



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115697304 A

(43) 申请公布日 2023. 02. 03

(21) 申请号 202180040865.9

(22) 申请日 2021.04.07

(30) 优先权数据

63/006,163 2020.04.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/026135 2021.04.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/207329 EN 2021.10.14

(71) 申请人 三角研究所

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 L.M. 约翰逊 L.A. 李 S.A. 克罗维

A. 范德斯特拉坦

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 李玉钢

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

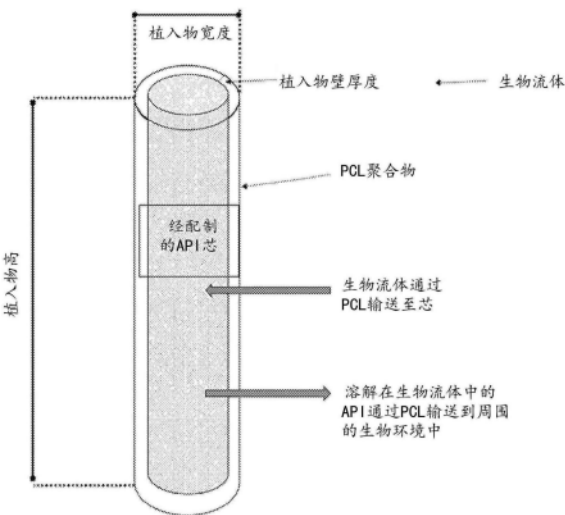
权利要求书3页 说明书22页 附图13页

(54) 发明名称

用于能够生物降解的皮下储存器装置的多药配制物

(57) 摘要

描述了包含活性剂配制物的储存器装置,该活性剂配制物容纳在储存器中。该活性剂配制物包含超过一种活性剂。该储存器是由能够生物降解的透过性聚合物膜限定的。当皮下地放置在受试者的体内时,该膜允许该配制物的超过一种活性剂从其扩散通过。



1. 包含活性剂配制物的储存器装置,该活性剂配制物容纳在储存器中,其中该活性剂配制物包含超过一种活性剂,且其中该储存器是由能够生物降解的透过性聚合物膜限定的,当皮下地放置在受试者的体内时,该膜允许该配制物的超过一种活性剂从其扩散通过。

2. 权利要求1的装置,其中该透过性聚合物膜具有约45 μm 至约300 μm 、优选地约70 μm 至约300 μm 的厚度。

3. 权利要求1的装置,其中该活性剂配制物包含超过一种活性剂和赋形剂。

4. 权利要求3的装置,其中该超过一种活性剂中的至少一种包含替诺福韦艾拉酚胺富马酸酯(TAF)、4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)、阿巴卡韦、左炔诺孕酮(LNG);依托孕烯(ENG)、恩曲他滨(FTC)、替诺福韦(TFV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)、EFdA-艾拉酚胺、比克替拉韦、拉替拉韦、多替拉韦、拉米夫定(3TC)、他莫昔芬柠檬酸盐、纳曲酮或其组合。

5. 权利要求1-4任一项中的装置,其中该超过一种活性剂包含EFdA和LNG。

6. 权利要求1-4任一项中的装置,其中该超过一种活性剂包含EFdA和ENG。

7. 权利要求1-4任一项中的装置,其中该超过一种活性剂包含LNG和TAF。

8. 权利要求1-4任一项中的装置,其中该超过一种活性剂包含TAF和ENG。

9. 权利要求1的装置,其中该活性剂配制物包含TAF和ENG,该聚合物膜具有限定的厚度,且TAF以TAF释放速率从该装置扩散,其中从该装置的TAF释放速率大于TAF从第二装置的释放速率,该第二装置具有与权利要求1的装置相同的物理特性,除了该第二装置仅具有TAF作为该活性剂配制物中的活性剂之外。

10. 权利要求1的装置,其中该活性剂配制物包含TAF和ENG,该聚合物膜具有限定的厚度,且ENG以ENG释放速率从该装置扩散,其中从该装置的ENG释放速率大于ENG从第二装置的释放速率,该第二装置具有与权利要求1的装置相同的物理特性,除了该第二装置仅具有ENG作为该活性剂配制物中的活性剂之外。

11. 权利要求3的装置,其中该超过一种活性剂中的至少一种包含抗体、小分子、蛋白质、肽、或其组合。

12. 权利要求3的装置,其中该赋形剂包含蓖麻油、芝麻油、油酸、聚乙二醇600、油酸乙酯、丙二醇、丙三醇、棉籽油、聚乙二醇40、聚乙二醇300、聚乙二醇400、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆PE/L 44、 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精或其组合。

13. 权利要求3的装置,其中该超过一种活性剂包括第一活性剂和不同于该第一活性剂的第二活性剂。

14. 权利要求13的装置,其中该第一活性剂包含EFdA或TAF且该第二活性剂包含LNG或ENG。

15. 权利要求1的装置,其中该聚合物膜包含聚己内酯(PCL)、聚(乳酸-共聚-乙醇酸)(PLGA)、聚乳酸(PLA)或其共混物。

16. 权利要求1的装置,其中该聚合物膜包含分子量范围为15,000-140,000Da的聚己内酯(PCL)。

17. 权利要求1的装置,其中该聚合物膜包含均聚物、无规共聚物、交替共聚物、嵌段共聚物、接枝共聚物、星型均聚物、星型共聚物中的一种或多种。

18. 权利要求17的装置,其中该聚合物膜包含均聚物的共混物。

19. 权利要求18的装置,其中该均聚物的共混物包含PC08、PC12、PC31、PC41和PC17中的一种或多种的共混物。

20. 权利要求17的装置,其中该聚合物膜包含均聚物和共聚物的共混物。

21. 权利要求1的装置,其中该装置具有长度在约10mm和50mm之间的圆柱形状。

22. 包含活性剂配制物的储存器装置,该活性剂配制物容纳在储存器中,其中该活性剂配制物包含超过一种活性剂,且其中该储存器是由能够生物降解的透过性聚合物膜限定的,当皮下地放置在受试者的体内时,该膜允许该超过一种活性剂以零级释放动力学持续至少60天的时间期间从该膜扩散通过。

23. 权利要求22的装置,其中该超过一种活性剂中的至少一种包含替诺福韦艾拉酚胺富马酸酯(TAF)、4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)、阿巴卡韦、左炔诺孕酮(LNG);依托孕烯(ENG)、恩曲他滨(FTC)、替诺福韦(TFV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)、EFdA-艾拉酚胺、比克替拉韦、拉替拉韦、多替拉韦、拉米夫定(3TC)、他莫昔芬柠檬酸盐、纳曲酮或其组合。

24. 权利要求22的装置,其中该超过一种活性剂中的至少一种包含抗体、小分子、蛋白质、肽、或其组合。

25. 权利要求22的装置,其中该储存器进一步含有赋形剂。

26. 权利要求25的装置,其中该赋形剂包含蓖麻油、芝麻油、油酸、聚乙二醇600、油酸乙酯、丙二醇、丙三醇或其组合。

27. 权利要求22的装置,其中该聚合物膜包含均聚物、无规共聚物、交替共聚物、嵌段共聚物、接枝共聚物、星型均聚物、星型共聚物中的一种或多种。

28. 权利要求27的装置,其中该聚合物膜包含均聚物的共混物。

29. 权利要求22的装置,其中该聚合物膜包含聚己内酯(PCL)、聚(乳酸-共聚-乙醇酸)(PLGA)、聚乳酸(PLA)或其共混物。

30. 权利要求22的装置,其中该聚合物膜包含分子量范围为15,000-140,000Da的聚己内酯(PCL)。

31. 权利要求22的装置,其中该透过性聚合物膜的厚度在约45 μ m和约300 μ m之间。

32. 权利要求22的装置,其中该装置具有长度在约10mm和50mm之间的圆柱形状。

33. 权利要求1或22的装置,其中该聚合物膜在植入时具有初始分子量且其中将该膜配置成使得在从该装置排空该超过一种活性剂之后,该膜的分子量降低至范围为8kDa-3kDa的分子量。

34. 权利要求1或22的装置,其中将该聚合物膜配置成使得在从该装置排空该超过一种活性剂之后,该膜在范围为约1个月至约6个月的时间经历碎裂。

35. 权利要求1或22的装置,其中将该能够生物降解的透过性聚合物膜配置成在约3个月至约2年的时间期间内基本或完全降解。

36. 权利要求1或22的装置,其中该装置在药物递送窗口内是可移动的。

37. 权利要求1或22的装置,其中将该装置配置成用于多种活性剂的零级释放。

38. 权利要求1或22的装置,其中将该装置配置成基于各种考量进行调整,举例来说,所述考量包括:(1)活性剂;(2)赋形剂的组成和浓度(诸如,赋形剂对活性剂的比例);(3)聚合物膜的厚度、分子量、组成和结晶度;和(4)装置表面积。

39. 权利要求1或22的装置,其中将该装置配置成满足不同的配量要求。

40. 预防或辅助预防HIV的方法,包括将权利要求1或22的装置植入到有其需要的受试者中。

41. 避孕方法,包括将权利要求1或22的装置植入到有其需要的受试者中。

42. 预防或辅助预防HIV和避孕的组合方法,包括将权利要求1或22的装置植入到有其需要的受试者中。

用于能够生物降解的皮下储存器装置的多药配制物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是要求于2020年4月7日提交的美国临时申请No.63/006,163的优先权的国际申请,该美国临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

[0003] 联邦资助说明

[0004] 本发明是在美国国际开发署(United States Agency for International Development)授予的合作协议No.AID-OAA-A-17-00011的支持下完成的。政府对本发明享有一定权利。

技术领域

[0005] 本文描述了能够生物降解的皮下储存器装置,其用于在延长的时间期间内持续递送活性剂。可以选择该装置的物理参数以及其中所含的活性剂配制物以提供活性剂的有效且持续的递送。在实施方式中,该储存器装置可含有具有超过一种活性剂的活性剂配制物。

背景技术

[0006] 对于预防性指征(诸如,妊娠、传染病)和治疗需求(诸如,疾病、阿片类药物成瘾)的有效生物医学干预的需求在世界范围仍然是重要的。通常,终端使用者持续不断地与每日口服或按需干预的次优依从性作斗争。活性药物成分(API)或活性药剂的持续的、独立于使用者的递送使得使用者能够避免繁重的由时间或事件驱动的方案并绕过依赖于使用者的方法的许多依从性挑战。此外,与长期递送相结合的系统性给药(systemic administration)可以显著地防护和治疗许多疾病指征,而无需通过肝脏的首过效应(其可降低生物利用度)。

[0007] 生物医学干预的改进可证明为有益的一个领域是全球HIV流行病。使用抗逆转录病毒(ARV)药物的HIV暴露前的预防(PrEP)是解决该全球性问题的有前途的生物医学策略。基于替诺福韦(Tenofovir)的PrEP已证明在每日和按需的配量方面取得成功。尽管存在这些进步,但是,就PrEP而言,对于由时间或事件驱动的方案依从性仍然是个难事。ARV药物的长效(LA)递送通过减轻依赖于使用者的方法的情感和后勤的负担而简化了针对PrEP的传统配量方案。举例来说,整合酶抑制剂卡博特韦(cabotegravir)(CAB)的可注射的LA配制物目前正在以两阶段2/3HIV PrEP试验进行研究。参见HPTN083和HPTN084。尽管可注射的方法能够被许多使用者接受并提供关键的优势(例如一月两次(bi-monthly)的配量(给药,dosing)方案和灵活性(discretion)),但是,缺点确实存在。可注射的配制物在万一发生与药物相关的不良事件时无法移除,并且,存在亚治疗药物水平的长血浆“拖尾”的可能性。

[0008] 一种用于LA-PrEP的有前途的生物医学途径涉及位于皮下的植入物以持续释放药物,这支持更长时间期间的依从性、能够实现使用的灵活性、降低方案的负担、并且在治疗持续时间期间保持可逆性。聚合物型植入物可包含不同的结构,每种结构都具有药物递送(drug delivery)方面的优势。参见Solorio,L.等人;Yang,W.-W.等人;和Langer,R.储存器式植入物涉及由控制速率的聚合物型阻挡物包封的经配制的药物芯。具有芯-鞘结构的植

入物的著名实例包括如下的皮下避孕植入物的集合：**Norplant®**和**Jadelle®**，用于使用基于有机硅的聚合物棒递送左炔诺孕酮(levonorgestrel) (LNG)；以及，**Implanon®**和**Nexplanon®**，用于使用基于乙烯-醋酸乙烯酯(EVA)的聚合物棒递送依托孕烯(etonogestrel) (ENG)。皮下递送激素类避孕药所需的低剂量使这些植入物能够持续多年。此外，储存器式植入物已经显示出用于眼科指征的实用性。

[0009] 目前正在开发用于HIV PrEP的几种植入物，每个植入物系统都具有独特的配置和功能。从涂有聚乙烯醇(PVA)的正交通道递送TAF的皮下有机硅植入物在比格犬中显示了40天的药物递送，而没有观察到不良事件。参见Gunawardana, M.等人。旨在用于从单独的装置递送TAF和恩曲他滨(emtricitabine) (FTC)的非聚合物型的可再填充的植入物在恒河猴中显示出外周血单核细胞(PBMC)中的替诺福韦二磷酸酯(tenofovir diphosphate) (TFV-DP)的超过83天的持续水平，但是，由于大的所需配量以及短的血浆半寿命，对于FTC-三磷酸酯(FTC-TP)仅为28天。参见Chua, C.Y.X.等人。一种称为Medici Drug Delivery System™的钛渗透泵系统正在被开发以用于PrEP和2型糖尿病。参见可在线上获得的A New Collaboration for HIV Prevention。此外，用于递送4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)的矩阵式PrEP植入物在HIV治疗和预防方面已经显示出有前途的疗效，如在动物模型中所证明的那样。参见Barrett, S.E.等人。

[0010] 目前，对于长效、能够生物降解的药物递送植入物装置的需求尚未得到满足。如果这样的装置具有零级药物释放动力学，则其可在稳态下提供平坦的PK曲线。因此，当活性剂从装置中耗尽时，根据药物的半寿命，预计只有最小的拖尾。这样的技术可用于各种治疗剂(therapeutics)和预防剂(preventative)，包括小分子和生物制剂。

发明内容

[0011] 在本发明的第一方面中，储存器装置包括活性剂配制物，该活性剂配制物容纳在储存器内。该活性剂配制物包含超过一种活性剂。举例来说，该配制物可包含两种或更多种活性剂。该储存器是由具有至少45μm厚度的能够生物降解的透过性聚合物膜限定的。当皮下地放置在受试者的体内时，该膜允许该配制物的该超过一种活性剂从其扩散通过。

[0012] 执行可包括以下特征中的一者或多者。在所述装置中，透过性聚合物膜具有至少45μm的厚度。在所述装置中，活性剂配制物包括超过一种活性剂和赋形剂。

[0013] 在本发明的第二方面中，储存器装置包括超过一种活性剂，该超过一种活性剂容纳在储存器内。该储存器是由能够生物降解的透过性聚合物膜限定的，其中，当皮下地放置在受试者的体内时，该膜允许该超过一种活性剂以零级释放动力学持续至少60天的时间期间从该膜扩散通过。

[0014] 执行可包括以下特征中的一者或多者。在所述装置中，该超过一种活性剂中的至少一种包括替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐(tenofovir alafenamide fumarate) (TAF)、4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)、EFdA-艾拉酚胺(EFdA-alafenamide)、左炔诺孕酮(LNG)、依托孕烯(ENG)或其组合。在所述装置中，该超过一种活性剂中的至少一种包括抗体、小分子、蛋白质、肽、激素或其组合。在所述装置中，该储存器进一步含有赋形剂。

附图说明

[0015] 结合附图在以下描述中解释本公开内容的前述方面和其它特征,在所述附图中:

[0016] 图1A是根据本发明的方面的示例性的药物递送装置的示意图。左图是该示例性的装置的透视图。右图是该示例性的装置的俯视图。

[0017] 图1B是图4A的示意图的标记版本。

[0018] 图1C是另一示例性的装置的示意图和该示例性的装置的照片。

[0019] 图2A是显示含有EFdA和LNG配制物的共配制装置的每日EFdA释放曲线的线形图。

[0020] 图2B是显示含有EFdA和ENG配制物的共配制装置的每日EFdA释放曲线的线形图。

[0021] 图3A是显示含有EFdA和LNG配制物的多药装置的每日LNG释放曲线的线形图。

[0022] 图3B是显示含有EFdA和ENG配制物的多药装置的每日ENG释放曲线的线形图。

[0023] 图4A是显示含有TAF和LNG配制物的共配制装置的每日TAF释放曲线的线形图。

[0024] 图4B是显示含有TAF和ENG配制物的共配制装置的每日TAF释放曲线的线形图。

[0025] 图5A是显示含有TAF和LNG配制物的多药装置的每日LNG释放曲线的线形图。

[0026] 图5B是显示含有TAF和ENG配制物的多药装置的每日ENG释放曲线的线形图。

[0027] 图6A是显示含有EFdA和LNG配制物的不同长度的多药装置的每日EFdA释放曲线的线形图。

[0028] 图6B是显示含有EFdA和LNG配制物的不同壁厚的多药装置的每日EFdA释放曲线的线形图。

[0029] 图7A是显示含有EFdA和LNG配制物的不同长度的多药装置的每日LNG释放曲线的线形图。

[0030] 图7B是显示含有EFdA和LNG配制物的不同长度壁厚的多药装置的每日LNG释放曲线的线形图。

[0031] 图8A是显示含有EFdA和ENG配制物的不同长度的多药装置的每日EFdA释放曲线的线形图。

[0032] 图8B是显示含有EFdA和ENG配制物的不同壁厚的多药装置的每日EFdA释放曲线的线形图。

[0033] 图9A是显示含有EFdA和ENG配制物的不同长度的多药装置的每日ENG释放曲线的线形图。

[0034] 图9B是显示含有EFdA和ENG配制物的不同壁厚的多药装置的每日ENG释放曲线的线形图。

[0035] 图10A是显示含有FTC和TAF配制物 (33%FTC, 33%TAF) 的多药装置的每日FTC和TAF释放曲线的线形图。

[0036] 图10B是显示含有FTC和TAF配制物 (40%FTC, 40%TAF) 的多药装置的每日FTC和TAF释放曲线的线形图。

[0037] 图11A是显示含有BIC和EFdA配制物 (8%EFdA, 39.5%BIC) 的多药装置的每日BIC和EFdA释放曲线的线形图。

[0038] 图11B是显示含有BIC和EFdA配制物的多药装置的每日BIC释放曲线的线形图。

[0039] 图11C是显示含有BIC和EFdA配制物的多药装置的每日EFdA释放曲线的线形图。

具体实施方式

[0040] 为了促进对本公开内容的原理的理解,现在将参考优选实施方式并且将使用特定语言来描述该优选实施方式。尽管如此,应当理解,并不由此旨在限制本公开内容的范围,如本公开内容所涉及的领域的技术人员通常会想到的,如本文所示的本公开内容的这样的改变和进一步修改被预期。

