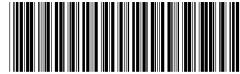


(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102905677 A

(43) 申请公布日 2013.01.30

(21) 申请号 201080066433.7

A61Q 19/08 (2006.01)

(22) 申请日 2010.05.10

(30) 优先权数据

61/313,664 2010.03.12 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.10.25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2010/001338 2010.05.10

(87) PCT申请的公布数据

W02011/110894 EN 2011.09.15

(71) 申请人 阿勒根工业有限公司

地址 法国普兰日

(72) 发明人 P·勒布雷东

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 宁涛 张广育

(51) Int. Cl.

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 51 页 附图 2 页

(54) 发明名称

用于改善皮肤状况的包含透明质烷聚合物和  
甘露糖醇的流体组合物

(57) 摘要

本说明书公开了包含基质聚合物和稳定化成  
分的流体组合物，制备这类流体组合物的方法，以  
及使用这类流体组合物治疗在个体中的皮肤状况  
的方法。

1. 一种流体组合物,其包含 :

- a) 透明质烷聚合物,其中所述透明质烷聚合物是大体上未交联的 ;和
- b) 甘露糖醇 ;

其中所述流体组合物的动力学粘度为约 50Pa · s 至约 150Pa · s ;且

其中所述流体组合物的容积克分子渗透浓度为约 200mOsm/L 至约 400mOsm/L。

2. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述未交联的透明质烷聚合物为存在于所述组合物中的总透明质烷聚合物的至少 95 重量%。

3. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述透明质烷聚合物基本上不含交联的透明质烷聚合物。

4. 根据权利要求 3 所述的流体组合物,其中所述透明质烷聚合物完全不含交联的透明质烷聚合物。

5. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述透明质烷聚合物以约 11.5mg/mL 至约 15.5mg/mL 的浓度存在。

6. 根据权利要求 5 所述的流体组合物,其中所述透明质烷聚合物以约 13.5mg/mL 的浓度存在。

7. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述透明质烷聚合物的平均分子量大于 2,000,000Da 且小于 5,000,000Da。

8. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述透明质烷聚合物包含高分子量透明质烷和低分子量透明质烷。

9. 根据权利要求 8 所述的流体组合物,其中所述高分子量透明质烷的分子量大于 2,000,000Da,且其中所述低分子量透明质烷的分子量小于 1,000,000Da。

10. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述甘露糖醇以所述组合物的至多 5.0% (w/v) 存在。

11. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述甘露糖醇以所述组合物的约 0.5% (w/v) 至约 5% (w/v) 存在。

12. 根据权利要求 11 所述的流体组合物,其中所述甘露糖醇以约 0.8% (w/v) 至约 1.2% (w/v) 存在。

13. 根据权利要求 12 所述的流体组合物,其中所述甘露糖醇以约 1% (w/v) 存在。

14. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述甘露糖醇以约 0.06mg/mL 至约 0.7mg/mL 的浓度存在。

15. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述流体组合物的容积克分子渗透浓度为约 270mOsm/L 至约 390mOsm/L。

16. 根据权利要求 1 所述的流体组合物,其中所述流体组合物的所述透明质烷聚合物以约 13.5mg/mL 的浓度存在,且所述甘露糖醇以约 1% (w/v) 存在。

17. 一种流体组合物,其包含 :

- a) 透明质烷聚合物,其中所述透明质烷聚合物以约 11.5mg/mL 至约 15.5mg/mL 的浓度存在,且其中所述透明质烷聚合物是大体上未交联的 ;和

- b) 甘露糖醇 ;其中所述甘露糖醇以所述组合物的约 0.5% (w/v) 至约 5% (w/v) 存在。

18. 根据权利要求 17 所述的流体组合物,其中所述透明质烷聚合物为存在于所述组合

物中的总透明质烷聚合物的至少 95 重量%。

19. 根据权利要求 17 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物基本上不含交联的透明质烷聚合物。

20. 根据权利要求 19 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物完全不含交联的透明质烷聚合物。

21. 根据权利要求 20 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物以约 13.5mg/mL 的浓度存在。

22. 根据权利要求 17 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物的平均分子量大于 2,000,000Da 且小于 5,000,000Da。

23. 根据权利要求 17 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物包含高分子量透明质烷和低分子量透明质烷两者。

24. 根据权利要求 23 所述的流体组合物, 其中所述高分子量透明质烷的分子量大于 2,000,000Da, 且其中所述低分子量透明质烷的分子量小于 1,000,000Da。

25. 根据权利要求 17 所述的流体组合物, 其中所述甘露糖醇以约 0.8% (w/v) 至约 1.2% (w/v) 存在。

26. 根据权利要求 25 所述的流体组合物, 其中所述甘露糖醇以约 1% (w/v) 存在。

27. 根据权利要求 17 所述的流体组合物, 其中所述流体组合物的所述透明质烷聚合物以约 13.5mg/mL 的浓度存在, 且所述甘露糖醇以约 1% (w/v) 存在。

28. 一种流体组合物, 其包含:

a) 透明质烷聚合物, 其中所述透明质烷聚合物以约 11.5mg/mL 至约 15.5mg/mL 的浓度存在, 且其中所述透明质烷聚合物是大体上未交联的; 和

b) 甘露糖醇; 其中所述甘露糖醇以所述组合物的至多 5.0% (w/v) 存在。

29. 根据权利要求 28 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物为存在于所述组合物中的总透明质烷聚合物的至少 95 重量%。

30. 根据权利要求 28 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物基本上不含交联的透明质烷聚合物。

31. 根据权利要求 30 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物完全不含交联的透明质烷聚合物。

32. 根据权利要求 28 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物以约 13.5mg/mL 的浓度存在。

33. 根据权利要求 28 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物的平均分子量大于 2,000,000Da 且小于 5,000,000Da。

34. 根据权利要求 28 所述的流体组合物, 其中所述透明质烷聚合物包含高分子量透明质烷和低分子量透明质烷。

35. 根据权利要求 34 所述的流体组合物, 其中所述高分子量透明质烷的分子量大于 2,000,000Da, 且其中所述低分子量透明质烷的分子量小于 1,000,000Da。

36. 根据权利要求 28 所述的流体组合物, 其中所述甘露糖醇以约 0.8% (w/v) 至约 1.2% (w/v) 存在。

37. 根据权利要求 36 所述的流体组合物, 其中所述甘露糖醇以约 1% (w/v) 存在。

38. 根据权利要求 28 所述的流体组合物, 其中所述流体组合物的所述透明质烷聚合物以约 13.5mg/mL 的浓度存在, 且所述甘露糖醇以约 1% (w/v) 存在。

39. 一种制备流体组合物的方法, 所述方法包括下列步骤:

a) 将甘露糖醇与生理学上可接受的缓冲剂组合以制备甘露糖醇 - 缓冲溶液, 其中所述甘露糖醇以所述溶液的约 0.5% (w/v) 至约 5% (w/v) 存在;

b) 将透明质烷聚合物与所述甘露糖醇 - 缓冲溶液组合以使所述透明质烷水合, 其中所述透明质烷聚合物以约 11.5mg/mL 至约 15.5mg/mL 的浓度存在, 且其中所述透明质烷聚合物是大体上未交联的, 和;

c) 通过使所述流体组合物在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环来分级所述流体组合物;

其中所述流体组合物的动力学粘度为约  $50\text{Pa} \cdot \text{s}$  至约  $150\text{Pa} \cdot \text{s}$ ; 且

其中所述流体组合物的容积克分子渗透浓度为约  $200\text{mOsm/L}$  至约  $400\text{mOsm/L}$ 。

40. 一种在需要其的个体中改善皮肤状况的方法, 所述方法包括将权利要求 1 所述的流体组合物施用于所述个体的真皮区的步骤, 其中所述施用改善了所述状况。

41. 根据权利要求 40 所述的方法, 其中所述治疗的皮肤状况为皮肤脱水、皮肤缺乏弹性、皮肤粗糙、皮肤缺乏紧绷感、皮肤拉伸线或痕、皮肤苍白、或皮肤皱纹。

42. 一种流体组合物, 其包含:

a) 未交联的透明质烷聚合物, 其中所述未交联的透明质烷聚合物以约 11.5mg/mL 至约 15.5mg/mL 的浓度存在,

b) 交联的透明质烷聚合物,

c) 甘露糖醇; 其中所述甘露糖醇以所述组合物的至多 5.0% (w/v) 存在。

43. 根据权利要求 42 所述的流体组合物, 其中所述凝胶: 流体之比为至多 10 : 90。

44. 根据权利要求 42 所述的流体组合物, 其中所述凝胶: 流体之比为约 55 : 45 至约 80 : 20。

45. 根据权利要求 42 所述的流体组合物, 其中所述凝胶: 流体之比为约 85 : 15 至约 100 : 0。

## 用于改善皮肤状况的包含透明质烷聚合物和甘露糖醇的流体组合物

[0001] 本专利申请要求于 2010 年 3 月 12 日提交的依照美国专利法 35 § 119(e) 的美国临时专利申请序列 No. 61/313,664 的优先权，其以引用的方式整体并入本文。

[0002] 真皮填充剂用于软组织和真皮矫正。用于真皮填充剂组合物的一种常见的聚合物是透明质烷，也称为透明质酸 (HA)。透明质烷在它的自然状态下尽管显示对于水分子的优良生物相容性和亲和性，但作为真皮填充剂却显示差的生物力学特性。Tezel 和 Fredrickson, The Science of Hyaluronic Acid Dermal Fillers, J Cosmet Laser Ther. 10(1) :35-42 (2008) ;Kablik 等人, Comparative Physical Properties of Hyaluronic Acid Dermal Fillers, Dermatol Surg. 35 Suppl 1 :302-312 (2009) ;Beasley 等人, Hyaluronic Acid Fillers :A Comprehensive Review, Facial Plast Surg. 25(2) :86-94 (2009) ;因此将其中每篇文献以引用的方式整体并入本文。一个主要的原因是：该聚合物是可溶的，且当施入皮肤区时可被迅速清除。Tezel, 同上, 2008 ;Kablik, 同上, 2009 ;Beasley, 同上, 2009。这在体内的清除主要通过降解来实现，主要是经透明质酸酶的降解和经自由基的化学降解。为使这些体内降解途径的影响最小化，将基质聚合物如透明质烷彼此交联以形成水凝胶。因为水凝胶大多是易于溶解的固体物质，所以包含这类交联的基质聚合物的真皮填充剂适当保持在植入部位。Tezel, 同上, 2008 ;Kablik, 同上, 2009 ;Beasley, 同上, 2009。交联的基质聚合物如透明质烷也更适合作真皮填充剂的成分，因为它更坚固的性质改善了该填充剂的机械特性，使该填充剂更好的隆起并填充皮肤区。Tezel, 同上, 2008 ;Kablik, 同上, 2009 ;Beasley, 同上, 2009。

[0003] 透明质烷在皮肤的不同层中是丰富的，其中它具有多种功能以例如确保良好的水合、有助于胶原基质的组织，并充当有助于细胞外基质组织的填充剂材料。但是，随着年龄的增长，存在于皮肤中的透明质烷的量减少。该透明质烷的损失导致了各种皮肤状况例如皮肤脱水、皮肤缺乏弹性、皮肤粗糙、皮肤缺乏紧绷感、皮肤拉伸线 (skin stretch line) 和 / 或痕 (marks)、皮肤苍白、皮肤皱纹等。因此，需要一种可替代随年龄的增长而损失的内源性基质聚合物的皮肤治疗，以便治疗这些皮肤状况。但是，不可将目前包含交联的基质聚合物如交联透明质烷的水凝胶的真皮填充剂用于替代损失的内源性聚合物，因为交联阻止了这些聚合物融入细胞外基质的能力。但是，如上文讨论的，尽管未交联的基质聚合物如透明质烷是可溶的，且因此，可融入细胞外基质并替代损失的内源性透明质烷，但未交联的基质聚合物却通过体内降解途径从身体迅速清除。因此，需要的是包含未交联的基质聚合物（包含减少或阻止基质聚合物降解的另外的稳定化成分）的流体组合物。

[0004] 在本说明书中公开的流体组合物实现了该目标。这类流体组合物包含基质聚合物和减少或阻止基质聚合物体内降解的稳定化成分。施用该公开的流体组合物通过补偿内源性聚合物的损失改善了皮肤状况，例如水合和皮肤弹性。

[0005] 因此，本说明书的方面提供了包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物。用于制备这类流体组合物的基质聚合物包括，但不限于，糖胺聚糖（硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素、透明质烷）和润滑素 (lubricin)。用于制备这类流体组合物的稳定化成分包

括,但不限于,多元醇和类黄酮。

[0006] 本说明书的其它方面提供了制备在本说明书中公开的流体组合物的方法。在一方面,用于制备流体组合物的方法包括以下步骤 :a) 使稳定化成分与生理学上可接受的缓冲剂组合以制备稳定化成分 - 缓冲溶液 ; 和 b) 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合。在另一方面,用于制备流体组合物的方法包括下列步骤 :a) 使稳定化成分与生理学上可接受的缓冲剂组合以制备稳定化成分 - 缓冲溶液 ; b) 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合, 和 ; c) 分级该流体组合物。该方法可能,或可能不,进一步包括下列步骤 : 包括在步骤 (a) 之后滴定稳定化成分 - 缓冲溶液以得到所需的 pH 的步骤 ; 包括在步骤 (a) 之后过滤稳定化成分 - 缓冲溶液的步骤 ; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生 ; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 随后静置相对长的一段时间, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生 ; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 随后通过使用搅拌相对短的一段时间接着静置相对长的一段时间的交替期循环使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液混合, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生 ; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 随后通过使用搅拌相对短的一段时间接着静置相对长的一段时间的交替期循环使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液混合, 随后静置相对长的一段时间, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生 ; 包括在步骤 (b) 或 (c) 之后使流体组合物脱气的步骤 ; 包括在步骤 (c) 之后用流体组合物填充注射器的步骤 ; 和 / 或包括在步骤 (c) 之后灭菌用流体组合物填充的注射器的步骤。

[0007] 本说明书的又一方面提供了由本说明书中公开的方法制备的、在本说明书中公开的流体组合物。

[0008] 本说明书的另一方面提供了改善需要其的个体中的皮肤状况的方法, 该方法包括将在本发明中公开的流体组合物施用于个体真皮区的步骤, 其中所述施用改善了所述状况。通过公开的流体组合物治疗的皮肤状况包括,但不限于,皮肤脱水、皮肤缺乏弹性、皮肤粗糙、皮肤缺乏紧绷感、皮肤拉伸线 (skin stretch line) 或痕 (mark)、皮肤苍白、和 / 或皮肤皱纹。

[0009] 附图简述

[0010] 图 1 为显示含或不含甘露糖醇的透明质烷聚合物降解结果的图。图 1A 显示了标绘 G' G" 随时间变化的图。图 1B 显示了标绘动力学粘度随时间变化的图。SGM181a 为包含 13.5mg/mL 透明质烷聚合物但不含甘露糖醇的流体组合物 (对照), 而 SGM181b 为包含 13.5mg/mL 透明质烷聚合物和 5% 甘露糖醇的流体组合物。

[0011] 图 2 为显示增加稳定化浓度对包含基质聚合物的流体组合物的动力学粘度影响的图。该图标绘了随时间 (秒) 变化的动力学粘度 (Pa · s)。SGM173a 为包含 13.5mg/mL 透明质烷聚合物但不含甘露糖醇的流体组合物 (对照), SGM173c 为包含 13.5mg/mL 透明质烷聚合物和 5% 甘露糖醇的流体组合物, 且 SGM173d 为包含 13.5mg/mL 透明质烷聚合物和 9% 甘露糖醇的流体组合物。

## [0012] 发明详述

[0013] 本说明书的方面部分地提供了包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物。如本文使用,术语“流体”意指其分子彼此自由移动的连续的、无定形物质。流体当在静置时不能承受剪切力,且当受到这种力时会经受连续的变化。应注意,尽管由于存在未交联的基质聚合物,在本说明书中公开的组合物实际上为流体,但这类流体组合物可能(尽管可能不)包含本质上为凝胶或其它固体物质的交联的基质聚合物。因此,在本说明书中公开的某些流体组合物显示粘弹性。

[0014] 本说明书的方面部分地提供了包含基质聚合物的流体组合物。如本文使用的,术语“基质聚合物”意指可成为细胞外基质聚合物的一部分或充当细胞外基质聚合物的聚合物及其药学上可接受的盐。基质聚合物的非限制性实例包括糖胺聚糖如硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素、透明质烷;润滑剂;和胶原。基质聚合物的药学上可接受盐的非限制性实例包括钠盐、钾盐、镁盐、钙盐及其组合。

[0015] 本说明书的方面部分地提供了包含糖胺聚糖的流体组合物。如本文使用的,术语“糖胺聚糖”与“GAG”和“粘多糖”同义,并意指包含重复二糖单元的长的无支链多糖。该重复单元包含链接至己糖胺(含有氮的六碳糖)及其药学上可接受盐的己糖(六碳糖)或己糖醛酸。所述 GAG 家族的成员的己糖胺、己糖或己糖醛酸单元的类型不同,它们含有,例如葡萄糖醛酸、艾杜糖醛酸、半乳糖、半乳糖胺、葡萄糖胺),并也可能在糖苷链的几何形状方面不同。任何糖胺聚糖都可用于本说明书中公开的组合物,条件是所述糖胺聚糖改善皮肤的状况,例如水合或弹性。表 1 列出了代表性的 GAG。

[01] 表 1 GAG 的实例					
	名称	己糖醛酸/己糖	己糖胺	糖昔链几何形状	特有特性
[0016]	硫酸软骨素	GlcUA 或 GlcUA(2S)	GalNAc 或 GalNAc(4S)或 GalNAc(6S)或 GalNAc(4S,6S)	-4GlcUA $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-	最普遍的 GAG
	硫酸皮肤病素	GlcUA 或 IdoUA 或 IdoUA(2S)	GalNAc 或 GalNAc(4S)或 GalNAc(6S)或 GalNAc(4S,6S)	-4IdoUA $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-	与硫酸软骨素不同之处在于存在艾杜糖醛酸，尽管某些己糖醛酸单糖可为葡萄糖醛酸。
	硫酸角质素	Gal 或 Gal(6S)	GlcNAc 或 GlcNAc(6S)	-3Gal(6S) $\beta$ 1-4GlcNAc(6S) $\beta$ 1-	II 型硫酸角质素可为可被岩藻糖化。
	肝素	GlcUA 或 IdoUA(2S)	GlcNAc 或 GlcNS 或 GlcNAc(6S)或 GlcNS(6S)	-4IdoUA(2S) $\alpha$ 1-4GlcNS(6S) $\alpha$ 1-	任何已知生物分子的最高负电荷密度。
	硫酸乙酰肝素	GlcUA 或	GlcNAc 或	-4GlcUA $\beta$ 1-4GlcNAc $\alpha$ 1-	在结构上与肝素高度类

酰肝素	IdoUA 或 IdoUA(2S)	GlcNS 或 GlcNAc(6S)或 GlcNS(6S)		似,但是硫酸乙酰肝素二糖单元组织成不同的硫酸化和非硫酸化域。
透明质 烷	GlcUA	GlcNAc	-4GlcUA $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-	唯一的专有非硫酸化 GAG
<p>GlcUA=β-D-葡萄糖醛酸</p> <p>GlcUA(2S)=2-O-硫代-β-D-葡萄糖醛酸</p> <p>IdoUA=α-L-艾杜糖醛酸</p> <p>IdoUA(2S)=2-O-硫代-α-L-艾杜糖醛酸</p> <p>Gal=β-D-半乳糖</p> <p>Gal(6S)=6-O-硫代-β-D-半乳糖</p> <p>GalNAc=β-D-N-乙酰半乳糖胺</p> <p>GalNAc(4S)=β-D-N-乙酰半乳糖胺-4-O-硫酸盐</p> <p>GalNAc(6S)=β-D-N-乙酰半乳糖胺-6-O-硫酸盐</p> <p>GalNAc(4S,6S)=β-D-N-乙酰半乳糖胺-4-O,6-O-硫酸盐</p> <p>GlcNAc=α-D-N-乙酰葡萄糖胺</p> <p>GlcNS=α-D-N-硫代葡萄糖胺</p> <p>GlcNS(6S)=α-D-N-硫代葡萄糖胺-6-O-硫酸盐</p>				

[0017] 本说明书的方面部分地提供了包含硫酸软骨素的流体组合物。如本文使用的,术语“硫酸软骨素”意指可变长度的无支链的、硫酸化 GAG,其包含两个交替存在的单糖即 D- 葡糖醛酸 (GlcA) 和 N- 乙酰基 -D- 半乳糖胺 (GalNAc) 及其药学上可接受的盐的二糖。硫酸软骨素也可包括差向异构为 L- 艾杜糖醛酸 (IdoA) 的 D- 葡糖醛酸残基,在这种情况下所得的二糖被称为硫酸皮肤素。硫酸软骨素聚合物可具有超过 100 个单独糖的链,可以将其的每个以可变的位置和数量硫酸化。硫酸软骨素是软骨的重要的结构成分,并提供给它对挤压的许多抗性。任何硫酸软骨素都可用于本说明书中公开的组合物,条件是所述硫酸软骨素改善皮肤的状况,例如水合或弹性。硫酸软骨素的药学上可接受盐的非限制性实例包括硫酸软骨素钠、硫酸软骨素钾、硫酸软骨素镁、硫酸软骨素钙,及其组合。

[0019] 本说明书的方面部分地提供了包含硫酸角质素的流体组合物。如本文使用的,术语“硫酸角质素”意指包含二糖单元的可变长度的 GAG,其自身包含 β -D- 半乳糖和 N- 乙酰基 -D- 半乳糖胺 (GalNAc) 及其药学上可接受的盐。可将在硫酸角质素的重复区之内的二糖岩藻糖化,并用 N- 乙酰神经氨酸封闭链末端。任何硫酸角质素都可用于本说明书中公开的组合物,条件是所述硫酸角质素改善皮肤的状况,例如水合或弹性。硫酸角质素药学上可接受盐的非限制性实例包括硫酸角质素钠、硫酸角质素钾、硫酸角质素镁、硫酸角质素钙,

及其组合。

[0020] 本说明书的方面部分地提供了包含透明质烷的流体组合物。如本文使用的，术语“透明质酸”与“HA”、“透明质酸”同义，且“透明质酸盐”意指包含二糖单元的阴离子的、非硫酸化糖胺聚糖聚合物，其自身包含经交替的  $\beta$ -1,4 和  $\beta$ -1,3 糖苷键链接在一起的 D- 葡糖醛酸和 D-N- 乙酰基葡糖胺单体，及其药学上可接受的盐。透明质烷可由动物和非动物源纯化。透明质烷的聚合物尺寸范围可为约 5,000Da 至约 20,000,000Da。任何透明质烷都可用于本说明书中公开的组合物，条件是所述透明质烷改善皮肤的状况，例如水合或弹性。透明质烷的药学上可接受盐的非限制性实例包括透明质烷钠、透明质烷钾、透明质烷镁、透明质烷钙，及其组合。

[0021] 本说明书的方面部分地提供了包含润滑素的流体组合物。如本文使用的，术语“润滑素”意指通过 PRG4 基因编码的大的、水溶性的糖蛋白及其药学上可接受的盐。它分子量为 206,000Da，并且包含约相等比率的蛋白和糖胺聚糖。润滑素分子的结构是局部扩展的柔性杆，并且在溶液中所占的空间域比结构预测所期望的空间域更小。该特性可有助于分子边界的润滑能力。润滑素存在于滑液流体中和关节软骨的表面（浅层）上，并因此在关节润滑和滑液平衡中起重要作用。任何润滑素都可用于本说明书中公开的组合物，条件是润滑素改善皮肤的状况，例如水合或弹性。润滑素的药学上可接受盐的非限制性实例包括润滑素钠、润滑素钾、润滑素镁、润滑素钙，及其组合。

[0022] 本说明书的方面部分地提供了包含交联的基质聚合物的流体组合物。如本文使用的，术语“交联的”意指将个体聚合物分子或单体链连接为更稳定结构如凝胶的分子间键。因此，交联的基质聚合物具有连接至少一个个体聚合物分子至另一个的至少一个分子间键。可使用二醛化和二硫化交联剂（包括，但不限于，二乙烯砜、二缩水甘油醚和双-环氧化合物）使在本说明书中公开的基质聚合物交联。透明质烷交联剂的非限制性实例包括二乙烯砜 (DVS)、1,4- 丁二醇二缩水甘油醚 (BDDE)、1,2- 双 (2,3- 环氧丙氧基) 乙烯 (EGDGE)、1,2,7,8- 二环氧辛烷 (DEO)、双碳二亚胺 (BCDI)、己二酸二酰肼 (ADH)、双 ( 磺基琥珀酰亚胺基 ) 辛二酸盐 (BS)、六亚甲基二胺 (HMDA)、1-(2,3- 环氧丙基)-2,3- 环氧环己烷、或其组合。

