



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102811705 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 05

(21) 申请号 201080050890. 7

(22) 申请日 2010. 09. 22

(30) 优先权数据

61/244, 736 2009. 09. 22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/049750 2010. 09. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02011/037953 EN 2011. 03. 31

(71) 申请人 赢创德固赛公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 丹妮尔·比格斯

(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 杨洲 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

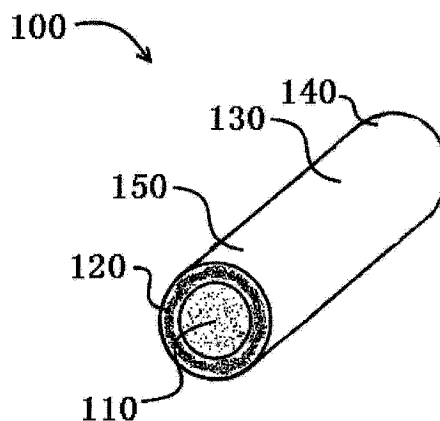
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 1 页

(54) 发明名称

具有不同生物活性剂负载构造的植入装置

(57) 摘要

本文描述植入装置, 所述植入装置包括负载生物活性剂的不同构造, 这些构造可被选择并用来定制特定生物活性剂从植入装置释放的释放特征。



1. 一种植入装置,所述植入装置包括生物相容性或生物可降解的纵向主体,所述纵向主体包括纵向表面和近端表面与远端表面;其中所述植入装置包括被涂布在一个或多个表面上且未被溶解或分散在所述纵向主体中的生物活性剂。

2. 如权利要求 1 所述的植入装置,其中所述植入装置包括仅被涂布在所述近端表面和/或远端表面上的生物活性剂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的植入装置,其中所述纵向主体包括聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚(己内酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)或其混合物、组合或共聚物。

4. 一种植入装置,所述植入装置包括具有内芯的纵向主体,所述内芯包括被聚合物鞘围绕的纵向表面和不被所述聚合物鞘围绕的暴露的近端表面和远端表面;其中所述聚合物鞘包括与所述纵向芯表面大致上共延伸的纵向外表面;且

其中所述内芯或所述聚合物膜鞘中的至少一个包括其内溶解或分散有生物活性剂的生物可降解聚合物。

5. 如权利要求 4 所述的植入装置,其中所述内芯和所述聚合物膜鞘二者均包括溶解或分散在其内的生物活性剂。

6. 如权利要求 4 或 5 所述的植入装置,其中所述内芯和所述聚合物膜鞘二者均包括溶解或分散在其内的生物活性剂;且其中所述内芯和所述聚合物膜鞘包括不同浓度的生物活性剂。

7. 如权利要求 4-6 中任一项所述的植入装置,其中所述近端表面、远端表面或纵向外表面中的一个或多个被生物相容性或生物可降解涂布聚合物涂布。

8. 如权利要求 4-7 中任一项所述的植入装置,其中所述近端表面、远端表面或纵向外表面中的一个或多个被与溶解或分散在所述内芯和/或所述聚合物膜鞘中的生物活性剂相同或不同的生物活性剂涂布。

9. 如权利要求 4-8 中任一项所述的植入装置,其中所述聚合物膜鞘不包括溶解或分散在其内的生物活性剂。

10. 如权利要求 4-9 中任一项所述的植入装置,其中所述聚合物鞘包括围绕所述内芯产生阻挡膜的聚合物。

11. 如权利要求 4-10 中任一项所述的植入装置,其中所述纵向主体包括聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚(己内酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)或其混合物、组合或共聚物。

具有不同生物活性剂负载构造的植入装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请以 2009 年 9 月 22 日提交的在先美国临时申请号 61/244,736 为基础并要求其优先权权益,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

[0004] 在药物制剂领域,存在一类设计为在单次施用后持续期望时间段释放生物活性剂的药物递送制剂。贮库制剂是用来描述这些长效制剂的一种名称。贮库制剂可以许多方式制造。制备贮库制剂或植入物的典型配制方法是通过制造包括生物活性剂和聚合物赋形剂的固态基质。植入物的聚合物赋形剂的目的是限制水的流入,这转而控制生物活性剂的溶解,随后是生物活性剂从植入基质的释放。除了生物活性剂的物理和化学特性以外,植入物中生物活性剂的量影响生物活性剂释放的速率。即,增加生物活性剂的量将增加释放的速率。遗憾的是,一些植入物制剂要求其中高量的生物活性剂以便可利用足够的生物活性剂来获得特定医学适应症所要求的剂量和持续时间。然而,植入物中掺入的高量生物活性剂可能导致过快或甚至以不可控的速率释放生物活性剂。

