



1. 稳定的非水药物制剂，包括：

至少一种药物；和

非水单相载体，包括至少一种聚合物和至少一种溶剂，该载体可混溶于水，其中所述的药物不溶于一种或多种载体成分且所述的药物制剂在 37℃ 下可以保持稳定至少 2 个月。

2. 权利要求 1 所述的稳定的非水药物制剂，其中低于约 35% 的药物通过化学途径被降解。

3. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中低于约 15% 的药物通过聚集被降解。

4. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的药物包括颗粒物质。

5. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的药物包括药、维生素、营养物或食品添加剂。

6. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的药物包括肽或蛋白质。

7. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的药物选自下列药物：促肾上腺皮质激素、血管紧张素 I 和 II、心房肽、铃蟾肽、缓激肽、降钙素、小脑肽、强啡肽 N、 $\alpha$  和  $\beta$  内啡肽、内皮缩血管肽、脑啡肽、表皮生长因子、夫替瑞林、滤泡促性腺素释放肽、促生长激素神经肽、胰高血糖素、GLP-1、戈那瑞林、促性腺激素、戈舍瑞林、生长激素释放肽、组氨瑞林、人生长激素、胰岛素、干扰素、亮丙

瑞林、LHRH、促胃动素、那法瑞林、神经降压肽、缩宫素、松弛素、生长抑素、P物质、肿瘤坏死因子、曲普瑞林、加压素、生长激素、神经生长因子、凝血因子、核酶和反义寡核苷酸。

8. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的至少一种聚合物选自聚酯类、吡咯烷酮类、不饱和醇的酯类、不饱和醇的醚类、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物及其组合。

9. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的至少一种溶剂选自四氢呋喃聚乙二醇醚、四甘醇、n-甲基吡咯烷酮、环亚甲基甘油醚、甘油、丙二醇及其组合组成的组。

10. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中当使用平行板式流变仪在 37°C 和  $10^{-4}$ /秒剪切速率下测定时，所述的载体具有的粘度范围在约 1,000 - 约 250,000 泊。

11. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的载体包括约 40% - 约 80% (wt/wt) 的聚合物和约 20% - 约 60% (wt/wt) 的溶剂。

12. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的载体表现出的含水量低于 5%。

13. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的载体包括四氢呋喃聚乙二醇醚作为溶剂和聚乙烯吡咯烷酮作为聚合物。

14. 任意上述权利要求所述的稳定的非水药物制剂，其中所述的载体包括苄醇作为溶剂和聚乙烯吡咯烷酮作为聚合物。

15. 递药装置, 包括:

带有至少一个递药孔口的贮器; 和

权利要求 1-15 中任意一项的稳定的非水药物制剂。

16. 权利要求 15 所述的递药装置, 其中该装置为可植入的渗透泵且所述的贮器含有渗透剂。

17. 权利要求 15 或 16 所述的递药装置, 其中将该装置制成一定形状以便以低于 100 微升/天的速率递送所述的药物制剂。

18. 权利要求 15-17 所述的递药装置, 其中将该装置制成一定形状以便在 1 天以上的时间期限过程中递送所述的药物制剂。

19. 制备权利要求 1-15 中任意一项的稳定非水药物制剂的方法, 包括:

提供包括至少一种聚合物和至少一种溶剂的非水单相载体, 该载体可与水混溶;

提供干颗粒药物物质, 其中该药物物质不溶于一种或多种载体成分; 和

将所述的药物物质与载体混合而形成在 37°C 下可保持稳定至少 2 个月的药物制剂。

20. 权利要求 19 所述的方法, 其中提供干颗粒药物物质包括提供已经进行了喷雾干燥、冻干、干燥、成粒、磨碎、研磨、沉淀、匀化或包衣过程的药物物质。

## 非水单相载体和使用这类载体的制剂

### 优先权

本申请要求 2003 年 3 月 31 日提交的发明名称为 "非水单相载体和使用这类载体的制剂" 的美国临时专利申请顺序号 US60/459,300 的申请日的利益。

### 技术领域

本发明涉及用于制备药物制剂的单相载体。本发明特别涉及非水的生物适合性载体，它们能够提供颗粒药物物质的稳定混悬液且使用它们配制能够有利于以受控速率在延长时间内递送所述药物物质。

### 背景技术

能够在延长时间内递送所需剂量的有益活性剂的可植入装置是本领域中公知的。例如美国专利 US5,034,229、US 5,557,318, US 5,110,596, US 5,728,396, US 5,985,305, US 6,113,938, US 6,156,331, US 6,375,978 和 US 6,395,292 中教导了能够以所需速率在延长时间内 (即 1 周以上 - 1 年或 1 年以上的期限) 递送活性剂制剂，诸如溶液或混悬液的渗透驱动装置。其它典型的可植入装置包括可以提供恒定流量、可调节流量或程序控制流量的有益活性剂制剂的调节器型植入泵，例如，它们购自 Codman of Raynham, Massachusetts, Medtronic of Minneapolis, Minnesota 和 Tricumed Medinzintechnik GmbH of Germany。其它可植入装置的实例描述在美国专利 US6,283,949、US 5,976,109、US 5,836,935、US 5,511,355 中。因为可以将它们设计成在延长时间内以治疗水平递送所需活性剂，所以可植入递药系统可以有利地提供所需活性剂的长期治

疗性给药，而不需要频繁拜访健康护理提供者或重复自我药疗法。因此，可植入递药装置可以起到使患者的依从性增加、给药部位刺激减少、健康护理提供者的职业危害因素降低、降低废物危害和通过强化的给药控制增加治疗功效的作用。

然而，已经证实难以使用可植入递药系统在延长时间内递送包括生物分子物质的有益活性剂。本文所用的术语"生物分子物质"指的是肽类、多肽类、蛋白质、核酸、病毒、抗体和任意其它天然衍生的、合成生产的或重组生产的包括核酸或氨基酸的有益活性剂。术语"生物分子物质"包括脂蛋白和翻译修饰后的形式，例如糖基化蛋白质。该术语还包括在 D-或 L-构型和/或肽模拟(peptomimetic)单位上含有 D-氨基酸、修饰的、衍生的或非天然存在的氨基酸作为其结构的组成部分的蛋白质和/或蛋白质。在其它挑战中，当寻找在延长时间内从可植入递药装置中递送生物分子物质时，必须解决两个问题。首先，所述的生物分子物质必须包含在制剂中，而该制剂基本上在升温(即 37°C 和 37°C 以上)时和该装置的操作寿命内保持稳定。其次，必须以一定方式配制所述的生物分子物质，该方式使得将生物分子物质在延长时间内从可植入装置递送入所需操作环境中。已经证实这第二个挑战特别困难，其中所述的生物分子物质包括在在延长时间内以低流速(即 $\leq 100\mu\text{l}/\text{天}$ )从装置中递送的可流动的组合中。

