



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107206099 A

(43)申请公布日 2017.09.26

(21)申请号 201680006433.5

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

(22)申请日 2016.01.19

代理人 陈文平 侯宝光

(30)优先权数据

62/105,535 2015.01.20 US

(51)Int.Cl.

A61K 47/60(2017.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.07.19

A61K 31/192(2006.01)

A61P 27/06(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/013914 2016.01.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/118506 EN 2016.07.28

(71)申请人 约翰霍普金斯大学

地址 美国马里兰州

申请人 杜克大学

(72)发明人 傅杰 J·黑尼斯 M·沃尔什

D·埃普斯泰恩

权利要求书2页 说明书25页 附图1页

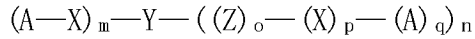
(54)发明名称

用于持续释放抗青光眼剂以控制眼内压的  
组合物

(57)摘要

开发了用于递送活性剂、特别是用于治疗眼部疾病或紊乱如青光眼的活性剂的控释剂量制剂。这些提供活性剂如ECA或其衍生物在有效时间内的释放。

1. 由下式之一限定的聚合物偶联物，



其中，

A在每次出现时独立地代表一种或多种抗青光眼剂；

X在每次出现时独立地代表疏水性聚合物片段；

Y不存在或代表分支点；

Z在每次出现时独立地代表亲水性聚合物片段；

o、p和q独立为0或1；

m为1-20的整数；和

n为0-20的整数，条件是当m和n都为1时A不为阿霉素。

2. 根据权利要求1所述的聚合物偶联物，其中A是降低眼内压(IOP)的抗青光眼剂。

3. 根据权利要求2所述的聚合物偶联物，其中药剂直接作用于小梁网(TM)。

4. 根据权利要求3所述的聚合偶联物，其中A是ECA-L-半胱氨酸。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的聚合物偶联物，其中Z选自由以下组成的组：聚(亚烷基二醇)、多糖、聚(乙烯醇)、聚吡咯烷酮、聚氧乙烯嵌段共聚物(PLURONIC®)以及它们的共聚物。

6. 根据权利要求5所述的聚合物偶联物，其中Z在每次出现时包括聚乙二醇。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的聚合偶联物，其中X是可生物降解的。

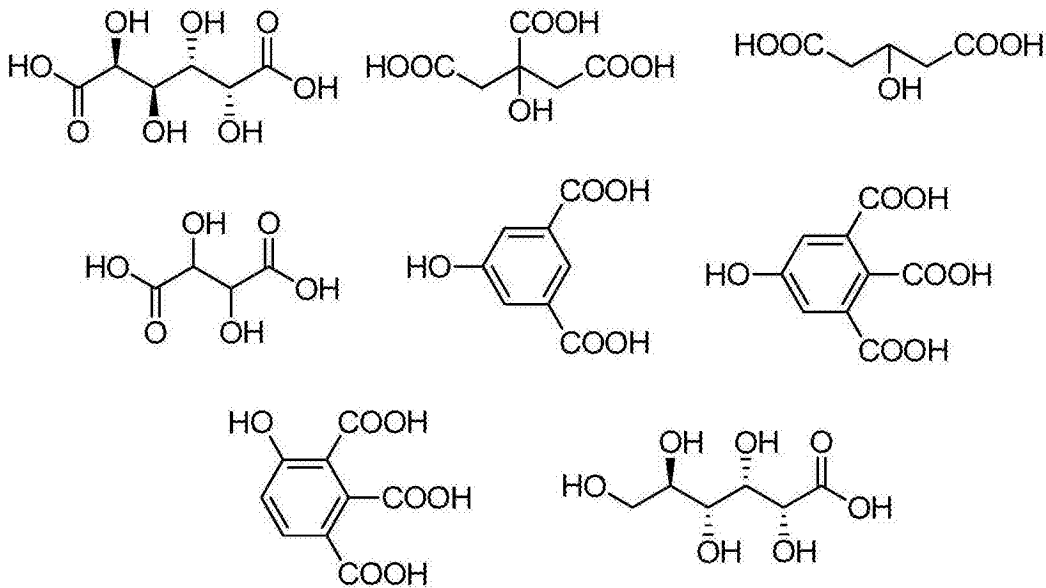
8. 根据权利要求7所述的聚合物偶联物，其中X选自由聚酯、聚己酸内酯、聚酐以及它们的共聚物组成的组。

9. 根据权利要求8所述的聚合物偶联物，其中X包库括聚酐。

10. 根据权利要求9所述的聚合偶联物，其中X包括聚癸二酸酐。

11. 根据权利要求9所述的聚合物偶联物，其中X包括1,6-双(对羧基苯氧基)己烷(CPH)或聚CPH(PCPH)与聚癸二酸酐的组合。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的聚合偶联物，其中Y是以下之一：



13. 根据权利要求12所述的聚合偶联物，其中Y是柠檬酸。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的聚合偶联物,其由下式定义

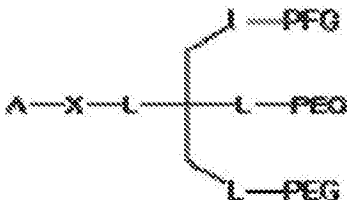


其中n为1-10或2-10的整数。

15. 根据权利要求14所述的聚合物偶联物,其中n为2-6。

16. 根据权利要求14所述的聚合物偶联物,其中n为3。

17. 根据权利要求1-13中任一项所述的聚合偶联物,其中所述聚合偶联物由式I定义



式 I

其中,

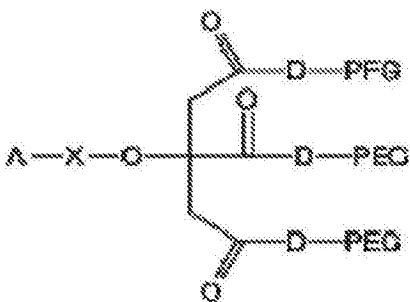
L在每次出现时独立地代表醚(例如-O-)、硫醚(例如-S-)、仲胺(例如-NH-)、叔胺(例如-NR-)、仲酰胺(例如-NHCO-;-CONH-)、叔酰胺(例如-NRCO-;-CONR-)、仲氨基甲酸酯(例如-OCONH-;-NHCOO-)、叔氨基甲酸酯(例如-OCONR-;-NRCOO-)、脲(例如-NHCONH-;-NRCONH-;-NHCONR-;-NRCONR-)、亚磺酰基(例如-SO-)或磺酰基(例如-SOO-);

