

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036951

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.19

(21) Номер заявки
201890436

(22) Дата подачи заявки
2016.08.03

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61P 5/26 (2006.01)

(54) ЖИДКАЯ ПОЛИМЕРНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(31) 62/200,198; 62/275,407

(32) 2015.08.03; 2016.01.06

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/045334

(87) WO 2017/024027 2017.02.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТОЛМАР ИНТЕРНЭШНЛ
ЛИМИТЕД (IE)

(72) Изобретатель:
Даунинг Джон Милтон, Саксена
Випин, Миддлтон Джон (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-0230393
WO-A2-2009060473
US-B1-6197320
US-A-5668288
US-A1-2009181068

(57) Жидкие полимерные фармацевтические композиции с биоразлагаемым жидким полиэфиром, который имеет карбоксильную концевую группу, биосовместимым растворителем и активным фармацевтическим средством применимы для введения в организм для обеспечения длительного времени высвобождения лекарственного средства.

036951 B1

036951 B1

036951

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Заявка на данное изобретение относится к области биоразлагаемых жидких полимерных композиций, которые можно вводить в организм с помощью шприцев или игл, и которые можно использовать для доставки лекарственного средства в организм в течение длительного времени.

Предпосылки создания изобретения

Биоразлагаемые полимеры известны за их использование в биомедицинских применениях, таких как шовные материалы, хирургические зажимы, скобы, имплантаты и системы доставки лекарств. Такие полимеры включают полигликолиды, полилактиды, поликапролактоны, полиангидриды, полиортоэфиры, полидиоксаноны, полиацетали, полиэфирамиды, полиамиды, полиуретаны, поликарбонаты, полиаминокислоты, полифосфазены, поликетали, полигидроксibuтираты, полигидроксивалераты и полиалкиленоксалаты.

Первоначально биоразлагаемые полимеры представляли собой твердые материалы, которые использовали для формирования твердых изделий, таких как шовные материалы, скобы, хирургические зажимы, имплантаты или микрокапсулы и микроцитацы. Поскольку полимеры были твердыми, все их применения в области биомедицины требовали, чтобы полимерные структуры формировались вне организма и затем вставлялись в организм для их применения.

В патенте США 5278201, Dunn et al. ("патент 201") преодолеваются проблемы введения с твердыми имплантатами путем растворения твердых биоразлагаемых полимеров в биосовместимом растворителе и инъекции раствора в организм с использованием стандартных шприцев и игл, где полимер в растворе оседает или коагулирует при контакте с водной жидкостью организма с образованием твердой матрицы имплантата. Система доставки, описанная в "патенте 201", предлагает ряд преимуществ, включая легкость изготовления полимерного раствора, включения лекарственного средства в полимерный раствор непосредственно перед введением, что ведет к повышенной устойчивости лекарственного средства и полимера, а также к отсутствию потери лекарственного средства во время процесса изготовления и возможности в заключение стерилизовать полимерный раствор, а также лекарство. Однако остались некоторые недостатки в связи с такой *in situ* формирующей полимерной системой. Поскольку используемые полимеры являются твердыми веществами с относительно высокой молекулярной массой, полимерные растворы, образованные из комбинации твердых полимеров и биосовместимых растворителей, являются достаточно вязкими. Из-за высокой вязкости для введения требуются иглы большого калибра 18-21 гейдж, и необходимо значительное усилие для инъекции. Кроме того, вязкие растворы с трудом инъецируются в мышечную ткань, и твердые имплантаты, образованные из таких полимеров, имеют склонность вызывать локальное раздражение мышечной ткани. По этой причине вышеописанные растворы обычно инъецируют подкожно, где материал может образовывать вполне различимые и заметные наросты.

Патент США 8187640, Dunn ("патент 640"), направлен на решение проблем, связанных с твердыми имплантатами "патента 201". В "патенте 640" раскрываются композиции растворов биоразлагаемого жидкого полимера, объединенного с биосовместимым органическим растворителем, в которых растворитель будет рассеиваться, когда композиции жидкий полимер/растворитель помещаются в организм, причем посредством этого образуется вязкий жидкий полимерный материал в форме пленки, покрытия, пробки или другой массы. Вязкий жидкий полимерный материал не отверждается после инъекции в организм, а остается *in situ* в форме вязкой жидкости, и, когда объединяется с лекарственным средством, обеспечивает как начальный выброс, так и длительное высвобождение лекарственного средства.

В "патенте 640" также раскрывается, что скорость высвобождения лекарственного средства из *in situ* вязкого жидкого материала можно регулировать путем изменения состава биоразлагаемого полимера. Состав жидкого полимера, т.е. тип используемого мономера или отношение мономеров в случае сополимеров или терполимеров, концевые группы полимерных цепей и молекулярная масса полимера, определяет гидрофильность или липофильность полимерного материала, а также время разложения имплантата из жидкого полимера. Для более высоких скоростей высвобождения и более короткой длительности высвобождения, такой как за период 1-3 суток, можно использовать более гидрофильные полимеры. С другой стороны, для более медленного высвобождения лекарственного средства и большей длительности высвобождения, такой как за период 7-90 суток, можно использовать более гидрофобный полимер.

В "патенте 640" не раскрываются примеры подходящих вариаций концевых групп полимерных цепей. Однако в разделе "Примеры" в этом патенте раскрывается применение спирта додеканол в качестве инициатора, что приводит к встраиванию гидроксигруппы в конец полимерной цепи.

Как подробнее описано ниже, авторы настоящего изобретения создали низковязкую жидкую полимерную систему доставки, как раскрыто в "патенте 640", определяющую скорость и длительность высвобождения лекарственных средств после подкожного введения системы доставки, содержащей лекарственное средство. Установлено, что лекарственное средство высвобождается импульсно в течение первых 24 ч после введения, за которыми следует более медленное высвобождение, которое продолжается в течение 14 дней. Через 14 дней существенное количество лекарства не высвобождается. Следовательно, установлено, что система доставки "патента 640" не подходит для длительной доставки лекарственных

средств.

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой полимерной композиции для введения в организм животного. Жидкая полимерная композиция содержит биоразлагаемый жидкий полиэфир по меньшей мере с одной карбоксильной концевой группой, биосовместимый органический растворитель и активное фармацевтическое средство. Биоразлагаемый жидкий полиэфир включает по меньшей мере 50% остатков мономера лактида, и мономерные остатки выбирают из группы включающей капролактон, триметиленкарбонат и их комбинации в количестве 50% или менее, и биоразлагаемый жидкий полиэфир имеет среднемассовую молекулярную массу между 5 и 40 кДа.

Отношение мономерных звеньев к карбоксильным концевым группам в биоразлагаемом жидком полиэфире составляет от 5:1 до 90:1.

В некоторых воплощениях карбоновая кислота может быть выбрана из группы, включающей GABA (гамма-аминомасляная кислота), GHB (гамма-гидроксимасляная кислота), молочную кислоту, гликолевую кислоту, лимонную кислоту и ундециленовую кислоту.

В некоторых воплощениях биоразлагаемый жидкий полиэфир может иметь примерно 75% лактидных остатков.

В некоторых воплощениях биоразлагаемый жидкий полиэфир может иметь примерно 25% мономерных остатков, выбранных из группы, включающей капролактон, триметиленкарбонат и их комбинации.

В некоторых воплощениях биоразлагаемый жидкий полиэфир может быть выбран из группы, включающей полимер лактид:капролактон 75:25 и лактид:триметиленкарбонат 75:25.

В некоторых воплощениях биоразлагаемый жидкий полиэфир может иметь среднюю молекулярную массу между примерно 15 и примерно 30 кДа.

В некоторых воплощениях биосовместимый органический растворитель может быть, по меньшей мере частично, составлен из одного или нескольких органических растворителей, выбранных из группы, включающей амиды, кислоты, спирты, эфиры одноосновных кислот, простые эфиры спиртов, сульфоксиды, лактоны, многоатомные спирты, сложные эфиры многоатомных спиртов, кетоны и простые эфиры.

В некоторых воплощениях биосовместимый органический растворитель может быть, по меньшей мере частично, составлен из одного или нескольких органических растворителей, выбранных из группы, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP), 2-пирролидон, N-этил-2-пирролидон, N-циклогексил-2-пирролидон, N-гидроксиэтил-2-пирролидон, диметилацетамид, диметилформамид, уксусную кислоту, молочную кислоту, этанол, пропанол, метиллактат, этиллактат, метилацетат, монометиловый эфир диэтиленгликоля, гликофуrol, глицеролформаль, изопропилиденглицерин, диметилсульфоксид, ε-капролактон, бутиролактон, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, 1,3-бутиленгликоль, метоксипропиленгликоль, метоксипропиленгликоль, ацетон, метилэтилкетон и тетрагидрофуран.

В некоторых воплощениях композиция может включать от примерно 20 до примерно 40 мас.% биоразлагаемого жидкого полиэфира и от примерно 40 до примерно 60 мас.% биосовместимого органического растворителя.

В некоторых воплощениях животным может являться человек.

В некоторых воплощениях активное фармацевтическое средство может присутствовать в дозировке, эффективной в течение более трех суток.

В некоторых воплощениях активное фармацевтическое средство может присутствовать в дозировке, эффективной в течение более одной недели.

В некоторых воплощениях активное фармацевтическое средство может присутствовать в дозировке, эффективной в течение более одного месяца.

В некоторых воплощениях активное фармацевтическое средство может присутствовать в количестве от 0,1 до 60 мас.% от массы композиции.

В некоторых воплощениях лекарственное средство может представлять собой гидрофобное низкомолекулярное лекарственное средство. Гидрофобное низкомолекулярное лекарственное средство может быть выбрано из группы, включающей кортикостероиды, азольные препараты, половые стероиды, статины и антиандрогенные лекарственные средства. Гидрофобное низкомолекулярное лекарственное средство также может быть выбрано из группы, включающей тестостерон, преднизон, триамцинолон, преднизолон, беклометазон, флутиказон, метилпреднизон, клобетазол, галобетазол, дексаметазон, метронидазол, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, миконазол, диметридазол, секнидазол, орнидазол, тинидазол, карнидазол, панидазол, эстрогены, прогестины, включая их сложные эфиры, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, абиратерон, галетерон, ортеронел, энзалутамид и их соли, сложные эфиры, комплексы, пролекарства и аналоги.

В некоторых воплощениях лекарственное средство может являться полимерным лекарственным средством. Полимерное лекарственное средство может быть выбрано из группы, включающей дегареликс, абалопаратид, лейпролид (лейпрорелин), экзенатид, лираглутид, альбиглутид, дилаглутид, базальный инсулин, октреотид, гозерелин, трипторелин, нафарелин, бузерелин, гистрелин, деслорелин, ганиреликс, абареликс, цетрореликс, тевереликс, ланрестид, карфилзомиб, человеческий гормон роста, интер-

ферон-альфа, интерферон-бета, интерферон-гамма, интерлейкин, кальцитонин, пептиды, высвобождающие гормон роста, глюкагоноподобные пептиды, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, фактор роста нервов, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, костный морфогенетический белок, эритропоэтин, поли-L-молочную кислоту (PLLA) и их соли, сложные эфиры, комплексы, пролекарства и аналоги. Полимерное лекарственное средство также может быть выбрано из группы, включающей дегареликс, абалопаратид, лейпролид (лейпрорелин), эксенатид, лираглутид, альбиглутид, дулаглутид, базальный инсулин, октреотид, гозерелин, трипторелин, нафарелин, бузерелин, гистрелин, деслорелин, ганиреликс, абареликс, цетрореликс, тевереликс, лантреотид, карфилзомиб и их соли, сложные эфиры, комплексы, пролекарства и аналоги.

В некоторых воплощениях биосовместимый органический растворитель может быть составлен, по меньшей мере частично, из одного или нескольких органических растворителей, имеющих растворимость в воде 10 мас.% или выше.

В другом аспекте изобретение относится к способу формирования биоразлагаемого нетвердого имплантата в организме. Способ включает стадию инъекции жидкой полимерной композиции в организм. Жидкая полимерная композиция содержит биоразлагаемый жидкий сложный полиэфир по меньшей мере с одной карбоксильной концевой группой и биосовместимый органический растворитель. Отношение мономерных звеньев к карбоксильным концевым группам в биоразлагаемом жидком сложном полиэфире составляет от примерно 5:1 до примерно 90:1.

Другой аспект изобретения относится к способу доставки активного фармацевтического средства в организм. Способ включает стадию инъекции жидкой полимерной фармацевтической композиции в организм. Жидкая полимерная композиция содержит биоразлагаемый жидкий полиэфир по меньшей мере с одной карбоксильной концевой группой, биосовместимый органический растворитель и активное фармацевтическое средство. Отношение мономерных звеньев к карбоксильным концевым группам в биоразлагаемом жидком полиэфире составляет от примерно 5:1 до примерно 90:1. Активное фармацевтическое средство высвобождается в организме в течение по меньшей мере трех суток.

Другой аспект изобретения относится к жидкой полимерной фармацевтической композиции для введения в организм животного. Жидкая полимерная фармацевтическая композиция содержит биоразлагаемый жидкий полиэфир, биосовместимый органический растворитель и активное фармацевтическое средство. Полиэфир представляет собой поли(DL-лактид-капролактон) с карбоксильной концевой группой. Активное фармацевтическое средство выбирают из группы, включающей тестостерон, дегареликс, абалопаратид, лейпролид и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

В некоторых воплощениях биоразлагаемый жидкий полиэфир может иметь по меньшей мере примерно 50% лактидных остатков.

