



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109310621 A

(43)申请公布日 2019.02.05

(21)申请号 201780027809.5

(22)申请日 2017.05.05

(30)优先权数据

62/332,842 2016.05.06 US

62/420,555 2016.11.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/031376 2017.05.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/193048 EN 2017.11.09

(71)申请人 伊格尔制药公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 峰-京·陈 史蒂芬·L·克里尔

拉马·阿布·什梅斯

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51)Int.Cl.

A61K 9/00(2006.01)

A61K 9/10(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 31/565(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

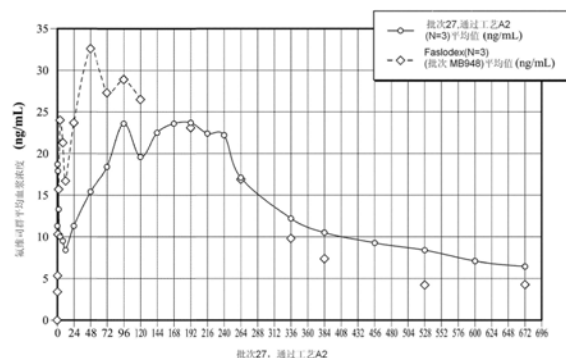
权利要求书13页 说明书58页 附图18页
按照条约第19条修改的权利要求书9页

(54)发明名称

氟维司群制剂和其使用方法

(57)摘要

本公开涉及适用于注射的包括氟维司群粒子悬浮液的氟维司群制剂。该制剂可以包含氟维司群粒子,所述氟维司群粒子具有小于约3微米,例如约1微米至约3微米的LD Dv(10);小于约35微米,例如约2微米至约35微米的LD Dv(50);和小于约120微米,例如约4微米至约120微米的LD Dv(90)。所述制剂可以包含这样的氟维司群粒子,所述氟维司群粒子具有小于约200微米,例如约10微米至约200微米的CE Dv(90);小于约60微米,例如约5微米至约60微米的CE Dv(50);和小于约25微米,例如约1微米至约25微米的CE Dv(10)。



1. 一种悬浮液,其包含氟维司群粒子和载体。
2. 根据权利要求1所述的悬浮液,其中所述氟维司群粒子具有约1-2微米的LD Dv (10)、约2-4微米的LD Dv (50) 和约6-9微米的LD Dv (90)。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的悬浮液,其中所述载体是非油载体。
4. 根据权利要求3所述的悬浮液,其中所述非油载体是水。
5. 根据权利要求3所述的悬浮液,其中所述非油载体是非水的。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的悬浮液,其中氟维司群的浓度为约100mg/mL。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的悬浮液,其中所述粒子具有约1微米至约3微米的LD Dv (10)、约2微米至约35微米的LD Dv (50) 和约4微米至约120微米的LD Dv (90)。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的悬浮液,其基本上不含油。
9. 一种悬浮液,其包含氟维司群和载体,其中所述氟维司群的浓度等于或大于约50mg/mL。
10. 根据权利要求9所述的悬浮液,其中氟维司群的浓度为约50mg/mL。
11. 根据权利要求9所述的悬浮液,其中氟维司群的浓度为约100mg/mL。
12. 根据权利要求9至11中任一项所述的悬浮液,其中所述载体是非油载体。
13. 根据权利要求12所述的悬浮液,其中所述非油载体是水。
14. 根据权利要求12所述的悬浮液,其中所述非油载体是非水的。
15. 根据权利要求9至14中任一项所述的悬浮液,其基本上不含油。
16. 一种药物组合物,其包含氟维司群粒子和非油载体。
17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述非油载体是水。
18. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述非油载体是非水的。
19. 根据权利要求16至18中任一项所述的药物组合物,其还包含至少一种选自表面活性剂、聚合物、交联聚合物、缓冲剂、电解质和非电解质的稳定剂。
20. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述稳定剂选自:聚环氧乙烷 (PEO)、PEO衍生物、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188、泊洛沙姆124、泊洛沙姆407、聚乙氧基化植物油、聚乙氧基化蓖麻油、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、卵磷脂、聚乙烯醇、人血清白蛋白,以及其混合物。
21. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述稳定剂选自:聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮K12、聚维酮K17、PLASDONE™ C-12聚维酮、PLASDONE™ C-17聚维酮、PLASDONE™ C-30聚维酮、聚乙二醇3350,以及其混合物。
22. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述稳定剂选自:氯化钠、氯化钙,以及其混合物。
23. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述稳定剂选自:右旋糖、丙三醇、甘露糖醇,以及其混合物。
24. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述稳定剂是交联聚合物。
25. 根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述交联聚合物是羧甲基纤维素钠。
26. 根据权利要求19至25中任一项所述的药物组合物,其还包含至少一种选自 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、无水 NaH_2PO_4 、柠檬酸钠、柠檬酸、Tris、氢氧化钠、HCl或其混合物的缓冲剂。

27. 根据权利要求16至26中任一项所述的药物组合物, 其还包含溶解的氟维司群。
28. 一种包含氟维司群粒子的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:
- 约1微米至约3微米的LD D_v (10);
 - 约2微米至约35微米的LD D_v (50); 和
 - 约4微米至约120微米的LD D_v (90)。
29. 根据权利要求28所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:
- 约1-2微米的LD D_v (10);
 - 约2-6微米的LD D_v (50); 和
 - 约7-15微米的LD D_v (90)。
30. 根据权利要求28或权利要求29所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有约12-14微米的LD D_v (90)。
31. 根据权利要求28或权利要求29所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有约9-11微米的LD D_v (90)。
32. 根据权利要求28或权利要求29所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有约6-9微米的LD D_v (90)。
33. 根据权利要求28或权利要求29所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有约6-8微米的LD D_v (90)。
34. 根据权利要求28或权利要求29所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有约7-8微米的LD D_v (90)。
35. 根据权利要求28或权利要求29所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:
- 约1-2微米的LD D_v (10);
 - 约2-4微米的LD D_v (50); 和
 - 约6-9微米的LD D_v (90)。
36. 根据权利要求28或权利要求29所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:
- 约2-3微米的LD D_v (10);
 - 约4-6微米的LD D_v (50); 和
 - 约12-14微米的LD D_v (90)。
37. 根据权利要求28至36中任一项所述的药物组合物, 其为悬浮液形式。
38. 根据权利要求37所述的药物组合物, 其中所述悬浮液是含水悬浮液。
39. 一种包含氟维司群的药物组合物, 其中所述氟维司群的浓度为约100mg/mL, 并且其中在施用于受试者后, 所述药物组合物的氟维司群的相对平均AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的90%置信区间(CI)分别在施用参考文献列出的氟维司群产品例如FASLODEX™后氟维司群的相对平均AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的80%至125%内。
40. 根据权利要求39所述的药物组合物, 其中所述参考文献列出的氟维司群产品包含浓度为约50mg/mL的氟维司群。

41. 根据权利要求39和40中任一项所述的药物组合物，
其中在施用于受试者后，氟维司群的相对平均C_{max}的90%置信区间(CI)在施用所述参考文献列出的氟维司群产品后氟维司群的相对平均C_{max}的40%至80%内。
42. 一种包含氟维司群的药物组合物，其中所述氟维司群的浓度为约100mg/mL，并且其中在第1天向受试者初次施用包含500mg氟维司群的所述药物组合物和在第15天向所述受试者再施用包含500mg氟维司群的所述药物组合物后提供：
在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC。
43. 根据权利要求42所述的药物组合物，其中所述药物组合物以约5mL的单次注射液的形式施用。
44. 根据权利要求42所述的药物组合物，其中所述药物组合物以两次约2.5mL注射液的形式施用。
45. 一种包含氟维司群粒子的药物组合物，其中所述氟维司群的浓度为约40mg/mL至约125mg/mL。
46. 根据权利要求45所述的药物组合物，其中所述氟维司群的至少约70%以氟维司群粒子的形式存在。
47. 根据权利要求45所述的药物组合物，其中所述氟维司群的至少约80%以氟维司群粒子的形式存在。
48. 根据权利要求45所述的药物组合物，其中所述氟维司群的至少约90%以氟维司群粒子的形式存在。
49. 根据权利要求45至48中任一项所述的药物组合物，其中所述氟维司群的不超过约20%被溶解。
50. 根据权利要求45至48中任一项所述的药物组合物，其中所述氟维司群的不超过约10%被溶解。
51. 根据权利要求45至48中任一项所述的药物组合物，其中所述氟维司群的不超过约5%被溶解。
52. 根据权利要求39至51中任一项所述的药物组合物，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：
约1微米至约3微米的LD D_v (10) ;
约2微米至约35微米的LD D_v (50) ; 和
约4微米至约120微米的LD D_v (90) 。
53. 根据权利要求39至51中任一项所述的药物组合物，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：
约1-2微米的LD D_v (10) ;
约2-4微米的LD D_v (50) ; 和
约6-9微米的LD D_v (90) 。
54. 根据权利要求39至51中任一项所述的药物组合物，其中所述氟维司群粒子具有约12-14微米的LD D_v (90) 。
55. 根据权利要求39至51中任一项所述的药物组合物，其中所述氟维司群粒子具有约9-11微米的LD D_v (90) 。

56. 根据权利要求39至51中任一项所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有约6-9微米的LD Dv (90)。

57. 根据权利要求39至51中任一项所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有约6-8微米的LD Dv (90)。

58. 根据权利要求39至51中任一项所述的药物组合物, 其中所述氟维司群粒子具有约7-8微米的LD Dv (90)。

59. 一种形成含水氟维司群悬浮液的方法, 所述方法包含:

- 将含水介质和至少一种稳定剂混合形成悬浮载体;
- 向所述悬浮载体添加一定量的氟维司群; 和
- 将所述氟维司群分散在所述悬浮载体中形成所述含水氟维司群悬浮液。

60. 根据权利要求59所述的方法, 所述方法还包含使所述含水氟维司群悬浮液均质化。

61. 根据权利要求59或权利要求60所述的方法, 所述方法还包含通过相分离所述悬浮液和去除所述上清液的一部分来浓缩所述氟维司群悬浮液。

62. 根据权利要求60或权利要求61所述的方法, 所述方法还包含:

向所述均质化的含水氟维司群悬浮液添加电解质; 和
将所述电解质混入所述悬浮液中。

63. 根据权利要求60或权利要求61所述的方法, 所述方法还包含:

向所述均质化含水氟维司群悬浮液添加非电解质; 和
将所述非电解质混入所述悬浮液中。

64. 根据权利要求59至63中任一项所述的方法, 其中所述至少一种稳定剂包含一种表面活性剂和一种聚合物。

65. 根据权利要求59至63中任一项所述的方法, 其中所述至少一种稳定剂包含一种表面活性剂和一种非电解质。

66. 根据权利要求59至65中任一项所述的方法, 其中使用高剪切混合进行所述分散步骤。

67. 根据权利要求60至66中任一项所述的方法, 其中使用高压均质化, 优选在约15,000psi至约45,000psi的压力下的高压均质化, 进行所述均质化。

68. 根据权利要求59至67中任一项所述的方法, 所述方法还包含干燥所述含水悬浮液以形成干燥的药物组合物。

69. 根据权利要求68所述的方法, 其还包含使用 γ 照射将所述干燥的药物组合物灭菌。

70. 根据权利要求68或权利要求69所述的方法, 所述方法还包含通过添加注射用水(WFI)、生理盐水(NS)和5%右旋糖水溶液(D5W)中的至少一种将所述干燥的药物组合物重构成第二含水悬浮液。

71. 一种根据权利要求59-70中任一项制备的含水氟维司群悬浮液。

72. 一种药物组合物, 其包含权利要求71所述的含水氟维司群悬浮液。

73. 根据权利要求72所述的药物组合物, 其包含具有以下一个或多个特征的氟维司群粒子:

约1微米至约3微米的LD Dv (10);

约2微米至约35微米的LD Dv (50); 和

约4微米至约120微米的LD Dv (90)。

74. 根据权利要求72所述的药物组合物,其包含具有以下一个或多个特征的氟维司群粒子:

约1-2微米的LD Dv (10);

约6-9微米的LD Dv (90);和

约2-4微米的LD Dv (50)。

75. 根据权利要求72所述的药物组合物,其包含具有以下一个或多个特征的氟维司群粒子:

约10微米至约200微米的CE Dv (90);

约5微米至约60微米的CE Dv (50);和

约1微米至约25微米的CE Dv (10)。

76. 根据权利要求72所述的药物组合物,其包含CE Dv (90)为约10微米至约200微米的氟维司群粒子。

77. 根据权利要求72所述的药物组合物,其包含CE Dv (50)为约5微米至约60微米的氟维司群粒子。

78. 根据权利要求72所述的药物组合物,其包含CE Dv (10)为约1微米至约25微米的氟维司群粒子。

79. 一种含水氟维司群悬浮液,其包含:

一定量的氟维司群;

约0.2mg/mL至约75mg/mL的一种或多种稳定剂;和

一定量的含水介质;

其中在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的相对平均AUC (0-t) 和AUC (0-∞) 的90%置信区间(CI) 分别在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的相对平均AUC (0-t) 和AUC (0-∞) 的80%至125%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用。

80. 根据权利要求79所述的含水氟维司群悬浮液,其中氟维司群的量为约500mg。

81. 根据权利要求79所述的含水氟维司群悬浮液,其中氟维司群的量为约450mg。

82. 根据权利要求79所述的含水氟维司群悬浮液,其中氟维司群的量为约400mg。

83. 根据权利要求79所述的含水氟维司群悬浮液,其中氟维司群的量为约350mg。

84. 根据权利要求79所述的含水氟维司群悬浮液,其中氟维司群的量为约300mg。

85. 根据权利要求79所述的含水氟维司群悬浮液,其中氟维司群的量为约250mg。

86. 根据权利要求80至85中任一项所述的含水氟维司群悬浮液,其中所述悬浮液的体积为约3.0至约5.0mL。

87. 根据权利要求80至85中任一项所述的含水氟维司群悬浮液,其中所述悬浮液的体积为约3.5至约4.5mL。

88. 根据权利要求80至85中任一项所述的含水氟维司群悬浮液,其中所述悬浮液的体积为约4.0mL。

89. 根据权利要求79至88中任一项所述的含水氟维司群悬浮液,其中所述一种或多种稳定剂选自:表面活性剂、聚合物、交联聚合物、缓冲剂、电解质和非电解质。

90. 根据权利要求79至88中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述一种或多种稳定剂选自: 聚环氧乙烷 (PEO)、PEO衍生物、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188、泊洛沙姆124、泊洛沙姆407、聚乙氧基化植物油、聚乙氧基化蓖麻油、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、卵磷脂、聚乙烯醇、人血清白蛋白, 以及其混合物。

91. 根据权利要求79至88中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述一种或多种稳定剂选自: 聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮K12、聚维酮K17、PLASDONE™ C-12聚维酮、PLASDONE™ C-17聚维酮、PLASDONE™ C-30聚维酮、聚乙二醇3350, 以及其混合物。

92. 根据权利要求79至88中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述一种或多种稳定剂选自: 氯化钠、氯化钙, 以及其混合物。

93. 根据权利要求79至88中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述一种或多种稳定剂选自: 右旋糖、丙三醇、甘露糖醇, 以及其混合物。

94. 根据权利要求79至88中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述一种或多种稳定剂包含交联聚合物。

95. 根据权利要求94所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述交联聚合物是羧甲基纤维素钠。

96. 根据权利要求79至95中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其还包含至少一种选自 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、无水 NaH_2PO_4 、柠檬酸钠、柠檬酸、Tris、氢氧化钠、HCl或其混合物的缓冲剂。

97. 根据权利要求79至96中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约1微米至约3微米的LD Dv (10);

约2微米至约35微米的LD Dv (50); 和

约4微米至约120微米的LD Dv (90)。

98. 根据权利要求79至96中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约1-2微米的LD Dv (10);

约2-4微米的LD Dv (50); 和

约6-9微米的LD Dv (90)。

99. 根据权利要求79至96中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约4-10微米的CE Dv (10)、

约10-35微米的CE Dv (50) 和

约35-110微米的CE Dv (90)。

100. 根据权利要求79至96中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约4-8微米的CE Dv (10)、

约10-25微米的CE Dv (50) 和

约25-60微米的CE Dv (90)。

101. 根据权利要求79至96中任一项所述的含水氟维司群悬浮液, 其中所述氟维司群粒

子具有以下一个或多个特征：

约4-8微米的CE Dv (10)、

约10-20微米的CE Dv (50) 和

约20-35微米的CE Dv (90)。

102. 根据权利要求79至93和97至101中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中：

所述悬浮液包含约56mg/mL至约59mg/mL的一种或多种稳定剂；并且

所述一种或多种稳定剂包含：

约1.0mg/mL至约4.0mg/mL的一种或多种聚乙烯吡咯烷酮；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇。

103. 根据权利要求79至93和97至101中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中：

所述悬浮液包含约56.6mg/mL至约57.4mg/mL的一种或多种稳定剂；并且

所述一种或多种稳定剂包含：

约1.6mg/mL至约2.4mg/mL的一种或多种聚乙烯吡咯烷酮；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇。

104. 根据权利要求79至93和97至101中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中所述悬浮液包含：

约1.6mg/mL至约2.4mg/mL的PLASDONE™ C-12聚维酮、聚维酮K12或其组合；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇。

105. 根据权利要求79至93和97至101中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中所述悬浮液包含：

约100mg/mL氟维司群；

约1.6mg/mL的PLASDONE™ C-12聚维酮、聚维酮K12或其组合；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇。

106. 根据权利要求79至93和97至101中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中所述悬浮液包含：

约100mg/mL氟维司群；

约2.4mg/mL的PLASDONE™ C-12聚维酮、聚维酮K12或其组合；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇。

107. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物，其中在所述初次施用后，所述再施用提供了：

在10.04-12.55ng/mL氟维司群范围内的C_{max}和在9,120-14,250ng·hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在12.55-15.06ng/mL氟维司群范围内的C_{max}和在9,120-14,250ng·hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在15.06-17.57ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者;或

在17.57-20.08ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

108. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中在所述初次施用后,所述再施用提供了:

在10.04-12.55ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

109. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中在所述初次施用后,所述再施用提供了:

在12.55-15.06ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

110. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中在所述初次施用后,所述再施用提供了:

在15.06-17.57ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

111. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中在所述初次施用后,所述再施用提供了:

在17.57-20.08ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

112. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中在所述初次施用后,所述再施用提供了:

在10.04-11.295ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

113. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中在所述初次施用后,所述再施用提供了:

在11.295-12.55ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

114. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中在所述初次施用后,所述再施用提供了:

在12.55-13.805ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

115. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中在所述初次施用后,所述再施用提供了:

在13.805-15.06ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

116. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物,其中在所述初次施用后,所述再施用提供了:

在15.06-16.315ng/mL氟维司群范围内的 $C_{\max}$ 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范

围内的AUC两者。

117. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物, 其中在所述初次施用后, 所述再施用提供了:

在16.315-17.57ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

118. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物, 其中在所述初次施用后, 所述再施用提供了:

在17.57-18.825ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

119. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物, 其中在所述初次施用后, 所述再施用提供了:

在18.825-20.08ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

120. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物, 其中在所述初次施用后, 所述再施用提供了:

在15.06-18.825ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

121. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物, 其中在所述初次施用后, 所述再施用提供了:

在12.55-18.825ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

122. 根据权利要求42至58中任一项所述的药物组合物, 其中在所述初次施用后, 所述再施用提供了:

在10.04-15.06ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

123. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约35微米至约110微米的 $CE\ D_v(90)$;

约10微米至约35微米的 $CE\ D_v(50)$; 和

约4微米至约10微米的 $CE\ D_v(10)$ 。

124. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液, 其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约25微米至约60微米的 $CE\ D_v(90)$;

约10微米至约25微米的 $CE\ D_v(50)$; 和

约4微米至约8微米的 $CE\ D_v(10)$ 。

125. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液, 其

中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约20微米至约35微米的CE D_v (90) ；
约10微米至约20微米的CE D_v (50) ；和
约4微米至约8微米的CE D_v (10) 。

126. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约30微米至约100微米的CE D_v (90) ；
约10微米至约50微米的CE D_v (50) ；和
约4微米至约10微米的CE D_v (10) 。

127. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约50微米至约100微米的CE D_v (90) ；
约20微米至约50微米的CE D_v (50) ；和
约6微米至约8微米的CE D_v (10) 。

128. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约50微米至约75微米的CE D_v (90) ；
约30微米至约40微米的CE D_v (50) ；和
约8微米至约10微米的CE D_v (10) 。

129. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约20微米至约60微米的CE D_v (90) ；
约9微米至约20微米的CE D_v (50) ；和
约3微米至约7微米的CE D_v (10) 。

130. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约20微米至约50微米的CE D_v (90) ；
约9微米至约20微米的CE D_v (50) ；和
约3微米至约7微米的CE D_v (10) 。

131. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约20微米至约45微米的CE D_v (90) ；
约9微米至约20微米的CE D_v (50) ；和

约3微米至约7微米的CE D_v (10)。

132. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液,其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约20微米至约40微米的CE D_v (90);

约9微米至约15微米的CE D_v (50); 和

约3微米至约7微米的CE D_v (10)。

133. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液,其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约20微米至约35微米的CE D_v (90);

约9微米至约15微米的CE D_v (50); 和

约3微米至约7微米的CE D_v (10)。

134. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液,其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约20微米至约45微米的CE D_v (90);

约9微米至约15微米的CE D_v (50); 和

约3微米至约7微米的CE D_v (10)。

135. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液,其中所述氟维司群粒子具有:

约10微米至约200微米的CE D_v (90)。

136. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液,其中所述氟维司群粒子具有:

约5微米至约60微米的CE D_v (50)。

137. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液,其中所述氟维司群粒子具有:

约1微米至约25微米的CE D_v (10)。

138. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液,其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约10微米至约200微米的CE D_v (90);

约5微米至约60微米的CE D_v (50); 和

约1微米至约25微米的CE D_v (10)。

139. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液,其

中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约10微米至约200微米的CE D_v (90) ;和

约5微米至约60微米的CE D_v (50) 。

140. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约5微米至约60微米的CE D_v (50) ;和

约1微米至约25微米的CE D_v (10) 。

141. 根据权利要求16至45和107至122中任一项所述的药物组合物、根据权利要求79至98中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至15中任一项所述的悬浮液，其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约10微米至约200微米的CE D_v (90) ;和

约1微米至约25微米的CE D_v (10) 。

142. 根据权利要求79至106中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中：

其中在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后，氟维司群的相对平均C_{max}的90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的相对平均C_{max}的40%至80%内，该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用。

143. 根据权利要求79至106中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中：

其中在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后，氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的60%至80%内，该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用。

144. 根据权利要求79至106中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中：

其中在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后，氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的50%至75%内，该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用。

145. 根据权利要求79至106中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中：

其中在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后，氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的40%至50%内，该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用。

146. 根据权利要求79至106中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中：

其中在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后，氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的50%至60%内，该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用。

147. 根据权利要求79至106中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中：

其中在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后，氟维司

群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的60%至70%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用。

148. 根据权利要求79至106中任一项所述的含水氟维司群悬浮液,其中:

其中在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的70%至80%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用。

149. 一种治疗患有乳癌的受试者的方法,所述方法包含向所述受试者施用:

根据权利要求1至15和123至141中任一项所述的悬浮液;

根据权利要求16至58、权利要求72至78和权利要求107至141中任一项所述的药物组合
物;或

根据权利要求79至106和123至148中任一项所述的含水氟维司群悬浮液。

150. 根据权利要求150所述的方法,其中所述悬浮液、药物组合物或含水氟维司群悬浮液包含约50mg/mL氟维司群。

151. 根据权利要求150所述的方法,其中所述悬浮液、药物组合物或含水氟维司群悬浮液包含约100mg/mL氟维司群。

152. 根据权利要求150所述的方法,其中将所述悬浮液、药物组合物或含水氟维司群悬浮液与一种或多种其它治疗剂组合施用。

153. 根据权利要求152所述的方法,其中所述一种或多种其它治疗剂包含帕博西尼。

154. 根据权利要求149至153中任一项所述的方法,其中所述乳癌是激素受体(HR)阳性乳癌。

155. 根据权利要求149至154中任一项所述的方法,其中所述受试者是抗雌激素疗法后疾病进展的绝经后人类妇女。

156. 根据权利要求149至153中任一项所述的方法,其中所述乳癌是HR阳性人类表皮生长因子受体2(HER2)阴性的晚期或转移性乳癌。

157. 根据权利要求149至153和权利要求156中任一项所述的方法,其中所述受试者是内分泌疗法后疾病进展的人类妇女。

氟维司群制剂和其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

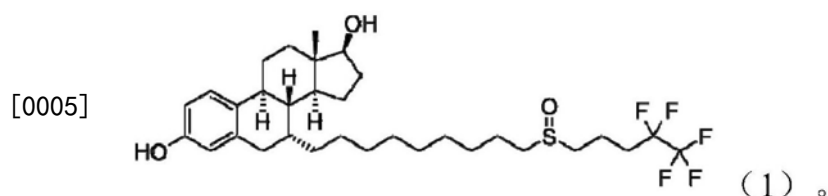
[0002] 本申请要求2016年5月6日提交的美国临时申请号62/332,842和2016年11月10日提交的美国临时申请号62/420,555的权益,所述申请的全部内容通过引用并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开涉及含氟维司群(fulvestrant)制剂和其在治疗疾病中的使用方法。

背景技术

[0004] 氟维司群或7-(9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚磺酰基)壬基)雌-1,3,5(10)-三烯-3,17-二醇具有式(1)的结构:



[0006] 氟维司群是一种选择性雌激素受体降解剂(SERD),其被开处方用于抗雌激素疗法后疾病进展的绝经后妇女的激素受体阳性转移性乳癌的治疗。

[0007] 与其它类固醇样化合物一样,氟维司群具有使氟维司群药物组合物难以制备的物理特性。即使在与其它类固醇化合物相比时,氟维司群也是一种特别亲脂的分子,并且其水溶性极低。

[0008] 由于氟维司群的不良的溶解性和口服生物利用度,所以目前通过肌肉内注射油基氟维司群制剂来施用。目前氟维司群的市售制剂FASLODEX™以500mg给予,并且需要肌肉内施用两次50mg/mL氟维司群制剂的5mL注射液。每个5mL注射液含有10w/v%乙醇、10w/v%苯甲醇和15w/v%苯甲酸苯甲酯作为共溶剂,并用蓖麻油作为另一种共溶剂和释放速率调节剂补充至100w/v%。由于使用粘性油基载体来溶解氟维司群,所以施用该制剂缓慢(每次注射1-2分钟)并且疼痛。FASLODEX™标签上增加了关于注射疼痛、坐骨神经痛、神经性疼痛和外周神经病的警告。

[0009] 先前已经报道过(AstraZeneca的US 6,774,122)肌肉内注射含水悬浮液形式的氟维司群不适用。这些悬浮液由于存在固体粒子形式的氟维司群而在注射部位引起广泛的局部组织刺激以及产生不良的释放曲线。此外,据报道氟维司群释放速率在临床上不显著。

[0010] 需要具有改善的剂量给药特性的氟维司群制剂。本公开涉及这些和其它重要的需求。

发明内容

[0011] 本公开提供包含氟维司群粒子的制剂。本公开还提供了氟维司群悬浮液,优选氟维司群浓度等于或大于约50mg/mL的氟维司群悬浮液。本公开还提供了包含氟维司群粒子和非油载体的制剂。本公开的一些方面涉及包含LD_{Dv}(90)大于或等于约7微米的氟维司群

粒子的药物组合物。本公开的其它方面涉及包含氟维司群粒子的药物组合物,所述氟维司群粒子的CE Dv (90) 小于约200微米,例如约10微米至约200微米,CE Dv (50) 小于约60微米,例如约5微米至约60微米,并且CE Dv (10) 小于25微米,例如约1微米至约25微米。本公开的其它方面涉及包含浓度为约100mg/mL的氟维司群的药物组合物,其中向受试者施用后,本公开药物组合物的相对平均AUC_(0-t)、相对平均AUC_(0-∞)或两者的90%置信区间(CI) 分别在参考文献列出的氟维司群产品的相对平均AUC_(0-t)和相对平均AUC_(0-∞)的80%至125%内。本公开的其它方面涉及具有约100mg/mL的浓度和特定药代动力学曲线的氟维司群制剂。在其它方面,本公开涉及包含氟维司群粒子的药物组合物,其中氟维司群浓度为约40至125mg/mL。

[0012] 本发明还描述了制备和使用本文所述产品的方法。

附图说明

[0013] 当结合附图阅读时,将进一步理解摘要以下详细描述。出于说明本公开的目的,图式中显示了本公开的示例性实施方式;然而,本公开不限于所公开的特定方法、组合物和装置。在图式中:

[0014] 图1A描绘了向犬科动物施用市售氟维司群制剂(FASLODEX™)和本公开的一些示例性氟维司群制剂的药代动力学数据;

[0015] 图1B描绘了向犬科动物施用市售氟维司群制剂(FASLODEX™)和本公开的一些示例性氟维司群制剂的药代动力学数据;

[0016] 图2A描绘了向犬科动物施用市售氟维司群制剂(FASLODEX™)和本公开的一些示例性氟维司群制剂的药代动力学数据;

[0017] 图2B描绘了向犬科动物施用市售氟维司群制剂(FASLODEX™)和本公开的一些示例性氟维司群制剂的药代动力学数据;

[0018] 图2C描绘了向犬科动物施用市售氟维司群制剂(FASLODEX™)和本公开的一些示例性氟维司群制剂的药代动力学数据;

[0019] 图3描绘了向犬科动物施用市售氟维司群制剂(FASLODEX™)和本公开的一些示例性氟维司群制剂的药代动力学数据;

[0020] 图4描绘了制备本公开的氟维司群悬浮液的示例性方法的方面;

[0021] 图5描绘了制备本公开的氟维司群悬浮液的示例性方法的方面;

[0022] 图6描绘了制备本公开的氟维司群悬浮液的示例性方法的方面;

[0023] 图7描绘了制备本公开的氟维司群悬浮液的示例性方法的方面;

[0024] 图8描绘了制备本公开的氟维司群悬浮液的示例性方法的方面;

[0025] 图9描绘了制备本公开的氟维司群悬浮液的示例性方法的方面;

[0026] 图10描绘了制备本公开的氟维司群悬浮液的示例性方法的方面;

[0027] 图11描绘了制备本公开的氟维司群悬浮液的示例性方法的方面;

[0028] 图12描绘了制备本公开的氟维司群悬浮液的示例性方法的方面;

[0029] 图13描绘了向犬科动物施用市售氟维司群制剂(FASLODEX™)和本公开的一些示例性氟维司群制剂的药代动力学数据;

[0030] 图14描绘了向犬科动物施用市售氟维司群制剂(FASLODEX™)和本公开的一些示例

性氟维司群制剂的药代动力学数据;并且

[0031] 图15描绘了制备本公开的一些示例性氟维司群制剂的方法的方面的示意图。

[0032] 图式中的所有标注和注释都并入本说明书中,如同在本文中完全阐述一样。

具体实施方式

[0033] 可以通过参考以下详细描述更容易地理解本公开,该详细描述结合作为本公开的一部分的附图和实施例进行。应理解,本公开不限于本文描述和/或显示的特定装置、方法、应用、条件或参数,并且本文中使用的术语仅出于仅以实例方式描述特定实施方式的目的,并不欲限制要求保护的本公开。

[0034] 如在包括权利要求书的说明书中所使用,除非上下文另外明确规定,否则不带具体数量的单数形式包括复数形式,并且提到特定数值至少包括该特定值。

[0035] 当表达值的范围时,另一个实施方式包括一个特定值和/或到另一个特定值。所有范围都包括端点在内并且可组合。此外,提到范围中的所述值包括该范围内的每一个值。当通过使用在前的“约”将值表示为近似值时,应理解该特定值形成另一个实施方式。本文在提到如量、持续时间等的可测量值时使用的术语“约”旨在涵盖该值的合理变化,如与指定值相差 $\pm 10\%$ 。例如,措辞“约50%”可以包括 ± 50 的10%,或45%至55%。