R在每次出现时独立地为烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基,其任选地被独立地选自以下的一个至五个取代基取代:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF<sub>3</sub>、酯、酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;和

PEG代表聚乙二醇链。

18. 根据权利要求17所述的聚合偶联物,其中L中的一个或多个是酰胺或酯。

19. 根据权利要求1-13中任一项所述的聚合偶联物,其中所述聚合偶联物由式IA定义



式 IA

其中,

D在每次出现时独立地代表O或NH;和

PEG代表聚乙二醇链。

20. 包含权利要求1-19中任一项所述的偶联物的微米和/或纳米颗粒群。

21. 一种制剂,其包含在药学上可接受的载体、基质、水凝胶或植入物中的权利要求1-19中任一项所述的聚合物偶联物或权利要求20所述的颗粒。

22. 一种治疗眼睛的疾病或紊乱的方法,包括向有需要的患者的眼睛施用权利要求1-19中任一项所述的偶联物、权利要求20所述的颗粒或在用于施用至眼睛的药学上可接受的载体、基质、水凝胶或植入物中的偶联物。

## 用于持续释放抗青光眼剂以控制眼内压的组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2015年1月20日提交的美国临时申请第

[0003] 62/105,535号的权益,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0004] 本发明涉及用于向眼睛递送有效量的一种或多种抗青光眼剂的聚合物控释制剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,诸如依他尼酸(ECA)或其衍生物,以及其用于治疗 and 预防特征为眼内压升高的眼部疾病如青光眼的方法。

### 背景技术

[0005] 青光眼是一种与最常与由小梁网(TM)的功能障碍引起的眼内压升高(IOP)相关的破坏性疾病,小梁网是造成前房大部分房水流出的组织。升高的IOP导致视网膜神经节细胞(RGC)变性,导致视力丧失和潜在的失明。

[0006] 青光眼影响全球超过7000万人,被认为是显著未满足的医疗需求。目前的疗法主要集中在降低眼内压(IOP),即使在正常眼压性青光眼中也能降低RGC细胞变性并减缓疾病进展。在大多数患者中,IOP降低剂以滴眼剂局部递送。然而,不依从于滴眼剂给药,特别是老年患者,是青光眼治疗的主要问题。在未来15年内,估计美国青光眼人口将增加50%。因此,鉴定和开发改进的治疗和眼部递送方法以实现持续性IOP正常化治疗青光眼是一个显著未满足的需求。

[0007] 降低IOP的理想治疗方法是专门针对TM的药物,房水流出的80-90%通过TM和Schlemms管发生。目前的市售药剂,诸如噻吗洛尔、 $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂和前列腺素类似物拉坦前列素不靶向TM。噻吗洛尔的作用是降低房水的产生,并可能有不想要的全身呼吸和心脏作用。前列腺素类似物拉坦前列素通过葡萄膜巩膜路径增加流出,并且仅占总房水流出的3-35%。鉴于这些限制,多药物治疗通常是足以降低IOP所必需的。

[0008] FDA批准的作为全身性递送的利尿剂的依他尼酸(ECA),可以直接作用于TM和Schlemms管以调节细胞骨架并在这些组织中引起细胞松弛。已经证明ECA可增加活猴子、小牛眼睛和培养的人眼中的前房流出,并降低活的正常猴眼和青光眼猴眼以及青光眼人类患者的眼内压。然而,由于至少部分地通过其与游离巯基的结合而引起的眼睛渗透性差、房水分布差、外部眼部副作用,已阻碍使用ECA作为局部治疗。

[0009] 可以通过使用不影响IOP降低能力的ECA-半胱氨酸偶联物来降低ECA毒性。因此,ECA是直接作用于TM以降低IOP的有希望的治疗候选物。然而,现有疗法的局限性诸如患者依从性仍然存在。因此,需要改进的ECA制剂,用于随时间持续和缓慢释放ECA,以及用于展现出改善的眼睛安全性和生理化学性质的递送方法。

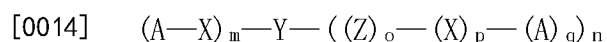
[0010] 因此,本发明的目的是提供一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,如依他尼酸(ECA)或其衍生物的制剂及其制备和使用方法,其展现出改善的眼睛安全性和物理化学性质。

## 发明内容

[0011] 本文描述了用于控制递送一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,例如缀合或分散在聚合物基质中的依他尼酸(ECA)或其衍生物的制剂。聚合物基质可以由不可生物降解或可生物降解的聚合物形成;然而,聚合物基质优选是可生物降解的。聚合物基质可以形成为用于递送的植入物(例如棒、盘、薄片等)、微粒、纳米颗粒或其组合。给药后,药剂通过聚合物基质降解、一种或多种抑制剂扩散出聚合物基质或它们的组合在延长的时间内释放。通过使用聚合物-药物偶联物,可以形成具有更受控的载药量和药物释放曲线的颗粒。此外,可以控制偶联物的溶解度以使可溶性药物浓度最小化,从而减少毒性。

[0012] 在优选的实施方案中,一种或多种药剂与聚合物共价结合,形成聚合物-药物偶联物。然后将聚合物-药物偶联物形成到植入物(例如棒、薄片、盘等)、微粒、纳米颗粒或其组合以递送至眼睛。通过使用聚合物-药物偶联物,可以形成具有更受控的载药量和药物释放曲线的颗粒。此外,可以通过改变聚合物部分的溶解度和/或支化点(聚合物的化学结构中的“Y”,从而使可溶性药物浓度最小化,因此减少毒性)来控制偶联物的溶解度。

[0013] 在某些实施方案中,聚合物-药物偶联物是含有共价结合到嵌段共聚物的ECA或其衍生物的嵌段共聚物。在一个实施方案中,偶联物具有下式:



[0015] 其中,

[0016] A在每次出现时独立地代表一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,如依他尼酸(ECA)或其衍生物;

[0017] X在每次出现时独立地代表疏水性聚合物片段;

[0018] Y不存在或代表分支点;

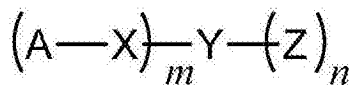
[0019] Z在每次出现时独立地代表亲水性聚合物片段;

