



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114144169 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 04

(21) 申请号 202080052698.5

(22) 申请日 2020.05.26

(30) 优先权数据

62/853,153 2019.05.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/054984 2020.05.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/240417 EN 2020.12.03

(71) 申请人 托尔玛国际有限公司

地址 爱尔兰共和国都柏林

(72) 发明人 J.米德尔顿 A.南吉亚

J.A.麦克莱恩 T.L.莫顿

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张文辉

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61K 38/09 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 15/14 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

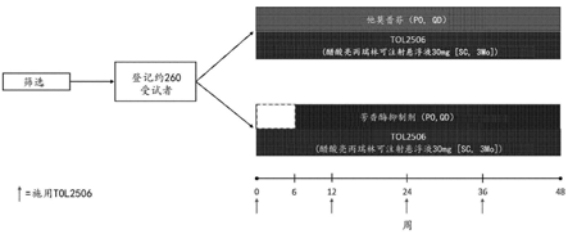
权利要求书9页 说明书31页 附图4页

(54) 发明名称

醋酸亮丙瑞林组合物和使用其治疗乳腺癌的方法

(57) 摘要

用于抑制具有激素受体阳性乳腺癌的患者中的卵巢功能的组合物和方法。



1. 抑制患有激素受体阳性乳腺癌的受试者中的卵巢功能的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的可流动的延长释放组合物,其中所述可流动的延长释放组合物包含:

- a. 有机溶剂,
- b. 亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物,和
- c. 包含聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG)的共聚物区段的生物可降解聚合物,其中丙交酯与乙交酯单体的摩尔比为70:30至80:20,其中所述生物可降解聚合物基本上不含可滴定的羧酸基团,且其中所述生物可降解聚合物的至少一个远末端基团是羟基封端的,

其中所述可流动的延长释放组合物配制用于约每三个月一次的皮下注射,并且其中所述可流动的延长释放组合物与体液接触时,所述有机溶剂消散并形成原位固体或半固体贮积物。

2. 权利要求1的方法,其中所述激素受体阳性乳腺癌是雌激素受体(ER)和/或孕酮受体(PgR)阳性乳腺癌。

3. 权利要求1或2的方法,其中所述激素受体阳性乳腺癌是人表皮生长因子受体2(HER2)阴性乳腺癌。

4. 权利要求1-3中任一项的方法,其中所述受试者是绝经前女性。

5. 权利要求1-3中任一项的方法,其中所述受试者是围绝经期女性。

6. 权利要求1-5中任一项的方法,其中所述受试者年龄至少18岁。

7. 权利要求1-6中任一项的方法,其中所述受试者年龄小于55岁。

8. 权利要求1-7中任一项的方法,其中所述可流动的延长释放组合物与乳腺癌的治疗性处理同时施用。

9. 权利要求8的方法,其中所述治疗性处理是内分泌疗法。

10. 权利要求9的方法,其中所述内分泌疗法包括施用选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性雌激素受体降解剂(SERD)和芳香酶抑制剂(AI)中的一种或多种。

11. 权利要求10的方法,其中所述选择性雌激素受体调节剂是他莫昔芬。

12. 权利要求10的方法,其中所述芳香酶抑制剂是来曲唑、阿那曲唑(anastrozole)和依西美坦中的一种或多种。

13. 权利要求8的方法,其中所述治疗性处理是化疗。

14. 权利要求13的方法,其中所述化疗选自以下项组成的组:长春瑞滨(vinorelbine)、卡铂(carboplatin)、贝伐单抗(bevacizumab)、脂质体多柔比星(liposomal doxorubicin)、顺铂(cisplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、甲氨蝶呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂、紫杉烷(taxane)及其组合。

15. 权利要求8的方法,其中所述治疗性处理是放疗。

16. 权利要求1-15中任一项的方法,其中约每三个月至少2次向所述受试者施用所述可流动的延长释放组合物。

17. 权利要求16的方法,其中约每三个月至少4次向所述受试者施用所述可流动的延长释放组合物。

18. 权利要求16的方法,其中约每三个月至少8次向所述受试者施用所述可流动的延长释放组合物。

19. 权利要求16的方法, 其中约每三个月至少12次向所述受试者施用所述可流动的延长释放组合物。

20. 权利要求1-19中任一项的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物抑制所述受试者的雌二醇水平。

21. 权利要求20的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物将所述受试者的雌二醇水平抑制至小于约20pg/mL。

22. 权利要求20的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物将所述受试者的雌二醇水平抑制至小于约10pg/mL。

23. 权利要求20的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物与芳香酶抑制剂同时施用, 并且将所述受试者的雌二醇水平抑制至小于约2.7pg/mL。

24. 权利要求1-23中任一项的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物将所述受试者的促卵泡激素 (FSH) 水平抑制至小于约40IU/L。

25. 权利要求1-24中任一项的方法, 其中所述丙交酯与乙交酯单体的摩尔比为75:25。

26. 权利要求1-25中任一项的方法, 其中所述生物可降解聚合物具有约15kDa至约45kDa的重均分子量。

27. 权利要求26的方法, 其中所述重均分子量为约17kDa至约21kDa。

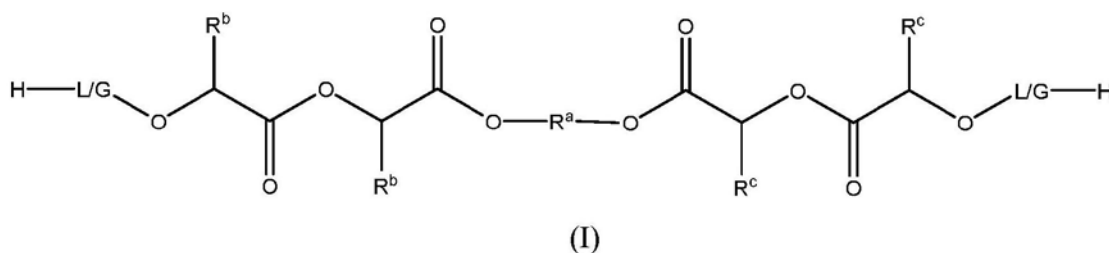
28. 权利要求1-27中任一项的方法, 其中所述生物可降解聚合物以所述可流动的延长释放组合物的约35wt%至约60wt%的量存在。

29. 权利要求1-28中任一项的方法, 其中所述生物可降解聚合物具有下式:



其中Ra是包含约4至约8个碳的烷烃双基, 且P是包含丙交酯、乙交酯或(丙交酯-共-乙交酯)重复单元的聚合区段。

30. 权利要求1-29中任一项的方法, 其中所述生物可降解聚合物具有式(I)的化学结构:



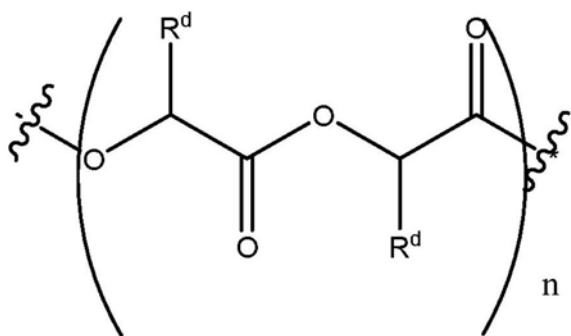
其中

R^a是烷烃双基;

两个R^b基团都是氢或甲基;

两个R^c基团都是氢或甲基;

每个L/G独立地是包含二聚丙交酯和二聚乙交酯单元的丙交酯/乙交酯共聚物区段, 其具有以下结构:

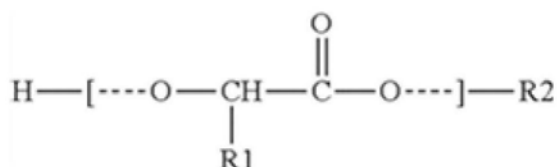


其中每个 R^d 基团独立地为氢或甲基,条件是给定二聚丙交酯或二聚乙交酯单元内的 R^d 基团相同;

波浪线是二聚丙交酯或二聚乙交酯单元之间的连接点;和

对于每个丙交酯/乙交酯共聚物区段, n 是约20至约750的整数。

31. 权利要求1-28中任一项的方法,其中所述生物可降解聚合物包含以下结构:



其中 R_1 是H或 CH_3 ;且 R_2 是烷基。

32. 权利要求1-31中任一项的方法,其中所述有机溶剂选自以下项组成的组:N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、丙酮、cyrene、丁内酯、ε-己内酯、己内酰胺、N-环己基-2-吡咯烷酮、二乙二醇单甲醚、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯烷酮、甘油缩甲醛、糖原质、N-羟乙基-2-吡咯烷酮、异丙叉甘油、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苄酯(BnBzO)、聚山梨酯80、聚山梨酯60、聚山梨酯40、聚山梨酯20、polyoxyl 35、聚乙二醇(PEG)、氢化蓖麻油、polyoxyl 40氢化蓖麻油、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、苯甲醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、2-吡咯烷酮、α-生育酚、三醋汀、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、其酯和其组合。

33. 权利要求32的方法,其中所述有机溶剂是N-甲基-2-吡咯烷酮。

34. 权利要求1-33中任一项的方法,其中所述可流动的延长释放组合物包含约26mg至约30mg的亮丙瑞林游离碱等同物。

35. 权利要求34的方法,其中所述可流动的延长释放组合物包含约28mg的亮丙瑞林游离碱等同物。

36. 权利要求1-35任一项的方法,其中亮丙瑞林的所述药学上可接受的盐或类似物选自以下项组成的组:醋酸亮丙瑞林、单醋酸亮丙瑞林、油酸亮丙瑞林、棕榈酸亮丙瑞林、甲磺酸亮丙瑞林、亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林三氟醋酸盐、亮丙瑞林(5-9)、(D-His2)-亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林盐酸(HCL)、亮丙瑞林-D5醋酸盐及其组合。

37. 权利要求36的方法,其中所述亮丙瑞林的药学上可接受的盐是醋酸亮丙瑞林。

38. 权利要求37的方法,其中所述可流动的延长释放组合物包含约28mg至约32mg的醋酸亮丙瑞林。

39. 权利要求38的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物包含约30mg的醋酸亮丙瑞林。

40. 权利要求39的方法, 其中所述原位固体或半固体贮积物每月向所述受试者释放约10mg的醋酸亮丙瑞林。

41. 权利要求1-40中任一项的方法, 其中所述原位固体或半固体贮积物在给药后血浆浓度爆发后约90天内对所述受试者展示出醋酸亮丙瑞林的近似线性释放。

42. 权利要求39的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物的施用导致所述受试者中在约10天 $\cdot$ ng/mL和约225天 $\cdot$ ng/mL之间的醋酸亮丙瑞林的曲线下面积(AUC)。

43. 权利要求39的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物的施用导致所述受试者中在约75天 $\cdot$ ng/mL和约100天 $\cdot$ ng/mL之间的约80天内醋酸亮丙瑞林的平均曲线下面积(AUC)。

44. 权利要求39的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物的施用导致对所述受试者的从所述组合物的醋酸亮丙瑞林的初始爆发释放。

45. 权利要求44的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物的施用导致所述受试者中在约90天 $\cdot$ ng/mL和约370天 $\cdot$ ng/mL之间的醋酸亮丙瑞林的曲线下面积(AUC)。

46. 权利要求44的方法, 其中所述可流动的延长释放组合物的施用导致所述受试者中在约205天 $\cdot$ ng/mL和约210天 $\cdot$ ng/mL之间的约80天内醋酸亮丙瑞林的平均曲线下面积(AUC)。

47. 制造品, 其包含:

a. 包含亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物的第一容器, 其中亮丙瑞林的游离碱等同物的量为约26mg至约30mg;

b. 包含生物可降解聚合物和有机溶剂的第二容器, 其中所述生物可降解聚合物包含聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG)的共聚物区段, 其中丙交酯与乙交酯单体的摩尔比为70:30至80:20, 其中所述生物可降解的聚合物基本上不含可滴定的羧酸基团; 和

c. 用于抑制患有激素受体阳性乳腺癌的受试者中的卵巢功能的其使用说明,

其中, 当所述第一和第二容器的内容物混合时, 所得组合物是可流动的组合物, 其用于每约三个月向所述受试者施用一次以抑制所述受试者中的卵巢功能。

48. 权利要求47的制造品, 其中所述丙交酯与乙交酯单体的摩尔比为75:25。

49. 权利要求47或48的制造品, 其中所述亮丙瑞林的游离碱等同物的量为约28mg。

50. 权利要求47至49中任一项的制造品, 其中所述亮丙瑞林的药学上可接受的盐或类似物选自以下项组成的组: 醋酸亮丙瑞林、单醋酸亮丙瑞林、油酸亮丙瑞林、棕榈酸亮丙瑞林、甲磺酸亮丙瑞林、亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林三氟醋酸盐、亮丙瑞林(5-9)、(D-His2)-亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林盐酸(HCL)、亮丙瑞林-D5醋酸盐及其组合。

51. 权利要求50的制造品, 所述亮丙瑞林的药学上可接受的盐是醋酸亮丙瑞林。

52. 权利要求51的制造品, 其中醋酸亮丙瑞林的量为约30mg。

53. 权利要求47至52中任一项的制造品, 其中所述亮丙瑞林的药学上可接受的盐或类似物是冻干的。

54. 权利要求47-53中任一项的制造品, 其中所述第一和第二容器是双腔注射器的第一和第二腔。

55. 权利要求54的制造品,其中通过将所述第二腔的内容物加入到所述第一腔中,或者反之亦然,并混合以形成所述可流动的组合物,将亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物与所述生物可降解的聚合物和所述有机溶剂混合。

56. 权利要求47-53中任一项的制造品,其中所述第一容器是第一注射器并且所述第二容器是第二注射器。

57. 权利要求56的制造品,其中通过如下将所述第一和第二注射器的内容物组合将所述亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物与所述生物可降解聚合物和所述有机溶剂混合,即将所述注射器偶联在一起并在两个注射器间来回转移所述内容物,直到将所述内容物混合在一起以形成所述可流动的组合物。

58. 权利要求47-57中任一项的制造品,其中所述生物可降解聚合物具有约15kDa至约45kDa的重均分子量。

59. 权利要求58的制造品,其中所述重均分子量为约17kDa至约21kDa。

60. 权利要求47-59中任一项的制造品,其中所述生物可降解聚合物以所述可流动的组合物约35wt%至约60wt%的量存在。

61. 权利要求47-60中任一项的制造品,其中所述第二容器包含约0.30mL至约0.50mL的所述生物可降解聚合物和所述有机溶剂的溶液。

62. 权利要求47-61中任一项的制造品,其中所述有机溶剂选自由以下项组成的组:N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、丙酮、cyrene、丁内酯、ε-己内酯、己内酰胺、N-环己基-2-吡咯烷酮、二乙二醇单甲醚、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯烷酮、甘油缩甲醛、糖原质、N-羟乙基-2-吡咯烷酮、异丙叉甘油、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苄酯(BnBzO)、聚山梨酯80、聚山梨酯60、聚山梨酯40、聚山梨酯20、polyoxyl 35、聚乙二醇(PEG)、氢化蓖麻油、polyoxyl 40氢化蓖麻油、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、苯甲醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、2-吡咯烷酮、α-生育酚、三醋汀、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、其酯和其组合。

63. 权利要求62的制造品,其中所述有机溶剂是N-甲基-2-吡咯烷酮。

64. 权利要求47-63中任一项的制造品,进一步包含适于与含有所述可流动的组合物注射器偶联的针,其用于将所述可流动的组合物皮下施用于所述受试者。

65. 权利要求47-64中任一项的制造品,其中所述激素受体阳性乳腺癌是人表皮生长因子受体2(HER2)阴性乳腺癌。

66. 权利要求47-64中任一项的制造品,进一步包含包装插页,其中所述包装插页提供在患有激素受体阳性乳腺癌的受试者中在抑制卵巢功能中使用亮丙瑞林的功效和/或安全性数据。

67. 权利要求47-66中任一项的制造品,其用于抑制患有激素受体阳性乳腺癌的受试者中的卵巢功能。

68. 用于抑制患有HR阳性乳腺癌的受试者中的卵巢功能的延长释放组合物,其包含:

- a. 有机溶剂;
- b. 亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物;和

c. 包含聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG)的共聚物区段的生物可降解聚合物,其中丙交酯与乙交酯单体的摩尔比范围为70:30至80:20,其中所述生物可降解聚合物基本上不含可滴定的羧酸基团,且其中所述聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的,

其中所述延长释放组合物配制用于约每三个月一次的皮下注射,并且其中所述延长释放组合物与体液接触时,所述有机溶剂消散并形成原位固体或半固体贮积物。

69. 权利要求68的延长释放组合物,其中所述丙交酯与乙交酯单体的摩尔比为75:25。

70. 权利要求68或69的延长释放组合物,其中所述生物可降解聚合物具有约15kDa至约45kDa的重均分子量。

71. 权利要求70的延长释放组合物,其中所述重均分子量为约17kDa至约21kDa。

72. 权利要求68-71中任一项的延长释放组合物,其中所述生物可降解聚合物以所述延长释放组合物的约35wt%至约60wt%的量存在。

73. 权利要求68-72中任一项的延长释放组合物,其中所述有机溶剂选自以下项组成的组:N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、丙酮、cyrene、丁内酯、ε-己内酯、己内酰胺、N-环己基-2-吡咯烷酮、二乙二醇单甲醚、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯烷酮、甘油缩甲醛、糖原质、N-羟乙基-2-吡咯烷酮、异丙叉甘油、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苄酯(BnBzO)、聚山梨酯80、聚山梨酯60、聚山梨酯40、聚山梨酯20、polyoxyl 35、聚乙二醇(PEG)、氢化蓖麻油、polyoxyl 40氢化蓖麻油、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、苯甲醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、2-吡咯烷酮、α-生育酚、三醋汀、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、其酯和其组合。

74. 权利要求73的延长释放组合物,其中所述有机溶剂是N-甲基-2-吡咯烷酮。

75. 权利要求68-74中任一项的延长释放组合物,其中所述延长释放组合物包含约26mg至约30mg的亮丙瑞林游离碱等同物。

76. 权利要求75的延长释放组合物,其中所述延长释放组合物包含约28mg的亮丙瑞林游离碱等同物。

77. 权利要求68-76中任一项的延长释放组合物,其中所述亮丙瑞林的药学上可接受的盐或类似物选自以下项组成的组:醋酸亮丙瑞林、单醋酸亮丙瑞林、油酸亮丙瑞林、棕榈酸亮丙瑞林、甲磺酸亮丙瑞林、亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林三氟醋酸盐、亮丙瑞林(5-9)、(D-His2)-亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林盐酸(HCL)、亮丙瑞林-D5醋酸盐及其组合。

