



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105163719 B

(45)授权公告日 2019.03.08

(21)申请号 201480013581.0

(22)申请日 2014.03.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105163719 A

(43)申请公布日 2015.12.16

(30)优先权数据
61/776,336 2013.03.11 US (续)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.09.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/023397 2014.03.11

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/164754 EN 2014.10.09

(73)专利权人 度瑞公司
地址 美国加利福尼亚州
专利权人 乔吉尼克斯有限公司

(72)发明人 J·C·赖特 W·塔姆拉兹
J·J·伦纳德 J·W·吉布森 (续)

(74)专利代理机构 北京龙双利达知识产权代理有限公司 11329
代理人 肖鹏 王君

(51)Int.Cl.

A61K 9/06(2006.01) (续)

(56)对比文件

US 2008287464 A1,2008.11.20,
US 2008051700 A1,2008.02.28,
CN 1299290 A,2001.06.13,
WO 2012074883 A1,2012.06.07,
US 2004101557 A1,2004.05.27,

Yaxin Lu et al..In vivo evaluation of risperidone-SAIB in situ system as a sustained release delivery system in rats.《European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics》.2007,第68卷第422-429页.

Xia Lin et al..A novel risperidone-loaded SAIB-PLGA mixture matrix depot with a reduced burst release: effects of solvents and PLGA on drug release behaviors in vitro/in vivo.《J Mater Sci: Mater Med》.2011,第23卷第443-455页. (续)

审查员 李双双

权利要求书2页 说明书79页 附图28页

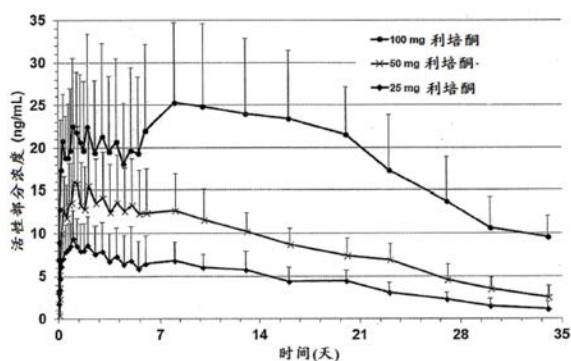
(54)发明名称

包含高粘度液体载体的可注射控制释放组合物

(57)摘要

公开一种用于可注射药物的控制释放的载体制剂。所述制剂包含药物活性剂、如乙酸异丁酸蔗糖酯的高粘度液体载体物质(HVLCM)、如聚(乳酸)(乙醇酸)的乳酸类聚合物和在25℃下在1个大气压下维持所述组合物呈单相的有机溶剂。药物在施用后释放以使小于10%(例如2-8%)的药物在前5小时内释放;10%至80%的药物在施用之后5小时至7天的时期期间释放;并且10%至40%的药物历经自初始施用开始7天至28天的时

期逐渐释放。药物可为通过注射递送的抗精神分裂剂。



[转续页]

[接上页]

(30)优先权数据

61/798,874 2013.03.15 US

61/824,827 2013.05.17 US

(72)发明人 K·E·布拉纳姆 S·肖贝克

B·博依德 C·M·鲁比诺

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

(56)对比文件

Xia Lin et al..A novel risperidone-loaded SAIB-PLGA mixture matrix depot with a reduced burst release: effects of solvents and PLGA on drug release behaviors in vitro/in vivo.《J Mater Sci: Mater Med》.2011,第23卷第443-455页.

1. 一种组合物,其包含:
药物活性剂;
以所述组合物的总重量计,25wt%至80wt%的乙酸异丁酸蔗糖酯;
以所述组合物的总重量计,1wt%至50wt%的包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物;以及
有机溶剂。
2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述乳酸类聚合物具有的重均分子量在1000道尔顿至30,000道尔顿的范围内。
3. 如权利要求1和2中任一项所述的组合物,其中所述药物活性剂包含至少一个选自肽、蛋白质和小分子的成员。
4. 如权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中所述药物活性剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。
5. 如权利要求1至4中任一项所述的组合物,其中所述药物活性剂包含具有的中值粒子尺寸在0.5微米至10微米的范围内的粒子。
6. 如权利要求5所述的组合物,其中所述中值粒子尺寸是通过激光衍射测量的。
7. 如权利要求1至6中任一项所述的组合物,其中所述溶剂包含至少一个选自N-甲基-吡咯烷酮、二甲亚砜和碳酸亚丙酯的成员。
8. 如权利要求1至7中任一项所述的组合物,其中所述组合物在25℃下在剪切速率100s⁻¹下具有小于3000cP的粘度。
9. 如权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述组合物已用足量 γ 辐射来照射以使所述组合物灭菌。
10. 如权利要求1至9中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含:
以所述组合物的总重量计,5wt%至20wt%的包含是利培酮或其药学上可接受的盐的所述药物活性剂的粒子,所述粒子具有的中值粒子尺寸在0.5微米至7微米的范围内;
以所述组合物的总重量计,30wt%至60wt%的乙酸异丁酸蔗糖酯;
以所述组合物的总重量计,5wt%至30wt%的是包含所述烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)的所述乳酸类聚合物,所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的乳酸与乙醇酸摩尔比在95:5至60:40的范围内,所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的重均分子量在4000道尔顿至15,000道尔顿的范围内;以及
以所述组合物的总重量计,10wt%至40wt%的是至少一个选自N-甲基-吡咯烷酮、碳酸亚丙酯和二甲亚砜的成员的所述有机溶剂。
11. 如权利要求1至10中任一项所述的组合物,其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时:
在注射之后8小时内,所述药物活性剂的总量的小于10%释放至受试者的循环中,
在注射之后6天内,所述药物活性剂的所述总量的10%至80%释放至所述受试者的循环中,并且
在注射之后28天内,所述药物活性剂的所述总量的20%至100%释放至所述受试者的循环中。
12. 如权利要求1至11中任一项所述的组合物,其中中值PK分布是通过3个吸收期来描

述：

第一吸收期发生在施用之后即刻，其中一级速率常数在 0.1hr^{-1} 至 0.4hr^{-1} 的范围内；

第二吸收期发生在施用之后在2.5小时至8.5小时的范围内的延时之后，其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} 的范围内；并且

第三吸收期发生在施用之后在5天至10天的范围内的延时之后，其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} 的范围内。

13. 如权利要求1至12中任一项所定义，并且含有是抗精神分裂症剂的药物活性剂的组合物，其用于治疗精神分裂症和双极性病症中的至少一个的方法中。

14. 如权利要求13所述的供使用的组合物，其中所述抗精神分裂症剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求1至12中任一项所定义的组合物的用途，其用于制造用于治疗精神分裂症和双极性病症中的至少一个的药剂，其中所述组合物含有是抗精神分裂症剂的药物活性剂。

16. 根据权利要求15所述的用途，其中所述抗精神分裂症剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。

17. 如权利要求1至12中任一项所定义的组合物的用途，其用于制造用于治疗精神分裂症和双极性病症中的至少一个的药剂，其中所述组合物含有是抗精神分裂症剂的药物活性剂，

其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时，所述组合物提供通过3个吸收期描述的中值PK分布：

第一吸收期发生在施用之后即刻，其中一级速率常数在 0.1hr^{-1} 至 0.4hr^{-1} 的范围内；

第二吸收期发生在施用之后在2.5小时至8.5小时的范围内的延时之后，其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} 的范围内；并且

第三吸收期发生在施用之后在5天至10天的范围内的延时之后，其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} 的范围内。

18. 根据权利要求17所述的用途，其中所述抗精神分裂症剂包含利培酮或其药学上可接受的盐，

其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时，所述组合物提供通过3个吸收期描述的中值PK分布：

第一吸收期发生在施用之后即刻，其中一级速率常数在 0.2hr^{-1} 至 0.3hr^{-1} 的范围内；

第二吸收期发生在施用之后在4.5小时至6.5小时的范围内的延时之后，其中一级速率常数在 0.001hr^{-1} 至 0.003hr^{-1} 的范围内；并且

第三吸收期发生在施用之后在6天至9天的范围内的延时之后，其中一级速率常数在 0.001hr^{-1} 至 0.003hr^{-1} 的范围内。

包含高粘度液体载体的可注射控制释放组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求2013年3月11日提交的美国临时申请号61/776,336;2013年3月15日提交的美国临时申请号61/798,874;和2013年5月17日提交的美国临时申请号61/824,827的优先权;所述美国临时申请的公开内容以引用的方式明确整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 提供药物活性剂的控制递送的组合物会提供若干优势。举例来说,控制递送可降低或消除对重复给药的需要。此外,用于药物递送的生物可降解基质是适用的,因为它们消除用以移除药物耗尽装置的需要。

[0005] 与口服药物的不顺应性是普遍的,例如在治疗精神分裂症和/或双极性病症时。举例来说,对精神病的治疗极其困难。一般来说,不能依赖于患者来提出给药或遵循给药说明书。也已确定复发风险可大致上随患者不顺应性而增加。因此,复杂性较小的给药和频度较小的给药是有利的。例如抗精神病药物的长效药物在例如被施用来治疗慢性精神分裂症和/或双极性病症时具有超过短效口服片剂或IM药剂的若干优势,例如保证顺应性,从而导致较少复发和再住院。相反,一些当前长效产品(例如Risperdal Consta® 长效注射液)要求在起始IM给药时以及在归因于剂量施用时间与药物起始释放之间的3周迟滞期的剂量遗漏的情况下均例如补充以口服利培酮(risperidone)。

[0006] 所有当前核准或开发阶段的长效抗精神病药物注射液都是肌肉内施用,此伴有以下缺点:注射部位疼痛,以及对于这个类别的药物,无意血管接触,从而导致毒性水平的药物的全身性暴露的更重大潜在安全性问题。这个问题最近在开发Zyprexa® (奥氮平(olanzapine)) 长效注射液期间显现,其中已在注射后观察到过度镇静乃至发生昏迷。相反,具有用于皮下(SC)施用的潜力的剂型使这个潜在安全性问题缓和。

[0007] 如上所指示,肌肉内给药一般来说是疼痛的,并且需要极大的针。举例来说,棕榈酸帕潘立酮(paliperidone palmitate) (商品名Invega Sustenna) 需要1" 长的针用于<90kg的患者,以及1.5" 长的针用于超过90kg的患者。这可导致苦恼,尤其在精神病患者中,并且可导致难以给药以及缺乏顺应性。因此,皮下给药是优选的。

[0008] 一些长效疗法在起始疗法时需要一定负荷剂量来达成良好释放分布。负荷剂量是在治疗方案中早期给与的额外剂量以在持续释放制剂达成稳态之前补偿对血浆水平的不足控制。负荷剂量可口服或通过注射来递送。负荷剂量是不合需要的,尤其在精神病患者中,因为它们可导致额外焦虑、激动或缺乏与疗法的顺应性。需要负荷剂量的疗法的一实例是棕榈酸帕潘立酮(商品名Invega Sustenna)。对于棕榈酸帕潘立酮,在初始注射之后一周,常给与患者另一次注射,随后转换成一个月一次给药。

[0009] 然而,仍然需要在低毒性下提供药物活性剂的可重现控制递送的组合物和方法。因此,也仍然需要制备在低毒性下提供药物活性剂的可重现控制递送的这些组合物的方法。

[0010] 发明概述

[0011] 以下提供本公开的某些非限制性方面：

[0012] 1. 一种组合物，其包含：

[0013] 以所述组合物的总重量计，25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质 (HVLCM)；

[0014] 是包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)的乳酸类聚合物，所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的乳酸与乙醇酸摩尔比大于65:35；以及

[0015] 有机溶剂。

[0016] 2. 如方面1所述的组合物，其中所述乳酸类聚合物的重均分子量在1000道尔顿(Dalton)至30,000道尔顿的范围内。

[0017] 3. 如方面1和2中任一个所述的组合物，其中所述乳酸类聚合物的重均分子量在4000道尔顿至15,000道尔顿的范围内。

[0018] 4. 如方面1至3中任一个所述的组合物，其中所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有至少70:30的乳酸与乙醇酸摩尔比。

[0019] 5. 一种组合物，其包含：

[0020] 以所述组合物的总重量计，25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质 (HVLCM)；

[0021] 包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物，其中所述乳酸类聚合物具有的重均分子量在5000道尔顿至30,000道尔顿、6000道尔顿至30,000道尔顿、或7000道尔顿至30,000道尔顿的范围内；以及

[0022] 有机溶剂。

[0023] 6. 如方面5所述的组合物，其中所述乳酸类聚合物具有的重均分子量在5000道尔顿至15,000道尔顿、6000道尔顿至15,000道尔顿、或7000道尔顿至15,000道尔顿的范围内。

[0024] 7. 如方面1至6中任一个所述的组合物，其中所述组合物还包含药物活性剂。

[0025] 8. 一种组合物，其包含：

[0026] 药物活性剂；

[0027] 以所述组合物的总重量计，25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质 (HVLCM)；

[0028] 包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物；以及

[0029] 有机溶剂。

[0030] 9. 一种组合物，其包含：

[0031] 包含药物活性剂的粒子，所述粒子具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.5微米至10微米或0.2微米至10微米的范围内；

[0032] 以所述组合物的总重量计，25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质 (HVLCM)；

[0033] 乳酸类聚合物；以及

[0034] 有机溶剂。

[0035] 10. 一种经 γ 照射的组合物，其包含：

[0036] 药物活性剂；并且

[0037] 其中所述经 γ 照射的组合物还包含：

[0038] 以所述组合物的总重量计,25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质 (HVLCM);

[0039] 乳酸类聚合物;以及

[0040] 有机溶剂。

[0041] 11.如方面8至10中任一个所述的组合物,其中所述乳酸类聚合物具有的重均分子量在1000道尔顿至30,000道尔顿的范围内。

[0042] 12.如方面8至11中任一个所述的组合物,其中所述乳酸类聚合物具有的重均分子量在4000道尔顿至15,000道尔顿的范围内。

[0043] 13.如方面7至12中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂在25℃下在所述组合物中的溶解度小于约10mg/ml。

[0044] 14.如方面7至13中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含至少一个选自肽、蛋白质、抗体、碳水化合物、小分子、核酸和核苷的成员。

[0045] 15.如方面7至14中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含抗精神病药、艾塞那肽(exenatide)或GLP-1。

[0046] 16.如方面7至15中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含非典型抗精神病药。

[0047] 17.如方面7至16中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含至少一个选自以下的成员:氯丙嗪(chlorpromazine)、氟非那嗪(fluphenazine)、甲矾达嗪(mesoridazine)、奋乃静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、普马嗪(promazine)、甲硫哒嗪(thioridazine)、磺达嗪(sulforidazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、莫林酮(molindone)、阿扎哌隆(azaperone)、苯哌利多(benperidol)、达哌啶醇(droperidol)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌噻吨(flupentixol)、氯丙硫蒽(chlorprothixene)、氨矾噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氟司必林(fluspirilene)、五氟利多(penfluridol)、匹莫齐特(pimozide)、克塞平(loxapine)、美哌隆(melperone)、舍吩哌(sertindole)、齐拉西酮(ziprasidone)、舒必利(sulpiride)、瑞莫必利(remoxipride)、氨磺必利(amisulpride)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、利培酮、帕潘立酮、苯噻庚乙胺(zotepine)、氨磺必利、阿塞那平(asenapine)、伊潘立酮(iloperidone)、鲁拉西酮(lurasidone)、大麻二醇(cannabidiol)、丁苯那嗪(tetraenazine)和L-茶氨酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的酯。

[0048] 18.如方面7至17中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含利培酮或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的酯。

[0049] 19.一种组合物,其包含:

[0050] 是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;

[0051] 在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质 (HVLCM);包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物;以及有机溶剂,所述组合物以当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时足以持续至少7天的时期维持所述利培酮或其药学上可接受的盐的治疗有效血浆浓度的比率包含以上各物。

[0052] 20.如方面19所述的组合物,其中所述时期是至少14天。

- [0053] 21. 如方面19所述的组合物,其中所述时期是至少21天。
- [0054] 22. 如方面19所述的组合物,其中所述时期是至少28天。
- [0055] 23. 一种组合物,其包含:
- [0056] 是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;
- [0057] 在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质 (HVLCM); 包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物; 以及有机溶剂, 所述组合物以使得当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时自所述组合物释放的药物活性剂的量提供的AUC (0至1天) 小于AUC (0至28天) 的10%, 如小于5%的比率包含以上各物。
- [0058] 24. 如方面19至23中任一个所述的组合物,其中所述乳酸类聚合物具有的重均分子量在1000道尔顿至30,000道尔顿的范围内。
- [0059] 25. 如方面19至24中任一个所述的组合物,其中所述乳酸类聚合物具有的重均分子量在4000道尔顿至15,000道尔顿的范围内。
- [0060] 26. 如方面7至25中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.1微米至100微米的范围内的粒子。
- [0061] 27. 如方面7至26中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.5微米至10微米的范围内的粒子。
- [0062] 28. 如方面7至27中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.5微米至7微米的范围内的粒子。
- [0063] 29. 如方面7至28中任一个所述的组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述药物活性剂是以在1wt%至50wt%的范围内的量存在。
- [0064] 30. 如方面1至29中任一个所述的组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述HVLCM是以在30wt%至60wt%的范围内的量存在。
- [0065] 31. 如方面1至30中任一个所述的组合物,其中所述HVLCM包含至少一个选自以下的成员: 乙酸异丁酸蔗糖酯、硬脂酸酯(丙二醇硬脂酸酯、硬脂酸甘油酯、硬脂酸二乙氨基乙酯、二醇硬脂酸酯)、硬脂酸酰胺、长链脂肪酸酰胺、N,N'-亚乙基二硬脂酰胺、硬脂酰胺单乙醇胺(MEA)、硬脂酰胺二乙醇胺(DEA)、亚乙基双硬脂酰胺、氧化椰油胺、长链脂肪醇、十六醇、硬脂醇、长链酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、芥酸二十二酯、磷酸甘油酯和二硬脂酸乙酰化蔗糖酯。
- [0066] 32. 如方面1至31中任一个所述的组合物,其中所述HVLCM包含乙酸异丁酸蔗糖酯。
- [0067] 33. 如方面1至32中任一个所述的组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述乳酸类聚合物是以在1wt%至50wt%的范围内的量存在。
- [0068] 34. 如方面1至33中任一个所述的组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述乳酸类聚合物是以在5wt%至30wt%的范围内的量存在。
- [0069] 35. 如方面1至34中任一个所述的组合物,其中所述溶剂包含亲水性溶剂。
- [0070] 36. 如方面1至35中任一个所述的组合物,其中所述溶剂具有大于20%的溶解能力。
- [0071] 37. 如方面1至36中任一个所述的组合物,其中所述溶剂包含至少一个选自以下的成员: N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、碳酸亚丙酯(PC)、苯甲醇(BA)、苯甲酸苯甲

酯(BB)、二甲基乙酰胺、辛酸/癸酸甘油三酯、12-羟基硬脂酸的聚氧化乙烯酯、乙醇、乳酸乙酯、四氢呋喃聚乙二醇醚、丙二醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基乙基酮、三乙酸甘油酯、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砷、油酸、生育酚、亚麻油酸、油酸、蓖麻油酸、吡咯烷酮、邻苯二甲酸二乙酯、亚异丙基甘油和1-十二基氮杂环庚-2-酮。

[0072] 38. 如方面1至37中任一个所述的组合物,其中所述溶剂包含至少一个选自以下的成员:N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砷(DMSO)、碳酸亚丙酯(PC)、苯甲酸苯甲酯(BB)、二甲基乙酰胺、辛酸/癸酸甘油三酯、12-羟基硬脂酸的聚氧化乙烯酯、乙醇、乳酸乙酯、四氢呋喃聚乙二醇醚、丙二醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基乙基酮、三乙酸甘油酯、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砷、油酸、生育酚、亚麻油酸、油酸、蓖麻油酸、吡咯烷酮、邻苯二甲酸二乙酯、亚异丙基甘油和1-十二基氮杂环庚-2-酮。

[0073] 39. 如方面1至38中任一个所述的组合物,其中所述溶剂包含N-甲基-吡咯烷酮。

[0074] 40. 如方面1至39中任一个所述的组合物,其中所述溶剂包含DMSO。

[0075] 41. 如方面1至40中任一个所述的组合物,其中所述溶剂包含碳酸亚丙酯。

[0076] 42. 如方面1至41中任一个所述的组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述溶剂是在10wt%至60wt%的范围内的量存在。

[0077] 43. 如方面1至42中任一个所述的组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述溶剂是在10wt%至40wt%的范围内的量存在。

[0078] 44. 如方面4至43中任一个所述的组合物,其中所述乳酸类聚合物包含均聚物。

[0079] 45. 如方面4至44中任一个所述的组合物,其中所述乳酸类聚合物包含共聚物。

[0080] 46. 如方面4至45中任一个所述的组合物,其中所述乳酸类聚合物包含聚(乳酸)(乙醇酸)。

[0081] 47. 如方面46所述的组合物,其中所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的乳酸与乙醇酸摩尔比在100:0至40:60的范围内。

[0082] 48. 如方面46所述的组合物,其中所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的乳酸与乙醇酸摩尔比在95:5至60:40的范围内。

[0083] 49. 一种组合物,其包含:

[0084] 以所述组合物的总重量计,5wt%至20wt%的包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂的粒子,所述粒子具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.5微米至7微米的范围内;

[0085] 以所述组合物的总重量计,30wt%至60wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM),其中所述HVLCM是乙酸异丁酸蔗糖酯;

[0086] 以所述组合物的总重量计,5wt%至30wt%的是包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)的乳酸类聚合物,所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的乳酸与乙醇酸摩尔比在95:5至60:40的范围内,所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的重均分子量在4000道尔顿至15,000道尔顿的范围内;以及

[0087] 以所述组合物的总重量计,10wt%至50wt%或10wt%至40wt%的溶剂,其是至少一个选自N-甲基-吡咯烷酮、碳酸亚丙酯和二甲亚砷的成员。

[0088] 50. 如方面1至49中任一个所述的组合物,其是经 γ 照射的组合物。

[0089] 51. 如方面50所述的组合物, 其中在37℃下储存150天之后, 所述经 γ 照射的组合物所述乳酸类聚合物的所述重均分子量是在37℃下储存150天之前不经 γ 照射的另外相同组合物的所述乳酸类聚合物的所述重均分子量的至少90%。

[0090] 52. 如方面50所述的组合物, 其中在37℃下储存150天之后, 所述组合物的所述乳酸类聚合物的所述重均分子量是在 γ 辐射之前即刻所述乳酸类聚合物的所述重均分子量的至少50%。

[0091] 53. 如方面1至52中任一个所述的组合物, 其中所述HVLCM与所述乳酸类聚合物与所述溶剂的重量比在1:0.25—0.5:0.4—0.8的范围内。

[0092] 54. 如方面1至53中任一个所述的组合物, 其中当在25℃下储存7天时, 所述HVLCM、所述乳酸类聚合物和所述溶剂是单相的。

[0093] 55. 如方面1至54中任一个所述的组合物, 其中当在25℃下储存1个月时, 所述HVLCM、所述乳酸类聚合物和所述溶剂是单相的。

[0094] 56. 如方面1至55中任一个所述的组合物, 其中所述组合物在25℃下在剪切速率 50s^{-1} 下具有小于5000cP的粘度。

[0095] 57. 如方面1至56中任一个所述的组合物, 其中所述组合物在25℃下在剪切速率 100s^{-1} 下具有小于3000cP的粘度。

[0096] 58. 如方面1至57中任一个所述的组合物, 其中所述组合物在25℃下在剪切速率 150s^{-1} 下具有的粘度在50cP至2000cP的范围内。

[0097] 59. 如方面1至58中任一个所述的组合物, 其中所述组合物在25℃下在剪切速率 200s^{-1} 下具有的粘度在500cP至1500cP的范围内。

[0098] 60. 如方面1至59中任一个所述的组合物, 其中所述组合物还包含至少一个选自粘度增强剂、抗氧化剂、防腐剂和粒子稳定剂的成员。

[0099] 61. 如方面1至60中任一个所述的组合物, 其中所述组合物还包含至少一个选自蓖麻油酸和聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物的成员。

[0100] 62. 如方面1至61中任一个所述的组合物, 其中所述组合物包含药物活性剂, 并且其中当在5℃下将2mL所述组合物放置在直立2mL小瓶中10个月时, 顶部浓度与底部浓度之间的差异除以初始浓度小于35%,

[0101] 其中所述顶部浓度是在所述10个月储存之后在所述直立2mL小瓶内顶部10%的所述组合物的药物活性剂的浓度,

[0102] 其中所述底部浓度是在所述10个月储存之后在所述直立2mL小瓶内底部10%的所述组合物的药物活性剂的浓度, 并且

[0103] 其中所述初始浓度是在所述10个月储存之前所述组合物的药物活性剂的浓度。

[0104] 63. 如方面62所述的组合物, 其中顶部浓度与底部浓度之间的所述差异除以初始浓度小于15%。

[0105] 64. 如方面62所述的组合物, 其中顶部浓度与底部浓度之间的所述差异除以初始浓度小于10%。

[0106] 65. 如方面1至64中任一个所述的组合物, 其中所述组合物包含药物活性剂, 并且其中当以单次剂量形式皮下施用所述组合物时, 在向人患者施用4周时自所述组合物释放的药物活性剂的中值量在当施用所述组合物中的所述药物活性剂的总量的20%至100%

或20%至75%的范围内。

[0107] 66. 如方面1至65中任一个所述的组合物, 其中所述组合物包含药物活性剂, 并且其中当在37℃下将所述组合物放置在磷酸盐缓冲盐水中时, 在于所述磷酸盐缓冲盐水中放置4周时自所述组合物释放的药物活性剂的量在所述组合物中的所述药物活性剂的总量的20%至100%的范围内。

[0108] 67. 如方面1至66中任一个所述的组合物, 其中所述组合物包含药物活性剂, 并且其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时, 自所述组合物释放的药物活性剂的中值量提供的AUC (0至1天) 小于AUC (0至28天) 的20%。

[0109] 68. 如方面67所述的组合物, 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时, 自所述组合物释放的药物活性剂的中值量提供的AUC (0至1天) 小于AUC (0至28天) 的10%。

[0110] 69. 如方面1至68中任一个所述的组合物, 其中所述组合物包含药物活性剂, 并且其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时, 自所述组合物释放的药物活性剂的中值量提供的AUC (0至1天) 小于AUC_{inf}的10%。

[0111] 70. 如方面1至69中任一个所述的组合物, 其中所述组合物包含药物活性剂, 并且其中当在37℃下将所述组合物放置在磷酸盐缓冲盐水中时, 在于所述磷酸盐缓冲盐水中放置之后24小时自所述组合物释放的药物活性剂的量小于在28天时释放的量的10%。

[0112] 71. 如方面70所述的组合物, 其中在37℃下于所述磷酸盐缓冲盐水中放置之后28天释放的药物活性剂的所述量大于所述组合物中的药物活性剂的总量的30%或大于50%。

[0113] 72. 如方面1至71中任一个所述的组合物, 其中所述乳酸类聚合物包含由8至24个碳组成的烷氧基末端基团。

[0114] 73. 如方面72所述的组合物, 其中所述烷氧基末端基团由12个碳组成。

[0115] 74. 如方面9和10中任一个所述的组合物, 其中所述乳酸类聚合物是用选自脂肪醇和二醇的成员引发。

[0116] 75. 如方面9和10中任一个所述的组合物, 其中所述乳酸类聚合物是用1,6-己二醇引发。

[0117] 76. 如方面9和10中任一个所述的组合物, 其中所述乳酸类聚合物是用十二醇引发。

[0118] 77. 一种组合物, 其包含:

[0119] 是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;

[0120] 当向有需要的患者施用所述组合物时用于延伸所述药物活性剂的释放分布的试剂(means)。

[0121] 78. 一种组合物, 其包含:

[0122] 是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;

[0123] 用于降低所述药物活性剂在所述组合物内的沉降的试剂。

[0124] 79. 一种单位剂型, 其包含如方面1至78中任一个所述的组合物, 其中所述组合物包含药物活性剂, 并且其中所述单位剂型包含10mg至500mg的所述药物活性剂。

[0125] 80. 如方面79所述的单位剂型, 其中所述组合物含在小瓶内。

[0126] 81. 如方面79所述的单位剂型, 其中所述组合物含在针筒内。

- [0127] 82. 如方面79所述的单位剂型,其中所述组合物含在无针注射器内。
- [0128] 83. 一种贮器,其含有如方面1至78中任一个所述的组合物,其中所述组合物包含药物活性剂。
- [0129] 84. 一种无针注射器,其包括如方面1至78中任一个所述的组合物,其中所述组合物包含药物活性剂。
- [0130] 85. 如方面84所述的无针注射器,其中所述无针注射器还包括药物胶囊。
- [0131] 86. 如方面85所述的无针注射器,其中所述药物胶囊是透明的。
- [0132] 87. 如方面85和86中任一个所述的无针注射器,其中所述药物胶囊是由活塞在一端封闭。
- [0133] 88. 如方面87所述的无针注射器,其中所述活塞包括聚合物。
- [0134] 89. 如方面87所述的无针注射器,其中所述活塞包括聚四氟乙烯。
- [0135] 90. 如方面85和87至89中任一个所述的无针注射器,其中所述药物胶囊是至少部分透明的。
- [0136] 91. 如方面85至90中任一个所述的无针注射器,其中所述药物胶囊包括玻璃。
- [0137] 92. 如方面85至88中任一个所述的无针注射器,其中所述药物胶囊包括透明聚合物。
- [0138] 93. 如方面88至92中任一个所述的无针注射器,其中所述药物胶囊的所述透明部分在经 γ 照射时不变色。
- [0139] 94. 如方面91所述的无针注射器,其中所述玻璃包括硼硅酸盐玻璃。
- [0140] 95. 如方面91所述的无针注射器,其中所述玻璃已经受离子交换强化。
- [0141] 96. 如方面85至95中任一个所述的无针注射器,其中所述药物胶囊被预填充。
- [0142] 97. 如方面84至96中任一个所述的无针注射器,其中所述无针注射器是单次使用以及一次性的。
- [0143] 98. 如方面84至97中任一个所述的无针注射器,其中所述药物胶囊包括至少一个注射孔。
- [0144] 99. 如方面98所述的无针注射器,其中在储存期间,所述至少一个注射孔由密封元件封闭。
- [0145] 100. 如方面99所述的无针注射器,其中所述密封元件由密封承载件刚性固持于所述注射孔。
- [0146] 101. 如方面100所述的无针注射器,其中所述密封承载件必须在使用之前移除。
- [0147] 102. 如方面101所述的无针注射器,其中所述密封承载件是由至少一个选自以下的元件连接于所述药物胶囊:
- [0148] 易断连接件,
- [0149] 螺纹连接件,
- [0150] 卡口连接件,以及
- [0151] 鲁尔(luer)连接件。
- [0152] 103. 如方面84至102中任一个所述的无针注射器,其还包括触发机构。
- [0153] 104. 如方面103所述的无针注射器,其中所述触发机构是通过对着靶标注射表面按压所述至少一个注射孔来启动。

[0154] 105.如方面84至104中任一个所述的无针注射器,其还包括确保装置不能过早触动的安全机构。

[0155] 106.如方面105所述的无针注射器,其中所述安全机构确保所述装置不能触动直至在移除密封承载件之后。

[0156] 107.如方面84至106中任一个所述的无针注射器,其还包括自带能量来源。

[0157] 108.如方面107所述的无针注射器,其中所述自带能量来源包括至少一个选自以下的成员:

[0158] 压缩机械弹簧,

[0159] 压缩气体,

[0160] 烟火装料,以及

[0161] 电池。

[0162] 109.如方面107和108中任一个所述的无针注射器,其还包括在启动所述触发机构后,在所述能量来源的推动下,横穿间隙并随后击打所述活塞,从而在所述组合物中产生压力尖峰的锤体。

[0163] 110.如方面109所述的无针注射器,其中选择所述能量来源的所述推动、所述锤体的质量、所述间隙的长度、所述活塞的机械性质以及所述孔的尺寸以使在使用时,超过90%的注射液皮下注射超过90%的所述组合物。

[0164] 111.一种降低相分离的方法,其包括组合:

[0165] 药物活性剂,

[0166] 在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);

[0167] 乳酸类聚合物;以及

[0168] 有机溶剂;

[0169] 由此提供如方面1至78中的任一个中所定义,并且含有药物活性剂的组合物。

[0170] 112.一种降低相分离的方法,其包括组合:

[0171] 药物活性剂与用于达成所述相分离降低的试剂。

[0172] 113.如方面112所述的方法,其中所述药物活性剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。

[0173] 114.如方面112和113中任一个所述的方法,其中所述药物活性剂包含具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.2微米或7微米或0.5微米至7微米的范围内的粒子。

[0174] 115.一种改进释放分布的可重现性的方法,其包括组合:

[0175] 药物活性剂,

[0176] 在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);

[0177] 乳酸类聚合物;以及

[0178] 有机溶剂;

[0179] 由此提供如方面1至78中的任一个中所定义,并且含有药物活性剂的组合物。

[0180] 116.一种施用药物活性剂的方法,其包括:

[0181] 向有需要的患者施用有效量的如方面1至78中的任一个中所定义,并且含有药物

活性剂的组合物。

[0182] 117. 如方面116所述的方法, 其中所述组合物包含0.1mg至500mg的所述药物活性剂。

[0183] 118. 如方面116和117中任一个所述的方法, 其中所述组合物是以在0.05mL至10mL的范围内的量施用。

[0184] 119. 如方面116至118中任一个所述的方法, 其中在施用之后28天, 所述药物活性剂及其任何代谢物在所述患者中的血浆水平是至少5ng/mL。

[0185] 120. 如方面116至119中任一个所述的方法, 其中所述药物活性剂的C_{max}在5ng/mL至300ng/mL的范围内。

[0186] 121. 如方面116至120中任一个所述的方法, 其中所述药物活性剂的C_{max}与C_{min}比率在2至40的范围内, 如施用之后历经28天所测量。

[0187] 122. 如方面116至121中任一个所述的方法, 其中所述药物活性剂的所述C_{max}与C_{min}比率在2至40的范围内, 如施用之后历经21天所测量。

[0188] 123. 如方面116至122中任一个所述的方法, 其中所述药物活性剂的所述C_{max}与C_{min}比率在2至40的范围内, 如施用之后历经14天所测量。

[0189] 124. 如方面116至123中任一个所述的方法, 其中在皮下施用24小时, 递送至血浆中的药物活性剂的量在施用的所述药物活性剂的总量的0.5%至15%的范围内。

[0190] 125. 如方面116至124中任一个所述的方法, 其中在皮下施用4周, 递送至血浆中的药物活性剂的量在施用的所述药物活性剂的总量的20%至100%或20%至75%的范围内。

[0191] 126. 如方面116至125中任一个所述的方法, 其中在皮下施用24小时, 递送至血浆中的药物活性剂的量除以在施用4周时递送的药物活性剂的量在0.05至0.15的范围内。

[0192] 127. 如方面116至126中任一个所述的方法, 其中所述施用包括皮下施用所述组合物。

[0193] 128. 如方面116至127中任一个所述的方法, 其中所述药物活性剂是抗精神分裂症剂, 并且所述方法是治疗精神分裂症和双极性病症中的至少一个的方法。

[0194] 129. 如方面128所述的方法, 其中所述抗精神分裂症剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。

[0195] 130. 一种方法, 其包括:

[0196] 在小于20°C下在水溶液中湿磨药物活性剂以形成研磨的药物活性剂;

[0197] 在小于5°C下维持所述研磨的药物活性剂; 以及

[0198] 冻干所述研磨的药物活性剂以形成具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸小于5微米的冻干药物活性剂。

[0199] 131. 如方面130所述的方法, 其中所述中值粒子尺寸小于3微米。

[0200] 132. 如方面130所述的方法, 其中所述中值粒子尺寸小于2微米。

[0201] 133. 一种混悬液, 其是通过以下方式产生:

[0202] 在小于20°C下在水溶液中湿磨药物活性剂以形成研磨的药物活性剂;

[0203] 在小于5°C下维持所述研磨的药物活性剂; 以及

[0204] 冻干所述研磨的药物活性剂以形成具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸小于5微米的冻干药物活性剂。

- [0205] 134. 如方面133所述的混悬液, 其中所述中值粒子尺寸小于3微米。
- [0206] 135. 如方面133所述的混悬液, 其中所述中值粒子尺寸小于2微米。
- [0207] 136. 一种单相组合物, 其包含:
- [0208] 以所述组合物的总重量计, 25wt%至80wt%的乙酸异丁酸蔗糖酯;
- [0209] 包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸), 其中所述烷氧基末端基团由12个碳组成, 所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有至少70:30的乳酸与乙醇酸摩尔比; 以及
- [0210] 在25℃和1大气压下维持所述组合物单相的有机溶剂。
- [0211] 137. 如方面1至78中的任一个中所定义, 并且含有药物活性剂的组合物, 其用作药剂。
- [0212] 138. 如方面1至78中的任一个中所定义, 并且含有是抗精神分裂症剂的药物活性剂的组合物, 其用于治疗精神分裂症和双极性病症中的至少一个的方法中。
- [0213] 139. 如方面138所述的供使用的组合物, 其中所述抗精神分裂症剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。
- [0214] 140. 如方面1至78中的任一个中所定义的组合物的用途, 其用于制造用于治疗精神分裂症和双极性病症中的至少一个的药剂, 其中所述组合物含有是抗精神分裂症剂的药物活性剂。
- [0215] 141. 如方面140所述的用途, 其中所述抗精神分裂症剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。
- [0216] 142. 一种使组合物灭菌的方法, 所述方法包括 γ 照射如方面1至78中的任一个中所定义的组合物。
- [0217] 143. 一种单相组合物, 其包含:
- [0218] 以所述组合物的总重量计, 25wt%至80wt%的乙酸异丁酸蔗糖酯;
- [0219] 包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸), 其中所述烷氧基末端基团由12个碳组成, 所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有至少70:30的乳酸与乙醇酸摩尔比; 以及
- [0220] 在25℃和1大气压下维持所述组合物单相的有机溶剂。
- [0221] 144. 如方面143所述的组合物, 其还包含药物活性剂。
- [0222] 145. 如方面144所述的组合物, 其中所述药物活性剂是抗精神分裂症剂。
- [0223] 146. 如方面145所述的组合物, 其中所述抗精神分裂症剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。
- [0224] 147. 一种治疗方法, 其包括:
- [0225] 通过注射向受试者施用包含以下的制剂:
- [0226] 以所述组合物的总重量计, 25wt%至80wt%的乙酸异丁酸蔗糖酯;
- [0227] 包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸), 其中所述烷氧基末端基团由12个碳组成, 所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有至少70:30的乳酸与乙醇酸摩尔比;
- [0228] 在25℃和1大气压下维持所述组合物单相的有机溶剂;
- [0229] 以及药物活性剂。
- [0230] 148. 如方面147所述的方法, 其中所述药物活性剂是抗精神分裂症剂。
- [0231] 149. 如方面148所述的方法, 其中所述抗精神分裂症剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。

- [0232] 150. 如方面147所述的方法, 其中:
- [0233] 所述制剂是以单次剂量形式向人患者皮下施用, 并且进一步其中:
- [0234] 在注射之后8小时内, 所述药物活性剂的总量的小于10%释放至所述受试者的循环中,
- [0235] 在注射之后6天内, 所述药物活性剂的所述总量的10%至80%释放至所述受试者的循环中, 并且
- [0236] 在注射之后28天内, 所述药物活性剂的所述总量的20%至100%释放至所述受试者的循环中。
- [0237] 151. 如方面150所述的方法, 其中所述药物活性剂是抗精神分裂症剂。
- [0238] 152. 如方面151所述的方法, 其中所述抗精神分裂症剂包含利培酮或其药学上可接受的盐。
- [0239] 153. 一种组合物, 其包含:
- [0240] 药物活性剂; 以及
- [0241] 载体媒介物,
- [0242] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时:
- [0243] 药物活性部分的中值AUC (0至5小时) 小于中值AUC (0至28天) 的10%,
- [0244] 药物活性部分的中值AUC (5小时至7天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内, 并且
- [0245] 药物活性部分的中值AUC (7天至28天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至90%或10%至80%的范围内。
- [0246] 154. 如方面153所述的组合物, 其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。
- [0247] 155. 一种组合物, 其包含:
- [0248] 药物活性剂; 以及
- [0249] 载体媒介物,
- [0250] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时:
- [0251] 药物活性剂的中值AUC (0至5小时) 小于中值AUC (0至28天) 的10%,
- [0252] 药物活性剂的中值AUC (5小时至7天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内, 并且
- [0253] 药物活性剂的中值AUC (7天至28天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内。
- [0254] 156. 一种组合物, 其包含:
- [0255] 药物活性剂; 以及
- [0256] 载体媒介物,
- [0257] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时:
- [0258] 药物活性部分的中值血浆浓度增加,
- [0259] 在药物活性部分的所述中值血浆浓度增加之后, 药物活性部分的所述中值血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性部分的所述中值血浆浓度持续至少4天的时期波动小于 $\pm 30\%$, 并且
- [0260] 在药物活性部分的所述中值血浆浓度保持稳定之后, 在降低之前, 药物活性部分

的所述中值血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约0%至约40%的范围内。

[0261] 157. 如方面156所述的组合物, 其中在降低之前, 药物活性部分的所述中值血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约5%至约35%的范围内。

[0262] 158. 如方面156和157中任一个所述的组合物, 其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0263] 159. 一种组合物, 其包含:

[0264] 药物活性剂; 以及

[0265] 载体媒介物,

[0266] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时:

[0267] 药物活性剂的中值血浆浓度增加,

[0268] 在药物活性剂的所述中值血浆浓度增加之后, 药物活性剂的所述中值血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性剂的所述中值血浆浓度持续至少4天的时期波动小于 $\pm 30\%$, 并且

[0269] 在药物活性剂的所述中值血浆浓度保持稳定之后, 在降低之前, 药物活性剂的所述中值血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约5%至约40%的范围内。

[0270] 160. 如方面159所述的组合物, 其中在降低之前, 药物活性剂的所述中值血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约5%至约35%的范围内。

[0271] 161. 如方面153至160中任一个所述的组合物, 其中中值PK分布是通过3个吸收期来描述:

[0272] 第一吸收期发生在施用之后即刻, 其中一级速率常数在 0.1hr^{-1} 至 0.4hr^{-1} 的范围内;

[0273] 第二吸收期发生在施用之后在2.5小时至8.5小时的范围内的延时之后, 其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} 的范围内; 并且

[0274] 第三吸收期发生在施用之后在5天至10天的范围内的延时之后, 其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} 的范围内。

[0275] 162. 如方面153至160中任一个所述的组合物, 其中中值PK分布是通过3个吸收期来描述:

[0276] 第一吸收期发生在施用之后即刻, 其中一级速率常数在 0.2hr^{-1} 至 0.3hr^{-1} 的范围内;

