] 通过例如将所公开的组合物施用在神经根、背神经根神经节上或附近或者施用在背神经根神经节的远端,所述组合物可以用于治疗与疱疹后神经痛相关的慢性疼痛。

[0058] 通过例如将所公开的组合物施用在坐骨神经上或附近,所述组合物可以用于治疗与坐骨神经痛和坐骨神经相关的急性或慢性疼痛。

[0059] 通过例如将所公开的组合物施用在股神经上或附近,所述组合物可以用于治疗与膝关节手术或膝关节置换手术相关的急性或术后疼痛。

[0060] 通过例如将所公开的组合物施用在股神经或坐骨神经上或附近,所述组合物可以用于治疗与髋关节手术或髋关节置换手术相关的急性或术后疼痛。

[0061] 通过例如将所公开的组合物施用在臂丛神经上或附近,所述组合物可以用于治疗

与肩部手术相关的急性或术后疼痛。

[0062] 通过例如将所公开的组合物施用于下牙槽神经或三叉神经上或附近,所述组合物可以用于治疗与牙齿处理或手术相关的急性或术后疼痛。

[0063] 可以通过局部麻醉神经阻滞或皮质甾醇注射短暂缓解的任何慢性、急性或术后疼痛,均可以通过将所公开的组合物递送到施用局部麻醉药的同一位置来潜在地得到长期治疗。

[0064] 所公开的组合物可以用于治疗可通过感觉和/或外周神经阻滞缓解的急性、术后或慢性疼痛。

[0065] 本文还提供了用于产生在对象中治疗急性、术后或慢性疼痛的组合物的药盒;所述药盒包含抗惊厥剂、生物可降解载体以及用于产生所述组合物的说明书。所述说明书可描述用于通过溶剂萃取/蒸发、水包油单乳化、通过喷雾干燥,或者通过使用溶剂/非溶剂系统的沉淀来产生所述组合物的步骤和试剂。这样的步骤和试剂可与本申请公开的用于溶剂萃取/蒸发、水包油单乳化、喷雾干燥和使用溶剂/非溶剂系统的沉淀的那些步骤和试剂一致。

[0066] 实施例

[0067] 通过溶剂萃取/蒸发、单水包油乳化将抗惊厥剂微胶囊化。使用溶剂萃取/蒸发、单水包油(o/w)乳化法制备生物可降解的聚合物微粒。将PLGA(0至20wt%)和卡马西平(0至20wt%)溶解在合适的挥发性有机溶剂(例如二氯甲烷、乙酸乙酯)中。在恒定剪切速率混合下将所得聚合物溶液分散相添加到包含1至5%(w/v)表面活性剂(PVA)的水性连续相中,以产生单一的o/w微乳液。其后在350rpm搅拌下将所得稳定微乳液添加到含有痕量浓度(0至0.5%(w/v))的表面活性剂(PVA)的100mL去离子水的蒸发浴中3小时以有效萃取并蒸发有机溶剂。然后收集硬化的微粒,用去离子水纯化,并冻干。

[0068] 本领域技术人员将理解,可以对本发明的优选实施方案进行许多改变和修改,并且在不脱离本发明精神的情况下可以进行这样的改变和修改。因此,所附权利要求旨在覆盖落入本发明的真实精神和范围内的所有此类等同变化。

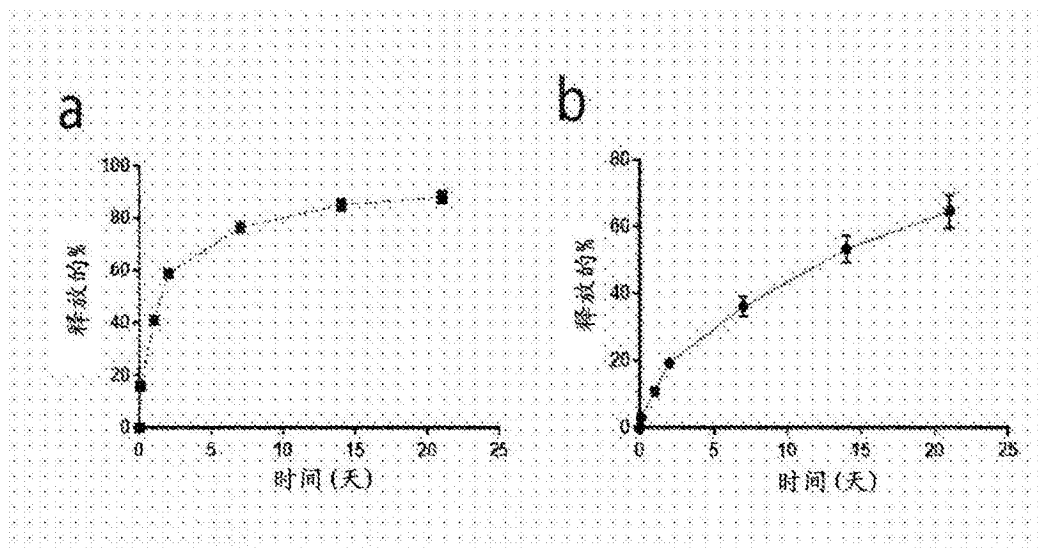


图3

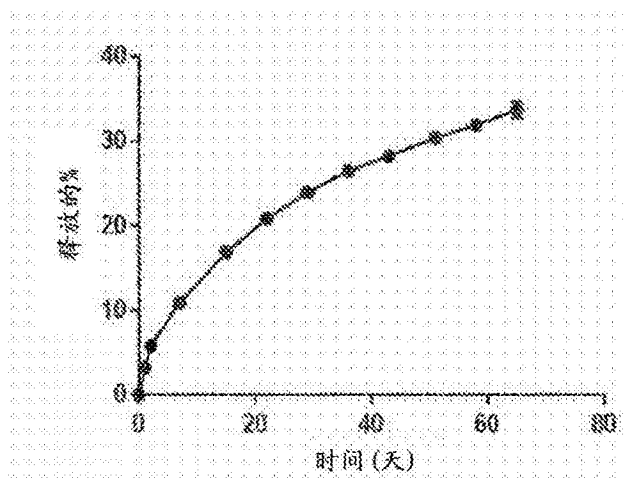


图4