[0036] 应理解,为了清楚起见,本文在单独的实施方式的上下文中描述的本公开的某些特征也可以在单个实施方式中组合提供。相反地,为简洁起见,在单个实施方式的上下文中描述的本公开的各种特征也可以分别提供或以任何子组合形式提供。

[0037] 术语

[0038] 如本文所用,无论是单独使用还是与其它术语结合使用,应理解措辞“治疗方法”可以与措辞“用于治疗”特定疾病互换使用。

[0039] 如本文所用,无论是单独使用还是与其它术语结合使用,“药学上可接受”指示指定实体,例如药学上可接受的赋形剂通常与制剂中的其它成分在化学上和/或物理上相容,和/或通常在生理学上与其接受者相容。

[0040] 如本文所用,“药物组合物”是指如本文所述的适用于向受试者施用的制剂,所述制剂包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。应理解,术语“药物组合物”涵盖(a)悬浮液和(b)已经通过蒸发或升华干燥以使得一种或多种溶剂已被部分或完全去除的悬浮液,包括(但不限于)冻干饼。

[0041] 如本文所用,无论是单独使用还是与其它术语结合使用,“受试者”、“个体”和“患者”是指哺乳动物,包括人类。术语人类是指并且包括人类儿童、青少年或成人。

[0042] 如本文所用,无论是单独使用还是与其它术语结合使用,“治疗”是指并且包括改善、减轻和/或治疗性用途和结果或其任何组合。在其它实施方式中,可以预防性地使用本文所述的方法。应理解,“预防”或预防性用途或结果既不是指也不要求绝对或完全预防(即100%预防性或保护性用途或结果)。如本文所用,预防或预防性用途或结果是指如下用途和结果,其中施用化合物或制剂减少或降低了本文所述的特定病况、症状、病症或疾病的严重性;减少或降低了经历本文所述的特定病况、症状、病症或疾病的可能性;或延迟了本文所述的特定病况、症状、病症或疾病的发作或复发(再发生);或者前述作用的任何组合。

[0043] 如本文所用,无论是单独使用或结合其它术语使用,“治疗”和“治疗有效量”是指

化合物或制剂的如下量,其 (a) 治疗了本文所述的特定病况、症状、病症或疾病; (b) 减少、改善或消除了本文所述的特定病况、病症或疾病的一种或多种症状; (c) 延迟了本文所述的特定病况、症状、病症或疾病的发作或复发(再发生)。应理解,术语“治疗”和“治疗有效性”涵盖上述作用(a)-(c)中的任一种,单独或与其它(a)-(c)中的任一种组合。

[0044] 如本文所用,无论是单独使用还是与其它术语结合使用,“治疗剂”是指包括在制剂中的适用于治疗疾病、病况或病症或合并症(即与乳癌同时存在的疾病、病况或病症)并且不是氟维司群的任何物质。

[0045] 如本文所用,无论是单独使用还是与其它术语结合使用,“悬浮液”是指分散在液体载体中的固体粒子。

[0046] 如本文所用,无论是单独使用还是与其它术语结合使用,“制剂”是指各组分的混合物。术语“制剂”涵盖药物组合物和悬浮液以及已经干燥以使得一种或多种溶剂已被部分或完全去除的悬浮液(例如冻干饼)。

[0047] 如本文所用,“D_v(10)”、“D_v(50)”和“D_v(90)”被定义为体积加权的粒子直径,其中在测量时分别有累积10v/v%、50v/v%或90v/v%的粒子具有相等或较小的直径。例如,如果粒子群的D_v(50)为约25微米,则50%体积的粒子具有小于或等于约25微米的直径。

[0048] 如本文所用,“D_n(10)”、“D_n(50)”和“D_n(90)”被定义为数量加权的粒子直径,其中在测量时分别有累积10%、50%或90%的粒子具有相等或较小的直径。例如,如果粒子群的D_n(50)为约25微米,则50%数量的粒子具有小于或等于约25微米的直径。

[0049] 粒度和粒度分布可以通过激光衍射测量来测定。通过激光衍射法进行粒度分析在本领域中是已知的,并且由ISO 13320:2009(E),“粒度分析-激光衍射法(Particle size analysis-Laser diffraction methods)”,国际标准化组织(International Organization for Standardization)更全面地解释,该文献通过全文引用并入本文中以用于所有目的。将通过激光衍射测定的粒度表示为与通过光散射的米氏理论(Mie theory)所测定的粒子体积具有相等体积的球的直径。表1-7和23-27以及图4-12提供了本发明的一些示例性实施方式的激光衍射粒度和粒度分布(“PSD”)数据,其中如所示在制备方法期间、在配制当天(“第0天”)和配制后的各种后续日期进行测量。测量以“原样”和“经过超声波处理”的形式进行。“经过超声波处理”的样品的数据指示测量样品经受超声波处理以分散附聚物并提供稳定的重复测量,如ISO 13320:2009(E)中更全面地描述。通过激光衍射测量的值如图式和表格中指示,或在本文中用“激光衍射D_v(##)”、“LD D_v(##)”、“激光衍射直径”或“LD直径”表示。

[0050] 粒度和粒度分布还可以通过显微术图像捕获和分析来确定。显微术图像捕获和分析捕获3D粒子的二维(2D)图像,并从2D图像计算各种尺寸和形状参数。将通过显微术图像捕获和分析确定的粒度表示为与粒子的2D图像具有相等面积的圆的直径,该直径在本文中称为圆等效直径或“CE”直径。通过显微术图像捕获和分析进行的粒度分析在本领域中是已知的,并且由ISO 13322-1:2014,“粒度分析-图像分析方法-第1部分:静态图像分析方法(Particle size analysis--Image analysis methods--Part 1:Static image analysis methods)”,国际标准化组织更全面地解释,该文献通过全文引用并入本文中以用于所有目的。通过显微术图像捕获和分析测量的值在本文中用“圆等效直径”、“CE直径”、“圆等效D_v(##)”、“CE D_v(##)”或“CE D_n(##)”表示。表41-50提供了本发明的一些示例性实施方式的

显微术图像捕获和分析粒度和粒度分布数据,其中如所示在制备方法期间、在形成初始悬浮液之后或在冻干和重构之后获取测量样品。

[0051] A. 制剂

[0052] 包含氟维司群粒子和载体的悬浮液

[0053] 在特定实施方式中,本发明涉及包含氟维司群粒子和载体的悬浮液。氟维司群粒子可以具有如本文其它地方更全面地描述的不同的粒度分布。如本文所用,“载体”是悬浮介质,优选药学上可接受的悬浮介质。在某些实施方式中,载体是非油载体。如本文所用,“油”是不能与水混溶或与水具有低混溶性的非极性物质。蓖麻油是油的一个实例。在本发明的其它实施方式中,载体包含水,即是含水的。如本文所用,“含水”载体是包含至少约50w/w%水的载体。在一些实施方式中,含水载体包含至少约60w/w%、至少约70w/w%、至少约80w/w%、至少约85w/w%、至少约90w/w%、至少约95w/w%、至少约96w/w%、至少约97w/w%、至少约98w/w%或至少约99w/w%的水。在本发明的某些实施方式中,载体是水。在本发明的其它实施方式中,载体是一个非水介质。在一些实施方式中,载体包含单一悬浮介质。在其它实施方式中,载体包含两种或更多种悬浮介质的混合物,所述悬浮介质可以是含水或非水的。在本发明的其它实施方式中,载体包含水和非水溶剂两者。在本发明的特定实施方式中,悬浮液基本上不含油。如本文所用,“基本上不含油”的悬浮液是包含载体的悬浮液,所述载体包含至多约10w/w%的油。在一些优选实施方式中,基本上不含油的悬浮液包含载体,所述载体包含少于约5w/w%的油、少于约2w/w%的油、少于约1w/w%的油、少于约0.5w/w%的油、少于约0.1w/w%的油,或基本上不含油的悬浮液包含不含油的载体。

[0054] 本发明的氟维司群悬浮液可以具有在载体中以约40mg/mL至约125mg/mL的浓度存在的氟维司群。氟维司群悬浮液中存在的氟维司群可以具有如本文其它地方更全面地描述的不同的粒度分布。在本发明的特定实施方式中,氟维司群以等于或大于约40mg/mL的浓度存在。在其它实施方式中,氟维司群以约40至约75mg/mL的浓度存在。在其它实施方式中,氟维司群以约75mg/mL至约125mg/mL的浓度存在。在其它实施方式中,氟维司群以约40mg/mL、约45mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL或约75mg/mL的浓度存在。

[0055] 在某些实施方式中,氟维司群以等于或大于约75mg/mL的浓度存在于悬浮液中。在其它实施方式中,氟维司群以约75至约125mg/mL的浓度存在于悬浮液中。在特定实施方式中,氟维司群以约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL或约125mg/mL的浓度存在于悬浮液中。在其它实施方式中,氟维司群以约75mg/mL至约95mg/mL、约80mg/mL至约100mg/mL、约90mg/mL至约110mg/mL、约95mg/mL至约105mg/mL、约95mg/mL至约115mg/mL、约100mg/mL至约110mg/mL、约110mg/mL至约125mg/mL的浓度存在于悬浮液中,所述范围包括其间所有范围和子范围。

[0056] 包含氟维司群的药物组合物

[0057] 本公开的其它实施方式包括包含氟维司群的药物组合物。这些药物组合物可以通过将如本文所述的氟维司群与一种或多种其它赋形剂,优选药学上可接受的赋形剂组合来制备。

[0058] 在某些实施方式中,药物组合物还可以包含一种稳定剂,或一种或多种稳定剂,或两种或更多种稳定剂。在本发明的其它实施方式中,稳定剂选自表面活性剂、聚合物、交联

聚合物、缓冲剂、电解质和非电解质。在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含两种或更多种选自表面活性剂、聚合物、交联聚合物、缓冲剂、电解质和非电解质的稳定剂的组合。

[0059] 在本发明的某些实施方式中,包含氟维司群的药物组合物包含约0.2mg/mL至约75mg/mL以及其间所有范围和子范围的一种或多种稳定剂。在本发明的特定实施方式中,药物组合物包含约0.2至0.7mg/mL、0.5至1mg/mL、1至5mg/mL、2至8mg/mL、5至6mg/mL、5至10mg/mL、8至12mg/mL、10至15mg/mL、15至20mg/mL、20至30mg/mL、30至40mg/mL、40至50mg/mL、45至55mg/mL、50至60mg/mL或60至75mg/mL以及其间所有范围和子范围的一种或多种稳定剂。在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约0.2mg/mL、0.5mg/mL、1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL、5mg/mL、5.5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、8mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、12mg/mL、15mg/mL、17mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、70mg/mL或约75mg/mL的一种或多种稳定剂。

[0060] 在本发明的其它实施方式中,稳定剂是表面活性剂。例如,稳定剂可以是但不限于聚环氧乙烷(PEO)、PEO衍生物、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆(poloxamer) 188(包括但不限于由巴斯夫公司(BASF Corp.) (美国密歇根州怀恩多特市(Wyandotte, MI, USA))销售的**PLURONIC®F-68**泊洛沙姆)、泊洛沙姆124(包括但不限于由巴斯夫公司(美国密歇根州怀恩多特市)销售的**PLURONIC®L44**泊洛沙姆)、泊洛沙姆407(包括但不限于由巴斯夫公司(美国密歇根州怀恩多特市)销售的**PLURONIC®F127**泊洛沙姆)、聚乙氧基化植物油、聚乙氧基化蓖麻油(包括但不限于**KOLLIPHOR®EL**,以前称为**CREMOPHOR®EL**,由巴斯夫公司(美国密歇根州怀恩多特市)销售)、脱水山梨糖醇棕榈酸酯(包括但不限于禾大国际公司(Croda International Plc)销售的SPAN™40)、卵磷脂、聚乙烯醇(“PVA”)、人血清白蛋白,以及其混合物。

[0061] 在本发明的特定实施方式中,稳定剂是聚合物。例如,稳定剂可以是但不限于聚乙烯吡咯烷酮(“PVP”) (如但不限于聚维酮K12、聚维酮K17、PLASDONE™ C-12聚维酮、PLASDONE™ C-17聚维酮、PLASDONE™ C-30聚维酮,和其混合物)、聚乙二醇3350,以及其混合物。

[0062] 在本发明的其它实施方式中,稳定剂是电解质,即在水溶液中解离成阴离子和阳离子的盐。例如,稳定剂可以是但不限于氯化钠、氯化钙以及其混合物。

[0063] 在本发明的其它实施方式中,稳定剂是非电解质,即是非离子。例如,稳定剂可以是但不限于右旋糖、丙三醇(也被称为甘油)、甘露糖醇或其混合物。

[0064] 在本发明的其它实施方式中,稳定剂是交联聚合物。例如,稳定剂可以是但不限于羧甲基纤维素钠(CMC)。在本发明的一些实施方式中,稳定剂是CMC 7LF、CMC 7MF、CMC 7HF或其混合物。

[0065] 在本发明的其它实施方式中,稳定剂是缓冲剂,例如 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、无水 NaH_2PO_4 、柠檬酸钠、柠檬酸、Tris、氢氧化钠、HCl或其混合物。

[0066] 在本发明的其它实施方式中,可以使用非电解质稳定剂与电解质稳定剂的组合。在一些实施方式中,稳定剂的组合可以包含两种或更多种非电解质稳定剂。在其它实施方式中,稳定剂的组合可以包含两种或更多种电解质稳定剂。在其它实施方式中,稳定剂的组合可以包含一种或多种非电解质稳定剂和一种或多种电解质稳定剂。在其它实施方式中,稳定剂的组合可以包含甘露糖醇、右旋糖和氯化钠中的两种或更多种。

[0067] 在本发明的某些实施方式中,可以使用表面活性剂稳定剂与聚合物稳定剂的组合。在一些实施方式中,稳定剂的组合可以包含两种或更多种表面活性剂稳定剂。在其它实施方式中,稳定剂的组合可以包含两种或更多种聚合物稳定剂。在其它实施方式中,稳定剂的组合可以包含一种或多种表面活性剂稳定剂和一种或多种聚合物稳定剂。在其它实施方式中,稳定剂的组合可以包含聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20和泊洛沙姆188中的两种或更多种。在其它实施方式中,稳定剂的组合可以包含聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20和泊洛沙姆188中的一种或多种以及聚维酮K12、聚维酮K17、PLASDONE™ C-12聚维酮、PLASDONE™ C-17聚维酮、PLASDONE™ C-30聚维酮和聚乙二醇3350中的一种或多种。在其它实施方式中,稳定剂的组合可以包含聚山梨醇酯80以及PLASDONE™ C-12聚维酮和聚维酮K12中的一种或多种。

[0068] 在某些实施方式中,包含氟维司群的药物组合物包含CMC(羧甲基纤维素钠)。在一些实施方式中,制备CMC并且在制备方法(在本文其它地方更全面地描述)期间在与氟维司群组合之前热灭菌。在本发明的其它实施方式中,CMC溶液的粘度可以通过施加的加热的程度来调节,这使得可以形成具有相同构成但具有不同粘度值的多种氟维司群药物组合物。这些不同的粘度值可以影响氟维司群药物组合物的物理稳定性和当施用到受试者后的药代动力学特征。在一些实施方式中,包含CMC的氟维司群药物组合物可以分两个或更多个部分制备,其中每个部分包含不同量的CMC。在其它实施方式中,一个或多个这些部分可以是不含任何CMC的悬浮液。在其它实施方式中,可以以适当比率混合所述部分来获得所要的药物组合物。

[0069] 在本发明的某些实施方式中,包含氟维司群和一种或多种稳定剂的呈液体悬浮液形式的药物组合物可以表现出不同的沉降性能以在储存时形成絮凝或饼状悬浮液。在本发明的一些实施方式中,储存之后,包含氟维司群的呈液体悬浮液形式的药物组合物可以再分散成均匀悬浮液,在再分散后,其具有可接受的粒度分布。制备本文所述的示例性液体悬浮液制剂并且测试沉降和再分散。在室温下储存3个月的时间之后,测试制剂表现出不同的沉降性能,但所有制剂都可再分散成可接受的均匀悬浮液。

[0070] 在本发明的某些实施方式中,包含氟维司群的药物组合物的pH为约3-10,例如约3、4、5、6、7、8、9或约10。在本发明的其它实施方式中,药物组合物的pH为约5-8。在本发明的其它实施方式中,药物组合物的pH为约6-8。在本发明的其它实施方式中,药物组合物的pH为约3-7。在本发明的某些实施方式中,药物组合物的pH为约6.0至8.0。在本发明的特定实施方式中,药物组合物的pH为约6.0至7.0、6.5至7.0、6.5至7.5、6.7至7.2、7.0至7.2、7.0至7.5或7.0至8.0。在本发明的其它实施方式中,药物组合物的pH为约7.0。

[0071] 在本发明的特定实施方式中,药物组合物还包含一种或多种缓冲剂,即当被添加到药物组合物中时产生抵抗pH变化或引起pH变化的药物组合物的试剂,如但不限于 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、无水 NaH_2PO_4 、柠檬酸钠、柠檬酸、Tris、氢氧化钠、HCl或其混合物。在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约1mM至20mM以及其间所有范围和子范围的一种或多种缓冲剂。在本发明的特定实施方式中,药物组合物包含约1至2mM、1至3mM、1至5mM、2至8mM、5至6mM、5至10mM、8至12mM、10至15mM或15至20mM以及其间所有范围和子范围的一种或多种缓冲剂。在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约1mM、2mM、3mM、4mM、5mM、6mM、7mM、8mM、9mM、10mM、11mM、12mM、13mM、14mM、15mM、16mM、17mM、18mM、19mM或20mM的

一种或多种缓冲剂。

[0072] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物的摩尔渗透压浓度为约280mOsm/L至约310mOsm/L,例如约280、285、290、300、305或约310mOsm/L。在本发明的其它实施方式中,药物组合物的摩尔渗透压浓度为约290mOsm/L至约300mOsm/L。在本发明的其它实施方式中,药物组合物的摩尔渗透压浓度为约290mOsm/L。在一些实施方式中,可以通过使用适当量的一种或多种稳定剂来选择摩尔渗透压浓度,所述稳定剂例如也用作张力剂的稳定剂,如但不限于本文所述的非电解质稳定剂和电解质稳定剂。在一些实施方式中,可以通过使用适当量的一种或多种在药物组合物中用作张力剂的缓冲剂来选择摩尔渗透压浓度,所述缓冲剂如但不限于本文所述的缓冲剂。

[0073] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物在25℃下测量的绝对粘度为约1.0cP至约1000cP以及其间所有范围和子范围。在本发明的特定实施方式中,药物组合物在25℃下测量的绝对粘度为约750cP至约1000cP、约500至约750cP、约250cP至约500cP、约100cP至约250cP、约50cP至约100cP、约25cP至约50cP、约10cP至约25cP、约1cP至约10cP、约1cP至约5cP、约1.0cP至约4.0cP、约1.0cP至约3.0cP、约1.0cP至约2.5cP、约1.0cP至约2.0cP、约1.5cP至约2.0cP。在本发明的其它实施方式中,药物组合物在25℃下测量的绝对粘度为约1.0cP、1.1cP、1.2cP、1.3cP、1.4cP、1.5cP、1.6cP、1.7cP、1.8cP、1.9cP、2.0cP、2.1cP、2.2cP、2.3cP、2.4cP、2.5cP、2.6cP、2.7cP、2.8cP、2.9cP、3.0cP、3.5cP、4.0cP、4.5cP、5.0cP、10cP、15cP或20cP。

[0074] 在本发明的其它实施方式中,氟维司群浓度为50mg/mL或100mg/mL的药物组合物在25℃下测量的绝对粘度比FASLODEX™低约2倍至约500倍以及其间所有范围和子范围。在本发明的其它实施方式中,氟维司群浓度为50mg/mL或100mg/mL的氟维司群药物组合物在25℃下测量的绝对粘度比FASLODEX™低约500倍、约400倍、约300倍、约250倍、约200倍、约150倍、约100倍、约50倍、约40倍、约30倍、约20倍、约10倍、约5倍、约4倍、约3倍、约2倍或约1.5倍。在本发明的其它实施方式中,例如,氟维司群浓度为50mg/mL或100mg/mL的氟维司群药物组合物在25℃下测量的绝对粘度基本上等于FASLODEX™。表21提供了本公开的一些示例性氟维司群药物组合物的密度测量。表22提供了本公开的一些示例性氟维司群药物组合物的粘度测量。

[0075] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含一种或多种其它药学上可接受的赋形剂。如本文所用,药学上可接受的赋形剂通常与药物组合物中的其它成分在化学和/或物理上相容,和/或通常在生理学上与其接受者相容。在一些实施方式中,一种或多种其它药学上可接受的赋形剂选自防腐剂、抗氧化剂或其混合物。在本发明的其它实施方式中,其它药学上可接受的赋形剂是防腐剂,如但不限于苯酚、甲酚、对羟基苯甲酸酯、氯丁醇或其混合物。在本发明的其它实施方式中,其它药学上可接受的赋形剂是抗氧化剂,如但不限于抗坏血酸、焦亚硫酸钠、棕榈酸、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、生育酚或其混合物。

[0076] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5.8mg/mL的一种或多种稳定剂、和补足体积的注射用水(WFI)。

[0077] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5mg/mL的一种或多种表面活性剂、约0.8mg/mL的一种或多种聚合物、和补足体积的WFI。

[0078] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山

梨醇酯80、约0.8mg/mL聚维酮K12 (PVP 12K)、和补足体积的WFI。

[0079] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5.8mg/mL的一种或多种稳定剂、约9mg/mL的一种或多种电解质、约10mM的一种或多种缓冲剂、和补足体积的WFI。

[0080] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5mg/mL的一种或多种表面活性剂、约0.8mg/mL的一种或多种聚合物、约9mg/mL氯化钠、约10mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和无水 NaH_2PO_4 中的一种或多种(优选约0.61mg/mL $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和约0.85mg/mL无水 NaH_2PO_4 的混合物)、和补足体积的WFI。

[0081] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约55mg/mL的一种或多种稳定剂、和补足体积的WFI。

[0082] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5mg/mL的一种或多种表面活性剂、约50mg/mL的一种或多种非电解质、和补足体积的WFI。

[0083] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约50mg/mL右旋糖、和补足体积的WFI。

[0084] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约50mg/mL甘露糖醇、和补足体积的WFI。

[0085] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5mg/mL的一种或多种稳定剂、约9mg/mL的一种或多种电解质和补足体积的WFI。

[0086] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5mg/mL的一种或多种表面活性剂、约9mg/mL氯化钠、和补足体积的WFI。

[0087] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约50mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约9mg/mL氯化钠、和补足体积的WFI。

[0088] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约55mg/mL的一种或多种稳定剂、和补足体积的WFI。

[0089] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL的一种或多种表面活性剂、约50mg/mL的一种或多种非电解质、和补足体积的WFI。

[0090] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约50mg/mL甘露糖醇、和补足体积的WFI。

[0091] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约56.6mg/mL的一种或多种稳定剂、和补足体积的WFI。

[0092] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL的一种或多种表面活性剂、约1.6mg/mL的一种或多种聚合物、约50mg/mL的一种或多种非电解质、和补足体积的WFI。

[0093] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约1.6mg/mL PLASDONE™ C-12聚维酮、聚维酮K12或其混合物、约50mg/mL甘露糖醇、和补足体积的WFI。

[0094] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约57.4mg/mL的一种或多种稳定剂、和补足体积的WFI。

[0095] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL的

一种或多种表面活性剂、约2.4mg/mL的一种或多种聚合物、约50mg/mL的一种或多种非电解质、和补足体积的WFI。

[0096] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约2.4mg/mL PLASDONE™ C-12聚维酮、聚维酮K12或其混合物、约50mg/mL甘露糖醇、和补足体积的WFI。

[0097] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约1mg/mL至2.4mg/mL PVP、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆124、泊洛沙姆427、聚乙氧基化蓖麻油、PVA或其混合物、约50mg/mL甘露糖醇、和补足体积的WFI。

[0098] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约2.4mg/mL PVA、约50mg/mL甘露糖醇、和补足体积的WFI。

[0099] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约1.0mg/mL聚乙氧基化蓖麻油、约50mg/mL甘露糖醇、和补足体积的WFI。

[0100] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约2.0mg/mL泊洛沙姆188、约50mg/mL甘露糖醇、和补足体积的WFI。

[0101] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约1.5mg/mL泊洛沙姆188、约50mg/mL甘露糖醇、和补足体积的WFI。

[0102] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约1.5mg/mL脱水山梨糖醇棕榈酸酯、约50mg/mL甘露糖醇和补足体积的WFI。

[0103] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约1.5mg/mL泊洛沙姆124、约50mg/mL甘露糖醇和补足体积的WFI。

[0104] 在本发明的某些实施方式中,药物组合物包含约100mg/mL氟维司群、约5mg/mL聚山梨醇酯80、约1.5mg/mL泊洛沙姆407、约50mg/mL甘露糖醇和补足体积的WFI。

[0105] 包含氟维司群的药物组合物的一些示例性实施方式的方面如表1-20和23-27中所示。

[0106] 在图式和说明书中,提到了示例性制剂。一些示例性制剂被标识为“F###”,其中每个“#”是数字,例如F001、F002等。具有初始标识“F###”的示例性制剂具有相同浓度的构成组分(mg/mL),但由于不同的制备方法、氟维司群的粒度分布或处理、储存或操作中的其它差异,其特性可能不同。具有初始标识方案“F###”的这种示例性制剂进一步由额外的字母数字字符标识。例如,示例性制剂F003a、F003b和F003k2具有相同浓度的构成组分,但可能在例如基本制备方法和所得粒度分布方面不同。在图式的一些情况下,制剂通过仅末端非零数字#或##和随后的字母数字字符来标识;例如制剂F003a可以被称为“变体3a”,制剂F005a2可以被称为“变体5a2”等。一些示例性制剂被标识为和称为“批次”,其中提及相同的批号是指示例性制剂具有相同浓度的构成组分,但由于不同的制备方法、氟维司群的粒度分布或处理、储存或操作中的其它差异,其特性可能不同。

[0107] 表1

[0108]

目标制剂 (mg/mL)		制剂 B		制剂 E		制剂 I	
氟维司群		50		50		50	
聚山梨醇酯 80		5		5		5	
PVP 12K		0.8		0.8		0.8	
NaCl						9	
WFI		补足体积		补足体积		补足体积	
分析 (%LC)		100.0		93.5		94.0	
总杂质 (% a/a)		0.2		0.3		0.2	
PSD (通过激光衍射)		原样	经过超声波处理	原样	经过超声波处理	原样	经过超声波处理
第 0 天(μm)	LD Dv(10)	7.4	6.0	2.4	1.9	NA	NA
	LD Dv(50)	35.0	32.0	5.2	3.9		
	LD Dv(90)	143	129	11.1	8.7		
(μm)		第 5 天		第 1 天		第 4 天	
	LD Dv(10)	7.6	2.3	2.3	1.2	2.5	0.04
	LD Dv(50)	31.9	5.7	5.0	1.8	5.6	0.8
	LD Dv(90)	107	19.2	10.9	2.5	12.3	3.2
(μm)		第 14 天		第 10 天		第 11 天	
	LD Dv(10)	5.9	5.1	1.9	1.8	2.3	0.06
	LD Dv(50)	27.5	24.4	4.0	3.8	4.8	1.3
	LD Dv(90)	86.3	76.0	9.1	9.4	9.4	3.7
(μm)		第 77 天		第 71 天		第 12 天	
	LD Dv(10)	5.4	4.8	2.1	1.8	2.4	0.2
	LD Dv(50)	26.3	21.0	4.7	3.8	5.1	3.0
	LD Dv(90)	88.7	62.2	12.5	9.7	11.4	6.3
pH		7.4 (第 11 天)		6.9 (第 7 天)		7.1 (第 4 天)	
pH		N/A		N/A		6.9 (第 11 天)	

[0109] 表2

[0110]

目标制剂 (mg/mL)		制剂 J		制剂 K		制剂 L	
氟维司群		50		50		100	
聚山梨醇酯 80		5		5		5	
PVP 12K		0.8		0.8		0.8	
NaCl		9		9		9	
磷酸盐缓冲液*		10 mM		10 mM		10 mM	
WFI		补足体积		补足体积		补足体积	
分析 (%LC)		80.9		82.4		94.1	
总杂质 (% a/a)		0.2		0.2		0.2	
PSD (通过激光衍射)		原样	经过超声波 处理	原样	经过超声波 处理	原样	经过超声波 处理
第 0 天(μm)	LD Dv(10)	2.2	1.8	0.04	0.04	2.4	1.9
	LD Dv(50)	5.4	4.2	1.9	1.1	5.0	4.1
	LD Dv(90)	11.8	10.3	4.7	3.6	10.4	8.4
(μm)		第 5 天		第 4 天		第 0 天	
	LD Dv(10)	2.0	1.7	0.03	0.04	2.4	1.9
	LD Dv(50)	4.7	3.8	1.4	1.1	5.0	4.1
	LD Dv(90)	9.7	8.2	3.6	3.0	10.4	8.4
(μm)		第 12 天		第 11 天		第 11 天	
	LD Dv(10)	2.1	1.8	1.8	0.05	2.0	2.0
	LD Dv(50)	5.2	4.2	3.6	2.1	4.0	4.0
	LD Dv(90)	14.8	14.5	6.9	4.9	7.6	7.8
(μm)		第 13 天		第 12 天		第 11 天	
	LD Dv(10)	2.3	1.9	2.2	0.06	2.5	2.2
	LD Dv(50)	5.9	4.6	4.5	2.3	5.3	5.0
	LD Dv(90)	16.5	16.0	11.1	5.6	10.8	10.6
pH				7.0 (第 4 天)		7.0 (第 1 天)	
pH				7.0 (第 11 天)		7.1 (第 12 天)	

[0111] 表3

[0112]

目标制剂 (mg/mL)		制剂 L3F		制剂 L6	
氟维司群		50		100	
聚山梨醇酯 80		5		5	
PVP 12K		0.8		0.8	
NaCl		9		9	
磷酸盐缓冲液*		10 mM		10 mM	
WFI		补足体积		补足体积	
分析 (mg/mL)		83.8		113.9	
总杂质 (% a/a)		0.7		0.2	
PSD (通过激光衍射)		原样	经过超声波处理	原样	经过超声波处理
第 0 天 (μm)	LD Dv(10)	2.1	2.0	2.2	2.1
	LD Dv(50)	5.9	5.5	6.9	6.7
	LD Dv(90)	14.7	14.2	17.6	17.7
(μm)		第 14 天		第 1 天	
	LD Dv(10)	2.1	2.0	2.1	2.1
	LD Dv(50)	5.7	5.5	6.8	6.6
	LD Dv(90)	14.4	14.0	18.0	17.7
pH				7.1 (第 1 天)	

[0113] 表4

[0114]

目标制剂 (mg/mL)		F003a		F003b		F004a	
氟维司群		100		100		100	
聚山梨醇酯 80		5		5		5	
右旋糖		50		50			
NaCl						9	
WFI		补足体积		补足体积		补足体积	
制造工艺		仅通过 HSM 减小 API 尺寸		依序通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺寸		依序通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺寸	
分析 (mg/mL)		95.0		96.3		99.8	
总杂质 (% a/a)		0.42		0.28		0.27	
PSD (通过激光衍射)		原样	经过超声波处理	原样	经过超声波处理	原样	经过超声波处理
第 0 天 (μm)	LD Dv(10)	1.9	1.9	2.2	1.6	1.9	1.5
	LD Dv(50)	5.3	5.2	6.0	3.9	5.8	3.5
	LD Dv(90)	13.0	12.7	12.1	7.6	12.2	7.7
(μm)		第 13 天		第 13 天		第 13 天	
	LD Dv(10)	1.9	1.9	2.1	1.7	1.7	1.5
	LD Dv(50)	5.3	5.2	5.5	4.2	4.0	3.3
	LD Dv(90)	13.4	13.0	11.3	8.2	8.7	6.8
(μm)		第 13 天		第 13 天		第 13 天	
	LD Dv(10)	1.8	1.7	2.1	1.7	1.7	1.6
	LD Dv(50)	5.1	4.9	5.9	4.3	4.0	3.4
	LD Dv(90)	13.0	13.2	12.1	8.4	8.6	6.3
pH				7.3 (第 0 天)		7.5 (第 0 天)	
pH				7.1 (第 13 天)		7.1 (第 13 天)	