[0005] 如此,对于可负载不同量、包括高量生物活性剂而仍保持令人满意的释放的新的植入装置存在需求,所述令人满意的释放诸如延长的释放特征或具有低的初始爆发的释放特征及其他。本发明满足了这些需求和其他需求。

发明内容

[0006] 本文描述了植入装置,所述植入装置包括负载生物活性剂的不同构造,这些构造可被选择并用来定制特定生物活性剂从植入装置释放的释放特征 (release profile)。

[0007] 本发明的益处将部分地在以下说明书中列出,并部分地将从说明书中是明显的,或可通过实践以下描述的各方面来获知。以下描述的益处将借助于在所附权利要求书中具体指出的要素和组合来实现和获得。应理解的是,前面的一般描述和以下详细描述仅是示例性的和解释性的,不是限制性的。

[0008] 附图简述

[0009] 图 1 是具有被膜外壳围绕的芯的示例性植入装置的等轴横截面视图。

[0010] 图 2 是可用于制造具有被膜外壳围绕的芯的植入装置的共挤出设备的顶部横截面视图。

[0011] 详述

[0012] 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,应理解的是,以下描述的各方面不限于具体化合物、组合物、复合材料、物品、设备、方法或用途,因为这些当然可以变化。还应理解的而是,本文使用的术语仅是为了描述具体方面的目的,不意为限制。

[0013] 在该说明书和以下权利要求书中,将提及大量术语,所述术语应定义为具有以下含义:

[0014] 在整个说明书中,除非上下文另外要求,否则词语“包括 (comprise)”或变化形式

诸如“包括 (comprises)”或“包括 (comprising)”将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。

[0015] 必须注意的是,如说明书和所附权利要求书中所用的,除非上下文另外清楚地指明,否则单数形式“一 (a)”、“一 (an)”和“该 (the)”包括复数的指代物。因此,例如,提及“生物活性剂”包括两种或多种所述剂的混合物等等。

[0016] “任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可发生或可不发生,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。

[0017] 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。

[0018] 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。

[0019] “可释放剂”是指可与公开的聚合物混合在一起并随后例如当聚合物蚀解时从其释放的剂。

[0020] “生物活性剂”是指具有生物活性的剂。生物剂可用来治疗、诊断、治愈、减轻、预防 (即预防地)、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”是可从公开的聚合物释放的生物活性剂。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,或在被放置到预定的生理环境中后变得生物活性或生物活性更强的前药。

[0021] 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应被认为是公开的。

[0022] 通常,本发明的植入装置包括纵向主体和近端与远端 (及近端表面和远端表面)。纵向主体包括生物相容性和 / 或生物可降解聚合物。纵向主体包括纵向芯表面,其可以是 (i) 部分或完全地暴露的表面, (ii) 部分或完全地被生物活性剂涂布, (ii) 被聚合物鞘 (其可包含或不包含生物活性剂且其表面可被生物活性剂涂布或可不含生物活性剂) 部分或完全地围绕 (即,未暴露),或 (i)、(ii) 和 (iii) 的组合。

[0023] 取决于期望的释放特征,根据具体负载构造,将植入装置负载生物活性剂。通过改变本发明植入装置中的生物活性剂负载构造,可为特定需求定制释放特征,并可实现复杂的释放特征。

[0024] 通常,生物活性剂可存在于植入物之中(即,在纵向主体和/或聚合物鞘中)或植入物的任何表面之上。生物活性剂通常可被(i)涂布在仅近端表面或远端表面的一个或多个上,(ii)涂布在近端表面或远端表面的一个或多个和纵向主体外表面的仅一部分或全部上,(iii)涂布在纵向主体的一部分或全部上但不涂布在任一端表面上,(iv)溶解或分散在内芯(当存在时)中,(v)溶解或分散在纵向主体中,(vi)溶解或分散在聚合物鞘(当存在时)中,(vii)不存在于聚合物鞘(当存在时)中,或(i)-(viii)的任何组合。

[0025] 在一个方面,植入装置可被大量负载(bulk-loaded)。在这一方面,生物活性剂溶解或分散遍及纵向主体。植入装置的表面可被生物活性剂涂布,或可不含生物活性剂。这一方面可包括其中纵向主体形成内芯且被聚合物鞘围绕的实例。