78. 权利要求77的延长释放组合物,其中所述亮丙瑞林的药学上可接受的盐是醋酸亮丙瑞林。

79. 权利要求78的延长释放组合物,其中所述醋酸亮丙瑞林的量为约28mg至约32mg。

80. 权利要求79的延长释放组合物,其中所述醋酸亮丙瑞林的量为约30mg。

81. 权利要求80的延长释放组合物,其中所述延长释放组合物每月从所述原位固体或半固体贮积物向所述受试者释放约10mg的醋酸亮丙瑞林。

82. 权利要求68-81中任一项的延长释放组合物,其中所述延长释放组合物在施用于所述受试者时抑制所述受试者的雌二醇水平。

83. 权利要求82的延长释放组合物,其中所述延长释放组合物将所述受试者的雌二醇水平抑制至小于约20pg/mL。

84. 权利要求83的延长释放组合物,其中所述延长释放组合物将所述受试者的雌二醇水平抑制至小于约10pg/mL。

85. 权利要求82的延长释放组合物,当与芳香酶抑制剂同时施用于所述受试者时,所述延长释放组合物将所述受试者的雌二醇水平抑制至小于约2.7pg/mL。

86. 权利要求68-85中任一项的延长释放组合物,其中所述延长释放组合物在施用于所述受试者时将所述受试者的促卵泡激素(FSH)水平抑制至小于约40IU/L。

87. 权利要求68-86中任一项的延长释放组合物,其中所述生物可降解聚合物具有下式:



其中Ra是包含约4至约8个碳的烷烃双基,且P是丙交酯、乙交酯或(丙交酯-共-乙交酯)重复单元的聚合区段。

88. 延长释放组合物在制造用于抑制患有HR阳性乳腺癌的受试者中的卵巢功能的药物中的用途,所述延长释放组合物包含:

a. 有机溶剂;

b. 亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物;和

c. 包含聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG)的共聚物区段的生物可降解聚合物,其中丙交酯与乙交酯单体的摩尔比为70:30至80:20,其中所述聚合物基本上不含可滴定的羧酸基团,且其中所述聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的;

其中所述延长释放组合物配制用于约每三个月一次的皮下注射,并且其中所述延长释放组合物与体液接触时,所述有机溶剂消散并形成原位固体或半固体贮积物。

89. 产品在制造用于抑制患有HR阳性乳腺癌的受试者中的卵巢功能的药物中的用途,所述产品包含:

a. 有机溶剂;

b. 醋酸亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物;和

c. 包含聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG)的共聚物区段的生物可降解聚合物,其中丙交酯与乙交酯单体的摩尔比为70:30至80:20,其中所述聚合物基本上不含可滴定的羧酸基团,且其中所述聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的;

其中所述延长释放组合物配制用于约每三个月一次的皮下注射,并且其中所述延长释放组合物与体液接触时,所述有机溶剂消散并形成原位固体或半固体贮积物。

90. 根据权利要求88或89的用途,其中所述丙交酯与乙交酯单体的摩尔比为75:25。

91. 根据权利要求88至90中任一项的用途,其中所述生物可降解聚合物具有约15kDa至约45kDa的重均分子量。

92. 根据权利要求91的用途,其中所述重均分子量为约17kDa至约21kDa。

93. 根据权利要求88-90中任一项的用途,其中所述生物可降解聚合物以所述延长释放组合物的约35wt%至约60wt%的量存在。

94. 根据权利要求88-93中任一项的用途,其中所述有机溶剂选自由以下项组成的组:N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、丙酮、cyrene、丁内酯、ε-己内酯、己内酰胺、N-环己基-2-吡咯烷

酮、二乙二醇单甲醚、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯烷酮、甘油缩甲醛、糖原质、N-羟乙基-2-吡咯烷酮、异丙叉甘油、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苄酯(BnBzO)、聚山梨酯80、聚山梨酯60、聚山梨酯40、聚山梨酯20、polyoxyl 35、聚乙二醇(PEG)、氢化蓖麻油、polyoxyl 40氢化蓖麻油、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、苯甲醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、2-吡咯烷酮、 α -生育酚、三醋汀、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、其酯和其组合。

95. 根据权利要求94的用途,其中所述有机溶剂是N-甲基-2-吡咯烷酮。

96. 根据权利要求67-74中任一项的用途,其中所述延长释放组合物包含约26mg至约30mg的亮丙瑞林游离碱等同物。

97. 根据权利要求96的用途,其中所述延长释放组合物包含约28mg的亮丙瑞林游离碱等同物。

98. 根据权利要求88-97中任一项的用途,其中所述亮丙瑞林的药学上可接受的盐或类似物选自以下项组成的组:醋酸亮丙瑞林、单醋酸亮丙瑞林、油酸亮丙瑞林、棕榈酸亮丙瑞林、甲磺酸亮丙瑞林、亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林三氟醋酸盐、亮丙瑞林(5-9)、(D-His2)-亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林盐酸(HCL)、亮丙瑞林-D5醋酸盐及其组合。

99. 根据权利要求98的用途,其中所述亮丙瑞林的药学上可接受的盐是醋酸亮丙瑞林。

100. 根据权利要求99的用途,其中醋酸亮丙瑞林的量为约28mg至约32mg。

101. 根据权利要求100的用途,其中所述醋酸亮丙瑞林的量为约30mg。

102. 根据权利要求101的用途,其中所述原位固体或半固体贮积物每月向所述受试者释放约10mg的醋酸亮丙瑞林。

103. 根据权利要求88-102中任一项的用途,其中所述延长释放组合物与乳腺癌的治疗性处理同时施用。

104. 根据权利要求103的用途,其中所述治疗性处理是内分泌疗法。

105. 根据权利要求104的用途,其中所述内分泌疗法包括施用选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性雌激素受体降解剂(SERD)和芳香酶抑制剂(AI)中的一种或多种。

106. 根据权利要求105的用途,其中所述选择性雌激素受体调节剂是他莫昔芬。

107. 根据权利要求105的用途,其中所述芳香酶抑制剂是来曲唑、阿那曲唑和依西美坦中的一种或多种。

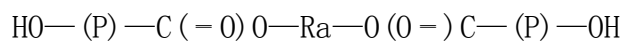
108. 根据权利要求88-107中任一项的用途,其中所述延长释放组合物将受试者的雌二醇水平抑制至小于约20pg/mL。

109. 根据权利要求108的用途,其中所述延长释放组合物将受试者的雌二醇水平抑制至小于约10pg/mL。

110. 根据权利要求108的用途,其中当与芳香酶抑制剂同时施用时,所述延长释放组合物将受试者的雌二醇水平抑制至小于约2.7pg/mL。

111. 根据权利要求88-110中任一项的用途,其中所述延长释放组合物将受试者的促卵泡激素(FSH)水平抑制至小于约40IU/L。

112. 根据权利要求88-111中任一项的用途,其中所述生物可降解聚合物具有下式:



其中Ra是包含约4至约8个碳的烷烃双基,且P是丙交酯、乙交酯或(丙交酯-共-乙交酯)重复单元的聚合区段。

醋酸亮丙瑞林组合物和使用其治疗乳腺癌的方法

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及肿瘤学领域。本文描述了在抑制卵巢功能和治疗激素受体阳性乳腺癌的方法中特别有用的亮丙瑞林组合物。

背景技术

[0002] 乳腺癌是最常见的癌症形式,并且是全世界女性癌症死亡的主要原因。所有乳腺癌的大约80%表达并依赖于雌激素受体(ER)来进行肿瘤的生长和进展。激素活性和/或合成的调节,特别是雌激素的调节,是患有激素受体阳性(HR阳性)乳腺癌的女性的治疗方法的支柱。卵巢抑制是接受内分泌疗法(包括芳香酶抑制剂[AI])的患有中危或高危、HR阳性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性疾病的绝经前/围绝经期患者疗法的重要要素,以进一步降低雌激素水平。

[0003] 在符合美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology)和美国国家综合癌症网络®指南(National Comprehensive Cancer Network® guidelines)的临床实践中,促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂在美国(US)用于抑制具有中等至较高的复发风险的绝经前/围绝经期乳腺癌患者中的卵巢功能。GnRH激动剂不作为单一疗法施用来治疗患有HR阳性乳腺癌的患者。目前的治疗策略涉及使用辅助内分泌疗法,如选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性雌激素受体降解剂(SERD)和其他减少内源性非卵巢雌激素释放的药物(如芳香酶抑制剂[AI])。

[0004] 需要在延长的时间段内有效且一致地实现HR阳性乳腺癌患者中的卵巢功能抑制的药物制剂,该药物制剂将与这些辅助内分泌疗法和其他乳腺癌疗法同时使用。

发明内容

[0005] 本发明涉及抑制卵巢功能的方法和治疗乳腺癌患者中的激素受体阳性(HR阳性)乳腺癌的方法,通过施用包含亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物的延长释放、生物可降解的聚合物组合物来进行。

[0006] 因此,在一方面,本公开提供了抑制患有HR阳性乳腺癌的受试者中的卵巢功能的方法,通过对需要此类治疗的HR阳性乳腺癌患者施用治疗有效量的包含有机溶剂、亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物以及生物可降解聚合物的可流动的延长释放组合物来进行。在将可流动的延长释放组合物注射到受试者内并与体液接触后,可流动的延长释放组合物中的有机溶剂消散并形成原位固体或半固体贮积物(depot)。

[0007] 在这些方法中,生物可降解的聚合物可以是聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG)共聚物,其包含丙交酯与乙交酯单体的摩尔比范围为约70:30至约80:20,包括端值,或在一方面,高达至约85:15(包括端值),其中聚合物基本上不具有可滴定的羧酸基团并且其中聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的。在这些方法中,生物可降解的聚合物可以优选地是聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物,包括75:25的丙交酯与乙交酯单体摩尔比,其中该聚合物基本上没有可滴定的羧酸基团并且其中聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的。在这

些方法中,生物可降解聚合物可具有约15kDa至约45kDa、或约15kDa至约26kDa、或约17kDa至约21kDa的重均分子量。在这些方法中,生物可降解的聚合物可以以可流动的延长释放组合物的约35wt%至约60wt%的量存在。

[0008] 在这些方法中,有机溶剂可以选自以下项:N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、丙酮、Cyrene、丁内酯、 ϵ -己内酯、己内酰胺、N-环己基-2-吡咯烷酮、二乙二醇单甲醚、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯烷酮、甘油缩甲醛、糖原质、N-羟乙基-2-吡咯烷酮、异丙叉甘油(isopropylidene glycerol)、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苄酯(BnBzO)、聚山梨酯80、聚山梨酯60、聚山梨酯40、聚山梨酯20、polyoxyl 35、聚乙二醇(PEG)、氢化蓖麻油、polyoxyl 40氢化蓖麻油、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、苯甲醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、2-吡咯烷酮、 α -生育酚、三醋汀、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、其酯和其组合。在这些方法中,有机溶剂优选地是N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0009] 在这些方法中,亮丙瑞林的药学上可接受的盐或类似物可以选自由以下项组成的组:醋酸亮丙瑞林、单醋酸亮丙瑞林、油酸亮丙瑞林、棕榈酸亮丙瑞林、甲磺酸亮丙瑞林、亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林三氟醋酸盐、亮丙瑞林(5-9)、(D-His2)-亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林盐酸(HCL)、亮丙瑞林-D5醋酸盐、亮丙瑞林(L-Leu)及其组合。在这些方法中,亮丙瑞林的药学上可接受的盐优选地是醋酸亮丙瑞林。在这些方法中,组合物可以含有约26mg至约30mg的亮丙瑞林游离碱等同物,例如,可流动的延长释放组合物可以含有约28mg至约32mg的醋酸亮丙瑞林。在这些方法中,组合物可以优选地含有约28mg的亮丙瑞林游离碱等同物,例如,可流动的延长释放组合物可以含有约30mg的醋酸亮丙瑞林。

[0010] 在这些方法中,HR阳性乳腺癌可以是雌激素受体(ER)和/或孕酮受体(PgR)阳性乳腺癌。在这些方法中,乳腺癌可以是HR阳性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性乳腺癌。

[0011] 在这些方法中,受试者可以是绝经前或围绝经期女性。在这些方法中,受试者年龄可以是至少18岁。在这些方法中,受试者的年龄可以是至少18岁且小于40岁,或至少18岁且小于45岁,或至少18岁且小于55岁。

[0012] 在这些方法中,可流动的延长释放组合物可以与一种或多种用于HR阳性乳腺癌的治疗性处理同时施用,包括但不限于内分泌疗法。在这些方法中,可流动的延长释放组合物可以与抗激素剂和/或芳香酶抑制剂同时施用。在这些方法中,可流动的延长释放组合物可以与他莫昔芬、来曲唑、阿那曲唑和依西美坦中的一种或多种同时施用。或者或另外,可流动的延长释放组合物可与化疗和/或放疗同时施用。

[0013] 在这些方法中,可向受试者皮下施用可流动的延释组合物。在这些方法中,可流动的延长释放组合物可以大约每90天一次(即大约每3个月一次)施用于受试者。在这些方法中,可流动的延长释放组合物可以至少两次、至少3次、至少4次、至少8次、至少12次、至少16次、至少20次或超过20次施用于受试者。

[0014] 在这些方法中,可流动的延长释放组合物的施用可导致每月约10mg的醋酸亮丙瑞林从原位固体或半固体贮积物制剂内体内释放到受试者中。在这些方法中,可流动的延长释放组合物的施用在给药后血浆浓度爆发(burst)后约90天(即约3个月)内对所述受试者导致亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物(例如,醋酸亮丙瑞林)的近似线性释放。

[0015] 在这些方法中,可流动的延长释放组合物的施用可导致受试者中在约10天·ng/mL和约225天·ng/mL之间的醋酸亮丙瑞林的曲线下面积(AUC)。在这些方法中,可流动的延长释放组合物的施用可导致受试者中在约75天·ng/mL和约100天·ng/mL之间的约80天内醋酸亮丙瑞林的平均曲线下面积(AUC)。在这些方法中,可流动的延长释放组合物的施用导致醋酸亮丙瑞林从组合物进入受试者的初始爆发释放,且可流动的延长释放组合物的施用可导致受试者中在约90天·ng/mL和约370天·ng/mL之间的醋酸亮丙瑞林的曲线下面积(AUC),或导致受试者中在约205天·ng/mL和约210天·ng/mL之间的约80天内醋酸亮丙瑞林的平均曲线下面积(AUC)。

[0016] 在这些方法中,单独施用或与一种或多种用于HR阳性乳腺癌的治疗性处理(包括但不限于内分泌疗法,如抗激素剂和芳香酶抑制剂)同时施用可流动的延长释放组合物可以降低受试者的雌二醇(E2)生产至绝经后水平(<20pg/mL)。在这些方法中,单独施用或与一种或多种抗激素剂和/或芳香酶抑制剂同时施用可流动的延长释放组合物可以降低受试者的雌二醇至约20pg/mL或更少,或至约10pg/mL或更少。在这些方法中,与芳香酶抑制剂同时施用可流动的延长释放组合物可以降低受试者的雌二醇至约2.7pg/mL或更少。在这些方法中,单独施用或与抗激素剂和/或芳香酶抑制剂的一种或多种同时施用可流动的延长释放组合物可以降低受试者的促卵泡激素(FSH)水平抑制至约40IU/L或更少。

[0017] 在另一方面,本公开提供了制造品,其包括含有亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物的第一容器,以及含有生物可降解聚合物和有机溶剂的第二容器。这些制品可以包括其使用说明,并且还可以包括用于将第一和第二容器的内容物组合以形成施用于受试者的可流动的延释组合物的说明。在这些制品中,第一个容器可含有约26mg至约30mg的亮丙瑞林游离碱等同物,例如,第一个容器可含有约28mg至约32mg的醋酸亮丙瑞林。在这些制品中,第一容器可优选地含有约28mg的亮丙瑞林游离碱等同物,例如,约30mg的醋酸亮丙瑞林。在这些制品中,第二容器可含有少于1.0mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物,更优选地,第二容器可含有约0.30mL至约0.50mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物,或优选地约0.375mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物。

[0018] 在这些制品中,生物可降解聚合物可以是聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物,其包含丙交酯与乙交酯单体的摩尔比范围为约70:30至约80:20,包括端值,或在一方面,高达至约85:15(包括端值),其中聚合物基本上不具有可滴定的羧酸基团并且其中聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的。在这些制品中,生物可降解的聚合物可以优选地是聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物,包括75:25的丙交酯与乙交酯单体摩尔比,其中该聚合物基本上没有可滴定的羧酸基团并且其中至少一个远端聚合物的基团是羟基封端的。在这些制品中,生物可降解聚合物可具有约15kDa至约45kDa、或约15kDa至约26kDa、或约17kDa至约21kDa的重均分子量。在这些制品中,生物可降解聚合物可以占可流动的延长释放组合物的约35wt%至约60wt%。

[0019] 在这些制品中,有机溶剂可以选自以下项:N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、丙酮、cyrene、丁内酯、 ϵ -己内酯、己内酰胺、N-环己基-2-吡咯烷酮、二乙二醇单甲醚、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯烷酮、甘油缩甲醛、糖原质、N-羟乙基-2-吡咯烷酮、异丙叉甘油、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苄酯(BnBzO)、聚山梨酯80、聚山梨酯60、聚山梨酯

40、聚山梨酯20、polyoxyl 35、聚乙二醇(PEG)、氢化蓖麻油、polyoxyl40氢化蓖麻油、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、苯甲醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、2-吡咯烷酮、 α -生育酚、三醋汀、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、其酯和其组合。在这些制品中,有机溶剂优选地是N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0020] 在这些制品中,第一和第二容器可以是双腔注射器的第一和第二腔,且可以通过将第二腔的内容物加入到第一腔中,或者反之亦然,并混合内容物来混合第一和第二腔的内容物,以形成可流动的延长释放组合物。在这些制品中,第一和第二容器可以是第一和第二注射器,并且可以如下混合第一和第二注射器的内容物,即通过将注射器偶联起来,并在两个注射器间来回转移内容物,直到该内容物有效地混合在一起形成可流动的延长释放组合物。在这些制品中,可流动的延长释放组合物的注射体积可以少于约1.0mL,优选地少于约0.5mL,或更优选地约0.375mL。