生物分子物质可以通过几种不同机制中的一种或多种降解，包括脱酰胺作用、氧化、水解、二硫互换和外消旋。显然水是多数相关降解途径中的反应剂。此外，水起增塑剂的作用且有利于生物分子物质的解折叠和不可逆聚集。为了解决由生物分子物质的含水制剂产生的稳定性问题，已经使用公知的颗粒形成过程生产了生物分子物质的干粉制剂，诸如通过已知的冻干、喷雾干燥或干燥技术。尽管已经证实生物分子物质的干粉制剂可以提供合适的稳定性，但是需要提供不仅在延长时间内稳定、而且可流动且易于从可植入递药装置中递送的制剂。

为了提供包括生物分子物质且可以从可植入装置中递送的非水药

物制剂,其中生物分子物质在升温下和延长时间内保持稳定,ALZA公司研发了在国际公开号 WO 00/45790("790号公开文献")中所述的制剂和方法。'790公开文献中描述了使用至少两种聚合物、溶剂和表面活性剂制成的非水载体制剂。'790公开文献中的载体制剂充分适合于制备包括生物分子药物物质且甚至在升温下和延长时间内保持稳定的药物混悬液。然而,在某些情况下,'790公开文献中教导的制剂存在抑制药物递送入所需操作环境中的可能性。特别在'790公开文献中教导的制剂接触含水液体,诸如生理溶液的情况中,在用于递送制剂的装置的递送导管内,载体中包括的聚合物倾向于从溶剂中相分离入含水液体。因为聚合物分配入含水液体,所以含水液体中聚合物的浓度可以增加至在递送导管内形成非常粘稠的聚合物凝胶或沉淀的程度,导致递送导管部分或完全阻塞并干扰递药装置的所需操作。如果导管的几何形状使得含水液体在相对长的时间期限内(例如数小时或数天)与受限区域内的药物制剂接触,那么这类阻塞的可能性就会增加。

对本领域的改进在于提供能够生产药物制剂的载体,所述制剂不仅有利于从可植入装置中递送生物分子物质,而且表现出使递送制剂的装置的递送导管被阻塞或封闭的可能性降低。这类制剂确实可以以各种受控速率从可植入装置中递送生物分子物质且甚至在升温下和延长时间内可以起到维持包括在其中的生物分子物质的稳定性的作用。

### 发明的公开内容

本发明在一个方面包括用于提供载体的物质和方法,所述载体用于制备解决了已知非水制剂缺陷的药物制剂。本发明特别包括使用本聚合物与溶剂的组合形成的非水载体,所述的组合使载体可与水混溶。本文所用的术语"可与水混溶"指的是在有代表性的选定操作环境的温度范围下可以与水以所有比例混合的载体,所述的所有比例均不会导致聚合物从溶剂中发生相分离而形成非常粘稠的聚合物相。就本发明

的目的而言，"非常粘稠的聚合物相"指的是含有组合物的聚合物，该组合物表现出大于载体与水混合前的载体粘度的粘度。因为本发明的载体不会在与水混合时形成非常粘稠的聚合物相，所以它们允许制成能减少用于给予制剂的递药装置中包括的递送导管发生部分或完全阻塞的药物制剂。

尽管可以将不同的聚合物和溶剂组合用于制成本发明的载体，但是按照一定方式选择和组合聚合物和溶剂，这种方式使载体不仅可以与水混溶，而且适合于生成药物物质的混悬液，该混悬液甚至在接触高温时也会起到维持药物稳定性的作用。本文所用的术语"稳定的"和"稳定性"指的是药物物质的化学和物理稳定性。特别地，在制剂在 37℃ 下维持 2 个月后，如果不超过约 35% 的药物物质被化学途径，诸如通过氧化、脱酰胺作用和水解降解，那么认为本发明的制剂在化学上是稳定的，而在相同条件下，如果包含在制剂中的不超过约 15% 的药物物质通过聚集被降解，那么认为制剂在物理上是稳定的。如果至少约 65% 的药物物质在 37℃ 下约 2 个月后保持物理和化学上的稳定，那么本发明的药物制剂是稳定的。

本发明在另一个方面中涉及包括分散在本发明载体中的药物的药物制剂。优选将包括在本发明药物制剂中的药物制成颗粒物质。这种颗粒物质可以基本上为纯的药物物质或可以由药物颗粒制成，所述的药物颗粒包括药物物质与一种或多种包衣材料、防腐剂、赋形剂或佐剂。尽管本发明的载体特别适合于混入颗粒生物分子物质的药物制剂，但是本发明的制剂并不限于此。本文所用的术语"药物"指的是提供治疗或有益作用的任意化合物或物质且包括：例如药、维生素、营养物和食品添加剂。然而，在本发明药物制剂的各实施方案中，可以选择所述的载体和制备所述的颗粒药物物质，使得该药物不溶于一种或多种载体成分。

本发明在另一个方面中包括生产本发明载体和药物制剂的方法。在一个实施方案中，生产本发明载体的方法包括合并载体成分并在升温下掺合这类成分，直到获得单相物质为止。通过将颗粒药物物质分



散在本发明载体中而形成具有所需颗粒药物物质分布的悬浮液来制备本发明药物制剂。在一个实施方案中，制备本发明药物制剂的方法包括将颗粒药物物质与本发明的载体在升温下混合至获得具有所需颗粒药物物质分布的混悬液。生产本发明载体或药物制剂的方法优选在不向用于形成载体的组分、载体自身或分散在载体中的颗粒药物物质中添加水的条件下进行。

### 附图简述

附图 1 提供了说明溶菌酶制剂提供的释放速率特性的示意图，其中使用本发明载体制备所述的溶菌酶制剂且它从设计用于以  $1.5\mu\text{l}/\text{天}$  的速率递送溶菌酶制剂的渗透泵中释放 3 个月时间期限，提供的靶向溶菌酶释放速率为  $35\ \mu\text{g}/\text{天}$ 。

附图 2 说明了在将按照本发明制备的第一种典型药物制剂(制剂 A)在  $5^\circ\text{C}$ 、 $25^\circ\text{C}$  和  $40^\circ\text{C}$  下储存 3 个月后，这类制剂中包括的 $\omega$ -干扰素的氧化和脱酰胺作用的增加。

附图 3 说明了在将按照本发明制备的第二种典型药物制剂(制剂 B)在  $5^\circ\text{C}$ 、 $25^\circ\text{C}$  和  $40^\circ\text{C}$  下储存 3 个月后，这类制剂中包括的 $\omega$ -干扰素的氧化和脱酰胺作用的增加。

附图 4 说明了在将制剂 A 和制剂 B 在  $5^\circ\text{C}$ 、 $25^\circ\text{C}$  和  $40^\circ\text{C}$  下储存 3 个月后，这类制剂提供的 $\omega$ -干扰素单体稳定性。

### 本发明的最佳实施方式

本发明包括用于制备非水药物制剂的载体。本发明的载体包括至少合并的聚合物与溶剂以形成具有生物适合性、非水和可与水混溶的单相物质。因此，尽管由一种或多种聚合物和一种或多种溶剂配制而成，但是应对用于本发明载体的聚合物和溶剂进行选择以形成在物理和化学上自始至终保持均匀的均匀系统，正如通过差示扫描量热法(DSC)测定的。为了获得生物适合性载体，对用于本发明载体的聚合物和溶剂进行选择并合并，使所得载体响应生物环境而在一定时间期限

