



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116916920 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 20

(21) 申请号 202280014062.0

尼古拉斯·德卢西亚

(22) 申请日 2022.02.24

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理有限公司 11250

(30) 优先权数据

63/152,943 2021.02.24 US

63/267,403 2022.02.01 US

专利代理师 秦杰

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.08.08

(51) Int.Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/070807 2022.02.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/183196 EN 2022.09.01

(71) 申请人 奥克伍德实验室有限责任公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 科林·斯宾塞 格里芬·拜尔

特雷西·里奇 马克·史密斯

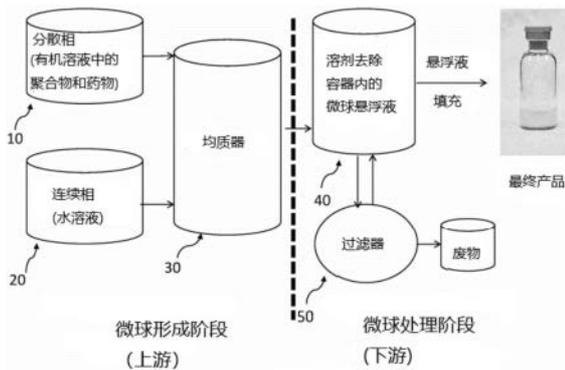
权利要求书2页 说明书9页 附图11页

(54) 发明名称

包含鲁拉西酮的微球制剂及其制备和使用方法

(57) 摘要

提供了包含鲁拉西酮的延长释放的微球制剂。在一个方面,微球制剂的特征在于鲁拉西酮在人体内释放持续约30天的时间段。还提供了制备该制剂的方法和使用该制剂方法。



1. 微球制剂,其包含:
聚合物微球,每个聚合物微球包含:
鲁拉西酮;和
可生物降解的聚合物,
其中,每个聚合物微球包含大于所述聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮,并且
- 且
其中,所述聚合物微球的平均粒径小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50})。
2. 根据权利要求1所述的微球制剂,其中所述鲁拉西酮包含盐酸鲁拉西酮。
3. 根据权利要求1所述的微球制剂,其中所述可生物降解的聚合物包含酸封端的聚(D, L-丙交酯-co-乙交酯)。
4. 根据权利要求1所述的微球制剂,其中所述可生物降解的聚合物包含丙交酯:乙交酯为约75:约25的酸封端的聚(D, L-丙交酯-co-乙交酯)。
5. 根据权利要求1所述的微球制剂,其中每个聚合物微球的鲁拉西酮的载药量为所述聚合物微球的55重量%至约70重量%。
6. 根据权利要求1所述的微球制剂,其中所述聚合物微球经过辐照。
7. 药物组合物,其包含根据权利要求1所述的微球制剂。
8. 根据权利要求1所述的微球制剂,用于治疗精神分裂症和/或抑郁症。
9. 根据权利要求1所述的微球制剂,其中约75%至100%的所述鲁拉西酮在注射入受试者约30天的时间段内释放,但不超过约20%的所述鲁拉西酮在注射入受试者约24小时内释放。
10. 用于制备根据权利要求1所述的微球制剂的方法,所述方法包括以下步骤:
 - (i) 在包含溶剂比为约2:约1的二氯甲烷和苯醇的有机溶剂体系的存在下,使所述鲁拉西酮与包含共聚单体比为约75:约25的酸封端的聚(D, L-丙交酯-co-乙交酯)的所述可生物降解的聚合物接触以形成分散相;
 - (ii) 在均质器中将所述分散相与包含水和表面活性剂的连续相结合以形成乳液;
 - (iii) 将所述有机溶剂从所述乳液中去除,形成基本上不含有机溶剂的微球制剂;和
 - (iv) 对所述基本上不含有机溶剂的微球制剂进行冷冻干燥。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述表面活性剂包含聚乙烯醇。
12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述表面活性剂包含聚乙烯醇,并且其中在所述结合之前水相中的聚乙烯醇浓度为约0.35重量%。
13. 根据权利要求10所述的方法,其中所述连续相还包含缓冲剂。
14. 根据权利要求10所述的方法,其中所述连续相还包含缓冲剂,并且其中所述缓冲剂为pH介于约7和约8之间的磷酸盐缓冲剂。
15. 试剂盒,其包含:
聚合物微球,每个聚合物微球包含:
 - (i) 鲁拉西酮;和
 - (ii) 可生物降解的聚合物,其中每个聚合物微球包含大于所述聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮,并且其中所述聚合物微球的平均粒径小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50})。

16. 根据权利要求15所述的试剂盒,其中所述可生物降解的聚合物包含丙交酯:乙交酯为约75:约25的酸封端的聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)。

17. 根据权利要求15所述的试剂盒,其中每个聚合物微球的鲁拉西酮的载药量为所述聚合物微球的55重量%至约70重量%。

18. 根据权利要求15所述的试剂盒,其中所述聚合物微球经过辐照。

19. 用于治疗怀疑患有双相障碍的受试者的精神分裂症和/或抑郁症的方法,所述方法包括:

以约每30天的给药方案通过关节内注射、肌肉注射或皮下注射向受试者施用微球制剂,所述微球制剂包含:

聚合物微球,每个聚合物微球包含:

(1) 鲁拉西酮;和

(2) 可生物降解的聚合物,

其中,每个聚合物微球包含大于所述聚合物微球55重量%的载药量的鲁拉西酮,并且

其中,所述聚合物微球的平均粒径小于 $25\mu\text{m}(D_{50})$ 。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中:

所述可生物降解的聚合物包含丙交酯:乙交酯为约75:约25的酸封端的聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯);并且

每个聚合物微球的鲁拉西酮的载药量为所述聚合物微球的55重量%至约70重量%。

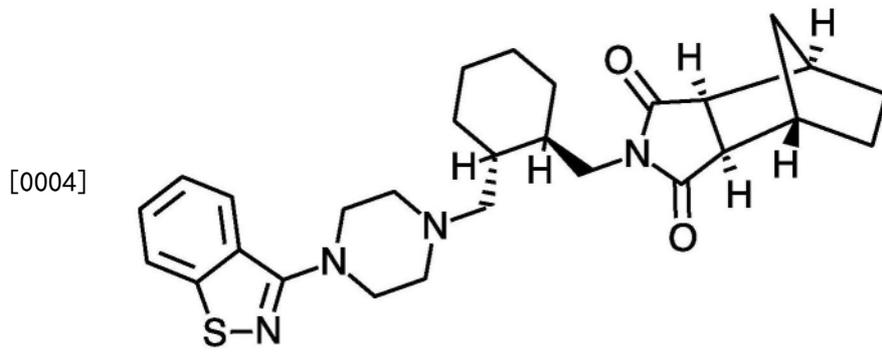
包含鲁拉西酮的微球制剂及其制备和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年2月1日提交的美国临时专利申请第63267403号和2021年2月24日提交的美国临时专利申请第63152943号的优先权,这两个申请通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 鲁拉西酮(化学式 $C_{28}H_{36}N_4O_2S$;CAS号367514-87-2),其特征具有以下一般结构:



[0005] 是一种已知的抗精神病药物,用于治疗双相障碍人群的精神分裂症和抑郁症。鲁拉西酮目前是以片剂(以商品名 **Latuda®** 商购可得)口服给药。然而,通过这种途径的长期维持治疗是有问题的,因为它会由于每次给药后血浆中药物浓度的急剧上升和下降而产生戒断症状。患者的依从性和滥用的可能性也是这种治疗方法的缺点。

[0006] 用于治疗精神分裂症的现有产品 **Risperdal® Consta®** 是两周释放的微球制剂,其中利培酮被微囊包封在75:25的聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)中。然而,一些患者使用 **Risperdal® Consta®** 会出现副作用,可能需要另一种治疗方案。

[0007] 因此,需要一种缓释的包封鲁拉西酮的微球制剂,特别是具有高载药量、小粒径和低初始突释的微球制剂。

发明内容

[0008] 提供了包含鲁拉西酮的微球制剂。微球制剂包含聚合物微球,每个聚合物微球包含:(i) 鲁拉西酮;和(ii) 可生物降解的聚合物,其中每个聚合物微球包含大于该聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮,并且其中该聚合物微球具有小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50}) 的平均粒径。在一个方面,微球制剂的特征在于至少50%的鲁拉西酮在注射入受试者后的约30天(即30天的 $\pm 10\%$,或27天至33天)的时间段内释放。在另一个方面,微球制剂的特征在于它们具有低的初始突释,即在注射入受试者后约24小时内释放不超过20%的鲁拉西酮。在另一个方面,微球制剂通过辐照灭菌。

[0009] 在一个方面,微球制剂可以通过一种方法制备,该方法包括:(A) 混合:(i) 可生物降解的聚合物;(ii) 主要溶剂;(iii) 鲁拉西酮;和(iv) 助溶剂,以形成分散相;(B) 混合:(i)

水；(ii) 表面活性剂；和任选的 (iii) 缓冲剂，以形成连续相；和 (C) 在均质器中将分散相与连续相结合。在另一个方面，该方法还包括通过辐照对微球制剂进行灭菌。

