(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119789873 A
(43)申请公布日 2025.04.08

(21)申请号 202380061757.9
(22)申请日 2023.06.29
(30)优先权数据
63/356,703 2022.06.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2023/056719 2023.06.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/003790 EN 2024.01.04
(71)申请人 11584022加拿大有限公司
地址 加拿大,蒙特利尔
(72)发明人 T·迪纳尔多 G·德克内
(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟 李媛
(51)Int.Cl.
A61K 47/36(2006.01)
A61K 31/616(2006.01)
A61K 9/10(2006.01)
A61K 8/04(2006.01)
A61Q 19/00(2006.01)

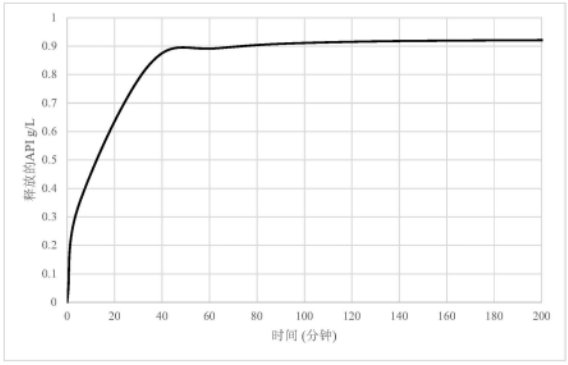
权利要求书4页 说明书17页 附图2页

(54)发明名称

用于药物递送的生物聚合物制剂

(57)摘要

在本文描述了用于活性分子的药物递送的制剂,其包含均匀的生物聚合物悬浮液。在实施方案中,生物聚合物选自甲壳素、壳聚糖、纤维素、半纤维素、木质素、直链淀粉、肌动蛋白、纤维蛋白、胶原、蚕丝、蚕丝蛋白、角蛋白、羊毛、藻酸及其混合物。在实施方案中,在高剪切条件和/或高机械能下已经将生物聚合物与API一起机械加工。制剂可以在药物递送系统中有特定用途,包括携带和释放有益的化合物或分子,例如药品、药物物质、美容品等。



CN 119789873 A

1.一种用于递送活性药物成分(API)的组合物,其包含:生物聚合物和至少一种API。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中,所述API和生物聚合物稳定地分散,从而一起形成所述组合物。

3.根据权利要求1或2所述的组合物,其中,所述组合物包含已被机械加工到稳定的均匀水悬浮液中的生物聚合物分子。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中,所述组合物包含不溶性和/或半溶性生物聚合物颗粒的均匀水悬浮液。

5.根据权利要求4所述的组合物,其中,稳定的均匀水悬浮液包含稳定地分散在极性溶剂中的不溶性和/或半溶性生物聚合物颗粒。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其中,所述生物聚合物由包含不溶性和/或半溶性生物聚合物颗粒的稳定的均匀水悬浮液组成。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其中,所述生物聚合物选自甲壳素、壳聚糖、纤维素、半纤维素、木质素、直链淀粉、肌动蛋白、纤维蛋白、胶原、蚕丝、蚕丝蛋白、角蛋白、羊毛、藻酸及其混合物。

8.根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其中,所述生物聚合物选自明胶、果胶、淀粉、支链淀粉、琼脂糖、藻酸、藻酸盐、透明质酸、RNA、DNA、黄原胶、瓜尔胶、乳胶、多聚甘露糖、软木脂、角质、角碳及其混合物。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中,所述组合物被配制为糊剂、软膏、乳膏、洗剂、凝胶或乳液。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中,所述组合物为干燥的形式。

11.根据权利要求10所述的组合物,其中,所述组合物被配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、透皮贴剂、移植物、支架或栓剂。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中,所述API为选自以下的药品:镇痛剂、麻醉剂、抗成瘾剂、抗细菌剂、抗惊厥剂、抗痴呆剂、抗抑郁剂、抗呕剂、抗真菌剂、抗痛风剂、抗炎剂、抗偏头痛剂、抗重症肌无力剂、抗分枝杆菌剂、抗肿瘤剂、抗肥胖剂、抗寄生物剂、抗帕金森剂、抗精神病剂、抗痉挛剂、抗病毒剂、抗焦虑剂、双相型障碍药剂、血糖调节剂、血液制品、心血管药剂、中枢神经系统药剂、避孕药剂、牙科和口腔药剂、皮肤病学药剂、电解质、矿物质、金属、维生素、胃肠道药剂、泌尿生殖药剂、激素剂(肾上腺)、激素剂(垂体)、激素剂(前列腺素)、激素剂(性激素)、激素剂(甲状腺)、激素抑制剂(肾上腺)、激素抑制剂(垂体)、激素抑制剂(甲状腺)、免疫学药剂、不孕症药剂、炎症性肠病药剂、代谢性骨病药剂、眼用药剂、耳用药剂、呼吸道药剂、性障碍药剂、骨骼肌松弛剂、睡眠障碍药剂及其混合物。

13.根据权利要求12所述的组合物,其中,所述药品选自对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、阿昔洛韦(包括Zovirax™)、阿伐斯汀、阿达木单抗、阿仑棒酸、别嘌呤醇、阿格列汀、用于抑郁症的阿米替林、用于疼痛和偏头痛的阿米替林、氨氯地平、阿莫西林、阿那曲唑、阿哌沙班、Aspirin™、阿替洛尔、阿托伐他汀、硫唑嘌呤、阿奇霉素、巴氯芬、倍氯米松吸入剂、倍氯米松喷鼻剂、倍氯米松皮肤膏、苄氟噻嗪、过氧化苯甲酰、苄达明、倍他司汀、用于眼睛、耳朵和鼻子的倍他米松、用于皮肤的倍他米松、比马前列素、比沙可啶、比索洛尔、布林佐胺、布地奈德吸入剂、布地奈德喷鼻剂、布地奈德直肠泡沫剂和灌肠剂、布美他尼、用于疼痛的丁丙诺

啡、解痉灵(丁溴东莨菪碱)、坎地沙坦、卡马西平、卡比马唑、羧甲司坦、羧甲基纤维素钠、卡维地洛、头孢氨苄、西替利嗪、Champix™(伐尼克兰)、氯霉素、氯己定、氯苯那敏(Piriton™)、桂利嗪、环丙沙星、西酞普兰、克拉霉素、氯倍他索、氯倍他松、氯硝安定、氯吡格雷、克霉唑、用于鹅口疮的克霉唑(Canesten™)、复合阿莫西林-克拉维酸、复合苄丝肼-左旋多巴、复合卡比多巴-左旋多巴、用于成人的复合可待因-对乙酰氨基酚、用于儿童的复合可待因-对乙酰氨基酚、复合可待因-阿司匹林(阿司匹林和可待因)、复合双氢可待因-对乙酰氨基酚、可待因、秋水仙碱、氰钴胺、赛克利嗪、达比加群酯、达格列净、地塞米松片剂和液剂、地西泮、双氯芬酸、地高辛、双氢可待因、地尔硫卓、苯海拉明、双嘧达莫、多库酯、多潘立酮、多奈哌齐、度硫平、多沙唑嗪、多西环素、度洛西汀、依度沙班、恩格列净、依那普利、依普利酮、红霉素、艾司西酞普兰、埃索美拉唑、依泽替米贝、非洛地平、芬太尼、延胡索酸亚铁、硫酸亚铁、非索非那定、非那雄胺、氟氯西林、氟康唑、氟西汀(Prozac™)、氟替卡松吸入剂、氟替卡松喷鼻剂和滴剂、氟替卡松皮肤膏、叶酸、呋塞米、夫西地酸、fybogel(卵叶车前果壳)、加巴喷丁、盖胃平T(藻酸)、格列齐特、格列美脲、三硝酸甘油酯(gtn)、类肝素、氢化可的松、氢化可的松含片剂、用于痔疮和发痒臀部的氢化可的松、用于皮肤的氢化可的松、氢化可的松注射剂、氢化可的松直肠泡沫剂、氢化可的松片剂、羟钴胺、氢溴酸东莨菪碱(天仙子碱氢溴酸盐且用于兜风)、布洛芬和可待因、用于成人的布洛芬(Nurofen™)、用于儿童的布洛芬、吲达帕胺、厄贝沙坦、单硝酸异山梨酯和硝酸异山梨酯、异维甲酸胶囊剂(Roaccutane™)、异维甲酸凝胶(Isotrex™)、酮康唑、拉贝洛尔、乳果糖、拉莫三嗪、兰索拉唑、拉坦前列素、乐卡地平、来曲唑、左乙拉西坦、左旋甲状腺素、用于口腔和喉咙的利多卡因、用于痔疮和发痒臀部的利多卡因、利多卡因皮肤膏、利格列汀、赖诺普利、锂、洛派丁胺、氯雷他定(Clarityn™)、劳拉西泮、氯沙坦、低剂量阿司匹林、赖甲环素、聚乙二醇、甲苯咪唑、美贝维林、褪黑素、美沙拉嗪、二甲双胍、美沙酮、甲氨蝶呤、用于成人的哌甲酯、用于儿童的哌甲酯、甲氧氯普胺、美托洛尔、甲硝唑、米拉贝隆、米氮平、莫诺拉韦(Lagevrio™)、用于皮肤的莫米松、莫米松吸入剂、莫米松喷鼻剂、孟鲁司特、吗啡、萘普生、奈福泮、尼可地尔、硝苯地平、硝基呋喃妥因、去甲替林、制霉菌素、奥氮平、奥美沙坦、奥美拉唑、奥昔布宁、氧可酮、泮托拉唑、用于成人的醋氨酚、用于儿童的醋氨酚(包括扑热息痛)、帕罗西汀、帕罗韦德、薄荷油、Pepto-Bismol™、培哚普利、苯氧甲基青霉素、苯妥英、吡格列酮、普伐他汀、泼尼松龙片剂和液剂、普瑞巴林、丙氯拉嗪、异丙嗪(Phenergan™)、普萘洛尔、伪麻黄碱(包括Sudafed™)、雷贝拉唑、雷米普利、雷尼替丁、瑞德西韦(VekluryT)、利塞膦酸盐、利培酮、利伐沙班、罗匹尼罗、瑞舒伐他汀、沙丁胺醇吸入剂、沙格列汀、番泻叶、舍曲林、西地那非(Viagra™)、西甲硅油、辛伐他汀、西他列汀、丙戊酸钠、索利那新、索他洛尔、索托韦单抗(Xevudy™)、柳氮磺胺吡啶、舒马曲坦、他达那非、坦索罗辛、羟基安定、特比萘芬、硫胺素(维生素B1)、替格瑞洛、托特罗定、托吡酯、曲马多、氨甲环酸、曲唑酮、甲氧苄啶、丙戊酸、缬沙坦、伐尼克兰(Champix™)、文拉法辛、维拉帕米、唑吡坦、佐匹克隆及其混合物。