内崩解或分解。载体在生物环境中分解可以通过一种或多种物理或化学过程发生，诸如通过酶作用、氧化、还原、水解(例如蛋白水解)、取代或通过增溶溶出、形成乳剂或胶束。当本发明的载体在生物环境中分解后，载体中的成分被身体和周围组织吸收，否则就被其排除。

本发明的载体可以包括可以合并有溶剂的任意药物上可接受的聚合物以形成可与水混溶的、单相的、生物适合性的、适合于生成和维持药物混悬液且能够提供稳定的药物制剂的载体。用于形成本发明载体的聚合物实例包括，但不限于：聚酯类，诸如具有约 0.5 - 2.0 i. v. 范围特性粘度的 PLA(聚乳酸)和诸如具有约 0.5 - 2.0 i. v. 范围特性粘度的 PLGA(聚乳酸聚乙醇酸)；吡咯烷酮类，诸如聚乙烯吡咯烷酮(具有约 2,000 - 1,000,000 的分子量)；不饱和醇的酯类或醚类，如乙酸乙烯酯；和聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物，诸如普卢兰尼克 105。如果需要，可以将一种以上不同的聚合物或等级为单相的聚合物用于获得本发明的载体。

本发明载体中包括的溶剂包括药物上可接受且可以与适当的聚合物合并的任意溶剂以形成可与含水液体混溶的、单相的、生物适合性的适合于生成和维持药物混悬液且能够提供稳定的药物制剂的载体。该溶剂可以为水溶性的，不过这类特性不一定需要。例如，苺醇(BA)为可以用于形成可混溶的本发明载体的溶剂，不过，BA自身并不易溶于水。可以用于形成本发明载体的溶剂的其它实例包括，但不限于四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)、四甘醇、n-甲基吡咯烷酮、环亚甲基甘油醚(glycerol formal)、甘油和丙二醇，如果需要，可以将两种或多种溶剂用于形成本发明的载体。特别地，可能需要两种或多种溶剂形成可与水混溶且有利于产生所选择药物的稳定制剂的载体。

本发明的载体可以为牛顿或非-牛顿物质且载体的粘度可以改变。然而，在各实施方案中，将本发明的载体配制成具有能够在预定时间期限内维持所选择颗粒药物物质的所需混悬液的粘度，由此有利于生成适合于以所需速率提供受控药物递送的药物制剂。因此，本发明载体的粘度随所需应用、载体中包括的特定颗粒药物物质的大小和类型

以及所需的载体加载量等因素的不同而改变。如果需要，可以通过改变载体中包括的溶剂和聚合物物质的类型或相对量来改变本发明载体的粘度。在一个实施方案中，将本发明的载体配制成粘性载体，该载体具有的粘度范围在约 1,000 - 10,000,000 泊。如果将本发明的载体配制成粘性载体，那么该载体的粘度优选在约 10,000 - 250,000 泊。本文提及的粘度是使用平行板式流变仪在 37°C 下以  $10^{-4}$ /秒的剪切速率测定的。

可以改变本发明载体中包括的聚合物和溶剂的量以形成具有所需特性的载体。不过，一般来说，本发明的载体包括约 40% - 约 80% (wt/wt) 的聚合物和约 20% - 约 60% (wt/wt) 的溶剂。目前本发明载体的优选实施方案包括由如下比例组合的聚合物和溶剂形成的载体：约 25% 的溶剂和约 75% 的聚合物；约 30% 的溶剂和约 70% 的聚合物；约 35% 的溶剂和约 65% 的聚合物；约 40% 的溶剂和约 60% 的聚合物；约 45% 的溶剂和约 55% 的聚合物；和约 50% 的溶剂和约 50% 的聚合物（所有百分比均为 wt/wt 比）。然而，并不一定仅使用聚合物和溶剂形成本发明的载体。

除聚合物和溶剂外，本发明的载体还可以包括一种或多种表面活性剂或防腐剂。可以用于本发明载体的表面活性剂包括，但不限于：多元醇的酯类，诸如甘油单月桂酸酯；乙氧基化蓖麻油；聚山梨酯类；饱和醇的酯类或醚类，诸如乳酸肉豆蔻酯 (Ceraphyl 50)；和聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物，诸如普卢兰尼克。本发明载体中可以包括一种或多种表面活性剂以便一旦将本发明的药物制剂递送至操作环境就有利于药物从载体中释放。或者，本发明的载体中可以包括一种或多种表面活性剂以有助于维持悬浮于其中的药物的稳定性。如果包括，那么表面活性剂所占量一般低于约 20% (wt/wt)，表面活性剂的优选范围低于约 10% (wt/wt) 和低于约 5% (wt/wt)。例如，可以用于本发明载体的防腐剂包括抗氧化剂和抗菌剂。可能有用的抗氧化剂的实例包括，但不限于生育酚 (维生素 E)、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁羟基茴香醚、丁羟甲苯和樟酸丙酯。如果将一种或多种防腐剂混入本发明的载体，那么其用量取决于应用、所用的防腐剂和所需效果。一般来

说，仅包括足以核酸所需防腐作用的用量的防腐剂。

优选通过将所需组分在不添加水的情况下合并来制备本发明的载体。一般来说，可以通过下列步骤制备本发明的载体：在干燥箱内或其它干燥条件下合并干燥(例如粉状或低含水量)组分并在升温，优选在约 40℃ - 约 70℃ 下掺合它们而使其液化并形成单相。如果本发明的载体包括表面活性剂，那么优选将载体的溶剂部分与表面活性剂在升温下合并，此后加入所需的聚合物物质进行掺合。可以使用任意合适的设备，诸如双螺旋桨叶混合器进行掺合且优选在真空中完成掺合以便从干燥组分中除去截留的气泡。一旦形成载体组分的液体溶液，则可以将液体载体冷却至室温。如果需要，可以从掺合设备中取出液体载体进行冷却。可以将差示扫描量热法用于验证载体中包括的成分已经被混合而形成单相物质。载体的最终含水量优选低于 5%。

本发明的载体有利于制备起到减少或消除设计用于以受控速率在延长时间内递送药物制剂的装置的递送通道中形成的部分或完全阻塞的作用的药物制剂，特别是如果将这类装置植入或导入包括含水液体的操作环境中，则更是如此。不受限于特定的机制，认为这类特性至少部分是由于载体与水的混溶性所致。特别认为本发明载体与水的混溶性起减少或防止在载体接触含水液体时载体中包括的聚合物和溶剂发生相分离的作用。结果，如果使用本发明载体的药物制剂与递送装置的递送通道中的含水液体产生界面，那么载体中包括的聚合物表现出以可能导致聚合物沉淀部分或完全阻塞递送通道的方式分配入含水液体的趋势。

本发明的药物制剂包括悬浮于本发明载体中的药物用量。为了生成在本发明载体中的药物的混悬液，使药物作为干颗粒物质分散在本发明载体中，即药物以固体状态存在(例如粉末、结晶或无定形状态)。当生成本发明的药物制剂时，可以选择载体和制备颗粒药物物质，使得药物基本上不溶于载体。本领域技术人员可以基于溶解性确定合适的颗粒药物和载体组合。例如，参见 Gilman 等《治疗剂的药理学基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics) 第 7 版(1990)和

