



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105748402 B

(45) 授权公告日 2022.06.03

(21) 申请号 201610159859.6	(51) Int.Cl.
(22) 申请日 2011.11.23	A61K 9/00 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 105748402 A	A61K 47/14 (2006.01)
(43) 申请公布日 2016.07.13	A61K 47/26 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 47/34 (2017.01)
61/417,126 2010.11.24 US	A61K 47/42 (2017.01)
61/563,469 2011.11.23 US	A61K 47/02 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61K 47/52 (2017.01)
201180051945.0 2011.11.23	A61K 47/64 (2017.01)
(73) 专利权人 杜雷科特公司	A61K 31/7052 (2006.01)
地址 美国加利福尼亚州	A61K 38/22 (2006.01)
(72) 发明人 W·W·范奥斯多 S·I·廉	A61K 38/26 (2006.01)
F·斯尤斯 M·塞卡 J·吉布森	A61K 38/27 (2006.01)
K·布拉纳姆 H-C·苏	A61K 38/21 (2006.01)
(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公 司 31100	A61P 35/00 (2006.01)
专利代理师 陈文青	A61P 5/06 (2006.01)
	(56) 对比文件
	US 2009/0181068 A1,2009.07.16
	US 5968542 A,1999.10.19
	US 2010/0022457 A1,2010.01.28
	审查员 金武
	权利要求书3页 说明书66页 附图34页

(54) 发明名称

生物可降解的药物递送组合物

(57) 摘要

本发明提供一种生物可降解的药物递送组合物,其包含载剂及分散在该载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分。通常,该组合物不是乳液但具有低黏度,且进一步提供最小化的初次爆发并随着时间的推移持续释出该有益作用剂。本发明亦提供包含该生物可降解的药物递送组合物或其组分的套组,以及制造和使用该生物可降解的药物递送组合物的方法。

1. 一种组合物,其包含:

载剂,其包含

存在量为载剂重量的5%至20%的醋酸异丁酸蔗糖酯,

存在量为载剂重量的5%至20%的生物可降解聚合物,其中所述生物可降解聚合物的重均分子量为2kD至20kD,其中所述生物可降解聚合物包含至少一种选自下组的成员:聚乳酸和聚(乳酸-共-乙醇酸),及

存在量为载剂重量的90%至75%的疏水性溶剂,其中所述疏水性溶剂包含至少一种选自下组的成员:苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异戊酯、及苯甲酸苯甲酯;及

分散在载剂中的不溶性有益作用剂复合物,所述不溶性有益作用剂复合物在25℃载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,其中所述不溶性有益作用剂复合物包含至少一种选自下组的成员:鱼精蛋白、聚赖氨酸、聚精氨酸、多黏菌素、羧甲基纤维素(CMC)、聚腺苷、聚胸腺嘧啶和二价金属,

其中所述组合物在25℃的零剪切黏度小于1200厘泊,且

其中所述组合物不是乳液。

2. 一种组合物,其包含:

载剂,其包含

存在量为载剂重量的5%至20%的醋酸异丁酸蔗糖酯,

存在量为载剂重量的5%至20%的生物可降解聚合物,其中所述生物可降解聚合物的重均分子量为2kD至20kD,其中所述生物可降解聚合物包含至少一种选自下组的成员:聚乳酸和聚(乳酸-共-乙醇酸),及

存在量为载剂重量的90%至75%的疏水性溶剂,其中所述疏水性溶剂包含至少一种选自下组的成员:苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异戊酯、及苯甲酸苯甲酯;及

分散在载剂中的不溶性有益作用剂复合物,所述不溶性有益作用剂复合物在25℃载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,其中所述不溶性有益作用剂复合物包含至少一种选自下组的成员:鱼精蛋白、聚赖氨酸、聚精氨酸、多黏菌素、羧甲基纤维素(CMC)、聚腺苷、聚胸腺嘧啶和二价金属,

其中当在25℃下将0.8毫升所述组合物置于装设有0.5英寸长的21号针的1毫升注射器中并施加10磅力时,至少0.5毫升所述组合物在少于10秒内从注射器中排出,且

其中所述组合物不是乳液。

3. 一种组合物,其包含:

载剂,其包含

存在量为载剂重量的5%至20%的醋酸异丁酸蔗糖酯,

存在量为载剂重量的5%至20%的生物可降解聚合物,其中所述生物可降解聚合物的重均分子量为2kD至20kD,其中所述生物可降解聚合物包含至少一种选自下组的成员:聚乳酸和聚(乳酸-共-乙醇酸),及

由疏水性溶剂所组成的单一溶剂,其存在量为载剂重量的90%至75%,其中所述疏水性溶剂包含至少一种选自下组的成员:苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯

甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异戊酯、及苯甲酸苯甲酯；及

分散在载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分，所述不溶性组分在25℃载剂中的溶解度小于1毫克/毫升，其中所述不溶性组分包含至少一种选自下组的成员：鱼精蛋白、聚赖氨酸、聚精氨酸、多黏菌素、羧甲基纤维素(CMC)、聚腺苷、聚胸腺嘧啶和二价金属，

其中所述组合物在25℃的零剪切黏度小于1200厘泊，且

其中所述组合物不是乳液。

4. 如权利要求3所述的组合物，其中所述不溶性组分包含不溶性有益作用剂复合物。

5. 一种可注射的贮剂组合物，其包含：

单相载剂，其包含

存在量为载剂重量的5%至20%的醋酸异丁酸蔗糖酯，

存在量为载剂重量的5%至20%的生物可降解聚合物，其中所述生物可降解聚合物的重均分子量为2kD至20kD，其中所述生物可降解聚合物包含至少一种选自下组的成员：聚乳酸和聚(乳酸-共-乙醇酸)，及

存在量为载剂重量的90%至75%的疏水性溶剂，

其中所述疏水性溶剂包含至少一种选自下组的成员：苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异戊酯、及苯甲酸苯甲酯；及

分散在载剂中的不溶性有益作用剂复合物，其中所述有益作用剂复合物中至少99%不溶于25℃载剂中，其中所述不溶性有益作用剂复合物包含至少一种选自下组的成员：鱼精蛋白、聚赖氨酸、聚精氨酸、多黏菌素、羧甲基纤维素(CMC)、聚腺苷、聚胸腺嘧啶和二价金属，

其中所述可注射的贮剂组合物在25℃下的零剪切黏度小于1200厘泊，且

其中所述可注射的贮剂组合物不是乳液。

6. 如权利要求1、2、4或5中任一项所述的组合物，其中当将10毫克的不溶性有益作用剂复合物分散并静置在1毫升的pH 7.4的37℃磷酸盐缓冲盐水测试溶液中24小时后，溶解在测试溶液中的有益作用剂的量少于在10毫克的不溶性有益作用剂复合物中的有益作用剂的60%。

7. 如权利要求1、2、3或5中任一项所述的组合物，其中所述组合物不是凝胶。

8. 如权利要求1、2、3或5中任一项所述的组合物，其中所述组合物的 G''/G' 比为大于或等于10，其中 G'' 是损耗模量， G' 是储能模量。

9. 如权利要求1、2、3或5中任一项所述的组合物，其中所述生物可降解聚合物包含可离子化端基。

10. 如权利要求1、2、3或5中任一项所述的组合物，其中所述疏水性溶剂包含苯甲酸苯甲酯。

11. 如权利要求1、2、3或5中任一项所述的组合物，其中所述疏水性溶剂包含苯甲醇。

12. 如权利要求1、2、3或5中任一项所述的组合物，进一步包含乙醇。

13. 如权利要求1、2、4或5中任一项所述的组合物，其中所述不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂、金属、及聚合性阳离子复合剂和聚合性阴离子复合剂其中的一种。

14. 如权利要求1、2、4或5中任一项所述的组合物，其中所述不溶性有益作用剂复合物为电荷中性粒子的形式。

15. 如权利要求14所述的组合物,其中所述不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及鱼精蛋白。

16. 如权利要求1、2、4或5中任一项所述的组合物,其中所述二价金属选自: Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 及 Ca^{2+} 。

17. 如权利要求16所述的组合物,其中所述不溶性有益作用剂复合物进一步包含鱼精蛋白。

18. 如权利要求1、2、4或5中任一项所述的组合物,其中所述不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及鱼精蛋白,其中有益作用剂与鱼精蛋白的摩尔比为1:0.1至0.5。

19. 如权利要求1、2、4或5中任一项所述的组合物,其中所述不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂、锌及鱼精蛋白,其中有益作用剂、锌及鱼精蛋白的摩尔比为1:0.4至2:0.1至0.5。

20. 如权利要求1、2、4或5中任一项所述的组合物,其中所述有益作用剂在活体内的平均停留时间(MRT)大于 $MRT_{\text{溶剂}} + \Delta MRT_{\text{复合物}} + \Delta MRT_{\text{聚合物}}$ 的总和,其中 $MRT_{\text{溶剂}}$ 为有益作用剂在单独的疏水溶剂中的MRT,

$\Delta MRT_{\text{复合物}}$ 为无聚合物存在下因不溶性有益作用剂复合物造成的MRT的变化,且 $\Delta MRT_{\text{聚合物}}$ 为未复合该有益作用剂的下因该聚合物造成的MRT的变化。

21. 如权利要求20所述的组合物,其中所述有益作用剂的MRT大于 $MRT_{\text{溶剂}} + \Delta MRT_{\text{复合物}} + \Delta MRT_{\text{聚合物}}$ 的总和,该MRT为该总和的至多10倍。

22. 如权利要求1、2、3或5中任一项所述的组合物,其中所述组合物在注射入 37°C , pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水后形成包围液体核心的表面层,该表面层的厚度小于10微米。

23. 如权利要求1、2或5中任一项所述的组合物,其中所述载剂由单一溶剂组成,所述单一溶剂由苯甲酸苯甲酯所组成的疏水性溶剂组成,所述不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及鱼精蛋白。

24. 如权利要求23所述的组合物,其中所述不溶性有益作用剂复合物进一步包含锌。

25. 如权利要求1、2、3或5中任一项所述的组合物在制备用于通过注射给予对象的药物中的用途。

26. 如权利要求1、2、3或5中任一项所述的组合物,其中所述疏水性溶剂包含至少一种选自下组的成员:苯甲酸异丁酯、苯甲酸第二丁酯或苯甲酸第三丁酯。

生物可降解的药物递送组合物

[0001] 本专利申请是国际申请号为PCT/US2011/062139,国际申请日为2011年11月23日,进入中国国家阶段的申请号为201180051945.0的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请案的交叉参考数据

[0003] 本申请要求2010年11月24日提交的美国临时申请案编号61/417,126的申请;及2011年11月23日提交的美国临时申请案编号61/563,469,发明名称为“经放射消毒的生物可降解药物递送组合物”(代理人案号为DURE-079PRV)的申请的利益并明确表示其全部披露内容纳入本文供参考。

技术背景

[0004] 可使用的经设计用于递送有益作用剂的组合物(诸如贮剂组合物(depot composition))有多种,其采用聚合物、溶剂及其它组分之各种组合。然而,许多这些组合物需要数种使调制过程变得复杂的组分及/或制备步骤。此外,可能需要各种添加剂以提供适合所需的给予模式的组合物,或提供所需的释出动力学。例如,现有之经设计以使有益作用剂延长释出的调制剂通常系依赖高黏度载剂,这些高黏度载剂的可灌注性及可注射性不良,因此不适宜使用小号针或无针注射器。另外,现有的可能适合注射的低黏度调制剂常常缺乏所需的释出动力学,显示出明显的初次爆发,随后呈现指数下降之释出略图。本发明解决这些问题并提供相关优点。

发明内容

[0005] 本发明提供生物可降解的药物递送组合物,其包含载剂(如:单相载剂)及在载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分。于一些体系中,该组合物不是乳液,但具有可提供良好的可注射性及可灌注性的低黏度,且进一步使该有益作用剂随着时间的推移持续释出并提供最小化的初次爆发。本发明亦提供包含该生物可降解的药物递送组合物或其组分的套组,以及制造和使用该生物可降解的药物递送组合物的方法。

[0006] 此处揭露的生物可降解的药物递送组合物的一种令人吃惊面向为其在注射前在室温下及在皮下或肌肉注射后通常均保持低黏度,但同时提供理想的活体内药代动力学(PK)特性。这些有益之PK特性包括最小化的初次爆发及有益作用剂随着时间的推移持续释出。

[0007] 下文中提供本发明之某些非限制性观点:

[0008] 1. 一种组合物,其包含:

[0009] 载剂,其包含

[0010] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及

[0011] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及

[0012] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,该不溶性有益作用剂复合物在25°C载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,

[0013] 其中该组合物在25°C的零剪切黏度小于1200厘泊(cenipoise),且

- [0014] 其中该组合物不是乳液。
- [0015] 2. 一种组合物,其包含:
- [0016] 载剂,其包含
- [0017] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及
- [0018] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及
- [0019] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,该不溶性有益作用剂复合物在25°C载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,
- [0020] 其中当在25°C下将0.8毫升该组合物置于装设有0.5英寸长的21号针的1毫升注射器中并施加10磅力时,至少0.5毫升该组合物在少于10秒内从注射器中排出,且
- [0021] 其中该组合物不是乳液。
- [0022] 3. 一种组合物,其包含:
- [0023] 载剂,其包含
- [0024] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及
- [0025] 由疏水性溶剂所组成的单一溶剂,其存在量为该载剂重量的约95%至约60%;及
- [0026] 分散在该载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分,该不溶性组分在25°C载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,
- [0027] 其中该组合物在25°C的零剪切黏度小于1200厘泊,且
- [0028] 其中该组合物不是乳液。
- [0029] 4. 如第3项的组合物,其中该不溶性组分包含不溶性有益作用剂复合物。
- [0030] 5. 一种可注射的贮剂组合物,其包含:
- [0031] 单相载剂,其包含
- [0032] 存在量为该载剂重量的约5%至约30%的生物可降解聚合物及
- [0033] 存在量为该载剂重量的约95%至约70%的疏水性溶剂;及
- [0034] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,其中该有益作用剂复合物中至少99%不溶于25°C该载剂中,
- [0035] 其中该可注射的贮剂组合物在25°C下的零剪切黏度小于1200厘泊,且
- [0036] 其中该可注射的贮剂组合物不是乳液。
- [0037] 6. 如第1、2、4或5项中任一项的组合物,其中当将10毫克该不溶性有益作用剂复合物分散并静置在1毫升的37°C磷酸盐缓冲盐水测试溶液(pH 7.4)中24小时后,溶解在该测试溶液中的有益作用剂的量少于在该10毫克不溶性有益作用剂复合物中的该有益作用剂的60%。
- [0038] 7. 如第1至6项中任一项的组合物,其中该组合物不是凝胶。
- [0039] 8. 如第1至6项中任一项的组合物,其中该组合物的G''/G'比为大于或等于10。
- [0040] 9. 如第1至8项中任一项的组合物,其中该生物可降解聚合物的重量平均分子量为1000道尔顿至20,000道尔顿且包含可离子化端基,该可离子化端基包含至少一种选自下组的成员:羧基、磺酸化物、磷酸化物、胺基、二级胺基、三级胺基及季铵。
- [0041] 10. 如第1至9项中任一项的组合物,其中该生物可降解聚合物选自聚丙交酯(poly-lactide)、聚乙交酯(poly-glycolide)、聚己内酯、聚丁内酯、聚戊内酯、及其共聚物 and 三元共聚物。

- [0042] 11. 如第1至10项中任一项的组合物,其中该生物可降解聚合物包含聚乳酸(poly-lactic acid)及聚(乳酸-共-乙醇酸)中至少一个。
- [0043] 12. 如第1至11项中任一项的组合物,其中该疏水性溶剂包含至少一种选自下组的成员:苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、苯甲酸第二丁酯、苯甲酸第三丁酯、苯甲酸异戊酯、及苯甲酸苯甲酯。
- [0044] 13. 如第1至11项中任一项的组合物,其中该疏水性溶剂包含苯甲酸苯甲酯。
- [0045] 14. 如第1至13项中任一项的组合物,其进一步包含苯甲醇。
- [0046] 15. 如第1至14项中任一项的组合物,其进一步包含乙醇。
- [0047] 16. 如第1、2、4至15项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂、二价金属离子及聚合性阳离子复合剂和聚合性阴离子复合剂其中的一。
- [0048] 17. 如第1、2、4至16项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含至少一种选自下组的成员:鱼精蛋白(protamine)、聚赖氨酸、聚精氨酸、多黏菌素、羧甲基纤维素(CMC)、聚腺苷、及聚胸腺嘧啶。
- [0049] 18. 如第1、2及4至17项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物为电荷中性粒子的形式。
- [0050] 19. 如第1、2及4至18项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及鱼精蛋白。
- [0051] 20. 如第1、2及4至19项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及二价金属或其盐。
- [0052] 21. 如权利要求第20项中任一项的组合物,其中该二价金属选自 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 及 Ca^{2+} 。
- [0053] 22. 如第1、2及4至21项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物进一步包含鱼精蛋白。
- [0054] 23. 如第1、2及4至22项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及鱼精蛋白,其中该有益作用剂与鱼精蛋白的摩尔比为约1:0.1至0.5。
- [0055] 24. 如第1、2及4至23项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂、锌及鱼精蛋白,其中该有益作用剂、锌及鱼精蛋白的摩尔比为约1:0.4至2:0.1至0.5。
- [0056] 25. 如第1、2及4至24项中任一项的组合物,其中该有益作用剂在活体内的平均停留时间(MRT)大于
- [0057] $MRT_{\text{溶剂}} + \Delta MRT_{\text{复合物}} + \Delta MRT_{\text{聚合物}}$ 的总和,其中
- [0058] $MRT_{\text{溶剂}}$ 为有益作用剂在单独的疏水性溶剂中的MRT,
- [0059] $\Delta MRT_{\text{复合物}}$ 为无聚合物存在下因不溶性有益作用剂复合物造成的MRT的变化,且 $\Delta MRT_{\text{聚合物}}$ 为未复合该有益作用剂的下因该聚合物造成的MRT的变化。
- [0060] 26. 如第25项的组合物,其中该有益作用剂的MRT大于 $MRT_{\text{溶剂}} + \Delta MRT_{\text{复合物}} + \Delta MRT_{\text{聚合物}}$ 的总和,该MRT为该总和的至多10倍。
- [0061] 27. 如第1至26项中任一项的组合物,其中该组合物在注射入37°C, pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水后形成包围液体核心的表面层,该表面层的厚度小于10微米。
- [0062] 28. 如第1至27项中任一项的组合物,其中该载剂由单一溶剂所组成(该单一溶剂由苯甲酸苯甲酯所组成的疏水性溶剂所组成),且该不溶性有益作用剂复合物包含有益作

用剂及鱼精蛋白。

[0063] 29. 如第28项的组合物, 其中该不溶性有益作用剂复合物进一步包含锌。

[0064] 30. 一种给予对象有益作用剂的方法, 其包含经由注射给予该对象如第1至29项中任一项的组合物。

[0065] 31. 一种组合物, 其包含:

[0066] 载剂, 其包含

[0067] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及

[0068] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂; 及

[0069] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物, 该不溶性有益作用剂复合物在25°C载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,

[0070] 其中该组合物在25°C的零剪切黏度小于1200厘泊 (centipoise), 且

[0071] 其中该组合物不是乳液。

[0072] 32. 如第31项的组合物, 其中该聚合物的存在量为该载剂重量的约10%至约25%。

[0073] 33. 如第31项的组合物, 其中该聚合物的存在量为该载剂重量的约15%至约20%。

[0074] 34. 如第31至33项中任一项的组合物, 其中该疏水性溶剂的存在量为该载剂重量的约90%至约75%。

[0075] 35. 如第31至34项中任一项的组合物, 其中该疏水性溶剂的存在量为该载剂重量的约85%至约80%。

[0076] 36. 如第31至35项中任一项的组合物, 其中该疏水性溶剂为二或多种疏水性溶剂的组合。

[0077] 37. 如第31至36项中任一项的组合物, 其中该组合物在25°C的零剪切黏度小于1000厘泊。

[0078] 38. 如第31至37项中任一项的组合物, 其中该组合物在25°C的零剪切黏度小于500厘泊。

[0079] 39. 如第31至38项中任一项的组合物, 其中该组合物在25°C的零剪切黏度小于100厘泊。

[0080] 40. 如第31至39项中任一项的组合物, 其中该载剂当被保持在37°C下至少一周时其可在该期间内保持在零剪切黏度, 且不会偏离超过一个量级, 其中该零剪切黏度在37°C的温度下, 将1毫升的载剂注射入100毫升的pH 7.4, 磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 后测量。

[0081] 41. 如第31至40项中任一项的组合物, 其中当在25°C下将0.8毫升该组合物置于装有0.5英寸长的21号针的1毫升注射器中并施加10磅力时, 至少0.5毫升该组合物在少于25秒内从注射器中排出。

[0082] 42. 如第41项的组合物, 其中该期间少于10秒。

[0083] 43. 如第41项的组合物, 其中该期间少于5秒。

[0084] 44. 如第31至43项中任一项的组合物, 其中该组合物可使用无针注射器注射。

[0085] 45. 如第31至44项中任一项的组合物, 其中该组合物不是凝胶。

[0086] 46. 如第31至45项中任一项的组合物, 其中该组合物被保持在37°C下7天时不会形成凝胶。

[0087] 47. 如第31至46项中任一项的组合物, 其中该组合物在37°C下与水接触7天时不会

膨胀。

[0088] 48. 如第31至47项中任一项的组合物,其中该生物可降解的聚合物包含至少一种选自下组的成员:聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、及其共聚物和三元共聚物。

[0089] 49. 如第31至48项中任一项的组合物,其中该生物可降解的聚合物为三元共聚物。

[0090] 50. 如第31至48项中任一项的组合物,其中该生物可降解的聚合物包含聚乳酸(PLA)。

[0091] 51. 如第50项的组合物,其中该PLA包含可离子化端基。

[0092] 52. 如第51项的组合物,其中该可离子化端基为酸性端基。

[0093] 53. 如第50项的组合物,其中该PLA包含不可离子化端基。

[0094] 54. 如第53项的组合物,其中该不可离子化端基包含至少一种选自羟基和酯的成员。

[0095] 55. 如第31至48项中任一项的组合物,其中该生物可降解的聚合物包含聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)。

[0096] 56. 如第55项的组合物,其中该PLGA包含可离子化端基。

[0097] 57. 如第56项的组合物,其中该可离子化端基为酸性端基。

[0098] 58. 如第55项的组合物,其中该PLGA包含不可离子化端基。

[0099] 59. 如第58项的组合物,其中该不可离子化端基包含至少一种选自羟基和酯的成员。

[0100] 60. 如第48项的组合物,其中该生物可降解的聚合物包含羟基己酸-乙醇酸-乳酸三元共聚物。

[0101] 61. 如第31至60项中任一项的组合物,其中该疏水性溶剂在25°C下于水中的溶解度小于或等于5重量%。

[0102] 62. 如第61项的组合物,其中该疏水性溶剂在25°C下于水中的溶解度小于或等于1重量%。

[0103] 63. 如第31至60项中任一项的组合物,其中水在25°C下于该疏水性溶剂中的溶解度小于或等于10重量%。

[0104] 64. 如第31至60项中任一项的组合物,其中水在25°C下于该疏水性溶剂中的溶解度小于或等于5重量%。

[0105] 65. 如第31至60项中任一项的组合物,其中水在25°C下于该疏水性溶剂中的溶解度小于或等于1重量%。

[0106] 66. 如第31至60项中任一项的组合物,其中该疏水性溶剂包含二或多种疏水性溶剂的组合。

[0107] 67. 如第31至60项中任一项的组合物,其中该疏水性溶剂包含选自下组之一或多种溶剂:苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、苯甲酸第二丁酯、苯甲酸第三丁酯、苯甲酸异戊酯、苯甲酸苯甲酯、及苯甲醇。

[0108] 68. 如第31至60项中任一项的组合物,其中该疏水性溶剂为苯甲醇。

[0109] 69. 如第31至60项中任一项的组合物,其中该组合物不含苯甲醇。

[0110] 70. 如第31至60项中任一项的组合物,其中该疏水性溶剂为苯甲酸苯甲酯。

[0111] 71. 如第31至70项中任一项的组合物,其中该组合物包含至少一种额外的溶剂。

- [0112] 72. 如第71项的组合物,其中该至少一种额外的溶剂为苯甲醇。
- [0113] 73. 如第71项的组合物,其中该至少一种额外的溶剂为三醋酸甘油酯。
- [0114] 74. 如第71项的组合物,其中该至少一种额外的溶剂为乳酸乙酯。
- [0115] 75. 如第71项的组合物,其中该至少一种额外的溶剂为乙醇。
- [0116] 76. 如第31至65项中任一项的组合物,其中该组合物不包含超过一种的溶剂。
- [0117] 77. 如第31至76项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物为电荷中性。
- [0118] 78. 如第31至77项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含鱼精蛋白。
- [0119] 79. 如第31至78项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含该有益作用剂的二价金属盐。
- [0120] 80. 如第79项的组合物,其中该二价金属包含至少一种选自下组的成员: Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 及 Ca^{2+} 。
- [0121] 81. 如第31至80项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含鱼精蛋白及该有益作用剂的 Zn^{2+} 盐。
- [0122] 82. 如第31至78项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及阳离子剂。
- [0123] 83. 如第82项的组合物,其中该阳离子剂选自下组:聚赖氨酸、聚精氨酸及多黏菌素。
- [0124] 84. 如第31至78项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及阴离子剂。
- [0125] 85. 如第84项的组合物,其中该阴离子剂包含至少一种选自下组的成员:羧甲基纤维素(CMC)、聚腺苷、及聚胸腺嘧啶。
- [0126] 86. 如第84项的组合物,其中该阴离子剂为至少10mer的聚腺苷或聚胸腺嘧啶。
- [0127] 87. 如第86项的组合物,其中该阴离子剂为至少为20mer的聚腺苷或聚胸腺嘧啶。
- [0128] 88. 如第87项的组合物,其中该阴离子剂为至少150mer的聚腺苷或聚胸腺嘧啶。
- [0129] 89. 如第88项的组合物,其中该阴离子剂为至少1500mer的聚胸腺嘧啶。
- [0130] 90. 如第31至89项中任一项的组合物,其中该组合物进一步包含蛋氨酸。
- [0131] 91. 如第31至90项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物以平均大小为约1微米至约400微米的颗粒形式分散在该载剂中。
- [0132] 92. 如第91项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物以平均大小为约1微米至约10微米的颗粒形式分散在该载剂中。
- [0133] 93. 如第91项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物以平均大小为约10微米至约100微米的颗粒形式分散在该载剂中。
- [0134] 94. 如第91项的组合物,其中该载剂的表观密度在该颗粒的表观密度的10%以内。
- [0135] 95. 如第31至94项中任一项的组合物,其中当将10毫克该不溶性有益作用剂复合物在37°C下分散并置于1毫升的pH 7.4,磷酸盐缓冲盐水的测试溶液中24小时,溶解在该测试溶液中的有益作用剂的量不超过在该10毫克不溶性有益作用剂复合物中的有益作用剂的50%。

[0136] 96. 如第31至95项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及鱼精蛋白,其中该有益作用剂与鱼精蛋白的摩尔比为约1:0.1至0.5。

[0137] 97. 如第31至81项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂、锌及鱼精蛋白,其中该有益作用剂、锌及鱼精蛋白的摩尔比为约1:0.4至2:0.1至0.5。

[0138] 98. 如第90项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含作为有益作用剂的肽或蛋白质,且该组合物在接触剂量为25kGy之 γ 放射线后保持约90%或更高的纯度至少24小时。

[0139] 99. 如第98项的组合物,其中该期间为至少一个月。

[0140] 100. 如第98项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含作为有益作用剂的肽或蛋白质,且该组合物在接触剂量为25kGy之 γ 放射线后保持约95%或更高的纯度至少24小时。

[0141] 101. 如第100项的组合物,其中该期间为至少一个月。

[0142] 102. 如第31至101项中任一项的组合物,其中该载剂进一步包含存在量为该载剂重量的约5%至约20%的醋酸异丁酸蔗糖酯(SAIB)。

[0143] 103. 如第102项的组合物,其中该载剂包含的SAIB量为该载剂重量的约5%至约10%。

[0144] 104. 如第103项的组合物,其中该载剂包含约5%至10%的SAIB、约70%至约75%的疏水性溶剂、及约15%至25%的生物可降解的聚合物,其中各%为该载剂重量的%。

[0145] 105. 如第104项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含该有益作用剂的 Zn^{2+} 盐。

[0146] 106. 如第103项的组合物,其中该载剂包含约5%至约10%的SAIB、约65%至约70%的苯甲酸苯甲酯、约3%至约7%的乙醇、及约15%至25%的聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),其中各%为该载剂重量的%。

[0147] 107. 如第102项的组合物,其中该载剂包含约15%至约25%的SAIB、约55%至约65%的苯甲酸苯甲酯、约5%至约15%的苯甲醇、及约5%至约15%的聚乳酸(PLA),其中各%为该载剂重量的%。

[0148] 108. 如第107项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含该有益作用剂的 Zn^{2+} 盐。

[0149] 109. 如第102项的组合物,其中该载剂包含约65%至约75%的苯甲酸苯甲酯、约5%至约15%的苯甲醇、及约15%至约25%的聚乳酸(PLA),其中各%为该载剂重量的%。

[0150] 110. 如第102项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含该有益作用剂的 Zn^{2+} 盐。

[0151] 111. 如第110项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物的量为该组合物重量的约1%至约50%。

[0152] 112. 如第31至111项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有至少一种选自下组的成员的有益作用剂:蛋白质、肽、核酸、核苷酸、核苷、及其前体、衍生物、前体药物、及类似物。

[0153] 113. 如第112项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有蛋白质的有

益作用剂。

[0154] 114. 如第113项的组合物,其中该蛋白质为IFN α 2a或重组之人类rhIFN α 2a。

[0155] 115. 如第113项的组合物,其中该蛋白质为生长激素。

[0156] 116. 如第115项的组合物,其中该生长激素为人类生长激素(hGH)或重组之人生长激素(rhGH)。

[0157] 117. 如第112项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有肽的有益作用剂。

[0158] 118. 如第117项的组合物,其中该肽为升糖素样肽-1(GLP-1)或其类似物。

[0159] 119. 如第117项的组合物,其中该肽为艾塞那肽(exenatide)。

[0160] 120. 如第31至111项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有抗体或其片段的有益作用剂。

[0161] 121. 如第31至111项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有核苷酸、核苷或其类似物的有益作用剂。

[0162] 122. 如第121项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有核苷类似物的有益作用剂。

[0163] 123. 如第122项的组合物,其中该核苷类似物为氮杂胞苷。

[0164] 124. 如第31至111项中任一项的组合物,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有低分子量化合物的有益作用剂。

[0165] 125. 如第124项的组合物,其中该低分子量化合物包含抗肿瘤剂。

[0166] 126. 如第125项的组合物,其中该抗肿瘤剂为硼替佐米(bortezomib)。

[0167] 127. 如第31至126项中任一项的组合物,其中该组合物在注射入37 $^{\circ}$ C, pH7.4的磷酸盐缓冲盐水后形成包围液体核心的表面层,该表面层的厚度小于10微米。

[0168] 128. 一种可注射的贮剂组合物,其包含:

[0169] 单相载剂,其包含

[0170] 存在量为该载剂重量的约5%至约30%的生物可降解聚合物,及

[0171] 存在量为该载剂重量的约95%至约70%的疏水性溶剂;及

[0172] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,其中该有益作用剂复合物中至少99%不溶于25 $^{\circ}$ C的该载剂中,

[0173] 其中该可注射的贮剂组合物在25 $^{\circ}$ C下的零剪切黏度小于1200厘泊,且

[0174] 其中该可注射的贮剂组合物不是乳液。

[0175] 129. 如第128项的组合物,其中该生物可降解的聚合物包含聚乳酸。

[0176] 130. 一种组合物,其包含:

[0177] 载剂,其包含

[0178] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及

[0179] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及

[0180] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,该不溶性有益作用剂复合物在25 $^{\circ}$ C载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,

[0181] 其中该有益作用剂在活体内的平均停留时间(MRT)大于 $MRT_{\text{聚合物}} + \Delta MRT_{\text{溶剂}} + \Delta MRT_{\text{复合物}}$ 的总和,其中 $MRT_{\text{聚合物}}$ 为有益作用剂在单独的疏水性溶剂中的MRT, $\Delta MRT_{\text{复合物}}$ 为无聚合

物存在下因不溶性有益作用剂复合物造成的MRT的变化,且 $\Delta \text{MRT}_{\text{聚合物}}$ 为未复合该有益作用剂的下因该聚合物造成的MRT的变化。

[0182] 131. 如第130项的组合物,其中该有益作用剂的MRT大于 $\text{MRT}_{\text{溶剂}} + \Delta \text{MRT}_{\text{复合物}} + \Delta \text{MRT}_{\text{聚合物}}$ 的总和,该MRT为该总和的至多10倍。

[0183] 132. 一种组合物,其包含:

[0184] 载剂,其包含

[0185] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及

[0186] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及

[0187] 分散在该载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分,该不溶性组分在25°C载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,其中该生物可降解聚合物包含可离子化端基。

[0188] 133. 如第128至132项中任一项的组合物,其中该组合物在注射入37°C, pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水后形成包围液体核心的表面层,该表面层的厚度小于10微米。

[0189] 134. 一种组合物,其包含:

[0190] 载剂,其包含

[0191] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及

[0192] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及

[0193] 分散在该载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分,该不溶性组分在25°C载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,其中该生物可降解聚合物的重量平均分子量为1000道尔顿至11,000道尔顿。

[0194] 135. 一种组合物,其包含:

[0195] 载剂,其包含

[0196] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及

[0197] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及

[0198] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,该不溶性有益作用剂复合物在25°C载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,

[0199] 其中当在25°C下将0.8毫升该组合物置于装设有0.5英寸长的21号针的1毫升注射器中并施加10磅力时,至少0.5毫升该组合物在少于10秒内从注射器中排出,且

[0200] 其中该组合物不是乳液。

[0201] 136. 一种组合物,其包含:

[0202] 载剂,其包含

[0203] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物,其中该生物可降解聚合物包含可离子化端基,及

[0204] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及

[0205] 分散在该载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分,该不溶性组分在25°C载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,

[0206] 其中该组合物在25°C的零剪切黏度小于500厘泊,且

[0207] 其中该组合物不是凝胶。

[0208] 137. 如第136项的组合物,其中该组合物的 G''/G' 比大于或等于10。

[0209] 138. 一种组合物,其包含:

- [0210] 载剂,其包含
- [0211] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及
- [0212] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的由疏水性溶剂所组成的单一溶剂;及
- [0213] 分散在该载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分,该不溶性组分在25℃载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,
- [0214] 其中该组合物在25℃的零剪切黏度小于1200厘泊,且
- [0215] 其中该组合物不是乳液。
- [0216] 139.如第138项的组合物,其中该组合物的G''/G'比为大于或等于10。
- [0217] 140.一种组合物,其包含:
- [0218] 载剂,其包含
- [0219] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物,及
- [0220] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的由疏水性溶剂所组成的单一溶剂;及
- [0221] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,该不溶性有益作用剂复合物在25℃载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,该不溶性有益作用剂包含有益作用剂、金属、及阳离子剂和阴离子剂其中的一,
- [0222] 其中该组合物在25℃的零剪切黏度小于500厘泊,且
- [0223] 其中该组合物不是凝胶。
- [0224] 141.如第140项的组合物,其中该组合物的G''/G'比为大于或等于10。
- [0225] 142.一种组合物,其包含:
- [0226] 载剂,其包含
- [0227] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物,该生物可降解聚合物为聚乳酸或聚(乳酸-共-乙醇酸),及
- [0228] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性苯甲酸酯溶剂;及
- [0229] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,该不溶性有益作用剂复合物在25℃载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,该不溶性有益作用剂包含有益作用剂、锌及鱼精蛋白,
- [0230] 其中该组合物不是凝胶。
- [0231] 143.如第142项的组合物,其中该组合物的G''/G'比为大于或等于10。
- [0232] 144.一种聚合物,其包含至少一种选自下组的单体:乳酸、乙醇酸,羟基丁酸,羟基戊酸及羟基己酸,其中该聚合物的重量平均分子量为约1000道尔顿至11,000道尔顿,其中该聚合物包含可离子化端基。
- [0233] 145.如第144项的聚合物,其中该重量平均分子量为1500道尔顿至10,500道尔顿。
- [0234] 146.如第144项的聚合物,其中该重量平均分子量为2000道尔顿至10,000道尔顿。
- [0235] 147.如第144项的聚合物,其中该重量平均分子量为2500道尔顿至9500道尔顿。
- [0236] 148.如第144项的聚合物,其中该可离子化端基包含至少一种选自下组的成员:羧基,磺酸化物,磷酸化物,胺基,二级胺基、三级胺基及季铵。
- [0237] 149.如第144项的聚合物,其中该可离子化端基包含羧基。
- [0238] 150.一种组合物,其包含:
- [0239] 载剂,其包含
- [0240] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及

- [0241] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及
- [0242] 分散在该载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分,该不溶性组分在25℃载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,
- [0243] 其中该组合物在25℃的零剪切黏度小于1200厘泊,
- [0244] 其中该组合物在注射入37℃,pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水后形成包围液体核心的表面层,该表面层的厚度小于10微米,且
- [0245] 其中该组合物不是乳液。
- [0246] 151.一种组合物,其包含:
- [0247] 载剂,其包含
- [0248] 存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物,该生物可降解聚合物为聚乳酸或聚(乳酸-共-乙醇酸),及
- [0249] 存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及
- [0250] 分散在该载剂中的包含有益作用剂的不溶性组分,该不溶性组分在25℃载剂中的溶解度小于1毫克/毫升,该不溶性有益作用剂包含有益作用剂、锌及鱼精蛋白,
- [0251] 其中该组合物在注射入37℃,pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水后形成包围液体核心的表面层,该表面层的厚度小于10微米。
- [0252] 152.一种制作组合物的方法,其包含:
- [0253] 将生物可降解的聚合物与疏水性溶剂组合以形成载剂,其中该生物可降解聚合物的含量为该载剂重量的约5%至约40%,且该疏水性溶剂的含量为该载剂重量的约95%至约60%;及
- [0254] 将不溶性有益作用剂复合物分散在载剂中(其中该不溶性有益作用剂复合物在25℃的载剂中的溶解度小于1毫克/毫升),从而提供在25℃下的零剪切黏度小于1200厘泊的组合物,该组合物不是乳液。
- [0255] 153.如第152项的方法,其中该聚合物的含量为该载剂重量的约10%至约25%。
- [0256] 154.如第153项的方法,其中该聚合物的含量为该载剂重量的约15%至约20%。
- [0257] 155.如第152至154项中任一项的方法,其中该疏水性溶剂的含量为载剂重量的约90%至约75%。
- [0258] 156.如第155项的方法,其中该疏水性溶剂的含量为该载剂重量的约85%至约80%。
- [0259] 157.如第152至156项中任一项的方法,其中该疏水性溶剂为二或多种疏水性溶剂的组合。
- [0260] 158.如第152至157项中任一项的方法,其中该组合物在25℃下的零剪切黏度小于1,000厘泊。
- [0261] 159.如第158项的方法,其中该组合物在25℃下的零剪切黏度小于500厘泊。
- [0262] 160.如第159项的方法,其中该组合物在25℃下的零剪切黏度小于100厘泊。
- [0263] 161.如第152至160项中任一项的方法,其中当将该载剂保持在37℃下一周的期间的任何时点测量时,其可在该期间内保持零剪切黏度且不会偏离超过一个量级,其中该零剪切黏度在37℃的温度下,将约1毫升的载剂注射入100毫升的pH 7.4,磷酸盐缓冲盐水(PBS)中后测量。

- [0264] 162. 如第152至160项中任一项的方法,其中当在25℃下将0.8毫升该组合物置于装设有0.5英寸长的21号针的1毫升注射器中并施加10磅力时,至少0.5毫升该组合物在少于25秒内从注射器中排出。
- [0265] 163. 如第162项的方法,其中该期间少于10秒。
- [0266] 164. 如第163项的方法,其中该期间少于5秒。
- [0267] 165. 如第152至164项中任一项的方法,其中该组合物可使用无针注射器注射。
- [0268] 166. 如第152至165项中任一项的方法,其中该生物可降解的聚合物包含至少一种选自下组的成员:聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、及其共聚物和三元共聚物。
- [0269] 167. 如第152至166项中任一项的方法,其中该生物可降解的聚合物为三元共聚物。
- [0270] 168. 如第152至166项中任一项的方法,其中该生物可降解的聚合物包含聚乳酸(PLA)。
- [0271] 169. 如第168项的方法,其中该PLA包含可离子化端基。
- [0272] 170. 如第169项的方法,其中可离子化端基为酸性端基。
- [0273] 171. 如第168项的方法,其中该PLA包含不可离子化端基。
- [0274] 172. 如第171项的方法,其中该不可离子化端基包含至少一种选自羟基和酯的成员。
- [0275] 173. 如第152至166项中任一项的方法,其中该生物可降解聚合物包含聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)。
- [0276] 174. 如第173项的方法,其中该PLGA包含可离子化端基。
- [0277] 175. 如第174项的方法,其中该可离子化端基为酸性端基。
- [0278] 176. 如第173项的方法,其中该PLGA包含不可离子化端基。
- [0279] 177. 如第176项的方法,其中该不可离子化端基包含至少一种选自羟基和酯的成员。
- [0280] 178. 如第152项的方法,其中该生物可降解聚合物包含羟基己酸-乙醇酸-乳酸三元共聚物。
- [0281] 179. 如第152至156项中任一项的方法,其中该疏水性溶剂在25℃下于水中的溶解度小于或等于5重量%。
- [0282] 180. 如第179项的方法,其中该疏水性溶剂在25℃下于水中的溶解度小于或等于1重量%。
- [0283] 181. 如第152至156项中任一项的方法,其中水在25℃下于该疏水性溶剂中的溶解度小于或等于10重量%。
- [0284] 182. 如第181项的方法,其中水在25℃下于该疏水性溶剂中的溶解度小于或等于5重量%。
- [0285] 183. 如第182项的方法,其中水在25℃下于该疏水性溶剂中的溶解度小于或等于1重量%。
- [0286] 184. 如第152至183项中任一项的方法,其中该组合物不含疏水性溶剂。
- [0287] 185. 如第152至184项中任一项的方法,其中该疏水性溶剂包含至少一种选自下组的成员:苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁

酯、苯甲酸第二丁酯、苯甲酸第三丁酯、苯甲酸异戊酯、苯甲酸苯甲酯、及苯甲醇。

[0288] 186. 如第152至185项中任一项的方法,其中该疏水性溶剂为苯甲醇。

[0289] 187. 如第152至185项中任一项的方法,其中该疏水性溶剂为柠檬酸三乙酯。

[0290] 188. 如第152至185项中任一项的方法,其中该疏水性溶剂为苯甲酸苯甲酯。

[0291] 189. 如第152至188项中任一项的方法,其中该组合物包含至少一种额外的溶剂。

[0292] 190. 如第189项的方法,其中该至少一种额外的溶剂为苯甲醇。

[0293] 191. 如第189项的方法,其中该至少一种额外的溶剂为三醋酸甘油酯。

[0294] 192. 如第189项的方法,其中该至少一种额外的溶剂为乳酸乙酯。

[0295] 193. 如第189项的方法,其中该至少一种额外的溶剂为乙醇。

[0296] 194. 如第152至193项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物为电荷中性。

[0297] 195. 如第152至194项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含鱼精蛋白。

[0298] 196. 如第152至195项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含该有益作用剂的二价金属盐。

[0299] 197. 如第196项的方法,其中该二价金属包含至少一种选自下组的成员: Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、及 Ca^{2+} 。

[0300] 198. 如第152至197项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含鱼精蛋白及该有益作用剂的 Zn^{2+} 盐。

[0301] 199. 如第152至195项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及阳离子剂。

[0302] 200. 如第199项的方法,其中该阳离子剂包含至少一种选自下组的成员:聚赖氨酸、聚精氨酸、及多黏菌素。

[0303] 201. 如第152至195项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及阴离子剂。

[0304] 202. 如第201项的方法,其中该阴离子剂包含至少一种选自下组的成员:羧甲基纤维素(CMC)、聚腺苷、及聚胸腺嘧啶。

[0305] 203. 如第201项的方法,其中该阴离子剂为至少10mer的聚腺苷或聚胸腺嘧啶。

[0306] 204. 如第203项的方法,其中该阴离子剂为至少20mer的聚腺苷或聚胸腺嘧啶。

[0307] 205. 如第204项的方法,其中该阴离子剂为至少150mer的聚腺苷或聚胸腺嘧啶。

[0308] 206. 如第205项的方法,其中该阴离子剂为至少1500mer的聚胸腺嘧啶。

[0309] 207. 如第152至206项中任一项的方法,其中该组合物包含蛋氨酸。

[0310] 208. 如第152至207项中任一项的方法,其包含将该不溶性有益作用剂复合物以大小为约1微米至约400微米的颗粒形式分散在载剂中。

[0311] 209. 如第208项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物以大小在约1微米至约10微米的颗粒形式分散在载剂中。

[0312] 210. 如第208项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物以大小在约10微米至约100微米的颗粒形式分散在载剂中。

[0313] 211. 如第209项的方法,其包含通过喷雾干燥形成颗粒。

- [0314] 212. 如第208、209或210项的方法,其包含通过冻干形成颗粒。
- [0315] 213. 如第208项的方法,其中该载剂的表观密度在该颗粒的表观密度的10%以内。
- [0316] 214. 如第152至213项中任一项的方法,其中该载剂进一步包含含量为该载剂重量的约5%至约20%的醋酸异丁酸蔗糖酯(SAIB)。
- [0317] 215. 如第214项的方法,其中该载剂进一步包含含量为该载剂重量的约6%至约10%的SAIB。
- [0318] 216. 如第215项的方法,其中该载剂包含约5%至约10%的SAIB、约70%至约75%的疏水性溶剂及约15%至约25%的生物可降解聚合物,其中各%为该载剂重量的%。
- [0319] 217. 如第216项的方法,其中该有益作用剂复合物包含该有益作用剂的 Zn^{2+} 盐。
- [0320] 218. 如第215项的方法,其中该载剂包含约5%至约10%的SAIB、约65%至约70%的苯甲酸苯甲酯,约3%至约7%的乙醇及约15%至约25%的聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),其中各%为该载剂重量的%
- [0321] 219. 如第218项的方法,其中该有益作用剂复合物包含该有益作用剂的 Zn^{2+} 盐。
- [0322] 220. 如第214项的方法,其中该载剂包含约15%至约25%的SAIB、约55%至约65%的苯甲酸苯甲酯、约5%至约15%的苯甲醇及约5%至约15%的聚乳酸(PLA),其中各%为该载剂重量的%。
- [0323] 221. 如第220项的方法,其中该有益作用剂复合物包含该有益作用剂的 Zn^{2+} 盐。
- [0324] 222. 如第152项的方法,其中该载剂包含约65%至约75%的苯甲酸苯甲酯、约5%至约15%的苯甲醇、及约15%至约25%的聚乳酸(PLA),其中各%为该载剂重量的%。
- [0325] 223. 如第222项的方法,其中该有益作用剂复合物包含鱼精蛋白。
- [0326] 224. 如第223项的方法,其中该有益作用剂复合物包含该有益作用剂的 Zn^{2+} 盐。
- [0327] 225. 如第152项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物的含量为该载剂重量的约1%至约50%。
- [0328] 226. 如第152至225项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂及鱼精蛋白,其中该有益作用剂与鱼精蛋白的摩尔比为约1:0.1至0.5。
- [0329] 227. 如第152至198项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含有益作用剂、锌及鱼精蛋白,其中该有益作用剂、锌及鱼精蛋白的摩尔比为约1:0.4至2:0.1至0.5。
- [0330] 228. 如第152至227项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含至少一种选自下组的有益作用剂:蛋白质、肽、核酸、核苷酸、核苷、及其前体、衍生物、前体药物和类似物。
- [0331] 229. 如第152至228项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有蛋白质的有益作用剂。
- [0332] 230. 如第229项的方法,其中该蛋白质为IFN α 2a或重组之人类rhIFN α 2a。
- [0333] 231. 如第229项的方法,其中该蛋白质为生长激素。
- [0334] 232. 如第231项的方法,其中该生长激素为人类生长激素(hGH)或重组之人生长激素(rhGH)。
- [0335] 233. 如第152至227项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有抗体或其片段的有益作用剂。

- [0336] 234. 如第233项的方法,其中该抗体为单株抗体或其片段。
- [0337] 235. 如第234项的方法,其中该单株抗体为阿达木单抗(adalimumab)。
- [0338] 236. 如第234项的方法,其中该单株抗体为贝伐单抗(bevacizumab)。
- [0339] 237. 如第234项的方法,其中该单株抗体为英利昔单抗(infliximab)。
- [0340] 238. 如第152至228项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有肽的有益作用剂。
- [0341] 239. 如第238项的方法,其中该肽为升糖素样肽-1 (GLP-1) 或其类似物。
- [0342] 240. 如第238项的方法,其中该肽为艾塞那肽。
- [0343] 241. 如第152至228项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有核苷酸、核苷或其类似物的有益作用剂。
- [0344] 242. 如第241项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有核苷类似物的有益作用剂。
- [0345] 243. 如第242项的方法,其中该核苷类似物为氮杂胞苷。
- [0346] 244. 如第152至227项中任一项的方法,其中该不溶性有益作用剂复合物包含含有低分子量化合物的有益作用剂。
- [0347] 245. 如第244项的方法,其中该低分子量化合物包含抗肿瘤剂。
- [0348] 246. 如第245项的方法,其中该抗肿瘤剂为硼替佐米(bortezomib)。
- [0349] 247. 一种给予对象有益作用剂的方法,其包含:
- [0350] 经由注射给予该对象包含下列者的组合物:
- [0351] 单相载剂,其包含存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物,及存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂;及
- [0352] 分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,
- [0353] 其中该组合物在25°C的零剪切黏度小于1200厘泊,且不是乳液。
- [0354] 248. 如第247项的方法,相对于给予单独的药物或给予在单独的疏水性溶剂中的药物,在给予组合物后,该有益作用剂以可检测的水平存在于该对象的血浆中一段延长的时间。
- [0355] 249. 如第247或248项的方法,其中系使用21号或更小的针将该组合物给予该对象。
- [0356] 250. 如第247至249项中任一项的方法,其中系使用21至27号针将该组合物给予该对象。
- [0357] 251. 如第247项的方法,其中系使用无针注射器将该组合物给予该对象。
- [0358] 252. 如第247至251项中任一项的方法,其中在给予组合物后,该有益作用剂在活体内的平均停留时间(MRT)大于 $MRT_{\text{溶剂}} + \Delta MRT_{\text{复合物}} + \Delta MRT_{\text{聚合物}}$ 的总和,其中 $MRT_{\text{溶剂}}$ 为有益作用剂在单独的疏水性溶剂中的MRT,
- [0359] $\Delta MRT_{\text{复合物}}$ 为无聚合物存在下因不溶性有益作用剂复合物造成的MRT的变化,且 $\Delta MRT_{\text{聚合物}}$ 为未复合该有益作用剂的下因该聚合物造成的MRT的变化。
- [0360] 253. 如第252项的方法,其中该有益作用剂的MRT大于 $MRT_{\text{溶剂}} + \Delta MRT_{\text{复合物}} + \Delta MRT_{\text{聚合物}}$ 的总和,该MRT为该总和的至多10倍。
- [0361] 254. 一种可注射的组合物,其包含:

- [0362] -载剂,其包含:
- [0363] -存在量为该载剂重量的5%至30%的生物可降解聚合物及
- [0364] -存在量为该载剂重量的95%至60%的液态疏水性溶剂;及
- [0365] 包含有益作用剂的固态复合物,该复合物不溶于该载剂且分散于该载剂中。
- [0366] 255.如第254项的可注射性组合物,其中该有益作用剂复合物包含聚合性阳离子复合剂或聚合性阴离子复合剂。
- [0367] 256.如第255项的可注射性组合物,其中:
- [0368] -该聚合性阳离子复合剂选自下组:鱼精蛋白、聚赖氨酸、聚精氨酸、及多黏菌素;或者
- [0369] -该聚合性阴离子复合剂选自下组:羧甲基纤维素、聚腺苷、及聚胸腺嘧啶。
- [0370] 257.如第254至256项中任一项的可注射性组合物,其中该生物可降解聚合物选自聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、及其共聚物和三元共聚物。
- [0371] 258.如第254至257项中任一项的可注射性组合物,其中该疏水性溶剂选自下组:苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、苯甲酸第二丁酯、苯甲酸第三丁酯、苯甲酸异戊酯、苯甲酸苯甲酯、及其混合物。
- [0372] 259.如第254至258项中任一项的可注射性组合物,其中该组合物符合下列(A)及(B)中至少一个:
- [0373] (A)该组合物在25℃的零剪切黏度小于1200厘泊;及
- [0374] (B)当在25℃下将0.8毫升该组合物置于装设有0.5英寸长的21号针的1毫升注射器中并施加10磅力时,至少0.5毫升该组合物在少于25秒内从注射器中排出。
- [0375] 260.如第254至259项中任一项的可注射性组合物,其中该组合物符合下列(C)及(D)中至少一个:
- [0376] (C)该不溶性有益作用剂复合物在25℃载剂中的溶解度小于1毫克/毫升;
- [0377] (D)当将10毫克该不溶性有益作用剂复合物分散并静置在1毫升的37℃磷酸盐缓冲盐水测试溶液(pH 7.4)中24小时后,溶解在该测试溶液中的有益作用剂的量少于在该10毫克该不溶性有益作用剂复合物中的有益作用剂的50%。
- [0378] 261.如第254至260项中任一项的注射组合物,其包含:
- [0379] -载剂,其包含
- [0380] -存在量为该载剂重量的5%至40%的生物可降解聚合物,且该生物可降解聚合物选自聚丙交酯及聚(乳酸-共-乙醇酸),及
- [0381] -存在量为该载剂重量的95%至60%的液态疏水性溶剂,且其包含苯甲酸苯甲酯;及
- [0382] -包含有益作用剂的固态复合物,该复合物不溶于载剂且分散于载剂中,且该复合物包含鱼精蛋白。
- [0383] 262.如第254至261项中任一项的可注射性组合物,其中该有益作用剂复合物包含二价金属或其盐。
- [0384] 263.如第262项的可注射性组合物,其中该二价金属选自 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、及 Ca^{2+} 。
- [0385] 264.如第254至263项中任一项的可注射性组合物,其中该有益作用剂复合物为电荷中性粒子的形式。

- [0386] 265. 如第254至264项中任一项的可注射性组合物, 其中该生物可降解聚合物包含可离子化端基。
- [0387] 266. 如第254至265项中任一项的可注射性组合物, 其中该组合物不是乳液或凝胶。
- [0388] 267. 如第254至266项中任一项的可注射性组合物, 其中该有益作用剂为一种肽。
- [0389] 268. 如第254至266项中任一项的可注射性组合物, 其中该有益作用剂为生长激素。
- [0390] 269. 如第254至268项中任一项定义的可注射性组合物, 其系通过疗法用于人体或动物体之治疗方法中。
- [0391] 270. 一种制造可注射性组合物的方法, 其包含:
- [0392] -结合生物可降解的聚合物及液态疏水性溶剂以形成载剂, 该载剂包含存在量为该载剂重量的5%至40%的生物可降解聚合物及存在量为该载剂重量的95%至60%的液态疏水性溶剂; 及
- [0393] -分散在该载剂中的固态复合物, 该复合物包含有益作用剂且该复合物不溶于该载剂中。
- [0394] 271. 一种可注射性组合物, 其可通过第270项中定义的方法取得。
- [0395] 272. 一种制造复合物的方法, 其包含:
- [0396] 将至少一种蛋白质及肽与阳离子性复合剂在pH值大于8下接触以形成复合物。
- [0397] 273. 如第272项的方法, 其中该阳离子性复合剂包含至少一种选自下组的成员: 鱼精蛋白、聚赖氨酸、聚精氨酸、及多黏菌素。
- [0398] 274. 一种制造复合物的方法, 其包含:
- [0399] 将至少一种蛋白质及肽与阴离子性复合剂在pH值小于3下接触以形成复合物。
- [0400] 275. 如第274项的方法, 其中该阴离子性复合剂包含至少一种选自如下群组的成员: 羧甲基纤维素、聚腺苷、及聚胸腺嘧啶。
- [0401] 附图简述
- [0402] 在下列本发明之说明中参考指明的多个非限制性图形进一步描述本发明, 其中:
- [0403] 图1显示使用可注射性贮剂组合物 (包括此处所披露的可注射性、生物可降解的药物递送贮剂) 进行的活体内实验 (Sprague Dawley大鼠) 的剂量标准化组平均rhGH血清略图。
- [0404] 图2显示下列6组药物递送贮剂测试组每一组中的6只动物的每一只的血清rhGH浓度对时间的绘图: 在水溶液中的未复合的rhGH (左上)、悬浮在水性介质中的rhGH-鱼精蛋白复合物 (上方中间)、在苯甲酸苯甲酯 (BB) 中的rhGH-鱼精蛋白复合物 (右上)、在醋酸异丁酸蔗糖酯 (SAIB):BB载剂中的rhGH-鱼精蛋白复合物 (左下)、在BB:聚乳酸 (PLA) 载剂中的rhGH-鱼精蛋白复合物 (底部中间)、在SAIB:BB:PLA载剂中的rhGH-鱼精蛋白复合物 (右下)。
- [0405] 图3显示个别大鼠经皮下注射2.5毫克/毫升在SAIB/BB/PLA (8:72:20, %重量/重量) 载剂中的具有1%蔗糖 (重量/重量) 及鱼精蛋白-锌的IFN α 2a调制剂 (喷雾干燥) 后, 在96小时的期间内的IFN α 2a血清浓度。该IFN- α 2a有益作用剂以与锌和鱼精蛋白复合的有益作用剂的形式提供。
- [0406] 图4显示个别大鼠经皮下注射2.5毫克/毫升在SAIB/BB/PLGA (8:72:20, %重量/重

量) 载剂中的具有1%蔗糖(重量/重量)及鱼精蛋白-锌的IFN α 2a调制剂(喷雾干燥)后,在96小时的期间的IFN- α 2a血清浓度。该IFN- α 2a有益作用剂以与锌和鱼精蛋白复合的有益作用剂复合物的形式提供。

[0407] 图5显示图3及图4中提及的调制剂随着时间推移的平均血清浓度。

[0408] 图6显示个别大鼠经皮下给予50微升大丸药后之IFN α 2a血清浓度,该大丸药为20毫克/毫升在SAIB/BB/PLA(8:72:20,%重量/重量)载剂中,具有1%蔗糖的IFN α 2a-鱼精蛋白(1:0.3摩尔/摩尔)调制剂。该血清浓度通过酶联免疫吸附试验(ELISA)测定。

[0409] 图7显示个别大鼠经皮下给予50微升在SAIB/BB/PLA(8:72:20,%重量/重量)载剂中,具有20毫克/毫升IFN α 2a、1%CMC、1%蔗糖的大丸药后的IFN α 2a血清浓度。该血清浓度通过ELISA测定。该IFN- α 2a有益作用剂以与羧甲基纤维素(CMC)复合的有益作用剂复合物的形式提供。

[0410] 图8显示个别灵长类动物在给予2毫克/公斤剂量后,随着时间推移的IFN α 2a血清浓度,该剂量系使用40毫克/毫升在SAIB/BB/PLA(8:72:20,%重量/重量)载剂中的IFN α 2a-鱼精蛋白调制剂。

[0411] 图9显示个别灵长类动物在给予2毫克/公斤剂量后,随着时间推移的IFN α 2a血清浓度,该剂量系使用40毫克/毫升在SAIB/BB/PLA(8:72:20,%重量/重量)载剂中的具有蔗糖的IFN α 2a-CMC调制剂。

[0412] 图10显示通过ELISA及抗病毒检测(AVA)测定图8及图9中提及的调制剂时随着时间推移的平均IFN α 2a血清浓度。

[0413] 图11显示核苷类似物前体药物在灵长类动物中随着时间推移的平均血清浓度。

[0414] 图12显示图11的核苷类似物前体药物的活性代谢产物随着时间推移的平均血清浓度。

[0415] 图13显示在迷你猪中递送的相等剂量的升糖素样肽-1(GLP-1)类似物的血浆略图。

[0416] 图14显示从包含分散在各种BB:聚合物(80:20)载剂中的游离蛋白质的贮剂(A)递送,及从包含分散在各种BB:聚合物(80:20)载剂中的rhGH:鱼精蛋白复合物的贮剂(B)递送的rhGH在大鼠中的平均血清略图。

[0417] 图15(嵌表A-E)提供的图形显示图14中所示的调制剂中具有游离rhGH的调制剂相对于具有复合的rhGH的调制剂间的血清略图的比较。

[0418] 图16显示在含有从乳酸化物起始的PLA,15.1kDa或从十二烷醇起始的PLA,13.9kDa的载剂中测试的三种rhGH复合物的结果并与未复合(游离)的rhGH调制剂相比较。(A)所有在BB中的rhGH的形式,(B)所有在BB:从乳酸化物起始的PLA 80:20中的rhGH的形式,(C)所有在BB:从十二烷醇起始的PLA 80:20中的rhGH的形式。

[0419] 图17显示图16中所描述的各调制剂的平均停留时间平均值(MRTs)。

[0420] 图18显示实例11和12中聚合物-复合物交互作用对MRT的部分贡献。

[0421] 图19提供在SAIB/BB/PLA载剂中开始形成云状物的照片。使用23号标准针头将约0.5毫升的SAIB/BB/PLA(从LA-起始)(8:72:20)载剂注入37°C的PBS缓冲剂,pH 7.4中。第一张照片在开始注入后约10秒拍摄。

[0422] 图20提供图19中描述的载剂的第二张照片,其在注射完0.5毫升后约60秒拍摄。

[0423] 图21提供云状物形成载剂调制剂在37℃下随着时间推移的黏度稳定性之照片。决定下列载剂调制剂的黏度特点:SAIB/BB/PLA (8/72/20)、SAIB/BB/BA/PLA (20/60/10/10)、SAIB/BB/EtOH/PLGA 65:35 (8/67/5/20)、BB/BA/PLA (70/10/20)。

[0424] 图22显示图21中描述的载剂调制剂中的作为温度函数的黏度稳定性。

[0425] 图23显示在实例19和20中鉴定之各治疗条件下随着时间推移的平均血清浓度。

[0426] 图24显示BA:dd-PLGA和BA:ga-PLGA载剂的平均剂量标准化rhGH血清略图。

[0427] 图25显示EB:dd-PLGA和EB:ga-PLGA载剂的平均剂量标准化rhGH血清略图。

[0428] 图26及其27显示来自用于控制递送hGH多达5天的不同复合剂的hGH的溶解速率。

[0429] 图28显示各种hGH粉末调制剂随着时间推移的%累计溶解。

[0430] 图29显示下列调制剂中的肽有益作用剂(艾塞那肽(Exenatide))随着时间推移的血清浓度:在SAIB/BB/1a-PLA (8/72/20)中的艾塞那肽:鱼精蛋白1:2(摩尔/摩尔),冻干的,9.5毫克剂量及在SAIB/BB/1a-PLA (8/72/20)蛋氨酸和聚山梨酸酯80中的艾塞那肽:鱼精蛋白1:2(摩尔/摩尔),喷雾干燥,9.5毫克剂量。

[0431] 图30提供一种根据本发明的组合物的体系的描述,该体系包括包含 Zn^{2+} 及鱼精蛋白之电荷中性肽或蛋白质有益作用剂复合物。

[0432] 定义

[0433] 此处所使用的“不溶性组分”一词指此处所描述的组合物的组分,其包含如此处所定义的不溶性有益作用剂及/或不溶性有益作用剂复合物。

[0434] 此处所使用的“不溶性有益作用剂”一词指完全或实质上不可溶的有益作用剂。在这种情况下,所使用的“实质上不可溶”一词意指该有益作用剂中至少90%,例如至少95%、至少98%、至少99%或至少99.5%不溶于25℃的载剂。换句话说,不溶性有益作用剂为可能分散在载剂中且不明显溶解于该载剂中的有益作用剂。不溶性有益作用剂可能包括,例如实质上不溶于此处所描述的载剂组合物中的分子。不溶性有益作用剂可能包括,例如在25℃的载剂中的溶解度小于1毫克/毫升的有益作用剂。

[0435] 此处所使用的“不溶性有益作用剂复合物”一词指完全或实质上不溶于载剂中的有益作用剂复合物。在这种情况下,所使用的“实质上不可溶”一词意指该有益作用剂复合物中至少90%,例如至少95%、至少98%、至少99%或至少99.5%不溶于25℃的载剂。例如,不溶性有益作用剂复合物为可能分散在载剂中且不明显溶解于该载剂中的复合物。不溶性有益作用剂复合物可能包括,例如电荷中性的复合物。不溶性有益作用剂复合物可能包括,例如在25℃的载剂中的溶解度小于1毫克/毫升的有益作用剂。

[0436] 此处所使用的“电荷中性复合物”一词指有益作用剂与联结分子、金属、抗衡离子,等之间基于非共价电荷的交互作用所形成,且不具有净电荷或实质上没有净电荷的复合物。此定义包括电荷中性的有益作用剂,包括该有益作用剂的盐类。

[0437] 此处所使用的“载剂”一词指无此处所描述的有益作用剂的存在下,包含生物可降解聚合物及疏水性溶剂的组合物。

[0438] 此处所使用的“零剪切黏度”一词指零剪切率的黏度。所属技术领域的技术人员将能够在低剪切率(例如:约 1秒^{-1} 至 7秒^{-1})下使用板锥式黏度计(例如布氏(Brookfield)型号DV-III+(LV))测量黏度来决定零剪切黏度,然后从黏度对剪切率之标绘图外推所欲温度下的零剪切率。

[0439] 此处所使用的“乳液”一词指具有二或多种互不相溶的液体(包括连续相及分散相)的稳定混合物。

[0440] 此处所使用的“乳化剂”一词指当包含在本文所描述的生物可降解的组合物中时倾向形成乳液的作用剂。

[0441] 此处所使用的“有益作用剂”一词指一种作用剂,如蛋白质、多肽、核酸(包括核苷酸、核苷、及其类似物)或小分子药物,该作用剂无论是单独或与其它活性或惰性成分组合于给予对象(例如人类或非人类之动物)时能提供所需的药理作用。上述定义包括有益作用剂的前体、衍生物、类似物及前体药物。

[0442] 此处所使用的“非水性”一词指实质上不含水的物质。非水性组合物水含量少于约5%,诸如少于约2%、少于约1%、少于约0.5%或少于约0.1%(以重量计)。本组合物为典型的非水性组合物。

[0443] 此处所使用的“爆发效果”一词指给予组合物后从组合物初次、快速释出有益作用剂,其可与随后的相对稳定,释出控制期区分。

[0444] 此处所使用的“通针性”一词系描述组合物在注射前从容器转移时容易通过皮下注射针之能力。通针性可能,例如通过测量每单位时间内移动已知量的组合物通过注射器及针头所需的力来定量。

[0445] 此处所使用的“可注射性”一词指该组合物在注射过程中的性能且包括诸如注射所需的压力或力量、流动均匀性、抽吸质量及不会堵塞等因素。可注射性可能,例如通过测量每单位时间内移动已知量的组合物通过注射器及针头所需的力来定量。

[0446] 此处“多肽”及“蛋白质”(其可交替使用)指聚合形式的任意长度的氨基酸,其可包括经编码及未经编码之氨基酸,经化学或生化改质或衍生之氨基酸,以及具有修改之肽骨架的多肽。该术语包括融合蛋白,包括但不限于具有异源氨基酸序列、与异源及天然领导序列融合、具有或不具有N-端蛋氨酸残基的融合蛋白;免疫标记的蛋白;具可侦测的融合伙伴的融合蛋白,例如包含作为融合伙伴的荧光蛋白, β -半乳糖苷酶、荧光酶等的融合蛋白;等。

[0447] “核酸”、“核酸分子”、“寡核苷酸”及“多核苷酸”等词可交替使用且指聚合形式的任意长度的核苷酸,无论是脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸,或以合成方式制造的化合物,其可以类似于两个天然核酸杂交的方式(例如可参与Watson-Crick碱基配对交互作用)以序列特异方式与天然发生的核酸杂交。多核苷酸可能具有任意之三维结构且可能执行任何已知或未知的功能。多核苷酸的非限制性实例包括基因、基因片段、外显子、内含子、信使RNA(mRNA)、转移RNA、核糖体RNA、cDNA、重组多核苷酸、质粒、载体、经分离的任何序列的DNA、控制区、经分离的任何序列的RNA、核酸探针及引物。

[0448] 此文中“速率控制云状物”、“速率控制膜”及“速率控制表面层”可交替使用且指调制剂的速率控制元素,其在调制剂表面及包围大体上为液态之核心的水性环境形成且具有控制有益作用剂从该调制剂之大体上为液态之核心释入水性环境中的速率的作用。不像通过在水性环境中的相转变、相分离或凝胶化过程所形成的聚合基质,该速率控制云状物或膜不具有明显的物理力量或机械结构。

[0449] 此处所使用的“生物可利用率”指该有益作用剂于给予后确实进入系统循环的部分。

[0450] 此处所使用的“平均停留时间(MRT)”指所给予的剂量分子停留在体内的平均总时

间,其可以第一时刻曲线下面积 (AUMC) /曲线下面积 (AUC) 来计算,其中

$$[0451] \quad AUC = \int_0^{\infty} C_p(t) dt$$

[0452] 且

$$[0453] \quad AUMC = \int_0^{\infty} C_p(t) \cdot t dt$$

[0454] 且,其中 $C_p(t)$ 为作为时间函数的血浆(或血清或血液)浓度。

[0455] 此处所使用的“凝胶”一词指具有相当小的 G''/G' 比(例如小于或等于1)的组合物,其中 G'' =损耗模量且 G' =储能模量。相反地,“非凝胶”、“不是凝胶”,等词指具有相当大的 G''/G' 比(例如 G''/G' 比大于或等于10)的组合物。

[0456] 此处所使用的“胶化”、“形成凝胶”等词指具有相当小的 G''/G' 比的组合物,例如 G''/G' 比小于或等于1(例如:在37°C下老化14天之后),其中 G'' =损耗模量且 G' =储能模量。相反地,此处所使用的“非胶化”、“非形成凝胶”等词指具有相当大的 G''/G' 比的组合物,例如, G''/G' 比大于或等于10(例如:在37°C下老化14天之后)。

[0457] 此处所使用的“物理稳定性”指物质(例如化合物或复合物)抵抗物理变化的能力。

[0458] 此处所使用的“化学稳定性”指物质(例如化合物或复合物)抵抗化学变化的能力。

[0459] 此处所使用的“升糖素样肽-1”及“GLP-1”等词指具有GLP-1活性之分子。本领域普通技术人员可依美国已发表之申请案第2010/0210505号(其纳为此处的参考数据)中的披露内容决定任何指定部分是否有具有GLP-1活性。“GLP-1”一词包含天然GLP-1 (GLP-1 (7-37) OH或GLP-1 (7-36) NH₂)、GLP-1类似物、GLP-1衍生物、GLP-1生物活性片段、延长的GLP-1(见,例如国际专利刊物编号W0 03/058203,其内容纳为此文的参考数据,尤其是关于其中所描述的延长的升糖素样肽-1类似物)、艾塞那肽-4、艾塞那肽-4类似物及在特定位置包含一或两个半胱氨酸残基之艾塞那肽-4衍生物(如W0 2004/093823中所描述者,其内容纳为此处的参考数据)。

[0460] 当用来表征如此处所描述的载剂组分时,“%重量/重量”一词指载剂重量的%,例如:SAIB/BB/PLA(8:72:20,%重量/重量)等同包含8%载剂重量的SAIB、72%载剂重量的BB及20%载剂重量的PLA的载剂。

[0461] 在进一步说明本发明之前,需了解,本发明不仅限于所描述的特定体系,因此,当然,可能有所变化。亦可理解的是,此处所使用的术语仅为了描述特定体系,而非用于限制。

[0462] 除非文意另外明确规定,当提供数值的范围时,据了解,各介于该范围之上限和下限之间的居中值系标至下限单位的十分之一,且在该所指范围内的任何其它所指数值或居中值系包含在本发明内。这些较小范围之上及下限可独立地包含在该较小的范围内且亦包含在本发明中,但视所指定的范围内的任何具体排除之限制而定。当指定的范围包括该限值之一方或两方时,排除限值之一方或两方的范围亦包括在本发明内。

[0463] 除非另有定义,此处所使用的所有技术及科学术语具有与本发明所属技艺之一般技术人士所通常理解的相同含义。虽然类似或等同于此处所描述者的任何方法及物质亦可用于执行或测试本发明,较佳的方法及物质为现在所描述者。所有本文中提及的出版物均纳为此文的参考数据,以揭露并说明与该被引用的出版物有关的方法和/或物质。

[0464] 须注意,除非文中明确规定,否则如此处及所附的权利要求中所使用的单数型“(a)”、“一(an)”和“该(the)”包括复数指示项。因此,举例来说,当提及“不溶性有益作用剂

复合物”时系包括数种这类复合物且当提及“可注射的贮剂组合物”时系包括一或多个可注射的贮剂组合物及其同等物,等。再者,该草拟之权利要求可能排除任何可选择的组成部分。因此,此陈述系欲提供当使用与权利要求的组成部分所引用者有关之“唯一”、“仅”,等这类排他性术语,或使用“否定”限制时的前置基础。

[0465] 本文所讨论的出版物仅提供其于本申请案提交日期前之披露内容。本文中无任何内容应被解释为承认由于先前之发明,本发明无权先于这类出版物。再者,所提供的出版日期可能与实际出版日期不同,这些日期可能需要经独立证实。

[0466] 发明详细说明

[0467] 如上述,本发明提供生物可降解的药物递送组合物,例如:可注射性生物可降解的药物递送贮剂组合物,其包含载剂(例如单相载剂)及分散在载剂中的不溶性组分(包含有益作用剂,如不溶性有益作用剂复合物)。于一些体系中,该载剂包含存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物及存在量为该载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂(或疏水性溶剂之混合物)。除了载剂,该组合物包含分散在载剂中的不溶性组分,该不溶性组分包含有益作用剂(例如不溶性有益作用剂复合物)。于一些体系中,该生物可降解的组合物在25°C的零剪切黏度小于1,200厘泊,且不是乳液或凝胶。

[0468] 生物兼容性-生物可降解的聚合物

[0469] 多种不同的聚合物可能适合用于本发明的组合物,其先决条件为这些聚合物同时为生物兼容性及生物可降解。例如:合适的聚合物可能包括,但不限于均聚物、嵌段共聚物及无规共聚物。合适的聚合物包括那些在选定的溶剂或溶剂组合中的溶解度至少为约20重量%、30重量%或40重量%的聚合物或聚合物组合。于一些体系中,合适的聚合物包括具有亲水区及疏水区的聚合物,例如:由疏水组分及亲水组分所组成的AB型嵌段共聚物。当接触水性环境时因为该聚合物的两亲特点,这类聚合物可能倾向形成胶束。合适的聚合物可能包括,但不限于聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、包含二或多个参与上述者的单体的任何组合的共聚物(如丙交酯、乙交酯、及 ϵ -己内酯的三元共聚物),以及包含二或多个上述者的任何组合的混合物。换句话说,合适的聚合物亦可能包括,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯,包含二或多个参与上述者的单体的任何组合的共聚物(如乳酸、乙醇酸及 ϵ -己内酯的三元共聚物),以及包含二或多个上述者的任何组合的混合物。

[0470] 于一些体系中,该生物可降解的聚合物为聚乳酸(PLA),例如包含可离子化端基之PLA(例如酸性端基,例如在终止于酸之PLA中)。酸性端基PLAs包括,例如:此处所描述的从乳酸化物开始的PLAs。于一些体系中,该PLA包含不可离子化的端基(例如:酯端基,如:在终止于酯的PLA中)。酯端基PLAs包括,但不限于此处所描述的从十二烷醇(dd)开始的PLAs。于一些体系中,该PLA为d1-PLA。于其它体系中,该生物可降解的聚合物为聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),例如d1-PLGA。于一些体系中,该PLGA包括可离子化的端基,例如酸性端基。酸性端基PLGAs包括,但不限于此处所描述的从乙醇酸化物(ga)开始的PLGAs。于一些体系中,该PLGA包括不可离子化的端基(例如:酯端基)。酯端基PLGAs包括,但不限于此处所描述的从十二烷醇开始的PLGAs。于一些体系中,当该聚合物为聚己内酯时,该聚己内酯为聚(ϵ)己内酯。

[0471] 该生物兼容性,生物可降解的聚合物在载剂中的存在量为该载剂重量的约5%至约40%,例如:约6%至约35%、约7%至约30%、约8%至约27%、约9%至约26%、约10%至

约25%、约11%至约24%、约12%至约23%、约13%至约22%、约14%至约21%、约15%至约20%、约16%至约19%、或约17%。于一些体系中,该聚合物的存在量为该载剂重量的约20%。

[0472] 于一些体系中,该生物兼容性、生物可降解的聚合物的重量平均分子量为约2kD至约20kD,例如:约2kD至约5kD、约2kD至约10kD、或约2kD至约15kD。其它体系包括重量平均分子量为约5kD至约15kD,例如约10kD的生物兼容性,生物可降解聚合物。

[0473] 溶剂

[0474] 适合用于本发明的组合物的疏水性溶剂为能够溶解此处所描述的载剂的聚合物组分的疏水性溶剂。疏水性溶剂之特点为不溶于水或大体上不溶于水。例如:合适的疏水性溶剂为,如:在25℃下测量时在水中的溶解度低于5重量%、低于4重量%、低于3重量%、低于2重量%、或低于1重量%。合适的疏水性溶剂的特点亦可能为在25℃下,在水中的溶解度为约5重量%或更低、约4重量%或更低、约3重量%或更低、约2重量%或更低、或约1重量%或更低。例如,于一些体系中,合适的疏水性溶剂在水中的溶解度为在25℃下约1%至约7%、约1%至约6%、约1%至约5%、约1%至约4%、约1%至约3%、及约1%至约2%。合适的疏水性溶剂的特点亦可能为在25℃下,水在其中的溶解度有限的溶剂,例如在25℃下,水在该溶剂中的溶解度低于10重量%、低于5重量%、或低于1重量%。于一些体系中,合适的疏水性溶剂为可溶解载剂中的聚合物组分的溶剂且当将其与适量之如此处所描述的聚合物组分组合时可产生具有低黏度的载剂,即,在25℃下的零剪切黏度小于1200厘泊。

[0475] 于一些体系中,合适的溶剂包括苯甲酸之衍生物,包括,但不限于苯甲醇、苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、苯甲酸第二丁酯、苯甲酸第三丁酯、苯甲酸异戊酯、及苯甲酸苯甲酯。

[0476] 于一些体系中系选择苯甲酸苯甲酯作为用于递送本发明的生物可降解递送组合物的疏水性溶剂。

[0477] 合适的溶剂可能为选自下列的单一溶剂或二或多种下列溶剂的组合:苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、苯甲酸乙酯、及乙醇。

[0478] 当该溶剂为疏水性溶剂时,其可与一或多种额外溶剂组合使用,例如:与一或多种疏水性溶剂和/或一或多种极性/亲水性溶剂组合。

[0479] 于一些体系中,该组合物包含如此处所描述的单一疏水性溶剂,而无任何额外的溶剂。于一些体系中,该单一疏水性溶剂为苯甲酸苯甲酯,于其化体系中,该单一疏水性溶剂为苯甲醇以外的溶剂。

[0480] 当该溶剂为极性/亲水性溶剂时,其仅与疏水性溶剂组合来用于所披露的组合中,且相对于该疏水性溶剂,其存在量相当少,例如低于载剂重量的5% (例如:低于4%、低于3%、低于2%、或低于1%)。例如:极性/亲水性溶剂在载剂中的存在量可能为载剂重量的约5%至约1% (例如:约4%至约1%、约3%至约1%、或约2%至约1%)。不欲受限于任何特定的理论,据信,在载剂组合物中添加非常少量之极性/亲水性溶剂(如乙醇)可能扩大聚合物在聚合物类型、分子量及相对疏水/亲水性等方面的范围。

[0481] 该疏水性溶剂(或疏水性溶剂的组合)在载剂中的存在量为载剂重量的约95%至约60%,例如约94%至约61%、约93%至约62%、约92%至约63%、约91%至约64%、约90%至约65%、约89%至约66%、约88%至约67%、约87%至约68%、约86%至约69%、约85%

至约70%、约84%至约71%、约83%至约72%、约82%至约73%、约81%至约74%、约80%至约75%、约79%至约76%、约78%至约77%。于一些体系中,该疏水性溶剂(或疏水性溶剂的组合)在载剂中的存在量为该载剂重量的约95%至约90%、约95%至约85%、约95%至约80%、约95%至约75%、约95%至约70%、约95%至约65%、或约95%至约60%。于一些体系中,该疏水性溶剂的存在量为该载剂重量的约80%。于其它体系中,该疏水性溶剂的存在量为该载剂重量的约72%。

[0482] 于一些体系中,此处所披露的生物可降解的药物递送组合物不含亲水性溶剂。于一些体系中,此处所披露的生物可降解的递送组合物不包括触变剂(例如含2-6个碳原子的较低烷醇)。

[0483] 有益作用剂

[0484] 可能使用此处所披露的生物可降解的递送组合物递送的有益作用剂有多种。可能递送的有益作用剂的一般类别包括,例如蛋白质、肽、核酸、核苷酸、核苷、及其类似物、抗原、抗体和疫苗;以及低分子量化合物。

[0485] 于一些体系中,该有益作用剂至少大体上不溶于载剂中,例如在载剂中的溶解度小于10毫克/毫升、小于5毫克/毫升、小于1毫克/毫升、小于0.5毫克/毫升、小于0.3毫克/毫升、小于0.2毫克/毫升、或小于0.1毫克/毫升。

[0486] 可能使用此处所披露的生物可降解的递送组合物递送的有益作用剂包括,但不限于作用在周围神经、肾上腺素能受体、乙酰胆碱受体、骨骼肌、心血管系统、平滑肌、血液循环系统、突触部位、神经驱动器连接部位、内分泌及荷尔蒙系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统、自体有效物质系统、消化系统和排泄系统、组织胺系统及中枢神经系统的作用剂。

[0487] 合适的有益作用剂可以选自,例如化疗剂、表观遗传作用剂、蛋白酶抑制剂、佐药、抗催吐剂、食欲刺激剂、抗消耗剂及高效力鸦片类药物。

[0488] 合适的有益作用剂可以选自,例如抗肿瘤剂、心血管药物、肾功能药物、胃肠道药物、风湿性药物及神经药物,等。

[0489] 作为有益作用剂的蛋白质、多肽及肽类

[0490] 可用于所披露的调制剂中的蛋白质包括,例如:分子,诸如细胞因子及其受体,以及包含细胞因子或其受体之嵌合蛋白,包括,例如肿瘤坏死因子 α 和 β 、它们的受体及其衍生物;肾素;生长激素,包括人类生长激素、牛生长激素、蛋氨酸-人类生长激素、des-苯丙氨酸的人类生长激素及猪生长激素;生长激素释出因子(GRF);甲状旁腺和脑下垂体激素;甲状腺刺激素;人类胰激素释出因子;脂蛋白;秋水仙素;催乳素;促肾上腺皮质激素;促甲状腺激素;催产素;加压素;生长抑素;离胺加压素;促胰酶素;醋酸亮丙瑞林; α -1-抗胰蛋白酶;胰岛素A链;胰岛素B链;胰岛素原;滤泡刺激激素;降钙素;黄体生成激素;黄体生成激素释出激素(LHRH);LHRH激动剂和拮抗剂;升糖素;凝血因子,诸如凝血因子VIII、凝血因子IX、组织因子及von Willebrands因子;抗凝血因子,诸如蛋白C;心房利尿钠因子;肺表面活性剂;组织型纤溶酶原激活素(t-PA)以外的纤溶酶原激活素,例如尿激酶;蛙皮素(bombesin);凝血酶;造血生长因子;脑啡肽;RANTES趋化因子(调节表达及分泌的正常T细胞的激活);人类巨噬细胞炎性蛋白(MIP-1- α);血清白蛋白,诸如人血清白蛋白;缪勒(mullerian)抑制物质;松弛素A链;松弛素B链;松弛素原;老鼠促性腺激素关联肽;绒毛膜促性腺激素;促性腺激素释出激素;牛生长激素;猪生长激素;微生物蛋白质,诸如 β -内酰胺酶;DNase;抑制素;

