



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201417831 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21) 申請案號：102134859 (22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 26 日
(51) Int. Cl. : A61K47/34 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
A61P27/02 (2006.01)
(30) 優先權：2012/09/27 美國 61/706,516
(71) 申請人：歐樂根公司 (美國) ALLERGAN, INC. (US)
美國
(72) 發明人：吳 辛蒂 W WU, CINDY W. (US) ; 羅賓森 麥可 R ROBINSON, MICHAEL R.
(US) ; 柏凱 詹姆士 A BURKE, JAMES A. (US) ; 修吉斯 派翠克 M HUGHES,
PATRICK M. (US)
(74) 代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：8 共 43 頁

(54) 名稱

用於持續釋放蛋白質之可生物降解的藥物傳遞系統

BIODEGRADABLE DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR THE SUSTAINED RELEASE OF PROTEINS

(57) 摘要

本案描述可生物降解的藥物傳遞系統，諸如擠出型植入物，其用於將蛋白質持續傳遞至眼睛之眼部區域或身體之關節內區域。該等藥物傳遞系統可用以治療多種眼部及醫學病狀，包括黃斑變性。本案亦描述使用及製造該等藥物傳遞系統之方法。該等藥物傳遞系統可呈擠出型長絲形式，該等擠出型長絲經配置以置於眼睛之眼部區域，諸如玻璃體或前房中。

1號調配物

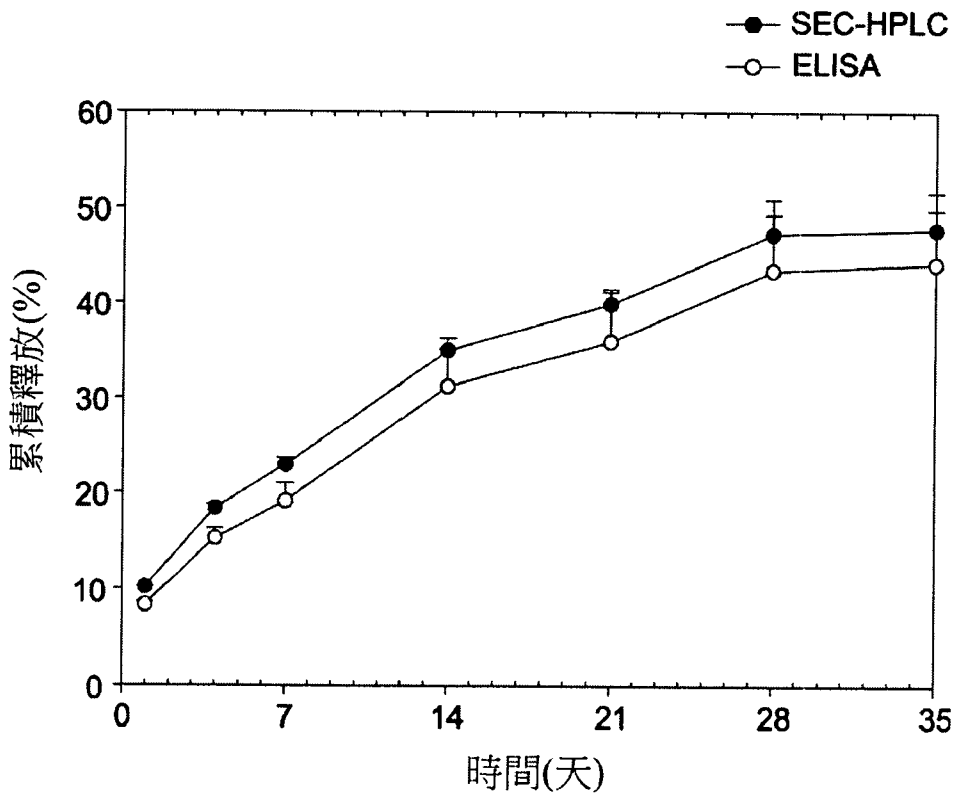


圖 1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201417831 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：102134859 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 26 日
(51)Int. Cl. : A61K47/34 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
A61P27/02 (2006.01)
(30)優先權：2012/09/27 美國 61/706,516
(71)申請人：歐樂根公司 (美國) ALLERGAN, INC. (US)
美國
(72)發明人：吳 辛蒂 W WU, CINDY W. (US) ; 羅賓森 麥可 R ROBINSON, MICHAEL R.
(US) ; 柏凱 詹姆士 A BURKE, JAMES A. (US) ; 修吉斯 派翠克 M HUGHES,
PATRICK M. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：8 共 43 頁

(54)名稱

用於持續釋放蛋白質之可生物降解的藥物傳遞系統

BIODEGRADABLE DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR THE SUSTAINED RELEASE OF PROTEINS

(57)摘要

本案描述可生物降解的藥物傳遞系統，諸如擠出型植入物，其用於將蛋白質持續傳遞至眼睛之眼部區域或身體之關節內區域。該等藥物傳遞系統可用以治療多種眼部及醫學病狀，包括黃斑變性。本案亦描述使用及製造該等藥物傳遞系統之方法。該等藥物傳遞系統可呈擠出型長絲形式，該等擠出型長絲經配置以置於眼睛之眼部區域，諸如玻璃體或前房中。

發明摘要

※ 申請案號：102134859

※ 申請日：102 9 26

※IPC 分類：A61K 47/34 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於持續釋放蛋白質之可生物降解的藥物傳遞系統

BIODEGRADABLE DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR THE SUSTAINED
RELEASE OF PROTEINS

【中文】

○ 本案描述可生物降解的藥物傳遞系統，諸如擠出型植入物，其用於將蛋白質持續傳遞至眼睛之眼部區域或身體之關節內區域。該等藥物傳遞系統可用以治療多種眼部及醫學病狀，包括黃斑變性。本案亦描述使用及製造該等藥物傳遞系統之方法。該等藥物傳遞系統可呈擠出型長絲形式，該等擠出型長絲經配置以置於眼睛之眼部區域，諸如玻璃體或前房中。

【英文】

○ Biodegradable drug delivery systems, such as extruded implants, for the sustained delivery of a protein to an ocular region of the eye or intraarticular region in the body are described. The drug delivery systems may be used to treat a variety of ocular and medical conditions, including macular degeneration.

○ Methods for using and making the drug delivery systems are also described. The drug delivery systems can be in the form of extruded filaments configured for placement in an ocular region such as the vitreous body or anterior chamber of the eye.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於持續釋放蛋白質之可生物降解的藥物傳遞系統

BIODEGRADABLE DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR THE SUSTAINED RELEASE OF PROTEINS

【相關申請案之交叉引用】

【0001】 本申請案主張 2012 年 9 月 27 日申請之美國臨時專利申請案第 61/706,516 號之權益，該美國臨時專利申請案之全部揭示內容均以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於用於在哺乳動物組織中持續釋放蛋白質之可生物降解植入物。將該等植入物調配成使諸如抗體之蛋白質以活體內生物活性形式持續傳遞至少 1 個月(30 天或 30 天以上)。該等植入物適用於治療影響眼睛前區或後區之眼部病狀(包括眼部疾病)以及影響遍及身體之區域及組織的醫學病狀。特定實例包括配置用於眼內及關節內投藥之植入物。本發明亦描述製造持續釋放的含蛋白質之植入物的方法。

【先前技術】

【0003】 對開發可提供蛋白質之長期釋放之可注射的生物相容性組合物存在較大興趣。尤其有利的是開發以受控速率釋放治療量之生物活性蛋白質持續 1 個、2 個或 3 個月或 3 個月以上之生物相容且可生物降解的組合物。

【0004】 能夠長期傳遞治療量之功能蛋白生物的可降解組合物(諸如眼內植入物)可能極適用於治療眼部疾病，其中使用諸如抗體之蛋白質通常需要頻繁的眼內注射或高劑量全身性給藥。

【0005】 除與頻繁注射相關之不適及時間以外，直接眼內注射可涉及對患者的某些風險，包括視網膜脫落、晶狀體損傷及感染。由於蛋白質藥物在晶狀體及其他眼內組織處之高脈動濃度，因此直接眼內注射亦可引起局部毒性。另外，全身性投與之蛋白質向視網膜中之滲透嚴重地受血液-視

網膜障壁(BRB)之限制。

【0006】 化合物通常藉由擴散至小帶後間隙經由水狀液清除或藉由反式視黃醛消除而自眼睛之玻璃體消除。大多數高分子化合物利用前一路徑，而親脂性化合物及具有反式視黃醛輸送機制之化合物將利用後一路徑。不幸的是，穿過視網膜消除之化合物具有極短半衰期。因此，對於此等化合物，藉由直接眼內注射難以維持治療濃度。將需要頻繁注射。甚至對於經由水狀液清除之諸如蛋白質之巨分子，相對於療法持續時間，玻璃體半衰期較短。因此，諸如 LUCENTIS®之化合物必須頻繁地如每月一次藉由玻璃體內注射來給藥。

【0007】 因此，藉由開發可用單次劑量提供生物活性蛋白質之安全、有效及長期釋放之可生物降解植入物，同時避免與脈動給藥相關之短暫高濃度來避免頻繁注射蛋白質之需要將對患者具有重大價值。

【發明內容】

【0008】 因此，本發明之一些實施例提供可活體內釋放治療有效量之生物活性蛋白質持續一個月或一個月以上、兩個月或兩個月以上或三個月或三個月以上(亦即，90 天或 90 天以上)之可生物降解的藥物傳遞系統(DDS)。

【0009】 可生物降解的藥物傳遞系統可包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：可生物降解之聚合物基質及與可生物降解之聚合物基質締合之蛋白質。在本發明之範疇內的藥物傳遞系統之實例包括擠出型長絲(亦即藉由擠出方法形成之植入物)及壓錠。

【0010】 舉例而言，可生物降解的藥物傳遞系統可呈藉由單擠出方法或雙擠出方法製備之擠出型長絲之形式。擠出型長絲可經配置及定尺寸以置於哺乳動物眼睛中，及更特定言之眼睛之眼部區域中。可將此長絲稱為「眼內植入物」、「可生物降解之眼內植入物」或更特定言之稱為「擠出型可生物降解之眼內植入物」。亦可配置擠出型長絲以便放於關節內區域中以治療疾病或其醫學病狀。可將此長絲稱為「關節內植入物」。擠出型長絲可為固體、半固體或具有黏彈性。

【0011】 因此，在一實施例中，本發明提供可生物降解之眼內植入

物，其包含以下或由以下組成：可生物降解之聚合物基質及與可生物降解之聚合物基質締合之蛋白質，其中該植入物使蛋白質在植入物置於哺乳動物眼睛中之後以生物活性形式連續釋放至少 30 天、60 天或 90 天。在一個特定實施例中，本發明提供可生物降解之眼內植入物，其包含以下或由以下組成：可生物降解之聚合物基質及與可生物降解之聚合物基質締合之蛋白質，其中該植入物使蛋白質以生物活性形式在將植入物置於哺乳動物眼睛中之後連續釋放 3 個月以上。蛋白質可藉由可生物降解之聚合物基質囊封及/或分散於可生物降解之聚合物基質中。蛋白質可均勻或非均勻地分佈於聚合物基質中。植入物可包含單一蛋白質或第一蛋白質及第二蛋白質，諸如針對第一蛋白質目標及第二蛋白質目標之第一抗體及第二抗體，藉以該等抗體係設計來活體內結合及阻斷第一蛋白質目標及第二蛋白質目標之活性。一個實例為包含以下之植入物：抗體、DARPin (設計之錨蛋白重複蛋白)，或特異性結合(換言之，對其具有特異性)血管內皮生長因子(VEGF)或血小板源性生長因子(PDGF)之抗轉運蛋白(anticalin)。舉例而言，根據本發明之植入物可包含抗 VEGF 或抗 PDGF 抗體，或抗 VEGF 抗體與抗 PDGF 抗體兩者。

【0012】 可包括的，因此藉由眼內或關節內植入物傳遞之蛋白質的非限制性實例包括單株及多株抗體、雙特異性抗體、雙特異性抗體、抗體片段、抗轉運蛋白、DARPin 及酶。其他實例包括醣蛋白及血清白蛋白。單株或多株抗體可以其例如由細胞產生之天然形式使用，且可能含有或可能不含有後轉譯修飾，或可以繼其自細胞培養物或其他生物樣本分離之後產生之化學或酶促修飾形式使用。抗體可為嵌合抗體。在特定實施例中，抗體可為 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM。適用抗體片段包括藉由抗體之木瓜酶(例如 Fab 片段)或胃蛋白酶裂解產生之抗體片段。更一般而言，適用抗體片段包括 Fab'、F(ab)₂、Fabc 及 Fv 片段。抗體片段可藉由修飾整個抗體產生或使用重組型 DNA 方法重新合成，且進一步包括藉由現今習知技術製得之「人類化」抗體。「抗體片段」包含全長抗體之一部分，一般為其抗原結合域或可變域。

