



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104661648 B

(45)授权公告日 2019.04.05

(21)申请号 201380039650.0

(22)申请日 2013.07.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104661648 A

(43)申请公布日 2015.05.27

(30)优先权数据
13/558,463 2012.07.26 US
61/806,185 2013.03.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.01.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/065855 2013.07.26

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/016428 EN 2014.01.30

(73)专利权人 卡姆拉斯公司
地址 瑞典隆德

(72)发明人 弗雷德里克·铁贝格
伊恩·哈尔威格森
马库斯·约翰森

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

代理人 瞿卫军 王朋飞

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 47/34(2017.01)
A61K 31/485(2006.01)
A61K 47/24(2006.01)
A61K 47/14(2006.01)
A61P 25/36(2006.01)

(56)对比文件
CN 101014319 A,2007.08.08,说明书摘要,
权利要求1-16,18-19,26,说明书第4页倒数第1
段,第7页第2段.

CN 1897918 A,2007.01.17,说明书摘要,权
利要求1-20.

US 2007265190 A1,2007.11.15,说明书摘
要,实施例19-21,权利要求1-16,说明书第21-
24,36,56,67段.

审查员 王斯婷

权利要求书3页 说明书26页 附图6页

(54)发明名称

阿片样物质制剂

(57)摘要

本发明公开了一种贮库前体制剂,包括:a)控释基质;b)至少含氧有机溶剂;c)至少12重量%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂,作为丁丙诺啡游离碱计算。提供了相应的贮库组合物和通过阿片样物质维持和相关的方法在疼痛管理中的治疗方法。

1. 一种贮库前体制剂,其包含:
 - a) 脂质控释制剂;
 - b) 20-50重量%的至少一种含氧有机溶剂;
 - c) 以丁丙诺啡游离碱计算的至少25重量%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂;其中组分b) 包括酰胺或亚砷中的至少一种。
2. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其在施用至受试者的身体之后形成贮库组合物。
3. 根据任一前述权利要求所述的贮库前体制剂,其中选自丁丙诺啡和其盐的所述至少一种活性剂以大于30重量%的丁丙诺啡的水平存在,所述丁丙诺啡的水平以丁丙诺啡游离碱计算。
4. 根据权利要求3所述的贮库前体制剂,其中选自丁丙诺啡和其盐的所述至少一种活性剂以31-45重量%的丁丙诺啡的水平存在,所述丁丙诺啡的水平以丁丙诺啡游离碱计算。
5. 根据权利要求1或权利要求2所述的贮库前体制剂,其中所述脂质控释制剂包含酰基甘油、磷脂和含氧有机溶剂。
6. 根据权利要求5所述的贮库前体制剂,其中所述酰基甘油为二酰基甘油、三酰基甘油或它们的混合物。
7. 根据权利要求6所述的贮库前体制剂,其中所述脂质控释制剂包含:
 - i) 至少一种中性二酰基脂质和/或至少一种生育酚;和
 - ii) 至少一种磷脂。
8. 根据权利要求7所述的贮库前体制剂,其中组分i) 包括至少50重量%的具有C16-C18酰基基团的组分,这样的基团具有零个、一个或两个不饱和度。
9. 根据权利要求7-8中任一项所述的贮库前体制剂,其中组分ii) 包括至少50%的包含C16-C18酰基基团且具有零个、一个或两个不饱和度的组分。
10. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其中组分b) 包括选自酰胺的至少一种溶剂。
11. 根据权利要求10所述的贮库前体制剂,其中所述酰胺为内酰胺。
12. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其中组分b) 包括NMP。
13. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其中组分b) 包括二甲基亚砷。
14. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其中组分c) 包括丁丙诺啡作为所述游离碱。
15. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,用于每月一次施用。
16. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其中以丁丙诺啡游离碱计算,所述制剂的剂量范围为10-200mg丁丙诺啡。
17. 根据权利要求16所述的贮库前体制剂,其中以丁丙诺啡游离碱计算,所述制剂的剂量范围为20-200mg丁丙诺啡。
18. 根据权利要求16所述的贮库前体制剂,其中以丁丙诺啡游离碱计算,所述制剂的剂量范围为40-140mg丁丙诺啡。
19. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其中所述前体制剂为可即时施用形式。
20. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其中所述前体制剂以可即时施用形式稳定储存。
21. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其中以丁丙诺啡游离碱计算,所述制剂包含

25重量%以上的丁丙诺啡。

22. 根据权利要求21所述的贮库前体制剂,其中以丁丙诺啡游离碱计算,所述制剂包含大于30重量%的丁丙诺啡。

23. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其包含:

15-25重量%的二油酸甘油酯(GDO);

10-25重量%的磷脂酰胆碱(PC);

20-35重量%的溶剂;和

以丁丙诺啡游离碱计算的至少25重量%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂;其中组分b)包括酰胺或亚砷中的至少一种。

24. 根据权利要求23所述的贮库前体制剂,其包含:

15-25重量%的二油酸甘油酯(GDO);

10-25重量%的磷脂酰胆碱(PC);

20-35重量%的选自醇、酮、醚、酰胺、亚砷及它们的混合物的溶剂;和

以丁丙诺啡游离碱计算的至少25重量%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂;其中组分b)包括酰胺或亚砷中的至少一种。

25. 根据权利要求24所述的贮库前体制剂,其包含:

15-25重量%的二油酸甘油酯(GDO);

10-25重量%的磷脂酰胆碱(PC);

20-35重量%的N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP);和

以丁丙诺啡游离碱计算的至少25重量%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂。

26. 根据权利要求25所述的贮库前体制剂,其包含:

15-25重量%的二油酸甘油酯(GDO);

10-25重量%的磷脂酰胆碱(PC);

20-35重量%的N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP);和

以丁丙诺啡游离碱计算的大于30重量%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂。

27. 根据权利要求26所述的贮库前体制剂,其包含:

15-25重量%的二油酸甘油酯(GDO);

10-25重量%的磷脂酰胆碱(PC);

20-35重量%的N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP);和

以丁丙诺啡游离碱计算的大于30重量%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂;其中丁丙诺啡的剂量以丁丙诺啡游离碱计算为20-200mg。

28. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其可用手动压力通过23标准度量针头分配,所述标准度量为22AWG/0.635mm直径。

29. 根据权利要求1所述的贮库前体制剂,其具有20°C下1-1000mPas的粘度。

30. 一种贮库组合物,通过向受试者施用任一前述权利要求所述的贮库前体制剂而形成。

31. 根据权利要求30所述的贮库组合物,其中所述受试者为人。

32. 根据权利要求30所述的贮库组合物,其在单次施用之后在所述受试者的血浆中提供每mg施用的丁丙诺啡不超过0.3ng/ml的最大浓度C_{max}。

33. 根据权利要求32所述的贮库组合物,其在单次施用之后在所述受试者的血浆中提供每mg施用的丁丙诺啡不超过0.17ng/ml的最大浓度C_{max}。

34. 根据权利要求30或33所述的贮库组合物,其在施用至所述受试者之后提供与施用剂量的丁丙诺啡相比的AUC剂量的线性,所述线性为比例性。

35. 根据权利要求30或33所述的贮库组合物,其在施用至所述受试者之后提供不具有任何延迟阶段的丁丙诺啡血浆分布。

36. 根据权利要求30或33所述的贮库组合物,其中,在每月一次向所述受试者施用权利要求1-29中任一项所述的前体制剂,持续至少6个月之后,稳态的C_{min}和C_{max}均落在0.4ng/mL和10ng/mL之间的范围。

37. 根据权利要求30或33所述的贮库组合物,其中,在每月一次向所述受试者施用权利要求1-30中任一项所述的前体制剂,持续至少6个月之后,稳态的C_{min}和C_{max}均落在0.2ng/mL和2ng/mL之间的范围。

38. 根据权利要求30或33所述的贮库组合物,其包含20-40重量%的组分b)。

39. 贮库前体制剂在制备向人或非人动物身体持续递送丁丙诺啡的药物中的应用,所述贮库前体制剂包括:

a) 脂质控释制剂;

b) 20-50重量%的至少一种含氧有机溶剂;

c) 至少25%的至少一种活性剂,所述至少一种活性剂选自丁丙诺啡和其盐,其中组分b)选自酰胺或亚砷中的至少一种。

40. 根据权利要求39所述的应用,其中所述药物用于治疗疼痛、用于阿片样物质维持疗法或用于通过解毒和/或维持来治疗阿片样物质依赖或用于治疗或预防阿片样物质戒除和/或可卡因戒除的症状。

阿片样物质制剂

[0001] 本发明涉及用于原位产生控释阿片样物质组合物的制剂前体(预制剂)。特别地,本发明涉及包含至少一种阿片样物质生物活性剂尤其是丁丙诺啡的持续释放组合物和相应的前体制剂。

[0002] 许多生物活性剂包括药品、营养物、维生素等都具有“功能窗”。也就是说,当这些生物活性剂的浓度超过一定范围时可以观测到其具有生物学活性。当在身体适当部分中的浓度(例如,局部地或血清浓度所指示的)落到一定水平以下时,这些生物活性剂就不会产生有益的效果。类似地,通常会有一个上限浓度,当高于该浓度时,浓度再增加也不会产生进一步的益处。在一些情况下,增加浓度至特定水平之上会导致不希望的或甚至危险的效应。

[0003] 一些生物活性剂具有较长的生物半衰期和/或较宽的功能窗,因此可偶尔施用而能在较长的时间里(例如6小时到数天)维持功能性生物浓度。在其它情况下,清除率较高和/或功能窗较窄,因此为了在该功能窗内维持生物浓度就需要较小量的定期的(或甚至连续的)剂量。当期望或需要进行非口服途径施用(例如肠胃外施用)时,达到上述要求是特别困难的。此外,在一些情况下,例如在植入物(例如关节置换或口腔植入体)的装配中,对于重复施用来说,期望作用的位置可能无法保持一直是易于接近的。同样地,患者顺应性可能限制可以进行如何定期地和/或如何频繁地施用。在这种情况下,单次施用必须使活性剂在延长的时间段里且在一些情况下在需要活性的整个时间段里保持在治疗水平。

[0004] 在阿片样物质活性剂的情况下,情形可能是复杂的。由于依赖的风险,被施用于疼痛减轻的阿片样物质仅给予需要的程度,但有效的疼痛管理常常需要稳定施用的至少背景水平。此外,由于转换成非法使用的风险,供应阿片样物质的管理负担是相对高的。提供长效阿片样物质施用以用于疼痛减轻持续若干天将不可避免地是必需的情形(例如,术后疼痛减轻、癌症疼痛的减轻和/或慢性疼痛例如慢性背痛的减轻)的设施可以因此改进患者的体验且减少对卫生保健医生的负担。

[0005] 向患有任何形式的阿片样物质依赖的人施用阿片样物质的情形是甚至更复杂的。阿片样物质将常常是开药方的以避免或减轻患有阿片样物质依赖的那些人中戒除的症状,但这些受试者可能具有使得由卫生保健医生每天给药成为困难的生活方式。因此,关于该方案,患者顺应性可能是问题。一些医药品可以被供应至患者用于自己施用,但转换成非法使用的风险使得阿片样物质并不通常以该方式被供应。每天产品中提供有作用的血浆浓度所需的剂量是相对高的,且这使得转换风险更高。

[0006] 已经使用和提出了各种方法来用于生物活性剂的缓释。这些方法包括缓释口服组合物例如包衣片,设计成逐渐吸收的制剂例如透皮贴剂,以及缓释植入物,例如植入到皮肤下的“条状物(stick)”。

[0007] 一种已经提出的逐渐释放生物活性剂的方法称作“贮库(depot)”注射。在该方法中,将生物活性剂和载体配制在一起,以在数小时或数天里提供活性剂的逐渐释放。这些方法通常基于逐渐分散在身体中的降解基质来释放活性剂。

[0008] 通过简单注射可施用的控释产品,尤其是以可即时制备形式的控释产品,提供许

多潜在的优点,特别地在治疗和管理阿片样物质依赖中。这样的产品可以在卫生保健工作者的控制下被施用以最小化转换的风险,但仅对该工作者的时间造成最小负担,这是因为施用是不频繁的(例如,每月一次)。即时使用产品还不需要超长时间制备。

[0009] 已确定的最常用的贮库注射法是应用聚合物贮库体系。其典型地是生物可降解的聚合物例如聚(乳酸)(PLA)和/或聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),其形式可以是在有机溶剂中的溶液、与引发剂混合的预聚物、包封的聚合物颗粒或聚合物微球。该聚合物或聚合物颗粒包埋有活性剂,并且通过缓慢扩散和/或当基质被吸收时,其逐渐降解释放出活性剂。这些体系的例子包括在US 4938763、US 5480656和US 6113943中描述的那些,其可以导致在至多数月的时间里递送活性剂。

[0010] 一种作为替代方案的更确定的基于聚合物的贮库体系在US 5807573中提出。这提出了二酰基甘油、磷脂和任选地水、甘油、乙二醇或丙二醇的基于脂质的系统以提供反胶束“L₂”相或立方相液晶相的施用系统。因为该贮库系统由生理学上充分耐受的二酰基甘油和磷脂形成且不产生聚合物系统的乳酸或乙醇酸降解产物,所以该系统在注射部位产生炎症的倾向较少。然而,液晶相具有高的粘度且对于应用的便利来说L₂相也可能是太粘的。US 5807573的作者也没有提供制剂的释放曲线的任何体内评估,且因此不确定是否提供了“突发”曲线。

[0011] 使用非层状相结构(例如液晶相)来递送生物活性剂现在是相对充分确立的。当两亲化合物暴露于溶剂时这样的结构形成,因为两亲分子具有极性和非极性基团两者,它们聚簇形成极性和非极性区域。这些区域可以有效地溶解极性和非极性化合物两者。此外,由两亲分子在极性和/或非极性溶剂中形成的许多结构具有极性/非极性边界的相当大的区域,在此处其他两亲化合物可以被吸附和稳定。两亲分子还可以被配制为保护活性剂在至少一些程度上免于包括酶的侵蚀性生物学环境,且由此提供对活性剂稳定性和释放的有利的控制。

[0012] 在两亲分子/水、两亲分子/油和两亲分子/油/水相图中非层状区的形成是一种众所周知的现象。这些相包括液晶相例如立方相P、立方相D、立方相G和六角形相,后者在分子水平是流体但是显示出了显著的长程的有序性,和L₃相,它包含双层多重互联的双连续网络,该双层网络是非层状的,但缺乏液晶相的长程的有序性。根据两亲分子片的它们的曲率,这些相可描述成是正常的(平均曲率朝向非极性区)或反向的(平均曲率朝向极性区)。

[0013] 非层状液晶相和L₃相是热力学上稳定的体系。也就是说,它们不是简单地会分离和/或重新形成层、层状相或类似物的亚稳态,而是液体/溶剂混合物的热力学稳定形式。

[0014] 尽管已知的脂质贮库制剂的效力是高的,但存在其中这些的性能小于理想的某些方面。其中贮库制剂可以常常被改进的一个方面是注射体积。因为施用仅是偶然的,必需被施用的活性剂的绝对量是比较高的,但控释媒介物(例如,聚合物或脂质贮库制剂)还必须被包含在注射体积内。更少的注射体积提供更快的和更舒适的施用并改进患者顺应性。然而,剂量通常受活性剂可以被结合入贮库前体混合物中的水平限制。因此,提供其中更大水平的阿片样物质活性物例如丁丙诺啡可以被包含同时维持控释性质的前体制剂将是相当大的优点。