[0023] 本说明书的方面部分地提供了包含具有交联度的交联的基质聚合物的流体组合物。如本文使用的，术语“交联度”意指与交联剂例如透明质烷的二糖单体单元键合的基质聚合物单体单元的百分比。因此，具有 4% 交联度的交联的基质聚合物的流体组合物指：每 100 个单体单元平均有 4 个交联分子。所有其它的参数是相等的，那么交联度越大，越难成为凝胶。交联度的非限制性实例包括约 1% 至约 15%。

[0024] 本说明书的方面部分地提供了包含未交联的基质聚合物的流体组合物。如本文使用的，术语“未交联的”意指缺乏连接个体基质聚合物分子或单体链的分子间键。因此，未交联的基质聚合物未通过分子间键连接至任何其它的基质聚合物。

[0025] 本说明书的方面部分地提供了包含大体上未交联的基质聚合物的流体组合物。如本文使用的，术语“大体上未交联的”意指在本说明书中公开的流体组合物中的未交联的基质聚合物以所述组合物的至少 90 重量% 的水平存在，而剩余的至多 10 重量% 的所述组合物则由包含交联的基质聚合物的其它成分组成。在本说明书中公开的流体组合物中包含的基质聚合物显示低的交联度，以便保持水溶性。

[0026] 本说明书的方面部分地提供了基本上不含交联的基质聚合物的流体组合物。如本文使用的，术语“基本上不含”（或“基本上由...组成”）意指其中仅可检测到痕量交联的基质聚合物的流体组合物。

[0027] 本说明书的方面部分地提供了完全不含交联的基质聚合物的流体组合物。如本文使用的，术语“完全不含”意指在仪器的检测范围或使用的方法之内，不能检测到交联的基质聚合物或不能证实它的存在的流体组合物。

[0028] 本说明书的方面部分地提供了包含一定比例的交联的基质聚合物和未交联的聚合物的流体组合物。该交联的基质聚合物和未交联的基质聚合物的比例也被称为凝胶：流体之比。任何凝胶：流体之比都可用于制备在本说明书中公开的流体组合物，条件是这类比例产生了改善如在本说明书中公开的皮肤状况的在本说明书中公开的流体组合物。凝胶：流体之比的非限制性实例包括 100 : 0.98 : 2、90 : 10、75 : 25、70 : 30、60 : 40、50 : 50、40 : 60、30 : 70、25 : 75、10 : 90、2 : 98 和 0 : 100。

[0029] 本说明书的方面部分地提供了包含具有平均分子量的基质聚合物的流体组合物。如本文使用的，术语“分子量”意指在分子中的原子的原子量总和。例如，甲烷 ( $\text{CH}_4$ ) 的分子量为 16.043g/mol，原子量为碳 = 12.011g/mol，氢 = 1.008g/mol。

[0030] 因此，在一个实施方案中，流体组合物包含大体上未交联的基质聚合物。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含未交联的基质聚合物，其中所述未交联的基质聚合物表示存在于该组合物中的总基质聚合物的例如约 90 重量%、约 91 重量%、约 92 重量%、约 93 重量%、约 94 重量%、约 95 重量%、约 96 重量%、约 97 重量%、约 98 重量%、或约 99%、或约 100 重量%。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含未交联的基质聚合物，其中所述未交联的基质聚合物表示存在于该组合物中的总基质聚合物的例如至少 90 重量%、至少 91 重量%、至少 92 重量%、至少 93 重量%、至少 94 重量%、至少 95 重量%、至少 96 重量%、至少 97 重量%、至少 98 重量%、或至少 99 重量%。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含未交联的基质聚合物，其中所述未交联的基质聚合物表示存在于该组合物中的总基质聚合物的例如约 90 重量%至约 100 重量%、约 93 重量%至约 100 重量%、约 95 重量%至约 100 重量%、或约 97 重量%至约 100 重量%。

[0031] 在另一实施方案中，流体组合物包含大体上未交联的糖胺聚糖。在该实施方案的方面，流体组合物包含大体上未交联的硫酸软骨素聚合物、大体上未交联的硫酸软骨素聚合物、或大体上未交联的透明质烷聚合物。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含未交联的糖胺聚糖，其中所述未交联的糖胺聚糖表示存在于该组合物中的总糖胺聚糖的例如约 90 重量%、约 91 重量%、约 92 重量%、约 93 重量%、约 94 重量%、约 95 重量%、约 96 重量%、约 97 重量%、约 98 重量%、或约 99%、或约 100 重量%。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含未交联的糖胺聚糖，其中所述未交联的糖胺聚糖表示存在于该组合物中的总糖胺聚糖的例如至少 90 重量%、至少 91 重量%、至少 92 重量%、至少 93 重量%、至少 94 重量%、至少 95 重量%、至少 96 重量%、至少 97 重量%、至少 98 重量%、或至少 99 重量%。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含未交联的糖胺聚糖，其中所述未交联的糖胺聚糖表示存在于该组合物中的总糖胺聚糖的例如约 90 重量%至约 100 重量%、约 93 重量%至约 100 重量%、约 95 重量%至约 100 重量%、或约 97 重量%至约 100 重量%。

[0032] 在又一实施方案中，流体组合物包含大体上未交联的润滑素。在该实施方案的方

面,流体组合物包含未交联的润滑素,其中所述未交联的润滑素表示存在于该组合物中的总润滑素的例如约 90 重量%、约 91 重量%、约 92 重量%、约 93 重量%、约 94 重量%、约 95 重量%、约 96 重量%、约 97 重量%、约 98 重量%、或约 99%、或约 100 重量%。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含未交联的润滑素,其中所述未交联的润滑素表示存在于该组合物中的总润滑素的例如至少 90 重量%、至少 91 重量%、至少 92 重量%、至少 93 重量%、至少 94 重量%、至少 95 重量%、至少 96 重量%、至少 97 重量%、至少 98 重量%、或至少 99 重量%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的润滑素,其中所述未交联的润滑素表示存在于组合物中的总润滑素的例如约 90 重量%至约 100 重量%、约 93 重量%至约 100 重量%、约 95 重量%至约 100 重量%、或约 97 重量%至约 100 重量%。

[0033] 在另一个实施方案中,流体组合物包含完全不含交联的基质聚合物的未交联的基质聚合物。

[0034] 在又一实施方案中,流体组合物包含完全不含交联的糖胺聚糖的未交联的糖胺聚糖。在该实施方案的一方面,流体组合物包含完全不含交联的硫酸软骨素聚合物的未交联的硫酸软骨素聚合物。在该实施方案的另一方面,流体组合物包含完全不含交联的硫酸角质素聚合物的未交联的硫酸角质素聚合物。在该实施方案的又一方面,流体组合物包含完全不含交联的透明质烷聚合物的未交联的透明质烷聚合物。

[0035] 在另一实施方案中,流体组合物包含完全不含交联的润滑素的未交联的润滑素。

[0036] 在另一实施方案中,流体组合物包含基本上不含交联的基质聚合物的未交联的基质聚合物。

[0037] 在又一实施方案中,流体组合物包含基本上不含交联的糖胺聚糖的未交联的糖胺聚糖。在该实施方案的一方面,流体组合物包含基本上不含交联的硫酸软骨素聚合物的未交联的硫酸软骨素聚合物。在该实施方案的另一方面,流体组合物包含基本上不含交联的硫酸角质素聚合物的未交联的硫酸角质素聚合物。在该实施方案的又一方面,流体组合物包含基本上不含交联的透明质烷聚合物的未交联的透明质烷聚合物。

[0038] 在另一实施方案中,流体组合物包含基本上不含交联的润滑素的未交联的润滑素。

[0039] 在另一实施方案中,流体组合物包含交联的基质聚合物。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物,其中部分交联的基质聚合物表示存在于该组合物中的总基质聚合物的例如约 1 重量%、约 2 重量%、约 3 重量%、约 4 重量%、约 5 重量%、约 6 重量%、约 7 重量%、约 8 重量%、约 9%、或约 10 重量%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物,其中部分交联的基质聚合物表示存在于该组合物中的总基质聚合物的例如至多 1 重量%、至多 2 重量%、至多 3 重量%、至多 4 重量%、至多 5 重量%、至多 6 重量%、至多 7 重量%、至多 8 重量%、至多 9 重量%、或至多 10 重量%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物,其中所述部分交联的基质聚合物表示存在于该组合物中的总基质聚合物的例如约 0 重量%至约 10 重量%、约 1 重量%至约 10 重量%、约 3 重量%至约 10 重量%、或约 5 重量%至约 10 重量%。

[0040] 在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物,其中交联度为约 1%、约 2%、约 3%、约 4%、约 5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9%、约 10%、约 11%、约 12%、约 13%、约 14%、或约 15%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的基质聚

合物,其中交联度为至多 1%、至多 2%、至多 3%、至多 4%、至多 5%、至多 6%、至多 7%、至多 8%、至多 9%、至多 10%、至多 11%、至多 12%、至多 13%、至多 14%、或至多 15%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物,其中交联度为约 1% 至约 15%、约 2% 至约 11%、约 3% 至约 10%、约 1% 至约 5%、约 10% 至约 15%、约 11% 至约 15%、约 6% 至约 10%、或约 6% 至约 8%。

[0041] 在又一实施方案中,流体组合物包含交联的糖胺聚糖。在该实施方案的方面,流体组合物包含交联的硫酸软骨素聚合物、交联的硫酸角质素聚合物、或交联的透明质烷聚合物。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的糖胺聚糖,其中所述交联的糖胺聚糖表示存在于组合物中的总糖胺聚糖的例如约 1 重量%、约 2 重量%、约 3 重量%、约 4 重量%、约 5 重量%、约 6 重量%、约 7 重量%、约 8 重量%、约 9%、或约 10 重量%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的糖胺聚糖,其中所述交联的糖胺聚糖表示存在于组合物中的总糖胺聚糖的例如至多 1 重量%、至多 2 重量%、至多 3 重量%、至多 4 重量%、至多 5 重量%、至多 6 重量%、至多 7 重量%、至多 8 重量%、至多 9 重量%、或至多 10 重量%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的糖胺聚糖,其中所述交联的糖胺聚糖表示存在于组合物中的总糖胺聚糖的例如约 0 重量% 至约 10 重量%、约 1 重量% 至约 10 重量%、约 3 重量% 至约 10 重量%、或约 5 重量% 至约 10 重量%。

[0042] 在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的糖胺聚糖,其中交联度为约 1%、约 2%、约 3%、约 4%、约 5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9%、约 10%、约 11%、约 12%、约 13%、约 14%、或约 15%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的糖胺聚糖,其中交联度为至多 1%、至多 2%、至多 3%、至多 4%、至多 5%、至多 6%、至多 7%、至多 8%、至多 9%、至多 10%、至多 11%、至多 12%、至多 13%、至多 14%、或至多 15%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的糖胺聚糖,其中交联度为约 1% 至约 15%、约 2% 至约 11%、约 3% 至约 10%、约 1% 至约 5%、约 10% 至约 15%、约 11% 至约 15%、约 6% 至约 10%、或约 6% 至约 8%。

[0043] 在又一实施方案中,流体组合物包含交联的润滑素。在该实施方案的方面,流体组合物包含交联的润滑素,其中所述交联的润滑素表示存在于该组合物中的总润滑素的例如约 1 重量%、约 2 重量%、约 3 重量%、约 4 重量%、约 5 重量%、约 6 重量%、约 7 重量%、约 8 重量%、约 9%、或约 10 重量%。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的润滑素,其中所述交联的润滑素表示存在于该组合物中的总润滑素的例如至多 1 重量%、至多 2 重量%、至多 3 重量%、至多 4 重量%、至多 5 重量%、至多 6 重量%、至多 7 重量%、至多 8 重量%、至多 9 重量%、或至多 10 重量%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的润滑素,其中所述交联的润滑素表示存在于该组合物中的总润滑素的例如约 0 重量% 至约 10 重量%、约 1 重量% 至约 10 重量%、约 3 重量% 至约 10 重量% 或约 5 重量% 至约 10 重量%。

[0044] 在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的润滑素,其中交联度为约 1%、约 2%、约 3%、约 4%、约 5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9%、约 10%、约 11%、约 12%、约 13%、约 14%、或约 15%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的润滑素,其中交联度为至多 1%、至多 2%、至多 3%、至多 4%、至多 5%、至多 6%、至多 7%、至多 8%、至多 9%、至多 10%、至多 11%、至多 12%、至多 13%、至多 14%、或至多 15%。在该

实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的润滑素,其中交联度为约 1%至约 15%、约 2%至约 11%、约 3%至约 10%、约 1%至约 5%、约 10%至约 15%、约 11%至约 15%、约 6%至约 10%、或约 6%至约 8%。

[0045] 在另一个实施方案中,流体组合物包含未交联的基质聚合物,其中所述未交联的基质聚合物以足以改善皮肤的状况,例如水合或弹性的量存在。在该实施方案的方面,流体组合物包含未交联的基质聚合物,其中所述未交联的基质聚合物以例如约 5mg/mL、约 6mg/mL、约 7mg/mL、约 8mg/mL、约 9mg/mL、约 10mg/mL、约 11mg/mL、约 12mg/mL、约 13mg/mL、约 13.5mg/mL、约 14mg/mL、约 15mg/mL、约 16mg/mL、约 17mg/mL、约 18mg/mL、约 19mg/mL、或约 20mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含未交联的基质聚合物,其中所述未交联的基质聚合物以例如至少 1mg/mL、至少 5mg/mL、至少 10mg/mL、至少 15mg/mL、至少 20mg/mL、或至少 25mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的基质聚合物,其中所述未交联的基质聚合物以例如至多 1mg/mL、至多 5mg/mL、至多 10mg/mL、至多 15mg/mL、至多 20mg/mL、或至多 25mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的基质聚合物,其中未交联的基质聚合物以例如约 7.5mg/mL 至约 19.5mg/mL、约 8.5mg/mL 至约 18.5mg/mL、约 9.5mg/mL 至约 17.5mg/mL、约 10.5mg/mL 至约 16.5mg/mL、约 11.5mg/mL 至约 15.5mg/mL、或约 12.5mg/mL 至约 14.5mg/mL 的浓度存在。

[0046] 在又一实施方案中,流体组合物包含未交联的糖胺聚糖,其中该未交联的糖胺聚糖以足以改善皮肤的状况,例如水合或弹性的量存在。在该实施方案的方面,流体组合物包含未交联的糖胺聚糖,其中所述未交联的糖胺聚糖以例如约 2mg/mL、约 3mg/mL、约 4mg/mL、约 5mg/mL、约 6mg/mL、约 7mg/mL、约 8mg/mL、约 9mg/mL、约 10mg/mL、约 11mg/mL、约 12mg/mL、约 13mg/mL、约 13.5mg/mL、约 14mg/mL、约 15mg/mL、约 16mg/mL、约 17mg/mL、约 18mg/mL、约 19mg/mL、或约 20mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含未交联的糖胺聚糖,其中所述未交联的糖胺聚糖以例如至少 1mg/mL、至少 2mg/mL、至少 3mg/mL、至少 4mg/mL、至少 5mg/mL、至少 10mg/mL、至少 15mg/mL、至少 20mg/mL、或至少 25mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的糖胺聚糖,其中所述未交联的糖胺聚糖以例如至多 1mg/mL、至多 2mg/mL、至多 3mg/mL、至多 4mg/mL、至多 5mg/mL、至多 10mg/mL、至多 15mg/mL、至多 20mg/mL、或至多 25mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的糖胺聚糖,其中所述未交联的糖胺聚糖以例如约 7.5mg/mL 至约 19.5mg/mL、约 8.5mg/mL 至约 18.5mg/mL、约 9.5mg/mL 至约 17.5mg/mL、约 10.5mg/mL 至约 16.5mg/mL、约 11.5mg/mL 至约 15.5mg/mL、或约 12.5mg/mL 至约 14.5mg/mL 的浓度存在。

[0047] 在另一实施方案中,流体组合物包含未交联的润滑素,其中所述未交联的润滑素以足以改善皮肤的状况,例如水合或弹性的量存在。在该实施方案的方面,流体组合物包含未交联的润滑素,其中所述未交联的润滑素以例如约 5mg/mL、约 6mg/mL、约 7mg/mL、约 8mg/mL、约 9mg/mL、约 10mg/mL、约 11mg/mL、约 12mg/mL、约 13mg/mL、约 13.5mg/mL、约 14mg/mL、约 15mg/mL、约 16mg/mL、约 17mg/mL、约 18mg/mL、约 19mg/mL、或约 20mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含未交联的润滑素,其中所述未交联的润滑素以例如至少 1mg/mL、至少 5mg/mL、至少 10mg/mL、至少 15mg/mL、至少 20mg/mL、或至少 25mg/mL

的浓度存在。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的润滑素,其中所述未交联的润滑素以例如至多 1mg/mL、至多 5mg/mL、至多 10mg/mL、至多 15mg/mL、至多 20mg/mL、或至多 25mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的润滑素,其中所述未交联的润滑素以例如约 7.5mg/mL 至约 19.5mg/mL、约 8.5mg/mL 至约 18.5mg/mL、约 9.5mg/mL 至约 17.5mg/mL、约 10.5mg/mL 至约 16.5mg/mL、约 11.5mg/mL 至约 15.5mg/mL、或约 12.5mg/mL 至约 14.5mg/mL 的浓度存在。

[0048] 在另外的实施方案中,流体组合物包含交联的基质聚合物和未交联的基质聚合物。在该实施方案的另一方面,流体组合物包含交联的基质聚合物和未交联的基质聚合物,其中凝胶:流体之比足以形成流体。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物和未交联的基质聚合物,其中所述凝胶:流体之比为例如约 0:100、约 1:99、约 2:98、约 3:97、约 4:96、约 5:95、约 6:94、约 7:93、约 8:92、约 9:91、或约 10:90。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物和未交联的基质聚合物,其中所述凝胶:流体之比为例如至多 1:99、至多 2:98、至多 3:97、至多 4:96、至多 5:95、至多 6:94、至多 7:93、至多 8:92、至多 9:91、或至多 10:90。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物和未交联的基质聚合物,其中所述凝胶:流体之比为约 0:100 至约 3:97、约 0:100 至约 5:95、或约 0:100 至约 10:90。

[0049] 在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物和未交联的基质聚合物,其中所述凝胶:流体之比为例如约 15:85、约 20:80、约 25:75、约 30:70、约 35:65、约 40:60、约 45:55、约 50:50、约 55:45、约 60:40、约 65:35、约 70:30、约 75:25、约 80:20、约 85:15、约 90:10、约 95:5、约 98:2、或约 100:0。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的基质聚合物和未交联的基质聚合物,其中所述凝胶:流体之比为例如至多 15:85、至多 20:80、至多 25:75、至多 30:70、至多 35:65、至多 40:60、至多 45:55、至多 50:50、至多 55:45、至多 60:40、至多 65:35、至多 70:30、至多 75:25、至多 80:20、至多 85:15、至多 90:10、至多 95:5、至多 98:2、或至多 100:0。在该施方案的另一方面,流体组合物包含交联的基质聚合物和未交联的基质聚合物,其中所述凝胶:流体之比为例如约 10:90 至约 70:30、约 15:85 至约 70:30、约 10:90 至约 55:45、约 80:20 至约 95:5、约 90:10 至约 100:0、约 75:25 至约 100:0、或约 60:40 至约 100:0。

[0050] 在另一实施方案中,流体组合物包含大体上未交联的透明质烷。在该实施方案的方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷表示存在于该组合物中的总透明质烷的例如约 90 重量%、约 91 重量%、约 92 重量%、约 93 重量%、约 94 重量%、约 95 重量%、约 96 重量%、约 97 重量%、约 98 重量%、或约 99%、或约 100 重量%。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷表示存在于该组合物中的总透明质烷的例如至少 90 重量%、至少 91 重量%、至少 92%、至少 93 重量%、至少 94 重量%、至少 95 重量%、至少 96 重量%、至少 97 重量%、至少 98 重量%、或至少 99 重量%。在该实施方案的又一个方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷表示存在于该组合物中的总透明质烷的例如约 90 重量% 至约 100 重量%、约 93 重量% 至约 100 重量%、约 95 重量% 至约 100 重量%、或约 97 重量% 至

约 100 重量%。

[0051] 在又一实施方案中,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷以足以改善皮肤的状况,例如水合或弹性的量存在。在该实施方案的方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷以例如约 5mg/mL、约 6mg/mL、约 7mg/mL、约 8mg/mL、约 9mg/mL、约 10mg/mL、约 11mg/mL、约 12mg/mL、约 13mg/mL、约 13.5mg/mL、约 14mg/mL、约 15mg/mL、约 16mg/mL、约 17mg/mL、约 18mg/mL、约 19mg/mL、或约 20mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷以例如至少 1mg/mL、至少 5mg/mL、至少 10mg/mL、至少 15mg/mL、至少 20mg/mL、或至少 25mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷以例如至多 1mg/mL、至多 5mg/mL、至多 10mg/mL、至多 15mg/mL、至多 20mg/mL、或至多 25mg/mL 的浓度存在。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷以例如约 7.5mg/mL 至约 19.5mg/mL、约 8.5mg/mL 至约 18.5mg/mL、约 9.5mg/mL 至约 17.5mg/mL、约 10.5mg/mL 至约 16.5mg/mL、约 11.5mg/mL 至约 15.5mg/mL、或约 12.5mg/mL 至约 14.5mg/mL 的浓度存在。

[0052] 在该实施方案的其它方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷的平均分子量为例如约 1,000,000Da、约 1,500,000Da、约 2,000,000Da、约 2,500,000Da、约 3,000,000Da、约 3,500,000Da、约 4,000,000Da、约 4,500,000Da、或约 5,000,000Da。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷的平均分子量为例如至少 1,000,000Da、至少 1,500,000Da、至少 2,000,000Da、至少 2,500,000Da、至少 3,000,000Da、至少 3,500,000Da、至少 4,000,000Da、至少 4,500,000Da、或至少 5,000,000Da。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷的平均分子量为例如约 1,000,000Da 至约 5,000,000Da、约 1,500,000Da 至约 5,000,000Da、约 2,000,000Da 至约 5,000,000Da、约 2,500,000Da 至约 5,000,000Da、约 3,000,000Da、约 3,500,000Da 至约 3,500,000Da、或约 2,000,000Da 至约 4,000,000Da。在另外的方面,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷的平均分子量为例如大于 2,000,000Da 且小于约 3,000,000Da、大于 2,000,000Da 且小于约 3,500,000Da、大于 2,000,000Da 且小于约 4,000,000Da、大于 2,000,000Da 且小于约 4,500,000Da、大于 2,000,000Da 且小于约 5,000,000Da。

[0053] 在另一实施方案中,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷包含高分子量透明质烷和低分子量透明质烷以各种比例的组合。如本文使用的,术语“高分子量透明质烷”意指分子量为 1,000,000Da 或更大的透明质烷聚合物。高分子量透明质烷的非限制性实例包括约 1,500,000Da 的透明质烷、约 2,000,000Da 的透明质烷、约 2,500,000Da 的透明质烷、约 3,000,000Da 的透明质烷、约 3,500,000Da 的透明质烷、约 4,000,000Da 透明质烷、约 4,500,000Da 的透明质烷和约 5,000,000Da 的透明质烷。如本文使用的,术语“低分子量透明质烷”意指分子量小于 1,000,000Da 的透明质烷聚合物。低分子量透明质烷的非限制性实例包括约 200,000Da 的透明质烷、约 300,000Da 的透明质烷、约 400,000Da 的透明质烷、约 500,000Da 的透明质烷、约 600,000Da 的透明质烷、约 700,000Da 透明质烷、约 800,000Da 的透明质烷和约 900,000Da 的透明质烷。

[0054] 因此,在一个实施方案中,流体组合物包含未交联的透明质烷,其中所述未交联的透明质烷包含高分子量透明质烷和低分子量透明质烷以约 20 : 1、约 15 : 1、约 10 : 1、约 5 : 1、约 1 : 1、约 1 : 5、约 1 : 10、约 1 : 15、或约 1 : 20 的比例的组合。

