



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104013569 A

(43) 申请公布日 2014.09.03

- (21) 申请号 201410277361.0 A61K 47/14(2006.01)
- (22) 申请日 2009.10.14 A61K 47/32(2006.01)
- (30) 优先权数据 A61K 38/26(2006.01)
 - 61/196,277 2008.10.15 US A61K 47/26(2006.01)
 - 61/204,714 2009.01.09 US A61K 47/12(2006.01)
- (62) 分案原申请数据 A61K 38/21(2006.01)
 - 200980140859.X 2009.10.14 A61K 47/18(2006.01)
- (71) 申请人 精达制药公司
- 地址 美国加利福尼亚州
- (72) 发明人 T·R·阿莱西 R·D·莫瑟尔
- C·M·罗尔洛夫 杨冰
- (74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
- 利商标事务所 11038
- 代理人 于巧玲
- (51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006.01)

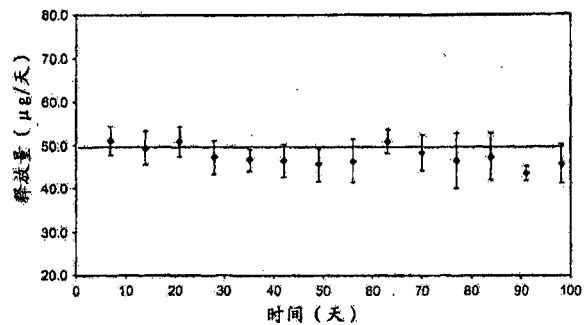
权利要求书2页 说明书33页 附图5页

(54) 发明名称

高浓缩药物颗粒、制剂、混悬剂及其应用

(57) 摘要

描述了高浓缩药物颗粒制剂,其中药物占颗粒制剂的约 25wt%—80wt%。本发明的颗粒制剂包含例如大分子例如蛋白质和/或小分子(例如类固醇激素)。该颗粒制剂典型地还包括一种或多种其他成分,例如一种或多种稳定剂(例如碳水化合物、抗氧化剂、氨基酸和缓冲剂)。这种高浓缩颗粒制剂可以与悬浮载体合并成混悬制剂。该混悬制剂包含:(i) 非水性的、单相载体,该载体包含一种或多种聚合物以及一种或多种溶剂,其中该载体表现出粘性流体特征,以及(ii) 高浓缩药物颗粒制剂。还描述了用于递送该混悬制剂的装置以及使用方法。本发明提供了用于改善患者依从性和扩展药物利用率的药物制剂和递送中的所需改善。



1. 渗透递药装置,包括:

不渗透性储库,其包含确定腔的内壁,该贮库具有第一端和第二端;

位于该储库的第一端上的半透膜;

位于该储库的腔内的活塞;

位于该储库的第二端的扩散减速器,

其中在该储库内的第一个室由该半透膜的第一个表面和该活塞的第一个表面确定,并且在储库内的第二个室由该活塞的第二个表面和该扩散减速器的第一个表面确定;

在该贮库的第一个室内的渗透剂;以及

在该贮库的第二个室内的混悬制剂,该混悬制剂包含:

颗粒制剂,其包含约 25wt%—约 80wt% 的药物,其中所述药物是蛋白质;和约 75wt%—约 20wt% 的其他成分,其中所述其他成分包含抗氧化剂、碳水化合物和缓冲剂,且药物:抗氧化剂:碳水化合物:缓冲剂之比分别为约 5-10:1-2.5:1-2.5:1-5;和

包含聚合物和溶剂的非水性、单相悬浮载体,其中所述悬浮载体在 33℃ 具有约 8,000—约 25,000 泊的粘度,且该颗粒制剂均匀地分散于该悬浮载体中。

2. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中所述药物包含约 40wt%—约 75wt% 的颗粒制剂,并且所述其他成分包含约 60wt%—约 25wt% 的颗粒制剂。

3. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该抗氧化剂选自半胱氨酸、甲硫氨酸和色氨酸。

4. 权利要求 3 的渗透递药装置,其中该抗氧化剂是甲硫氨酸。

5. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该缓冲剂选自枸橼酸盐、组氨酸、琥珀酸盐及其混合物。

6. 权利要求 5 的渗透递药装置,其中该缓冲剂是枸橼酸盐。

7. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该碳水化合物是二糖。

8. 权利要求 7 的渗透递药装置,其中该二糖选自乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖及其混合物。

9. 权利要求 8 的渗透递药装置,其中该二糖是蔗糖。

10. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该颗粒制剂是喷雾干燥的颗粒制剂。

11. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该蛋白质是干扰素。

12. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该蛋白质是肠降血糖素模拟物。

13. 权利要求 12 的渗透递药装置,其中该肠降血糖素模拟物是高血糖素样肽-1 (GLP-1)、GLP-1 的衍生物或 GLP-1 的类似物。

14. 权利要求 13 的渗透递药装置,其中该肠降血糖素模拟物是 GLP-1 (7-36) 酰胺。

15. 权利要求 12 的渗透递药装置,其中该肠降血糖素模拟物是艾塞那肽、艾塞那肽衍生物或艾塞那肽类似物。

16. 权利要求 12 的渗透递药装置,其中该肠降血糖素模拟物是艾塞那肽。

17. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该蛋白质选自艾塞那肽、PYY、GLP-1 (7-36) 酰胺、胃酸调节素、GIP 和瘦素。

18. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该蛋白质选自重组抗体、抗体片段、人源化抗体、单链抗体、单克隆抗体和 avimers。

19. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该蛋白质选自人生长激素、表皮生长因子、成纤

维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、转化生长因子和神经生长因子。

20. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该蛋白质是细胞因子。

21. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该颗粒制剂的颗粒是约 2 微米—约 10 微米的颗粒。

22. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该聚合物是包含吡咯烷酮类的聚合物。

23. 权利要求 22 的渗透递药装置,其中该聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。

24. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该溶剂选自乳酸月桂酯、月桂醇、苯甲酸苄酯及其混合物。

25. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该悬浮载体主要由聚合物和溶剂组成。

26. 权利要求 25 的渗透递药装置,其中该溶剂主要由苯甲酸苄酯组成。

27. 权利要求 25 的渗透递药装置,其中该聚合物主要由聚乙烯吡咯烷酮组成。

28. 权利要求 25 的渗透递药装置,其中该悬浮载体主要由苯甲酸苄酯和吡咯烷酮组成。

29. 权利要求 28 的渗透递药装置,其中该悬浮载体是约 50%的溶剂和约 50%的聚合物。

30. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该悬浮载体在 33°C 具有约 15,000 泊 ± 约 3,000 泊的粘度。

31. 权利要求 1 的渗透递药装置,其中该渗透递药装置包含具有约 35mm—约 20mm 长度和约 8mm—约 3mm 直径的尺度的贮库。

32. 权利要求 31 的渗透递药装置,其中该贮库具有约 30mm—约 25mm 长度和约 4mm—约 3.8mm 直径的尺度。

高浓缩药物颗粒、制剂、混悬剂及其应用

[0001] 本申请是中国专利申请号 200980140859. X(PCT/US2009/005629), 申请日 2009 年 10 月 14 日, 发明名称为“高浓缩药物颗粒、制剂、混悬剂及其应用”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于 2008 年 10 月 15 日提交的美国临时申请序列 No. 61/196, 277 以及目前悬而未决的 2009 年 1 月 9 日提交的美国临时申请序列 No. 61/204, 714 的权益, 这些申请以其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及用于药物研究和开发的有机化学、制剂化学以及蛋白质化学。本发明的多方面提供了高浓缩药物颗粒制剂 (particle formulation)、包含这种颗粒制剂的混悬制剂 (suspension formulation)、包含这种混悬制剂的装置及其在治疗疾病或病症中的应用。

[0005] 发明背景

[0006] 包括蛋白质、肽类和多肽类的药物趋向于随时间在水溶液中降解, 即它们典型地在水溶液中不稳定。由于这种化学不稳定性, 所以在溶液中的药物通常不适合于长期贮存或用于提供药物延长释放的递药装置。此外, 体内半衰期短的药物特别难以配制成可贮存和递送的形式。药物制剂持续存在重要缺陷, 即限制其应用, 特别是在其递送方法 (例如皮下或静脉内注射) 和以足够治疗剂量给予的能力方面。在药物制剂和递送方面需要改善以改进患者的依从性并且扩展药物的利用率。

[0007] 药物不溶于、但能够混悬于其中的载体已经显示可以改善化学稳定性 (例如美国专利号 5, 972, 370 和 5, 904, 935)。此外, 有益的是在活性剂显示在期望的载体中低溶解度时将有益活性剂混悬于载体。然而, 混悬剂因沉降、化学不稳定性和混悬的有益活性剂的聚集性而具有不良的物理稳定性。另一个问题在于在载体中达到必需的药物浓度, 例如提供延长的递送的能力。使用非水载体的问题因药物浓度增加而趋向于恶化。

[0008] 已经采取了几种手段来实现以受控速率延长药物递送。例如, Brodbeck 等人已经描述了可以注入期望的位置并且提供药物缓释的贮存型凝胶组合物 (美国专利号 6, 673, 767 ; 6, 468, 961 ; 6, 331, 311 ; 和 6, 130, 200)。

[0009] 还描述了通过静脉内、动脉内、鞘内、腹膜内和硬膜外途径的用于递药的可植入输注泵。典型地将这种泵经手术皮下插入下腹部组织袋以便受控递药。已经描述了大量用于胰岛素递送、控制疼痛和化疗递送的系统 (例如 Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT), External and Implantable Infusion Pumps, by Ann A. Graham, C. R. N. A., M. P. H., Thomas V. Holohan, M. D., Health Technology Review, No. 7, Agency for Health Care Policy and Research Office of Health Technology Assessment, 1994 年 1 月)。

[0010] 另一种延长递送药物的手段使用渗透递送装置。可以将这种装置植入受试者以便以受控方式将药物释放预定给药期限。一般而言, 这些装置通过从外部环境吸收流体并且释放对应于吸入的流体的药物量而运转。这种渗透递送系统的一个实例是 **VIADUR®**

(ALZA Corporation, Mountain View, CA) 装置。**VIADUR®** 装置是钛植入物递药系统, 其使用 **DUROS®** (ALZA Corporation, Mountain View, CA) 技术以通过递送醋酸亮丙瑞林控制与晚期 (4 期) 前列腺癌相关的症状。使用 **VIADUR®** 装置治疗减少了受试者体内产生和循环的睾酮的量并且提供持续治疗 12 个月。

[0011] 为了延长递药, 至多一年的给药期限是理想的。这种药物在生理温度下的长期贮存提出了许多挑战。一种这类的挑战在于药物在液体制剂中可能发生沉降, 这可以导致药物在药物混悬剂中的不均匀性。另一个挑战在于得到可靠地从递送装置中泵送以便延长递送的混悬剂的能力。第三个挑战在于当由于贮存药物的可植入递送装置中可利用的典型小的体积而受到约束时, 高剂量药物随时间递送的能力。例如, 植入贮器一般约为 25-250ul。

[0012] 上述装置和制剂已经用于将药物递送给受试者。尽管这些装置已经应用于人和兽医目的, 但是仍然存在对这样的制剂、给药装置和方法的需求: 它们能够以期望的治疗浓度递药延长的期限并且提供在延长时间期限内的药物稳定性。本发明的高浓缩药物颗粒制剂提供了上述概括的许多挑战和问题的解决方案。本发明提供了例如在改善较长期限、依从性、可利用药物类型和药物稳定性的药物制剂和递送方面的所需改善。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明一般涉及高浓缩药物颗粒制剂和包含高浓缩药物颗粒制剂和悬浮载体 (suspension vehicle) 的混悬剂以及包含此类制剂的装置, 制备此类制剂和装置的方法及其应用的方法。

[0015] 在一个方面中, 本发明涉及高浓缩药物颗粒制剂。在一个实施方案中, 本发明包括颗粒制剂, 其包含约 25wt%—约 80wt% 的药物和约 75wt%—约 20wt% 的一种或多种其他成分, 其中药物与其他成分之比在约 1:1—约 5:1。在另一个实施方案中, 药物约占 40wt%—约 75wt% 且一种或多种其他成分约占 60wt%—约 25wt%。

[0016] 本发明的颗粒制剂除药物成分外还可以包括其他成分。一种或多种其他成分的实例包括、但不限于抗氧化剂、碳水化合物和缓冲剂。在一个实施方案中, 药物: 抗氧化剂: 碳水化合物: 缓冲剂之比为约 2-20:1-5:1-5:1-10。抗氧化剂的实例包括、但不限于半胱氨酸、甲硫氨酸、色氨酸及其混合物。缓冲剂的实例包括、但不限于枸橼酸盐、组氨酸、琥珀酸盐及其混合物。碳水化合物的实例包括、但不限于二糖, 例如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖及其混合物。

[0017] 在一个实施方案中, 颗粒制剂是喷雾干燥的颗粒制剂。

[0018] 在本发明颗粒制剂中包括的药物可以是, 例如蛋白质或小分子。本发明的一些实施方案包含肽类激素的应用, 例如肠降血糖素模拟物 (例如胰高血糖素样蛋白质 (例如 GLP-1) 及其类似物和衍生物; 艾塞那肽 (例如毒蜥外泌肽 -4) 及其类似物和衍生物); PYY (也称作肽 YY、酪氨酰酪氨酸肽 (peptide tyrosine-tyrosine)) 及其类似物和衍生物; 胃泌酸调节素及其类似物和衍生物); 肠抑胃肽 (GIP) 及其类似物和衍生物; 和瘦素及其类似物和衍生物。其他实施方案包含干扰素蛋白质的应用 (例如 α 干扰素、 β 干扰素、 γ 干扰素、 λ 干扰素、 ω 干扰素、tau 干扰素、复合 α 干扰素、变体干扰素及其混合物及其类似物或衍生物例如聚乙二醇化形式)。有用的蛋白质的其他实例包括重组抗体、抗体片段、人

源化抗体、单链抗体、单克隆抗体、avimers、人生长激素、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、转化生长因子、神经生长因子和细胞因子。

[0019] 在一个实施方案中,颗粒制剂的颗粒是约 2 微米—约 10 微米的颗粒。典型地,例如,通过喷雾干燥形成的颗粒具有以平均值为中心的曲线表示的确定大小范围。在一个实施方案中,该曲线是钟形曲线且平均粒度为约 2 微米—约 10 微米。

[0020] 在第二个方面中,本发明涉及包含高浓缩药物颗粒制剂和悬浮载体的混悬制剂。在一个实施方案中,混悬制剂包含本发明的高浓缩药物颗粒制剂和非水性的单相悬浮载体。该悬浮载体典型地包含一种或多种聚合物和一种或多种溶剂。该悬浮载体显示粘性流体特性且颗粒制剂均匀地分散于该载体中。

[0021] 在一个实施方案中,悬浮载体的聚合物包含含有吡咯烷酮类(例如聚乙烯吡咯烷酮)的聚合物。

[0022] 用于悬浮载体的溶剂可以是,例如乳酸月桂酯、月桂醇、苯甲酸苄酯及其混合物。

[0023] 在一些实施方案中,悬浮载体主要由一种或多种聚合物和一种或多种溶剂组成。例如,溶剂可以主要由苯甲酸苄酯组成。例如,聚合物可以主要由聚乙烯吡咯烷酮组成。在一个实施方案中,悬浮载体主要由苯甲酸苄酯和包含聚乙烯吡咯烷酮类的聚合物组成。

[0024] 悬浮载体中聚合物与溶剂的比例可以改变,例如悬浮载体可以包含约 40wt%—约 80wt%的聚合物和约 20wt%—约 60wt%的溶剂。悬浮载体的优选实施方案包括由以如下比例合并的聚合物和溶剂形成的载体:约 25wt%的溶剂和约 75wt%的聚合物;约 50wt%的溶剂和约 50wt%的聚合物;和约 75wt%的溶剂和约 25wt%的聚合物。

[0025] 悬浮载体在 33°C 典型地具有约 5,000—约 30,000 泊、优选约 8,000—约 25,000 泊、更优选约 10,000—约 20,000 泊的粘度。在一个实施方案中,悬浮载体在 33°C 具有约 15,000 泊 ± 约 3,000 泊的粘度。

[0026] 在第三个方面中,本发明涉及渗透递药装置(osmotic delivery device),其包含混悬制剂,该混悬制剂包含本发明的高浓缩药物颗粒制剂和悬浮载体。

[0027] 在一个实施方案中,可以减小渗透递药装置的大小并且在加入包含本发明高浓缩药物颗粒制剂的混悬制剂时,仍然在期望的期限内提供期望治疗量的药物的递送。

[0028] 在第四个方面中,本发明涉及使用包含本发明高浓缩药物颗粒制剂和悬浮载体的混悬制剂治疗需要这种治疗的受试者疾病或病症的方法。该方法典型地包含以基本上均匀的速率将所述混悬制剂从一种或多种渗透递药装置中递送给受试者约 1 个月—约 1 年的期限。

[0029] 在第五个方面中,本发明涉及渗透递药装置的制备方法,包含将包含本发明的高浓缩药物颗粒制剂和悬浮载体加入到渗透递药装置的贮器中。

[0030] 本发明还包括如本文所述的本发明混悬制剂、颗粒制剂、悬浮载体和装置的制备方法。

[0031] 这些和其他本发明的实施方案从本文公开的内容来看对本领域技术人员来说显而易见。

[0032] 附图简述

[0033] 图 1 提供了来自混悬制剂 1(如实施例 2 所述)的体外释放速率分析的数据。该图显示在 37°C 以 50ug/天的近似释放速率达到 100 天时每天的释放速率(显示为通过数据

点的直线)。在该图中,垂直轴是药物的释放量(ug/天)且水平轴是按天计的时间。

[0034] 图2提供了来自混悬制剂2(如实施例2所述)的体外释放速率分析的数据。该图显示在37°C以75ug/天的近似释放速率达到110天时每天的释放速率(显示为通过数据点的直线)。在该图中,垂直轴是药物的释放速率(ug/天)且水平轴是按天计的时间。

[0035] 图3提供了来自混悬制剂3(如实施例2所述)的体外释放速率分析的数据。该图显示在37°C以80ug/天的近似释放速率达到100天时每天的释放速率(显示为通过数据点的直线)。在该图中,垂直轴是药物的释放量(ug/天)且水平轴是按天计的时间。

[0036] 图4提供了来自4种 ω 干扰素颗粒混悬制剂的体外释放速率分析的数据。该图显示在37°C以10、25、30和50ug/天的近似释放速率达到100天时每天的释放速率(显示为通过数据点的直线)。在该图中,垂直轴是药物的释放速率(ug/天)且水平轴是按天计的时间,10ug/天数据显示为正方形,25ug/天数据显示为菱形,30ug/天数据显示为三角形,且50ug/天数据显示为圆形。对每一测量值均显示了误差棒。