[0010] 在一个方面，提供了一种用于治疗怀疑患有双相障碍的受试者的精神分裂症和/或抑郁症的方法。该方法可包括通过关节内注射、肌内注射或皮下注射向有需要的患者施用根据本文所述方法制备的微球制剂，其中该制剂以约每30天的给药方案向患者施用。

[0011] 在另一个方面，公开了包含聚合物微球的微球制剂在制备用于治疗怀疑患有双相障碍的受试者的精神分裂症和/或抑郁症的药物中的用途，每个聚合物微球包含：(i) 鲁拉西酮；和 (ii) 可生物降解的聚合物，其中每个聚合物微球包含大于该聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮，其中所述聚合物微球的平均粒径小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50})。

[0012] 在另一个方面，提供了包含聚合物微球的微球制剂用作治疗怀疑患有双相障碍的受试者的精神分裂症和/或抑郁症的药物，每个聚合物微球包含：(i) 鲁拉西酮；和 (ii) 可生物降解的聚合物，其中每个聚合物微球包含大于该聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮，其中所述聚合物微球的平均粒径小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50})。

[0013] 在另一个方面，提供了试剂盒，该试剂盒包含聚合物微球，每个聚合物微球包含：(i) 鲁拉西酮；和 (ii) 可生物降解的聚合物，其中每个聚合物微球包含大于该聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮，并且其中该聚合物微球具有小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50}) 的平均粒径。

[0014] 附图的简要说明

[0015] 图1是描绘用于制备包封鲁拉西酮的聚合物微球的方法的示意图。

[0016] 图2是包封鲁拉西酮的聚合物微球的显微镜图像。

[0017] 图3是显示从包封鲁拉西酮的聚合物微球中随时间体外累积释放鲁拉西酮的曲线图。

[0018] 图4是显示从未经辐照和经辐照的包封鲁拉西酮的聚合物微球中随时间体外累积释放鲁拉西酮的曲线图。

[0019] 图5是显示从未经辐照和经辐照的包封鲁拉西酮的聚合物微球中随时间体外累积释放鲁拉西酮的曲线图。

[0020] 图6是显示从未经辐照和经辐照的包封鲁拉西酮的聚合物微球中随时间体外累积释放鲁拉西酮的曲线图。

[0021] 图7是显示从未经辐照和经辐照的包封鲁拉西酮的聚合物微球中随时间体外累积释放鲁拉西酮的曲线图。

[0022] 图8是显示从未经辐照的包封鲁拉西酮的聚合物微球中随时间体外累积释放鲁拉西酮的曲线图。

[0023] 图9是显示从经辐照的包封鲁拉西酮的聚合物微球中随时间体外累积释放鲁拉西酮的曲线图。

[0024] 图10是显示使用未经辐照和经辐照的包封鲁拉西酮的聚合物微球在犬中的药代动力学研究结果的曲线图。

[0025] 图11是显示从包封鲁拉西酮的聚合物微球中随时间体外累积释放鲁拉西酮的曲线图。

具体实施方式

[0026] 提供了包含鲁拉西酮的微球制剂。在一个方面,微球制剂包含聚合物微球,每个聚合物微球包含:(i)鲁拉西酮;和(ii)可生物降解的聚合物,其中每个聚合物微球包含大于该聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮,并且其中该聚合物微球具有小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50})的平均粒径。在一个方面,微球制剂的特征在于鲁拉西酮在约30天的时间段内释放。

[0027] 在一个方面,微球制剂可以通过一种方法制备,该方法包括:(A)混合:(i)可生物降解的聚合物;(ii)主要溶剂;(iii)鲁拉西酮;和(iv)助溶剂,以形成分散相;(B)混合:(i)水;(ii)表面活性剂;和任选的(iii)缓冲剂,以形成连续相;和(C)在均质器中将分散相与连续相结合。

[0028] 鲁拉西酮

[0029] 在一个方面,鲁拉西酮是由Procos S.p.A.供应的盐酸鲁拉西酮,其特定疏水性为 $\log P_{ow}=5.6$ (25°C下), $pK_a=7.6, 8.5$,水溶性为 0.224mg/mL ,在二氯甲烷中的溶解度为 24.43mg/g ,在苜醇中的溶解度是 69.19mg/g 。

[0030] 可生物降解的聚合物

[0031] 在一个方面,分散相可以包括可生物降解的聚合物,例如聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯) (“PLGA”)、聚(L-丙交酯) (“PLA”)或聚(D,L-丙交酯) (“PLDA”),然而也可以考虑使用其他合适的可生物降解的聚合物。可生物降解的聚合物可以是疏水性的或亲水性的。在一个方面,可生物降解的聚合物是疏水性的。在另一个方面,可生物降解的聚合物的比浓对数黏度为约 0.14dL/g 至约 0.56dL/g ,包括约 0.14dL/g 至约 0.29dL/g ,并且包括 0.19dL/g 、 0.20dL/g 、 0.21dL/g 、 0.29dL/g 和 0.56dL/g 。在一个方面,可生物降解的聚合物包含由Ashland制造的Viatel™DLG 7502A,丙交酯:乙交酯为75:25的酸封端的聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯), $IV=0.19$ (“7502A”)。在一个方面,可生物降解的聚合物包含由Ashland制造的Viatel™DLG 7503A,丙交酯:乙交酯为75:25的酸封端的聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯), $IV=0.29$ (“7503A”)。在一个方面,可生物降解的聚合物包含由Evonik Rohm GmbH制造的Resomer®RG 752H,丙交酯:乙交酯为75:25的酸封端的聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯), $IV=0.21\text{dL/g}$ (“752H”)。在一个方面,可生物降解的聚合物包含由Ashland制造的Viatel™DLG 7507A,丙交酯:乙交酯为75:25的酸封端的聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯), $IV=0.56$ (“7507A”)。

[0032] 分散相

[0033] 在一个方面,分散相包含主要溶剂。在一个方面,主要溶剂包含二氯甲烷(DCM)。分散相还可以包括高达约50重量%的助溶剂,该助溶剂能够优化鲁拉西酮在主要溶剂中的溶解度。在一个方面,助溶剂可以是苜醇(BA)、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈、乙醇、N-甲基吡咯烷酮、乙酸乙酯,或任何其他增加鲁拉西酮在含有DCM的分散相中的溶解度的溶剂。在一个方面,主要溶剂包含DCM,并且共溶剂包含BA。在一个方面,DCM与BA的比例为约2:约1。在微球的制备过程中,从微球中去除有机溶剂。如果微球符合“ICH指导原则,杂质:残留溶剂的指导原则Q3C(R8),当前步骤4版本,2021年4月22日”中规定的标准,则微球“基本上不含”有机溶剂,该指导原则通过引用以其整体并入本文。

[0034] 连续相

[0035] 分散相可以与含水连续相结合,该含水连续相包括水和任选的缓冲剂、表面活性

剂或两者。

[0036] 在一个方面,可以将缓冲剂添加到连续相中以保持溶液的pH为约7.0至约8.0。在一个方面,缓冲剂可以是磷酸盐缓冲剂或碳酸盐缓冲剂。在一个方面,缓冲剂可以是10mM的磷酸盐缓冲溶液或碳酸盐缓冲溶液,并且可以用于产生和维持约7.6的体系pH水平。

[0037] 表面活性剂组分可以在水中以约0.35重量%至约1.0重量%的量存在于连续相中。在一个方面,表面活性剂组分包括在水中浓度为0.35重量%的聚乙烯醇(“PVA”)。

[0038] 在一些方面,流至均质器的分散相的流速可以为约10mL/min至约30mL/min,包括约20mL/min和约25mL/min。在一些方面,流至均质器的连续相的流速可以为约2L/min。因此,在一个方面,连续相与分散相的比例可以为约66:1至约200:1,包括约100:1和约80:1。

[0039] 连续相可以在室温下提供,或者在高于室温或低于室温下提供。在一些方面中,可在约40°C、约37°C、约35°C、约30°C、约25°C、约20°C、约15°C、约10°C、约5°C、约0°C以及这些值中的任何值之间的任何范围或值下提供连续相。

[0040] 均质器

[0041] 为简洁起见,并且由于所述方法同样适用于任一方法,短语“均质器”考虑的是能够均质化分散相和连续相、乳化分散相和连续相或两者兼而有之的系统或设备,该系统和设备在本领域已知。例如,在一个方面,均质器是直列式Silverson均质器(可从Silverson Machines, Waterside UK商购获得)或使用的是例如美国专利号11167256中描述的Levitronix®BPS-i100集成泵系统,该专利通过引用以其整体并入本文。在一个方面,均质器是一种膜乳化器。在一个方面,均质器运行的叶轮速度为约1000至约4000转/分钟(RPM),包括约1600RPM、约2500RPM和约3500RPM。

[0042] 载药量

[0043] 每个聚合物微球的载药量(以药物与聚合物的比例计,以百分比表示)范围可以从大于55重量/重量%到约70重量/重量%,从约60w重量/重量%到约70重量/重量%,从约60重量/重量%到约65重量/重量%,从约65重量/重量%到约70重量/重量%,大于55重量/重量%,大于60重量/重量%。