[0277] 第二吸收期发生在施用之后在4.5小时至6.5小时的范围内的延时之后, 其中一级速率常数在 0.001hr^{-1} 至 0.003hr^{-1} 的范围内; 并且

[0278] 第三吸收期发生在施用之后在6天至9天的范围内的延时之后, 其中一级速率常数在 0.001hr^{-1} 至 0.003hr^{-1} 的范围内。

[0279] 163. 一种组合物, 其包含:

[0280] 药物活性剂; 以及

[0281] 载体媒介物,

[0282] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时, 所述组合物提供: 每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的中值最大血浆浓度 (C_{max}) 在25ng/mL的约70%至约140%的范围内, 并且每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的中值AUC (0至28天) 在

14,200ng • hr/mL的约70%至约140%的范围内。

[0283] 164.如方面163所述的组合物,其中所述组合物提供:每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的中值最大血浆浓度(C_{max}) 在25ng/mL的约80%至约125%的范围内,并且每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的中值AUC (0至28天) 在14,200ng • hr/mL的约80%至约125%的范围内。

[0284] 165.如方面163和164中任一个所述的组合物,其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0285] 166.一种组合物,其包含:

[0286] 药物活性剂;以及

[0287] 载体媒介物,

[0288] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供:每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的中值最大血浆浓度(C_{max}) 在11ng/mL的约70%至约140%的范围内,并且每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的中值AUC (0至28天) 在3670ng • hr/mL的约70%至约140%的范围内。

[0289] 167.如方面166所述的组合物,其中所述组合物提供:每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的中值最大血浆浓度(C_{max}) 在11ng/mL的约80%至约125%的范围内,并且每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的中值AUC (0至28天) 在3670ng • hr/mL的约80%至约125%的范围内。

[0290] 168.一种组合物,其包含:

[0291] 药物活性剂;以及

[0292] 载体媒介物,

[0293] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时,所述组合物提供:每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的中值药物动力学分布在图30的100mg剂量分布的±20%内。

[0294] 169.一种组合物,其包含:

[0295] 药物活性剂;以及

[0296] 载体媒介物,

[0297] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供药物活性部分药物动力学分布,其包括:

[0298] 在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天的范围内的第一时期期间的中值第一峰值,

[0299] 在所述施用之后4天至在所述施用之后14天的范围内的第二时期期间的中值第二峰值,以及

[0300] 在所述中值第一峰值与所述中值第二峰值之间的中值谷底值,其中药物活性部分在所述谷底值时的中值血浆浓度在药物活性部分在所述中值第二峰值时的中值血浆浓度的40%至90%的范围内。

[0301] 170.如方面169所述的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,所述中值第一峰值在约15ng/mL至约25ng/mL的范围内。

[0302] 171.如方面169所述的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,所述中值第二峰

值在约20ng/mL至约30ng/mL的范围内。

[0303] 172.如方面169至171中任一个所述的组合物,其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0304] 173.一种组合物,其包含:

[0305] 药物活性剂;以及

[0306] 载体媒介物,

[0307] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供药物活性剂药物动力学分布,其包括:

[0308] 在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天的范围内的第一时期期间的中值第一峰值,

[0309] 在所述施用之后4天至在所述施用之后14天的范围内的第二时期期间的中值第二峰值,以及

[0310] 在所述中值第一峰值与所述中值第二峰值之间的中值谷底值,其中药物活性剂在所述谷底值时的中值血浆浓度在药物活性剂在所述中值第二峰值时的中值血浆浓度的30%至90%的范围内。

[0311] 174.如方面173所述的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,所述中值第一峰值在约8ng/mL至约14ng/mL的范围内。

[0312] 175.如方面173所述的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,所述第二中值峰值在约4ng/mL至约10ng/mL的范围内。

[0313] 176.一种组合物,其包含:

[0314] 药物活性剂;以及

[0315] 载体媒介物,

[0316] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供药物活性部分药物动力学分布,其包括3个时期:

[0317] 增加期,其中在施用之后24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的中值血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少5ng/mL,

[0318] 在施用之后24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的所述中值血浆浓度在约5ng/mL至约35ng/mL的范围内,以及

[0319] 在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性部分的所述中值血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0320] 177.如方面176所述的组合物,其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0321] 178.一种组合物,其包含:

[0322] 药物活性剂;以及

[0323] 载体媒介物,

[0324] 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供药物活性剂药物动力学分布,其包括3个时期:

[0325] 增加期,其中在施用之后约24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的中值血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少2ng/mL,

[0326] 在施用之后约24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的所述中值血浆浓度在约2ng/mL至15ng/mL的范围内,以及

[0327] 在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性剂的血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0328] 179.如方面153至178中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含小分子抗精神病药。

[0329] 180.如方面153至179中任一个所述的组合物,其中所述药物活性剂包含利培酮。

[0330] 181.如方面153至180中任一个所述的组合物,其中所述载体媒介物包含在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM)。

[0331] 182.如方面153至181中任一个所述的组合物,其中所述载体媒介物包含生物可降解聚合物。

[0332] 183.如方面153至182中任一个所述的组合物,其中所述载体媒介物包含乳酸类聚合物。

[0333] 184.如方面153至183中任一个所述的组合物,其中所述载体媒介物包含聚(乳酸)(乙醇酸)。

[0334] 185.如方面153至184中任一个所述的组合物,其中所述载体媒介物包含包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)。

[0335] 186.如方面153至185中任一个所述的组合物,其中所述载体媒介物包含包含十二烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)。

[0336] 187.如方面153至186中任一个所述的组合物,其中所述载体媒介物包含有机溶剂。

[0337] 188.一种方法,其包括:

[0338] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0339] 其中:

[0340] 药物活性部分的AUC (0至5小时) 小于AUC (0至28天) 的10%,

[0341] 药物活性部分的AUC (5小时至7天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内,并且

[0342] 药物活性部分的AUC (7天至28天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内。

[0343] 189.如方面188所述的方法,其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0344] 190.一种方法,其包括:

[0345] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0346] 其中:

[0347] 药物活性剂的AUC (0至5小时) 小于AUC (0至28天) 的10%,

[0348] 药物活性剂的AUC (5小时至7天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内,并且

[0349] 药物活性剂的AUC (7天至28天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内。

[0350] 191.一种方法,其包括:

[0351] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0352] 其中:

[0353] 药物活性部分的血浆浓度增加,

[0354] 在药物活性部分的所述血浆浓度增加之后,药物活性部分的所述血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性部分的所述血浆浓度持续至少4天的时期波动小于 $\pm 30\%$,并且

[0355] 在药物活性部分的所述血浆浓度保持稳定之后,在降低之前,药物活性部分的所述血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约0%至约40%的范围内。

[0356] 192.如方面191所述的方法,其中在降低之前,药物活性部分的所述血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约5%至约35%的范围内。

[0357] 193.如方面190和191中任一个所述的方法,其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0358] 194.一种方法,其包括:

[0359] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0360] 其中:

[0361] 药物活性剂的血浆浓度增加,

[0362] 在药物活性剂的所述血浆浓度增加之后,药物活性剂的所述血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性剂的所述血浆浓度持续至少4天的时期波动小于 $\pm 30\%$,并且

[0363] 在药物活性剂的所述血浆浓度保持稳定之后,在降低之前,药物活性剂的所述血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约0%至约40%的范围内。

[0364] 195.如方面194所述的方法,其中在降低之前,药物活性剂的所述血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约5%至约35%的范围内。

[0365] 196.如方面188至195中任一个所述的方法,其中PK分布是通过3个吸收期来描述:

[0366] 第一吸收期发生在施用之后即刻,其中一级速率常数在 0.1hr^{-1} 至 0.4hr^{-1} 的范围内;

[0367] 第二吸收期发生在施用之后在2.5小时至8.5小时的范围内的延时之后,其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} 的范围内;并且

[0368] 第三吸收期发生在施用之后在5天至10天的范围内的延时之后,其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} 的范围内。

[0369] 197.如方面188至195中任一个所述的方法,其中PK分布是通过3个吸收期来描述:

[0370] 第一吸收期发生在施用之后即刻,其中一级速率常数在 0.2hr^{-1} 至 0.3hr^{-1} 的范围内;

[0371] 第二吸收期发生在施用之后在4.5小时至6.5小时的范围内的延时之后,其中一级速率常数在 0.001hr^{-1} 至 0.003hr^{-1} 的范围内;并且

[0372] 第三吸收期发生在施用之后在6天至9天的范围内的延时之后,其中一级速率常数在 0.001hr^{-1} 至 0.003hr^{-1} 的范围内。

[0373] 198.一种方法,其包括:

[0374] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0375] 其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的最大血浆浓度(C_{max}) 在25ng/mL的约70%至约140%的范围内,并且每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的AUC (0至28天) 在14,200ng·hr/mL的约70%至约140%的范围内。

[0376] 199. 如方面198所述的方法, 其中每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的所述最大血浆浓度 (Cmax) 在25ng/mL的约80%至约125%的范围内, 并且每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的所述AUC (0至28天) 在14,200ng • hr/mL的约80%至约125%的范围内。

[0377] 200. 如方面198和199中任一个所述的方法, 其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0378] 201. 一种方法, 其包括:

[0379] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0380] 其中每100mg施用的药物活性剂, 药物活性剂的最大血浆浓度 (Cmax) 在11ng/mL的约70%至约140%的范围内, 并且每100mg施用的药物活性剂, 药物活性剂的AUC (0至28天) 在3670ng • hr/mL的约70%至约140%的范围内。

[0381] 202. 如方面201所述的方法, 其中每100mg施用的药物活性剂, 药物活性剂的所述最大血浆浓度 (Cmax) 在11ng/mL的约80%至约125%的范围内, 并且每100mg施用的药物活性剂, 药物活性剂的所述AUC (0至28天) 在3670ng • hr/mL的约80%至约125%的范围内。

[0382] 203. 一种方法, 其包括:

[0383] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0384] 其中每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的药物动力学分布在图30的100mg剂量分布的±20%内。

[0385] 204. 一种方法, 其包括:

[0386] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0387] 其中药物活性部分药物动力学分布包括:

[0388] 在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天的范围内的第一时期期间的第一峰值,

[0389] 在所述施用之后4天至在所述施用之后14天的范围内的第二时期期间的第二峰值, 以及

[0390] 在所述第一峰值与所述第二峰值之间的谷底值, 其中药物活性部分在所述谷底值时的血浆浓度在药物活性部分在所述第二峰值时的血浆浓度的40%至90%的范围内。

[0391] 205. 如方面204所述的方法, 其中每100mg施用的药物活性剂, 所述第一峰值在约15ng/mL至约25ng/mL的范围内。

[0392] 206. 如方面204所述的方法, 其中每100mg施用的药物活性剂, 所述第二峰值在约20ng/mL至约30ng/mL的范围内。

[0393] 207. 如方面204至206中任一个所述的方法, 其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0394] 208. 一种方法, 其包括:

[0395] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0396] 其中药物活性剂药物动力学分布包括:

[0397] 在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天的范围内的第一时期期间的第一峰值,

[0398] 在所述施用之后4天至在所述施用之后14天的范围内的第二时期期间的第二峰

值,以及

[0399] 在所述第一峰值与所述第二峰值之间的谷底值,其中药物活性剂在所述谷底值时的血浆浓度在药物活性剂在所述第二峰值时的血浆浓度的30%至90%的范围内。

[0400] 209.如方面208所述的方法,其中每100mg施用的药物活性剂,所述第一峰值在约8ng/mL至约14ng/mL的范围内。

[0401] 210.如方面208所述的方法,其中每100mg施用的药物活性剂,所述第二峰值在约4ng/mL至约10ng/mL的范围内。

[0402] 211.一种方法,其包括:

[0403] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0404] 其中药物活性部分药物动力学分布包括3个时期:

[0405] 增加期,其中在施用之后24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少5ng/mL,

[0406] 在施用之后24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的所述血浆浓度在约5ng/mL至约35ng/mL的范围内,以及

[0407] 在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性部分的所述血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0408] 212.如方面211所述的方法,其中所述药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0409] 213.一种方法,其包括:

[0410] 向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,

[0411] 其中药物活性剂药物动力学分布包括3个时期:

[0412] 增加期,其中在施用之后约24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少2ng/mL,

[0413] 在施用之后约24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的所述血浆浓度在约2ng/mL至15ng/mL的范围内,以及

[0414] 在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性剂的所述血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0415] 214.如方面188至213中任一个所述的方法,其中所述药物活性剂包含小分子抗精神病药。

[0416] 215.如方面188至214中任一个所述的方法,其中所述药物活性剂包含利培酮。

[0417] 216.如方面188至215中任一个所述的方法,其中所述载体媒介物包含在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM)。

[0418] 217.如方面188至216中任一个所述的方法,其中所述载体媒介物包含生物可降解聚合物。

[0419] 218.如方面188至217中任一个所述的方法,其中所述载体媒介物包含乳酸类聚合物。

[0420] 219.如方面188至218中任一个所述的方法,其中所述载体媒介物包含聚(乳酸)(乙醇酸)。

- [0421] 220. 如方面188至219中任一个所述的方法, 其中所述载体媒介物包含包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)。
- [0422] 221. 如方面188至220中任一个所述的方法, 其中所述载体媒介物包含包含十二烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)。
- [0423] 222. 如方面188至221中任一个所述的方法, 其中所述载体媒介物包含有机溶剂。
- [0424] 223. 如方面188至222中任一个所述的方法, 其中所述方法包括治疗精神分裂症和双极性病症中的至少一个。
- [0425] 224. 如方面188至223中任一个所述的方法, 其中所述施用包括胃肠外施用。
- [0426] 225. 如方面188至224中任一个所述的方法, 其中所述施用包括皮下施用。
- [0427] 226. 如方面116至129以及188至225中任一个所述的方法, 其中所述组合物是自施用的。
- [0428] 227. 如方面116至129以及188至226中任一个所述的方法, 其中所述组合物是由非健康护理专业人员施用。
- [0429] 228. 如方面116至129以及188至227中任一个所述的方法, 其中所述组合物是用针和针筒施用。
- [0430] 229. 如方面228所述的方法, 其中所述针的长度小于或等于1英寸。
- [0431] 230. 如方面228所述的方法, 其中所述针的长度小于或等于5/8英寸。
- [0432] 231. 如方面228所述的方法, 其中所述针的长度小于或等于0.5英寸。
- [0433] 232. 如方面116至129以及188至227中任一个所述的方法, 其中所述组合物是用预填充针筒或自动注射器施用。
- [0434] 233. 如方面116至129以及188至232中任一个所述的方法, 其中所述组合物是一个月一次加以施用。
- [0435] 234. 如方面116至129以及188至233中任一个所述的方法, 其中所述方法不包括在不同频度下施用的单独负荷剂量。
- [0436] 235. 如方面116至129以及188至234中任一个所述的方法, 其中在单次施用之后1天至在单次施用之后28天期间, 每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的血浆浓度在约5ng/mL至约45ng/mL的范围内。
- [0437] 236. 如方面116至129以及188至235中任一个所述的方法, 其中在单次施用之后1天至在单次施用之后28天期间, 每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的血浆浓度在约10ng/mL至约35ng/mL的范围内。
- [0438] 237. 如方面116至129以及188至236中任一个所述的方法, 其中在单次施用之后1天至在单次施用之后28天期间, 每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的血浆浓度在约10ng/mL至约30ng/mL的范围内。
- [0439] 238. 如方面116至129以及188至237中任一个所述的方法, 其中在单次施用之后1天至在单次施用之后28天期间, 每100mg施用的药物活性剂, 药物活性剂的血浆浓度在约2ng/mL至约20ng/mL的范围内。
- [0440] 239. 如方面116至129以及188至238中任一个所述的方法, 其中在单次施用之后1天至在单次施用之后28天期间, 每100mg施用的药物活性剂, 药物活性剂的血浆浓度在约2ng/mL至约15ng/mL的范围内。

[0441] 240.一种组合物,其包含:

[0442] 是肽、小分子或其药学上可接受的盐的药物活性剂;

[0443] 在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物;以及有机溶剂,所述组合物以当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时足以持续至少7天的时期维持所述药物活性剂的治疗有效血浆浓度的比率包含以上各物。

[0444] 附图简述

[0445] 在随后的说明书中参照指示的多幅非限制性图来进一步描述本公开内容,其中:

[0446] 图1呈现穿过无针注射器的纵截面。

[0447] 图2a、2b和2c以终止于触发的三个阶段显示来自图1的无针注射器的掣子6和分配构件2部分。在(a)中,掣子6处于第一或安全位置。在(b)中,掣子6处于第二位置,即非安全性预备触发位置。在(c)中,掣子6处于触发之后的第三位置。

[0448] 图3说明具有用于解开安全机构的附件的一个实施方案的无针注射器。

[0449] 图4是包括65:35用1-己二醇引发的DL-PLGA的组合物相图的相图,所述聚合物具有4.3至5.1kDa的重均分子量。

[0450] 图5是包括65:35用1-己二醇引发的DL-PLGA的组合物相图的相图,所述聚合物具有7.0kDa的重均分子量。

[0451] 图6是包括65:35用十二醇引发的DL-PLGA的组合物相图的相图,所述聚合物具有6.6kDa的重均分子量。

[0452] 图7显示奥氮平自各种媒介物的如使用透析管测量的体外释放。

[0453] 图8显示奥氮平自包含乙酸异丁酸蔗糖酯、碳酸亚丙酯和十二醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)的媒介物的如使用透析管和USP 2装置测量的体外释放。

[0454] 图9显示奥氮平自包含乙酸异丁酸蔗糖酯、二甲亚砷和十二醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)的媒介物的如使用透析管和USP 2装置测量的体外释放。

[0455] 图10显示艾塞那肽自包含乙酸异丁酸蔗糖酯、碳酸亚丙酯和用辛醇或1-十六醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)的媒介物的体外释放。

[0456] 图11显示艾塞那肽自包含乙酸异丁酸蔗糖酯、二甲亚砷和用辛醇或1-十六醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)的媒介物的体外释放。

[0457] 图12显示第一GLP-1类似物在大鼠中自包含所述第一GLP-1类似物、乙酸异丁酸蔗糖酯、溶剂(例如二甲亚砷、苯甲醇、乙醇和/或N-甲基-吡咯烷酮)和乳酸引发的聚(乳酸)(PLA)的组合物PK分布。

[0458] 图13显示第二GLP-1类似物在大鼠中自包含第一GLP-1类似物、乙酸异丁酸蔗糖酯、溶剂(例如苯甲醇、乙醇和/或N-甲基-吡咯烷酮)和乳酸引发的聚(乳酸)(PLA)的组合物PK分布。

[0459] 图14比较基于N-甲基-吡咯烷酮的组合物相对于基于碳酸亚丙酯的组合物中利培酮粒子的实时沉降特性,两者均储存在5℃下。

[0460] 图15显示利培酮自包含乙酸异丁酸蔗糖酯、N-甲基-吡咯烷酮和辛醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)的媒介物的体外释放。

[0461] 图16显示利培酮自包含乙酸异丁酸蔗糖酯、N-甲基-吡咯烷酮和十六醇引发的聚

(乳酸)(乙醇酸)的媒介物的体外释放。

[0462] 图17显示利培酮自包含乙酸异丁酸蔗糖酯、N-甲基-吡咯烷酮和十二醇引发的聚(乳酸)的体外释放。

[0463] 图18显示利培酮在大鼠中自包含利培酮、乙酸异丁酸蔗糖酯、溶剂(例如苯甲醇、乙醇、苯甲酸苯甲酯和N-甲基-吡咯烷酮)和聚合物(例如聚(乳酸)(PLA)和聚(乳酸)(乙醇酸)(PLGA))的组合物的PK分布。

[0464] 图19显示在皮下(SC)施用图18中所示的组合物之后的药物活性部分(利培酮+9-羟基利培酮)PK分布。

[0465] 图20显示在SC施用一种图18中所示的利培酮组合物之后利培酮在个别大鼠中的PK分布。

[0466] 图21显示具有或不具有利培酮,并且用或不用 γ 辐照处理的组合物中聚合物关于储存时间的分子量。

[0467] 图22显示利培酮在大鼠中自包含利培酮、乙酸异丁酸蔗糖酯、溶剂(N-甲基-吡咯烷酮或二甲亚砜)、十二醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)和任选聚(乳酸)的组合物的PK分布。

[0468] 图23显示在SC施用图22中所示的组合物之后的药物活性部分(利培酮+9-羟基利培酮)PK分布。

[0469] 图24显示在SC施用一种图23中所示的利培酮组合物之后个别大鼠的药物活性部分PK分布。

[0470] 图25比较利培酮在大鼠中自以下三种组合物的PK分布:(1)用大粒子利培酮和包括己二醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)(PLGA)的媒介物制备;(2)用小粒子利培酮和包括己二醇引发的PLGA的媒介物制备;以及(3)用小粒子利培酮和包括十二醇引发的PLGA的媒介物制备。

[0471] 图26是图25的一部分的扩展视图。

[0472] 图27涉及与图25和26中所示相同的实验,并且比较以下组合物的AUC:(1)用小粒子利培酮和包括己二醇引发的PLGA的媒介物制备;以及(2)用小粒子利培酮和包括十二醇引发的PLGA的媒介物制备。

[0473] 图28显示在SC施用9wt%利培酮组合物之后在狗中的药物动力学分布。

[0474] 图29显示粒子尺寸对在狗中的PK分布的影响。

[0475] 图30显示当分别以0.25mL、0.50mL和1.0mL SC注射液(100mg/mL浓度)形式于人的腹部区域中施用分别含25mg、50mg和100mg的包含乙酸异丁酸蔗糖酯(SAIB)的媒介物时的PK分布。

[0476] 图31显示当通过DosePro®无针注射器于人的腹部区域中施用0.5mL(100mg/mL浓度)含50mg利培酮的SAIB基媒介物时的PK分布。

[0477] 图32显示仅使用口服(P0)数据产生的基础结构模型的估计参数。

[0478] 图33显示使用P0与SC数据两者产生的基础结构模型的估计参数。

[0479] 图34显示P0和SC数据的结构群体PK模型。

[0480] 图35显示PK模型的预测值。

[0481] 图36显示本发明的单次100mg剂量的PK模型预测。

[0482] 图37a和37b分别显示本发明的单次剂量75mg和100mg相较于棕榈酸帕潘立酮

(Invega Sustenna)的PK模型预测。

[0483] 图38显示本发明的每28天给药的100mg的稳态(在若干剂量之后)血浆水平的PK模型预测。

[0484] 图39显示本发明的每28天给药的100mg相较于棕榈酸帕潘立酮(Invega Sustenna)的稳态(在若干剂量之后)血浆水平的PK模型预测。

[0485] 图40显示利培酮浓度和L:G比率对在狗中的PK分布的影响。

[0486] 图41显示自包含阿立哌唑、乙酸异丁酸蔗糖酯、溶剂(N-甲基吡咯烷酮或碳酸亚丙酯)和用十二醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)的组合物的释放分布。

[0487] 除非另外陈述,否则提及化合物或组分包括所述化合物或组分本身以及与其它化合物或组分组合,如化合物的混合物。

[0488] 如本文所用,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一”和“所述”包括复数个提及物。

[0489] 在进一步讨论之前,定义以下术语将有助于理解本公开。

[0490] “施用(administering/administration)”是指以药理学上适用的方式向受试者提供药物。

[0491] “药物活性部分”是指造成药物物质的生理或药理作用的分子或离子,排除所述分子的导致药物成为所述分子的酯、盐(包括具有氢键或配位键的盐)或其它非共价衍生物(如络合物、螯合物或笼合物)的那些随附部分。对于利培酮和帕潘立酮,活性部分一般来说是游离利培酮和呈9-羟基利培酮形式的利培酮的总和。

[0492] “聚合物”是指由一系列连接的重复单元组成的天然存在的化合物或合成化合物。聚合物包括但不限于热塑性聚合物和热固性聚合物。聚合物可包括线性聚合物和/或分支聚合物。聚合物可自单一种类的单体合成,或可为可自一个以上种类的单体合成的共聚物。

[0493] “共聚物”包括三元共聚物等。

[0494] “线性”是指其中分子基本上形成长链而无支链或交联结构的聚合物。

[0495] “重均分子量”或“Mw”是指目标聚合物的加权平均分子量。它可表示为各分子量范围内的聚合物的重量相对于分子量的图的一阶矩。在某些实施方案中,重均分子量、数均分子量(Mn)和分子量分布(MWD=Mw/Mn)可通过凝胶渗透色谱法(GPC)测量。GPC是一种柱分级分离方法,其中溶液中的聚合物分子是基于它们的尺寸加以分离。通过检测器观察分离的聚合物分子以产生GPC色谱图,其是洗脱体积或时间(与分子尺寸相关)相对于丰度的图。可将GPC色谱图积分以确定Mw、Mn和MWD。

[0496] 约50mg目标聚合物于10mL溶剂中的GPC样本经0.2μm特氟隆过滤器过滤,随后注射至仪器中。进行50-200μL注射以产生色谱图。可使用各种系统产生色谱图。在一实施方案中,系统包括使用Chemstation软件的Agilent LC 1100。在另一实施方案中,系统包括Waters 510泵、Shimadzu CT0-10A柱烘箱以及Waters 410差示折光计。数据可通过Polymer Labs数据获取单元,使用Caliber®软件直接记录至PC。可使用聚苯乙烯标准物产生校正曲线。计算相对于聚苯乙烯的Mw、Mn和MWD。用于GPC中的代表性溶剂包括:氯仿、二氯甲烷(dichloromethane/methylene chloride)和四氢呋喃(THF)。代表性管柱集合包括:(1)两个串联Polymer Labs混合C管柱,(2)两个串联Polymer Labs混合D管柱,或(3)两个串联Polymer Labs中孔管柱。代表性聚苯乙烯校准物包括:Polymer Labs Easical PS1试剂盒、

Polymer Labs Easical PS2试剂盒、Polymer Labs S-L-10试剂盒。

[0497] “溶剂”是指能够溶解其它物质的物质。

[0498] “亲水性溶剂”是指大致上水可混溶溶剂,优选是当以1:9至9:1的比率与水混合时形成单相溶液的那些。

[0499] “溶解能力”是指溶解组合物中的HVLCM和聚合物的程度与组合物中的假定量的N-甲基吡咯烷酮将进行的溶解相同的一种或多种溶剂的量。溶解能力表示为以将含有N-甲基吡咯烷酮的假定组合物的总重量计,组合物中的N-甲基吡咯烷酮的假定重量百分比。

[0500] 因此,举例来说,具有约20%的溶解能力的组合物将具有足量的一种或多种溶剂来在与如果约20重量%的NMP替代一种或多种溶剂添加至组合物中相同的程度上溶解HVLCM和线性聚合物。如果NMP作为一种或多种溶剂存在于这个实施方案中,那么以组合物的总重量计,它将以约20重量%的量存在。如果一种或多种溶剂是HVLCM和线性聚合物的不良溶剂,那么以组合物的总重量计,一种或多种溶剂将以大于约20重量%的量存在。

[0501] 如本文所用,术语“粘度”是指如由熟练技术人员使用板锥式粘度计(例如Brookfield DV-III型)在目标温度下测定的粘度。

[0502] “受试者”可与“个体”互换使用,并且是指需要用其实施本公开的任何人或动物。术语“受试者”不表示特定年龄,并且本发明系统因此适于与任何年龄的受试者,如婴儿、青少年、成人和年长受试者一起使用。在某些实施方案中,受试者可包括患者。

[0503] 如本文所用,除非另外指示,否则“中值”在用于描述药物动力学结果时是指由至少8名随机选择的受试者或患者获得的中值。

[0504] “C_{max}”是人血浆中药物活性剂一或药物活性部分的最大浓度。AUC (0至28) 天代表历经28天的血浆浓度曲线下面积。

[0505] “稳态”是历经一个给药间隔在给与若干剂量和任何负荷剂量之后达成的PK分布。在建模时,稳态是在给与理论无限次数的剂量之后达成的PK分布。

[0506] “三时期吸收”是特征在于具有3个不同释放期的持续释放分布。各时期一般来说特征在于吸收速率常数和延时不同,但第一时期的延时可为零。三时期吸收是有利的,因为它允许参数更可调整以及更好控制血浆水平,并且使得给药频度能够较小,例如每28天一次。

[0507] 在一个方面,本发明组合物包含以所述组合物的总重量计,25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);是包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)的乳酸类聚合物,所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有大于65:35的乳酸与乙醇酸摩尔比;以及有机溶剂。

[0508] 在另一方面,本发明组合物包含以所述组合物的总重量计,25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物,其中所述乳酸类聚合物具有的重均分子量在5000道尔顿至30,000道尔顿、6000道尔顿至30,000道尔顿、或7000道尔顿至30,000道尔顿的范围内;以及有机溶剂。

[0509] 在另一方面,本发明组合物包含药物活性剂;以所述组合物的总重量计,25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物;以及有机溶剂。

[0510] 在另一方面,本发明组合物包含粒子,所述粒子包含药物活性剂,所述粒子具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.5微米至10微米的范围内;以所述组合物的总重量计,25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);乳酸类聚合物;以及有机溶剂。

[0511] 在另一方面,经 γ 照射的组合物包含药物活性剂;并且其中所述经 γ 照射的组合物还包含以所述组合物的总重量计,25wt%至80wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);乳酸类聚合物;以及有机溶剂。

[0512] 在另一方面,本发明组合物包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物;以及有机溶剂,所述组合物以当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时足以持续至少7天的时期维持所述利培酮或其药学上可接受的盐的治疗有效血浆浓度的比率包含以上各物。

[0513] 在另一方面,本发明组合物包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物;以及有机溶剂,所述组合物以使得当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时自所述组合物释放的药物活性剂的中值量提供的AUC(0至1天)小于AUC(0至28天)的10%,如小于5%的比率包含以上各物。

[0514] 在另一方面,本发明组合物包含以所述组合物的总重量计,5wt%至20wt%的包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂的粒子,所述粒子具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.5微米至7微米的范围内;以所述组合物的总重量计,30wt%至60wt%的在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM),其中所述HVLCM是乙酸异丁酸蔗糖酯;以所述组合物的总重量计,5wt%至30wt%的是包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)的乳酸类聚合物,所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的乳酸与乙醇酸摩尔比在95:5至60:40的范围内,所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的重均分子量在4000道尔顿至15,000道尔顿的范围内;以及以所述组合物的总重量计,10wt%至50wt%或10wt%至40wt%的是至少一个选自N-甲基-吡咯烷酮、碳酸亚丙酯和二甲亚砜的成员的溶剂。

[0515] 在另一方面,本发明组合物包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;当向有需要的患者施用所述组合物时用于延伸所述药物活性剂的释放分布的试剂。

[0516] 在另一方面,本发明组合物包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;用于降低所述药物活性剂在所述组合物内的沉降的试剂。

[0517] 在一个方面,本发明组合物包含药物活性剂;以及载体媒介物,其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时:药物活性部分的中值AUC(0至5小时)小于中值AUC(0至28天)的10%,药物活性部分的中值AUC(5小时至7天)在中值AUC(0至28天)的10%至80%的范围内,并且药物活性部分的中值AUC(7天至28天)在中值AUC(0至28天)的10%至80%的范围内。

[0518] 在另一方面,本发明组合物包含药物活性剂;以及载体媒介物,其中当以单次剂量

形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时:药物活性剂的中值AUC (0至5小时) 小于中值AUC (0至28天) 的10%, 药物活性剂的中值AUC (5小时至7天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内, 并且药物活性剂的中值AUC (7天至28天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内。

[0519] 在另一方面, 本发明组合物包含药物活性剂; 以及载体媒介物, 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时: 药物活性部分的中值血浆浓度增加, 在药物活性部分的所述中值血浆浓度增加之后, 药物活性部分的所述中值血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性部分的所述中值血浆浓度持续至少4天的时期波动小于 $\pm 30\%$, 并且在药物活性部分的所述中值血浆浓度保持稳定之后, 在降低之前, 药物活性部分的所述中值血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约0%至约40%的范围内。

[0520] 在另一方面, 本发明组合物包含药物活性剂; 以及载体媒介物, 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时: 药物活性剂的中值血浆浓度增加, 在药物活性剂的所述中值血浆浓度增加之后, 药物活性剂的所述中值血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性剂的所述中值血浆浓度持续至少4天的时期波动小于 $\pm 30\%$, 并且在药物活性剂的所述中值血浆浓度保持稳定之后, 在降低之前, 药物活性剂的所述中值血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约5%至约40%的范围内。

[0521] 在另一方面, 本发明组合物包含药物活性剂; 以及载体媒介物, 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时, 所述组合物提供: 每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的中值最大血浆浓度 (C_{max}) 在25ng/mL的约70%至约140%的范围内, 并且每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的中值AUC (0至28天) 在14,200ng · hr/mL的约70%至约140%的范围内。

[0522] 在另一方面, 本发明组合物包含药物活性剂; 以及载体媒介物, 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时, 所述组合物提供: 每100mg施用的药物活性剂, 药物活性剂的中值最大血浆浓度 (C_{max}) 在11ng/mL的约70%至约140%的范围内, 并且每100mg施用的药物活性剂, 药物活性剂的中值AUC (0至28天) 在3670ng · hr/mL的约70%至约140%的范围内。

[0523] 在另一方面, 本发明组合物包含药物活性剂; 以及载体媒介物, 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时, 所述组合物提供: 每100mg施用的药物活性剂, 药物活性部分的中值药物动力学分布在图30的100mg剂量分布的 $\pm 20\%$ 内。

[0524] 在另一方面, 本发明组合物包含药物活性剂; 以及载体媒介物, 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时, 所述组合物提供药物活性部分药物动力学分布, 其包括: 在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天的范围内的第一时期期间的中值第一峰值, 在所述施用之后4天至在所述施用之后14天的范围内的第二时期期间的中值第二峰值, 以及在所述中值第一峰值与所述中值第二峰值之间的中值谷底值, 其中药物活性部分在所述谷底值时的中值血浆浓度在药物活性部分在所述中值第二峰值时的中值血浆浓度的40%至90%的范围内。

[0525] 在另一方面, 组合物包含药物活性剂; 以及载体媒介物, 其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时, 所述组合物提供药物活性剂药物动力学分布, 其包括: 在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天的范围内的第一时期期间的中值第一峰值, 在

所述施用之后4天至在所述施用之后14天的范围内的第二时期期间的中值第二峰值,以及在所述中值第一峰值与所述中值第二峰值之间的中值谷底值,其中药物活性剂在所述谷底值时的中值血浆浓度在药物活性剂在所述中值第二峰值时的中值血浆浓度的30%至90%的范围内。

[0526] 在另一方面,本发明组合物包含药物活性剂;以及载体媒介物,其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供药物活性部分药物动力学分布,其包括3个时期:增加期,其中在施用之后24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的中值血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少5ng/mL,在施用之后24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的所述中值血浆浓度在约5ng/mL至约35ng/mL的范围内,以及在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性部分的所述中值血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0527] 在另一方面,本发明组合物包含药物活性剂;以及载体媒介物,其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供药物活性剂药物动力学分布,其包括3个时期:增加期,其中在施用之后约24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的中值血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少2ng/mL,在施用之后约24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的所述中值血浆浓度在约2ng/mL至15ng/mL的范围内,以及在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性剂的所述血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0528] 在一个方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中:药物活性部分的AUC (0至5小时) 小于AUC (0至28天) 的10%,药物活性部分的AUC (5小时至7天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内,并且药物活性部分的AUC (7天至28天) 在AUC (0至28天) 的10%至100%或10%至80%的范围内。

[0529] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中:药物活性剂的AUC (0至5小时) 小于AUC (0至28天) 的10%,药物活性剂的AUC (5小时至7天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内,并且药物活性剂的AUC (7天至28天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%的范围内。

[0530] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中:药物活性部分的血浆浓度增加,在药物活性部分的所述血浆浓度增加之后,药物活性部分的所述血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性部分的所述血浆浓度持续至少4天的时期波动小于 $\pm 30\%$,并且在药物活性部分的所述血浆浓度保持稳定之后,在降低之前,药物活性部分的所述血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约0%至约40%的范围内。

[0531] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中:药物活性剂的血浆浓度增加,在药物活性剂的所述血浆浓度增加之后,药物活性剂的所述血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性剂的所述血浆浓度持续至少4天的时期波动小于 $\pm 30\%$,并且在药物活性剂的所述血浆浓度保持稳定之后,在降低之前,药物活性剂的所述血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约5%至约40%的范围内。

[0532] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的最大血浆浓度 (C_{max}) 在25ng/mL的约

70%至约140%的范围内,并且每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的AUC (0至28天)在14,200ng·hr/mL的约70%至约140%的范围内。

[0533] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的最大血浆浓度(C_{max}) 在11ng/mL的约70%至约140%的范围内,并且每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的AUC (0至28天) 在3670ng·hr/mL的约70%至约140%的范围内。

[0534] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的药物动力学分布在图30的100mg剂量分布的±20%内。

[0535] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中药物活性部分药物动力学分布包括:在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天的范围内的第一时期期间的第一峰值,在所述施用之后4天至在所述施用之后14天的范围内的第二时期期间的第二峰值,以及在所述第一峰值与所述第二峰值之间的谷底值,其中药物活性部分在所述谷底值时的血浆浓度在药物活性部分在所述第二峰值时的血浆浓度的40%至90%的范围内。

[0536] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中药物活性剂药物动力学分布包括:在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天的范围内的第一时期期间的第一峰值,在所述施用之后4天至在所述施用之后14天的范围内的第二时期期间的第二峰值,以及在所述第一峰值与所述第二峰值之间的谷底值,其中药物活性剂在所述谷底值时的血浆浓度在药物活性剂在所述第二峰值时的血浆浓度的30%至90%的范围内。

[0537] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中药物活性部分药物动力学分布包括3个时期:增加期,其中在施用之后24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少5ng/mL,在施用之后24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的所述血浆浓度在约5ng/mL至约35ng/mL的范围内,以及在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性部分的所述血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0538] 在另一方面,本发明方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中药物活性剂药物动力学分布包括3个时期:增加期,其中在施用之后约24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少2ng/mL,在施用之后约24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的所述血浆浓度在约2ng/mL至15ng/mL的范围内,以及在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性剂的所述血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0539] 在另一方面,本公开涉及一种降低相分离的方法,其包括组合药物活性剂与用于达成所述相分离降低的试剂。

[0540] 在另一方面,本公开涉及一种方法,其包括:在小于20℃下在水溶液中湿磨药物活性剂以形成研磨的药物活性剂;在小于5℃下维持所述研磨的药物活性剂;以及冻干所述研

磨的药物活性剂以形成具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸小于5微米的冻干药物活性剂。

[0541] 在另一方面,通过以下方式来产生混悬液:在小于20℃下在水溶液中湿磨药物活性剂以形成研磨的药物活性剂;在小于5℃下维持所述研磨的药物活性剂;以及冻干所述研磨的药物活性剂以形成具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸小于5微米的冻干药物活性剂。

[0542] 在另一方面,单相组合物包含以所述组合物的总重量计,25wt%至80wt%的乙酸异丁酸蔗糖酯;包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸),其中所述烷氧基末端基团由12个碳组成,所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有至少70:30的乳酸与乙醇酸摩尔比;以及在25℃和1大气压下维持所述组合物单相的有机溶剂。

[0543] 可将药物活性剂溶解或混悬于组合物中。用于制备公开的组合物的包含药物活性剂的粒子通常具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.1微米至100微米,如0.2微米至50微米、0.25微米至50微米、0.1微米至25微米、0.1微米至10微米、0.2微米至10微米、0.5微米至10微米、0.5微米至7微米、或1微米至5微米的范围内。

[0544] 当粒子相对较大,例如如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸高于10微米时,粒子具有在较低粘度制剂中沉降出混悬液的倾向。当粒子相对较小时,粒子尺寸可由于重结晶而变化,此会影响释放分布的储存时间依赖性。

[0545] 在本公开的情形下,如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸是指在添加以媒介物之前的粒子尺寸。因此,所述组合物是“由包含药物活性剂的粒子和一种或多种进一步指定的组分制得”或“可通过组合包含药物活性剂的粒子和一种或多种进一步指定的组分获得”。

[0546] 在一些情况下,药物活性剂在25℃下在组合物中的溶解度小于约100mg/mL,如小于约50mg/mL、小于约10mg/mL、小于约5mg/mL、小于约1mg/mL或小于约0.1mg/mL。

[0547] 在一个方面,药物活性剂包含至少一个选自肽、蛋白质、抗体、碳水化合物、小分子、核酸和核苷的成员。

[0548] 代表性药物活性剂包含当在体内向动物(包括但不限于鸟类和哺乳动物,包括人)施用,会产生生物作用的药物、肽、蛋白质、碳水化合物(包括单糖、寡糖和多糖)、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、或连接于蛋白质的小分子、抗体、糖蛋白、类固醇、核酸(任何形式的DNA(包括cDNA)或RNA或其片段)、核苷酸、核苷、寡核苷酸(包括反义寡核苷酸)、基因、脂质、激素、矿物质补充剂、维生素(包括维生素C和维生素E)或任何以上各物的组合。

[0549] 药物是指在内部或在外用作用于治疗、治愈或预防疾病或病症的医药的任何物质,并且包括但不限于免疫抑制剂、抗氧化剂、麻醉剂、化学治疗剂、类固醇(包括类视色素)、激素、抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、抗增生剂、抗组胺剂、抗凝剂、抗老化剂、促黑素肽、非类固醇和类固醇消炎化合物、抗精神病药和辐射吸收剂,包括紫外吸收剂。

[0550] 在本文公开的一个实施方案中,药物活性剂是疫苗,并且待递送的物质是抗原。抗原可源于细胞、细菌或病毒粒子或其部分。如本文所定义,抗原可为在动物,例如哺乳动物、鸟类或鱼类中引发免疫原性反应的蛋白质、肽、多糖、糖蛋白、糖脂、核酸或其组合。如本文所定义,免疫原性反应可为体液或细胞介导的反应。结果免疫原性反应所针对的物质的抗原性不良,那么可使用标准共价结合技术,例如用若干可商购获得的试剂盒中的一个使它

缀合于载体(如白蛋白)或半抗原。

[0551] 抗原的实例包括病毒蛋白质,如流感蛋白质、人免疫缺陷病毒(HIV)蛋白质和甲型肝炎、乙型肝炎或丙型肝炎蛋白质;以及细菌蛋白质、脂多糖(如革兰氏阴性细菌细胞壁和淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhea*)蛋白质)和细小病毒。

