(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107920988 B
(45)授权公告日 2021.08.17

(21)申请号 201680045838.X
(22)申请日 2016.08.03
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107920988 A
(43)申请公布日 2018.04.17
(30)优先权数据
62/200,198 2015.08.03 US
62/275,407 2016.01.06 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.02.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/045334 2016.08.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/024027 EN 2017.02.09

(73)专利权人 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.M.唐宁 V.萨克塞纳
J.米德尔顿
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 曹立莉

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

审查员 卢少楠

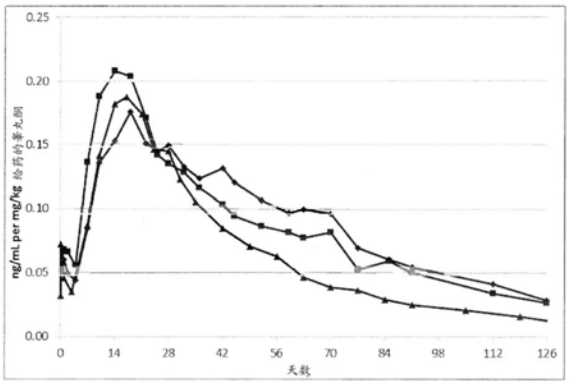
权利要求书5页 说明书20页 附图8页

(54)发明名称

用于延长给药的液体聚合物递送系统

(57)摘要

本发明提供液体聚合物药物组合物,其具有含羧酸端基的生物可降解液体聚酯、生物相容性溶剂及活性药剂,其用于给药至体内以提供药物的延长的长期释放。



CN 107920988 B

1.一种用于施用于动物体内的液体聚合物组合物,其包含:

a. 包含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯,其中单体单元与羧酸端基的比在5:1与90:1之间;及

b.生物相容性有机溶剂,

其中:

所述生物可降解液体聚酯在人体温下为液体,

所述生物可降解液体聚酯包含至少50%的丙交酯单体残基和大于5%量的选自以下的共聚单体残基:己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合,以及

所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在5 kDa与40 kDa之间。

2.如权利要求1的液体聚合物组合物,其中所述羧酸端基由选自GABA (γ-氨基丁酸)、GHB (γ-羟基丁酸)、乳酸、乙醇酸、柠檬酸及十一碳烯酸的引发剂形成。

3.如权利要求1的液体聚合物组合物,其中所述生物可降解液体聚酯包含75%的丙交酯残基。

4.如权利要求1的液体聚合物组合物,其中所述生物可降解液体聚酯是DL-丙交酯和ε-己内酯单体的共聚物,其摩尔比为75:25至50:50。

5.如权利要求1的液体聚合物组合物,其中所述生物可降解液体聚酯包含25%的选自以下的单体残基:己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合。

6.如权利要求1的液体聚合物组合物,其中所述生物可降解液体聚酯选自:75:25丙交酯:己内酯和75:25丙交酯:三亚甲基碳酸酯。

7.如权利要求1至6中任一项的液体聚合物组合物,其中所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在5 kDa与25 kDa之间。

8.如权利要求1至6任一项的液体聚合物组合物,其中该生物相容性有机溶剂包含一种或多种选自以下的有机溶剂:酰胺、酸、醇、一元酸的酯、醚醇、亚砜、内酯、多元醇、酮、醚,和多元醇的酯。

9.如权利要求1至6中任一项的液体聚合物组合物,其中所述生物相容性有机溶剂包含一种或多种选自以下的有机溶剂:N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、2-吡咯烷酮、N-乙基-2-吡咯烷酮、N-环己基-2-吡咯烷酮、N-羟基乙基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乙酸、乳酸、乙醇、丙醇、乳酸甲酯、乳酸乙酯、乙酸甲酯、二乙二醇单甲醚、四氢呋喃聚乙二醇醚、甘油缩甲醛、亚异丙基丙三醇、二甲亚砜、ε-己内酯、丁内酯、丙二醇、聚乙二醇、丙三醇、1,3-丁二醇、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、丙酮、甲基乙基酮及四氢呋喃。

10.如权利要求1至6中任一项的液体聚合物组合物,其中所述组合物包含在20 wt%与40 wt%之间的生物可降解液体聚酯,及在40 wt%与60 wt%之间的生物相容性有机溶剂。

11.如权利要求1至6中任一项的液体聚合物组合物,其中所述动物为人类。

12.一种用于施用于动物体内的液体聚合物药物组合物,其包含:

a. 包含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯,其中单体单元与羧酸端基的比在5:1与90:1之间;

b.生物相容性有机溶剂;及

c. 活性药剂,

其中:

所述生物可降解液体聚酯在人体温下为液体，

所述生物可降解液体聚酯包含至少50%的丙交酯单体残基和大于5%量的选自以下的共聚单体残基:己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合,以及

所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在5 kDa与40 kDa之间。

13.如权利要求12的液体聚合物药物组合物,其中所述活性药剂以有效性超过三天的剂量存在。

14.如权利要求12的液体聚合物药物组合物,其中所述活性药剂以有效性为一周或更长的剂量存在。

15.如权利要求12的液体聚合物药物组合物,其中所述活性药剂以有效性超过一个月的剂量存在。

16.如权利要求12的液体聚合物药物组合物,其中所述活性药剂以按该组合物的重量计1%与50%之间的量存在。

17.如权利要求12至16中任一项的液体聚合物药物组合物,其中药物为疏水性小分子药物。

18.如权利要求17的液体聚合物药物组合物,其中该疏水性小分子药物选自:皮质类固醇、唑类药物、性类固醇、他汀类药物及抗雄激素药物。

19.如权利要求17的液体聚合物药物组合物,其中所述疏水性小分子药物选自:睾丸酮;泼尼松;曲安西龙;泼尼松龙;倍氯米松;氟替卡松;甲基泼尼松;氯倍他索;卤倍他索;地塞米松;甲硝唑;氟康唑;酮康唑;伊曲康唑;咪康唑;迪美唑;塞克硝唑;奥硝唑;替硝唑;卡硝唑;帕硝唑;雌激素;孕激素,包括其酯;阿伐他汀;辛伐他汀;氟伐他汀;洛伐他汀;匹伐他汀;普伐他汀;罗苏伐他汀;阿比特龙;加利特隆;奥特罗那;恩杂鲁胺,及它们的盐、酯、复合物、及前药。

20.如权利要求12至16中任一项的液体聚合物药物组合物,其中药物为聚合药物。

21.如权利要求20的液体聚合物药物组合物,其中所述聚合药物选自:地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德(亮丙瑞林)、艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽、基础胰岛素、奥曲肽、戈舍瑞林、曲普瑞林、那法瑞林、布舍瑞林、组氨瑞林、德舍瑞林、加尼瑞克、阿巴瑞克、西曲瑞克、替维瑞克、兰瑞肽、卡非唑米、人类生长激素、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、白介素、降钙素、生长激素释放肽、胰高血糖素样肽、粒细胞集落刺激因子、神经生长因子、血小板衍生的生长因子、类胰岛素生长因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、骨形成蛋白、促红细胞生成素、聚-L-乳酸(PLLA),及它们的盐、酯、复合物、及前药。

22.如权利要求20的液体聚合物药物组合物,其中所述聚合药物选自:地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德(亮丙瑞林)、艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽、基础胰岛素、奥曲肽、戈舍瑞林、曲普瑞林、那法瑞林、布舍瑞林、组氨瑞林、德舍瑞林、加尼瑞克、阿巴瑞克、西曲瑞克、替维瑞克、兰瑞肽、卡非唑米,及它们的盐、酯、复合物、及前药。

23.如权利要求12的液体聚合物药物组合物,其中所述羧酸端基由选自GABA (γ-氨基丁酸)、GHB (γ-羟基丁酸)、乳酸、乙醇酸、柠檬酸及十一碳烯酸的引发剂形成。

24.如权利要求12的液体聚合物药物组合物,其中所述生物可降解液体聚酯包含75%丙交酯残基。

25.如权利要求12的液体聚合物药物组合物,其中所述生物可降解液体聚酯是DL-丙交

酯和ε-己内酯单体的共聚物，其摩尔比为75:25至50:50。

26.如权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述生物可降解液体聚酯包含25%的选自以下的单体残基：己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合。

27.如权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述生物可降解液体聚酯选自75:25丙交酯:己内酯和75:25丙交酯:三亚甲基碳酸酯。

28.如权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在5 kDa与25kDa之间。

29.如权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述生物相容性有机溶剂包含一种或多种以在水中溶剂的重量计具有10%或更高的水溶解度的生物相容性有机溶剂。

30.如权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述生物相容性有机溶剂包含一种或多种选自以下的有机溶剂：酰胺、酸、醇、一元酸的酯、醚醇、亚砜、内酯、多元醇、酮、醚，和多元醇的酯。

31.如权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述生物相容性有机溶剂包含一种或多种选自以下的有机溶剂：N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、2-吡咯烷酮、N-乙基-2-吡咯烷酮、N-环己基-2-吡咯烷酮、N-羟基乙基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乙酸、乳酸、乙醇、丙醇、乳酸甲酯、乳酸乙酯、乙酸甲酯、二乙二醇单甲醚、四氢呋喃聚乙二醇醚、甘油缩甲醛、亚异丙基丙三醇、二甲亚砜、ε-己内酯、丁内酯、丙二醇、聚乙二醇、丙三醇、1,3-丁二醇、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、丙酮、甲基乙基酮及四氢呋喃。

32.如权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述组合物包含在20 wt%与40 wt%之间的生物可降解液体聚酯、在40 wt%与60 wt%之间的生物相容性有机溶剂及在10 wt%与30 wt%之间的活性药剂。

33.如权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述动物为人类。

34.液体聚合物组合物在制备用于在体内原位形成生物可降解、非固体植入物的药物中的用途，其中所述液体聚合物组合物包含：

a. 包含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯，其中单体单元与羧酸端基的比在5:1与90:1之间；及

b.生物相容性有机溶剂，

其中：

其中所述生物可降解液体聚酯在人体温下为液体，

所述生物可降解液体聚酯包含至少50%的丙交酯单体残基和大于5%量的选自以下的共聚单体残基：己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合，以及

所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在5 kDa与40 kDa之间。

35.液体聚合物组合物在制备用于将活性药剂递送至身体的药物中的用途，其中所述液体聚合物药物组合物包含：

a. 包含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯，其中单体单元与羧酸端基的比在5:1与90:1之间；

b.生物相容性有机溶剂；及

c. 活性药剂，

其中：

其中所述生物可降解液体聚酯在人体温下为液体，

所述生物可降解液体聚酯包含至少50%的丙交酯单体残基和大于5%量的选自以下的共聚单体残基:己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合，

所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在5 kDa与40 kDa之间,以及

所述活性药剂在体内释放至少三天。

36.如权利要求1的液体聚合物药物组合物,其中所述生物可降解液体聚酯为75:25丙交酯:己内酯。

37.如权利要求1的液体聚合物药物组合物,其中所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在20 kDa与25 kDa之间。

38.如权利要求1的液体聚合物药物组合物,其中所述生物相容性有机溶剂包含N-甲基-2-吡咯烷酮。

39.一种用于给药液体聚合物药物组合物的递送系统,其包含：

a. 注射器组件；

b.制剂组分,其包含包括至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯及生物相容性有机溶剂,其中单体单元与羧酸端基的比在5:1与90:1之间;及

c. 活性药剂；

其中：

其中所述生物可降解液体聚酯在人体温下为液体，

所述制剂组分及所述活性药剂包含于所述注射器组件内，

所述生物可降解液体聚酯包含至少50%的丙交酯单体残基和大于5%量的选自以下的共聚单体残基:己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合,以及

所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在5 kDa与40 kDa之间。

40.如权利要求39的递送系统,其中所述注射器组件为含有所述制剂组分及活性药剂的单一注射器。

41.如权利要求39的递送系统,其中所述注射器组件为两个注射器系统,其中所述两个注射器系统的第一注射器含有所述制剂组分且所述两个注射器系统的第二注射器含有所述活性药剂。

42.一种用于施用于动物或人类体内的液体聚合物组合物,其包含：

a. 具有羧酸端基的生物可降解液体聚合物,其中单体单元与羧酸端基的比在5:1与90:1之间，

b.生物相容性有机溶剂,及

c. 治疗有效量的药物，

其中：

其中所述生物可降解液体聚酯在人体温下为液体，

所述生物可降解液体聚酯包含至少50%的丙交酯单体残基和大于5%量的选自以下的共聚单体残基:己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合,以及

所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在5 kDa与40 kDa之间。

43.液体聚合物药物组合物在制备用于向动物提供活性药剂的延长释放给药以治疗疾病、病症或其它病痛的药物中的用途,其中所述液体聚合物药物组合物包含：

a．包含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯，其中单体单元与羧酸端基的比在5:1与90:1之间；

b.生物相容性有机溶剂;及

c．有效量的活性药剂，

其中：

其中所述生物可降解液体聚酯在人体温下为液体，

所述生物可降解液体聚酯包含至少50%的丙交酯单体残基和大于5%量的选自以下的共聚单体残基:己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合，以及

所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在5 kDa与40 kDa之间。

44.权利要求1的液体聚合物药物组合物，其中在给药后，所述生物相容性有机溶剂在动物体内耗散，且所述生物可降解液体聚酯在动物体内原位形成生物可降解的非固体植入物。

45.权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中在给药后，所述生物相容性有机溶剂在动物体内耗散，且所述生物可降解液体聚酯在动物体内原位形成生物可降解的非固体植入物。

46.权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述生物可降解液体聚酯的重均分子量在8 kDa与25 kDa之间。

47.权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述活性药剂以0.1 wt%与60 wt%之间的量存在。

48.权利要求12的液体聚合物药物组合物，其中所述活性药剂以10 wt%与50 wt%之间的量存在。

用于延长给药的液体聚合物递送系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35US.C.§119(e),本申请要求于2015年8月3日递交的美国临时专利申请62/200,198和于2016年1月6日递交的美国临时专利申请62/275,407的优先权,两者通过引用均全部合并于此。

发明领域

[0003] 本申请属于生物可降解液体聚合物组合物的领域,该组合物可用注射器或针头施用于体内且可用以在延长的时间段内将药物递送于体内。

背景技术

[0004] 生物可降解聚合物因其在生物医学应用如缝合线、手术夹、卡钉、植入物及药物递送系统中的用途而为人们所熟知。此类聚合物包括聚乙交酯、聚丙交酯(polylactide)、聚己内酯、聚酸酐、聚原酸酯、聚二氧环己酮、聚缩醛、聚酯酰胺、聚酰胺、聚氨基甲酸酯、聚碳酸酯、聚(氨基酸)、聚磷腈、聚缩酮、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯及聚亚烷基草酸酯。

[0005] 起初,生物可降解聚合物为用以形成固体物品如缝合线、卡钉、手术夹、植入物或微囊及微米粒子的固体材料。由于聚合物为固体,因此其于生物医学领域中的所有应用都要求在身体外部形成聚合结构,且随后针对其用途插入体内。