14.根据权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中,所述API为选自以下的美容品:用于使皮肤保湿的化合物、用于改善皮肤表观的化合物、用于保护免受环境损伤的化合物、用于对抗老化影响的化合物、用于去除皱纹和/或晒斑的化合物和/或用于预防以下任何皮肤状况的化合物,及其混合物:痤疮、痤疮/毛囊炎、痤疮疤痕、老化皮肤、瑕疵、血管破裂、褐斑或其他变色皮肤、脂肪团、嘴巴或鼻子周围的皱纹、在面颊、太阳穴、嘴唇和眼睛周围缩陷

或凹陷、暗沉和变色的皮肤、过多的面部或身体毛发、粗大的毛孔、疲惫或疲倦的表观、细纹和皱纹、剥落和开裂的皮肤、发红的表观、雀斑、在前额的沟纹或皱纹、脱发、脱毛、多毛症和毛过多、色素沉着过度、黄褐斑、酒渣鼻、下垂或体积减少、皮肤疤痕、皮肤癌、在腿部和面部的蜘蛛状血管病、晒伤的皮肤、晒斑、纹身去除、组织和色调变化、在眼睛或嘴部附近的细纹、可见的面部血管、皱纹和细纹。

15.根据权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中,所述API为选自以下的美容化合物:抗氧化剂(例如白藜芦醇、维生素C)、α羟基酸(AHA)、透明质酸、类维生素A(例如视黄醇)、维生素(例如维生素A、维生素E)、间苯二酚、过氧化苯甲酰、水杨酸、神经酰胺、烟酰胺、硫、氟化钠、单磷酸钠、氯碘羟喹、氯丙炔碘、硝酸咪康唑、聚维酮碘、托萘酯、十一碳烯酸、十一碳烯酸钙、十一碳烯酸铜、十一碳烯酸锌、克霉唑杆菌肽、金霉素、硫酸新霉素、四环素盐酸盐、氯化铝、氯化羟铝、氯化羟铝聚乙二醇、氯化羟铝丙二醇、二氯化羟铝、二氯化羟铝聚乙二醇、二氯化羟铝丙二醇、倍半氯化羟铝、倍半氯化羟铝聚乙二醇、倍半氯化羟铝丙二醇、八氯化羟铝锆、八氯化羟铝锆甘氨酸、五氯化羟铝锆、五氯化羟铝锆甘氨酸、四氯化羟铝锆、四氯化羟铝锆甘氨酸、三氯化羟铝锆、三氯化羟铝锆甘氨酸、尿囊素、氢氧化铝凝胶、炉甘石、可可脂、鱼肝油、聚二甲基硅氧烷、甘油、高岭土、羊毛脂、矿物油、碳酸氢钠、乙酸锌、碳酸锌、氧化锌、乙酸铝、硫酸铝、金缕梅、硫化硒、吡硫翁锌、硫化硒、煤焦油、氢醌、苯坐卡因、利多卡因及其混合物。

16.一种用于将活性药物成分(API)递送至有需要的受试者的方法,其包括:(i)提供如权利要求1至15中任一项所限定的用于递送的组合物;以及(ii)将所述组合物施用至受试者。

17.根据权利要求16所述的方法,其中,所述组合物通过选自以下的施用途径来施用:局部施用、口服施用、舌下施用、口腔施用、直肠施用、阴道施用、眼部施用、耳部施用、鼻部施用、皮肤施用和透皮施用。

18.根据权利要求16或17所述的方法,其中,所述组合物被配制为糊剂、软膏、乳膏、洗剂、凝胶或乳液。

19.根据权利要求16或17所述的方法,其中,所述组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、膜剂、透皮贴剂、移植物、支架或栓剂。

20.一种用于将活性药物成分(API)局部递送至有需要的受试者的方法,其包括:(i)提供如权利要求1至15中任一项所限定的用于递送的组合物,所述组合物包含生物聚合物和至少一种API;以及(ii)将所述组合物施用于所述受试者的身体。

21.根据权利要求20所述的方法,其中,将所述组合物施用于选自手、手臂、腿、脚、躯干、胸部、面部、颈部和头皮中的受试者身体的表面。

22.根据权利要求20所述的方法,其中,所述组合物作为糊剂、软膏、乳膏、洗剂、凝胶或乳液施用。

23.根据权利要求20所述的方法,其中,所述组合物作为透皮贴剂施用。

24.一种用于将活性药物成分(API)口服递送至有需要的受试者的方法,其包括:(i)提供包含混合在生物聚合物组合物中的API的混合物;(ii)将所述混合物干燥以获得干燥产物;以及(iii)将干燥产物口服施用至受试者。

25.根据权利要求24所述的方法,其中,组合物被配制为片剂、胶囊剂、丸剂或颗粒剂。

26.一种用于制造如权利要求1至15中任一项所限定的用于递送的组合物的方法,所述方法包括:在高剪切条件下和/或在高机械能下将API与生物聚合物一起机械加工,以获得稳定的均匀水性组合物。

27.根据权利要求26所述的方法,其中,进行所述机械加工,直至获得稳定的均匀水悬浮液,所述悬浮液包含API分散于其中的不溶性和/或半溶性颗粒。

用于药物递送的生物聚合物制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求临时专利申请US 63/356,703(2022年6月29日提交)的优先权,其内容全部并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及治疗和美容的领域,更具体地涉及用于活性分子的药物递送的新型制剂,其包含均匀的生物聚合物悬浮液。

背景技术

[0004] 药物递送系统(DDS)用于控制药物的释放速率和药物在体内的释放位置。在这方面,始终需要新型的方法、制剂、制造技术、储存体系和可更好地将药物化合物输送到其靶位点的技术来实现所需的治疗效果。

[0005] 天然聚合物或生物聚合物已广泛用作药物递送的载体,因为它们提供优于常规聚合物的许多优势。生物聚合物无毒并且是生物相容的,因此使其成为一种通用载体。它们因相对便宜而提供了经济优势。生物聚合物还因可生物降解而提供了环境优势。然而,最丰富的诸如纤维素和甲壳素的生物聚合物是不溶性的,从而使得它们的使用受到限制以及复杂化。有利地,申请人在WO 2022/137184中描述了新型的均匀生物聚合物悬浮液,其是均匀且稳定的,可以在DDS中有很多应用。

[0006] 因此,仍然需要新型的方式来在DDS中包含生物聚合物。

[0007] 此外,仍然需要包含天然的、生物相容、可生物降解且无毒的成分(例如纤维素、甲壳素等)的药物递送组合物。

[0008] 本发明解决了这些需求和其他需求,这将通过对下文中本发明的特征的公开和描述的审阅而变得明显。

发明内容

[0009] 根据一个方面,本发明涉及一种用于递送活性药物成分(API)的组合物,其包含:生物聚合物和至少一种API。

[0010] 根据另一个方面,本发明涉及一种用于将活性药物成分(API)递送至有需要的受试者的方法,其包括:(i)提供如本文所限定的用于递送的组合物;以及(ii)将所述组合物施用至受试者。

[0011] 根据另一个方面,本发明涉及一种用于将活性药物成分(API)局部递送至有需要的受试者的方法,其包括:(i)提供如本文所限定的用于递送的组合物,所述组合物包含生物聚合物和至少一种API;以及(ii)将所述组合物施用于所述受试者的身体。

[0012] 根据另一个方面,本发明涉及一种用于将活性药物成分(API)口服递送至有需要的受试者的方法,其包括:(i)提供包含混合在生物聚合物组合物中的API的混合物;(ii)将混合物干燥以获得干燥产物;以及(iii)将干燥产物口服施用至受试者。

[0013] 根据另一个方面,本发明涉及一种用于制造如本文所限定的用于递送的组合物的方法,所述方法包括在高剪切条件和/或高机械能下将API与生物聚合物一起机械加工以获得稳定的均匀水性组合物。

[0014] 在阅读以下对优选实施方案的非限制性描述后,本发明的其他方面、优点和特征将变得更为明显,所述优选实施方案是示例性的,不应被解释为限制本发明的范围。

附图说明

[0015] 为了容易地理解本发明,在附图中以示例的方式示出了本发明的实施方案。

[0016] 图1为根据实施例1的对乙酰氨基酚从甲壳素的释放时间的线图。

[0017] 图2为根据实施例2的对乙酰氨基酚从壳聚糖的释放时间的线图。

[0018] 图3为根据实施例3的乙酰水杨酸从壳聚糖的释放时间的线图。

[0019] 本发明的进一步细节及其优点将通过下面包括的详细描述而变得明显。

具体实施方式

[0020] 在以下对实施方案的描述中,参考附图对可以实践本发明的实施例进行说明。应理解,在不脱离所公开的本发明的范围的情况下,可以形成其他实施方案。除非另有定义,否则在本文使用的所有技术和科学术语具有如本发明所属领域的普通技术人员所通常理解的相同含义。

[0021] 总体概述

[0022] 在名为“均匀的生物聚合物悬浮液、其制备方法及其用途(HOMOGENEOUSBIOPOLYMER SUSPENSIONS,PROCESSES FOR MAKING SAME AND USES THEREOF)”的PCT公开WO 2022/137184(其内容全部通过引用并入本文)中,申请人描述了不溶性和/或半溶性生物聚合物的稳定均匀悬浮液的制备。

[0023] 本发明人已经表明,根据本发明的生物聚合物悬浮液具有保留亲水性分子和疏水性分子的能力,使得这些悬浮液在药物递送系统(DDS)中可用作输送和释放有益分子(例如活性药物成分(API)和/或其他分子)的药物递送载剂。本发明的生物聚合物悬浮液可以在考虑悬浮液中所需的最小成分并从而降低载剂(即悬浮液组分)与API之间不期望的相互作用的可能性时尤其有用。本发明包括WO 2022/137184中描述的通用组合物和具体组合物,但不限于此。

[0024] 因此,本发明总体上涉及均匀的生物聚合物悬浮液用于药物递送的用途。如本文所使用的,术语“药物递送”通常是指携带和释放有益的化合物或分子,例如药品、药物物质、美容品等。在本文中,术语“用于药物递送的组合物”和“药物递送组合物”可互换使用。

[0025] 生物聚合物

[0026] 根据本发明的用于药物递送的组合物最低限度地需要生物聚合物。如本文所使用的,术语“生物聚合物”是指由活生物体的细胞产生的天然聚合物。生物聚合物由进行共价键合从而形成较大分子的单体单元组成。本发明包括多肽、多糖和多核苷酸生物聚合物。生物聚合物的其他示例包括天然橡胶(异戊二烯的聚合物)、软木脂和木质素(复合多酚聚合物)、角质和角碳(cutan)(长链脂肪酸的复合聚合物)以及黑色素。在实施方案中,用作起始材料并以悬浮液方式获得的生物聚合物基本上是纯的,即它们仅由纯化的天然聚合物组

成。

[0027] 优选地,在药物递送组合物中使用的生物聚合物基本上不含化学残留物,并且任何此类化学残留物都不存在或者以检测不到的量或微量存在。如本文所使用的,“基本上不含化学残留物”意指诸如酸、碱、反应性化学物质、有机盐和/或无机盐、表面活性剂、分散剂(例如吐温80™)、硅烷化试剂、丙烯酰胺等的化合物在最终组合物或最终悬浮液中完全不存在或仅以检测不到的量或微量存在。在实施方案中,生物聚合物可构成生物聚合物组合物或悬浮液中有机化合物的至少98重量%或至少99重量%或至少99.9重量%或至少99.99重量%,亦即生物聚合物组合物或悬浮液可含有小于2重量%或小于1重量%、小于0.1重量%或小于0.01重量%或小于0.001重量%的除生物聚合物或降解产物以外的有机组分。