[0552] 药物活性剂的非限制性实例包括抗感染剂,如呋喃西林(nitrofur azone)、丙酸钠(sodium propionate)、抗生素,包括青霉素、四环素、氧四环素、氯四环素、杆菌肽(bacitracin)、制霉菌素(nystatin)、链霉素(streptomycin)、新霉素(neomycin)、多粘菌素(polymyxin)、短杆菌肽(gramicidin)、氯霉素(chloramphenicol)、红霉素和阿奇霉素(azithromycin);磺酰胺,包括乙酰磺胺(sulfacetamide)、磺胺甲噁二唑(sulfamethizole)、磺胺二甲嘧啶(sulfamethazine)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、磺胺甲基嘧啶(sulfamerazine)和磺胺异噁唑(sulfisoxazole);以及抗病毒剂,包括碘苷(idoxuridine);抗过敏剂,如安他唑啉(antazoline)、美沙吡林(methapyritene)、氯非尼拉敏(chlorpheniramine)、吡拉明苯吡胺(pyrilamine prophenpyridamine)、氢化可的松(hydrocortisone)、可的松(cortisone)、乙酸氢化可的松、地塞米松(dexamethasone)、21-磷酸地塞米松、氟新诺龙(flucinolone)、曲安西龙(triamcinolone)、甲羟孕酮(medrysone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松龙21-丁二酸钠和乙酸泼尼松龙;脱敏剂,如豚草花粉抗原、枯草热花粉抗原、粉尘抗原和乳抗原;疫苗,如天花、黄热病、犬热病、猪瘟、鸡痘、抗蛇毒素、猩红热、白喉类毒素、破伤风类毒素、鸽痘、百日咳、流感、狂犬病、腮腺炎、麻疹、脊髓灰质炎和新城病;去充血剂,如苯肾上腺素、萘唑啉(naphazoline)和四氢唑啉;缩瞳剂和抗胆碱酯酶剂,如毛果芸香碱(pilocarpine)、水杨酸毒扁豆碱(esperine salicylate)、碳酸胆碱(carbachol)、氟代磷酸二异丙酯、碘化二乙氧磷酰硫胆碱和地美溴铵(demecarium bromide);副交感神经阻滞剂,如硫酸阿托品(atropine sulfate)、环喷托酯(cyclopentolate)、后马托品(homatropine)、莨菪碱(scopolamine)、托吡卡胺(tropicamide)、优卡托品(eucatropine)和羟基苯丙胺;拟交感神经剂,如肾上腺素;镇静剂和安眠剂,如戊巴比妥钠(pentobarbital sodium)、苯巴比妥(phenobarbital)、丙烯戊巴比妥钠(secobarbital sodium)、可待因(codeine)、(a-溴异戊酰基)脲、阿达林(carbromal);精神兴奋剂,如乙酸3-(2-氨基丙基)吡啶和乙酸3-(2-氨基丁基)吡啶;镇定剂,利血平(reserpine)、氯丙嗪(chlorpromazine)和硫普萘啶(thiopropazate);雄性素类固醇,如甲基-睾固酮和氟羟甲睾酮;雌激素,如雌激素酮、17-β-雌二醇、乙炔雌二醇和己烯雌酚(diethyl stilbestrol);促孕剂,如助孕酮(progesterone)、甲地孕酮(megestrol)、羟甲亚甲孕酮(melengestrol)、氯地孕酮(chlormadinone)、乙炔基睾丸酮(ethisterone)、异炔诺酮(norethynodrel)、19-去甲孕酮(19-norprogesterone)、炔诺酮(norethindrone)、甲孕酮(medroxyprogesterone)和17-β-羟基-助孕酮;体液剂,如前列腺素,例如PGE₁、PGE₂和PGF₂;退热剂,如阿司匹林、水杨酸钠和水杨酰胺;抗痉剂,如阿托品、乙胺太林(methantheline)、罂粟碱(papaverine)和溴化甲基东莨菪碱(methscopolamine bromide);抗疟剂,如4-氨基喹啉、8-氨基喹啉、氯喹(chloroquine)和乙胺嘧啶(pyrimethamine);抗组胺剂,如苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、曲吡那敏(tripelenamine)、奋乃静和氯吩嗪(chlorphenazine);心脏活性剂,如二苯并氢氟噻嗪(dibenzhydroflume thiazide)、氟甲噻嗪(flumethiazide)、氯

噻嗪(chlorothiazide)和三硝酸三乙醇胺酯(aminotrate);抗精神病药,包括典型和非典型抗精神病药,其中所述非典型抗精神病药包括利培酮、帕潘立酮或奥氮平;营养剂,如维生素、天然和合成生物活性肽和蛋白质,包括生长因子、细胞粘着因子、细胞因子和生物反应调节剂;以及以上各物的药学上可接受的盐。

[0553] 药物活性剂通常是以足以向宿主动物或植物递送有效量以达成所需作用的量包括在组合物中。并入组合物中的药物活性剂的量取决于所需释放分布、药物活性剂的为生物作用所需的浓度、以及药物活性剂的所需释放时期。

[0554] 组合物中的药物活性剂的浓度也将取决于药物活性剂的吸收、失活和排泄速率以及为本领域技术人员所知的其它因素。应注意剂量值也将随待减轻的病状的严重性而变化。应进一步了解对于任何特定受试者,应根据个体需要和施用公开的组合物或监督公开的组合物的施用的人士的专业判断随时间调整具体剂量方案,并且本文阐述的浓度范围仅具有示例性而不意图限制本公开的范围或实施。组合物可以一个剂量施用,或可分成许多较小剂量以在不同时间间隔下施用。

[0555] 在一些情况下,药物活性剂包含抗精神病药,如非典型抗精神病药。抗精神病药物的实例包括但不限于促代谢谷氨酸受体2激动剂、甘氨酸转运体1抑制剂、多巴胺受体的部分激动剂、氯丙嗪、氟非那嗪、甲磺达嗪、奋乃静、丙氯拉嗪、普马嗪、甲硫哒嗪/磺达嗪、三氟拉嗪、丁酰苯(butyrophenone)(阿扎哌隆、苯哌利多、达哌啶醇、氟哌啶醇)、噻吨(thioxanthene)(氟哌噻吨、氯丙硫蒽、氨磺噻吨、珠氯噻醇)、二苯基丁基哌啶(氟司必林、五氟利多、匹莫齐特、克塞平)、丁酰苯(美哌隆)、吲哚(舍吲哚、齐拉西酮、莫林酮)、苯甲酰胺(舒必利、瑞莫必利、氨磺必利)、二氮呋/噁氮呋/噻氮呋(氯氮平、奥氮平、喹硫平)、阿立哌唑、利培酮、帕潘立酮、苯噻庚乙胺)、氨磺必利、阿塞那平、伊潘立酮、鲁拉西酮、大麻二醇、丁苯那嗪和L-茶氨酸,包括其药学上可接受的盐、溶剂合物、碱和酯形式。这些化合物中的两个或更多的组合或与其它化合物的组合包括在本公开的范围中。

[0556] 举例来说,药物活性剂可包括至少一个选自以下的成员:氯丙嗪、氟非那嗪、甲磺达嗪、奋乃静、丙氯拉嗪、普马嗪、甲硫哒嗪、磺达嗪、三氟拉嗪、莫林酮、阿扎哌隆、苯哌利多、达哌啶醇、氟哌啶醇、氟哌噻吨、氯丙硫蒽、氨磺噻吨、珠氯噻醇、氟司必林、五氟利多、匹莫齐特、克塞平、美哌隆、舍吲哚、齐拉西酮、舒必利、瑞莫必利、氨磺必利、氯氮平、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、利培酮、帕潘立酮、苯噻庚乙胺、氨磺必利、阿塞那平、伊潘立酮、鲁拉西酮、大麻二醇、丁苯那嗪和L-茶氨酸或其药学上可接受的盐。在一些情况下,药物活性剂包含利培酮或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的酯。

[0557] 示例性盐包括盐酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、顺丁烯二酸盐、甲磺酸盐、双羟萘酸盐和萘-2-磺酸盐单水合物。举例来说,代表性盐包括双羟萘酸利培酮和萘-2-磺酸利培酮。在一些情况下,盐是亲脂性的。一示例性酯是棕榈酸帕潘立酮。

[0558] 以组合物的总重量计,药物活性剂通常是以0.5wt%至50wt%,如0.5wt%至30wt%、1wt%至25wt%、1wt%至20wt%、2wt%至20wt%、5wt%至20wt%、5wt%至25wt%、8wt%至20wt%、10wt%至20wt%、或15wt%至20wt%的范围存在于组合物中。对于强力药物活性剂,如生长因子,典型范围包括小于1wt%,并且进一步甚至小于0.0001wt%。

[0559] 组合物可包括一种或多种在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM)。举例来说,在37℃下,HVLCM

可具有至少10,000cP、至少15,000cP、至少20,000cP、至少25,000cP或至少50,000cP的粘度。术语非水溶性是指物质在环境条件下可溶于水中的程度小于1重量%。

[0560] 在一些情况下,当与溶剂混合时,HVLCM的粘度显著降低以形成可与用于控制递送的基质混合的低粘度液体载体物质("LVLCM")。LVLCM/基质组合物通常比HVLCM/基质组合物更易于放置在身体内,因为它更易于流入和流出注射器或其它植入部件,并且可易于配制成乳液。LVLCM可具有任何所需粘度。已发现在25℃下在剪切速率 200s^{-1} 下LVLCM的粘度范围小于约2000cP,如小于1000cP通常适用于体内应用。

[0561] 在一个实施方案中,乙酸异丁酸蔗糖酯("SAIB")(即名义上优选两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖分子)用作HVLCM。

[0562] SAIB是口服无毒的,并且当前用于在食品工业中使乳液稳定化。它是一种极其粘稠液体,并且具有粘度随少量加热或添加溶剂而显著变化的不寻常性质。它可溶于许多生物相容性溶剂中。当在溶液中或在乳液中时,SAIB可通过注射或气雾剂喷雾加以应用。SAIB可与纤维素酯和可影响物质的递送速率的其它聚合物相容。

[0563] 在本公开的一些实施方案中,HVLCM可为硬脂酸酯,如丙二醇、甘油基、二乙氨基乙基和二醇的硬脂酸酯;硬脂酸酰胺和其它长链脂肪酸酰胺,如N,N'-亚乙基二硬脂酰胺、硬脂酰胺MEA和DEA、亚乙基双硬脂酰胺、氧化椰油胺;长链脂肪醇,如十六醇和硬脂醇;长链酯,如肉豆蔻酸肉豆蔻酯、芥酸二十二酯和磷酸甘油酯。在一特定实施方案中,HVLCM是二硬脂酸乙酰化蔗糖酯(Crodesta A-10)。适用作HVLCM的其它物质公开于Gibson等的美国专利申请公布US2004/0101557中。

[0564] 组合物中的HVLCM的量将取决于组合物的所需性质和所选溶剂的溶解能力。如果所选溶剂具有不良溶解能力性能,那么溶剂的实际量可较大,其中组合物中的HVLCM的量相应降低。相对于组合物的总重量,HVLCM通常是以在约10wt%至约99.5wt%,如25wt%至95wt%、25wt%至85wt%、30wt%至60wt%、以及45wt%至55wt%的范围内的量存在于控制递送组合物中。

[0565] 组合物可包括一种或多种聚合物,如乳酸类聚合物。乳酸类聚合物通常是生物可降解和生物可相容的。

[0566] 乳酸类聚合物可用于改变待递送的药物活性剂的释放分布,向组合物添加完整性,或另外改进组合物的性质。

[0567] 组合物的一示例性性质是组合物中的聚合物与HVLCM的可混溶性或可溶性。在其中聚合物在组合物中不与HVLCM混溶或溶于其的情况下,可发生聚合物和HVLCM的相分离。一旦这发生,可极其难以再混合聚合物和HVLCM,尤其在使用时。如果发生组合物的不当再混合,那么可能不会以所需方式释放药物。另外,组合物可能难以施用。因此,聚合物在组合物中与HVLCM具有高可混溶性或可溶性的组合物是合乎需要的。

[0568] 乳酸类聚合物可为线性或分支的。乳酸类聚合物可为不饱和或饱和的。

[0569] 乳酸类聚合物可包括均聚物,即聚(乳酸),其出于本公开的目的包括聚交酯。

[0570] 或者,乳酸类聚合物可包括共聚物。除乳酸之外,聚合物也可包含其它适合物质的重复单元,包括但不限于乙醇酸重复单元、乙交酯重复单元、聚乙二醇重复单元、己内酯重复单元、戊内酯重复单元等。

[0571] 举例来说,乳酸类聚合物可包括聚(乳酸)(乙醇酸),其出于本公开的目的包括聚

(丙交酯)(乙交酯)。

[0572] 聚(乳酸)(乙醇酸)通常具有的乳酸与乙醇酸摩尔比在100:0至40:60,如95:5至60:40、65:35至90:10、或75:25至85:15的范围内。在一些情况下,聚(乳酸)(乙醇酸)具有的乳酸与乙醇酸摩尔比大于65:35,如大于70:30或大于75:25。L:G比率较高的聚合物倾向于更可与乙酸异丁酸蔗糖酯相容,并且倾向于提供较长释放分布。

[0573] 乳酸类聚合物通常具有的重均分子量在1000道尔顿至30,000道尔顿,如4000道尔顿至15,000道尔顿,进一步如5000道尔顿至30,000道尔顿、6000道尔顿至30,000道尔顿、或7000道尔顿至30,000道尔顿,甚至进一步如5000道尔顿至15,000道尔顿、6000道尔顿至15,000道尔顿、或7000道尔顿至15,000道尔顿,并且作为一甚至进一步实例,5000道尔顿至10,000道尔顿的范围内。重均分子量可小于或等于约15,000道尔顿,如小于或等于约12,500道尔顿、或小于或等于约10,000道尔顿。分子量较低的聚合物倾向于更可与乙酸异丁酸蔗糖酯混溶,并且倾向于提供较短释放分布。

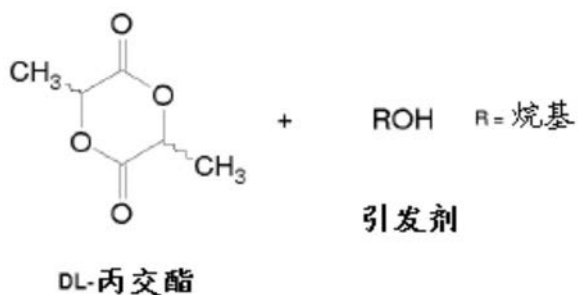
[0574] 乳酸类聚合物可具有烷氧基末端基团。举例来说,乳酸类聚合物可包含由8至24个碳,如12个碳组成的烷氧基末端基团。

[0575] 聚合物的引发剂包含但不限于二醇引发剂,包括1,6-己二醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、1,4-丁二醇等;二醇引发剂,包括双官能聚(乙二醇)(PEG);单官能醇引发剂,包括1-十二醇、乳酸甲酯、乳酸乙酯等;单官能PEG,包括甲氧基(聚乙二醇)(mPEG);和其它引发剂,包括水、乙醇酸、乳酸、柠檬酸等。在一些情况下,乳酸类聚合物是用选自脂肪醇和二醇的成员引发。举例来说,乳酸类聚合物可用1,6-己二醇或用十二醇引发。

[0576] 包括用十二醇引发的聚合物的组合物倾向于比包括用1-己二醇引发的聚合物的组合物提供更大可溶性区域。因此,包括用十二醇引发(此产生具有烷氧基末端基团(其由12个碳组成)的聚合物)的聚合物的组合物可能需要较少溶剂和/或可倾向于对相分离更具有抗性。

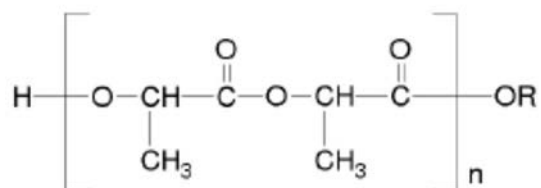
[0577] 惊人地,包含含有烷氧基末端基团的聚合物,并且由小药物粒子(例如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸是10 μ m或小于10 μ m)制得的组合物相对于使用其它聚合物的组合物可具有较低体内药物爆发(burst)。举例来说,包含十二醇引发的PLGA,并且由呈小粒子形式的利培酮制得的组合物显示比基于己二醇引发的PLGA的组合物具有更低药物爆发。以组合物的总重量计,乳酸类聚合物通常是以在1wt%至50wt%,如1wt%至45wt%、5wt%至35wt%、5wt%至30wt%、5wt%至25wt%、10wt%至25wt%、15wt%至45wt%、或如15wt%至约35wt%的范围内的量存在。

[0578] 本发明的聚合物可使用本领域中通常已知的技术制备。举例来说,用一元醇引发的聚交酯可根据以下来合成:



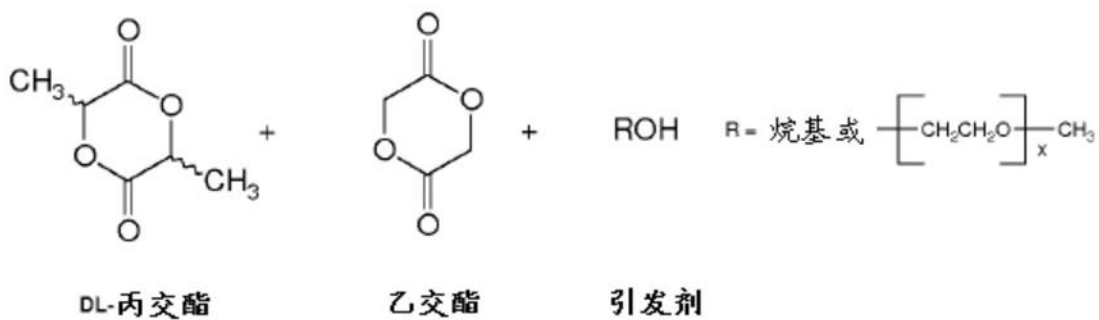
[0579]

加热 催化剂



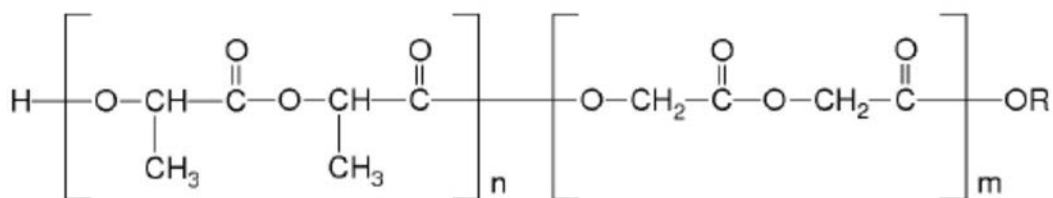
聚(DL-丙交酯)

[0580] 用一元醇引发的聚(丙交酯)(乙交酯)可根据以下来合成:



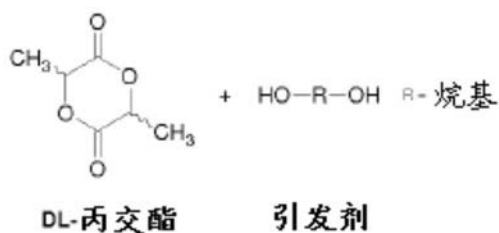
[0581]

加热 催化剂



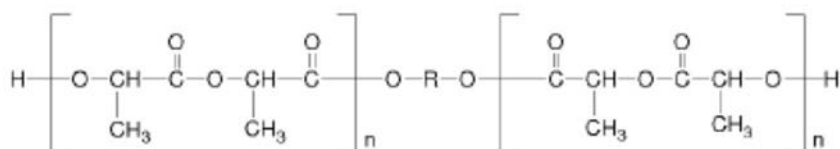
聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)

[0582] 用二醇引发的聚交酯可根据以下来合成:

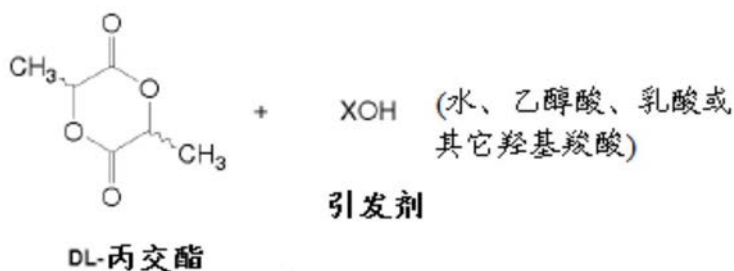


[0583]

加热 催化剂

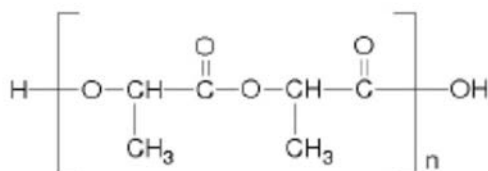
**聚(DL-丙交酯)**

[0584] 用水或酸引发的聚交酯可根据以下来合成：



[0585]

加热 催化剂

**聚(DL-丙交酯)**

[0586] 组合物可包括一种或多种有机溶剂。用于实施本公开的溶剂通常是生物可相容、极性、非极性、亲水性、水可混溶性、水溶性和/或无毒的。在一些实施方案中，药物活性剂可溶于溶剂中。用于向动物中注射公开的组合物的溶剂应不在植入部位处导致显著组织刺激或坏死，除非刺激或坏死是所需作用。

[0587] 溶剂通常是水可混溶性和/或水溶性的，以致它将扩散至体液或其它水性环境中，从而导致组合物呈现更粘稠形式。不是水可混溶性和/或不是水溶性的某些溶剂也可用于实施本公开。

[0588] 一种或多种溶剂应为生物可相容的，此可排除一些溶剂用于公开的组合物中。在一实施方案中，一种或多种溶剂应为聚合物与HVLCM两者的良好溶剂。

[0589] 溶剂可包括至少一个选自以下的成员：N-甲基-吡咯烷酮 (NMP)、二甲亚砜 (DMSO)、碳酸亚丙酯 (PC)、苯甲醇 (BA)、苯甲酸苯甲酯 (BB)、二甲基乙酰胺、辛酸/癸酸甘油三酯、12-羟基硬脂酸的聚氧化乙烯酯、乙醇、乳酸乙酯、四氢呋喃聚乙二醇醚、丙二醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基乙基酮、三乙酸甘油酯、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砜、油酸、生育酚、亚麻油酸、油酸、蓖麻油酸、吡咯烷酮、邻苯二甲酸二乙酯、亚异丙基甘油和1-十二基氮杂环庚-2-酮。在一些情况下，溶剂包含至少一个选自以下的成员：N-甲基-吡咯烷酮 (NMP)、二甲亚砜 (DMSO)、碳酸亚丙酯 (PC)、苯甲酸苯甲酯 (BB)、二甲基乙酰胺、辛酸/癸酸甘油三酯、12-羟基硬脂酸的聚氧化乙烯酯、乙醇、乳酸乙酯、四氢呋喃聚乙二醇醚、丙二醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基乙基酮、三乙酸甘油酯、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砜、油酸、生育酚、亚麻油酸、油酸、蓖麻油酸、吡咯烷酮、邻苯二甲酸二乙酯、亚异丙基甘油和1-十二基氮杂环庚-2-酮。在一些情况下，溶剂包含N-甲基-吡咯烷酮。在其它情况下，溶剂包含DMSO。

[0590] 在其它情况下，溶剂包含碳酸亚丙酯。碳酸亚丙酯改进沉降，并且允许在2-8℃的冷藏条件下的储存期限和储存更长久。

[0591] 当SAIB用作HVLCM时，典型溶剂包括乙醇、二甲亚砜、乳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、三乙酸甘油酯、N-甲基吡咯烷酮、碳酸亚丙酯和四氢呋喃聚乙二醇醚。特别优选的溶剂包括乙醇、二甲亚砜、乳酸乙酯、乙酸乙酯、三乙酸甘油酯、N-甲基吡咯烷酮、碳酸亚丙酯和四氢呋喃聚乙二醇醚。SAIB不可与甘油、玉米油、花生油、1,2-丙二醇、聚乙二醇 (PEG200)、超精制芝麻油和超精制花生油混溶。因此，后述组溶剂不优选与SAIB一起使用。

[0592] 在某些情况下，溶剂不是醇。举例来说，在一些情况下，溶剂不是乙醇。在其它情况下，溶剂不是苯甲醇。因此，组合物可不含醇、乙醇和/或苯甲醇。

[0593] 溶剂通常具有的溶解能力大于或等于25%，如大于或等于20%、大于或等于约15%、或大于或等于约10%。

[0594] 以组合物的总重量计，溶剂通常是以在1wt%至60wt%，如1wt%至50wt%、1wt%至40wt%、5wt%至35wt%、5wt%至30wt%、10wt%至50wt%、或20wt%至40wt%的范围内的量存在。最小总溶剂含量的组合物通常是合乎生物需要的。然而，增加溶剂含量可使HVLCM/线性聚合物/溶剂组合物自相分离向单相特性移动。

[0595] 在一些实施方案中，HVLCM与乳酸类聚合物与溶剂的重量比在1:0.066—1.3:0.3—1.7，如1:0.25—0.5:0.4—0.8的范围内。

[0596] 在本公开的一个实施方案中，组合物包含以所述组合物的总重量计，5wt%至20wt%的包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂的粒子，所述粒子具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在0.5微米至7微米的范围内；并且所述组合物还包含以所述组合物的总重量计，30wt%至60wt%的乙酸异丁酸蔗糖酯；以所述组合物的总重量计，5wt%至30wt%的是包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸)的乳酸类聚合物，所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的乳酸与乙醇酸摩尔比在95:5至60:40的范围内，所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有的重均分子量在4000道尔顿至15,000道尔顿的范围内；以及以所述组合物的总重量计，10wt%至40wt%的是至少一个选自N-甲基-吡咯烷酮、碳酸亚丙酯和二甲亚砜的成员的溶剂。

[0597] 多种添加剂可任选包括在组合物中以根据需要改进组合物的性质。添加剂可以足

以对组合物赋予所需性质的任何量存在。所用的添加剂的量将一般来说随添加剂的性质和待达成的作用而变,并且可易于由本领域技术人员确定。

[0598] 当存在时,添加剂通常是以相对于组合物的总重量,在约0.1重量%至约20重量%的范围内的量存在于组合物中,并且更通常,是以相对于组合物的总重量,在约1重量%、2重量%或5重量%至约10重量%的范围内的量存在于组合物中。相对于组合物的总重量,如缓冲剂的某些添加剂可仅少量存在。

[0599] 供与本发明组合物一起使用的另一添加剂是非生物可降解聚合物。可用作添加剂的非可腐蚀聚合物的非限制性实例包括:聚丙烯酸酯、乙烯-乙酸乙烯酯聚合物、纤维素和纤维素衍生物、酰基取代的乙酸纤维素及其衍生物、非可腐蚀聚氨基甲酸酯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚氟乙烯、聚(乙烯基咪唑)、氯磺化聚烯烃和聚氧化乙烯。

[0600] 示例性非生物可降解聚合物包括聚乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯乙酸乙烯酯、聚乙二醇、乙酸丁酸纤维素(“CAB”)和乙酸丙酸纤维素(“CAP”)。

[0601] 可用于公开的组合物中的另一类添加剂是天然和合成油和脂肪。源于动物或坚果的植物种子的油通常包括脂肪酸(主要是油酸、棕榈酸、硬脂酸和亚麻酸)的甘油酯。通常,分子含有的氢越多,油变得越稠密。

[0602] 适合天然和合成油的非限制性实例包括植物油、花生油、中链甘油三酯、大豆油、杏仁油、橄榄油、芝麻油、花生油、小茴香油、山茶油、玉米油、蓖麻油、棉籽油和粗制或精制大豆油、和中链脂肪酸甘油三酯。

[0603] 脂肪通常是如硬脂酸和棕榈酸的高级脂肪酸甘油酯。所述酯和它们的混合物在室温下是固体,并且展现结晶结构。猪油和牛脂是实例。一般来说,油和脂肪使组合物的疏水性增加,从而减缓降解和水摄取。

[0604] 可用于公开的组合物中的另一类添加剂包括碳水化合物和碳水化合物衍生物。这些化合物的非限制性实例包括单糖(简单糖),如果糖和它的异构体葡萄糖(右旋糖);二糖,如蔗糖、麦芽糖、纤维二糖和乳糖;以及多糖。

[0605] 可根据需要添加其它添加剂,如防腐剂、稳定剂、抗氧化剂、着色剂、等张剂、保湿剂、螯合剂、维生素和维生素前体、表面活性剂等。防腐剂的实例包括对羟基苯甲酸酯衍生物,如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。抗氧化剂的实例包括丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、五倍子酸丙酯、乙酸维生素E和纯化氢醌。保湿剂包括山梨糖醇。螯合剂包括柠檬酸。

[0606] 在一些方面,组合物可还包含至少一个选自粘度增强剂、抗氧化剂、防腐剂和粒子稳定剂的成员。举例来说,组合物可包含至少一个选自蓖麻油酸、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇(例如PEG4000)和包括聚乙二醇醚的Cremophor EL®乙氧基化蓖麻油的成员。

[0607] 如上所指示,本公开的组合物的一方面是聚合物在具有HVLCM的组合物中的可混溶性或可溶性。在其中聚合物不可混溶或可溶于具有HVLCM的组合物中的情况下,可发生聚合物和HVLCM在组合物中的相分离。一旦这发生,可极其难以再混合聚合物和HVLCM,尤其在使用时。如果发生不当再混合或不发生再混合,那么可能导致释放性能发生不合乎需要广泛的变化。因此,聚合物在具有HVLCM的组合物中具有高可混溶性或可溶性的组合物是合乎需要的。

[0608] 本发明组合物通常具有聚合物在组合物中与HVLCM的高可混溶性或可溶性。在本公开的一个方面,组合物可包含HVLCM、聚合物、一种或多种对于聚合物而言的良好溶剂、以及一种或多种对于HVLCM而言的良好溶剂,其中所得组合物是单相。

[0609] 各种HVLVM/线性聚合物/溶剂组合物的可溶性和相分离可通过为本领域技术人员所熟知的目视技术来探究。对于具有显著不稳定性或相分离倾向的组合物,线性聚合物可吸收溶剂,但保持为组合物中的分离、极粘稠层或相。可能通过足够加热和混合来致使其它组合物成为均一澄清溶液。然而,当冷却至室温时,可形成两个澄清液体相。有时,两个澄清层可能不易于检测,因此需要强光以及彻底检查组合物以辨别两相之间的边界。在许多情况下,组合物在初始冷却至室温后可呈现澄清和均一,但当在室温下静止数天或大于数天的时期时,组合物可分成两相。对于在相分离边缘的组合物,组合物可变得混浊,并且有时缓慢分成两相。

[0610] 当在25℃下储存一段时期,如7天、1个月、24个月或更长时,HVLCM、乳酸类聚合物和溶剂通常是单相的。

[0611] 在一个实施方案中,组合物是单相的,并且包含:以所述组合物的总重量计,25wt%至80wt%的乙酸异丁酸蔗糖酯;包含烷氧基末端基团的聚(乳酸)(乙醇酸),其中所述烷氧基末端基团由12个碳组成,所述聚(乳酸)(乙醇酸)具有乳酸与乙醇酸摩尔比至少70:30;以及在25℃和1大气压下维持所述组合物单相的有机溶剂。

[0612] 在本公开的另一方面,降低相分离的方法包括组合:药物活性剂;在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);乳酸类聚合物;以及有机溶剂。

[0613] 在本公开的另一方面,降低相分离的方法包括组合:药物活性剂与用于达成所述相分离降低的试剂。

[0614] 组合物通常具有以下粘度:在25℃下,在剪切速率 50s^{-1} 下,小于5000cP;在25℃下,在剪切速率 100s^{-1} 下,小于3000cP;或在25℃下,在剪切速率 200s^{-1} 下,小于3000cP。举例来说,粘度可在以下范围内:在25℃下,在剪切速率 150s^{-1} 下,50cP至2000cP;在25℃下,在剪切速率 200s^{-1} 下,50cP至2000cP;在25℃下,在剪切速率 500s^{-1} 下,200cP至1800cP;在25℃下,在剪切速率 500s^{-1} 下,300cP至1700cP;或在25℃下,在剪切速率 200s^{-1} 下,500cP至1500cP。

[0615] 在一个方面,本发明组合物包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;当向有需要的患者施用所述组合物时用于延伸所述药物活性剂的释放分布的试剂。

[0616] 在本公开的另一方面,本发明组合物包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;以及在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物;和有机溶剂,所述组合物以当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时足以持续至少7天的时期维持所述利培酮或其药学上可接受的盐的治疗有效血浆浓度的比率包含以上各物。时期可为至少14天,如至少21天、至少28天或至少84天。

[0617] 在另一方面,组合物包含利培酮或其药学上可接受的盐;以及在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);包含烷氧基末端基团的乳酸类聚合物;和有机溶剂,所述组合物以使得当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时自所述组合物释放的药物活性剂的中值量提供

的AUC (0至1天) 小于AUC (0至28天) 的20%，如小于15%、小于10%或小于5%的比率包含以上各物。

[0618] 在另一方面，组合物包含药物活性剂，其中当以单次剂量形式皮下施用所述组合物时，在向人患者施用4周时自所述组合物释放的药物活性剂的中值量在所述组合物中的所述药物活性剂的总量的20%至100%，如20%至75%、30%至60%、或40%至50%的范围内。

[0619] 在本公开的一个方面，组合物包含药物活性剂，其中当在37℃下将所述组合物放置在磷酸盐缓冲盐水中时，在于所述磷酸盐缓冲盐水中放置4周时自所述组合物释放的药物活性剂的量在所述组合物中的所述药物活性剂的总量的20%至100%，如30%至90%、40%至80%、或50%至70%的范围内。

[0620] 在本公开的另一方面，组合物包含药物活性剂，其中当在37℃下将所述组合物放置在磷酸盐缓冲盐水中时，在于所述磷酸盐缓冲盐水中放置之后24小时自所述组合物释放的药物活性剂的量小于在28天时释放的量的20%，如小于15%、小于10%或小于5%。此外，在37℃下于磷酸盐缓冲盐水中放置之后28天释放的药物活性剂的量可大于组合物中的药物活性剂的总量的50%，如大于60%或大于70%。

[0621] 在本公开的另一方面，组合物包含药物活性剂，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时，自所述组合物释放的药物活性剂的中值量提供的AUC (0至1天) 小于AUC (0至28天) 的20%，如小于15%、小于10%或小于5%。

[0622] 在另一方面，组合物包含药物活性剂，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时，自所述组合物释放的药物活性剂的中值量提供的AUC (0至1天) 小于AUC_{inf} 的20%，如小于10%或小于5%。

[0623] 在另一方面，组合物包含药物活性剂；以及载体媒介物，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时：药物活性部分的中值AUC (0至5小时) 小于中值AUC (0至28天) 的10%，如小于8%或小于5%，药物活性部分的中值AUC (5小时至7天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至80%，如15%至75%或20%至70%的范围内，并且药物活性部分的中值AUC (7天至28天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至80%，如15%至75%或20%至70%的范围内。在一些情况下，药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。尽管组合物通常呈液体形式，但它们可呈固体形式。因此，施用1mL组合物可指固体的体积，其中所述固体的所述体积排除各孔。

[0624] 在另一方面，组合物包含药物活性剂；以及载体媒介物，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时：药物活性剂的中值AUC (0至5小时) 小于中值AUC (0至28天) 的10%，如小于8%或小于5%，药物活性剂的中值AUC (5小时至7天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至80%，如15%至75%或20%至70%的范围内，并且药物活性剂的中值AUC (7天至28天) 在中值AUC (0至28天) 的10%至80%，如15%至75%或20%至70%的范围内。

[0625] 在另一方面，组合物包含药物活性剂；以及载体媒介物，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时：药物活性部分的中值血浆浓度增加，在药物活性部分的所述中值血浆浓度增加之后，药物活性部分的所述中值血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性部分的所述中值血浆浓度持续至少4天，如4天至6天的时期波动小于±30%，如小于±25%，并且在药物活性部分的所述中值血浆浓度保持稳定之后，在降低之前，药物活性

部分的所述中值血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约0%至约40%，如约5%至约35%、约10%至约30%、或15%至25%的范围内。在一些情况下，药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0626] 在另一方面，组合物包含药物活性剂；以及载体媒介物，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时：药物活性剂的中值血浆浓度增加，在药物活性剂的所述中值血浆浓度增加之后，药物活性剂的所述中值血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性剂的所述中值血浆浓度持续至少4天，如4天至6天的时期波动小于 $\pm 30\%$ ，如小于 $\pm 25\%$ ，并且在药物活性剂的所述中值血浆浓度保持稳定之后，在降低之前，药物活性剂的所述中值血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约5%至约40%，如约5%至约35%、约10%至约30%、或15%至25%的范围内。

[0627] 在一个方面，组合物包含药物活性剂；以及载体媒介物，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时：中值PK分布是通过3个吸收期来描述：(1) 第一吸收期发生在施用之后即刻，其中一级速率常数在 0.1hr^{-1} 至 0.4hr^{-1} ，如 0.2 至 0.3hr^{-1} 的范围内；(2) 第二吸收期发生在施用之后在2.5小时至8.5小时，如4.5小时至6.5小时的范围内的延时之后，其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} ，如 0.001hr^{-1} 至 0.003hr^{-1} 的范围内；并且(3) 第三吸收期发生在施用之后在5天至10天，如6天至9天的范围内的延时之后，其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} ，如 0.001hr^{-1} 至 0.003hr^{-1} 的范围内。

[0628] 在另一方面，组合物包含药物活性剂；以及载体媒介物，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时，所述组合物提供：每100mg施用的药物活性剂，药物活性部分的中值最大血浆浓度(C_{max}) 在25ng/mL的约70%至约140%，如80%至125%或90%至115%的范围内，并且每100mg施用的药物活性剂，药物活性部分的中值AUC (0至28天) 在14, 200ng·hr/mL的约70%至约140%，如80%至125%或90%至115%的范围内。在一些情况下，药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0629] 在其它方面，组合物包含药物活性剂；以及载体媒介物，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时，所述组合物提供：每100mg施用的药物活性剂，药物活性剂的中值最大血浆浓度(C_{max}) 在11ng/mL的约70%至约140%，如80%至125%或90%至115%的范围内，并且每100mg施用的药物活性剂，药物活性剂的中值AUC (0至28天) 在3670ng·hr/mL的约70%至约140%，如80%至125%或90%至115%的范围内。

[0630] 在一个方面，组合物包含药物活性剂；以及载体媒介物，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用所述组合物时，所述组合物提供：每100mg施用的药物活性剂，药物活性部分的中值药物动力学分布在图30的100mg剂量分布的 $\pm 20\%$ 内，如 $\pm 15\%$ 内。

[0631] 在另一方面，组合物包含药物活性剂；以及载体媒介物，其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时，所述组合物提供药物活性部分药物动力学分布，其包括：在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天，如在所述施用之后4小时至3天的范围内的第一时期期间的中值第一峰值，在所述施用之后4天至在所述施用之后14天，如在所述施用之后5天至12天的范围内的第二时期期间的中值第二峰值，以及在所述中值第一峰值与所述中值第二峰值之间的中值谷底值，其中药物活性部分在所述谷底值时的中值血浆浓度在药物活性部分在所述中值第二峰值时的中值血浆浓度的40%至90%，如50%至80%的范围内。在一些情况下，每100mg施用的药物活性剂，中值第一峰值在约15ng/mL至约25ng/mL，

如约17ng/mL至约23ng/mL的范围内。在一些情况下,每100mg施用的药物活性剂,中值第二峰值在约20ng/mL至约30ng/mL,如约22ng/mL至约28ng/mL的范围内。在一些情况下,药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0632] 在另一方面,组合物包含药物活性剂;以及载体媒介物,其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供药物活性剂药物动力学分布,其包括:在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天,如在所述施用之后4小时至3天的范围内的第一时期期间的中值第一峰值,在所述施用之后4天至在所述施用之后14天,如在所述施用之后5天至12天的范围内的第二时期期间的中值第二峰值,以及在所述中值第一峰值与所述中值第二峰值之间的中值谷底值,其中药物活性剂在所述谷底值时的中值血浆浓度在药物活性剂在所述中值第二峰值时的中值血浆浓度的30%至90%,如40%至80%或50%至70%的范围内。在一些情况下,每100mg施用的药物活性剂,中值第一峰值在约8ng/mL至约14ng/mL,如约9ng/mL至约13ng/mL的范围内。在一些情况下,每100mg施用的药物活性剂,第二中值峰值在约4ng/mL至约10ng/mL,如5ng/mL至约9ng/mL的范围内。

[0633] 在一个方面,组合物包含药物活性剂;以及载体媒介物,其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供药物活性部分药物动力学分布,其包括3个时期:增加期,其中在施用之后24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的中值血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少5ng/mL,如至少10ng/mL,在施用之后24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的所述中值血浆浓度在约5ng/mL至约35ng/mL,如10ng/mL至约30ng/mL的范围内,以及在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性部分的所述中值血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。在一些情况下,药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0634] 在一些方面,组合物包含药物活性剂;以及载体媒介物,其中当以单次剂量形式向人患者皮下施用1mL所述组合物时,所述组合物提供药物活性剂药物动力学分布,其包括3个时期:增加期,其中在施用之后约24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的中值血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少2ng/mL,如至少5ng/mL,在施用之后约24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的所述中值血浆浓度在约2ng/mL至15ng/mL,如约5ng/mL至10ng/mL的范围内,以及在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性剂的所述血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0635] 在本公开的一个实施方案中,改进释放分布的可重现性的方法,其包括组合:药物活性剂;在25℃和1大气压下不有序结晶的在37℃下具有至少5000cP的粘度的非聚合非水溶性高粘度液体载体物质(HVLCM);乳酸类聚合物;以及有机溶剂。

[0636] 在一个方面,本发明组合物包含是利培酮或其药学上可接受的盐的药物活性剂;以及用于降低所述药物活性剂在所述组合物内的沉降的试剂。

[0637] 在另一方面,组合物包含药物活性剂,其中当在5℃下将2mL所述组合物放置在直立2mL小瓶中10个月时,顶部浓度与底部浓度之间的差异除以初始浓度小于35%,如小于15%或小于10%。顶部浓度是在10个月储存之后在直立2mL小瓶内顶部10%的组合物的药物活性剂的浓度。底部浓度是在10个月储存之后在直立2mL小瓶内底部10%的组合物的药物活性剂的浓度。初始浓度是在10个月储存之前组合物的药物活性剂的浓度。

[0638] 在一个方面,组合物是包含0.01mg至500mg,如1mg至250mg或10mg至100mg药物活性剂的单位剂型。组合物可含于小瓶、针筒、预填充针筒、自动注射器、无针注射器内。

[0639] 组合物可含于贮器内。

[0640] 本公开的组合物可鉴于本说明书中提供的指导,通过为本领域技术人员所知以及可用的各种方法和技术中的任一个制备。

[0641] 举例来说,可将聚合物(DD, PLGA)溶解于碳酸亚丙酯中。可添加SAIB至混合物中,并且使其溶解和混合以制备媒介物(SAIB/PC/PLGA)。可接着添加利培酮粉末(例如通过搅拌器珠粒研磨和冻干产生)至媒介物中,并且可使用均质器(或其它适合混合器)混合混悬液。