[0026] 在另一方面,纵向主体包括内芯,该内芯具有被聚合物鞘围绕的纵向芯表面并具有不被聚合物鞘围绕的暴露的近端表面和远端表面。聚合物鞘包括与纵向芯表面大致上共延伸的纵向外表面。内芯包括其内溶解或分散有生物活性剂的生物可降解聚合物。在一个实例中,聚合物鞘不含生物活性剂。在其他实例中,聚合物可包含溶解或分散在其内的生物活性剂。例如,参考图1,植入装置100包括纵向主体130,纵向主体130包括负载有生物活性剂的内芯110和被聚合物鞘150围绕并与其共延伸的纵向芯表面,聚合物鞘150包括聚合物鞘外表面140。植入装置还包括在近端表面和/或远端表面上的生物活性剂的涂层120,包括由外部聚合物鞘(而不是在聚合物鞘内)形成的端表面的部分和由内芯形成的端表面的部分。在相似的实施方案中,生物活性剂除了被涂布在端表面上以外,还可被涂布到纵向表面上。在另一个实施方案中,生物活性剂可被涂布在纵向表面上且不被涂布在近端表面和远端表面上。在又一个实施方案中,生物活性剂可存在(即,溶解或分散)于芯和聚合物鞘二者中。在这一实施方案中,芯和周围聚合物鞘中药物的浓度可相同或不同。

[0027] 在另一方面,纵向主体包括内芯,该内芯具有被聚合物鞘围绕的纵向芯表面并具有不被聚合物鞘围绕的暴露的近端表面和远端表面。聚合物鞘包括与纵向芯表面大致上共延伸的纵向外表面。内芯包括生物可降解聚合物且不含生物活性剂,或不具有溶解或分散在其内的生物活性剂。在这一方面,生物活性剂可被涂布在一个或多个外表面上,包括纵向外表面、近端表面、远端表面或其组合的一个或多个,包括其中生物活性剂被涂布在植入装置的每个暴露表面的一部分或全部上的那些实例。

[0028] 在另一方面,植入装置包括纵向主体,该纵向主体可具有被聚合物膜鞘围绕或不被聚合物膜鞘围绕且从而是暴露的纵向表面。在这一方面,在其中溶解或分散的纵向主体,且生物活性剂仅在近端表面或远端表面的一个或多个上存在。

[0029] 在一方面,具有芯/鞘布置的植入装置可由包括以下的方法制备:a. 从生物可降解聚合物和任选地生物活性剂(如果期望内芯负载)的混合物形成具有期望形状的芯;b. 形成围绕所述芯的膜鞘;c. 通过除去所述膜鞘围绕端表面的那部分以将近端和远端表面暴露。

[0030] 对于其中生物活性剂溶解或分散在内芯中的芯/鞘构造,形成植入装置的芯可通过首先混合至少一种生物可降解聚合物与至少一种生物活性剂来产生混合物来实现。生物

可降解聚合物与生物活性剂的混合可利用本领域已知的技术进行。例如,在形成期望形状的芯之前,聚合物和剂可利用例如 Patterson-Kelley V- 搅拌器干共混(即,混合聚合物和剂的颗粒),或在加工步骤之前制粒。预期在将混合物加工成芯之前,可将其他组分诸如例如赋形剂与聚合物和剂混合。

[0031] 混合步骤可包括溶剂的使用。然而,在其他方面,生物可降解聚合物和生物活性剂的混合不包括溶剂的使用。混合期间避免使用溶剂时可获得大量益处。首先,混合期间使用溶剂要求另外的加工步骤以去除溶剂。第二,如果递送系统将被植入受治疗者中,如果装置中保留有任何残留溶剂,所选择的溶剂必须是生物相容的。溶剂可不利地影响递送系统的总形态,这可造成不期望的释放方式。溶剂可不利地影响生物活性剂在制造工艺期间的稳定性。最后,溶剂水平需要控制,因为其必须足够低以满足规定的准则。

[0032] 将混合物加工为内芯可在使得生物活性剂紧密地混合、分散或溶解遍及聚合物或仅在聚合物的某些部分中的条件下进行。混合物可由多种技术加工为期望形状的内芯,诸如例如,熔体挤出、注模、压模或滚筒压制混合物为期望形状或结构。压制制造技术可包括但不限于压片。取决于加工条件,在混合步骤中用作起始材料的生物可降解聚合物可与最终装置中存在的聚合物相同或可不相同。例如,聚合物在加工期间可能经历聚合或解聚反应,这最终可产生与加工之前使用的不同的聚合物。如此,本文使用的术语“聚合物”包括生物相容性聚合物和生物可降解聚合物二者,包括用作起始材料的聚合物以及最终装置中存在的最终聚合物。