В некоторых воплощениях биоразлагаемый жидкий полиэфир может иметь примерно менее 50% капролактоновых остатков.

В некоторых воплощениях биоразлагаемый жидкий полиэфир может представлять собой полимер лактид:капролактон 75:25.

В некоторых воплощениях биоразлагаемый жидкий полиэфир может иметь среднюю молекулярную массу от примерно 15 до примерно 30 кДа.

В некоторых воплощениях биоразлагаемый жидкий полиэфир может иметь среднюю молекулярную массу от примерно 20 до примерно 25 кДа.

В некоторых воплощениях биосовместимый органический растворитель может состоять по меньшей мере частично из N-метил-2-пирролидона.

В некоторых воплощениях активное фармацевтическое средство может представлять собой ундеканат тестостерона.

В некоторых воплощениях активное фармацевтическое средство может быть выбрано из группы, включающей дегареликс и ацетат дегареликса.

В некоторых воплощениях активное фармацевтическое средство может представлять собой абалопаратид.

В некоторых воплощениях активное фармацевтическое средство может представлять собой ацетат лейпролида.

В некоторых воплощениях композиция может содержать от примерно 20 до примерно 40 мас.% биоразлагаемого жидкого полиэфира, от примерно 40 до примерно 60 мас.% биосовместимого органического растворителя и от примерно 10 до примерно 30 мас.% активного фармацевтического средства.

В некоторых воплощениях животным может являться человек.

Другой аспект изобретения относится к системе доставки для введения жидкой полимерной фармацевтической композиции. Система доставки имеет компонент шприц, компонент препарат с биоразлагаемым жидким полиэфиром, имеющим по меньшей мере одну карбоксильную концевую группу, и активное фармацевтическое средство. Отношение мономерных звеньев к карбоксильным концевым группам в биоразлагаемом жидком полиэфире составляет от примерно 5:1 до примерно 90:1. Компонент препарат и активное фармацевтическое средство вмещают в компонент шприц.

В некоторых воплощениях компонент шприц может представлять собой один шприц, содержащий компонент препарат и активное фармацевтическое средство.

В некоторых воплощениях компонент шприц может представлять собой систему из двух шприцев, причем первый шприц содержит компонент препарат и второй шприц содержит активное фармацевтическое средство.

Другой аспект изобретения относится к жидкой полимерной композиции для введения в организм животного или человека. Жидкая полимерная композиция содержит биоразлагаемый жидкий полиэфир с карбоксильной концевой группой, биосовместимый органический растворитель и терапевтически эффективное количество лекарственного средства.

Другой аспект изобретения относится к жидкой полимерной фармацевтической композиции. Жидкая полимерная фармацевтическая композиция содержит биоразлагаемый жидкий полиэфир по меньшей мере с одной карбоксильной концевой группой, биосовместимый органический растворитель и активное фармацевтическое средство, выбранное из группы, включающей тестостерон и его фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры для применения при лечении андрогенного дефицита. Отношение мономерных звеньев к карбоксильным концевым группам составляет от примерно 5:1 до примерно 90:1.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий уровни тестостерона в крови (нг/мл) со временем у крыс, инъецированных подкожно жидкой полимерной системой для доставки известного уровня техники, содержащей 50% DL-лактида и 50% ϵ -капролактона, иницированной додеканолом, и растворитель (N-метил-2-пирролидон (NMP)), объединенных с тестостероном. Обозначения: контрольная композиция жидкой полимерной системы для доставки и лишенная тестостерона (◆); испытываемая композиция 1, состоящая на 35% из известного жидкого полимера, на 25% из растворителя и на 40% из тестостерона (■); испытываемая композиция 2, состоящая на 40% из известного жидкого полимера, на 40% из растворителя и на 20% из тестостерона (▲); испытываемая композиция 3, состоящая на 35% из известного жидкого полимера, на 25% из растворителя и на 40% из тестостерона (×); испытываемая композиция 4, состоящая на 40% из известного жидкого полимера, на 40% из растворителя и на 25% из тестостерона (-); испытываемая композиция 5, состоящая на 40% из известного жидкого полимера (75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона), на 20% из растворителя и на 40% из тестостерона (●).

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий уровни тестостерона в крови (нг/мл) со временем у крыс, инъецированных подкожно одной из трех испытываемых композиций, содержащих тестостерон, иницированный гликолевой кислотой жидкий полимер, содержащий 75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона, и растворитель. Обозначения: композиция А, состоящая на 30% из жидкого полимера с молекулярной массой 8 кДа, на 30% из растворителя NMP и на 40% из тестостерона (■); испытываемая композиция В, состоящая на 30% из жидкого полимера с молекулярной массой 22 кДа, на 30% из растворителя NMP и на 40% из тестостерона (◆); испытываемая композиция С, состоящая на 30% из жидкого полимера с молекулярной массой 15 кДа, на 30% из комбинации растворителей 30% NMP и 70% бензилбензоата и на 40% из тестостерона (▲).

Фиг. 3 представляет собой график, показывающий уровни тестостерона в крови (нг/мл) со временем у крыс, инъецированных подкожно одной из трех испытываемых композиций, содержащих эфир тестостерона (ципионат тестостерона), иницированный гликолевой кислотой жидкий полимер, содержащий 75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона, и растворитель. Обозначения: испытываемая композиция D, состоящая на 30% из жидкого полимера с молекулярной массой 22 кДа, на 50% из растворителя NMP и на 20% из ципионата тестостерона (■); испытываемая композиция E, состоящая на 30% из жидкого полимера с молекулярной массой 25 кДа, на 45% из растворителя NMP и на 25% из ципионата тестостерона (◆); испытываемая композиция F, состоящая на 30% из жидкого полимера с молекулярной массой 25 кДа, на 50% из растворителя NMP и на 20% из ципионата тестостерона (▲).

Фиг. 4 представляет собой график, показывающий уровни тестостерона в крови (нг/мл) со временем у крыс, инъецированных подкожно одной из четырех испытываемых композиций, содержащих эфир тестостерона (ундеканоат тестостерона), иницированный гликолевой кислотой жидкий полимер, содержащий 75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона, и растворитель. Обозначения: испытываемая композиция G, состоящая на 20% из жидкого полимера с молекулярной массой 8 кДа, на 60% из растворителя NMP и на 20% из ундеканоата тестостерона (■); испытываемая композиция H, состоящая на 30% из жидкого полимера с молекулярной массой 8 кДа, на 50% из растворителя NMP и на 20% из ундеканоата тестостерона (◆); испытываемая композиция I, состоящая на 20% из жидкого полимера с молекулярной массой 22 кДа, на 60% из растворителя NMP и на 20% из ундеканоата тестостерона (▲); и испытываемая композиция J, состоящая на 30% из жидкого полимера с молекулярной массой 22 кДа, на 50% из растворителя NMP и на 20% из ундеканоата тестостерона (●).

Фиг. 5 представляет собой график сравнения высвобождения полимерного лекарственного средства из жидкой полимерной композиции, в которой жидкий полимер иницирован додеканолом (◆), и из жидкой полимерной композиции, в которой тот же жидкий полимер иницирован гликолевой кислотой (■).

Фиг. 6 представляет собой график, показывающий высвобождение полимерного лекарственного средства из жидких полимерных композиций, в которых жидкий полимер иницирован гликолевой кислотой. Обозначения: композиция К содержит 30% жидкого полимера с молекулярной массой 14 кДа, 58% растворителя NMP и 12% лейпролида ацетата (◆); композиция L содержит 35% жидкого полимера с молекулярной массой 14 кДа, 53% растворителя NMP и 12% лейпролида ацетата (■); и композиция М содержит 40% жидкого полимера с молекулярной массой 14 кДа, 48% растворителя NMP и 12% лейпролида ацетата (▲).

Фиг. 7 представляет собой график, показывающий высвобождение полимерного лекарственного средства из жидких полимерных композиций, в которых жидкий полимер иницирован гликолевой кислотой. Композиция N содержит 30% жидкого полимера с молекулярной массой 8 кДа, 58% растворителя NMP и 12% ацетата лейпролида (■); композиция О содержит 35% жидкого полимера с молекулярной массой 8 кДа, 53% растворителя NMP и 12% ацетата лейпролида (▲); и композиция Р содержит 40% жидкого полимера с молекулярной массой 8 кДа, 48% растворителя NMP и 12% ацетата лейпролида (●).

Фиг. 8А и 8В являются графиками, показывающими ненормализованные и нормализованные (для дозы и массы тела) данные по рК, соответственно, показывающие высвобождение тестостерона со временем у крыс, инъекционных подкожно композициями Q (■) и R (◆) и контрольной композицией (▲). Композиция Q (■) содержит 20% ундеканата тестостерона, 30% иницированного молочной кислотой жидкого полимера, содержащего 75% DL-лактида и 25% ε-капролактона, с молекулярной массой 22 кДа и 50% NMP. Композиция R (◆) содержит 20% ундеканата тестостерона, 30% иницированного гликолевой кислотой жидкого полимера, содержащего 75% DL-лактида и 25% триметиленкарбоната, с молекулярной массой 22 кДа и 50% NMP. Контрольная композиция (▲) содержит 20% ундеканата тестостерона, 30% иницированного гликолевой кислотой жидкого полимера, содержащего 75% DL-лактида и 25% ε-капролактона, с молекулярной массой 22 кДа и 50% NMP.

Подробное описание изобретения

Неожиданно обнаружено, что в жидкой полимерной системе доставки, которая включает биоразлагаемый жидкий полимер, объединенный с биосовместимым органическим растворителем, такой, как описанная в патенте США № 8187640, полностью включенном в настоящее описание в качестве ссылки, использование полимера, имеющего карбоксильные концевые группы, как описано в настоящем документе, неожиданно обеспечивает заметно улучшенное длительное высвобождение лекарственных средств.

Такое открытие особенно неожиданно с учетом того факта, что, как раскрывается в "патенте 640", более высокие скорости высвобождения и более кратковременная длительность высвобождения получают при повышенной гидрофильности жидкого полимера. В отличие от того, что ожидали специалисты, использование карбоксильной концевой группы, которая является высокогидрофильной, дает заметно большую длительность высвобождения лекарственных средств.

Используемый в настоящем описании термин "животное" относится к любому организму царства животных. Примеры "животных", как этот термин используется в настоящем описании, включают, но без ограничения, людей (*Homo sapiens*), животных-компаньонов, таких как собаки, кошки и лошади, и скот, такой как коровы, козы, овцы и свиньи.

Используемый в настоящем описании термин "биосовместимый" означает "безвредный для живой ткани".

Используемый в настоящем описании термин "биоразлагаемый" относится к любому не растворяющемуся в воде материалу, который превращается в физиологических условиях в один или несколько водорастворимых материалов, невзирая на какой-либо специфический механизм или процесс разложения.

Используемый в настоящем описании термин "жидкая" относится к способности композиции подвергаться непрерывной деформации в условиях напряжения сдвига. Жидкая полимерная композиция и жидкие полимеры согласно изобретению имеют физическое состояние жидкости при температурах окружающей среды и тела. Жидкая полимерная композиция и жидкие полимеры имеют определенный объем, но являются аморфной некристаллической массой без определенной формы. Кроме того, жидкие полимеры по изобретению не растворяются в жидкости организма или воде и, следовательно, после инъекции в организм и рассеивания растворителя остаются когезивной массой, когда инъекционированы в организм без их существенного рассеяния. Кроме того, такие жидкие полимерные композиции могут иметь вязкость, плотность и текучесть, допускающие доставку композиции через иглы стандартного или малого калибра (например, 18-26 гейдж) со слабым или умеренным усилием при инъекции с использованием стандартных шприцев. Жидкие полимеры по настоящему изобретению можно дополнительно охарактеризовать как не образующие твердый имплантат *in situ* в организме, когда инъекционированы в организм как часть системы доставки с пролонгированным высвобождением лекарственного средства, которая включает жидкие полимеры и биосовместимый растворитель. Жидкие полимеры по настоящему изобретению можно дополнительно охарактеризовать как являющиеся некристаллическими, аморфными, нетермопластичными и/или не являющиеся твердыми веществами.

Используемые в настоящем описании термины "молекулярная масса" и "средняя молекулярная масса", если не указано иное, обозначают среднемассовую молекулярную массу, измеренную обычным инструментом гель-проникающей хроматографии (GPC) (таким как Agilent 1260 Infinity Quaternary LC с детектором показателя преломления Agilent G1362A) с использованием полистирольных стандартов и тетрагидрофурана (ТГФ) в качестве растворителя.

Используемые в настоящем описании термины "пациент" и "субъект" являются взаимозаменяемыми и относятся вообще к животному, к которому композицию или препарат по изобретению применяют или следует применить.

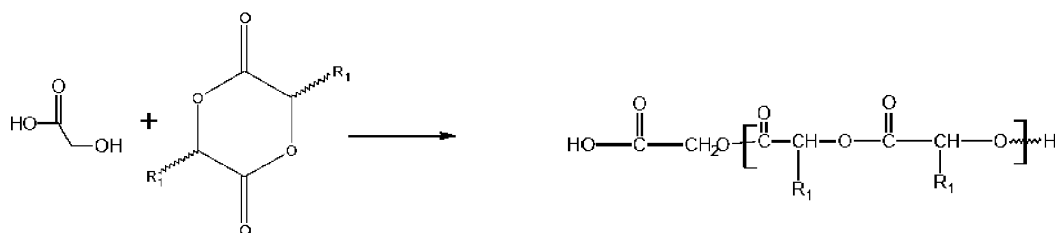
Используемый в настоящем описании термин "полимер" вообще относится к полимерам, сополимерам и/или терполимерам, которые могут быть линейными, разветвленными, привитыми и/или звездчатыми. Примеры полимеров включают пептиды, полипептиды, белки и нуклеиновые кислоты.

