(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 105682645 B
(45)授权公告日 2019.09.06

(21)申请号 201480059987.2

(22)申请日 2014.10.31

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105682645 A

(43)申请公布日 2016.06.15

(30)优先权数据
61/898,241 2013.10.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.04.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/063569 2014.10.31

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/066548 EN 2015.05.07

(73)专利权人 阿勒根公司
地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 A·N·格布雷麦斯克尔
M·R·罗宾逊

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 张广育 曲蕾

(51)Int.Cl.
A61K 9/16(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)
A61K 47/34(2017.01)
A61K 31/5575(2006.01)
A61P 27/06(2006.01)

(56)对比文件
CN 101065407 A,2007.10.31,
CN 101437478 A,2009.05.20,
CN 102821753 A,2012.12.12,
CN 102341144 A,2012.02.01,
WO 2011/109384 A2,2011.09.09,
程金伟.眼科植入式药物缓释系统的研究进展——在眼外伤、手术及某些眼病中的应用.《眼外伤职业眼病杂志》.2002,第24卷(第4期),第475-477页.
高晶彤,等.应用羟丙基甲基纤维素植入人工晶体术后早期眼内压的动态观察.《实用眼科杂志》.1993,第11卷(第11期),第651-655页.

审查员 郑召磊

权利要求书2页 说明书24页 附图6页

(54)发明名称

含前列腺酰胺的眼内植入物及其使用方法

(57)摘要

在眼内降解并且对降低眼内压在一段持续时期有效的含前列腺酰胺的眼内植入物。所述植入物通常含有前列腺酰胺,如比马前列素,和选自聚丙交酯和聚(丙交酯-共-乙交酯)聚合物的至少三种不同的可生物降解的聚合物并且经优化置于眼睛的前房,特别是前房角中并且与之相容。描述了制备和在患者中使用所述植入物降低高眼压和眼内压的方法。

CN 105682645 B

1.一种用于降低眼睛中的眼内压(IOP)的可生物降解的前房内植入物,所述植入物包含可生物降解的聚合物基质、聚乙二醇3350和作为活性剂的前列腺酰胺,其中所述前列腺酰胺和聚乙二醇3350与所述可生物降解的聚合物基质缔合,所述可生物降解的聚合物基质包含

a)特性粘度为0.25-0.35dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯),

b)特性粘度为0.16-0.24dl/g的酸端聚(D,L-丙交酯),和

c)特性粘度为0.16-0.24dl/g且D,L-丙交酯与乙交酯摩尔比为75:25的酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯);

其中所述前列腺酰胺占所述植入物的18-22重量%,所述酯端聚(D,L-丙交酯)占所述植入物的18-22重量%,所述酸端聚(D,L-丙交酯)占所述植入物的13.5-16.5重量%,所述酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)占所述植入物的36-44重量%,并且其中所述聚乙二醇3350占所述植入物的3.5-6.5重量%,其中所述聚(D,L-丙交酯)和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物中的每一种的特性粘度是在25℃下针对所述聚合物于氯仿中的0.1%溶液而测定。

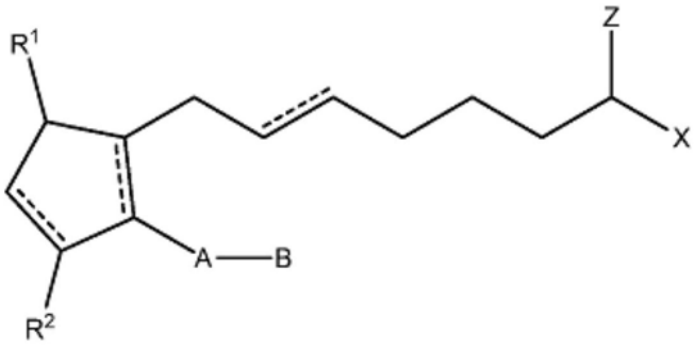
2.根据权利要求1所述的可生物降解的前房内植入物,其中所述前列腺酰胺占所述植入物的20重量%,所述酯端聚(D,L-丙交酯)占所述植入物的20重量%,所述酸端聚(D,L-丙交酯)占所述植入物的15重量%,所述酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)占所述植入物的40重量%,并且其中所述聚乙二醇3350占所述植入物的5重量%。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的植入物,其中所述植入物为棒状并且通过热熔挤压工艺形成并且其中所述植入物直径或宽度为150μm至300μm,长度为0.50mm至2.5mm,并且总重量为30μg至100μg。

4.根据权利要求1所述的植入物,其中所述植入物在置于眼睛的前房中之后不接触角膜内皮。

5.根据权利要求1所述的植入物,其中所述植入物在置于眼睛中之后对降低眼睛中的眼内压2个月或更长时间有效。

6.根据权利要求1所述的植入物,其中所述前列腺酰胺是具有式(I)的化合物



其中虚键表示可以呈顺式或反式构型的单键或双键,A为具有2至6个碳原子的亚烷基或亚烯基基团,所述基团可被一个或多个氧化物基团中断并且被一个或多个羟基、氧代基、烷氧基或烷基羧基取代,其中所述烷基基团包含1至6个碳原子;B是具有3至7个碳原子的环烷基基团,或选自具有4至10个碳原子的烃基芳基和杂芳基基团的芳基基团,其中杂原子选自氮、氧和硫原子;X为$-N(R^4)_2$,其中R^4独立地选自氢和具有1至6个碳原子的低级烷基基团;

Z为＝O;R^1和R^2中的一个为＝O、-OH或-O(CO)R^6基团,而另一个为-OH或-O(CO)R^6,或R^1为＝O而R^2为H,其中R^6为具有1至20个碳原子的饱和或不饱和无环烃基,或为-$(CH_2)_m$$R^7$其中m为0或1至10的整数,并且$R^7$为具有3至7个碳原子的环烷基基团,或如以上所定义的烃基芳基或杂芳基基团。

7.根据权利要求1所述的植入物,其中所述前列腺酰胺为比马前列素。

8.根据权利要求1所述的可生物降解的前房内植入物在制备用于降低哺乳动物眼睛中的眼压的药物中的用途,由此所述植入物为所述眼睛提供对降低所述眼睛中的眼压有效的量的前列腺酰胺。

9.根据权利要求8所述的用途,其中所述哺乳动物为具有升高的眼内压、高眼压或青光眼的人类患者。

10.根据权利要求8或权利要求9所述的用途,其中所述植入物置于所述患者的眼睛的前房中。

11.根据权利要求10所述的用途,其中所述植入物在置于眼睛的前房中之后对降低眼睛中的眼内压至少两个月有效。

12.根据权利要求8所述的用途,其中所述前列腺酰胺为比马前列素。

13.根据权利要求8所述的用途,其中所述植入物通过挤压工艺形成并且其中所述植入物直径或宽度为150至300μm,长度为0.50至2.5mm,并且总重量为30至100μg。

14.根据权利要求8所述的用途,其中所述植入物在置于眼睛的前房中之后不接触角膜内皮。

15.根据权利要求8所述的用途,其中使用眼内递送装置将所述植入物置于所述眼睛中,所述装置包括细长壳体和从所述壳体纵向延伸的套管,所述套管具有近端和远侧尖端并且具有延伸通过其中的内腔,所述内腔具有足以容纳所述植入物并容许所述植入物平移通过所述内腔并进入所述患者的眼睛的内径。

16.一种用于将可生物降解的前房内植入物递送到患者的眼睛内的装置,所述装置包括根据权利要求1所述的前房内植入物、细长壳体和从所述壳体纵向延伸的套管,所述套管具有近端、远侧尖端和延伸通过其中的内腔,所述内腔具有足以容纳所述前房内植入物并容许所述植入物平移通过所述内腔并进入所述患者的眼睛的内径。

17.根据权利要求16所述的装置,其中所述套管为25号、26号、27号、28号、29号或30号针。

18.一种制备根据权利要求1所述的可生物降解的前房内植入物的方法,所述方法包括混合所述前列腺酰胺与所述聚(D,L-丙交酯)和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物及聚乙二醇3350,挤压所述混合物形成细丝,接着将所述细丝切割成适合置于眼睛的前房或玻璃体中的长度从而形成前房内植入物。

含前列腺酰胺的眼内植入物及其使用方法

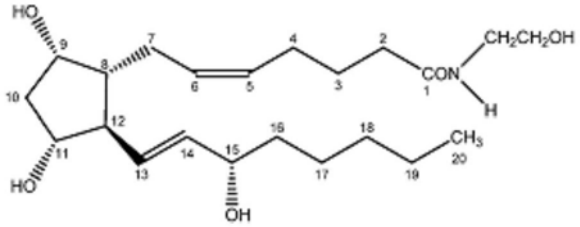
[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年10月31日提交的美国临时申请第61/898,241号的权益，该申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 本文描述了为缓释对治疗眼病，特别是青光眼和高眼压，及与青光眼相关的病状如眼内压升高有效的量的比马前列素(bimatoprost)而提供的可生物降解的眼内植入物。可通过挤压工艺生产的植入物经定径和配置以置于眼睛的前房中，在这里植入物可以将前列腺酰胺直接递送到调节房水的产生和流出的组织。重要的是，本文描述的眼内植入物不但设计成在持续2个月或更长的一段持续时期为患者提供降低眼内压水平的比马前列素，而且定径为适合在眼睛的前房角(也称为虹膜角膜角)内，不会损伤角膜内皮并且不会妨碍视力。虽然是开发用于递送比马前列素，但根据本发明的植入物也可用于持续递送其它前列腺酰胺。描述了制备和使用这些植入物治疗眼病的方法。

[0005] 前列腺酰胺是用于治疗许多不同的高眼压病状如青光眼、眼内压升高和其它高眼压发作，包括术后和激光后高眼压发作的有效高眼压剂(1,4)。它们属于不断扩大的前列腺素$F_{2\alpha}$C-1酰胺家族(1-5)。前列腺酰胺的生物合成和药理学已有广泛描述(1-3,9)。例如，自然存在的前列腺酰胺，如前列腺酰胺$F_{2\alpha}$，由大麻素通过只牵涉COX-2的途径生物合成。不牵涉COX-1(1,2,15)。

[0006] 

[0007] 前列腺素$F_{2\alpha}$-乙醇酰胺

[0008] (也称为前列腺酰胺$F_{2\alpha}$)

[0009] 已广泛用于眼部治疗的一种前列腺酰胺是比马前列素。与其它前列腺酰胺一样，比马前列素未表现出与前列腺素(PG)敏感受体有意义的相互作用(3,10)。然而，比马前列素是有效的眼部抗高压剂并且在患有开角型青光眼或高眼压的患者中对降低升高的眼内压非常有效(1,6-8)。比马前列素通常呈以商品名LUMIGAN®已知的眼用溶液的形式开处方供患者使用。在常见治疗过程中，患者向患病的眼睛表面施加一滴LUMIGAN®溶液每天一次以降低升高的眼内压。认为比马前列素会通过增加通过葡萄膜巩膜途径的房水流出而降低眼内压(IOP)(1,3)。

[0010] 虽然对降低眼内压非常有效，然而每天定期滴注比马前列素滴眼液需要患者的日常管理。对于某些患者而言有利的是具有能够以一致速率向眼部长期递送治疗有效量的比马前列素从而在较长的持续时间如2个月或更长时间内持续降低高压眼中的眼内压的可植入药物递送系统，如眼内植入物。定径并且配置为安全舒适地置于眼睛中，并且恰当配制以向眼睛中的组织递送治疗量的比马前列素的可生物降解的眼内植入物将有效地消除对患

者依从性的需要，因为患者将不再需要每天施加滴眼液，并且通过将眼内压维持在通过长期(如2个月或更长)持续局部施加通常所获得的水平或以下，眼内植入物可改进青光眼治疗并且在某些患者中产生更好的治疗结果。已经描述了包括前列腺酰胺组分和可生物降解的聚合物，用于缓释前列腺酰胺如比马前列素以治疗眼部病状如青光眼的眼内植入物(例如，参考文献4)。

[0011] 青光眼通常是特征在于与视野缺损相关的进行性视神经病变的进行性眼部疾病。青光眼也可与眼内压升高相关。在其病因学基础上，青光眼已被划分为原发性或继发性。成人中原发性青光眼可为开角型(open-angle)青光眼或急性或慢性闭角型(angle-closure)青光眼。继发性青光眼由预先存在的眼部疾病如葡萄膜炎、眼内肿瘤或扩展性白内障引起。

[0012] 原发型青光眼的根本原因仍不清楚。风险因素包括高或升高的眼内压、高龄和家族史。增高或升高的眼内压归因于房水流出受阻。在原发性开角型青光眼中，前房及其解剖结构似乎正常，但房水的排出受到阻碍。在急性或慢性闭角型青光眼中，前房较浅，虹膜角变窄，并且虹膜可在施勒姆管(canal of Schlemm)的入口处阻塞小梁网。瞳孔的扩张可将虹膜的根部向前推向该角处，并且可造成瞳孔阻滞且由此促成急性发作。前房角窄的眼睛易于发生严重程度不同的急性闭角型青光眼发作。

[0013] 继发性青光眼是由对于眼房水由后房流入前房且随后流入施勒姆管内的任何干扰而引起。前段的炎性疾病可以通过在虹膜膨起内引起完全虹膜后粘连而阻止房水溢出并且可通过瞳孔导致眼内压升高而阻碍房水的移动。其它常见原因是眼内肿瘤、扩展性白内障、视网膜中央静脉阻塞、眼睛创伤、手术和眼内出血。一起考虑到所有的类型，青光眼在约2％的40岁以上的人中发生并且在进展至周边视力明显丧失，接着中央视力丧失之前可以无症状数年。

[0014] 青光眼可以被视为潜在的眼前部和后部疾病，因为青光眼治疗的临床目标不但可以降低由于房水从前房流出受阻而升高的眼内压，而且还可以防止由于眼睛的后部中的视网膜细胞或视神经细胞(即，神经节细胞)损伤或损失引起的视力丧失或减少其复发(即，神经保护作用)。临床试验已经证实降低IOP可以帮助延迟青光眼的进展并且一致的IOP降低与发生和进展视神经损伤的风险降低相关(11-13)。

[0015] 患者不遵守局部治疗是防止由于青光眼引起的视力丧失的主要挑战之一。未服药的患者处于因青光眼而视力丧失的最高风险；然而，间歇性服用其药物的患者也处于风险中，因为IOP波动也已经被鉴定为在某些患者中进展的可能风险因素(14)。

[0016] 因此，可持续地将治疗有效量的抗高压药物如比马前列素直接递送到眼睛的前房的缓释药物递送系统，如可生物降解的眼内植入物，可帮助减少患者对眼局部抗高压或其它抗青光眼药物的依赖性以控制眼内压并管理与青光眼相关的症状。

[0017] 本发明提供了此类药物递送系统并且提出了相对于一些现有的可生物降解的眼内植入物的附加改进。我们已经发现比一些同等眼内植入物溶胀更少而生物降解更快，在一段持续时期(例如，约60天)内仍以近线性或恒定的速率释放治疗有效量的比马前列素的可生物降解的植入制剂，从而为患者提供高眼压的长期缓解并且可保护患者免受由高或升高的眼内压引起的一些不良影响。

[0018] 此类属性对置于眼睛的前房(眼睛内介于虹膜和最里面的角膜表面(角膜内皮)之间的流体填充间隙)中的植入物特别有价值。因为大多数前房内植入物比房水更浓，所以它

们在注入前房后倾向于向下沉降到前房角内(介于虹膜正面和角膜背面之间的接合处;也称为虹膜角膜角),在这里它们可以接触并且可能损伤角膜内皮。小的、低溶胀、快速降解性植入物(即,当置于前房中时溶胀到小于初始尺寸的3倍(<3X)的植入物),如我们在本文所描述的植入物,可降低患者由于角膜内皮的机械性刺激而发生角膜水肿的风险。相反,当置于前房中时溶胀大于初始尺寸的3倍(>3X)的植入物具有更高的角膜内皮细胞接触和角膜水肿形成的风险。角膜水肿可导致正常透明角膜混浊并且如果其扩展到中央角膜则可引起视力丧失。此外,在尺寸减小之前的较短时间保持在最大溶胀度下的小、低溶胀性植入物可使得医师能够安全地将植入物施用给更大的患者群体,包括前房角小或窄的患者。植入物在其载药量已经递送之后的迅速生物降解意味着患者可以根据需要接受一个或多个附加植入物作为其连续治疗的一部分,不必担心残留植入物危及其视力或舒适度。

[0019] 本文在当前描述的植入物的开发中已经考虑到了所有此类因素,包括植入物的最佳尺寸(例如,长度、直径或宽度及总质量)。

[0020] 引用的参考文献:

[0021] 1.Woodward等人,(2001)“The pharmacology of Bimatoprost(Lumigan®)”Survey of Ophthalmology Vol.45,Supplement 4,pp.S337-S345.