[0006] Dunn等人的美国专利5,278,201('201专利)通过以下方式解决了固体植入物的给药问题:将固体生物可降解聚合物溶解于生物相容性溶剂中且使用标准注射器及针头将溶液注入体内,其中当与水性体液接触时溶液中的聚合物沉淀或凝结以形成固体植入物基质。'201专利中所描述的递送系统提供许多优势,包括:易于制造聚合物溶液;在即将给药前将药物并入聚合物溶液中,使得在制造过程期间药物及聚合物的稳定性增加以及药物无损失;及能够将聚合物溶液以及药物彻底灭菌。然而,这些现场形成的聚合物系统仍有若干缺点。由于所使用聚合物为具有相对高分子量的固体,因此由固体聚合物与生物相容性溶剂的组合形成的聚合物溶液非常粘稠。由于高粘度,大孔18-21量规的针头为给药所需且需要相当大的注射力。另外,粘稠的溶液不易于注入肌肉组织中,且由这些聚合物溶液形成的固体植入物往往会引起肌肉组织的局部刺激。出于此原因,前述聚合物溶液通常经皮下注射,其中该材料将形成非常独特且明显的凸块。

[0007] Dunn的美国专利8,187,640('640专利)阐述并解决了与'201专利的固体植入物相关的问题。'640专利公开了生物可降解的液体聚合物以及生物相容性有机溶剂的溶液组合物,当将液体聚合物/溶剂组合物置于体内时溶剂将耗散,藉此形成呈膜、涂层、栓或其它块状物形式的粘稠液体聚合物质。当注入体内时粘稠液体聚合物质不固化,而是仍然以粘稠液体形式留在原位,且当与药物组合时提供药物的初始突释及延长的释放。

[0008] '640专利进一步公开了药物从原位粘稠液体物质的释放速率可通过改变生物可降解聚合物的组成来控制。液体聚合物的组成,亦即所使用单体的类型或共聚物或三元共聚物的单体的比例、聚合物链上的端基及聚合物的分子量,决定了聚合物质的亲水性或亲

脂性以及液体聚合物植入物的降解时间。针对较快的释放速率及较短的释放持续时间，如在1至3天的时间段内，可使用更亲水的聚合物。另一方面，针对较慢的药物释放及较长的释放持续时间，如在7至90天的时间段内，可使用更疏水的聚合物。

[0009] '640专利未公开聚合物链的端基的合适变化形式的实施例。然而，在实施例部分中，此专利公开乙醇、十二醇作为引发剂的用途，其导致在聚合物链末端插入羟基。

[0010] 如下文更详细地描述，本申请的发明人已制成如'640专利中所公开的低粘度液体聚合递送系统，以确定皮下给药负载药物的递送系统后药物的释放速率及持续时间。确定药物在给药后最初24小时期间以突释方式释放，随后为保持14天的较慢释放。14天后，未释放显著量的药物。因而确定'640专利的递送系统不适用于药物的长期延长的递送。

发明内容

[0011] 本发明的一个方面为提供一种用于施用于动物体内的液体聚合物组合物。液体聚合物组合物具有含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯，及生物相容性有机溶剂。生物可降解液体聚酯中单体单元与羧酸端基的比在约5:1与约90:1之间。

[0012] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可选自：聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚(三亚甲基碳酸酯)、聚二氧环己酮、其共聚物、其三元共聚物或其任何组合。

[0013] 在一些实施方案中，羧酸可选自：GABA(γ-氨基丁酸)、GHB(γ-羟基丁酸)、乳酸、乙醇酸、柠檬酸及十一碳烯酸。

[0014] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有至少约50％的丙交酯残基。

[0015] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有约75％的丙交酯残基。

[0016] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有量小于约50％的选自以下的单体残基：己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合。

[0017] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有约25％的选自以下的单体残基：己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合。

[0018] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可选自75:25丙交酯:己内酯及75:25丙交酯:三亚甲基碳酸酯。

[0019] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯的平均分子量可在约15kDa与约30kDa之间。

[0020] 在一些实施方案中，生物相容性有机溶剂可至少部分地由一种或多种选自以下的有机溶剂组成：酰胺、酸、醇、一元酸的酯、醚醇、亚砜、内酯、多元醇、酮、醚及多元醇的酯。

[0021] 在一些实施方案中，生物相容性有机溶剂可至少部分地由一种或多种选自以下的有机溶剂组成：N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、2-吡咯烷酮、N-乙基-2-吡咯烷酮、N-环己基-2-吡咯烷酮、N-羟基乙基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乙酸、乳酸、乙醇、丙醇、乳酸甲酯、乳酸乙酯、乙酸甲酯、二乙二醇单甲醚、四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)、甘油缩甲醛、亚异丙基丙三醇、二甲亚砜、e-己内酯、丁内酯、丙二醇、聚乙二醇、丙三醇、1,3-丁二醇、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、丙酮、甲基乙基酮及四氢呋喃。

[0022] 在一些实施方案中，组合物可为约20wt％与约40wt％之间的生物可降解液体聚酯及约40wt％与约60wt％之间的生物相容性有机溶剂。

[0023] 在一些实施方案中，动物可为人类。

[0024] 本发明的另一方面提供一种用于施用于动物体内的液体聚合物药物组合物。液体聚合物药物组合物具有含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯、生物相容性有机溶剂及活性药剂。生物可降解液体聚酯中单体单元与羧酸端基的比在约5:1与约90:1之间。

[0025] 在一些实施方案中，活性药剂可以有效性超过三天的剂量存在。

[0026] 在一些实施方案中，活性药剂可以有效性超过一周的剂量存在。

[0027] 在一些实施方案中，活性药剂可以有效性超过一个月的剂量存在。

[0028] 在一些实施方案中，活性药剂可以按组合物的重量计0.1％与60％之间的量存在。

[0029] 在一些实施方案中，药物可为疏水性小分子药物。疏水性小分子药物可选自：皮质类固醇、唑类药物、性类固醇、他汀类药物(statin drug)及抗雄激素药物。疏水性小分子药物亦可选自：睾丸酮(testosterone)；泼尼松(prednisone)；曲安西龙(triamcinolone)；泼尼松龙(prednisolone)；倍氯米松(beclomethasone)；氟替卡松(fluticasone)；甲基泼尼松；氯倍他索(clobetasol)；卤倍他索(halobetasol)；地塞米松(dexamethasone)；甲硝唑(metronidazole)；氟康唑(fluconazole)；酮康唑(ketoconazole)；伊曲康唑(itraconazole)；咪康唑(miconazole)；迪美唑(dimetridazole)；塞克硝唑(secnidazole)；奥硝唑(ornidazole)；替硝唑(tinidazole)；卡硝唑(carnidazole)；帕硝唑(panidazole)；雌激素；孕激素，包括其酯；阿伐他汀(atorvastatin)；辛伐他汀(simvastatin)；氟伐他汀(fluvastatin)；洛伐他汀(lovastatin)；匹伐他汀(pitavastatin)；普伐他汀(pravastatin)；罗苏伐他汀(rosuvastatin)；阿比特龙(abiraterone)；加利特隆(galeterone)；奥特罗那(orteronel)；恩杂鲁胺(enzalutamide)及其盐、酯、复合物、前药及类似物。

[0030] 在一些实施方案中，药物可为聚合药物。聚合药物可选自：地加瑞克(degarelix)、阿巴洛帕拉肽(abaloparatide)、亮丙立德(leuprolide)(亮丙瑞林(leuprorelin))、艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)、阿必鲁肽(albiglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、基础胰岛素、奥曲肽(octreotide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、那法瑞林(nafarelin)、布舍瑞林(buserelin)、组氨瑞林(histrelin)、德舍瑞林(deslorelin)、加尼瑞克(ganirelix)、阿巴瑞克(abarelix)、西曲瑞克(cetrorelix)、替维瑞克(teverelix)、兰瑞肽(lanreotide)、卡非唑米(carfilzomib)、人类生长激素、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、白介素、降钙素、生长激素释放肽、胰高血糖素样肽、粒细胞集落刺激因子、神经生长因子、血小板衍生的生长因子、类胰岛素生长因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、骨形成蛋白、促红细胞生成素、聚-L-乳酸(PLLA)及其盐、酯、复合物、前药及类似物。聚合药物亦可选自：地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德(亮丙瑞林)、艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽、基础胰岛素、奥曲肽、戈舍瑞林、曲普瑞林、那法瑞林、布舍瑞林、组氨瑞林、德舍瑞林、加尼瑞克、阿巴瑞克、西曲瑞克、替维瑞克、兰瑞肽、卡非唑米及其盐、酯、复合物、前药及类似物。

[0031] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可选自：聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚(三亚甲基碳酸酯)、其共聚物、其三元共聚物或其任何组合。

[0032] 在一些实施方案中，羧酸可选自：GABA(γ-氨基丁酸)、GHB(γ-羟基丁酸)、乳酸、乙醇酸、柠檬酸及十一碳烯酸。

[0033] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有至少约50％的丙交酯残基。

[0034] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有约75％的丙交酯残基。

[0035] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有量小于约50％的选自以下的单体残基：己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合。

[0036] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有约25％的选自以下的单体残基：己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合。

[0037] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可选自75:25丙交酯:己内酯及75:25丙交酯:三亚甲基碳酸酯。

[0038] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯的平均分子量可在约15kDa与约30kDa之间。

[0039] 在一些实施方案中，生物相容性有机溶剂可至少部分地由一种或多种生物相容性有机溶剂组成，其具有按在水中的溶剂的重量计10％或高于10％的水溶解度。

[0040] 在一些实施方案中，生物相容性有机溶剂可至少部分地由一种或多种选自的有机溶剂组成：酰胺、酸、醇、一元酸的酯、醚醇、亚砜、内酯、多元醇、酮、醚，和多元醇的酯。

[0041] 在一些实施方案中，生物相容性有机溶剂可至少部分地由一种或多种选自的有机溶剂组成：N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、2-吡咯烷酮、N-乙基-2-吡咯烷酮、N-环己基-2-吡咯烷酮、N-羟基乙基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乙酸、乳酸、乙醇、丙醇、乳酸甲酯、乳酸乙酯、乙酸甲酯、二乙二醇单甲醚、四氢呋喃聚乙二醇醚、甘油缩甲醛、亚异丙基丙三醇、二甲亚砜、e-己内酯、丁内酯、丙二醇、聚乙二醇、丙三醇、1,3-丁二醇、甲氧基聚乙二醇、甲氧基丙二醇、丙酮、甲基乙基酮及四氢呋喃。

[0042] 在一些实施方案中，组合物可为约20wt％与约40wt％之间的生物可降解液体聚酯、约40wt％与约60wt％之间的生物相容性有机溶剂及约10wt％与约30wt％之间的活性药剂。

[0043] 在一些实施方案中，动物可为人类。

[0044] 本发明的另一方面提供一种在体内原位形成生物可降解、非固体植入物的方法。该方法包括将液体聚合物组合物注入体内的步骤。液体聚合物组合物具有含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯，及生物相容性有机溶剂。生物可降解液体聚酯中单体单元与羧酸端基的比在约5:1与约90:1之间。

[0045] 本发明的另一方面提供一种将活性药剂递送至身体的方法。该方法包括将液体聚合物药物组合物注入体内的步骤。液体聚合物组合物具有含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯、生物相容性有机溶剂及活性药剂。生物可降解液体聚酯中单体单元与羧酸端基的比在约5:1与约90:1之间。活性药剂在身体内释放至少三天。

[0046] 本发明的另一方面提供一种用于施用于动物体内的液体聚合物药物组合物。液体聚合物药物组合物具有生物可降解液体聚酯、生物相容性有机溶剂及活性药剂。聚酯为具有羧酸端基的聚(DL-丙交酯-共-己内酯)。活性药剂选自：睾丸酮、地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德及其药学上可接受的盐及酯。

[0047] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有至少约50％的丙交酯残基。

[0048] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可具有小于约50％的己内酯残基。

[0049] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯可为75:25丙交酯:己内酯。

[0050] 在一些实施方案中，生物可降解液体聚酯的平均分子量可在约15kDa与约30kDa之

间。

[0051] 在一些实施方案中,生物可降解液体聚酯的平均分子量可在约20kDa与约25kDa之间。

[0052] 在一些实施方案中,生物相容性有机溶剂可至少部分地由N-甲基-2-吡咯烷酮组成。

[0053] 在一些实施方案中,活性药剂可为睾丸酮十一烷酸酯。

[0054] 在一些实施方案中,活性药剂可选自地加瑞克及地加瑞克乙酸酯。

[0055] 在一些实施方案中,活性药剂可为阿巴洛帕拉肽。

[0056] 在一些实施方案中,活性药剂可为亮丙立德乙酸酯。

[0057] 在一些实施方案中,组合物可为在约20wt%与约40wt%之间的生物可降解液体聚酯、在约40wt%与约60wt%之间的生物相容性有机溶剂及在约10wt%与约30wt%之间的活性药剂。

[0058] 在一些实施方案中,动物可为人类。

[0059] 本发明的另一方面提供一种用于施用液体聚合物药物组合物的递送系统。递送系统具有注射器组件、具有含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯及活性药剂的制剂组分。生物可降解液体聚酯中单体单元与羧酸端基的比在约5:1与约90:1之间。制剂组分及活性药剂含于注射器组件内。

[0060] 在一些实施方案中,注射器组件可为含有制剂组分及活性药剂的单一注射器。

[0061] 在一些实施方案中,注射器组件可为两个注射器系统,其中第一注射器含有制剂组分且第二注射器含有活性药剂。

[0062] 本发明的另一方面提供一种用于施用于动物或人类的体内的液体聚合物组合物。液体聚合物组合物具有含羧酸端基的生物可降解液体聚合物、生物相容性有机溶剂及治疗有效量的药物。

[0063] 本发明的另一方面提供一种液体聚合物药物组合物。液体聚合物药物组合物具有含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯、生物相容性有机溶剂,及选自以下的活性药剂:睾丸酮及其药学上可接受的盐及酯,以用于治疗雄激素缺乏症。单体单元与羧酸端基的比在约5:1与约90:1之间。

[0064] 附图描述

[0065] 图1为显示用现有技术液体聚合物递送系统皮下注射的大鼠中睾丸酮随时间推移的血液含量(ng/ml)的图,该现有技术液体聚合物递送系统含有由十二醇引发的50%DL-丙交酯及50%ε-己内酯及溶剂(N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)),其结合睾丸酮。符号:液体聚合物递送系统的对照组合物且不具有睾丸酮(◆),由35%现有技术液体聚合物、25%溶剂及40%睾丸酮组成的测试组合物1(■),由40%现有技术液体聚合物、40%溶剂及20%睾丸酮组成的测试组合物2(▲),由35%现有技术液体聚合物、25%溶剂及40%睾丸酮组成的测试组合物3(×),由40%现有技术液体聚合物、40%溶剂及20%睾丸酮组成的测试组合物4(-),及由40%现有技术液体聚合物(75%DL-丙交酯及25%ε-己内酯)、20%溶剂及40%睾丸酮组成的测试组合物5(●)。

[0066] 图2为显示用三种测试组合物中的一者进行皮下注射的大鼠中睾丸酮随时间推移的血液含量(ng/ml)的图,该三种测试组合物含有睾丸酮、含有75%DL-丙交酯及25%ε-己