Используемый в настоящем описании термин "низкомолекулярное" обозначает органическое соединение, имеющее молекулярную массу менее примерно 900 Да.

Если не указано иное, все соотношения между мономерами в сополимере, раскрытом в настоящем описании, являются молярными соотношениями.

Жидкие полимерные композиции по изобретению включают биоразлагаемый жидкий полиэфир и биосовместимый органический растворитель, и их получают перемешиванием или смешиванием вместе жидкого(их) полимера(ов) и органического(их) растворителя(ей), которое можно выполнить любым методом при температуре в интервале примерно 10-50°C (например, при примерно 25°C) с использованием подходящего устройства для достижения состояния гомогенной текучей жидкости при комнатной температуре. Примеры таких устройств включают механическую мешалку, смеситель или валковую мельницу. Поскольку как полимер, так и растворителя являются жидкостями, их легко смешать с образованием гомогенного раствора или суспензии.

Полимеры с карбоксильной концевой группой, такой как концевая группа остаток гликолевой кислоты, можно получить стандартными методами цепной полимеризации, путем комбинирования одного или нескольких алкеновых или алициклических мономеров с карбоновой кислотой или водой, предпочтительно оксикислотой, в присутствии подходящего катализатора, такого как олово, например, в форме октаноата олова. Карбоновыми кислотами, которые являются подходящими, являются кислоты, которые содержат алкильную цепь, нуклеофил и растворяются в мономере, используемом для получения полимера, или комбинации мономера и растворителя. Примеры подходящих инициаторов включают, но без ограничения, ГАВА (гамма-аминомасляная кислота), ГНВ (гамма-гидроксимасляная кислота), молочную кислоту, гликолевую кислоту, лимонную кислоту и воду. Типично биоразлагаемый полимер с карбоксильной концевой группой получают полимеризацией с раскрытием кольца мономеров, таких как лактид и/или капролактон, которая инициируется водой или соединением карбоновой кислоты формулы Nu-R-COOH, где Nu представляет собой нуклеофильную группу, такую как амин или гидроксил, R представляет собой любую органическую группу, и -COOH представляет собой функциональную группу карбоновой кислоты. Нуклеофильная группа молекулы действует, инициируя полимеризацию с раскрытием кольца в присутствии катализатора и при нагревании с образованием полимера с карбоксильной функциональной группой на конце цепи. Характерное уравнение полимеризации показано ниже как формула А:



Формула А

С другой стороны, карбоксильную концевую группу можно создать на конце полимерной цепи модификацией после полимеризации.

Жидкие полимеры, которые можно использовать согласно настоящему изобретению, являются биоразлагаемыми и остаются в жидкой (текучей) форме при комнатной температуре (например, приблизительно при 25°C) и до температуры организма (например, приблизительно при 37°C). Свойство являться жидкостью достигается регулированием молекулярной массы полимера и выбором мономера и соотношения. Кроме того, жидкий полимер может иметь объемную вязкость перед инъекцией, которая позволяет легко вводить композицию, и в некоторых воплощениях эффективна для обеспечения желательного профиля регулируемого высвобождения биологически активного агента из имплантированного материала. Поскольку жидкие полимеры являются жидкостями при комнатной температуре, они допускают использование меньших концентраций биосовместимого растворителя, используемого в компози-

ции для обеспечения препарата для введения шприцем, сравнимого с композициями полимер/растворитель, полученными с твердыми полимерами.

Примеры подходящих жидких полимеров, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают полимолочную кислоту и полигликолевую кислоту, полилактид (DL-лактид, D-лактид, L-лактид), полигликолид, поликапролактоны, полиангидриды, полиамиды, полиуретаны, полиэфирамиды, полиортоэфир, полидиоксаноны, полиацетали, поликетали, поликарбонаты, полифосфазены, полигидроксibuтираты, полигидроксивалераты, полиалкиленоксалаты, полиалкиленсукцинаты, полиблочную кислоту, полиэтиленгликоль, гиалуроновую кислоту, хитин и хитозан, и сополимеры, терполимеры и комбинации или смеси вышеуказанных материалов. В одном воплощении жидкий полимер выбирают из группы, включающей полилактид, полигликолид, поликапролактон, политриметиленкарбонат, полидиоксанон, их сополимер, их терполимер или их любую комбинацию. Предпочтительные материалы включают такие полимеры, сополимеры или терполимеры, полученные с использованием лактида, капролактона, п-диоксанола, триметиленкарбоната, 1,5-диоксапан-2-она, 1,4-диоксапан-2-она, этиленоксида, пропиленоксида, себаинового ангидрида, дикетенацеталей/диолов и молочной кислоты с низкими молекулярными массами и аморфными участками для ограничения кристалличности и последующего отверждения.

Неограничивающие примеры подходящих жидких полимеров согласно изобретению включают, среди прочих, сополимеры DL-лактида и ϵ -капролактона в молярном соотношении лактид/капролактон, колеблющемся от примерно 75/25 до примерно 50/50, и необязательно с характеристической вязкостью, определенной в растворе 0,10 г/дл в гесафторизопропанол (HFIP) при 25°C, от примерно 0,06 до примерно 0,38 дл/г, сополимеры капролактона и 1,4-диоксанола в молярном соотношении от примерно 70/30 до примерно 40/60, и необязательно с характеристической вязкостью примерно 0,08 - примерно 0,24 дл/г, сополимеры лактида и триметиленкарбоната, такие как поли(DL-лактид-со-триметиленкарбонат) 75/25, сополимеры капролактона и триметиленкарбоната с молярным соотношением примерно 90/10 - примерно 50/50 с характеристической вязкостью примерно 0,09 - примерно 0,25 дл/г, и поли-L-молочную кислоту, необязательно с характеристической вязкостью примерно 0,06 дл/г. Как правило, жидкие полимеры и жидкие полимерные композиции по изобретению могут иметь характеристическую вязкость, определенную в растворе 0,10 г/дл в гесафторизопропанол (HFIP) при 25°C, от 0,05 до 0,50 дл/г.

В воплощениях композиции биоразлагаемый жидкий полимер представляет собой сополимер двух мономеров в молярном соотношении примерно 75/25 - примерно 25/75, с предпочтительным соотношением примерно 50/50, и средней молекулярной массой между примерно 5000 и примерно 40000 Да, предпочтительно между примерно 15000 и примерно 30000 Да, и предпочтительнее между примерно 20000 и примерно 25000 Да. Молекулярная масса биоразлагаемого жидкого полимера может составлять примерно 8000 Да, примерно 10000 Да, примерно 15000 Да, примерно 22000 Да или примерно 25000 Да, указанная как пример в примерах ниже.

Другие примеры подходящих жидких полимеров по изобретению включают биоразлагаемые жидкие полиэфиры по меньшей мере примерно с 50% лактидных остатков (включая DL-лактидные), по меньшей мере примерно 55% лактидных остатков, по меньшей мере примерно 60% лактидных остатков, по меньшей мере примерно 65% лактидных остатков, по меньшей мере примерно 70% лактидных остатков или по меньшей мере примерно 75% лактидных остатков. Другие примеры подходящих жидких полимеров по изобретению включают биоразлагаемые жидкие полиэфиры с остатками сомономеров, выбранных из капролактона, триметиленкарбоната и их комбинаций, в количестве, превышающем примерно 5% и меньше примерно 50%, меньше примерно 45% таких остатков, меньше примерно 40% таких остатков, меньше примерно 35% таких остатков, меньше примерно 30% таких остатков или меньше примерно 25% таких остатков. Другие воплощения включают жидкие полиэфиры DL-лактид- ϵ -капролактон примерно 75:25 и DL-лактид-триметиленкарбонат примерно 75:25.

Биоразлагаемые жидкие полиэфиры по изобретению также характеризуются как имеющие по меньшей мере одну карбоксильную концевую группу. Кроме того, полиэфиры могут иметь отношение мономерных звеньев к карбоксильным концевым группам, которое составляет от примерно 5:1 до примерно 90:1, от примерно 10:1 до примерно 90:1, от примерно 15:1 до примерно 90:1, от примерно 20:1 до примерно 90:1, от примерно 30:1 до примерно 80:1, от примерно 40:1 до примерно 70:1, от примерно 50:1 до примерно 60:1 или примерно 55:1. С другой стороны, отношение мономерных звеньев к карбоксильным концевым группам может составлять менее примерно 90:1, менее примерно 80:1, менее примерно 70:1, менее примерно 60:1 или менее примерно 55:1. Отношение мономерных звеньев к карбоксильным концевым группам может колебаться от любого отношения целых чисел до любого другого отношения целых чисел в интервале от примерно 5:1 до примерно 90:1.

Жидкие полимеры по изобретению имеют молекулярную массу, подходящую для достижения свойства являться жидкостью. В частности, молекулярная масса полимеров может составлять от примерно 5000 до примерно 40000 Да, от примерно 10000 до примерно 35000 Да, от примерно 8000 до примерно 25000 Да, от примерно 15000 до примерно 30000 Да или от примерно 20000 до примерно 25000 Да. Молекулярная масса полимеров также может составлять от примерно 5000 до примерно 11000 Да, от при-

мерно 6000 до примерно 10000 Да, от примерно 7000 до примерно 9000 Да или примерно 8000 Да. Молекулярная масса биоразлагаемого жидкого полимера может составлять примерно 8000 Да, примерно 14000 Да, примерно 15000 Да, примерно 22000 Да или примерно 25000 Да, как указано в примерах ниже. Молекулярная масса полимера может колебаться от любого числа дальтон до любого другого числа дальтон в интервале примерно 5000 Да - примерно 40000 Да. Кроме того, жидкие полимеры по изобретению могут иметь коэффициент полидисперсности от примерно 1,30 до примерно 2,50, от примерно 1,35 до примерно 2,25 или от примерно 1,40 до примерно 2,00.

Растворители, которые можно использовать согласно изобретению, являются нетоксичными и могут быть или гидрофильными или гидрофобными растворителями или могут представлять собой комбинацию гидрофильных растворителей, гидрофобных растворителей или гидрофильных и гидрофобных растворителей, в зависимости от желательного профиля высвобождения и растворимости полимера и/или биологически активного агента в композиции полимер/растворитель. Подходящие гидрофильные биосовместимые органические растворители, которые можно использовать согласно настоящему изобретению, имеют растворимость в воде 10 мас.% или выше растворителя в воде. Примеры гидрофильных биосовместимых органических растворителей включают амиды, такие как N-метил-2-пирролидон (NMP), 2-пирролидон, N-этил-2-пирролидон, N-циклогексил-2-пирролидон, N-гидроксизтил-2-пирролидон, диметилацетамид и диметилформамид; кислоты, такие как уксусная кислота и молочная кислота; спирты, такие как этанол и пропанол; эфиры одноосновных кислот, такие как метиллактат, этиллактат и метилацетат; простые эфиры спиртов, такие как монометиловый эфир диэтиленгликоля, гликофурол, глицеролформаль и изопропилиденглицерол (солкеталь); сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; лактоны, такие как ϵ -капролактон и бутиролактон; многоатомные спирты, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и 1,3-бутиленгликоль; сложные эфиры многоатомных спиртов, такие как метоксиполиэтиленгликоль и метоксипропиленгликоль; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; и простые эфиры, такие как тетрагидрофуран.

Подходящие гидрофобные биосовместимые органические растворители, которые можно использовать согласно настоящему изобретению, имеют растворимость в воде менее 10 мас.% растворителя в воде. Примеры гидрофобных биосовместимых органических растворителей включают эфиры моно-, ди- и трикарбоновых кислот, такие как этилацетат, этилбутират, этилолеат, изопропилпальмитат, этилпальмитат, метилпальмитат, изопропилмиристат, диэтилмалонат, диэтилсукцинат, диметиладипат, диметилсукцинат, дибутилсебацат, триацетин, триэтилцитрат, трибутин, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтригексилцитрат, бутирилтригексилцитрат и трибутилцитрат; эфиры каприловой и/или каприновой кислоты с глицерином или алкиленгликолями, такие как MIGLYOL 810 или 812 (SASOL GERMANY GMBH) (каприловые/каприновые триглицериды), MIGLYOL 818 (каприловый/каприновый/линолевый триглицерид), MIGLYOL 829 (каприловый/каприновый/сукциновый триглицерид) и MIGLYOL 840 (дикаприлат/капрат пропиленгликоля); ароматические спирты, такие как бензиловый спирт; эфиры ароматических кислот, такие как этилбензоат и бензилбензоат; эфиры угольной кислоты, такие как пропиленкарбонат и диметилкарбонат; амиды, такие как N,N-диэтилтолуамид, N-додецил-2-пирролидон, N-октил-2-пирролидон, N-метил-2-капролактон и N-додецилкапролактон; жирные кислоты, такие как гептановая кислота и олеиновая кислота; и масла, такие как сезамовое масло, арахисовое масло и касторовое масло.