[0033] 在一方面,如以上讨论地首先加工具有期望形状的内芯(带有或不带有生物活性剂),然后形成围绕芯的膜鞘。在以下讨论的其他方面,可共加工内芯和膜鞘,例如经由共挤出以提供植入装置。当首先形成内芯时,可随后利用本领域已知的方法形成膜鞘。在一方面,膜鞘可通过在内芯上喷涂或浸涂包括生物相容性聚合物(和任选地生物活性剂)的溶液来形成。在这一方面,膜鞘可围绕整个内芯形成,使得内芯不具有暴露表面。形成膜鞘后,可除去膜鞘的一部分,例如通过溶去或物理地切去膜鞘的一部分以提供暴露的内芯表面(即,近端或远端表面)。在其他方面,可形成仅围绕芯一部分的膜鞘,使得在形成膜鞘之后芯包括暴露表面。

[0034] 在另一方面,植入装置可由共挤出制备,例如由包括以下的方法制备:a. 将生物可降解聚合物或可选择地生物可降解聚合物与生物活性剂的混合物通过内部共轴管口挤出以形成芯;b. 通过同时将生物相容性聚合物或可选择地生物相容性聚合物与生物活性剂的混合物通过外部共轴管口共挤出以施加围绕所述芯大致上共延伸的膜鞘,形成复合条带(composite strand);c. 将步骤(b)的复合条带切割为包括一个纵向表面和两个端表面的一个或多个板条(slat)。例如,可利用该方法制备如图1所示的植入装置。

[0035] 参考图2,共挤出方法可以本领域已知的多种共挤出装置来实现。图2显示这种装置的横截面60。在共挤出工艺中,将可按照上面的讨论形成的聚合物或混物流经内部共轴管口65,同时使将形成膜鞘的生物相容性聚合物或混物流经外部共轴管口60。然后内部共轴管口65和外部共轴管口60可变窄为模制段68和70,在那里生物相容性聚合物或混合物和生物可降解聚合物或生物可降解聚合物/生物活性剂混合物被合并且成形为期望形状的植入装置,在这一实例中是圆筒。随后在装置的出口点80出现共挤出的复合条带。在共挤出后,可将共挤出的复合条带切割为包括一个纵向表面和两个端表面的一个或多个

板条,如以上讨论并如图 1 所示。如此,在切割共挤出的条带后,植入装置可通过切割条带为各自包括一个纵向表面和近端和远端表面的单独板条来形成,如以上讨论的。可将条带切割为如希望的多的板条,以产生期望数目的植入装置或期望的纵向长度的植入装置。

[0036] 并非芯/鞘布置的植入装置可通过更简单的挤出方法制备,例如利用单次模制挤压,并如以上讨论地切割为一个或多个板条。

[0037] 在一些方面,植入装置包括在该装置的一个或多个表面上的生物活性剂的涂层。通过在溶剂中制备生物活性剂的适当的分散溶液,随后将该溶液施加于植入装置的一个或多个暴露表面,可将生物活性剂涂层施加于植入装置。溶液的施加可通过以下来进行:将溶液喷雾、浸渍、涂刷等等到植入装置的期望表面上,随后如果需要,允许溶剂蒸发。

[0038] 多种生物相容性或生物可降解聚合物可用于形成植入装置,包括用于膜鞘和/或用作内芯的聚合物的那些。生物相容性聚合物也可以是生物可降解聚合物。在一方面,生物相容性聚合物可以是以下的一种或多种: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、聚酞、聚原酸酯、聚磷腈、聚磷酸酯(polyphosphates)、聚磷酸酯(polyphosphoesters)、聚二噁烷酮、聚磷酸酯、聚磷酸酯、聚膦酸酯、聚磷酸酯、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。其他生物不可降解但持久和生物相容性聚合物包括但不限于乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚四氟乙烯、聚丙烯、聚乙烯和类似物。类似地,其他适当的生物不可降解聚合物包括但不限于硅酮和聚氨酯。

[0039] 形成内芯或膜鞘(当存在时)的生物可降解聚合物可包括以上列出的那些生物可降解聚合物中的任一种或本领域已知的任何其他生物可降解聚合物。在进一步的方面,生物相容性和/或生物可降解聚合物可以是聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(己内酯)、聚(原酸酯)、聚(磷腈)、聚(羟基丁酸酯)或含聚(羟基丁酸酯)的共聚物、聚(丙交酯-共-己内酯)、聚碳酸酯、聚酯酰胺、聚酞、聚(二噁烷酮)、聚(亚烷基烷基化物)、聚乙二醇与聚原酸酯的共聚物、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)和其共聚物、三聚物、组合或共混物。

[0040] 在又进一步的方面,可用的生物可降解和生物相容性聚合物是包括乳酸、乙醇酸、丙交酯、乙交酯、己内酯、羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、二噁烷酮、聚乙二醇(PEG)、聚环氧乙烷或其组合的一个或多个残基(residue)的那些。在又进一步的方面,可用的生物可降解聚合物是包括丙交酯、乙交酯、己内酯或其组合的一个或多个残基的那些。

