



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101842086 A

(43) 申请公布日 2010.09.22

(21) 申请号 200980100601.7

A61P 29/00 (2006.01)

(22) 申请日 2009.04.17

A61K 31/415 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/34 (2006.01)

61/046,201 2008.04.18 US

A61P 19/00 (2006.01)

12/420,192 2009.04.08 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/040898 2009.04.17

(87) PCT申请的公布数据

W02009/129433 EN 2009.10.22

(71) 申请人 华沙整形外科股份有限公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 W·F·麦克凯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 陈文青

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 43 页 附图 19 页

(54) 发明名称

α 肾上腺素能受体激动剂用于治疗退行性椎
间盘疾病

(57) 摘要

提供了对来自退行性椎间盘疾病和 / 或关节
面的疼痛和 / 或炎症的有效治疗。通过将有效量
的至少一种 α 肾上腺素能受体激动剂施用在退
化的椎间盘和 / 或关节面处或其附近,可以减少、
预防或治疗由退行性椎间盘疾病和 / 或关节面引
起的疼痛和 / 或炎症。

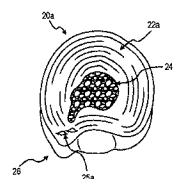


图1A

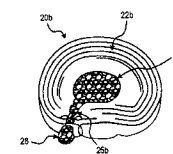


图1B

1. 可植入长效制剂,其用于减少、预防或治疗需要治疗的患者中来自退化的椎间盘和 / 或关节面的疼痛和 / 或炎症,所述可植入长效制剂包含治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂,所述长效制剂可植入在所述退化的椎间盘和 / 或关节面处或附近,以减少、预防或治疗来自所述退化的椎间盘和 / 或关节面的疼痛和 / 或炎症,其中所述长效制剂能够在至少一天的期间内释放有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

2. 根据权利要求 1 所述的可植入长效制剂,其中所述长效制剂在 3 天至 12 个月期间释放 α 肾上腺素能受体激动剂,并且所述退化的椎间盘包括椎间盘突出。

3. 根据权利要求 1 所述的可植入长效制剂,其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂包括 α -2 肾上腺素能受体激动剂。

4. 根据权利要求 3 所述的可植入长效制剂,其中所述 α -2 肾上腺素能受体激动剂包括 L- 去甲肾上腺素、可乐定、dexmetdetomidine、阿拉可乐定、盐酸替扎尼定、溴莫尼定、丁苄唑啉、四氢唑啉、氧甲唑啉、胍法辛、胍那苄、甲苯噻嗪、吗氧定、美托咪定、利美尼定、UK14, 304、B-HT 933、B-HT 920、米伐西醇、去甲新福林、盐酸替扎尼定或其组合。

5. 根据权利要求 1 所述的可植入长效制剂,其中所述长效制剂包括至少一种生物可降解聚合物,所述生物可降解聚合物包括下述的一种或多种:聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、D- 丙交酯、D, L- 丙交酯、L- 丙交酯、D, L- 丙交酯-共- ϵ -己内酯、D, L- 丙交酯-共-乙交酯-共- ϵ -己内酯或其组合。

6. 根据权利要求 1 所述的可植入长效制剂,其中所述长效制剂包括聚合物,并且所述聚合物占所述长效制剂总重量的大约 60% 至 99%。

7. 根据权利要求 1 所述的可植入长效制剂,其中所述长效制剂(i) 在长至 3 天的期间内在退化的椎间盘处或附近释放一丸剂量的 α 肾上腺素能受体激动剂,和(ii) 在长至 12 个月的期间内释放有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

8. 根据权利要求 1 所述的可植入长效制剂,其中,在所述长效制剂被施用在退化的椎间盘和 / 关节面处或附近之后,所述长效制剂在 3 天至 12 个月的期间内,释放相对于在所述长效制剂内装载的 α 肾上腺素能受体激动剂总量为大约 20% 至大约 99% 的 α 肾上腺素能受体激动剂。

9. 根据权利要求 3 所述的可植入长效制剂,其中所述长效制剂在至少 3 天期间在 24 至 48 小时内释放 0.1mg 至 100mg 的 α -2 肾上腺素能受体激动剂,以减少、治疗或预防来自退化的椎间盘和 / 或关节面的疼痛和炎症。

10. 根据权利要求 4 所述的可植入长效制剂,其中,所述长效制剂包括基于所述长效制剂的总重量,长效制剂为大约 5wt. % 至大约 15wt. % 的可乐定和至少 80wt. % 的生物可降解聚合物,并且所述长效制剂适合于在至少 150 天的期间内释放有效量的可乐定。

11. 根据权利要求 1 所述的可植入长效制剂,其中所述长效制剂为丸剂形式。

12. 根据权利要求 4 所述的可植入长效制剂,其中所述长效制剂被植入在椎间盘突出的 5cm 之内,并且所述可乐定减少来自椎间盘突出的疼痛和 / 或炎症。

13. 在需要治疗的患者中治疗来自退化的椎间盘和 / 或关节面的疼痛和 / 或炎症的方法,所述方法包括将包含治疗有效量 α 肾上腺素能受体激动剂的一个或多个生物可降解长效制剂施用在退化的椎间盘和 / 或关节面处或附近,其中所述长效制剂在至少 1 天的期间内释放有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

14. 根据权利要求 13 所述的方法,其中所述 α 肾上腺素能受体激动剂包括 α -2 肾上腺素能受体激动剂。

15. 根据权利要求 13 所述的方法,其中所述长效制剂在至少 3 天期间于 24 至 48 小时内释放 0.1mg 至 100mg 的 α 肾上腺素能受体激动剂,以减少、治疗或预防疼痛和炎症。

16. 根据权利要求 13 所述的方法,其中所述长效制剂包括聚合物,所述聚合物包括聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、D-丙交酯、D,L-丙交酯、L-丙交酯、D,L-丙交酯-己内酯、D,L-丙交酯-乙交酯-己内酯或其组合。

17. 根据权利要求 13 所述的方法,其中所述长效制剂包括聚合物,并且所述聚合物占所述长效制剂总重量的大约 70%至大约 90%。

18. 根据权利要求 13 所述的方法,其中所述长效制剂(i)在长至 3 天至 14 天期间内将一丸剂量的 α 肾上腺素能受体激动剂释放在退化的椎间盘处或附近,和(ii)在长至 150 天期间内释放有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

19. 减少需要治疗的患者中来自退化的椎间盘和/或关节面的疼痛和/或炎症的方法,所述方法包括将包含治疗有效量 α -2 肾上腺素能受体激动剂的一个或多个生物可降解长效制剂递送在所述患者的退化的椎间盘和/或关节面处或附近,其中所述长效制剂在至少 1 天期间内释放有效量的 α -2 肾上腺素能受体激动剂。

20. 用于减少、预防或治疗患者中来自退化的椎间盘和/或关节面的疼痛和/或炎症的可植入长效制剂,所述可植入长效制剂包含治疗有效量的 α -2 肾上腺素能受体激动剂和聚合物;其中所述长效制剂可植入在所述退化的椎间盘和/或关节面处或附近,以减少、预防或治疗疼痛和/或炎症,并且所述长效制剂能够(i)在长达 72 小时的第一期间内释放相对于装载在所述长效制剂内的 α -2 肾上腺素能受体激动剂总量为大约 5%至大约 20%的 α -2 肾上腺素能受体激动剂,和(2)在随后的长达 12 个月期间内释放相对于装载在所述长效制剂内的 α -2 肾上腺素能受体激动剂总量为大约 21%至大约 99%的 α -2 肾上腺素能受体激动剂。

α 肾上腺素能受体激动剂用于治疗退行性椎间盘疾病

本申请要求对于 2009 年 8 月提交的、标题为“ α 肾上腺素能受体激动剂用于治疗退行性椎间盘疾病 (Alpha Adrenergic Receptor Agonists for Treatment of Degenerative Disc Disease)”的美国专利申请号 12/420,192 和 2008 年 4 月提交的、标题为“生物可降解聚合物载体中的可乐定制剂 (Clonidine Formulations In A Biodegradable Polymer Carrier)”的美国临时申请号 61/046,201 的申请日权益。这些申请的全部公开由此通过引用并入本公开。

背景技术

[0001] 人类的脊柱由 26 块相连的椎骨形成。这些椎骨的每一块通过椎间盘与任何相邻的椎骨分隔开,所述椎间盘起缓冲震动和防止每个椎骨直接撞击在另一椎骨上的作用。在每一椎间盘的中心是包含蛋白聚糖的髓核。在髓核周围是称为纤维环的外环。退行性椎间盘疾病是指任何涉及椎间盘退化的下脊柱的一般退行性状况。椎间盘退化通常与疼痛症状有关并且可以导致炎症和神经病理性疼痛,例如脊柱狭窄、脊椎前移以及后滑脱 (retrolisthesis)。

[0002] 与老化过程有关的椎间盘退化一般与脊柱椎间盘髓核的蛋白聚糖的丧失以及椎间盘缓冲椎骨间震动能力的降低有关。尽管一些患病的患者可能不显示症状,但是许多患病的患者遭受慢性背疼和 / 或腿疼。与椎间盘退化有关的疼痛可以使人变得虚弱并且可以大大降低患者的生活质量。

[0003] 虽然存在针对椎间盘退化的非手术治疗,但是许多患者,例如,带有严重症状的那些患者,可能不对非手术治疗响应。传统的手术治疗一般包括脊柱制动术 (脊柱融合术),其是高度侵害性的并且与患者的某些风险相关。

[0004] 虽然退行性椎间盘疾病的生物学机理还没有被很好地了解,但是已知蛋白聚糖——在椎间盘髓核中富含,其含量随年龄下降——被认为是该疾病发病机理中的重要因子。已知退变和突出的椎间盘产生增加量的蛋白质如一氧化氮 (NO),细胞因子如白细胞介素 -1 (IL-1 和 IL-1 β)、白细胞介素 -6 (IL-6) 和 TNF- α , 前列腺素 E2 和基质金属蛋白酶 (MMP)。这些蛋白质在由退变的椎间盘产生的生物化学剂之间的相互作用中起调节作用。

[0005] 医学专业已知的一类药物是 α 肾上腺素能受体激动剂。一般而言, α 肾上腺素能受体激动剂介导了兴奋性和抑制性功能: α -1 肾上腺素能受体是典型地兴奋性突触后受体,其一般介导效应器器官中的反应,而 α -2 肾上腺素能受体在突触后以及突触前定位,在定位处,它们抑制神经递质的释放。

[0006] 临床上用于治疗不同状况的 α 肾上腺素能受体激动剂的实例包括可乐定 (氯压定, clonidine)、酚苄明 (phenoxybenzamine) 和哌唑嗪 (prazosin) (用于治疗高血压和阿片戒断)、萘甲唑林 (naphazoline) (用于鼻消减充血)、UK-14,304 和安普乐定 (p-aminoclonidine) (用于青光眼)。

[0007] 然而,到目前为止, α 肾上腺素能受体激动剂还没有被广泛评价为是对由退行性椎间盘疾病和 / 或关节面疼痛以及炎症引起的疼痛和炎症的有效治疗。因而,需要开发 α

肾上腺素能受体激动剂来预防、治疗或降低由退行性椎间盘疾病和 / 或关节面疼痛以及炎症引起的疼痛和 / 或炎症。

发明内容

[0008] 提供了有效减少、预防或治疗由退行性椎间盘疾病和 / 或关节面疼痛以及炎症引起的不期望的疼痛和 / 或炎症的新型组合物和方法。疼痛和 / 或炎症可以减轻延长的时间。在不同的实施方式中,提供了 α 肾上腺素能受体激动剂组合物和方法,所述组合物和方法可以以单个长效制剂 (drug depot) 或多个长效制剂减小椎间盘突出的大小。

[0009] 在一个实施方式中,提供了可植入长效制剂,其用于减少、预防或治疗需要这种治疗的患者中由退行性椎间盘和 / 或关节面引起的疼痛和 / 或炎症,该可植入长效制剂包含治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂,长效制剂可植入在退行性椎间盘和 / 或关节面处或附近,以减少、预防或治疗来自退行性椎间盘和 / 或关节面的疼痛和 / 或炎症,其中所述长效制剂能够在至少一天的时间内释放有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

[0010] 在另一实施方式中,提供了治疗需要此类治疗的患者中由退行性椎间盘引起的疼痛和 / 或炎症的方法,所述方法包括在退行性椎间盘和 / 或关节面处或附近,施用一个或多个包含治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂的生物可降解长效制剂,其中所述长效制剂在至少 1 天的时间内释放有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

[0011] 而在另一实施方式中,提供了减少需要治疗患者中由退化的椎间盘引起的疼痛和 / 或炎症的方法,所述方法包括将一个或多个包含治疗有效量的 α -2 肾上腺素能受体激动剂的生物可降解长效制剂递送至患者的退化的椎间盘和 / 或关节面处或附近,其中所述长效制剂在至少 1 天的时间内释放有效量的 α -2 肾上腺素能受体激动剂。

[0012] 还仍在另一实施方式中,提供可植入长效制剂,其用于减少、预防或治疗患者中由退化的椎间盘和 / 或关节面引起的疼痛和 / 或炎症,所述可植入长效制剂包含治疗有效量的 α -2 肾上腺素能受体激动剂和聚合物;其中所述长效制剂可植入在退化的椎间盘和 / 或关节面处或附近,以减少、预防或治疗疼痛和 / 或炎症,并且所述长效制剂能够 (i) 在长至 72 小时的第一时间段释放相对于充填在所述长效制剂内的 α -2 肾上腺素能受体激动剂总量的大约 5% 至大约 20% 的 α -2 肾上腺素能受体激动剂,和 (ii) 在随后长至 6 个月的时间段内释放相对于充填在所述长效制剂内的 α -2 肾上腺素能受体激动剂总量的大约 21% 至大约 99% 的 α -2 肾上腺素能受体激动剂。

[0013] 所提供的组合物和方法可以用于减少、预防或治疗炎症和 / 或疼痛,包括但不限于伴随下述状况的炎症和 / 或疼痛:手术、慢性炎症性疾病、慢性炎症性肠道疾病、粘液囊炎、骨性关节炎、骨质溶解、肌腱炎 (tendonitis)、坐骨神经痛、退行性椎间盘疾病、关节面疼痛和 / 或炎症、狭窄、肌病、spondilolthesis、下背痛 (lower back pain)、关节面痛 (facet pain)、腕管综合征、跗骨小管综合征、衰退性背痛 (failed back pain) 或类似状况。

[0014] 药物组合物可以是例如长效制剂的部分。长效制剂可以:(i) 由 α 肾上腺素能受体激动剂和生物可降解聚合物(一种或多种)组成;或(ii)基本上由 α 肾上腺素能受体激动剂组成;或(iii)包括 α 肾上腺素能受体激动剂和一种或多种其它的活性成分、表面活性剂、赋形剂或其它成分或它们的组合。在一些实施方式中,当制剂中含有其它活性成分、表面活性剂、赋形剂或其它成分或它们的组合时,这些其它化合物或它们的组合小

于 20wt. %、小于 19wt. %、小于 18wt. %、小于 17wt. %、小于 16wt. %、小于 15wt. %、小于 14wt. %、小于 13wt. %、小于 12wt. %、小于 11wt. %、小于 10wt. %、小于 9wt. %、小于 8wt. %、小于 7wt. %、小于 6wt. %、小于 5wt. %、小于 4wt. %、小于 3wt. %、小于 2wt. %、小于 1wt. %或小于 0.5wt. %。

[0015] 多种实施方式的另外的特征和益处将在随后的说明中部分阐述,并且从描述中部分变得明显,或可以通过多种实施方式的实践获知。通过在说明书和所附权利要求中所具体指出的要素和组合了解和获得多种实施方式的目标和其它益处。

附图简述

[0016] 部分地,参考下述说明、所附的权利要求以及附图,多种实施方式的其它方面、特征、益处和优点将会是明显的,其中:

[0017] 图 1A 是退行性椎间盘疾病的靶组织部位的横断面视图,其中所述椎间盘是突出的,但没有破裂。

[0018] 图 1B 是已经突出的退行性椎间盘疾病的靶组织部位的横断面视图,其中所述椎间盘已经破裂。

[0019] 图 2 是图解具有通过线(例如,缝合线、纱线等)连接到长效制剂的锚的可植入长效制剂一个实施方式的横断面视图,所述可植入长效制剂被施用到具有环面的椎间盘中。

[0020] 图 3 是使用 α -2 肾上腺素能受体激动剂,作为来自下述施用的基线的百分数的热刺激缩足反射潜伏期(thermal paw withdrawal latency)的图示:可乐定(CL)0.02mg/kg/天,皮下,100DL 7E 对照,5% CL-HCL,CL 5%,CL 8%,1CL 7%,POE 对照和 POE CL-碱,在 7 天、14 天、21 天、28 天、35 天、42 天、49 天、56 天和 63 天。CL-HCL 是指盐酸可乐定。“POE”是指聚(原酸酯)。“CL-Base”是指碱形式的可乐定。

[0021] 图 4 是关于下述给药作为基线百分比的机械阈值的图示:可乐定 0.02mg/kg/,皮下,100DL 7E 对照,5% CL-HCL,CL 5%,CL 8%,CL 7%,POE 对照和 POE CL-Base,在第 8 天、15 天、22 天、29 天、36 天、43 天、50 天、57 天和 64 天。

[0022] 图 5 是来自三丸剂量的可乐定体外释放的图示,通过释放百分比和所释放的微克数测量。

[0023] 图 6 是来自三丸剂量的可乐定计算日释放的图示,通过所释放的微克数测量。

[0024] 图 7 是盐酸可乐定动物研究制剂的图示,通过累积可乐定释放百分比测量。

[0025] 图 8 是不同制剂的盐酸可乐定释放图示,通过累积可乐定释放百分比测量。

[0026] 图 9 是一些可乐定制剂的累积体外释放曲线的图示。

[0027] 图 10 是一些辐射盐酸可乐定制剂的累积释放曲线的图示。

[0028] 图 11 是来自 2/3/4 丸剂量的可乐定的一些计算日释放测量的图示。

[0029] 图 12 是来自一些三丸剂量的可乐定的计算日释放的图示。

[0030] 图 13 是来自 2/3 丸剂量同轴制剂(coaxial formulation)的可乐定的计算日释放的图示。

[0031] 图 14 是一些辐射可乐定制剂的累积体外释放曲线的图示。

[0032] 图 15 是一些三丸剂量制剂的可乐定的计算日释放的图示。

[0033] 图 16 是一些三丸剂量制剂释放的可乐定微克数的图示。

[0034] 图 17 是一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。

[0035] 图 18 是一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。

[0036] 图 19 是一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。

[0037] 图 20 是一种制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。

[0038] 图 21 是一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。

[0039] 图 22 是一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。

[0040] 图 23 是一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。

[0041] 图 24 是一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。

[0042] 图 25 是一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。

[0043] 图 26 是一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。

[0044] 图 27 是一种制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。

[0045] 图 28 是一种制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。

[0046] 图 29 是一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。

[0047] 图 30 是一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。

[0048] 图 31 是一种制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。

[0049] 图 32 是一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。

[0050] 图 33 是一种制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。

[0051] 图 34 是一种制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。

[0052] 应当理解,附图并非按比例绘制。此外,图中对象之间的关系可以不是按比例,并且实际上关于尺寸可以具有相反的关系。附图意图使所示每个对象被理解和更清晰,因此,一些特征可以被放大,以便说明结构的具体特征。

发明详述

[0053] 为了本说明书和所附权利要求的目的,除非另外指出,所有表达成分数量、材料的百分比或比例、反应条件的数字以及在说明书和权利要求书中使用的其它数值,都应当被理解为在所有情况下被术语“约”修饰。因此,除非相反指示,在下面的说明书和所附权利要求书中列举的数值参数是近似值,其可以取决于本发明要求获得的期望性质而变。丝毫且并非试图使等价原则的应用限于权利要求书的范围,每个数值参数至少应当根据所报告的有效数字的数目并且通过应用常规舍去技术进行解释。

[0054] 尽管本文列举了数值范围和参数,但是本发明的宽范围是近似值,具体实施例中列举的数值尽可能精确地报告。然而,任何数值固有地含有不可避免地由在其各自试验测量中遇到的标准偏差产生的一定误差。此外,本文公开的所有范围应当被理解为包括其中的任何和所有子范围。例如,“1 到 10 的范围包括最小值 1 和最大值 10(包括 1 和 10)之间的任何和所有子范围,也就是说,包括具有最小值等于或大于 1 和最大值等于或小于 10 的任何和所有子范围,例如 5.5 到 10。

[0055] 现在将详细地参考本发明的一些实施方式,其中的实例在附图中被阐述。尽管本发明结合图解的实施方式进行描述,但是应当理解,它们并非意图使本发明限于那些实施方式。相反,本发明意图覆盖可以被所附权利要求书限定的本发明包括在内所有替换、修改和等价物。

[0056] 下面的标题并不意味着以任何方式限制本公开；在任一标题下的实施方式可以结合任何其它标题下的实施方式使用。

[0057] 应当注意，如在本说明书和所附权利要求书中所使用的，单数形式“一个 (a)”、“一个 (an)”和“该 (the)”包括复数指代物，除非清楚且明确地限于一个指代物。因此，例如，“长效制剂 (a drugdepot)”的提及包括一个、两个、三个或多个长效制剂。

[0058] 缩写“DLG”指聚 (DL- 丙交酯 - 共 - 乙交酯)。

[0059] 缩写“DL”指聚 (DL- 丙交酯)。

[0060] 缩写“LG”指聚 (L- 丙交酯 - 共 - 乙交酯)。

[0061] 缩写“CL”指聚己内酯。

[0062] 缩写“DLCL”指聚 (DL- 丙交酯 - 共 - 己内酯)。

[0063] 缩写“LCL”指聚 (L- 丙交酯 - 共 - 己内酯)。

[0064] 缩写“G”指聚乙交酯。

[0065] 缩写“PEG”指聚 (乙二醇)。

[0066] 缩写“PLGA”指聚 (丙交酯 - 共 - 乙交酯) 也称为聚 (乳酸 - 共 - 乙醇酸)，它们互换使用。

[0067] 缩写“PLA”指聚交酯。

[0068] 缩写“POE”指聚 (原酸酯)。

[0069] 提供了有效降低、预防或治疗退行性椎间盘疾病的新型组合物和方法。在不同实施方式中，提供了减少以单个长效制剂或多个长效制剂减小突出的尺寸的 α 肾上腺素能受体激动剂组合物和方法。提供了新的 α 肾上腺素能受体激动剂组合物和方法，其可以容易地允许包含 α 肾上腺素能受体激动剂的长效制剂在对患者最小的身体和心理损伤的情况下准确和精确的植入。 α 肾上腺素能受体激动剂长效制剂组合物和方法的一个益处在于该长效制剂可以被容易地递送至靶组织部位 (例如，在髓核处或在脊柱附近等)，并且减少、预防或治疗椎间盘突出。这样，可以实现以最小的侵害操作准确和精确地植入长效制剂来治疗椎间盘突出。 α - 肾上腺素能受体激动剂

[0070] 本申请的方法和组合物利用 α - 肾上腺素能受体激动剂。人肾上腺素能受体激动剂是膜内在蛋白，其已经分成两种宽类别，即 α - 肾上腺素能受体和 β - 肾上腺素能受体。

[0071] 在结合儿茶酚胺类、去甲肾上腺素和肾上腺素后，两种类型都介导周围交感神经系统的活动。去甲肾上腺素由肾上腺素能神经末梢产生，而肾上腺素由肾上腺髓质产生。肾上腺素能受体对这些化合物的结合亲和性形成分类基础： α - 受体与去甲肾上腺素的结合倾向于更强于与肾上腺素的结合，并且比与合成化合物异丙肾上腺素的结合要强得多。这些激素的优选的结合亲和性对于 β - 受体而言是反向的。在很多组织中，由 α - 受体激活诱导的功能响应诸如平滑肌收缩与由 β - 受体结合诱导的响应相反。

[0072] 随后， α - 受体与 β - 受体之间的功能差异通过来自不同动物和组织来源的这些受体的药理学特征而被进一步突出和细化 (refine)。结果是， α - 肾上腺素能受体和 β - 肾上腺素能受体进一步被细分为 α -1、 α -2、 α -1/ α -2 亚型。 α -1 受体与 α -2 受体之间的功能差异已经得到承认，并且已经开发了在这两种亚型之间展示出选择性结合的化合物。因此，在公开的国际专利申请 W0 92/0073 中，报告了特拉唑嗪 (terazosin) 的 R(+) 对映体选择性结合 α -1 亚型的肾上腺素能受体的选择能力。该化

合物的 α -1/ α -2 选择性被公开是显著的,原因在于 α -2 受体的激动剂刺激据说抑制肾上腺素和去甲肾上腺素的分泌,而 α -2 受体的拮抗作用据说增加这些激素的分泌。关于 α -肾上腺素能受体激动剂进一步概括的背景技术,读者可参考本领域已知的教材,诸如 Robert R. Ruffolo, Jr., *alpha-Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology*, (Progress in Basic and Clinical Pharmacology series, Karger, 1991)。来自动物组织的 α -受体亚型的克隆、测序和表达已经使得将 α -1 肾上腺素能受体细分为 α -1A、 α -1B 和 α -1D。类似地, α -2 肾上腺素能受体基于它们的药理学和分子特征也被分为 α -2A、 α -2B 和 α -2C 受体: α -2A/D (α -2A 在人类中, α -2D 在大鼠中); α -2B; 和 α -2C (Bylund 等, *Pharmacol. Rev.* 46:121-136 (1994); 和 Hein and Kobilka, *Neuropharmacol.* 357-366 (1995))。 α -2A 和 α -2B 亚型能够调节一些血管床 (vascular bed) 中的动脉收缩,而 α -2A 和 α -2C 亚型介导来自交感神经末梢的去甲肾上腺素释放的反馈抑制。 α -2A 亚型也介导 α -2 肾上腺素能受体激动剂的很多中枢作用 (Calzada and Artinano, *Pharmacol. Res.* 44:195-208 (2001); Hein 等, *Ann. NY Acad. Science* 881:265-271 (1999)。每个 α -2 受体亚型展示出其自身的药理学和组织特异性。对这些亚型中的一种或多种具有一定程度特异性的化合物对于特定的指征比例如 α -2 受体 pan-激动剂 (诸如药物可乐定) 可以是更特异性的治疗剂。

[0073] 如本文使用,术语“ α -肾上腺素能受体激动剂”是指在任意程度上结合和 / 或激活和 / 或刺激 (agonizes) 至少一种或多种 α -肾上腺素能受体或其亚型,和 / 或以活性或无活性构象稳定至少一种或多种 α -肾上腺素能受体或其亚型的任何化合物。因此,术语 α -肾上腺素能受体激动剂意欲包括部分激动剂、反激动剂以及一种或多种 α -肾上腺素能受体或其亚型的完全激动剂。

[0074] 如本文所用,术语“ α -肾上腺素能受体激动剂”、“ α -肾上腺素能受体激动剂”和“ α -激动剂”是同义词。 α -肾上腺素能受体激动剂可以是选择性 α -1 肾上腺素能受体激动剂、选择性 α -2 肾上腺素能受体激动剂或混合 α -1/ α -2 肾上腺素能受体激动剂。如本文使用,术语“混合 α -1/ α -2 激动剂”是指激活 α -1 受体和 α -2 受体——包括一种或多种其亚型——的药物。其也可以被称为非选择性 α 激动剂。

[0075] 本领域技术人员应当理解,选择性 α -2 激动剂可以弱激活 α -1 受体,而 α -1 激动剂可以弱激活 α -2 受体,但是这种弱激活将不具有任何显著的量,因此化合物仍被划分为选择性 α -1 或 α -2 激动剂。

[0076] 如本文使用,术语“激活”或其语法变体是指与受体结合并引起受体产生细胞或生理变化。激动剂激活可以使用多种常规试验中的任一种来表征,其包括例如受体选择和扩增技术 (RSAT) 分析 (Messier 等, *Pharmacol. Toxicol.* 76:308-11 (1995); 环 AMP 分析 (Shimizu 等, *J. Neurochem.* 16:1609-1619 (1969)); 和细胞传感器微生理功能分析 (cytosensor microphysiometry assays) (Neve 等, *J. Biol. Chem.* 267:25748-25753 (1992))。例如,这些分析通常利用天然仅表达一种 α 肾上腺素能受体亚型的细胞进行,或利用表达一种重组 α -肾上腺素能受体激动剂亚型的转染细胞进行。肾上腺素能受体可以是人受体或具有相似药理学的人受体的同系物。RSAT 试验测量受体介导的接触抑制的丧失——其导致汇合细胞的混合种群中含受体细胞的选择性增殖。细胞数目的增加利用适当的可检测标记基因诸如 β -半乳糖苷酶评价,如果需要,则以高通量或超高通

量试验形式。激活 G 蛋白 Gq 的受体引发增殖反应。当与含有 Gi 受体识别域的杂化 Gq 蛋白共表达——称为 Gq/i5 时, α -肾上腺素能受体激动剂——其通常与 Gi 偶联——可激活 RSAT 反应 (Conklin 等, Nature 363 :274-6(1993))。

[0077] 在一些实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂包括 α -1 肾上腺素能受体激动剂,其充当止痛剂和 / 或抗炎剂。 α -1-肾上腺素能受体是 G 蛋白偶联受体超家族的成员。激活后,异源三聚体 G 蛋白 Gq 激活磷脂酶 C (PLC),其引起 IP3 和钙的增加。这引发了生理效应。 α -1 肾上腺素能受体激动剂的实例包括但决不限甲氧明、甲基去甲肾上腺素、去甲肾上腺素、间羟胺、氧甲唑啉、苯肾上腺素、2-(苯胺基甲基)咪唑啉、交感酚或其组合。

