I718168

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I718168 B**

**(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 02 月 11 日**

(21)申請案號：105124656　(22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 08 月 03 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/568* *(2006.01)*　*A61K38/09* *(2006.01)*

*A61K47/34* *(2017.01)*　*A61K9/00* *(2006.01)*

(30)優先權：2015/08/03　美國　62/200,198

2016/01/06　美國　62/275,407

(71)申請人：愛爾蘭商托爾瑪國際有限公司 (愛爾蘭) TOLMAR INTERNATIONAL LIMITED (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：賽克斯娜　薇蘋 SAXENA, VIPIN (US)；當寧　約翰　米爾頓 DOWNING, JOHN MILTON (US)；密道頓　約翰 MIDDLETON, JOHN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US　2009/0181068A1　WO　02/30393A2

WO　2009/060473A2

審查人員：吳敏翠

申請專利範圍項數：14 項　圖式數：8　共 54 頁

(54)名稱

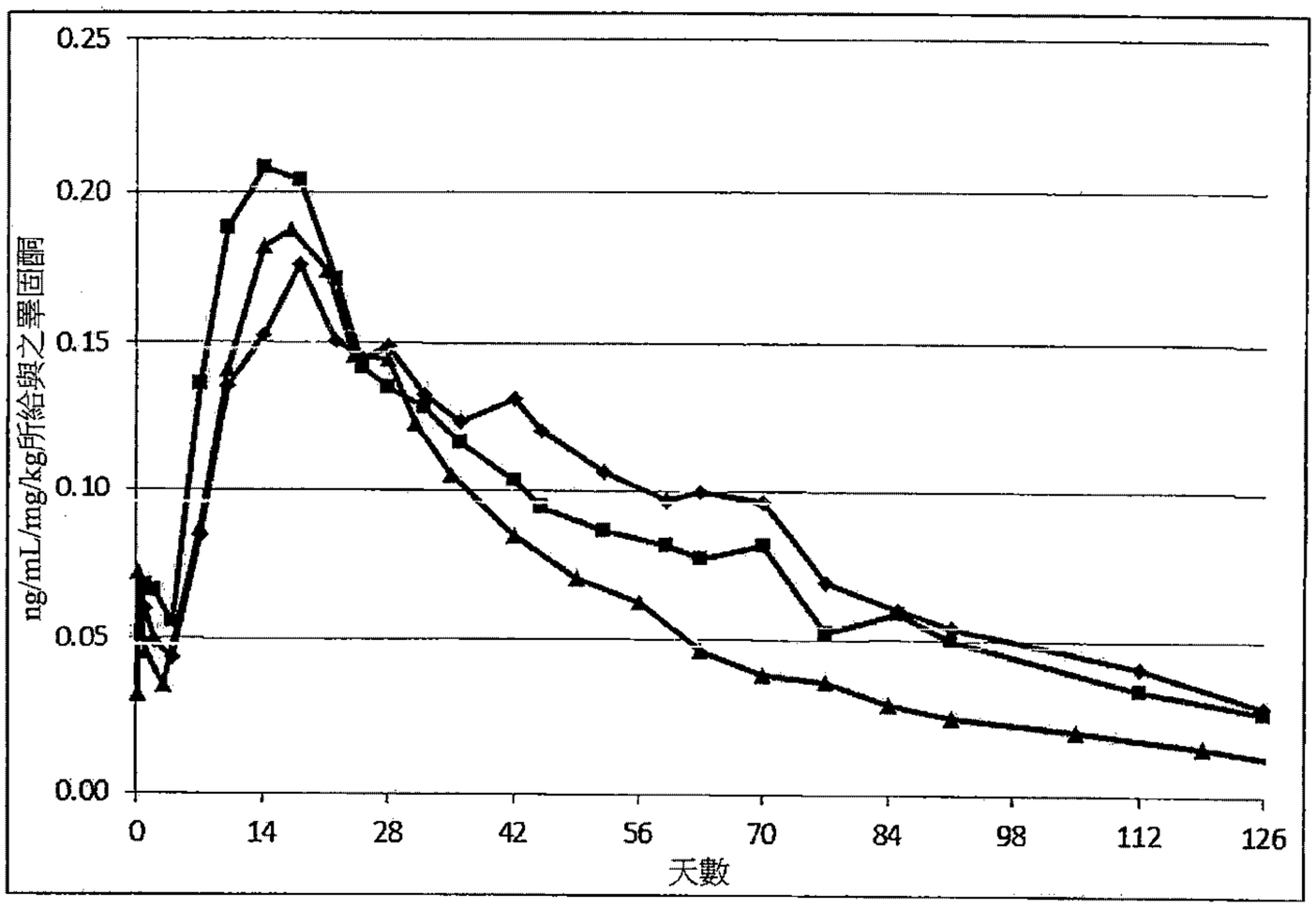
供延長投藥用之液態聚合物遞送系統

(57)摘要

本發明提供液態聚合物醫藥組合物，其具有具羧酸端基之生物可降解液態聚酯、生物相容性溶劑及活性藥劑，其適用於投入身體中以提供藥物之延長的長期釋放。

Liquid polymer pharmaceutical compositions with a biodegradable liquid polyester that has a carboxylic acid end group, a biocompatible solvent, and an active pharmaceutical agent are useful for administration into the body to provide extended long term release of the drug.

指定代表圖：


0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
ng/mL/mg/kg所給與之睾固酮
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
天數

【圖8B】

申請案號：

公告本

申請日：

IPC 分類：

I718168

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

供延長投藥用之液態聚合物遞送系統

【英文發明名稱】

LIQUID POLYMER DELIVERY SYSTEM FOR EXTENDED ADMINISTRATION OF DRUGS

【中文】

本發明提供液態聚合物醫藥組合物，其具有具羧酸端基之生物可降解液態聚酯、生物相容性溶劑及活性藥劑，其適用於投入身體中以提供藥物之延長的長期釋放。

【英文】

Liquid polymer pharmaceutical compositions with a biodegradable liquid polyester that has a carboxylic acid end group, a biocompatible solvent, and an active pharmaceutical agent are useful for administration into the body to provide extended long term release of the drug.

【指定代表圖】

圖8B

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

供延長投藥用之液態聚合物遞送系統

【英文發明名稱】

LIQUID POLYMER DELIVERY SYSTEM FOR EXTENDED ADMINISTRATION OF DRUGS

【技術領域】

本申請案係關於生物可降解液態聚合物組合物之領域，該等組合物可用注射器或針頭投入身體中且可用以在延長之時間段內將藥物遞送於身體中。

【先前技術】

生物可降解聚合物因其用於生物醫學應用、諸如縫合線、手術夾、卡釘、植入物及藥物遞送系統而為吾人所熟知。此類聚合物包括聚乙交酯、聚丙交脂、聚己內酯、聚酸酐、聚原酸酯、聚二氧環己酮、聚縮醛、聚酯醯胺、聚醯胺、聚胺基甲酸酯、聚碳酸酯、聚(胺基酸)、聚磷腈、聚縮酮、聚羥基丁酸酯、聚羥基戊酸酯及聚乙二酸伸烷基酯。

起初，生物可降解聚合物為用以形成固體物品諸如縫合線、卡釘、手術夾、植入物或微囊及微米粒子的固體材料。由於聚合物為固體，因此其於生物醫學領域中之所有應用要求聚合結構在身體外部形成，且隨後針對其用途插入身體中。

Dunn等人之美國專利5,278,201（「'201專利」)藉由以下方式解決了固體植入物之投與問題，將固體生物可降解聚合物溶解於生物相容性溶劑中且使用標準注射器及針頭將溶液注入身體中，其中當與水性體液接觸時

溶液中之聚合物沈澱或凝結以形成固體植入物基質。'201專利中所描述之遞送系統提供許多優勢，包括易於製造聚合物溶液；在即將投與之前將藥物併入聚合物溶液中，使得在製造製程期間藥物及聚合物之穩定性增加以及藥物無損失；及能夠最終將聚合物溶液以及藥物滅菌。然而，此當場形成之聚合物系統仍有若干缺點。由於所使用聚合物為具有相對高分子量之固體，因此由固體聚合物與生物相容性溶劑之組合形成之聚合物溶液非常黏稠。歸因於高黏度，大孔18-21量規之針頭為投藥所需且需要相當大的注射力。另外，黏稠之溶液不易於注入肌肉組織中，且由此等聚合物溶液形成之固體植入物往往會引起肌肉組織之局部刺激。出於此原因，前述聚合物溶液通常經皮下注射，其中材料將形成非常獨特且明顯之凸塊。

Dunn之美國專利8,187,640（「'640專利」）闡述並解決了與'201專利之固體植入物相關之問題。'640專利揭示了生物可降解液態聚合物以及生物相容性有機溶劑之溶液組合物，當將液態聚合物/溶劑組合物置於身體中時溶劑將耗散，藉此形成呈膜、塗層、栓或其他塊狀物形式之黏稠液態聚合物物質。當注入身體中時黏稠液態聚合物物質不凝固，而是仍然當場呈黏稠液態形式，且當與藥物組合時提供藥物之初始爆發及延長之釋放。

'640專利進一步揭示藥物自當場黏稠液態物質之釋放速率可藉由改變生物可降解聚合物之組成來控制。液態聚合物之組成，亦即所使用單體的類型或共聚物或三元共聚物之單體之比、聚合物鏈上之端基及聚合物之分子量，確定聚合物物質之親水性或親脂性以及液態聚合物植入物之降解時間。針對較快之釋放速率及較短之釋放持續時間，諸如在1至3天之時間段內，可使用更親水之聚合物。另一方面，針對較慢之藥物釋放及較長之釋放持續時間，諸如在7至90天之時間段內，可使用更疏水之聚合物。

'640專利未揭示聚合物鏈之端基之適合變化形式的實例。然而，在實例部分中，此專利揭示乙醇、十二醇作為引發劑之用途，其導致在聚合物鏈末端插入羥基。

如下文更詳細地描述，本申請案之發明人已製成如'640專利中所揭示之低黏度液態聚合遞送系統，以確定皮下投與藥物負載之遞送系統後藥物之釋放速率及持續時間。確定的為在投與後藥物在最初24小時期間以爆發方式釋放，隨後為保持14天之較慢釋放。14天之後，不釋放顯著量之藥物。因而確定'640專利之遞送系統不適用於藥物之長期延長之遞送。

【發明內容】

本發明之一個態樣為提供一種用於投入動物身體中之液態聚合物組合物。液態聚合物組合物具有具至少一個羧酸端基之生物可降解液態聚酯，及生物相容性有機溶劑。生物可降解液態聚酯中單體單元與羧酸端基之比在約5:1與約90:1之間。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可選自由以下組成之群：聚丙交酯、聚乙交酯、聚己內酯、聚(碳酸三亞甲酯)、聚二氧環己酮、其共聚物、其三元共聚物或其任何組合。

在一些實施例中，羧酸可選自由以下組成之群：GABA (γ-胺基丁酸)、GHB (γ-羥丁酸)、乳酸、乙醇酸、檸檬酸及十一碳烯酸。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有至少約50%之丙交酯殘基。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有約75%之丙交酯殘基。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有量小於約50%之選自

由以下組成之群的單體殘基：己內酯、碳酸三亞甲酯及其組合。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有約25%之選自由以下組成之群的單體殘基：己內酯、碳酸三亞甲酯及其組合。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可選自由75:25丙交酯:己內酯及75:25丙交酯:碳酸三亞甲酯組成之群。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯之平均分子量可在約15 kDa與約30 kDa之間。

在一些實施例中，生物相容性有機溶劑可至少部分地由一或多種選自由以下組成之群之有機溶劑組成：醯胺、酸、醇、一元酸之酯、醚醇、亞碸、內酯、多元醇、多元醇之酯、酮及醚。

在一些實施例中，生物相容性有機溶劑可至少部分地由一或多種選自由以下組成之群之有機溶劑組成：N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)、2-吡咯啶酮、N-乙基-2-吡咯啶酮、N-環己基-2-吡咯啶酮、N-羥基乙基-2-吡咯啶酮、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、乙酸、乳酸、乙醇、丙醇、乳酸甲酯、乳酸乙酯、乙酸甲酯、二乙二醇單甲醚、四氫呋喃聚乙二醇醚、甘油縮甲醛、亞異丙基丙三醇、二甲亞碸、e-己內酯、丁內酯、丙二醇、聚乙二醇、丙三醇、1,3-丁二醇、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、丙酮、甲基乙基酮及四氫呋喃。

在一些實施例中，組合物可為約20 wt%與約40 wt%之間的生物可降解液態聚酯及約40 wt%與約60 wt%之間的生物相容性有機溶劑。

在一些實施例中，動物可為人類。

本發明之另一態樣提供一種用於投入動物身體中之液態聚合物醫藥組合物。液態聚合物醫藥組合物具有具至少一個羧酸端基之生物可降解液

態聚酯、生物相容性有機溶劑及活性藥劑。生物可降解液態聚酯中單體單元與羧酸端基之比在約5:1與約90:1之間。

在一些實施例中，活性藥劑可以有效性超過三天之劑量存在。

在一些實施例中，活性藥劑可以有效性超過一週之劑量存在。

在一些實施例中，活性藥劑可以有效性超過一個月之劑量存在。

在一些實施例中，活性藥劑可以按組合物之重量計0.1%與60%之間的量存在。

在一些實施例中，藥物可為疏水性小分子藥物。疏水性小分子藥物可選自由以下組成之群：皮質類固醇、唑藥劑、性類固醇、斯達汀藥物(statin drug)及抗雄激素藥物。疏水性小分子藥物亦可選自由以下組成之群：睪固酮(testosterone)；潑尼松(prednisone)；曲安西龍(triamcinolone)；潑尼龍(prednisolone)；倍氯米松(beclomethasone)；氟替卡松(fluticasone)；甲基潑尼松；氯倍他索(clobetasol)；鹵倍他索(halobetasol)；地塞米松(dexamethasone)；甲硝噠唑(metronidazole)；氟康唑(fluconazole)；酮康唑(ketoconazole)；伊曲康唑(itraconazole)；咪康唑(miconazole)；迪美唑(dimetridazole)；塞克硝唑(secnidazole)；奧硝唑(ornidazole)；替硝唑(tinidazole)；卡硝唑(carnidazole)；帕硝唑(panidazole)；雌激素；孕激素，包括其酯；阿托伐他汀(atorvastatin)；辛伐他汀(simvastatin)；氟伐他汀(fluvastatin)；洛伐他汀(lovastatin)；匹伐他汀(pitavastatin)；普伐他汀(pravastatin)；羅素他汀(rosuvastatin)；阿比特龍(abiraterone)；加利特隆(galeterone)；奧特羅那(orteronel)；恩雜魯胺(enzalutamide)及其鹽、酯、複合物、前藥及類似物。