[0115] 表5

[0116]

目标制剂（mg/mL）		F003e		F003k2		F003k3	
氟维司群		100		100		100	
聚山梨醇酯 80		5		5		5	
右旋糖		50		50		50	
WFI		补足体积		补足体积		补足体积	
制造工艺		通过涡旋/超声波或 HSM 分散微粉化 API		通过 HSM 分散微粉化 API		依序通过 HSM 和 HPH 分散微粉化 API 来减小尺寸	
分析（mg/mL）		100.5		97.8		99.6	
总杂质（% a/a）		0.34		0.43		0.42	
PSD （通过激光衍射）		原样	经过超声波处理	原样	经过超声波处理	原样	经过超声波处理
第 0 天（μm）	LD Dv(10)	1.5	1.5	1.5	1.4	2.2	1.4
	LD Dv(50)	3.9	3.8	2.9	2.6	7.0	3.4
	LD Dv(90)	13.0	12.8	6.7	6.3	13.3	7.4
（μm）		第 1 天		第 5 天		第 1 天	
	LD Dv(10)	1.5	1.5	NA	NA	NA	NA
	LD Dv(50)	4.0	4.0				
	LD Dv(90)	12.4	12.5				
（μm）		第 13 天		第 12 天		第 8 天	
	LD Dv(10)	1.5	1.5	1.6	1.5	1.5	1.3
	LD Dv(50)	4.1	4.1	3.2	2.9	2.9	2.6
	LD Dv(90)	14.0	14.3	7.0	6.5	5.7	5.2
（μm）		第 22 天		第 12 天		第 8 天	
	LD Dv(10)	1.5	1.5	1.5	1.4	1.4	1.1
	LD Dv(50)	3.9	3.9	3.0	2.8	2.8	1.9
	LD Dv(90)	12.6	12.8	6.7	6.4	6.2	3.5
pH				7.2（第 1 天）		7.2（第 0 天）	
pH				4.5（第 12 天）		6.8（第 8 天）	

[0117] 表6

[0118]

目标制剂 (mg/mL)		F003i		F005a2		F005b1	
氟维司群		100		100		100	
聚山梨醇酯 80		5		5		5	
右旋糖		50					
甘露糖醇				50		50	
WFI		补足体积		补足体积		补足体积	
制造工艺		重构的冻干悬浮液， 通过 HSM 分散微粉 化 API		重构的冻干悬浮液， 通过 HSM 减小 API 尺寸		通过 HSM 分散微 粉化 API	
分析 (mg/mL)		99.2		93.2		100.2	
总杂质 (% a/a)		0.46		0.55		0.36	
PSD (通过激光衍射)		原样	经过超声 波处理	原样	经过超声 波处理	原样	经过超声 波处理
第 0 天 (μm)	LD Dv(10)	4.6	1.7	2.1	2.0	1.5	1.4
	LD Dv(50)	54.2	5.6	6.5	5.6	3.2	2.7
	LD Dv(90)	112	16.2	18.4	13.5	7.9	6.6
(μm)		第 9 天		第 8 天		第 13 天	
	LD Dv(10)	2.5	1.5	2.1	2.0		
	LD Dv(50)	39.5	4.3	6.2	5.4		
	LD Dv(90)	95.1	13.5	16.7	13.2		
pH				6.5 (第 3 天)		7.4 (第 0 天)	
pH				7.2 (第 9 天)			

[0119] 表7

目标制剂 (mg/mL)		F005c2		F0017a		F0015a	
氟维司群		100		100		100	
聚山梨醇酯 80		5		15		25	
甘露糖醇		50		50		50	
WFI		补足体积		补足体积		补足体积	
制造工艺		依序通过 HSM 和 HPH 分散微粉化 API 来减小尺寸		通过 HSM 分散微 粉化 API		通过 HSM 分散微 粉化 API	
分析 (mg/mL)		100.2				103.8	
总杂质 (% a/a)						0.39	
PSD (通过激光衍射)		原样	经过超声 波处理	原样	经过超声 波处理	原样	经过超声 波处理
第 0 天 (μm)	LD Dv(10)	1.3	1.1	1.5	1.4	1.5	1.4
	LD Dv(50)	2.3	1.9	3.0	2.6	2.9	2.6
	LD Dv(90)	4.9	3.7	7.2	6.4	6.9	6.4
pH				7.1 (第 0 天)		7.1 (第 0 天)	

[0121] 表8

[0122]

mg/mL	制剂/变体							
		I	J	K	L	M	N	O、O2
氟维司群		50	50	50	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80		5	5	5	5	5	5	5
聚维酮 K12		0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
氯化钠		9	9	9	9	9	4.5	
右旋糖							25	50
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O			0.61	0.61	0.61			
Na ₂ HPO ₄			0.85	0.85	0.85			
WFI		足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

[0123] 表9

[0124]

	制剂							
	F001	F002	F003	F004	F005	F015	F016	F017
变体 (mg/mL)	F001e	B、E	F003a、 b、e、f、 g、h、i、 j、k2、 k3、l	F004 a	F005a、 a2、b1、 c、c2、 c3、d、 d1、g、 g4、g5、 h3	F015a、a1、 a3		F017a、a1、 a3
氟维司群	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80	5	5	5	5	5	25	5	15
聚维酮 K12		0.8					0.8	
氯化钠				9				
右旋糖			50					
甘露糖醇					50	50	50	50
WFI	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

[0125] 表10

[0126]

mg/mL	制剂									
	F003k+	F006	F007	F008	F009	F010	F011	F012	F013	F014
氟维司群	200	100	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80	5	25	5	5	5	5	5	5	5	5
右旋糖	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
聚山梨醇酯 20			15							
泊洛沙姆 188				2						
PVP K12					20					
PVP K17						5				
PEG 3350							60			
CMC7LF PH								30		
CMC7MF PH									20	
CMC7HF PH										5
WFI	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

[0127] 表11

[0128]

(mg/mL)	F018	F019	F020	F021	F022	F023	F024	F025	F026	F027	F028
---------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

氟维司群	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯80	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
聚山梨醇酯20					5	15		5	15	5	
泊洛沙姆188							2	2	2	2	
甘露糖醇	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
右旋糖											
NaCl											
丙三醇											
PVP K12	5	10	20							10	
PVP K17				5							
PEG 3350											60
CMC7LF PH											
CMC7MF PH											
CMC7HF PH											
WFI	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

[0129] 表12

[0130]

(mg/mL)	F029	F030	F031	F032	F033	F034	F035	F036
氟维司群	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯80	5	5	5	5	5	5	5	5
聚山梨醇酯20								5
泊洛沙姆188								2
甘露糖醇	50	25	12.5	37.5	50	50	50	50
右旋糖		25	37.5	12.5				
NaCl								
丙三醇	30							
PVP K12								5
PVP K17								
PEG 3350								
CMC7LF PH					3	2	1	1
CMC7MF PH								
CMC7HF PH								
WFI	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

[0131] 表13

[0132]

(mg/mL)	F037	F038	F039	F040	F041	F042	F043	F044	F045	F046	F047
氟维司群	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯80	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
聚山梨醇酯20				5				5			
泊洛沙姆188				2				2			
甘露糖醇	25	25	25	25	12.5	12.5	12.5	12.5	37.5	37.5	37.5

右旋糖	25	25	25	25	37.5	37.5	37.5	37.5	12.5	12.5	12.5
NaCl											
丙三醇											
PVP K12				5				5			
PVP K17											
PEG 3350											
CMC7LF PH	3	2	1	1	3	2	1	1	3	2	1
CMC7MF PH											
CMC7HF PH											
WFI	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

[0133] 表14

[0134]

(mg/mL)	F048	F049	F050	F051	F052	F053	F054	F055
氟维司群*	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯80	5	5	5	5	5	5	5	5
聚山梨醇酯20	5							5
泊洛沙姆188	2							2
甘露糖醇	37.5	25	25	25	25	25	25	25
右旋糖	12.5			25	25	25	25	25
NaCl		4.9	9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
丙三醇								
PVP K12	5							5
PVP K17								
PEG 3350								
CMC7LF PH	1				3	2	1	1
CMC7MF PH								
CMC7HF PH								
WFI	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

[0135] 表15

[0136]

(mg/mL)	F056	F057	F058	F059	F060	F061	F062
氟维司群	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯80							
聚山梨醇酯20	5	10	15	5	5	10	10
泊洛沙姆188							
甘露糖醇	50	50	50	50	50	50	50
右旋糖							
NaCl							
丙三醇							
PVP K12							

PVP K17							
PEG 3350				10	30	10	30
PEG 4000							
CMC7LF PH							
CMC7MF PH							
CMC7HF PH							
WFI	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

[0137] 表16

[0138]

(mg/mL)	F063	F064	F065	F066	F067	F068	F069	F070
氟维司群	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯80								
聚山梨醇酯20	15	15	5	5	10	10	15	15
泊洛沙姆188								
甘露糖醇	50	50	50	50	50	50	50	50
右旋糖								
NaCl								
丙三醇								
PVP K12								
PVP K17								
PEG 3350	10	30						
PEG 4000			3	7.5	3	7.5	3	7.5
CMC7LF PH								
CMC7MF PH								
CMC7HF PH								
WFI	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

[0139] 表17

[0140]

	制剂/变体							
	Q	R	S	T	U	V	W	X
组分								
氟维司群 (mg/mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80 (mg/mL)	25	5	-	-	5	5	-	5
聚山梨醇酯 20 (mg/mL)	-	-	5	-	-	-	-	-
泊洛沙姆 188 (mg/mL)	-	-	-	5	-	-	-	-
卵磷脂 (mg/mL)	-	-	-	-	-	-	5	-
PVP K12 (mg/mL)	0.8	5	0.8	0.8	-	-	0.8	0.8
PVP K17 (mg/mL)	-	-	-	-	0.8	-	-	-
PEG 3350 (mg/mL)	-	-	-	-	-	50	-	-
右旋糖 (mg/mL)	50						-	-
氯化钠 (mg/mL)	-						9	13
NaOH	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0
HCl	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0
WFI	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积

[0141] 表18

[0142]

	制剂/变体							
	1	2	3	4	5	6	7	8
组分								
氟维司群 (mg/mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80 (mg/mL)	-	5	-	-	5	5	-	5
聚山梨醇酯 20 (mg/mL)	-	-	5	-	-	-	-	-
泊洛沙姆 188 (mg/mL)	-	-	-	5	-	-	-	-
人血清白蛋白 (mg/mL)	5							
卵磷脂 (mg/mL)	-	-	-	-	-	-	5	-
PVP K12 (mg/mL)	0.8	5	0.8	0.8	-	-	0.8	0.8
PVP K17 (mg/mL)	-	-	-	-	0.8	-	-	-
PEG 3350 (mg/mL)	-	-	-	-	-	50	-	-
右旋糖 (mg/mL)	50						50	-
甘露糖醇 (mg/mL)	-						-	50
柠檬酸缓冲液	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0	调至 pH 7.0
WFI	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积

[0143] 表19

[0144]

制剂 (mg/mL)	F005g4 F005g5	批次 15	批次 26	批次 27	批次 28	批次 42	批次 43	批次 X1	批次 X2
氟维司群	100	100	100	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80	5	5	5	5	5	5	5	5	5
PVPC12	-		-	1.6	1.6	-	-	-	-
Span 40	-		-	-	-	1.5	-	-	-
Pluronic F-68							1.5		
Pluronic L44								1.5	
Pluronic F127									1.5
甘露糖醇 (均质化前)	50	50	-	50	-	50	50	50	50
甘露糖醇 (均质化后)	-		50	-	50				

[0145] 表20

[0146]

制剂 (mg/mL)	批次45	批次46	批次47	批次48
氟维司群	100	100	100	100
聚山梨醇酯80	5	5	5	5
PVPC12	2.4	-		
Span 40	-	-		
Pluronic F-68		2		
Cremophor EL			1	
PVA				2.4
甘露糖醇 (均质化前)	50	50	50	50

[0147] 表21

[0148]

样品名称	密度 (g/ml)
F003h	1.032
F003f	1.032
F003e	1.032
F003k2	1.030

[0149] 表22

[0150]

样品名称	制剂	粘度 (cps)
安慰剂	5mg/mL PS80+50mg/mL右旋糖	1.1
F003h	[在其它地方描述]	1.8
F003f	[在其它地方描述]	1.9
F003k	[在其它地方描述]	2.0
F003e	[在其它地方描述]	1.5

[0151] B. 氟维司群粒子

[0152] 本公开的特定实施方式包含固体氟维司群粒子,例如包含固体氟维司群粒子的氟

维司群悬浮液。在本发明的某些实施方式中,制剂中总氟维司群的至少约90%以固体粒子形式存在。在本发明的其它实施方式中,制剂中总氟维司群的至少约80%以固体粒子形式存在。

[0153] 在本发明的某些实施方式中,固体氟维司群粒子是由结晶和/或无定形氟维司群组成的粒子。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子包含结晶和/或无定形氟维司群以及其它赋形剂。在其它实施方式中,氟维司群粒子包含用吸附在粒子表面上的表面改性剂涂布或表面改性的结晶和/或无定形氟维司群。表面改性剂可以是稳定剂,如但不限于表面活性剂、聚合物、电解质和非电解质以及其混合物。

[0154] 本发明的其它实施方式还可以包含除固体粒子之外的形式的氟维司群,如但不限于溶解的氟维司群,其为游离分子形式或与悬浮液如胶束、微乳液、乳液、脂质体和其组合相结合,或与载体中的其它制剂成分复合。在本发明的其它实施方式中,这些其它形式的氟维司群与氟维司群固体粒子处于平衡状态。

[0155] 在本发明的特定实施方式中,氟维司群粒子包含约90-99.9重量%氟维司群和0.1-10重量%的吸附在所述粒子表面上的表面改性剂。在本发明的特定实施方式中,表面改性剂是稳定剂,如但不限于表面活性剂、聚合物、电解质和非电解质以及其混合物。在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子包含至少约90%氟维司群。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子包含至少约92%、95%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%氟维司群。

[0156] 在本发明的其它实施方式中,药物组合物中存在的一种或多种溶剂如水可以通过本领域已知的适当技术如冻干或喷雾干燥被部分或完全去除以形成用于重构的干燥的药物组合物。在本发明的某些实施方式中,干燥的药物组合物可以包含至多约1%、约2%、约5%或约10%的一种或多种溶剂。干燥的药物组合物可以在施用之前用本领域已知的适当稀释剂重构,该稀释剂如但不限于注射用水(WFI)、生理盐水(NS)和5%右旋糖水溶液(D5W)。在本发明的其它实施方式中,稀释剂还可以包含有机溶剂或一种或多种本文所述的赋形剂。通过冻干形成的干燥的药物组合物可以是冻干饼的形式。

[0157] 氟维司群粒度

[0158] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约2微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约2微米。

[0159] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约0.5微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约0.5微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约1.5微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约1.5微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约2微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约2微米。

[0160] 在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的约98%的激光衍射直径大于或等于约0.5微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的约98%的激光衍射直径大于或等

于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的约98%的激光衍射直径大于或等于约1.5微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的约98%的激光衍射直径大于或等于约2微米。

[0161] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 为4微米至约120微米、约4微米至约100微米、约4微米至约75微米、约4微米至约60微米、约4微米至约50微米、约4微米至约40微米、约4微米至约30微米、约4微米至约20微米、约4微米至约15微米、约4微米至约10微米、约20微米至约60微米、约20微米至约45微米、约20微米至约30微米、约30微米至约50微米或约4微米至约9微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 等于约4微米、约5微米、约6微米、约7微米、约8微米、约9微米、约10微米、约11微米、约12微米、约13微米、约14微米、约15微米、约16微米、约17微米、约18微米、约19微米、约20微米、约25微米、约30微米、约35微米、约40微米、约45微米、约50微米、约55微米、约60微米、约65微米、约70微米、约75微米、约80微米、约85微米、约90微米、约95微米、约100微米、约105微米、约110微米、约115微米或约120微米。

[0162] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 小于或等于约120微米。在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 小于或等于约100微米。在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 小于或等于约80微米。在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 小于或等于约60微米。在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 小于或等于约50微米。在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 小于或等于约40微米。在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 小于或等于约30微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约25微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约18微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约16微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约14微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约11微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约9微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约7微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约5微米。在本发明的特定实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约9-14微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约12-14微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约9-11微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约7-9微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约6-8微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约6-7微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约3-6微米。

[0163] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (50) 为约2微米至约35微米、约2微米至约25微米、约2微米至约20微米、约2微米至约15微米、约2微米至约10微米、约2微米至约8微米、约2微米至约7微米、约2微米至约6微米、约2微米至约5微米、约2微米至约4微米、约5微米至约10微米、约5微米至约15微米、约7微米至约10微米、约8微米至约10微米或约9微米至约16微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (50) 等于约2微米、3微米、4微米、约5微米、约6微米、约7微米、约8微米、约9微米、约10微米、约11微米、约12微米、约13微米、约14微米、约15微米、约16微米、约17微米、约18微米、约19微米、约20微米、约25微米、约30微米或约35微米。

[0164] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (50) 小于或等于约9微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (50) 小于或等于约7微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (50) 小于或等于约6微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (50) 小于或等于约5微米。在本发明的特定实施方式中,粒子的LD Dv (50) 小于或等于约4微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (50) 小于或等于约3微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (50) 为约4-6微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (50) 为约3-5微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (50) 为约3-4微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (50) 为约2-3微米。

[0165] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (10) 不大于约3微米、约2微米或约1微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (10) 为约1微米至约3微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (10) 大于或等于约2微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (10) 为约1.5微米至约2.5微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (10) 为约1微米至约2微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (10) 为约1.0微米至约1.5微米。在本发明的甚至其它实施方式中,粒子的LD Dv (10) 为约2微米。在本发明的甚至其它实施方式中,粒子的LD Dv (10) 为约1.5微米。

[0166] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 小于或等于约25微米,并且LD Dv (50) 小于或等于约9微米。在本发明的特定实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约16微米,并且LD Dv (50) 小于或等于约6微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约11微米,并且LD Dv (50) 小于或等于约5微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约9微米,并且LD Dv (50) 小于或等于约4微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 小于或等于约8微米,并且LD Dv (50) 小于或等于约4微米。

[0167] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 为约9-14微米,并且LD Dv (50) 为约4-6微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约9-11微米,并且LD Dv (50) 为约4-6微米。在本发明的特定实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约12-14微米,并且LD Dv (50) 为约4-6微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约6-8微米,并且LD Dv (50) 为约2-4微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约2微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约2微米。

[0168] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 为约9-14微米,LD Dv (50) 为约4-6微米,并且LD Dv (10) 为约2-3微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约9-11微米,LD Dv (50) 为约4-6微米,并且LD Dv (10) 为约2-3微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约12-14微米,LD Dv (50) 为约4-6微米,并且LD Dv (10) 为约2-3微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约6-9微米,LD Dv (50) 为约2-4微米,并且LD Dv (10) 为约1-2微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于

或等于约2微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约2微米。

[0169] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 为约9-14微米,LD Dv (50) 为约4-6微米,并且LD Dv (10) 为约2-3微米,并且氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约1微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约9-14微米,LD Dv (50) 为约4-6微米,并且LD Dv (10) 为约2-3微米,并且氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的LD Dv (90) 为约30微米至约110微米,LD Dv (50) 为约5微米至约30微米,并且LD Dv (10) 为约1.5微米至约3微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约9-14微米,LD Dv (50) 为约4-6微米,并且LD Dv (10) 为约2-3微米,并且氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约2微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约9-14微米,LD Dv (50) 为约4-6微米,并且LD Dv (10) 为约2-3微米,并且氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约2微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约6-9微米,LD Dv (50) 为约2-4微米,LD Dv (10) 为约1-2微米,并且氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约0.5微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的LD Dv (90) 为约6-9微米,LD Dv (50) 为约2-4微米,LD Dv (10) 为约1-2微米,并且氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约0.5微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约1微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的激光衍射直径大于或等于约2微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的至少一部分的激光衍射直径小于约2微米。

[0170] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的CE Dv (10) 为约1微米至约25微米、约2微米至约25微米、约3微米至约7微米、约4微米至约15微米、约4微米至约10微米、约4微米至约8微米、约6微米至约8微米、约6微米至约7微米或约1微米至约10微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的CE Dv (10) 等于约1微米、约2微米、约3微米、约4微米、约5微米、约6微米、约7微米、约8微米、约9微米、约10微米、约11微米、约12微米、约13微米、约14微米、约15微米、约16微米、约17微米、约18微米、约19微米、约20微米、约21微米、约22微米、约23微米、约24微米或约25微米。

[0171] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的CE Dv (50) 为约5微米至约60微米、约5微米至约50微米、约9微米至约20微米、约9微米至约15微米、约10微米至约50微米、约10微米至约40微米、约10微米至约30微米、约10微米至约20微米、约15微米至约30微米、约15微米至约25微米、约15微米至约20微米或约10微米至约15微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的CE Dv (50) 等于约5微米、约6微米、约7微米、约8微米、约9微米、约10微米、约11微米、约12微米、约13微米、约14微米、约15微米、约16微米、约17微米、约18微米、约19微米、约20微米、约21微米、约22微米、约23微米、约24微米、约25微米、约30微米、约35微米、约40微米、约45微米、约50微米、约55微米或约60微米。

[0172] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的CE Dv (90) 为约10微米至约200微米、约25微米至约150微米、约25微米至约125微米、约25微米至约100微米、约25微米至约75微米、约25微米至约50微米、约25微米至约40微米、约25微米至约35微米、约35微米至约90微米、约35微米至约75微米、约35微米至约50微米、约35微米至约45微米、约50微米至约100

微米、约50微米至约75微米或约20微米至约40微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的CE D_v (90) 等于约10微米、约15微米、约20微米、约25微米、约30微米、约35微米、约40微米、约45微米、约50微米、约55微米、约60微米、约65微米、约70微米、约75微米、约80微米、约85微米、约90微米、约95微米、约100微米、约105微米、约110微米、约115微米、约120微米、约125微米、约130微米、约135微米、约140微米、约145微米、约150微米、约155微米、约160微米、约165微米、约170微米、约175微米或约200微米。

[0173] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的CE D_v (90) 为约35微米至约90微米,CE D_v (50) 为约10微米至约35微米,并且CE D_v (10) 为约4微米至约10微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约25微米至约60微米,CE D_v (50) 为约10微米至约25微米,并且CE D_v (10) 为约4微米至约8微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约20微米至约35微米,CE D_v (50) 为约10微米至约20微米,并且CE D_v (10) 为约4微米至约8微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约30微米至约100微米,CE D_v (50) 为约10微米至约50微米,并且CE D_v (10) 为约4微米至约10微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约50微米至约100微米,CE D_v (50) 为约20微米至约50微米,CE D_v (10) 为约6微米至约8微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约50微米至约75微米,CE D_v (50) 为约30微米至约40微米,CE D_v (10) 为约8微米至约10微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约20微米至约60微米,CE D_v (50) 为约9微米至约20微米,并且CE D_v (10) 为约3微米至约7微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约20微米至约50微米,CE D_v (50) 为约9微米至约20微米,并且CE D_v (10) 为约3微米至约7微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约20微米至约45微米,CE D_v (50) 为约9微米至约20微米,并且CE D_v (10) 为约3微米至约7微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约20微米至约40微米,CE D_v (50) 为约9微米至约15微米,并且CE D_v (10) 为约3微米至约7微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约20微米至约35微米,CE D_v (50) 为约9微米至约15微米,并且CE D_v (10) 为约3微米至约7微米。在本发明的其它实施方式中,粒子的CE D_v (90) 为约20微米至约45微米,CE D_v (50) 为约9微米至约15微米,并且CE D_v (10) 为约3微米至约7微米。

[0174] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的CE D_n (90) 为约4微米至约20微米、约6微米至约15微米、约6微米至约12微米、约8微米至约12微米、约8微米至约11微米、约4微米至约10微米、约4微米至约8微米、约4微米至约7微米或约4微米至约6微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的CE D_n (90) 等于约4微米、约5微米、约6微米、约7微米、约8微米、约9微米、约10微米、约11微米、约12微米、约13微米、约14微米、约15微米、约16微米、约17微米、约18微米、约19微米或约20微米。

[0175] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的CE D_n (50) 为约2.0微米至约10.0微米、约2.0微米至约8.0微米、约2.0微米至约6.0微米、约2.0微米至约5.0微米、约3.0微米至约5.0微米、约3.5微米至约4.5微米、约2.0微米至约4.0微米、约2.5微米至约4.5微米或约2.5微米至约3.5微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的CE D_n (50) 等于约2.0微米、约2.5微米、约3.0微米、约3.5微米、约4.0微米、约4.5微米、约5.0微米、约5.5微米、约6.0微米、约6.5微米、约7.0微米、约7.5微米、约8.0微米、约8.5微米、约9.0微米、约9.5微米或约10.0微米。

[0176] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的CE Dn(10)为约0.5微米至约2.0微米、约0.5微米至约1.5微米、约1.0微米至约1.5微米、约0.8微米至约1.2微米、约0.9微米至约1.1微米或约0.5微米至约1.0微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的CE Dn(10)等于约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9或约2.0微米。

[0177] 在本发明的某些实施方式中,氟维司群粒子的CE Dn(90)为约4微米至约20微米,CE Dn(50)为约2.0微米至约10.0微米,并且CE Dn(10)为约0.5微米至约2.0微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的CE Dn(90)为约6微米至约12微米,CE Dn(50)为约2.0微米至约6.0微米,并且CE Dn(10)为约0.5微米至约1.5微米。在本发明的其它实施方式中,氟维司群粒子的CE Dn(90)为约8微米至约1微米,CE Dn(50)为约3.0微米至约5.0微米,并且CE Dn(10)为约0.8微米至约1.2微米。

[0178] C. 制备方法

[0179] 在本发明的某些实施方式中,本发明的制剂可以由具有不同粒度分布的市售氟维司群如重结晶、微粉化氟维司群或其组合制备。在本发明的其它实施方式中,制剂用灭菌的市售氟维司群制备。在特定实施方式中,将市售氟维司群用于本发明的制剂中而不进行进一步处理来减小尺寸。

[0180] 在本发明的其它实施方式中,适用于本发明制剂的氟维司群粒子可以通过本领域已知的任何合适方法由市售氟维司群制备。合适的方法包括但不限于尺寸减小技术,如研磨、碾磨、压碎、压缩、磨损、低剪切混合、高剪切混合、高压均质化、冻干、沉淀或其组合。

[0181] 可以通过在制剂制备的一个或多个阶段的处理步骤实现氟维司群粒子的所要粒度分布。在一些实施方式中,可以通过在悬浮于介质中之前,通过本文其它地方更全面描述的技术处理氟维司群材料来形成所要的粒度分布。在其它实施方式中,可以通过在悬浮于介质中之后,通过本文其它地方更全面描述的技术处理来形成所要的粒度分布,所述技术包括但不限于高剪切混合和高压均质化。在其它实施方式中,可以通过在悬浮于介质中之前和之后处理的组合来形成所要的粒度分布

[0182] 合适的研磨技术包括但不限于干磨、湿磨和低温研磨。合适的研磨机包括球磨机、卵石球磨机、棒磨机、辊磨机、胶体磨机、冲击式磨机和喷射磨机。在本发明的某些实施方式中,可以在一种或多种赋形剂或稳定剂存在下减小粒子的尺寸,所述赋形剂或稳定剂如但不限于表面活性剂、聚合物、电解质和非电解质以及其混合物。或者,可以在粒子尺寸减小后使粒子与一种或多种赋形剂或稳定剂接触。

[0183] 在本发明的某些实施方式中,可以通过用高剪切混合减小氟维司群的粒度来从未研磨的市售氟维司群制备制剂。在本发明的其它实施方式中,可以通过依序用高剪切混合和高压均质化减小氟维司群的粒度来从未研磨的市售氟维司群制备制剂。

[0184] 在本发明的某些实施方式中,可以通过用高剪切混合(“HSM”)减小微粉化氟维司群的粒度来从市售微粉化氟维司群制备制剂。在本发明的其它实施方式中,可以通过依序用高剪切混合和高压均质化(“HPH”)减小氟维司群的粒度来从未研磨的市售氟维司群制备制剂。

[0185] 在本发明的一些实施方式中,可以使用高压均质化制备制剂。在本发明的其它实施方式中,高压均质化工艺通过在均质化室内,在约5,000psi至约45,000psi,例如约5,

000、10,000、15,000、20,000、25,000、30,000、35,000、40,000或约45,000psi的工作压力下,使粒子群经受空化、剪切和冲击中的一种或多种来减小粒度。在本发明的其它实施方式中,在约40,000psi下进行高压均质化工艺。在本发明的一些实施方式中,在约15,000psi至约20,000psi的工作压力下,进行高压均质化工艺。在其它实施方式中,可以通过使制剂悬浮液在工作压力下通过均质化室一次或多次,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45或50次来制备制剂。

[0186] 在附图和说明书中,提到了示例性制剂用于制备示例性制剂的方法。一些示例性制备工艺用字母数字参考标识符标识,如“工艺A1”、“工艺A2”等。一些示例性制剂可以具有相同浓度的构成组分(mg/mL),但由于不同的制备工艺、储存或操作,其特性可能变化,这可能由于处理、储存或处理期间或多或少的尺寸减小、或多或少的聚集或附聚或两者而产生不同的粒度分布。

[0187] 形成含水氟维司群悬浮液的方法

[0188] 在本发明的一些实施方式中,形成含水氟维司群悬浮液的方法包含将含水介质和至少一种稳定剂混合来形成悬浮载体,向悬浮载体中添加一定量的氟维司群,以及将氟维司群分散在悬浮载体中来形成含水氟维司群悬浮液。在其它实施方式中,这些方法还可以包含使含水氟维司群悬浮液均质化。在其它实施方式中,具有或不具有均质化步骤的方法还可以包含通过相分离悬浮液和去除上清液的一部分来浓缩氟维司群悬浮液。在其它特定实施方式中,在浓缩步骤之后,方法还可以包含将一种或多种电解质、非电解质、缓冲剂或交联聚合物添加到均质化的含水氟维司群悬浮液中,并将一种或多种电解质、非电解质、缓冲剂或交联聚合物混合于悬浮液中。在本发明的一些实施方式中,方法包括使用高剪切混合进行的分散步骤、使用高压均质化进行的均质化步骤,或使用高剪切混合进行的分散步骤和使用高压均质化进行的均质化步骤两者。

[0189] 在包括一种或多种稳定剂的本发明的其它实施方式中,可以在形成制剂的方法的一个或多个阶段将一种或多种稳定剂并入制剂中。在一些实施方式中,在任何混合、均质化或上清液去除步骤中的一些或全部步骤之前,将制剂的稳定剂中的至少一部分或全部与一定量的氟维司群一起添加到含水介质中。在其它实施方式中,在任何混合、均质化或上清液去除步骤中的一些或全部步骤已经完成之后,将制剂的一种或多种稳定剂中的至少一部分或全部添加到氟维司群悬浮液中。在其它实施方式中,在任何混合、均质化或上清液去除步骤中的一些或全部之前将制剂的表面活性剂和聚合物稳定剂中的至少一部分或全部与含水介质和氟维司群组合,并且在任何混合、均质化或上清液去除步骤中的一些或全部步骤之后将制剂的电解质、非电解质、缓冲剂和交联聚合物中的至少一部分或全部添加到悬浮液中。

[0190] 本文所述的氟维司群粒子可以在包含以下步骤的方法中制备:将氟维司群粒子分散在液体悬浮介质中,并在碾磨介质存在下施用机械手段来将氟维司群的粒度减小至所要的尺寸。