[0015] 如上所述,具有特定的实用性作为贮库或缓释制剂的活性剂种类是阿片样物质。如本文使用的术语“阿片样物质”包括天然存在的、半合成的和完全合成的化合物种类,它

们对至少一种阿片样物质受体示出激动和/或拮抗性质。阿片样物质具有非常高的医疗价值,是高度有效的镇痛药。它们通常用于在严重损伤和/或医疗程序之后的疼痛减轻,且对于该用途,其可以具有在许多天或星期内提供持续剂量的水平或逐渐变小的浓度活性剂以与愈合和恢复曲线一致的价值。

[0016] 不幸地,对阿片样物质的耐受性和生理依赖可以发展且可以导致行为成瘾,尤其当快速作用的阿片样物质被使用和/或药品被滥用时。此外,阿片样物质的滥用是普通的,这是因为可以由它们的突然施用而引起的欣快效应。其中当已经发展依赖时戒除阿片样物质可能是不愉快的,尤其是戒除通常被滥用的快速作用的阿片样物质,例如二乙酰吗啡(海洛因)或芬太尼。用于帮助使成瘾者恢复的一种方法因此是将他们从快速作用的阿片样物质转成可以较不频繁地摄取而不会引起戒除症状的较慢作用的药品。然后,患者可以被提供有维持水平的较慢作用的阿片样物质或通过逐渐减少的剂量方案而逐渐地由此戒除。

[0017] 用作该较慢作用的“阿片样物质替换物”药品的典型候选物是美沙酮和丁丙诺啡,且研究已经表明这些可以显著地减少恢复的成瘾者中的复发的机会。这些阿片样物质相比于滥用的物质的一个优点是它们通常不需要如此频繁地施用以避免戒除症状。例如,美沙酮需要每天被施用,而丁丙诺啡的37个小时半衰期意味着单一剂量有效达1-2天,或在一些患者中更长。丁丙诺啡的每周贴剂也是可得到的,虽然目前这些用于疼痛管理而不是抑制成瘾且具有有限的生物利用度。过量的药品因此被使用且废的贴剂对滥用和指示错误应负责任。

[0018] 在成瘾疗法中这些缓慢作用的阿片样物质的两个主要给药方法是“戒瘾”,其中在约2个星期的时间段内提供逐渐减小的剂量;和“维持”,其中在通常几个月的较长时间内提供水平剂量。在这两种情况下,且对于已知的阿片样物质制剂中的任一种,通常需要频繁施用,这反过来需要正在进行的患者顺应性。明显地,提供可以偶尔被施用且将提供水平或逐渐减小的药品曲线以允许逐渐戒瘾或较长期维持而不需要频繁施用的缓释制剂将是相当大的优点。

[0019] 先前的丁丙诺啡脂质贮库制剂(例如,US 8236755)是高度有效的,但提供按重量计仅约9%丁丙诺啡浓度的最大值。聚合物系统例如W02001/154724已经被配制有高至20%丁丙诺啡但仍保留了具有增强的阻力装载水平的前体制剂的机会。

[0020] 本发明人现已证实,通过适当选择组分,包含某些阿片样物质活性剂,特别地丁丙诺啡的预制剂可以被配制有比至今证明的更大浓度的活性剂同时维持制剂的控释效果。这些前体制剂(预制剂)中的某些是易于制备的,可进行无菌过滤的,具有低粘度(允许容易的且疼痛较少的施用),允许活性剂的高生物利用度(从而允许使用较少总量的阿片样物质)和/或借助于活性剂浓度和/或注射体积的控制来提供有效剂量控制。

[0021] 在第一方面,本发明因此提供包含以下组分的贮库前体预制剂:

[0022] a) 控释基质;

[0023] b) 至少含氧有机溶剂;

[0024] c) 至少12重量%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂,作为丁丙诺啡游离碱计算。

[0025] 这样的贮库前体将在施用至受试者的身体之后原位形成贮库组合物。在包含脂质控释基质的制剂的情况下,这通常将是通过摄取含水流体以形成结构化的(例如,液晶)相。

在基于聚合物的控释基质组分的情况下,贮库将通常由溶剂的损失而形成。

[0026] 合适的控释基质因此包括脂质控释制剂(如本文描述的)和聚合物释放基质系统(如本文描述的)。

[0027] 本发明的高载量的贮库前体制剂(以及其他相应的方面)将通常包含大于15重量%(例如,15重量%至50重量%)的活性剂,优选地至少21重量%且更优选地至少25重量%。大于30重量%是特别优选的。活性剂将通常是丁丙诺啡或其盐,如本文指示的。

[0028] 在第二方面,本发明还提供由本文描述的贮库前体制剂中的任一种形成的或可形成的贮库组合物。这样的贮库组合物可以包含:

[0029] a) 控释基质;

[0030] b) 任选地至少一种含氧有机溶剂;

[0031] c) 至少12%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂

[0032] d) 任选地至少一种含水流体。

[0033] 这样的贮库组合物将通常在本发明的前体制剂(例如本文描述的任何实施方案或优选的实施方案中的任何前体制剂)暴露于体内的含水流体时形成。暴露于这样的含水流体将通常导致溶剂的损失和/或将水加入前体制剂中且可以导致相变例如从溶液至固体(沉淀)或从低粘度相例如溶液或L₂相至高粘度相例如液晶相。

[0034] 在本发明的另外的方面,提供了向人或非人动物身体持续递送丁丙诺啡的方法,所述方法包括施用包含以下组分的贮库前体制剂:

[0035] a) 控释基质;

[0036] b) 至少含氧有机溶剂;

[0037] c) 至少12%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂。

[0038] 优选地,以这种方法被施用的前体制剂(预制剂)是如本文描述的本发明的预制剂。

[0039] 适合于本发明的上述方法的施用方法将是适合于待治疗或解决的病症的方法。因此,通过肠胃外(例如皮下或肌内)施用将形成肠胃外贮库。通过向皮肤表面、粘膜和/或指甲,向眼、鼻、口或内表面,或向腔体如鼻腔、直肠腔、阴道腔或口腔,牙周袋,或抽取出天然结构或植入结构以后或者插入植入物(例如关节、支架、化妆用植入物、牙齿、牙齿填充物或其它植入物)之前形成的腔体内施用可形成生物粘附的非肠胃外的(例如局部)贮库组合物。

[0040] 因为阿片样物质的关键医学性质是镇痛和用于从阿片样物质依赖解毒和/或维持,所以制剂将通常是用于全身吸收,虽然局部疼痛减轻可以由阿片样物质提供,且它们另外在咳嗽抑制(尤其可待因和氢可酮)、腹泻抑制、由于呼吸急促的焦虑(尤其羟吗啡酮)和抗抑郁(尤其丁丙诺啡)方面具有价值。对于这些,适当的施用方法,例如用于局部疼痛的生物粘附疼痛减轻凝胶,或用于腹泻抑制的非吸收口服组合物可以被使用。

[0041] 在另外的方面,本发明还提供了形成贮库组合物的方法,该方法包括将包含以下组分的前体制剂暴露于体内的含水流体:

[0042] a) 控释基质;

[0043] b) 至少含氧有机溶剂;

[0044] c) 至少12重量%的选自丁丙诺啡和其盐的至少一种活性剂。

[0045] 合适的含水流体特别地是体液,如本文指示的。优选地,被施用的预制剂是如本文描述的本发明的预制剂和更优选地根据本发明的优选的制剂。暴露于“体内”流体可以明显地固有地在身体或体腔内,或可以在身体表面例如皮肤表面,取决于组合物的性质。

[0046] 在还另一个方面,本发明提供形成适合于将阿片样物质生物活性剂施用至(优选地哺乳动物)受试者的前体制剂的方法,所述方法包括形成以下组分的混合物

[0047] a) 控释基质;和

[0048] b) 至少一种含氧有机溶剂;

[0049] 和将至少12重量%的至少一种丁丙诺啡溶于或分散于混合物中,或在形成低粘度混合物之前将至少12重量%的至少一种丁丙诺啡溶于或分散于组分a或b的至少一种中。优选地,如此形成的预制剂是如本文描述的本发明的制剂。方法可以另外包括灭菌,例如通过无菌过滤。

[0050] 在还另外的方面,本发明另外提供治疗或预防人或非人动物受试者的方法,该方法包括施用如本文描述的前体制剂。这样的方法可以是用于治疗疼痛或用于通过解毒和/或维持来治疗药品依赖(通常阿片样物质依赖),如本文描述的。

[0051] 如本文使用的,术语“低粘度混合物”用于表示可容易地向受试者施用的混合物,且尤其是容易通过标准注射器和排针(needle arrangement)施用的混合物。例如,通过用手压力从1ml一次性注射器通过23标准度量(gauge) (22AWG/0.635mm直径)针头分配的能力可表明这一点。在另外优选的实施方案中,低粘度混合物是能通过标准无菌过滤膜如0.22 μ m注射器式滤器的混合物。在其它优选实施方案中,适当粘度的类似的功能性定义可以定义成预制剂的粘度,该粘度可以用压缩泵或加压喷雾装置使用常规的喷雾装置来喷雾。适当粘度的典型范围是例如0.1至5000mPas,优选地是在20°C下1至1000mPas(例如,在20°C下10至1000mPas或50至1000mPas)。

[0052] 已观察到,通过加入本文指示的少量低粘度溶剂可以获得粘度非常显著的改变,特别地对于脂质制剂(如本文描述的)。例如,如下面的实施例11中指出的,只加入5%的溶剂(在实施例11的情况下,乙醇)就可以将脂质混合物的粘度减小几个数量级。加入10%的溶剂将导致还更大的效应。为了在减小粘度方面达到这种非线性的协同效果,采用适当低粘度和合适极性的溶剂是重要的。这样的溶剂包括在本文下文中描述的那些。

[0053] 特别优选的低粘度混合物的实例是分子溶液(聚合物贮库前体制剂和脂质前体制剂两者的)、微珠(聚合物基质的)的悬浮液和/或各向同性相例如L₂和/或L₃相(脂质前体制剂的)。如上所述,L₃是互联层的非层状相,它具有一定的相结构,但缺乏液晶相的长程的有序性。不像液晶相,液晶相通常是高粘度的,L₃相粘度较低。明显,L₃相和分子溶液和/或悬浮在一种或多种组分的大量分子溶液中的L₃相的混合物也是合适的。L₂相是所谓的“反向胶束”相或微乳液。最优选的低粘度混合物是分子溶液、L₃相及其混合物。比较不优选L₂相,除了在本文描述的溶胀L₂相的情况下。

[0054] 本发明提供包含组分a、b和至少12%的如本文指出的至少一种阿片样物质生物活性剂的预制剂。在一个特别优选的实施方案中,控释基质组分a)构成脂质控释制剂。这样的制剂将优选地包含:

[0055] i) 至少一种中性二酰基和/或三酰基脂质和/或生育酚;和

[0056] ii) 至少一种磷脂;

[0057] 优选地,该实施方案将是:

[0058] i) 至少一种中性二酰基脂质和/或生育酚;和

[0059] ii) 至少一种磷脂;

[0060] 本发明脂质前体制剂的一个显著的优点在于组分i)和ii)可在宽范围比例内配制。特别是,有可能制备和使用具有比先前可实现的较大比例的磷脂对中性二酰基脂质和/或生育酚的本发明预制剂,而不存在预制剂相分离和/或不可接受的高粘度的危险。因此,组分i):ii)的重量比率可以为5:95高至95:5中的任何一个比率。优选的比率将通常是从90:10至20:80,且更优选地从85:15至30:70。高度合适的范围是i):ii)在比率40:60至80:20,尤其约50:50,例如,45:55至60:40。在本发明的一个优选的实施方案中,相比于组分i),具有更大比例的组分ii)。即,i):ii)重量比率低于50:50,例如,48:52至2:98,优选地40:60至10:90且更优选地35:65至20:80。在一个可选择的和高度有价值的实施方案中,相比于组分ii),可以具有相等的或更大量的组分i)。在这样的实施方案中,例如,可以具有50:50至80:20重量比率的组分i)比ii)。50:50至70:30的比率还可以是合适的。

[0061] 相应于上述内容,组分i)在前体制剂中的量可以是例如总制剂的10重量%至90重量%(例如,18重量%至90重量%),优选地总制剂的10重量%至70重量%,例如12重量%至40重量%或12重量%至30重量%。在一个实施方案中,组分i)按重量计的绝对量不小于组分ii)的量。

[0062] 同样地,组分ii)在前体制剂中的量可以是例如总制剂的8重量%至90重量%(例如,18重量%至90重量%),优选地8重量%至70重量%,例如总制剂的10重量%至40重量%或10重量%至30重量%。

[0063] 组分a)在制剂中的总量将通常是基于总制剂的重量的20重量%至70重量%,例如30重量%至60重量%。

[0064] 在本发明的一个可选择的实施方案中,组分a)可以包括至少一种聚合物释放基质。这样的基质通常是生物可降解的聚合物。这样的聚合物是本领域熟知的且可以是均聚物、均聚物的混合物、共聚物、共聚物的混合物和/或均聚物和共聚物的混合物。聚酯和/或聚酰胺是特别地合适的,其中生物可降解的聚酯是优选的。合适的聚酯的实例包括聚乳酸酯、聚乙醇酸酯、聚乳酸酯-共-乙醇酸酯(聚乳酸酯/乙醇酸酯共聚物)和其混合物。聚乳酸酯-共-乙醇酸酯(PLGA)是特别地合适的。

[0065] 聚合物可以是以溶液的形式或可以作为悬浮液中的微球(微珠)使用。PLGA微球是一个优选的实施方案。

[0066] 本发明预制剂中组分b)的量将至少足以提供组分a、b和丁丙诺啡活性物的低粘度混合物(例如分子溶液,参见以上),且用标准方法很容易确定各组分的任何特定的组成。脂质制剂的相行为可用下列技术来分析,例如目视观察联合偏振光显微镜检查、核磁共振、x射线衍射或中子衍射和低温透射电子显微镜技术(低温-TEM),来寻找溶液、L₂或L₃相、或液晶相。可直接用标准方法测量粘度。如上所述,适当的可应用的粘度是可以被有效注射且尤其是无菌过滤的粘度。如本文所示将很容易评估粘度。

[0067] 本发明的关键特征是结合比先前观察到的更高水平的丁丙诺啡活性剂(例如,丁丙诺啡或其盐)的设施。本发明人已经观察到低粘度混合物包含丁丙诺啡活性剂的能力通过将至少一种酰胺溶剂包含在组分b)中而被大大地增强。相应地,组分b)优选地包括至少

一种酰胺。作为比较,例如,用乙醇作为组分b)制备的脂质制剂可以通常溶解高至9%的丁丙诺啡活性剂。当酰胺溶剂例如NMP被利用时,这可以增加至35%或更大同时维持有价值的释放曲线。可以被包括在组分b)中的特别优选的酰胺化合物包括N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、二甲基甲酰胺(DMF)和二甲基乙酰胺(DMA)。NMP是最优选的。