内酯的乙醇酸引发的液体聚合物，及溶剂。符号：由30％的分子量为8kDa的液体聚合物、30％溶剂NMP及40％睾丸酮组成的测试组合物A(■)，由30％的分子量为22kDa的液体聚合物、30％溶剂NMP及40％睾丸酮组成的测试组合物B(◆)，由30％的分子量为15kDa的液体聚合物、30％的溶剂组合(30％NMP与70％苯甲酸苯甲酯)及40％睾丸酮组成的测试组合物C(▲)。

[0067] 图3为显示用三种测试组合物中的一者进行皮下注射的大鼠中睾丸酮随时间推移的血液含量(ng/ml)的图，该三种测试组合物含有睾丸酮的酯(睾丸酮环戊丙酸酯)、含有75％DL-丙交酯及25％ε-己内酯的乙醇酸引发的液体聚合物，及溶剂。符号：由30％的分子量为22kDa的液体聚合物、50％溶剂NMP及20％睾丸酮环戊丙酸酯组成的测试组合物D(■)，由30％的分子量为25kDa的液体聚合物、45％溶剂NMP及25％睾丸酮环戊丙酸酯组成的测试组合物E(◆)，由30％的分子量为25kDa的液体聚合物、50％溶剂NMP及20％睾丸酮环戊丙酸酯组成的测试组合物F(▲)。

[0068] 图4为显示用四种测试组合物中的一者进行皮下注射的大鼠中睾丸酮随时间推移的血液含量(ng/ml)的图，该四种测试组合物含有睾丸酮的酯(睾丸酮十一烷酸酯)、含有75％DL-丙交酯及25％ε-己内酯的乙醇酸引发的液体聚合物、及溶剂。符号：由20％的分子量为8kDa的液体聚合物、60％溶剂NMP及20％睾丸酮十一烷酸酯组成的测试组合物G(■)，由30％的分子量为8kDa的液体聚合物、50％溶剂NMP及20％睾丸酮十一烷酸酯组成的测试组合物H(◆)，由20％的分子量为22kDa的液体聚合物、60％溶剂NMP及20％睾丸酮十一烷酸酯组成的测试组合物I(▲)，及由30％的分子量为22kDa的液体聚合物、50％溶剂NMP及20％睾丸酮十一烷酸酯组成的测试组合物J(●)。

[0069] 图5为比较聚合药物自液体聚合物用十二醇引发的液体聚合物组合物(◆)中及自相同液体聚合物用乙醇酸引发的液体聚合物组合物(■)中的释放的曲线图。

[0070] 图6为显示聚合药物由液体聚合物组合物中释放的图，所述液体聚合物组合物中，液体聚合物由乙醇酸引发。符号：含有30％的分子量为14kDa的液体聚合物、58％溶剂NMP及12％亮丙立德乙酸酯的组合物K(◆)；含有35％的分子量为14kDa的液体聚合物、53％溶剂NMP及12％亮丙立德乙酸酯的组合物L(■)；含有40％的分子量为14kDa的液体聚合物、48％溶剂NMP及12％亮丙立德乙酸酯的组合物M(▲)。

[0071] 图7为显示聚合药物由液体聚合物组合物中释放的图，所述液体聚合物组合物中，液体聚合物由乙醇酸引发。含有30％的分子量为8kDa的液体聚合物、58％溶剂NMP及12％亮丙立德乙酸酯的组合物N(■)；含有35％的分子量为8kDa的液体聚合物、53％溶剂NMP及12％亮丙立德乙酸酯的组合物O(▲)；及含有40％的分子量为8kDa的液体聚合物、48％溶剂NMP及12％亮丙立德乙酸酯的组合物P(●)。

[0072] 图8A及8B为分别显示非标准化及标准化(对于剂量及体重)的pK数据的曲线图，显示用组合物Q(■)及R(◆)及对照制剂(▲)进行皮下注射的大鼠中睾丸酮随时间推移的释放。组合物Q(■)含有20％睾丸酮十一烷酸酯、30％的含有75％DL-丙交酯及25％ε-己内酯且分子量为22kDa的乳酸引发的液体聚合物、及50％NMP。组合物R(◆)含有20％睾丸酮十一烷酸酯、30％的含有75％DL-丙交酯及25％三亚甲基碳酸酯且分子量为22kDa的乙醇酸引发的液体聚合物、及50％NMP。对照制剂(▲)含有20％睾丸酮十一烷酸酯、30％的含有75％DL-丙交酯及25％ε-己内酯且分子量为22kDa的乙醇酸引发的液体聚合物、及50％NMP。

[0073] 发明详述

[0074] 已出乎意料地发现，在包括生物可降解液体聚合物以及生物相容性有机溶剂的液体聚合物递送系统中，如美国专利第8,187,640号中所公开的那些(其全部公开并入本发明)，使用如本发明中所描述的具有羧酸端基的聚合物意外地提供明显改良的药物的延长释放。

[0075] 鉴于'640专利公开了随着液体聚合物的亲水性增加，获得了更快的释放速率及更短的释放持续时间，此发现尤其出人意料。与本领域技术人员所预期的相反，使用高度亲水性的羧酸端基提供明显更长的药物释放持续时间。

[0076] 如本发明中所使用，术语“动物”系指动物界的任何生物。当该术语在本发明中使用时，“动物”的实施例包括但不限于人类(智人(Homo sapiens))；伴侣动物，如狗、猫及马；及家畜动物，如牛、山羊、绵羊及猪。

[0077] 如本发明中所使用，术语“生物相容性”意谓“对活组织无害”。

[0078] 如本发明中所使用，术语“生物可降解”系指任何不溶于水的物质，其在生理条件下不根据任何特定降解机制或方法就转化成一种或多种水溶性物质。

[0079] 如本发明中所使用，术语“液体”系指组合物在剪切应力下经历连续变形的能力。根据本发明的液体聚合物组合物及液体聚合物在环境及身体温度下具有液体物理状态。液体聚合物组合物及液体聚合物具有确定体积，但为无确定形状的非晶形、非结晶物质。另外，根据本发明的液体聚合物不溶于体液或水，且因此在注入体内且溶剂耗散后，当在本身无显著耗散的情况下注入体内时仍为粘性物质。另外，此类液体聚合物组合物可具有允许使用标准注射器用中低度注射力经由标准量规或小量规的针头(例如，18-26量规)递送组合物的粘度、密度及流动性。本发明的液体聚合物可进一步表征为当作为持续释放药物递送系统的一部分注入体内时在体内不会原位形成固体植入物，该持续释放药物递送系统包含液体聚合物及生物相容性溶剂。本发明的液体聚合物可进一步表征为非结晶、非晶形、非热塑性、非热固性和/或非固体的。

[0080] 如本发明中所使用，除非另外指定，否则术语“分子量”及“平均分子量”意谓重均分子量，其使用聚苯乙烯标准品及四氢呋喃(THF)作为溶剂通过常规凝胶渗透色谱(GPC)仪器(如具有Agilent G1362A折射率检测器的Agilent 1260Infinity Quaternary LC)所测量。

[0081] 如本发明中所使用，术语“患者”及“受试者”为可互换的且一般指被给药或待给药本发明的组合物或制剂的动物。

[0082] 如本发明中所使用，术语“聚合物”一般指可为直链、支链、接枝和/或星形的聚合物、共聚物和/或三元共聚物。聚合物的实例包括肽、多肽、蛋白质及核酸。

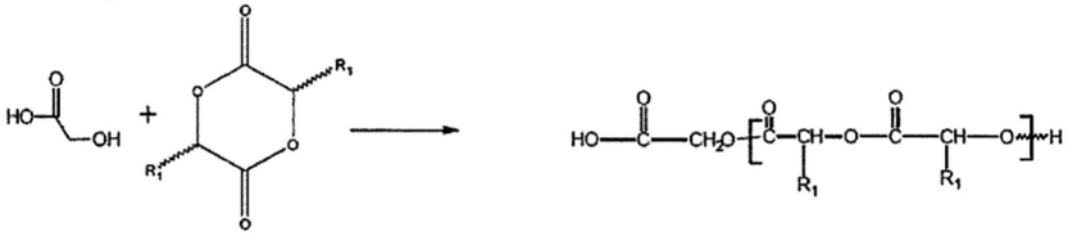
[0083] 如本发明中所使用，术语“小分子”意谓分子量小于900道尔顿(dalton)的有机化合物。

[0084] 除非另外指定，否则本发明中所公开的共聚物中单体之间的所有比率为摩尔比。

[0085] 本发明的液体聚合物组合物包含生物可降解液体聚酯及生物相容性有机溶剂，且通过将液体聚合物及有机溶剂混合或掺合在一起来制备，此可通过任何方法在约10-50℃范围内的温度下(例如，在约25℃下)使用适合装置来进行，以获得在室温下均匀可流动的液体。此类装置的实施例包括机械搅拌器、混合器或辊磨机。由于聚合物及溶剂均为液体，

因此其容易混合以形成均匀溶液或悬浮液。

[0086] 具有羧酸端基(如乙醇酸端基)的聚合物可在适合催化剂(如锡,例如呈辛酸亚锡形式)存在下使用标准链生长聚合技术通过使一种或多种烯烃或脂环单体与羧酸或水(优选为羟基酸)组合来制备。适合的羧酸为含有烷基链、亲核部分的那些,且可溶于用以制备聚合物的单体或可溶于单体与溶剂的组合中。适合引发剂的实例包括但不限于GABA(γ-氨基丁酸)、GHB(γ-羟基丁酸)、乳酸、乙醇酸、柠檬酸及水。通常,具有酸性端基的生物可降解聚合物通过使单体开环聚合来制备,该单体如丙交酯和/或己内酯,其通过水或式Nu-R-COOH的羧酸化合物引发,其中Nu为亲核部分,如胺或羟基,R为任何有机部分且-COOH为羧酸官能团。分子的亲核部分的作用为在催化剂及热的存在下引发开环聚合,产生在一端上具有羧酸官能团的聚合物。代表性聚合反应式在下文显示为式A。

[0087] 

式A

[0088] 或者,羧酸端基可通过聚合后修饰在聚合物链的末端上生成。

[0089] 根据本发明可使用的液体聚合物为生物可降解的,且在室温(例如,在大致25℃)至体温(例如,在约37℃)下保持为液体(可流动)形式。成为液体的特征通过控制聚合物的分子量及单体选择及比率来实现。另外,液体聚合物可具有注射前体积粘度,其使得组合物易于给药且在一些实施方案中可有效地提供所需的生物学活性剂从植入物质的受控释放曲线。与用固体聚合物制备的聚合物/溶剂组合物相比,由于液体聚合物在室温下为液体,因此其允许在组合物中使用更低浓度的生物相容性溶剂以提供可注射制剂。

[0090] 可用于本申请的适合的液体聚合物的实施例包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚丙交酯(DL-丙交酯、D-丙交酯、L-丙交酯)、聚乙交酯、聚己内酯、聚酸酐、聚酰胺、聚氨基甲酸酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二氧环己酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚磷腈、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚亚烷基草酸酯、聚琥珀酸亚烷基酯、聚(苹果酸)、聚乙二醇、透明质酸、几丁质及壳多糖及上述物质的共聚物、三元共聚物,及上述物质的组合或混合物。在一个实施例中,液体聚合物选自:聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚(三亚甲基碳酸酯)、聚二氧环己酮、其共聚物、其三元共聚物或其任何组合。优选的物质包括用以下制备的具有更低分子量及非晶形区域以限制结晶度及后续凝固的聚合物、共聚物或三元共聚物:丙交酯、乙交酯、己内酯、对二氧环己酮、三亚甲基碳酸酯、1,5-二氧杂环庚烷-2-酮、1,4-二氧杂环庚烷-2-酮、环氧乙烷、环氧丙烷、癸二酸酐、二乙烯酮缩醛/二醇及乳酸。

[0091] 根据本发明的适合液体聚合物的非限制性实例包括:DL-丙交酯与ε-己内酯的共聚物,其丙交酯/己内酯的摩尔比在约75/25至约50/50范围内,且任选地具有约0.06至约0.38dL/g的固有粘度,其在0.10g/dL六氟异丙醇(HFIP)溶液中在25℃测定;己内酯与1,4-二氧环己酮的共聚物,摩尔比为约70/30至约40/60,且任选地具有约0.08至约0.24dL/g的固有粘度;丙交酯与三亚甲基碳酸酯共聚物,如75/25聚(DL-丙交酯-共-三亚甲基碳酸酯);

己内酯与三亚甲基碳酸酯的共聚物，摩尔比为约90/10至约50/50，且任选地具有约0.09至约0.25dL/g的固有粘度；及任选地具有约0.06dL/g的固有粘度的聚(L-乳酸)。一般而言，本发明的液体聚合物及液体聚合物组合物的固有粘度可为0.05至0.50dL/g，其在0.10g/dL六氟异丙醇溶液中在25℃所测定。

[0092] 在组合物的实施方案中，生物可降解液体聚合物为两种单体的共聚物，摩尔比为约75/25至约25/75、优选的比率为约50/50，且平均分子量在约5,000道尔顿与约40,000道尔顿之间，优选在约15,000道尔顿与约30,000道尔顿之间，且更优选在约20,000与约25,000道尔顿之间。如下文实施例中所例示，生物可降解液体聚合物的分子量可为约8,000道尔顿、约14,000道尔顿、约15,000道尔顿、约22,000道尔顿或约25,000道尔顿。

[0093] 本发明的适合液体聚合物的其它实例包括具有至少约50％丙交酯(包括DL-丙交酯)残基、至少约55％丙交酯残基、至少约60％丙交酯残基、至少约65％丙交酯残基、至少约70％丙交酯残基或至少约75％丙交酯残基的生物可降解液体聚酯。本发明的适合液体聚合物的其它实施例包括以下生物可降解液体聚酯：共聚单体的残基选自己内酯、三亚甲基碳酸酯及其组合，其量大于约5％且小于约50％、小于约45％的此类残基、小于约40％的此类残基、小于约35％的此类残基、小于约30％的此类残基或小于约25％的此类残基。其它实施方案包括约75:25的DL-丙交酯:ε-己内酯及75:25的DL-丙交酯:三亚甲基碳酸酯的液体聚酯。

[0094] 本发明的生物可降解液体聚酯的特征还在于具有至少一个羧酸端基。此外，聚酯的单体单元与羧酸端基的比可在约5:1与约90:1之间、在约10:1与约90:1之间、在约15:1与约90:1之间、在约20:1与约90:1之间、在约30:1与约80:1之间、在约40:1与约70:1之间、在约50:1与约60:1之间或为约55:1。或者，单体单元与羧酸端基的比可小于约90:1、小于约80:1、小于约70:1、小于约60:1或小于约55:1。在约5:1至约90:1的范围内，单体单元与羧酸端基的比可在任何整数比至任何其它整数比的范围内。

[0095] 本发明的液体聚合物具有适于获得液体特征的分子量。具体地，聚合物的分子量可为约5,000道尔顿至约40,000道尔顿、约10,000道尔顿至约35,000道尔顿、约8,000道尔顿至约25,000道尔顿、约15,000道尔顿至约30,000道尔顿或约20,000至约25,000道尔顿。聚合物的分子量也可在约5,000道尔顿与约11,000道尔顿之间、在约6,000道尔顿与约10,000道尔顿之间、在约7,000道尔顿与约9,000道尔顿之间或为约8,000道尔顿。如下文实施例中所例示，生物可降解液体聚合物的分子量可为约8,000道尔顿、约14,000道尔顿、约15,000道尔顿、约22,000道尔顿或约25,000道尔顿。在约5,000道尔顿至约40,000道尔顿范围内，聚合物的分子量可在任何数目的道尔顿至任何其它数目的道尔顿范围内。另外，本发明的液体聚合物的多分散性值(polydispersity value)可为约1.30至约2.50、约1.35至约2.25或约1.40至约2.00。