激活素;血管内皮生长因子(VEGF);激素或生长因子之受体;整合素;蛋白A或D;类风湿因子;神经素营养因子,诸如骨源性神经营养因子(BDNF)、神经素营养因子-3、-4、-5或-6(NT-3、NT-4、NT-5或NT-6),或神经生长因子,诸如NGF- β ;自血小板衍生之生长因子(PDGF);纤维母细胞生长因子,诸如酸性FGF及碱性FGF;表皮生长因子(EGF);转形生长因子(TGF),诸如TGF- α 和TGF- β ,包括TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 4或TGF- β 5;胰岛素样生长因子-I及II(IGF-I及IGF-II);des(1-3)-IGF-I(脑IGF-I)、胰岛素样生长因子结合蛋白;CD蛋白,诸如CD-3、CD-4、CD-8及CD-19;促红血球生成素;骨诱导因子;免疫毒素;骨形态发生蛋白(BMP);干扰素,如干扰素- α (例如干扰素 α 2A或干扰素 α 2B)、- β 、- γ 、- λ 及复合干扰素;菌落刺激因子(CSFs),例如M-CSF、GM-CSF及G-CSF;介白素(ILs),如IL-1至IL-10;超氧化物歧化酶;T-细胞受体;表面膜蛋白;衰变加速因子;病毒抗原,诸如,例如HIV-1外套糖蛋白,gp120、gp160或它们的片段的一部分;转运蛋白;归巢受体;禀呈素(addressins);生育抑制剂,诸如前列腺素;生育促进剂;调节性蛋白;抗体及嵌合蛋白,诸如免疫黏着素;这些化合物之前体、衍生物、前体药物和类似物,以及这些化合物之药理学上可接受的盐,或其前体、衍生物、前体药物和类似物。

[0491] 合适的蛋白质或肽可能为天然或重组的,包括,例如融合蛋白。

[0492] 于一些体系中,该蛋白质为生长激素,诸如人类生长激素(hGH)、重组之人类生长激素(rhGH)、牛生长激素、蛋氨酸-人类生长激素、des-苯丙氨酸人类生长激素及猪生长激素;胰岛素、胰岛素A链、胰岛素B链及胰岛素原;或生长因子,诸如血管内皮生长因子(VEGF)、神经生长因子(NGF)、自血小板衍生之生长因子(PDGF)、纤维母细胞生长因子(FGF)、表皮生长因子(EGF)、转形生长因子(TGF)及胰岛素样生长因子-I和II(IGF-I和IGF-II)。

[0493] 适合作为此处所披露的生物可降解的递送组合物中的有益作用剂包括,但不限于升糖素样肽-1(GLP-1)及其前体、衍生物、前体药物和类似物。

[0494] 此外,合适的蛋白质,多肽,多肽;或其前体、衍生物、前体药物或类似物为能够形成包含有益作用剂的不溶性组分者,如不溶性有益作用剂复合物者,例如:与本文所述的金属或其它沉淀和/或稳定剂复合形成。

[0495] 于一些体系中,该有益作用剂包含生长激素且该疏水性溶剂不包含苯甲醇。于一些体系中,该有益作用剂包含生长激素且该疏水性溶剂不包含苯甲酸乙酯。

[0496] 作为有益作用剂的核酸

[0497] 核酸有益作用剂包括核酸及其前体、衍生物、前体药物或类似物,例如治疗性核苷酸、核苷、及其类似物;治疗性寡核苷酸;及治疗性多核苷酸。选自此群组的有益作用剂可能特别适合作为抗癌剂及抗病毒药物。合适的核酸有益作用剂可能包括例如:核酶、反义寡脱氧核苷酸、核酸适配体及siRNA。合适的核苷类似物的实例包括,但不限于阿糖胞苷(araCTP)、吉西他滨(gemcitabine)(dFdCTP)及氟尿苷(floxuridine)(FdUTP)。

[0498] 其它有益作用剂化合物

[0499] 可用于此处所披露的组合物中的其它有益作用剂化合物有数种。合适的化合物可包括,但不仅限于针对一或多种下列药物标靶的化合物:Kringle结构区、羧基肽酶、羧酸酯水解酶、糖基酶、视紫红质样多巴胺受体(Rhodopsin-like dopamine receptors)、视紫红质样肾上腺素受体、视紫红质样组织胺受体、视紫红质样血清素受体、视紫红质样短肽受

体、视紫红质样乙酰胆碱受体、视紫红质样核苷酸样受体、视紫红质样脂质样配体受体、视紫红质样褪黑激素受体、金属蛋白酶、转运ATP酶、羧酸酯水解酶、过氧化物酶、脂肪氧化酶、DOPA脱羧酶、A/G环化酶、甲基转移酶、磺酰脲受体、其它转运蛋白(如:多巴胺转运蛋白、GABA转运蛋白1、正肾上腺素转运蛋白、钾转运ATP酶 α -链1、氯化钠-(钾)协同转运蛋白2、血清素转运蛋白、突触囊泡胺转运蛋白及噻嗪类敏感性氯化钠共同转运蛋白)、电化学核苷转运蛋白、电压门控性离子道、GABA受体(顺式环)、乙酰胆碱受体(顺式环)、NMDA受体、5-HT₃受体(顺式环)、配体门控性离子道麸氨酸:钾盐、AMPA麸氨酸受体、酸敏感性离子道醛固酮、利阿诺定(Ryanodine)受体、维生素K环氧化物还原酶、MetGluR样GABA_B受体、内向整流钾离子道、NPC1L1、MetGluR样钙敏感性受体、醛脱氢酶、酪氨酸3-羟化酶、醛糖还原酶、黄嘌呤脱氢酶、核糖核苷还原酶、二氢叶酸还原酶、IMP脱氢酶、硫氧还蛋白还原酶、双加氧酶、肌醇单磷酸酶、磷酸二酯酶、腺苷脱胺酶、肽基脯氨酸异构酶、胸腺苷酸合成酶、胺基转移酶、二磷酸法尼基合成酶、蛋白激酶、碳酸酐酶、微管蛋白、肌钙蛋白、I κ B激酶 β 抑制剂、胺氧化酶、环加氧酶、细胞色素P450s、甲状腺素5-脱碘酶、类固醇脱氢酶、HMG-CoA还原酶、类固醇还原酶、二氢维生素B₁₃氧化酶、环氧化物水解酶、转运蛋白ATP酶、转位分子、糖基转移酶、核受体NR3受体、核受体:NR1受体及拓扑异构酶(Topoisoemerase)。

[0500] 于一些体系中,该有益作用剂为瞄准下列者之一的化合物:视紫红质样GPCR、核受体、配体门控离子道、电压门控离子道、青霉素结合蛋白、髓过氧化物酶样(myeloperoxidase-like),钠:神经传导物质协同载体族、第II型DNA拓扑异构酶、第III型纤维连接蛋白及细胞色素P450。

[0501] 于一些体系中,该有益作用剂为一种抗癌剂。合适的抗癌药物包括,但不限于:放线菌素D(Actinomycin D)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、别嘌呤醇钠(Allopurinol sodium)、胺磷汀(Amifostine)、安沙克林(Amsacrine)、阿那曲唑(Anastrozole)、阿糖胞苷CMP(Ara-CMP)、天门冬酰胺酶、氮杂喜违镇(Azacitadine)、苯达莫司汀(Bendamustine)、贝伐单抗(Bevacizumab)、毕卡路提迈(Bicalutimide)、博莱霉素(如:博莱霉素A₂和B₂)、硼替佐米(Bortezomib)、马利兰(Busulfan)、喜树碱钠盐(Camptothecin sodium salt)、卡培他滨(Capecitabine)、碳化铂(Carboplatin)、卡氮芥(Carmustine)、西妥昔单抗(Cetuximab)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、顺铂(Cisplatin)、克拉屈滨(Cladribine)、氯法拉滨(Clofarabine)、环磷酰胺、阿糖胞苷(Cytarabine)、达卡巴嗪(Dacarbazine)、更生霉素、柔红霉素、柔红霉素脂质体、达卡巴嗪(Dacarbazine)、地西他滨(Decitabine)、多西紫杉醇(Docetaxel)、阿霉素(Doxorubicin)、阿霉素脂质体(Doxorubicin liposomal)、表阿霉素(Epirubicin)、伊曲莫司汀(Estramustine)、依托泊苷(Etoposide)、磷酸依托泊苷(Etoposide phosphate)、依西美坦(Exemestane)、氟尿苷(Floxuridine)、氟达拉滨(Fludarabine)、磷酸氟达拉滨(Fludarabine phosphate)、5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)、氟替莫司汀(Fotemustine)、氟维司群(Fulvestrant)、吉西他滨(Gemcitabine)、戈舍瑞林(Goserelin)、六甲基三聚氰胺(Hexamethylmelamine)、羟基脲(Hydroxyurea)、去甲氧柔红霉素(Idarubicin)、异环磷酰胺(Ifosfamide)、伊马替尼(Imatinib)、伊立替康(Irinotecan)、伊沙贝比隆(Ixabepilone)、拉帕替尼(Lapatinib)、来曲唑(Letrozole)、醋酸亮丙瑞林(Leuprolide acetate)、洛莫司汀(Lomustine)、二氯甲基二乙胺(Mechlorethamine)、马法兰、6-巯基嘌呤(6-Mercaptopurine)、甲胺喋呤

(Methotrexate)、光辉霉素 (Mithramycin)、丝裂霉素C (Mitomycin C)、米托坦 (Mitotane)、米托蒽醌 (Mitoxantrone)、尼莫司汀 (Nimustine)、欧法突单抗 (Ofatumumab)、奥沙利铂 (Oxaliplatin)、紫杉醇 (Paclitaxel)、如潘尼突单抗 (Panitumumab)、培门冬酶 (Pegaspargase)、培美曲塞 (Pemetrexed)、喷司他丁 (Pentostatin)、帕妥珠单抗 (Pertuzumab)、皮卡铂 (Picoplatin)、哌泊溴烷片 (Pipobroman)、普乐沙福 (Plerixafor)、甲基苄肼 (Procarbazine)、雷替曲塞 (Raltitrexed)、利妥昔单抗 (Rituximab)、链脲菌素 (Streptozocin)、替莫唑胺 (Temozolomide)、替尼泊苷 (Teniposide)、6-硫鸟嘌呤、塞替派 (Thiotepa)、拓扑替康 (Topotecan)、赫赛汀 (Trastuzumab)、曲奥舒凡 (Treosulfan)、三乙烯基三聚氰胺 (Triethylenemelamine)、三甲曲沙 (Trimetrexate)、尿嘧啶氮芥 (Uracil Nitrogen Mustard)、戊柔比星 (Valrubicin)、长春碱 (Vinblastine)、长春新碱 (Vincristine)、长春地辛 (Vindesine)、长春瑞滨 (Vinorelbine)、及其类似物、前体、衍生物及前体药物。需注意,上述的二或多种化合物可与本发明的组合物组合使用。

[0502] 欲用于所披露的组合物中的所欲有益作用剂亦可能包括类鸦片药物 (opioid) 和其衍生物、以及类鸦片受体激动剂和拮抗剂,如美沙酮 (methadone)、纳曲酮 (naltrexone)、纳洛酮 (naloxone)、纳布啡 (nalbuphine)、芬太尼 (fentanyl)、舒芬太尼 (sufentanil)、羟考酮 (oxycodone)、羟吗啡酮 (oxymorphone)、氢可酮 (hydrocodone)、氢吗啡酮 (hydromorphone) 及其药学上可接受的盐和衍生物。

[0503] 于一些体系中,该有益作用剂为低分子量化合物,例如分子量小于或等于约800道尔顿的化合物。于一些体系中,其中该有益作用剂为低分子量化合物,该有益作用剂为在水中的溶解度为10至100毫克/毫升或更低 (例如低于100毫克/毫升、低于90毫克/毫升、低于80毫克/毫升、低于70毫克/毫升、低于60毫克/毫升、低于50毫克/毫升、低于40毫克/毫升、低于30毫克/毫升、低于20毫克/毫升、低于10毫克/毫升、低于5毫克/毫升、或低于1毫克/毫升) 的化合物。

[0504] 于一些体系中,适合作为有益作用剂的低分子量化合物为至少大体上不溶于载剂中的化合物,例如:在载剂中的溶解度低于10毫克/毫升、低于5毫克/毫升、低于1毫克/毫升、低于0.5毫克/毫升、低于0.3毫克/毫升、低于0.2毫克/毫升、或低于0.1毫克/毫升。

[0505] 于一些体系中,适合作为有益作用剂的低分子量化合物为当以盐的形式存在时至少大体上不溶于载剂中的化合物,例如:在载剂中的溶解度低于10毫克/毫升、低于5毫克/毫升、低于1毫克/毫升、低于0.5毫克/毫升、低于0.3毫克/毫升、低于0.2毫克/毫升、或低于0.1毫克/毫升。

[0506] 该有益作用剂或有益作用剂复合物可能以任何合适的浓度存在于此处所披露的生物可降解的组合物中。合适的浓度可能根据该有益作用剂的效力、有益作用剂的药代动力学半衰期,等而有不同。例如:该包含有益作用剂的不溶性组分 (如不溶性有益作用剂复合物) 的存在量可能为组合物重量的约1%至约50%,例如组合物重量的约5%至约45%、约10%至约40%、约15%至约35%、或约20%至约30%。该包含有益作用剂的不溶性组分 (如不溶性有益作用剂复合物) 可能的存在浓度为约10毫克/毫升至约500毫克/毫升,诸如约50毫克/毫升至约450毫克/毫升、约100毫克/毫升至约400毫克/毫升、约150毫克至约350毫克/毫升、或约200毫克/毫升至约300毫克/毫升。

[0507] 于一些体系中,该有益作用剂为如本文定义的不溶性有益作用剂,即,选择与此处

所描述的生物可降解的药物递送组合物一起使用的完全或大体上不溶于载剂中的有益作用剂。换句话说,该有益作用剂中至少90%,例如至少95%,至少98%,至少99%,或至少99.5%不溶于25℃的载剂。该不溶性有益作用剂为可能分散在载剂中且不明显溶解于载剂中的有益作用剂。不溶性有益作用剂可能包括,例如大体上不溶于此处所描述的载剂组合物中的分子。

[0508] 不溶性复合物

[0509] 该有益作用剂可以分散在载剂中的不溶性有益作用剂复合物(如:静电复合物)的形式提供。复合作用可用于降低有益作用剂的溶解度。如此文中先前定义者,“不溶性有益作用剂复合物”一词包括选择与此处所描述的生物可降解的药物递送组合物一起使用的完全或大体上不溶于载剂中的有益作用剂复合物。在此背景下所使用的“大体上不溶”一词意指该有益作用剂复合物中至少90%,例如至少95%,至少98%,至少99%,或至少99.5%不溶于25℃的载剂。换句话说,该不溶性有益作用剂复合物为可能分散在载剂中且不明显溶解于载剂中的复合物。不溶性有益作用剂复合物可能包括,例如电荷中性复合物。此处所使用的“电荷中性复合物”指由有益作用剂与联结分子、金属、抗衡离子,等之间基于非共价电荷交互作用所形成,且不具有净电荷或大体上没有净电荷的复合物。此定义中包括经电荷中和的有益作用剂,包括该有益作用剂的盐类。

[0510] 此复合作用有助于如本文所讨论之揭露组合物的有益释出特性,例如经由促进该组合物中的有益作用剂的化学及物理稳定性(例如减少有益作用剂的降解或提供显示出重力沉降减少的复合物)来提供帮助。于一些体系中,该不溶性有益作用剂复合物通过包含沉淀和/或稳定剂形成,该沉淀和/或稳定剂当与有益作用剂结合时可诱导形成不溶性复合物。该不溶性有益作用剂复合物可能从,例如有益作用剂与一或多种沉淀和/或稳定剂之间发生的静电交互作用产生。于一些体系中,该不溶性有益作用剂复合物为电荷中性。复合作用亦可能降低无复合作用时有益作用剂与该调制剂之其它组分(例如聚合物)间可能发生的化学共轭结合水平。

[0511] 根据本发明的不溶性有益作用剂复合物可依下述表征:当将10毫克的不溶性有益作用剂复合物分散并留置于37℃,1毫升pH 7.4,磷酸盐缓冲盐水的测试溶液中24小时,在10毫克不溶性有益作用剂复合物中的有益作用剂溶解在该测试溶液中的量少于该有益作用剂的60%,例如溶解量少于在5毫克不溶性有益作用剂复合物中的有益作用剂的50%、少于在5毫克不溶性有益作用剂复合物中的有益作用剂的40%、少于在5毫克不溶性有益作用剂复合物中的有益作用剂的30%、或者少于在5毫克不溶性有益作用剂复合物中的有益作用剂的20%。

[0512] 于一些体系中,该沉淀或稳定剂为带电物种,例如:带电分子、金属离子或金属离子之盐型。本领域普通技术人员将明白,金属离子之盐型本身并非带电物种,而是在解离时提供带电物种之来源。例如,于一些体系中,该沉淀剂和/或稳定剂为鱼精蛋白、或二价金属离子,诸如 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 及/或 Ca^{2+} 。该二价金属可以,例如醋酸锌、碳酸锌、氯化锌、硫酸锌、醋酸镁、碳酸镁、氯化镁、氢氧化镁、氧化镁、硫酸镁、醋酸钙、碳酸钙、氯化钙、硫酸钙等形式存在于组合物中。亦即,该二价金属盐可在制备组合物的期间包含在组合物中从而形成有益作用剂的二价金属盐。当选择的有益作用剂为带负电荷的蛋白质或肽时,这些沉淀剂和/或稳定剂具有特别用途。

[0513] 应注意,该有益作用剂的净电荷亦可能经由,例如调整pH值来调整。因此,可根据能被调整的蛋白质或肽的净电荷来选择合适的沉淀剂和/或稳定剂。例如:当该有益作用剂具有净正电荷时(例如调整pH值之结果),可使用带负电荷之分子,诸如羧甲基纤维素(CMC)作为沉淀剂和/或稳定剂。

[0514] 因此,一些体系关于制造复合物的方法,该方法涉及将至少一种蛋白质及肽在pH值大于8下(例如大于8.5,或大于9,诸如8至10、或8至9)与阳离子复合剂接触以形成复合物。阳离子复合剂之实例包括,但不限于鱼精蛋白、聚赖氨酸、聚精氨酸、多黏菌素及其组合。

[0515] 其它体系关于制造复合物的方法,该方法涉及将至少一种蛋白质及肽在pH值小于3下(例如小于2.5,或小于2,诸如1至3、或2至3)与阴离子复合剂接触以形成复合物。阴离子复合剂之实例包括,但不限于羧甲基纤维素、聚腺苷、聚胸腺嘧啶及其组合。

[0516] 于一些体系中,在如上文讨论之特定pH值(例如大于8或小于3之pH值)下复合后,在将有益作用剂复合物用于此处所披露的组合物中的前先从由该有益作用剂与复合剂接触所形成之混合物中移除上清液,以移除未复合者(例如非电荷中性者)可能是有利的。

[0517] 于一些体系中,阳离子剂系与有益作用剂复合以形成不溶性有益作用剂复合物。合适的阳离子剂可能包括,但不限于鱼精蛋白、聚赖氨酸、聚精氨酸、多黏菌素、 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 。适当时亦可使用阴离子剂以形成不溶性有益作用剂复合物。合适的阴离子剂可能包括,但不限于如上述的CMC以及聚腺苷和聚胸腺嘧啶。当该阴离子剂为聚腺苷时,该聚腺苷可为,例如10mer至150mer。当该阴离子剂为聚胸腺嘧啶时,该聚胸腺嘧啶可为,例如10mer至1500mer。

[0518] 可将二或多种沉淀剂和/或稳定剂组合使用以促进形成此处所描述的不溶性有益作用剂复合物,例如用于改善在该复合物中的有益作用剂的化学或物理稳定性及/或改善药物释出动力学,例如降低爆发效果及/或持续的递送略图。例如:鱼精蛋白和二价金属或其盐与蛋白质有益作用剂的组合可能形成不溶性复合物,当将此不溶性复合物分散在所披露的组合物之载体中时可提供具有所需的有益作用剂活体内释出略图的组合物。此外,这类沉淀及/或稳定剂的组合可能改善该有益作用剂复合物的化学和物理稳定性,并使复合物对灭菌条件(例如放射线照射灭菌,包括电子束灭菌及伽玛射线灭菌)更具抗性。

[0519] 因此,于一些体系中,该不溶性有益作用剂复合物包括与鱼精蛋白和二价金属或其盐(如 Zn^{2+} 或醋酸锌)组合的有益作用剂。该有益作用剂:二价金属或盐:鱼精蛋白(例如有益作用剂:锌:鱼精蛋白)的摩尔比可能在1:0.5至2.0:0.3至0.5的范围内。

[0520] 鱼精蛋白可单独使用或与如上述的沉淀剂和/或稳定剂之一组合以形成根据本发明的不溶性有益作用剂复合物。于一些体系中,例如,当该组合物系欲给予人类或者非人类动物时,其可能需要包含添加剂(诸如蛋氨酸),以提供放射线照射稳定的组合物。当该有益作用剂为蛋白质或肽时,这可能是有用的。蛋氨酸可能在,例如冷冻干燥或喷雾干燥前加入组合物中以形成可在将粉末与此处所描述的载体组合的前或后被灭菌(如:经由伽马射线照射灭菌)的不溶性有益作用剂复合物粉末。

[0521] 于一些体系中,该组合物在暴露于剂量为25kGy之伽马射线后维持至少90%或更高(如95%)的纯度至少24小时。于一些体系中,系维持至少90%或更高(如95%)的纯度至少一个月。

[0522] 该不溶性有益作用剂复合物以不溶性微粒的形式存在于组合物中。这些颗粒之大小根据用于制备该有益作用剂复合物的方法可能有所不同。通常,该颗粒小到足以通过小针,诸如25号针。于一些体系中,该不溶性有益作用剂复合物以平均大小为直径或最大尺寸在约1微米至约400微米的范围内的颗粒形式分散在载剂中,例如直径或最大尺寸为约1微米至约300微米、约1微米至约200微米、约1微米至约100微米、约1微米至约90微米、约1微米至约80微米、约1微米至约70微米、约1微米至约60微米、约1微米至约50微米、约1微米至约40微米、约1微米至约30微米、约1微米至约20微米、或约1微米至约10微米。于一些体系中,该不溶性有益作用剂复合物以其平均大小为直径或最大尺寸在约10微米至约100微米的范围内的颗粒形式分散在载剂中。在此范围内的颗粒尺寸加上匹配的密度(例如其中该颗粒的密度与载剂密度相同或类似)有助于改善此处所披露的组合物的通针性和可注射性。

[0523] 于一些体系中,该不溶性颗粒的密度大约与其中分散着该颗粒的载剂密度相同。此可增加在该载剂中的颗粒的物理稳定性并改善颗粒在载剂中的分散情形,尤其是在组合物之储存期间,例如在低温下(诸如2-8°C)。例如,于一些体系中,该颗粒和载剂两者的密度均为约0.9至1.2克/立方厘米。于一些体系中,该颗粒的平均密度与载剂的平均密度相差超过0.25克/立方厘米,例如相差超过0.20克/立方厘米、相差超过0.15克/立方厘米、或相差超过0.05克/立方厘米。在某些情况下,该载剂的表观密度在该颗粒的表观密度的10%以内,例如在8%以内、在5%以内、在3%以内。

[0524] 额外组分

[0525] 该揭露的组合合物中可添加各种额外组分,其先决条件为这些额外组分不会实质上扰乱此处所讨论的组合物的有益特点,例如黏度,等。合适的组分可能包括,但不限于一或多种药学上可接受的赋形剂,例如稳定剂、染料、填料、防腐剂、缓冲剂、抗氧化剂、润湿剂、抗发泡剂,等。额外的组分可能包括,例如蔗糖、聚山梨酸酯、蛋氨酸,等。

[0526] 例如,蛋氨酸可包含在本发明的组合物中作为抗氧化剂,且于一些体系中可包含蔗糖作为稳定剂。如上述,蛋氨酸可与本文所述的不溶性有益作用剂复合物组合以形成如本文所述的放射线照射稳定的粉末或放射线照射稳定的组合物。

[0527] 于一些体系中,可在本发明的组合物中包含高黏度载体,诸如醋酸异丁酸蔗糖酯(SAIB)。例如,SAIB的含量可为载剂重量的约5%至约20%,诸如约5%至约10%。

[0528] 于一些体系中,该载剂包含约5%至10%的SAIB、约70%至约75%的疏水性溶剂及约15%至25%的生物可降解聚合物,其中各%为载剂重量的%。于一或多种体系中,该载剂包含约5至约10%的SAIB、约65%至约70%的苯甲酸苯甲酯、约3%至约7%的乙醇及约15%至约25%的聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),其中各%为载剂重量的%。于一些体系中,该载剂包含约15%至约25%的SAIB、约55%至约65%的苯甲酸苯甲酯、约5%至约15%的苯甲醇、及约5%至约15%的聚乳酸(PLA),其中各%为载剂重量的%。于一或多种体系中,该载剂包含约65%至约75%的苯甲酸苯甲酯、约5%至约15%的苯甲醇,约15%至约25%的聚乳酸(PLA),其中各%为载剂重量的%。

[0529] 于一或多种体系中,包含8%载剂重量的SAIB可容许包含72%的疏水性溶剂及20%的生物兼容性,生物可降解的聚合物(以载剂重量计)。于一些体系中,该组合物中的SAIB量可经过调整,其先决条件为该疏水性溶剂的重量%保持在该载剂重量的约60至约95%,且该生物兼容性,生物可降解的聚合物的重量%系保持在该载剂重量的约5至约

40%。

[0530] 例如,可将SAIB的量从0%载剂重量调整至35% (例如1%的区间调整),其先决条件为该疏水性溶剂及该生物相容性,生物可降解聚合物的百分比系据此调整,较佳地,其先决条件为所产生的组合物的零剪切黏度在25℃下不超过1200厘泊。不详细列在于指定范围内之上述三种组分的各组合,需理解,所有这类组合在本发明的范围内,此外,此系旨在提供符合上述范围及黏度详列内容的上述三种组分的任意组合的具体详列内容的前期基础。

[0531] 制备方法

[0532] 一般而言,本组合物可通过所属技术领域的技术人员所已知及可取得之各种方法及技术的其中任一种制造。

[0533] 本发明的组合物通常可经由将如此文所描述的生物可降解聚合物与如此文所描述的疏水性溶剂组合来形成组合物的载剂。该生物可降解的聚合物之提供量通常为载剂重量的约5%至约40%,该疏水性溶剂之提供量通常为载剂重量的约95%至约60%。该包含有益作用剂的不溶性组分(例如不溶性有益作用剂复合物)系分散在载剂中。这类分散可能在一或多次研磨或过筛的步骤后进行,以取得具所需尺寸的颗粒。将该不溶性有益作用剂或不溶性有益作用剂复合物分散在载剂中后可采用一或多次之均化步骤。需注意,可将的生物可降解聚合物及疏水性溶剂的重量%在上述范围内加以调整,但同时保持所需的黏度范围,例如在25℃下零剪切黏度小于1200厘泊(cP),例如小于1000cP、小于500cP、或小于100cP。此外,可在如前文描述的载剂中包含一或多种额外组分。

[0534] 不溶性有益作用剂复合物颗粒可经由,例如下述方法形成:将该有益作用剂溶解在合适的缓冲剂中,随后加入适量之稳定/沉淀剂,直至在高于冰点,但低于缓冲剂沸点的温度下形成沉淀物。然后,将具有分散之沉淀物的合适缓冲剂进行合适的干燥过程,例如喷雾干燥或冷冻干燥,以提供包含该不溶性有益作用剂复合物的粉末。或者,可经由离心,并去除所产生之上清液来回收沉淀物。然后,可将其重新悬浮于水性介质中以直接进行喷雾干燥或冷冻干燥。可采用一或多个减小尺寸及过筛步骤以调整该有益作用剂复合物的颗粒大小。将复合的粉末与适量的制备好的载剂混合以将该有益作用剂复合物颗粒分散在载剂中。于一些体系中,其中该有益作用剂为低分子量化合物,该有益作用剂复合物可能仅包含该有益作用剂的盐型,其先决条件为该有益作用剂的盐型至少大体上不溶于该载剂中。该调制剂可在使用前先使用任何本技艺已知的合适方法灭菌,例如使用剂量大于或等于10kGy之伽马射线进行灭菌消毒。或者,可将该有益作用剂复合物和载剂分别灭菌,再在使用前组合。

[0535] 生物可降解的调制剂

[0536] 如前文所讨论者,于一些体系中,本发明的生物可降解组合物包含A)单相载剂,包括i)存在量为该载剂重量的约5%至约40%的生物可降解聚合物(例如约6%至约29%、约7%至约28%、约8%至约27%、约9%至约26%、约10%至约25%、约11%至约24%、约12%至约23%、约13%至约22%、约14%至约21%、约15%至约20%、约16%至约19%、或约17%至约18%),及ii)存在量为载剂重量的约95%至约60%的疏水性溶剂(例如约94%至约61%、约93%至约62%、约92%至约63%、约91%至约64%、约90%至约65%、约89%至约66%、约88%至约67%、约87%至约68%、约86%至约69%、约85%至约70%、约84%至约71%、约83%至约72%、约82%至约73%、约81%至约74%、约80%至约75%、约79%至约

76%、或约78%至约77%);及B)包含有益作用剂的不溶性组分,例如分散在该载剂中的不溶性有益作用剂复合物,其中该生物可降解组合物在25℃下的零剪切黏度小于1200厘泊(cP)(例如低于1100cP、低于1000cP、低于900cP、低于800cP、低于700cP、低于600cP、低于500cP、低于400cP、低于300cP、低于200cP、或低于100cP),其可通过小针头注射且不是乳液或凝胶。

[0537] 于一些体系中,本发明的生物可降解组合物在25℃下的零剪切黏度低于1200厘泊(cP)(例如低于1100cP、低于1000cP、低于900cP、低于800cP、低于700cP、低于600cP、低于500cP、低于400cP、低于300cP、低于200cP、或低于100cP)。

[0538] 需注意,该生物可降解的聚合物的量与该疏水性溶剂的量可能,例如加以改变以取得所需黏度,例如按1重量%递增,其先决条件为他们通常分别维持在该载剂重量的约5%至约40%及该载剂重量的约95%至约60%。因此,不详述在上述范围内的每一种可能的组合,此系欲提供这类组合的前期基础。

[0539] 于一些体系中,该生物可降解的组合物在25℃下的零剪切黏度为约1000cP至约100cP,例如约900cP至约100cP、约800cP至约100cP、约700cP至约100cP、约600cP至约100cP、约500cP至约100cP、约400cP至约100cP、约300cP至约100cP,或约200cP至约100cP。

[0540] 于一些体系中,除了在25℃下黏度相当低外,所披露的生物可降解组合物在37℃下亦显示出相当低的黏度,例如零剪切黏度低于500cP、低于400cP、低于300cP、低于200cP、或低于100cP。于一些体系中,该生物可降解组合物在37℃下的零剪切黏度为约500cP至约100cP、约400cP至约200cP、或约300cP。这些调制剂的黏度随着温度升高而下降;经常以指数方式下降。

[0541] 所披露的生物可降解组合物在37℃下,在活体外暴露于磷酸盐缓冲盐水后通常亦显示出相当低的黏度(例如零剪切黏度低于500cP、低于400cP、低于300cP、低于200cP、或低于100cP),并可在暴露于磷酸盐缓冲盐水后保持这种低黏度一段时间,例如至少5小时、至少24小时、至少48小时、至少72小时、或至少168小时。

[0542] 令人惊讶地,所披露的生物可降解的贮剂组合物通常显示出良好之通针性及注射性且同时使该有益作用剂在活体内爆发最小化并持续释出。通针性及注射性可通过让已知量的生物可降解的贮剂组合物通过大小已知且装设有一个相当小之针头的注射器(如装设有约21至约27号针之1-5毫升注射器)所花费的时间来表征。于一些体系中,本发明的生物可降解贮剂组合物根据其通过装设有0.5英寸长的约21至约27号针的1毫升注射器注射的能力而被表征为具有良好之通针性及注射性,其中在25℃下施用5至10磅力时可在少于25秒内(例如少于20秒、少于15秒、少于10秒或少于5秒)注射0.5毫升的生物可降解的贮剂。于一些体系中,在上述条件下,该生物可降解的贮剂可在约25秒至约1.5秒内注入,例如约20秒至约1.5秒、约15秒至约1.5秒、约10秒至约1.5秒,或约5秒至约1.5秒。

[0543] 除了如此文所描述的良好之可注射性及通针性外,于一些体系中,本发明的生物可降解组合物显示出最小爆发且随着时间推移持续递送该有益作用剂。“最小爆发”可能以 C_{\max}/C_{\min} 表征,其中该可接受的 C_{\max}/C_{\min} 上限可能根据欲递送的有益作用剂而有所不同。于一些体系中,该于前24小时内爆发释出的有益作用剂的重量%少于在一周内释出的总量的30%,例如少于在一周内释出的总量的20%或少于10%。于一些体系中,该于前24小时内爆发释出的有益作用剂的重量%少于在一个月内释出的总量的10%,例如少于在一个月内释

出的总量的8%或少于5%。此处所使用的“持续递送”指至少数倍(例如至少5倍到至少10倍)长于从相同有益作用剂的单剂量立即释出(IR)调制剂取得的持续时间(通过有益作用剂本身之吸附、分布、代谢及排泄(ADME)特点测定)。

[0544] 如上述,所披露的生物可降解的组合物除了如上述讨论之拥有良好的可注射性、通针性及化学稳定性外,其可使有益作用剂在活体内持续释出且具有最小之爆发效果。这是一个令人意外且惊讶之结果,因为现有可用的调制剂一般系提供控制释出或可注射性/通针性,但不会同时提供此二者。例如,市售的贮剂调制剂可能倚赖形成非常黏稠的聚合物基质来控制有益作用剂的释出。然而,这类调制剂由于贮剂之黏稠性质因而可注射性/通针性较差。另外,其它市售调制剂系采用由于高溶剂含量而具有良好的可注射性/通针性,但对该有益作用剂的释出控制较差的载剂。再者,人们会预期低黏度液态组合物(诸如此文中所披露者)之释出动力学不佳,其形式为大量爆发效果及成指数下降的递送略图。与此种期望相反地,本组合物显示出低爆发效果且在一天至一个月或更长的期间内对有益作用剂之释出控制良好。

[0545] 不欲受限于任何特定理论,据信本发明的组合物的有益释出特性至少有一部分是由于该组合物在活体内于表面形成的非结构性流体(没有任何明显的机械完整性)，“速率控制云状物”或“速率控制膜”。该速率控制云状物或速率控制膜之特点为在水性环境中出现于该组合物的表面。所披露的组合物的理想的控制递送特点可能来自于包含分散在组合物的液体核心中的有益作用剂的不溶性组分(例如不溶性的有益作用剂复合物)及在组合物表面上的聚合物云状物或膜二者。此外,于一些体系中,与释出速率控制有关之协同效应(例如由MRT所证明者)被视为该有益作用剂复合物与该速率控制云状物或膜之间的交互作用的表观结果。虽然该速率控制云状物或膜缺乏可估计之机械完整性,其具有小于10微米之可测量的厚度。

[0546] 于一些体系中,本发明的组合物缺乏形成凝胶或胶化特性。例如,许多先前技艺的载剂组合物显示出在37°C下老化时形成凝胶,其特点为相对于损耗模量,其储存模量增加。相反地,本发明的组合物的特点为 G''/G' 比相当大,例如在37°C下老化14天后 G''/G' 比大于或等于10(诸如大于或等于15,或大于或等于20),其中 G'' 为损耗模量且 G' 为储存模量。

[0547] 于某些体系中,该组合物为依循牛顿学的。例如,在某些情况下,当在 7秒^{-1} 至 500秒^{-1} 的剪切率测量时,该组合物在25°C下的黏度变化小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、或小于3%。

[0548] 不欲受限于任何特定理论,图30为包含含有酸性基团的有益作用剂(诸如肽或蛋白质)的电荷中性复合物的组合物的图样。在电荷中性时,终止于肽或蛋白质或任何酸之分子在缓冲剂的存在下,在碱性pH值(pH值 >8)下成为带负电荷。该在水溶液中的带电荷的有益分子将被最佳摩尔比之带正电荷的抗衡离子(诸如之鱼精蛋白或 Zn^{2+} 离子)溶液中和。此鱼精蛋白或锌离子的摩尔浓度通过将鱼精蛋白或锌离子对带负电荷之固定浓度的肽或蛋白质进行滴定来取得。鱼精蛋白或锌离子的摩尔浓度亦将取决于该蛋白质或肽之净电荷及其摩尔浓度。该电荷中性的复合物(肽或蛋白质加抗衡离子)的水溶解度大大降低且其将从溶液中沉淀出。任何带电的蛋白质或肽及抗衡离子物种均被保留在溶液中。该不溶性有益作用剂-抗衡离子复合物的冻干粉末可通过手工或机械混合(如:均化)均匀地分散在聚合物溶液(载剂)中。所产生的调制剂经由溶解度、溶解速率及扩散能力控制该有益作用剂释

出。在电荷中性的有益作用剂的分散颗粒与聚合物之间亦可能发生静电、氢键结及疏水性交互作用,由该聚合物-复合物交互作用对活体内有益作用剂的MRT的惊人贡献证明静电、氢键结及疏水性交互作用亦可以调节释出动力学。

[0549] 于一些体系中,所披露的组合物为大体上可保持均匀约3个月,更佳为约6个月,再更佳为约1年的悬浮液。于一或多种体系中,该不溶性有益作用剂复合物在悬浮液载剂中保持物理及化学性质稳定约3个月,甚至更佳为约6个月,再更佳为约1年。

[0550] 生物可降解的调制剂的给予方法

[0551] 如此文先前所讨论者,所披露的生物可降解调制剂具有低黏度及良好的可注射性及通针性,这使它们非常适合经由装有窄针头(如21至27号针)的注射器(如1-5毫升的注射器)递送。此外,该可注射的贮剂调制剂亦可经由一或多种本技艺已知的无针注射器递送。

[0552] 合适的给予途径包括,但不限于皮下注射及肌肉内注射。合适的给予途径亦包括,例如用于局部递送的关节内及眼内(如玻璃体内)投药。

[0553] 此处所披露的调制剂亦可能用于口服调制剂,例如在凝胶帽(软或硬)中或以漱口水形式递送的调制剂。

[0554] 此处所披露的调制剂亦可能作为医疗装置(如植入式医疗装置)之涂覆层。这类涂覆层可经由,例如在植入前将该医疗装置浸入-涂层来施用。

[0555] 本发明的调制剂亦可经过配制从而经由定期给予来取得所需的药理作用。例如:该调制剂可经过配制以供每日、每周或每月给予。

[0556] 欲给予的有益作用剂或不溶性有益作用剂复合物的实际剂量将根据该有益作用剂、正在接受治疗的病况和对象的年龄、体重和一般状况,以及正在接受治疗的病况的严重性和健康照护专业人员之判断而有所不同。治疗有效量为所属技术领域的技术人员已知及/或描述于相关的参考书籍和文献中。

[0557] 例如,在蛋白质及肽类有益作用剂的情况下,该有益作用剂的通常递送量为使该有益作用剂的血浆浓度在约5微微摩尔/升至约200微微摩尔/升的范围内。以重量计,成人的蛋白质或肽之有效治疗剂量通常在约0.01毫克/天至约1000毫克/天的范围内。例如,肽或蛋白质的剂量可能在约0.1毫克/天至约100毫克/天或约1.0毫克/天至约10毫克/天的范围内。

[0558] 于一些体系中,合适的低分子量化合物的特点为其能以小于或等于约30毫克/天的剂量从每周给予一次的贮剂递送,或以小于或等于约10毫克/天的剂量从每周给予一次的贮剂递送,以提供所需的治疗效果。例如,合适的低分子量化合物可为能以小于或等于约30毫克/天的剂量(如:少于约25毫克/天、少于约20毫克/天、少于约15毫克/天、少于约10毫克/天、少于约5毫克/天或少于约1毫克/天)从每周给予一次的贮剂递送,以提供所需的治疗效果的化合物。于一些体系中,合适的低分子量化合物为能以约30毫克/天至约1毫克/天的剂量(如:约25毫克/天至约5毫克/天、或约20毫克/天至约10毫克/天)从每周给予一次的贮剂递送,以提供所需的治疗效果的化合物。

[0559] 类似地,合适的低分子量化合物可为能以小于约10毫克/天的剂量(如:少于约9毫克/天、少于约8毫克/天、少于约7毫克/天、少于约6毫克/天、少于约5毫克/天、少于约4毫克/天、少于约3毫克/天、少于约2毫克/天或少于约1毫克/天)从每月给予一次的贮剂递送,

以提供所需的治疗效果的化合物。于一些体系中,合适的低分子量化合物可为能以约10毫克/天至约1毫克/天的剂量(如:约9毫克/天至约2毫克/天、约8毫克/天至约3毫克/天、约7毫克/天至约4毫克/天或约6毫克/天至约5毫克/天)从每月给予一次的贮剂递送,以提供所需的治疗效果的化合物。

[0560] 于一些体系中,例如当调制剂在注射前可能已经储存一段时间时可将调制剂,例如在给予前经由摇动混合,以确保该包含有益作用剂的不溶性组分(如不溶性有益作用剂复合物)充分分散在载剂载体中。