[0044] 粒径

[0045] 在一个方面,聚合物微球的平均粒径可以在10 μm (D_{50}) 和30 μm (D_{50}) 之间,小于约20 μm (D_{50}), 小于25 μm (D_{50}), 以及在14 μm (D_{50}) 和25 μm (D_{50}) 之间。

[0046] 延长释放

[0047] 微球制剂的特征在于它们在人体内具有约30天的体内释放持续时间。在一个方面,微球制剂的特征在于,至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或100%以及在上述值中的任何值之间的任何范围的鲁拉西酮在注射到受试者中的约30天的时间段内被释放。例如,在一个方面,微球制剂的特征在于,约75%至100%的鲁拉西酮在注射到受试者体内约30天的时间段内被释放。在另一个方面,微球制剂的特征在于它们具有低的初始突释,即在注射入受试者后约24小时内释放不超过约20%的鲁拉西酮。

[0048] 治疗益处

[0049] 可使用包含鲁拉西酮的鲁拉西酮微球制剂治疗的可能病症包括双相障碍人群中的精神分裂症和抑郁症。在一个方面,可以使用包含鲁拉西酮的微球制剂来治疗精神分裂症和抑郁症,其中微球制剂约每30天给药一次。

[0050] 在一个方面,提供了一种治疗怀疑患有双相障碍的受试者的精神分裂症和/或抑郁症的方法。该方法可包括通过关节内注射、肌内注射或皮下注射向有需要的患者施用根据本文所述方法制备的微球制剂,其中该制剂以约每30天的给药方案向患者施用。

[0051] 在另一个方面,公开了包含聚合物微球的微球制剂在制备用于治疗怀疑患有双相障碍的受试者的精神分裂症和/或抑郁症的药物中的用途,每个聚合物微球包含:(i) 鲁拉西酮;和(ii) 可生物降解的聚合物,其中每个聚合物微球包含大于该聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮,其中所述聚合物微球的平均粒径小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50})。

[0052] 在另一个方面,提供了一种包含聚合物微球的微球制剂用作治疗怀疑患有双相障碍的受试者的精神分裂症和/或抑郁症的药物,每个聚合物微球包含:(i) 鲁拉西酮;和(ii) 可生物降解的聚合物,其中每个聚合物微球包含大于该聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮,其中所述聚合物微球的平均粒径小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50})。

[0053] 在另一个方面,提供了一种试剂盒,该试剂盒包含聚合物微球,每个聚合物微球包含:(i) 鲁拉西酮;和(ii) 可生物降解的聚合物,其中每个聚合物微球包含大于该聚合物微球的55重量%的载药量的鲁拉西酮,并且其中该聚合物微球具有小于 $25\mu\text{m}$ (D_{50}) 的平均粒径。

[0054] 实施例

[0055] 实施例1-包含鲁拉西酮的聚合物微球的一般制备

[0056] 微球形成阶段。参考图1,通过将聚合物基质(例如PLGA聚合物)溶解在有机溶剂体系(例如DCM和BA)中,然后加入鲁拉西酮混合直至完全溶解而形成分散相(“DP”)10。使用 $0.2\mu\text{m}$ 灭菌PTFE或PVDF膜过滤器(例如EMFLON,可从Pall或SartoriusAG商购获得)过滤DP 10,并以限定的流速将其泵入均质器30,例如直列式Silverson均质器(可从Silverson Machines, Waterside UK商购获得)或Levitronix i100(如美国专利第11167256号中所述)。包含水、表面活性剂和缓冲剂的连续相(“CP”)20也以规定的流速泵入均质器30。均质器30的速度通常是固定的,以实现期望的聚合物微球尺寸分布。代表性的连续“上游”微球形成阶段描述于美国专利第5945126号中,其通过引用以其整体并入本文。

[0057] 微球处理阶段。已形成或正在形成的微球离开均质器30并进入溶剂去除容器(“SRV”)40。在微球形成过程中,可以向SRV 40中加水,以使水性介质中的溶剂水平最小化。在DP 10耗尽后,停止CP 20和水的流速,并开始洗涤步骤。使用水洗和中空纤维过滤器(可以作为HFF从Cytiva商购)50来实现溶剂去除。代表性的“下游”微球处理阶段描述于美国专利第6270802号中,其通过引用以其并入本文。

[0058] 收集洗涤后的微球并在冻干机(Virtis)中冷冻干燥以去除任何水分。得到的微球是自由流动的灰白色块状粉末。

[0059] 实施例2-包封鲁拉西酮的聚合物微球的制备-第1批

[0060] 按照实施例1中所述和图1中所示的一般程序,通过将400g的752H聚合物($IV=0.21\text{dL/g}$)溶解在4000g的DCM和2000g的BA(DCM/BA(2:1))中,然后加入鲁拉西酮(600g)混合直至完全溶解,形成DP。将DP过滤并泵入Levitronix®BPS-i100集成泵系统,该系统以3000RPM运行。将含有0.35%的PVA和磷酸盐缓冲剂($\text{pH}=7.6$)的CP也以规定的流速泵入均质器。

[0061] 已形成或正在形成的微球离开均质器进入SRV。将去离子水加入到SRV中。使用水

洗和中空纤维过滤器实现溶剂去除。通过过滤收集大量悬浮液并冷冻干燥以获得自由流动的粉末。所得微球的平均粒径为9.2 (D_{50})，载药量为66.7%。

[0062] 实施例3-包封鲁拉西酮的聚合物微球的制备-第2批

[0063] 按照实施例1中所述和图1中所示的一般程序，通过将400g的752H聚合物 ($IV=0.21\text{dL/g}$) 溶解在4000g的DCM和2000g的BA (DCM/BA (2:1)) 中，然后加入鲁拉西酮(600g) 混合直至完全溶解，形成DP。将DP过滤，泵入以4000RPM转速运行的 **Levitronix®BPS-i100** 集成泵系统。将含有0.35%的PVA和磷酸盐缓冲剂 ($\text{pH}=7.6$) 的CP也以规定的流速泵入均质器。

[0064] 已形成或正在形成的微球离开均质器进入SRV。将去离子水加入到SRV中。使用水洗和中空纤维过滤器实现溶剂去除。通过过滤收集大量悬浮液并冷冻干燥以获得自由流动的粉末。所得微球的平均粒径为14.8 (D_{50})，载药量为65.5%。

[0065] 图2是第2批的包封鲁拉西酮的聚合物微球的显微镜图像。

[0066] 图3是比较第1批和第2批的累积释放鲁拉西酮随时间的曲线图。

[0067] 实施例4-包封鲁拉西酮的聚合物微球的制备-第3批和第3I批

[0068] 按照实施例1中所述和图1中所示的一般程序，通过将120g的7502A聚合物 ($IV=0.20\text{dL/g}$) 溶解在800g的DCM和400g的BA (DCM/BA (2:1)) 中，然后加入鲁拉西酮(180g) 混合直至完全溶解，形成DP。将DP过滤，并以25ml/min的流速泵入以2500RPM转速运行的 **Levitronix®BPS-i100** 集成泵系统。还将包含0.35%的PVA和10mM的磷酸盐缓冲剂 ($\text{pH}=7.6$) 的CP以2L/min的流速泵入均质器 (CP:DP=80:1)。

[0069] 已形成或正在形成的微球离开均质器进入SRV。将去离子水加入到SRV中。使用水洗和中空纤维过滤器实现溶剂去除。通过过滤收集大量悬浮液并冷冻干燥以获得自由流动的粉末。

[0070] 一部分粉末在环境温度下接受25kGy的 γ 辐照。未经辐照的部分(第3批)的平均粒径为22 μm (D_{50})，载药量为60.4重量%，分子量为16.9kDa。经辐照的部分(第3I批)的平均粒径为21 μm (D_{50})，载药量为60.2重量%，分子量为15.8kDa。

[0071] 图4是比较第3批和第3I批的体外累积释放鲁拉西酮随时间的曲线图。图4表明，第3批和第3I批具有低的初始突释，并且通过辐照对聚合物微球灭菌不会对微球制剂的释放曲线产生不利影响。

[0072] 实施例5-包封鲁拉西酮的聚合物微球的制备-第4批和第4I批

[0073] 按照实施例1中所述和图1中所示的一般程序，通过将120g的7502A聚合物 ($IV=0.20\text{dL/g}$) 溶解在800g的DCM和400g的BA (DCM/BA (2:1)) 中，然后加入鲁拉西酮(180g) 混合直至完全溶解，形成DP。将DP过滤，并以25ml/min的流速泵入以3500RPM转速运行的 **Levitronix®BPS-i100** 集成泵系统。还将包含0.35%的PVA和10mM的磷酸盐缓冲剂 ($\text{pH}=7.6$) 的CP以2L/min的流速泵入均质器 (CP:DP=80:1)。

[0074] 已形成或正在形成的微球离开均质器进入SRV。将去离子水加入到SRV中。使用水洗和中空纤维过滤器实现溶剂去除。通过过滤收集大量悬浮液并冷冻干燥以获得自由流动的粉末。

[0075] 一部分粉末在环境温度下接受25kGy的 γ 辐照。未经辐照的部分(第4批)的平均粒径为15 μm (D_{50})，载药量为60.5重量%，分子量为16.9kDa。经辐照的部分(第4I批)的平均粒