[0041] 冠词“一(个)”和“一(种)”在本文中用于指代该冠词的一个或超过一个(即,至少一个)语法对象。举例来说,“储存器装置”是指至少一个储存器装置并且可以包括超过一个储存器装置。

[0042] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员普遍理解的相同含义。

[0043] 描述了能够生物降解的医疗装置和伴随的配制物,其能够长效、持续地递送在单一配制物中的超过一种活性药物成分(API)。该装置能够以零级动力学持续地释放超过一种活性剂。在实施方式中,该医疗装置为包含能够生物降解的聚合物膜的圆柱体形式,其中,该圆柱体具有含有配制物的储存器,该配制物包含至少两种活性剂和赋形剂。在某些情况下,该配制物可用于预防或治疗疾病。该聚合物在注入到体内后对药物是可透过的。药物的释放速率受储存器内的配制物、API和赋形剂的物化性质以及聚合物厚度、植入物的表面积控制。该医疗装置可优选用于疾病的长期预防或治疗、或者用于预防妊娠、或者这两者的组合。

[0044] 该医疗装置是能够生物降解的零级植入物,其能够在储存器中容纳超过一种药物。将超过一种活性剂配制在单一配制物中(本文也称为共配制或多药配制)具有益处和优势。举例来说,在植入物储存器中包括超过一种药物有助于在植入物的制作和制造过程中简化(ease)和扩大规模。此外,可以根据需要调整多种药物的配制物以满足目标释放速率和目标消耗曲线(即,多种药物同时或在不同时间从植入物中消耗)。进一步,使用具有多药配制物的单一植入物消除了对于插入多个植入物(每个植入物具有独特的药物)的需要。在实施方式中,与单一药物配制物相比,多药配制物的使用导致每种药物的优选的释放曲线。举例来说,与单独的ENG或TAF相比,ENG+TAF导致来自植入物的ENG和TAF的更快的释放速率。

[0045] 术语“活性药物成分”和“活性剂”在整个本说明书中可互换使用。而且,术语“共配制物”、“多活性剂配制物”和“多药配制物”在整个本说明书中也可互换使用。术语多药配制物被理解是指包含超过一种活性剂的配制物。举例来说,多药配制物可包含两种、三种、四种、五种或更多种活性剂。此外,多药配制物还可包含一种或多种赋形剂。

[0046] 该医疗装置具有含有多活性剂配制物的储存器。该储存器是由具有至少45 μm 厚度的能够生物降解的透过性聚合物膜限定的。在优选实施方式中,该聚合物膜具有至少70 μm 的厚度。当皮下地放置在受试者的体内时,该膜允许该配制物的该超过一种活性剂从该膜扩散通过。

[0047] 该活性剂配制物包括超过一种活性剂和赋形剂。该超过一种活性剂中的一种或多种可以是治疗剂、预防剂、预防性药物(prophylactic)和/或避孕剂中的一种或组合。在一些实施方式中,至少一种活性剂包括抗体、小分子、蛋白质、和/或肽。举例来说,在实施方式中,至少一种活性剂包括用于预防HIV感染的抗体。在其它实施方式中,至少一种活性剂包

括用于预防HIV感染的核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)。示例性的活性剂包括替诺福韦艾拉酚胺富马酸酯(TAF)、替诺福韦(TFV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯、4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)或EFdA的前体药物例如EFdA-艾拉酚胺(或其它)、阿巴卡韦(Abacavir)、比克替拉韦(Bictegravir)(BIC)、拉替拉韦(Raltegravir)(RTG)、多替拉韦(Dolutegravir)(DTG)、左炔诺孕酮(LNG)、依托孕烯(ENG)、恩曲他滨(Emtricitabine)(FTC)、拉米夫定(Lamivudine)(3TC)、他莫昔芬(Tamoxifen)、他莫昔芬柠檬酸盐、盐酸纳曲酮、纳曲酮(Naltrexone)、纳洛酮(Naloxone)或其组合。并非所有活性剂都适合用于所描述的装置。具有足够的水溶解度和稳定性以及配量要求并且适合于装置的尺寸参数的活性剂适用于所描述的装置。而且,在实施方式中,活性剂保持高水平的纯度,其在整个预期剂量持续时间内对使用者既安全又有效,并且不易受由环境内容物(诸如,体液、生理温度)引起的立即降解的影响。在另外的实施方式中,活性剂在潜在的赋形剂中的溶解度可范围为0.1-50mg/mL。在选择活性剂/赋形剂配对时,考虑活性剂在赋形剂中的溶解度是否能够实现足够的药物释放速率以满足治疗剂量标准。举例来说,埃替拉韦(Elvitegravir)(一种用于治疗HIV感染的整合酶抑制剂)曾被评估用于所述装置,但由于该药物的溶解度相对低且效力欠佳,因此未被选择用于进一步开发。更具体地说,埃替拉韦的所需皮下剂量估计为约16mg/天。在示例性的装置中,一个装置(2.5mm x40mm)的活性剂负载能力为约120mg。根据这些值,植入物将在一周内耗尽。

[0048] 其它潜在的活性药物成分包括可用于各种指征的活性剂,包括但不限于:用于甲状腺疾病、自身免疫性疾病或肾上腺功能不全的激素,雄性激素替代疗法、变性激素疗法、雄性激素阻断疗法、生长激素缺乏症、库欣(Cushing)综合征、抑郁症、用作避孕药、以及糖尿病;抗生素;用于HIV、流感、鼻病毒、冠状病毒、疱疹、乙型肝炎和丙型肝炎的抗病毒剂;阿片类药物成瘾;抗抑郁剂;抗精神病剂;注意力缺陷/多动症(ADHD);高血压;和乳腺癌。示例性的活性药物成分可包括但不限于以下激素:左旋甲状腺素、甲状腺素(T4)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、皮质醇、地塞米松(Dexamethasone)、睾酮、亮丙瑞林(Leuporelin)、戈舍瑞林(Goserelin)、曲普瑞林(Triptorelin)、组氨瑞林(Histrelin)、布舍瑞林(Buserelin)、地加瑞克(Degarelix)、醋酸环丙孕酮、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、生长激素、促生长素(somatotropin)、重组生长激素、抗糖皮质激素化合物(米非司酮(Mifepristone)、甲吡酮(metyrapone)、酮康唑)、胰岛素、避孕药例如孕激素:去氧孕烯(desogestrel)、炔诺酮(norethisterone)、双醋炔诺醇(etynodiol diacetat)、左炔诺孕酮、炔雌烯醇(lynestrenol)、炔诺孕酮(norgestrel)、雌激素、炔雌醇(ethinylestradiol)、和美雌醇(mestranol)。

[0049] 示例性的活性药物成分可包括但不限于以下抗生素:青霉素类、头孢菌素类、利福霉素类、闰年霉素类(lipiamycins)、喹诺酮类、磺胺类、大环内酯类、林可酰胺类、和四环素类。

[0050] 示例性的活性药物成分可包括但不限于以下HIV抗病毒剂:整合酶抑制剂,例如多替拉韦、埃替拉韦和拉替拉韦;核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI),例如阿巴卡韦(abacavir)、拉米夫定(lamivudine)、齐多夫定(zidovudine)、恩曲他滨、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、EFdA、地达诺新(didanosine)、司他夫定(stavudine)和扎西他滨(zalcitabine);非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI),例如依非韦伦(efavirenz)、依曲韦

林(etravirine)、奈韦拉平(nevirapine)、利匹韦林(rilpivirine)和地拉夫定甲磺酸盐;蛋白酶抑制剂,例如阿扎那韦(atazanavir)、考比司他(cobicistat)、洛匹那韦(lopinavir)、利托那韦(ritonavir)、达芦那韦(darunavir)、福沙那韦(fosamprenavir)、替拉那韦(tipranavir)、奈非那韦(nelfinavir)、茚地那韦(indinavir)、沙奎那韦(saquinavir)和安普那韦(amprenavir);进入抑制剂,例如恩夫韦地(enfuviride);CCR5拮抗剂,如马拉韦罗(maraviroc)和维克韦罗(vicriviroc);和P4503A抑制剂,例如可比司他(cobicistat)和利托那韦(ritonavir)。示例性的活性药物成分可进一步包括但不限于以下流感抗病毒剂:金刚烷胺、乌米诺韦(Umifenovir)、吗啉双胍(Moroxydine)、硝唑尼特(Nitazoxanide)、奥司他韦(oseltamivir)、帕拉米韦(peramivir)、金刚烷乙胺、扎那米韦(zanamivir);以下疱疹抗病毒剂:阿昔洛韦(Acyclovir)、乙去氧尿啶(edoxudine)、泛昔洛韦(famciclovir)、膦甲酸(foscarnet)、异丙肌苷(inosine pranobex)、碘苷(idoxuridine)、喷昔洛韦(penciclovir)、曲氟尿苷(trifluridine)、伐昔洛韦(valaciclovir)、阿糖腺苷(vidarabine);以下乙型肝炎抗病毒剂:阿德福韦(Adefovir)、恩替卡韦(entecavir)、聚乙二醇化干扰素 α -2a;以及以下丙型肝炎抗病毒剂:索非布韦(Sofosbuvir)、司美匹韦(simeprevir)、雷迪帕韦(ledipasvir)、达卡他韦(daclatasvir)、维帕他韦(velpatasvir)、特拉匹韦(telaprevir)、和塔利韦林(taribavirin)。示例性的活性药物成分可进一步包括但不限于瑞德西韦(remdesivir)、羟氯喹(hydroxychloroquine)、氯喹(chloroquine)、和阿奇霉素(azithromycin)。示例性的API可进一步包括但不限于皮质类固醇,包括泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲基泼尼龙(methylprednisolone)、倍氯米松(beclometasone)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、氟可龙(flucortolone)、卤米松(halometasone)和莫米松(mometasone)。

[0051] 示例性的活性药物成分可包括但不限于以下用于阿片类药物成瘾的活性剂:美沙酮(Methadone)、丁丙诺啡(buprenorphine)、纳曲酮(naltrexone)、纳洛酮(naloxone)、纳美芬(nalmefene)、纳洛芬(nalorphine)、纳洛芬二烟酸酯、烯丙左吗喃(levallorphan)、沙米啡烷(samidorphane)、地佐辛(dezocine)、纳布啡(nalbuphine)、喷他佐辛(pentazocine)、非那佐辛(phenazocine)、和布托啡烷(butophanol)。示例性的活性药物成分可包括但不限于以下抗抑郁剂和抗精神病剂:西酞普兰(Citalopram)、艾司西酞普兰(Escitalopram)、氟西汀(Fluoxetine)、氟伏沙明(Fluvoxamine)、帕罗西汀(Paroxetine)、舍曲林(Sertraline)、去甲文拉法辛(Desvenlafaxine)、度洛西汀(Duloxetine)、左旋米那普仑(Levomilnacipran)、米那普仑(Milnacipran)、文拉法辛(Venlafaxine)、维拉佐酮(Vilazodone)、伏硫西汀(Vortioxetine)、曲唑酮(Trazodone)、阿托莫西汀(Atomoxetine)、瑞波西汀(Reboxetine)、替尼沙秦(Teniloxazine)、维洛沙秦(Viloxazine)、安非他酮(Bupropion)、阿米替林(Amitriptyline)、氧化阿米替林、氯米帕明(Clomipramine)、地昔帕明(Desipramine)、二苯西平(Dibenzepin)、二甲他林(Dimetacrine)、度硫平(Dosulepin)、多虑平(Doxepin)、丙咪嗪(Imipramine)、洛非帕明(Lofepramine)、美利曲辛(Melitracen)、硝沙西平(Nitroxazepine)、去甲替林(Nortriptyline)、诺昔替林(Noxiptiline)、奥匹哌醇(Opipramol)、哌泊非嗪(Pipofezine)、普罗替林(Protriptyline)、曲米帕明(Trimipramine)、四环抗抑郁剂

(Tetracyclic antidepressants)、阿莫沙平 (Amoxapine)、马普替林 (Maprotiline)、米安色林 (Mianserin)、米氮平 (Mirtazapine)、司普替林 (Setiptiline)、氨磺必利 (Amisulpride)、阿立哌唑 (Aripiprazole)、布瑞哌唑 (Brexipiprazole)、鲁拉西酮 (Lurasidone)、奥氮平 (Olanzapine)、喹硫平 (Quetiapine)、利培酮 (Risperidone)、丁螺环酮 (Buspirone)、锂、和莫达非尼 (Modafinil)。示例性的活性药物成分可包括但不限于以下用于ADHD的试剂：阿德拉尔XR (Adderall XR)、专注达 (Concerta)、右旋安非他命 (Dexedrine)、Evekeo、氟西汀XR (Focalin XR)、Quillivant XR、利他林 (Ritalin)、托莫西汀 (Strattera) 和二甲磺酸赖右苯丙胺 (Vyvanse)。示例性的活性药物成分可包括但不限于用于高血压的以下试剂： β -阻断剂例如醋丁洛尔 (cebutolol)、阿替洛尔 (atenolol)、倍他洛尔 (betaxolol)、比索洛尔 (bisoprolol)、比索洛尔/氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、酒石酸美托洛尔 (metoprolol tartrate)、琥珀酸美托洛尔 (metoprolol tartrate)、那多洛尔 (nadolol)、吲哚洛尔 (pindolol)、心得安 (propranolol)、solotol、噻吗洛尔 (timolol)；血管紧张素转换酶抑制剂 (ACE抑制剂) 例如贝那普利 (benazepril)、卡托普利 (captopril)、依那普利 (enalapril)、福辛普利 (fosinopril)、赖诺普利 (lisinopril)、莫西普利 (moexipril)、培哌普利 (perindopril)、喹那普利 (quinapril)、雷米普利 (ramipril)、群多普利 (trandolapril)；以及血管紧张素受体阻断剂 (ARB) 如坎地沙坦 (candesartan)、依普罗沙坦 (eprosartan)、厄贝沙坦 (irbesartan)、氯沙坦 (losartan)、替米沙坦 (telmisartan)、缬沙坦 (valsartan)。示例性的活性药物成分可包括但不限于以下用于乳腺癌的试剂：他莫昔芬 (Tamoxifen)、阿那曲唑 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、来曲唑 (letrozole)、氟维司群 (fulvestrant)、托瑞米芬 (toremifene)。示例性的活性药物成分可包括但不限于以下试剂：用于慢性疲劳综合征的利托莫德 (Rintatolimod)、用于巨细胞病毒视网膜炎的西多福韦 (Cidofovir)、福米韦森 (Fomivirsen)、用于天花的美替沙宗 (Metisazone)、用于小核糖核酸病毒呼吸道感染的普利康 (pleconaril)、用于丙型肝炎或病毒性出血热的利巴韦林 (ribavirin) 以及用于巨细胞病毒CMV感染的缬更昔洛韦 (valganciclovir)。

[0052] 赋形剂可与该超过一种活性剂混合以形成活性剂配制物，且因此，也容纳在储存器内。示例性的赋形剂包括但不限于蓖麻油、芝麻油、油酸、聚乙二醇、油酸乙酯、丙二醇、丙三醇、棉籽油、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆PE/L (synperonic PE/L) 或其组合。赋形剂的向下选择 (down-selection) 标准包括活性剂配制物的稳定性 (诸如，化学纯度) 和相容性 (诸如，物理混合性质) 和靶向释放动力学的支持。如本文所用的，组分 (活性物或赋形剂) 的稳定性意指该组分在暴露于环境条件后保持其原始化学结构和生物活性。举例来说，通过HPLC-UVVIS分析测定，组分的化学稳定性可大于90%。举例来说，其它潜在的赋形剂包括聚乙二醇300 (PEG 300)、PEG 400、PEG 600、PEG 40、 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精。

[0053] 与活性剂一起在多药配制物中使用的赋形剂的选择可影响活性剂的释放速率和释放曲线。举例来说，特定的活性剂在赋形剂中的溶解度可影响活性剂的释放速率和曲线。在一些实施方式中，对活性剂具有较高溶解度的赋形剂可显示更快的释放速率。而且，赋形剂的选择可对释放曲线几乎没有 (little to no effect) 影响。举例来说，在其中使用相对少量赋形剂的配制物中，赋形剂可对释放曲线几乎没有影响。

[0054] 此外，一种或多种活性剂对赋形剂的配制或浓度比率可影响活性剂的释放曲线。

在实施方式中,希望找到活性剂对赋形剂的最大比率或最佳比率,其使得装置中的活性剂的负载容量最大化,同时保持零级释放曲线。当活性剂对赋形剂的比率高于最大比率时,释放曲线可能不是线性零级释放曲线。然而,随着活性剂从装置中释放,释放曲线可随着时间推移转变为线性零级释放曲线。具有活性剂对赋形剂的比率低于最大比率的活性剂配制物的装置可提供零级释放曲线。所有其它参数相同(举例来说,赋形剂类型、活性剂、装置尺寸和膜厚度),具有药物对赋形剂的较低比率的装置比具有最大比率的装置具有更少的活性剂,且因此可能比具有最大比率的装置具有更短的活性剂释放持续时间。

[0055] 而且,特定一种或多种活性剂和特定赋形剂的性质和特性可决定针对特定应用的理想的配制比率。因此,单一活性剂的配制比率可能不同,这取决于所使用的赋形剂。而且,多药剂配制物中的一种活性剂的配制比率可能不同,这取决于多药剂配制物中的第二(或后续)活性剂。

[0056] 在一种或多种活性剂的受控释放中,涉及两个过程:1) 活性剂(诸如,TAF)在赋形剂内的溶解(dissolution),和2) 活性剂溶液通过聚合物膜的扩散。

[0057] 在溶解过程中,活性剂的颗粒不断溶解在赋形剂溶液中。Noyce-Whitney方程可用于描述该溶解过程:

$$[0058] \quad \frac{dm}{dt} = A \frac{D_s(C_s - C_b)}{h}$$

[0059] 在Noyce-Whitney方程中,dm/dt是溶解速率,A是物质和溶剂之间的界面的表面积, D_s 是赋形剂内的扩散系数,h是扩散层的厚度, C_s 是物质在溶剂内的饱和浓度,以及 C_b 是物质在溶剂主体中的质量浓度。