【0013】 本發明之一些實施例提供包含抗 VEGF 抗體或蛋白(亦即，

特異性結合於血管內皮生長因子蛋白或 VEGF-A 之抗體或蛋白質)之可生物降解植入物。適用之抗 VEGF 包括(但不限於)雷珠單抗(ranibizumab) (LUCENTIS®)及貝伐單抗(bevacizumab) (AVASTIN®)。適用之抗 VEGF 蛋白包括阿柏西普(Aflibercept) (Eylea®) (亦稱作 VEGF TRAP)、VEGF 結合性 DARPIn 及 VEGF 結合性抗轉運蛋白。VEGF Trap (Regeneron Pharmaceuticals, New York)為含有連接至人類抗體之 Fc 區(C 端)之兩種不同 VEGF 受體之細胞外域的部分之融合蛋白。在一些實施例中，植入物可包含選自由以下組成之群的抗體：抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、抗 PDGF (血小板源性生長因子)抗體、抗整合素抗體、其治療有效片段及其組合。

【0014】 在另一實施例中，本發明提供包含抗 TNF (腫瘤壞死因子)抗體或蛋白之擠出型可生物降解植入物。適用之抗 TNF 包括(但不限於)阿達木單抗 (Adalimumab) (HUMIRA®)、英利昔單抗 (Infliximab) (REMICADE®)、賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (CIMZIA®)，及戈利木單抗(golimumab) (SIMPONI®)。適用之抗 TNF 蛋白包括融合蛋白依那西普 (Etanercept) (ENBREL®)。包含抗 TNF 蛋白之植入物可尤其適用於治療葡萄膜炎及白塞氏病(Behcet's disease)。

【0015】 包括於根據本發明之眼內或關節內植入物中之其他蛋白質包括生長因子，諸如神經生長因子、酸纖維母細胞生長因子及基本纖維母細胞生長因子；神經滋養因子，諸如睫狀神經滋養因子、腦源性神經滋養因子及膠質細胞株源性神經滋養因子；細胞激素，諸如干擾素- γ 及介白素-10；抗增生性化合物，諸如利妥昔單抗(rituximab)；及纖維溶蛋白，諸如組織型纖維蛋白溶酶原活化劑。可在此項技術中一般已知此等蛋白質之治療用途。

【0016】 因此，根據本發明之可生物降解之眼內或關節內植入物可包含選自由以下組成之群的抗體：抗 VEGF 抗體(特異性結合於 VEGF 之抗體)、抗 PDGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、抗整合素抗體、其治療有效片段及其組合。

【0017】 血管內皮生長因子 A (VEGF-A，亦稱為 VEGF)為對血管內皮細胞具有特異性之可活體外刺激內皮細胞生長及活體內刺激血管生成之

分泌型致裂物質。VEGF-A 可以不同同功異型物出現。VEGF-A 之所有同功異型物除 VEGF-A₁₂₁ 之外均結合肝素。在人類中，VEGF-A 之最豐富之同功異型物為 165 個胺基酸之多肽 VEGF-A₁₆₅。參見例如 Houck 等人, Mol. Endocrin. 5:1806 (1991)及 Leung 等人, Science 246:1306 (1989)。

【0018】 因此，本發明之一些實施例提供包含可生物降解之聚合物基質及結合於 VEGF-A₁₆₅ 之抗體、DARPin 或抗轉運蛋白的可生物降解植入物。因為抗體、DARPin 或抗轉運蛋白可識別存在於 VEGF-A 之所有同功異型物中之抗原表位，所以相同抗體、DARPin 或抗轉運蛋白可識別且結合 VEGF-A 之所有同功異型物。舉例而言，抗體、DARPin 或抗轉運蛋白可識別且特異性結合在 VEGF-A 之所有同功異型物(包括 VEGF₁₂₁)中均存在的 VEGF-A 受體結合域附近之抗原表位。因此，本發明之植入物中之單一抗 VEGF 抗體(或 DARPin 或抗轉運蛋白)可識別且特異性結合 VEGF-A 之所有同功異型物。已描述了結合於 VEGF-A 或 VEGF 受體之抗體，包括單株抗體及人類化抗 VEGF 抗體。參見例如美國專利 5,955,311 及美國專利 6,884,879。貝伐單抗為特異性結合於且抑制人類 VEGF-A 之單株抗體的一個實例。亦已描述針對 PDGF 之抑制性抗體。參見例如 WO 2003/025019。

【0019】 包含 VEGF (血管內皮生長因子)或血小板源性生長因子 (PDGF)抑制劑或兩者(諸如活體內特異性結合 VEGF 及/或 PDGF 之抗體或抗體組合)之長久釋放型可生物降解植入物可特別適用於治療有需要之患者的黃斑變性(包括濕性年齡相關之黃斑變性)、視網膜病變、糖尿病性視網膜病變、增生性糖尿病性視網膜病變、鑷狀細胞性視網膜病變、早產兒視網膜病、缺血性視網膜病變、眼部新血管生成(眼睛中新血管生長異常)、脈絡膜新血管生成、視網膜靜脈閉塞所致之新血管生成、角膜新血管生成、糖尿病性視網膜缺血及黃斑水腫。

【0020】 在一實施例中，本發明提供可生物降解之眼內植入物，其包含可生物降解之聚合物基質及分別特異性結合 VEGF 及 PDGF 之第一抗體及第二抗體或雙特異性抗體，其中植入物使第一抗體及第二抗體或雙特異性抗體在植入物置於哺乳動物眼睛中之後以生物活性形式連續釋放至少 30 天、60 天或 90 天。在一種形式中，抗體或雙特異性抗體對血管內皮生長因

子-A (VEGF-A)及血小板源性生長因子-B (PDGF-B)具有特異性。此等植入物可適用於治療眼部腫瘤、眼部新血管生成、脈絡膜新血管生成及黃斑變性。「PDGF-B」意謂 PDGF 之 B 鏈多肽。

【0021】 將本發明之植入物設計來維持抗體之生物活性，以便當抗體自系統釋放時，其將特異性結合於指定蛋白質目標。抗體結合於蛋白質目標可在蛋白質與其配體或受體之間提供干擾，因此由蛋白質/受體相互作用介導之功能可由抗體抑制或降低。此項技術中已知確定抗體是否特異性結合於蛋白質(多肽)目標或「與蛋白質(多肽)目標具有免疫活性」之若干方法。免疫化學發光度量分析(ICMA)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)及放射免疫分析(RIA)為一些實例。

【0022】 在一些實施例中，本發明提供一種擠出型可生物降解植入物，其包含可生物降解之聚合物基質及與 VEGF 或血小板源性生長因子(PDFG)或 VEGF 與 PDFG 兩者相互作用(例如結合於其且減小或抑制其活性)之一或多種單株抗體、雙特異性抗體、DARPin、抗轉運蛋白、抗體片段、源自抗體可變區之重組型多肽或其混合物。舉例而言，t 本發明提供一種擠出型可生物降解植入物，其包含可生物降解之聚合物基質及特異性結合 VEGF 及 PDFG 之雙特異性抗體，其中植入物使抗體在植入物置於哺乳動物眼睛中之後以生物活性形式連續釋放至少 90 天。在其他實施例中，根據本發明之植入物可包含可生物降解之聚合物基質及對 VEGF 受體具有特異性之抗體。

【0023】 適用於本發明之藥物傳遞調配物之單株抗體可使用一般技藝人士已知之常規方法獲得。簡言之，對諸如小鼠之動物注射所需之目標蛋白質或其部分(抗原)，諸如 VEGF 或 VEGFR。較佳使目標蛋白質與載體蛋白偶合。動物係用一或多次目標蛋白質注射進行補強，且在融合之前 3 天藉由靜脈內(IV)補強劑進行超免疫。分離小鼠之脾細胞且藉由標準方法與骨髓瘤細胞融合。可根據標準方法在標準次黃嘌呤/胺基喋呤/胸腺嘧啶(HAT)培養基中選擇融合瘤。鑒別出分泌識別目標蛋白質之抗體的融合瘤、培養且使用標準免疫學技術次選殖，且例如藉由親和力層析純化抗體。在本發明之傳遞系統的某些實施例中，抗 VEGF 或抗 VEGFR 單株抗體係獲自

ImClone Systems, Inc. (NY, NY)。舉例而言，本發明之調配物可包括可以名稱 IMC-18F1 獲自 ImClone Systems 之抗體，或以名稱 IMC-1121 Fab 獲得之抗體。可用於本發明之藥物調配物中之另一抗 VEGF 抗體片段為雷珠單抗，即一種結合 VEGF-A 之 Fab 片段。適用於本發明之藥物傳遞系統的另一抗 VEGF 抗體為貝伐單抗，即一種結合 VEGF-A 之單株抗體。

【0024】 在一些實施例中，藥物傳遞系統(例如眼內或關節內植入物)中之蛋白質的長度可為至少 20 個、至少 30 個、至少 50 個、至少 100 個、至少 200 個或至少 300 個胺基酸。在一些實施例中，蛋白質包含三個或三個以上胺基酸。在一些情況下，蛋白質之長度可為 30 至 50 個胺基酸或長度可為 100 至 500 個胺基酸。在本發明之一些形式中，蛋白質之分子質量可小於 5 千道耳頓(kDa)。在其他形式中，蛋白質之分子質量可大於 5 kDa、大於 10 kDa、大於 20 kDa、大於 50 kDa 或大於 100 kDa。在本發明之某些形式中，蛋白質之分子質量可為 10 kDa 至 30 kDa 或 20 kDa 至 50 kDa。舉例而言，蛋白質之分子質量可為 14 kDa 至 16 kDa，或 14 kDa 至 21 kDa。蛋白質可為直鏈、分支鏈或圓形的，且可為化學合成的(使用例如固相合成)或天然或重組產生的。蛋白質可為融合蛋白。蛋白質相對於其天然存在之形式可為截斷的。蛋白質可包含不超過單條胺基酸鏈或兩條以上胺基酸鏈。兩條以上鏈可相互共價或非共價締合。舉例而言，胺基酸鏈可經由二硫鍵締合，或兩條以上鏈可僅藉由非共價力相互締合。蛋白質可能含有或可能不含有以合成或後轉譯方式修飾之胺基酸。適用於本發明之植入物中的蛋白質可重組產生(由哺乳動物或原核細胞培養物產生)、合成產生(例如藉由固相合成)或自天然源(例如哺乳動物或細菌細胞培養物、血漿、血清、植物、真菌或其類似物)分離。蛋白質中之一或多個胺基酸可為非天然存在的。

【0025】 根據本發明之可生物降解之眼內或關節內植入物可包含植入物重量之約 1.0%至約 50%蛋白質(亦即，w/w%)、植入物重量之約 5%至約 30%蛋白質、植入物重量之約 5%至約 40%蛋白質、植入物重量之約 10%至約 25%蛋白質，或植入物重量之約 5%、10%、20%或 30%蛋白質。

【0026】 除蛋白質及可生物降解之聚合物基質以外，植入物亦可包含

一或多種賦形劑、鹽、緩衝劑、防腐劑、聚電解質或其任何組合。

【0027】 適用之賦形劑包括碳水化合物，諸如海藻糖(例如海藻糖、二水合 α,α -海藻糖)、菊粉及蔗糖；界面活性劑，諸如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80 及普洛尼克(pluronic) F127；聚乙二醇，諸如聚乙二醇 3350 (PEG 3350)；胺基酸，諸如甘胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、精胺酸、離胺酸及組胺酸；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸二鈉鹽去水物；多元醇，諸如甘油、山梨糖醇及甘露醇；膽固醇；白蛋白；環糊精；聚葡萄糖；聚乙烯醇；甘油；及氯化鋅；及其組合。植入物中賦形劑之存在量可為 0.01 重量% (w/w)至 30% (w/w)、0.01 重量%至 20 重量%，或 0.01 重量%至約 15 重量%。