[0022] 2.Woodward等人,(2008)“Prostamides(prostaglandin ethanolamides)and their pharmacology”British J.Pharmacology153:410-419.

[0023] 3.Woodward等人,(2004)“Bimatoprost:A novel antiglaucoma agent”Cardiovascular Drug Reviews 22(2):103-120.

[0024] 4.美国专利7,799,336

[0025] 5.美国专利6,395,787

[0026] 6.Coleman等人,(2003)“A 3-Month Randomized Controlled Trial of Bimatoprost(LUMIGAN®)versus Combined Timolol/Dorzolamide(Cosopt®)in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension”Ophthalmology 110(12):2362-8.

[0027] 7.Laibovitz等人,(2001)“Comparison of the ocular hypotensive lipid AGN 192024with timolol.Dosing,efficacy and safety evaluation of a novel compound for glaucoma management”Arch Ophthalmol119:994-1000.

[0028] 8.Cantor(2008)“An update on bimatoprost in glaucoma therapy”Expert Opin.Pharmacother.3(12):1753-1762.

[0029] 9.Brubaker等人,(2001)“Effects of AGN 19024,a new ocular hypotensive agent,on aqueous dynamis”Am.J.Ophthalmol.131:19-24.

[0030] 10.Schuster等人,(2000)“Synthetic modification of prostaglandin $F_{2\alpha}$ indicates different structural determinants for bindi ng to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter”Mol.Pharmacology 58:1511-1516.

[0031] 11.Collaborative Normal-tension glaucoma study group.The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma.Am.J.Ophthalmology 1998;126:498-505.

[0032] 12.Heijl等人,(2002)“Reduction of intraocular pressure and glaucoma

progression:results from the early manifest glaucoma trial." Arch.Ophthalmol.120:1268-1279.

[0033] 13.Kass等人,(2002)"The ocular hypertension treatment study:a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-a ngle glaucoma"Arch.Ophthalmol 120:701-713.

[0034] 14.Caprioli等人,(2008)"Intraocular pressure fluctuation"Ophthalmology 115(7):1123-1129.

[0035] 15.Yu等人,(1997)"Synthesis of prostaglandin E_2ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2"J.Biol.Chem.272(34):21181-21186.

[0036] 发明概述

[0037] 本公开提供用于降低眼睛中的眼内压(IOP)至少2个月的含比马前列素的可生物降解的眼内植入物。所述植入物在置于眼睛中之后可对将眼睛中的眼内压维持在降低的水平(相对于接受植入物之前眼睛中的眼内压)4个月、4-6个月或6-12个月或长于12个月有效。接受植入物后眼睛中的IOP的相对降低百分比可根据植入物的尺寸(并因此根据载药量)和患者而改变,但是可低于基线IOP(接受植入物之前眼睛中的眼内压)10-20%、20-30%或10-50%并且在单个植入物植入后在一些情况下,可保持低于基线IOP 20-30%至少2个月、2-3个月、4个月或更长,并且在一些情况下6-12个月或更长。

[0038] 植入物可置于患者眼睛的眼区中以降低眼睛中的眼内压并从而治疗高眼压和与眼内压升高相关的眼病,包括青光眼。本文描述的含比马前列素的植入物经特别定径和配制以置于眼睛的前房中,但是若需要且在前房角小或窄的一些患者中或在有闭角型青光眼的患者中可能必要时,可采用用于眼睛的玻璃体中(通过玻璃体内注射)。前房角宽度可根据Shaffer系统(Shaffer RN.(1960)"Primary glaucomas.Gonioscopy,ophthalmoscopy,and perimetry"Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.64:112-127)分级。Shaffer 1级和2级角可视为窄。可优选通过将植入物置于眼睛的玻璃体而不是前房中来治疗具有Shaffer 1级和2级角的患者以减少角膜中毒的可能性。具有开角的患者,如具有Shaffer 3级和4级角的患者,可为前房内植入物或玻璃体内植入物的候选人。

[0039] 虽然最初是为了持续递送比马前列素而开发,但是本文描述的眼内植入物或药物递送系统也可用于递送其它前列腺酰胺,包括但不限于下面阐述的具有式I的化合物。

[0040] 一般而言,根据本公开的眼内植入物包含或由作为活性剂的比马前列素、可生物降解的聚合物基质和任选地聚乙二醇组成。比马前列素(或其它前列腺酰胺)可构成植入物的5重量%至90重量%,或植入物的5重量%至30重量%,或植入物的18-22重量%,但是优选为植入物的20重量%。可生物降解的聚合物基质通常将包含独立地选自聚(D,L-丙交酯)(PLA)聚合物和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)聚合物的至少三种不同的可生物降解的聚合物的混合物。例如,可生物降解的聚合物基质可包含或由第一、第二和第三可生物降解的聚合物组成,其相互不同之处在于其重复单元、特性粘度或端基或其任何组合。在一些情况下,根据本公开的可生物降解的聚合物基质可包含独立地选自聚(D,L-丙交酯)(PLA)聚合物和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)聚合物的第一、第二、第三和第四可生物降解的聚合物,其中所述第一、第二、第三和第四可生物降解的聚合物相互不同之处在于其重复单

元、特性粘度或端基或其任何组合。根据聚合物合成期间所使用的链终止剂，PLA或PLGA聚合物可具有游离羧酸端基或烷基酯端基，并且在本文中可分别称为酸端或酯端(或酯封端)PLA或PLGA聚合物。

[0041] 在一个实施方案中，可生物降解的聚合物基质包含或由第一、第二和第三可生物降解的聚合物组成，其中第一可生物降解的聚合物是特性粘度为0.25-0.35dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯)聚合物，第二聚合物是特性粘度为0.16-0.24dl/g的酸端聚(D,L-丙交酯)聚合物，并且第三聚合物是D,L-丙交酯:乙交酯摩尔比为73:27至77:23或约75:25，并且特性粘度为0.16-0.24dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物，其中每一种聚合物的特性粘度是在25℃下针对所述聚合物于氯仿中的0.1％w/v溶液而测定。

[0042] 植入物所含的前列腺酰胺可均匀或非均匀地分布在整个可生物降解的聚合物基质中。前列腺酰胺可分散于可生物降解的聚合物基质内。

[0043] 如上所述，所述植入物还可包含聚乙二醇。植入物所含的聚乙二醇可具有3000至20,000g/mol的平均分子量。在一个实施方案中植入物含有聚乙二醇3350(PEG 3350)。聚乙二醇通常将与可生物降解的聚合物基质缔合。例如，聚乙二醇可分散于可生物降解的聚合物基质内。

[0044] 配制根据本公开的含前列腺酰胺的植入物用于i)将植入物在眼睛的内部填充的液体中的溶胀减到最少，ii)在药物有效负载耗尽之后加速植入物降解，及iii)在置于眼睛中之后以大体恒定(或近线性)的速率长期释放药物，可为2个月或更长时间。认为此类植入物非常适于长期降低高压眼中的眼内压。如先前所讨论的，植入物经定径为适合在眼睛(特别是人眼睛)的前房角(也称为虹膜角膜角)中，不会接触或损伤角膜内皮。将植入物与角膜内皮之间的接触减到最少可降低或消除患者发展角膜水肿的可能性，角膜水肿是一种可损伤视力并且可能导致视力丧失的病状。

[0045] 关于这一点，一个实施方案是用于在患者中降低眼内压或高眼压的可生物降解的眼内植入物，所述植入物包含可生物降解的聚合物基质和作为活性剂与可生物降解的聚合物基质缔合的前列腺酰胺，所述可生物降解的聚合物基质包含或由以下组成：

[0046] a)R203S，是特性粘度为0.25-0.35dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯)；

[0047] b)R202H，是特性粘度为0.16-0.24dl/g的酸端聚(D,L-丙交酯)；

[0048] c)RG752S，是D,L-丙交酯:乙交酯摩尔比为约75:25且特性粘度为0.16-0.24dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)；和

[0049] d)聚乙二醇3350；

[0050] 其中所述前列腺酰胺构成植入物的20重量％，酯端聚(D,L-丙交酯)构成植入物的20重量％，酸端聚(D,L-丙交酯)构成植入物的15重量％，酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)构成植入物的40重量％，并且其中所述聚乙二醇(PEG)3350构成植入物的5重量％，其中聚(D,L-丙交酯)和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物中的每一种的特性粘度是在25℃下针对所述聚合物于氯仿中的0.1％溶液而测定。

[0051] 在一些实施方案中，前列腺酰胺是具有式I的化合物。在一个实施方案中前列腺酰胺为比马前列素。

[0052] 根据本公开用于治疗眼病的方法中的眼内植入物的实例包括下面表1和2中阐述的眼内植入物。例如用于在患者中降低眼内压和高眼压的眼内植入物可包含20重量％比马

前列素、15重量％R203S、20重量％RG858S、40重量％RG752S和5重量％聚乙二醇3350。RG858S是特性粘度为1.3-1.7dl/g并且D,L-丙交酯与乙交酯比率为83:17至87:13或约85:15的酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。

[0053] 另一个实施方案为用于治疗患者眼睛的眼病的可生物降解的眼内植入物,所述植入物包含18-22重量％(w/w)比马前列素、18-22重量％R203S、13.5-16.5重量％R202H、36-44重量％RG752S和3.5-6.5重量％聚乙二醇。

[0054] 再一个实施方案为用于治疗患者眼睛的眼病的可生物降解的眼内植入物,所述植入物包含20重量％(w/w)比马前列素、20重量％R203S、15重量％R202H、40重量％RG752S和5重量％聚乙二醇。

[0055] 另一个实施方案为用于治疗患者眼睛的眼病的可生物降解的眼内植入物,所述植入物包含20重量％(w/w)比马前列素、15重量％RG858S、35重量％RG752S、15重量％RG755S和15重量％RG502S。RG755S是具有酯端基、特性粘度为约0.50-0.70dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)且D,L-丙交酯:乙交酯摩尔比为73:27至77:23或约75:25的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。RG502S是具有酯端基、特性粘度为0.16-0.24dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)且D,L-丙交酯:乙交酯比率为48:52至52:48或约50:50的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。

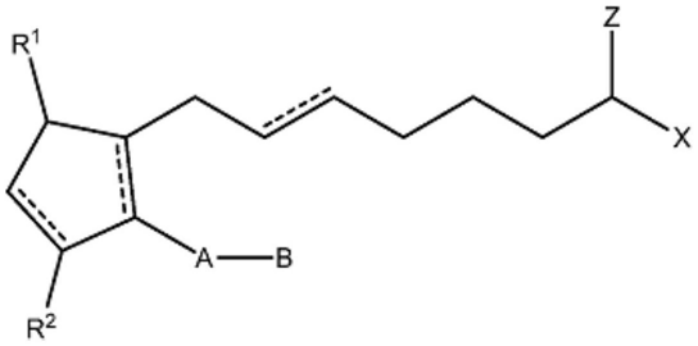
[0056] 另一个实施方案为用于治疗患者眼睛的眼病的可生物降解的眼内植入物,所述植入物包含20重量％(w/w)比马前列素、30重量％RG858S、40重量％RG752S、5重量％RG502和5重量％RG502H。RG502H是具有酸端基、特性粘度为0.16-0.24dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)且D,L-丙交酯:乙交酯比率为约50:50(例如RG502H)的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。

[0057] 另一个实施方案为包含20重量％(w/w)比马前列素、20重量％RG752S、50重量％RG755S、5重量％RG502和5重量％RG502H的可生物降解的眼内植入物。

[0058] 另一个实施方案为包含20重量％(w/w)比马前列素、25重量％RG752S、50重量％RG755S和5重量％RG502的可生物降解的眼内植入物。

[0059] 另一个实施方案为包含20重量％(w/w)比马前列素、30重量％RG752S、20重量％RG502和30重量％RG858S的可生物降解的眼内植入物。

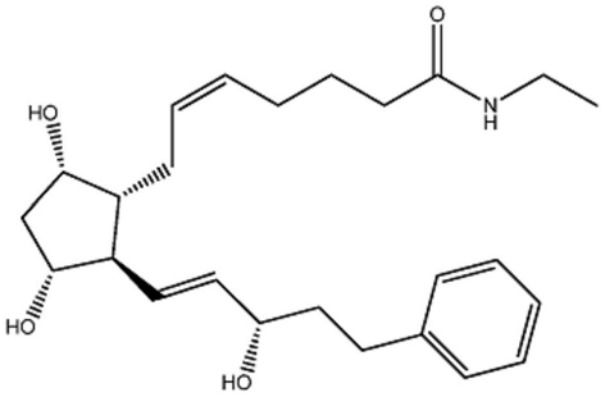
[0060] 如上所述,根据本公开的植入物制剂可含比马前列素或其它前列腺酰胺。在一些实施方案中,植入物所含的前列腺酰胺包含具有式(I)的化合物

[0061] 

