



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118742291 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 01

(21) 申请号 202380022602.4

(22) 申请日 2023.01.06

(30) 优先权数据

63/297,776 2022.01.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/010319 2023.01.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/133276 EN 2023.07.13

(71) 申请人 视尔普斯眼科公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 C·D·布里扎德 A·德赛

R·埃尔-哈耶克 M·古德斯特恩

P·贾雷特 O·尤祖恩

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 秦剑

(51) Int.Cl.

A61K 9/06 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61P 27/02 (2006.01)

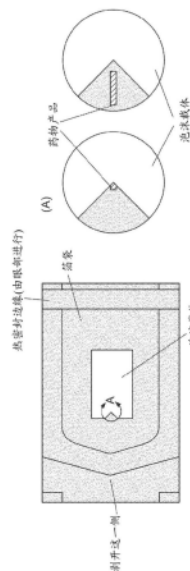
权利要求书6页 说明书34页 附图5页

(54) 发明名称

包含非甾体抗炎剂的小管内插入物

(57) 摘要

在某些实施方案中,本发明涉及用于治疗疼痛和炎症的含有分散在水凝胶中的奈帕芬胺的持续释放可生物降解的小管内插入物。根据本发明的某些实施方案,通过将可生物降解的插入物施用到眼睛的上小管和/或下小管中来治疗疼痛和炎症,其中所述插入物提供非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的持续释放,所述插入物仅单次施用即可有效治疗患者的疼痛和炎症,例如,在一周或多周的时间段内,并且不需要移除药物耗尽的插入物。



1. 一种包含水凝胶和约0.1至约1.2mg奈帕芬胺或其药学上可接受的盐的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述奈帕芬胺分散在所述水凝胶内。

2. 如权利要求1所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物含有约0.1至约1.0mg的奈帕芬胺。

3. 如权利要求1或2所述的持续释放可生物降解的插入物,其中所述插入物在施用后提供治疗有效量的奈帕芬胺的释放长达约2周或1个月的时间段。

4. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述奈帕芬胺是奈帕芬胺碱。

5. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是小管内插入物。

6. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其包含约0.2mg至约0.8mg奈帕芬胺。

7. 如权利要求6所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其包含约0.2mg奈帕芬胺。

8. 如权利要求6所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其包含约0.3mg奈帕芬胺。

9. 如权利要求6所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其包含约0.4mg奈帕芬胺。

10. 如权利要求6所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其包含约0.5mg奈帕芬胺。

11. 如权利要求6所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其包含约0.6mg奈帕芬胺。

12. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是圆柱形的或基本上圆柱形的。

13. 如权利要求1至11中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是非圆柱形的。

14. 如权利要求1至12中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是圆柱形的或基本上圆柱形的,并且在干燥状态下具有小于约3.5mm、小于约3.2mm或小于约3.0mm的长度。

15. 如权利要求1至12和14中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是圆柱形的或基本上圆柱形的,并且在干燥状态下具有小于约3.2mm的直径。

16. 如权利要求1至12、14或15所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是圆柱形的或基本上圆柱形的,并且在干燥状态下具有约2.8mm至约3.2mm的长度和约0.4mm至约0.8mm的直径。

17. 如权利要求1至12或14至16所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是圆柱形的或基本上圆柱形的,并且在水合时(在37℃下在pH 7.2的磷酸盐缓冲盐水中24小时后),所述插入物的直径增加并且所述插入物的长度减少。

18. 如权利要求17所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中在水合状态下的所述插入物的直径与在干燥状态下的所述插入物的直径的比率在约1.5至约4的范围内。

19. 如权利要求18所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中在所述水合状态下的所述插入物的直径与在所述干燥状态下的所述插入物的直径的比率在约2至约3.5的范围内。

20. 如权利要求17至19中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中在所述水合状态下的所述插入物的长度与在所述干燥状态下的所述插入物的长度的比率为约

0.99或更小。

21. 如权利要求20所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中在所述水合状态下的所述插入物的长度与在所述干燥状态下的所述插入物的长度的比率为约0.95或更小。

22. 如权利要求1至12或14至21中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是圆柱形的或基本上圆柱形的,并且在其水合状态下(在37℃下在pH为7.2的磷酸盐缓冲盐水中24小时后)具有大于1或大于1.2或大于约1.4或大于约1.7的长度与直径的比率。

23. 如权利要求1至12或14至22中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是圆柱形的或基本上圆柱形的,并且在其水合状态下具有在约1.2mm至约2.2mm范围内的直径和在约2.0mm至约3.0mm范围内的长度。

24. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其具有在约50至约1200 μ g范围内的总重量。

25. 如权利要求24所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其具有在约400至约1100 μ g或约650至约1000 μ g范围内的总重量。

26. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在施用后提供治疗有效量的奈帕芬胺的释放约12小时或更长的时间段。

27. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在施用后提供治疗有效量的奈帕芬胺的释放长达约7天或长达约14天的时间段。

28. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在施用后提供治疗有效量的奈帕芬胺的释放长达约21天的时间段。

29. 如权利要求28所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在施用后提供奈帕芬胺的释放以提供临床有效的氨芬酸药物水平长达约5天的时间段。

30. 如权利要求28所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在施用后提供奈帕芬胺的释放以提供临床有效的氨芬酸药物水平长达约7天的时间段。

31. 如权利要求28所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在施用后提供奈帕芬胺的释放以提供临床有效的氨芬酸药物水平长达约14天的时间段。

32. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在施用后约7天内、或约14天内、或约1个月内、或约2个月内生物降解。

33. 如权利要求32所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在所述奈帕芬胺从所述插入物中完全或基本上完全耗尽后生物降解。

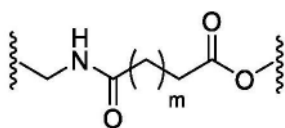
34. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述水凝胶包含聚合物网络,所述聚合物网络包含聚亚烷基二醇、聚乙二醇(PEG)、聚环氧烷、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚乙烯醇、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚乳酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、无规或嵌段共聚物或任何这些物质的组合或混合物的一个或多个单元,或聚氨基酸、糖胺聚糖、多糖或蛋白质的一个或多个单元。

35. 如权利要求34所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述水凝胶包含多臂PEG单元,所述多臂PEG单元相同或不同并且具有约10,000至约60,000道尔顿的数均分子量。

36. 如权利要求35所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述水凝胶包含多

臂PEG单元,所述多臂PEG单元相同或不同并且具有约10,000至约40,000道尔顿、或约20,000道尔顿的数均分子量。

37.如权利要求35或36所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述水凝胶包含交联的PEG单元,并且所述PEG单元之间的所述交联包括由下式表示的基团



其中m为0至10的整数,诸如2。

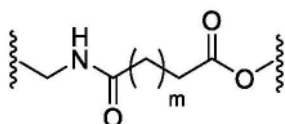
38.如权利要求35至37中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述PEG单元包含具有约20,000道尔顿的数均分子量的4臂和/或8臂PEG单元,诸如4a20kPEG单元。

39.如权利要求34至38中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在干燥状态下含有约25重量%至约75重量%的所述奈帕芬胺和约75重量%至约25重量%的聚合物单元(干燥组合物)。

40.如权利要求39所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在干燥状态下含有约40重量%至约70重量%的奈帕芬胺和约20重量%至约60重量%的PEG单元(干燥组合物)。

41.如权利要求39所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在干燥状态下含有约50重量%至约70重量%的奈帕芬胺和约25重量%至约50重量%的PEG单元(干燥组合物)。

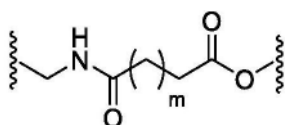
42.如权利要求1所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是小管内插入物并且包含约0.10mg至约1.2mg奈帕芬胺,是圆柱形的或基本上圆柱形的,其中所述水凝胶包含交联的4a20k PEG单元,其中所述PEG单元之间的所述交联包括由下式表示的基团



其中m为2。

43.如权利要求42所述的持续释放可生物降解的插入物,其中所述插入物在施用后提供奈帕芬胺的释放长达约7天、或长达约14天、或长达约21天、或长达约30天的时间段。

44.如权利要求1所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物是小管内插入物并且包含约0.4mg至约0.6mg奈帕芬胺,是圆柱形的或基本上圆柱形的,并且在其干燥状态下具有在约0.4mm至约0.7mm范围内的直径和在约2.8mm至约3.2mm范围内的长度,并且在其水合状态下(在37℃下在pH为7.2的磷酸盐缓冲盐水中24小时后)具有在约1.2mm至约2.0mm范围内的直径以及大于1.2的长度与直径的比率,并且其中所述水凝胶包含交联的4a20k PEG单元,其中所述PEG单元之间的所述交联包括由下式表示的基团



其中m为2。

45. 如权利要求44所述的持续释放可生物降解的插入物,其中所述插入物在施用后提供奈帕芬胺的释放长达约7天、或长达约14天或长达约1个月的时间段。

46. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述奈帕芬胺具有等于或小于约10或5 μm 的d90粒度和/或等于或小于约6或3 μm 的d50粒度和/或等于或小于约2或1 μm 的d10粒度。

47. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其含有显像剂。

48. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述显像剂是荧光团诸如荧光素。

49. 如前述权利要求中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物不含或基本上不含抗微生物防腐剂。

50. 一种制造根据权利要求1至49中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物的方法,所述方法包括以下步骤:形成包含聚合物网络和分散在所述水凝胶内的奈帕芬胺颗粒的水凝胶,使所述水凝胶成形,以及干燥所述水凝胶。

51. 如权利要求50所述的方法,其中所述聚合物网络通过在奈帕芬胺颗粒的存在下在缓冲溶液中将含有亲电基团的PEG前体与含有亲核基团的交联剂混合并反应以及使所述混合物胶凝以形成所述水凝胶而形成。

52. 如权利要求51所述的方法,其中所述交联剂含有胺基。

53. 如权利要求52所述的方法,其中所述交联剂是三赖氨酸或醋酸三赖氨酸。

54. 如权利要求51至53中任一项所述的方法,其中所述PEG前体的所述亲电基团是活化的酯基。

55. 如权利要求54所述的方法,其中所述PEG前体是4a20kPEG-SG。

56. 如权利要求50至55中任一项所述的方法,其包括使显像剂与所述聚合物网络缀合。

57. 如权利要求56所述的方法,其包括在交联所述聚合物前体之前使所述显像剂与所述交联剂缀合。

58. 如权利要求56或57所述的方法,其中所述显像剂是荧光素、荧光素衍生物或另一种荧光团。

59. 如权利要求51至58中任一项所述的方法,其包括在所述水凝胶完全胶凝以形成水凝胶线之前,通过将所述混合物浇铸到模具或管中而使所述水凝胶成形,以及干燥所述水凝胶线。

60. 如权利要求59所述的方法,其还包括在干燥所述水凝胶之前或之后,拉伸所述水凝胶线(湿拉伸或干拉伸)。

61. 如权利要求59所述的方法,其还包括在干燥所述水凝胶之前,以在约1至约5范围内的拉伸因子沿纵向方向拉伸所述水凝胶线(湿拉伸)。

62. 如权利要求60或61所述的方法,其中所述拉伸因子在约2.2至约2.8的范围内。

63. 一种治疗有需要的患者的疼痛和炎症的方法,所述方法包括向所述患者施用根据权利要求1至49中任一项所述的或根据权利要求50至62中任一项所述的方法制造的持续释放可生物降解的眼部插入物。

64. 如权利要求63所述的方法,其中所述治疗用于白内障手术后的疼痛和炎症中的一

者或多者。

65. 一种治疗有需要的患者的疼痛和炎症的方法, 所述方法包括向所述患者小管内施用包含水凝胶和奈帕芬胺的持续释放可生物降解的眼部插入物, 其中奈帕芬胺颗粒分散在所述水凝胶内。

66. 如权利要求63至65中任一项所述的方法, 其中所述治疗期长达约14天或1个月。

67. 如权利要求65或66所述的方法, 其中所述插入物是根据权利要求1至49中任一项所述的或根据权利要求50至62中任一项所述的方法制造的持续释放可生物降解的眼部插入物。

68. 如权利要求63至67中任一项所述的方法, 其中所述插入物如权利要求42所限定, 并且所述治疗期长达7天或为约7天。

69. 如权利要求63至67中任一项所述的方法, 其中所述插入物如权利要求44所限定, 并且所述治疗期长达14天或为约14天。

70. 如权利要求63至69中任一项所述的方法, 其中所述插入物通过插入所述眼睛的所述小管而施用。

71. 如权利要求70所述的方法, 其中所述插入物施用于下小管和/或上小管。

72. 如权利要求63至71中任一项所述的方法, 其中将所述插入物单侧施用。

73. 如权利要求63至71中任一项所述的方法, 其中将所述插入物双侧施用。

74. 如权利要求63至73中任一项所述的方法, 其包括在所述第一插入物仍保留在所述小管中(“插入物堆叠”)的同时将另一持续释放可生物降解的插入物施用到所述小管中。

75. 如权利要求74所述的方法, 其中当所述第一插入物已经完全或基本上完全耗尽奈帕芬胺时, 施用所述另一插入物。

76. 如权利要求63至75中任一项所述的方法, 其中通过所述持续释放可生物降解的小管内插入物将疼痛和炎症的所述治疗与对疼痛和炎症的另一种治疗组合或随后进行。

77. 如权利要求76所述的方法, 其中所述其他治疗用于白内障手术后的疼痛和/或炎症。

78. 一种根据权利要求1至49中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物或根据权利要求50至62中任一项所述的方法制造的持续释放可生物降解的眼部插入物, 所述持续释放可生物降解的眼部插入物用于根据权利要求63至77中任一项所述的方法中。

79. 根据权利要求1至49中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物或根据权利要求50至62中任一项所述的方法制造的持续释放可生物降解的眼部插入物在制备用于根据权利要求63至77中任一项所述的方法的药物中的用途。

80. 一种试剂盒, 其包括一种或多种如权利要求1至49中任一项所述的或根据权利要求50至62中任一项所述的方法制造的持续释放可生物降解的眼部插入物和使用所述插入物的说明书, 其中所述插入物被单独包装用于单次施用。

81. 如权利要求80所述的试剂盒, 其中所述插入物固定在泡沫载体中。

82. 如权利要求80或81所述的试剂盒, 其还包含一种或一种用于施用所述插入物的工具。

83. 如权利要求1至49中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物, 其中所述奈帕芬胺具有通过激光衍射测量的约 1μ 至约 15μ 、约 2μ 至约 12μ 、约 4μ 至约 10μ 或约 5μ 至约 8μ 的

d50。

84. 如权利要求1至49中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述奈帕芬胺具有通过激光衍射测量的约5 μ 至约50 μ 、约10 μ 至约40 μ 、约15 μ 至约30 μ 或约18 μ 至约28 μ 的d90。

85. 如权利要求1至49、83或84中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在37℃在1XPBS (pH 7.4) 中在第1天具有约2%至约25%、约5%至约20%、约10%至约18%、约3%至约18%或约3%至约10%的平均奈帕芬胺释放速率。

86. 如权利要求1至49或83至85中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在37℃在1XPBS (pH 7.4) 中在第2天具有约5%至约50%、约8%至约40%、约15%至约35%、约15%至约25%或约25%至约35%的平均奈帕芬胺释放速率。

87. 如权利要求1至49或83至86中任一项所述的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中所述插入物在37℃在1XPBS (pH 7.4) 中在第9天具有约65%至约100%、约75%至约98%或约80%至约95%的平均奈帕芬胺释放速率。

包含非甾体抗炎剂的小管内插入物

技术领域

[0001] 本发明涉及疼痛和炎症的治疗。根据本发明的某些实施方案,通过将可生物降解的插入物施用到眼睛的上小管和/或下小管中来治疗疼痛和炎症,其中插入物提供奈帕芬胺的持续释放。

背景技术

[0002] 疼痛和炎症是经常遇到的眼部病症。在其他临床表现中,它通常在白内障手术后呈现自身。疼痛和炎症通常用非甾体抗炎剂滴眼剂治疗。目前可用的滴眼剂制剂的具体问题。滴眼剂可能必须每天施用数次,因为大部分的活性成分被快速地从眼睛中洗出,因此眼睛表面对活性剂的暴露可能较短。为此,制剂通常使浓度最大化以补偿这种低效率,这可能与可能导致安全问题的眼部表面上的急性高浓度相关联。此外,可以观察到与包含在滴眼剂中的防腐剂诸如抗微生物防腐剂相关联的灼烧、瘙痒和刺痛。此外,由于患者可能需要每天多次施用滴剂,因此日常生活受到高度影响并且患者顺应性可能较低。由于将滴剂施用于眼睛可能被认为是困难的,所以将滴剂递送至眼部表面的准确性也可能是有限的。因此可能发生剂量过量或剂量不足。

[0003] 考虑到目前可用的治疗所经历的缺点和挑战,新的治疗方法将为患者提供益处,该方法有效地递送适当剂量的非甾体抗炎剂并且在延长的时间段内有效治疗一周或多周的疼痛和炎症,同时避免每日非甾体抗炎剂施用的需要。

[0004] 发明目的和内容

[0005] 本发明的某些实施方案的目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物对于治疗患者的疼痛和炎症是有效的,例如,在一周或多周的时间段内。

[0006] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物提供非甾体抗炎剂和/或代谢物通过泪液持续释放到眼部表面。

[0007] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在施用后例如3天后、5天后、7天后、14天后、21天后或30天后在房水中提供治疗有效量的氨芬酸(amfenac)。

[0008] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物提供非甾体抗炎剂和/或代谢物通过泪液持续释放到眼部表面,其中持续释放的时间段包括每天恒定或基本上恒定的非甾体抗炎剂释放的时间段。

[0009] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物仅单次施用即可治疗疼痛和炎症持续一周或多周的时间段。

[0010] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物具有足够的可生物降解性,从而避免了去除药物耗尽的插入物的需要。

[0011] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的

眼部插入物,由于该插入物的某些实施方案不含动物或人来源的组分,因此该眼部插入物是生物相容的且低免疫原性或非免疫原性的。

[0012] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物不含抗微生物防腐剂。

[0013] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在干燥状态下是尺寸稳定的,但在水合时(例如,在施用于眼睛后)改变其尺寸。

[0014] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在干燥状态下施用并且当插入例如小管中时是水合物。

[0015] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在干燥状态下易于施用,但牢固地固定在小管中,避免在治疗期间可能的插入物损失,从而提供改善的保留,尤其是当与常用的塞诸如胶原或硅酮塞相比时。

[0016] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,其中该插入物是稳定的并且在插入之前以及之后(即,在小管内部)具有限定的形状和表面积。

[0017] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物易于处理,特别是不容易溢出或破碎。

[0018] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物能够施用精确的剂量(在宽的剂量范围内),从而避免剂量过量和剂量不足的风险。

[0019] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物不引起可以潜在地导致副作用的非甾体抗炎剂的峰或显著峰。

[0020] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物用于治疗疼痛和炎症,诸如疼痛和炎症的急性或慢性治疗,与通常已知的疼痛和炎症治疗相比,该眼部插入物提供较低的副作用诸如灼伤、刺痛或瘙痒的发生率。