[0037] 图5提供了来自5种艾塞那肽颗粒混悬制剂的体外释放速率分析的数据。该图显示在37°C以5、10、20、40和75ug/天的近似释放速率达到110天时每天的释放速率(显示为通过数据点的直)。在该图中,垂直轴是药物的释放速率(ug/天)且水平轴是按天计的时间,5ug/天数据显示为菱形,10ug/天数据显示为空心正方形,20ug/天数据显示为三角形,40ug/天数据显示为圆形,且75ug/天显示为实心正方形。对每一测量值均显示了误差棒。

[0038] 图6A提供显示装置基本构件的可植入渗透递药装置10的图示(未按照比例)。在图6A中,贮器12包含内壁和外壁,其中内壁确定腔。半透膜18至少部分插入贮器的第一个末端,渗透发动机(osmotic engine)包含在第一个室20内,其中第一个室由半透膜18的第一个表面和活塞14的第一个表面确定。药物混悬制剂包含在第二个室16内,其中第二个室由活塞14的第二个表面和扩散减速器(moderator)22的第一个表面确定。扩散减速器至少部分插入贮器的第二个末端。扩散减速器包含递送孔口24。在该实施方案中,流路(flow path)26在带螺纹的扩散减速器22与在贮器12内表面上形成的螺纹28之间形成。图6B提供具有约45mm长度和约3.8mm直径尺度的可植入渗透递药装置的图示。在图6B中,显示任选的激光标识带60并且显示了任选的外部方向凹槽62。还显示了贮器12、半透膜18和扩散减速器22。图6C提供相对于图6B可植入渗透递药装置具有减小的长度的可植入渗透递药装置的图示,其中该装置的尺度为约30mm长度和约3.8mm直径。在图6C中,显示任选的激光标识带60并且显示了任选的外部方向凹槽62。还显示了贮器12、半透膜18和扩散减速器22。

[0039] 发明详述

[0040] 本说明书引述的所有专利、出版物和专利申请通过引用并入本文,如同每个单独的专利、出版物和专利申请被特别地和单独地说明,并将其以其全部内容为所有目的通过引用并入本文。

[0041] 1.0.0 定义

[0042] 应理解,本文所用术语仅是为了描述特定实施方案的目的,并且不是形成限制。如本说明书和所附权利要求所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代,除非上下文明显另有它指。因此,例如,提及“溶剂”包括一种或多种此类溶剂,提及“蛋白质”包

括一种或多种蛋白质、蛋白质混合物等。

[0043] 除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明相关领域的技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文所述那些相似或者等同的其它方法和材料可用于实施本发明,在本文描述了优选的材料和方法。

[0044] 在描述和主张本发明时,以下术语将与以下定义相一致地使用。

[0045] 术语“药物”、“治疗药”和“有益活性剂”可互换使用以指递送给受试者以产生需要的有益作用的任何治疗活性物质。在本发明的一个实施方案中,该药物是蛋白质,例如干扰素或肠降血糖素模拟物。在本发明的另一个实施方案中,药物是小分子,例如激素,例如雄激素或雌激素。本发明的该装置和方法非常适用于递送蛋白质、小分子及其组合。

[0046] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”可在本文互换使用,并且通常是指包含两个或多个氨基酸(例如,最常见的为L-氨基酸,但是还包括例如D-氨基酸、修饰的氨基酸、氨基酸类似物和/或氨基酸模拟物)的链的分子。肽还可包括修饰该氨基酸链的其它基团,例如通过翻译后修饰添加的官能团。翻译后修饰的实例包括但不限于乙酰化、烷基化(包括甲基化)、生物素化、谷氨酰基化、甘氨酰基化、糖基化、异戊二烯化、脂化作用、磷酸泛酰巯基乙胺化(phosphopantetheinylation)、磷酸化、硒化、C-末端酰胺化。术语蛋白质还包括包含氨基端和/或羧基端修饰的蛋白质。末端氨基基团的修饰包括但不限于脱氨基、N-低级烷基、N-二-低级烷基、和N-酰基修饰。末端羧基的修饰包括但不限于酰胺、低级烷基酰胺、二烷基酰胺和低级烷基酯修饰(例如,其中低级烷基是C₁-C₄烷基)。术语蛋白质还包括氨基端与羧基端之间的氨基酸修饰,例如、但不限于上述那些。在一个实施方案中,可以通过添加小分子修饰蛋白质。

[0047] 在肽链一个末端的末端氨基酸典型地具有游离氨基基团(即,氨基端)。在该链的另一末端的末端氨基酸通常具有游离羧基(即,羧基端)。典型地,形成蛋白质的该氨基酸是以这样的次序编号的,即从氨基端开始编号,并在该蛋白质的羧基端方向增加。

[0048] 本文使用的短语“氨基酸残基”是指通过酰胺键或酰胺键模拟物并入到蛋白质中的氨基酸。

[0049] 如本文使用的短语“肠降血糖素模拟物”包括、但不限于胰高血糖素样肽1(GLP-1)及其衍生物和类似物,和艾塞那肽及其衍生物和类似物。肠降血糖素模拟物也称作“促胰岛素肽类”。

[0050] 本文所用的术语“促胰岛素”意指化合物例如蛋白质(例如促胰岛素激素)刺激或影响胰岛素产生和/或活性的能力。这种化合物典型地刺激胰岛素在受试者中分泌或生物合成。

[0051] 本文所用的术语“干扰素”包括、但不限于三种主要类型的人干扰素:I型干扰素(例如 α 干扰素(包括 α -2a和 α -2b)、 β 干扰素(包括 β -1a和 β -1-b)、 ω 干扰素、tau干扰素及其变体);II型干扰素(例如 γ 干扰素及其变体);和III型干扰素(例如 λ 干扰素及其变体)。此外,该术语意指各种复合 α 干扰素(例如美国专利号4,695,623、4,897,471、5,372,808、5,541,293和6,013,253)。

[0052] 如本文使用的术语“载体”是指用于携带药物的介质。本发明的载体典型地包含例如聚合物和溶剂的成分。本发明悬浮载体典型地包含用于制备混悬制剂的溶剂和聚合物,所述混悬制剂还包含高浓缩药物颗粒制剂。

[0053] 如本文使用的短语“相分离”是指在该悬浮载体中多相（例如，液相或凝胶相）的形成，例如当该悬浮载体接触水性环境时。在本发明的一些实施方案中，配制该悬浮载体使得在与具有小于约 10% 水的水性环境接触时显现相分离。

[0054] 如本文使用的短语“单相”是指固体、半固体或液体均相系统，其始终是物理和化学均匀的。

[0055] 如本文使用的术语“分散”是指将化合物例如高浓缩药物颗粒制剂分散、混悬或以其他方式分配在悬浮载体中。典型地，在非水型悬浮载体中，将本发明的高浓缩药物颗粒制剂均匀混悬于载体中，药物颗粒基本上不溶于其中。基本上不溶的材料在包含该悬浮液的剂型寿命中一般保持其原始物理形式。例如，本发明的高浓缩药物颗粒制剂的固体颗粒一般在非水型悬浮载体中保持为颗粒。

[0056] 如本文使用的短语“化学稳定”是指通过化学方式例如脱酰胺作用（通常通过水解）、聚集作用或氧化作用，形成一种在一定时间内生成的降解产物为不超过可接受的百分数的制剂。

[0057] 如本文使用的短语“物理稳定”是指形成一种聚集物（例如，二聚体和其它更高分子量的产物）为不超过可接受的百分数的制剂。此外，例如当从液体变为固体，或者从无定形式变为结晶形式时，物理稳定制剂不会改变其物理状态。

[0058] 如本文使用的术语“粘度”通常是指由剪切应力比剪切速率的比率确定的值（参见，例如，Considine, D. M. & Considine, G. D., Encyclopedia of Chemistry, 第 4 版, Van Nostrand, Reinhold, NY, 1984），基本上如下：

[0059] $F/A = \mu * V/L$ (方程 1)

[0060] 其中 $F/A =$ 剪切应力（每单位面积的力），

[0061] $\mu =$ 比例常数（粘度），和

[0062] $V/L =$ 每层厚度的流速（剪切速率）。

[0063] 根据这种关系，剪切应力比剪切速率的比定义粘度。剪切应力和剪切速率的测定通常使用在所选条件（例如，约 37°C 的温度）下进行的平行板流变测定法。测定粘度的其它方法包括使用粘度计，例如 Cannon-Fenske 粘度计、用于 Cannon-Fenske 不透明溶液的 Ubbelohde 粘度计，或者 Ostwald 粘度计测定运动粘度。通常，本发明悬浮载体具有足以防止混悬在其中的微粒制剂在贮藏期间沉降的粘度，并该粘度足以用于递送例如在可植入的药物递药装置中的方法。

[0064] 如本文使用的术语“非水性的”是指总湿含量例如混悬制剂的总湿含量通常低于或等于约 10wt%，优选低于或等于约 7wt%，更优选低于或等于约 5wt%，并且更优选低于约 4wt%。

[0065] 如本文使用的术语“受试者”是指脊索动物亚门的任何成员，非限制性地包括人和其它灵长类，包括非人灵长类例如猕猴以及其他猴的物种、以及黑猩猩和其它猿的物种；畜牧动物例如牛、羊、猪、山羊和马；家养哺乳动物例如狗和猫；试验动物包括啮齿类例如小鼠、大鼠和豚鼠；鸟类，包括家养、野生和猎鸟例如家鸡、火鸡和其它鸡鸟类、鸭、鹅等。该术语不表示特定年龄。因此，成年和新生个体均被涵盖。

[0066] 如本文使用的术语“渗透递药装置”典型地是指用于递送一种或多种有益活性剂（例如，肠降血糖素模拟物）给受试者的装置，其中该装置包括例如具有内腔的贮库（例如

由钛合金制成),该内腔含有混悬制剂(例如,包含肠降血糖素模拟物)和渗透剂成分。位于该内腔中的活塞组件使该混悬制剂与该渗透剂成分分离。位于该贮库第一末端的半透膜邻近该渗透剂成分,而且位于该贮库第二末端的流量调节器(其限定递送孔,该混悬制剂通过该孔从该装置中出来)邻近该混悬制剂。典型地,该渗透递药装置被植入到受试者中,例如皮下(例如,在上臂的内侧、外侧或背侧;或者在腹部区域)。典型的渗透递药装置是 **DUROS®** (ALZA Corporation, Mountain View, CA) 递药装置。

[0067] 本文所用的术语“连续递送”典型地意指药物从渗透递药装置中基本上连续释放。例如, **DUROS®** 递药装置以预定速率基于渗透原理释放药物。进入 **DUROS®** 装置的胞外流体通过半透膜直接进入渗透发动机,其膨胀以缓慢和一致性传动速率(rate of travel) 驱动活塞。活塞运动促使药物制剂通过扩散减速器孔口释放。因此,药物从渗透递药装置中释放是以缓慢、受控、一致性速率连续进行的。

[0068] 本文所用的术语“基本上稳态递送”典型地意指药物在确定时间期限内以目标水平或接近目标水平递送,其中药物从渗透装置中递送的量基本上为零级递送。

[0069] 2.0.0 本发明的一般概况

[0070] 在详细描述本发明之前,应当理解,本发明不限于药物递送的特定类型、药物递药装置的特定类型、药物特定来源、特定溶剂、特定聚合物等,此类特定情形的使用可根据本说明书的教导选择。还应理解为,本文使用的术语仅是为了描述本说明书的特定实施方案的目的,并非用于限制。

[0071] 变换性的短语“包含”、“基本上由...组成”和“由...组成”定义本发明范围的从权利要求中排除将在未描述的其他成分或步骤方面(如果有的话)。与“包括”、“含有”或“其特征在于”为同义词的变换性术语“包含”为开放式的并且不排除其他未举出的要素或方法步骤。变换性术语“基本上由...组成”将权利要求的范围限定到具体的材料或步骤和实际上不影响本发明基本和新颖性特征的那些材料或步骤。变换性短语“由...组成”不包括任何权利要求未指定的要素、步骤或成分。典型地使用“包含”的开放式权利要求措词描述本发明的制剂和装置成分以及方法步骤(例如颗粒制剂包含;混悬制剂包含;悬浮载体包含;递药装置包含;或制备方法包含)。这种描述明确包括本发明进一步限定的实施方案,它们可以使用变换性短语“基本上由...组成”描述(例如颗粒制剂基本上由...组成;混悬制剂基本上由...组成;悬浮载体基本上由...组成;递药装置基本上由...组成;或制备方法基本上由...组成),且甚至可以使用变换性短语“由...组成”描述本发明甚至进一步限定的实施方案(例如颗粒制剂由...组成;混悬制剂由...组成;悬浮载体由...组成;递药装置由...组成;或制备方法由...组成)。

[0072] 在一个方面中,本发明涉及高浓缩药物颗粒制剂,其包含占颗粒制剂总重约 25wt%—约 75wt% 的药物和一种或多种其他成分(例如稳定剂)。典型地,药物与一种或多种其他成分的总量之比为约 1:3(药物:其他成分)至 5:1(药物:其他成分),例如 1.4:1:1:2(药物:抗氧化剂:碳水化合物:缓冲剂,其中抗氧化剂、碳水化合物和缓冲剂是稳定剂)或 15:1:1:1(药物:抗氧化剂:碳水化合物:缓冲剂,其中抗氧化剂、碳水化合物和缓冲剂是稳定剂)之比。在一个实施方案中,颗粒制剂包含约 40-50wt% 药物和 60-50wt% 其他成分(例如稳定剂),其中药物:其他成分之比为约 1-2:1。

[0073] 本发明高浓缩药物颗粒制剂中的药物典型地是蛋白质或小分子。一种或多种稳定剂典型地选自碳水化合物、抗氧化剂、氨基酸和缓冲剂。

[0074] 在本发明的一个实施方案中,药物是蛋白质。用于实施本发明的蛋白质的实例进一步在下文中讨论并且包括、但不限于如下:干扰素,例如 α 干扰素、 β 干扰素、 γ 干扰素、 λ 干扰素、 ω 干扰素、tau干扰素、复合 α 干扰素、变体干扰素及其混合物。其他蛋白质包括、但不限于肠降血糖素模拟物,例如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、GLP-1 衍生物(例如 GLP-1 (7-36) 酰胺)或 GLP-1 类似物、艾塞那肽、艾塞那肽衍生物或艾塞那肽类似物。有用的蛋白质的其他实例包括重组抗体、抗体片段、人源化抗体、单链抗体、单克隆抗体、avimers、人生长激素、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、转化生长因子、神经生长因子和细胞因子。

[0075] 在本发明的另一个实施方案中,药物是小分子。用于实施本发明的小分子类型的实例在下文中进一步讨论并且包括、但不限于抗血管生成抑制剂(例如酪氨酸酶(tyrosinase)抑制剂)、微管抑制剂、DNA 修复抑制剂和聚胺抑制剂。用于实施本发明的具体小分子的实例进一步在下文中讨论并且包括、但不限于如下:睾酮、去氢表雄酮、雄烯二酮、雄烯二醇、雄酮、双氢睾酮、雌激素、孕酮、泼尼松龙、孕烯诺龙、雌二醇、雌三醇和雌酮。

[0076] 本发明高浓缩药物颗粒制剂典型地包括一种或多种如下其他成分(例如稳定剂);一种或多种碳水化合物(例如乳糖、蔗糖、海藻糖、棉子糖、纤维二糖及其混合物);一种或多种抗氧化剂(例如甲硫氨酸、抗坏血酸、硫代硫酸钠、乙二胺四乙酸(EDTA)、枸橼酸、丁羟甲苯及其混合物);和一种或多种缓冲剂(例如枸橼酸盐、组氨酸、琥珀酸盐及其混合物)。

[0077] 在一个优选的实施方案中,高浓缩药物颗粒制剂包含药物、二糖(例如蔗糖)、抗氧化剂(例如甲硫氨酸)和缓冲剂(例如枸橼酸盐)。药物典型地占高浓缩药物颗粒制剂的约 20wt%—约 80wt% 药物、优选约 25wt%—约 75wt%、更优选约 25wt%—约 50wt%。药物与稳定剂之比典型地为约 5:1、优选约 3:1、更优选约 2:1。高浓缩药物颗粒制剂优选为通过喷雾干燥制备的颗粒制剂并且具有低含水量,优选低于或等于约 10wt%、更优选低于或等于约 5wt%。在另一个实施方案中,可以冻干颗粒制剂。

[0078] 在第二个方面中,本发明涉及混悬制剂,其包含高浓缩药物颗粒制剂和悬浮载体。悬浮载体典型地是非水性、单相悬浮载体,其包含一种或多种聚合物和一种或多种溶剂。悬浮载体显示粘性流体特征。颗粒制剂是均匀的并且均匀地分散于载体中。

[0079] 本发明的悬浮载体包含一种或多种溶剂和一种或多种聚合物。溶剂优选自乳酸月桂酯、月桂醇、苯甲酸苄酯及其混合物。溶剂更优选是乳酸月桂酯或苯甲酸苄酯。聚合物优选包含吡咯烷酮类,例如在一些实施方案中,聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(例如聚乙烯吡咯烷酮 K-17,其典型地具有约 7,900-10,800 的平均分子量)。在本发明的一个实施方案中,载体基本上由苯甲酸苄酯和聚乙烯吡咯烷酮组成。

[0080] 混悬制剂典型地具有低的总含水量,例如低于或等于约 10wt%,在优选的实施方案中,低于或等于约 5wt%。

[0081] 在另一个方面中,本发明涉及可植入递药装置,其包含本发明的混悬制剂。在优选的实施方案中,该递药装置是渗透递药装置。在一个实施方案中,本发明涉及使用渗透递药装置,该装置具有约 35mm—约 20mm 长度的总长度、优选约 30mm—约 25mm 长度、更优选约

28mm — 33mm 长度和约 8mm — 约 3mm 直径、优选约 3.8—4mm 直径。在一些实施方案中,给具有这些尺寸的渗透递药装置加载包含本发明高浓缩药物颗粒制剂的混悬制剂。在一个实施方案中,渗透递药装置具有约 30mm 长度和约 3.8mm 直径。

[0082] 本发明还包括本发明高浓缩药物颗粒制剂和 / 或混悬制剂的制备方法和加载本发明混悬制剂的渗透递药装置。在一个实施方案中,本发明包括渗透递药装置的制备方法,包含将混悬制剂加载入渗透递药装置贮器。