[0041] 在一方面,可用的生物可降解和生物相容性聚合物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、连同包括丙交酯、乙交酯、己内酯或其组合的另一种生物相容性或生物可降解聚合物的一个或多个嵌段的那些。

[0042] 在具体方面,生物可降解和/或生物相容性聚合物可包括一个或多个丙交酯残

基。为此目的,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。包括丙交酯的可用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);和聚(丙交酯-共-乙交酯),包括聚(L-丙交酯-共-乙交酯)、聚(D-丙交酯-共-乙交酯)和聚(DL-丙交酯-共-乙交酯);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和乙交酯单体的开环的熔体聚合来方便地制造。另外,外消旋DL-丙交酯、L-丙交酯和D-丙交酯聚合物是可购买获得的。L-聚合物是比DL-聚合物更多结晶的,吸收更慢。除了包括乙交酯和DL-丙交酯或L-丙交酯的共聚物,L-丙交酯与DL-丙交酯的共聚物是可购买获得的。丙交酯或乙交酯的均聚物也是可购买获得的。

[0043] 当生物可降解和/或生物相容性聚合物是聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(丙交酯)或聚(乙交酯)时,聚合物中丙交酯和乙交酯的量可变化。在进一步的方面,生物可降解聚合物包含0至100摩尔%、40至100摩尔%、50至100摩尔%、60至100摩尔%、70至100摩尔%或80至100摩尔%的丙交酯和从0至100摩尔%、0至60摩尔%、10至40摩尔%、20至40摩尔%或30至40摩尔%的乙交酯,其中丙交酯和乙交酯的量是100摩尔%。在进一步的方面,生物可降解聚合物可以是聚(丙交酯)、95:5聚(丙交酯-共-乙交酯)、85:15聚(丙交酯-共-乙交酯)、75:25聚(丙交酯-共-乙交酯)、65:35聚(丙交酯-共-乙交酯)或50:50聚(丙交酯-共-乙交酯),其中比是摩尔比。

[0044] 在进一步的方面,生物可降解和/或生物相容性聚合物可以是聚(己内酯)或聚(丙交酯-共-己内酯)。在一方面,聚合物可以是聚(丙交酯-己内酯),在不同方面,可以是95:5聚(丙交酯-共-己内酯)、85:15聚(丙交酯-共-己内酯)、75:25聚(丙交酯-共-己内酯)、65:35聚(丙交酯-共-己内酯)或50:50聚(丙交酯-共-己内酯),其中比是摩尔比。

[0045] 当生物可降解或生物相容性聚合物包括基于丙交酯的聚合物时,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。包括丙交酯的可用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);和聚(丙交酯-共-乙交酯),包括聚(L-丙交酯-共-乙交酯)、聚(D-丙交酯-共-乙交酯)和聚(DL-丙交酯-共-乙交酯);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丙交酯和乙交酯单体的开环来制造。另外,外消旋DL-丙交酯、L-丙交酯和D-丙交酯聚合物是可购买获得的。L-聚合物是比DL-聚合物是更多结晶的,吸收更慢。除了包括乙交酯和DL-丙交酯或L-丙交酯的共聚物以外,L-丙交酯与DL-丙交酯的共聚物是可购买获得的。丙交酯或乙交酯的均聚物也是可购买获得的。

[0046] 在一些方面,可期望将公开的生物可降解和/或生物相容性聚合物与一种或多种增塑剂接触或混合,以改变所得组合物的物理性质(如降低 T_g)。可用的增塑剂包括FDA批准的所有增塑剂,诸如苯甲酸苄酯、醋酸纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、氯丁醇、糊精、癸二酸二丁酯、癸二酸二甲酯、邻苯二甲酸乙酰基酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二丙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二辛酯、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶、甘油、单硬脂酸甘油酯、单酸甘油酯、单和二-乙酰化的单酸甘油酯、甘油、甘露醇、矿物油和羊毛脂醇、矿脂和羊毛脂醇、蓖麻油、

植物油、椰子油、聚乙二醇、聚甲基丙烯酸酯和其共聚物、聚乙烯-吡咯烷酮、碳酸亚丙酯、丙二醇、山梨糖醇、栓剂基质 (suppository base)、二乙酸甘油酯、三乙酸甘油酯、三乙醇胺、柠檬酸的酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸三乙酯和磷酸的酯。

[0047] 生物可降解聚合物可蚀解,从而允许植入装置的内芯中的剂释放。多种可释放剂可用在组合物中。通常,可使用期望随时间释放的任何剂。如此,可释放剂可以是生物活性剂、化妆品诸如乳液 (lotion) 或其他物质,诸如农业产品 (agricultural product)。可释放剂可被溶解或分散在聚合物中并可以任何适当的量存在,适当的量通常取决于组合物的预期用途。