【0028】 適合之水溶性緩衝劑可包括(不限於)鹼及鹼土金屬碳酸鹽、磷酸鹽、碳酸氫鹽、檸檬酸鹽、硼酸鹽、乙酸鹽、琥珀酸鹽及其類似物，諸如磷酸鈉(例如磷酸單鈉(NaH_2PO_4))，及磷酸二鈉(NaHPO_4))、檸檬酸鈉、硼酸鈉、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉及其類似物。此等試劑有利地以足以將系統 pH 值維持在 2 與 9 之間或更特定言之在 4 與 8 之間之量存在。植入物中緩衝劑之存在量可為 0.01 重量%至 10 重量%(w/w)，例如像約 0.01%至 5% w/w。

【0029】 適合之水溶性防腐劑包括亞硫酸氫鈉、硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、抗壞血酸鹽、氯化苯甲烴銨、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、對羥基苯甲酸酯、對羥基苯甲酸甲酯、聚乙烯醇、苯甲醇、苯基乙醇及其類似物及其混合物。植入物中此等試劑之存在量可為 0.001 重量%至約 5 重量% (w/w)，例如像 0.01%至約 2% w/w。

【0030】 適合之聚電解質包括聚精胺酸、聚組胺酸、聚離胺酸、魚精蛋白(protoamine)、組蛋白、硫酸多黏菌素 B、聚烯丙基胺(pollyallyamine)、聚(次乙亞胺)、DEAE-聚葡萄糖、角叉菜膠、硫酸軟骨素、海藻酸鹽硫酸鹽、硫酸聚葡萄糖、肝素、磺酸聚苯乙烯、硫酸聚乙烯及聚磷酸鹽。

【0031】 適合之鹽包括 NaCl、KCl、 MgCl_2 及其類似物。

【0032】 可生物降解之聚合物基質可包含聚(D,L-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (PLGA)或其組合。在一些實施例中，基質包含第一 PLGA 共聚物與第二 PLGA 共聚物之混合物。第一 PLGA 共聚物可具有酯端基且

第二 PLGA 共聚物可具有酸端基。更特定言之，第一 PLGA 共聚物可為 RESOMER® RG752S 且第二 PLGA 共聚物可為 RESOMER® RG502H。在一個特定實施例中，藥物傳遞系統中(例如擠出型植入物中) RG752S 與 RG502H 之重量與重量比為約 90 至 10。在另一實施例中，第一 PLGA 共聚物為 RESOMER® RG753S 且第二 PLGA 共聚物為 RESOMER® RG502H。在適用形式中，擠出型植入物中 RG753S 與 RG502H 之重量與重量比為約 90 至 10。

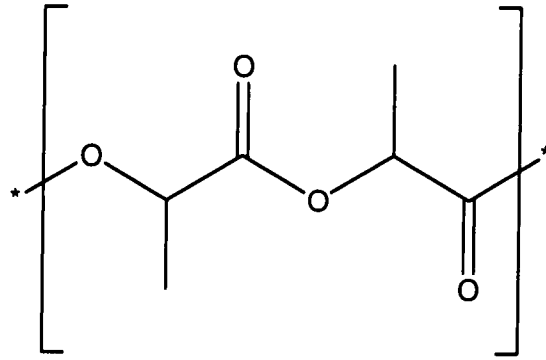
【0033】 在一些實施例中，植入物可進一步包含可再吸收之聚合物。可再吸收之聚合物為在活體內溶解但不降解之聚合物。因此，可再吸收之聚合物一般具有水溶性。可再吸收之聚合物的一個實例為聚乙二醇 3350 (PEG 3350)。

【0034】 適用於本發明之聚合物或聚合材料的一些較佳特徵可包括生物相容性、與治療組分之相容性、在製造本發明之藥物傳遞系統時聚合物之使用容易性、至少約 6 小時、較佳大於約 1 天之生理環境中之半衰期、玻璃體黏度不會顯著增大及水不溶性。

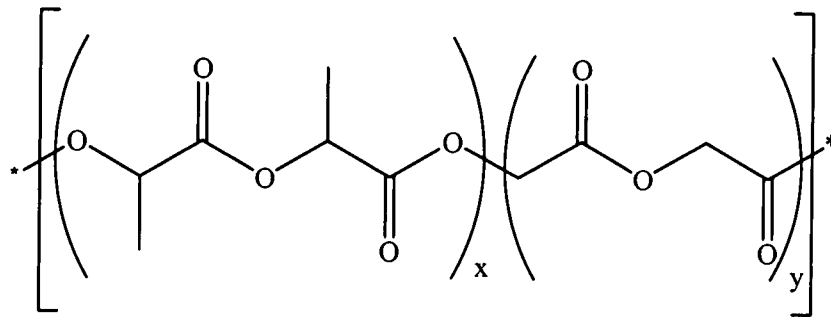
【0035】 包括來形成基質之可生物降解之聚合物理想地具有酶促或水解不穩定性。穩定程度可視單體選擇、是否採用均聚物或共聚物、採用聚合物混合物及聚合物是否包括末端酸基而廣泛變化。

【0036】 聚合物基質可包含以下或由以下組成：可生物降解之聚合物或第一聚合物與第二聚合物之組合。除一或多種聚合物以外及除一或多種與基質締合之蛋白質以外，聚合物基質可視情況進一步包含一或多種賦形劑、鹽、緩衝劑、防腐劑或聚電解質，其實例如上所述。

【0037】 聚丙交酯或 PLA 包括聚(D-丙交酯)、聚(L-丙交酯)及聚(D,L-丙交酯)，且亦可藉由 CAS 編號 26680-10-4 鑒別，且可由下式表示：



【0038】 聚(丙交酯-共-乙交酯)或 PLGA 包括聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，亦可藉由 CAS 編號 26780-50-7 鑒別，且可由下式表示：



【0039】 因此，聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)為包含 D,L-丙交酯重複單元之一或多個嵌段及乙交酯重複單元之一或多個嵌段的共聚物，其中各別嵌段之尺寸及數目可變化。聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLGA)共聚物中各單體(重複單元)之莫耳百分比可為 0-100%、約 15-85%、約 25-75%或約 35-65%。在一些實施例中，D,L-丙交酯與乙交酯之莫耳比可為約 50:50 或約 75:25。

【0040】 聚合物基質中包括之 PLA 及/或 PLGA 聚合物可包含酯或游離羧酸端基。

【0041】 PLA 及 PLGA RESOMER®聚合物可獲自 Evonik Industries AG, German。

【0042】 RESOMER® R203H 為具有酸端基且固有黏度為 0.25-0.35 dl/g (如在 25°C 下對氯仿(CHCl₃)中之 0.1% w/v 溶液量測)之聚(D,L-丙交酯)。

【0043】 RESOMER® RG502 為具有酯端基且固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (如在 25°C 下對氯仿中之 0.1% w/v 溶液量測)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。

【0044】 RESOMER® RG502H 為具有酸端基且固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (如在 25°C 下對氯仿中之 0.1% w/v 溶液量測)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為

約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。

【0045】 RESOMER® RG503H 為具有酸端基且固有黏度為 0.32-0.44 dl/g (如在 25°C 下對氫仿中之 0.1% w/v 溶液量測)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG503H)。

【0046】 RESOMER® RG753S 為具有酯端基且固有黏度為 0.32-0.44 dl/g (如在 25°C 下對氫仿中之 0.1% w/v 溶液量測)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。

【0047】 RESOMER® RG752S 為具有酯端基且固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (如在 25°C 下對氫仿中之 0.1% w/v 溶液量測)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。

【0048】 根據本發明之植入物可使治療有效量之生物活性蛋白質在系統置於眼部或關節內區域中之後連續釋放至少約 1、2 或 3 個月。諸如抗體之蛋白質可藉由擴散、侵蝕、溶解或滲透而自植入物釋放。

【0049】 出於本發明之目的，可生物降解植入物中蛋白質(諸如抗體)之量可為有效減輕眼部或關節內病狀之一或多種症狀的量。舉例而言，此量可在約 20 µg 與約 500 µg 蛋白質之間或其以上。此外，植入物(諸如擠出型植入物)將較佳釋放治療有效量之蛋白質持續可能為 30 至 90 天或 90 天以上之持續時期。蛋白質之治療有效量可為約 0.5 µg 蛋白質/天至約 4 µg 蛋白質/天之釋放速率。在一些情況下，治療有效量可為約 0.5 µg 蛋白質/天至約 2 µg 蛋白質/天之釋放速率。舉例而言，當其釋放約 2 µg 蛋白質/天時，植入物可提供治療有效量之抗體。此外，植入物可提供超過 3 個月之治療效果，此不僅是因為蛋白質連續釋放 1、2 或 3 個月或 3 個月以上，而且是因為已置放植入物之眼睛或組織中蛋白質之殘餘效應。

【0050】 歷經至少約 1、2、3 個月時期連續釋放之蛋白質的量可為治療有效地治療眼部病狀(包括前眼或後眼病狀)或關節內疾病或病狀之量。

【0051】 根據本發明之擠出型長絲可經定尺寸及配置以便置於眼部區域，包括玻璃體、前房或結膜下隙。擠出型長絲可為桿狀或非圓柱形的。

【0052】 長絲之可生物降解之聚合物基質可包含不超過一種可生物降解之聚合物或可包含兩種或兩種以上可生物降解之聚合物的混合物。舉

例而言，植入物可包含第一可生物降解之聚合物與第二可生物降解之聚合物的混合物，其中第一聚合物不同於第二聚合物。聚合物可能關於聚合物之端基、固有黏度或重複單元或其任何組合不同於另一聚合物。一或多種可生物降解之聚合物可具有末端酸基。舉例而言，第一可生物降解之聚合物可為酸封端聚合物(具有酸端基)，且第二可生物降解之聚合物可為酯封端聚合物(具有酯端基)。在另一實施例中，可生物降解之聚合物基質包含第一、第二及第三可生物降解之聚合物。

【0053】 因此，根據本發明之藥物傳遞系統的一個實例為包含抗體及可生物降解之聚合物基質的擠出型長絲(例如眼內或關節內植入物)，其中聚合物基質包含第一可生物降解之聚合物與第二可生物降解之聚合物的混合物，且其中長絲以生物活性形式釋放治療有效量之抗體持續自長絲置於眼部或關節內區域中之時刻起至少約 1 個月。在其特定實施例中，長絲釋放治療有效量之生物活性抗體持續自長絲置於眼部或關節內區域中之時刻起至少約 1 個、2 個或至少約 3 個月。

【0054】 另一實例為包含抗體及可生物降解之聚合物基質的擠出型長絲，其中聚合物基質包含不超過一種可生物降解之聚合物，且其中長絲以生物活性形式釋放治療有效量之抗體持續自長絲置於眼部或關節內區域中之時刻起至少約 1 個月、或至少約 2 個月或 3 個月。

【0055】 如先前所說明，不論擠出型長絲是否包含一種或一種以上可生物降解之聚合物，長絲仍可進一步包含一或多種可改良穩定性及/或調節抗體自長絲之釋放速率的賦形劑、鹽、緩衝劑、防腐劑或聚電解質。釋放調節之表現形式可為與在無該一或多種賦形劑、鹽、緩衝劑、防腐劑或聚電解質下之相同長絲相比，釋放速率更具線性及/或釋放時期更長。先前上文已闡述適用之賦形劑、鹽、緩衝劑、防腐劑或聚電解質已先前闡述，且其包括聚山梨醇酯 20、海藻糖及磷酸鈉。

【0056】 在包含第一可生物降解之聚合物與第二可生物降解之聚合物的混合物之長絲中，第一聚合物及第二聚合物可各自獨立地選自由酯封端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物及酸封端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物組成之群。在一個特定實施例中，植入物中酯封端共聚物與酸封端共

聚物之重量與重量比為 90:10。

【0057】 在包含單個可生物降解之聚合物而無其他可生物降解之聚合物的長絲中，單個可生物降解之聚合物可選自由酯封端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(具有酯端基之 PLGA 共聚物)及酸封端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物(具有酸端基之 PLGA 共聚物)組成之群。

【0058】 在任一前述實施例中，酯封端及/或酸封端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物可各自獨立地選自由以下組成之群：

i) 具有酯端基、固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (如在 25°C 下對氫仿中之 0.1% w/v 量測)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG752S)；

ii) 具有酯端基、固有黏度為 0.32-0.44 dl/g (如在 25°C 下對氫仿中之 0.1% w/v 量測)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG753S)；

iii) 具有酸端基、固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (如在 25°C 下對氫仿中之 0.1% w/v 量測)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG502H)；及

iv) 具有酸端基、固有黏度為 0.32-0.44 dl/g (如在 25°C 下對氫仿中之 0.1% w/v 量測)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG503H)。