[0062] 其中虚键表示可以呈顺式或反式构型的单键或双键,A为具有2至6个碳原子的亚烷基或亚烯基基团,所述基团可被一个或多个氧化物基团中断并且被一个或多个羟基、氧

代基、烷氧基或烷基羧基取代，其中所述烷基基团包含1至6个碳原子；B是具有3至7个碳原子的环烷基基团，或选自具有4至10个碳原子的烃基芳基和杂芳基的芳基基团，其中杂原子选自氮、氧和硫原子；X为-N(R^4)$_2$，其中R^{4}独立地选自氢和具有1至6个碳原子的低级烷基基团；Z为＝O；R^{1}和R^{2}中的一个为＝O、-OH或-O(CO)R^{6}基团，而另一个为-OH或-O(CO)R^6，或R^{1}为＝O而R^{2}为H，其中R^{6}为具有1至约20个碳原子的饱和或不饱和无环烃基，或为-(CH$_2$)$_m$R^{7}其中m为0或1至10的整数，并且R^{7}为具有3至7个碳原子的环烷基基团，或如以上所定义的烃基芳基或杂芳基基团。

[0063] 在更具体的实施方案中，植入物所含的前列腺酰胺为具有以下化学结构的比马前列素：

[0064] 

[0065] 比马前列素

[0066] CAS登记号155206-00-1

[0067] 前列腺酰胺(前列腺素F$_{2\alpha}$酰胺)的其它实例可包括但不限于Woodward等(2008)“Prostamides(prostaglandin ethanolamides)and their pharmacology”British J.Pharmacology 153:410-419；和Schuster等(2000)“Synthetic modification of prostaglandin F$_{2\alpha}$indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter”Molecular Pharmacology 58:1511-1516中描述的前列腺素F$_{2\alpha}$酰胺；及美国专利5,688,819和5,834,498中描述的前列腺素F$_{2\alpha}$酰胺。

[0068] 根据本公开的植入物的可生物降解的聚合物基质可以从将植入物置于眼睛的眼区中时开始以持续释放治疗有效量的前列腺酰胺的速率从植入物释放前列腺酰胺2个月。在一些情况下，在植入物置于眼睛中之后，植入物在可对降低眼睛中的眼内压至少4个月、4-6个月或更长时间、6-12个月或12-24个月有效。植入物专门为置于眼睛的前房中而设计，但是可适合置于其它眼区中以治疗诸如青光眼和高眼压等病状，或普遍降低眼睛中的IOP。因此，根据本公开的植入物可(例如)置于眼睛的前房、后房或玻璃体中。在一些情况下，植入物可置于眼睛的结膜下或眼球下空间中。

[0069] 前述任何实施方案中的聚乙二醇(PEG)可具有3,000至20,000g/mol的平均分子质量。在优选实施方案中，植入物中的聚乙二醇为PEG 3350。例如，在一个实施方案中本发明提供了包含20重量％(w/w)比马前列素、20重量％R203S、15重量％R202H、40重量％RG752S和5重量％聚乙二醇3350(制剂2)的可生物降解的眼内植入物。更通常地，植入物可包含18-22重量％(w/w)比马前列素、18-22重量％R203S、13.5-16.5重量％R202H、36-44重量％

RG752S和3.5-6.5重量％聚乙二醇。

[0070] 根据本公开的眼内植入物可对降低正常压或高压眼中的眼内压长期有效。在本方法的一些实施方案中，患者可患有正常眼压性青光眼(NTG)，眼内压范围为11至21mm Hg。此类患者可能需要更低的眼压以降低进行性视神经损伤和视野缺损的风险，并且可受益于眼内施用根据本公开的植入物。因此，根据本公开的植入物可对治疗呈其所有形式的青光眼，包括特征在于眼内压升高的青光眼以及低眼压或正常眼压性青光眼有效，因为这些患者也可潜在地受益于眼内压的进一步降低。

[0071] 在植入物置于眼睛中之后，相对于接受植入物之前眼睛中的眼内压(IOP)，植入物可对降低眼睛中的眼内压10-20％、20-30％且可能30-40％或更多(以更高药物释放速率)2个月或更长、4个月或更长且可能6个月或更长时间有效。此类植入物还可对降低在患者眼睛中发生青光眼损伤，延迟其发作或减缓其进展有效。眼睛中的青光眼损伤可包括对视神经功能和/或结构的损伤及神经节细胞死亡，这可导致周边视野缺损并且最终中央视力丧失，导致全盲。IOP升高对青光眼视野缺损呈现出主要风险因素。

[0072] 因此，当前描述的植入物可对治疗患有或诊断出选自以下的眼病的患者有效：青光眼、开角型青光眼、原发性开角型青光眼、闭角型青光眼(有时称为闭角型青光眼)、正常眼压性青光眼、低眼压性青光眼、假性表皮脱落性青光眼、发育性青光眼或色素性青光眼。当前植入物中的一种或多种也可用于降低并从而治疗高眼压或眼内压升高。例如，根据本公开的植入物在患有开角型青光眼、闭角型青光眼或高眼压的患者中可对降低眼内压有效。患者可为人或非人类哺乳动物。所述方法通常将包括将植入物置于患有眼病的眼睛的眼区中的步骤。

[0073] 由于其能够长期(例如，60天或更长时间)释放治疗有效量的比马前列素，所以预计根据本公开的植入物能够在患者中长期(例如，4个月或更长时间)降低眼内压，无需像局部治疗可能必需的那样，向眼表面频繁眼内注射或定期滴注滴眼液。因此，在本发明的一些形式中，本文描述的植入物作为单一疗法(即单独用于控制IOP，无需使用附加抗高压滴眼液)用于患者中降低眼内压并治疗如本文所述的眼病。然而，若需要，根据本公开的植入物可连同局部施加的相同或不同治疗剂一起用于双重疗法中。

[0074] 因此，一个实施方案为用于在患者中治疗眼病的方法，所述方法包括将根据本公开的可生物降解的眼内植入物置于患有眼病的眼睛中，由此治疗眼睛中的眼病。植入物优选置于眼睛的前房中，但是可置于眼睛的后房(即睫状沟内紧随虹膜后面的眼区)或玻璃体中。在前房角窄的患者如具有Shaffer 1或2级角的那些患者中，可优选置于玻璃体中(玻璃体内放置)，其中虹膜密切接近小梁网，小梁网接近开始阻塞房水流出的阈值，导致眼内压升高。Shaffer 1和2级患者应接受玻璃体内植入物而非前房内植入物以减少角膜中毒的可能性。Shaffer等级为0被视为闭角型，其中虹膜完全堵塞小梁网，引起高眼内压和视神经损伤和失明的可能。可以适应或耐受约400μm或更大的最大前房内植入物直径溶胀的患者通常将具有Shaffer 3至4级(敞开)角，而为Shaffer 1和2级的角仅可容纳最大直径溶胀为约200μm至小于约400μm的植入物。

[0075] 植入物在置于眼睛中之后通常将向眼睛提供治疗有效剂量的前列腺酰胺至少两个月，并且植入物置于眼睛的前房之后将减轻眼病，或至少一种病征或症状，或与眼病相关的风险因素至少1个月，或至少2或4个月。若需要，可将一个以上植入物置于眼睛中。例如，

可将两个植入物置于眼睛的前房或玻璃体中以递送更大剂量的前列腺酰胺。例如，在一种方法中通过将两个50-μg植入物(各含20重量％比马前列素)同时置于眼睛的前房中而不是使用单个100-μg植入物，可为眼睛给药20μg的比马前列素。使用两个较小的植入物可潜在地提高植入物在眼睛中的耐受性并且进一步降低植入物接触角膜内皮的风险，从而减少或完全消除眼睛将经历角膜内皮细胞密度丧失和角膜水肿发作的机会。

[0076] 根据本公开的含前列腺酰胺的眼内植入物的一个实例为包含下面表1中阐述的制剂2的挤压眼内植入物。在一些实施方案中，植入物包含制剂2-8中的任一种并且经定径以置于眼睛的前房中。前房内植入物将优选适于在前房角内，在置于眼睛中之后不接触或摩擦角膜内皮。

[0077] 如先前所提到的，根据这种方法的眼病的实例包括眼内压升高、高眼压和青光眼，包括，例如开角型青光眼或闭角型青光眼。虽然可用本方法递送各种前列腺酰胺，但是本文描述的植入物特别用于递送比马前列素(并且因此将含有比马前列素作为唯一活性剂)。

[0078] 一个实施方案为降低哺乳动物眼睛中的眼压的方法，所述方法包括将根据本公开的可生物降解的眼内植入物置于哺乳动物的眼睛中，由此所述植入物为眼睛提供对降低眼睛中的眼压有效的量的前列腺酰胺。在这种方法的一些形式中，哺乳动物是有升高的眼内压、高眼压或青光眼的人类患者，并且植入物置于患者患病眼睛的前房中。植入物在置于眼睛的前房之后可对降低眼睛中的眼内压至少2个月有效。在一些情况下，在植入物置于眼睛中之后，植入物可降低眼睛中的眼内压6-12个月或多于12个月。在一个实施方案中植入物提供的前列腺酰胺为比马前列素。优选地，植入物经定径和配制以置于眼睛的前房中并且在置于眼睛，例如人眼睛的前房之后不接触和/或不损伤角膜内皮。消除植入物与角膜内皮之间的接触可降低眼睛中角膜内皮细胞密度降低和角膜水肿发作的风险。

[0079] 本公开还提供了在患者中降低或减低眼内压的方法，所述方法包括将可生物降解的眼内植入物置于患者的眼睛中，从而长期，例如，至少1个月、2个月或至少4个月降低眼睛中的眼内压。在一些情况下，患者可患有开角型青光眼或更具体地原发性开角型青光眼和/或高眼压。所述方法中使用的植入物可以是本文描述的含前列腺酰胺的植入物中的任一种。在一个优选实施方案中，所述方法包括将包含制剂2的挤压眼内植入物置于患者的眼睛中。例如，植入物可置于眼睛的前房、玻璃体或后房中。在一些情况下，植入物可特别地置于眼睛的前房角(虹膜角膜角)中，并且甚至更特别地置于眼睛的下方虹膜角膜角中。

[0080] 本治疗方法可产生的医学有益效果的实例可包括但不限于眼内压降低。在一些情况下，与未接受植入物的患者相比，所述方法可能阻碍或抑制眼睛中青光眼或青光眼损伤的进展，和/或阻碍或延迟患者中的视野缺损。

[0081] 可通过各种方法使用合适的眼植入物递送装置将本发明的植入物插入眼内。一个实例可包括美国专利6,899,717中公开的装置。

[0082] 在一个实施方案中，使用眼内递送装置将植入物置于眼睛中，所述装置包括细长壳体和从壳体纵向延伸的套管，所述套管具有近端和远侧尖端并且具有延伸通过其中的内腔，所述内腔具有足以容纳植入物并容许植入物通过内腔并进入患者眼睛的内径。所述装置还可包括与用户驱动的联动装置可操作性连接以喷射植入物通过内腔进入眼睛的推杆或活塞。

[0083] 本发明的另一个实施方案是一种用于将可生物降解的眼内植入物递送到患者眼

睛中的装置，所述装置包括根据本文描述的那些中的任一种的眼内植入物、细长壳体和从壳体纵向延伸的套管，所述套管具有近端、远侧尖端和延伸通过其中的内腔，所述内腔具有足以容纳眼内植入物并容许植入物平移通过内腔并进入患者眼睛的内径。套管可为25号、26号、27号、28号、29号或30号针，或可另外描述为具有与25号、26号、27号、28号、29号或30号针相等的内径和外径。另外，所述针可为薄壁或超薄壁针。

[0084] 本公开还提供了制备将在眼睛中释放治疗有效量的前列腺酰胺至少60天(2个月)的含前列腺酰胺的可生物降解的眼内植入物的方法。所述方法通常包括组合前列腺酰胺、至少三种可生物降解的聚合物和任选地聚乙二醇以形成组分的组合，掺和所述组合以形成掺和混合物，加热掺和混合物，然后挤压加热的混合物以形成细丝，然后切割细丝以形成适合置于患者眼睛的眼区中的植入物。例如，可将植入物切割成适合(定径)置于患者眼睛的前房或玻璃体中的长度。每种组分均可作为干粉或作为干燥固体组合。因此掺和步骤可包括干粉掺和。所述至少三种可生物降解的聚合物可选自聚(D,L-丙交酯)(PLA)聚合物和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)聚合物。例如，所述至少三种可生物降解的聚合物可由第一、第二和第三可生物降解的聚合物组成，其相互不同之处在于其重复单元、特性粘度和/或端基。在一些情况下，所述至少三种可生物降解的聚合物可由相互不同的第一、第二、第三和第四可生物降解的聚合物组成。第一、第二、第三和任选地第四可生物降解的聚合物可选自酸端和酯端PLA和PLGA聚合物。例如，用于根据上述方法制备植入物的第一、第二、第三和任选地第四可生物降解的聚合物可选自RESOMER®可生物降解的聚合物R203S、R202H、RG502、RG502H、RG752S、RG755S和RG858S，其中RG502是具有酯端基且特性粘度为0.16-0.24dl/g及D,L-丙交酯:乙交酯比率为约50:50的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，RG502H是具有酸端基且特性粘度为0.16-0.24dl/g及D,L-丙交酯:乙交酯比率为约50:50的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，并且RG755S是特性粘度为0.50-0.70dl/g且D,L-丙交酯:乙交酯比率为约75:25的酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。在一个实施方案中，聚乙二醇为聚乙二醇3350(PEG 3350)。

[0085] 因此，一个实施方案为制备可生物降解的眼内植入物的方法，所述方法包括将前列腺酰胺与a)特性粘度为0.25-0.35dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯)，b)特性粘度为0.16-0.24dl/g的酸端聚(D,L-丙交酯)，和c)特性粘度为0.16-0.24dl/g且D,L-丙交酯与乙交酯摩尔比为约75:25的酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，及聚乙二醇3350混合，挤压混合物形成细丝，接着将细丝切割成适合置于眼睛的前房或玻璃体中的长度从而形成眼内植入物，其中前列腺酰胺构成植入物的约20重量％，酯端聚(D,L-丙交酯)构成植入物的约20重量％，酸端聚(D,L-丙交酯)构成植入物的约15重量％，酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)构成植入物的约40重量％，并且聚乙二醇3350构成植入物的约5重量％。

[0086] 另一实施方案是通过上述任何方法制备的可生物降解的眼内植入物。

[0087] 除非另有说明，否则本文阐述的PLA和PLGA聚合物的特性粘度是在25℃下针对所述聚合物于氯仿中的0.1％溶液而测量。

[0088] 附图简述

[0089] 图1示出了在植入物置于37℃的0.01M磷酸盐缓冲盐水(pH 7.4)之后，随时间推移比马前列素从具有制剂1或制剂2(参见表1)的挤压植入物的体外累积释放(作为植入物中负载的比马前列素的总量的百分比)。每个数据点表示3-4个重复样品的平均值。这项研究

