



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102917693 A

(43) 申请公布日 2013. 02. 06

(21) 申请号 201080050895. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 09. 16

A61K 9/20 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/00 (2006. 01)

61/243, 303 2009. 09. 17 US

A61K 38/09 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/049104 2010. 09. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02011/035013 EN 2011. 03. 24

(71) 申请人 赢创德固赛公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 布鲁斯·W·哈德森 彼得·马克兰

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 申基成 郑霞

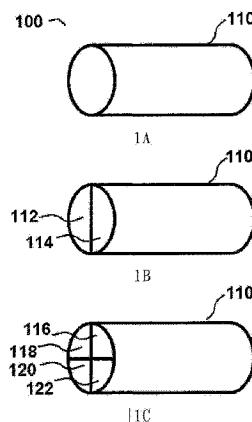
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 5 页

(54) 发明名称

释放特征不同的植入装置及制造和使用该装置的方法

(57) 摘要

本发明描述了植入装置、包括该植入装置的试剂盒，以及制造并使用该装置和试剂盒的方法。在一个方面，多个植入装置包括展现出生物活性剂的不同释放特征的至少两个植入物。在另一方面，植入装置包括一个或多个邻接的聚合物主体，其中聚合物主体中的至少两个提供生物活性剂的不同释放特征。在另一方面，试剂盒包括一个或多个所公开的植入装置。在另一方面，将生物活性剂递送至受治疗者的方法包括对受治疗者施用一个或多个所公开的植入装置。



1. 一种向受治疗者递送生物活性剂的方法,包括:

向所述受治疗者施用多个植入装置,其中每个植入装置包括:

生物可降解的聚合物主体,所述聚合物主体在其内和 / 或其表面上具有生物活性剂,所述生物活性剂是从所述聚合物主体中可释放的;

其中释放特征表征所述生物活性剂从所述聚合物主体中的释放;且

其中所述植入装置中的至少两个的释放特征不同;

从而将所述生物活性剂递送至所述受治疗者。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中每个植入装置在大致相同的时间施用到所述受治疗者。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中所述多个植入装置以单一注射施用。

4. 如任一前述权利要求所述的方法,其中所述受治疗者具有疾患;且所述施用步骤向所述受治疗者提供有效治疗所述疾患的量的所述生物活性剂。

5. 如任一前述权利要求所述的方法,其中所述受治疗者具有疾患;且在所述施用步骤之前,确定有效治疗所述疾患的生物活性剂的量和释放特征;且

所述多个植入装置被选择为提供有效治疗所述疾患的所述生物活性剂的量和释放特征;从而治疗所述疾患。

6. 如权利要求 5 所述的方法,其中通过评价先前向所述受治疗者施用所述生物活性剂的剂量时所产生的剂量响应来确定所述生物活性剂的量和释放特征。

7. 如权利要求 4-6 中任一项所述的方法,其中所述疾患是慢性疾患。

8. 一种向受治疗者递送生物活性剂的方法,包括:

向所述受治疗者施用植入装置,所述植入装置包括:

聚合物主体,其具有至少两个邻接部分,每个部分在其内和 / 或其表面上包括生物活性剂,所述生物活性剂是从所述至少两个邻接部分中可释放的;

其中释放特征表征所述生物活性剂从每个所述部分中的释放;且

其中至少两个部分的释放特征不同;

条件是所述部分不是仅以芯 - 鞘构造邻接;

从而将所述生物活性剂递送至所述受治疗者。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述植入装置作为注射物施用。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的方法,其中所述受治疗者具有疾患,且所述施用步骤向所述受治疗者提供有效治疗所述疾患的量的所述生物活性剂。

11. 如权利要求 8-10 中任一项所述的方法,其中所述受治疗者具有疾患;且在所述施用步骤之前,确定有效治疗所述疾患的生物活性剂的量和释放特征;且

所述植入装置的所述部分被选择为提供有效治疗所述疾患的所述生物活性剂的量和释放特征;从而治疗所述疾患。

12. 如权利要求 11 所述的方法,其中通过评价先前向所述受治疗者施用所述生物活性剂的剂量时所产生的剂量响应来确定所述生物活性剂的量和释放特征。

13. 如权利要求 10-12 中任一项所述的方法,其中所述疾患是慢性疾患。

14. 如权利要求 8-13 中任一项所述的方法,其中所述聚合物主体包括至少两个横截面部分。

15. 如权利要求 8-14 中任一项所述的方法,其中所述聚合物主体包括四个横截面部分。

16. 如权利要求 9-15 中任一项所述的方法,其中所述聚合物主体包括至少两个段。

17. 如权利要求 16 所述的方法,其中至少一个段包括两个或更多个部分。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的方法,其中所述段中的至少一个被配置为两个部分成芯 - 鞘布置,且至少一个其它段被配置为一个或多个部分成非芯 - 鞘布置。

19. 一种包括多个植入装置的试剂盒,其中每个植入装置包括 :

生物可降解的聚合物主体,所述聚合物主体在其内和 / 或其表面上具有生物活性剂,所述生物活性剂是从所述聚合物主体中可释放的 ;

其中释放特征表征所述生物活性剂从所述聚合物主体中的释放 ;且

其中所述植入物中的至少两个的释放特征不同。

20. 如权利要求 19 所述的试剂盒,其中所述多个植入装置容纳在药物载体中。

21. 如权利要求 19 或 20 所述的试剂盒,还包括用于将所述多个植入装置注射到受治疗者中的注射装置。

22. 如权利要求 21 所述的试剂盒,其中所述多个植入装置装载到所述注射装置中。

23. 如权利要求 20-22 中任一项所述的试剂盒,其中释放特征不同的所述植入物中的至少两个包括不同的生物可降解的聚合物、生物活性剂的不同的量、不同的生物活性剂、不同的尺寸、不同的表面特征或其组合。

24. 一种植入装置,包括 :

聚合物主体,所述聚合物主体具有至少两个部分,每个部分在其内和 / 或其表面上包括生物活性剂,所述生物活性剂是从所述至少两个邻接的部分中可释放的 ;

其中释放特征表征所述生物活性剂从每个所述部分中的释放 ;且

其中至少两个部分的释放特征不同 ;

条件是所述部分不是仅以芯 - 鞘构造邻接。

25. 如权利要求 24 所述的植入装置,其中所述聚合物主体包括至少两个横截面部分。

26. 如权利要求 24 或 25 所述的植入装置,其中所述聚合物主体包括四个横截面部分。

27. 如权利要求 24-26 中任一项所述的植入装置,其中所述聚合物主体包括至少两个段。

28. 如权利要求 24-27 中所述的方法,其中至少一个段包括两个或更多个部分。

29. 如权利要求 28 所述的植入装置,其中所述段的至少一个被配置为芯 - 鞘布置,且至少一个其它段被配置为非芯 - 鞘布置。

## 释放特征不同的植入装置及制造和使用该装置的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请基于先前于 2009 年 9 月 17 日提交的第 61/243,303 号美国临时申请并要求该临时申请的优先权权益，其全部内容在此通过引用的方式并入。

[0003] 背景

[0004] 植入物制剂可被设计为将生物活性剂释放到受治疗者的流体或组织中。有用的制剂是包括随着聚合物生物降解而释放生物活性剂的聚合物的那些制剂。聚合物的一个目的是限制水的流入，这转而控制生物活性剂的溶解和之后生物活性剂从植入基质的释放。虽然聚合物提供了许多优点，诸如限制水流，但是可能难以提供有效达到目标的或有效的释放特征 (release profile) 的合适的聚合物制剂。在药学领域中需要多种不同的释放特征，其通常取决于待治疗的受治疗者的变量及疾患的具体特征。遗憾的是，基于单一植入物组合物的典型的药物递送策略常常不能满足变化的释放特征的需求。

[0005] 这样，对可有效提供期望的释放特征而没有过度的制造限制的药物递送策略存在需求。本发明满足了这些需求以及其它需求。

[0006] 概述

[0007] 本文所描述的是植入装置、包括植入装置的试剂盒以及制造及使用该装置和试剂盒的方法。在一个方面，多个植入装置包括至少两个展现生物活性剂的不同释放特征的植入物。在另一个方面，植入装置包括一个或多个邻接的聚合物主体，其中聚合物主体中的至少两个提供生物活性剂的不同的释放特征。在另一个方面，试剂盒包括一个或多个所公开的植入装置。在另一个方面，向受治疗者递送生物活性剂的方法包括对受治疗者施用一个或多个所公开的植入装置。

[0008] 本发明的优点将部分地陈述于以下描述中，且部分地将由说明书而变得明显，或可由下述各方面的实践而得知。下述优点将通过所附权利要求书中具体指明的要素和组合来实现并获得。应理解，上述一般描述及以下详细描述仅是示例性的和解释性的，而不是限制性的。

[0009] 附图简述

[0010] 图 1A-C 是示例性的植入装置的图。

[0011] 图 2A-D 是包括邻接的聚合物主体的示例性植入装置的图。

[0012] 图 3 是显示从具有相似的药物负载但不同的聚合物的制剂中释放的累积的戈舍瑞林的曲线图。

[0013] 图 4 是显示从由相同的聚合物但不同的药物负载制造的制剂中释放的累积的戈舍瑞林的曲线图。

[0014] 图 5 是显示从由变化的药物负载和聚合物制造的制剂中释放的累积的戈舍瑞林的曲线图。

[0015] 图 6 是显示从具有变化的药物负载和聚合物的制剂中释放的累积的戈舍瑞林的曲线图。

[0016] 详细描述

[0017] 在公开和描述本发明的化合物、组合物、复合材料、物品、设备和 / 或方法之前, 应理解, 下述方面不限于特定的化合物、组合物、复合材料、物品、设备、方法或者用途, 因为这些当然可变化。还应该理解, 本文所用的术语仅是为了描述特定方面的目的, 而不意图是限制性的。