[0028] 在实施方案中,生物聚合物包含生物聚合物分子或由生物聚合物分子组成,所述生物聚合物分子已被机械加工到稳定的均匀水悬浮液(例如,稳定地分散在极性溶剂中的不溶性和/或半溶性生物聚合物颗粒的悬浮液)。

[0029] 根据本发明,生物聚合物可以不溶于水或半溶于水。如本文所使用的,术语“不溶性生物聚合物”是指在极性溶剂(特别是水)中“不溶”的生物聚合物,该术语包括等同的术语,例如“非水溶性”、“不溶于水”、“水不溶性”或“不可溶”。不溶性通常可以通过分离来观察,即在水性混合物中有两个分离的相,例如生物聚合物沉积/沉淀在水性混合物的底部或者漂浮在水性混合物的顶部。根据本发明,不溶性生物聚合物的示例包括甲壳素、壳聚糖、纤维素、半纤维素、木质素、直链淀粉、肌动蛋白、纤维蛋白、胶原、蚕丝、蚕丝蛋白、角蛋白、羊毛、藻酸及其混合物,但不限于此。如本文所使用的,术语“半溶性(semi-soluble)生物聚合物”是指仅在某些条件(例如分子量、热量、添加化学物质(例如酸、醇、表面活性剂等))下可以溶解在极性溶剂(例如水)中的生物聚合物。根据本发明,半溶性生物聚合物的示例包括明胶、果胶、淀粉、支链淀粉、琼脂糖、透明质酸、RNA、DNA、黄原胶、乳胶、多聚甘露糖、软木脂、角质、角碳及其混合物,但不限于此。

[0030] 在实施方案中,不溶性生物聚合物选自甲壳素、壳聚糖、纤维素、半纤维素、木质素、直链淀粉、肌动蛋白、纤维蛋白、胶原、蚕丝、蚕丝蛋白、角蛋白、羊毛及其混合物。在实施方案中,半溶性生物聚合物选自明胶、果胶、淀粉、支链淀粉、琼脂糖、藻酸、藻酸盐、透明质酸、RNA、DNA、黄原胶、瓜尔胶、卡拉胶、乳胶、多聚甘露糖、软木脂、角质、角碳及其混合物。

[0031] 可以使用各种来源的生物聚合物,本发明并不限于特定的材料来源。例如,甲壳素的合适来源可以包括绿色植物、藻和真菌,但不限于此。甲壳素和壳聚糖的合适来源可以包括真菌、甲壳类动物(例如螃蟹和虾)和昆虫,但不限于此。在实施方案中,不溶性或半溶性生物聚合物从真菌和蘑菇获得。在实施方案中,不溶性或半溶性生物聚合物从植物材料获得,所述植物材料包括根、块茎、叶、花瓣、种子、果实等,但不限于此。优选的来源为非动物来源。

[0032] 在实施方案中,生物聚合物为100%天然生物聚合物,例如SunSpheres Bio™(微晶纤维素,Dow Chemical)、Chemjac™(魔芋根提取物和黄原胶,Chemspire)、Kelset™(藻酸钠,Dupont)、Instant Pure Flo F™(玉米淀粉,Ingredion)、Gelcarin™GP 379(卡拉胶,iota型,Dupont)、Betafib™MCF(纤维素(和)水-微纤化纤维素,Cosun Biobased Products)、Betafib™ETD(纤维素和纤维素胶-微纤化纤维素,Cosun Biobased Products)、Exilva™FM02-V,L(纤维素-微纤化纤维素,Borregard)、Naturesoft™800(纤维素-微粉)、

Kelcogel™CG-HA(吉兰糖胶-CP,Kelco)、琼脂、琼脂糖、蘑菇壳聚糖(例如,GBS003,Qingdao Chibio Biotech)、真菌壳聚糖(例如,GBS010,Qingdao Chibio Biotech;或来自Kraeber& Co)、源自真菌的壳聚糖(例如,Kiosmetine-CS™,Kitozyme)。

[0033] 在实施方案中,生物聚合物为天然衍生的生物聚合物,例如Natrathix™生物纤维素(纤维素胶,Ashland)、Aquasorb™A500(纤维素胶,Ashland)、Polysurf™CS 67/Natrosol™CS plus 330(鲸蜡基羟乙基纤维素,Ashland)、Structure XL™(羟丙基淀粉磷酸酯,Nouryon)、CD-58(壳聚糖琥珀酰亚胺,Onlystar Bio-Technology Ltd)、羧甲基壳聚糖衍生物(GBS010,Qingdao Chibio Biotech)、Makimousse™7/400(聚丙烯酸钠淀粉-kobo产品,Daito Kasei Kogyo)、Salanjul/Sanfresh™1000/300sp(聚丙烯酸钠淀粉,Iwase Cosfa USA Inc./Sanyo)、Antaron ECoT乙基纤维素(乙基纤维素,Ashland)。

[0034] 在实施方案中,生物聚合物包括协同的生物聚合物组合,例如Chemjac™(魔芋根提取物和黄原胶,Chemspire)、PemuPur™start(微晶纤维素(和)鞘氨醇单胞菌发酵提取物(和)纤维素胶,Lubrizol)、Nomcort CG(黄原胶、长角豆胶,Ikeda)。

[0035] 生物聚合物还可以包括其他生物聚合物活性物质,例如B-CAN™55%(燕麦β葡聚糖,Adams Food Ingredients)和/或源自蘑菇的β葡聚糖。

[0036] 本发明包括两种、三种、四种、五种或更多种不溶性生物聚合物的混合物,包括甲壳素+壳聚糖、甲壳素+纤维素、甲壳素+胶原、甲壳素+蚕丝、壳聚糖+蚕丝、壳聚糖+纤维素、壳聚糖+胶原、纤维素+胶原、纤维素+蚕丝、胶原+蚕丝等,但不限于此。本发明还包括两种、三种、四种、五种或更多种半溶性生物聚合物的混合物,包括琼脂糖+DNA、黄原胶+淀粉、乳胶+藻酸盐、黄原胶+DNA、瓜尔胶+角碳等,但不限于此。还可以设想将两种、三种、四种、五种或更多种的不溶性生物聚合物和半溶性生物聚合物混合在一起,所述不溶性生物聚合物和半溶性生物聚合物包括甲壳素+琼脂糖、壳聚糖+琼脂糖、甲壳素+明胶、甲壳素+黄原胶、壳聚糖+黄原胶、甲壳素+透明质酸钠、壳聚糖+透明质酸钠、纤维素+透明质酸钠、甲壳素+琼脂糖、壳聚糖+琼脂糖、纤维素+琼脂糖,但不限于此。

[0037] 本发明还包括疏水性改性生物聚合物和未改性生物聚合物的组合,其在利用高剪切过程和/或机械能(用或未用乳化剂)分散时可以形成稳定的粘性水包油乳液。疏水性改性生物聚合物的示例包括Natrosol™CS Plus 330/Polysurf™CS 67(鲸蜡基羟乙基纤维素,Ashland)、StarDesign Ultra™(淀粉辛烯基琥珀酸钠,Cargill Beauty)、Inutec™SP1(菊粉十二烷基氨基甲酸酯,Beneo)、Texturlux Stabil™(水解玉米淀粉羟乙基醚,Primient)。

[0038] 在实施方案中,生物聚合物由生物聚合物组合物组成,所述生物聚合物组合物包含已被机械加工到稳定的均匀水性生物聚合物悬浮液中的生物聚合物分子。如本文所使用的,术语“均匀”通常是指悬浮液在肉眼下的外观(例如,均匀的颜色、均匀的质地等)。如本文所使用的,均匀并不排除悬浮液在分子水平上是“非均匀”的可能性(例如,各种颗粒大小、聚集体的存在等)。如本文所使用的,术语“稳定的均匀水性生物聚合物悬浮液”或在本文可互换使用的类似术语如“均匀生物聚合物悬浮液”或“稳定生物聚合物悬浮液”或简单的“生物聚合物悬浮液”全部是指已稳定分散在极性溶剂中的不溶性和/或半溶性生物聚合物颗粒的悬浮液。极性溶剂可以为极性质子溶剂或极性非质子溶剂。极性溶剂可以为水性溶剂。存在于生物聚合物悬浮液中的不溶性和/或半溶性生物聚合物颗粒可以成形为类似

于纤维和/或类似于附聚球体或附聚体。生物聚合物悬浮液的稳定性可以通过任何合适的方法进行评估。在优选的实施方案中,稳定性通过没有分离来估量或观察,即在水性混合物中有一种单一的相而不是两种分离的相,例如没有生物聚合物沉积/沉淀在水性混合物的底部或者漂浮在水性混合物的顶部。优选地,根据本发明的生物聚合物悬浮液可稳定(例如没有分离)至少1天或至少1周或至少一个月或至少一年或更长时间。

[0039] 尽管如上所述,但本领域技术人员可理解,不溶性和/或半溶性生物聚合物可能从未完全溶解。相反,它们变得“可溶胀”并且结合水,这就是根据本发明在生物聚合物经受高剪切条件和/或机械能的过程中生物聚合物会变成粘性悬浮液的原因。因此,本发明包括“可溶胀生物聚合物”和“不可溶胀生物聚合物”,因为不可溶胀聚合物可能利用高剪切和/或机械能而可溶胀。如本文所使用的,可溶胀生物聚合物包括可吸收且结合水从而使得其粒度和水分散体粘度增加的生物聚合物。

[0040] 在实施方案中,生物聚合物可通过湿球磨溶胀。这可以包括甲壳素、壳聚糖、半纤维素和预胶化玉米淀粉,但不限于此。

[0041] 在实施方案中,生物聚合物可通过除球磨以外的高剪切过程溶胀。这可以包括微晶纤维素、微纤化纤维素、纳米纤维素、毛状纳米纤维素、魔芋葡甘露聚糖、羟丙基淀粉磷酸酯、高酰基吉兰糖胶、吉兰糖胶、羧甲基淀粉、羧甲基纤维素(低ds型)、琼脂和琼脂糖,但不限于此。

[0042] 根据本发明,还可以设想使用可溶性生物聚合物,包括黄原胶、迪特胶(diutan gum)、藻酸钠、菌核胶,但不限于此。

[0043] 在实施方案中,作为用于药物递送的组合物一部分的生物聚合物分子或颗粒已被机械加工到稳定的均匀水性生物聚合物悬浮液中。在实施方案中,机械加工涉及高剪切条件和/或高机械能。在实施方案中,高剪切条件和/或高机械能通过包括如下的过程来获得:机械剪切、剪切稀化、行星式球磨、轧磨、振动式球磨、翻滚搅拌式球磨、卧式介质研磨、胶体磨,但不限于此。如下文所述,高剪切条件和/或高机械能可以在参数下、合适的条件下等持续一段时间,直到获得期望的状态变化,例如颜色变化、粘度变化、从浆料变为糊剂、软膏、乳膏、洗剂、凝胶或乳液等。