[0083] 在另一个方面中,本发明涉及治疗有这种治疗需要的受试者的疾病或病症的方法,例如,通过将来自渗透递药装置的药物以基本上均匀的速率递送给受试者约 1 个月—约 1 年期限来进行。在一个实施方案中,本发明涉及治疗需要这种治疗的受试者的糖尿病(例如 2 型糖尿病或妊娠糖尿病)的方法,包含以基本上均匀的速率递送来自渗透递药装置的例如包含肠降血糖素模拟物的本发明高浓缩药物颗粒制剂。典型地,将混悬制剂递送约 1 个月—约 1 年期限,优选约 3 个月—约 1 年。该方法还可以包括将载有本发明混悬制剂的渗透递药装置皮下插入受试者。这种渗透递药装置还可以用于涉及例如治疗 2 型糖尿病的治疗方法。

[0084] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗干扰素响应障碍,通过给予包含一种或多种干扰素的高浓缩药物颗粒制剂来进行。干扰素响应障碍的实例包括、但不限于病毒感染(例如丙型肝炎病毒感染)、自体免疫疾病(例如多发性硬化)和一些癌症。

[0085] 在另一个方面中,本发明涉及药物从递药装置例如渗透递药装置中以至多约 400ug/ 天延长递送至多约 90 天、以至多约 200ug/ 天延长递送至多约 180 天或以至多约 100ug/ 天延长递送至多约 1 年。

[0086] 3.0.0 制剂和组合物

[0087] 3.1.0 高浓缩药物颗粒制剂

[0088] 在一个方面,本发明提供了用于药物应用的高浓缩药物颗粒制剂。该颗粒制剂典型地包含约 20wt%—约 75wt% 的药物且包括一种或多种其他成分(例如稳定剂)。是稳定成分的其他成分的实例包括、但不限于碳水化合物、抗氧化剂、氨基酸、缓冲剂、无机化合物和表面活性剂。

[0089] 3.1.1 典型药物

[0090] 高浓缩药物颗粒制剂可以包含一种或多种药物。该药物可以是任意生理学或药理学活性物质,特别是已知递送给人或动物体的那些,例如药物、维生素、营养物等。本发明的高浓缩药物颗粒制剂典型地是药物制剂,且可以例如以干燥形式包装或被包装在混悬制剂中。

[0091] 可以通过渗透递药系统递送的药物包括、但不限于可以对外周神经、肾上腺素能受体、胆碱能受体、骨骼肌、心血管系统、平滑肌、血液循环系统、synoptic sites、神经效应器接头部位内分泌和激素系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统自身有效物质系统、消化和排泄系统、组胺系统或中枢神经系统起作用的药物。此外可以通过本发明渗透递药系统递送的药物包括、但不限于用于治疗感染性疾病、慢性痛、糖尿病、自体免疫疾病内分泌障碍、代谢障碍、癌症和类风湿性关节炎的药物。

[0092] 一般而言,用于高浓缩药物颗粒制剂的适合药物包括、但不限于:肽类、蛋白质、多肽类(例如酶、激素、细胞因子)、多核苷酸、核蛋白、多糖类、糖蛋白、脂蛋白、类固醇、止痛

药、局部麻醉药、抗生素、抗炎皮质类固醇、眼用药、其他用于药物应用的小分子（例如利巴韦林）或这些种类的合成类似物及其混合物。

[0093] 在一个实施方案中，优选的药物包括大分子。这种大分子包括、但不限于药物活性肽类、蛋白质、多肽类、基因、基因产物、其他基因治疗剂或其他小分子。在优选的实施方案中，大分子是肽类、多肽类或蛋白质。大量用于实施本发明的肽类、蛋白质或多肽类在本文中描述。除所述的肽类、蛋白质或多肽类外，这些肽类、蛋白质或多肽类的修饰物也是本领域技术人员公知的并且可以根据本文提供的指导用于实施本发明。这种修饰物包括、但不限于氨基酸类似物、氨基酸模拟物、类似蛋白或衍生蛋白。此外，可以单独或以组合方式（例如混合物）配制本文公开的药物。

[0094] 可以配制成本发明高浓缩药物颗粒制剂的蛋白质的实例包括、但不限于如下：生长激素；生长抑素；生长激素（somatropin），促生长素，促生长素类似物；生长调节素-C；促生长素+氨基酸；促生长素+蛋白质；滤泡刺激激素；促黄体激素；促黄体激素释放激素（LHRH）；LHRH类似物例如亮丙瑞林、那法瑞林和戈舍瑞林；LHRH激动剂或者拮抗剂；生长激素释放因子；降钙素；秋水仙碱；促性腺释放激素；促性腺素类，例如绒毛膜促性腺激素；催产素；奥曲肽；加压素；促肾上腺皮质激素；表皮生长因子；成纤维细胞生长因子；血小板衍生生长因子；转化生长因子；神经生长因子；催乳素；二十四肽促皮质素；赖氨加压素多肽类例如促甲状腺素释放激素；促甲状腺激素；分泌素；促胰酶素；脑啡肽；胰高血糖素；体内分泌和通过血流分布的内分泌物质（endocrine agent）等。

[0095] 可以配制成高浓缩药物颗粒制剂的其他蛋白包括、但不限于如下： α -抗胰蛋白酶；因子VII；因子IX和其他凝固因子；胰岛素；肽类激素；促肾上腺皮质激素（adrenal cortical stimulating hormone）、促甲状腺激素和其他垂体激素类；红细胞生成素；生长因子例如粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、胰岛素样生长因子1；组织型纤溶酶原激活物；CD4；1-脱氨基-8-右旋-精氨酸加压素；白细胞介素-1受体拮抗剂；肿瘤坏死因子、肿瘤坏死因子受体；肿瘤抑制蛋白；胰酶；乳糖酶；细胞因子类包括淋巴因子、趋化因子类或白细胞介素类例如白细胞介素-1、白细胞介素-2；细胞毒性蛋白；超氧化物歧化酶；和动物体内分泌和通过血流分布的内分泌物质。

[0096] 在一些实施方案中，药物可以是一种或多种蛋白质。一种或多种蛋白质的实例包括、但不限于如下：一种或多种选自重组抗体、抗体片段、人源化抗体、单链抗体、单克隆抗体和 avimers 的蛋白质；一种或多种选自人生长激素、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、转化生长因子和神经生长因子的蛋白质；或一种或多种细胞因子。

[0097] 本发明的一些实施方案包含如下物质的应用：肽激素，例如肠降血糖素模拟物（例如胰高血糖素样蛋白（例如GLP-1）及其类似物和衍生物；艾塞那肽（例如毒蜥外泌肽-4）及其类似物和衍生物）；PYY（也称作肽YY、酪氨酰酪氨酸肽）及其类似物和衍生物；胃泌酸调节素及其类似物和衍生物）；肠抑胃肽（GIP）及其类似物和衍生物；和瘦素及其类似物和衍生物。其他实施方案包含干扰素蛋白质的应用（例如 α 干扰素、 β 干扰素、 γ 干扰素、 λ 干扰素、 ω 干扰素、tau干扰素、复合 α 干扰素、变体干扰素及其混合物及其类似物或衍生物例如聚乙二醇化形式；例如，参见The Interferons:Characterization and Application, Anthony Meager（编辑），Wiley-VCH（2006年5月1日））。

[0098] 已经证实 GLP-1 (包括该肽的三种形式 GLP-1(1-37)、GLP-1(7-37) 和 GLP-1(7-36) 酰胺和 GLP-1 类似物) 刺激胰岛素分泌 (即促胰岛素的), 其诱导细胞的葡萄糖摄取并且导致血清葡萄糖水平降低 (例如, 参见 Mojssov, S., *Int. J. Peptide Protein Research*, 40:333-343(1992))。

[0099] 显示促胰岛素作用的大量 GLP-1 衍生物和类似物是本领域公知的 (例如, 参见美国专利号 5, 118, 666 ; 5, 120, 712 ; 5, 512, 549 ; 5, 545, 618 ; 5, 574, 008 ; 5, 574, 008 ; 5, 614, 492 ; 5, 958, 909 ; 6, 191, 102 ; 6, 268, 343 ; 6, 329, 336 ; 6, 451, 974 ; 6, 458, 924 ; 6, 514, 500 ; 6, 593, 295 ; 6, 703, 359 ; 6, 706, 689 ; 6, 720, 407 ; 6, 821, 949 ; 6, 849, 708 ; 6, 849, 714 ; 6, 887, 470 ; 6, 887, 849 ; 6, 903, 186 ; 7, 022, 674 ; 7, 041, 646 ; 7, 084, 243 ; 7, 101, 843 ; 7, 138, 486 ; 7, 141, 547 ; 7, 144, 863 ; 和 7, 199, 217)。GLP-1 衍生物和类似物的实例包括、但不限于 **SYNCRIA®** (GlaxoGroup Limited, Greenford, Middlesex, UK) (albiglutide) 药物、tasoglutide 药物 (Hoffmann-La Roche Inc.) 和 **VICTOZA®** (Novo Nordisk A/S LTD, Bagsvaerd, DK) (liraglutide) 药物。因此, 为了方便本文引述, 将具有促胰岛素活性的 GLP-1 衍生物和类似物家族共同称作“GLP-1”。

[0100] 毒蜥外泌肽 -3 和毒蜥外泌肽 -4 是本领域公知的 (Eng, J. 等人 *J. Biol. Chem.*, 265:20259-62(1990) ; Eng., J. 等人 *J. Biol. Chem.*, 267:7402-05(1992))。已经提出了毒蜥外泌肽 -3 和毒蜥外泌肽 -4 在治疗 2 型糖尿病和预防高血糖症中的应用 (例如, 参见美国专利号 5, 424, 286)。大量毒蜥外泌肽 -4 衍生物和类似物 (包括例如毒蜥外泌肽 -4 激动剂) 是本领域公知的 (例如, 参见美国专利号 5, 424, 286 ; 6, 268, 343 ; 6, 329, 336 ; 6, 506, 724 ; 6, 514, 500 ; 6, 528, 486 ; 6, 593, 295 ; 6, 703, 359 ; 6, 706, 689 ; 6, 767, 887 ; 6, 821, 949 ; 6, 849, 714 ; 6, 858, 576 ; 6, 872, 700 ; 6, 887, 470 ; 6, 887, 849 ; 6, 924, 264 ; 6, 956, 026 ; 6, 989, 366 ; 7, 022, 674 ; 7, 041, 646 ; 7, 115, 569 ; 7, 138, 375 ; 7, 141, 547 ; 7, 153, 825 ; 和 7, 157, 555)。毒蜥外泌肽的衍生物或类似物的一个实例是利司那肽 (Sanofi-Aventis)。艾塞那肽是毒蜥外泌肽 -4 的合成形式 (Kolterman O. G. 等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(7):3082-9(2003))。因此, 为便于本文引述, 将艾塞那肽、毒蜥外泌肽 -4 (例如毒蜥外泌肽 -4 或毒蜥外泌肽 -4- 酰胺)、毒蜥外泌肽 -4 衍生物和毒蜥外泌肽 -4 类似物家族统称为“艾塞那肽”。

[0101] PYY 是 36 个氨基酸残基的肽酰胺。PYY 抑制肠运动和血流 (Laburthe, M., *Trends Endocrinol Metab.* 1(3):168-74(1990)、介导肠分泌 (Cox, H. M. 等人, *Br J Pharmacol* 101(2):247-52(1990) ; Playford, R. J. 等人, *Lancet* 335(8705):1555-7(1990)) 和刺激净吸收 (MacFayden, R. J. 等人, *Neuropeptides* 7(3):219-27(1986))。PYY 及其类似物和衍生物的序列是本领域公知的 (例如美国专利号 5, 574, 010 和 5, 552, 520)。

[0102] 胃酸调节素是结肠中发现的抑制食欲和有利于体重减轻的天然存在的 37 个氨基酸的肽激素 (Wynne K 等人, *Int J Obes (Lond)* 30(12):1729-36(2006))。胃酸调节素及其类似物和衍生物的序列是本领域公知的 (例如美国专利公开号 2005-0070469 和 2006-0094652)。

[0103] GIP 是促胰岛素肽激素 (Efendic, S. 等人, *Horm Metab Res.* 36:742-6(2004)) 并且由十二指肠和空肠粘膜分泌作为对吸收的刺激胰腺分泌胰岛素的脂肪和碳水化合物的响应。GIP 作为生物活性 42- 氨基酸蛋白质循环。GIP 称作肠抑胃肽和葡糖依赖性促胰岛素

肽。GIP 是 42-氨基酸胃肠调节肽,其在葡萄糖的存在下刺激胰岛素从胰腺 β 细胞中分泌 (Tseng, C. 等人, PNAS90:1992-1996(1993))。GIP 及其类似物和衍生物的序列是本领域公知的 (例如 Meier J. J., Diabetes Metab Res Rev. 21(2):91-117(2005); Efendic S., Horm Metab Res. 36(11-12):742-6(2004))。

[0104] 瘦素是 16 千道尔顿蛋白质激素,它在调节能量摄取和能量消耗中起关键作用,包括食欲和代谢 (Brennan 等人, Nat Clin Pract Endocrinol Metab2(6):318-27(2006))。已经提出瘦素蛋白 (由肥胖 (Ob) 基因编码)、类似物和衍生物用作控制动物 (包括哺乳动物和人) 体重和肥胖的调节剂。瘦素及其类似物和衍生物的序列是本领域公知的 (例如美国专利 Nos. 6,734,106;6,777,388;7,307,142;和 7,112,659;PCT 国际公开号 WO 96/05309)。

[0105] 本发明的高浓缩药物颗粒制剂以使用肠降血糖素模拟物和干扰素为典型 (实施例 1)。不指定这些实施例起限定作用。

[0106] 在另一个实施方案中,优选的药物包括修饰蛋白,包括、但不限于杂化蛋白 (例如两种或多种蛋白质或两种或多种化学缀合的蛋白质的编码序列的框内融合)、结合蛋白质的小分子 (例如结合治疗蛋白的靶向分子、结合靶向蛋白的治疗小分子,或靶向部分、治疗小分子、靶向蛋白和治疗蛋白的组合)。杂化蛋白的实例包括、但不限于艾塞那肽 /PYY、胃泌酸调节素 /PYY、单克隆抗体 / 细胞毒性蛋白、清蛋白融合蛋白 (例如 GLP-1/ 清蛋白) 和艾塞那肽 / 胃泌酸调节素 /PYY。结合蛋白质的小分子的实例包括、但不限于单克隆抗体 / 细胞毒性药物 (例如长春碱、长春新碱、多柔比星、秋水仙碱、放线菌素 D、依托泊苷、泰素、嘌呤霉素和短杆菌肽 D)。

[0107] 在另一个实施方案中,优选的药物包括小分子。可以用于实施本发明的药物的实例包括、但不限于如下:安眠药和镇静药,例如戊巴比妥钠、苯巴比妥、司可巴比妥、硫喷妥、由二乙基异戊酰胺和 α -溴-异戊酰胺举例说明的酰胺类和脲类、氨基甲酸酯类或双磺胺类 (disulfane);杂环安眠药例如二氧代哌啶类和戊二酰胺;抗抑郁药例如异卡波肼、尼亚拉胺、苯乙肼、丙米嗪、反苯环丙胺、帕吉林);安定药例如氯丙嗪、丙嗪、氟奋乃静、利血平、地舍平、甲丙氨酯、苯二氮~~革~~类例如氯氮~~革~~;抗惊厥药例如扑米酮、苯妥英、乙苯妥英、苯丁酰胺、乙琥胺;肌肉松弛药和抗帕金森病药例如美芬新、美索巴莫、苯海索、比哌立登、左旋多巴也称作 L-多巴和 L- β -3-4-二羟苯丙氨酸;镇痛药例如吗啡、可待因、哌替啶、烯丙吗啡;解热药和抗炎药例如阿司匹林、水杨酰胺、水杨酰胺钠、布洛芬;局部麻醉药例如普鲁卡因、利多卡因、纳依卡因、哌罗卡因、丁卡因、地布卡因;镇痉药和抗溃疡病药例如阿托品、东莨菪碱、甲东莨菪碱、奥芬铵、罂粟碱、前列腺素类例如 PGE₁、PGE₂、PGF_{1 α} 、PGF_{2 α} 、PGA;抗菌剂例如青霉素、四环素、土霉素、金霉素、氯霉素、磺胺类、四环素、杆菌肽、金霉素、红霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福布汀、利福喷汀、环丝氨酸、乙硫异烟胺、链霉素、阿米卡星 / 卡那霉素、卷曲霉素、对-氨基水杨酸、左氧氟沙星、莫西沙星和加替沙星;抗疟药例如 4-氨基喹啉类、8-氨基喹啉类、乙胺嘧啶、氯喹、磺胺多辛-乙胺嘧啶;甲氟喹;阿托伐醌-氯胍;奎宁;多西环素;青蒿素 (倍半萜内酯) 和衍生物;抗利什曼原虫药 (例如锑酸葡甲胺、葡萄糖酸锑钠、两性霉素、米替福新和巴龙霉素);抗锥虫病药 (例如苄硝唑和硝咪替莫);抗阿米巴疾病药 (例如甲硝唑、替硝唑和糠酸二氯尼特);抗原生动动物药 (例如依氟鸟氨酸、呋喃唑酮、美拉腓醇、甲硝唑、奥硝唑、硫酸巴龙霉素、喷他脒、乙胺嘧啶和替

硝唑)；激素药例如泼尼松龙、可的松、氢化可的松和曲安西龙、雄激素类固醇（例如甲睾酮、氟甲睾酮）、雌激素类固醇（例如 17- β -雌二醇和炔雌醇）、月经前期黄体甾类（例如 17- α -醋酸羟孕酮、19-去甲-孕酮、炔诺酮）；拟交感神经药例如肾上腺素、苯丙胺、麻黄碱、去甲肾上腺素；心血管药例如普鲁卡因胺、亚硝酸异戊酯、硝酸甘油、双嘧达莫、硝酸钠、硝酸甘露醇；利尿药例如乙酰唑胺、氯噻嗪、氟甲噻嗪；抗寄生虫药例如羟萘苄芬宁、双氯酚、enitabas、氨苯砒；用于瘤的药例如尿嘧啶氮芥、5-氟尿嘧啶、6-硫代鸟嘌呤和丙卡巴肼；降血糖药例如胰岛素相关化合物（例如低精蛋白锌胰岛素混悬液、精蛋白锌胰岛素混悬液、珠蛋白锌胰岛素、长效锌胰岛素注射液）、甲苯磺丁脲、醋酸己脲、妥拉磺脲、氯磺丙脲；营养剂例如维生素类、必需氨基酸类和必需脂肪；眼用药例如毛果芸香碱、盐酸毛果芸香碱、硝酸毛果芸香碱；抗病毒药例如地索普明富马酸盐 (disoproxil fumarate)、阿昔洛韦、西多福韦、二十二醇、泛昔洛韦、福米韦生、膦甲酸、更昔洛韦、碘苷、喷昔洛韦、曲氟尿苷、曲金刚胺、伐昔洛韦、缙更昔洛韦、阿糖腺苷、金刚烷胺、阿比朵尔、奥司米韦、培拉米韦、金刚乙胺、扎那米韦、阿巴卡韦、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、替诺福韦、依法韦伦、地拉韦啉、奈韦拉平、洛韦胺、氨普那韦、阿扎那韦、达芦那韦、呋山那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、替拉那韦、恩夫韦肽、阿德福韦、福米韦生、咪喹莫特、肌苷、鬼臼毒素、利巴韦林、viramidine、特异性靶向病毒表面蛋白或病毒受体的融合阻滞剂（例如 gp-41 抑制剂 (T-20)、CCR-5 抑制剂）；抗晕药例如东莨菪碱、茶苯海明）；碘苷、氢化可的松、毒扁豆碱、乙磷硫胆碱、碘化物；和其他有益活性剂。