[0096] 可根据本发明使用的溶剂无毒且可为亲水性或疏水性溶剂，或可为以下组合：亲水性溶剂、疏水性溶剂或亲水性及疏水性溶剂，这取决于聚合物/溶剂组合物中聚合物和/或生物学活性剂的所需释放曲线及溶解性。按溶剂在水中的重量计，可根据本发明使用的适合的亲水性生物相容性有机溶剂的水溶解度为10％或更高。亲水性生物相容性有机溶剂的实例包括：酰胺，如N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、2-吡咯烷酮、N-乙基-2-吡咯烷酮、N-环己基-2-吡咯烷酮、N-羟基乙基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺及二甲基甲酰胺；酸，如乙酸及乳

酸;醇,如乙醇及丙醇;一元酸的酯,如乳酸甲酯、乳酸乙酯及乙酸甲酯;醚醇,如二乙二醇单甲醚、四氢呋喃聚乙二醇醚、甘油缩甲醛及亚异丙基丙三醇(丙酮缩甘油(Solketal));亚砜,如二甲亚砜;内酯,如ε-己内酯及丁内酯;多元醇,如丙二醇、聚乙二醇、丙三醇及1,3-丁二醇;多元醇的酯,如甲氧基聚乙二醇及甲氧基丙二醇;酮,如丙酮及甲基乙基酮;及醚,如四氢呋喃。

[0097] 按溶剂在水中的重量计,可根据本发明使用的适合的疏水性生物相容性有机溶剂的水溶解度小于10%。疏水性生物相容性有机溶剂的实例包括:单羧酸、二羧酸及三羧酸的酯,如乙酸乙酯、丁酸乙酯、油酸乙酯、棕榈酸异丙酯、棕榈酸乙酯、棕榈酸甲酯、肉豆蔻酸异丙酯、丙二酸二乙酯、琥珀酸二乙酯、己二酸二甲酯、琥珀酸二甲酯、癸二酸二丁酯、三醋精、柠檬酸三乙酯、三丁酸甘油酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三己酯、柠檬酸丁酰基三己酯及柠檬酸三丁酯;辛酸和/或癸酸与丙三醇或亚烷基二醇的酯,如MIGLYOL 810或812(SASOL GERMANY GMBH)(辛酸/癸酸三甘油酯)、MIGLYOL 818(辛酸/癸酸/亚麻油酸三甘油酯)、MIGLYOL 829(辛酸/癸酸/琥珀酸三甘油酯)及MIGLYOL 840(丙二醇二辛酸酯/癸酸酯);芳香醇,如苯甲醇;芳香酸的酯,如苯甲酸乙酯及苯甲酸苯甲酯;碳酸的酯,如碳酸亚丙酯及碳酸二甲酯;酰胺,如N,N-二乙基-甲苯酰胺、N-十二烷基-2-吡咯烷酮、N-辛基-2-吡咯烷酮、N-甲基-2-己内酰胺及N-十二烷基-己内酰胺;脂肪酸,如庚酸及油酸;及油,如芝麻油、花生油及蓖麻油。

[0098] 有机溶剂通常以相对于组合物的总重量在以下范围内的量添加至组合物中:约10重量百分比至约70重量百分比、约15重量百分比至约65重量百分比、约20重量百分比至约60重量百分比、约25重量百分比至约55重量百分比、约25重量百分比至约50重量百分比、约25重量百分比至约45重量百分比、约25重量百分比至约40重量百分比或约25重量百分比至约35重量百分比。在其它实施方案中,在约10重量百分比至约70重量百分比范围内,本发明的组合物中溶剂的量可在任何整数百分比至任何其它整数百分比范围内。溶剂浓度使得组合物中液体聚合物的含量相对于总组合物在以下范围内:约10重量百分比至约90重量百分比、约15重量百分比至约85重量百分比、约20重量百分比至约80重量百分比、约25重量百分比至约75重量百分比、约30重量百分比至约70重量百分比、约35重量百分比至约65重量百分比、约40重量百分比至约60重量百分比、约45重量百分比至约55重量百分比。在其它实施方案中,在约10重量百分比至约90重量百分比范围内,本发明的组合物中液体聚合物的量可在任何整数百分比至任何其它整数百分比范围内。在一个实施方案中,液体聚合物组合物包含在约20wt%与约40wt%之间的生物可降解液体聚酯、在约40wt%与约60wt%之间的生物相容性有机溶剂、及任选地在约10wt%与约30wt%之间的活性药剂。液体聚合物/溶剂浓度使得液体聚合物/溶剂组合物易于用标准注射器及小量规针头(例如,约18-26量规)注射。本发明的组合物可给药至人类受试者或其它动物的体内,其它动物如狗、猫、马、牛、山羊、绵羊或猪。

[0099] 具有活性药剂的液体聚合物及有机溶剂组合物可使用如注射器或针头的装置施入或注入受试者体内或施于或注于对象上(例如,网状结构、导管、螺钉、板、平头钉、销钉、卡钉、海绵等)上。其上具有组合物的装置可置放于受试者体内。适合的注射途径包括但不限于任何肠胃外途径,如皮下、肌内及皮内途径。其它给药途径包括但不限于局部给药或舌下给药(如在膜或类似系统之上)。注射或使用后,有机溶剂耗散,留下聚合物及活性药剂的

液体药团。本发明的植入聚合物/溶剂组合物的液体聚合物组分将流动且填充因有机溶剂从植入物质耗散而留下的空隙。植入的液体聚合物质仍然为具有流动(可流动)稠度的液体，使得其仍可移动且可压缩且随时间推移在受试者体内逐渐生物降解。由于液体聚合物不溶于体液或水，因此身体组织内的药团不通过溶解于体液中来耗散，而是仍然为粘性物质。

[0100] 液体聚合物/溶剂组合物可作为受控释放组合物而用以提供递送系统，在其中在向身体注射或进行其它给药途径之前，将药物或其它生物学活性剂添加至液体聚合物/溶剂组合物中，以形成液体聚合物药物组合物。当暴露于体液时，有机溶剂溶解或耗散于水性组织流体中，留下更粘稠的液体聚合物，以释放包封或包覆的活性剂。通过溶解或耗散溶剂，由本发明的组合物形成的液体聚合物植入物可用以控制具有药物的低初始突释及延长释放的生物学活性剂的释放。

[0101] 已发现本发明的液体聚合物药物组合物在意外较长的时间段内将药物释放于患者中，释放意外较高总量的药物，且使得可调节初始突释曲线以按需要实现高或低初始突释。在各种实施方案中，如通过测量患者中药剂的血清含量所确定的，本发明的液体聚合物药物组合物中的活性药剂释放于患者中，持续大于三天、大于一周、大于两周、大于三周、大于四周、大于一个月、大于两个月、大于三个月、大于四个月、大于五个月、大于六个月、大于九个月或大于一年。药剂的该含量可为具有药理学或治疗效果的含量。

[0102] 本发明的一个实施方案为一种通过给药如本发明其它地方中所详细描述的包含活性药剂的液体聚合物药物组合物来治疗疾病、病症或其它病痛、针对疾病、病症或其它病痛提供疗法、治愈或预防疾病、病症或其它病痛的方法。该方法可用以治疗以下、针对以下提供疗法、治愈或预防以下：微生物感染或因病原体而引起的任何其它感染、自身免疫性障碍、过敏、发炎、癌症、内分泌障碍、代谢障碍、神经障碍、心理障碍、心血管障碍或任何其它通过本发明中所描述的活性药剂治疗的疾病、病症或其它病痛。

[0103] 适用于本申请的活性药剂(例如，药物)为提供生物学作用且在疾病、病症或其它病痛的治疗、疗法、治愈和/或预防中局部或全身性地起作用的生物学活性剂。药物的实例包括但不限于抗菌剂、抗感染剂、抗寄生药物(如阿维菌素(avermectin))、抗原、抗过敏剂、类固醇抗炎剂、非类固醇抗炎剂、抗肿瘤剂、抗癌药物、解充血剂、缩瞳药、抗胆碱能剂、拟交感神经药、镇静剂、安眠药、提神剂、安神剂、内分泌/代谢剂、激素、GLP-1激动剂、雄激素类固醇、雌激素、促孕剂、LHRH激动剂及拮抗剂、生长激素、麻醉拮抗剂、体液剂、前列腺素、镇痛剂、镇痉剂、抗疟疾药、抗组织胺、心脏左用药、抗帕金森病剂、抗高血压剂、疫苗、抗病毒剂、抗精神病剂、免疫抑止剂、麻醉剂、抗真菌剂、抗增殖剂、抗凝血剂、退热剂、镇痉剂、生长因子、细胞粘附因子、细胞因子、生物反应调节剂及营养剂。

[0104] 药物可例如为小分子有机化合物或聚合物，如肽、多肽、蛋白质、DNA或RNA物质。小分子药物可为：疏水性药物，如皮质类固醇，如泼尼松、泼尼松龙、倍氯米松、氟替卡松、甲基泼尼松、曲安西龙、氯倍他索、卤倍他索及地塞米松；唑类药物，如甲硝唑、氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、咪康唑、迪美唑、塞克硝唑、奥硝唑、替硝唑、卡硝唑及帕硝唑；性类固醇，如睾丸酮、雌激素(如雌二醇)及孕激素，包括其酯；他汀类药物，如阿伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀及罗苏伐他汀；及抗雄激素药物，如阿比特龙、加利特隆、奥特罗那及恩杂鲁胺；及前述的盐、酯、复合物、前药及类似物。

[0105] 适用于本申请的肽及聚合药物的实施例包括地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德(亮丙瑞林)、艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽、基础胰岛素、奥曲肽、戈舍瑞林、曲普瑞林、那法瑞林、布舍瑞林、组氨瑞林、德舍瑞林、加尼瑞克、阿巴瑞克、西曲瑞克、替维瑞克、兰瑞肽、卡非唑米、人类生长激素、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、白介素、降钙素、生长激素释放肽、胰高血糖素样肽、粒细胞集落刺激因子、神经生长因子、血小板衍生的生长因子、类胰岛素生长因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、骨形成蛋白、促红细胞生成素、聚-L-乳酸(PLLA)及其盐、复合物、前药及其类似物。

[0106] 可使用的具体额外药物的实例包括:亲水性及疏水性小分子药物,如利凡斯的明酒石酸酯(rivastigmine tartrate)、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、雷帕霉素(rapamycin)、他克莫司(tacrolimus)(藤霉素(fujimycin))、硼替佐米(bortezomib)、曲美替尼(trametinib)、甲胺喋呤、利奥西呱(riociguat)、马西替坦(macitentan)、舒马曲坦(sumatriptan)、阿纳曲唑(anastozole)、氟维司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、迷索前列醇(misoprostol)、促卵泡激素、阿西替尼(axitinib)、帕立骨化醇(paricalcitol)、泊马度胺(pomalidomide)、度他雄胺(dutasteride)、多西环素(doxycycline)、阿霉素(doxorubicin)、环丙沙星(ciprofloxacin)、喹诺酮(quinolone)、伊维菌素(ivermectin)、依立诺克丁(eprinomectin)、多拉克汀(doramectin)、来氟米特(leflunomide)、特立氟胺(teriflunomide)、氟哌啶醇(haloperidol)、安定(diazepam)、利哌酮(risperidone)、奥氮平(olanzapine)、氨磺必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、氯平嗪(clopazine)、伊潘立酮(iloperidone)、鲁拉西酮(lurasidone)、帕潘立酮(paliperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、布比卡因(bupivacaine)、利多卡因(lidocaine)、罗哌卡因(ropivacaine)、纳曲酮(naltrexone)、芬太尼(fentanyl)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、洛哌丁胺(loperamide)、阿法诺肽(afamelanotide)(美拉诺坦I(melanotan I))、美拉诺坦II、芬戈莫德(fingolimod),及其盐、复合物、前药及其类似物。

[0107] 可用于本发明的一种适合药物为睾丸酮或其酯,包括但不限于睾丸酮十一烷酸酯(testosterone undecanoate),亦称为睾丸酮十一酸酯(testosteroneundecylate)。睾丸酮十一烷酸酯为用于雄激素替代疗法、主要用于治疗男性性腺功能退化的激素睾丸酮的酯。睾丸酮十一烷酸酯亦可用作男性避孕药。如先前已知且如本领域中所描述,睾丸酮十一烷酸酯可以以下剂量给药至年龄超过18岁的男性:初始750mg 3mL的肌内剂量、随后四周后另一次750mg 3mL肌内剂量,且此后每十周额外进行一次750mg 3mL肌内剂量。本发明的其它实施方案包括睾丸酮或睾丸酮十一烷酸酯的液体聚合物药物组合物及其在用于通过以上文所描述的量及给药日程、以及通过如本发明中其它地方所公开的给药途径给药至患有雄激素缺乏症的受试者(如患有性腺功能退化的男性)来治疗雄激素缺乏症,尤其男性性腺功能退化的用途。

[0108] 可用于本发明的另一适合药物为激素地加瑞克或其酯,如地加瑞克乙酸酯。地加瑞克及其酯可用于激素治疗前列腺癌。如先前已知且本领域中所描述,地加瑞克可以以以下剂量给药至患有激素依赖性晚期前列腺癌的患者:两次120mg(即总计240mg)皮下剂量的初始组,随后每28天一次的80mg皮下剂量。本发明的其它实施方案包括地加瑞克或其酯的

液体聚合物药物组合物及其在通过以上文所描述的量及给药日程且通过如本发明中其它地方所公开的给药途径给药至有需要患者来治疗癌症(包括前列腺癌及乳癌)、子宫内膜异位、子宫纤维瘤或中枢性性早熟(CPP)中的用途。举例而言,含有地加瑞克的液体聚合物组合物可用以通过给药至患有激素依赖性晚期前列腺癌的男性来治疗前列腺癌。

[0109] 可用于本发明的另一适合的药物为阿巴洛帕拉肽。阿巴洛帕拉肽为甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)类似物药物,其已作为骨质疏松的潜在治疗剂而引起关注。与相关药物特立帕肽(teriparatide)相同,但不同于双膦酸酯,阿巴洛帕拉肽为合成代谢(亦即骨成长)剂。如先前已知且如本领域中所描述,目前阿巴洛帕拉肽的经皮及皮下的可注射制剂处于临床开发中。本发明的其它实施方案包括阿巴洛帕拉肽的液体聚合物药物组合物及其在通过以一定量及给药日程且通过如本发明中其它地方所公开的给药途径给药至患有骨质疏松的患者来治疗骨质疏松的用途。