[0078] 在一些实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂包括 α -2 肾上腺素能受体激动剂,其充当止痛剂和 / 或抗炎剂。在本申请中使用的 α -2 肾上腺素能受体激动剂的实例包括但绝不限于 L-去甲肾上腺素、可乐定、dexmetdetomidine、阿拉可乐定、甲基多巴、盐酸替扎尼定、溴莫尼定、丁苄唑啉、盐酸替扎尼定、四氢唑啉 (tetrahydrozoline)、氧甲唑啉、胍法辛、胍那苄、胍羟苯、胍乙啶、甲苯噻嗪、吗氧定、米伐西醇、美托咪定、利美尼定、UK 14,304、B-HT 933、B-HT 920、去甲新福林或其组合。

[0079] 其它 α -肾上腺素能受体激动剂包括但不限于 amidephrine、阿米曲士、山莨菪碱、山莨菪碱、西拉唑啉、地托咪定、肾上腺素、麦角胺、乙苯福林、咧达尼定、洛非西定、美托咪定、美芬丁胺、间羟胺、甲氧明、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、去甲新福林、去甲新福林、羟甲唑啉、苯丙醇胺、利美尼定、罗米非定、辛弗林、他利克索、替扎尼定或其组合。

[0080] 在一个实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂可以被用作外消旋混合物。在又一实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂被用作单立体异构体。在另一实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂被用作含有等量 (1 : 1) 或不等量立体异构体的立体异构体混合物。例如,在一些实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂可以包括激动剂的 (+)R 和 (-)S 对映体的混合物。在各种实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂可以包括 1 : 1 的激动剂外消旋混合物。

[0081] 在病症被治疗之后,选择用于 α -激动剂递送的靶组织部位取决于在患者中待实现的期望的药物治疗浓度以及必须被持续的药物浓度持续期间,以及其它。

[0082] 在一些实施方式中,在靶组织部位 (退化的椎间盘) 或其附近局部施用长效制剂使得被使用的 α -肾上腺素能受体激动剂的剂量比通常的口服、静脉内或肌肉内剂量要低。例如,局部施用长效制剂可以以通常的口服、静脉内或肌肉内剂量的 20%、15%、10%、5%、1%、0.5%、0.1%、0.01% 的日剂量完成。进而,可以减少或消除全身副作用,诸如肝转氨酶升高、肝炎、肝衰竭、肌病、便秘等。

[0083] 在长效制剂中包含和在本文所述方法中使用的 α -肾上腺素能受体激动剂 (例如, α -1, α -2, α -1 和 α -2) 的浓度是有效产生预防、治疗或减轻疼痛和 / 或炎症的治疗效果的浓度。用于在局部施用后在人类患者中产生镇痛作用的 α -肾上腺素能受体激动剂例如可乐定的剂量,在一些实施方式中,可以在大约 150 微克至 800 微克 / 天的范围内,或者通过局部注射在 3-12 微克 / 小时的范围内。

[0084] 然而,本领域技术人员在阅读本公开后应当理解,有效浓度将取决于所选择的 α -肾上腺素能受体激动剂、给药途径、给药频率、给予的剂型以及被治疗的病症而变。

[0085] 在一个实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂以约 0.0001mg/kg/ 天至约 40mg/

kg/ 天的量施用,用于减轻、预防或治疗来自退行性椎间盘疾病的疼痛和 / 或炎症。在另一实施方式中, α - 肾上腺素能受体激动剂以约 0.001mg/kg/ 天至约 4mg/kg/ 天的量施用。在一个实施方式中, α - 肾上腺素能受体激动剂以约 0.01mg/kg/ 天至约 0.4mg/kg/ 天的量施用。

[0086] 在一个实施方式中,一种或多种 α - 肾上腺素能受体激动剂可以在长效制剂中施用,该长效制剂也含有另一种抗炎药和 / 或止痛剂。通过在长效制剂中包含一种或多种 α - 肾上腺素能受体激动剂,这可以增强止痛和 / 或抗炎的作用。在一个实施方式中,“增强的作用”指,当与 α - 肾上腺素能受体激动剂共同给予时,与单独给予止痛和 / 或抗炎药时相比,可能需要较低剂量的已选止痛药和 / 或抗炎剂而达到相同的镇痛作用,或者当通常剂量的已选止痛剂和 / 或抗炎药与 α - 肾上腺素能受体激动剂一起给予时,达到更大的镇痛或抗炎作用。

[0087] 止痛剂是指能够减轻、缓解或消除疼痛的药剂或化合物。除 α - 肾上腺素能受体激动剂之外,止痛剂的实例包括但不限于扑热息痛,一种局部麻醉剂,诸如利多卡因、布比卡因 (bupivacaine)、罗哌卡因、阿片样物质止痛剂诸如丁丙诺啡叔丁啡、环丁甲二羟吗喃、吗拉迈得、地佐辛、右丙氧芬、二乙酰吗啡、芬太尼、阿芬他尼、舒芬太尼、二氢可待因酮、氢吗啡酮、酚哌丙酮、levomethadyl、左吗南、mepiridine、美沙酮、吗啡、环丁甲羟氢吗啡、阿片、羟氢可待酮、阿片金碱、喷他佐辛、哌替啶、苯哌利定、氰苯双哌酰胺、右丙氧芬、雷米芬太尼、雷米芬太尼、替立定、曲吗多、可待因、二氢可待因、甲氮草酚、地佐辛、依他佐辛、氟吡丁或其组合。

[0088] 短语“抗炎剂”是指具有抗炎作用的药剂或化合物。这些药剂可以通过减轻炎症治疗疼痛。除 α - 肾上腺素能受体激动剂之外,抗炎剂的实例包括但不限于抑制素、舒林酸、柳氮磺吡啶、guanidinoethyldisulfide、naroxyn、双氯芬酸、吡罗美辛、布洛芬、氟吡洛芬、酮基布洛芬、aclofenac、阿洛普令、aproxen、阿斯匹林、双氟尼酸、非诺洛芬、甲芬那酸、甲氧萘丙酸、苯丁唑酮、吡罗昔康、美洛昔康、水杨酰胺、水杨酸、desoxysulindac、替诺昔康、ketoralac、氟苯乙酰水杨酸、双水杨酯、三乙醇胺水杨酸酯、氨基比林、安替比林、羟基保泰松、阿扎丙宗、辛喷他宗、氟芬那酸、氯氨烟酸甘油酯、氯尼辛、甲氯灭酸、氟胺烟酸、秋水仙碱、地美可辛、别嘌醇、别嘌醇二醇、盐酸苄达明、二甲法登、双甲氧苯吡啶、吡四唑、盐酸甲基育亨烷、paranylene hydrochloride、四氢甲吡啶、盐酸苯吡吡林、氟联苯丙酸、异丁芬酸、异丁芬酸、芬布芬、辛可芬、二氟米酮钠、苯四唑胺、氟替阿嗪、甲氧苯咪酮、盐酸来替米特、盐酸萘西利定、奥他酰胺、吗啡苯三嗪酮、新辛可芬、腈胺唑酮、枸橼酸普罗沙唑、氧喹苯胺、苄叉异喹酮、托美汀、三氟米酯、灭酸酯类 (甲芬那酸、甲氯灭酸)、萘普酮、塞来考昔、依托度酸、尼美舒利、阿扎丙宗、金、替泊沙林;二硫代氨基甲酸盐、或其组合。抗炎剂也包括其它化合物诸如类固醇,诸如氟轻松、考的松、可的松、氢化可的松、氟氢可的松、泼尼松、去氢氢化可的松、甲基氢化泼尼松、去炎松、倍他米松、地塞米松、地塞米松、氟轻松、氟地松白细胞介素-1 受体拮抗剂、沙立度胺 (TNF- α 释放抑制剂)、沙立度胺类似物 (其通过巨噬细胞减少 TNF- α 产生)、骨形态发生蛋白 (BMP) 2 型或 BMP-4 (胱天蛋白酶 8 抑制剂, TNF- α 活化剂)、噻那普利 (血管紧张素 II 抑制剂,其上调 TNF- α)、干扰素诸如 IL-11 (其调节 TNF- α 受体表达) 和金精三羧酸 (其抑制 TNF- α)、guanidinoethyldisulfide 或其组合。

[0089] 示例性抗炎剂例如包括: 甲氧萘丙酸; 双氯芬酸; 塞来考昔; 舒林酸; 双氟尼

酸；吡罗昔康；吲哚美辛；依托度酸；美洛昔康；布洛芬；酮基布洛芬；*r*-氟吡洛芬；甲灭酸；萘普酮；柳氮磺吡啶；舒林酸、托美汀、和上述每种物质的钠盐；痛力克溴甲胺（ketorolacbromethamine）；酮咯酸氨丁三醇；ketorolac acid；三水杨酸胆碱镁；罗非考昔；伐地考昔；lumiracoxib；艾托考昔；阿斯匹林；水杨酸及其钠盐； α 、 β 、 γ -生育酚和生育三烯酚类（以及它们所有的 *d* 异构体、*l* 异构体和外消旋异构体）的水杨酸酯；乙酰水杨酸的甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、正丁酯、仲丁酯、叔丁酯；替诺昔康；醋氯芬酸；尼美舒利；奈帕芬胺；氨芬酸；溴芬酸；flufenamate；苯丁唑酮或其组合。

[0090] 示例性类固醇例如包括 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、氯强的松、氯氟美松、氯氟美松铜、氯氟土龙、氯泼尼醇、皮甾酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、丙缩羟强龙、去羟米松、地塞米松、地塞米松 21- 醋酸酯、地塞米松 21- 磷酸二钠盐、二氟拉松、二氟可龙、醋丁二氟龙、乌拉尔甘草次酸、氟扎可特、氟二氯松、二氟美松、9- 去氟肤轻松、氟西奈德、氟轻松、氟考丁酯、氟考龙、氟氢缩松、醋酸甲氟龙、醋酸氟甲叉龙、氟强的松龙、氟羟可舒松、丙酸氟替卡松、氟甲酰龙、氯氟舒松、丙酸卤倍他索、氯二氟美松、醋酸卤泼尼松、氢化松氨酯、氢化可的松、氯替泼诺碳酸乙酯、甲哌地强龙、甲羟松、甲基强的松、甲基氢化泼尼松、糠酸莫米松、对氟米松、泼尼卡酯、去氢氢化可的松、去氢氢化可的松 25- 二乙氨基 - 乙酸酯、强的松龙磷酸钠、泼尼松、强的松龙戊酸酯、甲烯强的松龙、利美索龙、疏氢可的松、去炎松、曲安缩松、苯曲安奈德、己酸丙炎松或其组合。

[0091] 可以包括在长效之间中的用于治疗疼痛和 / 或炎症的有用的抑制素的实例包括但不限于阿伐他汀、新伐他汀、帕伐他汀、西立伐他汀、米法斯丁（参见美国专利 3, 883, 140, 其全部公开通过参考并入本文）、velostatin（也称为新伐他汀；参见美国专利 4, 448, 784 和 4, 450, 171, 其全部公开通过参考并入本文）、氟伐地汀、洛伐它汀、罗苏伐他汀和 fluindostatin（山德士 XU-62-320）、达尔伐他汀（EP 申请公开 738510A2, 其全部公开通过参考并入本文）、帕伐他汀、匹伐他汀, 或其药学上可接受的盐或其组合。在各种实施方式中, 抑制素可以包括抑制素的 (+)R 和 (-)S 对映体的混合物。在各种实施方式中, 抑制素可以包括抑制素的 1 : 1 外消旋混合物。

[0092] 抗炎剂也包括那些具有抗炎性质的物质, 诸如阿米替林、酰胺咪嗪、加巴喷丁、普加巴林、可乐定, 或其组合。

[0093] 除非另外说明或根据上下文是显而易见的, 在随后的该说明书和权利要求书提到 α -肾上腺素能受体激动剂或 α -激动剂（例如, α -2 激动剂、 α -2 选择性激动剂、 α -1 选择性激动剂、 α -1/ α -2 混合或非选择性激动剂等）时, 本发明人也是指包括立体异构体在内的 α -肾上腺素能受体激动剂的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括那些基本不增加化合物毒性的酸和碱形成的盐。潜在合适的盐的一些实例包括碱金属如镁、钙、钠、钾和铵的盐, 无机酸诸如氢氯酸、氢碘酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐, 以及有机酸诸如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、乙醇酸、葡糖酸、古洛糖酸、琥珀酸、芳基磺酸如对甲苯磺酸等的盐。

[0094] “长效制剂”是其中至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂被给予身体的组合物。因此, 长效制剂可以包括促进在期望部位（例如, 椎间盘间隙、脊椎管、患者的组织, 特别是在手术部位或其附近, 或者其它炎症部位等）植入和保留的物理结构。长效制剂还包括药物

本身。如本文使用,术语“药物”通常指改变患者的生理学的任何物质。术语“药物”在此可以与术语“治疗剂”、“治疗上有效量”和“活性药物成分”或“API”互换使用。应当理解,除非另外说明,“药物”制剂可以包括多于一种治疗剂,其中示例性的治疗剂组合包括两种或多种药物的组合。药物提供了用于递送至部位的治疗剂浓度梯度。在各种实施方式中,长效制剂在距离植入部位可达约 0.1mm 至约 5cm 的距离处提供最佳的治疗剂浓度梯度,并且其包括至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

[0095] “长效制剂 (depot)”包括但不限于胶囊、微球、微粒、微胶囊、微纤维颗粒、纳米球、纳米颗粒、包衣、基质 (matrices)、薄片 (wafers)、丸剂、片剂、乳剂、脂质体、胶束、凝胶、纤维、条带 (strip)、片或其它药物递送组合物,或其组合。长效制剂可以包括容纳并施用药物的泵。在一些实施方式中,长效制剂具有允许药物从长效制剂释放的孔。长效制剂允许长效制剂中的流体转移药物。然而,细胞向长效制剂中的渗透将被长效制剂的孔径阻止。这样,在一些实施方式中,长效制剂将不充当组织支架并允许组织生长。相反,长效制剂将仅用于药物递送。在一些实施方式中,长效制剂中的孔小于 250 至 500 微米。这种孔大小将阻止细胞渗入长效制剂并放弃支架细胞。因此,在这种实施方式中,随着流体进入长效制剂,药物将从长效制剂中流出出来,但细胞被阻止进入。在一些实施方式中,在存在很少或没有孔的情况下,药物将通过酶的作用、通过水解作用和 / 或通过人体中其它类似地机制从长效制剂中流出出来。

[0096] 用于长效制剂的适当材料理想地为药学上可接受的生物可降解的材料和 / 或优选为 FDA 认可的的任何生物可吸收材料或 GRAS 材料。这些材料可以是聚合的或非聚合的,以及合成的或天然存在的,或其组合。在各种实施方式中,长效制剂可以不是生物可降解的或包括非生物可降解的材料。非生物可降解的聚合物包括但不限于各种纤维素衍生物 (羧甲基纤维素、醋酸纤维素、丙酸醋酸纤维素 (cellulose acetate propionate)、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟烷基甲基纤维素和烷基纤维素)、硅和硅基聚合物 (诸如聚二甲基硅氧烷)、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚羟体、聚乙烯吡咯烷酮、poloxamine、聚丙烯、聚酰胺、聚缩醛、聚酯、聚乙烯-氯三氟乙烯、聚四氟乙烯 (PTFE 或“Teflon™”)、苯乙烯丁二烯橡胶、聚乙烯、聚丙烯、聚苯醚-聚苯乙烯、聚- α -氯-对二甲苯、甲基戊烯、聚砜、非降解性乙烯-乙酸乙烯酯 (例如,乙烯乙烯乙酸酯盘 (ethylene vinyl acetate disks) 和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物),以及其它相关的生物稳定聚合物或其组合。

[0097] 在一些实施方式中,长效制剂包括,基于该长效制剂的总重量为大约 99.5%、99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、89%、88%、87%、86%、85%、84%、83%、82%、81%、80%、79%、78%、76%、75%、74%、73%、72%、71%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、35%、25%、20%、15%、10% 或 5% 的至少一种生物可降解材料,并且剩余部分为活性和 / 或无活性药物成分。

[0098] 在一些实施方式中, α 激动剂在长效制剂中的装载量为大约 0.5wt% 至大约 30wt.%, 或大约 1wt.% 至大约 20wt. %。在一些实施方式中,装载量为大约 10wt.% 至大约 20wt. %。

[0099] 长效制剂也可以包括非再吸收性聚合物。这些非再吸收性聚合物可以包括但不限于迭尔林 (delrin)、聚氨酯、硅酮和聚氨酯的共聚物、聚烯烃 (诸如聚异丁烯和聚异二戊烯)、丙烯酰胺 (诸如聚丙烯酸和聚 (丙烯腈-丙烯酸))、氯丁橡胶、腈、丙烯酸酯 (诸如聚

丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸 2-羟基乙酯)、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸 2-羟基乙酯,以及丙烯酸酯与 N-乙烯基吡咯烷酮的共聚物)、N-乙烯基内酰胺、聚丙烯腈、葡甘露聚糖凝胶、硬橡胶(vulcanized rubber)和其组合。聚氨酯的实例包括热塑性聚氨酯、脂族聚氨酯、链段聚氨酯(segmented polyurethanes)、亲水性聚氨酯、聚醚型聚氨酯、聚碳酸酯聚氨酯和硅酮聚醚型聚氨酯。通常非降解性长效制剂可能必须被移走。

[0100] “治疗上有效量”或“有效量”是这样的量,当给予时,该药物导致生物学活性改变,诸如抑制炎症、减轻或缓解疼痛、改善退行性椎间盘疾病等。除非另外说明或根据上下文是显而易见的,给予患者的剂量可以是单剂量或多剂量,这取决于多种因素,包括施用的药物的药物代谢动力学性质、给药途径、患者状态和特征(性别、年龄、体重、健康、尺寸等)、症状程度、并存治疗、治疗频率和期望的效果。在一些实施方式中,制剂被设计用于速释。在其它实施方式中,制剂被设计用于缓释。在其它实施方式中,制剂包含一个或多个速释表面和一个或多个缓释表面。

[0101] 短语“持续的释放”或“缓释”(也称为延长释放或控释)在本文用于指一种或多种治疗剂,其被引入人或其它哺乳动物体内,并且在预定的时间期间内以及在足以贯穿该预定时间期间内实现期望的治疗效果的治疗水平下持续或连续地释放一种或多种治疗剂流。对持续或连续释放流的提及意图包括作为长效制剂或其基质或组分在体内生物降解的结果而发生的释放,或者包括作为治疗剂(一种或多种)或治疗剂(一种或多种)偶联物的代谢转化或溶解的结果而发生的释放。本领域技术人员清楚的是,缓释制剂,举例来说,可以以膜、板、片、丸、微粒、微球、微胶囊、球形体、成形衍生物或糊剂产生。制剂可以是适合悬浮在等渗盐水、生理缓冲液或其它注射入患者体内可接受的溶液中的形式。此外,制剂可以与技术人员理解为与本文实施方式结合使用的任何可植入、可插入或可注射系统结合使用,其包括但不限于肠胃外制剂、微球、微胶囊、凝胶、糊剂、可植入棒、丸剂、板或纤维等。

[0102] 短语“速释”在本文中用于指一种或多种治疗剂,其被引入体内并且被允许在其被施用的位置溶解或吸收,而无意延迟或延长该药物的溶解或吸收。速释是指药物在施用后很短时间内释放,例如通常在几分钟至约 1 小时内。

[0103] 术语“哺乳动物”是指来自分类学分类“哺乳动物(mammalian)”的生物体,包括但不限于人、其它灵长类诸如黑猩猩、猿、猩猩和猴子、大鼠、小鼠、猫、犬、牛、马等。在各种实施方式中,哺乳动物是人类患者。

[0104] 短语“释放率曲线”是指在固定的时间单位例如 mcg/hr、mcg/天、mg/hr、mg/天内所释放的活性成分的百分比,10%/天共 10 天等。本领域技术人员明白,释放率曲线可以是但并非必须是线性的。举非限定性实例来说,长效制剂可以是在一段时期内释放至少一种 α -激动剂的丸剂。

[0105] 治疗或处置疾病或病症是指执行一项方案,其可以包括给予患者(人,正常的或其它情况,或者其它哺乳动物)一种或多种药物,以努力减轻疾病的体征或症状。减轻可以在疾病或病症的体征或症状出现之前以及在其出现之后发生。因此,“治疗”或“处置”包括疾病或不良病症的“预防”或“预防”。另外,“治疗”或“处置”不需要完全减轻体征或症状,不需要治愈,并且其特别包括仅对患者具有微小效果的方案。“减轻疼痛和/或炎症”包括疼痛和/或炎症减少,并且不需要疼痛和/或炎症体征或症状完全减轻,并且不需要治愈。在各种实施方式中,减轻疼痛和/或炎症甚至包括疼痛和/或炎症的微小减轻。举例来说,

给予有效剂量的 α -肾上腺素能受体激动剂可用于预防、治疗或减轻不同疾病或病症的疼痛和 / 或炎症的症状。这些疾病 / 病症可以包括口面病、滑囊炎、腱炎、慢性炎性疾病,其包括但不限于自身免疫性疾病,诸如多发性硬化,退行性椎间盘疾病,类风湿性关节炎,骨关节炎,胰岛素依赖型糖尿病 (I 型糖尿病),全身性红斑狼疮和银屑病,传染源诱导的免疫病症,诸如蠕虫 (例如利什曼病),以及一些病毒感染,包括 HIV,以及细菌感染,包括莱姆病、结核病和瘤型麻风,组织移植排斥,移植抗宿主病和特应性病症,诸如哮喘和过敏症,包括过敏性鼻炎,胃肠道变态反应,包括食物变态反应、嗜曙红细胞增多、结膜炎或肾小球肾炎。

[0106] 一种慢性病症是坐骨神经痛。一般而言,“坐骨神经痛”是可以从急性疼痛转变为神经病理性疼痛的疼痛实例。坐骨神经痛是指与坐骨神经相关的疼痛,坐骨神经从脊髓下部 (腰区) 向下穿行腿的背部并到达足部。坐骨神经痛通常开始于椎间盘突出。椎间盘突出本身导致局部免疫系统激活。椎间盘突出还可以通过挤压或压迫神经根而使其受损,导致在该区域其它免疫系统激活。在各种实施方式中,通过在一个或多个靶组织部位 (例如,神经根、背根神经节、疼痛的病灶部位,在脊柱或其附近等) 局部施用 α -肾上腺素能受体激动剂, α -肾上腺素能受体激动剂可用于减轻、治疗或预防坐骨疼痛和 / 或炎症。

[0107] “局部化”递送包括其中一种或多种药物被储存在组织内例如神经系统的神经根或脑部区域或在其附近 (例如,在约 10cm 内,或约 5cm 内,或 0.1cm 内) 的递送。“靶向递送系统”提供了一种或多种长效制剂、凝胶或分散于凝胶中的长效制剂的递送,其具有一些可以被储存在靶部位或其附近的治疗剂,可根据需要治疗疼痛、炎症或其它疾病或病症。

[0108] 术语“生物可降解的”包括所有的或部分的长效制剂将通过酶的作用、通过水解作用和 / 或通过其它类似机理在人体内随时间而降解。在各种实施方式中,“生物可降解的”包括在治疗被释放之后或治疗剂被释放的同时,长效制剂 (例如,微粒、微球等) 能够在体内分解或降解成无毒成分。“生物蚀解的”,是指至少部分由于与在周围组织中发现的物质、流体接触或由于细胞作用,长效制剂将随时间蚀解或降解。“生物可吸收的”是指长效制剂通过例如细胞或组织而在人体内被分解或吸收。“生物相容的”指长效制剂在靶组织部位将不引起基本的组织刺激或坏死。

[0109] 短语“疼痛处理疗法 (pain management medication)”包括一种或多种被给予以预防、减轻或完全去除疼痛的治疗剂。这些包括一种或多种单独的或与抗炎剂、肌肉松弛剂、止痛剂、麻醉剂、麻醉药等或其组合结合的 α -肾上腺素能受体激动剂。

[0110] 在各种实施方式中,长效制剂可以被设计为在植入后最初的 24 小时、2 天、3 天、4 天或 5 天产生初始爆发剂量的治疗剂。“初始爆发 (Initial burst)”或“爆发效应 (burst effect)”或“单次给药剂量 (弹丸剂量,一丸剂量,bolus dose)”是指在长效制剂与水性流体 (例如脑脊髓液、血液等) 接触后最初的 24 小时、2 天、3 天、4 天 5 天期间治疗剂从所述长效制剂的释放。这种爆发效应对止痛剂而言是特别有利的,而在各种实施方式中,对于抗炎剂而言,可能需要较长持续时间的更线性释放。“爆发效应”据认为是由于来自长效制剂的治疗剂的释放增加。在可选实施方式中,长效制剂 (例如,凝胶、丸剂、糯米纸囊剂 (wafer) 等) 被设计成避免这种初始爆发效应 (例如,通过施加外部聚合物包衣到长效制剂)。

[0111] 包含至少一种 α -2 肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受盐的长效制剂可以与肌肉松弛剂共施用。共施用可以包括同时在单独的长效制剂中施用或者在同一长效制剂

中配制在一起。

[0112] 示例性肌肉松弛剂举例但非限定性地包括阿库氯铵、阿曲库铵、巴氯芬、氨胆碱、卡立普多、氨甲酸氯酚醚酯、氯羟苯恶唑、环苯扎珠、硝苯呋海因、十烺溴铵、肌之定、弛肌碘、己芬铵、美他沙酮、mephensin、间沙龙、舒筋灵、舒筋灵、双哌雄双酯、甲磺酸哌二苯丙醇、氨甲酸羟苯乙酯、氯化琥珀胆碱、suxethonium、硫代秋水仙碱苷、盐酸替扎尼定、甲哌酮、筒箭毒碱、vecuronium, 或其组合。

[0113] 除至少一种 α -2 肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐之外, 长效制剂也可以包括其它治疗剂或活性成分。合适的其它治疗剂包括但不限于, 整合素拮抗剂、 α -4 β -7 整合素拮抗剂、细胞粘附抑制剂、干扰素 γ 拮抗剂、CTLA4-Ig 激动剂 / 拮抗剂 (BMS-188667、CD40 配体拮抗剂、人源化抗 -IL-6mAb (MRA, Tocilizumab, Chugai)、HMGB-1mAb (Critical Therapeutics Inc.)、抗 -IL2R 抗体 (达珠单抗 (dazlizumab)、basilicimab)、ABX (抗 IL-8 抗体)、重组人 IL-10 或 HuMax IL-15 (抗 -IL15 抗体)。

[0114] 可以与 α -肾上腺素能受体激动剂共施用的其它合适的治疗剂包括 IL-1 抑制剂, 诸如 **Kineret®** (anakinra), 其是人白细胞介素 -1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 的重组、非糖基化形式, 或 AMG 108, 其是阻断 IL-1 作用的单克隆抗体。治疗剂还包括兴奋性氨基酸, 诸如谷氨酸和天冬氨酸, 与 NMDA 受体、AMPA 受体和 / 或激酶受体结合的谷氨酸的拮抗剂或抑制剂。应当考虑, 在需要时, 可以使用上述物质的聚乙二醇化形式 (pegylated form)。其它治疗剂的实例包括 NF κ B 抑制剂诸如糖皮质激素, 或抗氧化剂诸如 dilhiocarbamate。

[0115] 适合使用的其它治疗剂的具体实例包括但不限于合成代谢生长因子或抗分解代谢生长因子, 或骨诱导性生长因子或其组合。

[0116] 合适的合成代谢生长因子或抗分解代谢生长因子包括但不限于骨形态发生蛋白、生长分化因子、LIM 矿化蛋白质、CDMP 或祖细胞或其组合。

[0117] 除 α 激动剂之外, 合适的止痛剂包括但不限于, 扑热息痛、布比卡因、曲马多、阿片样物质止痛剂诸如阿米替林 (amitriptyline)、卡马西平 (carbamazepine)、加巴喷丁、普加巴林、阿片样物质止痛剂或其组合。阿片样物质止痛剂包括阿芬他尼、烯丙苯哌啶、 α 普鲁丁、阿尼利定、苄吗啡、氰苯咪呱啶、丁丙诺啡叔丁啡、丁丙诺啡叔丁啡、氯尼他秦、可待因、可待因、吗拉迈得、地佐辛、地恩丙胺、diamorphone、二氢可待因、二氢吗啡、苯醋酸乙酯、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、二苯哌己酮、氢溴酸依他佐辛、氢氮革乙酯、乙甲噻嗯厂烯、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、海洛因、二氢可待因酮、氢吗啡酮、羟基哌替啶、异美沙酮、酚哌丙酮、左吗南、左芬啡烷、罗芬太尼、哌替啶、甲氮草酚、间唑辛、美沙酮、美托酮、吗啡、苄吗啡十四酸酯、那碎因、二烟酰吗啡、左旋 3- 羟吗啡烷、去甲美沙酮、烯丙吗啡、环丁甲羟氢吗啡、去甲吗啡、二苯哌己酮、鸦片、羟氢可待酮、羟氢可待酮、阿片金碱、戊唑星、苯吗庚酮、苯吗庚酮、苯吗庚酮、苯哌利定、去痛定、氰苯双哌酰胺、propheptazine、二甲哌替啶、异丙哌替啶、丙氧酚、芬太尼、替利定、曲马多或其组合。