《Remington 氏药物科学》(Remington, Pharmacological Sciences) 第 18 版(1990)。

包括在本发明药物制剂中的颗粒药物物质的量可以随药物功效、所需的治疗期限和所需的药物释放速率等因素的不同而改变。一般来说, 颗粒药物物质在本发明的药物制剂中约占 0.1% - 50% (w/w), 其中载体约占 50% - 99.9% (w/w)。在优选的实施方案中, 本发明的药物制剂包括约 1% - 30% (w/w) 的颗粒药物物质。

本发明药物制剂中包括的药物可以包括表现出所需溶解性或可以制成表现出所需溶解性的颗粒物质的任意有益活性剂。可以将用于本发明药物制剂的药物制成药物上可接受的盐形式, 包括与无机酸、有机酸、无机碱或有机碱形成的盐。在一个实施方案中, 本发明药物制剂中包括的药物为生物分子物质, 诸如具有生物活性或可以用于治疗疾病或其它病理状态的肽或蛋白质。可以用于本发明药物制剂的肽类或蛋白质的具体实例包括, 但不限于促肾上腺皮质激素、血管紧张素 I 和 II、心房肽、铃蟾肽、缓激肽、降钙素、小脑肽、强啡肽 N、 $\alpha$  和  $\beta$  内啡肽、内皮缩血管肽、脑啡肽、表皮生长因子、夫替瑞林、滤泡促性腺素释放肽、促生长激素神经肽、胰高血糖素、GLP-1、戈那瑞林、促性腺激素、戈舍瑞林、生长激素释放肽、组氨瑞林、人生长激素、胰岛素、干扰素、亮丙瑞林、LHRH、促胃动素、那法瑞林 (nafarerlin)、神经降压肽、缩宫素、松弛素、生长抑素、P 物质、肿瘤坏死因子、曲普瑞林、加压素、生长激素、神经生长因子、凝血因子、核酶和反义寡核苷酸。也可以使用典型肽类和蛋白质的类似物、衍生物、拮抗剂和激动剂。不过, 本发明药物制剂中包括的药物也不限于生物分子物质。该药物可以为任意的化合物或物质, 包括任意的药、维生素、营养物或食品添加剂, 它们能够在给药于操作环境中时提供治疗或有益作用且可以制成表现出所需溶解性的颗粒物质。

可以将任意合适的颗粒形成方法用于提供包括在本发明药物制剂中的颗粒药物物质。例如, 可以用于生成本发明药物制剂中包括的颗粒药物物质的方法包括, 但不限于已知的喷雾干燥、冻干、干燥、成

粒、磨碎、研磨、沉淀、匀化或包衣法。如果用于生成颗粒药物物质的方法确实可以即刻产生干燥产物，诸如就使用湿磨或湿法研磨的情况而言，可以通过任意合适的方法将颗粒药物物质干燥至得到具有所需含水量的所需产物。本发明药物制剂中包括的颗粒药物物质可以由基本上纯的药物组成或可以包括颗粒，该颗粒包括药物和一种或多种其它物质，诸如形成所需颗粒药物物质的填充剂、稳定剂、防腐剂、包衣材料或其它佐剂或赋形剂。尽管不一定或不必要使用这类物质，但是制备某些包括一种或多种稳定剂、填充剂或防腐剂的颗粒物质可以减少降解产物(例如不稳定的化学中间体)的形成。可以用于形成可以包括在本发明药物制剂中的颗粒药物物质的稳定剂、填充剂、防腐剂和包衣材料以及佐剂或赋形剂是本领域技术人员众所周知的。这类试剂各自的类型和用量随递送的药物以及颗粒药物物质的所需的稳定性和溶解性等因素的不同而改变。

可以使用任意混合、掺合或提供具有所需颗粒药物物质分布的药物制剂的其它分散技术将本发明药物制剂中包括的颗粒药物物质分散在载体中。优选使用不需要添加水的方法将颗粒药物物质分散在载体中。例如，可以通过下列步骤将颗粒药物物质分散在本发明的载体中：在干燥条件下将载体与颗粒药物物质合并并在升温，优选约 40℃ - 约 70℃ 下和真空中掺合所述物质，直到得到颗粒药物物质在载体中的所需分散体。可以使用用于掺合载体的相同设备和技术掺合颗粒药物物质和载体。特别可以将诸如双螺旋桨式混合器或类似混合器用于掺合颗粒药物物质和载体以获得本发明的药物制剂。在升温下掺合后，将所得药物制剂冷却至室温。在制备后，可以将本发明的药物制剂密封在干燥容器内以避免不必要的水的混入。

本发明的药物制剂在维持在升温和用于将部分或完全阻塞递送所述制剂的递送装置的递送通道的可能性减小到最低限度时是稳定的。在优选的实施方案中，将本发明的药物制剂配制成该制剂中包括的至少约 80% 的药物在 40℃ 下 2 个月后仍然在化学和物理上保持稳定。在特别优选的实施方案中，将本发明的药物制剂配制成该制剂中包括的

90%以上的药物在 40°C 下 2 个月后仍然在化学和物理上保持稳定, 尤其理想的是在 40°C 下 2 个月后维持制剂中 95%或 95%以上的药物的化学和物理稳定性。此外, 优选将本发明的药物制剂配制成它们在接触照射灭菌时(例如 $\gamma$ 、 $\beta$ 或电子束), 此后接触升温及延长的时间期限仍然保持稳定。因为使用本发明的载体形成本发明的药物制剂, 所以这些药物制剂与可能存在于用于给予所述药物制剂的递送装置的递送导管中的含水液体混溶。这类混溶性起减少或消除递送导管中形成部分或完全阻塞的可能性, 特别是如果以低速(即 $\leq 100\mu\text{l}/\text{天}$ )递送药物制剂且接触长时间(即约 1 天或 1 天以上)递送药物制剂的导管内的含水液体则更是如此。

可以将本发明的载体和药物制剂装载入能够以预定速率在所需时间期限内递送本发明载体和药物制剂的任意装置中并从该装置中递送它们。例如, 可以从诸如在下列文献中教导的渗透驱动泵中递送本发明的载体和药物制剂: 美国专利 US3,797,492、US3,987,790、US4,008,719、US4,865,845、US5,057,318、US5,059,423、US5,112,614、US5,137,727、US5151093、US5,234,692、US5,234,693、US5,279,608、US5,336,057、US5,728,396、US5,985,305、US5,997,527、US5,997,902、US6,113,938、US6,132,420、US6,217,906、US6,261,584、US6,270,787 和 US6,375,978。然而, 并不限于将本发明的载体和药物制剂应用在渗透驱动泵中。例如, 还可以使用通过化学或机电方式驱动的泵递送本发明的载体和药物制剂。这类泵的实例在本领域中是公知的。此外, 尽管适合于从植入装置中递送本发明的载体和药物制剂, 但是也可以从不可植入或非植入的装置中递送所述的载体和药物制剂。

### 实施例 1

使用四氢呋喃聚乙二醇醚("GF")和聚乙烯吡咯烷酮("PVP")生产本发明的三种不同的典型载体。在这三种载体的每一种中包括的 PVP 均获自 BASF(17pf)且具有的分子量低于 18,000 MW。第一种载体包括

