



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103608003 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201280029159. 5

A61K 9/00(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 06. 13

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

11290270. 5 2011. 06. 14 EP

WO 2011/060352 A1, 2011. 05. 19,

CN 102083419 A, 2011. 06. 01,

CN 1222857 A, 1999. 07. 14,

GB 761061 A, 1956. 11. 07,

WO 01/00224 A1, 2001. 01. 04,

WO 2011/017209 A1, 2011. 02. 10,

WO 2008/156677 A3, 2009. 04. 16,

WO 2009/061411 A2, 2009. 05. 14,

CN 101676298 A, 2010. 03. 24,

Jian-Yan Huang et al.. Synthesis of

Agarose-graft-Hyaluronan Copolymer and.

《Journal of Applied Polymer Science》. 2010,

第 117 卷第 3568 - 3574 页 .

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 12. 13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/001588 2012. 06. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/172433 EN 2012. 12. 20

(73) 专利权人 益普生制药股份有限公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

(72) 发明人 J · 理查德 F · 拉雷多

M · M · 巴罗纳特 D · 诺里森

J · 阿尔内 B · 哈克尔

N · 莫恩多利 L · 贝尔塔奇

审查员 刘明

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 张朔 黄革生

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

A61K 38/33(2006. 01)

A61K 38/35(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

权利要求书1页 说明书15页 附图1页

(54) 发明名称

含有黑皮质素受体配体作为活性成分的缓释
组合物

(57) 摘要

本发明涉及缓释药物组合物,其基本上由作为活性物质的肽、特别是作为黑皮质素受体配体的肽和生物相容性水溶性聚合物的微粒组成。本发明还涉及注射制剂,其包含混悬于注射介质中的缓释药物组合物。

1. 缓释药物组合物, 由作为活性物质的肽和生物相容性水溶性聚合物的微粒组成, 所述微粒仅包含所述肽和所述生物相容性水溶性聚合物, 其中所述肽为 Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂或其可药用盐, 活性物质以占微粒的 20 至 70% (w/w) 的浓度存在, 生物相容性水溶性聚合物为具有 1,000kDa 至 2,000kDa 的分子量 (Mw) 的透明质酸或其盐。

2. 根据权利要求 1 的组合物, 其中活性物质以占微粒的 25 至 60% 的浓度存在。

3. 根据权利要求 1 的组合物, 其中活性物质以占微粒的 30 至 50% 的浓度存在。

4. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物, 其中生物相容性水溶性聚合物为具有 1,000kDa 至 1,800kDa 的分子量 (Mw) 的透明质酸或其盐。

5. 权利要求 1-3 任一项的组合物, 其中所述生物相容性水溶性聚合物为透明质酸钠, 并且微粒中肽 / 透明质酸钠的重量比范围为 3 至 0.25。

6. 根据权利要求 5 的组合物, 其中微粒中肽 / 透明质酸钠的重量比范围为 1 至 0.33。

7. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物, 其中微粒是通过喷雾干燥获得的。

8. 根据权利要求 1-3 任一项的组合物, 其中微粒的平均尺寸范围为 2 至 50 μm 。

9. 根据权利要求 8 的组合物, 其中微粒的平均尺寸范围为 5 至 30 μm 。

10. 注射制剂, 包含混悬于用作混悬介质的液体可注射载体中的权利要求 1-9 任一项的组合物。

11. 权利要求 10 的注射制剂, 其中载体为亲脂性混悬介质。

12. 权利要求 10 的注射制剂, 其中载体包含分散剂。

13. 权利要求 11 的注射制剂, 其中载体包含分散剂。

14. 根据权利要求 10-13 任一项的注射制剂, 其提供了至少 3 小时的肽的缓释。

15. 根据权利要求 14 的注射制剂, 其提供了至少 6 小时的肽的缓释。

含有黑皮质素受体配体作为活性成分的缓释组合物

[0001] 本发明涉及缓释药物组合物,其基本上由生物相容性水溶性聚合物和作为活性物质的肽、特别是作为黑皮质素受体配体的肽的微粒组成。本发明还涉及包含混悬在注射介质中的缓释药物组合物的可注射制剂。

[0002] 黑皮质素属于调节肽家族,其通过激素原阿黑皮素原的翻译后加工而形成。已经在多种正常人组织、包括脑、肾上腺、皮肤、睾丸、脾、肾、卵巢、肺、甲状腺、肝、结肠、小肠和胰腺中发现了黑皮质素。已经证明黑皮质素肽显示出多种生理学活性,包括行为和记忆的控制、影响神经营养性质和解热性质以及影响免疫系统的调节、心血管系统的控制、镇痛、体温调节和其它神经介质物质(包括催乳素、黄体生成素和生物胺)的释放。迄今为止,已经表征了五种黑皮质素受体(MC-R):黑素细胞特异性受体(MC1-R)、肾上腺皮质特异性ACTH受体(MC2-R)、黑皮质素-3(melacortin-3)(MC3-R)、黑皮质素-4(MC4-R)和黑皮质素-5受体(MC5-R)。对于黑皮质素(MC-R)受体作为设计治疗体重障碍如肥胖和恶病质的新治疗的靶标存在极大的兴趣。遗传学和药理学证据指向中枢MC4-R受体是主要靶标。受体选择性激动剂和拮抗剂的目前发展证实了黑皮质素受体、特别是MC4-R活化的治疗潜力。由于该治疗潜力,需要这类化合物的新制剂,特别是需要注射制剂。

[0003] 可溶性活性药物成分在盐水中的肠胃外注射通常导致高的药物血浆峰浓度值(C_{max})和血浆药物浓度的初始高变化速率,导致达到最大浓度 C_{max} 的时间(T_{max})很短,即突释效应。药物动力学(PK)特性的这两个特征可引起副作用,其可以危及药物的开发和使用。

[0004] 本发明的组合物意欲减少这些缺陷,并允许活性成分缓释超过至少3小时。

[0005] 本发明的目的是缓释药物组合物,其基本上由作为活性物质的肽和生物相容性水溶性聚合物的微粒组成。

[0006] 提出下述定义以阐述和定义用于描述本发明的各术语的含义和范围,另有说明除外。

[0007] 本发明中提及的所有百分数都是重量百分数(w/w),另有说明除外。

[0008] 术语“微粒”指尺寸为1至100 μm 的颗粒。

[0009] 术语“聚合物”指聚合物或共聚物或其混合物。术语“生物聚合物”指在生物系统中形成的聚物质。

[0010] 术语“生物相容性”指在生物学上是相容的,在活组织、生物系统或生物功能中不产生有毒的、有害的或免疫的应答。

[0011] 术语“可生物降解”指能够被生物物质、生物学(微)生物体所分解或者当放入体液中时分解。

[0012] 肽指含有至多50个氨基酸和/或具有至多约6,000Da(6,000 $\pm$ 200Da)的分子量的肽。

[0013] 缓释指药物释放可以发生至少2小时。

[0014] 术语“高分子量”多糖理解为指在本发明的组合物中使用的高糖具有高于1000kDa的分子量(Mw)。

[0015] 缓释药物组合物基本上由作为活性物质的肽的和生物相容性水溶性聚合物的微粒组成。根据本发明,术语“基本上”指作为活性成分的肽的和生物相容性水溶性聚合物的百分数(重量)为微粒总组成的至少 90%。