[0068] 结合入前体制剂中的溶剂组分b)的重量将决定性取决于使用中的持续释放制剂a)的类型。例如,溶液中的聚合物持续释放制剂可能需要溶剂以40重量%-70重量%存在以确保充分低的粘度和完全溶解。相比之下,通常用于基于脂质的控释制剂的溶剂水平将通常是前体制剂的总重量的约0.5%-50%。对于本发明的高载量组合物,该比例优选地(尤其对于可注射的贮库)是20重量%-40重量%和更优选地20重量%-38重量%或25重量%-35重量%。高度合适的范围是全部组合物的约30重量%,例如15重量%-45重量%,尤其是10重量%-30重量%或10重量%-40重量%。因此,总体上,总前体制剂重量的1%-50%的溶剂水平是适当的,且每一个实施方案的合适的范围对本领域技术人员将是明显的。在一个实施方案中,提供了前体制剂和相应的贮库及方法,其中施用时间是每个月一个剂量,且溶剂含量是30%±10%。

[0069] 如本文指出的组分“i)”是包含极性“头部”基团和非极性“尾部”基团的中性脂质组分。通常,该脂质的头部和尾部部分是通过酯部分相连的,但该连接也可通过醚、酰胺、碳碳键或其它连接。优选的极性头部基团是非离子的且包括多元醇例如甘油、二甘油和糖部分(例如肌醇和基于葡糖基的部分);和多元醇酯,例如乙酸酯或琥珀酸酯。优选的极性基团是甘油和二甘油,尤其甘油。

[0070] 组分i)的二酰基甘油将包括甘油和两个酰基链,如本文指示的。相应地,三酰基甘油是优选的三酰基脂质,且它们将包括甘油“头部”基团和三个独立地选择的酰基链,如本文指示的。如本文指示的优选的方面将相应地适用。

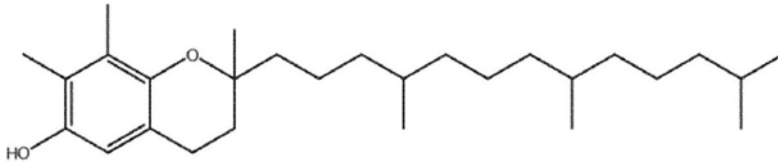
[0071] 在一个优选的方面,组分i)是具有两个非极性“尾部”基团的二酰基脂质。这通常优选使用单酰基(“溶”)脂质,因为这些在体内通常较不耐受。两个非极性基团可具有相同或不同数目的碳原子,且各自独立地是饱和或不饱和的。非极性基团的实例包括C₆-C₃₂烷基和烯基,它们通常作为长链羧酸酯的形式存在。经常参考碳原子数和碳链内的不饱和数来描述这些基团。因此,CX:Z表示具有X碳原子和Z不饱和基团的烃链。实例特别地包括己酰基(C₆:0)、辛酰基(C₈:0)、癸酰基(C₁₀:0)、月桂酰基(C₁₂:0)、肉豆蔻酰基(C₁₄:0)、棕榈酰基(C₁₆:0)、植烷酰基(phytanoly)(C₁₆:0)、棕榈油酰基(C₁₆:1)、硬脂酰基(C₁₈:0)、油酰基(C₁₈:1)、反油酸酰基(elaidoyl)(C₁₈:1)、亚油酰基(linoleoyl)(C₁₈:2)、亚麻酰基(linolenoyl)(C₁₈:3)、花生四烯酰基(C₂₀:4)、山萮酰基(C₂₂:0)和二十四碳酰基(C₂₄:9)。因此,典型的非极性链基于天然酯脂质的脂肪酸,包括己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、植烷酸、棕榈炔酸、硬脂酸、油酸、反油酸、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸、山萮酸或二十四碳酸,或相应的醇。优选的非极性链是棕榈酸、硬脂酸、油酸和亚麻酸,特别地油酸。在一个优选的实施方案中,组分i)包括具有C₁₆至C₁₈烷基的组分,特别地这些基团具有零个、一个或两个不饱和度。特定地,组分i)可以包括至少50%的具有这样的烷基的组分。

[0072] 当用作整个组分“i)”或其一部分时,二酰基脂质可以是合成的,或来自纯化的和/或化学改性的天然来源例如植物油。任意数量的二酰基脂质的混合物可用作组分i)。最优选地,该组分包括至少一部分二酰基甘油(DAG),尤其是二油酸甘油酯(GDO)。在一个有利的

实施方案中,组分 i) 由 DAG 组成。这些可以是单一 DAG 或 DAG 混合物。特别优选的实例是包含至少 50%, 优选至少 80%, 甚至基本上包含 100% GDO 的 DAG。

[0073] 用作整个组分 i) 或其一部分的作为替代方案的或另外特别优选的化合物种类是生育酚。如本文使用的, 术语“生育酚”用于表示非离子的脂质生育酚, 这些生育酚通常被称为维生素 E 和/或其任何适当的盐和/或其类似物。适当的类似物是具有相行为, 不具有毒性, 和在暴露于含水流体时会进行相转变的那些类似物, 它表现了本发明组合物的特征。当纯化合物溶于水时, 这些类似物通常不会形成液晶相结构。最优选的生育酚是生育酚本身, 它具有以下结构。明显, 尤其是当生育酚是从天然来源纯化出来的时候, 可存在少量非生育酚“污染物”, 但该污染物不足以改变有利的相行为或无毒性这一点。通常, 生育酚包含按重量计不多于 10% 的非生育酚类似物的化合物, 优选地不多于 5%, 且最优选地不多于 2%。

[0074]



[0075] 生育酚

[0076] 在本发明的实施方案中, 组分 i) 基本上由生育酚组成, 尤其是由上述生育酚组成。

[0077] 组分 i) 的优选的成分组合是至少一种 DAG (例如, 至少一种 C16 至 C18 DAG, 例如 GDO) 与至少一种生育酚的混合物。这样的混合物包括以重量计 2:98 至 98:2 的生育酚:GDO, 例如 10:90 至 90:10 的生育酚:GDO, 尤其是 20:80 至 80:20 的这些化合物。生育酚与其它 DAG 的类似的混合物也是适合的。

[0078] 本发明的脂质实施方案中的组分“ii)”是至少一种磷脂。如同组分 i) 一样, 该组分包括极性头部基团和至少一种非极性尾部基团。组分 i) 和 ii) 之间的区别主要在于极性基团。因此, 非极性部分可适当地来自以上组分 i) 所用的脂肪酸或相应的醇。特定地, 具有零个、一个或两个不饱和度的 C16 至 C18 酰基非常适合作为形成组分 ii) 的化合物的非极性基团的部分。这通常是磷脂包含两个非极性基团的情况, 虽然该组分的一个或更多个成分可以具有一个非极性部分。当存在多于一个非极性基团时, 这些可以是相同的或不同的。

[0079] 优选的磷脂极性“头部”基团包括磷脂酰胆碱 (PC)、磷脂酰乙醇胺 (PE)、磷脂酰丝氨酸 (PS) 和磷脂酰肌醇 (PI)。PC 和 PE 是优选的脂质, 两者单独地和作为混合物。在一个实施方案中, 组分 b) 可以包括至少 70% PC、PE 或其混合物。最优选的是磷脂酰胆碱 (PC)。在一个优选的实施方案中, 组分 ii) 因此包括至少 50% PC, 优选地至少 70% PC 和最优选地至少 80% PC。组分 ii) 可以基本上由 PC 组成。

[0080] 磷脂部分, 甚至适宜地多于任何二酰基脂质部分, 可以来自天然来源。适当的磷脂来源包括蛋、心脏 (例如牛心)、脑、肝 (例如牛肝) 和植物来源, 包括大豆。这些来源可提供组分 ii) 的一种或多种成分, 其可包含磷脂的任意混合物。

[0081] 由于本发明的预制剂是要对受试者施用用于活性剂的控释, 因此优选组分 i) 和 ii) 以及任何可选择的控释基质是生物相容的。在这点上, 优选使用例如二酰基脂质和磷脂, 而不是单酰基 (溶) 化合物。特别例外的是生育酚, 如上所述。虽然它只有一个烷基链, 但它不是常规意义上的“溶”脂质。生育酚作为相容性良好的必需维生素的性质明显地使得它在生物相容性上是高度适合的。

[0082] 此外最优选的是,组分i)和ii)的脂质和磷脂是天然存在的(无论它们是来自天然来源生成还是合成来源的)。天然存在的脂质倾向于引起受试者身体较少的炎症和反应。这不仅仅对于受试者来说更舒适,而且它可延长所得的贮库组合物的停留时间,尤其是对于肠胃外贮库来说,因为施用部位引起了较小的免疫体系激活。然而在某些情况下,可能希望在组分i)和/或ii)中包括一部分非天然存在的脂质。该脂质可以是例如“醚脂”,其中,头部和尾部基团是通过醚键相连而不是通过酯键相连。这样的非天然存在的脂质可以,通过具有更大的或更小的溶解度或易损性来破坏活性剂释放部位存在的机制,来用于例如改变所得的贮库组合物的降解速率。尽管所有的比例都落在本发明范围之内,然而通常,组分i)和ii)各自至少50%将是天然存在的脂质。该比例优选是至少75%,且可至多基本上100%。

[0083] 两种特别优选的组分i)和ii)的组合是GDO和PC,以及生育酚和PC,尤其是范围10-30重量%GDO/生育酚,5-25重量%PC和20-40%溶剂(尤其包括NMP)。15-25%GDO、10-25%PC和20-35%,优选地25-32%溶剂(例如,NMP和任选地以下中的至少一种:乙醇、苄醇、丙二醇、苯甲酸苄酯、二甲基亚砷等)和12-45%(例如,31%-40%),优选地15-40%的至少一种阿片样物质活性剂的组合物是特别地有效的。PC/GDO的比率:~0.25-1.5,优选地0.6-1.2在许多情况下(包括本文指出的其他实施方案)是期望的。

[0084] 除了两亲组分i)和ii)以外,本发明的基于脂质的预制剂还可以包含相对低水平的另外的两亲组分。在本发明的一个实施方案中,预制剂包含至多10%(按组分i)和ii)的重量计)的荷电两亲分子,尤其是阴离子两亲分子,例如脂肪酸。用于该目的优选的脂肪酸包括己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、植烷酸、棕榈炔酸、硬脂酸、油酸、反油酸、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸、箭树酸或二十四烷酸,或相应的醇。优选的脂肪酸是棕榈酸、硬脂酸、油酸和亚油酸,尤其是油酸。包括二酰基脂质的本发明制剂还可以包含至多10%的任选的三酰基甘油,例如本文描述的那些。

[0085] 本发明的预制剂的组分“b”是含氧的有机溶剂。由于预制剂施用(例如体内)后在接触含水流体时会产生贮库组合物,因此希望该溶剂能对受试者而言是可耐受的,且能与含水流体混合,和/或扩散或溶解出预制剂到含水流体中。因此优选至少具有适度水溶解度的溶剂。

[0086] 适合用作组分b)的典型溶剂包括至少一种选自下列的溶剂:醇、酮、酯(包括内酯)、醚、酰胺(包括内酰胺)和亚砷。适当的醇的实例包括乙醇、异丙醇、苄醇和甘油缩甲醛。一元醇(monool)比二元醇和多元醇更为优选。当使用二元醇或多元醇时,优选与至少等量的一元醇或其它优选的溶剂联合使用。酮的实例包括丙酮和碳酸丙烯酯。适当的醚包括二乙醚、四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)、二乙二醇单乙醚、二甲基异山梨醇(dimethylisobarbide)和聚乙二醇。适当的酯包括乙酸乙酯、苯甲酸苄酯和乙酸异丙酯,且二甲硫醚是适当的硫化物溶剂。适当的酰胺和亚砷包括二甲基乙酰胺(DMA)、n-甲基吡咯烷酮(NMP)、2-吡咯烷酮和二甲基亚砷(DMSO)。较不优选的溶剂包括二甲基异山梨醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚和乳酸乙酯。认为前体制剂的高载量性质由于至少一种酰胺溶剂的存在而被实现或增强。NMP是用于与丁丙诺啡组合的高度优选的溶剂。在一个实施方案中,组分b)因此包括NMP且可以包括至少50%或至少70%NMP。组分b)可以基本上由(例如,>95%)NMP组成或由NMP组成。NMP和乙醇是另外优选的组合,且组分b)可以包括NMP和乙醇的混合物或由NMP和乙醇的混合物组成。

[0087] 由于预制剂是要向活体受试者施用,因此需要溶剂组分b)是充分地生物相容的。该生物相容性程度将取决于应用方法和被注射的体积。此外,由于组分b)可以是任何溶剂混合物,明显可能存在较大量时不能接受的一定量溶剂。然而总之,一旦施用,形成组分b)的溶剂或混合物一定不能引起受试者不可接受的反应。一般而言,这样的溶剂是烃或优选含氧的烃,这两者都任选地具有其它取代基,例如含氮基团。优选极其少量组分b)包含卤素取代的烃或组分b)中不包含卤素取代的烃,因为这些卤素取代的烃倾向于具有较低的生物相容性。当必须存在一部分卤化溶剂如二氯甲烷或氯仿的时候,该比例一般而言要最小化。与肠胃外使用的贮库相比,以非肠胃外的形式形成的贮库组合物明显可使用较大范围的溶剂。

[0088] 如本文使用的组分b)可为单一溶剂或适当溶剂的混合物,但通常具有低粘度。这是重要的,由于本发明的一个重要方面是提供具有低粘度的预制剂,因此适当溶剂的一个主要作用是降低粘度。该粘度降低是以下两种作用联合的结果,即较低溶剂粘度的作用,和溶剂与控释制剂例如聚合物或脂质组合物之间的分子相互作用的作用。本发明人的一个发现是本文所述的含氧溶剂的低粘度有很大的优点,且与组合物的脂质部分之间没有不希望出现的分子内相互作用,从而通过加入少量溶剂而使粘度非线性降低。

[0089] 在20°C下,“低粘度”溶剂组分b)(单一溶剂或混合物)的粘度通常不大于18mPas。在20°C下,优选不大于15mPas,更优选不大于10mPas,最优选不大于7mPas。

[0090] 溶剂组分b)在体内通常至少部分地随着贮库组合物的组成而损失,或者从周围空气和/或组织中吸水而被稀释。因此,优选组分b)至少在一定程度上是水可混溶的和/或水可分散的,且至少不应当排斥水到拒绝吸收水的程度。在这方面,优选具有相对少量碳原子(例如至多10个碳原子,优选至多8个碳原子)的含氧溶剂。明显,当存在更多氧的时候,溶剂会与更大的碳原子一起倾向于保持水溶性。因此,碳与杂原子(例如N、O,优选氧)的比率通常是约1:1至6:1,优选2:1至4:1。当使用其比率在这些优选范围之外的溶剂的时候,与优选溶剂(例如乙醇)联用的溶剂优选不超过75%,优选不超过50%。这可用于例如减少溶剂从预制剂中蒸发的速率,以控制液晶贮库形成的速率。

[0091] 本发明的预制剂通常不包含显著量的水。因为基本上不可能从脂质组合物除去非常微量的水,这被视为是指示仅这样最小微量的水存在,因为不能容易地被除去。该量将通常是预制剂的小于1重量%,优选地小于0.5重量%。在一个优选的方面,本发明的预制剂不包含甘油、乙二醇或丙二醇且包含不超过微量的水,如刚描述的。

[0092] 然而,存在其中较高比例的水可以被容许的本发明的某些实施方案。这是当水作为与另外的水可混溶的组分b)组合的溶剂组分的一部分存在(单一溶剂或混合物)时。在该实施方案中,多至15重量%水可以存在,条件是至少3重量%,优选地至少5%和更优选地至少7重量%组分b)也存在,组分b)是水可混溶的,且所得到的预制剂保持是非粘性的且因此不会形成液晶相。通常,相比于预制剂中包括的水的重量,将有按重量计更大量的组分b)。在本发明的该方面与水一起使用的最合适的溶剂包括乙醇、异丙醇和NMP。。