[0021] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物与常规疼痛和炎症治疗相比为患者提供不用手的替代方案。

[0022] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物通常停留在其所施用的眼睛区域,诸如下(垂直)小管和/或上(垂直)小管中。

[0023] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物与目前可获得的疼痛和炎症治疗相比具有增加的患者顺应性。

[0024] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物可以以快速且简单的方式和通过非侵入性方法显像。

[0025] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在施用后提供治疗有效量的非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺和/或氨芬酸在延长的时间段内的持续释放,诸如在长达约7天、长达约14天、或长达约21天、或长

达约30天或长达42天的时间段内。

[0026] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在施用后在延长的时间段内(诸如长达约7天、或长达约14天、或长达约21天、或长达约30天或长达约42天的时间段)释放恒定或基本上恒定量的非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺和/或代谢物。

[0027] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在施用后提供治疗有效量的非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺和/或代谢物在延长的时间段内的持续释放,诸如在长达约7天、长达约14天、或长达约21天、或长达约30天或长达约42天的时间段内,从而避免频繁的非甾体类抗炎施用的需要,例如当使用滴眼剂时每天需要几次非甾体类抗炎施用。

[0028] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在施用后提供治疗有效量的非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺或代谢物在延长的时间段内的持续释放,诸如长达约7天、长达约14天、或长达约21天、或长达约30天或长达约42天的时间段,其中泪膜中的非甾体抗炎剂的量始终保持在足以用于眼部表面的抗炎剂治疗的治疗有效水平。

[0029] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在施用后提供治疗有效量的非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺和/或代谢物在延长的时间段内的持续释放,诸如长达约7天、长达约14天、或长达约21天、或长达约30天或长达约42天的时间段,其中在眼部表面和/或泪膜中基本上没有观察到非甾体抗炎剂的毒性浓度。

[0030] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物,该眼部插入物在施用后提供治疗有效量的非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺和/或代谢物在延长的时间段内的持续释放,诸如长达约7天、长达约14天、或长达约21天、或长达约30天或长达约42天的时间段,其中非甾体抗炎剂不被全身再吸收或基本上不被全身再吸收,从而最小化或避免全身毒性。

[0031] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供用本文所公开的眼部插入物治疗有需要的患者的疼痛和炎症的方法。

[0032] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供制造包含非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的眼部插入物的方法。

[0033] 本发明的这些目的中的一个或多个以及其他目的通过如本文公开和要求保护的本发明的一个或多个实施方案来解决。

附图说明

[0034] 图1示例性插入物包装的示意性图示。将插入物置于泡沫载体中并用箔袋密封。

[0035] 图2通过眼睛的下泪点(A)将插入物置于下垂直小管中的示意性示例性图示。例如,通过用蓝光(B)照射,插入物的显像是可能的。在一个实施方案中,当用蓝光激发时,小管内插入物中的荧光素发光,从而能够以非侵入性方式确认插入物的存在。

[0036] 图3描述了比格犬泪液中奈帕芬胺和氨芬酸的泪液浓度。

[0037] 图4描述了实施例3的结果。

[0038] 图5描述了实施例4的结果。

[0039] 图6描述了实施例4的结果。

[0040] 图7描述了实施例4的结果。

[0041] 图8描述了实施例5的结果。

[0042] 定义

[0043] 如本文所用,术语“插入物”是指含有活性剂、特别是非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的物体,其被施用到人或动物体内,诸如施用到眼睛的小管(一只眼睛或两只眼睛,以及下小管和/或上小管),其中它保持一定的时间段,同时它将活性剂释放到周围环境中。插入物在插入之前可以具有任何预定的形状,在将插入物置于所需位置中时,可以将所述大致形状维持到某一程度,但插入物的尺寸(例如长度和/或直径)可以在施用后由于水合而改变,如本文中进一步所公开的。换句话讲,施用到眼睛的小管内的物质不是溶液或悬浮液,而是已经成形的粘附物体。因此,例如,根据本文所公开的方法,在施用之前完全形成插入物。在某些实施方案中,插入的插入物随着时间的推移而生物降解(如本文所公开),并且由此可以改变其形状(例如,可以在直径上膨胀并且在长度上减少)直到其已经完全溶解/再吸收。在本文中,术语“插入物”用于指当其含有水时(例如,在一旦施用于眼睛或以其他方式浸入水性环境(诸如体外)中,插入物已经水合或再水合之后)在水合(本文中也称为“湿”)状态下的插入物,以及指在其/干燥(干燥/脱水)状态下的插入物。因此,在某些实施方案中,在本发明的上下文中在其干/干燥状态下的插入物可以含有不超过约1重量%的水。可以例如通过卡尔费歇尔(Karl Fischer)库仑法测定在其干燥/干燥状态下的插入物的水含量。每当本文报道在水合状态下的插入物的尺寸(即,长度、直径或体积)时,在37°C下将插入物浸入pH值为7.4的磷酸盐缓冲盐水中24小时后测量这些尺寸。无论何时在本文中在干燥状态下报告插入物的尺寸,这些尺寸在插入物已经完全干燥(并且因此,在某些实施方案中,含有不超过约1重量%的水)之后测量。在某些实施方案中,将插入物在含有低于20ppm的氧气和水分的惰性气氛手套箱中保持至少约7天。

[0044] 在本发明的某些实施方案中,术语“纤维”(在本文中可与术语“杆”互换使用)表征通常具有细长形状的物体(即,在本发明的情况下,根据本发明的某些实施方案的插入物)。本文公开了本发明的插入物的具体尺寸。插入物可以具有圆柱形或基本上圆柱形的形状,或者可以具有非圆柱形的形状。纤维或插入物的横截面积可以是圆形的或基本上圆形的,但在某些实施方案中也可以是卵形的或长方形的,或在其他实施方案中可以具有不同的几何形状,诸如十字形、星形或本文所公开的其他形状。

[0045] 如本文所用,术语“眼部”是指一般的眼睛,或眼睛的任何部分或部分(作为根据本发明的“眼部插入物”是指原则上可以施用于眼睛的任何部分或部分的插入物)。在某些实施方案中,本发明涉及眼部插入物的小管内施用(在这种情况下,“眼部插入物”因此是“小管内插入物”),并且涉及疼痛和炎症的治疗。

[0046] 如本文所用,术语“可生物降解的”是指在体内(即,当置于人或动物体内时)降解的材料或物体(诸如根据本发明的小管内插入物)。在本发明的上下文中,如本文所详细公开的,插入物包含水凝胶,其中分散有非甾体抗炎剂的颗粒,诸如奈帕芬胺的颗粒,一旦沉积在眼睛内,例如,在小管内,就随时间缓慢生物降解。在某些实施方案中,生物降解至少部分经由泪液提供的水性环境中的酯水解发生。在某些实施方案中,本发明的小管内插入物

随时间缓慢软化和液化。在某些实施方案中,它们最终通过鼻泪管清除(处置/洗出)。

[0047] “水凝胶”是一种或多种亲水性天然或合成聚合物的三维网络(如本文所公开的),其可以在水中溶胀并保持一定量的水,同时例如由于单个聚合物链的化学或物理交联而保持或基本上保持其结构。由于其水含量高,水凝胶是柔软和柔韧的,这使得它们与天然组织十分类似。在本发明中,术语“水凝胶”用于指当其含有水时(例如在水溶液中形成水凝胶之后,或者在水凝胶一旦插入眼睛或以其他方式浸入水性环境中就已经水合或再水合之后)在水合状态(在本文中也同义地称为“湿状态”)下的水凝胶,以及指当水凝胶已经干燥至如本文所公开的例如不超过1重量%的低水含量时在其干燥(干燥/脱水)状态下的水凝胶。在本发明中,其中活性成分包含(例如,分散)在水凝胶中,水凝胶也可以称为“基质”。

[0048] 如本文所用的术语“聚合物网络”描述了由彼此交联的聚合物链(具有相同或不同的分子结构以及相同或不同的平均分子量)形成的结构。在本文中公开了适合本发明的目的的聚合物类型。聚合物网络可以借助于也如本文所公开的交联剂形成。

[0049] 术语“无定形”是指在X射线或电子散射实验中不展现晶体结构的聚合物或聚合物网络或其他化学物质或实体。

[0050] 术语“半结晶”是指具有一些结晶特征(即,在X射线或电子散射实验中展现一些结晶性质)的聚合物或聚合物网络或其他化学物质或实体。

[0051] 术语“结晶”是指具有如X射线或电子散射实验所证明的结晶特征的聚合物或聚合物网络或其他化学物质或实体。术语“前体”或“聚合物前体”或具体地“PEG前体”在本文中是指彼此反应并因此经由交联连接以形成聚合物网络并因此形成水凝胶基质的那些分子或化合物。虽然水凝胶中可能存在其他材料,诸如活性剂、显像剂或缓冲液,但它们不称为“前体”。

[0052] 如用于本发明的目的并且如本文所公开的聚合物前体的分子量可以通过本领域已知的分析方法测定。聚乙二醇的分子量例如可以通过本领域已知的任何方法测定,该方法包括凝胶电泳,诸如SDS-PAGE(十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳)、凝胶渗透色谱法(GPC)(包括具有动态光散射(DLS)的GPC)、液相色谱(LC)以及质谱法,诸如基质辅助激光解吸/电离飞行时间(MALDI-TOF)光谱法或电喷雾电离(ESI)质谱法。聚合物(包括如本文所公开的聚乙二醇前体)的分子量是平均分子量(基于聚合物的分子量分布),因此可以由包括重均分子量(M_w)和数均分子量(M_n)的各种平均值来表示。在本发明的上下文中通常可以使用任何此类平均值。在本发明的上下文中,如本文所公开的聚乙二醇单元或其他前体或单元的平均分子量是数均分子量(M_n)并且以单位“道尔顿”表示。

[0053] 仍存在于最终聚合物网络中的前体分子部分在本文中也称为“单元”。因此,“单元”是形成水凝胶的聚合物网络的构件或组分。例如,适用于本发明的聚合物网络可包含如本文进一步公开的相同或不同的聚乙二醇单元。

[0054] 如本文所用,术语“交联剂(crosslinking agent)”或“交联剂(crosslinker)”是指适用于经由交联连接前体以形成聚合物网络并因此形成水凝胶基质的任何分子。在某些实施方案中,交联剂可以是低分子量化合物或者可以是如本文所公开的聚合化合物。

[0055] 出于本发明的目的,术语“持续释放”通常被定义为是指药物剂型或产品(在本发明的情况下,这些产品是插入物),其被配制以制备活性物质,诸如根据本发明的非甾体抗炎剂,具体地包括但不限于奈帕芬胺,其在施用后在延长的时间段内可用,诸如一周或多

周,从而允许与立即释放剂型相比降低给药频率,例如局部施用到眼睛上的非甾体抗炎剂的溶液(即包含非甾体抗炎剂的滴眼剂)。可以在本文中与“持续释放”互换使用的其他术语为“延长释放”或“控制释放”。因此,“持续释放”通常表征包含在根据本发明的插入物中的API(具体地,非甾体抗炎剂,诸如奈帕芬胺)的释放。术语“持续释放”本身不与特定的(体外或体内)释放速率相关联或不限于特定的(体外或体内)释放速率,尽管在本发明的某些实施方案中,插入物的特征可以在于如本文所公开的一定的平均(体外或体内)释放速率或一定的释放曲线。由于本发明的插入物(本文明确称为“持续释放”插入物或简称为“插入物”)提供API的持续释放,因此本发明的插入物也可以称为“贮库”。

[0056] 在本发明的特定含义内,术语“持续释放”还包括每天恒定或基本上恒定(即,高于某一水平)的非甾体抗炎剂释放的时间段,此时该恒定或基本上恒定的释放时间段随后是逐渐减少的非甾体抗炎剂释放时间段。在这种特定情况下,由本发明的插入物提供的总体持续释放(如上文所定义)可以意指释放速率在非甾体抗炎剂释放的整个时间段内未必恒定或基本上恒定,但可以如刚才所述随时间变化(即,具有恒定或基本上恒定的初始时间段,即,持续释放,随后是逐渐减少的释放时间段)。在本发明的含义内,术语“逐渐减少的”或“逐渐减少”是指非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺随时间的释放减少,直到非甾体抗炎剂完全释放。

[0057] 如本文所用,术语“显像剂”是指可以包含在本发明的插入物内的分子或组合物,并且当其位于眼睛的小管内时,其提供以非侵入性方式容易地显像插入物的可能性,例如,通过用合适的光源诸如蓝光照射相应的眼部分。显像剂可以是荧光团诸如荧光素、罗丹明、香豆素和花青,或本文所公开的其他合适的试剂。在某些实施方案中,显像剂是荧光素或包括荧光素部分。

[0058] 如本文所用,术语“眼部表面”包括结膜和角膜,以及诸如泪器的元件,包括泪小点,以及泪小管和相关的眼睑结构。在本发明的含义内,眼部表面还包括房水。

[0059] 如本文所用,术语“泪液”或“泪”或“泪膜”是指由泪腺分泌的液体,其用于润滑眼睛。泪由水、电解质、蛋白质、脂质和粘蛋白组成。

[0060] 如本文所用,术语“双侧”或“双侧的”(在施用本发明的插入物的上下文中)是指将插入物施用到患者的两只眼睛中。因此,“单侧”或“单侧的”是指将插入物仅施用到一只眼睛中。插入物可以独立地插入到两只眼睛或一只眼睛的上小管和/或下小管中。

[0061] 如本文所用,在本发明的插入物的上下文中,术语“施用(administration)”或“施用(administering)”或“施用(administered)”等是指插入物通过泪点的开口插入眼睛的小管的过程。因此,“施用插入物”或类似术语是指将插入物插入到小管中。在本发明的插入物的上下文中,术语“插入(insertion)”或“插入(inserting)”或“插入(inserted)”等同样是指插入物通过泪点的开口插入到眼睛的小管中的过程,因此在本文中可与术语“施用(administration)”或“施用(administering)”或“施用(administered)”互换使用。相反,在局部眼用药物产品诸如滴眼剂(其不是本发明的主题)的上下文中,术语“施用(administration)”或“施用(administering)”或“施用(administered)”等是指将这些产品局部施用到眼睛上。

[0062] 如本文所用,术语“插入物堆叠”或“堆叠”是指在第一插入物顶部插入另一插入物,同时第一插入物仍保留在小管中(因为其尚未充分生物降解和/或尚未通过鼻泪管清

除)。在某些实施方案中,在包含在第一插入物中的非甾体抗炎剂被完全或基本上完全释放后,或在包含在第一插入物中的非甾体抗炎剂的至少约70%或至少约80%或至少约90%被释放后,将另外的插入物置于第一插入物的顶部。例如,插入物堆叠能够实现延长的非甾体抗炎剂治疗。

[0063] 如本文所用,术语“塞”是指能够提供泪管的阻塞、基本上阻塞或部分阻塞(“泪腺阻塞”)从而最小化或防止泪液排出的装置。塞因此增加泪的保留,这有助于保持眼睛湿润。塞可分为“泪点塞”和“小管内塞”。小管内塞在文献中也称为“小管塞”。这两种类别的塞都可以通过眼睛的上方泪点和/或下方泪点插入。泪点塞位于泪点开口处,这使得它们容易看见,因此可毫无困难地移除。然而,泪点塞可能显示出较差的保留率,并且可能更容易被微生物污染,因为它们暴露的位置可能导致感染。相反,当小管内塞置于垂直或水平的小管内时,与泪点塞相比,小管内塞基本上不可见并且提供更好的保留率。然而,目前可得的小管内塞可能不易于移除和/或可能由于松配合而增加迁移的风险。市售的塞通常由胶原、丙烯酸聚合物或硅酮制成。

[0064] 如本文所用,术语“小管”(多个“小管”)或另选地“泪管”是指泪小管,即,每个眼睑中从泪小点向鼻泪管排出泪腺液(泪液)的小通道(也参见图2)。因此,小管形成泪器的一部分,其将泪腺液从眼部表面排到鼻腔中。上眼睑中的小管称为“上小管”或“上方小管”,而下眼睑中的小管称为“下小管”或“下方小管”。每个小管包括在泪小点后的称为“垂直小管”的垂直区域和在垂直小管后的称为“水平小管”的水平区域,其中水平小管合并到鼻泪管中。

[0065] 术语“泪点”(复数“泪点”)指的是泪小点,即眼睑边缘上的开口,其代表小管的入口。泪产生后,一些流体会在眨眼之间蒸发,一些会通过泪小点排出。由于上眼睑和下眼睑均显示泪小点,因此将泪点分别称为“上方泪点”或“上泪点”和“下方泪点”或“下泪点”(也参见图2)。

[0066] 术语“小管内插入物”是指一种可以通过上方泪点和/或下方泪点向眼睛的上小管和/或下小管内,特别是向眼睛的上垂直小管和/或下垂直小管内施用的插入物。由于插入物的小管内定位,插入物通过泪腺阻塞而阻断泪排出,也诸如对小管内塞所观察到的那样。本发明的小管内插入物可以双侧或单侧插入眼睛的下垂直小管和/或上垂直小管中。根据本发明的某些实施方案,小管内插入物是持续释放可生物降解的插入物。

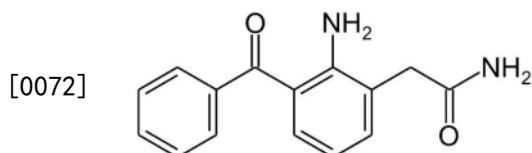
[0067] 术语“API”、“活性(药物)成分(ingredient)”、“活性(药物)剂”、“活性(药物)成分(principle)”、“(活性)治疗剂”、“活性物”和“药物”在本文中可互换使用,并且是指在成品药物产品(FPP)中使用的物质以及在制备此类成品药物产品中使用的物质,其旨在提供药理活性或以其他方式对疾病的诊断、治愈、缓解、治疗或预防有直接作用,或对恢复、纠正或改变患者的生理功能有直接作用。

[0068] 奈帕芬胺药物物质

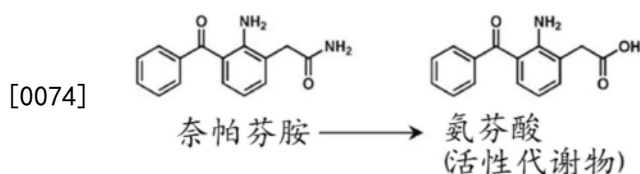
[0069] 奈帕芬胺是氨芬酸的前药,用于滴眼剂以治疗白内障手术后的疼痛和炎症。其他潜在适应症包括治疗各种外科屈光手术后相关联的疼痛和炎症,预防和治疗黄斑囊样水肿(CME),治疗过敏性结膜炎,治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSCR),保持术中瞳孔扩张,预防/抑制术中瞳孔缩小,以及减少不适和畏光。

[0070] 奈帕芬胺(INN/USAN)的IUPAC名称为2-(2-氨基-3-苯甲酰基苯基)乙酰胺并且CAS号为78281-72-8

[0071] 分子式为C₁₅H₁₄N₂O₂并且化学结构为



[0073] 奈帕芬胺具有作为前药、环氧合酶2抑制剂、环氧合酶1抑制剂、非甾体抗炎药物 (NSAID) 和非麻醉性镇痛药的作用。在穿透角膜后,奈帕芬胺经历快速生物活化为氨芬酸 (参见下文图像),其为均匀抑制COX1和COX2活性的有效NSAID。