[0018] 在本说明书中及以下权利要求书中, 将参考许多术语, 这些术语将被定义为具有以下含义:

[0019] 除非上下文另外要求, 在整个本说明书中, 词“包括 (comprise)”或变化形式诸如“包括 (comprises)”或“包括 (comprising)”将被理解为暗示包含所指整数或步骤或整数或步骤的组, 但不排除任何其他整数或步骤或整数或步骤的组。

[0020] 必须注意, 如说明书和所附的权利要求书中所使用的, 单数形式“一 (a)”、“一 (an)”及“该 (the)”包括复数指示物, 除非上下文另外清楚指出。因此, 例如, 对“一种生物活性剂”的提及包括两种或更多种此类剂的混合物等等。

[0021] “任选的”或“任选地”表示随后所描述的事件或情况可能发生或可不发生, 且描述包括其中发生该事件或情况的情形和其中不发生该事件或情况的情形。

[0022] 范围在本文中可表示为从“约”一个特定值、和 / 或到“约”另一个特定值。当表示这种范围时, 另一方面包括从该一个特定值和 / 或到该其他特定值。类似地, 当数值通过使用先行词“约”表示为近似值时, 应理解的是, 该特定值形成另一方面。应进一步理解的是, 每个范围的端点在与另一端点相关和独立于另一端点的两方面是有意义的。

[0023] 除非明确相反指明, 否则组分的重量百分比是基于包括该组分的制剂或组合物的总重量。

[0024] 如本文所用的, “植入装置”指由聚合物构成的大体固体的装置, 所述聚合物在聚合物中和 / 或表面上具有生物活性剂。植入装置可以是任何尺寸。在一些实例中, 植入装置可被如此确定尺寸以便安装在注射装置诸如套管针内。植入装置也可包括其它添加剂、表面处理剂、涂层及类似物。可通过任何合适的途径对受治疗者施用植入装置, 包括通过注射、口服施用及类似途径。

[0025] 术语“可生物相容的”指对受治疗者基本上无毒的物质。

[0026] “生物可降解的”在此通常指将蚀解为可溶性物质或在生理条件下降解为本身对受治疗者无毒的(可生物相容的)并能够被受治疗者代谢、消除或排泄的较小单元或化学物质的材料。

[0027] “生物活性剂”指具有生物活性的剂。生物剂可被用于治疗、诊断、治愈、缓解、预防(即, 预防性地)、改善、调节疾病、疾患、感染等等或对其具有其他有益作用。“可释放的生物活性剂”是可从所公开的聚合物中释放的剂。生物活性剂还包括影响受治疗者的结构或功能的那些物质, 或在被放置于预定的生理环境之后变为生物活性的或生物活性更强的前药。

[0028] 如本文所用的, “释放特征”指随着时间从植入装置中释放出来的生物活性剂的量。因此, 释放特征不同的两个或更多个植入装置或聚合物主体将随着时间而释放不同量的同一生物活性剂。可通过利用本领域中已知的方法测量随着时间而释放的生物活性剂的量来确定释放特征。当比较两个不同的植入装置或聚合物主体的释放特征时, 可能有用的是, 绘制从每个装置或主体中释放出来的生物活性剂的量, 并比较每条曲线以确定是否两

个不同的植入装置或聚合物主体展现出相同的或不同的释放特征。展现不同的释放特征的两个或更多个装置或主体将展现出清楚地不同的释放特征。例如，不同的释放特征可以由在释放期间的任何时候释放的（或剩余的）生物活性剂的不同的量表征。当比较两个或更多个植入装置或聚合物时，在释放期间的任何时候释放的生物活性剂的量可相差至少1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或更大，包括100%或更大的差异。

[0029] 如本文所用的，植入装置的“部分”指植入装置的部件。当植入装置具有“部分”时，至少两个部分的释放特征有差异。在一些实例中，“部分”指植入装置的横截面、植入装置的段或其组合。在特定的实例中，“部分”指包括至少一个其它横截面部分的植入装置的横截面（例如，两个或四个横截面部分）。在另一个特定的实例中，“部分”指由一个或多个端部限定的植入装置的段，其中端部的至少一个邻接另一个部分的端部，即，与另一个部分的端部物理地相连。每个段自身可包括一个或多个部分，诸如横截面。

[0030] 如本文所用的，“试剂盒”指包含一个或多个所公开的植入装置的包装。试剂盒的植入装置可以任选地存在于合适的药物载体中。试剂盒的包装可以是任何合适的包装材料，诸如无菌包装、注射器或套管针等等。

[0031] 公开了可用于公开的方法和组合物、可与其联用、可用于其制备或为其产物的化合物、组合物和组分。这些和其他材料在本文公开，应理解的是，当公开这些材料的组合、子集、相互作用、组等等时，尽管可能没有明确公开这些化合物的每种不同的单独和共同的组合和排列的具体指代物，但本文具体地预期和描述每一种。例如，如果公开和讨论大量不同聚合物和剂，除非相反地具体指明，否则具体地预期聚合物和剂的各自和每一种组合和排列。如此，如果公开了一类分子A、B和C以及公开了一类分子D、E和F和组合分子的一个实例A-D，则即使没有单独列举每一种，也单独和共同地预期每一种。如此，在这一实例中，具体地预期组合A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E和C-F的每一种，且应被认为从A、B和C；D、E和F；和实例组合A-D的公开内容公开。类似地，还具体地预期和公开这些的任何子集或组合。如此，例如，具体地预期A-E、B-F和C-E的亚组，并应被认为从A、B和C；D、E和F；和实例组合A-D的公开内容公开。这一概念适用于本公开内容的所有方面，包括但不限于，制备和使用公开的组合物的方法中的各步骤。如此，如果存在可进行的多种另外步骤，应理解的是，这些另外步骤的每一个可与公开的方法的任何具体实施方案或实施方案的组合一起进行，且具体地预期每种这样的组合并应被认为是公开的。

[0032] 本发明涉及用于获得生物活性剂的期望的释放特征的植入装置。在一个方面，可对受治疗者施用多个植入装置，其中植入装置的至少两个对给定的生物活性剂提供不同的释放特征。通过使用提供与其它植入装置相比不同的释放特征的至少两个植入装置，该多个植入装置的释放特征相对于全部单独地展现相同的释放特征的多个植入装置将是不同的，或相对于能够展现仅仅单一释放特征的单独植入装置将是不同的。当组合使用多个植入装置或多个植入装置共同存在于试剂盒中时，植入装置可具有相同的尺寸和/或形状，或具有不同的尺寸和/或形状。

[0033] 在另一个方面，多个模块化聚合物部分可邻接成单一植入装置，其中聚合物部分的至少两个展现出不同的释放特征。根据该方面，形成的聚合物部分可彼此连接以提供单一单元。在类似的方面，可通过将两个或更多个聚合物共同制造在单一单元中来制备植入装置，其中聚合物的至少两个展现出不同的释放特征。根据期望的释放特征，这种模块化的

或共同制造的单一单元植入装置又可单独地使用或与其它植入装置联合使用。

[0034] 如将理解的,可通过本发明获得大量的释放特征。通常,本文所述的植入装置考虑到多个受控释放特征、延长释放特征、修饰释放(modified-release)特征、持续释放特征、脉冲式释放特征、延迟释放特征或程序释放特征,这些释放特征可通过使用多个植入装置、可被邻接的多个聚合物主体或其组合来提供。

[0035] 植入装置通常包括一个或多个生物可降解的聚合物主体,所述聚合物主体在其中或表面上具有可释放的生物活性剂。植入装置植入受治疗者中之后,生物活性剂从聚合物主体中释放出来,然后提供期望的治疗结果。

[0036] 植入装置的聚合物主体可包括任何合适的可生物相容的和生物可降解的或生物不可降解的聚合物。聚合物可以是均聚物或共聚物,包括嵌段或嵌段的共聚物或三聚物、无规共聚物或无规三聚物、星形聚合物或树枝状聚合物。根据聚合物主体的期望性质,可以使用任何期望分子量的聚合物。在某些方面,如果需要高强度聚合物主体,那么可以使用例如高分子量的聚合物以满足强度要求。在其它方面,例如,当需要聚合物的吸收时间而不需要材料强度时,可以使用低分子量或中等分子量的聚合物。

[0037] 鉴于分子量影响生物可降解的聚合物的生物降解速率,聚合物的分子量可能是重要的。对于生物活性剂释放的扩散机制,聚合物应该在全部药物从聚合物中释放出来之前保持完好,然后降解。药物也可随着聚合物的生物蚀解而从聚合物中释放出来。通过恰当地选择聚合物材料,聚合物制剂可被制成使得所得到的聚合物既展现出扩散释放性质又展现出生物降解释放性质。可通过本领域中已知的方法来测量分子量,所述方法包括凝胶渗透色谱法、粘度法、光散射法等等方法。