[0093] 本发明的关键方面是高载量的BUP可以用于减少特定剂量的丁丙诺啡(BUP)所需的注射体积。在一个实施方案中,本发明的组合物因此包含至少140mg/mL(例如,140-500mg/mL)的丁丙诺啡,优选地至少200mg/mL和更优选地至少300mg/mL。至少340mg/mL的载量水平是可能的和有利于减少注射体积。

[0094] 本发明的预制剂包含一种或多种丁丙诺啡生物活性剂(在本文中被等价地描述成“生物活性剂”、“阿片样物质活性剂”或简单地“活性剂”)。活性剂可以是在一个或多个阿片样物质受体处具有效应(例如,激动和/或拮抗)的任何丁丙诺啡化合物的任何适宜生物耐受形式。丁丙诺啡游离碱是最优选的丁丙诺啡活性剂,且当在本文指出重量百分比时,除非另外说明,否则这些是根据等效量的丁丙诺啡游离碱。合适的盐,包括其混合物,可以被使用且这些盐可以是任何生物相容的盐。合适的盐包括乙酸盐、柠檬酸盐、双羟萘酸盐或卤化物(例如,氯化物或溴化物)盐,或本领域已知的许多生物相容的盐中的任一种。

[0095] 丁丙诺啡是已经在许多国家中用于治疗阿片样物质依赖的具有混合的激动剂-拮抗剂性质的阿片样物质(还称为部分激动剂)。其由食物和药品管理局(FDA)批准用于在美国治疗阿片样物质依赖,且临床研究已经表明丁丙诺啡有效减少阿片样物质阳性尿和将患者保留在阿片样物质依赖的门诊病人维持治疗中,以及有效于阿片样物质滥用者的解毒。

[0096] 相比于其他阿片样物质治疗,丁丙诺啡具有独特的药理学曲线和若干潜在的强度:

[0097] 1. 对其激动剂活性的最高限度,这可以减少其滥用易患性和有助于优良的安全性曲线。

[0098] 2. 衰减生理的和主观的影响,这可能有助于抑制阿片样物质自己施用。

[0099] 3. 缓慢的受体解离,提供延长的持续时间。

[0100] 重要地,丁丙诺啡治疗与在停止之后的相对低强度的戒除综合征相关联,使得它特别有希望用于解毒治疗。

[0101] 丁丙诺啡目前以舌下剂量形式可得到,这需要在诊所或使用“带回家”药疗法每1-2天给药。然而,由于阿片样物质的滥用的可能性,任何阿片样物质的“带回家”具有潜在的逻辑的和立法的问题。这由于现有的舌下制剂的低生物利用度而更成问题,意味着“带回家”给药是潜在地相当显著的一个。

[0102] 本发明的贮库制剂在用于治疗阿片样物质依赖上提供若干优点,包括快速的开始和丁丙诺啡随时间的相对稳定的水平,由此抑制戒除症状和阻滞外源施用的阿片样物质的影响达若干星期。贮库丁丙诺啡的缓慢衰变和消除还可以提供逐渐的阿片样物质解毒,具有最小的戒除综合征。因此,丁丙诺啡贮库可以提供用于递送有效的阿片样物质维持或解毒治疗的有希望的方法。此外,贮库制剂应最小化患者顺应性的负担,因为其将需要较不频繁的剂量方案,由此还减少门诊访问的频率和需要的临床支持的数量。最后,贮库丁丙诺啡通过消除或减少对带回家药疗法的需要应减少药疗法的滥用和药品转换的风险。

[0103] 在本发明的一个实施方案中,如测量为从时间零至最后测量并外推至无穷大的时间,或在稳态的两个连续剂量之间,在人血浆浓度对时间的曲线下的面积的单一剂量的丁丙诺啡的生物利用度不小于3小时*ng/mL每mg,优选地不小于5小时*ng/ml每mg施用的丁丙诺啡,优选地不小于7和更优选地不小于10h ng/ml每mg施用的丁丙诺啡。这与通过当前舌下制剂施用的小于3小时ng/ml每mg进行比较。

[0104] 当前舌下制剂包括Subutex®和Suboxone®。两者是由FDA批准用于治疗阿片样物质成瘾的舌下片剂。Subutex仅包含丁丙诺啡盐酸盐作为活性剂。该制剂作为初始的产品被开发。第二药物Suboxone还包含纳洛酮以预防滥用。Subutex通常在治疗的前几天期间内给予,而Suboxone在治疗的维持阶段期间使用。这些产品中的两种均包含相对大剂量的丁

丙诺啡,这是由于它们的相对低的生物利用度。因此,存在这些产品的转换的风险,尤其因为它们常常被开处方用于自己施用。这些FDA批准的产品是:Subutex(苦的,舌下,无活性添加剂;以2mg和8mg剂量)和Suboxone(柠檬-酸橙风味的,舌下,每四份丁丙诺啡一份纳洛酮;六边形片剂,以2mg和8mg剂量)。现有的Suboxone产品还以临床上可互换的“舌下膜”制剂可得到。该膜产品仍然是每天一次剂量产品且虽然其产生比舌下片剂稍微更高的C_{max},但血浆分布和生物利用度与片剂非常相似。膜产品因此以与舌下片剂产品相同的8mg和2mg剂量可得到。

[0105] 本发明的前体制剂和所有的相应的方面可以被配制有丁丙诺啡作为唯一活性剂。然而,在一个实施方案中,本发明的各种制剂可以被制备为组合药物(例如,具有其他阿片样物质激动剂和/或拮抗剂)。例如,纳洛酮可以与丁丙诺啡(例如,在按重量计1:1和10:1丁丙诺啡:纳洛酮之间)一起被配制。其他阿片样物质可以同样地与本发明的丁丙诺啡活性剂一起被配制。这将特别地适用于意图用于疼痛控制例如由于镇痛的前体制剂。

[0106] 本发明的另外关键方面是与施用的剂量和药品有效的时段相比,比较低的C_{max}(峰值血浆浓度)。作为Subutex的16mg丁丙诺啡的施用产生6ng/mL的C_{max}浓度,但在小于24个小时内被清除至约0.5ng/mL。比较起来,作为本发明的制剂施用的15mg剂量最高达约3.5的C_{max}并在施用之后在第7天保持在约0.9ng/mL。

[0107] 因此,在另外的优选的方面,在单次施用不超过0.3ng/mL每mg施用的丁丙诺啡之后,本发明的组合物在人血浆中提供C_{max}(最大浓度)。这将优选地不超过0.22ng/mL每mg施用的丁丙诺啡和更优选地不超过0.17ng/mL每mg施用的丁丙诺啡。可以在比较中看到,Subutex产生至少约0.4ng/mL每mg施用的丁丙诺啡的峰值浓度。

[0108] 本发明的组合物的还另外的优点是丁丙诺啡的施用的剂量相比,由受试者体验的AUC剂量的线性。这可以从图6看出并允许医师通过以线性关系控制施用的剂量来直接控制体验的剂量。此外,可以看出C_{max}另外被观察到随施用的剂量线性地改变且再次地这允许医疗专业人员控制由受试者体验的浓度(图5)。AUC与注射的剂量的该线性的或基本上线性的关系还称为“剂量比例性”。

[0109] 本发明的组合物提供丁丙诺啡释放的延长的持续时间,例如,如在图4中例示的。因此,在C_{max}之后由受试者体验的半衰期血浆浓度可以大于1天,优选地大于2天和最优选地大于3天。

[0110] 由于本发明的丁丙诺啡贮库前体制剂的相对低的C_{max}和长的半衰期,在施用周期期间的血浆浓度的变化(一旦稳态已经实现)将是比由摄取每天施用产品的受试者体验的更不明显(和明显地更不突然)。例如,在C_{max}(在施用周期期间最高血浆浓度)和C_{min}(在施用周期内在稳态的最低血浆浓度(还称为C_{trough}))之间的稳态变化可以不超过20倍。因此,稳态C_{max}浓度可以不超过C_{min}血浆浓度的20倍,优选地不超过15倍和最优选地不超过10倍。最优选地,C_{max}/C_{min}比率将不超过6。

[0111] 因此,本发明的产品的施用的稳态下的在C_{min}和C_{max}之间的变化可以落在0.4ng/mL和10ng/mL之间的范围,优选地落在0.5ng/mL和8ng/mL的范围内。这样的范围非常适合于治疗阿片样物质依赖或适合于阿片样物质维持疗法。

[0112] 由于配制在本发明的预制剂中的丁丙诺啡的非常高的生物利用度,使目前接受每天舌下丁丙诺啡的受试者转换成接受例如根据本发明的每月或每周制剂将通常不需要显

著地增加剂量。例如,受试者可以从每天舌下丁丙诺啡转换成本发明的每周制剂并接受0.5至3倍于他的每周施用的先前的日剂量。优选地,每周剂量将是0.5至2倍于先前的每天维持剂量。

[0113] 将与本发明的预制剂一起配制的生物活性剂的量将取决于功能剂量,以及通过施用形成贮库组合物以提供缓释的持续时间。通常,具体活性剂的配制剂量小于正常日剂量乘以制剂释放的天数的相当量的一半。优选地,这将小于被施用至该受试者的日剂量的总和的三分之一和更优选地小于四分之一。因此,例如,接受8mg丁丙诺啡的每天舌下剂量的受试者可能通常接受每七天约22.5mg如根据本发明配制的。

[0114] 本发明人已经观察到,受试者需要“援救”剂量的丁丙诺啡的血浆丁丙诺啡浓度与受试者在转换成贮库组合物之前正接受的维持剂量直接相关联。这在图10中用图示出。可以从该图看出,阿片样物质维持疗法的“最小有效的”血浆水平从约0.2ng/mL变化至约1ng/mL,因为不同剂量组的先前的平均维持剂量从7mg/天变化至17mg/天。相应地,根据本发明配制的约20-30mg/月丁丙诺啡的较低剂量可能适合于多至7mg/天的日剂量的那些,而50mg/月至100mg/月可能适合于从多至17mg/天的日剂量转换的那些。

[0115] 因为不同的受试者对阿片样物质将具有不同的耐受性,重要的是合适的剂量可以由医疗专业人员选择,其将提供该受试者可接受的峰值和平台浓度。

[0116] 适合于每周一次施用的剂量将通常在范围3至40mg丁丙诺啡(作为丁丙诺啡游离碱计算),优选地5至30mg每星期。

[0117] 适合于每两周一次施用的剂量将通常在范围6至60mg丁丙诺啡(作为游离碱计算),优选地10至50mg每两个星期(即,每施用)。

[0118] 适合于每月一次施用的剂量将通常在范围10至200mg丁丙诺啡(作为游离碱计算),优选地10至180mg每月(即,每施用)。对于阿片样物质替换(维持)剂量,40-140mg每月将是优选的。对于疼痛减轻剂量,10至50mg每月将是适当的。

[0119] 对于阿片样物质依赖和阿片样物质维持疗法,提供至少0.2ng/mL(例如,至少0.4或至少0.8或至少1.0ng/mL)的血浆浓度的剂量是优选的。

[0120] 明显,该量需要配合考虑因素例如体重、性别,和特定地阿片样物质耐受性和当前治疗方案。适合于任何情况的精确量将很容易由本领域技术人员确定。

[0121] 在本发明的另外的优点中,一旦已经进行少数的定期施用周期,本文描述的制剂就提供非常稳定的平衡水平的丁丙诺啡。该稳定水平提供极好的维持剂量和避免戒除症状。此外,一旦受试者通过例如接受每周丁丙诺啡贮库注射来稳定,该受试者可以然后转至每双周(每两周)制剂且在适当的时候转至每月制剂。

[0122] 此外,因为丁丙诺啡的血液浓度以3-4天的半衰期衰变,没有体验到血浆浓度的突然下降,且如果受试者选择从阿片样物质维持退出,这可以帮助避免或减轻戒除症状。因此,治疗方案可以包括从每天转至每周转至每两周转至每月制剂。转换然后可以进行至较低剂量,且在适当的时候从稳定平台的非常低的衰变可以允许戒除阿片样物质治疗,具有最少的戒除症状。

[0123] 本发明的各种制剂的一个关键优点是它们容许包含惊人地高的载量的丁丙诺啡。这允许减少的注射体积,较少的注射疼痛和在注射部位处的疼痛和因此更好的患者顺应性。因此,本发明的前体制剂中的全部总丁丙诺啡含量将通常是总制剂的12重量%至55重

量%。这可以针对任何特定的应用来选择在合适的范围且因此可以例如在15%至25%或30%至50%的范围内。在一个特别优选的实施方案中,较高的丁丙诺啡载量与使用NMP作为溶剂组分的至少一部分(例如,组分b)的至少50%)组合使用。因此,包括NMP的前体制剂可以具有大于30%,例如31%至55%,32%至55%或35%至50%的丁丙诺啡载量。

[0124] 在一个实施方案中,本发明的前体制剂和所有的相应的方面包括聚合物释放基质(如本文描述的)和包括大于30重量%(例如,31重量%至50重量%)的丁丙诺啡。这样的组合物将通常包括NMP。

[0125] 在可选择的实施方案中,本发明的前体制剂和所有的相应的方面包括脂质释放基质(如本文描述的)和包括大于12重量%(例如,12重量%至50重量%,优选地25重量%至50重量%,例如,31重量%至50重量%)的丁丙诺啡。这样的组合物将通常包括NMP。

[0126] 在一个关键的实施方案中,本发明的预制剂将通过肠胃外施用。该施用通常不是血管内方法,但优选皮下腔内或肌内。通常通过注射施用,术语“注射”在本文中用于表示其中使制剂穿过皮肤的任何方法,例如通过针头、导管或无针注射器。

[0127] 本发明的前体制剂的注射体积可以减少,因为结合的独特地高水平的活性剂。注射体积将优选地不超过5ml每施用,更优选地不超过2ml和最优选地不超过1ml。本发明的预填充装置将因此通常包含这些体积的组合物。包含本发明的即时使用前体制剂(尤其包括脂质基质但还可能具有本发明的聚合物制剂)的预填充装置例如注射器因此形成其另外的方面。

[0128] 本发明的一个非常有价值的方面涉及本发明的前体制剂和贮库组合物的形成中使用脂质控释基质。这样的脂质基质是本文和在本文引用的文件中描述的。

[0129] 通过暴露于含水流体,尤其是体内液体中和与体表接触,本发明的基于脂质的预制剂提供了非层状液晶贮库组合物。当用于本文中时,术语“非层状”用于表示正常或反向液晶相(例如立方形或六角形相)或 L_3 相,或其任何组合。术语液晶表示所有的六角形液晶相、所有的立方形液晶相和/或其所有的混合物。除非另外说明,如本文使用的六角形表示“正常”或“反向”六角形(优选反向)，“立方形”表示任何立方形液晶相。通过使用本发明的脂质预制剂,有可能产生组分i)和ii)与水的相图中存在的任何相结构。这是因为预制剂可以产生比先前的液体贮库体系更大范围的相对组分浓度,而不存在相分离的危险或产生注射用高粘度溶液。特别是,本发明提供了相对于两亲分子总含量大于50%的磷脂浓度的应用。这使得可以产生只在高磷脂浓度下才能看到的相,尤其是六角形液晶相。