[0048] 多种生物活性剂可与植入装置一起使用。如以上讨论的,生物活性剂可与内芯、膜鞘的生物可降解聚合物共混、混合或以其他方式组合,和/或可被涂布到一个或多个表面上。在一方面,可将生物活性剂预先配制成规定的颗粒,预先配制如以糖喷雾干燥。在另一方面,至少一部分生物活性剂可被溶解在生物可降解聚合物中。在进一步的方面,至少一部分生物活性剂可被分散在内芯和/或膜鞘(当存在时)的生物可降解聚合物中。

[0049] 如以上讨论的,可以或不以另外的溶剂(不同于聚合物)进行生物活性剂和聚合物的混合。掺入组合物中的生物活性剂的量取决于具体药物、期望的治疗作用和期望的时间跨度而变化。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下限或上限。下限通常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能够确定指定药物的毒性水平以及最小有效剂量。

[0050] 可使用能够从植入装置释放到受治疗者中的多种形式的生物活性剂。液态或固态生物活性剂可被掺入本文所述的装置中。生物活性剂可以是水溶性或水不溶性的。在一些方面,生物活性剂是至少极轻微地水溶性的,优选地是中度水溶性的。生物活性剂可包括活性成分的盐。如此,生物活性剂可以是酸性、碱性或两性的盐。它们可以是非离子分子、极性分子或能够氢键合的分子络合物。生物活性剂可以例如不带电荷的分子、分子络合物、盐、醚、酯、酰胺、聚合物药物共轭物的形式或其他形式被包括在装置中以提供有效的生物或生理活性。

[0051] 可被掺入装置中的生物活性剂的实例包括但不限于,小分子、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、iRNA、siRNA、DNA、RNA、反义核酸或类似核酸 (antisense nucleic acid or the like)、反义核酸类似物或类似核酸类似物 (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、高分子量化合物或共轭的生物活性剂。预期用于公开的组合物中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、抗感染药包括抗菌药和抗微生物药、抗炎药、抗狂躁药、抗代谢剂、抗恶心药、抗肿瘤药、抗肥胖药、解热和镇痛药、解痉剂、抗血栓形成剂、止咳剂、抗尿酸血症药、抗心绞痛药、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、矿物补充物、粘液溶解剂、神经肌肉药物、外周血管扩张剂、精神药物、镇静剂、兴奋剂、甲状腺药和抗甲状腺药、组织生长剂、子宫松弛药、维生素或抗原性材

料。

[0052] 其他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、酒石酸苯苄胺、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] 可用作组合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、治疗性抗体、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、抗真菌物质和其组合、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、抗帕金森病药、抗高血压药、 β -肾上腺素能阻滞剂、营养药和苯并菲啶生物碱类。该剂可进一步为能够作为兴奋剂、镇静剂、安眠药、镇痛剂、抗惊厥剂等等起作用的物质。

[0054] 其他生物活性剂包括但不限于镇痛药诸如对乙酰氨基酚、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；抗癌药诸如环磷酰胺、氨甲喋呤、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、马来酸氯苯吡胺和类似物；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 thiorazine、安定、盐酸氯丙嗪、利血平、盐酸氯氮卓 (chlordiazepoxide 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 B₁₂ 和类似物；心血管药物诸如盐酸哌唑嗪、硝化甘油、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、骨形态形成性蛋白 (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®**、**Rituxan®**、**Herceptin®**、 α -葡萄糖苷酶、**Cerazyme/Ceredose®**、加压素、ACTH、人类血清白蛋白、 γ 球蛋白、结构蛋白 (structural protein)、血液产物蛋白、复合蛋白、酶、抗体、单克隆抗体和类似物；前列腺素；核酸；碳水化合物；脂肪；麻醉剂诸如吗啡、可待因和类似物、精神治疗药物 (psychotherapeutics)；抗疟疾药、L-多巴、利尿剂诸如利尿磺胺、螺旋内酯和类似物；抗溃疡药物诸如盐酸雷尼替丁、盐酸西咪替丁和类似物。

[0055] 生物活性剂还可以是免疫调节剂，包括，例如，细胞因子、白介素、干扰素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子和类似物；过敏原诸如猫皮屑、桦树花粉、房尘螨、草花粉 (grass

pollen) 和类似物;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*)、问号钩端螺旋体 (*Leptospira interrogans*)、布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*) 和类似物;诸如以下病毒的抗原:天花、甲型和乙型流感、呼吸道合胞病毒、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、EB 病毒、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、乙型肝炎和类似物;真菌、原生动物和寄生生物体诸如以下的抗原: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*)、星状诺卡氏菌 (*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*)、曼氏血吸虫 (*Schistosoma mansoni*) 和类似物。这些抗原可以是完全杀死生物体、肽、蛋白、糖蛋白、碳水化合物或其组合的形式。