[0021] 这些制品还可以含有适合于插入含有可流动的组合物注射器上的针,其用于将组合物皮下施用给受试者。这些制品还可以含有包装插页,其中包装插页提供功效和/或安全性数据,其关于可流动的组合物在患有HR阳性乳腺癌的受试者的卵巢功能的抑制中的应用。

[0022] 本公开的优选实施方案包括用于抑制患有HR阳性乳腺癌的受试者的卵巢功能的延长释放组合物,其包含约0.375mL包含N-甲基-2-吡咯烷酮、30mg的醋酸亮丙瑞林的组合物以及包含75:25的聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG)共聚物区段的生物可降解聚合物,其中该聚合物基本上不具有可滴定的羧酸基团并且其中该聚合物的至少一个远末端基团是羟基封端的。在这些延长释放组合物中,生物可降解的热塑性聚合物可以具有化学式: $\text{HO}-(\text{P})-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Ra}-\text{O}(\text{O}=\text{C})-(\text{P})-\text{OH}$,其中Ra是包含约4至约8个碳的烷烃双基并且是烷烃二醇的残基,并且P是包含丙交酯、乙交酯或(丙交酯-共-乙交酯)重复单元的聚合区段。

[0023] 本发明内容既不旨在也不应被解释为代表本发明的全部内容和范围。此外,本文对“本公开”或其方面的引用应被理解为表示本发明的某些实施方案并且不应必然解释为将所有实施方案限制于特定描述。本公开在此发明内容中以及附图和详述中以各种程度的细节进行阐述,并且本发明内容中包括或不包括的元素、组分等并不意味着对本公开的范围有任何限制。本发明的其他方面将从详述中变得更加明显,尤其是当与附图一起使用时。

附图说明

[0024] 图1显示了对于每3个月施用30mg的醋酸亮丙瑞林注射达2剂模拟的线性血清亮丙瑞林浓度-时间概况。

[0025] 图2显示了对于每3个月施用30mg的醋酸亮丙瑞林注射达2剂模拟的对数线性血清亮丙瑞林浓度-时间概况。

[0026] 图3显示了对于在3或4个月内释放亮丙瑞林的生物可降解聚合物中两种量的醋酸亮丙瑞林施用模拟的最大血浆浓度(C_{max})。

[0027] 图4显示了设计用于以10mg/月的速率在3个月内释放醋酸亮丙瑞林的30mg的醋酸亮丙瑞林悬浮液的可注射、延长释放贮积物制剂(“TOL2506”)的功效的人体临床研究的示意图。箭头表示TOL2506剂量的施用。(缩写:mo=月;QD=每日;SC=皮下注射;PO=口服施

用。)

具体实施方式

[0028] 本文使用的一些缩写的术语表:浓度-时间曲线下面积(AUC)、置信区间(CI)、最大浓度($C_{\max}$)、完全响应(CR)、剂量限制性毒性(DLT)、凝胶渗透层析(GPC)、丝裂霉素、顺铂和5-氟尿嘧啶(MCF)、雌激素受体(ER)、人表皮生长因子受体2(HER2)、激素受体(HR)、环磷酸胺、甲氨蝶呤、雌二醇(E2)、雌酮(E1)、硫酸雌酮(E1S)、促卵泡激素(FSH)和促黄体生成素(LH)、促黄体生成素释放激素(LHRH)、转移性乳腺癌(MBC)、不显著(NS)、总存活期(OS)、进行性疾病(PD)、无进展存活期(PFS)、药代动力学(PK)、部分响应(PR)、孕酮受体(PgR)、严重不良事件(SAE)和达到最大血浆浓度的时间($t_{\max}$)。

[0029] 定义

[0030] 术语“烷基”是指具有1至24个碳原子的支链或无支链的饱和烃基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等。“低级烷基”是具有1至6个碳原子的饱和支链或无支链的烃。优选的烷基具有1至4个碳原子。烷基可以是“取代的烷基”,其中一个或多个氢原子被如卤素、环烷基、烷氧基、氨基、羟基、芳基、烯基或羧基的取代基取代。例如,低级烷基或(C_1-C_6)烷基可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、3-戊基或己基;(C_3-C_6)环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基;(C_3-C_6)环烷基(C_1-C_6)烷基可以是环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、2-环丙基乙基、2-环丁基乙基、2-环戊基乙基或2-环己基乙基;(C_1-C_6)烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、3-戊氧基或己氧基;(C_2-C_6)烯基可以是乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基或5-己烯基;(C_2-C_6)炔基可以是乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基或5-己炔基;(C_1-C_6)烷酰基可以是乙酰基、丙酰基或丁酰基;卤代(C_1-C_6)烷基可以是碘甲基、溴甲基、氯甲基、氟甲基、三氟甲基、2-氯乙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基或五氟乙基;羟基(C_1-C_6)烷基可以是羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、1-羟丙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-羟丁基、4-羟丁基、1-羟戊基、5-羟戊基、1-羟己基,或6-羟基己基;(C_1-C_6)烷氧羰基可以是甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、戊氧羰基或己氧羰基;(C_1-C_6)烷基硫基可以是甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、异丁基硫基、戊基硫基或己基硫基;(C_2-C_6)烷酰氧基可以是乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基或己酰氧基。

[0031] 除非另有说明,否则术语“分子量”和“平均分子量”是指通过常规凝胶渗透层析(GPC)仪器(如有Agilent G1362A折光率检测器的Agilent 1260 Infinity Quaternary LC)使用聚苯乙烯标准品和四氢呋喃(THF)作为溶剂来测量的重均分子量。

[0032] 如本文所用,术语“化疗”是指包含施用化疗的治疗,如下文所定义。

[0033] 如本文所用,用于乳腺癌的术语“内分泌疗法”或“激素疗法”是指阻断雌激素和/或孕酮与乳腺癌细胞中受体的附着的治疗。示例性内分泌疗法包括选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性雌激素受体降解剂(SERD)、芳香酶抑制剂(AI),并且可以包括影响卵巢抑

制的药剂或治疗。

[0034] “存活期”是指患者仍然活着并且包括总存活期以及无进展存活期。

[0035] “总存活期”或“OS”是指从诊断或治疗之时起,患者在限定的时间段内仍然活着,如1年、5年等。就临床乳腺癌治疗试验而言,总存活期(OS)定义为从患者人群随机化之日到任何原因死亡之日的的时间。

[0036] “无进展存活期”或“PFS”是指患者在乳腺癌没有进展或恶化的情况下仍然活着。就临床乳腺癌治疗试验而言,无进展存活期(PFS)被定义为从研究人群随机化到第一次记录的进行性疾病、或无法控制的毒性或任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的时间。可以通过任何临床上可接受的方法记录疾病进展,如放射学进行性疾病。

[0037] “延长存活期”是指相对于未治疗的患者和/或相对于用一种或多种批准的抗肿瘤剂治疗的,但未接受根据本发明治疗的患者,增加乳腺癌患者,例如根据本发明治疗的患者的总体存活期或无进展存活期。

[0038] “客观响应”是指可测量的响应,其包括完全响应(CR)或部分响应(PR)。

[0039] “完全响应”或“CR”是指所有癌症迹象响应治疗而消失。这并不总是意味着癌症已经治愈。

[0040] “部分响应”或“PR”是指响应治疗的一种或多种肿瘤或病变的大小或体内癌症程度的减小。

[0041] 术语“癌症”和“癌性的”是指或描述哺乳动物中通常以不受调节的细胞生长为特征的生理状况。

[0042] “晚期”乳腺癌是已经通过局部侵袭或转移扩散到乳房外的癌症。因此,术语“晚期”癌症包括局部晚期和转移性疾病。

[0043] “难治性”癌症是即使正在向乳腺癌患者或已经向乳腺癌患者施用抗肿瘤剂,如化疗,仍然进展的癌症。难治性癌症的示例是铂难治性癌症。

[0044] “复发性”癌症是在对初始治疗(如手术)有响应后在初始位点或远处位点重新生长的癌症。

[0045] “局部复发”癌症是在与先前治疗的癌症相同的地方在治疗后复发的癌症。

[0046] “不可切除的(non-resectable)”或“无法切除的(unresectable)”癌症不能通过手术去除(切除)。

[0047] 本文中的“早期乳腺癌”是指尚未扩散到乳房或腋窝淋巴结之外的乳腺癌。此类癌症通常用新辅助或辅助疗法治疗。

[0048] “新辅助疗法”是指在手术前给予的全身治疗。

[0049] “辅助疗法”是指手术后给予的全身治疗。

[0050] “转移性”癌症是指已经从身体的一个部位(例如,乳房)扩散到身体的另一部位的癌症

[0051] 在此,“患者”或“受试者”是人类患者。患者可以是女性或男性患者。患者可以是“癌症患者”,即患有或有风险患有一种或多种癌症症状,特别是乳腺癌的患者。

[0052] “患者群体”是指一组癌症患者。此类群体可用于展示药物(如亮丙瑞林)的统计学显著功效和/或安全性。

[0053] “复发”患者是在缓解后具有癌症迹象或症状的患者。任选地,患者在辅助或新辅

助疗法后复发。

[0054] 术语“围绝经期”或“更年期过渡”应理解为是指女性身体自然过渡到永久性不孕症(更年期)的围绕更年期的时间段。女性可能在不同年龄开始围绝经期,并且可能会在她们40多岁,甚至早在她们30多岁时注意到更年期进展的迹象,如月经不调。在围绝经期,雌激素水平可能会不均匀地上升和下降,月经周期可能会延长或缩短,并且月经周期开始时可能卵巢不释放卵子(排卵)。

[0055] 术语“绝经后女性”理解为不仅包括已经历更年期的高龄女性,而且还包括已进行子宫切除术或由于某些其他原因抑制雌激素产生的女性,如经历过长期皮质类固醇施用,患有库欣综合征(Cushions' syndrome)或性腺发育不全的女性。

[0056] “抗肿瘤剂”是指用于治疗癌症的药物。

[0057] “治疗”是指治疗性处理和防范(prophylactic)或预防性(preventative)措施,以及与治疗性处理措施同时施用以向患者提供额外临床益处和/或最大化治疗性处理措施的有效性的辅助(附加)方案。需要治疗的那些受试者包括已经患有癌症的那些以及需要预防癌症的那些。因此,待治疗的患者可以已被诊断患有癌症或可以具有癌症的素因或易患癌症。

[0058] 术语“有效量”是指有效抑制卵巢功能、治疗癌症和/或向患者提供另一临床益处,如对于患者的癌症增强或最大化治疗性处理的有效性的药物或药物组合物的量。有效量的药物可以减少癌细胞的数量;减小肿瘤大小;抑制(即在一定程度上减缓并优选地停止)癌细胞浸润到外周器官;抑制(即在一定程度上减缓并优选地停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;抑制卵巢功能;抑制雌二醇水平;抑制促卵泡激素(FSH)水平;和/或在一定程度上缓解与癌症相关的症状中的一种或多种。就药物可以阻止生长和/或杀死现有癌细胞而言,它可以是细胞抑制性的和/或细胞毒性的。

[0059] 如本文所用的术语“细胞毒剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或引起细胞破坏的物质。该术语旨在包括放射性同位素(例如At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²和Lu的放射性同位素)、化疗剂和毒素(如小分子毒素或细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素,包括其片段和/或变体)。

[0060] “化疗”是癌症治疗中有用的化合物的用途。用于化疗的化疗剂的示例包括烷化剂,如噻替哌和CYTOXAN环磷酰胺;烷基磺酸盐,如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶,如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌、美托多巴(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙烯亚胺(ethylenimines)和甲基三聚氰胺(methylamelamines),包括六甲蜜胺(altretamine)、三亚乙基三聚氰胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲基三聚氰胺(trimethylolomelamine);TLK 286(TELCYTA);己酸配质(acetogenins)(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他西酮(bullatacinone));delta-9-四氢大麻酚(delta-9-tetrahydrocannabinol)(屈大麻酚(dronabinol),MARINOL);β-拉帕醌(beta-lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙素;桦木酸;喜树碱(包括合成类似物拓扑替康(HYCANTIN)、CPT-11(伊立替康、CAMPTOSAR)、乙酰喜树碱、莨菪碱(scopolectin)和9-氨基喜树碱);苔藓抑素(bryostatin);卡司他丁(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);鬼臼毒素;鬼臼酸;替尼泊昔

(teniposide); 隐藻素 (cryptophycins) (特别是隐藻素1和隐藻素8); 多拉司他丁 (dolastatin); 多卡米星 (duocarmycin) (包括合成类似物, KW-2189和CB1-TM1); 艾榴塞洛素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); sarcodictyin; 软海绵素 (spongistatin); 氮芥, 如苯丁酸氮芥、萘氮芥、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥 (mechlorethamine)、盐酸氧化氮芥 (mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新恩比兴 (novembichin)、苯芥胆甾醇 (phenesterine)、泼尼莫司汀 (prednimustine)、曲磷酰胺 (trofosfamide)、乌拉莫司汀 (uracil mustard); 硝基脲, 如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 和雷尼司汀 (ranimustine); 双膦酸盐 (bisphosphonates), 如氯膦酸 (clodronate); 抗生素, 如烯二炔抗生素和蒽环类药物, 如安那霉素 (annamycin)、AD 32、阿卡霉素 (alcarubicin)、柔红霉素、右雷佐生 (dexrazoxane)、DX-52-1、表柔比星 (epirubicin)、GPX-100、伊达比星 (idarubicin)、KRN5500、美诺立尔 (menogaril)、dynemicin, 包括 dynemicin A、埃斯波霉素 (esperamicin)、新制癌素发色团 (neocarzinostatin chromophore) 和相关的色蛋白烯二炔抗生素发色团、aclacinomycin、放线菌素、安曲霉素 (authramycin)、偶氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素、放线菌素c (cactinomycin)、卡比辛 (carabycin)、洋红霉素 (carminomycin)、嗜癌菌素 (carzinophilin)、chromomycinis、更生霉素 (dactinomycin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸 (6-diazo-5-oxo-L-norleucine)、多柔比星 (包括吗啉代多柔比星、氰基吗啉代多柔比星、2-吡咯啉多柔比星 (2-pyrrolino-doxorubicin)、脂质体多柔比星和脱氧多柔比星)、依索比星 (esorubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olivomycins)、培洛霉素 (peplomycin)、potfiromycin、嘌呤霉素、奎拉霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链霉黑素 (streptonigrin)、链佐星 (streptozocin)、杀结核菌素、乌苯美司 (ubenimex)、净司他丁 (zinostatin) 和佐柔比星 (zorubicin); 叶酸类似物, 如二甲叶酸 (denopterin)、蝶罗呤 (pteropterin) 和三甲曲沙 (trimetrexate); 嘌呤类似物, 如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine) 和硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 如安西他滨 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮杂尿苷 (6-azauridine)、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、双脱氧尿苷 (dideoxyuridine)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、依西他滨 (enocitabine) 和氟尿苷; 雄激素, 如卡普睾酮 (calusterone)、屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane) 和睾内酯; 抗肾上腺素, 如氨鲁米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane) 和曲洛司坦 (trilostane); 叶酸补充剂, 如亚叶酸 (folinic acid) (亚叶酸 (leucovorin)); 乙酰丙酮 (aceglatone); 抗叶酸抗肿瘤剂如ALIMTA、LY231514培美曲塞 (pemetrexed)、二氢叶酸还原酶抑制剂如甲氨蝶呤、抗代谢物如5-氟尿嘧啶 (5-FU) 及其前药如UFT、S-1和卡培他滨, 以及胸苷酸合酶抑制剂和甘氨酸核糖核苷酸甲酰转移酶抑制剂, 如雷替曲塞 (raltitrexed) (TOMUDEX, TDX); 二氢嘧啶脱氢酶抑制剂, 如恩尿嘧啶 (eniluracil); 醛磷酰胺糖苷 (aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid); 安吡啶 (amsacrine); 贝司他韦 (bestrabucil); 比生群 (bisantrene); 依达沙酯 (edatraxate); 去脂胺 (defofamine); 秋水仙胺 (demecolcine); 地吡醌 (diaziquone); elfornithine; 依利醋

铵(elliptinium acetate);埃坡霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);lonidainine;美登素类化合物(Maytansinoids),如美坦辛(maytansine)和安丝菌素(ansamitocins);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);mopidanmol;硝胺(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);phenamet;吡柔比星(pirarubicin);洛氧蒽醌(losoxantrone);2-乙基酰肼(2-ethylhydrazide);丙卡巴肼(procarbazine);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西佐喃(sizofiran);锗螺旋胺(spirogermanium);替奴佐酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺(trichlorotriethylamine);单端孢霉烯(trichothecenes)(尤其是T-2毒素、藜芦素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和胍丁胺(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(ELDISINE、FILDESIN);达卡巴嗪;甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿拉伯糖苷("Ara-C");紫杉烷;瘤可宁(Chloranbucil);吉西他滨(GEMZAR);6-硫鸟嘌呤;巯嘌呤;铂;铂类似物或铂基类似物,如顺铂、奥沙利铂和卡铂;长春碱(VELBAN);依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱(ONCOVIN);长春花生物碱;长春瑞滨(NAVELBINE);诺肖林(novantrone);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基蝶呤(aminopterin);希罗达(xeloda);伊班膦酸盐(ibandronate);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine,DMFO);类视色素(retinoids),如视黄酸;任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物;以及上述两种或多种的组合,如CHOP,环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙的组合疗法的缩写,以及FOLFOX,奥沙利铂(ELOXATIN)与5-FU和亚叶酸(leucovorin)组合的治疗方案的缩写。