[0130] 对于脂质的很多组合来说,只有某些非层状相存在,或以任何稳定状态存在。本文所述的组合物常常存在非层状相,这是本发明出人意料特征,该层状相在很多其它组分的联合下并不存在。因此在一个特别有利的实施方案中,本发明涉及含联合组分的组合物,当用含水溶剂稀释时,存在 I_2 和/或 L_2 相区。该相区的存在与否可以很容易地用含水溶剂简单稀释组合物,并用本文所述的方法研究所得的相结构而检测任何特定的组合。

[0131] 在特别有利的实施方案中,本发明的组合物在与水接触时可形成 I_2 相或包括 I_2 相在内的混合相。 I_2 相是具有不连续含水区的反向立方形液晶相。该相在控制活性剂释放方面特别有利,尤其是在与极性活性剂如水溶性活性剂组合方面特别有利,因为不连续极性区域阻止了活性剂的快速扩散。 L_2 中的贮库前体在与 I_2 相贮库形成的组合方面特别有效。这是因为 L_2 相是在不连续的极性核周围具有连续的疏水区的所谓“反向胶束”相。因此 L_2 与亲

水活性剂有类似的优点。在与体液接触之后的过渡阶段,组合物可以包含多元相,因为最初表面相的形成会延缓溶剂穿入贮库内核,尤其是用基本相同大小的内部贮库施用。不受限于理论,认为表面相、尤其是液晶表面相的这种过渡性形成,通过立即限制组合物和周围环境之间的交换速度而剧烈减少了本发明组合物的“突发/滞后”曲线。过渡相可包括(通常按照从贮库外部朝向贮库中心的顺序): H_{II} 或 L_a 、 I_2 、 L_2 和液体(溶液)。高度优选在生理学温度下与水接触之后的过渡阶段,本发明组合物能同时形成至少2个和更优选至少3个这些相。尤其是,高度优选所形成的,至少是过渡性地形成的这些相之一是 I_2 相。

[0132] 重要的是,本发明的预制剂具有低粘度。因此,这些预制剂不能为任何大量的液晶相,因为所有的液晶相都比用注射器或喷雾分配器施用所能达到的粘度具有显著更高的粘度。因此,本发明的预制剂将为非液晶状态,例如溶液、 L_2 或 L_3 相,尤其是溶液或 L_2 。本文通篇所用的 L_2 相优选是包含多于10重量%溶剂(组分b)的“溶胀的” L_2 相,所述溶剂具有降低粘度的作用。这与不含溶剂、或含少量溶剂、或含不能减小与本文强调的含氧低粘度溶剂相关的粘度的溶剂(或混合物)的“浓缩的”或“非溶胀的” L_2 相大不相同。

[0133] 施用时,本发明的预制剂经历相结构转变,从低粘度混合物转变成高粘度(通常是组织粘附的)贮库组合物。这在聚合物溶液前体制剂的情况下呈从基于脂质的控释基质或聚合物整体的沉淀产生非层状相的形式。一般而言,这是从分子(或聚合物)溶液、溶胀的 L_2 和/或 L_3 相转变成一个或多个(高粘度)液晶相或固体聚合物。这样的相包括正常或反向六角形或立方形液晶相或其混合物。如上所示,施用以后还可发生进一步的相转变。明显,对于本发明功能来说,完全的相转变是不必要的,但所施用的混合物的至少是表面层会形成液晶结构。对于所施用的制剂的至少是表面区域(该部分直接与空气、体表和/或体液接触)来说,一般而言,该转变是迅速的。该过程最优选经过数秒钟或数分钟(例如至多30分钟,优选至多10分钟,更优选5分钟或更短时间)。组合物的剩余部分可通过扩散和/或作为表面区弥散而更缓慢地改变相成液晶相。

[0134] 因此在一个优选的实施方案中,本发明提供了本文所述的预制剂,其中,在与含水流体接触时,至少一部分形成六角形液晶相。如此形成的六角形相可逐渐扩散,释放活性剂,或可随后转成立方形液晶相,然后其依次逐渐扩散。认为六角形相比立方形相结构、尤其是 I_2 和 L_2 相会提供活性剂更快的释放,尤其是亲水性活性剂。因此,在立方形相之前形成六角形相,这会导致活性剂的最初释放,致使浓度迅速升高至有效浓度,接着当立方形相降解时逐渐释放“维持剂量”。以此方式可控制释放曲线。

[0135] 不受限于理论,认为暴露(例如暴露于体液)时,本发明的预制剂损失了包括在其中的一些或全部有机溶剂(例如通过扩散和/或蒸发),并在一些情况下从身体环境(例如接近于身体的潮湿空气,或体内环境)中吸收含水流体,使得至少部分脂质制剂产生非层状的、尤其是液晶相结构。聚合物前体溶液损失溶剂到生物学环境并使固体聚合物沉淀。在大部分情况下,这些非层状结构是高度粘稠的,并且不容易溶于或分散到体内环境中,且是生物粘附的,因此不容易冲去或洗去。此外,由于非层状结构具有较大的极性、非极性和界面区,因此在增溶和稳定很多类型的活性剂并保护它们免于降解方面非常有效。当由预制剂形成的贮库组合物经过数天、数周或数月逐渐降解的时候,活性剂逐渐释放和/或扩散到组合物之外。由于贮库组合物内的环境受到相对保护,本发明的预制剂特别适合于具有较低生物学半衰期的活性剂(参见上文)。

[0136] 本发明人的一个想不到的发现是预制剂导致在活性剂释放曲线中具有非常小的“突发”效应的贮库组合物。这是想不到的,因为可能预期预组合物的低粘度混合物(尤其如果这是溶液的话)在暴露于水之后迅速地失去活性剂。实际上,与现有制剂相比,提供了非常高的性能,如从图4看出的。因此在一个实施方案中,本发明提供可注射预制剂和所得到的贮库组合物,其中在施用之后活性物的最高血浆浓度不超过5倍在施用的24小时和5天之间的平均浓度。该比率优选地不超过4倍和最优选地不超过3倍平均浓度。

[0137] 本发明的包含脂质的前体制剂和聚合物基质前体制剂两者的相当大的优点是它们可以以储存稳定的、可即时施用的形式被提供。就是说,本发明的前体制剂可以以不需要另外组合组分以产生适合于注射的制剂的形式被提供。因此,本发明相应地提供包含如本文描述的至少一种前体制剂的施用装置,其中制剂是即时施用的和/或不需组分的任何进一步组合或混合而可施用的。这与在递送至患者之前需要组合各种组分的许多控释产品,特别是聚合物控释制剂形成对比。这样的施用装置将通常包含适合于单次施用的剂量,其中施用可以是每周一次、每两周一次、每月一次、或每两个月或三个月一次。在所有的情况下,丁丙诺啡的剂量将被选择为在整个给药时间段(在稳态)内提供在每天舌下丁丙诺啡施用之后体验的 C_{max} 至 C_{min} 范围内的 C_{max} 和 C_{min} 。合适的施用装置包括具有任选的针头防粘安全装置和/或自动注射器的预填充注射器、笔筒系统和相似的装置。

[0138] 本发明的合适的施用装置包括以筒笔组合或任选地设置有针头防粘安全装置或自动注射器的预填充注射器装置形式的本发明的即时使用丁丙诺啡制剂。装置可以具有大于18G,优选地20G以上,更优选地22G以上(例如23G或25G)的标准度量的针头。在任何实施方案中丁丙诺啡制剂将通常是如本文描述的前体制剂。这样的制剂将通常具有在100-500mPas范围内的粘度。

[0139] 为了便于自己施用,本发明的装置可以是自动注射装置或笔筒装置或可以与自动注射装置或笔筒装置一起使用或结合入自动注射装置或笔筒装置中。这样的装置可以是一次性的或可再用的。

[0140] 对于如本文使用的“储存稳定的”,表明组合物在25°C和60%相对湿度下在储存36个月之后保持原始活性剂含量的至少90%。这优选地是至少95%和更优选地至少98%。

[0141] 可即时施用产品具有明显的优点,用于便于施用和特定地,如果阿片样物质依赖产品或长期疼痛减轻药物由卫生保健专业人员在定期间隔内向患者群体施用,可能在注射之前需要显著量的时间来制备材料。相比之下,如果产品是即时使用的或甚至被提供在预填充施用装置中,那么卫生保健专业人员可以把他们的时间花在诊疗患者上而不是混合药物上。

[0142] 本发明的治疗和/或预防的方法和相应的在制造中的用途将是用于阿片样物质意图用于的任何医疗适应症。特定地,慢性状况例如慢性疼痛(例如,在关节炎,在手术之后,在姑息癌症治疗中等)特别适合于本贮库制剂和它们的前体的使用。然而,最合适的适应症将包括疼痛、腹泻、抑郁症、阿片样物质依赖、阿片样物质成瘾和阿片样物质戒除症状。这些中,本组合物最优选地用于治疗 and/或预防阿片样物质依赖、阿片样物质成瘾和/或阿片样物质戒除症状的方法。阿片样物质维持疗法(阿片样物质替换疗法)是本发明的制剂的使用的最优选的治疗方法。

[0143] 阿片样物质依赖和/或阿片样物质成瘾已经由阿片样物质滥用导致的情况特别适

合于用本组合物治疗,因为它们们在患者顺应性方面提供优势,其中患者的生活方式可以是与在医疗治疗的诊所或其他场所处定期到场不相容的。

[0144] 因此在一个方面,本发明提供(优选地人)哺乳动物受试者的解毒治疗的方法,其中受试者具有或已经具有阿片样物质依赖、成瘾或嗜好,和/或其中受试者遭受由于阿片样物质施用的戒除症状或处于遭受由于阿片样物质施用的戒除症状的风险。这样的解毒方法将包括本发明的前体制剂的至少一次施用。这样的制剂可以是如本文描述的和如从该公开内容明显的任何这类制剂。

[0145] 因此在另外的方面,本发明提供(优选地人)哺乳动物受试者的维持治疗的方法,其中受试者具有或已经具有阿片样物质依赖、成瘾或嗜好,和/或其中受试者遭受由于阿片样物质施用的戒除症状或处于遭受由于阿片样物质施用的戒除症状的风险。这样的维持治疗方法将包括本发明的前体制剂的至少一次和更多次通常多重施用。这样的制剂可以是如本文描述的和如从该公开内容明显的任何这类制剂。这样的施用可以是例如,每周一次、每两个星期(每两周)一次或每月一次。

[0146] 在相似的方面,本发明提供阿片样物质维持治疗的方法,该方法包括在每次施用之间在 28 ± 7 天的时间段内本发明的前体制剂的至少六次施用(例如,6-120次施用)。

[0147] 值得注意的是,在28天内由本发明的产品提供的低比率的 C_{max} 对 C_{min} 表明可以根据本发明产生高度有效的每月一次制剂。优选在28天内 C_{max} 对 C_{min} 的比率不超过200,优选地不超过50,或不超10。优选地不超过5,更优选地不超过3和最优选地不超过2.8,如血浆丁丙诺啡浓度测量的。

[0148] 在一个关键方面,本发明的前体制剂作为皮下注射被给予。相比于市场上的舌下丁丙诺啡产品,本发明的产品具有以下优点中的一个或多个:1)迅速的治疗开始(在注射之后24小时内确立最大血浆浓度),随后是稳定的长效释放,2)丁丙诺啡血浆水平随时间的减少的变化(获得的稳定的血浆水平,持续至少7天)导致更高治疗水平和早晨“瘾”的可能的减少,3)较不频繁的给药导致减少的诊所访问频率和对医疗支持的需要,4)显著更高的生物利用度和功效对剂量比率,意味着在流通中和街道上较少的药品物质,5)减少的药品转换的风险,6)较容易的剂量调节,7)“可即时使用”剂量制剂,8)高的丁丙诺啡载量,9)良好的全身耐受性和10)施用部位处良好的局部耐受性。

[0149] 现在将通过参考以下非限制性实施例和附图来进一步阐述本发明,附图中:

[0150] 图1示出当被注射入过量的水中时亚甲基蓝(MB)从包括PC/GDO/EtOH(45/45/10重量%)的贮库制剂的累积释放,即来自贮库的MB的累积释放形成反六边形 H_{II} 相。

[0151] 图2表明在加入N-甲基吡咯烷酮(NMP)和乙醇(EtOH)之后预制剂粘度的非线性减少。在添加溶剂后贮库前体在25°C下的粘度降低。PC/GDO(50/50重量/重量)是反六边形 H_{II} 相的前体,且PC/GDO(40/60重量/重量)是反立方 I_2 相的前体。

[0152] 图3示出丁丙诺啡在长期25°C/60%RH和加速的40°C/75%RH条件下在制剂A1(也称为CAM2038)中的稳定性,如实施例16中描述的。

[0153] 图4示出在分别皮下注射140mg/kg和50mg/kg剂量的制剂A18和A3(实施例11)之后在大鼠(N=6)中的血浆曲线。

[0154] 图5示出在包含不同量的BUP的PBS中的BJ制剂的X射线衍射图。以1/9的制剂比PBS重量比率制备样品。在增加BUP浓度时,Fd3m液晶结构保持不变。

[0155] 图6示出包含35重量%的BUP的BJ制剂随温度而变的X射线衍射图。以1/9的制剂比PBS重量比率制备样品。在使温度从25℃增加至42℃时，Fd3m液晶结构保持不变。

[0156] 图7示出在施用不同浓度的本发明的脂质(实心点标记)和PLGA(开放点标记)贮库前体制剂之后BUP的血浆浓度。

[0157] 图8示出在实施例17的即时施用聚合物组合物(闭合标记)与PCT/GB2011/051057的先前组合物(开放标记)中的丁丙诺啡释放的比较。

[0158] 图9示出在实施例17的可即时施用脂质组合物(实心标记)与PCT/GB2011/051057的先前组合物(开放标记)中的丁丙诺啡释放的比较。

[0159] 图10示出对受试者的在转换成贮库施用之前的先前每天维持剂量绘制的在贮库施用之后在请求援救丁丙诺啡时的血浆浓度。

实施例:

[0160] 实施例1

[0161] 通过组合物的选择,在贮库中的各种液晶相的可用性

[0162] 制备包含不同比例的磷脂酰胆碱(“PC”-Epikuron 200)和二油酸甘油酯(GDO)且使用EtOH作为溶剂的可注射制剂来阐释各种液晶相可以在用过量的水平衡贮库前体制剂之后被获得。

[0163] 将适当量的PC和EtOH称量到玻璃小瓶中并将混合物放置在摇动器上,直到PC完全溶解形成澄清的液体溶液。然后加入GDO以形成可注射的均匀溶液。

[0164] 每种制剂被注射入小瓶中并用过量的水平衡。相行为在视觉上评估并在25℃下交叉极化。表1中呈现结果。

[0165] 表1.PC/GDO制剂的相行为。

[0166]

制剂	PC(重量%)	GDO(重量%)	EtOH(重量%)	H ₂ O中的相
A	22.5	67.5	10.0	L ₂
B	28.8	61.2	10.0	I ₂
C	45.0	45.0	10.0	H _{II}
D	63.0	27.0	10.0	H _{II} /L _α

[0167] L₂=反胶束相

[0168] I₂=反立方形液晶相

[0169] H_{II}=反六边形的液晶相

[0170] L_α=层状相

[0171] 实施例2

[0172] 水溶性物质的体外释放

[0173] 将水溶性着色剂亚甲基蓝(MB)分散在制剂C(参见实施例1)中达到11mg/g制剂浓度。当0.5g制剂被注射在100ml水中时,形成硬性的反六边形H_{II}相。在10天的时间段内在664nm下跟踪释放到水相的MB的吸光度。在锥形烧瓶中在37℃下和使用低磁性搅拌进行释放研究。