[0118] 对于每种 α -肾上腺素能受体激动剂, 在一些实施方式中, 每种化合物的释放可以持续至少一天、至少两天、至少三天、至少四天、至少五天、至少六天、至少七天、至少八天、至少九天、至少十天、至少十一天、至少十二天、至少十三天、至少十四天或至少十五天或更长。

[0119] 治疗剂 (例如, α -激动剂、肌肉松弛剂、类固醇等) 也包括其药学上可接受的盐。

如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物(例如,酯或胺),其中母体化合物可以通过制成其酸式盐或碱式盐而被改性。药学上可接受的盐是实例包括但不限于碱性残基诸如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基诸如羧酸的碱金属盐或有机盐。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,此类常规无毒盐包括衍生自无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、sulfamic、磷酸或硝酸的那些盐;或制备自有机酸诸如乙酸、fuoric、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸(pamoic)、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸的盐。药学上可接受的盐也包括外消旋混合物((+)-R 和 (-)-S 对映体)或单独地治疗剂的每种右旋异构体和左旋异构体。治疗剂可以是游离酸或游离碱的形式或者可以是聚乙二醇化的以实现长效活性。可乐定

[0120] 在一些实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂是可乐定。当提到可乐定时,除非另外说明或根据上下文是显而易见的,应当理解,本发明人也是指药学上可接受的盐。一种熟知的可乐定的商业可得盐是其盐酸盐。潜在的药学上可接受盐的一些其它实例包括那些基本不增加化合物毒性的形成盐的酸和碱,诸如,碱金属如镁、钾和铵的盐,无机酸诸如氢碘酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐,以及有机酸诸如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、乙醇酸、葡糖酸、古洛糖酸、琥珀酸、芳基磺酸如对甲苯磺酸等的盐。

[0121] 此外,当提到可乐定时,活性成分不仅可以是盐的形式,而且可以是碱形式(例如,游离碱)。在各种实施方式中,如果其处于碱形式,其可以与聚合物在不存在严重聚合物降解的条件下结合,这种情况可在可能与 PLGA 或 PLA 一起发生的加热或溶剂处理之后见到。以非限定性实例的方式,当用聚(原酸酯)配制可乐定时,使用可乐定碱制剂可能是期望的。对比而言,当用 PLGA 配制可乐定时,可能期望使用 HCl 盐形式。

[0122] 在一个实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂是包含可乐定的 α -2 肾上腺素能受体激动剂,也称为 2,6-二氯-N-2-亚咪唑烷基苯胺(imidazolidinyl denebenzamine)。可乐定或其药学上可接受的盐可得自不同的药物制品,用以减轻、预防或治疗源自退行性椎间盘疾病的疼痛和/或炎症。

[0123] 剂量可以为大约 0.0005 至约 960 μ g/天。可乐定的其它剂量包括大约 0.0005 至约 900 μ g/天;大约 0.0005 至约 500 μ g/天;大约 0.0005 至约 250 μ g/天;大约 0.0005 至约 100 μ g/天;大约 0.0005 至约 75 μ g/天;大约 0.001 至约 70 μ g/天;大约 0.001 至约 65 μ g/天;大约 0.001 至约 60 μ g/天;大约 0.001 至约 55 μ g/天;大约 0.001 至约 50 μ g/天;大约 0.001 至约 45 μ g/天;大约 0.001 至约 40 μ g/天;大约 0.001 至约 35 μ g/天;大约 0.0025 至约 30 μ g/天;大约 0.0025 至约 25 μ g/天;大约 0.0025 至约 20 μ g/天;大约 0.0025 至约 15 μ g/天;大约 0.0025 至约 10 μ g/天;大约 0.0025 至约 5 μ g/天;和大约 0.0025 至约 2.5 μ g/天。在另一实施方式中,可乐定的剂量是大约 0.005 至约 15 μ g/天。在另一实施方式中,可乐定的剂量是大约 0.005 至约 10 μ g/天。在另一实施方式中,可乐定的剂量是大约 0.005 至约 5 μ g/天。在另一实施方式中,可乐定的剂量是大约 0.005 至 2.5 μ g/天。在一些实施方式中,可乐定的量在 40 与 600 μ g/天之间。在一些实施方式中,可乐定的量在 200 与 400 μ g/天之间。

[0124] 在各种实施方式中,存在药物制剂,其包括:可乐定,其中可乐定占该制剂的约

0.1wt. %至约 30wt. %,和至少一种生物可降解的聚合物。在一些实施方式中,药物可乐定占该制剂的约 3wt. %至约 20wt. %、约 3wt. %至约 18wt. %、约 5wt. %至约 15wt. %或约 7.5wt. %至约 12.5wt. %。以举例的方式,当使用 5% -15%可乐定组合物时,可乐定与聚合物的摩尔比将是大约 16-53,此时使用大约 80 千道尔顿聚合物,其具有 267 克 / 摩尔比。以举例的方式,当在组合物中使用 5% -15%可乐定碱时,可乐定碱与聚合物的摩尔比是大约 18-61,其中摩尔质量是 230g/mol。

[0125] 在一些实施方式中,所述至少一种生物可降解聚合物包括聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)或聚(原交酯)(POE)或其组合。聚(丙交酯-共-乙交酯)可以包括聚乙交酯(PGA)和聚交酯的混合物,并且在一些实施方式中,在该混合物中,存在的聚丙交酯多于聚乙交酯。在各种实施方式中,存在 100%聚丙交酯和 0%聚乙交酯;95%聚交酯和 5%聚乙交酯;90%聚交酯和 10%聚乙交酯;85%聚交酯和 15%聚乙交酯;80%聚交酯和 20%聚乙交酯;75%聚交酯和 25%聚乙交酯;70%聚交酯和 30%聚乙交酯;65%聚交酯和 35%聚乙交酯;60%聚交酯和 40%聚乙交酯;55%聚交酯和 45%聚乙交酯;50%聚交酯和 50%聚乙交酯;45%聚交酯和 55%聚乙交酯;40%聚交酯和 60%聚乙交酯;35%聚交酯和 65%聚乙交酯;30%聚交酯和 70%聚乙交酯;25%聚交酯和 75%聚乙交酯;20%聚交酯和 80%聚乙交酯;15%聚交酯和 85%聚乙交酯;10%聚交酯和 90%聚乙交酯;5%聚交酯和 95%聚乙交酯;和 0%聚交酯和 100%聚乙交酯。

[0126] 在包括聚交酯和聚乙交酯的各种实施方式中;存在至少 95%聚交酯;至少 90%聚交酯;至少 85%聚交酯;至少 80%聚交酯;至少 75%聚交酯;至少 70%聚交酯;至少 65%聚交酯;至少 60%聚交酯;至少 55%聚交酯;50%聚交酯;至少 45%聚交酯;至少 40%聚交酯;至少 35%聚交酯;至少 30%聚交酯;至少 25%聚交酯;至少 20%聚交酯;至少 15%聚交酯;至少 10%聚交酯;或至少 5%聚交酯;并且生物聚合物的剩余部分为聚乙交酯。

[0127] 在各种实施方式中,在长效制剂中使用的药物颗粒大小是约 5 至 30 微米,然而,在各种实施方式中,可以使用约 1 微米至 250 微米的范围。在一些实施方式中,生物可降解聚合物占所述制剂的至少 50wt. %、至少 60wt. %、至少 70wt. %、至少 80wt. %,占所述制剂的至少 85wt. %,占所述制剂的至少 90wt. %,占所述制剂的至少 95wt. %,或占所述制剂的至少 97wt. %。在一些实施方式中,至少一种生物可降解聚合物和可乐定是药物制剂的仅有组分。

[0128] 在一些实施方式中,至少 75%的颗粒具有约 10 微米至约 200 微米的大小。在一些实施方式中,至少 85%的颗粒具有约 10 微米至约 200 微米的大小。在一些实施方式中,至少 95%的颗粒具有约 10 微米至约 200 微米的大小。在一些实施方式中,所有颗粒具有约 10 微米至约 200 微米的大小。

[0129] 在一些实施方式中,至少 75%的颗粒具有约 20 微米至约 180 微米的大小。在一些实施方式中,至少 85%的颗粒具有约 20 微米至约 180 微米的大小。在一些实施方式中,至少 95%的颗粒具有约 20 微米至约 180 微米的大小。在一些实施方式中,所有的颗粒具有约 20 微米至约 180 微米的大小。

[0130] 在一些实施方式中,具有包含 α 激动剂可乐定的药物制剂,其中所述可乐定是盐酸可乐定和可乐定碱的混合物,并且所述混合物占所述制剂的大约 0.1wt %至大约 30wt %,而聚合物占所述制剂的至少 70%。在一些实施方式中,该制剂中的聚合物是聚原酸

酯。

[0131] 在一些实施方式中,制剂包括含有生物可降解聚原酸酯的长效制剂。聚原酸酯降解过程的机制在性质上可以是水解或酶促的,或两者。在不同的实施方式中,降解可以发生在长效制剂表面(不均匀的或表面腐蚀)或可均匀发生在整个药物递送系统长效制剂中(均匀的或整体腐蚀)。聚原酸酯可以从 A. P. Pharma, Inc. (Redwood city, CA) 获得,或通过双(乙烯酮缩二乙醇)如 3,9-二亚乙基-2,4,8,10-四氧代螺[5,5]十一烷(DETOSU)与二元醇(一种或多种)和/或多羟基化合物(一种或多种)的适当组合如 1,4-反-环己烷二甲醇和 1,6-己二醇的反应获得,或通过生产包含原酸酯部分的聚合物的任何其它化学反应获得。

[0132] 在一些实施方式中,长效制剂中有药物制剂,其包括:可乐定,其中可乐定为盐酸盐的形式,并且占制剂的大约 0.1wt% 至大约 30wt% 或占制剂的大约 1wt.% 至大约 20wt.%,以及至少一种生物可降解聚合物,其中所述至少一种生物可降解聚合物包括聚(丙交酯-共-乙交酯)(poly(lactide-co-glycolide))或聚(原酸酯)或其组合,并且所述至少一种生物可降解聚合物占所述制剂的至少 70wt% 或 80wt.%。

[0133] 在一些实施方式中,具有包括可乐定的药物制剂,其中可乐定是盐酸可乐定和可乐定碱的混合物,并且所述混合物占所述制剂的大约 0.1wt.% 至大约 30wt.%,而聚合物占制剂的至少 70%。在一些实施方式中,该制剂中的聚合物是聚原酸酯。

[0134] 在一些实施方式中,具有治疗疼痛的方法。这些方法包括:向生物体施用药物组合物,其中所述药物组合物包括大约 1wt.% 至大约 20wt.% 的制剂和至少一种生物可降解聚合物。在一些实施方式中,装载量为大约 5wt.% 至大约 10wt.%。在一些实施方式中,装载量为大约 10wt.% 至大约 20wt.%。

[0135] 在一些实施方式中,具有更高的可乐定装载量,例如,至少 20wt.%、至少 30wt.%、至少 40wt.%、至少 50wt.%、至少 60wt.%、至少 70wt.%、至少 80wt.% 或至少 90wt.%。

[0136] 在一些实施方式中,长效制剂包含赋形剂和可乐定。除了生物可降解聚合物之外,可以与可乐定一起配制的示例性赋形剂包括但不限于 MgO(例如,1wt.%)、5050DLG 6E、5050DLG 1A、mPEG、TBO-Ac、mPEG、司盘-65、司盘-85、pluronic F127、TBO-Ac、山梨糖醇、环糊精、麦芽糖糊精、pluronic F68、CaCl₂、5050DLG-7A 和其组合。在一些实施方式中,赋形剂占制剂的大约 0.001wt.% 至大约 50wt.%。在一些实施方式中,赋形剂占制剂的大约 0.001wt.% 至大约 40wt.%。在一些实施方式中,赋形剂占制剂的大约 0.001wt.% 至大约 30wt.%。在一些实施方式中,赋形剂占制剂的大约 0.001wt.% 至大约 20wt.%。在一些实施方式中,赋形剂占制剂的大约 0.001wt.% 至大约 10wt.%。在一些实施方式中,赋形剂占制剂的大约 0.001wt.% 至 50wt.%。在一些实施方式中,赋形剂占制剂的大约 0.001wt.% 至大约 2wt.%。

[0137] 三角化策略(strategy of triangulation)可以在施用长效制剂时有效。因此,多个(至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个等)包含药物制剂(例如, α 肾上腺素能受体激动剂)的长效制剂可以被放置在靶组织部位(也称为疼痛发生器或疼痛发生部位,如例如,突出的椎间盘)周围,以便靶组织部位在具有两个制剂时落入它们之间的区域内,或落入周界由一组多个制剂所限定的区域内。

[0138] 在一些实施方式中,制剂有一些坚硬,具有不同的长度、宽度、直径等。例如,某些制剂的直径可以为 0.50mm,长度为 4mm。应该注意,颗粒大小可以通过诸如使用研钵和碾槌、喷射干燥或喷射研磨的技术来改变。

[0139] 在一些实施方式中,可乐定在至少三天的时间段内以每天 2-3 μg 的速率释放。在一些实施方式中,该释放率持续至少 10 天、至少 15 天、至少 25 天、至少 50 天、至少 90 天、至少 100 天、至少 135 天、至少 150 天或至少 180 天。对于一些实施方式,与生物聚合物一起配制的 300-425 微克的可乐定被植入人的靶组织部位处或靶组织部位附近。如果可乐定被植入在将靶部位分成三角形的多个部位处,那么在一些实施方式中,在每一部位处的可乐定的总量是总的 300-425 微克的一部分。例如,可以在一个部位植入 324 微克的单剂量,或在两个部位植入两个 162 微克的单独剂量,或在将靶部位分成三角形的三个部位处植入三个 108 微克的单独剂量。重要的是将总剂量限制在小于将对机体有害的量。然而,在一些实施方式中,虽然具有多个部位——每个部位可以包含小于可在单一应用中施用的总剂量,但是重要的是记住每个部位将独立地具有释放曲线 (release profile),并且生物聚合物的浓度和物质应该相应地进行调整以保证在足够的时间内持续地释放。

[0140] 在一些实施方式中,具有包含可乐定或盐酸可乐定和聚合物的长效制剂,其中,聚合物是多个实施方式中的不只一个,该长效制剂包括聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、D-丙交酯、D,L-丙交酯、L-丙交酯、D,L-丙交酯-共- ϵ -己内酯、D,L-丙交酯-共-乙交酯-共- ϵ -己内酯或其组合。

[0141] 在一个示例性给药方案中,大鼠可以被提供生物可降解聚合物中的足够的可乐定,以维持 0.240 μg /天的释放 135 天。在该时间期间内施用的可乐定的总量为大约 32.4 μg 。在另一示例性给药方案中,将生物可降解聚合物中的足够的可乐定提供给人,以维持 2.4 μg /天的释放 135 天。在该时间期间内施用的可乐定的总量为大约 324 μg 。

[0142] 当使用多个丸剂时,丸剂数取决于装载到适当大小的丸剂中的药物的量(即,0.5mm 直径 $\times$ 4mm 长度)和多少药物被需要(例如,大约 325 μg 可乐定(3 个丸剂))。在一些实施方式中,具有这样的聚合物,其在其驻留并且以 2.5mg/天释放 135 天之前的最初几天(大约 5 天)期间释放弹丸量(bolus amount,一丸量)的化合物。示例性的制剂为 5% wt. 可乐定,100DL 5E。

[0143] 在一些实施方式中,本申请的聚合物长效制剂使得能够提供等于皮下注射——其递送大于 2.5 倍的药物——的活性成分的效力。氟新诺龙(FLUCINOLONE)

[0144] 在一个实施方式中,除了 α 激动剂,长效制剂中的抗炎剂包括氟新诺龙或其药学上可接受的盐,如丙酮化合物盐。氟新诺龙可从不同的制药商获得。氟新诺龙的剂量可以是大约 0.0005 至大约 100 μg /天。氟新诺龙的其它剂量包括大约 0.0005 至大约 50 μg /天;大约 0.0005 至大约 25 μg /天;大约 0.0005 至大约 10 μg /天;大约 0.0005 至大约 5 μg /天;大约 0.0005 至大约 1 μg /天;大约 0.0005 至大约 0.75 μg /天;大约 0.0005 至大约 0.5 μg /天;大约 0.0005 至大约 0.25 μg /天;大约 0.0005 至大约 0.1 μg /天;大约 0.0005 至大约 0.075 μg /天;大约 0.0005 至大约 0.05 μg /天;大约 0.001 至大约 0.025 μg /天;大约 0.001 至大约 0.01 μg /天;大约 0.001 至大约 0.0075 μg /天;大约 0.001 至大约 0.005 μg /天;大约 0.001 至大约 0.025 μg /天以及大约 0.002 μg /天。在另一实施方式中,氟新诺龙的剂量为大约 0.001 至大约 15 μg /天。在另一实施方式中,氟新诺龙的剂量大

约 0.001 至大约 10 μ g/天。在另一实施方式中,氟新诺龙的剂量大约 0.001 至大约 5 μ g/天。在另一实施方式中,氟新诺龙的剂量大约 0.001 至 2.5 μ g/天。在一些实施方式中,氟新诺龙的量在 40 至 600 μ g/天之间。在一些实施方式中,氟新诺龙的量在 200 至 400 μ g/天之间。地塞米松

[0145] 在本发明的一个实施方式中,除了 α 激动剂,长效制剂中的抗炎剂是地塞米松游离碱或醋酸地塞米松,也称为 8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-氟-11,17-二羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-6,7,8,11,12,14,15,16 八氢环戊[a]-菲-3-酮),或其药学上可接受的盐,其可从多个厂商获得。

[0146] 在不同的实施方式中,地塞米松可以以下述剂量从所述长效制剂中释放:大约 10pg 至大约 80mg/天、大约 2.4ng/天至大约 50mg/天、大约 50ng/天至大约 2.5mg/天、大约 250ng/天至大约 250ug/天、大约 250ng/天至大约 50ug/天、大约 250ng/天至大约 25ug/天、大约 250ng/天至大约 1ug/天、大约 300ng/天至大约 750ng/天或约 0.50ug/天。在不同的实施方式中,所述剂量可以是大约 0.01 至大约 10 μ g/天或大约 1ng 至大约 120 μ g/天。

[0147] 在一个示例性实施方式中,地塞米松是地塞米松磷酸钠。GED

[0148] 在一个实施方式中,除了 α 激动剂,长效制剂中的治疗剂是 GED(胍乙基二硫化物),其是可诱导一氧化氮合酶的抑制剂,具有抗炎特性。GED 可以是其碳酸氢盐的形式。

[0149] GED 的剂量可以是大约 0.0005 μ g/天至大约 100mg/天。另外的 GED 剂量包括大约 0.0005 μ g/天至大约 50mg/天;大约 0.0005 μ g/天至大约 10mg/天;大约 0.0005 μ g/天至大约 1mg/天;大约 0.0005 至大约 800 μ g/天;大约 0.0005 至大约 50 μ g/天;大约 0.001 至大约 45 μ g/天;大约 0.001 至大约 40 μ g/天;大约 0.001 至大约 35 μ g/天;大约 0.0025 至大约 30 μ g/天;大约 0.0025 至大约 25 μ g/天;大约 0.0025 至大约 20 μ g/天;和大约 0.0025 至大约 15 μ g/天。在另一实施方式中,GED 的剂量为大约 0.005 至大约 15 μ g/天。在另一实施方式中,GED 的剂量为大约 0.005 至大约 10 μ g/天。在另一实施方式中,GED 的剂量为大约 0.005 至大约 5 μ g/天。在另一实施方式中,GED 的剂量为大约 0.005 至 2.5 μ g/天。在一些实施方式中,GED 的量在 40 至 600 μ g/天之间。在一些实施方式中,GED 的量在 200 至 400 μ g/天之间。

[0150] 在一个示例性实施方式中,GED 的剂量在 0.5 至 4mg/天之间。在另一示例性实施方式中,GED 的剂量在 0.75 至 3.5mg/天之间。洛伐他丁

[0151] 在一个示例性实施方式中,除了 α 激动剂,长效制剂中的抗炎剂包括洛伐他丁。洛伐他丁是可以从多个制造商以各种形式(例如,注射剂、粉剂等)获得的他汀类。例如,洛伐他丁可以从默克(Merck)获得,为 **Mevacor**[®](参见,美国专利号 4,231,938,在此通过引用并入全部公开)。合适的洛伐他丁药学上可接受的盐包括源自碱的一种或多种化合物,所述碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、1-脱氧-2-(甲氨基)-D-葡萄糖醇、氢氧化镁、氢氧化锌、氢氧化铝、氢氧化亚铁或氢氧化铁、氢氧化铵或有机胺诸如 N-甲基葡萄糖胺、胆碱、精氨酸等或它们的组合。合适的洛伐他丁药学上可接受的盐包括其锂、钙、半钙(hemicalcium)、钠、钾、镁、铝、亚铁或铁盐或它们的组合。

[0152] 在不同的实施方式中,洛伐他丁的治疗有效量包括大约 0.1pg 至大约 2000mg,例如,每天 0.1ng 至 1000mg、500mg、100mg、50mg、25mg、10mg、1mg、50 μ g、25 μ g、10 μ g、1 μ g、

500ng、250ng、100ng、75ng、50ng、25ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的洛伐他丁。在不同的实施方式中,剂量可以是例如大约 3ng/ 天至 0.3 μ g/ 天。吗啡

[0153] 在本发明的一个实施方式中,除了 α 激动剂,长效制剂中的止痛剂是吗啡。吗啡也称为 (5 α , 6 α)-7,8-二脱氢-4,5-环氧-17-甲基吗啡喃-3,6-二醇并且具有化学式 $C_{17}H_{19}NO_3$ 。吗啡和其药学上可接受的盐可从多个制造商获得。在一个示例性实施方式中,吗啡包括吗啡硫酸盐或盐酸盐。

[0154] 吗啡的剂量可以是每天 0.1mg 至 1000mg。例如,吗啡的剂量可以是例如每天 0.1mg 至 2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg 的吗啡。曲吗多

[0155] 在一个实施方式中,除了 α 激动剂,长效制剂中的止痛剂是曲吗多。曲吗多也称为 (±) 顺式盐酸-2-[(二甲氨基)甲基]-1-(3-甲氧基苯基)环己醇并且具有化学式 $C_{16}H_{25}NO_2$ 。曲吗多或其药学上可接受的盐可从多个制造商获得。在不同的实施方式中,使用曲吗多 HCL。

[0156] 曲吗多的剂量可以为每天 0.01mg 至 500mg。例如,曲吗多的剂量可以是例如每天 0.1mg 至 2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg 或 500mg 的曲吗多。

[0157] 在一个实施方式中,长效制剂包含足够的曲吗多以释放 2.5 至 30mg/kg/ 天。在另一实施方式中,长效制剂包含足够的曲吗多以释放 3 至 27.5mg/kg/ 天。

[0158] α 肾上腺素能受体激动剂也可以与非活性成分一起施用。这些非活性成分可以具有多功能用途,包括携带、稳定和控制治疗剂(一种或多种)的释放。例如,缓释方法可以通过溶液扩散机制,或可以通过持续腐蚀过程(erosion-sustained process)来控制。一般地,所述长效制剂是由生物可降解的生物相容性材料组成的固体或半固体制剂。术语“固体”意图表示坚硬的材料,而“半固体”意图表示具有一定程度的柔韧性的材料,因而允许所述长效制剂弯曲并符合周围组织的要求。

[0159] 在不同的实施方式中,非活性成分在组织部位内稳定一段时间,所述一段时间等于或大于(对于生物可降解成分)或大于(对于非生物可降解成分)计划的药物递送时间。

[0160] 在一些实施方式中,长效制剂材料可以具有接近或高于体温但低于治疗剂的分解或降解温度的熔点或玻璃转化温度。然而,预定的长效制剂材料腐蚀也可以被用于提供用于所装载的治疗剂(一种或多种)的缓慢释放。

[0161] 在不同的实施方式中,长效制剂可以不是完全生物可降解的。例如,长效制剂可包括聚氨基甲酸酯、聚脲、聚醚(酰胺)、PEBA、热塑性弹性体烯烃、共聚酯和苯乙烯热塑性弹性体、钢、铝、不锈钢、钛、具有高非铁金属含量和低的铁相对比例的金属合金、碳纤维、玻璃纤维、塑料、陶瓷或其组合。一般地,这些类型的长效制剂可能需要除去。

[0162] 在一些情况下,可能期望避免在使用后必须除去长效制剂。在这些情况下,长效制剂可以包括生物可降解的材料。具有许多可用于此目的的材料,所述材料具有能够在置于靶组织处或附近时,在延长的时间段内分解或崩解的特性。作为生物可降解材料的化学性质的函数,降解过程的机制在性质上可以是水解或酶促的,或两者。在不同的实施方式中,

降解可以发生在表面（不均匀的或表面腐蚀）或可均匀发生在整个药物递送系统长效制剂中（均匀的或整体腐蚀）。

[0163] 在不同的实施方式中，长效制剂可以包括生物可吸收的和 / 或生物可降解的生物聚合物，所述生物聚合物可以提供至少一种止痛剂和 / 或至少一种抗炎剂的速释或缓释。合适的缓释生物聚合物的实例包括但不限于聚（ α -羟基酸）、聚（丙交酯-共-乙交酯）（PLGA 或 PLG）、聚交酯（PLA）、聚乙交酯（PG）、聚（ α -羟基酸）的聚乙二醇（PEG）结合物、聚原酸酯、聚阿司匹林（polyaspirins）、polyphosphagenes、胶原、淀粉、预凝胶化的淀粉、透明质酸、壳聚糖、明胶、藻酸盐、清蛋白、血纤蛋白、维生素 E 类似物如 α 生育酚醋酸盐（tocopheryl acetate）、d- α 生育酚琥珀酸盐、D,L-丙交酯或 L-丙交酯、-己内酯、葡聚糖、乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇（PVA）、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT 共聚物（多活性的（polyactive））、甲基丙烯酸酯、聚（N-异丙基丙烯酰胺）、PEO-PP0-PEO（pluronic）、PEO-PP0-PAA 共聚物、PLGA-PEO-PLGA、PEG-PLG、PLA-PLGA、泊洛沙姆 407、PEG-PLGA-PEG 三嵌段共聚物、SAIB（蔗糖醋酸盐异丁酸盐）或其组合。如同普通技术人员知道的，mPEG 可以用作 PLGA 的增塑剂，但是其它聚合物 / 赋形剂可以用于达到相同的效果。mPEG 将韧性赋予得到的制剂。在一些实施方式中，这些生物聚合物也可以被包衣在长效制剂上以提供期望的释放曲线。在一些实施方式中，包衣厚度可以是薄的，例如，大约 5、10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 微米至较厚的包衣 60、65、70、75、80、85、90、95 或 100 微米，以延迟药物从长效制剂中的释放。在一些实施方式中，在长效制剂上的包衣的范围在大约 5 微米至大约 250 微米或 5 微米至大约 200 微米的范围内，以延长从长效制剂的释放。

[0164] 在使用不同聚合物组合（二、三（例如，PLGA-PEO-PLGA）或三元共聚物）时，它们可以以不同的摩尔比使用：1：1、2：1、3：1、4：1、5：1、6：1、7：1、8：1、9：1 或 10：1。在不同的实施方式中，对于 130 天释放，长效制剂包含 50：50 的 PLGA 与 100PLA。分子量范围是 0.45 至 0.8dI/g。

[0165] 在不同的实施方式中，聚合物的分子量可以是宽范围的值。聚合物的平均分子量可以是大约 1000 至大约 10,000,000；或大约 1,000 至大约 1,000,000；或大约 5,000 至大约 500,000；或大约 10,000 至大约 100,000；或大约 20,000 至 50,000。

[0166] 在一些实施方式中，所述至少一种生物可降解聚合物包括聚（丙交酯-共-乙交酯）（PLGA）或聚（原酸酯）（POE）或其组合。聚（丙交酯-共-乙交酯）可以包括聚乙交酯（PGA）和聚交酯的混合物，并且在一些实施方式中，在混合物中，具有比聚乙交酯更多的聚交酯。在各种其它实施方式中，具有 100% 聚交酯和 0% 聚乙交酯；95% 聚交酯和 5% 聚乙交酯；90% 聚交酯和 10% 聚乙交酯；85% 聚交酯和 15% 聚乙交酯；80% 聚交酯和 20% 聚乙交酯；75% 聚交酯和 25% 聚乙交酯；70% 聚交酯和 30% 聚乙交酯；65% 聚交酯和 35% 聚乙交酯；60% 聚交酯和 40% 聚乙交酯；55% 聚交酯和 45% 聚乙交酯；50% 聚交酯和 50% 聚乙交酯；45% 聚交酯和 55% 聚乙交酯；40% 聚交酯和 60% 聚乙交酯；35% 聚交酯和 65% 聚乙交酯；30% 聚交酯和 70% 聚乙交酯；25% 聚交酯和 75% 聚乙交酯；20% 聚交酯和 80% 聚乙交酯；15% 聚交酯和 85% 聚乙交酯；10% 聚交酯和 90% 聚乙交酯；5% 聚交酯和 95% 聚乙交酯；以及 0% 聚交酯和 100% 聚乙交酯。

[0167] 在包含聚交酯和聚乙交酯的各种实施方式中，具有至少 95% 的聚交酯；至少 90% 聚交酯；至少 5% 的聚交酯；至少 80% 的聚交酯；至少 75% 的聚交酯；至少 70% 的聚交酯；至