[0056] 在进一步具体的方面,生物活性剂包括抗生素。抗生素可以是,例如,以下的一种或多种: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、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、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、泰里霉素、大观霉素、单环内酰胺类、氨基糖苷类、氨基糖苷类、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、粘菌素、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、多西环素、米诺环素、土霉素、四环素及其他；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、吡嗪酰胺、奎奴普丁 / 达福普汀、利福平（Rifampicin, 在美国称为 Rifampin）、替硝唑、罗匹尼罗、伊维菌素、莫昔克丁、Afamelanotide、西仑吉肽或其组合。在一方面，生物活性剂可以是利福平（Rifampicin, 在美国称为 Rifampin）与米诺环素的组合。

[0057] 在一些方面，装置本身可以是载体和 / 或可与其他载体或添加剂组合。还可使用其他药学载体。不同于聚合物（如果是固体）的固态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。不同于聚合物（如果是液体）的液态载体的实例是糖浆、花生油、橄榄油和水。气态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他药学上可接受的载体或组分可包括，例如，脂肪酸、糖或盐。

[0058] 在一方面，组合物可以试剂盒的形式存在。试剂盒可包括用于组合物的适当的包装或容器。实例包括但不限于无菌包装。由于公开的组合物适于用作可注射组合物，试剂盒可包括预先包装的注射装置，包括装有植入装置的注射装置。适当的注射装置包括但不限于注射器、套管针及其他。

[0059] 如以上讨论的，植入装置可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。组合物可施用于受治疗者的任何组织或流体。同样地，施用方式可以是任何适当的方式，例如皮下注射、口服施用、肠胃外（parental）施用、肠内（enternal）施用和类似方式。在一些方面，包含一种或多种低粘度聚合物的液体组合物可注射给受治疗者。施用组合物的性质通常将基于生物活性剂的期望剂量选择，所述期望剂量将根据疾病极大地变化，但可由制药领域技术人员容易地确定。

[0060] 组合物的“有效量”是指组合物将实现期望的治疗结果的量。如此，有效量将根据组合物、生物活性剂和被治疗的疾病或病症极大地变化。施用于受治疗者的组合物的剂量的实际有效量可通过物理和生理因素诸如体重、病症的严重度、被治疗疾病的类型、此前或同时的治疗介入、患者的特发症确定，并可取决于施用途径。取决于剂量和施用的途径，优选的剂量和 / 或有效量的施用次数可按照受治疗者的响应而变化。本领域技术人员可确定公开的药物组合物的有效量。

[0061] 在一些非限制性实例中，剂量可包括每次施用从约 1 微克 /kg/ 体重、约 5 微克 /kg/ 体重、约 10 微克 /kg/ 体重、约 50 微克 /kg/ 体重、约 100 微克 /kg/ 体重、约 200 微克 /kg/ 体重、约 350 微克 /kg/ 体重、约 500 微克 /kg/ 体重、约 1 毫克 /kg/ 体重、约 5 毫克 /kg/ 体重、约 10 毫克 /kg/ 体重、约 50 毫克 /kg/ 体重、约 100 毫克 /kg/ 体重、约 200 毫克 /kg/ 体重、约 350 毫克 /kg/ 体重、约 500 毫克 /kg/ 体重、至约 1000mg/kg/ 体重或更多和在其中的任何可推导范围。在从本文列出的数字可推导的范围的非限制性实例中，基于以上所述的数字，可施用约 5mg/kg/ 体重至约 100mg/kg/ 体重、约 5 微克 /kg/ 体重至约 500 毫克 /kg/ 体重和类似的范围。

[0062] 生物活性剂可以任何适当的重量百分比存在于植入装置中，包括较高的负载重量百分比，诸如植入装置重量或该装置重量的高达 40% 负载。在一方面，植入装置可用于改变

生物活性剂的药代动力学。

[0063] 包括组合物的植入装置可施用于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。本文公开方法的受治疗者可以是, 例如人类、非人灵长类、马、猪、兔、犬、绵羊、山羊、奶牛 (cow)、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语不指明具体年龄或性别。如此, 预期涵盖成年和婴儿的受治疗者、以及胎儿, 无论雄性或雌性。组合物还可通过任何适当途径施用, 包括肠胃外、口服以及其他途径。在一个优选的方面, 组合物可注射到受治疗者内。