[0044] 在不希望受理论约束的情况下,使生物聚合物经受高剪切条件和/或高机械能可改善使用常规方法无法确保的生物聚合物性质,包括改善的流变性质(例如粘度)、剪切稀化性质和高产量值。利用高剪切过程分散的生物聚合物可以包含层状结晶凝胶网络(LGN),其可以协同地增加生物聚合物分散体的粘度。根据本发明的油+水生物聚合物分散体还可以包含Pickering乳液,其中油包水或水包油乳液通过生物聚合物稳定化。

[0045] 在实施方案中,高剪切条件和/或高机械能需要使用合适的装置或设备,所述装置或设备包括球磨机(例如行星式球磨机、滚轧式磨机、振动式球磨机、翻滚搅拌式球磨机、卧式介质磨机、胶体磨机、磁力磨机)、双螺杆挤出机、高压均化器、叶片式均化器、搅拌均化器、分散器、转子-定子均化器、高剪切混合器、犁头式混合器、动态混合器、犁耙式混合器、涡轮混合器、速度混合器、摩擦式磨机、超声仪(例如高剪切超声过程)、组织撕裂器、细胞裂解器(cell lysor)、均质器(polytron)、带式搅拌器、微流化器、高压均化器及其组合,但不限于此。在优选的实施方案中,本发明使用湿条件下的球磨。球磨机的特定示例包括带有100mL容量的氧化锆罐和10mm直径的氧化锆球的立式行星式磨机(例如Tencan XQM-2A™)、

带有40mL的氧化锆罐和5mm直径的氧化锆球或氧化锆环的Flacktek™速度混合器(DAC 330-11SE)、带有1.4至1.7mm的氧化锆珠的1.5L Supermill Plus™以及带有0.6至0.8mm珠粒或1.4至1.7mm珠粒的Netzsch磨机Labstar™,但不限于此。

[0046] 在特定实施方案中,根据本发明的生物聚合物组合物和悬浮液是使用本文中称为"10+1Alt方法"的特定方案获得的。该方法包括将生物聚合物研磨一定时间段(例如10分钟),随后短时暂停(例如1分钟),然后在相反方向上研磨一定时间段(例如10分钟),总共进行1小时或2小时或3小时或5小时、10小时或12小时。

[0047] 有利地,可以通过改变生物聚合物所经受的高剪切条件和/或机械能来改变组合物/悬浮液的粘度。可以调节这些条件以获得具有所需粘度的稳定的均匀悬浮液(例如稳定的胶体均匀悬浮液)。通常,提供更多的机械能将增加剪切,并相应地降低最终产品的粘度。生物聚合物本身和/或用于药物递送的最终组合物可以配制为糊剂、软膏、乳膏、洗剂、凝胶或乳液。

[0048] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子或颗粒的生物聚合物组合物为胶体均匀生物聚合物悬浮液。在实施方案中,胶体均匀悬浮液包含范围为约1nm至约1μm的胶体。

[0049] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含生物聚合物纤维。在实施方案中,纤维的宽度为约1nm至约5μm或约5nm至约5μm、约7nm至约5μm或约10nm至约5μm或约20nm至约5μm或约25nm至约5μm或约30nm至约5μm或约35nm至约5μm或约35nm至约3μm。在实施方案中,纤维的宽度为至少1nm或至少5nm或至少10nm或至少20nm或至少30nm或至少40nm或至少50nm或至少75nm或至少100nm或至少250nm或至少500nm或至少750nm或至少1μm或至少2μm或至少3μm或至少4μm或至少5μm或更宽。

[0050] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含长度为约1nm至约200μm、约10nm至约100μm或约50nm至约10μm或约100nm至约10μm或约500nm至约10μm或约750nm至约10μm或约800nm至约10μm或约900nm至约5μm或约1μm至约10μm或约1μm至约5μm或约1μm至约3μm的生物聚合物纤维。在实施方案中,纤维的长度为至少1nm或至少10nm、至少50nm或至少100nm或至少250nm或至少500nm或至少750nm或至少800nm或至少约900nm或至少1μm或至少2μm或至少3μm或至少4μm或至少5μm或至少6μm或至少7μm或至少8μm或至少9μm或至少10μm或至少25μm或至少50μm或至少75μm或至少100μm或至少150μm或至少200μm或更长。在实施方案中,干粒度的范围可以在约1nm至约1μm之间或至多10μm,湿粒度的范围可以在约200nm至约20μm之间或至多200μm。

[0051] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含具有以下宽度和长度的生物聚合物纤维:(i)大于20nm(例如至少25nm或至少40nm或至少50nm)的宽度和大于50nm(例如至少100nm或至少500nm或至少1μm或至少2μm)的长度;或(ii)大于32nm(例如至少35nm或至少40nm或至少50nm)的宽度和大于50nm(例如至少100nm或至少500nm或至少1μm或至少2μm)的长度;或(iii)大于20nm(例如至少25nm或至少40nm或至少50nm)的宽度和大于500nm(例如至少600nm或至少750nm或至少1μm或至少2μm)的长度;或(iv)大于30nm(例如至少35nm或至少40nm或至少50nm)的宽度和大于800nm(例如至少900nm或至少1μm或至少2μm)的长度;或(v)大于8nm(例如至少10nm、至少25nm或至少35nm或至少40nm或至少50nm)的宽度和大于340nm(例如至少350nm或至少500nm、至少750nm或至少

900nm或至少1μm或至少2μm)的长度;或(vi)大于11nm(例如至少15nm、至少25nm或至少35nm或至少40nm或至少50nm)的宽度和大于166nm(例如至少200nm或至少350nm或至少500nm、至少750nm或至少900nm或至少1μm或至少2μm)的长度;或(viii)大于32nm(例如至少35nm或至少40nm或至少50nm)的宽度和大于800nm(例如至少900nm或至少1μm或至少2μm或至少3μm或至少4μm或至少5μm或至少6μm或至少7μm或至少8μm或至少9μm或至少10μm或至少25μm或至少50μm或至少75μm或至少100μm或至少150μm或至少200μm或更长)的长度。

[0052] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含生物聚合物纤维,其中组合物中的纤维的平均宽度和平均长度如上文所限定,例如平均宽度大于20nm(例如至少25nm或至少40nm或至少50nm)并且平均长度大于50nm(例如至少60nm、至少75nm或至少100nm或至少500nm、至少750nm或至少1μm或至少2μm或至少3μm或至少4μm或至少5μm或至少6μm或至少7μm或至少8μm或至少9μm或至少10μm或至少25μm或至少50μm或至少75μm或至少100μm或至少150μm或至少200μm或更大)。

[0053] 在实施方案中,包含生物聚合物分子的生物聚合物悬浮液和/或生物聚合物组合物具有在约6.5至约8.5之间的pH。在特定的实施方案中,生物聚合物悬浮液为pH在约7.8至约8.1之间的壳聚糖悬浮液。

[0054] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含晶体区域和无定形区域两者的生物聚合物纤维。在实施方案中,稳定的均匀悬浮液包含具有球形形状的生物聚合物纤维。在实施方案中,稳定的均匀悬浮液主要由或仅由悬浮的生物聚合物纳米纤丝组成。

[0055] 本领域技术人员知晓,粒度测量值会根据测量方法和颗粒的状态而变化(例如处于湿态的颗粒通常比处于干态的相同颗粒大)。通常,当通过动态光散射(DLS)测量时颗粒是处于湿的阶段或悬浮的阶段,而当通过扫描电子显微镜(SEM)测量时颗粒是处于干燥的阶段。

[0056] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含藻酸的附聚球体,所述附聚球体具有在通过扫描电子显微镜(SEM)测量时为约40nm至约80nm或约45nm至约75nm的平均尺寸。在实施方案中,稳定的均匀悬浮液包含藻酸的附聚球体,所述附聚球体具有在通过扫描电子显微镜(SEM)测量时为约30nm至约70nm或约35nm至约65nm的中值尺寸,为约40nm至约80nm或约45nm至约75nm的平均尺寸。

[0057] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含纤维素的附聚球体,所述附聚球体具有在通过扫描电子显微镜(SEM)测量时为约50nm至约80nm或约55nm至约75nm的平均尺寸,为约40nm至约80nm或约45nm至约75nm的平均尺寸。在实施方案中,稳定的均匀生物聚合物悬浮液包含纤维素的附聚球体,所述附聚球体具有在通过扫描电子显微镜(SEM)测量时为约35nm至约75nm或约40nm至约65nm的中值尺寸,为约40nm至约80nm或约45nm至约75nm的平均尺寸。

[0058] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含甲壳素的附聚球体,所述附聚球体具有约45nm至约85nm或约50nm至约80nm的平均尺寸。在实施方案中,稳定的均匀生物聚合物悬浮液包含纤维素的附聚球体,所述附聚球体具有在通过扫描电子显微镜(SEM)测量时为约45nm至约80nm或约50nm至约75nm的中值尺寸。

[0059] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含

壳聚糖的附聚球体,所述附聚球体具有在通过扫描电子显微镜(SEM)测量时为约75nm至约120nm或约80nm至约115nm或约85nm至约110nm的平均尺寸。在实施方案中,稳定的均匀悬浮液包含壳聚糖的附聚球体,所述附聚球体具有在通过扫描电子显微镜(SEM)测量时为约70nm至约100nm或约75nm至约95nm的中值尺寸。

[0060] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含蚕丝的附聚球体,所述附聚球体具有在通过扫描电子显微镜(SEM)测量时为约40nm至约165nm或约45nm至约160nm的平均尺寸。在实施方案中,稳定的均匀生物聚合物悬浮液包含蚕丝的附聚球体,所述附聚球体具有在通过扫描电子显微镜(SEM)测量时为约40nm至约150nm或约45nm至约140nm的中值尺寸。

[0061] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物包含藻酸、纤维素、甲壳素、壳聚糖和蚕丝中的一种或多种的颗粒,其中在通过SEM测量时的粒度范围如WO 2022/137184的表和图中所限定。

[0062] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物的特征在于如WO 2022/137184的图中所示的SEM图像示出的那些视觉特性。

[0063] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物的特征在于如WO 2022/137184的图中所示的傅里叶变换红外光谱(FTIR)图谱。

[0064] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物的特征在于如WO 2022/137184的图中所示的固态核磁共振(SSNMR)表征。

[0065] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物的特征在于如WO 2022/137184的图中所示的粉末X射线衍射(Power X-Ray Diffraction,PXRD)图谱。

[0066] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物的特征在于如WO 2022/137184中所述的那些动态光散射(DLS)测量。

[0067] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物的特征在于如WO 2022/137184的图中所示的透射光谱。

[0068] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物的特征在于如WO 2022/137184中所述的扫视悬浮液测试。