少 65% 的聚交酯 ; 至少 60% 的聚交酯 ; 至少 55% ; 至少 50% 的聚交酯 ; 至少 45% 的聚交酯 ; 至少 40% 的聚交酯 ; 至少 35% 的聚交酯 ; 至少 30% 的聚交酯 ; 至少 25% 的聚交酯 ; 至少 20% 的聚交酯 ; 至少 15% 的聚交酯 ; 至少 10% 的聚交酯 ; 或至少 5% 的聚交酯 ; 并且生物聚合物的其余部分为聚乙交酯。

[0168] 在不同的实施方式中, 长效制剂包括聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚交酯(PLA)、聚乙交酯(PGA)、D-丙交酯、D,L-丙交酯、L-丙交酯、D,L-丙交酯-共-ε-己内酯、D,L-丙交酯-共-乙交酯-共-ε-己内酯、乙交酯-己内酯或其组合。

[0169] 如本领域普通技术人员所知道的, 使用具有带不同末端基团的聚合物的混合物的可植入弹性体长效制剂组合物, 得到的制剂将具有较低的耐破指数(burst index)和受控的递送持续时间(duration of delivery)。例如, 可以使用具有酸(例如, 羧酸)和酯末端基团(例如, 月桂酯、甲酯或乙酯末端基团)的聚合物。

[0170] 此外, 通过改变形成聚合物的各种单体的共聚单体比例(例如, 特定聚合物的 L/G/CL 或 G/CL 比), 将会产生具有受控耐破指数和递送持续时间的长效制剂组合物。例如, 具有 50 : 50 的 L/G 比的聚合物的长效制剂组合物可以具有短的递送持续时间, 其范围为大约两天至大约一个月; 具有 65 : 35 的 L/G 比的聚合物的长效制剂组合物可以具有大约两个月的递送持续时间; 具有 75 : 25 的 L/G 比或 75 : 25 的 L/CL 比的聚合物的长效制剂组合物可以具有大约三个月至大约四个月的递送持续时间; 具有 85 : 15 的 L/G 比的聚合物比的长效制剂组合物可以具有大约五个月的递送持续时间; 具有 25 : 75 的 L/CL 比的聚合物或 PLA 的长效制剂组合物可以具有大于或等于六个月的递送持续时间; 具有 CL/G/L (CL 指己内酯, G 指乙醇酸而 L 指丙醇酸) 的三元共聚物——其中 G 大于 50% 和 L 大于 10% 的长效制剂组合物可以具有大约 1 个月的递送持续时间, 而具有 CL/G/L 的三元共聚物——其中 G 小于 50% 和 L 小于 10% 的长效制剂组合物可以具有长至 6 个月的递送持续时间。一般而言, 相对于 CL 含量增加 G 含量缩短了递送持续时间, 而相对于 G 含量增加 CL 含量则延长了递送持续时间。

[0171] 在一些实施方式中, 生物可降解聚合物占制剂的至少 10wt. %、至少 50wt. %、至少 60wt. %、至少 70wt. %、至少 80wt. %、至少 85wt. %、至少 90wt. %、至少 95wt. % 或至少 99wt. %。在一些实施方式中, 所述至少一种生物可降解聚合物和至少一种 α 激动剂为药物制剂的唯一成分。

[0172] 在一些实施方式中, 至少 75% 的长效制剂颗粒的大小为大约 1 微米至大约 200 微米。在一些实施方式中, 至少 85% 的颗粒的大小为大约 1 微米至大约 100 微米。在一些实施方式中, 至少 95% 的颗粒大小为大约 5 微米至大约 50 微米。在一些实施方式中, 所有颗粒的大小为大约 10 微米至大约 50 微米。

[0173] 在一些实施方式中, 至少 75% 的长效制剂的颗粒的大小为大约 5 微米至大约 20 微米。在一些实施方式中, 至少 85% 的颗粒的大小为大约 5 微米至大约 20 微米。在一些实施方式中, 至少 95% 的颗粒的大小为大约 5 微米至大约 20 微米。在一些实施方式中, 所有颗粒的大小为大约 5 微米至大约 20 微米。

[0174] 所述长效制剂可以任选地包含无活性材料如缓冲剂和 pH 调节剂如碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化钾、醋酸钠、硼酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠或磷酸钠; 降解 / 释放改性剂; 药物释放调节剂; 乳化剂; 防腐剂如苯扎氯铵 (benzalkonium chloride)、氯丁醇、乙

酸苯汞和硝酸苯汞、亚硫酸氢钠、硫酸氢钠、硫代硫酸钠、乙基汞硫代水杨酸钠、羟苯甲酸甲酯、聚乙烯醇和苯乙醇；溶解度调节剂；稳定剂；和 / 或凝聚改性剂 (cohesion modifier)。典型地,任何这种无活性材料都将在 0-75wt% 的范围内,更典型地,在 0-30wt% 的范围内存在。在不同的实施方式中,如果长效制剂将被放置在脊柱区域,则该长效制剂可以包含无菌的无防腐剂材料。

[0175] 长效制剂可以是不同的大小、形状和构造。在决定长效制剂的大小、形状和构造时,存在可以考虑的几个因素。例如,大小和形状可以允许长效制剂容易地安放在选择作为植入或注射部位的靶组织部位。此外,应该选择系统的形状和大小以最小化或防止长效制剂在植入或注射后移动。在不同的实施方式中,长效制剂可以成形,如小丸、球体、圆柱体如棒或纤维、扁平表面如圆盘、薄膜或片等。柔韧性可以被考虑,以便于安放长效制剂。在不同的实施方式中,长效制剂可以是不同的大小,例如,长效制剂可以具有大约 0.5mm 至 5mm 的长度并具有大约 0.01 至大约 4mm 的直径。在不同的实施方式中,长效制剂可以具有大约 0.005 至 1.0mm 的层厚度,如,例如,大约 0.05 至 0.75mm 的层厚度。

[0176] 在不同的实施方式中,当长效制剂包括丸剂时,其可以在切口闭合前安放在该切口部位。例如,丸剂可以由热塑性材料制造。此外,可以有利地用于丸剂的具体材料包括但不限于上面确定为缓释生物聚合物的化合物。长效制剂可以通过将至少一种 α 肾上腺素能受体激动剂与聚合物混合而形成。

[0177] 放射显影标记可以被包括在长效制剂上,以允许使用者将该长效制剂精确地定位到患者的靶部位。这些放射显影标记也将允许使用者追踪所述长效制剂在该部位处随时间的运动和降解。在这种实施方式中,使用者可以使用许多诊断成像方法中的任一种精确定位在该部位的长效制剂。这样的诊断成像方法包括,例如,X-射线成像或荧光屏检查。这种放射显影标记的实例包括但不限于,钡、铋、钼、钨、碘、磷酸钙和 / 或金属珠或金属颗粒。在不同的实施方式中,放射显影标记可以是围绕长效制剂的球形或环。

[0178] 在不同的实施方式中,凝胶具有在大约 1 至大约 2000 厘泊 (cps)、1 至大约 500cps 或 1 至大约 200cps 或 100cps 范围内的给药前粘度 (pre-dosed viscosity)。在凝胶被施用到靶部位后,该凝胶的粘度将增加并且该凝胶将具有在大约 1×10^{-2} 至大约 6×10^5 达因 / cm^2 , 或 2×10^4 至大约 5×10^5 达因 / cm^2 , 或 5×10^4 至大约 5×10^5 达因 / cm^2 范围内的弹性模量 (杨式模量 (Young's modulus))。

[0179] 在一个实施方式中,提供了含有粘合凝胶的长效制剂,所述长效制剂包含至少一种均匀分布在凝胶中的 α 肾上腺素能受体激动剂。如前面指出的,该凝胶可以为任何合适的类型,并且应该具有足够的粘性以防止凝胶在展开时从靶向递送部位移动;实际上,凝胶应该“粘着”或粘附到靶向组织部位。例如,凝胶可以在与靶向组织接触后固化或在从靶向递送系统展开之后固化。靶向递送系统可以是,例如注射器、导管、针或套管或任何其他合适的装置。靶向递送系统可将凝胶注入到靶向组织部位中或注射在靶向组织部位上。在凝胶在靶向组织部位展开之前,治疗剂可以被混合到凝胶中。在不同的实施方式中,凝胶可以是双组分递送系统的一部分,并且当该双组分被混合时,化学过程被激活以形成凝胶并使其粘着或粘附到靶组织。

[0180] 在不同的实施方式中,提供了在递送后硬化或变硬的凝胶。典型地,硬化的凝胶制剂可以具有在大约 1×10^{-2} 至大约 3×10^5 达因 / cm^2 或 2×10^4 至大约 2×10^5 达因 / cm^2 或

5×10^4 至大约 1×10^5 达因 / cm^2 的范围内的给药前弹性模量。给药后 (post-dosed) 硬化凝胶 (递送后) 可以具有橡胶态稠度并且具有在大约 1×10^4 至大约 2×10^6 达因 / cm^2 , 或 1×10^5 至大约 7×10^5 达因 / cm^2 , 或 2×10^5 至大约 5×10^5 达因 / cm^2 范围内的弹性模量。

[0181] 在不同的实施方式中, 对于那些包含聚合物的凝胶制剂来说, 聚合物浓度可以影响凝胶硬化的速率 (例如, 具有较高浓度聚合物的凝胶可以比具有较低浓度聚合物的凝胶更快地凝结)。在不同的实施方式中, 当凝胶硬化时, 得到的基体是固体, 但也能够与组织的不规则表面相一致 (例如, 骨中的凹进和 / 或凸出)。

[0182] 存在于凝胶中的聚合物的百分比也可以影响聚合组合物的粘度。例如, 按重量计具有较高百分比聚合物的组合物一般比按重量计具有较低百分比聚合物的组合物更稠并且更具粘性。更具粘性的组合物倾向于流动更慢。因此, 具有较低粘度的组合物在一些情况下可能是优选的。

[0183] 在不同的实施方式中, 凝胶的分子量可以通过多种本领域已知方法中的任一种来改变。改变分子量的方法选择一般由凝胶的组成 (例如, 聚合物对非聚合物) 来确定。例如, 在不同的实施方式中, 当凝胶包括一种或多种组合物时, 聚合程度可以通过改变聚合物引发剂 (例如, 过氧化苯甲酰)、有机溶剂或活化剂 (例如, DMPT)、交联剂、聚合剂的量, 链转移剂或链封端剂的掺入和 / 或反应时间来控制。

[0184] 合适的凝胶聚合物在有机溶剂中是可溶的。聚合物在溶剂中的溶解度取决于聚合物的结晶度、疏水性、氢键键合和分子量而不同。较低分子量的聚合物通常比高分子量聚合物更容易溶解在有机溶剂中。包括高分子量聚合物的聚合凝胶比包括低分子量聚合物的聚合组合物倾向于更快地凝固或固化。与包含低分子量聚合物的聚合凝胶相比, 包含高分子量聚合物的聚合凝胶制剂也倾向于具有较高的溶液粘度。

[0185] 当凝胶被设计为可流动凝胶时, 其可从类似于水的低粘度变为类似于浆糊的高粘度, 这取决于凝胶中使用的聚合物的分子量和浓度。凝胶的粘度可以改变, 以便聚合组合物可以通过任何方便的技术例如通过刷擦、喷雾、滴注、注射或涂敷施加到患者的组织。凝胶的不同粘度将依赖于用于施加组合物的技术。

[0186] 在不同的实施方式中, 凝胶具有比浓对数粘度 (缩写为 "I. V.", 单位为分升 / 克), 其是凝胶分子量和降解时间的量度 (例如, 具有高比浓对数粘度的凝胶具有较高的分子量并且可以具有更长的降解时间)。典型地, 具有高分子量的凝胶提供了更坚韧的基体, 并且该基体降解花费更多的时间。相反地, 具有低分子量的凝胶降解更快并且提供了更柔软的基体。在不同的实施方式中, 凝胶具有大约 0.10 dL/g 至大约 1.2 dL/g 或大约 0.10 dL/g 至大约 0.40 dL/g 的由比浓对数粘度显示的分子量。

[0187] 在不同的实施方式中, 凝胶可以具有大约 300 至大约 5,000 厘泊 (cp) 的粘度。在其它的实施方式中, 在室温下, 凝胶可以具有大约 5 至大约 300 cps、大约 10 cps 至大约 50 cps、大约 15 cps 至大约 75 cps 的粘度。凝胶可以任选地具有粘度增强剂如, 例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素和其盐、卡波姆 (Carbopol)、聚-(甲基丙烯酸羟乙酯)、聚-(甲基丙烯酸甲氧基乙酯)、聚-(甲基丙烯酸甲氧基乙氧基乙酯)、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、甲基丙烯酸甲酯 (MMA)、明胶、聚乙烯醇、丙二醇、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 500、PEG 600、PEG 700、PEG 800、PEG 900、PEG 1000、PEG 1450、PEG 3350、PEG 4500、PEG 8000 或其组合。

[0188] 在不同的实施方式中,当聚合物被用在凝胶中时,聚合组合物包括大约 10wt% 至大约 90wt% 或大约 30wt% 至大约 60wt% 的聚合物。

[0189] 在不同的实施方式中,凝胶是由合成或天然来源的高分子量生物相容性弹性体聚合物制成的水凝胶。水凝胶所具有的期望特性是对人体内的机械应力,特别是剪切和负载快速反应的能力。

[0190] 获自天然来源的水凝胶特别引入注意,原因是对于体内应用,它们更可能是生物可降解的和生物相容的。合适的水凝胶包括天然的水凝胶,如例如,明胶、胶原、丝、弹性蛋白、纤溶蛋白和多肽来源的聚合物如琼脂和壳聚糖、葡甘露聚糖凝胶、透明质酸、多糖如交联的含羧基多糖,或它们的组合。合成水凝胶包括但不限于从下述形成的那些:聚乙烯醇,丙烯酰胺如聚丙烯酸和聚(丙烯腈-丙烯酸),聚氨基甲酸酯,聚乙二醇(例如,PEG 3350、PEG 4500、PEG 8000),硅氧烷,聚烯烃如聚异丁烯和聚异戊二烯,硅氧烷和聚氨基甲酸酯的共聚物,氯丁橡胶,腈,硫化橡胶,聚(N-乙基-2-吡咯烷酮),丙烯酸酯如聚(甲基丙烯酸 2-羟基乙酯)和丙烯酸酯与 N-乙基吡咯烷酮(pyrolidone)的共聚物、N-乙基内酰胺、聚丙烯腈或其组合。水凝胶材料可以进一步被交联以提供所需要的更大的强度。不同类型的聚氨基甲酸酯的实例包括热塑性或热固性聚氨基甲酸酯、脂族或芳族聚氨基甲酸酯、聚醚氨酯、聚碳酸酯氨酯或硅氧烷聚醚氨酯,或其组合。

[0191] 在不同的实施方式中,并非直接将治疗剂混合到凝胶中,微球体可以分散在凝胶中,该微球体装载有至少一种止痛剂和/或至少一种抗炎剂。在一个实施方式中,提供了用于至少一种 α -2 肾上腺素能受体激动剂的缓释的微球体。而在又一实施方式中,可生物降解的凝胶防止微球体释放至少一种 α 肾上腺素能受体激动剂;微球体因而直到其已经从凝胶中释放才释放至少一种 α 肾上腺素能受体激动剂。例如,凝胶可以在靶组织部位(例如,神经根)周围展开。分散在凝胶中的是多个封装期望的治疗剂的微球体。这些微球体中的某些在从凝胶中释放时降解,因而释放至少一种 α 肾上腺素能受体激动剂。 α 肾上腺素能受体激动剂可以被放置到单独的微球体中并且随后该微球体组合,或活性成分可以首先组合,随后一起放置到微球体中。

[0192] 微球体,非常像流体,可以相当快速地分散,这取决于周围组织类型,并且因此分散至少一种止痛剂和至少一种抗炎剂。在一些实施方式中,微球体的直径在大约 10 微米至大约 200 微米的范围。在一些实施方式中,它们的直径范围为大约 20 至 120 微米。制造微球体的方法包括但不限于溶剂蒸发、相分离和流化床包衣。在一些情况下,这可能是期望的;在另外的情况下,可能更期望将至少一种 α 肾上腺素能受体激动剂牢固约束地保持在明确的靶部位。

[0193] 本发明也可虑了使用粘合凝胶来限制治疗剂的分散。这些凝胶可以在例如椎间盘间隙、脊椎管或周围组织内展开。套管和针

[0194] 本领域技术人员将会意识到,可以使用“套管”或“针”将长效制剂施用到靶部位,所述套管或针可以是药物递送装置例如注射器、枪药物递送装置或任何适合于将药物施用于靶向器官或解剖区的医疗器械的一部分。长效制剂装置的套管或针被设计为对患者的身体和心理损伤最小化。

[0195] 套管或针包括可以由材料如例如聚氨基甲酸酯、聚脲、聚醚(酰胺)、PEBA、热塑性弹性体烯烃、共聚酯和苯乙烯热塑性弹性体、钢、铝、不锈钢、钛、具有高非铁金属含量和低

的铁相对比例的金属合金、碳纤维、玻璃纤维、塑料、陶瓷或其组合制造的管。套管或针可以任选地包括一个或多个锥形区。在不同的实施方式中,套管或针可以有斜面。套管或针也可以具有尖端样式 (tip style),其对于根据植入部位精确治疗患者是至关重要的。尖端样式的实例包括例如,环锯 (Trephine)、库尔南 (Cournand)、气腹针 (威拉士, Veress)、胡伯 (Huber)、塞尔丁格 (Seldinger)、千叶 (Chiba)、弗朗辛 (Francine)、斜线 (Bias)、克劳福德 (Crawford)、偏尖 (deflected tips)、赫斯特德 (Hustead)、柳叶刀或托黑 (Tuohey)。在不同的实施方式中,套管或针也可以是蝶形弯针 (non-coring) 并且具有覆盖其的外壳以避免不希望的针刺。

[0196] 此外,中空套管或针的尺寸将取决于植入的部位。例如,对于胸区,硬膜外隙的宽度仅仅为大约 3-5mm,而对于腰区,硬膜外隙的宽度为大约 5-7mm。因而,在不同的实施方式中,可以针对这些具体的区设计套管或针。在不同的实施方式中,可以使用经椎间孔入路方法 (transforaminal approach),例如沿着发炎的神经根将套管或针插入椎孔间隙和在此部位植入长效制剂,用于治疗病症。一般地,经椎间孔入路方法包括通过椎间孔接近椎间隙。

[0197] 套管或针的长度的一些实例可以包括但不限于,大约 50 至 150mm 的长度,例如,用于小儿硬膜外使用,大约 65mm,用于标准成人,大约 85mm,以及用于肥胖的成人患者,大约 110mm。套管或针的厚度也取决于植入的部位。在不同的实施方式中,厚度包括但不限于,大约 0.05 至大约 1.655。套管或针的规格可以是最宽或最小的直径或在插入人或动物体之间的直径。最宽直径一般为大约 14 号 (gauge),而最小直径为大约 25 号。在不同的实施方式中,套管或针的规格是大约 18 至大约 22 号。

[0198] 在不同的实施方式中,如同长效制剂和 / 或凝胶,套管或针包括剂量放射显影标记,其指示在皮肤下的部位处或附近的位置,以便使用者可以利用多种诊断成像方法中的任一种来精确地定位在该部位处或附近的长效制剂。这样的诊断成像方法包括,例如,X-射线成像或荧光屏检查。这种放射显影标记的实例包括但不限于,钡、磷酸钙和 / 或金属珠或金属颗粒。

[0199] 在不同的实施方式中,套管或针可以包括通过超声、荧光屏检查、X-射线或其它成像技术能够显现的透明或半透明部分。在这种实施方式中,透明或半透明部分可以包括不透射线的材料或超声响应图像 (ultrasound responsive topography),相对于没有该材料或图像的情况其增加了针或套管的对比。灭菌

[0200] 长效制剂和 / 或施用药物的医疗器械是可灭菌的。在不同的实施方式中,长效制剂的一种或多种成分和 / 或施用药物的医疗器械在最后包装中的最终消毒步骤中通过辐射灭菌。与诸如无菌处理的过程——其要求单个产品成分单独灭菌并且在无菌环境中装配最后包装——相比,产品的最终消毒提供了更大的无菌保证。

[0201] 一般而言,在不同的实施方式中, γ 辐射被用于最终消毒步骤,所述 γ 辐射包括利用来自深深穿入装置中的 γ 射线的电离能。 γ 射线在杀死微生物方面非常有效,它们既没有留下残余也没有足够的能量赋予装置放射能。当装置在包装中时,可以使用 γ 射线,并且 γ 灭菌不需要高压或真空条件,因而,不强调包装密封和其它部分。此外, γ 辐射消除了对于可透性包装材料的需要。

[0202] 在不同的实施方式中,电子束 (e-束) 辐射可以用于对装置的一个或多个组件进

行灭菌。E-束辐射包括电离能的形式,其一般以低穿透和高剂量率为特征。E-束辐射类似于 γ 处理,原因在于其在接触时改变了不同的化学和分子键,包括微生物的生殖细胞。产生用于e-束灭菌的束是集成的、高度充电的电子流,所述电子流由电流的加速和转化产生。E-束灭菌可以在例如长效制剂包括在凝胶中时使用。

[0203] 其它方法也可以用于对长效制剂和/或装置的一个或多个组件进行灭菌,其包括但不限于,气体灭菌如例如,用环氧乙烷或蒸汽灭菌。试剂盒

[0204] 在不同的实施方式中,提供了试剂盒,其包括其它部分和长效制剂长效制剂和/或组合的医疗器械,它们被组合在一起用于植入长效制剂(例如,丸剂)。试剂盒可以包括在第一室中的长效制剂装置。第二室可以包括保持长效制剂的罐和用于局部化药物递送所需要的任何其它器具。第三室可以包括手套、消毒盖布、伤口敷料和其它用于保持植入过程无菌的程序性供应品,以及用法说明册。第四室可以包括另外的套管和/或针。第五室可以包括用于放射成像的试剂。每个工具可以单独包装在经辐射灭菌的塑料袋中。试剂盒的盖子可以包括植入程序的说明,并且透明的塑料盖可以放置在室上以保持无菌。施用

[0205] 在不同的实施方式中, α 肾上腺素能受体激动剂可以肠胃外施用。如本文所用,术语“肠胃外”是指施用的方式,其通过胃肠道,并且包括例如,局部的静脉内、肌肉内、连续地或间歇地输注、腹膜内、胸骨内、皮下、手术中、鞘内、椎间盘内(intradiscally)、脊椎盘周围(peridiscally)、硬膜外、脊柱周围(perispinally)、关节内注射或其组合。

[0206] 肠胃外施用可以另外包括,例如,通过脊柱附近的套管局部施用药物组合物(例如, α 肾上腺素能受体激动剂)的输注泵,可以插入靶部位处或附近的可植入迷你泵,可以每小时持续释放或以间断的一丸剂量释放一定量的组合物的可植入控释装置或缓释递送装置。适合使用泵的一个实例是**SynchroMed®**(Medtronic, Minneapolis, Minnesota)泵。这种泵具有三个密封的室。一个室包含电子模块和电池。第二室含有蠕动泵和长效制剂。第三个室包含惰性气体,其提供将药物组合物压入蠕动泵中所需要的压力。为了填充泵,注射药物组合物通过储库填充口到可膨胀的储库。惰性气体对储库产生压力,该压力迫使药物组合物通过滤器并进入到泵室中。然后,将药物组合物从泵室泵出装置外并进入导管,这将引导其在靶部位沉积。药物组合物的递送速率由微处理器控制。这允许泵用于在具体的时间或在递送之间设定的时间间隔持续递送相似或不同量的药物组合物。

[0207] 潜在的适用于本文描述的方法的药物递送装置包括但不限于例如下列描述的那些:美国专利号 6,551,290(转让给 Medtronic,全部公开通过引用并入)——其描述了用于靶特异性药物递送的医学套管;美国专利号 6,571,125(转让给 Medtronic,全部公开通过引用并入)——其描述了用于可控地释放生物学活性剂的可植入医疗器械;美国专利号 6,594,880(转让给 Medtronic,全部公开通过引用并入)——其描述了用于递送治疗剂至机体内选择部位的实质内输注套管系统;和美国专利号 5,752,930(转让给 Medtronic,全部公开通过引用并入)——其描述了用于输送相同体积的药剂至间隔部位的可植入套管。在不同的实施方式中,泵可以利用下述进行改装:具有反馈调节递送的可预编程的可植入装置、用于控制化学品释放的微储库渗透性释放系统、用于递送液体药剂的小的轻质装置、可植入微型输注装置、可植入陶瓷阀泵组件或具有可塌陷(collapsible)流体室的可植入输注泵。**Alzet®**渗透泵(Durect Corporation, Cupertino, California)也可以以多种尺寸、泵速率和持续时间得到,适合用于描述方法。在不同的实施方式中,提供了递送治疗剂

到患者手术部位的方法。例如,可植入的**Alzet**[®]渗透泵在持续的基础上局部递送 α 激动剂至靶组织部位(例如,**Alzet**[®]渗透泵允许在坐骨神经附近的鞘内以微克/hr 持续输注递送 α 激动剂)。

[0208] 本申请的方法包括将套管插入在靶组织部位(例如,突出的盘)处或附近,将长效制剂植入在患者皮肤下面的靶部位,并将凝胶刷擦、滴注、喷射、注射或涂敷在靶部位,以保持或使长效制剂粘附到该靶部位。在这种方式中,长效制剂远离靶部位的不需要的长效制剂移动得以减少或去除。

[0209] 在不同的实施方式中,因为 α 肾上腺素能受体激动剂被局部施用,治疗有效的剂量可以小于其它途径(口服、局部等)施用的剂量。例如,从长效制剂递送的药物剂量可以是例如,小于口服剂量或可注射剂量的 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 99.9%。从而,可以减少或消除系统性副作用,如例如,肝转氨酶升高、肝炎、肝衰竭、肌病、便秘等。

[0210] 在不同的实施方式中,为了将长效制剂分散在其中的凝胶施用到期望的部位,首先,套管或针可以插入穿过皮肤和软组织向下到靶组织,并且在靶部位处或附近施用(刷涂、滴注、喷射、注射或涂敷等)凝胶。在长效制剂与凝胶分开的那些实施方式中,首先,套管或针可以插入穿过皮肤和软组织向下到注射部位,可以将一个或多个凝胶基层(一层或多层)施用给靶部位。在施用一个或多个基层(一层或多层)之后,长效制剂可以植入在基层(一层或多层)之上或之中,以便该凝胶能够将长效制剂保持在合适的地方或减少移动。如果需要,随后的凝胶层或多个凝胶层可以被施加在长效制剂上,以便包围该长效制剂并且进一步将其保持在合适的位置。可选地,长效制剂可以首先植入,然后将凝胶放置(例如,刷涂、滴注、注射或涂敷等)在长效制剂的周围以将其保持在适当的位置。通过使用凝胶,可以在对患者最小身体和心理伤害的情况下实现准确和精确的长效制剂植入。凝胶也避免了将长效制剂缝合到靶部位的需要,这降低了对患者的身体和心理伤害。

[0211] 在不同的实施方式中,当靶部位包括脊柱区时,一部分流体(例如,脊髓液等)可以首先通过套管或针从靶部位收回,然后施用(例如,放置、滴注、注射或植入等)长效制剂。靶部位将重新水合(例如,重新装满流体)并且这种水环境将使药物从长效制剂中释放。

[0212] 至少一种 α 肾上腺素能受体激动剂制剂可以用于形成不同的药物制剂(例如,长效制剂、可注射制剂等)。药物制剂可以形成在合适的药学载体——其可以是固体或液体——中,并与该合适的药学载体一起施用,并且根据需要在适当形式放置,用于肠胃外或其它施用。如普通技术人员知道的,已知的载体包括但不限于水、盐水溶液、明胶、乳糖、淀粉、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂醇(sicaryl alcohol)、滑石、植物油、苯甲醇、树胶、蜡、丙二醇、聚(亚烷基)二醇(polyalkylene glycol)和其他已知的载体。

[0213] 另一实施方式提供了用于治疗患有疼痛和/或炎症的哺乳动物的方法,所述方法包括在靶部位(例如,突出的椎间盘)或其附近给予治疗上有效量的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂。至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂例如可以作为长效制剂被局部给予靶组织部位。

[0214] 在一些实施方式中,治疗上有效的剂量(例如 α -肾上腺素能受体激动剂剂量)和释放率曲线足以减轻源自一个或多个退化的椎间盘的炎症和/或疼痛至少一天的期间,

例如 1-90 天、1-10 天、1-3 天、3-7 天、3-12 天 ;3-14 天、7-10 天、7-14 天、7-21 天、7-30 天、7-50 天、7-90 天、7-140 天、14-140 天、3 天至 135 天、3 天至 150 天或 3 天至 6 个月。

[0215] 在一些实施方式中,至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂的一部分作为单次给药剂量在靶组织施用,以提供 α -肾上腺素能受体激动剂的速释。

[0216] 在一些实施方式中,存在一种用于治疗炎症的包含有效量的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂的组合物,该组合物能够局部施用于靶组织部位。举例而言,它们可以被局部施用于孔脊柱 (foraminal spine)、硬膜外腔或脊髓的鞘内空隙。示例性给药途径包括但不限于导管药泵、一种或多种局部注射、聚合物释放或其组合。

[0217] 在一些实施方式中,至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂被肠胃外给予,例如通过注射。在一些实施方式中,注射是鞘内的,其是指注射进入脊椎管中(脊髓周围的鞘内空隙)。注射也可以是进入肌肉或其它组织中。在其它实施方式中, α -肾上腺素能受体激动剂通过在手术期间放置到开放的患者腔内而被施用。