[0561] 套组

[0562] 可能提供的包含一或多种此处所披露的生物可降解调制剂的组分与用于制备及/或使它们的指示的套组有多种。例如,于一些体系中,合适的套组可能包括在第一容器中的如此处所描述的载剂及在第二容器中的,例如,粉末状之如此处所描述的包含有益作用剂的不溶性组分(例如不溶性有益作用剂复合物)。然后,可能在注射前将这些组分混合在一起,以形成根据本发明的生物可降解调制剂。于一些体系中,该第一容器为可与第二容器(例如带有鲁尔锁(luer lock)的小瓶)结合的注射器,以提供用于将载剂与该包含有益作用剂的不溶性组分(例如不溶性有益作用剂复合物)混合的机制。于其它体系中,该第一和第二容器为可能结合(例如经由鲁尔锁)的注射器,以提供用于将载剂与该包含有益作用剂的不溶性组分(例如不溶性有益作用剂复合物)混合的机制。

[0563] 于另一体系中,该生物可降解的调制剂可经预先混合提供于单一容器中,例如单一注射器。

[0564] 于另一体系中,该生物可降解的调制剂可未经混合地提供于预填充、双隔室注射器中,该双隔室注射器包含含有该载剂之第一隔室及含有该包含有益作用剂的不溶性组分(例如不溶性有益作用剂复合物)的第二隔室。提供注射器予使用者以使该使用者可开始将载剂与包含有益作用剂的不溶性组分(例如不溶性有益作用剂复合物)接触,再接着混合。

[0565] 套组和/或套组组分之使用说明可以完整之书面指示(例如以插入卡或印刷在盒包装上的形式)与该套组一起提供;或储存在与该套组一起提供的计算机可读取记忆装置内。或者,该套组可包括提供给使用者之简单指示并引导该使用者到更完整之使用说明的备用来源。例如,该套组可能包括到达网站的参考数据,在该网站可取得和/或下载完整的指示。

[0566] [实例]

[0567] 下列实例系提供本领域普通技术人员如何制作和使用本发明的披露内容和说明,而非欲限制本发明者所认为的其发明范围,也不代表下列实验为全部或仅执行的实验。已采取努力来确保所使用的数字的准确性(如量、温度,等),但一些实验性错误和偏差应在考虑内。除非另有说明,份数为以重量计算的份数,分子量为通过凝胶渗透色层分析法测量的重量平均分子量,温度为摄氏温度,压力在或接近大气压力。可使用的标准缩写为,例如bp,碱基对;kb,千碱基;kd,千道尔顿;pL,微微升;s或sec,秒;min,分钟;h或hr,小时;aa,氨基酸;nt,核苷酸;im,肌肉内;i.p.,腹腔内;s.c.,皮下;等等。

[0568] 实例1:rhGH-鱼精蛋白复合物的制备方法

[0569] 喷雾干燥法

[0570] 依下述制备与硫酸鱼精蛋白复合的hGH(BresaGen)的喷雾干燥粉末调制剂。将

1.00克BresaGen rhGH粉放置在150毫升的广口玻璃瓶内。加入55毫升的25mM碳酸氢铵 (pH值~7.5) 溶液并将该化合物在室温, 400rpm搅拌30分钟, 直到变成透明。然后, 添加1.9毫升的290mM蔗糖溶液并一边在400rpm搅拌。当溶液透明时加入152微升的10% 聚山梨酸酯20溶液。然后, 慢慢加入12.9毫升的硫酸鱼精蛋白溶液 (浓度10毫克/毫升) 以形成白色沉淀。在进行喷雾干燥前将混合物搅拌30分钟以完成复合反应。

[0571] 在除了鱼精蛋白外还包含二价金属或其盐 (例如醋酸锌) 的调制剂方面, 可在添加鱼精蛋白前加入所需比例的这类成分。例如, 可使用100mM之醋酸锌贮存溶液以添加所需比例的醋酸锌。

[0572] 喷雾干燥条件如下:

[0573] 入口温度设定: 140°C,

[0574] 吸出器100%,

[0575] 泵: 13%

[0576] 喷嘴清洁器: 每分钟2次脉动。

[0577] 喷雾干燥后, 该复合的粉末的产量为1.1066克。依下述经由HPLC测定该复合粉末中的rhGH含量。将粉末溶解在2%磷酸中并将透明溶液在HPLC系统上运行。该粉末中的rhGH含量结果为75重量%。随后将复合的粉末转移至3毫升玻璃注射器中, 密封并储存在冷藏之铝箔袋内。

[0578] 冻干

[0579] 使用冻干过程提供本发明的不溶性有益作用剂复合物来作为上述的喷雾干燥过程的替代方法。示范的冻干过程描述于下。

[0580] 将1.00克BresaGen rhGH粉放置在150毫升的广口玻璃瓶内。加入55毫升的25mM碳酸氢铵 (pH值~7.5) 溶液并将该化合物在室温, 400rpm搅拌30分钟, 直到变成透明。然后, 添加1.9毫升的290mM蔗糖溶液并一边在400rpm搅拌。当溶液变成透明时加入152微升的10% 聚山梨酸酯20溶液。然后, 慢慢加入12.9毫升的硫酸鱼精蛋白溶液 (浓度10毫克/毫升) 以形成白色沉淀。将所产生的悬浮液搅拌30分钟以完成复合反应。

[0581] 将每份各为3毫升的来自上述步骤的散装悬浮液转移入5毫升型Hypak BD玻璃注射器中并使用表1中提供的冻干周期及程序P90 (为hGH之最适者) 来配合FTS冻干机 (Dura Stop, MP Stoppering Tray Dryer, Stone Ridge, 纽约) 提供的步骤进行冻干。每个注射器中的有益作用剂的最终量为50毫克。将注射器密封, 装入袋中并保存在-20°C冷冻库中以供进一步研究。

[0582] 表1

步骤	货架温度 (°C)	时间 (小时)	隔室压力 (毫托)	修改
冷冻	在-40°C 预冷		未控制	装载前 1 小时 预先冷却仪器
	-40	2.0	3000	修改以配合 FTS 冷冻机可用之冷冻 步骤
初次干燥	-25	2.0	100	由于程序升温速度之些微变动(设定为小数点后 2 位数), 确实时间为 24.7 小时
	-30	35.0		
二次干燥	25	2.0	100	
	25	10.0		
	5	10.0	200	确实保持时间为 8 小时

[0583] 实例2:rhGH生物可降解药物递送剂调制剂的制备方法及活体内评估

[0584] 制备方法

[0585] 制备并测试5种不同的rhGH-鱼精蛋白复合物与载剂的调制剂。依下述使用下列物质制备调制剂:苯甲酸苯甲酯, Spectrum; SAIB, 医药级, DURECT; 及PLA, 聚(DL-丙交酯), 分子量15100Da, DURECT公司。该5种调制剂包括:

[0586] 1) 悬浮在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的rhGH-鱼精蛋白(摩尔比为1:0.5),

[0587] 2) 悬浮在苯甲酸苯甲酯(BB)中的rhGH-鱼精蛋白,

[0588] 3) 悬浮在SAIB/BB 8/92%重量/重量(经由将4.002克的SAIB与46.017克的苯甲酸苯甲酯在100毫升玻璃瓶中混合并在室温下超声波处理30分钟所制备之贮存载剂)中的rhGH-鱼精蛋白,

[0589] 4) 悬浮在BB/PLA (DURECT) 80/20%重量/重量(经由将20.015克的苯甲酸苯甲酯与5.007克之PLA在100毫升玻璃瓶中混合并在室温下超声波处理30分钟所制备之贮存载剂)中的rhGH-鱼精蛋白,

[0590] 5) 悬浮在SAIB/BB/PLA (DURECT) 8/72/20%重量/重量(经由在100毫升玻璃瓶中称量20.014克重之PLA并将其与72.309克的苯甲酸苯甲酯与8.147克的SAIB混合,接着在室温下超声波处理30分钟所制备之贮存载剂)中的rhGH-鱼精蛋白。

[0591] 依下述制备具有如上述1-5中指示的组分的注射调制剂:

[0592] A) 将具有包含复合粉末的注射器的铝箔袋从冰箱取出并在打开前放置在室温下的干净、干燥区至少60分钟;

[0593] B) 亦将包含该载剂之小玻璃瓶在打开前放置在室温下的干净、干燥区至少60分钟;

[0594] C) 在铝箔袋达到平衡后,以干净的剪刀将每一个铝箔袋打开,取出注射器,同时小

心不要割到铝箔袋内容的任何部分；

[0596] D) 对于每一项测试物品，以装设1英寸长的16号针 (BD PN305197或同等物) 之1毫升注射器 (Excel或同等物) 从贮存溶液中抽出1毫升载剂；

[0597] E) 自包含该测试物粉末的3毫升玻璃注射器移除塑料尖头；

[0598] F) 将无菌双内螺纹接头 (female-female luer adaptor) 之一侧固定在步骤E的注射器；

[0599] G) 将包含该载剂 (步骤D) 之1毫升注射器与无菌双内螺纹接头的另一侧连接；

[0600] H) 将1毫升注射器中的全部液体内含物通过该双内螺纹接头推入该3毫升玻璃注射器的粉末内含物中；

[0601] I) 将注射器保持连接至少10-15分钟以允许载剂将该粉末湿润；

[0602] J) 经由将混合物通过两个注射器的间来将载剂与粉末混合，直到产生均匀的悬浮液 (在注射器的间至少通过20次)；

[0603] K) 将所需的体积含量 (动物剂量+50微升用于死角处的剂量) 推入1毫升Excel注射器，再将3毫升玻璃注射器解开；

[0604] L) 然后，从1毫升Excel注射器移除该双内螺纹接头；

[0605] M) 然后，将1英寸长的21号针 (泰尔茂 (Terumo) 公司, UTW或同等物) 置入具有体积标记之1毫升注射器的鲁尔锁内并在针头中填入该测试物悬浮液。然后，准备好注射器以用于给予动物1剂量。

[0606] N) 为了制备额外的动物剂量，将双内螺纹接头与3毫升玻璃注射器连接，再与一个新1毫升Excel注射器连接。然后，将所需体积 (第2动物剂量+50微升用于死角处的剂量) 推入1毫升Excel注射器，再将3毫升玻璃注射器解开。然后，从1毫升Excel注射器移除该双内螺纹接头；

[0607] O) 然后，将1英寸长的21号针 (泰尔茂公司, UTW或同等物) 置入具有体积标记之1毫升注射器的鲁尔锁内并在针头中填入该测试物悬浮液。然后，准备好注射器以用于给予动物2剂量。依需要继续此过程直到全部动物均已剂给予剂量。

[0608] 活体内投药及监控

[0609] 依下述进行活体内实验。经由皮下大丸药注射给予Sprague-Dawley大鼠剂量并监测一周。使用6个实验组，每组6只动物。这些组别采用上述5种调制剂及1种参考调制剂 (在PBS中的无鱼精蛋白的rhGH (水溶液))。在PBS中的rhGH及rhGH-鱼精蛋白调制剂 (水性复合物) 二者通过注射300微升的10毫克/毫升调制剂递送，以取得3毫克剂量。在苯甲酸苯甲酯 (BB) 100%重量/重量中的rhGH-鱼精蛋白、在SAIB/BB (8/92) %重量/重量中的rhGH-鱼精蛋白、在BB/PLA (80/20) %重量/重量中的rhGH-鱼精蛋白及在SAIB/BB/PLA (8/72/20) %重量/重量中的rhGH-鱼精蛋白各调制剂通过注射100微升的50毫克/毫升调制剂递送，以取得5毫克剂量。

[0610] 在rhGH (PBS) 调制剂方面在给药0.5、1、2、4、8、12、24和48小时后采取血液样品，而各rhGH-鱼精蛋白调制剂在给药1、4、8、12、24、48、72、120和168小时后采取血液样品。经由酶联免疫吸附试验测定血清rhGH略图。

[0611] 结果

[0612] 图1显示在皮下给药后，参考调制剂及该5种测试调制剂之经剂量标准化的组别平

均血清rhGH略图。图2描绘在各测试组中的每一只动物随着时间推移的血清rhGH浓度。这些绘图令个人可轻易地辨别复合作用及载剂之影响,亦显示动物间之变异。(注意:绘制所有非零浓度)。

[0613] 相对于水溶液(不含鱼精蛋白的在PBS中的rhGH),将来自悬浮在PBS中的复合物的血清水平再额外保持24小时。相对于悬浮在PBS中的复合物,将rhGH复合物悬浮在BB中使0-24小时血浆水平降低6-8倍,但未延长蛋白质递送。在BB中加入SAIB将延长递送约48小时。在BB中添加20%(重量/重量)从酸起始的PLA(分子量~14.5千道尔顿)将延长递送rhGH达超过168小时,但以8%重量/重量SAIB替代BB:PLA 80:20%重量/重量中的BB时对rhGH的递送无明显影响。

[0614] 这些结果指明相对于在溶液中的rhGH的皮下水性大丸药,该鱼精蛋白复合物降低活体内之初始血清水平并延长递送。相对于无载剂之鱼精蛋白复合物,将复合物分散在BB中将减少初次释出,但整体递送期间并未延长。相对于单独的BB,在BB中加入8%SAIB将中度延长释出,但在BB中加入20%PLA将大大延长蛋白质递送。最后,在BB:PLA中加入8%SAIB不会进一步延长递送。

[0615] 实例3:在大鼠中进行IFN α 2a生物可降解药物递送贮剂调制剂的活体内评估

[0616] 经由皮下途径给予大鼠下列调制剂,并监测随着时间推移的IFN α 2a血清浓度:

[0617] A) 分散在SAIB/BB/PLA(8:72:20%重量/重量)载剂中的具1%蔗糖及鱼精蛋白-锌的2.5毫克/毫升IFN α 2a调制剂(经喷雾干燥的);及

[0618] B) 分散在SAIB/BB/PLGA(8:72:20,%重量/重量)载剂中的具1%蔗糖及鱼精蛋白-锌的2.5毫克/毫升IFN α 2a调制剂(经喷雾干燥的)。

[0619] 在每一调制剂中,复合物中的IFN α 2a对Zn²⁺的比率为(1:1:0.3摩尔/摩尔)。每一调制剂中的蛋白质的剂量为0.5毫克。在每一调制剂中添加蛋氨酸以防止蛋白质氧化。以环孢素及甲基强的松龙(methyl-prednisolone)抑制大鼠之免疫反应。经由使用5/8英寸长的23号泰尔茂针的Excel 1毫升注射器进行注射。

[0620] 如图3和4所示,相对于长达96小时的时间分别绘制调制剂A)及B)二组中的每一只大鼠的血清浓度。调制剂间之略图类似。如图5中的描述,两种调制剂的平均血清略图过了11天几乎相同。两种调制剂的平均 t_{max} 为8小时(在1-24小时的范围内),而 C_{max} 在40-60x10⁴皮克/毫升的范围内。经过11天,血清水平下降~50倍,且 C_{max}/C_{1ast} ~500。该二种调制剂研究中的生物可利用率(BA)的略图相似,至多达28天时,BA在20%至50%的范围内。

[0621] 实例4:在大鼠中进行IFN α 2a生物可降解药物递送贮剂调制剂之进一步活体内评估

[0622] 经由皮下大丸药给予大鼠下列调制剂,并监测随着时间推移的IFN α 2a血清浓度:

[0623] C) 分散在SAIB/BB/PLA(8:72:20%重量/重量)载剂中的具1%蔗糖及鱼精蛋白(IFN α 2a:鱼精蛋白1:0.3摩尔/摩尔)之20毫克/毫升IFN α 2a调制剂;及

[0624] D) 分散在SAIB/BB/PLA(8:72:20,%重量/重量)载剂中的具1%CMC及1%蔗糖的20毫克/毫升IFN α 2a调制剂。

[0625] 各调制剂中的蛋白质的剂量为1毫克(50微升的20毫克/毫升调制剂)。使用具有5/8英寸长的23号泰尔茂针的Excel 1毫升注射器进行注射。

[0626] 相对于时间绘制各调制剂组中的每一只大鼠的血清浓度(通过ELISA法测定)。调

制剂C)及D)之结果分别提供于图6和7中。两种调制剂均显示出可注射性贮剂调制剂的理想释出动力学。

[0627] 实例5:在灵长类动物中进行IFN α 2a生物可降解药物递送贮剂调制剂的活体内分析

[0628] 使用类似于上述实例4的贮剂组合物,在灵长类动物(食蟹猴-Macaca fascicularis)中进行药代动力学研究。具体地说,给予第1组2毫克/公斤之分散在SAIB/BB/PLA(8:72:20%重量/重量)载剂中的具1%蔗糖及鱼精蛋白(IFN α 2a:鱼精蛋白1:0.3摩尔/摩尔)的40毫克/毫升IFN α 2a调制剂。给予另一实验组2毫克/公斤之第二调制剂,此调制剂为分散在SAIB/BB/PLA(8:72:20,%重量/重量)载剂中的具1%CMC及1%蔗糖的40毫克/毫升IFN α 2a调制剂。使用具有5/8英寸长的23号泰尔茂针的Excel 1毫升注射器进行注射。

[0629] 各组中的个别动物的血清略图分别显示于图8和9中。如所显示者,在最初10-12天,使用鱼精蛋白-IFN α 2a复合物较使用CMC-IFN α 2a复合物可取得较高的血清水平。

[0630] 通过ELISA分析来自各治疗组中的个别动物的血清样本并通过抗病毒检测(AVA)分析来自各治疗组之汇集的血清样本。图10中提供通过ELISA及AVA测定之各实验组的组平均血清略图的比较,其透露该CMC复合物提供较鱼精蛋白复合物长的递送期。

[0631] 实例6:从SAIB/BB/EtOH/PLGA(8/67/5/20)载剂递送的抗癌核苷类似物的药代动力学评估

[0632] 依下述使用抗癌核苷类似物前体药物之鱼精蛋白复合物及作为载剂的SAIB/BB/EtOH/PLGA(8/67/5/20,%重量/重量)制备可注射性贮剂组合物:在500毫升玻璃容器中称入3.3180克重之核苷类似物前体药物。在玻璃容器中加入166毫升水并在400rpm下搅拌1小时,直到所有的粉末均溶解。该核苷类似物在水中的溶解度为约20毫克/毫升。将所产生之透明水溶液加入430毫升的10毫克/毫升硫酸鱼精蛋白溶液中。在室温下将混合物再搅拌1小时,使反应完成,此时会形成白色毛绒状悬浮液。将白色悬浮液分布于50毫升塑料管中。以65毫升水冲洗玻璃容器并将剩余之混合物转移至50毫升管中。将含有该悬浮液之管在2500rpm离心12分钟。离心后,这些管中共产生547毫升的上清液及117毫升的白色沉淀物。

[0633] 通过HPLC分析上清液中的游离有益作用剂含量。该靶的剂量为150毫克的有益作用剂。因此,将该悬浮液分装在20个10毫升玻璃小瓶中,各含有5.8毫升的白色沉淀物。然后,使用FTS冻干机将含有沉淀物的小瓶冻干。

[0634] 将稳定的有益作用剂复合物粉末从该10毫升小瓶转移入2毫升的小瓶并称重。将载剂(SAIB/BB/EtOH/PLGA(8/67/5/20))加入称量好的粉末中以取得120毫克/毫升的有益作用剂的目标浓度。以载剂将混合物湿润1.5小时,然后在PowerGen 1000(Fisher科技)上以探头5x 95毫米将湿润之混合物均化10分钟,以取得均匀之乳白色悬浮液。将此悬浮液剂量投予灵长类动物并监测血液样本中的有益作用剂及其代谢产物达168个小时。使用具有5/8英寸长的23号泰尔茂针的Excel 1毫升注射器进行皮下注射。监测以下剂量:3毫克/公斤之立即释出调制剂(无SAIB/BB/EtOH/PLGA载剂);及9毫克/公斤、13.5毫克/公斤及18毫克/公斤之前体药物-载剂组合物。

[0635] 图11和12中分别提供递送核苷类似物前体药物及其活性代谢产物(该有益作用剂)的药代动力学曲线。这些曲线显示出具低爆发效果及持续释出达168小时理想递送略图。

[0636] 实例7:从SAIB/BB/BA/PLA (20/50/10/20) 载剂递送的GLP-1类似物的药代动力学评估

[0637] 在迷你猪中进行与锌和鱼精蛋白复合并从SAIB (醋酸异丁酸蔗糖酯) :BB (苯甲酸苯甲酯) :BA (苯甲醇) :乳酸起始的PLA (聚乳酸) (20/50/10/20, %重量/重量) 载剂递送的升糖素样肽-1类似物有益作用剂的药代动力学分析。

[0638] 依下列表2和表3中所提出者经由喷雾干燥制备GLP-1类似物复合物粉末。

[0639] 表2

贮存溶液	浓度	体积 (毫升)	量 (毫克)
GLP-1 类似物肽溶液	100.03 毫克/毫升	4.5	450.0
碳酸氢铵	在 100 毫升水中 0.396 克 (50mM)		17.8
[0640] 醋酸锌.2H ₂ O	在 100 毫升水中 2.194 克 (100mM)	2.4	52.6
蔗糖溶液	在 1 毫升水中 10 克 (300mM)	7.5	75.0
硫酸鱼精蛋白	10 毫克/毫升,在水中	27.4	274
冰醋酸		2	

	全部	43.8	869.4
[0641] %GLP-1 类似物肽 (重量/重量)	期望值(理论值)		51.7%

[0642] 表3

[0643] 经锌及鱼精蛋白稳定的粉末的水液环境之喷雾干燥参数

	仪器设定	准确读值
入口浓度	125°C(初始)	113-120°C
出口温度	由入口温度及 液体进料速率控制	76°C
[0644] 液体进料速度	13% (~4 毫升/分)	13% (~4 毫升/分)
雾化氮气流	45 毫米	45 毫米
吸入	100%	100%
喷嘴清洁	0 (悬浮液为 0-2)	0 (悬浮液为 0-2)

[0645] 在喷雾干燥后,将GLP-1类似物复合物粉末填入5毫升玻璃注射器中,塞住并密封在铝袋内。随后,在注射器中混入用于活体内迷你猪研究的载剂SAIB/BB/BA/PLA (20/50/10/20),用量为1毫升/注射器。使用具有1/2英寸长的25号针头的泰尔茂Sursaver注射器经由皮下注射给予60微升在载剂中的40毫克/毫升GLP-1类似物。在给予后监测GLP-1类似物的血清浓度12天。此实验之结果显示于图13中,其为GLP-1类似物随着时间推移的平均血清浓度的图形。从SAIB/BB/BA/PLA递送的GLP-1类似物被证明在12天内持续释出。图13中提供皮下注射在水溶液中的GLP-1类似物的立即释出型调制剂所产生的血浆略图以供比较。

[0646] 实例8:载剂黏度

[0647] 测定下列载剂物质组合的活体外载剂黏度:BB(单独)、BB:PLA、SAIB:BB:PLA、SAIB:BB。对于每种物质组合而言,物质的%重量/重量系依下列表4中所示变化。表4提供各种组合在25℃和37℃下未接触水性介质时以厘泊(cP)表示的黏度值。(C)调制剂之结果系用于比较,但根据组分%和/或所产生的黏度不被认为是本发明的可注射贮剂组合物(D)。

[0648] 表4

調製劑 類型	SAIB % (重量/重量)	BB % (重量/ 重量)	PLA % (重量/ 重量)	在 25℃之黏 度(cP)	在 37℃之黏 度(cP)
(D)	0	98	2	11.5	7.83
(D)	0	96	4	16.2	11
(D)	0	92	8	31.7	20.2
(D)	0	85	15	100	57
(D)	0	70	30	1130	460
(C)	12	88	0	12.0	8
(D)	12	73	15	172	90
(C)	12	58	30	2600	890
(C)	24	76	0	18.0	5.68
(D)	24	61	15	326	150
(C)	24	46	30	7130	1900
(C)	36	64	0	33.0	N/A
(C)	36	49	15	798	296

[0650] 表4证明本发明的载剂组合物,例如在25及37℃下黏度值均小于1200厘泊的载剂组合物,其包含存在量为该载剂重量的约5%至约30%的生物可降解聚合物(此处为聚乳酸-PLA)及存在量为该载剂重量的约95%至约70%的疏水性溶剂(此处为苯甲酸苯甲酯-BB)。

[0651] 亦进行原位黏度测量,其证明选定的载剂组合物在接触水性介质期间其黏度随着时间的推移变化。这些结果提供于下列表5中,包括低及高剪切速率之数值。黏度在将1.5毫升载剂注射到100毫升的37℃,磷酸缓冲盐水(PBS),pH7.4中后测量。

[0652] 表5

樣本 ID	賦形劑%, 重量/重量		黏度 (cP)					
			T_0	5 小時	24 小時	48 小時	72 小時	168 小時
SAIB/ BB/ PLA (BI), 14.2kD	8/72/20	(低剪切 速率) (0.6/秒)	158	143	143	134	131	130
		(高剪切 速率) (20/秒)	147	128	130	126	126	116
SAIB/ BB/ PLA (DURECT) 14.5kD	8/72/20	(低剪切 速率) (0.6/秒)	141	148	146	132	134	120
		(高剪切 速率) (20/秒)	140	133	131	125	128	119
[0653] SAIB/ BB/ PeCGL (<i>ter</i> - Polymer) 27kD	8/72/20	(低剪切 速率) (0.6/秒)	200	192	202	197	203	213
		(高剪切 速率) (20/秒)	207	197	194	192	201	203
SAIB/ BB/ EtOH/PLA (BI) 14.2kD	8/67/5/20	(低剪切 速率) (0.6/秒)	267*	160	161	159	161	144
		(高剪切 速率) (20/秒)	95	153	150	151	152	137
SAIB/ BB/EtOH/ PLA (Lactel) 14.5kD	8/67/5/20	(低剪切 速率) (0.6/秒)	85	165	165	156	162	150
		(高剪切 速率) (20/秒)	85	148	154	151	151	140

[0654] *注意:此數值可能不正確。

[0655] 据信,包含LA起始的PLA的载剂中含有一些乙醇是造成某些载剂接触37°C的PBS缓冲液后被观察到黏度增加的原因。然而,不管该载剂的组成,与水接触后个别载剂在长达168小时之测试期间内保持相对稳定,确认在调制剂与PBS缓冲液接触时在调制剂的表面形成任何速率控制性表面“云”层且PBS缓冲液在表5中指示之剪切速率范围内不具有物理力量或明显之机械结构抵抗施用之剪切压力。这可能与凝胶形成载剂相反,该凝胶形成载剂显现出在接触到水性环境时,黏度随着时间的推移明显增加。

[0656] 下列表6中提供额外的原位黏度测量值。根据观察到的调制剂黏度,选择适当的布氏(Brookfield)黏度计模型以符合所需(或最佳)的扭矩范围。例如,使用布氏黏度计型号DV-III+ULTRA(HA)型以在25°C下提供140-320秒⁻¹之低剪切速率及在25°C下提供500秒⁻¹之高剪切速率;使用布氏DV-III+ULTRA(LV)型以在25°C下提供7-28秒⁻¹之低剪切率及在25°C下提供40-200秒⁻¹之高剪切速率;使用布氏DV-III+(HB)型以在37°C下提供370-500秒⁻¹之低剪切速率及在37°C下提供500秒⁻¹之高剪切速率;使用布氏DV-III+(LV)型以在37°C下提供20-46秒⁻¹之低剪切速率及在37°C下提供90-350秒⁻¹之高剪切速率。黏度在将1.5毫升载剂注射到100毫升磷酸盐缓冲盐水(PBS),pH7.4中后测量。

[0657] 表6

[0658]

調製劑	相關剪切速率	在 15°C 之溶液 η (cP)	在 25°C 之溶液 η (cP)	在 37°C 之溶液及原位 η (cP)				
				T=0	T=5 小時	T=24 小時	T=48 小時	T=7 天
SAIB/EtOH/BA/PLA (79/10/1/10)	低剪切	7719	2269	781.2	10138	35719	80037	121099
	高剪切	7083	2282	781.2	9389	32901	73513	110862
SAIB/BB/BA/PLA (20/50/10/20)	低剪切	856.9	434.0	192.2	265.7	327.0	368.9	341.9
	高剪切	852.5		195.7	263.8		335.1	342.9
SAIB/NMP/BA/PLA (65/15/10/10)	低剪切		872.8	329.5	2653	7336	10081	27441
	高剪切			334.8	2502	6184	8927	23074
SAIB/NMP/EtOH/PLA (55/10/15/20)	低剪切	1999	621.6	272.4	49069	174344	236540	431805
	高剪切	2032		269.1	24382	80646	119858	302350
SAIB/BB/BA/PLA (20/60/10/10)	低剪切	132.5	71.3	39.99	48.93	55.80	61.0	59.7
	高剪切	133.9	71.53	39.90	48.30	54.04	59.5	58.4
SAIB/NMP/EtOH/PLA (20/50/10/20)	低剪切	71.5, 78.1	45.8, 51.6	30.1, 31.9	599289	3671140	5675384	2262216
	高剪切	73.4, 77.9	47.5, 51.0	31, 31.9	387884	2288218	3079789	980294
SAIB/DMSO/PLA (30/50/20)	低剪切		169.0	92.0	3783589		5199128	
	高剪切			92.0			3078953	

[0659] 表6中描述的载剂分为两类：由溶剂乙醇及NMP（此两者容易洗提入外部水性介质中）所组成者，及包含疏水性溶剂BB（其洗提极为缓慢）及BA（其洗提速度中等）者。如表6中所示，在包含亲水性溶剂的载剂方面，该原位黏度在7天内增加数个对数，大部分在接触水溶液后的前5小时。BB/BA载剂之原位黏度未显现出此黏度水平增加，而是显现出随着时间的推移黏度相对稳定。

[0660] 下列表7中提供额外的原位黏度测量值，其中将仅包含BB作为溶剂之载体与包含BB及第二疏水性溶剂，例如BA（苯甲醇）或TA（三醋酸甘油酯）之载体进行比较。依上述关于表6的描述测量原位黏度。

[0661] 表7

[0662]

樣本編號	組成物	剪切速率			布氏 DV-III + ULTRA (HA)型	布氏 DV-III + ULTRA (HA)型	布氏 DV-III + ULTRA (HA)型	布氏 DV-III + ULTRA (HA)型
			η (cP)	η (cP)	η (cP)	η (cP)	η (cP)	η (cP)
			25°C	37°C	5h	24h	48h	120h
1248-124-1	SAIB:BB:la- PLA, 8:72:20	低	328	146	186	169	140	128
		高	320	145	176	167	141	128
1248-123-1	SAIB:BB:dd- PLA, 8:72:20	低	235	116	109	135	118	115
		高	236	115	N/A	136	116	114
1248-124-6	SAIB:BB:BA:la- PLA, 8:52:20:20	低	161	89.2	167	206	169	198
		高	161	86.0	164	208	168	198
1248-124-3	SAIB:BB:BA:dd- PLA, 8:52:20:20	低	129	71.3	89.0	144	165	152
		高	129	69.7	N/A	142	161	151
1248-125-7	SAIB:BB:TA:la- PLA, 8:52:20:20	低	391	179	206	218	227	226
		高	387	178	205	219	227	225
1248-124-5	SAIB:BB:TA:dd- PLA, 8:52:20:20	低	298	132	168	155	168	N/A
		高	294	135	163	153.2	165.1	N/A

[0663] 一般而言,仅包含BB作为溶剂的载剂显示出在37°C下维持长达120小时相当稳定的黏度。包含BB及BA的载剂显示出在37°C下经历120小时的期间黏度增加约2X。最后,该包含BB及TA的载剂显示出在37°C下经历120小时的期间黏度略有增加(约50%)。然而,即使那些载剂显示出黏度增加,黏度仍保持在相当低之程度,例如经历120小时的期间黏度仍低于500cP。

[0664] 下列表8中提供SAIB:BB:PLA (8:72:20) 载剂和SAIB:BB:PεCGL (8:72:20) 载剂在一个温度范围内的活体外黏度 (cP) 测量值。25°C (298°K) 及37°C (310°K) 的黏度值以粗体显示。

[0665] 表8

[0666]

SAIB:BB:PLA (BI) 8:72:20			SAIB:BB:PLA (Lactel) 8:72:20			SAIB:BB:PeCGL 8:72:20		
温度 °K	低剪切	高剪切	温度 °K	低剪切	高剪切	温度 °K	低剪切	高剪切
258	28002	27947	258	36570	29982	258	25676	21752
263	10824	10802	263	14241	11949	263	10087	10018
268	5040	5050	268	5279	5279	268	5292	5249
273	2569	2564	273	2602	2610	273	2942	2941
278	1354	1395	278	1447	1481	278	1817	1838
283	819.6	831.1	283	830.6	842	283	1139	1103
288	525.4	533.6	288	531.4	538.8	288	767.2	774.7
293	230.7	229	293	355.6	355.1	293	575.7	539.8
298	158	155.1	298	240	245	298	403	399.9
310	71	73.6	310	118.5	115.9	310	196.8	203.9

[0667] 表8证明上述各载剂均具有相当低的活体外黏度,例如在25°C及37°C二者下均低于500cP。

[0668] 提供于下文中的表9提供其它载剂在25°C及37°C下的活体外黏度测量值。该载剂如下:BA:dd-PLGA,333-44-1,6.7kDa,由十二烷醇起始,65:35L:G;BA:ga-PLGA,11.5kDa,从乙醇酸化物起始,64:36L:G;EB:dd-PLGA(苯甲酸乙酯);EB:ga-PLGA;TA:dd-PeCL(三醋酸甘油酯),14.2kDa,从十二烷醇起始,20:80 C:L;TA:1a-PeCL及14.8kDa,从乳酸化物起始,20:80 C:L。

[0669] 所有载剂均为80:20(%重量/重量)溶剂:聚合物。BA=苯甲醇;EB=苯甲酸乙酯;且TA=三醋酸甘油酯;N/A=无法取得。

[0670] 表9

樣本編號	剪切速率	布氏 DV-III + ULTRA (HA)型 25°C	布氏 DV-III + (LV)型 25°C	布氏 DV-III + ULTRA (HA)型 37°C	布氏 DV-III + (LV)型 37°C
BA:dd-PLGA	低	30.16	30.82	35.72	NA
	高	N/A	30.21	N/A	NA
BA:ga-PLGA	低	59.53	58.38	34.13	35.46
	高	N/A	57.05	N/A	34.14
EB:dd-PLGA	低	15.88	15.01	10.32	10.23
	高	N/A	14.95	N/A	9.86
EB:ga-PLGA	低	33.34	32.95	19.84	19.78
	高	N/A	32.16	N/A	19.72
TA:dd-PεCL	低	266.1	269.7	118	116.2
	高	262.7	255.4	117.5	114.9
TA:la-PεCL	低	360.2	350.3	154.9	160.8
	高	354.8	347.9	154	156

[0671] 表9证明上述各载剂均具有相当低的活体外黏度,例如在25°C及37°C二者下均低于500cP。

[0672] 实例9:可注射性研究:SAIB/BB/EtOH/PLGA

[0673] 表10中呈现可注射性数据及试验条件。制造具有120毫克/毫升的核苷类似物前体药物负载量的调制剂,该核苷类似物前体药物与鱼精蛋白复合,并分散在SAIB/BB/EtOH/PLGA (8/67/5/20,%重量/重量)载剂中。依先前实例6中的描述制备可注射性贮剂组合物。

[0674] 经由回填100微升悬浮液入具有永久附针21G或23G x 1/2”之1毫升注射器(泰尔茂REF SS01D2313)中来测试悬浮液的可注射性。在注射器上施加10磅力并监控混合后延迟及不延迟时的注射时间。温度为25°C。

[0675] 使用21G及23G x 1英寸长的针时,该核苷类似物复合物调制剂的注射时间(0.21-0.25毫升时少于2秒)被视为可接受的。

[0676] 表10

[0678]

先驅藥物 裝載量 (毫克)	載劑 體積 (毫升)	混合後 等待時 間(小時)	力量(磅)	溫度 °C	針頭 號碼	體積 (毫升)	時間 (秒)
120	1	0	10	22.9	21	0.21	1.4
						0.23	1.5
						0.24	1.6
						0.24	1.6
120	1	0	10	22.9	23	0.23	1.6
						0.25	1.7
						0.21	1.6
120	1	1	10	22.9	21	0.23	1.6
						0.22	1.5
120	1	1	10	22.9	23	0.21	1.4
						0.23	1.5
120	1	4	10	22.9	21	0.24	1.6
						0.21	1.5
120	1	4	10	22.9	23	0.22	1.5
120	1	6	10	22.9	21	0.22	1.5
						0.25	1.7
120	1	6	10	22.9	23	0.25	1.7

[0679] 实例10:可注射性研究:SAIB/BB/PLA (8/72/20)

[0680] 使用GLP-1类似物作为有益作用剂进行额外的可注射性研究,该GLP-1类似物与锌和鱼精蛋白复合并分散在SAIB/BB/PLA载剂中。表11中提供试验条件及结果。在使用25或27号针之1毫升EXEL注射器上施加10磅力并监控注射时间。

[0681] 表11

[0682]

調製劑	有益作用劑裝載量 (毫克)	複合物 肽/Zn/ 魚精蛋白 (莫耳比)	載劑 (毫升)	力量 (磅)	溫度 (°C)	針頭尺寸 (G = 尺度)	體積 (毫升)	時間 (秒)
有益作用劑 複合物 + SAIB/BB/ PLA (8/72/20, % 重量/重量)	70	1:0.4:0.3	1	10	22.6	25G 5/8", UTW	0.51	21.6
					21.9	25G 5/8", UTW	0.51	21.1
					22.1	25G 5/8", UTW	0.51	19.3
				10	19.9	27G 1/2", UTW	停止區間	
				19.9	27G 1/2", UTW			
				有益作用劑 複合物 + SAIB/BB/ PLA (8/72/20, % 重量/重量)	70	1:0.4:0.3	1	10
22.5	27G 1/2", UTW	0.52	11.9					
22.0	27G 1/2", UTW	0.52	12.5					
10	22.5	27G 1/2", TW	0.51					17.8
	22.5	27G 1/2", TW	0.51					19.4
	22.5	27G 1/2", TW	0.51					16.8

[0683] 当使用25及27号针在约25°C下注射时, GLP-1类似物调制剂的注射时间被视为是可接受的。

[0684] 实例11: 使用rhGH作为有益作用剂在活体内进一步表征贮剂: 经控制释出调制剂对聚合物特性的敏感性

[0685] 为了进一步表征本发明的可注射性贮剂组合物, 使用rhGH作为有益作用剂进行额外的实验。该实验设计包括在Sprague Dawley大鼠中测试10种不同的调制剂。该10种调制剂大致描述于表12中且更详细描述于下文中。

[0686] 表12

[0687]	有益作用剂或有益作用剂复合物	载剂	有益作用剂或有益作用剂复合物	载剂
--------	----------------	----	----------------	----

[0688]	游离rhGH, 50毫克/毫升	仅苯甲酸苯甲酯(BB)	rhGH: 鱼精蛋白 2:1 (摩尔/摩尔), 50毫克/毫升蛋白质	仅苯甲酸苯甲酯(BB)
		BB + 聚合物 (80:20 %重量/重量) 15.2kDa, 由乳酸酯起 始的PLA		BB + 聚合物 (80:20 % 重量/重量) 15.2kDa, 由乳酸酯起 始的PLA
		BB + 聚合物 (80:20 %重量/重量) 13.9kDa, 由十二烷醇起始的 PLA		BB + 聚合物 (80:20 % 重量/重量) 13.9kDa, 由十二烷醇起始的 PLA
		BB + 聚合物 (80:20 % 重量/重量) 11.5kDa, 由乙醇酸酯起始的 64:36 PLGA		BB + 聚合物 (80:20 % 重量/重量) 11.5kDa, 由乙醇酸酯起始的 64:36 PLGA
		BB + 聚合物 (80:20 % 重量/重量) 6.7kDa, 由十二烷醇起始的 65:35 PLGA		BB + 聚合物 (80:20 % 重量/重量) 6.7kDa, 由十二烷醇起始的 65:35 PLGA

[0689] 调制剂

[0690] 调制剂#1;特性:rhGH调制剂1;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升苯甲酸苯甲酯(BB)中的hGH;储存条件2-8℃。

[0691] 调制剂#2;特性:rhGH调制剂2;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB:PLA₁(80:20)中的hGH;储存条件2-8℃。

[0692] 调制剂#3;特性:rhGH调制剂3;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB:PLA₂(80:20)中的hGH;储存条件2-8℃。

[0693] 调制剂#4;特性:rhGH调制剂4;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB:PLGA₁(80:20)中的hGH;储存条件2-8℃。

[0694] 调制剂#5;特性:rhGH调制剂5;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB:PLGA₂(80:20)中的hGH;储存条件2-8℃。

[0695] 调制剂#6;特性:rhGH:鱼精蛋白调制剂6;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB+蛋氨酸中的hGH+鱼精蛋白;储存条件2-8℃。

[0696] 调制剂#7;特性:rhGH:鱼精蛋白调制剂7;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB:PLA₁+蛋氨酸中的hGH+鱼精蛋白;储存条件2-8℃。

[0697] 调制剂#8;特性:rhGH:鱼精蛋白调制剂8;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB:PLA₂(80:20)+蛋氨酸中的hGH+鱼精蛋白;储存条件2-8℃。

[0698] 调制剂#9;特性:rhGH:鱼精蛋白调制剂9;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB:PLGA₁(80:20)+蛋氨酸中的hGH+鱼精蛋白;储存条件2-8℃。

[0699] 调制剂#10;特性:rhGH:鱼精蛋白调制剂10;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB:PLGA₂(80:20)中的hGH+鱼精蛋白;储存条件2-8℃。

[0700] 缩写:BB=苯甲酸苯甲酯;PLA₁=聚乳酸(从乳酸起始,分子量=15.1Kd);PLA₂=聚

乳酸(从十二烷醇起始,分子量=13.9Kd);PLGA₁=聚丙交酯-共-乙交酯(从乙醇酸化物起始(64:36),分子量=11.5;PLGA₂=聚丙交酯-共-乙交酯(从十二烷醇起始(65:35),分子量=6.5Kd。 M_w 为通过凝胶渗透层分析法测量的重量平均分子量。

[0701] 剂量制备方法及答案(测试物1-10)