中的植入物各重约50μg并且长度为约1.05mm而直径为约200μm。

[0090] 图2A和2B示出了在37℃的0.01M磷酸盐缓冲盐水(pH 7.4)中随时间推移,具有制剂1或制剂2的挤压植入物的直径和长度上的变化(即,溶胀)。植入物的起始重量为约50μg,并且这些研究中植入物的初始长度和直径分别为约1.05mm和约200μm。

[0091] 图3示出了在植入物置于37℃的磷酸盐缓冲盐水(pH 7.4)之后,随时间推移具有制剂1或制剂2的挤压植入物在体外的溶胀和降解。在不同时间点在150X放大倍数下记录植入物图像并测量长度和直径。每个植入物最初长度为1.05mm且直径为200μm并且每个植入物的起始总重量为约50μg。

[0092] 图4示出了前房内注射含比马前列素的植入物之后犬眼睛中的IOP降低。

[0093] 图5示出了前房内注射含比马前列素的植入物之后随时间推移犬眼睛中的瞳孔直径的变化。

[0094] 图6示出了在前房中接受含比马前列素的挤压植入物之后,眼睛中的平均角膜内皮细胞密度的变化。在第2、3、4和5组将一个植入物置于每只犬的右眼中。每个植入物包含制剂1且含有20、30、40或50μg比马前列素,如括号中所示。注射的植入物的总重量为比马前列素重量的大约5倍(5X),因为每个植入物包含约20重量%比马前列素(参见表1中的制剂1)。因此,第2、3、4和5组的动物分别接受重约100、150、200和250μg的植入物。x-轴显示从给药开始的时间。

[0095] 图7示出了哺乳动物眼睛的横截面。

具体实施方式

[0096] 定义

[0097] 为了这个描述的目的,除非语境表示不同的意思,否则我们使用如这个部分中所定义的下列术语。

[0098] 定义

[0099] 如本文中所用,“眼内植入物”和“眼内药物递送系统”是指构造、定径或以其它方式配置为置于眼睛中并且能够将治疗水平的药物递送到眼睛的装置或元件。根据本公开的眼内植入物和药物递送系统通常与眼睛的生理状况相容并且不引起不良副作用或免疫反应。植入物优选完全可生物降解。眼内植入物可置于眼睛中,不破坏眼睛的视力。非限制性实例包括挤压细丝或棒,其包含可生物降解的聚合物基质和与聚合物基质缔合的活性剂,如比马前列素,并且具有一定直径且切割成适合置于眼睛的眼区,如前房中的长度。

[0100] “前房内植入物”是构造、定径或以其它方式配置为置于眼睛的前房中的眼内植入物。眼睛的前房是指眼内介于虹膜与最里面的角膜表面(角膜内皮)之间的流体填充间隙。前房内植入物将优选适合前房角,介于虹膜正面和角膜背面之间的接合处,不接触角膜内皮并且从而不会引起角膜外伤、炎症或水肿,或虹膜擦伤。

[0101] “玻璃体内”植入物是定径为置于眼睛的玻璃体中的眼内植入物。

[0102] 如本文中所用,“与可生物降解的聚合物基质缔合”可意为混合、分散、偶联、覆盖或包围中的一种或多种。通常,前列腺酰胺与聚合物基质非共价缔合并且分散于基质内和/或遍及基质。

[0103] 如本文中所用,“眼区”或“眼部”通常是指眼球的任何区域,包括眼睛的前段和后

段，并且其通常包括但不限于眼球中存在的任何功能性(例如，对于视力而言)或结构性组织，或部分或全部位于眼球内部或外部的组织或细胞层。眼睛的眼区的具体实例包括前房、后房、玻璃体腔、玻璃体、脉络膜、脉络膜上腔、结膜、结膜下隙、筋膜下腔、巩膜上腔、角膜内隙、角膜上隙、巩膜、睫状环、手术引起的无血管区、黄斑和视网膜。

[0104] 如本文中所用，“眼病”是影响或牵涉眼睛或眼睛的一部分或一个区域的疾病、小病或医学病状。眼病可分类为前部或后部眼病。广义地说，眼睛包括眼球和构成眼球的组织和流体、眼周肌肉(如斜肌和直肌)及在眼球内或与眼球相邻的部分视神经。在本公开范围内的眼病的实例包括眼内压升高、高眼压和青光眼。患者中的青光眼可进一步归类为开角型青光眼或闭角型青光眼。患者可被具体诊断为患有原发性开角型青光眼。

[0105] 前部眼病是影响或牵涉眼前部(即眼睛的前面)区域或部位，如眼周肌肉、眼睑或位于晶状体囊或睫状肌后壁之前的眼球组织或流体的疾病、小病或病状。因此，前部眼病主要影响或牵涉结膜、角膜、前房、虹膜、睫状体、后房、晶状体或晶状体囊以及使前部眼区或眼部血管化或受神经支配的血管和神经。青光眼也可被视为前部眼病，因为青光眼治疗的临床目标可以是降低眼睛的前房中的水状流体的高压(即降低眼内压)。

[0106] 后部眼病是主要影响或牵涉后部眼区或眼睛的疾病、小病或病状，这些部位为例如脉络膜或巩膜(在穿过晶状体囊后壁的平面的后部位置)、玻璃体、玻璃体腔、视网膜、视神经(即视盘)以及使后部眼区或眼部血管化或受神经支配的血管和神经。青光眼也可被视为后部眼病，因为治疗目标是预防由于视网膜细胞或视神经细胞的损伤或损失而引起的视力丧失或减少视力丧失的复发(即，神经保护)。

[0107] 眼内压是指眼睛中的流体压力并且通过房水分泌和流出速率之差测定。大约90％分泌的房水通过前房中的小梁网排出。流出阻力可导致眼内压升高。患有正常眼压性(即眼压正常性)青光眼的一些人群或患者团体可具有约11至21mm Hg的IOP。经眼压计测量，具有升高的眼内压或高眼压的一些患者团体或患者可具有高于20或21mm Hg的IOP。预计本公开的植入物能够在正常眼压性和高眼压性青光眼患者中降低眼内压。

[0108] 术语“可生物降解的聚合物”和“可生物降解的眼内植入物”是指体内降解的聚合物或眼内植入物，并且其中聚合物或植入物随时间的蚀解在治疗剂释放的同时或之后发生。术语“可生物降解”和“可生物蚀解”等价并且在本文中可交换使用。可生物降解的聚合物可以是均聚物、共聚物或包含两种以上不同聚合单元的聚合物。在本公开范围内的可生物降解的聚合物的实例为聚(D,L-丙交酯)聚合物和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。

[0109] 如本文中所用的术语“治疗”是指减轻、消除或预防眼病、眼损伤或损害，或指促进损伤或损害的眼组织的治愈。治疗可对减轻眼病的至少一种病征或症状或与眼病相关的风险因素有效。

[0110] 如本文中所用的术语“治疗有效量”是指治疗眼病或减轻或预防眼损伤或损害，而对眼睛或眼睛的区域不引起明显的负面或不良副作用所需的试剂的水平或量。

[0111] “活性剂”、“药物”、“治疗剂”、“治疗活性剂”和“药物活性剂”是指在其施用的患者中产生疗效并且可用于患者中治疗眼病的化学化合物。在本发明上下文中治疗活性剂和治疗剂的一个实例为比马前列素。在优选实施方案中疗效为降低眼内压(IOP)的效果，这可通过向眼睛施加所述化合物并且评价在施加后眼内压是否降低而鉴定。

[0112] 除非进一步说明，否则“患者”是指需要治疗眼病的人类受试者或非人类哺乳动

物。例如，可将患者进一步分类为人类患者。术语“哺乳动物”包括人类患者和非人类哺乳动物。可为当前公开的任何方法的受试者的非人类哺乳动物的非限制性实例可包括马、犬、猴子、猪、兔子等。

[0113] 术语“生物相容”和“相容”意为与活组织或生命系统相容。生物相容性植入物和聚合物产生很少或不产生毒性作用，无害，或与活组织无生理性反应并且不引起免疫反应。

[0114] “累积释放曲线”意为在体内随时间推移从植入物释放到眼区内或在体外随时间推移从植入物释放到特定释放介质的活性剂(如比马前列素)的累积总百分比。

[0115] 关于植入物“适合(或配置)或定径为插入、植入或放置在(到)眼区内”，意为植入物具有一定大小(尺寸)以便将其插入、植入或放置在眼睛中，不引起过度组织损伤或物理性损害植入或插入所述植入物的患者的现有视力。

[0116] 描述

[0117] 当前公开的眼内植入物在治疗患者眼睛的眼病，包括与眼内压升高相关的眼病上，且更具体地在减轻青光眼的至少一种病征或症状或风险因素上可能有效。所述方法通常包括将可生物降解的眼内植入物置于患有眼病的患者眼睛的眼区中。一个实施方案为在患有眼内压升高、高眼压或青光眼的患者中降低眼内压的方法，其包括将根据本发明的含前列腺酰胺的可生物降解的眼内植入物置于患者的眼睛中从而降低眼睛中的眼内压。通过使用本文描述的一个或多个含前列腺酰胺的眼内植入物向眼睛控制且持续施用前列腺酰胺如比马前列素可以在患有青光眼或高眼压的患者中通过在植入物置于眼睛中之后降低眼内压更长一段时间，如4、5或6个月或更长时间而改进青光眼治疗。与通过向眼睛每天一次局部施用比马前列素治疗的眼睛的昼夜波动相比，向患者眼内注入一个或两个本公开的植入物可减少眼睛中的眼内压(IOP)的昼夜波动约2个月或更长。

[0118] 如上所述，植入物包含或由前列腺酰胺和可生物降解的聚合物基质组成，可生物降解的聚合物基质配制为在更长一段时间，如60天或更长时间释放前列腺酰胺。在植入物中可任选地包括聚乙二醇，如PEG 3350。前列腺酰胺可包含具有式I的化合物。在优选实施方案中前列腺酰胺为比马前列素。

[0119] 眼内植入物旨在直接向眼睛的眼区，优选向前房提供治疗有效量的前列腺酰胺2-4个月或更长时间。因此，单次施用植入物，将使得治疗有效量的前列腺酰胺在需要的部位可用并将维持更长一段时间，而不是使患者经受重复注射，或在自我施用滴眼液的情况下，经受每日给药的负担。

[0120] 植入物为整体式，即具有均匀分布于整个聚合物基质的活性剂(例如，比马前列素)。可选地，活性剂可呈非均匀模式分布于聚合物基质中。例如，植入物可包括一个部分，其相对于植入物的第二部分具有更高的前列腺酰胺化合物浓度。

[0121] 在本发明范围内的眼内植入物(即，药物递送系统)的一个实例是定径为植入眼睛的前房中的挤压可生物降解的眼内植入物，所述植入物包含或由20重量％(w/w)比马前列素、5重量％PEG 3350、20重量％R203S、15重量％R202H和40重量％RG752S组成，R203S是特性粘度为0.25-0.35dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯)聚合物，R202H是特性粘度为0.16-0.24dl/g的酸端聚(D,L-丙交酯)聚合物，RG752S是D,L-丙交酯:乙交酯摩尔比为约75:25且特性粘度为0.16-0.24dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物，其中每一种聚合物的特性粘度是在25℃下针对于氯仿中的0.1％w/v溶液而测定。所述植入物可向眼内持续释放治疗

有效量的比马前列素两个月或更长时间。

[0122] 在一些实施方案中眼内植入物经定径和配制为置于眼睛的前房中(即,用于前房内施用)。根据本公开定径为置于眼睛的前房中并且能够长期向哺乳动物眼睛递送治疗有效量的比马前列素的植入物通常总重量为20μg至200μg,长度为0.5至约3.0mm,并且直径为0.1至0.5mm(或对于非圆柱形植入物而言视情况而定的其它最小尺寸)。在一些实施方案中,定径为置于前房中的植入物(前房内植入物)可重(因此总重量为)约30至约150μg并且含有约6μg至约30μg的比马前列素或其它前列腺酰胺。在优选实施方案中,前房内植入物的总重量为30至150μg并且直径为150μm至300μm且长度为0.5mm至2.5mm。在更优选的实施方案中,根据本公开的可生物降解前房内植入物的总重量为30μg至100μg并且直径为150μm至300μm且长度为0.5mm至2.5mm。在一些实施方案中,植入物直径或宽度为约150至约300μm,长度为约1.0mm至约2.5mm,并且总重量为约30μg至约100μg。在一些实施方案中,植入物直径或宽度为150至约300μm,长度为1.0mm至2.5mm,并且总重量为30μg至75μg,或30至90μg。植入物可为挤压植入物(即,所述植入物可通过挤压工艺生产)。在一些实施方案中,植入物通过挤压工艺形成并且直径或宽度为150至300μm,长度为0.50至2.5mm,且总重量为30至100μg。

[0123] 因此,根据本公开的前房内植入物可具有20-120μg、30-100μg、30-90μg、30-75μg或30-50μg的总重量。非限制性实例包括含约6μg、10μg、15μg或20μg(±5%)比马前列素并且总重量分别为约30μg、50μg、75μg或100μg(±5%)的挤压植入物。呈某些形式时,挤压植入物可具有约200μm或250μm(±5%)的直径(置于眼睛或其它液体或流体环境中之前)和约2.3mm、1.5mm或1.0mm(±5%)的长度。优选地,植入物可通过27、28或30号超薄壁针容纳并注入眼内。小直径针如这些针对于将植入物递送到眼睛的前房可能是理想的。本文描述的特定大小的植入物可具有适合眼睛的前房角,而不引起角膜外伤(例如水肿)并且不擦伤虹膜的附加优点。在一个实施方案中前房内植入物直径为约200μm至约300μm,并且长度为约1.0至约2.3mm。根据本公开并且根据前述任何实施方案定径为置于眼睛的前房中的植入物可包含20%(w/w)比马前列素、20%(w/w)R203S、15%(w/w)R202H、40%(w/w)RG752S和5%(w/w)聚乙二醇(PEG)3350。根据本公开将植入物定径且配制为置于前房中以便在置于眼睛的前房中之后避免与角膜内皮接触(即,使得植入物不接触角膜内皮)。与角膜内皮接触可导致角膜内皮细胞丧失(密度降低)和角膜水肿发作。此类不良影响的风险通常随植入物尺寸的增大而出现。植入物越大,与角膜内皮接触的可能性越高,例如,通过触及许瓦尔贝氏线(Schwalbe's line)之前的内皮。