[0038] 聚合物主体的聚合物可制成当存在于受治疗者或生物培养基中时以便在期望的时间间隔内降解。在一些方面,时间间隔可从约小于一天至约1个月。更长的时间间隔可延长至6个月,包括例如聚合物从约 $\geq 0$ 至约6个月降解,或从约1个月至约6个月降解。在其它方面,聚合物可在长达2年或更长的较长的时间间隔内降解,包括例如从约 $\geq 0$ 至约2年,或从约1个月至约2年。

[0039] 如以上所讨论的,期望的生物活性剂的释放机制可影响聚合物的选择和/或每个植入装置或其部分的选择。例如,可选择可生物相容的聚合物以便在植入装置被植入受治疗者之后以期望的逝去时间释放生物活性剂或允许生物活性剂从可生物相容的聚合物中释放。例如,聚合物可被选择为在生物活性剂开始减小其活性之前,当生物活性剂的活性开始减小时,当生物活性剂的活性部分地减小例如减小至少25%、至少50%或至少75%时,当生物活性剂的活性基本减小,或当生物活性剂完全用光或不再具有活性时,释放生物活性剂或允许生物活性剂释放。

[0040] 合适的聚合物的实例包括而不限于聚酯、聚羟基链烷酸酯(polyhydroxyalkanoates)、聚羟基丁酸酯、聚二噁烷酮、聚羟基戊酸酯、聚酐、聚原酸酯、聚磷腈、聚磷酸酯(polyphosphate)、聚磷酸酯(polyphosphoester)、聚二噁烷酮、聚磷酸酯(polyphosphoester)、聚磷酸酯(polyphosphate)、聚膦酸酯(polyphosphonate)、聚磷酸酯(polyphosphate)、聚羟基链烷酸酯、聚碳酸酯、聚烷基碳酸酯、聚原碳酸酯、聚酯酰胺、聚酰胺、聚胺、多肽、聚氨酯、聚亚烷基烷基化物(polyalkylene alkylates)、聚亚烷基草酸酯、聚亚烷基琥珀酸酯、聚羟基脂肪酸、聚缩醛、聚氰基丙烯酸酯、聚缩酮、聚醚酯、聚醚、聚

亚烷基二醇、聚环氧烷、聚乙二醇、聚环氧乙烷、多肽、多糖或聚乙烯吡咯烷酮。其它生物不可降解的但持久的聚合物包括但不限于乙烯 - 醋酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚丙烯、聚乙烯及类似物。同样，其它合适的生物不可降解的聚合物包括但不限于硅酮和聚氨酯。

[0041] 植入装置可包括多种多糖诸如纤维素、改性纤维素包括乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素。植入装置还可包括淀粉酶、淀粉、麦芽糖糊精、糖原、壳多糖、改性多糖诸如疏水性改性多糖。疏水性改性多糖的实例包括由 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基侧链、饱和侧链、不饱和侧链、脂肪酸侧链或类似侧链进行疏水性改性的麦芽糖糊精。

[0042] 合适的聚合物的其它特定的实例包括 CAMEO 聚合物（酯 - 酰胺聚合物）、POLYACTIVE 聚合物，和 SYNBIOSYS 聚合物（酯 - 氨基甲酸乙酯聚合物）。另外的实例包括含有或不含侧链的聚酯，包括聚乙交酯、具有侧链甲基的聚丙交酯和具有 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 侧链的乙交酯，诸如己基修饰的乙交酯。

[0043] 合适的聚合物的另外的特定的实例包括聚丙交酯、聚乙交酯、丙交酯 - 乙交酯共聚物、聚己内酯、聚原酸酯、聚磷腈、聚羟基丁酸酯或含有聚羟基丁酸酯的共聚物、丙交酯 - 己内酯共聚物、聚碳酸酯、聚酯酰胺、聚酐、聚二噁烷酮、聚亚烷基烷基化物、聚乙二醇和聚原酸酯的共聚物、生物可降解的聚氨酯、聚氨基酸、聚酰胺、聚酯酰胺、聚醚酯、聚缩醛、聚氰基丙烯酸酯、聚氧乙烯 / 聚氧丙烯共聚物、聚缩醛、聚缩酮、聚磷酸酯、聚羟基戊酸酯或含有聚羟基戊酸酯的共聚物、聚亚烷基草酸酯、聚亚烷基琥珀酸酯、聚马来酸及其共聚物、三聚物、组合或共混物中的一种或多种。

[0044] 当需要嵌段共聚物时，有用的生物可降解的聚合物的实例是包括亲水性或水溶性聚合物包括但不限于聚乙二醇 (PEG) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 的一个或多个嵌段，联合包括丙交酯、乙交酯、己内酯或其组合的另外的可生物相容的或生物可降解的聚合物的一个或多个嵌段的那些聚合物。

[0045] 在优选的方面，有用的生物可降解的聚合物是包括乳酸、乙醇酸、丙交酯、乙交酯、己内酯、羟基丁酸酯、羟基戊酸酯、二噁烷酮、聚乙二醇 (PEG)、聚环氧乙烷或其组合中的一个或多个残基的那些聚合物。在又一个方面，有用的生物可降解的聚合物是包括丙交酯、乙交酯、己内酯或其组合中的一个或多个残基的那些聚合物。

[0046] 基于丙交酯的聚合物可包括任何丙交酯残基，包括丙交酯的所有外消旋形式和立体特异性形式，包括但不限于 L- 丙交酯、D- 丙交酯和 D, L- 丙交酯或其混合物。包括丙交酯的有用的聚合物包括但不限于聚 L- 丙交酯、聚 D- 丙交酯和聚 DL- 丙交酯；及丙交酯 - 乙交酯共聚物，包括 L- 丙交酯 - 乙交酯共聚物、D- 丙交酯 - 乙交酯共聚物，和 DL- 丙交酯 - 乙交酯共聚物；或其共聚物、三聚物、组合或共混物。丙交酯 / 乙交酯聚合物可通过经由丙交酯单体和乙交酯单体的开环的熔体聚合而方便地制备。另外，外消旋的 DL- 丙交酯聚合物、L- 丙交酯聚合物和 D- 丙交酯聚合物是市售的。L- 聚合物是比 DL- 聚合物更多结晶的且吸收更慢。除包括乙交酯及 DL- 丙交酯或 L- 丙交酯的共聚物之外，L- 丙交酯和 DL- 丙交酯的共聚物是市售的。丙交酯或乙交酯的均聚物也是市售的。

[0047] 在特定的方面，当生物可降解的聚合物是丙交酯 - 乙交酯共聚物或聚丙交酯和聚乙交酯的混合物时，聚合物中丙交酯和乙交酯的量可以变化。在另一个方面，生物可降解的聚合物含有 0-100 摩尔%、40-100 摩尔%、50-100 摩尔%、60-100 摩尔%、70-100 摩尔% 或 80-100 摩尔% 的丙交酯及 0-100 摩尔%、0-60 摩尔%、10-40 摩尔%、20-40 摩尔% 或 30-40

摩尔%的乙交酯，其中丙交酯和乙交酯的量是 100 摩尔%。在又一方面，生物可降解的聚合物可以是聚丙交酯、95 : 5 的丙交酯 - 乙交酯共聚物、85 : 15 的丙交酯 - 乙交酯共聚物、75 : 25 的丙交酯 - 乙交酯共聚物、65 : 35 的丙交酯 - 乙交酯共聚物或 50 : 50 的丙交酯 - 乙交酯共聚物，其中比是摩尔比。

[0048] 在另一个方面，聚合物可以是聚己内酯或丙交酯 - 己内酯共聚物。在一个方面，聚合物可以是丙交酯 - 己内酯共聚物，在不同的方面，其可以是 95 : 5 的丙交酯 - 己内酯共聚物、85 : 15 的丙交酯 - 己内酯共聚物、75 : 25 的丙交酯 - 己内酯共聚物、65 : 35 的丙交酯 - 己内酯共聚物或 50 : 50 的丙交酯 - 己内酯共聚物，其中比是摩尔比。

[0049] 植入装置使用的生物活性剂不是关键性的，且可以使用很多种类的生物活性剂。通常，生物活性剂是从植入装置或其部分中释放出来的剂，通常随着装置降解或生物降解而释放，但也可通过简单的扩散机制或其它机制而释放。在一个方面，聚合物和生物活性剂的加工可在使得该剂被密切地混合或者例如均匀地或基本均匀地分散在整个聚合物中的条件下进行。可选择地，聚合物和生物活性剂的加工可在使得该剂定位于聚合物主体或植入装置的仅仅一部分或几部分之上或之中的条件下进行。因此，聚合物可包括富含生物活性剂的区域，及不那么富含的区域。植入装置可单一地或联合地包括大量生物活性剂。

[0050] 可以使用能够从聚合物释放到邻近组织或液体中的不同形式的生物活性剂。为此，可将液体或固体生物活性剂掺入到本文所述的植入物中。生物活性剂是至少极轻微水溶性的，且优选为中等水溶性的。生物活性剂可包括活性成分的盐。这样，生物活性剂可以是酸性盐、碱性盐或两性盐。其可以是非离子分子、极性分子或能够氢键合的分子络合物。生物活性剂可被包括在例如不带电荷的分子、分子络合物、盐、醚、酯、酰胺、聚合物药物共轭物形式或其它形式的组合物中以提供有效的生物活性或生理活性。

