



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118234483 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 21

(21) 申请号 202280070028.5

(22) 申请日 2022.10.14

(30) 优先权数据

63/256,583 2021.10.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2022/051090 2022.10.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/062638 EN 2023.04.20

(71) 申请人 特瑞纳制药有限公司

地址 以色列赖阿南纳

(72) 发明人 阿维格多·戈登 纳达夫·马尔齐

塔赫尔·纳赛尔 丹·图伊图

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 凌翠 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/42 (2017.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书31页 附图5页

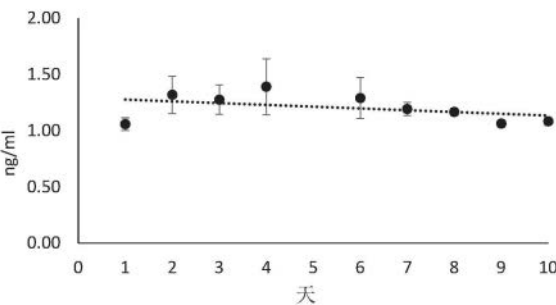
(54) 发明名称

用于将药物输注到膀胱中的组合物和方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于输注到体腔诸如膀胱或肾脏中以用于递送活性剂的双相组合物,该双相组合物包含相A和相B,其中相A是亲水性水凝胶;相B是疏水性聚合物、硅或蜡的液体有机溶液(相B),其中在将相B输注到相A中时在膀胱中原位形成芯,并且其中所形成的芯截留并允许活性剂的延长释放。还提供了用于将活性剂递送到体腔中的方法和试剂盒,以及用于治疗或改善与膀胱相关的疾病或状况的方法。

奥昔布宁平均血浆浓度



1. 一种用于输注到膀胱或肾脏中以用于递送活性剂的双相组合物, 包含:  
相A, 其中相A是亲水性水凝胶; 和  
相B, 其中相B包含有机溶剂、活性剂以及以下项中的一种或更多种:  
疏水性聚合物;  
脂质; 或  
硅;  
其中在将相B输注到相A中时在所述膀胱或肾脏中原位形成芯, 并且其中所形成的芯截留并允许所述活性剂的延长释放。
2. 根据权利要求1所述的双相组合物, 其中相A包含一种或更多种亲水性胶凝剂, 所述亲水性胶凝剂选自由卡波姆、聚丙烯酸、丙烯酸酯聚合物、角叉菜胶、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙烯酸钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、壳聚糖、瓜尔胶、黄原胶、明胶、水和任选地碱中和剂组成的组。
3. 根据权利要求1和2中任一项所述的双相组合物, 其中相B中的所述疏水性聚合物是聚乙醇酸、聚乳酸、聚乳酸 (PLA) 和聚乙醇酸 (PGA) 的共聚物、聚 (DL-丙交酯)、聚 (丙交酯-共-乙交酯)、聚 (L-丙交酯)、聚 ( $\epsilon$ -己内酯)、聚 (DL-丙交酯-共- $\epsilon$ -己内酯)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及其任何组合。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的双相组合物, 其中所述有机溶液是二甲基亚砜 (DMSO)、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙酸乙酯、聚乙二醇、醇、丙二醇、油酸乙酯、油酸、液态烃及其任何组合。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的双相组合物, 其中所述脂质是蜡、蜂蜡、witepsol<sup>TM</sup>、月桂酸、棕榈酸十六烷基酯、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油三酯、甘油酯、磷脂或任何组合。
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的双相组合物, 其中相B的所述液体有机溶液是DMSO。
7. 根据权利要求1-4和6中任一项所述的双相组合物, 其中相B包含至少两种PLGA共聚物。
8. 根据权利要求7所述的双相组合物, 其中所述PLGA共聚物具有从50:50直至85:15的聚 (丙交酯-共-乙交酯) 的单体比组成。
9. 根据权利要求8所述的双相组合物, 其中所述PLGA共聚物具有从0.15dL/g至0.95dL/g的固有粘度范围。
10. 根据权利要求8和9中任一项所述的双相组合物, 其中所述PLGA共聚物具有酸端基或羟基端基或酯端基。
11. 根据权利要求8-10中任一项所述的双相组合物, 包含固有粘度范围为从0.15dL/g-0.25dL/g的0.1%w/w-45%w/w的PLGA; 和固有粘度范围为从0.26dL/g至0.54dL/g的0.1%w/w-35%w/w的PLGA。
12. 根据权利要求8-10中任一项所述的双相组合物, 包含固有粘度范围为从0.15dL/g-0.25dL/g的0.1%w/w-45%w/w的PLGA; 和固有粘度范围为从0.55dL/g至0.75dL/g的0.1%w/w-35%w/w的PLGA。
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的双相组合物, 其中所述活性成分是利多卡因、奥

昔布宁、抗癌剂或其任何组合。

14. 根据权利要求13所述的双相组合物,其中所述活性剂选自由丝裂霉素C、多柔比星、戊柔比星、顺铂、吉西他滨、噻替派、依托格鲁(Epodyl)、表柔比星、吡柔比星、阿帕齐醌、多西他赛和vicinium及其任何组合组成的组。

15. 根据权利要求1-13中任一项所述的双相组合物,其中所述活性剂被连续地释放持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、14天、21天、30天或更长时间。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的双相组合物,其中所述碱中和剂选自氢氧化钠、三乙醇胺、二异丙醇胺、氢氧化铵、2-二甲基氨基乙醇、TRIS碱、单异丙醇胺或硼砂。

17. 一种用于将治疗剂递送到有相应需要的受试者的内部体腔中的方法,包括:

将亲水性水凝胶(相A)施用到有需要的受试者的内腔中,以及将疏水性聚合物、脂肪酸、硅、脂肪酸酯、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡的有机溶液(相B)施用到所述亲水性水凝胶(相A)中,其中当将相B输注到相A中时在所述内腔中原位形成芯,并且其中所形成的团块截留并允许所述活性剂的延长释放,其中相A或相B或两者包含至少一种活性剂;从而将所述至少一种活性成分递送到内部体腔中。

18. 一种形成根据权利要求1-16中任一项所述的双相组合物的方法,包括:

将亲水性胶凝剂分散在水或任何其他合适的亲水性溶剂(相A)中;

将疏水性聚合物、脂肪酸、脂肪酸酯、硅、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡的液体有机溶液混合,直到获得粘性液体混合物(相B);以及

将相B注入到相A中。

19. 一种试剂盒,包含:亲水性水凝胶;有机溶剂;和疏水性聚合物、脂肪酸、脂肪酸酯、硅、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡中的一种或更多种;以及解释原位双相组合物的制备的小册子。

20. 根据权利要求19所述的试剂盒,还包含活性剂。

21. 一种用于将药物递送到膀胱中的组合物,包含固有粘度范围为从0.15dL/g-0.25dL/g的0.1%w/w-45%w/w的PLGA;固有粘度范围为从0.26dL/g至0.54dL/g或0.55dL/g-0.75dL/g的0.1%w/w-35%w/w的PLGA;以及活性剂。

22. 根据权利要求21所述的组合物,还包含0.01%-20%的聚维酮;0.01%-0.5%的HPMC;0.1%-50%的DMSO。

23. 根据权利要求21-22中任一项所述的组合物,其中所述活性剂是利多卡因、奥昔布宁、抗癌剂或其任何组合。

24. 根据权利要求23所述的组合物,其中所述活性剂选自由丝裂霉素C、多柔比星、戊柔比星、顺铂、吉西他滨、噻替派、依托格鲁(Epodyl)、表柔比星、吡柔比星、阿帕齐醌、多西他赛和vicinium组成的组。

25. 根据权利要求23所述的组合物,其中奥昔布宁以0.02%w/w-5%w/w的浓度存在。

26. 根据权利要求23所述的组合物,其中奥昔布宁以0.01%w/w-2%w/w的浓度存在。

27. 根据权利要求22-26中任一项所述的组合物,其中所述活性剂被连续地释放持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、14天、21天、30天或更长时间。

28. 一种预防/治疗/改善膀胱、尿道或肾脏疾病或综合征的方法,包括以下步骤:将亲水性水凝胶(相A)施用到有需要的受试者的所述膀胱、尿道或肾脏中,以及将活性剂与以下

项中的一种或更多种:疏水性聚合物、脂肪酸、硅、脂肪酸酯、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡的有机溶液(相B)施用到所述亲水性水凝胶(相A)中,其中当将相B输注到相A中时,在所述膀胱、尿道或肾脏中原位形成芯,并且其中所形成的固体截留并允许所述活性剂的延长释放,其中相A或相B或两者包含至少一种活性剂;从而将所述至少一种活性成分递送到所述膀胱、尿道或肾脏中,并且治疗所述膀胱、尿道或肾脏疾病或综合征。

29.根据权利要求28所述的方法,其中所述膀胱、尿道或肾脏疾病或综合征包括尿道感染、慢性膀胱炎、膀胱过度活动症、部分膀胱梗阻、间质性膀胱炎、尿道炎、疼痛和膀胱癌中的一种或更多种。

## 用于将药物输注到膀胱中的组合物和方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于将药物和活性剂输注 (instill) 到体腔诸如膀胱中的组合物和方法。

### [0002] 发明背景

[0003] 膀胱是肌肉的、中空的盆腔器官,其主要功能包括尿液的储存和排出。膀胱上皮的相对不渗透性使药物的全身吸收和副作用最小化。使用导管或膀胱镜 (cystoscope) 穿过尿道通过简单的程序可以容易地到达膀胱,所述简单的程序可以由卫生保健从业者或者甚至由患者自己进行。然而,由于在尿液形成和排放期间的周期性稀释和洗出,被膀胱内输注 (instill intravesical) 到膀胱中的药物或剂具有有限的效力。这减少了药物与靶向的组织接触的时间段。这种递送方法是繁琐的,因为它需要重复的且频繁的膀胱导管插入和药物输注。因此,随着新的膀胱内药物治疗系统的开发,研究已经集中于增加膀胱内药物的停留时间和吸收。

[0004] 膀胱的疾病,诸如膀胱癌和间质性膀胱炎,对膀胱壁造成急性损伤,并且不能通过药物的全身施用有效地治疗。这样的状况可能受益于膀胱内药物递送 (intra-bladder drug delivery) (IBD),其包括经由导管将药物直接输注到膀胱中,以在最小全身影响的情况下获得药物持续延长时间段的高局部浓度。例如,使用口服奥昔布宁治疗膀胱过度活动症被充分地记录,尽管其临床效力,即由口服施用奥昔布宁引起的全身抗胆碱能副作用,是显著的。区分递送方法的关键差异之一看起来是母体化合物奥昔布宁与活性代谢物N-去乙基奥昔布宁 (N-desethyloxybutynin, NDO) 的比率,该活性代谢物N-去乙基奥昔布宁 (NDO) 导致许多与奥昔布宁相关的抗胆碱能副作用。奥昔布宁经历广泛的上消化道首过代谢,导致高NDO浓度。向膀胱进行局部奥昔布宁输注将绕过首过效应,减少与NDO相关的全身副作用。

[0005] 然而,当前的IBD技术具有其局限性和挑战。由于膀胱腔中大量的水、频繁排尿以及在充盈和排尿期间逼尿肌史密斯肌的收缩和松弛,膀胱对有效的IBD的设计具有挑战。输注的药物溶液被尿液稀释,并在排尿期间从膀胱中洗出,需要重复输注药物。IBD技术的其他挑战包括药物在膀胱内相对短的滞留时间,这需要频繁输注,从而降低效果和患者依从性;在输注期间关于导管或尿道阻塞的问题;疼痛;在现成的基质、装置和固体的IBD期间患者的耐受性。其他剩余的挑战包括输注的药物制剂的大体积。

### [0006] 发明概述

[0007] 根据一些实施方案,提供了一种有利的双相组合物,用于将活性剂递送到内腔,诸如膀胱。

[0008] 本发明涉及一种具有足够尺寸的生物相容性和可生物降解的递送系统,其用作以持续的速率释放到体腔并且更具体地膀胱中的一种或更多种活性剂的储器。

[0009] 根据一些实施方案,提供了用于在膀胱内原位形成药物递送系统的双相组合物,其包含作为亲水性水凝胶的相A以及包含有机溶剂、疏水性聚合物、蜡、硅氧烷或脂质和活性剂的液体的相B,其中将相A输注到膀胱中,随后将相B输注到相A中,以原位形成固体截留

部(solid entrapping),允许一种或更多种活性剂的持续释放。递送系统在延长的时间段内释放活性剂。相A有利于在输注相B时所形成的无定形球形团块的大体积结构的形成。

[0010] 根据一些实施方案,本文公开的新组合物是有利的,因为它稳定、易于生产并且随着时间的推移表现出期望的生物活性,如本文进一步详述的。

[0011] 在一些实施方案中,提供了一种组合物,该组合物使得能够实现可以输注到体腔中的受控释放系统。在一些实施方案中,组合物可以递送至少一种活性成分。在一些实施方案中,组合物可以递送两种或更多种活性成分。在一些实施方案中,输注的组合物原位形成固体大体积支架、三维(3-D)结构。

[0012] 在一些实施方案中,提供了用于输注到泌尿系统、膀胱或肾脏中以用于递送活性剂的双相组合物,所述双相组合物包含:

[0013] 相A,其中相A是亲水性水凝胶;和

[0014] 相B,所述相B包含有机溶剂和以下项中的一种或更多种:

[0015] 疏水性聚合物;

[0016] 脂质;

[0017] 蜡;或

[0018] 硅;

[0019] 其中在将相B输注到相A中时在内腔中原位形成芯,并且其中所形成的芯截留并允许一种或更多种活性剂的延长释放。

[0020] 在一些实施方案中,相A包含一种或更多种亲水性胶凝剂,所述亲水性胶凝剂选自自由卡波姆、聚丙烯酸、丙烯酸酯聚合物、角叉菜胶、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙烯酸钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HMPC)、壳聚糖、瓜尔胶、黄原胶、明胶、水和任选地碱中和剂组成的组。

[0021] 在一些实施方案中,相B中的疏水性聚合物是聚乙醇酸、聚乳酸、聚乳酸(PLA)和聚乙醇酸(PGA)的共聚物、聚(DL-丙交酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(L-丙交酯)、聚( $\epsilon$ -己内酯)、聚(DL-丙交酯-共- $\epsilon$ -己内酯)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及其任何组合。