[0075] 奈帕芬胺是单羧酸酰胺,它是氨芬酸,其中羧酸基团已经转化为相应的甲酰胺。奈帕芬胺是几乎不溶于水 (14mcg/mL) 的黄色结晶或粉状物质。奈帕芬胺可溶于有机溶剂诸如乙醇、DMSO和二甲基甲酰胺 (DMF)。奈帕芬胺的乙醇溶液的溶解度在DMSO和DMF中为约0.5mg/mL和约30mg/mL。0.1%的水性悬浮液得到6.75的平均pH。正辛醇/水的分配系数为128。该物质在约185℃熔化并且其不显示多晶型现象。奈帕芬胺是非手性物质,立体化学构型没有可能的变化。

[0076] 在37℃下pH 7.2的PBS中的奈帕芬胺溶解度测试为约102mcg/mL。

[0077] 在某些实施方案中,对于在本发明中使用的任何非甾体抗炎剂,包括奈帕芬胺,可以使用约100μm或更低、或约75μm或更低、或约50μm或更低的粒度 (例如,如通过d₉₀值表示的)。在本发明的具体实施方案中,奈帕芬胺可以以微粉化颗粒的形式使用并且可以具有等于或小于约100μm、或等于或小于约75μm、或等于或小于约50μm、或等于或小于约20μm、或等于或小于约10μm、或等于或小于约5μm的d₉₀粒度。在这些和其他实施方案中,微粉化奈帕芬胺的d₉₈粒度可以等于或小于约100μm、或等于或小于约75μm、或等于或小于约50μm、或等于或小于约25μm、或等于或小于约20μm、或等于或小于约10μm、或等于或小于约5μm。在本发明的具体实施方案中,微粉化奈帕芬胺具有等于或小于约5μm的d₉₀粒度和小于约10μm的d₉₈粒度。“d₉₀”值意指测量的本体材料 (其具有一定的粒度分布) 中所有颗粒的至少90体积%具有低于指示值的粒度。例如,小于约50μm的d₉₀粒度是指测量的本体材料中至少90体积%的颗粒具有低于约50μm的粒度。相应的定义适用于其他“d”值,诸如“d₉₈”值。粒度分布可以通过本领域已知的方法测量,包括筛分、激光衍射或动态光散射。在本发明中使用非奈帕芬胺的另一种非甾体抗炎剂的实施方案中,可以应用与奈帕芬胺所公开的类似的粒度。在某些实施方案中,奈帕芬胺具有约1μ至约15μ、约2μ至约12μ、约4μ至约10μ或约5μ至约8μ的d₅₀。在其他实施方案中,奈帕芬胺具有约5μ至约50μ、约10μ至约40μ、约15μ至约30μ或约18μ至约28μ的d₉₀。粒度可以通过例如激光衍射测量。

[0078] 出于本发明的某些实施方案的目的,为了增加最终产品中的含量均匀性 (并因此避免由于离散颗粒而导致的过高或过低的药物含量) 和/或减少离散API颗粒在制造插入物期间 (诸如在浇铸本文所公开的水凝胶期间) 的潜在附聚,除了满足一定的粒度规格 (例如如本文所公开的d₉₀和/或d₉₈值) 之外,确保API起始材料中不存在或基本上不存在大于一

定尺寸(诸如大于约120 μm 、或大于约100 μm 、或大于约90 μm)的离散颗粒可能是有用的。这可以例如通过筛分来实现。在具体实施方案中,用于制造根据本发明的插入物的奈帕芬胺具有等于或小于约10或5 μm 的d90粒度,和/或小于约10 μm 的d98粒度,其中所有或基本上所有的离散颗粒具有小于约90 μm 的尺寸。

[0079] 出于本发明的目的,可以使用呈其所有可能形式的活性剂(包括奈帕芬胺),包括任何活性剂多晶型物或活性剂的任何药学上可接受的盐、无水物、水合物、其他溶剂化物或衍生物。无论何时在本说明书中或在权利要求书中,通过名称例如“奈帕芬胺”提及活性剂,即使未明确说明,其也指活性剂的任何此类药学上可接受的多晶型物、盐、无水物、溶剂化物(包括水合物)或衍生物。特别地,术语“奈帕芬胺”是指奈帕芬胺及其药学上可接受的盐,其均可用于本发明的目的。如本文所用,术语“多晶型物”是指活性剂诸如奈帕芬胺的任何结晶形式。通常,在室温下为固体的活性剂以多种不同的结晶形式存在,即,多晶型物,其中一种多晶型物在给定的温度和压力下是热力学最稳定的。

[0080] 如本文所用,术语“治疗有效”是指在施用后产生期望的治疗反应或结果所需的药物或活性剂(即,非甾体抗炎剂)的量。例如,在本发明的上下文中,一种期望的治疗结果是减少与疼痛和炎症相关联的症状。

[0081] 本文中的术语“患者”包括人和动物患者。根据本发明的插入物通常适用于人或兽药应用。在临床研究中登记和治疗的患者也可以称为“受试者”。一般来讲,“受试者”是(人或动物)个体,其诸如在临床研究期间被施用根据本发明的插入物。“患者”是由于特定生理或病理病症而需要治疗的受试者。

[0082] 如本文所用,术语“平均值”是指一组数据(点)中的中心值或典型值,其通过将该组中的数据(点)的总和除以其数量(即,一组数据的平均值)来计算。

[0083] 如本文所用,与测量的数量相关的术语“约”是指该测量的数量的正常变化,正如本领域普通技术人员在进行测量和运用与测量的目的和测量设备的精度相称的注意水平时所预期的那样。

[0084] 如本文所用,与测量的数量相关的术语“至少约”是指测量的数量的正常变化,正如本领域普通技术人员在进行测量和运用与测量的目的和测量设备的精度以及高于此的任何量相称的注意水平时所预期的那样。

[0085] 如本文所用,单数形式“一个/种”和“该/所述”包括复数指代物,除非上下文另外明确指出。

[0086] 本文中在诸如“A和/或B”等的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”以及“A或B”两者。

[0087] 如本文所用的诸如“包括(include/including)”、“含有(contain/containing)”等开放性术语意指“包含”,并且旨在指元件、方法步骤等开放式列表或列举,因此不旨在限于所列举的元件、方法步骤等,而是旨在还包括另外的未列举的元件、方法步骤等。

[0088] 当在本文中与某个值或数值一起使用时,术语“长达”意指包括相应的值或数值。例如,术语“长达25天”意指“长达且包括25天”。

[0089] 当在本文中使用时,缩写“PBS”意指磷酸盐缓冲盐水。

[0090] 当在本文中使用时,缩写“PEG”意指聚乙二醇。

[0091] 本文所公开的所有参考文献出于所有目的(在冲突的情况下,以本说明书为准)在

此通过引用整体并入。

具体实施方式

[0092] 在某些实施方案中,本发明涉及奈帕芬胺小管内插入物,其为被设计用于持续释放奈帕芬胺的可再吸收水凝胶小管内插入物。在某些实施方案中,插入物用于泪点放置,以提供奈帕芬胺向眼部表面的持续局部递送,用于治疗与白内障手术相关联的疼痛和炎症。在某些实施方案中,本发明可用于诸如治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSCR)、维持手术中瞳孔扩张、预防/抑制手术中瞳孔缩小、减轻不适及畏光、治疗黄斑囊样水肿(CME)和过敏性结膜炎的适应症。

[0093] 在某些实施方案中,插入物包括两个主要组分:奈帕芬胺和与荧光素共价缀合的基于聚乙二醇(PEG)的水凝胶。当用蓝色光源激发并用黄色滤光器辅助时,荧光PEG水凝胶发光,以允许可视化确认插入物的存在。在某些实施方案中,奈帕芬胺(例如,以微粉化形式)包埋在插入物的荧光水凝胶基质中。在某些实施方案中,干燥的插入物(例如,以圆柱形式)在施用到小管中后将在与泪液接触时水合,导致其长度减少和直径扩大,从而提供在小管中的保留。在某些实施方案中,微粉化奈帕芬胺逐渐溶解在泪液中以在治疗期间提供奈帕芬胺的持续释放。在某些实施方案中,通过水解,插入物随时间软化、液化,并通过鼻泪管清除而不需要移除。

[0094] 在某些实施方案中,药物释放速率由药物在水凝胶基质中的溶解度控制,所述药物在面向泪点开口的暴露横截面上主要在泪液灌洗的界面处。插入物可以含有约0.1mg至0.8mg的奈帕芬胺。较低剂量的奈帕芬胺用于较短的药物释放持续时间,而较高剂量用于较长的释放持续时间。

[0095] 在某些实施方案中,水凝胶是完全合成的,没有动物或人来源的组分。在某些实施方案中,水凝胶的主要组分是PEG,其在医疗装置、药物和化妆品中具有长期的安全使用历史。奈帕芬胺也是2005[NDA#021862]中批准的NEVANAC®(奈帕芬胺眼用混悬液,0.1%)中的活性成分。

[0096] 插入物

[0097] 本发明总体上涉及包含水凝胶和非甾体抗炎剂的持续释放可生物降解的眼部插入物,其中非甾体抗炎剂颗粒分散在水凝胶内。在某些实施方案中,插入物用于施用到眼睛的小管中,即,是小管内插入物。

[0098] 在一个方面,本发明涉及包含水凝胶和非甾体抗炎剂的持续释放可生物降解的眼部(诸如小管内)插入物,其中非甾体抗炎剂颗粒分散在水凝胶内,并且其中插入物在其干燥状态下具有小于约3.5mm、小于约3.2mm、小于约3.0mm或小于约2.75mm的长度。

[0099] 在另一方面,本发明总体上涉及包含水凝胶和等于或小于约800μg奈帕芬胺或等效剂量的另一非甾体抗炎剂的持续释放可生物降解的眼部(诸如小管内)插入物。

[0100] 在另一方面,本发明总体上涉及包含水凝胶和非甾体抗炎剂的持续释放可生物降解的眼部(诸如小管内)插入物,其中处于干燥状态(诸如,在施用之前)的插入物具有等于或小于约3.5mm、小于约3.2mm、小于约3.0mm或小于约2.75mm的长度。

[0101] 在另一方面,本发明总体上涉及包含水凝胶和非甾体抗炎剂的持续释放可生物降解的眼部(诸如小管内)插入物,其中插入物在施用后提供治疗有效量的非甾体抗炎剂的释

放长达约7天,长达约14天、长达约30天或长达约42天的时间段。

[0102] 在所有这些方面,用于本发明的具体非甾体抗炎剂是奈帕芬胺。

[0103] 在所有这些方面,本发明的某些实施方案中的眼部插入物可以是小管内插入物,即,插入物用于插入/施用到一只或两只眼睛的小管中。

[0104] 上述本发明的三个方面中的每一个特征可以分别存在于本发明的持续释放可生物降解的插入物中,或者这些特征中的任何两个特征可以组合存在,或者这些特征中的所有三个特征可以组合存在。

[0105] 因此,在一个具体实施方案中,本发明涉及包含水凝胶和作为非甾体抗炎剂的奈帕芬胺的持续释放可生物降解的小管内插入物,其中插入物包含等于或小于约800 μ g的奈帕芬胺,具有等于或小于约3.2mm的长度,并且在施用后提供治疗有效量的奈帕芬胺的释放长达约14天的时间段。

[0106] 在某些实施方案中,持续释放可生物降解的眼部插入物在37 $^{\circ}$ C下在1X磷酸盐缓冲盐水(PBS) (pH 7.4) 中在第1天具有约2%至约25%、约5%至约20%、约10%至约18%、约3%至约18%或约3%至约10%的平均奈帕芬胺释放速率。

[0107] 在某些实施方案中,持续释放可生物降解的眼部插入物在37 $^{\circ}$ C下在1XPBS (pH 7.4) 中在第2天具有约5%至约50%、约8%至约40%、约15%至约35%、约15%至约25%或约25%至约35%的平均奈帕芬胺释放速率。

[0108] 在某些实施方案中,持续释放可生物降解的眼部插入物在37 $^{\circ}$ C下在1XPBS (pH 7.4) 中在第9天具有约65%至约100%、约75%至约98%或约80%至约95%的平均奈帕芬胺释放速率。

[0109] 下面公开本发明的插入物的特定实施方案和特征。

[0110] 活性成分

[0111] 在某些实施方案中,本发明总体上涉及包含水凝胶和非甾体抗炎剂的持续释放可生物降解的眼部(诸如小管内)插入物。用于本发明所有方面的一种具体的非甾体抗炎剂是奈帕芬胺。本文在定义部分中公开了奈帕芬胺、其化学结构及其性质诸如溶解度的细节。

[0112] 在本发明的具体实施方案中,包含在持续释放可生物降解的眼部(诸如小管内)插入物中的非甾体抗炎剂是奈帕芬胺,并且以约100 μ g至约1200 μ g、或约10 μ g至约800 μ g、或约50 μ g至约600 μ g的剂量范围存在于插入物中。可以使用在这些剂量范围内的任何奈帕芬胺量,诸如约50 μ g、约100 μ g、约150 μ g、约400 μ g、约450 μ g、约500 μ g、约600 μ g等,所有值还包括+25%和-20%的变化,或 $\pm$ 10%的变化。在某些具体实施方案中,包含在本发明的插入物中的奈帕芬胺的剂量是:

[0113] 所公开的非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的量,包括所提及的变化,是指插入物中活性成分的最终含量,以及制造插入物时用作起始组分的活性成分的量。

[0114] 在某些实施方案中,非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺可以包含在本发明的插入物中,使得非甾体抗炎剂的颗粒分散或分布在由聚合物网络组成的水凝胶中。在某些实施方案中,颗粒均匀地分散在水凝胶中。水凝胶可以防止药物颗粒附聚,并且可以为颗粒提供基质,该基质在与泪液接触时以持续的方式释放药物。

[0115] 在本发明的某些实施方案中,非甾体抗炎剂颗粒诸如奈帕芬胺颗粒可以被微封装。术语“微胶囊”有时被定义为尺寸在例如约50nm至约2mm之间变化的大致球形的颗粒。微

胶囊具有包封在周围或部分周围材料(有时也称为壳)中的活性剂的至少一个离散域(或核)。出于本发明的目的,用于微封装非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的合适试剂是聚(乳酸-乙醇酸共聚物)。

[0116] 在一个实施方案中,非甾体抗炎剂颗粒诸如奈帕芬胺颗粒可以具有小的粒度并且可以是微粉化的颗粒。在另一个实施方案中,非甾体抗炎剂颗粒诸如奈帕芬胺颗粒可以不被微粉化。微粉化是指降低固体材料颗粒的平均直径的过程。具有减少的直径的颗粒尤其可以具有更高的溶解速率,这增加了活性药物成分的生物利用度。在复合材料领域中,已知当与基质结合时,粒度影响机械性质,对于给定的质量分数,较小的颗粒提供优异的增强。因此,与类似质量分数的较大非甾体抗炎剂颗粒相比,其中分散有微粉化非甾体抗炎剂颗粒的水凝胶基质可以具有改善的机械性质(例如,脆性、破坏应变等)。此类性质在制造中、施用过程中和插入物降解过程中是重要的。微粉化还可以促进活性成分在所选剂型或基质中更均匀的分布。在某些实施方案中,对于在本发明中使用的任何非甾体抗炎剂,包括奈帕芬胺,可以使用约100 μm 或更低、或约75 μm 或更低、或约50 μm 或更低的粒度(例如,如通过如本文所定义的d90值表示的并且也如本文所公开测量的)。在具体实施方案中,奈帕芬胺可以以微粉化颗粒的形式使用并且可以具有等于或小于约100 μm 、或等于或小于约75 μm 、或等于或小于约50 μm 、或等于或小于约20 μm 、或等于或小于约10 μm 、或等于或小于约5 μm 的d90粒度。在这些和其他实施方案中,微粉化奈帕芬胺的d98粒度可以等于或小于约100 μm 、或等于或小于约75 μm 、或等于或小于约50 μm 、或等于或小于约25 μm 、或等于或小于约20 μm 、或等于或小于约10 μm 、或等于或小于约5 μm 。在本发明的具体实施方案中,用于(或用于制备)本发明的插入物的微粉化奈帕芬胺具有等于或小于约5 μm 的d90粒度和小于约10 μm 的d98粒度。在本发明中使用非奈帕芬胺的另一种非甾体抗炎剂的实施方案中,可以应用与奈帕芬胺所公开的类似的粒度。

[0117] 在某些实施方案中,为了减少非甾体抗炎剂(特别是奈帕芬胺)中离散颗粒的存在,可以在制备插入物的湿组合物之前筛分大于一定尺寸诸如大于约120 μm 、或大于约100 μm 、或大于约90 μm 的起始材料,满足本文所公开的(d90和/或d98)粒度规格的本体非甾体抗炎剂原料。在特定实施方案中,用于制造根据本发明的插入物的奈帕芬胺具有等于或小于约5 μm 的d90粒度和小于约10 μm 的d98粒度,其中所有或基本上所有的离散颗粒具有小于约90 μm 的尺寸。

[0118] 聚合物网络

[0119] 在某些实施方案中,水凝胶可以由具有形成交联以产生聚合物网络的官能团的前体形成。聚合物链或臂之间的这些交联本质上可以是化学的(即,可以是共价键)和/或物理的(诸如离子键、疏水缔合、氢桥等)。

[0120] 聚合物网络可以由前体制备,或者由一种类型的前体或者由允许反应的两种或更多种类型的前体制备。考虑到所得到的水凝胶所需的性质来选择前体。存在用于制备水凝胶的各种适合的前体。一般而言,形成水凝胶的任何药学上可接受的且可交联的聚合物可用于本发明的目的。水凝胶和由此掺入其中的组分,包括用于制备聚合物网络的聚合物,应当是生理安全的,使得它们不引起例如免疫应答或显著的免疫应答或其他副作用。水凝胶可以由天然的,合成的或生物合成的聚合物形成。

[0121] 天然聚合物可以包括糖胺聚糖、多糖(例如,右旋糖酐)、聚氨基酸和蛋白质或它们

的混合物或组合,而该列表不旨在是限制性的。

[0122] 合成的聚合物通常可以是通过包括自由基聚合、阴离子或阳离子聚合、链增长或加成聚合、缩聚、开环聚合等不同类型的聚合从多种原料合成生产的任何聚合物。聚合可以通过某些引发剂、通过光和/或热引发,并且可以由催化剂介导。在某些实施方案中,合成的聚合物可以用于以不含任何来自人或动物来源的成分的剂型降低过敏的可能性。

[0123] 一般来讲,为了本发明的目的,可以使用包含聚亚烷基二醇、特别是包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚环氧烷诸如聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚乙烯醇、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚乳酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、无规或嵌段共聚物或任何这些物质的组合/混合物的一个或多个单元的组的一种或多种合成聚合物,而该列表不旨在是限制性的。