[0061] 用于调节或抑制激素对肿瘤的作用和/或抑制卵巢功能的抗激素剂,其包括抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM),其包括例如他莫昔芬(NOLVADEX)、雷洛昔芬、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬(trioxifene)、keoxifene、LY117018、奥那司酮(onapristone)和FARESTON托瑞米芬(toremifene);芳香酶抑制剂;和抗雌激素,如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林和戈舍瑞林(goserelin);以及曲沙他滨(troxacitabine)(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物(dioxolane nucleoside cytosine analog));反义寡核苷酸,特别是抑制与异常细胞增殖有关的信号传导通路中基因表达的那些,如PKC- α 、Raf、H-Ras和表皮生长因子受体(EGF-R);基因疗法疫苗,例如ALLOVECTIN疫苗、LEUVECTIN疫苗、VAXID疫苗;白细胞介素rIL-2;LURTOTECAN拓扑异构酶1抑制剂;ABARELIX rmRH;以及任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在这些方法中,抗激素剂可以是他莫昔芬。

[0062] “紫杉烷”是抑制有丝分裂并干扰微管的化疗。紫杉烷的示例包括紫杉醇(Paclitaxel)(TAXOL);紫杉醇或nab-紫杉醇的无克雷莫佛(cremophor-free)、白蛋白工程化的纳米颗粒制剂(ABRAXANE);和多西他赛(TAXOTERE)。

[0063] “蒽环类药物”是一类来自Streptococcus peucetius的抗生素,示例包括:柔红霉素、多柔比星和表柔比星等。“基于蒽环类药物的化疗”是指由一种或多种蒽环类药物组成或包括一种或多种蒽环类药物的化疗方案。示例包括5-FU、表柔比星和环磷酰胺(FEC);5-FU、多柔比星和环磷酰胺(FAC);多柔比星和环磷酰胺(AC);表柔比星和环磷酰胺(EC)等。

[0064] 就本文的目的而言,“基于卡铂的化疗”是指由一种或多种卡铂组成或包括一种或

多种卡铂的化疗方案。示例是TCH(多西他赛/TAXOL、卡铂和曲妥单抗/HERCEPTIN)。

[0065] “芳香酶抑制剂”抑制芳香酶,其调节肾上腺中雌激素的产生。芳香酶抑制剂的示例包括:4(5)-咪唑、氨鲁米特(aminoglutethimide)、MEGASE醋酸甲地孕酮(MEGASE megestrol acetate)、AROMASIN依西美坦、伏氯唑(formestane)、法偈唑(fadrozole)、RIVISOR伏氯唑(vorozole)、FEMARA来曲唑和ARIMIDEX阿那曲唑。在这些方法中,芳香酶抑制剂可以是来曲唑、阿那曲唑和依西美坦中的一种或多种。

[0066] “细胞周期蛋白依赖性激酶4和6抑制剂”,也称为“CDK4/6抑制剂”,抑制CDK4和CDK6酶。CDK4/6抑制剂的示例包括:阿贝西力(abemaciclib)、帕博西尼(palbociclib)和瑞博西尼(ribociclib)。

[0067] “磷酸肌醇3-激酶抑制剂”,也称为“PI3K抑制剂”,抑制一种或多种磷酸肌醇3-激酶,其是PI3K/AKT/mTOR途径的一部分。PI3K抑制剂的示例包括:alpelisib、idelalisib和buparlisib。

[0068] “哺乳动物雷帕霉素靶标抑制剂”,也称为“mTOR抑制剂”,抑制哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR),其是属于磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)相关激酶(PIKK)家族的丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶。mTOR抑制剂的示例包括:替西罗莫司(temsirolimus)、西罗莫司(sunitinib)、依维莫司(everolimus)和利达福莫司(ridaforolimus)。

[0069] “抗代谢物化疗”是使用结构上类似于代谢物但不能被身体以生产方式使用的药剂。许多抗代谢物化疗干扰核酸、RNA和DNA的产生。抗代谢物化疗剂的示例包括吉西他滨(GEMZAR)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(XELODA.TM.)、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、6-巯鸟嘌呤、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、阿糖胞嘧啶ARA-C阿糖胞苷(CYTOSAR-U)、达卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC-DOME)、氮杂胞嘧啶(azacytosine)、脱氧胞嘧啶、嘧啶、氟达拉滨(FLUDARA)、克拉拉滨(cladribine)、2-脱氧-D-葡萄糖等。

[0070] “化疗耐受性”癌症是指癌症患者在接受化疗方案的情况下已经进展(即,患者是“化疗难治”),或患者在完成化疗方案后12个月内(例如,6个月内)进展。

[0071] 术语“铂”在本文中用于指基于铂的化疗,其包括但不限于顺铂、卡铂和奥沙利铂。

[0072] 术语“氟嘧啶”在本文中用于指抗代谢物化疗,其包括但不限于卡培他滨、氟尿苷和氟尿嘧啶(5-FU)。

[0073] 本文治疗剂的“固定”或“平”剂量是指不考虑患者的体重(WT)或体表面积(BSA)而施用于人类患者的剂量。因此,固定或平剂量不是作为mg/kg剂量或mg/m²剂量提供,而是作为治疗剂的绝对量提供。

[0074] 本文的“负荷”剂量通常包含施用于患者的治疗剂的初始剂量,然后是其一个或多个维持剂量。通常,施用的负荷剂量的量超过施用的维持剂量的量和/或施用负荷剂量比维持剂量更频繁,以比维持剂量可达到的期望稳定状态浓度更早达到治疗剂的期望稳定状态浓度。

[0075] 本文的“维持”剂量是指在治疗期内施用于患者的一剂或多剂治疗剂。通常,维持剂量以隔开的治疗间隔施用,如大约每月一次、大约每2个月一次、大约每3个月一次、或大约每4个月一次,优选地每3个月一次。

[0076] “输注”是指为了治疗目的通过静脉将含有药物的溶液引入体内。通常,这是经由静脉内注射(IV)袋实现的。

[0077] “包装插页”是小册子,根据食品和药物管理局(FDA)或其他监管机构的命令,必须将其放置在每种处方药的包装内。小册子通常包括药物的商标、通用名称和作用机制;说明其适应症、禁忌症、警告、注意事项、不良反应和剂型;并包括推荐剂量、时间和施用途径的说明。

[0078] 短语“安全数据”涉及在对照临床试验中获得的数据,其显示不良事件的发生率和严重程度,以指导用户对药物的安全性,包括有关如何监测和预防药物不良反应的指导。

[0079] “功效数据”是指在对照临床试验中获得的数据,显示药物有效地满足主要临床终点,如通过在满意百分比的受试者中达到特定的药代动力学终点(例如,雌二醇水平的抑制),或在一些示例中,治疗疾病,如癌症。

[0080] 当提及两种或多种药物的混合物时,“稳定混合物”是指混合物中的每种药物基本上保持其在混合物中的物理和化学稳定性,如通过一种或多种分析测定法评估的。用于此目的的示例性分析测定法包括:颜色、外观和清晰度(CAC)、浓度和浊度分析、颗粒分析、尺寸排阻层析(SEC)、离子交换层析(IEC)、毛细管区带电泳(CZE)、图像毛细管等电聚焦(iCIEF)和效力测定。

[0081] “单一疗法”是使用一类治疗,如单独的放射疗法或手术来治疗某种疾病或病况的疗法,或在药物疗法中,它是指使用单一药物或方式来治疗疾病或病况。

[0082] “联合疗法”是使用超过一种治疗,如放射疗法或手术来治疗某种疾病或病况的疗法,或在药物疗法中,它是指使用超过一种药物或方式来治疗某种疾病或病况。

[0083] 与另一种类型的治疗或一种或多种其他药物“同时”施用的药物在与其他治疗或药物相同的治疗周期内施用,使得患者在治疗周期期间接受两种药物和/或疗法的效果。在本公开的方法中,乳腺癌患者的治疗周期长度可为3个月,并且与本公开的亮丙瑞林制剂同时施用的药物和/或疗法可以包括但不限于以下一种或多种:内分泌疗法,如选择性雌激素受体调节剂(SERM;如他莫昔芬、托瑞米芬(Toremifene)、雷洛昔芬(Raloxifene)、奥司匹芬(Ospemifene)和巴多昔芬(Bazedoxifene))、选择性雌激素受体降解剂(SERD;如氟维司群(fulvestrant))、芳香酶抑制剂(AI;如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、伏氯唑、福美坦和法倔唑);哺乳动物雷帕霉素靶(mTOR)抑制剂;如替西罗莫司、西罗莫司、依维莫司(everolimus)和利达福莫司(ridaforolimus));磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂(PI-3激酶或PI3K;如alpelisib、idelalisib和buparlisib);细胞周期蛋白依赖性激酶4和6抑制剂(CDK4/6抑制剂;如abemaciclib、palbociclib和ribociclib);化疗;免疫疗法、基因疗法、放射疗法;和手术。

[0084] 亮丙瑞林组合物

[0085] 亮丙瑞林是合成的九肽,是强效促性腺激素释放激素受体(GnRHR)激动剂(LHRH激动剂类似物),在美国和其他国家批准用于姑息治疗前列腺癌、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、中枢性性早熟和体外受精技术。作为其基本机制,亮丙瑞林抑制促黄体生成素和促卵泡激素的促性腺激素分泌,这随后抑制性腺性类固醇的产生。随着持续使用,亮丙瑞林导致垂体脱敏和下调,从而影响垂体-性腺轴,这抑制黄体生成素和性激素的循环水平。在一种状况下使用亮丙瑞林产品并不表示此相同的活性成分、递送系统或剂量在另一种状况下有效,它也完全不会提供类似的益处。临床医生认为当它在适用于特定状况下的特定患者群体的既定结果中提供积极益处时治疗是有效的。

[0086] 生物可降解聚合物已用于许多医学应用,包括药物递送装置。药物通常掺入聚合物组合物中并在体外形成所需的形状。然后通常通过切口将这种固体植入物插入受试者体内。或者,由这些聚合物组成的小的离散颗粒(微球)可以通过注射器注入体内。这些聚合物中的某些可经由注射器作为可流动的聚合物组合物注射,所述聚合物组合物原位形成固体或半固体植入物。用于治疗男性患者的前列腺癌的用于降低血清睾酮水平的示例性亮丙瑞林聚合物组合物详细描述于2016年2月9日发布的美国专利号9,254,307,该专利通过引用整体并入本文。

[0087] 亮丙瑞林微球产品难以制造,并且它们都需要使用大量流体进行深度肌肉(i.m)注射以确保所有微球都适当地施用于患者。这些注射通常非常疼痛并导致组织损伤。

[0088] 目前,没有批准用于患有激素受体阳性乳腺癌的人类受试者的基于亮丙瑞林的延长释放制剂,其只需要每约三个月施用一次和/或提供高达每月约10mg/mL亮丙瑞林的水平的亮丙瑞林给药。本发明产品的三个月给药期对患者和内科医生都是有益的,因为它会显著降低注射频率(考虑到辅助内分泌疗法推荐使用5年)并增加了雌二醇(E2)将得到有效抑制的信心。此外,本发明在3个月一次的聚合物递送系统内组合更高的活性药物剂量,预计会导致比以前可用于乳腺癌患者的情况更高的对药物的暴露,从而降低整个给药期间E2逃逸高于绝经后水平的可能。最后,与通过大体积中的深层肌肉内注射提供的微球制剂中GnRH激动剂的当前利用相比,本公开的基于亮丙瑞林的延长释放制剂的皮下递送途径将改善患者的可耐受性/依从性并增加注射部位的灵活性。

[0089] 适用于本公开的方法的可流动的延长释放组合物,其也可称为控释组合物,可用于在受试者中提供生物可降解或生物可侵蚀的微孔原位形成的植入物或贮积物。可流动的组合物由生物可降解的热塑性聚合物或共聚物与合适的有机溶剂组合而成。生物可降解的热塑性聚酯或共聚物在受试者体内基本上不溶于水和体液,生物相容并且是生物可降解和/或生物可侵蚀的。可流动的组合物以液体或凝胶施用于组织,其中在溶剂消散后原位形成固体或半固体植入物。该组合物是生物相容的,并且聚合物基质不在植入部位引起明显的组织刺激或坏死。如此形成的植入物最佳地用于在约30至约120天,优选地约90天的时间段内以控释或延长释放的方式向受试者递送亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物(例如醋酸亮丙瑞林)。

[0090] 可流动的延长释放组合物可以是液体或凝胶,适用于注射到患者(例如,人)中。如本文所用,“可流动”是指组合物通过介质(例如注射器)注射到患者体内的能力。例如,可以使用注射器将组合物注射到患者皮肤下(即,皮下)。组合物注射到患者体内的能力通常取决于组合物的粘度。因此,组合物在注射前具有合适的粘度,使得可以迫使组合物通过介质(例如注射器)进入患者体内。该组合物可以通过有6至32号或更大规格针,优选18至30号针的注射器注射施用,或者在其他情况下,可以使用自动注射器通过注射施用。如本文所用,“液体”是在剪切应力下经历连续变形的物质。

[0091] 可用于本公开的方法的可流动的延长释放组合物是热塑性组合物,其中固体、生物可降解的聚酯和醋酸亮丙瑞林溶解在生物相容的极性非质子溶剂中以形成可流动的组合物,然后可以经由注射器和针施用。可以使用任何合适的生物可降解的热塑性聚酯,只要该生物可降解的热塑性聚酯至少基本上不溶于水性介质或体液。合适的生物可降解的热塑性聚酯公开于例如美国专利号5,324,519;4,938,763;5,702,716;5,744,153;和5,990,

194;其中合适的生物可降解的热塑性聚酯公开为热塑性聚合物。合适的生物可降解的热塑性聚酯的示例包括聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、其共聚物、其三元共聚物、以及它们的任何组合。优选地,合适的生物可降解的热塑性聚酯是聚丙交酯、聚乙交酯、其共聚物、其三元共聚物或其组合。

[0092] 组合物中存在的生物可降解的热塑性聚酯的类型、分子量和量通常取决于延长释放植入物的所需特性。例如,生物可降解的热塑性聚酯的类型、分子量和量会影响亮丙瑞林从延长释放植入物释放的时间长度。具体地,本发明的一个实施方案是醋酸亮丙瑞林的三个月递送系统(即,需要每约三个月仅施用一次的制剂)。在此类的实施方案中,生物可降解的热塑性聚酯可以优选地是没有羧酸端基的聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)(PLG),包括约70:30至约80:20或85:15的丙交酯与乙交酯单体摩尔比,并且优选地包括约75:25的丙交酯与乙交酯单体摩尔比。生物可降解聚合物以组合物的约35wt%至约60wt%存在并且可以具有约15kDa至约45kDa(包括端值),或约15kDa至约26kDa(包括端值)或约17kDa至约21kDa(包括端值)的重均分子量。

[0093] 在这些PLG聚合物中,取决于聚合方法,聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)的端基可以是羟基或酯。环状丙交酯或乙交酯单体与水、乳酸或乙醇酸的开环聚合提供有相同端基的聚合物。然而,环状单体与单官能醇如甲醇、乙醇或1-十二醇的开环将提供有一个羟基和一个酯端基的聚合物。环状单体与二醇如1,6-己二醇或聚乙二醇的开环聚合将提供仅有羟基端基的聚合物。优选地,在本公开的方法中使用的PLG聚合物是使用环状单体与1,6-己二醇的开环聚合形成的,因此仅有羟基端基。

[0094] 可以使用任何合适的溶剂,条件是该溶剂可混溶至可分散于水性介质或体液中。合适的溶剂公开在例如Aldrich Handbook of Fine Chemicals and Laboratory Equipment, Milwaukee, Wis. (2000);美国专利号5,324,519;4,938,763;5,702,716;5,744,153;和5,990,194中。溶剂应能够扩散到体液中,从而使可流动的组合物凝结或固化。溶剂可以溶解或可以不溶解聚合物。用于生物可降解聚合物的优选溶剂是无毒的并且在其他方面是生物相容的。合适的溶剂可包含选自以下项组成的组的一种或多种:酰胺、酸、醇、一元酸的酯、醚醇、亚砷、内酯、多羟基醇、多羟基醇的酯、酮和醚。优选地,溶剂是有机溶剂,其选自N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、丙酮、cyrene、丁内酯、 ϵ -己内酯、己内酰胺、N-环己基-2-吡咯烷酮、二乙二醇单甲醚、二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砷(DMSO)、醋酸乙酯、乳酸乙酯、N-乙基-2-吡咯烷酮、甘油缩甲醛、糖原质、N-羟乙基-2-吡咯烷酮、异丙叉甘油、乳酸、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、醋酸甲酯、甲基乙基酮、乳酸甲酯、苯甲酸苄酯(BnBzO)、聚山梨酯80、聚山梨酯60、聚山梨酯40、聚山梨酯20、polyoxyl 35、聚乙二醇(PEG)、氢化蓖麻油、polyoxyl 40氢化蓖麻油、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、苯甲醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、碳酸丙烯酯、丙二醇、2-吡咯烷酮、 α -生育酚、三醋汀、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、其酯和其组合的至少一种。优选地,溶剂是N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。

[0095] 溶剂可以以任何合适的量存在,条件是该溶剂可混溶至分散于水性介质或体液中。组合物中存在的溶剂的类型和量通常取决于延长释放植入物的所需特性。例如,溶剂的类型和量可以影响亮丙瑞林从延长释放植入物释放的时间长度。例如,该组合物可用于配制醋酸亮丙瑞林的三个月聚合物递送系统。在此类系统中,生物相容性极性非质子溶剂N-

甲基-2-吡咯烷酮优选地以组合物的约50wt%至约60wt%存在。

[0096] 因此,可用于本公开的方法中的可流动的延长释放组合物可包含有机溶剂、亮丙瑞林或其药学上可接受的盐或类似物,以及生物可降解的聚合物。亮丙瑞林的药学上可接受的盐或类似物包括醋酸亮丙瑞林、单醋酸亮丙瑞林、油酸亮丙瑞林、棕榈酸亮丙瑞林、甲磺酸亮丙瑞林、亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林三氟醋酸盐、亮丙瑞林(5-9)、(D-His2)-亮丙瑞林三氟醋酸(TFA)、亮丙瑞林盐酸(HCL)、亮丙瑞林-D5醋酸盐及其组合。任何这些亮丙瑞林盐的序列和化学结构是容易已知和可获得的。特别优选的亮丙瑞林的药学上可接受的盐是醋酸亮丙瑞林。

[0097] 在一些实施例中,生物可降解的聚合物可以是聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLG)共聚物,其包括约70:30至约80:20的丙交酯与乙交酯单体摩尔比,其中该聚合物基本上没有可滴定的羧酸基团并且其中聚合物的至少一个末端基团是羟基封端的。优选地,生物可降解的聚合物包含75:25的聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物区段,其中该聚合物基本上不具有可滴定的羧酸基团并且其中该聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的。生物可降解的聚合物可以包含85:15的聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物区段,其中该聚合物基本上不具有可滴定的羧酸基团并且其中该聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的。