Органический растворитель обычно добавляют в композиции в количестве, колеблющемся от примерно до примерно 70 мас.%, от примерно 15 до примерно 65 мас.%, от примерно 20 до примерно 60 мас.%, от примерно 25 до примерно 55 мас.%, от примерно 25 до примерно 50 мас.%, от примерно 25 до примерно 45 мас.%, от примерно 25 до примерно 40 мас.% или от примерно 25 до примерно 35 мас.% относительно общей массы композиции. В других воплощениях количество растворителя в композициях по изобретению может колебаться от любого целого числа процентов до любого другого целого числа процентов в интервале от примерно 10 до примерно 70 мас.%. Концентрация растворителя предусматривает колебание уровня жидкого полимера в композициях от примерно 10 до примерно 90 мас.%, от примерно 15 до примерно 85 мас.%, от примерно 20 до примерно 80 мас.%, от примерно 25 до примерно 75 мас.%, от примерно 30 до примерно 70 мас.%, от примерно 35 до примерно 65 мас.%, от примерно 40 до примерно 60 мас.%, от примерно 45 до примерно 55 мас.% относительно всей композиции. В других воплощениях количество жидкого полимера в композициях по изобретению может колебаться от любого целого числа процентов до любого другого целого числа процентов в интервале от примерно 10 до примерно 90 мас.%. В одном воплощении жидкая полимерная композиция включает от примерно 20 до примерно 40 мас.% биоразлагаемого жидкого полиэфира, от примерно 40 до примерно 60 мас.% биосовместимого растворителя и необязательно от примерно 10 до примерно 30 мас.% активного фармацевтического средства. Концентрации жидкого полимера/растворителя дают возможность легко инъецировать композиции жидкий полимер/растворитель стандартными шприцами и иглами небольшого калибра (например, примерно 18-26 гейдж). Композиции по изобретению можно вводить в организм больного человека или другого животного, такого как собака, кошка, лошадь, корова, коза, овца или свинья.

Композицию жидкого полимера и органического растворителя с активным фармацевтическим средством можно применять или инъецировать в организм субъекта или объект (например, сетку, кате-

тер, винт, пластину, гвоздь, штифт, скобу, спонж и т.д.) с использованием устройства, такого как шприц или игла. Устройство с композицией в нем можно поместить в организм субъекта. Подходящие пути инъекции включают, без ограничения, любой парентеральный путь, такой как подкожный, внутримышечный или трансдермальный пути. Другие пути введения включают, но без ограничения, топическое введение или сублингвальное введение (такое как на пленке или подобной системе). После инъекции или применения органический растворитель рассеивается, оставляя жидкий болюс полимера и активного фармацевтического средства. Жидкий полимерный компонент имплантированных композиций полимер/растворитель по изобретению будет течь и заполнять пустоты, оставленные органическим растворителем, когда он исчезает из имплантированного материала. Имплантированный жидкий полимерный материал остается в виде жидкости неустойчивой (текучей) консистенции, так что он остается подвижным и сжимаемым и постепенно биоразлагается в организме субъекта со временем. Поскольку жидкий полимер не растворяется в жидкости организма или воде, болюс в ткани организма не рассеивается за счет растворения в жидкости организма, но остается в виде когезивной массы.

Жидкие композиции полимер/растворитель можно использовать как композиции с регулируемым высвобождением для обеспечения системы доставки, в которой лекарственное средство или другой биологически активный агент добавляют к жидкой композиции полимер/растворитель для образования жидкой полимерной фармацевтической композиции перед инъекцией или другим способом введения в организм. После воздействия жидкости организма органический растворитель растворяется или рассеивается в водной жидкости ткани, оставляя более вязкий жидкий полимер для высвобождения инкапсулированного или захваченного активного агента. Жидкий полимерный имплантат, образовавшийся из композиций по настоящему изобретению путем растворения или рассеивания растворителя, можно использовать для регулирования высвобождения биологически активных агентов с низким начальным выбросом и длительным высвобождением лекарственного средства.

Обнаружено, что жидкие полимерные фармацевтические композиции по изобретению высвобождают лекарственные средства в организме пациента в течение неожиданно длительного периода времени, высвобождают неожиданно высокое общее количество лекарственного средства и допускают модуляцию профилей начальных выбросов для достижения высокого или небольшого начального выброса по желанию. В различных воплощениях активное фармацевтическое средство в жидкой полимерной фармацевтической композиции по изобретению высвобождается в организме пациента, например, как определено путем измерения уровней средства в сыворотке крови пациента, в течение более трех суток, более одной недели, более двух недель, более трех недель, более четырех недель, более одного месяца, более двух месяцев, более трех месяцев, более четырех месяцев, более пяти месяцев, более шести месяцев, более девяти месяцев или более одного года. Такие уровни средства могут находиться на уровнях, имеющих фармакологическое или терапевтическое действие.

Одним воплощением настоящего изобретения является способ лечения, обеспечивающий терапию для излечения или предупреждения заболевания, расстройства или другого недомогания путем введения жидкой полимерной фармацевтической композиции, включающей активное фармацевтическое средство, подробно описанное в настоящем описании в другом месте. Такие способы можно использовать для лечения, обеспечивающего терапию для излечения или предупреждения микробных инфекций или любых других заражений патогеном, аутоиммунных расстройств, воспалений, раковых заболеваний, эндокринных расстройств, метаболических нарушений, неврологических расстройств, психологических расстройств, сердечно-сосудистых расстройств или любых других заболеваний, расстройств или других недомоганий, которые лечат активными фармацевтическими средствами, описанными в настоящем описании.

Активные фармацевтические средства (например, лекарственные средства), которые подходят для настоящей заявки, являются биологически активными агентами, которые обеспечивают биологическое действие, и которые действуют местно или системно при лечении, терапии, излечивании и/или предупреждении заболевания, расстройства или другого недомогания. Примеры лекарственных средств включают, без ограничения, антимикробные, противомикробные, антипаразитарные лекарственные средства, такие как авермектины, антигены, антиаллергические средства, стероидные противовоспалительные средства, нестероидные противовоспалительные средства, противоопухолевые средства, противораковые лекарственные средства, противоотечные лекарственные средства, миотики, антихолинэргические средства, симпатомиметики, седативные средства, снотворные, антидепрессанты, транквилизаторы, эндокринные/метаболические средства, гормоны, агонисты GLP-1, прогестероновые средства, агонисты и антагонисты LHRH, соматотропины, антагонисты наркотиков, гуморальные вещества, простагландины, анальгетики, спазмолитики, противомаларийные средства, антигистаминные средства, кардиотонические средства, противопаркинсонические средства, гипотензивные средства, вакцины, противовирусные средства, антипсихотические средства, иммунодепрессанты, анестетики, противогрибковые средства, антипролиферативные средства, антикоагулянты, антипиретики, факторы роста, факторы клеточной адгезии, цитокины, модификаторы биологических реакций и питательные вещества.

Лекарственное средство может представлять собой, например, низкомолекулярное органическое соединение или полимер, такой как пептид, полипептид, белок, ДНК или материал РНК.

Низкомолекулярное лекарственное средство может являться гидрофобным лекарственным средством, таким как кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, белкометазон, флутиказон, метилпреднизон, триамкинолон, клобетазол, галобетазол и дексаметазон; азольные лекарственные средства, такие как метронидазол, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, миконазол, диметридазол, секнидазол, орнидазол, тинидазол, карнидазол и панидазол; половые стероиды, такие как тестостерон, эстрогены, такие как эстрадиол, и прогестины, включая их эфиры; статины, такие как аторвастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин и розувастатин; и антиандрогенные лекарственные средства, такие как абиратерон, галетерон, ортеронел и энзалутамид, и соли, сложные эфиры, комплексы, пролекарства и аналоги вышеперечисленных средств.

Примеры пептида и полимерных лекарственных средств, которые подходят для настоящего изобретения, включают дегареликс, абалопаратид, лейпролид (лейпрорелин), экзенатид, лираглутид, альбаглутид, дулаглутид, базальный инсулин, октреотид, гозерелин, трипторелин, нафарелин, бузерелин, гистрелин, деслорелин, ганиреликс, абареликс, цетрореликс, тевереликс, ланреотид, карфилзомиб, человеческий гормон роста, интерферон-альфа, интерферон-бета, интерферон-гамма, интерлейкин, кальцитонин, пептиды, высвобождающие гормон роста, глюкагоноподобные пептиды, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, фактор роста нервов, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, костный морфогенетический белок, эритропоэтин, поли-L-молочную кислоту (PLLA) и их соли, сложные эфиры, комплексы, пролекарства и аналоги.

Примеры специфических дополнительных лекарственных средств, которые можно использовать, включают гидрофильные и гидрофобные низкомолекулярные лекарственные средства, такие как ривастигмина тартрат, цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, рапамицин, такролимус (фудзимицин), бортезомиб, траметениб, метотрексат, риоцигуат, мацитентан, суматриптан, анастозол, фулвестрант, экзестан, мизопростол, фолликулостимулирующий гормон, акситиниб, парикальцитол, помалидомид, дустастерид, доксициклин, доксорубицин, ципрофлоксацин, хинолон, ивермектин, эприномектин, дорамектин, лефлуномид, терифлуномид, галоперидол, диазепам, рисперидон, оланзапин, амисульприд, арипипразол, азенарин, клопазин, илоперидон, луразидон, палиперидон, кветиапин, зипразидон, бупивакаин, лидокаин, ропивакаин, налтрексон, фентанил, бупренорфин, буторфанол, лоперамид, афамелонатид (меланотан I), меланотан II, финголимод и их соли, комплексы, пролекарства и аналоги.

Одним подходящим лекарственным средством, которое можно использовать в настоящем изобретении, является тестостерон или его сложный эфир, включая, но без ограничения, ундеканат тестостерона, также известный как ундецилат тестостерона. Ундеканат тестостерона представляет собой эфир гормона тестостерона, используемый в андрогензаместительной терапии главным образом для лечения гипогонадизма у мужчин. Ундеканат тестостерона также можно использовать в качестве контрацептива для мужчин. Как известно и описано в технике ранее, ундеканат тестостерона можно назначать мужчинам старше 18 лет в виде начальной 750-мг дозы, 3 мл внутримышечно, затем через четыре недели еще 750 мг, 3 мл внутримышечно и после этого дополнительно дозы 750 мг, 3 мл внутримышечно, каждые десять недель. Другие воплощения изобретения включают жидкие полимерные фармацевтические композиции тестостерона или ундеканата тестостерона и их применение при лечении андрогенного дефицита, в частности, гипогонадизма у мужчин, путем введения субъекту с андрогенным дефицитом, например, мужчине с гипогонадизмом, в количествах и по схемам применения, описанным выше, и путями введения, описанными в настоящем описании в другом месте.

Другим подходящим лекарственным средством, которое можно использовать в настоящем изобретении, является гормон дегареликс или его эфир, такой как ацетат дегареликса. Дегареликс и его эфиры можно использовать при гормональном лечении рака предстательной железы. Как известно и описано в технике ранее, дегареликс можно назначать пациентам с гормонозависимой запущенной карциномой предстательной железы сначала две дозы по 120 мг (т.е. всего 240 мг) подкожно, после этого последующие дозы по 80 мг подкожно каждые 28 дней. Другие воплощения изобретения включают жидкие полимерные композиции дегареликса или его эфиров и применение их при лечении рака (включая рак предстательной железы и молочной железы), эндометриоза, фибром матки или центрального преждевременного полового созревания (CPR) путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, в количествах и по схемам применения, описанным выше, и путями введения, описанными в настоящем описании в другом месте. Например, жидкие полимерные композиции, включающие дегареликс, можно использовать для лечения рака предстательной железы путем введения мужчине с гормонзависимой запущенной карциномой предстательной железы.

Другим подходящим лекарственным средством, которое можно использовать в настоящем изобретении, является абалопаратид. Абалопаратид представляет собой лекарство аналог паратиреоидного гормон-родственного белка (PTHrP), которое вызывает интерес как возможное лечение остеопороза. Подобный родственному лекарственному средству терипаратиду, но не похожий на бисфосфонаты, абалопаратид является анаболическим (т.е. для роста костей) средством. Как известно и описано в технике ранее, инъеклируемые трансдермально и подкожно препараты абалопаратида в настоящее время находятся в клинической разработке. Другие воплощения изобретения включают жидкие полимерные фармацевтиче-

ские композиции абалопаратида и их применение при лечении остеопороза путем введения пациенту с остеопорозом в количествах и по схемам применения и путями введения, описанными в настоящем описании в другом месте.

Еще одним подходящим лекарственным средством, которое можно использовать в настоящем изобретении, является ацетат лейпролида соль аналога гонадотропин-высвобождающего гормона (также известного как агонист лютеинизирующего гормонвысвобождающего гормона (LHRH)) лейпролида (также известного как лейпрорелин).

Ацетат лейпролида находит применения при лечении различных форм рака, в частности, раковых заболеваний предстательной железы и молочной железы, а также эндометриоза, фибром матки и CPP. Как известно и описано в технике ранее, лечение запущенного рака предстательной железы ацетатом лейпролида может состоять из доз по 7,5 мг внутримышечно, вводимых ежемесячно, доз 22,5 мг внутримышечно, вводимых каждые три месяца, доз 30 мг внутримышечно, вводимых каждые четыре месяца, или доз 45 мг внутримышечно, вводимых каждые шесть месяцев. Как известно и описано в технике ранее, лечение эндометриоза ацетатом лейпролида может состоять из доз по 3,75 мг внутримышечно, вводимых ежемесячно до шести месяцев, или двух доз по 11,25 мг, вводимых с трехмесячными интервалами. Как известно и описано в технике ранее, лечение фибром матки ацетатом лейпролида может состоять из доз по 3,75 мг внутримышечно, вводимых ежемесячно до трех месяцев, или одной дозы 11,25 мг внутримышечно. Другие воплощения изобретения включают жидкие полимерные фармацевтические композиции лейпролида или его эфиров и их применение при лечении рака (включая рак предстательной железы и молочной железы), эндометриоза, фибром матки или CPP путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, в количествах и по схемам применения, описанным выше, и путями введения, описанными в настоящем описании в другом месте.