[0022] 在一些实施方案中,有机溶剂是DMSO、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙酸乙酯、聚乙二醇、醇、丙二醇、油酸乙酯、油酸、液态烃及其任何组合。

[0023] 在一些实施方案中,脂质是脂肪酸、脂肪酸酯、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡中的一种或更多种。

[0024] 在一些实施方案中,脂质是蜡、蜂蜡、witepsol<sup>TM</sup>、月桂酸、棕榈酸十六烷基酯和任何组合。

[0025] 在一些实施方案中,witepsol<sup>TM</sup>指的是由植物饱和脂肪酸的甘油酯组成的化合物,所述植物饱和脂肪酸主要是月桂酸。在一些实施方案中,witepsol<sup>TM</sup>是H、W、S和E。

[0026] 在一些实施方案中,相B的液体有机溶剂是DMSO。在一些实施方案中,相B包含至少一种PLGA共聚物。在一些实施方案中,相B包含至少两种PLGA共聚物。在一些实施方案中,PLGA共聚物具有从50:50直至85:15的聚(丙交酯-共-乙交酯)的单体比组成。在一些实施方案中,PLGA共聚物具有从0.15dL/g至1.7dL/g的固有粘度范围。在一些实施方案中,PLGA共聚物具有酸端基或羟基端基或酯端基。在一些实施方案中,双相组合物包含固有粘度范围为从0.15dL/g-0.25dL/g的0.1%w/w-45%w/w的PLGA;和固有粘度范围为从0.26dL/g至

0.54dL/g的0.1%w/w-35%w/w的PLGA。在一些实施方案中,双相组合物包含固有粘度范围为从0.15dL/g-0.25dL/g的0.1%w/w-45%w/w的PLGA;和固有粘度范围为从0.55dL/g至0.75dL/g的0.1%w/w-35%w/w的PLGA。

[0027] 在一些实施方案中,双相组合物包含活性成分,活性成分是镇痛剂,诸如利多卡因和/或奥昔布宁或抗癌剂或其任何组合。

[0028] 在一些实施方案中,活性剂选自自由丝裂霉素C、多柔比星、戊柔比星、顺铂、吉西他滨、噻替派、依托格鲁(Epodyl)、表柔比星、吡柔比星、阿帕齐醌(apaziquone)、多西他赛和vicinium及其任何组合组成的组。

[0029] 在一些实施方案中,奥昔布宁或任何其他活性成分以相A或相B的0.02%w/w-20%w/w的浓度存在于相A或相B中。在一些实施方案中,奥昔布宁或任何其他活性成分以相A或相B的0.1%w/w-15%w/w的浓度存在于相A或相B中。

[0030] 在一些实施方案中,奥昔布宁或索利那新(solifenacin)以相A或相B的0.02%w/w-5%w/w的浓度存在于相A或相B中。在一些实施方案中,利多卡因或布比卡因以相A或相B的0.1%w/w-20%w/w的浓度存在于相A或相B中。在一些实施方案中,吉西他滨、顺铂、多西他赛或紫杉醇以相A或相B的0.05%w/w-25%w/w的浓度存在于相A或相B中。

[0031] 在一些实施方案中,双相组合物包含活性剂,所述活性剂被连续地释放持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、14天、21天、30天或更长时间。

[0032] 在一些实施方案中,碱中和剂选自氢氧化钠、三乙醇胺、二异丙醇胺、氢氧化铵、2-二甲基氨基乙醇、TRIS碱、单异丙醇胺、硼砂或任何其他合适的中和剂。

[0033] 在一些实施方案中,提供了一种用于将治疗剂递送到有相应需要的受试者的内部体腔中的方法,该方法包括:将亲水性水凝胶(相A)施用到有需要的受试者的内腔中,以及将活性剂和疏水性聚合物、脂质、蜡或硅的液体有机溶液(相B)施用到亲水性水凝胶(相A)中,其中当将相B输注到相A中时在腔中原位形成芯,并且其中所形成的固体截留并允许活性剂的延长释放,其中相A或相B或两者包含至少一种活性剂;从而将至少一种活性成分递送到内部体腔中。在一些实施方案中,芯是在相A中形成的固体或半固体3D结构,并且包含疏水性聚合物、硅、蜡或脂质中的一种或更多种。在一些实施方案中,活性剂在其制备期间被加入到相B中。在一些实施方案中,在将相B输注到相A中之前加入活性剂。

[0034] 在一些实施方案中,脂质是脂肪酸、脂肪酸酯、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡中的一种或更多种。

[0035] 在一些实施方案中,提供了一种形成双相组合物的方法,所述方法包括:

[0036] 将亲水性胶凝剂分散在水或任何其他合适的亲水性溶剂(相A)中;将疏水性聚合物、脂质、蜡或硅或其任何组合与有机溶剂混合,直到获得粘性液体混合物(相B);以及将相B注入到相A中。如所提及的,活性剂可以加入到相A或相B或两者中。

[0037] 在一些实施方案中,提供了一种试剂盒,该试剂盒包括:亲水性水凝胶;疏水性聚合物、脂肪酸、脂肪酸酯、硅、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡的液体有机溶液;以及解释原位双相组合物的制备的小册子(leaflet)。

[0038] 在一些实施方案中,试剂盒还包含活性剂。

[0039] 在一些实施方案中,提供了用于将药物递送到膀胱中的双相组合物,该双相组合物包含水凝胶(相A)和固有粘度范围为从0.15dL/g-0.25dL/g的0.1%w/w-45%w/w的PLGA;

固有粘度范围为从0.26dL/g至0.54dL/g或0.55dL/g-0.75dL/g的0.1%w/w-35%w/w的PLGA;0.1%-50%的DMSO以及活性剂。在一些实施方案中,该组合物还包含0.01%-20%的聚维酮;0.01%-0.5%的HPMC。

[0040] 在一些实施方案中,活性剂是利多卡因、奥昔布宁、抗癌剂或其任何组合。在一些实施方案中,活性剂选自由丝裂霉素C、多柔比星、戊柔比星、顺铂、吉西他滨、噻替派、依托格鲁(Epodyl)、表柔比星、吡柔比星、阿帕齐醌、多西他赛和vicinium组成的组。在一些实施方案中,奥昔布宁以0.02%w/w-5%w/w的浓度存在。在一些实施方案中,奥昔布宁以0.01%w/w-2%w/w的浓度存在。

[0041] 在一些实施方案中,提供了一种预防/治疗/改善膀胱、尿道或肾脏疾病或综合征的方法,所述方法包括以下步骤:将亲水性水凝胶(相A)施用到有需要的受试者的膀胱、尿道或肾脏中,以及将活性剂与以下项中的一种或更多种:疏水性聚合物、脂肪酸、硅、脂肪酸酯、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡的有机溶液(相B)施用到亲水性水凝胶(相A)中,其中当将相B输注到相A中时,在膀胱、尿道或肾脏中原位形成芯,并且其中所形成的无定形球形团块截留并允许活性剂的延长释放,其中相A或相B或两者包含至少一种活性剂;从而将至少一种活性成分递送到膀胱、尿道或肾脏中,并且治疗膀胱、尿道或肾脏疾病或综合征。在一些实施方案中,膀胱、尿道或肾脏疾病或综合征包括尿道感染、慢性膀胱炎、膀胱过度活动症、部分膀胱梗阻、间质性膀胱炎、尿道炎、疼痛和膀胱癌或本文描述的任何其他综合征或疾病中的一种或更多种。活性剂是本文提出的任何活性剂,并且医生可以根据疾病或综合征选择合适的活性剂。

[0042] 附图简述

[0043] 本文仅以实例的方式参考附图来描述本发明。现详细具体参考附图,应强调的是,所示的细节仅以示例的方式并且仅用于本发明的优选实施方案的说明性讨论的目的,并且为了提供被认为是本发明的原理和概念方面的最有用和容易理解的描述是什么而呈现。就这一点而言,不试图以比对于本发明的基本理解所必需的更详细地显示本发明的结构细节,结合附图的描述使得在实践中如何可以体现本发明的若干形式对本领域技术人员明显。

[0044] 在附图中:

[0045] 图1示出了奥昔布宁在8天内从由实施例2的双相组合物产生的原位团块至人工尿液(AUF)中的体外连续释放(平均值 $\pm$ SD,n=6)。

[0046] 图2示出了利多卡因在8天内从由实施例2的双相组合物产生的原位团块至人工尿液(AUF)中的体外连续释放(平均值 $\pm$ SD,n=6)。

[0047] 图3示出了将实施例2的组合物输注到猪的膀胱中后7天膀胱内再采(remining)的无定形球形团块。使用膀胱镜进行可视化。

[0048] 图4示出了在膀胱输注来自实施例2的组合物后8天的猪的平均利多卡因血浆浓度(平均值 $\pm$ SD,n=4)。

[0049] 图5示出了在膀胱输注来自实施例2的组合物后8天的猪的血浆中奥昔布宁及其代谢物N-去乙基奥昔布宁的平均浓度(平均值 $\pm$ SD,n=4)。

[0050] 图6示出了在膀胱输注来自实施例13的组合物后10天的猪的血浆中奥昔布宁的平均浓度(平均值 $\pm$ SD,n=2)。

[0051] 图7展示了在MTT测定中从由包含0.5%多西他赛和0.5%吉西他滨的实施例16的组合物产生的原位团块中释放的药物对人类膀胱癌T24细胞系的细胞毒性作用。

[0052] 图8展示了在MTT测定中从由包含0.1%多西他赛和0.1%吉西他滨的实施例17的组合物产生的原位团块中释放的药物对人类膀胱癌T24细胞系的细胞毒性作用。

[0053] 图9展示了在MTT测定中从由包含0.5%多西他赛、0.5%吉西他滨和0.5%顺铂的实施例18的组合物产生的原位团块中释放的药物对人类膀胱癌T24细胞系的细胞毒性作用。

[0054] 图10展示了布比卡因在14天内从由实施例24的双相组合物产生的原位团块至人工尿液(AUF)中的体外连续释放(平均值 $\pm$ SD, n=2)。

[0055] 详细实施方案的描述

[0056] 本文教导的原理、用途和实现可以参照所附描述和图被更好地理解。在仔细阅读本文呈现的说明书和附图后,本领域技术人员将能够实施本文的教导而无需过多努力或实验。在附图中,相同的附图标记始终指代相同的部分。

[0057] 定义

[0058] 为了便于理解本发明,一些术语和措辞定义如下。应当理解,这些术语和短语是为了描述而不是限制的目的,使得本说明书的术语或短语将由本领域技术人员根据本文呈现的教导和指导,结合本领域普通技术人员的知识来解释。

[0059] 在本申请的说明书和权利要求书中,词语“包括”和“具有”及其多种形式不限于可能与这些词语相关联地列出的成员。

[0060] 如本文所使用的,术语“包含”包括术语“由……组成”。

[0061] 如本文使用的,术语“约”可以用于将量或参数(例如要素的长度)的值指定为在给定(陈述)值附近的值的连续范围内(并且包括给定(陈述)值)。根据一些实施方案,“约”可以指定参数的值在给定值的80%与120%之间。根据一些实施方案,“约”可以指定参数的值在给定值的90%与110%之间。根据一些实施方案,“约”可以指定参数的值在给定值的95%与105%之间。

[0062] 根据一些实施方案,提供了一种用于输注到泌尿系统、膀胱、尿道或肾脏中的双相组合物,该双相组合物包含水凝胶和一种或更多种聚合物、硅氧烷、蜡或脂质在有机溶剂中的溶液以及至少一种活性剂,该组合物“原位”形成截留活性剂的芯形式,该芯形式在延长的时间段内释放活性剂。

[0063] 在一些实施方案中,提供了用于输注到泌尿系统、膀胱或肾脏中以用于递送活性剂的双相组合物,所述双相组合物包含:

[0064] 相A,其中相A包含亲水性水凝胶;和

[0065] 相B,所述相B包含有机溶剂和以下项中的一种或更多种:疏水性聚合物;脂质;蜡;或者硅;其中所述疏水性聚合物、脂质、蜡或硅溶解在有机溶剂中,其中在将相B输注到相A中时在内腔中原位形成芯,并且其中所形成的芯截留并允许一种或更多种活性剂的延长释放。

[0066] 在一些实施方案中,在输注之前,将活性剂加入到相A或相B或两者中。

[0067] 根据一些实施方案,有机溶剂是DMSO、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙酸乙酯、三醋酸甘油酯、聚乙二醇、醇、丙二醇、油酸乙酯、油酸、液态烃及其任何组合。

[0068] 根据一些实施方案,组合物还包含羟丙基甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮。

[0069] 根据一些实施方案,提供了用于将活性剂递送到内腔诸如膀胱的双相组合物。

[0070] 根据一些实施方案,形成用于在膀胱内原位形成药物递送系统的双相组合物,其中所述双相组合物包含相A和相B,相A包含亲水性水凝胶,相B包含有机溶剂和疏水性聚合物以及活性剂,其中相A被输注到膀胱、尿道或肾脏中,随后将相B输注到相A中,使得形成原位芯,该原位芯截留活性剂并允许活性剂的延长释放。在一些实施方案中,相A有利于在将相B输注到相A中时所形成的无定形球形团块芯的3-D结构形成。

[0071] 根据一些实施方案,本文公开的组合物是有利的,因为它稳定、易于生产并且随着时间的推移表现出期望的生物活性,如本文进一步详述的。在一些实施方案中,所形成的团块不阻塞尿道,即,它不干扰尿液的排放和排泄。

[0072] 活性剂的所施用的剂量可以通过调整组合物的施用体积来调整。本文描述的方法还允许通过经由导管、膀胱镜或输尿管镜连续输注包含不同活性剂的组合物来施用不同的活性剂。该方法允许不同的药物向尿道、膀胱和/或一个或多个肾中的依次或同时的释放。

[0073] 根据一些实施方案,提供了用于将活性剂递送到内腔诸如膀胱、尿道或肾脏的双相组合物,其中双相组合物包含含有亲水性胶体凝胶的相A,在将相B输注到相A中时,该亲水性胶体凝胶有利于原位3-D无定形球形结构的形成。