[0108] 在本发明的一个实施方案中，将类固醇掺入本发明的高浓缩药物颗粒制剂（例如睾酮、脱氢表雄酮、雄烯二酮、雄烯二醇、雄酮、双氢睾酮、雌激素、孕酮、泼尼松龙、孕烯诺龙、雌二醇、雌三醇、雌酮及其混合物）。

[0109] 上述药物的不同形式可以用于本发明的高浓缩药物颗粒制剂，其包括、但不限于如下：不带电荷的分子；分子复合物成分；和药理学可接受的盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、月桂酸盐、棕榈酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硼酸盐、乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、油酸盐或水杨酸盐。就酸性药物而言，可以使用金属、胺类或有机阳离子的盐，例如季铵的盐。此外，还可以使用药物的简单衍生物，例如酯类、醚类、酰胺类等，它们具有适合于本发明目的的溶解度特征。

[0110] 在另一个实施方案中，可以将小分子的组合掺入本发明的高浓缩药物颗粒制剂。可以将一种或多种这类小分子各自掺入本发明的一种或多种高浓缩药物颗粒制剂并且单独或以组合方式使用。作为另一个实例，可以使两种或多种小分子缀合并且可以将合并的小分子配成本发明的高浓缩药物颗粒制剂（例如叶酸缀合的长春花生物碱：Reddy 等人，Cancer Res. 67 (9):4434-4442 (2007)）。

[0111] 本发明的高浓缩药物颗粒制剂可以包括在用于药物递送的不同剂型中，例如溶液、分散体、糊剂、霜剂、粒子、颗粒、片剂、乳剂、混悬剂、粉剂等。除一种或多种药物外，药物制剂还可以任选包括药学可接受的载体和/或其他成分，例如抗氧化剂、稳定剂、缓冲剂和渗透促进剂。在优选的实施方案中，本发明的高浓缩药物颗粒制剂用于形成适用于渗透递送装置的混悬制剂。

[0112] 上述药物和本领域技术人员公知的其他药物用于多种疾病和病症的治疗方法中，所述疾病和病症包括、但不限于如下：慢性痛、血友病和其他血液病、内分泌紊乱、生长障

碍、代谢性疾病、风湿病、糖尿病（包括 2 型糖尿病）、白血病、肝炎、肾衰竭、感染性疾病（包括细菌感染、病毒感染（例如人免疫缺陷病毒导致的感染、丙型肝炎、乙型肝炎、黄热病、西尼罗、登革热、马尔堡、埃博拉等）和寄生虫感染）、遗传性疾病（例如脑苷脂酶缺乏（cerbrosidase deficiency）和腺苷脱氨酶缺乏症）、高血压、脓毒性休克、自身免疫疾病（例如格雷夫斯病、系统性红斑狼疮、多发性硬化和类风湿性关节炎）、休克和消耗病、囊性纤维化、乳糖不耐受、克罗恩病、炎性肠病、胃肠癌（包括结肠癌和直肠癌）、乳腺癌、白血病、肺癌、膀胱癌、肾癌、非霍奇金淋巴瘤、胰腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌和其他癌。此外，一些上述活性剂用于治疗需要长期治疗的感染性疾病，包括、但不限于肺结核、疟疾、利什曼病、锥虫病（非洲锥虫病和南美洲锥虫病）和寄生蠕虫。

[0113] 高浓缩药物颗粒制剂中药物的量是递送治疗有效量的活性剂以在递送部位达到期望的治疗效果所必需的用量。实际上，它可以根据例如具体活性剂、递送部位、疾病严重性和期望的治疗效果的变量的不同而改变。有益活性剂及其剂量单位用量是现有技术中公知的，在 Goodman&Gilman 的 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第 11 版, (2005), McGraw Hill ;Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, (1995), Mack Publishing Co. ;和 Martin 的 *Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1.00 版 (2005), Lippincott Williams&Wilkins 中。典型地，就渗透递药系统而言，包含药物制剂的室体积在约 100ul 一约 1000ul、更优选约 140ul 一约 200ul。在一个实施方案中，包含药物制剂的室体积约为 150ul。

[0114] 本发明的高浓缩药物颗粒制剂优选在递送温度下在化学和物理上稳定至少约 1 个月、至少约 1.5 个月、优选至少约 3 个月、优选至少约 6 个月、更优选至少约 9 个月、更优选至少约 12 个月。递送温度典型地是正常人体的体温，例如约 37°C 或稍高，例如约 40°C。此外，本发明高浓缩药物颗粒制剂优选在贮存温度下在化学和物理上稳定至少约 3 个月、优选至少约 6 个月、更优选至少约 12 个月。贮存温度的实例包括冷藏温度，例如约 5°C；或室温，例如约 25°C。

[0115] 高浓缩药物颗粒制剂可以被视为在化学上稳定的，条件是在递送温度下在约 3 个月、优选约 6 个月、优选约 12 个月和在贮存温度下约 6 个月、约 12 个月且优选约 24 个月后形成低于约 25%、优选低于约 20%、更优选低于约 15%、更优选低于约 10% 且更优选低于约 5% 的药物颗粒分解产物。

[0116] 高浓缩药物颗粒制剂可以被视为在物理上稳定的，条件是在递送温度下在约 3 个月、优选约 6 个月和在贮存温度下约 6 个月、优选约 12 个月形成低于约 10%、优选低于约 5%、更优选低于约 3%、更优选低于 1% 的药物聚集物。

[0117] 实施例 3A 提供了涉及本发明高浓缩药物颗粒制剂稳定性的典型数据。

[0118] 当高浓缩药物颗粒制剂中的药物是蛋白质时，将蛋白质溶液保持在冷冻条件下并且冻干或喷雾干燥至固态。T_g（玻璃转化温度）可以是考虑得到稳定蛋白质组合物的一个因素。尽管不期望受到任何具体理论约束，但是形成高 T_g 无定形固体以稳定肽类、多肽类或蛋白质的理论已经用于制药工业。一般而言，如果无定形固体具有较高 T_g，例如 100°C，则蛋白质在室温乃至在 40°C 下贮存时不具有活动性，因为贮存温度低于 T_g。使用分子信息计算已经证实，如果玻璃转化温度高于 50°C 的贮存温度，则存在分子的零活动性。分子的零活动性与更好的稳定性相关。T_g 还依赖于产物制剂中的水分水平。一般而言，水分越多，则

组合物中的 T_g 越低。

[0119] 因此,在本发明的一些方面中,具有较高 T_g 的赋形剂可以包括在蛋白质制剂中以改善稳定性,例如,蔗糖 ($T_g = 75^\circ\text{C}$) 和海藻糖 ($T_g = 110^\circ\text{C}$)。优选可使用例如喷雾干燥、冻干、脱水、冷冻干燥、研磨、制粒、超声点滴生成 (drop creation)、结晶、沉淀或本领域用于由成分混合物形成颗粒的其他可利用的技术形成颗粒制剂。颗粒优选在形状和大小上是基本上均匀的。

[0120] 典型喷雾干燥方法可以包括,例如使包含小分子或蛋白质,例如肠降血糖素模拟物(例如艾塞那肽;实施例 1);和稳定赋形剂的喷雾溶液加载入样品室。将样品室典型地维持在期望温度下,例如冷藏温度至室温。冷藏一般促进药物的稳定性。将溶液、乳剂或混悬剂导入喷雾干燥器,其中流体雾化成微滴。可以通过使用旋转雾化器、压力雾化喷嘴、气动雾化喷嘴或声波喷嘴形成微滴。即刻使微滴雾接触干燥室内的干燥气体。干燥气体从微滴中除去溶剂并且携带颗粒进入收集室。在喷雾干燥过程中,可能影响收率的因素包括、但不限于定位在颗粒上的电荷(可以促进颗粒与喷雾干燥器粘附)和颗粒的空气动力学(可能难以收集颗粒)。一般而言,喷雾干燥过程的收率部分取决于颗粒制剂。

[0121] 在本发明的一个实施方案中,将颗粒大小分级,使得它们可以通过可植入渗透递药装置递送。一致的颗粒形状和大小典型有助于提供一致性和均匀性的从这种递药装置中的释放速率;然而,也可以使用有非正常颗粒大小分布特性的颗粒制剂。例如,在具有递送孔口的典型可植入渗透递药装置中,颗粒的大小低于递送孔口直径的约 30%、更优选低于约 20%、更优选低于约 10%。在用于渗透递药系统的颗粒制剂的一个实施方案中,其中植入物的递送孔口直径约 0.5mm,颗粒大小可以为例如低于约 150 微米—约 50 微米。在用于渗透递药系统的颗粒制剂的一个实施方案中,其中植入物的递送孔口直径约为 0.1mm,颗粒大小可以为例如低于约 30 微米—约 10 微米。在一个实施方案中,孔口约为 0.25mm(250 微米)且颗粒大小约为 2 微米—约 5 微米。

[0122] 典型地,本发明颗粒制剂的颗粒在掺入悬浮载体中时在递送温度下在低于约 3 个月内不会沉降、优选在低于约 6 个月内不会沉降、更优选在低于约 12 个月内不会沉降、更优选在低于约 24 个月内不会沉降,并且最优选在递送温度下在低于约 36 个月内不会沉降。悬浮载体典型地具有约 5,000—约 30,000 泊、优选约 8,000—约 25,000 泊、更优选约 10,000—约 20,000 泊的粘度。在一个实施方案中,悬浮载体具有约 15,000 泊 ± 约 3,000 泊的粘度。一般而言,较小颗粒倾向于在粘性悬浮载体中具有低于较大颗粒的沉降率。因此,微米至纳米大小的颗粒典型地是期望的。基于模拟模型研究,在粘性混悬制剂中,期望本发明约 2 微米—约 10 微米的颗粒在室温下至少 20 年不沉降。在本发明用于可植入渗透递药装置的颗粒制剂的一个实施方案中,包含的颗粒大小低于约 50 微米、更优选低于约 10 微米、更优选约 2—约 7 微米。

[0123] 在一个实施方案中,本发明高浓缩药物颗粒制剂包含一种或多种如上所述的药物和一种或多种其他成分(例如一种或多种稳定剂)。稳定剂可以是例如碳水化合物、抗氧化剂、氨基酸、缓冲剂、无机化合物或表面活性剂。可以基于稳定剂和缓冲剂的活性和期望的制剂特征通过实验方式确定稳定剂和缓冲剂在颗粒制剂中的量。典型地,通过关注聚集确定制剂中碳水化合物的量。一般而言,碳水化合物水平不应太高以避免因过量碳水化合物不与药物结合而导致在水的存在下促进结晶生长。典型地,通过关注氧化确定制剂中抗氧

化剂的量,而通过关注氧化和 / 或在喷雾干燥过程中颗粒的可成形性确定制剂中氨基酸的量。典型地,通过关注预加工、关注稳定性和喷雾干燥过程中颗粒的可成形性确定制剂中缓冲剂的量。在增溶全部赋形剂时,可能需要缓冲剂稳定加工过程中的药物,例如溶液制备和喷雾干燥。

[0124] 可以包括在颗粒制剂中的碳水化合物的实例包括、但不限于单糖(例如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖和山梨糖)、二糖(例如乳糖、蔗糖、海藻糖和纤维二糖)、多糖(例如棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、右旋糖酐和淀粉)以及糖醇(非环状多元醇;例如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、拉克替醇、木糖醇山梨醇、吡喃糖基山梨醇和肌醇(myoinositol))。优选的碳水化合物包括二糖和 / 或非还原糖,例如蔗糖、海藻糖和棉子糖。

[0125] 可包括在颗粒制剂中的抗氧化剂的实例包括、但不限于甲硫氨酸、抗坏血酸、硫代硫酸钠、过氧化氢酶、铂、乙二胺四乙酸(EDTA)、枸橼酸、半胱氨酸类、硫代甘油、巯基乙酸、硫代山梨糖醇、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯和没食子酸丙酯。此外,用容易氧化的氨基酸可以用作抗氧化剂,例如半胱氨酸、甲硫氨酸和色氨酸。优选的抗氧化剂是甲硫氨酸。

[0126] 可包括在颗粒制剂中的氨基酸的实例包括、但不限于精氨酸、甲硫氨酸、甘氨酸、组氨酸、丙氨酸、L-亮氨酸、谷氨酸、异-亮氨酸、L-苏氨酸、2-苯胺、缬氨酸、正缬氨酸、胡桃糖、苯丙氨酸、色氨酸(tryptophan)、丝氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、酪氨酸、赖氨酸和正亮氨酸。优选的氨基酸包括容易氧化的那些,例如,半胱氨酸、甲硫氨酸和色氨酸。

[0127] 可包括在颗粒制剂中的缓冲剂的实例包括、但不限于枸橼酸盐、组氨酸、琥珀酸盐、磷酸盐、马来酸盐、tris、乙酸盐、碳水化合物和 gly-gly。优选的缓冲剂包括枸橼酸盐、组氨酸、琥珀酸盐和 tris。

[0128] 可包括在颗粒制剂中的无机化合物的实例包括、但不限于 NaCl、Na₂SO₄、NaHCO₃、KCl、KH₂PO₄、CaCl₂ 和 MgCl₂。

[0129] 此外,颗粒制剂可包括其他赋形剂,例如表面活性剂和盐。表面活性剂的实例包括、但不限于聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、**PLURONIC**[®] (BASF Corporation, Mount Olive, NJ) F68 和十二烷基硫酸钠(SDS)。盐的实例包括、但不限于氯化钠、氯化钙和氯化镁。

[0130] 包括在颗粒制剂中的所有成分典型地是用于哺乳动物特别是人的药用可接受的。

[0131] 以下表 1 提供了包含蛋白质的颗粒的颗粒制剂组成范围的实例(范围值是近似的,例如在“范围”的竖栏中,蛋白质的存在量是约 25wt%—约 80wt%)。尽管优选实施方案包括蛋白质、碳水化合物、抗氧化剂和 / 或氨基酸和缓冲剂,但是一些实施方案,例如可以仅包括蛋白质和碳水化合物;蛋白质和抗氧化剂;蛋白质和缓冲剂;蛋白质、碳水化合物和抗氧化剂;蛋白质、碳水化合物和缓冲剂;蛋白质、抗氧化剂和缓冲剂;其中蛋白质的 wt% 范围指定在表 1 中且其余 wt% 由选择的其他成分构成。因此,在一些实施方案中,颗粒制剂可以包含选择的成分,而在其他实施方案中,基本上由选择的成分组成。此外,如上所述,本发明的颗粒制剂可以包含其他赋形剂和 / 或稳定剂。本发明优选的实施方案基本上由蛋白质组成,其近似的 wt% 范围提供在表 1 中,还加上选择的稳定剂(例如碳水化合物和 / 或抗氧化剂和 / 或氨基酸和 / 或缓冲剂及其组合),以使全部 wt% 基本上达到 100%。还可以如本文所述配制小分子。典型地,选择的小分子的 wt% 的范围与表 1 中对蛋白质提供的范围

相同。

[0132] 表 1

[0133]

| | 范围 (wt%) | 优选范围 (wt%) | 更优选范围 (wt%) |
|------------|-------------|---------------|----------------|
| 加入混悬剂中的颗粒 | 0.1 至 99.9 | 1 至 50 | 5 至 40 |
| 在颗粒中 | | | |
| 蛋白质 | 20 至 90 | 25 至 80 | 40 至 75 |
| 碳水化合物 | 0.1 至 99 | 2.5 至 40 | 2.5 至 30 |
| 抗氧化剂和/或氨基酸 | 0.1 至 99 | 2.5 至 40 | 2.5 至 30 |
| 缓冲剂 | 0.1 至 99 | 10 至 80 | 10 至 50 |

[0134] 混悬剂中颗粒载量的一些优选水平低于约 40%、低于约 30%、低于约 20% 和低于约 10%，其中典型地，混悬剂中颗粒载量的较低水平大于约 0.1%、大于约 1% 和优选大于约 5%。本发明高浓缩药物颗粒制剂的几个典型实施方案在实施例 1 中举出，其中药物是蛋白质。

[0135] 以下表 2 提供了包含肠降血糖素模拟物例如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、GLP-1 衍生物（例如 GLP-1 (7-36) 酰胺）或 GLP-1 类似物、艾塞那肽、艾塞那肽衍生物或艾塞那肽类似物的颗粒的颗粒制剂组成范围的实例。表 1 中所述具体实施方案的描述也适用于表 2 中所述的制剂。

[0136] 表 2

[0137]

| | 范围 (%重量) | 优选范围 (%重量) | 更优选范围 (%重量) |
|------------------------|-------------|---------------|----------------|
| 加入混悬剂中的颗粒 (%重量) | 0.1 to 99.9 | 1 to 60 | 5 to 50 |
| 在颗粒中 | | | |
| 蛋白质 | 1 to 99 | 5 to 95 | 20 to 80 |
| 碳水化合物和/或抗氧化剂和/或 氨基酸 | 0.1 to 99 | 5 to 70 | 5 to 50 |
| 缓冲剂 | 0.1 to 99 | 5 to 70 | 5 to 50 |

[0138] 在颗粒制剂成分的重量百分数范围内，一些优选的成分比率如下：药物与一种或多种其他成分（例如稳定剂）之比为 1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、2.5:1、5:1、10:1、16:1 和 20:1，优选约 1:4 - 10:1（即约 1-10:4-1），或优选约 1:3 - 5:1（即 1-5:3-1）。本发明还包括与所有这些药物与其他成分（例如稳定剂）比率相应的范围，例如约 1:1 - 2:1（即 1-2:1），约 1:4 - 约 20:1（即约 1-20:4-1），约 1:4 - 约 16:1（即约 1-16:4-1），约 1:3 - 约