[0060] 采用该扩散过程,活性剂(诸如,TAF)首先分配到膜中并然后扩散到该膜的另一侧。菲克第一扩散定律可用来描述该扩散过程:

$$[0061] \quad J = -D_m \frac{d\phi}{dx}$$

[0062] 在菲克第一扩散定律中,J是扩散速率或每单位面积每单位时间从膜中释放的药物的量, D_m 是通过膜的扩散系数, ϕ 是浓度,且x是长度。图1是药物递送装置的经标记的示意图。

[0063] 根据菲克第一扩散定律,当储存器饱和时,在膜中保持恒定的浓度梯度 $d\phi/dx$,因此,药物通量的速率J是恒定的并且实现零级释放。扩散受控过程的恒定释放速率可根据经修正的扩散方程计算:

$$[0064] \quad J = D_m K \frac{C_s}{L}$$

[0065] 在经修正的方程中,J是每单位面积每单位时间从膜中释放的药物的量(mg/天/ mm^2), D_m 是通过膜的扩散系数,K是分配系数, C_s 是物质在赋形剂内的饱和浓度,L是PCL膜的厚度。

[0066] 当溶解速率大于扩散速率时,释放速率受到膜的控制,并且,释放曲线为线性的。相反,当溶解速率小于扩散速率时,释放速率受溶解的限制或控制,并且,释放曲线为非线性的。

[0067] 活性剂配制物可包括其它组分。举例来说,抗氧化剂组分(诸如, α -生育酚、棕榈酸视黄酯、硒、维生素A、维生素C、半胱氨酸、蛋氨酸、柠檬酸、柠檬酸钠、对羟基苯甲酸甲酯和

对羟基苯甲酸丙酯)、缓冲剂和亲水亲油平衡 (HLB) 改性剂可包括在配制物中。示例性的缓冲剂和HLB改性剂包括但不限于柠檬酸钠、磷酸氢二钾、琥珀酸钠、葡甲胺、甘氨酸、氨丁三醇、Labrafac WL 1349 (HLB 1)、Compritol 888 (HLB 1)、Labrafil M2130 (HLB 9) 和Gelot 64 (HLB 10)。在配制物中也可使用粘结剂,包括糖醇(诸如,木糖醇、山梨醇、甘露醇)、多糖(诸如,淀粉、纤维素、羟丙基纤维素)、或二糖(诸如,蔗糖、乳糖)。本领域普通技术人员将理解,可以适当地和/或根据需要包括其它合适的赋形剂组分。

[0068] 能够生物降解的透过性聚合物膜还影响活性剂的释放动力学。举例来说,膜的厚度影响该超过一种活性剂的释放速率。随着膜的厚度增大,活性剂的释放速率降低。在示例性实施方式中,膜的厚度范围可为约45 μm 至约500 μm 。举例来说,膜的厚度可为45 μm 、50 μm 、60 μm 、70 μm 、80 μm 、90 μm 、100 μm 、110 μm 、120 μm 、130 μm 、140 μm 、150 μm 、160 μm 、170 μm 、180 μm 、190 μm 、200 μm 、210 μm 、220 μm 、230 μm 、240 μm 或250 μm 、260 μm 、270 μm 、280 μm 、290 μm 、300 μm 、320 μm 、340 μm 、360 μm 、380 μm 、400 μm 、420 μm 、440 μm 、460 μm 、480 μm 、或500 μm 。

[0069] 聚合物膜可包括均聚物、超过一种均聚物的共混物、嵌段共聚物、或其组合。共聚物的构型可包括无规、线性嵌段共聚物和星形嵌段共聚物。嵌段共聚物的非限制性实例为ABA,其中A为可结晶的嵌段并且B为无定形嵌段。星形嵌段共聚物的非限制性实例包括聚- ϵ -己内酯和聚-戊内酯的组合。该装置的示例性实施方式可包括一种或多种以下聚合物:聚- ϵ -己内酯、聚(ϵ -己内酯-共聚- ϵ -癸内酯)、聚乙醇酸、聚乳酸、聚(乙醇酸-共聚-乳酸)、聚二氧六环酮、聚戊内酯、聚(3-羟基戊酸酯)、聚(3-羟基丁酸酯)、聚丙二醇二酸和聚(β -丙二酸)。

[0070] 聚合物的分子量可影响活性剂的释放速率。举例来说,可使用不同起始分子量的聚合物调整活性剂从植入物的释放速率。而且,包含二元聚合物共混物的聚合物组合物提供进一步调节生物降解速率、API释放速率和机械性质的能力。该装置的膜可包括均聚物。如本文所用的,“均聚物”意指包含单一单体的聚合物链。均聚物的分子量可不同。均聚物的非限制性实例包括聚- ϵ -己内酯(PCL)、聚(L-丙交酯)、聚(D-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯)、聚乙交酯(PGA)、聚丙烯酸、聚二氧六环酮(PDO)、聚(戊内酯)、聚(3-羟基戊酸酯)、聚(3-羟基丁酸酯)(3-PHB)、聚(4-羟基丁酸酯)(4-PHB)、聚羟基戊酸酯(PHV)、聚丙二醇二酸(polytartronic acid)、聚(D,L-甲基乙基乙醇酸)、聚(二甲基乙醇酸)、聚(D,L-乙基乙醇酸)和聚(β -丙二酸)或其组合。在某些实施方式中,使用两种均聚物的共混物。

[0071] 在某些实施方式中,植入物的膜可包含共聚物。共聚物可包含不同的连接物(connectivity,连接性),包括嵌段共聚物、接枝共聚物、无规共聚物、交替共聚物、星形共聚物和周期性共聚物。共聚物的非限制性实例包括聚(L-丙交酯-共聚-D,L-丙交酯)、聚(L-丙交酯-共聚-D-丙交酯)、聚(L-丙交酯-共聚-乙交酯)、聚(L-丙交酯-共聚- ϵ -己内酯)、聚(D,L-丙交酯-共聚- ϵ -己内酯)、聚(D,L-丙交酯-共聚-乙交酯)、聚(乙交酯-共聚- ϵ -己内酯)、聚(ϵ -己内酯-共聚-D,L- ϵ -癸内酯)、聚丙交酯-嵌段-聚(ϵ -己内酯-共聚- ϵ -癸内酯)-嵌段-聚(丙交酯)、聚(乙二醇-共聚- ϵ -己内酯)、聚- ϵ -己内酯-共聚-聚乙二醇、聚(3-羟基丁酸酯-共聚-3-羟基戊酸酯)、聚(乙二醇-共聚-丙交酯)、或其组合。

[0072] 举例来说,膜可包含数均分子量范围为15,000至140,000Da的聚己内酯(PCL)。在一些实施方式中,较高分子量的PCL(诸如,80kDa)导致较快的活性剂释放速率,而较低分子量的PCL(诸如,45kDa)导致较慢的活性剂的释放速率。在实施方式中,植入物可由具有以下MW的PCL管制成:约50kDa(PC08)、72kDa(PC12)、106kDa(PC17)、130kDa(PC31)、和>130kDa

(PC41)。

[0073] 在实施方式中,植入物被设计成在活性剂耗尽后在体内生物降解。能够生物降解的聚合物(诸如,PCL)可进行调整,以满足必要的生物降解性质(即,优化在活性剂耗尽与聚合物完全生物降解之间的时间)。举例来说,生物降解可通过选择均聚物的目标分子量(诸如,45kDa或80kDa的PCL或共混物),或通过使用如上所列的共聚物来调整。该聚合物膜在植入时具有初始分子量。在实施方式中,聚合物膜被配置为使得在活性剂从装置中耗尽之后,膜的分子量降低至范围为10kDa至2kDa的分子量。举例来说,在药物从装置中耗尽后,分子量可降低至范围为约8kDa至约3kDa的分子量。不受理论约束,据信,PCL通过本体模式水解进行生物降解。举例来说,在约5kDa MW时可发生显著的重量损失和聚合物碎裂,而在约3kDa MW时发生细胞内生物吸收。在实施方式中,聚合物膜可被配置为使得其在活性剂从装置耗尽后在范围为约1个月至约6个月的时间时经历碎裂。在这方面,具有80kDa MW PCL膜的示例性实施方式已经显示出延长的生物降解速率,典型地约为>24个月。通过下面的实例,提供进一步的描述。

[0074] 聚合物膜可包含具有相同组成但不同分子量(MW)的均聚物的共混物。举例来说,聚合物膜可包含PC08、PC12、PC31、PC41和PC17中的一种或多种的共混物,其中每种均聚物为PCL,但每种的平均分子量不同。聚合物膜可包含均聚物的共混物,其中每种均聚物具有不同的组成和不同的分子量。举例来说,聚合物膜可包含PCL和PLA的共混物。聚合物膜可包含共聚物、共聚物的共混物、或均聚物和共聚物的共混物。

[0075] 此外,膜的组成、分子量和厚度影响装置的生物降解速率。将由能够生物降解的聚合物组成的装置皮下地置于受试者中。其以预期的剂量持续时间释放活性剂。该装置被设计成:在接近活性剂的时刻但在活性剂可用之后,由于生物降解而失去完整性。也就是说,可选择聚合物膜的参数以使得装置能够保持完整性持续至少与装置中的活性剂的预期剂量持续时间一样长。

[0076] 在实施方式中,装置结构在约3个月至约2年的时间期间内保持完整性。举例来说,该装置可有效地用于活性剂递送持续3个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月或24个月。在实施方式中,该装置可有效地用于活性剂递送持续至少3个月、至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少15个月、至少18个月、至少21个月、至少24个月或最高达3个月、最高达6个月、最高达9个月、最高达12个月、最高达15个月、最高达18个月、最高达21个月、或最高达24个月。

[0077] 该装置设计用于皮下植入,这简化了给药,但限制了装置和储存器的尺寸。在实施方式中,该装置可具有圆柱形状,例如,长度范围为约10mm至约50mm且宽度(或直径)范围为约1mm至约3mm的圆柱体。而且,该装置可通过挤出FDA批准的能够生物降解的聚合物制造以产生能够填充的管。然后,可对该管进行超声焊接或热封以封闭储存器,从而容纳活性剂。

[0078] 在实施方式中,该装置具有圆柱形状并且包含能够生物降解的聚合物膜,其含有用于预防或治疗疾病的活性剂配制物的储存器。

[0079] 在确定使用哪种形式的装置时,可考虑各种特性,包括所需的释放速率、药物负载容量、几何形状、尺寸和生物降解速率。举例来说,装置的目标释放速率和负载容量可取决于活性剂的种类和效力。可调整壁厚、表面积和配制物(配方),以实现所需的特性。装置储存器中的最大药物量(药物负载容量)是考虑试剂的最大每日剂量的限制因素。在示例性实

施方式中,装置中的聚合物可设计成在活性剂耗尽后在体内降解。聚合物的生物降解时间范围(timeframe)取决于聚合物的起始分子量(MW)。

[0080] 活性剂的释放曲线受装置所使用的聚合物的性质(包括表面积、厚度和分子量(其影响结晶度))等影响。可调整这些性质,以提供活性剂的递送所需的剂量和聚合物生物吸收所需的时间范围。

[0081] 植入物装置的示例性实施方式可包括用于HIV和妊娠预防的多用途预防技术(MPT)的能够生物降解的皮下植入物装置。植入物可用于同时递送生物制剂(例如抗体)和小分子的组合。示例性的植入物装置使用半结晶脂族聚酯PCL(由Pitt等人在1980年代首创(G.Pitt等人)),并且,近20年来在很大程度上被忽视(Woodruff,M.A.等人)。鉴于生物医学应用(包括组织工程和药物递送)对具有长期功能性、机械完整性、生物相容性、以及生物降解和生物吸收能力的材料的需求,对PCL的新需求已经浮出水面。目前,PCL被用于FDA批准的用于根管填充(**Resilon®**)和缝合(**Monocryl®**)的产品中,并且,之前曾被探索用作1年避孕植入物(**Capronor®**)。就HIV PrEP而言,PCL植入物可有利地提供ARV的长效递送,同时还能够在植入物寿命结束时实现生物吸收。能够生物降解的植入物可使医疗系统受益,因为无需临床访视,由此将只需较小的外科手术以移除植入物。对于该装置,在整个治疗持续期间均可实现可逆性和可收回性。

[0082] 在该装置的实施方式中,活性剂的释放速率由各种参数控制,包括但不限于,储存器内的配制物、活性剂和聚合物膜的物理化学性质、装置的表面积和聚合物膜的厚度。在优选实施方式中,储存器装置可用于相对长期的疾病预防或治疗、或者用于预防妊娠、或者这两者的组合。

[0083] 有利地,能够生物降解的储存器装置具有零级释放曲线。而且,储存器装置具有另外的有益属性。举例来说,该装置是在皮下的;能够释放超过一种活性剂持续不同的时间期间(包括约3个月至约2年);在药物递送窗口内是可移除的;能够用于多种活性剂的零级释放;并且能够基于各种考量进行调整,举例来说,所述考量包括:(1)活性剂;(2)赋形剂的组成和浓度(诸如,赋形剂对活性剂的比例);(3)聚合物膜的厚度、分子量、组成和结晶度;和(4)装置表面积。该装置可提供超过一种活性剂的长效零级释放。而且,释放动力学是可调的,以满足不同的配量要求。

[0084] 储存器装置被设计用于皮下植入,这简化了给药,从而促进了在资源有限的环境(settings。设置)中的获取。而且,能够生物降解的装置可减少在活性剂耗尽后的额外的临床访视以移除植入物的需求。然而,由于活性剂是通过装置而非凝胶或纳米悬浮液递送的,因此,在整个使用过程中可移除或收回该装置。该特征在需要快速移除的临床情况(诸如,与产品相关的严重不良事件)中可为有益的。此外,该储存器装置可同时地递送生物制剂(例如抗体)和/或小分子的组合。

[0085] 储存器装置可设计成用于宽范围的治疗和预防性的活性药物成分(在本文中也称为活性剂)的受控释放。与其它持续释放技术不同,膜控制装置可在功能上进行调整,以实现零级释放动力学,从而实现相对平坦的药物释放曲线以及在数周至数月至可能数年内的相对严格(tight,紧凑)的浓度范围。

[0086] 聚合物性质和药物配制物影响活性剂通过聚合物膜的释放速率。因此,在设计所

述储存器装置时,记住这些性质是重要的,以便实现零级释放动力学。本公开内容描述了不同的储存器装置,包括具有不同性质(例如不同分子量、不同活性剂、不同赋形剂、不同配制物浓度、和不同膜厚度)的装置,最终根据所需的剂量和持续时间调节释放动力学。

[0087] 在图1A和1B中示出了该装置的实施方式的示意图。如所示的,聚合物膜包封了经配制的活性剂的储存器。生物流体进入植入物中使活性剂溶解,于是,活性剂可控地从装置中释放。该装置的释放动力学受聚合物膜的性质的影响。在该实施方式中,该装置是填充有活性剂和赋形剂的柔性的透过性聚合物膜圆柱体。

[0088] 如图1A和1B中所示的,该装置包含活性剂和赋形剂,该活性剂和赋形剂容纳在由聚合物膜限定的储存器中,该聚合物膜通过热封或通过超声焊接封闭。在将该装置植入到受试者体内之后,该膜对于活性剂是可透过的。当皮下地放置在受试者的体内时,该聚合物膜允许活性剂通过聚合物膜扩散。

[0089] 图1C提供了另一示例性装置的示意图。在图1C中,该装置包括由控制速率的PCL膜(B)包封的经配制的药物芯(A)。出于套管针兼容性,使用PCL材料(C)对该装置进行末端密封。

[0090] 图1C中的装置是储存器式PCL植入物,其能够以持续的零级释放动力学递送经共配制的活性剂。一旦皮下插入,来自周围环境的生物流体通过PCL膜输送到储存器中以溶解活性剂,于是,活性剂然后被动地输送通过PCL膜并离开植入物。不受理论束缚,据信,作为脂族聚酯,随着水渗透通过聚合物,PCL通过无规断链发生本体水解。然而,PCL的生物降解缓慢并且可能需要数年(诸如,1-2年)以完全生物吸收,这取决于起始MW。由于PCL的本体侵蚀慢,因此,较快的药物递送过程是与生物降解解耦的(decouple),使得能够实现药物从植入物的零级释放曲线。在该零级释放曲线下,每日药物递送速率可通过以下各种参数控制:装置的表面积、装置的壁厚度、聚合物的性质、和药物的配制物(配方)。

[0091] 在一些实施方式中,该装置可通过如下制造:将聚合物膜折叠以限定管状空腔,将活性剂配制物沉积到该空腔中,并且,对该膜施加超声波力或热封以产生将活性剂配制物容纳在该管状储存器内的密封物。当将该装置皮下地置于受试者的体内时,该膜允许活性剂从其扩散通过。

[0092] 在其它实施方式中,植入物采用以下步骤制造:(1)挤出包括聚合物中空圆柱体的聚合物管。壁的厚度可变化并且在某些实施方式中可测得在50 μ m和400 μ m之间。管的示例性的壁厚在200 μ m和300 μ m之间。示例性的外径(OD)为2.5mm。管的示例性的长度是40mm。示例性的OD和长度允许植入物与市售套管针一起使用。(2)将至少两种药物的配制物装入到管的中空部分中。药物配制物通过将至少两种药物与赋形剂组合而产生。在非限制性实例中,配制物经由注射器装入到管中。示例性的赋形剂包括蓖麻油、芝麻油、PEG、丙三醇和油酸乙酯。(3)然后,密封该管的末端以确保药物配制物位于储存器内。在非限制性实例中,通过对聚合物施加热量以将聚合物熔化成封端件来进行密封。

[0093] 在储存器中使用超过一种药物的能力可以消除制造的复杂性。举例来说,使用多药配制物可以消除对于分段式植入物的需要,其中每个分段含有独特的活性剂配制物。分段式装置在分段接口处具有薄弱点,其可易于发生机械故障和泄漏。使用分段式装置还减少了植入物中的总可用药物负载,因为分段壁(即,形成分段的聚合物部分)在小型植入物的总长度(诸如,40mm)中占据了有价值的空间。在另一实例中,使用多药配制物消除了向患

者提供两个单独的植入物的需要,其中每个单独的植入物包含单一的API。

[0094] 由于多种原因,同时长效递送超过一种药物是有价值的。举例来说,其使得能够同时预防传染病和妊娠。妇女对于用于预防传染病和避孕的有效生物学干预的需求是至关重要的。预防传染病的药物的系统性给药与长期递送相结合可以显著地保护更广泛的感染途径,包括阴道、直肠和肠胃外。类似地,对于用于避孕方法的长效能够生物降解的植入物存在未得到满足的需求。简单、可接受且易得到的植入物保持着对公共卫生产生重大影响的巨大潜力。妇女可以谨慎地接受双重保护,即使,因为来自她们的社会文化背景(诸如,HIV污名)或亲缘的压力,她们声称的意图只是解决一个健康需求。