[0174] 来自六边形相的MB的释放曲线(参见图1)表明该(和相似的)制剂是有希望的贮库

系统。此外,制剂似乎产生低的初始突发,且释放曲线表明物质可以释放若干星期;在10天之后仅约50%的MB释放。

[0175] 实施例3

[0176] 加入溶剂 (EtOH、PG和NMP) 后PC/GDO (5:5) 或PC/GDO (4:6) 中的粘度

[0177] 根据实施例1中的方法制造PC/GDO/EtOH与约25%EtOH的混合物。用旋转蒸发器(真空,40°C1h,随后50°C2h)从混合物除去全部或几乎全部EtOH,并将所得到的混合物称量到玻璃小瓶,之后加入1%、3%、5%、10%或20%的溶剂 (EtOH、丙二醇 (PG) 或n-甲基吡咯烷酮 (NMP))。允许样品平衡若干天,之后用装备有自动间隙设置的CarriMed CSL 100流变仪测量粘度。

[0178] 该实施例清楚地阐明需要溶剂和某些贮库前体以获得可注射制剂 (参见图2)。无溶剂的PC/GDO混合物的粘度随PC的比率增加而增加。具有低的PC/GDO比率 (更多的GDO) 与较低浓度的溶剂的系统是可注射的。

[0179] 实施例4

[0180] 用各种溶剂制备贮库前体组合物。

[0181] 取决于制剂的组成以及活性物质的性质和浓度,某些溶剂可以是优选的。

[0182] 贮库前体制剂 (PC/GDO/溶剂 (36/54/10)) 通过用各种溶剂:NMP、PG、PEG400、甘油/EtOH (90/10),通过实施例1的方法来制备。所有的贮库前体组合物是均匀一相溶液,具有使得能够注射通过注射器 (23G-即,23标准度量针;0.6mm x 30mm) 的粘度。在将制剂前体注入过量的水之后,迅速地由包含NMP和PG的前体形成高粘性整体形式的液晶相。液晶相具有反立方胶束 (I₂) 结构。使用PEG400、甘油/EtOH (90/10),粘化/固化过程更缓慢且初始地液体前体被转变成软的稍微粘性的块。外观的差异大概反映了相比于EtOH、NMP和PG的溶出,PEG400和甘油向过量的水相的较慢的溶出。

[0183] 实施例5

[0184] 制剂行为对抗赋形剂品质的变化的鲁棒性。

[0185] 用若干不同的GDO品质 (由Danisco,Denmark供应),表2,使用实施例1的方法来制备贮库前体制剂。最终的贮库前体包含36重量%PC、54重量%GDO和10重量%EtOH。贮库前体的外观对使用的品质的变化不敏感,且在与过量的水接触之后,形成具有反胶束立方相行为 (I₂结构) 的整体。

[0186] 表2. 测试的GDO品质。

GDO 品质	单酸甘油酯 (重量%)	甘油二酯 (重量%)	甘油三酯 (重量%)
A	10.9	87.5	1.6
B	4.8	93.6	1.6
C	1.0	97.3	1.7
D	10.1	80.8	10.1
E	2.9	88.9	8.2
F	0.9	89.0	10.1

[0188] 实施例6

[0189] 贮库制剂在大鼠中的降解。

[0190] 各种体积 (1、2、6ml/kg) 的贮库前体 (36重量%PC、54重量%GDO和10重量%EtOH) 被注射到大鼠中并在14天的时间之后再除去。发现在该时间之后相当大量的制剂仍存在在大鼠皮下,参见表3。

[0191] 表3. 贮库整体的平均直径。

[0192]

剂量 (ml/kg)	第3天的平均直径 (mm)	第14天的平均直径 (mm)
1 (n=3)	15.8	12.5
2 (n=3)	18.5	15.3
6 (n=3)	23.3	19.3

[0193] 实施例7

[0194] 包含PC和生育酚的组合物。

[0195] 贮库前体制剂用若干不同的PC/ α -生育酚组合物使用实施例1的方法来制备 (PC首先被溶解在适当量的EtOH中且此后加入 α -生育酚以产生澄清的均匀溶液)。

[0196] 每种制剂被注射到小瓶中并用过量的水平衡。相行为在视觉上评估并在25°C下交叉极化。表4中呈现结果。

[0197] 表4. PC/ α -生育酚制剂的相行为。

	α -生育酚	PC	乙醇	过量H ₂ O中的相
[0198]	2.25g	2.25g	0.5g	H _{II}
	2.7g	1.8g	0.5g	H _{II} /I ₂
	3.15g	1.35g	0.5g	I ₂
	3.6g	0.9g	0.5g	I ₂ /L ₂

[0199] 实施例8

[0200] 水溶性荧光素二钠的体外释放。

[0201] 水溶性着色剂荧光素二钠 (Fluo) 被溶解在包含PC/ α -生育酚/乙醇 (27/63/10重量%) 的制剂中,达到5mg Fluo/g制剂的浓度。当0.1g制剂被注射在2ml磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中时,形成反胶束 (I₂) 相。在3天的时间段内在490nm下跟踪释放到水相的Fluo的吸光度。在37°C下在完全撕去盖的盖有铝的3mL小瓶中进行释放研究。将小瓶放置在150rpm的摇动台上。

[0202] 来自PC/ α -生育酚制剂的Fluo的释放 (参见表5) 表明该 (和相似的) 制剂是有希望的贮库系统。此外,值得注意的是不存在突发效应,且释放表明物质可以释放若干星期至数月;在3天之后仅约0.4%的Fluo释放。

[0203] 表5. 来自PC/ α -生育酚组合物的荧光素二钠的体外释放。

制剂	%释放 (37°C)	
	24 h	72 h
[0204] PC/ α -生育酚/EtOH: 27/63/10重量%	< 0.1*	0.43

[0205] *释放低于吸光度测定的检测限

[0206] 实施例9

[0207] 贮库前体制剂中丁丙诺啡的溶解度。

[0208] 制剂前体中的丁丙诺啡溶解度通过以下方案来确定；过量的丁丙诺啡加入到制剂前体中，且样品通过和环境室温下颠倒混合四天来平衡。过量的丁丙诺啡通过过滤除去，且前体制剂中的浓度用HPLC来确定。下表中的制剂前体的差别在于另外的溶剂（乙醇（EtOH）、苄醇（BzOH）、聚乙二醇400（PEG400）、苯甲酸苄酯（BzB）和二甲基亚砷（DMSO））。

[0209] 表6. 各种前体制剂中的丁丙诺啡溶解度。

样品	制剂前体的组成				丁丙诺啡溶解度 / 重量%
	SPC / 重量%	GDO / 重量%	EtOH / 重量%	另外的溶剂 / 重量%	
1	47.5	47.5	5	-	10.4
2	45	45	5	EtOH / 5	10.3
3	45	45	5	BzOH / 5	9.9
4	45	45	5	PEG400 / 5	10.8
5	45	45	5	BzB / 5	11.2
6	45	45	5	DMSO / 5	15.2

[0210] 实施例10

[0211] 丁丙诺啡贮库前体制剂的体外行为。

[0212] 在注射到过量的水或过量的盐水（0.9%NaCl）中之后，由实施例14中描述的所有制剂前体形成高粘性整体形式的液晶相。一般而言，使用另外的溶剂，转换是稍微更慢的，而丁丙诺啡似乎对整体形成不具有强烈影响。

[0213] 实施例11

[0214] 可即时施用脂质制剂

[0215] 下面表7中指出的包括丁丙诺啡、脂质和溶剂的制剂通过将需要比例的相应的组分加入无菌注射玻璃小瓶中，随后用无菌橡胶塞和铝卷边盖封盖来产生。制剂（样品量5-10g）的混合通过和环境室温下将小瓶放置到辊式混合器上，直到获得液体和均匀制剂来进行。最后将制剂通过0.22 μ m PVDF膜过滤器使用约2.5巴氮气压力进行无菌过滤。

[0216] 使用的脂质是来自Lipoid, Germany的Lipoid S100（SPC），和来自Danisco, Denmark的Rylo DG19 Pharma（GDO）。

[0217] 表7. 可即时施用脂质丁丙诺啡组合物（重量%）。

[0218] 表7.

制剂名称	BUP	SPC	GDO	EtOH	NMP
A1	5.29	42.36	42.36	10.00	-
A2	7.93	41.04	41.04	10.00	-
A3	5.29	44.10	44.10	6.50	-
A4	7.81	43.60	43.60	5.00	-
A5	7.93	49.25	32.83	10.00	-
A6	7.93	32.83	49.25	10.00	-
A7	7.93	38.54	38.54	15.00	-
A8	7.93	36.04	36.04	20.00	-
A9	5.29	33.88	50.83	10.00	-
A10	5.29	46.59	38.12	10.00	-

A11	5.29	50.83	33.88	10.00	-
A12	0.53	44.74	44.74	10.00	-
A13	1.06	44.47	44.47	10.00	-
A14	2.11	43.94	43.94	10.00	-
A15	15.0	37.5	37.5	-	10.0
A16	15.0	32.5	32.5	-	20.0
A17	35.0	17.5	17.5	-	30.0
A18	35.0	14.0	21.0	-	30.0
A19	15.0	35.0	35.0	-	15.0
A20	15.0	30.0	30.0	-	25.0
A21	30.0	25.0	25.0	-	20.0
A22	40.0	12.0	18.0	-	30.0
A23	30.0	16.0	24.0	-	30.0
A24	25.0	22.0	33.0	-	30.0
A25	15.0	32.5	32.5	5.0	15.0

[0220] 实施例12

[0221] 可即时施用聚合物制剂

[0222] 下面表8中指出的包括丁丙诺啡、聚合物和溶剂的制剂通过将需要比例的相应的组分加入无菌注射玻璃小瓶中,随后用无菌橡胶塞和铝卷边盖封盖来产生。制剂(样品量5-10g)的混合通过在环境室温下将小瓶放置到辊混合器上,直到获得液体和均匀制剂来进行。最后将制剂通过0.22 μ m PVDF膜过滤器使用约2.5巴氮气压力进行无菌过滤。

[0223] 使用的聚合物是来自Birmingham Polymers Inc.,USA的PLGA(具有固有粘度0.59dL/g的聚合物类型50/50聚(DL-丙交酯-共-乙交酯))。

[0224] 表8.可即时施用聚合物丁丙诺啡组合物(重量%)。

[0225]

制剂名称	BUP	PLGA	NMP
B1	15.0	21.25	63.75
B2	20.0	20.00	60.00
B3	25.0	18.75	56.25
B4	32.5	16.9	50.6
B5	35.0	16.2	48.8
B6	40.0	15.0	45.0

[0226] 实施例13

[0227] 包含水和丁丙诺啡盐的制剂

[0228] 下面表9中指出的包含丁丙诺啡、脂质和溶剂的制剂通过如上面实施例16中所描述的来产生。对于包含水的制剂,添加剂盐酸(HCl)和柠檬酸(CA)首先被溶解在水相中,随后加入到其他组分中。在混合所有组分之后,在制剂中产生相应的丁丙诺啡盐形式(即,盐酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐和双羟萘酸盐)。

[0229] 使用的脂质是来自Lipoid,Germany的Lipoid S100(SPC),和来自Danisco,

Denmark的Rylo DG19 Pharma (GDO)。苯甲酸和帕莫酸(或帕莫酸)分别是缩写的Bz和PAM。

[0230] 表9. 包含水和丁丙诺啡盐的可即时施用脂质丁丙诺啡组合物(重量%)。

制剂名称	BUP	SPC	GDO	EtOH	NMP	HCl (含水) pH 0.52	WFI	CA	Bz	PAM
C1	2.11	33.95	33.95	15.00	-	15.00	-	-	-	-
C2	5.29	31.86	31.86	15.00	-	-	15.00	1.00	-	-
C3	1.06	33.97	33.97	15.00	-	-	15.00	1.00	-	-
C4	2.11	32.95	32.95	15.00	-	-	15.00	2.00	-	-
C5	2.11	33.75	33.75	15.00	-	-	15.00	0.40	-	-
C6	2.11	38.75	38.75	10.00	-	-	10.00	0.40	-	-
C7	5.29	41.10	41.10	10.00	-	-	-	-	2.60	-
C8	5.29	35.16	35.16	5.00	15.00	-	-	-	-	4.39
C9	5.29	35.71	35.71	5.00	15.00	-	-	-	-	3.29
C10	5.29	36.26	36.26	5.00	15.00	-	-	-	-	2.19
C11	1.06	34.47	34.47	15.00	-	-	15.00	-	-	-
C12	2.11	33.95	33.95	15.00	-	-	15.00	-	-	-
C13	1.06	39.47	39.47	10.00	-	-	10.00	-	-	-

[0231] [0232] 实施例14

[0233] 填充到预填充注射器中的脂质丁丙诺啡制剂。

[0234] 制剂A1, 下文被称为CAM2038, 根据上面的实施例11以100mL的分批量被制造。将制剂填充到1mL(长的)预填充注射器(1.0mL长的Gerresheimer玻璃, 桩针25G16mm薄壁, 油状硅化的, 批号:1000102210)和活塞(West 2340 4432/50/GRAU B240 Westar®RS, 批次号:1112020528), 并组装活塞棒(Gerresheimer活塞棒1mL长55103, 技术号:551030001)。

[0235] 实施例15

[0236] 由组合物控制PK曲线

[0237] 制剂A3和A18(参见实施例11)分别以50和140mg/kg的剂量被皮下施用到大鼠(每组N=6)。在给药之后收集血液样品, 直至21天。确定血浆浓度, 如下文所描述的, 且在图4中示出相应的药代动力学曲线。如可以看到的, 鉴于制剂A3提供到达C_{max}的短时间(约24小时)和此后稳定的和缓慢地下降的血浆水平, 制剂A18提供到达C_{max}的较长时间(约8天)和此后缓慢地下降的血浆水平。还值得注意的是, 尽管制剂A18中35重量%的高的丁丙诺啡载量和施用的较高剂量, 相比于制剂A3, 在第一天内的血浆水平是较低的。

[0238] 协议:

[0239] 制剂A3/A18分别以50和140mg/kg的剂量被皮下施用到大鼠, 且在给药之前、在给药之后1小时、6小时、1天、2天、5天、8天和14天收集血液样品。在单独的组中, Temgesic(丁丙诺啡盐酸盐与0.30mg/mL的等效丁丙诺啡碱浓度的注射水溶液)被静脉内施用(0.45mg/

kg, N=6), 且在给药之前、1分钟、5分钟、10分钟、30分钟、60分钟、3小时、6小时和24小时收集血液样品。血浆浓度借助于适合于分析大鼠血浆中的丁丙诺啡的商的ELISA试剂盒来确定。计算相应的治疗组的曲线下面积 (AUC), 并通过比较皮下制剂A3剂量组的AUC和Temgesic静脉内剂量组的AUC, 计算绝对生物利用度。结果显示所有制剂的非常高的绝对生物利用度。

[0240] 实施例16:

[0241] 包含高浓度丁丙诺啡的水合制剂的脂质液晶相结构通过同步加速器SAXD来研究在I9-11-4SAXS束线 (MAX-lab, Lund University) 记录衍射图。

[0242] 本文, 同步加速器SAXS用于研究BUP浓度对40/60SPC/GDO和70/30 (脂质+BUP) /NMP (“BJ”) 的液晶 (LC) 相结构的影响。还在25、37和42°C下研究对包含35重量%的BUP的LC相结构的温度影响以覆盖相关联的温度范围。