[0702] 将内含包含干燥形式的rhGH或rhGH复合物的5毫升玻璃注射器的铝箔袋放置在室温下的干净、干燥的地方至少60分钟,再打开。将含有载剂之稀释剂小瓶放置在室温下的干净、干燥的地方,再打开。当铝箔袋在室温平衡60分钟后,以一把干净的剪刀打开每个袋子。以装设1英寸长的16号针(BD PN305197或同等物)的3毫升注射器(BD PN309585或同等物)吸出正确体积(1.0毫升)之各调制剂的稀释剂。自每个包含该测试物粉末的5毫升玻璃注射器移除塑料尖头套。将无菌双内螺纹接头的一侧固定在各玻璃注射器上。然后,将含有该稀释剂之3毫升注射器连接至无菌双内螺纹接头的另一侧。将该3毫升注射器的全部液态内容物通过该双内纹接头推入5毫升玻璃注射器的粉末内容物中。然后,将连接的注射器留置至少15分钟,使液体湿润该粉末。然后,将混合物通过两个注射器的间以将液体与粉末混合,直至产生均匀悬浮液(约在注射器的间通过50次)。然后,将两个注射器的全部内含物推入1毫升塑料注射器中,为该1毫升塑料注射器贴上标签,以辨别该批号和溶液。然后,从该1毫升塑料注射器移走双内螺纹接头。最后,将1英寸长的21号针置入该1毫升注射器的鲁尔锁中并将测试物悬浮液填入针头内。

[0703] 将上述调制剂以5毫克/大鼠的单一剂量形式经由皮下途径注射,给予体积为100微升。此研究包括10组,每组6只大鼠。在第1-5组方面,在下列时点从颈静脉采集血液:给药前(-24小时)、给药后0.5、1、2、4、8和12小时;以及1、2、3和5天。在第6-10组方面,在下列时点从颈静脉采集血液:给药前(-24小时)、给药后1、4、8和12小时;以及1、2、3、5和7天。

[0704] 结果

[0705] 上述研究的血清略图提供于图14的嵌表A和B中。嵌表A显示出在5种测试载剂中的游离rhGH在5天内的血清浓度。嵌表B组显示出在5种测试载剂中的rhGH:鱼精蛋白0.5:1(摩尔/摩尔)复合物在7天内的血清浓度。如嵌表A所示,在游离rhGH方面,相对于单独的BB,该从十二烷醇起始的聚合物显示出PK特性相差不大。相对于单独的BB,该从乳酸及乙醇酸起始的聚合物显示出较低的初次爆发和延长的递送,该从乙醇酸起始的PLGA在控制释出方面较从乳酸起始的PLA为佳。

[0706] 如嵌表B中关于rhGH:鱼精蛋白调制剂之显示,各测试载剂显示出相对于其中分散着游离rhGH的调制剂,其初次释出减少且递送期间延长。尤其是,两种使用从酸起始的聚合物的调制剂中甚至进一步延长递送。注意:由嵌表A中的从十二烷醇起始的聚合物证实使用rhGH:鱼精蛋白复合物可大大弥补较差之固有释出控制。

[0707] 图15,嵌表A-E显示调制剂中的游离rhGH对复合的rhGH的血清略图的比较。如所示,在所有情况下,与鱼精蛋白复合可降低1小时血清水平~2.5至8倍并延长递送。

[0708] 平均停留时间(MRT)为递送期间的指示。数种过程有助于MRT,包括溶解、运输、吸收及PK。使用从上述实验得出之数据,设法取得聚合物及复合物对MRT的分别贡献,以测定鱼精蛋白复合物及聚合物对在单独BB中的游离rhGH的MRT之个别影响(分别为 $\Delta MRT_{\text{复合物}}$ 及 $\Delta MRT_{\text{聚合物}}$)是否能预测其组合效果。MRT之加性模型将如下:

[0709] $\Delta MRT_{\text{复合物}+\text{聚合物}} = MRT_{\text{BB}} + \Delta MRT_{\text{复合物}} + \Delta MRT_{\text{聚合物}}$

[0710] 表13

測試物	rhGH之形式	對MRT之貢獻	MRT & SEM (小時)	Δ MRT 聚合物 (小時)	Δ MRT 複合物 (小時)	MRT之加性模型 (小時)	各組分之部分貢獻			
							單獨之BB	聚合物	複合物	協同作用
單獨之BB	游離/懸浮	溶解+運輸+吸收+PK	5.41 0.68							
BB: la-PLA	"	"	12.8 1.59	7.42 1.73			0.42 0.07	0.58 0.15		
BB: dd-PLA	"	"	5.19 0.43				1 0.15			
BB: ga-PLGA	"	"	25.5 2.87	20.1 2.95			0.21 0.04	0.79 0.15		
BB: dd-PLGA	"	"	4.51 0.43				1 0.16			
單獨之BB	魚精蛋白複合物	溶解+運輸+吸收+PK	17.5 1.16		12.1 1.34		0.31 0.04		0.69 0.09	
BB: la-PLA	"	"	29.9 5.80			25.0 2.08	0.18 0.04	0.25 0.08	0.41 0.09	0.16 0.21
BB: dd-PLA	"	"	35.6 4.56			17.5 1.16	0.15 0.03		0.34 0.06	0.51 0.15
BB: ga-PLGA	"	"	112 35.7			37.7 3.17	0.05 0.02	0.18 0.06	0.11 0.04	0.66 0.38
BB: dd-PLGA	"	"	30.0 3.27			17.5 1.16	0.18 0.03		0.40 0.06	0.42 0.12

[0712] 如表13所示,该加性模型并不广泛预测所观察到之MRTs。因此,聚合物与蛋白复合物的间似乎有一些有助于MRT的交互作用(协同作用)。此交互作用的部分贡献列于表中的最后一栏。

[0713] 总之,在递送悬浮于BB:聚合物载剂中的游离rhGH时酸端基聚合物(例如从酸起始的聚合物)与酯端基聚合物(例如从十二烷醇起始的聚合物)之间可观察到明显差异。加入从十二烷醇起始的聚合物对rhGH的递送控制并不会比单独的BB好。此为分子量在~6.5-14kDa的聚合物的情况,且为PLA及65:35PLGA(65:35指聚合物中的丙交酯及乙交酯残基的分别部分或百分比)二者的情况。相对于游离蛋白质的悬浮液,rhGH从在单独的BB中的rhGH:鱼精蛋白复合物的悬浮液中释出期间延长。该鱼精蛋白复合物和聚合物显然可协同作用来控制蛋白质释出(延长MRT),且此协同作用占所观察之MRT的40-70%。

[0714] 实例12:进一步的活体内贮剂表征

[0715] 在含有从乳酸化物起始的PLA, $M_w = 15.1$ kDa或从十二烷醇起始的PLA, $M_w = 13.9$ kDa的载剂中测试二种额外的rhGH复合物,并与未复合(游离)的rhGH调制剂相比较。该调制剂及采样时间大致描述于表14中。

[0716] 表14

游离rhGH	僅含BB	調製劑 1	在 -24, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24小時, 2, 3, 5天之血液樣本
	BB:la-PLA 80:20 (%, 重量/重量)	調製劑 2	在 -24, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24小時, 2, 3, 5天之血液樣本
	BB:dd-PLA 80:20 (%, 重量/重量)	調製劑 3	在 -24, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24小時, 2, 3, 5天之血液樣本
[0717] rhGH:Zn ²⁺ 1:10 (莫耳/莫耳)	僅含BB	調製劑 4	在 -24, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24小時, 2, 3, 5天之血液樣本
	BB:la-PLA 80:20	調製劑 5	在 -24, 1, 4, 8, 12, 24小時, 2, 3, 5, 7, 9, 12天
	BB:dd-PLA 80:20	調製劑 6	在 -24, 1, 4, 8, 12, 24小時, 2, 3, 5, 7, 9, 12天之血液樣本
rhGH:Zn ²⁺ :魚精蛋白 1:2:0.3 (莫耳/莫耳)	僅含BB	調製劑 7	在 -24, 1, 4, 8, 12, 24小時, 2, 3, 5, 7, 9, 12天之血液樣本
	BB:la-PLA 80:20	調製劑 8	在 -24, 1, 4, 8, 12, 24小時, 2, 3, 5, 7, 9, 12天之血液樣本
	BB:dd-PLA 80:20	調製劑 9	在 -24, 1, 4, 8, 12, 24小時, 2, 3, 5, 7, 9, 12天之血液樣本

[0718] 调制剂

[0719] 调制剂#1;特性:贮剂rhGH1;说明/物理外观:悬浮液,50毫克的在1毫升苯甲酸苯甲酯(BB)中的rhGH;储存条件:2-8℃。

[0720] 调制剂#2;特性:贮剂rhGH 2;说明/物理外观:悬浮液,LA-PLA,50毫克的在1毫升BB:PLA₁, (80:20%重量/重量)中的rhGH;储存条件:2-8℃。

[0721] 调制剂#3;特性:贮剂rhGH 3;说明/物理外观:悬浮液,DD-PLA,50毫克的在1毫升BB:PLA₂, (80:20%重量/重量)中的rhGH;储存条件:2-8℃。

[0722] 调制剂#4;特性:贮剂rhGH 4;说明/物理外观:悬浮液,50毫克的在1毫升BB中的rhGH(为包含蔗糖、聚山梨酸酯80及蛋氨酸之Zn²⁺形式);储存条件:2-8℃。

[0723] 调制剂#5;特性:贮剂rhGH 5;说明/物理外观:悬浮液;50毫克的在1毫升BB:PLGA₁ (80:20%重量/重量)中的rhGH(为包含蔗糖、聚山梨酸酯80及蛋氨酸之Zn²⁺复合物形式);储

存条件:2-8℃。

[0724] 调制剂#6;特性:贮剂rhGH剂6;说明/物理外观:悬浮液,DD-PLA,50毫克的在1毫升BB:PLA₂(80:20%重量/重量)中的rhGH(为包含蔗糖、聚山梨酸酯80及蛋氨酸之Zn²⁺复合物形式);储存条件:2-8℃。

[0725] 调制剂#7;特性:贮剂rhGH 7;说明/物理外观:悬浮液,50毫克的在1毫升BB中的rhGH(为包含蔗糖、聚山梨酸酯80及蛋氨酸之Zn²⁺/鱼精蛋白复合物形式);储存条件2-8℃。

[0726] 调制剂#8;特性:贮剂rhGH 8;说明/物理外观:悬浮液,LA-PLA,50毫克的在1毫升BB:PLA₁(80:20%重量/重量)中的rhGH(为包含蔗糖、聚山梨酸酯80及蛋氨酸之Zn²⁺/鱼精蛋白复合物形式);储存条件:2-8℃。

[0727] 调制剂#9;特性:贮剂rhGH 9;说明/物理外观:悬浮液,DD-PLA,50毫克的在1毫升BB:PLGA₂(80:20%重量/重量)中的rhGH(为包含蔗糖、聚山梨酸酯80及蛋氨酸之Zn²⁺/鱼精蛋白复合物形式);储存条件:2-8℃。

[0728] 缩写:BB=苯甲酸苯甲酯;PLA₁=聚乳酸(从乳酸化物起始,分子量=15.1kDa);及PLA₂=聚乳酸(从十二烷醇起始,分子量=13.9kDa)。

[0729] 剂量制备方法及方案(测试物1-9)

[0730] 以手将包含测试物#1-#9的小瓶摇动约2分钟,直到取得均匀的调制剂悬浮液。然后移除铝塑组合盖和瓶塞。将1.5"长的16号针装设在1毫升Excel注射器上。在测试物#1-9方面,抽出约1毫升的测试物,并经由从后端移开柱塞来将0.1毫升测试物回填入1毫升泰尔茂Sursaver注射器:预先连接用于测试物之1/2"英寸的23号针。然后将注射器:装填好以投递给每只动物。为了避免针头堵塞,该注射器不装填至0.1毫升,直到投药前一刻。在注射前及注射后测量注射器的重量并记录之。

[0731] 结果

[0732] 上述实验结果提供于图16,嵌表A至C中,其中该结果已与实例11之结果组合。在各载剂中的每一种rhGH型的剂量正常化血清略图(每一给予之毫克/公斤蛋白质剂量之奈克/毫升血清浓度)的绘图显示出在这些调制剂中复合作用降低血清水平~10倍且独立于聚合物含量和类型延长释出。仅与鱼精蛋白复合时(无聚合物,嵌表A)在延长递送上显然比Zn²⁺更有效,但该两者的组合不比单独的鱼精蛋白有效。单独加入la-PLA(无复合物)亦延长递送,但单独的dd-PLA的效果并不明确(与嵌表A-C中的游离rhGH相比较,注意该图形系使用不同的时间尺度)。

[0733] 计算每个调制剂在每个动物中的MRT并平均之。这些结果摘要于图17中。沿水平轴检视时可察知单独的聚合物及复合物的效果。聚合物与复合物的组合效果中的变化也很明显。

[0734] 如实例11中所亦,计算复合物及聚合物对延长MRT的分别贡献,并使用加性模型来预测组合调制剂的MRT。这些结果提供于下列表15中。

[0735] 表15

[0736]

測試物	rhGH 之形式	對 MRT 之貢獻	MRT & SEM (小時)	Δ MRT 聚合物 (小時)	Δ MRT 複合物 (小時)	MRT 之加性模型 (小時)	各組分之部分貢獻			
							單獨之 BB	聚合物	複合物	協同作用
單獨之 BB	游離/懸浮液	溶解+運輸+吸收+PK	2.80							
			0.10							
BB: la-PLA	"	"	8.12	5.32			0.34	0.66		
			1.29	1.30			0.06	0.19		
BB: dd-PLA	"	"	4.00	1.20			0.70	0.30		
			0.40	0.41			0.07	0.11		
單獨之 BB	Zn ²⁺ 複合物	溶解+運輸+吸收+PK	8.38		5.58		0.33		0.67	
			0.22		0.24		0.02		0.03	
BB: la-PLA	"	"	11.9			13.7	0.24	0.45	0.47	
			1.77			1.32	0.04	0.13	0.07	
BB: dd-PLA	"	"	37.7			9.59	0.07	0.03	0.15	0.75
			6.66			0.47	0.01	0.01	0.03	0.22
單獨之 BB	Zn ²⁺ /魚精蛋白複合物	溶解+運輸+吸收+PK	15.1		12.3		0.19		0.81	
			2.15		2.15		0.03		0.18	
BB: la-PLA	"	"	41.0			20.4	0.07	0.13	0.30	0.50
			5.96			2.51	0.01	0.04	0.07	0.17
BB: dd-PLA	"	"	69.0			16.3	0.04	0.02	0.18	0.76
			13.2			2.19	0.01	0.01	0.05	0.24

[0737] 同样地,该加性模型并未充分预测所观察到之MRT(除la-PLA中的Zn²⁺复合物的外),这表示一些调制剂中的聚合物与复合物具有协同效应。

[0738] 在实例11和12之间,单独的BB、聚合物及复合物对MRT的部分贡献类似,但实例12中的协同贡献稍高。图18提供实例11及12中聚合物-复合物交互作用对MRT的部分贡献。下列组合未测试,因此未测定该交互作用的贡献:la-PLGA:Zn²⁺:鱼精蛋白;dd-PLGA:Zn²⁺:鱼精蛋白;la-PLGA:Zn²⁺;及dd-PLGA:Zn²⁺。

[0739] 总之,实例12的结果证实并延伸实例11之结果。亦以rhGH:Zn²⁺及与Zn²⁺和鱼精蛋白形成的复合物观察rhGH:鱼精蛋白复合物的影响(个别和协同)。不欲受限于任何特定学理,以rhGH复合物调制可在选择聚合物时提供回旋空间,补偿终止于酸和酯的聚合物在控制蛋白质释出的能力上的固有差异。

[0740] 实例13:进一步的活体内贮剂表征

[0741] 进行其它实验以测定其它溶剂-聚合物组合的适宜性。该测试的调制剂如下:BA:dd-PLGA (6.7kDa,从十二烷醇起始,65:35L:G);BA:ga-PLGA (11.5kDa,从乙醇酸化物起始,64:36L:G);EB:dd-PLGA (苯甲酸乙酯);EB:ga-PLGA。所有载剂包含80:20(%重量/重量)的溶剂:聚合物比。除了另外注明,使用天然rhGH(经冻干的)作为有益作用剂(游离及与鱼精蛋白复合者)。监测PK,为期7天,在0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、120和168小时采取样本。图24(BA:dd-PLGA及BA:ga-PLGA)及图25(EA:dd-PLGA及EA:ga-PLGA)提供上述调制剂之组别平均经剂量标准化的血清略图。显示所有非零值。

[0742] 令人意料之外,从BA:PLGA载剂递送的水平非常低,生物可利用率分别为<0.2和2%。从EB:PLGA递送的水平与此文先前所示之从BB:PLGA递送的水平相当。dd-聚合物之峰值血清浓度似乎较低,可能由于检测饱和。终止于酯和酸的聚合物间的MRT之差异较在BB-PLGA载剂中不明显。计算上述各调制剂之MRT,结果提供于下列表16中。

[0743] 表16

測試物	MRT (小時)		測試物	MRT (小時)
游離 rhGH + EB:dd-PLGA, 80:20	8.1		游離 rhGH + EB:ga-PLGA, 80:20	23.4
	9.9			16.6
	15.5			16.9
	18.9			18.5
	12.7			17.4
	8.0			16.6
	12.2			18.2
	1.95			1.18
測試物	MRT_{mf} (小時)		測試物	MRT_{mf} (小時)
游離 rhGH + BB:dd-PLGA 80:20	3.42		游離 rhGH + BB:ga-PLGA 80:20	29.2
	3.60			20.8
	4.36			20.9
	5.44			20.3
	5.82			25.4
	4.39			36.6
	4.51			25.5
	0.43			2.87

[0745] 从EB:dd-PLGA中的游离rhGH的悬浮液中递送rhGH的期间长于此文先前测试的从与其相当之以BB为基础的载剂递送的期间。从EB:ga-PLGA中的游离rhGH的悬浮液递送rhGH的期间短于或等于从此文先前测试的从与其相当之以BB为基础的载剂递送的期间。鉴于BA之结构类似于EB和BB,令人意外地,从BA调制剂递送的rhGH非常低。

[0746] 在活体外,从BA调制剂释出的rhGH相当低,在接近11天的期间内<1%。此外,在释出实验结束时从这些贮剂回收入PBS萃取介质中的完整蛋白质<1%,但经由加入6N胍大为提升,此暗示在调制剂中有大量蛋白质聚集。从以EB为基础的调制剂回收rhGH接近完全

且不受在萃取介质中加入6N胍影响。

[0747] 在活体外和活体内的观察暗示BA与rhGH之间有些特殊交互作用,虽然具有10%BA的rhGH调制剂在活体内之效能与仅含BB的调制剂相同。从BA:PLGA调制剂递送rhGH的时间远长于此处所观察到者亦有可能。

[0748] 这些结果暗示BA和EB于设计用于较短递送期间(几天到一星期)的可注射性贮剂调制剂中的用途。

[0749] 实例14:“云状物”的表征

[0750] 如此文先前所述,据信,本发明的可注射、生物可降解贮剂组合物的有益释出特性至少有一部分是由于在活体内,该贮剂的表面上形成非常不固定、非结构性(没有任何明显之机械完整性)的“速率控制云状物”或“速率控制膜”。所披露的贮剂组合物的理想的控制递送特性可能来自于分散在该贮剂的液体核心中的不溶性有益作用剂复合物及在该贮剂的表面上的聚合物云状物或膜二者的速率控制贡献。

[0751] 如图19和20所示,此速率控制云状物的物理发展可在原位以肉眼目视。使用23号标准针将约0.5毫升的SAIB/BB/PLA(从LA起始)(8:72:20)载剂注入37°C的PBS缓冲剂,pH 7.4中。在开始注射后约10秒拍摄第一张照片(图19),在注射完0.5毫升后约60秒拍摄第二张照片(图20)。图19显示载剂中心稍微有混浊逐渐形成,这很可能是由于载剂与PBS初次接触且被视为该程序之人工制品。如图20所示,在60秒的时间点前整个载剂表面上形成几乎不透明的云状物。

[0752] 下列表17中描述各种疏水溶剂:PLA组合的云状物形成动力学,其中指数0-4其中的一系根据载剂透光率之视觉特性选择,其中0表示约100%的透光率,1表示超过约80%的透光率,2表示超过约50%的透光率,3表示小于约50%的透光率,且4表示约0%的透光率。

[0753] 样本制备方法

[0754] 在各溶剂之三种PLA浓度水平(10%、20%及30%重量/重量)下经由在旋转机上混合直到聚合物完全溶解来制备测试样本。

[0755] 云状物形成测试条件

[0756] 在具有氟聚合物树脂衬里绿色热固性帽盖的120毫升(4盎司) Qorpak® 法国广口方瓶中加入体积1毫升的测试样本及100毫升的10mM PBS,pH 7.4测试介质。测试温度为37°C。在测试方面,将100毫升介质转移入法国方瓶中。令瓶中的介质在37°C的培育箱中平衡。将1毫升聚合物溶液抽吸入瓶子底部角落,再慢慢释出。然后,将瓶子放回37°C的培育箱中。在指定的时间点从培育箱中移出瓶子并目视检查组合物。使用如上述定义之指数1-4记录不透明(混浊)的程度,再将瓶子放回培育箱中。

[0757] 表17

溶剂	PLA 重量/重量 %	時間 (小時)					
		0	0.5	1	4	6	24
苯甲基 OH	10	0	0	0	0	2	3
	20	0	2	3	3	3	3
	30	0	2	3	3	3	3
苯甲酸甲酯	10	0	2	2	2	2	2
	20	1	4	4	4	4	4
	30	1	4	4	4	4	4
苯甲酸乙酯	10	1	2	3	3	3	3
	20	1	4	4	4	4	4
	30	1	4	4	4	4	4
苯甲酸丙酯	10	0	0	2	2	2	2
	20	0	0	3	3	3	3
	30	0	0	3	3	3	3
苯甲酸丁酯	10	0	3	3	4	4	4
	20	1	3	4	4	4	4
	30	1	3	4	4	4	4
苯甲酸苯甲酯	10	0	3	3	4	4	4
	20	0	3	4	4	4	4
	30	0	3	4	4	4	4
三醋酸甘油酯	10	0	1	3	4	4	4
	20	1	1	4	4	4	4
	30	1	1	4	4	4	4
檸檬酸三乙酯	10	0	1	2	2	2	2
	20	0	1	3	3	3	3
	30	0	1	3	3	3	3

[0759] 如上表所示,在1小时的时间点前在上述各载剂(苯甲醇-10%PLA载剂例外)中发生透光率降低证明显著形成云状物。

[0760] 实例15:进一步的“云状物”表征

[0761] 本发明的速率控制,云状物形成载剂亦可通过其在37°C老化时缺乏形成凝胶的特性表征。此可通过在选定的温度下监测随着时间推移的黏度稳定性而得到证明。依下列表18的指示制备载剂组合物。

[0762] 表18

組成物	聚合物類型
SAIB/BA/PLA (8/72/20)	15.2 KD, 從乳酸化物起始
SAIB/BB/BA/PLA (20/60/10/10)	15.2 KD, 從乳酸化物起始
SAIB/BB/EtOH/PLGA 65:35 (8/67/5/20)	6.7 KD, 從十二烷醇起始
BB/BA/PLA (70/10/20)	15.2 KD, 從乳酸化物起始

[0764] 將4種載劑放置在玻璃小瓶中, 並在37°C培育14天。在25°C下, 使用安東帕 (Anton Paar) MCR301流變儀在10%的恒應變及0.1-100s⁻¹之角頻率範圍內測量動力黏度。其它測試條件為: 測試物質數量: 100微升及該固定與旋轉錐形盤間的間距: 0.05毫米。

[0765] 圖21顯示載劑在37°C下老化的結果。圖22顯示為溫度函數的穩定性。在第3、7和14天測量的黏度測量值提供於下列表19中。

[0766] 表19

組成物	複合物黏度 (cP)				
	T0 ¹	在37°C下 第3天 ²	在37°C下 第7天 ²	在37°C下 第14天 ²	在室溫下 第14天 ²
SAIB/BA/PLA (8/72/20)	104 ± 0.7	102	100	98	103
SAIB/BB/BA/PLA (20/60/10/10)	80 ± 0.1	80	79	76	79
SAIB/BB/EtOH/PLGA 65:35 (8/67/5/20)	87 ± 1.7	91	100	109	86
BB/BA/PLA (70/10/20)	172 ± 2.0	167	163	153	165

[0768] ¹n=3之平均值±標準差

[0769] ²n=2之平均值

[0770] 測定G' (儲存模量) 和G'' (損耗模量) 並計算阻尼因子Tanδ (G''/G')。這些結果顯示於下列表20-27中。

[0771] 表20

[0772] #1: SAIB/BA/PLA (8/72/20)

[0773]

角频率 (s ⁻¹)	T0		第3天		第7天		第14天	
	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)
1	2.22E-05	0.111	2.18E-05	0.109	2.08E-05	0.104	2.21E-05	0.110
1.58	3.22E-05	0.161	3.26E-05	0.163	3.16E-05	0.158	3.26E-05	0.163
6.31	1.28E-04	0.640	1.27E-04	0.637	1.24E-04	0.620	1.22E-04	0.612
10	2.03E-04	1.010	2.02E-04	1.010	1.97E-04	0.984	1.94E-04	0.969
15.8	3.23E-04	1.610	3.21E-04	1.610	3.13E-04	1.570	3.07E-04	1.530
25.1	5.10E-04	2.550	5.07E-04	2.540	4.95E-04	2.480	4.84E-04	2.420
39.8	8.17E-04	4.090	8.14E-04	4.070	7.95E-04	3.980	7.75E-04	3.880
63.1	1.31E-03	6.570	1.31E-03	6.540	1.29E-03	6.430	1.25E-03	6.230
100	2.14E-03	10.700	2.17E-03	10.900	2.13E-03	10.600	2.04E-03	10.200

[0774] 表21

[0775] #2: SAIB/BB/BA/PLA (20/60/10/10)

[0776]

角频率 (s ⁻¹)	T0		第3天		第7天		第14天	
	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)
1	1.81E-05	0.091	1.71E-05	0.086	1.54E-05	0.077	1.69E-05	0.084
1.58	2.49E-05	0.124	2.51E-05	0.125	2.43E-05	0.122	2.43E-05	0.121
6.31	9.84E-05	0.492	9.78E-05	0.489	9.71E-05	0.485	9.48E-05	0.474
10	1.55E-04	0.777	1.56E-04	0.778	1.54E-04	0.770	1.51E-04	0.753
15.8	2.48E-04	1.240	2.48E-04	1.240	2.45E-04	1.230	2.40E-04	1.200
25.1	3.92E-04	1.960	3.92E-04	1.960	3.88E-04	1.940	3.78E-04	1.890
39.8	6.29E-04	3.150	6.31E-04	3.160	6.25E-04	3.120	6.07E-04	3.030
63.1	1.01E-03	5.070	1.02E-03	5.110	1.02E-03	5.100	9.94E-04	4.970
100	1.69E-03	8.450	1.72E-03	8.600	1.72E-03	8.590	1.64E-03	8.190

[0777] 表22

[0778] #3: SAIB/BB/EtOH/PLGA65:35 (8/67/5/20)

[0779]

角频率 (s ⁻¹)	T0		第3天		第7天		第14天	
	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)
1	1.72E-05	0.086	1.94E-05	0.097	1.97E-05	0.098	2.21E-05	0.111
1.58	1.00E-03	0.139	2.78E-05	0.139	3.12E-05	0.156	3.42E-05	0.171
6.31	1.07E-04	0.537	1.11E-04	0.553	1.24E-04	0.620	1.36E-04	0.678
10	1.70E-04	0.852	1.75E-04	0.877	1.97E-04	0.985	2.14E-04	1.070
15.8	2.71E-04	1.350	2.82E-04	1.410	3.14E-04	1.570	3.40E-04	1.700
25.1	4.28E-04	2.140	4.43E-04	2.210	4.99E-04	2.490	5.38E-04	2.690
39.8	6.86E-04	3.430	7.07E-04	3.530	7.97E-04	3.980	8.58E-04	4.290
63.1	1.10E-03	5.520	1.15E-03	5.770	1.30E-03	6.490	1.38E-03	6.910
100	1.85E-03	9.230	1.93E-03	9.640	2.14E-03	10.700	2.26E-03	11.300

[0780] 表23

[0781] #4: BB/BA/PLA (70/10/20)

角频率 (s ⁻¹)	T0		第3天		第7天		第14天	
	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)	G' (Pa)	G'' (Pa)
1	3.55E-05	0.177	3.37E-05	0.168	3.29E-05	0.165	3.14E-05	0.157
1.58	5.54E-05	0.277	5.24E-05	0.262	5.16E-05	0.258	4.87E-05	0.243
6.31	2.17E-04	1.080	2.09E-04	1.040	2.05E-04	1.030	1.92E-04	0.960
10	3.44E-04	1.720	3.32E-04	1.660	3.25E-04	1.630	3.04E-04	1.520
15.8	5.46E-04	2.730	5.27E-04	2.630	5.16E-04	2.580	4.84E-04	2.420
25.1	8.63E-04	4.320	8.33E-04	4.170	8.18E-04	4.090	7.65E-04	3.820
39.8	1.38E-03	6.880	1.33E-03	6.640	1.30E-03	6.510	1.22E-03	6.100
63.1	2.20E-03	11.000	2.12E-03	10.600	2.08E-03	10.400	1.95E-03	9.770
100	3.56E-03	17.800	3.44E-03	17.200	3.38E-03	16.900	3.17E-03	15.900

[0783] 表24

[0784] #1: SAIB/BA/PLA (8/72/20)

角频率 (s ⁻¹)	阻尼因子 (tan δ, G''/G')			
	T0	第3天	第7天	第14天
1	5000	5000	5000	4977
1.58	5000	5000	5000	5000
6.31	5000	5016	5000	5016
10	4975	5000	4995	4995
15.8	4985	5016	5016	4984
25.1	5000	5010	5010	5000
39.8	5006	5000	5006	5006
63.1	5015	4992	4984	4984
100	5000	5023	4977	5000

[0786] 表25

[0787] #2: SAIB/BB/BA/PLA (20/60/10/10)

角频率 (s ⁻¹)	阻尼因子 (tan δ, G''/G')			
	T0	第3天	第7天	第14天
1	5006	5000	5013	4994
1.58	4980	4980	5021	4979
6.31	5000	5000	4995	5000
10	5013	4987	5000	4987
15.8	5000	5000	5020	5000
25.1	5000	5000	5000	5000
39.8	5008	5008	4992	4992
63.1	5020	5010	5000	5000
100	5000	5000	4994	4994

[0789] 表26

[0790] #3: SAIB/BB/EtOH/PLGA65:35 (8/67/5/20)

角频率 (s-1)	阻尼因子 ($\tan \delta, G''/G'$)			
	T0	第 3 天	第 7 天	第 14 天
1	4994	5005	4985	5023
1.58	139	5000	5000	5000
6.31	5019	4982	5000	4985
10	5012	5011	5000	5000
15.8	4982	5000	5000	5000
25.1	5000	4989	4990	5000
39.8	5000	4993	4994	5000
63.1	5018	5017	4992	5007
100	4989	4995	5000	5000

[0792] 表27

[0793] #4:BB/BA/PLA (70/10/20)

角频率 (s-1)	阻尼因子 ($\tan \delta, G''/G'$)			
	T0	第 3 天	第 7 天	第 14 天
1	4986	4985	5015	5000
1.58	5000	5000	5000	4990
6.31	4977	4976	5024	5000
10	5000	5000	5015	5000
15.8	5000	4991	5000	5000
25.1	5006	5006	5000	4993
39.8	4986	4992	5008	5000
63.1	5000	5000	5000	5010
100	5000	5000	5000	5016

[0795] 在SAIB的存在下,PLA (15.2KD) 载剂在37°C下显示出中等的黏度降低(2-3cP/周降低)。不欲受限于任何特殊学理,这可能是缓慢的聚合物降解的结果。对无SAIB(屏蔽效应)的载剂而言该聚合物降解显示出明显增加(3-5倍)。

[0796] 另一方面,仅以PLGA 65/35 (6.2KD) 制备的载剂显示出黏度随着时间增加(11cP/周增加)。再者,不欲受限于任何特殊学理,这大概是由于聚合物链逐步重排造成凡得瓦尔(van der Waals)交互作用增强。然而,由于弹性(存储)模量可忽略且不会变得明显,没有形成凝胶的指示。因此,测试的载剂缺乏形成凝胶的特性。

[0797] 实例16:其它复合作用剂的表征

[0798] 在活体外测试其它复合作用剂使rhGH沉淀的能力。此实验之结果提供于下列表28中。

[0799] 以适当的比例(如表28中的规定)将人类生长激素(自Hospira公司,Adelaide购得)与聚赖氨酸、聚精氨酸、聚腺苷酸(聚-A)或聚胸腺嘧啶(聚-T)复合以形成悬浮液。经由将复合物质的悬浮液离心来将上清液与沉淀物(ppt)分离。通过逆相液相色谱分析法(RPLC)分析上清液中的未复合的hGH。

[0800] 表28

[0801] hGH與陰離子及陽離子劑複合之能力

複合劑	濃度比	觀察	上清液分析 (hGH 之%)
陽離子性 聚離胺酸	1:10	混濁的 ppt	9.5
聚精胺酸	1:10	混濁的 ppt	15.8
[0802] 陰離子性 聚 A- 10 mer	1:10	稍微混濁的 ppt	28.4
聚 A- 20 mer	1:10	稍微混濁的 ppt	28.6
聚 A- 150 mer	1:10	很少之 ppt	35.2
玻尿酸	1:2	無 ppt	>90
陰離子性 聚 T- 10 mer	1:10	混濁的 ppt	17.7
聚 T- 20 mer	1:10	混濁的 ppt	10.3
聚 T- 1500 mer	1:10	混濁的 ppt	3

[0803] 如表28的指示,上列各复合作用剂(透明质酸除外)可至少部分沉淀该rhGH有益作用剂。在阳离子剂方面,聚赖氨酸在沉淀该rhGH上较聚精氨酸更有效。在测试的阴离子剂方面,1500mer长的聚胸腺嘧啶较20或10mer长者更有效,而10mer长的聚腺苷似乎比150mer长者更有效。

[0804] 进行另外的实验以决定与各种复合剂复合的hGH有益作用剂的溶解速率的特性。以下列比率提供hGH与不同复合剂之溶液以产生不溶性有益作用剂复合物:hGH+聚赖氨酸(1:1),hGH+聚腺苷酸+鱼精蛋白(1:0.2:0.3),hGH+Zn+鱼精蛋白(1:2:0.3),hGH+Zn(1:10)。提供游离hGH作为对照组。然后,通过逆相液相色谱法(RPLC)监测溶解速率。这些溶解实验的结果提供于图26和27中。在上述复合物中,Zn/鱼精蛋白复合物提供更受控制之溶解速率,这将产生所需的释出略图。

[0805] 实例17:各种hGH复合物的溶解速率

[0806] 制备下列粉末调制剂并分析之以确定各种复合剂对hGH在活体外溶解之影响。

[0807] hGH粉末的制备方法:

[0808] 将在缓冲剂中的每份3毫升的散装hGH溶液(白BresaGen取得)转移入5毫升型-Hypak BD玻璃注射器并使用表1中提供的冻干周期及方案P90(最适于hGH)以配合FTS冻干机(Dura Stop,MP Stoppering Tray Dryer,Stone Ridge,纽约)提供的步骤以进行冻干。只有40%的最初hGH含量从此粉末释出。在释出介质中的蛋白质变性或聚集达平衡。

[0809] hGH:Zn粉末的制备方法:

[0810] 将100毫克的BresaGen hGH粉末放置在15毫升宽口玻璃罐子内。加入5.5毫升的25mM碳酸氢铵(pH~7.5)溶液并将化合物在室温、400rpm下搅拌30分钟,直到变成透明。然

后,慢慢加入0.45毫升的100mM醋酸锌溶液以形成白色沉淀。将所产生的悬浮液搅拌30分钟以完成复合反应。然后,一边在400rpm下搅拌一边加入0.19毫升的290mM蔗糖溶液。当溶液透明时,加入15.2微升的10%聚山梨酸酯20溶液。将来自上述步骤的每份3毫升的散装悬浮液转移到5毫升型-Hypak BD玻璃注射器中,并使用表1中提供的冻干周期及方案P90(最适于hGH)以配合FTS冻干机(Dura Stop,MP Stoppering Tray Dryer,Stone Ridge,纽约)提供的步骤来进行冻干。从此粉末释出的蛋白质较多(>70%),但所有释出在不到48小时内发生。

[0811] hGH:Zn:鱼精蛋白粉末的制备方法:

[0812] 将100毫克之BresaGen hGH粉末放置在15毫升宽口玻璃罐子内。加入5.5毫升的25mM碳酸氢铵(pH~7.5)溶液并将化合物在室温、400rpm下搅拌30分钟,直到变成透明。然后,一边搅拌,慢慢加入90微升的100mM醋酸锌溶液,再慢慢加入1.02毫升硫酸鱼精蛋白溶液(浓度10毫克/毫升)以形成白色沉淀。将所产生的悬浮液搅拌30分钟以完成复合反应。然后,一边在400rpm下搅拌一边加入0.19毫升的290mM蔗糖溶液。当溶液透明时,加入15.2微升的10%聚山梨酸酯20溶液。将来自上述步骤的每份3毫升的散装悬浮液转移到5毫升型-Hypak BD玻璃注射器中,并使用表1中提供的冻干周期及方案P90(最适于hGH)以配合FTS冻干机(Dura Stop,MP Stoppering Tray Dryer,Stone Ridge,纽约)提供的步骤来进行冻干。从此种鱼精蛋白与锌的复合粉末溶解较仅含游离hGH或锌的复合粉末慢。

[0813] 图28显示出各种制剂随着时间推移的%累计溶解。

[0814] 实例18:其它有益作用剂

[0815] 在以碳酸氢铵(50mM)缓冲之情况下将艾塞那肽(自巴赫姆(Bachem)公司购得)与为醋酸锌(摩尔比为1:0.4)形式的锌,及为硫酸鱼精蛋白形式的鱼精蛋白(1:0.3)复合。使用步琪(Buchi)329喷雾干燥机将由此产生的包含沉淀物的悬浮液喷雾干燥。

[0816] 在根据本发明的可注射性贮剂组合中测试该肽有益作用剂(艾塞那肽),以测定该贮剂调制剂对有益作用剂在活体内(大鼠)释出的影响。测试下列调制剂:在SAIB/BB/1a-PLA(8/72/20)中的艾塞那肽:鱼精蛋白1:2(摩尔/摩尔),冻干的,9.5毫克剂量及在SAIB/BB/1a-PLA(8/72/20)蛋氨酸和聚山梨酸酯80中的艾塞那肽:鱼精蛋白1:2(摩尔/摩尔),喷雾干燥,9.5毫克剂量。将这些调制剂与2.1微克、21微克及210微克之SC水性剂量相比较。随着时间的推移监测血清浓度。此实验之结果提供于第29图中,其显示出相对于水性大丸药,其控制释出改善。

[0817] 实例19:其它可注射性研究

[0818] 使用GLP-1类似物作为有益作用剂,与鱼精蛋白或锌与鱼精蛋白的组合复合并分散在如下述之各种载剂中以进行其它注射性研究。该测试调制剂之说明提供于下列表29(此GLP类似物与上述实例7中所述不同)。

[0819] 在研究中使用Instron 3343仪器与1毫升EXEL注射器(EXEL 1毫升Luer Lock Tip注射器,REF#26050)及尺寸为27G×1/2”之BD针或具有永久附着针25G×5/8”(REF#SS01D2516)之1毫升泰尔茂SurSaver注射器。递送体积为约0.2毫升且施力为10磅。在约21.8°C-22.2°C的室温下进行测试。在调制剂中的目标肽含量为70毫克/毫升。该调制剂的可注射性结果提供于下。

[0820] 表29

[0821]

調製劑	相對於肽(為 1) 之複合物莫耳 比		SAIB 及溶劑 (% 重量/重量)				聚合物 (% 重量/重量)		平均注射 時間 (秒), n=3		載劑組成物
	魚精蛋白	Zn	SAIB	BB	BA	EtOH	PLA	PLGA	25G	27G	
A	0.3	0.4	8	72	0	0	20	0	2.8	9.3	SAIB/BB/PLA 8:72:20
B	0.3	0.4	8	72	0	0	20	0	2.3	8.6	SAIB/BB/PLA 8:72:20
C	0.3	0.4	20	60	10	0	10	0	1.6	2.6	SAIB/BB/BA/PLA 20:60:10:10
D	0.3	0.4	0	70	10	0	0	20	1.5	2.4	BB/BA/PLGA 70: 10:20
E	0.3	0	8	72	0	0	20	0	2.7	10.9	SAIB/BB/PLA 8:72:20
F	0.3	0	20	60	10	0	10	0	1.6	2.9	SAIB/BB/BA/PLA 20:60:10:10
G	0.3	0	0	70	10	0	20	0	1.6	4.8	BB/BA/PLA 70:10:20
H	0.3	0.4	8	67	0	5	0	20	1.5	3.1	SAIB/BB/EtOH/PLGA 8:67:5:20

[0822] 所有8种上述调制剂均顺利通过大小为25G×5/8”及27G×1/2”针头而被认为具有可接受的可注射性。

[0823] 实例20:其它GLP-1类似物调制剂的药代动力学表征

[0824] 使用上述实例19中描述的GLP-1类似物调制剂进行其它活体内实验。测定各调制剂之持续释出、初次爆发及生物可利用率特性。

[0825] 将局部注射部位脱毛后,将上述调制剂经由皮下注射入Sprague Dawley大鼠内。给予每一治疗组中的3只大鼠剂量范围在7.3至9.5毫克/大鼠,体积约100微升的调制剂。将这些调制剂与单独给予的剂量为2毫克/大鼠的API相比较。图23中显示各上述治疗条件的平均PK略图。

[0826] 根据上述数据,测出上述各调制剂之药物释出速率AUC(第1天)/AUC(第14天)(最初爆发之测量值)低于10%。有些调制剂(001、004和007)在与API之 T_{max} 的相同时间显示出少量初次爆发。AUC(第1天)/AUC(第14天)的平均值提供于下列表30中。

[0827] 表30

[0828]