[0110] 可用于本发明的另一适合的药物为亮丙立德乙酸酯、促性腺激素释放激素类似物(亦称为促黄体素释放激素(LHRH)激动剂)亮丙立德(亦称为亮丙瑞林)的盐。已发现亮丙立德乙酸酯用于治疗各种形式的癌症,尤其前列腺癌及乳癌以及子宫内膜异位、子宫纤维瘤及CPP。如先前已知且如本领域中所描述,使用亮丙立德乙酸酯治疗晚期前列腺癌可由以下组成:每月给药一次7.5mg肌内剂量、每三个月给药一次22.5mg肌内剂量、每四个月给药一次30mg肌内剂量或每六个月给药一次45mg肌内剂量。如先前已知且如本领域中所描述,使用亮丙立德乙酸酯治疗子宫内膜异位可由以下组成:每月给药一次3.75mg肌内剂量,长达六个月,或以三个月间隔给药两次11.25mg剂量。如先前已知且如本领域中所描述,使用亮丙立德乙酸酯治疗子宫纤维瘤可由以下组成:每月给药一次3.75mg肌内剂量,长达三个月,或单次的11.25mg肌内剂量。本发明的其它实施方案包括亮丙立德或其酯的液体聚合物药物组合物及其在通过以上文所描述的量及给药日程且通过如本发明中其它处所公开的给药途径给药至有需要患者来治疗癌症(包括前列腺癌及乳癌)、子宫内膜异位、子宫肌瘤或CPP中的用途。

[0111] 本发明的组合物中活性药剂的浓度取决于被包含于组合物中的药物,且按组合物的重量计,可在0.1%至60%范围内或更高。通常,按组合物的重量计,组合物中药剂的浓度在10%与50%之间,如按组合物的重量计在20%与40%之间。在其它实施方案中,在约1重量百分比至约60重量百分比范围内,本发明的组合物中活性药剂的量可在任何整数百分比至任何其它整数百分比范围内。

[0112] 由于本发明中所公开的组合物的有益特征为活性药剂的改善的延长释放,因此活性药剂的量将适用于用该药剂根据本发明中所公开的时间范围进行长期治疗。本发明的其它实施方案包括液体聚合物药物组合物的单剂型,其包括本发明所述的液体聚合物组合物,其中活性药剂的量适用于延长释放。举例而言,此类单剂型可包含足够的活性药剂以治疗患者,该治疗持续大于三天、大于一周、大于两周、大于三周、大于四周、大于一个月、大于两个月、大于三个月、大于四个月、大于五个月、大于六个月、大于九个月或大于一年。组合物可按需要反复地给药(例如,每个月、每三个月、每六个月等)。

[0113] 活性药剂可呈溶解或分散于液体聚合物/溶剂组合物中的液体或细粉状固体形式。药剂以足以获得所需治疗效果、所需释放曲线及所需释放时间段的量被加入组合物中。关于分散或溶解于液体聚合物/溶剂溶液中的药剂的量,不存在临界上限,只要该溶液具有

可接受以经由标准或小量规注射器针头(例如,18-26的量规)注射的流体粘度即可。加入液体聚合物/溶剂溶液中的药剂的量的下限取决于药剂活性、需要获得所需治疗水平的释放速率及治疗的时间长度。可溶及不溶的活性药剂可被加入液体聚合物/溶剂系统中。

[0114] 根据本发明的包含活性药剂的液体聚合物/溶剂组合物可适当地为活性药剂于溶剂中的“溶液”或“悬浮液”。具体地,应理解,虽然液体聚合物溶解于溶剂中,但活性药剂可溶解于溶剂中(如在溶液中),或形成足够大以作为异质混合物的一部分而悬浮且沉淀的固体颗粒(如在悬浮液中)。

[0115] 组合物可包含各种佐剂或添加剂,如着色剂、稀释剂、载剂、赋形剂及稳定剂。

[0116] 本发明的另一实施方案为用于向动物给药液体聚合物药物组合物的递送系统,其包括注射器组件、制剂组分及活性药剂。制剂组分包括包含至少一个羧酸端基的生物可降解液体聚酯,其中单体单元与羧酸端基的比在约5:1与约90:1之间;及生物相容性有机溶剂。在此实施方案中,制剂组分及活性药剂被包含在注射器组件内。注射器组件可为含有制剂组分及活性药剂的单一注射器,包括但不限于被配置为在给药至受试者之前混合各腔室内所含有的组合物(例如,制剂组分及活性药剂)的混合注射器或双腔室注射器。或者,注射器组件可为两个注射器系统,其中两个注射器系统的第一注射器含有制剂组分且两个注射器系统的第二注射器含有活性药剂。在此实施方案中,给药之前,第一及第二注射器协作以容纳制剂组分与活性药剂的混合物,其随后可通过注射给药至患者。

[0117] 本发明的其它实施方案包括如本发明中所描述的液体聚合物药物组合物,包括例如,其中活性药剂系选自睾丸酮、地加瑞克、阿巴洛帕拉肽、亮丙立德及其药学上可接受的盐及酯,其用于治疗本发明中公开的、可通过组合物中的活性药剂治疗的病症。

[0118] 适用于本发明的液体聚合物药物组合物可被彻底灭菌以给药至动物,且尤其给药至人类。作为非限制性实例,彻底灭菌可通过电子束灭菌或通过本领域技术人员已知的其它方法来实现。

[0119] 本发明人已发现在将递送系统施用于动物体内后,药物自含有液体聚合物递送系统的组合物中的释放速率提供了明显改善的药物延长释放,该递送系统包括具有羧酸端基的生物可降解液体聚合物以及生物相容性有机溶剂。如下文在实施例中所描述,释放的持续时间明显延长,超出当使用类似液体聚合物递送系统时所获得的持续时间,该类似液体聚合物递送系统在生物可降解液体聚合物的引发剂端基方面与本申请的不同。

[0120] 通过以下非限制性实施例说明本发明。

[0121] 实施例1:现有技术测试组合物

[0122] 如美国专利8,187,640的实施例1中所公开,制备50/50DL-丙交酯/己内酯液体聚合物。使用十二醇作为引发剂来制备聚合物。将此聚合物以相同浓度与溶剂N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)组合(参见例如’640专利的实施例3、4或5),以提供在后续研究中用作对照的无药物组合物。

[0123] 实质上如上文所描述且使用睾丸酮作为测试药物来制备五种不同测试组合物。头四种测试组合物(分别为测试组合物1至4)在液体聚合物、溶剂及药物的比率方面彼此不同。测试组合物1含有40%睾丸酮、35%液体聚合物及25%NMP溶剂。组合物2含有20%睾丸酮、40%液体聚合物及40%NMP溶剂。组合物3含有40%睾丸酮、35%液体聚合物及25%NMP溶剂。组合物4含有20%睾丸酮、40%液体聚合物及40%NMP溶剂。测试组合物5在液体聚合

物的组成方面不同。尽管对照组合物及测试组合物1至4使用50％DL-丙交酯及50％ε-己内酯的液体聚合物，但测试组合物5含有用十二醇引发的75％DL-丙交酯及25％ε-己内酯的液体聚合物。测试组合物5含有40％睾丸酮、40％液体聚合物及20％NMP溶剂。

[0124] 实施例2：来自现有技术组合物的释放曲线

[0125] 将阉割的雄性大鼠分成6组，其用如实施例1中所描述的对照组合物及测试组合物1至5来测试。更具体地，各大鼠接受100mg/kg睾丸酮当量的合适组合物的皮下注射；对照动物接受大致10mg的适当组合物。在70天的时间段内以一定间隔测量睾丸酮的血清含量。结果显示于图1中。

[0126] 如图1中所显示，在接受含有聚合物及溶剂但不具有睾丸酮的对照组合物的大鼠中，睾丸酮的血清含量不可检测(图1(◆))。在整个研究中，5种测试组合物中的每一种的睾丸酮水平类似(图1：测试组合物1(■)、测试组合物2(▲)、测试组合物3(×)、测试组合物4(-)及测试组合物5(●))。注射后不久，所有测试组均显示睾丸酮含量的初始突释峰值，且14天后，所释放药物的量快速下降直至第21天，其中到第30天基本上未检测到睾丸酮。

[0127] 实施例3：含有睾丸酮的本发明的组合物

[0128] 使用实质上类似于美国专利8,187,640的实施例1中所公开的方法来制备75/25DL-丙交酯/己内酯液体聚合物(75％DL-丙交酯及25％ε-己内酯)，但将乙醇酸代替十二醇用作聚合物引发剂，其产生具有羧酸端基的聚合物，这未在'640专利中公开。将该聚合物以相同浓度与溶剂(NMP)组合以提供无药物的聚合物/溶剂组合物。

[0129] 简言之，为了制备此实施例3中所描述和/或如下文后续实施例中所描述的本发明的液体聚合物(其目标重均分子量为8kDa、15kDa、22kDa或25kDa)，使用以下方法。

[0130] 组装配备有氮气入口、具有能真空搅拌的导杆的顶置式搅拌器及通向真空阱及真空泵的真空出口的500mL的2-部件玻璃反应器，且将其置于油浴中。将油浴设定在100℃且将反应器置放在真空下以移除任何残余水分。

[0131] 为了制备目标重均分子量为8kDa的液体聚合物，称出316.46gm(2.20mol)DL-丙交酯、83.54gm(0.73mol)ε-己内酯及11.6gm(0.1525mol)乙醇酸。为了制备目标平均分子量为15kDa的液体聚合物，称出395.6gm(2.7mol)DL-丙交酯、52.2gm(0.91mol)ε-己内酯及5.1gm(0.07mol)乙醇酸。为了制备平均分子量为15kDa的液体聚合物，称出316.8g(2.2mol)DL-丙交酯、83.4g(0.73mol)ε-己内酯及5.8g(0.08mol)乙醇酸。为了制备平均分子量为25kDa的液体聚合物，称出395.3g(2.7mol)DL-丙交酯、104.5g(0.91mol)ε-己内酯及4.0g(0.05mol)乙醇酸。应指出，显示于此实施例中的聚合物及引发剂的量为示例性的，且当使用不同批次的聚合物时，聚合物及引发剂的精确量会稍微改变。用以获得所需平均分子量或目标平均分子量的计算在本领域技术人员的能力内。

[0132] 针对各聚合物组合物，用氮气中断反应器上的真空且经由玻璃漏斗向反应器中加入DL-丙交酯、乙醇酸及ε-己内酯。将搅拌器转至10-50rpm，将油浴设定至160℃，且用氮气将系统真空驱气且反冲三次。随后将反应器保持在微弱的氮气气流下。

[0133] 通过将大约0.3gm 2-乙基己酸锡(II)(辛酸亚锡)称入10mL量瓶中且用无水甲苯稀释至标记来制备催化剂溶液。针对8kDa聚合物，基于单体重量，添加0.03wt％辛酸亚锡所需的量被计算为注射0.12g(4mL)。针对15kDa及22kDa聚合物，基于单体重量，添加0.03wt％辛酸亚锡所需的量被计算为注射0.15g(5ml)。用以获得所需平均分子量或目标平均分子量

的催化剂计算在本领域技术人员的能力内。

[0134] 针对这里及后续实施例中所描述的所有聚合物组合物，一旦单体熔融且油浴达至160℃，在搅拌下经由配备有6-英寸钝尖20g针头的注射器注射催化剂。继续进行聚合反应16-18小时。在适当的反应时间后，将真空阱浸没于冰浴中且关闭氮气入口。向搅拌的反应混合物缓慢施加真空达4-6小时，其中最大真空为-22至-25in.Hg。在真空阱中收集未反应单体。在适当时间后中断真空，将反应器用氮气冲刷、从油浴中移出且将液体聚合物倒入玻璃或PYREX®(低热膨胀塑料硼硅酸盐玻璃)容器中并冷却。所有聚合物组合物的产率为约85％。

[0135] 通过气体渗透色谱(GPC)用折射率检测器(例如，具有Agilent G1362A折射率检测器的Agilent 1260Infinity Quaternary LC)确定聚合物的重均分子量。

[0136] 为了使用聚合物、溶剂及药物制备本发明的各种制剂，一般使用以下程序。将如上文所论述而制备的聚合物称于聚丙烯罐中，且将N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(或在下文的组合物C中，NMP与苯甲酸苯甲酯的指示混合物)添加至液体聚合物中。在烘箱中加热混合物以帮助NMP溶解和/或分散在聚合物中。完全均匀的溶解需要用SPEEDMIXERTM(亦即高速混合器;FlackTek,Landrum,SC)或辊磨机混合。所得溶液为粘稠但更易流动的液体聚合物，此时其为无药物的聚合物/溶剂组合物。将活性药物成分(药物)(例如，睾丸酮、睾丸酮环戊丙酸酯、睾丸酮十一烷酸酯，参见此实施例3且还参见以下实施例5、7及13)添加至聚合物溶液中，且混合直至均匀分散。

[0137] 使用如上文所描述的该新液体聚合物且使用睾丸酮作为测试药物来制备本发明的三种不同测试组合物。测试组合物A含有分子量为8kDa的液体聚合物，且具有30％液体聚合物、30％NMP溶剂及40％睾丸酮的组成。测试组合物B含有分子量为22kDa的液体聚合物，且具有30％液体聚合物、30％NMP溶剂及40％睾丸酮的组成。测试组合物C含有分子量为15kDa的液体聚合物，且具有30％液体聚合物、40％睾丸酮及30％溶剂的组成，该溶剂为NMP与苯甲酸苯甲酯的30/70混合物。

[0138] 实施例4:来自含有睾丸酮的本发明的组合物的释放曲线

[0139] 将阉割的雄性大鼠分成3组，其用实施例3中所描述的测试组合物A至C测试。各大鼠接受100mg/kg睾丸酮当量的适当组合物的皮下注射。在至少80天的时间段内以约7天的间隔测量睾丸酮的血清水平。简言之，收集血液样品且处理，以通过液相色谱/质谱分析(LC/MS)在以下时间测量血清睾丸酮浓度:在给药前、给药后30分钟、1、3及10小时，及1、3、7、10、14、17、21、24、28、31、35、42、49、56、63、70、77、84、92、108及120天，或在后续实施例中另外所指示的天数。此实验的结果显示于图2中。

[0140] 如图2中所示，注射后不久，3个测试组均显示睾丸酮水平的初始突释峰值，然后为在约5ng与约20ng之间的睾丸酮水平，直至至少第60天(测试组合物A(■)、测试组合物B(◆)、测试组合物C(▲))。

[0141] 与用现有技术的类似组合物获得的21天对比，在本发明的所有测试组合物中，至少3ng/ml的睾丸酮的治疗水平保持60天。此结果出人意料，因为本发明的测试制剂使用羧酸(即乙醇酸)作为聚合物引发剂，该引发剂与'640专利中所公开的十二醇引发剂相比明显更亲水。由于预期用更亲水的聚合物会获得更快的释放速率，如'640中所公开的，因此本领域技术人员不会预期使用本申请的羧酸引发的聚合物系统将提供大大延长的释放持续时

间。

[0142] 然而，实施例1至4中所显示的测试确定，含有羧酸引发的聚合物的液体聚合物递送系统意外地提供药物出乎意料长的释放持续时间，该药物如疏水性药物，如类固醇药物，如睾丸酮。进行其中疏水性药物(如睾丸酮)被其更疏水的酯代替的额外测试，以便试图使上文实施例中所见的初始突释降至最低或将其消除。

[0143] 实施例5：含有睾丸酮酯的本发明的组合物

[0144] 使用如上文实施例3中所描述的方法使用乙醇酸作为聚合物引发剂来制备75/25DL-丙交酯/己内酯液体聚合物(75％DL-丙交酯及25％ε-己内酯)。如实施例3中所描述，将此聚合物与溶剂组合以提供无药物的聚合物/溶剂递送系统。