在一些實施例中，藥物可為聚合藥物。聚合藥物可選自由以下組成之群：地加瑞克(degarelix)、阿巴洛帕拉肽(abaloparatide)、亮丙立德(leuprolide) (亮丙瑞林(leuprorelin))、艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、基礎胰島素、奧曲肽(octreotide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、那法瑞林(nafarelin)、布舍瑞林(buserelin)、組胺瑞林(histrelin)、德舍瑞林(deslorelin)、加尼瑞克(ganirelix)、阿巴瑞克(abarelix)、西曲瑞克(cetrorelix)、替維瑞克(teverelix)、蘭瑞肽(lanreotide)、卡非唑米(carfilzomib)、人類生長激素、干擾素α、干擾素β、干擾素γ、介白素、降鈣素、生長激素釋放肽、類升糖素肽、粒細胞群落刺激因子、神經生長因子、血小板衍生之生長因子、類胰島素生長因子、血管內皮生長因子、纖維母細胞生長因子、骨促形態形成蛋白、紅血球生成素、聚-L-乳酸(PLLA)及其鹽、酯、複合物、前藥及類似物。聚合藥物亦可選自由以下組成之群：地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德(亮丙瑞林)、艾塞那肽、利拉魯肽、阿必魯肽、度拉糖肽、基礎胰島素、奧曲肽、戈舍瑞林、曲普瑞林、那法瑞林、布舍瑞林、組胺瑞林、德舍瑞林、加尼瑞克、阿巴瑞克、西曲瑞克、替維瑞克、蘭瑞肽、卡非唑米及其鹽、酯、複合物、前藥及類似物。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可選自由以下組成之群：聚丙交酯、聚乙交酯、聚己內酯、聚(碳酸三亞甲酯)、其共聚物、其三元共聚物或其任何組合。

在一些實施例中，羧酸可選自由以下組成之群：GABA (γ-胺基丁酸)、GHB (γ-羥丁酸)、乳酸、乙醇酸、檸檬酸及十一碳烯酸。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有至少約50%之丙交酯殘基。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有約75%之丙交酯殘基。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有量小於約50%之選自由以下組成之群的單體殘基：己內酯、碳酸三亞甲酯及其組合。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有約25%之選自由以下組成之群的單體殘基：己內酯、碳酸三亞甲酯及其組合。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可選自由75:25丙交酯:己內酯及75:25丙交酯:碳酸三亞甲酯組成之群。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯之平均分子量可在約15 kDa與約30 kDa之間。

在一些實施例中，生物相容性有機溶劑可至少部分地由一或多種具有按於水中之溶劑之重量計10%或高於10%之水溶性的生物相容性有機溶劑組成。

在一些實施例中，生物相容性有機溶劑可至少部分地由一或多種選自由以下組成之群之有機溶劑組成：醯胺、酸、醇、一元酸之酯、醚醇、亞碸、內酯、多元醇、多元醇之酯、酮及醚。

在一些實施例中，生物相容性有機溶劑可至少部分地由一或多種選自由以下組成之群之有機溶劑組成：N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)、2-吡咯啶酮、N-乙基-2-吡咯啶酮、N-環己基-2-吡咯啶酮、N-羥基乙基-2-吡咯啶酮、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、乙酸、乳酸、乙醇、丙醇、乳酸甲酯、乳酸乙酯、乙酸甲酯、二乙二醇單甲醚、四氫呋喃聚乙二醇醚、甘油

縮甲醛、亞異丙基丙三醇、二甲亞碸、e-己內酯、丁內酯、丙二醇、聚乙二醇、丙三醇、1,3-丁二醇、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、丙酮、甲基乙基酮及四氫呋喃。

在一些實施例中，組合物可為在約20 wt%與約40 wt%之間的生物可降解液態聚酯、在約40 wt%與約60 wt%之間的生物相容性有機溶劑及在約10 wt%與約30 wt%之間的活性藥劑。

在一些實施例中，動物可為人類。

本發明之另一態樣提供一種在身體中當場形成生物可降解、非固體植入物之方法。該方法包括將液態聚合物組合物注入身體中之步驟。液態聚合物組合物具有具至少一個羧酸端基之生物可降解液態聚酯，及生物相容性有機溶劑。生物可降解液態聚酯中單體單元與羧酸端基之比在約5:1與約90:1之間。

本發明之另一態樣提供一種將活性藥劑遞送至身體之方法。該方法包括將液態聚合物醫藥組合物注入身體中之步驟。液態聚合物組合物具有具至少一個羧酸端基之生物可降解液態聚酯、生物相容性有機溶劑及活性藥劑。生物可降解液態聚酯中單體單元與羧酸端基之比在約5:1與約90:1之間。活性藥劑在身體內釋放至少三天。

本發明之另一態樣提供一種用於投入動物身體中之液態聚合物醫藥組合物。液態聚合物醫藥組合物具有生物可降解液態聚酯、生物相容性有機溶劑及活性藥劑。聚酯為具有羧酸端基之聚(DL-丙交酯-共-己內酯)。活性藥劑選自由以下組成之群：睪固酮、地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有至少約50%之丙交酯

殘基。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可具有小於約50%之己內酯殘基。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯可為75:25丙交酯:己內酯。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯之平均分子量可在約15 kDa與約30 kDa之間。

在一些實施例中，生物可降解液態聚酯之平均分子量可在約20 kDa與約25 kDa之間。

在一些實施例中，生物相容性有機溶劑可至少部分地由N-甲基-2-吡咯啶酮組成。

在一些實施例中，活性藥劑可為睪固酮十一烷酸酯。

在一些實施例中，活性藥劑可選自由地加瑞克及地加瑞克乙酸酯組成之群。

在一些實施例中，活性藥劑可為阿巴洛帕拉肽。

在一些實施例中，活性藥劑可為亮丙立德乙酸酯。

在一些實施例中，組合物可為在約20 wt%與約40 wt%之間的生物可降解液態聚酯、在約40 wt%與約60 wt%之間的生物相容性有機溶劑及在約10 wt%與約30 wt%之間的活性藥劑。

在一些實施例中，動物可為人類。

本發明之另一態樣提供一種用於投與液態聚合物醫藥組合物之遞送系統。遞送系統具有注射器組件、具有具至少一個羧酸端基之生物可降解液態聚酯之調配物組分，及活性藥劑。生物可降解液態聚酯中單體單元與羧酸端基之比在約5:1與約90:1之間。調配物組分及活性藥劑含於注射器

組件內。

在一些實施例中，注射器組件可為含有調配物組分及活性藥劑之單注射器。

在一些實施例中，注射器組件可為二注射器系統，其中第一注射器含有調配物組分且第二注射器含有活性藥劑。

本發明之另一態樣提供一種用於投入動物或人類之身體中之液態聚合物組合物。液態聚合物組合物具有具羧酸端基之生物可降解液態聚合物、生物相容性有機溶劑及治療有效量之藥物。

本發明之另一態樣提供一種液態聚合物醫藥組合物。液態聚合物醫藥組合物具有具至少一個羧酸端基之生物可降解液態聚酯、生物相容性有機溶劑，及選自由以下組成之群的活性藥劑：睪固酮及其醫藥學上可接受之鹽及酯，以用於治療雄激素缺乏症。單體單元與羧酸端基之比在約5:1與約90:1之間。

【圖式簡單說明】

圖1為展示用先前技術液態聚合物遞送系統皮下注射之大鼠中睪固酮隨時間推移之血液含量(ng/ml)的圖式，該先前技術液態聚合物遞送系統含有經十二醇引發之50% DL-丙交酯及50% ε-己內酯及溶劑(N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP))以及睪固酮。符號：液態聚合物遞送系統之對照組合物且不具有睪固酮(◆)，由35%先前技術液態聚合物、25%溶劑及40%睪固酮組成之測試組合物1(■)，由40%先前技術液態聚合物、40%溶劑及20%睪固酮組成之測試組合物2(▲)，由35%先前技術液態聚合物、25%溶劑及40%睪固酮組成之測試組合物3 (×)，由40%先前技術液態聚合物、40%溶劑及20%睪固酮組成之測試組合物4 (-)，及由40%先前技術液態聚合物

(75%DL-丙交酯及25% ε-己內酯)、20%溶劑及40%睪固酮組成之測試組合物5 (●)。

圖2為展示用三種測試組合物中之一者皮下注射之大鼠中睪固酮隨時間推移之血液含量(ng/ml)的圖式，該三種測試組合物含有睪固酮、含有75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯之乙醇酸引發之液態聚合物，及溶劑。符號：由分子量為8 kDa之30%液態聚合物、30%溶劑NMP及40%睪固酮組成之測試組合物A (■)，由分子量為22 kDa之30%液態聚合物、30%溶劑NMP及40%睪固酮組成之測試組合物B (◆)，由分子量為15 kDa之30%液態聚合物、30% NMP與70%苯甲酸苯甲酯之30%溶劑組合及40%睪固酮組成之測試組合物C (▲)。

圖3為展示用三種測試組合物中之一者皮下注射之大鼠中睪固酮隨時間推移之血液含量(ng/ml)的圖式，該三種測試組合物含有睪固酮之酯(睪固酮環戊丙酸酯)、含有75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯之乙醇酸引發之液態聚合物，及溶劑。符號：由分子量為22 kDa之30%液態聚合物、50%溶劑NMP及20%睪固酮環戊丙酸酯組成之測試組合物D (■)，由分子量為25 kDa之30%液態聚合物、45%溶劑NMP及25%睪固酮環戊丙酸酯組成之測試組合物E (◆)，由分子量為25 kDa之30%液態聚合物、50%溶劑NMP及20%睪固酮環戊丙酸酯組成之測試組合物F (▲)。

圖4為展示用四種測試組合物中之一者皮下注射之大鼠中睪固酮隨時間推移之血液含量(ng/ml)的圖式，該四種測試組合物含有睪固酮之酯(睪固酮十一烷酸酯)、含有75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯之乙醇酸引發之液態聚合物，及溶劑。符號：由分子量為8 kDa之20%液態聚合物、60%溶劑NMP及20%睪固酮十一烷酸酯組成之測試組合物G (■)，由分子量為

8 kDa之30%液態聚合物、50%溶劑NMP及20%睪固酮十一烷酸酯組成之測試組合物H (◆)，由分子量為22 kDa之20%液態聚合物、60%溶劑NMP及20%睪固酮十一烷酸酯組成之測試組合物I (▲)，及由分子量為22 kDa之30%液態聚合物、50%溶劑NMP及20%睪固酮十一烷酸酯組成之測試組合物J (●)。

圖5為比較聚合藥物自液態聚合物用十二醇引發之液態聚合物組合物(◆)中及自相同液態聚合物用乙醇酸引發之液態聚合物組合物(■)中之釋放的曲線圖。

圖6為展示聚合藥物自液態聚合物用乙醇酸引發之液態聚合物組合物中釋放的圖式。符號：含有分子量為14 kDa之30%液態聚合物、58%溶劑NMP及12%亮丙立德乙酸酯之組合物K (◆)；含有分子量為14 kDa之35%液態聚合物、53%溶劑NMP及12%亮丙立德乙酸酯之組合物L (■)；含有分子量為14 kDa之40%液態聚合物、48%溶劑NMP及12%亮丙立德乙酸酯之組合物M (▲)。

圖7為展示聚合藥物自液態聚合物用乙醇酸引發之液態聚合物組合物中釋放的圖式。含有分子量為8 kDa之30%液態聚合物、58%溶劑NMP及12%亮丙立德乙酸酯之組合物N (■)；含有分子量為8 kDa之35%液態聚合物、53%溶劑NMP及12%亮丙立德乙酸酯之組合物O (▲)；及含有分子量為8 kDa之40%液態聚合物、48%溶劑NMP及12%亮丙立德乙酸酯之組合物P (●)。

圖8A及8B為分別展示非標準化及標準化(對於劑量及體重)pK資料之曲線圖，展示用組合物Q (■)及R (◆)及對照調配物(▲)皮下注射之大鼠中睪固酮隨時間推移之釋放。組合物Q (■)含有20%睪固酮十一烷酸酯、含

有75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯且分子量為22 kDa之30%乳酸引發之液態聚合物，及50% NMP。組合物R (◆)含有20%睪固酮十一烷酸酯、含有75% DL-丙交酯及25%碳酸三亞甲酯且分子量為22 kDa之30%乙醇酸引發之液態聚合物，及50% NMP。對照調配物(▲)含有20%睪固酮十一烷酸酯、含有75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯且分子量為22 kDa之30%乙醇酸引發之液態聚合物，及50% NMP。

【實施方式】

本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2015年8月3日申請之美國臨時專利申請案62/200,198及2016年1月6日申請之美國臨時專利申請案62/275,407的優先權，該等美國臨時專利申請案之全部內容均以引用之方式併入本文中。

已出乎意料地發現，在包括生物可降解液態聚合物以及生物相容性有機溶劑之液態聚合物遞送系統中，諸如揭示內容之全文併入本文中之美國專利第8,187,640號中所揭示，使用如本文中所描述之具有羧酸端基之聚合物意外地提供明顯改良之藥物之延長釋放。

鑒於'640專利揭示隨著液態聚合物之親水性增加，獲得更快的釋放速率及更短的釋放持續時間，此發現尤其出人意料。與熟習此項技術者所預期之物對比，使用高度親水性之羧酸端基提供明顯更長之藥物釋放持續時間。

如本文中所使用，術語「動物」係指動物界之任何生物。當該術語在本文中使用時，「動物」之實例包括(但不限於)人類(智人(*Homo sapiens*))；伴侶動物，諸如狗、貓及馬；及家畜動物，諸如牛、山羊、綿羊及豬。

如本文中所使用，術語「生物相容性」意謂「對活組織無害」。

如本文中所使用，術語「生物可降解」係指任何不溶於水的物質，其在生理條件下轉化成一或多種水溶性物質，而無需考慮任何特定降解機制或方法。

如本文中所使用，術語「液態」係指組合物在剪切應力下經歷連續變形之能力。根據本發明之液態聚合物組合物及液態聚合物在環境及身體溫度下具有液態物理狀態。液態聚合物組合物及液態聚合物具有確定體積，但為無確定形狀之非晶形、非結晶物質。另外，根據本發明之液態聚合物不可溶於體液或水，且因此在注入身體中且溶劑耗散之後，當在本身無顯著耗散之情況下注入身體中時保持為黏性物質。另外，此類液態聚合物組合物可具有允許使用標準注射器用低至中度注射力經由標準量規或小量規針頭(例如，18-26量規)遞送組合物的黏度、密度及流動性。本發明之液態聚合物可進一步表徵為當作為持續釋放藥物遞送系統之一部分注入身體中時在體內不當場形成固體植入物，該持續釋放藥物遞送系統包括液態聚合物及生物相容性溶劑。本發明之液態聚合物可進一步表徵為非結晶、非晶形、非熱塑性、非熱固性及/或非固體的。

如本文中所使用，除非另外指定，否則術語「分子量」及「平均分子量」意謂重量平均分子量，如使用聚苯乙烯標準品及四氫呋喃(THF)作為溶劑藉由習知凝膠滲透層析(GPC)儀器(諸如具有Agilent G1362A折射率偵測器之Agilent 1260 Infinity Quaternary LC)所量測。