調製劑	AUC _{第1天} /AUC _{第14天} (%)
A	3.9
B	2.5
C	3.3
D	10.0
E	2.7

F	3.5
G	9.2
H	2.0

[0829] 根据上述实验计算生物可利用率,结果提供于下列表31中。

[0830] 表31

調製劑	相對於SC API之BA (%)
SC API	N/A
A	34
B	18
C	22
D	25
E	27
F	27
G	30
H	26

[0832] 相对于达到14天之API,上述调制剂显示出18-34%的可接受的生物可利用率。

[0833] 总之,上述数据显示出所有测试的调制剂在大鼠中维持适度的GLP-1类似物浓度。此外,各调制剂在0-24小时之间 ($AUC_{\text{第1天}}/AUC_{\text{第14天}}$) 的累计药物输入小于10%。除调制剂F和G之外,预测之稳态浓度完全在治疗窗口内。最后,上述各调制剂显示出可接受的生物可利用率。

[0834] 虽然本发明已参照其特定体系说明,所属技术领域的技术人员应该理解可在不悖离本发明之真正精神和范围下对这些体系进行各种改变,并取代同等物。此外,可做许多修改以将特定情况、物质、物质组合物、流程、流程步骤适应本发明之目的、精神和范围。所有这类修改均欲在此文所附的权利要求内。

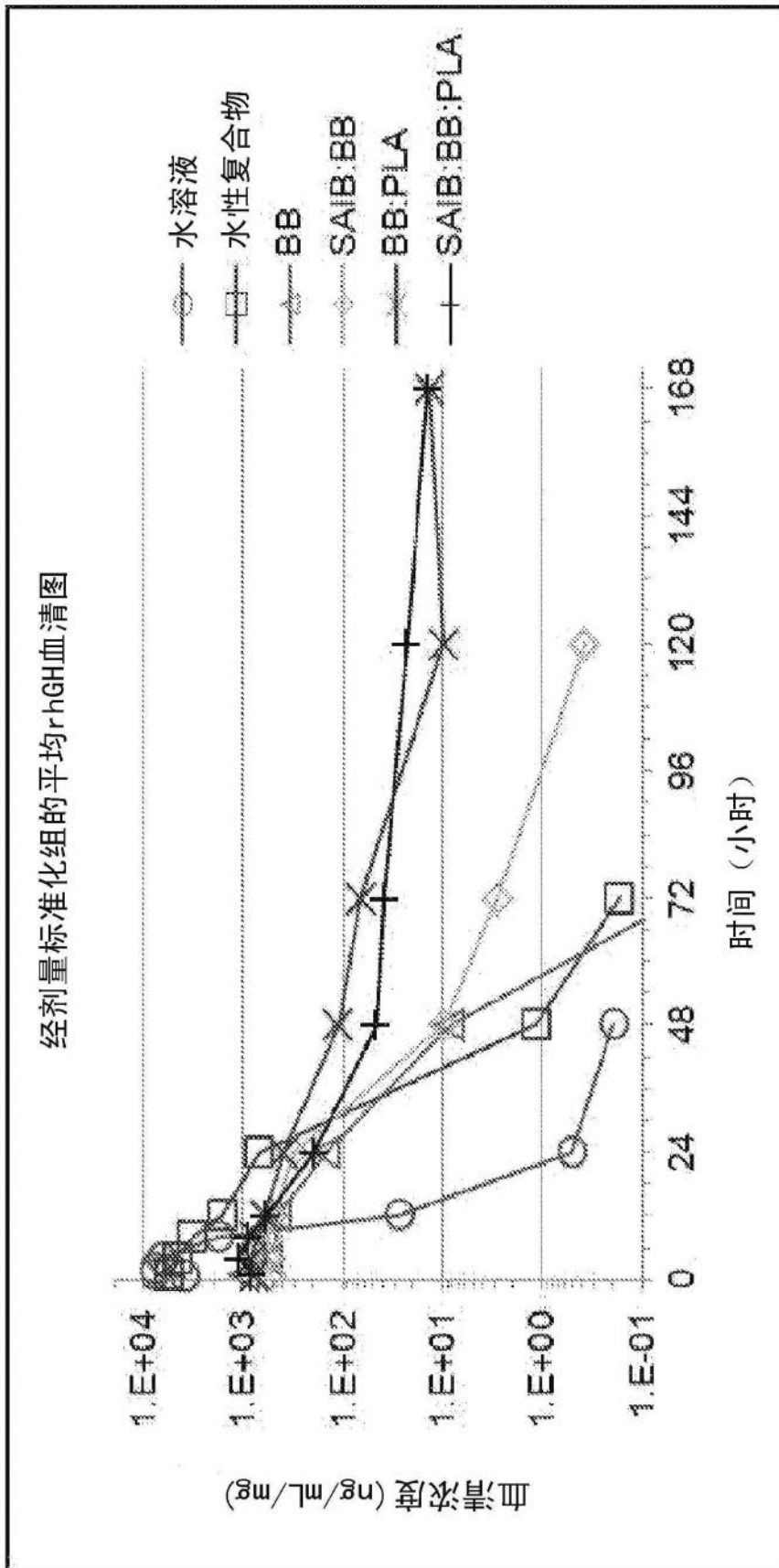


图1

在大鼠中使用不同贮剂的rhGH血清图

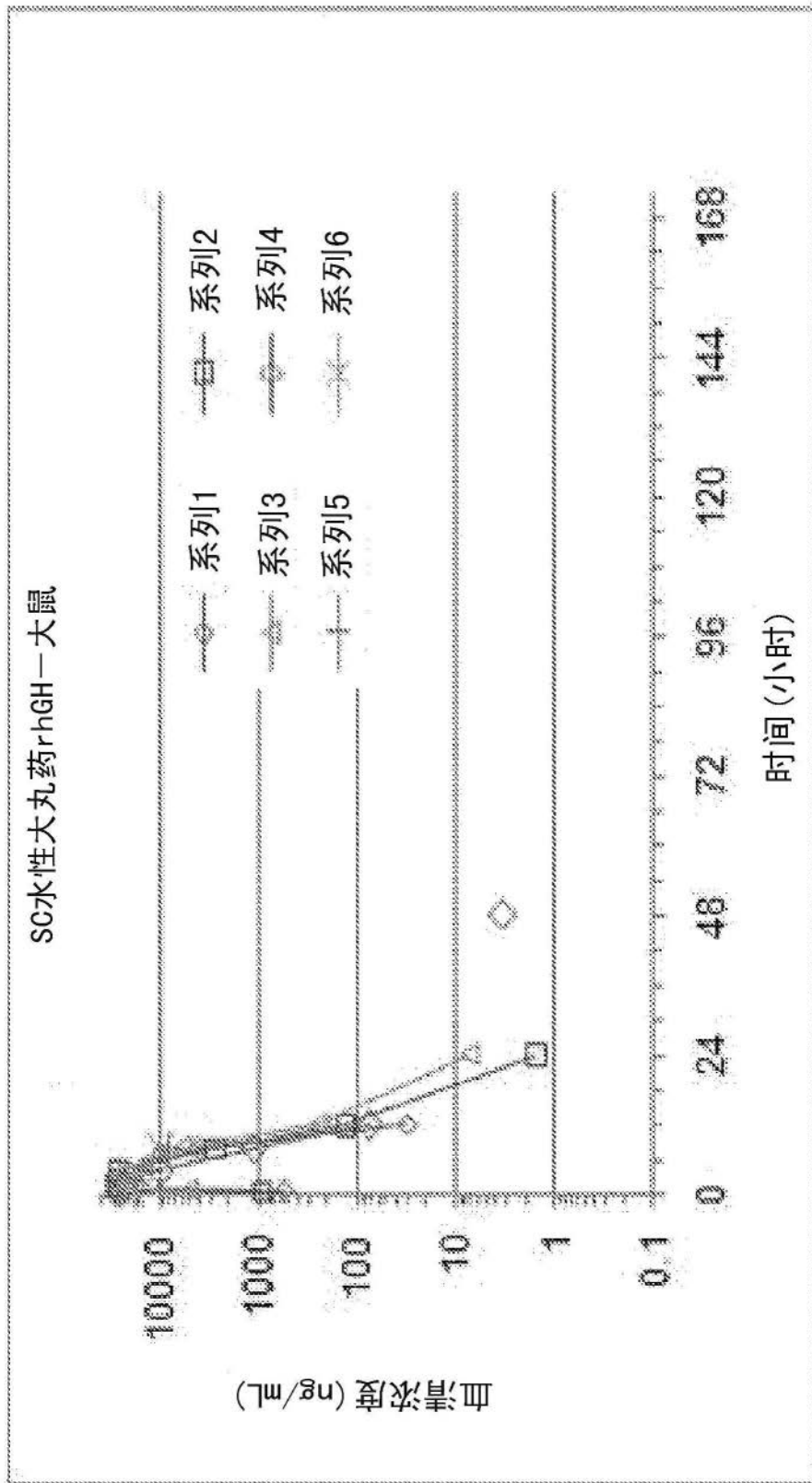


图2

在大鼠中使用不同贮剂的rhGH血清图

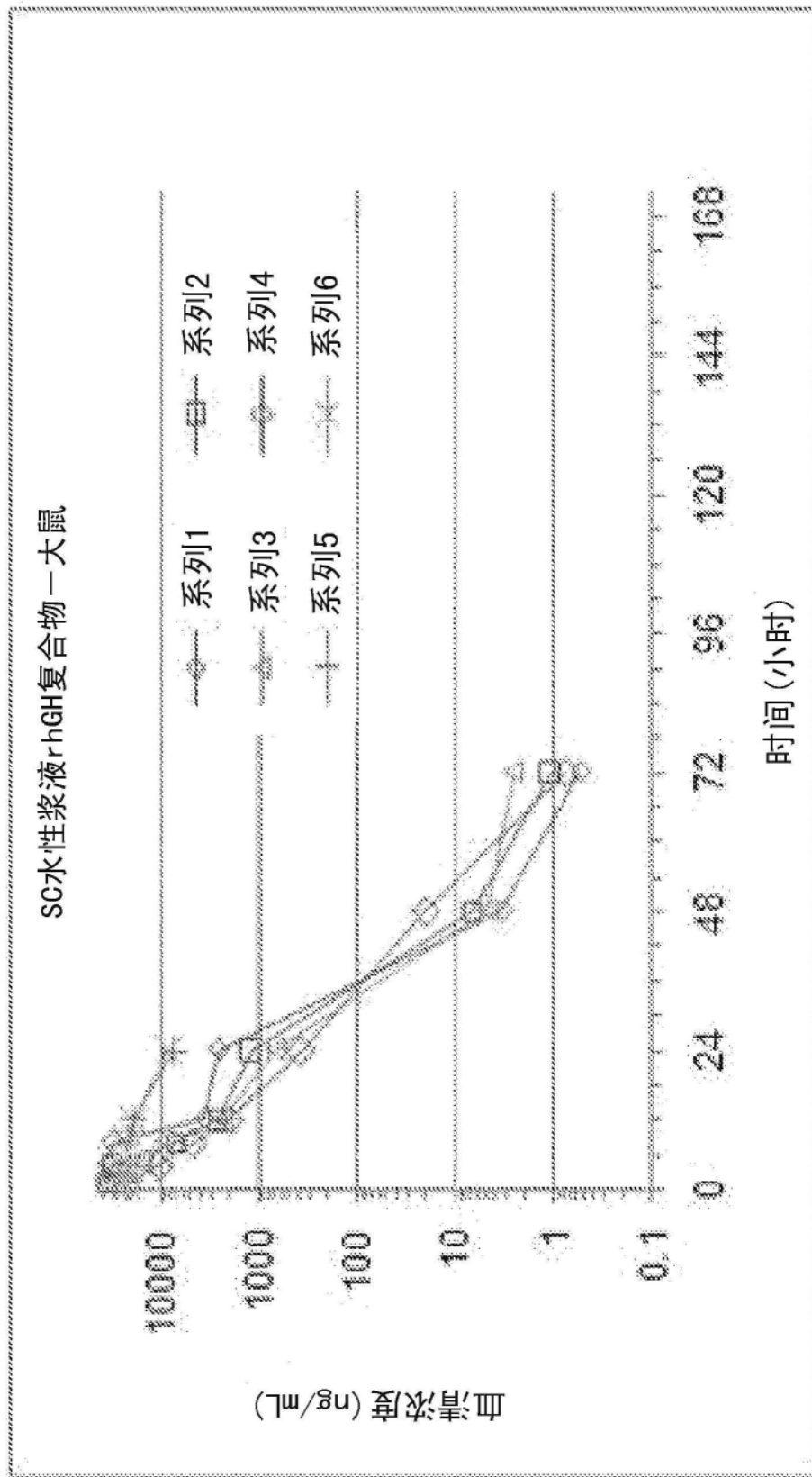


图2 (续)

在大鼠中使用不同贮剂的rhGH血清图

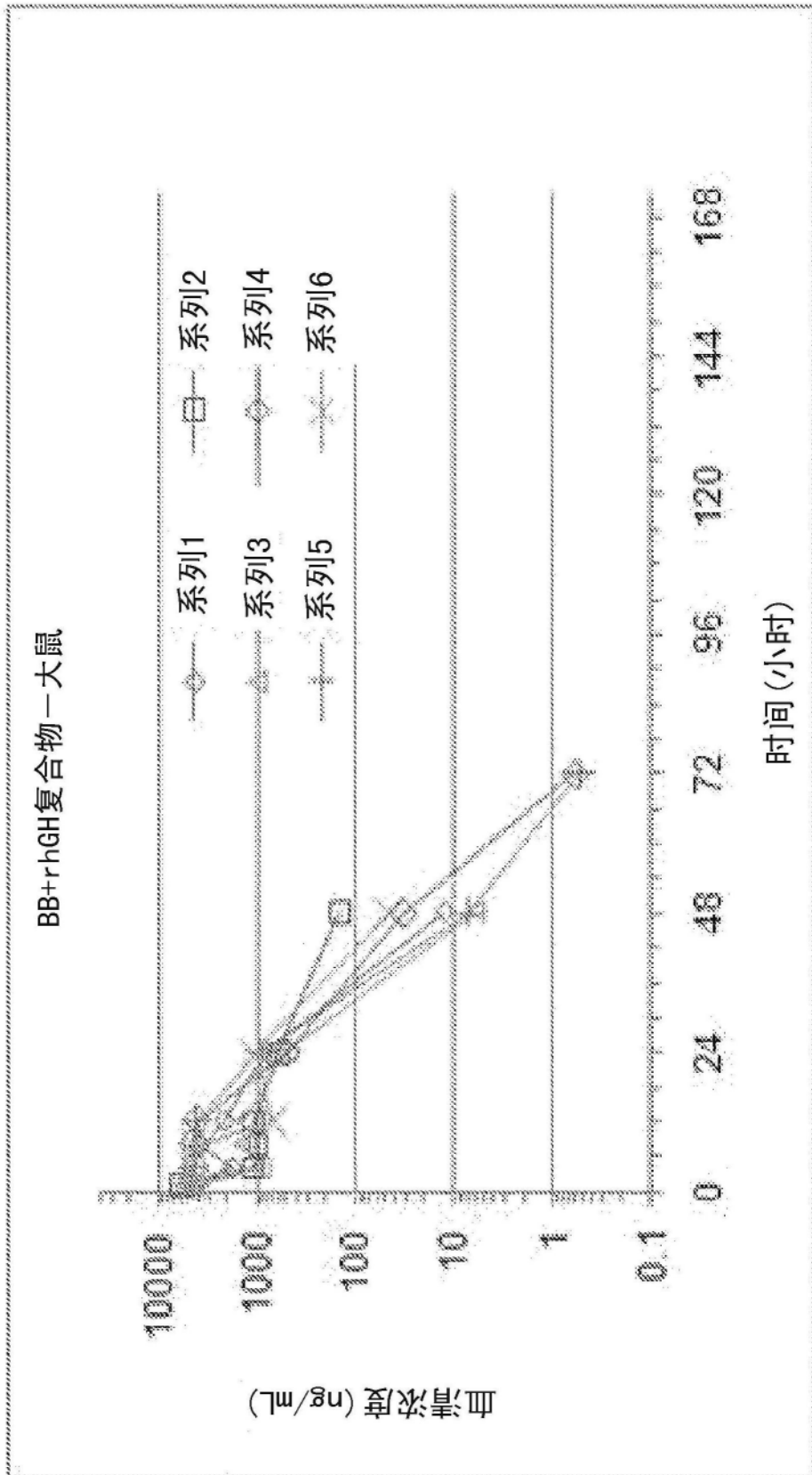


图2(续)

在大鼠中使用不同贮剂的rhGH血清图

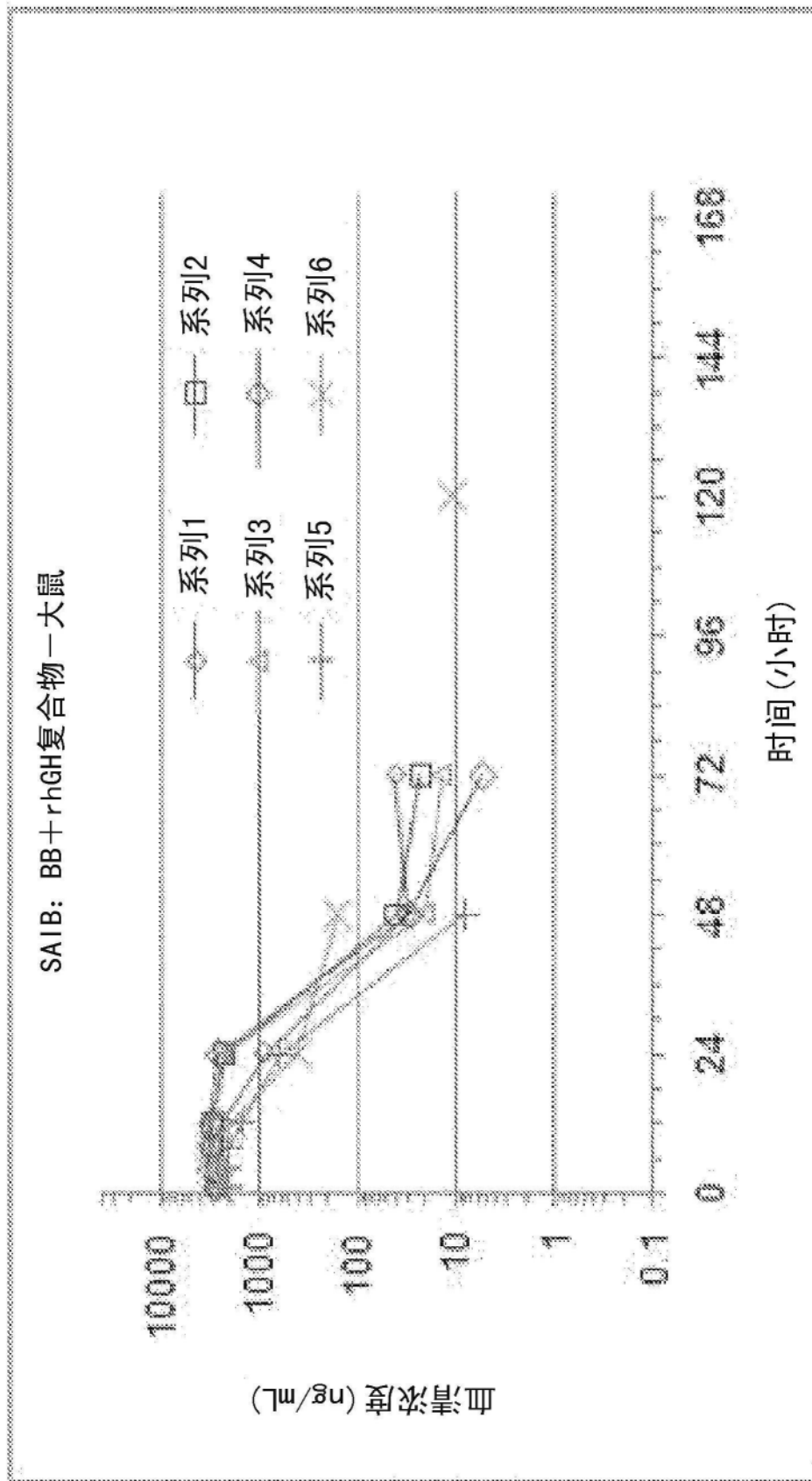


图2(续)

在大鼠中使用不同贮剂的rhGH血清图

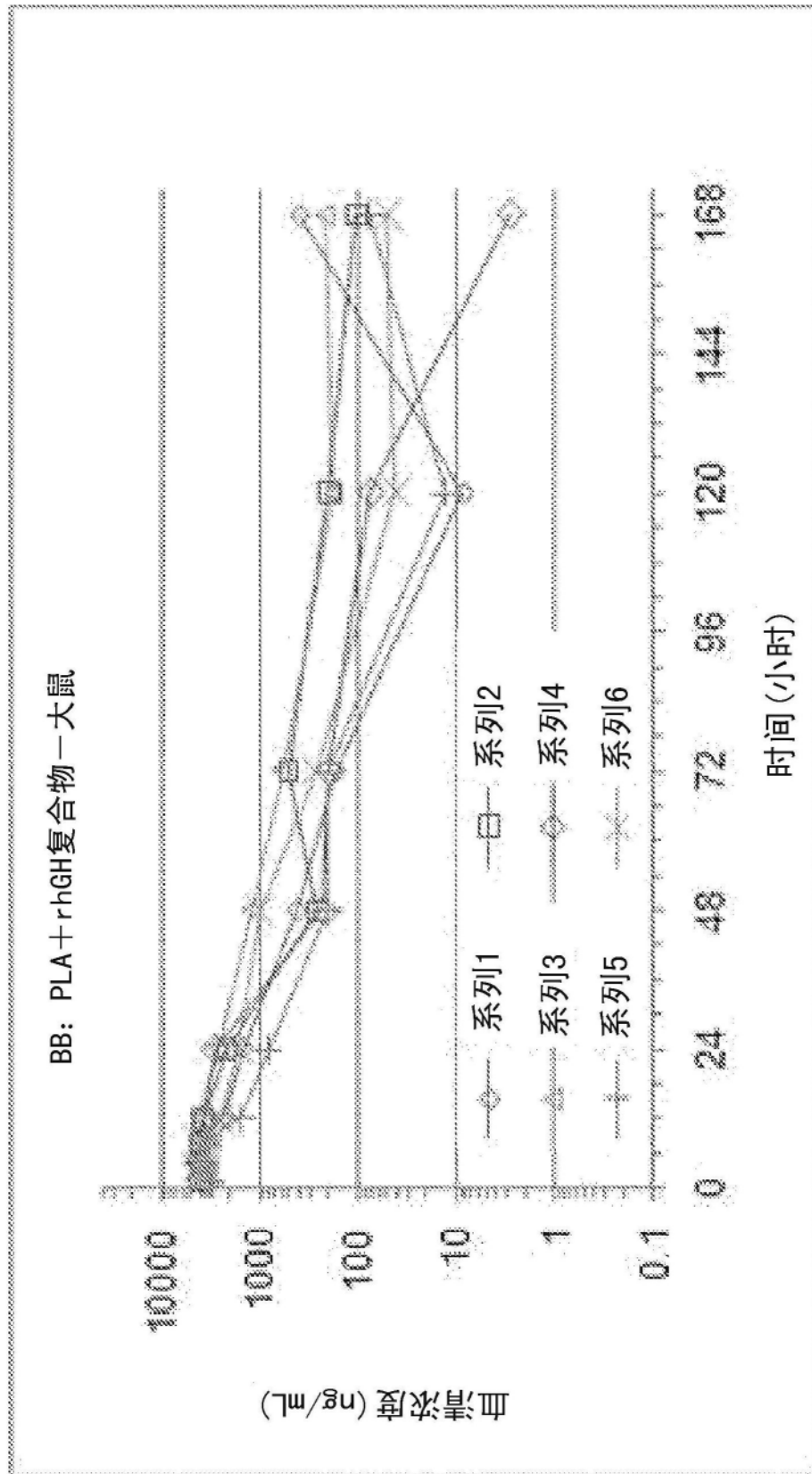


图2 (续)

在大鼠中使用不同贮剂的rhGH血清图

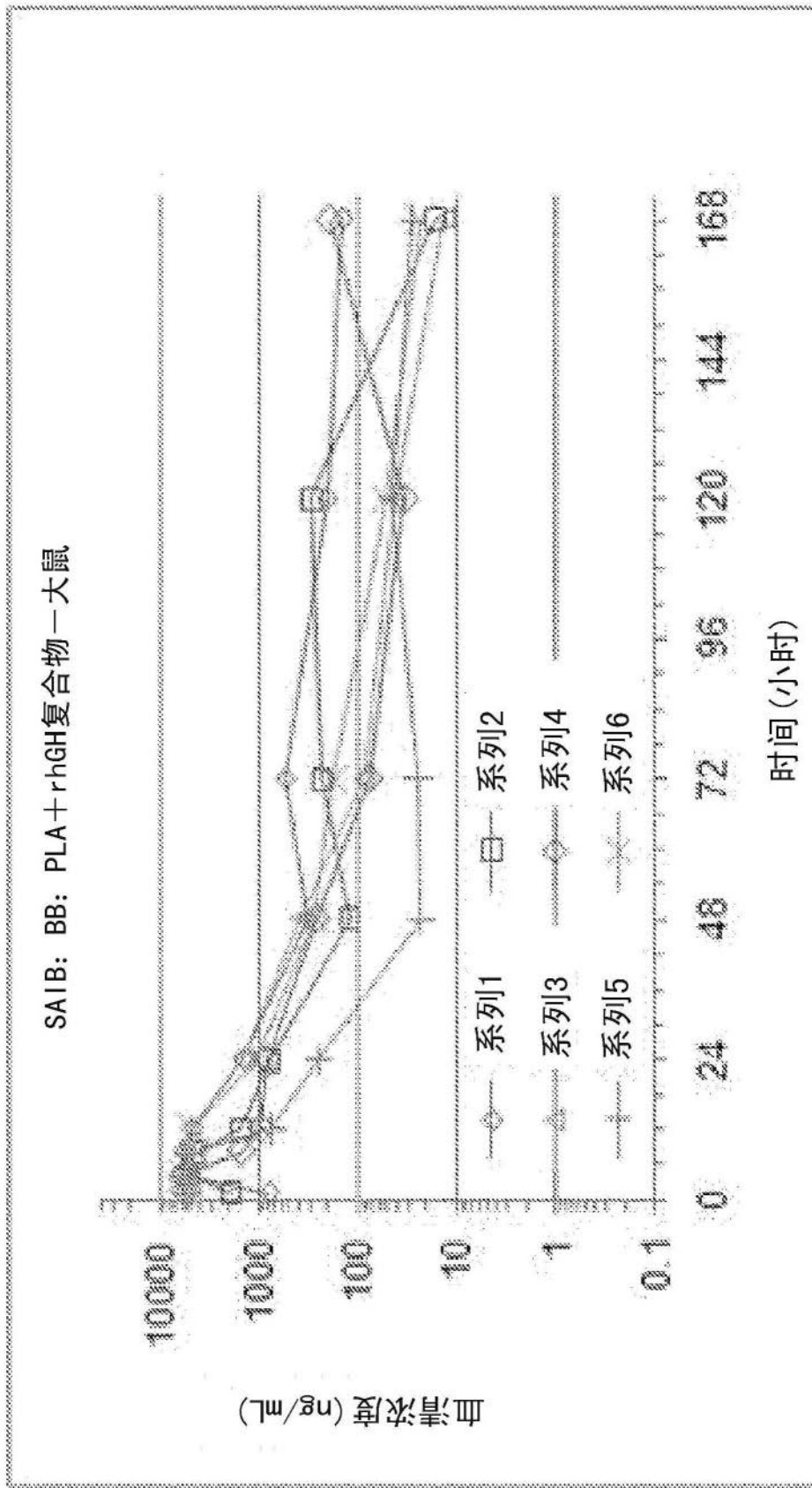


图2(续)