[0016] 本发明的另一个目的是缓释药物组合物,其由作为活性物质的肽和生物相容性水溶性聚合物的微粒组成,所述肽和生物相容性水溶性聚合物占微粒重量的至少 90%。

[0017] 这意味着本发明的微粒包含作为活性物质的肽和生物相容性水溶性聚合物,所述肽和生物相容性水溶性聚合物占微粒重量的至少 90%。

[0018] 在一项优选的实施方案中,肽的和生物相容性水溶性聚合物的百分数为微粒总组成的至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% (w / w)。

[0019] 在另一项优选的实施方案中,肽的和生物相容性水溶性聚合物的百分数为微粒总组成的至少 95%、优选至少 99%、更优选至少 99.5%。

[0020] 本发明的药物组合物的活性成分为肽。优选地,所述肽为一种或多种黑皮质素受体 (MC-R) 的配体。黑皮质素受体可以选自黑素细胞特异性受体 (MC1-R)、肾上腺皮质特异性 ACTH 受体 (MC2-R)、黑皮质素 -3 (MC3-R)、黑皮质素 -4 (MC4-R) 和黑皮质素 -5 受体 (MC5-R)。

[0021] 本发明的组合物的药物活性成分可以选自 PCT 申请 W02007 / 008704 或 W02008 / 147556 中描述的那些。

[0022] 在一项优选的实施方案中,肽为黑皮质素 -4 受体 (MC4-R) 的配体。

[0023] 在一项优选的实施方案中,肽为式 (I) 化合物或其可药用盐:

[0024] $(R^2R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1$ (I)

[0025] 其中:

[0026] A^1 为 Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L- 或 D- 氨基酸或删除;

[0027] A^2 为 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp 或 Glu;

[0028] A^3 为 Gly、Ala、 β -Ala、Gaba、Aib、D- 氨基酸或删除;

[0029] A^4 为 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi 或 (X¹, X², X³, X⁴X⁵)Phe;

[0030] A^5 为 D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹, X², X³, X⁴X⁵)Phe、L-Phe 或 D-(Et)Tyr;

[0031] A^6 为 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn 或 HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

[0032] A^7 为 Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal 或 D-Bip;

[0033] A^8 为 Gly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O) 或删除;

[0034] A^9 为 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn 或 Lys;

[0035] A^{10} 为 Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L- 或 D- 氨基酸或删除;

[0036] R^1 为 -OH 或 -NH₂;

[0037] R^2 和 R^3 在每次出现时独立地为 H、(C₁-C₃₀) 烷基、(C₁-C₃₀) 杂烷基、(C₁-C₃₀) 酰基、(C₂-C₃₀) 链烯基、(C₂-C₃₀) 炔基、芳基 (C₁-C₃₀) 烷基、芳基 (C₁-C₃₀) 酰基、取代的 (C₁-C₃₀) 烷基、取代的 (C₁-C₃₀) 杂烷基、取代的 (C₁-C₃₀) 酰基、取代的 (C₂-C₃₀) 链烯基、取代的 (C₂-C₃₀) 炔基、取代的芳基 (C₁-C₃₀) 烷基或取代的芳基 (C₁-C₃₀) 酰基;

[0038] R^4 和 R^5 在每次出现时独立地为 H、(C₁-C₄₀) 烷基、(C₁-C₄₀) 杂烷基、(C₁-C₄₀) 酰基、(C₂-C₄₀) 链烯基、(C₂-C₄₀) 炔基、芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、取代的 (C₁-C₄₀) 烷基、

取代的 (C₁-C₄₀) 杂烷基、取代的 (C₁-C₄₀) 酰基、取代的 (C₂-C₄₀) 链烯基、取代的 (C₂-C₄₀) 炔基、取代的芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、取代的芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、(C₁-C₄₀) 烷基磺酰基或 -C(NH)-NH₂;

[0039] m 在每次出现时独立地为 1、2、3、4、5、6 或 7；

[0040] n 在每次出现时独立地为 1、2、3、4 或 5；

[0041] s 在每次出现时独立地为 1、2、3、4、5、6 或 7；

[0042] t 在每次出现时独立地为 1、2、3、4、5、6 或 7；和

[0043] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 各自在每次出现时独立地为 H、F、Cl、Br、I、(C₁-C₁₀) 烷基、取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₁₀) 链烯基、取代的 (C₂-C₁₀) 链烯基、(C₂-C₁₀) 炔基、取代的 (C₂-C₁₀) 炔基、芳基、取代的芳基、OH、NH₂、NO₂或 CN；

[0044] 条件是：

[0045] (I). 当 R^4 为 (C_1-C_{40}) 酰基、芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、取代的 (C_1-C_{40}) 酰基、取代的芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、 (C_1-C_{40}) 烷基磺酰基或 $-C(NH)-NH_2$ 时, 则 R^5 为 H、 (C_1-C_{40}) 烷基、 (C_1-C_{40}) 杂烷基、 (C_2-C_{40}) 链烯基、 (C_2-C_{40}) 炔基、芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、取代的 (C_1-C_{40}) 烷基、取代的 (C_1-C_{40}) 杂烷基、取代的 (C_2-C_{40}) 链烯基、取代的 (C_2-C_{40}) 炔基或取代的芳基 (C_1-C_{40}) 烷基;

[0046] (II). 当 R^2 为 (C_1-C_{30}) 酰基、芳基 (C_1-C_{30}) 酰基、取代的 (C_1-C_{30}) 酰基或取代的芳基 (C_1-C_{30}) 酰基时, 则 R^3 为 H、 (C_1-C_{30}) 烷基、 (C_1-C_{30}) 杂烷基、 (C_2-C_{30}) 链烯基、 (C_2-C_{30}) 炔基、芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、取代的 (C_1-C_{30}) 烷基、取代的 (C_1-C_{30}) 杂烷基、取代的 (C_2-C_{30}) 链烯基、取代的 (C_2-C_{30}) 炔基或取代的芳基 (C_1-C_{30}) 烷基;

[0047] (III). A³或A⁸中任一个或两个必须在所述化合物中存在；

[0048] (IV). 当 A²为 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen 或 D-Pen 时, 则 A⁹为 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen 或 D-Pen ;

[0049] (V). 当 A²为 Asp 或 Glu 时, 则 A⁹为 Dab、Dap、Orn 或 Lys ;

[0050] (VI). 当A⁸为Ala或Gly时,则A¹不为Nle;和

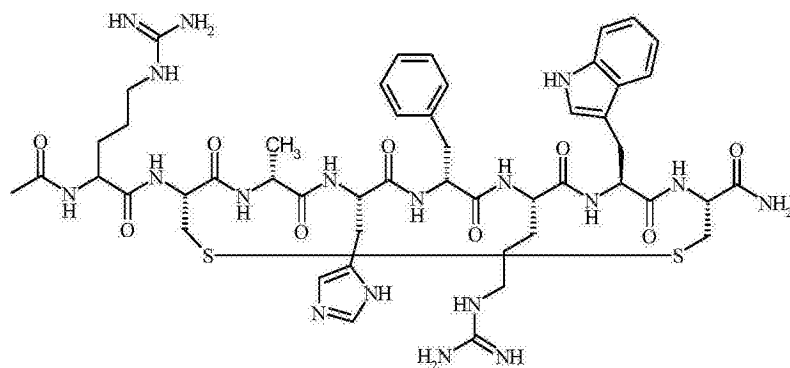
[0051] (VII), 当 A¹删除时, 则 R²和 R³不能同时为 H;