[0051] 掺入到本文系统中的生物活性剂的实例包括但不限于：肽、蛋白诸如激素、酶、抗体、抗体片段、抗体共轭物、核酸诸如适体、*i*RNA、*si*RNA、DNA、RNA、反义核酸或类似核酸 (antisense nucleic acid or the like)、反义核酸类似物和类似核酸类似物 (antisense nucleic acid analogs or the like)，VEGF 抑制剂、大环内酯、多巴胺激动剂、多巴胺拮抗剂、低分子量化合物、或高分子量化合物。预期用于公开的植入物中使用的生物活性剂包括促合成代谢剂、抗酸剂、抗哮喘剂、抗胆固醇血症 (anti-cholesterolemic) 和抗脂质剂、抗凝血剂、抗惊厥剂、抗腹泻剂、止吐药、抗感染药包括抗菌剂和抗微生物剂、抗炎剂、抗躁狂剂、抗代谢剂、抗恶心药、抗肿瘤药、抗肥胖剂、解热剂和止痛剂、解痉剂、抗血栓形成剂、止咳剂、抗尿酸血症剂、抗心绞痛剂、抗组胺剂、食欲抑制剂、生物制剂、脑扩张剂、冠状动脉扩张剂、支气管扩张剂、细胞毒性剂、减充血药、利尿剂、诊断剂、红细胞生成剂、祛痰剂、胃肠镇静剂、高血糖症药、安眠药、低血糖症药、免疫调节剂、离子交换树脂、泻药、矿物补充剂、粘液溶解剂、神经肌肉药、外周血管扩张剂、精神药物、镇静剂、兴奋剂、甲状腺剂和抗甲状腺药、组织生长剂、子宫松弛药、维生素或抗原物质。

[0052] 其它生物活性剂包括雄激素抑制剂、多糖、生长因子、激素、抗血管发生因子、右美沙芬、氢溴酸右美沙芬、诺司卡品、柠檬酸咳必清、盐酸氯苯达诺、马来酸氯苯吡胺、酒石酸苯茚胺、马来酸吡拉明、琥珀酸多西拉敏、柠檬酸苄苯醇胺、盐酸苯肾上腺素、盐酸苯丙醇胺、盐酸假麻黄碱、麻黄碱、磷酸可待因、硫酸可待因吗啡、矿物补充物、消胆胺、N-乙酰基普鲁卡因胺、对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、苯丙醇胺盐酸盐、咖啡因、愈创木酚甘油醚、氢

氧化铝、氢氧化镁、肽、多肽、蛋白、氨基酸、激素、干扰素、细胞因子和疫苗。

[0053] 可用作植入物中的生物活性剂的代表性药物包括但不限于：肽药物、蛋白药物、脱敏材料、抗原、抗感染剂诸如抗生素、抗微生物药、抗病毒药、抗菌药、抗寄生虫药、抗真菌物质及其组合、抗过敏药、雄激素类固醇、减充血药、安眠药、类固醇抗炎剂、抗胆碱能药、拟交感神经药、镇静剂、缩瞳药、心理兴奋剂、安定药、疫苗、雌激素、促孕剂、体液因素 (humoral agent)、前列腺素、镇痛剂、镇痉剂、抗疟疾药、抗组胺药、心脏作用药、非类固醇抗炎剂、抗帕金森药、抗高血压药、 $\beta$ -肾上腺素能阻滞剂、营养药及苯并菲啶生物碱类。剂还可以是能够作为兴奋剂、镇静剂、安眠药、镇痛剂、抗惊厥剂等等起作用的物质。

[0054] 其它生物活性剂包括但不限于止痛剂诸如对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸和类似物；麻醉剂诸如利多卡因、赛罗卡因和类似物；减食欲剂诸如右甲状腺素、酒石酸苯甲曲秦和类似物；抗关节炎药诸如甲基强的松龙、布洛芬和类似物；平喘药诸如硫酸叔丁喘宁、茶碱、麻黄素和类似物；抗生素诸如磺胺异噁唑、青霉素 G、氨苄西林、头孢菌素类、阿米卡星、庆大霉素、四环素类、氯霉素、红霉素、氯林肯霉素、异烟肼、利福平和类似物；抗真菌药诸如两性霉素 B、制霉菌素、甲酮康唑和类似物；抗病毒药诸如阿昔洛韦、金刚烷胺和类似物；抗癌剂诸如环磷酰胺、氨甲蝶呤、依曲替酯和类似物；抗凝血剂诸如肝素、华法令和类似物；抗惊厥药诸如苯妥英钠、安定和类似物；抗抑郁药诸如异卡波肼、阿莫沙平和类似物；抗组胺药诸如盐酸苯海拉明、马来酸氯苯那敏和类似物；激素诸如胰岛素、孕激素、雌激素、皮质激素、糖皮质激素、雄激素和类似物；镇定剂诸如 thorazine、安定、盐酸氯丙嗪、利血平、盐酸氯氮卓 (chlor diazepoxide HCl) 和类似物；镇痉药诸如颠茄生物碱类、盐酸双环胺和类似物；维生素和矿物质诸如必需氨基酸、钙、铁、钾、锌、维生素 B<sub>12</sub> 和类似物；心血管药物诸如盐酸哌唑嗪、硝酸甘油、盐酸普萘洛尔、盐酸肼苯哒嗪、胰脂酶、琥珀酸脱氢酶和类似物；肽和蛋白诸如 LHRH、生长激素抑制素、降钙素、生长激素、胰高血糖素样肽、生长释放因子、血管紧张素、FSH、EGF、骨形态形成蛋白 (BMP)、促红细胞生成素 (EPO)、干扰素、白介素、胶原、纤维蛋白素原、胰岛素、因子 VIII、因子 IX、Enbrel<sup>®</sup>、Rituxan<sup>®</sup>、Herceptin<sup>®</sup>、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶、Cerazyme / Ceredose<sup>®</sup>、加压素、ACTH、人血清白蛋白、 $\gamma$ -球蛋白、结构蛋白 (structural protein)、血液产物蛋白、复合蛋白、酶、抗体、单克隆抗体及类似物；前列腺素；核酸；碳水化合物；脂肪；麻醉药诸如吗啡、可待因及类似物，精神治疗药物 (psychotherapeutics)；抗疟疾药、L-多巴、利尿剂诸如利尿磺胺、螺旋内酯及类似物；抗溃疡药诸如盐酸雷尼替丁、盐酸西米替丁及类似物。

[0055] 生物活性剂也可以是免疫调节剂，包括例如细胞因子、白介素、干扰素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子及类似物；过敏原诸如猫皮屑、桦树花粉、房尘螨、草花粉 (grass pollen) 及类似物；细菌生物体的抗原诸如肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、单核细胞增生利斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、炭疽芽孢杆菌 (*Bacillus anthracis*)、破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*)、肉毒梭菌 (*Clostridium botulinum*)、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)、脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、变异链球菌 (*Streptococcus mutans*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhi*)、副流感嗜血

杆菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*)、土拉热弗朗西丝氏菌 (*Francisella tularensis*)、鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum*)、间号钩端螺旋体 (*Leptospirosis interrogans*)、布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*) 及类似物；诸如以下的病毒的抗原：天花、甲型和乙型流感、呼吸道合胞病毒 (*respiratory syncytial*)、副流感、麻疹、HIV、SARS、水痘带状疱疹、单纯疱疹 1 和 2、巨细胞病毒 (*cytomegalovirus*)、EB 病毒 (*Epstein-Barr*)、轮状病毒、鼻病毒、腺病毒、乳头瘤病毒、脊髓灰质炎病毒、腮腺炎病毒、狂犬病、风疹、柯萨奇病毒、马脑炎、日本脑炎、黄热病、立夫特山谷热、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、乙型肝炎及类似物；诸如这样的真菌生物体、原生动物生物体及寄生生物体的抗原：新型隐球酵母 (*Cryptococcus neoformans*)、荚膜组织胞浆菌 (*Histoplasma capsulatum*)、白假丝酵母 (*Candida albicans*)、热带假丝酵母 (*Candida tropicalis*)、星形诺卡氏菌 (*Nocardia asteroides*)、立克次氏立克次氏体 (*Rickettsia rickettsii*)、斑疹伤寒立克次氏体 (*Rickettsia typhi*)、肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*)、鹦鹉热衣原体 (*Chlamydia psittaci*)、沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*)、恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*)、布氏锥虫 (*Trypanosoma brucei*)、溶组织内阿米巴 (*Entamoeba histolytica*)、正弓形体 (*Toxoplasma gondii*)、阴道毛滴虫 (*Trichomonas vaginalis*)、曼森氏血吸虫 (*Schistosoma mansoni*) 及类似物。这些抗原可以是完全杀死生物体、肽、蛋白质、糖蛋白、碳水化合物或其组合的形式。