在SAIB/BB/PLA (8:72:20) 载体中的

I fn- α 2a-鱼精蛋白-锌复合物在大鼠体内的I fn- α 2a血清浓度

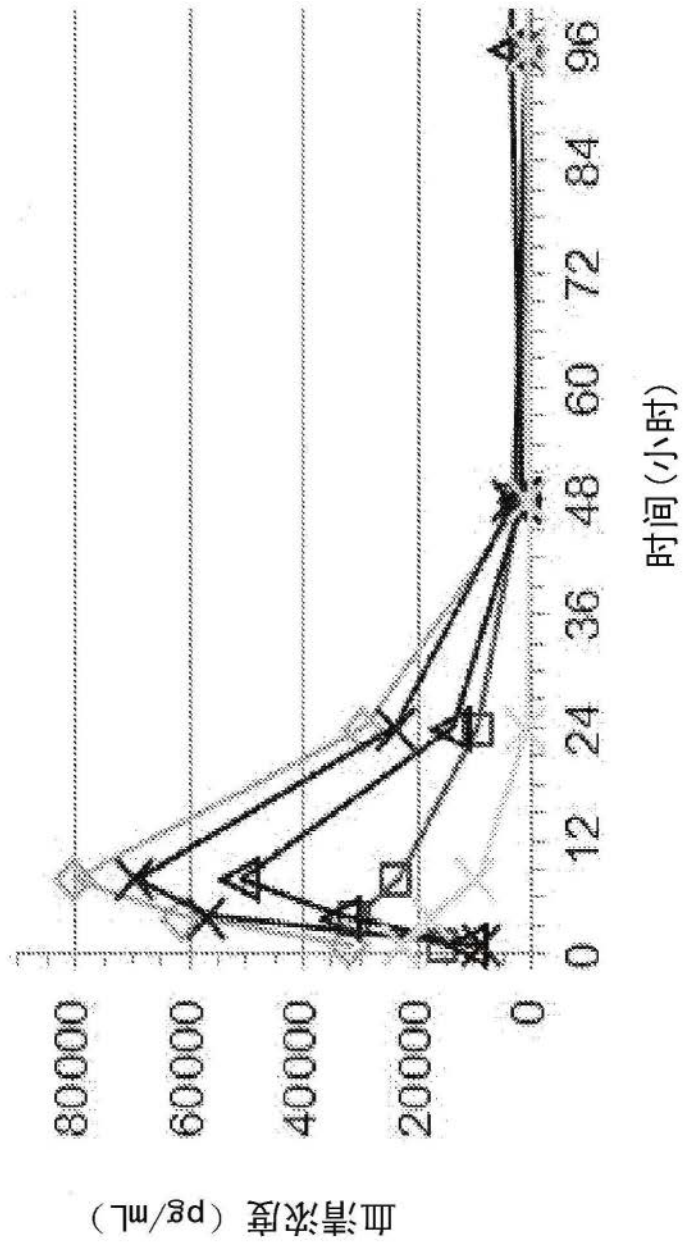


图3

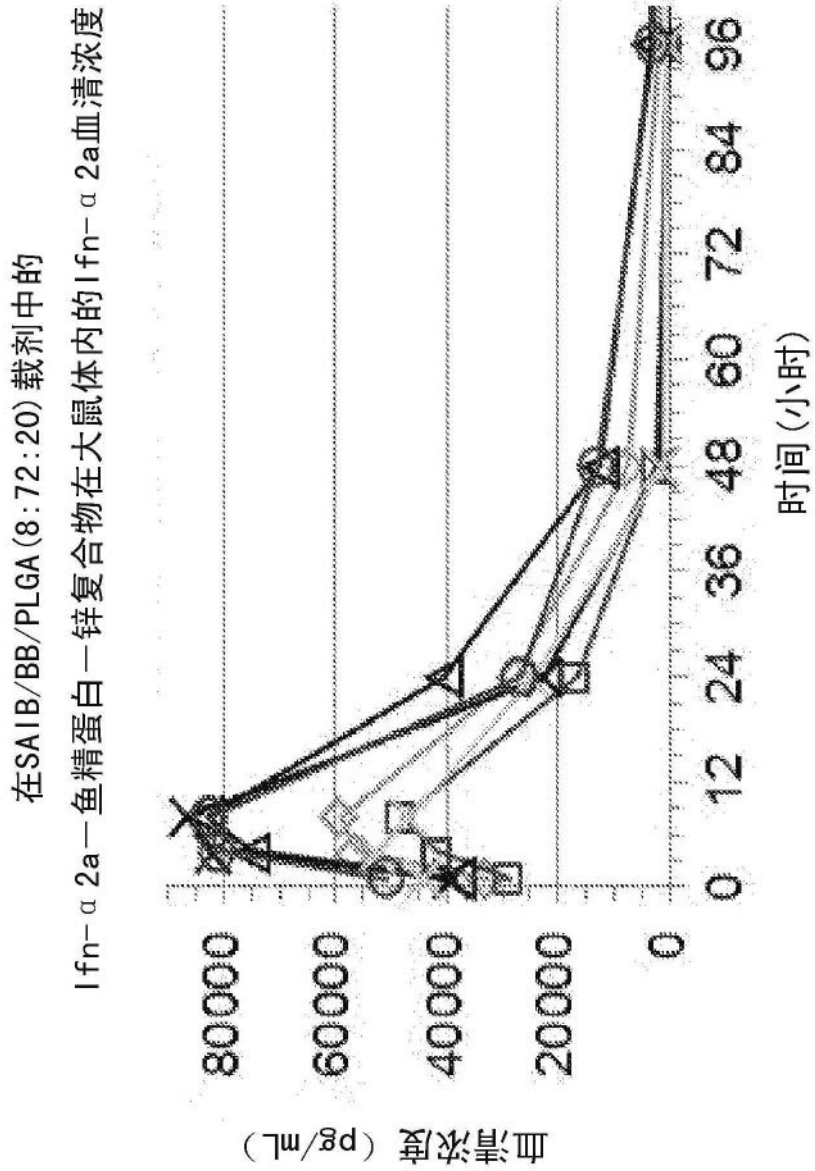


图4

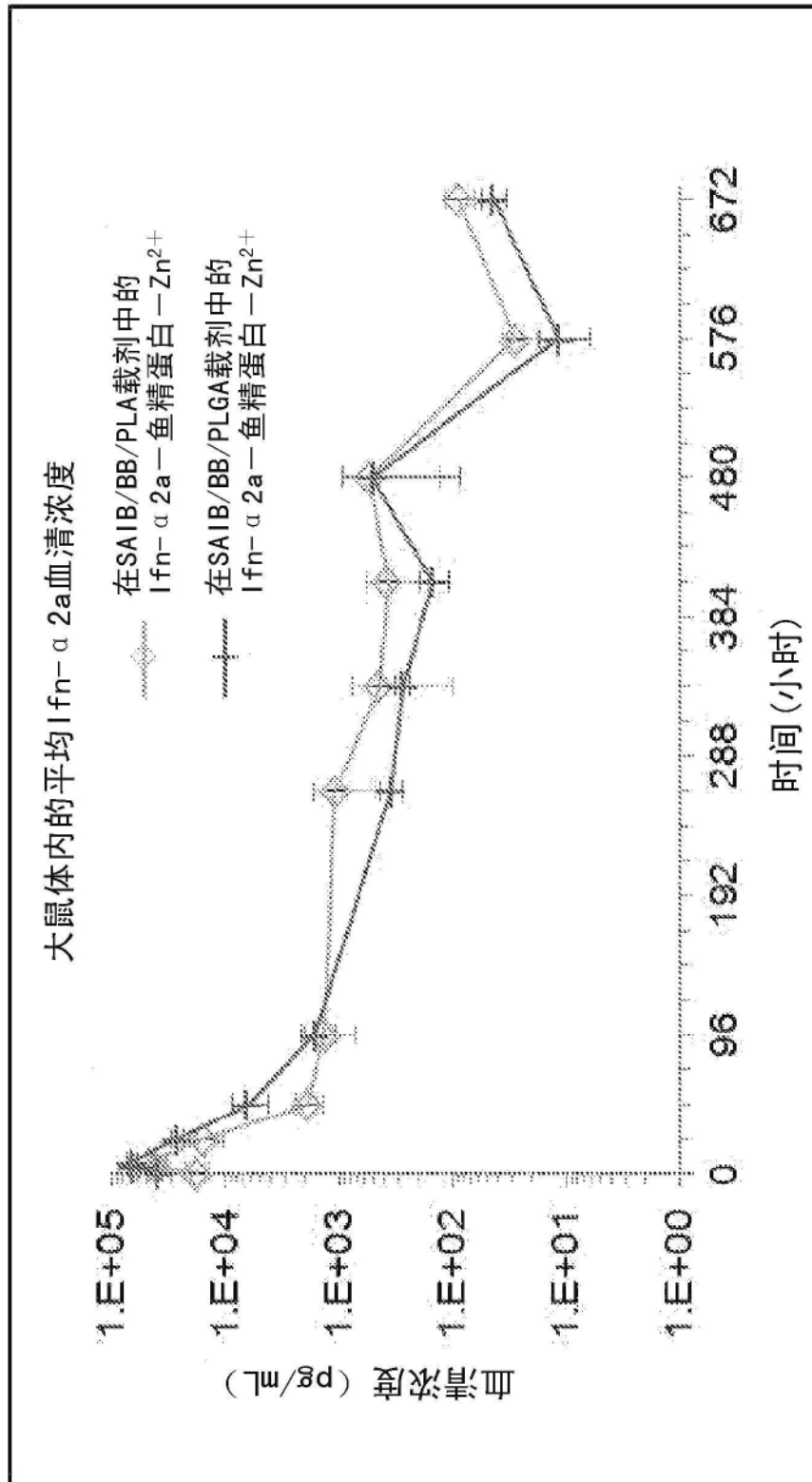


图5

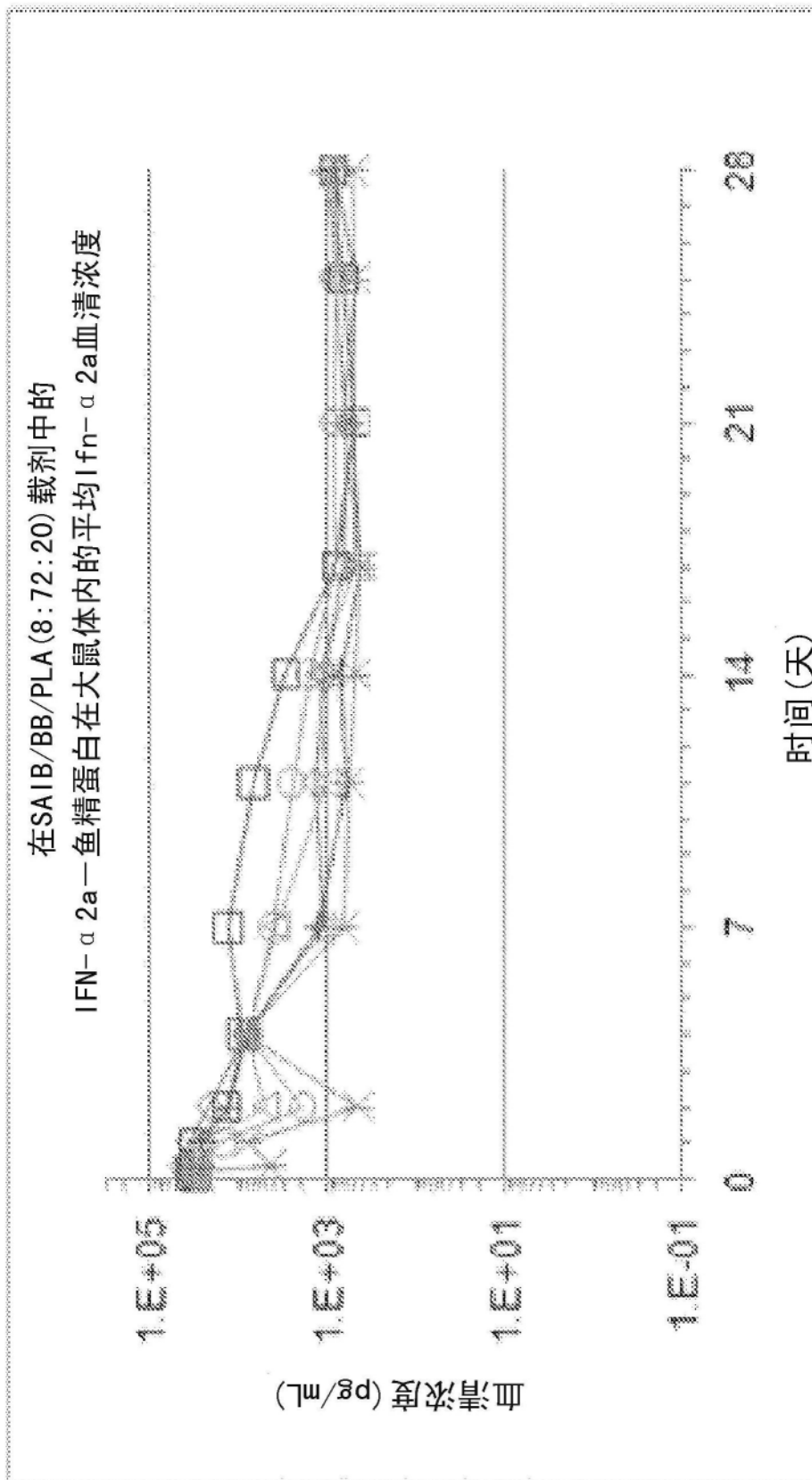


图6

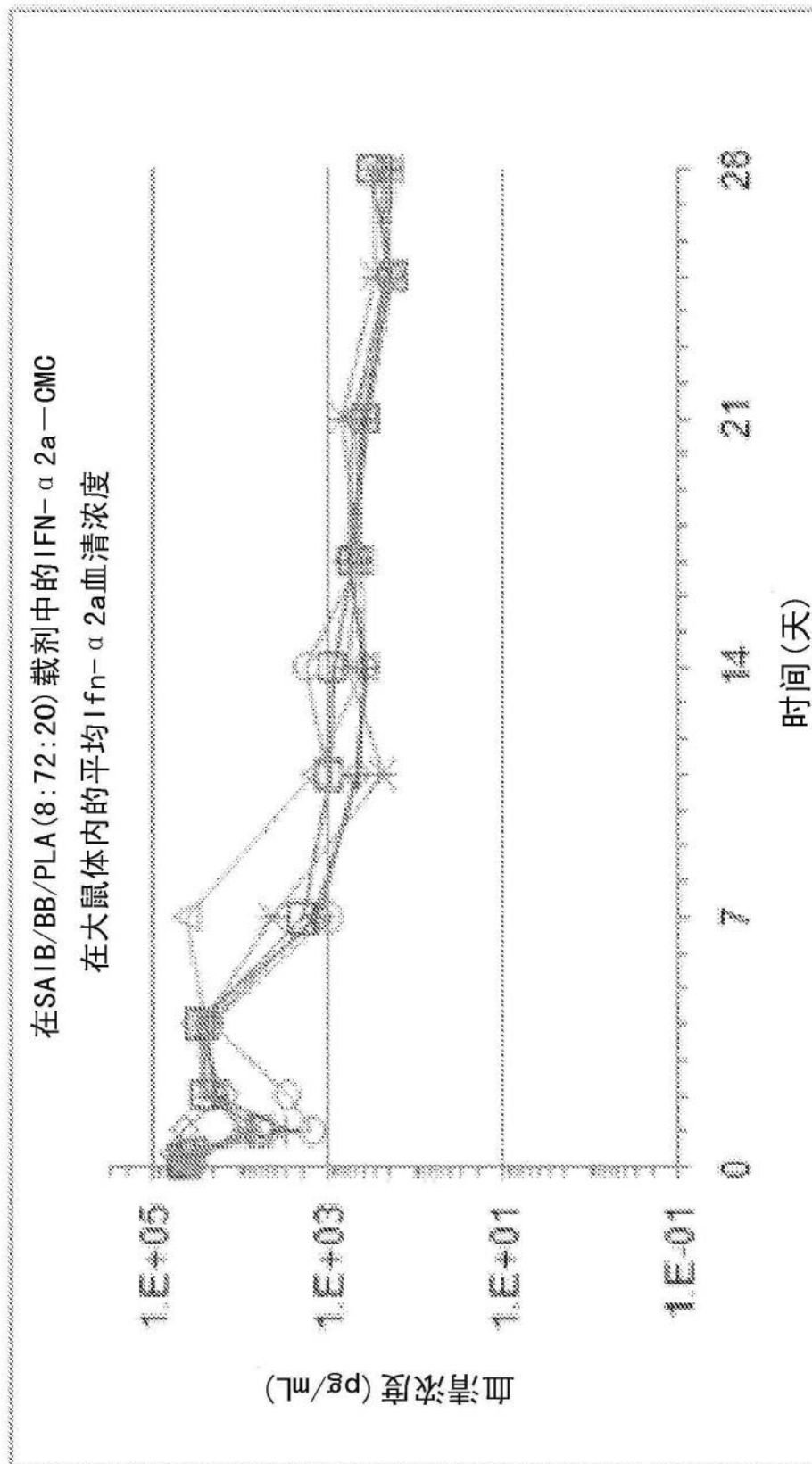


图7

灵长动物体内的IFN- α 2a血清浓度：
在SAIB/BB/PLA (8:72:20) 载体中的IFN- α 2a-鱼精蛋白

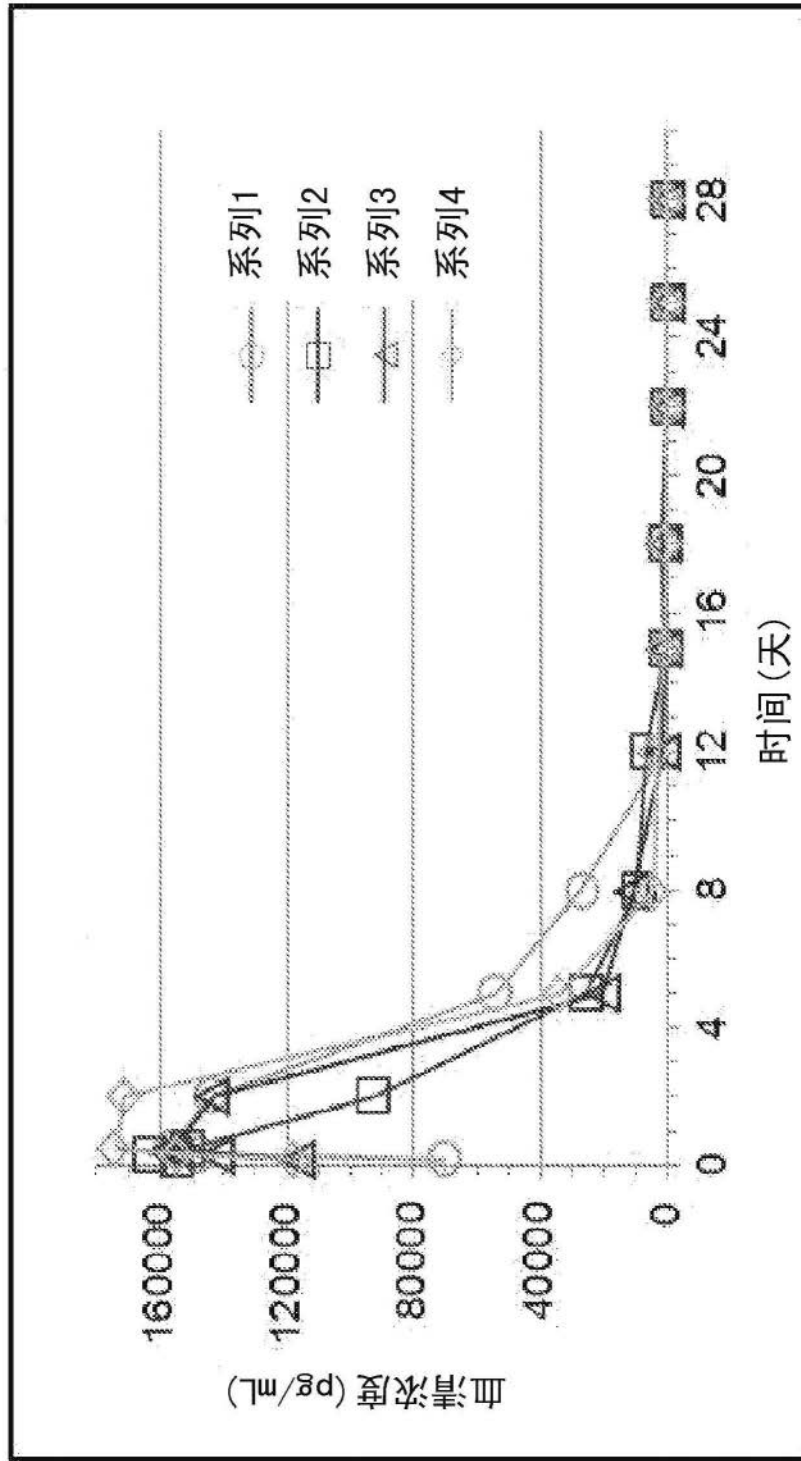


图8

灵长动物体内的IFN- α 2a血清浓度：
在SAIB/BB/PLA (8:72:20) 载剂中的IFN- α 2a-CMC

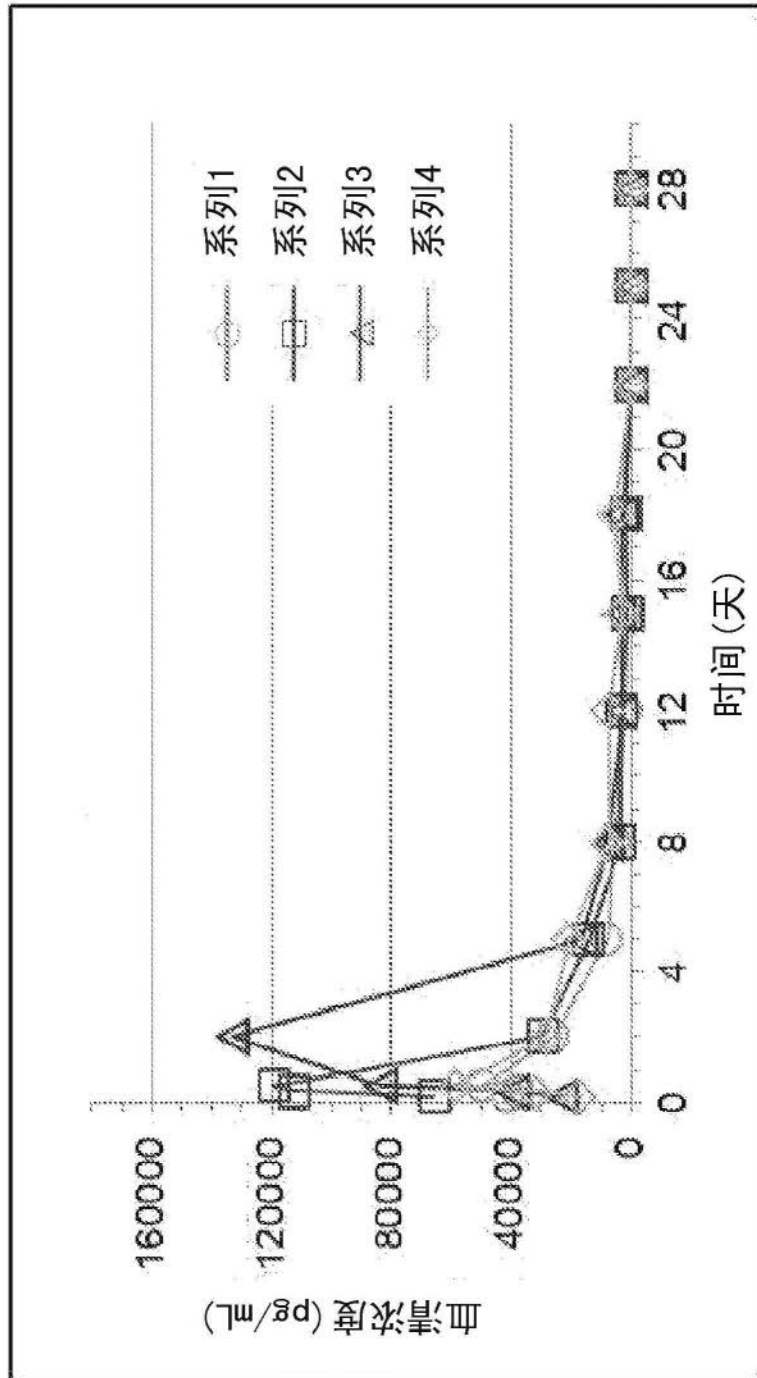


图9

灵长动物体内的平均IFN- α 2a血清浓度：
在SAIB/BB/PLA (8:72:20) 载体中的IFN- α 2a-鱼精蛋白

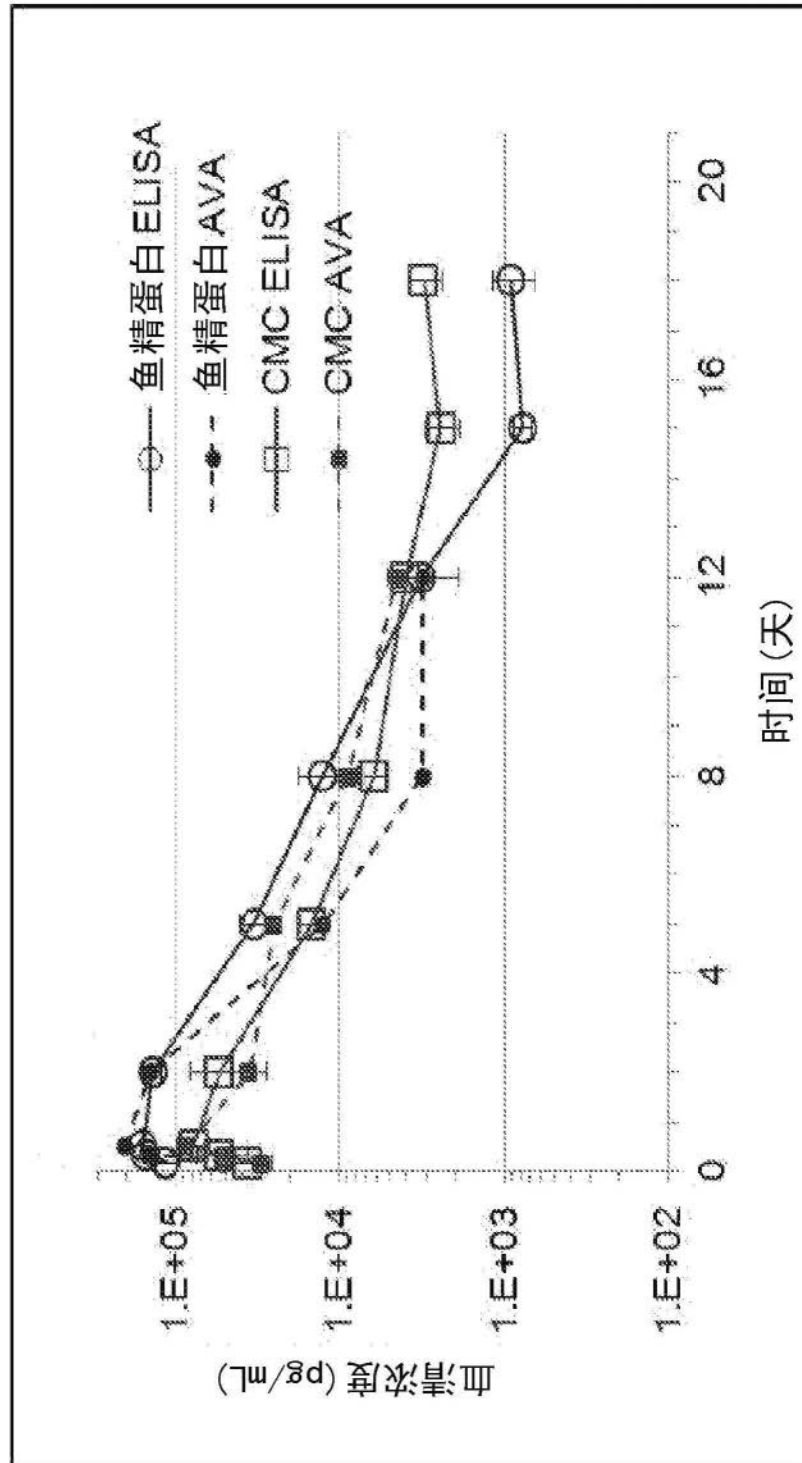


图10

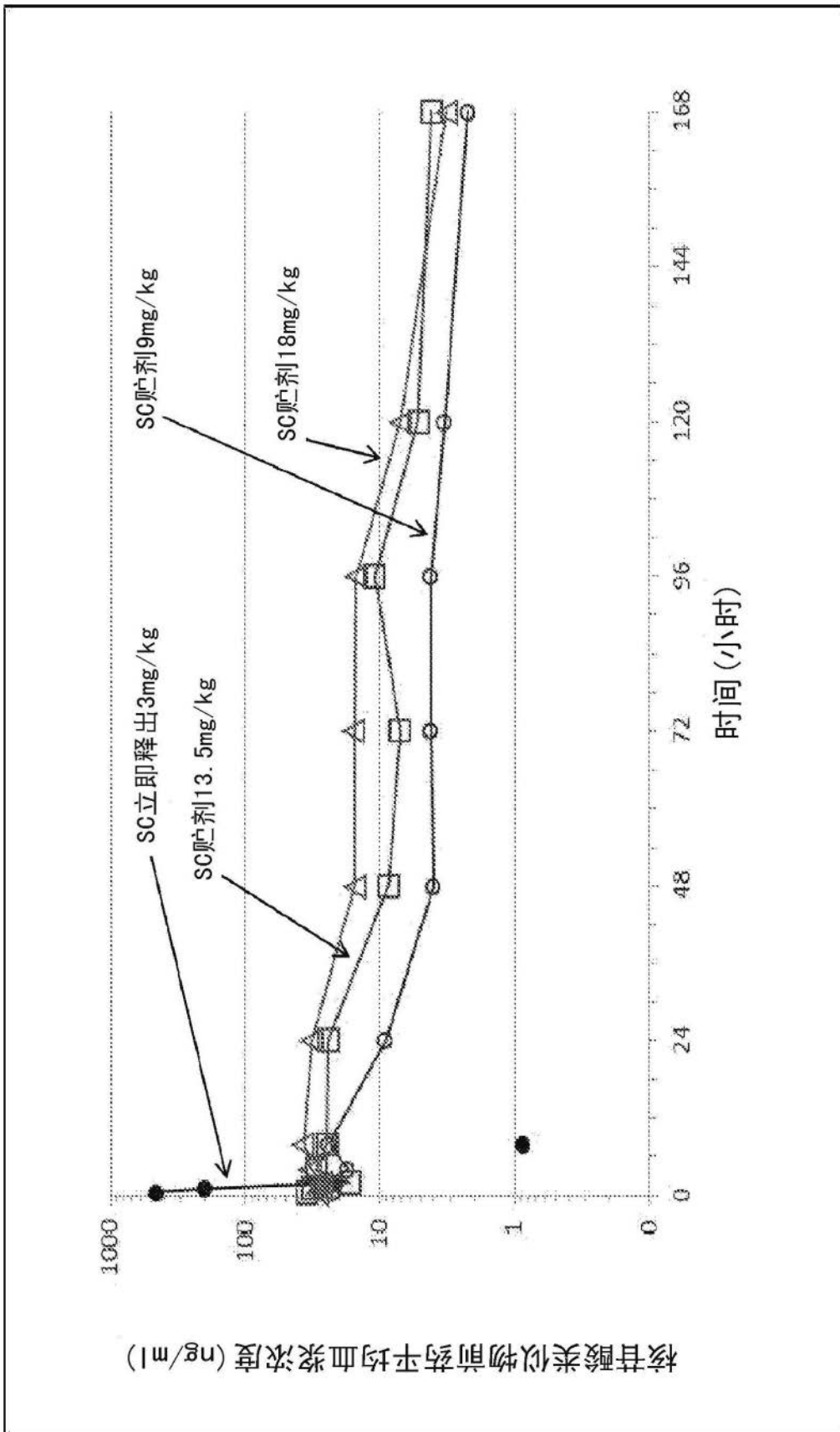


图11

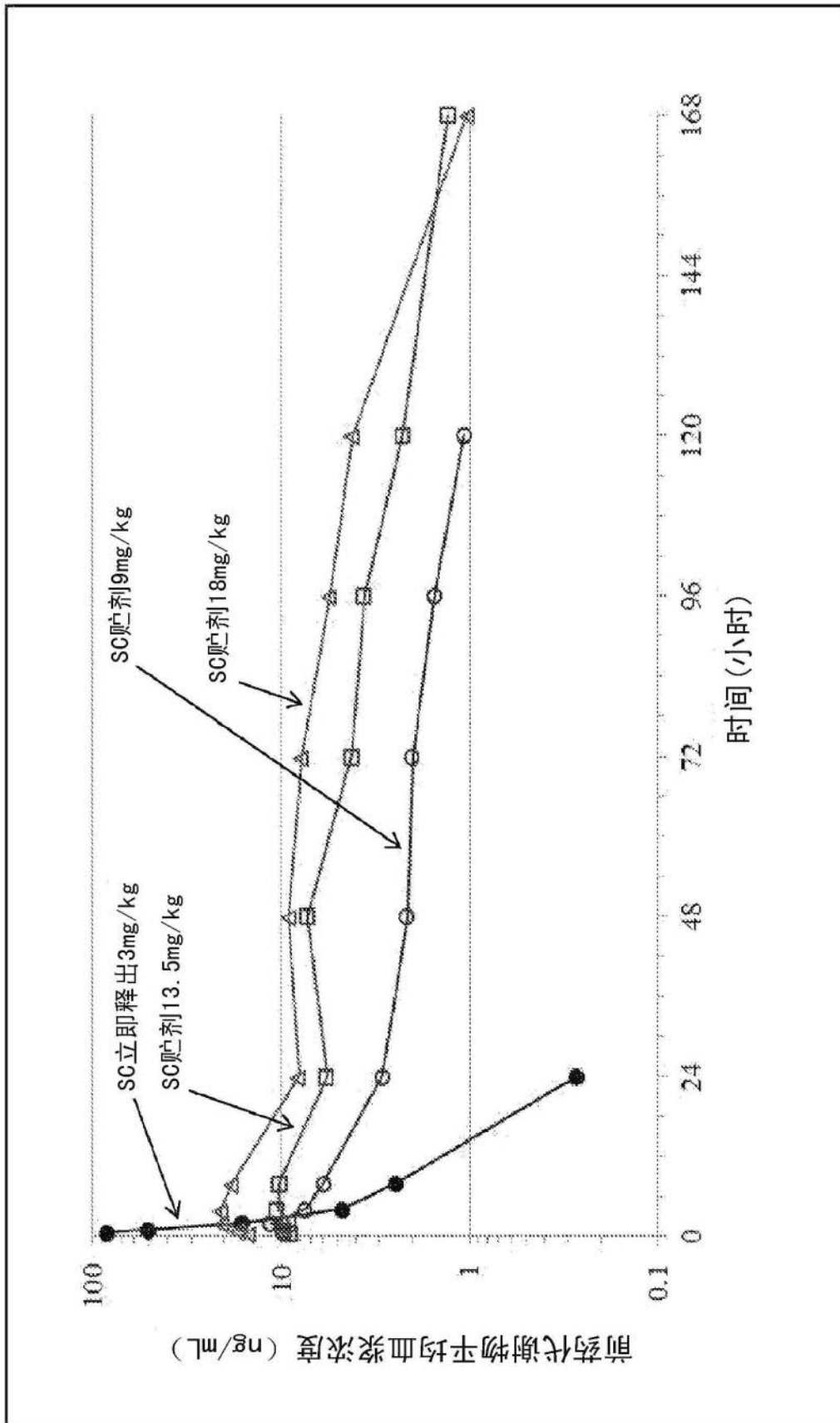


图12

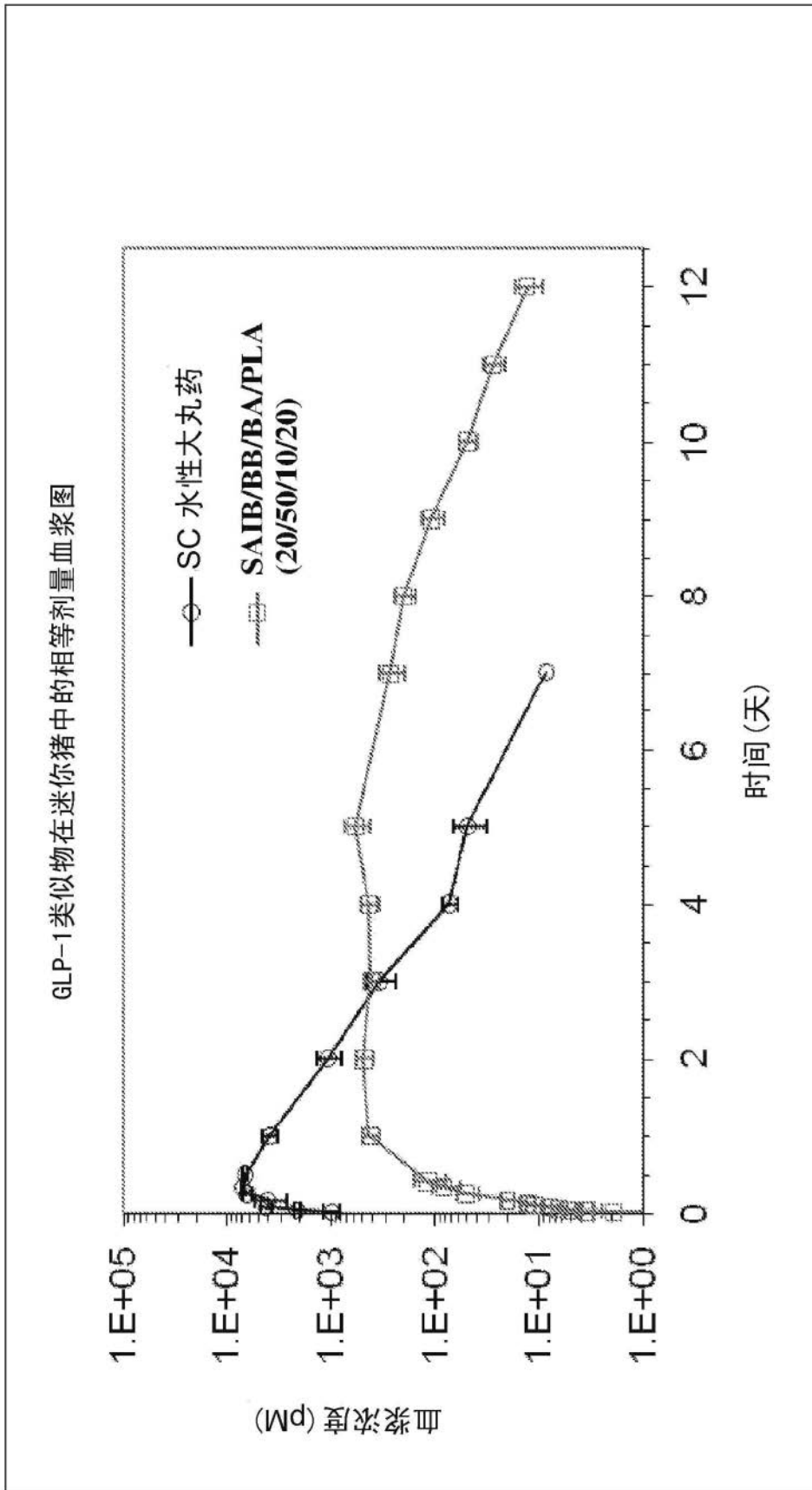
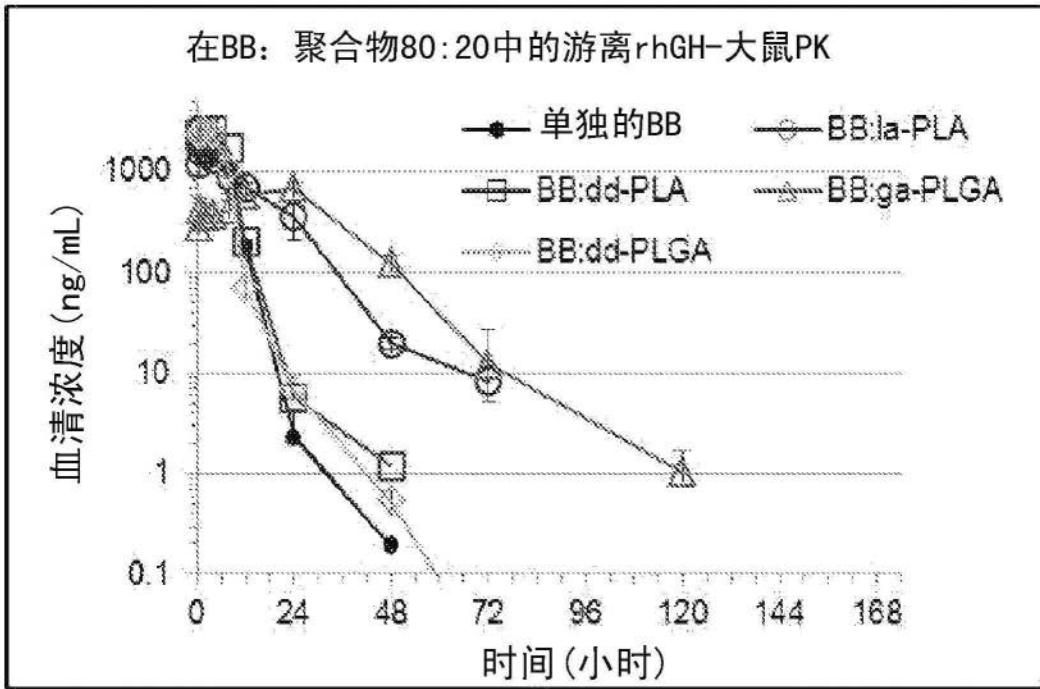


图13

(A)



(B)

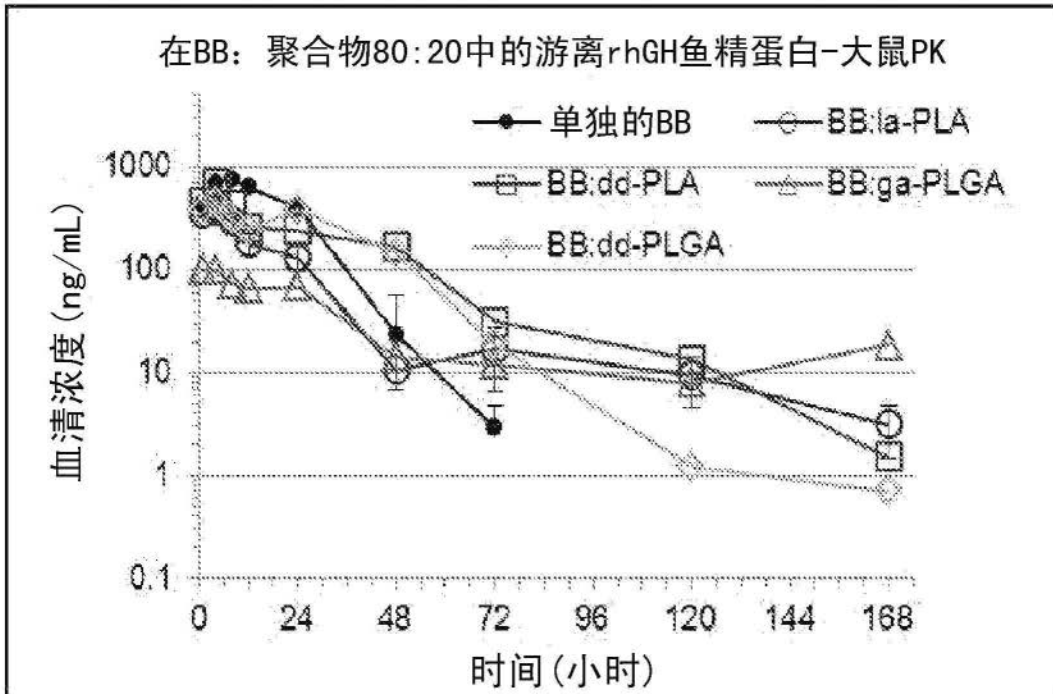
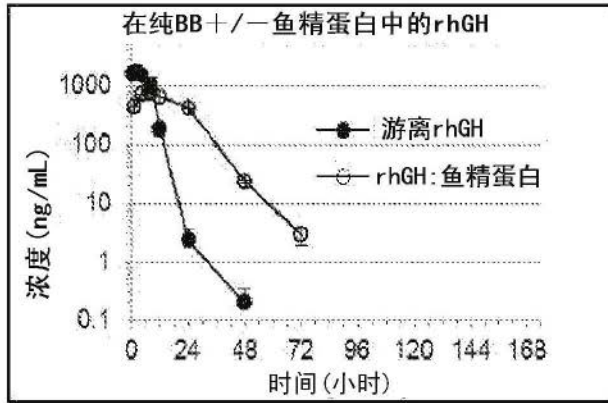
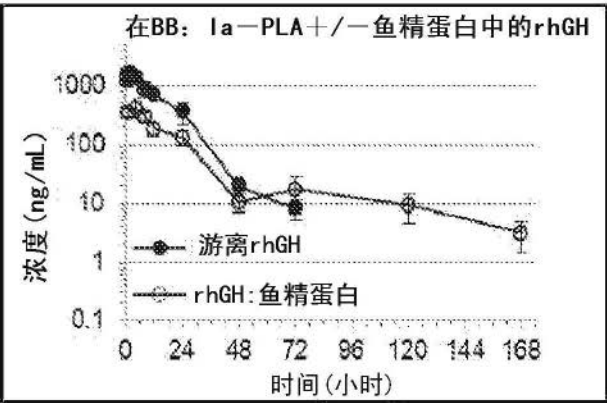


图14

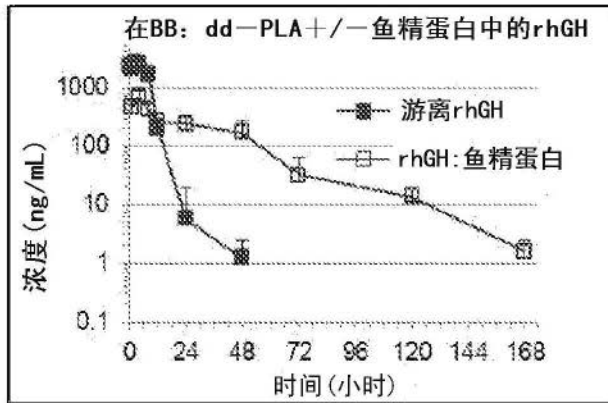
A



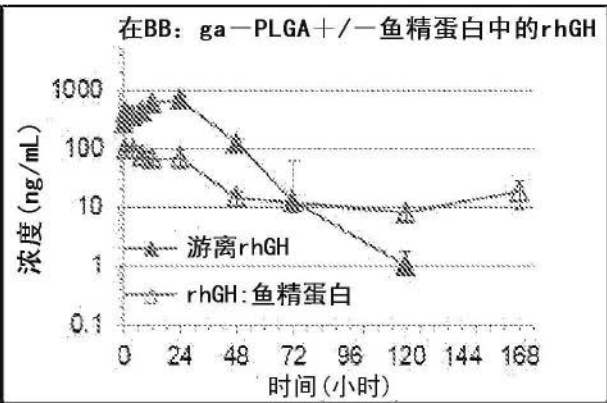
B



C



D



E

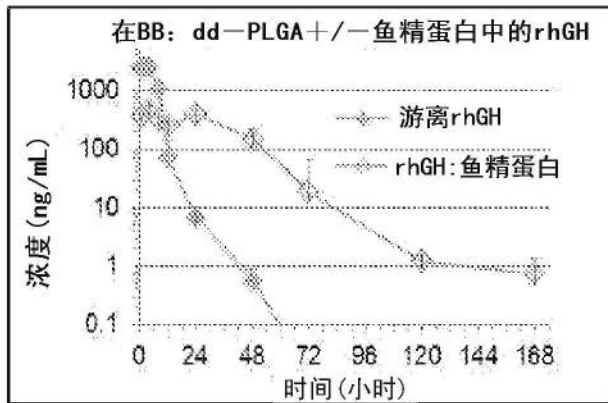
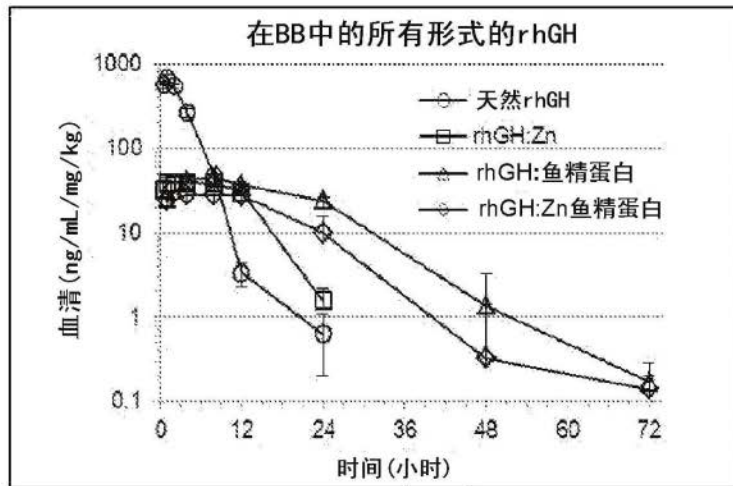
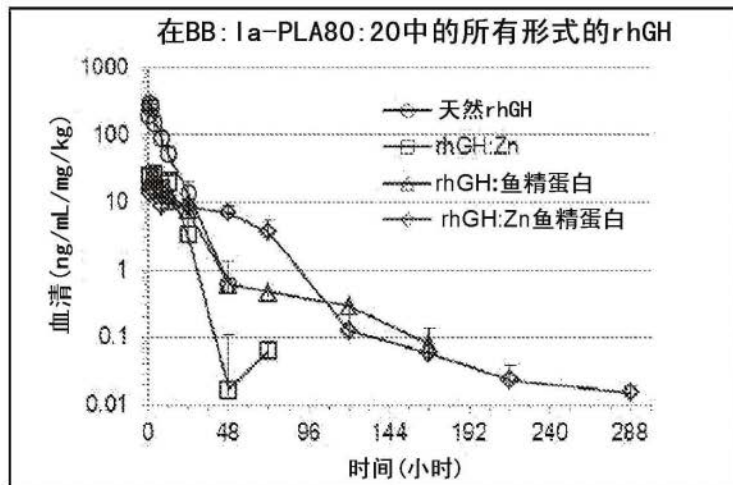