[0218] 在一些实施方式中,制剂可在手术时植入手术部位中。活性成分然后可以从长效制剂经由扩散以持续的方式在一段时间期间内释放,例如手术后 3-15 天、5-10 天或 7-10 天,以便解决源自退行性椎间盘疾病的疼痛和 / 或炎症。在一些实施方式中,活性成分可以为如上讨论的慢性疾病 / 状况提供更长的疼痛和 / 或炎症缓解持续时间,其中一种或多种药物的释放可达 6 个月或 1 年(例如,90、100、135、150、180 天或更长),所述疼痛和 / 或炎症由退行性椎间盘疾病引发。

[0219] 在一些实施方式中,在长效制剂被施用于靶组织部位之后 3 至 12 天、5 至 10 天或 7 至 10 天的期间,相对于在长效制剂中装载的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂的总量,长效制剂可释放 5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 99% 的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,活性成分可以为如上讨论的慢性疾病 / 病症提供更长的疼痛和 / 或炎症缓解持续时间,其中一种或多种药物的释放可达 6 个月或 1 年(例如,90、100、135、150、180 天或更长)。

[0220] 在各种实施方式中,提供在了用于在需要治疗的患者中减轻、预防或治疗疼痛和 / 或炎症的可植入长效制剂,所述可植入长效制剂包含治疗上有效量的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐,该长效制剂在皮肤下面的部位是可植入的,以减轻、预防或治疗由退行性椎间盘疾病引发的疼痛和 / 或炎症,其中所述长效制剂 (i) 包含一个或多个速释层(一层或多层),其能够在可达 48 小时的第一期间内释放相对于在长效制剂中装载的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐的总量而言为大约 5% 至约 20% 的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐,和 (ii) 一个或多个缓释层(一层或多层),其能够在可达 3 天至 6 个月的随后期间内释放相对于在长效制剂中装载的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐的总量而言为大约 21% 至约 99% 的 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

[0221] 举非限定性实例来说,靶组织可以包括肌肉、韧带、腱、软骨、椎间盘、脊神经根附近的脊椎孔间隙 (spinal foraminal space)、小面 (facet) 或脊椎管中至少一种。同样举例来说,炎症可以与矫形外科或脊柱手术或其组合有关。进一步举例来说,手术可以包括关节镜手术、团块切除、突出的椎间盘修复、脊柱融合术、胸手术、颈手术或腰手术、盆腔手术

或其组合。在一些实施方式中,活性成分可以为如上讨论的慢性疾病 / 病症提供更长的疼痛和 / 或炎症缓解持续时间,其中一种或多种药物的释放可达 6 个月或 1 年(例如,90、100、135、150、180 天或更长)。退行性椎间盘疾病

[0222] 人类的脊柱由 26 块相连的椎骨形成。这些椎骨的每一块通过椎间盘与任何相邻的椎骨分隔开,所述椎间盘起缓冲震动和防止每个椎骨直接撞击在另一椎骨上的作用。在每一椎间盘的中心是包含蛋白聚糖的髓核。在髓核周围是称为纤维环的外环。

[0223] 退行性椎间盘疾病是指任何涉及椎间盘退化的脊柱的一般退行性状况。椎间盘退化通常与疼痛症状有关并且可以导致炎症和神经病理性疼痛,例如脊柱狭窄、脊椎前移以及后滑脱 (retrolisthesis)。

[0224] 与老化过程有关的椎间盘退化一般与脊柱椎间盘髓核的蛋白聚糖的丧失以及椎间盘缓冲椎骨间震动能力的降低有关。尽管一些患病的患者可能不显示症状,但是许多患病的患者遭受慢性背疼和 / 或腿疼。与椎间盘退化有关的疼痛可以使人变得虚弱并且可以大大降低患者的生活质量。

[0225] 如本文所用,“退行性椎间盘疾病”表示导致椎间盘退化的任何状况,包括但不限于,由疾病、物理冲击、机械磨损、病原体或自身免疫反应引起的状况。

[0226] 退行性椎间盘疾病可以发生在脊柱的任何地方,如颈椎(颈)、胸椎(在胸部后面的背的部分)、腰椎(下背部)和骶椎(与不移动的骨盆相连的部分)。在本文要求保护的实施方式中,长效制剂可以植入在一个或多个退化的椎间盘处或附近,例如,在颈、胸、腰和 / 或骶椎处。

[0227] 在一些实施方式中,退行性椎间盘疾病可以包括椎间盘突出。如本文所用,“椎间盘突出”包括超出椎间盘隙限度的椎间盘材料的局部移位。椎间盘材料可以是髓核、软骨、断裂的骨突骨 (fragmented apophyseal bone)、环状组织或其任何组合。椎间盘材料的移位可以对传出脊神经 (exiting spinal nerve) 造成压力和 / 或引起炎症反应,导致神经根病、虚弱、麻痹和 / 或在臂或腿中的麻刺感。神经根病是指影响脊神经根的任何疾病。

[0228] 椎间盘突出可以导致这样的状况,如坐骨神经痛、压迫神经、椎间盘性背痛、椎间孔狭窄、夹痛的神经 (pinched nerve)、压迫性神经病、慢性神经痛、感觉和 / 或运动神经病、麻痹或虚弱等。因而,本申请的长效制剂可以用于治疗这些疾病和 / 或状况。

[0229] 在一些实施方式中,椎间盘突出包括纤维环的破裂,内部椎间盘材料(髓核)挤出、突出、凸出、迁移和 / 或再突出穿过该纤维环。有时,盘挤出可以移位很多以致于其与母盘失去连续性。当这种情况发生时,该挤出被称为死骨形成(隔绝)。因而,本申请的长效制剂可以用于治疗破裂、突出、凸出、挤出、再突出和迁移、断裂和 / 或隔绝的髓核。

[0230] “迁移的椎间盘或断裂的椎间盘”是指椎间盘材料移位,远离材料挤出穿过的环的开口。有时迁移的片段将会被隔离。例如,髓核可以迁移而远离突出的椎间盘,从而在脊柱的不同位置中具有可以导致夹痛神经或椎管狭窄的隔离。

[0231] 一般而言,大多数退行性椎间盘疾病发生在脊柱的腰部区。腰椎间盘突出发生的频率是颈椎间盘突出发生的 15 倍,并且其是下背部疼痛的最常见的原因之一。颈椎间盘患病的时间占 8%,而上至中背部(胸)椎间盘患病的时间仅占 1-2%。有时退行性椎间盘疾病可以导致压迫脊柱的神经根,产生非常痛苦的神经学症状。神经根(从脊髓分支出的大神经)可被压迫,导致神经学症状,如感觉或运动变化。例如,髓核的突出通常伴随着处于

坐位时加重的下背部疼痛以及发散至下肢末端的疼痛。例如,坐骨神经痛中的发散疼痛通常被描述为迟钝、强烈或尖锐的疼痛,伴随着间歇性尖锐的电击感觉、麻痹和麻刺感、各自的神经根的运动或感觉障碍和 / 或反射异常。

[0232] 在一些实施方式中,通过将包含 α 肾上腺素能受体激动剂(例如,可乐定)植入在椎间盘突出——其中髓核挤出、突出或迁移出环——处或附近(例如,在 5cm 之内),在 α 肾上腺素能受体激动剂流出长效制剂时,其可以减少与椎间盘突出有关的疼痛和 / 或炎症。在一些实施方式中, α 肾上腺素能受体激动剂可以使髓核的再吸收增强并且减少髓核突出的大小和体积。在一些实施方式中,髓核突出的大小被减小并且再吸收被增强大约 15-20%、20-25%、25-30%、30-35%、35-40%、45-50%、55-60%、65-70%、75-80%、85-90% 或 95-100%,或突出的椎间盘完全消退。

[0233] 在一些实施方式中,通过施用 α 肾上腺素能受体激动剂,正常的髓核自发再吸收的再吸收增强可以发生,高于不用 α 肾上腺素能受体激动剂治疗的正常自发髓核再吸收发生量的 15-20%、20-25%、25-30%、30-35%、35-40%、45-50%、55-60%、65-70%、75-80%、85-90% 或 95-100%。例如,有时,没有治疗时,突出的髓核通过自身自发地再吸收。这一般需要大约 6 个星期至 8 个星期。在本申请的一些实施方式中,通过将 α 肾上腺素能受体激动剂施用在椎间盘突出处或附近,髓核的再吸收将被增强或增加,以便该突出的治愈快于没有进行任何治疗的治愈。

[0234] 在一些实施方式中,通过将长效制剂植入在椎间盘突出处或附近,髓核突出的大小和 / 或体积减少了 1/5、1/4、1/3、1/2、2/3、3/4 或全部。例如,长效制剂可以植入在突出内部,距离椎间盘突出 0.01cm、0.1cm、0.5cm、1cm、2cm、3cm、4cm、5cm,并且在一定的期间内(例如,3 天至 6 个月,3 天至 8 个星期或 6 个星期至 3 个月),大小和 / 或体积将减少 1/5、1/4、1/3、1/2、2/3、3/4 或全部。

[0235] 在一些实施方式中, α 肾上腺素能受体激动剂(例如,可乐定)将会逆转、减少和 / 或抑制椎间盘突出的进程和 / 或严重性,或减少椎间盘突出的一个或多个症状(例如,疼痛、麻痹、麻刺感、运动或感觉障碍等)的严重性。

[0236] 在一些实施方式中,可以通过患者的体征和症状的改善(例如,背痛、麻痹减少等)临床确定椎间盘突出的减少。在一些实施方式中,可以通过诊断测试如例如,X-射线、CT、MRI、脊髓 X 光造影检查、肌电图、神经传导研究等,测量髓核减少的尺寸和 / 或体积,确定椎间盘突出的减少。

[0237] 在一些实施方式中,提供了在需要的患者中治疗退化的椎间盘的方法,所述方法包括将一个或多个包含治疗有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂的生物可降解长效制剂施用在退化的椎间盘处或附近,其中,所述一个或多个生物可降解长效制剂能够在至少 3 天至 6 个月的时间内释放有效量的 α 肾上腺素能受体激动剂。

[0238] 仅仅为了说明的目的,图 1A 图解了包括椎间盘 20a 的退行性椎间盘疾病的实例。椎间盘 20a 由两部分组成:纤维环 22a 和髓核 24a。髓核 24a 是由纤维环围绕的内部凝胶状物质。其分配放置在盘 20a 上的机械负载,而纤维环 22a 提供了结构完整性并且将髓核 24a 限制到特定的脊椎区。纤维环 22a 被设计具有排列在称为髓板的同心层中的纤维软骨和纤维组织。当从髓核移动到外围时,纤维环组织变得更致密、更坚韧、较少弹性、较少流动和更多的韧带,直到到达最远的层。其中,组织实质上变成了强硬的囊韧带。纤维环 22a 可

以随年龄变弱和退化,并且可以开始撕裂。如图 1A 所示,纤维环的缺陷称为环撕裂,22a 允许处于早期的髓核凸出或突出 26。随着时间前进和椎间盘退化,如图 1B 中所示,其通常导致纤维环 22a 和 22b 的完全破裂 28。突出的 20a 或破裂的 20b 压迫椎管并且施加压力在穿过盘 20a、20b 的神经根上,引起下背部疼痛。此外,髓核 24a 包含大量能够兴奋感觉神经或增加感觉神经的兴奋性的物质,如前列腺素 E、组胺样物质、乳酸和多肽胺。这些物质可以通过环撕裂 28 逸出,增加下背部疼痛、坐骨神经痛或导致分散性腿痛。此外,环撕裂 25a 和 25b 使纤维组织生长在撕裂中,这增加了疼痛和 / 或炎症。

[0239] 包含 α 肾上腺素能受体激动剂的长效制剂可以植入在椎间盘突出处或附近。例如在环撕裂处或附近(例如在其内 1cm)。这将减少与突出的椎间盘有关的疼痛和 / 或炎症。

[0240] 图 2 图解了在纤维环 32 中具有环撕裂 34a 和 34b、显示为椎间盘 30 的退行性椎间盘疾病的实例。然而,该椎间盘没有破裂,因为由于长效制剂的植入,在此阶段髓核 31 被包含。长效制剂 10 被递送(使用活塞 37,经由注射器 36 通过针 38)到与撕裂 34a 和 34b 相邻的组织中。长效制剂可以注射到组织内缺陷的大约 1cm、2cm 或 5cm 或 10cm 处,其中,长效制剂将锁定相邻组织 39,并且该长效制剂将在环撕裂 34a 和 34b 处或附近。在这种方式中,可以实现药物的靶向递送。

[0241] 在一些实施方式中,长效制剂递送到突出越近,核髓再吸收的增强发生得越多,并且椎间盘突出减少的越多。“减少的椎间盘突出”是指施用组合物以使椎间盘突出的数目、椎间盘突出的程度(例如,面积)和 / 或椎间盘突出的严重性(例如,厚度、体积)相对于没有这种施用时会发生的椎间盘突出的数目、程度和 / 或严重性减少。在不同的实施方式中,减少椎间盘突出可以是方案的一部分,并且也可以包括进行操作(例如,随后的手术以减少椎间盘突出)。组合物或操作可以抑制在椎间盘突出促进刺激后的椎间盘突出的形成,可以抑制椎间盘突出的发展,和 / 或可以抑制椎间盘突出的复发。在一些实施方式中,减少椎间盘突出包括减少椎间盘突出的体征和 / 或症状,包括与椎间盘突出有关的疼痛和 / 或炎症的减少。

[0242] “预防椎间盘突出”是指在椎间盘突出形成之前施用治疗组合物,以降低响应特定的损伤、刺激或状况而形成椎间盘突出的可能性。在不同的实施方式中,预防椎间盘突出可以是方案的一部分,并且也可以包括进行操作(例如,减少椎间盘突出的手术)。将会意识到,“预防椎间盘突出”不要求椎间盘突出形成的可能性被降低到零。相反,“预防椎间盘突出”是指在特定损伤或刺激后椎间盘突出形成的可能性在临床上显著降低,例如,响应特定的椎间盘突出促进损伤、状况或刺激的椎间盘突出的发生或数目在临床上显著降低。

[0243] “治疗椎间盘突出”是指施用这样的组合物,其逆转(完全地或部分地)、减轻、减少和 / 或抑制椎间盘突出的进程和 / 或严重性,或减少复发性椎间盘突出复发的可能性和 / 或严重性。“治疗椎间盘突出”也指施用这样的组合物,其逆转、减轻、减少、抑制椎间盘突出的一种或多种症状(例如,疼痛、麻痹、麻刺感、炎症、坐骨神经痛等)的发展,或减少椎间盘突出的一种或多种症状(例如,疼痛、麻痹、麻刺感、炎症、坐骨神经痛等)复发的可能性和 / 或严重性。在不同的实施方式中,治疗椎间盘突出可以是方案的一部分,并且也可以包括进行操作(例如,减少椎间盘突出的手术)。因而,“治疗椎间盘突出”包括在损伤或刺激后椎间盘突出(一个或多个)已经形成时施用治疗组合物和 / 或操作。

[0244] 术语“疼痛”包括疼痛的伤害性知觉和感觉,使用疼痛分数 (pain scores) 和其它本领域熟知的方法,都能够客观和主观地评价两者。通过本文公开的方法和组合物可减少、可预防或可治疗的疼痛的示例性类型包括但不限于下背部疼痛,关节面疼痛,颈疼,腿疼,神经根疼痛,臂、颈、背、下背部、腿的神经性疼痛,或由椎间盘或脊柱手术引起的相关疼痛分布。

[0245] 如上所述,虽然已经示出了脊椎部位,但是长效制剂可以被递送至皮肤下的任何部位,包括但不限于,肌肉、韧带、腱、软骨、椎间盘、椎孔间隙、神经根附近、关节面或椎管至少之一。

[0246] 在一些实施方式中,为了治疗退行性椎间盘疾病和 / 或关节面疼痛,包含 α 肾上腺素能受体激动剂 (例如,可乐定) 的长效制剂可以被局部植入在炎症和 / 或疼痛部位处或附近,并且该长效制剂将释放可乐定至少一天到至少 6 至 12 个月。

[0247] 在一些实施方式中, α 肾上腺素能受体激动剂 (例如,可乐定) 可以被施用在脊柱关节面处或附近。关节面是在脊柱的每段处提供稳定性并帮助指导运动的小关节。关节面可以由于脊柱的关节炎、背损伤或对背的机械应力、和 / 或在关节面处的炎症而变得疼痛。长效制剂可以被植入在颈 (颈)、胸 (上背部) 和 / 或腰 (下背部) 关节面处或附近,以治疗、减少和 / 或预防背痛和 / 或炎症。例如,包含 α 肾上腺素能受体激动剂的长效制剂可以被植入在患病的关节面处或附近 (例如,在大约 5cm 之内,或在大约 2cm 之内或在 0.1cm 之内)。在这种方式中,提供了关节面的局部治疗。

[0248] 通过将长效制剂中的 α 肾上腺素能受体激动剂 (例如,可乐定) 局部施用在疼痛或炎症部位 (例如,脊柱部位、退行性椎间盘、环、关节面等) 处或附近,可以在延长的期间内有效减少、预防或治疗退行性椎间盘疾病和 / 或关节面疼痛。长效制剂可以在如下期间内释放 α 肾上腺素能受体激动剂:1-90 天、1-10 天、1-3 天、3-7 天、3-12 天;3-14 天、7-10 天、7-14 天、7-21 天、7-30 天、7-50 天、7-90 天、7-140 天、14-140 天、3 天至 135 天、3 天至 150 天或 3 天至 6 个月。

[0249] 在一些实施方式中,所述至少一种 α 肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐被包封在多个包括悬浮在凝胶中的微粒、微球、微胶囊和 / 或微纤维的长效制剂中。

[0250] 在一些实施方式中,提供了抑制需要治疗的患者中源自退行性椎间盘疾病的疼痛和 / 或炎症的方法,所述方法包括在手术之前、期间或之后向位于皮肤之下的靶组织部位递送包含治疗上有效量的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受盐的一种或多种生物可降解长效制剂,其中所述长效制剂在 3 天至 6 个月的期间内释放有效量的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

[0251] 在一些实施方式中,提供了用于预防或治疗需要治疗的患者中的疼痛和 / 或炎症的可植入长效制剂,所述可植入长效制剂包含治疗上有效量的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐,所述长效制剂可植入在皮肤下面的部位以预防或治疗炎症,其中所述长效制剂在 33 天至 6 个月的期间内释放有效量的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。

[0252] 在一些实施方式中,提供可植入长效制剂,其中所述长效制剂 (i) 包含一个或多个速释层 (一层或多层),其在皮肤之下的部位处释放单次给药剂量的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐,和 (ii) 一个或多个缓释层 (一层或多层),其在 3

至 12 天或 5 至 10 天或 7 至 10 天或 3 天至 6 个月的期间内释放有效量的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐。举例来说,在长效制剂中,所述一个或多个速释层(一层或多层)可以包含聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA),以及所述一个或多个缓释层(一层或多层)可以包括聚交酯(PLA)。制备方法

[0253] 在各种实施方式中,包含活性成分(例如 α -激动剂)的长效制剂可以通过将生物相容性聚合物和治疗上有效量的活性成分或其药学上可接受的盐结合并由该组合物形成可植入长效制剂来制备。

[0254] 多种技术可用于从生物相容性聚合物(一种或多种)、治疗剂(一种或多种)和任选的材料形成至少一部分长效制剂,其包括溶剂加工技术和/或热塑加工技术(thermoplastic processing techniques)。在使用溶液加工技术时,通常选择含有一种或多种溶剂种类的溶剂体系。该溶剂体系通常是至少一种感兴趣组分例如,生物相容性聚合物和/或治疗剂的优良溶剂。构成溶剂体系的具体溶剂种类也可以基于包括干燥速率和表面张力在内的其它特征进行选择。

[0255] 溶液加工技术包括溶剂浇铸技术、旋涂技术、网纹涂布技术(web coating techniques)、溶剂喷涂技术、浸渍技术、涉及经由机械悬浮——包括空气悬浮(例如流化涂布)——进行涂布的技术、喷墨技术和静电技术。适当的情况下,可以重复或组合如上所列的那些技术,以便构建长效制剂而获得期望的释放率和期望的厚度。

[0256] 在各种实施方式中,组合含有溶剂的溶液和生物相容性聚合物,并使其置于期望大小和形状的模式内。这样,可以形成聚合区,其包括阻挡层、润滑层等。如果需要,溶液可以进一步包含一种或多种下述物质:其它治疗剂(一种或多种)和其它任选的添加剂诸如射线照相剂(一种或多种)等,其处于溶解或分散形式。在去除溶剂之后,这产生了含有这些种类的聚合物基体区。在其它实施方式中,将含有溶剂与溶解或分散的治疗剂的溶液施用事先存在的聚合区,其可以利用多种技术形成,所述技术包括溶液加工和热塑加工技术,由此治疗剂被渗入聚合区中。

[0257] 用于形成长效制剂或其部分的热塑加工技术包括模塑技术(例如,注射成型、旋转模塑等)、挤压技术(例如,挤压、共挤压、多层挤压等)和浇铸。

[0258] 按照各种实施方式的热塑加工包括在一个或多个阶段将生物相容性聚合物(一种或多种)和一种或多种下述物质混合或配合:活性成分(例如 α -激动剂)、任选的其它治疗剂(一种或多种)、射线照相剂(一种或多种)等。然后将得到的混合物成形为可植入长效制剂。混合和成形操作可以利用本领域中用于此类目的的任何常规装置进行。

[0259] 在热塑加工期间,存在着治疗剂(一种或多种)发生降解的可能性,这是由于例如与此类加工相关的升高的温度和/或与机械剪切。例如,一些治疗剂在常规热塑加工条件下可经历重大的降解。因此,加工优选在改良的条件下进行,这些条件预防治疗剂(一种或多种)发生重大降解。尽管应当理解,在热塑加工期间一些降解可能是不可避免的,但是降解通常限于 10% 或更少。属于在加工期间可以被控制以避免治疗剂(一种或多种)重大降解的加工条件之列的是温度、施加的剪切速率、含有治疗剂的混合物的停留时间以及混合高分子材料和治疗剂(一种或多种)的技术。

[0260] 将生物相容性聚合物和治疗剂(一种或多种)以及任意其它添加剂混合或配合以形成其基本均匀的混合物可以用本领域已知的并且常规用于混合高分子材料和添加剂的

任何装置进行。

[0261] 在采用热塑性材料时,聚合物熔体可以通过加热生物相容性聚合物来形成,该生物相容性聚合物可以与各种添加剂(例如治疗剂(一种或多种)、无活性成分等)混合形成混合物。进行该操作的一种普通方法是向生物相容性聚合物(一种或多种)和添加剂(一种或多种)的混合物施加机械剪切。可以以此种方式混合生物相容性聚合物(一种或多种)和添加剂(一种或多种)的装置包括装置诸如单螺杆压出机、双螺杆压出机、班伯里密炼机、高速混合机、罗斯釜(ross kettles)等。

[0262] 如果需要(例如,防止治疗剂的重大降解,以及其它),任意生物相容性聚合物(一种或多种)和各种添加剂可以在最终热塑性混合和成形工艺之前预混合。

[0263] 例如,在各种实施方式中,生物相容性聚合物与射线照相剂(例如,不透射线剂)在将导致治疗剂重大降解——如果其存在的话——的温度和机械剪切条件下预配合。这种预配合材料然后与治疗剂(例如, α -激动剂)在较低温度和机械剪切的条件下混合,并且得到的混合物被成形为含有活性成分的长效制剂。相反地,在另一实施方式中,生物相容性聚合物可以与治疗剂在降低的温度和机械剪切条件下预配合。这种预配合材料然后与例如不透射线剂同样在降低的温度和机械剪切条件下混合,并且得到的混合物被成形为长效制剂。

[0264] 用于获得生物相容性聚合物和治疗剂及其它添加剂的混合物的条件将取决于很多因素,其包括例如特定的生物相容性聚合物(一种或多种)和所使用的添加剂(一种或多种)以及所使用的混合装置的类型。

[0265] 作为实例,不同的生物相容性聚合物通常将软化以便于在不同温度下的混合物。例如,当形成包含 PLGA 或 PLA 聚合物、不透射线剂(例如碱式碳酸铋)和易于由于热和/或机械剪切而降解的治疗剂(例如可乐定)的长效制剂时,在各种实施方式中,PGLA 或 PLA 可以与不透射线剂在例如约 150°C 至 170°C 的温度下预混合。治疗剂然后与该预混合成分结合,并在充分低于 PGLA 或 PLA 成分典型的温度和机械剪切条件下经历进一步的热塑加工。例如,当使用压出机时,筒温度、体积输出通常被控制,以限制剪切并因此防止治疗剂(一种或多种)的重大降解。例如,治疗剂和预混合成分可与预混合成分利用双螺杆压出机在充分低的温度(例如,100-105°C)下并使用充分降低的体积输出(例如,小于全部容量的 30%,这通常对应于小于 200cc/min 的体积输出)进行混合/配合。应当注意,这种加工温度充分在一些活性成分的熔点之下,诸如抗炎剂和止痛剂(例如可乐定),原因在于在这些温度或其上进行的处理将导致重大的治疗剂降解。此外还要注意,在一些实施方式中,加工温度将在组合物内的包括治疗剂在内的所有生物活性化合物的熔点之下。配合后,得到的长效制剂同样在降低的温度和剪切下被成形为期望的形状。

[0266] 在其它实施方式中,生物可降解聚合物(一种或多种)和一种或多种治疗剂利用非热塑技术进行预混合。例如,生物相容性聚合物可以溶解在含有一种或多种溶剂种类的溶剂体系中。任何需要的试剂(例如,不透射线剂、治疗剂或不透射线剂和治疗剂两者)也可以溶解或分散在该溶剂体系中。然后将溶剂从得到的溶液/分散体中去除,形成固体材料。如果需要,得到的固体材料然后可以被制粒用于进一步的热塑加工(例如,挤出)。

[0267] 作为另一实例,治疗剂可以溶解或分散在溶剂体系中,其然后被施加至预存在的长效制剂中(该预存在的长效制剂可以利用包括溶液和热塑加工技术在内的多种技术形

成,并且其可以包括多种添加剂,包括不透射线剂和 / 或粘度增强剂),由此治疗剂被渗透到长效制剂上或其中。如上,如果需要,得到的固体物质然后可以被制粒用于进一步加工。

[0268] 通常,挤出工艺被用于形成包含生物相容性聚合物(一种或多种)、治疗剂(一种或多种)和不透射线剂(一种或多种)的长效制剂。也可以使用共挤出,其是可以被用于生产包含相同或不同层或区域(例如,包含一个或多个聚合物基体层或区域的结构,所述聚合物基体层或区域具有流体渗透性,以允许速释和 / 或缓释)的成形工艺。多区长效制剂也可以通过其它加工和成形技术诸如共注入或顺序注射成型技术形成。

[0269] 在各种实施方式中,冷却可从热塑加工形成的长效制剂(例如,丸剂、条等)。冷却工艺的实例包括空气冷却和 / 或浸入冷却浴中。在一些实施方式中,水浴用于冷却挤出的长效制剂。然而,在使用水溶性治疗剂诸如活性成分时,浸入时间应当保持最小,以避免治疗剂不必要地损失到浴中。

[0270] 在各种实施方式中,在离开水浴后通过使用环境或温空气喷射立刻去除水和水分也将阻止药物在长效制剂表面的重结晶,因此控制或最小化植入或插入后高药物剂量的“初始爆发”或“单次给药剂量”,如果这是不期望的释放曲线的话。

[0271] 在各种实施方式中,长效制剂可以通过混合或喷射药物与聚合物然后将长效制剂模制成期望形状来制备。在各种实施方式中,使用活性成分并与 PLGA 或 PEG550 聚合物混合或喷射,得到的长效制剂可以通过挤压和干燥形成。

[0272] 长效制剂也可以通过组合生物相容性聚合物和治疗上有效量的至少一种 α -肾上腺素能受体激动剂或其药学上可接受的盐并从该组合物形成可植入长效制剂来制备。

[0273] 现在已经概括地描述了本发明,通过参考下述实施例的下述内容,可以更容易地理解本发明,这些实施例通过例证的方式提供并且并非意图限定本发明,除非明示之外。

[0274] 实施例

[0275] 下面的实施例显示了一些特别有利的结果,其中初始爆发不是太大(即,在前五天不大于装载药物的 7%)并且日剂量是约 $2.4 \mu\text{g}/\text{天} \pm 0.5 \mu\text{g}/\text{天}$,持续 135 天。见例如图 10 和 11;14;和 19。图进一步展示了装载 5wt. % 至 8wt. % 的药物提供了有利的结果。

[0276] 使用神经学疼痛的 2 个月慢性缩窄性损伤(CCI)模型来评价与皮下(SC)给予氟轻松相比较的密封在生物降解聚合物中的可乐定的不同制剂。针对减轻疼痛相关的行为,评价提供在下面表 5 中的不同制剂:在手术后基线第 7、14、21、28、35、42、49、56 和 64 天评价热缩足潜伏期,而在手术后第 8、15、22、29、36、43、50、57 和 64 天评价机械阈值。显示这些试验的结果的条线图示于图 3-4 中。

[0277] 在 37°C 在磷酸缓冲盐溶液(PBS, pH 7.4)中进行体外流出研究。简言之,在浸入 5mL PBS 中之前称重棒($n = 3$)。在定期的时间间隔,移走 PBS 进行分析并用 5mL 新鲜 PBS 代替。使用 UV-Vis 分光光度计分析 PBS- 流出缓冲液的可乐定含量。