[0056] 在另一个特定的方面，生物活性剂包括抗生素。抗生素可以是例如以下中的一种或多种：阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、妥布霉素、巴龙霉素、安沙霉素、格尔德霉素、除莠霉素、碳头孢烯、氯碳头孢、碳青霉烯、厄他培南 (*Ertapenem*)、多利培南、亚胺培南 / 西司他丁、美罗培南、头孢菌素类（第一代）、头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢噻吩 (*Cefalotin*) 或头孢金素 (*Cefalothin*)、头孢氨苄、头孢菌素类（第二代）、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢菌素类（第三代）、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢菌素类（第四代）、头孢吡肟、头孢菌素类（第五代）、头孢比普 (*Ceftobiprole*)、糖肽类、替考拉宁、万古霉素、大环内酯类、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素、大观霉素、单环内酰胺类、氨曲南、青霉素类、阿莫西林、氨苄西林、阿洛西林、羧苄西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、甲氧西林、萘夫西林、苯唑西林、青霉素、哌拉西林、替卡西林、多肽、杆菌肽、黏菌素、多粘菌素 B、喹诺酮类、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、磺胺类、磺胺米隆、百浪多息（旧名）、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺（旧名）、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶 - 磺胺甲噁唑（复方新诺明）(*TMP-SMX*)、四环素类包括地美环素、多西霉素、米诺环素、土霉素、四环素及其它；肿凡纳明、氯霉素、克林霉素、林可霉素、乙胺丁醇、磷霉素、夫西地酸、呋喃唑酮、异烟肼、利奈唑胺、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥因、平板霉素 (*Platensimycin*)、吡嗪酰胺、奎奴普丁 / 达福普丁、利福平 (*Rifampicin*)（在美国利福平 (*Rifampin*)）、替哨唑、罗匹尼罗 (*Ropinerole*)、伊维菌素、莫昔克丁、Afamelanotide、

西仑吉肽或其组合。在一个方面,生物活性剂可以是利福平 (Rifampicin) (在美国利福平 (Rifampin)) 和米诺环素的组合。

[0057] 掺入到植入装置中的药物的量根据特定的药物、期望的治疗作用及期望的时间跨度而改变。由于预期多种组合物为了多种目的提供治疗的剂量方案,在掺入组合物中的药物的量方面没有严格上限。下限也将取决于药物的活性和其从装置释放的时间跨度。制药领域中的技术人员将知晓如何确定给定药物的毒性水平以及最小有效剂量。

[0058] 认为,其它组分诸如例如赋形剂、药物载体或佐剂、微粒及类似物可与聚合物和/或生物活性剂组合。因此,在某些方面,生物活性剂可作为药物组合物中的组分而存在。可以方便地制备期望剂型的药物组合物,所述剂型包括例如单元剂型或控释剂型,并通过药学领域中熟知的任何方法来制备药物组合物。通常,通过使生物活性剂与液体载体或细分散的固体载体或这两者均匀地且密切地结合来制备药物组合物。所使用的药物载体可以是例如固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例是糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。可与生物活性剂混合的其它药学上可接受的载体或组分可包括例如脂肪酸、糖、盐、水溶性聚合物诸如聚乙二醇、蛋白质、多糖、或羧甲基纤维素、表面活性剂、增塑剂、高分子量或低分子量成孔剂诸如聚合物或盐或糖、或疏水性低分子量化合物诸如胆固醇或蜡。

[0059] 可通过多种技术来共同加工聚合物和生物活性剂,诸如例如使混合物熔融挤出、注射成型、压缩成型或辊压成期望的形状或结构,如以下将要讨论的。在某些方面,聚合物和生物活性剂被组合或混合以形成共混物或混合物。可利用本领域中已知的技术来进行混合方法。例如,可利用例如 Patterson-Kelley V-搅拌器将聚合物和生物活性剂干共混(即,混合聚合物和该剂的颗粒),或在加工之前使聚合物和生物活性剂粒化。

[0060] 可利用多种方法由聚合物来制备植入装置。在优选的方面,通过挤出方法例如通过热挤出或溶剂挤出来制备植入物。首先,可利用例如 Turbula 摆动式混合器 T2F 型(可由许多商业来源获得,包括 Artisan Scientific Corporation 301 E. Mercury Drive Champaign, IL 61822) 来共混生物活性剂和聚合物。可将共混物干燥,形成膜,或形成另一合适的固体且然后挤出。也可将生物活性剂和聚合物分别加入挤出机,且然后在挤出过程中组合并共混。

[0061] 可利用合适的塑度计例如 Tinius Olsen UE-4-78 型熔体塑度计(可由 Tinius Olsen Corporation 获得,1065 Easton Road, P0 Box 1009, Horsham, PA19044-8009) 挤出共混物。也可利用药学领域中使用的其它合适的挤出机。实例包括单螺杆挤出机诸如 RANDCASTLE 挤出机(Cedar Grove, 新泽西, 美国)、双螺杆挤出机、或甚至两种或更多种挤出机的组合。可利用单次通过挤出机来制备植入装置,或可多次进行挤出以进一步共混和/或加工生物活性剂和聚合物的混合物。另外,成型技术也可被用于制备植入装置,包括例如注射成型、压缩成型及类似成型技术。

[0062] 所挤出的制剂也可通过“抽拉”技术来制备,其中挤出物品以比实际挤出速率稍快的速率被牵拉或“抽拉”。该抽拉动作可定向聚合物(并可能引起某些聚合物结晶),其可影响该种剂型的释放特征。

[0063] 挤出后,植入装置可被进一步加工。在一个方面,可通过将挤出物品切割成多于一

个段而由单一挤出物品制备多个植入装置。当生物活性剂均匀地分布于挤出物品中时，挤出物品的段的尺寸将决定该段中生物活性剂的量，因此将影响该段的释放特征。同样，段的表面积也将影响生物活性剂的释放特征。

[0064] 在另一个方面，可通过将挤出物品切割成多个分离的段而由单一挤出物品制备多个植入装置，且然后多个段可被施用到受治疗者。在此方面，多个段的释放特征可受尺寸、表面积及表面处理（如果有的话）等等变量的影响。例如，如果单一挤出物品被切割成1cm、2cm及3cm的段，那么由切割段所展现的释放特征将不同于由单一挤出物品（6cm）所展现的释放特征，而且也可能将不同于由相同的6cm的挤出物品制备的三个3cm的段。然而，在其它方面，将明显的是，多个植入装置可包括由多于一个挤出物品制备的单个植入装置。

[0065] 在一个方面，可以利用模块化的聚合物主体部分，使得一个或多个部分可被邻接到一起。在此方面，多个挤出植入物物品可被连接。优选地，邻接的植入装置不仅仅是通过同轴构造而邻接，其中一部分形成围绕芯的鞘。然而，可以使用芯/鞘布置，条件是存在至少另一种布置，例如，如果两个植入装置的段形成具有两个端部的芯/鞘，且一个或多个另外的植入装置与端部的至少一个相连接，其中另外的植入装置的至少一个未形成芯/鞘布置。在另一个方面，当植入装置是具有两个端部的杆时，该端部的一个或多个可与另一个植入装置的端部相连接。可以利用用于邻接单个植入装置的多种方法，例如，通过使用可生物相容的或生物可降解的粘合剂，通过熔融加工（melt processing）、热退火、溶剂退火、溶液加工（solution processing）等等方法。

[0066] 在另一个相似的方面，植入装置可包括被共同制造为形成单一复合材料物品的不同的聚合物主体部分。如以下将要讨论的，根据此方面可制备多种布置，包括例如当垂直于长轴观察时具有多于一个横截面的聚合物主体或其部分，和/或芯鞘或其它合适的布置。优选地，两个或更多个聚合物主体被共挤出以形成复合材料植入装置。如以上所讨论的，在此方面，至少两个聚合物主体部分展现出不同的释放特征。

[0067] 不同挤出方法可被用于制备包括共挤出聚合物主体的植入装置。对于从植入装置的端部观察时具有多于一个横截面的植入装置，其中包括聚合物部分的每个截面可通过同时递送来自一个挤出机的一部分挤出物及来自另一个挤出机的一部分挤出物，然后在模头出口附近连接两个或更多个部分而形成。对于在其端部邻接的具有两个或更多个聚合物主体部分的植入装置（段），两个或更多个挤出机可将聚合物从进料源递送至模头，然后可通过在两个或多个挤出机的进料源之间切换而产生单股物品。对于芯/鞘布置或其它相似的布置，可利用典型的同轴挤出方法，其中两个或更多个聚合物主体部分同时被挤出。根据该布置，同轴模头可被用于形成内部部分或芯，然后模头将来自另一挤出机的挤出物围绕芯传递，从而形成外部鞘。

[0068] 植入装置的精确形状将取决于多种因素，包括期望的治疗效果、对植入装置的预期的生理环境、手术过程及便利性。然而，根据各个方面，植入装置可以是杆状、纤维状、圆柱状、珠状、带状、盘状、圆片状、自由形态成形的固体或多种其它成形的固体。装置可具有任何规则或不规则的形状，并可具有任何横截面诸如圆形、矩形、三角形、椭圆形、二叶片形、三叶片形、四叶片形、C形、扇形、月牙形及类似形状。在特定的方面，植入装置是具有细长的主体及两个端部的杆的形状。参照图1，可利用例如多种杆形状的植入装置100。根据图1A，可将包括具有一个部分110的单一聚合物主体的大体均匀的植入装置100与提供不

同释放特征的一个或多个其它植入装置一起使用。根据图 1B 和图 1C, 可以使用包括具有两个横截面部分 (112、114) 或四个横截面部分 (116、118、120、122) 的聚合物主体 110 的植入装置 100。可根据以上讨论的挤出方法来制造这种装置。优选地, 当植入装置包括至少两个横截面部分时, 至少一个部分展现出不同于另一部分的释放特征。