[0191] 在本发明的其它实施方式中,存在于制剂中的溶剂如水可以通过本领域已知的适当技术如冻干或喷雾干燥去除来形成适用于稍后重构的干燥制剂。可以使用冻干来生产冻干(lyo)饼。可以使用适当的稀释剂将干燥的制剂重构成液体悬浮液。根据需要,可以使用

不同体积的稀释剂来产生具有不同氟维司群浓度的重构悬浮液。稀释剂通常可以是含水的,但是还可以包含有机溶剂和/或如本文其它地方描述的任何赋形剂。

[0192] 在本发明的一些实施方式中,制剂组分中除了氟维司群之外的至少一部分可以从悬浮液中被省略并作为稀释剂的一部分被并入,并在用稀释剂重构时引入悬浮液中而进入最终制剂中。在其它实施方式中,可以制备构成组分的浓度高于或低于用于施用的制剂中的所要浓度的悬浮液,形成干燥制剂并将适量干燥制剂放置在小瓶中以获得每小瓶目标剂量的氟维司群来用于后期稀释剂的重构,形成用于施用的所要制剂。

[0193] 制备干燥的药物组合物的一些示例性制备方法如图15中示意性描述。

[0194] 在一些实施方式中,药物组合物和干燥的药物组合物可以使用无菌工艺制备或最后通过相容的灭菌技术如但不限于 γ 照射来灭菌。当使用聚合物作为药物组合物中的赋形剂时,所述聚合物如微晶纤维素(CMC)或包括CMC钠的其盐可以通过高压釜在溶液中灭菌,接着与经无菌制备或最终灭菌的其余药物组合物组合。

[0195] 本发明制备方法的示例性实施方式的一些方面如表4-7和23-27以及图4-12和图15中所示。图4-12和图15描述了示例性氟维司群制剂的制备方法的方面。

[0196] 表23

[0197]

目标制剂 (mg/mL)	B	E	I	J	K	L
氟维司群	50	50	50	50	50	100
聚山梨醇酯 80	5	5	5	5	5	5
PVP 12K	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
NaCl	-	-	9	9	9	9
磷酸盐缓冲 液	-	-	-	10 mM	10 mM	10 mM
WFI	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积
起始 API (PSD 通过 激光衍射获 得)	未研磨的 API LDDv90: 780 microns	未研磨的 API LDDv90: 780 微米	未研磨的 API LDDv90: 780 微米	未研磨的 API LDDv90: 1890 微米	未研磨的 API LDDv90: 1890 微 米	未研磨的 API LDDv90: 1890 微米
制造工艺	通过 HSM 减小 API 尺 寸	依序通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺寸	依序通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺寸,接着 添加盐	在盐存在下依 序通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺寸	在盐存在下依序 通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺寸,接 着进一步 HSM	在盐存在下依 序通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺寸
工艺终点目 标 (PSD 通 过激光衍射 获得)	LDDv90: 143 微米 HSM: 在约 20,000 rpm 下, 总共 15 min,	在约 20,000 rpm 下 HSM, 总共 15 min (LDDv90: < 约 80 微米) HPH: 在约 30,000 psi 下以 逆向流动通过 z5 喷嘴 15 次 LDDv90: 11.1 微米	在约 20,000 rpm 下 HSM, 总共 42 min (LDDv90: < 约 40 微米) LDDv90: 12.6 微米 HPH: 在约 40,000 psi 下以 平行流动通过 z5 喷嘴 30 次	在约 25,000 rpm 下 HSM, 总共 45 min (LDDv90: < 约 50 微米) LDDv90: 11.8 微米 HPH: 在约 40,000 psi 下以 平行流动通过 z5 喷嘴 3 次	在约 25,000 rpm 下 HSM, 总共 45 min (LDDv90: <约 50 微米) LDDv90: 4.7 微米 HPH: 在约 40,000 psi 下以平行流动 通过 z5 喷嘴 12 次, 得到约 8 微米 的 LDDv90, 接着 在约 25,000 rpm 下 再进行 HSM 5 min	在约 25,000 rpm 下 HSM, 总共 25 min (LDDv90: < 约 80 微米) LDDv90: 13.8 微米 HPH: 在约 30,000 psi 下以 平行流动通过 z8 喷嘴 15 次

[0198] 表24

[0199]

目标制剂 (mg/mL)	L3F	L6	F003a	F003b	F004a	F003e
氟维司群	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80	5	5	5	5	5	5
PVP 12K	0.8	0.8	-	-	-	-
NaCl	9	9	-	-	-	-
磷酸盐缓冲 液	10 mM	10 mM	-	-	9	-
右旋糖	-	-	50	50	-	50
WFI	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积
起始 API (PSD 通过 激光衍射获 得)	未研磨的 API LDDv90: 1980 微米	未研磨的 API LDDv90: 2130 微米	未研磨的 API LDDv90: 240 微米	未研磨的 API LDDv90: 240 微米	未研磨的 API LDDv90: 240 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 15.5 微米
制造工艺	通过 HSM 减小 API 尺寸	通过 HSM 减小 API 尺寸	通过 HSM 减小 API 尺寸 (F001e), 接 着添加右旋糖	依序通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺 寸, 接着添加 右旋糖	依序通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺 寸, 接着添加 NaCl	通过 HSM 和 超声波/涡旋 分散 API 尺 寸
工艺终点目 标 (PSD 通 过激光衍射 获得)	LDDv90: 14.7 微米和 LDDv50: 5.9 微米 HSM: 在约 25,000-30,000 rpm 下, 总 共>120 min	LDDv90: 17.6 微米和 LDDv50: 6.9 微米 HSM: 在约 25,000-30,000 rpm 下, 总 共>120 min	LDDv90: 13.6 微米和 LDDv50: 5.7 微 米 HSM: 在约 25,000 rpm 下, 总共 60-120 min, 接着添加 右旋糖, 得到 13.0 微米的 LDDv90	在约 25,000 rpm 下 HSM 总共 15 min, 得到<约 40 微 米的目标 LDDv90: 15.1 微米 HPH: 在约 40,000 psi 下 以平行流动 通过 z5 喷嘴 15 次, 接着添 加右旋糖, 得 到 12.1 微米 的 LDDv90 pH = 7.3	在约 25,000 rpm 下 HSM 总共 15 min, 得到<约 40 微 米的目标 LDDv90: 15.1 微米 HPH: 在约 40,000 psi 下 以平行流动 通过 z5 喷嘴 15 次, 接着添 加 NaCl, 得到 12.2 微米的 LDDv90 pH = 7.5	LDDv90: 12.2 微米 HSM: 在约 25,000 rpm 下总共 5 min, 通过超 声波/涡旋得 到 12.6 微米 的 LDDv90

[0200] 表25

[0201]

目标制剂 (mg/mL)	F003k2	F003k3	F003l	F005a2
氟维司群	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80	5	5	5	5
右旋糖	50	50	50	-
甘露糖醇	-	-	-	50
WFI	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积
起始 API (PSD 通过激光衍射获得)	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 7-13 微米	未研磨的 API LDDv90: 240 微米
制造工艺	通过 HSM 分散 API, 接着添加右旋糖	通过 HSM 分散 API, 接着通过在右旋糖存在下 HPH 减小尺寸	通过 HSM 分散 API (F003i、f、j)。冻干悬浮液, 重构, 接着复合	通过 HSM 减小 API 尺寸 (F001e), 接着添加甘露糖醇。冻干悬浮液, 重构, 接着复合
工艺终点目标 (PSD 通过激光衍射获得)	右旋糖添加后, LDDv90: 6.7 微米 HSM: 在约 25,000 rpm 下, 总共 5 min	在约 25,000 rpm 下 HSM 总共 5 min (Dv90: 9.2 微米) 来分散 API LDDv90: 13.3 微米 HPH: 在约 40,000 psi 下以平行流动通过 9 次; 右旋糖共处理	在约 25,000 rpm 下 HSM 总共 5 min 来分散每个独立的 API 批次 F003i、f、j, 接着冻干, LDDv90: 7.0、12.9、7.3 微米 重构之后, LDDv90: 121、113、113 微米。 复合物 F0031, LDDv90: 112 微米	LDDv90: 13.6 微米和 LDDv50: 5.7 微米 HSM: 在约 25,000 rpm 下, 总共 60-120 min, 接着添加甘露糖醇, 得到 13.2 微米的 LDDv90 (F005a) 冻干之后, 重构, 复合物 F005a2, Dv90: 18.4 微米

[0202] 表26

[0203]

目标制剂 (mg/mL)	F005b1	F005c2	F005c3	F005d1	F015a1	F015a3
氟维司群	100	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80	5	5	5	5	25	25
甘露糖醇	50	50	50	50	50	50
WFI	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积
起始 API (PSD 通过 激光衍射获 得)	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米
制造工艺	在甘露糖醇 存在下通过 HSM 分散 API	通过 HSM 分散 API, 接着通过 甘露糖醇存在下 HPH 减小尺寸	冻干的 F005c2	依序通过 HSM 和 HPH 减小 API 尺 寸, 接着添加甘露 糖醇	在甘露糖醇 存在下通过 HSM 分散 API	冻干的 F015a1
工艺终点目 标 (PSD 通过 激光衍射获 得)	LDDv90: 7.9 微米 HSM: 在约 25,000 rpm 下, 总共 5 min	在约 25,000 rpm 下 HSM 总共 5 min 来分散 API (LDDv90: 约 7 微米) 通过在约 40,000 psi 下以平行流动 通过 z5 喷嘴 15 次 进行 HPH, 得到 17.2 微米的 LDDv90 pH = 7.1	重构之后, LDDv90: 112 微米	在约 25,000 rpm 下 HSM 总共 5 min 来分散 API LDDv90: 约 7 微 米 通过在约 40,000 psi 下以平行流动 通过 z5 喷嘴 15 次 进行 HPH, 得到 约 16 微米的 Dv90 (F001h4) 添加甘露糖醇之 后, LDDv90: 4.0 微米 pH=7.1	LDDv90: 6.9 微米 HSM: 在约 25,000 rpm 下, 总共 5 min	重构之后, LDDv90: 22.7 微米

[0204] 表27

[0205]

目标制剂 (mg/mL)	F015a4	F017a1	F017a3	F005g4	F005g5
氟维司群	100	100	100	100	100
聚山梨醇酯 80	25	15	15	5	5
甘露糖醇	50	50	50	50	50
WFI	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积	补足体积
起始 API (PSD 通过激光衍射获得)	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	喷射研磨的 API LDDv90: 7-8 微米	重结晶的 API LDDv90: 18 微米	重结晶的 API LDDv90: 18 微米
制造工艺	在 35 kGy 下 进行 F015a3 γ 照射	在甘露糖醇存 在下通过 HSM 分散 API	冻干, γ 照射 (35 KGy) F017a1	在甘露糖醇存在下通过 HSM 分散 API	冻干的 F005g4
工艺终点目标 (PSD 通过激光 衍射获得)	重构之后, LDDv90: 22.7 微米	LDDv90: 7.2 微米 HSM: 在约 25,000 rpm 下, 总共 5 min	重构之后, LDDv90: 31.9 微米	在约 25,000 rpm 下 HSM 总共 5 min 来分散 API (LDDv90: 约 20 微米) 通过在约 40,000 psi 下以 平行流动通过 z5 喷嘴 9 次 进行 HPH 之后, LDDv90: 约 10 微米 最终 LDDv90: 浓缩后 7.5 微米 pH=7.2	

[0206] D. 药代动力学

[0207] 在本发明的某些实施方式中, 药物组合物与市售药物组合物 FASLODEX™ 生物等效。通过肌肉内给予 500mg 并在第 15 天再次给予来施用 FASLODEX™ 的绝经后晚期乳癌患者的单剂量 PK 参数以几何平均值和变异系数 (%) 报道为 C_{max} 25.1 (35.3) ng/mL、 C_{min} 16.3 (25.9) ng/mL 和 AUC 11,400 (33.4) ng • hr/mL。

[0208] 在本发明的其它实施方式中, 本发明药物组合物的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 90% 置信区间 (CI) 分别在 FASLODEX™ 的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 80% 至 125% 内。在本发明的其它实施方式中, 在空腹状态下, 本发明药物组合物的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 90% 置信区间 (CI) 分别在 FASLODEX™ 的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 80% 至 125% 内。在本发明的其它实施方式中, 在进食状态下, 本发明药物组合物的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 90% 置信区间 (CI) 分别在 FASLODEX™ 的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 80% 至 125% 内。

[0209] 在本发明的其它实施方式中, 氟维司群浓度为 100mg/mL 的本发明药物组合物的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 90% 置信区间 (CI) 分别在 FASLODEX™ 的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 80% 至 125% 内。在本发明的其它实施方式中, 在空腹状态下, 氟维司群浓度为 100mg/mL 的本发明药物组合物的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 90% 置信区间 (CI) 分别在 FASLODEX™ 的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 80% 至 125% 内。在本发明的其它实施方式中, 在进食状态下, 氟维司群浓度为 100mg/mL 的本发明药物组合物的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 90% 置信区间 (CI) 分别在 FASLODEX™ 的相对平均 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 的 80% 至 125% 内。

[0210] 在本发明的特定实施方式中,药物组合物具有表28和表29中所示的单剂量和多剂量药代动力学参数。表28显示500mg剂量的本公开药物组合物的药代动力学参数。对于表28中标记为“单剂量”的数据,显示了500mg初始剂量和在第15天给予的另一个500mg剂量的氟维司群血浆浓度数据。对于表28中标记为“多剂量稳态”的数据,显示在第1天、第15天、第20天和之后每个月一次500mg剂量后第3个月测量的氟维司群血浆浓度数据。表29显示单次250mg剂量的本公开药物组合物的药代动力学参数。在表29中,数据表示为几何平均值(CV%),除了 T_{max} ,其以中值显示,其中括号内指示范围。

[0211] 表28

	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC (ng.hr/mL)
[0212] 单剂量 ¹	20.08-31.375	13.04-20.375	9,120-14,250
多剂量稳态 ²	22.4-35.0	9.76-15.25	10,480-16,375

[0213] 表29

[0214]

	I	II	III	IV	V	VI	VII
C_{max} (μg/L)	8.20 (63.8)	4.76 (68.1)	8.2	4-8.5	11.8 (6.6)	8.3 (8.8)	8-12
C_{min} (μg/L)	2.62 (33.4)	2.38 (47.7)	2.6	2.0-3.0			
T_{max} (天)	6.97 (1.86-7.95)	8.8 (6.97-12.0)	7	6-9	4.2 (8.3)	4.6 (11.2)	4-5
AUC ₂₈ (微克·天/升)	148 (45.3)	88.4 (47.3)	148	80-150	369 (4.1)	333 (3.0)	325-375

[0215] 在特定实施方式中,约500mg剂量的本发明氟维司群药物组合物与500mg市售药物组合物FASLODEX™生物等效。在某些实施方式中,小于500mg剂量的本发明氟维司群药物组合物与500mg市售药物组合物FASLODEX™生物等效。在其它实施方式中,约400至500mg剂量的本发明氟维司群药物组合物与500mg市售药物组合物FASLODEX™生物等效。在其它实施方式中,约350至400mg剂量的本发明氟维司群药物组合物与500mg市售药物组合物FASLODEX™生物等效。在其它实施方式中,约300至350mg剂量的本发明氟维司群药物组合物与500mg市售药物组合物FASLODEX™生物等效。在甚至其它实施方式中,约250至300mg剂量的本发明氟维司群药物组合物与500mg市售药物组合物FASLODEX™生物等效。

[0216] 在本发明的其它实施方式中,500mg剂量的本发明药物组合物提供了分别在500mg剂量的FASLODEX™的相对平均 C_{max} 、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的80%至125%内的相对平均 C_{max} 、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的90%置信区间(CI)。

[0217] 在本发明的其它实施方式中,小于500mg剂量的本发明药物组合物提供了分别在500mg剂量的FASLODEX™的相对平均 C_{max} 、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的80%至125%内的相对平均 C_{max} 、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的90%置信区间(CI)。

[0218] 在本发明的一些实施方式中,本发明的氟维司群药物组合物可以以单次肌肉内注射液的形式施用,其中氟维司群的相对平均 C_{max} 、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的90%置信区间(CI)分别在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的相对平均 C_{max} 、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的80%至125%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用。在其它实施

方式中,这些以单次肌肉内注射液的形式施用的氟维司群药物组合物包含约500mg剂量的氟维司群。在其它实施方式中,以单次肌肉内注射液的形式施用的这些氟维司群药物组合物在约3.0mL至约5.0mL、约3.5mL至约4.5mL或约4.0mL的注射体积中包含约500mg剂量的氟维司群。

[0219] 在本发明的某些实施方式中,本发明氟维司群药物组合物的相对平均AUC_(0-t)、相对平均AUC_(0-∞)或两者的90%置信区间(CI)分别在FASLODEX™的相对平均AUC_(0-t)和相对平均AUC_(0-∞)的80%至125%内,并且本发明氟维司群药物组合物的相对平均C_{max}是FASLODEX™的相对平均C_{max}的不到80%。据信这些实施方式可以通过向受试者提供治疗有效量的氟维司群暴露,同时与受试者从接受来自FASLODEX™的一次或多次剂量的治疗有效量的氟维司群暴露经历的副作用或毒性程度相比降低一种或多种由C_{max}驱动的副作用或毒性的程度来提供益处。

[0220] 在本发明的一些实施方式中,本发明氟维司群药物组合物的相对平均AUC_(0-t)、相对平均AUC_(0-∞)或两者的90%置信区间(CI)分别在FASLODEX™的相对平均AUC_(0-t)和相对平均AUC_(0-∞)的80%至125%内,并且本发明氟维司群药物组合物的相对平均C_{max}是FASLODEX™的相对平均C_{max}的不到80%、不到75%、不到70%、不到65%、不到60%、不到55%、不到50%、不到45%或不到40%。在其它实施方式中,这些氟维司群药物组合物以单次肌肉内注射液的形式施用,并且在约100mg/mL的浓度下包含约500mg剂量的氟维司群。

[0221] 在本发明的其它实施方式中,在空腹状态下,本发明氟维司群药物组合物的相对平均AUC_(0-t)、相对平均AUC_(0-∞)或两者的90%置信区间(CI)分别在FASLODEX™的相对平均AUC_(0-t)和相对平均AUC_(0-∞)的80%至125%内,并且本发明氟维司群药物组合物的相对平均C_{max}是FASLODEX™的相对平均C_{max}的不到80%、不到75%、不到70%、不到65%、不到60%、不到55%、不到50%、不到45%或不到40%。在其它实施方式中,这些氟维司群药物组合物以单次肌肉内注射液的形式施用,并且在约100mg/mL的浓度下包含约500mg剂量的氟维司群。

[0222] 在本发明的其它实施方式中,在本发明的其它实施方式中,在进食状态下,本发明氟维司群药物组合物的相对平均AUC_(0-t)、相对平均AUC_(0-∞)或两者的90%置信区间(CI)分别在FASLODEX™的相对平均AUC_(0-t)和相对平均AUC_(0-∞)的80%至125%内,并且本发明氟维司群药物组合物的相对平均C_{max}是FASLODEX™的相对平均C_{max}的不到80%、不到75%、不到70%、不到65%、不到60%、不到55%、不到50%、不到45%或不到40%。在其它实施方式中,这些氟维司群药物组合物以单次肌肉内注射液的形式施用,并且在约100mg/mL的浓度下包含约500mg剂量的氟维司群。

[0223] 在本发明的一些实施方式中,本发明氟维司群药物组合物的相对平均AUC_(0-t)、相对平均AUC_(0-∞)或两者的90%置信区间(CI)分别在FASLODEX™的相对平均AUC_(0-t)和相对平均AUC_(0-∞)的80%至125%内,并且本发明氟维司群药物组合物的相对平均C_{max}为FASLODEX™的相对平均C_{max}的约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、在约45%至约55%内、在约55%至约65%内、在约65%至约75%内、在约50%至约60%内、在约60%至约70%内或在约70%至约80%内。在其它实施方式中,这些氟维司群药物组合物以单次肌肉内注射液的形式施用,并且在约100mg/mL的浓度下包含约500mg剂量的氟维司群。

[0224] 在本发明的其它实施方式中,在空腹状态下,本发明氟维司群药物组合物的相对平均AUC_(0-t)、相对平均AUC_(0-∞)或两者的90%置信区间(CI)分别在FASLODEX™的相对平均AUC_(0-t)和相对平均AUC_(0-∞)的80%至125%内,并且本发明氟维司群药物组合物的相对平均C_{max}为FASLODEX™的相对平均C_{max}的约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、在约45%至约55%内、在约55%至约65%内、在约65%至约75%内、在约50%至约60%内、在约60%至约70%内或在约70%至约80%内。在其它实施方式中,这些氟维司群药物组合物以单次肌肉内注射液的形式施用,并且在约100mg/mL的浓度下包含约500mg剂量的氟维司群。

[0225] 在本发明的其它实施方式中,在进食状态下,本发明氟维司群药物组合物的相对平均AUC_(0-t)、相对平均AUC_(0-∞)或两者的90%置信区间(CI)分别在FASLODEX™的相对平均AUC_(0-t)和相对平均AUC_(0-∞)的80%至125%内,并且本发明氟维司群药物组合物的相对平均C_{max}为FASLODEX™的相对平均C_{max}的约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、在约45%至约55%内、在约55%至约65%内、在约65%至约75%内、在约50%至约60%内、在约60%至约70%内或在约70%至约80%内。在其它实施方式中,这些氟维司群药物组合物以单次肌肉内注射液的形式施用,并且在约100mg/mL的浓度下包含约500mg剂量的氟维司群。

[0226] E. 治疗方法

[0227] 在其它实施方式中,本发明涉及治疗方法,所述方法包含向有需要的患者施用药学上有效量的本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在特定实施方式中,本发明涉及一种治疗乳癌的方法,所述方法包含施用药学上可接受量的本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在某些实施方式中,乳癌是转移性乳癌。在本发明的其它实施方式中,乳癌是激素受体(HR)阳性乳癌。在本发明的其它实施方式中,本发明涉及一种治疗绝经后妇女的激素受体(HR)阳性乳癌的方法,所述方法包含施用药学上有效量的本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在其它实施方式中,本发明涉及一种治疗抗雌激素疗法后疾病进展的绝经后妇女的激素受体(HR)阳性乳癌的方法,所述方法包含施用药学上有效量的本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在其它实施方式中,本发明涉及一种治疗内分泌疗法后疾病进展的妇女的HR阳性人类表皮生长因子受体2(HER2)阴性的晚期或转移性乳癌的方法。

[0228] 在本发明的特定实施方式中,在第1天、第15天、第29天和之后每个月一次施用如本文所述的氟维司群药物组合物。在本发明的其它实施方式中,在第1天、第15天、第29天和之后每个月一次施用500mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,在第1天、第15天、第29天和之后每个月一次施用250mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。

[0229] 在本发明的某些实施方式中,以单次注射液的形式施用如本文所述的氟维司群药物组合物。在本发明的其它实施方式中,以单次注射液的形式施用500mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,以单次5mL注射液的形式施用500mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,以单次4mL注射液的形式施用500mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在其它实施方式中,以单次3mL注射液的形式施用500mg剂量的如本文所述的氟维司

群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,以单次注射液的形式施用250mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,以单次2.5mL注射液的形式施用250mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,以单次5mL注射液的形式施用250mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。

[0230] 在本发明的特定实施方式中,以两次注射液的形式施用如本文所述的氟维司群药物组合物。在本发明的其它实施方式中,以两次注射液的形式施用500mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,以两次5mL注射液的形式施用500mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,以两次2mL注射液、两次2.5mL注射液、两次3mL注射液、两次3.5mL注射液或两次4mL注射液的形式施用500mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,以两次注射液的形式施用250mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。在本发明的其它实施方式中,以两次2.5mL注射液的形式施用250mg剂量的如本文所述的氟维司群药物组合物中的任一种。

[0231] 本文所述的氟维司群药物组合物可以单独施用或与如本文定义的一种或多种其它治疗剂组合使用。其它治疗剂可以用于治疗一种或多种通常与癌症相关或特别是与乳腺癌相关的核心症状和/或合并症。一方面,以固定剂量将氟维司群与至少一种治疗剂一起配制(和施用)。另一方面,将氟维司群与治疗剂分开配制(和施用)。

[0232] 可以与氟维司群组合使用的治疗剂的一些实例包括但不限于例如EGFR激酶抑制剂、PDGFR激酶抑制剂、FGFR激酶抑制剂,或其它细胞毒性、化学治疗剂、抗激素剂、抗血管生成剂、抗增殖剂、促凋亡剂、抗HER2、辐射或放射性药物、信号转导抑制剂或其它抗癌剂或治疗中的任一种。可以与本公开的氟维司群药物组合物组合使用的特定药剂的实例包括帕博西尼(palbociclib)、来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、阿霉素(doxorubicin)、紫杉醇(paclitaxel)、多西紫杉醇(docetaxel)、长春瑞滨(vinorelbine)和5-氟尿嘧啶。在其它实施方式中,可以与氟维司群组合使用的治疗剂包括但不限于用于疼痛、恶心、呕吐、热潮红、便秘和眩晕中的一种或多种的药剂或治疗。

[0233] 本领域技术人员将理解,可以对本公开的优选实施方式进行许多改变和修改,并且可以在不偏离本公开的精神的情况下进行这些改变和修改。因此,以下实施例和权利要求书旨在覆盖属于本公开的真实精神和范围内的所有这些等效变化。

[0234] 本文中引用或描述的每个专利、专利申请和公布的公开内容通过全文引用并入本文中。

[0235] 实施例

[0236] 实施例:氟维司群药物组合物/变体的制备

[0237] 制备一些示例性氟维司群药物组合物,其中氟维司群在含水悬浮液中的浓度为50mg/mL和100mg/mL。表1-20显示了药物组合物和制备一些药物组合物的方法的方面,在表格中所述药物组合物也被称为制剂、变体或批次。表4-7和23-27以及图4-12和15显示了用于制备一些药物组合物的制备方法的方面。

[0238] 如表格和附图中所指示,在以下研究1-3中测试的制剂B、E、I、J、K、L、L3F、L6、F003a、F003b、F003e、F004a、F003k2、F003k3、F005a2、F003l、F005b1、F015a1、F015a3、

F005d1、F005c3、F005g5通过以下的工艺步骤中的一个或多个制备：(1) 低剪切混合，其在表23-27和图4-12中被指示为“混合”或“用涡旋混合器混合”步骤；(2) 高剪切混合，其被指示为“HSM”或“均质化”步骤；(3) 高压均质化，其被指示为“HPH”或“用Nano DeBee处理”步骤；(4) 通过去除上清液浓缩；和(5) 施用超声波处理。如所指示，根据药物组合物的不同而异，通过相分离药物组合物并取出所要量的上清液以将悬浮液浓缩至氟维司群的目标浓度50mg/mL或100mg/mL来进行上清液去除。如所指示，通过在透明玻璃离心管中过夜沉降进行相分离。还可以使用离心机进行相分离。

[0239] 从商业供应商获得未研磨形式或研磨、微粉化或重结晶形式的氟维司群活性药物成分(其在本文中和在表格和附图中也可被称为“API”)。所获得的未研磨API的粒度分布在约240微米的LD D_v(90)至约2130微米的LD D_v(90)之间变化。所获得的研磨、微粉化和重结晶的API的粒度分布在约7微米的LD D_v(90)至约18微米的LD D_v(90)之间变化。可以从商业来源获得各种粒度分布的氟维司群API，并如本文其它地方所述进行处理以获得所要的粒度分布。可以通过如本文其它地方所述分析样品来监测整个处理步骤中的粒度分布。

[0240] 如表格和附图中所指示，通过高剪切混合(HSM)步骤制备以下研究1-3中测试的制剂B、E、I、J、K、L、L3F、L6、F003a、F003b、F003e、F004a、F003k2、F003k3、F005a2、F003l、F005b1、F015a1、F015a3、F005d1、F005c3、F005g5。制剂的制备可以用具有IKA S10N-10G分散工具的IKA T10基本分散器(Basic Disperser)进行。在指示的速度(约2,000至30,000rpm)下，循环处理氟维司群和悬浮载体的混合物直到达到指示的总处理时间。在每个循环之间，将制剂在约3000rpm下涡旋30秒，接着超声波处理1分钟以去除或减少在分散器高剪切混合期间产生的泡沫。根据需要在循环之间使制剂在室温下静置，以使分散器冷却并避免产品和设备过热。用Branson 3800超声浴(康涅狄格州丹伯里市必能信超声波公司(Branson Ultrasonics Corp., Danbury, CT))在40kHz的频率下进行超声波处理。还可以使用其它混合和超声波设备来实现所需的混合和粒度分布。

[0241] 在一些实施方式中，进行高压均质化。在某些实施方式中，使用Nano DeBEE高压均质器(马萨诸塞州南伊斯顿市BEE国际公司(BEE International, South Easton, MA))在Labconco XPert过滤平衡系统(型号3950630)(密苏里州堪萨斯城Labconco公司(Labconco, Kansas City, MO))中进行高压均质化(HPH)步骤，该系统在Nano DeBEE高压均质器上以平行流动构造安装有100ml样品架和Z5喷嘴。用填充水装填均质器，直到处理压力达到表格和附图中所示的处理压力。使用柱塞从系统中去除水，以使残余装填水对批料的稀释达最小。从Nano DeBEE高压均质器上的50mL透明Pyrex玻璃瓶中装载约50mL用于HPH处理的悬浮液。以连续模式运行Nano DeBEE，直到压力达到指示的目标处理压力。接着在处理压力下处理悬浮液指示的通过次数。为了避免损失系统的装填并因此避免损失处理压力，每次通过仅处理和收集总共约40mL(8个冲程，每个冲程约5mL)悬浮液。接着将40mL悬浮液装载回将在下一次通过中处理的悬浮液的储器。处理完成后，通过运行Nano DeBEE高压均质器将40ml细悬浮液收集在100ml透明Pyrex玻璃瓶中，直到没有样品被泵出。在某些实施方式中，在约5,000psi至约45,000psi范围内的工作压力下用其它设备进行高压均质化。其它高压均质化设备也可用于实现本文所述的所要粒度分布。

[0242] 如以下实施例中所示，将用于以下研究3的一些制剂冻干，并在施用前用USP无菌注射用水重构。

[0243] 提及“测定”是指在中间处理步骤或所制备的最终产物中高效液相色谱 (HPLC) 测量药物组合物的氟维司群浓度。“测定”结果以绝对测量的mg/mL或百分比(%)或(%LC)给出,其中百分比指示氟维司群相对于市售FASLODEX™产品的50mg/mL标签声称的浓度。还测量了总杂质,并且在图中以所示的面积百分比(%a/a)提供。用Agilent Technologies Agilent 1260Infinity Quaternary LC模块G1311B(加利福尼亚州圣克拉拉市安捷伦科技公司(Agilent Technologies,Santa Clara,CA))进行HPLC。还可以使用其它HPLC设备来分析氟维司群浓度。

[0244] 在一些方面,用Malvern Mastersizer 3000(英国伍斯特郡马尔文镇马尔文仪器有限公司(Malvern Instruments Ltd.,Malvern,Worcestershire,UK))分析粒度和粒度分布,其中附带的样品分散单元具有用于在通过激光衍射分析之前进行附聚物分散的在线超声波探头。

[0245] 在一些方面,用Malvern Morphologi G3(英国伍斯特郡马尔文镇马尔文仪器有限公司)分析粒度和粒度分布,以通过显微术图像捕获和分析来确定圆等效(CE)直径。

[0246] 用Thermo Scientific Orion Star A211pH计(马萨诸塞州沃尔瑟姆市赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific Inc.,Waltham,MA))在环境室温下获得pH的测量值。

[0247] 实施例:向雌性犬肌肉内施用的药代动力学研究1

[0248] 如本文其它地方和附图中所述制备氟维司群药物组合物B、E、I、J、K和L。进行临床前研究以确定在向雌性犬单次肌肉内施用15.4mg/kg后药物组合物的药代动力学。还测定了15.4mg/kg IM FASLODEX™(氟维司群注射液,250mg/5mL)的药代动力学,并用于与三种原型药物组合物进行比较。本研究中使用的15.4mg/kg剂量是人类使用的最大剂量(500mg)的犬等效量(mg/m^2),并通过将该剂量(基于60kg人类)除以犬物种转换因子0.54来按比例缩放。