[0052] 在一项优选的实施方案中,肽为式(I)化合物或其可药用盐,其中A¹为Arg、D-Arg、hArg或D-hArg。

[0053] 优选地,本发明的药物组合物的活性物质是下式的肽或其可药用盐:

[0054] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (肽1)

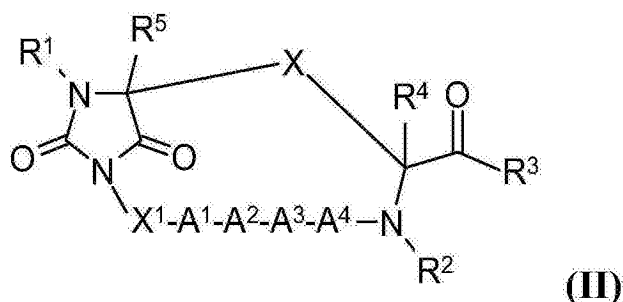
[0055]



肽 1

[0056] 在一项优选的实施方案中,肽为式(II)化合物或其可药用盐:

[0057]



[0058] 其中乙内酰脲部分是由 X^1 的氨基稠合而形成的, 即,

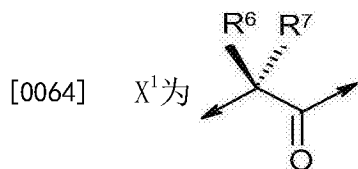
[0059] 其中:

[0060] X 选自 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_r-$ 和 $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t$;

[0061] R^1 和 R^2 各自在每次出现时独立地为 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基或取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基;

[0062] R^3 为 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$;

[0063] R^4 和 R^5 各自在每次出现时独立地为 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基或取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基;



[0065] A^1 为 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi、 $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe 或删除;

[0066] A^2 为 D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe 或 $\text{D}-(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe;

[0067] A^3 为 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys 或 Orn;

[0068] A^4 为 Bal、1-Nal、2-Nal、 $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe 或 Trp;

[0069] R^6 和 R^7 各自在每次出现时独立地为 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 杂烷基、芳基 (C_1-C_5) 烷基、取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 杂烷基或取代的芳基 (C_1-C_5) 烷基, 或者 R^6 和 R^7 可以结合在一起形成环部分;

[0070] R^8 为 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基或取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基;

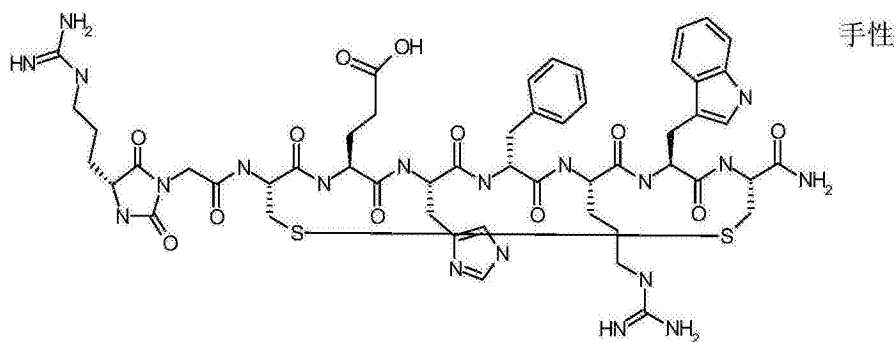
[0071] r 在每次出现时独立地为 1、2、3、4 或 5; 且

[0072] t 在每次出现时独立地为 1 或 2。

[0073] 优选地, 本发明的药物组合物的活性物质是下式的肽或其可药用盐:

[0074] 乙内酰脲 (Arg-Gly)) - 环 (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - NH_2 (肽 2)

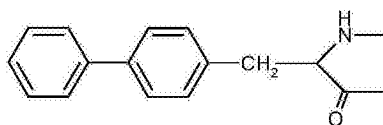
[0075]



[0076] 用于定义肽的命名法是本领域通常使用的命名法,其中 N-末端的氨基显示在左侧,C-末端的羧基显示在右侧。当氨基酸具有同分异构形式时,表示的是 L-形式的氨基酸,另有明确指示除外。本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解相同的含义,另有定义除外。而且,本文提及的所有出版物、专利申请、专利及其它参考文献引入作为参考。上文使用的不同符号的含义如下:

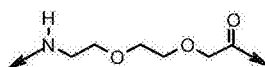
[0077] Abu: α -氨基丁酸;Ac:酰基;Acc:1-氨基-1-环(C₃-C₉)烷基甲酸;A3c:1-氨基-1-环丙烷甲酸;A4c:1-氨基-1-环丁烷甲酸;A5c:1-氨基-1-环戊烷甲酸;A6c:1-氨基-1-环己烷甲酸;Aha:7-氨基庚酸;Ahx:6-氨基己酸;Aib: α -氨基异丁酸;Ala或A:丙氨酸; β -Ala: β -丙氨酸;Apn:5-氨基戊酸(HN-(CH₂)₄-C(O));Arg或R:精氨酸;hArg:高精氨酸;Asn或N:天门冬酰胺;Asp或D:天门冬氨酸;Ba1:3-苯并噻吩基丙氨酸;Bip:4,4'-联苯基丙氨酸,由下述结构代表:

[0078]



[0079] Bpa:4-苯甲酰基苯基丙氨酸;4-Br-Phe:4-溴-苯基丙氨酸;Cha: β -环己基丙氨酸;hCha:高-环己基丙氨酸;Chg:环己基甘氨酸;Cys或C:半胱氨酸;hCys:高半胱氨酸;Dab:2,4-二氨基丁酸;Dap:2,3-二氨基丙氨酸;Dip: β , β -二苯基丙氨酸;Doc:8-氨基-3,6-二氧杂辛酸,具有下述结构:

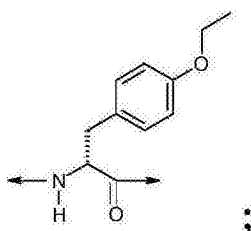
[0080]



[0081] 2-Fua: β -(2-呋喃基)-丙氨酸;Gaba:4-氨基丁酸;Gin或Q:谷氨酰胺;Glu或E:谷氨酸;Gly或G:甘氨酸;His或H:组氨酸;3-Hyp:反式3-羟基-L-脯氨酸,即(2S,3S)-3-羟基吡咯烷-2-甲酸;4-Hyp:4-羟基脯氨酸,即(2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸;Ile或I:异亮氨酸;Leu或L:亮氨酸;hLeu:高亮氨酸;Lys或K:赖氨酸;Met或M:甲硫氨酸; β -hMet: β -高甲硫氨酸;1-Nal: β -(1-萘基)丙氨酸;2-Nal: β -(2-萘基)丙氨酸;Nip:3-哌啶甲酸;Nle:正亮氨酸;Oic:八氢吡啶-2-甲酸;Orn:鸟氨酸;2-Pal: β -(2-吡啶基)丙氨酸;3-Pal: β -(3-吡啶基)丙氨酸;4-Pal: β -(4-吡啶基)丙氨酸;Pen:青霉素;Phe或F:苯丙氨酸;hPhe:高苯丙氨酸;Pro或P:脯氨酸;hPro:高脯氨酸。