[0069] 参照图 2, 植入装置 200 可包括两个或更多个邻接的聚合物主体部分。可通过连接两个或更多个模块化部分或者通过共同制造例如共挤出两个或更多个部分来制备这种植入装置。参照图 2A, 例如, 聚合物主体的两个杆段 (205、210) 可在其各自的端部相邻接。参照图 2B-2D, 这种端对端的布置也可与不同横截面的植入装置段联合使用, 所示植入装置段为例如具有两个或更多个横截面 (图 2B, 215、220 和图 2D, 222、224、226、228) 的段, 或者如图 2C 所示, 具有被鞘 230 环绕的芯 235 的部分。如以上所讨论的, 植入装置的一个或多个部分或段可展现出与另一部分或段不同的释放特征。

[0070] 通常, 植入装置的尺寸将取决于其预期的用途, 这样植入装置的尺寸将变化。对于主要被用于例如药物递送且将通过注射装置施用的植入装置, 植入装置将被如此确定尺寸以致安装在注射装置诸如套管针内 (例如, 在厘米范围内)。如以上所讨论的, 多个中的每个植入装置的尺寸可影响生物活性剂的量, 且因此可影响生物活性剂的释放特征。因此, 可选择植入装置的尺寸以提供期望的释放特征。用于试剂盒的植入装置的精确的形状将取决于多种因素, 包括期望的治疗效果、对可植入物品的预期的生理环境、手术过程及便利性。

[0071] 可联合几乎任何另外的植入物加工方法来使用所公开的植入装置。因此, 可用涂层组合物涂布植入装置的一个或多个表面。涂层组合物还可包括其它成分, 诸如其它生物活性剂、添加剂和类似物, 包括例如盐、糖、多糖、水溶性添加剂、非水溶性添加剂、部分水溶性添加剂、水溶性聚合物、非水溶性聚合物及部分水溶性聚合物等等。

[0072] 植入装置表面的至少一部分或全部还可以进行溶剂处理。用于植入装置的溶剂处理方法描述于 Tice 等人的“Methods for manufacturing delivery devices and devices thereof (制造递送装置的方法及其装置)”的美国专利申请公布第 20060029637 号中, 该专利申请公布由于其溶剂处理方法的教导而在此通过引用全文并入。在各个方面, 在植入装置表面的仅一部分装置的被处理, 诸如植入装置的端部或纵向侧面上处理植入装置。在另外的方面, 多个植入装置可包括一个或多个溶剂处理过的植入装置, 及一个或多个未受到溶剂处理的植入装置, 和 / 或一个或多个以不同方式溶剂处理的植入装置, 所述不同方式例如在不同的部分上, 或用不同的溶剂或溶剂溶液。溶剂处理方案的不同组合也可以被用于进一步调整植入装置的释放特征。当植入装置被溶剂处理时, 用于处理植入装置的溶剂可仅含有溶剂或可含有聚合物或在溶剂处理后将涂布植入装置的至少一部分的另一物质。因此, 在一些方面, 可利用溶剂处理方法来浸渍涂布植入装置。

[0073] 在优选的方面, 多个植入装置被用于提供期望的累积释放特征, 其中至少两个植入装置的释放特征不同。在一个特定方面, 同时使用两个或更多个由单一挤出杆制备的植入装置以提供期望的累积释放特征。多个植入装置可被用作单一混合物, 例如包括多个植入物的可注射组合物, 或用作单独的植入物, 例如单独注射的植入物。

[0074] 在一个方面, 多个植入装置可存在于试剂盒中。试剂盒的植入装置可各自包括单一聚合物主体或多个聚合物主体, 条件是试剂盒中的植入装置中的至少两个展现出不同的释放特征。试剂盒可包括用于植入装置的合适的包装或容器。实例包括而不限于无菌包

装。在另一方面，试剂盒可包括预先包装好的注射装置，所述注射装置包括装载有植入装置的注射装置。合适的注射装置包括而不限于注射器、套管针及其它注射装置。

[0075] 试剂盒还可包括含有组合物的植入装置，所述组合物诸如如以上关于生物活性剂所讨论的药物组合物。任何上述那些药物组合物可被用于包含或提供将植入装置递送到受治疗者中的介质。

[0076] 如以上所讨论的，植入装置被用于向需要其的受治疗者施用生物活性剂，例如以治疗生物活性剂可对其有效的疾病。植入装置可被施用至受治疗者的任何组织或液体。同样，施用的方式可以是任何合适的方式，例如皮下注射、口服施用，及类似方式。通常，所施用的植入装置的数量将基于生物活性剂的期望剂量来选择，其将根据疾患而显著变化，但可由药学领域的技术人员容易地确定。

[0077] 植入装置可被植入任何期望的受治疗者。受治疗者可以是脊椎动物，诸如哺乳动物、鱼类、鸟类、爬行动物或两栖动物。本文所公开的方法的受治疗者可以是例如人类、非人灵长类、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、奶牛 (cow)、猫、豚鼠或啮齿类动物。术语不表示特定的年龄或性别。因此，不论是雄性的还是雌性的成年受治疗者和新生受治疗者以及胎儿均意图被涵盖。

[0078] 可利用根据本发明提供优势的各种方法学对受治疗者施用生物活性剂。例如，所公开的植入装置可被用于先前利用口服形式的生物活性剂来通过剂量滴定进行治疗以便达到足以治疗疾患的期望的稳态药物药代动力学水平的受治疗者。本领域的技术人员可利用这种现有的剂量滴定的知识来配制提供需要的释放特征的一个植入装置或多个植入装置。因此，口服剂量滴定知识连同已知的口服生物利用度值可被用于评价植入物制剂为达到相同的（或相似的）药代动力学水平所需的等效剂量率。利用这种预定的目标剂量水平，多种植入物的组合可以被选择并施用到受治疗者以便达到解决其疾患的形式和 / 或严重度所需的期望的目标剂量率水平。

[0079] 可选择地，可利用植入物制剂本身（例如利用多个植入装置）来进行剂量滴定研究。根据此方面，可进行初始轮次的给药，同时监视血浆药代动力学水平，而可利用植入物的不同组合或植入物的部分的不同组合或这两者来进行后继的给药，以便达到足以治疗疾患的期望的稳态药物的药代动力学水平。确定提供期望的稳态药物水平的合适的植入物制剂后，该制剂可被用于后续轮次的给药，以便进行长期治疗，或用于慢性疾患的治疗。

## 实施例

[0080] 列举以下实施例以向本领域技术人员提供如何制备并评价本文所要求保护的化合物、组合物、物品、装置和 / 或方法的完整公开内容和描述，而且预期仅仅是本发明的示例，并不意味着限制发明人所认为的本发明的范围。已经做出努力以保证数值（例如，量、温度等）的准确性，但应当允许一些误差和偏差。除非另外说明，否则份数是重量份数，温度以°C计或者是环境温度，并且压力是大气压或者接近大气压。

[0081] 以下讨论的制剂可通过多种方法施用，包括植入装置的皮下植入，或通过将植入装置注射到受治疗者中，诸如受治疗者的血流中。可利用例如液相色谱法 (LC)、质谱法 (MS) 或联合 LC-MS 方法通过监测生物活性剂的血液或血浆水平来生成释放特征。

[0082] 实施例 1 : 植入装置的制备

[0083] 以下讨论的特定的植人装置由生物活性剂戈舍瑞林醋酸盐制备。利用 Turbula 摆动式混合器 T2F 型共混以下制剂中的每种。对于每种共混物在 0.67 的设定值下共混 20 分钟。然后利用 Tinius Olsen UE-4-78 型熔体塑度计挤出共混物。Tinius Olsen 是直径约 80mm 且高 / 长约 160mm 的具有直径约 13mm 的空芯的钢制固体块。芯的出口部具有允许基于挤出杆的期望直径来使用不同尺寸的模具的肩部。对于以下实施例，使用 1.2mm 的模具，表明模具的芯的直径是 1.2mm。Tinius Olsen 的主块具有允许 Tinius Olsen 被加热到期望温度的绝缘体和护罩包住的加热带。热电偶被用于测量块的温度。然后控制系统利用热电偶的值使加热带打开或关闭。在整个挤出过程中，加热带将关掉并接通以维持期望的温度。每个实例中约 2 克的共混物被装载到平衡至 90℃的 Tinius Olsen 中。装料杆被放置在 Tinius Olsen 的芯中以挤压共混物，且重物施加于装料杆的端部以帮助压紧共混物。使共混物平衡。挤出负载施加于装料杆后，将塞从出口区域除去以开始挤出运行。2 克装料提供了挤出杆的段。

[0084] 制剂 A

[0085] 植入物制剂 A 由生物活性剂和聚 DL- 丙交酯制备。聚 DL- 丙交酯具有 0.26dL/g 的特性粘度，其在 30℃下，在氯仿中 0.5gm/dL 的聚合物浓度下测得。在植入物中期望的生物活性剂含量是 5wt% 戈舍瑞林醋酸盐。切割制剂 A 的挤出杆以便每个植入物含有 1mg 的生物活性剂。