[0020] o、p和q独立为0或1;

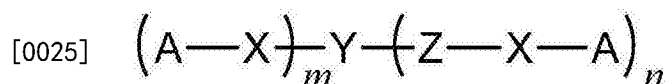
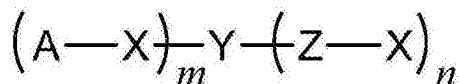
[0021] m代表A-X分支的数目,为1-20的整数;和

[0022] n代表Z、Z-X和Z-X-A分支的数目,为0-20的整数,更优选为1-20。

[0023] 这种类型的示例性聚合物-药物偶联物由下列所示通式表示



[0024]



[0026] 其中,

[0027] A在每次出现时独立地代表一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,例如依他尼酸(ECA)或其衍生物;

[0028] X在每次出现时独立地代表疏水性聚合物片段;

[0029] Y不存在或代表分支点;

[0030] Z在每次出现时独立地代表亲水性聚合物片段；

[0031] m代表A-X分支的数目，为1-20的整数；和

[0032] n代表Z、Z-X和Z-X-A分支的数目，为0-20的整数，更优选为1-20。

[0033] 一个或多个疏水性聚合物片段可以是任何生物相容的疏水性聚合物或共聚物。在一些情况下，疏水性聚合物或共聚物是可生物降解的。合适的疏水性聚合物的实例包括但不限于聚酯诸如聚乳酸、聚乙醇酸或聚己内酯，聚酐诸如聚癸二酸酐，以及上述任何的共聚物。在优选的实施方案中，疏水性聚合物是聚酐例如聚癸二酸酐或其共聚物。

[0034] 可以选择一种或多种疏水性聚合物片段的降解特征来影响活性剂在体内的释放速率。例如，可以选择疏水性聚合物片段以在7天至2年、更优选7天至56周、更优选4周至56周、最优选8周至28周的时间段内降解。

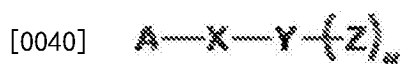
[0035] 一个或多个亲水性聚合物片段可以是任何亲水的、生物相容的、无毒的聚合物或共聚物。在某些实施方案中，一个或多个亲水性聚合物片段含有聚(亚烷基二醇)，例如聚乙二醇(PEG)。在具体实施方案中，一个或多个亲水性聚合物片段是直链PEG链。

[0036] 在一些实施方案中，当同时存在疏水性聚合物片段和亲水性聚合物片段时，一个或多个亲水性聚合物片段的总重均分子量优选大于疏水性聚合物片段的总重均分子量。在一些情况下，亲水性聚合物片段的总重均分子量是疏水性聚合物片段的总重均分子量的至少五倍，更优选至少十倍，最优选至少十五倍。

[0037] 当存在时，分支点可以是含有三种或更多种官能团的有机分子。优选地，分支点将包含至少两种不同类型的官能团(例如一种或多种醇和一种或多种羧酸，或一种或多种卤化物 and 一种或多种羧酸)。在这种情况下，存在于分支点上的不同官能团可以独立地合成处理，从而允许以受控的化学计量比将疏水性片段和亲水性片段共价连接到分支点。在某些实施方案中，分支点是多元羧酸，例如柠檬酸、酒石酸、粘酸、葡萄糖酸或5-羟基苯-1,2,3-三羧酸。

[0038] 在某些实施方案中，聚合物-药物偶联物由单个疏水性聚合物片段和通过多价分支点共价连接的两个或更多个亲水性聚合物片段形成。

[0039] 这种类型的示例性聚合物-药物偶联物由下列示出的通式表示



[0041] 其中，

[0042] A代表一种或多种抗青光眼剂，特别是降低眼内压(IOP)的那些，例如依他尼酸(ECA)或其衍生物；

[0043] X代表疏水性聚合物片段；

[0044] Y代表分支点；

[0045] Z在每次出现时独立地代表亲水性聚合物片段；和

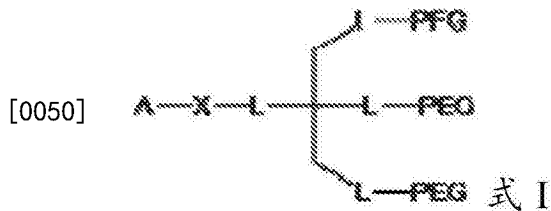
[0046] n为2-10的整数。

[0047] 在某些实施方案中，亲水性聚合物片段含有聚(亚烷基二醇)，例如聚乙二醇(PEG)，优选直链PEG链。在一些实施方案中，偶联物含有两个至六个亲水性聚合物片段。

[0048] 在优选的实施方案中，疏水性聚合物是聚酐，例如聚癸二酸酐或其共聚物。在某些实施方案中，疏水性聚合物片段是(1,6-双(对-羧基苯氧基)己烷-癸二酸)共聚物(聚(CPH-

SA) 或 (1,3-双(对羧基苯氧基)丙烷-癸二酸) 共聚物 (聚 (CPP-SA) )。

[0049] 在一些实施方案中,分支点将单个疏水性聚合物片段连接到三个亲水性聚乙二醇聚合物片段。在某些情况下,聚合物-药物偶联物可由式 I 表示



[0051] 其中,

[0052] A 是一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压 (IOP) 的那些,如依他尼酸 (ECA) 或其衍生物;

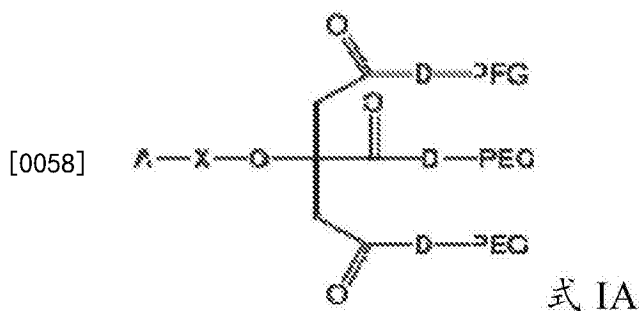
[0053] L 在每次出现时独立地代表醚 (例如 -O-)、硫醚 (例如 -S-)、仲胺 (例如 -NH-)、叔胺 (例如 -NR-)、仲酰胺 (例如 -NHCO-; -CONH-)、叔酰胺 (例如 -NRCO-; -CONR-)、仲氨基甲酸酯 (例如 -OCONH-; -NHCOO-)、叔氨基甲酸酯 (例如 -OCONR-; -NRCOO-)、脲 (例如 -NHCONH-; -NRCONH-; -NHCONR-; -NRCONR-)、亚磺酰基 (例如 -SO-) 或磺酰基 (例如 -SOO-);