10:1 (即约 1-10:3-1), 约 1:2 — 约 20:1 (即约 1-20:2-1) 等。

[0139] 因此, 本发明在一个方面中包括颗粒制剂, 其包含约 25wt% — 约 80wt%、优选约 40wt% — 约 75wt% 的药物; 和约 75% wt% — 约 20% wt%、优选约 60% wt% — 约 25% wt% 的一种或多种其他成分, 例如选自抗氧化剂、碳水化合物和缓冲剂的稳定剂, 其中药物: 抗氧化剂: 碳水化合物: 缓冲剂之比为约 2-20:1-5:1-5:1-10、优选约 5-10:1-2.5:1-2.5:1-5。典型地, 本发明颗粒制剂包含低于约 10wt%、优选低于约 5wt% 的残留水分。

[0140] 本发明颗粒制剂的实例包括、但不限于蛋白质药物、甲硫氨酸抗氧化剂、蔗糖碳水化合物和枸橼酸盐缓冲剂, 其中蛋白质占颗粒制剂的约 40wt% — 约 70wt% 且蛋白质与其他成分之比为约 1:2 — 3:1 (即约 1-3:2-1)。如下举例说明的具体蛋白质包括干扰素和肠降血糖素模拟物 (实施例 1)。

[0141] 总之, 选择的药物或药物的组合配制在呈固体状态的干燥粉末中, 其保持了药物的最大的化学和生物学稳定性。颗粒制剂提供了在高温下的长期贮藏稳定性, 并且因此使得在延长的时间段给受试者递送稳定的和生物学有效的药物。在一个实施方案中, 本发明高浓缩药物颗粒制剂中的肽类、多肽类或蛋白质可以在无需冷藏或冷冻的情况下稳定地运输和 / 或贮存。在没有本发明高浓缩药物颗粒制剂提供的稳定性的存在下, 肽类、多肽类或蛋白质不能稳定地运输和 / 或贮存, 否则可能需要冷藏或冷冻条件来运输和贮存。例如, 将高浓缩药物颗粒制剂放入无菌小瓶或安瓿。在使用时, 可以用例如注射用水将本发明颗粒制剂快速再溶解成高浓缩水溶液, 然后通过快速浓注给予受试者。

[0142] 例如, 可以通过喷雾干燥或冻干制备颗粒制剂的方法充分控制干燥颗粒粉末的颗粒大小分布 (0.1 微米 — 20 微米)。优化形成干燥粉末的工艺参数以产生具有期望的颗粒大小分布、密度和表面积的颗粒。

[0143] 高浓缩药物颗粒制剂中选择的赋形剂和缓冲剂可以提供例如如下功能: 干燥粉末的密度改进; 保护药物的化学稳定性; 维持药物的物理稳定性 (例如高玻璃转化温度和避免相与相转变); 产生混悬液中均匀的分散体; 改善疏水性和 / 或亲水性以控制干燥粉末在选择溶剂中的溶解度; 和在加工过程中控制 pH 和维持产物的 pH (为溶解度和稳定性)。

[0144] 3.2.0 载体制剂和混悬制剂

[0145] 在本发明的一个方面, 悬浮载体提供了稳定的环境, 其中高浓缩药物颗粒制剂分散在该环境中。高浓缩药物颗粒制剂在悬浮载体中是化学和物理稳定的 (如上文所述)。该悬浮载体典型地包含一种或多种聚合物以及一种或多种溶剂, 所述溶剂形成具有足够粘度的溶液, 以使该包含药物的颗粒均匀地悬浮。悬浮载体可以包含其他成分, 所述其他成分包括、但不限于表面活性剂、抗氧化剂和 / 或其他可溶于该载体的化合物。

[0146] 悬浮载体的粘度典型地足以防止高浓缩药物颗粒制剂在保存以及在以递送方法例如在可植入药物递药装置中使用期间沉降。该悬浮载体是可生物降解的, 即该悬浮载体在一定期间因响应于生物环境而分解或破坏, 而高浓缩药物颗粒溶于生物学环境并且颗粒中的活性药物成分被吸收。

[0147] 聚合物溶解于其中的溶剂可影响该混悬制剂的性质, 例如在保存期间高浓缩药物颗粒制剂的行为。可以选择溶剂与聚合物组合, 以便所得的悬浮载体在与水性环境接触时出现相分离。在本发明的一些实施方案中, 可以选择溶剂与聚合物组合, 以便所得的悬浮载

体在与具有低于约 10% 的水的水性环境接触时出现相分离。

[0148] 该溶剂可以是与水不能混溶的可接受的溶剂。也可以选择该溶剂以便使该聚合物以高浓度溶解在该溶剂中,例如聚合物浓度大于约 30%。用于实施本发明的溶剂的实例包括、但不限于月桂醇,苯甲酸苄酯,苯甲醇,乳酸月桂酯,癸醇(又称为癸基醇)、乙基己基乳酸酯(ethyl hexyl lactate)、以及长链(C₈至C₂₄)脂肪醇、酯或其混合物。用于悬浮载体的溶剂可以是“干燥的”,即它具有低的湿含量。用于悬浮载体配制剂的优选溶剂包括乳酸月桂酯、月桂醇、苯甲酸苄酯及其混合物。

[0149] 用于本发明悬浮载体制剂的聚合物的实例包括、但不限于聚酯(例如,聚乳酸或聚乳酸聚乙醇酸),包含吡咯烷酮的聚合物(例如,分子量范围为约 2,000 至约 1,000,000 的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)),不饱和醇的酯或醚(例如,乙酸乙烯酯),聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物或其混合物。在一个实施方案中,该聚合物是分子量为 2,000 至 1,000,000 的 PVP。在优选的实施方案中,该聚合物是聚乙烯吡咯烷酮 K-17(典型地具有约 7,900-10,800 的平均分子量)。聚乙烯吡咯烷酮通过其 K- 值来表征(例如, K-17),该 K- 值是粘度指数。用于该悬浮载体的聚合物可包括一种或多种不同的聚合物,或者可包括不同级别的单一聚合物。用于该悬浮载体的聚合物还可以是干燥的或者具有低的湿含量。

[0150] 一般来说,本发明的悬浮载体可以在组合物中基于所需要的特征性能而改变。在一个实施方案中,该悬浮载体可包含约 40wt% 至约 80wt% 聚合物和约 20wt% 至约 60wt% 溶剂。悬浮载体的优选实施方案包括聚合物和溶剂以以下比率组合形成的载体:约 25wt% 溶剂和约 75wt% 聚合物;约 50wt% 溶剂和约 50wt% 聚合物;约 75wt% 溶剂和约 25wt% 聚合物。因此,在一些实施方案中,悬浮载体可以包含选择的成分,而在其他实施方案中,基本上由选择的成分组成。

[0151] 该悬浮载体可表现出牛顿行为。该悬浮载体典型地配制成提供一定的粘度,该粘度保持了颗粒制剂的均匀分散达预定时间。这有助于制备适合提供高浓缩药物颗粒制剂中包含的药物的受控递送的混悬制剂。该悬浮载体的粘度可根据需要的应用、颗粒制剂的大小和种类、以及颗粒制剂在该悬浮载体中的加入而改变。该悬浮载体的粘度可通过改变所用溶剂或聚合物的种类和相对量而改变。

[0152] 该悬浮载体可具有约 100 泊至约 1,000,000 泊,优选约 1,000 泊至约 100,000 泊的粘度范围。在优选的实施方案中,悬浮载体典型地在 33°C 具有约 5,000 一约 30,000 泊、优选约 8,000 一约 25,000 泊、更优选约 10,000 一约 20,000 泊的粘度。在一个实施方案中,悬浮载体在 33°C 具有约 15,000 泊 ± 约 3,000 泊的粘度。可以使用平行板流变仪以 10⁻⁴/秒的剪切速率在 33°C 下测定粘度。

[0153] 该悬浮载体在与水性环境接触时可表现出相分离;然而,典型地,该悬浮载体基本上不随温度的变化而表现出相分离。例如,在约 0°C 至约 70°C 的温度范围内以及在温度循环(例如从 4°C 至 37°C 至 4°C 的循环)下,该悬浮载体典型地不表现出相分离。

[0154] 可以在干燥条件下例如在干燥箱中将聚合物与溶剂合并来制备该悬浮载体。该聚合物和溶剂可以在高温例如约 40°C 至约 70°C 下合并,再使其液化并形成单相。可以在真空下将各成分混合以除去干燥成分中产生的空气泡。可以使用常规混合器例如双螺旋桨叶或类似混合器(设定约 40rpm 的速度)将各成分合并。然而,也可以使用较高速度混合各成分。一旦得到各成分的液体溶液,可以使该悬浮载体冷却至室温。差示扫描量热法(DSC)

可以用于验证该悬浮载体是单相。此外,可以处理该载体的各成分(例如,溶剂和/或聚合物),以基本上减少或基本上除去过氧化物(例如,通过用甲硫氨酸处理;参见,例如,美国专利申请公开号 2007-0027105)。

[0155] 将高浓缩药物颗粒制剂加入到悬浮载体中以形成混悬制剂。在一些实施方案中,混悬制剂可以包含高浓缩药物颗粒制剂和悬浮载体,而在其他实施方案中,基本上由高浓缩药物颗粒制剂和悬浮载体组成。

[0156] 可通过将颗粒制剂分散在该悬浮载体中来制备该混悬制剂。可以将该悬浮载体加热并将颗粒制剂在干燥条件下加至该悬浮载体中。可以在真空下在高温例如约 40°C 至约 70°C 下将各成分混合。可以以足够的速度(例如约 40rpm 至约 120rpm)并以足量的时间(例如约 15 分钟)混合各成分,得到该颗粒制剂在该悬浮载体中的均匀分散体。该混合器可以是双螺旋桨叶或其它适宜的混合器。可将所得混合物从该混合器中移出,密封在干燥容器中以防止水污染该混悬制剂,并在进一步使用例如载入到可植入的药物递药装置、单位剂量容器、或多剂量容器之前,使之冷却至室温。

[0157] 该混悬制剂典型地具有低于约 10wt%, 优选低于约 5wt% 并且更优选低于约 4wt% 的总湿含量。

[0158] 参照肠降血糖素模拟物和干扰素(实施例 2) 举例说明本发明混悬制剂。此外,混悬于生物相容性、单相和非水性的载体中的药物颗粒制剂的稳定性描述在实施例 3B 中。这些实施例不用于限制。

[0159] 总之,该悬浮载体的各成分提供了生物相容性。该悬浮载体的各成分提供了适宜的化学-物理性质以形成稳定的高浓缩药物颗粒制剂的混悬剂。这些性质包括、但不限于如下:该混悬剂的粘度;载体的纯度;载体的残留水份;载体的密度;与干粉的相容性;与可植入装置的相容性;聚合物的分子量;载体的稳定性;以及载体的疏水性和亲水性。这些性质可以被利用和控制,例如,通过改变载体组成以及操作用于该悬浮载体中的各成分的比率。

[0160] 4.0.0 混悬制剂的递送

[0161] 本文描述的混悬制剂可用于可植入的药物递药装置,以在延长的时间(例如数周、数月、或多至约 1 年)内例如至少约 1 个月、至少约 1.5 个月、优选至少约 3 个月、优选至少约 6 个月、更优选至少约 9 个月、更优选至少约 12 个月提供化合物的持续递送。这种可植入的药物递药装置通常能够以需要的流速在需要的时间内递送化合物。该混悬制剂通过常规技术被装载到该可植入的药物递药装置中。

[0162] 该混悬制剂可例如使用渗透、机械、电机或化学驱动药物递药装置而被递送。高浓缩药物颗粒制剂是以给需要药物治疗的受试者递送治疗有效的药物的流速递送的。

[0163] 药物可以在多于约 1 周至约 1 年或更长,优选约 1 个月至约 1 年或更长,更优选约 3 个月至约 1 年或更长的时间范围内递送。该可植入的药物递药装置可包括具有至少一个孔的贮库,通过该孔递送药物。该混悬制剂可以贮存在该贮库中。在一个实施方案中,该可植入的药物递药装置是渗透递药装置,其中药物的递送是渗透驱动的。一些渗透递药装置以及它们的组件已有描述,例如 **DUROS**[®] 递药装置或类似装置(参见,例如,美国专利号 5,609,885;5,728,396;5,985,305;5,997,527;6,113,938;6,132,420;6,156,331;6,217,906;6,261,584;6,270,787;6,287,295;6,375,978;6,395,292;6,508,808;

6, 544, 252 ; 6, 635, 268 ; 6, 682, 522 ; 6, 923, 800 ; 6, 939, 556 ; 6, 976, 981 ; 6, 997, 922 ; 7, 014, 636 ; 7, 207, 982 ; 7, 112, 335 ; 7, 163, 688 ; 美国专利公开 Nos. 2005-0175701、2007-0281024 和 2008-0091176)。

[0164] **DUROS**[®] 递药装置通常由圆柱状贮库组成, 该贮库含有渗透动力源 (engine)、活塞和药物制剂。该贮库在一端由控制速率的半渗膜封端, 而另一端由扩散调节器封端, 药物制剂通过该扩散调节器从药物贮库中释放。该活塞将药物制剂与渗透动力源分离, 并利用密封以防止渗透动力源隔室中的水进入该药物贮库。该扩散调节器被设计成与药物制剂连接, 以防止体液通过该孔进入药物贮库。

[0165] **DUROS**[®] 装置以基于渗透原理的预定速率释放药物。细胞外液进入 **DUROS**[®] 装置, 即通过半透膜直接进入盐动力源, 该盐动力源扩散以缓慢和平稳递送速率驱动该活塞。活塞的运动迫使该药物制剂通过孔或出射口以预定的剪切速率释放。在本发明的一个实施方案中, **DUROS**[®] 装置的贮库装载了本发明混悬制剂, 其包含高浓缩药物颗粒制剂, 其中该装置能够给受试者在延长的时间内 (例如, 约 1、约 3、约 6 或约 12 个月) 以预定的治疗有效的递送速率递送该混悬制剂。

[0166] 可植入的装置例如 **DUROS**[®] 装置提供了以下有益高浓缩活性颗粒剂物制剂施用的益处: 有益活性剂物的药物代谢动力学的真 0 级释放; 长期释放时间 (例如, 多至约 12 个月); 患者顺从性和活性剂的可靠递送和给药。

[0167] 其它可植入的药物递药装置可用于实施本发明, 并且可包括调节器类型的可植入泵, 该泵提供了化合物的恒定流量、可调流量或者可程序控制流量, 例如从 Codman&Shurtleff, Inc. (Raynham, MA)、Medtronic, Inc. (Minneapolis, MN) 以及 Tricumed Medinzintechnik GmbH (德国) 得到的那些。

[0168] 用于本发明递药装置的高浓缩药物颗粒制剂的量是递送治疗有效量的活性剂以达到期望治疗效果所需的用量。实际上, 这将取决于例如具体的活性剂、递送部位、疾病严重性和期望的治疗效果这样的变量。本发明典型高浓缩药物颗粒制剂的近似释放速率的实例提供在实施例 4 中, 包括艾塞那肽的释放速率 (图 2、图 3 和图 5) 和 ω 干扰素的释放速率 (图 1 和图 4)。

[0169] 图 4 和图 5 中提供的数据示例本发明的另一个方面, 其中本发明的高浓缩药物颗粒可以用于通过改变载入混悬制剂的颗粒重量百分比、药物在颗粒制剂中的浓度或它们两者控制药物释放速率的方法中。这种方法用于制备能够随时间递送专用浓度药物的渗透递药装置, 其中一系列涵盖药物浓度 / 颗粒范围的储备颗粒制剂可以各自或以组合方式在颗粒加载浓度范围内用于随时间的推移提供选定浓度的药物。这能够在制备过程中提供有效性以准备不同的给药方案, 乃至提供专用的个体给药, 例如根据体重。因此, 可以根据需要提供不同的剂量水平。

[0170] 典型地, 就渗透递药装置而言, 包含有益活性剂的有益活性剂室体积为约 100ul - 约 1000ul、更优选约 120ul - 约 500ul、更优选约 150ul - 约 200ul。

[0171] 典型地, 该渗透递药装置被植入到受试者中, 例如皮下。该装置可被皮下插入到一个或两个手臂 (例如, 在上臂的内侧、外侧或背部) 或者被插入到腹部。在腹部的优选位置

是在腹部皮肤下、在肋下和腰线以上的扩展区域。为了提供多个位置以用于在腹部插入一个或多个渗透递药装置,可以将腹壁划分为以下4个象限:右上象限在右侧肋以下扩展5-8厘米并且到中线右侧约5-8厘米,右下象限在腰线以上扩展5-8厘米并且到中线右侧5-8厘米,左上象限在左侧肋以下扩展5-8厘米并且到中线左侧约5-8厘米,以及左下象限在腰线以上扩展5-8厘米并且到中线左侧5-8厘米。这样在一个或多个时期为植入一个或多个装置提供了多种有用的位置。

[0172] 包含高浓缩药物颗粒制剂的本发明混悬制剂也可以从药物递药装置中递送,该药物递药装置是不可植入的或者被植入,例如,外部泵如蠕动泵以用于医院环境下的皮下递送。

[0173] 本发明混悬制剂也可用于输液泵,例如 **ALZET**[®] (DURECT Corporation, Cupertino CA) 渗透泵,它是用于连续对试验动物(例如,小鼠和大鼠)给药的微型输液泵。

[0174] 本发明混悬制剂还可以以注射剂的形式使用,以提供药物的高浓度推注剂量。

[0175] 通过渗透递药装置例如 **DUROS**[®] 装置递送的本发明混悬制剂的一些优点和益处包括但不限于下文所述。增加的治疗顺应性可产生更好的效果,并且此增加的顺应性可使用可植入的渗透递药装置来实现。可以改善治疗效果,原因是可植入的渗透装置例如 **DUROS**[®] 装置可以每天24小时提供连续和一致的递送。此外,与其它缓释制剂和贮库注射剂不同,当使用 **DUROS**[®] 装置给药时,例如,如果对于特定受试者出现安全问题,则可通过除去该装置来立即中止给药。

[0176] 本发明还包括本发明制剂(包括上文所述的颗粒制剂、悬浮载体和混悬制剂)的制备方法。本发明还包括渗透递药装置的制备方法,包含,例如将选择的混悬剂载入渗透递药装置的贮存。