[0095] 对于控制药物从植入物的释放速率,同时长效递送超过一种药物是有价值的。在某些实施方式中,具有ARV和避孕激素的共配制物的植入物导致不同于含有单一活性剂配制物的植入物的释放速率。在一个非限制性实例中,与具有ENG或TAF的单一配制物的植入物相比,含有ENG和TAF的共配制物的植入物导致两种药物的较高释放速率。

[0096] 此外,本文所描述的植入物使得多种抗逆转录病毒药物能够用于HIV治疗。高效抗逆转录病毒疗法(HAART)典型地需要针对HIV的生命周期的不同阶段给予多种ARV。HAART方案经常需要人们每天服用多个药片,这是麻烦的且易于降低依从性。经由长效持续地递送植入物而从单一植入物递送多种药物的能力将改善依从性并减轻HIV阳性个体的负担。病毒载量的长效降低还将减少HIV传播的机会(即,用于预防的治疗)。

[0097] 本文所述的植入物使得能够给药多种药物以治疗不同类型的传染病。患有包括多种传染病的合并症的个体将受益于递送多种药物的单一植入物。实例包括同时感染HIV、肝炎(甲型、乙型或丙型)、TB、淋病、和疟疾中的两种或多种的组合。

[0098] 本文所述的植入物使得能够同时治疗物质使用障碍和HIV。与物质使用障碍作斗争并且也是HIV阳性(或处于感染HIV的高风险下)的个体将受益于植入物,该植入物递送ARV和治疗阿片类药物成瘾的药物(包括美沙酮、丁丙诺啡、纳曲酮、纳洛酮及组合)。

[0099] 本文在实施例中提供了用于评估包含PCL膜的装置的方法,该PCL膜满足使用市售注射系统的装置的插入和使用所需的机械性质。已对装置的尺寸和几何形状进行了调整,以容纳注射器系统(例如用于激素疗法的Jadelle避孕植入物的套管针)。

[0100] 实施例

[0101] 实施例1.具有多药配制物的能够生物降解的储存器式装置的制造

[0102] 将经挤出的聚己内酯(PCL)管切成40mm的长度并且在一端热封。通过混合第一药物、第二药物、和一种赋形剂来制备多药配制物。将混合物置于研钵和研杵中并研磨10分钟。将多药配制物装入到注射器中,并且,使用注射器填充含有单个经热封的端的PCL管。在用多药配制物填充PCL管后,对植入物的第二端进行热封。

[0103] 实施例2.多药配制物的零级动力学的体外演示以及活性剂与赋形剂的比率对活性剂从装置的释放的影响

[0104] 进行了测试以评估用于HIV预防和避孕的包含抗逆转录病毒药物(antiretroviral)和激素的多药配制物。示例性的双药组合包括:1)4'-乙炔基-2'-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)与左炔诺孕酮(LNG)以不同比率混合,2)EFdA与依托孕烯(ENG)以不同比率混合;3)替诺福韦艾拉酚胺(TAF)与LNG以不同比率混合,以及4)TAF与ENG以不同比率混合。

[0105] 表1.示例性的多药配制物

[0106]		抗逆转录病毒药物 (antiretroviral)	激素	赋形剂	量
	1	EFdA	LNG	蓖麻油或芝麻油	变化的比率
[0107]	2	EFdA	ENG	蓖麻油或芝麻油	变化的比率
	3	TAF	LNG	芝麻油	变化的比率
	4	TAF	ENG	芝麻油	变化的比率

[0108] 在该实施例中,将所述活性剂组合与一种赋形剂(诸如,蓖麻油、芝麻油)进行配制。示例性的赋形剂可包括,但不限于,蓖麻油、芝麻油、油酸、聚乙二醇、油酸乙酯、丙二醇、丙三醇、棉籽油、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆PE/L或其组合。

[0109] 含有EFdA-激素-赋形剂的示例性多药配制物的体外测试

[0110] 示例性的多药配制物包括浓度分别为50/35/25重量%或50/25/25重量%的EFdA、激素、和赋形剂。所述配制物被包含在100 μ m的挤出管中,该管以源自于Corbion的93kDa MW的PCL(PC-17聚合物)制成。该植入物的长度为15mm、并且外径为2.5mm。将该植入物在200mL的1X PBS (pH-7.4) 中在37 $^{\circ}$ C下温育。释放到介质中的药物量经由HPLC-UV仪器每周测量3次,在此期间,将该植入物转移到新鲜缓冲剂中以保持浸没条件。

[0111] 对于包含与激素(LNG和ENG)和赋形剂(蓖麻油和芝麻油)以两种不同浓度比率(50/35/15重量%和50/25/25重量%)共同配制的EFdA的装置,观察线性释放曲线。图2A和2B是显示EFdA在300天内从共配制装置的每日释放曲线的线形图。

[0112] 线性释放曲线表明含有EFdA和激素的共配制装置的膜控制释放过程。尽管EFdA/LNG/蓖麻油装置证明了比EFdA/LNG/芝麻油装置更高的初始释放速率,但是,在350天后,在植入物之间没有观察到释放速率的显著差异。不受理论的束缚,该观测结果可能是由于结合到共配制物中的赋形剂的相对低的浓度和低的EFdA释放速率。

[0113] 将装置的释放速率归一化为10mm长的植入物的表面积。因此,可以进行计算以使得能够使用具有更长长度的植入物实现目标释放速率。经共配制的EFdA装置的近似释放速率(基于归一化计算)示于表2中。

[0114] 多药配制物的平均EFdA释放速率为约 $16.9 \pm 3.1 \mu\text{g}/\text{天}$,这是与采用具有100 μ m壁厚的PC17挤出管的仅EFdA的装置的释放速率($19.6 \pm 5.0 \mu\text{g}/\text{天}$)相当的。该实施例的结果表明,用ENG或LNG配制EFdA似乎不会显著地影响EFdA的释放速率。

[0115] 表2. 含有EFdA、激素(LNG或ENG)和赋形剂的配制物的共配制装置的近似EFdA释放速率

[0116]

API	赋形剂	赋形剂重量%	ARV 重量%	激素重量%	EfdA 的释放速率($\mu\text{g}/\text{天}/\text{cm}$)
EFdA、LNG	芝麻油	50	35	15	17.0 $\pm$ 3.0
		50	25	25	14.4 $\pm$ 1.9
	蓖麻油	50	35	15	18.8 $\pm$ 4.6
		50	25	25	16.5 $\pm$ 4.8
EFdA、ENG	芝麻油	50	35	15	17.8 $\pm$ 2.0
		50	25	25	16.6 $\pm$ 2.4
	蓖麻油	50	35	15	18.3 $\pm$ 3.5
		50	25	25	16.0 $\pm$ 2.5

[0117] 图3A和3B是显示含有EFdA和激素(LNG或ENG)配制物的多药装置的每日激素释放曲线(LNG或ENG)的线形图。如所示的,经共配制的EFdA/激素装置表现出LNG和ENG的持续零级释放。类似地,对于具有不同药物-赋形剂比率的多药配制物,观察到相同的恒定释放速率。该结果证明,实现了对于激素的膜控制释放过程。

[0118] 此外,还观察到用蓖麻油或芝麻油配制的装置的释放曲线发生重叠。该结果表明赋形剂没有显著影响激素的释放速率。

[0119] 表3显示了EFdA/激素/赋形剂的植入物的近似激素释放速率(归一化为10mm长的植入物的表面积)。可以看出,ENG的释放高于LNG的释放速率。该结果与针对单一活性剂装置的ENG和LNG的历史释放速率数据一致。然而,共配制装置以比仅包含ENG和赋形剂的装置($51.5 \pm 19.2 \mu\text{g}/\text{天}$)低的速率($15.2 \pm 3.7 \mu\text{g}/\text{天}$)释放ENG,而多药配制物的LNG释放速率($14.4 \pm 3.15 \mu\text{g}/\text{天}$)与仅包含LNG和赋形剂的装置的LNG释放速率(约 $22.7 \pm 7.2 \mu\text{g}/\text{天}$)相似。

[0120] 表3. 含有EFdA和激素(LNG或ENG)的配制物的共配制装置的平均激素释放速率

[0121]

API	赋形剂	赋形剂重量%	ARV 重量%	激素重量%	激素的释放速率($\mu\text{g}/\text{天}/\text{cm}$)
EFdA、LNG	芝麻油	50	35	15	12.6 $\pm$ 3.4

[0122]

		50	25	25	16.6 $\pm$ 3.6
		50	35	15	13.8 $\pm$ 2.5
	蓖麻油	50	25	25	14.4 $\pm$ 3.1
		50	25	25	14.4 $\pm$ 3.1
EFdA、ENG	芝麻油	50	35	15	11.4 $\pm$ 4.2
		50	25	25	16.6 $\pm$ 4.2
	蓖麻油	50	35	15	14.7 $\pm$ 3.2
		50	25	25	18.1 $\pm$ 3.2

[0123] 含有TAF-激素-赋形剂的示例性多药配制物的体外测试

[0124] 对于示例性的植入物,将TAF与激素(ENG或LNG)和赋形剂以以下的不同的浓度比率进行共同配制:33/33/33重量%、50/35/15重量%、或50/25/25重量%。

[0125] 为了生产示例性的植入物,将混合物在研钵和研杵中研磨,并装入到包含Corbion PC-17的100 μ m的PCL挤出管中。该植入物在150ml的1X PBS (pH 7.4) 中在37 $^{\circ}$ C下温育。分别经由UV-Vis和HPLC-UV测量随时间释放到介质中的TAF和激素的浓度。每周将该装置转移到新鲜缓冲剂中三次以保持浸没条件。

[0126] 图4A和4B是显示来自各种TAF/激素/赋形剂的配制物的TAF每日释放曲线的线形图。该植入物的长度为40mm且外径为2.5mm。可以看出,经共配制的TAF/激素/赋形剂的装置在120天内表现出具有恒定释放速率的线性释放曲线。

[0127] 与不同浓度的激素和赋形剂配制的TAF的近似每日释放速率示于表4中。将装置的TAF释放速率归一化为40mm长的植入物的表面积。不同于EFdA,TAF的释放速率受激素的存在的影响。举例来说,TAF/ENG/赋形剂的装置每天以 0.25 ± 0.04 mg的TAF进行释放,这低于TAF/赋形剂的配制物在包含PC-17的100 μ m的PCL管中的每日释放速率(0.35 ± 0.09 mg/天)。相比之下,TAF/LNG/赋形剂的装置表现出比包含仅具有作为活性剂的TAF的配制物的装置更高的释放速率(即, 0.44 ± 0.04 mg/天)。不受理论的束缚,TAF从含有与LNG共同配制的TAF的装置(TAF/LNG/赋形剂的装置)中的更高的释放速率可能归因于LNG从装置中的更快的释放,这导致更高的进水速率。

[0128] 表4. 从含有TAF和激素(LNG或ENG)的配制物的共配制装置的平均TAF释放速率

[0129]

API	赋形剂	赋形剂重量%	ARV 重量%	激素重量%	TAF 的释放速率(mg/天)
TAF、ENG	芝麻油	33	33	33	0.31 ± 0.07
		50	35	15	0.24 ± 0.10
		50	25	25	0.23 ± 0.09
TAF、LNG	芝麻油	33	33	33	0.39 ± 0.10
		50	35	15	0.51 ± 0.16
		50	25	25	0.45 ± 0.10

[0130] 测试还表明,激素从经共配制的TAF/激素/赋形剂的装置的持续零级释放。图5A和5B是显示含有TAF和激素(LNG或ENG)的配制物的多药装置的每日激素释放曲线的线形图。图5A和5B显示出对于包含不同浓度的TAF/激素/赋形剂的配制物的装置的相同的恒定激素释放速率。该结果表明,激素是经由扩散控制过程从装置中释放的。

[0131] 表5中提供了LNG或ENG从多药配制物的近似释放速率。将释放速率归一化为10mm长的植入物的表面积。可以看出,ENG的释放速率显著地高于LNG的释放速率,这与针对单一活性剂配制物装置的历史数据一致。LNG从多药配制物的平均释放速率(17.4 ± 0.4 μ g/天)也与从单一药物LNG配制物的平均释放速率(约 22.7 ± 7.2 μ g/天)相似。

[0132] 含有TAF/ENG/赋形剂的配制物的植入物表现出 63.5 ± 4.2 μ g/天的ENG释放速率,相比而言,对于仅含有ENG/赋形剂的配制物的植入物,ENG释放速率为 51.5 ± 19.2 μ g/天。这些结果教导,ENG的释放速率受TAF的存在的影响。

[0133] 表5. 含有TAF和激素 (LNG或ENG) 的配制物的共配制装置的平均激素释放速率

[0134]	API	赋形剂	赋形剂重量%	ARV 重量%	激素重量%	激素的释放速率($\mu\text{g}/\text{天}/\text{cm}$)
	TAF、LNG	芝麻油	33	33	33	17.6 $\pm$ 3.9
[0135]	TAF、ENG	芝麻油	50	35	15	17.9 $\pm$ 4.4
			50	25	25	16.5 $\pm$ 4.2
[0135]	TAF、ENG	芝麻油	33	33	33	58.6 $\pm$ 14.4
			50	35	15	63.2 $\pm$ 27.0
[0135]	TAF、ENG	芝麻油	50	25	25	68.8 $\pm$ 16.4

[0136] 总之, 多药配制物提供在300天内从单个药物储存器的ARV和激素的同时、持续的释放。当实现膜控制释放时, 具有不同药物赋形剂比率的ARV/激素/赋形剂的配制物表现出相同的恒定释放速率。该数据教导, EFdA和LNG的释放速率不受具有另一活性剂的共配制物的影响, 而TAF和ENG的释放速率因共配制物中的其它活性剂的存在而改变。此外, 不同于先前测试的仅EFdA/赋形剂的配制物, 赋形剂似乎在决定EFdA/激素/赋形剂的共配制物的释放速率方面没有发挥重要作用。不受理论的束缚, 该结果可归因于共配制物中的赋形剂的相对低的浓度。

[0137] 含有EFdA-LNG-芝麻油的示例性多药配制物在不同长度和壁厚下的体外测试

[0138] 示例性的先导 (lead) 多药配制物被向下选择 (down select) 以用于进一步评估, 其包括浓度为50/25/25重量%的EFdA、LNG和芝麻油以及浓度为50/35/15重量%的EFdA、ENG和芝麻油。为了确定决定共配制装置的释放速率的参数, 使该向下选择的配制物被包含在含有不同的壁厚和植入物长度的PC-17聚合物的挤出管中。该植入物在200mL的1X PBS (pH-7.4) 中在37°C下温育。每周两次经由HPLC-UV仪器测量在介质中释放的药物量, 在此期间, 将该植入物转移到新鲜缓冲剂中以保持浸没条件。

[0139] 为了评估释放速率与经挤出的PCL管的表面积之间的关系, 将植入物制造成具有三个不同的表面积, 这是通过改变植入物的长度 (10、30和50mm) 产生的。所有的装置均包含: 具有100 μm 的壁厚的PC-17, 以及, 浓度为50/25/25重量%的EFdA、LNG和芝麻油的配制物。图6A是显示在10、30和50mm的植入物长度下在90天内的EFdA从共配制装置的线性释放曲线的线形图。与单一配制物类似, 越高的表面积导致EFdA从植入物的越高的释放速率。这证明, 共配制装置的每日释放速率与植入物的表面积成比例, 支持了从这些植入物的膜控制释放的机制。

[0140] 植入物的壁厚是影响EFdA的释放速率的另一个属性。图6B是显示EFdA在90天内100、150、200和300 μm 的壁厚下从共配制装置的线性释放曲线的线形图。与单一配制物类似, EFdA的释放速率与PCL壁的壁厚呈负相关。随着植入物的壁厚从100 μm 增加到300 μm , EFdA的释放速率从19.5 $\pm$ 1.8 $\mu\text{g}/\text{天}$ 减少到2.3 $\pm$ 0.4 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。因此, 经共配制的植入物的释放速率可经由PCL的壁厚进行调节。

[0141] 经共配制的EFdA装置的近似释放速率显示在表6中。类似地, 多药配制物的平均EFdA释放速率与具有PC17挤出管的仅EFdA的装置的释放速率相当。该实施例的结果进一步

证实,用LNG配制EFdA似乎不显著地影响EFdA的释放速率。

[0142] 表6. 含有EFdA和LNG的配制物的共配制装置的平均EFdA释放速率

[0143]	配制物	装置的长度	壁厚	EFdA 的释放速率($\mu\text{g}/\text{天}$)
	EFdA LNG 芝麻油: 50, 25, 25	10	100	19.5 $\pm$ 1.8
		30	100	42.2 $\pm$ 4.1
		50	100	73.7 $\pm$ 4.5
		10	150	7.4 $\pm$ 1.0
		10	200	5.1 $\pm$ 1.5
		10	300	2.3 $\pm$ 0.4

[0144] 还评估了LNG从EFdA/LNG/芝麻油的共配制物的释放。图7A是显示含有EFdA/LNG/芝麻油的配制物的不同长度的多药装置的每日LNG释放曲线的线形图。如所示的,所有的经共配制的EFdA/LNG装置都表现出在50天内的LNG的持续零级释放。类似地,LNG的释放速率与植入物的表面积成比例:对于具有较大表面积的装置,实现较高的释放速率。该结果也证明,实现了对于激素的膜控制释放过程。

[0145] 图7B显示了含有EFdA/LNG/芝麻油的配制物的不同壁厚的多药装置的每日释放曲线。类似地,随着壁厚从100 μm 增大到300 μm ,LNG的释放速率从18.5 $\pm$ 4.0 $\mu\text{g}/\text{天}$ 减少到5.3 $\pm$ 0.7 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。该结果证明LNG的释放速率也与PCL植入物的壁厚成反比。

[0146] 表7显示了EFdA/LNG/芝麻油的植入物的近似激素释放速率。多药配制物的LNG释放速率与仅包含LNG和赋形剂的装置相当,这与先前的数据非常一致。这证明了先前的观察结果——用ARV对LNG进行共配制不影响LNG的释放。