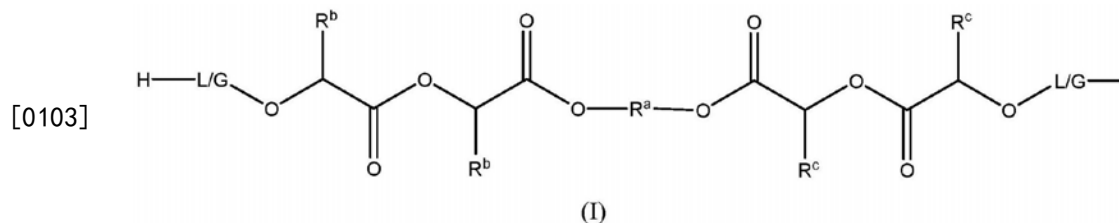
[0098] 生物可降解聚合物可具有约12kDa至约45kDa,或约15kDa至约45kDa、约15kDa至约26kDa、约15kDa至约21kDa、约19kDa至约26kDa、或约17kDa至约21kDa(包括端值)的重均分子量。优选地,生物可降解的聚合物具有从约12kDa至约45kDa的任何整数到任何其他整数(包括端值)的重均分子量。

[0099] 聚合物可以具有以下化学式:

[0100] $\text{HO}-(\text{P})-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Ra}-\text{O}(\text{O}=\text{C})-(\text{P})-\text{OH}$,

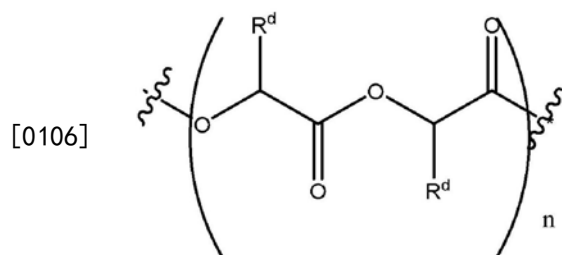
[0101] 其中Ra是包含约4至约8个碳的烷烃双基并且是烷烃二醇的残基,并且P是包含丙交酯、乙交酯或(丙交酯-共-乙交酯)重复单元的聚合区段。

[0102] 本发明的聚合物在结构上可表示为式(I)的化合物:



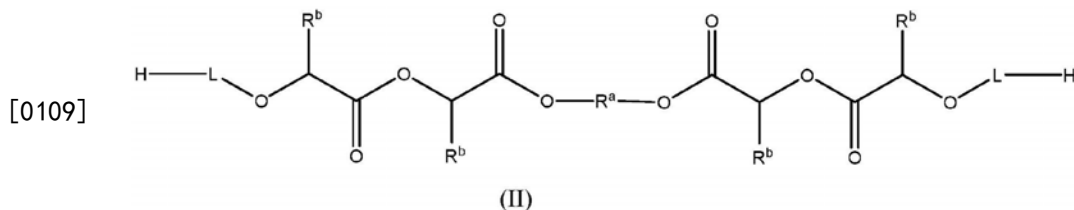
[0104] 其中“L/G”表示PLG共聚物区段,两个远端末端的H原子表示末端羟基携带的氢原子,R^a是烷烃双基。显示在R^a核心部分任一侧的R^b和R^c基团可以是氢或甲基,条件是这两个R^b基团同时是氢或甲基,并且这两个R^c基团同时是氢或甲基,但R^b和R^c不必相同。

[0105] 式(I)中表示为“L/G”的基团因此表示以下结构的丙交酯/乙交酯共聚物区段:



[0107] 其中 R^d 基团独立地是氢或甲基,再一次条件是如上所述,氢取代基或甲基取代基通常成对出现,因为它们成对地作为来自二聚丙交酯或乙交酯试剂的重复单元引入。除了 R^d 基团通常成对的此要求之外,甲基和氢基团在整个共聚物区段L/G中随机排列,据了解,由于GG基团的反应速率较高,这些将趋于更频繁在 R^a 附近发现。波浪线表示与其他自由基的连接点,例如远端的氢原子和近端的核心烷二醇羟基。每个共聚物区段的重复单元数n的范围为约20至约750,条件是聚合物的重均分子量重量范围为约6kDa至约200kDa。应理解,两个L/G共聚物区段不必相同,并且可能在给定聚合物分子中每个共聚物区段的序列或分子量中不相同。进一步,聚合物样品中每个分子的特定组分以相同的方式变化。

[0108] 本发明的又一种聚合物在结构上可表示为式(II)的化合物:



[0110] 其中L表示聚丙交酯或聚乳酸聚合物区段,两个远端的H原子表示羟基携带的氢原子, R^a 是烷烃双基。 R^a 核心部分任一侧的 R^b 基团都是甲基。

[0111] 如上所述,在式(I)和(II)的聚合物中,共聚物区段的远端包含羟基。因此,共聚物区段的近端包含在丙交酯或乙交酯重复单元的相对端的羧基部分,其与核心烷二醇的羟基以酯键连接。该结构元素导致本发明聚合物中缺乏可滴定的羧酸基团,该产物为中性聚合物。

[0112] 核心烷二醇可以是经由两个伯羟基与共聚物区段键合的 α, ω -二醇。 α, ω -二醇的具体示例包括1,4-丁二醇、1,5-戊二醇、1,6-己二醇、1,7-庚二醇和1,8-辛二醇。特别优选的烷二醇是1,6-己二醇。

[0113] 式(I)的聚合物可以通过聚合反应形成,其中包含 R^a 的核心烷二醇作为引发剂用于丙交酯和乙交酯试剂的开环聚合。存在于聚合反应中的烷二醇的摩尔百分比和因此重量百分比对所形成的生物可降解聚合物的分子量有影响。在聚合反应中使用较高百分比的烷二醇平均提供较低分子量的聚合物,其具有与烷二醇核心连接的相对较短的PL或PLG共聚物区段。

[0114] 根据本发明的优选实施方案是制备式(I)聚合物的方法,其包括使烷二醇、乙交酯、丙交酯和催化剂接触,该催化剂适于催化在烷二醇上引发的丙交酯和乙交酯的开环聚合。

[0115] 优选使用适合于丙交酯和乙交酯开环聚合的催化剂制备包含PLG共聚物区段的本发明聚合物。催化开环反应最初发生在丙交酯或乙交酯试剂与烷二醇核心单元的羟基之间,使得丙交酯或乙交酯单元形成酯键。因此,在聚合的第一步之后,只有增长的聚合物链上的羟基继续可用于进一步添加丙交酯或乙交酯。随着聚合的继续,每个步骤继续导致仅形成与烷二醇相连的羟基封端的共聚物区段。以这种方式,聚合发生直到丙交酯和乙交酯试剂的供应耗尽,产生羟基封端的聚合物。应理解,包含PL共聚物区段的本发明聚合物可以以相同方式制备,仅省略乙交酯试剂。

[0116] 烷二醇可以是 α, ω -二醇,如1,6-己二醇。烷二醇可以在范围约0.05wt%至约

5.0wt%，优选地约0.5wt%至约2.0wt%的量存在于聚合反应混合物中。

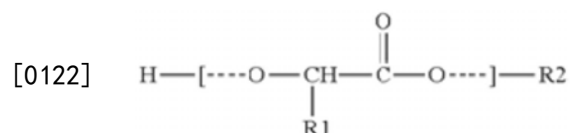
[0117] 催化剂可以是任何适用于开环聚合的催化剂，但优选的催化剂是有机酸的锡盐。锡盐可以是亚锡(二价)或锡(四价)形式。特别优选的催化剂是辛酸亚锡。催化剂可以以任何合适的量存在于聚合反应混合物中，通常范围在约0.01wt%至1.0wt%。

[0118] 聚合反应可以在各种温度、时间和溶剂条件下进行。或者，可以不存在溶剂并且聚合在纯熔体中进行。其中反应物包含按定义重量比例的烷二醇(如己烷-1,6-二醇)、丙交酯和乙交酯以及催化剂如辛酸亚锡的聚合反应，其优选地在不存在氧气的情况下，在升高的温度下至少几个小时，作为纯熔体进行。优选地，反应在约140℃下在真空或惰性气体如氮气气氛下进行。

[0119] 聚合物中丙交酯或乙交酯重复单元的重量百分比和因此摩尔百分比可以通过改变聚合反应混合物中存在的两种反应物的重量百分比来改变。聚合物的特性可以通过丙交酯与乙交酯单体组分的比例以及存在的烷二醇引发剂的百分比的变化而改变。

[0120] 具体地，聚合物的分子量范围可以通过相对于丙交酯和乙交酯的量存在于聚合反应中的核心烷二醇的量来控制。重量百分比越大，因此聚合反应混合物中烷二醇的摩尔分数越大，由于每个初始羟基的丙交酯或乙交酯试剂分子的可用性降低，连接到烷二醇核心的聚合物的链长越短。

[0121] 本公开的另一种聚合物包含以下化学结构：



[0123] 其中R1是H或CH₃；R2是烷基；且其中聚合物基本上不含可滴定的羧酸基团。

[0124] 如本文所用的“可滴定的羧酸基团”是指游离形式的羧酸基团，即，以酯或其他衍生物形式不结合，其中该羧酸基团可带有可解离(电离)的游离质子，其在水溶液中形成羧酸根阴离子和质子(酸)。因此，没有可滴定羧酸基团的有机聚合物不是酸性聚合物，并且聚合物中的所有羧酸根部分都结合成酯、酰胺或其他非酸性衍生物。

[0125] 生物可降解的热塑性聚酯在各种溶剂中的溶解度将根据它们的组成、它们的结晶度、它们的亲水性、氢键键合和分子量而不同。还发现含有非常高浓度的高分子量聚合物的溶液有时比更稀释的溶液凝结或固化得更慢。怀疑高浓度的聚合物会阻止溶剂从聚合物基质内部扩散，从而阻止水渗透到基质中，在基质中它可以使聚合物链沉淀。因此，存在最佳浓度，在该浓度下，溶剂可以从聚合物溶液中扩散出来，并且水渗入其中以凝结聚合物。

[0126] 在可用于本公开的方法的可流动的延长释放组合物中，亮丙瑞林优选地作为醋酸盐(即，醋酸亮丙瑞林)存在，尽管本文公开了亮丙瑞林的其他药学上可接受的盐或类似物并在本发明中明确考虑使用。在一些实施方案中，亮丙瑞林盐在使用前是冻干的。通常，亮丙瑞林盐可以溶解在水溶液中，无菌过滤，并在注射器中冻干。聚合物/溶剂溶液可以填充到另一个注射器中。然后将两个注射器偶联在一起，并且可以在两个注射器之间来回转移内容物，直到聚合物/溶剂溶液和醋酸亮丙瑞林有效地混合在一起，形成可流动的组合物。可流动的组合物可以吸入一个注射器中。然后可以断开两个注射器。或者，冻干的亮丙瑞林盐或亮丙瑞林/溶剂溶液和聚合物/溶剂溶液可以包含在双腔注射器中，并且将两个腔的内容物混合以形成可流动的组合物。可以将针插入含有可流动组合物的注射器上。作为

另一种选择,聚合物、溶剂和亮丙瑞林盐可以配制进单个注射器。然后可通过针将可流动的组合物注射到体内。可以配制可流动的组合物和施用于患者,如记载于例如美国专利号5,324,519;4,938,763;5,702,716;5,744,153;和5,990,194;或如本文所述。一旦就位,溶剂消散,剩余的聚合物固化,并形成固体或半固体结构或贮积物。溶剂消散并且聚合物固化并将亮丙瑞林盐截留或包裹在固体或半固体基质内。

[0127] 为了形成可用于本公开的方法的示例性可流动的延长释放组合物,丙交酯与乙交酯的摩尔比为75:25的聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)可以溶解在NMP中以得到有45%重量的聚合物的溶液。可将此溶液注入带有公鲁尔锁配件(male luer lock fitting)的3.0cc聚丙烯注射器中,并通过暴露于23.2-24.6千戈瑞的伽马辐射或暴露于电子束辐射进行最终灭菌。辐射后的聚合物重均分子量可为15,094道尔顿。醋酸亮丙瑞林可以溶解在水中,通过0.2cm过滤器无菌过滤并注入到具有公鲁尔锁配件的聚丙烯或环烯烃基注射器中。可将水溶液冷冻并通过真空除去水以产生亮丙瑞林冻干饼。在即将对受试者施用之前,这两个注射器可以用耦合器连接在一起,并且通过在两个注射器之间来回移动材料来混合两个注射器的内容物,以提供有例如约4-8%重量的醋酸亮丙瑞林的重建产品。然后可以将产品拉入有公鲁尔锁配件和连接的二分之一英寸20号针的注射器中以注射到受试者中,优选皮下注射。

[0128] 从这些固体或半固体植入物中释放醋酸亮丙瑞林将遵循与从整体聚合物装置释放药物的相同一般规则。醋酸亮丙瑞林的释放受植入物的大小和形状、植入物中醋酸亮丙瑞林的负载、涉及醋酸亮丙瑞林和特定聚合物的渗透性因素以及聚合物的降解的影响。

[0129] 掺入可流动的原位固体成形植入物中的醋酸亮丙瑞林的量取决于所需的释放概况、所需生物效应所需的醋酸亮丙瑞林的浓度以及醋酸亮丙瑞林将释放入受试者以进行治疗的时间长度。除了可接受的溶液或通过注射器针注射的分散体粘度外,掺入聚合物溶液中的醋酸亮丙瑞林的量没有严格的上限。掺入递送系统的醋酸亮丙瑞林的下限仅取决于醋酸亮丙瑞林的活性以及治疗和待治疗疾病所需的时间长度。具体地,在本公开的示例性实施方案中,该组合物可用于配制醋酸亮丙瑞林的三个月递送系统,其中醋酸亮丙瑞林可优选地以组合物的约4wt%至约8wt%存在,或约22mg和约40mg之间的醋酸亮丙瑞林或亮丙瑞林碱等同物的总量。优选地,醋酸亮丙瑞林的量的范围为约28mg至约32mg,更优选地为约30mg。由可流动组合物形成的固体或半固体植入物将以受控速率释放在其基质中含有的醋酸亮丙瑞林,直到有效耗尽醋酸亮丙瑞林。

[0130] 这些组合物可用于配制醋酸亮丙瑞林的三个月递送系统,其中小于约1.0mL,优选小于约0.50mL(包括端值),优选约0.30mL至约0.50mL,或更优选约0.375mL的可流动组合物可以作为单剂量施用给受试者,优选皮下施用。

[0131] 制造品

[0132] 本公开还提供了根据上述聚合物组合物以及混合和施用方法的制造品或试剂盒。本公开的示例性制造品可包括上文所述的本公开的延长释放亮丙瑞林组合物的容器。容器可以是单个注射器。在这些制造品中,注射器可含有约26mg至约30mg的亮丙瑞林游离碱等同物,优选约28mg的亮丙瑞林游离碱等同物(例如,约28mg至约32mg醋酸亮丙瑞林,优选约30mg醋酸亮丙瑞林)。在这些制品中,注射器可含有少于约1.0mL的延长释放组合物,优选少于约0.5mL的延长释放组合物,优选约0.30mL至约0.50mL的延长释放组合物,或更优选约

0.375mL的延长释放组合物。在这些制品中,生物可降解的聚合物可以是包含约70:30至约80:20的丙交酯与乙交酯单体摩尔比的聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物,其中该聚合物基本上不具有可滴定的羧酸基团并且其中聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的。在这些制品中,生物可降解的聚合物可以优选地是聚(丙交酯-共-乙交酯),其包含75:25的丙交酯与乙交酯单体摩尔比,其中该聚合物基本上没有可滴定的羧酸基团并且其中聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的。在这些制品中,生物可降解的聚合物可以优选地是聚(丙交酯-共-乙交酯),其包含85:15的丙交酯与乙交酯单体摩尔比,其中该聚合物基本上没有可滴定的羧酸基团并且其中聚合物的至少一个远端末端基团是羟基封端的。生物可降解聚合物以组合物的约35wt%至约60wt%的量存在,并具有约12kDa至约45kDa的重均分子量。生物可降解聚合物可具有约15kDa至约45kDa、约15kDa至约26kDa、约15kDa至约21kDa、约19kDa至约26kDa或约17kDa至约21kDa(包括端值)的重均分子量。在一些实施方案中,生物可降解的聚合物具有从约12kDa至约45kDa的任何整数到任何其他整数的,包括端值,的重均分子量。有机溶剂可以是N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。

[0133] 根据本公开的另一示例性制造品可包括包含冻干盐(例如醋酸亮丙瑞林)或亮丙瑞林/溶剂溶液的第一容器和包含生物可降解的聚合物和有机溶剂的溶液的第二容器,以及用于组合和/或混合第一和第二容器的内容物以形成用于施用于受试者的可流动的延长释放组合物的说明书。在这些制品中,第一容器和第二容器可以是双腔单注射器的第一和第二腔。通过将第二腔的内容物添加到第一腔中,然后混合聚合物溶液和亮丙瑞林以形成可流动的组合物,可以在注射器内合并第一和第二腔的内容物。或者,可以将第一腔的内容物添加到第二腔,然后混合以形成可流动的组合物。在这些制造品中,第一腔可含有约26mg至约30mg的亮丙瑞林游离碱等同物,优选约28mg的亮丙瑞林游离碱等同物(例如,约28mg至约32mg的醋酸亮丙瑞林,优选约30mg醋酸亮丙瑞林),并且第二腔可含有小于约1.0mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物,优选小于约0.5mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物,优选约0.30mL至约0.50mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物,或更优选约0.375mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物。

[0134] 在这些制品中,第一和第二容器可以分别是双注射器系统的第一和第二注射器。第一和第二注射器的内容物可以通过将注射器连接在一起、在两个注射器之间来回转移内容物直到聚合物/溶剂溶液和亮丙瑞林有效地混合在一起以形成可流动的组合物来组合。在这些制品中,第一注射器可含有约26mg至约30mg的亮丙瑞林游离碱等同物,优选约28mg的亮丙瑞林游离碱等同物(例如,约28mg至约32mg的醋酸亮丙瑞林,优选约30mg的醋酸亮丙瑞林)。在这些制造品中,第二注射器可含有小于约1.0mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物,优选小于约0.5mL,优选约0.30mL至约0.50mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物,或更优选约0.375mL的生物可降解聚合物/有机溶剂组合物。