[0082] Ser或S:丝氨酸;Tle:叔亮氨酸;Taz: β -(4-噻唑基)丙氨酸;2-Thi: β -(2-噻吩基)丙氨酸;3-Thi: β -(3-噻吩基)丙氨酸;Thr或T:苏氨酸;Trp或W:色氨酸;Tyr或Y:酪氨酸;D-(Et)Tyr具有下述结构:

[0083]



Val 或 V:缬氨酸。

[0084] 下文是在本说明书中使用的术语的定义。针对本文的基团或术语提供的初始定义适用于在说明书通篇中单独地或作为其它基团一部分的基团或术语,另有指示除外。本文

使用的所有技术术语和科技术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义,另有定义除外。

[0085] 术语“烷基”指具有 1 至 12 个碳原子、优选 1 至 8 个碳原子的直链或支链烃基。低级烷基、即具有 1 至 4 个碳原子的烷基是最优选的。当烷基或其它基团使用下标时,该下标指该基团可以含有的碳原子数。术语“取代的烷基”指具有一个、两个或三个取代基的如上文定义的烷基,所述取代基选自卤素、氨基、氰基、酮 ($=O$)、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(C=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_cC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_d$ 、 $-SO_2R_d$ 、 $-SO_3R_d$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环,其中基团 R_a 、 R_b 和 R_c 选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基或被如下基团取代的 (C_1-C_6) 烷基: 卤素、羟基、甲氧基、硝基、氨基、氰基、 $-(C=O)H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(C=O)$ 烷基、 $-CO_2$ 烷基、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (环烷基)、 $-N$ (烷基)₂、羧基、酰基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ 苯基、 $-CO_2$ - 烷基、环烷基、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(C=O)NH$ (烷基)、 $-(C=O)NH$ (环烷基)、 $-(C=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH$ (烷基)、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N$ (烷基)₂、 $-NH-CH_2-$ 羧基、 $-NH-CH_2-CO_2-$ 烷基、苯基、苄基、苄基乙基或苯氧基。基团 R_d 可以选自与 R_a 、 R_b 和 R_c 相同的基团,但是不为氢。或者,基团 R_a 和 R_b 可以一起形成杂环或杂芳基环。应当理解: 当取代的烷基被芳基、环烷基、杂芳基或杂环取代时,这类环是如下定义的,因此可以具有一至三个如下文在这些术语的定义中给出的取代基。当术语“烷基”用作另一个具体命名的基团如芳基烷基或杂芳基烷基后的词尾时,则该术语更特定地定义了取代的烷基将包含的取代基中的至少一个。例如,芳基烷基指通过烷基键合的芳基,或换言之,取代的烷基具有 1-12 个碳原子和至少一个取代基,该取代基是芳基(例如苄基或联苯基)。“低级芳基烷基”指具有 1-4 个碳原子和至少一个芳基取代基的取代的烷基。术语“链烯基”指具有 2-12 个碳原子和至少一条双键的直链或支链烃基。具有 2-6 个碳原子且具有一条双键的链烯基是最优选的。术语“炔基”指具有 2-12 个碳原子和至少一条三键的直链或支链烃基。具有 2-6 个碳原子且具有一条三键的炔基是最优选的。取代的链烯基或炔基将含有 1、2 或 3 个如上文对烷基定义的取代基。术语“亚烷基”指具有 1-12 个碳原子、优选 1-8 个碳原子的二价直链或支链烃基,例如 $\{-CH_2-\}_n$, 其中 n 为 1 至 12、优选 1 至 8。低级亚烷基、即具有 1-4 个碳原子的亚烷基是最优选的。术语“亚烯基”和“亚炔基”分别指如上文定义的链烯基和炔基的二价基团。取代的亚烷基、亚烯基和亚炔基可以具有如上文对取代的烷基定义的取代基。术语“烷氧基”指基团 OR_e , 其中 R_e 为烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、杂环或环烷基。因此,烷氧基包括诸如甲氧基、乙氧基、环丙基氧基、吡咯烷基氧基等的基团。术语“芳氧基”指基团 O (芳基)或 O (杂芳基),其中芳基和杂芳基如下文定义。

[0086] 术语“烷基硫基”指通过一个或多个硫 ($-S-$) 原子键合的如上定义的烷基或取代的烷基基团,例如 $-S$ (烷基)或 $-S$ (烷基- R_a)。

[0087] 术语“烷基氨基”指通过一个或多个氮 ($-NR_f-$) 基团键合的如上定义的烷基或取代的烷基基团,其中 R_f 为氢、烷基、取代的烷基或环烷基。术语“酰基”指通过一个或多个羰基 $\{-C(=O)-\}$ 键合的如上定义的烷基或取代的烷基。当术语酰基与另一个基团结合使用时(如在酰基氨基中),其指羰基 $\{-C(=O)\}$ 与第二个所命名的基团连接。因此,酰基氨基指 $-C(=O)NH_2$, 取代的酰基氨基指基团 $-C(=O)NRR$, 酰基芳基指 $-C(=O)$ (芳基)。

[0088] 术语“氨基酰基”指基团 $-NR_fC(=O)R_g$, 其中 R_g 为氢、烷基或取代的烷基, R_f 如上文

对烷基氨基中所定义。

[0089] 术语“卤代”或“卤素”指氯、溴、氟和碘。除非另有指示,否则任意卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷基硫基含有一个或多个卤素原子,其中卤素原子可以相同或不同。

[0090] 术语“羧基”当单独使用时指基团 CO_2H 。羧基烷基指基团 CO_2R ,其中 R 为烷基或取代的烷基。

[0091] 术语“磺酰基”指与有机基团连接的亚磺基团(即 $-\text{S}(\text{O})_{1/2}-$),所述有机基团包括烷基、链烯基、炔基、取代的烷基、取代的链烯基或取代的炔基,如上文定义。亚磺基所连接的有机基团可以是一价的(例如 $-\text{SO}_2-$ 烷基)或二价的(例如 $-\text{SO}_2-$ 亚烷基等)。

[0092] 术语“环烷基”指具有 3-9 个碳原子的取代和未取代的单环或二环烷基,其分别为完全饱和的或部分不饱和的,包括稠合的芳基环,例如茚满。环烷基可以被一个或多个(例如一至三个)取代基取代,所述取代基选自烷基、取代的烷基、氨基烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、羟基、烷氧基、烷基烷基、磺酰基、 $-\text{SO}_2$ (芳基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、酮基、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1/2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1/2}\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1/2}\text{N}$ (烷基)₂、酰基、芳基、杂环、杂芳基或另一个具有 3-7 个碳原子的环烷基环。术语“亚环烷基”指在两个其它基团之间形成连接或间隔基的环烷基,即亚环烷基为与至少两个其它基团键合的环烷基。术语环烷基包括具有 3-4 个碳原子的碳-碳桥或具有与之连接的苯环的饱和或部分不饱和碳环。当环烷基被其它环取代时,所述其它环可以具有一至两个选自 R_k 的取代基,其中 R_k 为低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基和被一至两个羟基、低级烷氧基、氨基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和 / 或硝基取代的低级烷基。