[0124] 为了形成共价交联的聚合物网络,前体可以彼此进行共价交联。在某些实施方案中,具有至少两个反应中心的前体(例如,在自由基聚合中)可以充当交联剂,因为每个反应基团可以参与不同生长的聚合物链的形成。

[0125] 前体可以具有生物惰性和亲水部分,例如核。在支化聚合物的情况下,核心是指与从核心延伸的联接至臂的分子的连续部分,其中臂携带有通常位于臂或分支末端的官能团。多臂PEG前体是此类前体的示例并且用于如本文进一步公开的本发明的特定实施方案中。

[0126] 用于本发明的水凝胶可以例如由一种具有第一(组)官能团的多臂前体和另一种具有第二(组)官能团的(例如多臂)前体制成。举例来说,多臂前体可具有以伯胺(亲核试剂)封端的亲水臂,例如聚乙二醇单元,或可具有活化的酯端基(亲电试剂)。根据本发明的聚合物网络可以含有相同或不同的彼此交联的聚合物单元。前体可以是高分子量组分(诸如如本文进一步公开的具有官能团的聚合物)或低分子量组分(诸如也如本文进一步公开的低分子胺、硫醇、酯等)。

[0127] 通过使用活化基团可以使某些官能团更具反应性。此类活化基团包括(但不限于)羰基二咪唑、磺酰氯、芳基卤化物、磺基琥珀酰亚胺基酯、N-羟基琥珀酰亚胺基(缩写为“NHS”)酯、琥珀酰亚胺基酯、苯并三唑基酯、硫酯、环氧化物、醛、马来酰亚胺、亚氨酸酯、丙烯酸酯等。NHS酯是用于与亲核聚合物交联的有用基团,例如,伯胺封端的或硫醇封端的聚乙二醇或其他含有亲核基团的试剂,诸如含有亲核基团的交联剂。NHS-胺交联反应可以在水溶液中和在缓冲液(例如,磷酸盐缓冲液(pH 5.0-7.5)、三乙醇胺缓冲液(pH 7.5-9.0)、硼酸盐缓冲液(pH 9.0-12)或碳酸氢钠缓冲液(pH 9.0-10.0))存在下进行。

[0128] 在某些实施方案中,每种前体可仅包含亲核官能团或仅包含亲电官能团,只要亲核和亲电前体两者均用于交联反应中。因此,例如,如果交联剂仅具有亲核官能团例如胺,则前体聚合物可具有亲电官能团诸如N-羟基琥珀酰亚胺。另一方面,如果交联剂具有亲电官能团诸如磺基琥珀酰亚胺,则功能聚合物可以具有亲核官能团诸如胺或硫醇。因此,功能聚合物诸如蛋白质、聚(烯丙胺)或胺封端的二官能或多官能聚(乙二醇)也可用于制备本发明的聚合物网络。

[0129] 在本发明的一个实施方案中,用于形成水凝胶的聚合物网络的前体,其中分散有非甾体抗炎剂以形成根据本发明的插入物,前体各自具有约2至约16个亲核官能团(称为官能团),在另一个实施方案中,前体各自具有约2至约16个亲电官能团(称为官能团)。具有数量为4的倍数的反应性(亲核或亲电)基团(因此例如4、8和16个反应性基团)的反应性前体

特别适用于本发明。然而,任何数量的官能团(诸如包括2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个基团中的任一者)对于待根据本发明使用的前体都是可能的,同时确保官能性足以形成充分交联的网络。

[0130] PEG水凝胶

[0131] 在本发明的某些实施方案中,形成水凝胶的聚合物网络包含聚乙二醇(“PEG”)单元。PEG在本领域中已知在交联时形成水凝胶,并且这些PEG水凝胶适用于药物应用,例如,作为旨在施用于人体或动物体的任何部分的药物的基质。

[0132] 本发明的水凝胶插入物的聚合物网络可以包含一个或多个具有2至10个臂、或4至8个臂、或4、5、6、7或8个臂的多臂PEG单元。在某些实施方案中,本发明的水凝胶中使用的PEG单元具有4个臂。在某些实施方案中,本发明的水凝胶中使用的PEG单元具有8个臂。在某些实施方案中,本发明的水凝胶中使用具有4个臂的PEG单元和具有8个臂的PEG单元。在某些具体实施方案中,使用一种或多种4臂PEG。可以使用多臂PEG的任何组合。在具体实施方案中,仅使用4臂PEG单元(其可以相同或不同)。

[0133] 所用PEG臂的数量有助于控制所得水凝胶的柔性或柔软度。例如,通过使4臂PEG交联形成的水凝胶通常比由相同分子量的8臂PEG形成的水凝胶更柔软且更具柔性。特别地,如果需要在干燥之前(或之后)拉伸水凝胶,如下文在涉及制造插入物的部分中所公开的,可以使用更柔性的水凝胶,诸如4臂PEG,任选地与另一个多臂PEG组合,诸如上文所公开的8臂PEG,或另一个(不同的)4臂PEG。

[0134] 在本发明的某些实施方案中,用作前体的聚乙二醇单元具有约2,000至约100,000道尔顿、或约10,000至约60,000道尔顿、或约15,000至约50,000道尔顿的平均分子量(Mn)。在某些特定实施方案中,聚乙二醇单元具有约10,000至约40,000道尔顿、或约15,000至约30,000道尔顿、或约15,000至约25,000道尔顿的平均分子量。在具体实施方案中,用于制备根据本发明的水凝胶的聚乙二醇单元具有约20,000道尔顿的平均分子量(Mn)。不同分子量的聚乙二醇前体可以彼此组合。当在本文中提及具有特定平均分子量(如本文所定义)诸如约20,000道尔顿的PEG材料时,旨在包括 $\pm 10\%$ 的变化,即,提及具有约20,000道尔顿的平均分子量的材料也是指具有约18,000至约22,000道尔顿的平均分子量的这种材料。如本文所用,在分子量的上下文中的缩写“k”是指1,000道尔顿,即,“20k”是指20,000道尔顿。

[0135] 此外,当提及具有特定平均分子量的PEG前体(诸如15kPEG-或20kPEG-前体)时,所指示的平均分子量(即,分别为15,000或20,000的Mn)是指在添加端基之前前体的PEG部分(“20k”在此意指20,000道尔顿,并且“15k”意指15,000道尔顿-本文中对于PEG前体的其他平均分子量使用相同的缩写)。在某些实施方案中,前体的PEG部分的Mn通过MALDI测定。如本文所公开的用端基取代的程度可以在端基官能化之后通过 $^1\text{H-NMR}$ 测定。

[0136] 在4臂(“4a”)PEG中,在某些实施方案中,每个臂可以具有PEG的总分子量除以4的平均臂长(或分子量)。因此,4a20kPEG前体(其为特别适用于本发明的前体)具有4个臂,每个臂的平均分子量为约5,000道尔顿,总分子量为20,000道尔顿。8a20k PEG前体也可以与本发明中的4a20kPEG前体组合使用或替代本发明中的4a20kPEG前体,因此具有8个臂(“8a”),每个臂的平均分子量为2,500道尔顿,总分子量为20,000道尔顿。与较短的臂相比,较长的臂可提供增加的柔性。与具有较短臂的PEG相比,具有较长臂的PEG可以膨胀得更多。具有较低臂数的PEG也可以比具有较高臂数的PEG膨胀更大并且可更具柔性。在某些特定实

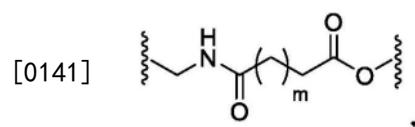
施方案中,在本发明中仅使用一种或多种4臂PEG前体。在某些其他实施方案中,在本发明中使用一种或多种4臂PEG前体和一种或多种8臂PEG前体的组合。此外,较长的PEG臂在干燥时具有较高的熔融温度,这可以在储存期间提供更高的尺寸稳定性。

[0137] 在某些实施方案中,与PEG前体一起用于制备本发明水凝胶的亲电端基是N-羟基琥珀酰亚胺基(NHS)酯,包括但不限于NHS二羧酸酯,诸如琥珀酰亚胺基丙二酸酯基团、琥珀酰亚胺基马来酸酯基团、琥珀酰亚胺基富马酸酯基团、指琥珀酰亚胺基二乙酸酯端基的“SAZ”、指琥珀酰亚胺基己二酸酯端基的“SAP”、指琥珀酰亚胺基戊二酸酯端基的“SG”和指琥珀酰亚胺基琥珀酸酯端基的“SS”。可用于本发明的除NHS酯之外的其他活化酯的示例是(不限于这些)硫酯、苯并三唑基酯和丙烯酸酯。

[0138] 在某些实施方案中,与含有亲电基团的PEG前体一起用于制备本发明水凝胶的亲核端基是胺(表示为“NH₂”)端基。硫醇(-SH)端基或其他亲核端基也是可能的。

[0139] 在本发明的某些实施方案中,具有约20,000道尔顿的平均分子量和如上所公开的亲电端基(诸如SAZ、SAP、SG和SS端基,特别是SG端基)的4臂PEG被交联以形成聚合物网络,并因此形成根据本发明的水凝胶。合适的PEG前体可从许多供应商诸如Jenkem Technology等处获得。

[0140] 例如,含有亲核基团的交联剂与含有亲电基团的PEG单元的反应,诸如含有胺基的交联剂与含活化酯基的PEG单元的反应,导致多个PEG单元通过具有下式的可水解接头交联:



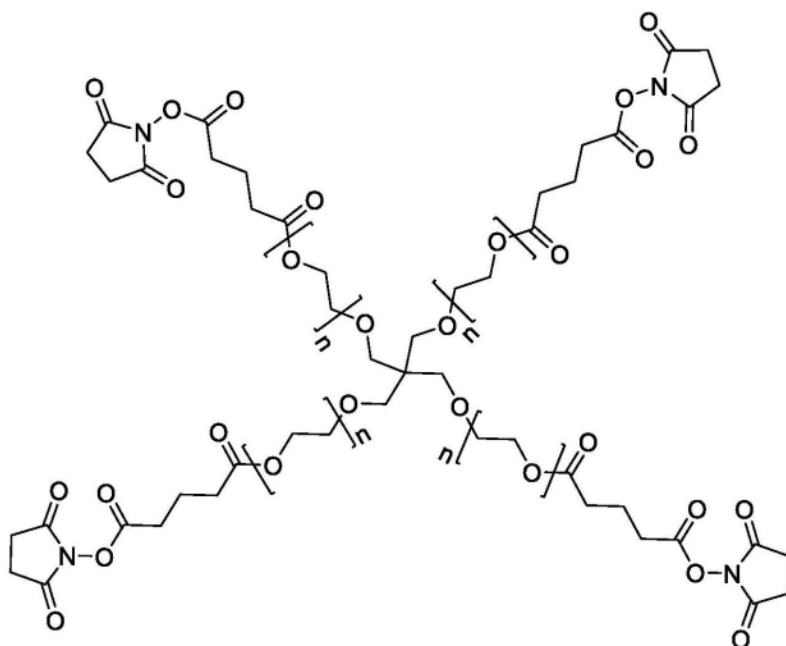
[0142] 其中m为0至10的整数,并且具体为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。对于SAZ-端基,m为6,对于SAP-端基,m为3,对于SG-端基,m为2,对于SS-端基,m为1。在具体实施方案中,m为2。聚合物网络内的所有交联可以相同或不同。

[0143] 在某些实施方案中,用于形成根据本发明的水凝胶的聚合物前体可以选自4a20kPEG-SA Z、4a20kPEG-SAP、4a20kPEG-SG、4a20kPEG-SS、8a20kPEG-SA Z、8a20kPEG-SAP、8a20kPEG-SG、8a20kPEG-SS或它们的混合物,其中一个或多个基于PEG或赖氨酸的胺基选自4a20kPEG-NH₂、8a20kPEG-NH₂、和三赖氨酸、或三赖氨酸盐或衍生物,诸如醋酸三赖氨酸。

[0144] 在某些实施方案中,本发明中利用SG端基。该端基与其他端基(例如SAZ端基)的使用相比,可以提供更短的直到水凝胶在水性环境(诸如泪液)中被生物降解为止的时间,SAZ端基在接头中提供了更高数目的碳原子,并且因此可能比SG端基更疏水,因此更不容易发生酯水解。

[0145] 在特定实施方案中,使具有SG端基(如上所定义)的4臂20,000道尔顿PEG前体与具有一个或多个反应性胺端基的交联剂交联。该PEG前体在本文中缩写为4a20kPEG-SG。4a20kPEG-SG的示意性化学结构被复制如下:

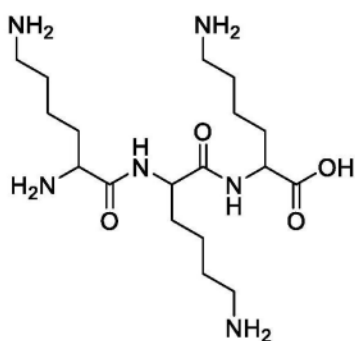
[0146]



[0147] 在该式中, n 由相应 PEG 臂的分子量决定。

[0148] 在某些特定实施方案中, 所使用的交联剂 (crosslinking agent) (本文也称为“交联剂 (crosslinker)”) 是含有亲核端基 (诸如胺或硫醇端基) 的低分子量组分。在某些实施方案中, 含有亲核基团的交联剂是分子量低于 1,000Da 的小分子胺。在某些实施方案中, 含有亲核基团的交联剂包含两个、三个或更多个脂肪族伯胺基团。用于本发明的适合的交联剂是 (但不限于) 精胺、亚精胺、赖氨酸、二赖氨酸、三赖氨酸、四赖氨酸、聚赖氨酸、乙二胺、聚乙烯亚胺、1,3-二氨基丙烷、1,3-二氨基丙烷、二亚乙基三胺、三甲基六亚甲基二胺、1,1,1-三(氨乙基)乙烷、它们的在药学上可接受的盐、水合物或其他溶剂化物和它们的衍生物诸如缀合物 (只要存在足够的用于交联的亲核基团即可), 以及它们的任何混合物。用于本发明的具体交联剂是基于赖氨酸的交联剂, 诸如三赖氨酸或三赖氨酸盐或衍生物。用于本发明的特定亲核交联剂是醋酸三赖氨酸。也可以使用其他低分子量的多臂胺。三赖氨酸的化学结构被复制如下:

[0149]



[0150] 在本发明的非常特定的实施方案中, 使 4a20kPEG-SG 前体与醋酸三赖氨酸反应, 以形成聚合物网络。

[0151] 在某些实施方案中, 含有亲核基团的交联剂结合至显像剂或者与显像剂缀合。诸如荧光素、罗丹明、香豆素和花青的荧光团可用作如本文所公开的显像剂。在本发明的具体实施方案中, 荧光素用作显像剂。显像剂可以例如通过交联剂的一些亲核基团与交联剂缀合。由于足够量的亲核基团是交联所必需的, 因此“缀合的”或“缀合”通常包括部分缀合, 意

指仅一部分亲核基团可用于与显像剂缀合,诸如约1%至约20%、或约5%至约10%、或约8%的交联剂的亲核基团可与显像剂缀合。在具体实施方案中,交联剂是醋酸三赖氨酸并且与荧光素缀合。

[0152] 在其他实施方案中,显像剂也可以例如通过聚合物前体的某些反应性(诸如亲电)基团与聚合物前体缀合。在某些实施方案中,交联剂本身或聚合物前体本身可含有例如荧光团或其他能够使可视化(visualization-enabling)的基团。

[0153] 在本发明中,显像剂与一种或多种所述聚合物前体或与所述交联剂的缀合(如下文所公开)旨在在活性剂释放到泪液中的同时将显像剂保持在水凝胶中,从而允许通过方便的非侵入性方法确认插入物在小管内的存在。

[0154] 在某些实施方案中,彼此反应的亲核和亲电端基的摩尔比为约1:1,即针对每一个亲电基团(诸如SG)提供一个胺基。在4a20kPEG-SG和三赖氨酸(醋酸盐)的情况下,这导致两种组分的摩尔比为约1:1,因为三赖氨酸具有四个可与亲电SG酯基反应的伯胺基。然而,可以使用过量的亲电(例如NHS,诸如SG)端基前体或亲核(例如胺)端基前体。特别地,可以使用过量的亲核剂,诸如含有胺端基的前体或交联剂。在某些实施方案中,含有亲电基团的前体与含有亲核基团的交联剂的摩尔比(诸如4a20kPEG-SG与醋酸三赖氨酸的摩尔比)为约1:2至约2:1。

[0155] 最后,在替代实施方案中,胺连接剂也可以是另一种PEG前体,其具有与4a20kPEG-SG相同或不同数量的臂和相同或不同的臂长度(平均分子量),但具有末端胺基,即,4a20kPEG-NH₂。

[0156] 附加成分

[0157] 除了形成如上所公开的聚合物网络的聚合物单元和活性成分之外,本发明的插入物还可以包含其他附加成分。此类附加成分是例如源自在水凝胶制备过程中使用的缓冲液的盐,诸如磷酸盐、硼酸盐、碳酸氢盐或其他缓冲剂诸如三乙醇胺。在本发明的某些实施方案中,使用磷酸钠缓冲液(具体地,磷酸二氢钠和磷酸氢二钠)。

[0158] 在一个具体实施方案中,本发明的插入物不含抗微生物防腐剂或至少不含显著量的抗微生物防腐剂(包括但不限于苯扎氯铵(BAK)、氯丁醇、过硼酸钠和稳定的氧氯复合物(SOC))。

[0159] 在另一个具体实施方案中,本发明的插入物不包含任何动物或人来源的成分,而仅包含合成成分。

[0160] 在某些实施方案中,本发明的插入物含有显像剂。根据本发明使用的显像剂是可以与水凝胶的组分缀合或可以包埋在水凝胶内的所有试剂,并且其是可见的,或当暴露于例如特定波长的光时可以变得可见,或它们是造影剂。用于本发明的适合的显像剂是(但不限于)例如荧光素、若丹明、香豆素、花青、钼螯合络合物、硼二吡咯亚甲基(boron dipyrromethene)、苯并呋喃(benzofrazan)、丹酰(dansyl)、bimane、吡啶、三氮杂戊搭烯(triazapentalene)、茈以及它们的衍生物。此类显像剂是可商购的,例如可从TCI商购。在某些实施方案中,显像剂是荧光团,诸如荧光素或包含荧光素部分。通过用蓝光和黄色滤光器照射可以使含有荧光素的插入物可视化。当用蓝光激发时,小管内插入物中的荧光素发光,从而能够确认插入物的存在。在具体实施方案中,显像剂与形成水凝胶的组分之一缀合。例如,显像剂(诸如荧光素)与交联剂诸如三赖氨酸或三赖氨酸盐或衍生物(例如醋酸三

赖氨酸)或与PEG-组分缀合。例如,NHS-荧光素可以在与PEG前体交联反应之前与醋酸三赖氨酸缀合。显像剂的缀合防止显像剂被洗脱或从插入物释放出来。由于交联需要足够量的亲核基团(至少大于1摩尔当量),因此可以进行显像剂与例如如上所公开的交联剂的部分缀合。