[0124] 一个实施方案为根据本公开的定径为置于眼睛的前房中的挤压可生物降解的眼内植入物,由此植入物直径为150至300μm,长度为0.50至3mm,并且总重量为25至100μg。另一个实施方案为根据本公开的定径为置于眼睛的前房中的挤压可生物降解的眼内植入物,由此植入物直径为150至250μm(±5%),长度为0.75至2mm,并且总重量为50至75μg。根据任一实施方案的植入物通常将包含20重量%作为活性剂与可生物降解的聚合物基质缔合的比马前列素,可生物降解的聚合物基质包含或由以下组成:i)酯端聚(D,L-丙交酯),ii)酸端聚(D,L-丙交酯),和iii)D,L-丙交酯:乙交酯比率为约75:25且特性粘度为0.16-0.24dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯),其中特性粘度是在25℃下针对所述聚合物于氯仿中的0.1%溶液而测量。在更具体的实施方案中,酯端聚(D,L-丙交酯)的特性粘度为0.25-

0.35dl/g且酸端聚(D,L-丙交酯)的特性粘度为0.16-0.24dl/g。

[0125] 眼睛的玻璃体可能够容纳相对较大的植入物,其总重量范围为250-5000μg,并且直径范围为0.5mm至3mm且长度范围为5至10mm。若需要,也可使用定径为置于前房中的植入物置于眼睛的玻璃体中。

[0126] 植入物的大小和几何形状也可用于控制释放速率、治疗期限及在植入部位的药物浓度。较大的植入物将递送成比例较大的剂量,但是取决于表面与质量之比,可具有较慢的释放速率。选择植入物的特定大小和形状以适合植入部位,并且也可与用于将植入物注入眼睛的针的大小一致。

[0127] 本发明的植入物可生产成多种形状,包括呈棒、片、薄膜、晶片或压缩片剂,但是优选呈挤压棒形式。挤压棒在形状上可为圆柱形或非圆柱形。植入物可为整体式,即具有均匀分布于聚合物基质的一种或多种活性剂。

[0128] 根据本公开的植入物可理想地在植入物寿命期从植入物提供大体恒定的前列腺酰胺释放速率。例如,对于前列腺酰胺而言理想的是按介于每天0.01μg和2μg的之间量释放,直至释放80-100%的载药量。然而,释放速率可根据可生物降解的聚合物基质的制剂而变为升高或降低。另外,前列腺酰胺组分的释放曲线可包括一个或多个线性部分。

[0129] 用于降低患者眼睛中的眼内压的比马前列素的治疗有效量可对应在眼睛中约50至500ng/天的比马前列素释放速率。根据制剂2,例如(表1),总重量为约25μg并且包含约20重量%比马前列素(即,约5μg比马前列素)的植入物在置于眼睛中后每天可释放大约50ng比马前列素。总重量为约250μg并且包含约50μg比马前列素的制剂2植入物在置于眼睛中后每天可释放大约500ng比马前列素。

[0130] 前列腺酰胺从可生物降解的聚合物基质的释放可以是几个过程的函数,包括聚合物向外扩散、聚合物降解和/或聚合物蚀解或降解。影响活性剂从植入物的释放动力学的一些因素包括植入物的大小和形状、活性剂颗粒的大小、活性剂的溶解性、活性剂与聚合物的比率、生产方法、暴露的表面积和聚合物的蚀解速率。例如,聚合物可通过水解(除其它机制外)降解,并且因此,增强植入物吸水的植入物组成上的任何变化很可能会增加水解速率,从而增加聚合物降解和蚀解的速率,并因此,增加活性剂释放的速率。对于控制聚合物生物降解并因此对于植入物的长期释放曲线同样重要的是植入物中采用的聚合物组成的相对平均分子量。在植入物中可包括不同分子量的相同或不同聚合物以调节释放曲线。

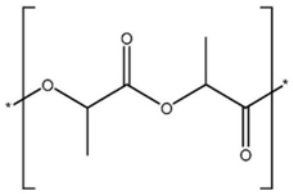
[0131] 本文描述的植入物的释放动力学可部分取决于植入物的表面积。表面积越大可将越多的聚合物和活性剂暴露于眼部流体,并且可引起聚合物基质更快蚀解及活性剂颗粒溶解在流体中。因此,植入物的大小和形状也可用于控制释放速率、治疗期限及在植入部位的活性剂浓度。如本文所讨论,眼内植入物的基质可在植入眼内后按持续释放一定量的比马前列素或其它前列腺酰胺两个月有效的速率降解。

[0132] 活性剂,如比马前列素从植入物的释放速率可使用多种方法根据经验测定。USP批准的溶解或释放试验的方法可用于测量释放速率(USP 23;NF 18(1995)第1790-1798页)。例如,使用无限下沉方法,将称取的药物递送系统(例如,植入物)样品添加到经测量体积的于水(或其它适当的释放介质如磷酸盐缓冲盐水)中含0.9%NaCl的溶液中,其中溶液体积将会这样,使得释放后的药物浓度低于饱和度的20%,并且优选低于5%。将混合物维持在37℃下并且缓慢搅拌以确保药物释放。随时间的变化释放到介质中的药物的量可通过本领

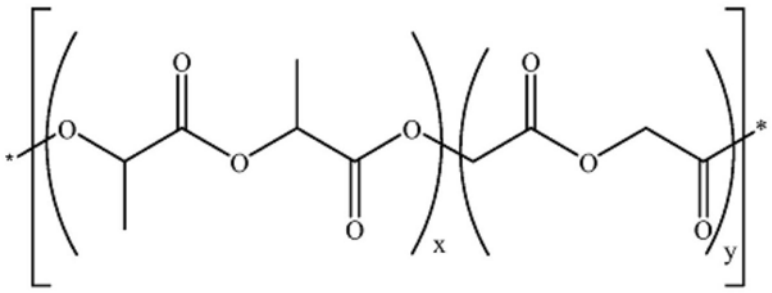
域中已知的各种方法，如分光光度法、HPLC、质谱法等量化。

[0133] 本文描述的眼内植入物包含选自聚(D,L-丙交酯)(PLA)聚合物和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)聚合物的至少三种不同的可生物降解的聚合物的混合物。三种聚合物之间的差异可关于端基、特性粘度或重复单元，或其任何组合。

[0134] 聚(D,L-丙交酯)或PLA可用CAS编号26680-10-4标识，并且可用下式表示：

[0135] 

[0136] 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)或PLGA可用CAS编号26780-50-7标识，并且可用下式表示：

[0137] 

[0138] 因此，聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)包含一个或多个嵌段的D,L-丙交酯重复单元(x)及一个或多个嵌段的乙交酯重复单元(y)，其中各个嵌段的大小和数量可以变化。聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)共聚物中每个重复单元的摩尔百分比可独立地为0-100％、50-50％、约15-85％、约25-75％或约35-65％。在一些实施方案中，按摩尔计D,L-丙交酯可为PLGA聚合物的约50％至约85％。聚合物的余量可基本上为乙交酯重复单元。例如，按摩尔计乙交酯可为PLGA聚合物的约15％至约50％。

[0139] 更具体地根据本公开的眼内植入物中包括的所述至少三种不同的可生物降解的聚合物可独立地选自：

[0140] a)具有酸端基且特性粘度为0.16-0.24dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)的聚(D,L-丙交酯)(例如R202H)；

[0141] b)具有酯端基且特性粘度为0.25-0.35dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)的聚(D,L-丙交酯)(例如R203S)；

[0142] c)具有酸端基、特性粘度为0.16-0.24dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)且D,L-丙交酯:乙交酯摩尔比为约50:50的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(例如RG502H)；

[0143] d)具有酯端基、特性粘度为0.16-0.24dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)且D,L-丙交酯:乙交酯摩尔比为约50:50的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(例如RG502)；

[0144] e)具有酯端基、特性粘度为0.16-0.24dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)且D,L-丙交酯:乙交酯摩尔比为约75:25的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(例如RG752S)；

[0145] f)具有酯端基、特性粘度为0.50-0.70dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)且D,L-丙交酯:乙交酯摩尔比为约75:25的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(例如RG755S);和

[0146] g)具有酯端基、特性粘度为1.3-1.7dl/g(在25℃下针对于氯仿中的0.1％溶液而测量)且D,L-丙交酯:乙交酯摩尔比为约85:15的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(例如RG858S)。

[0147] 除非另有说明,本公开提到的PLA和PLGA聚合物的特性粘度是在25℃下针对所述聚合物于氯仿($CHCl_3$)中的0.1％(w/v)溶液而测定。可生物降解的PLA和PLGA聚合物,如RESOMER®可生物降解的聚合物R203S、R202H、RG752S、RG755S和RG858S可从诸如Evonik Industries,AG,Germany(Evonik Rohm Pharma GmbH)和Sigma-Aldrich等来源购买获得。

[0148] 例如,在美国专利6,403,649和5,688,819中描述了比马前列素。

[0149] 除比马前列素和所述至少三种不同的可生物降解的聚合物外,根据本公开的一些植入物还包括分子量为300Da至20,000Da的聚乙二醇。例如,植入物可包含聚乙二醇3350(PEG 3350)或可选地聚乙二醇20,000(PEG 20K)。

[0150] 植入物的前列腺酰胺组分可呈微粒或粉末形式并且可均匀或非均匀地截留、嵌入或分布在整个可生物降解的聚合物基质中。在当前公开的植入物中,按重量比重量(w/w)计,前列腺酰胺通常将构成植入物的约20％。换言之,前列腺酰胺将占植入物的约20重量％。更一般地说,前列腺酰胺可构成植入物的18重量％和22重量％(即,按植入物的18重量％和22重量％的量存在或占植入物的18重量％和22重量％)。

[0151] 除比马前列素或其它前列腺酰胺外,本文公开的眼内植入物和其它药物递送系统(例如,微球)可任选地包括一种或多种缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂或其它赋形剂,或其组合。合适的水溶性缓冲剂包括但不限于碱金属和碱土金属碳酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、柠檬酸盐、硼酸盐、醋酸盐、琥珀酸盐等,如磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠、醋酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠等。这些试剂有利地按足以将系统的pH维持在介于2至9并且优选为4至8之间的量存在。合适的水溶性防腐剂包括亚硫酸氢钠、硫酸氢钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸盐、苯扎氯铵、氯代丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、对羟基苯甲酸酯、对羟基苯甲酸甲酯、聚乙烯醇、苯甲醇、苯乙醇等及其混合物。这些缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂和其它赋形剂可按植入物的0.001至10重量％存在。

[0152] 抗氧化剂的实例包括抗坏血酸盐、抗坏血酸、α-生育酚、甘露醇、还原型谷胱甘肽、各种类胡萝卜素、半胱氨酸、尿酸、牛磺酸、酪氨酸、超氧化物歧化酶、叶黄素、玉米黄质、隐黄素、虾青素、番茄红素、N-乙酰基-半胱氨酸、肌肽、γ-谷氨酰半胱氨酸、槲皮素、乳铁蛋白、二氢硫辛酸、柠檬酸盐、银杏叶提取物(Ginkgo Biloba extract)、茶叶儿茶酸、越桔提取物、维生素E或维生素E的酯类和棕榈酸视黄酯。

[0153] 根据本发明的植入物可包含单一类型的前列腺酰胺化合物(例如,比马前列素)作为唯一活性剂或可包含两种或更多种前列腺酰胺的组合。

[0154] 本发明的可生物降解的植入物可通过γ辐射或通过电子束辐射灭菌并用各种方法和装置,包括能够将植入物喷射到眼睛的眼区内的配针递送装置,插入或置于眼的前房或玻璃体内。用于灭菌的有效辐射剂量可为约20-30kGy。在美国专利公布第6,899,717号中

描述了可用于将植入物插入眼睛内的装置的一个实例。眼部施药器或注射装置通常将包括适当大小的针。优选较小的针以将眼睛的外伤减到最小(例如,25、27、28或30号针。)在一些实施方案中,手持施药器包括25-30号不锈钢针、杆、致动器和活塞或推杆以促进植入物从装置射入眼睛内。一些实施方案包括将两个植入物置于眼睛的眼区,例如眼睛的前房或玻璃体中。

[0155] 为了在患者(包括患有青光眼的患者)中提供预期疗效(例如,眼内压长期降低),可将根据本发明的植入物置于眼睛的前房中。前房是指眼睛内介于虹膜和最里面的角膜表面(内皮)之间的空间。然而,在一些患者,如前房角窄的患者中,可优选将植入物置于眼睛的玻璃体中。植入物的其它可能位置包括结膜下隙、筋膜下隙和后房,后房是眼睛内介于虹膜背面与玻璃体正面之间的空间。后房包括晶状体和睫状突之间的空间,睫状突产生滋养角膜、虹膜和晶状体并且维持眼内压的房水。参考图7,在横截面上示出了眼睛(100)的这些和其它眼区。眼睛(100)的特定区域包括包围前房(106)的角膜(102)和虹膜(104)。在虹膜(104)后面的是后房(108)和晶状体(110)。前房内是前房角(112)和小梁网(114)。还示出了角膜上皮(118)、巩膜(116)、玻璃体(119)、睫状带(120)和睫状突(121)。眼睛的后段是眼球的后三分之二(在晶状体后面),并且包括玻璃体、视网膜和视神经。

[0156] 植入方法可牵涉用针或植入装置进入眼区内的目标区域。一旦在目标区域,例如前房或玻璃体腔内,手持装置上的杆就可被压下以致使致动器驱动活塞或推杆或其它合适工具向前。当活塞向前移动时,其可以推动植入物或将植入物推入目标区域。植入物的位置可影响包围植入物的药物的浓度梯度,并因此影响释放速率(例如,置于玻璃体粘性凝胶中的植入物,与置于房水(即非粘性水)中相比可产生更慢的释放速率)。在根据本公开治疗患者的方法的一些形式中,将植入物置于前部玻璃体中可能是理想的。对于玻璃体放置而言,前部玻璃体可能是理想的,因为其在患者的整个寿命期间都保持粘性。因此,这种粘性环境截留植入物并保持植入物靠近靶组织(即睫状体)以最大化前列腺酰胺药理活性。相反,后部玻璃体可随年龄液化并且不一定提供植入物与睫状体合理的接近度来优化植入物的药理学表现。

[0157] 可采用各种技术制备可生物降解的眼内植入物。有用的技术包括挤压法(例如,热熔挤压)、压缩法、压片、溶剂流延、印刷技术、热压印、软光刻成型法、注射成型法、热压法等。如先前所讨论的那样,根据本公开的可生物降解的眼内植入物可配置为棒、晶片、薄片、薄膜或压缩片剂。流延薄膜或薄片可研磨成可用于一些应用中的微粒。通过乳液法形成并且具有本文所述任何制剂的可生物降解的微球也可用于根据本公开的方法中。