[0177] 5.0.0 混悬制剂应用

[0178] 本文描述的混悬制剂提供了需要每日给予选择的药物的许多疗法的有希望的备选方案。例如,包含高浓缩肠降血糖素模拟物颗粒制剂的本发明混悬制剂可用于治疗糖尿病(例如,糖尿病和妊娠糖尿病)和糖尿病相关障碍(例如,糖尿病性心肌病、胰岛素抵抗、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、白内障、高血糖病、高胆固醇血症、高血压、高胰岛素血症、高脂血症、动脉粥样硬化、和组织缺血特别是心肌缺血),以及高血糖病(例如,与用增加高血糖病风险的医药治疗相关的,包括 β -阻滞剂、噻嗪类利尿剂、皮质类固醇、烟酸、喷他脞、蛋白酶抑制剂、L-门冬酰胺酶、和一些抗精神病药物),减少食物摄取(例如,治疗肥胖症、控制食欲或减轻体重),中风,降血脂,急性冠状动脉综合征,冬眠心肌,调节胃肠蠕动,和增加尿流量。

[0179] 此外,本发明混悬制剂可能是用制剂治疗的受试者的食欲的潜在调节剂。

[0180] 作为另一个实例,包含干扰素的高浓缩药物颗粒制剂可以用于治疗干扰素-响应性疾病,例如病毒感染、免疫障碍和癌症。治疗这种干扰素-响应性疾病一般在延长时间内进行。例如, ω 干扰素可以用于治疗病毒感染,例如黄病毒感染(例如丙型肝炎、黄热病和西尼罗:Buckwold, V. E. 等人, Antiviral Research 73:118-125 (2007))。使用给药方案

的不依从性已经在历史上成为这种长期治疗的一个难题。当例如以渗透递药装置提供时,本发明的混悬制剂提供了每日注射的理想的可替代选择方案。

[0181] 在一个实施方案中,使用上文所述的渗透递药装置给予混悬制剂。本发明混悬制剂的释放速率提供以在延长时间内选择的递送速率连贯和一致地递送药物的渗透递药系统。使用本发明混悬制剂达到递送速率的实例提供在实施例 4 中。释放速率数据显示就干扰素而言以 50ug/ 天的近似递送速率连贯和一致地递送药物(图 1)、就艾塞那肽而言以 75ug/ 天的近似递送速率连贯和一致地递送药物(图 2)且就艾塞那肽而言以 80ug/ 天的近似递送速率连贯和一致地递送药物(图 3)。

[0182] 该混悬制剂从渗透递药装置出来的出口(exit)剪切速率确定为,使药物的每天目标递送速率是通过基本上连续地、一致地从渗透递药装置递送该混悬制剂而适当地实现的。出口剪切速率的实例包括、但不限于约 1 至约 1×10^{-7} 倒数秒,优选约 4×10^{-2} 至约 6×10^{-4} 倒数秒,更优选 5×10^{-3} 至 1×10^{-3} 倒数秒。

[0183] 6.0.0 渗透递药装置

[0184] 例如,可以使用渗透递药系统递送本发明的高浓缩药物颗粒制剂。在一个实施方案中,本发明涉及具有相对于目前使用的渗透递药装置减小尺寸的渗透递药装置的应用。图 6B 显示具有约 45mm 长度和约 3.8mm 直径尺寸的渗透递药系统的图示。这种大小的渗透递药装置已经用于递送例如 ω 干扰素颗粒混悬制剂和艾塞那肽(exenatide)颗粒混悬制剂(“Continuous Delivery of Stabilized Proteins and Peptides at Consistent Rates for at least Three Months from the **DUROS**[®] Device,” 2008 American Association of Pharmaceutical Sciences, Annual Meeting and Exposition, Poster No. T3150, Nov. 18, 2008, Yang, B. 等人; “A Phase 1b Study of ITCA650: Continuous Subcutaneous Delivery of Exenatide via **DUROS**[®] Device Lowers Fasting and Postprandial Plasma Glucose,” American Diabetes Association 69th Scientific Sessions, June 5-9, 2009, Luskey, K. 等人; 和 “A Phase 1b Study of ITCA650: Continuous Subcutaneous Delivery of Exenatide via **DUROS**[®] Device Lowers Fasting and Postprandial Plasma Glucose,” European Association for the Study of Diabetes 45th Annual Meeting, 2009 年 9 月 29 日-10 月 3 日, Luskey, K. 等人)。本发明的高浓缩药物颗粒制剂有利于甚至更小尺寸的渗透递药装置的应用,同时依然提供随时间连续提供长期受控量药物递送的能力。例如,图 6C 显示具有约 30mm 长度和约 3.8mm 直径尺寸的渗透递药系统的图示。通过增加药物颗粒制剂中的药物浓度,载入渗透递药装置的药物颗粒混悬制剂的量可以得到减少,药物颗粒混悬制剂的流速可以得到减小且渗透递药装置的大小也可以得到减小,同时维持随时间提供连续长期递送预定量药物的能力。

[0185] 可植入渗透递药装置的实施方案典型地包含如下部件(参见图 6A):不渗透性储库;确定腔的内壁;位于储库第一端上的半透膜;能够包含渗透剂的第一个室;活塞;能够包含药物混悬制剂的第二个室;和扩散减速器以及位于储库第二端的孔口。第一个室由半透膜的第一个表面和邻接活塞的第一个表面确定。第二个室由活塞的第二个表面和扩散减速器的第一个表面确定。

[0186] 图 6A 描述了用于实施本发明的 **DUROS**[®] 递药系统的实例。在图 6A 中,显示了

渗透递药装置 10, 其包含储库 12。活塞组件 14 位于储库腔内并且将腔分成两个室。在该实例中, 室 16 包含有益活性剂制剂且室 20 包含渗透剂制剂。半透膜 18 位于储库远端, 与包含渗透剂制剂的室 20 相邻。扩散减速器 22 位于储库 12 远端上并紧密配合, 所述储库 12 与包含混悬制剂的室 16 相邻, 所述混悬制剂包含药物。扩散减速器 22 包括递送孔口 24。扩散减速器 22 可以是具有递送孔口的任意适合的流量装置 (flow device)。在该实施方案中, 流动通道 26 在带螺纹的扩散减速器 22 与在储库 12 内表面上形成的螺纹 28 之间形成。在可替代选择的实施方案中, 扩散减速器可以: 例如 (i) 是通过开口压入配合的 (或摩擦配合的) 并且接触储库平滑的内表面; 或 (ii) 包含具有为在开口上定位构建和排列的外壳的两个片、外壳上插入的内芯和具有在外壳与内芯之间确定的螺旋形的流体通道 (例如美国专利公开号 2007-0281024)。

[0187] 流体通过半透膜 18 被吸入室 20。有益活性剂制剂通过扩散减速器 22 中的递送孔口 24 从室 16 中被分调。活塞组件 14 衔接并且密封储库 12 内壁, 由此隔离室 20 中的渗透剂制剂和通过半透膜 18 从室 16 中的有益活性剂制剂中吸入的流体。在稳态, 混悬制剂通过扩散减速器 22 中的递送孔口 24 排出, 其速率相当于外部流体通过半透膜 18 被吸入室 20 的速率。即 **DUROS®** 递药装置基于渗透原理以预定速率释放药物。胞外流体通过半透膜直接进入 **DUROS®** 递药装置的渗透动力源, 该动力源可膨胀从而以缓慢和连贯的传输速率驱动活塞。活塞运动迫使药物制剂通过扩散减速器孔口释放, 产生基本上稳态的药物递送。

[0188] 半透膜 18 可以是柱塞 (plug) 的形式, 其在与储库 12 的内表面以密封关联弹性衔接。在图 6A 中, 显示具有以磨擦方式衔接半透膜 18 与储库 12 内表面的隆起物。

[0189] 具有减小大小的渗透递药装置的实施方案典型地包含相对于图 6A 所述类似的部件。目前使用的渗透递药装置典型地具有图 6B 所示的尺寸, 即约 45mm 的长度和约 3.8mm 的直径。相对于目前使用的装置具有减小大小的渗透递药装置如图 6C 所示, 其具有约 30mm 长度和约 3.8mm 直径的尺寸。标记带 (marker band) (例如图 6B 和图 6C 所示的激光标记带) 是任选的并且可以例如用于标记具有不同剂量或不同药物混悬剂的装置以区分装置并且还可以用于辅助确定用于植入的期望的插入方向。外凹槽 (external groove) (例如如图 6B 和图 6C 所示) 也是任选的并且典型地用于辅助鉴定装置半透膜端和确定用于植入的装置插入方向的期望方向。

[0190] 本发明具有减小大小的渗透递药装置储库典型地由不能透过使用环境 (例如体液) 和不能透过渗透剂和药物混悬制剂的材料构成。用于储库的优选材料包括、但不限于钛和钛合金。用于本发明装置的储库的典型大小包括具有如下总长的渗透递药装置: 约 35mm 一约 20mm 长度、优选约 30mm 一约 25mm 长度、更优选约 28mm 一 33mm 长度和约 8mm 一约 3mm 直径、优选约 3.8-4mm 直径。在一个实施方案中, 渗透递药装置具有约 30mm 长度和约 3.8mm 直径。

[0191] 渗透递药装置部件和用于其制备的材料的典型实施方案可以在例如如下文献中找到: 美国专利号 5, 728, 396、6, 113, 938、6, 132, 420、6, 270, 787、6, 375, 978、6, 544, 252、6, 508, 808、5, 997, 527、6, 524, 305、6, 287, 295、7, 163, 688、7, 074, 423、7, 014, 636、6, 939, 556、7, 207, 982、7, 241, 457、7, 407, 499 和美国专利公开 Nos. 2005-0010196、

2005-0101943、2005-0175701、2007-0281024、2008-0091176。可以确定这种部件大小以提供具有根据本说明书教导的减小大小的渗透递药装置。

[0192] 在一个实施方案中,维持较大与较小之间基本上相同的储库直径的渗透递药装置提供了如下优点:可以制备一种大小的非储库的两个装置的部件(例如半透膜、活塞和扩散减速器)并且部件可在两个装置之间互换使用。类似地,可以提供具有一定范围的储库长度的诸多装置,其中其余部件可以互换使用以制备具有不同长度和由此不同体积和药物荷载能力的不同储库的多个装置。

[0193] 7.0.0 本发明高浓缩药物颗粒制剂的一些优点

[0194] 具有活性药物的高浓缩颗粒用于制备渗透递药装置,其可以递送高剂量药物,同时保持装置总体尺寸足够小以方便植入并且保持对患者是可接受的。当需要高剂量的选择药物以便有效治疗疾病或病症时,高浓缩药物颗粒制剂特别有用。实际上,高浓缩药物颗粒制剂扩展了渗透递药装置的实用性和应用,使该装置可用于具有低效能的药物,它们需要典型地被视为对这种装置而言过高的剂量;例如蛋白质例如 GLP-1、艾塞那肽、PYY、胃泌酸调节素、GIP、干扰素(例如 α 干扰素、 β 干扰素、 γ 干扰素、tau 干扰素、复合 α 干扰素和变体干扰素)、抗体或小分子例如睾酮或其他类固醇。高浓缩颗粒还有利于制备高剂量渗透递药装置,该装置是用于动物毒理学研究和人体起始剂量发现研究的剂量范围研究所需的。

[0195] 高浓缩药物颗粒还用于制备渗透递药装置,其可以将治疗剂量的药物递送延长长时间期限。它们特别用于治疗慢性病和病症,例如糖尿病和肥胖,其中几乎每年无需装置替代物是理想的。实施例 5 显示高浓缩颗粒用于制备可植入渗透递药装置,其可以以期望的递送速率递送药物剂量。

[0196] 相反,包含含有相对低浓度活性药物(低于约 20%)的颗粒制剂的混悬制剂需要高颗粒载量以达到高每日药物剂量。较高的每日剂量需要较高的颗粒重量百分比并且可能导致制剂难以合理地被泵送通过装置扩散减速器,例如,这种高颗粒载量可能导致出口通道物理上的阻塞或内部装置压力足以导致来自半透膜的排出的装置故障。尽管一种可能的解决方案可在于增加出口通道的直径和/或减小出口通道的长度,但是这种策略能够使来自体液的水份通过扩散减速器进入药物制剂室并且导致药物不稳定性或混悬剂的物理不稳定性且可能导致装置故障。

[0197] 颗粒中的药物的较高浓度用于维持颗粒载量为占全部混悬制剂重量的约 30% 或更小、20% 或更小或优选 10% 或更小的颗粒。因此,本发明高浓缩药物颗粒制剂的优点包括提供较高浓度的药物的能力,同时因较高药物浓度而维持混悬制剂中较低的颗粒载量。

[0198] 具有较高浓度活性药物的高浓缩药物颗粒制剂还可以具有生产方法和总收率方面的优势。颗粒的生产典型地从药物的水溶液开始,然后进行干燥步骤,例如喷雾干燥或冻干。特别地,蛋白质在水溶液中不稳定,因此,重要的是将药物接触水的时间期限减至最少。药物在溶液中的高浓度意味着必需在干燥过程中除去相对较低量的水,且由此干燥过程较快。较快的干燥过程对制备包含药物分子的药物颗粒特别重要,所述的药物分子对高温和/或在接触水份时不稳定。

[0199] 其他益处在于通过较快干燥过程形成的颗粒尺寸小于使用较低浓度形成的颗粒。提供较小颗粒进一步减少了阻塞扩散减速器出口通道的可能性并且有利于较小通道直径

和 / 或长度的应用, 如果需要, 用于渗透特定透递药装置 / 制剂组合的可靠性和性能。

[0200] 本发明包含高浓缩药物颗粒制剂的混悬制剂的另一个优点在于使用减小尺寸的渗透递药装置递送药物的能力, 同时维持提供长期、持续的期望药物浓度递送的能力。在一个实施方案中, 本发明涉及渗透递药装置, 其具有的总长为约 35mm — 约 20mm 长度、优选约 30mm — 约 25mm 长度、更优选约 28mm — 33mm 长度和约 8mm — 约 3mm 直径、优选约 3.8—4mm 直径。可以给渗透递药装置加载本发明包含高浓缩药物颗粒制剂的混悬制剂。使用具有减小尺寸的本发明渗透递药装置的优点 (与目前的渗透递药装置相比, 例如其具有图 6B 所示的尺寸) 包括、但不限于 (i) 植入和取出的便利性改善; (ii) 可能植入部位的数量较大 (例如在臂的下侧和整个腹部区域); 和 (iii) 在植入 / 取出异物方面对患者的心理影响减少。

[0201] 此外, 在各种不同尺寸的渗透递药装置中使用包含本发明高浓缩药物颗粒制剂的混悬制剂的能力允许 (装置的大小) 并与在混悬制剂中药物浓度组合从而提供广泛剂型、药物浓度和递送期限的大小的装置。例如, 具有相同药物浓度的混悬制剂可以用于通过填充储库至不同体积递送药物至少约 1 个月、至少约 1.5 个月、优选至少约 3 个月、优选至少约 6 个月、更优选至少约 9 个月和更优选至少约 12 个月的装置。

[0202] 本发明高浓缩药物颗粒制剂的优点包括改善药物稳定性, 这种稳定性允许广泛的地理分布, 例如无需冷藏; 和改善通过具有不良溶解度、而在高浓缩药物颗粒制剂中稳定的药物利用。包含本发明高浓缩药物颗粒制剂的混悬制剂的其他优点包括以较小体积递送更多药物的能力、递送较少混悬制剂的非药物成分、患者对延长期限治疗的依从性改善和可能的药物副作用减少 (例如恶心和 / 或呕吐), 这是因一致性递药、没有峰值或谷值药物浓度所致。

[0203] 其他目的在本领域技术人员回顾如下说明和权利要求后显而易见。

[0204] 实验

[0205] 举出如下实施例是为了给本领域技术人员提供如何制备和使用本发明装置、方法和制剂的完全的公开内容和描述, 但不欲限制发明人所视为的本发明范围。已经进行了尝试来确保使用数字 (例如用量、温度等) 方面的精确性, 但应解释一些实验误差和偏差。除非另有指示, 否则份数是以重量计的份数, 分子量是重均分子量, 温度按摄氏度计, 压力在或接近大气压。

[0206] 根据本发明生产的组合物满足药物产品所需的纯度和含量的规范。

[0207] 实施例 1

[0208] 高浓缩药物颗粒制剂

[0209] 本实施例描述制备具有高浓度活性药物成分 (即药物) 的喷雾干燥颗粒制剂。本发明的制剂扩充了喷雾干燥粉末制剂中的药物载量。

[0210] A. 制剂 1— ω 干扰素

[0211] 将冷冻批量的 ω 干扰素溶液 5g/L 在 2—8°C 解冻, 然后加入到 pH5.9 的 22mM 枸橼酸钠缓冲液中。用枸橼酸钠对该溶液透析, 以形成具有 14mg/ml ω 干扰素的最终溶液。然后用蔗糖和甲硫氨酸配制溶液, 使用安装 0.5L 收集容器的 Niro SD Micro 喷雾干燥器喷雾干燥。泵进料为 400g/h, 喷雾器气体为 2.3kg/h, 喷雾器气体在环境温度, 加工气体出口温度为 140°C, 加工气体为 30kg/h。干燥粉末包含 35% ω 干扰素与 3.0% 残留水份。该颗粒制剂中的成分之比如下: 2:1:2:1 (ω 干扰素: 甲硫氨酸: 蔗糖: 枸橼酸盐缓冲液)。

[0212] B. 制剂 2—艾塞那肽

[0213] 如下制备艾塞那肽溶液：将 2.5g 艾塞那肽溶于 pH5.8 — 6.0 的枸橼酸钠缓冲液。用包含枸橼酸钠缓冲液、蔗糖和甲硫氨酸的制剂溶液对该溶液透析。然后使用具有 0.7mm 喷嘴、出口温度 85°C、100Psi 的雾化压力、2% 固体含量和 2.8ml/min 流速的 Buchi 290 喷雾干燥配制的溶液。干燥粉末包含 44.82% 艾塞那肽与 3.8% 残留水份和 0.2329g/ml 密度。该颗粒制剂中的成分之比为 5:1:1:3.5 (艾塞那肽：甲硫氨酸：蔗糖：枸橼酸盐缓冲液)。