如本文中所使用，術語「患者」及「個體」為可互換的且一般係指投與或待投與本發明之組合物或調配物之動物。

如本文中所使用，術語「聚合物」一般係指可為線性、分枝、接枝

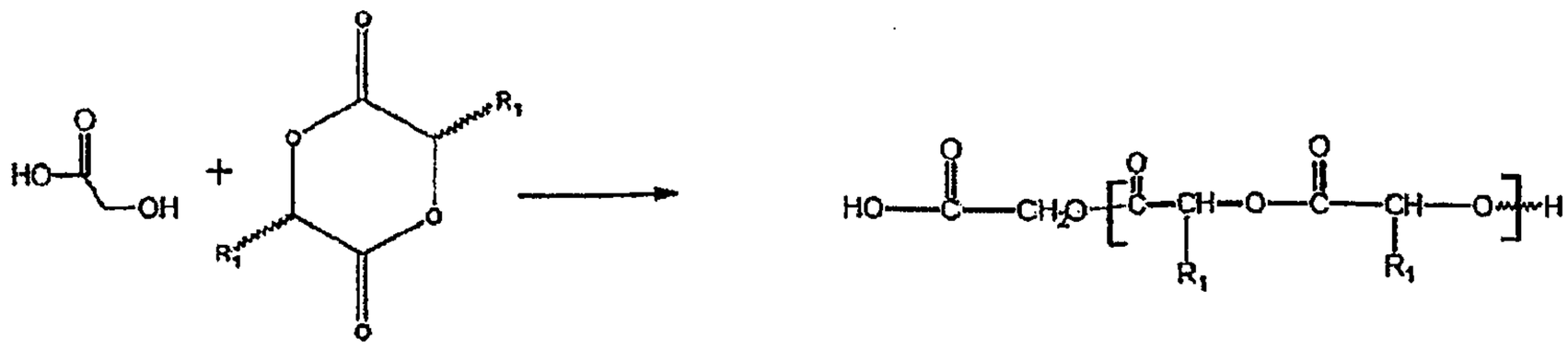
及/或星形之聚合物、共聚物及/或三元共聚物。聚合物之實例包括肽、多肽、蛋白質及核酸。

如本文中所使用，術語「小分子」意謂分子量小於900道爾頓(dalton)之有機化合物。

除非另外指定，否則本文中所揭示之共聚物中單體之間的所有比率為莫耳比。

本發明之液態聚合物組合物包含生物可降解液態聚酯及生物相容性有機溶劑，且藉由將液態聚合物及有機溶劑混合或摻合在一起來製備，此可藉由任何方法在約10-50℃範圍內之溫度下(例如，在約25℃下)使用適合裝置來進行，以在室溫下獲得均勻可流動之液體。此類裝置之實例包括機械攪拌器、混合器或輥磨機。由於聚合物及溶劑均為液體，因此其容易混合以形成均勻溶液或懸浮液。

具有羧酸端基(諸如乙醇酸端基)之聚合物可在適合催化劑(諸如錫，例如呈辛酸亞錫形式)存在下藉由標準鏈生長聚合技術藉由使一或多種烯烴或脂環單體與羧酸或水(較佳為羥基酸)組合來製備。適合之羧酸為含有烷基鏈、親核試劑之彼等者，且可溶於用以製備聚合物之單體或單體與溶劑之組合中。適合引發劑之實例包括(但不限於)GABA (γ-胺基丁酸)、GHB (γ-羥丁酸)、乳酸、乙醇酸、檸檬酸及水。通常，具有酸端基之生物可降解聚合物藉由使單體開環聚合來製備，該等單體諸如丙交酯及/或己內酯，其藉由水或式Nu-R-COOH之羧酸化合物引發，其中Nu為親核部分，諸如胺或羥基，R為任何有機部分且-COOH為羧酸官能基。分子之親核部分之作用為在催化劑及熱存在下引發開環聚合，產生在一端上具有羧酸官能基之聚合物。代表性聚合式在下文展示為式A。



式A

或者，羧酸端基可藉由聚合後修飾在聚合物鏈之末端上生成。

根據本發明可使用之液態聚合物為生物可降解的，且在室溫(例如，在大致25℃下)至體溫(例如，在約37℃下)下以液態(可流動)形式保持。成為液態之特徵藉由控制聚合物之分子量及單體選擇及比率來實現。另外，液態聚合物可具有注射前體積黏度，其使得組合物易於投與，且在一些實施例中可有效地提供生物學活性劑自植入物質之所需受控釋放曲線。與用固體聚合物製備之聚合物/溶劑組合物相比，由於液態聚合物在室溫下為液體，因此其使得更低濃度之生物相容性溶劑之用途用於組合物中，以提供可注射調配物。

可用於本申請案之適合之液態聚合物的實例包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚丙交酯、(DL-丙交酯、D-丙交酯、L-丙交酯)、聚乙交酯、聚己內酯、聚酸酐、聚醚胺、聚胺基甲酸酯、聚酯醚胺、聚原酸酯、聚二氧環己酮、聚縮醛、聚縮酮、聚碳酸酯、聚磷腈、聚羥基丁酸酯、聚羥基戊酸酯、聚乙二酸伸烷基酯、聚丁二酸伸烷基酯、聚(蘋果酸)、聚乙二醇、玻尿酸、幾丁質及聚葡萄胺糖及上文物質之共聚物、三元共聚物，及上文物質之組合或混合物。在一個實施例中，液態聚合物選自由以下組成之群：聚丙交酯、聚乙交酯、聚己內酯、聚(碳酸三亞甲酯)、聚二氧環己酮、其共聚物、其三元共聚物或其任何組合。較佳之物質包括用以下者製備之具有更低分子量及非晶形區域以限制結晶度及後續凝固之彼等聚合物、共聚

物或三元共聚物：丙交酯、乙交酯、己內酯、對二氧環己酮、碳酸三亞甲酯、1,5-二氧雜環庚烷-2-酮、1,4-二氧雜環庚烷-2-酮、環氧乙烷、環氧丙烷、癸二酸酐、二乙烯酮縮醛/二醇及乳酸。

除其他之外，根據本發明之適合液態聚合物的非限制性實例包括DL-丙交酯與ε-己內酯之共聚物，其丙交酯/己內酯之莫耳比在約75/25至約50/50範圍內，且視情況具有約0.06至約0.38 dL/g之固有黏度，如在0.10 g/dL六氟異丙醇(HFIP)溶液中在25℃下所測定；己內酯與1,4-二氧環己酮之共聚物，莫耳比為約70/30至約40/60，且視情況具有約0.08至約0.24 dL/g之固有黏度；丙交酯與碳酸三亞甲酯共聚物，諸如75/25聚(DL-丙交酯-共-碳酸三亞甲酯)；己內酯與碳酸三亞甲酯之共聚物，莫耳比為約90/10至約50/50，且視情況具有約0.09至約0.25 dL/g之固有黏度；及視情況具有約0.06 dL/g之固有黏度之聚(L-乳酸)。一般而言，本發明之液態聚合物及液態聚合物組合物之固有黏度可為0.05至0.50 dL/g，如在0.10 g/dL六氟異丙醇溶液中在25℃下所測定。

在組合物之實施例中，生物可降解液態聚合物為兩種單體之共聚物，莫耳比為約75/25至約25/75、較佳之比為約50/50，且平均分子量在約5,000道爾頓與約40,000道爾頓之間，較佳在約15,000道爾頓與約30,000道爾頓之間，且更佳在約20,000與約25,000道爾頓之間。如下文實例中所例示，生物可降解液態聚合物之分子量可為約8,000道爾頓、約14,000道爾頓、約15,000道爾頓、約22,000道爾頓或約25,000道爾頓。

本發明之適合液態聚合物的其他實例包括具有至少約50%丙交酯(包括DL-丙交酯)殘基、至少約55%丙交酯殘基、至少約60%丙交酯殘基、至少約65%丙交酯殘基、至少約70%丙交酯殘基或至少約75%丙交酯殘基之

生物可降解液態聚酯。本發明之適合液態聚合物的其他實例包括以下生物可降解液態聚酯：共聚單體之殘基選自己內酯、碳酸三亞甲酯及其組合，量大於約5%且小於約50%、小於約45%此類殘基、小於約40%此類殘基、小於約35%此類殘基、小於約30%此類殘基或小於約25%此類殘基。其他實施例包括約75:25 DL-丙交酯:ε-己內酯及75:25 DL-丙交酯:碳酸三亞甲酯之液態聚酯。

本發明之生物可降解液態聚酯亦表徵為具有至少一個羧酸端基。此外，聚酯之單體單元與羧酸端基之比可在約5:1與約90:1之間、在約10:1與約90:1之間、在約15:1與約90:1之間、在約20:1與約90:1之間、在約30:1與約80:1之間、在約40:1與約70:1之間、在約50:1與約60:1之間或為約55:1。或者，單體單元與羧酸端基之比可小於約90:1、小於約80:1、小於約70:1、小於約60:1或小於約55:1。在約5:1至約90:1範圍內，單體單元與羧酸端基之比可在任何整數比至任何其他整數比範圍內。

本發明之液態聚合物具有適用於獲得成為液體之特徵之分子量。詳言之，聚合物之分子量可為約5,000道爾頓至約40,000道爾頓、約10,000道爾頓至約35,000道爾頓、約8,000道爾頓至約25,000道爾頓、約15,000道爾頓至約30,000道爾頓或約20,000至約25,000道爾頓。聚合物之分子量亦可在約5,000道爾頓與約11,000道爾頓之間、在約6,000道爾頓與約10,000道爾頓之間、在約7,000道爾頓與約9,000道爾頓之間或為約8,000道爾頓。如下文實例中所例示，生物可降解液態聚合物之分子量可為約8,000道爾頓、約14,000道爾頓、約15,000道爾頓、約22,000道爾頓或約25,000道爾頓。在約5,000道爾頓至約40,000道爾頓範圍內，聚合物之分子量可在任何數目之道爾頓至任何其他數目之道爾頓範圍內。另外，本發

明之液態聚合物之多分散性值可為約1.30至約2.50、約1.35至約2.25或約1.40至約2.00。

可根據本發明使用之溶劑無毒且可為親水性或疏水性溶劑，或可為親水性溶劑、疏水性溶劑或親水性及疏水性溶劑之組合，此視聚合物/溶劑組合物中聚合物及/或生物學活性劑之所需釋放曲線及溶解性而定。可根據本發明使用之適合之親水性生物相容性有機溶劑的水溶性按於水中之溶劑之重量計為10%或高於10%。親水性生物相容性有機溶劑之實例包括醯胺，諸如N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)、2-吡咯啶酮、N-乙基-2-吡咯啶酮、N-環己基-2-吡咯啶酮、N-羥基乙基-2-吡咯啶酮、二甲基乙醯胺及二甲基甲醯胺；酸，諸如乙酸及乳酸；醇，諸如乙醇及丙醇；一元酸之酯，諸如乳酸甲酯、乳酸乙酯及乙酸甲酯；醚醇，諸如二乙二醇單甲醚、四氫呋喃聚乙二醇醚、甘油縮甲醛及亞異丙基丙三醇(丙酮縮甘油(Solketal))；亞碸，諸如二甲亞碸；內酯，諸如ε-己內酯及丁內酯；多元醇，諸如丙二醇、聚乙二醇、丙三醇及1,3-丁二醇；多元醇之酯，諸如甲氧基聚乙二醇及甲氧基丙二醇；酮，諸如丙酮及甲基乙基酮；及醚，諸如四氫呋喃。

可根據本發明使用之適合之疏水性生物相容性有機溶劑的水溶性按於水中之溶劑之重量計小於10%。疏水性生物相容性有機溶劑之實例包括單羧酸、二羧酸及三羧酸之酯，諸如乙酸乙酯、丁酸乙酯、油酸乙酯、棕櫚酸異丙酯、棕櫚酸乙酯、棕櫚酸甲酯、十四烷酸異丙酯、丙二酸二乙酯、丁二酸二乙酯、己二酸二甲酯、丁二酸二甲酯、癸二酸二丁酯、三醋精、檸檬酸三乙酯、甘油三丁酸酯、檸檬酸乙醯基三乙酯、檸檬酸乙醯基三丁酯、檸檬酸乙醯基三己酯、檸檬酸丁醯基三己酯及檸檬酸三丁酯；辛酸及/或癸酸與丙三醇或伸烷基二醇之酯，諸如MIGLYOL 810或812

(SASOL GERMANY GMBH) (辛酸/癸酸三甘油酯)、MIGLYOL 818 (辛酸/癸酸/亞麻油酸三甘油酯)、MIGLYOL 829 (辛酸/癸酸/丁二酸三甘油酯)及MIGLYOL 840 (丙二醇二辛酸酯/癸酸酯)；芳族醇，諸如苯甲醇；芳族酸之酯，諸如苯甲酸乙酯及苯甲酸苯甲酯；碳酸之酯，諸如碳酸伸丙酯及碳酸二甲酯；醯胺，諸如N,N-二乙基-甲苯醯胺、N-十二基-2-吡咯啶酮、N-辛基-2-吡咯啶酮、N-甲基-2-己內醯胺及N-十二基-己內醯胺；脂肪酸，諸如庚酸及油酸；及油，諸如芝麻油、花生油及蓖麻油。

有機溶劑通常以相對於組合物之總重量在以下範圍內之量添加至組合物中：約10重量百分比至約70重量百分比、約15重量百分比至約65重量百分比、約20重量百分比至約60重量百分比、約25重量百分比至約55重量百分比、約25重量百分比至約50重量百分比、約25重量百分比至約45重量百分比、約25重量百分比至約40重量百分比或約25重量百分比至約35重量百分比。在其他實施例中，在約10重量百分比至約70重量百分比範圍內，本發明之組合物中溶劑的量可在任何整數百分比至任何其他整數百分比範圍內。溶劑濃度使得組合物中液態聚合物之含量相對於總組合物在以下範圍內：約10重量百分比至約90重量百分比、約15重量百分比至約85重量百分比、約20重量百分比至約80重量百分比、約25重量百分比至約75重量百分比、約30重量百分比至約70重量百分比、約35重量百分比至約65重量百分比、約40重量百分比至約60重量百分比、約45重量百分比至約55重量百分比。在其他實施例中，在約10重量百分比至約90重量百分比範圍內，本發明之組合物中液態聚合物的量可在任何整數百分比至任何其他整數百分比範圍內。在一個實施例中，液態聚合物組合物包含在約20 wt%與約40 wt%之間的生物可降解液態聚酯、在約40 wt%與約

60 wt%之間的生物相容性有機溶劑，及視情況選用之在約10 wt%與約30 wt%之間的活性藥劑。液態聚合物/溶劑濃度使得液態聚合物/溶劑組合物易於用標準注射器及小量規針頭(例如，約18-26量規)注射。本發明之組合物可投入人類個體或其他動物之身體中，其他動物諸如狗、貓、馬、牛、山羊、綿羊或豬。

具有活性藥劑之液態聚合物及有機溶劑組合物可使用諸如注射器或針頭之裝置施入或注入個體身體中或施於或注於物件(例如，網狀結構、導管、螺釘、板、平頭釘、銷釘、卡釘、海綿等)上。其上具有組合物之裝置可置放於個體身體中。適合之注射途徑包括(但不限於)任何非經腸途徑，諸如皮下、肌內及皮內途徑。其他投藥途徑包括(但不限於)局部投藥或舌下投藥(諸如在膜或類似系統上)。注射或使用後，有機溶劑耗散以保留聚合物及活性藥劑之液態藥團。本發明之經植入聚合物/溶劑組合物之液態聚合物組分將流動且填充因有機溶劑自經植入物質耗散而留下之空隙。經植入液態聚合物物質保持為具有變動(可流動)稠度之液體，使得其仍可移動且可壓縮且隨時間推移在個體身體中逐漸生物降解。由於液態聚合物不可溶於體液或水，因此身體組織內之藥團不藉由溶解於體液中來耗散，而是仍然為黏性物質。

液態聚合物/溶劑組合物可作為受控釋放組合物而使用以提供遞送系統，在其中在向身體注射或進行其他投藥途徑之前，藥物或其他生物學活性劑添加至液態聚合物/溶劑組合物中，以形成液態聚合物醫藥組合物。當暴露於體液時，有機溶劑溶解或耗散於水性組織流體中，以留下更黏稠之液態聚合物，以釋放經囊封或包覆活性劑。藉由溶解或耗散溶劑自本發明之組合物形成之液態聚合物植入物可用以控制具有藥物之低初始爆發及