[0642] 在某些实施方案中,首先组合室温溶剂、室温聚合物和加热至80℃的HVLCM。接着,在60-80℃下混合数小时至过夜(8-16小时)的时期直至组合物充分混合。在其它实施方案中,将线性聚合物溶解于所有溶剂中。添加热HVLCM(在多达80℃下加热)。接着,在室温至80℃的温度下混合1小时至过夜(8-16小时)直至组合物充分混合。在其它实施方案中,将线性聚合物溶解于一些溶剂中。混合其余溶剂与HVLCM。添加热HVLCM/溶剂混合物(在多达80℃下加热)至线性聚合物/溶剂混合物中。接着,在可在室温至80℃的范围内的温度下混合1小时至过夜(8-16小时),直至组合物充分混合。

[0643] 组合物通常是在高于室温的温度下制备。一旦混合,即可使组合物冷却回室温,并且初始观察混浊性(指示初期相分离)、两个液体层(通常具有低粘度至中等粘度)的存在性、或在粘稠性较小层下部的粘稠层的存在性。可接着使组合物放置在室温下一段相当长久时期(通常一周或大于一周),并且再次观察混浊性、向具有中等粘度的两层的分离或粘稠层的存在性。

[0644] 本公开的一惊人结果是能够通过湿磨获得包含药物活性剂,例如利培酮的小粒子。在一个方面,方法包括在小于20℃下在水溶液中湿磨药物活性剂以形成研磨的药物活性剂;在小于5℃下维持所述研磨的药物活性剂;以及冻干所述研磨的药物活性剂以形成具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸小于10微米,如小于5微米、小于3微米或小于2微米的冻干药物活性剂。

[0645] 在另一方面,通过以下方式来产生混悬液:在小于20℃下在水溶液中湿磨药物活性剂以形成研磨的药物活性剂;在小于5℃下维持所述研磨的药物活性剂;以及冻干所述研磨的药物活性剂以形成具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸小于10微米,如小于5微米、小于3微米或小于2微米的冻干药物活性剂。

[0646] 组合物可被 γ 照射以使组合物灭菌。在37℃下储存150天之后,经 γ 照射的组合物乳酸类聚合物的重均分子量是在37℃下储存150天之前不经 γ 照射的另外相同组合物的乳酸类聚合物的重均分子量的至少90%,如至少95%。在37℃下储存150天之后,组合物的乳酸类聚合物的重均分子量通常是在 γ 照射之前即刻乳酸类聚合物的重均分子量的至少50%,如至少60%。因此,在本公开的一个方面,提供一种使组合物灭菌的方法,所述方法包括 γ 照射如本文其它地方定义的组合物。

[0647] 在一些情况下,在室温(例如25℃)下储存组合物。在其它情况下,在5℃下储存组合物。在其它情况下,在-20℃下储存组合物。

[0648] 碳酸亚丙酯改进组合物的沉降性能,并且当相较于仅并入NMP作为溶剂的组合物

时,允许在2-8℃的冷藏条件下的储存期限和储存更长久。用碳酸亚丙酯达成的结果是出乎意料的,因为改进大于将已由密度考虑所预测的改进,如以下更详细讨论。

[0649] 碳酸亚丙酯混悬液通常展现改进的可接受沉降性能,部分因为PC比NMP具有更高密度。媒介物较高密度更接近于利培酮的密度;因此所述性质有助于防止药物沉降。另一原因是利培酮在NMP中的溶解度高于在PC中的溶解度。在含有NMP的组合物中的重结晶和晶体生长可较快发生,此导致粒子尺寸和沉降速率随时间增加。

[0650] 在低浓度球形粒子下在牛顿流体 (Newtonian fluid) 中的沉降是通过斯托克斯 (Stokes) 沉降等式描述:

$$[0651] \quad v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

[0652] 其中:

[0653] v = 沉降速度

[0654] r = 粒子半径

[0655] ρ_1 和 ρ_2 分别=粒子和流体的密度

[0656] g = 重力加速度

[0657] η = 流体粘度

[0658] 对于离心机中的样本,重力加速度被所述离心机中的向心加速度替换:

$$[0659] \quad v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)\omega^2 R}{9\eta}$$

[0660] 其中:

[0661] ω = 角速度

[0662] R = 离心机半径

[0663] 在本公开中所述的实验中并未严格遵照这些等式的条件,而是所述等式可充当预期特性的向导:

[0664] • 预期较大粒子 (较大 r) 更快速沉降。

[0665] • 粒子与流体之间的密度差异越大,预期沉降速度越大。预期沉降速度差异与总体密度差异成比例。

[0666] • 流体粘度越低,预期粒子沉降越快速。

[0667] 碳酸亚丙酯组合物的沉降性能的改进幅度出乎意料地大于将已由理论所预期的幅度。

[0668] 尽管不受假设束缚,但这个出乎意料的结果可反映在储存PC组合物期间粒子尺寸增长的速率较缓慢。这似乎不归因于利培酮在安慰剂媒介物中的实际溶解度,而是可能反映利培酮在相应溶剂中的溶解度。

[0669] 可使用常规施用途径,如注射向受试者施用公开的组合物。可将有效量的生理活性物质并入公开的组合物中以便达成所需药理学作用。

[0670] 在本公开的一个方面,施用如但不限于利培酮、帕潘立酮或其组合的药物活性剂的方法包括施用有效量的组合物。组合物通常包含0.1mg至500mg,如1mg至250mg、5mg至150mg、或25mg至150mg药物活性剂,如利培酮或其药学上可接受的盐。组合物可定期施用,

例如每周两次或一个月一次。组合物通常是以在0.05mL至10mL,如0.1mL至8mL、或1mL至5mL的范围内的量施用。

[0671] 在一个方面,在施用之后28天,药物活性剂及其任何代谢物在患者中的血浆水平是至少1ng/mL,如至少5ng/mL或至少8ng/mL。举例来说,9-OH利培酮是利培酮的活性代谢物。

[0672] 在另一方面,药物活性剂的C_{max}在5ng/mL至300ng/mL,如5至100ng/mL、10ng/mL至70ng/mL、或甚至100ng/mL至200ng/mL的范围内。如施用之后历经28天、21天或14天测量的药物活性剂的C_{max}与C_{min}比率通常在2至40,如5至30、或10至20的范围内。

[0673] 在皮下施用24小时,递送至血浆中的药物活性剂的量通常在施用的药物活性剂的总量的0.5%至50%,如0.5%至20%、0.5%至15%、1%至10%、2%至5%、或甚至20%至50%的范围内。在皮下施用4周,递送至血浆中的药物活性剂的量在施用的药物活性剂的总量的20%至100%,如20%至75%、或30%至60%的范围内。在皮下施用24小时,递送至血浆中的药物活性剂的量除以在施用4周时递送的药物活性剂的量在0.05至0.2,如0.05至0.15、或0.08至0.12的范围内。

[0674] 在一个方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中:药物活性部分的AUC (0至5小时) 小于AUC (0至28天) 的10%,如小于8%,药物活性部分的AUC (5小时至7天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%,如20%至70%的范围内,并且药物活性部分的AUC (7天至28天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%,如20%至70%的范围内。在一些情况下,药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0675] 在另一方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中:药物活性剂的AUC (0至5小时) 小于AUC (0至28天) 的10%,如小于8%,药物活性剂的AUC (5小时至7天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%,如20%至70%的范围内,并且药物活性剂的AUC (7天至28天) 在AUC (0至28天) 的10%至80%,如20%至70%的范围内。

[0676] 在另一方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中:药物活性部分的血浆浓度增加,在药物活性部分的所述血浆浓度增加之后,药物活性部分的所述血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性部分的所述血浆浓度持续至少4天,如至少5天的时期波动小于±30%,如小于±25%,并且在药物活性部分的所述血浆浓度保持稳定之后,在降低之前,药物活性部分的所述血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约0%至约40%,如约5%至约35%的范围内。在一些情况下,药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0677] 在另一方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中:药物活性剂的血浆浓度增加,在药物活性剂的所述血浆浓度增加之后,药物活性剂的所述血浆浓度持续稳定期保持稳定以使药物活性剂的所述血浆浓度持续至少4天,如至少5天的时期波动小于±30%,如小于±25%,并且在药物活性剂的所述血浆浓度保持稳定之后,在降低之前,药物活性剂的所述血浆浓度相对于所述稳定期结束时增加的量在约0%至约40%,如约5%至约35%的范围内。

[0678] 在另一方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中PK分布是通过3个吸收期来描述:(1) 第一吸收期发生在施用之后即刻,其中一级速率常数在0.1hr⁻¹至0.4hr⁻¹,如0.2hr⁻¹至0.3hr⁻¹的范围内;(2) 第二吸收期发生在施用之后在2.5小

时至8.5小时,如4.5小时至6.5小时的范围内的延时之后,其中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} 的范围内;并且(3)第三吸收期发生在施用之后在5天至10天,如6天至9天的范围内的延时之后,如中一级速率常数在 0.0005hr^{-1} 至 0.005hr^{-1} ,如 0.001hr^{-1} 至 0.003hr^{-1} 的范围内。

[0679] 在一个方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的最大血浆浓度(C_{max}) 在25ng/mL的约70%至约140%,如80%至125%或90%至115%的范围内,并且每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的AUC (0至28天) 在14,200ng·hr/mL的约70%至约140%,如80%至125%或90%至115%的范围内。在一些情况下,药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0680] 在另一方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的最大血浆浓度(C_{max}) 在11ng/mL的约70%至约140%,如80%至125%或90%至115%的范围内,并且每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的AUC (0至28天) 在3670ng·hr/mL的约70%至约140%,如80%至125%或90%至115%的范围内。

[0681] 在另一方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的药物动力学分布在图30的100mg剂量分布的 $\pm 20\%$ 内,如在 $\pm 15\%$ 内。

[0682] 在另一方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中药物活性部分药物动力学分布包括:在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天,如4小时至3天的范围内的第一时期期间的第一峰值,在所述施用之后4天至在所述施用之后14天,如5天至12天的范围内的第二时期期间的第二峰值,以及在所述第一峰值与所述第二峰值之间的谷底值,其中药物活性部分在所述谷底值时的血浆浓度在药物活性部分在所述第二峰值时的血浆浓度的40%至90%,如50%至80%的范围内。在一些情况下,每100mg施用的药物活性剂,第一峰值在约15ng/mL至约25ng/mL,如约17ng/mL至约23ng/mL的范围内。在一些情况下,每100mg施用的药物活性剂,第二峰值在约20ng/mL至约30ng/mL,如约22ng/mL至28ng/mL的范围内。在一些情况下,药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0683] 在另一方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中药物活性剂药物动力学分布包括:在所述施用之后2小时至在所述施用之后4天,如4小时至3天的范围内的第一时期期间的第一峰值,在所述施用之后4天至在所述施用之后14天,如5天至12天的范围内的第二时期期间的第二峰值,以及在所述第一峰值与所述第二峰值之间的谷底值,其中药物活性剂在所述谷底值时的血浆浓度在药物活性剂在所述第二峰值时的血浆浓度的30%至90%,如50%至80%的范围内。在一些情况下,每100mg施用的药物活性剂,第一峰值在约8ng/mL至约14ng/mL,如约9ng/mL至13ng/mL的范围内。在一些情况下,每100mg施用的药物活性剂,第二峰值在约4ng/mL至约10ng/mL,如约5ng/mL至9ng/mL的范围内。

[0684] 在一些方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中药物活性部分药物动力学分布包括3个时期:增加期,其中在施用之后24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少5ng/mL,如至少10ng/mL,在施用之后24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的

药物活性剂,药物活性部分的所述血浆浓度在约5ng/mL至约35ng/mL,如约10ng/mL至约30ng/mL的范围内,以及在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性部分的所述血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。在一些情况下,药物活性部分由利培酮和9-羟基利培酮组成。

[0685] 在另一方面,方法包括向患者施用包含药物活性剂和载体媒介物的组合物,其中药物活性剂药物动力学分布包括3个时期:增加期,其中在施用之后约24小时,每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的血浆浓度自施用之前的约0ng/mL增加至至少2ng/mL,如至少5ng/mL,在施用之后约24小时至在施用之后约6天的范围内的稳定期,其中每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的所述血浆浓度在约2ng/mL至15ng/mL,如约5ng/mL至约10ng/mL的范围内,以及在施用之后约6天开始的终末期,其中药物活性剂的所述血浆浓度在降低之前增加直至在施用之后至少约28天。

[0686] 在一些实施方案中,在单次施用之后1天至在单次施用之后28天期间,每100mg施用的药物活性剂,药物活性部分的血浆浓度在约5ng/mL至约45ng/mL,如约10ng/mL至约35ng/mL或约10ng/mL至约30ng/mL的范围内。在另一方面,在单次施用之后1天至在单次施用之后28天期间,每100mg施用的药物活性剂,药物活性剂的血浆浓度在约2ng/mL至约20ng/mL,如约2ng/mL至约15ng/mL的范围内。

[0687] 施用可为皮下、肌肉内、胃肠外、通过导管等施用。施用可通过针和针筒(例如预填充针筒)、泵、贴片泵、团式注射器、输注、通过自动注射器等达成。当使用针时,所述针的长度可为小于或等于1英寸,如小于或等于5/8英寸或小于或等于0.5英寸。

[0688] 在一些情况下,组合物是自施用的。组合物可由健康护理专业人员或非健康护理专业人员施用。

[0689] 组合物可一个月一次、一个月两次、一周一次、一天一次等加以施用。在一些情况下,方法不包括在不同频度下施用的单独负荷剂量。

[0690] 在本公开的一个方面,治疗精神分裂症和双极性病症中的至少一个的方法包括向有需要的患者施用有效量的含有是抗精神分裂症剂的药物活性剂的组合物。举例来说,抗精神分裂症剂可包括利培酮和帕潘立酮或其药学上可接受的盐中的至少一个。

[0691] 在一个实施方案中,组合物含于无针注射器中。在一个实施方案中,无针注射器是Zogenix的DosePro®无针注射器。图1呈现穿过DosePro®无针注射器内部药物储存和递送元件部分的纵截面。在图1中,注射力是由压缩气体弹簧提供,所述弹簧包括封闭在一端的圆筒1,并且含有通常在150与300巴之间的压力下的气体,通常是氮气。圆筒内含有锤体2。锤体的末端具有截头圆锥形截顶锥-部分3和法兰4。有双重o形环密封件5位于截顶锥区段3与法兰4之间。在触发装置之前,锤体2由位于分配构件中的凹槽中的掣子6固持在图1中说明的位置上。凹槽的上表面形成凸轮表面7。因此,存在推动掣子向左移动的力。在图1中所示的构造中,掣子是由外环8限制移动。

[0692] 在圆筒1的下端,存在朝外法兰9。通过使法兰9压接于接合件11上的上端的另一朝外法兰10来将圆筒固持在适当位置。套管8由圆筒位于其内的上部套管部分12和下部套管部分13组成。下部套管部分13由相互啮合螺钉螺纹14连接至接合件11,所述螺纹分别形成在下部套管部分13和接合件11的内壁和外壁上。

[0693] 注射器具有含有药剂的柱筒15。在柱筒中,存在以滑动方式和以密封方式定位其

中的活塞16。活塞16可包括含有两个较大直径肋材的圆柱形部分和截头圆锥形部分。活塞16与药剂17接触,并且在柱筒15的另一端,存在排出孔18。邻近于孔18,存在含于密封承载件20内的界面密封件19。界面密封件19为填充如PCT/GB9700889中所述的无针装置所需。塞子20a将药剂密封至囊体中。密封件19、密封承载件20和塞子20a包括必须在递送之前移除的帽盖。

[0694] 为将装置置于准备递送状态,帽盖必须在脆弱接头21处折断。这使密封件19移除,并且使孔18暴露。移除触发闭锁机构22,其防止药物柱筒向上部套管部分22回移,由此阻止递送。最后,必须使掣子6自第一(安全)位置向第二(准备递送)位置移动。

[0695] 将掣子6并入分配构件2中的凹槽中-凹槽不仅具有凸轮表面7,而且也具有垂直于分配构件轴,而且径向向凸轮表面7内部定位的锁定表面27。另外,为到达掣子6,在上部套管12中存在开口28,其在触发之前与掣子6对准。

[0696] 图2a、2b和2c说明安全机构的操作。当初始装配掣子和分配构件时,掣子占据第一(安全)位置,如图2a中所示。在这个位置中,分配构件啮合掣子部分29由锁定表面27所作用。摩擦力确保掣子由锁定表面刚性固持-通常分配构件施加至少100N的力。

[0697] 使用销将掣子放置在第二(准备递送)位置中,所述销穿过开口28进行配合以在箭头P的方向上将掣子推动至图2b中(和图1中)所示的位置。在这个位置中,分配构件啮合掣子部分29与凸轮表面7的径向内部末端接触。

[0698] 为导致递送,接着相对于患者的皮肤放置孔18。实际上,这涉及由上部套管12部分固持装置。接着相对于下部套管13向下移动上部套管12,从而使上部套管部分8的壁中的孔口25与掣子6对准。掣子接着在由在分配构件3中形成的凸轮表面7施加于它上的力量下向左向孔口25中移动成图2c中所示的位置。注射器接着进行递送。

[0699] 有利的是具有以一个或多个简单动作来将装置置于准备递送状态的机构。图3说明组合无针注射器加用于解开安全机构30的部件的一个实施方案。在这个图中,用于解开安全机构的部件由封闭并刚性固持密封承载件20的帽盖31、杠杆32和套环33组成。杠杆在远端含有帽盖31位于其上的唇部34。这确保杠杆32在移除外部帽盖31之前不能被移动,此又确保使用者不能移动掣子或解开安全机构直至帽盖已被移除。杠杆32是围绕枢轴35枢转,其中枢转表面与作为凸轮表面36的注射器接触。为枢转杠杆32所需的力在约2N至约30N的范围内。套环33含有销37,其穿过上部套管12中的开口28延伸至装置中在掣子6的远侧进行撞击。为移动掣子所需的力在约20N至约120N的范围内。为阻止上部套管区段12相对于下部套管区段13移动,在上部套管与下部套管之间存在形成套环33的一部分的闭锁区段38。

[0700] 为递送装置内含物,移除帽盖31,从而暴露注射孔18。在移除外部帽盖31时,唇部34得以暴露,从而使得杠杆32能够在枢轴35周围旋转。仅当外部帽盖31移除时,杠杆32才可旋转。当杠杆32旋转时,凸轮表面36迫使套环33在图3中的方向Q上移动,从而相对于掣子6推动销37。当杠杆32已穿过完整循环旋转约180度时,掣子6向如图2b中所示的第二位置移动。闭锁件38不再限制上部套管12相对于下部套管13移动,并且装置可如上所述进行触发。通过用可挠性接头在尖端34处使帽盖31整合于杠杆32,机构也可被构造来确保使用者以单一动作移除塞子并设置安全性。

[0701] 在一个方面,无针注射器包括包含药物活性剂的组合物。无针注射器可还包括药

物胶囊。药物胶囊可为透明的或部分透明的。药物胶囊可由活塞在一端封闭。活塞可包括聚合物,如透明聚合物,并且如聚四氟乙烯。或者,药物胶囊可包括玻璃,如硼硅酸盐玻璃。玻璃可已经受离子交换强化。在一些情况下,药物胶囊的透明部分在 γ 照射时不变色。

[0702] 在一些情况下,药物胶囊被预填充。无针注射器可为单次使用以及一次性的。

[0703] 药物胶囊可包括至少一个注射孔。在储存期间,至少一个注射孔可由密封元件封闭。密封元件可由密封承载件刚性固持于注射孔。在一些情况下,密封承载件必须在使用之前移除。密封承载件可由至少一个选自以下的元件连接于药物胶囊:易断连接件、螺纹连接件、卡口连接件和鲁尔连接件。

[0704] 无针注射器可包括触发机构。触发机构可通过相对于靶标注射表面按压至少一个注射孔来启动。无针注射器可还包括确保装置不能过早触动的安全机构。安全机构确保装置不能触动直至在移除密封承载件之后。

[0705] 无针注射器可包括自带能量来源。能量来源包括至少一个选自以下的成员:压缩机械弹簧、压缩气体、烟火装料和电池。

[0706] 无针注射器可还包括在启动触发机构后,在能量来源的推动下,横穿过空隙并随后击打活塞,从而在组合物中产生压力尖峰的锤体。可选择能量来源的推动、锤体的质量、空隙的长度、活塞的机械性质以及孔的尺寸以使在使用时,超过90%的注射液皮下注射超过90%的组合物。

[0707] 在一个示例性实施方案中,组合物是使用无针注射器递送。无针注射器是出于许多原因用于递送抗精神病活性药物成分的代表性实例。待治疗的精神病患者可呈现高度激动状态,并且看见针或由针刺穿皮肤可显著增加这个激动状态。精神病状态和激动可增加在施用组合物期间患者不规律移动的可能性,增加对患者的损伤的风险,以及增加护理给与者被病原体损伤以及暴露于病原体的风险。无针注射器除去对利器处理的要求,从而进一步简化施用程序,并且使得它们更安全。

[0708] 在一个方面,本公开包括一种单位剂型,其可为预填充的,无菌的,可与 γ 灭菌相容的,单次使用一次性的,自动注射器,可包括用以防止过早触动的安全机构,可包括用以防止或降低发生针刺损伤的其它安全特征,包括但不限于针罩、针回缩和无针注射,可为便携式的,并且包括自带电源,并且可在使用之后报废。

[0709] 无针注射器的一示例性实施方案是预填充的以及便携式的,具有自带能量来源。这个实施方案进一步简化施用,并且允许熟练护理给与者给与患者更多关心,并且花费较少时间制备注射液。这个实施方案以及除去对利器处理的要求也可使得能够在家庭或住宅或长期护理机构环境中由熟练护理给与者、家庭成员进行施用,或由患者自行施用。举例来说,准备无针注射器以及自无针注射器递送将需要少于10步,少于5步,并且进一步如3步或更少。举例来说,一个实施方案仅需要三步:移除孔帽,触动安全机构触动器以将装置置于准备递送状态,以及相对于所需注射部位按压孔以进行触发。也可能的是组合移除孔帽和触动安全机构的动作,从而进一步简化递送。

[0710] 无针注射器可例如用于递送粘度升高的组合物,包括本公开的那些。由于所需手动强度较高以及递送时间较长,所以由针和针筒递送高粘度组合物可为困难的。这些问题常导致需要通过输注或团式注射器来进行递送。对于治疗可呈现以激动状态的精神病患者,通过针和针筒或输注的递送时间较长可尤其成问题。无针注射可显著降低递送时间,因

为相较于如针筒或输注系统的针系统,递送孔长度与管腔直径的极小比率通常降低或避免在递送期间产生粘稠流动,从而允许在短时间内递送粘稠组合物。这个特征与自带能量来源组合会除去对高手动强度的要求。无针注射高粘度组合物的优势描述于U.S.8,066,661中。

[0711] 无针注射器中足够强力的能量来源和低粘稠损失的组合导致递送时间极短,一般来说短于0.5秒,如短于0.2秒,并且进一步如约0.1秒或更短。这些短递送时间小于人反应时间,并且显著降低在施用期间患者移动的可能性,从而进一步改进患者和护理给与者的安全性。

[0712] 与指定治疗的顺应性是伴随所有治疗方案的问题,并且在对精神病患者的治疗中可特别成问题。递送系统,并且特别是无针注射器组合有各特征,如预填充,单次使用,抛弃式,准备和递送需要最少步数,便携性,自带电源,无需利器处理,除去针刺损伤的风险,递送时间较短,手动强度要求较低,能够在家庭或护理机构中施用,能够自行施用,避免过早触动,以及除去由针引起的恐惧和激动。单独或组合的那些特征可起增加顺应性的作用。

[0713] 使用许多不同类型的能量的无针注射器是可用的,并且能量可由使用者供给,例如其中弹簧被手动压缩并锁定以暂时储存能量直至需要“起动”注射器。或者,可提供具有已储存-例如借助于预压缩弹簧(机械或气体)或烟火装料储存的能量的注射器。

[0714] 一些注射器意图在单次使用之后抛弃,而其它注射器具有可再装载的能量储存部件和抛弃式药剂柱筒,并且存在许多组合以适应特定应用和市场。出于本公开的目的,术语“触动器”将用于描述能量储存和释放机构,无论它是否与药剂柱筒组合。在所有情况下,必须在活塞打击结束时安排足够力量来在所需压力下递送整个药剂。

[0715] EP 0 063 341和EP 0 063 342公开一种无针注射器,其包括用于排出待注射的液体的活塞泵,所述活塞泵借助于压力试剂由马达驱动。液体容器侧向安装于活塞泵。当活塞回缩时,经由进口通道和阀瓣式止回阀将为注射所需的量的液体吸入泵室中。一旦活塞在喷嘴主体方向上移动,液体即被推动穿过出口通道到达喷嘴并被排出。活塞泵的活塞是固体圆形活塞。

[0716] EP 0 133 471描述一种无针疫苗接种元件,其用二氧化碳在压力下经由特殊阀自虹吸柱筒进行操作。

[0717] EP 0 347 190公开一种真空压缩气体注射器,其中注射的药物的穿透深度可借助于气体压力加以调整,并且药物的体积可通过活塞打击方式加以调整。

[0718] EP 0 427 457公开一种无针皮下针筒,其借助于压缩气体经由两级阀进行操作。注射剂被安置在安瓿中,所述安瓿被安装至固定于注射器壳体的保护套中。安瓿被安装在活塞杆的末端上。安置在安瓿的另一端的是直径朝向安瓿的末端降低的喷嘴。

[0719] WO 89/08469公开一种供一次性使用的无针注射器。WO 92/08508阐述一种被设计来供三次注射的无针注射器。将含有药物的安瓿旋入驱动元件的一端中,其中活塞杆被安装至安瓿的开口端中。在它的一端,安瓿含有药物通过其被排出的喷嘴。大致在安瓿的长度的中心处提供可移置封闭塞。待注射的剂量可通过变化安瓿的深度加以调整。手动推回在触动注射器之后自驱动元件伸出的活塞杆。两个元件均用压缩气体进行操作。

[0720] WO 93/03779公开一种无针注射器,其具有两部分壳体和侧向安装于元件的液体容器。借助于驱动马达来压迫活塞的驱动弹簧。一旦通过相对于注射位置按压喷嘴来将壳

体的两个部分相对于彼此进行移置,弹簧即被释放。在液体摄入通道中以及在计量室的出口中提供相应阀。

[0721] WO 95/03844公开另一种无针注射器。它包括液体填充的柱筒,所述柱筒在一端包括液体通过其被排出的喷嘴。在柱筒的另一端由帽盖型活塞封闭,所述活塞可被推进柱筒中。在释放弹簧之后,由预压迫弹簧负载的活塞将帽盖型活塞移置至柱筒中预定距离,其中待注射的量的液体在那个情况下被排出。一旦相对于注射位置足够紧固地按压喷嘴,弹簧即被触发。这个注射器意图供一次性使用或重复使用。柱筒被安排在弹簧负载的活塞的前方,并且是注射器的固定组件。意图供多次使用的注射器的活塞的位置在各次使用之后在朝向喷嘴的方向上被移置一定距离。不能重置活塞和驱动弹簧。弹簧的预压迫初始应足够大以一次性排出柱筒中整个量的液体。弹簧仅在拆卸注射器,并且用新的完全填充的柱筒装配注射器的驱动部分时可被再次压迫。

[0722] 美国专利号5,891,086描述一种组合有触动器和药剂柱筒的无针注射器。柱筒用待注射于受试者中的液体预填充,并且具有液体出口和与液体接触的自由活塞,触动器包括由弹簧推动,并且由掣子部件暂时约束的冲击构件,所述冲击构件可在弹簧的力量下在第一方向上移动以首先击打所述自由活塞,接着继续使活塞在第一方向上移动以通过液体出口排出一定剂量的液体,弹簧提供内装能量储存,并且适合于自较高能态向较低能态移动,但并非反之亦然。触动器可包括触发部件以操作所述掣子,并且因此仅当在所述柱筒的液体出口与受试者之间达成预定接触力时启动注射。这个无针注射器的其它实例和改进见于US6620135、US6554818、US6415631、US6409032、US6280410、US6258059、US6251091、US6216493、US6179583、US6174304、US6149625、US6135979、US5957886、US5891086和US5480381中。

[0723] Mizzy的美国专利号3,859,996公开一种可控泄漏方法以确保注射器孔在所需压力下在垂直于皮肤姿态的正确姿态下恰当放置在受试者的皮肤上。当满足放置条件时,由受试者的皮肤上的接触压力封离可控泄漏,注射器控制电路内的压力升高直至压力敏感导阀打开以容许高压气体驱动活塞并注射药剂。

[0724] Cohen的WO专利82/02835和Finger的Ep-A-347190公开一种用以改进孔与皮肤之间的密封,并且防止在各自之间相对移动的方法。这个方法在于采用真空装置来将表皮直接且紧固地抽吸于排出孔上。排出孔垂直于皮肤表面定位以将表皮抽吸至孔中。用于将药剂注射至皮肤中的这个方法以及注射器机构是不同的,并且由于它的独特安瓿设计而不适用于本公开。

[0725] Mizzy的美国专利号3,859,996公开一种于注射器上的压力敏感套管,其被放置在受试者上,借此防止操作注射器操作直至在孔与皮肤之间达成恰当接触压力。基本目的在于使表皮在排出孔上伸展,并且在高于表皮将远离孔而变形的速率下施加加压药剂。

[0726] T.Weston的美国专利号5,480,381公开一种在表皮有时间远离孔而变形之前,在足够高速率下对药剂加压以刺穿表皮的部件。此外,装置直接感受到排出孔在受试者的表皮上的压力处于预定值下以允许操作注射器。所述装置是基于用于机械排序的凸轮和凸轮从动件机构,并且含有具有用于排出液体的液体出口和用以驱散液体的冲击构件的腔室。

[0727] T.Weston的美国专利号5,891,086描述一无针注射器实施方案,其含有用加压气体预填充的腔室,所述加压气体对冲击构件施加恒定力量以击打柱筒的组件,并且逐出一

定剂量的药剂。这个装置含有设置剂量和冲击空隙的调整钮,并且使用直接接触压力感受来启动注射。在本公开的用于递送持续释放利培酮和其它活性药物成分的一示例性实施方案中,可使用单次使用、抛弃式、便携式的,并且具有包括压缩氮气的自带能量来源的无针注射器递送组合物。组合物被工厂预填充于通过离子交换强化的硼硅酸盐玻璃囊体中。玻璃囊体在近端由活塞密封,所述活塞包括已被改性来改进它的密封性质的聚四氟乙烯。玻璃囊体在远端包括注射孔,其在填充之后以及在储存期间由固持在密封承载件中的密封件密封。玻璃囊体含于易断连接于密封承载件的透明塑料套管中。注射器包括锤体,其包括一对密封能量来源的压缩气体室的o形环。在触动之前,锤体由掣子固持在适当位置以抵抗压缩气体的推动。掣子具有安全位置、预备位置和触发位置。掣子被安置在锤体中的狭槽中,所述狭槽具有垂直于锤体轴的掣子安全区段以及倾斜于锤体轴的掣子预备区段,并且充当凸轮。锤体由空隙与活塞分开,跨越所述空隙,在触发后,锤体在压缩气体的推动下飞起,从而击打活塞。注射器包括安全杠杆,其在旋转时使掣子自安全位置向预备位置移动,并且移除另一闭锁元件。杠杆和密封承载件被构造来确保密封承载件必须在触动掣子之前移除。注射器部分地含于壳体中。壳体包括当触动装置时,掣子在凸轮表面的推动下移动至其中的孔口。在移除闭锁元件之后,壳体可相对于内部组件滑动。安置在壳体与内部组件之间的是阻尼油脂,其在注射器被触动时防止内部组件反冲。为递送注射器的内含物,首先移除密封承载件和密封件。接着触动杠杆。相对于所需注射器部位按压孔。这个按压导致壳体相对于内部组件滑动,从而使掣子暴露于孔口。掣子在凸轮的推动下向孔口中移动,从而释放锤体并触发装置。在击打活塞后,锤体在组合物中产生压力尖峰。这个递送部分是穿刺期,借此通过孔离开囊体的组合物在皮肤中产生下至皮下层的孔。锤体接着在压缩气体的推动下导致活塞穿过囊体移动,从而在减压递送期中排出其余组合物。这个实施方案、对这个实施方案的改进、制造方法和治疗方法描述于美国专利5,891,086;5,957,886;6,135,979;7,776,007;7,901,385;8,267,903;8,118,771;8,241,243;8,241,244;8,287,489;8,343,130;7,150,297;6,251,091;6,174,304;6,681,810;6,280,410;6,554,818;6,620,135;5,480,381;7,231,945;7,320,346;和8,066,661;以及PCT申请PCT/US2012/020654;PCT/US2011/051617;PCT/US2009/002533;和PCT/US2007/001403中。

[0728] 本公开描述可使用无针注射器,包括5,891,086的注射器递送以提供皮下(SC)、皮内(ID)、肌肉内(IM)和其它类型的递送的各种粘稠组合物。

[0729] 在一些情况下,组合物是相稳定的和/或需要相对低量溶剂。尽管不希望受理论束缚,但这个结果可通过相对低分子量聚合物、相对较高L:G比率和具有烷氧基末端基团的聚合物中的一个或多个达成。溶剂减少的组合物通常是有益的,因为它们通常更具有生物相容性。

[0730] 用实施例15中所述的包含利培酮的临床组合物以及具有类似化学组成的其它组合物进行的研究指示SC利培酮-媒介物组合物的PK分布的特征始终在于利培酮以低初始爆发/无剂量倾卸持续释放,利培酮水平随时间逐渐下降,并且与剂量成比例。初始爆发是为大多数类型的储库组合物所共有的现象,并且需要足够低以使最大观察浓度(C_{max})和最大暴露水平(即时间零点至24小时[AUC_{0-24小时}])的浓度-时间曲线下面积[AUC]和最大观察浓度[C_{max}])不超过导致不利事件的阈值。

[0731] 组合物可作为每月一次施用物SC施用,并且可导致患者顺应性超过短效口服片剂

或每两周IM施用得以改进。利培酮组合物可不需要口服剂量补充,因为药物释放在注射后即刻开始,从而导致起始产品给药的复杂性较小以及改进患者顺应性。

[0732] 本公开将经由以下实施例加以进一步说明。这些实施例是非限制性的,并且不限制本公开的范围。除非另外陈述,否则实施例中呈现的所有百分比、份等是以重量计。

实施例

[0733] 实施例1:聚合物合成

[0734] 这个实施例涉及代表性聚合物合成。

[0735] 添加DL-丙交酯(147.22克)、乙交酯(39.52克)和1-十二醇(13.25克)至500-mL 3颈圆底烧瓶中。烧瓶用玻璃塞子密封,气体接头具有旋塞阀,并且搅拌器具有玻璃杆和Teflon®桨叶。在真空下自烧瓶移除环境大气,并且用氮气回填烧瓶。将烧瓶放置在155℃下的油浴中,并且在氮气正压下搅拌。当单体和引发剂已熔融时,以于无水甲苯中的溶液形式添加2-乙基己酸亚锡。添加的催化剂的量是约0.016wt%。使聚合进行3小时。接着,使固体聚合物经受真空1小时以移除残余单体。接着将烧瓶的内含物自烧瓶排出于Teflon®薄膜片上,并且使其冷却。一旦冷却,在不锈钢烧杯中,并且用不锈钢研杵将产物压碎成粒状粉末。所得聚合物具有7.7kDa的重均分子量(Mw)(通过GPC在四氢呋喃中测量)。

[0736] 实施例2:媒介物制剂

[0737] 这个实施例涉及一种制备包含乙酸异丁酸蔗糖酯、聚合物和溶剂的制剂的代表性方法。

[0738] 自冷藏器移除聚(乳酸)(乙醇酸)(PLGA),并且使其升温至室温。将聚合物称重于玻璃广口瓶中。接着,将N-甲基-吡咯烷酮(NMP)分配至玻璃广口瓶中。为将PLGA溶解于NMP中,将混合物放置在旋转器中,并且在室温下在20rpm下旋转约12小时。

[0739] 加热乙酸异丁酸蔗糖酯(SAIB)至80℃,持续约1小时。将加热的SAIB倾入含有PLGA和NMP的玻璃广口瓶中。在烘箱中在50℃下在20rpm下旋转混合物约2小时。自烘箱移除罐,并且使其冷却至室温。

[0740] 实施例3:聚合物末端基团的影响

[0741] 进行相相容性研究以产生对配制变量的热力学了解,并且对制剂设计提供信息。一项研究涉及评估聚合物末端基团的作用和它们对相稳定性的影响。

[0742] 制备若干制剂以评估包括各种比例的乙酸异丁酸蔗糖酯、N-甲基-吡咯烷酮和聚(乳酸)(乙醇酸)的制剂的相稳定性。聚(乳酸)(乙醇酸)用十二醇引发以产生具有十二烷氧基末端基团的聚合物,或用1-己二醇引发以产生具有醇末端基团的聚合物。

[0743] 目视观察这些制剂的溶解。结果概述于图4至6中描绘的三元相图中。图4和5是包括用1-己二醇引发的聚合物的制剂的相图。具体来说,空心圆圈指示单相制剂,而实心圆圈指示相分离的制剂。关于图4中的交叉的含义的信息不易于可用。图6是包括用十二醇引发的聚合物的制剂的相图。

[0744] 比较图4至6显示包括十二醇引发的聚合物的制剂比包括用1-己二醇引发的聚合物的制剂提供更大可溶性区域。因此,具有十二烷氧基末端基团的聚合物提供的热力学稳定单相组合物的区域更广泛。

[0745] 实施例4:媒介物制剂

[0746] 制备其它媒介物实例。关于这些实例的信息阐述于表1中。媒介物号1-7取自美国公开申请号2008/0287464。出于明晰的目的,并非来自'464申请的所有实例都包括在下表1中。

[0747] 表1包括以下缩写:

[0748] SAIB:乙酸异丁酸蔗糖酯

[0749] NMP:N-甲基-吡咯烷酮

[0750] DMSO:二甲亚砜

[0751] CremophorEL:聚氧乙烯蓖麻油EL

[0752] Pluronic L44:普洛尼克L44

[0753] BB:苯甲酸苯甲酯

[0754] PC:碳酸亚丙酯

[0755] DMA:二甲基乙酰胺

[0756] Solutol: **Solutol®** HS 15 12-羟基硬脂酸的聚氧化乙烯酯PLGA:聚(乳酸)(乙醇酸)

[0757] PLA:聚(乳酸)

[0758] PLA R202H:Resomer 202H聚(乳酸)

[0759] TerCGL:聚(己内酯)(乙醇酸)(乳酸)

[0760] H2O:水

[0761] HD:1-己二醇

[0762] DD:十二醇

[0763] LA:乳酸

[0764] L:G:乳酸与乙醇酸的摩尔比

[0765] L:G:C:乳酸与乙醇酸与己内酯的摩尔比

[0766] C8:辛醇

[0767] C16:1-十六醇

[0768] 表1

[0769]

媒介物号	媒介物	PLGA 或 PLA 或 TerCGL			可溶性特性
		引发剂	L:G 或 L:G:C	Mw (kDa)	
1	SAIB/NMP/PLGA (65/20/15)	HD	65:35	5.3	不可溶
2	SAIB/NMP/PLGA (60/20/20)	HD	65:35	5.3	不可溶
3	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (53.8/15.4/10.8/20.1)	HD	65:35	5.3	长期分离
4	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (54.9/15.0/9.8/20.1)	HD	65:35	5.3	长期分离
5	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/20/5/20)	HD	65:35	5.3	长期分离
6	SAIB/NMP/BB/PLGA (55/20/5/20)	HD	65:35	5.3	不可溶
7	SAIB/NMP/PLGA (70/25/5)	H ₂ O	50:50	5.3	在室温和 37℃ 下分离
8	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	单相
9	SAIB/NMP/PLGA (45/25/30)	DD	65:35	6.5	单相
10	SAIB/NMP/PLGA (60/20/20)	DD	65:35	6.5	单相
11	SAIB/NMP/PLGA (55/20/25)	DD	65:35	6.5	单相
12	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/20/5/20)	DD	65:35	6.5	单相
13	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/15/10/20)	DD	65:35	6.5	单相
14	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/10/10/25)	DD	65:35	6.5	单相
15	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/15/5/25)	DD	65:35	6.5	单相
16	SAIB/NMP/PLGA (63.4/16.5/20)	DD	65:35	6.5	浑浊
17	SAIB/NMP/PLGA (62/18/20)	DD	65:35	6.5	单相
18	SAIB/NMP/PLGA (64.2/15.8/20.0)	DD	65:35	6.5	污浊
19	SAIB/NMP/CremophorELVP LGA (52.4/20.6/10.3/16.7)	DD	65:35	6.5	单相
20	SAIB/乙酸乙酯/PLGA (54.7/24.7/21.1)	DD	65:35	6.5	单相(在 5℃ 下浑浊)
21	SAIB/NMP/PLGA/Pluronic L44 (46.1/16.7/16.7/20.4)	DD	65:35	6.5	单相
22	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	单相
23	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/15/7/23)	DD	65:35	6.5	单相
	SAIB/BB/PLGA	DD	65:35	6.5	污浊

[0770]

	(55/25/20)				
24	SAIB/BB/TerCGL (55/25/20)	DD	23:25:52	17	单相
25	SAIB/BB/TerCGL (55/25/20)	DD	20:31:49	30.9	污浊
26	SAIB/NMP/TerCGL (55/25/20)	DD	23:25:52	17	单相
27	SAIB/NMP/TerCGL (55/25/20)	DD	20:31:49	30.9	单相
28	SAIB/PC/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.5	单相
29	SAIB/NMP/BB/PLGA (45/15/20/20)	DD	65:35	6.5	单相
30	SAIB/PC/PLGA (50/30/20)	DD	65:35	6.5	单相
31	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	65:35	6.5	单相
32	SAIB/NMP/PLGA (65/15/20)	DD	65:35	6.5	污浊
33	SAIB/NMP/PLA R202H (55/25/20)	LA	100:0	14	单相
34	SAIB/NMP/PLGA (30/30/40)	DD	65:35	6.3	单相
35	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	单相
36	SAIB/NMP/PLGA/PLA R202H (55/25/17.5/2.5)	DD LA	75:25 100:0	6.5 14	单相
37	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	14.2	单相
38	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	85:15	7.7	单相
39	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	85:15	13.9	单相
40	SAIB/NMP/PLGA/PLA R202H (55/25/15/5)	DD LA	75:25 100:0	6.5 14	单相
41	SAIB/NMP/PLGA/PLA R202H (55/25/10/10)	DD LA	75:25 100:0	6.5 14	单相
42	SAIB/PC/PLGA (44.1/36.3/19.6)	DD	65:35	6.5	单相
43	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.9	单相
44	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	90:10	6.6	单相
45	SAIB/NMP/PLGA/PLA R202H (55/25/17.5/2.5)	DD LA	85:15 100:0	7.7 14	单相
46	SAIB/NMP/PLGA/PLA R202H (55/25/15/5.0)	DD LA	85:15 100:0	7.7 14	单相
47	SAIB/NMP/PLGA (60/25/15)	DD	75:25	6.9	单相
48	SAIB/NMP/PLGA (52.5/27.5/20)	DD	75:25	6.9	单相
49	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	5.9	单相
50	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/25/5/20)	DD	75:25	5.9	单相
51	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (52/19/9/20)	DD	75:25	5.9	单相