[0074] 根据一些实施方案,相B包括包含有机溶剂诸如DMSO或聚乙二醇的溶剂、一种或更多种聚合物和一种或更多种活性剂。任选地,组合物还包含一种或更多种添加剂。所形成的芯释放活性剂,并且提供活性剂向尿道、膀胱和/或肾脏中的延长释放。一种或更多种活性剂从所形成的芯到尿道、膀胱或肾脏或任何其他体腔的尿液中的释放可以在输注后立即开始,并且可以持续几个小时直至数个星期。可以通过制剂组成(即聚合物、溶剂、活性剂、添加剂等)、输注的体积和重复输注的频率来调节在尿道、膀胱或肾脏中的递送时间段。

[0075] 该组合物还可以包括至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0076] 在一些实施方案中,相A是包含一种或更多种亲水性胶凝剂的水凝胶,所述亲水性胶凝剂选自卡波姆、聚丙烯酸、丙烯酸酯聚合物、角叉菜胶、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙烯酸钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、壳聚糖、瓜尔胶、黄原胶、明胶、海藻酸、透明质酸、水、任选地碱中和剂及其任何组合。

[0077] 根据一些实施方案,碱中和剂选自氢氧化钠、三乙醇胺、二异丙醇胺、氢氧化铵、2-二甲基氨基乙醇、TRIS碱、单异丙醇胺、硼砂或任何其他合适的中和剂。根据一些实施方案,碱中和剂是活性剂。

[0078] 根据一些实施方案,相A包括胶体水凝胶。在一些实施方案中,相A可以包含一种或更多种药学添加剂。在一些实施方案中,相A可以包含一种或更多种活性剂。

[0079] 根据一些实施方案,相B是包含可以溶解在有机溶剂中的疏水性聚合物的液体。在一些实施方案中,聚合物是聚乙醇酸、聚乳酸、聚乳酸(PLA)和聚乙醇酸(PGA)的共聚物、聚(DL-丙交酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(L-丙交酯)、聚( $\epsilon$ -己内酯)、聚(DL-丙交酯-共- $\epsilon$ -己内酯)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及其任何组合。

[0080] 根据一些实施方案,相B是包含可以溶解在有机溶剂中的脂质、脂肪酸、硅、脂肪酸酯或蜡的液体。在一些实施方案中,脂质、脂肪酸、脂肪酸酯或蜡是蜂蜡、硬脂肪、饱和脂肪

酸甘油三酯、witepsol<sup>TM</sup>、月桂酸、棕榈酸十六烷基酯及其任何组合。

[0081] 在一些实施方案中,相B中的有机溶剂是DMSO、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、乙酸乙酯、聚乙二醇、醇、丙二醇、三醋酸甘油酯、苯甲酸乙酯、柠檬酸三乙酯及其任何组合。

[0082] 在一些实施方案中,相B中的有机溶剂是油酸乙酯、油酸、短链或中链的液态烃、甘油三酯油、橄榄油、芝麻油、中链甘油三酯、三醋酸甘油酯及其任何组合。

[0083] 任选地,组合物包含一种或更多种添加剂。

[0084] 任选地,组合物包含一种或更多种药物或活性物质。任选地,组合物包含抗体作为活性剂。任选地,组合物包含生物分子。在一些实施方案中,活性剂在输注之前加入。

[0085] 在一些实施方案中,提供了用于输注到泌尿系统、膀胱或肾脏中以用于递送一种或更多种活性剂的双相组合物,所述双相组合物包含亲水性水凝胶(相A)以及包含疏水性聚合物、脂质、蜡或硅中的一种或更多种的有机溶液和活性剂的液体(相B),其中在将相B输注到相A中时在内腔中原位形成芯,并且其中所形成的芯截留并允许活性剂的延长释放。

[0086] 在一些实施方案中,脂质是脂肪酸、脂肪酸酯、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡中的一种或更多种。

[0087] 在一些实施方案中,相A包含一种或更多种亲水性胶凝剂,所述亲水性胶凝剂选自自由卡波姆、聚丙烯酸、丙烯酸酯聚合物、角叉菜胶、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙烯酸钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、壳聚糖、瓜尔胶、黄原胶、明胶、海藻酸、透明质酸、水和任选地碱中和剂组成的组。

[0088] 在一些实施方案中,相B包括疏水性聚合物,所述疏水性聚合物例如但不限于聚乙醇酸、聚乳酸、聚乳酸(PLA)和聚乙醇酸(PGA)的共聚物、聚(DL-丙交酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(L-丙交酯)、聚( $\epsilon$ -己内酯)、聚(DL-丙交酯-共- $\epsilon$ -己内酯)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及其任何组合。

[0089] 在一些实施方案中,相B的有机溶剂是DMSO,并且相B还包含至少两种PLGA共聚物。

[0090] 在一些实施方案中,PLGA共聚物具有从0.15dL/g至0.95dL/g的固有粘度范围。在一些实施方案中,相B包含固有粘度范围为从0.15dL/g-0.25dL/g的0.1%w/w-45%w/w的PLGA;以及固有粘度范围为从0.26dL/g至0.54dL/g、从0.55dL/g至0.75dL/g、或从0.76dL/g-1.3dL/g的0.1%w/w-35%w/w的PLGA。

[0091] 在一些实施方案中,PLGA共聚物具有酸端基或羟基端基或酯端基。在一些实施方案中,PLGA共聚物可以具有从50:50直至85:15的乳酸与乙醇酸的单体摩尔比。

[0092] 在一些实施方案中,相B可以包含聚乳酸聚合物(PLA)、具有不同的单体摩尔比的聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLGA共聚物),例如:50%:50%、75%:25%、60%:40%、65%:35%、85:15乳酸与乙醇酸的单体摩尔比。

[0093] 在本发明的实施方案中,组合物可以包含任何药学赋形剂。说明性的实例包括增塑剂,粘度调节剂,表面活性剂,增强渗透剂,稀释剂,防腐剂,抗氧化剂,有利于处理、稳定性、润湿性、释放动力学的成分,在制造过程中或在施用期间所需的成分。在一些实施方案中,在相A或相B中的任一相中的一种或更多种活性剂可以是亲脂性的。

[0094] 在一些实施方案中,组合物可以包含任何药学赋形剂,诸如吐温20、吐温60、Span 20、Span 80、Chremophore EL、Chremophore RH 40或Pluronic P85。

[0095] 在一些实施方案中,相A或相B中的任一相中的一种或更多种活性剂可以是亲水性

的或两亲性的。

[0096] 在一些实施方案中,一种或更多种活性剂溶解或悬浮在相A或B中的任一相中。

[0097] 在一些实施方案中,活性剂可以是呈液体、粉末、晶体、纳米颗粒微球或颗粒状微粒的形式。

[0098] 在一些实施方案中,相A和/或相B可以包含以相A或相B的重量的0.005%w/w-30%w/w、0.01%w/w-20%w/w、0.01%w/w-10%w/w、0.01%w/w-5%w/w、5%w/w-10%w/w、5%w/w-15%w/w、5%w/w-20%w/w或0.1%w/w-10%w/w之间的浓度的活性剂。

[0099] 在一些实施方案中,相A的亲水性水凝胶在25℃时的粘度在200cP至30,000cP之间。在一些实施方案中,相A的亲水性水凝胶在25℃时的粘度在500cP至20,000cP之间。在一些实施方案中,相A的亲水性水凝胶在25℃时的粘度在800cP至15,000cP之间。在一些实施方案中,相A的亲水性水凝胶在25℃时的粘度在800cP至10,000cP之间。

[0100] 在一些实施方案中,无定形球形3-D团块结构的尺寸可以通过所输注的相B的体积,通过所使用的聚合物和添加剂浓度来调节。

[0101] 在一些实施方案中,组合物的相B可以包含以0.5%w/w-60%w/w、2%w/w-45%w/w或5%w/w-35%w/w的浓度的聚乳酸聚乙醇酸共聚物。

[0102] 在一些实施方案中,相B的组合物可以包含具有不同分子量范围的聚乳酸聚乙醇酸共聚物。

[0103] 在一些实施方案中,相B的组合物可以包含具有酸端基、羟基端基或酯端基的聚乳酸聚乙醇酸共聚物。

[0104] 在一些实施方案中,相B的组合物可以包含具有不同固有粘度的聚乳酸聚乙醇酸共聚物的混合物。

[0105] 在一些实施方案中,相B的组合物可以包含固有粘度为0.15dL/g-0.25dL/g和0.26dL/g-0.54dL/g的50%:50%的聚乳酸聚乙醇酸共聚物的混合物。在一些实施方案中,相B的组合物可以包含固有粘度为0.15dL/g-0.25dL/g和0.55dL/g-0.65dL/g的50%:50%的聚乳酸聚乙醇酸共聚物的混合物。

[0106] 在一些实施方案中,组合物可以包含浓度为0.01%w/w-10%w/w、0.05%w/w-8%w/w或0.2%w/w-7%w/w的甲基纤维素

[0107] 在一些实施方案中,组合物的相B可以包含浓度为0-90%w/w、0-70%w/w或0.1%w/w-60%w/w的二醇。

[0108] 在一些实施方案中,组合物可以包含浓度为0.1%w/w-7%w/w、0.2%w/w-5%w/w或0.1%w/w-4%w/w的两亲性聚合物。

[0109] 在一些实施方案中,所形成的原位3-D无定形球形芯具有在2mm-15cm之间、在8mm-8cm之间或在1cm-5cm之间的范围内的直径。

[0110] 在一些实施方案中,提供了用于将药物递送到膀胱中的双相组合物,所述双相组合物包含水凝胶和固有粘度范围为从0.15dL/g-0.25dL/g的0.1%w/w-45%w/w的PLGA、固有粘度范围为从0.26dL/g-0.54dL/g或0.55dL/g-0.75dL/g或0.76dL/g-0.94dL/g或0.94dL/g-1.2dL/g的0.1%w/w-35%w/w的PLGA;以及活性剂。

[0111] 在一些实施方案中,组合物还可以包含0.01%-20%的聚维酮;0.01%-5.0%的HPMC;和0.1%-50%的DMSO及其任何组合中的一种或更多种。

[0112] 在一些实施方案中,组合物可以连续输注多次,以在膀胱、尿道或肾脏中产生具有各种尺寸的多个团体(body)。

[0113] 在一些实施方案中,活性剂可以在至少1小时、2小时、5小时、8小时、24小时、48小时、7天、14天、21天、30天或更长的时间段内释放。

[0114] 在一些实施方案中,活性剂连续释放持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、14天、21天、30天或更长时间。

[0115] 在一些实施方案中,活性剂连续释放持续一周、两周、三周、四周或更长时间。

[0116] 输注可以通过导管、内窥镜或任何其他合适的手段或装置来进行。

[0117] 在一种实施方案中,本发明涉及使用导管、内窥镜或其他合适的手段或装置通过输注将组合物局部施用到尿道、膀胱或肾脏中的方法。

[0118] 在一种实施方案中,组合物的相A和/或相B可以并入选自多种治疗类别的活性剂:抗伤害药(antinociceptic)、抗心律失常药、抗凝血药、麻醉剂、消炎药、抗生素、毒蕈碱药(muscarinic)、有丝分裂药(mitotic)、化疗药;用于诊断的探针、pH缓冲剂、放射性同位素。活性物质的非限制性实例包括抗生素、抗体、大麻素、抗痉挛药、镇痛药、抗细菌剂、抗霉菌剂、抗真菌剂、抗组胺剂、抗炎药、抗肿瘤药、抗病毒剂、皮质类固醇、细胞毒性剂、减充血剂、利尿剂、激素、免疫抑制剂、肌肉松弛剂、性激素、镇定剂。

[0119] 在一些实施方案中,组合物可以包含药物的组合。一些非限制性说明性的实例包括细胞毒性药物例如丝裂霉素和顺铂、吉西他滨和顺铂、局部麻醉剂和抗毒蕈碱剂例如利多卡因和奥昔布宁、布比卡因和索利那新、抗伤害药物和抗炎药物例如利多卡因和大麻素、芬太尼和大麻素、布洛芬和大麻素、THC和大麻素、抗有丝分裂药物和麻醉药物、丙胺卡因和丝裂霉素、利多卡因和阿霉素的组合。

[0120] 在一些实施方案中,活性成分是利多卡因、奥昔布宁、抗癌剂或其任何组合。

[0121] 在一些实施方案中,活性剂选自由丝裂霉素C、多柔比星、戊柔比星、顺铂、吉西他滨、噻替派、依托格鲁(Epodyl)、表柔比星、吡柔比星、阿帕齐醌、多西他赛和vicinium及其任何组合组成的组。

[0122] 在一些实施方案中,奥昔布宁以分别地相A或相B的0.02%w/w-2%w/w的浓度存在于相A或相B中。

[0123] 在一些实施方案中,奥昔布宁以分别地相A或相B的0.1%w/w-0.8%w/w的浓度存在于相A或相B中。

[0124] 在一些实施方案中,奥昔布宁或索利那新以相A或相B的0.02%w/w-5%w/w的浓度存在于相A或相B中。在一些实施方案中,利多卡因或布比卡因以相A或相B的0.1%w/w-20%w/w的浓度存在于相A或相B中。在一些实施方案中,吉西他滨、顺铂、多西他赛或紫杉醇以相A或相B的0.05%w/w-25%w/w的浓度存在于相A或相B中。

[0125] 在一些实施方案中,提供了一种用于将治疗剂递送到有相应需要的受试者的内部体腔中的方法,所述方法包括:将包含亲水性水凝胶(相A)的双相组合物施用到有需要的受试者的内腔中,以及将疏水性聚合物、硅或蜡的液体有机溶液(相B)施用到亲水性水凝胶(相A)中,其中在将相B输注到相A中时在内腔中原位形成芯,并且其中所形成的固体截留并允许活性剂的延长释放,其中相A或相B或两者包含至少一种活性剂;从而将至少一种活性成分递送到内部体腔中。

[0126] 在一些实施方案中,本文描述的组合物和方法用于治疗膀胱、尿道和/或肾脏中的疾病和/或状况,诸如低级别膀胱癌、高级别膀胱癌、非肌肉浸润性膀胱癌、肌肉浸润性膀胱癌、上尿道上皮癌、壁浅表癌;膀胱过度活动症、肾绞痛、膀胱间质性疼痛、间质性膀胱炎、癌、括约肌功能不良、感染、失禁、三角肌炎、炎症、慢性疼痛、神经源性膀胱、泌尿系统感染、勃起功能障碍。