延長釋放的生物學活性劑之釋放。

已發現本發明之液態聚合物醫藥組合物在意外較長的時間段內將藥物釋放於患者中，釋放意外高總量之藥物，且使得可調節初始爆發曲線以按需要實現高或低初始爆發。在各種實施例中，如藉由量測患者中藥劑之血清含量所確定，本發明之液態聚合物醫藥組合物中之活性藥劑釋放於患者中，持續大於三天、大於一週、大於兩週、大於三週、大於四週、大於一個月、大於兩個月、大於三個月、大於四個月、大於五個月、大於六個月、大於九個月或大於一年。藥劑之此類含量可處於具有藥理學或治療作用之含量下。

本發明之一實施例為一種藉由投與如本文中其他處中所詳細描述之包含活性藥劑之液態聚合物醫藥組合物來治療疾病、病症或其他病痛、針對其提供療法、治癒或預防其之方法。此等方法可用以治療以下者，針對以下者提供療法，治癒或預防以下者：微生物感染或因病原體而引起之任何其他感染、自身免疫病症、過敏、發炎、癌症、內分泌障礙、代謝障礙、神經障礙、心理障礙、心血管障礙或任何其他疾病、病症或藉由本文中所描述之活性藥劑治療之其他病痛。

適用於本申請案之活性藥劑(例如，藥物)為提供生物作用且在疾病、病症或其他病痛之治療、療法、治癒及/或預防中局部或全身性地起作用之生物學活性劑。藥物之實例包括(但不限於)抗菌劑、抗感染劑、抗寄生藥物(諸如阿維菌素(avermectin))、抗原、抗過敏劑、類固醇抗發炎劑、非類固醇抗發炎劑、抗腫瘤劑、抗癌藥物、解充血劑、縮瞳藥、抗膽鹼激導性劑、擬交感神經藥、鎮靜劑、安眠藥、精神強奮劑、安神劑、內分泌/代謝劑、激素、GLP-1促效劑、雄激素類固醇、雌激素、促孕劑、LHRH

促效劑及拮抗劑、促生長素、麻醉拮抗劑、體液劑、前列腺素、鎮痛劑、鎮痙劑、抗癆疾藥、抗組織胺、加強心臟功能之藥劑、抗帕金森病劑、抗高血壓劑、疫苗、抗病毒劑、抗精神病劑、免疫抑止劑、麻醉劑、抗真菌劑、抗增殖劑、抗凝劑、退熱劑、鎮痙劑、生長因子、細胞黏附因子、細胞激素、生物反應調節劑及營養劑。

藥物可例如為小分子有機化合物或聚合物，諸如肽、多肽、蛋白質、DNA或RNA物質。小分子藥物可為疏水性藥物，諸如皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、倍氯米松、氟替卡松、甲基潑尼松、曲安西龍、氯倍他索、鹵倍他索及地塞米松；唑藥劑，諸如甲硝噠唑、氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、咪康唑、迪美唑、塞克硝唑、奧硝唑、替硝唑、卡硝唑及帕硝唑；性類固醇，諸如睪固酮、雌激素(諸如雌二醇)及孕激素，包括其酯；斯達汀藥物，諸如阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀及羅素他汀；及抗雄激素藥物，諸如阿比特龍、加利特隆、奧特羅那及恩雜魯胺；及前述之鹽、酯、複合物、前藥及類似物。

適用於本申請案之肽及聚合藥物之實例包括地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德(亮丙瑞林)、艾塞那肽、利拉魯肽、阿必魯肽、度拉糖肽、基礎胰島素、奧曲肽、戈舍瑞林、曲普瑞林、那法瑞林、布舍瑞林、組胺瑞林、德舍瑞林、加尼瑞克、阿巴瑞克、西曲瑞克、替維瑞克、蘭瑞肽、卡非唑米、人類生長激素、干擾素α、干擾素β、干擾素γ、介白素、降鈣素、生長激素釋放肽、類升糖素肽、粒細胞群落刺激因子、神經生長因子、血小板衍生之生長因子、類胰島素生長因子、血管內皮生長因子、纖維母細胞生長因子、骨促形態形成蛋白、紅血球生成素、聚-L-乳酸(PLLA)及其鹽、複合物、前藥及其類似物。

可使用之特定額外藥物之實例包括親水性及疏水性小分子藥物，諸如雷斯替明酒石酸酯(rivastigmine tartrate)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、雷帕黴素(rapamycin)、他克莫司(tacrolimus) (藤黴素(fujimycin))、硼替佐米(bortezomib)、曲美替尼(trametinib)、甲胺喋呤、瑞司瓜特(riociguat)、馬西替坦(macitentan)、舒馬曲普坦(sumatriptan)、阿納托唑(anastozole)、氟維司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、迷索前列醇(misoprostol)、促卵泡激素、阿西替尼(axitinib)、帕利骨化醇(paricalcitol)、泊利度胺(pomalidomide)、度他雄胺(dutasteride)、多西環素(doxycycline)、小紅莓(doxorubicin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、喹諾酮(quinolone)、伊維菌素(ivermectin)、依立諾克丁(eprinomectin)、多拉克汀(doramectin)、來氟米特(leflunomide)、特立氟胺(teriflunomide)、氟哌啶醇(haloperidol)、安定(diazepam)、利培酮(risperidone)、奧氮平(olanzapine)、胺磺必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、氯平嗪(clopazine)、伊潘立酮(iloperidone)、魯拉西酮(lurasidone)、帕潘立酮(paliperidone)、喹硫平(quetiapine)、齊拉西酮(ziprasidone)、布比卡因(bupivacaine)、利多卡因(lidocaine)、羅比卡因(ropivacaine)、納曲酮(naltrexone)、芬太尼(fentanyl)、丁基原啡因(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、洛哌丁胺(loperamide)、阿法諾肽(afamelanotide) (美拉諾坦I (melanotan I))、美拉諾坦II、芬戈莫德(fingolimod)，及其鹽、複合物、前藥及其類似物。

可用於本發明之一種適合藥物為睪固酮或其酯，包括(但不限於)睪固酮十一烷酸酯(testosterone undecanoate)，亦稱為睪固酮十一酸酯

(testosterone undecylate)。睪固酮十一烷酸酯為用於雄激素替代療法、主要用於治療男性性腺功能低下症之激素睪固酮之酯。睪固酮十一烷酸酯亦可用作男性避孕藥。如先前已知且如此項技術中所描述，睪固酮十一烷酸酯可以初始750 mg 3 mL肌內劑量，隨後四週後另一750 mg 3 mL肌內劑量，且此後每十週額外750 mg 3 mL肌內劑量投與年齡超過18歲之男性。本發明之其他實施例包括睪固酮或睪固酮十一烷酸酯之液態聚合物醫藥組合物及其用途，其用於藉由以上文所描述的量及給藥排程投與至患有雄激素缺乏症之個體，諸如患有性腺功能低下症之男性，且藉由如本文中其他處所揭示之投藥途徑，來治療雄激素缺乏症，尤其男性性腺功能低下症。

可用於本發明之另一適合藥物為激素地加瑞克或其酯，諸如地加瑞克乙酸酯。地加瑞克及其酯可用於激素治療前列腺癌。如先前已知且如此項技術中所描述，地加瑞克可以兩次120 mg (亦即總計240 mg)皮下劑量之初始組，繼之以此後每28天80 mg皮下劑量投與患有激素依賴性晚期前列腺癌之患者。本發明之其他實施例包括地加瑞克或其酯之液態聚合物醫藥組合物及其用途，其用於藉由以上文所描述之量及給藥排程投與至有需要患者且藉由如本文中其他處所揭示之投藥途徑來治療癌症(包括前列腺癌及乳癌)、子宮內膜異位、子宮肌瘤或中樞性性早熟(CPP)。舉例而言，含有地加瑞克之液態聚合物組合物可用以藉由投與至患有激素依賴性晚期前列腺癌之男性來治療前列腺癌。

可用於本發明之另一適合之藥物為阿巴洛帕拉肽。Abaloparatide為已作為用於骨質疏鬆之潛在治療劑而引起關注之甲狀旁腺激素相關蛋白(PTHrP)類似物藥物。與相關藥物特立帕肽(teriparatide)相同，但不同於雙膦酸酯，阿巴洛帕拉肽為合成代謝(亦即骨成長)劑。如先前已知且如此

項技術中所描述，目前阿巴洛帕拉肽之經皮及皮下可注射調配物處於臨床開發中。本發明之其他實施例包括阿巴洛帕拉肽之液態聚合物醫藥組合物及其用途，其用於藉由以量及給藥排程投與至患有骨質疏鬆之患者且藉由如本文中其他處所揭示之投藥途徑來治療骨質疏鬆。

可用於本發明之另一適合之藥物為亮丙立德乙酸酯、促性腺激素釋放激素類似物(亦稱為促黃體激素釋放激素(LHRH)促效劑)亮丙立德(亦稱為亮丙瑞林)之鹽。已發現亮丙立德乙酸酯用於治療各種形式之癌症，尤其前列腺癌及乳癌以及子宮內膜異位、子宮肌瘤及(CPP)。如先前已知且如此項技術中所描述，使用亮丙立德乙酸酯治療晚期前列腺癌可由以下組成：每月投與之7.5 mg肌內劑量、每三個月投與之22.5 mg肌內劑量、每四個月投與之30 mg肌內劑量或每六個月投與之45 mg肌內劑量。如先前已知且如此項技術中所描述，使用亮丙立德乙酸酯治療子宮內膜異位可由以下組成：每月投與之3.75 mg肌內劑量，長達六個月，或三個月間隔下投與之兩次11.25 mg劑量。如先前已知且如此項技術中所描述，使用亮丙立德乙酸酯治療子宮肌瘤可由以下組成：每月投與之3.75 mg肌內劑量，長達三個月，或單次11.25 mg肌內劑量。本發明之其他實施例包括亮丙立德或其酯之液態聚合物醫藥組合物及其用途，其用於藉由以上文所描述之量及給藥排程投與至有需要患者且藉由如本文中其他處所揭示之投藥途徑來治療癌症(包括前列腺癌及乳癌)、子宮內膜異位、子宮肌瘤或CPP。

本發明之組合物中活性藥劑之濃度視包括於組合物中之藥物而定，且可在按組合物之重量計0.1%至60%範圍內或更高。通常，組合物中藥劑之濃度在按組合物之重量計10%與50%之間，諸如在按組合物之重量計20%與40%之間。在其他實施例中，在約1重量百分比至約60重量百分比

範圍內，本發明之組合物中活性藥劑的量可在任何整數百分比至任何其他整數百分比範圍內。

由於本文中所揭示之組合物之有益特徵為活性藥劑之經改良之延長釋放，因此活性藥劑的量將適用於用藥劑根據本文中所揭示之時間範圍長期處理。本發明之其他實施例包括液態聚合物醫藥組合物之單劑型，其包括活性藥劑的量適用於延長釋放之如本文中所描述之液態聚合物組合物。舉例而言，此類單劑型可包括足夠的活性藥劑以治療患者，持續大於三天、大於一週、大於兩週、大於三週、大於四週、大於一個月、大於兩個月、大於三個月、大於四個月、大於五個月、大於六個月、大於九個月或大於一年。組合物可按需要反覆地投與(例如，每月、每三個月、每六個月等)。

活性藥劑可呈溶解或分散於液態聚合物/溶劑組合物中之液態或細粉狀固體形式。藥劑以足以獲得所需治療作用、所需釋放曲線及所需釋放時間段的量併入組合物中。關於分散或溶解於液態聚合物/溶劑溶液中之藥劑的量，不存在臨界上限，只要該溶液具有可接受以經由標準或小量規注射器針頭(例如，18-26之量規)注射之流體黏度即可。併入液態聚合物/溶劑溶液中之藥劑的量之下限視藥劑活性、需要獲得所需治療含量之釋放速率及治療之時間長度而定。可溶及不溶的活性藥劑可併入液態聚合物/溶劑系統中。

根據本發明之包含活性藥劑之液態聚合物/溶劑組合物可適當地為活性藥劑於溶劑中之「溶液」或「懸浮液」。特定言之，應理解，雖然液態聚合物溶解於溶劑中，但活性藥劑可溶解於溶劑中(如在溶液中)，或形成足夠大以懸浮且沈積為異質混合物之一部分的固體顆粒(如在懸浮液中)。

組合物可包括各種佐劑或添加劑，諸如著色劑、稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑。

本發明之另一實施例為用於向動物投與液態聚合物醫藥組合物之遞送系統，其包括注射器組件、調配物組分及活性藥劑。調配物組分包括包含至少一個羧酸端基之生物可降解液態聚酯，其中單體單元與羧酸端基之比在約5:1與約90:1之間；及生物相容性有機溶劑。在此實施例中，調配物組分及活性藥劑含於注射器組件內。注射器組件可為含有調配物組分及活性藥劑之單注射器，包括(不限於)經組態以在投與至個體之前混合各腔室內所含有之組合物(例如，調配物組分及活性藥劑)的混合注射器或雙腔室注射器。或者，注射器組件可為二注射器系統，其中二注射器系統之第一注射器含有調配物組分且二注射器系統之第二注射器含有活性藥劑。在此實施例中，投與之前，第一及第二注射器協作以容納調配物組分與活性藥劑之混合物，其隨後可藉由注射投與至患者。

本發明之其他實施例包括如本文中所描述之液態聚合物醫藥組合物，包括例如，其中活性藥劑係選自睪固酮、地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德及其醫藥學上可接受之鹽及酯之群，其用於治療本文中揭示為可藉由組合物中之活性藥劑治療之病狀。

適用於本發明之液態聚合物醫藥組合物可最終經滅菌以投與至動物，且尤其投與至人類。作為非限制性實例，最終之殺菌可藉由電子束殺菌或藉由熟習此項技術者已知之其他方法來實現。

本發明人已發現在將含有組合物之液態聚合物遞送系統投入動物身體中後，藥物自遞送系統之釋放速率提供明顯改良之藥物之延長釋放，該遞送系統包括具有羧酸端基之生物可降解液態聚合物以及生物相容性有機

溶劑。如下文在實例中所描述，釋放之持續時間明顯延長，超出當使用類似液態聚合物遞送系統時所獲得之彼持續時間，該類似液態聚合物遞送系統在生物可降解液態聚合物之引發劑端基之實體方面不同。

藉由以下非限制性實例說明本發明。

**實例1：先前技術測試組合物**

如美國專利第8,187,640號之實例1中所揭示，製備50/50 DL-丙交酯/己內酯液態聚合物。使用十二醇作為引發劑來製備聚合物。將此聚合物以相同濃度與溶劑N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)組合(參見例如'640專利之實例3、4或5)，以提供在後續研究中用作對照之無藥物組合物。

實質上如上文所描述且使用睪固酮作為測試藥物來製備五種不同測試組合物。第一四種測試組合物(分別為測試組合物1至4)在液態聚合物、溶劑及藥物的比率方面彼此不同。測試組合物1含有40%睪固酮、35%液態聚合物及25% NMP溶劑。組合物2含有20%睪固酮、40%液態聚合物及40% NMP溶劑。組合物3含有40%睪固酮、35%液態聚合物及25% NMP溶劑。組合物4含有20%睪固酮、40%液態聚合物及40% NMP溶劑。測試組合物5在液態聚合物之組成方面不同。儘管對照組合物及測試組合物1至4使用為50% DL-丙交酯及50% ε-己內酯之液態聚合物，但測試組合物5含有用十二醇引發之為75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯之液態聚合物。測試組合物5含有40%睪固酮、40%液態聚合物及20% NMP溶劑。