[0069] 在实施方案中,生物聚合物和/或包含生物聚合物分子的生物聚合物组合物的特征在于如WO 2022/137184的图中所示的流变行为。

[0070] 活性药物成分

[0071] 本发明的目的特别在于携带、输送和/或提供用于携带、递送和释放有益化合物的载剂。

[0072] 在实施方案中,有益化合物为“活性药物成分”或“API”。如本文所使用的,术语活性药物成分或API包括能够向受试者提供至少一种有利的健康益处的任何物质或化合物。例如,API可以为美容化合物、药物化合物或药物物质等。

[0073] 如本文所使用的,术语“受试者”包括需要递送有益化合物的活生物体。术语“受试者”包括动物(例如哺乳动物(例如猫、狗、马、猪、牛、山羊、绵羊、啮齿动物(例如小鼠或大鼠)、兔子、松鼠、熊、灵长类动物(例如黑猩猩、猴子、大猩猩和人))以及禽类(例如鸡、鸭、北京鸭、鹅)及其转基因物种。优选地,受试者为人或非人的灵长类动物(例如黑猩猩、猴子、猕

猴、大猩猩)。更优选地,受试者为人。甚至更优选地,受试者为需要治疗并且具有或可能具有一种或多种不良健康问题和/或症状的人。在实施方案中,受试者为可从药品或美容品的递送和释放(例如在其皮肤或皮肤层上)中受益的人。

[0074] 药物化合物可以是具有药物活性的任何化合物,包括镇痛剂、麻醉剂、抗成瘾剂、抗细菌剂、抗惊厥剂、抗痴呆剂、抗抑郁剂、抗呕剂、抗真菌剂、抗痛风剂、抗炎剂、抗偏头痛剂、抗重症肌无力剂、抗分枝杆菌剂、抗肿瘤剂、抗肥胖剂、抗寄生物剂、抗帕金森剂、抗精神病剂、抗痉挛剂、抗病毒剂、抗焦虑剂、双相型障碍药剂(bipolar agent)、血糖调节剂、血液制品、心血管药剂、中枢神经系统药剂、避孕药剂、牙科和口腔药剂、皮肤病学药剂、电解质、矿物质、金属、维生素、胃肠道药剂、泌尿生殖药剂、激素剂(肾上腺)、激素剂(垂体)、激素剂(前列腺素)、激素剂(性激素)、激素剂(甲状腺)、激素抑制剂(肾上腺)、激素抑制剂(垂体)、激素抑制剂(甲状腺)、免疫学药剂、不孕症药剂、炎症性肠病药剂、代谢性骨病药剂、眼用药剂、耳用药剂、呼吸道药剂、性障碍药剂、骨骼肌松弛剂、睡眠障碍药剂,但不限于此。

[0075] 在实施方案中,药物化合物选自对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、阿昔洛韦(acyclovir)、阿伐斯汀(acrivastine)、阿达木单抗(adalimumab)、阿仑棒酸(alendronic acid)、别嘌呤醇(allopurinol)、阿格列汀(alogliptin)、用于抑郁症的阿米替林(amitriptyline)、用于疼痛和偏头痛的阿米替林、氨氯地平(amlodipine)、阿莫西林(amoxicillin)、阿那曲唑(anastrozole)、阿哌沙班(apixaban)、阿替洛尔(atenolol)、阿托伐他汀(atorvastatin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、阿奇霉素(azithromycin)、巴氯芬(baclofen)、倍氯米松(beclometasone)吸入剂、倍氯米松喷鼻剂、倍氯米松皮肤膏、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、过氧化苯甲酰、苄达明(benzydamine)、倍他司汀(betahistine)、用于眼睛、耳朵和鼻子的倍他米松(betamethasone)、用于皮肤的倍他米松、比马前列素(bimatoprost)、比沙可啶(bisacodyl)、比索洛尔(bisoprolol)、布林佐胺(brinzolamide)、布地奈德(budesonide)吸入剂、布地奈德喷鼻剂、布地奈德直肠泡沫剂和灌肠剂、布美他尼(bumetanide)、用于疼痛的丁丙诺啡(buprenorphine)、解痉灵(buscopan)(丁溴东莨菪碱(hyoscine butylbromide))、坎地沙坦(candesartan)、卡马西平(carbamazepine)、卡比马唑(carbimazole)、羧甲司坦(carbocisteine)、羧甲基纤维素钠(carmellose sodium)、卡维地洛(carvedilol)、头孢氨苄(cefalexin)、西替利嗪(cetirizine)、伐尼克兰(varenicline)、氯霉素(chloramphenicol)、氯己定(chlorhexidine)、氯苯那敏(chlorphenamine)、桂利嗪(cinnarizine)、环丙沙星(ciprofloxacin)、西酞普兰(citalopram)、克拉霉素(clarithromycin)、氯倍他索(clobetasol)、氯倍他松(clobetasone)、氯硝安定(clonazepam)、氯吡格雷(clopidogrel)、克霉唑(clotrimazole)、克霉唑(clotrimazole)、复合阿莫西林-克拉维酸(co-amoxiclav)、复合苄丝肼-左旋多巴(co-beneldopa)、复合卡比多巴-左旋多巴(co-careldopa)、用于成人的复合可待因-对乙酰氨基酚(co-codamol)、用于儿童的复合可待因-对乙酰氨基酚、复合可待因-阿司匹林(co-codaprin)(阿司匹林和可待因)、复合双氢可待因-对乙酰氨基酚(co-dydramol)、可待因(codeine)、秋水仙碱(colchicine)、氰钴胺(cyanocobalamin)、赛克利嗪(cyclizine)、达比加群酯(dabigatran)、达格列净(dapagliflozin)、地塞米松(dexamethasone)片剂和液剂、地西泮(diazepam)、双氯芬酸(diclofenac)、地高辛(digoxin)、双氢可待因(dihydrocodeine)、地尔硫卓(diltiazem)、

苯海拉明(diphenhydramine)、双嘧达莫(dipyridamole)、多库酯(docusate)、多潘立酮(domperidone)、多奈哌齐(donepezil)、度硫平(dosulepin)、多沙唑嗪(doxazosin)、多西环素(doxycycline)、度洛西汀(duloxetine)、依度沙班(edoxaban)、恩格列净(empagliflozin)、依那普利(enalapril)、依普利酮(eplerenone)、红霉素(erythromycin)、艾司西酞普兰(escitalopram)、埃索美拉唑(esomeprazole)、依泽替米贝(ezetimibe)、非洛地平(felodipine)、芬太尼(fentanyl)、延胡索酸亚铁、硫酸亚铁、非索非那定(fexofenadine)、非那雄胺(finasteride)、氟氯西林(flucloxacillin)、氟康唑(fluconazole)、氟西汀(fluoxetine)、氟替卡松(fluticasone)吸入剂、氟替卡松喷鼻剂和滴剂、氟替卡松皮肤膏、叶酸、呋塞米(furosemide)、夫西地酸(fusidic acid)、fybogel(卵叶车前果壳(ispaghula husk))、加巴喷丁(gabapentin)、格列齐特(gliclazide)、格列美脲(glimepiride)、三硝酸甘油酯、类肝素(heparinoid)、氢化可的松(hydrocortisone)、氢化可的松含片剂、用于痔疮和发痒臀部的氢化可的松、用于皮肤的氢化可的松、氢化可的松注射剂、氢化可的松直肠泡沫剂、氢化可的松片剂、羟钴胺(hydroxocobalamin)、氢溴酸东莨菪碱(hyoscine hydrobromide)、布洛芬(ibuprofen)、吲达帕胺(indapamide)、厄贝沙坦(irbesartan)、单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate)、异维甲酸(isotretinoin)胶囊剂、异维甲酸凝胶、酮康唑(ketoconazole)、拉贝洛尔(labetalol)、乳果糖(lactulose)、拉莫三嗪(lamotrigine)、兰索拉唑(lansoprazole)、拉坦前列素(latanoprost)、乐卡地平(lercanidipine)、来曲唑(letrozole)、左乙拉西坦(levetiracetam)、左旋甲状腺素(levothyroxine)、利多卡因(lidocaine)、利格列汀(linagliptin)、赖诺普利(lisinopril)、锂、洛派丁胺(loperamide)、氯雷他定(loratadine)、劳拉西泮(lorazepam)、氯沙坦(losartan)、低剂量阿司匹林(low-dose aspirin)、赖甲环素(lymecycline)、聚乙二醇(macrogol)、甲苯咪唑(mebendazole)、美贝维林(mebeverine)、褪黑素(melatonin)、美沙拉嗪(mesalazine)、二甲双胍(metformin)、美沙酮(methadone)、甲氨蝶呤(methotrexate)、哌甲酯(methylphenidate)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、美托洛尔(metoprolol)、甲硝唑(metronidazole)、米拉贝隆(mirabegron)、米氮平(mirtazapine)、莫诺拉韦(molnupiravir)、莫米松(mometasone)、孟鲁司特(montelukast)、吗啡、萘普生(naproxen)、奈福泮(nefopam)、尼可地尔(nicorandil)、硝苯地平(nifedipine)、硝基呋喃妥因(nitrofurantoin)、去甲替林(nortriptyline)、制霉菌素(nystatin)、奥氮平(olanzapine)、奥美沙坦(olmesartan)、奥美拉唑(omeprazole)、奥昔布宁(oxybutynin)、氧可酮(oxycodone)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕罗西汀(paroxetine)、奈玛特韦(nirmatrelvir)、薄荷油、培哚普利(perindopril)、苯氧甲基青霉素(phenoxymethylpenicillin)、苯妥英(phenytoin)、吡格列酮(pioglitazone)、普伐他汀(pravastatin)、泼尼松龙(prednisolone)片剂和液剂、普瑞巴林(pregabalin)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、异丙嗪(promethazine)、普萘洛尔(propranolol)、伪麻黄碱(pseudoephedrine)、雷贝拉唑(rabeprazole)、雷米普利(ramipril)、雷尼替丁(ranitidine)、瑞德西韦(remdesivir)、利塞膦酸盐(risedronate)、利培酮(risperidone)、利伐沙班(rivaroxaban)、罗匹尼罗(ropinirole)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、沙丁胺醇(salbutamol)吸入剂、沙格列汀(saxagliptin)、番泻叶(senna)、舍曲林(sertraline)、西地那非(sildenafil)、西甲硅油(simeticone)、辛伐他汀

(simvastatin)、西他列汀(sitagliptin)、丙戊酸钠、索利那新(solifenacin)、索他洛尔(sotalol)、索托韦单抗(sotrovimab)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒马曲坦(sumatriptan)、他达那非(tadalafil)、坦索罗辛(tamsulosin)、羟基安定(temazepam)、特比萘芬(terbinafine)、硫胺素(维生素B1)、替格瑞洛(ticagrelor)、托特罗定(tolterodine)、托吡酯(topiramate)、曲马多(tramadol)、氨甲环酸(tranexamic acid)、曲唑酮(trazodone)、甲氧苄啶(trimethoprim)、丙戊酸、缬沙坦(valsartan)、伐尼克兰(varenicline)、文拉法辛(venlafaxine)、维拉帕米(verapamil)、唑吡坦(zolpidem)和佐匹克隆(zopiclone)。