[0243] 材料

[0244] 表10. 实验中使用的赋形剂。

[0245]

解释	缩写	由以下递送
大豆磷脂酰胆碱	SPC	Lipoid
二油酸甘油酯 (Rylo DG 19)	GDO	Danisco
N-甲基-2-吡咯烷酮	NMP	ISP
磷酸盐缓冲盐水	PBS	Sigma-Aldrich
无菌水	H2O	Apoteket

[0246] 简短地, 脂质制剂通过称量所有组分, 随后在辊式台上在室温下混合来制备。然后, 将制剂以重量比率1/9在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中在室温下平衡5天, 且在水合之后分别记录它们的透明度和均匀性达3和4天。约100mg的每种制剂用PBS缓冲液平衡。

[0247] 同步加速器SAXD测量在I9-11-4束线, MAX-lab处进行。在三个温度 (25、37和42°C) 中的每个下, 将样品暴露于X射线60s。允许样品在每个温度下平衡至少5分钟, 之后记录衍射图。

[0248] 表11列出通过SAXD研究的样品的组成。下面示出并进一步讨论SAXD数据。

[0249] 表11-具有不同分数的BUP和PBS稀释度的“BJ”-BUP制剂。

制剂编号:	SPC/GDO	脂质/NMP/BUP	制剂 /PBS
4217	40/60	69.7/30.3/0	1/9
4216	40/60	59.9/29.8/10.3	1/9
4215	40/60	49.8/30.2/20.0	1/9
4214	40/60	39.9/30.2/29.9	1/9
4213-5	40/60	34.9/30.1/35.0	1/9

[0250] 制剂中BUP的影响

[0251] 具有40/60SPC/GDO和30%NMP的“BJ” (高载量, 35%BUP) 制剂在所有分数的BUP (0-35%) 中展示立方晶胶束 (I2) 相 (Fd3m), 如图5中看到的。当从25°C加热至37°C和42°C时立方Fd3m结构还被保存 (图6)。

[0253] 结论

[0254] 包含BUP的水合制剂的脂质液晶相已经用同步加速器SAXS进行研究。研究示出甚至多至至少35%BUP载量,当预制剂加入到含水缓冲液(缓冲液中10%制剂)时,示出所需的液晶脂质相的特征。该相行为在25℃、37℃和42℃以及35%BUP下示出。

[0255] 实施例-17高载量的PLGA和脂质前体制剂

[0256] 制剂2038BUP-BJ(脂质-352mg/mL BUP)和2038UP-AL(PLGA-150mg/mL BUP)根据先前的实施例(16和12)的方案和使用如下面示出的组分(以重量%计)来制备。每种组合物通过以若干剂量水平中的每个皮下注射到6只大鼠中来测试。

[0257] PK-12-454

[0258]

测试项目	BUP	SPC	GDO	NMP
2038BUP-BJ	35.00	14.00	21.00	30.00

组编号	动物数量	治疗	施用途径	剂量体积 (mL/kg)	BUP剂量 (mg/kg)
[0259] 1	6	2038BUP-BJ	s.c.	0.17	60
2	6	2038BUP-BJ	s.c.	0.29	100
3	6	2038BUP-BJ	s.c.	0.40	140
4	6	2038BUP-BJ	s.c.	0.51	180

[0260] PK-11-415

[0261]

测试项目	BUP	PLGA	NMP
2038BUP-AL	15.00	21.25	63.75

组编号	动物数量	治疗	施用途径	BUP剂量 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)
[0262] 1	6	2038BUP-AL	s.c.	30	0.2
2	6	2038BUP-AL	s.c.	60	0.4
3	6	2038BUP-AL	s.c.	90	0.6

[0263] 图7示出在施用两种组合物之后若干星期的血浆BUP测量的结果。

[0264] 值得注意的是:

[0265] 脂质制剂在研究时间内示出缓和变小的曲线

[0266] 脂质制剂在28天再次施用点示出直接和大约按比例取决于施用剂量的血浆水平。

[0267] PLGA制剂在研究时间期间示出具有较低的总AUC的更平坦的曲线。

[0268] PLGA制剂是明显地更不成剂量比例的,对于第一个月,30mg和60mg剂量提供相同的血浆分布。

[0269] 为了比较,将本发明的前体制剂对在PCT/GB2011/051057中提供的与以下组合物相关的数据绘图:

[0270] TA1:15%丁丙诺啡碱在45%50/50PLGH(26kD)和55%NMP中

[0271] TA2:20%丁丙诺啡碱在40%50/50PLGH(17kD)和60%NMP中

[0272] TA3:20%丁丙诺啡碱在20%50/50PLGH (26Kd)、20%50/50PLGH (12kD) 和60%NMP中

[0273] TA4:20%丁丙诺啡碱在45%50/50PLGH (12kD) 和55%NMP中

[0274] 图8示出本发明的可即时施用组合物与PCT/GB2011/051057的先前已知的聚合物贮库组合物的比较。明显的是,甚至在更低的剂量下,本发明的组合物中的可用的BUP的量大大地增加。典型的大鼠重约330g且因此60mg/kg折合成约20mg/大鼠但提供与已知制剂的100mg/大鼠相似的AUC可用度。

[0275] 图9示出本发明的可即时施用组合物与PCT/GB2011/051057的先前已知的聚合物贮库组合物的比较。明显的是,本发明的脂质组合物的AUC生物利用度、释放形状和剂量比例性全部显著更好。特定地,60mg/kg的最低剂量折合成约20mg/大鼠但提供比100mg/大鼠的已知组合物更好的释放曲线和生物利用度。