**實例2：來自先前技術組合物之釋放曲線**

將閹割雄性大鼠分成6組，其用如實例1中所描述之對照組合物及測試組合物1至5來測試。更具體言之，各大鼠接受適當組合物之100 mg/kg睪固酮當量之皮下注射；對照動物接受大致10 mg之適當組合物。在70天

之時間段內在間隔下量測睪固酮之血清含量。結果展示於圖1中。

如圖1中所展示，在接受含有聚合物及溶劑但不具有睪固酮之對照組合物之大鼠中，睪固酮之血清含量不可偵測(圖1 (◆))。在整個研究中5種測試組合物中之每一者之睪固酮含量類似(圖1：測試組合物1 (■)、測試組合物2 (▲)、測試組合物3 (×)、測試組合物4 (-)及測試組合物5 (●))。注射後不久，測試組中之每一者展示睪固酮含量之初始突釋峰值，且14天後，所釋放藥物之量快速下降直至第21天，其中第30天基本上未偵測到睪固酮。

**實例3：含有睪固酮之本發明之組合物**

使用實質上類似於美國專利第8,187,640號之實例1中所揭示之方法來製備75/25 DL-丙交酯/己內酯液態聚合物(75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯)，例外為替代十二醇，將乙醇酸用作聚合物引發劑，其產生未揭示於'640專利中之具有羧酸端基之聚合物。將此等聚合物以相同濃度與溶劑(NMP)組合以提供無藥物之聚合物/溶劑組合物。

簡言之，為製備此實例3中所描述及/或如下文後續實例中所描述之本發明之液態聚合物，其目標重量平均分子量為8 kDa、15 kDa、22 kDa或25 kDa，使用以下方法。

組裝配備有氮氣入口、具有能真空攪拌之導桿之頂置式攪拌器及通向真空阱及真空泵之真空出口的500 mL 2部件玻璃反應器，且將其置於油浴中。將油浴設定在100℃下且將反應器置放在真空下以移除任何殘餘水分。

為製備目標重量平均分子量為8 kDa之液態聚合物，稱出316.46 gm (2.20 mol) DL-丙交酯、83.54 gm (0.73 mol) ε-己內酯及11.6 gm (0.1525

mol)乙醇酸。為製備目標平均分子量為15 kDa之液態聚合物，稱出395.6 gm (2.7 mol) DL-丙交酯、52.2 gm (0.91 mol) ε-己內酯及5.1 gm (0.07 mol)乙醇酸。為製備平均分子量為15 kDa之液態聚合物，稱出316.8 g (2.2 mol) DL-丙交酯、83.4 g (0.73 mol) ε-己內酯及5.8 g (0.08 mol)乙醇酸。為製備平均分子量為25 kDa之液態聚合物，稱出395.3 g (2.7 mol) DL-丙交酯、104.5 g (0.91 mol) ε-己內酯及4.0 g (0.05 mol)乙醇酸。應指出，展示於此實例中之聚合物及引發劑之量為說明性的，且當使用不同批次之聚合物時，聚合物及引發劑之精確量可能稍微改變。用以獲得所需或目標平均分子量之計算在熟習此項技術者之能力內。

針對各聚合物組合物，用氮氣中斷反應器上之真空且經由玻璃漏斗向反應器中饋入DL-丙交酯、乙醇酸及ε-己內酯。將攪拌器轉至10-50 rpm，將油浴設定至160℃，且用氮氣淨化且反沖系統真空三次。隨後將反應器保持在微弱的氮氣淨化下。

藉由將大約0.3 gm 2-乙基己酸錫(II) (辛酸亞錫)稱於10 mL量瓶中且用無水甲苯稀釋至標記來製備催化劑溶液。針對8 kDa聚合物，將需要基於單體重量添加0.03 wt%辛酸亞錫之量按0.12 g (4 mL)計算以注射。針對15 kDa及22 kDa聚合物，將需要基於單體重量添加0.03 wt%辛酸亞錫之量按0.15 g (5 ml)計算以注射。用以獲得所需或目標平均分子量之催化劑計算在熟習此項技術者之能力內。

針對此及後續實例中所描述之所有聚合物組合物，單體熔融且油浴達至160℃後，在攪拌下經由配備有6-吋鈍尖20 g針頭之注射器注射催化劑。繼續進行聚合反應16-18小時。在適當之反應時間後，將真空阱浸沒於冰浴中且關閉氮氣入口。將真空緩慢施加至經攪拌反應混合物4-6小

時，其中最大真空為-22至-25吋Hg。在真空阱中收集未反應單體。在適當時間後中斷真空，將反應器用氮氣淨化，自油浴移出且將液態聚合物倒入玻璃或PYREX® (低熱膨脹塑膠硼矽酸鹽玻璃)容器中且冷卻。所有聚合物組合物之產率為約85%。

藉由氣體滲透層析(GPC)用折射率偵測器(例如，具有Agilent G1362A折射率偵測器之Agilent 1260 Infinity Quaternary LC)確定聚合物之重量平均分子量。

為使用聚合物、溶劑及藥物製備本發明之各種調配物，一般使用以下程序。將如上文所論述而製備之聚合物稱於聚丙烯罐中，且將N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP) (或在下文組合物C中，NMP與苯甲酸苯甲酯之指示混合物)添加至液態聚合物中。在烘箱中加熱混合物以幫助NMP溶解及/或分散在聚合物中。完全均勻之溶解需要用SPEEDMIXER™ (亦即高速混合器；FlackTek, Landrum, SC)或輥磨機混合。所得溶液為黏稠但更可流動之液態聚合物，彼時其為無藥物之聚合物/溶劑組合物。將活性醫藥成分(藥物) (例如，睪固酮、睪固酮環戊丙酸酯、睪固酮十一烷酸酯，參看此實例3且亦參看以下實例5、7及13)添加至聚合物溶液中，且混合直至均勻分散。

使用如上文所描述之此新液態聚合物且使用睪固酮作為測試藥物來製備本發明之三種不同測試組合物。測試組合物A含有分子量為8 kDa之液態聚合物，且具有30%液態聚合物、30% NMP溶劑及40%睪固酮之組成。測試組合物B含有分子量為22 kDa之液態聚合物，且具有30%液態聚合物、30% NMP溶劑及40%睪固酮之組成。測試組合物C含有分子量為15 kDa之液態聚合物，且具有30%液態聚合物、40%睪固酮及30%溶劑之組

成，該溶劑為NMP與苯甲酸苯甲酯之30/70混合物。

**實例4：來自含有睪固酮之本發明之組合物的釋放曲線**

將閹割雄性大鼠分成3組，其用實例3中所描述之測試組合物A至C測試。各大鼠接受適當組合物之100 mg/kg睪固酮當量之皮下注射。在至少80天之時間段內在約7天之間隔下量測睪固酮之血清含量。簡言之，收集血液樣品且處理以藉由液相層析/質譜分析(LC/MS)在以下時間量測血清睪固酮濃度：在給藥前、給藥後30分鐘、1、3及10小時，及第1、3、7、10、14、17、21、24、28、31、35、42、49、56、63、70、77、84、92、108及120天，或在後續實例中另外所指示之天數下。此實驗之結果展示於圖2中。

如圖2中所展示，注射後不久，3個測試組中之每一者展示睪固酮含量之初始突釋峰值，繼之以在約5 ng與約20 ng之間的睪固酮含量直至至少第60天(測試組合物A (■)、測試組合物B (◆)、測試組合物C (▲))。

與用先前技術之類似組合物獲得之21天對比，在本發明之所有測試組合物中，至少3 ng/ml之睪固酮之治療含量保持60天。此結果出人意料，因為本發明之測試調配物使用羧酸(亦即乙醇酸)作為聚合物引發劑，該引發劑與'640專利中所揭示之十二醇引發劑相比顯著更親水。由於預期用更親水之聚合物獲得更快的釋放速率，如'640中所揭示，因此熟習此項技術者不會預期本申請案之經羧酸引發之聚合物系統的使用將提供大大延長之釋放持續時間。

然而，實例1至4中所展示之測試確立含有經羧酸引發之聚合物之液態聚合物遞送系統意外地提供藥物之出乎意料長的釋放持續時間，該藥物諸如疏水性藥物，如類固醇藥物，諸如睪固酮。進行疏水性藥物(諸如睪

固酮)經其更疏水之酯置換之額外測試，以便試圖使上文實例所見之初始突釋降至最低或將其消除。

**實例5：含有睪固酮酯之本發明之組合物**

使用如上文實例3中所描述之方法使用乙醇酸作為聚合物引發劑來製備75/25 DL-丙交酯/己內酯液態聚合物(75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯)。如實例3中所描述，將此聚合物與溶劑組合以提供無藥物之聚合物/溶劑遞送系統。

實質上如上文所描述且使用睪固酮環戊丙酸酯作為測試藥物來製備本發明之三種不同測試組合物。測試組合物D含有分子量為22 kDa之液態聚合物，且具有30%液態聚合物、50% NMP溶劑及20%睪固酮環戊丙酸酯之組合物。測試組合物E含有分子量為25 kDa之液態聚合物，且具有30%液態聚合物、45% NMP溶劑及25%睪固酮環戊丙酸酯之組合物。測試組合物F含有分子量為25 kDa之液態聚合物，且具有30%液態聚合物、50% NMP溶劑及20%睪固酮環戊丙酸酯之組合物。

**實例6：來自本發明之睪固酮環戊丙酸酯組合物之釋放曲線**

將閹割雄性大鼠分成3組，其用如實例5中所描述之測試組合物D (圖3，(■))、E (圖3，(◆))或F (圖3，(▲))測試。各大鼠接受適當組合物之70 mg/kg睪固酮當量之皮下注射。在至少80天的時間段內在約7天之間隔下如實例4中所描述量測睪固酮之血清含量。結果展示於圖3中。

如圖3中所展示，注射後，用液態聚合物/溶劑/睪固酮酯組合物注射之3組中無一者展示睪固酮含量之初始突釋峰值。相反，在所有三種情況下，注射後，睪固酮含量在最初若干天裏快速上升，在約第18天達至最大，且隨後降低直至約第60天。

**實例7：含有睪固酮酯之本發明之組合物**

如上文實例3中所描述使用乙醇酸作為聚合物引發劑來製備75/25 DL-丙交酯/己內酯液態聚合物(75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯)。如實例3中所描述，將此聚合物與溶劑組合以提供無藥物之聚合物/溶劑。

實質上如上文所描述且使用睪固酮十一烷酸酯作為測試藥物來製備本發明之四種不同測試組合物。測試組合物G含有分子量為8 kDa之液態聚合物，且具有20%液態聚合物、60% NMP溶劑及20%睪固酮十一烷酸酯之組合物。測試組合物H含有分子量為8 kDa之液態聚合物，且具有30%液態聚合物、50% NMP溶劑及20%睪固酮十一烷酸酯之組合物。測試組合物I含有分子量為22 kDa之液態聚合物，且具有20%液態聚合物、60% NMP溶劑及20%睪固酮十一烷酸酯之組合物。測試組合物J含有分子量為22 kDa之液態聚合物，且具有30%液態聚合物、50% NMP溶劑及20%睪固酮十一烷酸酯之組合物。

**實例8：來自本發明之睪固酮十一烷酸酯組合物之釋放曲線**

將閹割雄性大鼠分成4組，其用實例7中所描述之測試組合物G、H、I或J中之一者測試。各大鼠接受適當組合物之70 mg睪固酮當量之皮下注射。在至少80天的時間段內在約7天之間隔下如實例4中所描述量測睪固酮之血清含量。結果展示於圖4中。

如圖4中所展示，注射後，用液態聚合物/溶劑/睪固酮酯組合物注射之4組中無一者展示睪固酮含量之初始突釋峰值(測試組合物G (■)、測試組合物H (◆)、測試組合物I (▲)及測試組合物J (●))。相反，在所有情況下，注射後，睪固酮含量在最初若干天裏快速上升，在約第18天達至最大，且隨後降低直至約第80天。

實例5至8中所展示之測試確立含有經羧酸引發之聚合物之液態聚合物遞送系統意外地提供疏水性藥物之酯的出乎意料長之釋放持續時間，該疏水性藥物諸如類固醇藥物，如睪固酮。液態聚合物遞送系統與具有羧酸端基之聚合物及疏水性藥物之酯形式的組合提供藥物之類似長之釋放持續時間，但無藥物自遞送系統之突釋。

**實例9：使用肽藥物比較本發明與先前技術**

進行測試以比較肽藥物自實例1之先前技術液態聚合物組合物及實例3之本發明之液態聚合物組合物的釋放。具體言之，將使用實例1 (用十二醇引發之含有75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯之液態聚合物，例如如在實例1之測試組合物5中，例外為在此實例9中藥物為肽，亮丙立德乙酸酯)或實例3 (用乙醇酸引發之75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯之液態聚合物，例如如在實例3之測試組合物A中，例外為在此實例9中藥物為肽，亮丙立德乙酸酯)中所描述之方法製備的亮丙立德乙酸酯溶液及含有75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯之液態聚合物溶液混合且稱於小瓶中，以形成含有30%液態聚合物、58% w/w NMP及12% w/w亮丙立德乙酸酯之組合物。

將室溫磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)添加至小瓶中。在37℃及125 rpm下將小瓶置於定軌培育箱震盪器中。在經選擇時間點下移出1 mL PBS以用於分析且用新鮮緩衝液替代。在PBS pH 7.4中進行活體外釋放研究，且藉由高效液相層析(HPLC)量測自液態聚合物組合物釋放之亮丙立德乙酸酯之百分比。結果展示於圖5中，其中將來自用十二醇引發之先前技術液態聚合物的隨時間推移之藥物釋放(◆)與來自用乙醇酸引發之本發明液態聚合物的隨時間推移之藥物釋放相比(■)。

如圖5中所展示，在投與後，在第一天期間自先前技術組合物出現呈

即刻峰值形式的肽藥物釋放，且在此初始峰值後藥物基本上不再釋放。

相反，本發明之組合物不出現峰值釋放。相反，在63天(1512小時)的時間段內獲得肽藥物之穩定釋放，其後藥物釋放減慢。

**實例10：製備含有亮丙立德乙酸酯之於NMP中之14 kDa液態聚合物溶液**

如上文實例3中所描述使用乙醇酸作為聚合物引發劑來製備75/25 DL-丙交酯/己內酯液態聚合物(75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯)。如實例3中所描述，將此聚合物與溶劑組合以提供無藥物之聚合物/溶劑組合物。隨後將聚合物/溶劑組合物與肽藥物亮丙立德乙酸酯(LA)溶液組合，以形成用於此實例之組合物。

更具體言之，使用如實例3中所通常描述之方法製備75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯液態聚合物組合物且將其與NMP溶劑組合。亦如實例3中所描述，藉由氣體滲透層析(GPC)用折射率偵測器(例如，具有Agilent G1362A折射率偵測器之Agilent 1260 Infinity Quaternary LC)確定聚合物之重量平均分子量。在此實例中，製備重量平均分子量為14 kDa之液態聚合物。