[0161] 在某些实施方案中,本发明的插入物可以含有表面活性剂。表面活性剂可以是非离子表面活性剂。非离子表面活性剂可以包含聚(乙二醇)链。示例性的非离子表面活性剂是可作为 **Tween®** 商购获得的聚(乙二醇)失水山梨糖醇单月桂酸酯(特别是 **Tween®20**, PEG-20-失水山梨糖醇单月桂酸酯,或 **Tween®80**, PEG-80-失水山梨糖醇单月桂酸酯),可作为Cremophor商购获得的蓖麻油的聚(乙二醇)酯(特别是Cremophor40,其是PEG-40-蓖麻油),和可作为Tyloxapol商购获得的乙氧基化4-叔辛基苯酚/甲醛缩聚物,和其他诸如Triton。表面活性剂可以有助于分散活性成分并且可以防止颗粒聚集,并且还可以减少干燥期间水凝胶线对管的可能粘附。

[0162] 制剂

[0163] 在某些实施方案中,根据本发明的插入物包含非甾体抗炎剂,诸如奈帕芬胺,由本文所公开的一种或多种聚合物前体制成的水凝胶形式的聚合物网络,和任选的附加组分,诸如显像剂,生产过程中保留在插入物中的盐等(诸如用作缓冲液的磷酸盐等)。在某些优选实施方案中,非甾体抗炎剂是奈帕芬胺。在特定实施方案中,插入物不含防腐剂。

[0164] 在一些实施方案中,根据本发明的插入物在干燥状态下含有约25重量%至约75重量%的非甾体抗炎剂,诸如奈帕芬胺,和约75重量%至约25重量%的聚合物单元,诸如上文所公开的那些。在另外的实施方案中,根据本发明的插入物在干燥状态下含有约40重量%至约70重量%的非甾体抗炎剂,诸如奈帕芬胺,和约20重量%至约60重量%的聚合物单元,诸如上文所公开的那些。

[0165] 在某些实施方案中,根据本发明的插入物在干燥状态下含有约50重量%至约70重量%的非甾体抗炎剂,诸如奈帕芬胺,和约20重量%至约60重量%的聚合物单元,诸如如上所公开的聚乙二醇单元。

[0166] 在某些实施方案中,根据本发明的插入物在干燥状态下可以含有约0.1重量%至约1重量%的显像剂,诸如荧光素或包含荧光素部分的分子。同样在某些实施方案中,根据本发明的插入物在干燥状态下可以含有约0.5重量%至约5重量%的一种或多种缓冲盐(单独或一起)。在某些实施方案中,插入物在干燥状态下可以含有例如约0.01重量%至约2重量%或约0.05重量%至约0.5重量%的表面活性剂。

[0167] 在某些实施方案中,插入物在其干燥状态下的余量(即,当已经考虑非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺、和聚合物水凝胶诸如三赖氨酸交联的PEG水凝胶、和任选的显像剂诸如荧光素时,制剂的剩余部分)可以是如本文所公开的插入物制造期间使用的缓冲液中剩余的盐,或可以是插入物制造期间使用的其他成分(诸如使用的表面活性剂)。在某些实施方案中,这样的盐是磷酸盐,硼酸盐或(二)碳酸盐。在一个实施方案中,缓冲盐是磷酸钠(磷酸一钠和/或磷酸二钠)。

[0168] 非甾体抗炎剂和聚合物的量可以变化,并且除了本文所公开的那些以外,非甾体抗炎剂和聚合物水凝胶的其他量也可以用于制备根据本发明的插入物。

[0169] 在某些实施方案中,约20%至约50%(w/v)的固体含量(其中“固体”意指聚合物前

体、任选的显像剂、盐和药物在溶液中的组合重量)用于形成根据本发明的插入物的水凝胶。

[0170] 在某些实施方案中,在干燥(脱水/干燥)状态下的水凝胶的水含量可以是低的,诸如不超过水的约1重量%(诸如如本文所公开测定的)。在某些实施方案中,水含量也可以低于该含量,可能不超过约0.25重量%或甚至不超过约0.1重量%。

[0171] 水合时的插入物尺寸和尺寸变化

[0172] 干燥的插入物可以具有不同的几何形状,这取决于制造方法,诸如模具或管的内径或形状,在完全胶凝之前将包含包括非甾体抗炎剂的水凝胶前体的混合物浇铸到模具或管中。根据本发明的插入物也称为“纤维”(该术语在本文中可与术语“杆”互换使用),其中纤维通常具有超过其直径的长度。插入物(或纤维)可以具有不同的几何形状,具有如本文所公开的特定尺寸。

[0173] 在一个实施方案中,插入物是圆柱形的或具有基本上圆柱形的形状。无论何时在说明书中或在权利要求书中,在插入物的形状的上下文中它在本文中被称作“圆柱形”,这总是包括“基本上圆柱形”。在这种情况下,插入物具有圆形的或基本上圆形的横截面。在本发明的其他实施方案中,插入物是非圆柱形的。根据本发明的插入物在其干燥状态下任选地是细长的,其中该插入物的长度大于该插入物的宽度,其中该宽度是基本上垂直于该长度的最大横截面尺寸。在圆柱形或基本上圆柱形插入物中,宽度也称为直径。

[0174] 插入物外部形状或其横截面的各种几何形状也可以用于本发明。例如,代替圆形直径纤维(即,在圆柱形插入物的情况下),可以使用卵形(或椭圆形)直径纤维。通常可以使用其他横截面几何形状,诸如卵形或长方形、矩形、三角形、星形、十字形等。只要插入物在小管中水合时直径膨胀到本文所公开的水合直径,精确的横截面形状就不是决定性的,因为组织将在插入物周围形成。在某些实施方案中,插入物的长度与在水合状态下的插入物的直径的比率为至少约1、或至少约1.1、或至少约1.2、或至少约1.4或至少约1.7,这有助于将插入物保持在小管中的适当位置并防止插入物在小管中扭曲和转动,并且还有助于保持与周围组织的紧密接触。在某些实施方案中,该比率可以小于约2.5、小于约2.2、小于约2或小于约1.8。

[0175] 根据本发明某些实施方案的水凝胶插入物的聚合物网络,诸如PEG网络,在室温或低于室温的干燥状态下可以是半结晶的,而在湿润状态下可以是无定形的。即使在拉伸的形式下,干燥的插入物在室温或低于室温下可以是尺寸稳定的,这对于将插入物施用到小管中以及质量控制是有利的。

[0176] 根据本发明的插入物在被泪液在小管中水合时(其可以在体外模拟,例如通过将插入物浸入pH 7.4的PBS中,在37°C下24小时后,其被认为是平衡的),插入物的尺寸可以改变。通常,插入物的直径可以增加,而其长度可以减少,或者在某些实施方案中可以保持相同或基本上相同。这种尺寸变化的优点是,当插入物在其干燥状态下足够薄以在水合时通过泪点(其本身的直径比小管的直径小)施用和置于小管内,并由此通过其直径的膨胀,它紧密地配合到小管内并因此用作小管塞。因此,除了如本文所公开的以受控的方式将活性成分在一定的时间段内释放到泪液中之外,该插入物还提供泪腺阻塞,从而保持泪液。

[0177] 在某些实施方案中,这种尺寸变化至少部分地通过在制造过程中通过沿纵向方向拉伸水凝胶线而引入到插入物中的“形状记忆”效应来实现,如本文所公开的。在某些实施

方案中,该拉伸可以在湿润状态下,即在干燥之前执行。然而,在某些其他实施方案中,水凝胶线的拉伸(一旦浇铸和固化)可以在干燥状态下(即,在干燥水凝胶线之后)进行。应当注意,如果根本不进行拉伸,则插入物可能仅由于水的吸收而膨胀,但是本文所公开的直径增加和长度减少的尺寸变化可能无法实现,或者可能无法在很大程度上实现。这可能导致插入物在小管中的固定不是最佳的,并且可能潜在地导致插入物通过鼻泪管或通过泪点被清除(潜在地甚至在释放完整剂量的活性成分之前)。如果不希望这样,水凝胶线可以例如干或湿拉伸,以便在再水合时提供直径的膨胀。

[0178] 在本发明的水凝胶中,可以通过拉伸材料并且然后使其固化从而在分子取向上进行锁定来赋予一定程度的分子取向。分子取向提供了一种在插入物与水合介质诸如泪液接触时各向异性膨胀的机制。在水合时,本发明的某些实施方案的插入物将仅在径向尺寸上膨胀,而长度将减少或保持或基本上保持。术语“各向异性溶胀”意指相对于一个方向优先在另一个方向上溶胀,如在主要在直径上溶胀,但在纵向尺寸上不明显溶胀(或甚至收缩)的圆柱体中的情况。

[0179] 水合后尺寸变化的程度可尤其取决于拉伸因子。仅作为说明拉伸效果的示例,在例如约1.3的拉伸因子下拉伸(例如借助于湿拉伸)可以具有不太明显的效果,或者可以在很大程度上不改变水合期间的长度和/或直径。相反,在例如约1.8的拉伸因子下的拉伸(例如借助于湿拉伸)可导致在水合期间长度更短并且/或者直径增加。在例如约3或4的拉伸因子下的拉伸(例如借助于干拉伸)可导致水合后长度短了很多并且直径大了很多。本领域技术人员将理解,除了拉伸之外的其他因素也可以影响溶胀行为。

[0180] 影响在水合时拉伸水凝胶和引起插入物尺寸变化的可能性的其他因素是聚合物网络的组成。在使用PEG前体的情况下,臂数目较少的PEG前体(诸如4臂PEG前体)有助于在水凝胶中提供比臂数较多的PEG前体(诸如8臂PEG前体)更高的柔性。如果水凝胶含有更多柔性较差的组分(例如,更高的量的含有更多数目的臂的PEG前体,诸如8臂PEG单元),则水凝胶可能更坚固并且较不容易在不断裂的情况下拉伸。另一方面,含有柔性较强的组分(诸如含有较少数量的臂的PEG前体,诸如4臂PEG单元)的水凝胶可能更容易拉伸并且更柔软,但在水合后也会膨胀得更多。因此,一旦插入物已经被施用并且被再水合,插入物的行为和性质就可以通过改变结构特征以及通过在插入物已经初始形成之后修改插入物的处理来定制。

[0181] 干燥的插入物的尺寸尤其可以取决于掺入的非甾体抗炎剂的量以及非甾体抗炎剂与聚合物单元的比率,并且可以另外通过其中允许水凝胶胶凝的模具或管的直径和形状来控制。干燥的插入物的直径可以进一步通过如本文所公开的一旦形成水凝胶线的(湿或干)拉伸来控制。将经干燥的水凝胶线(拉伸后)切成所需长度的节段以形成插入物;因此可以根据需要选择长度。

[0182] 在下文中,公开了具有特定尺寸的插入物的实施方案。在本文的具体实施方案中公开的尺寸范围或值涉及圆柱形或基本上圆柱形插入物的长度和直径。然而,圆柱形插入物的所有值和范围也可以相应地用于非圆柱形插入物。在进行一个插入物的长度或直径的若干测量、或在测量期间收集若干数据点的情况下,如本文所定义报告平均(即,平均值)值。根据本发明的插入物的长度和直径可以例如通过显微镜或通过(任选地自动的)相机系统来测量。也可以使用其他合适的测量插入物尺寸的方法。

[0183] 在一个实施方案中,本发明涉及包含水凝胶和非甾体抗炎剂的持续释放可生物降解的小管内插入物,其中该插入物在干燥状态下具有等于或小于约3.5mm、小于约3.2mm或小于约3.00mm的长度。在一个具体实施方案中,非甾体抗炎剂是奈帕芬胺。

[0184] 在本发明的某些实施方案中,在干燥状态下的插入物具有等于或小于约3.5mm、等于或小于约3.2mm、等于或小于约3.0mm、等于或小于约2.8mm、或小于约2.6mm的长度,或具有约2.5mm的长度。在本发明的某些实施方案中,在干燥状态下的插入物具有大于约1mm、或大于约1.5mm、或大于约2mm、或大于约2.5mm、或大于约2.8mm的长度。在某些具体实施方案中,在干燥状态下的插入物具有等于或小于约3.2mm且大于约2.8mm的长度。

[0185] 在替代实施方案中,插入物可以具有约0.5mm至约3.5mm(例如,约0.5mm至约3.2mm、约1mm至约3.0mm、约1.25mm至约2.8mm、约1.5mm至约2.5mm、约0.5mm、约0.75mm、约1mm、约1.25mm、约1.5mm、约1.75mm、约2.0mm、约2.25mm、约2.5mm、约2.75mm或约3mm)的长度。

[0186] 在本发明的某些实施方案中,在干燥状态下的插入物具有小于约1mm、或小于约0.8mm、或小于约0.75mm、或小于约0.6mm、或约0.40mm至约0.7mm、或约0.5mm、或约0.6mm的直径。

[0187] 在某些实施方案中,根据本发明的插入物是圆柱形的或基本上圆柱形的,并且在水合时(在体内在小管中,或在体外在37℃下在pH 7.2的磷酸盐缓冲盐水中24小时后),插入物的直径增加并且插入物的长度减少。特别地,插入物的直径可以增加到约1.5至约4倍、或约2至约3.5倍、或约3倍范围内。换句话说讲,在水合状态下的插入物的直径与在干燥状态下的插入物的直径的比率可以在约1.5至约4、或约2至约3.5、或约3的范围内。

[0188] 在某些实施方案中,根据本发明的插入物的长度在水合之后减少到其在干燥状态下的长度的约0.99或更小或0.95倍、其在干燥状态下的长度的0.92倍、其在干燥状态下的长度的0.90倍或其在干燥状态下的长度的约0.75倍,或其在干燥状态下的长度的约三分之二。换句话说讲,在水合状态下的插入物的长度与在干燥状态下的插入物的长度的比率可以是约0.99或更小、或约0.95或更小、或约0.9或更小、或约0.85或更小、或约三分之二或更小,并且可以是至少约0.25或至少约0.4。

[0189] 因此,在某些实施方案中,根据本发明的在其水合状态下的插入物具有在约1mm至约2.5mm范围内的直径,以及比在其干燥状态下的插入物的长度短的长度。在某些实施方案中,在水合状态下,例如当插入物已被置于小管中时,插入物的长度与直径的比率适当地大于1,即,插入物的长度比其直径长。这有助于将插入物保持在小管中的适当位置而没有任何扭曲或转动。这有助于阻塞小管/泪点并将泪液保持在眼睛内,以及确保插入物的表面与泪液之间的接触以释放非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺。

[0190] 在某些实施方案中,根据本发明的插入物在水合状态下具有在约1.4mm至约2.2mm或约1.4mm至约2.0mm或约1.5mm或约1.8mm范围内的直径。

[0191] 在某些实施方案中,尺寸变化可以通过以在约1.5至约3、或约2.2至约2.8、或约2.5至约2.6范围内的拉伸因子湿拉伸水凝胶线来实现。在其他实施方案中,这种尺寸变化可以通过干拉伸实现。

[0192] 在某些实施方案中,拉伸因此产生形状记忆,这意味着当被施用到小管中并且一旦插入物与泪液接触时,插入物在水合时将在长度上收缩并且在直径上加宽,直到其接近

(或多或少)其平衡尺寸,所述平衡尺寸尤其由原始模制尺寸和组成变量确定。虽然狭窄的干燥尺寸有利于通过泪点将插入物施用到小管中,但施用后加宽的直径和缩短的长度产生较短但较宽的插入物,其紧密地配合到小管中并堵塞小管,同时主要在其近端表面(与泪液接触并指向小管开口的插入物表面)释放活性剂。

[0193] 在某些实施方案中,本发明的插入物具有约50至约1500 μg 的范围内(诸如约100至约1000 μg 范围内,或约200至约800 μg 范围内,或约400至约1100 μg 、或约650至约1000 μg 、或约50至约1200 μg 范围内)的总重量。

[0194] 插入物的活性和生物降解的释放

[0195] 在一个实施方案中,本发明涉及包含水凝胶和非甾体抗炎剂的持续释放可生物降解的眼部(诸如小管内)插入物,其中插入物在施用后(即,插入小管后)提供治疗有效量的非甾体抗炎剂或代谢物的释放长达约5天、长达约7天、长达约14天、长达约21天、长达约30天或长达约42天的时间段。在一个具体实施方案中,非甾体抗炎剂是奈帕芬胺,代谢物是氨芬酸。

[0196] 在某些实施方案中,活性剂逐渐溶解并从水凝胶扩散到泪液中。这主要以单向方式发生,在插入物和泪液在插入物的近端表面处的界面开始。“药物前端”通常以相反的方向前进,即,远离近端表面,直到最终整个插入物耗尽活性剂。

[0197] 在某些实施方案中,在施用后,每天从插入物释放的活性剂的水平在一定时间段内(由于基于活性剂的溶解度的释放限制)保持持续、恒定或基本上恒定,诸如在奈帕芬胺的情况下为约5天、或约7天、或约11天、或约14天。然后,在奈帕芬胺的情况下,每天释放的活性剂的量可减少另一个时间段(也称为“逐渐减少”),诸如另外约7天(或在某些实施方案中更长)的时间段,直到所有或基本上所有的活性剂已被释放,并且“空”水凝胶保留在小管中,直到其完全降解和/或直到其通过鼻泪管清除(处置/洗出)。

[0198] 在某些实施方案中,当药物主要从插入物的近端表面释放时,水凝胶插入物的该区域变得没有药物颗粒,因此也可以称为“清除区”。在某些实施方案中,在水合时,“清除区”因此是插入物的活性剂浓度小于水合水凝胶的另一个区域中的活性剂的区域。当间隙区增加时,其在插入物内产生浓度梯度,这可导致药物释放速率的逐渐减少。

[0199] 在某些实施方案中,在药物从水凝胶中扩散出的同时(以及在全部量的药物已经从水凝胶中扩散出之后),水凝胶可以例如通过在泪液的水性环境中的酯水解而缓慢降解。在降解的晚期,水凝胶开始发生变形和侵蚀。当这种情况发生时,水凝胶变得更柔软和更多的液体(因此其形状变得变形),直到水凝胶最终溶解并完全再吸收。然而,当水凝胶变得更软和更薄并且其形状变得扭曲时,在某一点,其可能不再保留在其已经施用的小管中的其预期位点,但是其可以更深地进入小管并且最终可以通过鼻泪管清除(处置/洗出)。

[0200] 在一个实施方案中,水凝胶在水性环境诸如人眼睛中(包括小管)的持久性尤其取决于交联水凝胶中的聚合物单元诸如PEG单元的接头的结构。在某些实施方案中,水凝胶在施用后约1周、约2周、或约1个月、或约2个月、或约3个月、或长达约4个月的时间段内生物降解。然而,由于在水性环境中的降解过程中,诸如在小管内的泪液中,水凝胶逐渐变得柔软并变形,因此在插入物完全生物降解之前可以通过鼻泪管清除(洗出/处置)插入物。

[0201] 在本发明的实施方案中,在施用后,水凝胶和由此插入物在小管中保留长达约1周、长达约2周、1个月、或长达约2个月、或长达约3个月、或长达约4个月的时间段。