[0127] 在一些实施方案中,活性剂用于局部麻醉,或者与放射性剂组合,并且可以用于诊断目的。

[0128] 活性剂可以是用于治疗膀胱紊乱或泌尿系统紊乱的治疗剂、预防剂或诊断剂。在一些实施方案中,活性成分是小分子。在一些实施方案中,活性剂是肽或蛋白质或抗体或核酸、病毒或细菌。活性剂可以是小尺寸的分子药物或生物剂、代谢物或放射性分子。活性剂可以呈其盐形式、水合物形式、游离酸形式和游离碱形式。活性剂可以是溶解的或悬浮的。

[0129] 在优选的实施方案中,活性剂适合于被施用用于治疗泌尿生殖道、膀胱、肾脏和前列腺疾病。

[0130] 在又另一种实施方案中,本文描述的组合物和方法用于治疗炎性状况,诸如间质性膀胱炎、放射性膀胱炎、疼痛性膀胱综合征、前列腺炎、尿道炎、手术后疼痛和肾结石。用于这些状况的特定药物的非限制性实例包括利多卡因、布比卡因、罗哌卡因、甲哌卡因、左旋布比卡因、非甾体抗炎药(NSAID)、糖胺聚糖(例如硫酸软骨素、舒洛地特(sulodexide))、戊聚糖多硫酸钠(PPS)、二甲基亚砜(DMSO)、奥昔布宁、丝裂霉素C、肝素、黄酮哌酯(flavoxate)、酮咯酸或其组合。对于肾结石,可以选择药物来治疗疼痛和/或促进肾结石的溶解。

[0131] 在又另一种实施方案中,本文描述的组合物和方法可以治疗膀胱过度活动症、膀胱失禁和运动性(motility)。用于缓解膀胱过度活动症的症状和减少急迫性尿失禁事件的活性物质的实例包括:单独的或与麻醉剂组合的抗毒蕈碱化合物、解痉剂(antispasmodic agent)、抗胆碱能剂、 $\beta$ -2激动剂、 $\alpha$ 肾上腺素能药物、抗惊厥剂、去甲肾上腺素摄取抑制剂、血清素摄取抑制剂、钙通道阻滞剂、钾通道开放剂和肌肉松弛剂、阿扑吗啡(apomorphine)、达非那新(darifenacin)、托特罗定(tolterodine)、奥昔布宁、丙哌维林(propiverine)、曲司氯铵(trospium)、索利那新、米拉贝隆、非索罗定(fesoterodine)及其类似物。

[0132] 在又另一种实施方案中,本文描述的组合物和方法可以治疗膀胱癌或肾癌、尿道上皮癌、鳞状细胞癌、非侵袭性乳头状癌、腺癌、鳞状细胞癌。用于治疗膀胱癌或肾癌的活性物质或其组合的非限制性实例包括:抗增殖剂、细胞毒性剂、化疗剂、免疫调节剂、生物剂、单克隆抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗4CB-1抗体、抗4CB-2抗体、抗体毒素缀合物、病毒、细菌、TNF抑制剂、抗白细胞素、激酶抑制剂或其组合、阿帕奇醌(apaziquone)、阿替利珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、bavencio、cetrelimab、顺铂、多柔比星、度伐利尤单抗(durvalumab)、维汀-恩弗妥单抗(enfortumab vedotin)、表柔比星、厄达替尼、5-FU(5-氟尿嘧啶)、吉西他滨、对肿瘤细胞致死的人 $\alpha$ -乳白蛋白(HAMLET)、imfinzi、keytruda、甲氨蝶呤、丝裂霉素C、纳武利尤单抗(nivolumab)、蒙托-奥珀妥珠单抗(oportuzumab monatox)-qqrso、opdivo、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、吡柔比星、紫杉醇、灭活的脓性链球菌、tecentriq、噻替派、曲美利木单抗、戊柔比星、valstar、IL-15超激动剂、与IL-15受体 $\alpha$ /免疫球蛋白G1(IgG1)可结晶片段(Fc)融合蛋白结合的IL-15突变体

(IL-15N72D) 及其类似物。

[0133] 在又另一种实施方案中,本文描述的组合物和方法治疗膀胱或肾脏疼痛、神经源性膀胱或间质性膀胱炎。用于治疗疼痛、膀胱疼痛综合征或间质性膀胱炎的活性物质或其组合的非限制性实例包括麻醉剂、镇痛剂及其组合、氨基酰胺类、利多卡因碱或利多卡因盐、普鲁卡因、阿替卡因、苯佐卡因、布比卡因、曲马多或曲马多盐、地布卡因、龙托卡因、甲哌卡因、丙胺卡因、罗哌卡因、他尼珠单抗、加巴喷丁、氯普鲁卡因、可卡因、可卡因类似物、丙美卡因、丁卡因、大麻素、CBD、THC及其组合、NSAID、双氯芬酸、布洛芬、萘普生、吡罗昔康、氨酚羟考酮(acetaminophen)、氟苯柳(flufenisal)、吲哚洛芬、吲哚美辛及其类似物。阿片类激动剂的非限制性实例包括苄基吗啡、丁丙诺啡、布托啡诺、二氢脱氧吗啡(desomorphine)、右旋吗酰胺(dextromoramide)、地佐辛、地恩丙胺(diampromide)、diamorphone、二氢可待因、二氢吗啡、乙基吗啡、芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟基哌替啶(hydroxypethidine)、异美沙酮、美沙酮、吗啡、麦罗啡、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮(phenadoxone)、非诺啡烷(phenomorphan)、非那佐辛、苯哌利定(phenoperidine)、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪(proheptazine)、普鲁米多(promedol)、丙哌利定(properidine)、丙吡兰(propiram)、普洛帕吩(propoxyphene)、舒芬太尼、替利定(tilidine)、曲马多、其药学上可接受的盐及其混合物。

[0134] 在又另一种实施方案中,本文描述的组合物和方法可以治疗膀胱或肾脏炎症。用于治疗膀胱尿道上皮炎症和疼痛的抗炎活性物质或其组合的非限制性实例包括大麻素、NSAID、双氯芬酸、布洛芬、皮质类固醇及其类似物。

[0135] 在又另一种实施方案中,本文描述的组合物和方法可以治疗膀胱或肾脏感染。用于治疗膀胱或尿道感染的抗生素活性物质或其组合的非限制性实例包括抗生素、阿莫西林、头孢曲松、头孢氨苄、环丙沙星、磷霉素、左氧氟沙星、米诺环素、呋喃妥因、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑及其类似物。

[0136] 在又另一种实施方案中,本文描述的组合物和方法可以用于治疗膀胱的纤维化。用于治疗膀胱的纤维化的药物的代表性实例包括己酮可可碱(pentoxphylline)、抗TNF、抗TGF $\beta$ 剂、GnRH类似物、外源性孕激素、抗孕激素、选择性雌激素受体调节剂、达那唑和NSAID。

[0137] 在本发明的一些实施方案中,提供了一种形成根据本发明的实施方案的双相组合物的方法,所述方法包括:将亲水性胶凝剂分散在水或任何其他合适的亲水性溶剂中;混合疏水性聚合物或蜡的液体有机溶液,直到获得粘性液体混合物(相B);以及将相B注入到相A中。

[0138] 在一些实施方案中,提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含:亲水性水凝胶;疏水性聚合物或蜡的液体有机溶液;以及解释用于制备和输注试剂盒的双相组合物的使用说明的小册子。在一些实施方案中,提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含:亲水性水凝胶;有机溶液、疏水性聚合物、硅或蜡;以及解释用于制备和输注试剂盒的双相组合物的使用说明的小册子。在一些实施方案中,提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含:相A的成分;有机溶液和疏水性聚合物、硅或蜡或用于制备相B的任何其他成分;以及解释用于制备和输注试剂盒的双相组合物的使用说明的小册子。

[0139] 在一些实施方案中,试剂盒还包含活性剂。在一些实施方案中,试剂盒还包含与相A、B或两者混合在一起的活性剂。

[0140] 在一些实施方案中,本发明涉及预防/治疗/缓解尿道感染、慢性膀胱炎、膀胱过度活动症、部分膀胱梗阻、间质性膀胱炎、尿道炎、疼痛和膀胱癌的方法。本发明还涉及减轻疼痛并改善患有与腔内泌尿外科手术(Endourology Procedure, EUP)或任何其他手术相关的疼痛的患者的症状。

[0141] 间质性膀胱炎是一种与膀胱的非特异性慢性炎症相关的疾病,并且表现出诸如频繁排尿、排尿欲望增加、尿急和/或膀胱疼痛的症状,并且它导致生活品质的显著恶化。与疼痛或怀疑是间质性膀胱炎的状况相关的间质性膀胱炎有时包括在疼痛性膀胱综合征、膀胱疼痛综合征或慢性骨盆疼痛综合征中。以下三种状况是间质性膀胱炎的诊断标准的一个实例:(1)存在下尿道症状诸如频繁排尿、膀胱过敏和/或膀胱疼痛,(2)能够确认由Hunner's 溃疡和/或膀胱扩张之后出血引起的膀胱的内窥镜损伤,和(3)其他紊乱诸如感染、恶性肿瘤或尿道结石(urinary calculus)可排除的事实。

[0142] 膀胱过度活动症(OAB)是一种以尿急症状为特征、伴有或不伴有急迫性尿失禁的综合征,通常伴有频繁排尿和夜尿症。OAB是若干种膀胱疾病之一,并且还可能以急迫性尿失禁、逼尿肌不稳定、逼尿肌反射亢进、刺激性膀胱(irritable bladder)、痉挛性膀胱、不稳定膀胱、急迫性尿失禁或膀胱痉挛为特征。OAB通常自身表现为由于膀胱痉挛或收缩而导致的强烈、突然的排尿需求,这可以导致白天和晚上频繁的排尿、无排尿意图的排尿(漏尿)以及突然和紧急的排尿需求(尿急)。因此,适当的膀胱控制需要下尿道和神经系统一起工作,以允许以适当的时间间隔对排尿冲动做出响应的感觉和能力,同时使漏尿和尿急最小化。

[0143] 本发明涉及治疗尿道感染、慢性膀胱炎、膀胱过度活动症、部分膀胱梗阻、尿道炎和膀胱癌的方法。

[0144] 在一些实施方案中,本发明的双相组合物和递送一种或更多种活性剂的方法用于治疗尿道感染、慢性膀胱炎、膀胱过度活动症、部分膀胱梗阻、尿道炎和/或膀胱癌或本文所描述的任何状况、症状或疾病。

[0145] 如本文使用的术语“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”或“疗法”是指部分或完全减轻膀胱疾病或症状、改善膀胱疾病或症状、改进膀胱疾病或症状、缓解膀胱疾病或症状、延迟膀胱疾病或症状的发作、抑制膀胱疾病或症状的进展、降低膀胱疾病或症状的严重性、降低膀胱疾病或症状的发病率、减轻膀胱疾病或症状中的一种或更多种,所述膀胱疾病或症状诸如尿道感染、慢性膀胱炎、膀胱过度活动症、部分膀胱梗阻、间质性膀胱炎、尿道炎、疼痛和膀胱癌。治疗还可以诱导状况的缓解或治愈,或者可以减少病理状况,诸如减少排尿量、减少排尿频率、增加平滑肌收缩性、减少膀胱缺血、增加尿道或膀胱收缩性或其组合。疾病的预防不要求完全没有疾病。

[0146] 关于疾病或病理状况的术语“改善”指的是治疗的任何可观察到的有益效果。例如,可以通过易感受试者中疾病临床症状的延迟发作、疾病的一些或所有临床症状的严重性的降低、降低的排尿频率、增加的排尿量、疾病缓慢的进展、受试者整体健康或幸福感的改善,或者通过本领域中熟知的特定于特定疾病的其他参数来证明有益效果。

[0147] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或其任何变体意味着包括用于补救患者或受试者的健康问题或状况的疗法。在一种实施方案中,健康问题或状况可以永久地或在短时间段内被消除。在另一种实施方案中,健康问题或状况的严重性,或健康问题或状况的

一个或多个特征性症状的严重性可以永久地或在短时间段内被减轻。间质性膀胱炎或膀胱过度活动症的疗效有效性可以使用任何标准指数来确定,所述标准指数诸如本文所述的那些,或者可以基于患者的主观评估来确定。如果存在与膀胱过度活动症或间质性膀胱炎相关的所报告的症状减轻,则患者被视为“已治疗”。在一种实施方案中,式(I)和/或式(II)的化合物可用于治疗间质性膀胱炎或膀胱过度活动症,因为这些化合物可以选择性地调节影响OAB和IC的感觉方面的神经系统,而不影响或不负面地影响与膀胱和括约肌控制相关的运动神经元功能。

[0148] 术语“治疗期”意指向受试者施用药物的时间段。例如,治疗期可以是约2周至约2年。在一些实施方案中,治疗期可以是约2周、约4周、约6周、约8周、约10周、约12周、约14周、约16周、约18周、约20周、约24周、约52周、约76周或约104周。例如,可以通过测量某些参数并计算在治疗期内相对于基线的变化来评估药物对OAB的效力。效力参数包括但不限于排尿(micturition)、急迫性尿失禁事件、完全失禁事件和尿急事件。

[0149] 可以用本发明的组合物治愈的其他疾病或症状包括:膀胱活动不足:还被称为膀胱活动不足综合征(UAB),膀胱活动不足包括膀胱排空困难,诸如开始流的犹豫,不畅或间歇性流,或膀胱排空不完全的感觉。其中强度或持续时间不足以及及时且有效地排空膀胱(“逼尿肌活动不足”或“DU”)的逼尿肌加压、膀胱出口梗阻和容量超敏反应(volume hypersensitivity,“OAB”)通常与UAB同时出现。可以使用多种手段来诊断UAB,包括受试者或患者排尿日记(以评估排尿体积和排尿频率)和排尿后残余体积;未经测量的尿流(uninstrumented uroflow)以及神经和盆腔检查;异常膀胱形态或膀胱输尿管反流/肾积水的成像;或者侵入性尿动力学。

[0150] 尿道功能障碍:尿道功能受损,诸如排尿功能或排尿时间受损。受试者的尿道功能障碍的实例包括尿道中增加的氧化应激、尿道中增加的线粒体功能障碍或降低的尿道收缩性。尿道功能障碍可以发生在任何年龄,但当受试者是老年人诸如至少50岁的成年人时更常见。