[0055] 在另一实施方案中,流体组合物包含交联的透明质烷。在该实施方案的方面,流体组合物包含交联的透明质烷,其中所述交联的透明质烷表示存在于该组合物中的总透明质烷的例如约 1 重量%、约 2 重量%、约 3 重量%、约 4 重量%、约 5 重量%、约 6 重量%、约 7 重量%、约 8 重量%、约 9%、或约 10 重量%。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷,其中所述交联的透明质烷表示存在于该组合物中的总透明质烷的例如至多 1 重量%、至多 2 重量%、至多 3 重量%、至多 4 重量%、至多 5 重量%、至多 6 重量%、至多 7 重量%、至多 8 重量%、至多 9 重量%、或至多 10 重量%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷,其中所述交联的透明质烷表示存在于该组合物中的总透明质烷的例如约 0 重量%至约 10 重量%、约 1 重量%至约 10 重量%、约 3 重量%至约 10 重量%、或约 5 重量%至约 10 重量%。

[0056] 在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷,其中交联度为约 1%、约 2%、约 3%、约 4%、约 5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9%、约 10%、约 11%、约 12%、约 13%、约 14%、或约 15%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷,其中交联度为至多 1%、至多 2%、至多 3%、至多 4%、至多 5%、至多 6%、至多 7%、至多 8%、至多 9%、至多 10%、至多 11%、至多 12%、至多 13%、至多 14%、或至多 15%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷,其中交联度为约 1%至约 15%、约 2%至约 11%、约 3%至约 10%、约 1%至约 5%、约 10%至约 15%、约 11%至约 15%、约 6%至约 10%、或约 6%至约 8%。

[0057] 在该实施方案的其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷,其中所述交联的透明质烷的平均分子量为例如约 1,000,000Da、约 1,500,000Da、约 2,000,000Da、约 2,500,000Da、约 3,000,000Da、约 3,500,000Da、约 4,000,000Da、约 4,500,000Da、或约 5,000,000Da。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷,其中所述交联的透明质烷的平均分子量为例如至少 1,000,000Da、至少 1,500,000Da、至少 2,000,000Da、至少 2,500,000Da、至少 3,000,000Da、至少 3,500,000Da、至少 4,000,000Da、至少 4,500,000Da、或至少 5,000,000Da。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷,其中所述交联的透明质烷的平均分子量为例如约 1,000,000Da 至约 5,000,000Da、约 1,500,000Da 至约 5,000,000Da、约 2,000,000Da 至约 5,000,000Da、约 2,500,000Da 至约 5,000,000Da、约 2,000,000Da 至约 3,000,000Da、约 2,500,000Da 至约 3,500,000Da、或约 2,000,000Da 至约 4,000,000Da。

[0058] 在另外的实施方案中,流体组合物包含交联的透明质烷和未交联的透明质烷。在该实施方案的一方面,流体组合物包含交联的透明质烷和未交联的透明质烷,其中所述凝胶:流体之比足以形成流体。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷和未交联的透明质烷,其中凝胶:流体之比为例如约 0 : 100、约 1 : 99、约 2 : 98、约 3 : 97、约 4 : 96、约 5 : 95、约 6 : 94、约 7 : 93、约 8 : 92、约 9 : 91、或约 10 : 90。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含交联的透明质烷和未交联的透明质烷,其中凝胶:流体之比为例如至多 1 : 99、至多 2 : 98、至多 3 : 97、至多 4 : 96、至多 5 : 95、

至多 6 : 94、至多 7 : 93、至多 8 : 92、至多 9 : 91、或至多 10 : 90。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含交联的透明质烷和未交联的透明质烷，其中凝胶：流体之比为约 0 : 100 至约 3 : 97、约 0 : 100 至约 5 : 95、或约 0 : 100 至约 10 : 90。

[0059] 在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含交联的透明质烷和未交联的透明质烷，其中所述凝胶：流体之比为例如约 15 : 85、约 20 : 80、约 25 : 75、约 30 : 70、约 35 : 65、约 40 : 60、约 45 : 55、约 50 : 50、约 55 : 45、约 60 : 40、约 65 : 35、约 70 : 30、约 75 : 25、约 80 : 20、约 85 : 15、约 90 : 10、约 95 : 5、约 98 : 2、或约 100 : 0。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含交联的透明质烷和未交联的透明质烷，其中所述凝胶：流体之比为例如至多 15 : 85、至多 20 : 80、至多 25 : 75、至多 30 : 70、至多 35 : 65、至多 40 : 60、至多 45 : 55、至多 50 : 50、至多 55 : 45、至多 60 : 40、至多 65 : 35、至多 70 : 30、至多 75 : 25、至多 80 : 20、至多 85 : 15、至多 90 : 10、至多 95 : 5、至多 98 : 2、或至多 100 : 0。在该施方案的另一方面，流体组合物包含交联的透明质烷和未交联的透明质烷，其中所述凝胶：流体之比为例如约 10 : 90 至约 70 : 30、约 15 : 85 至约 70 : 30、约 10 : 90 至约 55 : 45、约 80 : 20 至约 95 : 5、约 90 : 10 至约 100 : 0、约 75 : 25 至约 100 : 0、或约 60 : 40 至约 100 : 0。

[0060] 本说明书的方面部分地提供了包含稳定化成分的流体组合物。如本文使用的，术语“稳定化成分”意指减少或阻止在本说明书中公开的基质聚合物降解的分子。所述稳定化成分可减少或阻止酶降解和 / 或减少或阻止化学降解。稳定化成分的非限制性实例包括多元醇和类黄酮 (flavinoid)。

[0061] 本说明书的方面部分地提供了包含多元醇的流体组合物。如本文使用的，术语“多元醇 (polyol)”与“糖醇”、“多元醇 (polyhydric alcohol)”和“多元醇 (polyalcohol)”同义，并意指碳水化合物的氢化形式，其羰基 (醛或酮、还原糖) 已被还原为伯或仲羟基 (因此为醇)，例如来自甘露糖的甘露糖醇、来自木糖的木糖醇，以及来自乳果糖的乳糖醇。多元醇具有通式  $H(HCHO)_n + 1H$ 。单糖和二糖都可形成多元醇；但是，衍生自二糖的多元醇未被完全氢化因为仅一个醛基可用于还原。在本说明书中公开的流体组合物可包含单个多元醇，或多个多元醇。

[0062] 在本说明书中公开的流体组合物包含药学上可接受的多元醇。如本文使用的，术语“药学上可接受的”指当施用于哺乳动物时不产生不良的、过敏的或其它不利的或不期望的反应的任何分子实体或组合物。本领域已知的是二碳多元醇、二醇不是药学上可接受的，因为该多元醇对哺乳动物是有毒的。本领域还已知的是包含三个或更多碳原子的多元醇典型地是药学上可接受的。因此，包含三个或更多碳原子的多元醇通常用于制备在本说明中公开的组合物。

[0063] 在本说明书中公开的流体组合物包含足以保护未交联的糖胺聚糖 (如透明质烷) 免受降解 (例如酶的降解和化学降解) 的量的多元醇。这类糖胺聚糖降解的一个主要的方式是由暴露于自由基，例如  $OH^-$  自由基的而引起的化学分解。自由基为在开壳层构型上具有未配对电子的原子、分子、或离子。该未配对电子使它们具有高的化学活性。

[0064] 自由基在许多生物过程中起重要作用，它们中的某些是生命必须的，例如通过吞噬细胞例如粒细胞和巨噬细胞的细胞内杀菌。自由基还涉及某些细胞信号传导过程，称作氧化还原信号。两个最重要的以氧为中心的自由基是超氧自由基和羟自由基。在还原条件

下它们衍生自分子氧。例如，超氧阴离子 ( $O_2^-$ ) 可捕获另一个电子以形成过氧离子 ( $O_2^{2-}$ )，其可依次与两个 H<sup>+</sup> 质子反应以形成过氧化氢 ( $H_2O_2$ )。在过渡金属以它们的还原形式存在的情况下过氧化氢 (Fenton 反应) 的降解导致羟自由基 ( $OH^\cdot$ ) 的形成。以这种方式形成的自由基可引起导致形成不同种类活性氧的一系列反应。表 2 描述了氧的主要活性种类。

[0065]

表 2 活性氧的主要种类

名称	化学符号	注释
超氧阴离子	$O_2^-$	超氧阴离子由还原分子氧形成。它们在水介质中活性最低，这使它们能够从它们的产生位点迁移相当远的距离。超氧阴离子具有弱的氧化作用但是却能产生更活泼的自由基。
过氧化氢	$H_2O_2$	过氧化氢由二价还原分子氧、或由歧化超氧阴离子形成。在它们表面上缺电荷使它们非常亲脂并在水介质中活性最低。过氧化氢的降解(Fenton 反应)产生了非常活泼的自由基称为羟自由基。
羟自由基	$OH^\cdot$	羟自由基由在过渡金属以它们的还原形式存在的情况下降解过氧化氢(Fenton 反应)而形成。羟自由基非常活泼。它们的半衰期约为 $10^{-9}$ 秒。
过氧自由基	$ROO^\cdot$	过氧自由基由将分子氧加到游离碳自由基中形成。它们活性最低。
有机氢过氧化物	$ROOH$	有机氢过氧化物是过氧自由基的质子化形式。它们非常活泼并重新分解为过氧自由基和烷氧自由基。
烷氧自由基	$RO^\cdot$	烷氧自由基在有机过氧化物的降解期间形成。它们非常活泼。它们的半衰期约为 $10^{-6}$ 秒。

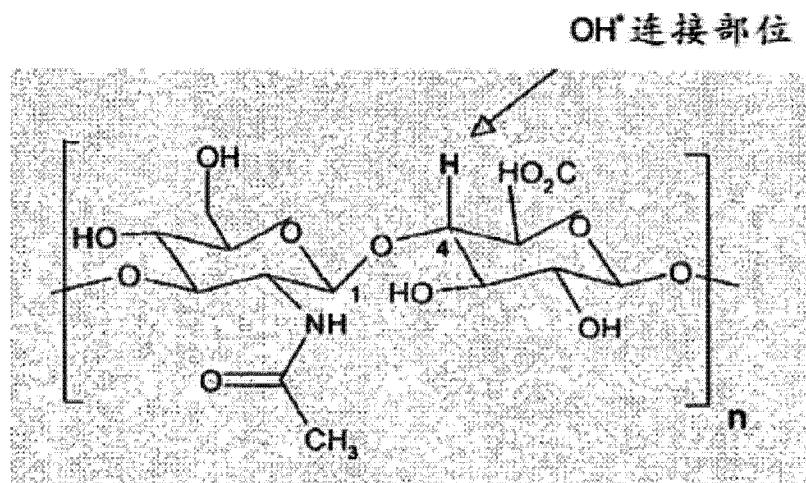
[0066]

一氧化氮	NO <sup>·</sup>	一氧化氮由精氨酸(一种氨基酸)经一氧化氮合成酶的作用形成。它们与羟自由基相互作用形成过氧亚硝基。一氧化氮为神经介质并还可通过免疫细胞用于破坏微生物和危险的细胞。
过氧亚硝基	ONOO <sup>·</sup>	过氧亚硝基能够氧化某些物质例如甲硫氨酸(作为蛋白质和酶组成的一种氨基酸)或能够与 SOD(Cf. §1.3.2.a)反应，由此“硝化”酪氨酸(另一种非常重要的氨基酸)。
亚硝酰基	ONO <sup>OH</sup>	降解亚硝酰基自由基导致形成羟自由基。

氧化能力: OH<sup>·</sup>>RO<sup>·</sup>>ROO<sup>·</sup>>NO<sup>·</sup>

[0067] 但是,由于它们的活性,这些相同的自由基可参与到导致细胞损伤的不期望的副反应中。为了本说明书的目的,OH<sup>·</sup>自由基与位于临近在透明质烷和其它糖胺聚酯的葡萄糖醛环中羧基的碳上的氢相互作用,由此将其移除。该移除引起糖苷键的断裂,并因此解聚聚合物。

[0068]



[0069] 通常,在用于真皮填充剂的透明质烷和其他基质聚合物中观察到的交联保护这些聚合物免受氧类自由基的化学分解。这是因为在交联期间形成的键掩蔽了自由基所连接的氢。但是,未对在本说明书中公开的未交联的糖胺聚糖提供这样的保护。本说明书公开了保护基质聚合物免受自由基氧化降解的可替代的方式。已确定,在本说明书中公开的多元醇充当可中和活性氧自由基的稳定化试剂。作为稳定化试剂,多元醇是保护基质聚合物如透明质烷免受氧化应力的影响并限制在本说明书中公开的流体组合物降解的稳定化成分。

[0070] 因此,任何多元醇都可用于制备在本说明书中公开的组合物,条件是所述多元醇对哺乳动物无毒且所述多元醇保护了未交联的基质聚合物如透明质烷免受降解。多元醇的非限制性实例包括,甘油、赤藓糖醇、苏糖醇、阿拉伯糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、木糖醇、半乳糖醇(或卫矛醇)、gluctiol(或山梨糖醇)、艾杜糖醇、肌醇、甘露糖醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇和聚糖醇。多元醇的非限制性实例可在例如Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel 等人,编辑, Lippincott Williams&Wilkins Publishers, 第7版 1999); Remington :The Science and Practice of Pharmacy (Alfonso

R. Gennaro ed., Lippincott, Williams&Wilkins, 第 20 版 2000); Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman 等人, 编辑, McGraw-Hill Professional, 第 10 版, 2001); 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe 等人, APhA Publications, 第 4 版 2003) 中找到, 它们每个以引用的方式整体并入本文。

[0071] 因此在一个实施方案中, 流体组合物包含可减少或阻止基质聚合物降解的药学上可接受的多元醇。在该实施方案的方面, 流体组合物包含药学上可接受的 3 碳多元醇、药学上可接受的 4 碳多元醇、药学上可接受的 5 碳多元醇、药学上可接受的 6 碳多元醇、药学上可接受的 7 碳多元醇、药学上可接受的 8 碳多元醇、药学上可接受的 9 碳多元醇、药学上可接受的 10 碳多元醇、药学上可接受的 11 碳多元醇、或药学上可接受的 12 碳多元醇。在该实施方案的其它方面, 流体组合物包含甘油、赤藓糖醇、苏糖醇、阿拉伯糖醇、赤藓糖醇、核糖醇、木糖醇、半乳糖醇 (或卫矛醇)、gluctiol (或山梨糖醇)、艾杜糖醇、肌醇、甘露糖醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇和聚糖醇。

[0072] 在另一个实施方案中, 流体组合物包含可减少或阻止基质聚合物降解的单个多元醇。在又一实施方案中, 流体组合物包含多个多元醇, 它们中的每个都可减少或阻止基质聚合物降解。在该实施方案的方面, 流体组合物包含 1 个或多个多元醇、2 个或多个多元醇、3 个或多个多元醇、4 个或多个多元醇、或 5 个或多个多元醇。在该实施方案的其它方面, 流体组合物包含 1 至 5 个多元醇、2 至 5 个多元醇、3 至 5 个多元醇、2 至 4 个多元醇、2 至 5 个多元醇、或 3 至 5 个多元醇。

[0073] 在又一实施方案中, 流体组合物包含足以减少或阻止基质聚合物降解的量的多元醇。在该实施方案的方面, 流体组合物包含为例如组合物的约 0.1% (w/v)、组合物的约 0.2% (w/v)、组合物的约 0.3% (w/v)、组合物的约 0.4% (w/v)、组合物的约 0.5% (w/v)、组合物的约 0.6% (w/v)、组合物的约 0.7% (w/v)、组合物的约 0.8% (w/v)、组合物的约 0.9% (w/v)、组合物的约 1.0% (w/v)、组合物的约 2.0% (w/v)、组合物的约 3.0% (w/v)、组合物的约 4.0% (w/v)、组合物的约 5.0% (w/v)、组合物的约 6.0% (w/v)、组合物的约 7.0% (w/v)、组合物的约 8.0% (w/v)、组合物的约 9.0% (w/v)、或组合物的约 10% (w/v) 的量的多元醇。在其它方面, 流体组合物包含为例如组合物的至少 0.1% (w/v)、组合物的至少 0.2% (w/v)、组合物的至少 0.3% (w/v)、组合物的至少 0.4% (w/v)、组合物的至少 0.5% (w/v)、组合物的至少 0.6% (w/v)、组合物的至少 0.7% (w/v)、组合物的至少 0.8% (w/v)、组合物的至少 0.9% (w/v)、组合物的至少 1.0% (w/v)、组合物的至少 2.0% (w/v)、组合物的至少 3.0% (w/v)、组合物的至少 4.0% (w/v)、组合物的至少 5.0% (w/v)、组合物的至少 6.0% (w/v)、组合物的至少 7.0% (w/v)、组合物的至少 8.0% (w/v)、组合物的至少 9.0% (w/v)、或组合物的至少 10% (w/v) 的量的多元醇。在又一方面, 流体组合物包含为例如组合物的至多 0.1% (w/v)、组合物的至多 0.2% (w/v)、组合物的至多 0.3% (w/v)、组合物的至多 0.4% (w/v)、组合物的至多 0.5% (w/v)、组合物的至多 0.6% (w/v)、组合物的至多 0.7% (w/v)、组合物的至多 0.8% (w/v)、组合物的至多 0.9% (w/v)、组合物的至多 1.0% (w/v)、组合物的至多 2.0% (w/v)、组合物的至多 3.0% (w/v)、组合物的至多 4.0% (w/v)、组合物的至多 5.0% (w/v)、组合物的至多 6.0% (w/v)、组合物的至多 7.0% (w/v)、组合物的至多 8.0% (w/v)、组合物的至多 9.0% (w/v)、或组合物的至多 10% (w/v) 的量的

多元醇。在另一方面，流体组合物包含为例如组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1.0% (w/v)、组合物的约 0.1% (w/v) 至约 2.0% (w/v)、组合物的约 0.1% (w/v) 至约 3.0% (w/v)、组合物的约 0.1% (w/v) 至约 4.0% (w/v)、组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5.0% (w/v)、组合物的约 0.2% (w/v) 至约 0.9% (w/v)、组合物的约 0.2% (w/v) 至约 1.0% (w/v)、组合物的约 0.2% (w/v) 至约 2.0% (w/v)、组合物的约 0.5% (w/v) 至约 1.0% (w/v)、或组合物的约 0.5% (w/v) 至约 2.0% (w/v) 的量的多元醇。

[0074] 在该实施方案的其它方面，流体组合物包含以例如约 0.01mg/mL、约 0.02mg/mL、约 0.03mg/mL、约 0.04mg/mL、约 0.05mg/mL、约 0.06mg/mL、约 0.07mg/mL、约 0.08mg/mL、约 0.09mg/mL、约 0.1mg/mL、约 0.2mg/mL、约 0.3mg/mL、约 0.4mg/mL、约 0.5mg/mL、约 0.6mg/mL、约 0.7mg/mL、约 0.8mg/mL、约 0.9mg/mL、约 1.0mg/mL、约 2.0mg/mL、约 3.0mg/mL、约 4.0mg/mL、约 5.0mg/mL、约 6.0mg/mL、约 7.0mg/mL、约 8.0mg/mL、约 9.0mg/mL、或约 10mg/mL 的浓度存在的多元醇。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含以例如至少 0.01mg/mL、至少 0.02mg/mL、至少 0.03mg/mL、至少 0.04mg/mL、至少 0.05mg/mL、至少 0.06mg/mL、至少 0.07mg/mL、至少 0.08mg/mL、至少 0.09mg/mL、至少 0.1mg/mL、至少 0.2mg/mL、至少 0.3mg/mL、至少 0.4mg/mL、至少 0.5mg/mL、至少 0.6mg/mL、至少 0.7mg/mL、至少 0.8mg/mL、至少 0.9mg/mL、至少 1.0mg/mL、至少 2.0mg/mL、至少 3.0mg/mL、至少 4.0mg/mL、至少 5.0mg/mL、至少 6.0mg/mL、至少 7.0mg/mL、至少 8.0mg/mL、至少 9.0mg/mL、或至少 10mg/mL 的浓度存在的多元醇。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含以例如至多 0.01mg/mL、至多 0.02mg/mL、至多 0.03mg/mL、至多 0.04mg/mL、至多 0.05mg/mL、至多 0.06mg/mL、至多 0.07mg/mL、至多 0.08mg/mL、至多 0.09mg/mL、至多 0.1mg/mL、至多 0.2mg/mL、至多 0.3mg/mL、至多 0.4mg/mL、至多 0.5mg/mL、至多 0.6mg/mL、至多 0.7mg/mL、至多 0.8mg/mL、至多 0.9mg/mL、至多 1.0mg/mL、至多 2.0mg/mL、至多 3.0mg/mL、至多 4.0mg/mL、至多 5.0mg/mL、至多 6.0mg/mL、至多 7.0mg/mL、至多 8.0mg/mL、至多 9.0mg/mL、或至多 10mg/mL 的浓度存在的多元醇。在另外的方面，流体组合物包含例如约 0.01mg/mL 至约 0.7mg/mL、约 0.06mg/mL 至约 0.7mg/mL、约 0.01mg/mL 至约 1.0mg/mL、约 0.05mg/mL 至约 1.0mg/mL、约 0.06mg/mL 至约 1.0mg/mL、约 0.1mg/mL 至约 1.0mg/mL、约 0.1mg/mL 至约 2.0mg/mL、约 0.1mg/mL 至约 3.0mg/mL、约 0.1mg/mL 至约 4.0mg/mL、约 0.1mg/mL 至约 5.0mg/mL、约 0.2mg/mL 至约 1.0mg/mL、约 0.2mg/mL 至约 2.0mg/mL、约 0.5mg/mL 至约 1.0mg/mL、或约 0.5mg/mL 至约 2.0mg/mL 的浓度存在的多元醇。

[0075] 本说明书的方面部分地提供了可任选地包含或不包含类黄酮的流体组合物（表 3）。类黄酮（生物类黄酮）意指在植物中发现的含酮和不含酮次级代谢产物的多酚类，众所周知其具有多种有益的生物化学作用和抗氧化作用。类黄酮的非限制性实例包括 C- 甲基化类黄酮、O- 甲基化类黄酮、异类黄酮、新类黄酮、类黄酮木脂素、呋喃并类黄酮、吡喃并类黄酮、亚甲基二氧基类黄酮、异戊烯基化类黄酮、橙酮、黄酮、黄酮醇、黄烷酮、二氢黄酮醇、黄烷 -3- 醇、黄烷 -4- 醇、无色花色素（黄烷 -3,4- 二醇）、花色素和单宁。应理解可将在药学领域已知的这些和其它的物质包含在本说明书中公开的流体组合物中。参见例如，Remington's Pharmaceutical Sciences Mac Publishing Company, Easton, PA, 第 16 版 1980。

[0076] 橙酮为衍生自 2- 苯亚甲基 -1- 苯并呋喃 -3- 酮的化合物。橙酮的非限制性实例包

括 4,5,6- 三羟基 - 橙酮、金鱼草素、硬毛鸽花醇 (hispidol)、大金鸡菊喚异 (leptosidin)、金鸡菊素和硫黄菊素。

[0077] 三个主要种类的含酮类黄酮为 : 黄酮, 衍生自 2- 苯基色烯 -4- 酮 (2- 苯基 -1,4- 苯并吡喃酮) 的化合物 ; 异黄酮, 衍生自 3- 苯基色烯 -4- 酮 (3- 酮 -1,4- 苯并吡喃酮) 的化合物 ; 和新黄酮, 衍生自 4- 苯基香豆素 (4- 苯基 -1,2- 苯并呋喃酮) 的化合物 (表 3)。基于存在或不存在 3- 羟基 2,3- 二氢官能团, 可将黄酮自身分成四个组 : 黄酮, 衍生自 2- 苯基色烯 -4- 酮的化合物缺乏两个官能团 ; 黄酮醇 (3- 羟基黄酮), 衍生自 3- 羟基 -2- 苯基色烯 -4- 酮的化合物具有 3- 羟基, 但是缺少 2,3- 二氢基团 ; 黄烷酮, 衍生自 2,3- 二氢 -2- 苯基色烯 -4- 酮的化合物具有 2,3- 二氢基团, 但是缺少 3- 羟基 ; 和二氢黄酮醇 (3- 羟基黄烷酮或 2,3- 二氢黄烷醇), 衍生自 3- 羟基 -2,3- 二氢 -2- 苯基色烯 -4- 酮的化合物具有两个官能团。