[0202] 在本发明的某些实施方案中,在非甾体抗炎剂是奈帕芬胺的情况下,奈帕芬胺的全部量可以在水凝胶完全降解之前释放,并且其后插入物可以在小管中持续总共长达约1周、长达约2周、施用后约1个月、或施用后长达约2个月、或施用后长达约3个月、或长达约4个月的时间段。在某些其他实施方案中,当非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺尚未完全从插入物释放时,水凝胶可以完全生物降解。在其他实施方案中,在非甾体抗炎剂的至少约90%、或至少约92%、或至少约95%、或至少约97%释放后,插入物可以完全降解。

[0203] 在某些实施方案中,体外释放测试可以用于将不同的插入物(例如不同的生产批次,不同的组合物和不同的剂量强度等)彼此比较,例如用于质量控制或其他定性评估的目的。来自本发明的插入物的非甾体抗炎剂的体外释放可以通过各种方法测定,诸如在37°C下在PBS(磷酸盐缓冲盐水,pH 7.4)中的非漏槽模拟生理条件下,每天以与人眼睛中的泪液相当的体积替换PBS。

[0204] 在某些实施方案中,泪液含有奈帕芬胺和氨芬酸。

[0205] 在某些实施方案中,在泪液中0.1天时奈帕芬胺与氨芬酸的比率为大于约2:1;大于约3:1;大于约4:1或约2:1至约6:1或约3:1至约5:1。

[0206] 在某些实施方案中,在泪液中1天时奈帕芬胺与氨芬酸的比率为大于约2:1;大于约3:1;大于约4:1、大于约5:1;大于约7:1或约2:1至约10:1或约6:1至约8:1。

[0207] 在某些实施方案中,在泪液中3天时奈帕芬胺与氨芬酸的比率为大于约1:1、大于约2:1;大于约3:1;大于约4:1或约2:1至约6:1或约2:1至约5:1。

[0208] 在某些实施方案中,在泪液中7天时奈帕芬胺与氨芬酸的比率为大于约1:1;大于约1.5:1;大于约2:1;大于约3:1;大于约4:1或约1:1至约3:1或约1.5:1至约2:1。

[0209] 在某些实施方案中,在泪液中10天时奈帕芬胺与氨芬酸的比率为大于约1:1、大于约2:1;大于约3:1;大于约4:1或约2:1至约6:1或约2:1至约5:1。

[0210] 在某些实施方案中,在泪液中0.1天、1天、3天、7天或10天中的任一天时奈帕芬胺与氨芬酸的比率为大于约1:1、大于约2:1;大于约3:1;大于约4:1;大于约5:1;或大于约8:1或约1:1至约15:1或约1:1至约10:1。

[0211] 在某些实施方案中,在房水中5天、7天、14天、21天、30天或42天时氨芬酸与奈帕芬胺的比率为大于约100:1;大于约1000:1;大于约10,000:1或大于约100,000:1。在某些实施方案中,在房水中5天、7天、14天、21天、30天或42天时,与IC₅₀相比,氨芬酸的浓度为大于2倍、大于5倍、大于10倍、大于20倍、大于25倍、大于30倍、大于35倍、大于40倍、大于50倍、大于75倍、大于100倍、大于150倍、大于约200倍、或2至500倍、5至400倍、10至300倍、15至200倍、20至100倍、25至75倍或30至50倍。

[0212] 插入物的制造

[0213] 在某些实施方案中,本发明还涉及制造本文所公开的包含水凝胶和非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的持续释放可生物降解的小管内插入物的方法。

[0214] 在某些实施方案中,根据本发明的制造方法包括以下步骤:形成包含聚合物网络(例如,包含PEG单元)和分散在水凝胶中的非甾体抗炎剂颗粒的水凝胶,使水凝胶成形或浇铸,以及干燥水凝胶。在一个实施方案中,非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺可以以如本文所公开的微粉化形式用于制备插入物。在另一个实施方案中,非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺可以以非微粉化形式用于制备插入物。

[0215] 用于形成本发明的某些实施方案的水凝胶的合适前体如上关于插入物本身的部分中所公开。在某些具体实施方案中,水凝胶由包含如本文所公开的交联聚乙二醇单元的聚合物网络制成。在具体实施方案中,聚乙二醇(PEG)单元是具有约2,000至约100,000道尔顿、或约10,000至约60,000道尔顿、或约15,000至约50,000道尔顿、或约20,000道尔顿的平均分子量的多臂,诸如4臂PEG单元。如本文所公开的具有反应性基团诸如亲电基团的合适PEG前体被交联以形成聚合物网络。交联可以通过交联剂进行,交联剂为低分子化合物或另一种聚合物化合物,包括另一种PEG前体,其具有反应性基团诸如本文还公开的亲核基团。在某些实施方案中,具有亲电端基的PEG前体与具有亲核端基的交联剂(低分子化合物或另一种PEG前体)反应以形成聚合物网络。

[0216] 在具体实施方案中,制造本发明的插入物的方法包括在存在奈帕芬胺颗粒的缓冲溶液中,将含有亲电基团的多臂聚乙二醇(诸如4a20kPEG-SG)与含有亲核基团的交联剂(诸如醋酸三赖氨酸)混合并反应,并使混合物胶凝。在某些实施方案中,PEG前体中的亲电基团与交联剂中的亲核基团的摩尔比为约1:1,但也可以在约2:1至约1:2的范围内。

[0217] 在某些实施方案中,如本文所公开的显像剂包含在形成水凝胶的混合物中,使得一旦将插入物施用到小管中就可以使其显像。例如,显像剂可以是荧光团,诸如荧光素或包含荧光素部分的分子,或如上所述的另一种显像剂。在某些实施方案中,显像剂可以与聚合物网络的一种或多种组分牢固地缀合,使得它一直保留在插入物中直到插入物生物降解。

[0218] 显像剂可以例如与聚合物诸如PEG、前体或(聚合物或低分子量)交联剂缀合。在具体实施方案中,显像剂是荧光素并且在交联剂与PEG前体反应之前与醋酸三赖氨酸交联剂缀合。例如,在荧光素的情况下,NHS-荧光素(N-羧基琥珀酰亚胺基-荧光素)可以与醋酸三赖氨酸反应,并且三赖氨酸-荧光素缀合物的形成的完成可以被监测(例如通过具有UV-检测的RP-HPLC)。然后该缀合物可以进一步用于交联聚合物前体,诸如4a20kPEG-SG。

[0219] 在某些具体实施方案中,在制造本发明的插入物的过程中,制备非甾体抗炎剂和PEG前体(诸如奈帕芬胺和4a20kPEG-SG)在水中的(任选缓冲的)混合物/悬浮液。然后将该非甾体抗炎剂/PEG前体混合物与含有交联剂和与其缀合的显像剂(诸如赖氨酸乙酸盐/荧光素缀合物)的(任选缓冲的)溶液混合。因此,所得组合混合物含有非甾体抗炎剂、聚合物前体、交联剂、显像剂和(任选的)缓冲液。在某些实施方案中,一旦已经制备了含有亲电基团的聚合物前体、含有亲核基团的交联剂、非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺、任选的显像剂(任选地与例如交联剂缀合)和任选的缓冲液的混合物(即,在这些组分已经组合之后),就将所得混合物在完全胶凝之前浇铸到合适的模具或管中,以提供例如水凝胶线,并最终提供所需的水凝胶的最终形状。然后使混合物胶凝。然后干燥所得水凝胶。

[0220] 在插入物的最终形状是圆柱形或基本上圆柱形的情况下,通过将包含非甾体抗炎剂颗粒的水凝胶前体混合物浇铸到细直径管诸如聚氨酯(PU)管中来制备水凝胶线。可以使用不同几何形状和直径的管,这取决于水凝胶线的所需最终横截面几何形状和由此最终插入物,其初始直径(其仍可通过拉伸而减少),并且还取决于反应性混合物均匀填充管并在干燥后从管中取出的能力。因此,管的内部可以具有圆形几何形状或非圆形几何形状,诸如卵形(或其他)几何形状。

[0221] 在某些实施方案中,在水凝胶线已经形成并且已经被留下以固化并且在管内完成胶凝过程之后,水凝胶线可以如本文所公开的在湿或干状态下纵向拉伸。拉伸可以导致插

入物在水合时的尺寸变化,例如在其已被置于小管中之后。在具体实施方案中,在(完全)干燥之前,通过以在约1至约3、或约1.5至约3、或约2.2至约2.8、或约2.5至约2.6的范围内的拉伸因子拉伸水凝胶线。在某些实施方案中,拉伸可以在水凝胶线仍在管中进行。另选地,水凝胶线可以在拉伸前从管中取出。在本发明的某些实施方案中进行干拉伸的情况下,首先将水凝胶线干燥,然后拉伸(当仍在管的内部时,或在从管中取出之后)。当在本发明的某些实施方案中进行湿拉伸时,水凝胶在湿状态下(即在其完全干燥之前)拉伸,然后在张力下干燥。任选地,可以在拉伸时施加热。

[0222] 在拉伸和干燥后,可将水凝胶线从管中移除并切割成所需长度的片段,诸如本文所公开的,以产生最终插入物(如果在管中切割,则在切割后将切割的片段从管中取出)。出于本发明目的的特别希望的长度是例如等于或小于约3.5mm、等于或小于约3.2mm、等于或小于约3.0mm或等于或小于约2.75mm的长度,诸如在约2.0mm至约2.6mm范围内的长度,或约2.5mm。

[0223] 在某些实施方案中,插入物通过熔体挤出或注射模制来制造。

[0224] 该方法可以包括将聚合物组合物和活性剂进料到挤出机中;在挤出机中混合组分;挤出线;以及将线切割成单位剂量插入物或植入物。

[0225] 在某些实施方案中,将聚合物组合物和活性剂分别进料至挤出机中。在其他实施方案中,将聚合物组合物和活性剂同时进料至挤出机中。在某些实施方案中,在引入挤出机之前,将聚合物组合物预混合,例如,熔融共混。混合可以通过使用例如轨道混合器、声学混合器或V型壳混合器的方法进行。在某些实施方案中,将聚合物组合物和活性剂熔融共混、研磨,然后进料至挤出机中。

[0226] 在某些实施方案中,该方法还包括例如在切割线之前冷却挤出的线。

[0227] 在某些实施方案中,该方法还包括例如在切割线之前拉伸挤出的线。

[0228] 在某些实施方案中,拉伸在湿条件或潮湿条件、加热条件或其组合下进行。在其他实施方案中,拉伸在干燥条件、加热条件或它们的组合下进行。在某些实施方案中,在高湿度环境(例如,湿度腔室)中交联后拉伸的线材在干燥后置于含水环境中时可具有形状记忆或部分形状记忆。在某些实施方案中,当仍然温热时,在挤出之后和交联之前立即拉伸或以其他方式制成具有较小直径的挤出的线可能不具有形状记忆。

[0229] 在某些实施方案中,挤出的组合物经历固化步骤,例如暴露于潮湿。当一种反应物是盐(例如胺的盐)时,该盐不溶于干燥的聚合物熔体。在这种情况下,固化是通过将干燥的挤出的组合物暴露于潮湿并允许挤出的组合物从周围环境中吸收水分来实现的,从而使盐溶解并发生反应以交联前体并形成基质。在某些实施方案中,固化使聚合物组合物交联。

[0230] 在某些实施方案中,该方法还包括在拉伸线之后干燥挤出的线。

[0231] 在其他实施方案中,本文公开的任何方法步骤可以同时执行或以任何顺序依序执行。

[0232] 在某些实施方案中,方法还包括在低于活性剂熔点的温度下在挤出机中熔融聚合物。熔融聚合物的最佳温度由其挤出特性通过实验确定。在某些实施方案中,未熔融的活性剂在该熔融挤出过程中保持不变。在某些实施方案中,挤出在聚合物和活性剂的熔点以上进行。这可能导致活性剂的颜色变化和/或形式变化,例如从无定形变为结晶。温度可以是例如小于约180℃、小于约150℃、小于约130℃、小于约120℃、小于约100℃、小于约90℃、小

于约80℃、小于约70℃、小于约60℃、小于约50℃。在一些实施方案中,温度为约50℃至约80℃。在其他实施方案中,温度为约50℃至约200℃、约60℃至约180℃或约80℃至约140℃。示例性温度为约40℃至约90℃。根据本发明的某些实施方案,将温度保持尽可能低以保护赋形剂粉末和活性成分并优化稳定性。在某些实施方案中,活性剂是奈帕芬胺,并且聚合物在挤出机中在57℃至约175℃、约65℃至约150℃或约70℃至约90℃的温度下熔融。

[0233] 在某些实施方案中,当挤出的组合物呈线状或单位剂量时,将其干燥。在某些实施方案中,干燥在拉伸线材之后进行。干燥可以是例如在环境温度下的蒸发干燥或者可以包括加热、真空或其组合。

[0234] 在某些实施方案中,水凝胶线材以约1.1至约10、1.2至约6或约1.5至约4范围内的拉伸因子被拉伸。

[0235] 在某些实施方案中,线材被切割成平均长度等于或小于约20mm、17mm、15mm、12mm、10mm、8mm、5mm、4mm、3mm、2mm、1mm或0.5mm的片段。在某些实施方案中,尺寸为约0.5mm至约10mm、约1mm至约8mm或约1.5mm至约5mm。

[0236] 在某些实施方案中,活性剂悬浮在聚合物组合物中。

[0237] 在某些实施方案中,活性剂均匀地分散在聚合物组合物中。

[0238] 在某些实施方案中,挤出过程在没有溶剂(例如水)的情况下进行,在某些实施方案中,溶剂的用量小于约10%w/w、小于约5%w/w或小于约1%w/w。溶剂可以是例如水或油。油可能会增加亲脂性活性剂的释放速率。该油可以是生物相容的植物油、合成油或矿物油、液态脂肪酸或甘油三酯组合物,也可以是疏水性可生物降解的液体聚合物,或者它们的组合。在某些实施方案中,该油可以包括柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三乙酯(ATEC)、乙酰柠檬酸三丁酯(ATBC)、 α -生育酚(维生素E)、 α -生育酚乙酸酯;植物油,诸如芝麻油、橄榄油、大豆油、葵花籽油、椰子油、介花油、菜籽油、坚果油,例如榛子油、核桃油、美洲山核桃油、杏仁油、棉籽油、玉米油、红花油、亚麻籽油等,油酸乙酯、蓖麻油及其衍生物(Cremophor®),在37℃或更低温度下呈液态的脂质,诸如饱和或不饱和脂肪酸、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯(Myglyols®)、磷脂、甘油磷脂、鞘脂、固醇、异戊二烯醇(prenols)、聚酮化合物,疏水性可生物降解的液体聚合物(诸如低分子量PLGA、PGA或PLA等),低熔点蜡,诸如植物蜡、动物蜡或合成蜡、羊毛脂、霍霍巴油,或它们的组合。

[0239] 在某些实施方案中,单位剂量插入物或植入物的含量均匀度在10%以内、5%以内或1%以内。

[0240] 在某些实施方案中,施用后剂型的持续时间为约1天至约1年、约2天至约9个月或约7天至约6个月。这可以根据诸如交联的因素来增加或减少。

[0241] 在某些实施方案中,活性剂的多晶型不改变或基本上不改变。在某些实施方案中,与挤出之前的活性剂相比,固化后的活性剂的纯度大于99%、大于99.5%或大于99.9%。纯度是通过活性剂的化学降解来测量的。

[0242] 在某些实施方案中,活性剂具有小于约100 μ m、小于约50 μ m、小于约25 μ m或小于约10 μ m的中值(D50)粒径。

[0243] 在某些实施方案中,活性剂具有小于约10 μ m的D50粒度和/或小于约50 μ m的D99粒度,或约5 μ m或更小的D90粒度和/或约10 μ m或更小的D98粒度。

[0244] 在某些实施方案中,聚合物组合物包含聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚乙烯醇、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚乳酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、无规或嵌段共聚物、聚己内酯、乙烯-乙酸乙烯酯或任何这些物质的组合或混合物,或聚氨基酸、糖胺聚糖、多糖、蛋白质、纤维素聚合物(例如,羟丙基甲基纤维素)、聚维酮、泊洛沙姆、丙烯酸聚合物(例如,聚甲基丙烯酸酯)的一个或多个单元,或它们的组合。

[0245] 在某些实施方案中,聚合物组合物包含含有亲电基团的多臂聚乙二醇。

[0246] 在某些实施方案中,聚合物组合物还包含含有亲核基团的交联剂。

[0247] 在某些实施方案中,交联剂包含胺基。

[0248] 在某些实施方案中,含有亲电基团的多臂聚合物前体为4a20kPEG-SG,并且交联剂为醋酸三赖氨酸。

[0249] 在某些实施方案中,聚合物组合物还包含显像剂。在其他实施方案中,聚合物组合物还包含(例如用于X射线或磁共振成像)的不透射线的剂。

[0250] 在某些实施方案中,显像剂是荧光团。

[0251] 在某些实施方案中,眼部插入物或植入物适用于小管内、脉络膜上腔、前房内、穹窿或玻璃体内施用。施用可以手动、使用插入物或植入物工具或装置或通过注射进行。

[0252] 在某些实施方案中,挤出过程不包括水。

[0253] 在某些实施方案中,本发明涉及通过如本文所公开的方法制备的眼部插入物或植入物。

[0254] 在某些实施方案中,本发明涉及治疗眼部疾病的方法,包括施用如本文所公开的眼部插入物或植入物。

[0255] 本发明的这些目的中的一个或多个以及其他目的通过如本文公开和要求保护的本发明的一个或多个实施方案来解决。

[0256] 在切割后,然后将插入物包装到防止湿气的包装中,诸如密封的箔袋。插入物可以固定到安装件或支撑件上,以将它们保持在适当位置并避免对插入物造成损坏,并且还有利于从包装中取出插入物并抓住/保持插入物以对患者施用。例如,本发明的插入物可以固定到泡沫载体的开口中,插入物的一部分突出以便于移除和抓住(如图1所示)。可以通过手术钳将插入物从泡沫载体中取出,然后立即插入患者的小管中。

[0257] 在实施方案中详细公开了根据本发明的制造方法的具体实施方案。

[0258] 治疗

[0259] 在一个方面,本发明涉及一种治疗有需要的患者的疼痛和炎症的方法,该方法包括向患者施用如本文所公开的持续释放可生物降解的眼部(诸如小管内)插入物。

[0260] 根据本发明治疗的患者可以是需要疼痛和炎症治疗(包括急性或慢性疼痛和炎症治疗)的人或动物受试者。在某些实施方案中,患者可以是需要急性治疗发作性疼痛和炎症的受试者。

[0261] 在某些替代实施方案中,疼痛和炎症的治疗可以是疼痛和炎症的长期(或更长)治疗。

[0262] 在一个实施方案中,本发明还涉及如本文所公开的用于治疗有需要的患者的疼痛和炎症的持续释放可生物降解的眼部(诸如小管内)插入物。

[0263] 在一个实施方案中,本发明还涉及如本文所公开的持续释放可生物降解的眼部

(诸如小管内)插入物在制造用于治疗有需要的患者的疼痛和炎症的药物中的用途。

[0264] 根据本发明的插入物的施用通过泪点开口进入下小管和/或上小管进行。

[0265] 在某些实施方案中,如本文所公开的,当在小管内施用后在体内水合时,施用于患者的持续释放可生物降解的小管内插入物的直径增加并且长度可能减少。

[0266] 在某些实施方案中,将插入物施用到下垂直小管和/或上垂直小管。

[0267] 在某些实施方案中,持续释放可生物降解的小管内插入物包括显像剂,诸如荧光素,使得当置于小管中时能够快速和非侵入性地显像插入物。在显像剂是荧光素的情况下,可以通过用蓝色光源照射并使用黄色滤光器来使插入物显像。