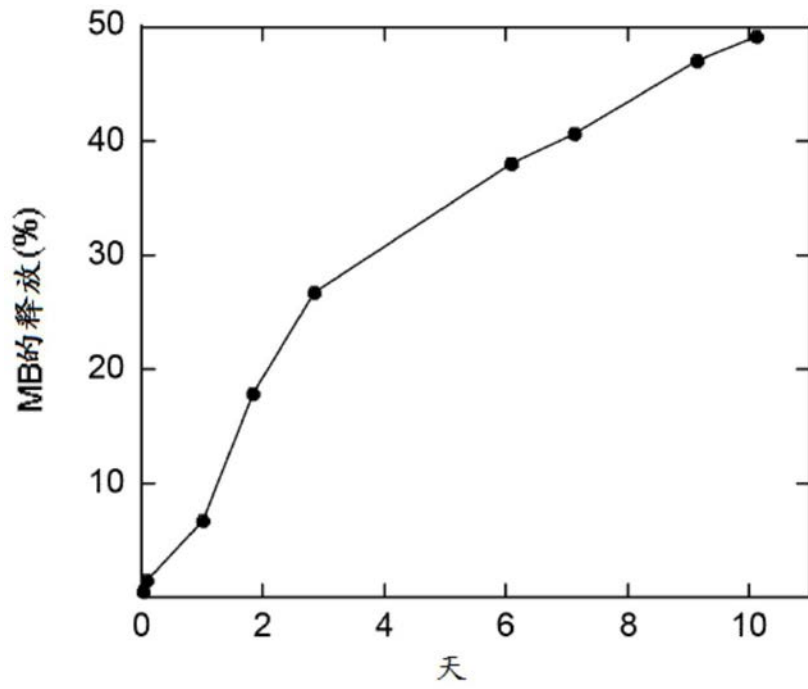


图1

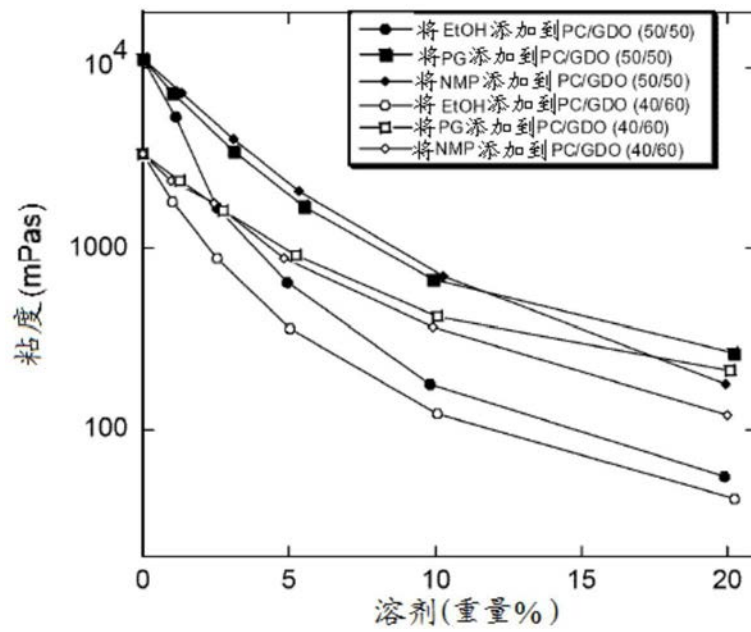


图2

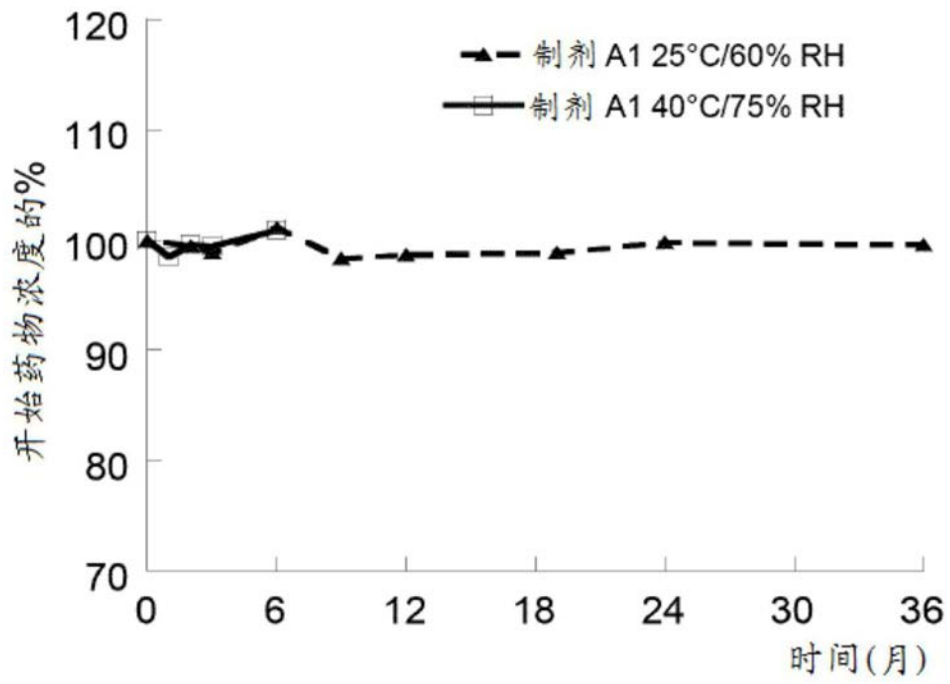


图3

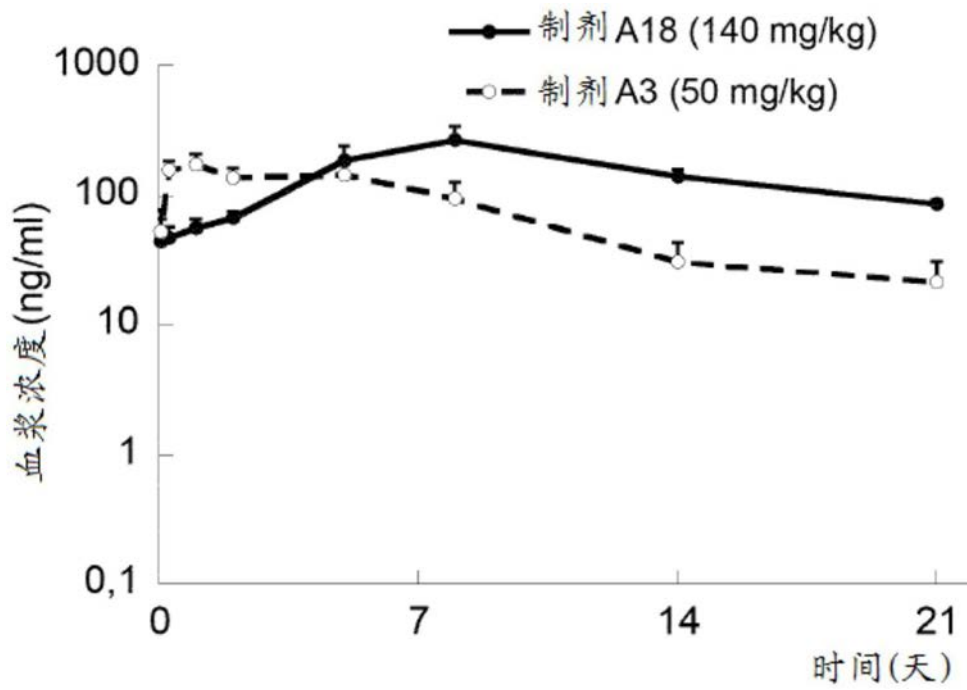


图4

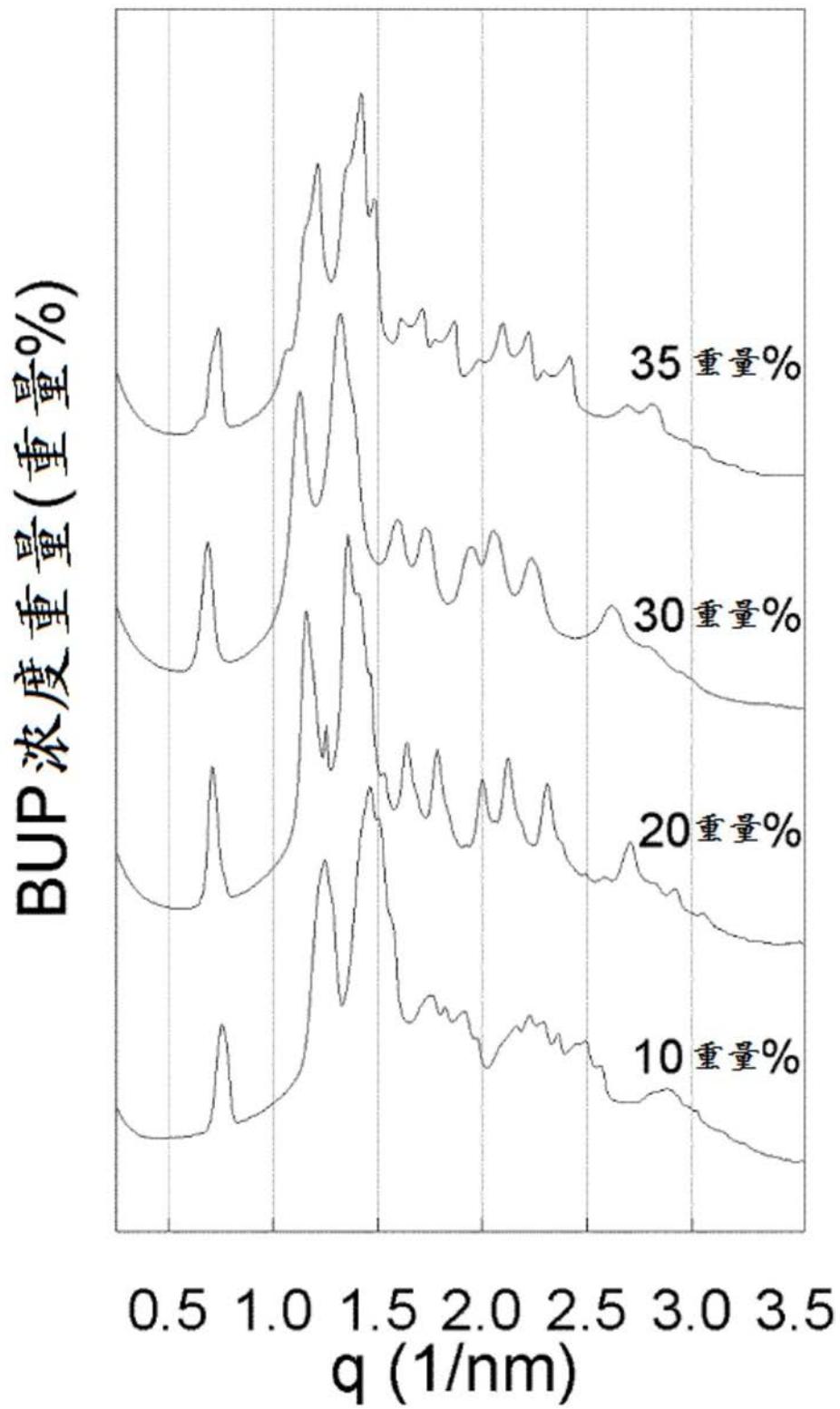


图5

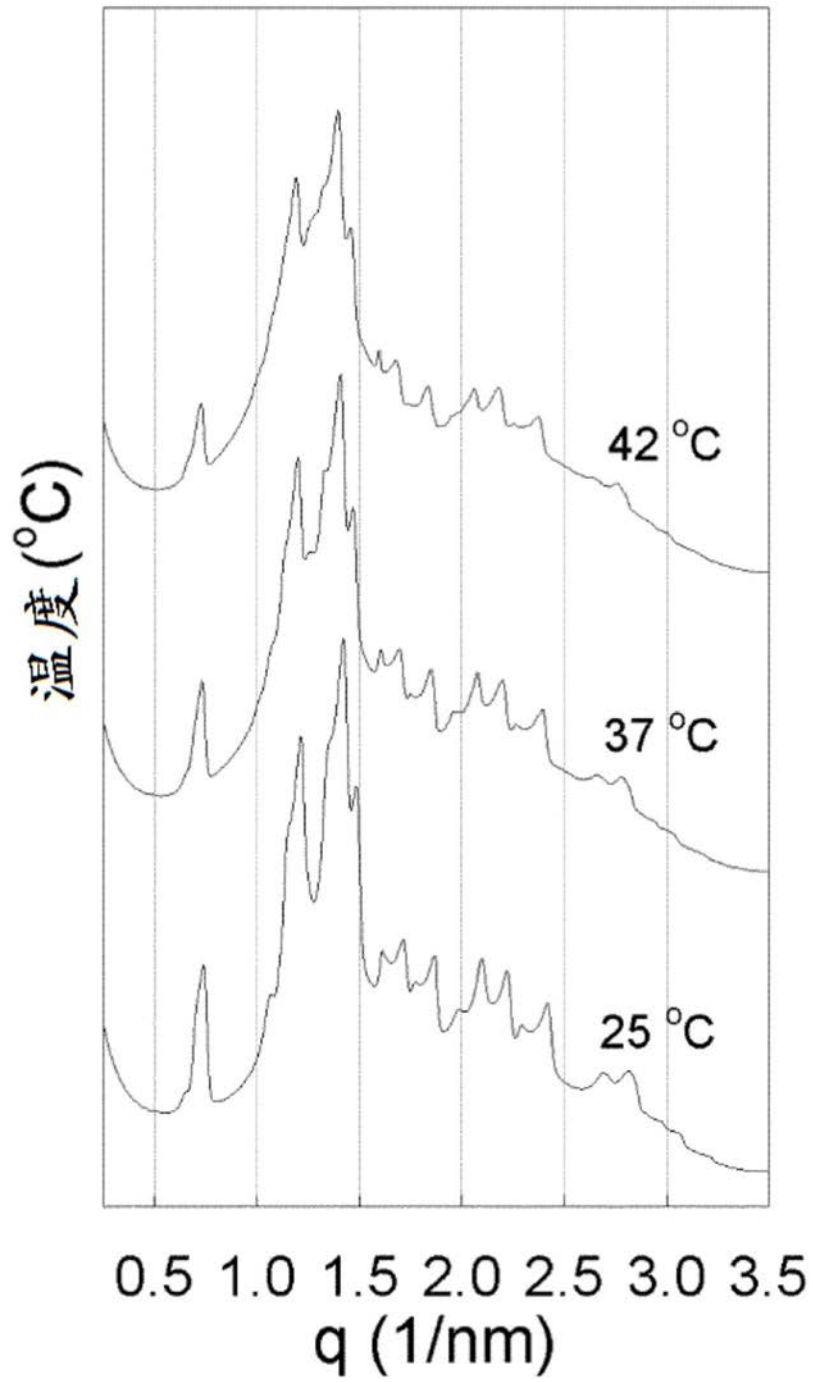


图6

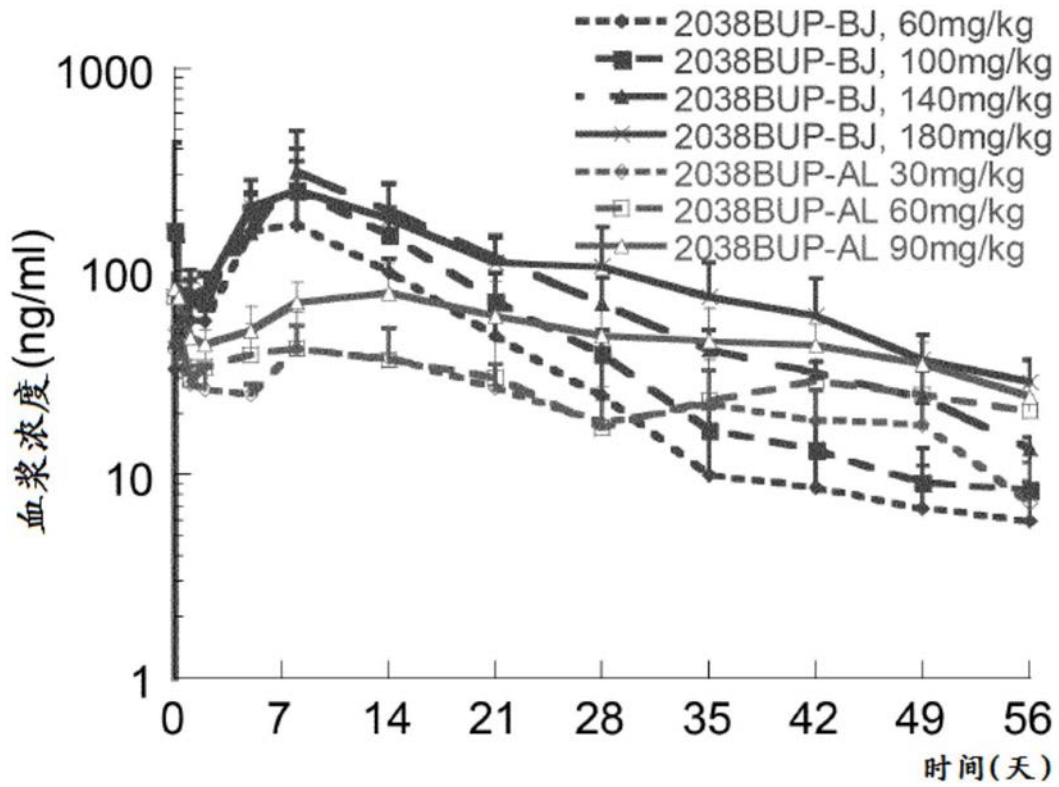


图7

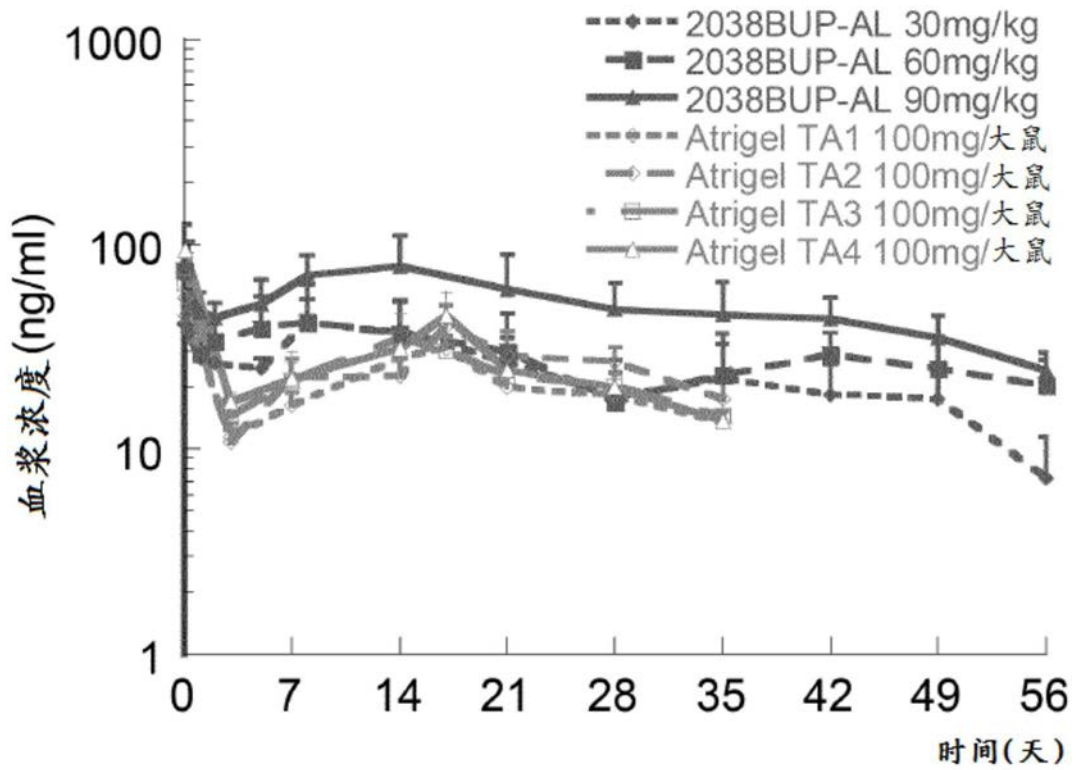


图8

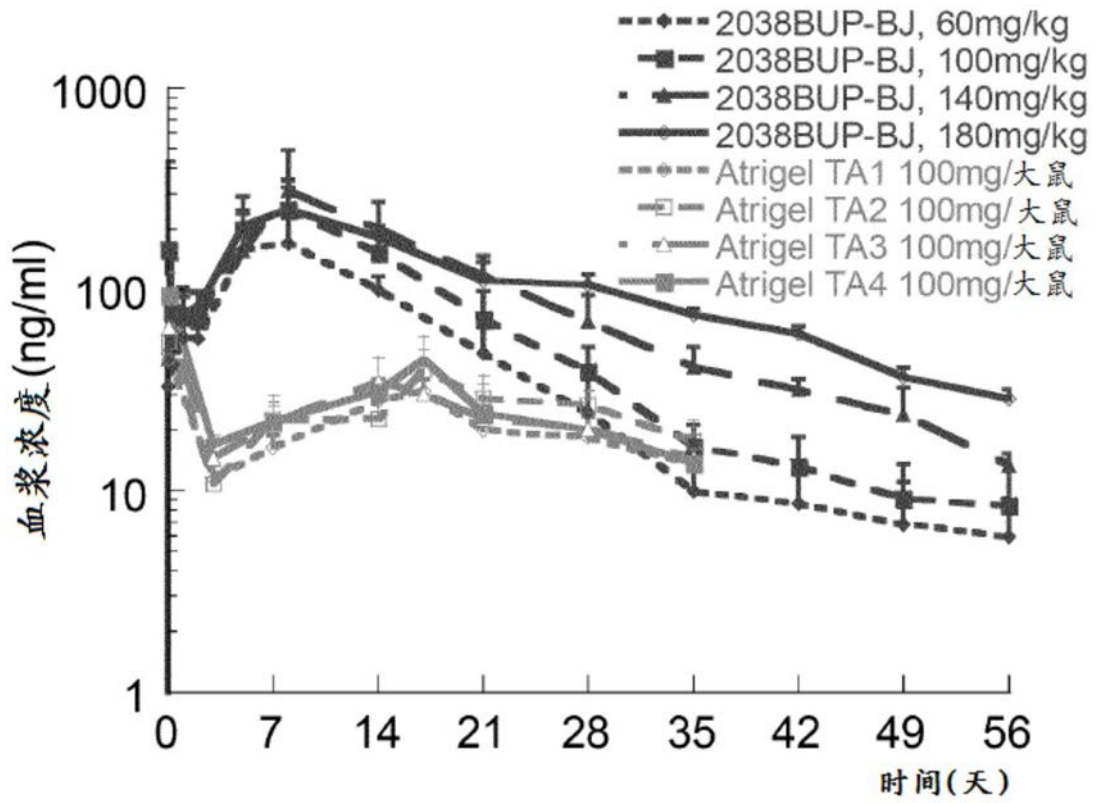


图9

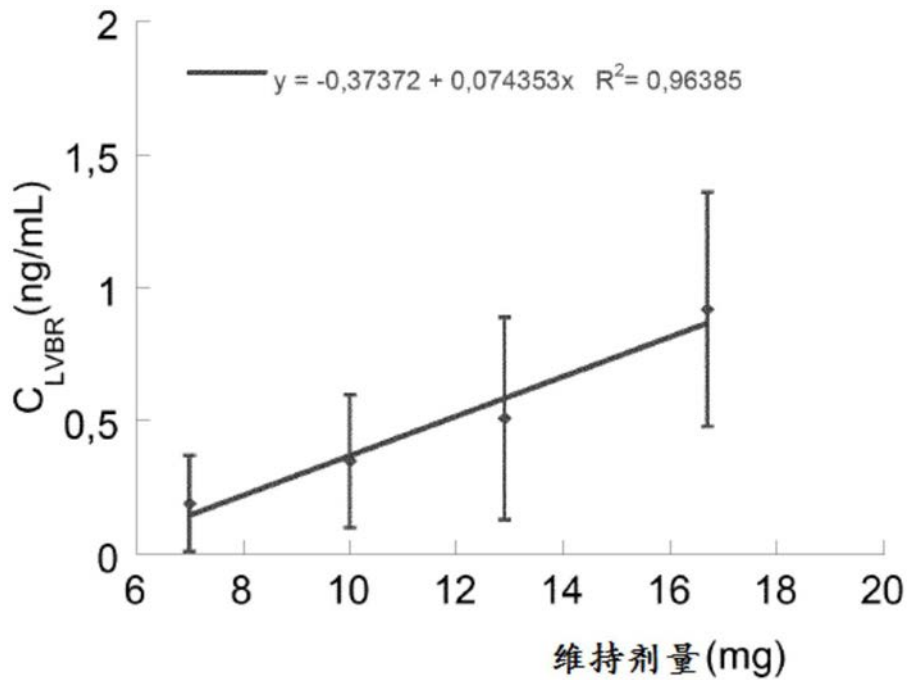


图10