[0145] 实质上如上文所描述且使用睾丸酮环戊丙酸酯作为测试药物来制备本发明的三种不同测试组合物。测试组合物D含有分子量为22kDa的液体聚合物，且具有30％液体聚合物、50％NMP溶剂及20％睾丸酮环戊丙酸酯的组合物。测试组合物E含有分子量为25kDa的液体聚合物，且具有30％液体聚合物、45％NMP溶剂及25％睾丸酮环戊丙酸酯的组合物。测试组合物F含有分子量为25kDa的液体聚合物，且具有30％液体聚合物、50％NMP溶剂及20％睾丸酮环戊丙酸酯的组合物。

[0146] 实施例6：本发明的睾丸酮环戊丙酸酯组合物的释放曲线

[0147] 将阉割的雄性大鼠分成3组，其用如实施例5中所描述的测试组合物D(图3，(■))、E(图3，(◆))或F(图3，(▲))测试。各大鼠接受70mg/kg睾丸酮当量的适当组合物的皮下注射。在至少80天的时间段内以约7天的间隔如实施例4中所描述测量睾丸酮的血清含量。结果示于图3中。

[0148] 如图3中所显示，注射后，用液体聚合物/溶剂/睾丸酮酯组合物注射的3组中均未显示睾丸酮水平的初始突释峰值。相反，在所有三种情况下，睾丸酮水平在注射后的最初几天里快速上升，在约第18天达至最大，且随后降低直至约第60天。

[0149] 实施例7：含有睾丸酮酯的本发明的组合物

[0150] 如上文实施例3中所描述使用乙醇酸作为聚合物引发剂来制备75/25DL-丙交酯/己内酯液体聚合物(75％DL-丙交酯及25％ε-己内酯)。如实施例3中所描述，将此聚合物与溶剂组合以提供无药物的聚合物/溶剂。

[0151] 实质上如上文所描述且使用睾丸酮十一烷酸酯作为测试药物来制备本发明的四种不同测试组合物。测试组合物G含有分子量为8kDa的液体聚合物，且具有20％液体聚合物、60％NMP溶剂及20％睾丸酮十一烷酸酯的组合物。测试组合物H含有分子量为8kDa的液体聚合物，且具有30％液体聚合物、50％NMP溶剂及20％睾丸酮十一烷酸酯的组合物。测试组合物I含有分子量为22kDa的液体聚合物，且具有20％液体聚合物、60％NMP溶剂及20％睾丸酮十一烷酸酯的组合物。测试组合物J含有分子量为22kDa的液体聚合物，且具有30％液体聚合物、50％NMP溶剂及20％睾丸酮十一烷酸酯的组合物。

[0152] 实施例8：本发明的睾丸酮十一烷酸酯组合物的释放曲线

[0153] 将阉割的雄性大鼠分成4组，其用实施例7中所描述的测试组合物G、H、I或J中之一测试。各大鼠接受70mg睾丸酮当量的适当组合物的皮下注射。在至少80天的时间段内以约7天的间隔如实施例4中所描述测量睾丸酮的血清水平。结果示于图4中。

[0154] 如图4中所示，注射后，用液体聚合物/溶剂/睾丸酮酯组合物注射的4组中均未显

示睾丸酮水平的初始突释峰值(测试组合物G(■)、测试组合物H(◆)、测试组合物I(▲)及测试组合物J(●))。相反,在所有情况下,睾丸酮水平在注射后最初几天里快速上升,在约第18天达至最大,且随后降低直至约第80天。

[0155] 实施例5至8中所显示的测试确定,含有羧酸引发的聚合物的液体聚合物递送系统意外地提供疏水性药物的酯的出乎意料长的释放持续时间,该疏水性药物如类固醇药物,如睾丸酮。液体聚合物递送系统与具有羧酸端基的聚合物及疏水性药物的酯形式的组合提供药物的类似长的释放持续时间,但无药物从递送系统的突释。

[0156] 实施例9:使用肽药物比较本发明与现有技术

[0157] 进行测试以比较肽药物由实施例1的现有技术液体聚合物组合物及实施例3的本发明的液体聚合物组合物的释放。具体地,将使用实施例1(用十二醇引发的含有75%DL-丙交酯及25%ε-己内酯的液体聚合物,例如如在实施例1的测试组合物5中,但在此实施例9中药物为肽,亮丙立德乙酸酯)或实施例3(用乙醇酸引发的75%DL-丙交酯及25%ε-己内酯的液体聚合物,例如在实施例3的测试组合物A中,但在此实施例9中药物为肽,亮丙立德乙酸酯)中所描述的方法制备的亮丙立德乙酸酯溶液及含有75%DL-丙交酯及25%ε-己内酯的液体聚合物溶液混合且称于小瓶中,以形成含有30%液体聚合物、58%w/w NMP及12%w/w亮丙立德乙酸酯的组合物。

[0158] 将室温磷酸盐缓冲盐水(PBS)添加至小瓶中。在37℃及125rpm下将小瓶置于轨道式振荡培育箱中。在经选择时间点下移出1mL PBS以用于分析且用新鲜缓冲液替代。在PBS pH 7.4中进行体外释放研究,且通过高效液相色谱(HPLC)测量从液体聚合物组合物释放的亮丙立德乙酸酯的百分比。结果显示于图5中,其中将来自用十二醇引发的现有技术液体聚合物的随时间推移的药物释放(◆)与来自用乙醇酸引发的本发明液体聚合物的随时间推移的药物释放相比(■)。

[0159] 如图5中所示,在给药后第一天,从现有技术组合物出现呈即刻峰值形式的肽药物释放,且在此初始峰值后药物基本上不再释放。

[0160] 相反,本发明的组合物不出现峰值释放。而是在63天(1512小时)的时间段内获得肽药物的稳定释放,其后药物释放减慢。

[0161] 实施例10:制备含有亮丙立德乙酸酯的NMP中的14kDa液体聚合物溶液

[0162] 如上文实施例3中所描述使用乙醇酸作为聚合物引发剂来制备75/25DL-丙交酯/己内酯液体聚合物(75%DL-丙交酯及25%ε-己内酯)。如实施例3中所描述,将此聚合物与溶剂组合以提供无药物的聚合物/溶剂组合物。随后将聚合物/溶剂组合物与肽药物亮丙立德乙酸酯(LA)溶液组合,以形成用于此实施例的组合物。

[0163] 更具体地,使用如实施例3中所通常描述的方法制备75%DL-丙交酯及25%ε-己内酯液体聚合物组合物且将其与NMP溶剂组合。还如实施例3中所描述,通过气体渗透色谱(GPC)用折射率检测器(例如,具有Agilent G1362A折射率检测器的Agilent 1260Infinity Quaternary LC)确定聚合物的重均分子量。在此实施例中,制备重均分子量为14kDa的液体聚合物。

[0164] 将亮丙立德乙酸酯(LA)(4.5克)溶解于5.5克NMP(于NMP中的45/55w/w亮丙立德乙酸酯溶液)中。在室温下完全溶解需要用速度混合器或辊磨机混合。随后在使用(例如,注射或体外释放分析)前,例如通过使用双腔室单个注射器或两个不同注射器将两种组合物(聚

合物/溶剂及药物/溶剂)立即混合,且随后称于小瓶中。针对体外释放研究,如实施例9中及下文实施例11中所描述,将室温PBS添加至小瓶中。在37℃及125rpm下将小瓶置于轨道式振荡培育箱中。在经选择时间点下移出1mL PBS以用于分析且用新鲜缓冲液替代。

[0165] 制备含有亮丙立德乙酸酯、分子量为14kDa的液体聚合物及溶剂(NMP)的三种组合物。各组合物含有12%w/w浓度的亮丙立德乙酸酯。组合物K含有30%浓度的聚合物及58%浓度的NMP。组合物L含有35%浓度的聚合物及53%浓度的NMP。组合物M含有40%浓度的聚合物及48%浓度的NMP。通过将实施例3中获得的液体聚合物(用乙醇酸引发的含有75%DL-丙交酯及25%ε-己内酯的液体聚合物)的量与如上文所指示溶剂的适当量组合,来制备组合物,且随后将其与亮丙立德乙酸酯组合。

[0166] 实施例11:具有亮丙立德的14kDa液体聚合物组合物的释放曲线

[0167] 进行如实施例9中所描述的体外释放研究(即,在pH 7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中通过HPLC确定)。在此研究中,针对亮丙立德乙酸酯的体外释放,测试实施例10的组合物K、L及M。结果示于图6中。如图6中所示,所有测试组合物的肽药物释放类似。观测到含有更低浓度的液体聚合物及更高浓度的溶剂的组合物中的释放更快。组合物K(◆)(30%浓度的聚合物及58%浓度的NMP)中的释放最快,组合物M(▲)(40%浓度的聚合物及48%浓度的NMP)中的释放最慢,且在研究的1600小时(66天)期间稳定地持续。来自组合物K(◆)、L(■)及M(▲)中的每一者的释放模式类似。

[0168] 实施例12:含有亮丙立德乙酸酯的NMP中的8kDa液体聚合物溶液

[0169] 如上文实施例3中所描述使用乙醇酸作为聚合物引发剂来制备75/25DL-丙交酯/己内酯液体聚合物(75%DL-丙交酯及25%ε-己内酯)。如实施例3中所描述,将此聚合物与溶剂组合以提供无药物的聚合物/溶剂组合物。随后如实施例10中所描述将聚合物/溶剂组合物与肽药物亮丙立德乙酸酯(LA)溶液组合,以形成用于此实施例的组合物。在此实施例中,液体聚合物的重均分子量为8kDa。

[0170] 制备三种含有亮丙立德乙酸酯、分子量为8kDa的液体聚合物及溶剂(NMP)的组合物。各组合物含有12%w/w浓度的亮丙立德乙酸酯。组合物N含有30%浓度的聚合物及58%浓度的NMP。组合物O含有35%浓度的聚合物及53%浓度的NMP。组合物P含有40%浓度的聚合物及48%浓度的NMP。通过将实施例3中获得的液体聚合物(用乙醇酸引发的含有75%DL-丙交酯及25%ε-己内酯的液体聚合物)的量与如上文所指示的溶剂的适当量组合,来制备组合物,且随后将其与如实施例10中所通常描述的亮丙立德乙酸酯组合。

[0171] 实施例13:具有亮丙立德的8kDa液体聚合物组合物的释放曲线

[0172] 进行如实施例9中所描述的体外释放研究。在此研究中,针对亮丙立德乙酸酯的体外释放,测试来自实施例12的N、O及P的组合物。结果示于图7中。

[0173] 如图7中所示,肽药物从所有测试组合物的释放类似。观测到从含有更低浓度的液体聚合物及更高浓度的溶剂的组合物中的释放稍快。在研究的1600小时(66天)期间,来自所有组合物的释放是稳定的。自组合物N(■)、O(▲)及P(●)中的每一者的释放模式类似。另外,自实施例12的组合物的释放比自实施例10的组合物的释放略微更快(参见图6)。然而,此差异似乎不显著。

[0174] 实施例14:含有睾丸酮的NMP中的22kDa液体聚合物溶液

[0175] 此实施例评估了替代的液体聚合物组合物及替代的羧酸引发剂的用途,其作为本

发明的制剂及方法的进一步论证。具体地，如上文实施例3中所述制备75/25DL-丙交酯/己内酯液体聚合物(75％DL-丙交酯及25％ε-己内酯)，但将乳酸用作聚合物引发剂。另外，也使用如实施例3中所通常描述的方法使用乙醇酸作为聚合物引发剂，来制备75/25DL-丙交酯/三亚甲基碳酸酯(TMC)液体聚合物(75％DL-丙交酯/25％三亚甲基碳酸酯(TMC)聚合物)。如实施例3中所述，将这些聚合物中的每一者与溶剂(NMP)组合，以提供无药物的聚合物/溶剂组合物，且随后使用实施例3中所通常描述的方法将这些聚合物/溶剂组合物中的每一者进一步与睾丸酮十一烷酸酯组合。

[0176] 制备含有睾丸酮十一烷酸酯、分子量为22kDa的液体聚合物及溶剂(NMP)的两种测试组合物。各组合物含有20wt％浓度的睾丸酮十一烷酸酯。组合物Q含有30wt％浓度的用乳酸引发的75％DL-丙交酯/25％ε-己内酯聚合物，及50wt％浓度的NMP。组合物R含有30wt％浓度的用乙醇酸引发的75％DL-丙交酯/25％三亚甲基碳酸酯(TMC)聚合物，及50wt％浓度的NMP。对照制剂含有30wt％浓度的用乙醇酸引发的75％DL-丙交酯/25％ε-己内酯聚合物，及50wt％浓度的NMP(对应于来自实施例7的组合物J)。

[0177] 实施例15:来自具有睾丸酮的22kDa液体聚合物组合物的释放曲线

[0178] 将阉割的雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)分成2组，其分别用实施例14中所描述的测试组合物Q及R测试。各大鼠接受适当组合物的皮下注射以递送34mg睾丸酮十一烷酸酯的目标剂量。在大于120天期间以约7天的间隔测量睾丸酮的血清水平。简言之，收集血液样品且处理以在给药前及给药后超出120天以一定间隔通过液相色谱/质谱分析(LC/MS/MS)来测量血清睾丸酮浓度。结果示于图8A及8B中(对照组合物(等效于实施例7的组合物J)(▲)；测试组合物Q(■)；测试组合物R(◆))。图8A显示来自该实验的呈非标准化数据的睾丸酮释放(ng/mL)，且图8B显示呈针对各动物接受的制剂的量及针对各动物体重所标准化的数据的睾丸酮释放(ng/mL/mg/kg)。

[0179] 如图8A及8B中所显示，在量值及模式方面，来自测试组合物Q及R的睾丸酮释放与对照组合物类似。在所有情况下，注射后，睾丸酮含量在最初若干天里快速上升，在约第18天达至最大，且随后在延长的时间内逐渐降低。测试组合物Q及R继续释放睾丸酮超过第126天时间点。此实施例再次表明含有具有本发明的羧酸端基的液体聚合物的液体聚合物递送系统意外地提供活体内药物的出乎意料长的释放持续时间，该药物如睾丸酮十一烷酸酯。另外，此实施例显示本发明的液体聚合物组合物不限于由DL-丙交酯及ε-己内酯形成的聚合物，且羧酸端基不限于通过乙醇酸引发剂形成的端基(亦即，根据本发明，多种液体聚合物及添加羧酸端基的多种引发剂为适用的)。