[0771]

52	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (48/21/11/20)	DD	75:25	5.9	单相
53	SAIB/BB/PLA (8/72/20)	LA	100:0	15	单相
54	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	8.6	单相
55	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	6.9	单相
56	SAIB/NMP/PLGA (52/28/20)	DD	75:25	6.9	单相
57	SAIB/NMP/PLGA (55/26/20)	DD	75:25	6.9	单相
58	SAIB/NMP/PLGA (48/32/20)	DD	75:25	6.9	单相
59	SAIB/NMP/PLGA (49/31/20)	DD	75:25	6.9	单相
60	SAIB/NMP/PLGA (49.5/30.5/20)	DD	75:25	6.9	单相
61	SAIB/NMP/PLGA (51/29/20)	DD	75:25	6.9	单相
62	SAIB/NMP/PLGA (50.5/29.5/20)	DD	75:25	6.9	单相
63	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/25/5/20)	DD	75:25	6.9	单相
64	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (52/19/9/20)	DD	75:25	6.9	单相
65	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	6.9	单相
66	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (48/21/11/20)	DD	75:25	6.9	单相
67	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	7.0	单相
68	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	单相
69	SAIB/NMP/PLGA (46/34/20)	DD	75:25	6.9	单相
70	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (46/22.5/11.5/20)	DD	75:25	6.9	单相
71	SAIB/NMP/PLGA (46/34/20)	DD	75:25	7.0	单相
72	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (46/22.5/11.5/20)	DD	75:25	7.0	单相
73	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (48/21/11/20)	DD	75:25	7.0	单相
74	SAIB/NMP/PLGA (51.5/30/18.5)	DD	75:25	7.0	单相
75	SAIB/NMP/PLGA (52/29/19)	DD	75:25	7.0	单相
76	SAIB/NMP/PLGA (53.5/27/19.5)	DD	75:25	7.0	单相
77	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	7.0	单相
78	SAIB/PC/PLGA (44/36.5/19.5)	DD	75:25	7.0	单相
79	SAIB/NMP/PLGA (45/35/20)	DD	75:25	7.0	单相
80	SAIB/NMP/PLGA	DD	75:25	7.0	单相

[0772]

	(44/36/20)				
81	SAIB/NMP/PLGA (40/40/20)	DD	75:25	7.0	单相
82	SAIB/NMP/PLGA (31/49/20)	DD	75:25	7.0	单相
83	SAIB/NMP/PLGA (58/27/15)	DD	75:25	7.0	单相
84	SAIB/NMP/PLGA (55/28/17)	DD	75:25	7.0	单相
85	SAIB/PC/PLGA (44/37/19)	DD	75:25	7.0	单相
86	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (52/15/14/19)	DD	75:25	7.0	单相
87	SAIB/DMSO/PLGA (45/35/20)	DD	75:25	7.0	单相
88	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/15.5/14.5/20)	DD	75:25	7.0	单相
89	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (49.5/10/20.5/20)	DD	75:25	7.0	单相
90	SAIB/DMSO/PLGA (48/32/20)	DD	75:25	7.0	单相
91	SAIB/PC/PLGA (38/42/20)	DD	75:25	7.0	单相
92	SAIB/PC/PLGA (34/46/20)	DD	75:25	7.0	单相
93	SAIB/PC/PLGA (28/52/20)	DD	75:25	7.0	单相
94	SAIB/DMA/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	单相
95	SAIB/NMP/PC/PLGA (46/10/24/20)	DD	75:25	7.0	单相
96	SAIB/NMP/PC/PLGA (48/20/12/20)	DD	75:25	7.0	单相
97	SAIB/DMA/PLGA (56/24/20)	DD	75:25	7.0	单相
98	SAIB/DMA/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	7.0	单相
99	SAIB/DMA/PLGA (54/26/20)	DD	75:25	7.0	单相
100	SAIB/NMP/Miglyol/PLGA (49.5/29.5/1/20)	DD	75:25	7.0	单相
101	SAIB/NMP/Miglyol/PLGA (47/28/5/20)	DD	75:25	7.0	单相
102	SAIB/NMP/Miglyol/PLGA (44/26/10/20)	DD	75:25	7.0	单相
103	SAIB/NMP/Solutol/PLGA (50/27/3/20)	DD	75:25	7.0	单相
104	SAIB/NMP/Solutol/PLGA (50/24/6/20)	DD	75:25	7.0	单相
105	SAIB/NMP/Solutol/PLGA (48/29/3/20)	DD	75:25	7.0	单相
106	SAIB/NMP/Solutol/PLGA (46/28/6/20)	DD	75:25	7.0	单相
107	SAIB/NMP/PLGA (53/28/19)	DD	75:25	7.0	单相
108	SAIB/NMP/PLGA (53.5/27.5/19)	DD	75:25	7.0	单相
109	SAIB/NMP/PLGA	DD	75:25	7.0	单相

[0773]

	(54.5/27.5/18)				
110	SAIB/NMP/PLGA (54/26/20)	DD	65:35	6.5	单相
111	SAIB/PC/PLGA (37/43/20)	DD	75:25	7.0	单相
112	SAIB/PC/PLGA (30/50/20)	DD	75:25	7.0	单相
113	SAIB/PC/DMSO/PLGA (48/16/16/20)	DD	75:25	7.0	单相
114	SAIB/PC/DMSO/PLGA (44/18/18/20)	DD	75:25	7.0	单相
115	SAIB/PC/DMSO/PLGA (46/17/17/20)	DD	75:25	7.0	单相
116	SAIB/NMP/PLGA (48/32/20)	DD	75:25	7.0	单相
117	SAIB/NMP/PLGA (46/34/20)	DD	90:10	6.6	单相
118	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	C8	65:35	5.4	单相
119	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	C16	65:35	5.8	单相
120	SAIB/NMP/PLGA (48/32/20)	DD	90:10	6.6	单相
121	SAIB/DMSO/PLGA (55/25/20)	C8	65:35	5.4	污浊
122	SAIB/NMP/PLGA (47/35/18)	C8	65:35	5.4	单相
123	SAIB/DMSO/PLGA (55/25/20)	C16	65:35	5.8	单相
124	SAIB/PC/PLGA (43/37/20)	C8	65:35	5.4	单相
125	SAIB/PC/PLGA (43/37/20)	C16	65:35	5.8	单相
126	SAIB/NMP/PLA (55/25/20)	DD	100:0	13.9	单相

[0774] 实施例5:奥氮平自包含各种聚合物和溶剂的制剂的体外释放

[0775] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及比较包含奥氮平、乙酸异丁酸蔗糖酯、各种溶剂(碳酸亚丙酯、苯甲酸苯甲酯、二甲亚砜)和聚合物(用十二醇(DD)引发的聚(乳酸)或聚(乳酸)(乙醇酸))的制剂的奥氮平体外释放特性。

[0776] 媒介物制备类似于以上代表性实施例2中所述的制备。添加奥氮平至媒介物中,随后进行均质化。

[0777] 具体来说,表征以下制剂的体外释放特性。

[0778]

制剂号	制剂	PLGA 或 PLA		
		引发剂	L:G	Mw (kDa)
O1	SAIB/PC/PLGA/OLZ (44/20/16/20)	DD	65:35	6.5
O2	SAIB/BB/PLGA/OLZ (44/20/16/20)	DD	65:35	6.5
O3	SAIB/DMSO/PLGA/OLZ (44/20/16/20)	DD	65:35	6.5

[0779]

[0780] 使用两种技术测量奥氮平的释放速率。在透析管技术中,将0.5mL样本于100mL

PBS w/2%SDS中放置在透析管中。对于各时间点,将样本移动至新介质中 (n=4)。在另一技术中,将0.5mL样本放置在USP装置2中的1000mL PBS w/2%SDS中 (n=2)。

[0781] 如通过透析技术测量的制剂释放分布显示于图7中。如通过透析和USP技术测量的制剂01和03的释放分布分别显示于图8和9中。这些图显示奥氮平释放超过30天。

[0782] 实施例6:艾塞那肽自包含各种聚合物和溶剂的制剂的体外释放

[0783] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及比较包含艾塞那肽、乙酸异丁酸蔗糖酯、各种溶剂(N-甲基-吡咯烷酮、碳酸亚丙酯和二甲亚砜)和聚合物(用如十二醇(DD)、1-辛醇(C8)和1-十六醇(C16)的不同引发剂的聚(乳酸)(乙醇酸))的制剂的艾塞那肽体外释放特性。

[0784] 媒介物制备类似于以上代表性实施例2中所述的制备。添加艾塞那肽至媒介物中,随后进行混合。

[0785] 具体来说,表征以下制剂的体外释放特性。

制剂号	媒介物	PLGA			艾塞那肽/制剂 (mg/g)
		引发剂	L:G	Mw (kDa)	
[0786]	E1	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0
	E2	SAIB/PC/PLGA (43/37/20)	C8	65:35	5.4
	E3	SAIB/PC/PLGA (43/37/20)	C16	65:35	5.8
	E4	SAIB/DMSO/PLGA (47/35/18)	C8	65:35	5.4
	E5	SAIB/DMSO/PLGA	C16	65:35	5.8
[0787]	(55/25/20)				

[0788] 在37℃下将各组合物的等分试样(0.1mL)放置在具有1mL杜贝卡(Dulbecco's)氏磷酸盐缓冲盐水(PBS)的2mL锥形小瓶中,将所述小瓶放置在100rpm下的轨道振荡器中(n=3)。持续多达6天监测向PBS中的释放。

[0789] 由包含碳酸亚丙酯和二甲亚砜的制剂获得的累积释放分布分别显示于图10和11中。这些图显示艾塞那肽释放多达150小时。未显示由包含N-甲基-吡咯烷酮的制剂获得的累积释放分布,因为艾塞那肽在制剂中降解。

[0790] 下表列出艾塞那肽储库在时间0时的效能(回收%)。

制剂号	媒介物组成	制剂重量(mg)	通过理论重量计算获得的艾塞那肽重量(mg)	根据 HPLC 的艾塞那肽重量(mg)	回收%(根据 HPLC 的艾塞那肽重量/通过理论重量计算获得的艾塞那肽重量)*100
E1A	SAIB/NMP/PLGA (十二醇引发) =50/30/20	110.4	1.943	2.158	111.1
E1B		114.0	2.006	2.204	109.9
E2A	SAIB/PC/PLGA (1-辛醇引发)= 43/37/20	123.4	2.024	2.322	114.7
E2B		121.1	1.986	2.210	111.3
E3A	SAIB/PC/PLGA (1-十六醇引发) =43/37/20	116.4	1.979	2.255	114.0
E3B		122.8	2.088	2.370	113.5
E4A	SAIB/DMSO/PLGA (1-辛醇引发)= 47/35/18	117.4	1.996	1.968	98.6
E4B		114.4	1.945	2.047	105.2
E5A	SAIB/DMSO/PLGA (1-十六醇引发) =55/25/20	114.1	1.963	1.263	64.3
E5B		119.1	2.049	2.049	72.3
E5C		130.8	2.250	0.333	14.8
E5D		118.2	2.033	0.356	17.5

[0792] *制剂E5C和E5D在提取之前在室温下储存6天。艾塞那肽制剂不稳定。

[0793] 下表列出所有五个艾塞那肽储库的质量平衡(艾塞那肽累积释放%和释放介质中在多达6天之后在储库中剩余的艾塞那肽%的总和)。

制剂号	制剂重量(mg)	通过重量计算获得的艾塞那肽重量(mg)	根据 HPLC 的在储库中剩余的艾塞那肽重量(mg)	在储库中剩余的剩余物%	累积释放%	质量平衡(累积释放%+在储库中剩余的剩余物%)
E1C	113.4	1.996	*	*	*	*
E1D	110.8	1.950	*	*	*	*
E1E	111.2	1.957	*	*	*	*
E2C	118.1	1.937	0.318	16.4	81.7	98.1
E2D	116.6	1.912	0.356	18.6	81.3	99.9
E2E	120.0	1.968	0.393	20.0	82.9	102.9
E3C	122.9	2.089	1.806	86.4	13.8	110.2
E3D	120.8	2.054	0.643	31.3	27.3	58.6
E3E	123.0	2.091	1.841	88.1	18.1	106.2
E4C	118.5	2.015	0.204	10.1	91.5	101.6
E4D	117.8	2.003	0.651	32.5	59.4	91.9
E4E	117.9	2.004	0.974	48.6	51.9	100.5
E5E	111.9	1.925	0.643	33.4	65.1	98.5
E5F	105.6	1.816	1.373	75.6	23.6	99.2
E5G	110.4	1.899	0.898	47.3	25.6	72.9

[0795] 艾塞那肽在制剂中降解。

[0796] 实施例7:GLP-1类似物在大鼠中的体内释放

[0797] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及两种不同GLP-1类似物在大鼠中自包含一种GLP-1类似物、乙酸异丁酸蔗糖酯、溶剂(例如苯甲醇、乙醇、二甲亚砜和/或N-甲基-吡咯烷

酮)和PLA R202H(即乳酸引发的具14kDa的Mw的聚(乳酸)(PLA))的制剂的体内释放。

[0798] 在SC施用之后,评估下表中所示的各制剂在雄性Sprague-Dawley大鼠中的PK(N=3/组)。组1-6的各制剂中的GLP-1类似物在以下所示的浓度下呈混悬液形式。

	制剂号	GLP-1 类似物(浓度)	媒介物组成[wt%]	给药途径	给药体积(μL)
[0799]	G1	GLP#1 (20 mg/mL)	SAIB/DMSO/PLA R202H (30/50/20)	SC	20
	G2	GLP#1 (20 mg/mL)	SAI B/EtOH/BA/PLA R202H (79/10/1/10)	SC	20
	G3	GLP#1 (20 mg/mL)	SAIB/NMP/BA/PLA R202H (65/15/10/10)	SC	20
[0800]	G4	GLP#2 (2 mg/mL)	SAI B/EtOH/BA/PLA R202H (79/10/1/10)	SC	20
	G5	GLP#2 (2 mg/mL)	SAIB/NMP/BA/PLA R202H (65/15/10/10)	SC	20
	G6	GLP#2 (2 mg/mL)	SAIB/NMP/EtOH/PLA R202H (55/10/15/20)	SC	20

[0801] GLP#1=第一GLP-1类似物

[0802] GLP#2=第二GLP-1类似物

[0803] 在给药当天开始,持续直至第7天的若干间隔下获得血液样本。使用HPLC/MS/MS方法测定GLP-1类似物在大鼠血浆样本中的浓度。

[0804] GLP-1类似物#1和GLP-1类似物#2在大鼠中的所得平均PK分布分别显示于图12和13中(误差棒是SEM)。这个研究的结果显示大多数GLP-1类似物在于大鼠中皮下(SC)施用GLP-1类似物制剂之后数天内发生自制剂释放。

[0805] 实施例8:利培酮制剂

[0806] 制备各种利培酮制剂,如表2中所示的那些。制剂号R1至R6是溶液。另外,制剂是利培酮的混悬液。在表2中,除非另外指示,否则媒介物组分比例是以重量份显示。

[0807] 表2显示用于制备组合物的利培酮粒子有时未被研磨,但通常通过湿磨或喷射研磨加以研磨。

[0808] 使用标准搅拌器珠粒研磨机,如来自WAB的Dynomill/MULTIL AB执行湿磨方法。添加利培酮至水(必要时可用氨溶液调整pH)中以形成浆料。将浆料引入含有瓷珠的搅拌器珠粒研磨机中。在控制温度以保持浆料低于20℃(如约15℃)下研磨浆料。监测在湿磨设备中的研磨时间以产生所需粒子尺寸。接着将浆料快速转移至冷冻干燥器中,并且使用标准冻干循环进行冻干。水和氨在冻干期间基本上被移除。以下显示一示例性冻干循环:

[0809] 冷冻循环

[0810] 支架温度设置点:-30℃

[0811] 持续时间:180分钟(3小时)

[0812] 初级干燥

- [0813] 支架温度设置点:-6℃
- [0814] 真空设置点:700mT
- [0815] 持续时间:1440分钟(24小时)
- [0816] 次级干燥
- [0817] 支架温度设置点:5℃
- [0818] 真空设置点:100mT
- [0819] 持续时间:1440分钟(24小时)
- [0820] 如表2中所示,有时在添加剂存在下进行水性湿磨,所述添加剂的比例是以重量份显示。当Pluronic F68或Lutrol F68在无任何其它添加剂下用作研磨添加剂时,除非另外指示,否则利培酮与F68的重量比在95:5至70:30的范围内。
- [0821] 喷射研磨方法涉及使用喷射研磨机,例如使用喷射式微粉研磨机来粉碎利培酮。多次穿过喷射研磨机有时用于达成初始粒子尺寸的所需降低。液氮至少通常用于在这个研磨过程期间辅助使粒子破裂。
- [0822] 在研磨之前,原样粒子通常具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在10μm至50μm的范围内,其中一些原样批次具有大至300μm的粒子。当喷射研磨粒子时,所得粒子通常具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在2μm至10μm的范围内。当湿磨并冻干粒子时,所得粒子通常具有的如通过激光衍射测量的中值粒子尺寸在1μm至10μm的范围内。
- [0823] 使用标准方法使利培酮粒子与媒介物组合。举例来说,将粒子称重于玻璃广口瓶中。添加媒介物。使用例如设置在设置2至设置4下,持续总计4-6分钟的PowerGen 1000均质器使混合物均质化。
- [0824] 表2包括以下缩写:
- [0825] RSP:利培酮
- [0826] SAIB:乙酸异丁酸蔗糖酯
- [0827] NMP:N-甲基-吡咯烷酮
- [0828] DMSO:二甲亚砜
- [0829] CremophorEL:聚氧乙烯蓖麻油EL
- [0830] Pluronic L44:普洛尼克L44
- [0831] BB:苯甲酸苯甲酯
- [0832] PC:碳酸亚丙酯
- [0833] DMA:二甲基乙酰胺
- [0834] Solutol: **Solutol®** HS 15 12-羟基硬脂酸的聚氧化乙烯酯
- [0835] PLGA:聚(乳酸)(乙醇酸)
- [0836] PLA:聚(乳酸)
- [0837] PLA R202H:Resomer 202H聚(乳酸)
- [0838] DD:十二醇
- [0839] LA:乳酸
- [0840] L:G:乳酸与乙醇酸的摩尔比
- [0841] C8:辛醇
- [0842] C16:1-十六醇

- [0843] PVP:Plasdone C-17聚乙烯吡咯烷酮
- [0844] F68:Lutrol F68或Pluronic F68
- [0845] HPMC:羟丙基甲基纤维素
- [0846] Tween 20:聚氧化乙烯(20) 去水山梨醇单月桂酸酯
- [0847] Tween 80:聚氧化乙烯(20) 去水山梨醇单油酸酯
- [0848] CMC:羧甲基纤维素钠
- [0849] DOC:脱氧胆酸盐
- [0850] 表2

[0851]

制剂号	媒介物	PLGA 或 PLA			RSP (wt%)	RSP 研磨条件
		引发剂	L:G	Mw (kDa)		
R1	SAIB/BA/EtOH/PLA R202H (45/22.5/12.5/10)	LA	100:0	14	10	未研磨
R2	SAIB/BA/EtOH/PLA R202H (35/22.5/12.5/20)	LA	100:0	14	10	未研磨
R3	SAIB/BA/EtOH/PLA R202H (25/22.5/12.5/30)	LA	100:0	14	10	未研磨
R4	SAIB/BA/BB/PLA R202H (40/20/10/20)	LA	100:0	14	10	未研磨
R5	SAIB/BA/BB/PLA R202H (40/25/5/20)	LA	100:0	14	10	未研磨
R6	SAIB/BA/BB/PLA	LA	100:0	14	10	未研磨

[0852]

	R202H/RSP (30/25/5/30/10)					
R7	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	HD	65:35	5.1	10	喷射研磨
R7*	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	HD	65:35	5.1	10	未研磨
R8	SAIB/DMSO/PLGA 50/22/18	DD	65:35	6.3	10	喷射研磨
R9	SAIB/DMSO/PLGA/PLA R202H 50/22/9/9	DD LA	65:35 100:0	6.3 14	10	喷射研磨
R10	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	10	喷射研磨
R11	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	17.5	喷射研磨
R12	SAIB/NMP/PLGA (45/25/30)	DD	65:35	6.5	10	喷射研磨
R13	SAIB/NMP/PLGA (45/25/30)	DD	65:35	6.5	17.5	喷射研磨
R14	SAIB/NMP/PLGA (60/20/20)	DD	65:35	6.5	10	喷射研磨
R15	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/15/10/20)	DD	65:35	6.5	10	喷射研磨
R16	SAIB/NMP/PLGA (60/20/20)	DD	65:35	6.5	17.5	喷射研磨
R17	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	9	喷射研磨
R18	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/15/5/25)	DD	65:35	6.5	10	喷射研磨
R19	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/15/7/23)	DD	65:35	6.5	9	喷射研磨
R20	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (55/15/7/23)	DD	65:35	6.5	17.5	喷射研磨
R21	SAIB/PC/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.5	9	喷射研磨
R22	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	9	在 1 wt% PEG4000 中湿磨
R23	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	9	在 1 wt% PVP 中 湿磨
R24	SAIB/PC/PLGA (50/30/20)	DD	65:35	6.5	9	喷射研磨
R25	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	9	未研磨
R26	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	5	喷射研磨
R27	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	25	喷射研磨
R28	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	35	喷射研磨
R29	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	65:35	6.3	9	在 10 wt% F68 中湿磨
R30	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	9	喷射研磨
R31	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	9	湿磨 10 分钟
R32	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	9	在慢 rpm 下湿磨 35 分钟

[0853]

R33	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	9	用 95 RSP:5 PVP 湿磨
R34	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	9	用 95 RSP:5 HPMC 湿磨
R35	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	17.5	湿磨 10 分钟
R36	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	17.5	在慢 rpm 下湿磨 35 分钟
R37	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	17.5	用 95 RSP:5 PVP 湿磨
R38	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.5	17.5	湿磨
R39	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨 10 分钟
R40	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.9	9	用 95 RSP:5 PVP 湿磨
R41	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.9	9	喷射研磨
R42	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨
R43	SAIB/NMP/PLGA/PLA R202H (55/25/17.5/2.5)	DD LA	85:15 100:0	7.7 14	9	湿磨
R44	SAIB/NMP/PLGA (52.5/27.5/20)	DD	75:25	6.9	17.5	湿磨
R45	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/25/5/20)	DD	75:25	5.9	9	湿磨
R46	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/25/5/20)	DD	75:25	5.9	17.5	湿磨
R47	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (52/19/9/20)	DD	75:25	5.9	9	湿磨
R48	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (52/19/9/20)	DD	75:25	5.9	17.5	湿磨
R49	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.9	17.5	用 95 RSP:5 PVP 湿磨
R50	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.9	9	用 F68 湿磨
R51	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.9	17.5	用 F68 湿磨
R52	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨 8 分钟
R53	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨 12 分钟
R54	SAIB/NMP/PLGA (48/32/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨 12 分钟
R55	SAIB/NMP/PLGA (48/32/20)	DD	75:25	6.9	17.5	湿磨 12 分钟
R56	SAIB/NMP/PLGA (51/29/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨 12 分钟
R57	SAIB/NMP/PLGA (50.5/29.5/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨 12 分钟
R58	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/25/5/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨 12 分钟
R59	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨 12 分钟

[0854]

R60	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (48/21/11/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨 12 分钟
R61	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 12 分钟
R62	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R63	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	7.0	9	喷射研磨
R64	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 8 分钟
R65	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 12 分钟
R66	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R67	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	喷射研磨
R68	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	6.9	9	喷射研磨
R69	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	6.9	9	湿磨
R70	SAIB/NMP/PLGA (46/34/20)	DD	75:25	7.0	17.5	湿磨
R71	SAIB/NMP/PLGA (46/34/20)	DD	75:25	7.0	17.5	湿磨
R72	SAIB/NMP/PLGA (46/34/20)	DD	75:25	7.0	17.5	用 F68 湿磨
R73	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (46/22.5/11.5/20)	DD	75:25	7.0	17.5	湿磨
R74	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 36 分钟
R75	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 46 分钟
R76	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:5 PVP 湿磨 46 分钟
R77	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:5 PVP 湿磨 8 分钟
R78	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 46 分钟
R79	SAIB/NMP/PLGA (52/29/19)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 46 分钟
R80	0.9 wt% 帕潘立酮于 SAIB/NMP/PLGA (52/29/19)中	DD	75:25	7.0	9	湿磨 90 分钟
R81	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 F68 湿磨 46 分钟
R82	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:2.5 F68:2.5 吐温 80 湿磨 46 分钟
R83	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 46 分钟
R84	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:5 CMC 湿磨
R85	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:5 吐温 20 湿磨 46 分钟

[0855]

R86	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:2.5 PVP:2.5 DOC 湿 磨 46 分钟
R87	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 F68 湿磨 90 分钟
R88	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 90 分钟
R89	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 80 RSP:20 F68 湿磨
R90	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:5 甘露 糖醇湿磨
R91	SAIB/PC/PLGA (44/36.5/19.5)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 46 分钟
R92	SAIB/NMP/PLGA (44/36/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R93	SAIB/NMP/PLGA (40/40/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R94	SAIB/NMP/PLGA (31/49/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R95	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	10	湿磨 46 分钟
R96	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	10	用 95:5 RSP:F68 湿磨
R97	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 90:10 RSP:F68 湿磨
R98	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 80:20 RSP:F68 湿磨
R99	SAIB/NMP/PLGA (52/29/19)	DD	75:25	7.0	9	用 F68 湿磨
R100	SAIB/NMP/PLGA (58/27/15)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 46 分钟
R101	SAIB/NMP/PLGA (55/28/17)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 46 分钟
R102	SAIB/PC/PLGA (44/37/19)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 46 分钟
R103	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/15.5/14.5/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 90 分钟
R104	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (49.5/10/20.5/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 90 分钟
R105	SAIB/DMSO/PLGA (48/32/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 90 分钟
R106	SAIB/PC/PLGA (38/42/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R107	SAIB/PC/PLGA (34/46/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R108	SAIB/PC/PLGA (28/52/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R109	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 90 分钟
R110	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	7.0	9	用蔗糖湿磨 90 分钟
R111	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	7.0	9	用海藻糖湿磨 90 分钟

[0856]

R112	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:5 CMC 湿磨 180 分钟
R113	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:2.5 CMC:2.5 F68 湿 磨
R114	SAIB/NMP/DMSO/PLGA (50/20/10/20)	DD	75:25	7.0	9	用 F68 湿磨 180 分钟
R115	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 130 分钟
R116	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:5 精氨 酸湿磨 130 分钟
R117	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:5 葡聚 糖湿磨 130 分钟
R118	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:2.5 PVP:2.5 DOC 湿 磨 130 分钟
R119	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 240 分钟
R120	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 DOC 湿磨 240 分钟
R121	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:2.5 DOC:2.5 F68 湿 磨 240 分钟
R122	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:2.5 PVP:2.5 DOC 湿 磨 240 分钟
R123	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 95 RSP:2.5 PVP:2.5 CMC 湿 磨 240 分钟
R124	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	9	用 F68 湿磨 90 分钟
R125	SAIB/PC/PLGA (44/37/19)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 200 分钟
R126	SAIB/NMP/PC/PLGA (46/10/24/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 90 分钟
R127	SAIB/NMP/PC/PLGA (48/20/12/20)	DD	75:25	7.0	10	湿磨 90 分钟
R128	SAIB/DMA/PLGA (56/24/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 130 分钟
R129	SAIB/NMP/Miglyol/PLGA (49.5/29.5/1/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 180 分钟
R130	SAIB/NMP/Miglyol/PLGA (47/28/5/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨 180 分钟
R131	SAIB/PC/PLGA (44/37/19)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R132	SAIB/NMP/PC/PLGA (46/10/24/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R133	SAIB/NMP/PLGA (54.5/27.5/18)	DD	75:25	7.0	9	喷射研磨
R134	SAIB/PC/PLGA (37/43/20)	DD	75:25	7.0	17.5	湿磨
R135	SAIB/PC/PLGA	DD	75:25	7.0	17.5	湿磨

[0857]

	(30/50/20)					
R136	SAIB/PC/DMSO/PLGA (46/17/17/20)	DD	75:25	7.0	9	湿磨
R137	SAIB/NMP/PLGA (50/30/20)	DD	75:25	7.0	8.9	湿磨
R138	SAIB/NMP/PLGA (48/32/20)	DD	75:25	7.0	17.5	湿磨
R139	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	C8	65:35	5.4	9	湿磨
R140	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	C16	65:35	5.8	9	湿磨
R141	SAIB/NMP/PLA (55/25/20)	DD	100:0	13.9	9	湿磨

[0858] 实施例9:在N-甲基吡咯烷酮和碳酸亚丙酯制剂中的沉降

[0859] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及比较基于N-甲基吡咯烷酮的混悬制剂相较于基于碳酸亚丙酯的混悬制剂的利培酮粒子沉降特性。分析实时沉降。

[0860] 制剂号R66由SAIB/NMP/PLGA/RSP按以下重量比例组成:45.5/27.3/18.2/9.0。制剂号R131由SAIB/PC/PLGA/RSP按以下重量比例组成:40.0/33.7/17.3/9.0。应注意制剂号R66和R131被配制来产生近似相同粘度(参见下表)。然而,为达成类似粘度,必须添加更多PC至媒介物中,其中SAIB相应降低(并且PLGA微小降低)。

[0861]

	制剂号 R66(NMP 制剂)	制剂号 131(PC 制剂)
安慰剂媒介物组成	SAIB/NMP/PLGA: 50/30/20	SAIB/PC/PLGA: 44/37/19
安慰剂媒介物密度(gm/mL)	1.123	1.179
安慰剂媒介物在 25℃ 下的粘度	374 cP	372 cP
安慰剂媒介物在 5℃ 下的粘度	在 6-8 s ⁻¹ 下, 2100-2300 cP	在 6-8 s ⁻¹ 下, 1750-1900 cP
利培酮在媒介物中的溶解度	9.2 mg/mL	7.4 mg/mL
制剂在 25℃ 下的粘度(即具有 9% RSP)	656 cP	721 cP

[0862] 制剂号R66与制剂号R131两者的起始RSP粒子尺寸(研磨和冻干后)是D(0.1) = 0.63μm, D(0.5) = 1.99μm以及D(0.9) = 3.94μm。

[0863] 制剂号R66和R131在15kGy下被γ照射。

[0864] 下表显示在指示条件下储存的样本的实时沉降。将约2mL各制剂放置在管中。在指示储存时间之后,自管的最顶层、中间层和底层移除100μL等分试样,并且称重至25mL容量瓶中。提取样本,并且使用HPLC测定效能。

[0865] 图解概述于图14中的下表显示制剂号R66(基于NMP)和制剂号R131(基于PC)在5℃下的实时沉降特性。

制剂	组成	储存条件	RSP% 顶部-底部	差异(底部-顶部)
[0866] R66	SAIB/NMP/PLGA/RSP 45.5/27.3/18.2/9.0	T0(照射后)	9.00%	0
		在-20℃下 6 个月	8.8 - 8.9%	0.1%
		在-20℃下 10 个月	8.8 - 8.8%	0
		在 5℃下 3 个月	8.9 - 9.3%	0.4%
		在 5℃下 6 个月	8.6 - 9.7%	1.1%
		在 5℃下 10 个月	6.7 - 9.8%	3.1%
R131	SAIB/PC/PLGA/RSP 40.0/33.7/17.3/9.0	T0(照射后)	9.01%	0
		在 5℃下 6 个月	8.9 - 9.3%	0.4%
		在 5℃下 11 个月	9.3%- 10.2%	0.9%
		在 25℃下 1 个月	8.9% - 9.2%	0.3%
		在 25℃下 11 个月	8.6% - 11.8%	3.2%

[0867] 以上指示的沉降的差异相对于媒介物密度的差异是显著的。如这个实施例的第一个表中所示,制剂号R66的安慰剂媒介物在5℃下的粘度略微高于制剂号R131的安慰剂媒介物在5℃下的粘度。利培酮的密度是1.30g/mL。因此,利培酮与各媒介物之间的密度差异是:

[0868] • $\rho_1 - \rho_2 = 1.30\text{g/mL} - 1.123\text{g/mL} = 0.177\text{g/mL}$ (对于制剂号R66)

[0869] • $\rho_1 - \rho_2 = 1.30\text{g/mL} - 1.179\text{g/mL} = 0.121\text{g/mL}$ (对于制剂号R131)

[0870] 因此,制剂号R66和R131的安慰剂媒介物之间的密度差异是约46%。

[0871] 实时沉降的浓度差异相对较高。如上在这个实施例的第二个表中所示,相对于制剂号R131在5℃下在11个月时的沉降差异0.9% (底部-顶部),制剂号R66在5℃下在10个月时的沉降差异是3.1% (底部-顶部)。

[0872] 鉴于以上所述,密度差异仅约46%,但实时沉降的浓度差异接近于250%。

[0873] 实施例10:利培酮自包含各种聚合物的制剂的体外释放

[0874] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及比较包含利培酮、乙酸异丁酸蔗糖酯、N-甲基-吡咯烷酮和聚合物(聚(乳酸)(乙醇酸)或聚(乳酸))的制剂的利培酮体外释放特性。

[0875] 具体来说,表征以下制剂的体外释放特性。

制剂号	媒介物	PLGA 或 PLA			RSP (wt%)	RSP 研磨 条件
		引发剂	L:G	Mw (kDa)		
[0876] R139	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	C8	65:35	5.4	9	湿磨
R140	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	C16	65:35	5.8	9	湿磨
R141	SAIB/NMP/PLA (55/25/20)	DD	100:0	13.9	9	湿磨

[0877] 在37℃下在温和搅拌下将各组合物的等分试样(0.5mL)放置在100mL磷酸盐缓冲盐水(PBS)中(n=4)。监测向PBS中的释放。

[0878] 累积释放分布显示于图15至17中。各制剂显示利培酮持续至少20天延长释放。

[0879] 实施例11:利培酮在大鼠中的体内释放

[0880] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及利培酮在大鼠中自包含利培酮、乙酸异丁酸蔗糖酯、溶剂(例如苯甲醇、乙醇、苯甲酸苯甲酯和N-甲基-吡咯烷酮)和聚合物(例如己二醇引发的聚(乳酸)(PLA)和聚(乳酸)(乙醇酸)(PLGA))的制剂的体内释放。

[0881] 在SC施用之后,评估下表中所示的七个利培酮-媒介物制剂各自在雄性Sprague-Dawley大鼠中的PK(N=6/组)。组1-6的制剂中的利培酮呈溶液形式,而组7的制剂中的利培酮呈混悬液形式。其中通过IV团式施用递送利培酮的对照组也出于确定SC生物可用度的目的加以包括。

[0882]

组	制剂号	制剂组成 [wt%]	PLGA 或 PLA			给药 途径	给药体积 (μ L)
			引发剂	L:G	Mw (kDa)		
1	R1	SAIB/BA/EtOH/PLA R202H/RSP (45/22.5/12.5/10/10)	LA	100:0	14	SC	100
2	R2	SAIB/BA/EtOH/PLA R202H/RSP (35/22.5/12.5/20/10)	LA	100:0	14	SC	100
3	R3	SAIB/BA/EtOH/PLA R202H/RSP (25/22.5/12.5/30/10)	LA	100:0	14	SC	100
4	R4	SAIB/BA/BB/PLA R202H/RSP (40/20/10/20/10)	LA	100:0	14	SC	100
5	R5	SAIB/BA/BB/PLA R202H/RSP (40/25/5/20/10)	LA	100:0	14	SC	100
6	R6	SAIB/BA/BB/PLA R202H/RSP (30/25/5/30/10)	LA	100:0	14	SC	100
7	R7	10 wt% RSP 于 SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)中	HD	65:35	5.1	SC	100
8	NA	0.4 mg/mL RSP 于 pH 5.4 柠檬酸盐 缓冲液中	NA	NA	NA	IV 团注	300

[0883] RSP=利培酮

[0884] 在给药当天开始,持续直至第28天的若干间隔下获得血液样本。使用HPLC/MS/MS方法测定利培酮和9-OH利培酮(具有药理学活性的主要代谢物)在大鼠血浆样本中的浓度。

[0885] 于大鼠中的所得PK分布显示于图18至20中。图18显示平均利培酮PK分布。图19显示平均药物活性部分(利培酮+9-羟基利培酮)PK分布。图20显示来自组7的个别大鼠的利培酮PK分布。

[0886] 这个研究的结果显示在于大鼠中皮下(SC)施用利培酮溶液制剂之后,药物/代谢物进入全身性循环中的初始释放相对较大。

[0887] 实施例12: γ 辐射稳定性研究

[0888] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及评估包含乙酸异丁酸蔗糖酯、N-甲基-吡咯烷酮和己二醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)的具有或不具有利培酮的制剂的 γ 辐射稳定性。

[0889] 具体来说,以下制剂的样本在用或不用25kGy γ 辐射处理下在37°C下纯净储存。

制剂号	制剂组成[wt%]	PLGA			γ 辐射 (kGy)
		引发剂	L:G	Mw (kDa)	
NA	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	HD	65:35	5.1	无
NA	SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)	HD	65:35	5.1	25
R7	10 wt% RSP 于 SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)中	HD	65:35	5.1	无
R7	10 wt% RSP 于 SAIB/NMP/PLGA (55/25/20)中	HD	65:35	5.1	25

[0891] 监测聚合物的分子量的降解。结果显示于图21中,所述图21显示存在或不存在利培酮对分子量的影响大于 γ 辐射。

[0892] 实施例13:利培酮在大鼠中的体内释放

[0893] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及利培酮在大鼠中自包含利培酮、乙酸异丁酸蔗糖酯、溶剂(N-甲基-吡咯烷酮或二甲亚砜)、十二醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)和任选聚(乳酸)的制剂的体内释放。

[0894] 大体上如上所述制备利培酮制剂。喷射研磨利培酮粒子。

[0895] 在SC施用之后,评估下表中所示的三个利培酮-媒介物制剂各自在雄性Sprague-Dawley大鼠中的PK(N=6/组)。研磨这些制剂各自中的利培酮。其中通过IV团式施用递送利培酮的对照组也出于确定SC生物可用度的目的加以包括。

[0896]

组	制剂号	制剂组成[wt%](标称 RSP 粒子尺寸)(RSP 在媒 介物中的溶解度)	PLGA 或 PLA			给药途径	标称 RSP 剂量 (mg)	标称 RSP 剂量 (mg/kg)	给药体 积 (μ L)
			引发 剂	L:G	Mw (kDa)				
1	R10	SAIB/NMP/PLGA/R SP 50/22/18/10 (2-5 μ m)	DD	65:35	6.3	SC	17	49	150

[0897]

2	R8	(8 mg/mL) SAI B/DMSO/PLGA/RSP 50/22/18/10 (2-5 μ m) (6 mg/mL)	DD	65:35	6.3	SC	17	49	150
3	R9	SAI B/DMSO/PLGA/PLA R202H/RSP 50/22/9/9/10 (2-5 μ m) (7 mg/mL)	DD LA	65:35 100:0	6.3 14	SC	17	49	150
4	NA	0.4 mg/mL RSP 于柠檬酸 盐缓冲液中	NA	NA	NA	IV 团注	0.12	0.34	300

[0898] 标称剂量基于350g大鼠

[0899] RSP=利培酮

[0900] 在给药当天开始,持续直至第28天的若干间隔下获得血液样本。使用HPLC/MS/MS方法测定利培酮和9-OH利培酮(主要代谢物)在大鼠血浆样本中的浓度。

[0901] 于大鼠中的所得PK分布显示于图22至24中。图22显示利培酮PK分布。图23显示药物活性部分(利培酮+9-羟基利培酮)PK分布。数据指示母体药物与它的活性代谢物两者存在类似动力学分布。图24显示组1的个别大鼠的药物活性部分PK分布。

[0902] 用制剂号R10获得的于大鼠中的PK分布指示利培酮以缓慢且持续方式历经施用后

28天血液取样时期释放至全身性循环中。在施用之后,血浆利培酮水平逐渐下降,并且未观察到剂量倾卸或药物水平大量增加的迹象。用在这个研究中测试的其它制剂注意到类似分布。在下表中,将制剂号R10的利培酮和9-OH利培酮的峰值水平与静脉内团注的那些进行比较。

组	RSP		9-OH RSP	
	C _{max} ng/mL	T _{max}	C _{max} ng/mL	T _{max}
[0903] I (49 mg/kg), SC	174 ± 50	0.04 天	81 ± 23	0.04 天
RSP 于 pH 5 柠檬酸盐缓冲液中; (0.34 mg/kg), IV	512 ± 176	0.03 hr	50 ± 15	1.0 hr

[0904] C_{max}数据表示为平均值±标准偏差;

[0905] T_{max}数据表示为中值

[0906] RSP=利培酮

[0907] 9-OH RSP=9-羟基利培酮

[0908] 在49mg/kg的利培酮剂量之后的峰值利培酮水平是在0.34mg/kg IV剂量的利培酮之后的那些的约三分之一。

[0909] 下表概述利培酮、9-OH利培酮和药物活性部分的暴露(AUC)和生物可用度数据,包括与初始爆发(AUC_{0-24小时})和历经施用制剂号R10之后28天相关的数据。历经前24小时的暴露是总AUC的约9.3%,并且血浆水平历经21-28天得以持续,从而指示缺乏剂量倾卸。这个研究的数据提供以下额外信息:皮下施用的利培酮-媒介物制剂能够提供利培酮的持续释放而无显著母体药物爆发。在这个研究中观察到的历经初始24小时的暴露程度提供以下经验验证:皮下施用的利培酮-媒介物将不产生高利培酮水平和相关急性毒性。

分析物	T _{max} (天)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (天)	AUC _{0-24 小时} (天- ng/mL)	AUC _{0-28 天} (天- ng/mL)	AUC _{0-24 小时} /AUC _{0-28 天} X 100 (%)
[0910] RSP	0.04±0	174±50	6.59±4.05	64.1 ±24.9	701±189	9.3±2.8
9-OH RSP	0.08±0.06	81 ±23	5.64±3.08	38.9±15.9	449±129	8.6±1.9
AM	0.04±0	251±68	6.41 ±3.71	103±40.7	1150±305	9.0±2.4

[0911] 数据表示为平均值±标准偏差(报道T_{max}的中值±变化系数值%)