[0086] 制剂 B

[0087] 植入物制剂 B 由生物活性剂和 85 : 15 的 DL- 丙交酯 - 乙交酯共聚物制备。DL- 丙交酯 - 乙交酯共聚物具有 0.37dL/g 的特性粘度，其在 30℃下，在氯仿中 0.5gm/dL 的聚合物浓度下测得。在植入物中期望的生物活性剂含量是 5wt% 戈舍瑞林醋酸盐。切割制剂 B 的挤出杆以便每个植入物含有 1mg 的生物活性剂。

[0088] 制剂 C

[0089] 植入物制剂 C 由生物活性剂和聚 DL- 丙交酯制备。聚 DL- 丙交酯具有 0.26dL/g 的特性粘度，其在 30℃下，在氯仿中 0.5gm/dL 的聚合物浓度下测得。在植入物中期望的生物活性剂含量是 10wt% 戈舍瑞林醋酸盐。将制剂 C 的挤出杆切割为不同长度以便存在含有 1mg 的生物活性剂、2mg 的生物活性剂及 4mg 的生物活性剂的植入物。

[0090] 制剂 D

[0091] 植入物制剂 D 由生物活性剂和 85 : 15 的 DL- 丙交酯 - 乙交酯共聚物制备。DL- 丙交酯 - 乙交酯共聚物具有 0.37dL/g 的特性粘度，其在 30℃下，在氯仿中 0.5gm/dL 的聚合物浓度下测得。在植入物中期望的生物活性剂含量是 25wt% 戈舍瑞林醋酸盐。将制剂 D 的挤出杆切割为不同长度以便存在含有 1mg 的生物活性剂、2mg 的生物活性剂及 4mg 的生物活性剂的植入物。

[0092] 制剂 E

[0093] 植入物制剂 E 由生物活性剂和 85 : 15 的 DL- 丙交酯 - 乙交酯共聚物制备。DL- 丙交酯 - 乙交酯共聚物具有 0.37dL/g 的特性粘度，其在 30℃下，在氯仿中 0.5gm/dL 的聚合物浓度下测得。在植入物中期望的生物活性剂含量是 10wt% 戈舍瑞林醋酸盐。将制剂 E 的挤出杆切割为不同长度以便存在含有 1mg 的生物活性剂、2mg 的生物活性剂及 4mg 的生物活性剂的植入物。

[0094] 制剂 F

[0095] 植入物制剂 F 由生物活性剂和聚 DL-丙交酯制备。聚 DL-丙交酯具有 0.26dL/g 的特性粘度, 其在 30°C 下, 在氯仿中 0.5gm/dL 的聚合物浓度下测得。在植入物中期望的生物活性剂含量是 25wt% 戈舍瑞林醋酸盐。将制剂 F 的挤出杆切割为不同长度以便存在含有 1mg 的生物活性剂、2mg 的生物活性剂及 4mg 的生物活性剂的植入物。

[0096] 实施例 2 : 不同聚合物的相同负载

[0097] 为了实现生物活性剂的期望的释放特征, 可以改变聚合物。其实例是比较如上所述的制剂 D 和制剂 F。制剂 D 和制剂 F 的释放特征显示于图 3 中。

[0098] 实施例 3 : 相同聚合物的不同负载

[0099] 实现期望的释放特征的另一方法是改变植入物中生物活性剂的负载。其实例是比较如上所述的制剂 C 和制剂 F。制剂 C 和制剂 F 的释放特征显示于图 4 中。

[0100] 实施例 3 : 使用多个植入装置

[0101] 可以使用变化量的不同的制剂以形成一次施用的生物活性剂的剂量 (图 5、6)。图 5 显示了制剂 C 和制剂 F 的释放。图 5 的曲线图上显示的其它制剂均具有 4mg 的生物活性剂, 但是通过组合不同制剂的植入物而产生。图 6 使用制剂 D 和制剂 F 作为比较不同组合的基础。这些曲线图中明显的是, 通过使用多个植入物而大大增强了操纵释放动力学的能力。

[0102] 实施例 4( 预示的 ) : 调整剂量

[0103] 可以制备在约 4 星期时间段内单独提供不同的平均日释放速率的一系列植入物制剂。制剂 1、2 和 3 在 4 星期间内 (分别) 提供每天约 2、4 和 8 微克药物 / 日的释放速率。

[0104] 从先前经历 (基于先前利用口服形式药物的剂量滴定) 获知患者 1 需要用约 8 微克药物 / 日水平的此药物进行治疗, 以治疗其特定形式及严重度的疾病。

[0105] (基于相似的先前经历) 获知患者 2 需要 12 微克药物 / 日的水平进行治疗, 以治疗其特定形式及严重度的疾病。

[0106] (基于相似的先前经历) 获知患者 3 需要 14 微克药物 / 日的水平进行治疗, 以治疗其特定形式及严重度的疾病。

[0107] 利用本发明, 因此患者 1 可通过施用一剂量的制剂 3 来治疗。因此患者 2 可通过施用一剂量的制剂 2 及一剂量的制剂 3 来治疗。因此患者 3 可通过施用一剂量的制剂 1、一剂量的制剂 2 及一剂量的制剂 3 来治疗。可利用植入物的组合或具有不同聚合物主体或段的植入物, 如图 1B、1C、图 2A-D 中的, 或这两种方式来提供制剂 1-3, 如以上所讨论的。

[0108] 可对本文所述的化合物、复合材料、试剂盒、物品、装置、组合物及方法作出不同的改良和变化。从本说明书及本文所公开的化合物、复合材料、试剂盒、物品、装置、组合物及方法的实践来考虑, 本文所述的化合物、复合材料、试剂盒、物品、装置、组合物及方法的其它方面将是明显的。预期本说明书及实施例被认为是示例性的。