[0151] 排尿频率:排尿的次数,诸如一天或一夜的排尿次数。“增加的排尿频率”是一天八次或更多次,或一夜两次或更多次。

[0152] 急迫性尿失禁:当感觉尿急时无明显原因发生的无意识排尿。

[0153] 因此,在一些实施方案中,提供了一种预防/治疗/改善膀胱、尿道或肾脏疾病或综合征的方法,所述方法包括以下步骤:将亲水性水凝胶(相A)施用到有需要的受试者的膀胱、尿道或肾脏中,以及将活性剂与以下项中的一种或更多种:疏水性聚合物、脂肪酸、硅、脂肪酸酯、甘油三酯、甘油酯、磷脂或蜡的有机溶液(相B)施用到亲水性水凝胶(相A)中,其中当将相B输注到相A中时,在膀胱、尿道或肾脏中原位形成芯,并且其中所形成的固体截留并允许活性剂的延长释放,其中相A或相B或两者包含至少一种活性剂;从而将至少一种活性成分递送到膀胱、尿道或肾脏中,并且治疗膀胱、尿道或肾脏疾病或综合征。在一些实施方案中,膀胱、尿道或肾脏疾病或综合征包括尿道感染、慢性膀胱炎、膀胱过度活动症、部分膀胱梗阻、间质性膀胱炎、尿道炎、疼痛和膀胱癌或本文描述的任何其他综合征或疾病中的一种或更多种。活性剂是本文提出的任何活性剂,并且医生可以根据疾病或综合征来选择合适的活性剂。

## 实施例

[0154] 实施例1

[0155] 表1

[0156]

|    | 成分                       | 份     |
|----|--------------------------|-------|
| 相A | Carbopol 980             | 0.095 |
|    | 2-二甲基氨基乙醇                | 0.086 |
|    | 去离子水                     | 94.82 |
| 相B | PLGA 50:50酯封端的 (21dL/g)  | 1.25  |
|    | PLGA 50:50酯封端的 (65 dL/g) | 0.80  |
|    | DMSO                     | 2.60  |
|    | 利多卡因游离碱                  | 0.3   |
|    | 盐酸奥昔布宁                   | 0.05  |
|    | 总计                       | 100   |

[0157] 相A的制备:

[0158] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将2-二甲基氨基乙醇溶解在部分水中,并将该溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得凝胶。相B的制备

[0159] 使用水浴和热板在烧杯中将DMSO加热到70℃-80℃。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并且逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌直到溶解。获得粘性液体混合物。

[0160] 原位药物递送系统的形成:

[0161] 步骤1:使用附接到12G导管的100ml注射器,将95g的相A输注到100ml小瓶中。

[0162] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的10ml注射器将5g的相B输注到相A中;包含药物的球形固体团块在原位瞬间产生。

[0163] 实施例2

[0164] 表2

[0165]

|    | 成分                                 | g      |
|----|------------------------------------|--------|
| 相A | Carbopol 974p                      | 0.14   |
|    | TRIS碱                              | 0.105  |
|    | 去离子水                               | 69.755 |
| 相B | PLGA 50:50酯封端的 (0.26dL/g-0.54dL/g) | 0.7    |
|    | PLGA 50:50酯封端的 (0.15dL/g-0.25dL/g) | 1.15   |
|    | 聚维酮                                | 0.26   |
|    | HPMC (羟丙甲纤维素AN5)                   | 0.013  |
|    | 盐酸奥昔布宁                             | 0.03   |
|    | 利多卡因碱                              | 0.6    |
|    | DMSO                               | 2.247  |

[0166] 相A的制备:将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将TRIS溶解在部分水中。将溶液加入到

Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得粘度为2660cP的凝胶。

[0167] 相B的制备:

[0168] 使用水浴和热板在烧杯中将DMSO加热到70℃-80℃。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌直到溶解。获得粘性液体混合物。

[0169] 原位药物递送系统的形成:

[0170] 步骤1:使用附接到12G导管的100ml注射器,将70g的相A输注到100ml小瓶中。

[0171] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的10ml注射器将5g的相B输注到相A中,原位产生固体药物递送系统。

[0172] 实施例3

[0173] 表3

[0174]

|    | 成分                                 | g      |
|----|------------------------------------|--------|
| 相A | Carbopol 980                       | 0.07   |
|    | 2-二甲基氨基乙醇                          | 0.063  |
|    | 去离子水                               | 69.867 |
| 相B | DMSO                               | 2.247  |
|    | PLGA 50:50酯封端的 (0.26dL/g-0.54dL/g) | 0.7    |
|    | PLGA 50:50酯封端的 (0.15dL/g-0.25dL/g) | 1.15   |
|    | 聚维酮                                | 0.26   |
|    | HPMC (羟丙甲纤维素AN5)                   | 0.013  |
|    | 盐酸奥昔布宁                             | 0.03   |
|    | 利多卡因碱                              | 0.2    |
|    | 盐酸利多卡因                             | 0.4    |

[0175] 相A的制备:

[0176] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将2-二甲基氨基乙醇溶解在部分水中。将溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得凝胶。

[0177] 相B的制备:

[0178] 使用水浴和热板在烧杯中将DMSO加热到70℃-80℃。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌直到溶解。获得粘性液体混合物。

[0179] 原位药物递送系统的形成:

[0180] 步骤1:使用附接到12G导管的100ml注射器,将70g的相A输注到100ml小瓶中。

[0181] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的10ml注射器将5g的相B输注到相A中,原位产生球形固体药物递送系统。

[0182] 实施例4

[0183] 表4

[0184]

|    | 成分            | g   |
|----|---------------|-----|
| 相A | Carbopol 974p | 0.1 |

|    |                                    |       |
|----|------------------------------------|-------|
|    | TRIS碱                              | 0.05  |
|    | 去离子水                               | 49.85 |
| 相B | DMSO                               | 2.147 |
|    | PLGA 50:50酯封端的 (0.26dL/g-0.54dL/g) | 0.7   |
|    | PLGA 50:50酯封端的 (0.15dL/g-0.25dL/g) | 1.15  |
|    | 聚维酮                                | 0.26  |
|    | HPMC (羟丙甲纤维素AN5)                   | 0.013 |
|    | 碳酸氢钠                               | 0.1   |
|    | 盐酸奥昔布宁                             | 0.03  |
|    | 利多卡因                               | 0.6   |

[0185] 相A的制备:

[0186] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将2-二甲基氨基乙醇溶解在部分水中。将溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得凝胶。

[0187] 相B的制备

[0188] 在65°C-75°C在整个程序中使用水浴和热板来制备相B。

[0189] 将DMSO加入到烧杯中,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器混合持续10分钟。加入每种成分,同时以~200rpm混合,直到完全溶解。关掉热,并允许在混合时冷却到室温。获得粘性液体混合物。

[0190] 原位药物递送系统的形成:

[0191] 步骤1:使用附接到12G导管的100ml注射器,将50g的相A输注到100ml小瓶中。

[0192] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的10ml注射器将5g的相B输注到相A中,原位产生球形固体药物递送系统。

[0193] 实施例5

[0194] 表5

[0195]

|    | 成分                                | w/w%   |
|----|-----------------------------------|--------|
| 相A | Carbopol 974p                     | 0.25   |
|    | NaOH 1N                           | 0.35   |
|    | 去离子水                              | 添加到100 |
| 相B | PLGA 50:50酯封端的0.26 dL/g-0.54 dL/g | 14.0   |
|    | PLGA 50:50酯封端的0.15 dL/g-0.25 dL/g | 23.0   |
|    | 聚维酮                               | 4.75   |
|    | HPMC (羟丙甲纤维素AN5)                  | 0.25   |
|    | 吉西他滨                              | 2      |
|    | DMSO                              | 添加到100 |

[0196] 相A的制备:

[0197] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将NaOH混合在水中。将该溶液加入到Carbopol分散体中,使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得水凝胶。

[0198] 相B的制备:

[0199] 使用水浴和热板在烧杯中将DMSO加热到65℃-75℃。加入每种成分,同时以~200rpm混合,直到完全溶解。关掉热,并且允许在混合时冷却到室温。获得粘性液体混合物。

[0200] 原位药物递送系统的形成:

[0201] 步骤1:使用附接到12G导管的50ml注射器,将50g的相A输注到100ml小瓶中。

[0202] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的2ml注射器将1g的相B输注到相A中,原位产生固体药物递送系统。

[0203] 实施例6

[0204] 表6

|        |            |                                     |             |
|--------|------------|-------------------------------------|-------------|
| [0205] |            | <b>成分</b>                           | <b>w/w%</b> |
|        | <b>相 A</b> | Carbopol 980                        | 0.1         |
| [0206] |            | 2-二甲基氨基乙醇                           | 0.09        |
|        |            | 去离子水                                | 添加到 100     |
|        | <b>相 B</b> | DMSO                                | 57.4        |
|        |            | PLGA 50:50 酯封端的 0.26 dL/g-0.54 dL/g | 14.0        |
|        |            | PLGA 50:50 酯封端的 0.15 dL/g-0.25 dL/g | 23.0        |
|        |            | 聚维酮                                 | 4.75        |
|        |            | HPMC(羟丙甲纤维素 AN5)                    | 0.25        |
|        |            | 丝裂霉素 C                              | 0.6         |
|        |            | DMSO                                | 添加到 100     |

[0207] 相A的制备:

[0208] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将2-二甲基氨基乙醇与部分水混合。将溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得水凝胶。

[0209] 相B的制备:

[0210] 使用水浴和热板在烧杯中将DMSO加热到70℃-80℃。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌,直到溶解。获得粘性液体混合物。

[0211] 原位药物递送系统的形成:

[0212] 步骤1:使用附接到12G导管的50ml注射器,将50g的相A输注到100ml小瓶中。

[0213] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的5ml注射器将2g的相B输注到相A中,原位产生固体药物递送系统。

[0214] 实施例7活性剂的体外释放

[0215] 研究了奥昔布宁和利多卡因从实施例2的双相组合物中的体外释放。将5g的相B用

附接到12号导管的10ml注射器输注到包含70g的相A的小瓶中。原位形成包含利多卡因和奥昔布宁两者的三维(3-D)无定形球形结构。将小瓶保持在37℃和20rpm的轨道振荡器培养箱中。在3小时之后,向小瓶中加入20mL的人工尿液(AUF),根据公布的方案(Sarigul等人,2019年12月)代表人类尿液的组分。在实验期间将小瓶保持在37℃和20rpm的轨道振荡器培养箱中。每24h抽取85mL的样品,并用新鲜AUF替换持续8天。通过HPLC来定量地测量AUF中奥昔布宁和利多卡因的浓度。

[0216] 结果:

[0217] 图1和图2图示出了在8天的实验期间,截留在原位产生的无定形球形团块三维团块结构中的药物的释放概况。如可以看出的,使用本发明的双相组合物在体外实现了两种药物的连续释放。

[0218] 实施例8体内研究

[0219] 研究了来自实施例2的双相组合物的奥昔布宁和利多卡因的体内平均血浆浓度。还评估了奥昔布宁的活性代谢物N-去乙基奥昔布宁的血浆浓度。将50g的相A输注到四只雌性家猪中的每只的膀胱中,然后在每只动物中输注5g相B。输注后7天,使用膀胱镜观察原位形成的三维(3-D)无定形球形团块(图3)。在10天实验期间抽取血液样品。使用LC-MS-MS分析方法来测量奥昔布宁、N-去乙基奥昔布宁和利多卡因的血浆浓度。

[0220] 结果在图4和图5中呈现,图4和图5图示出了在10天的实验期间,截留在原位产生的三维无定形球形团块中的药物的释放概况。如可以看出的,使用本发明的双相组合物可以在至少7天的时间段内在体内实现药物的连续释放。血浆中的N-去乙基奥昔布宁的浓度检测不到。

[0221] 实施例9

[0222] 表7

|        | 成分                                   | %w/w    |
|--------|--------------------------------------|---------|
| [0223] | 相 A                                  |         |
|        | Carbopol 974p                        | 0.1     |
|        | TRIS 碱                               | 0.09    |
|        | 去离子水                                 | 添加到 100 |
|        | 相 B                                  |         |
|        | PLGA 50:50 酯封端的(0.26 dL/g-0.54 dL/g) | 14.0    |
|        | PLGA 50:50 酯封端的(0.15 dL/g-0.25 dL/g) | 23.0    |
| [0224] | 聚维酮                                  | 5.2     |
|        | HPMC(羟丙甲纤维素 AN5)                     | 0.5     |
|        | 吉西他滨                                 | 0.5     |
|        | 顺铂                                   | 0.5     |
|        | DMSO                                 | 添加到 100 |

[0225] 相A的制备:

[0226] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将TRIS溶解在部分水中。将溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得凝胶。

[0227] 相B的制备:

[0228] 使用硅油浴和热板在烧杯中将DMSO加热到70℃-80℃。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌,直到溶解。获得粘性液体混合物。

[0229] 实施例10

[0230] 表8

[0231]

|    | 成分            | g     |
|----|---------------|-------|
| 相A | Carbopol 974p | 0.1   |
|    | TRIS碱         | 0.05  |
|    | 去离子水          | 49.85 |
| 相B | Witepsol H15  | 1.15  |
|    | 蜂蜡            | 1.1   |
|    | 油酸乙酯          | 1.15  |
|    | Span 80       | 0.10  |
|    | 水             | 0.25  |
|    | 利多卡因          | 0.25  |

[0232] 相A的制备:

[0233] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将TRIS碱溶解在部分水中。将溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得凝胶。

[0234] 相B的制备

[0235] 在65-75℃在整个程序中使用水浴和热板来制备相B。

[0236] 加入每种成分,同时以~200rpm混合,直到完全溶解。关掉热,并将获得的溶液转移到5g注射器中,并允许冷却至室温。

[0237] 原位药物递送系统的形成:

[0238] 步骤1:使用附接到12G导管的50ml注射器,将50g的相A输注到100ml小瓶中。

[0239] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的5ml注射器将4g预加热到50℃的相B输注到相A中,原位产生固体药物递送系统。