[0147] 表7. 含有EFdA和激素 (LNG或ENG) 的配制物的共配制装置的平均LNG释放速率

[0148]	配制物	装置的长度	壁厚	LNG 的释放速率($\mu\text{g}/\text{天}$)
	EFdA LNG 芝麻油: 50, 25, 25	10	100	18.5 $\pm$ 4.0
		30	100	48.7 $\pm$ 7.9
		50	100	89.3 $\pm$ 19.2
		10	150	12.2 $\pm$ 1.9
		10	200	8.4 $\pm$ 2.1
		10	300	5.3 $\pm$ 0.7

[0149] 对于示例性的植入物,EFdA还与ENG和芝麻油以50/35/15重量%的浓度比率进行共配制。还制造了具有不同壁厚和不同长度的装置,以评估植入物尺寸对植入物的释放速率的影响。

[0150] 图8A是显示在10至50mm范围内的不同长度下的EFdA从EFdA/ENG/芝麻油的配制物的每日释放曲线的线形图。可以看出,经共配制的EFdA/ENG/芝麻油的装置在90天内表现出具有恒定释放速率的线性释放曲线。具有较大表面积的共配制装置导致较高的EFdA释放速率。

[0151] 图8B是显示在不同壁厚(100、150、200和300 μg)下的EFdA从EFdA/ENG/芝麻油的配制物的每日释放曲线的线形图。类似地,EFdA从经共配制的EFdA/ENG/芝麻油的装置的释放速率也随着壁厚的增大而降低。这证明了壁厚对共配制装置的释放速率的影响。

[0152] 用ENG和芝麻油配制的EFdA的近似每日释放速率示于表8中。类似地,多药配制物的平均EFdA释放速率与具有PC17挤出管的仅EFdA的装置的释放速率相当。该实施例的结果进一步证明,用ENG或LNG配制EFdA似乎不显著地影响EFdA的释放速率。

[0153] 表8. 含有EFdA和ENG的配制物的共配制装置的平均EFdA释放速率

[0154]	配制物	装置的长度	壁厚	EFdA 的释放速率($\mu\text{g}/\text{天}$)
	EFdA ENG 芝麻油: 50, 35, 15	10	100	20.1 $\pm$ 2.2
		30	100	58.0 $\pm$ 5.2
		50	100	97.2 $\pm$ 8.6
		10	150	8.5 $\pm$ 1.2
[0155]		10	200	6.9 $\pm$ 1.0
		10	300	3.2 $\pm$ 0.5

[0156] 还评估了ENG从EFdA/ENG/芝麻油的共配制物的释放。图9A和9B是显示含有EFdA/ENG/芝麻油的配制物的不同长度的多药装置在50天内的每日ENG释放曲线的线形图。与先前的数据类似,ENG的释放速率与植入物的表面积成比例。有趣的是,与EFdA的释放曲线不同,ENG的释放速率随着时间而降低。这可能归因于装置的芯内的ENG的耗尽,因为壁厚为100 μm 的经共配制的EFdA/ENG装置的估计释放持续时间为约6个月,而EFdA组分的释放持续时间为>1年。

[0157] 综上,我们研究了壁厚和表面积对ARV和激素这两者从共配制装置释放的影响。如所示的,与单一配制物一样,共配制物的释放速率与植入物的表面积呈线性关系并与PCL装置的壁厚呈负相关。这些实验证明了采用两个参数(表面积或壁厚)来调节EFdA和激素从储库式的经共配制的MPT植入物的释放速率的能力。

[0158] 表9. 含有EFdA和ENG的配制物的共配制装置的平均ENG释放速率

[0159]	配制物	装置的长度	壁厚	ENG 的释放速率($\mu\text{g}/\text{天}$)
	EFdA ENG 芝麻油: 50, 35, 15	10	100	51.3 $\pm$ 20.2
		30	100	162.4 $\pm$ 56.6
		50	100	256.9 $\pm$ 73.1
		10	150	48.4 $\pm$ 16.72
		10	200	44.4 $\pm$ 17.5
		10	300	28.7 $\pm$ 6.6

[0160] 除了评估ARV/激素的共配制物外,将来自相同药物类别的ARV在相同植入物中进行共配制。图10A和10B是显示来自两种不同的FTC/TAF/蓖麻油的配制物的FTC和TAF的每日释放曲线的线形图。PC17植入物具有40mm的长度、2.5mm的外径、和100 μm 的壁厚。如所观察

到的,经共配制的ARV装置在30天内表现出具有恒定释放速率的线性释放曲线。当API:赋形剂比率显著更高时,该释放曲线表现出溶解控制机制。如前所解释的,当溶解速率小于扩散速率时,释放速率是受溶解限制或控制的并且释放曲线是非线性的。

[0161] 表10总结了来自植入物的总体FTC和TAF释放速率。当释放速率是受扩散控制(即,33% FTC配制物)时,多药配制物的FTC释放速率与仅包含FTC和蓖麻油的植入物的FTC释放速率相当。类似地,来自多药植入物的TAF释放速率也与其中植入物仅具有TAF和蓖麻油的先前的数据一致。TAF和FTC的共配制不影响任一种药物的释放速率。

[0162] 表10. 含有FTC和TAF的配制物的共配制装置的平均释放速率

API	赋形剂	赋形剂重量%	FTC 重量%	TAF 重量%	FTC 的释放速率 (mg/天/cm)	TAF 的释放速率 (mg/天/cm)
		33	33	33	0.47±0.03	0.49±0.07
FTC、TAF	蓖麻油	20	40	40	0.43±0.06	0.38±0.09

[0164] 此外,在壁厚100μm且长度40mm的相同的PC17植入物中,对跨越不同药物类别的ARV进行共配制。图11A是显示了来自相同的植入物的EFdA和BIC的每日释放曲线的线形图的汇编。这两种药物均以显著低的API:赋形剂比率配制且与其中每种药物都是单独与赋形剂配制的先前的数据不一致。然而,这两种药物都表现出最高达130天的线性释放曲线。

[0165] 图11B显示了来自具有100μm壁厚和40mm装置长度的多药PC17植入物的BIC的最高达60天的线性释放曲线。随着共配制物中的BIC的比率的增大,释放速率与单独的BIC/芝麻油的释放速率一致。当配制物中的BIC组分≤25%时,释放速率低得多,这可归因于沿植入物长度的不完全的BIC覆盖(表面积影响释放速率)。当植入物中存在足够量的BIC时,其释放速率似乎不受EFdA的存在的影响。

[0166] 如图11C中所观察到的,EFdA从多药配制物的释放速率似乎随着配制物中的EFdA比率的增加而增大。当配制物含有10-25%的EFdA时,释放速率与含有EFdA和芝麻油的植入物的释放速率一致。由于EFdA的比率>25%,BIC的存在似乎影响其释放速率。

[0167] 表11概述了BIC和EFdA横跨这些共配制物的释放速率。对于这两种药物,似乎存在这样的窗口,在该窗口中,药物的释放速率不受配制物中的另一种药物的存在的影响。一旦任一种药物的量落入这些限制之外,BIC和EFdA这两者的释放速率都根据它们在配制物中的比率而变化。

[0168] 表11. 含有BIC和EFdA的配制物的共配制装置的平均释放速率

API	赋形剂	赋形剂重量%	BIC 重量%	EFdA 重量%	BIC 的释放速率 (μg/天/cm)	EFdA 的释放速率 (μg/天/cm)
BIC、EFdA	芝麻油	52.5%	39.5%	8%	361.9±88.0	48.5±6.1
		50%	40%	10%	538.1±138.3	60.9±9.5
		50%	25%	25%	395.6±100.9	78.8±10.8
		33%	33%	33%	527.6±87.1	113.2±14.6

[0170] 本说明书中所提及的任何专利或出版物都表明了本发明所属的领域中的技术人

员的水平。这些专利和出版物以这样的程度通过引用并入本文,该程度就好像每个单独的出版物被具体地和单独地指示以通过引用并入一样。

[0171] 参考文献

[0172] (HPTN), H.P.T.N. HPTN 083. A Phase 2b/3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC), for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Cisgender Men and Transgender Women who have Sex with Men, 网上可获得。

[0173] (HPTN), H.P.T.N. HPTN 084. A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women, 网上可获得。

[0174] Solorio, L., Carlson, A., Zhou, H., Exner, A.A. Implantable Drug Delivery Systems. In Engineering Polymer Systems for Improved Drug Delivery, 第一版; Bader, R.A., Putnam, D.A. 编著, John Wiley & Sons, Inc.: 2014; doi:10.1002/9781118747896.ch7。

[0175] Yang, W.-W.; Pierstorff, E. Reservoir-Based Polymer Drug Delivery Systems. Journal of Laboratory Automation 2012, 17, 50-58, doi:10.1177/2211068211428189。

[0176] Langer, R. Implantable controlled release systems. Pharmacology & Therapeutics 1983, 21, 35-51, doi:https://doi.org/10.1016/0163-7258(83)90066-9。

[0177] Gunawardana, M.; Remedios-Chan, M.; Miller, C.S.; Fanter, R.; Yang, F.; Marzinke, M.A.; Hendrix, C.W.; Beliveau, M.; Moss, J.A.; Smith, T.J. 等人. Pharmacokinetics of long-acting tenofovir alafenamide (GS-7340) subdermal implant for HIV prophylaxis. Antimicrobial agents and chemotherapy 2015, 59, 3913-3919, doi:10.1128/aac.00656-15。

[0178] Chua, C.Y.X.; Jain, P.; Ballerini, A.; Bruno, G.; Hood, R.L.; Gupte, M.; Gao, S.; Di Trani, N.; Susnjar, A.; Shelton, K. 等人. Transcutaneously refillable nanofluidic implant achieves sustained level of tenofovir diphosphate for HIV pre-exposure prophylaxis. Journal of Controlled Release 2018, 286, 315-325, doi:https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.08.010。

[0179] A New Collaboration for HIV Prevention, 网上可获得。

[0180] Barrett, S.E.; Teller, R.S.; Forster, S.P.; Li, L.; Mackey, M.A.; Skomski, D.; Yang, Z.; Fillgrove, K.L.; Doto, G.J.; Wood, S.L. 等人. Extended-Duration MK-8591-Eluting Implant as a Candidate for HIV Treatment and Prevention. Antimicrobial agents and chemotherapy 2018, 62, e01058-01018, doi:10.1128/aac.01058-18。

[0181] G. Pitt, C.; Chasalow, F.; Hibionada, Y.M.; M. Klimas, D.; J. Schindler, A. Aliphatic polyesters. I. The degradation of poly(ϵ -caprolactone) in vivo; 1981; 第26卷, 第3779-3787页。

[0182] Woodruff, M.A.; Hutmacher, D.W. The return of a forgotten polymer—

Polycaprolactone in the 21st century. Progress in Polymer Science 2010, 35, 1217-1256, doi: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002>。