[0078] 黄酮的非限制性实例包括金合欢素、芹菜苷、芹菜配基、芹黄素葡萄糖苷、artoindonesianin P、黄芩素、黄芩苷、白杨素、木犀草苷 (cynaroside)、香叶木素、香叶木苷 (diosmin)、异泽兰黄素、黄酮哌酯、6- 羟基黄酮、芫花素、羟基地奥司明 (hidrosmin)、木犀草素、泽兰黄酮、假荆芥属苷 (泽兰黄酮 7- 葡萄糖苷)、川皮苷、荭草素 (异荭草素)、汉黄芩素、木蝴蝶素 A、野漆树苷、黄芩配基、黄芩素、柑橘黄酮、techtochrysin、千层纸苷、麦黄酮、忍冬苷 (veronicastroside)、牧荆葡萄黄酮 (异牧荆葡萄黄酮) 和汉黄芩素。黄酮醇的非限制性实例包括 3- 羟基黄酮、杜鹃黄素、非瑟酮、高良姜精、棉花皮素、山柰素、山柰酚、异鼠李素、桑色素、杨梅黄酮、柚皮黄素、藿香黄酮醇 (pachypodo1)、槲皮素、鼠李秦素、鼠李素和槐苷。黄烷酮的非限制性实例包括紫铆黄酮、圣草酚、橙皮素、橙皮苷、高圣草酚、异樱花素、柚皮素、柚皮苷、松属素、枳属苷、樱花素、樱花苷和 sterubin。二氢黄酮醇的非限制性实例包括紫衫叶素 (二氢槲皮素) 和香橙素 (aromadedrin) (二氢山柰酚)。

[0079] 异类黄酮包括异黄酮和异黄烷 (表 3)。异类黄酮的非限制性实例包括猫尾草异黄酮 (alpinumisoflavone)、anagyroidisoflavone A 和 B、毛蕊异黄酮、大豆昔元、异黄酮昔、derrubone、二 -O- 甲基猫尾草异黄酮、刺芒柄花素、染料木素、染料木昔、黄豆黄素、依普黄酮、鸢尾昔元、鸢尾昔、irilone、4' - 甲基 - 猫尾草异黄酮、5-O- 甲基染料木素、羽扇豆异黄酮 (luteone)、芒柄花昔、二羟四氢黄酮、红车轴草素、樱黄素、假靛黄素、 $\psi$ - 鸢尾黄素、葛根素、retusin、鸢尾昔、鸢尾黄素和 wighteone。

[0080] 新类黄酮包括 4- 芳基香豆素 (新黄酮)、4- 芳基色满、黄檀醌和 dalbergiquinol (表 3)。新黄酮为衍生自 4- 苯基香豆素 (或 4- 芳基 - 香豆素) 的化合物 ; 新黄烷 (neoflavene) 为衍生自 4- 苯色烯的化合物。新类黄酮非限制性实例包括海棠果内酯、coutareagenin、黄檀色烯、黄檀素和 nivetin。

[0081] 不含酮的类黄酮包括黄烷 -3- 醇和儿茶素。黄烷 -3- 醇 (黄烷醇) 是衍生自 2- 苯基 -3,4- 二氢 -2H- 色烯 -3- 醇骨架的类黄酮类。儿茶素拥有两个苯环 (称作 A- 和 B- 环) 和在碳 3 上具有羟基的二氢吡喃杂环 (C- 环)。其中 A 环与间苯二酚部分类似, 而 B 环与邻苯二酚部分类似。在碳 2 和碳 3 分子上有两个手性中心。它因此具有四个非对映异构体。同分异构体中的两个是反式构型并被称作儿茶素, 且其它的两个是顺式构型并被称作表儿茶素。不含酮的类黄酮的非限制性实例包括阿福豆素、arthromerin A、arthromerin B、儿茶素、表儿茶素、表没食子儿茶素、表儿茶素没食子儿酸酯、表没食子儿茶素没食子儿酸酯、

表没食子儿茶素没食子儿酸酯、表阿福豆素、非瑟酮醇、没食子儿茶素、没食子儿茶素没食子儿酸酯、guibourtinidol、美西达醇（3-O-甲基儿茶素）、mesquitol、刺槐亭醇、和茶红素。

[0082] 黄烷-4-醇（3-脱氧类黄酮）是衍生自2-苯基色满-4-醇的黄酮衍生的醇。黄烷-4-醇的非限制性实例包括apiforol和luteoforol。

[0083] 无色花色素（黄烷-3,4-二醇）是衍生自2-苯基-3,4-二氢-2H-色烯-3,4-二醇的化合物。黄烷-3,4-二醇的非限制性实例包括无色花青素、无色翠雀定、无色二甲花翠素、无色花葵素、无色芍药花青素、无色刺槐定和黑金合欢素。

[0084] 花色素是衍生自2-苯基色烯基鎓(chromenylium)的化合物。花色素的非限制性实例包括花青素鼠李葡萄糖苷(antirrhinin)、芹菜定、橙昔色素(aurantinidin)、capensisnidin、矢车菊苷(chrysanthenin)、columnnidin、鸭跖草苷(commelinin)、花青素、6-羟基花青素、花青素-3-(2-p-香豆酰葡萄糖苷)-5-葡萄糖苷、氰基鼠尾草苷、花翠素、diosmetinidin、europinidin、非瑟酮定(fisetinidin)、苦苣苔苷元(gesneridin)、guibourtinidin、三甲花翠素(hirsutidin)、木犀草定(luteolinidin)、二甲花翠素(malvidin)、5-脱氧-二甲花翠素、二甲花翠苷、姚金娘素、锦葵色素、芍药花青素、5-脱氧-芍药花青素、花葵素、矮牵牛配基、樱草素、protocyanin、protodelphin、pulchellidin、pulchellidin3-葡萄糖苷、pulchellidin3-鼠李糖苷、刺槐定、rosinidin、三策啶(tricetinidin)、山慈姑花苷和violdelphin。

[0085] 单宁是衍生自2-苯基色烯基鎓的化合物。有三个主要种类的单宁：水解单宁；非水解单宁（缩合单宁；原花色素）；和假单宁。

[0086] 将水解单宁自身分成四组：包括糖苷配基单宁和糖苷单宁的寡聚物单宁；鞣花单宁；没食子单宁和未分类的单宁。糖苷配基单宁的非限制性实例包括鞣花酸、gallagic acid和没食子酸。糖苷单宁的非限制性实例包括葡萄糖、奎尼酸和莽草酸。鞣花单宁的非限制性实例包括栗木鞣花素(栎木鞣花素)、栗木素(castalin)、木麻黄鞣亭、木麻黄鞣质(casuariin)、大麻黄鞣宁、cornusiin E、大丁香素(grandinin)、长梗马兜铃素、石榴素(punicacortein)C、石榴皮葡萄糖酸(punigluconin)、安石榴苷(punicalagin)、安石榴苷 $\alpha$ 、石榴皮鞣素、2-O-没食子酰基-石榴皮鞣素、旌节花素(stachyurin)、小木麻黄素(strictinin)和特里马素(tellimagrandin)II。没食子单宁的非限制性实例包括柯里拉京、没食子酰基葡萄糖、二没食子酰基葡萄糖、三没食子酰基葡萄糖、四没食子酰基葡萄糖、五没食子酰基葡萄糖、六没食子酰基葡萄糖、七食子酰基葡萄糖、八没食子酰基葡萄糖和单宁酸。未分类单宁的非限制性实例包括acutissimin A、acutissimin B、诃黎勒鞣花酸、诃子酸、桂皮鞣质B1、combreglutinin、老鹳草素、石榴皮亭B、roburin A、roburinB、roburin C、roburin D、roburin E、旌节花素、tercatin、榄仁黄素A、榄仁黄素B、tergallagin、栎木素(vescalin)、1,3,4-三-O-没食子酰基奎尼酸、3,5-二-O-没食子酰基-莽草酸和3,4,5-三-O-没食子酰基莽草酸。

[0087] 缩合单宁（原花色素）基本上为类黄酮例如儿茶素的聚合物链。缩合单宁的非限制性实例包括原花色素、原花翠素、原非瑟酮定、原桂金合欢(proguibourtinidin)和原刺槐定(prorobinetidin)。

表 3 类黄酮

类黄酮	基础化合物	实例
橙酮	2-苯亚甲基-1-苯并呋喃-3-酮	4,5,6-三羟基-橙酮、金鱼草素、硬毛鸽花醇(hispidol)、大金鸡菊噢异(leptosidin)、金鸡菊素和硫黄菊素
黄酮 [0088]	2-苯基色烯-4-酮	金合欢素、芹菜苷、芹菜配基、芹黄素葡萄糖苷、artoindonesianin P、黄芩素、黄芩苷、白杨素、木犀草苷(cynaroside)、香叶木素、香叶木苷(diosmin)、异泽兰黄素、黄酮哌酯、6-羟基黄酮、芫花素、羟基地奥司明(hidrosmin)、木犀草素、泽兰黄酮、假荆芥属苷、川皮苷、荭草素、汉黄芩苷、木蝴蝶素A、野漆树苷、黄芩配基、黄芩素、柑橘黄酮、techtochrisin、千层纸苷、麦黄酮、忍冬苷(veronicastroside)、牧荆菊基黄酮、汉黄芩素
黄酮醇	3-羟基-2-苯基色烯-4-酮	3-羟基黄酮、杜鹃黄素、非瑟酮、高良姜精、棉花皮素、山柰素、山柰酚、异鼠李素、桑色素、杨梅黄酮、柚皮黄素、藿香黄酮醇(pachypodol)、槲皮素、鼠李秦素、鼠李素、槐苷
黄烷酮	2,3-二氢-2-苯基色烯-4-酮	紫铆黄酮、圣草酚、橙皮素、橙皮苷、高圣草酚、异樱花素、柚皮素、柚皮苷、松属素、枳属苷、樱花素、樱花苷、sterubin
二氢黄酮醇	3-羟基-2,3-二氢-2-苯基色烯-4-酮	香橙素(aromadedrin)、紫衫叶素
异黄酮	3-苯基色烯-4-酮	猫尾草异黄酮、anagyroidisoflavone A 和 B、毛蕊异黄酮、大豆苷元、异黄酮苷、derrubone、二-O-甲基猫尾草异

		黄酮、刺芒柄花素、染料木素、染料木苷、黄豆黄素、依普黄酮、鸢尾苷元、鸢尾苷、irilone、4'-甲基-猫尾草异黄酮、5-O-甲基染料木素、羽扇豆异黄酮(luteone)、芒柄花苷、二羟四氢黄酮、红车轴草素、樱黄素、假旋黄素、 $\psi$ -鸢尾黄素、葛根素、retusin、鸢尾苷、鸢尾黄素、wighteone	
	异黄烷	3-苯基色满	lonchocarpane、laxiflorane
	新黄酮	4-苯基香豆素	海棠果内酯
	新黄烷	4-苯基色烯	黄檀色烯
	黄烷-3-醇	2-苯基-3,4-二氢-2H-色烯-3-醇	arthromerin A、arthromerin B、非瑟酮醇、guibourtinidol、美西达醇(3-O-甲基儿茶素)、mesquitol、刺槐亭醇、茶红素
[0089]	儿茶素	(2R,3S)-2-(3,4-二羟苯基)-3,4-二氢-2H-色烯-3,5,7-三醇	(+)-儿茶素(2R-3S)、(-)-儿茶素(2S-3R)、(-)-表儿茶素(2R-3R)、(+)-表儿茶素(2S-3S)
	黄烷-4-醇	2-苯基色满-4-醇	apiforol、luteoforol
	黄烷-3,4-二醇	2-苯基-3,4-二氢-2H-色烯-3,4-二醇	无色花青素、无色翠雀定、无色二甲花翠素、无色花葵素、无色芍药花青素、无色刺槐定、黑金合欢素
	花色素	2-苯基色烯基鎓	花青素鼠李葡萄糖苷(antirrhinin)、芹菜定、橙苷色素(aurantinidin)、capensisnidin、矢车菊苷、columnnidin、鸭跖草苷、花青素、6-羟基花青素、花青素-3-(二-p-香豆酰葡萄糖苷)-5-葡萄糖苷、氨基鼠尾草苷、花翠素、diosmetinidin、europinidin、非瑟酮定、苦苣苔苷元、guibourtinidin、三甲花翠素、木犀草定、二甲花翠素、5-脱氧-二甲花翠素、二甲花翠苷、姚金娘素、锦葵色素、芍药花青素、5-脱氧-芍药花青素、花葵素、矮牵牛配基、樱草素、protocyanin、protodelphin、pulchellidin、pulchellidin 3-葡萄糖苷、pulchellidin 3-鼠李糖苷、刺槐定、rosinidin、三策啶(tricetinidin)、山慈姑花苷、violdelphin
	水解单宁	没食子酸或鞣花酸	栗木鞣花素、栗木素、木麻黄鞣亭、木麻黄鞣质、大麻黄鞣宁、柯里拉京、cornusin E、大丁香素、没食子酰基葡萄糖、二没食子酰基葡萄糖、三没食

[0090]		子酰基葡萄糖、四没食子酰基葡萄糖、五没食子酰基葡萄糖、六没食子酰基葡萄糖、七没食子酰基葡萄糖、八没食子酰基葡萄糖、长梗马兜铃素、石榴素 C、石榴皮葡萄糖酸、安石榴苷、安石榴苷 a、石榴皮鞣素、2-O-没食子酰基-石榴皮鞣素、旌节花素、小木麻黄素、单宁酸、特里马素 II
缩合单宁	类黄酮单元的聚合物链	原花色素、原花翠素、原非瑟酮定、原桂金合欢(proguibourtinidin)、原刺槐定(prorobinetidin)

[0091] 包含在本说明书中公开的流体组合物中的类黄酮的量为有效减少或阻止在本说明书中公开的基质聚合物降解的量。因此，包含在本说明书中公开的流体组合物中的类黄酮的量在总组合物的约 0.1 重量% 至约 10 重量% 之间。此外，在本说明书中公开的流体组合物可包含单个类黄酮、或多个类黄酮。而且，在本说明书中公开的流体组合物包含药学上可接受的类黄酮。

[0092] 因此在一个实施方案中，流体组合物包含可减少或阻止基质聚合物降解的药学上可接受的类黄酮。在该实施方案的方面，流体组合物包含药学上可接受的 C- 甲基化类黄酮、药学上可接受的 O- 甲基化类黄酮、药学上可接受的异类黄酮、药学上可接受的新类黄酮、药学上可接受的黄酮木脂素、药学上可接受的呋喃并类黄酮、药学上可接受的吡喃并类黄酮、药学上可接受的亚甲基二氧基类黄酮、药学上可接受的异戊烯基化类黄酮、药学上可接受的橙酮、药学上可接受的黄酮、药学上可接受的黄酮醇、药学上可接受的黄烷酮、药学上可接受的二氢黄酮醇、药学上可接受的黄烷 -3- 醇、药学上可接受的黄烷 -4- 醇、药学上可接受的无色花色素、药学上可接受的花色素及药学上可接受的单宁。

[0093] 在另一实施方案中，流体组合物包含可减少或阻止基质聚合物降解的单个类黄酮。在又一实施方案中，流体组合物包含多个类黄酮，其中每个都可减少或阻止基质聚合物降解。在该实施方案的方面，流体组合物包含 1 个或多个类黄酮、2 个或多个类黄酮、3 个或多个类黄酮、4 个或多个类黄酮、或 5 个或多个类黄酮。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含 1 至 5 个类黄酮、2 至 5 个类黄酮、3 至 5 个类黄酮、2 至 4 个类黄酮、2 至 5 个类黄酮、或 3 至 5 个类黄酮。

[0094] 在又一实施方案中，流体组合物包含足以减少或阻止基质聚合物降解的量的类黄酮。在该实施方案的方面，流体组合物包含为例如组合物的约 0.1% (w/v)、组合物的约 0.2% (w/v)、组合物的约 0.3% (w/v)、组合物的约 0.4% (w/v)、组合物的约 0.5% (w/v)、组合物的约 0.6% (w/v)、组合物的约 0.7% (w/v)、组合物的约 0.8% (w/v)、组合物的约 0.9% (w/v)、组合物的约 1.0% (w/v)、组合物的约 2.0% (w/v)、组合物的约 3.0% (w/v)、组合物的约 4.0% (w/v)、组合物的约 5.0% (w/v)、组合物的约 6.0% (w/v)、组合物的约 7.0% (w/v)、组合物的约 8.0% (w/v)、组合物的约 9.0% (w/v)、或组合物的约 10% (w/v) 的量的类黄酮。在其它方面，流体组合物包含为例如组合物的至少 0.1% (w/v)、组合物的至少 0.2% (w/v)、组合物的至少 0.3% (w/v)、组合物的至少 0.4% (w/v)、组合物的至少 0.5% (w/v)、组合物的至少 0.6% (w/v)、组合物的至少 0.7% (w/v)、组合物的至少 0.8%

(w/v)、组合物的至少 0.9% (w/v)、组合物的至少 1.0% (w/v)、组合物的至少 2.0% (w/v)、组合物的至少 3.0% (w/v)、组合物的至少 4.0% (w/v)、组合物的至少 5.0% (w/v)、组合物的至少 6.0% (w/v)、组合物的至少 7.0% (w/v)、组合物的至少 8.0% (w/v)、组合物的至少 9.0% (w/v)、或组合物的至少 10% (w/v) 的量的类黄酮。在另一方面，流体组合物包含为例如组合物的至多 0.1% (w/v)、组合物的至多 0.2% (w/v)、组合物的至多 0.3% (w/v)、组合物的至多 0.4% (w/v)、组合物的至多 0.5% (w/v)、组合物的至多 0.6% (w/v)、组合物的至多 0.7% (w/v)、组合物的至多 0.8% (w/v)、组合物的至多 0.9% (w/v)、组合物的至多 1.0% (w/v)、组合物的至多 2.0% (w/v)、组合物的至多 3.0% (w/v)、组合物的至多 4.0% (w/v)、组合物的至多 5.0% (w/v)、组合物的至多 6.0% (w/v)、组合物的至多 7.0% (w/v)、组合物的至多 8.0% (w/v)、组合物的至多 9.0% (w/v)、或组合物的至多 10% (w/v) 的量的类黄酮。在另一方面，流体组合物包含为例如组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1.0% (w/v)、组合物的约 0.1% (w/v) 至约 2.0% (w/v)、组合物的约 0.1% (w/v) 至约 3.0% (w/v)、组合物的约 0.1% (w/v) 至约 4.0% (w/v)、组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5.0% (w/v)、组合物的约 0.2% (w/v) 至约 0.9% (w/v)、组合物的约 0.2% (w/v) 至约 1.0% (w/v)、组合物的约 0.2% (w/v) 至约 2.0% (w/v)、组合物的约 0.5% (w/v) 至约 1.0% (w/v)、或组合物的约 0.5% (w/v) 至约 2.0% (w/v) 的量的类黄酮。

[0095] 本说明书的方面部分地提供了可任选地包含或不包含另一种活性成分的流体组合物。本文所使用的，术语“活性成分”包括，但不限于药物。通常可将药物定义为用于治疗、治愈、预防或诊断疾病或用于其它的增强体质或精神健康的化学物质。

[0096] 本说明书的方面部分地提供了可任选地包含或不包含止痒剂 (anti-itch agent) 的流体组合物。包含在本说明书中公开的流体组合物中的止痒剂的量为在施用该组合物时可有效缓解个体所经受的痒反应的量。因此，包含在本说明书中公开的流体组合物中的止痒剂的量在总组合物的约 0.1 重量% 至约 5 重量% 之间。止痒剂的非限制性实例包括甲基磺酰甲烷、碳酸氢钠、炉甘石、尿囊素、高岭土、薄荷、茶树油及其组合。

[0097] 因此在一个实施方案中，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和止痒剂。在该实施方案的方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和止痒剂，其中存在的止痒剂的量为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和止痒剂，其中存在的止痒剂的量为约 0.3%。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和甲基磺酰甲烷、碳酸氢钠、炉甘石、尿囊素、高岭土、薄荷、茶树油、或其组合。在该实施方案的方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和甲基磺酰甲烷、碳酸氢钠、炉甘石、尿囊素、高岭土、薄荷、茶树油、或其组合，其中存在的甲基磺酰甲烷、碳酸氢钠、炉甘石、尿囊素、高岭土、薄荷、或茶树油为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和甲基磺酰甲烷、碳酸氢钠、炉甘石、尿囊素、高岭土、薄荷、茶树油、或其组合，其中存在的甲基磺酰甲烷、碳酸氢钠、炉甘石、尿囊素、高岭土、薄荷、或茶树油的量为约 0.3%。在另一实施方案中，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分，但不包含止痒剂。

[0098] 本说明书的方面部分地提供了可任选地包含或不包含消脂剂 (anti-cellulite

agent) 的流体组合物。包含在本说明书中公开的流体组合物中的消脂剂的量为在施用该组合物时可有效缓解个体所经受的脂肪堆积的量。因此,包含在本说明书中公开的流体组合物中的消脂剂的量在总组合物的约 0.1 重量%至约 5 重量%之间。消脂剂的非限制性实例包括福斯高林、黄嘌呤化合物例如但不限于,咖啡因、茶碱、可可碱和氨茶碱,及其组合。

[0099] 因此在一个实施方案中,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和消脂剂。在该实施方案的方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和消脂剂,其中存在的消脂剂的量为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和消脂剂,其中存在的消脂剂的量为约 0.3%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和福斯高林、黄嘌呤化合物、或其组合。在该实施方案的方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和福斯高林、黄嘌呤化合物、或其组合,其中存在的福斯高林或黄嘌呤化合物的量为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和福斯高林、黄嘌呤化合物、或其组合,其中存在的福斯高林或黄嘌呤的量为约 0.3%。在另一实施方案中,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分,但不包含消脂剂。

[0100] 本说明书的方面部分地提供了可任选地包含或不包含抗瘢痕形成剂的流体组合物。包含在本说明书中公开的流体组合物中的抗瘢痕形成剂的量为在施用该组合物时可有效缓解个体所经受的疤痕形成的量。因此,包含在本说明书中公开的流体组合物中的抗瘢痕形成剂的量在总组合物的约 0.1 重量%至约 5 重量%之间。抗瘢痕形成剂的非限制性实例包括 IFN- $\gamma$ 、氟尿嘧啶、聚(乳酸-羟基乙酸共聚物)、甲基化聚乙二醇、聚乳酸、聚乙二醇及其组合。

[0101] 因此在一个实施方案中,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和抗瘢痕形成剂。在该实施方案的方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和抗瘢痕形成剂,其中存在的抗瘢痕形成剂的量为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和抗瘢痕形成剂,其中存在的抗瘢痕形成剂的量为约 0.3%。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和 IFN- $\gamma$ 、氟尿嘧啶、聚(乳酸-羟基乙酸共聚物)、甲基化聚乙二醇、聚乳酸、聚乙二醇、或其组合。在该实施方案的方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和 IFN- $\gamma$ 、氟尿嘧啶、聚(乳酸-羟基乙酸共聚物)、甲基化聚乙二醇、聚乳酸、聚乙二醇、或其组合,其中存在的 IFN- $\gamma$ 、氟尿嘧啶、聚(乳酸-羟基乙酸共聚物)、甲基化聚乙二醇、聚乳酸或聚乙二醇为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和 IFN- $\gamma$ 、氟尿嘧啶、聚(乳酸-羟基乙酸共聚物)、甲基化聚乙二醇、聚乳酸、聚乙二醇、或其组合,其中存在的 IFN- $\gamma$ 、氟尿嘧啶、聚(乳酸-羟基乙酸共聚物)、甲基化聚乙二醇、聚乳酸或聚乙二醇为约 0.3%。在另一实施方案中,流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分,但不包含抗瘢痕形成剂。

[0102] 本说明书的方面部分地提供了可任选地包含或不包含抗炎剂的流体组合物。包含

在本说明书中公开的流体组合物中的抗炎剂的量为在施用该组合物时可有效缓解个体所经受的炎症反应的量。因此，包含在本说明书中公开的流体组合物中的抗炎剂的量在总组合物的约 0.1 重量% 至约 5 重量% 之间。抗炎剂的非限制性实例包括地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶、氨水杨酸 (mesalamine) 及其组合。

[0103] 因此在一个实施方案中，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和抗炎剂。在该实施方案的方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和抗炎剂，其中存在的抗炎剂的量为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和抗炎剂，其中存在的抗炎剂的量为约 0.3%。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶、氨水杨酸、或其组合。在该实施方案的方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶、氨水杨酸、或其组合，其中存在的地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶或氨水杨酸的量为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶、氨水杨酸、或其组合，其中存在的地塞米松、泼尼松龙、皮质酮、布地奈德、雌激素、柳氮磺吡啶或氨水杨酸的量为约 0.3%。在另一实施方案中，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分，但不包含麻醉剂。