Концентрация активного фармацевтического средства в композициях по изобретению зависит от лекарственного средства, которое включено в композицию, и может колебаться от 0,1 до 60 мас.% композиции или выше. Типично концентрация средства в композиции составляет от 10 до 50 мас.% композиции, например, от 20 до 40 мас.% композиции. В других воплощениях количество активного фармацевтического средства в композициях по изобретению может колебаться от любого целого числа процентов до любого другого целого числа процентов в интервале от примерно 1 до примерно 60 мас.%.

Поскольку благоприятным свойством композиций, раскрытых в настоящем описании, является улучшенное продолжительное высвобождение активного фармацевтического средства, количество активного фармацевтического средства будет подходить для длительного лечения средством в соответствии с временными рамками, раскрытыми в настоящем описании. Другие воплощения изобретения включают однодозовые препараты жидкой полимерной фармацевтической композиции, которая включает жидкую полимерную композицию, описанную в настоящем документе, с количеством активного фармацевтического средства, подходящим для продолжительного высвобождения. Например, такие однодозовые препараты могут включать достаточно активного фармацевтического средства для лечения пациента в течение более трех суток, более одной недели, более двух недель, более трех недель, более четырех недель, более одного месяца, более двух месяцев, более трех месяцев, более четырех месяцев, более пяти месяцев, более шести месяцев, более девяти месяцев или более одного года. Композиции при необходимости можно вводить повторно (например, каждый месяц, каждые три месяца, каждые шесть месяцев и т.д.).

Активное фармацевтическое средство может находиться в форме жидкого или тонко измельченного твердого вещества, которое или растворено или диспергировано в жидкой композиции полимер/растворитель. Средство включают в композицию в количестве, достаточном для достижения желательного терапевтического действия, желательного профиля высвобождения и желательного периода высвобождения. Не существует критического верхнего предела количества средства, которое диспергировано или растворено в жидком растворе полимер/растворитель, до тех пор, пока раствор имеет вязкость жидкости, приемлемую для инъекции через стандартную или небольшого калибра иглу (например, 18-26 гейдж). Нижний предел количества средства, включенного в жидкий раствор полимер/растворитель, зависит от активности средства, необходимой скорости высвобождения для достижения желательного терапевтического действия, и протяженности периода для лечения. В жидкую систему полимер/растворитель можно включать как растворимые, так и нерастворимые активные фармацевтические средства.

Жидкие композиции полимер/растворитель, включающие активное фармацевтическое средство согласно настоящему изобретению, соответственно могут представлять собой или "раствор" или "суспензию" активного фармацевтического средства в растворителе. В частности, следует иметь в виду, что, хотя жидкий полимер растворен в растворителе, активное фармацевтическое средство может или растворяться в растворителе (в виде раствора) или образовывать твердые частицы, достаточно крупные для суспензии и седиментации как части гетерогенной смеси (в виде суспензии).

Композиции могут включать различные адъюванты или добавки, такие как красители, разбавители, носители и стабилизаторы.

Другим воплощением изобретения является система доставки для введения жидкой полимерной фармацевтической композиции животному, которая включает компонент шприц, компонент препарат и активное фармацевтическое средство. Компонент препарат включает биоразлагаемый жидкий полиэфир, включающий по меньшей мере одну карбоксильную концевую группу, с отношением мономерных звеньев к карбоксильным концевым группам между примерно 5:1 и примерно 90:1, и биосовместимый органический растворитель. В таком воплощении компонент препарат и активное фармацевтическое средство содержатся в компоненте шприца. Компонент шприц может представлять собой один шприц, содержащий компонент препарат и активное фармацевтическое средство, включая, без ограничения, шприц для смешивания или двухкамерный шприц с конфигурацией для смешивания композиций, содержащихся в каждой камере (например, компонента препарата и активного фармацевтического средства), перед введением субъекту. С другой стороны, компонент шприц может представлять собой систему из двух шприцев, причем первый шприц системы из двух шприцев содержит компонент препарат, а второй шприц системы из двух шприцев содержит активное фармацевтическое средство. В таком воплощении перед введением первый и второй шприцы кооперируют и получают смесь компонента препарата и активного фармацевтического средства, которую затем можно ввести пациенту инъекцией.

Другие воплощения изобретения включают жидкие полимерные фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включая, например, композиции, в которых активное фармацевтическое средство выбрано из группы, включающей тестостерон, дегареликс, абалопаратид, лейпролид и их фармацевтически приемлемые соли и эфиры, для применения при лечении состояний, раскрытых в настоящем описании как поддающиеся лечению активным фармацевтическим средством в композиции.

Жидкие полимерные фармацевтические композиции, подходящие для применения по настоящему изобретению, можно в заключение стерилизовать для введения животному, и в частности, для введения человеку. Конечную стерилизацию можно выполнить, например, без ограничения, методом электронно-лучевой стерилизации или другими методами, известными специалистам в данной области техники.

Авторы изобретения открыли, что скорость высвобождения лекарственного средства из композиции, содержащей жидкую полимерную систему доставки, которая включает биоразлагаемый жидкий полимер, который имеет карбоксильную концевую группу, в комбинации с биосовместимым органическим растворителем, обеспечивает заметно улучшенное длительное высвобождение лекарственных средств после введения системы доставки в организм животного. Как описано ниже в примерах, длительность высвобождения заметно продлевается сверх длительности, которую получают, когда используют подобную жидкую полимерную систему доставки, которая отличается особенностью иницирующей концевой группы биоразлагаемого жидкого полимера.

Изобретение поясняется следующими далее неограничивающими примерами.

Пример 1. Испытываемые композиции известного уровня техники.

Получают жидкий полимер DL-лактид/капролактон, 50/50, как раскрыто в примере 1 в патенте США № 8187640. Полимер получают с использованием додеканола в качестве инициатора. Этот полимер объединяют с растворителем N-метил-2-пирролидоном (NMP) (см., например, примеры 3, 4 или 5 в "патенте 640") в равных концентрациях и получают композицию без лекарства, которую используют в качестве контроля в последующем исследовании.

Пять различных испытываемых композиций получают по существу так, как описано выше, с использованием тестостерона в качестве лекарственного средства. Первые четыре испытываемые композиции (испытываемые композиции 1-4 соответственно) отличаются друг от друга соотношениями жидкого полимера, растворителя и лекарства. Испытываемая композиция 1 содержит 40% тестостерона, 35% жидкого полимера и 25% растворителя NMP. Композиция 2 содержит 20% тестостерона, 40% жидкого полимера и 40% растворителя NMP. Композиция 3 содержит 40% тестостерона, 35% жидкого полимера и 25% растворителя NMP. Композиция 4 содержит 20% тестостерона, 40% жидкого полимера и 40% растворителя NMP. Испытываемая композиция 5 отличается по составу от жидкого полимера. В то время как в контрольной композиции и в испытываемых композициях 1-4 используют жидкий полимер, который имеет 50% DL-лактида и 50% ε-капролактона, испытываемая композиция 5 содержит жидкий полимер, который имеет 75% DL-лактида и 25% ε-капролактона, иницированный додеканолом. Испытываемая композиция 5 содержит 40% тестостерона, 40% жидкого полимера и 20% растворителя NMP.

Пример 2. Профили высвобождения из композиций известного уровня техники.

Кастрированных самцов крыс делят на 6 групп для испытаний с контрольной композицией и испытываемыми композициями 1-5, описанными в примере 1. Конкретнее, каждая крыса получает инъекцию 100 мг/кг тестостеронового эквивалента соответствующей композиции, контрольные животные получают приблизительно 10 мг соответствующей композиции. Сывороточные уровни тестостерона измеряют с интервалами на протяжении 70 дней. Результаты показаны на фиг. 1.

Как видно на фиг. 1, не имеется детектируемого уровня тестостерона у крыс, которые получают контрольную композицию, содержащую полимер и растворитель, но лишенную тестостерона (фиг. 1 (◆)). Уровни тестостерона для каждой из 5 испытываемых композиций схожи на протяжении исследования (фиг. 1: испытываемая композиция 1 (■), испытываемая композиция 2 (▲), испытываемая компози-

ция 3 (×), испытываемая композиция 4 (-) и испытываемая композиция 5 (●)). Каждая из испытываемых групп показывает пик начального резкого высвобождения в уровне тестостерона вскоре после инъекции и через 14 дней, количество высвобождаемого лекарственного средства резко падает до дня 21, причем по существу тестостерон не обнаруживается до дня 30.

Пример 3. Композиции по изобретению, содержащие тестостерон.

Получают жидкие полимеры DL-лактид/капролактон (75% DL-лактида и 25% ε-капролактона) с использованием методов, по существу схожих с методами, раскрытыми в примере 1 в патенте США № 8187640, за исключением того, что вместо додеканола в качестве полимерного инициатора используют гликолевую кислоту, что приводит к полимерам, имеющим карбоксильные концевые группы, которые не раскрываются в "патенте 640". Эти полимеры соединяют с растворителем (NMP) в равных концентрациях и получают композицию полимер/растворитель без лекарства.

Коротко, для того чтобы получить жидкие полимеры по изобретению, описанные в этом примере 3 и/или описанные в последующих примерах ниже, имея целью среднемассовую молекулярную массу 8, 15, 22 или 25 кДа, используют следующий процесс.

Собирают 500-мл 2-секционный стеклянный реактор, снабженный вводом для подачи азота, верхней мешалкой с деталью, допускающей перемешивание в вакууме, и выход на вакуум, ведущий к вакуумной ловушке и вакуумному насосу, и помещают на масляную баню. Масляную баню устанавливают на 100°C и в реакторе создают вакуум для удаления остаточной влаги.

Для того, чтобы получить жидкий полимер с намеченной среднемассовой молекулярной массой 8 кДа, взвешивают 316,46 г (2,20 моль) DL-лактида, 83,54 г (0,73 моль) ε-капролактона и 11,6 г (0,1525 моль) гликолевой кислоты. Для того, чтобы получить жидкий полимер с намеченной средней молекулярной массой 15 кДа, взвешивают 395,6 г (2,7 моль) DL-лактида, 52,2 г (0,91 моль) ε-капролактона и 5,1 г (0,07 моль) гликолевой кислоты. Для того, чтобы получить жидкий полимер со средней, молекулярной массой 15 кДа, взвешивают 316,8 г (2,2 моль) DL-лактида 83,4 г (0,73 моль) ε-капролактона и 5,8 г (0,08 моль) гликолевой кислоты. Для того, чтобы получить жидкий полимер со средней молекулярной массой 25 кДа, взвешивают 395,3 г (2,7 моль) DL-лактида, 104,5 г (0,91 моль) ε-капролактона и 4,0 г (0,05 моль) гликолевой кислоты. Отмечается, что количества полимера и инициатора, указанные в этом примере, являются иллюстративными, и что точные количества полимера и инициатора могут несколько меняться, когда используют различные партии полимера. Вычисления, используемые для достижения желательной намеченной средней молекулярной массы, находятся в пределах возможностей специалиста в данной области техники.

Для каждой полимерной композиции вакуум в реакторе снимают азотом, и в реактор загружают DL-лактид, гликолевую кислоту и ε-капролактон через стеклянную воронку. Мешалку устанавливают на 10-50 об/мин, масляную баню устанавливают на 160°C, и в системе создают вакуум и снова продувают азотом три раза. Затем реактор оставляют под слабым током азота.

Раствор катализатора получают, взвешивая са. 0,3 г 2-этилгексаноата олова(II) (октоата олова) в 10 мл мерную колбу и разбавляя до метки безводным толуолом. Для полимера в 8 кДа количество 0,03 мас.% октоата олова, необходимое для добавления на основании массы мономера, вычисляют как 0,12 г (4 мл) для впрыскивания. Для полимеров в 15 кДа и 22 кДа количество 0,03 мас.% октоата олова, необходимое для добавления на основании массы мономера, вычисляют как 0,15 г (5 мл) для впрыскивания. Расчеты количеств катализатора, используемых для достижения желательной или целевой средней молекулярной массы, находятся в пределах возможностей специалиста в данной области техники.

Для всех полимерных композиций, описанных в этом и последующих примерах, как только мономер расплавится и температура масляной бани достигнет 160°C, катализатор впрыскивают через шприц, снабженный 12,7-см (5-дюймовой) иглой 20 г с затупленным кончиком, при перемешивании. Реакцию полимеризации продолжают в течение 16-18 ч. Через соответствующее время реакции вакуумную ловушку погружают в ледяную баню, и закрывают ввод азота. Вакуум применяют к реакционной смеси постепенно, при перемешивании, в течение 4-6 ч с конечным вакуумом от ~74,8 до ~86,9 кПа (от -22 до -25 дюйм Hg). Непрореагировавший мономер собирают в вакуумной ловушке. Через соответствующее время вакуум сбрасывают, реактор продувают азотом, извлекают из масляной бани, и жидкий полимер выливают в стеклянную или пирексовую (боросиликатное стекло с низким коэффициентом теплового расширения) емкость и охлаждают. Выход составляет приблизительно 85% для всех полимерных композиций.