[0268] 在某些实施方案中,当非甾体抗炎剂从插入物释放时溶解在泪膜中时,非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺或代谢物通过泪膜从插入物递送至眼部表面。非甾体抗炎剂主要在水凝胶和泪液之间的界面处从插入物的近端释放。持续的非甾体抗炎剂释放速率通过非甾体抗炎剂在水凝胶基质和泪液中的溶解度来控制。在某些实施方案中,非甾体抗炎剂是奈帕芬胺。

[0269] 在某些实施方案中,在非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺从插入物中完全耗尽直到水凝胶生物降解和/或通过鼻泪管处置(洗出/清除)之后,插入物保留在小管中。由于插入物的水凝胶基质被配制成例如经由小管中泪液的水性环境中的酯水解而生物降解,插入物随时间软化并液化,并通过鼻泪管清除而不需要移除。因此可以避免令人不快的移除。然而,在例如由于潜在的过敏反应或其他需要移除插入物的情况下,诸如患者感觉到的令人不快的异物感,或者由于出于另一原因应当终止治疗而应当移除插入物的情况下,插入物可以例如手动地从小管中排出。

[0270] 在某些实施方案中,在施用后,插入物在小管中保留长达约1周、长达约2周、约1个月、或长达约2个月、或长达约3个月、或长达约4个月。

[0271] 在某些实施方案中,在施用本发明的插入物之后,非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺的全身浓度非常低,诸如低于可定量的量。这显著降低了药物与药物相互作用或全身毒性的风险,这在例如经常患有眼部疾病并另外服用其他药物的老年患者中是有益的。

[0272] 在某些实施方案中,由于本发明的插入物位于小管中,因此不在眼睛的表面上,并且仅需要一次单次施用即可提供如本文所公开的在延长的时间段内的非甾体抗炎剂释放,该插入物不干扰或基本上不干扰接触镜,因此对于佩戴接触镜的患者特别合适和方便。

[0273] 在某些实施方案中,用本发明的插入物治疗的患者需要在白内障和屈光手术之前治疗疼痛和炎症以改善这种手术的结果/满意度。

[0274] 在某些实施方案中,用本发明的插入物治疗的患者需要在白内障或屈光手术之后短期治疗疼痛和炎症的体征和症状。

[0275] 在本发明的某些实施方案中,将另外的持续释放可生物降解的小管内插入物通过眼部泪点施用到小管中,同时第一持续释放可生物降解的小管内插入物仍然保留在小管中(该方法称为“插入物堆叠”或短“堆叠”),或者同时第一插入物仍然释放非甾体抗炎剂,或者在第一插入物已经完全消耗非甾体抗炎剂之后,或者在第一插入物已经部分消耗非甾体抗炎剂至少约70%、或至少约80%、或至少约90%之后,以及/或者第一插入物在其施用后比最初释放更少量的非甾体抗炎剂。

[0276] 在某些实施方案中,插入物堆叠使得能够用非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺延长治

疗。在某些实施方案中,插入物堆叠因此在施用第一插入物后提供治疗有效量的非甾体抗炎剂的释放长达约7天、长达约14天、或长达约28天、或长达约42天、或长达约50天、或长达约2个月的总时间段。

[0277] 试剂盒

[0278] 在某些实施方案中,本发明还涉及试剂盒,其包含本文所公开的或根据本文所公开的方法制造的一个或多个插入物。

[0279] 在某些具体实施方案中,试剂盒包含一种或多种如本文所公开的持续释放可生物降解的小管内插入物。在某些实施方案中,试剂盒还包括使用一种或多种持续释放可生物降解的小管内插入物的说明书。使用一种或多种持续释放可生物降解的小管内插入物的说明书可以为施用插入物的医师的操作手册的形式。试剂盒还可以包括具有产品相关信息的包装插页。

[0280] 在某些实施方案中,试剂盒还可以包括一种或多种用于施用一种或多种持续释放可生物降解的小管内插入物的方法。施用方式可以是例如一个或多个合适的镊子或手术钳,一次性使用或重复使用。例如,合适的手术钳是钝的(非齿的)。施用装置也可以是注射装置,诸如注射器或施药器系统。

[0281] 在某些实施方案中,试剂盒还可以包括眼扩张器,以在施用一种或多种持续释放可生物降解的小管内插入物之前扩张泪点,从而有利于插入物通过泪点插入小管。扩张器也可以与手术钳或施药器组合/整合,使得例如装置的一端是扩张器,而装置的另一端适于施用插入物。另选地,试剂盒还可以含有改进的施药器,其例如具有可用于扩张和插入的锥形尖端。

[0282] 在某些实施方案中,一种或多种持续释放可生物降解的小管内插入物被单独包装用于单次施用。在某些实施方案中,通过将每个插入物固定在密封在箔袋中的泡沫载体中,将一个或多个持续释放可生物降解的小管内插入物单独包装用于单次施用。泡沫载体可以具有例如V形凹口或圆形切口,该圆形切口在V形凹口的底部具有开口以保持插入物。

[0283] 如果试剂盒中含有两种或多种持续释放可生物降解的小管内插入物,这些插入物可以相同或不同,并且可以含有相同或不同剂量的非甾体抗炎剂诸如奈帕芬胺。

[0284] 实施例

[0285] 包括以下实施例以展示如权利要求中所描述的本发明的某些方面和实施方案。然而,本领域技术人员应当理解,以下描述仅仅是说明性的,而不应当以任何方式作为本发明的限制。

[0286] 奈帕芬胺小管内插入物的制造工艺

[0287] 药物物质

[0288] 奈帕芬胺作为GMP微粉化粉末被接收。

[0289] 奈帕芬胺水凝胶插入物制造

[0290] 通过制备含有醋酸三赖氨酸/NHS-荧光素/磷酸氢二钠的注射器和含有奈帕芬胺/PEG-SG/磷酸二氢钠的注射器进行配制过程。将两个注射器连接在一起,然后混合以产生水凝胶/奈帕芬胺悬浮液,将其浇铸成管、固化、拉伸、干燥,并在包装和灭菌之前切割成一定长度。

[0291] 4臂聚乙二醇由季戊四醇的核心分子合成,其导致每分子4个聚乙二醇链具有约

20,000Da的近似分子量。PEG的羟基端基(每个臂一个)用直链 α - Ω -二羧酸端基酯化。每个末端羧酸用反应性4-臂20KPEG SG(琥珀酰亚胺基戊二酸酯)的N-羟基琥珀酰亚胺基(NHS)离去基团酯化。该活化酯提供了与三赖氨酸上的氨基基团反应形成水凝胶网络的位点。在类似的机制中,在交联水凝胶网络之前,三赖氨酸上的小部分反应性胺与NHS-荧光素共价反应,以使用蓝光和黄色滤光器通过最终产物中水凝胶的荧光提供显像。

[0292] 醋酸三赖氨酸/NHS荧光素(TLA/FL)注射器(A部分)的制备

[0293] TLA/FL注射器是醋酸三赖氨酸、NHS-荧光素和磷酸氢二钠溶液的组合。通过将各成分在碱性pH条件下混合受控的时间段并使其在室温下反应1至24小时来制备本体溶液。

[0294] 奈帕芬胺/PEG(NPF/PEG)注射器的制备(B部分)

[0295] 制备两个单独的注射器,然后合并以制备用于制备水凝胶的奈帕芬胺/PEG-SG注射器。第一注射器是微粉化奈帕芬胺在水中的悬浮液。第二个注射器含有PEG-SG在磷酸二氢钠缓冲液中的溶液。然后用鲁尔(luer)接头将奈帕芬胺悬浮液注射器连接到PEG-SG注射器,并将注射器的内容物送回直至混合。然后将悬浮液转移到一个注射器中以形成奈帕芬胺/PEG-SG注射器。

[0296] 水凝胶的混合和浇铸

[0297] 为了形成水凝胶/奈帕芬胺悬浮液,将TLA/FL注射器(部分A)和NPF/PEG-SG注射器(部分B)通过鲁尔接头连接。将注射器的内容物送回直至混合,产生水凝胶/奈帕芬胺的反应性悬浮液,将其转移到单个注射器中。然后将水凝胶前体/奈帕芬胺悬浮液注射器连接到管上的倒钩配件上,并将悬浮液注射到管中。所使用的典型管直径为2.0至2.2mm,但可根据需要进行相应调节以产生具有不同干燥直径和/或水合直径的插入物。一旦管充满,就将管从注射器中取下,并将管上的倒钩配件加盖。然后以相同的方式填充管的剩余件。此时,含有水凝胶/奈帕芬胺悬浮液的填充管被称为浇铸线材。根据需要重复配制和浇铸过程以制备每批所需数量的线材。将浇铸线材储存约2至24小时以使凝胶完全反应(固化)。

[0298] 拉伸和干燥

[0299] 使用具有氮气流体的设定为约32.0℃的培养箱进行干燥。一旦固化时间过去,将浇铸线材置于拉伸夹具中并用动态夹固定在适当位置。在拉伸夹具上将浇铸线材拉伸至原始管长度的约2.5倍。然后将拉伸夹具移动到培养箱中约3天(或直到线材完全干燥),然后取出并切割。

[0300] 切割和检查

[0301] 在干燥时间过去之后,将具有干燥线材的拉伸夹具从培养箱中取出。从拉伸夹具上切割含有浇铸线材的管。从管中取出干燥的线材。将线材通过切割机加工并切割成约3.0mm的长度。将切割的插入物在氮气下储存在小瓶中直至包装。

[0302] 包装和容器封闭系统

[0303] 将插入物置于泡沫载体中,在氮气环境下密封在干燥剂浸渍的可热封低蒸气透过性铝-LDPE层压箔袋(AmcortTM DessiflexTM)内。袋装插入物通过 γ 辐照进行最终灭菌。然后将包装的产品在2℃和8℃之间的冷藏条件下储存。包装配置的示意图如图1所示。

[0304] 实施例2-在比格犬药代动力学研究中使用的奈帕芬胺插入物

[0305] 在完整的低剂量药代动力学研究中使用的插入物被配制成含有约0.4mg的具有0.5mm的干燥直径和3.0mm的长度的奈帕芬胺。在37℃,在pH 7.4的PBS中水合24小时后,插

入物的直径水合至1.5mm,长度缩短至2.7mm。在进行中的高剂量药代动力学研究中使用的插入物被配制成含有约0.6mg的具有0.6mm的干燥直径和3.0mm的长度的奈帕芬胺。在37℃,在pH 7.4的PBS中水合24小时后,插入物的直径水合至1.8mm,长度缩短至2.8mm。在PK研究中使用的两个批次的关键变量(包括配方、浇铸/拉伸变量、包装和灭菌)以及尺寸和质量输出列于下表中。

[0306]

植入物类型			
制剂 (%干基重 w/w)	药物类型	奈帕芬胺(低剂量)	奈帕芬胺(高剂量)
	药物	53.4%	64.8%
	理论剂量 (按配方-未测量)	400 µg	600 µg
	测量剂量	411 ug	596 ug
	PEG 水凝胶		
	4a20K PEG-SG	41.1%	31.2%
	醋酸三赖氨酸	1.2%	0.9%
	NHS-荧光素	0.4%	0.1%
	磷酸钠(总计)	4.0%	3.0%
	磷酸二氢钠	1.1%	0.8%
	磷酸氢二钠	2.9%	2.2%
制剂 (%湿基重 w/w)	药物	9.8%	14.8%
	PEG 水凝胶		
	4a20K PEG-SG	7.6%	7.15%
	醋酸三赖氨酸	0.2%	0.2%
	NHS-荧光素	0.02%	0.02%
	磷酸钠(总计)	0.7%	0.7%
	磷酸二氢钠	0.2%	0.2%
	磷酸氢二钠	0.5%	0.5%
	WFI	81.6%	77.1%
配置	药物/最终干燥长度 (理论剂量/切割长度)	133.3 ug/mm	200 ug/mm
	近似植入物质量 (剂量 µg/API%)	749	926
	湿拉伸因子	2.5	2.5
	包装	箔袋	箔袋
	灭菌类型	γ	γ
	位点存储	冷藏	冷藏
尺寸	干燥		
	直径	0.50 ± 0.01 mm	0.58 ± 0.02 mm
	长度	2.99 ± 0.02 mm	3.03 ± 0.04 mm
	体积	0.59 ± 0.02 mm ³	0.80 ± 0.04 mm ³
	植入物质量	0.69 mg	0.96 mg

[0307]	药物/体积 ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$)	678.0	750.0
	水合		
	直径	$1.54 \pm 0.03 \text{ mm}$	$1.825 \pm 0.02 \text{ mm}$
	长度	2.67 ± 0.07	2.79 ± 0.07
	管 ID (mm)	2.0	2.0

[0308] 在比格犬的28天药代动力学研究中评价低剂量奈帕芬胺插入物的药物释放,以评估奈帕芬胺和活性代谢物氨芬酸在泪液和房水中的药物释放曲线。在第0天将水凝胶奈帕芬胺小管内插入物双侧置于20只比格犬的下小管中。在用蓝色光源目视确认小管中存在插入物并用黄色过滤器辅助后,在插入后2小时和1、3、7、10、14、17、21、24和28天时用预先切割的10mm Schirmer测试条从眼睛收集泪液。在第7天、第14天、第21天和第28天从n=6只眼睛收集房水。通过液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)分析泪液和AH样品的奈帕芬胺和氨芬酸。从研究中返回的10个未使用的插入物被提取用于奈帕芬胺,并通过LC-MS/MS分析,结果显示 $413 \pm 15 \text{ mcg}$ 的良好测定一致性,范围为393至436mcg。

[0309] 插入后泪液样品中奈帕芬胺、氨芬酸和总浓度(两种分析物)的平均值和标准偏差浓度示于下表中。药物释放曲线显示持续释放约10天,随后在第14天和第17天逐渐减少并几乎完全从泪液中清除。

[0310] 在7、14、21和28天时房水样品中氨芬酸的平均值和标准偏差示于下表中。结果显示,在7天时AH中氨芬酸的水平升高,在14天时达到最低水平。氨芬酸的所有结果均低于21天和28天的定量限,与泪液水平一致。奈帕芬胺的所有结果在所有时间点均低于定量限,这与奈帕芬胺通过角膜时转化为活性代谢物氨芬酸的水平一致。

[0311] OT-2101PK研究期间比格犬泪液中奈帕芬胺、氨芬酸和总浓度的平均值和标准偏差

[0312]	时间	N	奈帕芬胺		氨芬酸		奈帕芬胺和氨芬酸	
	(天)		平均值 (ng/mL)	标准偏差 (ng/mL)	平均值 (ng/mL)	标准偏差 (ng/mL)	平均值 (ng/mL)	标准偏差 (ng/mL)
	0.1	9	671	261	153	78	824	331
	1	10	594	262	79	49	673	297
	3	10	312	165	89	140	401	170
	7	10	211	84	124	210	335	236
	10	10	138	116	39	44	177	153
	14	14	5	7	4	8	9	14
	17	10	1	3	0	0	1	3
	21	10	0	0	0	0	0	0
	24	10	0	0	0	0	0	0
	28	7	0	0	0	0	0	0

[0314] OT-2101PK研究期间比格犬房水中氨芬酸的平均值和标准偏差

	时间 (天)	平均值 (ng/mL)	标准偏差 (ng/mL)
[0315]	7	18.3	8.4
	14	1.3	1.5
	21	0.0	0
	28	0.0	0

[0316] 氨芬酸对引起炎症和疼痛的环氧合酶-2 (COX-2) 的半数最大抑制浓度 (IC₅₀) 为约 0.45ng/mL (Walters等人, 2007)。插入物在7天时以约40.6倍的IC₅₀的浓度将氨芬酸递送到比格犬的房水中, 表明通过COX-2途径抑制疼痛和炎症的潜力。

[0317] 目前正在比格犬的研究中评价含有0.6mg奈帕芬胺的高剂量插入物。预期这种含有较高剂量的插入物在较长的持续时间内向房水中提供增加水平的氨芬酸。

[0318] 实施例3奈帕芬胺微粉化API用激光衍射代表性尺寸分布表征尺寸分布

[0319] 奈帕芬胺活性药物成分的尺寸分布通过激光衍射获得, 并且微粉化API的中值尺寸分布值具有D₅₀: 7.03μm, 并且90%的颗粒具有低于D₉₀: 23.4μm的直径。结果如下图4所示。

	记录编号	样品名称	Dx (10) (μm)	Dx (50) (μm)	Dx (90) (μm)
[0320]	16	奈帕芬胺	2.76	7.03	23.4
	平均值		2.76	7.03	23.4

[0321] 实施例4-奈帕芬胺插入物的体外释放曲线

[0322] 在37°C下在1XPBS (pH 7.4) 中评价测试物的体外释放曲线。N=5结果指示低剂量奈帕芬胺测试物具有在第1天: 14.1% 和第9天: 88.9% 的平均奈帕芬胺释放速率。汇总结果如下表和图5所示。

[0323]	体外药物释放曲线	奈帕芬胺从低剂量测试物中的药物释放百分比	第1天: 14.1% 第2天: 29.6% 第6天: 69.8% 第9天: 88.9%

[0324] 结果指示高剂量奈帕芬胺测试物具有在第1天: 14.1% 和第9天: 88.9% 的平均奈帕芬胺释放速率。汇总结果如下表和图6所示。

[0325]	体外药物释放曲线	奈帕芬胺从高剂量测试物中的药物释放百分比	第1天: 6.3% 第2天: 18.5% 第4天: 46.3% 第7天: 76.4% 第9天: 83.4%

[0326] 高剂量和低剂量测试物的奈帕芬胺插入物的体外释放曲线的覆盖图如图7所示。

[0327] 实施例5-比格犬房水中奈帕芬胺和氨芬酸浓度的高剂量PK研究

[0328] 在0.125、1、7、14、21、28和42天时房水样品中奈帕芬胺和氨芬酸的平均值和标准偏差示于下表中。结果显示, 在1天时AH中氨芬酸的水平升高, 在14天时达到最低水平。氨芬酸的所有结果均低于21天和42天的定量限。房水中奈帕芬胺的所有结果在所有时间点均低于定量限, 这与奈帕芬胺通过角膜时转化为活性代谢物氨芬酸一致。

[0329] 研究期间比格犬房水中奈帕芬胺和氨芬酸浓度的平均值和标准偏差

时间 (天)	N	奈帕芬胺		氨芬酸	
		平均值 (ng/mL)	标准偏 差 (ng/mL)	平均值 (ng/mL)	标准偏 差 (ng/mL)
0.125	6	0	0	0.8	1.4
[0330] 1	6	0	0	65.6	46.3
7	6	0	0	14.7	10.6
14	6	0	0	8.6	3.5
21	6	0	0	0	0
28	6	0	0	0	0
42	6	0	0	0	0