径为 $15\mu\text{m}$ (D_{50})，载药量为60.0重量%，分子量为15.9kDa。

[0076] 图5是比较第4批和第4I批的体外累积释放鲁拉西酮随时间的曲线图。图5表明，第4批和第4I批具有低的初始突释，并且通过辐照对聚合物微球灭菌不会对微球制剂的释放曲线产生不利影响。

[0077] 实施例6-包封鲁拉西酮的聚合物微球的制备-第5批和第5I批

[0078] 按照实施例1中所述和图1中所示的一般程序，通过将120g的7503A聚合物 ($IV=0.29\text{dL/g}$) 溶解在800g的DCM和400g的BA (DCM/BA (2:1)) 中，然后加入鲁拉西酮(180g)混合直至完全溶解，形成DP。将DP过滤，并以 25ml/min 的流速泵入以3500RPM转速运行的Levitronix®BPS-i100集成泵系统。还将包含0.35%的PVA和10mM的磷酸盐缓冲剂 ($\text{pH}=7.6$) 的CP以 2L/min 的流速泵入均质器 (CP:DP=80:1)。

[0079] 已形成或正在形成的微球离开均质器进入SRV。将去离子水加入到SRV中。使用水洗和中空纤维过滤器实现溶剂去除。通过过滤收集大量悬浮液并冷冻干燥以获得自由流动的粉末。

[0080] 一部分粉末在环境温度下接受 25kGy 的 γ 辐照。未经辐照的部分(第5批)的平均粒径为 $18\mu\text{m}$ (D_{50})，载药量为58.7重量%，分子量为29.9kDa。经辐照的部分(第5I批)的平均粒径为 $18\mu\text{m}$ (D_{50})，载药量为58.8重量%，分子量为27.2kDa。

[0081] 图6是比较第5批和第5I批的体外累积释放鲁拉西酮随时间的曲线图。图6表明，第5批和第5I批具有低的初始突释，并且通过辐照对聚合物微球灭菌不会对微球制剂的释放曲线产生不利影响。

[0082] 实施例7-包封鲁拉西酮的聚合物微球的制备-第6批和第6I批

[0083] 按照实施例1中所述和图1中所示的一般程序，通过将120g的752H聚合物 ($IV=0.21\text{dL/g}$) 溶解在800g的DCM和400g的BA (DCM/BA (2:1)) 中，然后加入鲁拉西酮(180g)混合直至完全溶解，形成DP。将DP过滤，以 25ml/min 的流速泵入以3500RPM转速运行的Levitronix®BPS-i100集成泵系统。还将包含0.35%的PVA和10mM的磷酸盐缓冲剂 ($\text{pH}=7.6$) 的CP以 2L/min 的流速泵入均质器 (CP:DP=80:1)。

[0084] 已形成或正在形成的微球离开均质器进入SRV。将去离子水加入到SRV中。使用水洗和中空纤维过滤器实现溶剂去除。通过过滤收集大量悬浮液并冷冻干燥以获得自由流动的粉末。

[0085] 一部分粉末在环境温度下接受 25kGy 的 γ 辐照。未经辐照的部分(第6批)的平均粒径为 $16\mu\text{m}$ (D_{50})，载药量为59.4重量%，分子量为15.6kDa。经辐照的部分(第6I批)的平均粒径为 $16\mu\text{m}$ (D_{50})，载药量为60.1重量%，分子量为14.9kDa。

[0086] 图7是比较第6批和第6I批的体外累积释放鲁拉西酮随时间的曲线图。图7表明，第6批和第6I批具有低的初始突释，并且通过辐照对聚合物微球灭菌不会对微球制剂的释放曲线产生不利影响。

[0087] 图8是比较第3批、第4批、第5批和第6批的体外累积释放鲁拉西酮随时间的曲线图。图9是比较第3I批、第4I批、第5I批和第6I批的体外累积释放鲁拉西酮随时间的曲线图。

[0088] 实施例8-第3批、第3I批、第4批、第4I批、第5批、第5I批、第6批和第6I批在犬中的药代动力学研究

[0089] 研究了在犬体内皮下注射剂量的缓释鲁拉西酮制剂后鲁拉西酮的药代动力学特

征。这些犬接受10mg/kg剂量的鲁拉西酮浓度为100mg/mL的所示批次。在1小时、3小时、6小时、24小时、48小时、96小时、168小时、264小时、360小时、480小时、600小时、720小时、840小时、960小时、1080小时、1200小时、1320小时、1440小时、1560小时和1680小时的时间点采集血样。图10是显示了第3批、第3I批、第4批、第4I批、第5批、第5I批、第6批和第6I批的鲁拉西酮的测量平均血药浓度(ng/mL)作为时间的函数的曲线图。

[0090] 实施例9-包封鲁拉西酮的聚合物微球的制备-第7批

[0091] 按照实施例1中所述和图1中所示的一般程序,通过将15g的7502A聚合物(IV=0.19dL/g)溶解在133.3g的DCM和66.70g的BA(DCM/BA(2:1))中,然后加入鲁拉西酮(35g)混合直至完全溶解,形成DP。将DP过滤,并以25ml/min的流速泵入以3500RPM的转速运行的Levitronix®BPS-i100集成泵系统。还将包含0.35%的PVA(但没有缓冲剂)的CP以2L/min的流速泵入均质器(CP:DP=80:1)。

[0092] 已形成或正在形成的微球离开均质器进入SRV。将去离子水加入到SRV中。使用水洗和中空纤维过滤器实现溶剂去除。通过过滤收集大量悬浮液并冷冻干燥以获得自由流动的粉末。

[0093] 第7批的平均粒径为16 μ m(D_{50}),载药量为63%(基于70%的目标载药量,包封效率为91%),分子量为16.6kDa。图11是显示第7批体外累积释放鲁拉西酮随时间的曲线图。

[0094] 实施例10-包封鲁拉西酮的聚合物微球的制备-第8批

[0095] 按照实施例1中所述和图1中所示的一般程序,通过将3.0g的7507A聚合物(IV=0.56dL/g)溶解在26.67g的DCM和13.33g的BA(DCM/BA(2:1))中,然后加入鲁拉西酮(7.0g)混合直至完全溶解,形成DP。将DP过滤,并以25ml/min的流速泵入以3500RPM转速运行的Levitronix®BPS-i100集成泵系统。还将包含0.35%的PVA(但是没有缓冲剂)的CP以2L/min的流速泵入均质器(CP:DP=80:1)。

[0096] 已形成或正在形成的微球离开均质器进入SRV。将去离子水加入到SRV中。使用水洗和中空纤维过滤器实现溶剂去除。通过过滤收集大量悬浮液并冷冻干燥以获得自由流动的粉末。

[0097] 第8批的平均粒径为18 μ m(D_{50}),载药量为59%(基于70%的目标载药量,包封效率为84%),分子量为62.0kDa。图11是显示第8批体外累积释放鲁拉西酮随时间的曲线图。

[0098] 在使用中,微球可以悬浮在稀释剂中用于施用(注射)。稀释剂一般可含有增稠剂、渗透剂和表面活性剂。增稠剂可包括羧甲基纤维素钠(CMC-Na)或其他合适的化合物。可以选择合适的黏度等级和CMC-Na的合适浓度,使稀释剂的黏度达到3cp或更高。一般来说,黏度在约10cp是合适的;然而,对于较大的微球,可优选较高黏度的稀释剂,以最少化微球在悬浮液中的沉降。

[0099] 无颗粒沉降的均匀微球悬浮液将在注射给药过程中产生一致的给药剂量。为了使稀释剂的渗透性更接近生物体系,可以使用约290毫渗摩尔(mOsm)的溶质,如甘露醇、氯化钠或任何其他可接受的盐。稀释剂还可以含有缓冲盐以维持组合物的pH值。通常,通过根据需要调节缓冲剂的含量,将pH维持在生理相关pH附近(pH约7至约8)。

[0100] 本文所公开的方面并非旨在穷举或限制。本领域技术人员将认识到,在不脱离本发明的精神或范围的情况下,可以进行其他方面或对当前方面的修改。本公开的各方面,如本文一般描述的和附图中所示,可以以各种不同的配置来布置、替换、组合、分离和设计,所

有这些都在本文中被考虑。

[0101] 除非另有说明,“一个”、“一种”、“该(所述)”、“一个或多个(一种或多种)”和“至少一个(至少一种)”可互换使用。单数形式“一个”、“一种”和“该(所述)”包括其复数形式。通过端点叙述的数值范围包括该范围内包含的所有数值(例如,1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5等)。术语“包括”和“包含”旨在是等同的和开放式的。短语“基本上由……组成”是指组合物或方法可以包括额外的成分和/或步骤,但前提是额外的成分和/或步骤不会实质上改变要求保护的组合物或方法的基本特征和新颖特征。短语“选自由……组成的组”意味着包括所列组的混合物。

[0102] 当提到术语“每一个”时,并不意味着“每一个,无一例外”。例如,如果提到包含聚合物微球的微球制剂,且“每个聚合物微球”都被陈述为具有特定的API含量,如果有10个聚合物微球,并且两个或更多个聚合物微球具有特定的API含量,则两个或更多个聚合物微球的子集旨在满足该限制。