[0054] R 在每次出现时独立地代表烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基,其任选地被独立地选自以下的一个至五个取代基取代: 烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF<sub>3</sub>、酯、酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

[0055] PEG 代表聚乙二醇链; 和

[0056] X 代表疏水性聚合物片段。

[0057] 在某些实施方案中,分支点是柠檬酸分子,亲水性聚合物片段是聚乙二醇。在这种情况下,聚合物-药物偶联物可由式 IA 表示:



[0059] 其中,

[0060] A 是一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压 (IOP) 的那些,如依他尼酸 (ECA) 或其衍生物;

[0061] D 在每次出现时独立地代表 O 或 NH;

[0062] PEG 代表聚乙二醇链; 和

[0063] X 代表疏水性聚合物片段。

[0064] X 可以是任何生物相容的疏水性聚合物或共聚物。在优选的实施方案中,疏水性聚合物或共聚物是可生物降解的。在优选的实施方案中,疏水性聚合物是聚酐,例如聚癸二酸酐或其共聚物。聚合物-药物偶联物可以用于形成用于一种或多种药剂的受控递送的具有改进性质的植入物 (例如棒、盘、薄片等)、纳米颗粒或微粒。

[0065] 还提供了药物组合物,其含有用于受控释放一种或多种药剂的植入物 (例如棒、

盘、薄片等)、纳米颗粒、微粒或其组合以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。纳米颗粒、微粒或其组合可以由一种或多种聚合物-药物偶联物形成或聚合物-药物偶联物与一种或多种聚合物的共混物形成。植入物(例如棒、盘、薄片等)、纳米颗粒、微粒或其组合也可以由其中分散或包封药剂的聚合物基质形成。

[0066] 可以施用药物组合物以治疗或预防与增加的眼压相关的眼部疾病或紊乱。给药后,一种或多种药剂足够高以产生治疗益处但足够低以避免不可接受的细胞毒性水平的浓度在延长的时间内释放出,并且提供了与没有偶联物的抑制剂相比长得多的释放。

### 附图说明

[0067] 图1是显示ECA-L-半胱氨酸随时间释放(%释放)的图。

[0068] 图2A是显示眼内压(IOP, mmHg)作为随时间(天)施用游离ECA和对照的函数的图。图2B是显示眼内压(IOP, mmHg)作为随时间(天)施用游离ECA-L-半胱氨酸颗粒和对照的函数的图。

### 具体实施方式

[0069] I. 定义

[0070] 本文所用的“有效量”或“治疗有效量”是指有效缓解、延迟发作或预防疾病或紊乱的一种或多种症状的聚合物-药物偶联物的量。在青光眼的情况下,有效量的聚合物-药物偶联物降低眼内压(IOP)。

[0071] 本文所用的“生物相容性”和“生物学上相容的”通常是指材料与其任何代谢产物或降解产物一起对接受者通常是无毒的,并且不会对接受者造成任何显著不利的影响。一般来说,生物相容性材料是当向患者施用时不引起显著的炎症或免疫应答的材料。

[0072] 本文所用的“可生物降解的聚合物”通常是指在生理条件下通过酶作用或水解被降解或侵蚀为能够被个体代谢、消除或排泄的较小单元或化学物质的聚合物。降解时间是聚合物组成、形态如孔隙度、颗粒尺寸和环境的函数。

[0073] 本文所用的“亲水性”是指对水具有亲和力的性质。例如,亲水性聚合物(或亲水性聚合物片段)是基本上可溶于水溶液和/或具有吸收水的倾向的聚合物(或聚合物片段)。通常,聚合物亲水性越高,聚合物越倾向于溶解于水、与水混合或被水润湿。

[0074] 本文所用的“疏水性”是指对缺乏亲和力甚至排斥水的性质。例如,聚合物(或聚合物片段)疏水性越高,聚合物(或聚合物片段)越倾向于不溶解于水、不与水混合或不被水润湿。

[0075] 亲水性和疏水性可以是相对术语,例如但不限于在一组聚合物或聚合物片段内的亲水性/疏水性谱。在讨论两种或多种聚合物的一些实施方案中,当与另一种更亲水的聚合物相比时,术语“疏水聚合物”可以基于聚合物的相对疏水性来定义。

[0076] 本文所用的“纳米颗粒”通常是指直径例如平均直径为约10nm至约1微米但不包括1微米,优选为100nm至约1微米的颗粒。颗粒可以具有任何形状。具有球形形状的纳米颗粒通常被称为“纳米球”。

[0077] 本文所用的“微粒”通常是指直径例如平均直径为约1微米至约100微米、优选约1微米至约50微米、更优选约1微米至约30微米、最优选约1微米至约10微米的颗粒。微粒可以

具有任何形状。具有球形形状的微粒通常称为“微球”。

[0078] 本文所用的“分子量”通常是指本体聚合物的相对平均链长,除非另有说明。在实践中,可以使用包括凝胶渗透色谱(GPC)或毛细管粘度测定法在内的各种方法估计或表征分子量。与数均分子量(Mn)相反,GPC分子量报告为重均分子量(Mw)。毛细管粘度测定法使用特定组的浓度、温度和溶剂条件提供了作为从稀释聚合物溶液确定的比浓对数粘度的分子量的估计。

[0079] 本文所用的“平均粒度”通常是指颗粒群中的颗粒的统计平均粒度(直径)。基本上为球形的颗粒的直径可以指物理或流体动力学直径。非球形颗粒的直径可以优先指流体动力学直径。如本文所用,非球形颗粒的直径可以指颗粒表面上的两个点之间的最大直线距离。可以使用本领域已知的方法例如动态光散射测量平均粒度。

[0080] “单分散”和“均匀尺寸分布”在本文中可互换使用,其描述了所有颗粒具有相同或几乎相同尺寸的纳米颗粒群或微粒群。如本文所用,单分散分布是指其中90%或更多的分布位于中值粒度的15%以内,更优选中值粒度的10%以内,最优选中值粒度的5%以内的颗粒分布。