[0331] 对于高剂量和低剂量奈帕芬胺插入物,比格犬房水中氨芬酸浓度的覆盖图如图8所示。

[0332] 下面给出实施例的概述

[0333] 目的

[0334] 局部非甾体抗炎药物 (NSAID) 通常在眼科手术后开具处方以减轻眼部疼痛和调节炎症。NSAID的持续释放药物递送可以克服局部治疗的一些限制,诸如患者自我给药和不依从性。在此,我们在犬模型中评价0.4mg奈帕芬胺的药代动力学,所述奈帕芬胺从可生物降解的水凝胶小管内插入物递送。

[0335] 方法

[0336] 在第0天将水凝胶奈帕芬胺 (0.4mg) 小管内插入物双侧置于20只比格犬的下小管中。在目视确认小管中存在插入物后,在插入后2小时和1、3、7、10、14、17、21、24和28天,用预先切割的10mm Schirmer测试条从n=10只眼睛中收集泪液。在插入后7、14、21和28天收集房水 (0.1mL, n=6只眼睛)。通过液相色谱串联质谱法分析泪液和房水样品中的奈帕芬胺 (前药) 和氨芬酸 (活性代谢物)。在第28天从动物中取出任何剩余的插入物并分析药物含量。

[0337] 结果

[0338] 在插入后2小时测量泪液中奈帕芬胺 (671ng/mL) 和氨芬酸 (153ng/mL) 的最大平均浓度,表明在放置后不久药物从插入物中快速溶解。泪液样品中的平均奈帕芬胺和氨芬酸水平随时间显示药物水平随时间逐渐降低。到第10-14天从泪液中清除奈帕芬胺和氨芬酸水平。在泪液中发现了比率为85:15的前药和活性代谢物,然而,在房水样品中仅检测到氨芬酸。房水中氨芬酸浓度在第7天最高,为18.3ng/mL,在第14天降至2.6ng/mL。AH中氨芬酸的水平比氨芬酸的环氧合酶-2的半数最大抑制浓度 (COX-2IC₅₀=0.45ng/mL) 高41倍,表明在这些浓度下的潜在治疗益处。

[0339] 结论

[0340] 具有0.4mg奈帕芬胺的基于水凝胶的小管内插入物快速释放治疗水平的药物至眼部表面并持续10-14天。

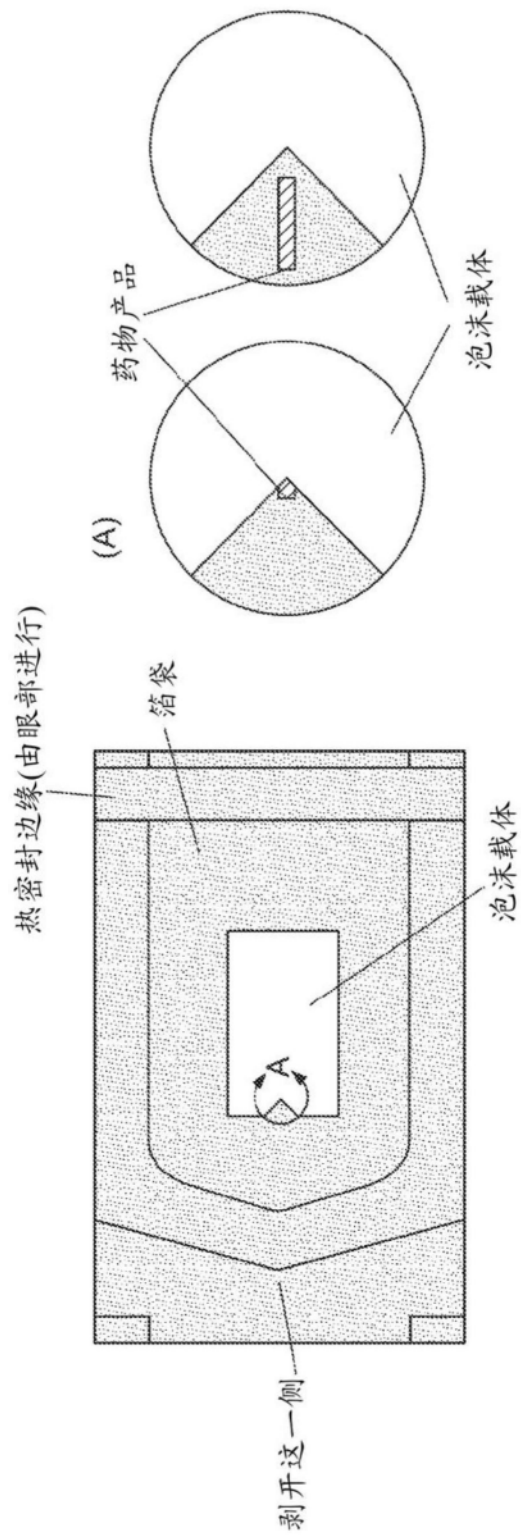


图1

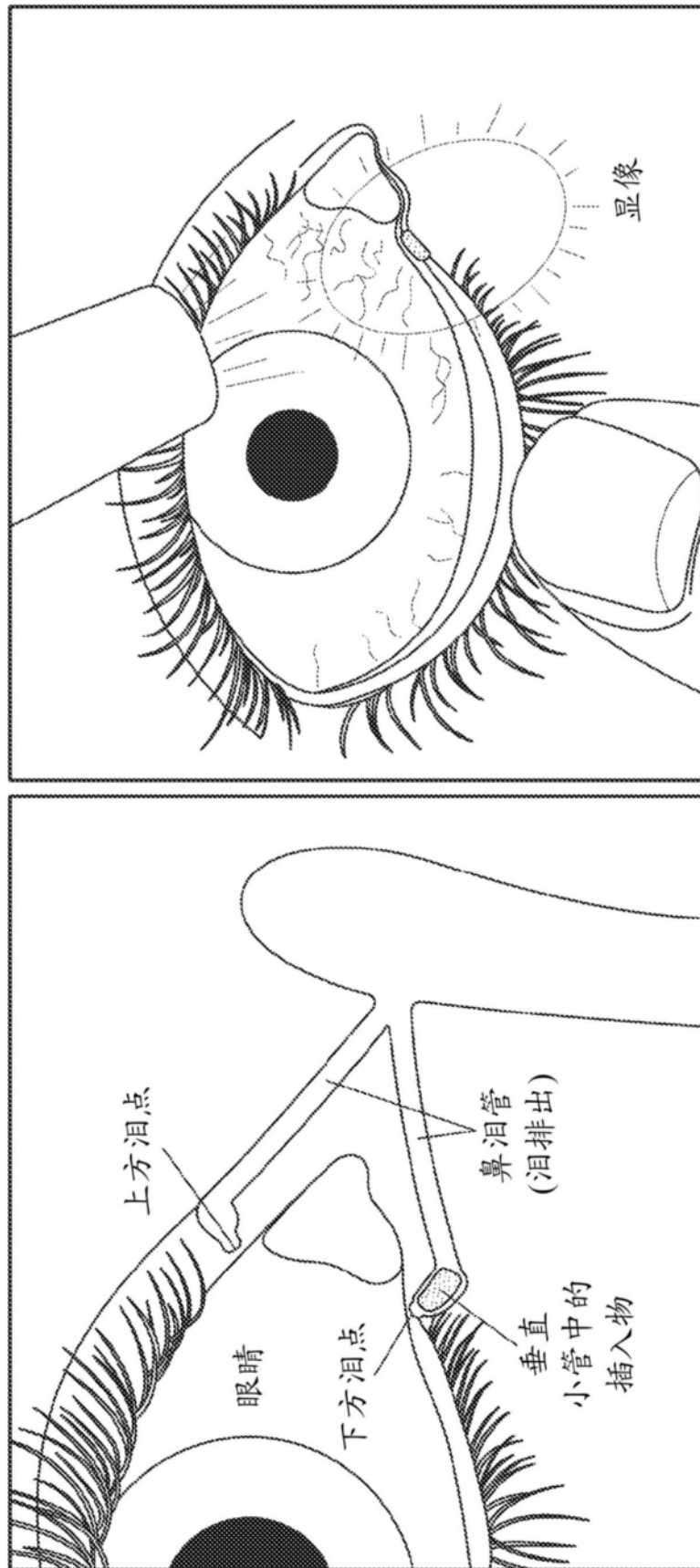


图2

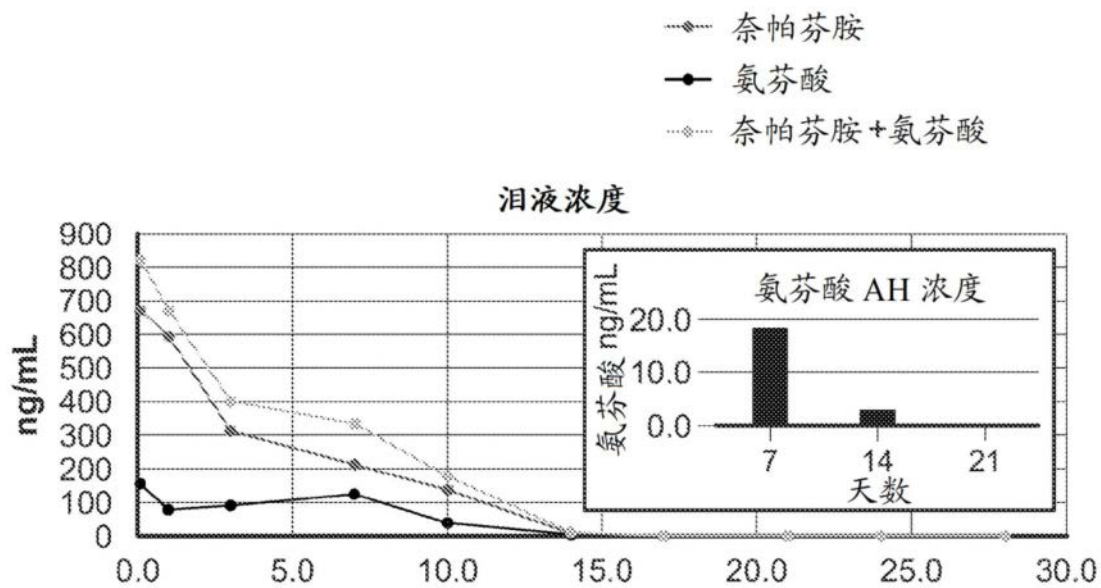


图3

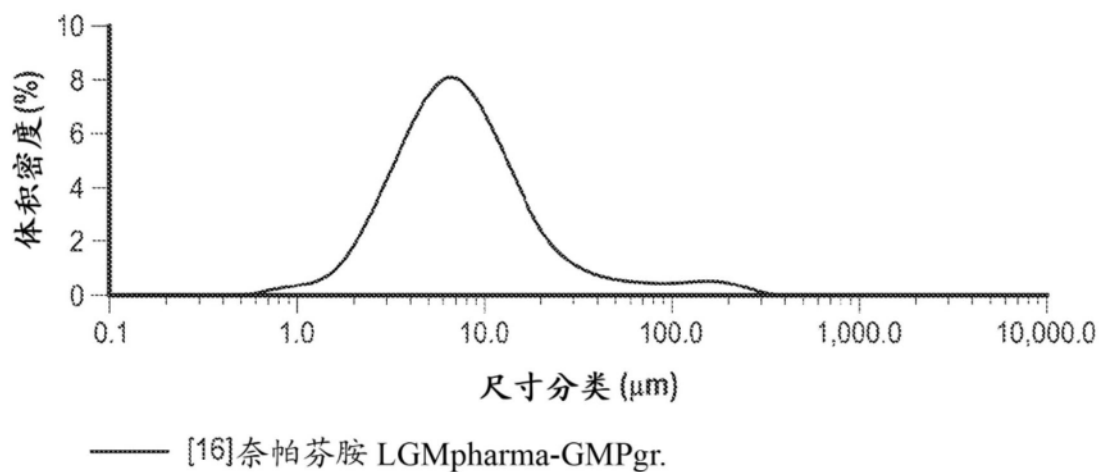


图4

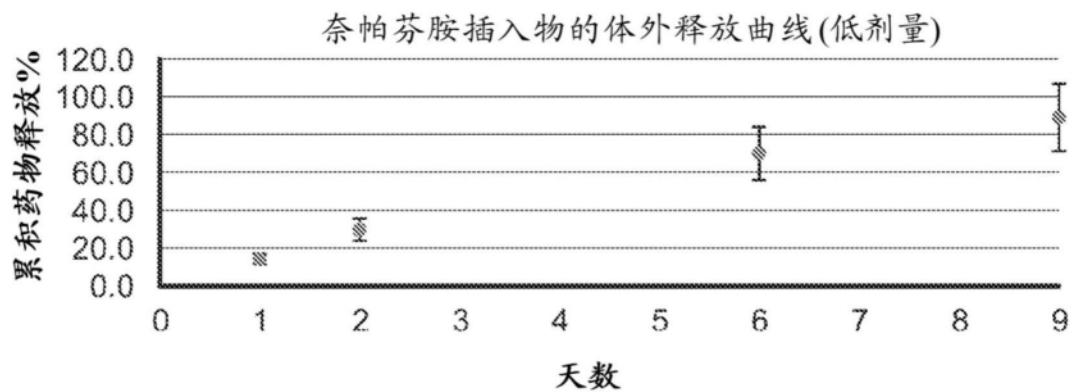


图5

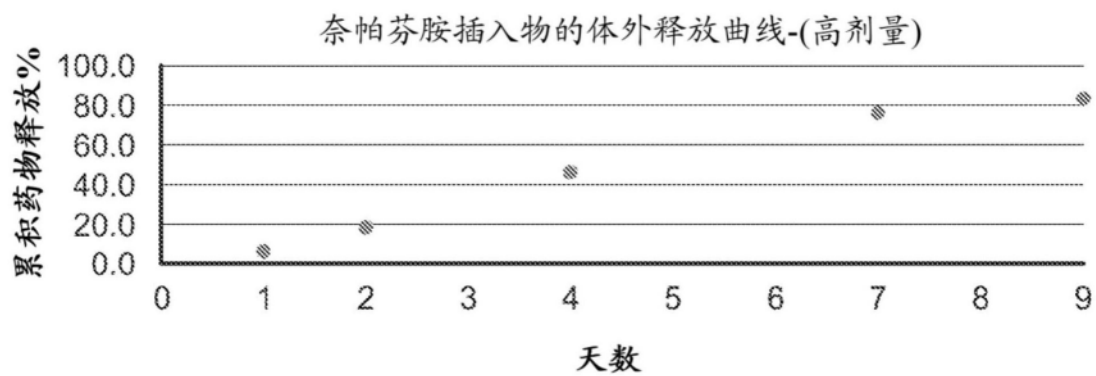


图6

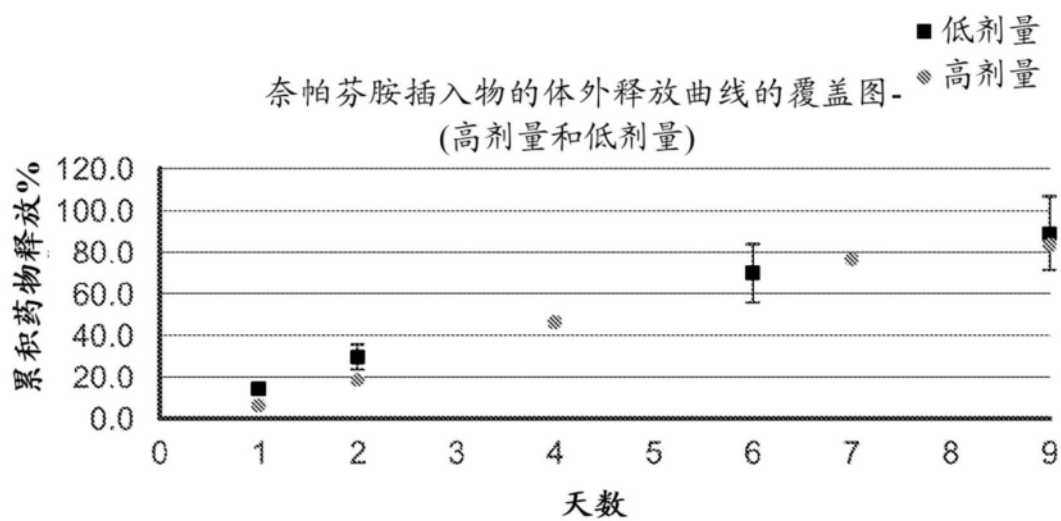


图7

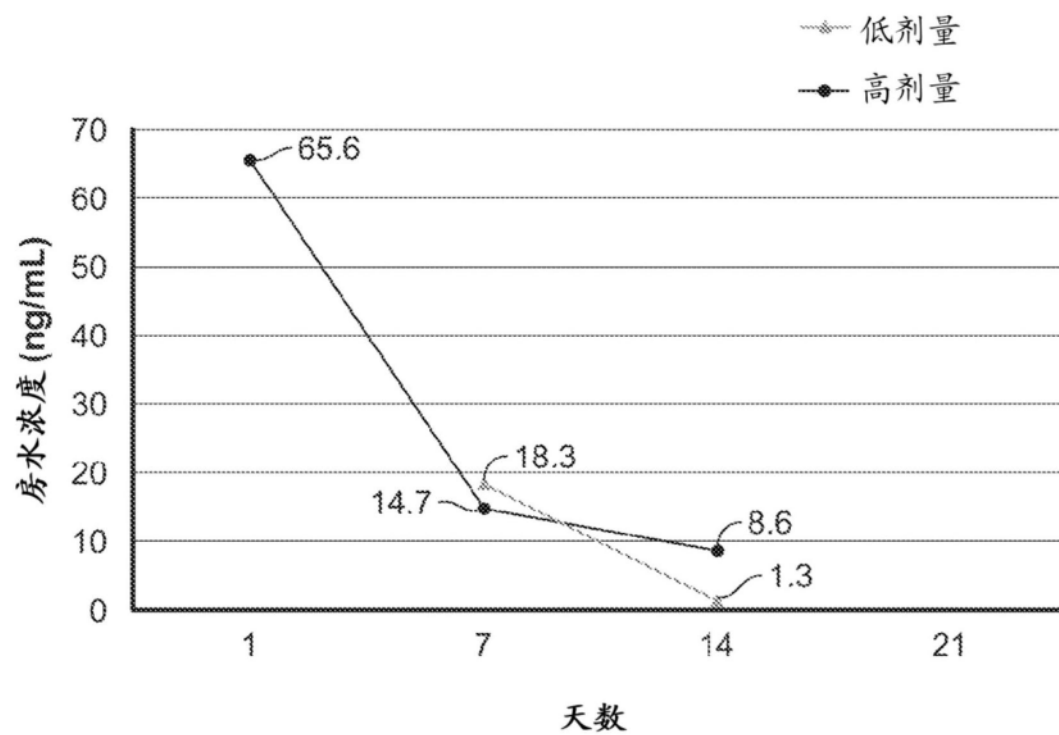


图8