[0158] 优选地,本公开的眼内植入物是通过挤压工艺形成的固体棒状植入物(挤压棒)并且定径为置于眼睛的前房中。通过挤压工艺制备含比马前列素的眼内植入物的方法为本领域技术人员所熟悉。参见,例如,US 2008/0145403和US 2005/0244464。可通过单一或双重挤压法制备挤压植入物(例如,挤压棒)。用于生产植入物的技术选择和技术参数的操作可影响药物的释放速率。室温压缩法可产生散布有药物和聚合物的离散微粒的植入物。挤压法可产生当生产温度升高时,药物在连续聚合物基质中逐渐更均匀分散的植入物。使用挤压法可允许大规模生产植入物并且产生药物在聚合物基质中均匀分散的植入物。

[0159] 挤压法期间使用的温度应足够高以软化聚合物,但也应足够低以免前列腺酰胺活性大幅丧失。关于这一点,挤压法可使用50℃至130℃的温度,但是更优选地挤压温度介于

50℃和80℃之间，或甚至更优选为55℃至70℃，特别是对于生产包含比马前列素的植入物而言。例如，用于制备含比马前列素的植入物或含其它前列腺酰胺的植入物的挤压温度可为60℃至75℃，或为60℃至70℃。对于各种前列腺酰胺，包括比马前列素而言可优选诸如这些的低温，以最好地保护其效力直到最终挤压植入物。

[0160] 不同挤压法可得到具有不同特征的植入物，所述特征包括但不限于活性剂在聚合物基质中分散的均匀性。例如，使用活塞式挤压机、单螺杆挤压机和双螺杆挤压机可产生活性剂逐渐更均匀分散的植入物。当使用一种挤压法时，挤压参数如温度、进料速率、循环时间、拉出率(若有)、挤压速度、模具几何形状和模具表面光洁度将对生产的植入物的释放曲线有影响。

[0161] 在通过活塞或双螺杆挤压法生产植入物的一种变型中，首先在室温下混合药物和聚合物，包括任何聚乙二醇(若需要)，然后加热至适当温度以软化混合物或将混合物转化为半熔融态0至1小时、1至10分钟、1分钟至30分钟、1-5分钟、5分钟至15分钟，或10分钟的时间。然后在介于50℃和80℃之间的温度下挤压植入物。在一些变型中，挤压温度范围可为60-75℃，或为60-65℃。在一些螺杆挤压法中，将活性剂和聚合物的粉末掺和物添加到预设在50℃至130℃温度下的单或双螺杆挤压机中，并以在挤压机中的最短停留时间直接挤压成细丝或棒。然后将挤压细丝切割成适合置于眼睛的前房或玻璃体中的长度。当然植入物的总重量将与植入物的长度和直径成比例，并且可将植入物切割成所需目标重量并因此切割成所需的比马前列素剂量。例如，根据本公开的前房内植入物可切割成介于20和150μg(±5％)之间的目标重量。在一些实施方案中，将植入物切割成50μg(±5％)、75μg(±5％)或100μg(±5％)的目标重量，其中植入物的20重量％为比马前列素。

[0162] 压缩法可使用50-150psi，更优选70-80psi，甚至更优选约76psi的压力，并且使用0℃至115℃，更优选约25℃的温度。

[0163] 在一个实施方案中，制备植入物的方法包括将适当的聚合物和治疗性前列腺酰胺溶于溶剂中。溶剂选择将取决于所选的聚合物和治疗剂。对于本文描述的植入物，包括治疗剂如比马前列素而言，二氯甲烷(DCM)是适当的溶剂。其它溶剂可包括亚甲基氯和乙酸乙酯。一旦聚合物和治疗剂被溶解，就将所得混合物流延到适当形状的模具中。一经流延，用于溶解聚合物和治疗剂的溶剂就在介于20℃和30℃之间的温度，优选约25℃下蒸发。聚合物可在室温下或甚至在真空中干燥。例如，包括治疗剂的流延聚合物可通过在真空中蒸发而干燥。一旦流延聚合物干燥，就可使用本领域中已知这样做的任何方法将流延聚合物加工成植入物。在示例性实施方案中，可将干燥的流延聚合物切割和/或研磨成小片或颗粒并且在介于50℃和80℃之间的温度下挤成圆或方棒形结构。

[0164] 与现有植入物相比，本发明的植入物在置于眼睛中之后优选基本上在少于5个月、少于10个月或少于12个月内完全降解。当植入物不超过5％的初始质量留在眼睛中时或当降解的聚合物的分子量降到1000道尔顿以下时，植入物基本上完全降解。例如，可在37℃下在持续振荡下对于0.01M PBS(pH 7.4)中的植入物测量植入物在体外的降解速率及因此测量预计寿命。

[0165] 与现有植入物相比，本发明的植入物，当置于眼睛中时，优选溶胀到不大于其初始直径四倍的直径和/或不大于其初始长度两倍的长度。

[0166] 本公开的眼内植入物，无论是置于眼睛的前房还是玻璃体中，在置于眼睛中之后

均可对降低眼睛中的眼内压2-6个月或2-9个月，或甚至2-12个月或更长时间有效，不引起角膜水肿。一个实施方案包括一种延迟、减缓或抑制青光眼患者眼睛视野缺损或改善视力的方法，所述方法包括将根据本公开的可生物降解的眼内植入物置于眼睛的前房或玻璃体中，从而持续降低眼睛中的眼内压4-12个月或6-12个月。

[0167] 本公开提供了用于降低眼睛中的眼内压(IOP)的可生物降解的眼内植入物，其包含可生物降解的聚合物基质、聚乙二醇3350和作为活性剂的前列腺酰胺，其中所述前列腺酰胺和聚乙二醇3350与可生物降解的聚合物基质缔合，所述聚合物基质包含特性粘度为0.25-0.35dl/g的酯端聚(D,L-丙交酯)、特性粘度为0.16-0.24dl/g的酸端聚(D,L-丙交酯)及特性粘度为0.16-0.24dl/g且D,L-丙交酯与乙交酯摩尔比为约75:25的酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，其中所述前列腺酰胺占植入物的18至22重量％，酯端聚(D,L-丙交酯)占植入物的18至22重量％，酸端聚(D,L-丙交酯)占植入物的13.5至16.5重量％，酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)占植入物的36至44重量％，并且其中聚乙二醇3350占植入物的3.5至6.5重量％，其中聚(D,L-丙交酯)和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物中的每一种的特性粘度是在25℃下针对所述聚合物于氯仿中的0.1％溶液而测定。在一个特定实施方案中，前列腺酰胺占植入物的20重量％，酯端聚(D,L-丙交酯)占植入物的20重量％，酸端聚(D,L-丙交酯)占植入物的15重量％，酯端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)占植入物的40重量％，并且聚乙二醇3350占植入物的5重量％。

[0168] 在一些实施方案中以上定义的植入物为棒状并且通过热熔挤压工艺形成使得形成的植入物直径或宽度为150-300μm，长度为0.50至2.5mm，并且总重量为30至100μg，由此植入物在置于眼睛的前房中后不接触角膜内皮。植入物在置于眼睛中之后优选对降低眼睛中的眼内压2个月或更长时间有效。在植入物的一种形式中，前列腺酰胺为比马前列素。

[0169] 实施例

[0170] 包含比马前列素和可生物降解的聚合物基质的前房内植入物的生产和试验

[0171] 我们着手鉴定不但会长期(优选两个月或更长时间)释放治疗有效水平的比马前列素，而且还将适合在眼睛的前房角内，不损伤角膜内皮或擦伤虹膜的固体可生物降解的前房内植入物。我们认识到重要的是避免损伤角膜内皮，因为这可导致炎症并且可能导致角膜混浊和角膜水肿，这很可能是由于植入物对角膜内皮的机械性创伤。因此，在植入物开发期间仔细考虑了植入物的大小及因此考虑植入物的直径(或宽度)和长度。

[0172] 考虑到的其它特性包括1)药物从植入物释放的速率和持续时间；优选线性药物释放曲线；2)当置于水性介质中时(与植入物的初始大小相比)植入物溶胀的范围；吸取或吸收更少流体的聚合物制剂更有可能适合在前房角内并且在植入物寿命期间保持与该空间相容；及3)药物释放完成后植入物完全降解所需的时间(即，植入物的生物降解时间)。理想地，植入物在其药物供给耗尽之后不会在眼睛中存留很久，而是在其药物供给被用尽之后很快降解并且从眼睛中消除。

[0173] 这项研究中的比马前列素前房内植入物通过热熔挤压在Haake或DSM双螺杆微型混炼机/挤压机中制成。其它可能的方法可包括直接压缩、单螺杆挤压、溶剂流延、注射成型、软光刻、热压印和印刷技术。这项研究中的挤压植入物为棒状，但是可通过改变挤压或压缩模具将其制成任何几何形状。可生物降解的聚合物(如用下表中的聚合物编号标明的RESOMER®聚合物)在从聚合物供应商，如Evonik Industries接收后直接使用。

[0174] 通过将比马前列素与可生物降解的聚合物于带有10-mm不锈钢球的不锈钢容器中组合并且在Turbula混合器中混合15分钟。将容器从混合器中取出并用刮勺搅拌粉末掺和物。检查粉末掺和物的均匀性并重复混合程序。根据生产商的说明设置双螺杆微型混炼机/挤压机。挤压机的出口装备有激光测微仪和拉出器以控制挤压细丝的厚度。允许双螺杆微型混炼机/挤压机平衡到挤压温度;然后按维持恒定负载和扭矩的速率将粉末掺和物送入挤压螺杆中。向导向机构中挤压细丝并切割成具有特定长度的单独植入物(棒)以便为植入物获得所需目标重量(±5%)和药物剂量。例如,分别通过将挤压细丝切割成50±2.5μg(5%)、75±3.75μg(5%)和100±5μg(5%)的目标重量可制成含10μg、15μg和20μg比马前列素的植入物。

[0175] 表1和2总结了在这项研究期间制备并试验的一些植入物的药物和聚合物组成(制剂)。先前在美国专利申请公布2011/0182966中已经描述了制剂1。表3总结了一些植入物的结果。对于每种植入物我们测量了1)在体外随时间推移比马前列素从植入物释放到由0.01M磷酸盐缓冲盐水(PBS)(pH 7.4、37℃)组成的释放介质中的速率(对于重复抽样植入物按照随时间推移比马前列素平均总释放量百分比计算并绘图),2)随时间推移植入物在0.01M磷酸盐缓冲盐水(PBS)(pH 7.4、37℃)中溶胀的程度和范围,3)植入物在0.01M磷酸盐缓冲盐水(PBS)(pH 7.4、37℃)中降解的速率。估计的植入物体外寿命是基于降解结果对每种植入物制剂而测定。对于体外试验而言将植入物置于小瓶中并通过25至40kGy的γ辐射剂量灭菌。

[0176] 先前的研究已经教导我们,含超过30重量%比马前列素的植入物在浸入特定释放介质如PBS后往往引起"突发"的比马前列素释放。另一方面,对于含少于20重量%比马前列素的植入物而言,比马前列素的释放有时延迟,在将植入物置于释放介质中的时间与大量比马前列素开始在介质中出现的时间之间产生不良迟滞期。因此,为了配制前房内缓释植入物并且获得所需的目标药物释放曲线,为这项研究制备的所有植入物含20重量%比马前列素。

[0177] 如下面的结果所示,我们鉴定出可以在体外以近线性的速率(大约半阶释放动力学)提供比马前列素持续释放大约60天,无初始突发效应或迟滞期的聚合物制剂(2号制剂)(图1)。释放速率比具有1号制剂的植入物略快。而且,出于下面讨论的原因,特别是对于倾向于向下沉降到眼睛的前房角内的前房内植入物而言,具有2号制剂的植入物表现出优于1号制剂的显著改善。

[0178] 令人惊讶地,我们发现通过调节在我们的初始三聚合物药物递送系统(制剂1)中存在的三种可生物降解的聚合物(R203S、RG752S和R202H)的比例,我们可以明显减少植入物的体外寿命(表3),同时维持近线性的药物释放速率超过早期对制剂1所观察到的大约60天期限(图1)。如表3所示,具有制剂2的植入物在体外降解速度为具有制剂1的植入物的近两倍。而且,在聚合物组成上从制剂1到制剂2的适度调节也改善了植入物的溶胀行为(图2A和B)。如图2A和B所示,具有制剂2的植入物在置于PBS(pH 7.4、37℃)中之后大约两个月达到约550至600μm的最大溶胀直径和约1.5mm的最大长度并且之后开始收缩,而具有制剂1的植入物即使在两个月之后仍继续溶胀,在接下来进行测量的3至4个月在长度和直径上增长。对于制剂1和2植入物的降解速率和溶胀行为上的差异在图3所示的这些植入物的显微图像中在视觉上也显而易见。我们考虑到对于最终将沉降或专门置于青光眼或高眼压患者

眼睛的前房角中的前房内植入物而言，制剂2的低溶胀、快速降解特征是理想的。此外，在体外对这种植入物所观察到的比马前列素的近线性、长期释放，表明具有制剂2的挤压植入物在置于眼睛的前房中之后将对降低眼睛中的眼内压长期有效，可能长达两个月或更长时间。

[0179] 通过在设为37℃和50rpm的振荡水浴中在2mL的0.01M PBS pH7.4(每个小瓶1个植入物)中孵育植入物进行体外药物释放试验。在24小时时取样，然后第一个月每周取样，之后每两周取样。在每个取样时间点用新鲜介质更换释放介质并且使用HPLC量化PBS中比马前列素的浓度。图1中示出了具有制剂1和2(表1)的植入物的比马前列素释放曲线。数据点表示3-4个重复植入物样品的平均释放量。

[0180] 通过在设为37℃的振荡水浴中在0.01M PBS pH 7.4中孵育植入物进行体外聚合物降解试验。对于每种制剂而言，孵育各自大约6mm长度的20个植入物持续8周，一式三份。每周取样。使用装备R.I.检测器的GPC和作为标准的聚苯乙烯测定峰分子量(MW)。由一阶动力学曲线计算降解速率常数以测定所有制剂的体外聚合物降解速率常数。表3中总结了基于总动力学速率常数的制剂等级次序和每种植入物制剂的估计体外寿命(t_{1000})。T_{1000}表示预计植入物中聚合物的分子量降到1000道尔顿以下的时间。

[0181] 对于植入物溶胀研究(图2A、2B和3及表3)，于96孔测定板中大约400μL的PBS(pH 7.4，0.01M)中孵育每种植入物并且置于设为37℃和50rpm的Shake N Bake杂交箱中。在每个时间点在150X放大倍数下记录植入物图像并且通过Keyence数码显微镜测量长度和直径。在开始时记录图像，然后第一个月每周记录，之后每两周记录。