【0059】 一些實例包括下表 1 中所列及所述之 1 號至 9 號調配物之可生物降解植入物。

【0060】 在一實施例中，本發明提供包含抗體及可生物降解之聚合物基質的擠出型可生物降解長絲(亦即擠出型植入物)，其中聚合物基質包含 RESOMER® RG753S 及 RESOMER® RG502H。在此植入物之一種形式中，抗體為抗 VEGF 抗體。

【0061】 在另一實施例中，本發明提供包含抗體(諸如抗 VEGF 抗體)及可生物降解之聚合物基質的擠出型可生物降解植入物，其中聚合物基質包含 RESOMER® RG752S 及 RESOMER® RG502H。在此實施例之一種特定形式中，植入物包含重量與重量比(RG752S 與 RG502H)為約 90 至 10 之

RESOMER® RG752S 及 RESOMER® RG502H，且抗體為抗 VEGF 抗體。實例包括下表 1 中所述之 3 號及 5 號調配物。

【0062】 在任一前述實施例中，可將長絲配置成置於眼部或關節內區域中。亦即，可將長絲配置用作眼內或關節內植入物。

【0063】 經定尺寸、配置且適於置於眼部區域中之擠出型長絲(亦即，眼內植入物)可為桿狀或非圓柱形的且長度為約 0.5 mm 至約 10 mm。舉例而言，長絲長度可為約 1 mm、2 mm、3 mm、4 mm、5 mm、6 mm 或約 7 mm。直徑可為約 250 μm 至約 1 mm，或小於約 500 μm 。在一個實例中，配置以置於玻璃體中之長絲的長度為約 1 mm 至約 7 mm 且直徑為約 0.5 mm 至約 2 mm。在另一實例中，配置以置於前房中之長絲的長度為約 0.5 mm 至約 2 mm 且直徑為約 50 μm 至約 500 μm 。此等植入物亦可適用於向關節內區域投藥以向有需要之患者，諸如像罹患關節發炎或自體免疫性病症之患者傳遞治療有效量之蛋白質。選擇用於此等植入物中之蛋白質將為有效減輕發炎或治療自體免疫性病症之蛋白質。

【0064】 眼內或關節內植入物之總重量可為約 100 μg 至約 5000 μg 、約 1000 μg 至約 2000 μg ，或大於 5000 μg 。舉例而言，擠出型植入物可重為約 500 μg 、約 1000 μg 、約 2000 μg 或約 5000 μg 。

【0065】 可採用各種技術以製造可生物降解植入物。適用技術包括擠壓及壓縮法。製備含蛋白質之植入物的較佳方法包括粉末摻合或研磨適當比率之蛋白質粉末與聚合物，及視情況選用之一或多種賦形劑、鹽、緩衝劑、防腐劑或聚電解質。蛋白質粉末通常藉由凍乾或噴霧乾燥製備，其中賦形劑可共凍乾或共噴霧乾燥。隨後藉由熱熔擠壓機(諸如定製活塞擠壓機或雙螺桿擠壓機)在適當擠壓溫度、擠壓速率及擠壓機噴嘴/螺桿尺寸下將粉末摻合物擠成長絲。可自噴嘴擠出之長絲得到桿狀植入物，且將其切至所需尺寸。噴嘴孔徑可介於 200 μm 至 440 μm 之範圍內。

【0066】 擠壓溫度可為約 25°C 至約 150°C，或約 60°C 至約 90°C、約 60°C 至約 100°C，或約 50°C 至約 80°C。可例如藉由將溫度調至約 60°C 至約 100°C 以便蛋白質/聚合物混合約 5 分鐘至 1 小時、1 分鐘至約 30 分鐘或 5-20 分鐘之時期來製造植入物。舉例而言，時期可為約 10 至約 30 分鐘，例如

像約 20 分鐘。植入物則在約 60°C 至約 90°C 或約 60 至約 100°C 之溫度下擠出。

【0067】 蛋白質自植入物之釋放速率可藉由調配具有不同比例之聚合物、蛋白質及其他組分(諸如本文所述之賦形劑、鹽或緩衝劑中任一者)之若干植入物來憑經驗決定。USP 批准之溶解或釋放測試方法可用以量測釋放速率(USP 23; NF 18 (1995) 第 1790-1798 頁)。舉例而言，使用無限沈降法(infinite sink method)，將藥物傳遞裝置之經稱重之樣本添加至量測體積之在水(或其他適合之釋放介質，諸如磷酸鹽緩衝鹽水(PBS))中含有 0.9% NaCl 的溶液中，其中溶液體積將使釋放後之蛋白質濃度小於飽和之 20%且較佳小於飽和之 5%。將混合物維持在 37°C 下且緩慢攪拌以確保蛋白質釋放。隨時間而變之釋放至釋放介質中之蛋白質的量可藉由此項技術中已知之各種方法進行追蹤，諸如分光光度測定法、高效(有時稱為高壓)液相層析(HPLC)、質譜等。在本發明之情況下，自擠出型植入物釋放完整且生物活性之抗體或其他蛋白質可使用尺寸排阻高效液相層析(SEC-HPLC)及酶聯免疫吸附分析(ELISA)進行監測。

【0068】 可將本文所述之藥物傳遞系統及因此可生物降解植入物置於(或植入)患者眼睛之眼部區域中以治療有需要之患者的多種眼部病狀，包括黃斑變性(包括濕性年齡相關之黃斑變性)；眼部新血管生成(眼睛中形成新的異常血管)，其包括(但不限於)脈絡膜新血管生成，及虹膜新血管生成；急性黃斑視神經視網膜病變；黃斑水腫(包括囊樣黃斑水腫及糖尿病性黃斑水腫)；貝塞特氏病(Behcet's disease)；視網膜病變，包括糖尿病性視網膜病變，及增生性糖尿病性視網膜病變；增生性玻璃體視網膜病變；視網膜動脈阻塞性疾病；視網膜中央靜脈阻塞；視網膜靜脈分支阻塞；葡萄膜炎性視網膜疾病；視網膜脫落；視網膜前膜病症；前部缺血性視神經病；非視網膜病變糖尿病性視網膜功能障礙；色素性視網膜炎；及青光眼。

【0069】 本文揭示之植入物亦可置於關節中以治療有需要之患者的關節內病狀，諸如骨關節炎、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、髕骨股骨疼痛症候群、關節疼痛及關節發炎。因此，在一實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者關節中的關節內病狀(諸如上文提名之病狀中任一者)

之方法，該方法包括將可生物降解植入物置於關節中，其中該植入物包含有效治療該病狀之蛋白質及可生物降解之聚合物基質，其中蛋白質係與基質締合且其中植入物減輕病狀之至少一種症狀持續置於關節中之後 3 個月或 3 個月以上。

本發明之定義

【0070】 「個體」、「受試者」或「患者」係指活的人類或非人類哺乳動物，諸如靈長類動物、猴、馬、狗、兔、大鼠、小鼠、天竺鼠或豬。個體或受試者可進一步分類為需要治療(罹患)眼部或醫學病狀之患者、個體或受試者。

【0071】 如本文所用，術語「眼部病狀」係指眼睛之一或多種組織、部分或眼部區域之損害眼睛正常起作用的疾病或病狀。眼部病狀可分類為前眼病狀或後眼病狀。

【0072】 前眼病狀為影響前(眼睛前部)眼部區域或部位(諸如眼周肌肉、眼瞼或位於晶狀體囊或睫狀肌之後壁之前的眼球組織或流體)之疾病或病狀。因此，前眼病狀主要影響或累及結膜、角膜、前房、虹膜、後房、晶狀體或晶狀體囊，及血管化或神經支配前眼部區域或部位之血管及神經。

【0073】 前眼病狀之實例包括無晶狀體；假晶狀體；散光；瞼痙攣；白內障；結膜疾病；結膜炎；角膜疾病；角膜潰瘍；乾眼症候群；眼瞼疾病；淚器疾病；淚管阻塞；近視；老花眼；瞳孔病症；折射病症及斜視。亦可將青光眼視作前眼病狀，因為青光眼治療之臨床目標可在於降低眼睛前房中水性流體之高血壓，亦即降低眼內壓。

【0074】 後眼病狀為影響眼睛後眼部區域或部位之疾病或病狀，該後眼部區域或部位諸如為脈絡膜或鞏膜(在穿過晶狀體囊後壁之平面後部之位置)、玻璃體、玻璃體腔、玻璃體房、視網膜、視網膜色素上皮細胞、布魯赫膜(Bruch's membrane)、視神經(視神經盤)及血管化或神經支配後眼部區域或部位之血管及神經。

【0075】 後眼病狀之實例包括急性黃斑視神經視網膜病變；白塞氏病；脈絡膜新血管生成；糖尿病性葡萄膜炎；組織漿菌病；感染，諸如真菌或病毒導致之感染；黃斑變性，諸如急性黃斑變性、非滲出性年齡相關

之黃斑部變性及滲出性年齡相關之黃斑部變性；水腫，諸如黃斑水腫、囊樣黃斑水腫及糖尿病性黃斑水腫；多灶性脈絡膜炎；影響後眼部位或位置之眼部創傷；眼部腫瘤；視網膜病症，諸如視網膜中央靜脈阻塞、糖尿病性視網膜病變(包括增生性糖尿病性視網膜病變)、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、視網膜動脈阻塞性疾病、視網膜脫落、葡萄膜炎性視網膜疾病；交感性眼炎；伏格特小柳-原田(Vogt Koyanagi-Harada；VKH)症候群；葡萄膜擴散；由眼部雷射治療引起或受眼部雷射治療影響之後眼病狀；由光動力療法引起或受光動力療法影響之後眼病狀、光凝固、輻射視網膜病變、視網膜前膜病症、視網膜靜脈分支阻塞、前部缺血性視神經病、非視網膜病變糖尿病性視網膜功能障礙、色素性視網膜炎及青光眼。可將青光眼視作後眼病狀，因為治療目標在於預防視網膜細胞或視神經細胞(神經保護)損傷或損失所致之視力損失或減少該視力損失之出現。

【0076】 「眼睛」為視覺感覺器官，且包括接收光且將視覺資訊傳輸至中樞神經系統之眼球(eyeball；globe)、眼眶感覺器官。概括言之，眼睛包括眼球及構成眼球之眼部區域、組織及流體，眼周肌肉(諸如斜肌及直肌)及在眼球內或與眼球相鄰之視神經的部分。

【0077】 如本文所用，「眼部區域」或「眼部部位」一般係指眼球任何區域，包括眼睛前段及後段，且其通常包括(但不限於)眼球中所見之任何功能(例如視力)或結構組織，或部分或完全內襯眼球內部或外部之組織或細胞層。眼部區域中眼球區域之特定實例包括前房、該後房、玻璃體(有時稱為玻璃體腔)、脈絡膜、脈絡膜周隙、結膜、結膜下隙、結膜下隙、鞏膜外隙、角膜內隙、角膜上隙、該鞏膜、睫狀環、外科誘導性無血管區域、黃斑及視網膜。

【0078】 前房係指在眼睛內在虹膜與最內部角膜表面(內皮)之間隙。

【0079】 後房係指在眼睛內在虹膜背部與玻璃體正面之間隙。後房包括在晶狀體與睫狀突之間隙，其產生滋養角膜、虹膜及晶狀體之水狀液且維持眼內壓。

【0080】 「玻璃體內」植入物為經定尺寸、配置及調配來置於眼睛玻

璃體中之植入物。

【0081】 如本文所用，「眼內植入物」係指配置成置於眼睛之眼部區域中的裝置或元件。實例包括包含可生物降解之聚合物基質及與聚合物基質締合之蛋白質的擠出型長絲，且將其切至適於置於眼睛中之長度。眼內植入物一般與眼睛之生理條件具有生物相容性且不會在眼睛中導致不利反應。在本發明之某些形式中，眼內植入物可配置以置於玻璃體、前房、結膜下隙(subconjunctival space)或結膜下隙(sub-tenon space)中。眼內植入物一般與眼睛之生理條件具有生物相容性且不會在眼睛中導致不利副作用。可在不破壞眼睛視力下將眼內植入物置於眼睛中。植入物可具有可生物降解性且可藉由如本文所述之擠壓製程製造。藉由擠壓製程製造且包含蛋白質及可生物降解之聚合物基質的植入物為本發明之範疇內的藥物傳遞系統之一個實例。