[0093] 术语“芳基”指取代和未取代的苯基、1- 萘基和 2- 萘基,苯基是优选的。芳基可以具有 0、1、2 或 3 个选自下述的取代基:烷基、取代的烷基、烷氧基、烷基硫基、卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、磺酰基、 $-\text{SO}_2$ (芳基)、 $-\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{NH}$ (环烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)₂、羧基、酰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ 苯基、 $-\text{CO}_2-$ 烷基、环烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}$ (烷基)、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}$ (环烷基)、 $-(\text{C}=\text{O})\text{N}$ (烷基)₂、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 羧基、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1/2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1/2}\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1/2}\text{N}$ (烷基)₂、苯基、苄基、苄基乙基、苯氧基、苯硫基、杂环基、杂芳基或 (C_3-C_7) 环烷基环。术语“亚芳基”指在两个其它基团之间形成连接或间隔基的如上文定义的芳基,即,亚芳基为与至少两个其它基团键合的芳基。当芳基被其它环取代时,所述其它环可以具有一至两个选自 R_k 的取代基,其中 R_k 如上文定义。

[0094] 术语“杂环基”或“杂环”指取代和未取代的非芳族 3- 至 7- 元单环基团、7- 至 11- 元二环基团和 10- 至 15- 元三环基团,其在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S 或 N)。含有杂原子的杂环基的各环可以含有一个或两个氧原子或硫原子和 / 或一至四个氮原子,条件是各环中的杂原子总数为 4 或更低,并且进一步的条件是环含有至少一个碳原子。完成二环和三环基团的稠环可以仅含有碳原子,并且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。氮原子和硫原子可以任选地被氧化,氮原子可以任选地被季铵化(quaternized)。杂环基团可以在任意可用的氮或碳原子处连接。杂环可以含有一个、两个或三个选自下文的取代基:卤素、氨基、氰基、烷基、取代的烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、磺酰基、 $-\text{SO}_2$ (芳基)、 $-\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{NH}$ (环烷基)、 $-\text{N}$ (烷基)₂、烷氧基、烷基硫基、羟基、硝基、苯基、苄基、苄基乙基、苯氧基、苯硫基、羧基、 $-\text{CO}_2-$ 烷基、环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、酰基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}$ (烷

基)、 $-(C=O)NH$ (环烷基)、 $-(C=O)N$ (烷基)₂、 $-NH-CH_2-$ 羧基、 $-NH-CH_2-CO_2-$ 烷基、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH$ (烷基)、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N$ (烷基)₂、杂环基、杂芳基、(C₃-C₇)环烷基环、酮基、 $=N-OH$ 、 $=N-O-$ 低级烷基或者 5- 或 6- 元缩酮(即 1,3- 二氧戊环或 1,3- 二噁烷)。当杂环基被其它环取代时,所述其它环可以具有一至两个选自 R_k的取代基,其中 R_k如上文定义。示例性的单环基团包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2- 氧代哌嗪基、2- 氧代哌啶基、2- 氧代吡咯烷基、2- 氧代氮杂茛菪基、氮杂茛菪基、4- 哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3- 二氧戊环和四氢-1,1- 二氧代噻吩基等。示例性的二环杂环基包括奎宁环基。

[0095] 术语“杂芳基”指取代和未取代的芳族 5- 或 6- 元单环基团、9- 或 10- 元二环基团和 11- 至 14- 元三环基团,其在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S 或 N)。含有杂原子的杂芳基的各环可以含有一个或两个氧或硫原子和 / 或一至四个氮原子,条件是各环中的杂原子总数为 4 或更低和各环具有至少一个碳原子。完成二环和三环基团的稠环可以仅含有碳原子,并且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。氮和硫原子可以任选地被氧化,氮原子可以任选地被季铵化。作为二环或三环的杂芳基必须包括至少一个全芳族化的环,但是其它稠环可以是芳族或非芳族的。杂芳基可以在任意环的任意可用的氮或碳原子处连接。杂芳基环系统可以含有一个、两个或三个选自下文的取代基:卤素、氨基、氰基、烷基、取代的烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、磺酰基、 $-SO_2$ (芳基)、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (环烷基)、 $-N$ (烷基)₂、烷氧基、烷基硫基、羟基、硝基、苯基、苄基、苯基乙基、苯氧基、苯硫基、羧基、 $-CO_2-$ 烷基、环烷基、 $-C(=O)H$ 、酰基、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(C=O)NH$ (烷基)、 $-(C=O)NH$ (环烷基)、 $-(C=O)N$ (烷基)₂、 $-NH-CH_2-$ 羧基、 $-NH-CH_2-CO_2-$ 烷基、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH$ (烷基)、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N$ (烷基)₂、杂环基、杂芳基或(C₃-C₇)环烷基环。杂环基环可以具有被一个或多个氧(=O)原子取代的硫杂原子。示例性的单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。示例性的二环杂芳基包括吡啶基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吲哚基、四氢喹啉基等。示例性的三环杂芳基包括咔唑基、苯并吡啶基(benzidolyl)、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0096] 本发明的药物组合物的肽可以为盐形式或游离碱形式。其可以以占微粒组合物的约 20 至约 70% (w / w) 的浓度范围存在于药物组合物中。在一项优选的实施方案中,药物组合物的肽以占微粒的 20-70% (w / w) 的浓度存在。在一项优选的实施方案中,药物组合物的肽为黑皮质素 MC4 受体的配体并且以占微粒的 25-60% (w / w)、更优选 30-50% 的浓度存在。

[0097] 本发明的药物组合物包含生物相容性的和水溶性(在 25℃ 水中至少以 5% 的浓度可溶混)的聚合物。生物相容性水溶性聚合物可以选自单糖或多糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、纤维素和纤维素衍生物、天然或重组蛋白质和蛋白质衍生物。单糖或多糖可以选自透明质酸或其盐、葡聚糖或改性葡聚糖、壳聚糖、淀粉或改性淀粉、海藻酸或其盐。生物相容

性水溶性聚合物可以是可生物降解的。当生物相容性聚合物是可生物降解的时,其可以选自透明质酸或其盐、葡聚糖或改性葡聚糖、海藻酸或其盐。生物相容性水溶性聚合物可以是生物聚合物。当可生物降解的聚合物是生物聚合物时,其可以选自透明质酸或其无机盐如透明质酸钠、海藻酸或其无机盐如海藻酸钠或壳聚糖。

[0098] 在一项优选的实施方案中,生物相容性水溶性聚合物是可生物降解的,更优选其是生物聚合物。

[0099] 在一项优选的实施方案中,生物相容性水溶性聚合物是多糖。在另一项优选的实施方案中,生物相容性水溶性聚合物是具有低于 2000kDa、更优选低于 1800kDa 的分子量 (Mw) 的多糖。

[0100] 优选地,生物相容性水溶性聚合物是高分子量多糖。

[0101] 在另一项优选的实施方案中,生物相容性水溶性聚合物是具有高于 1000kDa、更优选高于 1200kDa 的分子量 (Mw) 的多糖。

[0102] 在另一项优选的实施方案中,生物相容性水溶性聚合物是具有 1000kDa 至 2000kDa、更优选 1200kDa 至 1800kDa 的分子量 (Mw) 的多糖。

[0103] 在一项优选的实施方案中,生物相容性水溶性聚合物是选自透明质酸或其盐的多糖。在另一项优选的实施方案中,生物相容性水溶性聚合物是选自透明质酸盐的多糖,更优选为透明质酸钠 (SH)。