42% (wt/wt) GF 和 58% (wt/wt) PVP。第二种载体包括 40% (wt/wt) GF 和 60% (wt/wt) PVP 且第三种载体包括 50% (wt/wt) GF 和 50% (wt/wt) PVP。在每个实例中，通过首先将原料加入混合器生成载体。然后在约 60°C 下和真空(按 Hg 计约-27)中将所述原料掺合 2 小时而得到单相载体。三种载体中的每一种以所有比例与水混溶。

### 实施例 2

使用实施例 1 的第二种载体和溶菌酶物质干颗粒制备本发明的溶菌酶制剂。用于该制剂的溶菌酶颗粒包括 1 份溶菌酶与 2 份蔗糖和 1 份甲硫氨酸，并将该颗粒从包括 25 mM 柠檬酸盐缓冲液的溶液中喷雾干燥。模拟的药物制剂包括 11.2% (wt/wt) 溶菌酶。通过将适量载体和溶菌酶颗粒加入到混合器中制备溶菌酶制剂。然后在约 60°C 下和真空(按 Hg 计约-27)中掺合所述颗粒和载体，直到获得具有基本上均匀悬浮的溶菌酶颗粒的制剂。

### 实施例 3

使用两组的 6 个渗透泵评价实施例 2 溶菌酶制剂的可递送性。将渗透泵设计成以 1.5 $\mu$ l/天在 3 个月时间期限内递送所述的溶菌酶制剂，得到靶向的溶菌酶释放速率 35  $\mu$ g/天。为了评价该溶菌酶制剂提供的释放速率特性，给渗透泵导入包括磷酸盐缓冲系统 (PBS) 的含水介质并维持在 37°C 下。

使用下列成分制备第一组的 6 个渗透泵：

- 贮器：钛合金
- 活塞：C-弯曲
- 润滑剂：硅氧烷医用液体
- 渗透组合物：2 片渗透泵片剂(使用 76.4%NaCl、15.5%羧甲基纤维素钠、6%聚维酮、0.5%硬脂酸镁和 1.6%水形成的 40 mg 渗透机片剂)  
+ PEG 400 填充剂
- 半透膜：聚氨基甲酸酯聚合物，注模成所需栓形



- 扩散调节器：高密度聚乙烯 (HDPE) 构成 10 毫升具有 0.25 mm 直径的螺旋形递送导管

- 模拟药物制剂：在 60% PVP 和 40%GF 的载体中 11.2%溶菌酶颗粒 (溶菌酶：蔗糖：甲硫氨酸 (1: 2: 1 和 25 mM 柠檬酸盐))

为了制备第一组渗透泵，首先使用硅氧烷医用液体适度润滑贮器的活塞和内径。然后将活塞在贮器的膜端插入贮器~0.5 cm。随后将一定量的 PEG 400 导入贮器的膜端并将 2 片渗透泵片剂插入相同的端而完全形成渗透组合。在插入渗透泵片剂后，冲洗所得渗透组合物的贮器膜端。将半透膜塞 (下文的"膜塞"或"塞") 插入贮器，通过使该塞对准贮器的膜端上并轻柔推进至保持塞与贮器完全吻合的特征来进行。将溶菌酶制剂装载到注射器中，然后通过将溶菌酶制剂注入贮器至制剂距末端~3 mm 用于从出口端 (与膜端相对) 填充贮器。离心填充的贮器 (出口端"向上") 以除去任何在填充过程中溶菌酶制剂中截留的气泡。将扩散调节器拧入贮器的出口端，直到与贮器完全吻合。当拧入扩散调节器时，过量的溶菌酶制剂从递送导管中排出，从而确保均匀填充。

使用与用于制备第一种渗透泵相同的成分和方法制备第二组 6 个渗透泵，但除外第二组渗透泵使用的扩散调节器。第二组渗透泵中包括的扩散调节器由固着到 HDPE 塞的 0.3 mm 正方形玻璃毛细管制成而不是由产生螺旋形递送的 HDPE 塞形成的扩散调节器。玻璃毛细管形成一般直线的递送导管。

包括第一组和第二组在内的渗透泵中每一种表现出的释放速率特性在附图 1 中说明。正如该附图中表示的，来自每一组的三种渗透泵均为"湿启动"且来自每一组的三种渗透泵均为"干启动"。本文所用的术语"湿法启动"或"湿启动"表示预先启动渗透泵，使得渗透泵开始泵压，此后导入 PBS 介质进行释放速率测试。术语"干法启动"或"干启动"表示在导入 PBS 介质进行释放速率测试之前预先不启动渗透泵。通过使在 PBS 介质中的渗透泵内包括的膜定位至渗透泵以所需速率泵压而简单进行湿启动渗透泵的启动。在 PBS 介质中操作 40 天后，12 个渗

透泵中的每一个仍然起作用且一般以靶向递送速率或接近靶向递送速率递送溶菌酶量。

#### 实施例 4

制备本发明的其它载体并评价其混溶特性。制备包括苺醇("BA")作为溶剂和 PVP 作为聚合物的 4 种不同载体。在制备这些载体中使用来自 BASF 的两种不同等级 PVP(12 pf 和 17pf)。第一种载体包括 40%(wt/wt)BA 和 60%(wt/wt) PVP 17 pf。第二种载体包括 38%(wt/wt)BA 和 62%(wt/wt)PVP 17 pf。第三种载体包括 26%(wt/wt)BA、37% (wt/wt)PVP 12 pf 和 37% (wt/wt)PVP 17 pf 且第四种载体包括 27%(wt/wt) BA、36.5 % (wt/wt)PVP 12 pf 和 36.5% (wt/wt)PVP 17 pf。在每个实例中, 通过首先将原料加入混合器生成载体。然后在 50℃下和真空(按 Hg 计约-28)中将所述原料掺合 60-90 分钟, 得到本发明的单相载体。

按照本实施例制备的 4 种 BA/PVP 载体中的每一种均表现出理想的混溶特性。为了评价这些载体的混溶特性, 将水或磷酸盐缓冲液以不同量加入到各载体中以便测定何时可观察到相分离, 如果有的话。使用制备的 4 种载体的每一种在水或磷酸盐缓冲液含量增加至 50%或 50% 以上时才观察到相分离, 此时载体中包括的 PVP 过稀而难以沉淀或形成非常粘性的聚合物物质。

#### 实施例 5

按照实施例 4 中所述的方法制备另一种典型的载体, 但使用 36%(wt/wt)BA、32%(wt/wt)PVP 12 pf 和 32%(wt/wt)PVP 17pf 配制载体。然后评价使用这种载体制备的溶菌酶制剂的混溶特性。

制备 4 种不同的溶菌酶制剂。使用本实施例制备的载体和 4 种不同颗粒溶菌酶组合物之一制备所述制剂中的每一种。通过喷雾干燥使用柠檬酸盐缓冲液制备的溶菌酶制剂制备颗粒溶菌酶组合物。第一种颗粒溶菌酶组合物的颗粒包括 1 份溶菌酶与 2 份蔗糖。第二种颗粒溶