[0076] 在实施方案中,药物化合物是用于治疗和/或预防选自以下的医学病症的化合物:痤疮、急性胆囊炎、急性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、急性胰腺炎、阿狄森病(Addison's disease)、酒精性肝病(Alcohol-related liver disease)、过敏性鼻炎、过敏、阿尔茨海默病、肛门癌、过敏性反应、血管性水肿、强直性脊柱炎、焦虑症、焦虑障碍、阑尾炎、关节炎、哮喘、特应性湿疹、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、自闭症谱系障碍(ASD)、细菌性阴道病、良性前列腺增生、胆道癌(胆管癌)、暴食、双相型障碍、膀胱癌、败血症(脓毒病)、骨癌、肠癌、肠失禁(Bowel incontinence)、肠息肉、脑瘤、乳腺癌、支气管扩张、支气管炎、暴食症、姆囊炎、类癌综合症和类癌瘤、粘膜炎、蜂窝组织炎、子宫颈癌、胸部感染、胸痛、水痘、冻疮、衣原体(Chlamydia)病、慢性疲劳综合征、慢性肾脏病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓系白血病、慢性阻塞性肺病、慢性胰腺炎、肝硬化、艰难梭菌(Clostridium difficile)病、乳糜泻病、唇疮疹(Cold sore)、昏迷、普通感冒、常见心脏病、先天性心脏病、结膜炎、便秘、冠状病毒(COVID-19)、咳嗽、克罗恩病、哮吼(Croup)、囊性纤维化、膀胱炎、盲聋病、深静脉血栓、脱水、痴呆、路易氏体失智症、牙脓肿、抑郁症、疱疹样皮炎、糖尿病、腹泻、盘状湿疹、憩室病和憩室炎、眩晕(头晕)、唐氏综合症、口腔干燥症、吞咽困难(吞咽问题)、肌张力障碍、耳痛、耳垢堆积、埃博拉病毒病、异位妊娠、子宫内膜异位、癫痫症、勃起功能障碍(阳萎)、大肠杆菌(E.coli)O157病、尤文氏肉瘤、儿童尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma:Children)、眼癌、热性惊厥、成人发烧、儿童发烧、纤维瘤、纤维肌痛、肠胃气胀、流行性感冒、胎儿酒精综合征、食物中毒、指甲真菌感染、胆癌、胆结石、腱鞘囊肿、肠胃炎、胃食管反流病(GORD)、生殖器疱疹、生殖器疣、胚细胞肿瘤、腺热(Glandular fever)、淋病、痛风、牙龈病、痔疾(痔疮)、毛细胞白血病、手足口病、花粉热、头颈癌、头虱和幼虱、头痛、听力丧失、心力衰竭、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、食管裂孔疝、高胆固醇、HIV、霍奇金淋巴瘤、儿童霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma:Children)、青少年和年轻人霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma:Teenagers and young adults)、亨廷顿病、多糖症(高血糖)、多汗症、低血糖症(低血糖)、特发性肺纤维化、脓疱病、消化不良、趾甲内生症、遗传性心脏病、失眠症、缺铁性贫血、肠易激综合征(IBS)、激惹髋(Irritable hip)、搔痒、臀部发痒(Itchy bottom)、卡波氏肉瘤、肾癌、肾感染、肾结石、内耳炎、乳糖不耐症、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉部(喉)癌、喉炎、腿抽筋、扁平苔藓、肝癌、肝病、肝肿瘤、无性欲、肺癌、狼疮、莱姆病、淋巴水肿、性病淋巴肉芽肿(Lymphogranuloma venereum,LGV)、疟疾、恶性脑瘤(癌症)、营养不良、麻疹、脑膜炎、更年期症、间皮瘤、中耳感染(中耳炎)、偏头痛、运动神经元病(MND)、口腔癌、口腔溃疡、多发性骨髓瘤、多发性硬化症(MS)、流行性腮腺炎、梅尼埃病、鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、神经内分泌肿瘤、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非霍奇金淋巴瘤、儿童非霍奇金淋巴瘤

(Non-Hodgkin lymphoma:Children)、诺瓦克病毒(Norovirus)病、鼻出血、肥胖症、强迫性障碍(OCD)、睡眠窒息症、食管癌、成人鹅口疮、骨关节炎、骨质疏松症、骨肉瘤、外耳炎、卵巢癌、青少年和年轻人卵巢癌(Ovarian cancer:Teenagers and young adults)、卵巢囊肿、甲状腺亢进、佩吉特乳头病、胰腺癌、惊恐障碍、帕金森病、盆腔炎性疾病、盆腔器官脱垂、阴茎癌、周围神经病变、人格障碍、胸膜炎、胸膜炎、风湿性多肌痛、创伤后应激障碍(PTSD)、产后抑郁症、怀孕和婴儿、压疮、前列腺癌、银屑病、银屑病性关节炎、精神病、阴虱、罕见肿瘤、雷诺氏现象、反应性关节炎、不安腿综合征、视网膜母细胞瘤、儿童视网膜母细胞瘤(Retinoblastoma:Children)、横纹肌肉瘤、类风湿性关节炎、癣菌病和其他真菌感染、酒渣鼻、疥疮、猩红热、精神分裂症、脊柱侧凸、感染性休克、带状疱疹、呼吸困难、镰状细胞病、窦炎、干燥综合征(Sjogren's syndrome)、皮肤癌(黑素瘤)、皮肤癌(非黑素瘤)、拍面综合征(Slapped cheek syndrome)、软组织肉瘤、青少年和年轻人软组织肉瘤(Soft tissue sarcomas:Teenagers and young adults)、喉咙痛、脾脏问题和脾脏切除、死产、胃疼和腹痛、胃癌、胃溃疡、应激、焦虑和情绪低落、中风、猝死婴儿综合症(SIDS)、自杀性行为、晒伤、肿大的腺体、梅毒、睾丸癌、青少年和年轻人睾丸癌(Testicular cancer:Teenagers and young adults)、睾丸肿块和肿胀、口渴症、线虫类(Threadworms)病、鹅口疮、甲状腺癌、甲状腺癌、耳鸣、扁桃体炎、牙齿腐烂、牙痛、短暂性脑缺血发作(TIA)、三叉神经痛、结核病(TB)、1型糖尿病、2型糖尿病、毛滴虫感染、溃疡性结肠炎、甲状腺功能减退、尿失禁、尿路感染(UTI)、儿童尿路感染(UTI)、风疹(荨麻疹)、阴道癌、阴道鹅口疮、静脉曲张性湿疹、下肢静脉性溃疡、眩晕症、维生素B12或叶酸缺乏性贫血、成人呕吐、外阴癌、肉赘和疣、百日咳、维尔姆斯瘤、子宫癌(Womb(uterus)cancer)、黄热病。

[0077] API可以是可用于美容品的任何化合物,包括用于使皮肤保湿的化合物、用于改善皮肤表观的化合物、用于保护免受环境损伤的化合物、用于对抗老化影响的化合物、用于去除皱纹和/或晒斑的化合物和/或用于预防以下任何皮肤状况的化合物,但不限于此:痤疮、痤疮/毛囊炎、痤疮疤痕、老化皮肤、瑕疵、血管破裂、褐斑或其他变色皮肤、脂肪团、嘴巴或鼻子周围的皱纹、在面颊、太阳穴、嘴唇和眼睛周围缩陷或凹陷、暗沉和变色的皮肤、过多的面部或身体毛发、粗大的毛孔、疲惫或疲倦的表观、细纹和皱纹、剥落和开裂的皮肤、发红的表观、雀斑、在前额的沟纹或皱纹、脱发、脱毛、多毛症(hirsutism)和毛过多(hypertrichosis)、色素沉着过度、黄褐斑、酒渣鼻、下垂或体积减少、皮肤疤痕、皮肤癌、在腿部和面部的蜘蛛状血管病、晒伤的皮肤、晒斑、纹身去除、组织和色调变化、在眼睛或嘴部附近的细纹、可见的面部血管、皱纹和细纹等。

[0078] API还可以是可用于卫生产品例如抗痤疮产品、牙膏和抗龋产品、防汗剂、收敛剂、鸡眼和老茧去除剂、抗头皮屑产品、头发生长/防脱发产品、防咬指甲产品和疣去除剂中的任何化合物。API还可以是可用于其他皮肤产品例如皮肤漂白剂、防晒霜、局部镇痛剂、局部抗真菌产品和抗微生物产品中的任何化合物。

[0079] 在实施方案中,美容化合物选自抗氧化剂(例如白藜芦醇、维生素C)、α羟基酸(AHA)、透明质酸、类维生素A(例如视黄醇)、维生素(例如维生素A、维生素E)、间苯二酚、过氧化苯甲酰、水杨酸、神经酰胺、烟酰胺、硫、氟化钠、单磷酸钠、氯碘羟喹(clioquinol)、氯丙炔碘(haloprogin)、硝酸咪康唑(miconazole nitrate)、聚维酮碘(povidone-iodine)、托萘酯(tolnaftate)、十一碳烯酸、十一碳烯酸钙、十一碳烯酸铜、十一碳烯酸锌、克霉唑杆

菌肽(clotrimazole bacitracin)、金霉素(chlortetracycline)、硫酸新霉素(neomycin sulfate)、四环素盐酸盐(tetracycline hydrochloride)、氯化铝、氯化羟铝(aluminumchlorohydrate)、氯化羟铝聚乙二醇(aluminum chlorohydrex polyethylene glycol)、氯化羟铝丙二醇(aluminum chlorohydrex propylene glycol)、二氯化羟铝(aluminum dichlorohydrate)、二氯化羟铝聚乙二醇(aluminum dichlorohydrex polyethylene glycol)、二氯化羟铝丙二醇(aluminum dichlorohydrex propylene glycol)、倍半氯化羟铝(aluminum sesquichlorohydrate)、倍半氯化羟铝聚乙二醇、倍半氯化羟铝丙二醇、八氯化羟铝锆(aluminum zirconium octachlorohydrate)、八氯化羟铝锆甘氨酸(aluminum zirconium octachlorohydrex gly)、五氯化羟铝锆、五氯化羟铝锆甘氨酸、四氯化羟铝锆、四氯化羟铝锆甘氨酸、三氯化羟铝锆、三氯化羟铝锆甘氨酸、尿囊素、氢氧化铝凝胶、炉甘石(calamine)、可可脂、鱼肝油、聚二甲基硅氧烷、甘油、高岭土、羊毛脂、矿物油、碳酸氢钠、乙酸锌、碳酸锌、氧化锌、乙酸铝、硫酸铝、金缕梅(witch hazel)、硫化硒、吡硫翁锌(pyrithione zinc)、硫化硒、煤焦油、氢醌、苯坐卡因(benzocaine)、利多卡因。

[0080] 制造

[0081] 可以使用任何合适的方法和条件来制造根据本发明的用于药物递送的组合物。

[0082] 在实施方案中,获得用于药物递送的组合物包括:将API混合到包含不溶性和/或半溶性颗粒的稳定的均匀水溶液中。

[0083] 在实施方案中,制造用于药物递送的组合物包括:在高剪切条件下和/或在高机械能下将API与生物聚合物一起机械加工,以获得如本文所限定的稳定的均匀水性组合物,该组合物包含API分散于其中的不溶性和/或半溶性颗粒。在下文的示例部分提供了这种制造的一些示例。