[0278] 实施例 1:制剂测试

[0279] 本发明人制备了很多可乐定制剂,其中它们改变了聚合物类型、药物荷载、赋形剂(包括其中不存在赋形剂的一些制剂)、丸大小和加工。这些制剂描述于下面的表 1、表 2 和表 3 中。在这些制剂上进行多个试验,包括测量所释放的微克数量的体外释放试验以及可乐定的累积百分比释放。这些试验的结果呈现在图 7-36 中。

[0280] 在 37°C 在磷酸缓冲盐溶液(PBS, pH 7.4)中进行体外流出研究。简言之,在浸入

5mL PBS 中之前称重棒 ($n = 3$)。在定期的时间间隔,移走 PBS 进行分析并用 5mL 新鲜 PBS 代替。使用 UV-Vis 分光光度计分析 PBS- 流出缓冲液的可乐定含量。

[0281] 表 1

记录 ID	聚合物类型	药物装载量 (Wt %)	赋形剂	丸大小(L x Dia; mm)或描述	加工
13335-60-1	8515 DLG 7E	10	N/A	0.75 X 0.75	熔体挤出、共喷射干燥的药物/聚合物
13335-60-2	8515 DLG 7E	10	N/A	0.75 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-60-3	8515 DLG 7E	10	N/A	0.75 X 0.75	熔体挤出、手磨药物
13335-60-4	8515 DLG 7E	10	N/A	0.75 X 0.75	熔体挤出、手磨药物、喷射干燥的聚合物
13335-60-5	8515 DLG 7E	10	N/A	0.75 X 0.75	熔体挤出、w/ 回收循环、手磨药物
13335-65-1	8515 DLG 7E	5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-65-2	8515 DLG 7E	10	N/A	1.5 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-65-3	8515 DLG 7E	20	N/A	0.75 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-65-4	100 DL 7E	5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-65-5	100 DL 7E	10	N/A	1.5 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-65-6	100 DL 7E	20	N/A	0.75 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-97-1	8515 DLG 7E	7.5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-97-2	100 DL 7E	5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-97-3	8515 DLG 7E	5	10% mPEG	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13335-97-4	100 DL 7E	5	10% mPEG	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-1-1	100 DL 7E	5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-16-1	8515 DLG 7E	10	N/A	1.5 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-16-2	9010 DLG 7E	10	N/A	1.5 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-16-3	9010 DLG 7E	5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-16-4	8515 DLG 7E	5	5% mPEG	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-16-5	8515 DLG 7E	5	2.5% mPEG	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-20-1	8515 DLG 7E	5	1% MgO	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物

13699-20-4	8515 DLG 7E	5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-20-5	100 DL 7E	5	10% 5050 DLG 6E	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-20-6	100 DL 7E 8515 DLG	5	10% 5050 DLG 1A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-20-7	Purac	10	N/A	1.5 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-20-8	8515 DLG 7E	5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出 2×、喷射干燥的药物 g
13699-28-1	8515 DLG Purac	7.5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-28-2	8516 DLG Purac	12.5	N/A	2.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-28-3	100 DL 7E	5	N/A	3.0 X 0.75	熔体挤出、喷射干燥的药物
13699-31-1	8515 DLG 7E	10	N/A	N/A	热压、喷射干燥的药物
13699-31-2	8515 DLG 7E	10	N/A	N/A	热压、喷射干燥的药物
13699-31-3	8515 DLG 7E	10	N/A	N/A	热压、喷射干燥的药物
13699-31-4	8515 DLG 7E	10	N/A	N/A	熔体挤出、喷射干燥的药物
12702-13-4-a	1,6-己二醇 / tCHDM	10	N/A	3 x 3	熔体挤出
12702-13-4-b	75/25 PLGA	10	N/A	3 x 3	熔体挤出
12702-68-12	75/25 PLGA	5	mPEG	1 x 1	熔体挤出
12702-68-13	75/25 PLGA	5	TBO-Ac	1 x 1	熔体挤出
12702-72-1	75/25 PLGA	5	mPEG	1 x 1	熔体挤出
12702-80-7	75/25 PLGA	10	mPEG	0.75 x 0.75	熔体挤出
12702-80-8	75/25 PLGA	15	mPEG	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-3-1	85/15 PLGA	10	mPEG	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-3-2	85/15 PLGA	15	mPEG	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-3-3	85/15 PLGA	5	mPEG	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-15	85/15 PLGA	15	mPEG	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-20-1	85/15 PLGA	5	司盘-85 Pluronic-F1	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-20-2	85/15 PLGA	5	27	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-20-3	85/15 PLGA	5	N/A	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-21-1	D,L-PLA	5	mPEG	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-21-2	85/15 PLGA	5	TBO-Ac	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-24-1	85/15 PLGA	5	司盘-65	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-27-1	85/15 PLGA	10	N/A	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-27-2	85/15 PLGA	15	N/A	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-27-3	85/15 PLGA	10	司盘-65	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-27-4	85/15 PLGA	10	TBO-Ac	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-27-5	85/15 PLGA	10	Pluronic	0.75 x 0.75	熔体挤出

F127

13395-34-2	D,L-PLA	10	N/A	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-34-3	D,L-PLA	10	TBO-Ac	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-34-4	D,L-PLA	10	mPEG	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-42-1	DL-PLA / PCL	10	N/A	0.75 x 0.75	熔体挤出
13395-42-2	DL-PLA / PCL	15	N/A	0.75 x 0.75	熔体挤出

[0282] 表 2

记录 ID	聚合物类型	药物装置量 (Wt %)	赋形剂	丸大小 (L x Dia; mm) 或描述	处理
13335-73-1	POE 58	10	N/A	1.5 X 0.75	熔体挤出
13335-73-2	POE 58	20	N/A	0.75 X 0.75	熔体挤出
13335-73-3	POE 60	10	N/A	1.5 X 0.75	熔体挤出
13335-73-4	POE 60	20	N/A	0.75 X 0.75	熔体挤出
13699-1-2	POE 58	10	N/A	4 - 1.5 X 0.75	熔体挤出
13699-1-3	POE 58	20	N/A	1 - 0.75 X 0.75	熔体挤出
12702-23	tCHDM (100)	25	N/A	微球体	双重乳液
12702-26	tCHDM / DET (70/30)	4.2	N/A	微球体	双重乳液
12702-54	75/25 PLGA	20	N/A	微球体	双重乳液
12702-68-9	75/25 PLGA	5	mPEG	3 x 3	熔体挤出
12702-68-10	75/25 PLGA	5	TBO-Ac	3 x 3	熔体挤出
12702-87	75/25 PLGA	15	mPEG		混合器-模 (Mixer-Molder)
12702-90	85/15 PLGA	17	N/A		混合器-模
12702-78-1	Polyketal (12833-14-1)	7	N/A	2 x 3	熔体挤出
13395-14	50/50 PLGA (2A)	10	mPEG	N/A	熔体挤出
13395-17-1	POE (13166-75)	5	N/A	1.5 x 1.5	熔体挤出
13395-17-2	POE (13166-77)	5	N/A	1.5 x 1.5	熔体挤出
13395-47-1	DL-PCL	10	N/A	1.3 x 1.3	熔体挤出
13395-50	DL-PCL	10	N/A	1.3 x 1.3	熔体挤出; w/溶剂制 备
13395-51	D,L-PLA	10	mPEG	N/A	熔体挤出

表 3

记录 ID	聚合物类型	药物装载量 (Wt %)	处理
00178-23	100 DL 5E	8.1	使用研钵/碾槌碾碎药物, 用抹刀混合, 粗糙混合的
00178-15	100 DL 7E	7.2	使用研钵/碾槌碾碎药物, 用抹刀混合, 粗糙混合的
00178-35	100 DL 5E	5	使用研钵/碾槌碾碎药物, 用抹刀混合, 粗糙混合的
00178-16	100 DL 7E	10.2	使用研钵/碾槌碾碎药物, 用抹刀混合, 粗糙混合的
00178-21	8515 DL 7E	7.3	使用研钵/碾槌碾碎药物, 用抹刀混合, 粗糙混合的
00178-36	100 DL 7E	5	使用研钵/碾槌碾碎药物, 用抹刀混合, 粗糙混合的
00178-44	100 DL 7E	5.1	溶于冰醋酸中, 并且冻干
00178-45	100 DL 7E	4.5	通过研钵/碾槌混合的药物和聚合物, 在 N ₂ 下精细混合的
00178-63	100 DL 7E	9.4	通过研钵/碾槌混合的药物和聚合物, 精细混合的
00178-08	100 DL 7E	21.4	用抹刀混合, 药物颗粒大小没有减少
00178-11	100 DL 7E	7.9	用抹刀混合, 药物颗粒大小没有减少
00178-12	100 DL 7E	11.7	用抹刀混合, 药物颗粒大小没有减少
00178-22	8515 DL 7E	83.3	使用研钵/碾槌碾碎药物, 用抹刀混合, 粗糙混合的
00178-24	100 DL 5E	10.1	使用研钵/碾槌碾碎药物, 用抹刀混合, 粗糙混合的
tab 11	100 DL 5E	5	
tab 11	100 DL 7E	5	
tab 11	100 DL 5E	5	EtOAc 包衣
tab 11	100 DL 7E	5	EtOAc 包衣
tab 11	100 DL 7E	5	冰 HoAc 溶解
tab 11	100 DL 7E	5	在 N ₂ 环境中制备
00178-72	100 DL 7E	4.5	双挤出 (20%稀释至 5%)
00178-73	100 DL 7E	8.7	双挤出 (20%稀释至 10%)
00178-74	100 DLG 7E	7.3	使用研钵/碾槌, 将 API 与聚合物混合
00178-71	6535 DLG 7E	5.3	使用研钵/碾槌, 将 API 与聚合物混合
00178-75	6535 DLG 7E	5.3	使用研钵/碾槌, 将 API 与聚合物混合
00178-76- R1	100 DL 7E 核心, 具有 100DL 包衣	7.76	同轴挤塑, 4 种不同的包衣厚度
00178-76- R2	101 DL 7E 核心, 具有 100DL 包衣	6.92	同轴挤塑, 4 种不同的包衣厚度
00178-76- R3	102 DL 7E 核心, 具有 100DL 包衣	6.76	同轴挤塑, 4 种不同的包衣厚度
00178-76- R4	103 DL 7E 核心, 具有 100DL 包衣	8	同轴挤塑, 4 种不同的包衣厚度
00178-79- R1	100 DL 5E 核心, 具有 100DL 5E 包衣	15	同轴挤塑, 薄包衣
00178-79- R2	100 DL 5E 核心, 具有 100 DL 5E 包衣	15	同轴挤塑, 厚包衣

100DL 5E 包衣			
100 DL 5E 核心, 具有			
00178-80- R1	100DL 5E 包衣	7.54	同轴挤塑, 不同的包衣厚度
100 DL 5E 核心, 具有			
00178-80- R2	100DL 5E 包衣	8.9	同轴挤塑, 不同的包衣厚度
100 DL 5E 核心, 具有			
00178-80- R3	100DL 5E 包衣	9.39	同轴挤塑, 不同的包衣厚度
00178-77	100 DL 5E	5	重复 178-35 (0.8 MM & 1.0 mm 直径)
00178-78	100 DL 5E	5	重复 178-35 (0.8 MM & 1.0 mm 直径)
00178-81	100 DL 5E	7.2	重复 178-23

00178-23B

EtOAc 包衣

00178-23C

聚合物溶液 (Polymer soln) 包衣

[0284] 表内聚合物的代码说明如下。第一个数字或第一组数是指 DL- 丙交酯 (例如, 聚交酯) 与乙交酯 (例如, 聚乙交酯) 的单体摩尔百分比。第一个数字之后的字母代码是指聚合物 (一种或多种) 并且是聚合物标识符。第二个数字, 其在聚合物的字母代码之后, 是靶 IV 标识符并且是范围中点的 10 倍, 以 dl/g 计。某些 IV 标识符的含义反映在表 4 中。

[0285] 表 4	IV 靶标识符	IV 范围	1	0.05-0.151.5	0.10-0.202
0.15-0.252.5	0.20-0.303	0.25-0.353.5	0.30-0.404		
0.35-0.454.5	0.40-0.505	0.45-0.556	0.50-0.707		
0.60-0.808	0.70-0.909	0.80-1.0			

[0286] 聚合物代码内的最后的字母是末端基团标识符。例如, “E”是指酯末端基团, 而“A”是指酸末端基团。

[0287] 通过实例, 100DL 7E 是具有 0.600.80dl/g 的比浓对数粘度的聚合物。其包含具有酯末端基团的 100% 聚 (DL- 交酯)。其从 LakeshoreBiomaterials, Birmingham, Alabama 可得。

[0288] 实施例 2:

[0289] 在大鼠慢性缩窄性损伤模型 (Chronic Constriction Injury Model) 中, 发明人评价了 5 个月可乐定 / 聚合物长效制剂的效力。动物模型是 Bennett 模型 (威斯大鼠 (Wistar rat))。目的: 测定 5 个月的聚合物可乐定流出长效制剂是否能够在神经性疼痛的大鼠模型中改善疼痛相关的行为反应。

[0290] 实验设计: 四个松散的铬肠绷带, 相隔 1mm, 被系在大腿中部处总坐骨神经周围。每个动物接受测试处理或对照制品处理——根据表 5 中描述给药。

[0291] 表 5

组号	处理	剂量	评述
1	可乐定	0.02mg/kg SC	可乐定对照
2	100DL 7E	0%	4 丸 (3mm×0.7mm)

组号	处理	剂量	评述
3	100DL 7E	5%	可乐定 HCl ;4 丸 (3 mm×0.7mm)
4	100DL 5E	5%	3 丸 (3mm×0.7mm)
5	100DL 5E	7%	3 丸 (3mm×0.7mm)
6	100DL 7E	7%	3 丸 (3mm××0.7mm)
7	POE	0%	5 丸 (1.5mm×0.7mm)
8	POE	10 和 20%	可乐定 - 碱 ;5 丸 (120% @0.7mm ² ; 410% @1.5mm× 0.7mm)

[0292] 发明人将该研究进行了 64 天期间并且使用了下述两个测试 : (1) 足底测试 (Hargreaves test) ; 和 (2) 冯弗雷测试 (the von Frey test)。在第 7、14、21、28、35、42、49、56 和 63 天, 进行了热痛觉过敏的足底测试。在第 8、15、22、29、36、43、50、57 和 64 天, 进行了机械异常性疼痛的冯弗雷单纤丝 (von Frey monofilament) 测试 (在热测试之后的时间进行)。这些测试的结果总结在图 3 和图 4 中, 并且显示了陈述的时间段的可乐定的效力。这些结果总结在图 3 和图 4 中。

[0293] 热痛觉过敏的疼痛行为反应 (测量为基线的百分数) (图 3) 显示 : 当与未装载的聚合物长效制剂 (100DL 7E 对照或 POE 对照) 相比时, 始终以 0.02mg/kg/ 天皮下递送的可乐定减少了行为反应 (58% 对 45%)。在与未装载的长效制剂相比较时, 所有 5 个装载可乐定的聚合物长效制剂都能够减少疼痛行为反应 ; 尽管, 在植入时最初的药物爆发后, 每个制剂都在一些点经历了效力下降。机械异常性疼痛的疼痛行为反应 (测量为基线的百分数) 显示 : 当与任一种未装载的聚合物长效制剂 (100DL 7E 对照或 POE 对照) 相比时, 以 0.02mg/kg/ 天皮下递送的可乐定减少了行为反应。实施例 3 可乐定长效制剂释放曲线

[0294] 图 5 是通过释放百分比和释放的微克数 (表 2) 所测量的来自三丸剂量的可乐定的体外释放的图示。一些制剂在 45 天内释放 80% 的可乐定。两、三或四丸剂量模拟了将要植入人的剂量。所有这些制剂在最初的两天内都有初始爆发效应, 其中长效制剂具有 10% 至 80% 的累积释放。一般而言, 具有较高药物装载量的制剂具有较快的释放曲线。

[0295] 图 6 是通过所释放的微克数 (表 3) 测量的来自三丸剂量的可乐定计算日释放的图示。一些制剂在 60 天内释放可乐定。靶日剂量是 2.4mg/ 天。所有这些制剂在最初的两

天内都有初始爆发效应,其中长效制剂释放大约 35 至 65mcg 的弹丸剂量。一般而言,具有较高药物装载量的制剂具有较快的释放曲线。

[0296] 图 7 是通过累积可乐定释放百分比(表 3)测量的盐酸可乐定动物研究制剂的图示。一些制剂在 60 天内释放至少 60% 的可乐定。一般而言,具有较高药物装载量的制剂具有超过 45 至 60 天的较长久的释放曲线。

[0297] 图 8 是通过累积可乐定释放百分比测量的不同制剂(表 3)的盐酸可乐定释放图示。一些制剂在 60 天内释放至少 70% 的可乐定。一般而言,具有较高药物装载量的制剂具有超过 60 天的较长久的释放曲线。

[0298] 图 9 是一些可乐定制剂(表 3)的累积体外释放曲线的图示。一些制剂在 60 天内释放至少 60% 的可乐定。

[0299] 图 10 是一些辐射盐酸可乐定制剂(表 3)的累积释放曲线的图示。一些制剂在 80 天内释放至少 50% 的可乐定。

[0300] 图 11 是来自 2/3/4 丸剂量(这些接近人的剂量)的可乐定的一些计算日释放测量的图示。一些制剂(表 3)释放可乐定 85 天。

[0301] 图 12 是来自一些三丸剂量(表 3)的可乐定的计算日释放的图示。一些制剂释放可乐定超过 65 天。

[0302] 图 13 是来自一些 2/3 丸剂量同轴制剂(表 3)的可乐定的计算日释放的图示。一些制剂释放可乐定超过 85 天。

[0303] 图 14 是来自一些辐射可乐定制剂(表 3)的累积体外释放曲线的图示。一些制剂超过 85 天释放大约 50% 的可乐定。

[0304] 图 15 是来自一些三丸剂量制剂(表 3)的可乐定的计算日释放的图示。一些制剂释放可乐定超过 85 天。

[0305] 图 16 是一些三丸剂量制剂(表 3)释放的可乐定微克数的图示。一些制剂具有大约 2 天的初始爆发效应,然后持续超过 60 天的每日释放。

[0306] 图 17 是如表 1 所示生产的一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。包含 10wt% 可乐定药物装载量和聚合物 8515DLG 7E 的制剂在长达 120 天具有释放自长效制剂的大约 90% 的药物累积释放,其适合用于许多慢性疼痛和 / 或炎症状况。

[0307] 图 18 是如表 1 所示生产的一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。包含 20wt% 可乐定药物装载量和聚合物 8515DLG 7E 的制剂在长达 140 天具有释放自长效制剂的大约 90% 的药物累积释放,其适合用于许多慢性疼痛和 / 或炎症状况。

[0308] 图 19 是一些制剂(表 1)的可乐定累积释放百分比的图示。一些制剂在 110 天内释放大约 95% 的可乐定。

[0309] 图 20 是一种制剂(表 1)的可乐定在 60 天内的累积释放百分比的图示。该释放相当持续。

[0310] 图 21 是一些制剂(表 1)的可乐定在约 40 天内的累积释放百分比的图示。

[0311] 图 22 是一些制剂(表 1)的可乐定在约 20 天内的累积释放百分比的图示。

[0312] 图 23 是一些制剂(表 1)的可乐定在 3-5 天内的累积释放百分比的图示。

[0313] 图 24 是如表 1 所示生产的一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。所有制剂在 7 天内具有释放自长效制剂的大约 90% 的药物累积释放。此处的制剂具有更小的尺寸

(0.75mm×0.75mm),与具有较大直径的长效制剂相比,其增加了释放的表面积。

[0314] 图 25 是如表 1 所示生产的一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。所有制剂在超过 30 天时具有释放自长效制剂的大约 100% 的药物累积释放。

[0315] 图 26 是如表 1 所示生产的一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。司盘 85 是一种制剂的增塑剂。所有制剂在超过 50 天时具有释放自长效制剂的大约 30-50% 的药物累积释放。

[0316] 图 27 是如表 1 所示生产的一种制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。包含 5wt% 可乐定药物装载量和聚合物 8515PLGA 的制剂在长达超过 75 天具有释放自长效制剂的大约 100% 的药物累积释放,其适合用于许多慢性疼痛和 / 或炎症状况。

[0317] 图 28 是如表 1 所示生产的一种制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。包含 5wt% 可乐定药物装载量和聚合物 8515PLGA 和作为增塑剂的司盘 65 的制剂在长达 70 天具有释放自长效制剂的大约 65% 的药物累积释放,其适合用于许多慢性疼痛和 / 或炎症状况。

[0318] 图 29 是如表 1 所示生产的一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。所有制剂在超过 100 天时具有释放自长效制剂的大约 90-110% 的药物累积释放,除一种制剂之外,其在大约 20 天内具有释放自长效制剂的大约 90% 的药物累积释放。

[0319] 图 30 是如表 1 所示生产的一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。所有制剂在超过 28 天时具有释放自长效制剂的大约 55-85% 的药物累积释放。

[0320] 图 31 是如表 1 所示生产的一种制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。包含 10wt% 可乐定药物装载量和聚合物 DL-PLA 的制剂在约 18 天内具有释放自长效制剂的大约 45% 的药物累积释放,其可适合用于急性疼痛和 / 或炎症状况。

[0321] 图 32 是如表 2 所示生产的一些制剂的可乐定的累积流出百分比的图示。所有制剂具有 POE 和 10% 或 20% 的可乐定药物装载量。所有制剂在超过 120 天时具有释放自长效制剂的大约 80-90% 的药物累积释放,除了一种制剂之外,该制剂在大约 35 天内释放药物。

[0322] 图 33 是如表 2 所示生产的一些制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。包含 10wt% 可乐定药物装载量和聚合物 POE 的制剂在约 60 天内具有释放自长效制剂的大约 60% 的药物累积释放,其可适合用于慢性疼痛和 / 或炎症状况。

[0323] 图 34 是如表 2 所示生产的一种制剂的可乐定的累积释放百分比的图示。所述制剂在约 23 天内具有释放自长效制剂的大约 35% 的可乐定累积释放。

[0324] 图 5-34 示出了用于减少、预防或治疗来自退行性椎间盘的疼痛和 / 或炎症和 / 或一个或多个关节面的疼痛和炎症的不同长效制剂制剂。

[0325] 对于本领域普通技术人员来说显而易见的是,对本文描述的各种实施方式可以进行各种更改和改变,而不背离本文教导的精神或范围。因而,拟使各种实施方式将各种实施方式的其它更改和改变覆盖在本教导的范围之内。