[0081] 本文所用的“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触而没有过量毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的益处/风险比相称的化合物、载体、赋形剂、组合物和/或剂型。

[0082] 本文所用的“分支点”是指用于将一个或多个亲水性聚合物片段连接到一个或多个疏水性聚合物片段的聚合物-药物偶联物的一部分。

[0083] 在本文中通常使用的“植入物”是指结构化、尺寸化或以其它方式被配置为植入(优选通过注射或手术植入)在身体的特定区域,以便通过在植入部位在一段延长的时间内释放活性剂诸如青光眼治疗剂如ECA或其衍生物而提供治疗益处的聚合物装置或元件。例如,眼内植入物是结构化、尺寸化或以其它方式被配置为放置(优选通过注射或手术植入)在眼睛中,并且通过在一段延长的时间内释放活性剂来治疗眼睛的一种或多种疾病或紊乱的聚合物装置或元件。眼内植入物通常与眼睛的生理条件生物相容,不会引起不良副作用。通常,眼内植入物可以放置在眼睛中而不破坏眼睛的视力。

[0084] 本文定义的范围包括范围内的所有值以及该范围内的所有子范围。例如,如果范围被定义为从0到10的整数,则包括该范围内的所有整数以及该范围内的任何和所有子范围,例如1-10、1-6、2-8、3-7、3-9等。

[0085] II. 聚合物-ECA偶联物

[0086] 提供了含有一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,例如与用于控释药剂的聚合物基质偶联或分散在用于控释药剂的聚合物基质中的依他尼酸(ECA)或其衍生物的控释偶联物。通过施用一种或多种药剂的控释偶联物,活性被增强和延长同时毒性被降低或消除。

[0087] 在一些实施方案中,一种或多种药剂分散或包封在聚合物基质中以递送至眼睛。聚合物基质可以由不可生物降解的或可生物降解的聚合物形成;然而,聚合物基质优选是可生物降解的。聚合物基质可以形成植入物、微粒、纳米颗粒或它们的组合以递送至眼睛。给药后,一种或多种药剂通过聚合物基质降解、一种或多种抑制剂扩散出聚合物基质或它们的组合在延长的时间内释放。通过使用聚合物-药物偶联物,可以形成具有更受控的载药

量和药物释放曲线的颗粒。

[0088] 在一些实施方案中,控释制剂含有由一种或多种聚合物-药物偶联物形成的颗粒。聚合物-药物偶联物是含有共价结合到嵌段共聚物的药剂的嵌段共聚物。通常,聚合物-药物偶联物含有一种或多种药剂、一个或多个疏水性聚合物片段和一个或多个亲水性聚合物片段。在某些情况下,一个或多个亲水性聚合物片段通过分支点连接到一个或多个疏水性聚合物片段。通过使用聚合物-药物偶联物,可以形成具有更受控的载药量和药物释放曲线的颗粒。此外,可以控制偶联物的溶解度,以使可溶性药物浓度最小化,从而降低毒性。

[0089] A. 聚合物

[0090] 疏水性聚合物

[0091] 聚合物-药物偶联物可以含有一个或多个疏水性聚合物片段。疏水性聚合物片段可以是均聚物或共聚物。

[0092] 在优选的实施方案中,疏水性聚合物片段是可生物降解的聚合物。在疏水性聚合物是可生物降解的情况下,可以选择聚合物降解曲线来影响活性剂在体内的释放速率。例如,可以选择疏水性聚合物片段以在7天至2年、更优选7天至56周、更优选4周至56周、最优选8周至28周的时间段内降解。

[0093] 合适的疏水性聚合物的实例包括:聚羧酸,例如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)和(乳酸-乙醇酸)共聚物;聚羟基链烷酸酯,如聚-3-羟基丁酸酯或聚4-羟基丁酸酯;聚己内酯;聚(原酸酯);聚酸酐;聚(磷腈);聚(羟基链烷酸酯);(丙交酯-己内酯)共聚物;聚碳酸酯,如酪氨酸聚碳酸酯;聚酰胺(包括合成和天然聚酰胺),多肽和聚(氨基酸);聚脂酰胺;聚酯;聚(二氧杂环己酮);聚(亚烷基烷基化物);疏水聚醚;聚氨酯;聚醚酯;聚缩醛;聚氰基丙烯酸酯;聚丙烯酸酯;聚甲基丙烯酸甲酯;聚硅氧烷;聚(氧乙烯)/聚(氧丙烯)共聚物;聚缩酮;聚磷酸酯;聚羟基戊酸酯;聚草酸亚烷基酯;聚琥珀酸亚烷基酯;聚(马来酸);以及它们的共聚物。

[0094] 在优选的实施方案中,疏水性聚合物片段是聚酐。聚酐可以是脂肪族聚酐、不饱和聚酐或芳族聚酐。代表性的聚酐包括聚己二酸酐、聚富马酸酐、聚癸二酸酐、聚马来酸酐、聚苹果酸酐、聚邻苯二甲酸酐、聚异邻苯二甲酸酐、聚天冬氨酸酐、聚对苯二甲酸酐、聚异邻苯二甲酸酐、聚羧基苯氧基丙烷酸酐、聚羧基苯氧基己烷酸酐以及这些聚酐与其它聚酐在不同的摩尔比下的共聚物。美国专利4,757,128、4,857,311、4,888,176和4,789,724中公开了其它合适的聚酐。聚酐也可以是含有聚酐嵌段的共聚物。

[0095] 在某些实施方案中,疏水性聚合物片段是聚癸二酸酐。在某些实施方案中,疏水性聚合物片段是(1,6-双(对-羧基苯氧基)己烷-癸二酸)共聚物(聚(CPH-SA))。在某些实施方案中,疏水性聚合物片段是(1,3-双(对羧基苯氧基)丙烷-癸二酸)共聚物(聚(CPP-SA))。

[0096] 可以改变疏水性聚合物的分子量以制备形成具有对具体应用最佳的药物释放速率等特性的颗粒的聚合物-药物偶联物。疏水性聚合物片段可具有约150Da至1MDa的分子量。在某些实施方案中,疏水性聚合物片段的分子量为约1kDa至约100kDa,更优选约1kDa至约50kDa,最优选约1kDa至约25kDa。