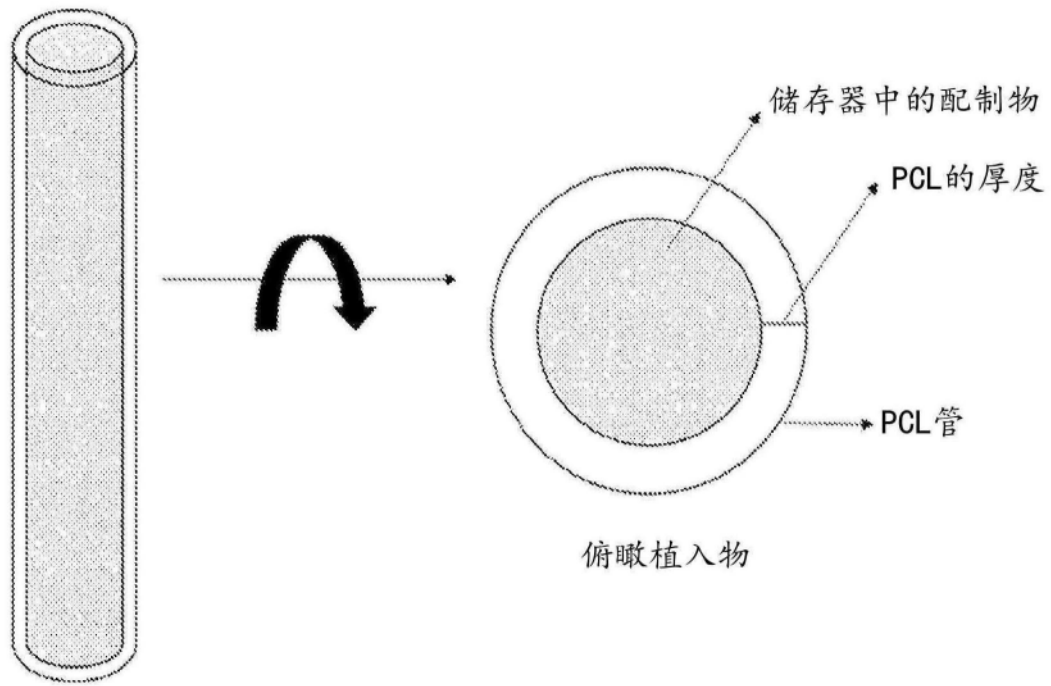


图1A

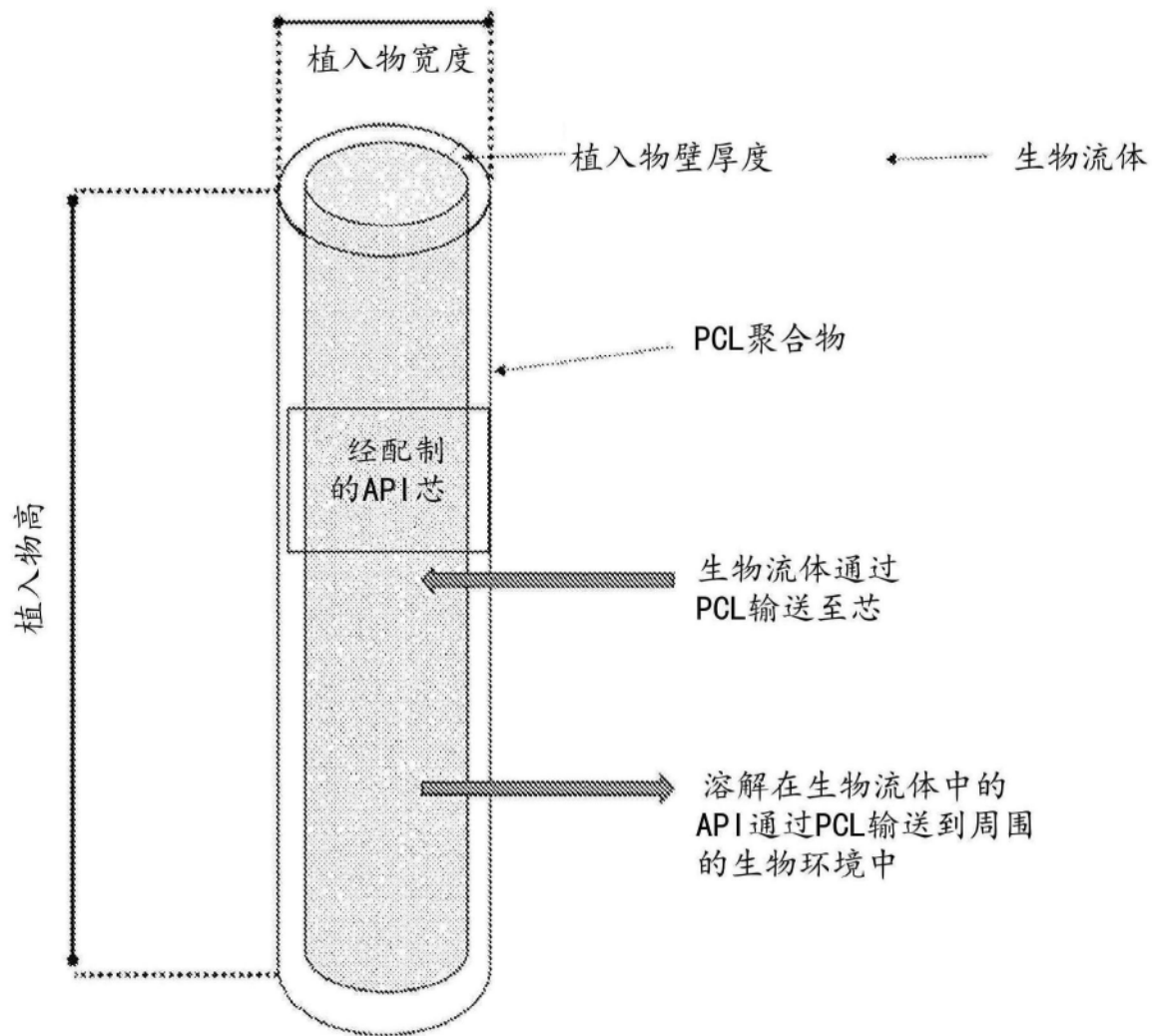


图1B

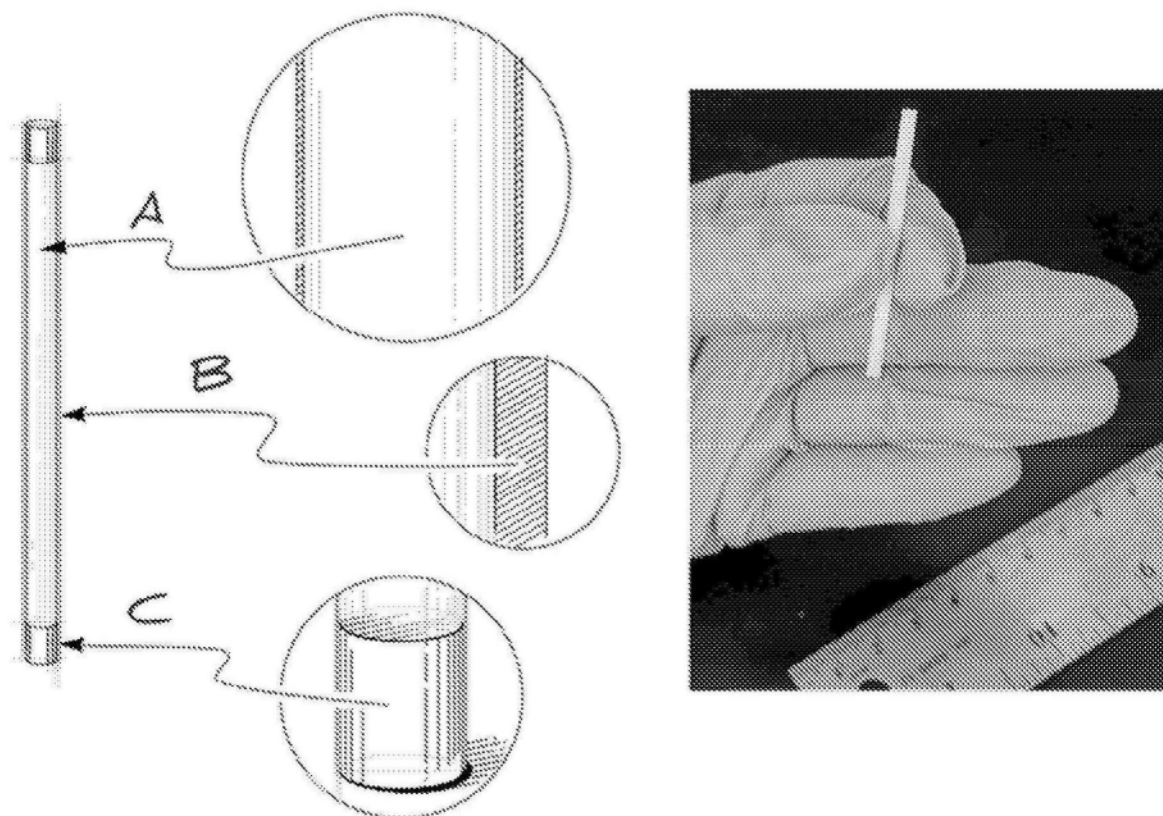


图1C

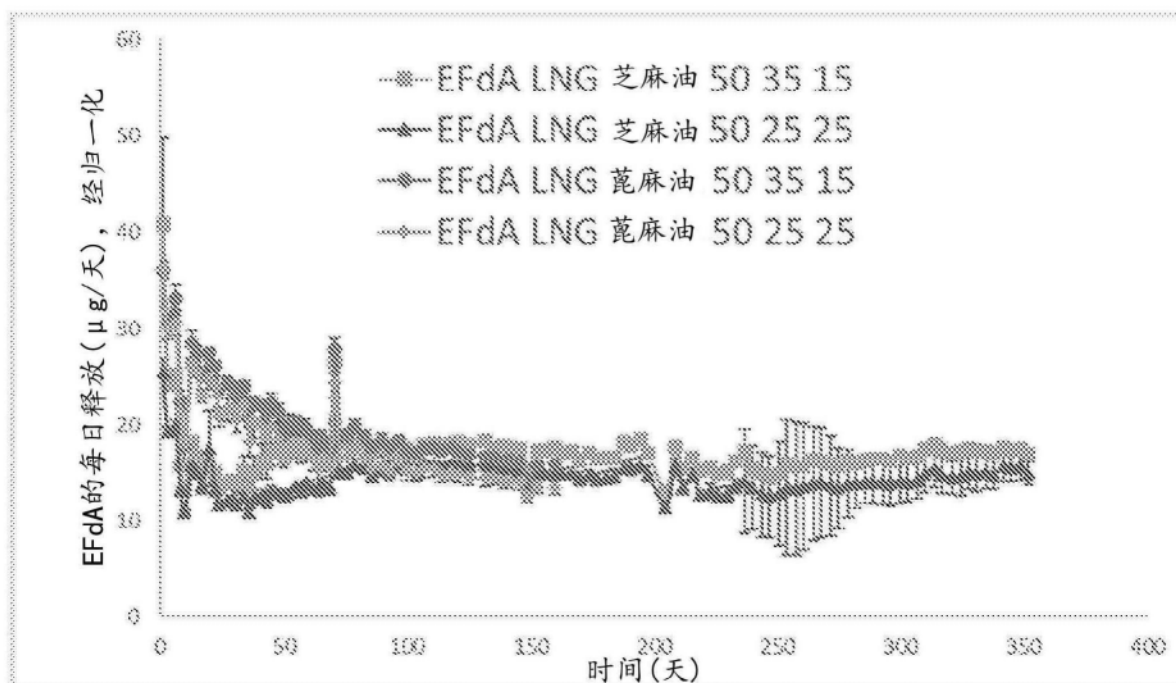


图2A

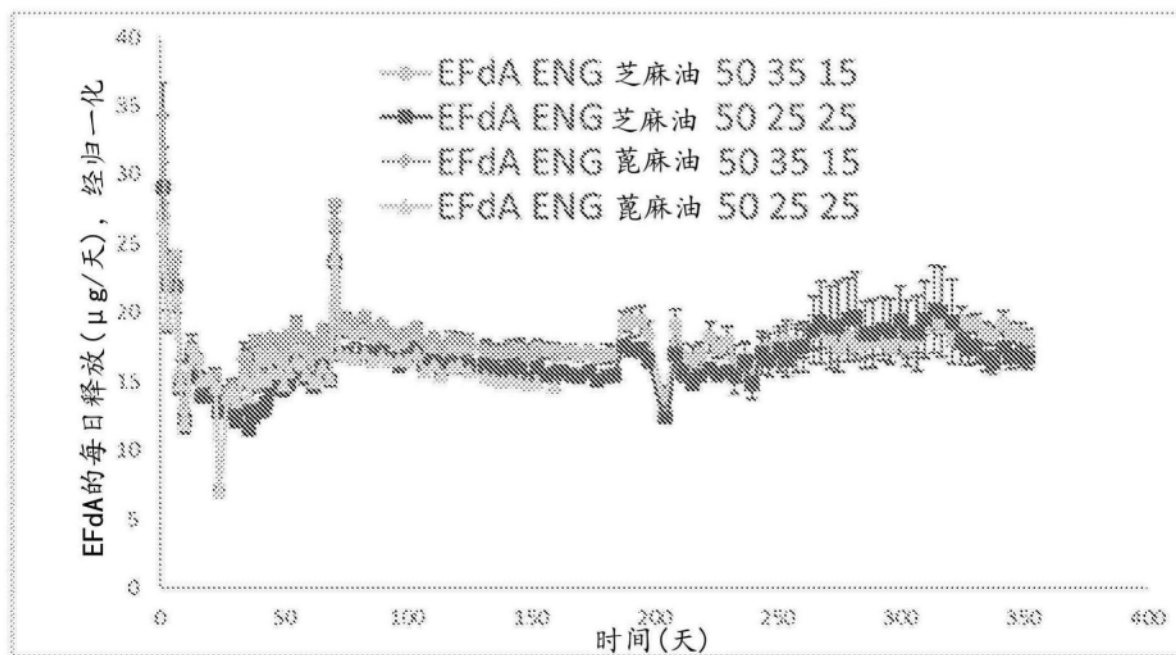


图2B

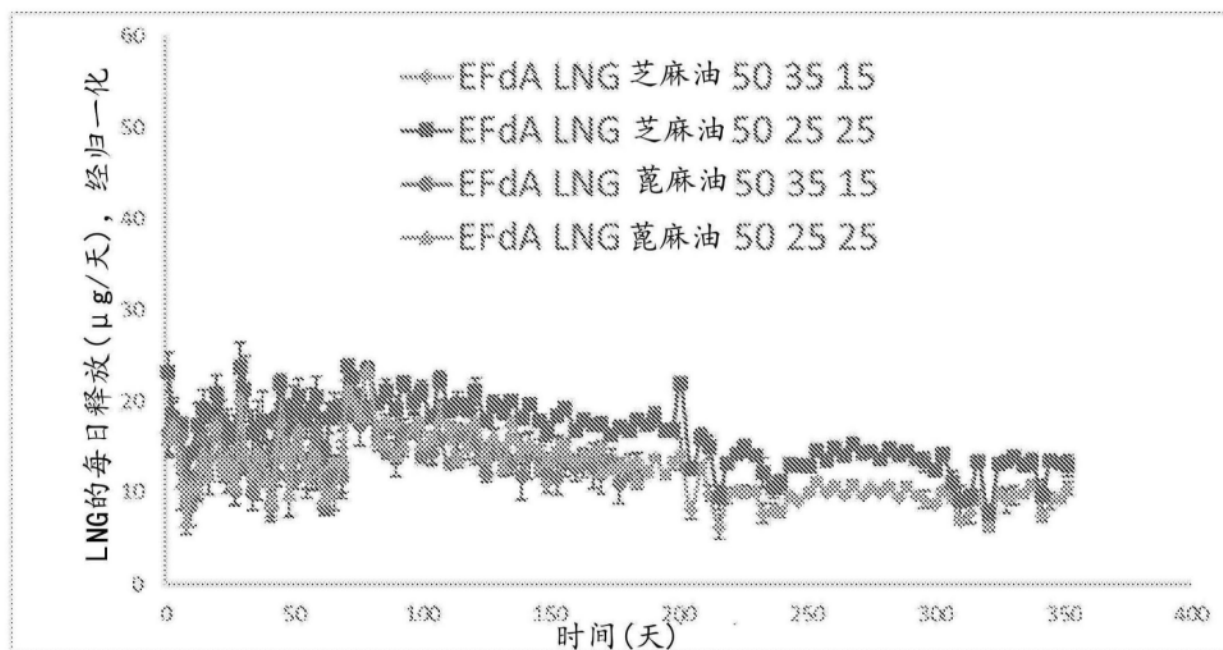


图3A

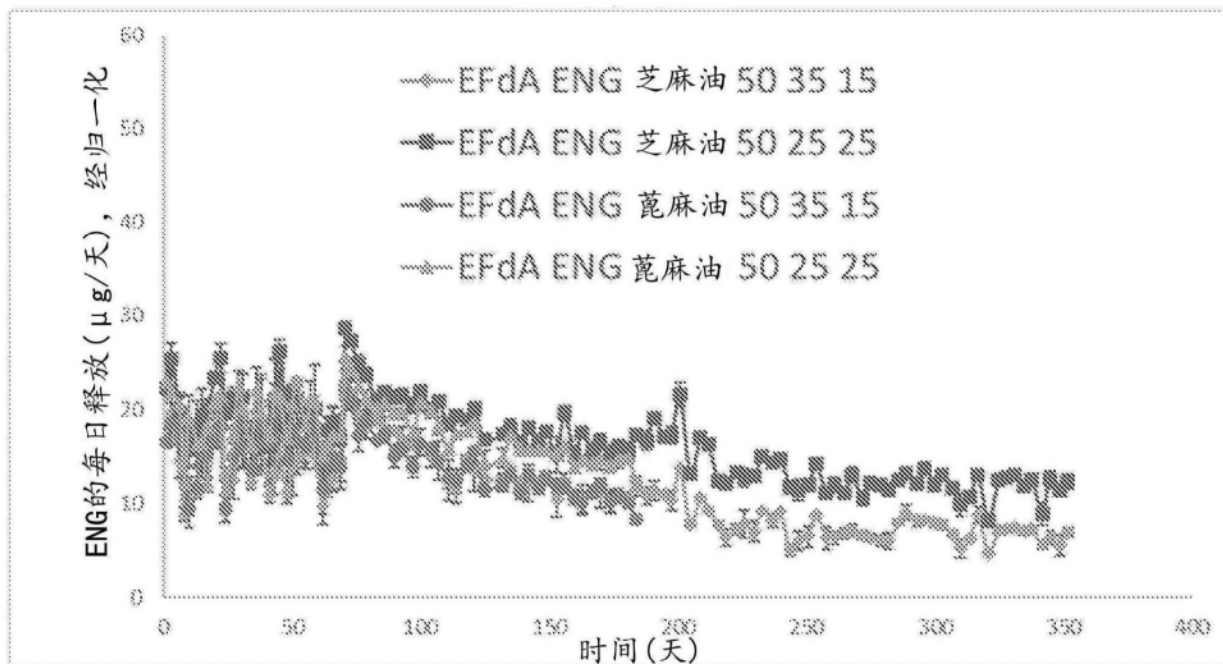


图3B

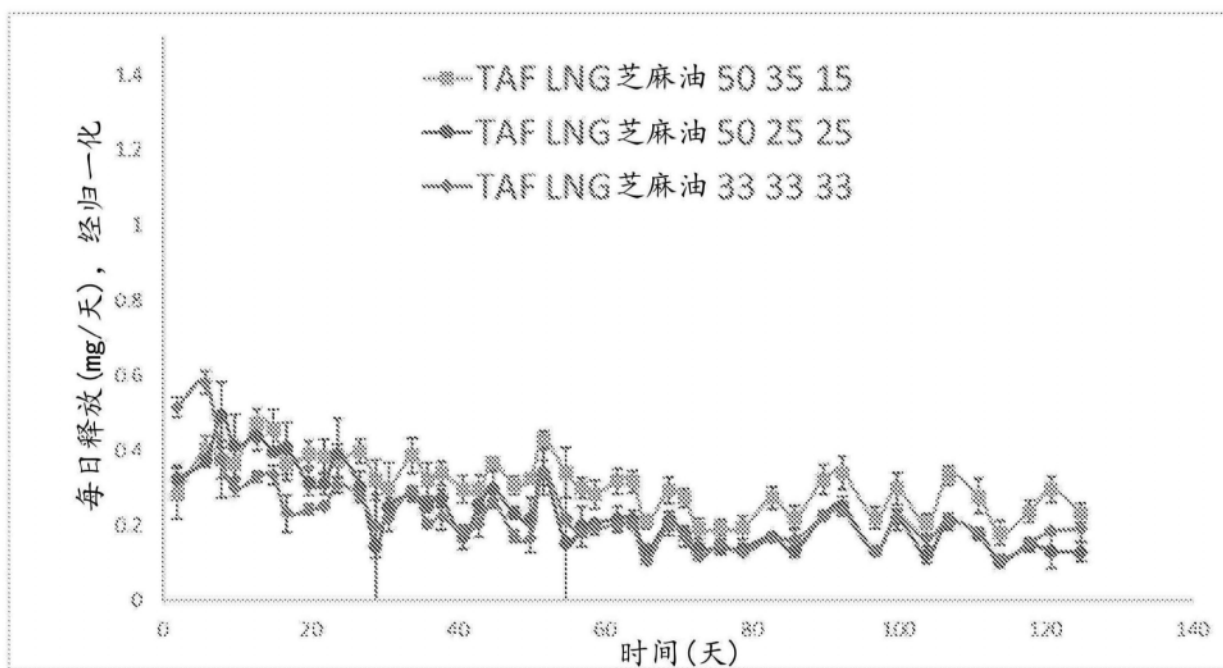


图4A