[0135] 这些制造品可进一步包括适于插入到含有可流动的亮丙瑞林组合物的注射器上的针,用于向受试者皮下施用可流动的亮丙瑞林组合物。任选地,可流动的亮丙瑞林组合物在25°C下稳定至少或长达30分钟。可流动的亮丙瑞林组合物的稳定性可以通过一种或多种选自以下项组成的组的测定法来评价:颜色、外观和清晰度(CAC)、浓度和浊度分析、颗粒分析、尺寸排阻层析(SEC)、离子交换层析(IEC)、毛细管区带电泳(CZE)、图像毛细管等电聚焦(iCIEF)和效力测定。

[0136] 这些制品可进一步包含其抑制患有HR阳性乳腺癌的受试者的卵巢功能的使用说明。这些制造品还可以包含包装插页,该包装插页提供功效和/或安全性数据,其关于在同时接受癌症治疗性处理的患有HR阳性乳腺癌的受试者中抑制卵巢功能的应用。

[0137] 治疗方法

[0138] 乳腺癌阶段基于数种因素,诸如肿瘤的大小、是否在淋巴结中发现癌症及癌症扩散程度。阶段经编号为0、I、II、III或IV,其中I期为最小晚期且IV期为最晚期。0期视为非侵入乳腺癌。I-II期视为早期乳腺癌。III期视为局部晚期乳腺癌。IV期视为转移性乳腺癌。这些描述为乳腺癌阶段的宽泛描述且可能不包括所有可能性。本发明的方法可用于抑制患有任何阶段(包括0、I、II、III或IV期及这些子期)的激素受体阳性乳腺癌的受试者的卵巢功能。

[0139] I、IIA及IIB期(及一些IIIA期癌症)视为早期乳腺癌。在这些阶段,癌症尚未扩散超出乳房或腋下淋巴结(那些淋巴结在手臂下)。

[0140] 局部晚期乳腺癌包括IIIA、IIIB及IIIC期。IIIA期乳腺癌包括肿瘤大小并不大,但癌症已扩散至多个腋下(手臂下)淋巴结或接近胸骨的淋巴结的个例。IIIA期乳腺癌包括肿瘤较大但较少淋巴结扩散的个例。IIIB期描述肿瘤已扩散至胸腔壁或乳房的皮肤且可能已或可能未扩散至淋巴结的乳腺癌。IIIC期描述已扩散至锁骨下方或上方的淋巴结、至多个腋下(手臂下)淋巴结或至接近胸骨的淋巴结的癌症。肿瘤可具有任何大小。

[0141] IV期描述转移性乳腺癌,其为已自乳房扩散至身体其他部位,诸如骨或肝、肺或脑(内脏转移)的癌症。

[0142] 在绝经前女性中,大约60%乳房肿瘤为HR阳性且可受益于通过手术、放射学或药理学方式的雌激素抑制。通过辐射或卵巢切除术的卵巢去除或抑制的传统医学治疗永久地消除未来生育的可能性。替代地,使用辅助内分泌疗法(亦称为“激素疗法”),诸如选择性雌激素受体调节剂(SERM)、选择性雌激素受体降解剂(SERD)及减小内源性非卵巢雌激素释放的药物(诸如芳香酶抑制剂)暂时抑制雌激素产生,从而保留未来怀孕的可能性。这些药物可与促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂(诸如亮丙瑞林)组合以诱导且维持卵巢抑制。促性腺激素释放激素(通常亦称为促黄体素释放激素(LHRH))激动剂通过促进自脑下腺释放促性激素滤泡刺激素(FSH)及促黄体生成激素(LH)而模拟GnRH的功效。这些激素刺激卵巢性类固醇产生且脑下腺连续暴露于GnRH激动剂引起GnRH受体的下调及下视丘脑垂体性腺(HPG)轴的后续抑制,从而抑制卵巢的雌激素释放。经由持续释放GnRH激动剂同时施用乳腺癌治疗性处理(包括但不限于)内分泌疗法)抑制雌激素可有益于绝经前及近绝经的HR阳性乳腺癌患者的治疗。

[0143] 用于将患有HR阳性乳腺癌的绝经前及近绝经的女性的雌激素抑制至绝经后水平的本发明的醋酸亮丙瑞林可注射3个月延长释放组合物将提供另一重要选项以包括用于HR阳性乳腺癌患者的治疗方案。

[0144] 本发明通过施用治疗有效量的包含亮丙瑞林的本发明的可流动延长释放组合物提供抑制患有HR阳性乳腺癌的受试者的卵巢功能的方法。本发明亦通过同时施用针对HR阳性乳腺癌的治疗性处理及本发明的可流动延长释放组合物提供治疗受试者的HR阳性乳腺癌的方法。在这些方法中,乳腺癌可为晚期乳腺癌。在这些方法中,乳腺癌可为转移性或局部晚期。乳腺癌可为雌激素受体(ER)阳性和/或孕酮受体(PgR)阳性乳腺癌。在这些方法中,

乳腺癌可为HR阳性、人类表皮生长因子受体2 (HER2) 阴性癌症。

[0145] 在这些方法中,受试者可患有经确诊的I、II、III或IV期HR阳性乳腺癌,诸如HR阳性、HER2阴性乳腺癌。受试者或患者可为患有HR阳性乳腺癌的绝经前或近绝经女性。在这些方法中,受试者为用于具有卵巢抑制的内分泌疗法的候选者。在这些方法中,受试者的最后一次月经周期可在用本发明的亮丙瑞林组合物治疗前的12个月内。在这些方法中,在用本发明的亮丙瑞林组合物治疗前,受试者可具有大于30pg/mL的基线雌二醇 (E2) 浓度和/或大于40IU/L的滤泡刺激素 (FSH) 浓度。在一些实施方案中,受试者可为患有HR阳性乳腺癌的男性。在这些方法中,受试者可为至少18岁。在这些方法中,受试者可为至少18岁且小于40岁,或至少18岁且小于45岁,或至少18岁且小于55岁。

[0146] 本发明的方法可通过同时皮下施用可流动延长释放亮丙瑞林组合物及用于HR阳性乳腺癌的治疗性处理而在用于治疗HR阳性乳腺癌的组合方案内使用。在这些方法中,可约每90天一次 (亦即,约每3个月一次) 向受试者施用可流动延长释放组合物至少2个剂量、至少3个剂量、至少4个剂量、至少5个剂量、至少6个剂量、至少7个剂量、至少8个剂量、至少9个剂量、至少10个剂量、至少11个剂量、至少12个剂量、至少13个剂量、至少14个剂量、至少15个剂量、至少16个剂量、至少17个剂量、至少18个剂量、至少19个剂量、至少20个剂量或额外的剂量直至观察到临床进行性疾病或不可管理的毒性为止。涵盖更长的治疗期,包括更多治疗周期。

[0147] 本发明的方法可通过同时施用可流动延长释放亮丙瑞林组合物及一种或多种辅助内分泌疗法,诸如选择性雌激素受体调节剂 (SERM)、选择性雌激素受体降解剂 (SERD)、减小内源性非卵巢雌激素的释放的其他药物 (例如,芳香酶抑制剂;AI) 而用于HR阳性乳腺癌的治疗。本发明的方法可通过同时施用可流动延长释放亮丙瑞林组合物及一种或多种CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂和/或mTOR抑制剂而用于HR阳性乳腺癌的治疗。

[0148] 在这些方法中,可流动延长释放组合物可与他莫昔芬同时施用。他莫昔芬为基于三苯乙烯的抗雌激素的非类固醇SERM,其通过竞争性地结合于乳房细胞中的雌激素受体而在乳房组织中展现抗雌激素功效。可通过片剂或溶液经口施用他莫昔芬,例如每日一次20mg或每日两次10mg或按另外规定。在这些方法中,可流动延长释放亮丙瑞林组合物可与来曲唑、阿那曲唑及依西美坦的一种或多种同时施用。来曲唑及阿那曲唑为非类固醇芳香酶抑制剂,其通过经由芳构化脂肪组织中的雄性激素而阻断负责产生雌激素的芳香酶 (亦称作雌激素合酶) 来减小雌激素水平。可通过片剂经口施用来曲唑,例如每日一次或按另外规定经口服用2.5mg片剂。亦可通过片剂经口施用阿那曲唑,例如每日一次或按另外规定经口服用一个1mg片剂。依西美坦为可通过片剂经口施用的类固醇芳香酶抑制剂,例如每日一次或按另外规定经口服用一个25mg片剂。

[0149] 本公开的方法可通过同时施用包含亮丙瑞林的可流动延长释放组合物及化学疗法,诸如基于蒽环类药物的化学疗法或基于卡铂的化学疗法而用于HR阳性乳腺癌的治疗。用于乳腺癌的基于蒽环类药物的化学疗法可包括5-FU、表柔比星及环磷酰胺 (FEC)。除曲妥珠单抗 (例如,TCH方案) 外,基于卡铂的化学疗法可包括紫杉烷 (例如,多西他赛)、卡铂。本文中涵盖的HR阳性乳腺癌疗法可包括新辅助及辅助疗法。

[0150] 本公开的治疗方法可引起将受试者的雌二醇 (E2) 产生抑制至绝经后水平 (<20pg/mL)。本公开的治疗方法可在亮丙瑞林组合物施用后约6周或更长时间引起将受试者

的雌二醇 (E2) 水平抑制至小于约20pg/mL。在一些个例中,该方法引起受试者的雌二醇水平抑制至小于约20pg/mL,到亮丙瑞林组合物施用后约12周或更长时间,到亮丙瑞林组合物施用后约24周或更长时间,到亮丙瑞林组合物施用后约36周或更长时间,或到亮丙瑞林组合物施用后约48周或更长时间。在一些个例中,该方法在超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%或约100%,或80%与100%间的任一整数百分比至任一其他整数百分比的经亮丙瑞林组合物治疗的患者中引起受试者的雌二醇抑制至小于约20pg/mL。这些结果可通过延长释放亮丙瑞林组合物单独或与他莫昔芬或其他抗激素剂、芳香酶抑制剂、CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂和/或mTOR抑制剂同时施用而获得。

[0151] 本公开的治疗方法可引起受试者的雌二醇 (E2) 水平抑制至小于约10pg/mL。本公开的治疗方法可引起受试者的雌二醇 (E2) 水平抑制至小于约10pg/mL,到亮丙瑞林组合物的施用后约6周或更长时间。在一些个例中,该方法引起受试者的雌二醇水平抑制至小于约10pg/mL,到亮丙瑞林组合物的施用后约12周或更长时间,到亮丙瑞林组合物的施用后约24周或更长时间,到亮丙瑞林组合物的施用后约36周或更长时间,或到亮丙瑞林组合物的施用后约48周或更长时间。在一些个例中,该方法在超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%或约100%,或80%与100%间的任一整数百分比至任一其他整数百分比的经亮丙瑞林组合物治疗的患者中引起将受试者的雌二醇抑制至小于约10pg/mL。这些结果可通过延长释放亮丙瑞林组合物单独或与他莫昔芬或其他抗激素剂、芳香酶抑制剂、CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂和/或mTOR抑制剂同时施用而获得。

[0152] 本公开的治疗方法可在方法包括施用芳香酶抑制剂或类似治疗剂时引起受试者的雌二醇 (E2) 水平抑制至小于约2.7pg/mL。在一些个例中,该方法引起受试者的雌二醇水平抑制至小于约2.7pg/mL,到亮丙瑞林组合物与诸如芳香酶抑制剂的另一疗法同时施用的施用后约6周或更长时间。在一些个例中,该方法引起受试者的雌二醇水平抑制至小于约2.7pg/mL,到亮丙瑞林组合物与诸如芳香酶抑制剂的另一疗法同时施用的施用后约12周或更长时间,到亮丙瑞林组合物与诸如芳香酶抑制剂的另一疗法同时施用的施用后约24周或更长时间,到亮丙瑞林组合物与诸如芳香酶抑制剂的另一疗法同时施用的施用后约36周或更长时间,到亮丙瑞林组合物与诸如芳香酶抑制剂的另一疗法同时施用的施用后约48周或更长时间。在一些个例中,该方法在超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%或约100%,或80%与100%间的任一整数百分比至任一其他整数百分比的经亮丙瑞林组合物与诸如芳香酶抑制剂的另一疗法同时施用治疗的患者中引起将受试者的雌二醇抑制至小于约2.7pg/mL。这些结果可通过延长释放亮丙瑞林组合物与来曲唑、阿那曲唑、依西美坦、和/或其他芳香酶抑制剂、抗激素试剂、CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂和/或mTOR抑制剂同时施用而获得。这些结果可通过延长释放亮丙瑞林组合物与来曲唑、阿那曲唑及依西美坦中的一种或多种同时施用而获得。

[0153] 本公开的治疗方法可引起受试者的滤泡刺激素 (FSH) 水平抑制至小于约40IU/L。在一些个例中,该方法引起受试者的FSH水平抑制至小于约40IU/L,到亮丙瑞林组合物的施用后约6周或更长时间。在一些个例中,该方法引起受试者的FSH水平抑制至小于约40IU/L,到亮丙瑞林组合物的施用后约12周或更长时间,到亮丙瑞林组合物的施用后约24周或更长时间,到亮丙瑞林组合物的施用后约36周或更长时间,或到亮丙瑞林组合物的施用后约48周或更长时间。在一些个例中,该方法在超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%

或约100%，或80%与100%间的任一整数百分比至任一其他整数百分比的经亮丙瑞林组合治疗的受试者中引起受试者的FSH水平抑制至小于约40IU/L。这些结果可通过延长释放亮丙瑞林组合单独或与他莫昔芬或其他抗激素剂、芳香酶抑制剂、CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂和/或mTOR抑制剂同时施用而获得。

[0154] 本公开的治疗方法可引起抑制受试者的月经周期。在一些个例中，该方法引起月经缺失，到亮丙瑞林组合物的施用后约6周或更长时间。在一些个例中，该方法引起月经缺失，到亮丙瑞林组合物的施用后约12周或更长时间，到亮丙瑞林组合物的施用后约24周或更长时间，到亮丙瑞林组合物的施用后约36周或更长时间，或到亮丙瑞林组合物的施用后约48周或更长时间。在一些个例中，该方法在超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%或约100%，或80%与100%间的任一整数百分比至任一其他整数百分比的经亮丙瑞林组合治疗的受试者中引起月经缺失。这些结果可通过延长释放亮丙瑞林组合单独或与他莫昔芬或其他抗激素剂、芳香酶抑制剂、CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂和/或mTOR抑制剂同时施用而获得。

[0155] 在本公开的处理方法的例示性实施方案中，向HR阳性乳腺癌患者皮下施用含约28mg亮丙瑞林游离碱等同物（例如，约30mg醋酸亮丙瑞林）的约0.375mL体积的本公开的可流动延长释放组合物。相同组合物的维持剂量及醋酸亮丙瑞林的量优选地施用至少1个剂量、至少2个剂量、至少3个剂量、至少4个剂量、至少5个剂量、至少6个剂量、至少7个剂量、至少8个剂量、至少9个剂量、至少10个剂量、至少11个剂量、至少12个剂量、至少13个剂量、至少14个剂量、至少15个剂量、至少16个剂量、至少17个剂量、至少18个剂量、至少19个剂量、至少20个剂量或额外的剂量直至观测到临床进行性疾病或不可管理的毒性为止。涵盖更长的治疗期，包括更多治疗周期。

[0156] 施用用于治疗HR阳性乳腺癌的本发明的醋酸亮丙瑞林组合物的剂量、日程表及方法公开于下文实施例中，但涵盖其他剂量、日程表及方法。

[0157] 所有出版物、专利和专利文件均通过引用并入本文，如同单独通过引用并入一样。现在将用以下非限制性实施例阐明本发明。

[0158] 实施例

[0159] 实施例1

[0160] 药代动力学模拟

[0161] 制备药代动力学模拟以阐明在每三个月注射两个剂量30mg的醋酸亮丙瑞林施用后的血清亮丙瑞林浓度和药代动力学(PK)参数估值。

[0162] 使用取自患有晚期前列腺癌的男性受试者的血清亮丙瑞林浓度数据进行模拟，所述男性受试者施用了[ELIGARD®（醋酸亮丙瑞林，用于可注射悬浮液），每3个月22.5mg（7.5mg/月）]。对注射两次30mg醋酸亮丙瑞林后的3个月制剂（达到10mg/月）的药代动力学行为进行了预测。使用Phoenix WinNonlin软件（v 6.4；Certara Corporation，Princeton, NJ）进行模拟。

[0163] 模拟血浆亮丙瑞林浓度-时间曲线示于图1（线性）和图2（对数线性）。假设在2个给药间隔（每3个月一次）内给药来估计PK参数，其包括每次剂量后的爆发动力学（表1）。在没有2次爆发的情况下也估计了PK参数（每个剂量后一次；表2）。计算不同剂量的醋酸亮丙瑞林和药物从75:25PLG生物可降解聚合物组合物中释放的不同定时控释曲线的 C_{max} （图3）。

[0164]

表 1: 皮下施用 30mg 醋酸亮丙瑞林注射液的模拟 PK 参数估值
每 3 个月一次, 2 个剂量: 所有模拟数据

统计量	T _{max} (天)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-84 天} (天·ng/mL)	AUC _{84-168 天} (天·ng/mL)	AUC _{0-168 天} (天·ng/mL)	AUC _τ (天·ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	C _{最后} (ng/mL)
N	23	23	23	23	23	23	23	23
平均值	0.196	171.443	208.659	206.577	415.236	208.659	2.484	0.392
SD	0.064	52.148	64.911	62.666	107.528	64.911	0.773	0.24
CV%	32.8	30.4	31.1	30.3	25.9	31.1	31.1	61.3
Min	0.17	68.63	92.67	36.64	228.66	92.67	1.1	0.15
中位数	0.17	171.57	204.47	198.93	382.88	204.47	2.43	0.34
Max	0.33	284.62	368.14	298.26	636.72	368.14	4.38	1.23