[0182] 进行对正常比格犬的体内动物研究以评价植入物的体内功效、耐受性和安全性。在第2、3、4和5组犬中对四种制剂(表4)进行评价。第1组接受安慰剂植入物。每种制剂作为单个20-μg(剂量)植入物单侧给药(OD)；每种制剂四只犬；对侧眼睛作为对照。每周进行IOP和安全性测量，持续3个月，然后每两周进行，直到6个月。通过IOP和瞳孔直径评估功效；通过中央角膜内皮细胞密度和角膜厚度及前房闪辉和细胞评估耐受性；并且通过6个月时的眼部组织结构评估安全性。关于功效，四种制剂全部减低IOP和瞳孔直径(犬经比马前列素暴露变得瞳孔缩小)(图4和5)。犬瞳孔直径的减小是比马前列素暴露于前房的指示。

[0183] 在表4描述的植入物的范围内，对于以下耐受性量度而言受治眼和对侧眼之间无差异：中央角膜内皮细胞密度、中央角膜厚度，或前房闪辉和细胞。主要的安全性量度为组织结构并且在眼组织的结构上不存在显著或不利的变化。这些植入物(表4)的这些结果显示，使用本发明的新制剂的单个前房内剂量展示出优良的功效、耐受性和安全性。

[0184] 植入物注入前房后眼睛中的角膜内皮细胞密度的减小表明植入物正在损伤角膜内皮。这发生在，例如植入物因为太大而不能适合前房角内时，致使其倚靠并摩擦角膜内皮，或因为，即使植入物确实适合所述角内，植入物溶胀到这样的程度，以致其开始接触并摩擦角膜内皮。这样对角膜内皮的刺激最终导致在角膜病灶中心处内皮细胞密度丧失，并且可能导致病灶性混浊、角膜水肿和角膜新生血管化。

[0185] 在前房内注入100-μg、150-μg、200-μg或250-μg(总重量)通过挤压工艺制备并且包含制剂1的植入物后2、5、10、16和26周在犬中测量病灶角膜内皮细胞密度。受治动物(第2-5组)在右眼睛的前房中接受一个植入物，而左眼不治疗。一组犬，第1组，在任一只眼中都不接受注射。如图6所示，到第26周在接受150-μg、200-μg和250-μg植入物的动物中观察到

角膜内皮细胞密度降低。相反，如图6所示，在接受含20μg比马前列素的100-μg植入物的犬中在角膜内皮细胞密度上不存在临床显著降低。这些结果显示前房内植入物的大小是植入物与眼睛的前房相容性的重要考虑因素，并且确保植入物将适合在前房角内并且在置于眼睛中很久以后不引起诸如水肿或混浊等不利影响。

[0186] 表1：用于生产挤压前房内植入物的含比马前列素的持续递送制剂(1-5)

[0187]

制剂编号	比马前列素 %w/w	聚合物、赋形剂%w/w				
		R203S	R202H	RG752S	RG858S	PEG 3350
1	20	45	10	20		5
2	20	20	15	40		5
5	20	15		40	20	5

[0188] 表2：用于生产挤压前房内植入物的含比马前列素的持续递送制剂(6-8)

[0189]

制剂编号	比马前列素 %w/w	聚合物%w/w				
		RG752S	RG755S	RG502	RG502H	RG858S
3	20	35	15	15		15
4	20	40		5	5	30
6	20	20	50	5	5	
7	20	25	50	5		
8	20	30		20		30

[0190] 表3：选择的通过挤压工艺生产的前房内植入物的体外特性

[0191]

植入物制剂	植入物尺寸（直径 x 长度）和总重量	体外药物释放的持续时间	体外寿命 t_{1000}（月）	相对于初始大小的植入物体外溶胀（最大）
1	250 μmx2.3 mm 150 μg	~60 天	9-11	直径：2.7-3.0X 长度：1.2X
2	250 μmx2.3 mm 150 μg	~60 天	4-6	直径：2.7-3.0X 长度：1.2X
5	250 μmx2.3 mm 150 μg	~60 天	4-6	直径：2.7-3.0X 长度：1.0X
3	250 μmx2.3 mm 150 μg	~60 天	3-4	直径：>4X 长度：<0.5X
4	250 μmx2.3 mm 150 μg	~60 天	3-4	直径：>4X 长度：<0.5X

[0192] 表4：用于犬体内研究的含比马前列素的挤压前房内植入物

[0193]

犬分组	制剂编号	比马前列素剂量（μg）	植入物形态（形状）	植入物尺寸（mm）	植入物总重量（μg）
1	安慰剂：62.5% RG755S、25% RG 752S、6.25% RG502H、6.25% 502S	0	棒状	直径：~0.257 长度：~1.43	~98.2
2	2	20	棒状	直径：~0.252 长度：~1.61	~103
3	6	20	棒状	直径：~0.256 长度：~1.51	~99.8
4	7	20	棒状	直径：~0.248 长度：~1.50	~101.6
5	8	20	棒状	直径：~0.249 长度：~1.59	~99.1

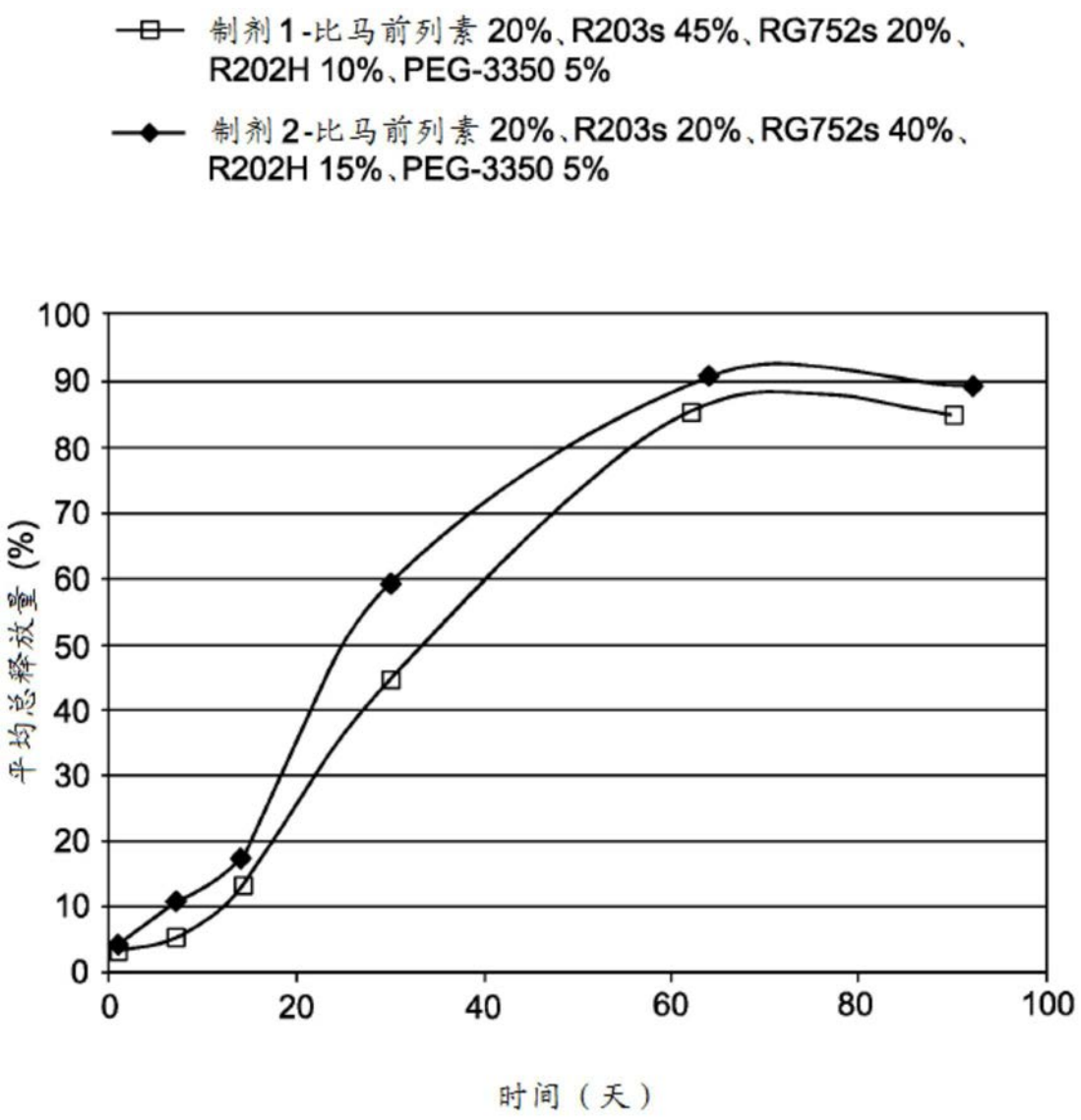

制剂1-比马前列素20%、R203s 45%、RG752s 20%、R202H 10%、PEG-3350 5%
制剂2-比马前列素20%、R203s 20%、RG752s 40%、R202H 15%、PEG-3350 5%
平均总释放量(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
20
40
60
80
100
时间（天）