[0097] 在一些情况下,疏水性聚合物片段的分子量小于聚合物-药物偶联物的一个或多个亲水性聚合物片段的平均分子量。在优选的实施方案中,疏水性聚合物片段具有小于约5kDa的分子量。

### [0098] 亲水性聚合物

[0099] 聚合物-药物偶联物还可以含有一个或多个亲水性聚合物片段。一个或多个亲水性聚合物片段可以是任何亲水的、生物相容的、无毒的聚合物或共聚物。优选地,聚合物-药物偶联物含有多于一个亲水性聚合物片段。在一些实施方案中,聚合物-药物偶联物含有2至6个、更优选3至5个亲水性聚合物片段。在某些实施方案中,聚合物-药物偶联物含有三个亲水性聚合物片段。

[0100] 每个亲水性聚合物片段可以独立地是任何亲水的、生物相容的(即它不诱导显著的炎症或免疫应答)、无毒的聚合物或共聚物。合适的聚合物的实例包括但不限于:聚(亚烷基二醇)诸如聚乙二醇(PEG)、聚(丙二醇)(PPG);乙二醇和丙二醇的共聚物;聚(氧乙基化多元醇);聚(烯醇);聚(烯基吡咯烷酮);聚(羟烷基甲基丙烯酰胺);聚(甲基丙烯酸羟烷基酯);多(糖);聚(氨基酸);聚(羟基酸);聚(乙烯醇);以及它们的共聚物、三元共聚物和混合物。

[0101] 在优选的实施方案中,一个或多个亲水性聚合物片段含有聚(亚烷基二醇)链。聚(亚烷基二醇)链可包含8至500个重复单元,更优选40至500个重复单元。合适的聚(亚烷基二醇)包括聚(乙二醇)、聚丙烯1,2-二醇、聚(环氧丙烷)、聚丙烯1,3-二醇以及它们的共聚物。在某些实施方案中,一个或多个亲水性聚合物片段是PEG链。在这种情况下,PEG链可以是直链或支链的,例如在美国专利5,932,462中描述的那些。在某些实施方案中,PEG链是直链的。

[0102] 一个或多个亲水性聚合物片段中的每一个可独立地具有约300Da至1MDa的分子量。亲水性聚合物片段可以具有在上述任何分子量之间的分子量。在某些实施方案中,一个或多个亲水性聚合物片段中的每一个具有约1kDa至约20kDa、更优选约1kDa至约15kDa、最优选约1kDa至约10kDa的分子量。在优选的实施方案中,一个或多个亲水性聚合物片段中的每一个具有约5kDa的分子量。在同时存在疏水性聚合物片段和亲水性聚合物片段的情况下,一个或多个亲水性聚合物片段的总分子量优选大于疏水性聚合物片段的分子量。在一些情况下,亲水性聚合物片段的总分子量是疏水性聚合物片段的分子量的至少五倍、更优选至少十倍、最优选至少十五倍。

### [0103] 分支点

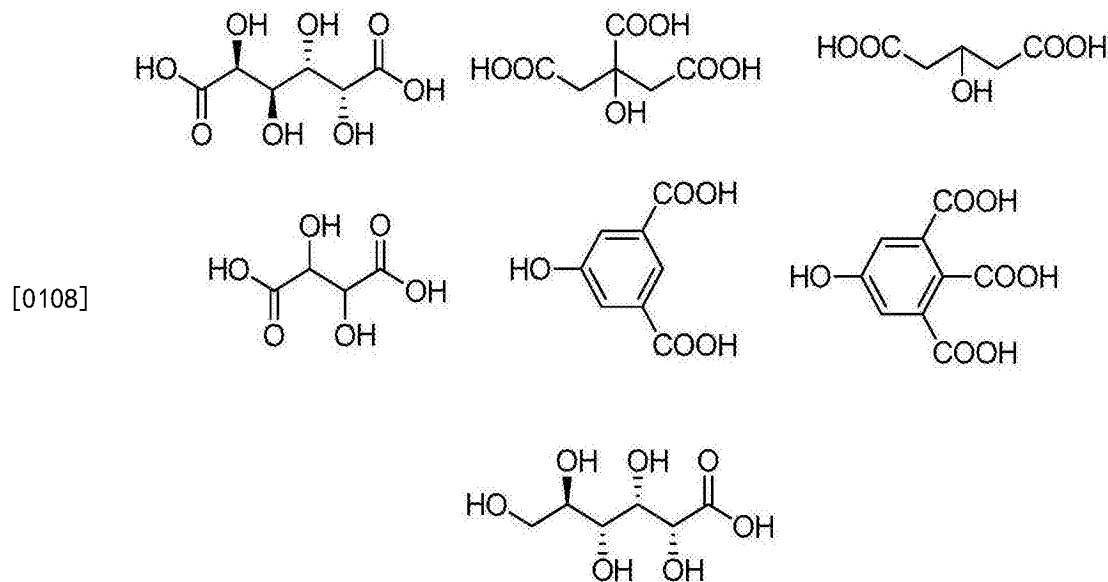
[0104] 官能团可以是含有至少一个既不是碳也不是氢的原子的任何原子或原子团,条件是基团必须能够与疏水性聚合物片段和亲水性聚合物片段反应。合适的官能团包括卤素(溴、氯和碘);含氧官能团,如羟基、环氧化物、羰基、醛、酯、羧基和酰氯;含氮官能团,如胺和叠氮化物;和含硫基团,如硫醇。官能团也可以是含有一个或多个非芳香族 $\pi$ 键的烃部分,例如炔烃、烯烃或二烯烃。优选地,分支点将含有至少两种不同类型的官能团(例如,一种或多种醇和一种或多种羧酸,或一种或多种卤化物和一种或多种醇)。在这种情况下,存在于分支点上的不同官能团可以独立地合成处理,从而允许以受控的化学计量比将疏水性片段和亲水性片段共价连接到分支点。

[0105] 当存在时,分支点可以是含有三个或更多个官能团的有机分子。优选地,分支点将包含至少两种不同类型的官能团(例如一种或多种醇和一种或多种羧酸,或一种或多种卤化物和一种或多种羧酸或一种或多种胺)。在这种情况下,存在于分支点上的不同官能团可以独立地合成处理,从而允许以受控的化学计量比将疏水性片段和亲水性片段共价连接到