[0084] 根据本发明的用于药物递送的组合物优选是稳定的。稳定至少意指组合物的生物聚合物(例如纤维、球形体)或任何其他组分不会沉降在底部。在实施方案中,不溶性和/或半溶性生物聚合物在悬浮液中保持至少1周或至少1个月或至少6个月或至少12个月或至少18个月或至少两年或至少三年或者更长。

[0085] 优选地,根据本发明的用于药物递送的组合物还为组合物中包含的API提供稳定的环境。本领域技术人员可以容易地确认并向API提供这种稳定的环境,例如通过选择合适的生物聚合物或其组合,确认生物聚合物和/或API的合适浓度或比例,添加额外的化合物(例如稳定剂、pH调节剂、粘合剂、盐、交联剂、助溶剂、软化剂等)。

[0086] 根据本发明的用于药物递送的组合物可以配制为糊剂、软膏、乳膏、洗剂、凝胶或乳液。在实施方案中,通过获得具有所需粘度的组合物来获得所需的制剂。在实施方案中,可以通过改变生物聚合物所经受的高剪切条件和/或机械能来改变组合物/悬浮液的粘度。在实施方案中,稳定的均匀悬浮液具有约25mPa至约85000mPa的粘度。下表1提供了根据本发明的组合物/悬浮液的期望粘度的非限制性示例。

[0087] 表1:所需粘度的示例

[0088]

所需的粘稠度	示例性粘度(mPa·s)
糊剂	约40000至约300000或更高
软膏	约20000至约50000

乳膏	约1500至约30000
洗剂	约800至约4000
凝胶	约1000至约40000
乳液	约20至约2000

[0089] 在实施方案中,可以通过相应地选择包含在组合物中的生物聚合物和/或API来改变根据本发明的用于药物递送的组合物的粘度。

[0090] 除了生物聚合物之外,还可以根据进入组合物的每种化合物的比例或浓度来改变根据本发明的用于药物递送的组合物的粘度。在实施方案中,生物聚合物:API的重量比为约0.1:20至约10:20,或约0.5:20至约3:20,或约0.75:20,或约1.0:20,1.25:20,或约1.5:20。

[0091] 在实施方案中,根据本发明的用于药物递送的组合物包含约0.01%w/w至10%w/w的生物聚合物或0.01%w/w至5%w/w的生物聚合物或0.01%w/w至2%w/w的生物聚合物或0.01%w/w至1%w/w的生物聚合物。在实施方案中,根据本发明的组合物包含约0.01%w/w的的生物聚合物或约0.05%w/w的生物聚合物或约0.1%w/w的生物聚合物或约0.25%w/w的生物聚合物或约0.5%w/w的生物聚合物或约0.75%w/w的生物聚合物或约1%w/w的生物聚合物或约1.5%w/w的生物聚合物或约2.5%w/w的生物聚合物或约5%w/w的生物聚合物。

[0092] 根据本发明的用于药物递送的组合物还可以配制为稳定的乳液,其包含脂肪酸(例如C10-C22脂肪酸)、油和/或蜡,和/或包含N-乙酰葡糖胺、和/或乳化剂和防腐剂,和/或包含添加剂,所述添加剂包括防腐剂、稳定剂和乳化剂,但不限于此。在实施方案中,添加剂选自鲸蜡醇、甘油硬脂酸酯、大豆油、PC90、塔拉胶、PSC3、PEG、瓜尔胶、黄原胶、琼脂糖、透明质酸钠、吐温80™和甘油。可以在将生物聚合物与API组合之前、期间和/或之后加入添加剂。

[0093] 本发明的药物递送组合物还可以以干燥形式提供,并且配制成片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、膜剂、透皮贴剂、移植物、支架、栓剂等。

[0094] 递送方法和相关用途

[0095] 本发明的组合物可以在将有益的化合物(例如API)递送至有需要的受试者中有很多应用。

[0096] 在多方面,本发明涉及一种用于将活性药物成分(API)递送至有需要的受试者的方法。在一个实施方案中,方法包括提供如本文所限定的组合物以及将组合物施用至受试者。可以使用允许递送并在所需的部位释放API的任何合适的途径来施用组合物。

[0097] 例如,可以制备制剂来提供配制成如下形式的组合物:适合于诸如局部施用、口服施用、舌下施用、口腔施用、直肠施用、阴道施用、眼部施用、耳部施用、鼻部施用、皮肤施用和透皮施用的任何施用途径的形式。在优选的实施方案中,施用途径为局部或口服施用。

[0098] 根据一个特定方面,施用为局部施用,本发明涉及一种用于局部递送的方法。在一个实施方案中,方法包括提供包含生物聚合物和至少一种API的水性组合物以及将组合物局部施用于受试者的身体。

[0099] 可以将组合物施用于受试者身体的任何所需表面,包括手、手臂、腿、脚、躯干、胸部、面部、颈部、头皮等,但不限于此。在实施方案中,将组合物施用于包括伤口、疤痕、皱纹和/或任何其他类型的损伤的皮肤区域上。对于局部用途,组合物可以被配制为糊剂、软膏、乳膏、洗剂、凝胶或乳液。

[0100] 根据一个特定方面,施用为口服施用,本发明涉及一种用于局部递送的方法。在一个实施方案中,方法包括:(i)提供包含混合在生物聚合物组合物中的API的混合物;(ii)将混合物干燥以获得干燥产物;以及(iii)将干燥产物口服施用至受试者。对于口服用途,干燥产物可以采取片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等的形式。对于其他施用方式,干燥产物可以采取膜剂、透皮贴剂、移植物、支架、栓剂等的形式。

[0101] 本领域技术人员可识别或能够仅仅使用常规实验来确定本文所描述的具体程序、实施方案、权利要求和实施例的许多等效方式。这样的等效方式被认为是在本发明的范围内,并且被所附的权利要求覆盖。通过以下实施例进一步说明了本发明,这些实施例不应被解释为进一步或具体的限制。

[0102] 实施例

[0103] 进行实验以证明小的药物分子或API从根据本发明的生物聚合物组合物中的释放。

[0104] 简而言之,通过将已知量的API添加到悬浮液中来制备生物聚合物悬浮液。然后将具有API的悬浮液干燥成丸剂。然后将这些丸剂添加到已知体积的水中,并且定期取出水的等分试样以确定API的释放速率。使用UV/VIS光谱来测量API浓度。

[0105] 实施例1:在甲壳素中的对乙酰氨基酚

[0106] 通过以下方式产生对乙酰氨基酚-生物聚合物悬浮液:使用10+1Alt方法,用50个10mm的球部件以670RPM将21.88g甲壳素悬浮液(1.05:20)和0.50g对乙酰氨基酚一起进行研磨,其中研磨十分钟,随后暂停一分钟,然后在相反方向上研磨十分钟,总共进行2小时。对乙酰氨基酚在如此获得的水悬浮液中的浓度为2.23%w/w。甲壳素悬浮液通过带有1.4至1.7mm氧化锆珠的1.5L Supermill Plus™以20L批量采用研磨来制得,通常的研磨条件是2400FPM(英尺/分钟)的旋转速度和7.3GPH(加仑/小时)的泵流量,使用982mL的1.4至1.7mm氧化锆珠,其中将20升的浆料以5%的固体含量(1.05:20)进行处理。

[0107] 下表显示出最终水悬浮液的粘度:

[0108]

剪切速率(Hz)	粘度(mPa·s)
0.14	181500
0.28	81170
0.56	38330
1.4	15350
2.24	9042
2.8	6983

[0109] 将样品在空气中干燥10小时并且在50℃的烘箱中干燥3小时。干燥材料中的对乙酰氨基酚浓度为29.58%w/w。

[0110] 如图1所示,对乙酰氨基酚-生物聚合物悬浮液可以成功释放对乙酰氨基酚。该图表示对乙酰氨基酚从经干燥的掺入对乙酰氨基酚的甲壳素悬浮液到水中的释放,其中随着以分钟计的时间绘制对乙酰氨基酚以g/L计的浓度。可以看出,对乙酰氨基酚的最大部分是在前35至50分钟释放,随后在接下来的23小时缓慢释放,这表明是零级(zero-order)控释。

[0111] 实施例2:在壳聚糖中的对乙酰氨基酚

[0112] 通过以下方式产生对乙酰氨基酚-生物聚合物悬浮液:使用10+1Alt方法,用50个

10mm的球部件以670RPM将22.64g壳聚糖悬浮液(1.05:20)和0.50g对乙酰氨基酚一起进行研磨,其中研磨十分钟,随后暂停一分钟,然后在相反方向上研磨十分钟,总共进行2小时。对乙酰氨基酚在如此获得的水悬浮液中的浓度为2.16%w/w。壳聚糖悬浮液通过带有1.4至1.7mm氧化锆珠的1.5L Supermill Plus™以20L批量采用研磨来制得,通常的研磨条件是2400FPM(英尺/分钟)的旋转速度和7.3GPH(加仑/小时)的泵流量,使用982mL的1.4至1.7mm氧化锆珠,其中将20升的浆料以5%的固体含量(1.05:20)进行处理。

[0113] 下表显示出最终水悬浮液的粘度:

[0114]

剪切速率(Hz)	粘度(mPa·s)
0.28	471500
0.56	208300
1.4	64450
2.24	29760
2.8	21710

[0115] 将样品在空气中干燥10小时并且在50℃的烘箱中干燥3小时。干燥材料中的对乙酰氨基酚浓度为25.23%w/w。

[0116] 如图2所示,对乙酰氨基酚-生物聚合物悬浮液可以成功释放对乙酰氨基酚。该图表示对乙酰氨基酚从经干燥的掺入对乙酰氨基酚的壳聚糖悬浮液到水中的释放,其中随着以分钟计的时间绘制对乙酰氨基酚以g/L计的浓度。可以看出,对乙酰氨基酚的最大部分是在前35至50分钟释放,随后在接下来的23小时缓慢释放,这表明是零级控释。

[0117] 实施例3:在壳聚糖中的乙酰水杨酸

[0118] 通过以下方式产生乙酰水杨酸-生物聚合物悬浮液:使用10+1Alt方法,用50个10mm的球部件以670RPM将22.09g壳聚糖和0.50g乙酰水杨酸一起进行研磨,其中研磨十分钟,随后暂停一分钟,然后在相反方向上研磨十分钟,总共进行2小时。乙酰水杨酸在如此获得的水悬浮液中的浓度为2.21%w/w。壳聚糖悬浮液通过带有1.4至1.7mm氧化锆珠的1.5L Supermill Plus™以20L批量采用研磨来制得,通常的研磨条件是2400FPM(英尺/分钟)的旋转速度和7.3GPH(加仑/小时)的泵流量,使用982mL的1.4至1.7mm氧化锆珠,其中将20升的浆料以5%的固体含量(1.05:20)进行处理。

[0119] 下表显示出最终水悬浮液的粘度:

[0120]

剪切速率(Hz)	粘度(mPa·s)
0.14	210300
0.28	99750
0.56	53040
1.4	23150
2.24	16120
2.8	13310

[0121] 将样品在空气中干燥10小时并且在50℃的烘箱中干燥3小时。干燥材料中的乙酰水杨酸浓度为34.99%w/w。

[0122] 如图3所示,乙酰水杨酸-生物聚合物悬浮液可以成功释放对乙酰氨基酚。该图表示乙酰水杨酸从经干燥的掺入乙酰水杨酸的壳聚糖悬浮液到水中的释放,其中随着以分钟

计的时间绘制乙酰水杨酸以g/L计的浓度。可以看出,乙酰水杨酸的最大部分是在前35至50分钟释放,随后在接下来的23小时缓慢释放,这表明是零级控释。

[0123] 讨论

[0124] 本申请实施例表明,根据本发明的生物聚合物组合物可以成功地用于药物递送,因为对乙酰氨基酚和乙酰水杨酸都是被添加到生物聚合物悬浮液中,然后从经干燥的悬浮液中释放出来。

[0125] 本申请实施例还表明,本生物聚合物悬浮液可以有助于控制不同药物的释放,因为对乙酰氨基酚显示出从干燥的生物聚合物基质中的释放要比乙酰水杨酸慢。

[0126] 在这方面,在不希望受理论约束的情况下,聚合物的粒度可能会对释放速率产生影响。因此,可以通过改变聚合物悬浮液的粒度来控制所需API的释放速率。

[0127] ***

[0128] 在本文包含标题以供参考,并有助于定位某些部分。这些标题并不旨在限制其中描述的概念的范围,并且这些概念可以在整个说明书的其他部分中具有适用性。因此,本发明不旨在局限于本文所示的实施方案,而是被赋予与本文所公开的原理和新颖特征一致的最宽范围。

[0129] 单数形式“一个”、“一种”和“该”包括相应的复数引用,除非上下文另外明确说明。因此,例如,提及的“生物聚合物”包括一种或多种这样的生物聚合物,提及的“方法”包括引用本领域普通技术人员已知的等效步骤和方法,这些步骤和方法可以被修改或取代本文所述的方法。

[0130] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的表示成分、反应条件、浓度、性质等的量的所有数值在所有情况下都应理解为由术语“约”修饰。至少,每个数值参数都应至少根据所报告的有效位数并采用常规的舍入技术来解释。因此,除非相反地说明,否则本说明书和所附权利要求中所述的数值参数是近似值,其可能根据寻求获得的性质而变化。尽管陈述实施方案的大范围的数值范围和参数是近似值,但在具体实施例中所述的数值被尽可能精确地报告。然而,任何数值都固有地包含由实验、测试测量、统计分析等的变化引起的某些误差。

[0131] 应理解,本文所描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且向本领域技术人员建议针对其的各种修改或改变,这些修改或改变被包括在本发明和所附权利要求的范围内。

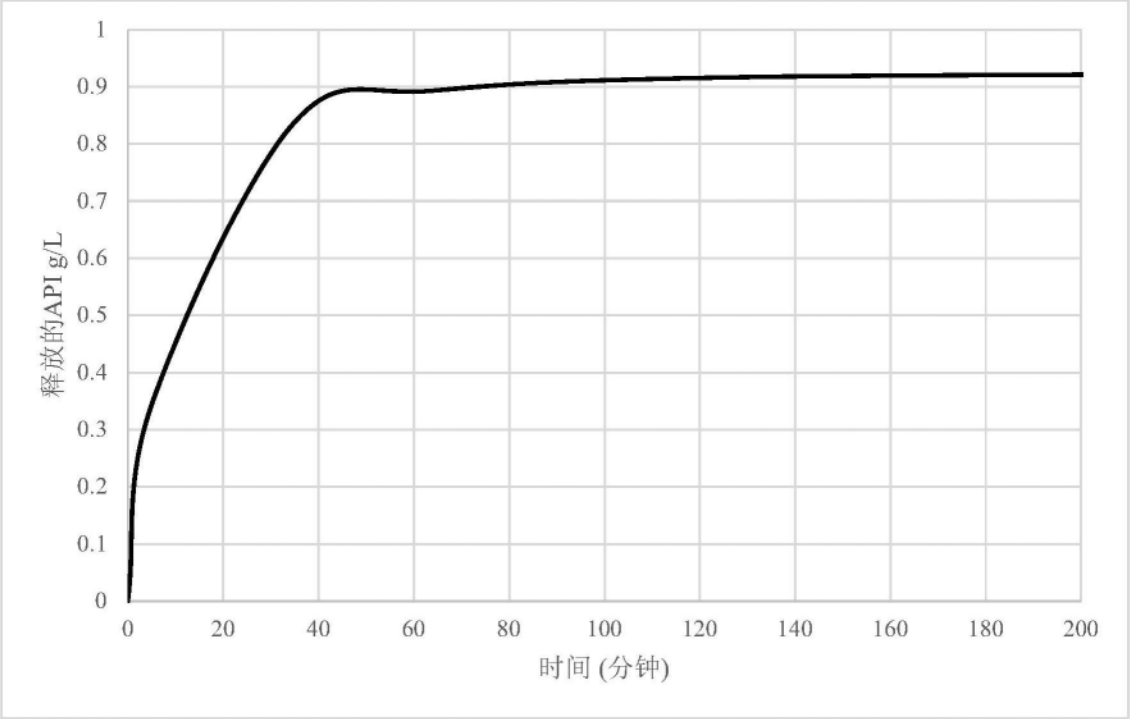

1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
释放的API g/L
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
时间 (分钟)

图1

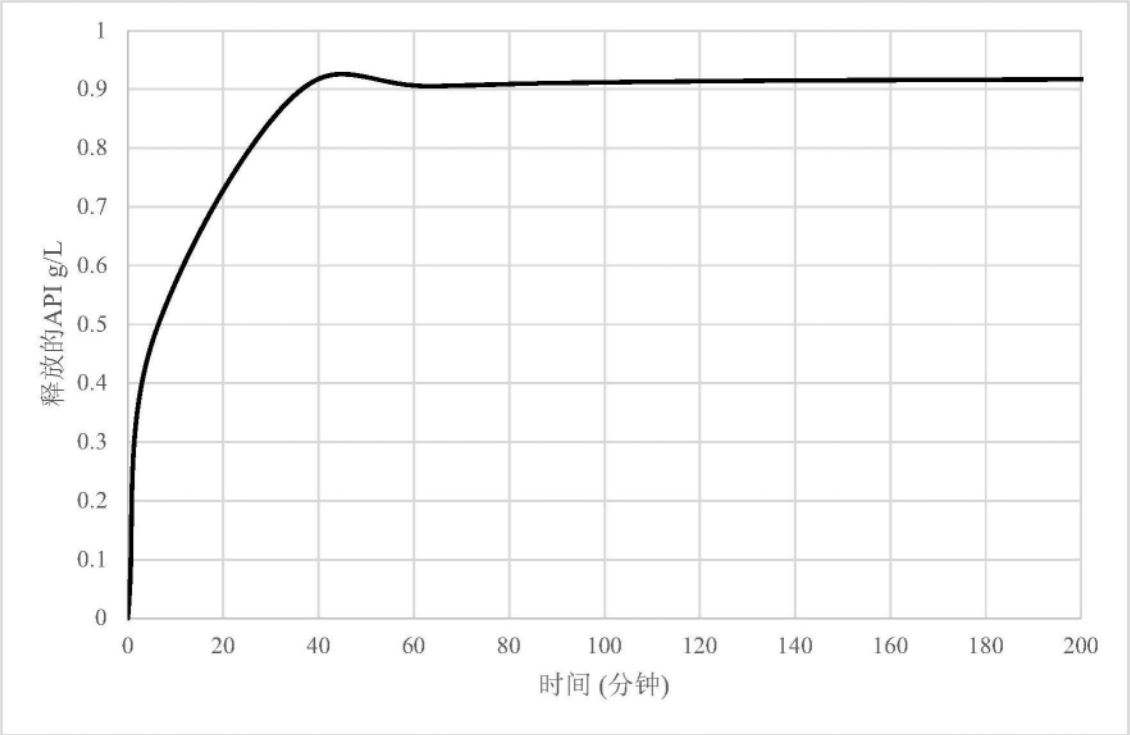

1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
释放的API g/L
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
时间 (分钟)

图2

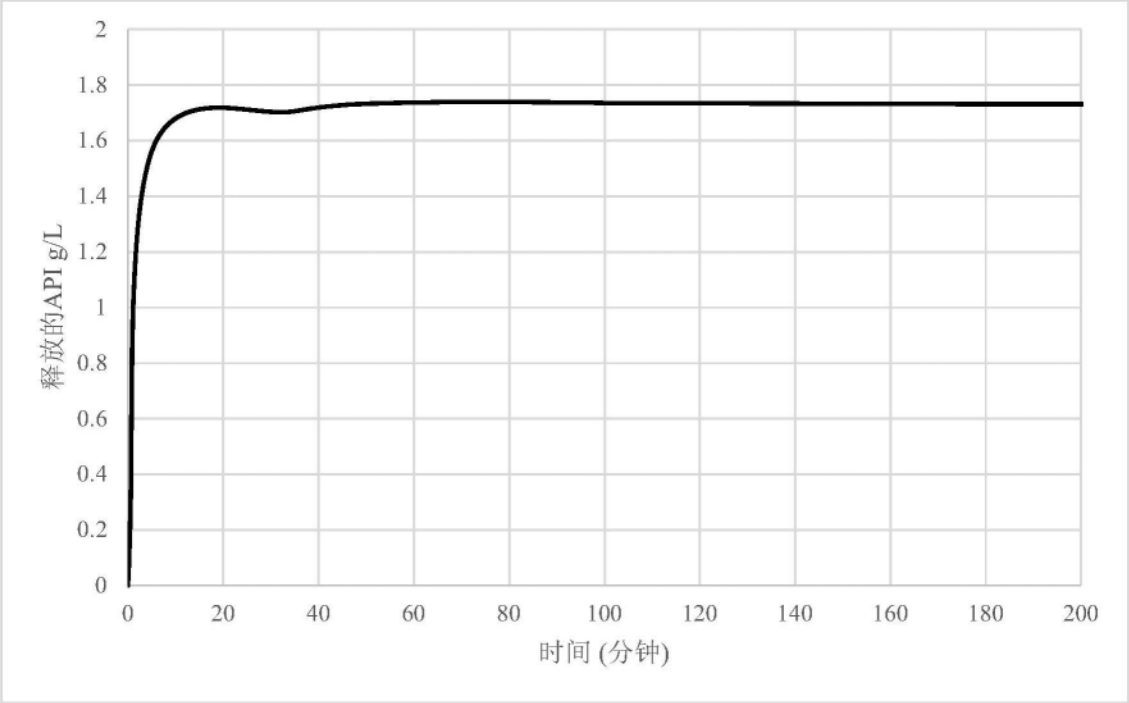

2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
释放的API g/L
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
时间 (分钟)

图3