N-数值的数目; SD-标准偏差; CV%-变异系数百分比; Min-最小值; Max-最大值; C_{max}-观察到的最大血浆浓度; T_{max}-C_{max} 的时间; AUC_{x-y 天}-给药间隔内的浓度-时间曲线下的模拟面积; AUC_τ-稳态时浓度-时间曲线下面积; C_{avg}-稳态时平均血浆浓度; C_{最后}-最后观察到的稳态血浆浓度。

[0165]

- 表 2: 皮下施用 30mg 醋酸亮丙瑞林注射液的模拟 PK 参数估值
- 每 3 个月一次, 2 个剂量: 无给药后血浆浓度爆发(每次注射后)没有爆发浓度的模拟数据

统计量	T _{max} (天)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{3-84 天} (天·ng/mL)	AUC _{87-168 天} (天·ng/mL)	AUC _τ (天·ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	C _{最后} (ng/mL)
N	23	23	23	23	23	23	23
平均值	4.739	5.184	79.12	98.591	86.196	1.026	0.392
SD	5.61	2.179	39.302	44.362	39.226	0.467	0.24
CV%	118.4	42	49.7	45	45.5	45.5	61.3
Min	3	2.57	10.12	34.95	14.84	0.18	0.15
中位数	3	4.91	63.08	87.23	70.48	0.84	0.34
Max	28	11.31	188.37	223.35	192.25	2.29	1.23

N-数值的数目; SD-标准偏差; CV%-变异系数的百分比; Min-最小值; Max-最大值; C_{max}-观察到的最大血浆浓度; T_{max}-C_{max} 的时间; AUC_{x-y 天}-给药间隔内的浓度-时间曲线下的模拟面积; AUC_τ-稳态时浓度-时间曲线下面积; C_{avg}-稳态时平均血浆浓度; C_{最后}-最后观察到的稳态血浆浓度。

- [0166] 实施例2
- [0167] 人体临床研究

[0168] 在人类患者中进行临床研究以评价在乳腺癌患者中皮下施用醋酸亮丙瑞林后的卵巢抑制。

[0169] 该临床研究的主要目的是在超过85%的患有激素受体阳性(HR-阳性)、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性乳腺癌的绝经前人类女性受试者中,在施用本公开的醋酸亮丙瑞林聚合物制剂后对雌二醇抑制至绝经后水平进行评估。

[0170] 该研究的次级目标为评估醋酸亮丙瑞林聚合物制剂在患有HR阳性、HER2阴性乳腺癌的绝经前受试者中的安全性及可耐受性,并且测定在患有HR阳性、HER2阴性乳腺癌的绝经前受试者中在醋酸亮丙瑞林聚合物制剂施用后的醋酸亮丙瑞林聚合物制剂的药物动力学曲线及药效动力学(PD)曲线。

[0171] 该研究实施为评估经设计以在3个月的给药周期下以10毫克/月的速率释放醋酸亮丙瑞林的30mg醋酸亮丙瑞林悬浮液的可注射延长释放贮积物制剂(“亮丙瑞林研究制剂”)抑制患有HR阳性、HER2阴性早期乳腺癌的绝经前女性的卵巢功能的有效性的第3阶段单一队列开放标记研究。

[0172] 亮丙瑞林研究制剂为提供于一次性试剂盒中的用于皮下(SC)注射的醋酸亮丙瑞林30mg悬浮液。试剂盒由2-注射器混合系统、无菌针头(18号,5/8英寸)、控制湿气摄入的硅胶干燥袋组成。各注射器经单独地包装。一个注射器含有聚合物递送系统而另一个含有冻干的醋酸亮丙瑞林粉末。在构成时,醋酸亮丙瑞林以具有0.5mL或更小的注射体积的单一剂量形式施用。聚合物递送系统由聚-(DL-乳交酯-共-乙交酯[PLG])或溶解于N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中的聚(DL乳交酯-共-乙交酯)-COO(PLGH)组成。PLG共聚物具有75:25的DL-乳交酯与乙交酯摩尔比。PLG与NMP比率为45:55(重量/重量%)。聚合物溶液最后藉由 γ 照射除菌。重建产物的最终组成提供于下表中。

	组分	量
[0173]	递送的醋酸亮丙瑞林	30.0 mg ^a
	递送的 PLG	158.6 mg
[0174]	递送的 NMP	193.9 mg
	注射体积 ^b	0.375 mL
	总递送量 ^b	382.5 mg

[0175] 缩写:LA=醋酸亮丙瑞林;NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮;PLG=聚-(DL-丙交酯-共-乙交酯);w/w=重量比。

[0176] ^a产生大约28mg亮丙瑞林游离碱当等同物。

[0177] ^b按现有产品标签信息计,总注射体积及量为理论上的且由于在注射器及针中混合及滞留损耗,可在注射重建产物后更小。。

[0178] 在重建及施用前,使2-注射器混合系统试剂盒达至室温至少30分钟。2个注射器的内容物经混合后,在小于30分钟内施用最终产物。

[0179] 人类受试者参与该研究至多56周,包括至多4周的筛选期、48周治疗期及最终治疗期就诊的4周内的研究就诊结束。符合条件的受试者进入2个组中的1个的治疗期:将同时接受他莫昔芬及亮丙瑞林研究制剂的受试者或将在亮丙瑞林研究制剂的第一次施用后6周开始用芳香酶抑制剂(AI)(来曲唑、阿那曲唑或依西美坦)的起始疗法的受试者。研究设计示

意图呈现于图4中。

[0180] 在图4中所指示的时间点处,指定 84 ± 2 天间隔(亦即,每12周)以皮下注射形式施用亮丙瑞林研究制剂持续48周。根据这些可商购药物的产品标记以每日经口剂量形式施用他莫昔芬或AI疗法。在治疗期结束时,受试者符合在同情使用(扩展获取)基础下继续治疗。

[0181] 大约260名受试者登记在该研究中,且所有合格受试者接受亮丙瑞林研究制剂。实施该研究的主要研究人员咨询受试者,判定受试者是否将同时开始接受他莫昔芬及亮丙瑞林研究制剂,或在亮丙瑞林研究制剂的第一次施用后6周开始用来曲唑、阿那曲唑或依西美坦的治疗。不允许针对亮丙瑞林研究制剂的剂量调节。由研究人员决定进行他莫昔芬、来曲唑、阿那曲唑及依西美坦的剂量调节和/或他莫昔芬与AI间的切换。

[0182] 在适当时,受试者提前停止该研究,且在排程治疗问诊结束时努力收集所有临床及实验室数据且出于安全追踪受试者,且研究人员尽可能充分地完成且报导受试者停药原因。

[0183] 登记受试者满足所有以下纳入准则:

[0184] 1. 能够理解此研究的研究性本质并在参与试验前提供书面知情同意。

[0185] 2. 在18岁与55岁间(包括端点)的绝经前女性。

[0186] 3. 患有确诊的I、II、III、IV期HR阳性、HER2阴性乳腺癌。

[0187] 4. 为内分泌疗法+卵巢抑制的候选者。

[0188] 5. 绝经前状态定义为:

[0189] a. $>30\text{pg/mL}$ 的基线E2;

[0190] b. 最近月经期在过去12个月内;和/或

[0191] c. 在疗法诱导的闭经的情况下,血浆雌二醇必须为 $>30\text{pg/mL}$ 和/或FSH必须为 $>40\text{IU/mL}$ 。

[0192] 登记受试者并不满足任一以下排除准则:

[0193] 1. 具有 $<15.00\text{kg/m}^2$ 的身体质量指数(BMI)。

[0194] 2. 哺乳期女性。

[0195] 3. 生命预期 <12 个月。

[0196] 4. 活性或持续存在的非乳房恶性肿瘤。

[0197] 5. 具有 ≥ 3 的东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG)效能状态。

[0198] 6. 在乳腺癌诊断前1年内的先前他莫昔芬、其他选择性雌激素受体调节剂(例如,雷洛昔芬)或拮抗剂(例如,氟维司群)、芳香酶抑制剂/灭活剂、mTOR抑制剂或激素替代疗法。

[0199] 7. 自乳腺癌诊断以来的先前新辅助或辅助内分泌疗法。

[0200] 8. 任一其他医学病状或严重的并发症或存在临床上关于身体检查、实验室测试、病史的显著发现,在研究人员看来其可能干扰试验实施、受试者安全或研究结果解释。

[0201] 9. 在乳腺癌诊断前1年内已接受和/或先前接受GnRH类似物的受试者。

[0202] 10. 将妨碍研究顺应性的精神、成瘾或其他病症。

[0203] 11. 在过去6个月内使用任何娱乐性药物(可卡因、安非他明、巴比妥酸盐、苯并二氮卓及吗啡)或药物或酒精滥用历史,或关于尿液药物/酒精筛检的阳性结果(单一重新测

试可在初始结果的2周内施用)。

[0204] 12. 易于影响受试者安全和/或影响药物的PK及激素评定的药品,包括(但不限于):

[0205] a. 筛选前30天内经口或经皮激素疗法;

[0206] b. 筛选前30天内雌激素、孕酮或雄激素;和/或

[0207] c. 筛选前30天内激素避孕药。

[0208] 13. 对于GnRH、GnRH激动剂类似物或IP的组分中的任一者的已知超敏感性、特质性或变态反应。

[0209] 14. 在整个研究与男性伴侣性活动且并不愿意使用非激素避孕方法的女性受试者。

[0210] 15. 在筛选时和/或第0天具有阳性血清妊娠测试的生育可能性女性。

[0211] 16. 不可接受的血液学状态:

[0212] a. 血红蛋白 $\leq 9\text{g/dL}$;

[0213] b. 绝对嗜中性粒细胞计数 ≤ 1500 个细胞/微升;和/或

[0214] c. 血小板计数 $\leq 75,000$ 个细胞/微升。

[0215] 17. 不可接受的肝功能:

[0216] a. 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $\geq 2 \times$ 正常值上限 (ULN);

[0217] b. 天冬氨酸转移酶 (AST) $\geq 2 \times$ ULN;

[0218] c. 胆红素 $\geq 2 \times$ ULN;和/或

[0219] d. 碱性磷酸酶 $\geq 2 \times$ ULN。

[0220] 18. 不可接受的肾功能:

[0221] a. 肌酐 $\geq 3 \times$ ULN;和/或

[0222] b. 肌酐清除 ≤ 30 毫升/分钟。

[0223] 19. 在亮丙瑞林研究制剂的第一剂量前60天内暴露于任何研究性试剂,由研究人员及发起人/DSMB决定。

[0224] 20. 在接受亮丙瑞林研究制剂的第一剂量前90天内捐献和/或损耗血液(1单位或350ml)。

[0225] 受试者可出于以下原因中的任一者停止研究:

[0226] 1. 受试者同意停药。

[0227] 2. 研究人员决定。

[0228] 3. 受试者怀孕。

[0229] 4. 在研究人员的判断中,受试者的病状变化使得受试者不可接受用该研究药物的进一步治疗。

[0230] 5. 在研究人员的判断中,一或多种严重不良事件(AE)使得受试者不可接受进一步研究药物治疗。

[0231] 6. 受试者不服从该研究方案。

[0232] 7. 由发起人、机构审查委员会(IRB)或独立伦理委员会(IEC)或其他监管机构结束该研究。

[0233] 8. 在第6周后的2次连续就诊下受试者无法将雌二醇抑制至绝经后水平($< 20\text{pg/}$

mL)。

[0234] 此研究为开放标记研究,且所有登记受试者接受亮丙瑞林研究制剂。研究人员咨询受试者,决定受试者是否接受用他莫昔芬、来曲唑、阿那曲唑或依西美坦的伴随治疗。该研究并不针对他莫昔芬或来曲唑/阿那曲唑/依西美坦治疗进行分级。接受他莫昔芬的那些患者接受每日一次20mg或每日两次10mg通过片剂或溶液经口施用的他莫昔芬。接受芳香酶抑制剂的那些患者接受每日一次经口服用的一个2.5mg片剂的来曲唑;或每日一次经口服用的一个1mg片剂的阿那曲唑;或每日一次经口服用的一个25mg片剂的依西美坦。

[0235] 以皮下注射形式施用亮丙瑞林研究制剂。选择用于注射亮丙瑞林研究制剂的具体位置为具有充分柔软或松散皮下组织的区域(例如,上部或中部腹部区域)。避免肌肉或纤维性皮下组织的区域或可能经摩擦或压缩的(例如,经皮带或布腰带)的部位。使研究药物注射部位“麻木”的外用或局部麻醉剂是准许的,但以伴随药品形式记录,包括其施用时间。

[0236] 在筛选期,受试者签署知情同意且基于人口统计学、包括生命体征、ECOG状态、过去医学/手术历史、药品历史、心电图(ECG)的身体检查及实验室研究(包括基线雌酮[E1]、雌二醇、FSH及LH)进行筛选。在筛选时及在每次问诊时收集月经状态。在筛选时及在每次给药问诊时记录BMI。

[0237] 符合条件的受试者进入2个组中的1个的治疗期:将同时接受他莫昔芬及亮丙瑞林研究制剂的那些受试者或如研究人员所判定在亮丙瑞林研究制剂的第一次施用后6周开始利用来曲唑、阿那曲唑、或依西美坦的起始疗法的那些受试者。两个组在第0天接受亮丙瑞林研究制剂的第一次施用。在第84天(第12周)、第168天(第24周)及第252天(第36周)施用亮丙瑞林研究制剂的后续3个剂量。 ± 3 天的窗口经允许用于亮丙瑞林研究制剂的施用。研究受试者报导用于这些天时的IP施用的临床部位及给药后8小时的评定。

[0238] 在第2周、第4周及第6周进行额外的受试者访视。在基线(第0天)、第6周、第12周、第24周、第36周及第48周收集所有受试者的血液样本以用于PK及PD评定。在亮丙瑞林研究制剂施用前30分钟收集给药问诊时收集的样本。在第0周及第12周进行给药问诊时,给药前血液样本之后接着在施用后4小时及8小时收集的样本。

[0239] 对于20名受试者的子集,前24周内的额外问诊对于收集PK样本是必须的。通过高敏感性验证液相层析-串联式质谱方法测量在第2周、第4周、第6周、第12周、第24周、第36周及第48周收集的来自样本的雌二醇。在预先指定时间点将各自用于测量E1、雌二醇、FSH、LH及孕酮的十五个3mL血液样品收集于含有K₂EDTA抗凝血剂的试管中。激素分析方法概述在下表中:

[0240] • 激素分析

[0241]	激素(单位)	分析方法	定量下限
	E1 (pg/mL)	未缀合雌酮 LC/MS/MS	2.5
	E2 (pg/mL)	LC/MS/MS	1
	FSH (mIU/mL)	ELISA	1
	LH (mIU/mL)	ELISA	1
	孕酮(pg/mL)	LC/MS/MS	20

[0242] 缩写: E1=雌酮; E2=雌二醇; ELISA=酶联免疫吸附测定; FSH=促卵泡激素; LC=液相层析; LH=促黄体激素; MS=质谱。

[0243] 完成治疗期后, 受试者符合在整个同情使用(扩展获取)中继续用亮丙瑞林研究制剂治疗达至额外4年。

[0244] 亮丙瑞林水平的稳态和/或给药前浓度为在亮丙瑞林研究制剂的第一次施用后至少1个月且在后续施用前的各评定时刻收集的亮丙瑞林浓度的统计描述。提供各剂量与完整治疗期之间的全身性亮丙瑞林浓度的稳定状态下在给药间隔内的浓度曲线下面积(曲线下面积, $AUC_{tau\ ss}$)。在各给药间隔期间测定最大血清亮丙瑞林浓度(最大浓度 $[C_{max}]$ 或稳定状态下最大浓度 $[C_{max\ ss}]$)以及达至 C_{max} 的时间及达至 $C_{max\ ss}$ 的时间(分别为 T_{max} 及 $T_{max\ ss}$)。根据给药前(紧接在剂量施用前的浓度)浓度估计稳态平均浓度及达至稳态的时间。

[0245] 在整个研究参与中监测受试者的AE发生率以及生命体征及实验室数据的变化。在有医疗指示时可根据研究人员决定执行妇科医学检查。

[0246] 可在筛选时、在试验过程期间周期性地及在研究问诊结束时测量血糖量、经糖基化血红蛋白以及电解质及骨骼密度。

[0247] 收集所有研究受试者的关于疾病分类法(组织学类型及癌瘤阶段)及疾病的诊断性影像/程度的数据, 且TNM分类法系统将用于对疾病程度进行分级。在初始筛选问诊期间获得完整的人口统计及病史信息, 且收集过去60天的所有并发性医学病状及任何重大的医学病状(例如, 住院、手术、先前癌症史等)。此后, 收集不利事件的任何信息及报导作为不良事件(AE)。AE为在登记临床研究后的非期望医学病状的出现或预先存在的医学病状的恶化, 包括(但不限于)在暴露于医药产品后或期间, 无论是否与该产品偶然相关。在临床研究中, AE可包括任何时间, 包括基线或清除期, 即使已经不施用研究治疗时出现的非期望医学病状。严重不良事件(SAE)为满足以下中的一或多者的AE: 引起死亡、即将危及生命、要求受试者住院或延长现有住院、导致持久性或显著残疾或失能、导致先天性异常或出生缺陷、为可使受试者陷入危险或可能需要医学干预以预防这些结果中的任一者的重要医学事件。出人意料的不利反应为不符合可应用产品信息的关于任何剂量下的亮丙瑞林研究制剂的施用的任何不良及非预期反应。

[0248] 记录在各研究期间(受试者的参与直至此研究结束)施用的所有伴随药品治疗。自各研究参与者获得并记录的生命体征量测包括收缩及舒张血压、心率、呼吸或脉搏率及温度(在受试者已在坐立位置休息至少5分钟后记录血压及心率)。对所有研究受试者执行身体检查(PE), 包括对皮肤、头部、眼睛、耳朵、鼻及咽喉、淋巴结、心脏、胸腔、肺、腹部、肢体及

神经,包括身高及体重的检查。在各给药间隔的开始及结束时记录BMI。在筛选时实施完整的PE。随后,实施简化的PE,但可由研究人员决定实施完整的PE。

[0249] 一式三份地获得12导联ECG且包括心率、PR间隔、QRS持续时间、QT间隔及校正QT (QTc) 间隔 (在评定前受试者已在仰卧位置休息至少10分钟后进行ECG测量)。由研究人员决定重复任何正常范围外的ECG结果。视为临床上显著的任何正常范围外的结果经记录作为不良事件。使用双能量X射线吸收量测法 (DEXA) 扫描测量骨骼密度。