[0240] 实施例11

[0241] 表9

[0242]

|    | 成分            | %w/w   |
|----|---------------|--------|
| 相A | Carbopol 974p | 0.15   |
|    | 三乙醇胺          | 0.15   |
|    | 去离子水          | 添加到100 |
| 相B | Eudragit L100 | 7.5    |
|    | 聚维酮           | 5.2    |

|  |        |        |
|--|--------|--------|
|  | HPMC   | 0.25   |
|  | 盐酸奥昔布宁 | 0.6    |
|  | 利多卡因   | 12     |
|  | DMSO   | 添加到100 |

[0243] 相A的制备:

[0244] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将三乙醇胺混合在部分水中。将溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得凝胶。

[0245] 相B的制备

[0246] 在整个程序中在室温制备相B。将DMSO放入烧杯中。加入每种成分,同时使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~600rpm混合,直到完全溶解。

[0247] 原位药物递送系统的形成:

[0248] 步骤1:使用附接到12G导管的50ml注射器,将50g的相A输注到100ml小瓶中。

[0249] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的10ml注射器将5.0g的相B输注到相A中,原位产生固体药物递送系统。

[0250] 实施例12

[0251] 表10

[0252]

|    | 成分                                 | g     |
|----|------------------------------------|-------|
| 相A | Carbopol 974P                      | 0.6   |
|    | 三乙醇胺                               | 0.6   |
|    | 去离子水                               | 48.8  |
| 相B | PEG 300                            | 2.70  |
|    | PLGA 50:50酯封端的 (0.26dL/g-0.54dL/g) | 0.84  |
|    | PLGA 50:50酯封端的 (0.15dL/g-0.25dL/g) | 1.38  |
|    | 聚维酮                                | 0.312 |
|    | HPMC (羟丙甲纤维素AN5)                   | 0.012 |
|    | 盐酸奥昔布宁                             | 0.036 |
|    | 利多卡因                               | 0.72  |

[0253] 相A的制备:

[0254] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将三乙醇胺加入到部分水中。将溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得凝胶。

[0255] 相B的制备:

[0256] 使用水浴和热板在烧杯中将PEG加热至70℃-80℃。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌直到溶解。获得粘性液体混合物。

[0257] 原位药物递送系统的形成:

[0258] 步骤1:使用附接到12G导管的100ml注射器,将50g的相A输注到100ml小瓶中。

[0259] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的10ml注射器将6g的相B输注到相A中,

原位产生球形固体药物递送系统。

[0260] 实施例13

[0261] 表11

[0262]

|    | 成分               | g     |
|----|------------------|-------|
| 相A | Carbopol 974p    | 0.1   |
|    | TRIS碱            | 0.05  |
|    | 去离子水             | 49.85 |
| 相B | Witepsol H15     | 1.45  |
|    | 蜂蜡               | 1.45  |
|    | 油酸乙酯             | 0.7   |
|    | 利多卡因             | 0.25  |
|    | 盐酸奥布他林           | 0.05  |
|    | Cremophore rh-40 | 0.1   |

[0263] 相A的制备:

[0264] 将Carbopol分散在水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将TRIS碱溶解在部分水中。将溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得凝胶。

[0265] 相B的制备

[0266] 在整个程序中使用水浴和热板在70℃-75℃制备相B。

[0267] 加入每种成分,同时以~200rpm混合,直到完全溶解。关掉热,并将获得的溶液转移到5g注射器中,并允许冷却至室温。

[0268] 原位药物递送系统的形成:

[0269] 步骤1:使用附接到12G导管的50ml注射器,将50g的相A输注到100ml小瓶中。

[0270] 步骤2:在步骤1之后,使用附接到12G导管的5ml注射器,将4g预热到50℃的相B输注到相A中,原位产生固体药物递送系统。

[0271] 实施例14体内研究

[0272] 研究来自实施例13的双相组合物的奥昔布宁的体内平均血浆浓度。将50g的相A输注到2只雌性家猪中的每只的膀胱中,然后在每只动物中输注5g相B。在10天实验期间抽取血液样品。使用LC-MS-MS分析方法来测量奥昔布宁及其活性代谢物N-去乙基奥昔布宁的血浆浓度。

[0273] 结果在图6中呈现,图6图示出了在10天的实验期间,截留在原位产生的三维团块结构中的奥昔布宁的释放概况。如可以看出的,使用本发明的双相组合物在至少10天的时间段内在体内实现了奥昔布宁的连续释放,而N-去乙基奥昔布宁的血浆浓度非常低,并且在几天之后检测不到。

[0274] 实施例15-临床研究

[0275] 在患有间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(IC/BPS)的患者中研究了以下组合物的临床安全性和效力。

[0276] 表12

|        |     |                                      |            |
|--------|-----|--------------------------------------|------------|
| [0277] | 相 A | 成分                                   | %w/w       |
|        |     | Carbopol 974P                        | 0.2        |
|        |     | 2-二甲基氨基乙醇                            | 0.18       |
|        |     | 去离子水                                 | 添加到<br>100 |
|        | 相 B | PLGA(50:50 酯封端的 0.26 dL/g-0.54 dL/g) | 14.0       |
|        |     | PLGA(50:50 酯封端的 0.15 dL/g-0.25 dL/g) | 23.0       |
|        |     | 聚维酮                                  | 5.2        |
|        |     | HPMC(羟丙甲纤维素 AN5)                     | 0.25       |
|        |     | 盐酸奥昔布宁                               | 0.6        |
|        |     | 利多卡因游离碱                              | 12.0       |
|        |     | DMSO                                 | 添加到<br>100 |

#### [0278] 相的制备

[0279] 将Carbopol分散在部分水中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,向剩余量的水中加入2-二甲基氨基乙醇。将溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以400rpm混合。获得粘度为2660cP的凝胶并灭菌。

#### [0280] 相B的制备

[0281] 使用硅油浴和热板在烧杯中将DMSO加热到70℃-80℃。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌直到溶解。获得粘性液体混合物并灭菌。

#### [0282] 临床研究

[0283] 该研究的目的是在单中心单臂研究中评估本文在实施例15中描述的组合物在患有间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(IC/BPS)的患者中的安全性和效力。研究方案和知情同意书由参与研究地点的机构审查委员会批准。本研究根据源于或源自赫尔辛基宣言和良好临床实践指南(Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines)的伦理原则进行。

[0284] 本研究由4次每周输注(每周一次)组成。在筛选期间,根据美国泌尿协会(AUA)指南来诊断所有IC/BPS患者。所有IC/BPS患者在治疗之前报告了至少持续6周持续时间的症状。所有患者之前在其他疗法的情况下都是失败的,并且遭受症状持续许多年。

[0285] 在治疗期期间,在施用组合物之前,使用导尿管来移除膀胱中的残余尿液。随后,输注50mL的相A,同时牢固地保持导管漏斗连接到包含相A的注射器。输注后,将注射器与导管漏斗断开。之后,立即输注5mL的相B,同时牢固地保持导管漏斗连接到包含相B的注射器。

输注后,将注射器与导管漏斗断开,并移除导管。

[0286] 对于效力评估,要求患者完成用于膀胱疼痛评分的数字评定量表(NRS)和用于其生活品质评估的O'Leary-Sant间质性膀胱炎症状指数(ICSI)。尿急通过排尿日志中记录的在24小时内的排尿频率来测量。效力终点是疼痛、ICSI评分和尿急的在NRS评分中相对于基线在EOS时的降低。

[0287] 患者

[0288] 招募总共10名患者以接受实施例15的组合物。

[0289] 结果

[0290] 效力

[0291] 患者对治疗的耐受性非常好,并且依从性符合预期。如通过NRS评分测量的疼痛中位数的减少为从治疗前的7.5(平均值7,SD 1.63)减少到3(平均值3.4,SD 2.27),以EOS( $p=0.005$ )。中位ICSI评分的变化为从基线时的27.5(平均值27.5,SD 4.48)到EOS时的22(平均值18.9,SD 6.19) ( $p=0.012$ )。排尿频率中位评分的变化为从基线时的17.5(平均值15.9,SD 4.36)到EOS时的10.5(平均值10.7,SD 4.11) ( $p=0.008$ )。

[0292] 表13

[0293] NRS评分

|               |     | N  | 平均值  | 中位数  | 标准偏差 |
|---------------|-----|----|------|------|------|
| [0294]        | 基线  | 10 | 7    | 7.5  | 1.63 |
|               | EOS | 10 | 3.4  | 3    | 2.27 |
| [0295] ICSI评分 |     |    |      |      |      |
|               |     | N  | 平均值  | 中位数  | 标准偏差 |
| [0296]        | 基线  | 10 | 27.5 | 27.5 | 4.48 |
|               | EOS | 10 | 18.9 | 22   | 6.19 |
| [0297] 排尿频率   |     |    |      |      |      |
|               |     | N  | 平均值  | 中位数  | 标准偏差 |
| [0298]        | 基线  | 10 | 15.9 | 17.5 | 4.36 |
|               | EOS | 10 | 10.7 | 10.5 | 4.11 |

[0299] 实施例16-临床研究

[0300] 在遭受与腔内泌尿外科手术(EUP)后的输尿管支架置入(ureteral stenting)相关的疼痛的患者中研究了实施例15的组合物的临床安全性和效力。

[0301] 本研究的目的是在单中心单臂研究中评估来自实施例15的组合物在遭受与腔内

泌尿外科手术 (EUP) 后的输尿管支架置入相关的疼痛的患者中的安全性和效力。研究方案和知情同意书由参与研究地点的机构审查委员会批准。本研究根据源于或源自赫尔辛基宣言和良好临床实践指南的伦理原则进行。

[0302] 遭受与EUP后的输尿管支架置入相关的疼痛的患者被治疗一次。在治疗后7天进行研究结束 (EOS) 访视。

[0303] 患者接受单一治疗。在施用研究药物之前,使用导尿管来移除膀胱中的残余尿液。随后,输注50mL的相A,同时牢固地保持导管漏斗连接到包含相A的注射器。输注后,将注射器与导管漏斗断开。之后,立即输注5mL的相B,同时牢固地保持导管漏斗连接到包含相B的注射器。输注后,将注射器与导管漏斗断开,并移除导管。

[0304] 效力评估

[0305] 对于效力评估,患者被要求完成用于膀胱疼痛评分的数字评定量表 (NRS) 。

[0306] 使用Wilcoxon双尾配对非参数统计学检验在基线组和ES0组之间评估数据结果的统计学显著性。统计学评估在 $P<0.05$ 时被认为是显著的。使用DATAtab (DATAtab Team (2021).DATAtab e.U.Graz,Austria.URL <https://datatab.net/>) 进行统计学分析。

[0307] 结果

[0308] 患者-招募总共16名年龄>18岁的患者以接受治疗。

[0309] 效力评估

[0310] 患者对治疗的耐受性非常好,并且符合依从性预期。如通过NRS评分测量的疼痛中位数的减少为从治疗前的9 (平均值8.56,SD 1.67) 到EOS时的5 (平均值5.06,SD 2.52)。统计学显著性为 $p=0.001$ 。

[0311] 表14

|        |     | N  | 平均值  | 中位数 | 标准偏差 |
|--------|-----|----|------|-----|------|
| [0312] |     |    |      |     |      |
|        | 基线  | 16 | 8.56 | 9   | 1.67 |
| [0313] | EOS | 16 | 5.06 | 5   | 2.52 |

[0314] 实施例17临床研究

[0315] 在患有膀胱过度活动症 (OAB) 的患者中研究了实施例15的组合物的临床安全性和效力。

[0316] 该研究的目的是在单中心单臂研究中评估来自实施例15的组合物在患有膀胱过度活动症 (OAB) 的患者中的安全性和效力。研究方案和知情同意书由参与研究地点的机构审查委员会批准。本研究根据源于或源自赫尔辛基宣言和良好临床实践指南的伦理原则进行。

[0317] 患有膀胱过度活动症 (OAB) 的患者接受4次每周输注 (每周一次) 治疗。在施用研究药物之前,使用导尿管来移除膀胱中的残余尿液。随后,输注50mL的相A,同时牢固地保持导管漏斗连接到包含相A的注射器。输注后,将注射器与导管漏斗断开。之后,立即输注5mL的相B,同时牢固地保持导管漏斗连接到包含相B的注射器。输注后,将注射器与导管漏斗断开,并移除导管。

[0318] 效力评估

[0319] 对于效力评估,尿急通过排尿日志中记录的在24小时内的排尿频率来测量。

[0320] 患者:招募4名年龄>18岁的患者以接受治疗。

[0321] 结果

[0322] 效力评估

[0323] 患者对治疗的耐受性非常好,并且符合依从性预期。在所有4名患者中排尿频率的变化是显著的(表15)。一名患者报告他的夜间遗尿症(nocturnal enuresis)已经停止。另一名患者报告他的失禁停止。

[0324] 表15

[0325]

|      | 排尿事件次数/24h |     |
|------|------------|-----|
| 患者编号 | 基线         | EOS |
| 1    | 24         | 12  |
| 2    | 8          | 5   |
| 3    | 8          | 4   |
| 4    | 18         | 10  |

[0326] 实施例18

[0327] 表16

[0328]

|     | 成分                                   | %w/w       |
|-----|--------------------------------------|------------|
| 相 A | Carbopol 974P                        | 0.2        |
|     | 2-二甲基氨基乙醇                            | 0.18       |
|     | 去离子水                                 | 添加到<br>100 |
| 相 B | PLGA(50:50 酯封端的 0.26 dL/g-0.54 dL/g) | 14.0       |
|     | PLGA(50:50 酯封端的 0.15 dL/g-0.25 dL/g) | 23.0       |
|     | 聚维酮                                  | 5.2        |
|     | HPMC(羟丙甲纤维素 AN5)                     | 0.25       |
|     | 多西他赛                                 | 0.5        |
|     | 吉西他滨                                 | 0.5        |
|     | DMSO                                 | 添加到<br>100 |

[0329] 组合物的制备以与实施例1中描述的制备相似的方式进行。

[0330] 细胞毒性(MTT测定)

[0331] 使用取自实施例编号18的组合物的体外释放研究的培养基样品,研究在不同释放

时间间隔内对T24细胞系的细胞毒性。

[0332] 用连接到12号导管的2mL注射器将1.0g的相B输注到包含5.0g的相A的小瓶中,在原位形成大体积的固体三维结构。在产生固体之后10分钟,向小瓶中加入30mL的PBS培养基。将小瓶保持在37℃和10rpm的旋转振荡器中。在3小时、24小时、48小时和72小时,取回培养基、取样并用新鲜PBS替换。