Среднемассовую молекулярную массу полимеров определяют гель-проникающей хроматографией (GPC), инструмент с детектором показателя преломления (например, Agilent 1260 Infinity Quaternary LC с детектором показателя преломления Agilent G1362A).

Для того, чтобы получить различные препараты по изобретению с использованием полимера, растворителя и лекарственного средства, обычно используют следующую процедуру. Полимер, полученный как описано выше, взвешивают в полипропиленовом сосуде, и к жидкому полимеру добавляют N-метил-2-пирролидон (NMP) (или смесь NMP и бензилбензоата в композиции C ниже). Смесь греют в шкафу для способствования растворению и/или диспергированию NMP в полимере. Для полного равномерного рас-

творения требуется перемешивание с помощью SPEEDMIXER™ (т.е. высокоскоростного смесителя; FlackTek, Landrum, SC) или валковой мельницы. Полученный раствор является вязким, но более текучим жидким полимером, который в этот момент представляет собой композицию полимер/растворитель. Активный фармацевтический ингредиент (лекарственное средство) (например, тестостерон, ципионат тестостерона, ундеканоат тестостерона, относящиеся к этому примеру 3 и также примерам 5, 7 и 13 ниже) добавляют к раствору полимера и смешивают до однородного состояния.

Получают три различные испытываемые композиции по изобретению с использованием этого нового жидкого полимера, описанного выше, и с использованием тестостерона в качестве испытываемого лекарственного средства. Испытываемая композиция А содержит жидкий полимер, имеющий молекулярную массу 8 кДа, и имеет состав 30% жидкого полимера, 30% NMP и 40% тестостерона. Испытываемая композиция В содержит жидкий полимер, имеющий молекулярную массу 22 кДа, и имеет состав 30% жидкого полимера, 30% NMP и 40% тестостерона. Испытываемая композиция С содержит жидкий полимер, имеющий молекулярную массу 15 кДа, и имеет состав 30% жидкого полимера, 40% тестостерона и 30% растворителя, который является смесью 30/70 NMP и бензилбензоата.

Пример 4. Профили высвобождения из композиций по изобретению, содержащих тестостерон.

Кастрированных самцов крыс делят на 3 группы, которые испытывают с испытываемыми композициями А-С, описанными в примере 3. Каждая крыса получает подкожную инъекцию 100 мг/кг тестостеронового эквивалента соответствующей композиции.

Сывороточные уровни тестостерона измеряют с интервалами приблизительно в 7 дней на протяжении по меньшей мере 80 дней. Коротко, берут образцы крови и обрабатывают для измерения концентраций тестостерона жидкостной хроматографией/масс-спектрометрией (ЖХ/МС) перед введением дозы, через 30 мин, 1, 3 и 10 ч и 1, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 92, 108 и 120 дней после введения дозы или в другие дни, указанные в последующих примерах. Результаты этого эксперимента показаны на фиг. 2.

Как видно на фиг. 2, каждая из трех испытываемых групп показывает пик начального резкого высвобождения в уровне тестостерона вскоре после инъекции с последующими уровнями тестостерона между приблизительно 5 и приблизительно 20 нг до по меньшей мере дня 60 (испытываемая композиция А (■), испытываемая композиция В (◆), испытываемая композиция С (▲)).

Терапевтические уровни тестостерона по меньшей мере 3 нг/мл сохраняются 60 дней во всех испытываемых композициях в отличие от 21 дня, полученного с подобными композициями известного уровня техники. Результат неожиданный, поскольку в испытываемых препаратах по изобретению используется карбоновая кислота (т.е., гликолевая кислота) в качестве полимерного инициатора, который является существенно более гидрофильным, чем инициатор додеканол в "патенте 640". Поскольку ожидалось, что будет получена более высокая скорость высвобождения с более гидрофильным полимером, как раскрыто в "патенте 640", специалист в данной области техники не ожидал, что использование полимерной системы, иницированной карбоновой кислотой по настоящему изобретению, обеспечит существенно более длительный период высвобождения.

Однако испытания, показанные в примерах 1-4, устанавливают, что жидкая полимерная система доставки, содержащая иницированный карбоновой кислотой полимер, неожиданно обеспечивает неожиданно длительное время высвобождения лекарственного средства, такого как гидрофобное лекарственное средство, подобное стероидному лекарству, такому как тестостерон. Проводят дополнительные испытания, в которых гидрофобное лекарственное средство, такое как тестостерон, заменяют его более гидрофобным эфиром, для того, чтобы попытаться минимизировать или устранить начальный выброс, видный в описанных выше примерах.

Пример 5. Композиции по изобретению, содержащие эфир тестостерона.

Жидкие полимеры DL-лактид-капролактон 75/25 (75% DL-лактида и 25% ε-капролактона) получают с использованием методов, описанных выше в примере 3, используя гликолевую кислоту в качестве полимерного инициатора. Такой полимер соединяют, как описано в примере 3, с растворителем и получают систему доставки полимер/растворитель без лекарственного средства.

Получают три различные испытываемые композиции по существу так, как описано выше, с использованием ципионата тестостерона в качестве лекарственного средства. Испытываемая композиция D содержит жидкий полимер с молекулярной массой 22 кДа и имеет в составе 30% жидкого полимера, 50% растворителя NMP и 20% ципионата тестостерона. Испытываемая композиция E содержит жидкий полимер с молекулярной массой 25 кДа и имеет в составе 30% жидкого полимера, 45% растворителя NMP и 25% ципионата тестостерона. Испытываемая композиция F содержит жидкий полимер с молекулярной массой 25 кДа и имеет в составе 30% жидкого полимера, 50% растворителя NMP и 20% ципионата тестостерона.

Пример 6. Профили высвобождения из композиций по изобретению с ципионатом тестостерона.

Кастрированных самцов крыс делят на 3 группы, которые испытывают с испытываемыми композициями D (фиг. 3 (■)), E (фиг. 3 (◆)) или F (фиг. 3 (▲)), описанными в примере 5. Каждая крыса получает подкожную инъекцию 70 мг/кг тестостеронового эквивалента соответствующей композиции.

Сывороточные уровни тестостерона измеряют так, как описано в примере 4, с интервалами приблизительно 7 дней в течение периода по меньшей мере 80 дней. Результаты приводятся на фиг. 3.

Как видно на фиг. 3, ни одна из 3 групп, инъецированных композицией жидкий полиэфир/растворитель/эфир тестостерона, не показывает начальный выброс в уровне тестостерона после инъекции. Наоборот, во всех трех случаях уровни тестостерона быстро поднимаются в течение первых нескольких дней после инъекции, достигая пика приблизительно в день 18, и затем падают до приблизительно дня 60.

Пример 7. Композиции по изобретению, содержащие эфир тестостерона.

Жидкие полимеры DL-лактид-капролактон 75/25 (75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона) получают так, как описано выше в примере 3, используя гликолевую кислоту в качестве полимерного инициатора. Такой полимер соединяют, как описано в пример 3, с растворителем, и получают композицию полимер/растворитель без лекарственного средства.

Получают четыре испытываемые композиции по изобретению по существу как описано выше и с использованием ундеканата тестостерона в качестве лекарственного средства. Испытываемая композиция G содержит жидкий полимер с молекулярной массой 8 кДа и имеет в составе 20% жидкого полимера, 60% растворителя NMP и 20% ундеканата тестостерона. Испытываемая композиция H содержит жидкий полимер с молекулярной массой 8 кДа и имеет в составе 30% жидкого полимера, 50% растворителя NMP и 20% ундеканата тестостерона. Испытываемая композиция I содержит жидкий полимер с молекулярной массой 22 кДа и имеет в составе 20% жидкого полимера, 60% растворителя NMP и 20% ундеканата тестостерона. Испытываемая композиция J содержит жидкий полимер с молекулярной массой 22 кДа и имеет в составе 30% жидкого полимера, 50% растворителя NMP и 20% ундеканата тестостерона.

Пример 8. Профили высвобождения из композиций по изобретению с ундеканатом тестостерона.

Кастрированных самцов крыс делят на 4 группы, которые испытывают с одной из испытываемых композиций G, H, I или J, описанных в примере 7. Каждая крыса получает подкожную инъекцию 70 мг тестостеронового эквивалента соответствующей композиции. Сывороточные уровни тестостерона измеряют так, как описано в примере 4, с интервалами приблизительно 7 дней в течение периода по меньшей мере 80 дней. Результаты приводятся на фиг. 4.

Как видно на фиг. 4, ни одна из 4 групп, инъецированных композицией жидкий полиэфир/растворитель/эфир тестостерона, не показывает начальный выброс в уровне тестостерона после инъекции (испытываемая композиция G (■), испытываемая композиция H (◆), испытываемая композиция I (▲) и испытываемая композиция J (●)). Наоборот, во всех случаях уровни тестостерона быстро поднимаются в течение первых нескольких дней после инъекции, достигая пика приблизительно в день 18, и затем падают до приблизительно дня 80.

Испытания, описанные в примерах 5-8, устанавливают, что жидкая полимерная система доставки, содержащая полимер, иницированный карбоновой кислотой, неожиданно дает неожиданно долгую длительность высвобождения эфира гидрофобного лекарственного средства, такого как стероидное лекарство, подобное тестостерону. Комбинация жидкой полимерной системы доставки с полимером, имеющим карбоксильные концевые группы, и эфирной формы гидрофобного лекарственного средства обеспечивает подобную долгую длительность высвобождения лекарственного средства, но без всплеска высвобождения лекарства из системы доставки.

Пример 9. Сравнение изобретения и известного уровня техники с использованием пептидного лекарственного средства.

Выполняют испытание для сравнения высвобождения пептидного лекарственного средства из жидкой полимерной композиции известного уровня техники примера 1 и жидкой полимерной композиции по изобретению примера 3. Конкретно, смешивают раствор ацетата лейпролида и раствор жидкого полимера, содержащего 75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона, полученного с использованием способов, описанных в примере 1 (жидкий полимер, содержащий 75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона, иницированный додеканолом, например, как в испытываемой композиции 5 примера 1, за исключением того, что в этом примере 9 лекарственным средством является пептид ацетат лейпролида), или в примере 3 (жидкий полимер, содержащий 75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона, иницированный гликолевой кислотой, например, как в испытываемой композиции A примера 3, за исключением того, что в этом примере 9 лекарственным средством является пептид ацетат лейпролида) и отвешивают во флакон для образования композиций, содержащих 30% мас./мас. жидкого полимера, 58% мас./мас. NMP и 12% мас./мас. ацетата лейпролида.

Во флаконы добавляют забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS) комнатной температуры. Сосуды помещают в орбитальный шейкер-инкубатор при 37°C и 125 об/мин. В выбранные моменты времени берут 1 мл PBS для анализа и заменяют свежим буфером. Исследование высвобождения *in vitro* выполняют в PBS, pH 7,4, и процент ацетата лейпролида, высвобожденного из жидких полимерных композиций, измеряют высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). Результаты показаны на фиг. 5, где высвобождение лекарственного средства со временем из иницированного додеканоло-

лом жидкого полимера известного уровня техники (◆) сравнивается с высвобождением лекарственного средства со временем из иницированного гликолевой кислотой жидкого полимера по изобретению (■).

Как видно на фиг. 5, высвобождение пептидного лекарственного средства из композиции известного уровня техники происходит с немедленным всплеском во время первого дня после введения, и по существу после этого начального всплеска лекарственное средство больше не высвобождается.

В отличие от этого, из композиции по настоящему изобретению резкого высвобождения не происходит. Напротив, получают равномерное высвобождение пептидного лекарственного средства в течение периода 63 дня (1512 ч), после чего высвобождение лекарственного средства замедляется.

Пример 10. Получение растворов жидкого полимера в 14 кДа в NMP, содержащих ацетат лейпролида.

Жидкие полимеры DL-лактид/капролактон 75/25 (75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона) получают так, как описано выше в примере 3, используя гликолевую кислоту в качестве полимерного инициатора. Такой полимер объединяют, как описано в примере 3, с растворителем и получают композицию полимер/растворитель. Затем композиции полимер/растворитель объединяют с раствором пептидного лекарственного средства ацетата лейпролида (LA) с образованием композиций, используемых в этом примере.

Конкретнее, с использованием методов, описанных вообще в примере 3, получают композиции жидкого полимера 75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона и объединяют с растворителем NMP. Также, как описано в примере 3, определяют среднемассовую молекулярную массу полимеров гелепроникающей хроматографией (GPC) инструментом с детектором показателя преломления (например, Agilent 1260 Infinity Quaternary LC с детектором показателя преломления Agilent G1362A). В этом примере получают жидкие полимеры, имеющие среднемассовую молекулярную массу 14 кДа.

Ацетат лейпролида (LA) (4,5 г) растворяют в 5,5 г NMP (45/55, мас./мас., раствор ацетата лейпролида в NMP). Для полного растворения требуется перемешивание скоростным смесителем или валковой мельницей при комнатной температуре. Затем две композиции (полимер/растворитель и лекарство/растворитель) смешивают непосредственно перед применением (например, инъекцией или анализом на высвобождение *in vitro*), например используя один двухкамерный шприц или два различных шприца, и затем отвешивают во флакон. Для исследований высвобождения *in vitro*, как описано в примере 9 и ниже в примере 11, во флакон добавляют PBS комнатной температуры. Флакон помещают в орбитальный шейкер-инкубатор при 37°C и 125 об/мин. В выбранные моменты времени берут 1 мл PBS для анализа и заменяют свежим буфером.