[0064] 可对本文描述的化合物、复合材料、试剂盒、物品、装置、组合物和方法进行多种改动和改变。本文描述的化合物、复合材料、试剂盒、物品、装置、组合物和方法的其他方面将从考虑本文公开的化合物、复合材料、试剂盒、物品、装置、组合物和方法的说明书和实践而是明显的。预期说明书和实施例被认为是示例性的。

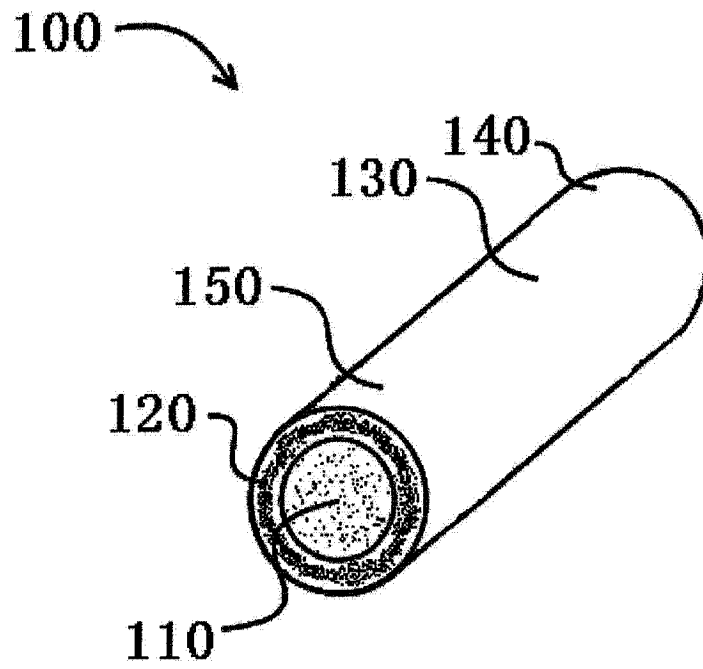


图 1

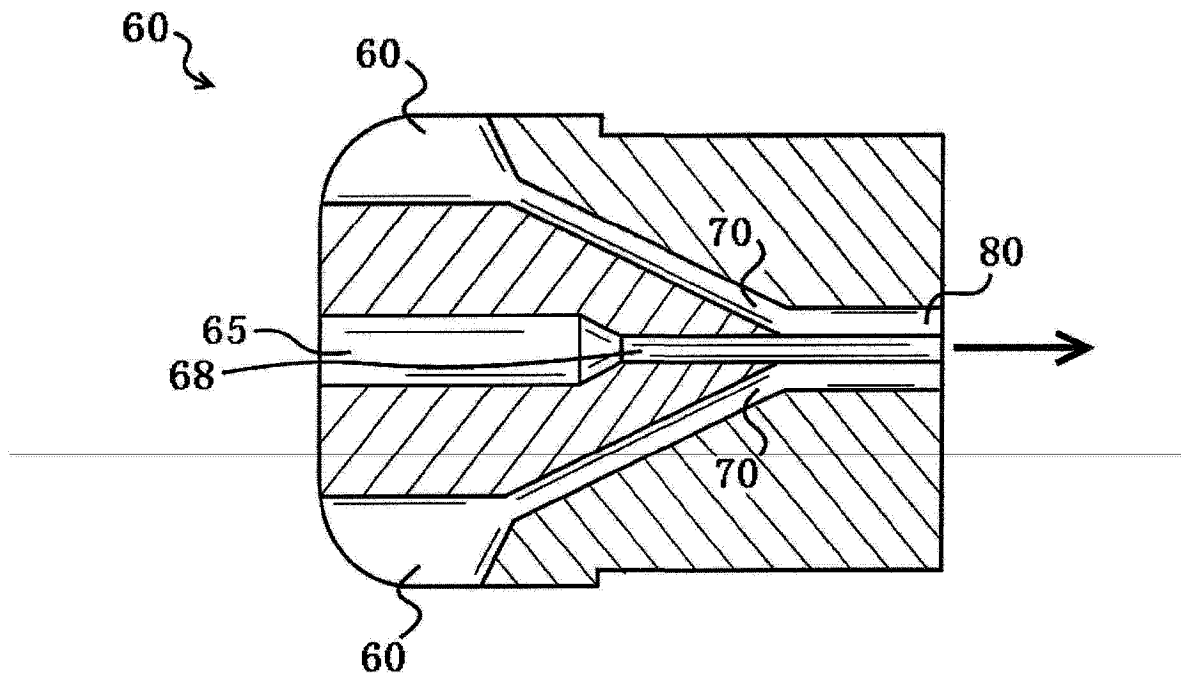


图 2