[0104] 本说明书的方面部分地提供了可任选地包含或不包含麻醉剂的流体组合物。麻醉剂优选为局部麻醉剂，即引起可逆的局部麻醉和失去伤害感受的麻醉剂，例如氨基酰胺局部麻醉药和氨基酯局部麻醉药。包含在本说明书中公开的流体组合物中的麻醉剂的量为当施用该组合物时可有效缓解个体所经受的疼痛反应的量。因此，包含在本说明书中公开的流体组合物中的麻醉剂的量在总组合物的约 0.1 重量% 至约 5 重量% 之间。麻醉剂的非限制性实例包括利多卡因、氨布卡因、阿莫拉酮、阿米卡因、丁氧普鲁卡因、苯佐卡因、贝托卡因、苯柳胺酯、布比卡因、布他卡因、氨苯丁酯、布坦卡因、丁胺卡因、丁托西卡因、卡替卡因、氯普鲁卡因、己基苯酰爱康因 (cocaethylene)、可卡因、环美卡因、地布卡因、dimethysoquin、二甲卡因、地哌冬、dycyclonine、芽子定、芽子碱、氯乙烷、依替卡因、β - 优卡因、尤普罗辛、非那可明、formocaine、海克卡因、羟丁卡因、对氨基苯酸异丁酯、甲磺酸亮氨卡因、左沙屈尔、利多卡因、甲哌卡因、美普卡因、美布卡因、氯甲烷、麦普卡因、纳依卡因、奥他卡因、奥索卡因、奥昔卡因、对乙氧卡因、非那卡因、苯酚、哌罗卡因、匹多卡因、聚多卡醇、普莫卡因、丙胺卡因、普鲁卡因、丙泮卡因、丙对卡因、丙哌卡因、丙氧卡因、psuedococaine、吡咯卡因、罗哌卡因、水杨醇、丁卡因、托利卡因、三甲卡因、佐拉敏，其组合及其盐。氨基酯局部麻醉药的非限制性实例包括普鲁卡因、氯普鲁卡因、可卡因、环美卡因、cimethocaine (拉罗卡因)、丙氧卡因、普鲁卡因 (奴佛卡因)、丙对卡因、丁卡因 (阿美索卡因)。氨基酰胺局部麻醉药的非限制性实例包括阿替卡因、布比卡因、辛可卡因 (地布卡因)、依替卡因、左布比卡因、利多卡因 (利诺卡因)、甲哌卡因、哌罗卡因、丙胺卡因、罗哌卡因和三甲卡因。组合局部麻醉药的非限制性实例为利多卡因 / 丙胺卡因 (EMLA)。

[0105] 因此在一个实施方案中，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和麻醉剂及其

盐。在该实施方案的方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和氨基酰胺局部麻醉药及其盐或氨基酯局部麻醉药及其盐。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和普鲁卡因、氯普鲁卡因、可卡因、环美卡因、cimethocaine、丙氧卡因、普鲁卡因、丙对卡因、丁卡因、或其盐。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和阿替卡因、布比卡因、辛可卡因、依替卡因、左布比卡因、利多卡因、甲哌卡因、哌罗卡因、丙胺卡因、罗哌卡因、三甲卡因、或其盐。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和利多卡因 / 丙胺卡因组合。

[0106] 在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和麻醉剂，其中存在的麻醉剂的量为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和麻醉剂，其中存在的麻醉剂的量为约 0.3%。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和氨基酰胺局部麻醉药及其盐或氨基酯局部麻醉药及其盐，其中存在的局部麻醉药的量为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和氨基酰胺局部麻醉药及其盐或氨基酯局部麻醉药及其盐，其中存在的局部麻醉药的量为约 0.3%。

[0107] 在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和利多卡因或利多卡因盐。在该实施方案的方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和利多卡因或利多卡因盐，其中存在的利多卡因或利多卡因盐的量为总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 5% (w/v)、总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 1% (w/v)、或总组合物的约 0.1% (w/v) 至约 0.5% (w/v)。在该实施方案的其它方面，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分和利多卡因或利多卡因盐，其中存在的利多卡因或利多卡因盐的量为约 0.3%。

[0108] 在另一实施方案中，流体组合物包含基质聚合物、稳定化成分，但不包含麻醉剂。

[0109] 本说明书的方面部分地提供了显示复合模量、弹性模量、粘度模量和  $\tan \delta$  的在本说明书中公开的流体组合物。当施加力时（应力、形变）时，在本说明书中公开的基质聚合物是粘弹性的，因为组合物具有弹性成分（固体状例如交联基质聚合物）和粘度成分（液体状例如未交联的基质聚合物）。描述该特性的流变学属性是复合模量 ( $G^*$ )，其定义流体组合物对变形的总抗性。可将复合模量定义为弹性模量 ( $G'$ ) 和粘度模量 ( $G''$ ) 的总和。Falcone 等人, Temporary PolysaccharideDermal Fillers :A Model for Persistence Based on Physical Properties, Dermatol Surg. 35(8) :1238-1243 (2009) ;Tezel, 同上, 2008 ;Kablik, 同上, 2009 ;Beasley, 同上, 2009 ;其中的每一个以引用的方式整体并入本文。弹性模量表征了组合物的硬度，并因为它描述了来自组合物运动能量的储存，故也被称为储能模量。弹性模量描述了弹性和强度 ( $G' = \text{应力} / \text{张力}$ ) 之间的相互作用，并因此提供了组合物硬度或柔软度的定量测量。尽管取决于力施加的速度，但越硬的组合物将具有越高的弹性模量，且将花费更大的力以使材料在给定的距离（例如注射 (injection)）内形变。

[0110] 粘度模量也被称为损耗模量，因为它描述了随粘度耗散而损耗的能量。 $\tan \delta$  为粘度模量和弹性模量之比， $\tan \delta = G' / G''$ 。Falcone, 同上, 2009。对于在本说明书中公开的

$\tan \delta$  值,  $\tan \delta$  由在频率 0.628 雷德 / 秒下的动力学模量得到。更低的  $\tan \delta$  对应于更硬的、更坚固的或更有弹性的组合物。

[0111] 因此,在一个实施方案中,流体组合物显示复合模量。在该实施方案的方面,流体组合物显示复合模量为例如约 25Pa、约 50Pa、约 75Pa、约 100Pa、约 125Pa、约 150Pa、约 175Pa、约 200Pa、约 250Pa、约 300Pa、约 350Pa、约 400Pa、约 450Pa、约 500Pa、约 550Pa、约 600Pa、约 650Pa、约 700Pa、约 750Pa、或约 800Pa。在该实施方案的其它方面,流体组合物显示复合模量为例如至多 25Pa、至多 50Pa、至多 75Pa、至多 100Pa、至多 125Pa、至多 150Pa、至多 175Pa、至多 200Pa、至多 250Pa、至多 300Pa、至多 350Pa、至多 400Pa、至多 450Pa、至多 500Pa、至多 550Pa、至多 600Pa、至多 650Pa、至多 700Pa、至多 750Pa、或至多 800Pa。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物显示复合模量为例如约 25Pa 至约 150Pa、约 25Pa 至约 300Pa、约 25Pa 至约 500Pa、约 25Pa 至约 800Pa、约 125Pa 至约 300Pa、约 125Pa 至约 500Pa、或约 125Pa 至约 800Pa。

[0112] 在另一实施方案中,流体组合物显示弹性模量。在该实施方案的方面,流体组合物显示弹性模量为例如约 25Pa、约 50Pa、约 75Pa、约 100Pa、约 125Pa、约 150Pa、约 175Pa、约 200Pa、约 250Pa、约 300Pa、约 350Pa、约 400Pa、约 450Pa、约 500Pa、约 550Pa、约 600Pa、约 650Pa、约 700Pa、约 750Pa、或约 800Pa。在该实施方案的其它方面,流体组合物显示弹性模量为例如至多 25Pa、至多 50Pa、至多 75Pa、至多 100Pa、至多 125Pa、至多 150Pa、至多 175Pa、至多 200Pa、至多 250Pa、至多 300Pa、至多 350Pa、至多 400Pa、至多 450Pa、至多 500Pa、至多 550Pa、至多 600Pa、至多 650Pa、至多 700Pa、至多 750Pa、或至多 800Pa。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物显示弹性模量为例如约 25Pa 至约 150Pa、约 25Pa 至约 300Pa、约 25Pa 至约 500Pa、约 25Pa 至约 800Pa、约 125Pa 至约 300Pa、约 125Pa 至约 500Pa、或约 125Pa 至约 800Pa。

[0113] 在另一实施方案中,流体组合物显示了粘度模量。在该实施方案的方面,流体组合物显示粘度模量为例如约 10Pa、约 20Pa、约 30Pa、约 40Pa、约 50Pa、约 60Pa、约 70Pa、约 80Pa、约 90Pa、约 100Pa、约 110Pa、约 120Pa、约 130Pa、约 140Pa、或约 150Pa。在该实施方案的其它方面,流体组合物显示粘度模量为至多 10Pa、至多 20Pa、至多 30Pa、至多 40Pa、至多 50Pa、至多 60Pa、至多 70Pa、至多 80Pa、至多 90Pa、至多 100Pa、至多 110Pa、至多 120Pa、至多 130Pa、至多 140Pa、或至多 150Pa。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物显示粘度模量为例如约 10Pa 至约 30Pa、约 10Pa 至约 50Pa、约 10Pa 至约 100Pa、约 10Pa 至约 150Pa、或约 70Pa 至约 100Pa。

[0114] 在另一个实施方案中,在本说明书中公开的流体组合物显示  $\tan \delta$ 。在该实施方案的方面,流体组合物显示  $\tan \delta$  为例如约 0.1、约 0.2、约 0.3、约 0.4、约 0.5、约 0.6、约 0.7、约 0.8、约 0.9、或约 1.0。在该实施方案的其它方面,流体组合物显示  $\tan \delta$  为至多 0.1、至多 0.2、至多 0.3、至多 0.4、至多 0.5、至多 0.6、至多 0.7、至多 0.8、至多 0.9、或至多 1.0。在该实施方案的另外其它方面,流体组合物显示  $\tan \delta$  为例如约 0.1 至约 0.3、约 0.3 至约 0.5、约 0.3 至约 0.6、约 0.1 至约 0.5、或约 0.1 至约 0.6。

[0115] 本说明书的方面部分地提供了显示动力学粘度的在本说明书中公开的流体组合物。粘度为流体对由剪切应力或拉伸应力引起的剪切或流动的抗性。粘度描述了当流体层试图彼此滑动时流体对由表现的分子间摩擦引起的流动的内部抗性,并可将其看作流体摩

擦的量度。流体粘度越小，它们越易于移动（流动性）。

[0116] 可将粘度以两种方式定义；动力学粘度 ( $\mu$ 、尽管有时使用  $\eta$ ) 或运动学粘度 ( $\nu$ )。动力学粘度，也被称为绝对粘度或复合粘度，是当维持被流体分开的单位距离时，以单位速率使一个水平面相对于另一个移动所需的单位面积上的切向力。动力学粘度 SI 物理单位为帕斯卡 - 秒 (Pa · s)，其与 N · m<sup>-2</sup> · s 相同。可将动力学粘度表达为  $\tau = \mu d\mathbf{v}/dz$ ，其中  $\tau$  = 剪切应力、 $\mu$  = 动力学粘度，和  $d\mathbf{v}/dz$  为随时间的速度梯度。例如，如果将粘度为 1Pa · s 的流体放置在 2 个平板之间，并将 1 个平板用 1 帕斯卡的剪切应力向侧面推，它在 1 秒内移动了等于在板间层的厚度的距离。也将动力学粘度用符号表示，使用用于测量液体、混悬液或浆液响应施加力流动的方式的各种类型的流变仪、装置进行测量。

[0117] 运动学粘度 ( $\nu$ ) 是动力学粘度与密度之比，力不涉及的量，并且定义如下： $\nu = \mu / \rho$ ，其中  $\mu$  为动力学粘度， $\rho$  为密度，SI 单位为 kg/m<sup>3</sup>。当 SI 单位为 m<sup>2</sup>/s 时，通常将运动学粘度通过玻璃毛细管粘度计测量。

[0118] 流体的粘度是高度温度依赖性的，并且要让动力学或运动学粘度有意义就必须引用参考温度。对于本说明书中公开的粘度值，在 1Pa (圆锥 / 平面几何为 2° / 40cm) 以及 20°C 的温度下测量动力学粘度。各种流体在 20°C 下动力学粘度的实例如下：水为约  $1.0 \times 10^{-3}$ Pa · s，血为约  $3-4 \times 10^{-3}$ Pa · s，植物油为约  $60-85 \times 10^{-3}$ Pa · s，汽油 SE30 为约 0.2Pa · s，甘油为约 1.4Pa · s，枫糖浆为约 2-3Pa · s，蜂蜜为约 10Pa · s，巧克力糖浆为约 10-25Pa · s，花生酱为约 150-250Pa · s，猪油为约 1,000Pa · s，植物起酥油为约 1,200Pa · s，且焦油为约 30,000Pa · s。

[0119] 因此在一个实施方案中，包含基质聚合物、稳定化成分的流体组合物显示了动力学粘度。在该实施方案的方面，包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示动力学粘度为例如约 10Pa · s、约 20Pa · s、约 30Pa · s、约 40Pa · s、约 50Pa · s、约 60Pa · s、约 70Pa · s、约 80Pa · s、约 90Pa · s、约 100Pa · s、约 125Pa · s、约 150Pa · s、约 175Pa · s、约 200Pa · s、约 225Pa · s、约 250Pa · s、约 275Pa · s、约 300Pa · s、约 400Pa · s、约 500Pa · s、约 600Pa · s、约 700Pa · s、约 750Pa · s、约 800Pa · s、约 900Pa · s、约 1,000Pa · s、约 1,100Pa · s、或约 1,200Pa · s。在实施方案的其它方面，包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示动力学粘度为例如至多 10Pa · s、至多 20Pa · s、至多 30Pa · s、至多 40Pa · s、至多 50Pa · s、至多 60Pa · s、至多 70Pa · s、至多 80Pa · s、至多 90Pa · s、至多 100Pa · s、至多 125Pa · s、至多 150Pa · s、至多 175Pa · s、至多 200Pa · s、至多 225Pa · s、至多 250Pa · s、至多 275Pa · s、至多 300Pa · s、至多 400Pa · s、至多 500Pa · s、至多 600Pa · s、至多 700Pa · s、至多 750Pa · s、至多 800Pa · s、至多 900Pa · s、或至多 1000Pa · s。在该实施方案的另外其它方面，包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示动力学粘度为例如约 10Pa · s 至约 100Pa · s、约 10Pa · s 至约 150Pa · s、约 10Pa · s 至约 250Pa · s、约 50Pa · s 至约 100Pa · s、约 50Pa · s 至约 150Pa · s、约 50Pa · s 至约 250Pa · s、约 100Pa · s 至约 500Pa · s、约 100Pa · s 至约 750Pa · s、约 100Pa · s 至约 1,000Pa · s、约 100Pa · s 至约 1,200Pa · s、约 300Pa · s 至约 500Pa · s、约 300Pa · s 至约 750Pa · s、约 300Pa · s 至约 1,000Pa · s、或约 300Pa · s 至约 1,200Pa · s。

[0120] 本说明书的方面部分地提供了可注射的在本说明书中公开的流体组合物。如本文使用的，术语“可注射的”意指本说明书中公开的流体组合物具有使用带细针的注射装置

将组合物施用于个体真皮区所必需的特性。如本文使用的，术语“细针”意指为 27 号规格 (gauge) 或更小的针。本说明书中公开的流体组合物的注射能力可通过分级该流体组合物实现，如下文所讨论的。

[0121] 因此在一个实施方案中，包含基质聚合物、稳定化成分的流体组合物，其中该组合物是可注射的。在该实施方案的方面，包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物是通过细针注射的。在该实施方案的其它方面，包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物是通过例如约 27 号规格、约 30 号规格或约 32 号规格的细针注射的。在该实施方案的另外其它方面，包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物是通过例如约 27 号规格或更小、约 30 号规格或更小、约 32 或更小的细针注射的。在该实施方案的另外其它方面，包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物是通过例如约 27 号规格至约 32 号规格的细针注射的。

[0122] 在该实施方案的其它方面，流体组合物包含交联的基质聚合物，其中所述交联的基质聚合物的平均粒径为例如约 200  $\mu\text{m}$ 、约 250  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$ 、约 350  $\mu\text{m}$ 、约 400  $\mu\text{m}$ 、约 450  $\mu\text{m}$ 、约 500  $\mu\text{m}$ 、约 550  $\mu\text{m}$ 、约 600  $\mu\text{m}$ 、约 650  $\mu\text{m}$ 、约 700  $\mu\text{m}$ 、约 750  $\mu\text{m}$ 、或约 800  $\mu\text{m}$ 。在该实施方案的另外其它方面，包含交联基质聚合物的流体组合物，其中所述交联的基质聚合物的平均粒径为例如至多 200  $\mu\text{m}$ 、至多 250  $\mu\text{m}$ 、至多 300  $\mu\text{m}$ 、至多 350  $\mu\text{m}$ 、至多 400  $\mu\text{m}$ 、至多 450  $\mu\text{m}$ 、至多 500  $\mu\text{m}$ 、至多 550  $\mu\text{m}$ 、至多 600  $\mu\text{m}$ 、至多 650  $\mu\text{m}$ 、至多 700  $\mu\text{m}$ 、至多 750  $\mu\text{m}$ 、或至多 800  $\mu\text{m}$ 。在该实施方案的另外其它方面，流体组合物包含交联基质聚合物，其中所述交联的基质聚合物的平均粒径为例如约 200  $\mu\text{m}$  至约 300  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 400  $\mu\text{m}$ 、约 400  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 500  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 600  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、约 700  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 400  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、或约 300  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 。

[0123] 本说明书的方面部分地提供了显示生理学上可接受的容积克分子渗透浓度的在本说明书中公开的流体组合物。如本文使用的，术语“生理学上可接受的容积克分子渗透浓度”意指与活有机体的正常机能相符的或其特有的容积克分子渗透浓度。因此，在本说明书中公开的流体组合物当施用于哺乳动物时显示大体上无长期或持久有害影响的容积克分子渗透浓度。容积克分子渗透浓度意指在溶液中渗透活性溶质的浓度。将容积克分子渗透浓度以每升溶剂中渗透活性溶质的渗透克分子 ( $\text{Osmol/L}$  或  $\text{Osm/L}$ ) 的形式表达。容积克分子渗透浓度与摩尔浓度不同，因为它测量了渗透活性溶质粒子的摩尔数而不是溶质的摩尔数。因为某些化合物可在溶液中分离，然而其它的不能，所以出现了不同。可由下列表达计算溶液的容积克分子渗透浓度： $\text{Osmol/L} = \sum \varphi_i \eta_i C_i$ ，其中  $\varphi$  为渗透系数，其说明溶液非理想状态的程度； $\eta$  为分子分离的粒子（例如离子）的数；和  $C$  为溶质的摩尔浓度；且  $i$  为表示具体溶质同一性的指数。可使用测量溶液的常规方法测量在本说明书中公开的组合物的容积克分子渗透浓度。

[0124] 本说明书的方面部分地提供了显示生理学上可接受的重量克分子渗透浓度的在本说明书中公开的流体组合物。如本文使用的，术语“生理学上可接受的重量克分子渗透浓度”意指与活有机体的正常机能相符的或其特有的重量克分子渗透浓度。因此，在本说明书中公开的流体组合物当施用于哺乳动物时显示大体上无长期或持久有害影响的重量克分子渗透浓度。重量克分子渗透浓度意指体内每千克水中渗透活性溶质的浓度，并以每千克

溶剂中渗透活性溶质的渗透克分子 (osmol/kg 或 Osm/kg) 的形式表达,且等于存在于该溶液中所有溶质的质量摩尔数的总和。可使用渗压计测量溶液的重量克分子渗透浓度。在现代化实验室里最常用的仪器是冰点降低渗压计。这些仪器测量了随重量克分子渗透浓度的增加在溶液中冰点发生的变化(冰点降低渗压计)或随重量克分子渗透浓度的增加在溶液中的蒸汽压发生的变化(蒸汽压降低渗压计)。

[0125] 因此在一个实施方案中,包含基质聚合物、稳定化成分的流体组合物显示了生理学上可接受的容积克分子渗透浓度。在该实施方案的方面,包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示容积克分子渗透浓度为例如约 100mOsm/L、约 150mOsm/L、约 200mOsm/L、约 250mOsm/L、约 300mOsm/L、约 350mOsm/L、约 400mOsm/L、约 450mOsm/L、或约 500mOsm/L。在该实施方案的其它方面,包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示容积克分子渗透浓度为例如至少 100mOsm/L、至少 150mOsm/L、至少 200mOsm/L、至少 250mOsm/L、至少 300mOsm/L、至少 350mOsm/L、至少 400mOsm/L、至少 450mOsm/L、或至少 500mOsm/L。在该实施方案的另外其它方面,包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示容积克分子渗透浓度为例如至多 100mOsm/L、至多 150mOsm/L、至多 200mOsm/L、至多 250mOsm/L、至多 300mOsm/L、至多 350mOsm/L、至多 400mOsm/L、至多 450mOsm/L、或至多 500mOsm/L。在该实施方案的另外其它方面,包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示容积克分子渗透浓度为例如约 100mOsm/L 至约 500mOsm/L、约 200mOsm/L 至约 500mOsm/L、约 200mOsm/L 至约 400mOsm/L、约 300mOsm/L 至约 400mOsm/L、约 270mOsm/L 至约 390mOsm/L、约 225mOsm/L 至约 350mOsm/L、约 250mOsm/L 至约 325mOsm/L、约 275mOsm/L 至约 300mOsm/L、或约 285mOsm/L 至约 290mOsm/L。

[0126] 因此在另一个实施方案中,包含基质聚合物、稳定化成分的流体组合物显示了生理学上可接受的重量克分子渗透浓度。在该实施方案的方面,包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示重量克分子渗透浓度为例如约 100mOsm/kg、约 150mOsm/kg、约 200mOsm/kg、约 250mOsm/kg、约 300mOsm/kg、约 350mOsm/kg、约 400mOsm/kg、约 450mOsm/kg、或约 500mOsm/kg。在该实施方案的其它方面,包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示重量克分子渗透浓度为例如至少 100mOsm/kg、至少 150mOsm/kg、至少 200mOsm/kg、至少 250mOsm/kg、至少 300mOsm/kg、至少 350mOsm/kg、至少 400mOsm/kg、至少 450mOsm/kg、或至少 500mOsm/kg。在该实施方案的另外其它方面,包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示重量克分子渗透浓度为例如至多 100mOsm/kg、至多 150mOsm/kg、至多 200mOsm/kg、至多 250mOsm/kg、至多 300mOsm/kg、至多 350mOsm/kg、至多 400mOsm/kg、至多 450mOsm/kg、或至多 500mOsm/kg。在该实施方案的另外其它方面,包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物显示重量克分子渗透浓度为例如约 100mOsm/kg 至约 500mOsm/kg、约 200mOsm/kg 至约 500mOsm/kg、约 200mOsm/kg 至约 400mOsm/kg、约 300mOsm/kg 至约 400mOsm/kg、约 270mOsm/kg 至约 390mOsm/kg、约 225mOsm/kg 至约 350mOsm/kg、约 250mOsm/kg 至约 325mOsm/kg、约 275mOsm/kg 至约 300mOsm/kg、或约 285mOsm/kg 至约 290mOsm/kg。

[0127] 本说明书的方面部分地提供了为药物组合物的在本说明书中公开的流体组合物。如本文使用的,术语“药物组合物”与“药学上可接受的组合物”同义并意指治疗有效浓度的活性成分,例如在本说明书中公开的任何基质聚合物。含基质聚合物活性成分的药物组合物对于医学和兽医应用是有用的。可将药物组合物单独或与其它补充的活性成分、试剂、

药物或激素组合施用于患者。

[0128] 本说明书的方面部分地提供了为包含药理学上可接受的赋形剂的药物组合物的在本说明书中公开的流体组合物。如本文使用的，术语“药理学上可接受的赋形剂”与“药理学赋形剂”或“赋形剂”同义，并意指当施用于哺乳动物时大体上不具有长期或持久有害影响，并包括化合物例如稳定化试剂、填充剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、添加剂、媒介物、载体、稀释剂或助剂的任何赋形剂。通常将赋形剂与活性成分混合，或允许稀释或装入活性成分，并可为固体、半固体、或液体试剂。也可构思包含基质聚合物活性成分的药物组合物可包含促进将活性成分处理到药学上可接受的组合物中的一种或多种药学上可接受的赋形剂。只要任何药理学上可接受的赋形剂与基质聚合物活性成分不相容，就关注它在药学上可接受的组合物中的用途。药理学上可接受的赋形剂的非限制性实例可在例如 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel 等人编辑, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 第 7 版 . 1999) ;Remington :The Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro 编辑, Lippincott, Williams&Wilkins, 第 20 版 2000) ;Goodman&Gilman' sThe Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman 等人 编辑, McGraw-Hill Professional, 第 10 版 . 2001) ；以及 Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe 等人, APhA Publications, 第 4 版 2003) 中找到，其中的每个以引用的方式整体并入本文。

[0129] 可以进一步构思在本说明书中公开的药物组合物可任选地包括或不包括但不限于，其它药学上可接受的成分（或药物成分），其包括但不限于，缓冲剂、防腐剂、等张调节剂 (tonicity adjusters)、盐、抗氧剂、重量克分子渗透浓度调节剂、乳化剂、湿润剂、甜味剂或矫味剂等。