[0249] 在该研究中使用了二十四只未处理的雌性比格犬。动物重量为约5-10kg。本研究的动物福利符合美国农业部(U.S.Department of Agriculture;USDA)的动物福利法(Animal Welfare Act)(美国联邦法规(Code of Federal Regulations;CFR)9第1、2和3部分)。遵循实验动物护理和使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals),实验动物资源研究所(Institute of Laboratory Animal Resources),华盛顿特区国家科学院出版社(National Academy Press,Washington,D.C.)。该机构与美国国立卫生研究院实验动物福利办公室(National Institutes of Health,Office of Laboratory Animal Welfare)保持了动物福利保证声明。

[0250] FASLODEX™测试物含有小分子,该小分子按原样使用,并且未对纯度进行调整,未进行盐度校正等。在分配和剂量递送之前,轻轻搅拌FASLODEX™测试物。将药物组合物B、药物组合物E、药物组合物I、药物组合物J、药物组合物K和药物组合物L在使用前储存在室温下并避光,并在分配和剂量递送之前轻轻搅拌。

[0251] 在给药之前没有对动物禁食。如以下研究设计表格表30中所概述,每只动物接受单次肌肉内(IM)剂量的仅一种适当测试物药物组合物。通过快速浓注将IM剂量用20G针施用到每只动物左后肢中的相同大肌肉块中(使用Z径路注射技术)。试图在动物之间进行一致的注射[剂量部位(肌肉)、深度等的选择]。在给药之前从注射部位剪去毛发。在给药后标

记注射部位,并在整个研究中根据需要再次标记。在研究报告中记录并报道了所有剂量递送的说明[包括但不限于针规格/长度、注射器尺寸/筒类型以及制造商和部件号、估计的注射到肌肉中的深度、施用注射液所要的大致持续时间;任何实质性的阻力(在施用期间流过注射器/针和/或进入肌肉中)],并进行了记录。

[0252] 表30

组	测试物	雌性动物的数量	药物组合物氟维司群浓度 (mg/mL)	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)
1	FASLODEX™	3	50	15.4	0.308
2	药物组合物 B	3	50	15.4	0.308
3	药物组合物 E	3	50	15.4	0.308
4	FASLODEX™	3	50	15.4	0.308
5	药物组合物 I	3	50	15.4	0.308
6	药物组合物 J	3	50	15.4	0.308
7	药物组合物 K	3	50	15.4	0.308
8	药物组合物 L	3	100	15.4	0.154

[0254] 每天至少两次观察所有动物的发病率、死亡率、损伤以及食物和水的可用性。鉴定任何健康状况不良的动物以进一步监测和可能进行安乐死。

[0255] 以不同的时间间隔收集血液样品来测量氟维司群的血浆浓度。第1-3组的血液样品在给药前和给药后0.25、0.5、1、2、4、8和12(第1天);和24(第2天)、48(第3天)、120(第6天)、192(第9天)、264(第12天)、336(第15天)、384(第17天)、456(第20天)、528(第23天)、600(第26天)和672(第29天)小时收集。第4-8组的血液样品在给药前和给药后0.25、0.5、1、2、4、8和12(第1天);和24(第2天)、48(第3天)、72(第4天)、96(第5天)、120(第6天)、192(第9天)、264(第12天)、336(第15天)、384(第17天)、528(第23天)和672(第29天)小时收集。

[0256] 从所有动物的外周静脉收集每个约2mL的全静脉血样品来用于测定氟维司群暴露。用肝素钠抗凝血剂(玻璃管,无凝胶分隔件)收集血液。收集后将所有血液样品置于湿冰上直到离心。将血液在2至8℃下以3500rpm离心7分钟。在血液收集0.75小时内从血细胞中分离血浆(最少0.8mL体积)并冷冻。最初将血浆样品置于干冰上,接着储存在适当的冷藏库(-60至-90℃)中。将样品在干冰上运输来用于生物分析。

[0257] 使用模型独立方法从氟维司群血浆浓度-时间数据确定 C_{max} 和AUC值。结果如表31-37和图1B、2A、2C和3中所示。表31显示了按标称给药的15.4mg/kg剂量的药代动力学数据(基于每种药物组合物的目标氟维司群浓度)。显示本研究中使用の本公开的氟维司群药物组合物的“测定%”。“测定%”表示特定药物组合物与FASLODEX™标签声称的氟维司群浓度相比的等效百分比,其中通过HPLC测定“测定%”值,在给药前和给药后测量样品,选择一个值进行标准化。在假设线性标度的情况下,使用“测定%”值将表32-37中的数据标准化,以基于施用的氟维司群的实际mg/kg数比较PK结果。图1B、2A、2C和3描绘了剂量标准化的氟维司群平均血浆浓度的图。

[0258] 表31

[0259]

基于标称剂量 15.4 mg/kg 的 PK 参数					
变体 (指示的 n 个的几何平均值)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-14d} (hr*ng/mL)	AUC _{0-28d} (hr*ng/mL)	测定 (%) (给药前测量)	测定 (%) (给药后测量)
				加星标的值用于标准化	
Faslodex (LW466, n=9)	35.0	7015	8917		
Faslodex (MB122, n=6)	45.7	7666	9306		
Faslodex (MB948, n=3)	32.0	7177	9018		
Faslodex (MC949, n=4)	36.9	8149	9817		
Faslodex (全部, n=22)	37.5	7408	9195		
B (n=3)	8.7	1930	3250	100.0*	138.9
E (n=3)	29.1	5750	8380	93.4*	91.8
I (n=3)	41.5	8840	12300	95.6*	99.6
J (n=3)	44.8	5750	8100	87.6*	93.6
K (n=3)	69.7	7540	9630	84.6*	91.2
L (n=3)	63.9	8430	11000	94.1*	97.3
L3F (n=3)	22.6	5140	7130	83.8*	79.0
L6 (n=3)	24.7	6050	9360	113.9*	113.9
F003a (n=3)	27.7	5860	8610	95.0*	97.1
F003b (n=3)	32.5	7210	9650	96.3*	97.4
F003e (n=3)	28.5	6400	9080	100.6*	100.5
F004a (n=3)	31.7	4310	6190	99.8*	100.4
F003k2 (n=4)	33	3910	5960	97.8*	100.1
F003k3 (n=4)	26.8	5430	7060	99.6*	100.7
F005a2 (L, n=3)	19.7	4370	6840	-	93.2*
F003l (L, n=3)	25.1	5510	8680	-	99.2*
F005b1 (n=3)	49.7	9420	12100	100.2*	-
F015a1 (n=3)	63.6	4750	7120	103.8*	-
F015a3 (L, n=3)	34.4	3850	6000	-	98.6*
F005d1 (n=3)	37.9	7180	9910	100.5*	99.2
F005c3 (L, n=3)	17.7	3680	5820	95.2*	-

[0260] 表32

[0261] 对照实际剂量标准化的PK参数

[0262]

变体 (指示的 n 个的几何平均值)	Cmax (每 mg/kg 的 ng/mL)	AUC0-14d (每 mg/kg 的 hr*ng/mL)	AUC0-28d (每 mg/kg 的 hr*ng/mL)
Faslodex (LW466, n=9)	2.3	456	579
Faslodex (MB122, n=6)	3.0	498	604
Faslodex (MB948, n=3)	2.1	466	586
Faslodex (MC949, n=4)	2.4	529	637
Faslodex (全部, n=22)	2.4	481	597
B (n=3)	0.6	125	211
E (n=3)	2.0	400	583
I (n=3)	2.8	600	835
J (n=3)	3.3	426	600
K (n=3)	5.3	579	739
L (n=3)	4.4	582	759
L3F (n=3)	1.8	398	552
L6 (n=3)	1.4	345	534
F003a (n=3)	1.9	401	589
F003b (n=3)	2.2	486	651
F003e (n=3)	1.8	413	586
F004a (n=3)	2.1	280	403
F003k2 (n=4)	2.2	260	396
F003k3 (n=4)	1.7	354	460
F005a2 (L, n=3)	1.4	304	477
F003l (L, n=3)	1.6	361	568
F005b1 (n=3)	3.2	610	784
F015a1 (n=3)	4.0	297	445
F015a3 (L, n=3)	2.3	254	395
F005d1 (n=3)	2.4	464	640
F005c3 (L, n=3)	1.2	251	397

[0263] 表33

[0264] 对照所有Faslodex批次标准化的PK参数的比较

[0265]

变体（指示的 n 个的几何平均值）	与 Faslodex 的 Cmax 比率（%）	与 Faslodex 的 AUC0-14d 比率（%）	与 Faslodex 的 AUC0-28d 比率（%）
Faslodex（LW466, n=9）	93	95	97
Faslodex（MB122, n=6）	122	103	101
Faslodex（MB948, n=3）	85	97	98
Faslodex（MC949, n=4）	98	110	107
Faslodex（全部, n=22）	100	100	100
B（n=3）	23	26	35
E（n=3）	83	83	98
I（n=3）	116	125	140
J（n=3）	136	89	101
K（n=3）	219	120	124
L（n=3）	181	121	127
L3F（n=3）	72	83	93
L6（n=3）	58	72	89
F003a（n=3）	78	83	99
F003b（n=3）	90	101	109
F003e（n=3）	75	86	98
F004a（n=3）	85	58	67
F003k2（n=4）	90	54	66
F003k3（n=4）	72	74	77
F005a2（L, n=3）	56	63	80
F003l（L, n=3）	67	75	95
F005b1（n=3）	132	127	131
F015a1（n=3）	163	62	75
F015a3（L, n=3）	93	53	66
F005d1（n=3）	100	96	107
F005c3（L, n=3）	50	52	66

[0266] 表34

[0267] 对照Faslodex批次LW466标准化的PK参数的比较

[0268]

变体(指示的n个的几何平均值)	与 Faslodex 的 Cmax 比 率 (%)	与 Faslodex 的 AUC0-14d 比率 (%)	与 Faslodex 的 AUC0-28d 比率 (%)
Faslodex (LW466, n=9)	100	100	100
Faslodex (MB122, n=6)	131	109	104
Faslodex (MB948, n=3)	92	102	101
Faslodex (MC949, n=4)	106	116	110
Faslodex (全部, n=22)	107	106	103
B (n=3)	25	28	36
E (n=3)	89	88	101
I (n=3)	124	132	144
J (n=3)	146	94	104
K (n=3)	236	127	128
L (n=3)	194	128	131
L3F (n=3)	77	87	95
L6 (n=3)	62	76	92
F003a (n=3)	83	88	102
F003b (n=3)	97	107	112
F003e (n=3)	81	91	101
F004a (n=3)	91	62	70
F003k2 (n=4)	97	57	68
F003k3 (n=4)	77	78	79
F005a2 (L, n=3)	60	67	82
F003l (L, n=3)	72	79	98
F005b1 (n=3)	142	134	135
F015a1 (n=3)	175	65	77
F015a3 (L, n=3)	100	56	68
F005d1 (n=3)	108	102	111
F005c3 (L, n=3)	53	55	69

[0269] 表35

[0270] 对照Faslodex批次MB122标准化的PK参数的比较

[0271]

变体(指示的n个的几何平均值)	与 Faslodex 的 Cmax 比 率 (%)	与 Faslodex 的 AUC0-14d 比率 (%)	与 Faslodex 的 AUC0-28d 比率 (%)
Faslodex (LW466, n=9)	76	92	96
Faslodex (MB122, n=6)	100	100	100
Faslodex (MB948, n=3)	70	94	97
Faslodex (MC949, n=4)	81	106	105
Faslodex (全部, n=22)	82	97	99
B (n=3)	19	25	35
E (n=3)	68	80	96
I (n=3)	95	121	138
J (n=3)	112	86	99
K (n=3)	180	116	122
L (n=3)	148	117	126
L3F (n=3)	59	80	91
L6 (n=3)	47	69	88
F003a (n=3)	64	80	97
F003b (n=3)	74	98	108
F003e (n=3)	62	83	97
F004a (n=3)	69	56	67
F003k2 (n=4)	74	52	65
F003k3 (n=4)	59	71	76
F005a2 (L, n=3)	46	61	79
F003l (L, n=3)	55	72	94
F005b1 (n=3)	108	123	130
F015a1 (n=3)	134	60	74
F015a3 (L, n=3)	76	51	65
F005d1 (n=3)	82	93	106
F005c3 (L, n=3)	41	50	66

[0272] 表36

[0273] 对照Faslodex批次MB948标准化的PK参数的比较

[0274]

变体(指示的n个的几何平均值)	与 Faslodex 的 Cmax 比 率 (%)	与 Faslodex 的 AUC0-14d 比率 (%)	与 Faslodex 的 AUC0-28d 比率 (%)
Faslodex (LW466, n=9)	109	98	99
Faslodex (MB122, n=6)	143	107	103
Faslodex (MB948, n=3)	100	100	100
Faslodex (MC949, n=4)	115	114	109
Faslodex (全部, n=22)	117	103	102
B (n=3)	27	27	36
E (n=3)	97	86	99
I (n=3)	136	129	143
J (n=3)	160	91	103
K (n=3)	257	124	126
L (n=3)	212	125	130
L3F (n=3)	84	85	94
L6 (n=3)	68	74	91
F003a (n=3)	91	86	100
F003b (n=3)	105	104	111
F003e (n=3)	89	89	100
F004a (n=3)	99	60	69
F003k2 (n=4)	105	56	68
F003k3 (n=4)	84	76	79
F005a2 (L, n=3)	66	65	81
F003l (L, n=3)	79	77	97
F005b1 (n=3)	155	131	134
F015a1 (n=3)	191	64	76
F015a3 (L, n=3)	109	54	67
F005d1 (n=3)	118	100	109
F005c3 (L, n=3)	58	54	68

[0275] 表37

[0276] 对照Faslodex批次MB949标准化的PK参数的比较

[0277]

变体(指示的n个的几何平均值)	与 Faslodex 的 Cmax 比 率 (%)	与 Faslodex 的 AUC0-14d 比率 (%)	与 Faslodex 的 AUC0-28d 比率 (%)
Faslodex (LW466, n=9)	95	86	91
Faslodex (MB122, n=6)	124	94	95
Faslodex (MB948, n=3)	87	88	92
Faslodex (MC949, n=4)	100	100	100
Faslodex (全部, n=22)	102	91	94
B (n=3)	24	24	33
E (n=3)	84	76	91
I (n=3)	118	113	131
J (n=3)	139	81	94
K (n=3)	223	109	116
L (n=3)	184	110	119
L3F (n=3)	73	75	87
L6 (n=3)	59	65	84
F003a (n=3)	79	76	92
F003b (n=3)	91	92	102
F003e (n=3)	77	78	92
F004a (n=3)	86	53	63
F003k2 (n=4)	91	49	62
F003k3 (n=4)	73	67	72
F005a2 (L, n=3)	57	58	75
F003l (L, n=3)	69	68	89
F005b1 (n=3)	134	115	123
F015a1 (n=3)	166	56	70
F015a3 (L, n=3)	94	48	62
F005d1 (n=3)	102	88	100
F005c3 (L, n=3)	50	47	62

[0278] 实施例:向雌性犬肌肉内施用的药代动力学研究2

[0279] 如本文其它地方和附图中所述制备氟维司群药物组合物L3F和L6。进行临床前研究以确定在向雌性犬单次肌肉内施用15.4mg/kg后药物组合物的药代动力学。还测定了15.4mg/kg IM FASLODEX™(氟维司群注射液,250mg/5mL)的药代动力学,并用于与三种原型药物组合物进行比较。本研究中使用的15.4mg/kg剂量是人类使用的最大剂量(500mg)的犬等效量(mg/m²),并通过将该剂量(基于60kg人类)除以犬物种转换因子0.54来按比例缩放。

[0280] 在该研究中使用了九只未处理的雌性比格犬。动物重量为约5-13kg。本研究的动物福利符合美国农业部(USDA)的动物福利法(美国联邦法规(CFR)9第1、2和3部分)。遵循实验动物护理和使用指南,实验动物资源研究所,华盛顿特区国家科学院出版社。该机构与美国国立卫生研究院实验动物福利办公室保持了动物福利保证声明。

[0281] FASLODEX™测试物含有一个小分子,该小分子按原样使用,并且未对纯度进行调整,未进行盐度校正等。在分配和剂量递送之前,轻轻搅拌FASLODEX™测试物。将药物组合物L3F和L6在使用前储存在室温下并避光,并在分配和剂量递送之前轻轻搅拌。

[0282] 表38

	剂量组	测试物	剂量 (mg/kg)	氟维司群浓度 (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)
[0283]	1	FASLODEX™	15.4	50	0.308
	2	药物组合物 L3F	15.4	100	0.154
	3	药物组合物 L6	15.4	100	0.154

[0284] 在给药之前没有对动物禁食。如以下研究设计表格表38中所概述, 每只动物接受单次肌肉内 (IM) 剂量的仅一种适当测试物药物组合物。通过快速浓注将IM剂量用20G针施用到每只动物左后肢中的相同大肌肉块中 (使用Z径路注射技术)。试图在动物之间进行一致的注射 [剂量部位 (肌肉)、深度等的选择]。在给药之前从注射部位剪去毛发。在给药后标记注射部位, 并在整个研究中根据需要再次标记。在研究报告中记录并报道了所有剂量递送的说明 [包括但不限于针规格/长度、注射器尺寸/筒类型以及制造商和部件号、估计的注射到肌肉中的深度、施用注射液所要的大致持续时间; 任何实质性的阻力 (在施用期间流过注射器/针和/或进入肌肉中)], 并进行了记录。

[0285] 每天至少两次观察所有动物的发病率、死亡率、损伤以及食物和水的可用性。鉴定任何健康状况不良的动物以进一步监测和可能进行安乐死。

[0286] 从所有动物的外周静脉收集每个约2mL的全静脉血样品来用于测定氟维司群暴露。在以下目标时间点收集样品: 给药前、施用后0.25、0.5、1、2、4、8、12、24 (第2天)、48 (第3天)、72 (第4天)、96 (第5天)、120 (第6天)、192 (第9天)、264 (第12天)、336 (第15天)、384 (第17天)、528 (第23天) 和672 (第29天) 小时。用肝素钠抗凝血剂 (玻璃管, 无凝胶分隔件) 收集血液。收集后将所有血液样品置于湿冰上直到离心。将血液在2至8℃下以3500rpm离心7分钟。在血液收集0.75小时内从血细胞中分离血浆 (最少0.8mL体积) 并冷冻。最初将血浆样品置于干冰上, 接着储存在适当的冷藏库 (-60至-90℃) 中。将样品在干冰上运输来用于生物分析。

[0287] 使用模型独立方法从氟维司群血浆浓度-时间数据确定 C_{max} 和AUC值。结果如表31-37和图2A和2C所示。表31显示了按标称给药的15.4mg/kg剂量的药代动力学数据 (基于每种药物组合物的目标氟维司群浓度)。显示本研究中使用の本公开的氟维司群药物组合物的“测定%”。“测定%”表示特定药物组合物与FASLODEX™标签声称的氟维司群浓度相比的等效百分比, 其中通过HPLC测定“测定%”值, 在给药前和给药后测量样品, 选择一个值进行标准化。在假设线性标度的情况下, 使用“测定%”值将表32-37中的数据标准化, 以基于施用的氟维司群的实际mg/kg数比较PK结果。图2A和2C描绘了剂量标准化的氟维司群平均血浆浓度的图。

[0288] 实施例: 向雌性犬肌肉内和静脉内施用的药代动力学研究3

[0289] 如本文其它地方和附图中所述制备氟维司群制剂F003a、F003b、F004a、F003e、F003k2、F003k3、F005a2、F0031、F005b1、F015a1、F005d1、F005c3、F015a3、F005g5、De1-1S、De1-2S、F005H3、批次15、批次26、批次27、批次28、批次42、批次43、批次45、批次46、批次47和批次48。在一些情况下, 使用所示的不同工艺制备制剂, 所述工艺用字母数字工艺标识符表示, 如“工艺A1”、“工艺A2”等。如下所述制备用于静脉内注射的氟维司群药物组合物, 其被称为批料FV-004/15M。进行临床前研究以确定在向雌性犬单次肌肉内 (IM) 施用15.4mg/kg后药物组合物的药代动力学。还测定了15.4mg/kg IM FASLODEX™ (氟维司群注射液, 250mg/5mL) 的药代动力学, 并用于与三种原型药物组合物进行比较。本研究使用的

15.4mg/kg剂量是人类使用的最大剂量(500mg)的犬等效量(mg/m^2),并通过将该剂量(基于60kg人类)除以犬物种转换因子0.54来按比例缩放。

[0290] 在研究中使用体重范围为5.65至11.40千克的156只未处理的雌性比格犬,并将其分配到组1-48,如下表39所示。

[0291] 本研究的动物福利符合美国农业部(USDA)的动物福利法(美国联邦法规(CFR)9第1、2和3部分)。遵循实验动物护理和使用指南,实验动物资源研究所,华盛顿特区国家科学院出版社。该机构与美国国立卫生研究院实验动物福利办公室保持了动物福利保证声明。

[0292] 表39

[0293]

组编号	测试物	雌性动物的数量	给药途径	氟维司群浓度 (mg/mL)	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)
1	Faslodex (批次 LW466)	3	IM	50	15.4	0.308
2	Faslodex (批次 MB122)	3	IM	50	15.4	0.308
3	Faslodex (批次 MB948)	3	IM	50	15.4	0.308
4	制剂 F003a	3	IM	100	15.4	0.154
5	制剂 F003b	3	IM	100	15.4	0.154
6	制剂 F004a	3	IM	100	15.4	0.154
7	制剂 F003e	3	IM	100	15.4	0.154
8	制剂 F003k2	4	IM	100	15.4	0.154
9	制剂 F003k3	4	IM	100	15.4	0.154
10	Faslodex (批次 MC949)	4	IM	50	15.4	0.308
11	制剂 F005a2	3	IM	100	15.4	0.154
12	制剂 F003f	4	IM	100	15.4	0.154
13	制剂 F005b1	3	IM	100	15.4	0.154
14	制剂 F015a1	3	IM	100	15.4	0.154
15	制剂 F005d1	3	IM	100	15.4	0.154
16	制剂 F005c3	4	IM	100	15.4	0.154
17	制剂 F015a3	3	IM	100	15.4	0.154
18	氟维司群 (批料 FV-004/15M)	4	IV	20	2.5	0.125
19	制剂 F005g5	4	IM	100	15.4	0.154
20	制剂 Del-1S	4	IM	100	15.4	0.154
21	制剂 Del-2S	4	IM	100	15.4	0.154
22	制剂 F005H3	3	IM	100	15.4	0.154
23	批次 15, 通过工艺 E1	4	IM	100	15.4	0.154
24	批次 15, 通过工艺 E2	3	IM	100	15.4	0.154
25	批次 26, 通过工艺 F1	3	IM	100	15.4	0.154
26	批次 26, 通过工艺 F2	3	IM	100	15.4	0.154
27	批次 26, 通过工艺 F3	3	IM	100	15.4	0.154
28	批次 26, 通过工艺 F4	3	IM	100	15.4	0.154
29	批次 26, 通过工艺 J1	3	IM	100	15.4	0.154
30	批次 26, 通过工艺 J2	3	IM	100	15.4	0.154
31	批次 26, 通过工艺 J3	3	IM	100	15.4	0.154
32	批次 26, 通过工艺 J4	3	IM	100	15.4	0.154

[0294] 表39(续前表)

[0295]

组编号	测试物	雌性动物的数量	给药途径	氟维司群浓度 (mg/mL)	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)
33	批次 42, 通过工艺 G1	3	IM	100	15.4	0.154
34	批次 42, 通过工艺 G2	3	IM	100	15.4	0.154
35	批次 43, 通过工艺 H1	3	IM	100	15.4	0.154
36	批次 43, 通过工艺 H2	3	IM	100	15.4	0.154
37	批次 27, 通过工艺 A1	3	IM	100	15.4	0.154
38	批次 27, 通过工艺 A2	3	IM	100	15.4	0.154
39	批次 27, 通过工艺 A3	3	IM	100	15.4	0.154
40	批次 27, 通过工艺 A4	3	IM	100	15.4	0.154
41	批次 28, 通过工艺 B1	3	IM	100	15.4	0.154
42	批次 28, 通过工艺 B2	3	IM	100	15.4	0.154
43	批次 28, 通过工艺 B3	3	IM	100	15.4	0.154
44	批次 28, 通过工艺 B4	3	IM	100	15.4	0.154
45	批次 45, 通过工艺 C1	3	IM	100	15.4	0.154
46	批次 46	3	IM	100	15.4	0.154
47	批次 47	3	IM	100	15.4	0.154
48	批次 48	3	IM	100	15.4	0.154

[0296] 将药物组合物F003a、F003b、F004a、F003e、F003k2、F003k3、F005a2、F0031、F005b1、F015a1、F005d1、F005c3、F015a3、FV-004/15M、De1-1S和De1-2S在使用前储存在室温下并避光,并在分配和剂量递送之前轻轻搅拌。如果在倒置3分钟后在小瓶内壁或小瓶盖的内部密封件上看到可见的材料团块,则将紧密盖住的小瓶以中等强度涡旋无限持续时间,直到看不到团块。以两个5-mL透明中性玻璃(1型)注射器筒供应FASLODEX™,每个注射器筒含有250mg/5mL (50mg/mL) 溶液用于肌肉内注射。接收后,将FASLODEX™冷藏储存(2-8℃)并避光。制备和施用FASLODEX™的程序如制造商的指定信息中所概述进行。

[0297] 在给药之前重构制剂F005g5、F005H3、F015a3、批次15、批次26、批次27、批次28、批次42、批次43、批次45、批次46、批次47和批次48的冻干药物组合物。使用空注射器和皮下注射针,通过隔膜从小瓶的顶部空间(在冻干内含物上方)抽出约5mL空气,并丢弃注射器和针。使用无菌注射器和皮下注射针,通过刺穿隔膜并在小瓶颈部内壁周围缓慢注入水流将5mL USP无菌注射用水添加到小瓶中,以在不接触任何小瓶内含物的情况下润湿冻干饼。从隔膜取出针并轻轻旋动小瓶,直到形成可见的均匀粒子悬浮液而没有可见的团块或材料附着在小瓶的内壁上。如果在旋动5分钟后没有形成均匀的悬浮液,则将小瓶涡旋直到形成均匀的悬浮液。不振荡小瓶以避免产生气泡或过多的泡沫。

[0298] 向第18组施用氟维司群的静脉内批料(批料FV-004/15M),该批料用以下物质(w/v%)制备:2%氟维司群、10%EtOH、79%丙二醇、1%泊洛沙姆407、8%USP注射用水。将氟维司群API储存在2-8℃下,避光。在称重期间注意保护API免受湿气影响。将氟维司群粉末溶解在乙醇中,并根据需要旋动并涡旋以使其完全溶解。添加丙二醇并混合以溶解成澄清的液体状态。将泊洛沙姆407在单独的容器中溶解在USP注射用水中并混合、涡旋,并根据需要超声波处理以溶解成澄清的液态。将含泊洛沙姆407的注射用水添加到氟维司群/乙醇溶液中。添加丙二醇,将溶液混合并涡旋,得到澄清的液体。通过0.2μm或0.22μm注射器(以确保所有液体体积都可使用)顶端过滤器(PVDF)将溶液过滤到透明玻璃容器中。将制备的制剂

在给药前在室温下在避免光暴露下储存达4小时。通过头部(或其它合适的)静脉在约1分钟内以缓慢注射的形式施用静脉内剂量。以2.5mg/kg的剂量静脉内施用批料FV-004/15M。

[0299] 在给药之前没有对动物禁食。如表39所概述,第4-9、11-17和19-48组中的每只动物仅接受单次肌肉内(IM)剂量的一种适当测试物药物组合物。通过快速浓注将IM剂量用20G针施用到每只动物左后肢中的相同大肌肉块中(使用Z径路注射技术)。试图在动物之间进行一致的注射[剂量部位(肌肉)、深度等的选择]。在给药之前从注射部位剪去毛发。在给药后标记注射部位,并在整个研究中根据需要再次标记。在研究报告中记录并报道了所有剂量递送的说明[包括但不限于针规格/长度、注射器尺寸/筒类型以及制造商和部件号、估计的注射到肌肉中的深度、施用注射液所要的大致持续时间;任何实质性的阻力(在施用期间流过注射器/针和/或进入肌肉中)],并进行了记录。在给药前约1小时,向第13-17和19-48组中的动物施用(P0)1颗苯海拉明片或胶囊(25mg)。

[0300] 每天至少两次观察所有动物的发病率、死亡率、损伤以及食物和水的可用性。鉴定任何健康状况不良的动物以进一步监测和可能进行安乐死。

[0301] 从所有动物的外周静脉每个收集约2mL的全静脉血样品来用于测定氟维司群暴露。第1-7组的血液样品在给药前和在给药后0.25、0.5、1、2、4、8和12(第1天);和24(第2天)、48(第3天)、72(第4天)、96(第5天)、120(第6天)、192(第9天)、264(第12天)、336(第15天)、384(第17天)、528(第23天)和672(第29天)小时收集。第8-14组的血液样品在给药前和在给药后0.25、0.5、1、2、4、8和12(第1天);和24(第2天)、48(第3天)、72(第4天)、96(第5天)、120(第6天)、192(第9天)、264(第12天)、336(第15天)、384(第17天)、456(第20天)、528(第23天)、600(第26天)、672(第29天)、696(第30天)、768(第33天)、816(第35天)、864(第37天)、936(第40天)和1008(第43天)小时收集。第15-17和19-21组的血液样品在给药前和在给药后0.25、0.5、1、2、4、8、12(第1天)、24(第2天)、48(第3天)、72(第4天)、96(第5天)、120(第6天)、192(第9天)、264(第12天)、336(第15天)、384(第17天)、456(第20天)、528(第23天)、600(第26天)、672(第29天)、696(第30天)、768(第33天)、816(第35天)、864(第37天)、936(第40天)、1008(第43天)和1176(第50天)小时收集。第18组的血液样品在给药前、在给药后第1天的0.033(2分钟)、0.1(6分钟)、0.13(8分钟)、0.27(16分钟)、0.52(31分钟)、0.77(46分钟)、1、2、3、4、6、8、10和12小时和给药后24(第2天)、30(第2天)、48(第3天)和72(第4天)小时收集,其中给药后测量从剂量施用开始,剂量施用耗用约1分钟完成。第22-48组的血液样品在给药前和在给药后0.25、0.5、1、2、4、8、12(第1天)、24(第2天)、48(第3天)、72(第4天)、96(第5天)、120(第6天)、144(第7天)、168(第8天)、192(第9天)、216(第10天)、240(第11天)、264(第12天)、336(第15天)、384(第17天)、456(第20天)、528(第23天)、600(第26天)、672(第29天)、696(第30天)、768(第33天)、816(第35天)、864(第37天)、936(第40天)、1008(第43天)和1176(第50天)小时收集。用肝素钠抗凝血剂(玻璃管,无凝胶分隔件)收集血液。收集后将所有血液样品置于湿冰上直到离心。将血液在2至8℃下以3500rpm离心7分钟。在血液收集0.75小时内从血细胞中分离血浆(最少0.8mL体积)并冷冻。最初将血浆样品置于干冰上,接着储存在适当的冷藏库(-60至-90℃)中。将样品在干冰上运输来用于生物分析以测定血浆中的绝对氟维司群ng/mL数。

[0302] 表40

[0303]