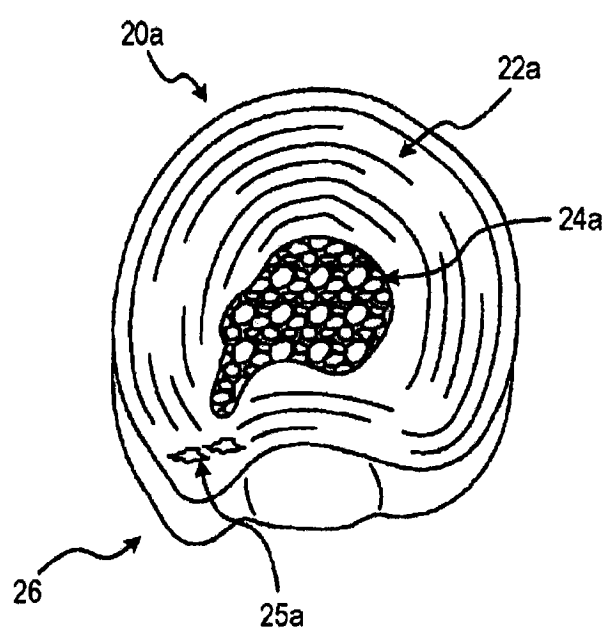


图 1A

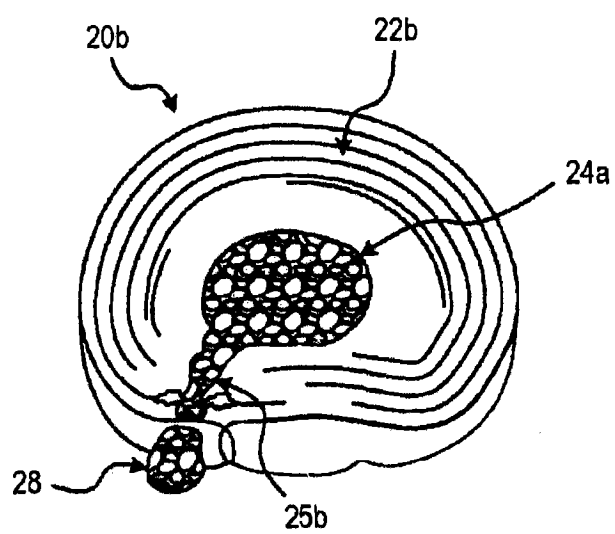


图 1B

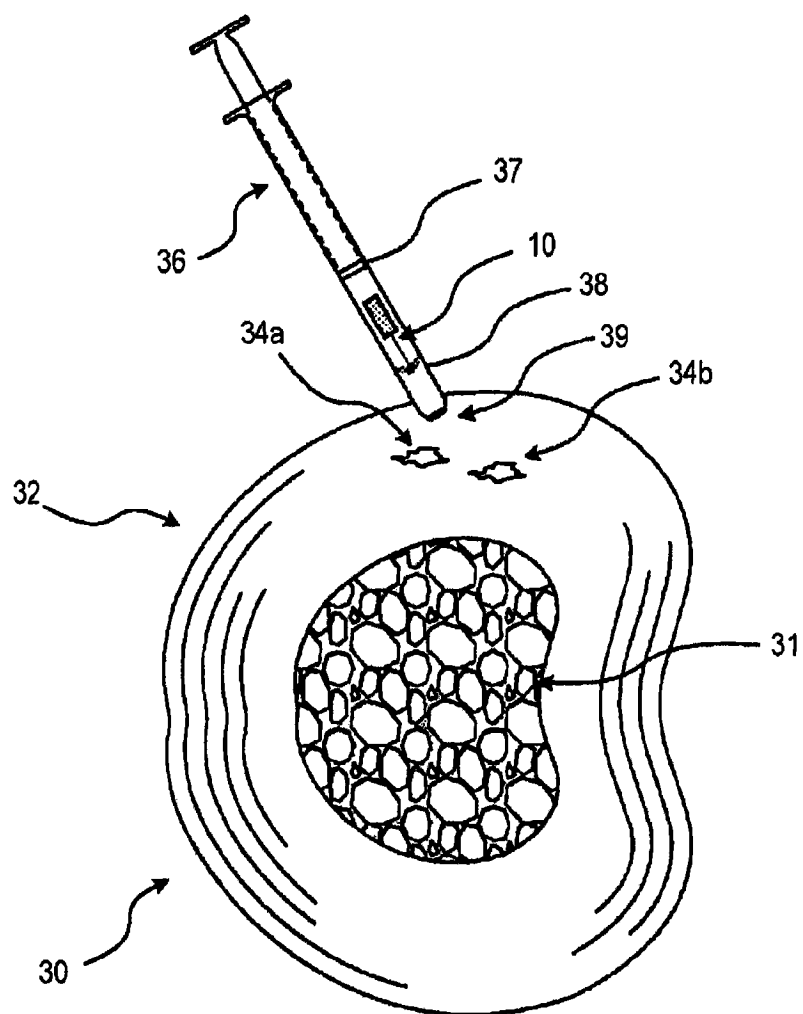


图 2

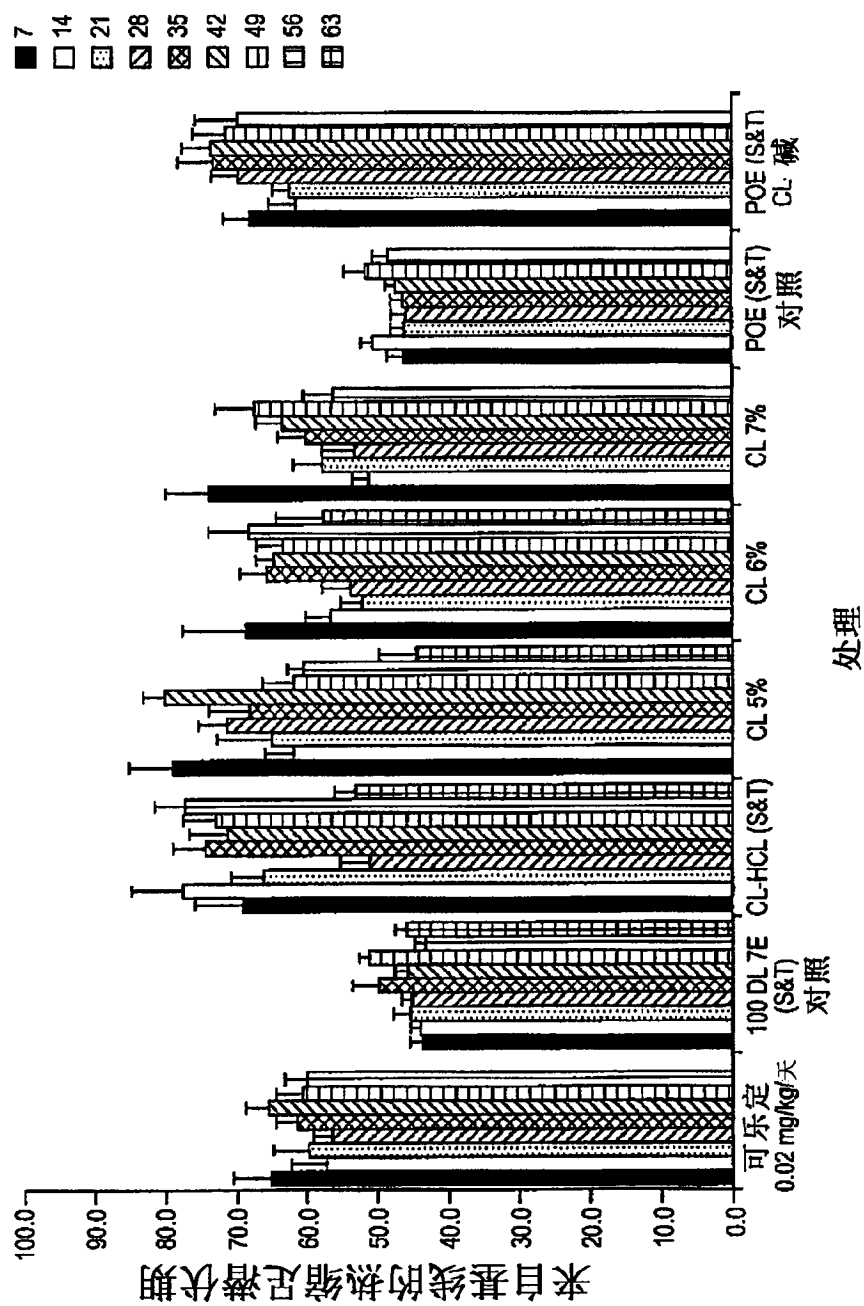


图 3

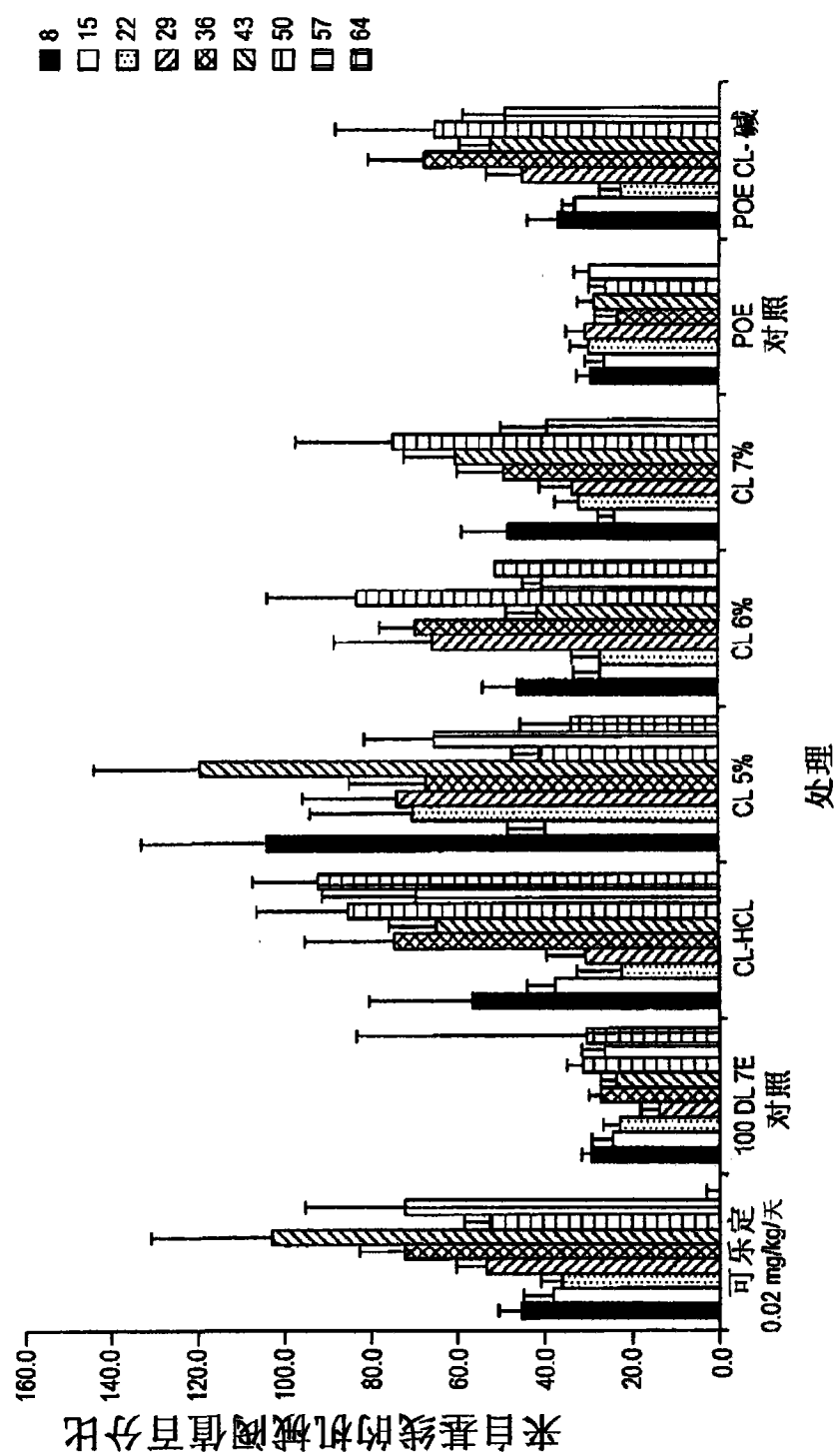


图 4

来自3丸剂量的可乐定的体外释放

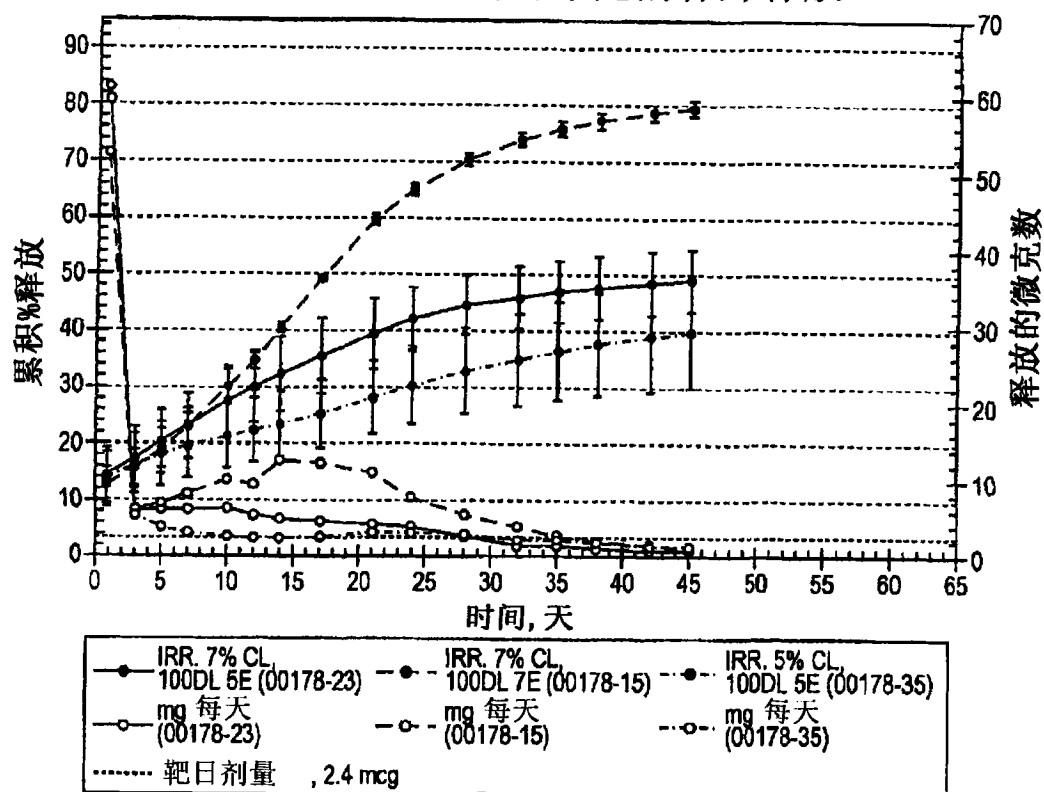


图 5

来自3丸剂量的可乐定的计算日释放

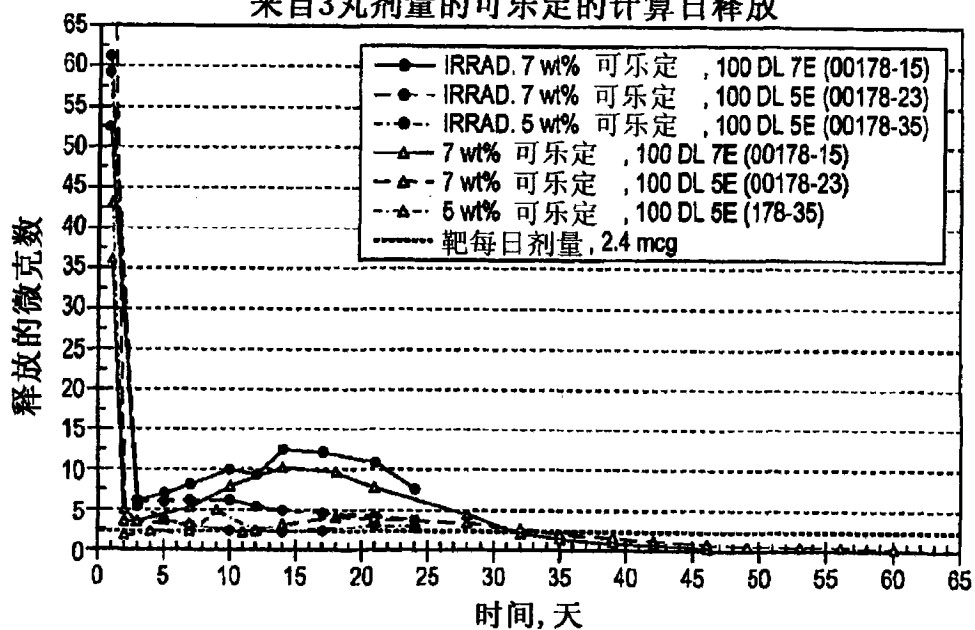


图 6

盐酸可乐定动物研究制剂

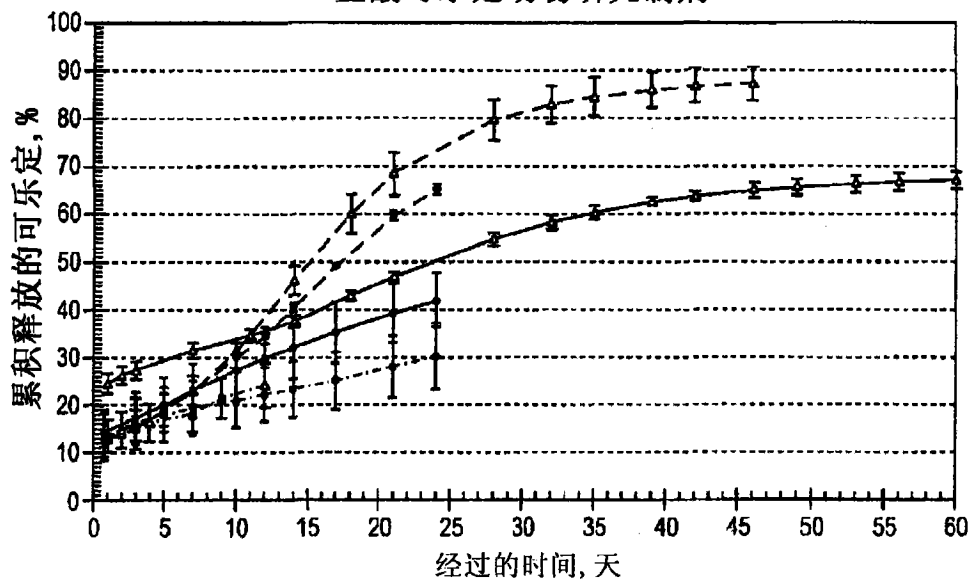


图 7

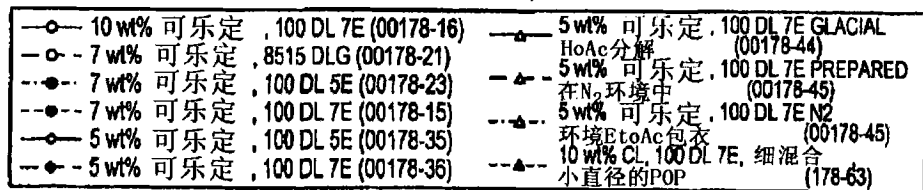
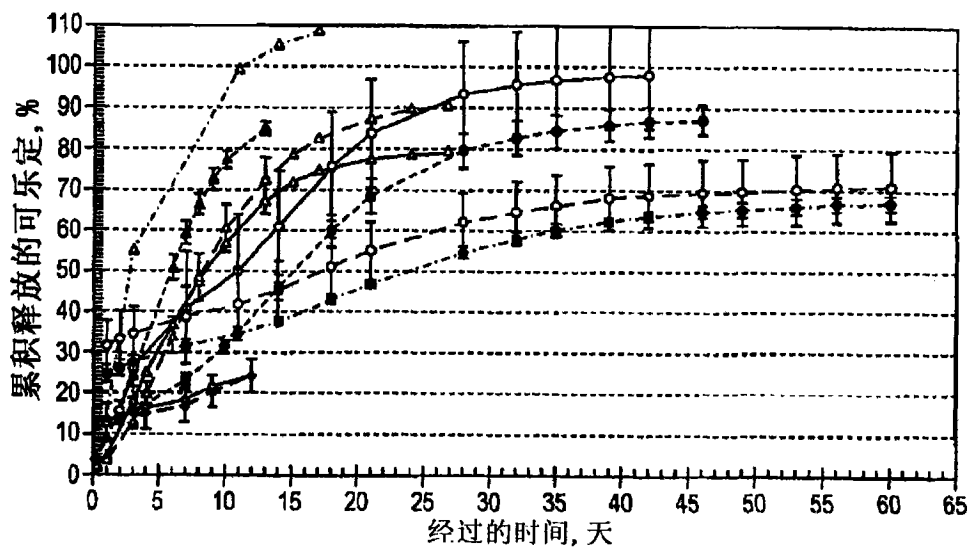
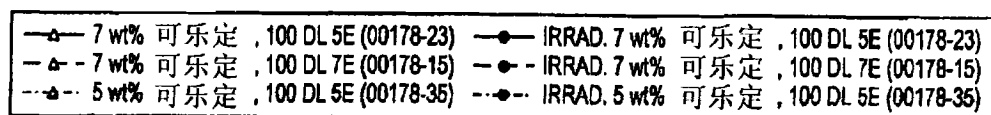