[0333] 细胞培养.将人膀胱癌T24细胞系1的细胞在补充有10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、100单位/mL青霉素和100μg/mL链霉素的适当细胞培养基(在MEM+0.01mM NEAA中的McCoy's中的SKOV-3-luc)中培养。细胞保持在37℃在5%CO<sub>2</sub>和95%湿度中。

[0334] 细胞毒性(MTT测定)。将约5,000个细胞/孔接种在96孔板中。允许细胞附着过夜,加入包含测试化合物的适当稀释液的新鲜培养基。

[0335] 使用MTT测定来测试在3小时、24小时、48小时和72小时的时间间隔内从实施例18组合物释放的药物的细胞毒性活性。将来自释放的培养基的样品孵育持续24小时。接下来,丢弃培养基,并且用在磷酸盐缓冲溶液(PBS)中的0.5mg/mLMTT进一步处理细胞持续1小时。最后,将开发的染料溶解在DMSO中,并通过微孔板读数器在570nm处测量吸光度。图7中所示的结果证明了药物从实施例18组合物中持续释放的细胞毒性作用。

[0336] 实施例19

[0337] 表17

[0338]

|    | 成分                               | %w/w   |
|----|----------------------------------|--------|
| 相A | Carbopol 974P                    | 0.2    |
|    | 2-二甲基氨基乙醇                        | 0.18   |
|    | 去离子水                             | 添加到100 |
| 相B | PLGA(50:50酯封端的0.26dL/g-0.54dL/g) | 14.0   |
|    | PLGA(50:50酯封端的0.15dL/g-0.25dL/g) | 23.0   |
|    | 聚维酮                              | 5.2    |
|    | HPMC(羟丙甲纤维素AN5)                  | 0.25   |
|    | 多西他赛                             | 0.1    |
|    | 吉西他滨                             | 0.1    |
|    | DMSO                             | 添加到100 |

[0339] 组合物的制备以与实施例1中描述的制备相似的方式进行。

[0340] 使用取自体外释放研究的培养基样品,以与实施例18中描述的类似的方式,研究实施例19的组合物在不同释放时间间隔内对T24细胞系的细胞毒性。

[0341] 图8中所示的结果证明了药物从实施例19的组合物中持续释放的细胞毒性作用。

[0342] 实施例20

[0343] 表18

|  | 成分 | %w/w |
|--|----|------|
|--|----|------|

[0345]

|     |                                      |         |
|-----|--------------------------------------|---------|
| 相 A | Carbopol 974P                        | 0.2     |
|     | 2-二甲基氨基乙醇                            | 0.18    |
|     | 去离子水                                 | 添加到 100 |
| 相 B | PLGA(50:50 酯封端的 0.26 dL/g-0.54 dL/g) | 14.0    |
|     | PLGA(50:50 酯封端的 0.15 dL/g-0.25 dL/g) | 23.0    |
|     | 聚维酮                                  | 5.2     |
|     | HPMC(羟丙甲纤维素 AN5)                     | 0.25    |
|     | 多西他赛                                 | 0.5     |
|     | 吉西他滨                                 | 0.5     |
|     | 顺铂                                   | 0.5     |
|     | DMSO                                 | 添加到 100 |

[0346] 组合物的制备以与实施例1中描述的制备相似的方式进行。

[0347] 使用取自体外释放研究的培养基样品,以与实施例18中描述的类似的方式,研究实施例20的组合物在不同释放时间间隔内对T24细胞系的细胞毒性。

[0348] 图9中所示的结果证明了药物从实施例20的组合物中持续释放的细胞毒性作用。

[0349] 实施例21

[0350] 表19

[0351]

|    | 成分                                | % w/w  |
|----|-----------------------------------|--------|
| 相A | 海藻酸钠                              | 0.8    |
|    | 碳酸钙                               | 0.7    |
|    | 去离子水                              | 添加到100 |
| 相B | PLGA (50:50酯封端的0.26dL/g-0.54dL/g) | 14.0   |
|    | PLGA (50:50酯封端的0.15dL/g-0.25dL/g) | 23.0   |
|    | 聚维酮                               | 2.0    |
|    | 索利那新                              | 0.5    |
|    | DMSO                              | 添加到100 |

[0352] 相A的制备

[0353] 将海藻酸钠分散在约一半量的水中,同时使用顶置式搅拌器以100rpm混合。在单独的容器中,将碳酸钙溶解在其余的水中。将溶液加入到海藻酸盐部分中,同时使用顶置式搅拌器以100rpm混合。获得凝胶。

[0354] 相B的制备

[0355] 使用硅油浴和热板在烧杯中将DMSO加热到70-80℃。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌,直到溶解。获得粘性液体混合物并灭菌。

[0356] 实施例22

[0357] 表20

[0358]

|    | 成分                                | %w/w   |
|----|-----------------------------------|--------|
| 相A | Carbopol 974P                     | 0.2    |
|    | 2-二甲基氨基乙醇                         | 0.18   |
|    | 去离子水                              | 添加到100 |
| 相B | PLGA (75:25酸封端的0.3dL/g-0.44dL/g)  | 14.0   |
|    | PLGA (50:50酸封端的0.16dL/g-0.24dL/g) | 23.0   |
|    | 聚维酮                               | 5.2    |
|    | 双氯芬酸钠                             | 3      |
|    | DMSO                              | 添加到100 |

[0359] 相A和相B的制备以类似于实施1的方式进行。

[0360] 实施例23

[0361] 表21

|     | 成分                                    | %w/w    |
|-----|---------------------------------------|---------|
| 相 A | Carbopol 974P                         | 0.2     |
|     | 2-二甲基氨基乙醇                             | 0.18    |
|     | 去离子水                                  | 添加到 100 |
| 相 B | PLGA(75:25 酸封端的 0.9 dL/g -1.3 dL/g)   | 7.0     |
|     | PLGA(75:25 酸封端的 0.16 dL/g -0.24 dL/g) | 18.0    |
|     | 非索罗定                                  | 0.4     |
|     | DMSO                                  | 添加到 100 |

[0364] 相A和相B的制备以类似于实施例1的方式进行。

[0365] 实施例24体外释放

[0366] 表22

[0367]

|    | 成分                                | %w/w   |
|----|-----------------------------------|--------|
| 相A | Carbopol 974P                     | 0.2    |
|    | 2-二甲基氨基乙醇                         | 0.18   |
|    | 去离子水                              | 添加到100 |
| 相B | PLGA (50:50酯封端的0.26dL/g-0.54dL/g) | 14.0   |
|    | PLGA (50:50酯封端的0.15dL/g-0.25dL/g) | 23.0   |
|    | 聚维酮                               | 5.2    |
|    | HPMC(羟丙甲纤维素AN5)                   | 0.25   |
|    | 盐酸奥昔布宁                            | 0.6    |
|    | 布比卡因                              | 3.0    |
|    | DMSO                              | 添加到100 |

[0368] 组合物的制备以与实施例1中描述的制备相似的方式进行。

[0369] 研究了布比卡因从实施例24的组合物中的体外释放。用附接到12号导管的10ml注射器将5g的相B输注到包含70g的相A的小瓶中,原位形成三维(3-D)无定形球形团块。将小瓶保持在37℃和20rpm的轨道振荡器培养箱中。在3小时之后,向小瓶中加入20mL的人工尿液(AUF)。将小瓶在实验期间保持在37℃和20rpm的轨道振荡器培养箱中。每24h抽取85mL的样品,并用新鲜AUF替换持续14天。通过HPLC来定量地测定AUF中布比卡因的浓度。

[0370] 结果:

[0371] 图10图示出了在14天的实验期间,截留在原位产生的三维无定形球形团块中的药物的释放概况。如可以看出的,使用本文所述的组合物在体外实现了药物的连续释放。

[0372] 实施例25

[0373] 表23

[0374]

|    | 成分                                | % w/w  |
|----|-----------------------------------|--------|
| 相A | Carbopol 974p                     | 0.3    |
|    | TRIS碱                             | 0.4    |
|    | 去离子水                              | 添加到100 |
| 相B | PLGA 50:50酯封端的(0.26dL/g-0.54dL/g) | 23     |
|    | PLGA 50:50酯封端的(0.15dL/g-0.25dL/g) | 14     |
|    | 聚维酮                               | 5.2    |
|    | HPMC                              | 0.25   |
|    | 盐酸奥昔布宁                            | 0.6    |
|    | 利多卡因                              | 12     |
|    | DMSO                              | 添加到100 |

[0375] 相A和相B的制备以类似于实施例2的方式进行。

[0376] 实施例26

[0377] 表24

[0378]

|    | 成分                               | % w/w  |
|----|----------------------------------|--------|
| 相A | HPMC                             | 2.0    |
|    | 去离子水                             | 添加到100 |
| 相B | PLGA(65:35酯封端的0.83dL/g-0.93dL/g) | 8.0    |
|    | PLGA(65:35酯封端的0.55dL/g-0.75dL/g) | 20.0   |
|    | 曲安奈德(Triamcinolone Acetonide)    | 0.1    |
|    | N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)                 | 添加到100 |

[0379] 相A的制备:

[0380] 将水相加热至80℃-90℃。在剧烈搅拌下,将HPMC逐渐加入到热水中。将热的分散水溶液移至冷搅拌器中,并以400rpm混合以形成无结块的透明溶液。获得水凝胶。

[0381] 相B的制备:

[0382] 使用水浴和热板在烧杯中将NMP加热到70℃-80℃。加入PLGA,并使用带有三叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌,直到溶解。获得粘性液体混合物。

[0383] 实施例27

[0384] 表25

|        |                                    |      |
|--------|------------------------------------|------|
| [0385] | 成分                                 | g    |
| 相A     | Carbopol 940                       | 0.6  |
|        | 黄原胶                                | 0.1  |
|        | 利多卡因游离碱                            | 0.5  |
|        | 去离子水                               | 48.8 |
| 相B     | PEG 400                            | 2.70 |
|        | PLGA 75:25 5酯封端的 (0.8dL/g-1.2dL/g) | 1.54 |
|        | 盐酸奥昔布宁                             | 0.04 |
|        | 盐酸利多卡因                             | 0.72 |

[0386] 相A的制备:

[0387] 将Carbopol和黄原胶分散在约三分之二的水中,同时使用顶置式搅拌器以200rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将利多卡因碱加入到剩余的水中。将利多卡因溶液加入到Carbopol和黄原胶的分散体中,同时使用顶置式搅拌器以300rpm混合。获得凝胶。

[0388] 相B的制备:

[0389] 使用硅油浴和热板在烧杯中将PEG 400加热到70°C-80°C。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并逐一地加入剩余的成分,同时以~200rpm搅拌,直到它们溶解。获得粘性液体混合物。

[0390] 实施例28

[0391] 表26

|        |                                   |        |
|--------|-----------------------------------|--------|
| [0392] | 成分                                | % w/w  |
| 相A     | Carbopol 940                      | 0.3    |
|        | TRIS碱                             | 0.4    |
|        | 去离子水                              | 添加到100 |
| 相B     | PLGA (50:50酯封端的0.26dL/g-0.54dL/g) | 10     |
|        | PLGA (50:50酯封端的0.15dL/g-0.25dL/g) | 24     |
|        | 帕博利珠单抗                            | 0.4    |
|        | DMSO                              | 添加到100 |

[0393] 相A的制备:

[0394] 将Carbopol分散在约三分之二的水中,同时使用顶置式搅拌器以200rpm混合,以形成无结块的稀混浊分散体。在单独的容器中,将TRIS碱加入到剩余的水中。将TRIS溶液加入到Carbopol分散体中,同时使用顶置式搅拌器以300rpm混合。获得凝胶。

[0395] 相B的制备:

[0396] 使用硅油浴和热板在烧杯中将70%的量的DMSO加热到70°C-80°C。加入PLGA,并使用带有3叶片式叶轮的顶置式搅拌器以~200rpm连续搅拌,直到获得粘性液体混合物。关掉热,并且允许混合物冷却到室温。

[0397] 在预期输注之前约60分钟,将帕博利珠单抗与剩余的30%DMSO混合。将混合物与

PLGA/DMSO溶液组合并混合。

[0398] 在处理,将70g的相A输注到膀胱中,并且紧接着,将5g的相B输注到相A中。在膀胱内形成原位无定形球形团块。

[0399] 特定实施方案的前述描述将如此完全地揭示本发明的一般性,以致其他人可以通过应用现有知识容易地修改和/或调整这样的特定实施方案用于多种应用,而不进行过度的实验并且不脱离一般概念,并且因此,这样的调整和修改应当且意图被包含在公开的实施方案的等效物的含义和范围内。应当理解,本文中采用的措辞或术语是为了描述的目的而非限制的目的。用于实施多种公开的功能的手段、材料和步骤可以采取多种可选择的形式而不脱离本发明。应当理解,正在进行进一步的试验以确定临床作用。