[0104] 在一项优选的实施方案中,生物相容性水溶性聚合物是选自透明质酸盐并且具有 1000kDa 至 2000kDa 的分子量 (Mw) 的多糖。在一项优选的实施方案中,生物相容性水溶性聚合物是具有 1000kDa 至 2000kDa、更优选 1200kDa 至 1800kDa 的分子量 (Mw) 的透明质酸钠 (SH)。

[0105] 在另一项优选的实施方案中,微粒中肽 / 聚合物的重量比为 3 : 1 至 1 : 4。

[0106] 在一项更优选的实施方案中,肽为如上文所述的肽 1 或其可药用盐,生物相容性水可混溶性聚合物为透明质酸钠,并且重量比为 3 至 0. 25、优选 1. 5 至 0. 33、更优选 1 至 0. 33。

[0107] 微粒可以任选地含有添加剂如表面活性剂。这些添加剂包括脂肪酸及其盐、多元醇、聚氧醚 (polyoxyethers)、泊洛沙姆、聚山梨酯和聚氧乙烯脂肪酸酯。

[0108] 在另一项优选的实施方案中,微粒含有任意添加剂。在另一项优选的实施方案中,微粒含有任意表面活性剂。在另一项优选的实施方案中,微粒不含有表面活性剂。在一项优选的实施方案中,微粒仅包含作为活性物质的肽和生物相容性聚合物。

[0109] 本发明的微粒可以通过在水中混合肽、水溶性聚合物和任选的添加剂 (如果有的话)、然后喷雾干燥来制备。可以将所回收的粉末装入到小瓶中,进行 γ - 照射,得到无菌可注射产品。

[0110] 在本发明的另一方面,本发明的微粒通过喷雾干燥、优选在 130-170°C 的温度下喷雾干燥、更优选通过不使用有机溶剂的喷雾干燥而获得。

[0111] 如此得到的微粒的平均尺寸范围为 2-50 μ m、优选 5-30 μ m、更优选 6-24 μ m。

[0112] 本发明的另一个目的是包含如上所述的药物组合物的可注射制剂,所述药物混合物混悬在可注射液体载体中。

[0113] 可注射液体载体可以选自丙二醇、聚乙二醇、植物油、矿物油、角鲨烯、甘油、甘

油单酯、甘油二酯或甘油三酯或其混合物。用于施用药物组合物的混悬介质可以是具有低粘度的非水可注射液液体,例如中链甘油三酯(甘油脂肪酸酯)的混合物。优选的中链甘油三酯为**Miglyol**[®] 812(来自 Sasol GmbH,德国)、**Labrafac**[®] WL1349(辛酸甘油三酯,来自法国 Gattefosse 公司)或 Lipoid MCT(来自德国 Lipoid 公司)。非水性可注射混悬介质可以含有其它助剂,例如适宜的表面活性剂(泊洛沙姆 188、**Solutol**[®] HS15、**Cremophor**[®]、**Tween**[®] 20、40 和 80、卵磷脂)。

[0114] 在一项优选的实施方案中,注射介质是亲脂性混悬介质。

[0115] 用作混悬介质的可注射液液体载体可以选自甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯或其混合物。

[0116] 在一项优选的实施方案中,可注射制剂的载体是甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯或其混合物。在一项更优选的实施方案中,载体为甘油三酯或其混合物,更优选为中链甘油三酯(MCT)或其混合物。

[0117] 中链甘油三酯(MCT)可以选自**Miglyo**[®] 810(辛酸/癸酸甘油三酯;登记号(RN)=8540909-2)、**Miglyol**[®] 812(辛酸/癸酸甘油三酯;登记号(RN)=8540909-2)、**Miglyol**[®] 818(登记号(RN)=308067-10-9)、**Miglyol**[®] 829(登记号(RN)=97708-73-1)、**Miglyol**[®] 840(登记号(RN)=77466-09-2)或其混合物。在一项更优选的实施方案中,用作可注射制剂中的液体载体的甘油三酯为**Miglyol**[®] 812。

[0118] 注射制剂可以包含其它添加剂如分散剂。分散剂包括两亲性脂质、磷脂、脂肪酸、多糖、多元醇、聚氧醚、泊洛沙姆、聚山梨酯和聚氧乙烯脂肪酸酯。

[0119] 分散剂可以选自例如磷脂,优选选自卵磷脂。分散剂(如果有的话)的浓度为混悬介质的 5% (w / w) 以下。

[0120] 在一项优选的实施方案中,可注射制剂的载体包含分散剂。在一项优选的实施方案中,可注射制剂的载体包含具有低于 17 的亲水亲油平衡值(HLB)的分散剂。在一项更优选的实施方案中,分散剂选自卵磷脂。

[0121] 在一项更优选的实施方案中,载体为中链甘油三酯(MCT)和卵磷脂的混合物,更优选载体为**Miglyol**[®] 812 和卵磷脂的混合物。

[0122] 在一项更优选的实施方案中,载体为**Miglyol**[®] 812 和卵磷脂的混合物,卵磷脂/**Miglyol**[®] 812 的重量比范围为约 0.1% (0.1±0.1) 至 2% (2±0.1)、更优选 0.1 至 1%。

[0123] 在一项更优选的实施方案中,可注射制剂包含:

[0124] - 微粒,所述微粒仅包含作为活性成分的肽 1 和生物聚合物,和

[0125] - 作为分散介质的中链甘油三酯和分散剂的混合物;

[0126] 更优选地包含:

[0127] - 微粒,所述微粒仅包含作为活性成分的肽 1 和作为生物聚合物的透明质酸钠,和

[0128] - 作为分散介质的中链甘油三酯和卵磷脂的混合物。

[0129] 注射制剂可以通过将微粒和混悬介质混合来制备。可以将混悬介质的不同组分混合,然后例如通过过滤进行灭菌,装入到小瓶中。微粒可以装入到小瓶中,然后通过 γ -辐

射灭菌。微粒和混悬介质可以即时混合,以便将微粒在施用前混悬于注射用载体中。

[0130] 本发明的可注射制剂可用于肠胃道外施用以缓释肽达至少 3 小时。本发明的可注射制剂可用于肠胃道外施用以缓释肽达至少 4 小时、5 小时、6 小时、12 小时或 24 小时。在一项优选的实施方案中,本发明的注射制剂允许缓释至少 3 小时。在另一项优选的实施方案中,本发明的注射制剂允许缓释至少 6 小时。在一项更优选的实施方案中,本发明的注射制剂允许缓释至少 12 小时、更优选 24 小时。

[0131] 本发明的可注射制剂可特别用于治疗体重障碍如肥胖和恶病质。

[0132] 给出下述实施例以阐述上述方法,但是不应当被认为是限制本发明的范围。

[0133] 试验部分

[0134] 实施例 1 :

[0135] 微粒的制备

[0136] 采用微型喷雾干燥器如 BUCHI190、Micro SD 或 BUCHI B-290 喷雾干燥器,通过喷雾干燥获得微粒。

[0137] 采用磁力搅拌器搅拌 2 小时,将透明质酸钠 (SH) 在无菌条件下溶于注射用水 (WFI) ($\approx 0.4\% \text{ w / v}$) 中。