【0082】 術語「生物相容性」意謂與活組織或活系統相容。生物相容性植入物及聚合物產生極少毒性作用或無毒性作用、不會有害或具有生理學反應性且不導致免疫反應。

【0083】 如本文所用，「與可生物降解之聚合物基質締合」意謂與其混合、溶解及/或分散於其中、由其囊封或與其偶合。

【0084】 如本文所用，術語「醫學病狀」係指身體組織或結構之損害該組織或結構之正常功能或用途的病狀或疾病。醫學病狀包括眼部及關節內病狀。

【0085】 關節內病狀之實例包括類風濕性關節炎、發炎及與關節發炎相關之疼痛。關節內病狀可損害且藉此限制受試者之活動性。本文所述之類型的可生物降解的藥物傳遞系統可適用於將有效量之治療適用蛋白質傳遞至關節，藉此在有需要之受試者中減輕發炎且緩解疼痛。

【0086】 術語「關節內」意謂位於關節內、出現於關節內或藉由入口投藥至關節內。

【0087】 「關節內區域」係指關節，諸如膝、肘、肩、手指、腳趾或髖關節。關節內區域包括腕及頸部及背部脊柱中之關節。

【0088】 如本文所用，「關節」係指動物或人類骨架之兩根或兩根以

上骨頭之間的接觸點，有著圍繞且支撐其之部分。關節之實例包括(不限於)膝關節、腳趾及手指關節、腕、踝、臀、肩、背(椎骨及脊椎盤)及肘。

【0089】 術語「可生物降解之聚合物」係指活體內降解之聚合物，且其中聚合物隨時間之侵蝕係與治療劑釋放同時或繼其之後發生。在本文中，術語「可生物降解」與「可生物侵蝕」為等效的且可互換使用。可生物降解之聚合物可為均聚物、共聚物或包含超過兩種不同聚合單元之聚合物。

【0090】 如本文所用，術語「治療有效劑量」係指治療眼部或醫學病狀，或減輕或預防眼部傷害或損傷而不會對經投與藥劑之眼睛或眼睛區域或身體部分引起顯著負面作用或不利副作用所需的藥劑之含量或量。鑒於上文，諸如抗體之蛋白質的治療有效量為有效減輕醫學病狀(諸如眼部或關節內病狀)之至少一種症狀的量。藉由減輕眼部病狀之一或多種症狀，治療有效量之蛋白質可改良罹患眼部病狀之個體的眼睛之視覺品質及視覺效能。藉由減輕醫學病狀之一或多種症狀，治療有效量之蛋白質可改良受試者之身體健康、康樂及/或活動性。減輕或消退醫學病狀之至少一種症狀的蛋白質為治療性蛋白質，或治療有效地治療醫學病狀之蛋白質。

【0091】 如本文所用，術語「治療」係指減輕或消退眼部或醫學病狀之至少一種症狀。症狀減輕或消退可觀察或經歷為視力改良，及/或腫脹、疼痛或發紅減輕。「治療」包括個體眼睛或身體組織中之任何有益效果或醫學效果，其藉由投與如本文所述之藥物傳遞系統(例如可生物降解植入物)來達成，該效果可為眼部或醫學病狀之一或多種症狀的減輕及/或個體眼睛之康樂、視覺效能及/或視覺品質的改良。一或多種症狀之減輕包括(但不限於)眼部疼痛、關節疼痛、發炎或不適之減輕。藉由治療受到積極作用(亦即減輕)之症狀將視特定病狀而定。

【0092】 「雙特異性單株抗體(BsMAb)」為由兩種不同單株抗體之片段組成之人造蛋白，因此能夠結合於兩種不同類型之抗原。

【0093】 「雙特異性抗體」為能夠同時結合兩種不同目標，諸如兩種不同蛋白質之抗體。

【0094】 「累積釋放概況」意謂自植入物隨時間活體內釋放至眼部區

域或部位中或隨時間活體外釋放至特定釋放介質中之活性劑(諸如治療性蛋白質)的累積總百分比。

【圖式簡單說明】

【0095】

圖 1 展示貝伐單抗自 PLGA-貝伐單抗植入物(1 號調配物) (0.53 mm×5 mm)活體外釋放，其展示依據 SEC-HPLC 及 ELISA 之相當概況，表明在釋放介質中培育 1 個月之後保持結合活性。

圖 2 展示貝伐單抗自兩種不同 PLGA-貝伐單抗植入物(1 號及 2 號調配物)活體外釋放(SEC-HPLC)，其展示藉由改變聚合物組成使持續之持續時間自 1 個月增至 2 個月。

圖 3 展示貝伐單抗自 PLGA-貝伐單抗植入物(3 號調配物)活體外釋放(SEC-HPLC)，其展示藉由改變聚合物組成使持續之持續時間增至 3 個月。

圖 4 展示貝伐單抗自三種不同 PLGA-貝伐單抗植入物(4 號、5 號及 6 號調配物)活體外釋放(SEC-HPLC)，其展示藉由摻合兩種不同類型之 PLGA 聚合物(RG752S 及 RG502H)與有助於釋放之 RG502H 來調節抗體釋放之能力。

圖 5 展示貝伐單抗自三種不同 PLGA-貝伐單抗植入物(4 號、7 號及 8 號調配物)活體外釋放(SEC-HPLC)，其例示藉由引入諸如海藻糖之水溶性賦形劑來改進抗體自 PLGA 植入物之釋放速率的能力。

圖 6 展示貝伐單抗自兩種不同 PLGA-貝伐單抗植入物(1 號及 2 號調配物)之釋放概況(SEC-HPLC)，其展示藥物負荷(抗體之重量百分比)如何影響抗體自植入物之釋放速率。

圖 7 展示兔玻璃體之螢光素影像，其中經外科手術置放 PLGA-貝伐單抗植入物(DDS：1 號調配物)及 PLGA 安慰劑植入物且每兩週進行 VEGF 激發，其例示貝伐單抗植入物在 2 週及 4 週時降低眼睛中之 VEGF 活性。

圖 8 展示貝伐單抗自 PLGA-貝伐單抗植入物(10 號調配物)之活體外釋放概況(SEC-HPLC)，其展示抗體之爆發-平坦釋放。

【實施方式】

【0096】 可參考以下說明書及實例以及隨附圖式來進一步理解本發

明。

【0097】 在本發明之某些形式中，藥物傳遞系統呈可生物降解之眼內或關節內植入物的形式。可藉由擠壓製程製造植入物。一般而言，植入物為固體或半固體。「植入物」為顯著大於微球體之藥物傳遞裝置。可生物降解植入物一般包含與可生物降解之聚合物基質締合的蛋白質。基質可包含兩種或兩種以上可生物降解之聚合物及/或兩種或兩種以上在結構上不同之蛋白質。較佳將植入物配置成植入眼睛之眼部區域或身體之關節內隙，諸如手指、肘或膝關節，且調配成使治療有效量之蛋白質以生物活性形式釋放至少約 1、2、3 或 6 個月。在一些實施例中，植入物可連續釋放生物活性蛋白質持續 2 個月或 2 個月以上，或 3 個月或 3 個月以上。

【0098】 蛋白質之「生物活性形式」為具有通常對蛋白質在非變性條件下所期望之尺寸及三級結構且因此能夠進行通常對蛋白質所期望之生化活動的形式。在 DARPin、抗轉運蛋白及抗體之情況下，生物活性形式為特異性結合(對其具有免疫活性)期望抗原之形式。抗原之實例包括蛋白質(包括酶)。期望之抗體結合特異性可基於以下知識：用以最初產生抗體及/或純化抗體之抗原，或所用抗原之一致性(例如在諸如 ELISA 之分析中)以偵測樣本在併入藥物傳遞系統(諸如擠出型植入物)中之前的存在及/或量測其量(滴度)。在酶之情況下，生物活性形式為在其併入藥物傳遞系統(諸如擠出型植入物)中之前進行活體外或活體內催化所期望之催化化學反應的形式。抗體之活體內或活體外生物活性可藉由目標蛋白質之活性的降低來觀察及/或量測 舉例而言，抗體、DARPin 或抗轉運蛋白特異性結合於蛋白質目標可在蛋白質目標與其配體或受體之間提供干擾，因此由蛋白質/受體相互作用介導之功能可得到抑制或降低。因此，活體外或活體內細胞系統(例如細胞培養物)或組織中特定功能或活性之干擾可用作投與該細胞系統或組織之抗體之生物活性的一個指示。另外，此項技術中已知測定抗體之特異性結合的若干其他方法。免疫化學發光度量分析(ICMA)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)及放射免疫分析(RIA)為一些實例。

【0099】 如先前所述，「可生物降解之聚合物基質」可包含不超過一種可生物降解之聚合物或可包含 2 種、3 種或 3 種以上可生物降解之聚合物

的組合。可生物降解之聚合物基質及因此植入物可視情況進一步包含可調節蛋白質自可生物降解之聚合物基質釋放的賦形劑、鹽、緩衝劑、防腐劑或聚電解質。蛋白質可與可生物降解之聚合物基質締合或分散於其中。

【0100】 除可生物降解之聚合物或其聚合物組合以外，諸如擠出型植入物之藥物傳遞系統亦可視情況進一步包含可再吸收聚合物，諸如 PEG 3350。植入物中 PEG 3350 之量可例如自植入物總重量之 1 重量%變化至 20 重量% (w/w%)。

【0101】 如本文所述之可生物降解的藥物傳遞系統可呈擠出型長絲形式，該擠出型長絲可經定尺寸(例如切至適合長度)以置於(植入)眼睛之眼部區域，諸如前房、結膜下隙、玻璃體或結膜下隙中。

【0102】 可瞭解，本發明之系統的聚合組分係與蛋白質締合以使蛋白質向眼睛或身體其他組織之釋放係藉由擴散、侵蝕、溶解及滲透中一或多者來達成。如本文所討論，藥物傳遞系統之聚合物基質可在插入眼睛中之後以有效地持續釋放治療有效量之蛋白質(及因此生物活性形式之蛋白質)之速率釋放蛋白質持續超過 1 個月、2 個月、3 個月或 4 個月。自包含可生物降解之聚合物基質的植入物釋放蛋白質可包括初始之釋放爆發，接著所釋放蛋白質之量逐漸增大，或釋放可包括蛋白質釋放之初始延遲，接著釋放增大。當系統實質上完全降解時，已釋放之蛋白質的百分比為約一百。爆發係指在將植入物置於哺乳動物或液體介質(諸如水性緩衝液或鹽水溶液)中之後第一天期間釋放之藥物(例如蛋白質)之量。延遲係指相對於在任何其他時期期間之釋放速率，極少或無藥物釋放之時期。藥物釋放爆發可適合用於某些眼部病狀，諸如脈絡膜新血管生成(CNV)，其中可能存在需要藉由藥物阻斷或有效抑制之過量 VEGF。釋放延遲可適用作延長釋放持續時間之手段。

【0103】 本發明之方法中所用之聚合藥物傳遞系統可為單體的(monolithic)，亦即具有均勻分佈在整個聚合物基質中之蛋白質。

【0104】 在用於受試者之前，可用適合劑量之 γ 輻射或 β 輻射對植入物滅菌。較佳地，滅菌方法不會降低本發明之系統的治療劑之活性或生物或治療活性。舉例而言，植入物可藉由 5-25 kGy 之 γ 輻射或 β 輻射滅菌。

在一些情況下，可使用 10 kGy 至 15 kGy 之 γ 輻射或 β 輻射。

【0105】 本發明之一實施例為一種治療有需要之患者的眼部病狀之方法，該方法包括將可生物降解之眼內植入物置於患者眼睛中，其中該植入物包含可生物降解之聚合物基質及有效治療眼部病狀之蛋白質。植入物可為擠出型長絲且蛋白質可與可生物降解之聚合物基質締合。可將植入物置於眼睛之前房、玻璃體、結膜下隙或結膜下隙，以藉此長期(諸如 1 個、2 個、3 個或 4 個月或 4 個月以上)治療該眼部病狀。

【0106】 本發明之另一實施例為一種治療有需要之患者的關節內病狀之方法，該方法包括將可生物降解之眼內植入物置於患者關節中，其中該植入物包含可生物降解之聚合物基質及有效治療關節內病狀之蛋白質。植入物可為擠出型長絲且蛋白質可與可生物降解之聚合物基質締合。