[0130] 药学上可接受的缓冲剂为可用于制备在本说明书中公开的药物组合物的任何缓冲剂，条件是所得的制剂是药学上可接受的。药学上可接受的缓冲剂的非限制性实例包括乙酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、中性缓冲盐水、磷酸盐缓冲剂和磷酸盐缓冲盐水。可将任何浓度的药学上可接受的缓冲剂用于配制在本说明书中公开的药物组合物，条件是将治疗有效量的基质聚合物活性成分使用有效浓度的缓冲剂来复原。生理学上可接受的缓冲剂的浓度的非限制性实例存在于约 0.1mM 至约 900mM 的范围内。可调节药学上可接受的缓冲剂的 pH，条件是所得的制剂是药学上可接受的。应理解可将酸或碱按需要用于调节药学组合物的 pH。可将任何缓冲的 pH 水平用于配制药物组合物，条件是将治疗有效量的基质聚合物活性成分使用该有效的 pH 水平来复原。生理学上可接受的 pH 的非限制性实例存在于约 pH5.5 至约 pH8.5 的范围内。

[0131] 药学上可接受的抗氧剂包括但不限于，焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁羟茴香醚和丁羟甲苯。药学上可接受的防腐剂包括但不限于，苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞、硝酸苯汞、稳定化的氯气组合物，例如 PURITE® (Allergan, Inc. Irvine, CA) 和螯合剂，例如 DTPA 或 DTPA- 双酰胺、DTPA 钙，以及 CaNaDTPA- 双酰胺。

[0132] 用于药物组合物的等张调节剂包括但不限于，盐例如氯化钠和氯化钾；和甘油。可将药物组合物作为盐提供并可与包括但不限于，盐酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等的许多酸形成。盐比相应的游离碱形式更易于溶于水或其它质子溶剂。应理解可将在药学领域内已知的这些和其它的物质包含在用于本发明的药物组合物中。药理学上

可接受的成分的其它非限制性实例可在例如 Ansel, 同上, (1999) ;Gennaro, 同上, (2000) ; Hardman, 同上, (2001) ;andRowe, 同上, (2003) 中找到, 由此将其中每一个以引用的方式整体并入本文。

[0133] 将在本说明书中公开的药物组合物通常作为包含基质聚合物活性成分的药学上可接受的组合物施用。如本文使用的, 术语“药学上可接受的”指当施用于个体时不产生不良的、过敏的或其它不利的或不期望的反应的任何分子实体或组合物。

[0134] 本说明书的方面部分地提供了制备在本说明书中公开的流体组合物的方法。在一方面, 用于制备流体组合物的方法包括下列步骤 :a) 使稳定化成分与生理学上可接受的缓冲剂组合以制备稳定化成分 - 缓冲溶液; b) 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合, 和;c) 分级该流体组合物。该方法可能, 或可能不, 进一步包括下列步骤 :包括在步骤 (a) 之后滴定稳定化成分 - 缓冲溶液以得到所需的 pH 的步骤; 包括在步骤 (a) 之后过滤稳定化成分 - 缓冲溶液的步骤; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 随后静置相对长的一段时间, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 随后通过使用搅拌相对短的一段时间接着静置相对长的一段时间的交替期循环使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液混合, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 随后通过使用搅拌相对短的一段时间接着静置相对长的一段时间的交替期循环使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液混合, 随后静置相对长的一段时间, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生; 包括在步骤 (b) 或 (c) 之后使流体组合物脱气的步骤; 包括在步骤 (c) 之后用流体组合物填充注射器的步骤; 和 / 或包括在步骤 (c) 之后灭菌用流体组合物填充的注射器的步骤。

[0135] 本说明书的方面部分地提供了由在本说明书中公开的方法制备的在本说明书中公开的流体组合物。在一方面, 流体组合物包含基质聚合物和稳定化成分, 其中将所述流体组合物由包括下列步骤的方法制备 :a) 使稳定化成分与生理学上可接受的缓冲剂组合以制备稳定化成分 - 缓冲溶液; b) 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合, 和;c) 分级该流体组合物。该方法可能, 或可能不, 进一步包括下列步骤 :在步骤 (a) 之后滴定稳定化成分 - 缓冲溶液以得到所需的 pH 的步骤; 在步骤 (a) 之后过滤稳定化成分 - 缓冲溶液的步骤; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 随后静置相对长的一段时间, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 随后通过使用搅拌相对短的一段时间接着静置相对长的一段时间的交替期循环使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液混合, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生; 步骤 (b), 其中通过使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间, 随后通过使用搅拌相对短的一段时间接着静置相对长的一段时间的交替期循环使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液混合, 随后静置相对长的一段时间, 使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生; 包括在步骤 (b) 或 (c) 之后使流体组合物脱气的步骤; 包括在步骤 (c) 之后用流体组合物填充注射器的步骤; 和 / 或包括在步骤 (c) 之后灭菌用流体组合物填充的注射器的步骤。

分 - 缓冲溶液在低速下混合相对长的一段时间，随后通过使用搅拌相对短的一段时间接着静置相对长的一段时间的交替期循环使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液混合，随后静置相对长的一段时间，使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合发生；包括在步骤 (b) 或 (c) 之后使流体组合物脱气的步骤；包括在步骤 (c) 之后用流体组合物填充注射器的步骤；和 / 或包括在步骤 (c) 之后灭菌用流体组合物填充的注射器的步骤。

[0136] 本说明书的方面部分地提供了具有使稳定化成分与生理学上可接受的缓冲剂组合以制备稳定化成分 - 缓冲溶液的步骤的方法。稳定化成分可为在本说明书中公开的稳定化成分中的任何一种。如本文使用的，术语“生理学上可接受的缓冲剂”意指与活有机体的正常机能相符的或其特有的缓冲剂。因此，用于制备本说明书中公开的流体组合物的缓冲剂当施用于哺乳动物时显示大体上无长期的或持久的有害影响的缓冲能力。生理学上可接受的缓冲剂包括，但不限于，乙酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、中性缓冲盐水、磷酸盐缓冲剂和磷酸盐缓冲盐水。此外，生理学上可接受的缓冲剂是以实现有效缓冲剂能力的浓度。实现有效缓冲能力浓度的生理学上可接受的缓冲剂的非限制性实例为约 0.1mM 至约 900mM 之间。

[0137] 因此，在一个实施方案中，将稳定化成分与生理学上可接受的缓冲剂组合以制备稳定化成分 - 缓冲溶液。在该实施方案的方面，将稳定化成分与乙酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、中性缓冲盐水、磷酸盐缓冲剂、或磷酸盐缓冲盐水组合以制备稳定化 - 缓冲溶液。在其它方面，将稳定化成分与氯化钠、磷酸钠、或以上二者组合。

[0138] 在另一实施方案中，生理学上可接受的缓冲剂是以实现有效缓冲剂能力所需的浓度。在该实施方案的方面，生理学上可接受的缓冲剂是以例如至少 0.1mM、至少 0.2mM、至少 0.3mM、至少 0.4mM、至少 0.5mM、至少 0.6mM、至少 0.7mM、至少 0.8mM、或至少 0.9mM 的浓度。在该实施方案的其它方面，生理学上可接受的缓冲剂是以例如至少 1.0mM、至少 2.0mM、至少 3.0mM、至少 4.0mM、至少 5.0mM、至少 6.0mM、至少 7.0mM、至少 8.0mM、或至少 9.0mM 的浓度。在该实施方案的另外其它方面，生理学上可接受的缓冲剂是以例如至少 10mM、至少 20mM、至少 30mM、至少 40mM、至少 50mM、至少 60mM、至少 70mM、至少 80mM、或至少 90mM 的浓度。在该实施方案的另外其它方面，生理学上可接受的缓冲剂是以例如至少 100mM、至少 200mM、至少 300mM、至少 400mM、至少 500mM、至少 600mM、至少 700mM、至少 800mM、或至少 900mM 的浓度。

[0139] 在该实施方案另外的方面，生理学上可接受的缓冲剂是以例如至多 0.1mM、至多 0.2mM、至多 0.3mM、至多 0.4mM、至多 0.5mM、至多 0.6mM、至多 0.7mM、至多 0.8mM、或至多 0.9mM 的浓度。在该实施方案的另外其它方面，生理学上可接受的缓冲剂是以例如至多 1.0mM、至多 2.0mM、至多 3.0mM、至多 4.0mM、至多 5.0mM、至多 6.0mM、至多 7.0mM、至多 8.0mM、或至多 9.0mM 的浓度。在该实施方案的另外其它方面，生理学上可接受的缓冲剂是以例如至多 10mM、至多 20mM、至多 30mM、至多 40mM、至多 50mM、至多 60mM、至多 70mM、至多 80mM、或至多 90mM 的浓度。在该实施方案的另外其它方面，生理学上可接受的缓冲剂是以例如至多 100mM、至多 200mM、至多 300mM、至多 400mM、至多 500mM、至多 600mM、至多 700mM、至多 800mM、或至多 900mM 的浓度。在该实施方案的另外其它方面，生理学上可接受的缓冲剂是以例如约 0.1mM 至约 900mM、0.1mM 至约 500mM、0.1mM 至约 100mM、0.1mM 至约 90mM、0.1mM 至约 50mM、1.0mM 至约 900mM、1.0mM 至约 500mM、1.0mM 至约 100mM、1.0mM 至约 90mM、

或 1.0mM 至约 50mM 的浓度。

[0140] 本说明书的方面部分地提供了具有滴定稳定化成分 - 缓冲溶液以得到所需的 pH 的任选步骤的方法。可将稳定化成分 - 缓冲溶液滴定为所需的任何生理学上可接受的 pH。如本文使用的,术语“生理学上可接受的 pH”意指与活有机体的正常机能一致的或其特有的 pH。因此,用于制备本说明书中公开的流体组合物的 pH 是当施用于哺乳动物时具有大体上无长期的或持久的有害影响的 pH。生理学上可接受的 pH 的非限制性实例存在于约 pH5.5 至约 pH8.5 的范围内。应理解可将酸或碱用于调节稳定化成分 - 缓冲溶液的 pH。

[0141] 因此,在一个实施方案中,将稳定化成分 - 缓冲溶液滴定至生理学上可接受的 pH。在该实施方案的一方面,将稳定化成分 - 缓冲溶液滴定至 pH 为例如至少约 pH5.0、至少约 pH5.5、至少约 pH6.0、至少约 pH6.5、至少约 pH7.0 或至少约 pH7.5。在该实施方案的另一方面,将稳定化成分 - 缓冲溶液滴定至 pH 为例如至多约 pH5.0、至多约 pH5.5、至多约 pH6.0、至多约 pH6.5、至多约 pH7.0 或至多约 pH7.5。在该实施方案的又一方面,将稳定化成分 - 缓冲溶液滴定至 pH 为例如约 pH5.0 至约 pH8.0,有效 pH 水平为约 pH5.0 至约 pH7.0,有效 pH 水平为约 pH5.0 至约 pH6.0,为约 pH5.5 至约 pH8.0,有效 pH 水平为约 pH5.5 至约 pH7.0,有效 pH 水平为约 pH5.5 至约 pH5.0,为约 pH5.5 至约 pH7.5,有效 pH 水平为约 pH5.5 至约 pH6.5。

[0142] 本说明书的方面部分地提供了具有过滤稳定化成分 - 缓冲溶液以移除粒子和杂质的任选步骤的方法。例如,可能或可能不将稳定化成分 - 缓冲溶液过滤以从稳定化成分 - 缓冲溶液中移除粒子和杂质。使用的滤器应为足以移除期望从稳定化成分 - 缓冲溶液中移除的粒子和杂质的孔径。孔径的非限制性实例为 5.0 μm 或更小。

[0143] 因此,在一个实施方案中,将稳定化成分 - 缓冲溶液过滤以移除粒子和杂质。在该实施方案的一方面,将稳定化成分 - 缓冲溶液通过足以移除粒子和杂质的孔径过滤。在该实施方案的其它方面,将稳定化成分 - 缓冲溶液通过例如约 0.1 μm 或更少、约 0.25 μm 或更少、约 0.5 μm 或更少、约 0.75 μm 或更少、约 1 μm 或更少、约 2 μm 或更少、约 3 μm 或更少、约 4 μm 或更少、或约 5 μm 或更少的孔径过滤。

[0144] 本说明书的方面部分地提供了具有将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使基质聚合物水合的步骤的方法。基质聚合物可为在本说明书中公开的基质聚合物,其盐,和 / 或其混合物的任何一者。基质聚合物可为如在本说明书中公开的部分交联的基质聚合物、大体上未交联的基质聚合物、基本上不含交联的基质聚合物的基质聚合物,或完全不含交联的基质聚合物的基质聚合物。基质聚合物的来源可来自细菌来源或动物来源。

[0145] 可通过任何方法实现将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合,条件是使用的方法足以使基质聚合物以产生在本说明书中公开的流体组合物的方式水合。也应理解采用的任何方法都不会导致基质聚合物的大量降解,因为这与在本说明书中公开的流体组合物不符。例如,将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合的步骤可包括将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相当长一段时间。用于混合的速度的非限制性实例为约 50rpm 至约 500rpm。用于搅拌的相当长的时间段为足以将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液有效组合以使聚合物水合的时间段。用于在相对低速下混合的时间段的非限制性实例为约 4 小时至约 16 小时。将该组合步骤在冷的环境温度下进行。冷的环境温度的非限制性实例包括不超过约 25°C 的温度,例如,不超过约 20°C 的温度、不超过约 15°C 的温度、或不

超过约 10℃的温度。作为另一个非限制性实例,冷的环境温度为约 2℃至约 8℃的温度。

[0146] 作为另一个非限制性实例,将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合的步骤可能,或可能不,涉及搅拌相对短的一段时间接着静置相对长的一段时间的交替期循环。可将该搅拌 / 静置步骤进行一次以便将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合物组合,或可进行多次。例如,可将该搅拌 / 静置步骤进行 2 次或更多次、5 次或更多次、或 10 次或更多次。搅拌基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液可通过足以搅拌所述组合物(包括,但不限于,机械振摇、手动振摇、超声、振动等及其组合的任何方法实现。用于搅拌的相当短的时间段为足以将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液有效组合以产生在本说明书中公开的流体组合物的时间段。用于搅拌的时间段的非限制性实例包括约 1 分钟至约 15 分钟。类似地,用于静置的相当长的时间段为足以将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液有效组合以产生在本说明书中公开的流体组合物的时间段。用于静置的时间段的非限制性实例包括约 15 分钟至约 180 分钟。例如,可将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合物搅拌 1 分钟,随后静置 30 分钟。如果使用这种搅拌 / 静置步骤,它通常接着上述的包含低速相当长一段时间的组合步骤。

[0147] 在将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合之后,使该组合物静置相当长一段时间。用于静置的相当长的时间段为足以将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液有效组合以产生在本说明书中公开的流体组合物的时间段。在组合步骤之后用于静置的时间段的非限制性实例为约 4 小时至约 16 小时。

[0148] 因此,在一个实施方案中,将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以便使该基质聚合物水合。在该实施方案的一方面,将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合以便使基质聚合物水合并实现组合物的光滑稠度。在该实施方案的其它方面,将稳定化成分 - 缓冲溶液与部分交联的基质聚合物、大体上未交联的基质聚合物、基本上不含交联的基质聚合物的基质聚合物、或完全不含交联的基质聚合物的基质聚合物组合。

[0149] 在另一实施方案中,通过将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液在低速下混合相当长一段时间来将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合。在该实施方案的方面,通过将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液以例如约 50rpm、约 100rpm、约 150rpm、约 200rpm、约 250rpm、约 300rpm、约 350rpm、约 400rpm、约 450rpm、或约 500rpm 混合约 6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、12 小时、13 小时、或 14 小时来将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合。在该实施方案的其它方面,通过将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液以例如约 50rpm、约 100rpm、约 150rpm、约 200rpm、约 250rpm、约 300rpm、约 350rpm、约 400rpm、约 450rpm、或约 500rpm 混合约 6 小时或更长、7 小时或更长、8 小时或更长、9 小时或更长、10 小时或更长、11 小时或更长、12 小时或更长、13 小时或更长、或 14 小时或更长来将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合。在该实施方案的另外其它方面,通过将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液以例如至多 50rpm、至多 100rpm、至多 150rpm、至多 200rpm、至多 250rpm、至多 300rpm、至多 350rpm、至多 400rpm、至多 450rpm、或至多 500rpm 混合约 6 小时或更长、7 小时或更长、8 小时或更长、9 小时或更长、10 小时或更长、11 小时或更长、12 小时或更长、13 小时或更长、或 14 小时或更长来将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合。在该实施方案的另外其它方面,通过将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液以约 50rpm 至约 500rpm 混合约 8 小时至约 12 小时来将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合。

[0150] 在另一实施方案中,通过使用搅拌相对短的一段时间接着静置相对长的一段时间的交替期循环使基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液混合来将基质聚合物与稳定化成分 - 缓冲溶液组合。在该实施方案的方面,将基质聚合物和稳定化成分 - 缓冲溶液搅拌约 1 分钟、约 5 分钟、约 10 分钟、或约 15 分钟,随后使其静置约 15 分钟、约 30 分钟、约 45 分钟、约 60 分钟、约 75 分钟、约 90 分钟、约 105 分钟、约 120 分钟、约 135 分钟、约 150 分钟、约 165 分钟、或约 180 分钟。在该实施方案的其它方面,将基质聚合物和稳定化成分 - 缓冲溶液搅拌约 1 分钟或更长、约 5 分钟或更长、约 10 分钟或更长、或约 15 分钟或更长,随后使其静置约 15 分钟或更长、约 30 分钟或更长、约 45 分钟或更长、约 60 分钟或更长、约 75 分钟或更长、约 90 分钟或更长、约 105 分钟、约 120 分钟或更长、约 135 分钟或更长、约 150 分钟或更长、约 165 分钟或更长、或约 180 分钟或更长。在该实施方案的另外其它方面,将基质聚合物和稳定化成分 - 缓冲溶液搅拌至多 1 分钟、至多 5 分钟、至多 10 分钟、或至多 15 分钟,随后使其静置至多 15 分钟、至多 30 分钟、至多 45 分钟、至多 60 分钟、至多 75 分钟、至多 90 分钟、至多 105 分钟、至多 120 分钟、至多 135 分钟、至多 150 分钟、至多 165 分钟、或至多 180 分钟。在该实施方案的另外其它方面,将基质聚合物和稳定化成分 - 缓冲溶液搅拌至多 1 分钟、至多 5 分钟、至多 10 分钟、或至多 15 分钟,随后使其静置约 15 分钟或更长、约 30 分钟或更长、约 45 分钟或更长、约 60 分钟或更长、约 75 分钟或更长、约 90 分钟或更长、约 105 分钟、约 120 分钟或更长、约 135 分钟或更长、约 150 分钟或更长、约 165 分钟或更长、或约 180 分钟或更长。在该实施方案的另外的方面,将基质聚合物和稳定化成分 - 缓冲溶液搅拌约 1 分钟至约 15 分钟,随后使其静置约 30 分钟至约 60 分钟。

[0151] 在本说明书的方面部分地提供了具有分级该流体组合物的步骤的方法。如果存在交联的基质聚合物,那么分级该流体组合物是特别重要的,因为该步骤 1) 产生了具有具体平均尺寸的凝胶粒子的组合物,和 / 或 2) 产生了具有与颗粒性稠度相反的光滑稠度的组合物。在包含交联的基质聚合物的流体组合物中,开始的交联过程产生了必须分级的大胶团以便产生可适当施用于个体(例如通过注射)的组合物。凝胶粒子的分级通过适合产生可适当施用于个体的流体组合物的任何方法可实现。非限制性实例包括筛分和均一化。在筛分方法中,将包含在流体组合物中的大胶团通过使其穿过一系列的筛网或滤网(screen)破碎以便将胶粒分级。该方法产生了具有充分确定的平均尺寸的胶粒。在均一化方法中,将包含在流体组合物中的大胶团通过将流体组合物在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环来破碎。再循环流体组合物可包括使该组合物从第一个容器穿过足以实现平滑流体组合物的孔口到第二个容器中。孔径的非限制性实例包括与 2mm 至约 10mm。可将再循环步骤进行一次或多次,例如,2 至 10 次。

[0152] 因此,在一个实施方案中,将流体组合物分级。在该实施方案的其它方面,将流体组合物通过筛分来分级,其中分级后交联的基质聚合物的平均粒径为例如约 200 μm、约 250 μm、约 300 μm、约 350 μm、约 400 μm、约 450 μm、约 500 μm、约 550 μm、约 600 μm、约 650 μm、约 700 μm、约 750 μm、或约 800 μm。在该实施方案的另外其它方面,将流体组合物通过筛分来分级,其中筛分后交联的基质聚合物的平均粒径为例如至多 200 μm、至多 250 μm、至多 300 μm、至多 350 μm、至多 400 μm、至多 450 μm、至多 500 μm、至多 550 μm、至多 600 μm、至多 650 μm、至多 700 μm、至多 750 μm、或至多 800 μm。在该实施方案的另外其它方面,将流体组合物通过筛分来分级,其中筛分后交联的基质聚合物的平均粒径为例

如约 200  $\mu\text{m}$  至约 300  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 400  $\mu\text{m}$ 、约 400  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 500  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 600  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、约 700  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 400  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、或约 300  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 。

[0153] 在该实施方案的其它方面,将包含交联的基质聚合物的流体组合物通过筛分来分级,其中筛分后交联的基质聚合物的平均粒径为例如约 200  $\mu\text{m}$ 、约 250  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$ 、约 350  $\mu\text{m}$ 、约 400  $\mu\text{m}$ 、约 450  $\mu\text{m}$ 、约 500  $\mu\text{m}$ 、约 550  $\mu\text{m}$ 、约 600  $\mu\text{m}$ 、约 650  $\mu\text{m}$ 、约 700  $\mu\text{m}$ 、约 750  $\mu\text{m}$ 、或约 800  $\mu\text{m}$ 。在该实施方案的另外其它方面,将包含交联的基质聚合物的流体组合物通过筛分来分级,其中筛分后交联的基质聚合物的平均粒径为例如至多 200  $\mu\text{m}$ 、至多 250  $\mu\text{m}$ 、至多 300  $\mu\text{m}$ 、至多 350  $\mu\text{m}$ 、至多 400  $\mu\text{m}$ 、至多 450  $\mu\text{m}$ 、至多 500  $\mu\text{m}$ 、至多 550  $\mu\text{m}$ 、至多 600  $\mu\text{m}$ 、至多 650  $\mu\text{m}$ 、至多 700  $\mu\text{m}$ 、至多 750  $\mu\text{m}$ 、或至多 800  $\mu\text{m}$ 。在该实施方案的另外其它方面,将包含交联的基质聚合物的流体组合物通过筛分来分级,其中筛分后交联的基质聚合物的平均粒径为例如约 200  $\mu\text{m}$  至约 300  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 400  $\mu\text{m}$ 、约 400  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 500  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 600  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、约 700  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 400  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、或约 300  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 。

[0154] 在该实施方案的其它方面,将流体组合物通过在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环来分级,其中再循环后交联的基质聚合物的平均粒径为例如约 200 μm、约 250 μm、约 300 μm、约 350 μm、约 400 μm、约 450 μm、约 500 μm、约 550 μm、约 600 μm、约 650 μm、约 700 μm、约 750 μm、或约 800 μm。在该实施方案的另外其它方面,将流体组合物通过在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环一次来分级,其中再循环后交联的基质聚合物的平均粒径为例如至多 200 μm、至多 250 μm、至多 300 μm、至多 350 μm、至多 400 μm、至多 450 μm、至多 500 μm、至多 550 μm、至多 600 μm、至多 650 μm、至多 700 μm、至多 750 μm、或至多 800 μm。在该实施方案的另外其它方面,将流体组合物通过在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环来分级,其中再循环后交联的基质聚合物的平均粒径为例如约 200 μm 至约 300 μm、约 300 μm 至约 400 μm、约 400 μm 至约 500 μm、约 500 μm 至约 600 μm、约 600 μm 至约 700 μm、约 700 μm 至约 800 μm、约 200 μm 至约 400 μm、约 200 μm 至约 500 μm、约 200 μm 至约 600 μm、约 200 μm 至约 700 μm、约 200 μm 至约 800 μm、约 300 μm 至约 500 μm、约 300 μm 至约 600 μm、约 300 μm 至约 700 μm、或约 300 μm 至约 800 μm。