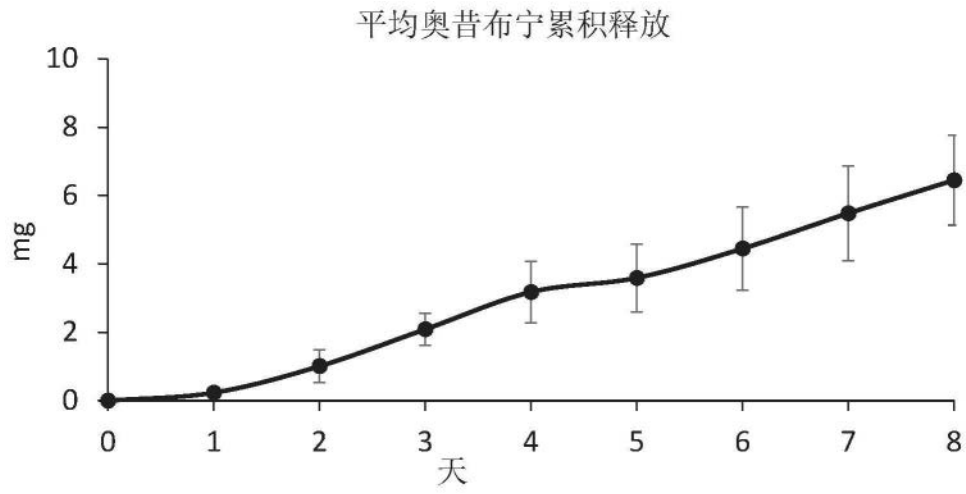


图1

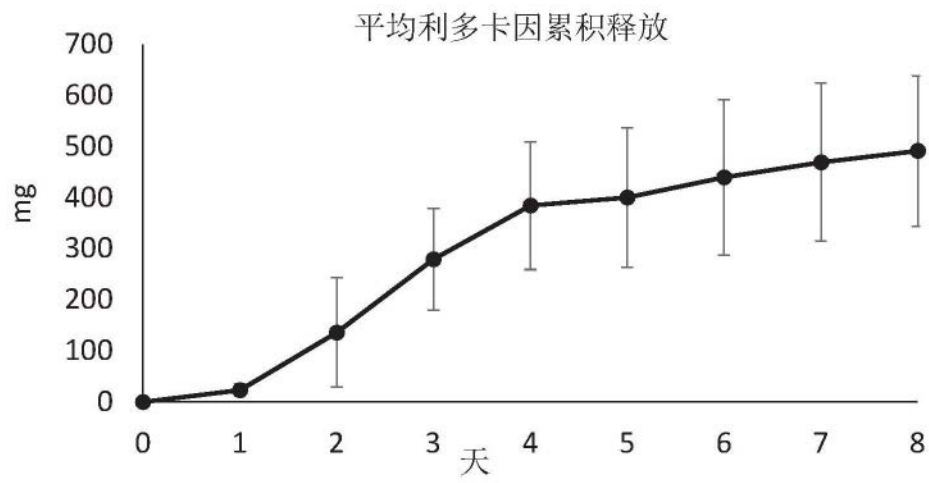


图2

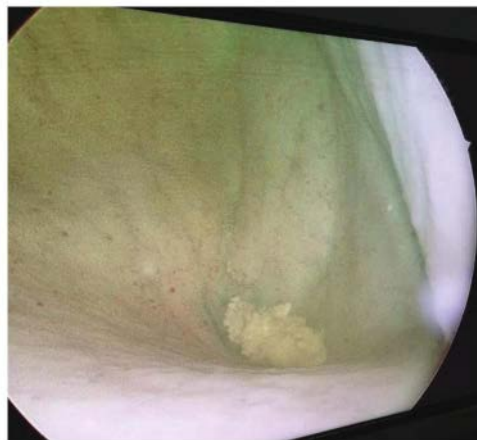


图3

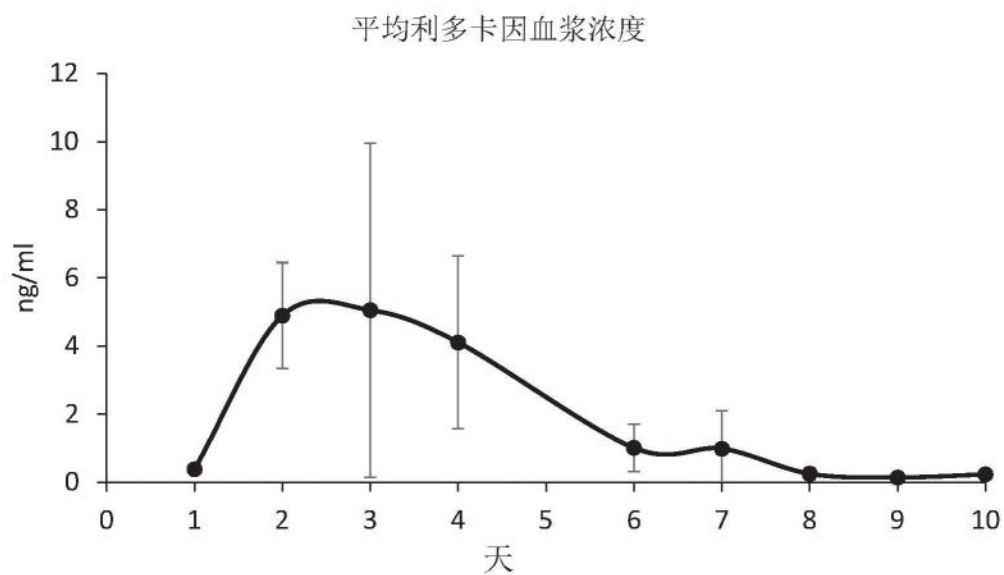


图4

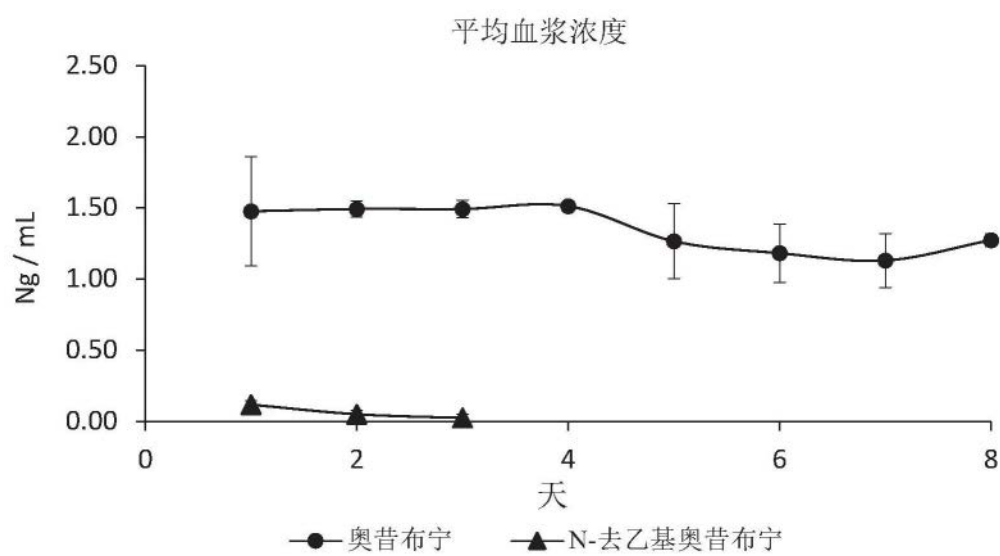


图5

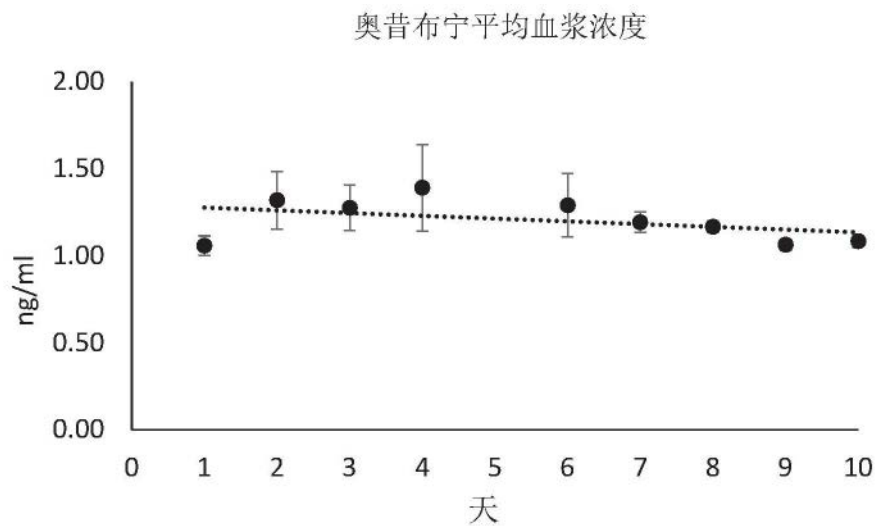


图6

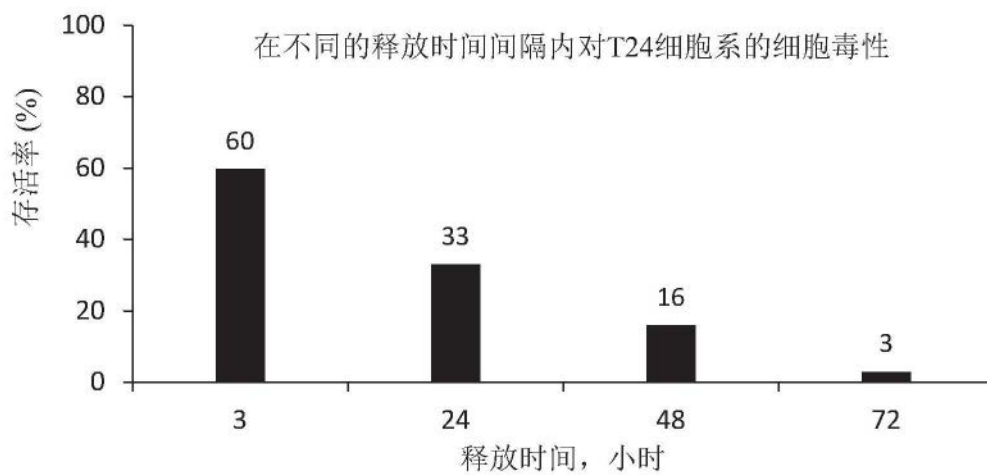


图7

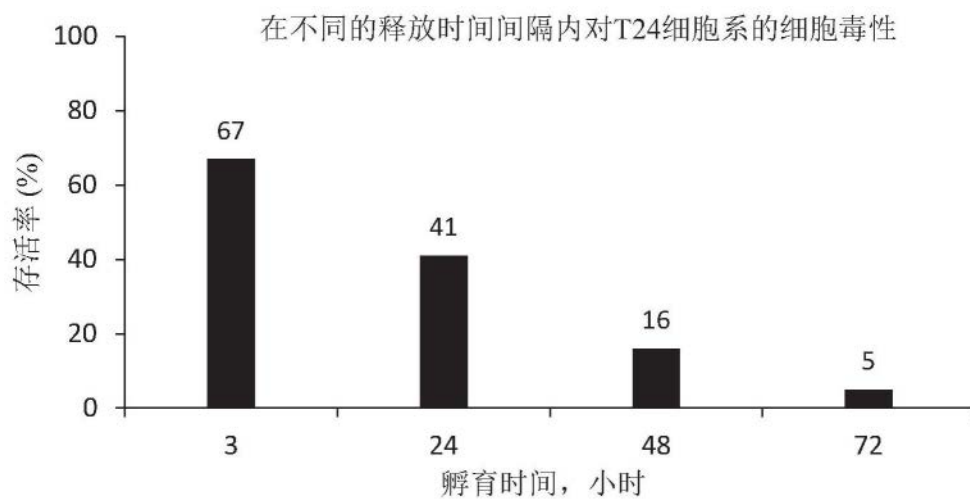


图8

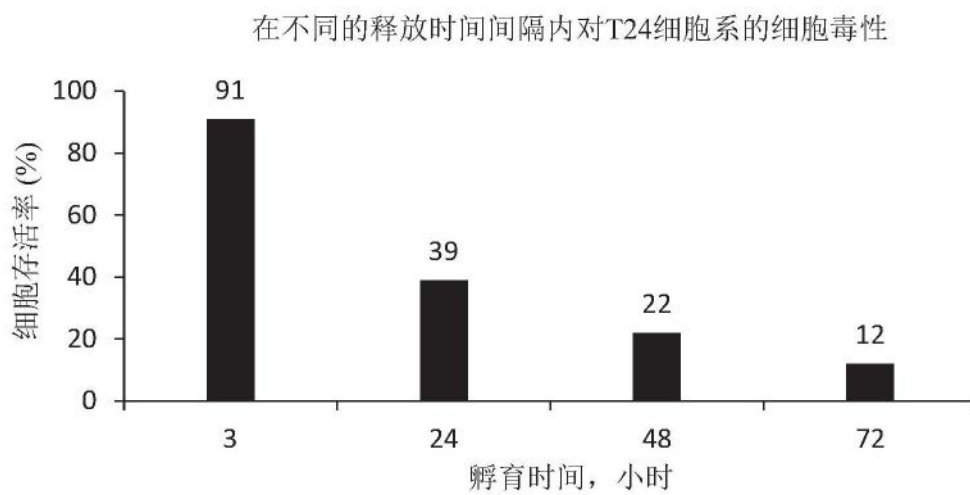


图9

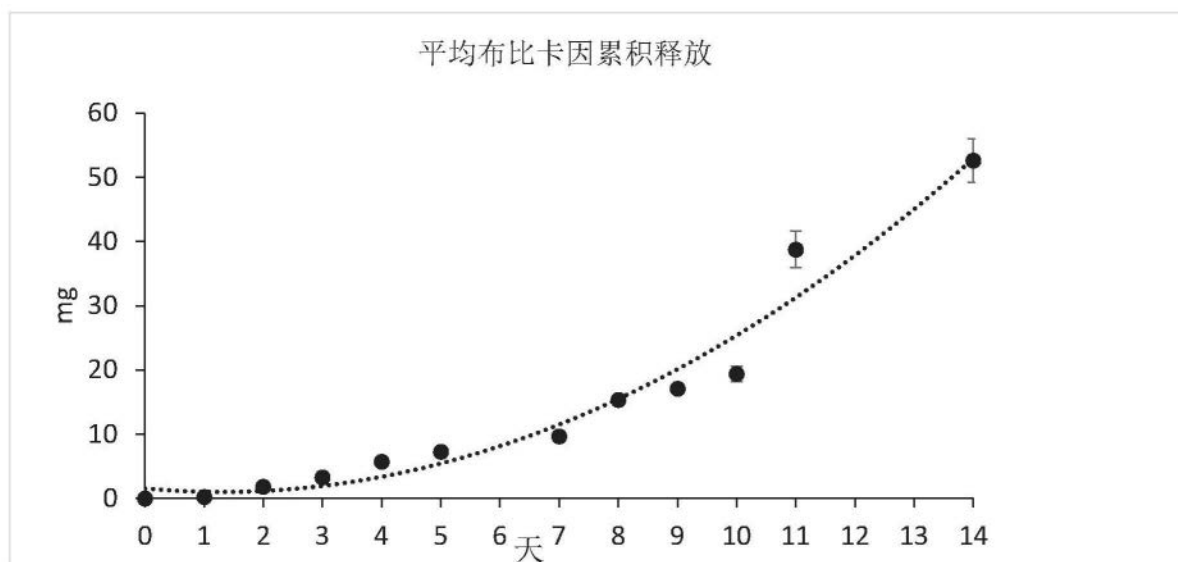


图10