將亮丙立德乙酸酯(LA) (4.5公克)溶解於5.5公克NMP (於NMP中之45/55 w/w亮丙立德乙酸酯溶液)中。在室溫下完全溶解需要用速度混合器或輥磨機混合。隨後在即將使用(例如，注射或活體外釋放分析)之前，例如藉由使用雙腔室單注射器或兩個不同注射器將兩種組合物(聚合物/溶劑及藥物/溶劑)混合，且隨後稱於小瓶中。針對活體外釋放研究，如實例9中及下文實例11中所描述，將室溫PBS添加至小瓶中。在37℃及125 rpm下將小瓶置於定軌培育箱震盪器中。在經選擇時間點下移出1 mL PBS以用於分析且用新鮮緩衝液替代。

製備含有亮丙立德乙酸酯、分子量為14 kDa之液態聚合物及溶劑(NMP)之三種組合物。各組合物含有12% w/w濃度之亮丙立德乙酸酯。組合物K含有30%濃度之聚合物及58%濃度之NMP。組合物L含有35%濃度之聚合物及53%濃度之NMP。組合物M含有40%濃度之聚合物及48%濃度之NMP。藉由將實例3中獲得之液態聚合物(用乙醇酸引發之含有75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯之液態聚合物)的量與如上文所指示溶劑之適當量組合，來製備組合物，且隨後將其與亮丙立德乙酸酯組合。

**實例11：來自具有亮丙立德之14 kDa液態聚合物組合物之釋放曲線**

進行如實例9中所描述之活體外釋放研究(亦即，在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) pH 7.4中藉由HPLC確定)。在此研究中，針對亮丙立德乙酸酯之活體外釋放，測試實例10之組合物K、L及M。結果展示於圖6中。如圖6中所展示，肽藥物自所有經測試組合物之釋放類似。觀測到釋放自含有更低濃度之液態聚合物及更高濃度之溶劑的組合物中更快。釋放自組合物K (◆) (30%濃度之聚合物及58%濃度之NMP)中最快，自組合物M (▲) (40%濃度之聚合物及48%濃度之NMP)中最慢，且在研究之1600小時(66天)期間穩定地持續。來自組合物K (◆)、L (■)及M (▲)中之每一者之釋放的模式類似。

**實例12：含有亮丙立德乙酸酯之於NMP中之8 kDa液態聚合物溶液**

如上文實例3中所描述使用乙醇酸作為聚合物引發劑來製備75/25 DL-丙交酯/己內酯液態聚合物(75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯)。如實例3中所描述，將此聚合物與溶劑組合以提供無藥物之聚合物/溶劑組合物。隨後如實例10中所描述將聚合物/溶劑組合物與肽藥物亮丙立德乙酸酯(LA)溶液組合，以形成用於此實例之組合物。在此實例中，液態聚合物

之重量平均分子量為8 kDa。

製備含有亮丙立德乙酸酯、分子量為8 kDa之液態聚合物及溶劑(NMP)之三種組合物。各組合物含有12% w/w濃度之亮丙立德乙酸酯。組合物N含有30%濃度之聚合物及58%濃度之NMP。組合物O含有35%濃度之聚合物及53%濃度之NMP。組合物P含有40%濃度之聚合物及48%濃度之NMP。藉由將實例3中獲得之液態聚合物(用乙醇酸引發之含有75% DL-丙交酯及25% ε-己內酯之液態聚合物)的量與如上文所指示溶劑之適當量組合，來製備組合物，且隨後將其與如實例10中所通常描述之亮丙立德乙酸酯組合。

**實例13：來自具有亮丙立德之8 kDa液態聚合物組合物之釋放曲線**

進行如實例9中所描述之活體外釋放研究。在此研究中，針對亮丙立德乙酸酯之活體外釋放，測試來自實例12之N、O及P之組合物。結果展示於圖7中。

如圖7中所展示，肽藥物自所有測試組合物之釋放類似。觀測到釋放自含有更低濃度之液態聚合物及更高濃度之溶劑的組合物中稍微更快。在研究之1600小時(66天)期間來自所有組合物之釋放為穩定的。來自組合物N (■)、O (▲)及P (●)中之每一者之釋放的模式類似。另外，來自實例12之組合物之釋放比來自實例10之組合物之釋放略微更快(參見圖6)。然而，此差異似乎不顯著。

**實例14：含有睪固酮之於NMP中之22 kDa液態聚合物溶液**

此實例評估替代之液態聚合物組合物及替代之羧酸引發劑作為本發明之調配物及方法的進一步論證之用途。具體言之，如上文實例3中所描述製備75/25 DL-丙交酯/己內酯液態聚合物(75% DL-丙交酯及25% ε-己

內酯)，例外為將乳酸用作聚合物引發劑。另外，亦使用如實例3中所通常描述之方法使用乙醇酸作為聚合物引發劑，來製備75/25 DL-丙交酯/碳酸三亞甲酯(TMC)液態聚合物(75% DL-丙交酯/25%碳酸三亞甲酯(TMC)聚合物)。如實例3中所描述將此等聚合物中之每一者與溶劑(NMP)組合，以提供無藥物之聚合物/溶劑組合物，且隨後使用實例3中所通常描述之方法將此等聚合物/溶劑組合物中之每一者進一步與睪固酮十一烷酸酯組合。

製備含有睪固酮十一烷酸酯、分子量為22 kDa之液態聚合物及溶劑(NMP)之兩種測試組合物。各組合物含有20 wt%濃度之睪固酮十一烷酸酯。組合物Q含有30 wt%濃度之用乳酸引發的75% DL-丙交酯/25% ε-己內酯聚合物，及50 wt%濃度之NMP。組合物R含有30 wt%濃度之用乙醇酸引發的75% DL-丙交酯/25%碳酸三亞甲酯(TMC)聚合物，及50 wt%濃度之NMP。對照調配物含有30 wt%濃度之用乙醇酸引發的75% DL-丙交酯/25% ε-己內酯聚合物，及50 wt%濃度之NMP (對應於來自實例7之組合物J)。

**實例15：來自具有睪固酮之22 kDa液態聚合物組合物之釋放曲線**

將閹割雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)分成2組，其分別用實例14中所描述之測試組合物Q及R測試。各大鼠接受適當組合物之皮下注射以遞送34 mg睪固酮十一烷酸酯之目標劑量。在大於120天內在約7天之間隔下量測睪固酮之血清含量。簡言之，收集血液樣品且處理以在給藥前及給藥後超出120天在間隔下藉由液相層析/質譜分析(LC/MS/MS)來量測血清睪固酮濃度。結果展示於圖8A及8B中(對照組合物(等效於來自實例7之組合物J) (▲)；測試組合物Q (■)；測試組合物R (◆))。圖8A展示來自此實驗之呈非標準化資料之睪固酮釋放(ng/mL)，且圖8B展示呈針

對個別動物接受之調配物的量及針對個別動物體重所標準化之資料的睪固酮釋放(ng/mL/mg/kg)。

如圖8A及8B中所展示，在量值及模式方面，來自測試組合物Q及R之睪固酮釋放與對照組合物類似。在所有情況下，注射後，睪固酮含量在最初若干天裏快速上升，在約第18天達至最大，且隨後在延長之時間內逐漸降低。測試組合物Q及R繼續釋放睪固酮超過第126天時間點。此實例再次表明含有具有本發明之羧酸端基之液態聚合物的液態聚合物遞送系統意外地提供活體內藥物之出乎意料長的釋放持續時間，該藥物諸如睪固酮十一烷酸酯。另外，此實例展示本發明之液態聚合物組合物不限於由DL-丙交酯及ε-己內酯形成的聚合物，且羧酸端基不限於藉由乙醇酸引發劑形成之端基(亦即，根據本發明，多種液態聚合物及添加羧酸端基之多種引發劑為適用的)。

上文所描述本發明之各種修改將熟習此項技術者而言顯而易見。意欲在以下申請專利範圍之範疇內包括此類修改。

# 【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於投入動物身體中之液態聚合物醫藥組合物，其包含：

a. 包含至少一個羧酸端基之生物可降解液態聚酯，其中單體單元與羧酸端基之比在5:1與90:1之間；

b. 生物相容性有機溶劑；及

c. 活性藥劑；

其中該生物可降解液態聚酯包含至少50%之丙交酯單體殘基，及含量大於5%之選自由己內酯、碳酸三亞甲酯及其組合組成之群之單體殘基；

且該生物可降解液態聚酯之重量平均分子量在5 kDa與40 kDa之間。

【第2項】

如請求項1之液態聚合物醫藥組合物，其中用以形成該羧酸端基之羧酸係選自由以下組成之群：GABA (γ-胺基丁酸)、GHB (γ-羥丁酸)、乳酸、乙醇酸、檸檬酸及十一碳烯酸。

【第3項】

如請求項1或2之液態聚合物醫藥組合物，其中該生物可降解液態聚酯係具有在75:25及50:50之間的莫耳比之DL-丙交酯單體及ε-己內酯單體之共聚物。

【第4項】

如請求項1或2之液態聚合物醫藥組合物，其中該生物可降解液態聚酯係選自由75:25丙交酯:己內酯及75:25丙交酯:碳酸三亞甲酯組成之群。

【第5項】

如請求項1或2之液態聚合物醫藥組合物，其中該生物相容性有機溶劑包含一或多種選自由以下各項組成之群之有機溶劑：醯胺、酸、醇、一元酸之酯、醚醇、亞碸、內酯、多元醇、多元醇之酯、酮及醚。

【第6項】

如請求項1或2之液態聚合物醫藥組合物，其中該生物相容性有機溶劑包含一或多種選自由以下各項組成之群之有機溶劑：N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)、2-吡咯啶酮、N-乙基-2-吡咯啶酮、N-環己基-2-吡咯啶酮、N-羥基乙基-2-吡咯啶酮、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、乙酸、乳酸、乙醇、丙醇、乳酸甲酯、乳酸乙酯、乙酸甲酯、二乙二醇單甲醚、四氫呋喃聚乙二醇醚、甘油縮甲醛、亞異丙基丙三醇、二甲亞碸、ε-己內酯、丁內酯、丙二醇、聚乙二醇、丙三醇、1,3-丁二醇、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、丙酮、甲基乙基酮及四氫呋喃。

【第7項】

如請求項1或2之液態聚合物醫藥組合物，其中該活性藥劑為疏水性小分子藥物或聚合藥物。

【第8項】

如請求項1或2之液態聚合物醫藥組合物，其中該活性藥劑為睪固酮(testosterone)或其醫藥學上可接受之鹽或酯、或亮丙立德(leuprolide) (亮丙瑞林(leuprorelin))或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