[0155] 在该实施方案的其它方面,将包含基质聚合物的流体组合物通过在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环来分级,其中再循环后交联的基质聚合物的平均粒径为例如约 200 μ m、约 250 μ m、约 300 μ m、约 350 μ m、约 400 μ m、约 450 μ m、约 500 μ m、约 550 μ m、约 600 μ m、约 650 μ m、约 700 μ m、约 750 μ m、或约 800 μ m。在该实施方案的另外其它方面,将流体组合物通过在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环来分级,其中再循环后交联的基质聚合物的平均粒径为例如至多 200 μ m、至多 250 μ m、至多 300 μ m、至多 350 μ m、至多 400 μ m、至多 450 μ m、至多 500 μ m、至多 550 μ m、至多 600 μ m、至多 650 μ m、至多 700 μ m、至多 750 μ m、或至多 800 μ m。在该实施方案的另外其它方面,将包含基质聚合物的流体组合

物通过在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环来分级，其中再循环后交联的基质聚合物的平均粒径为例如约 200  $\mu\text{m}$  至约 300  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 400  $\mu\text{m}$ 、约 400  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 500  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 600  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、约 700  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 400  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$ 、约 200  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 500  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 600  $\mu\text{m}$ 、约 300  $\mu\text{m}$  至约 700  $\mu\text{m}$  或约 300  $\mu\text{m}$  至约 800  $\mu\text{m}$ 。

[0156] 在该实施方案的方面，将流体组合物通过在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环一次来分级。在该实施方案的方面，将流体组合物在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环例如 2 次、3 次、4 次、5 次、6 次、7 次、8 次、9 次、或 10 次来分级。在该实施方案的方面，将流体组合物通过在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环例如 2 次、3 次、4 次、5 次、6 次、7 次、8 次、9 次、或 10 次来分级。在该实施方案的其它方面，将流体组合物通过在第一个容器和第二个容器之间通过窄孔再循环例如 2 至 10 次、2 至 8 次、2 至 6 次、2 至 4 次、3 至 5 次、3 至 6 次、或 3 至 7 次来分级。

[0157] 在该实施方案的其它方面，将流体组合物在第一个容器和第二个容器之间通过直径例如约 2mm、约 3mm、约 4mm、约 5mm、约 6mm、约 7mm、约 8mm、约 9mm、或约 10mm 的窄孔再循环。在该实施方案的另外其它方面，将流体组合物在第一个容器和第二个容器之间通过直径例如至少 2mm、至少 3mm、至少 4mm、至少 5mm、至少 6mm、至少 7mm、至少 8mm、至少 9mm、或至少 10mm 的窄孔再循环。在该实施方案的另外其它方面，将流体组合物在第一个容器和第二个容器之间通过直径例如至多 2mm、至多 3mm、至多 4mm、至多 5mm、至多 6mm、至多 7mm、至多 8mm、至多 9mm、或至多 10mm 的窄孔再循环。在该实施方案的另外的方面，将流体组合物在第一个容器和第二个容器之间通过直径例如约 2mm 至约 4mm、约 2mm 至约 6mm、约 2mm 至约 8mm、或约 2mm 至约 10mm 的窄孔再循环。

[0158] 根据制备在本说明书中公开的流体组合物的另外的方法步骤可能，或可能不，包括使该组合物脱气、用该组合物填充注射器和将该组合物灭菌。

[0159] 本说明书的方面部分地提供了具有使在本说明书中公开的流体组合物脱气的任选步骤的方法。将在本说明书中公开的流体组合物脱气可使用基于常规技术的标准装置来实现并可在真空下进行。脱气进行足以从流体组合物移除所需量的气体的一段时间。用于脱气的足够的时间段的非限制性实例包括约 2 小时至约 8 小时。

[0160] 本说明书的方面部分地提供了具有用在本说明书中公开的流体组合物填充注射器的任选步骤的方法。根据该描述的有用的注射器包括用于将治疗有效量的在本说明书中公开的流体组合物施用于真皮区的本领域已知的任何注射器，例如内容积为约 0.4mL 至约 3.0mL 的注射器。此外，用于与注射器连接的针的类型为足以将有效治疗量的在本说明书中公开的流体组合物施用于真皮区的针，例如直径在约 18G 和约 40G 之间且针长在长度约 2mm 或更长。

[0161] 因此，在一个实施方案中，将流体组合物填充到注射器中。在该实施方案的方面，将流体组合物填充至内容积为约 0.4mL、约 0.5mL、约 0.6mL、约 0.7mL、约 0.8mL、约 0.9mL、约 1mL、约 1.5mL、约 2mL、约 2.5mL、或约 3mL 的注射器中。在该实施方案的其它方面，将流体组合物填充到内容积为至少 0.4mL、至少 0.5mL、至少 0.6mL、至少 0.7mL、至少 0.8mL、至少 0.9mL、至少 1mL、至少 1.5mL、至少 2mL、至少 2.5mL 或至少 3mL 的注射器中。

在该实施方案的另外其它方面,将流体组合物填充到内容积为约 0.4mL 至约 3mL、约 0.5mL 至约 1.5mL、或约 0.8mL 至约 2.5mL 的注射器中。在另一方面,将用流体组合物填充的注射器与针组合。在该实施方案的方面,将用流体组合物填充的注射器与直径为约 18G、约 22G、约 25G、约 28G、约 30G、约 33G、或约 40G 的针组合。在该实施方案的其它方面,将用流体组合物填充的注射器与直径为约 18G 或更小、约 22G 或更小、约 25G 或更小、约 28G 或更小、约 30G 或更小、约 33G 或更小、或约 40G 或更小的针组合。在该实施方案的另外其它方面,将用流体组合物填充的注射器与直径为约 18G 至约 40G、约 22G 约 33G、或约 26G 至约 40G 的针组合。

[0162] 本说明书的方面部分地提供了具有将用在本说明书中公开的流体组合物填充的注射器灭菌的任选步骤的方法。如本文使用的,术语“灭菌”意指在大体上不改变在本说明书中公开的流体组合物降解的前提下有效杀死或除去可传播因子的本领域已知的任何方法。灭菌的流体组合物可保持稳定约 3 个月至约 3 年。灭菌填充的注射器的一种方法是通过高压灭菌。高压灭菌可通过将热、压力和水分的混合物施加于需要灭菌的样品实现。可将许多不同的灭菌温度、压力和周期时间用于该步骤。例如,可将填充的注射器在至少约 120°C 至约 130°C 或更高的温度下灭菌。可能或可能不利用水分。施加的压力在某些实施方案中取决于用于灭菌过程的温度。灭菌周期可为至少约 1 分钟至约 20 分钟或更长。

[0163] 灭菌的另一种方法掺入了使用已知杀死或除去可传播因子的气体种类。优选的是,将环氧乙烷用作灭菌气体,且其为本领域已知用于将医疗装置和产品灭菌的气体。

[0164] 灭菌另外的方法掺入了使用在本领域内已知杀死或除去可传播因子的辐照源。将辐照的光束对准含有 HA 组合物的注射器,且该能量的波长可杀死或除去不期望的可传播因子。优选的有用的能量包括,但不限于紫外 (UV) 光、γ 辐照、可见光、微波、或杀死或除去不期望的可传播因子的任何其它的波长或波长带,优选的是在大体上不改变 HA 组合物的降解的前提下。

[0165] 因此,在一个实施方案中,将用流体组合物填充的注射器灭菌。在该实施方案的方面,将用流体组合物填充的注射器通过高压灭菌、气体灭菌、或辐照灭菌来灭菌。在该实施方案的其它方面,用流体组合物填充的注射器可在灭菌后保持稳定约 3 个月、约 6 个月、约 9 个月、约 12 个月、约 18 个月、约 24 个月、约 30 个月、或约 36 个月。在该实施方案的另外其它方面,用流体组合物填充的注射器可在灭菌后保持稳定至少 3 个月、至少 6 个月、至少 9 个月、至少 12 个月、至少 18 个月、至少 24 个月、至少 30 个月、或至少 36 个月。在该实施方案的另外其它方面,用流体组合物填充的注射器可在灭菌后保持稳定约 3 个月至约 12 个月、约 3 个月至约 24 个月、约 3 个月至约 36 个月、约 6 个月至约 12、约 6 个月至约 24 个月、或约 6 个月至约 36 个月。

[0166] 本说明书的方面部分地提供了在需要其的个体中改善皮肤状况的方法,所述方法包括将在本发明中公开的流体组合物施用于个体真皮区的步骤,其中所述施用改善了所述状况。

[0167] 本发明的方面部分地提供了皮肤的状况。皮肤状况的非限制性实例包括脱水、皮肤缺乏弹性、粗糙、皮肤缺乏紧绷感、皮肤拉伸线和 / 或痕、皮肤苍白、皮肤皱纹等。

[0168] 本发明的方面部分地提供了改善皮肤状况。改善皮肤状况的非限制性实例包括使皮肤再水合、给皮肤提供增加的弹性、减少皮肤粗糙、使皮肤紧绷、减少或除去拉伸线或痕、

给予肤色更好的色调、光泽度、光亮度和 / 或辐亮度以减少苍白、减少或除去皮肤中的皱纹、提供给皮肤抗皱性等。

[0169] 因此,在一个实施方案中,治疗皮肤状况的方法包括向患有皮肤状况的个体施用包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物的步骤,其中施用所述组合物改善了皮肤状况,由此治疗了皮肤状况。在该实施方案的一方面,治疗皮肤脱水的方法包括向患有皮肤脱水的个体施用包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物的步骤,其中施用所述组合物使皮肤再水合,由此治疗了皮肤脱水。在该实施方案的另一方面,治疗皮肤缺乏弹性的方法包括向患有皮肤缺乏弹性的个体施用包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物的步骤,其中施用所述组合物增加了皮肤的弹性,由此治疗了皮肤缺乏弹性。在该实施方案的另一方面,治疗皮肤粗糙的方法包括向患有皮肤粗糙的个体施用包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物的步骤,其中施用所述组合物减少了皮肤粗糙,由此治疗了皮肤粗糙。在该实施方案的另一方面,治疗皮肤缺乏紧绷感的方法包括向患有皮肤缺乏紧绷感的个体施用包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物的步骤,其中施用所述组合物使皮肤紧绷,由此治疗了皮肤缺乏紧绷感。

[0170] 在该实施方案的另外的方面,治疗皮肤拉伸线或痕的方法包括向患有皮肤拉伸线或痕的个体施用包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物,其中施用所述组合物减少或除去了皮肤拉伸线或痕,由此治疗了皮肤拉伸线或痕。在该实施方案的另一方面,治疗皮肤苍白的方法包括向患有皮肤苍白的个体施用包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物的步骤,其中施用所述组合物增加了皮肤的色调和辐亮度,由此治疗了皮肤苍白。在该实施方案的另一方面,治疗皮肤皱纹的方法包括向患有皮肤皱纹的个体施用包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物的步骤,其中施用所述组合物减少或除去了皮肤皱纹,由此治疗了皮肤皱纹。在该实施方案的另外其它方面,治疗皮肤皱纹的方法包括向患有皮肤皱纹的个体施用包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物的步骤,其中施用所述组合物使皮肤抵抗了皮肤皱纹,由此治疗了皮肤皱纹。

[0171] 本发明的方面部分地提供了真皮区。如本文使用的,术语“真皮区”意指包含表皮 - 真皮界的皮肤和包括浅表真皮(乳突区)和深层真皮(网状区)的真皮的区域。皮肤由三个主要的层组成:表皮,其提供了防水作用并充当感染的屏障;真皮,其充当了皮肤附属物的位置;和皮下组织(皮下脂肪层)。表皮不含血管,并通过从真皮的扩散滋养。组成表皮的主要细胞类型为角质细胞、黑色素细胞、朗格汉斯细胞、默克尔细胞。

[0172] 真皮为在表皮下包含结缔组织的皮肤层,并为身体缓冲应力和张力。真皮与表皮通过基膜紧紧连接。它也包含提供触感和热感的许多机械性刺激感受器 / 神经末梢。它含有毛囊、汗腺、皮脂腺、顶泌腺、淋巴管和血管。在真皮中的血管提供了营养和从它的自身细胞以及从表皮的基底层移除的废物。真皮在结构上被分为两个区:邻近表皮的浅表区,被称为乳突区,和称为网状区的深的较厚区。

[0173] 乳突区由松弛细隙结缔组织组成。它因其指状突出物而被称为乳突,其向表皮延伸。乳突为真皮提供了与表皮互相交错的“崎岖不平的”表面,加强了皮肤的两个层之间的连接。网状区位于乳突区深处,并且通常非常厚。它由致密的不规则结缔组织组成,并由致密浓度的胶原、弹性以及穿过它编织的网状纤维得名。这些蛋白纤维给予真皮强度、延展性和弹性的特性。也位于网状区之内的为毛发的根、皮脂腺、汗腺、感受器、指甲和血管。纹身

色料保留在真皮中。由怀孕产生的拉伸痕也位于真皮中。

[0174] 皮下组织不是皮肤的部分，并位于真皮下。它的作用是将皮肤与下面的骨头和肌肉连接以及为它提供血管和神经。它包含疏松结缔组织和弹性蛋白。主要的细胞类型为成纤维细胞、巨噬细胞和脂细胞（皮下组织含有 50% 的体脂肪）。脂肪为身体充当垫料（padding）并为其保温。

[0175] 本发明的方面部分地提供了个体。如本文使用的，术语“个体”意指包括人类的任何哺乳动物。

[0176] 在本发明的方面部分地提供了施用在本说明书中公开的流体组合物。如本文使用的，术语“施用”指向个体提供包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物的任何递送机制，潜在地导致了临幊上、在治疗上或实验上有益的结果。用于向个体施用在本说明书中公开的流体组合物的实际的递送机制可通过本领域普通技术人员通过考虑包括但不限于以下的因素来确定：皮肤状况的类型、皮肤状况的位置、皮肤状况的原因、皮肤状况的严重性、所需缓解的程度、所需缓解的持续时间、使用的具体流体组合物、使用的具体流体组合物的排泄速率、使用的具体流体组合物的药效学、包括在使用的具体流体组合物中的其它化合物的性质、具体的施用途径、具体特性、个体病史和风险因素（例如年龄、体重、健康状况等）或其任何组合。

[0177] 因此，在一个实施方案中，将包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物施用于个体的皮肤区。在该实施方案的一方面，将包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物通过注射施用于个体的皮肤区。在该实施方案的另一方面，将包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物通过注射入真皮区施用于个体的皮肤区。在该实施方案的方面，将包含基质聚合物和稳定化成分的流体组合物通过注射入例如表皮 - 真皮界区、乳突区、网状区、或其任何组合施用于个体的皮肤区。

## 实施例

[0178] 下列实施例说明了现在关注的代表性实施方案，但不应理解为限制所公开的流体组合物、形成这类流体组合物的方法，以及使用这类流体组合物治疗皮肤状况的方法。

[0179] 实施例 1

[0180] 制备流体组合物的方法

[0181] 该实施例说明如何制备在本说明书中公开的流体组合物。

[0182] 为将稳定化成分与生理学上可接受的缓冲剂组合以制备稳定化成分 - 缓冲溶液，将 0.9g 甘露糖醇（Cooper Pharmaceutical, Inc.）加到在 10 升瓶子中的 1L 磷酸盐缓冲溶液（包含 8.5g NaCl、0.563g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.045g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 和水）中，并混合 15 分钟。该步骤产生了包含含有 0.9mg/mL 甘露糖醇的磷酸盐缓冲溶液（pH7.2）的稳定化成分 - 缓冲溶液。

[0183] 为过滤该稳定化成分 - 缓冲溶液，将以上制备的甘露糖醇 - 磷酸盐缓冲溶液在压力下用 0.2 μm 滤器在线过滤。

[0184] 为将基质聚合物与该稳定化成分 - 缓冲溶液组合以使该基质聚合物水合，将约 60% 的甘露糖醇 - 磷酸盐缓冲溶液倾注至一个新的瓶子中，并将分子量在约 2.5MDa 和约 3.0MDa 之间的未交联的透明质烷钠聚合物加到该甘露糖醇 - 磷酸盐缓冲溶液中。用剩余的 40% 甘露糖醇 - 磷酸盐缓冲溶液完成该步骤，得到约 13.5mg/L 最终浓度的未交联透明质

烷。在约 2°C 至约 8°C 的冷环境温度下将该组合物以约 100rpm 至约 200rpm 的速度轻轻地机械混合约 8 小时至约 12 小时。随后通过手动振摇含有该组合物的瓶子约 1 分钟使该组合物经历振荡，接着静置约 30 分钟。将该混合步骤另外重复 3 次，随后使该组合物静置约 8 至约 12 小时。

[0185] 为分级流体组合物，将以上流体组合物通过直径约 3mm 和约 5mm 的狭窄孔口从一个瓶子至第二个瓶子中再循环 4 次。

[0186] 为将流体组合物脱气，使用基于常规技术的标准装置将上述组合物脱气约 4 小时。

[0187] 实施例 2

[0188] 稳定化成分减少或阻止基质聚合物的降解

[0189] 该实施例说明添加稳定化成分减少或阻止了包含在本说明书中公开的流体组合物中的基质聚合物的降解。

[0190] 将为测试制备的流体组合物按实施例 1 中所述制备，除了 1) 制备 1mL 每种流体组合物和加到测试流体组合物中的甘露糖醇的量为 0% (w/v) (用于对照)、0.5% (w/v) 和 5% (w/v) 之外。

[0191] 包含在所述流体组合物中的透明质烷聚合物的降解和该结果的流变学处理根据常规方法进行。在含和不含甘露糖醇的流体组合物中评估透明质烷聚合物对降解的抗性，并且通过分析组合物达到  $5\text{Pa}\cdot\text{s}$  的动力学粘度所花费的时间 [ $T(\eta^* = 5\text{Pa}\cdot\text{s})$ ] 来对这些组合物进行比较。该降解测试重复两次，且平均动力学粘度 [ $T(\eta^* = 5\text{Pa}\cdot\text{s})_{\text{平均}}$ ] 由 2 个测试计算 (表 4)。通常，达到  $5\text{Pa}\cdot\text{s}$  的动力学粘度的时间 [ $T(\eta^* = 5\text{Pa}\cdot\text{s})$ ] 越短，透明质烷聚合物对降解的抗性就越低。因此，显示了添加甘露糖醇到流体组合物中对透明质烷聚合物的抗分解性具有有益的影响，显示  $T(\eta^* = 5\text{Pa}\cdot\text{s})_{\text{含甘露糖醇的 HA}} > T(\eta^* = 5\text{Pa}\cdot\text{s})_{\text{不含甘露糖醇的 HA}}$ 。对每种流体组合物，确定流变学测试的结果 ( $G'$ 、 $G''$ 、 $\tan \delta$ 、 $\eta^*$  的值 =  $f$  (时间) + 曲线  $\eta_* = f$  (时间) 的数学模型)，并得到曲线 (图 1)。

[0192]

表 4 分解测试

流体组合物	测试	$T(\eta^* = 5\text{ Pa}\cdot\text{s})$	平均 $T(\eta^* = 5\text{ Pa}\cdot\text{s})$	标准偏差	CV(%)
透明质烷(13.5 mg/L)	1	747	1099	498	45
	2	1452			
透明质烷(13.5 mg/L) 5% 甘露糖醇	1	3351	3127	317	10
	2	2903			
透明质烷(13.5 mg/L) 0.5% 甘露糖醇	1	2933	2355	818	35
	2	1776			

[0193] 如表 4 中所示，与在不含甘露糖醇的组合物中的透明质烷聚合物的抗性相比，当在流体组合物中含有甘露糖醇时，透明质烷聚合物更抗降解 (表 4, 图 1)。实际上，在流体

组合物中的甘露糖醇浓度越高,透明质烷聚合物降解所需的时间就越长。因此,将如甘露糖醇的稳定化成分掺入流体组合物中使得未交联透明质烷聚合物保持完整更久,因为该稳定化成分增加了透明质烷聚合物对降解的抗性(图1)。因此,添加稳定化成分到流体组合物中阻止了基质聚合物降解。

[0194] 实施例 2

[0195] 稳定化成分对流体组合物各种特性的影响

[0196] 该实施例说明稳定化成分对在本说明书中公开的流体组合物的各种特性的影响,所述特性包括流体外观、pH、容积克分子渗透浓度和动力学粘度。

[0197] 将为测试制备的流体组合物如实施例1中所述制备,除了1)制备1mL每种流体组合物和加到测试流体组合物中的甘露糖醇的量为0% (w/v) 用于对照、0.5% (w/v)、5% (w/v)、9% (w/v) 和 17% (w/v) 之外。

[0198] 对该流体组合物的外观进行目视检查。包含0% (w/v)、0.5% (w/v)、5% (w/v) 和 9% (w/v) 甘露糖醇的测试组合物全部显示无色且透明,而包含17% (w/v) 甘露糖醇的流体组合物显示白色且浑浊(表5)。这些结果指明甘露糖醇在测试的所有流体组合物(除了包含17% (w/v) 甘露糖醇的组合物)中都是可溶的。此外,已知甘露糖醇在水中的溶解度是1g 甘露糖醇 / 5.5ml 水,即质量溶解度为15.4%。综合起来,这些结果指明:包含基质聚合物的流体组合物在该多元醇开始从溶液中沉淀之前可包含约15.4% 甘露糖醇。

[0199] 该流体组合物的pH使用pH计测量。包含0% (w/v)、0.5% (w/v)、5% (w/v) 和 9% (w/v) 甘露糖醇的测试组合物的pH均为6.9,而包含17% (w/v) 的流体组合物的pH为6.8(表5)。这些结果指明:甘露糖醇对流体组合物的pH无影响,因为所有pH值都在pH计的测量误差范围内(±0.2)。

[0200] 该流体组合物的容积克分子渗透浓度使用渗压计测量。测试组合物显示宽范围的容积克分子渗透浓度,其与加到该组合物中甘露糖醇的量相关(表5)。通常,流体组合物的容积克分子渗透浓度随甘露糖醇的量增加而增加。结果指明:包含基质聚合物和0.5% 甘露糖醇的流体组合物保留了透明质烷所需的容积克分子渗透浓度,即容积克分子渗透浓度为约270mOsm/L至约390mOsm/L。通常,容积克分子渗透浓度约200mOsm/L至约400mOsm/L是批准用于粘弹性眼科装置的范围。

[0201] 将从容积克分子渗透浓度测试得到的数据进一步通过线性回归进行分析。该分析显示: $y = 68.576x - 17.118$  且  $R^2 = 0.9888$ 。从该公式,计算出1% 甘露糖醇添加至包含透明质烷的流体组合物将会使组合物的容积克分子渗透浓度由52mOsm/L 增加至约351mOsm/L。因此,包含基质聚合物和1% 甘露糖醇的流体组合物是一种有效组合,该组合平衡了改善流体组合物对透明质烷降解抗性的相反作用和当甘露糖醇添加到组合物时容积克分子渗透浓度的增加。

[0202]

表 5 甘露糖醇对流体组合物特性的作用

流体组合物	流体组合物的外观	pH	容积克分子渗透浓度 (mOsm/L)
透明质烷(13.5 mg/L)	无色且透明	6.9	299
透明质烷(13.5 mg/L) 甘露糖醇(0.5%)	无色且透明	6.9	333
透明质烷(13.5 mg/L) 甘露糖醇(5%)	无色且透明	6.9	589
透明质烷(13.5 mg/L) 甘露糖醇(9%)	无色且透明	6.9	918
透明质烷(13.5 mg/L) 甘露糖醇(17%)	白色且浑浊	6.8	ND

[0203]

[0204] 该流体组合物的动力学粘度使用流变仪测量。包含 0% (w/v)、5% (w/v) 和 9% (w/v) 甘露糖醇的测试组合物显示随时间一致的动力学粘度，并且在 1Pa 下全部都在彼此的 20Pa · s 内（图 2）。这三种流体组合物的平均动力学粘度如下：包含 0% (w/v) 甘露糖醇的组合物的平均动力学粘度为 162Pa · s；包含 5% (w/v) 甘露糖醇的组合物的平均动力学粘度为 152Pa · s；包含 9% (w/v) 甘露糖醇的组合物的平均动力学粘度为 148Pa · s。这些结果指明：稳定化成分的影响可忽略不计，因为以小于或等于约 9% 的量添加甘露糖醇仅仅会导致在 1Pa 下动力学粘度变化约 20Pa · s。

[0205] 实施例 3

[0206] 灭菌对包含稳定化成分的流体组合物的影响

[0207] 该实施例说明灭菌对在本说明书中公开的流体组合物的各种特性的影响，所述特性包括 pH、动力学粘度和稳定化成分的稳定性。

[0208] 将为测试制备的流体组合物如实施例 1 中所述制备，除了 1) 制备 1mL 每种流体组合物和加到测试流体组合物中的甘露糖醇的量为 0% (w/v) 和 1.1% (w/v) 之外。将上述制备的流体组合物填充于玻璃注射器中，并在 130°C 下高压灭菌 3 分钟。