图15

A



B



C

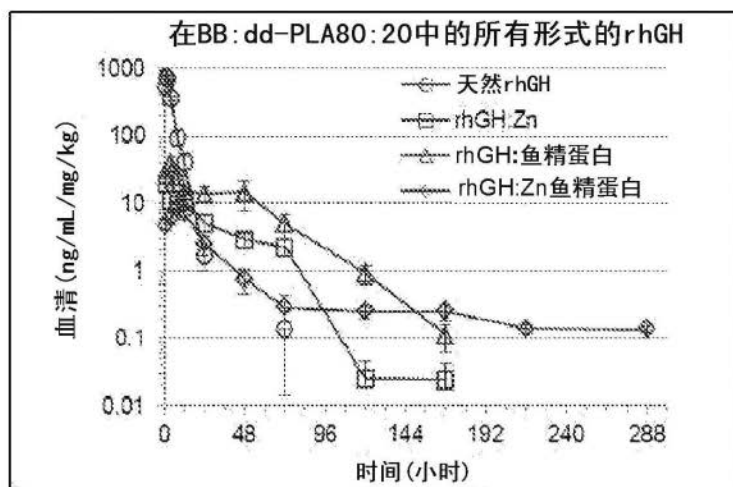


图16

平均停留时间-本甲基苯甲酸酯载剂

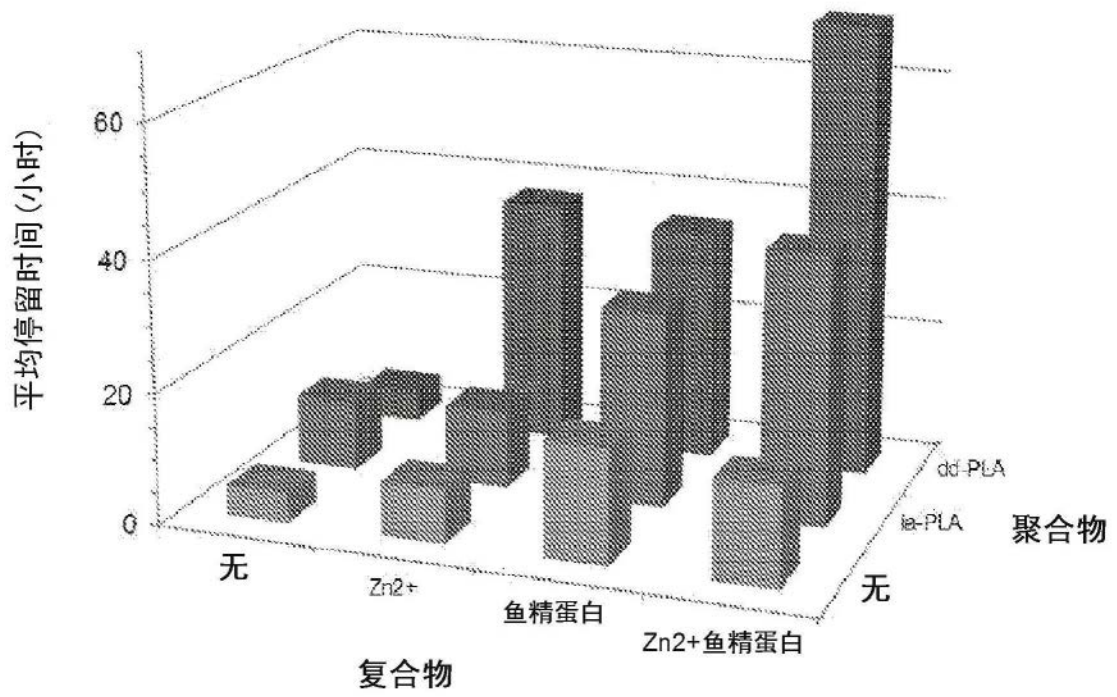


图17

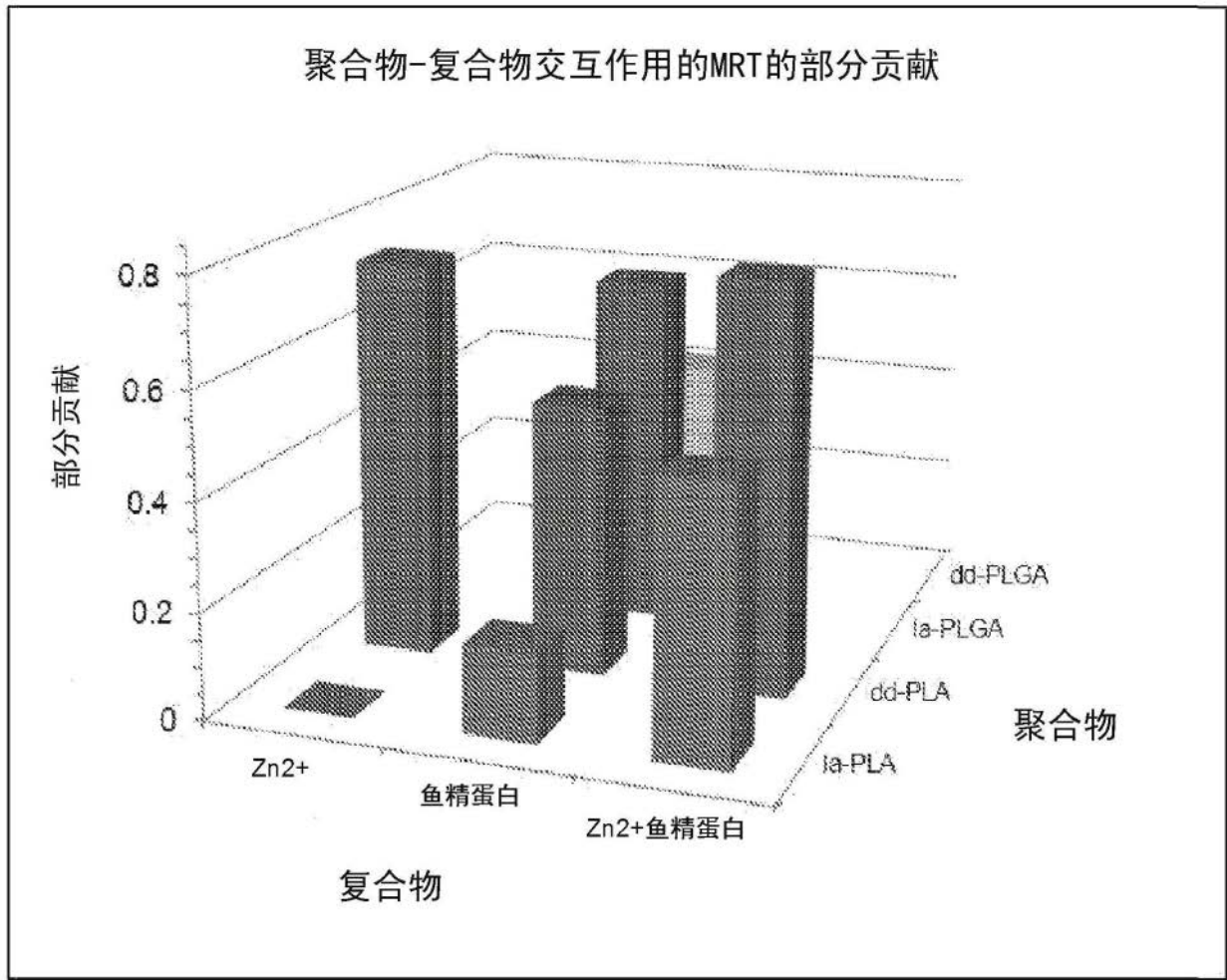


图18

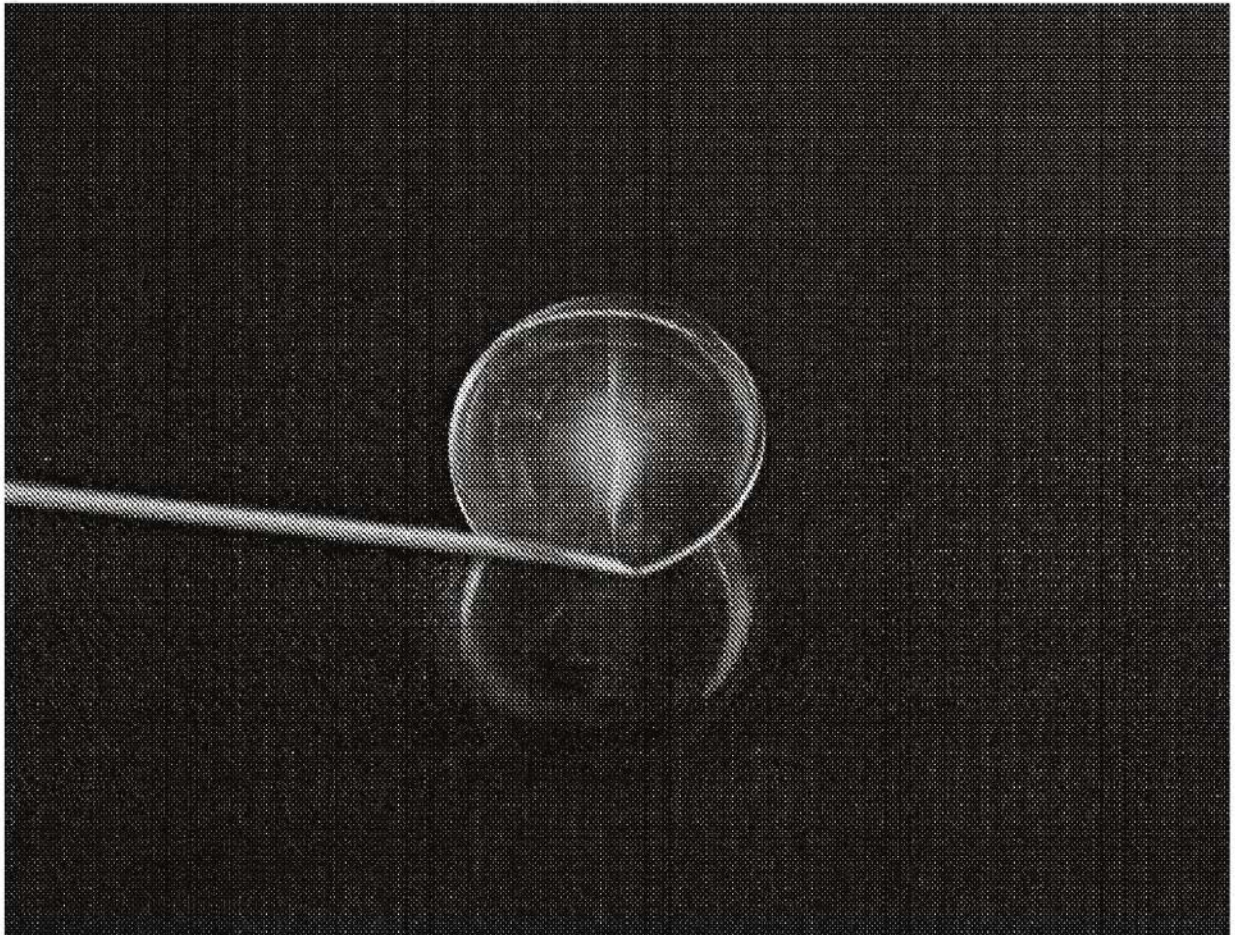


图19

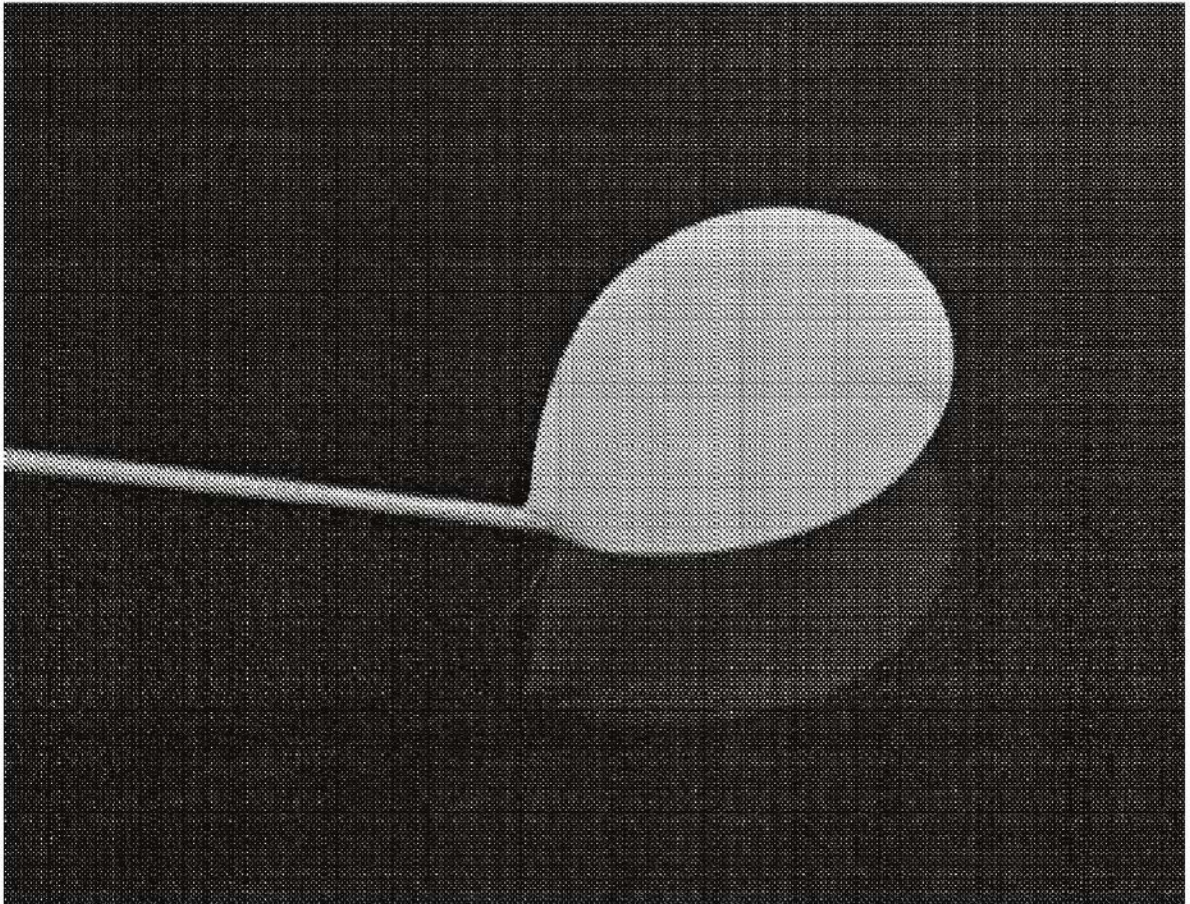


图20

云状物载剂的浓度稳定性

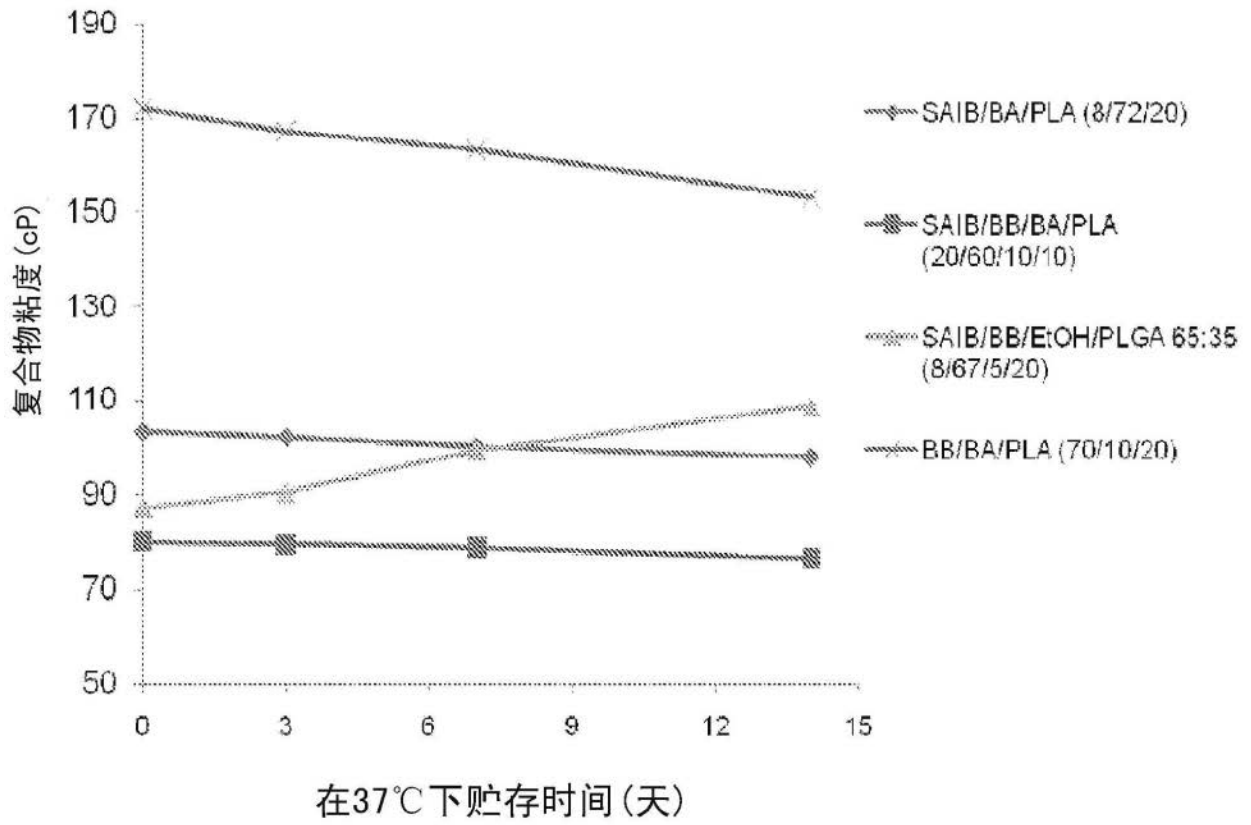


图21

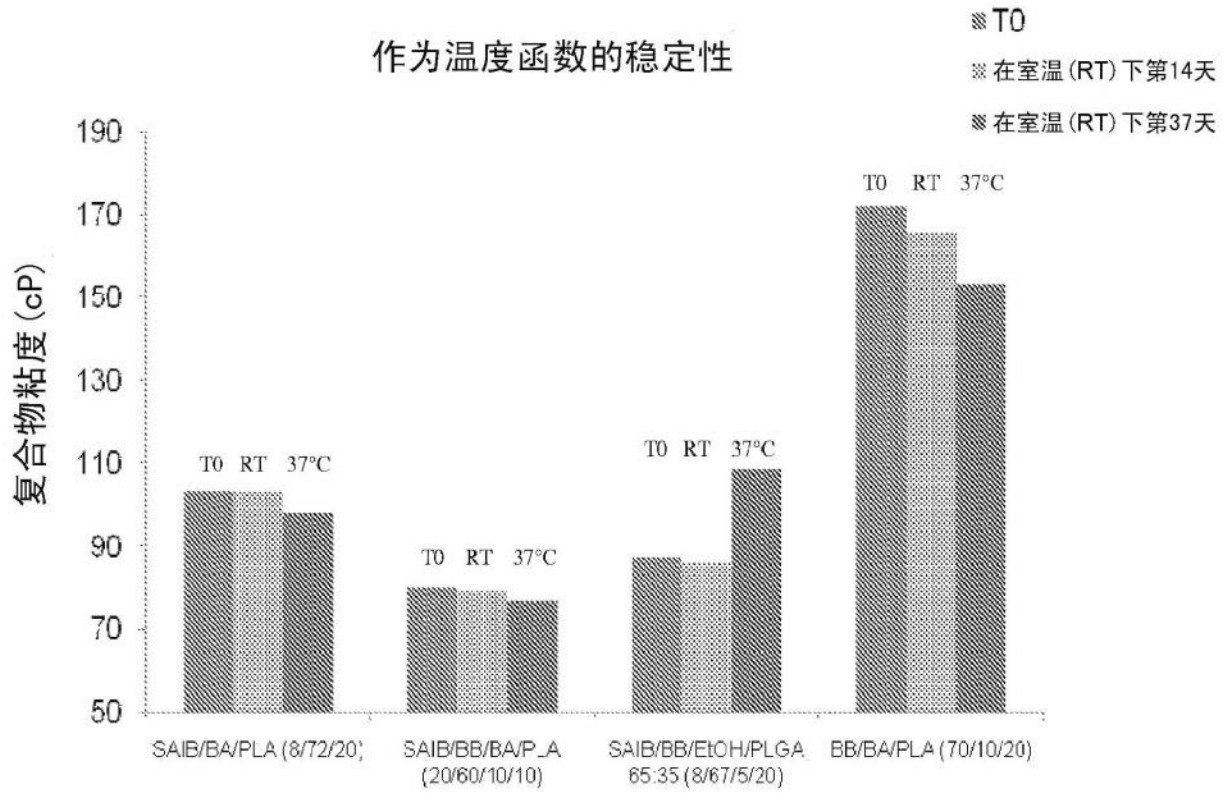


图22

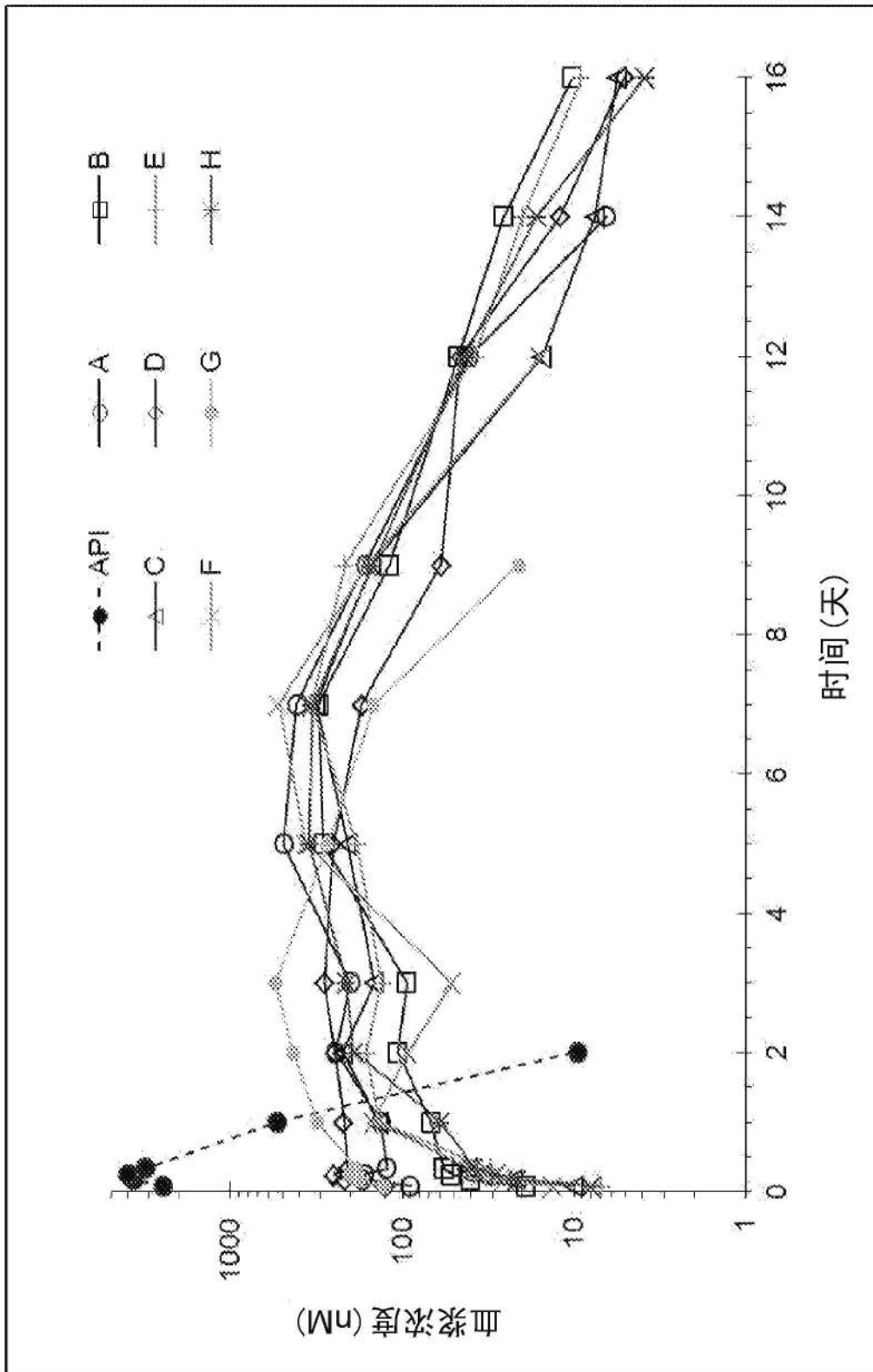


图23

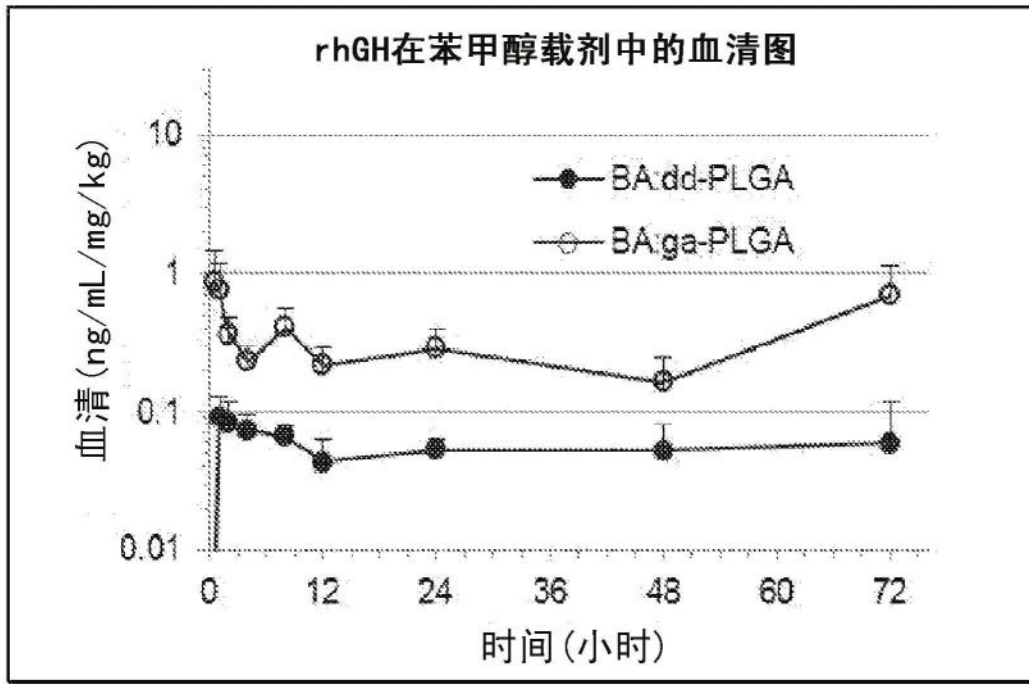


图24

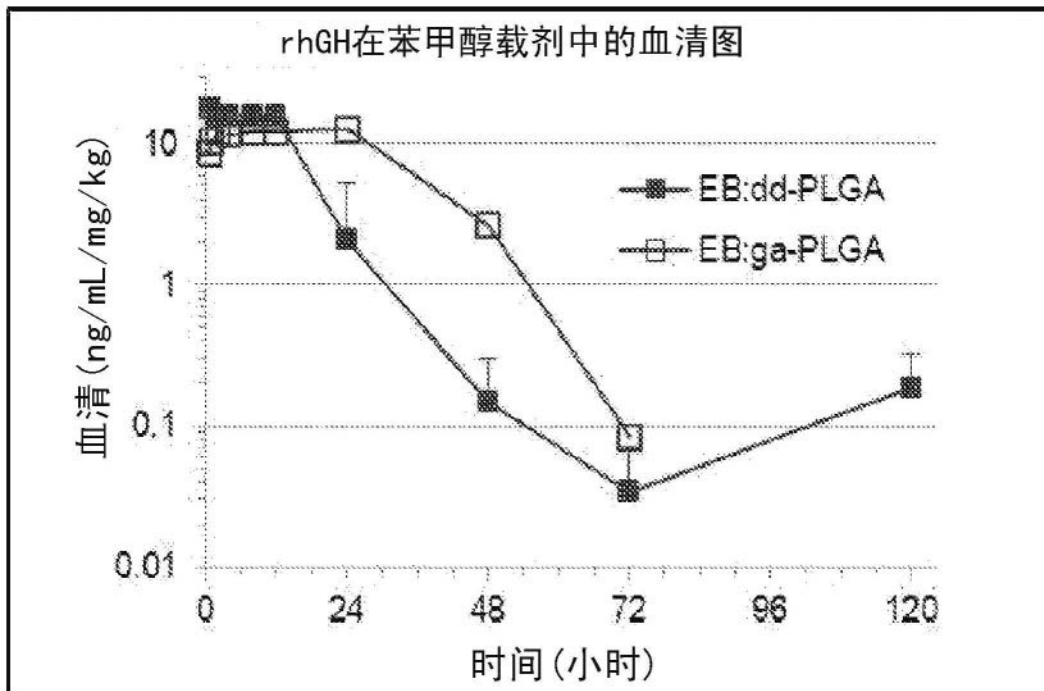


图25

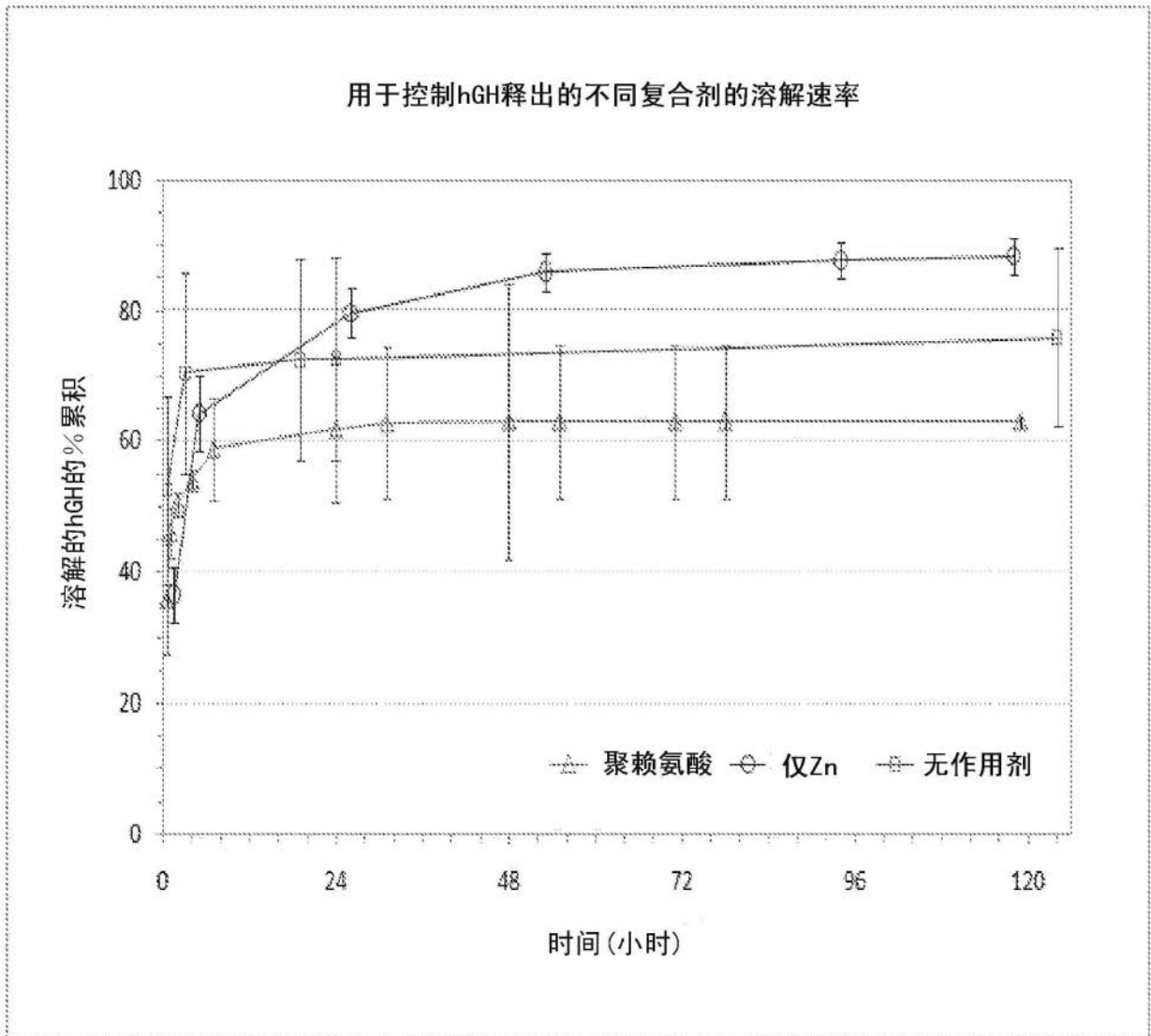


图26

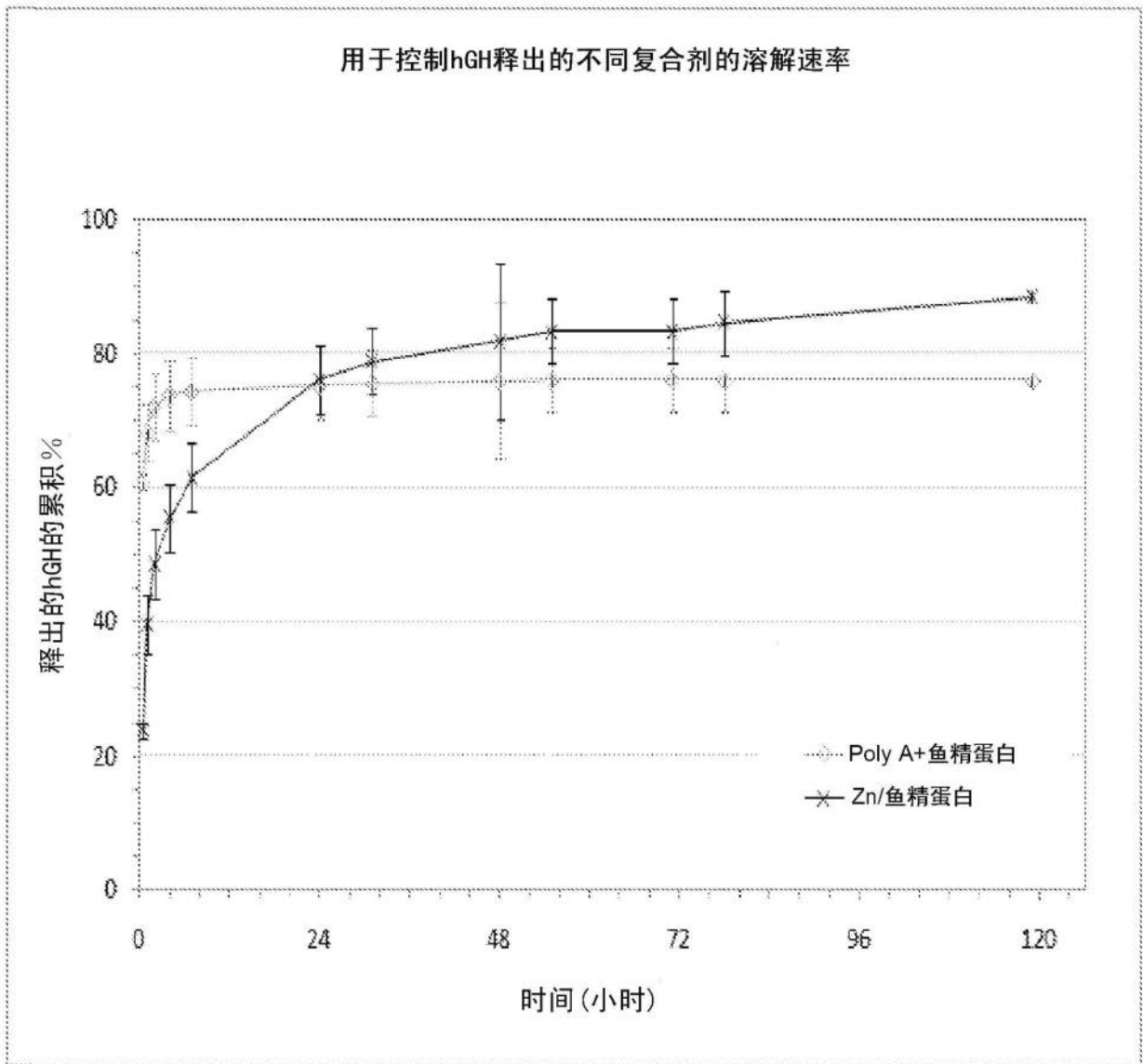


图27

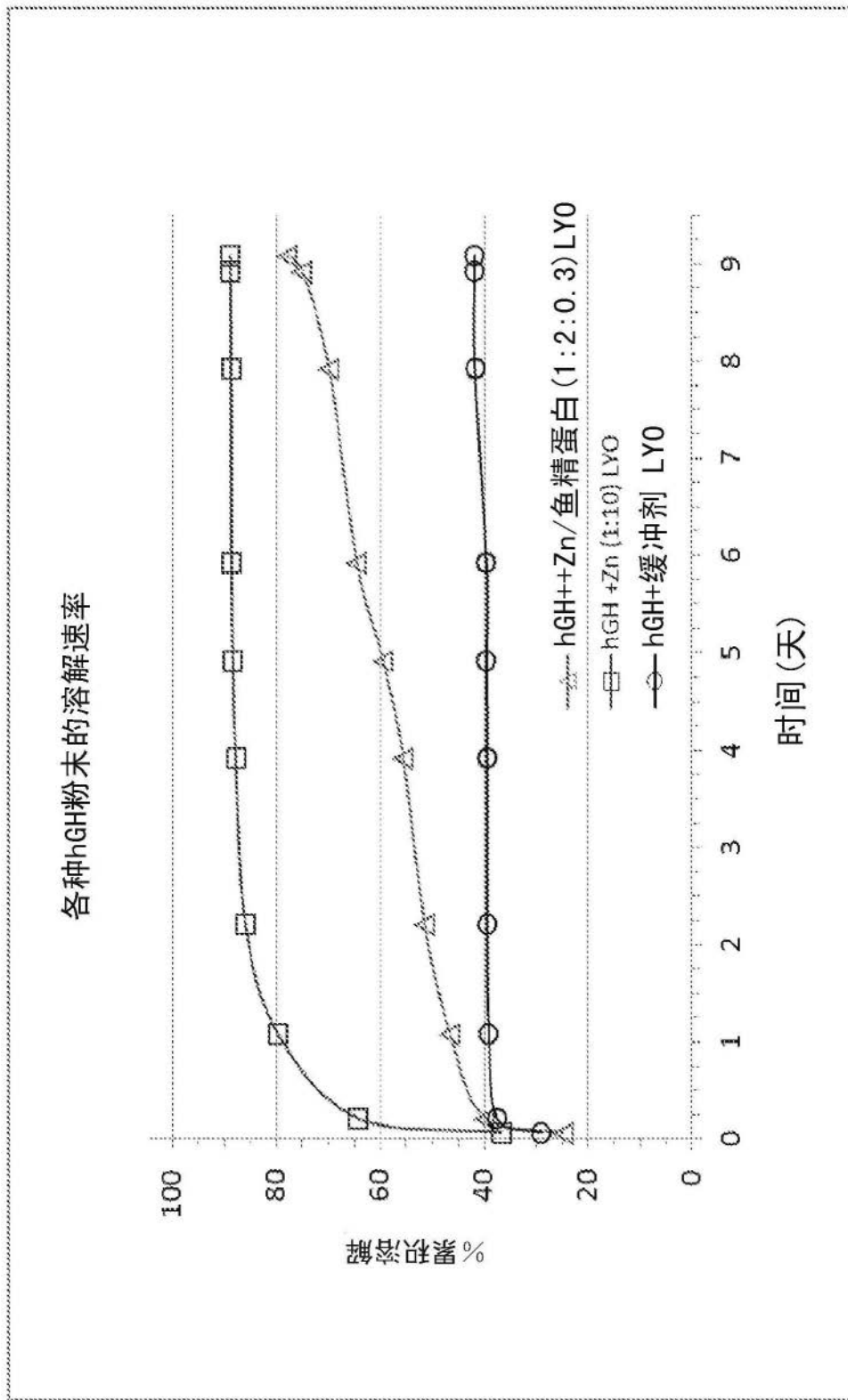


图28

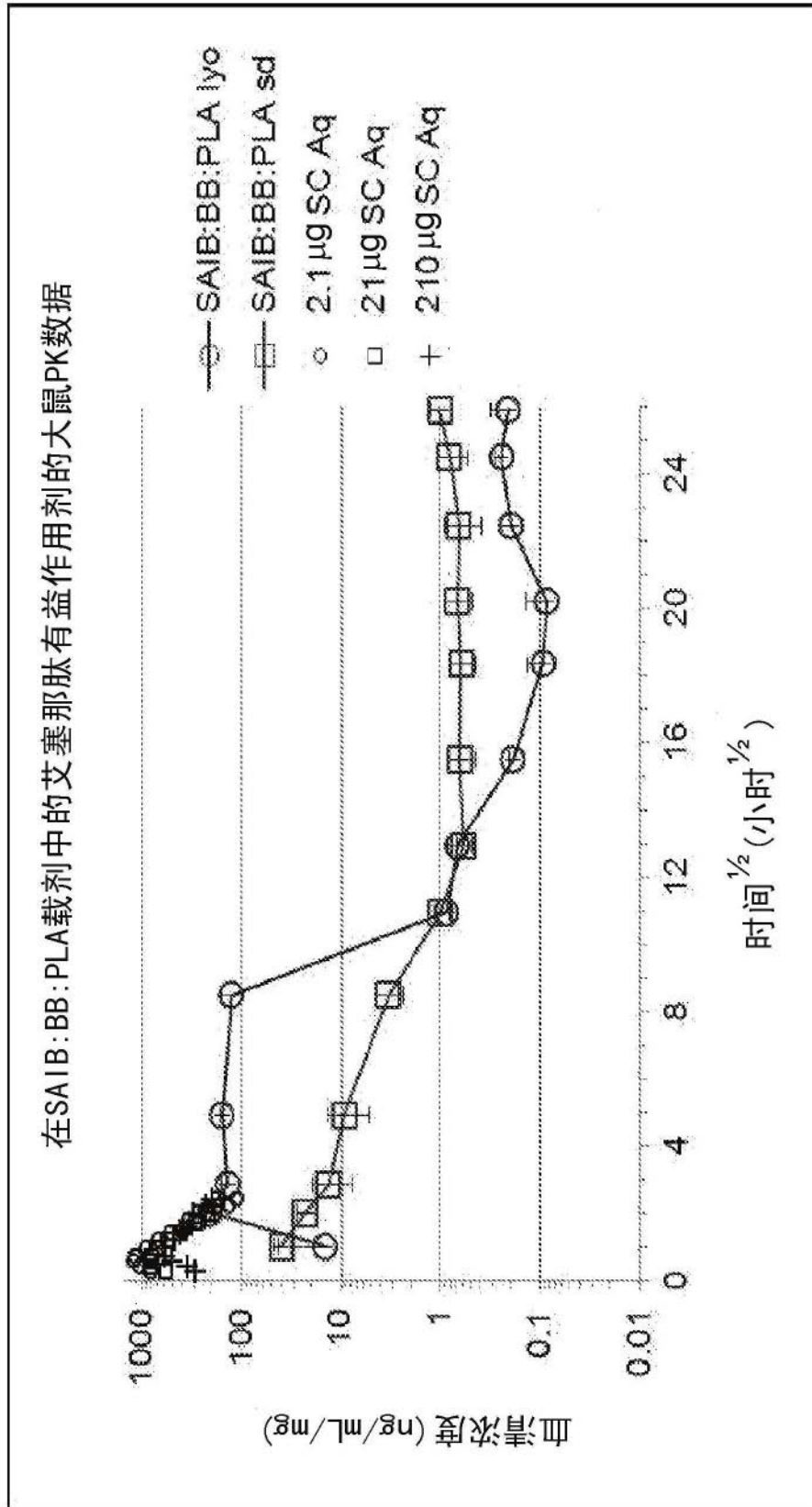


图29

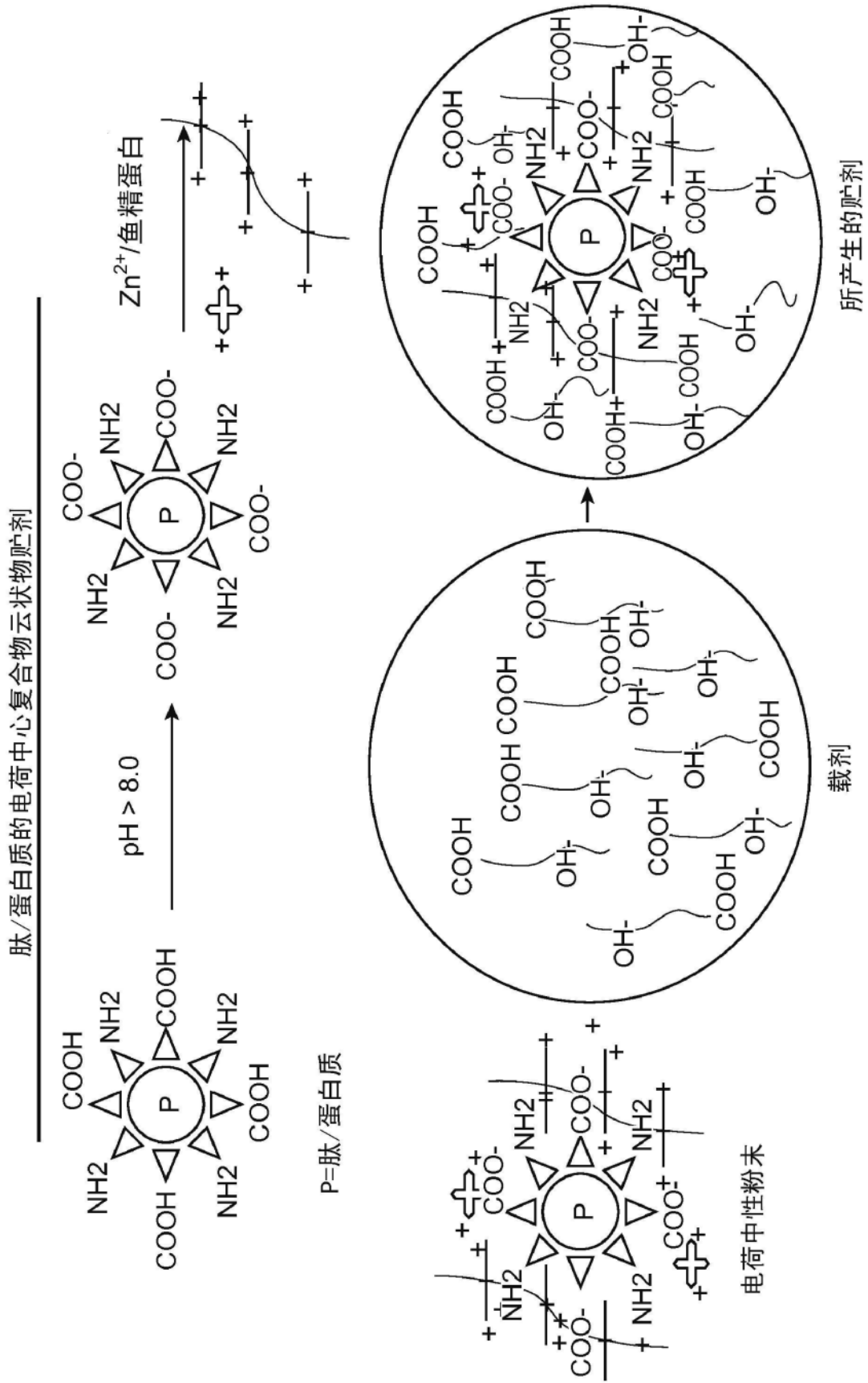


图30