[0214] 在该颗粒制剂中的药物浓度为 44.82wt%。

[0215] C. 制剂 3—艾塞那肽

[0216] 如下制备艾塞那肽溶液：将 13.7g 艾塞那肽溶于 pH6.0 的 50mM 枸橼酸钠缓冲液。用包含枸橼酸钠缓冲液、蔗糖和甲硫氨酸的制剂溶液对该溶液透析。然后使用安装 0.5L 收集容器的 Niro SD Micro 喷雾干燥器喷雾干燥配制的溶液。泵进料为 400g/h，喷雾器气体为 2.3kg/h，喷雾器气体在环境温度，加工气体出口温度为 140°C，加工气体为 30kg/h。干燥粉末包含 41.24% 的艾塞那肽与 4.13% 的残留水份。该颗粒制剂中的成分之比如下：5:1:1:3.4 (艾塞那肽：甲硫氨酸：蔗糖：枸橼酸盐缓冲液)。

[0217] 在该颗粒制剂中的药物浓度为 41.24wt%。

[0218] D. 制剂 4— ω 干扰素

[0219] 将含有 5mg/mL 浓度 ω 干扰素的冷冻批量的 ω 干扰素溶液在 2-8°C 解冻，然后用 pH6.0 的枸橼酸钠溶液对该溶液透析，以形成具有 14mg/ml ω 干扰素的溶液。然后用蔗糖和甲硫氨酸配制溶液。然后使用具有 0.7mm 喷嘴、出口温度 80°C、100Psi 的雾化压力、2% 固体含量和 2.8ml/min 流速的 Buchi 290 喷雾干燥配制的溶液。干燥粉末包含 69% ω 干扰素与 4% 残留水份。该颗粒制剂中的成分之比如下：6.8:1:1:1 (ω 干扰素：甲硫氨酸：蔗糖：枸橼酸盐缓冲液)。

[0220] 该颗粒制剂中药物的浓度为 69wt% (重量百分比)。

[0221] 实施例 1A — 实施例 1D 中所述的制剂概括在表 3 中。在表 3 中，使用 HPLC 方法直接测定药物重量百分比 (wt% s)，而其他成分的 wt% s 基于来自制剂配方的计算并且基于 0wt% 水份校准。因此，所列成分的重量百分比基本上加至 100%。

[0222] 表 3

[0223]

| 成分 | 目标颗粒制剂 1 (wt%) | 目标颗粒制剂 2 (wt%) | 目标颗粒制剂 3 (wt%) | 目标颗粒制剂 4 (wt%) |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 药物 | 35 | 45 | 41 | 69 |
| 枸橼酸钠* | 13.6 | 31.4 | 33.7 | 9.3 |
| 枸橼酸* | 1.7 | 3.9 | 4.2 | 1.1 |
| 蔗糖 | 33.2 | 9.8 | 10.5 | 10.2 |
| 甲硫氨酸 | 16.6 | 9.8 | 10.5 | 10.2 |

[0224] * 枸橼酸钠 / 枸橼酸形成该颗粒制剂的枸橼酸盐缓冲液。

[0225] E. 制剂 5—PYY

[0226] 如下制备 PYY 溶液：将 1g PYY 溶于 pH5.0 的 25mM 枸橼酸钠缓冲液。用包含枸橼

酸钠缓冲液、蔗糖和甲硫氨酸的制剂溶液对该溶液透析。然后使用具有 0.7mm 喷嘴、出口温度 100℃、100Psi 的雾化压力、2% 固体含量和 2.8ml/min 流速的 Buchi 290Micro 喷雾干燥器喷雾干燥配制的溶液。干燥粉末包含 27.6% PYY。该颗粒制剂中的成分之比如下：1.8:1.0:2.2:1.5 (PYY: 甲硫氨酸: 蔗糖: 枸橼酸盐缓冲液)。

[0227] 该颗粒制剂中 PYY 的浓度为 27.6wt%。在表 4 中, 使用 HPLC 方法直接测定 PYY 重量百分比 (wt% s), 而其他成分的 wt% s 基于来自制剂配方的计算并且基于 0wt% 水份校准。因此, 所列成分的重量百分比基本上加至 100%。

[0228] 表 4

[0229]

| 成分 | 目标颗粒制剂 5 (wt%) | 近似固体化 |
|-------|----------------|-------|
| 枸橼酸钠* | 16.0 | 1.0 |
| 枸橼酸* | 6.8 | 0.4 |
| 甲硫氨酸 | 15.5 | 1.0 |
| PYY | 27.6 | 1.8 |
| 蔗糖 | 34.1 | 2.2 |
| 总计 | 100.0 | |

[0230] * 枸橼酸钠 / 枸橼酸形成该颗粒制剂的枸橼酸盐缓冲液。

[0231] F. 制剂 6—胃泌酸调节素

[0232] 如下制备胃泌酸调节素溶液: 将 1g 胃泌酸调节素溶于 pH4.0 的 25mM 枸橼酸钠缓冲液。用包含枸橼酸钠缓冲液、蔗糖和甲硫氨酸的制剂溶液对该溶液透析。然后使用具有 0.7mm 喷嘴、出口温度 100℃、100Psi 的雾化压力、2% 固体含量和 2.8ml/min 流速的 Buchi 290Micro 喷雾干燥器喷雾干燥配制的溶液。干燥粉末包含 43.3% 胃泌酸调节素。该颗粒制剂中的成分之比如下: 4.1:1.8:1:2.6 (胃泌酸调节素: 甲硫氨酸: 蔗糖: 枸橼酸盐缓冲液)。

[0233] 该颗粒制剂中胃泌酸调节素的浓度为 43.3wt%。在表 5 中, 使用 HPLC 方法直接测定胃泌酸调节素重量百分比 (wt% s), 而其他成分的 wt% s 基于来自制剂配方的计算并且基于 0wt% 水份校准。因此, 所列成分的重量百分比基本上加至 100%。

[0234] 表 5

[0235]

| 成分 | 目标颗粒制剂 6 | 近似固体比 |
|-------|----------|-------|
| 枸橼酸钠* | 16.0 | 1.0 |
| 枸橼酸* | 6.8 | 0.4 |
| 甲硫氨酸 | 15.5 | 1.0 |
| PYY | 27.6 | 1.8 |
| 蔗糖 | 34.1 | 2.2 |
| 总计 | 100.0 | |

[0236] * 枸橼酸钠 / 枸橼酸形成该颗粒制剂的枸橼酸盐缓冲液。

[0237] 实施例 1 中提供的数据证实本发明的颗粒制剂能够生产高浓缩药物颗粒。

[0238] 实施例 2

[0239] 混悬制剂

[0240] 本实施例描述制备包含本发明悬浮载体和颗粒制剂的混悬制剂。

[0241] A. 混悬制剂 1— ω 干扰素

[0242] 如实施例 1 制剂 1 中所述制备颗粒制剂。

[0243] 通过以约 50:50 重量比将聚合物聚乙烯吡咯烷酮溶于溶剂苯甲酸苄酯形成悬浮载体。当在 33°C 测定时,该载体的粘度约为 12,000 — 18,000 泊。将包含 35% ω 干扰素的颗粒以相对于混悬制剂总重的 8.13wt% 颗粒的浓度分散于该载体中。

[0244] B. 混悬制剂 2

[0245] 如实施例 1 制剂 2 中所述制备颗粒制剂。

[0246] 通过将聚合物聚乙烯吡咯烷酮以约 50:50 重量比溶于溶剂苯甲酸苄酯形成悬浮载体。当在 33°C 测定时,该载体的粘度约为 12,000 — 18,000 泊。将包含 44.82% 艾塞那肽的颗粒以相对于混悬制剂总重的 11.2wt% 颗粒的浓度分散于该载体中。

[0247] C. 混悬制剂 3

[0248] 如实施例 1 制剂 3 中所述制备颗粒制剂。

[0249] 通过将聚合物聚乙烯吡咯烷酮以约 50:50 重量比溶于溶剂苯甲酸苄酯形成悬浮载体。当在 33°C 测定时,该载体的粘度约为 12,000 — 18,000 泊。将包含 41.24% 艾塞那肽的颗粒以相对于混悬制剂总重的 12wt% 颗粒的浓度分散于该载体中。

[0250] 将实施例 1 中所述的颗粒制剂 1-3 以表 6 中所示的浓度 (按重量百分比) 分散于载体中。

[0251] 表 6

[0252] 成分混悬制剂 1 混悬制剂 2 混悬制剂 3

[0253] 颗粒制剂

[0254] 聚合物 (聚乙烯吡咯烷酮)

[0255] 溶剂 (苯甲酸苄酯)

[0256]

| 成分 | 混悬制剂 1 (wt%) | 混悬制剂 2 (wt%) | 混悬制剂 3 (wt%) |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 颗粒制剂 | 8.13 | 11.2 | 12 |
| 聚合物 (聚乙烯吡咯烷酮) | 45.94 | 44.4 | 44 |
| 溶剂 (苯甲酸苄酯) | 45.94 | 44.4 | 44 |

[0257] D. 其他混悬制剂

[0258] 如实施例 1 中所述制备颗粒制剂。艾塞那肽颗粒制剂如实施例 1 制剂 3 所述。

[0259] 通过将聚合物聚乙烯吡咯烷酮以约 50:50 重量比溶于溶剂苯甲酸苄酯形成悬浮载体。当在 33°C 测定时,载体粘度约为 12,000 – 18,000 泊。将如实施例 1 所述的颗粒以表 7 中所示的浓度分散于载体。相对于混悬制剂总重给出颗粒浓度。

[0260] 将实施例 1 中描述的颗粒制剂 3、5 和 / 或 6 以表 7 中所示的浓度 (按重量百分比) 分散于载体中。

[0261] 表 7

[0262] 成分

[0263] 颗粒制剂

[0264] 聚合物 (聚乙烯吡咯烷酮)

[0265] 溶剂 (苯甲酸苄酯)

[0266]

| 成分 | PYY (wt%) | OXM* (wt%) | EXN**/ PYY/OXM (wt%) | PYY/ OXM (wt%) | EXN/ PYY (wt%) | EXN/ OXM (wt%) |
|------------------|--------------|---------------|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 颗粒制剂 | 7 | 10 | 7 (1:1:1)*** | 8 (1:1) | 8 (1:1) | 7 (1:1) |
| 聚合物 (聚乙烯吡咯烷酮) | 46.5 | 45 | 46.5 | 46 | 46 | 46.5 |
| 溶剂 (苯甲酸苄酯) | 46.5 | 45 | 46.5 | 46 | 46 | 46.5 |

[0267] * 胃泌酸调节素 ;** 艾塞那肽 ,*** (颗粒比)

[0268] 实施例 2 中提供的数据显示本发明的高浓缩药物颗粒制剂能够生产用于药物应用的混悬制剂。

[0269] 实施例 3

[0270] 颗粒制剂和混悬制剂中的药物稳定性

[0271] A. 颗粒制剂稳定性

[0272] 进行研究以评估作为喷雾干燥粉末的颗粒制剂的稳定性。通过尺寸排阻色谱法 (SEC) 和反相高效液相色谱法 (RP-HPLC) 分析样品。结果如表 8 中所示。

[0273] 表 8

[0274] 颗粒制剂颗粒中的药物载量杂质 - 聚集物纯度

[0275]

| 颗粒制剂 | 颗粒中的药物载量 (wt%) | 贮存温度 (°C) | 贮存时间 (月) | 纯度-单体 (SEC)(wt%) | 杂质-聚集物 (SEC)(wt%) | 纯度 (RP-HPLC)(wt%) |
|------|----------------|-----------|----------|------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 35 | 25 | 0 | 99.9 | 0.01 | 98.7 |
| 1 | 35 | 25 | 3 | 99.9 | 0.11 | 98.8 |
| 1 | 35 | 25 | 6 | 99.8 | 0.17 | 99.8 |
| 1 | 35 | 40 | 0 | 99.9 | 0.01 | 98.7 |
| 1 | 35 | 40 | 3 | 99.8 | 0.14 | 98.6 |
| 1 | 35 | 40 | 6 | 99.7 | 0.25 | 98.5 |
| 2 | 45 | 25 | 0 | ND* | ND | 100.0 |
| 2 | 45 | 25 | 3 | ND | ND | 100.0 |
| 2 | 45 | 25 | 6 | 99.9 | 0.13 | 100.0 |
| 2 | 45 | 25 | 9 | ND | ND | 100.0 |
| 2 | 45 | 40 | 0 | ND | ND | 100.0 |
| 2 | 45 | 40 | 3 | ND | ND | 100.0 |
| 2 | 45 | 40 | 6 | 99.8 | 0.18 | 100.0 |
| 2 | 45 | 40 | 9 | ND | ND | 99.9 |
| 3 | 41 | 25 | 0 | 100.0 | ND | 100.0 |
| 3 | 41 | 40 | 0 | 100.0 | ND | 100.0 |
| 4 | 69 | 40 | 0 | 99.9 | 0.08 | 97.7 |
| 4 | 69 | 40 | 1 | 99.8 | 0.06 | 96.6 |
| 4 | 69 | 40 | 3 | 100.0 | 0.06 | 94.6 |
| 4 | 69 | 40 | 6 | 99.8 | 0.2 | 94.7 |

[0276] *ND = 未测定

[0277] 基于 SEC 和 RP-HPLC 的纯度数据显示本发明高浓缩药物颗粒制剂的极佳稳定性。

[0278] B. 混悬制剂稳定性

[0279] 进行研究以评估混悬于生物相容性、单相和非水性载体中的药物颗粒制剂的稳定性。为了分析测试,用萃取溶剂从混悬液中提取 ω 干扰素或艾塞那肽,并且使用尺寸排阻色谱法 (SEC)、反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 和生物测定分析样品。

[0280] 提取溶剂溶解悬浮载体并且沉淀药物。将药物沉淀洗涤几次,干燥,然后用水再溶解用于分析。通过 SEC 方法、使用 TSK-Gel Super SW2000 柱分离 ω 干扰素单体和聚集形式,并且用 UV 检测器在 220nm 检测。通过 RP-HPLC、用 Zorbax300SB-C8RP-HPLC 柱、在酸性 pH 并且用 UV 检测在 220nm 测定 ω 干扰素的纯度和身份 (identity)。

[0281] 通过 SEC 方法、使用 TSK-Gel Super SW2000 柱分离艾塞那肽单体和聚集形式,并且用 UV 检测器在 220nm 检测。通过 RP-HPLC、用 Higgins CLIPUS-C8 柱、在酸性 pH 并且用 UV 检测在 210nm 测定艾塞那肽的纯度和身份。

[0282] 混悬制剂具有如表 8 中所示的目标颗粒载量。给可植入渗透递药装置 (例如 **DUROS®** 递药装置) 储库充入表 9 中所示混悬剂体积并且贮存在 25°C 和 40°C。提取几个样品并且在如表 9 中所示的起始和随后时间点分析。通过 SEC 测定单体水平并且通过

RP-HPLC 测定纯度水平。分析结果如表 9 中所示。

[0283] 表 9

[0284] 混悬制剂贮存温度贮存时间（月）单体聚集物通过 RP-HPLC 测定的纯度

[0285]

| 混悬制剂 | 贮存温度 (°C) | 贮存时间 (月) | 单体 (wt%) | 聚集物 (wt%) | 通过 RP-HPLC 测定的纯度 |
|------|--------------|-------------|-------------|--------------|---------------------|
| 1 | 25 | 0 | 99.8 | 0.20 | 97.4 |
| 1 | 25 | 1 | 99.9 | 0.08 | 98.0 |
| 1 | 25 | 3 | 99.9 | 0.07 | 97.8 |
| 1 | 25 | 6 | 99.9 | 0.11 | 98.2 |
| 1 | 40 | 0 | 99.8 | 0.20 | 97.4 |
| 1 | 40 | 1 | 99.9 | 0.09 | 98.1 |
| 1 | 40 | 3 | 99.9 | 0.13 | 97.6 |
| 1 | 40 | 6 | 99.8 | 0.19 | 97.8 |
| 2 | 25 | 0 | ND | ND | 100.0 |
| 2 | 25 | 3 | ND | ND | 100.0 |
| 2 | 25 | 6 | 99.8 | 0.21 | 100.0 |
| 2 | 25 | 9 | ND | ND | 100.0 |
| 2 | 40 | 0 | ND | ND | 100.0 |
| 2 | 40 | 3 | ND | ND | 100.0 |
| 2 | 40 | 6 | 99.5 | 0.50 | 99.6 |
| 2 | 40 | 9 | ND | ND | 99.2 |
| 3 | 25 | 0 | 100.0 | ND | 100.0 |
| 3 | 40 | 0 | 100.0 | ND | 100.0 |

[0286] *ND = 未测定

[0287] 如通过单体与聚集形式之比所示的低降解产物水平（其中单体形式占优势）和纯度分析显示包含本发明高浓缩药物颗粒制剂的混悬制剂提供极佳的稳定性和药物纯度。

[0288] 实施例 4

[0289] 释放速率

[0290] 进行研究以使用可植渗透递药装置评估本发明实施方案混悬制剂的释放速率。就每次研究而言，给可植入渗透递药装置药物储库中充入 160ul 实施例 2 所述的混悬制剂之一。将渗透泵的膜端放入充入 3ml 磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 的带塞玻璃小瓶，并且将渗透泵的扩散减速器端放入充入 2.5 - 3ml 释放速率介质（在 pH6.0 的含有 0.14M NaCl 和 0.2% 叠氮化钠的枸橼酸盐缓冲液）的玻璃小瓶。

[0291] 将每一系统放入带帽的试管，其中扩散减速器侧面向下，且部分浸入 37°C 水浴。在具体时间点，用充入 2.5 - 3ml 释放速率介质（在 pH6.0 的含有 0.14M NaCl 和 0.2% 叠氮化钠的枸橼酸盐缓冲液）的新玻璃小瓶替代扩散减速器端上的玻璃小瓶。从渗透泵的扩散减速器端采集样品并且使用 RP-HPLC 分析。

[0292] 通过 RP-HPLC 分析得到的体外释放速率结果如图 1、图 2 和图 3 中所示。图 1 提供混悬制剂 1 的数据。该数据显示具有 37°C 以 50ug/ 天的近似释放速率至 100 天的每天释放

速率。图 2 提供了混悬制剂 2 的数据。该图显示在 37°C 具有 75ug/ 天的近似释放速率至 110 天的每天释放速率。图 3 提供了混悬制剂 3 的数据。该图显示在 37°C 具有 80ug/ 天的近似释放速率至 100 天的每天释放速率。通过数据点的水平线显示药物以预定释放速率的基本上稳态的递送。

[0293] 释放速率数据显示所述系统连贯地和均匀地递送药物,就混悬制剂 1 而言,接近 50ug/ 天 ω 干扰素的近似速率;就混悬制剂 2 而言,接近 75ug/ 天艾塞那肽的近似速率;就混悬制剂 3 而言,接近 80ug/ 天艾塞那肽的近似速率。