[0103] 与数字结合使用的术语“约”是简单的简写,旨在包括该数字的 $\pm 10\%$ 。无论“约”是修饰独立的数字还是修饰数字范围的一端或两端的数字,都是如此。换句话说,“约10”是指从9到11。同样,“约10至约20”指的是9至22和11至18。在没有术语“约”的情况下,指的是确切的数字。换句话说,“10”就是10。

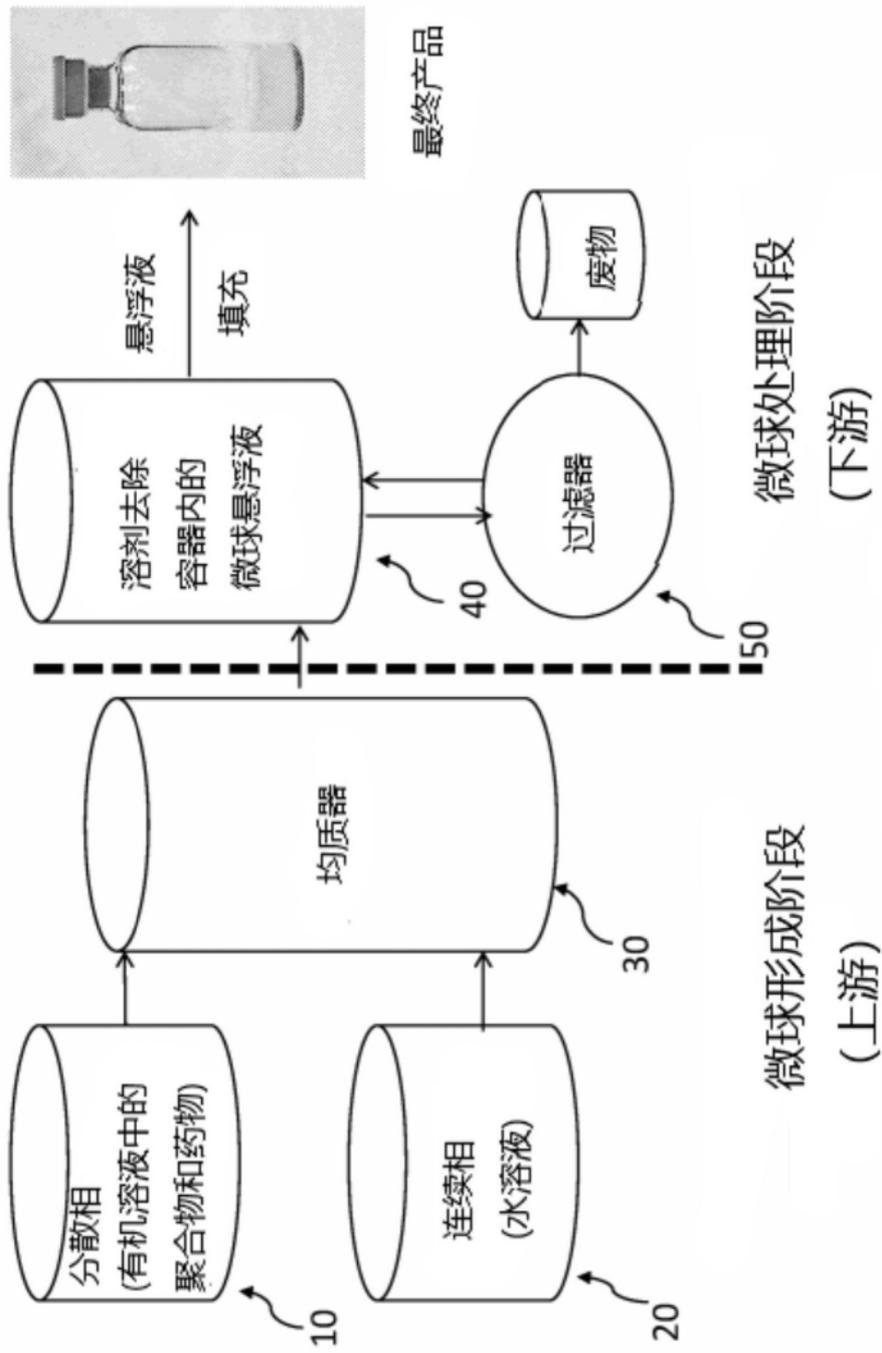


图1

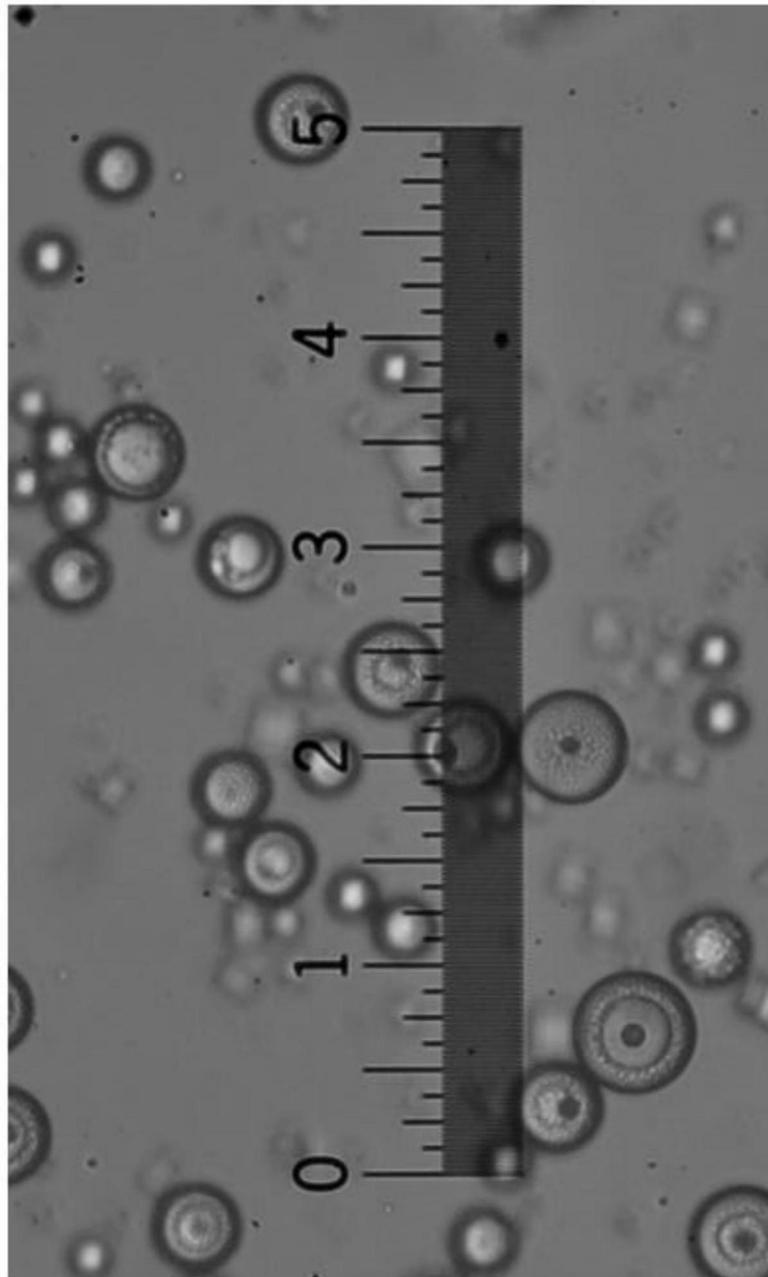


图2

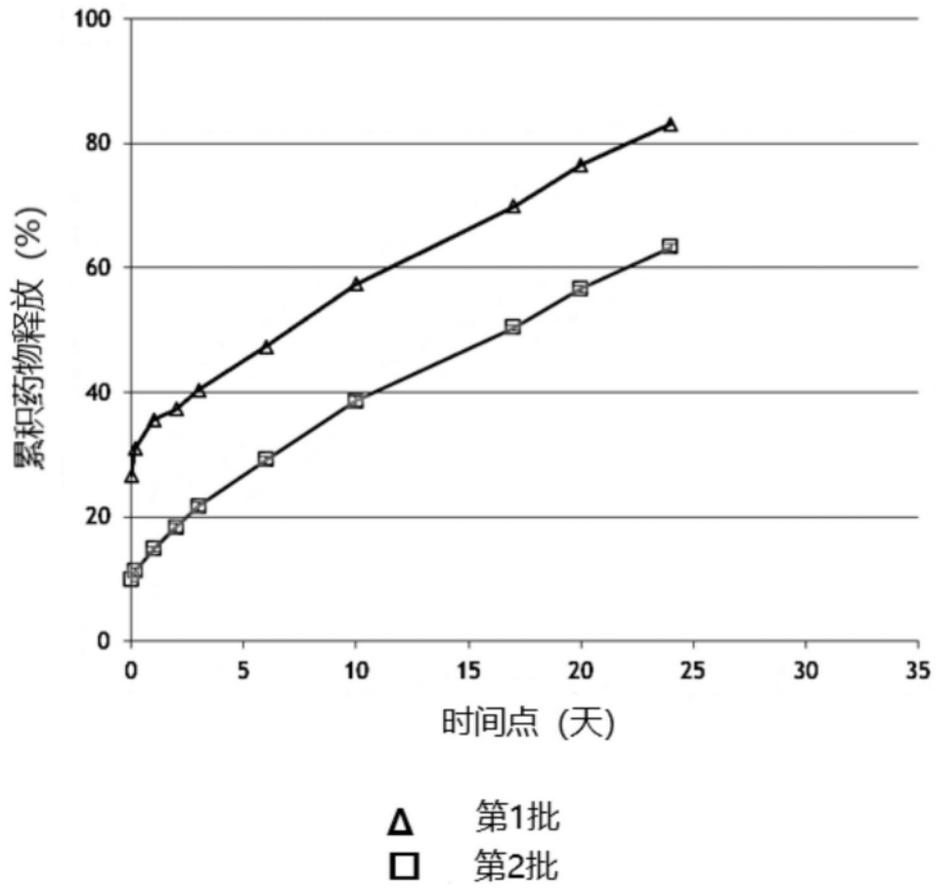


图3

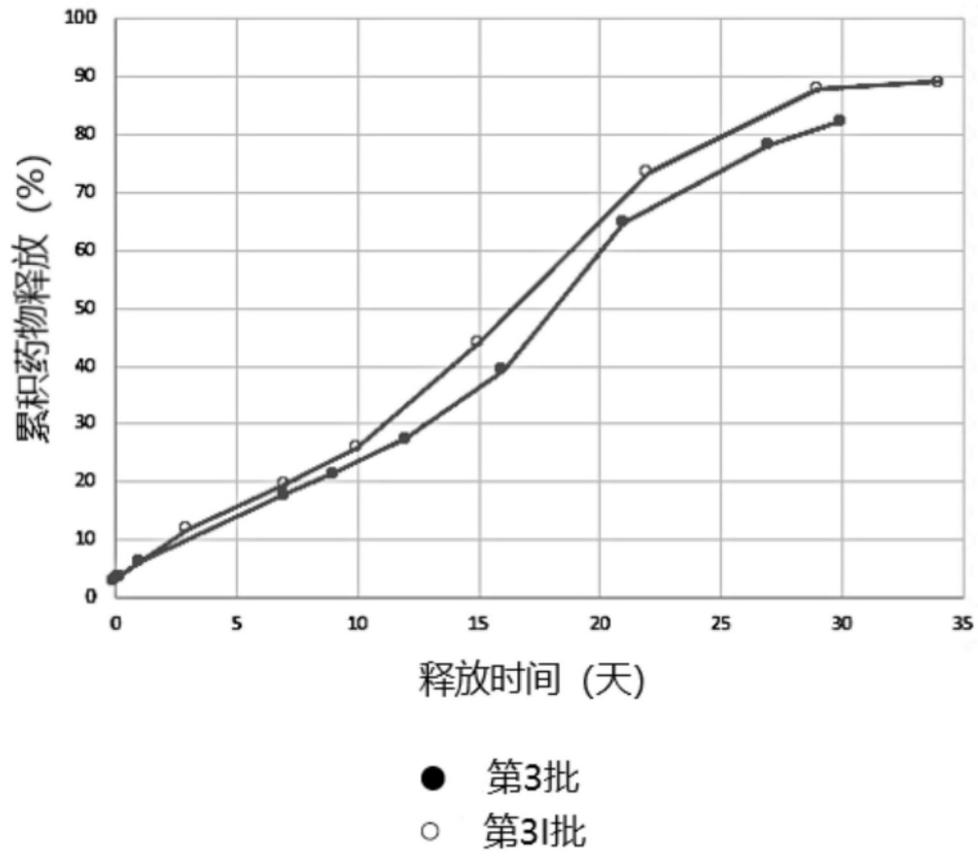