[0209] 该流体组合物的 pH 使用 pH 计测量。这些结果指明：灭菌对流体组合物的 pH 无影响，因为所有 pH 值都在 pH 计的测量误差范围内（±0.2）（表 6）。

[0210] 该流体组合物的动力学粘度在灭菌前后使用流变仪测量。对于不含甘露糖醇的流

体组合物灭菌前后粘度的差异为  $54 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ , 而对于包含 1.1% (w/v) 甘露糖醇的流体组合物为  $61 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  (表 6)。结果指明: 添加稳定化成分对动力学粘度的影响可忽略不计, 因为这两种组合物间的差异是在流变仪的测量误差范围内 ( $\pm 10\%$ )。因此, 在灭菌前后流体组合物的动力学粘度并没有显著差异。

[0211] 将灭菌后甘露糖醇的化学和物理稳定性通过在  $121^\circ\text{C}$  下高压灭菌 25% 甘露糖醇 (Invenex Pharmaceuticals, Itasca, IL) 5 次持续 15 分钟来确定。结果指明: 在该灭菌方案后甘露糖醇是化学和物理稳定的。

**表 6 灭菌对流体组合物的特性的作用**

灭菌	组合物特性	流体组合物	
		透明质烷(13.5 mg/L)	透明质烷(13.5 mg/L) 甘露糖醇(1.1%)
[0212]	灭菌前 在 1 Pa 下的动力学粘度	102 Pa·s	118 Pa·s
	pH	7.1	7.0
灭菌后	灭菌后 在 1 Pa 下的动力学粘度	48 Pa·s	57 Pa·s
	pH	7.1	7.0

[0213] 实施例 4

[0214] 确定流体组合物填充的注射器的稳定性

[0215] 该实施例说明如何确定在本说明书中公开的流体组合物的长期稳定性。

[0216] 将流体组合物如实施例 1 中所述制备, 除了加到测试流体组合物中甘露糖醇的量约为 1% (w/v) 之外。随后将脱气的流体组合物填充于玻璃注射器中, 并在  $130^\circ\text{C}$  下高压灭菌 3 分钟。

[0217] 将所得的组合物填充的注射器储存在约  $2^\circ\text{C}$  至约  $8^\circ\text{C}$  下, 并在约  $18^\circ\text{C}$  至约  $22^\circ\text{C}$  下确定该流体组合物的贮存期。在 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月、18 个月、24 个月、30 个月和 36 个月测试该储存的组合物的各种特性, 包括动力学粘度、表观 pH 和容积克分子渗透浓度。这些测试将确定流体组合物填充的注射器的稳定性, 并且因此确定这类产物的贮存期。

[0218] 实施例 5

[0219] 流体组合物的安全性和有效性研究

[0220] 该实施例说明在本说明书中公开的流体组合物的安全性和有效性。

[0221] 将流体组合物如实施例 1 中所述制备, 除了加到测试流体组合物中甘露糖醇的量约为 1% (w/v) 之外。随后将脱气的流体组合物填充于玻璃注射器中, 并在  $130^\circ\text{C}$  下高压灭菌 3 分钟。

[0222] 该研究包含 39 名个体, 包含年龄在 30 和 45 岁之间的男性和女性。在该研究开始

之前,从每个个体收集所有基线数据,包括知情同意书、人口统计资料、不良事件和皮肤验证(skin evidence)。在基线访视后,向每个个体皮下注射上述流体组合物,并将其视为第0天(D0)。在第15天(D15±7天)第二次注射时、第30天(D30±7天)第三次注射时且最终在第60天(D60±7天)最终评估时进行随访。使用贮库注射法或picotage注射法进行真皮施用。在每次研究访视时,都检查个体的不良事件和皮肤验证,并给予问卷以评估医师和受试者满意度。总研究持续时间为60天。

[0223] 该研究评价在不同皮肤区域上使用流体组合物60天后组合物对皮肤水合和弹性的有效性,所述不同皮肤区域包括眼周区、颊区、口周区和颈区。从第0天至第60天的4次访视中的每次访视时,在不同区域上,通过用于IOMA™的皮肤验证(IntuiSkin, Research Triangle Park, NC)对皮肤测量值进行评估。用于IOMA的皮肤验证是测量皮肤的物理参数和可视参数的基于探针的系统。可视探针(Visio Probe)使用其高分辨率传感器来捕捉极为精确的皮肤图像,包括皱纹、皮脂、毛发、黑斑和堵塞的毛孔/细菌感染。理疗探针(Physio Probe)含有尖端技术的传感器,并在体内提取皮肤的主要特性,包括水合、经表皮水分丢失(TEWL)和皮肤温度。

[0224] 对于使用贮库注射方法施用流体组合物的每个个体,在从D0至D60的每次访视时通过用于IOMA™的皮肤验证测量颊、颈、口周和眼区的水合(%),并在每次访视时确定平均水合(表7)。通过用于IOMA™的皮肤验证也对每个个体从D0至D60的每次访视时的各向异性系数(%)、算术粗糙度(Ra)和亮度(L)进行测量并计算平均值。使用SAS®软件9.1版(SAS Institute, Inc. Cary, NC)进行统计分析。结果指明:通过用流体组合物治疗,颊( $p = 0.0036$ )、颈( $p = 0.0346$ )和口周( $p = 0.0024$ )区的整体皮肤水合显著增加。具体的是,相对于D0(平均值为50.9%)通过治疗D15(平均值为55.8%),颊区皮肤水合显著增加,且相对于D0(平均值为50.9%, $p = 0.0262$ )通过治疗D30(平均值为56.4%)以及相对于D0(平均值为50.9%, $p = 0.0021$ )通过治疗D60(平均值为59.3%)皮肤状况的这种改善得以维持。此外,相对于D0(平均值为59.0%)通过治疗D15(平均值为66.0%),颈区皮肤水合显著增加,且相对于D0(平均值为59.0%, $p = 0.0022$ )通过治疗D30(平均值为66.5%)以及相对于D0(平均值为59.0%, $p = 0.0448$ )通过治疗D60(平均值为65.3%)皮肤状况的这种改善得以维持。此外,相对于D0(平均值为52.4%)通过治疗D15(平均值为58.9%),口周区皮肤水合显著增加,且相对于D0(平均值为52.4%, $p = 0.0041$ )通过治疗D30(平均值为61.2%)以及相对于D0(平均值为52.4%, $p = 0.0467$ )通过治疗D60(平均值为59.3%)皮肤状况的这种改善得以维持。

表 7 对流体组合物在皮肤区水合上的评估(贮库方法)

皮肤区		访视				P	
		D0	D15	D30	D60		
[0225]	颊	N	23	20	17	18	混合 模型
		平均值	50.9%±11.0%	55.8%±10.5%	56.4%±13.9%	59.3%±11.4%	P=
		中位数	54.3%	57.7%	55.6%	58.5%	0.0036
		最小值/ 最大值	29.1%/68.2%	36.5%/72.7%	28.0%/83.1%	41.0%/76.1%	
	颈	N	20	19	17	16	混合 模型
		平均值	59.0%±9.4%	66.0%±9.6%	66.5%±11.9%	65.3%±9.9%	P=
		中位数	58.7%	66.5%	70.0%	61.4%	0.0346
		最小值/ 最大值	41.4%/74.7%	48.4%/81.2%	43.5%/83.2%	47.4%/82.9%	
	口周	N	20	16	15	15	混合 模型
		平均值	52.4%±13.5%	58.9%±12.1%	61.2%±14.8%	59.3%±11.0%	P=
		中位数	50.1%	58.4%	62.6%	61.1%	0.0024
		最小值/ 最大值	27.4%/79.6%	37.1%/81.7%	31.0%/80.6%	37.6%/79.4%	
	眼	N	21	16	16	14	混合 模型
		平均值	59.6%±12.2%	62.9%±10.7%	55.8%±14.3%	61.4%±10.7%	P=
		中位数	56.3%	60.6%	53.7%	60.9%	0.2808
		最小值/ 最大值	42.6%/81.4%	45.4%/82.6%	19.8%/80.8%	42.4%/78.3%	

[0226] 对于使用 picotage 注射方法施用流体组合物的每个个体,通过用于 IOMA™ 的皮肤验证对从 D0 至 D60 的每次访视时的颊、颈、口周和眼区水合 (%) 进行测量,并在每次访视时确定平均水合。结果指明 : 使用 picotage 注射方法, 施用流体组合物个体的颊、颈、口周或眼区的水合没有统计上显著差异。

[0227] 就各向异性 (anisotropy) 而言,当使用贮库注射方法施用该流体组合物时,结果指明从颈和口周区的皮肤状况的整体改善。当使用 picotage 注射方法施用流体组合物时,在各向异性上没有观察到统计上的显著差异。

[0228] 就皮肤粗糙度而言,结果指明从颈区的皮肤状况的整体改善。具体的是,相对于D0(中位数为13.9%, $p = 0.0001$ )通过治疗D30(中位数为16.7%)颈区的皮肤粗糙度显著降低。当使用picotage注射方法施用流体组合物时,在皮肤粗糙度上没有观察到统计上的显著差异。

[0229] 使用贮库注射方法或picotage注射方法,在检查的4个区中的任何区的皮肤亮度上都没有检测到统计上的显著差异。

[0230] 治疗是耐受良好的,所有不良事件都与注射技术相关而不是与产物相关。所有不良事件都是短暂的,平均持续时间为4天,没有后遗症。

[0231] 关于设计为对医师的治疗评估进行评价的问卷,使用贮库注射方法的医师评估皮肤纹理(粗糙度)为“改善的”或“非常改善的”在D15时占施用该流体组合物的个体的88.9%,在D30时占施用该流体组合物的个体的100%,且在D60时占施用该流体组合物的个体的95.7%。使用贮库注射方法的医师评估皮肤亮度为“改善的”或“非常改善的”在D15时占施用该流体组合物的个体的74.1%,在D30时占施用该流体组合物的个体的87.5%,且在D60时占施用该流体组合物的个体的91.3%。使用贮库注射方法的医师评估皮肤水合为“改善的”或“非常改善的”在D15时占施用该流体组合物的个体的88.9%,在D30时占施用该流体组合物的个体的100%,且在D60时占施用该流体组合物的个体的95.7%。使用贮库注射方法的医师评估皮肤外观(肤色)为“改善的”或“非常改善的”在D15时占施用该流体组合物的个体的48.1%,在D30时占施用该流体组合物的个体的91.7%,且在D60时占施用该流体组合物的个体的91.3%。

[0232] 关于设计为对个体的治疗评估进行评价的问卷,使用贮库注射方法施用流体组合物的个体评估皮肤纹理(粗糙度)为“改善的”或“非常改善的”在D15时占施用该流体组合物的个体的72.0%,在D30时占施用该流体组合物的个体的94.7%,且在D60时占施用该流体组合物的个体的80.9%。使用贮库注射方法施用流体组合物的个体评估皮肤亮度为“改善的”或“非常改善的”在D15时占施用该流体组合物的个体的84.0%,在D30时占施用该流体组合物的个体的84.3%,且在D60时占施用该流体组合物的个体的85.7%。使用贮库注射方法施用流体组合物的个体评估皮肤水合为“改善的”或“非常改善的”在D15时占施用该流体组合物的个体的84.0%,在D30时占施用该流体组合物的个体的94.8%,且在D60时占施用该流体组合物的个体的95.0%。使用贮库注射方法施用流体组合物的个体评估皮肤外观(肤色)为“改善的”或“非常改善的”在D15时占施用该流体组合物的个体的36.0%,在D30时占施用该流体组合物的个体的42.1%,且在D60时占施用该流体组合物的个体的42.9%。

[0233] 关于设计为对个体的注射方法评估进行评价的问卷,100%的使用贮库注射方法施用流体组合物的个体在治疗第60天评估整体美容作用为“改善的”或“非常改善的”,然而仅14.3%的使用picotage注射方法施用该流体组合物的个体在治疗第60天评估整体美容作用为“改善的”或“非常改善的”。同样,100%的使用贮库注射方法施用流体组合物的个体在治疗第60天评估皮肤新生为“改善的”或“非常改善的”,然而仅14.3%的使用picotage注射方法施用该流体组合物的个体在治疗第60天评估皮肤新生为“改善的”或“非常改善的”。类似地,78.9%的使用贮库注射方法施用流体组合物的个体在治疗第60天评估面部圆润为“改善的”或“非常改善的”,然而没有使用picotage注射方法施用该流体

组合物的个体评估面部圆润为“改善的”或“非常改善的”。总共,95%的使用贮库注射方法施用流体组合物的个体在第 60 天对治疗感到高兴,然而仅 14.3%的使用 picotage 注射方法施用流体组合物的个体在第 60 天对治疗感到高兴。

[0234] 总之,在本说明书中公开的流体组合物对颊、颈和口周区上的皮肤水合具有显著有效性;对颈和口周区上的皮肤各向异性具有显著有效性;以及对颈区上的皮肤粗糙度具有显著有效性。此外问卷的评价表明医师对每次访视时指明的美容结果满意,在第 60 天时对于大于 80% 受试者,皮肤纹理、皮肤亮度、皮肤水合和整体皮肤状况都是“改善的”或“非常改善的”。类似地,受试者满意表明,对于大于 80% 受试者,皮肤粗糙度、皮肤亮度、皮肤水合和细纹数都是“改善的”或“非常改善的”。

[0235] 最后,应理解,尽管参考各种实施方案已描述了本说明书的方面,但是本领域的技术人员易于理解,公开的特定实施例仅仅是说明了在本说明书中公开的主题原则。因此,应理解,公开的主题决不会受限于本文描述的具体方法、方案、和 / 或试剂等。因此,在不脱离本说明书的精神的前提下,可根据本文的教导制备公开主题的各种修饰或变化或可替代构型。最后,本文使用的术语仅仅是为了描述具体的实施方案,而无意限制本发明的范围,该范围仅受权利要求定义。因此,本发明不限于如精确地所示和所述的那些。

[0236] 本文描述了本发明的某些实施方案,包括发明者已知用于进行本发明的最佳方式。当然,这些描述的实施方案的变型对于本领域的普通技术人员在阅读了前述描述后将会变得显而易见。发明者期望技术人员适当地采用这类变型,而且发明者意在使本发明以不同于本文具体描述的那些的其它方法实施。因此,本发明包括主题的所有修饰和等形式,所述主题叙述在如适用法律许可的所附权利要求中。而且,除非本文另外指明或另外与上下文明显矛盾,否则本发明包括其所有可能的变型中的上述元素的任何组合。

[0237] 不应将本文公开的本发明的可替代元素或实施方案的组群理解为限制性。可将每个组的成员单独或与该组的其它成员或本文找到的其它元素组合地提及和要求保护。预计,组的一个或多个成员可因方便和 / 或专利性的原因被包含在组中,或从其中删除。当任何这类包含或删除发生时,说明书都被认为含有被修饰的组,因此实现用于所附权利要求的所有马库什组的书面描述。

[0238] 除非另外指明,否则表达许多成分、特性(例如用于说明书和权利要求的分子量、反应条件等)的所有数字在所有情况下都将被理解为被术语“约”修饰。如本文使用的,术语“约”指如此定量的条目、参数或术语包括在规定条目、参数或术语的值上下 ±10% 的范围。因此,除非相反地指明,否则在说明书和所附权利要求中列出的数字参数为近似值,其可根据本发明力图得到的所需特性来变化。至少,并不像试图将等同原则的应用限于权利要求的范围一样,每个数字参数应至少根据报告的有效数字的数并通过应用的普通约数技术来理解。尽管本发明的宽范围列出的数值域和参数为近似值,但在特定实施例中列出的数值都尽可能精确地报道。但是,任何数值固有地含有必定由标准偏差(在他们各自的测试测量值中发现的)引起的某些误差。

[0239] 除非本文另外指明或与上下文明显矛盾,否则用于描述本发明的上下文(尤其是在下面权利要求的上下文中)的术语“一个”、“一种”、“该”和类似指示物应理解为涵盖单数和复数。本文值范围的叙述仅仅意在充当单独提及属于该范围的每个独立值的速记法。除非本文另外指明,否则将每个单值并入说明书中就如它在本文中单独叙述一样。除非本文

另外指明或另外与上下文明显矛盾,否则本文描述的所有方法可以任何适合的次序进行。使用本文提供的任何和所有实施例或示例性的措辞(例如,“例如”)仅意在更好地说明本发明,而不构成对本发明要求保护的其它方面的范围的限制。在说明书中的措辞不应理解为表明对实施本发明是必不可少的任何不要求保护的元素。

[0240] 可将本文公开的特定实施方案进一步限制在使用包含或基本上包含措辞的权利要求中。当用于权利要求时,无论是作为存档的修改或是每次加入的修改,过渡术语“包含”都排除了在权利要求中未指定的任何元素、步骤或成分。过渡术语“基本上包含”将权利要求的范围限制于特定的物质或步骤和不会极大影响基本特性和新特性的那些。如此要求保护的本发明的实施方案在本文中被固有地或清楚地描述和启用。

[0241] 在本说明书中引用和鉴定的所有专利、专利公布和其它公布都为描述和公开的目的单独且清楚地以引用的方式整体并入本文,例如,在这类公布中描述的方法可能会与本发明联合使用。在本申请的申请日期之前,这些公布仅为它们的公开提供。就这点而言不应理解为承认没有权利由于先前的发明或任何其它原因而使本发明先于这类公布。关于该日期的所有声明或关于这些文档内容的陈述是基于申请人可得的信息,并非构成关于该日期或这些文档内容正确性的任何承认。

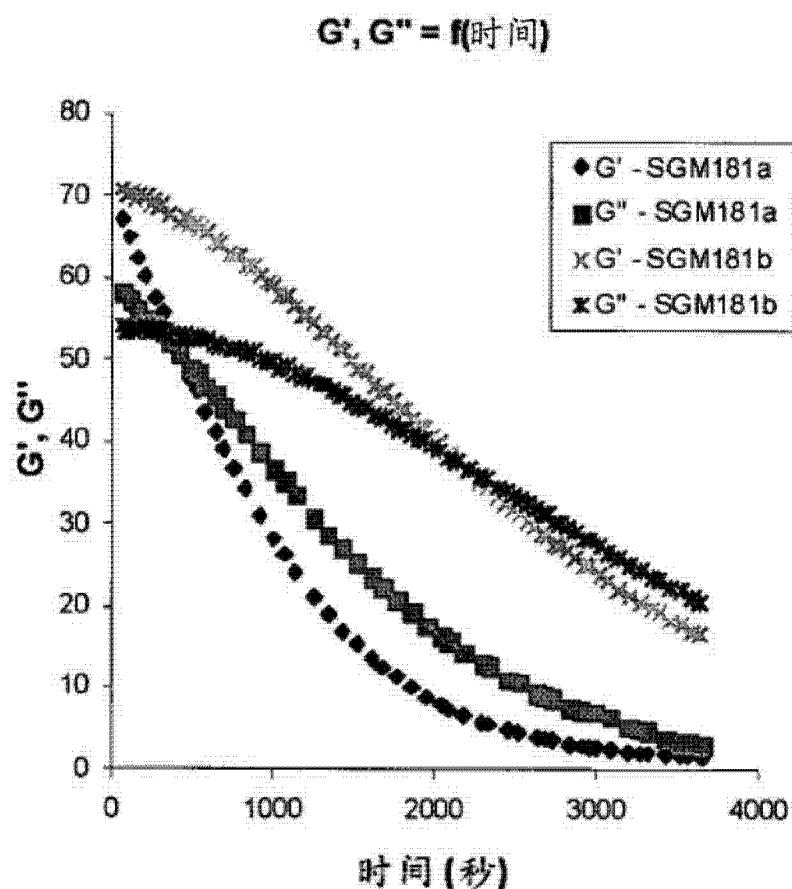


图 1A

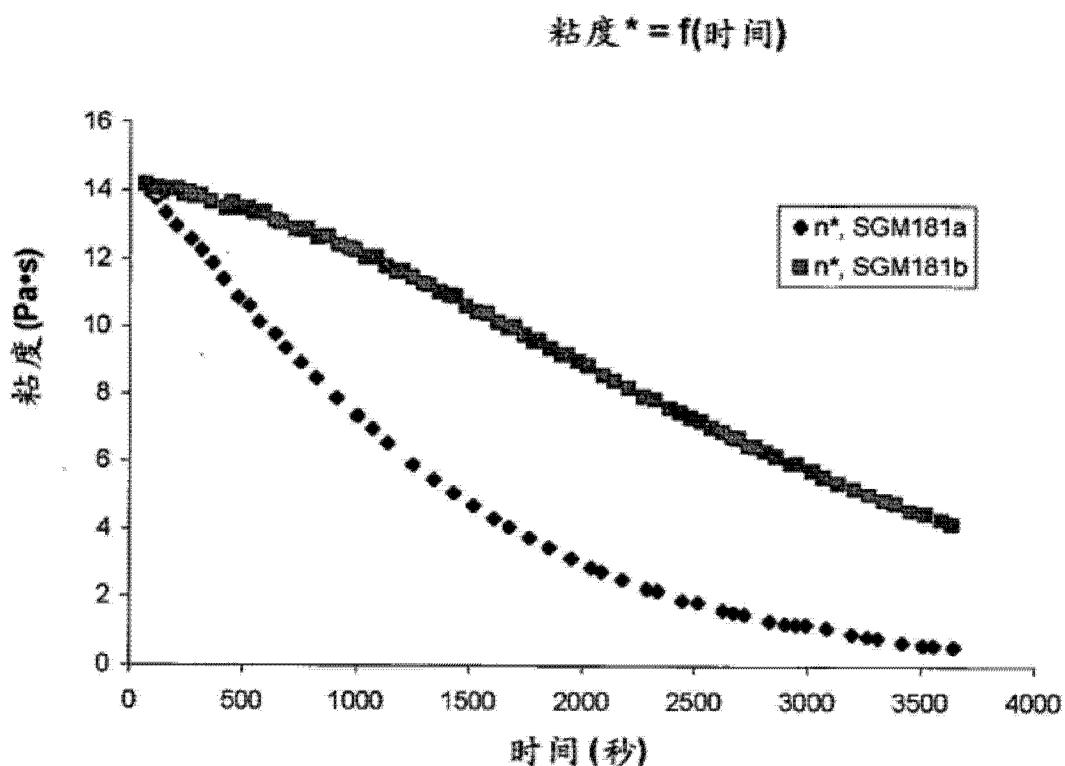


图 1B

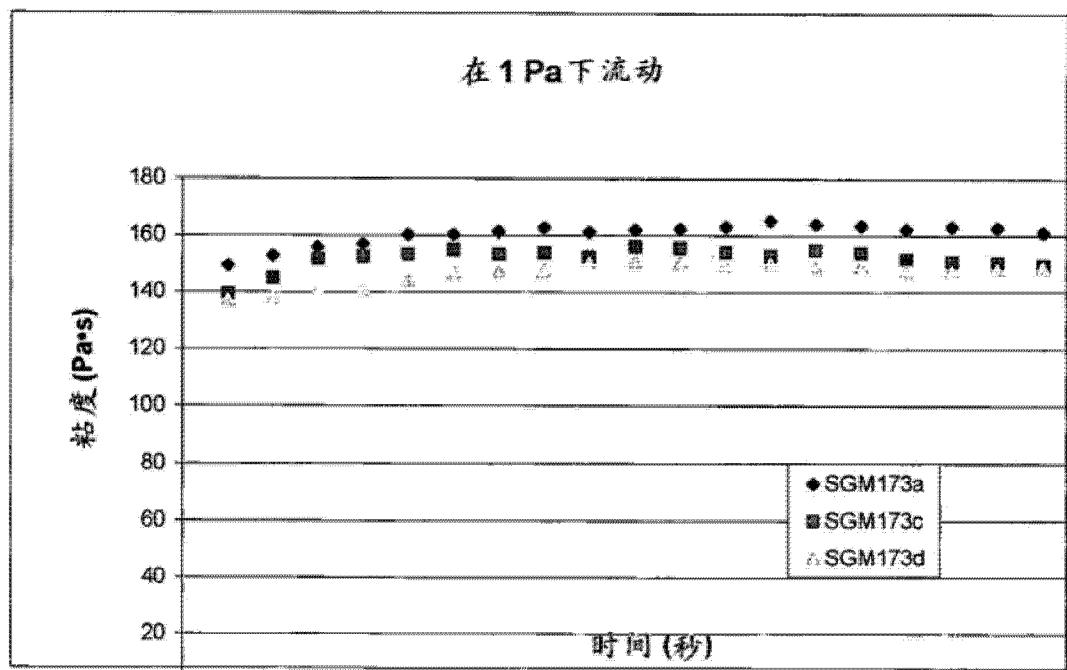


图 2