Получают три композиции, содержащие ацетат лейпролида, жидкий полимер, имеющий молекулярную массу 14 кДа, и растворитель (NMP). Каждая композиция содержит ацетат лейпролида в концентрации 12% мас./мас. Композиция K содержит полимер в концентрации 30% и NMP в концентрации 58%. Композиция L содержит полимер в концентрации 35% и NMP в концентрации 53%. Композиция M содержит полимер в концентрации 40% и NMP в концентрации 48%. Композиции получают, объединяя некое количество жидкого полимера, полученного в примере 3 (жидкий полимер, содержащий 75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона, иницированный гликолевой кислотой) с соответствующим количеством растворителя, как указано выше, и затем объединяя с ацетатом лейпролида.

Пример 11. Профили высвобождения из композиций жидкого полимера в 14 кДа с лейпролидом.

Выполняют исследование высвобождения *in vitro*, как описано в примере 9 (т.е. с определением ВЭЖХ в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS), pH 7,4). В этом исследовании композиции K, L и M проверяют на высвобождение ацетата лейпролида *in vitro*. Результаты показаны на фиг. 6. Как видно на фиг. 6, высвобождение пептидного лекарственного средства из всех испытываемых композиций схожее. Отмечают, что высвобождение более быстрое из композиций, которые содержат меньшую концентрацию жидкого полимера и более высокую концентрацию растворителя. Высвобождение более быстрое из композиции K (◆) (полимер в концентрации 30% и NMP в концентрации 58%) и самое медленное из композиции M (▲) (полимер в концентрации 40% и NMP в концентрации 48%) и устойчиво продолжается на протяжении 1600 ч (66 дней) исследования. Картины высвобождения из каждой из композиций K (◆), L (■) и M (▲) схожие.

Пример 12. Растворы жидкого полимера в 8 кДа, содержащие ацетат лейпролида.

Жидкие полимеры DL-лактид/капролактон 75/25 (75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона) получают так, как описано выше в примере 3, используя гликолевую кислоту в качестве полимерного инициатора. Такой полимер объединяют, как описано в примере 3, с растворителем и получают композицию полимер/растворитель. Затем композиции полимер/растворитель объединяют с раствором пептидного лекарственного средства ацетата лейпролида (LA), как описано в примере 10, с образованием композиций, используемых в этом примере. В этом примере жидкие полимеры имеют среднемассовую молекулярную массу 8 кДа.

Получают три композиции, содержащие ацетат лейпролида, жидкий полимер, имеющий молекулярную массу 8 кДа, и растворитель (NMP). Каждая композиция содержит ацетат лейпролида в концентрации 12% мас./мас. Композиция N содержит полимер в концентрации 30% и NMP в концентрации

58%. Композиция О содержит полимер в концентрации 35% и NMP в концентрации 53%. Композиция Р содержит полимер в концентрации 40% и NMP в концентрации 48%. Композиции получают, объединяя некое количество жидкого полимера, полученного в примере 3 (жидкий полимер, содержащий 75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона, инициированный гликолевой кислотой), с соответствующим количеством растворителя, как указано выше, и затем объединяя с ацетатом лейпролида, как описано вообще в примере 10.

Пример 13. Профили высвобождения из композиций жидких полимеров в 8 кДа с лейпролидом.

Выполняют исследование высвобождения *in vitro*, как описано в примере 9. В этом исследовании композиции N, О и Р проверяют на высвобождение ацетата лейпролида *in vitro*. Результаты показаны на фиг. 7.

Как видно на фиг. 7, высвобождение пептидного лекарственного средства из всех испытываемых композиций схожее. Наблюдают, что высвобождение происходит несколько быстрее из композиций, которые содержат меньшую концентрацию жидкого полимера и более высокую концентрацию растворителя. Высвобождение из всех композиций устойчивое на протяжении 1600 ч (66 дней) исследования. Картины высвобождения из каждой из композиций N (■), О (▲) и Р (●) схожие. Кроме того, высвобождение из композиций примера 12 иногда более быстрое, чем из композиций примера 10 (см. фиг. 6). Однако это различие не представляется существенным.

Пример 14. Растворы жидкого полимера в 22 кДа в NMP, содержащие тестостерон.

В этом примере оценивают применение альтернативных жидких полимерных композиций и альтернативных инициаторов карбоновых кислот как дополнительную демонстрацию препаратов и способов по настоящему изобретению. Конкретно, получают жидкий полимер DL-лактид/капролактон 75/25 (75% DL-лактида и 25% ϵ -капролактона) так, как описано выше в примере 3, за исключением того, что в качестве полимерного инициатора используют молочную кислоту. Кроме того, также получают жидкий полимер DL-лактид/триметилкарбонат (TMC) 75/25 (полимер 75% DL-лактид/25% триметилкарбонат (TMC)) с использованием методов, описанных вообще в примере 3, используя гликолевую кислоту в качестве полимерного инициатора. Каждый из этих полимеров объединяют, как описано в примере 3, с растворителем (NMP), и получают композицию полимер/растворитель без лекарства, и затем каждую из этих композиций полимер/растворитель дополнительно объединяют с ундеcanoатом тестостерона с использованием способов, описанных вообще в примере 3.

Получают две испытываемые композиции, содержащие ундеcanoат тестостерона, жидкий полимер, имеющий молекулярную массу 22 кДа, и растворитель (NMP). Каждая композиция содержит ундеcanoат тестостерона в концентрации 20 мас.%. Композиция Q содержит полимер 75% DL-лактид/25% ϵ -капролактон, инициированный молочной кислотой, в концентрации 30 мас.% и NMP в концентрации 50 мас.%. Композиция R содержит полимер 75% DL-лактид/25% триметилкарбонат (TMC), инициированный гликолевой кислотой, в концентрации 30 мас.% и NMP в концентрации 50 мас.%. Контрольный препарат содержит полимер 75% DL-лактид/25% ϵ -капролактон, инициированный гликолевой кислотой, в концентрации 30 мас.% и NMP в концентрации 50 мас.% (соответствует композиции J из примера 7).

Пример 15. Профили высвобождения из композиций жидких полимеров в 22 кДа с тестостероном.

Кастрированных самцов крыс Sprague Dawley делят на 2 группы, которые испытывают, соответственно с испытываемыми композициями Q и R, описанными в примере 14. Каждая крыса получает подкожную инъекцию соответствующей композиции для доставки намеченной дозы в 34 мг ундеcanoата тестостерона. Сывороточные уровни тестостерона измеряют с интервалами приблизительно 7 дней на протяжении более 120 дней. Коротко, берут образцы крови и обрабатывают для измерения концентрации тестостерона в сыворотке методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ/МС/МС) до введения дозы и затем с интервалами 120 дней после введения дозы. Результаты показаны на фиг. 8А и 8В (контрольная композиция J из примера 7 (▲); испытываемая композиция Q (■); испытываемая композиция R (◆)). Фиг. 8А показывает высвобождение тестостерона (нг/мл) в виде ненормализованных данных из этого эксперимента, и фиг. 8В показывает высвобождение тестостерона (нг/мл на мг/кг) в виде нормализованных данных как для количества препарата, полученного отдельными животными, так и для массы тела отдельного животного.

Как видно на фиг. 8А и 8В, высвобождение тестостерона из испытываемых композиций Q и R схоже по величине и картине с контрольной композицией. Во всех случаях уровни тестостерона быстро поднимаются в течение первых нескольких дней после инъекции, достигают пика приблизительно в день 18 и затем постепенно снижаются длительное время. Испытываемые композиции Q и R продолжают высвобождать тестостерон после 126 дня. Этот пример снова демонстрирует, что жидкая полимерная система доставки, содержащая жидкий полимер с карбоксильными концевыми группами по изобретению, неожиданно обеспечивает неожиданно большую длительность высвобождения лекарственного средства *in vivo*, такого как ундеcanoат тестостерона. Кроме того, этот пример показывает, что жидкая полимерная композиция по изобретению не ограничивается полимерами, образованными из DL-лактида и ϵ -капролактона, и что карбоксильная концевая группа не ограничивается концевыми группами, образованными инициатором гликолевой кислотой (т.е., что согласно изобретению применимы ряд жидких

полимеров и ряд инициаторов, которые добавляют концевые карбоксильные группы).

Различные модификации описанного выше изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники. Предполагается, что такие модификации включены в объем следующей далее формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая полимерная композиция для введения в организм животного, включающая:
 - a) биоразлагаемый жидкий полиэфир, включающий по меньшей мере одну карбоксильную концевую группу;
 - b) биосовместимый органический растворитель;
 - c) активное фармацевтическое средство,
 где биоразлагаемый жидкий полиэфир включает по меньшей мере 50% остатков мономера лактида и мономерные остатки, выбранные из группы, включающей капролактон, триметиленкарбонат и их комбинации в количестве 50% или менее; и
 биоразлагаемый жидкий полиэфир имеет среднемассовую молекулярную массу между 5 и 40 кДа.
2. Жидкая полимерная композиция по п.1, причем активное фармацевтическое средство присутствует в количестве между 0,1 и 60 мас.% от веса композиции или между 10 и 30 мас.% от веса композиции.
3. Жидкая полимерная композиция по п.1 или 2, причем активное фармацевтическое средство является гидрофобным низкомолекулярным лекарственным средством или полимерным лекарственным средством.
4. Жидкая полимерная композиция по п.3, причем гидрофобное низкомолекулярное лекарственное средство выбирают из группы, включающей кортикостероиды, азольные препараты, половые стероиды, статины и антиандрогенные лекарственные средства.
5. Жидкая полимерная фармацевтическая композиция по п.3, причем гидрофобное низкомолекулярное лекарственное средство выбирают из группы, включающей тестостерон, преднизон, триамцинолон, преднизолон, беклометазон, флутиказон, метилпреднизон, клобетазол, галобетазол, дексаметазон, метронидазол, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, миконазол, диметридазол, секнидазол, орнидазол, тинидазол, карнидазол, панидазол, эстрогены, прогестины, включая их сложные эфиры, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, абиратерон, галетерон, ортеронел, энзалутамид и их соли, сложные эфиры и комплексы.
6. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-5, где активное фармацевтическое средство представляет собой тестостерон или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.
7. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-6, причем композиция включает от 20 до 40 мас.% биоразлагаемого жидкого полиэфира и от 40 до 60 мас.% биосовместимого органического растворителя.
8. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-3, где активное фармацевтическое средство представляет собой лейпролид (лейпрорелин) или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.
9. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-8, причем карбоновая кислота, которая предоставляет концевые карбоксильные группы, выбирают из группы, включающей гамма-аминомасляную кислоту (GABA), гамма-гидроксимасляную кислоту (GHB), молочную кислоту, гликолевую кислоту, лимонную кислоту и ундециленовую кислоту.
10. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-9, причем биоразлагаемый жидкий полиэфир включает от 50 до 75% лактидных остатков.
11. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-10, причем биоразлагаемый жидкий полиэфир включает от 25 до 50% мономерных остатков, выбранных из группы, включающей капролактон, триметиленкарбонат и их комбинации.
12. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-11, где биоразлагаемый жидкий полиэфир представляет собой сополимер лактида и капролактона или сополимер лактида и триметиленкарбоната, имеющий молярное соотношение от 75:25 до 25:75.
13. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-12, причем биоразлагаемый жидкий полиэфир выбирают из группы, включающей сополимер лактид:капролактон 75:25 и сополимер лактид:триметиленкарбонат 75:25.
14. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-13, где биоразлагаемый жидкий полиэфир имеет среднемассовую молекулярную массу между 8000 и 25000 Да.
15. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-14, причем биосовместимый органический растворитель включает один или несколько органических растворителей, которые имеют растворимость в воде 10 мас.% или выше.
16. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-15, причем биосовместимый органический растворитель включает один или несколько органических растворителей, выбранных из группы, вклю-

чающей амиды, кислоты, спирты, эфиры одноосновных кислот, простые эфиры спиртов, сульфоксиды, лактоны, многоатомные спирты, сложные эфиры многоатомных спиртов, кетоны и простые эфиры.

17. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-16, причем биосовместимый органический растворитель включает один или несколько органических растворителей, выбранных из группы, включающей N-метил-2-пирролидон (NMP), 2-пирролидон, N-этил-2-пирролидон, N-циклогексил-2-пирролидон, N-гидроксиэтил-2-пирролидон, диметилацетамид, диметилформамид, уксусную кислоту, молочную кислоту, этанол, пропанол, метиллактат, этиллактат, метилацетат, монометиловый эфир диэтиленгликоля, гликофуrol, глицеролформаль, изопропилиденглицерин, диметилсульфоксид, ε-капролактон, бутиролактон, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, 1,3-бутиленгликоль, метоксиполиэтиленгликоль, метоксипропиленгликоль, ацетон, метилэтилкетон и тетрагидрофуран.

18. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-17, где активное фармацевтическое средство присутствует в терапевтически эффективном количестве.

19. Жидкая полимерная композиция по любому из пп.1-17, где после введения биосовместимый органический растворитель рассеивается в организме животного и биоразлагаемый жидкий полиэфир образует биоразлагаемый нетвердый имплантат *in situ* в организме животного.