图4

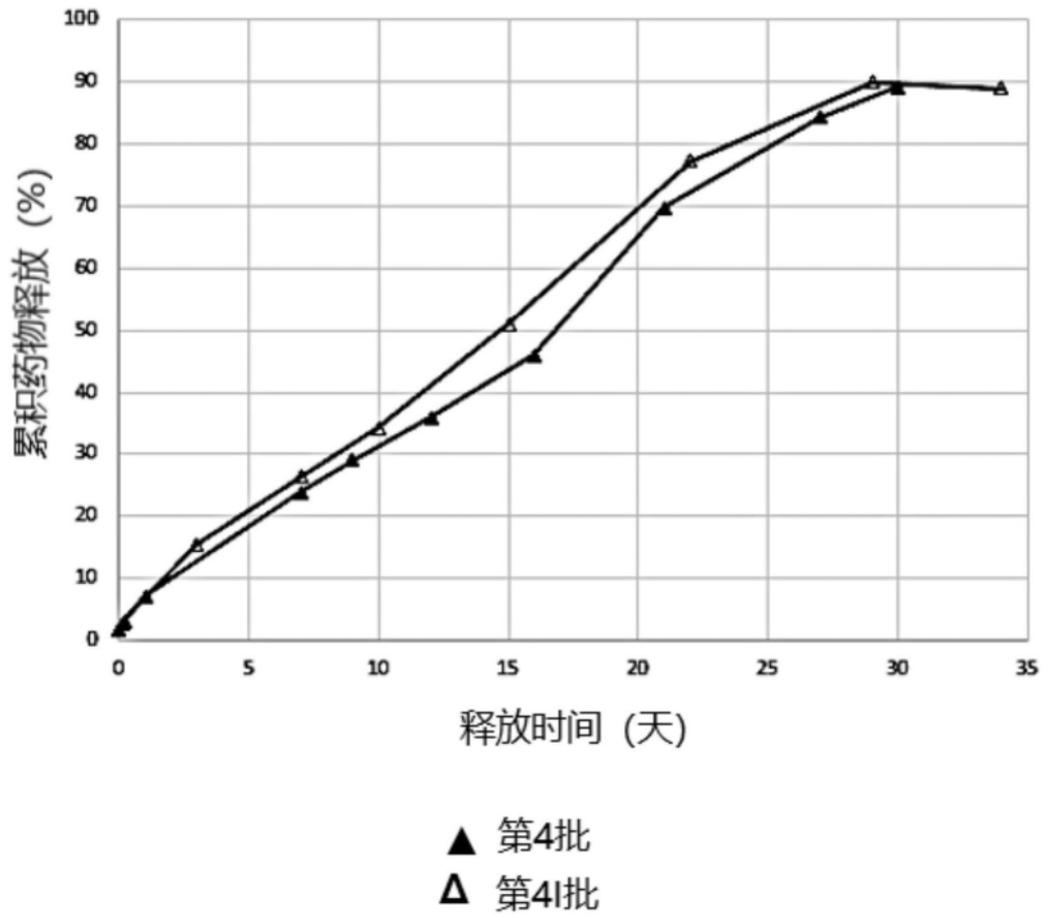


图5

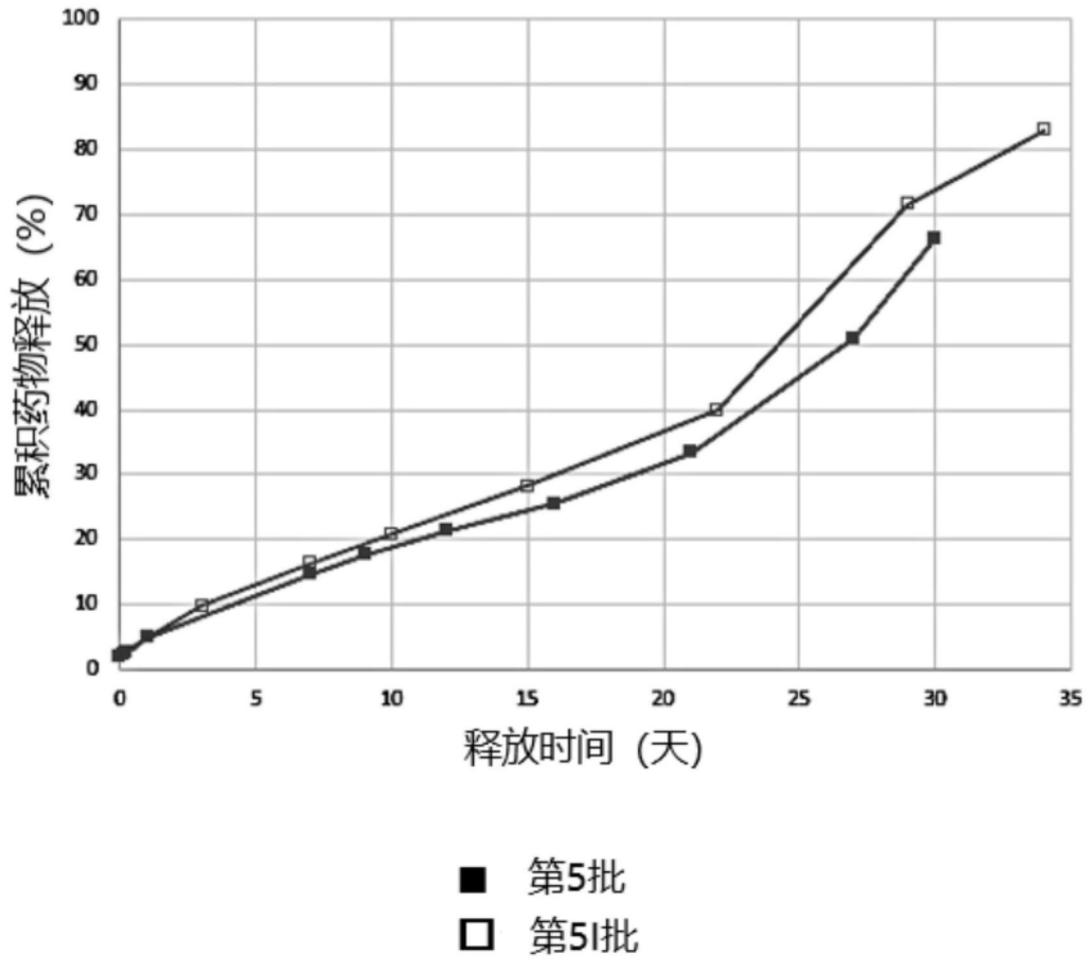


图6

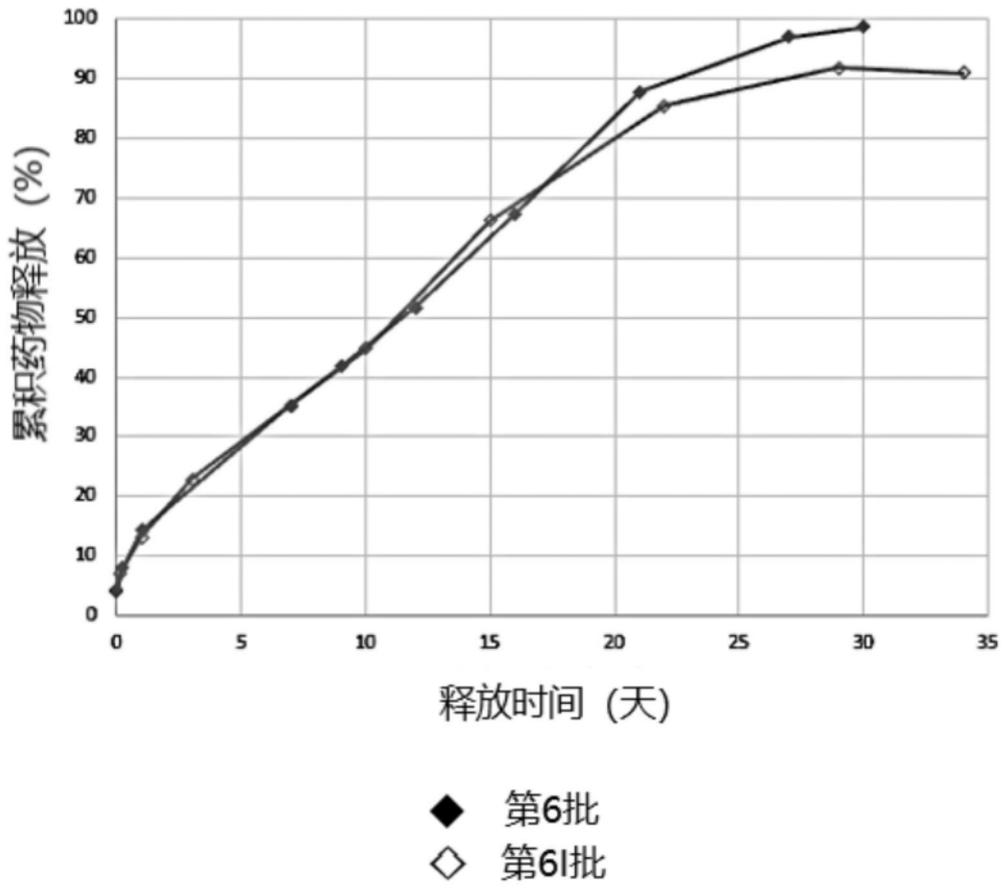


图7