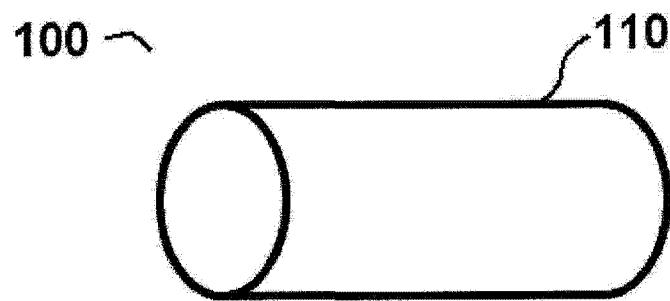


图 1A

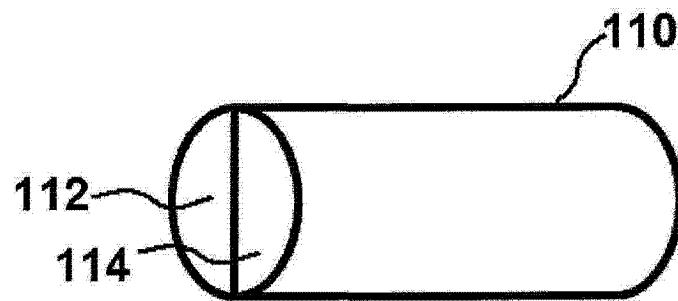


图 1B

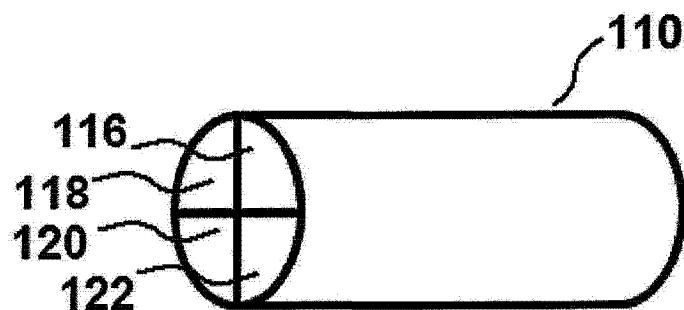


图 1C

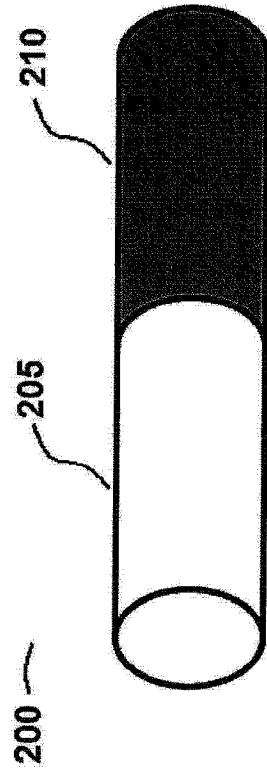


图 2A

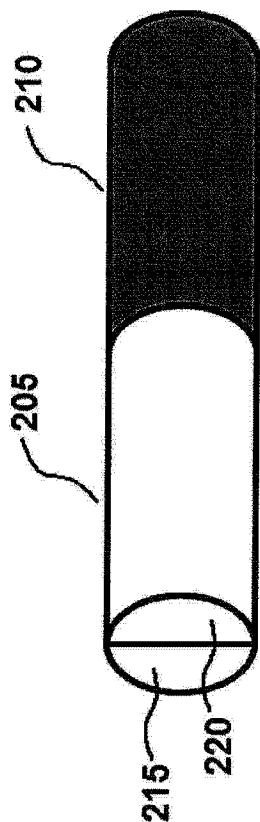


图 2B

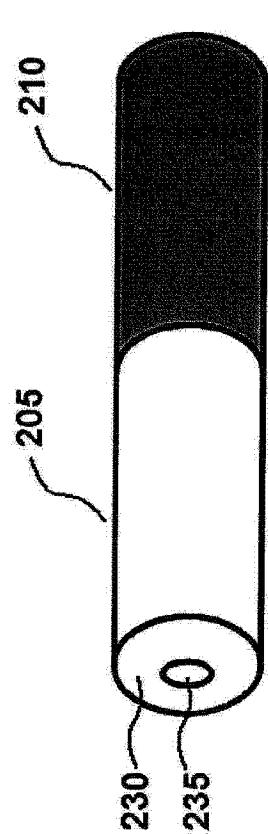


图 2C

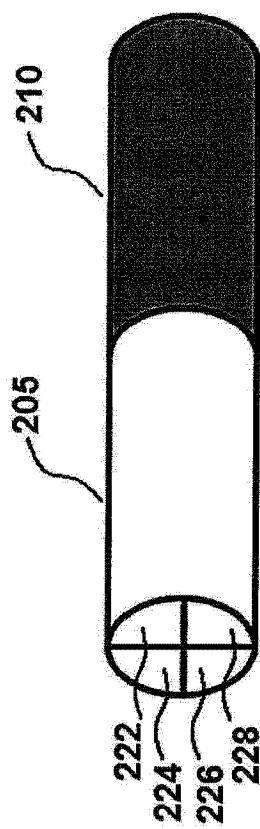


图 2D

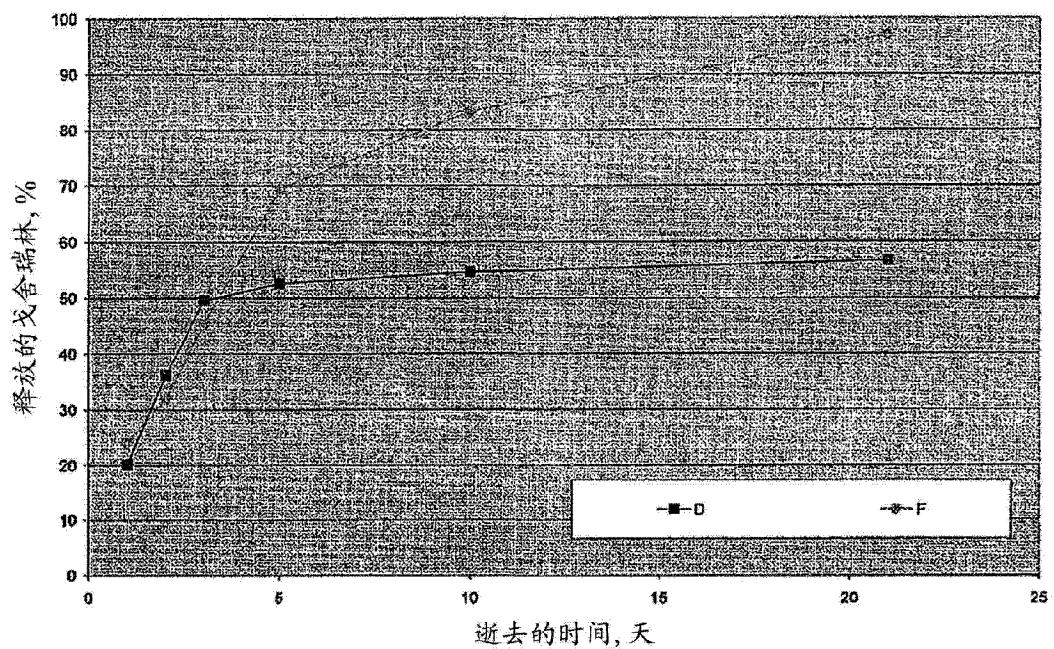


图 3

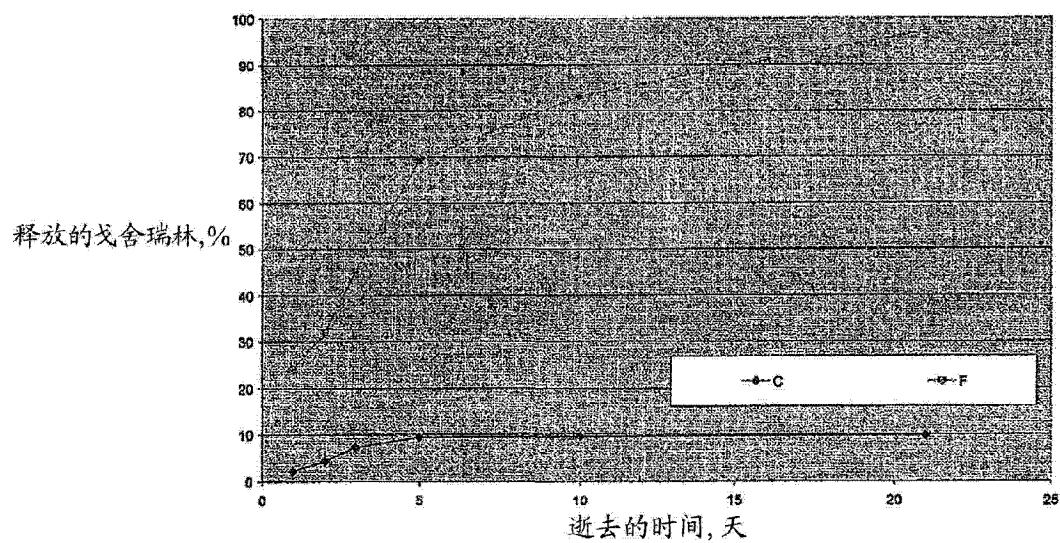


图 4

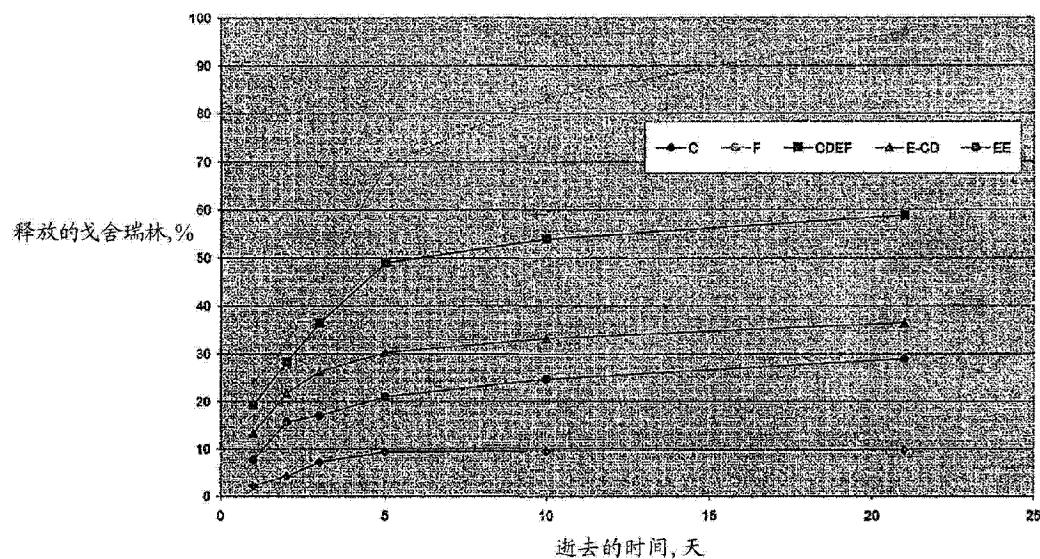


图 5

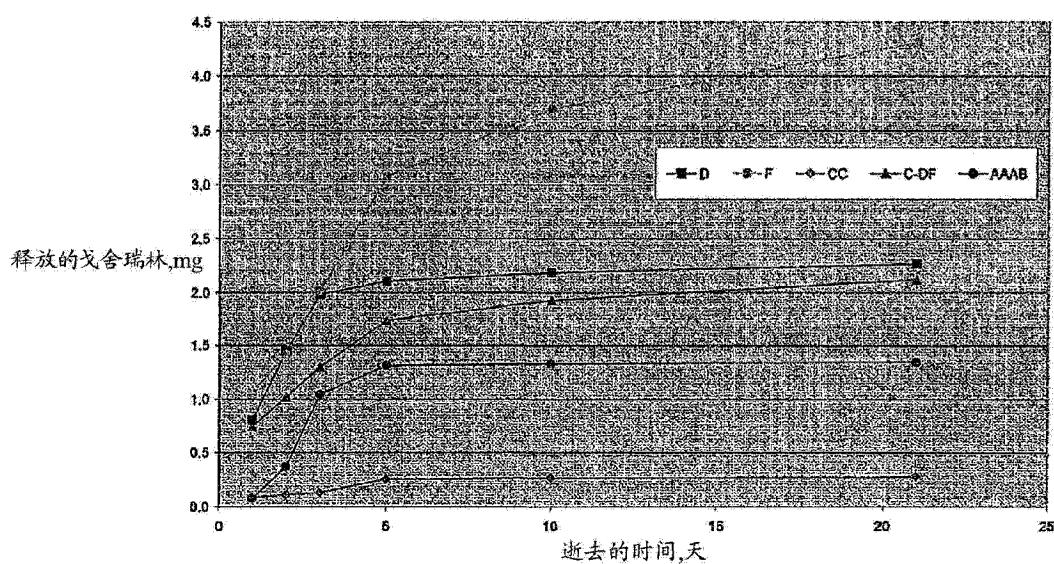


图 6