菌酶组合物的颗粒包括1份溶菌酶与2份蔗糖和1份甲硫氨酸。第三种颗粒溶菌酶组合物的颗粒包括1份溶菌酶与3份蔗糖和1份葡聚糖且第四种颗粒溶菌酶组合物的颗粒包括1份溶菌酶与3份蔗糖、1份甲硫氨酸和1份葡聚糖。为了制备这4种溶菌酶制剂中的每一种，将按照本实施例制备的载体与4种颗粒溶菌酶组合物中的每一种合并，使得在每种情况中均获得具有10%颗粒加载量的基本上均匀的混悬液。在60℃下和真空(按Hg计约-28)中掺合颗粒溶菌酶组合物和载体。

一旦制备了4种溶菌酶制剂，则向其中各自加入磷酸盐缓冲溶液并观察4种制剂的相特性。因为确实是按照实施例4制备的载体，所以4种溶菌酶制剂均表现出理想的混溶特性。使用4种溶菌酶制剂中的每一种直到磷酸盐缓冲液含量增加至50%或50%以上时才观察到相分离，此时载体中包括的PVP过稀而难以沉淀或形成非常粘性的聚合物物质。

#### 实施例6

评价混入本发明药物制剂的典型药物的稳定性。为了评价本发明药物制剂的稳定性，制备两种不同的药物制剂并将其储存在5℃、25℃或40℃温度下的钛贮器中3个月期限。在储存3个月期限后，使用反相高效液相色谱法(RP-HPLC)和尺寸排阻色谱法(SEC)评价各制剂中包括的药物的稳定性。

本实施例两种药物制剂中使用的药物为 $\omega$ -干扰素。将 $\omega$ -干扰素制成颗粒组合物，它包括配制的包括1份 $\omega$ -干扰素与2份蔗糖和1份L-甲硫氨酸的颗粒制剂。从包括25 mM柠檬酸盐缓冲液的制剂喷雾干燥 $\omega$ -干扰素颗粒，结果是形成的 $\omega$ -干扰素颗粒每4份 $\omega$ -干扰素还包括7份柠檬酸盐。制备喷雾干燥的制剂过程中，以2%固体含量为目的。当喷雾干燥 $\omega$ -干扰素颗粒时，使用4 ml/分钟的泵速。入口温度为120℃且出口温度为85℃。

两种药物制剂中使用的载体包括40% BA和60% PVP 17 pf。然而，在掺合前，将BA和PVP物质加工成将过氧化物除去至低于5 ppm的水

平。为了从 BA 物质中除去过氧化物，将氧化铝与 BA 混合 30 分钟，此后通过 0.2 $\mu$  滤器过滤 BA 并储存在氮气环境中的密封小瓶中。为了从 PVP 物质中除去过氧化物，用 1%L-甲硫氨酸溶液处理 PVP，使用微孔 TTF 系统渗滤以除去残留的 L-甲硫氨酸并冻干。使用 OXIS 测试试剂盒测定加工过的 BA 和 PVP 物质中的过氧化物水平并使用卡尔·费歇尔滴定法测定加工物质中的水分含量。将 BA 和 PVP 加工成水分水平低于 3%且过氧化物值低于 5 ppm。在获得合适的水分和过氧化物水平后，将适量的加工过的 BA 和 PVP 加入到混合器中并在 50 $^{\circ}$ C 及真空(按 Hg 计约-28)下掺合，直到形成单相载体(通常 60-90 分钟)。在掺合后，确认载体中的水分含量和过氧化物水平分别低于 3%和 5ppm。

使用如该实施例中所述的载体和 $\omega$ -干扰素颗粒制备第一和第二制剂。然而，两种药物制剂是使用不同含量的 $\omega$ -干扰素颗粒制备的。第一种药物制剂(制剂 A)使用 9.6% (wt/wt) 颗粒载荷量制备，第二种药物制剂(制剂 B)使用 3.8% (wt/wt) 颗粒载荷量制备，每种情况中载体占制剂中的剩余部分。为了制备药物制剂，将适量的 $\omega$ -干扰素颗粒和载体装载入混合器中，并在 60 $^{\circ}$ C 下和真空(按 Hg 计约-28)中掺合至获得 $\omega$ -干扰素在该载体中的基本上均匀的混悬液。混合后，将所得药物制剂置于 50 $^{\circ}$ C 的烘箱内并接触真空以除去由于混合可能掺入药物制剂中的残留气泡。

为了评价制备的药物制剂的稳定性，将制剂加入用硅氧烷医用流体润滑并用氟高弹体活塞密封的钛贮器。将制剂 A 和制剂 B 加入到钛贮器中并在 5 $^{\circ}$ C、25 $^{\circ}$ C 或 40 $^{\circ}$ C 下储存 3 个月。在将典型药物制剂在指定温度条件下的钛贮器中储存后，使用 HPLC 评价通过氧化和脱酰胺作用降解的 $\omega$ -干扰素并使用 SEC 评价通过聚集降解的 $\omega$ -干扰素。将研究结果解释在附图 2、附图 3 和附图 4 中。

附图 2 说明在指定温度下于钛贮器内储存过程中制剂 A 发生的 $\omega$ -干扰素的氧化和脱酰胺作用的增加。正如可以通过参照附图 2 看出的，制剂 A 提供了理想的稳定特性。特别地，甚至在 40 $^{\circ}$ C 下将制剂 A 储存 3 个月后，药物的氧化增加了约 0.25%且药物的脱酰胺作用增加不足

0.5%。

附图 3 说明在指定温度下于钛贮器内储存过程中制剂 B 发生的  $\omega$ -干扰素的氧化和脱酰胺作用的增加。正如可以通过参照附图 3 看出的，制剂 B 也提供了理想的稳定特性。甚至在 40°C 下将制剂 B 储存 3 个月 后，药物的氧化增加了约 0.25% 且药物的脱酰胺作用增加了约 1.3%。

附图 4 说明在指定温度下于钛贮器内储存 3 个月时间期限时制剂 A 和制剂 B 中形成的聚集物的量。正如可以通过参照附图 4 看出的，制剂 A 和制剂 B 再次表现出理想的稳定特性，甚至在 40°C 下储存 3 个月 后，各制剂中也没有发生显著的药物聚集。