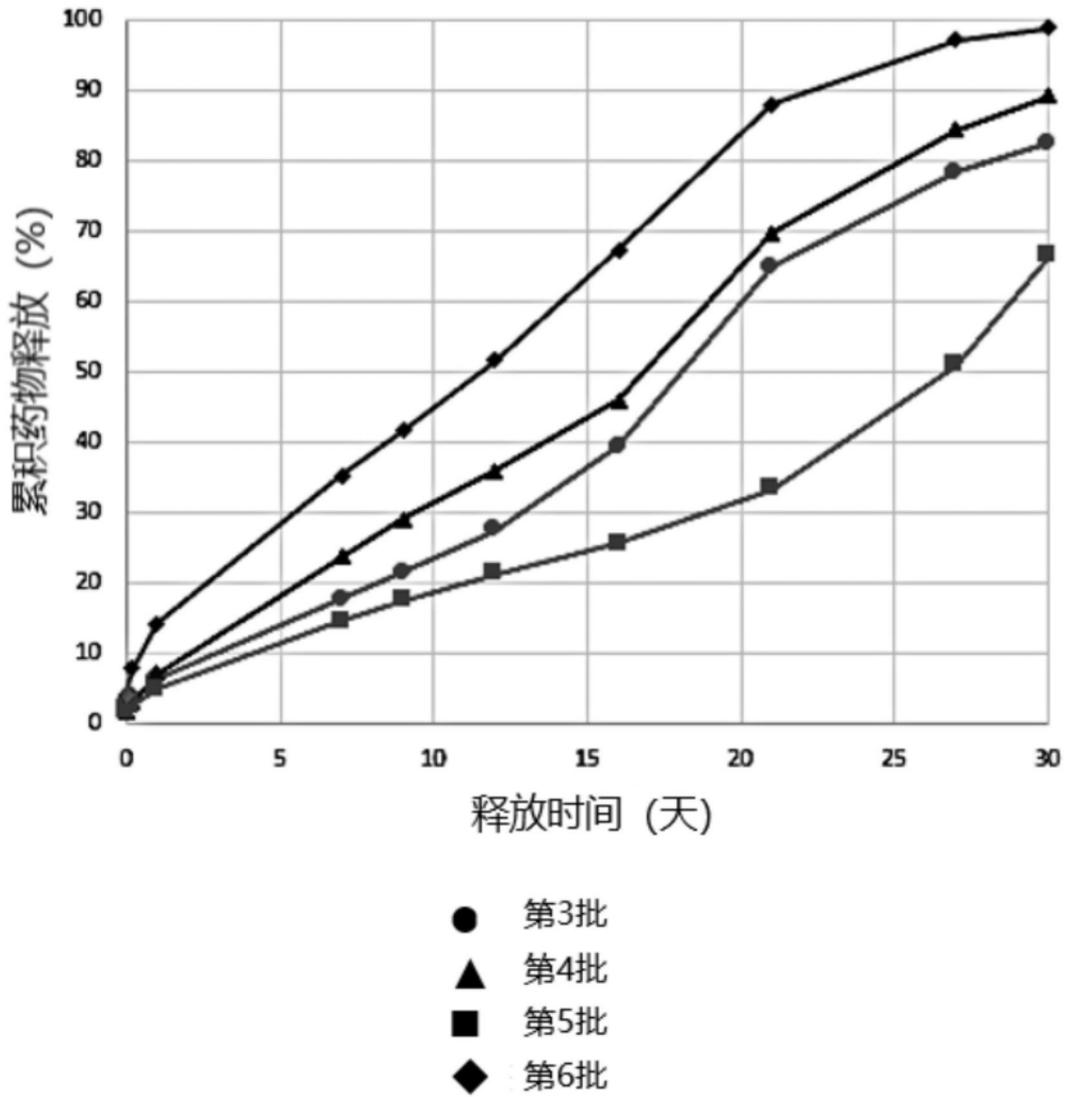


图8

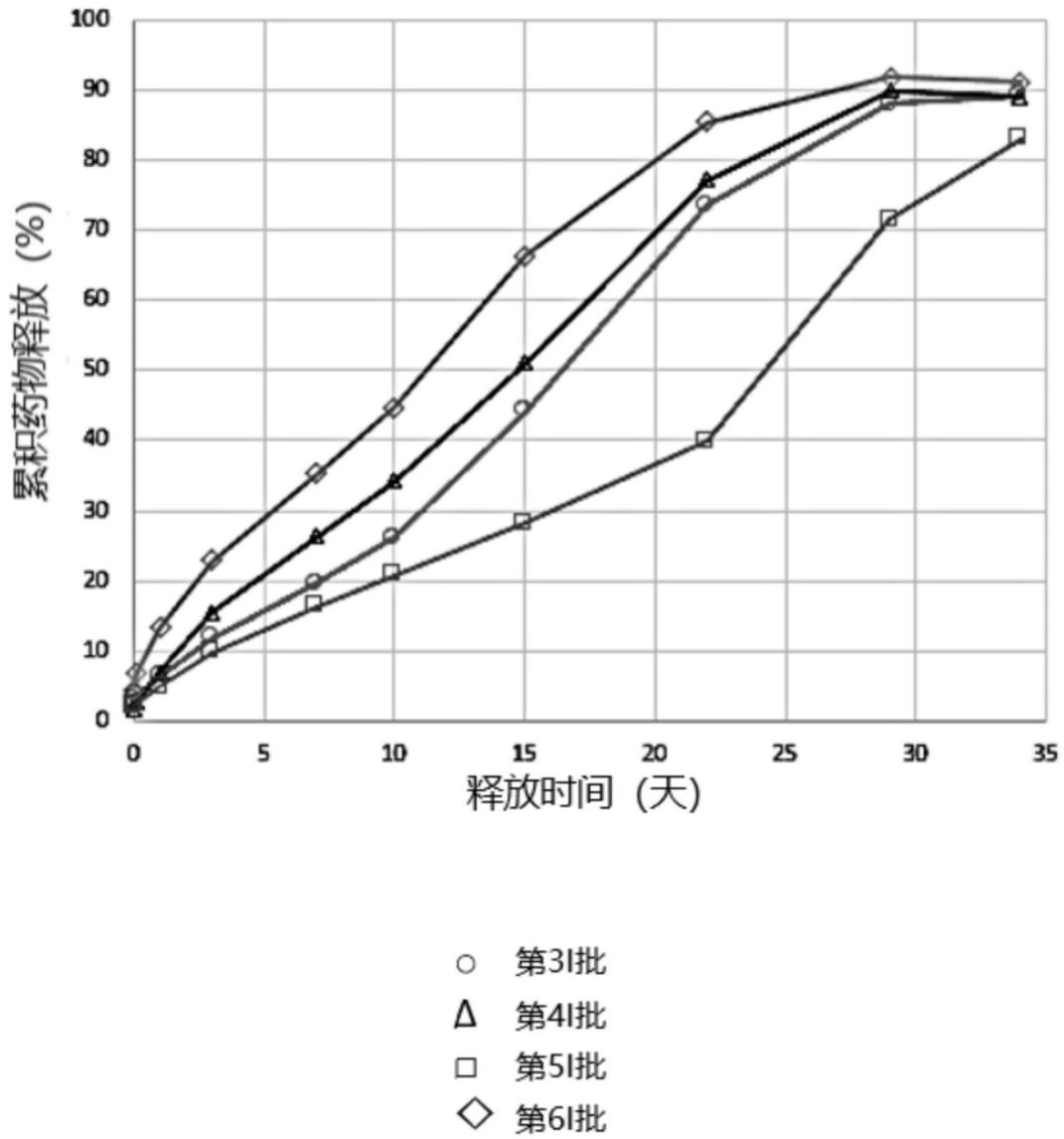


图9

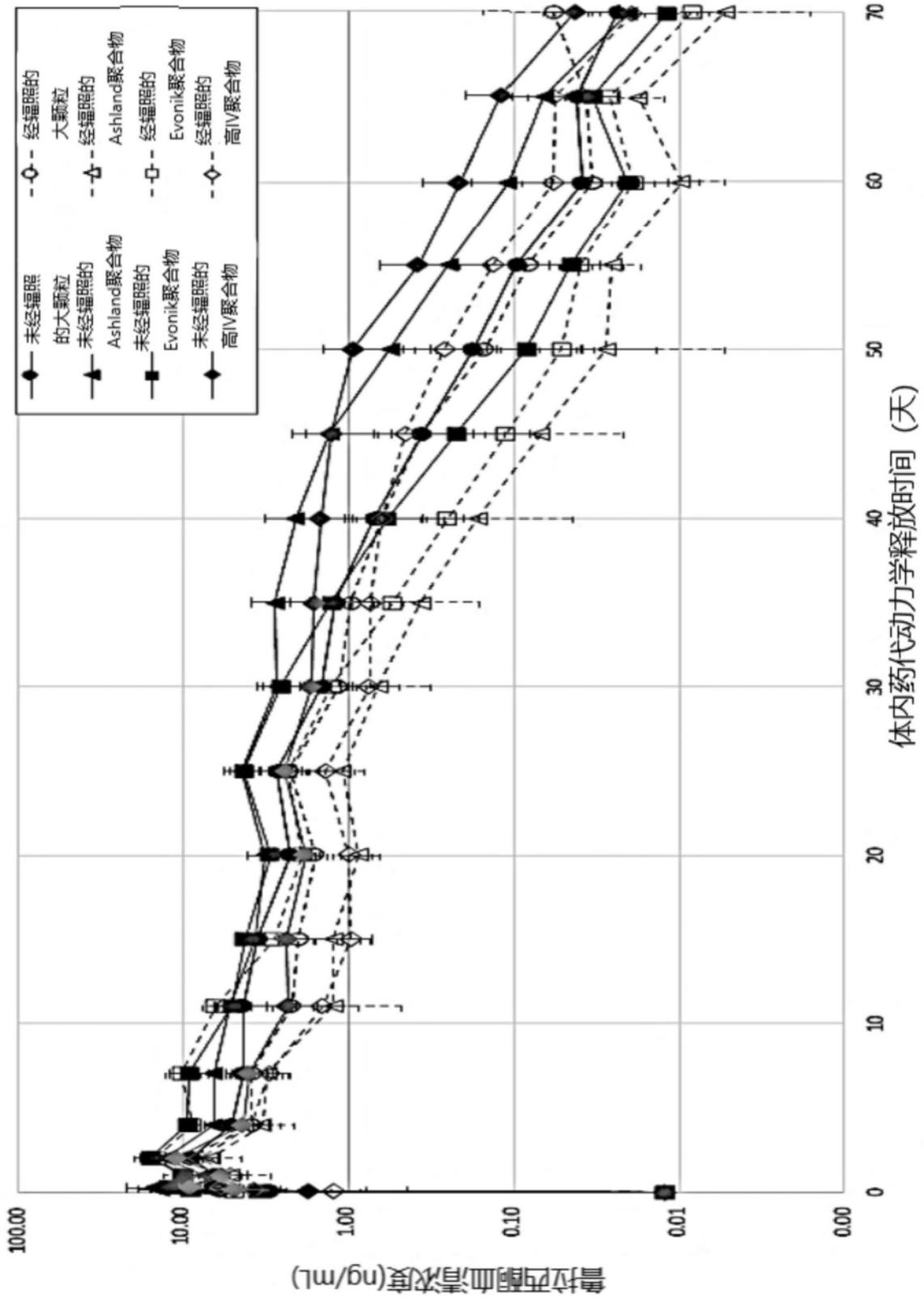


图10

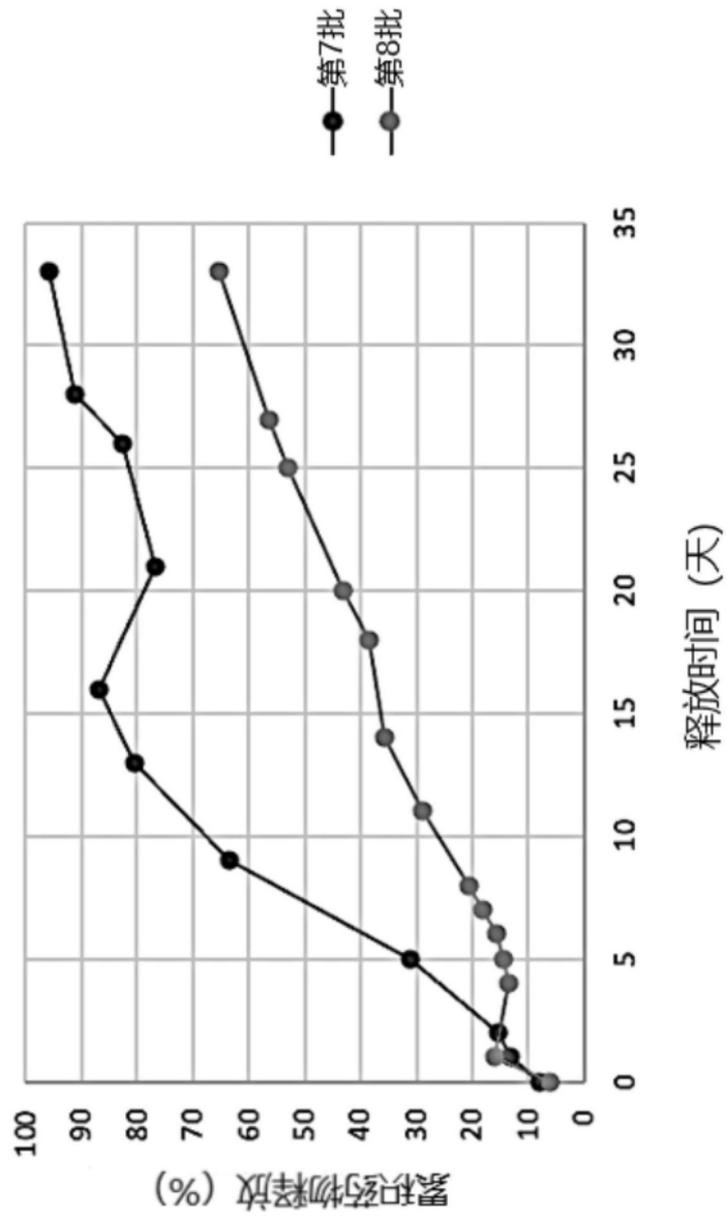


图11