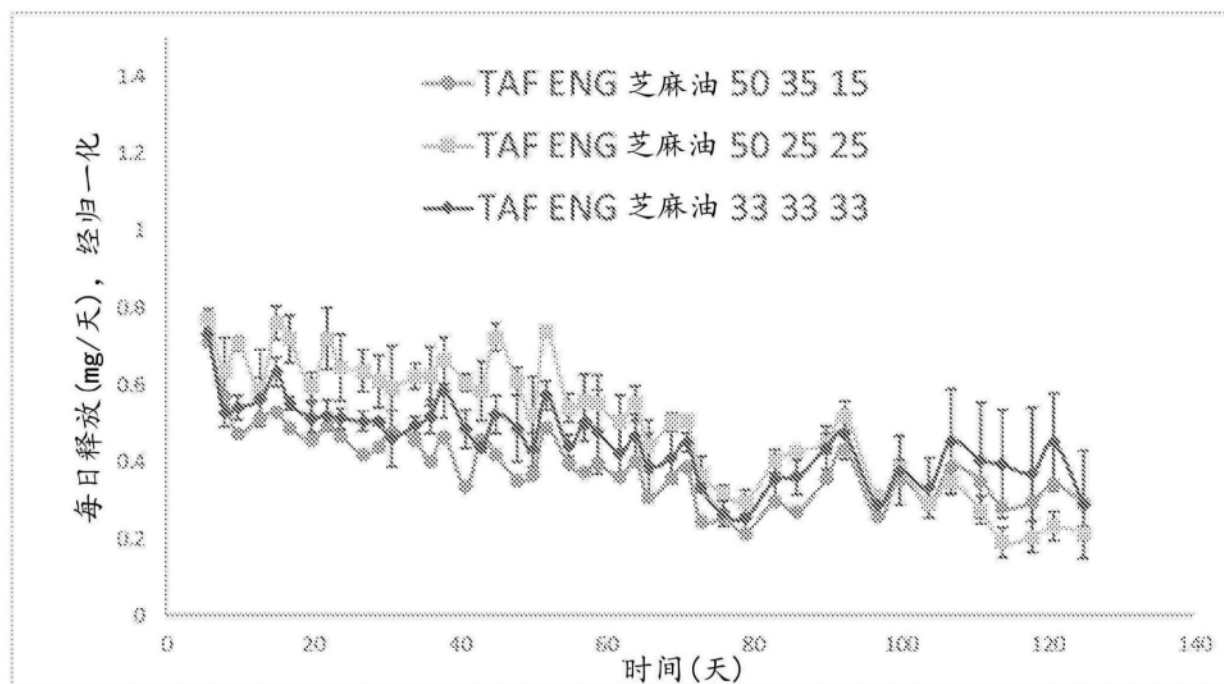


图4B

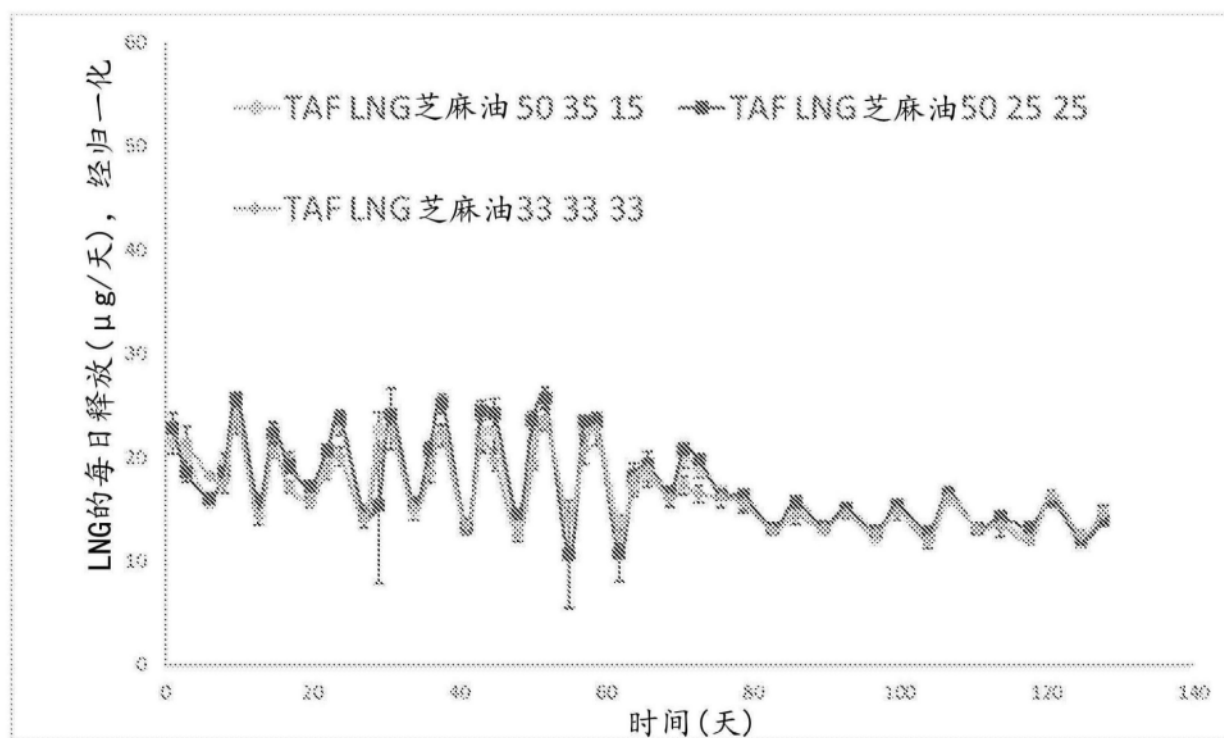


图5A

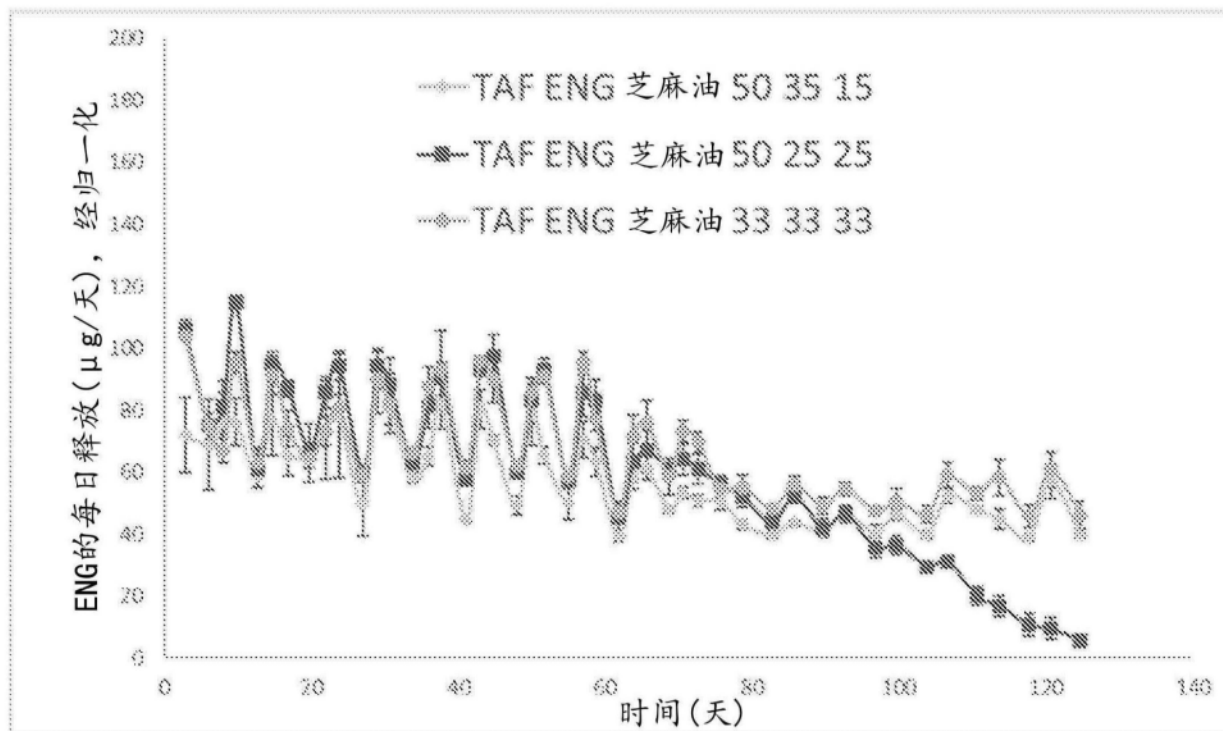


图5B

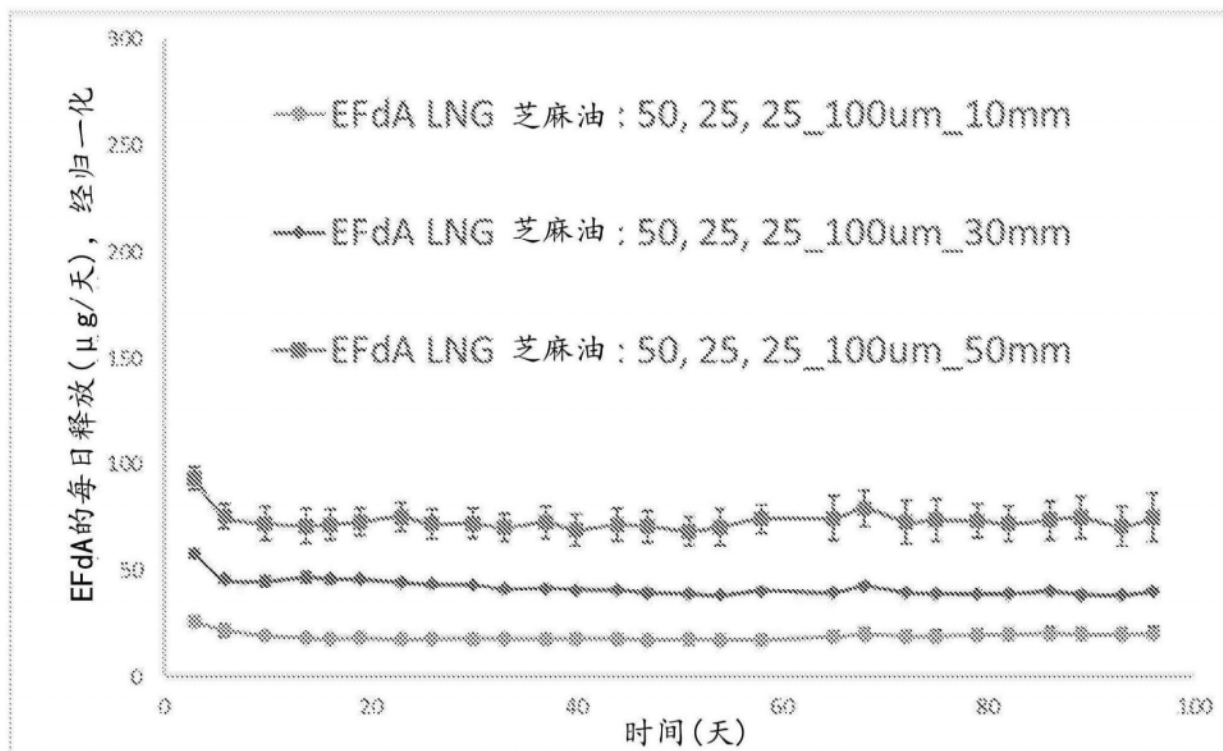


图6A

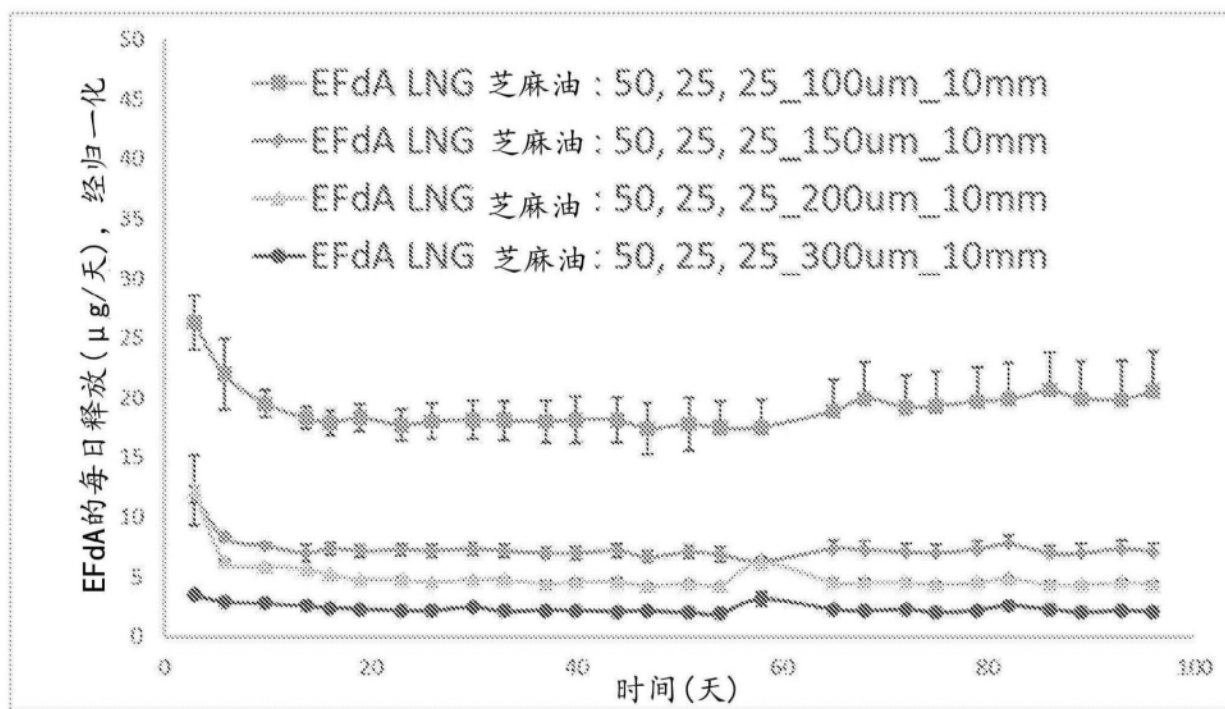


图6B

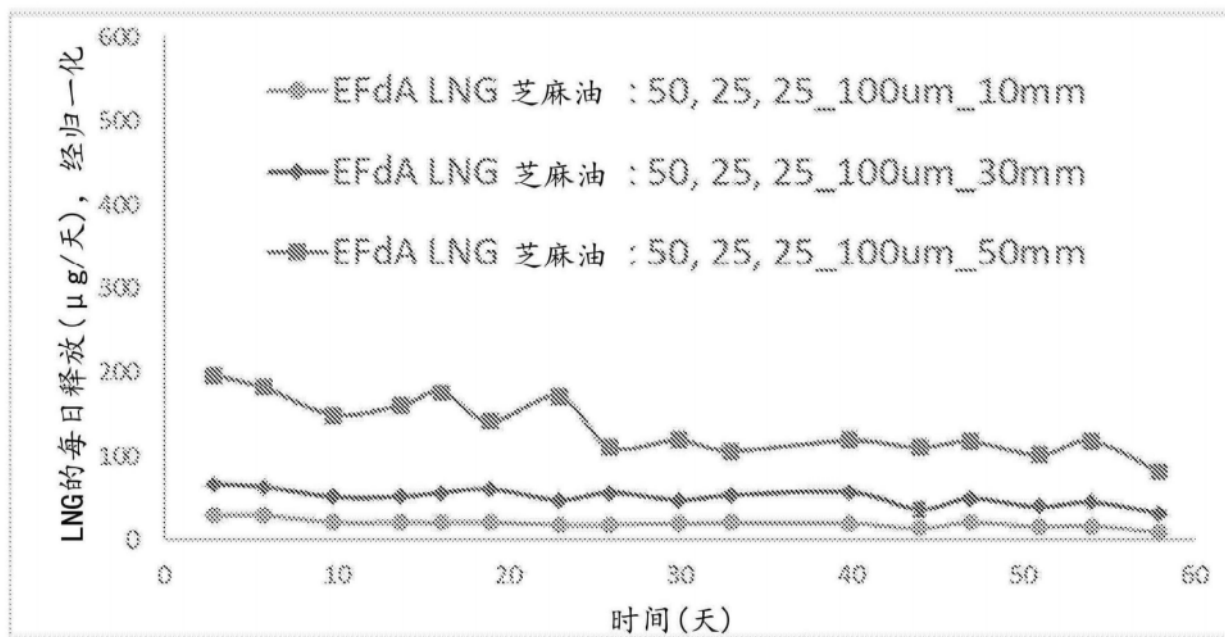


图7A

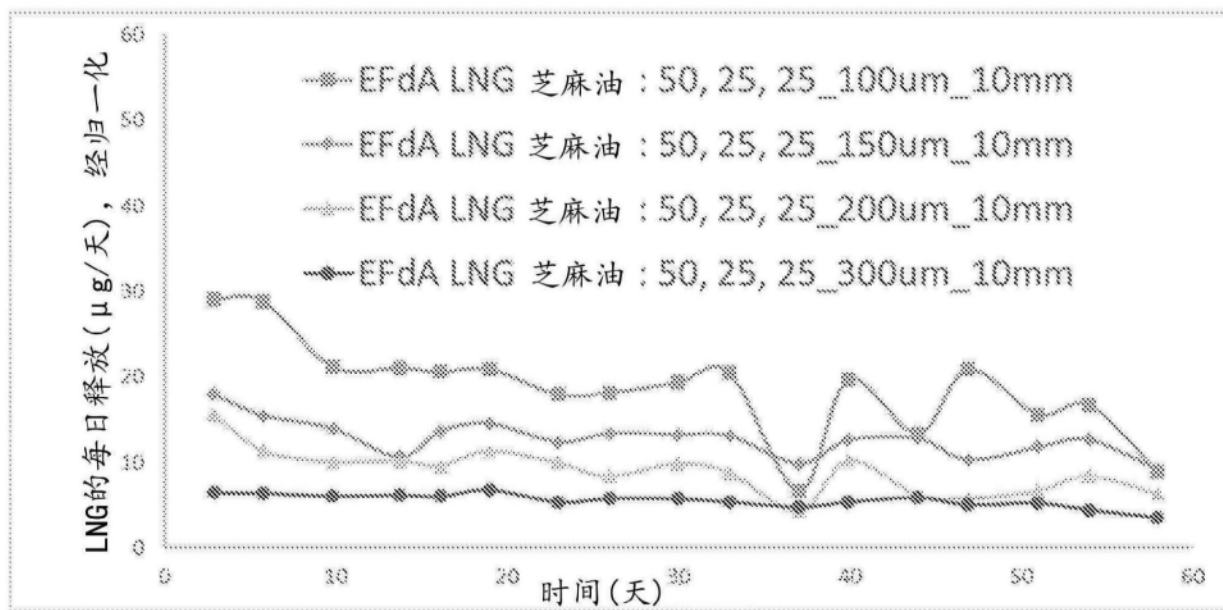


图7B

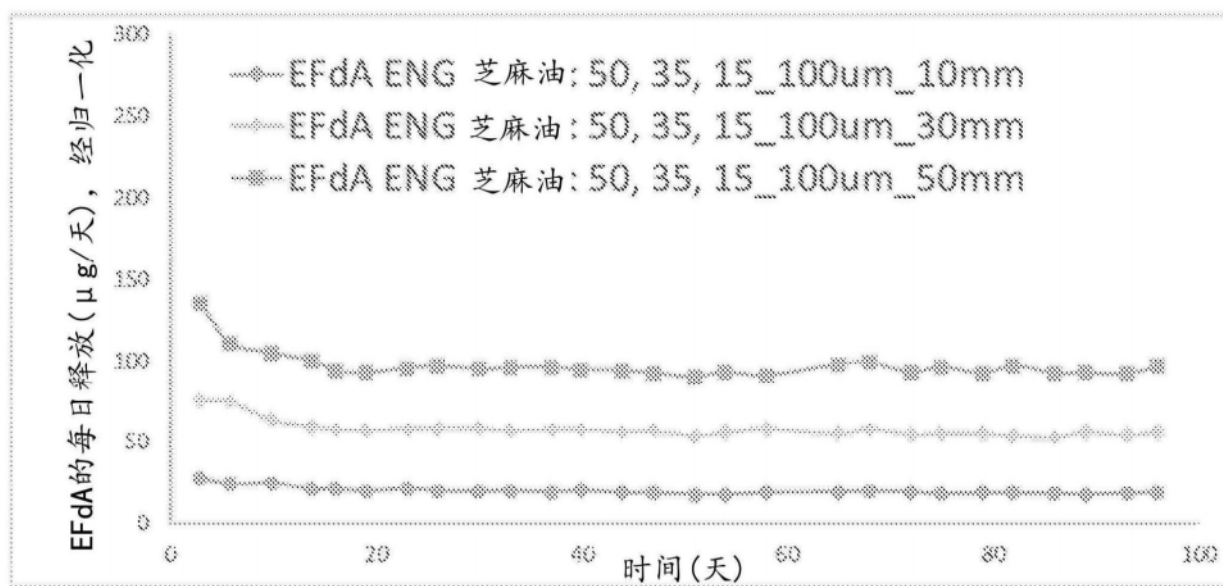


图8A