从GF/PVP+11.2%颗粒混悬液中释放的溶菌酶  
 1: 2: 1溶菌酶: 蔗糖: 甲硫氨酸+

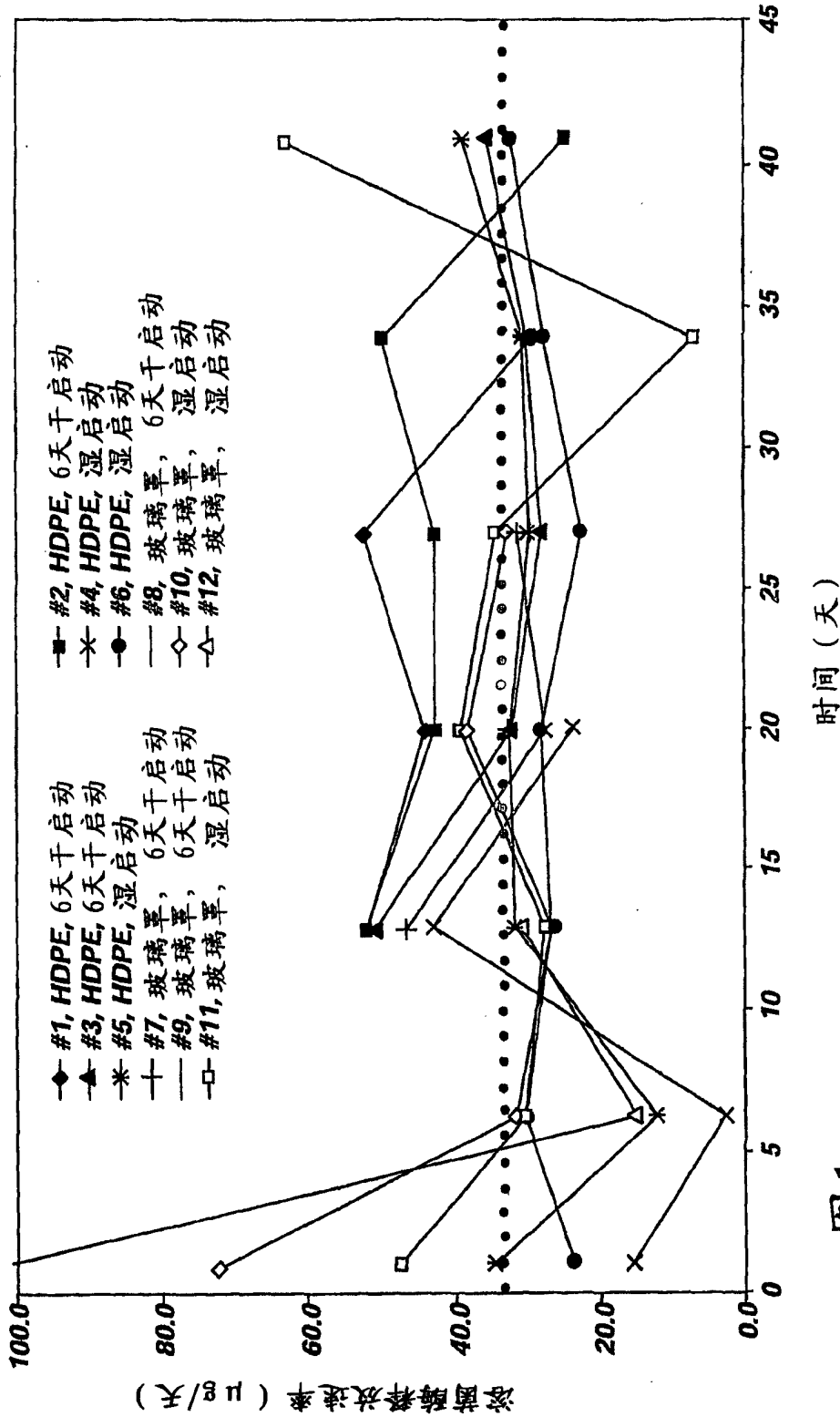


图1

通过RP-HPLC测定制剂A的稳定性  
 在40℃下3个月后氧化增加约0.25%  
 在40℃下3个月后脱酰胺作用低于0.5%

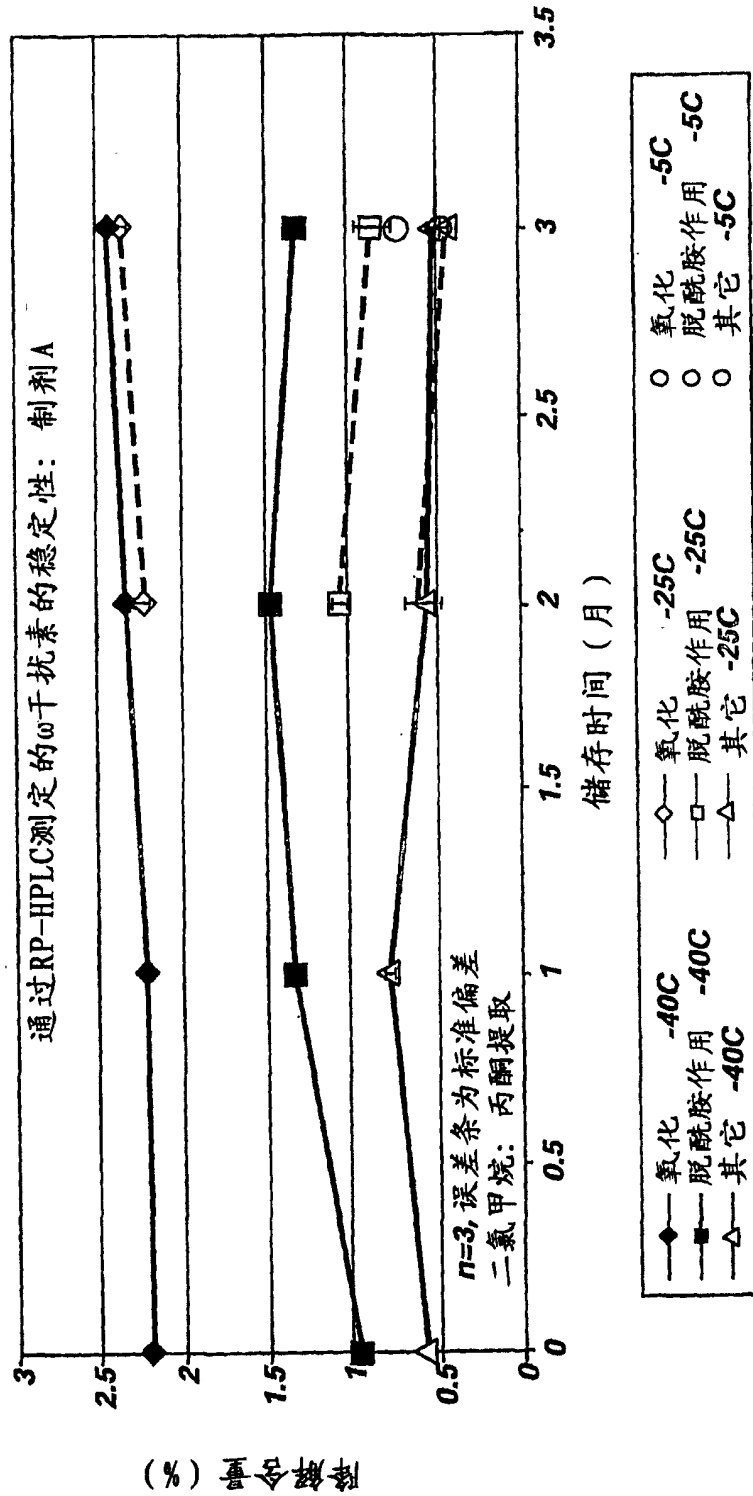