【第9項】

如請求項1或2之液態聚合物醫藥組合物，其中該組合物包含在20 wt%與40 wt%之間的生物可降解液態聚酯、在40 wt%與60 wt%之間的生

物相容性有機溶劑及在10 wt%與30 wt%之間的活性藥劑。

【第10項】

一種如請求項1至9中任一項之液態聚合物醫藥組合物之用途，其係用於製備將活性藥劑遞送至身體之藥物。

【第11項】

如請求項10之用途，其中經投與身體後，該生物相容性有機溶劑耗散，且該生物可降解液態聚酯當場形成生物可降解的非固體植入物。

【第12項】

一種用於投與液態聚合物醫藥組合物之遞送系統，其包含：

a. 注射器；及

b. 如請求項1至9中任一項之液態聚合物醫藥組合物；

其中該液態聚合物醫藥組合物係含於該注射器內。

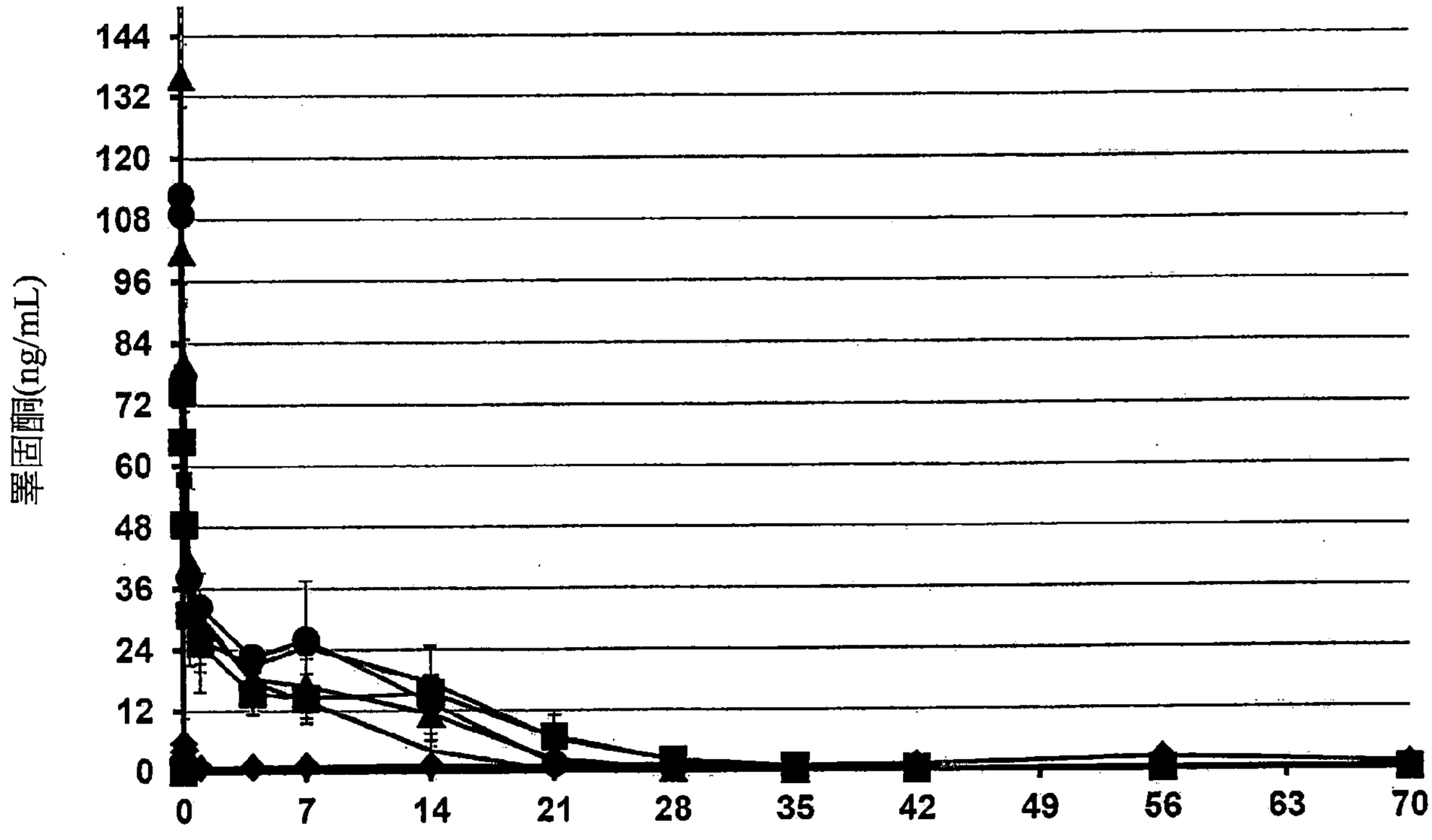
【第13項】

如請求項12之遞送系統，其中該注射器為含有該液態聚合物醫藥組合物之單注射器。

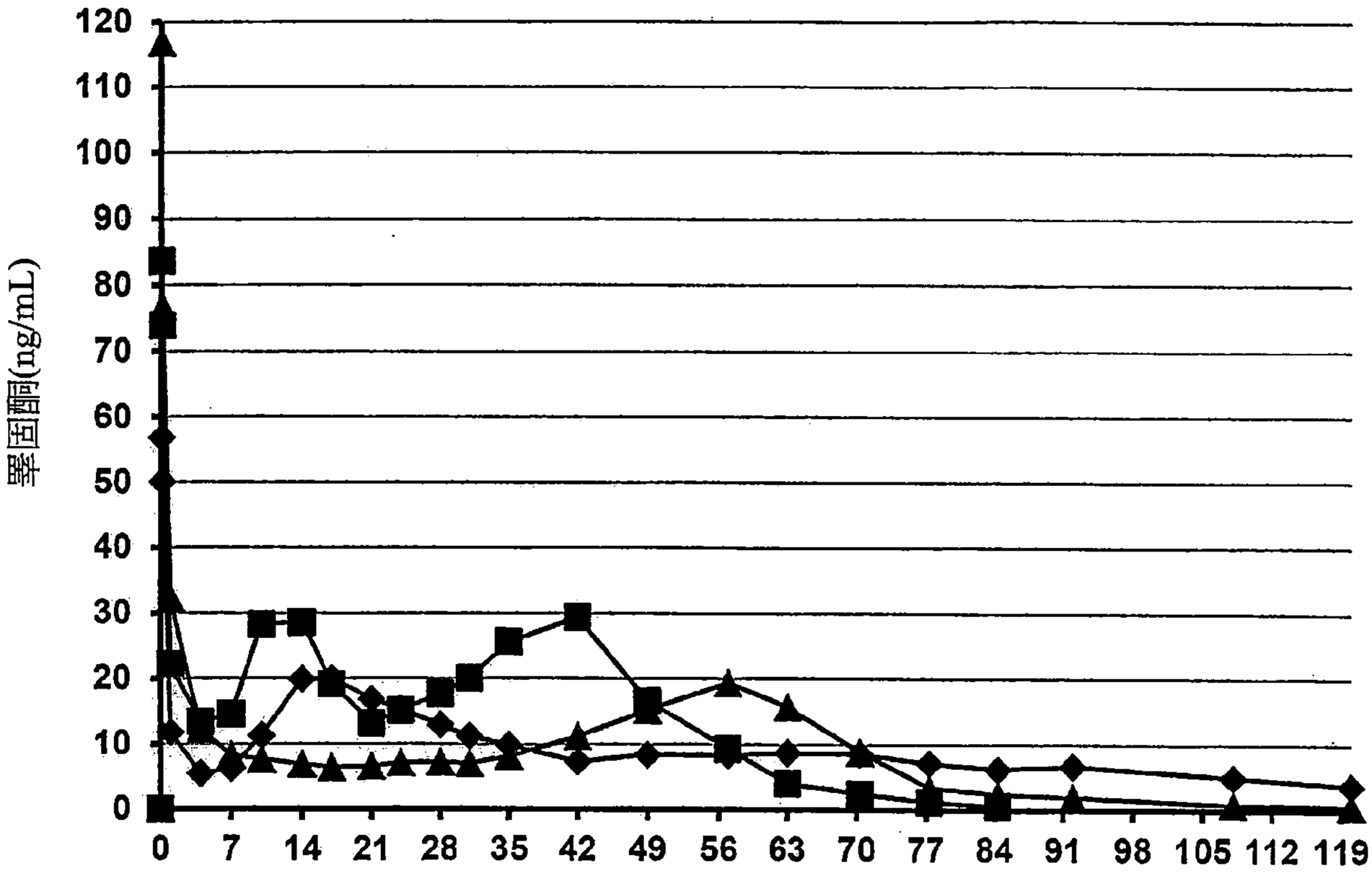
【第14項】

如請求項12之遞送系統，其中該注射器為二注射器系統，其中該二注射器系統之第一注射器含有該生物可降解液態聚酯及該生物相容性有機溶劑且該二注射器系統之第二注射器含有該活性藥劑。

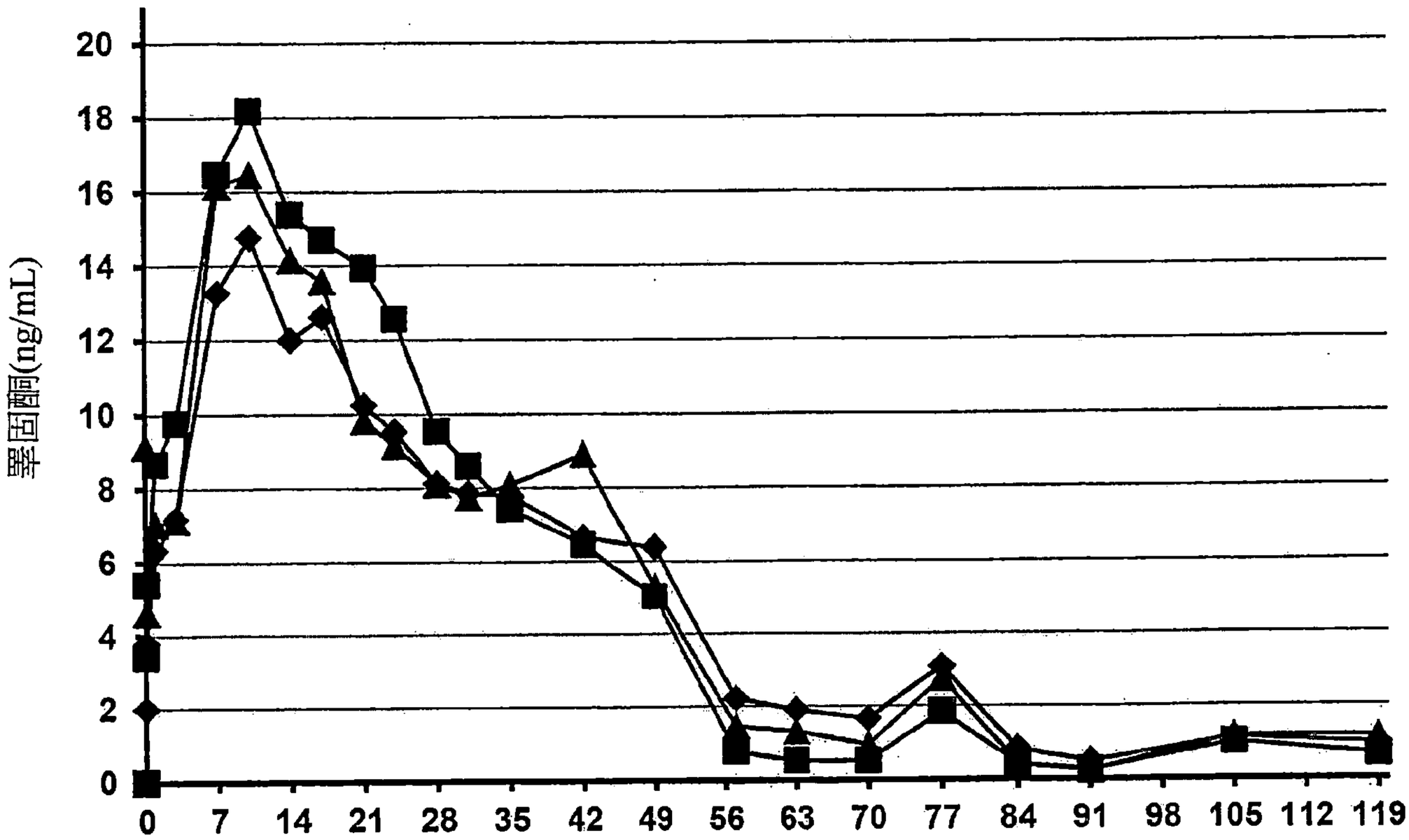
# 【發明圖式】


144
132
120
108
96
84
72
60
48
36
24
12
0
單固酮(ng/mL)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
天數

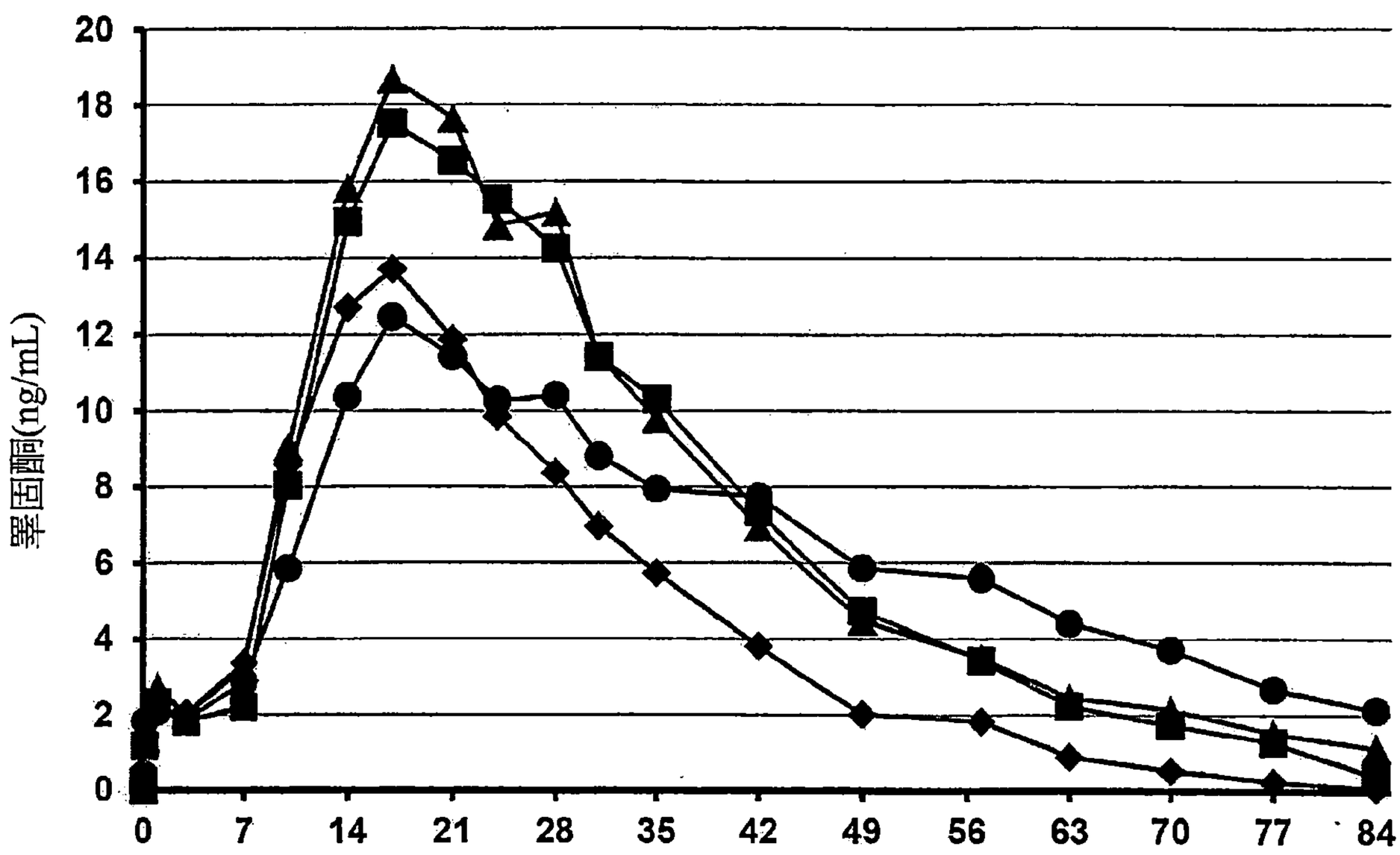
【圖1】


120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
睪固酮(ng/mL)
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91 98 105 112 119
天數

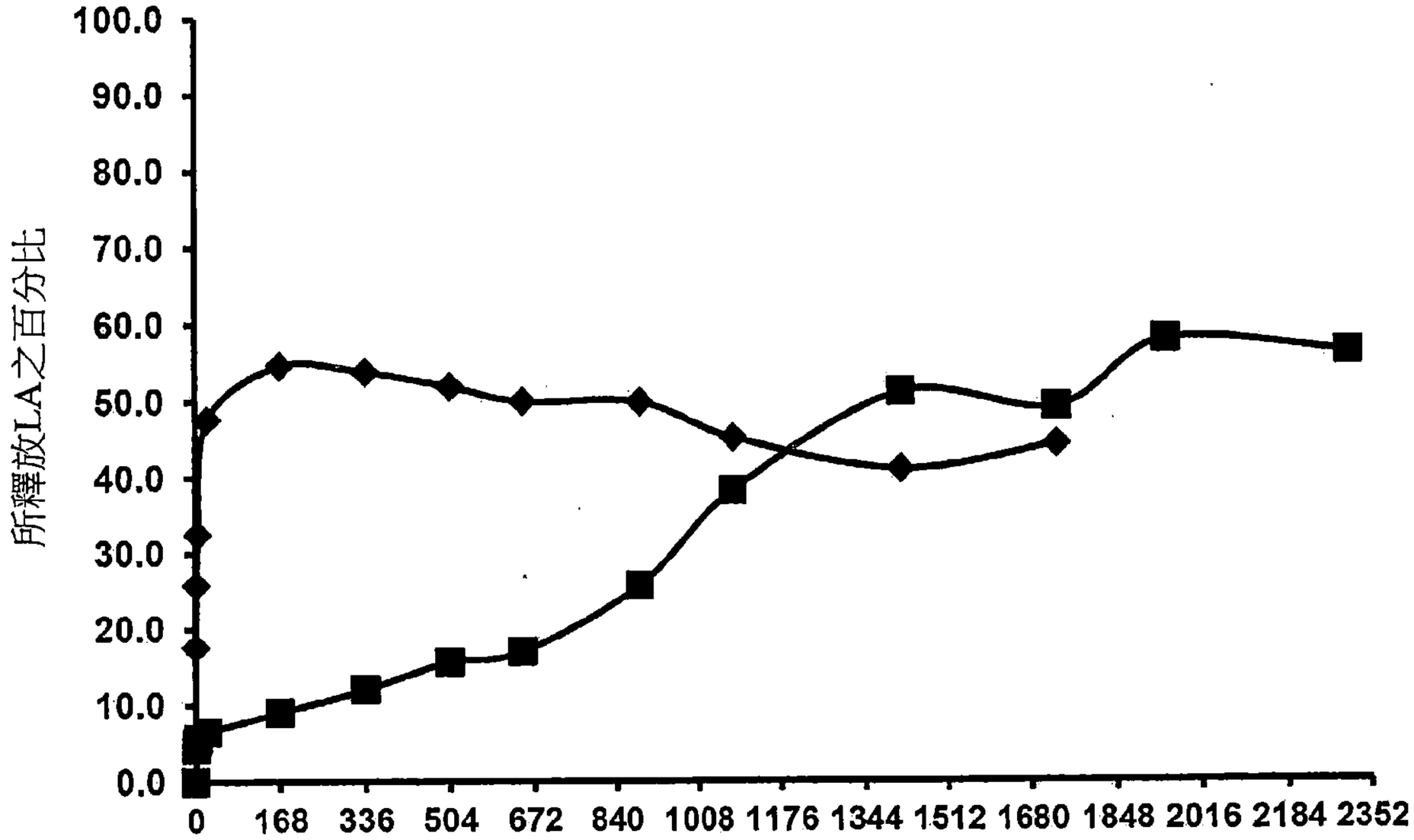
【圖2】


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
睪固酮(ng/mL)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
112
119
天數