[0294] 还测定了在一定药物递送浓度范围内其他混悬制剂的释放速率。通过 RP-HPLC 分析得到的它们的体外释放速率的结果如图 4 和图 5 所示。图 4 提供来自可植入渗透递药装置的 ω 干扰素的体外释放数据。基本上如上所述制备 ω 干扰素颗粒和混悬制剂。通过改变混悬制剂中的颗粒载量或颗粒制剂颗粒中的药物浓度或它们两者控制释放速率。数据显示在 37°C、100 天内的每天的释放速率,其中近似释放速率为 10、25、30 和 50ug/ 天。通过数据点的水平线示例药物以预定释放速率的基本上稳态的递送。

[0295] 图 5 提供艾塞那肽从可植入渗透递药装置中体外释放的数据。基本上如上所述制备艾塞那肽颗粒和混悬制剂。通过改变混悬制剂中的颗粒载量或颗粒制剂颗粒中的药物浓度或它们两者控制释放速率。数据显示在 37°C、110 天内的每天的释放速率,其中近似释放速率为 5、10、20、40 和 75ug/ 天。通过数据点的水平线显示药物以预定释放速率的基本上稳态的递送。

[0296] 图 4 和图 5 中所示的释放速率数据进一步证实所述渗透递药系统使用本发明的颗粒和混悬制剂持续、连贯和一致地以接近预先选择的递送速率递送药物。

[0297] 总之,这些数据显示包含本发明高浓缩药物颗粒制剂的混悬制剂以预先选择的递送速率提供连贯和一致的药物递送。

[0298] 实施例 5

[0299] 药物递送速率、量和使用期限

[0300] 表 10 中提供的数据显示高浓缩颗粒用于制备可植入渗透递药装置,其可以以指定的递送速率将药物剂量递送延长的时间期限。

[0301] 表 10

[0302] 混悬制剂 递药期限 装置寿命内的总递药量

[0303]

| 混悬制剂 | 每天的递药量 (ug) | 递药期限 (天) | 装置寿命内的总递药量 |
|------|----------------|-------------|------------|
| 1 | 50 | 90 | ~4.5 mg |
| 2 | 80 | 90 | ~9 mg |
| 3 | 80 | 90 | ~9 mg |

[0304] 正如本领域技术人员显而易见的,可以在不脱离本发明精神和范围的情况下对上述实施方案进行各种变型和改变。这种变型和改变属于本发明的范围。

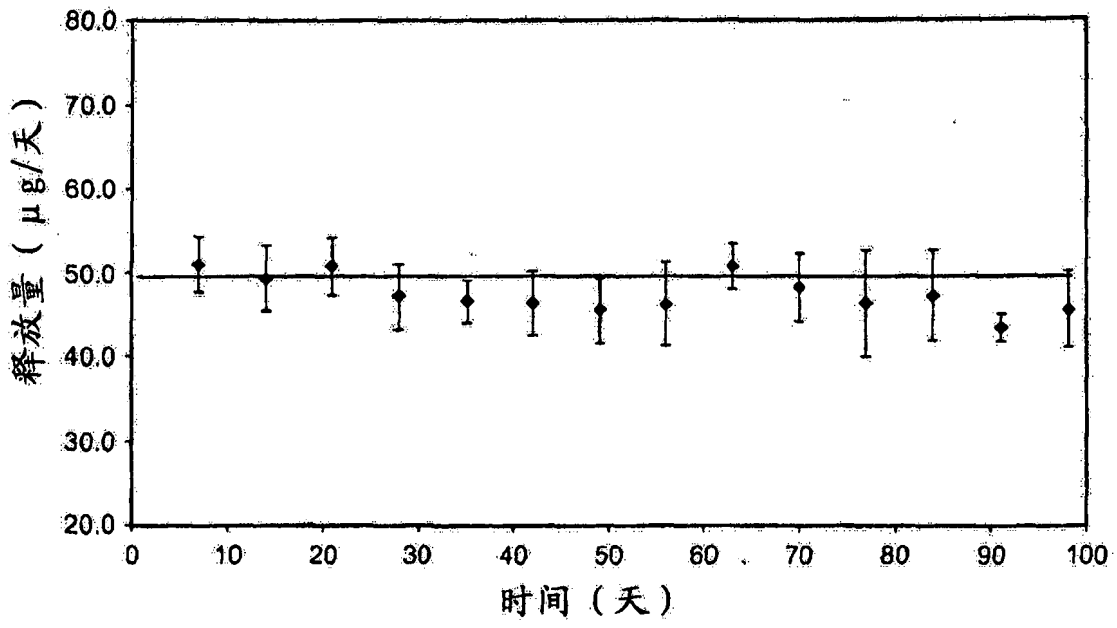


图 1

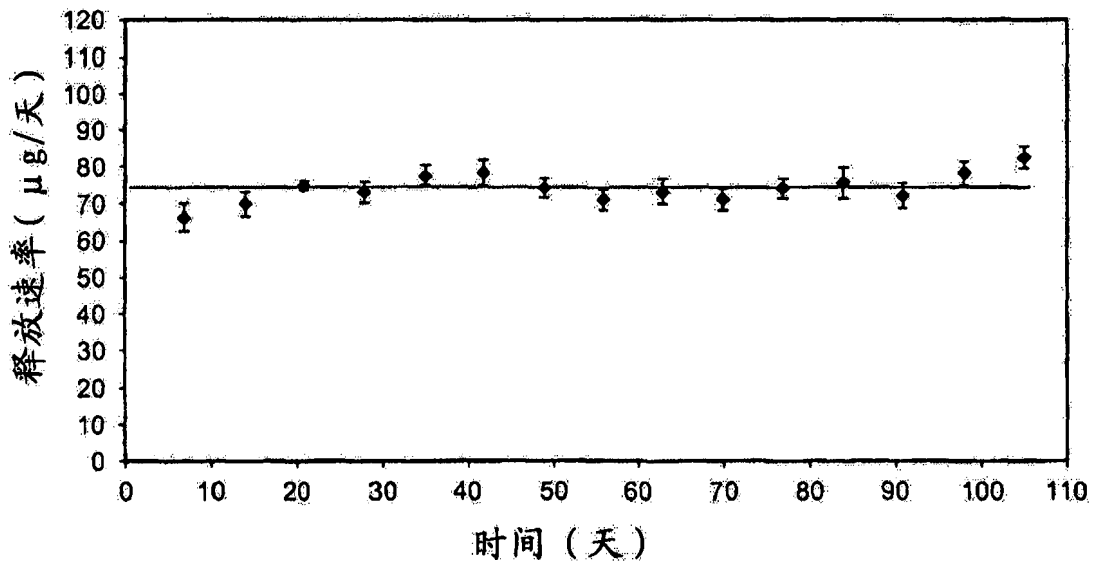


图 2

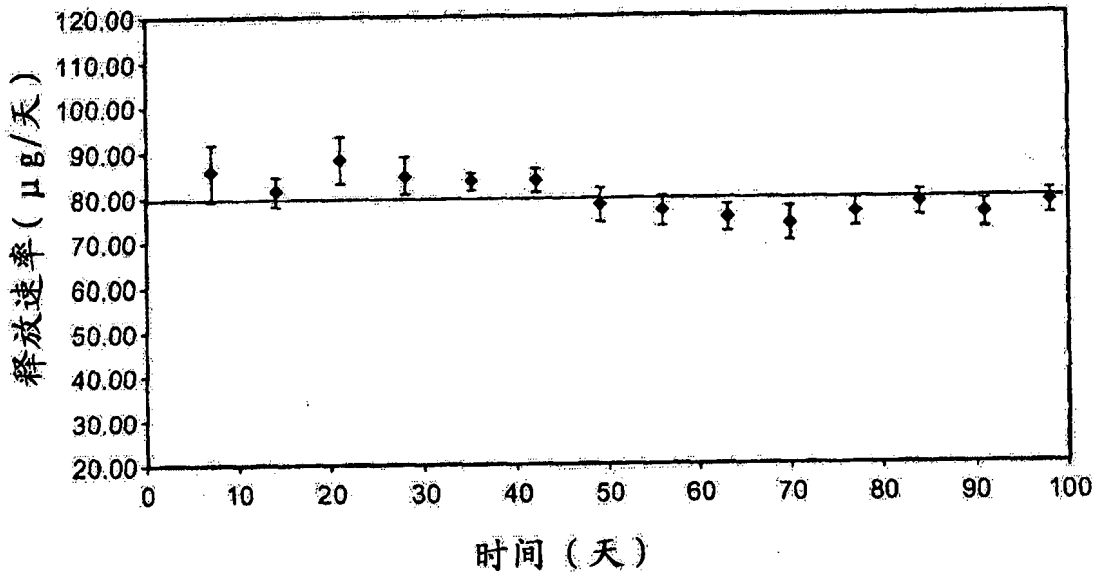


图 3

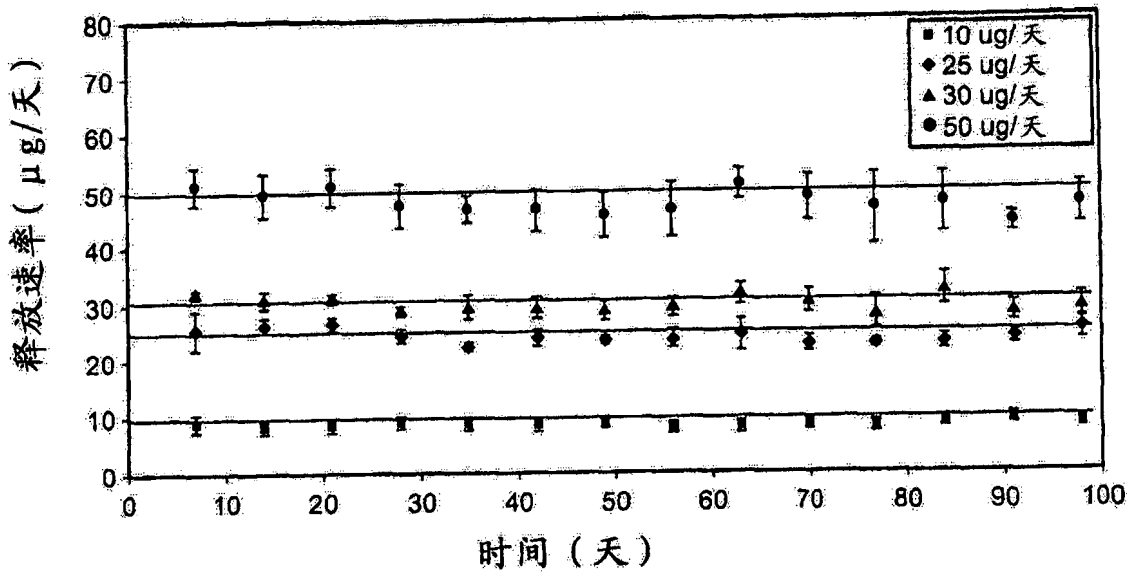


图 4

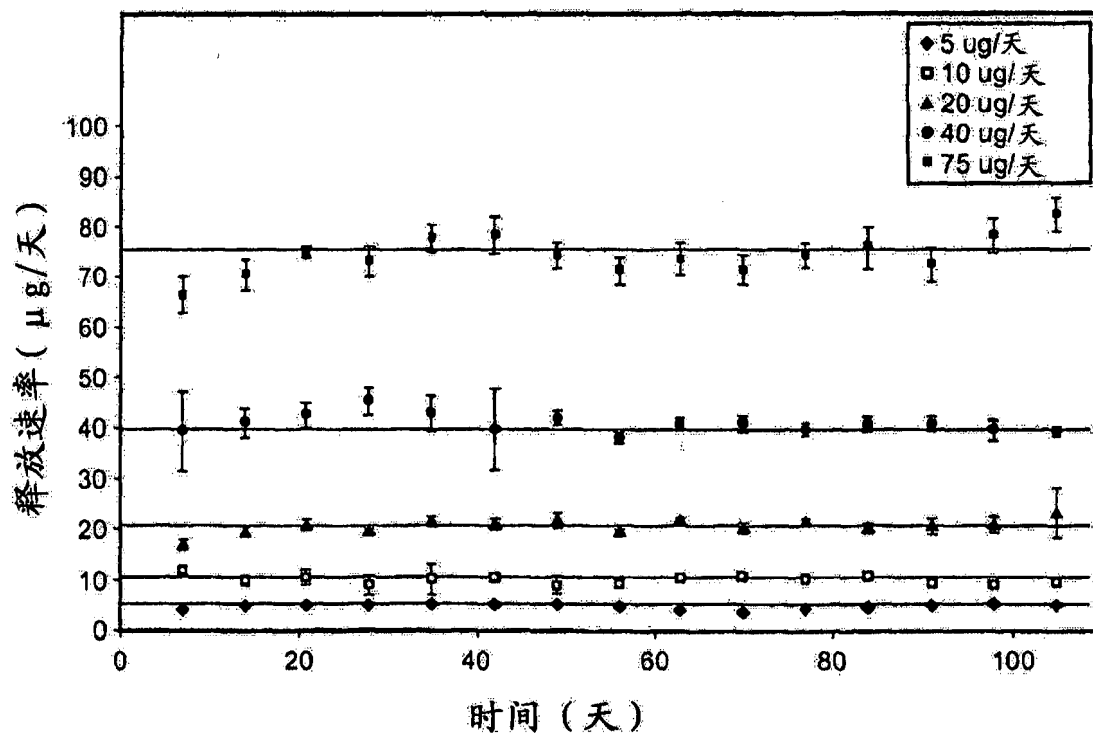


图 5

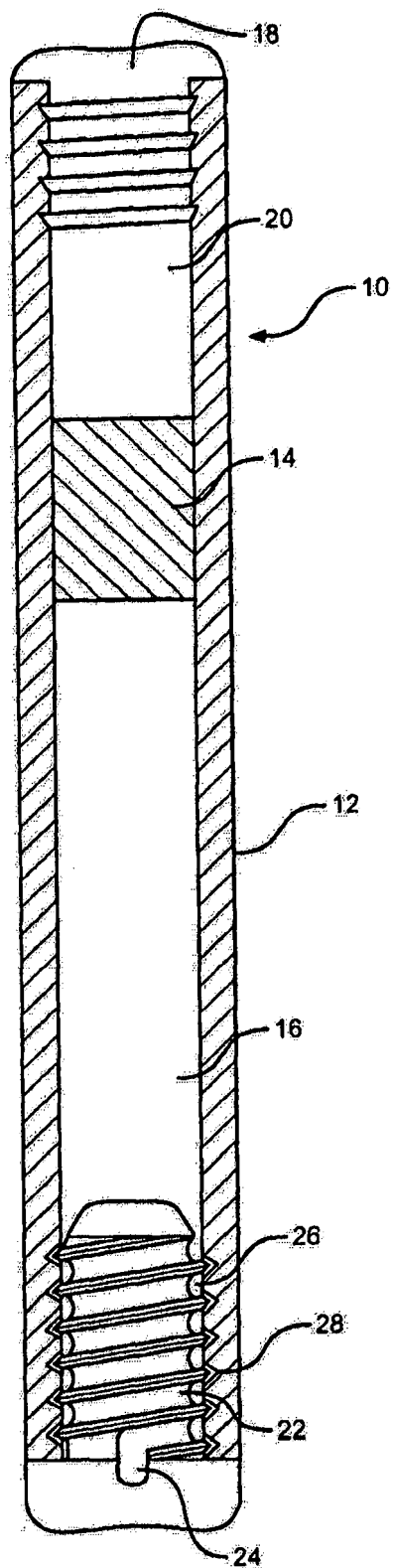


图 6A

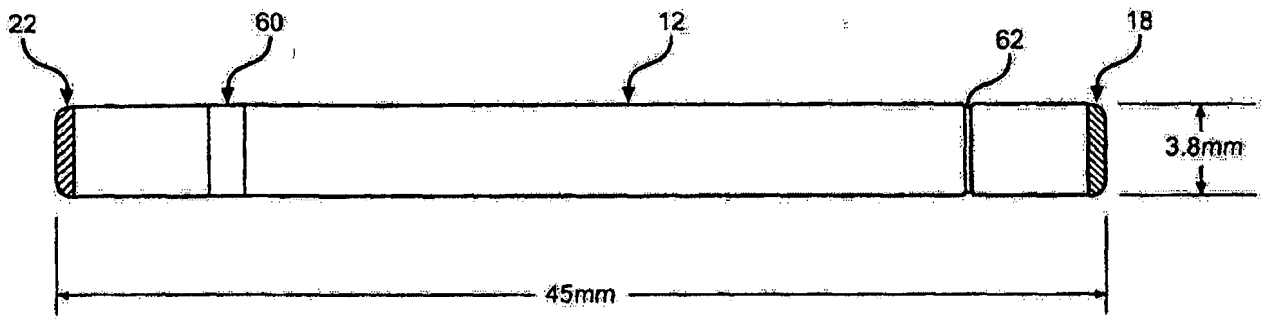


图 6B

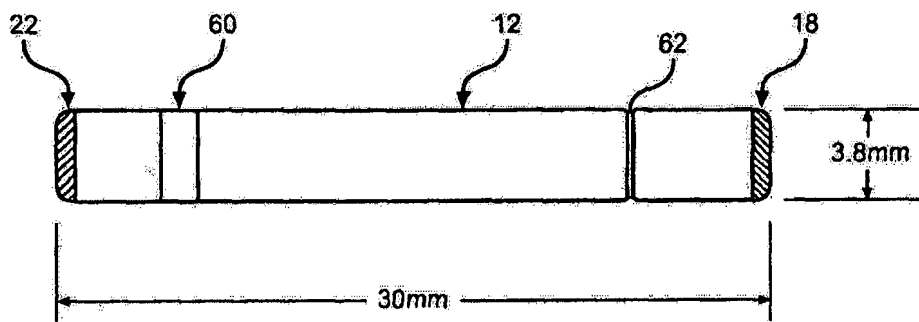


图 6C

IHC 150038

Highly concentrated drug particle formulations are described, wherein the drug comprises between about 25 wt % and 80 wt % of the particle formulation. The particle formulations of the present invention comprise, for example, macromolecules, such as proteins and/or small molecules (such as steroid hormones). The particle formulation typically further includes one or more additional component, for example, one or more stabilizer (e.g., carbohydrates, antioxidants, amino acids, and buffers). Such concentrated particle formulations can be combined with a suspension vehicle to form suspension formulations. The suspension formulation comprises (i) a non-aqueous, single-phase vehicle, comprising one or more polymer and one or more one solvent, wherein the vehicle exhibits viscous fluid characteristics, and (ii) a highly concentrated drug particle formulation. Devices for delivering the suspension formulations and methods of use are also described. The present invention provides needed improvements in drug formulation and delivery to improve patient compliance and expand drug availability.