【0107】 可藉由多種方法，包括藉由鑷子、注射器(配備有套管或針)、套管針或其他適合裝置進行置放將本發明之植入物插入眼睛之眼部區域或身體之關節內區域中。適合之裝置(設備)包括美國專利公開案第 2004/0054374 號及美國專利 6,899,717 中揭示之裝置。

【0108】 包括具有適當尺寸之針(例如 22 號針、27 號針或 30 號針)的注射器設備可有效地用以將植入物注射至人類或動物之眼睛中。由於蛋白質自植入物之長久釋放，因此經常不必進行重複注射。此可在有時必需頻繁注射來維持治療有效含量之蛋白質的年齡相關之黃斑變性治療中具有特定價值。

【0109】 本發明包括(但不限於)以下實施例(1 至 24)：

1. 一種擠出型可生物降解之眼內植入物，其包含可生物降解之聚合物基質及與該可生物降解之聚合物基質締合的蛋白質，其中該可生物降解之聚合物基質包含聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，且其中該植入物使該蛋白質在植入物置於哺乳動物眼睛中之後以生物活性形式連續釋放至少 30 天。

2. 如 1 之植入物，其中該可生物降解之聚合物基質包含第一聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)及第二聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，該第一聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)具有酯端基且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25，且該第二聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)具有酸端基且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50，其

中該植入物使該蛋白質在植入物置於哺乳動物眼睛中之後以生物活性形式連續釋放約 90 天。

3. 如 2 之植入物，其中第一聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)與第二聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)之重量與重量比為約 90:10。

4. 根據 1 至 3 中任一項之植入物，其中該蛋白質治療有效地治療眼部病狀。

5. 根據 4 之植入物，其中蛋白質治療有效地減輕選自由以下組成之群的眼部病狀之至少一種症狀：眼部新血管生成、脈絡膜新血管生成、黃斑變性及黃斑水腫。

6. 根據 5 之植入物，其中該蛋白質為抗體、抗體片段、雙特異性抗體、抗轉運蛋白或 DARPin。

7. 根據 6 之植入物，其中該蛋白質為結合血管內皮生長因子(VEGF)或血小板源性生長因子(PDGF)之抗體、抗體片段、DARPin 或抗轉運蛋白。

8. 如 7 之植入物，其中該蛋白質為抗 VEGF 抗體。

9. 如 6 之植入物，其中該蛋白質為結合血管內皮生長因子(VEGF)及血小板源性生長因子(PDGF)之雙特異性抗體。

10. 如 7 之植入物，其中該蛋白質為結合血管內皮生長因子(VEGF)及血小板源性生長因子(PDGF)之抗體，且其中該植入物在植入物置於哺乳動物眼睛中之後有效抑制或降低 VEGF 或 PDGF 在哺乳動物眼睛中之活體內活性持續至少 4 週。

11. 如 10 之植入物，其中該蛋白質為結合 VEGF 之抗體(抗 VEGF 抗體)，且其中該植入物使該抗 VEGF 抗體在植入物置於哺乳動物眼睛中之後以生物活性形式連續釋放約 90 天。

12. 根據 1 至 10 中任一項之植入物，其中該可生物降解之聚合物基質包含

a) 具有酯端基、固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (氫仿中 0.1%，在 25°C 下) 且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG752S)；

b) 具有酯端基、固有黏度為 0.32-0.44 dl/g (氫仿中 0.1%，在 25°C 下)

且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG753S) ;

c) 具有酸端基、固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (氯仿中 0.1%，在 25°C 下) 且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG502H) ;

d) 具有酸端基、固有黏度為 0.32-0.44 dl/g (氯仿中 0.1%，在 25°C 下) 且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG503H) ; 或

e) 其組合。

13. 根據 12 之植入物，其中該植入物進一步包含海藻糖、磷酸鈉、聚山梨醇酯 20 或其組合。

14. 根據 13 之植入物，該植入物包含約 82.5 重量%具有酸端基、固有黏度為 0.32-0.44 dl/g (氯仿中 0.1%，在 25°C 下)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG503H) ; 約 10 重量% 抗體、DARPin 或抗轉運蛋白 ; 約 6 重量%海藻糖 ; 約 0.1 重量%聚山梨醇酯 20 ; 及約 1.4 重量%磷酸鈉。

15. 根據 13 之植入物，該植入物包含約 8.8 重量%具有酸端基、固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (氯仿中 0.1%，在 25°C 下)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG502H) ; 約 79.7 重量% 具有酯端基、固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (氯仿中 0.1%，在 25°C 下)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯) (RESOMER® RG752S) ; 約 10 重量%抗體、DARPin 或抗轉運蛋白 ; 約 0.1 重量%聚山梨醇酯 20 ; 及約 1.4 重量%磷酸鈉。

16. 根據 1 至 15 中任一項之植入物，其中該植入物係在 60°C 與 90°C 之間的溫度下擠出。

17. 一種用於將眼內植入物注射至哺乳動物眼睛中之設備，該設備包括 i)具有縱向軸之細長殼體 ; 及 ii)自該殼體縱向延伸之套管，該套管具有近端、尖銳遠端及延伸穿過其之空腔，該套管進一步包括如上文 1 至 16 中任一項所定義之植入物，其中該植入物位於套管之空腔內。

18. 一種治療有需要之哺乳動物之眼睛中的眼部病狀之方法，該方法包括將根據 1 至 16 中任一項之植入物置於哺乳動物眼睛中，藉此治療該眼部病狀。

19. 如 18 之方法，其中該眼部病狀為眼部新血管生成、脈絡膜新血管生成、黃斑變性或黃斑水腫。

20. 如 19 之方法，其中將該植入物置於眼睛之玻璃體中。

21. 如 20 之方法，其中該哺乳動物為人類。

22. 如 21 之方法，其中該植入物在植入物置於眼睛中之後有效治療該眼部病狀至少約 4 週。

23. 如 22 之方法，其中該植入物在植入物置於眼睛中之後有效治療該眼部病狀約 90 天。

24. 一種製造可生物降解之眼內植入物的方法，該可生物降解之眼內植入物使蛋白質在植入物置於哺乳動物眼睛中之後以生物活性形式連續釋放至少 30、60 或 90 天，該方法包括：

- a) 提供包含一或多種蛋白質及視情況選用之一或多種賦形劑、鹽、緩衝劑、防腐劑、聚電解質或其組合之乾粉；
- b) 摻合該乾粉與一或多種聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物以形成混合物；
- c) 在 60°C 與 90°C 之間溫度下擠出該混合物以形成長絲；
- d) 切割該長絲以形成長 0.5 mm 至 10 mm、適於置於眼睛之眼部區域中的植入物。

實例 1

調配物

【0110】 藉由擠壓將單株抗體引入 PLGA 或 PLA 植入物中。AVASTIN® (即一種市售單株抗體)之組成為 25 mg/ml 貝伐單抗、60 mg/ml 二水合 α, α 海藻糖、51 mM 磷酸鈉(pH 6.2)及 0.04%聚山梨醇酯 20。用 Zeba 脫鹽旋轉管柱進行緩衝液交換以再調配具有各種類型及量之碳水化合物、鹽及界面活性劑的 AVASTIN®組合物。接著凍乾經再調配之組合物以形成粉末。必要時，可添加諸如溶解增強組分、釋放調節劑及防腐劑之其他賦

形劑且與蛋白質組合物一起共同凍乾。用 Turbula 震盪器將凍乾粉末與聚合物及賦形劑以適當比率摻合。可將組分單獨研磨或與 Retsch M200 一起研磨。接著將粉末摻合物擠壓成直徑尺寸不同之長絲，隨後切成具有一定長度範圍之植入物。如下文實例中所述來製造若干 PLGA/PLA 單株抗體植入物。活體外評估自植入物之單株抗體釋放。

【0111】 將植入物置於含有釋放介質(含 0.01%疊氮化鈉之 PBS)之小瓶中且在 37°C 下震盪。在適當時間點，自釋放介質取出樣本進行分析，且介質用新鮮介質完全替代以維持沈降條件。藉由 SEC-HPLC 分析樣本中之完整抗體，且以時間函式記錄自植入物之累積藥物釋放百分比。藉由 ELISA 測定抗體活性。

實例 2

含有單株抗體及可生物降解之聚合物的植入物的製造及測試

【0112】 如上實例 1 中所述，用 Zeba 脫鹽旋轉管柱(Thermo scientific)自初始組合物(AVASTIN®)再調配全長單株抗體貝伐單抗。AVASTIN®調配物中賦形劑及緩衝劑之相對量係在磷酸鈉(0 mM 至 51 mM，對於在凍乾之前約 6-7 之 pH 值包含磷酸單鈉及磷酸二鈉)、二水合 α,α 海藻糖(0 mg/ml 至 60 mg/ml)及聚山梨醇酯 20 (0%至 0.04%)之濃度範圍內變化，且與貝伐單抗抗體共同凍乾。必要時，可添加其他賦形劑，諸如 PEG 3350 (0 mg/ml 至 10 mg/ml)且共同凍乾。在 FTS Lyostar 上使用適於蛋白質之凍乾週期獲得凍乾粉末。

【0113】 乾粉之水分含量藉由熱重分析(TGA)量測為在 3-6%之範圍內，且抗體純度藉由尺寸排阻層析法-HPLC (SEC-HPLC)測定為在 70-100%之範圍內。

【0114】 將 TSKgel G3000SWxl (7.8mm×30cm)管柱用於分離。在 0.5 ml/min 之流動速率下等梯度運作 SEC-HPLC 持續 30 分鐘之運作時間。將偵測器設為 280 nm 之波長。

【0115】 自 Boehringer Ingelheim 公司獲得不同的聚合物組合物，包括 RESOMER®產品 RG502H、RG503H、RG504H、RG502、RG503、RG504、RG752S、RG753S、RG755S、R203S 及 R203H。使用 T2F 型 Turbula 震盪

器(Glenn Mills)在 96 rpm 下以適當比率摻合聚合物組分、其他賦形劑(有的話)及凍乾粉末持續 10 分鐘(兩次)，或使用 MM200 型 Retsch 在 20 cpm 下研磨 10 分鐘(兩次)。用設為 50 psi 之經改進之氣動驅動粉末壓實機(Janesville Tool)將粉末混合物壓至不銹鋼筒中。使用定製之活塞擠壓機擠出粉末混合物。依據調配物組成及所需直徑尺寸選擇製程參數。噴管直徑介於 400 μm 至 480 μm 之範圍內。擠壓溫度介於 60°C 至 90°C 之範圍內。使系統平衡 20 分鐘，隨後以 0.0025 in/min 之速率擠出。丟棄擠出物之前 2-4 吋。隨後，將 3-5 吋片切成離心管。標記樣本且將其儲存在含乾燥劑之密封箔小袋中。

【0116】 自各調配物切下六個 5-6 mm 長之樣本(1 mg 至 1.5 mg)。將樣本稱重且置於 4 mL 玻璃小瓶中。將 1 毫升釋放介質(含 0.2 mg/ml 疊氮化鈉之杜貝可氏(Dulbecco's)磷酸鹽緩衝液鹽水)添加至各小瓶中。將各小瓶用石蠟膜封口(parafilmed)且置於設在 37°C 及 50 rpm 下之震盪水浴中。在各時間點，自釋放介質取出樣本進行分析，且介質用 2 mL 新鮮介質完全替代。使用 Waters 2690 分離模組及 Waters 2487 雙波長吸光偵測器分析樣本。可將 TSK 凝膠 G3000SWxl (7.8 mm×30 cm)管柱用於分離。可藉由計算在既定體積之介質內經時間釋放之抗體量確定釋放速率。藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)使用重組型人類 VEGF-A 作為捕捉抗體及抗人類 Fc/HRP 作為偵測抗體來分析選擇樣本之活性。表 1 列出根據此製程製造之含抗體之眼內植入物(擠出型長絲)的實例。各調配物中包括之 RESOMER® PLGA 及 PLA 聚合物係藉由表頂端之聚合物編號加以鑒別。抗體自此等植入物活體外釋放之速率及持續時間係以數字 1 至 6 及 8 展示且描述於下文中。

表 1：含蛋白質之可生物降解植入物(擠出型長絲)

調配物編號	組成(w/w %)						
	蛋白質	賦形劑	RG503 H	RG502 H	RG752S	RG753S	R203H
1	10 貝伐單抗	6 海藻糖 0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉	82.5				
2	10 貝伐單抗	6 海藻糖 0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉		8.2		74.3	
3	10 貝伐單抗	0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉		8.8	79.7		