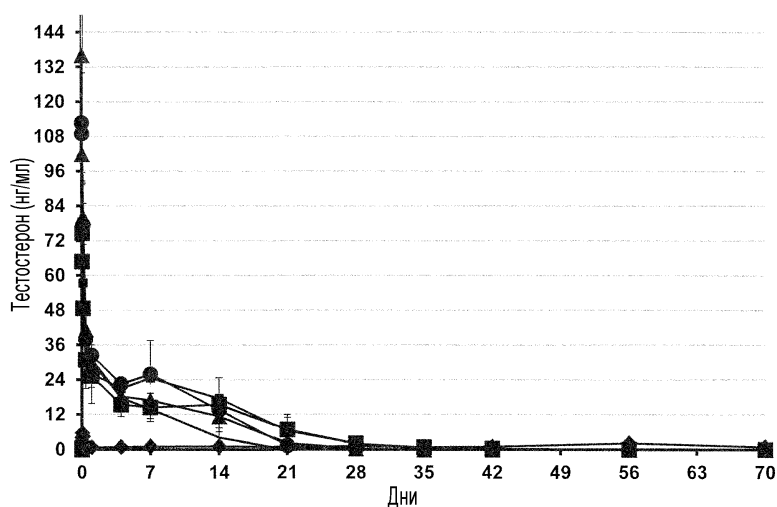
20. Способ формирования биоразлагаемого нетвердого имплантата *in situ* в организме, включающий инъекцию жидкой полимерной композиции по любому из пп.1-19 в организм.

21. Способ доставки активного фармацевтического средства в организм, включающий инъекцию жидкой полимерной композиции по любому из пп.1-19 в организм.

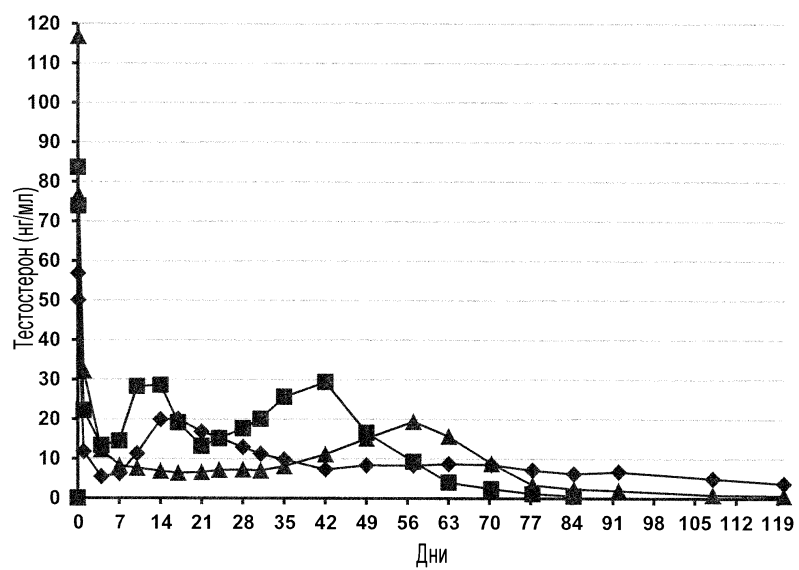
22. Система доставки для введения жидкой полимерной фармацевтической композиции, включающая:

а) компонент шприц;

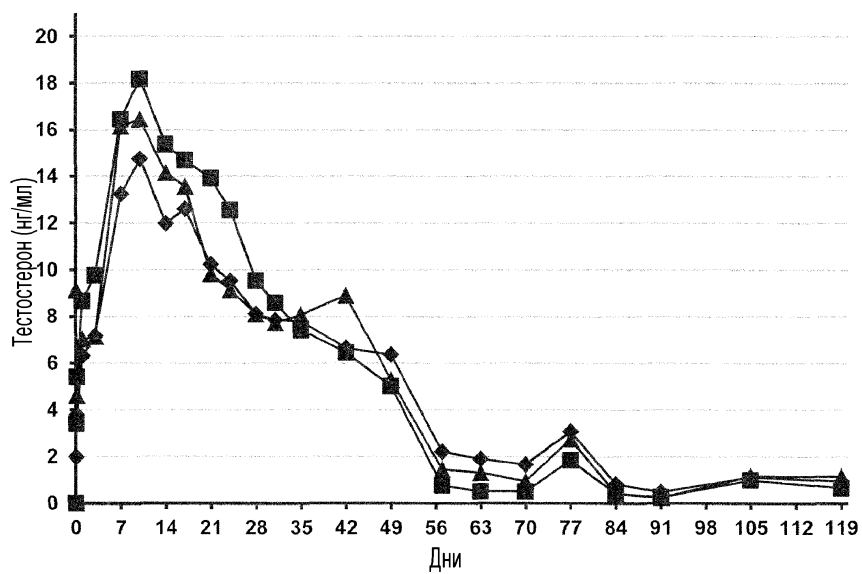
б) жидкую полимерную композицию по любому из пп.1-19; причем жидкая полимерная композиция содержится в шприце.



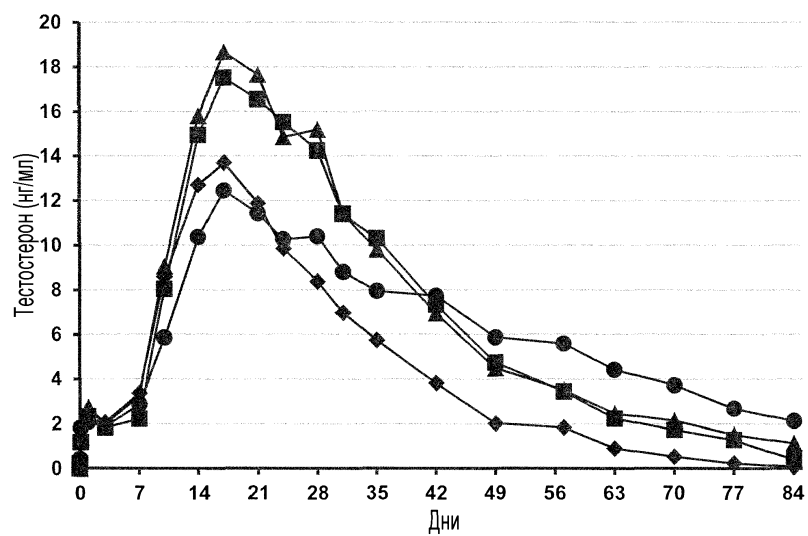
Фиг. 1



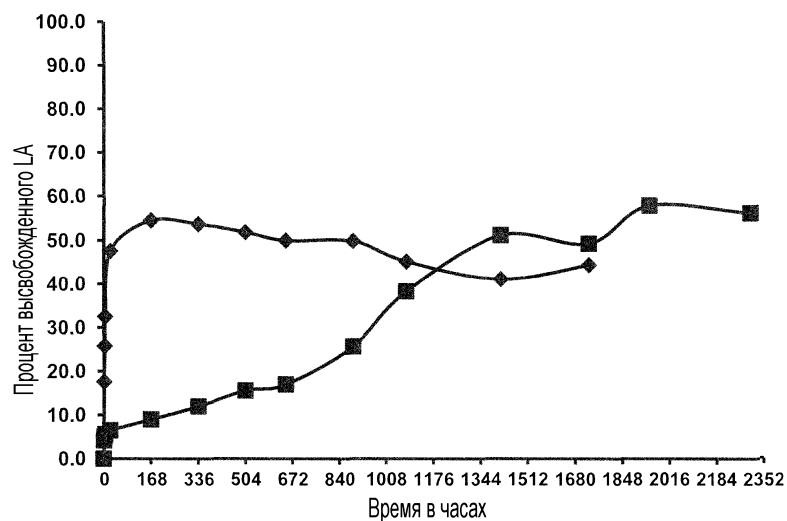
Фиг. 2



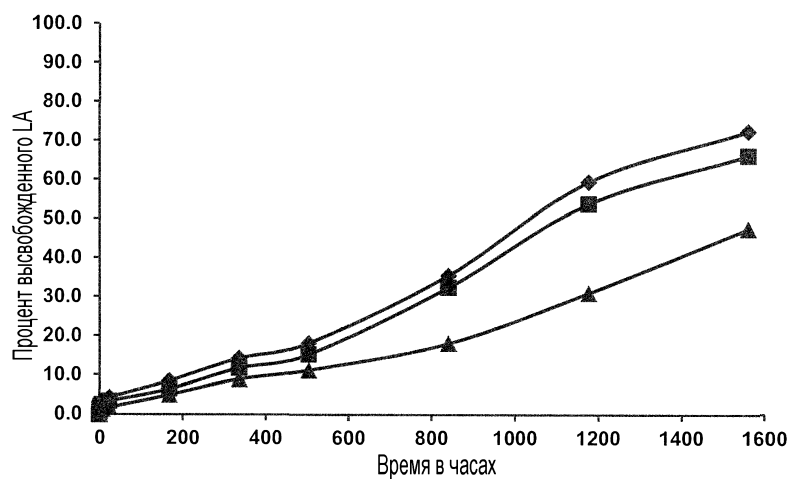
Фиг. 3



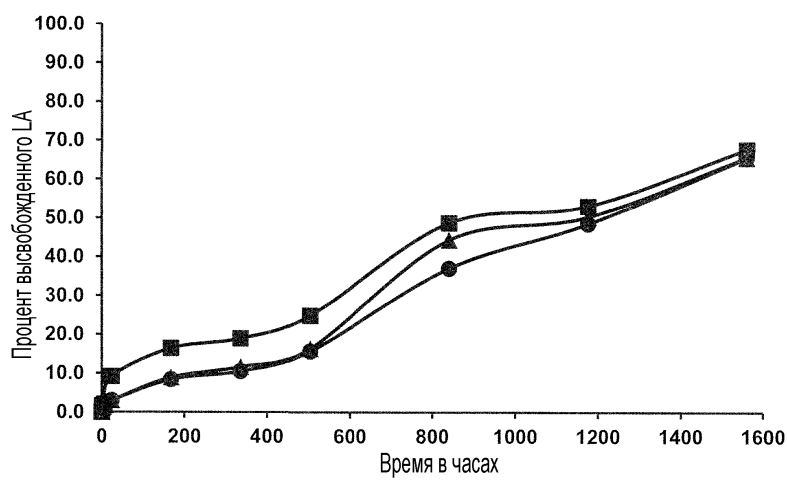
Фиг. 4



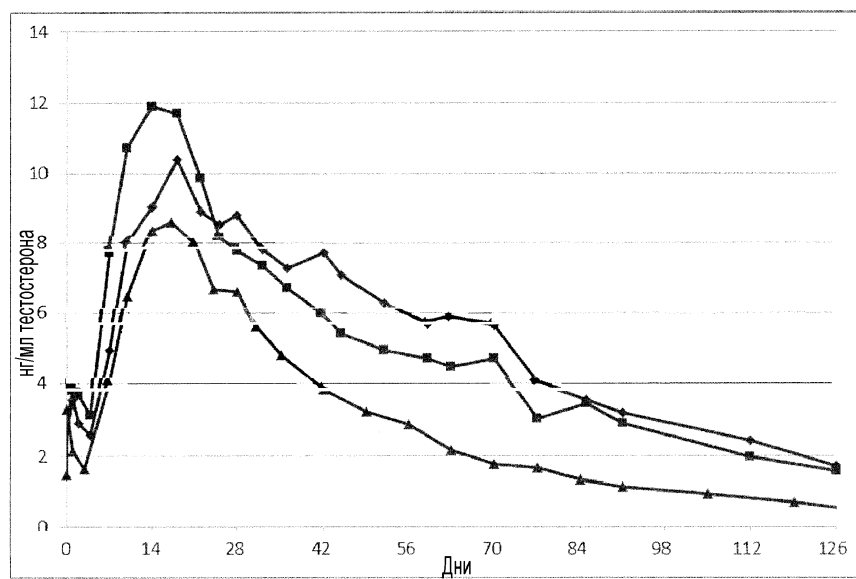
Фиг. 5



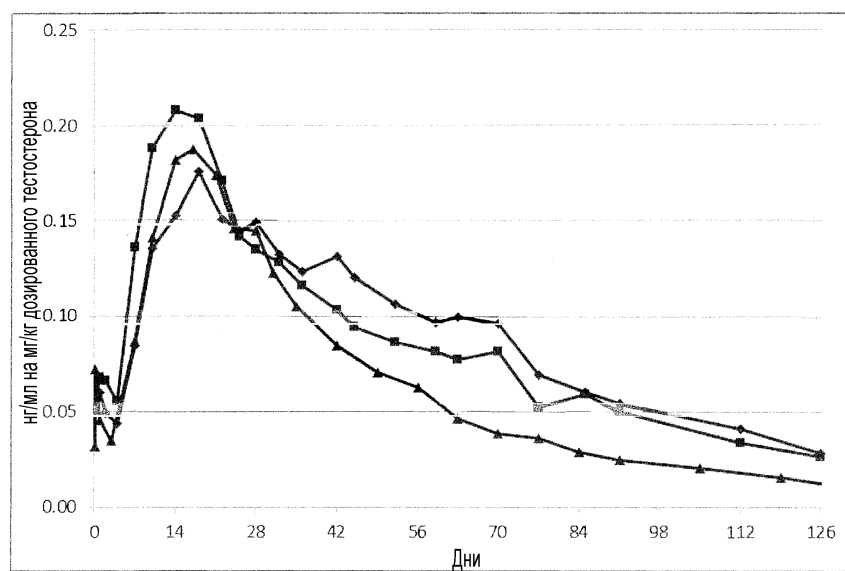
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8А



Фиг. 8В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2