图1

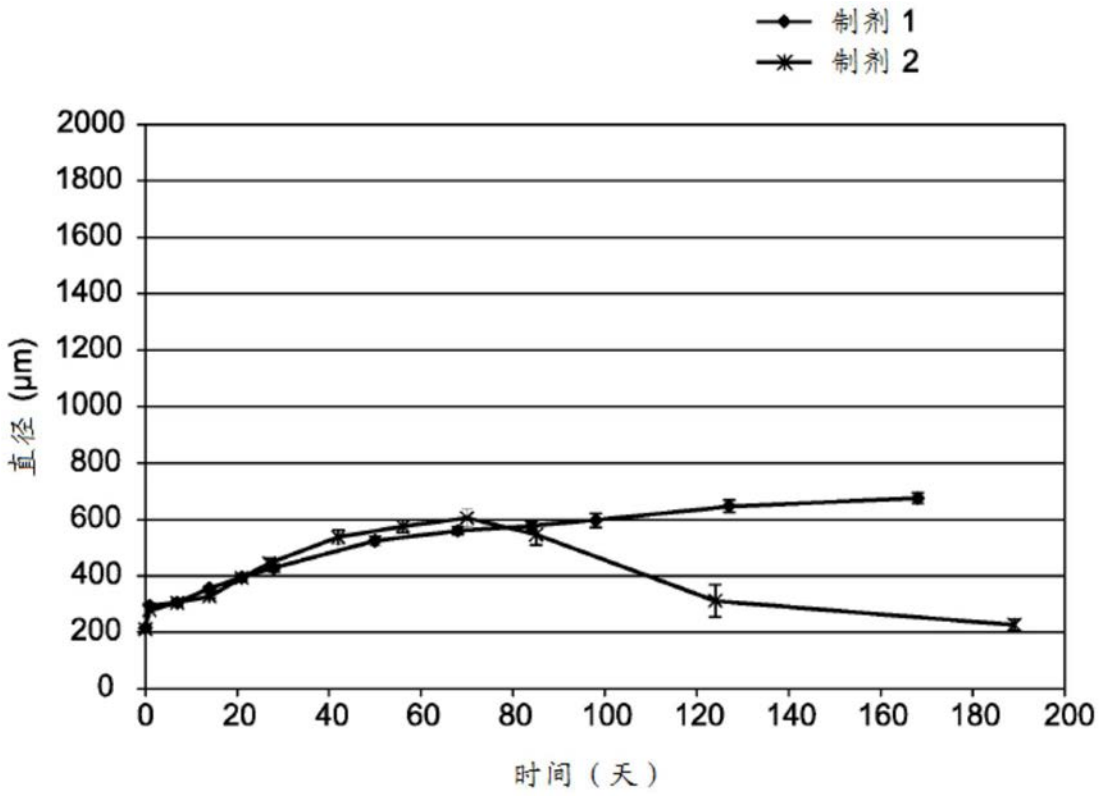

制剂 1
制剂 2
直径 (μm)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
时间（天）

图2A

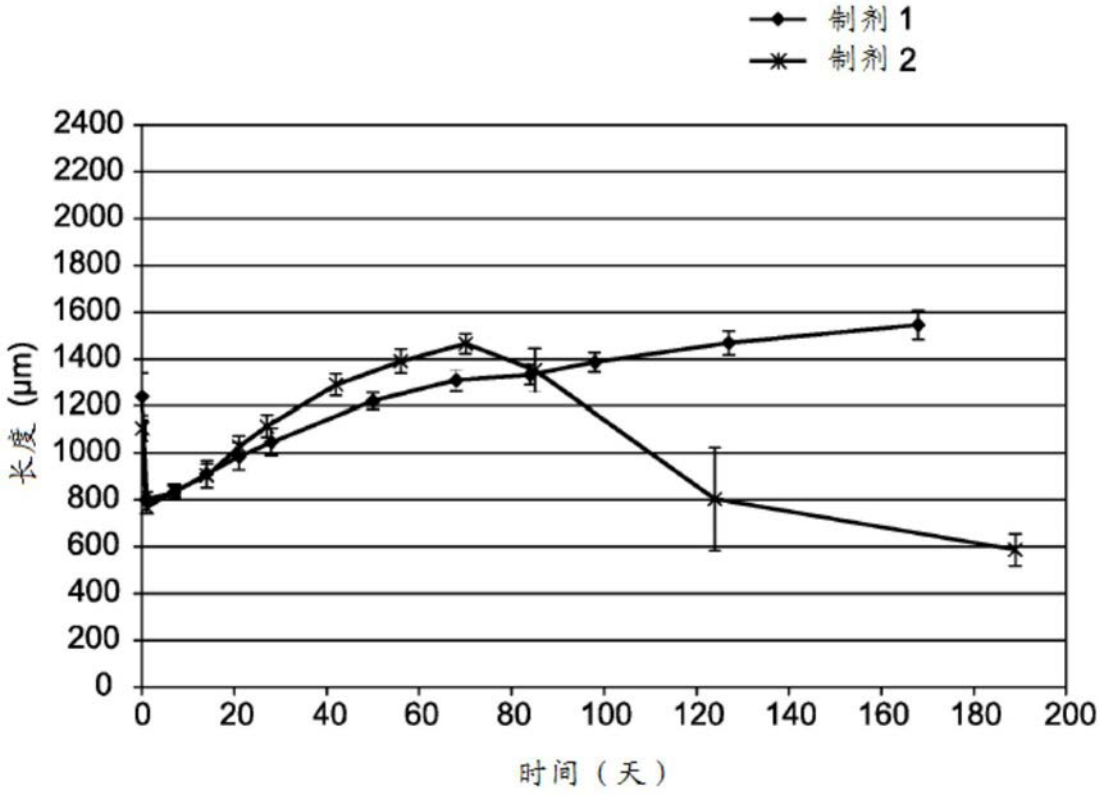
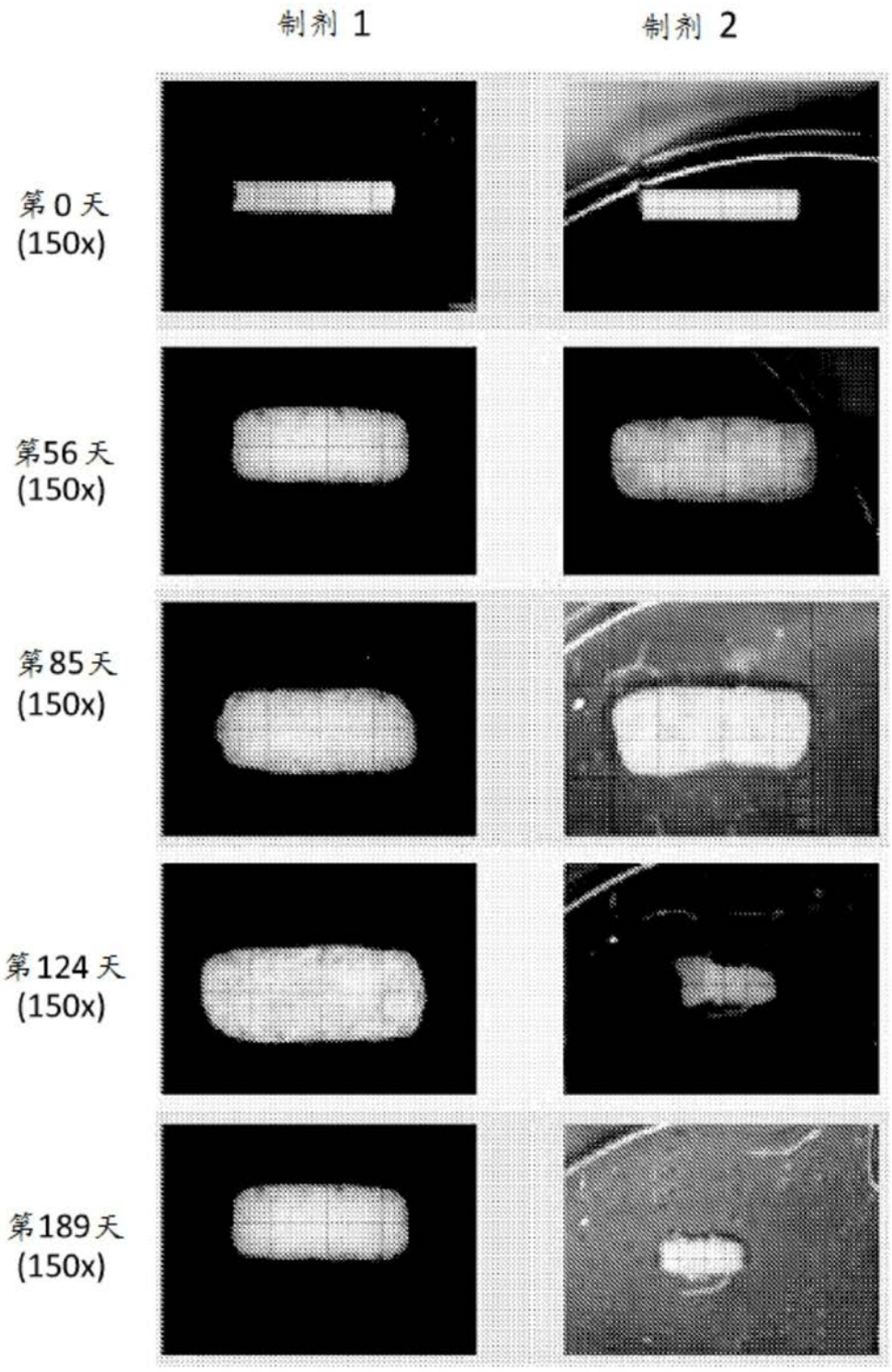
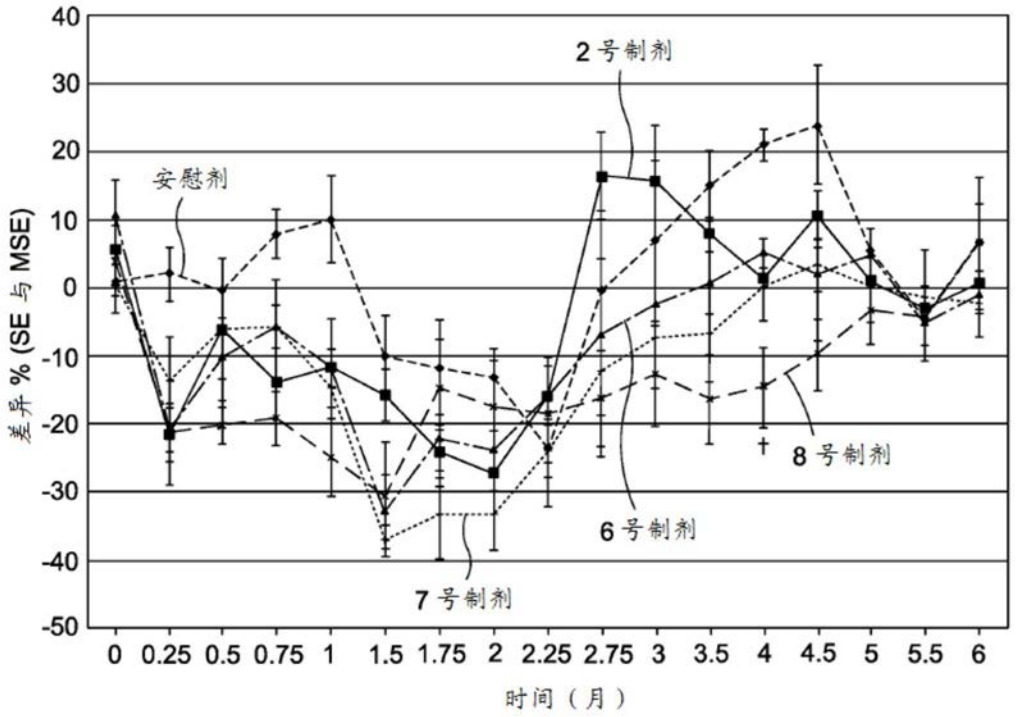

制剂 1
制剂 2
长度 (μm)
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
时间（天）

图2B



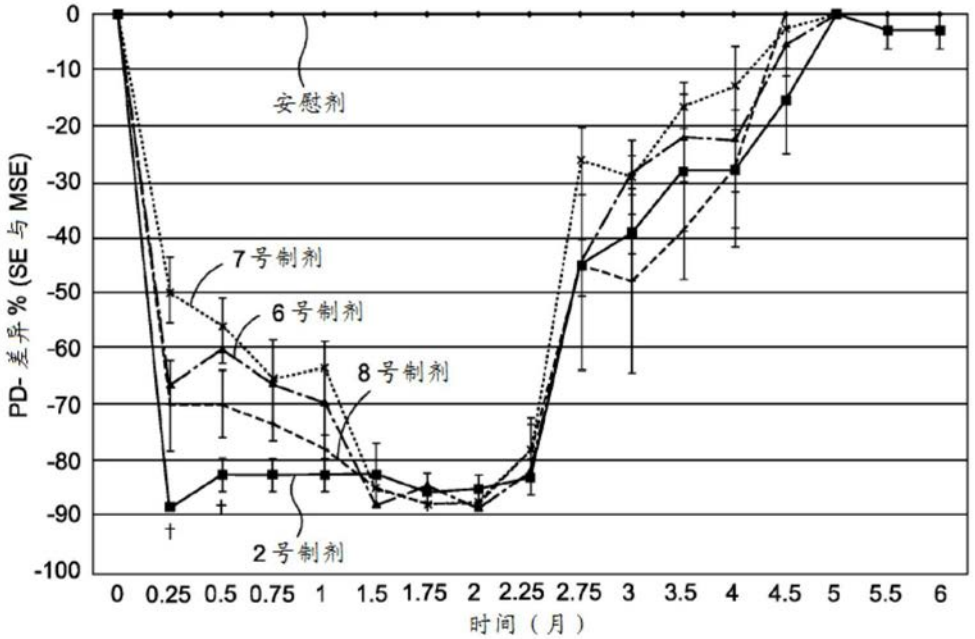
比马前列素植入物制剂1和2的溶胀行为。

图3



在正常比格犬中使用ANOVA对比马前列素制剂2、6、7和8关于IOP降低的组间比较；t = p<0.05。在4个月时存在利于制剂8的统计显著性差异。

图4



在正常比格犬中使用ANOVA对比马前列素制剂2、6、7和8关于瞳孔尺寸减小的组间比较；t = p<0.05。在0.25和0.5个月时存在利于制剂2的统计显著性差异。

图5

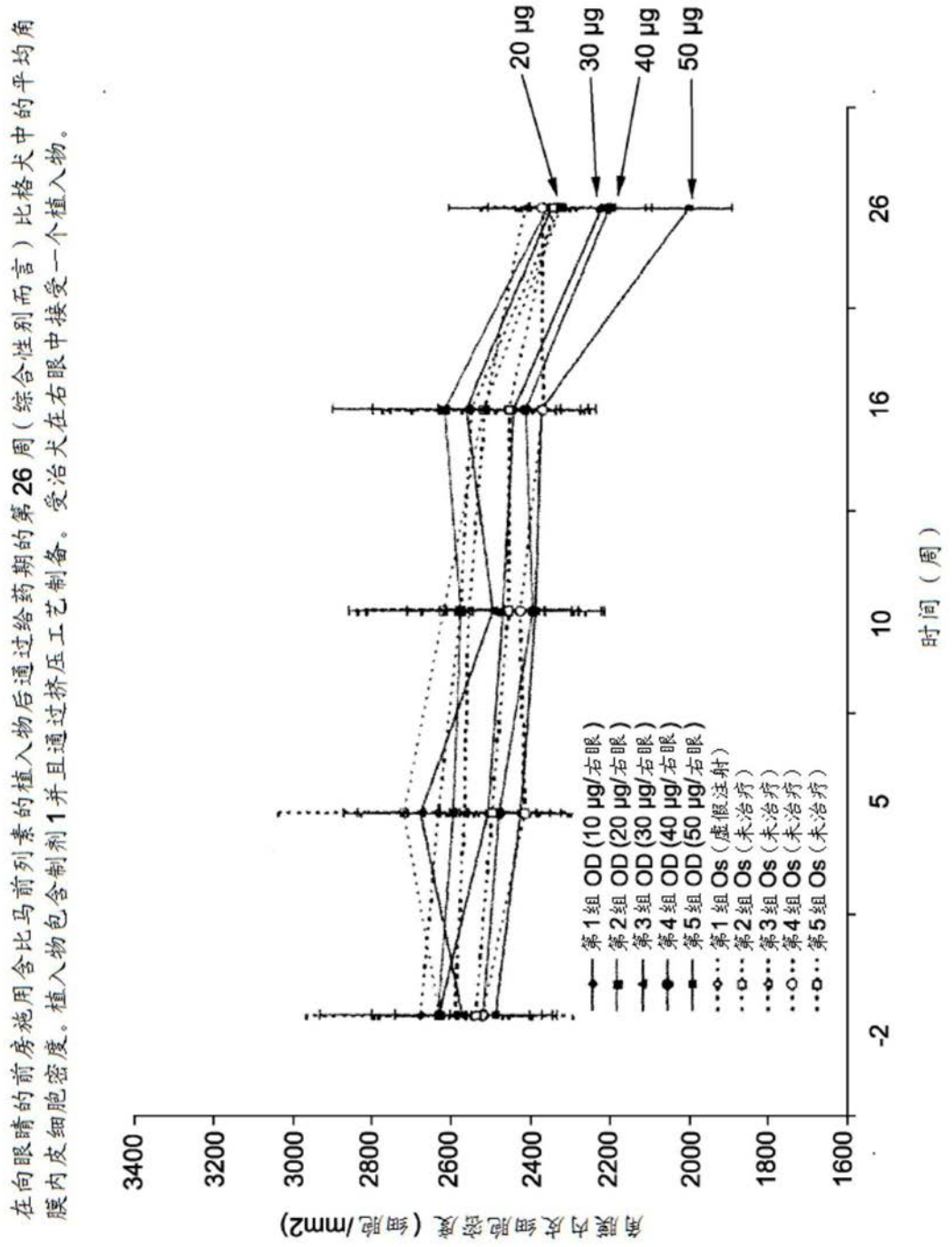

在向眼睛的前房施用含比马前列素的植入物后通过给药期的第26周（综合性别而言）比格犬中的平均角膜内皮细胞密度。植入物包含制剂1并且通过挤压工艺制备。受治犬在右眼中接受一个植入物。
20 µg
30 µg
40 µg
50 µg
第1组 OD (10 µg/右眼)
第2组 OD (20 µg/右眼)
第3组 OD (30 µg/右眼)
第4组 OD (40 µg/右眼)
第5组 OD (50 µg/右眼)
第1组 Os（虚假注射）
第2组 Os（未治疗）
第3组 Os（未治疗）
第4组 Os（未治疗）
第5组 Os（未治疗）
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
-2
5
10
16
26
时间（周）

图6

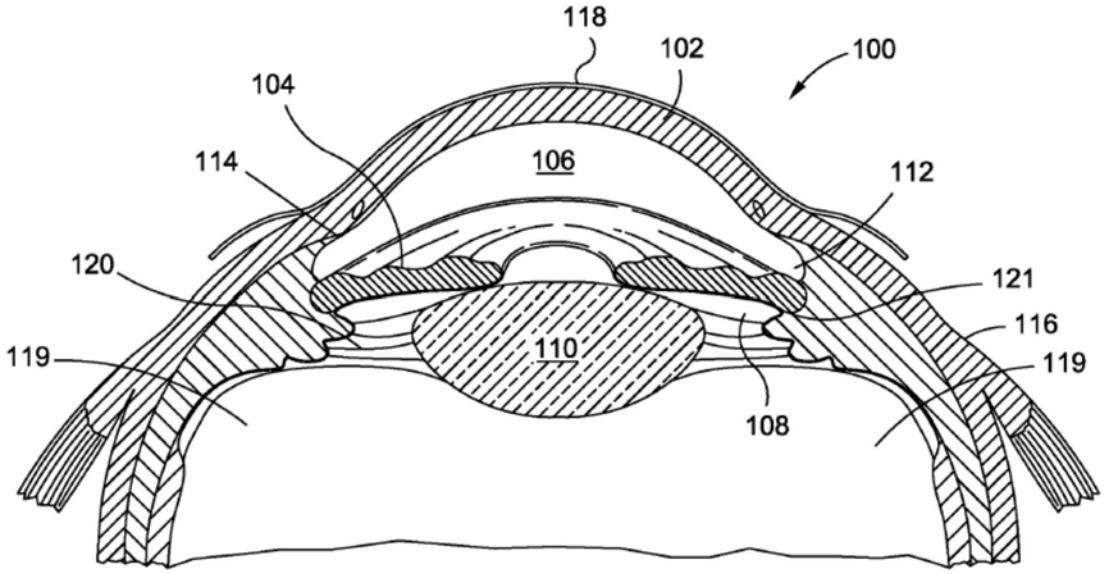


图7