4	5 貝伐單抗	12 海藻糖 0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉			81.5		
5	5 貝伐單抗	12 海藻糖 0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉		8.1	73.4		
6	5 貝伐單抗	12 海藻糖 0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉		40.7	40.8		
7	5 貝伐單抗	8 海藻糖 0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉			85.5		
8	5 貝伐單抗	4 海藻糖 0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉			89.5		
9	20 貝伐單抗	6 海藻糖 0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉	72.5				
10	5 貝伐單抗	12 海藻糖 0.1 聚山梨醇酯 20 1.4 磷酸鈉					81.5

【0117】 圖 1 顯示貝伐單抗自 PLGA-貝伐單抗植入物活體外釋放，該植入物包含 82.5 重量% RG503H、10 重量%貝伐單抗、6 重量%海藻糖、1.4 重量%磷酸鈉及 0.1 重量%聚山梨醇酯 20 (1 號調配物)。該圖展示在第一天內自聚合植入物釋放約 10%單株抗體。在前 28 天觀察到相對恆定之釋放速率，截至第 28 天累積釋放約 45%藥物。截至 35 天，釋放少量完整抗體。重要的是，藉由 SEC-HPLC 及 ELISA 觀察到相當之釋放概況，說明在併入可生物降解之聚合物中及自可生物降解之聚合物釋放之後，單株抗體保持其生物活性。

【0118】 圖 2 例示藉由選擇聚合物使藥物自 PLGA 植入物釋放之持續時間增加的能力。藉由以 90 比 10 之比率摻合 RG753S 與 RG502H (2 號調配物)，PLGA-貝伐單抗植入物顯示釋放持續時間自 1 個月增至 2 個月。

【0119】 圖 3 例示藉由改變調配物組成將所持續之持續時間增至至少 3 個月(約 90 天)的能力。在此實例中，移除海藻糖賦形劑且聚合物為 RG752S 與 RG502H 在 90 比 10 之比率下之摻合物(3 號調配物)。

【0120】 圖 4 顯示藉由改變聚合物組成、特定言之藉由聚合物摻合

(例如RG752S與RG502H)來調節貝伐單抗自PLGA-貝伐單抗植入物釋放之能力。併入RG502H(50:50含酸端基之丙交酯:乙交酯)可增大水吸收，因此有助於如在圖4中由RG752S與RG502H之摻合物組成的植入物中釋放。圖4比較貝伐單抗抗體自具有4號、5號及6號調配物之植入物活體外釋放。

【0121】圖5顯示藉由改變賦形劑負荷、特定言之海藻糖含量來改進貝伐單抗自PLGA-貝伐單抗植入物釋放之能力。併入諸如海藻糖之可溶於水的碳水化合物可增大水吸收且產生孔道，因此有助於釋放。圖5比較貝伐單抗抗體自具有4號、7號及8號調配物之植入物活體外釋放。

【0122】圖6例示藥物負荷對PLGA-貝伐單抗植入物之釋放概況的影響。隨著藥物負荷增大，初始爆發增大且持續時間減少。圖6比較貝伐單抗抗體自具有1號及9號調配物之植入物活體外釋放。

【0123】圖8顯示自具有10號調配物之植入物獲得之爆發-平坦釋放概況，在第1天釋放約65%貝伐單抗且在第7天累積釋放約70%。在第7天之後觀察到最小釋放至無釋放。

實例 3

含抗體之植入物的活體內測試

【0124】圖7展示活體內測試結果，其中將擠出型植入物(1號調配物)經外科手術置於兔子一隻眼睛之玻璃體內。在此藥力學模型中，用VEGF激發該兔子以在2週間隔內誘導血液視網膜障壁斷裂，且藉由螢光素血管造影術捕捉影像以評估自植入物釋放之藥物能夠如何有效地減少該斷裂。螢光素影像展示PLGA-貝伐單抗植入物(DDS，藥物傳遞系統)如與PLGA植入物(安慰劑)相比在2週及4週時有效地減少斷裂，表明持續釋放至少1個月。

【0125】此結果為顯著的，因為其證明諸如全長單株抗體之大的巨分子可在凍乾期間保持其三級結構、可併入在高溫下處理之聚合藥物傳遞系統(DDS)中，且可以生物活性形式自聚合藥物傳遞釋放。

【0126】此等圖及實例證明調配不同貝伐單抗調配物以獲得不同的持續之釋放持續時間的能力。此外，此等實例說明大的巨分子可在整個製造過程(凍乾及在高溫下擠壓)及自聚合物釋放中保持其結構及活性。此等結

201417831

果為顯著的，因為其證明成功地自聚合植入物傳遞活性單株抗體持續數月之能力。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種擠出型可生物降解之眼內植入物，其包含可生物降解之聚合物基質及與該可生物降解之聚合物基質締合之蛋白質，其中該可生物降解之聚合物基質包含第一聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)及第二聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)，該第一聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)具有酯端基且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25，且該第二聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)具有酸端基且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50，其中該植入物使該蛋白質在該植入物置於哺乳動物眼睛中之後以生物活性形式連續釋放約 90 天。
2. 如申請專利範圍第 2 項之植入物，其中第一聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)與第二聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)之重量與重量比為約 90:10。
3. 如申請專利範圍第 2 項之植入物，其中該蛋白質治療有效地減輕選自由以下組成之群的眼部病狀之至少一種症狀：眼部新血管生成、脈絡膜新血管生成、黃斑變性及黃斑水腫。
4. 如申請專利範圍第 3 項之植入物，其中該蛋白質為結合血管內皮生長因子(VEGF)或血小板源性生長因子(PDGF)之抗體、抗體片段、DARPin 或抗轉運蛋白。
5. 如申請專利範圍第 4 項之植入物，其中該蛋白質為結合血管內皮生長因子(VEGF)或血小板源性生長因子(PDGF)之抗體，且其中該植入物在該植入物置於哺乳動物眼睛中之後有效抑制或降低 VEGF 或 PDGF 在哺乳動物眼睛中之活體內活性持續至少 4 週。
6. 一種擠出型可生物降解之眼內植入物，其包含約 8.8 重量% RG502H，即具有酸端基、固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (氫仿中 0.1%，在 25°C 下)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 50:50 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)；約 79.7 重量% RG752S，即具有酯端基、固有黏度為 0.16-0.24 dl/g (氫仿中 0.1%，在 25°C 下)且 D,L-丙交酯:乙交酯比為約 75:25 之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)；約 10 重量%結合血管內皮生長因子(VEGF)之抗體；約 0.1 重量%聚山梨醇酯 20；及約 1.4 重量%磷酸鈉，其中該植入物在該植入物置於哺乳動物眼睛中之後有效抑制或降低 VEGF 在哺乳動物眼睛中之活體內活性持續至少 4 週。

7. 一種用於將眼內植入物注射至哺乳動物眼睛中之設備，該設備包括 i) 具有縱向軸之細長殼體；及 ii) 自該殼體縱向延伸之套管，該套管具有近端、尖銳遠端及延伸穿過其之空腔，該套管進一步包括如申請專利範圍第 1 項之植入物，其中該植入物位於該套管之該空腔內。
8. 一種治療有需要之哺乳動物之眼睛中的眼部病狀之方法，該方法包括將如申請專利範圍第 1 項之植入物置於該哺乳動物眼睛中，藉此治療該眼部病狀。
9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該眼部病狀為眼部新血管生成、脈絡膜新血管生成、黃斑變性或黃斑水腫。
10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中將該植入物置於該眼睛之玻璃體中。
11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該哺乳動物為人類。
12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該植入物在該植入物置於該眼睛中之後有效治療該眼部病狀至少約 4 週。
13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該植入物在該植入物置於該眼睛中之後有效治療該眼部病狀約 90 天。
14. 一種製造可生物降解之眼內植入物的方法，其使蛋白質在該植入物置於哺乳動物眼睛中之後以生物活性形式連續釋放至少 90 天，該方法包括：
 - a) 提供包含一或多種蛋白質及視情況選用之一或多種賦形劑、鹽、緩衝劑、防腐劑、聚電解質或其組合之乾粉；
 - b) 摻合該乾粉與一或多種聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物以形成混合物；
 - c) 在 60°C 與 90°C 之間溫度下擠出該混合物以形成長絲；
 - d) 切割該長絲以形成長 0.5 mm 至 10 mm、適於置於眼睛之眼部區域中的植入物。