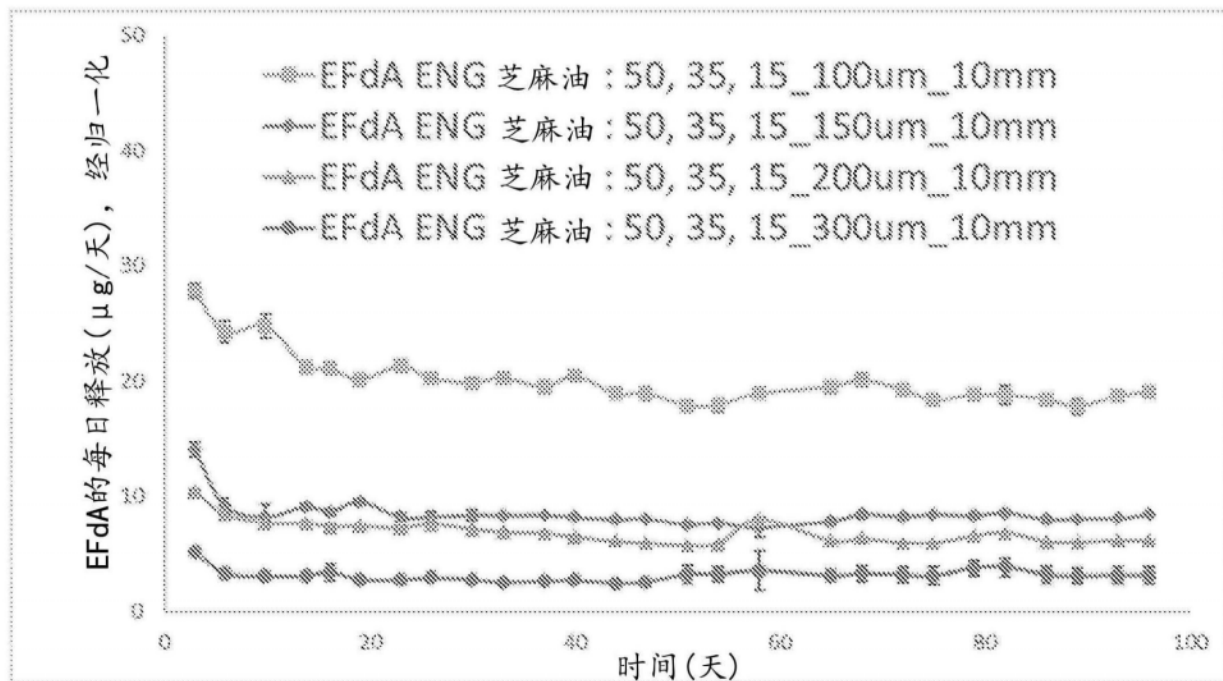


图8B

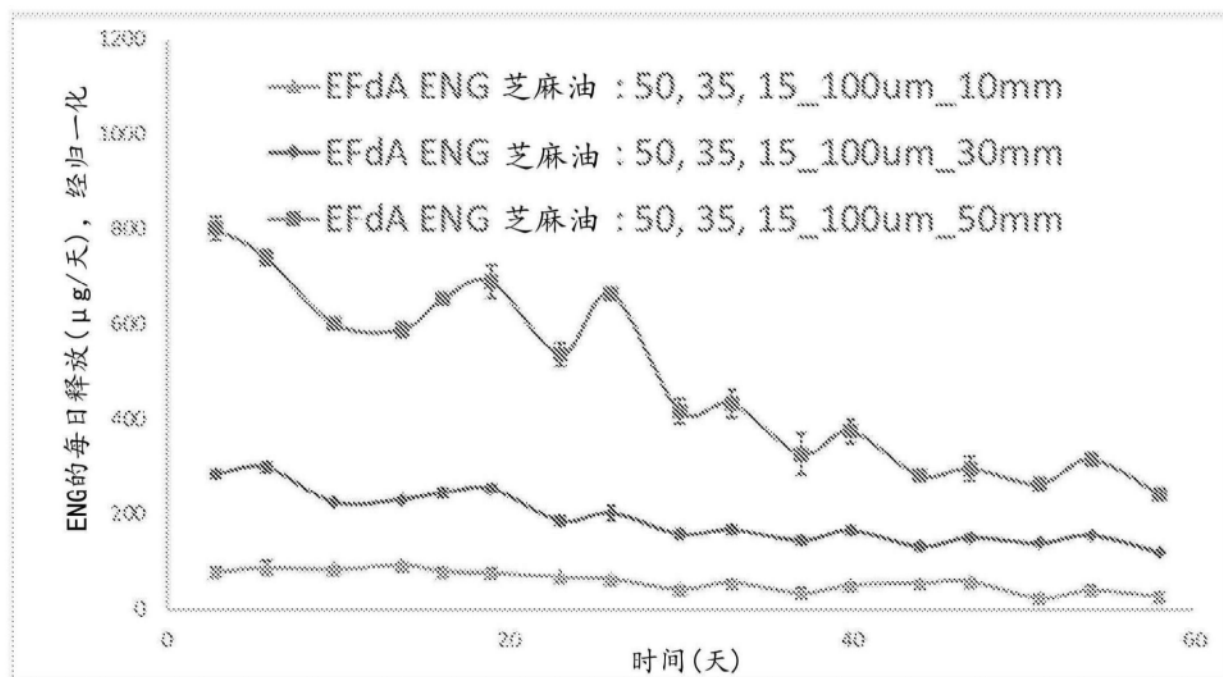


图9A

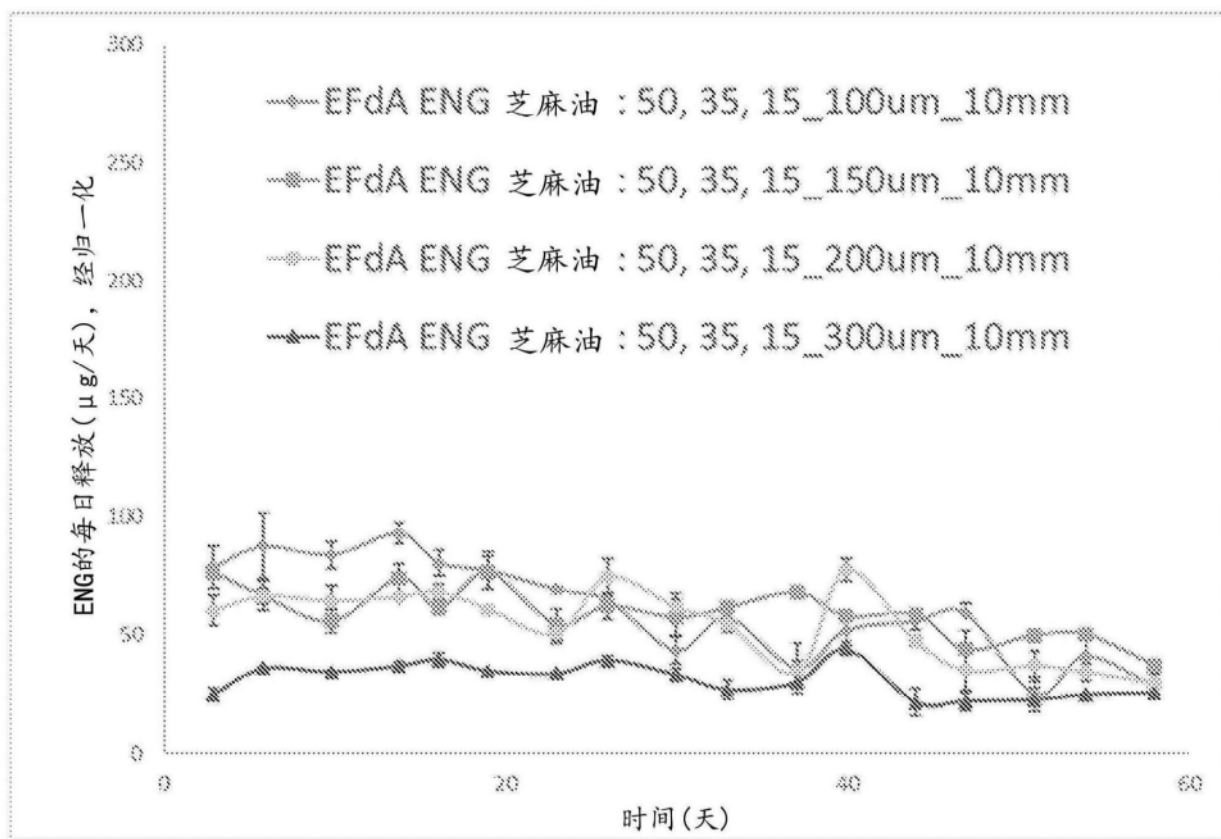


图9B

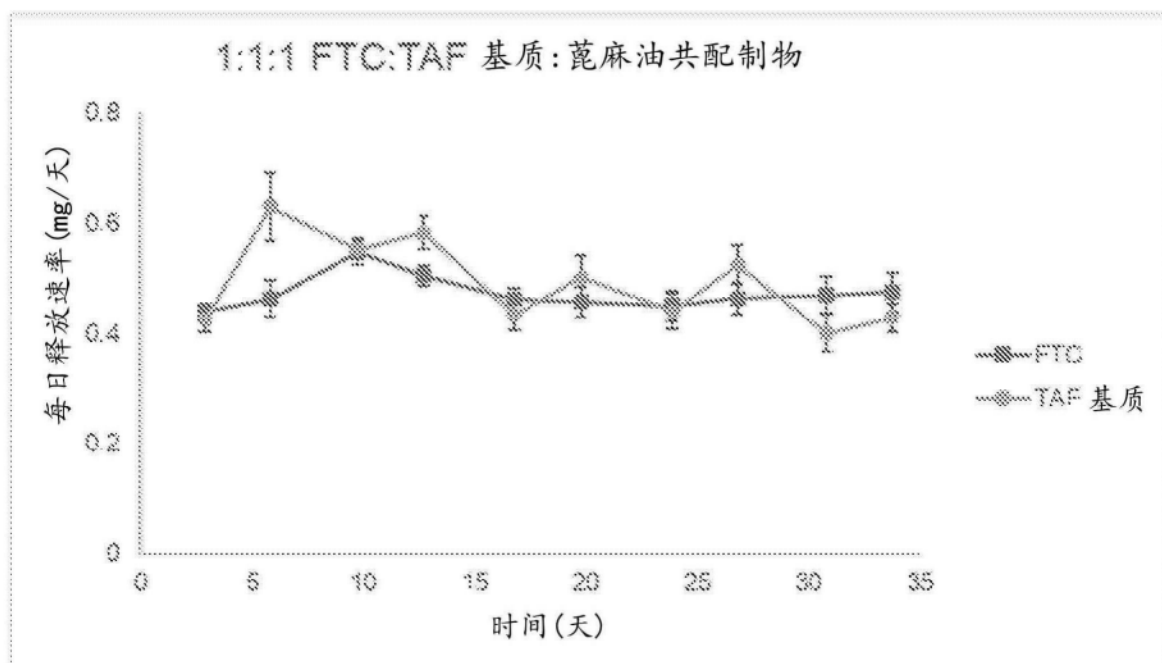


图10A

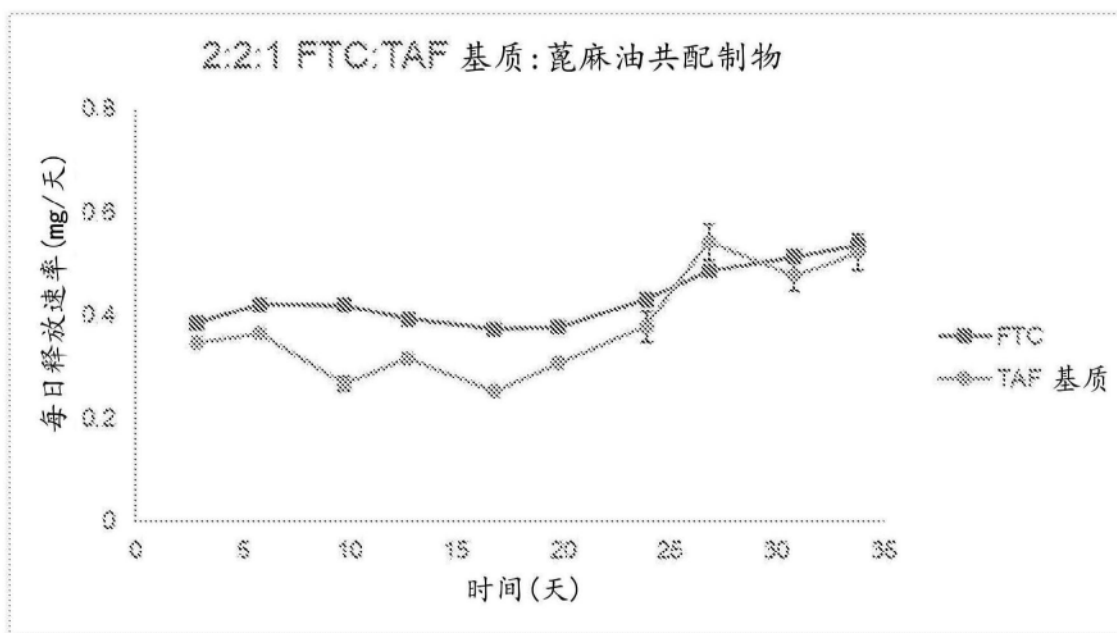


图10B

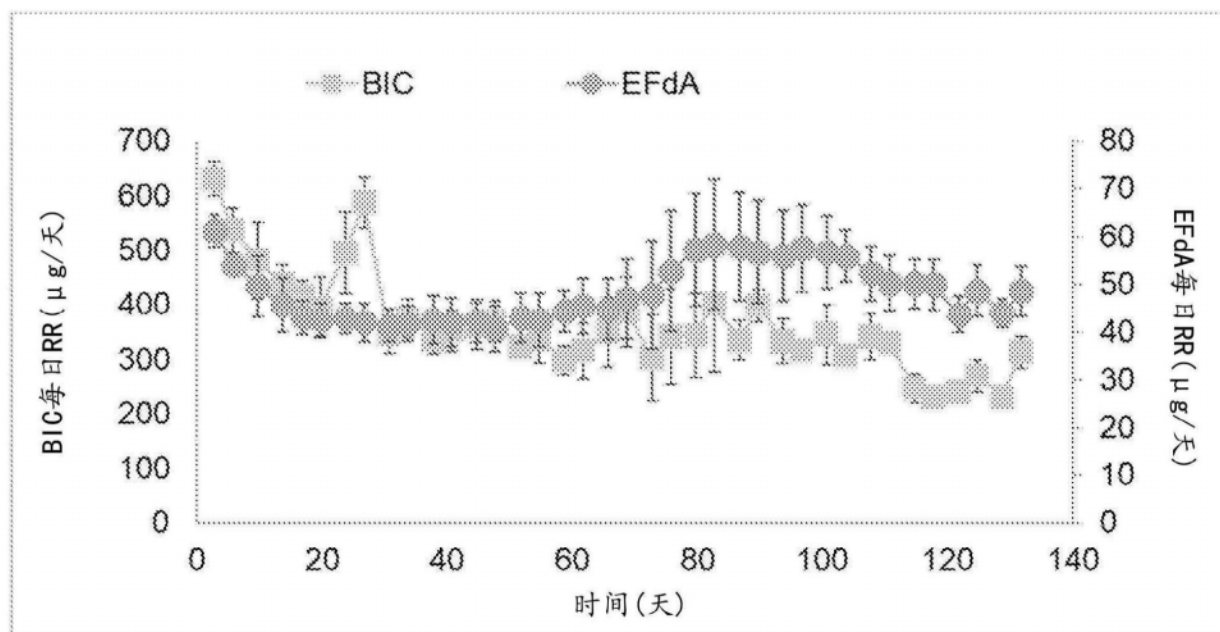


图11A

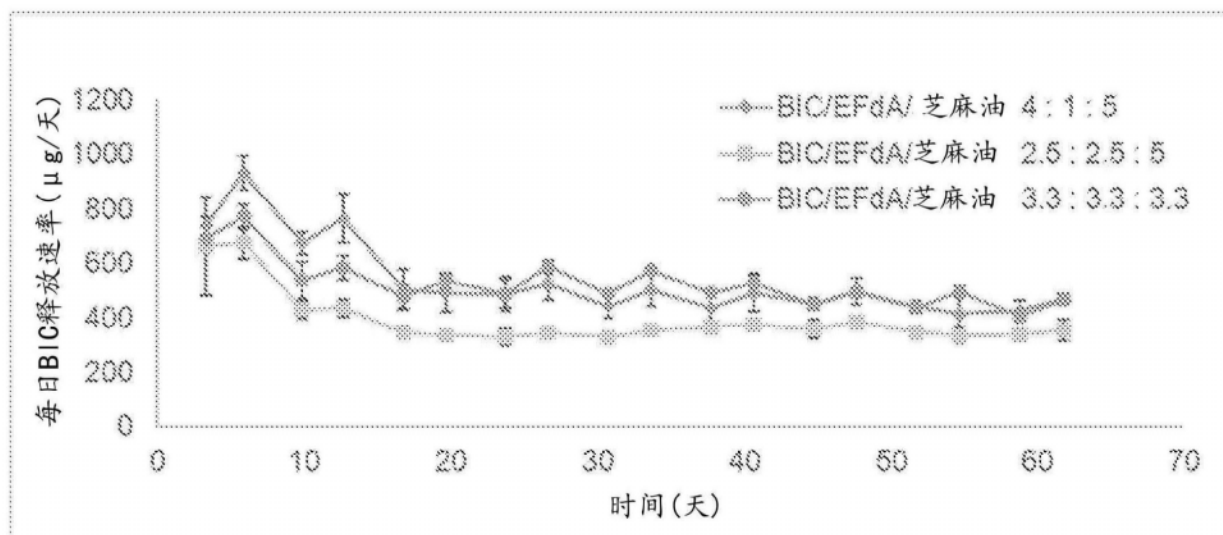


图11B

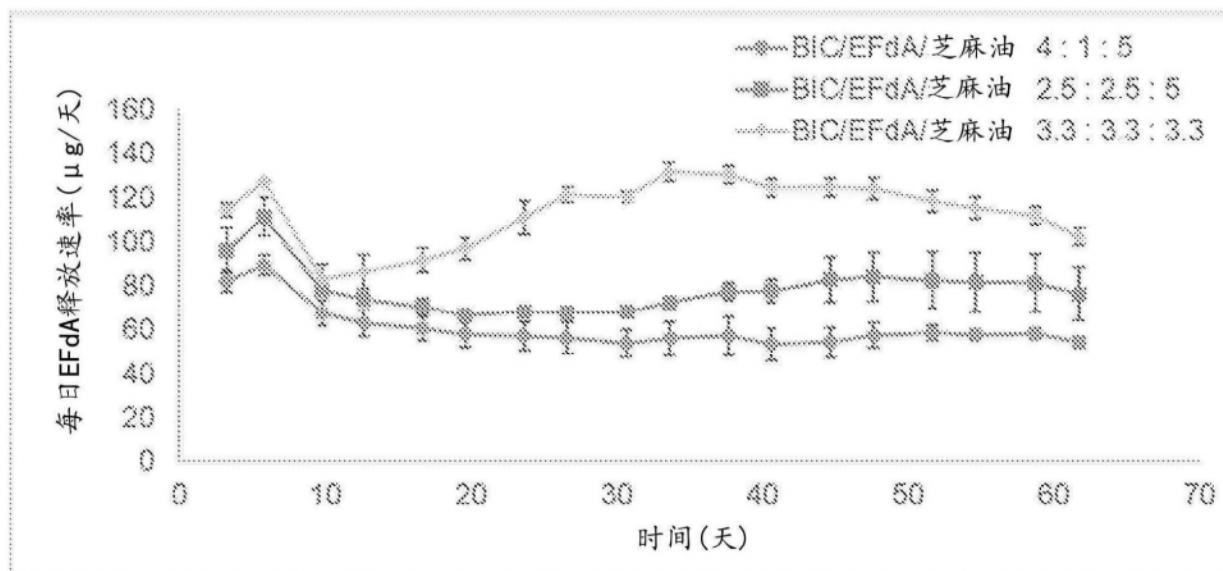


图11C