图2

通过RP-HPLC测定制剂B的稳定性  
 在40°C下3个月后氧化增加约0.25%  
 在40°C下3个月后脱酰胺作用低于1.3%

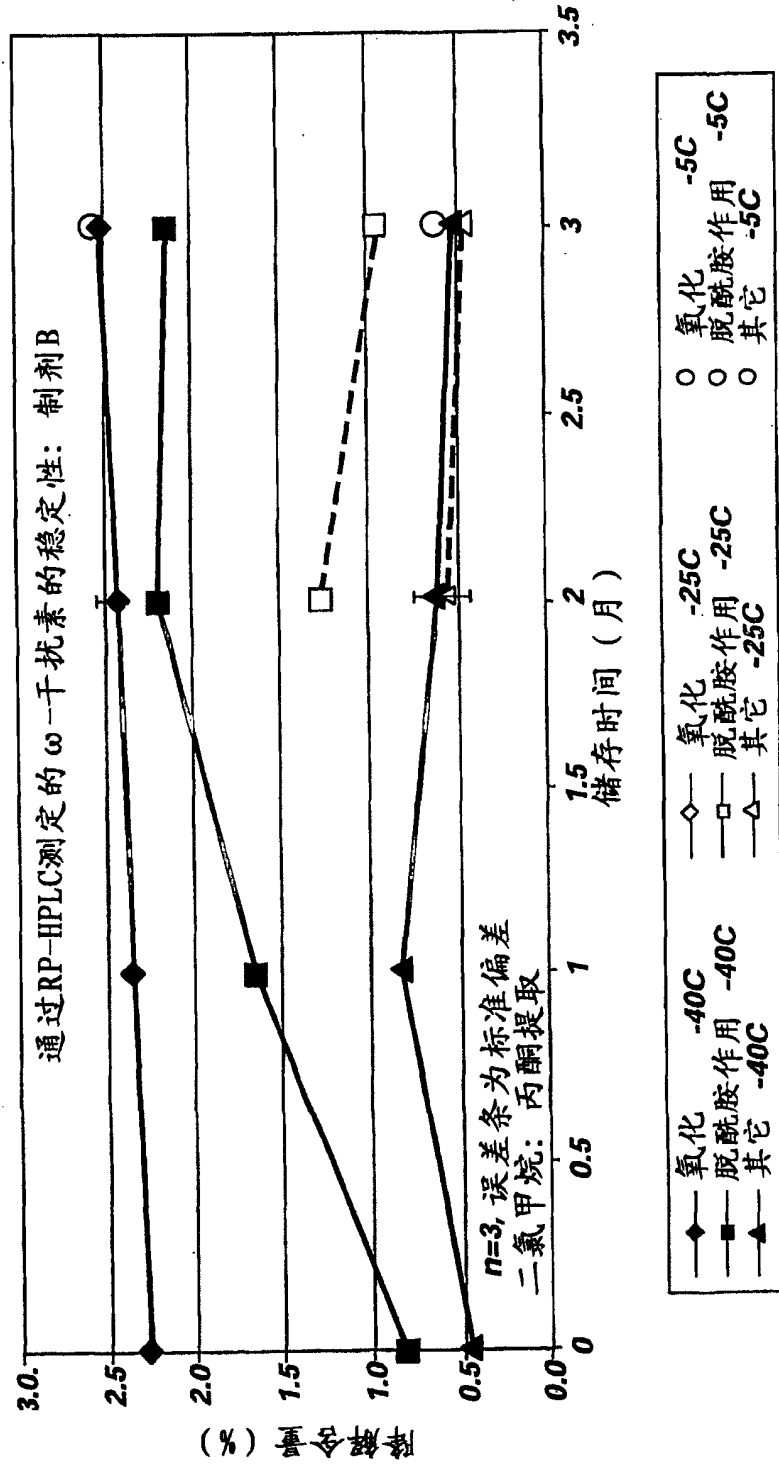


图3



通过SBC测定 ω-IFN 单体稳定性  
3个月稳定后，没有检测到明显的聚集量

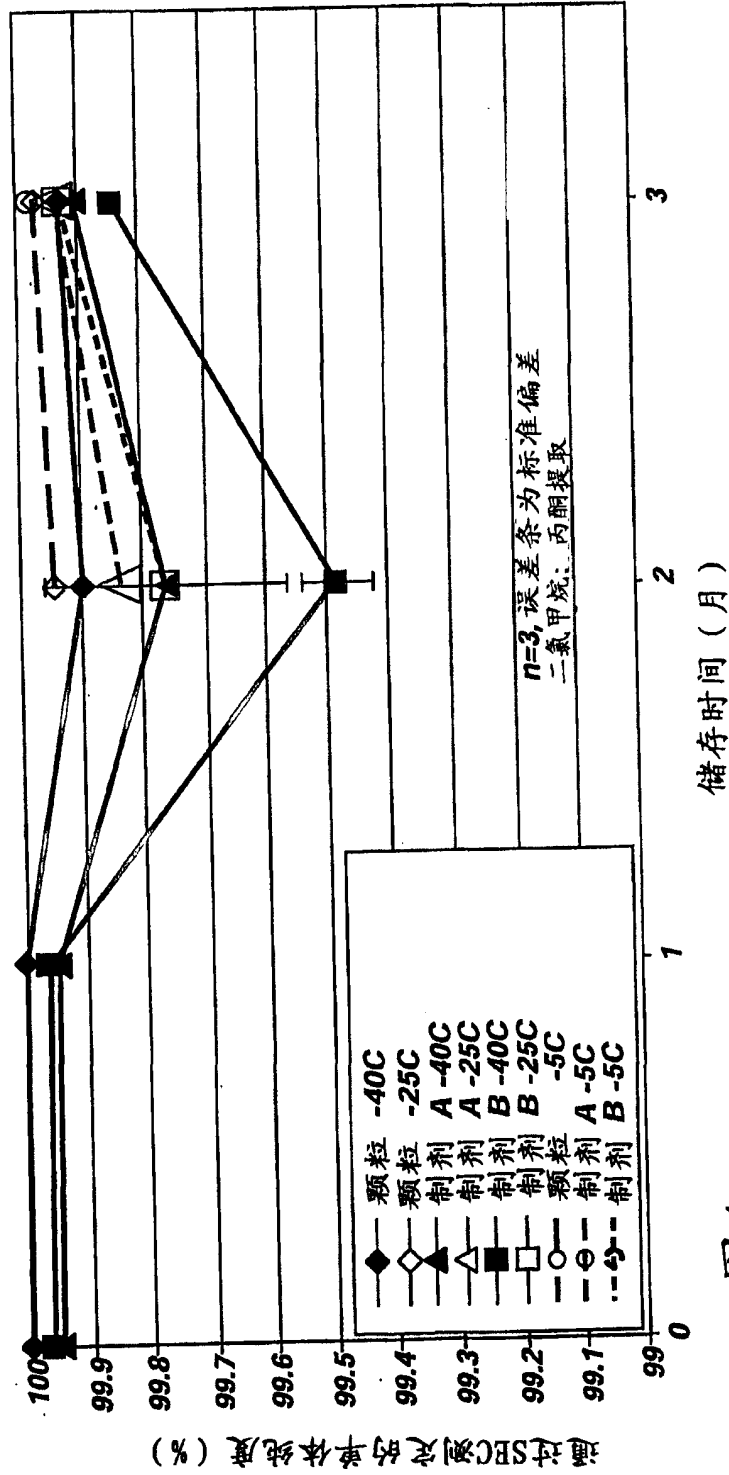


图 4