[0180] 上文所描述本发明的各种修改将本领域技术人员而言显而易见。意欲在以下申请专利范围的范畴内包括这些修改。

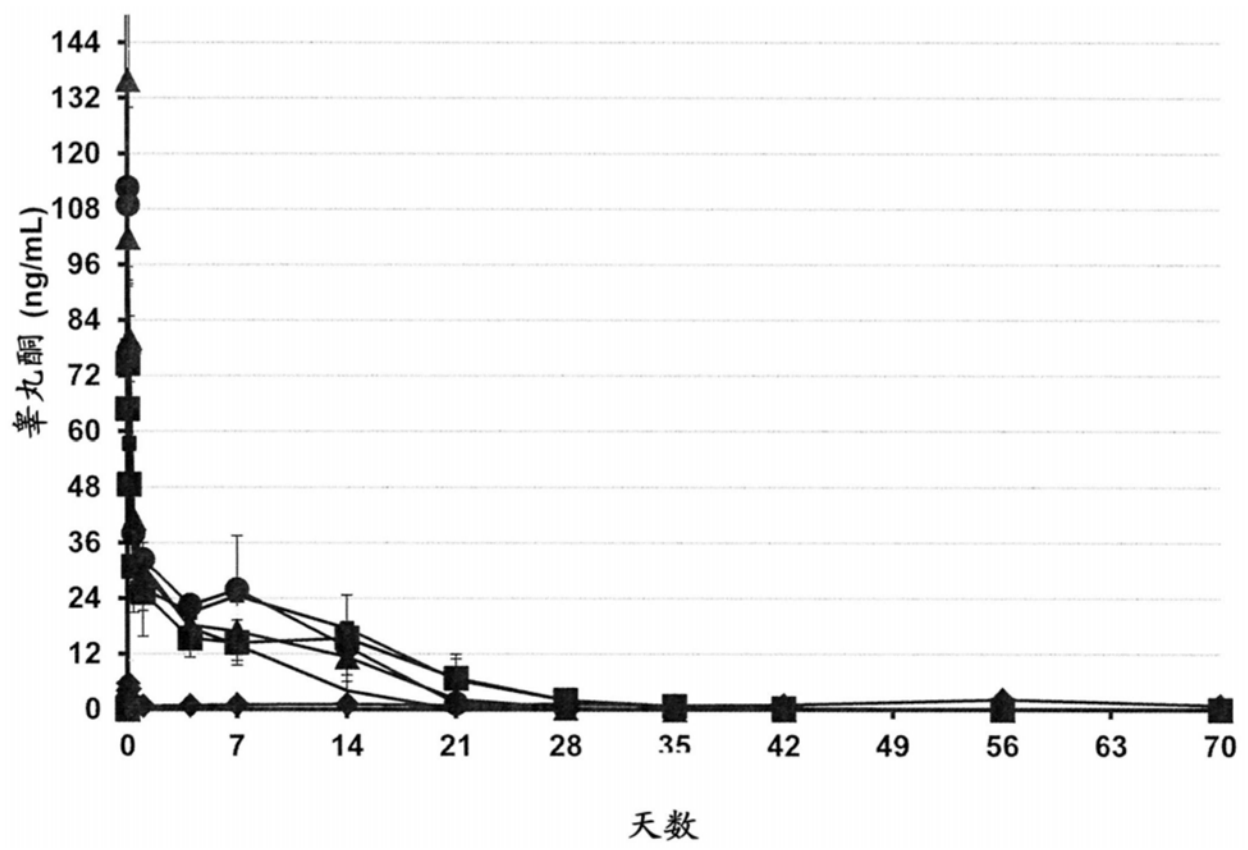

144
132
120
108
96
84
72
60
48
36
24
12
0
睾丸酮 (ng/mL)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
天数

图1

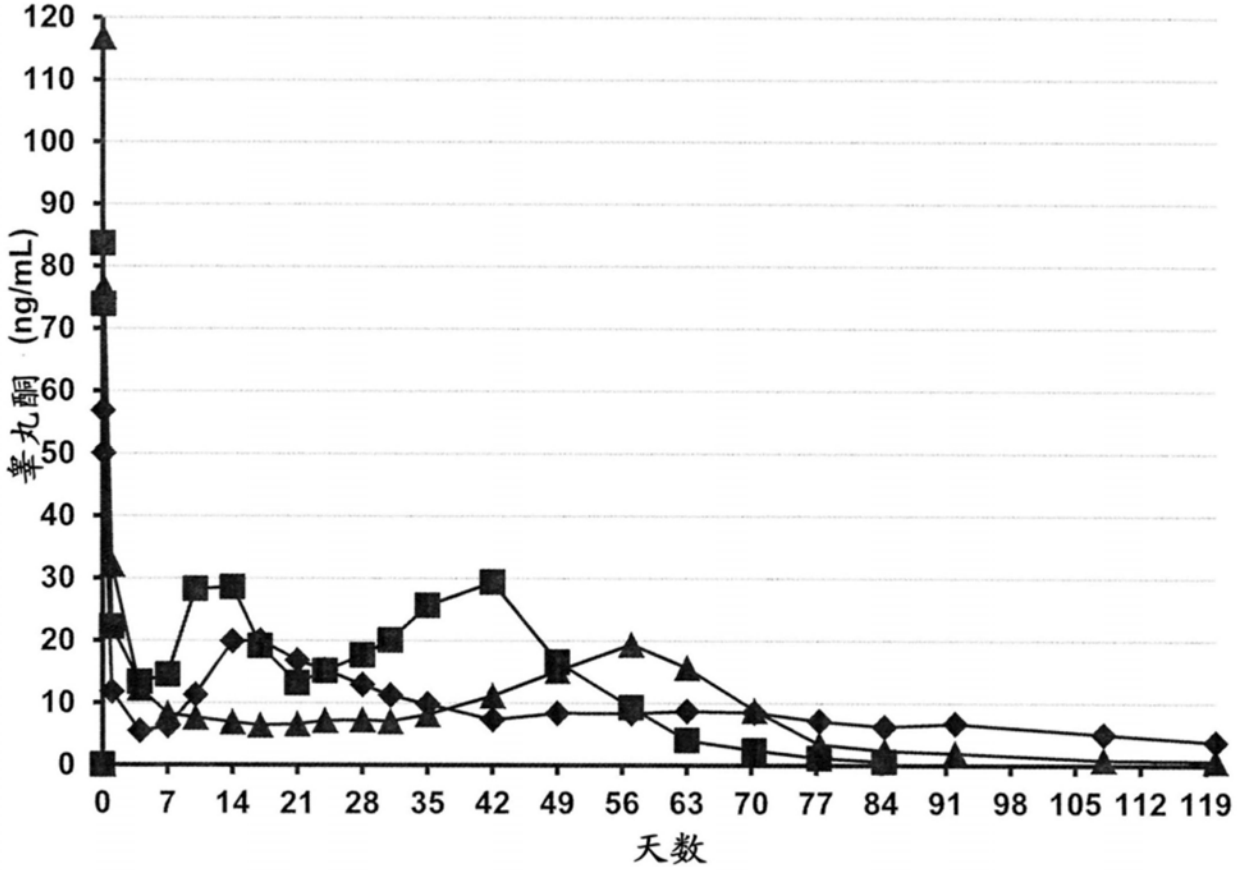

120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
睾丸酮 (ng/mL)
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91 98 105 112 119
天数

图2

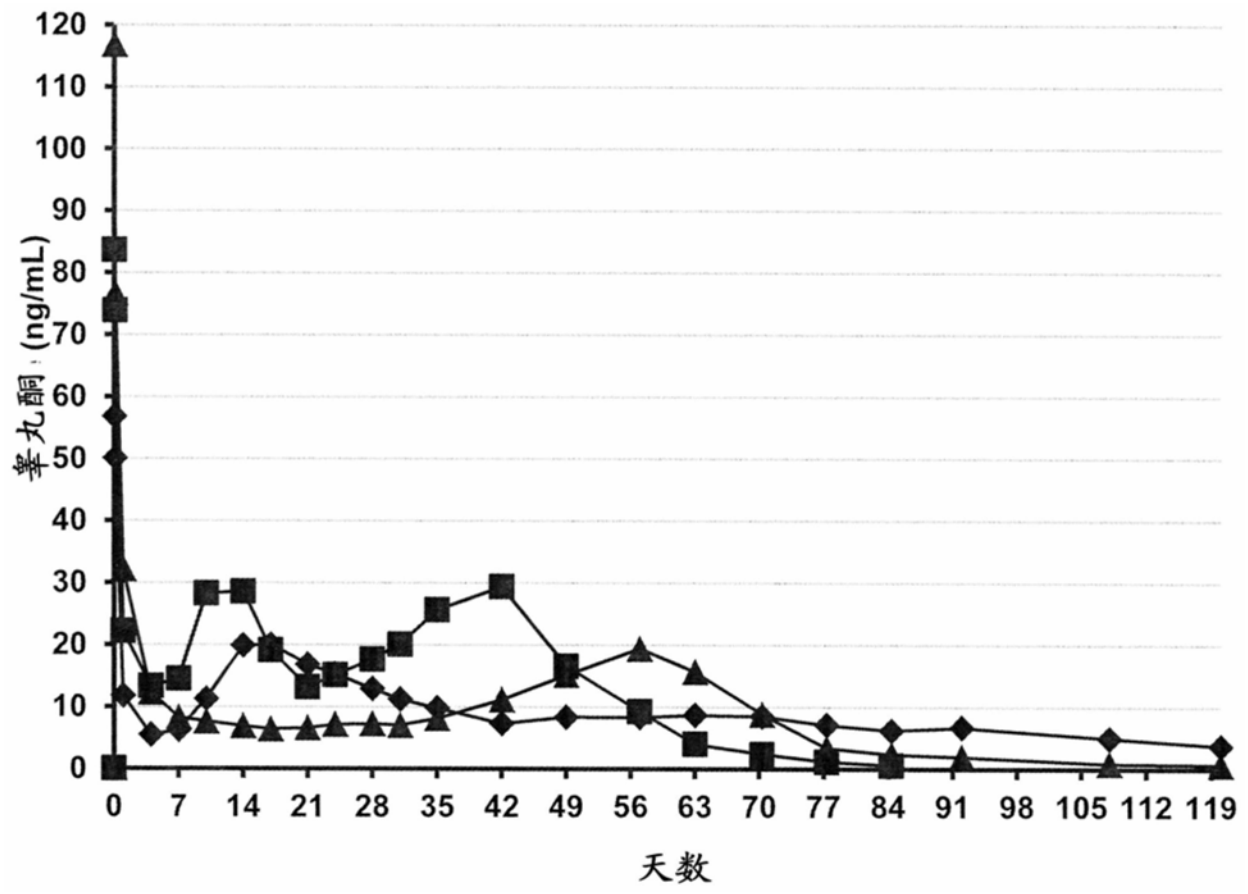

120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
睾丸酮 (ng/mL)
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91 98 105 112 119
天数

图3

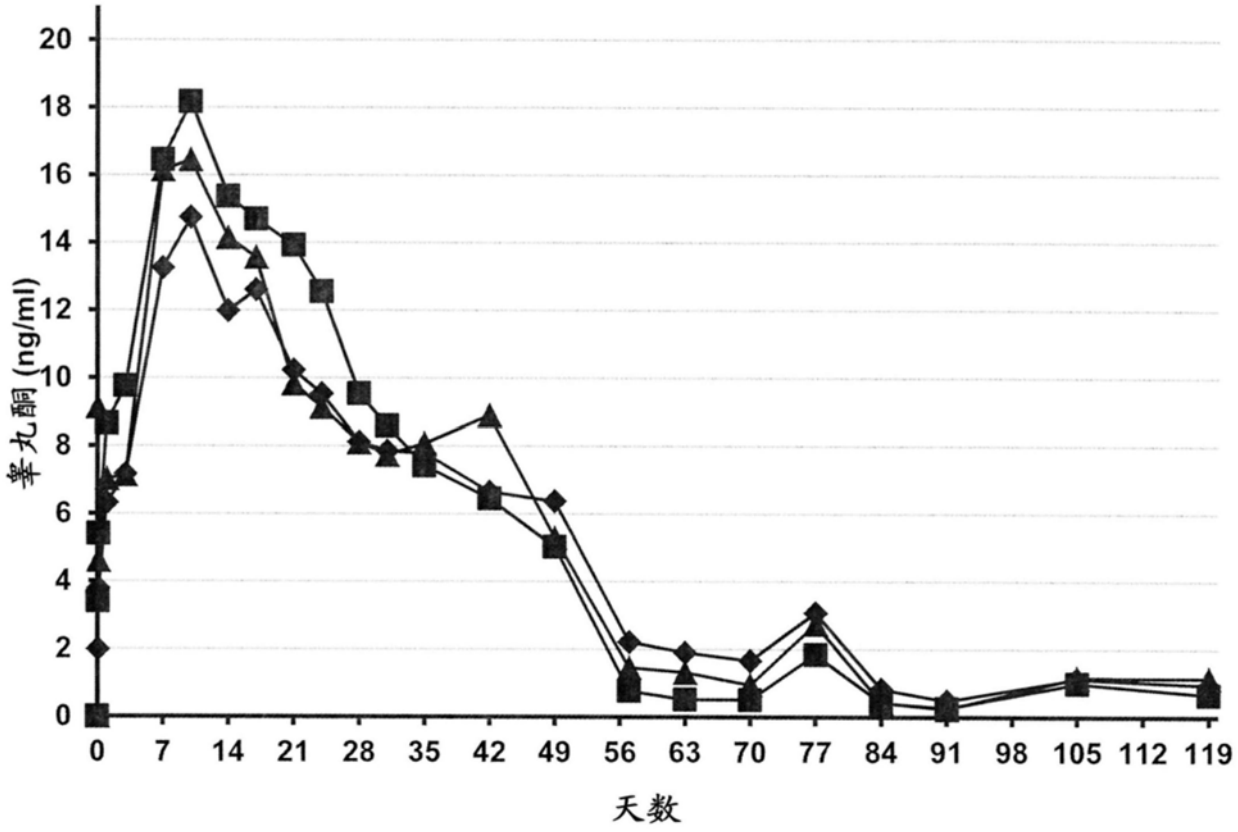

睾丸酮 (ng/ml)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91 98 105 112 119
天数

图4

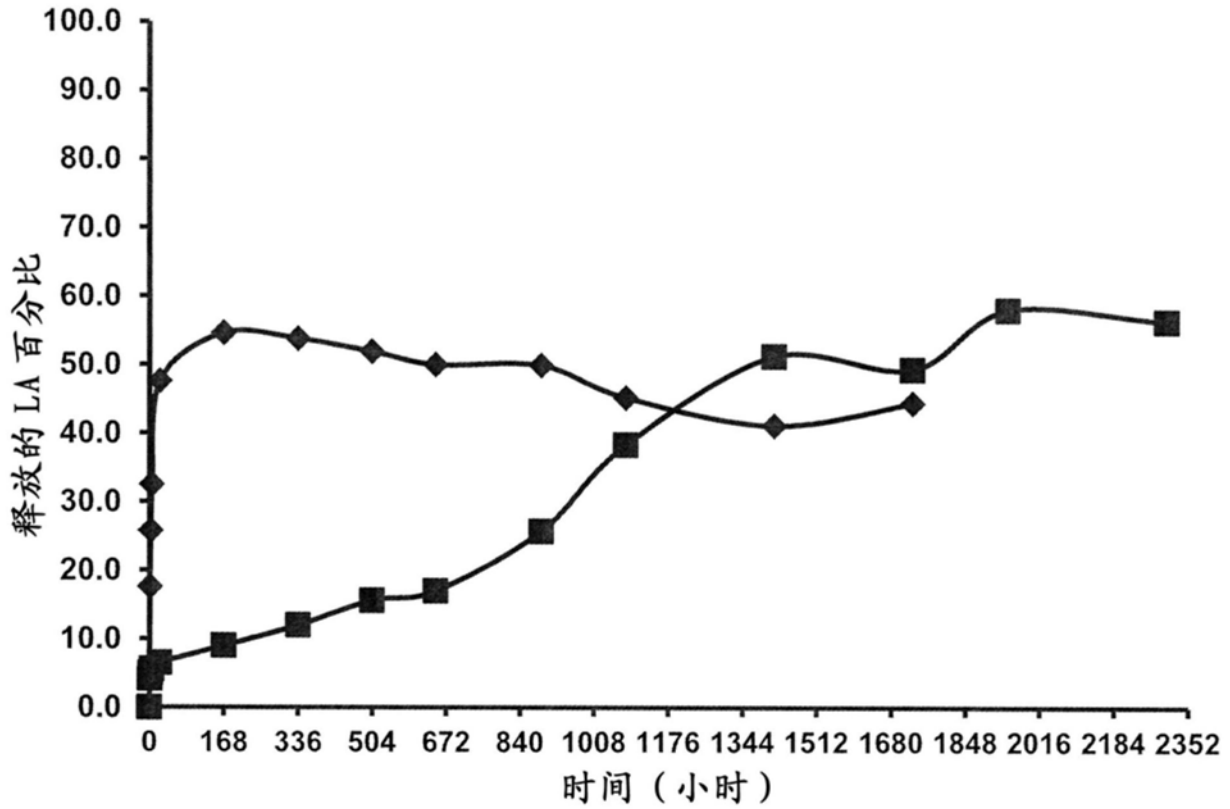

100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
释放的 LA 百分比
0 168 336 504 672 840 1008 1176 1344 1512 1680 1848 2016 2184 2352
时间（小时）