制剂（除非另外指示，否则为几何平均值，n = 3）	基于标称剂量 15.4 mg/kg 的 PK 参数			基于标称剂量 15.4 mg/kg 的与 Faslodex 批次比较的 PK 参数		
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-14d} (hr*ng/mL)	AUC _{0-28d} (hr*ng/mL)	与 Faslodex 的 C _{max} 比率 (%)	与 Faslodex 的 AUC _{0-14d} 比率 (%)	与 Faslodex 的 AUC _{0-28d} 比率 (%)
Faslodex（全部，n=22）	37.5	7408	9195	100	100	100
F005g5	32.1	6950	10400	86	94	113
批次 15，通过工艺 E1	20.1	3890	5500	54	53	60
批次 15，通过工艺 E2	20.3	4190	6230	54	57	68
批次 26，通过工艺 F1	19.5	4150	6650	52	56	72
批次 26，通过工艺 F2	30.5	5510	7850	81	74	85
批次 26，通过工艺 F3	25.7	5350	8260	68	72	90
批次 26，通过工艺 F4	30.8	7210	10200	82	97	111
批次 26，通过工艺 J1	25.2	5490	7910	67	74	86
批次 26，通过工艺 J2	20.8	4640	7190	55	63	78
批次 26，通过工艺 J3	21.1	4720	7310	56	64	80
批次 26，通过工艺 J4	21.3	4320	5900	57	58	64
批次 42，通过工艺 G1	28.1	4640	7410	75	63	81
批次 42，通过工艺 G2	33.8	6110	8800	90	82	96
批次 43，通过工艺 H1	25.0	5190	7500	67	70	82
批次 43，通过工艺 H2	22.2	4430	6250	59	60	68
批次 27，通过工艺 A1	92.6	6150	8710	247	83	95
批次 27，通过工艺 A2	27.9	6240	9170	74	84	100
批次 27，通过工艺 A3	26.3	5100	7680	70	69	84
批次 27，通过工艺 A4	29.1	6030	8620	78	81	94
批次 28，通过工艺 B1	21.9	3950	6230	58	53	68
批次 28，通过工艺 B2	36.3	7010	9870	97	95	107
批次 28，通过工艺 B3	31.6	6880	9660	84	93	105
批次 28，通过工艺 B4	31.0	6330	9000	83	85	98
批次 45，通过工艺 C1	29.8	5320	8560	79	72	93
批次 46	30.2	5570	8240	80	75	90
批次 47	27.9	5230	8070	74	71	88
批次 48	26.3	4900	7410	70	66	81

[0304] 使用模型独立方法从氟维司群血浆浓度-时间数据确定C_{max}和AUC值。结果如表31-37和40以及图1A、1B、2A、2B、2C、13和14中所示。表31显示了按标称给药的15.4mg/kg剂量的药代动力学数据（基于每种药物组合物的目标氟维司群浓度）。表31中显示本研究使用的本公开的氟维司群药物组合物的“测定%”。“测定%”表示特定药物组合物与FASLODEX™标签声称的氟维司群浓度相比的等效百分比，其中通过HPLC测定“测定%”值，在给药前和给药后测量样品，选择一个值进行标准化。在假设线性标度的情况下，使用“测定%”值将表32-37中的数据标准化，以基于施用的氟维司群的实际mg/kg数比较PK结果。图1A、1B、2A、2B和2C描绘了剂量标准化的氟维司群平均血浆浓度的图。表40显示了与所测试的所有Faslodex批次的几何平均值（n=22）相比，按标称给药的15.4mg/kg剂量的药代动力学数据（基于每种药物组合物的目标氟维司群浓度）。图13和14描绘了向三只雌性犬施用Faslodex批次MB948和向三只雌性犬（在图14中被称为受试者924、925和926）施用通过工艺A2处理的

氟维司群制剂批次27的氟维司群血浆测量结果。

[0305] 实施例：悬浮液中氟维司群粒子的显微成像

[0306] 通过光学和扫描电子显微术检查本公开的一些示例性氟维司群药物组合物。通过光学显微术检查氟维司群药物组合物变体B、E、I、J、K、L、L3F、L6、F003a、F003b、F004a、F003e、F00k2和F00k3的悬浮液。使用完全分散的均匀悬浮液样品，用偏振光过滤器在400×放大率下进行光学显微术。

[0307] 实施例：氟维司群药物组合物的粒度分布表征

[0308] 通过图15的制备方法101制备本文其它地方描述的氟维司群药物组合物批次27的批料。在高剪切混合期间，在任何高压均质化步骤之前定期取样。一些测试样品（被称为“样品1”）在高剪切混合约5小时后取样，并且其它测试样品（被称为“样品2”）在高剪切混合约13.7小时后进行取样。使用光学显微术用于显微图像捕获和分析的Malvern Morphologi G3设备分析测试样品的粒度。如表41和42所示测量CE直径并测定数量加权和体积加权的粒度分布参数。还显示了测量等分试样的CE直径范围，其中0.54微米的范围下限值表示设备设置的检测下限。用于LD直径的激光衍射粒度表征的Malvern Mastersizer 3000设备分析测试样品。

[0309] 表41

[0310]

体积加权的分布参数							
制剂	CE Dv(10) (μm)	CE Dv(50) (μm)	CE Dv(90) (μm)	圆等效 (CE)直径 范围 (μm)	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)
批次 27 (样品 1)	6.113	13.77	32.71	0.54-49.72	1.81	6.68	16.6
批次 27 (样品 1)	6.509	14.34	28.64	0.54-54.14	1.85	6.93	17.7
批次 27 (样品 1)	6.378	12.76	23.90	0.54-55.04			
批次 27 (样品 1)	5.297	10.73	24.57				
批次 27 (样品 1)	6.015	13.03	25.25				
批次 27 (样品 1)	5.446	11.41	22.10				
批次 27 (样品 1)	7.222	14.93	28.99				
批次 27 (样品 1)	8.747	18.31	32.93				
批次 27 (样品 1)	7.663	14.96	26.58				
批次 27 (样品 2)	6.733	13.61	24.70	0.54-42.64	1.96	7.54	19.3
批次 27 (样品 2)	7.182	14.12	25.15	0.54-44.65			
批次 27 (样品 2)	6.920	13.26	22.63	0.54-38.24			
批次 27 (样品 2)	7.400	14.86	27.82				
批次 27 (样品 2)	6.857	14.08	27.39				
批次 27 (样品 2)	8.117	16.58	30.90				

[0311] 表42

[0312]

数量加权的分布参数				
制剂	CE Dn10 (μm)	CE Dn50 (μm)	CE Dn90 (μm)	圆等效 (CE) 直径范围 (μm)
批次 27 (样品 1)	1.10	3.92	8.91	0.54-49.72
批次 27 (样品 1)	1.14	4.06	9.61	0.54-54.14
批次 27 (样品 1)	0.95	4.16	9.85	0.54-55.04
批次 27 (样品 2)	1.08	4.24	10.34	0.54-42.64
批次 27 (样品 2)	0.85	3.71	10.52	0.54-44.65
批次 27 (样品 2)	0.91	4.07	10.55	0.54-38.24

[0313] 实施例: 氟维司群药物组合物的粒度分布表征

[0314] 通过示意性地显示为图15的工艺101的制备方法制备本文其它地方描述的氟维司群药物组合物F005g5、批次27、批次28和批次45。使用表43至50中所示的不同工艺制备每批次的样品, 获得氟维司群粒度和粒度分布。制备工艺用字母数字标识符表示, 如“工艺A1”、“工艺A2”等, 其中每个工艺表示一组氟维司群粒度减小步骤, 如本文其它地方更全面地描述, 得到表43-50所示的最终氟维司群粒度和粒度分布。在通过冻干干燥之前以及冻干和重构之后评估测试样品的粒度, 在表43至50中, 将通过冻干干燥之前的测试样品指示为“(100×悬浮液)”, 并将冻干和重构后的测试样品指示为(100×重构的悬浮液)。用用于显微图像捕获和分析的Malvern Morphologi G3设备分析样品。测量CE直径, 并且测定体积加权的粒度分布参数。还显示了测量样品的CE直径范围, 其中0.54微米的范围下限值表示设备设置的检测下限。用用于LD直径的激光衍射粒度表征的Malvern Mastersizer 3000设备分析样品。

[0315] 表43

[0316]

体积加权的分布参数 (100×重构的悬浮液)					
制剂	工艺	CE Dv10 (μm)	CE Dv50 (μm)	CE Dv90 (μm)	圆等效 (CE) 直径范围 (μm)
批次 27	工艺 A1	6.606	16.14	36.36	0.54-59.46
	工艺 A2	7.031	31.23	84.50	0.54-107.10
	工艺 A3	6.725	24.83	53.11	0.54-84.16
	工艺 A4	6.790	43.74	98.32	0.54-105.94
批次 28	工艺 B1	5.333	17.64	41.18	0.54-53.33
	工艺 B2	4.863	12.71	42.29	0.54-75.19
	工艺 B3	5.376	15.85	49.64	0.54-75.62
	工艺 B4	4.144	25.86	82.19	0.54-107.08
批次 45	工艺 C1	8.904	35.32	66.41	0.54-85.05
	工艺 C2	8.135	34.79	56.77	0.54-81.50

[0317] 表44

[0318]

体积加权的分布参数（100×重构的悬浮液）											
制剂	工艺					原样			经过超声波处理		
		CE Dv10 (μm)	CE Dv50 (μm)	CE Dv90(μm)	圆等效(CE)直径范围 (μm)	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)
批次 45	工艺 C9	5.140	14.44	42.62	0.54-71.31	3.42	8.21	33.8	2.81	5.57	10.6
批次 45	工艺 C9	6.558	17.10	44.70	0.54-74.57	3.37	7.81	32.6	2.82	5.58	10.5
批次 45	工艺 C9	6.648	19.97	56.47	0.54-112.57	3.50	9.34	43.1	2.81	5.57	10.5
批次 45	工艺 C10	6.541	15.68	37.75	0.54-55.93	3.20	7.08	24.3	2.80	5.52	10.7
批次 45	工艺 C10	5.787	13.11	32.25	0.54-55.82	3.33	7.83	33.9	2.98	5.80	11.1
批次 45	工艺 C10	5.375	14.59	55.02	0.54-88.17	3.38	8.02	35.6	2.97	5.79	11.1
F005 g5	如表 34 中所示					3.07	29.2	95.1	2.20	5.25	14.0

[0319] 表45

[0320]

体积加权的分布参数（100×重构的悬浮液）					
制剂	工艺	CE Dv10	CE Dv50	CE Dv90	圆等效（CE）直径范

[0321]

		(μm)	(μm)	(μm)	围 (μm)
批次 27	工艺 A2	4.547	11.10	33.19	0.54-55.75
批次 27	工艺 A2	4.290	10.15	23.66	0.54-49.72
批次 27	工艺 A2	5.908	12.98	25.55	0.54-42.63
批次 27	工艺 A2	6.075	12.81	23.11	0.54-47.71
批次 27	工艺 A2	7.022	15.59	30.94	0.54-69.41
批次 27	工艺 A2	5.399	12.22	34.36	0.54-51.56
批次 27	工艺 A13	4.89	11.84	32.47	
批次 27	工艺 A13	6.46	15.33	32.47	
批次 27	工艺 A13	4.93	11.90	31.23	
批次 27	工艺 A13	5.54	14.17	50.26	
批次 27	工艺 A13	4.19	10.16	32.22	
批次 27	工艺 A13	5.91	13.71	33.81	
批次 27	工艺 A13	5.10	13.26	45.32	
批次 27	工艺 A13	4.61	11.47	39.79	
批次 27	工艺 A13	4.79	12.50	46.19	
批次 27	工艺 A13	4.71	10.33	22.64	
批次 27	工艺 A13	5.66	12.66	29.72	
批次 27	工艺 A13	4.96	11.62	37.81	
批次 27	工艺 A13	4.22	12.46	42.59	
批次 27	工艺 A13	5.80	19.69	57.80	
批次 27	工艺 A13	5.12	11.53	28.37	
批次 27	工艺 A13	3.84	9.28	32.42	
批次 27	工艺 A13	4.64	10.32	25.28	
批次 27	工艺 A13	4.86	11.69	32.44	

[0322] 表46

[0323]

体积加权的分布参数（100×重构的悬浮液）							
制剂	工艺	原样			经过超声波处理		
		LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)
批次 27	工艺 A13	2.03	8.41	36.0	1.20	3.93	7.97
批次 27	工艺 A13	1.96	7.83	35.0	1.14	3.69	7.57
批次 27	工艺 A13	2.08	9.14	41.3	1.20	3.92	7.94
批次 27	工艺 A13	2.10	9.65	40.3	1.15	3.66	7.53
批次 27	工艺 A13	1.67	6.10	26.5	1.08	3.42	7.19
批次 27	工艺 A13	1.70	5.71	21.6	1.17	3.80	7.78
批次 27	工艺 A13	2.53	15.8	48.4	1.27	4.07	8.72
批次 27	工艺 A13	2.01	12.6	57.6	1.01	3.04	6.85
批次 27	工艺 A13	1.62	6.34	29.5	0.96	2.76	5.89

[0324] 表47

[0325]

体积加权的分布参数（100×悬浮液）					
制剂	工艺	CE Dv10 (μm)	CE Dv50 (μm)	CE Dv90 (μm)	圆等效（CE）直径范 围（μm）
批次 27	工艺 A15	5.199	10.4	17.52	0.54-27.89
	工艺 A16	3.766	7.411	12.15	0.54-25.43
	工艺 A17	3.053	6.256	10.81	0.54-38.27
	工艺 A18	3.727	7.277	13.91	0.54-31.30
批次 28	工艺 B5	4.442	8.585	15.04	0.54-41.23
	工艺 B6	4.134	7.773	13.25	0.54-22.59
	工艺 B7	3.835	7.311	13.11	0.54-25.94
	工艺 B8	3.417	6.644	11.62	0.54-28.25
批次 45	工艺 C3	7.160	14.79	25.70	0.54 - 47.55
	工艺 C4	8.587	18.15	36.68	0.54-62.10

[0326] 表48

[0327]

体积加权的分布参数 (100×悬浮液)							
		原样			经过超声波处理		
制剂	工艺	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)
批次 27	工艺 A15	1.08	3.29	7.68	0.91	2.62	6.98
	工艺 A16	1.03	3.15	7.00	0.83	2.32	5.72
	工艺 A17	0.97	2.96	6.52	0.78	2.13	5.01
	工艺 A18	0.92	2.91	6.32	0.72	1.96	4.38
批次 45	工艺 C3	1.50	6.03	12.0	0.83	2.30	5.69
	工艺 C4	1.59	5.82	11.0	0.85	2.37	5.74

[0328] 表49

[0329]

体积加权的分布参数 (100×悬浮液)											
						原样			经过超声波处理		
制剂	工艺	CE Dv10 (μm)	CE Dv50 (μm)	CE Dv90 (μm)	圆等效(CE) 直径范围 (μm)	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)	LD Dv10 (μm)	LD Dv50 (μm)	LD Dv90 (μm)
批次 45	工艺 C3	12.320	29.88	57.24	0.54 - 90.58	1.51	5.40	10.7	0.80	2.11	4.64
批次 45	工艺 C4	7.454	17.37	40.29	0.54 - 76.61	1.71	6.36	12.5	0.82	2.26	5.20
批次 45	工艺 C5	12.130	27.59	50.08	0.54 - 87.69	1.73	6.38	12.7	0.79	2.15	4.77
批次 45	工艺 C5	8.193	17.89	35.05	0.54 - 54.50	1.63	5.85	11.7	0.79	2.13	4.68
批次 45	工艺 C5	8.690	19.36	35.53	0.54 - 64.77	1.70	6.12	12.0	0.77	2.05	4.45
批次 45	工艺 C6	8.218	17.00	46.80	0.54 - 80.21	1.46	4.92	9.59	1.36	4.71	9.55
批次 45	工艺 C7	6.455	14.94	38.47	0.54 - 65.55	1.27	4.21	8.61	0.77	2.11	4.66
批次 45	工艺 C8	7.795	17.20	31.60	0.54 - 45.03	1.55	5.37	10.7	0.77	2.14	4.81
批次 45	工艺 C8	9.257	20.16	39.47	0.54 - 84.26	1.64	5.64	11.2	0.78	2.19	4.99
批次 45	工艺 C8	10.050	21.35	36.43	0.54-59.43	1.59	5.55	11.1	0.76	2.10	4.66

[0330] 表50

[0331]

体积加权的分布参数 (100×悬浮液)								
制剂	工艺	CE Dv10 (μm)	CE Dv50 (μm)	CE Dv90 (μm)	圆等效(CE) 直径范围 (μm)	原样使用的 LD Dv10 (μm)	原样使用的 LD Dv50 (μm)	原样使用的 LD Dv90 (μm)
批次 27	工艺 A5	5.506	12.94	26.24	0.54-52.71	1.54	5.70	11.3
批次 27	工艺 A6	8.740	19.30	35.62	0.54-54.43	1.42	5.10	10.1
批次 27	工艺 A7	7.862	18.92	36.09	0.54 - 52.63	1.48	5.30	10.4
批次 27	工艺 A8	8.184	17.49	33.02	0.54 - 63.56	1.46	5.04	9.69
批次 27	工艺 A9	7.451	15.99	29.94	0.54 - 55.58	1.49	5.00	9.65
批次 27	工艺 A10	7.673	18.50	36.71	0.54 - 74.22	1.59	5.55	10.6
批次 27	工艺 A11	9.093	20.01	45.26	0.54 - 61.26	1.72	6.11	12.1
批次 27	工艺 A12	6.355	14.92	46.31	0.54 - 63.98	1.66	5.77	10.9
批次 27	工艺 A13	7.029	15.66	31.06	0.54-55.89	1.07	3.51	7.32
批次 27	工艺 A14	7.870	20.15	43.79	0.54-62.35	1.74	5.87	11.0
批次 27	工艺 A14	8.499	19.06	37.90	0.54-70.88	1.67	5.49	10.5
批次 27	工艺 A14	8.072	17.43	30.90	0.54-56.50	1.76	6.01	11.5
批次 27	工艺 A14	8.078	18.98	45.32	0.54-69.82	1.81	6.43	12.5

[0332] 当在本文中使用化学或物理特性如粒度或粒度分布、制剂组分浓度或药代动力学特性的范围时,其中旨在包括特定实施方式的范围的所有组合和子组合。

[0333] 本文中引用或描述的每个专利、专利申请和公布的公开内容通过全文引用并入本文中。

[0334] 本领域技术人员将理解,可以对本发明的优选实施方式进行许多改变和修改,并且可以在不偏离本发明精神的情况下进行这些改变和修改。因此,以下实施例和权利要求书旨在覆盖属于本发明的真实精神和范围内的所有这些等效变化。