[0138] 精确称量肽 1,采用磁力搅拌器将其溶于水中。

[0139] 采用 Ultraturax 涡轮机涡旋 30 分钟来完成最终制剂的匀化。最终掺合物的 pH 范围为 4 至 5。

[0140] 制备含有 3.325g 总固体 / 升的固体浓度不高于 0.33% w / v 的原料,以允许对掺合物进行有效地喷雾。通过在向喷雾干燥器进料时应用中等程度的搅拌,维持了该制剂的均匀性。

[0141] 所用的操作性喷雾干燥参数如下:进口温度:130-170°C;进料流速:5-6mL / min;喷雾器气体速率:2-4kg / h;吸气:30m³ / h;气体流速:650-700Nl / h。

[0142] 将回收的粉末装入到小瓶中,可以以 25kGy 进行 γ -照射。

[0143] 可注射制剂的制备

[0144] 在使用前,将粉末混悬于含有 99 % MCT (**Miglyol**[®] 812N) 和 1 % 卵磷脂 (Epikuron200) 的载体中。如下制备载体:于 55°C $\pm$ 5°C 在磁力搅拌下将卵磷脂溶于 **Miglyol**[®] 812N 中,直到获得均匀分散液。然后在 0.22 μ m 过滤器上将所得溶液进行过滤,然后装入无菌小瓶中。

[0145] 实施例 2:注射能力研究和粒径分布测定

[0146] 对注射组合物进行注射能力研究,所述注射组合物包含:

[0147] - 肽 1 / 透明质酸钠 40 / 60 (w / w) 的微粒,和

[0148] - 含有 **Miglyol**[®] 812 和卵磷脂 (1%) 的混悬介质。

[0149] 采用较大型喷雾干燥设备、即 ASD-1 喷雾干燥器设备,如实施例 1 中所述制备微粒。在应用干燥过筛步骤之前和之后,对如此获得的微粒的粒径分布 (PSD) 进行表征 (表 1)。

[0150] 表 1 :

[0151]

	微粒粒径分布 - C15 批次	
	1 分钟超声 - 未过筛	用 63 μ m 目筛网过筛之后
D10 (μm)	4.79	8.84
D50 (μm)	21.33	32.23
D90 (μm)	68.88	64.94
平均尺寸(μm)	30.63	35.11

[0152] 对于过筛的微粒,无需超声处置就可获得良好的分散。

[0153] 采用牵引 / 压缩机评价注射能力,所述机器测定从装有针头的 1mL 注射器中推出制剂期间的注射强度。最大耐受强度是 15N,每日皮下注射可接受的测试针头直径为至少 25-27 号。对于不含卵磷脂的微粒原型,以 50mg / mL 或 20mg / mL 活性物评价注射能力。下表 2 总结了注射能力结果。表 2:

[0154]

原型	1		2	3
纯肽理论含量(% w/w)	30		40	30
SH (% w/w)	61.4		48.5	60
混悬介质	Miglyol [®] 812 N	Miglyol [®] 812 N + 1%卵磷脂	Miglyol [®] 812 N + 1%卵磷脂	Miglyol [®] 812 N + 1%卵磷脂
活性物浓度(mg/mL)	50	50	50	20
粉末质量/ml (mg)	167	167	125	70
25 号针的注射力(N)	< 15			

[0155] 对于在油性可注射载体中的如此高的微粒含量,当制备了具有 30-40%肽含量的原型微粒时,通过 25 号针头注射微粒混悬液允许递送具有可接受的注射力的混悬液。

[0156] 表 3 给出了“手工”注射能力试验得到的结果。

[0157] 表 3:

C15 批次	肽浓度(mg/mL)	注射能力	
		25 G	27 G
过筛前	10	是	否
	20	是	否
过筛后	20	是	是

[0158] “是”指该混悬剂可通过具有指定规格号的针头注射;“否”指该混悬剂不能通过具有指定规格号的针头注射。

[0160] 该注射能力研究显示在 63 μ m 筛目的筛子上进行干燥过筛步骤后由大规模物质得到的非常满意的结果。在 20mg / mL,该混悬剂可通过 27 号针头注射。

[0161] 实施例 3:体内试验

[0162] 在大鼠中评价了含有肽 1 作为活性成分的所选原型的 PK 特性(图 1 和 2)。将八

只大鼠分成两组,每组四只,用于每个原型。它们各自以 0.5mg / kg 剂量、0.3mg / kg 剂量接受皮下注射分散在混悬介质 (**Miglyol**[®] 812N, 含或不含 1% 卵磷脂, 通过 0.22 μ m 过滤) 中的微粒。经由颈静脉导管在不同时间点在各组中供选地采集血样。通过 LC-MS 技术测定肽血浆浓度。

[0163] 将 PK 值与在相同情况下在注射盐溶液中的肽之后得到的 PK 值进行比较; 选择其作为参比, 因为混悬于 **Miglyol**[®] 812N 中的肽由于在视觉上导致高度不均匀的稳定性差的混悬液而不能注射。下表 4 显示了微粒和盐水参比物的 PK 参数。

[0164] 表 4:

[0165]

组合物	#	C _{max} (ng/mL)	% C _{max} vs. 参比	AUC _{last} (min*ng/mL)	% AUC _{last} vs. 参比	MRT (min)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)
参比 NaCl 0.9 %	/	346	/	29.6	/	75	30	49.4
微粒: 肽 /SH: 1:2 载体: Miglyol	2	162	47	41.6	141	187	120	71
肽 /SH 1:2 载体: Miglyol + 1 % 卵磷脂	4	239	69	53.3	180	171	60	90
微粒: 肽 /SH/卵磷脂 1:1/3:2 载体: Miglyol	10	216	62	49.5	167	215	60	129

[0166] (C_{max}: PK 曲线中出现的药物的最大血浆浓度; AUC: 曲线下面积; MRT: 平均驻留时间; T_{max}: 对应于 C_{max} 值的时间; T_{1/2}: 半衰期)。

[0167] 然后, 进行新的体内试验以评价对于相同药物暴露注射较低剂量的可能性。采用原型微粒以 0.3mg / kg (初始剂量的 60%) 的剂量在大鼠中进行体内试验。PK 曲线和参数分别在图 2 (大鼠中的 PK 曲线—270nmol / kg, 0.3mg / kg vs 450nmol / kg, 0.5mg / kg, SC) 和表 5 (微粒和盐水参比的 PK 参数) 中给出。

[0168] 表 5:

[0169]

组合物	C _{max} (ng/mL)	% C _{max} vs. 参比	AUC _{last} (min*ng/mL)	% AUC _{last} vs. 参比	MRT (min)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)
参比 NaCl 0.9 % 0.5 mg/kg	346	/	29.6	/	75	30	49
原型 10 0.5 mg/kg	216	62	49.5	167	215	60	129
原型 10 0.3 mg/kg	54.6	16	26.7	90	360	60	218

[0170] 释放曲线在至少 6 小时的时间倾向于零级动力学, 显示出泵样行为, 具有与以较

高剂量 (0.5mg / kg) 存在于盐水中的肽获得的暴露相同的暴露。这提示了对于相同药物暴露采用较低治疗剂量的可能性以及避免副作用和增加治疗耐受性的可能性。

[0171] 该 PK 研究证实了缓释 (SR) 性质。

[0172] 实施例 4:稳定性研究

[0173] 用肽 1 (乙酸盐形式) 进行了稳定性研究。结果显示在表 6 中。

[0174] 表 6:

[0175]

实施例	时间点	纯度 (%)	偏差 /T0 (%)	杂质总量 (%)
肽 /SH1700 51.5/48.5	T0	98.4	/	/
	5M, 5° C	97.2	-1.21	1.7
	13M, 5° C	97.4	1.06	1.6
肽 /SH1700 38.5/61.5	T0	97.5	/	1.8
	5M, 5° C	96.7	-0.81	1.8
	13M, 5° C	96.9	-0.63	1.8
肽 /SH 50/50	T0	97.3	/	2.0
	4.5M, 5° C	97.5	0.21	2.2
	4.5M, 25° C / 60 % RH	97.3	0.00	2.3
	4.5M, 40° C / 75 % RH	96.8	-0.51	2.7
肽 /SH 40/60	T0	97.4	/	2.3
	4.5M, 5° C	97.4	0.00	2.1
	4.5M, 25° C / 60 % RH	97.1	-0.31	2.2
	4.5M, 40° C / 75 % RH	96.8	-0.62	2.6
肽 / 葡聚糖 40/60	T0	29.1	97.1	2.3
	4.5M, 5° C	30.4	97.3	2.1
	4.5M, 25° C / 60 % RH	30.0	97.2	2.1
	4.5M, 40° C / 75 % RH	29.5	96.9	2.5
肽 /SH/Kollidon17PF 40/50/10	T0	29.5	97.5	2.1
	4.5M, 5° C	30.7	97.1	2.2
	4.5M, 25° C / 60 % RH	30.4	97.0	2.4
	4.5M, 40° C / 75 % RH	29.4	96.6	2.6

[0176] 上述所有实施例在 5°C 和 25°C 下稳定至少 4.5 个月。

[0177] 实施例 5:

[0178] 用 rhGH 作为活性成分代替肽 1, 按照如实施例 1 中阐述相同的制备方法制备了包含重组人生长激素 (rhGH) 和透明质酸钠的组合物。

[0179] 将在碳酸钠缓冲液中的重组人生长激素溶于水。透明质酸钠在组合物中的浓度为 2mg / mL, rhGH 的浓度为 1mg / mL。蛋白质 / 透明质酸钠的重量比等于 0.5。

[0180] 然后,将组合物进行喷雾干燥,进口温度为 130℃。

[0181] 进行离子交换高效液相色谱法(IE-HPLC)分析以评价 rhGH 的脱氨基化,进行尺寸排阻色谱法高效液相色谱法(SEC-HPLC)分析以评价该蛋白质的聚集。

[0182] 表 7 显示了在喷雾干燥前后的上述组合物的降解数据。

[0183] 表 7:

[0184]

		说明	第 1 批	第 2 批
流速			5 mL/min	6 mL/min
主峰表面积(脱酰胺化)	喷雾干燥前	≥ 94%	99.2%	98.6%
	喷雾干燥后	≥ 94%	93.8%	91.2%
rhGH 单体(聚集)	喷雾干燥前	≥ 98%	99.9%	
	喷雾干燥后	≥ 98%	89.7%	85.9%

[0185] 在 130℃,蛋白质在本发明的方法中不稳定,因为它被脱氨基化或聚集。与肽 1 不同, rhGH 被本发明的喷雾干燥过程所降解。

[0186] 当蛋白质聚集时,形成低聚物,这意味着蛋白质不再具有活性和可成为免疫原性的。

[0187] 本发明的方法不适用于蛋白质。

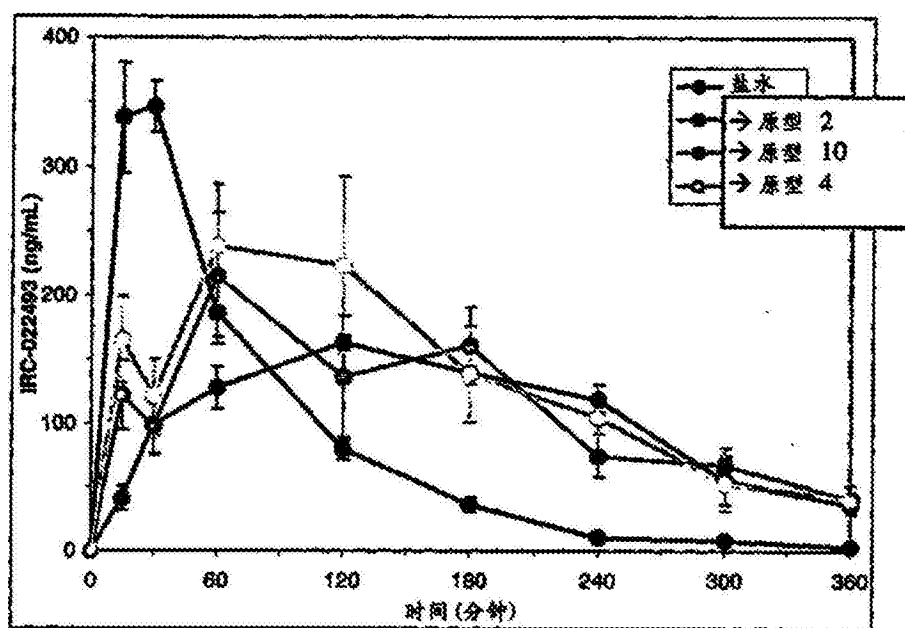


图 1

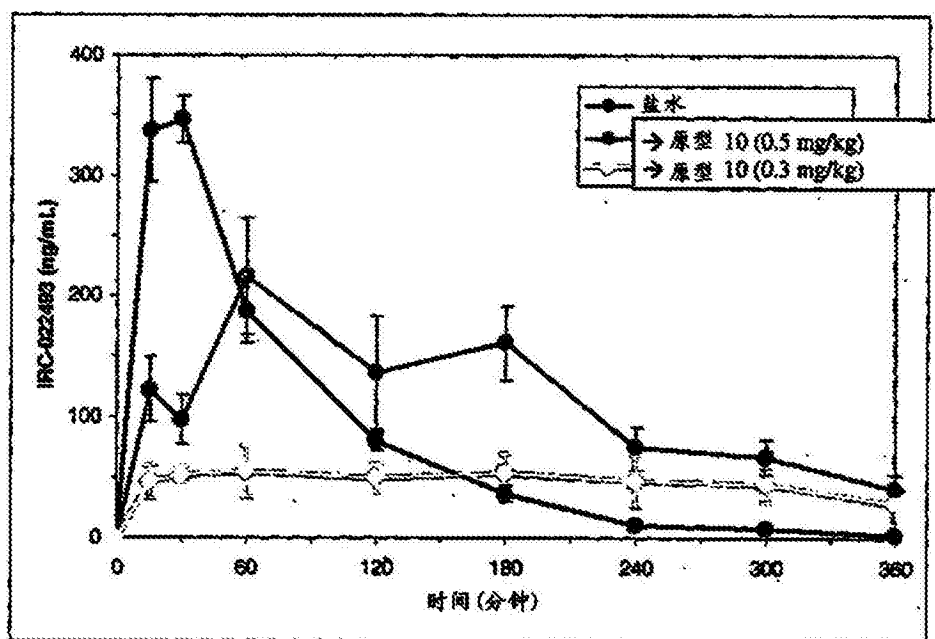


图 2