图5

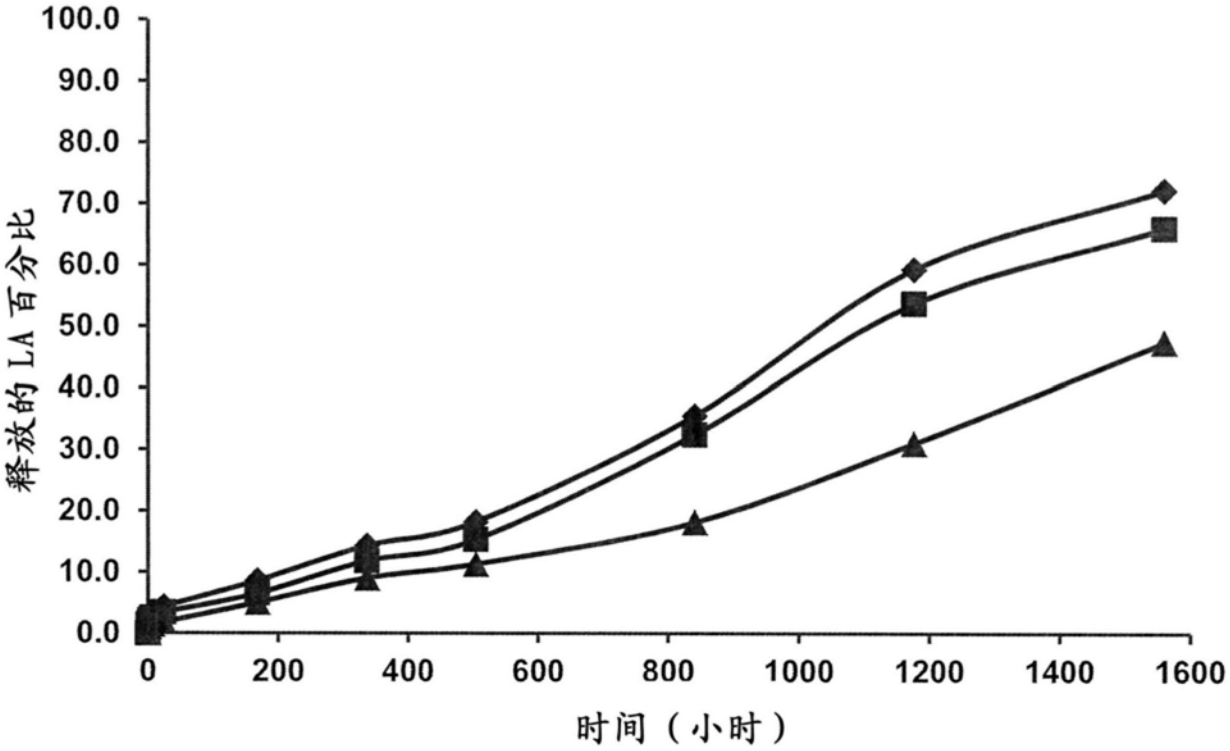

100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
释放的 LA 百分比
0 200 400 600 800 1000 1200 1400 1600
时间（小时）

图6

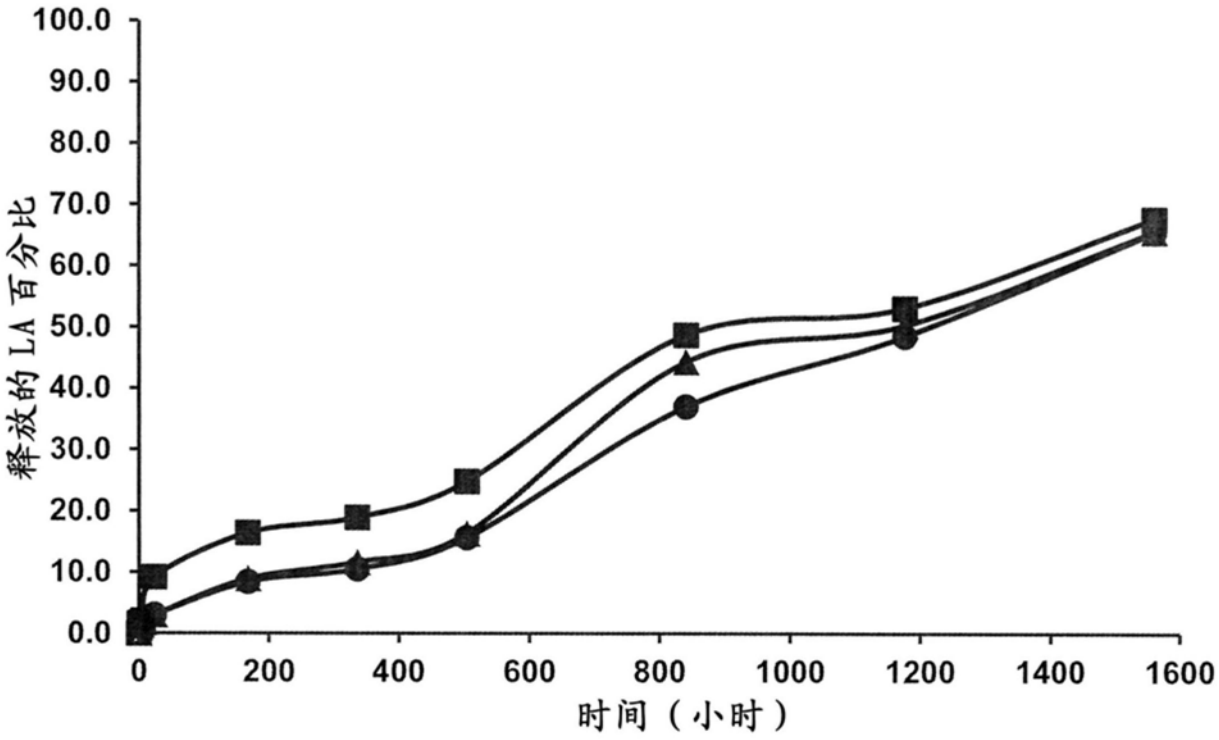

100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
释放的 LA 百分比
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
时间（小时）

图7

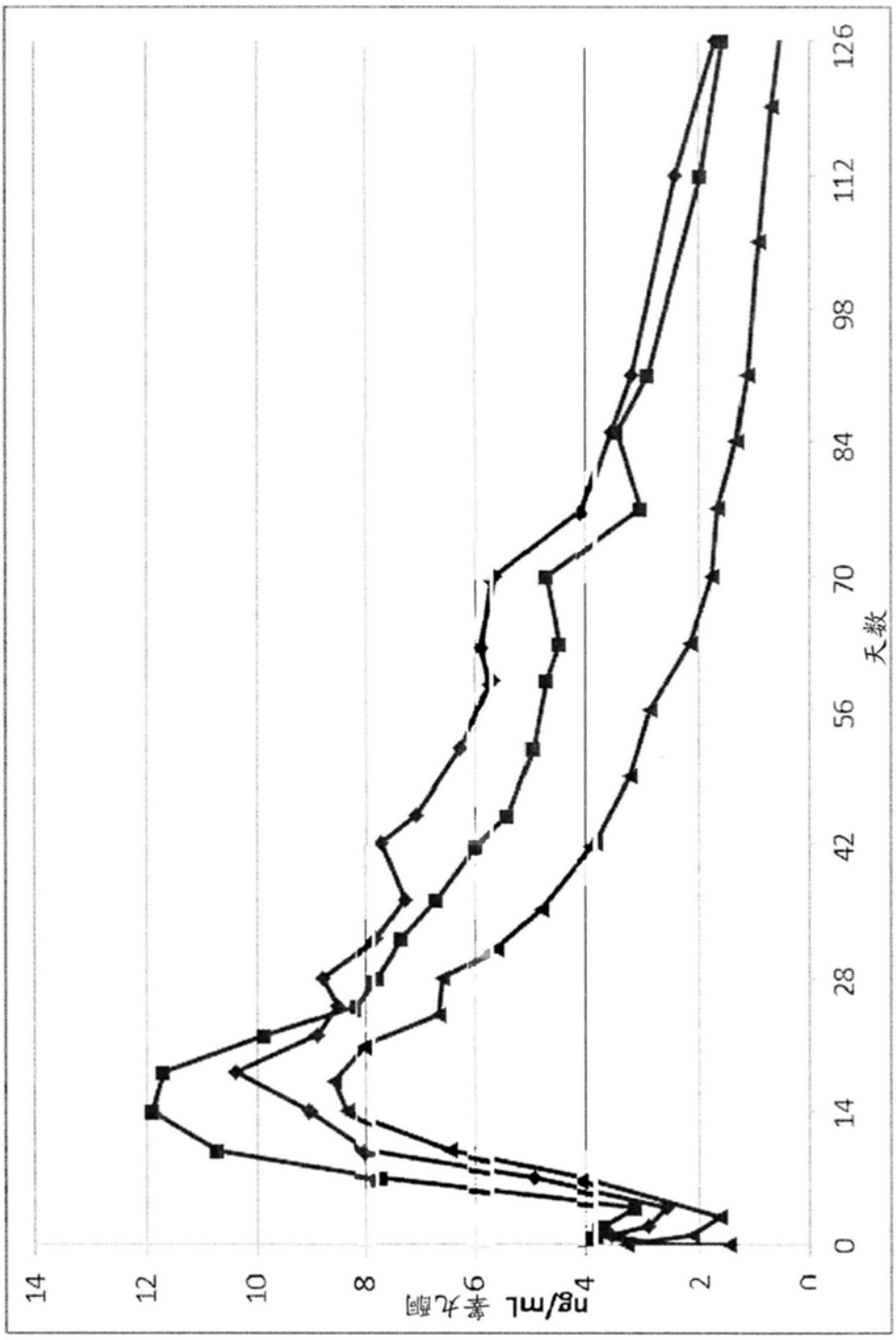


图8A

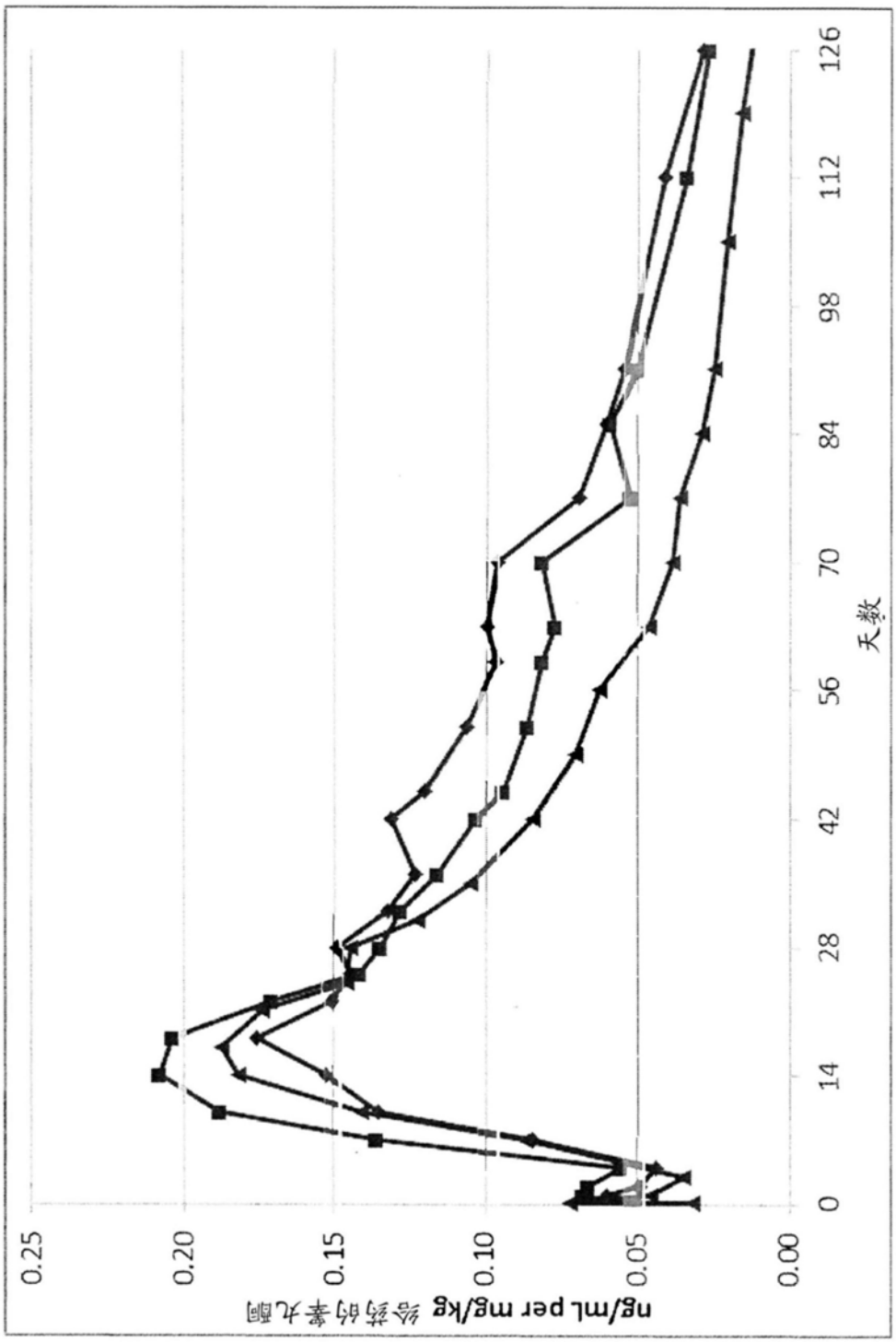

0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
ng/mL per mg/kg 给药的塞扎酮
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
天数

图8B