[0912] RSP=利培酮

[0913] 9-OH RSP=9-羟基利培酮

[0914] AM=活性部分

[0915] 如图25和26中所示,制剂号R10(研磨药物,十二醇引发的PLGA)产生的爆发显著小于制剂号R7(研磨药物,己二醇引发的PLGA)。制剂号R10似乎已纠正用具有研磨药物的制剂号R7观察到的血浆水平下降(在240小时之后)。图27显示制剂号R10提供的AUC分布好于用具有研磨药物的制剂号R7观察到的AUC分布。

[0916] 在一单独研究中,向大鼠施用制剂号R7*(具有原样利培酮)。制剂号R7*(具有未研磨利培酮)的所得PK分布类似于制剂号R10的PK分布直至504小时(3周)。

[0917] 总之,这个研究的结果证明可在不存在药物/代谢物过度初始释放至全身性循环中的情况下,以于大鼠中皮下施用制剂号R10(十二醇引发的PLGA)来达成连续且持续利培酮释放。

[0918] 实施例14:利培酮在狗中的体内释放

[0919] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及利培酮在狗中自包含利培酮、乙酸异丁酸蔗糖酯、溶剂和十二醇引发的聚(乳酸)(乙醇酸)(L:G=75:25)的制剂的体内释放。

[0920] 在比格犬中进行的这个单次剂量PK研究评估下表中所示的四个利培酮-媒介物制剂。

[0921] 在标称剂量和剂量体积分别是52-53mg和0.5mL下向具有5只雄性比格犬(在研究起始时,动物是3-5.5岁,并且称重8.4-11.4kg)的单独各组皮下(在肩胛区域中)施用一次四个制剂中的每一个。另一组5只雄性用利培酮静脉内给药(在给药体积5mL下0.6mg总剂量)。测试的制剂(和它们的组分)和研究设计提供于下表中。

[0922]

组	制剂号	制剂组成 SAIB/NMP/PC/PLGA/ RSP [wt%](标称 RSP 粒 子尺寸)	PLGA			给药途 径	标称 RSP 剂 量 (mg)	标称 RSP 剂 量 (mg/kg)	给药 体积 (mL)
			引发剂	L:G	Mw (kDa)				
1	NA	0.12 mg/mL RSP 于柠檬 酸盐缓冲液中	NA	NA	NA	IV 团注	0.6	0.06	5
2	R66	46/27/0/18/9 (0.5-2 μm)	DD	75:25	7.0	SC	53	5.3	0.5
3	R131	40/0/34/17/9 (0.5-2 μm)	DD	75:25	7.0	SC	52	5.2	0.5
4	R126	42/9/22/18/9 (0.5-2 μm)	DD	75:25	7.0	SC	52	5.2	0.5
5	R133	50/25/0/16/9 (2-5 μm)	DD	75:25	7.0	SC	52	5.2	0.5

[0923] 标称剂量基于10kg狗

[0924] 研究报告描述向其中分散指定wt%的利培酮的媒介物的组成。

[0925] RSP=利培酮

[0926] PC=碳酸亚丙酯

[0927] 在15kGy下照射各制剂。制剂关于照射以及关于储存是稳定的。在5C下储存6个月之后,制剂具有大于99%利培酮纯度。对于制剂号R66,在5C下储存6个月之后的PLGA分子量大于初始分子量的90%。

[0928] 收集血液,并且分析血浆中的利培酮和9-OH利培酮水平,直至并包括治疗后42天。以给药当天(第0天)起始,每日记录临床征象,并且每周记录体重。

[0929] 组3和4中的所有动物以及组1、2和5中的大多数动物展现的临床征象符合在给药当天利培酮的药理学性质。向狗施用的基于体重的剂量比以下实施例15中所述的1期试验中所用的人剂量大约7倍。这些观察结果包括活动减退、影响前腿和/或全身的震颤以及通过咀嚼笼中的硬件显现的活动过度。除一个组3动物和一个组5动物在第2天展现类似临床征象之外,未观察到其它测试物品相关的临床征象。在不同组之间未观察到体重差异。研究的第一周,所有组中的平均体重都略微下降,但此后保持稳定或向基线水平向回增加。

[0930] 基于AUC值,对于给与不同利培酮-媒介物制剂的动物,在42天样本收集时期期间狗的利培酮和9-OH利培酮总暴露似乎是类似的。在用制剂号R66向狗SC施用之后,利培酮展现良好生物可用度。在SC施用制剂号R66之后的PK分布的特征在于药物缓慢且持续释放至血浆中,其中水平随时间下降,并且治疗活性水平维持4周(图28)。对于制剂号R66,利培酮和药物活性部分的平均水平分别不超过181ng/mL和350ng/mL(在2mg口服Risperdal施用之后利培酮和药物活性部分的平均C_{max}),从而指示不发生药物爆发/倾卸。

[0931] 组2(制剂号R66,0.5-2 μ m)和组5(制剂号R133,2-5 μ m)的比较证明对于粘度相同,但粒子尺寸不同(即分别对于组2和5,0.5-2 μ m对2-5 μ m),并且组成略微不同的制剂,利培酮

PK分布几乎是相同的(图29)。

[0932] 用制剂号R66获得的PK参数的概述提供于下表中。

分析物	T _{max} (天)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (天)	AUC _{0-24 小时} (天·ng/mL)	AUC _{0-28 天} (天·ng/mL)	AUC _{0-24 小时} /AUC _{0-28 天} X 100 (%)	F _{无限} (%)
[0933] RSP	0.142±0.056	73.0±54.5	7.2±2.7	35.1 ±34.9	431±342	7.4±1.8	114
9-OH RSP	8.6±7.1	158±79.0	12.3±9.5	94.1 ±45.5	2329±1023	4.0±0.3	NC
AM	10.6±7.9	187±97.2	10.2±7.7	130±78.6	2763±1323	4.5±0.6	97

[0934] 数据表示为平均值±标准偏差

[0935] 相对于IV团注的生物可用度

[0936] RSP=利培酮

[0937] 9-OH RSP=9-羟基利培酮

[0938] AM=活性部分=RSP+9-OH RSP

[0939] NC=未计算出

[0940] 总之,这个研究的结果指示制剂号R66展现的PK分布符合低初始爆发,并且无剂量倾卸以及延长、连续和持续释放至血浆中。

[0941] 实施例15:用可注射利培酮-媒介物和**DosePro®**递送系统在患有慢性稳定精神分裂症或分裂情感性病症的患者中进行的试探性、开放标签、非随机化、单次升高剂量、安全性和药物动力学I期临床试验

[0942] 这个研究的主要目标是:

[0943] • 评估通过针和针筒以单次皮下(SC)注射液形式施用或通过**DosePro®**无针递送系统在相等剂量下施用的利培酮-媒介物制剂的药物动力学(PK)分布。

[0944] • 评估以单次SC注射液形式施用或通过**DosePro®**无针递送系统向腹部区域施用的利培酮-媒介物制剂的安全性和可耐受性。

[0945] 这是在患有慢性稳定精神分裂症或分裂情感性病症的患者中进行的开放标签、单次升高剂量(SAD)、安全性和PK研究。将采用抗精神病维持药物的40名患有精神分裂症或分裂情感性病症的患者(男性和女性)招募至3个组中(每组10名患者)。

[0946] 在第-3研究日,受试者接受2mg单次口服剂量,并且在给药之前以及在给药后0.333、0.667、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48和72小时收集血浆PK样本。

[0947] 在第1研究日,将受试者随机化以接受25、50或100mg单次SC剂量或通过无针递送系统的50mg,并且在给药之前以及在给药后0.333、0.667、1、2、4、8、12、16、24、30、36、42、48、60、72、84、96、108、120、132、144、192、240、312、384、480、552、648、720和816小时收集血浆PK样本。

[0948] 药物产品提供于含有最少1.0mL利培酮-媒介物制剂的2mL玻璃小瓶中。各1.0mL药物产品包含与媒介物一起配制的100mg利培酮。利培酮-媒介物制剂(制剂号R137)包含与重量比50/30/20的非活性成分SAIB、NMP和PLGA-DD(L:G=75:25;Mw=7.0kDa)一起配制的8.9wt%利培酮。利培酮-媒介物制剂的储存条件是-20℃,并且在室温下施用制剂。

[0949] 如下向患者施用研究药物:

[0950] • 组A-以0.25mL的SC注射液(100mg/mL浓度)形式在腹部区域中施用25mg利培酮-

媒介物制剂。

[0951] • 组B-通过 **DosePro®** 无针递送系统以0.5mL (100mg/mL浓度) 形式在腹部区域中施用50mg利培酮-媒介物制剂。

[0952] • 组C-以0.5mL的SC注射液 (100mg/mL浓度) 形式在腹部区域中施用50mg利培酮-媒介物制剂。

[0953] • 组D-以1.0mL的SC注射液 (100mg/mL浓度) 形式在腹部区域中施用100mg利培酮-媒介物制剂。

[0954] 根据浓度时间数据分析利培酮、9-OH利培酮和药物活性部分的单次剂量PK参数。组A、C和D的结果显示于图30中。组B的结果显示于图31中。观察到利培酮持续大于4周的时期延长递送。这些数据显示不需要负荷剂量。

[0955] 实施例16: 基于I期临床试验数据的药物动力学模拟以及与Risperdal Consta和Invega Sustenna的比较

[0956] 以以下目标分析来自以上实施例15的组A、C和D的临床试验数据:

[0957] • 产生在向组A、C和D的健康受试者施用口服和SC制剂之后利培酮的群体PK模型;

[0958] • 进行基于模型的模拟以评估在各种SC给药方案之后达成的稳态利培酮和9-OH-利培酮浓度; 以及

[0959] • 比较由文献获得的Risperdal Consta和Invega Sustenna的稳态分布与平均稳态分布。

[0960] 使用如7.1.2版 **NONMEM®** 中执行的采用 η - ϵ 相互作用的一级条件性估计方法进行群体PK分析。

[0961] 使用指数误差模型估计各参数的个体间可变性 (ω^2); 在一些情况下, 逻辑变换代之以用于将值约束在0与1之间。

[0962] 比例误差模型用于分别表征利培酮和9-OH-利培酮的残余误差 (σ^2)。

[0963] 通过以下方式评估候选群体PK模型:

[0964] • 评估个体和群体平均PK参数估计值和它们的由平均值标准误差% (SEM%) 度量的精确度;

[0965] • 图示考查诊断拟合优度图;

[0966] • 图示考查观察的浓度-时间数据与个体事后预测的浓度-时间数据之间的一致性;

[0967] • σ^2 与 ω^2 两者的降低; 以及

[0968] • 比较嵌套模型的最小目标函数值 (MVOF)。

[0969] 阶段1: 仅口服数据

[0970] 基于对个体PK分布的检查, 初始评估具有一级吸收加以及一级消除的2区室 (2-CMT) 模型以表征血浆利培酮PK数据与9-OH-利培酮PK数据两者, 并且使用以下加以参数化:

[0971] • 逃脱首过代谢, 并且可以母体 (F_h) 或代谢物 ($1-F_h$) 形式全身性利用的剂量的分数

[0972] • 一级速率常数 ($k_{a,P0}$) 和血浆中出现母体或代谢物的滞后时间 (T_{lag})

[0973] • 总母体清除率 (CL), 即转化成代谢物的母体的全身性可用分数 (F_m ; $CL_{Pm} = CL \cdot F_m$), 以及代谢物清除率 (CL_m)

- [0974] • 母体 (V_c) 和代谢物 (V_{cm}) 的中心分布体积
- [0975] • 母体 (CL_d) 和代谢物 (CL_{dm}) 的中心CMT与外周CMT之间的分布清除率
- [0976] • 母体 (V_p) 和代谢物 (V_{pm}) 的外周分布体积
- [0977] 阶段2:口服和皮下数据
- [0978] 执行两相和三相吸收模型以允许初始外加两个仅母体利培酮极缓慢释放至全身性循环(一旦在那里,分布和代谢即假定为与口服剂量的分布和代谢相同)中的时期,从而估计以下这些额外参数:
- [0979] • 在时间0时开始,在一级速率常数 $k_{a,SC1}$ 下快速进入全身性循环中的SC剂量的分数(FRC)
- [0980] • 在延长延迟(T_{lag4})之后在SC储库部位处在一级速率常数 $k_{a,SC2}$ 下缓慢进入全身性循环中的其余SC剂量的分数 $[FRC2 \cdot (1-FRC)]$
- [0981] • 在延长延迟(T_{lag9})之后在SC储库部位处在一级速率常数 $k_{a,SC3}$ 下缓慢进入全身性循环中的其余SC剂量 $[1-FRC2-(1-FRC)-FRC]$
- [0982] • SC剂量相对于PO剂量的相对生物可用度(F_{sc})
- [0983] 假定SC给药的利培酮不存在首过效应。口服(PO)给药的所得基础结构模型显示于图32中。PO和SC给药的所得基础结构模型显示于图33中。PO和SC数据的所得结构群体PK模型显示于图34中。
- [0984] 蒙特卡罗(Monte Carlo)模拟:
- [0985] • 使用最终群体PK模型,进行MCS以产生在单次剂量之后直至给药后28天以及在稳态时(在4次每月剂量之后)的利培酮和9-OH-利培酮浓度。
- [0986] • 计算在稳态时活性部分浓度(利培酮和9-OH-利培酮浓度的总和)的第5、第50和第95百分位数,并且根据剂量组进行绘图。
- [0987] • 也计算在稳态时活性部分暴露量度(C_{max} 、 C_{min} 、AUC等)的概述统计资料,并且根据剂量组进行表列呈现。
- [0988] • 根据文献使Risperdal Consta和Invega Sustenna的稳态活性部分浓度-时间数据数字化,并且重叠在本发明的在单次剂量之后(仅用于与Sustenna比较)以及在稳态时(用于与Consta与Sustenna两者比较)的模拟PK数据上。
- [0989] • 应注意数字化过程并非无误差,且仅意图用作用以与使用群体PK模型模拟的本发明方案比较的可视向导。
- [0990] 图35显示模型的预测值。
- [0991] 图36显示本发明的单次100mg剂量的PK模型预测。图37显示本发明的分别75mg和100mg单次剂量相较于棕榈酸帕潘立酮(Invega Sustenna)的PK模式预测。
- [0992] 图38显示本发明的每28天给药的100mg的稳态(在若干剂量之后)血浆水平的PK模型预测。图39显示本发明的每28天给药的100mg相较于棕榈酸帕潘立酮(Invega Sustenna)的稳态(在若干剂量之后)血浆水平的PK模型预测。
- [0993] 实施例17:利培酮在狗中的涉及不同利培酮浓度和不同L:G比率的体内释放
- [0994] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及利培酮在狗中自包含不同浓度的利培酮、乙酸异丁酸蔗糖酯、N-甲基吡咯烷酮和十二醇引发的具有不同L:G比率的聚(乳酸)(乙醇酸)的制剂的体内释放。

[0995] 在比格犬中进行的这个单次剂量PK研究评估三个利培酮-媒介物制剂。向具有5只雄性比格犬(在研究启始时,约2-4岁,并且称重9.5-11.7kg)的单独各组皮下(在肩胛区域中)施用一次三个制剂中的每一个。测试的制剂(和它们的组分)和研究设计提供于下表中。

[0996]	组	制剂组成	PLGA			剂量水平	给药体积	给药途径
		SAIB/NMP/PLGA/RSP [wt%]	引发剂	L:G	Mw (kDa)	(mg/kg)*	(mL/kg)	径
[0997]	1	45.5/27.3/18.2/9.0	DD	75:25	7	5.4	0.05	SC
	2	38.0/28.0/16.5/17.5	DD	75:25	7	10.2	0.05	SC
	3	39.6/26.4/16.5/17.5	DD	90:10	6.6	10.2	0.05	SC

[0998] *假定10kg狗重量。

[0999] 在15kGy下照射各制剂。制剂关于照射是稳定的。

[1000] 收集血液,并且分析血浆中的利培酮和9-OH利培酮水平,直至并包括治疗后42天。以给药当天(第0天)起始,每日记录临床征象,并且每周记录体重。历经这个过程,体重变化不显著。

[1001] 基于这个研究的结果,0.6mg或~0.06mg/kg单次IV剂量的利培酮剂量以及以单一皮下注射液形式在非处理雄性比格犬中个别施用的3个SABER-利培酮制剂历经研究过程(49天)大体上被良好耐受。

[1002] 注意到在给药后并且直至剂量施用的48小时,活动减退以及轻度至中度震颤的观察结果。在背侧胸部区域(注射部位)上产生可触知肿块,其在组2-4(皮下注射)中在剂量施用后7-10天出现,并且截至第35天消散。向狗施用的基于体重的剂量比以上实施例15中所述的1期试验中所用的人剂量大约7倍。

[1003] 在皮下施用之后的PK分布显示于图40中。比较组1和2的分布显示利培酮浓度自9wt%增加至17.5wt%使释放速率增加。比较组2和3的分布显示L:G比率自75:25增加至90:10使释放持续时间延长。

[1004] 总之,这个研究的结果指示各制剂产生的PK分布符合低初始爆发,并且无剂量倾卸以及延长、连续和持续释放至血浆中。

[1005] 实施例18:阿立哌唑自包含聚合物和各种溶剂的制剂的体外释放

[1006] 如以下更详细讨论,这个实施例涉及比较包含阿立哌唑、乙酸异丁酸蔗糖酯、各种溶剂(N-甲基吡咯烷酮和碳酸亚丙酯)和用十二醇(DD)引发的聚(乳酸)(乙醇酸)的制剂的阿立哌唑体外释放特性。

[1007] 制备两种不同媒介物:SAIB/PC/PLGA(44/37/17)和SAIB/NMP/PLGA(50/30/20)。PLGA是PLGA-DD(L:G=75:25;Mw=7kDa)。通过以重量%计称重各赋形剂来制备媒介物,并且进行超声处理直至达成澄清溶液。

[1008] 添加阿立哌唑至媒介物中,随后进行均质化。具体来说,在200mg/mL的负载量下将原样阿立哌唑称重至5mL玻璃小瓶中。自相应玻璃广口瓶称入一(1)mL相应媒介物。在10分钟之后,在PowerGen1000均质器上在设置3下通过均质器探针充分混合混合物直至获得均一混悬液。

[1009] 如下表征阿立哌唑制剂的体外释放特性。分配阿立哌唑混悬制剂(0.05mL),并且称重至具有螺旋帽的50mL锥形底聚丙烯管(Falcon管)中。接着,添加在pH 4.5下缓冲并预

平衡至37℃的50mL 0.01N HCl至各小瓶中,并且封盖小瓶。在37℃下在设置成100rpm的Jeol Tech轨道振荡器中一式四份对各制剂进行释放研究。在各时间点,移除(在不破坏制剂下)50mL释放介质,并且用新介质替换。溶液用50%乙酸铵:30%乙腈:20%甲醇稀释,或直接转移至HPLC小瓶中以进行分析。持续22天监测阿立哌唑释放。使用EtOAc提取在释放实验结束时剩余在释放介质中的制剂以建立质量平衡。

[1010] 各制剂的释放分布显示于图41中。这个图显示阿立哌唑释放持续至少22天。

[1011] 此外,也在体外测试其它阿立哌唑制剂。在100mL PBS (在pH6下)+1%SDS中测试的含阿立哌唑(30mg/mL)的68/32 SAIB/BA导致在48小时时释放98%。在100mL PBS (在pH 6下)+1%SDS中测试的含阿立哌唑(40mg/mL)的72/28 SAIB/NMP导致在48小时时释放91%。在100mL PBS (在pH 6下)+1%SDS中的含阿立哌唑(197mg/mL)的44/37/19 SAIB/PC/PLGA导致在122小时时释放73%。在400mL PBS (在pH 6下)+无SDS中的含阿立哌唑(197mg/mL)的44/37/19 SAIB/PC/PLGA导致在122小时时释放1%。在100mL PBS (在pH 6下)+1%SDS中的含阿立哌唑(197mg/mL)的50/30/20 SAIB/NMP/PLGA导致在122小时时释放55%。在400mL PBS (在pH 6下)+无SDS中的含阿立哌唑(197mg/mL)的50/30/20 SAIB/NMP/PLGA导致在122小时时释放≤1%。这些结果指示释放受体外释放介质中存在或不存在SDS显著影响。

[1012] 前述实施方案和优势仅具有示例性,并且不应解释为限制本公开。本公开的描述意图是说明性的,而非限制权利要求的范围。许多替代物、修改和变化将为本领域技术人员显而易见。

[1013] 现已充分描述本公开,本领域普通技术人员应了解在不脱离本公开或其任何实施方案的范围下,本公开的方法可以广泛且等效范围的条件、制剂和其它参数来执行。

[1014] 本文引用的所有专利和公布据此以引用的方式整体完全并入本文。引用任何公布都是因为它的公开内容在提交日期之前,而不应解释为认可所述公布是先前技术或本公开由于先前发明技术而无权先于所述公布。