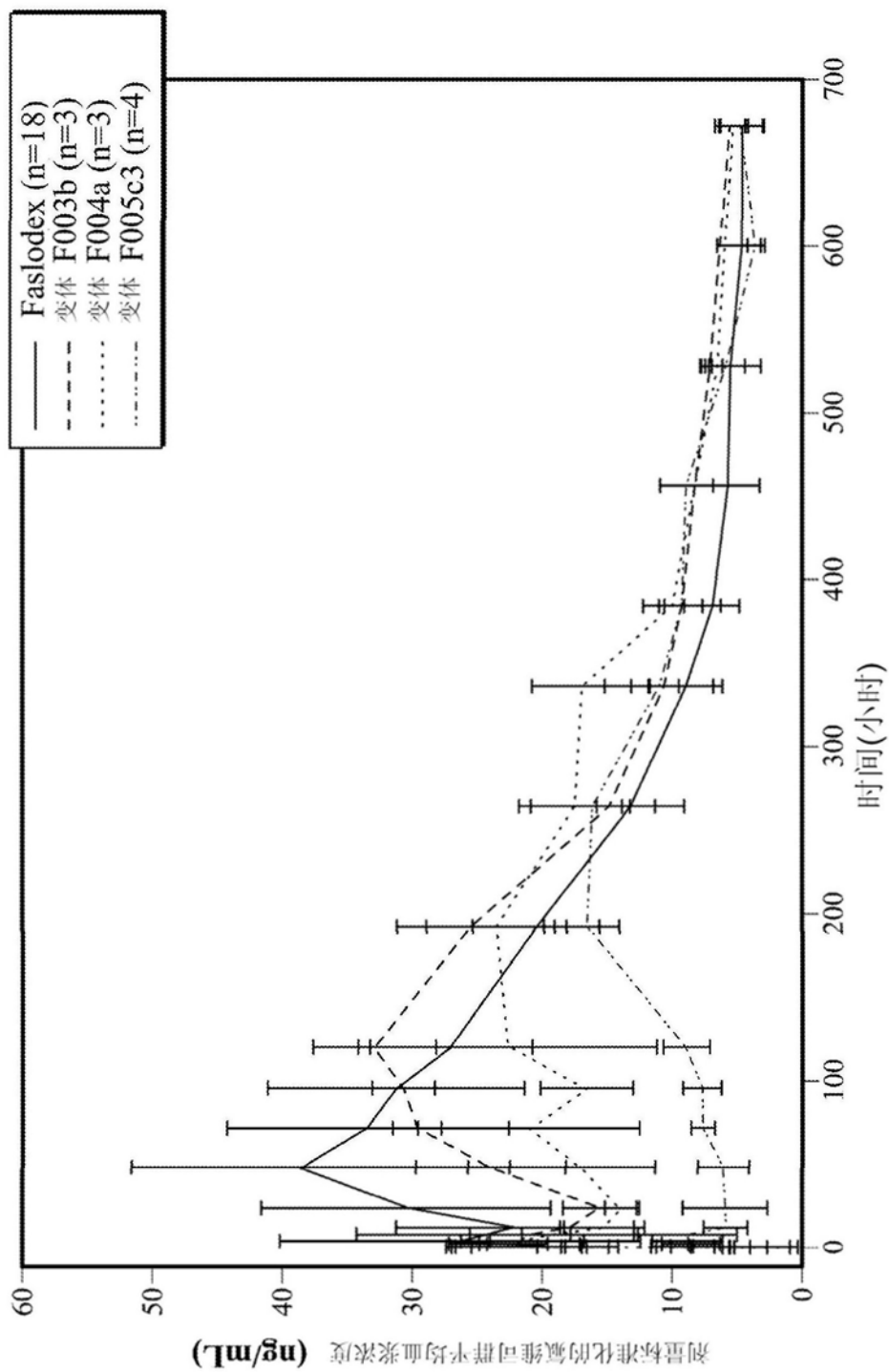


图1A

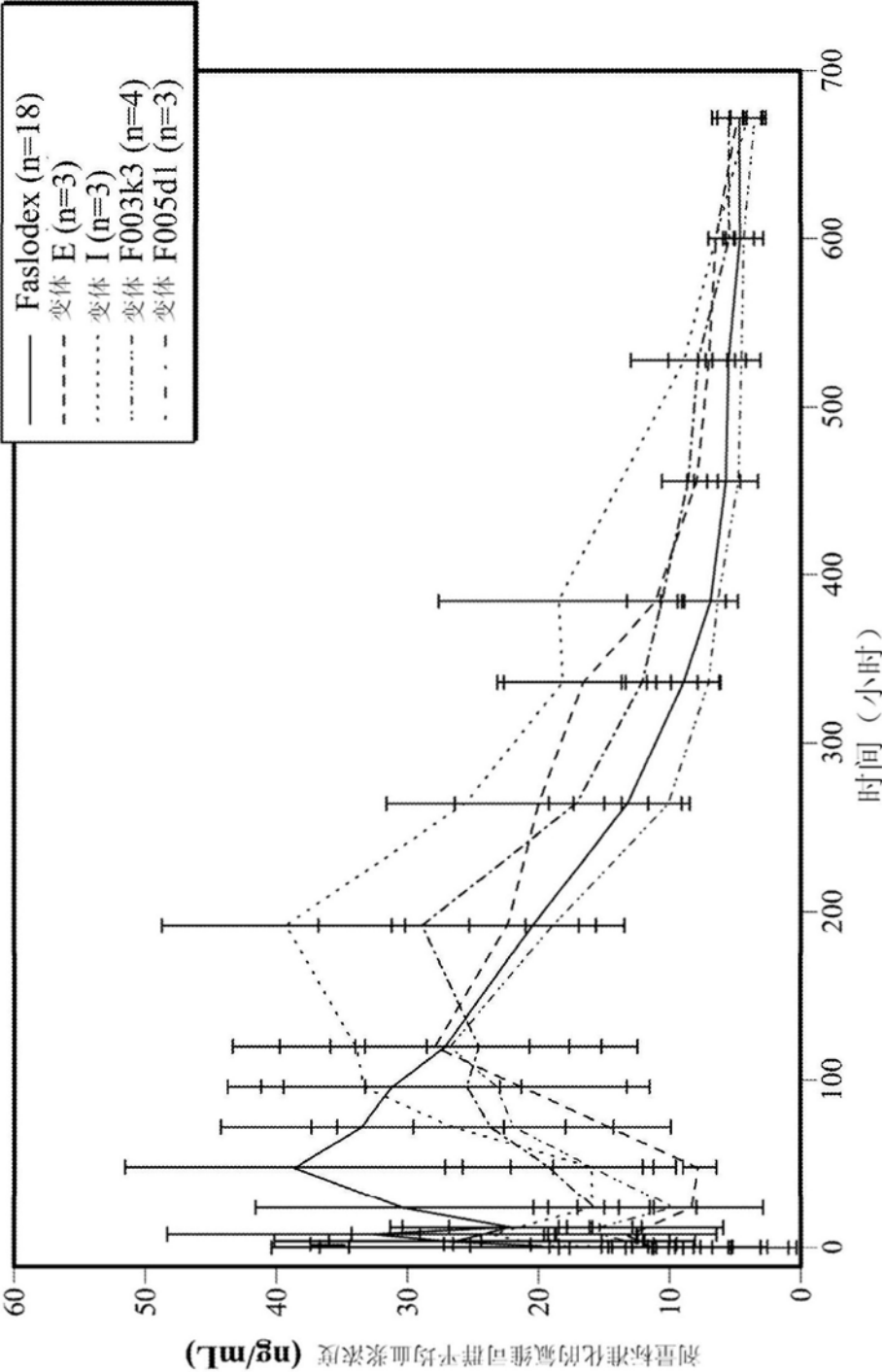


图1B

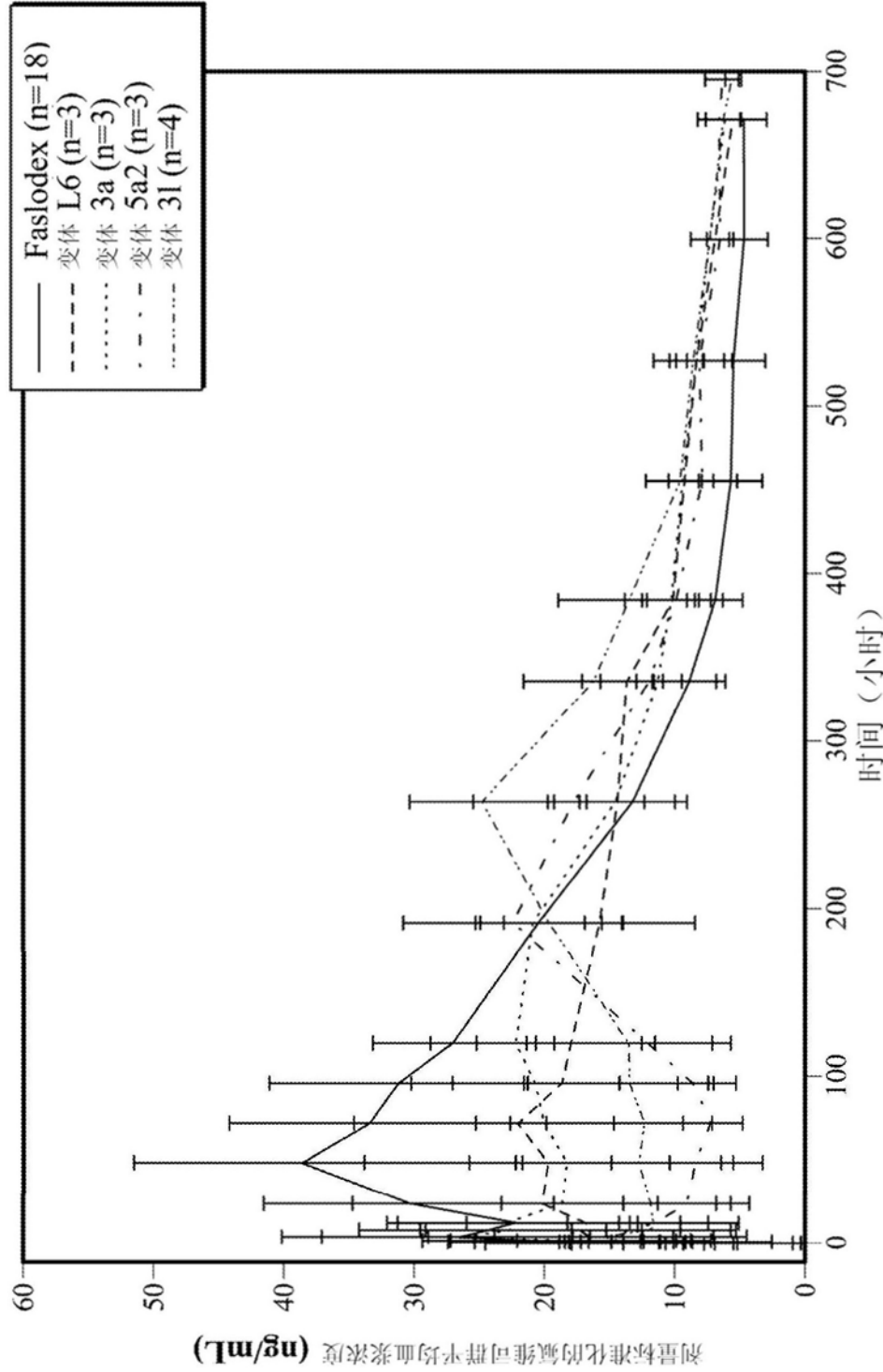


图2A

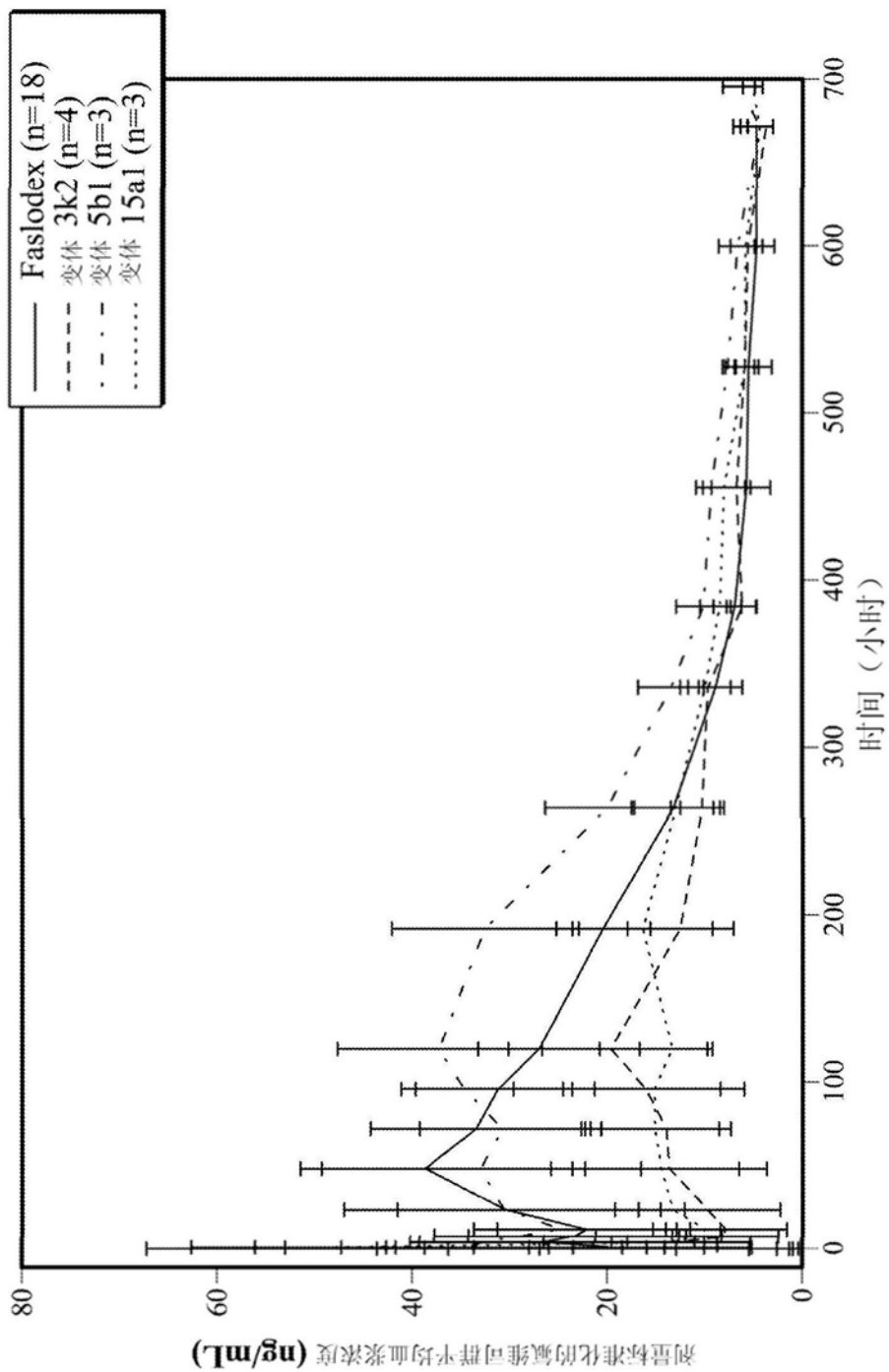


图2B

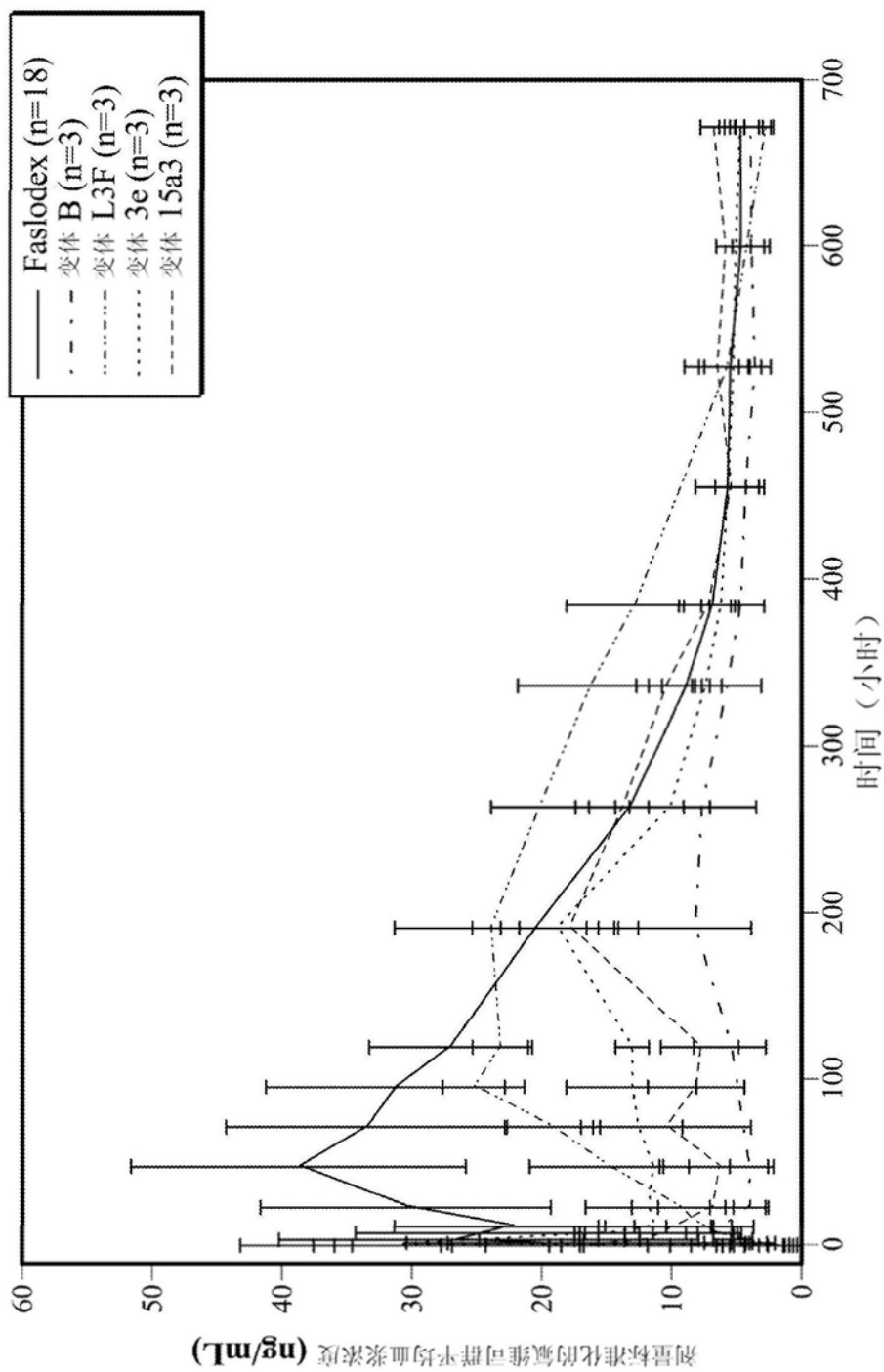


图2C

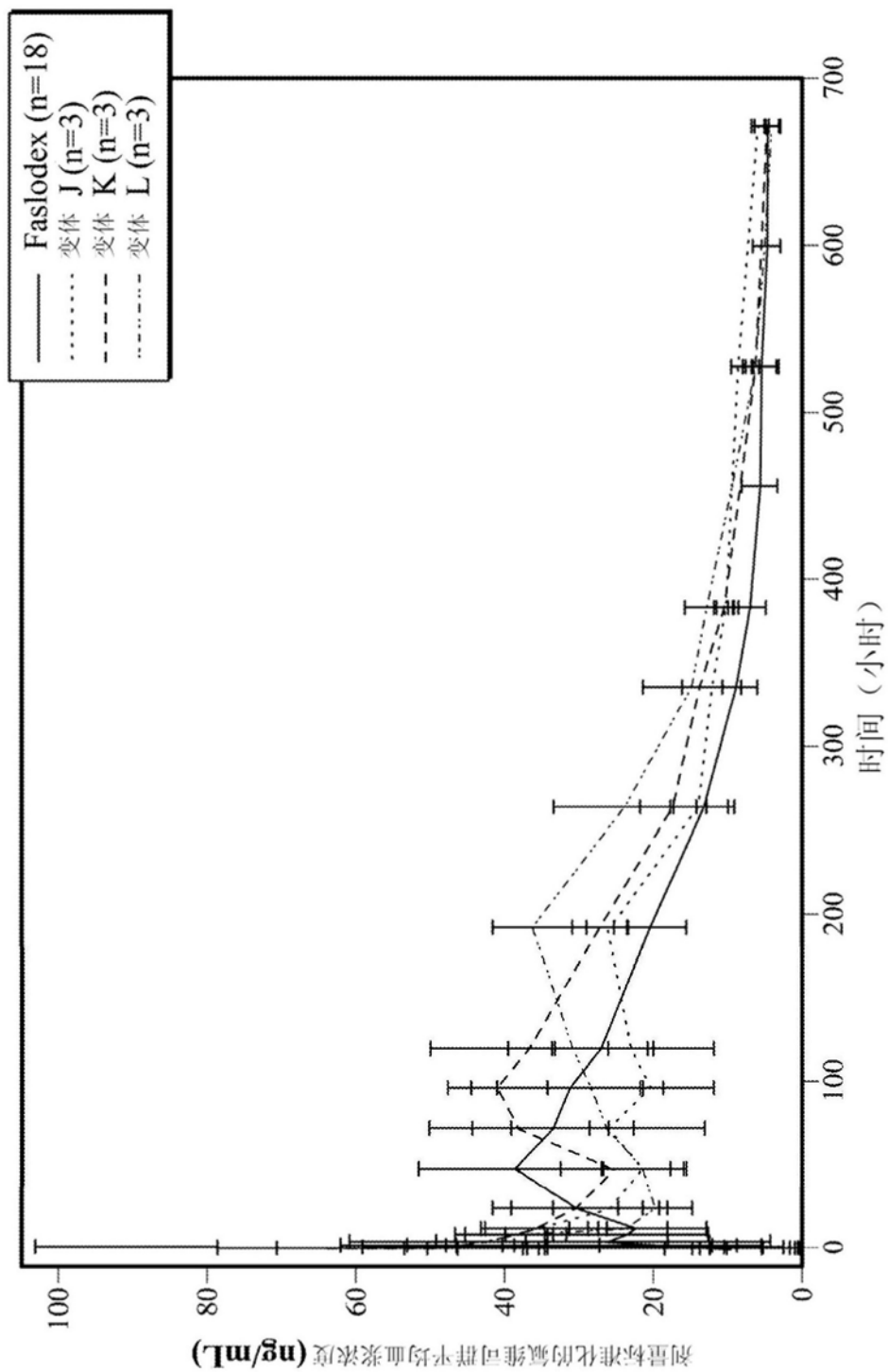


图3

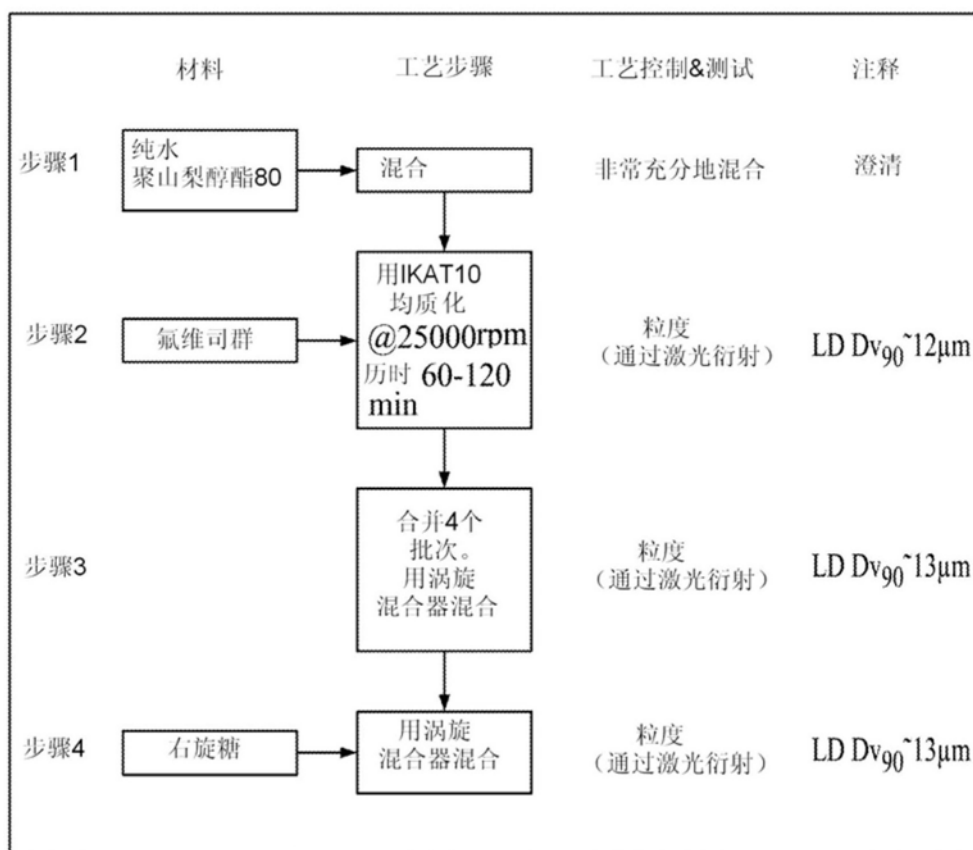
制剂 **F003a-100mg/ml** 氟维司群悬浮液

图4

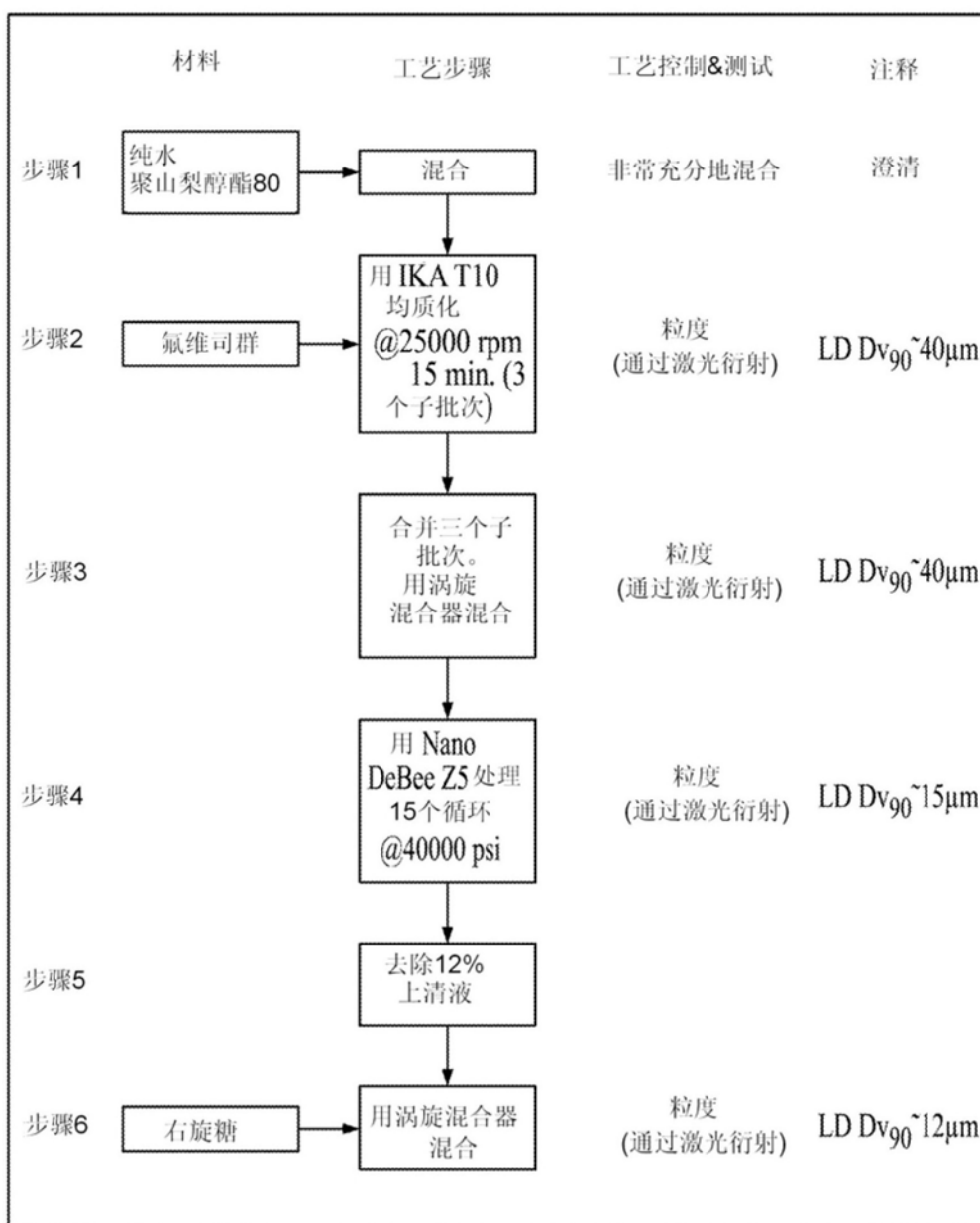
制剂 **F003b-100mg/ml** 氟维司群混悬液

图5

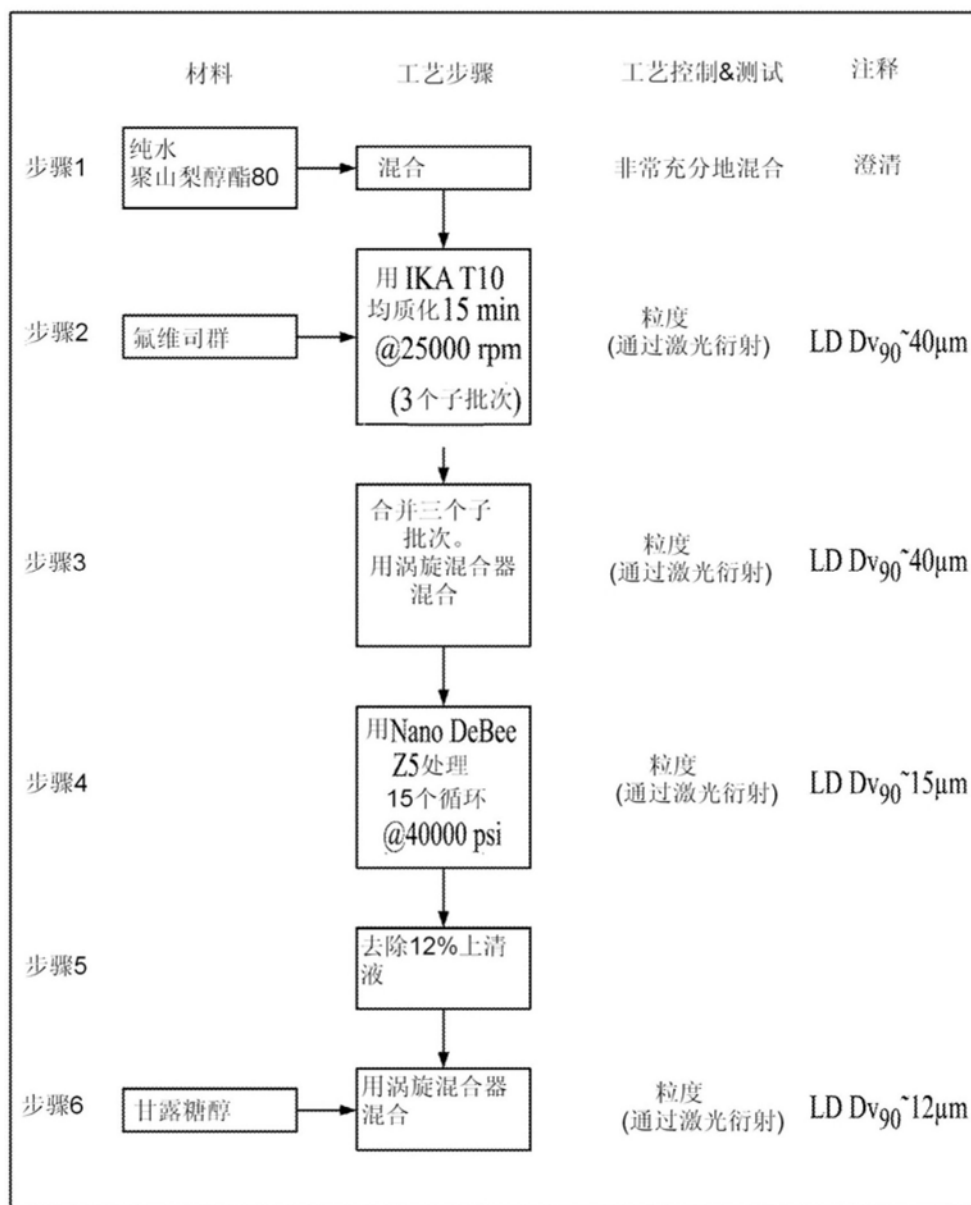
制剂 F005c-100mg/ml 氟维司群混悬液

图6

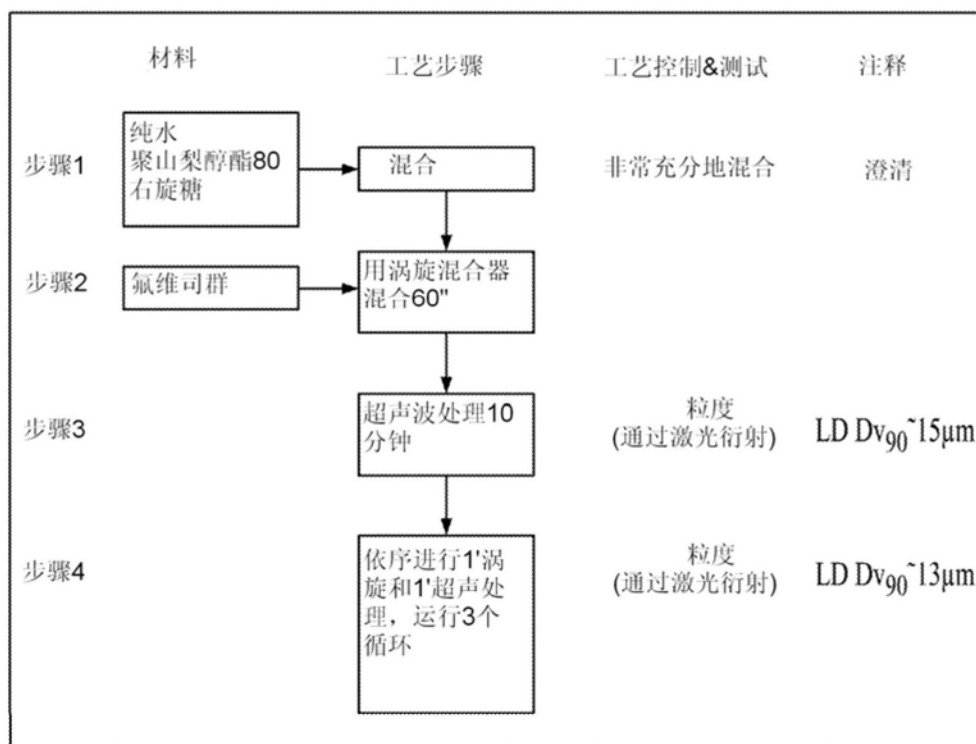
制剂 **F003d-100mg/ml** 氟维司群悬浮液

图7

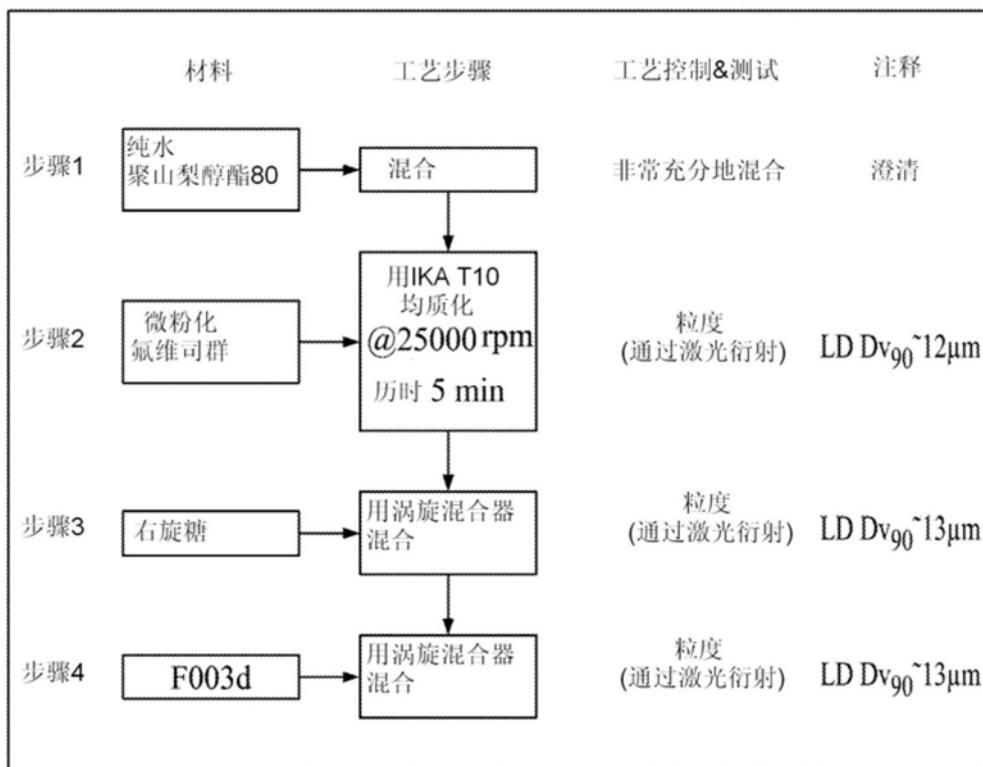
制剂 F003e-100mg/ml 氟维司群混悬液

图8

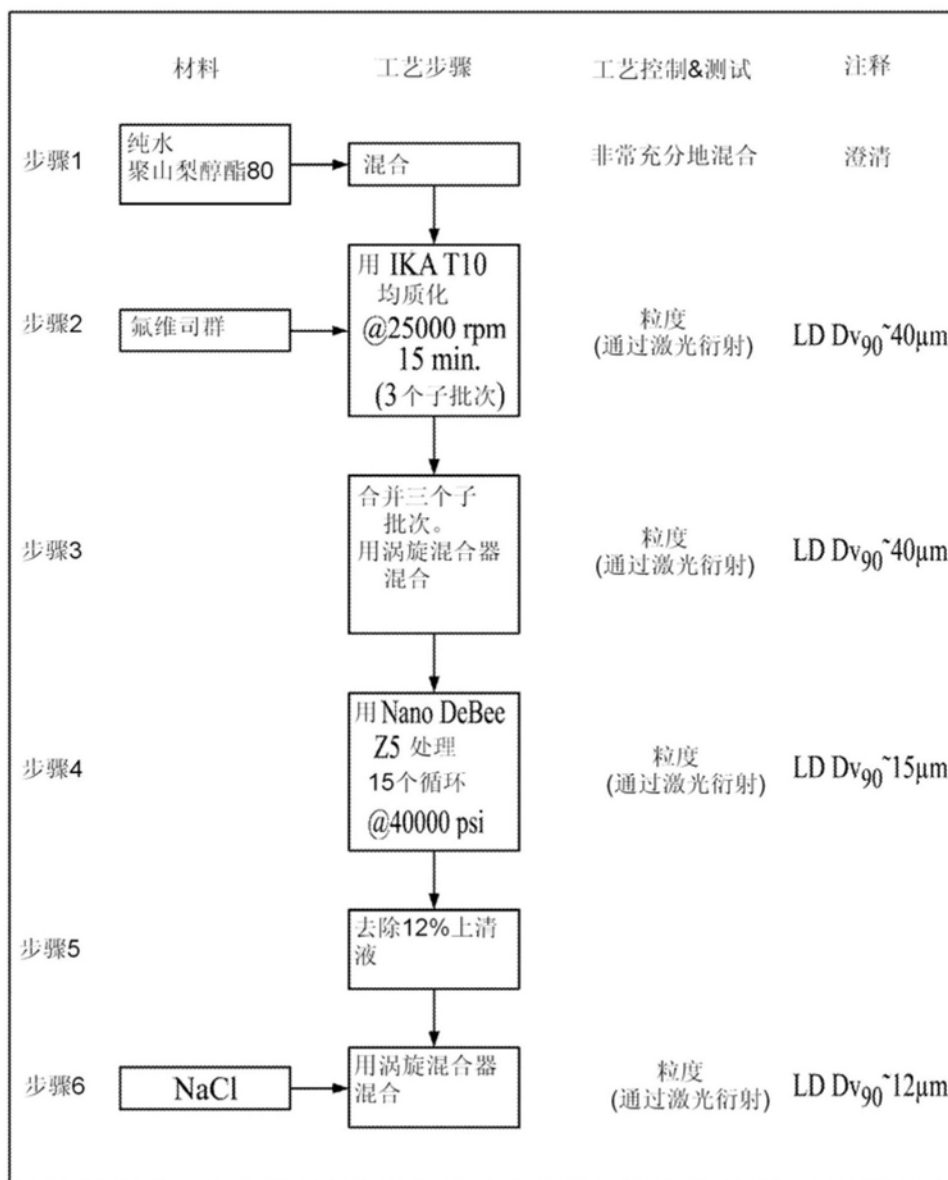
制剂 **F004a-100mg/ml** 氟维司群混悬液

图9

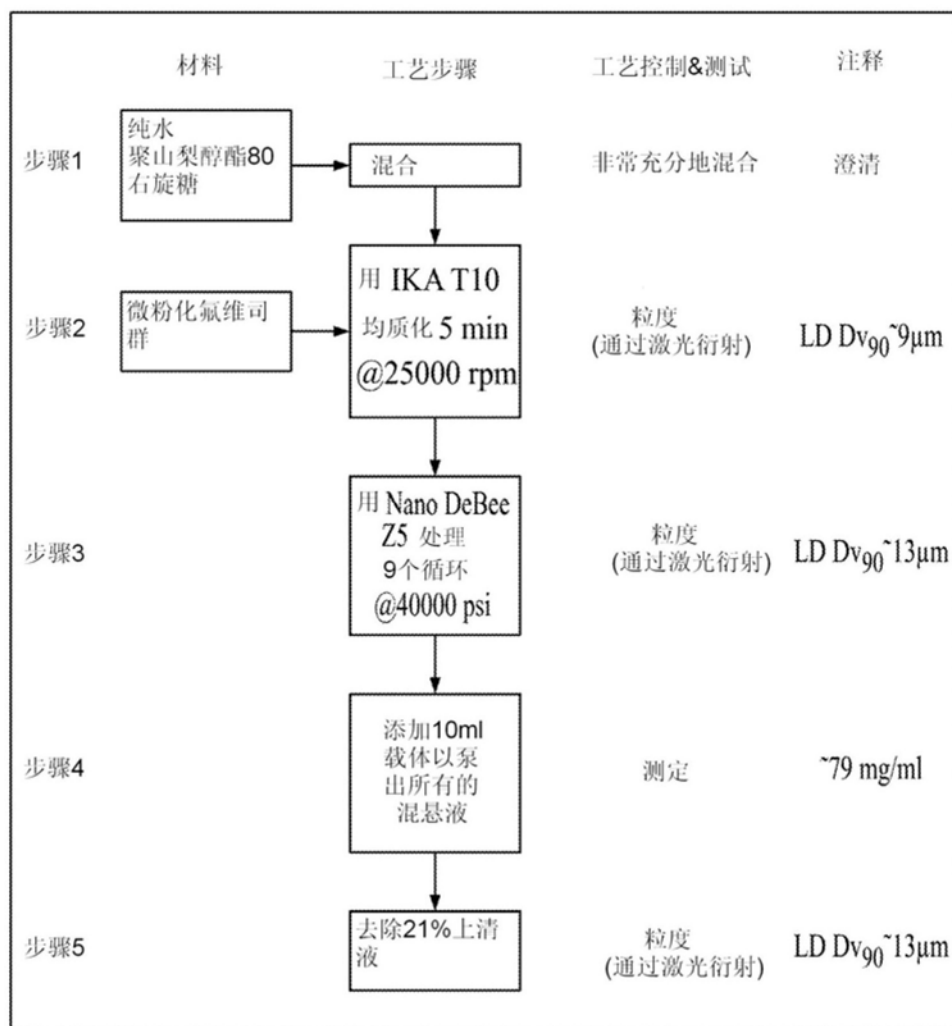
制剂 F003k3-100mg/ml 氟维司群混悬液

图10

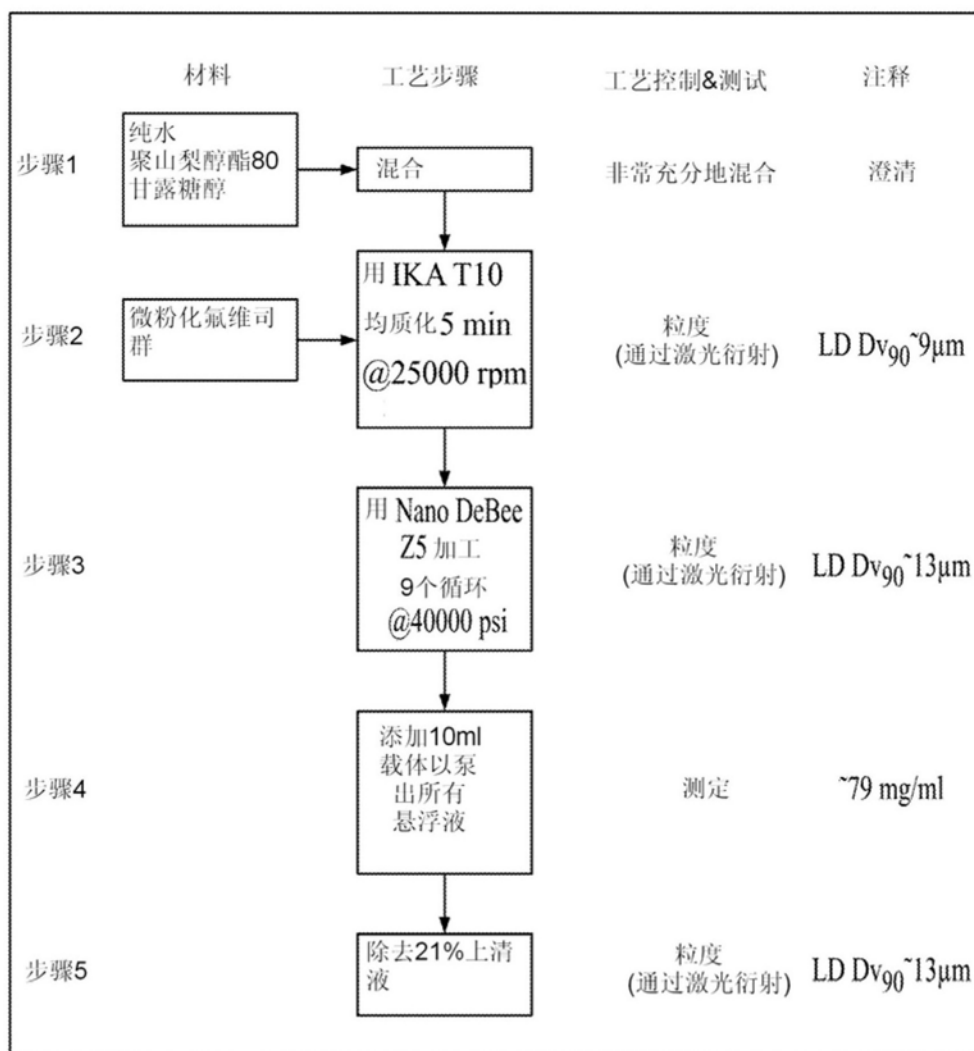
制剂 **F005c2-100mg/ml** 氟维司群混悬液

图11

制剂 **F005b1(5mg/mL PS80),F017a(15mg/mL PS80),F015a(25mg/mL PS80)**-直接通过仅将微粉化API分散在悬浮介质中获得的
100mg/ml氟维司群