分支点。在某些实施方案中,分支点是多元羧酸,例如柠檬酸、酒石酸、粘酸、葡萄糖酸或5-羟基苯-1,2,3-三羧酸。

[0106] 在疏水性聚合物片段和亲水性聚合物片段与分支点上的官能团反应之后,一个或多个疏水性聚合物片段和一个或多个亲水性聚合物片段将经由连接部分共价连接到分支点。连接部分的类别将由疏水性聚合物片段和亲水性聚合物片段的官能团的类别和反应位置决定(因为这些元素反应形成连接部分或连接部分的前体)。将聚合物片段连接到分支点的合适的连接部分的实例包括仲酰胺(-CONH-)、叔酰胺(-CONR-)、仲氨基甲酸酯(-OCONH-;-NHCOO-)、叔氨基甲酸酯(-OCONR-;-NRCOO-)、脲(-NHCONH-;-NRCONH-;-NHCONR-;-NRCONR-)、甲醇(-CHOH-,-CROH-)、醚(-O-)和酯(-COO-,-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C-,CHR<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C-) ,其中R是烷基、芳基或杂环基。在某些实施方案中,聚合物片段通过酯(-COO-,-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C-,CHR<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C-)、仲酰胺(-CONH-)或叔酰胺(-CONR-)连接到分支点,其中R是烷基、芳基或杂环基。

[0107] 在某些实施方案中,分支点是多元羧酸,例如柠檬酸、酒石酸、粘酸、葡萄糖酸或5-羟基苯-1,2,3-三羧酸。示例性分支点包括以下有机化合物:



[0109] 在某些实施方案中,聚合物-药物偶联物含有共价连接到生物可蚀解的聚合物片段上的一种或多种药剂。优选地,连接一种或多种药剂的生物可蚀解片段由一种或多种在水溶液中具有低溶解度的单体组成。在某些实施方案中,一种或多种单体在水中的溶解度小于2g/L,更优选小于1g/L,更优选小于0.5g/L,最优选小于0.3g/L。

[0110] B. 治疗、预防或诊断剂

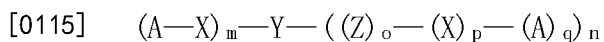
[0111] 偶联物可以结合有治疗、预防或诊断剂。优选地,聚合物-药物偶联物含有一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,如共价连接到嵌段共聚物的依他尼酸(ECA)或其衍生物。

[0112] 制剂/缀合物含有一种或多种抗青光眼剂。在一些实施方案中,一种或多种药剂通过降低眼内压(IOP)来治疗青光眼。在具体实施方案中,一种或多种药剂通过直接作用于小梁网(TM)来降低眼内压。

[0113] 代表性的抗青光眼剂包括前列腺素类似物(例如曲伏前列素、比马前列素和拉坦前列素)、 $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂(如噻吗洛尔、倍他洛尔、左旋比妥洛尔和卡替洛尔)、 $\alpha$ -

2肾上腺素能受体激动剂(如溴莫尼定和阿普洛星)、碳酸酐酶抑制剂(如布林佐胺、乙酰唑胺和多佐胺)、缩瞳药(即副交感神经药,如毛果芸香碱和碘可依据酯)、血清素激活毒蕈碱、多巴胺能激动剂和肾上腺素能激动剂(如阿拉可乐定和溴莫尼定)。

[0114] 在一个实施方案中,偶联物具有下式:



[0116] A在每次出现时独立地代表一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,如依他尼酸(ECA)或其衍生物;

[0117] X在每次出现时独立地代表疏水性聚合物片段;

[0118] Y不存在或代表分支点;

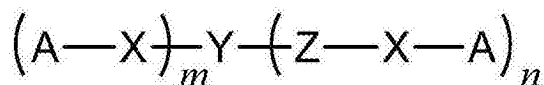
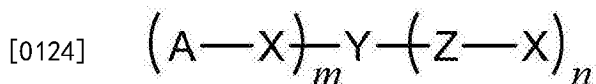
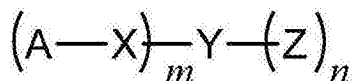
[0119] Z在每次出现时独立地代表亲水性聚合物片段;

[0120] o、p和q独立为0或1;

[0121] m代表A-X分支的数目,为1-20的整数;和

[0122] n代表Z、Z-X和Z-X-A分支的数目,为0-20的整数,更优选为1-20。

[0123] 示例性聚合物-药物偶联物由以下示出通式表示:



[0125] 其中,

[0126] A在每次出现时独立地代表一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,例如依他尼酸(ECA)或其衍生物;

[0127] X在每次出现时独立地代表疏水性聚合物片段;

[0128] Y不存在或代表分支点;

[0129] Z在每次出现时独立地代表亲水性聚合物片段;

[0130] m代表A-X分支的数目,为1-20的整数;和

[0131] n代表Z、Z-X和Z-X-A分支的数目,为0-20的整数,更优选为1-20。

[0132] 在某些实施方案中,聚合物-药物偶联物由单个疏水性聚合物片段和通过多价分支点共价连接的两个或更多个亲水性聚合物片段形成。这种类型的示例性聚合物-药物偶联物由下列示出的通式表示



[0134] 其中,

[0135] A在每次出现时独立地代表一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,例如依他尼酸(ECA)或其衍生物;

[0136] X代表疏水性聚合物片段;

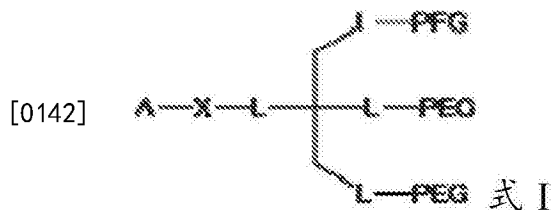
[0137] Y代表分支点;

[0138] Z在每次出现时独立地代表亲水性聚合物片段;和

[0139] n为0至300之间,更优选为0至50之间、更优选为0至30之间、最优选为0至10之间的整数。

[0140] 在一些实施方案中,分支点将单个疏水性聚合物片段连接到三个亲水性聚乙二醇聚合物片段。

[0141] 在某些情况下,聚合物-药物偶联物可由式I表示



[0143] 其中,

[0144] A是一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,如依他尼酸(ECA)或其衍生物;