圖式

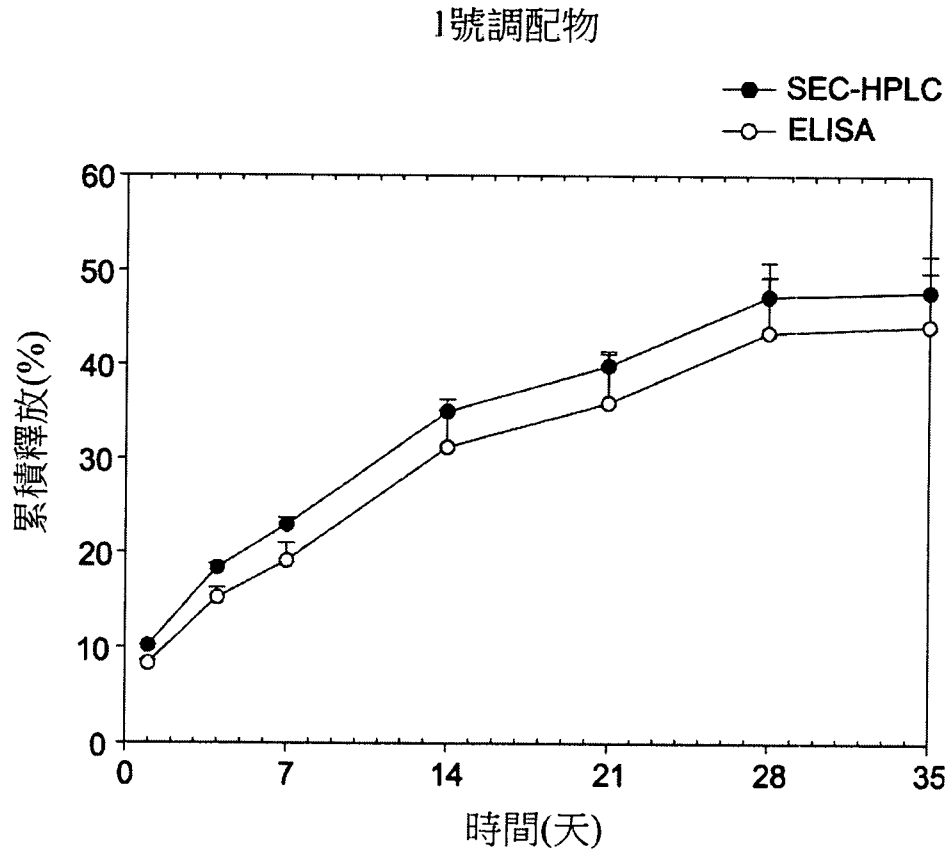


圖 1

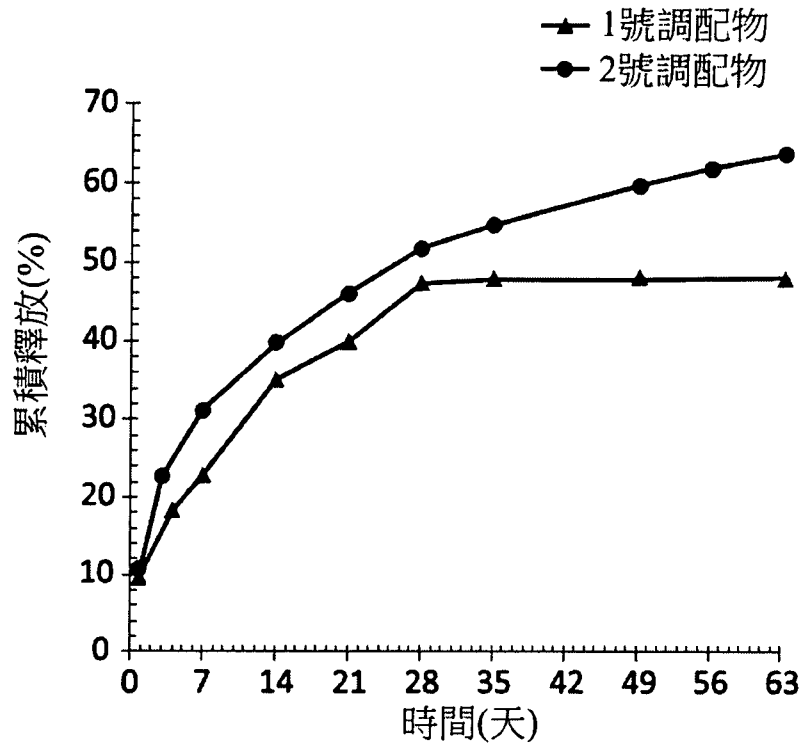


圖 2

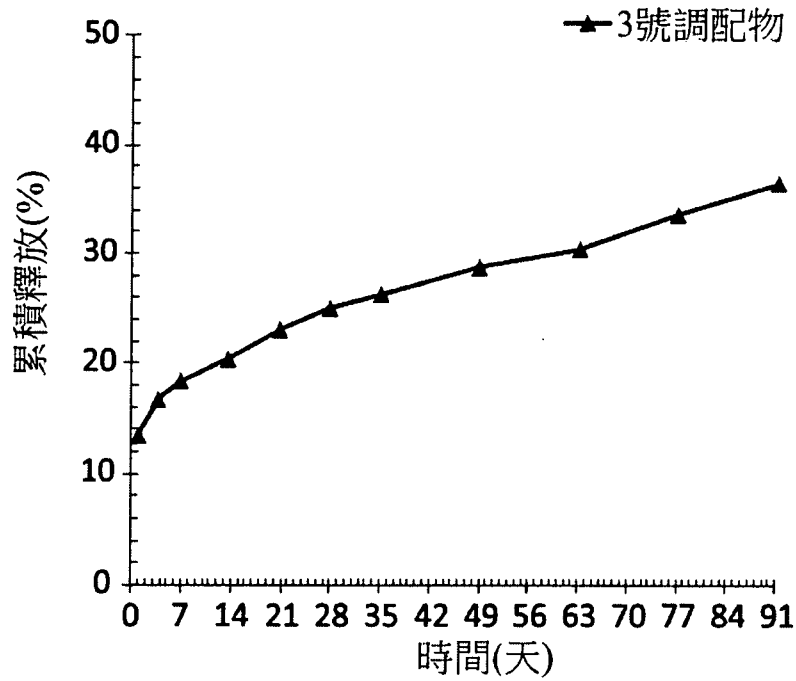


圖 3

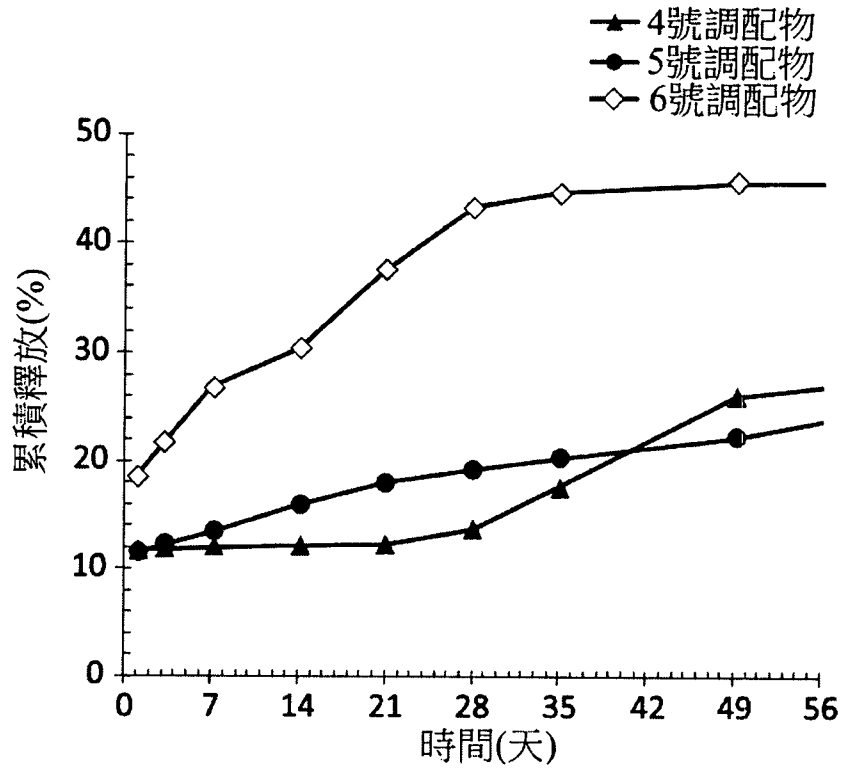


圖 4

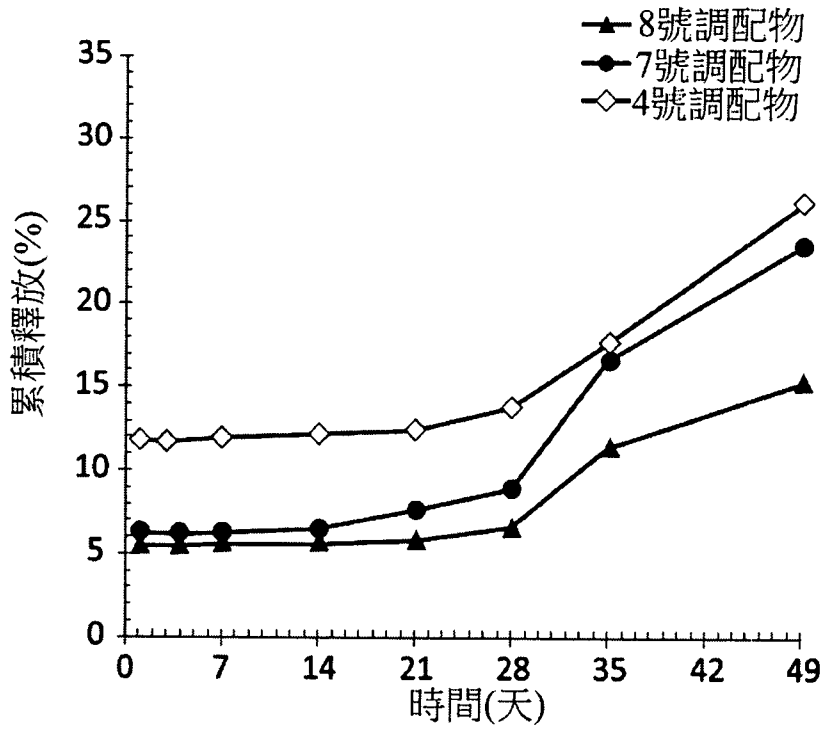


圖 5

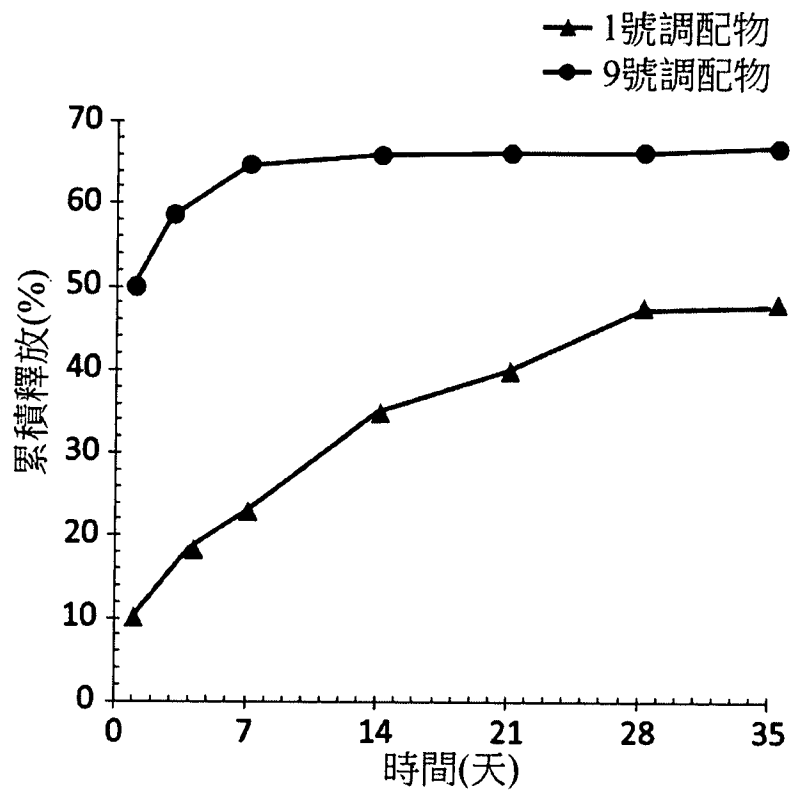


圖 6

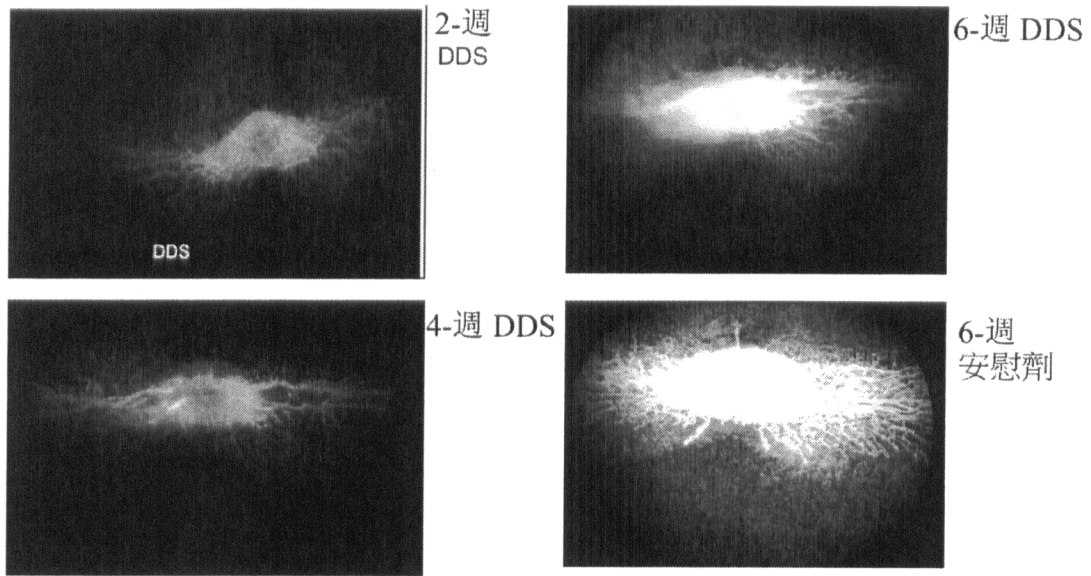


圖 7

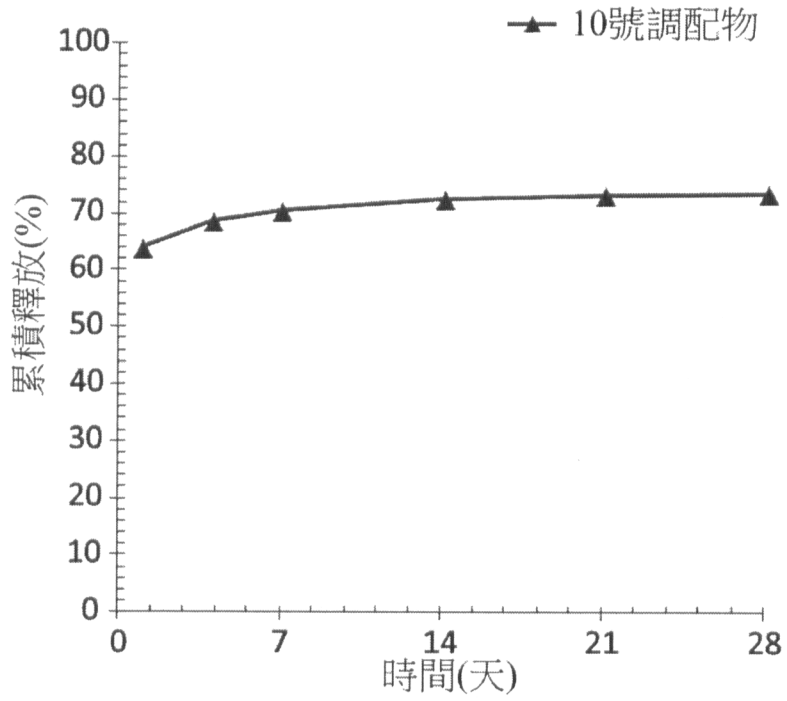


圖 8