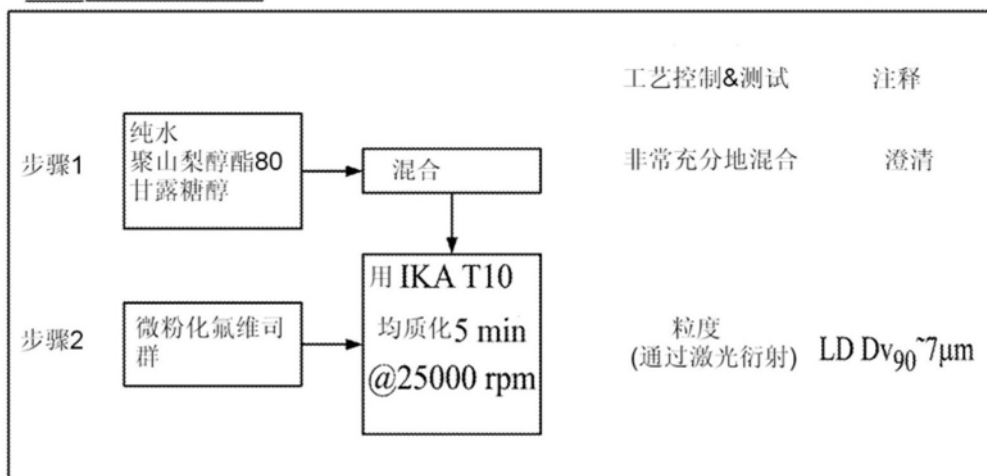


图12

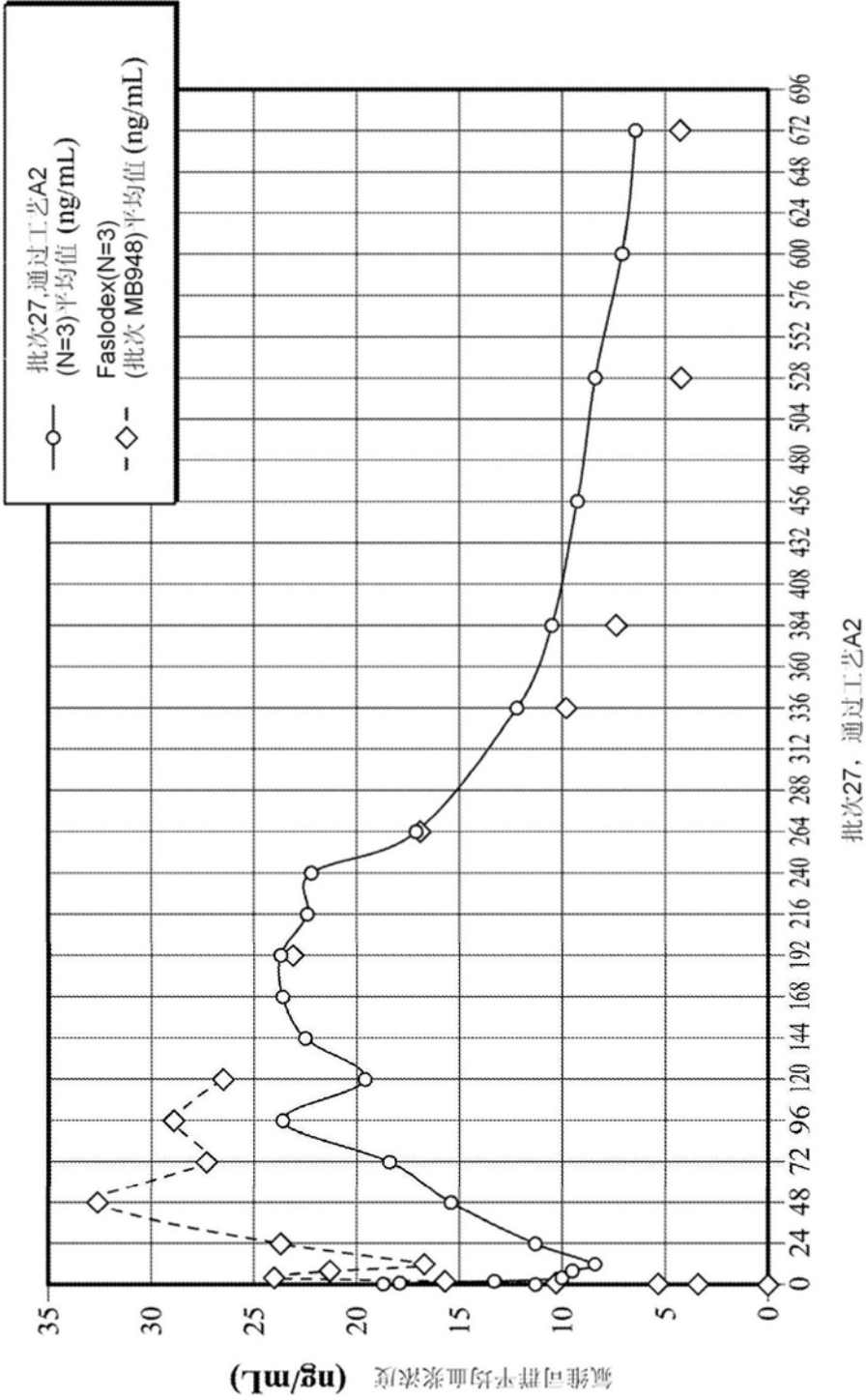


图13

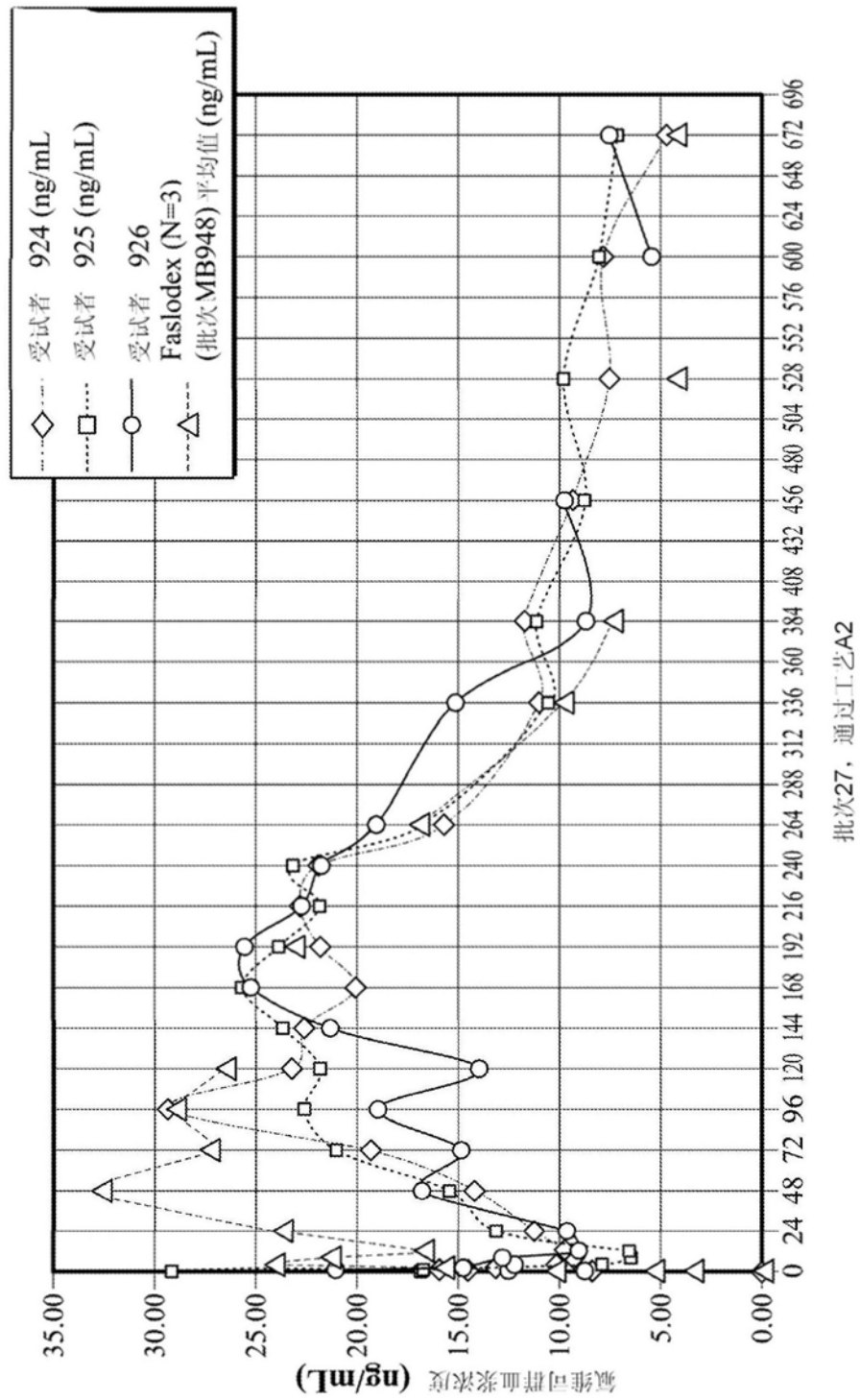


图14

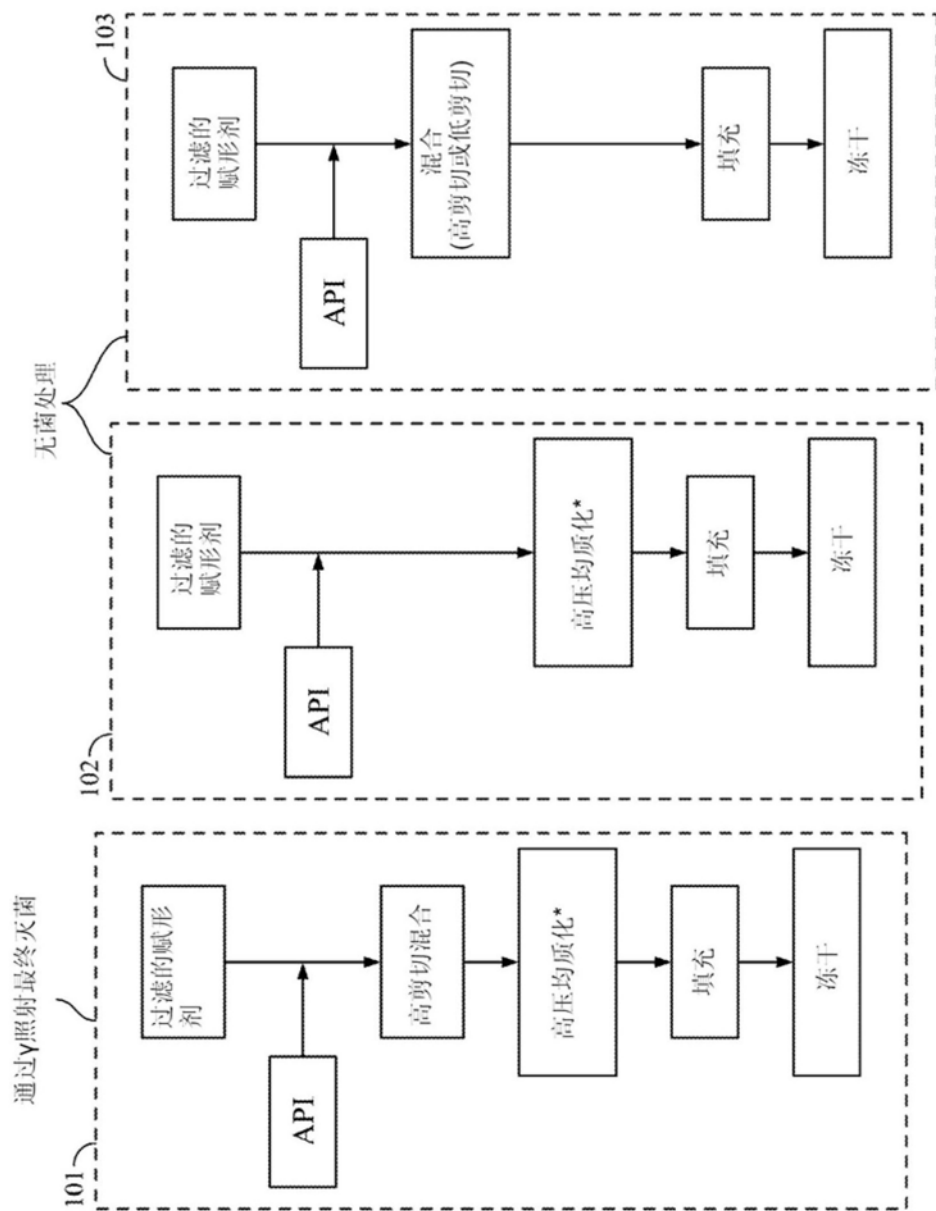


图15

1. 一种悬浮液,其包含氟维司群粒子和载体,
其中任选地,所述氟维司群粒子具有
约1微米至约3微米的LD D_v (10), 优选约1-2微米的LD D_v (10),
约2微米至约35微米的LD D_v (50), 优选约2-4微米的LD D_v (50), 和
约4微米至约120微米的LD D_v (90), 优选约6-9微米的LD D_v (90), 并且;
其中任选地,所述载体是非油载体,优选水或非水载体;
其中任选地,氟维司群的浓度为约100mg/mL; 以及
其中任选地,所述悬浮液基本上不含油。
2. 一种悬浮液,其包含氟维司群和载体,
其中所述氟维司群的浓度等于或大于约50mg/mL, 优选约50mg/mL或约100mg/mL;
其中任选地,所述载体是非油载体,优选水或非水载体;
其中任选地,所述悬浮液基本上不含油。
3. 一种药物组合物,其包含氟维司群粒子和非油载体,
其中任选地,所述药物组合物还包含至少一种选自表面活性剂、聚合物、交联聚合物、
缓冲剂、电解质和非电解质的稳定剂, 优选地,其中所述至少一种稳定剂是交联聚合物, 优
选羧甲基纤维素钠,或所述至少一种稳定剂选自:
聚环氧乙烷 (PEO)、PEO衍生物、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188、泊洛沙姆
124、泊洛沙姆407、聚乙氧基化植物油、聚乙氧基化蓖麻油、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、卵磷
脂、聚乙烯醇、人血清白蛋白, 以及其混合物,
聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮K12、聚维酮K17、PLASDONE™ C-12聚维酮、PLASDONE™ C-17聚
维酮、PLASDONE™ C-30聚维酮、聚乙二醇3350, 以及其混合物,
氯化钠、氯化钙, 以及其混合物, 或
右旋糖、丙三醇、甘露糖醇, 以及其混合物;
其中任选地,所述药物组合物还包含至少一种选自NaH₂PO₄ • H₂O、NaH₂PO₄ • 2H₂O、无水
NaH₂PO₄、柠檬酸钠、柠檬酸、Tris、氢氧化钠、HCl或其混合物的缓冲剂; 并且
其中任选地,所述药物组合物还包含溶解的氟维司群。
4. 一种包含氟维司群粒子的药物组合物,
其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:
约1微米至约3微米, 优选约1微米至约2微米或约2微米至约3微米的LD D_v (10);
约2微米至约35微米, 优选约2微米至约6微米, 更优选约2微米至约4微米的LD D_v (50);
和
约4微米至约120微米, 优选约7微米至约15微米, 更优选约12微米至约14微米或约9微
米至约11微米, 或优选约6微米至约9微米, 更优选约6微米至约8微米, 最优选约7微米至约8
微米的LD D_v (90);
其中任选地,所述药物组合物为悬浮液的形式, 优选含水悬浮液的形式。
5. 一种包含氟维司群的药物组合物,
其中所述氟维司群的浓度为约100mg/mL, 并且其中在施用于受试者后,所述药物组合
物的氟维司群的相对平均AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的90%置信区间(CI) 分别在施用参考文献列出的
氟维司群产品例如FASLODEX™后氟维司群的相对平均AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)的80%至125%

内；

其中任选地，所述参考文献列出的氟维司群产品包含浓度为约50mg/mL的氟维司群；

其中任选地，在施用于受试者后，氟维司群的相对平均C_{max}的90%置信区间(CI)在施用所述参考文献列出的氟维司群产品后氟维司群的相对平均C_{max}的40%至80%内。

6. 一种包含氟维司群的药物组合物，其中所述氟维司群的浓度为约100mg/mL，并且其中在第1天向受试者初次施用包含500mg氟维司群的所述药物组合物和在第15天向所述受试者再施用包含500mg氟维司群的所述药物组合物后提供：

在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC；

其中任选地，所述药物组合物以约5mL的单次注射液的形式施用或以两次约2.5mL注射液的形式施用。

7. 一种包含氟维司群粒子的药物组合物，其中所述氟维司群的浓度为约40mg/mL至约125mg/mL。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物，其中所述氟维司群的至少约70%以氟维司群粒子的形式存在，优选所述氟维司群的至少约80%以氟维司群粒子的形式存在，更优选所述氟维司群的至少约90%以氟维司群粒子的形式存在。

9. 根据权利要求7至8中任一项所述的药物组合物，

其中所述氟维司群的不超过约20%被溶解，优选所述氟维司群的不超过约10%被溶解，更优选所述氟维司群的不超过约5%被溶解。

10. 根据权利要求6至9中任一项所述的药物组合物，

其中所述氟维司群粒子具有以下一个或多个特征：

约1微米至约3微米的LD D_v (10)；

约2微米至约35微米的LD D_v (50)；和

约4微米至约120微米的LD D_v (90)；

具有以下一个或多个特征：

约1-2微米的LD D_v (10)；

约2-4微米的LD D_v (50)；和

约6-9微米的LD D_v (90)；

具有约12-14微米的LD D_v (90)；

具有约9-11微米的LD D_v (90)；

具有约6-9微米的LD D_v (90)；

具有约6-8微米的LD D_v (90)；或

具有约7-8微米的LD D_v (90)。

11. 一种形成含水氟维司群悬浮液的方法，所述方法包含：

将含水介质和至少一种稳定剂混合形成悬浮载体，所述至少一种稳定剂优选包含一种表面活性剂和一种聚合物或一种表面活性剂和一种非电解质；

向所述悬浮载体添加一定量的氟维司群；和

将所述氟维司群分散在所述悬浮载体中形成所述含水氟维司群悬浮液，优选使用高剪切混合进行；

任选地还包含使所述含水氟维司群悬浮液均质化，所述均质化优选使用高压均质化，

优选在约15,000psi至约45,000psi压力下进行,

所述方法优选地还包含将电解质添加到所述均质化的含水氟维司群悬浮液中和将所述电解质混入所述悬浮液中,或将非电解质添加到所述均质化的含水氟维司群悬浮液中和将所述非电解质混入所述悬浮液中;

所述方法任选地还包含通过相分离所述悬浮液和去除所述上清液的一部分来浓缩所述氟维司群悬浮液;

所述方法任选地还包含干燥所述含水悬浮液以形成干燥的药物组合物,所述方法优选地还包含使用 γ 照射将所述干燥的药物组合物灭菌,所述方法更优选地还包含通过添加注射用水(WFI)、生理盐水(NS)和5%右旋糖水溶液(D5W)中的至少一种将所述干燥的药物组合物重构成第二含水悬浮液。

12. 一种根据权利要求11所述方法制备的含水氟维司群悬浮液。

13. 一种药物组合物,其包含权利要求12所述的含水氟维司群悬浮液,

其中任选地,所述药物组合物包含氟维司群粒子,氟维司群粒子具有以下一个或多个特征:

约1微米至约3微米的LD $D_v(10)$;

约2微米至约35微米的LD $D_v(50)$;和

约4微米至约120微米的LD $D_v(90)$;

具有以下一个或多个特征:

约1-2微米的LD $D_v(10)$;

约6-9微米的LD $D_v(90)$;和

约2-4微米的LD $D_v(50)$;

具有以下一个或多个特征:

约10微米至约200微米的CE $D_v(90)$;

约5微米至约60微米的CE $D_v(50)$;和

约1微米至约25微米的CE $D_v(10)$;

具有约10微米至约200微米的CE $D_v(90)$;

具有约5微米至约60微米的CE $D_v(50)$;或

具有约1微米至约25微米的CE $D_v(10)$ 。

14. 一种含水氟维司群悬浮液,其包含:

一定量的氟维司群,优选约500mg、约450mg、约400mg、约350mg、约300mg或约250mg;

约0.2mg/mL至约75mg/mL的一种或多种稳定剂;和

一定量的含水介质;

其中在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的相对平均AUC (0-t) 和AUC (0- ∞) 的90%置信区间(CI) 分别在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的相对平均AUC (0-t) 和AUC (0- ∞) 的80%至125%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用;

其中任选地,所述悬浮液的体积为约3.0至约5.0mL,优选约3.5至约4.5mL,更优选约4.0mL。

15. 根据权利要求14所述的含水氟维司群悬浮液,

其中所述一种或多种稳定剂

选自：表面活性剂、聚合物、交联聚合物、缓冲剂、电解质和非电解质，

选自：聚环氧乙烷(PEO)、PEO衍生物、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188、泊洛沙姆124、泊洛沙姆407、聚乙氧基化植物油、聚乙氧基化蓖麻油、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、卵磷脂、聚乙烯醇、人血清白蛋白，以及其混合物，

选自：聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮K12、聚维酮K17、PLASDONE™ C-12聚维酮、PLASDONE™ C-17聚维酮、PLASDONE™ C-30聚维酮、聚乙二醇3350，以及其混合物，

选自：氯化钠、氯化钙，以及其混合物，或

选自：右旋糖、丙三醇、甘露糖醇，以及其混合物。

16. 根据权利要求14所述的含水氟维司群悬浮液，其中所述一种或多种稳定剂包含交联聚合物，优选羧甲基纤维素钠。

17. 根据权利要求12至14中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其还包含至少一种选自 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、无水 NaH_2PO_4 、柠檬酸钠、柠檬酸、Tris、氢氧化钠、HCl或其混合物的缓冲剂。

18. 根据权利要求14至17中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中所述氟维司群粒子：

具有以下一个或多个特征：

约1微米至约3微米的LD D_v (10)；

约2微米至约35微米的LD D_v (50)；和

约4微米至约120微米的LD D_v (90)；

具有以下一个或多个特征：

约1-2微米的LD D_v (10)；

约2-4微米的LD D_v (50)；和

约6-9微米的LD D_v (90)。

19. 根据权利要求14至17中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，其中所述氟维司群粒子：

具有以下一个或多个特征：

约4-10微米的CE D_v (10)、

约10-35微米的CE D_v (50) 和

约35-110微米的CE D_v (90)；

具有以下一个或多个特征：

约4-8微米的CE D_v (10)、

约10-25微米的CE D_v (50) 和

约25-60微米的CE D_v (90)；

具有以下一个或多个特征：

约4-8微米的CE D_v (10)、

约10-20微米的CE D_v (50) 和

约20-35微米的CE D_v (90)。

20. 根据权利要求14至15和18至19中任一项所述的含水氟维司群悬浮液，

其中：

所述悬浮液包含约56mg/mL至约59mg/mL的一种或多种稳定剂；并且

所述一种或多种稳定剂包含：

约1.0mg/mL至约4.0mg/mL的一种或多种聚乙烯吡咯烷酮；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇；或

其中：

所述悬浮液包含约56.6mg/mL至约57.4mg/mL的一种或多种稳定剂；并且

所述一种或多种稳定剂包含：

约1.6mg/mL至约2.4mg/mL的一种或多种聚乙烯吡咯烷酮；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇；或

其中所述悬浮液包含：

约1.6mg/mL至约2.4mg/mL的PLASDONE™ C-12聚维酮、聚维酮K12或其组合；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇；或

其中所述悬浮液包含：

约100mg/mL氟维司群；

约1.6mg/mL的PLASDONE™ C-12聚维酮、聚维酮K12或其组合；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇；或

其中所述悬浮液包含：

约100mg/mL氟维司群；

约2.4mg/mL的PLASDONE™ C-12聚维酮、聚维酮K12或其组合；

约5.0mg/mL聚山梨醇酯80；和

约50mg/mL甘露糖醇。

21. 根据权利要求6至10中任一项所述的药物组合物，其中在所述初次施用后，所述再施用提供了：

在10.04-12.55ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng·hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在12.55-15.06ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng·hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在15.06-17.57ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng·hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在17.57-20.08ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng·hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在10.04-11.295ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng·hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在11.295-12.55ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng·hr/mL氟维司群范

围内的AUC两者；

在12.55-13.805ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在13.805-15.06ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在15.06-16.315ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在16.315-17.57ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在17.57-18.825ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在18.825-20.08ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在15.06-18.825ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；

在12.55-18.825ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者；或

在10.04-15.06ng/mL氟维司群范围内的 C_{max} 和在9,120-14,250ng • hr/mL氟维司群范围内的AUC两者。

22. 根据权利要求3至7和21中任一项所述的药物组合物、根据权利要求14至18中任一项所述的含水氟维司群悬浮液或根据权利要求1至2中任一项所述的悬浮液,其中所述氟维司群粒子:

具有以下一个或多个特征:

约35微米至约110微米的CE Dv (90) ;

约10微米至约35微米的CE Dv (50) ;和

约4微米至约10微米的CE Dv (10) ;

具有以下一个或多个特征:

约25微米至约60微米的CE Dv (90) ;

约10微米至约25微米的CE Dv (50) ;和

约4微米至约8微米的CE Dv (10) ;

具有以下一个或多个特征:

约20微米至约35微米的CE Dv (90) ;

约10微米至约20微米的CE Dv (50) ;和

约4微米至约8微米的CE Dv (10) ;

具有以下一个或多个特征:

约30微米至约100微米的CE Dv (90) ;

约10微米至约50微米的CE Dv (50) ;和

约4微米至约10微米的CE Dv (10) ;

具有以下一个或多个特征:

约50微米至约100微米的CE Dv (90) ;
约20微米至约50微米的CE Dv (50) ;和
约6微米至约8微米的CE Dv (10) ;
具有以下一个或多个特征:
约50微米至约75微米的CE Dv (90) ;
约30微米至约40微米的CE Dv (50) ;和
约8微米至约10微米的CE Dv (10) ;
具有以下一个或多个特征:
约20微米至约60微米的CE Dv (90) ;
约9微米至约20微米的CE Dv (50) ;和
约3微米至约7微米的CE Dv (10) ;
具有以下一个或多个特征:
约20微米至约50微米的CE Dv (90) ;
约9微米至约20微米的CE Dv (50) ;和
约3微米至约7微米的CE Dv (10) ;
具有以下一个或多个特征:
约20微米至约45微米的CE Dv (90) ;
约9微米至约20微米的CE Dv (50) ;和
约3微米至约7微米的CE Dv (10) ;
具有以下一个或多个特征:
约20微米至约40微米的CE Dv (90) ;
约9微米至约15微米的CE Dv (50) ;和
约3微米至约7微米的CE Dv (10) ;
具有以下一个或多个特征:
约20微米至约35微米的CE Dv (90) ;
约9微米至约15微米的CE Dv (50) ;和
约3微米至约7微米的CE Dv (10) ;
具有以下一个或多个特征:
约20微米至约45微米的CE Dv (90) ;
约9微米至约15微米的CE Dv (50) ;和
约3微米至约7微米的CE Dv (10) ;
具有约10微米至约200微米的CE Dv (90) ;
具有约5微米至约60微米的CE Dv (50) ;
具有约1微米至约25微米的CE Dv (10) ;
具有以下一个或多个特征:
约10微米至约200微米的CE Dv (90) ;
约5微米至约60微米的CE Dv (50) ;和
约1微米至约25微米的CE Dv (10) ;
具有以下一个或多个特征:

约10微米至约200微米的CE Dv (90) ;和

约5微米至约60微米的CE Dv (50) ;

具有以下一个或多个特征:

约5微米至约60微米的CE Dv (50) ;和

约1微米至约25微米的CE Dv (10) ;

具有以下一个或多个特征:

约10微米至约200微米的CE Dv (90) ;和

约1微米至约25微米的CE Dv (10) 。

23. 根据权利要求14至20中任一项所述的含水氟维司群悬浮液,其中:

在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的相对平均C_{max}的90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的相对平均C_{max}的40%至80%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用;

在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的60%至80%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用;

在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的50%至75%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用;

在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的40%至50%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用;

在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的50%至60%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用;

在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的60%至70%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用;

在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的70%至80%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉内施用;或

在以单次肌肉内注射液的形式向受试者施用所述含水氟维司群悬浮液后,氟维司群的所述相对平均C_{max}的所述90%置信区间(CI)在施用500mg FASLODEX™形式的氟维司群之后氟维司群的所述相对平均C_{max}的70%至80%内,该FASLODEX™以两次5mL注射液的形式肌肉

内施用。

24. 一种治疗患有乳癌的受试者的方法,所述方法包含向所述受试者施用:

根据权利要求1至2和22中任一项所述的悬浮液;

根据权利要求3至10、权利要求13和权利要求21至22中任一项所述的药物组合物;或

根据权利要求14至20和22至23中任一项所述的含水氟维司群悬浮液;

其中任选地,所述悬浮液、药物组合物或含水氟维司群悬浮液包含约50mg/mL或约100mg/mL氟维司群;

其中任选地,将所述悬浮液、药物组合物或含水氟维司群悬浮液与一种或多种其它治疗剂、优选帕博西尼组合施用。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述乳癌是激素受体(HR)阳性乳癌。

26. 根据权利要求24至25中任一项所述的方法,其中所述受试者是抗雌激素疗法后疾病进展的绝经后人类妇女。

27. 根据权利要求24所述的方法,其中所述乳癌是HR阳性人类表皮生长因子受体2(HER2)阴性的晚期或转移性乳癌。

28. 根据权利要求24和27中任一项所述的方法,其中所述受试者是内分泌疗法后疾病进展的人类妇女。