[0250] 在当地实验室对各研究参与者执行血液学及临床化学实验室分析且包括完整红细胞计数、白细胞计数及尿分析。

[0251] 在第6周问诊时自研究参与者收集的血液样本评估展示大于85%的研究受试者具有小于20pg/mL的雌二醇量,其指示卵巢抑制。

[0252] 自用亮丙瑞林研究制剂及他莫昔芬治疗的研究参与者收集的血液样本的额外评估展示在该研究的第12周、第24周、第36周及第48周中的一或多者时大于85%的那些研究受试者具有小于20pg/mL的雌二醇量。

[0253] 自用亮丙瑞林研究制剂及来曲唑、阿那曲唑或依西美坦治疗的研究参与者收集的血液样本的额外评估展示在该研究的第12周、第24周、第36周及第48周中的一或多者时大于85%的那些研究受试者具有小于2.7pg/mL的雌二醇量。

[0254] 自所有研究参与者收集的血液样本的额外评估展示在该研究的第6周、第12周、第24周、第36周及第48周中的一或多者时大于85%的那些研究受试者具有小于40IU/L的FSH量。

[0255] 研究参与者数据的额外评估展示在第6周、第12周、第24周、第36周及第48周中的一或多者时大部分参与者报导月经缺失。

[0256] 通过对在第6周、第12周、第24周、第36周及第48周收集的研究参与者血液样本的分析测定基线雌二醇及FSH水平的百分比变化 (自在亮丙瑞林研究制剂的第一剂量前自各研究参与者收集的“基线水平”)。类似地,测定在6、12、24、36及48周时具有临床上显著抑制的平均血清LH水平 (相较于基线水平) 的研究受试者数 (百分比)。类似地,测定在6、12、24、36及48周时具有临床上显著抑制的平均血清FSH水平 (相较于基线水平) 的研究受试者数 (百分比)。类似地,在6、12、24、36及48周时测定研究受试者的血清E1及孕酮水平的统计变化 (相较于基线水平)。

[0257] 上文所述的各种特征及过程可彼此独立地实施,或可以各种方式组合。所有可能组合及子组合意欲属于本发明的范畴内。另外,可在一些实施方案中省略某些方法或过程区块。本文中所描述的方法及过程亦不限于任何特定顺序,且区块或与其有关的状态可以适当的其他顺序执行。举例而言,可以除经特定公开的次序外的次序执行所描述的区块或状态,或多个区块或状态可在单个区块或状态中进行组合。可连续地、并行地或以一些其他方式执行实例区块或状态。可将区块或状态添加至所公开的实例实施方案或自其移除此类区块或状态。本文中所描述的实例系统及组件可不同于描述进行配置。举例而言,可将元件添加至所揭示的实例实施方案,自其移除,或相较于该实例实施方案进行重新配置。

[0258] 除非另外特定陈述或在如所使用的上下文中以其他方式理解,否则本文中所使用的条件性语言,诸如“可以”、“例如”等通常意欲传达某些实施方案包括 (而其他实施方案不包括) 某些特征、元件和/或步骤。因此,此条件性语言大体上并非意欲暗示特征、元件和/或

步骤无论如何为一或多个实施方案所需要的,或一或多个实施方案必需包括用于在具有或不具有作者输入或提示情况下决定这些特征、元件和/或步骤是包括于任一特定实施方案中或有待于在任一特定实施方案中执行的逻辑。术语“包含”、“包括”、“具有”等意义相同且以开放的方式包容性地使用,且并不排除额外元件、特征、动作、操作等。此外,术语“或”以其包含性的含义使用(且不以其排他性含义)使得当用于(例如)连接元件列表时,术语“或”意为列表中的元件中的一者、一些或全部。

[0259] 尽管已描述某些实例实施方案,但这些实施方案仅借助于实例呈现,且不欲限制本文所揭示的本发明的范围。随附权利要求书及其等效方案意欲涵盖将落入本文中所公开的本发明的某种范围及精神内的此类形式或修改。

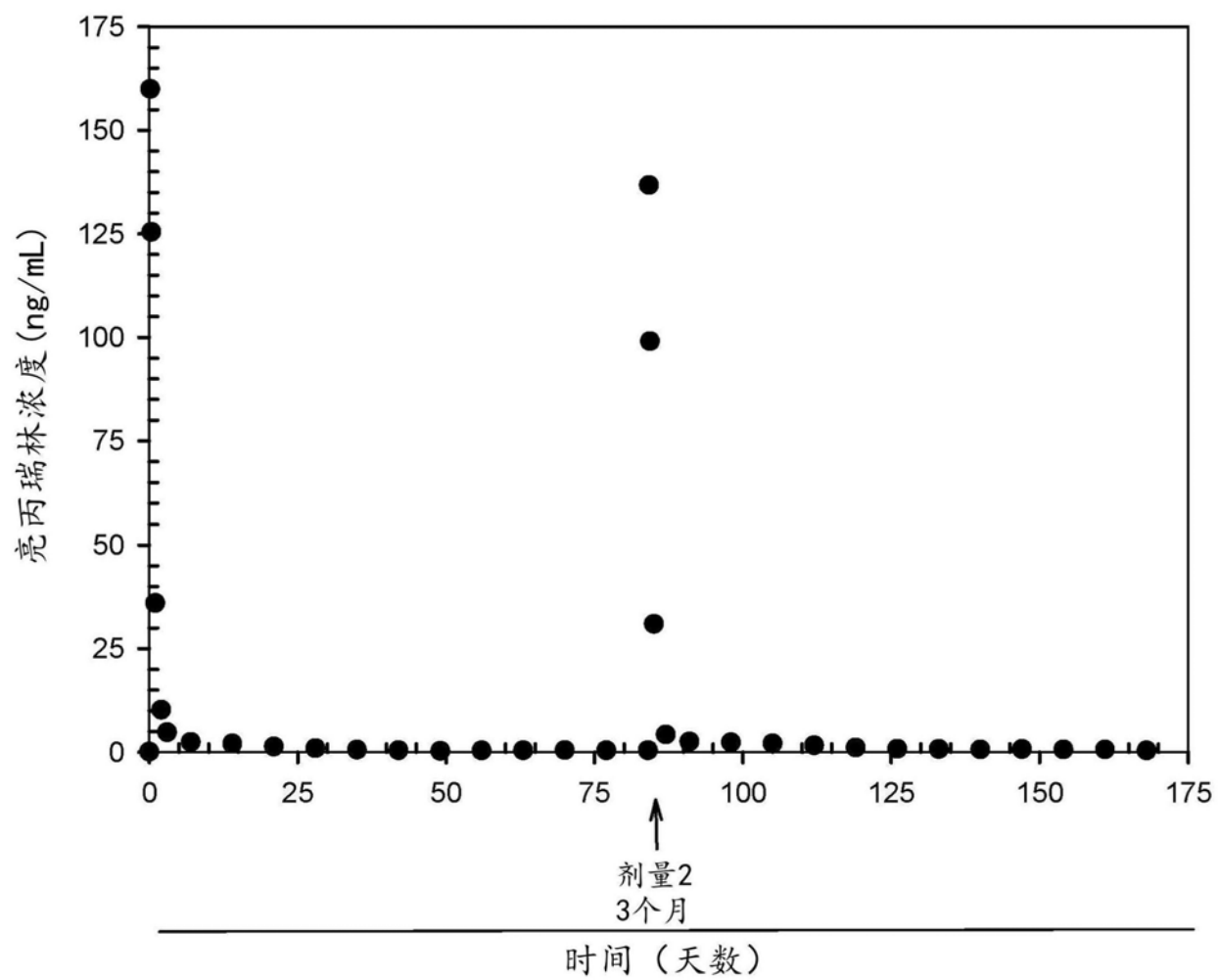


图1

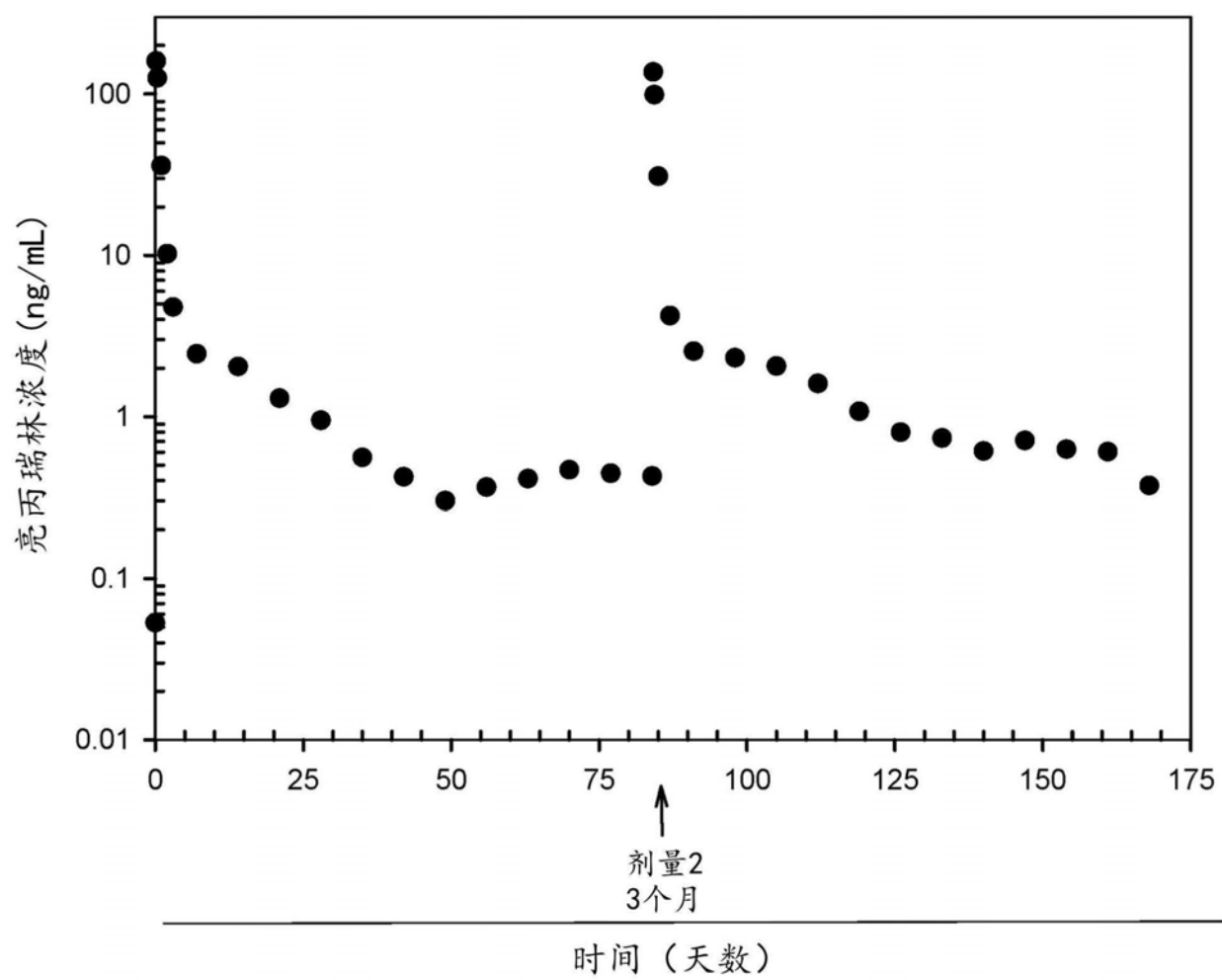


图2

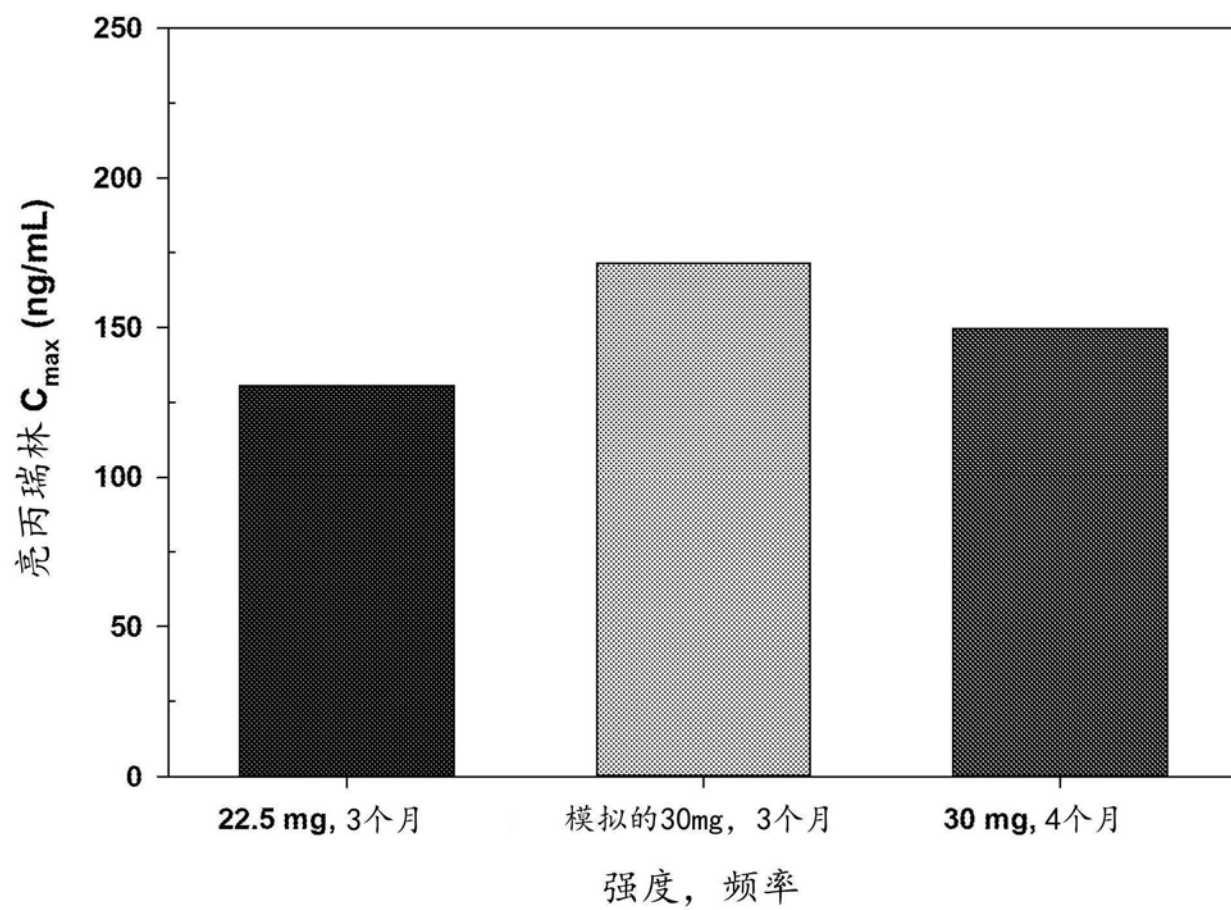


图3

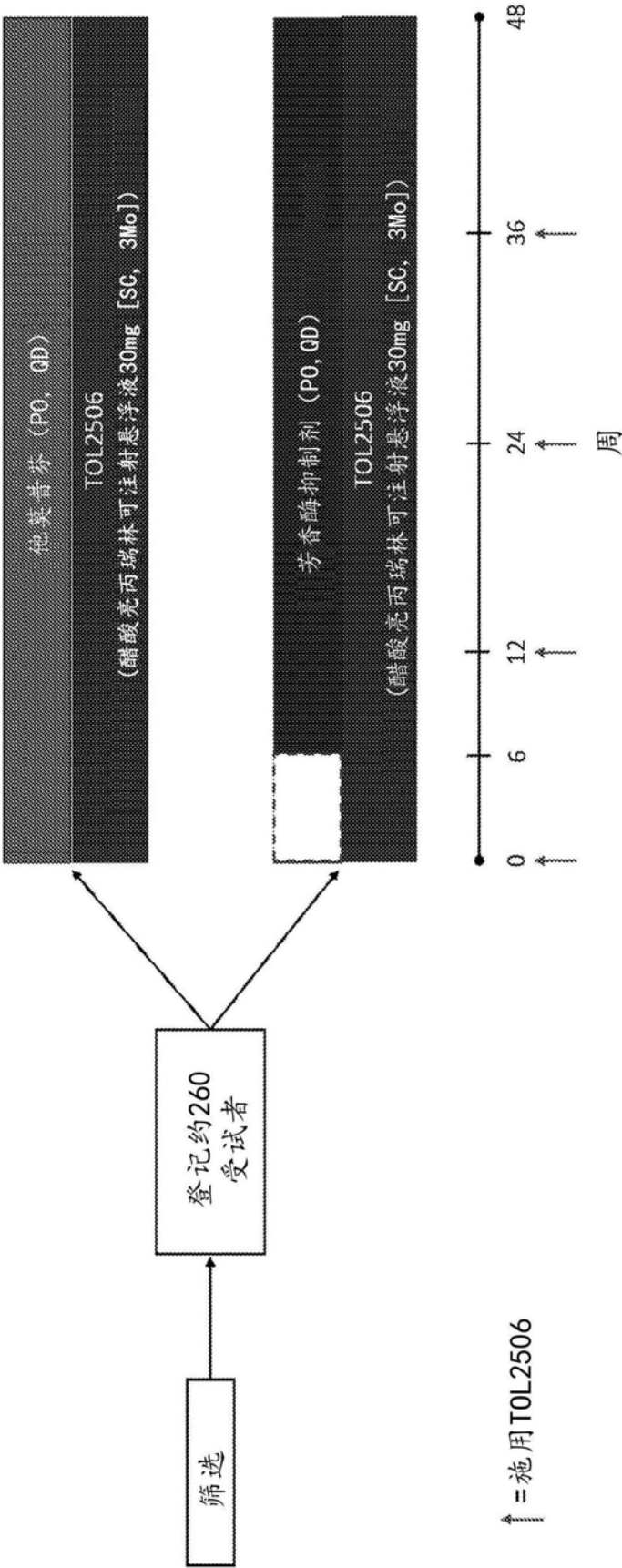


图4