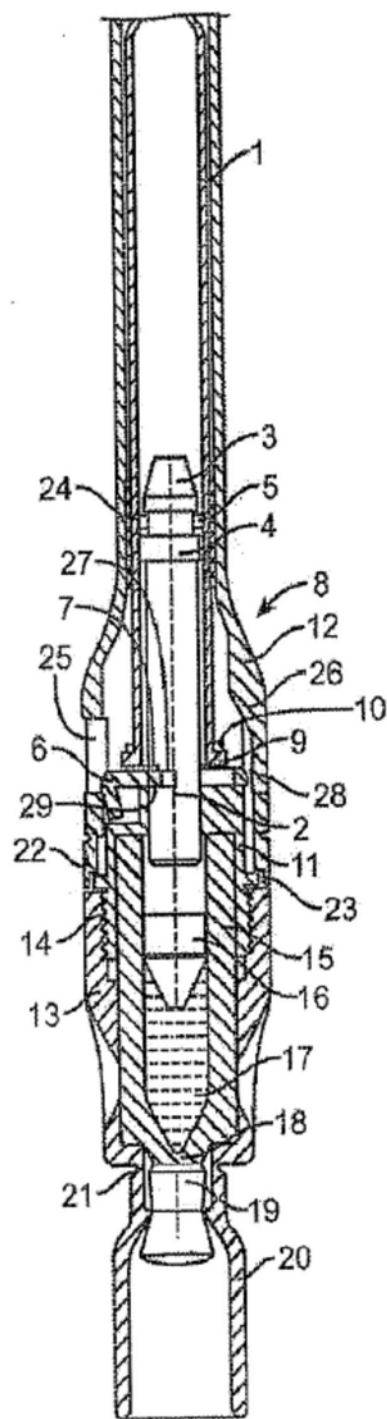


图1

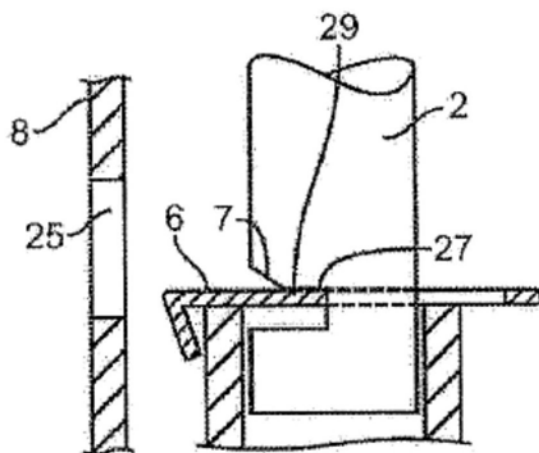


图2a

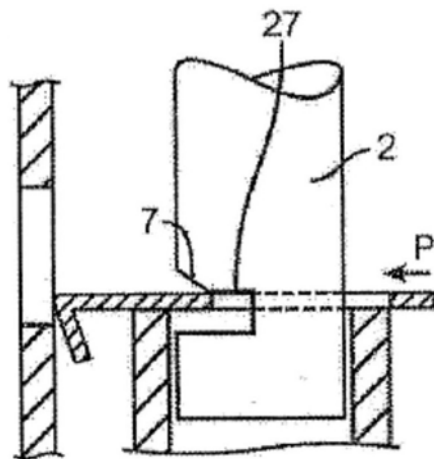


图2b

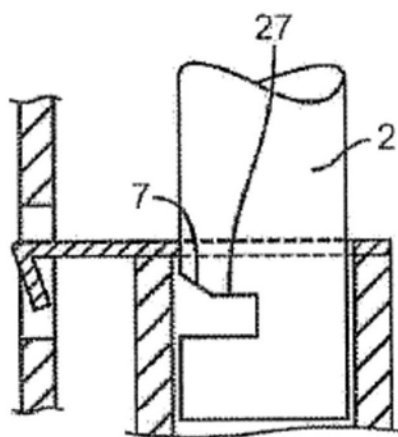


图2c

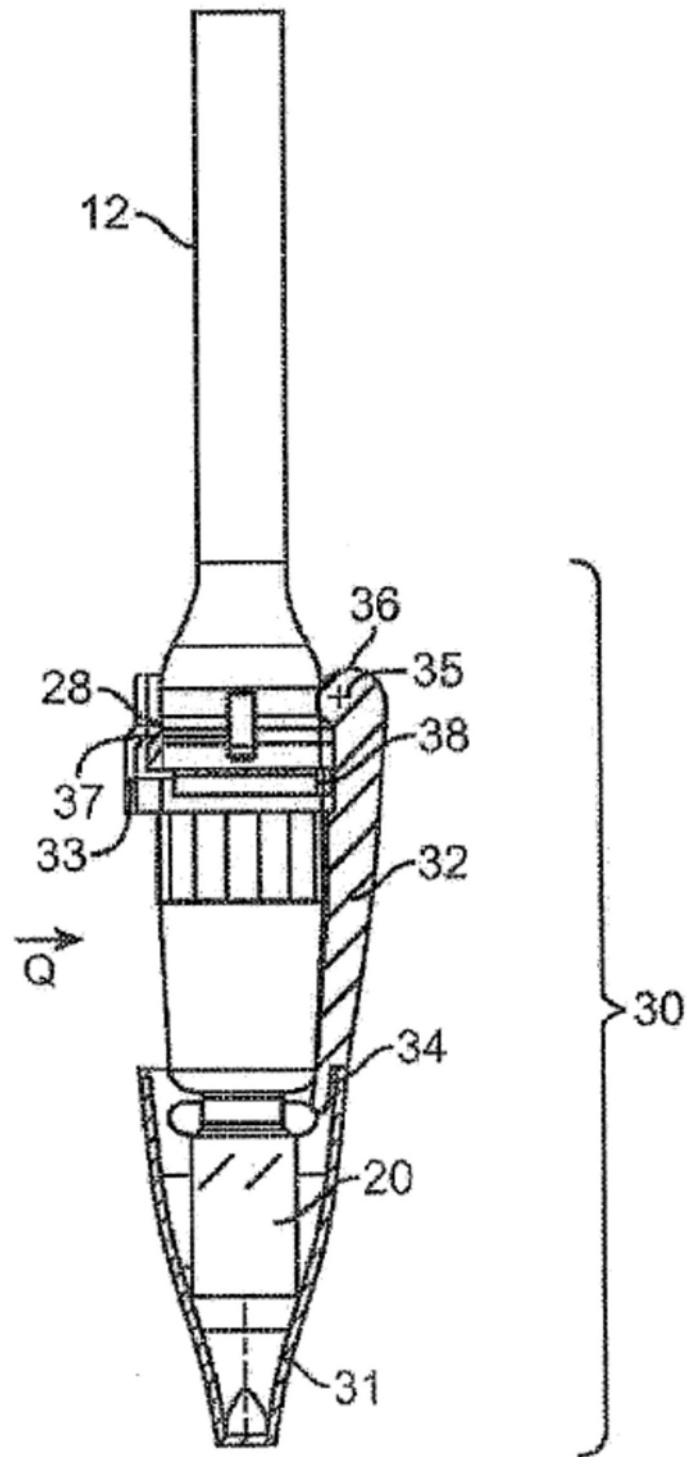


图3

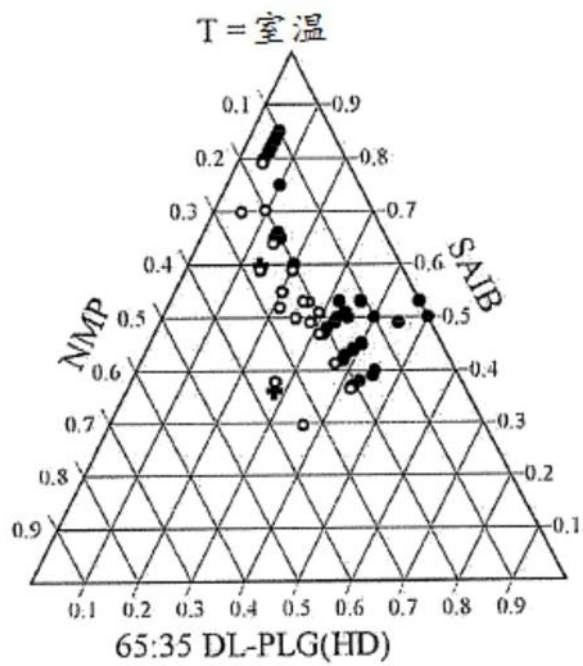


图4

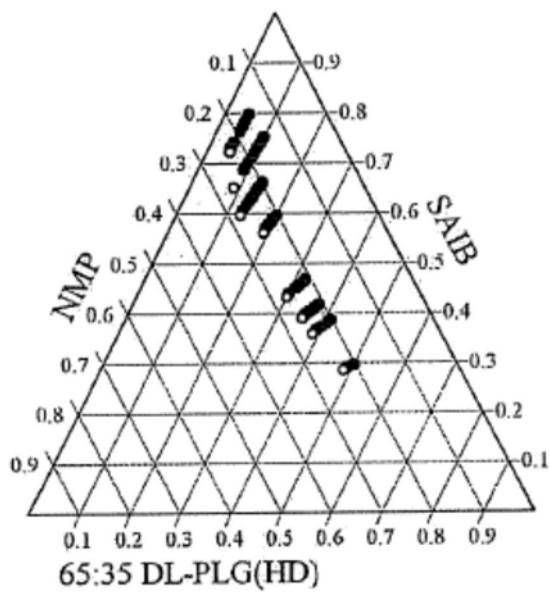


图5

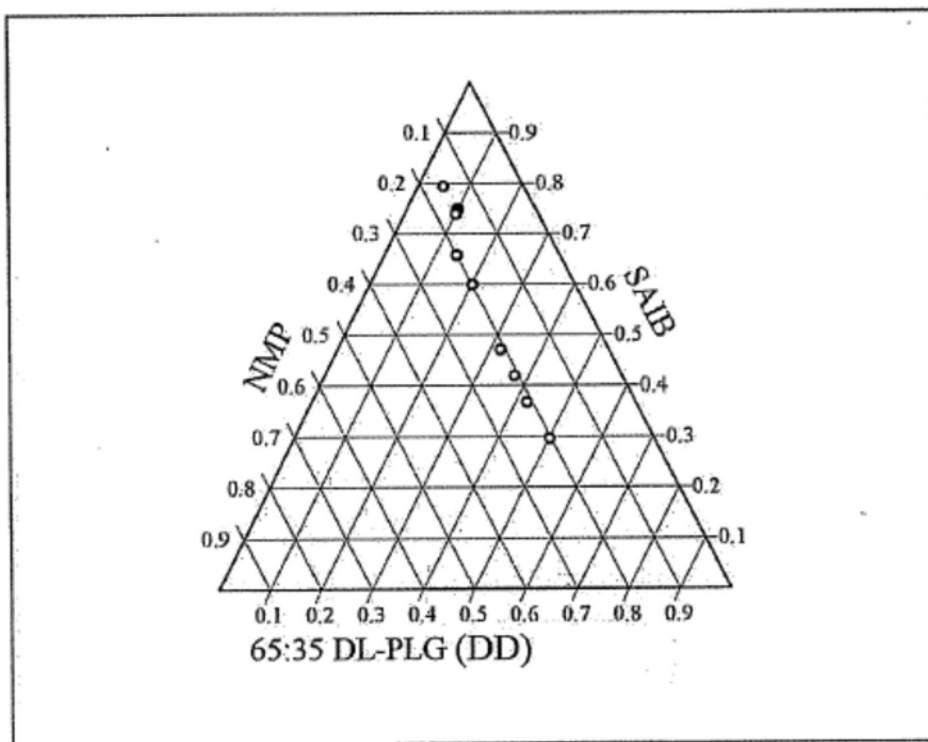


图6

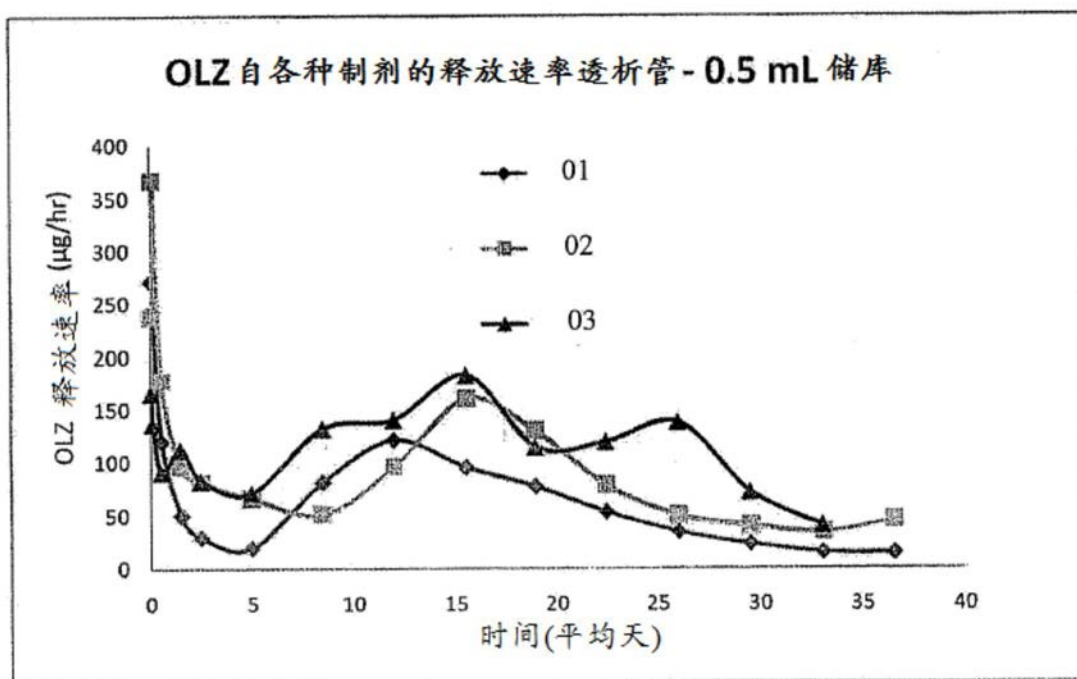


图7

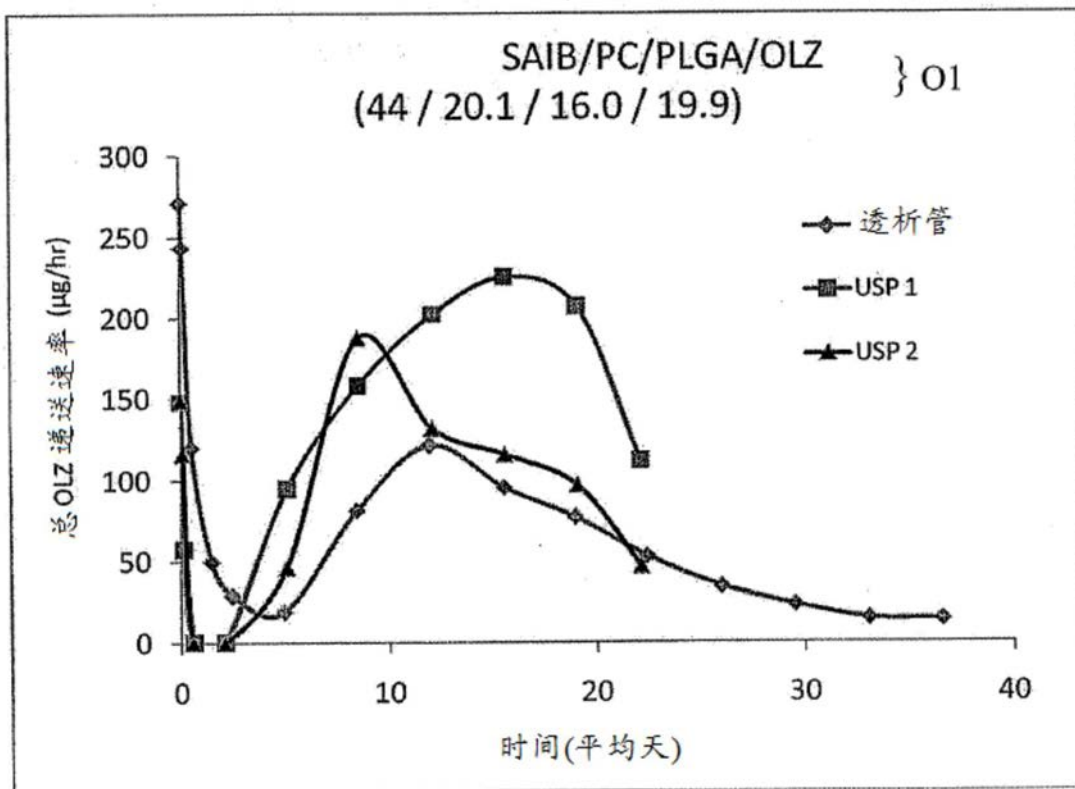


图8

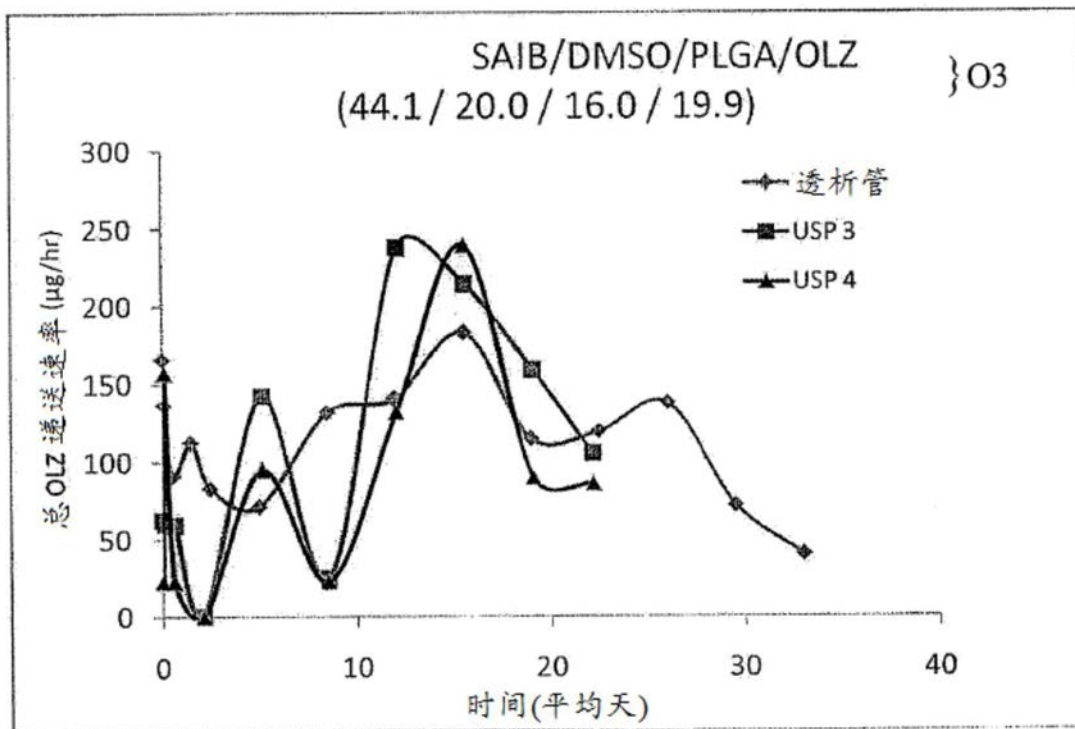


图9

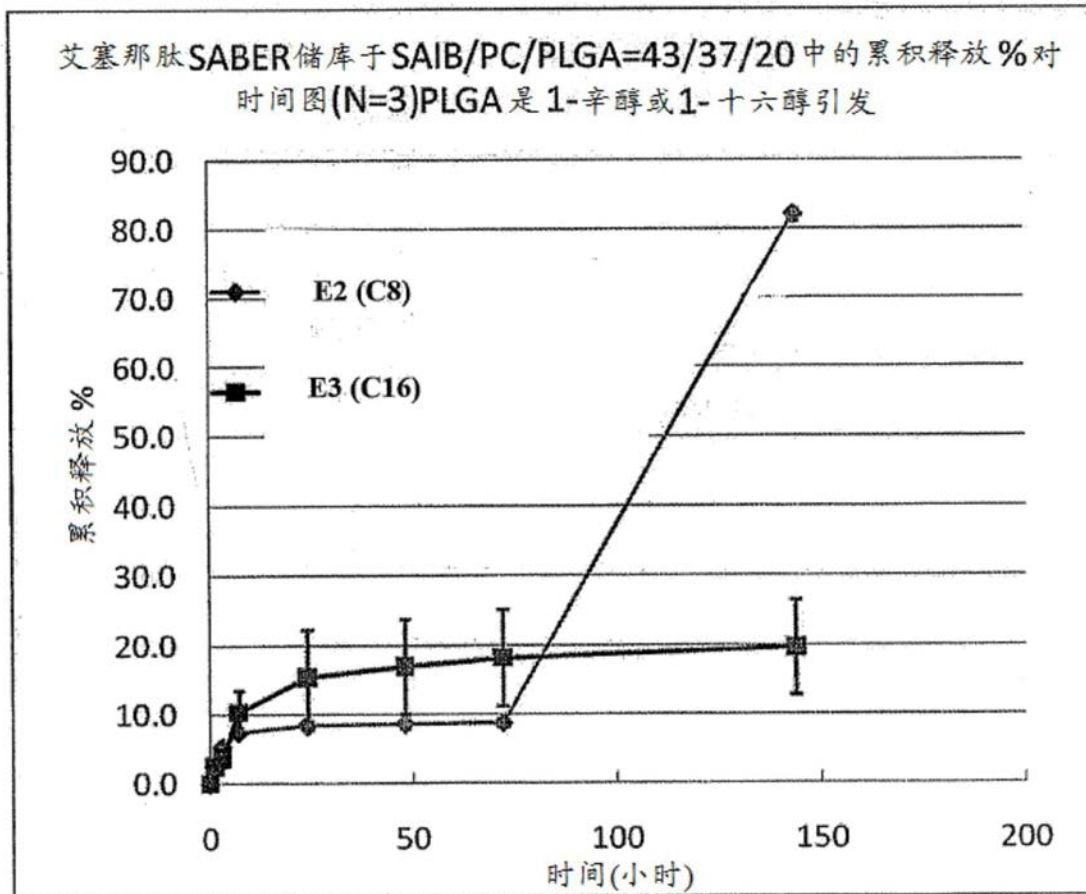


图10

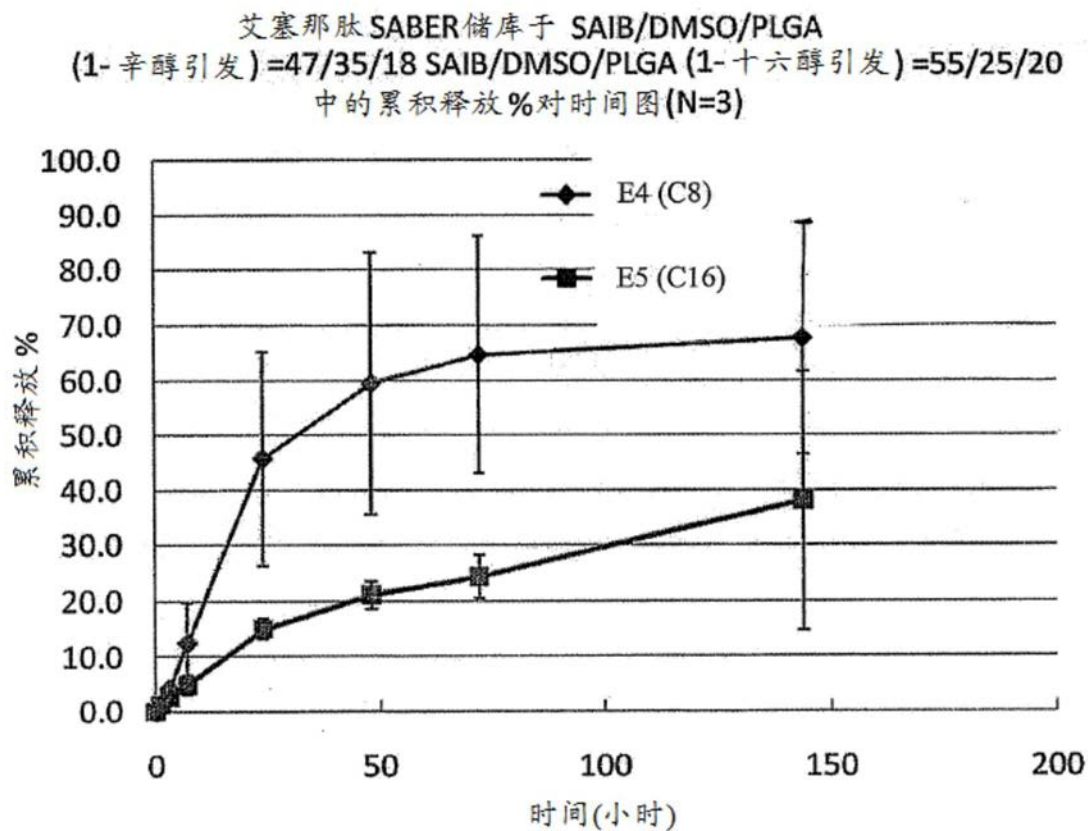


图11

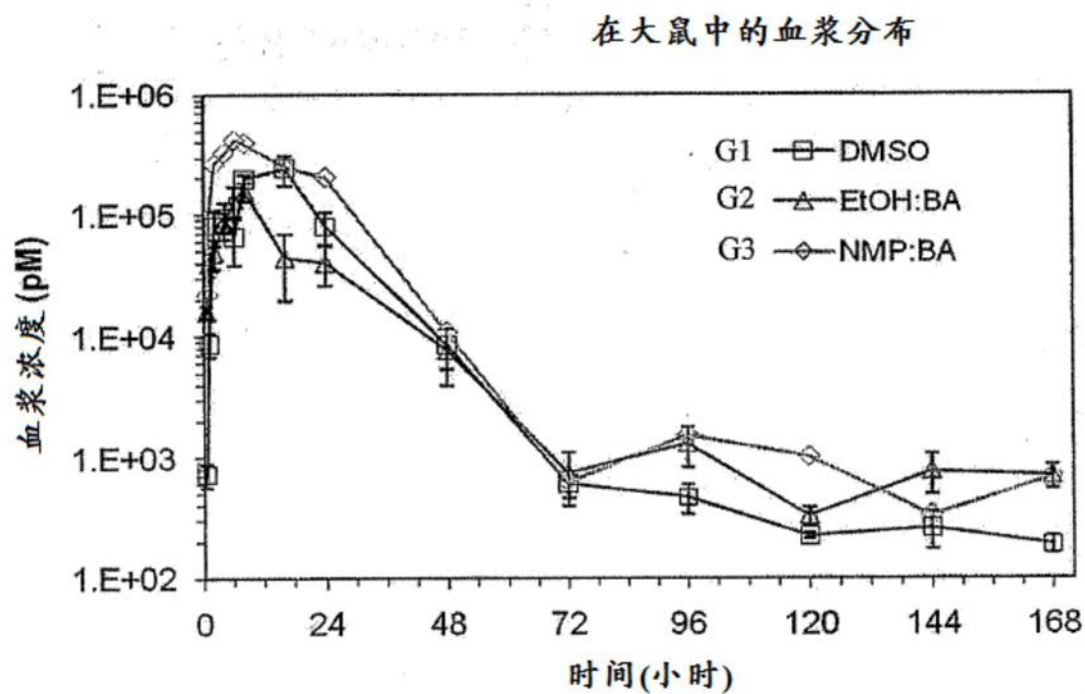


图12

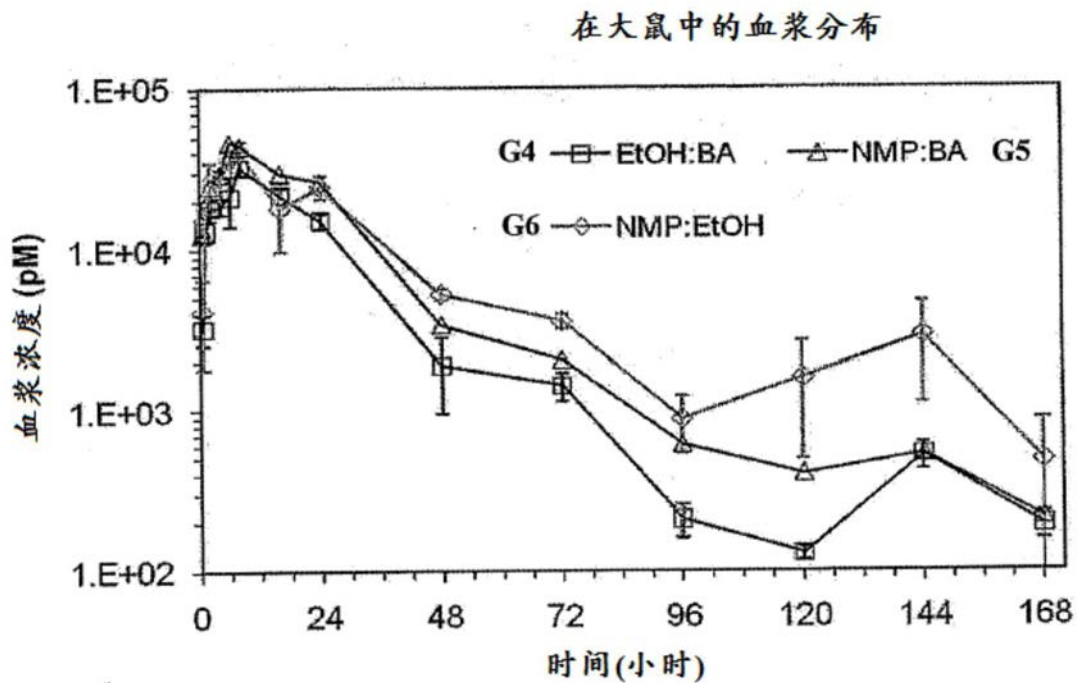


图13

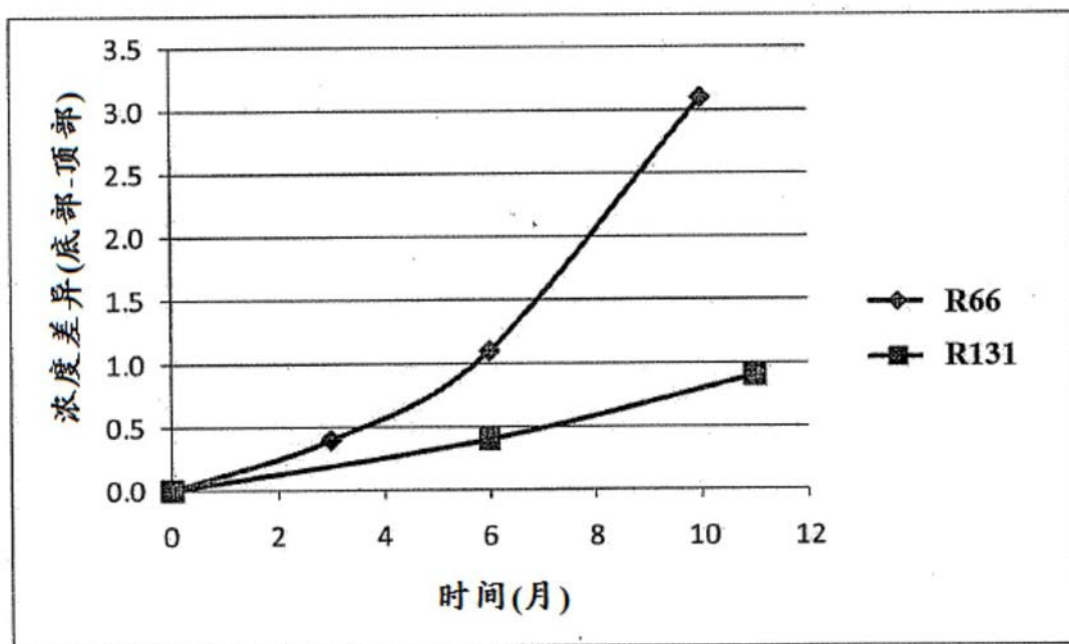


图14

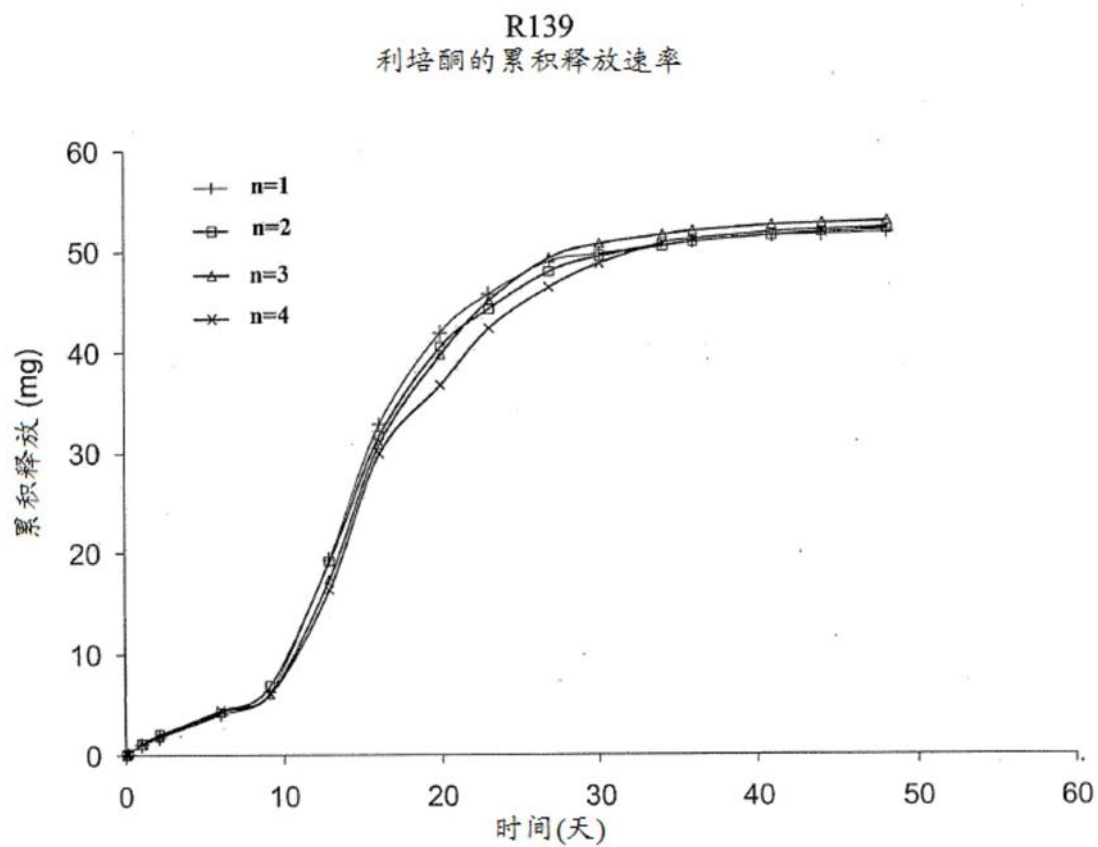


图15

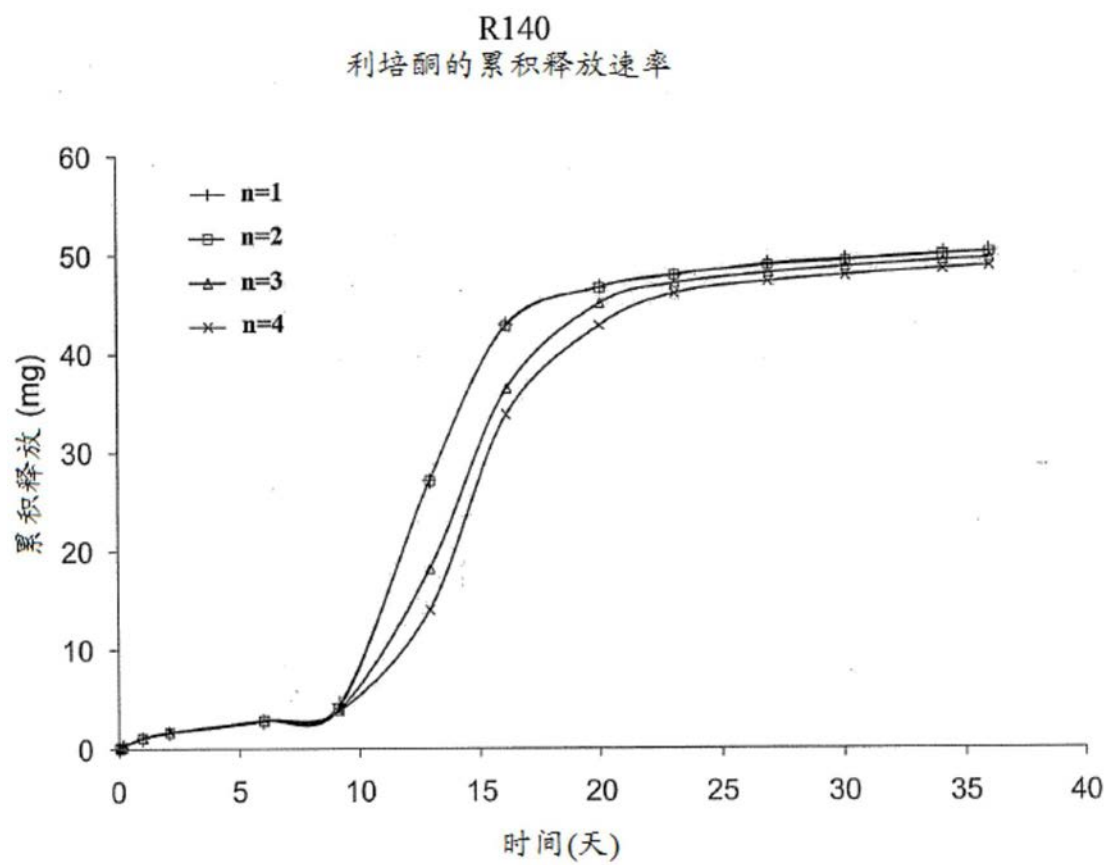


图16

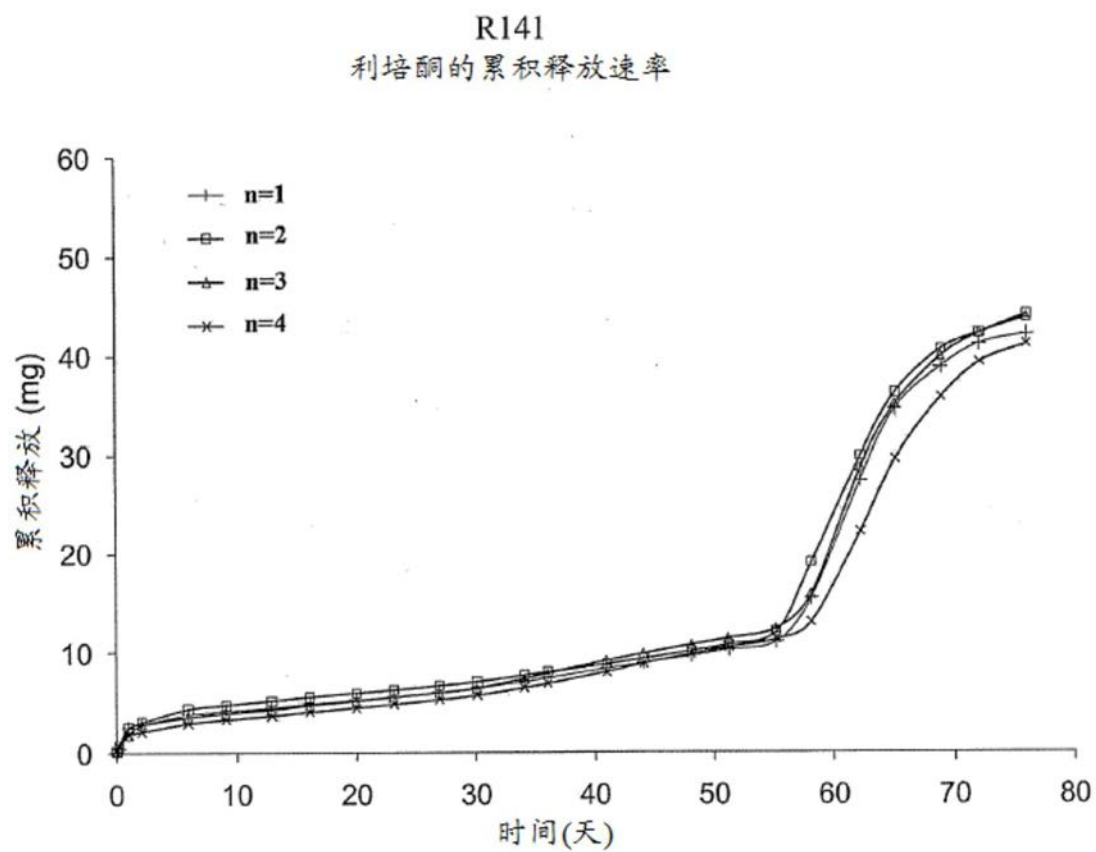


图17

大鼠中的平均利培酮血浆水平

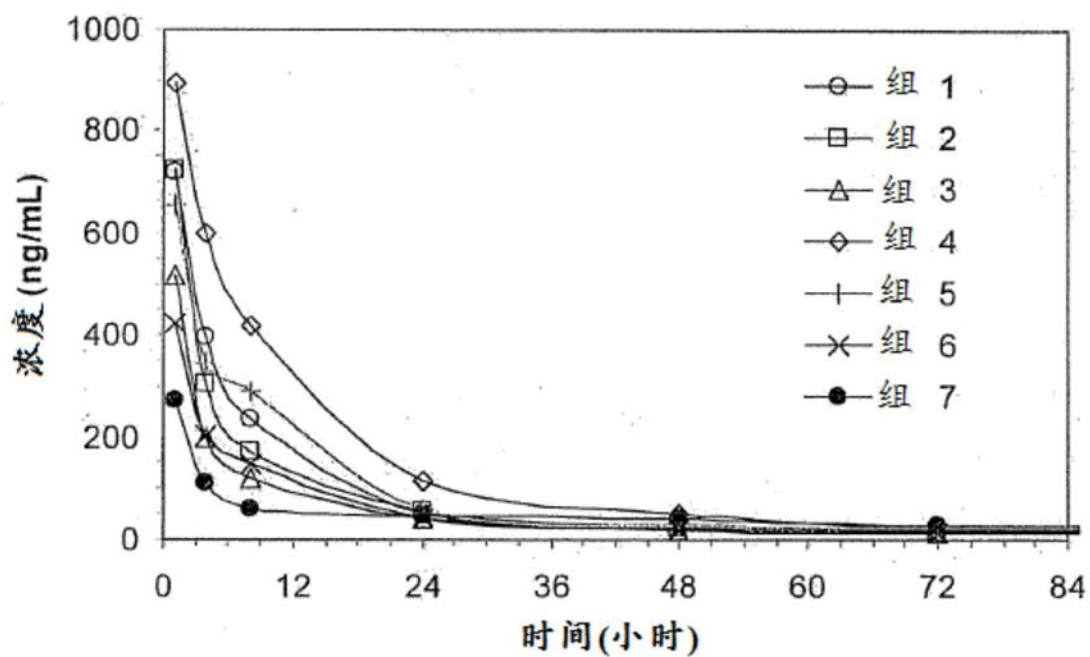


图18

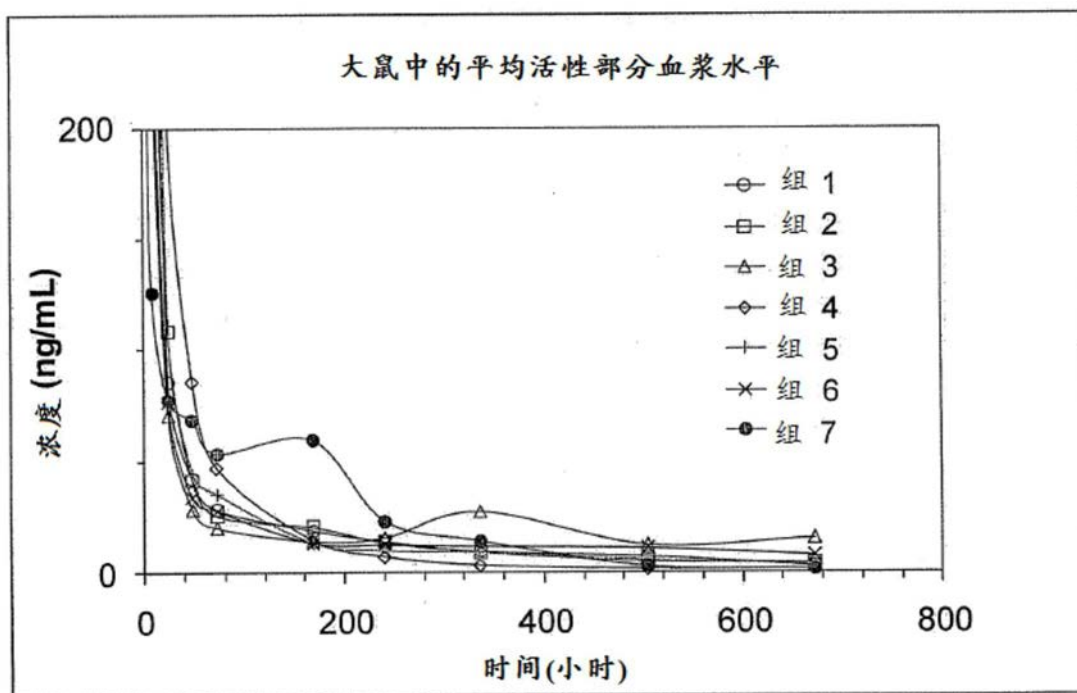


图19

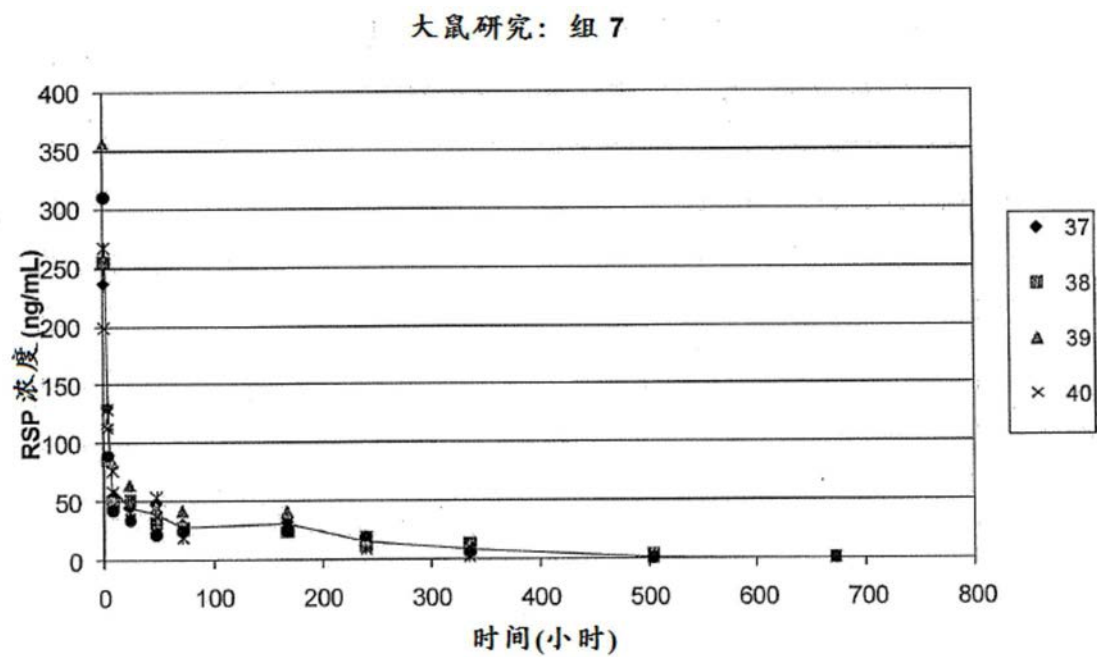


图20

SABER RSP 的灭菌研究

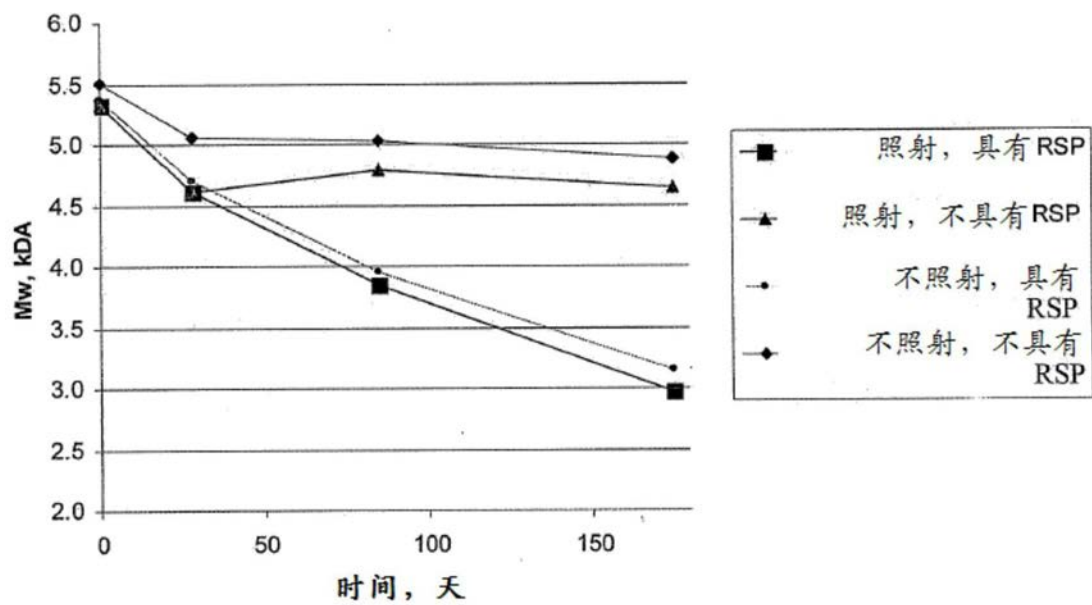


图21

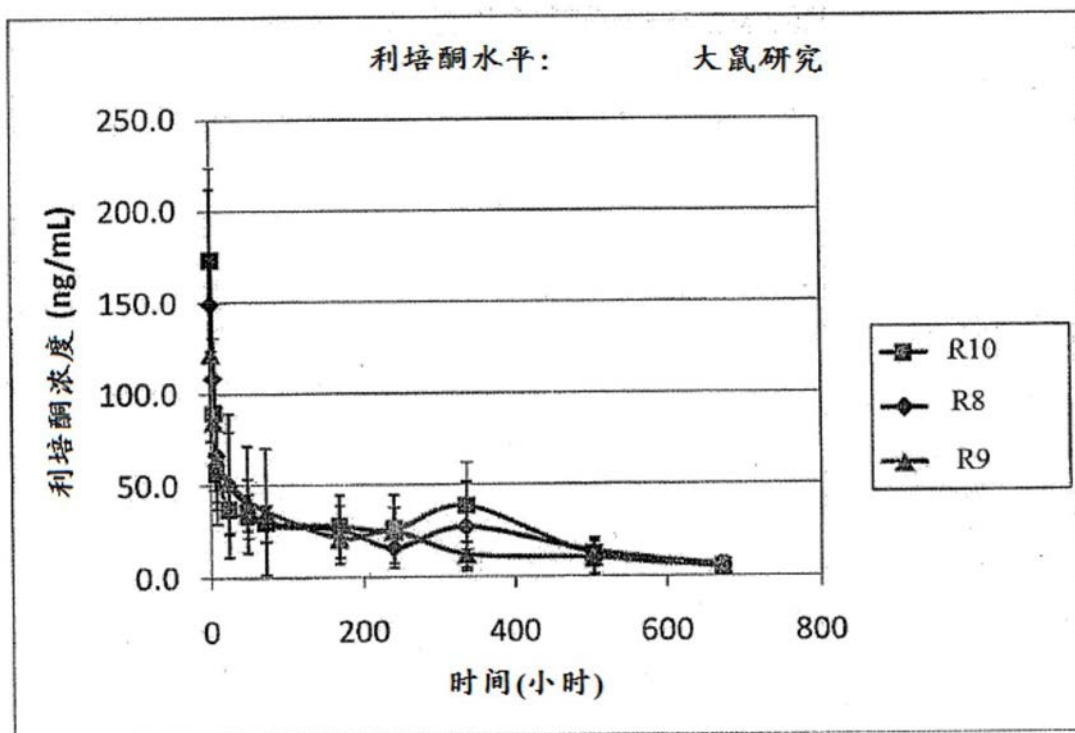


图22

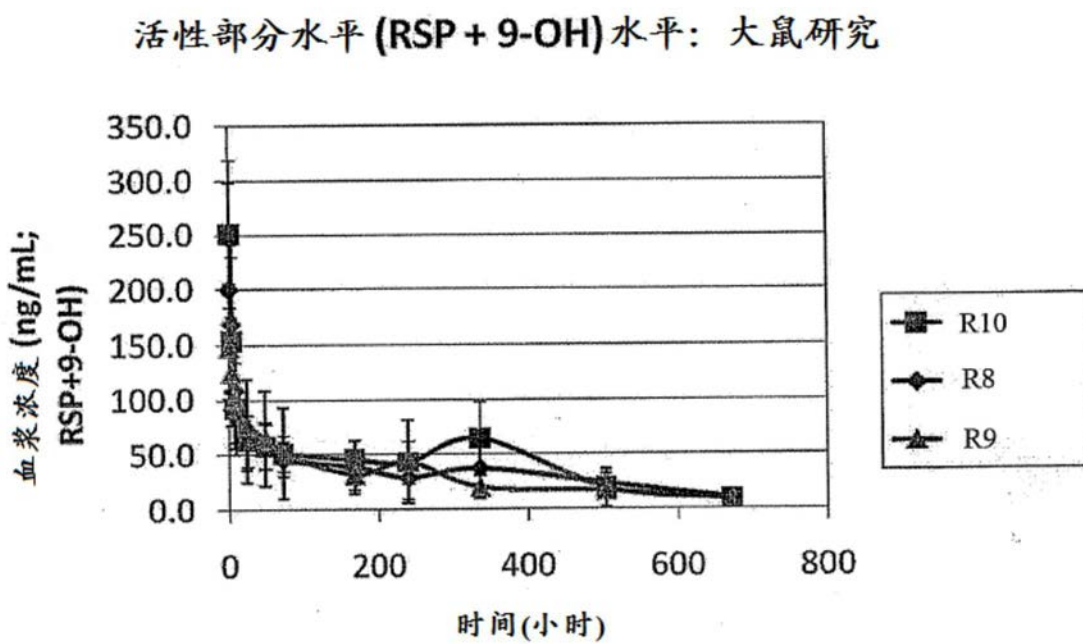


图23

大鼠研究--组 1

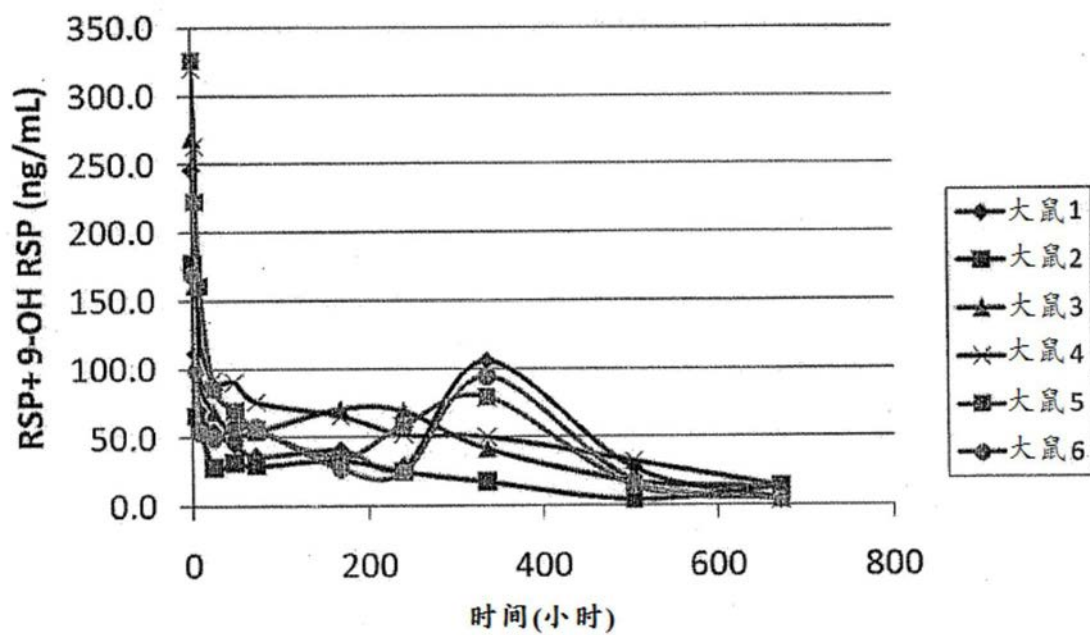


图24

标准化的利培酮水平:

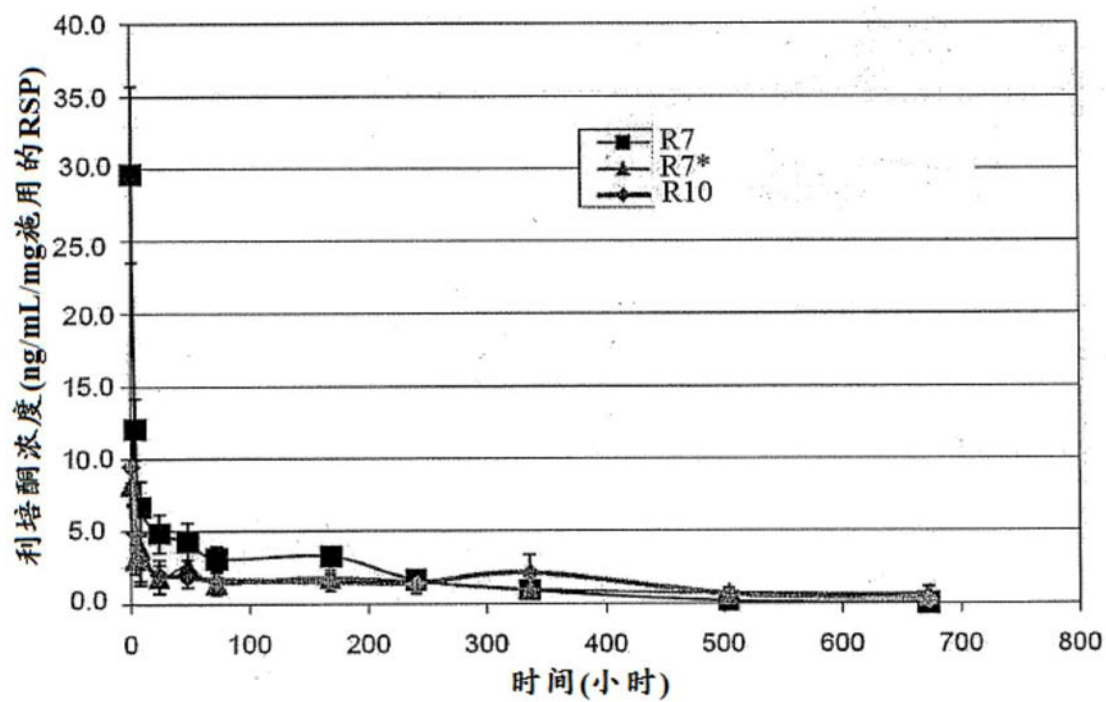


图25

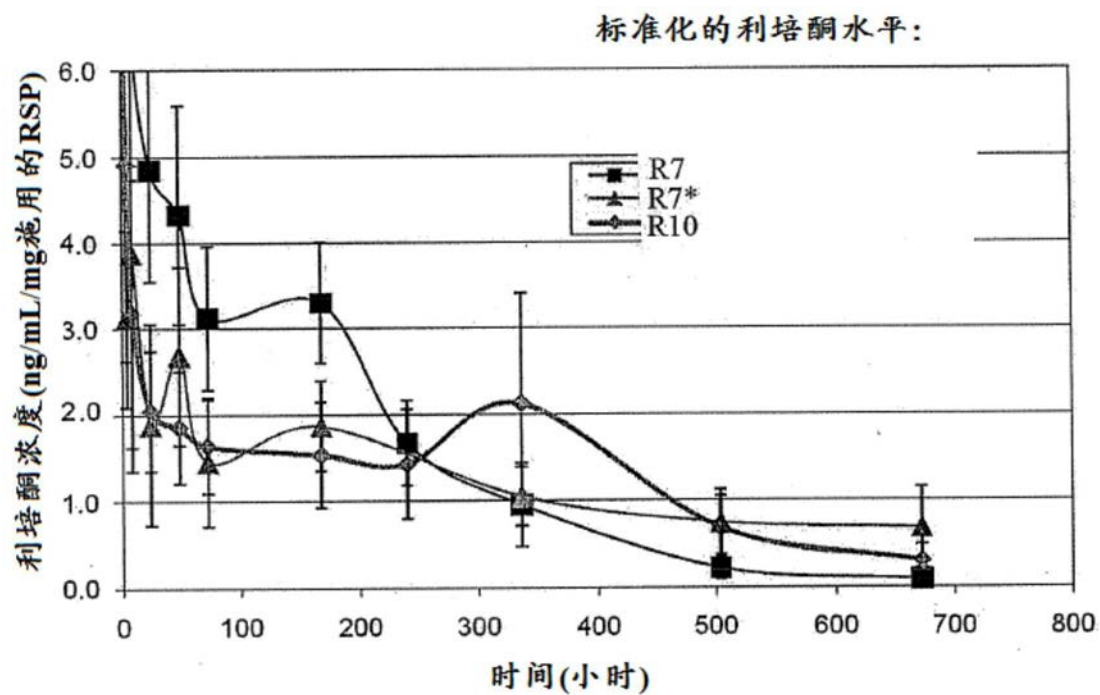


图26

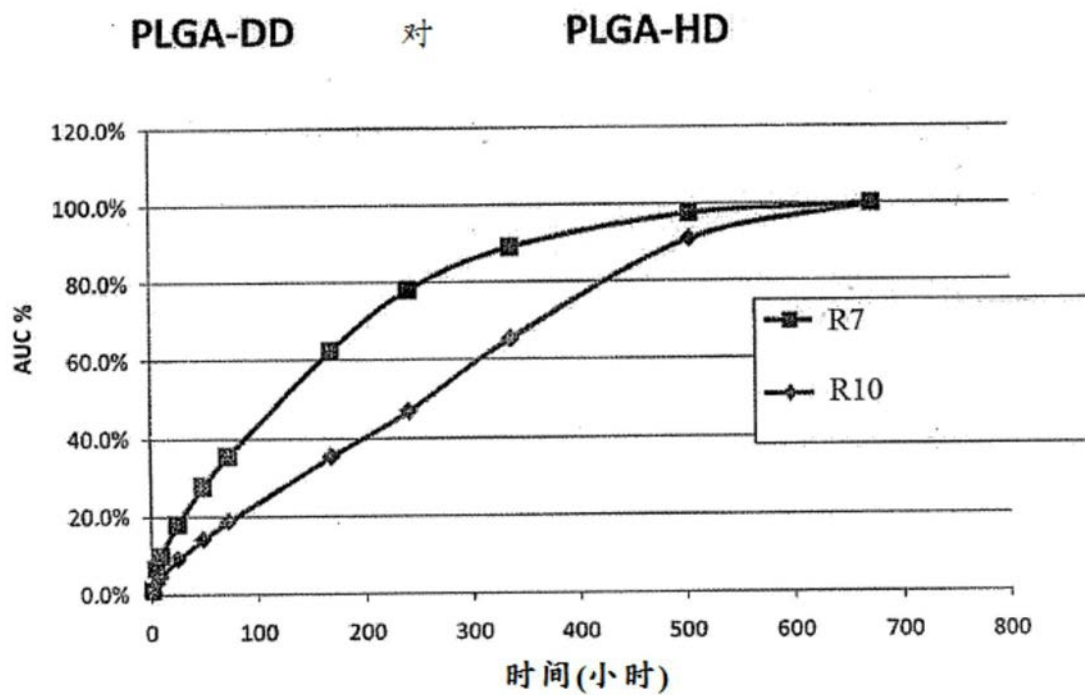


图27

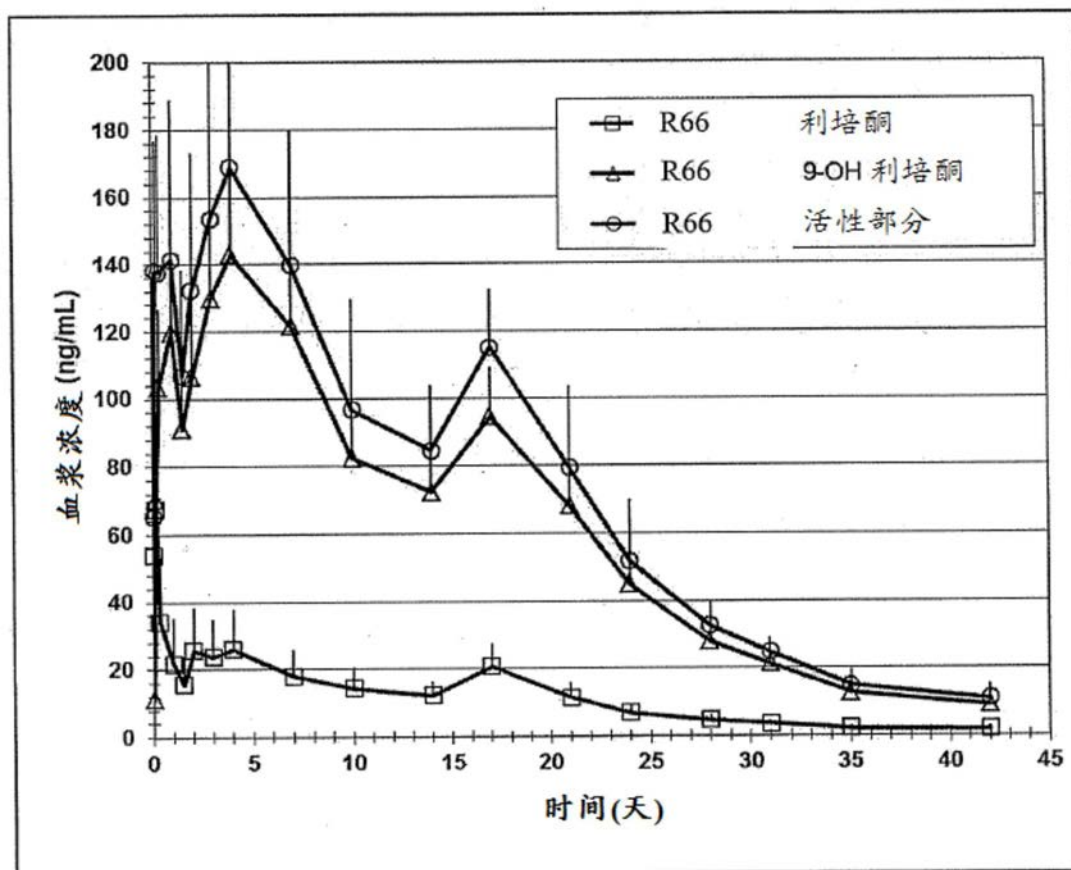


图28

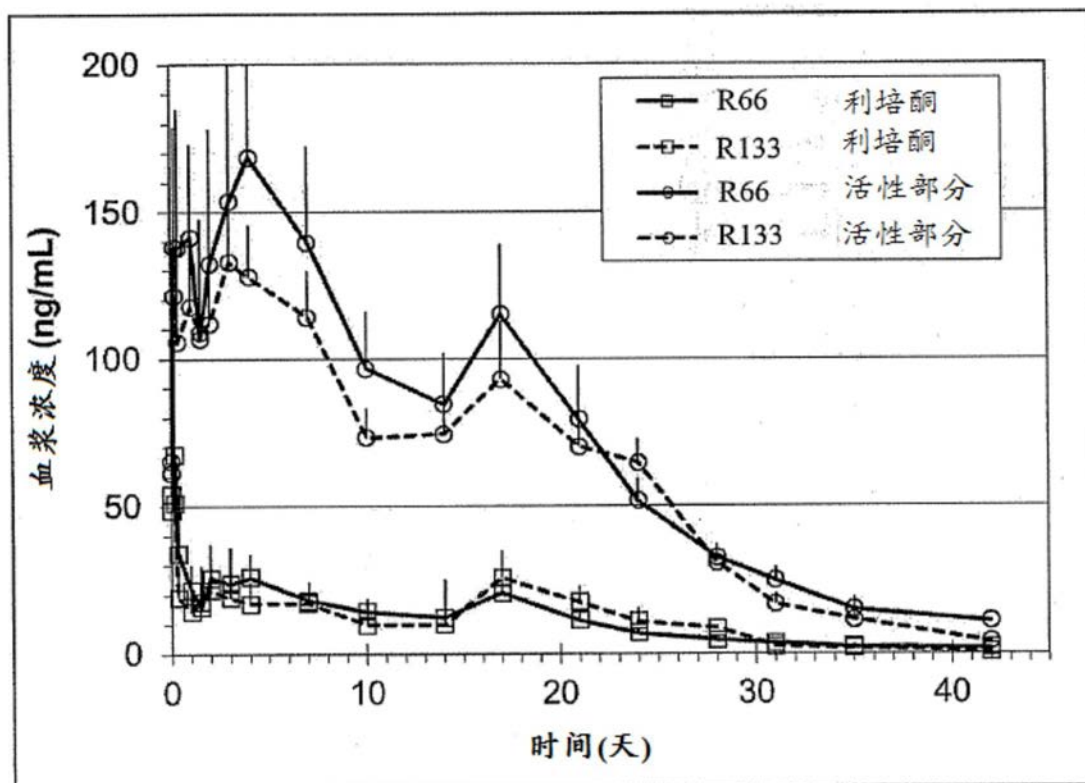


图29

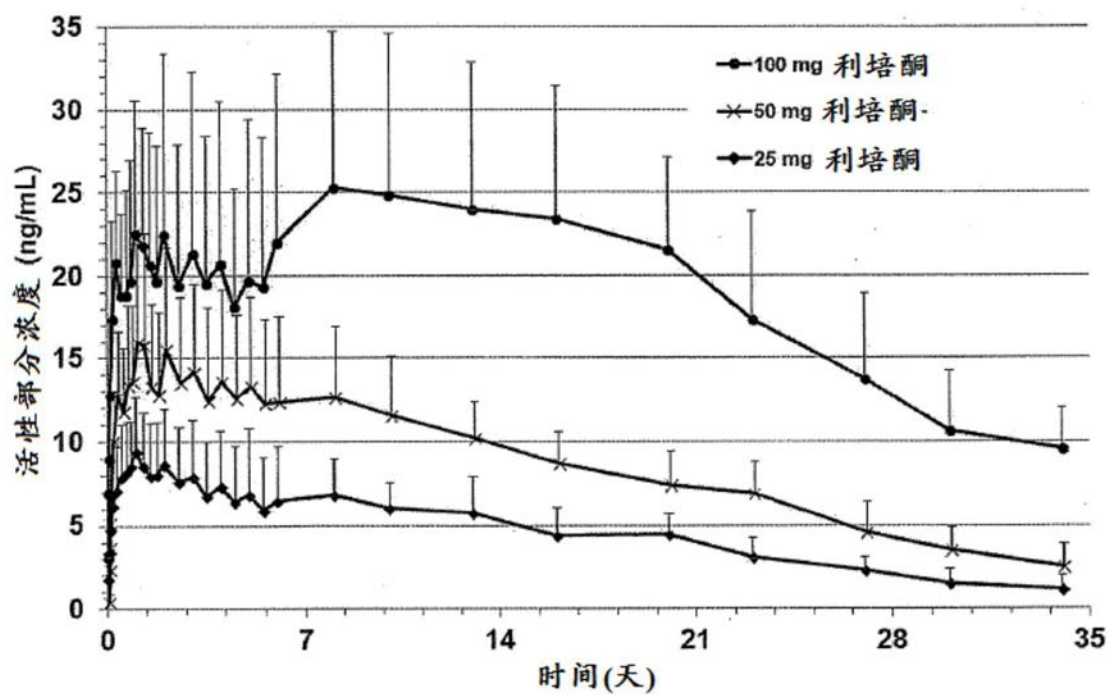


图30

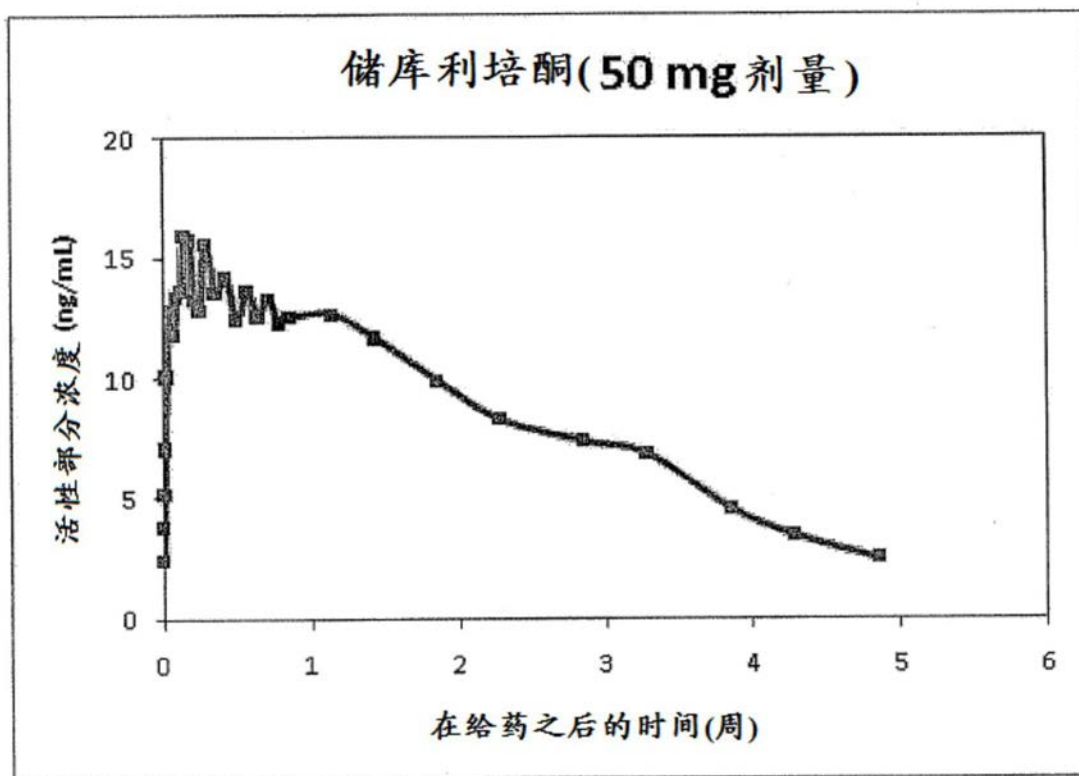


图31

仅 PO 给药的基础结构模型

参数	最终估计值	SEM %	个体间可变性	SEM %
T_{lag1} 和 $T_{lag2}(\text{hr})$	0.323	0.73	-	-
K_{aPO1} 和 $K_{aPO2}(\text{hr}^{-1})$	2.78	17.7	0.767 (87.6% CV)	17.3
$CL/F(\text{L/hr})^a$	40.6	7.91	0.216 (46.5% CV)	11.2
V_C 和 $V_{C_m}(\text{L})$	103	5.00	0.0720 (26.9% CV)	31.8
$CL_d/F(\text{L/hr})$	41.8	9.06	-	-
V_D/F 和 $V_{D_m}/F(\text{L})$	41.5	8.54	-	-
E_h	0.677	3.52	0.823 (逻辑变换)	11.9
E_m	0.439	2.77	0.267 (逻辑变换)	43.5
$CL_m/F(\text{L/hr})$	6.38	5.42	0.0600 (20.2% CV)	14.2
$CL_{d_m}/F(\text{L/hr})$	4.88	27.9	-	-
残余可变性, σ^2	0.0252 (15.9% CV)	14.4		

利培酮: $T_{1/2\alpha} = 0.447$, $T_{1/2\beta} = 2.71$

9-OH 利培酮: $T_{1/2\alpha} = 3.68$, $T_{1/2\beta} = 17.9$

图32

PO和SC给药的基础结构模型

参数	最终估计值	SEM%	个体间可变性	SEM%**
T_{lag1} 和 $T_{lag2}(\text{hr})$	0.323	0.73	-	-
$K_{a,FO1}$ 和 $K_{a,PO2}(\text{hr}^{-1})$	1.95	25.9	0.686 (82.8% CV)	50.6
$CL/F(\text{L/hr})^a$	40.6	20.6	0.206 (45.4% CV)	150
V_c 和 $V_{c_m}(\text{L})$	106	19.6	0.0479 (21.9% CV)	67.7
$CL_d/F(\text{L/hr})$	38.0	65.0	-	-
V_p/F 和 $V_{p_m}/F(\text{L})$	39.8	29.4	-	-
F_h	0.643	9.81	0.705 (逻辑变换)	153
F_m	0.446	19.4	0.105 (逻辑变换)	271
$CL_m/F(\text{L/hr})$	6.17	18.0	0.0477 (21.8% CV)	67.7
$CL_d_m/F(\text{L/hr})$	4.31	68.7	-	-
$K_{a,SC1}(\text{hr}^{-1})$	0.256	41.4	0.229 (47.9% CV)	343
$K_{a,SC2}$ 和 $K_{a,SC3}(\text{hr}^{-1})$	0.00170	26.1	0.227 (47.6% CV)	91.2
FRC	0.0264	19.8	0.171 (逻辑变换)	93.6
FRC2	0.734	16.9	0.822 (逻辑变换)	102
$T_{lag4}(\text{hr})$	5.38	37.7	0.146 (38.2% CV)	232
$T_{lag7}(\text{hr})$	175	3.22	-	-
F_{3c}	1.95	25.9	0.0433 (20.8% CV)	197
σ^2_{ccv} 母体	0.0439 (21.0% CV)	16.8		
σ^2_{ccv} 代谢物	0.0287 (16.9% CV)	25.2		

图33

结构群体PK模型 – PO和SC数据

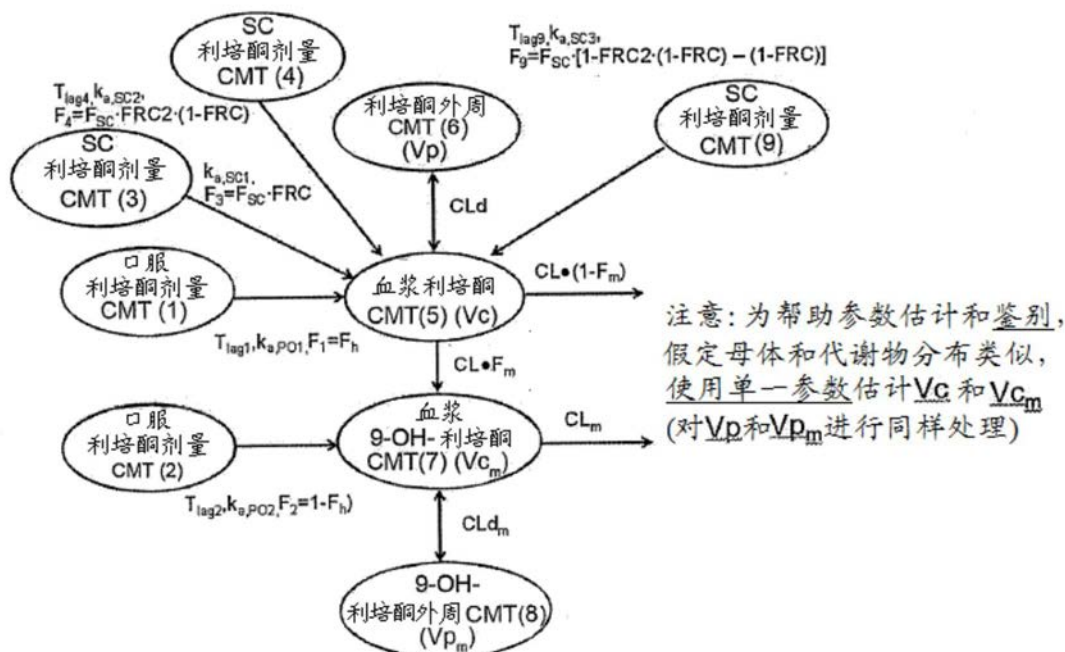


图34

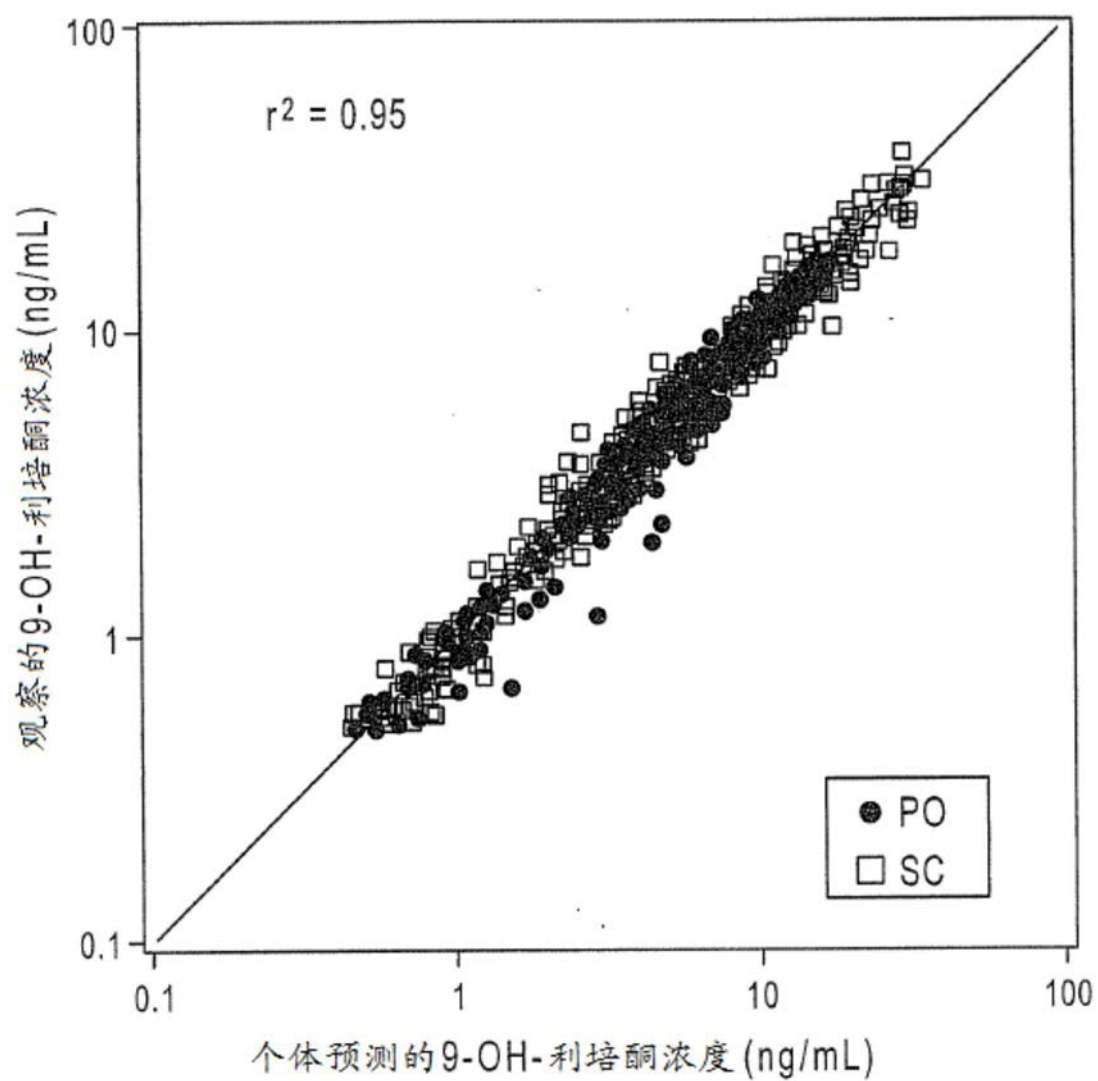


图35

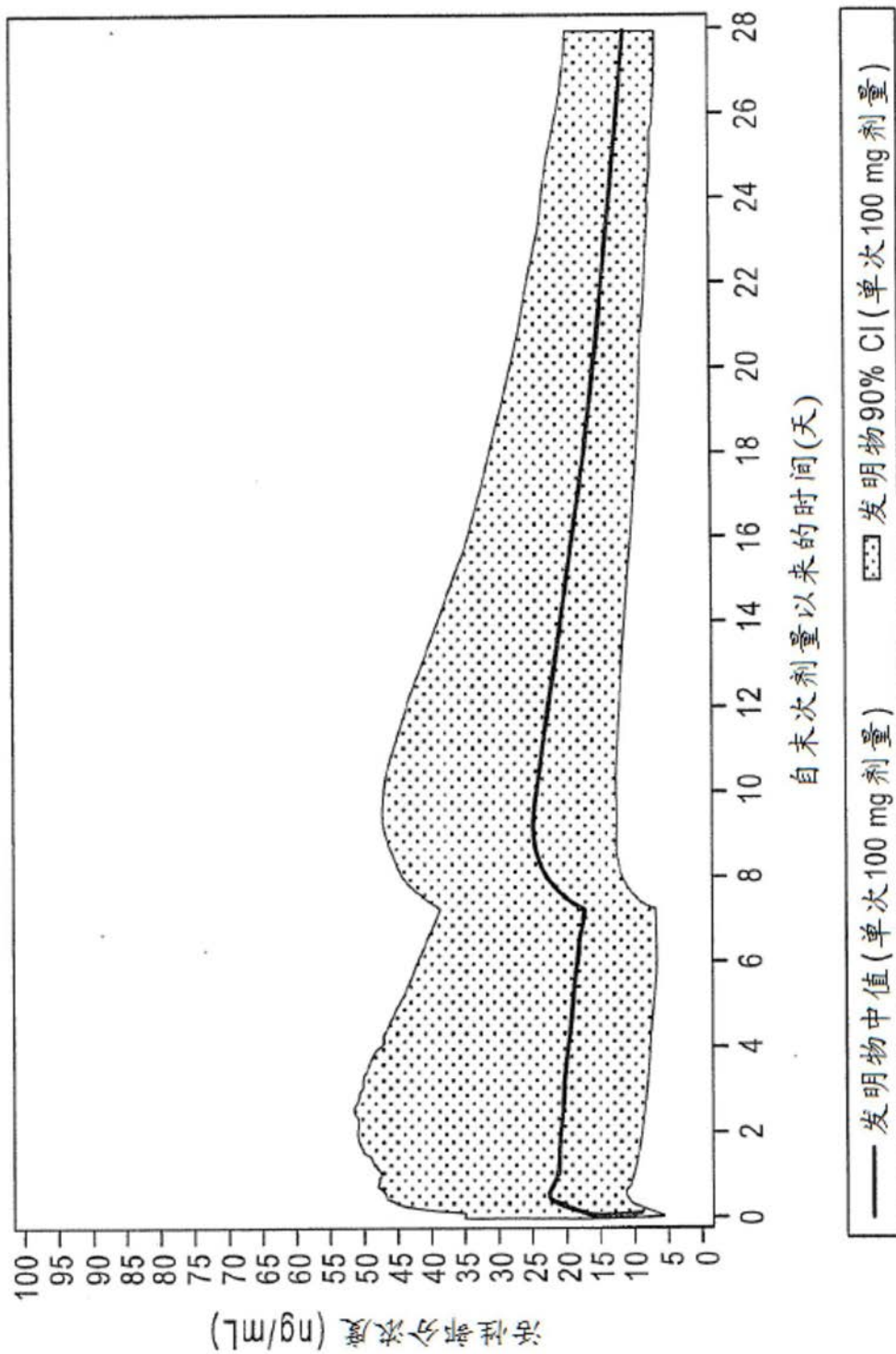


图36

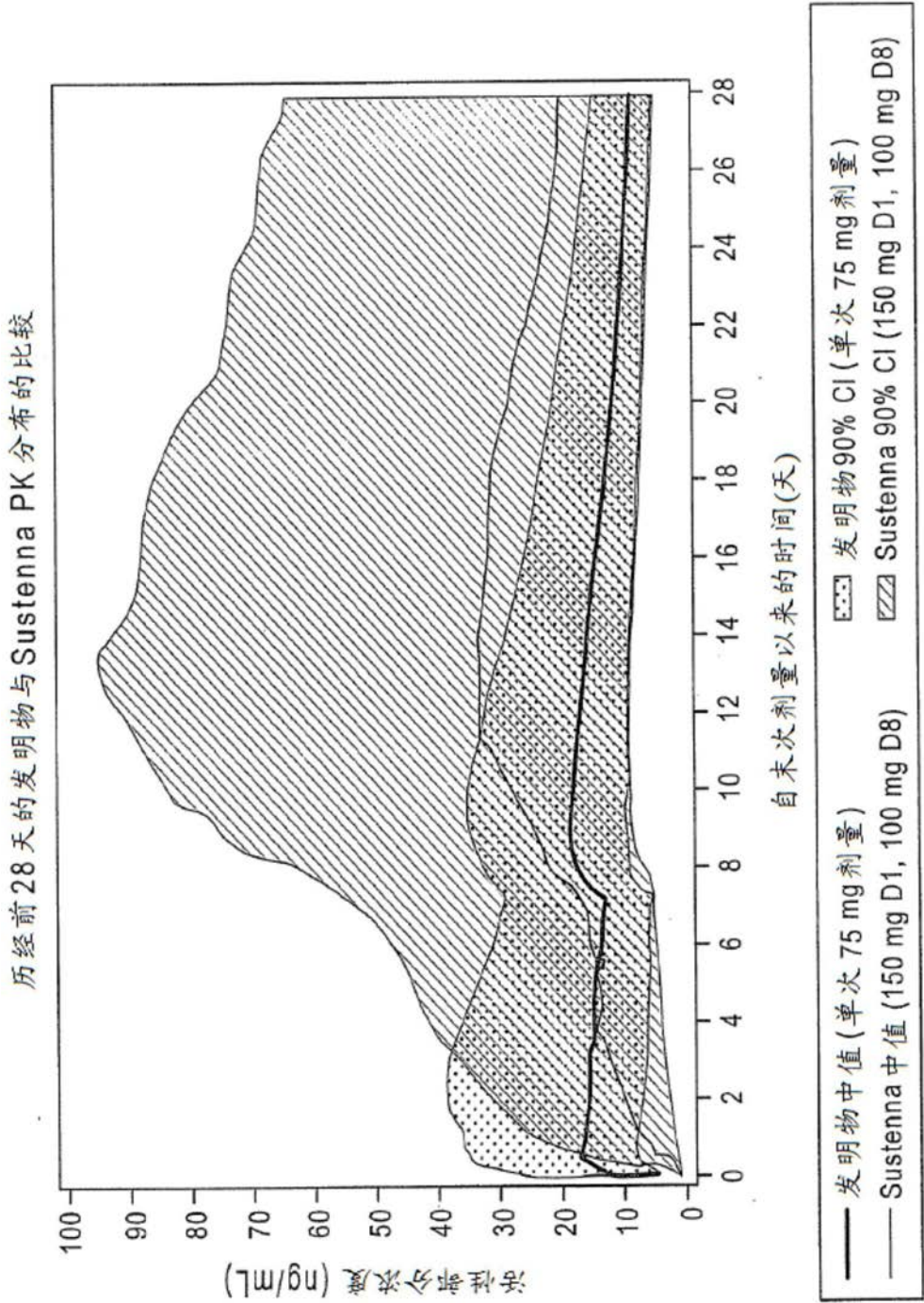


图37A

历经前28天的发明物与Sustenna PK分布的比较

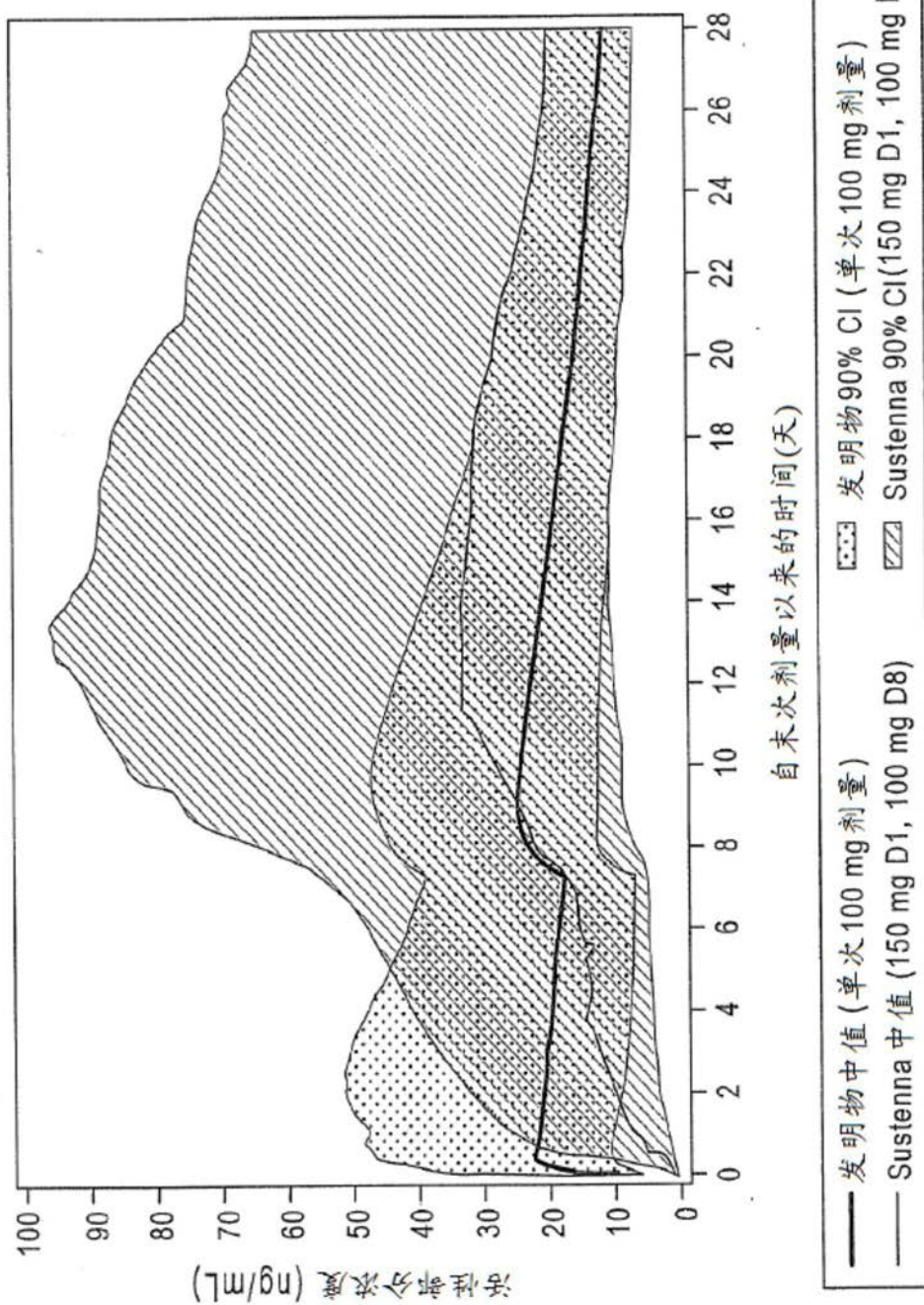


图37B

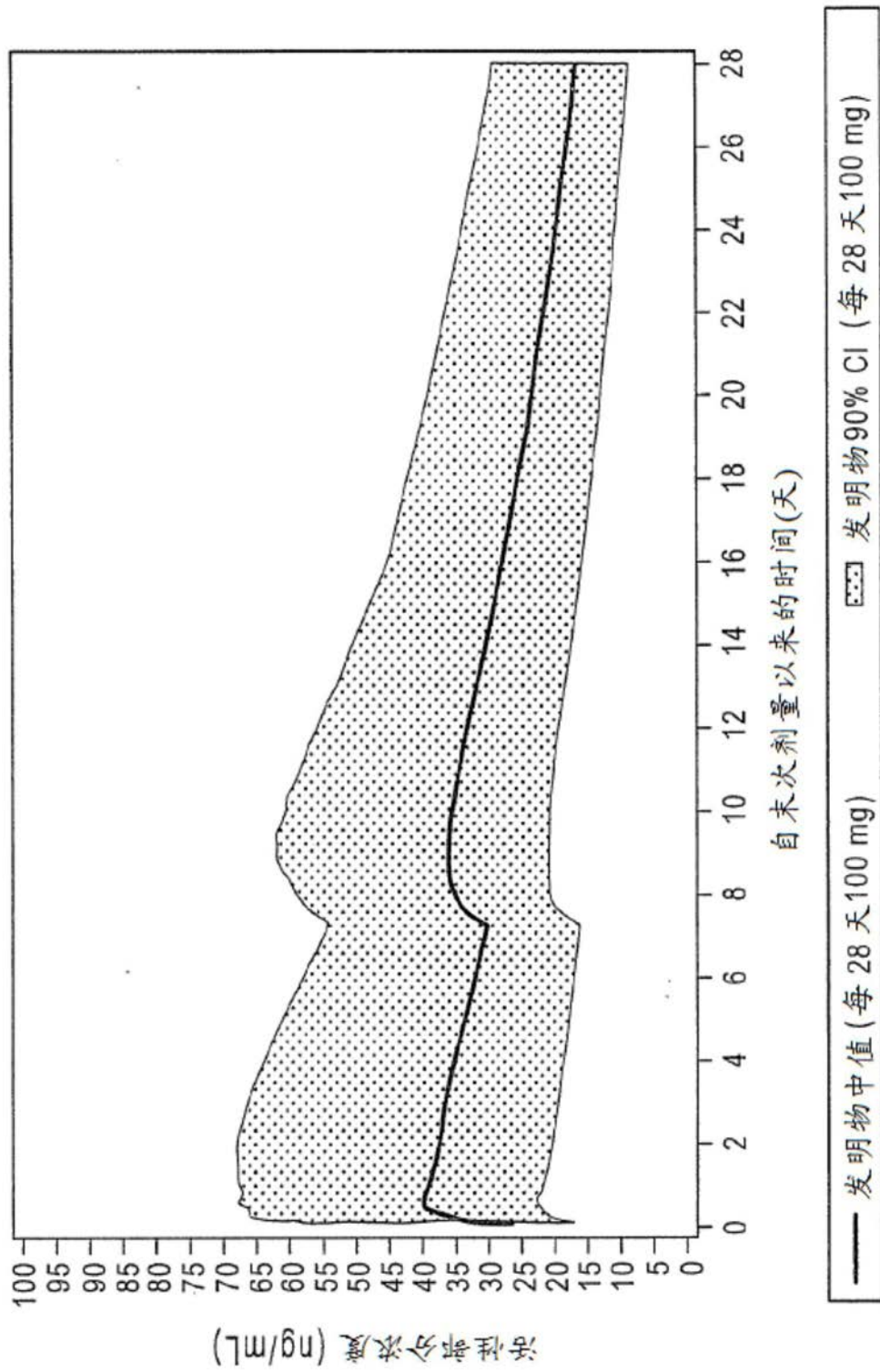


图38

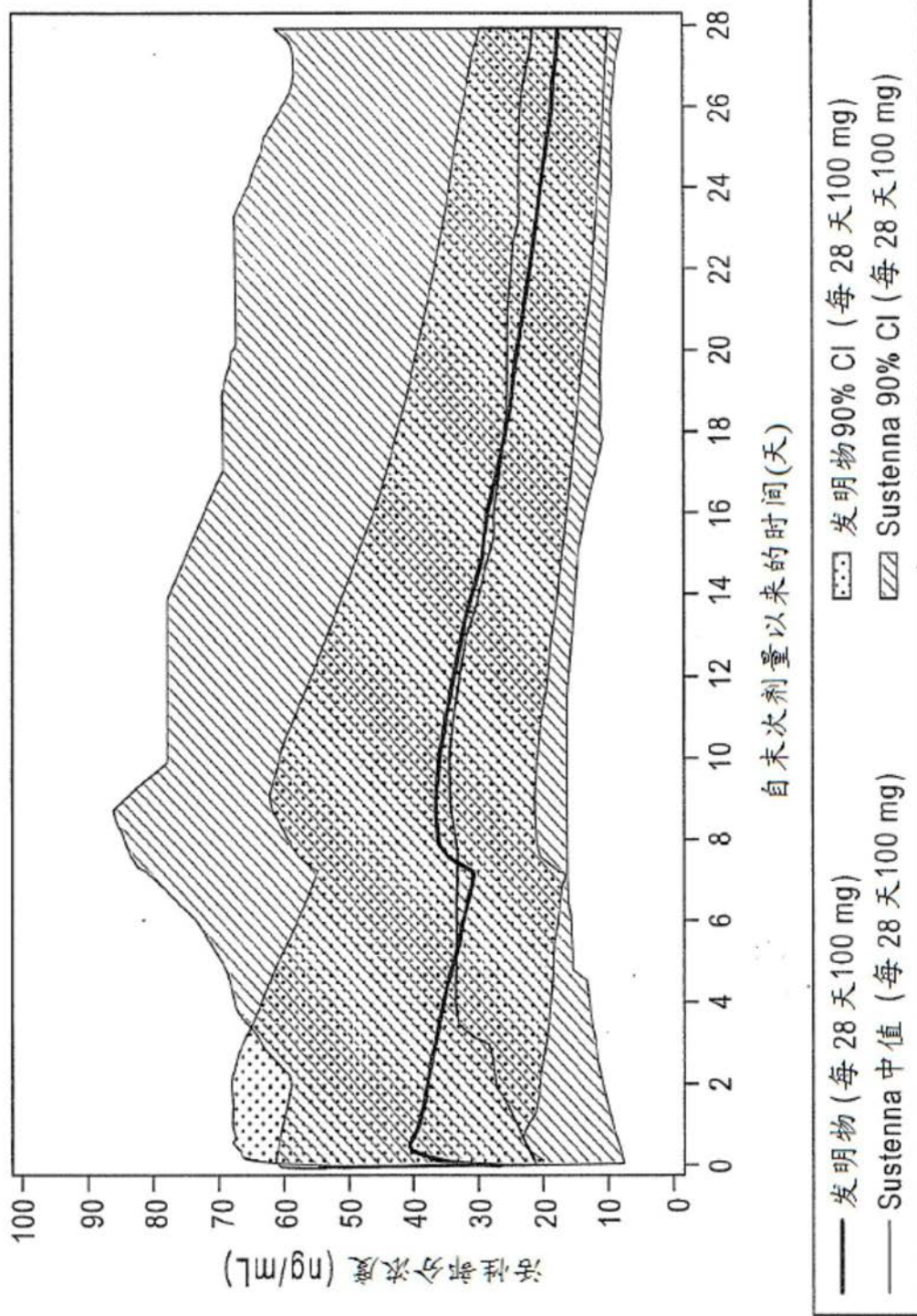


图39

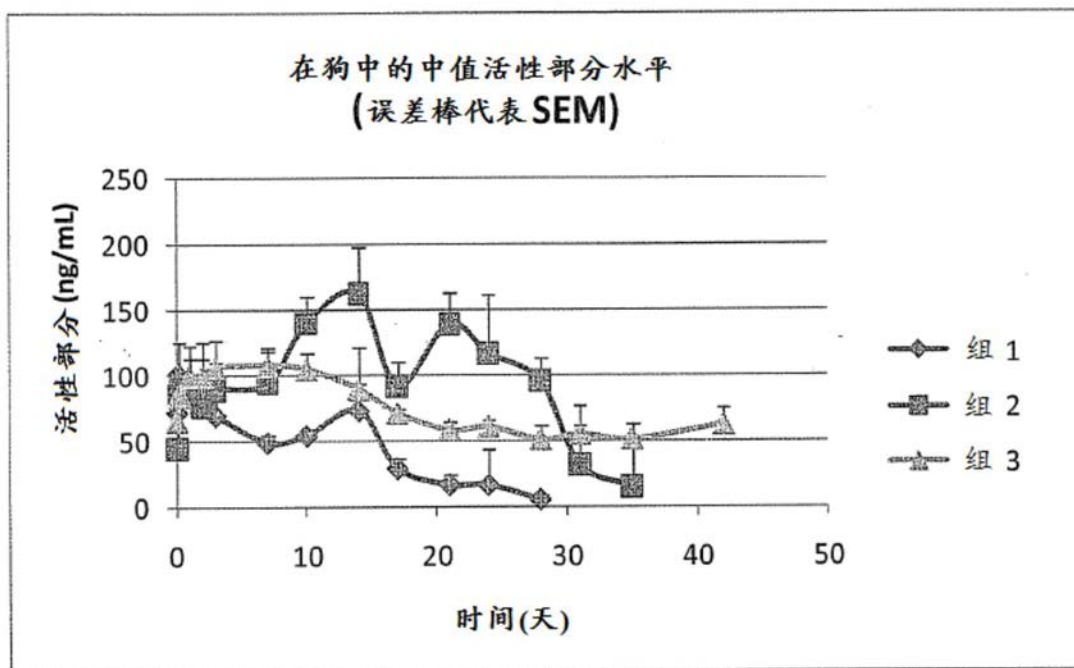


图40

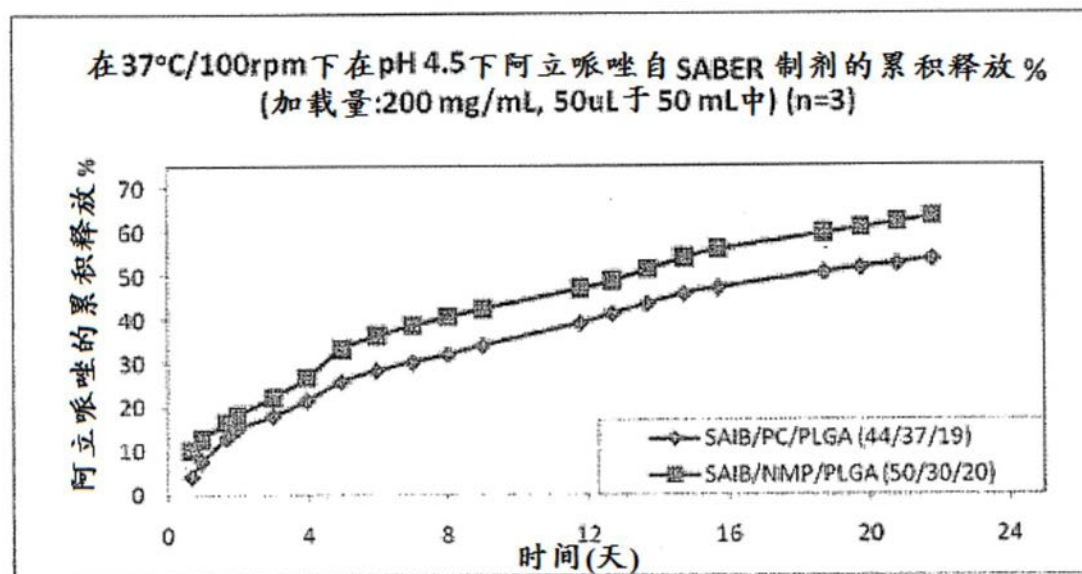


图41