图 8

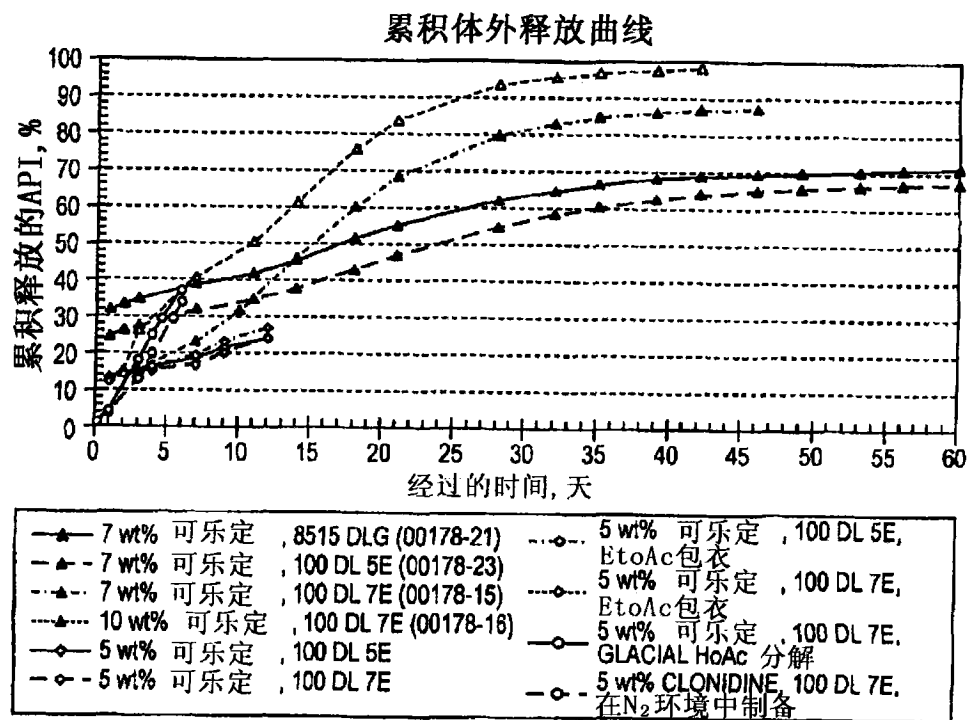


图 9

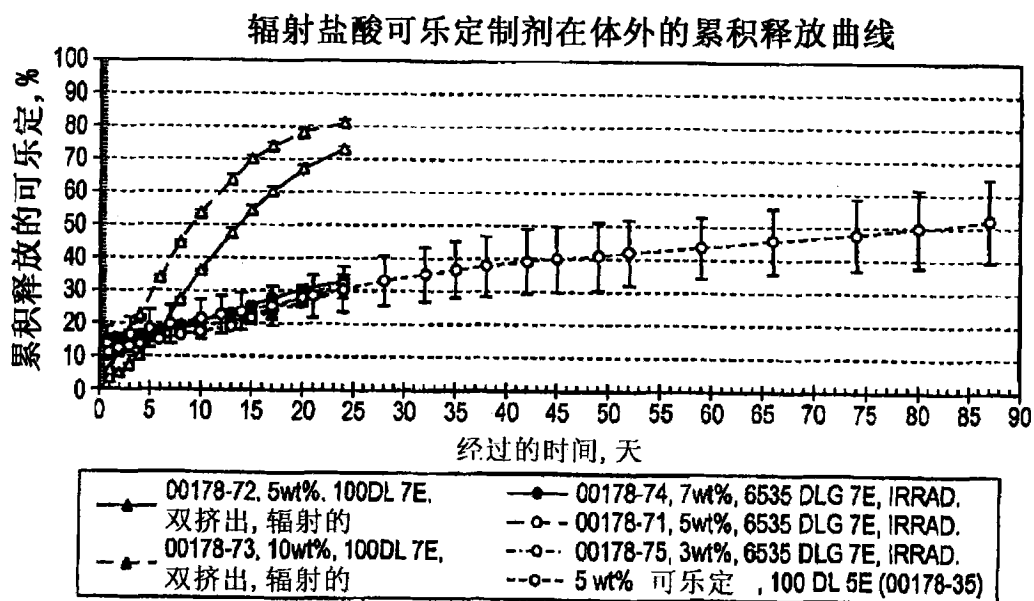


图 10

来自2/3/4丸剂量的可乐定的计算日释放

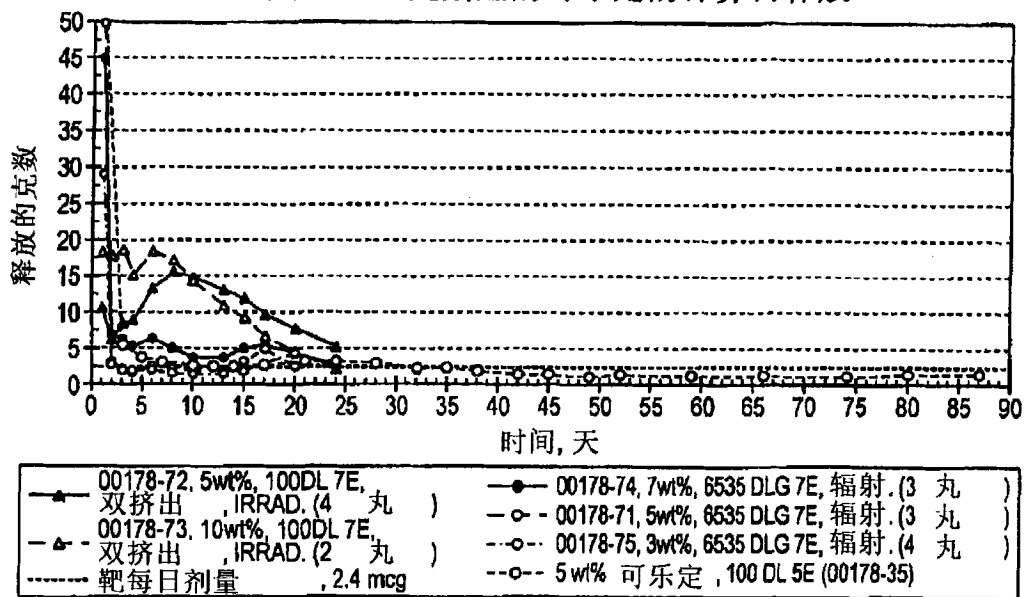


图 11

来自3丸剂量的可乐定的计算日释放

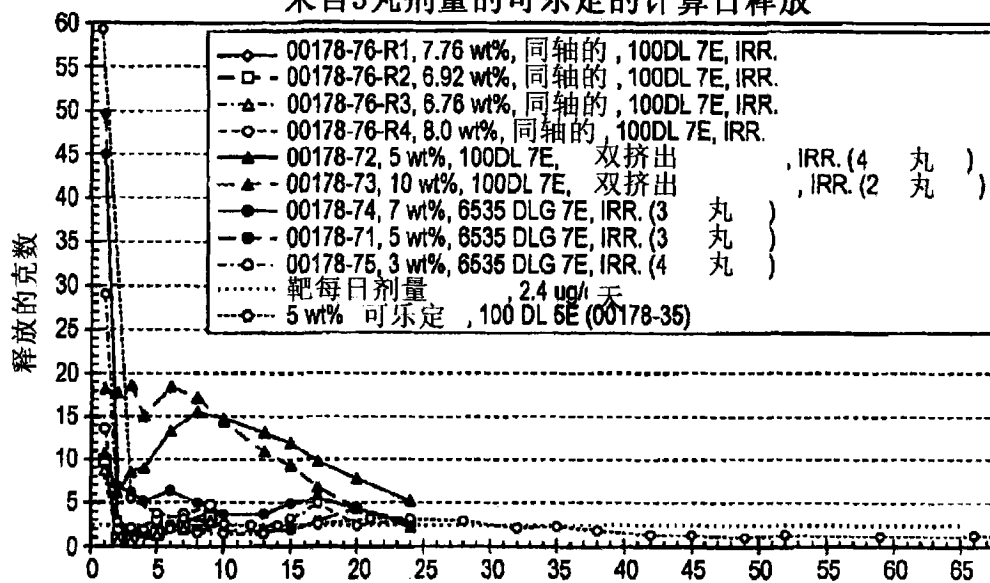


图 12

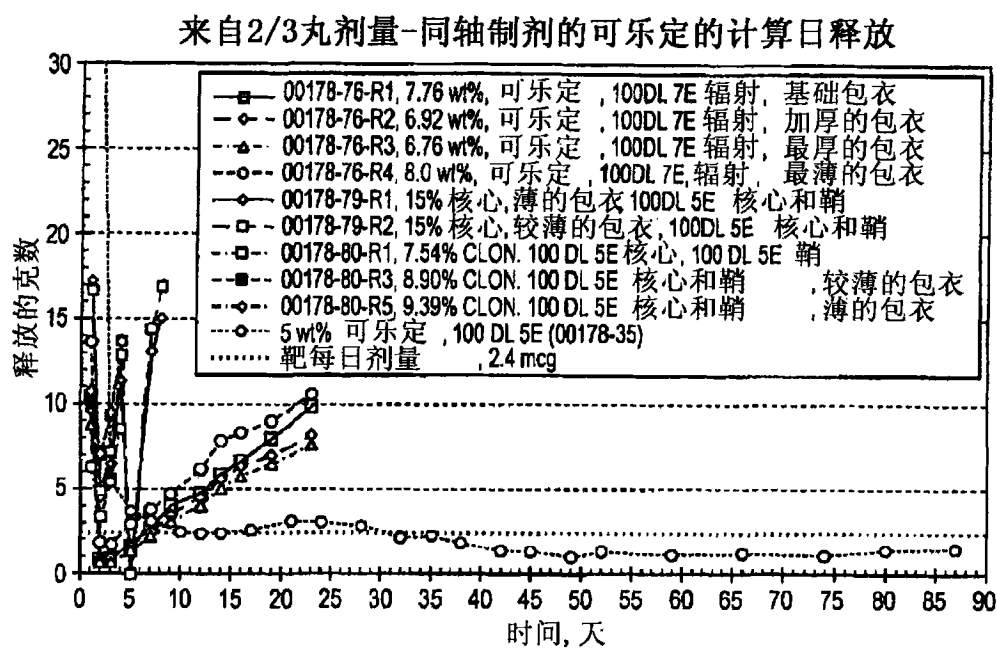


图 13

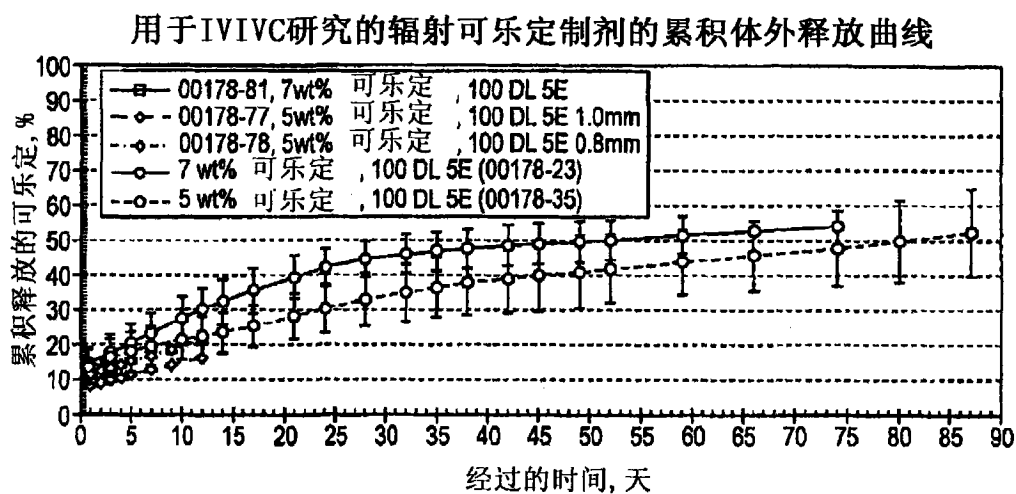


图 14

来自3丸剂量-IVIVC样品的可乐定的计算日释放

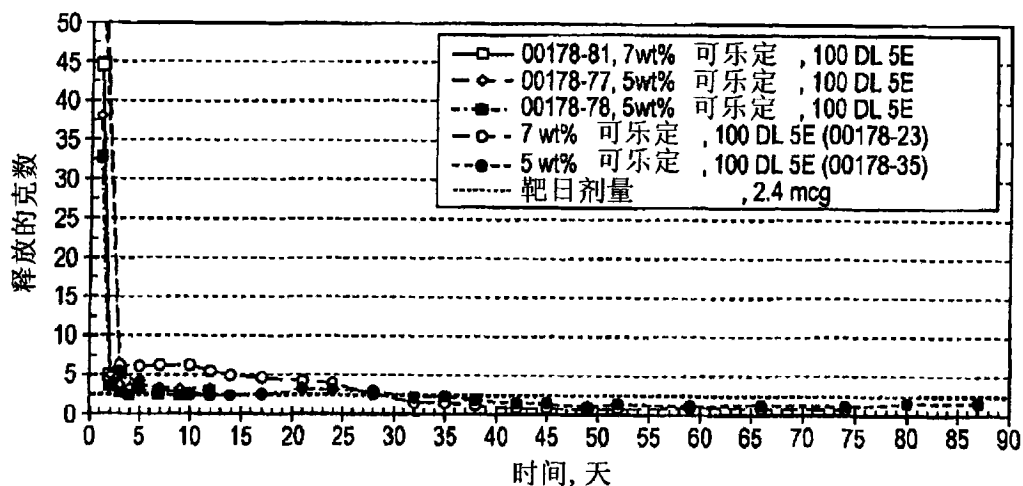


图 15

释放自3丸剂量的可乐定的克数

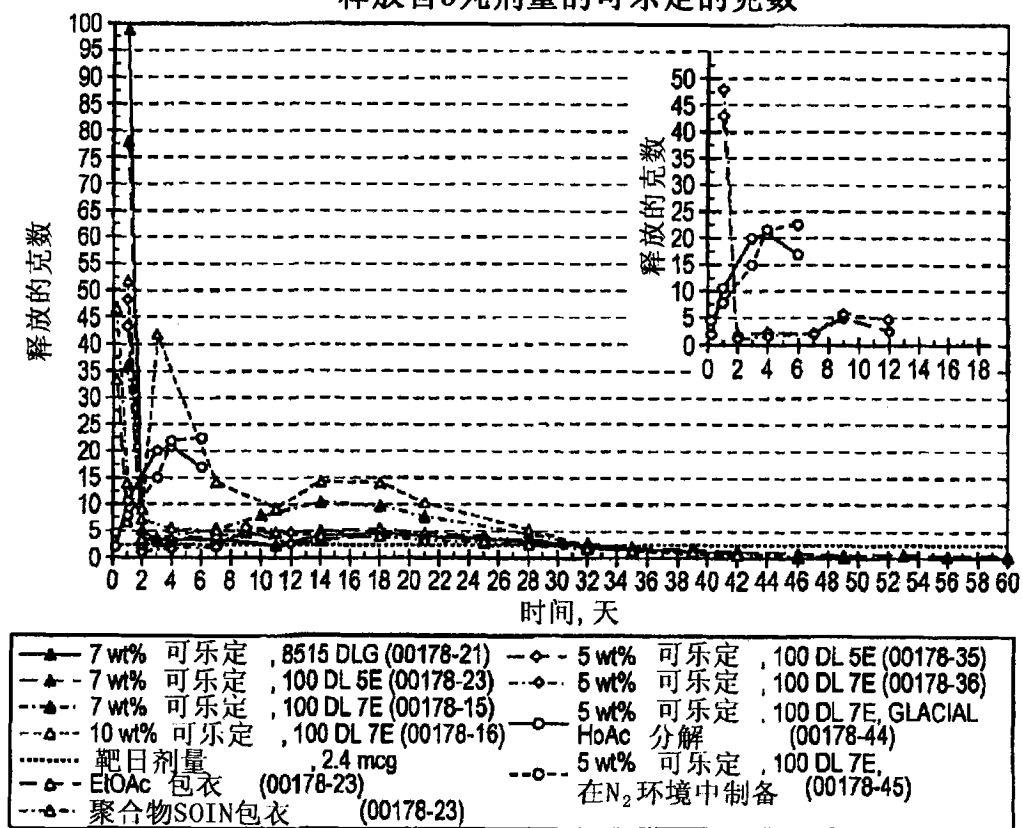


图 16

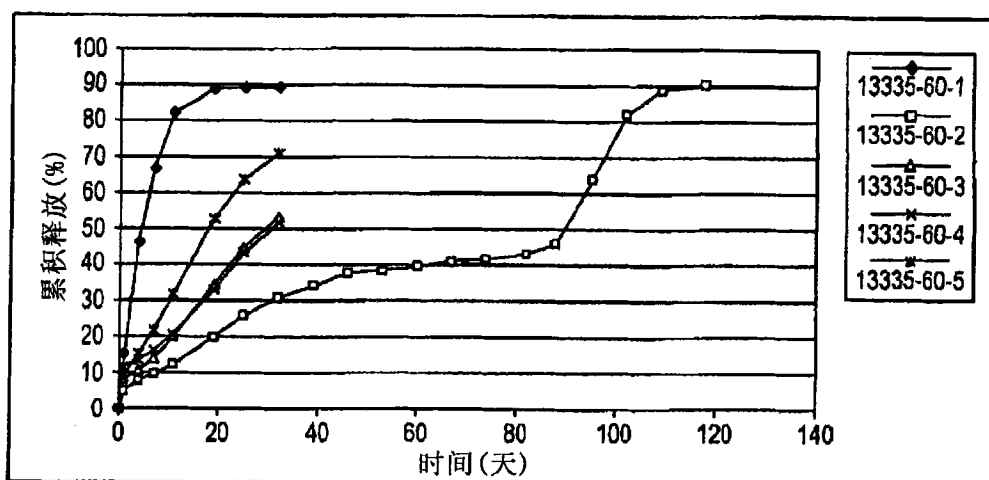


图 17

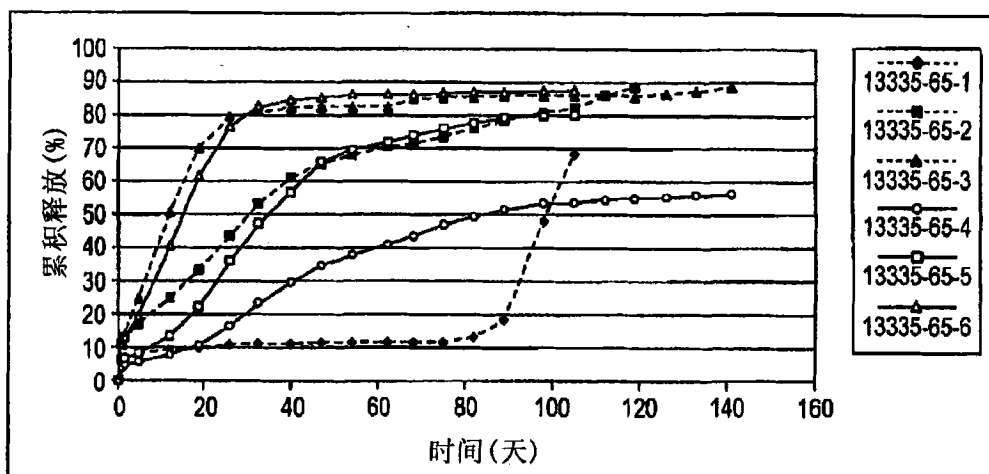


图 18

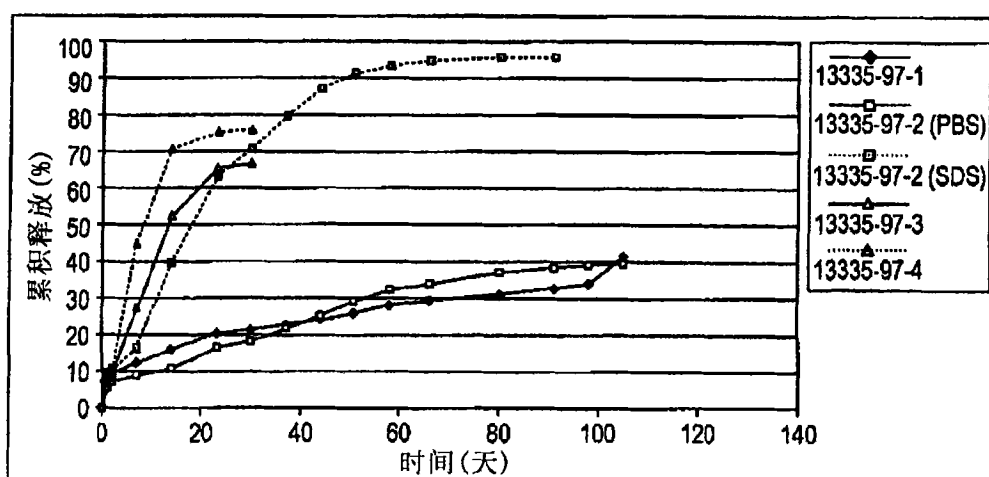


图 19

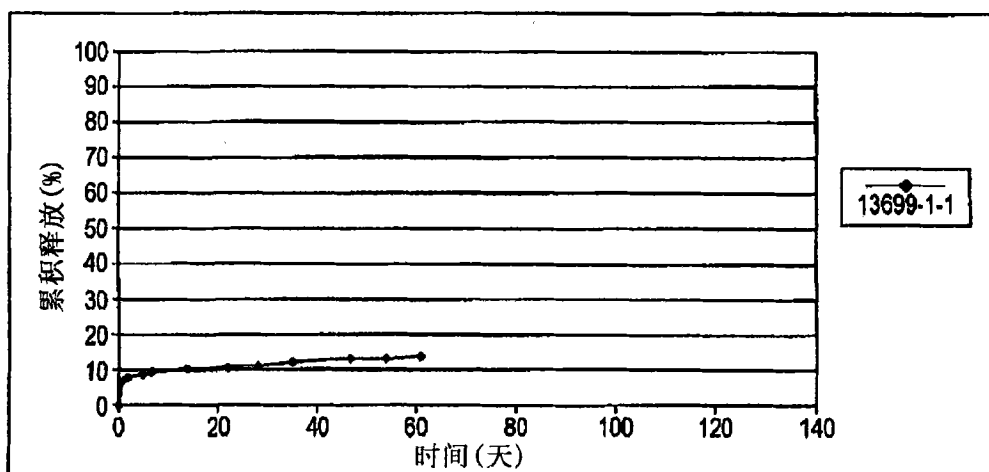


图 20

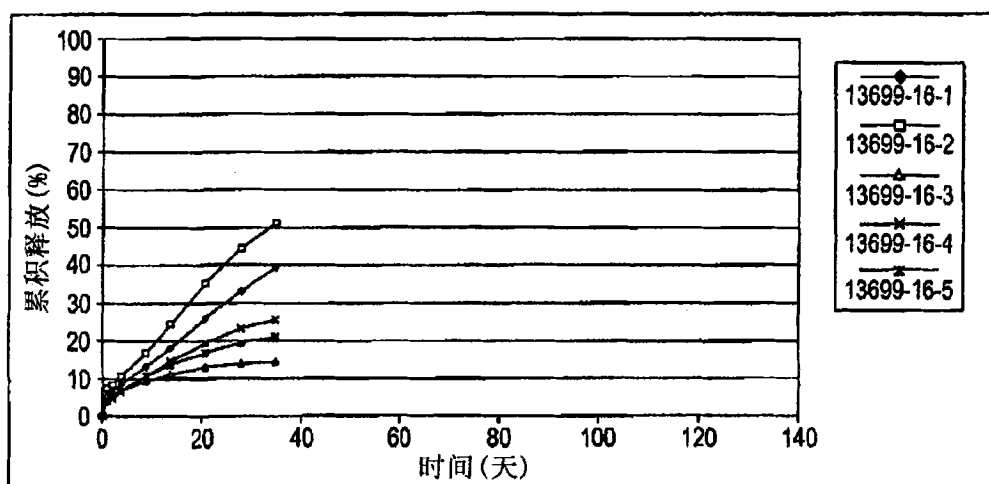


图 21

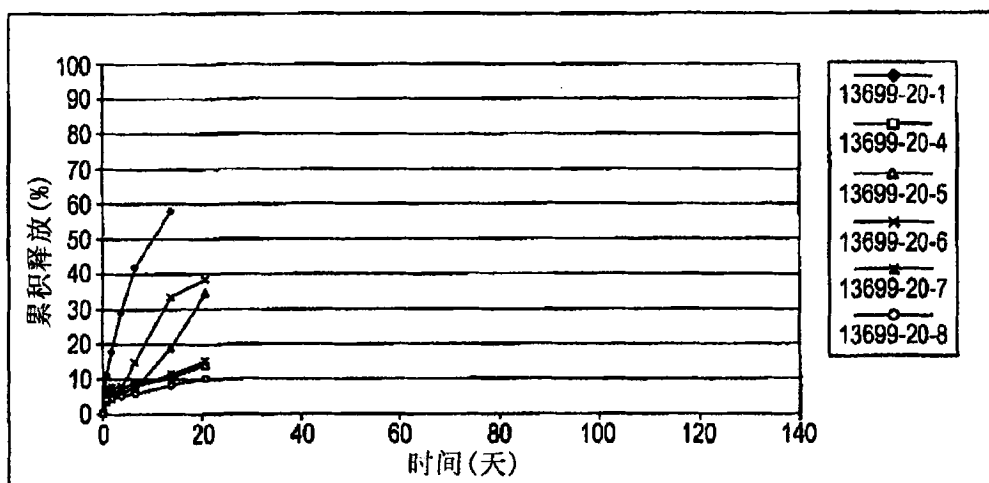


图 22

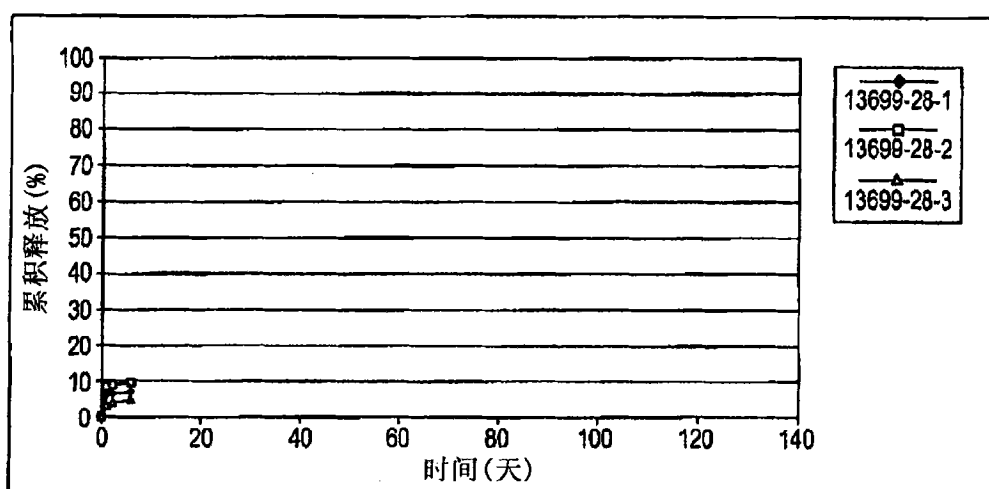


图 23

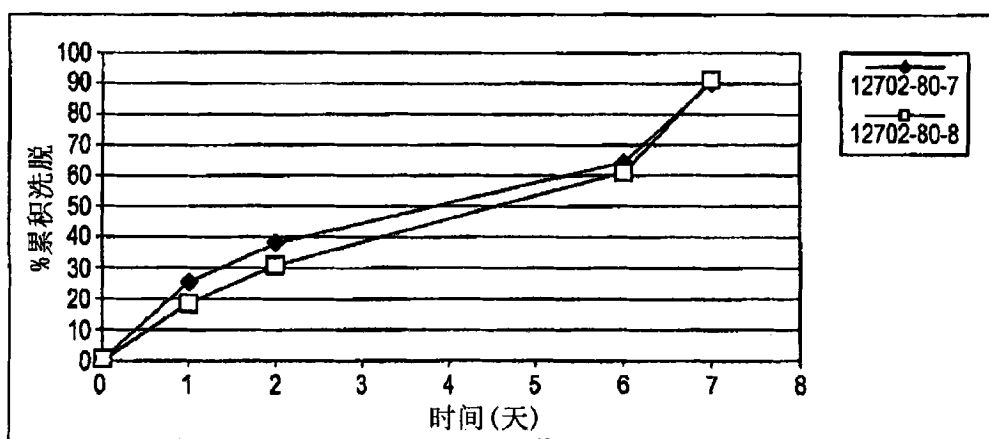


图 24

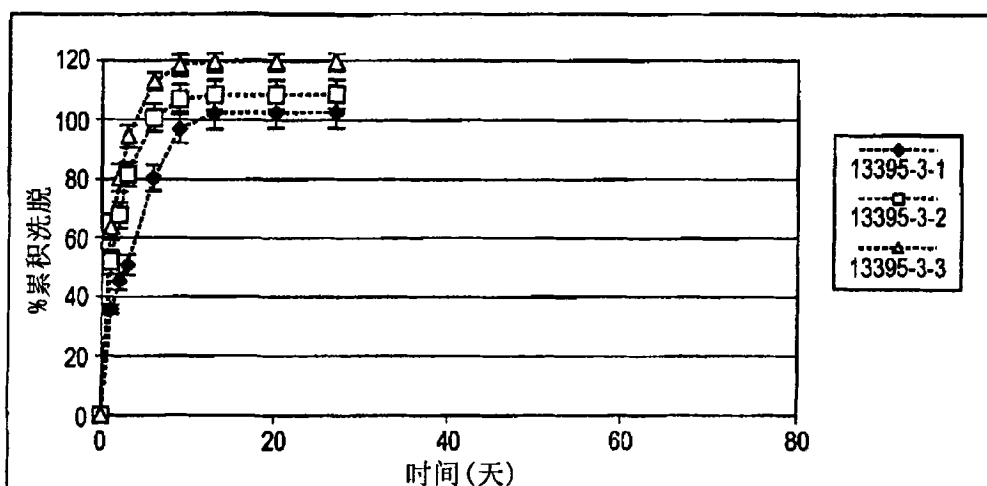


图 25

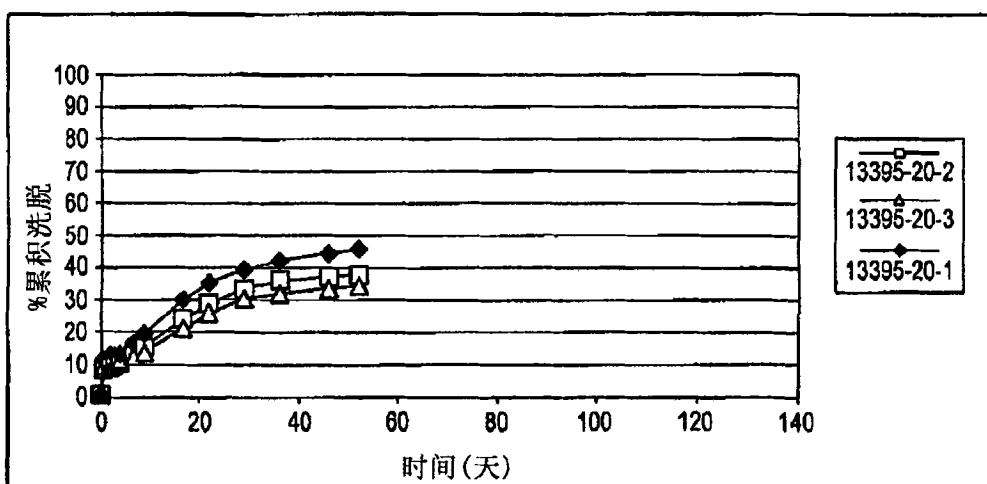


图 26

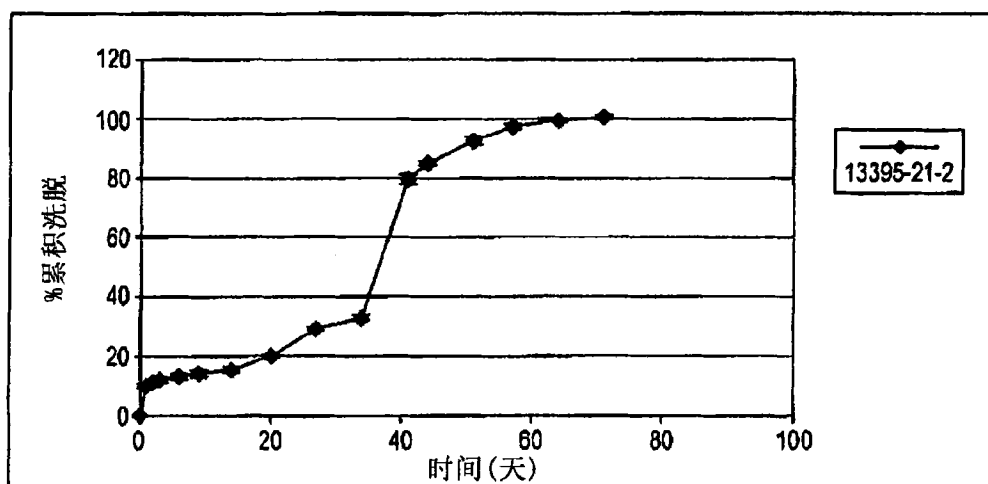


图 27

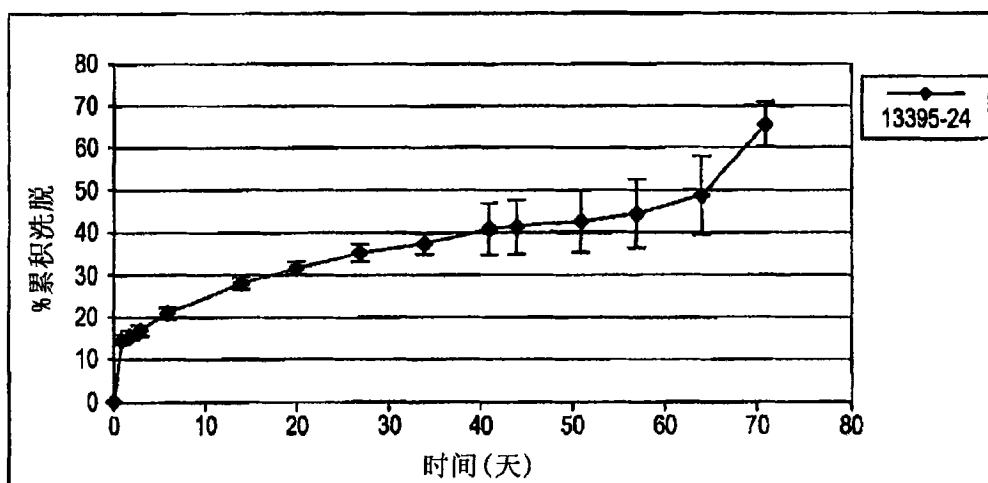


图 28

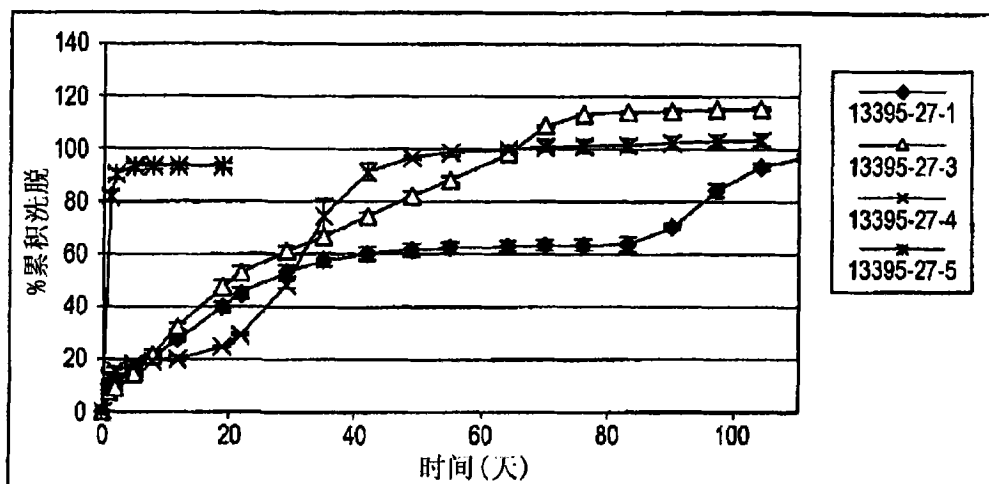


图 29

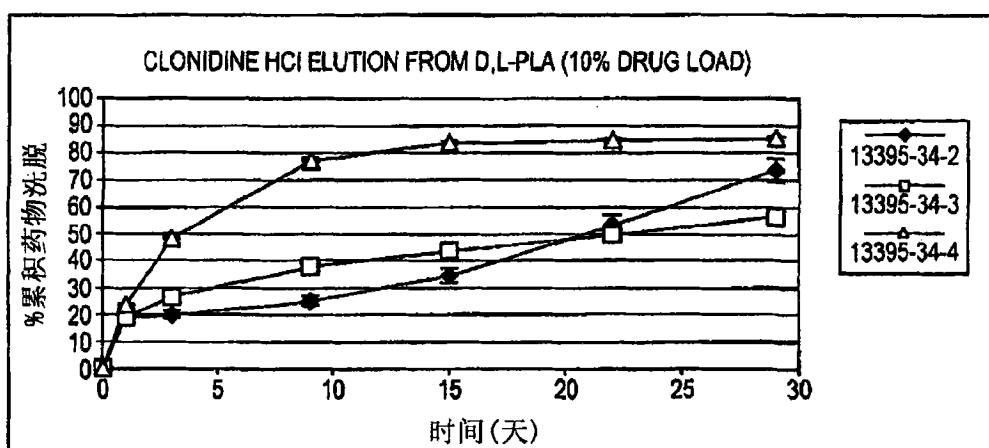


图 30

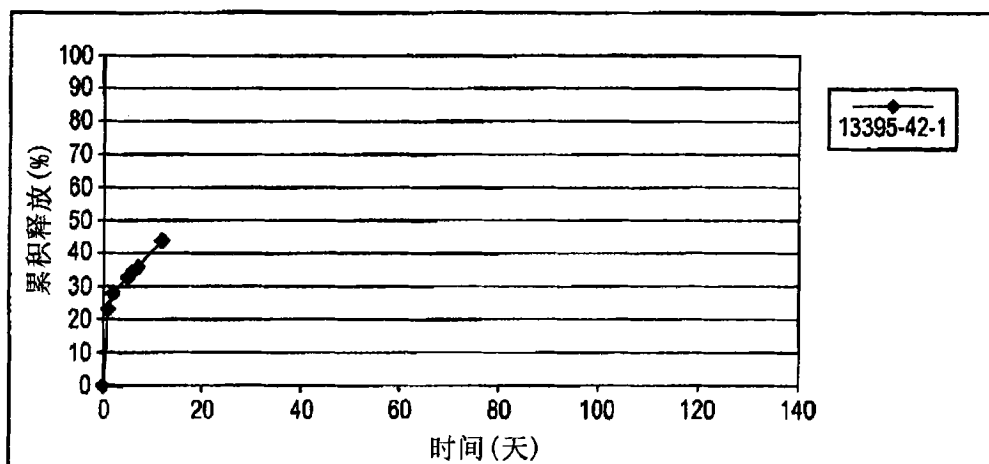


图 31

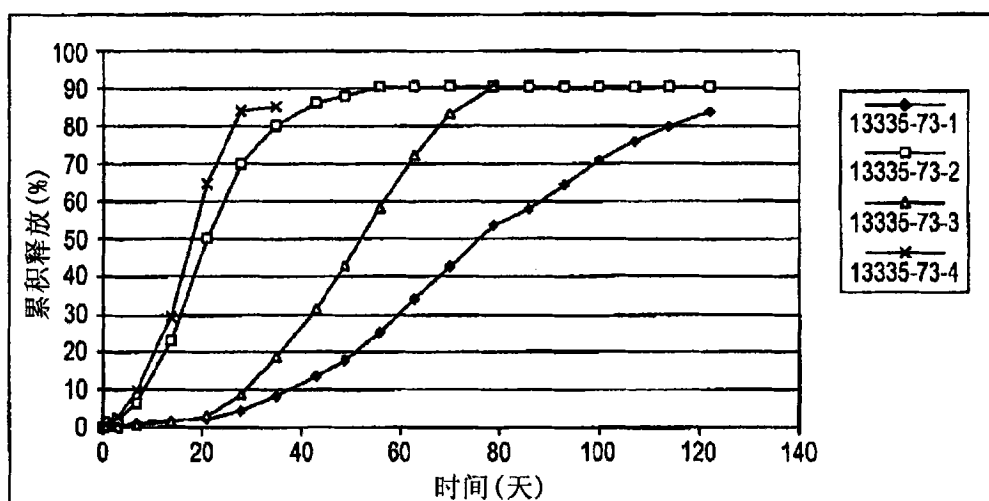


图 32

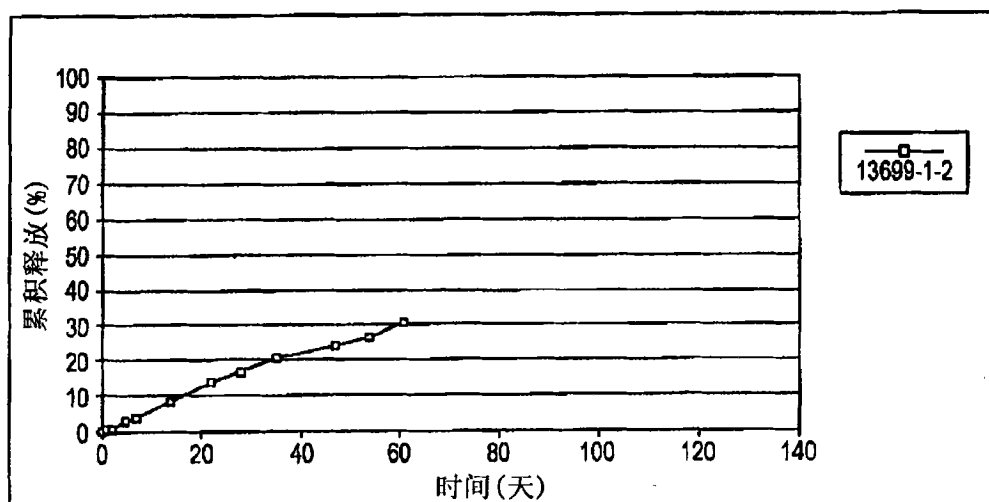


图 33

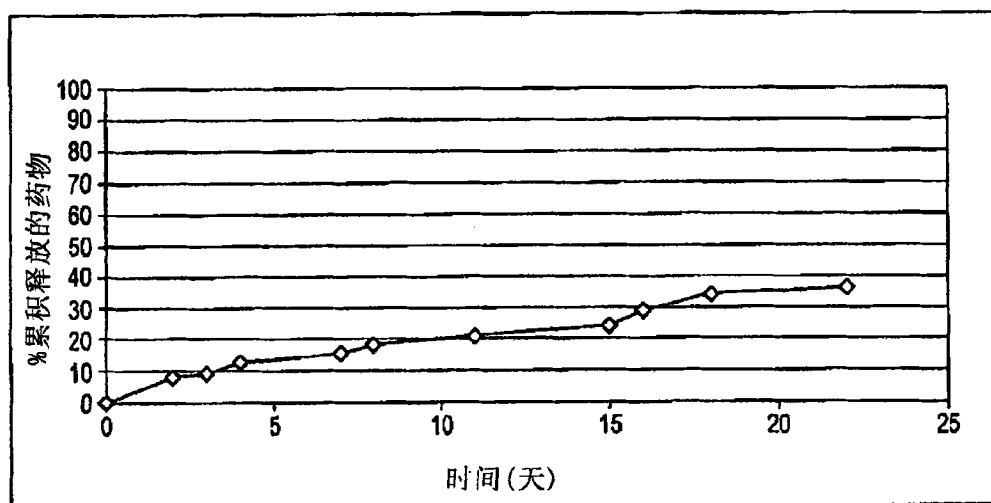


图 34