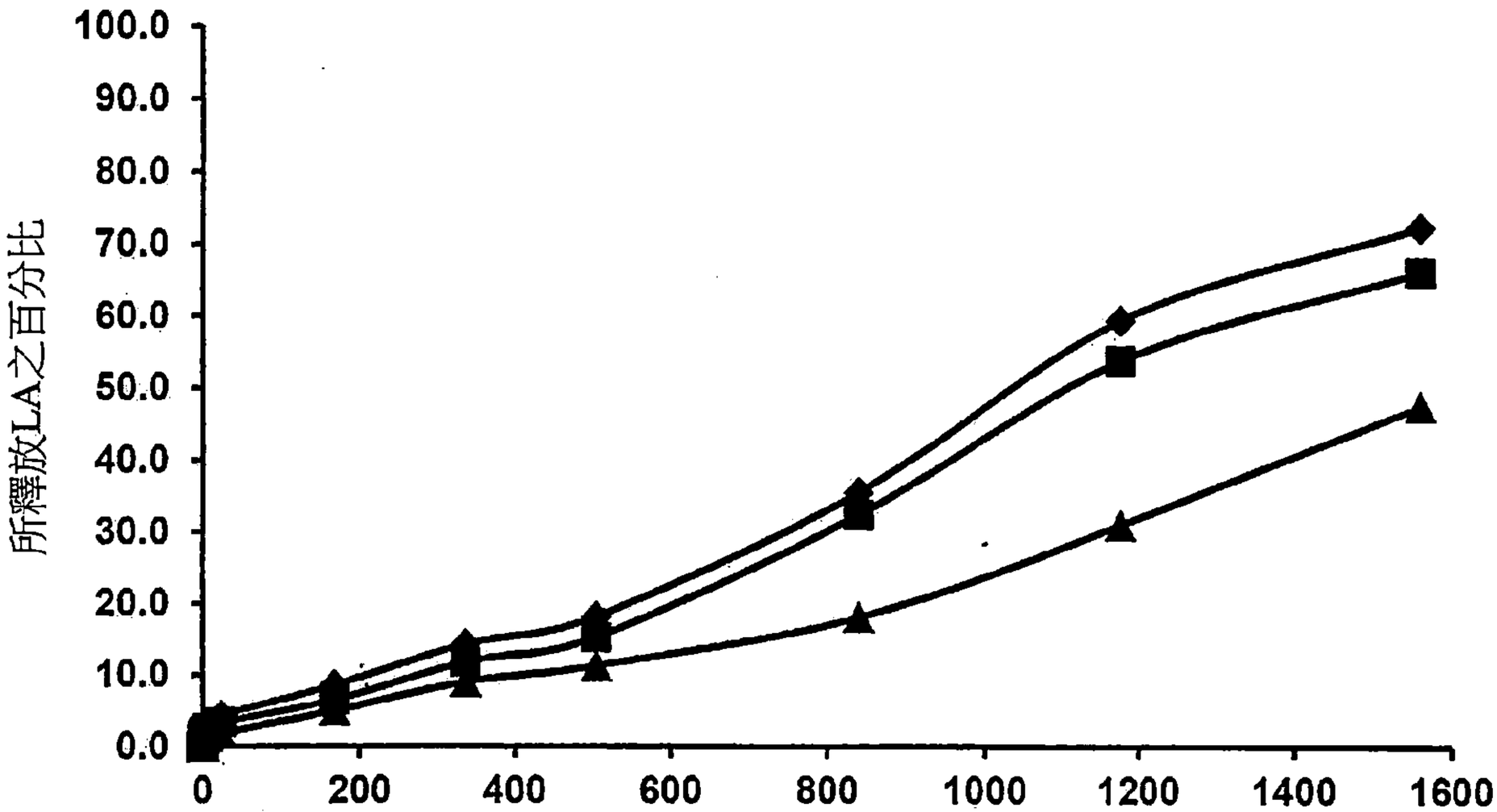
【圖3】


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
睪固酮(ng/mL)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
天數

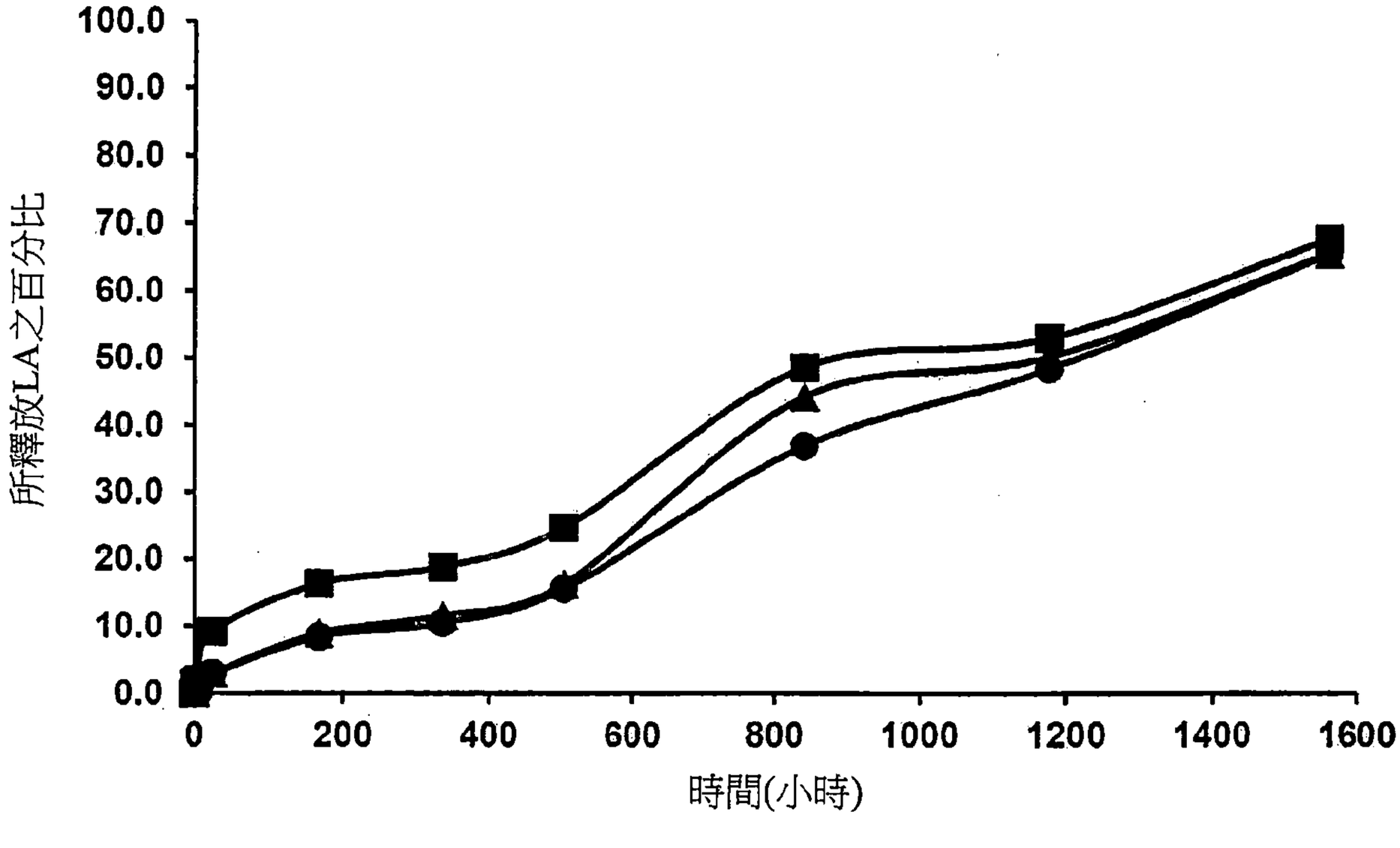
【圖4】


100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
所釋放LA之百分比
0
168
336
504
672
840
1008
1176
1344
1512
1680
1848
2016
2184
2352
時間(小時)

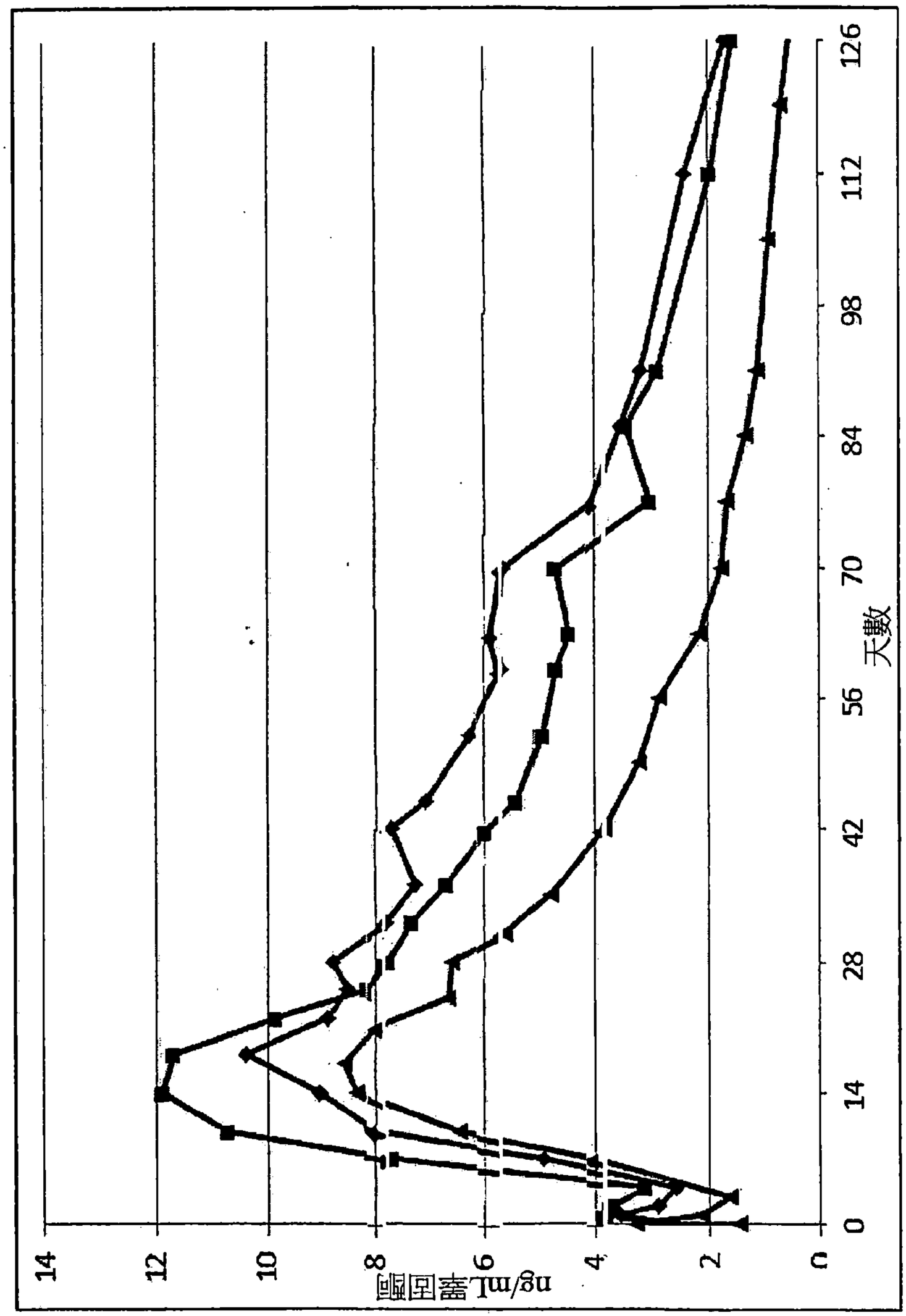
【圖5】


100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
所釋放LA之百分比
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
時間(小時)

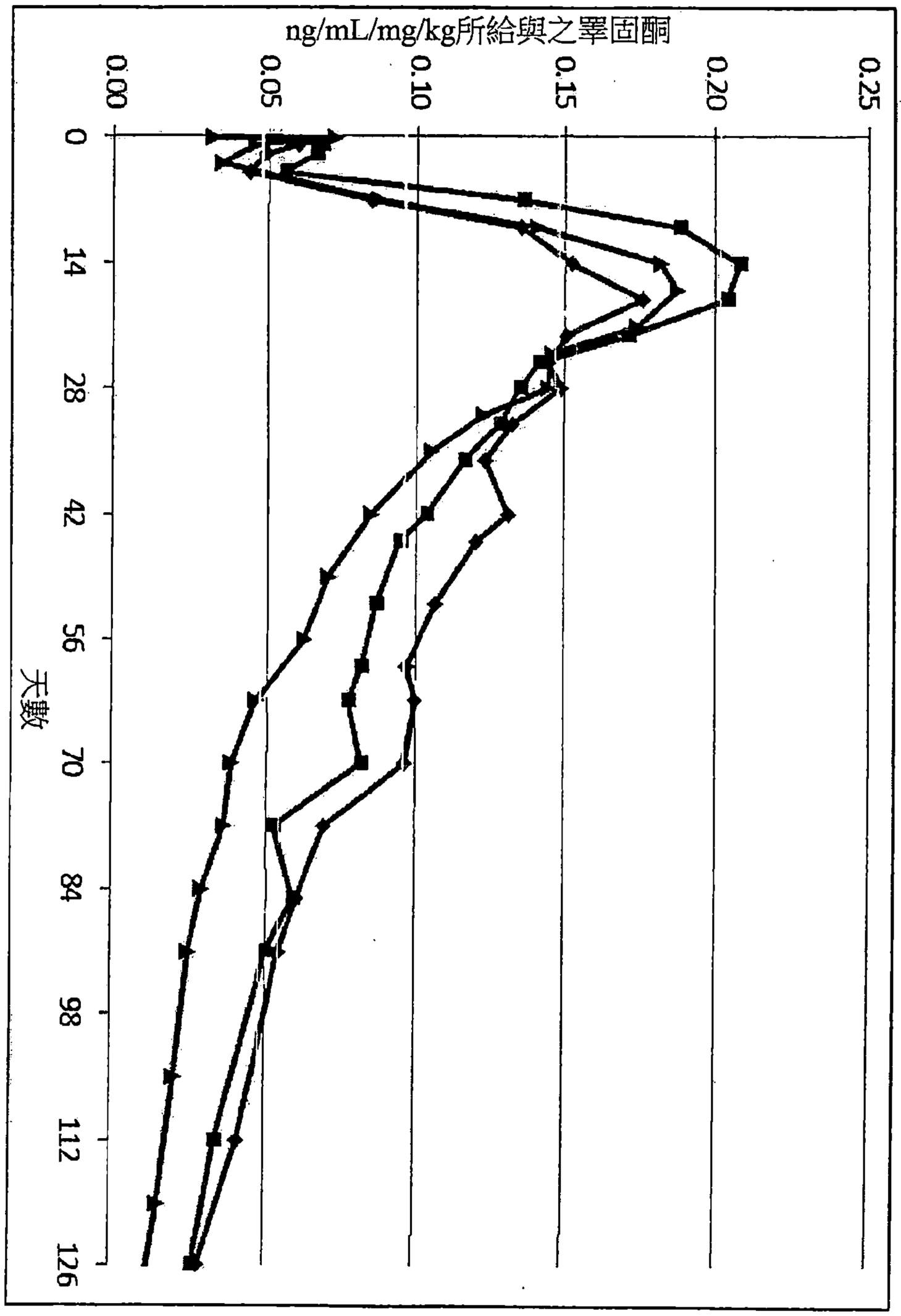
【圖6】


100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
所釋放LA之百分比
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
時間(小時)

【圖7】




【圖8A】


ng/mL/mg/kg所給與之睪固酮
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
天數

【圖8B】