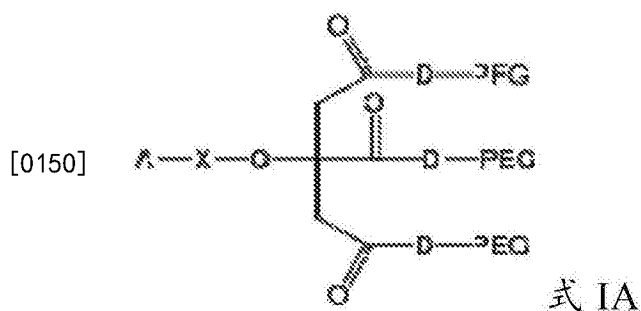
[0145] L在每次出现时独立地代表醚(例如-O-)、硫醚(例如-S-)、仲胺(例如-NH-)、叔胺(例如-NR-)、仲酰胺(例如-NHCO-;-CONH-)、叔酰胺(例如-NRCO-;-CONR-)、仲氨基甲酸酯(例如-OCONH-;-NHCOO-)、叔氨基甲酸酯(例如-OCONR-;-NRCOO-)、脲(例如-NHCONH-;-NRCONH-;-NHCONR-;-NRCONR-)、亚磺酰基(例如-SO-)或磺酰基(例如-SOO-);

[0146] R在每次出现时独立地代表烷基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烯基、炔基、芳基或杂芳基,其任选地被独立地选自以下的一个至五个取代基取代:烷基、环丙基、环丁基醚、胺、卤素、羟基、醚、腈、CF<sub>3</sub>、酯、酰胺、脲、氨基甲酸酯、硫醚、羧酸和芳基;

[0147] PEG代表聚乙二醇链;和

[0148] X代表疏水性聚合物片段。

[0149] 在某些实施方案中,分支点是柠檬酸分子,亲水性聚合物片段是聚乙二醇。在这种情况下,聚合物-药物偶联物可由式IA表示:



[0151] 其中,

[0152] A是一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,如依他尼酸(ECA)或其衍生物;

[0153] D在每次出现时独立地代表O或NH;

[0154] PEG代表聚乙二醇链;和

[0155] X代表疏水性聚合物片段。

[0156] 在一些实施方案中,D在每次出现时均为O。在其它实施方案中,D在每次出现时为NH。在其它实施方案中,D在每次出现时独立地为O或NH。

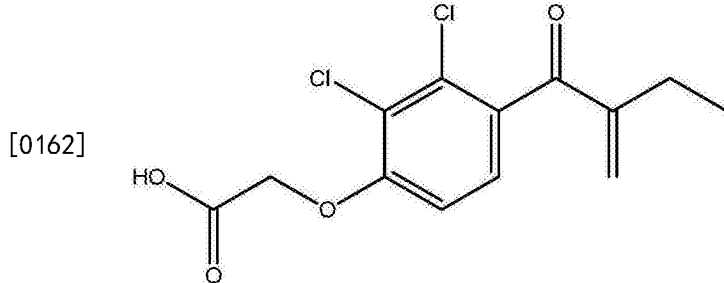
[0157] 在一些实施方案中,聚合物-药物偶联物由式定义

[0158] 其中，

[0159] A是一种或多种抗青光眼剂，特别是降低眼内压(IOP)的那些，如依他尼酸(ECA)或其衍生物；和

[0160] X是疏水性聚合物片段，优选聚酐。

[0161] 在一些实施方案中，抗青光眼剂是依他尼酸或其衍生物。依他尼酸是含有酮基和亚甲基的苯氧基乙酸衍生物。结构如下所示：

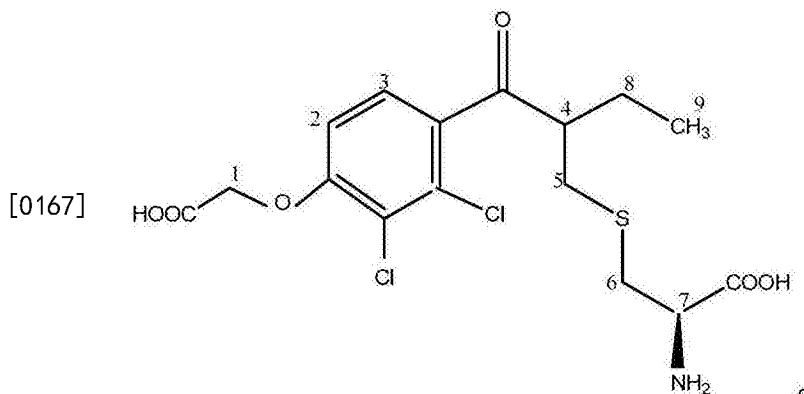


[0163] 与亚甲基形成半胱氨酸加合物，这是活性形式。

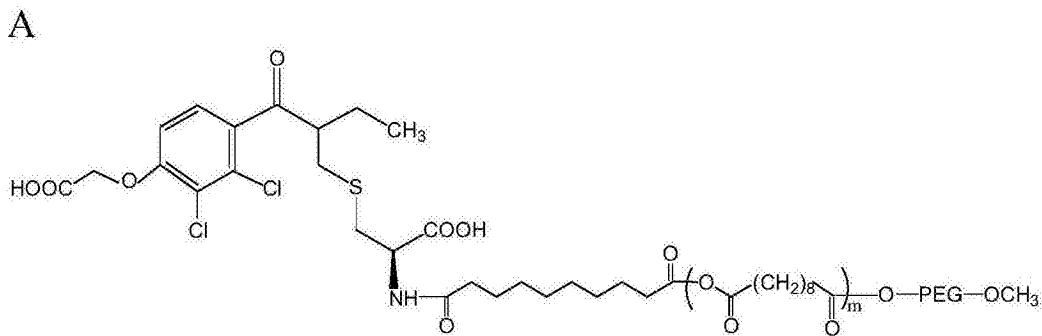
[0164] 依他尼酸可导致低钾水平，这可能表现为肌肉痉挛或虚弱。还已知当以高剂量施用，引起可逆或永久的听力损失(耳毒性)和肝损伤。口服时会产生腹泻；更高剂量时可能发生肠道出血。

[0165] FDA批准的作为全身递送的利尿剂的依他尼酸(ECA)，可以直接作用于TM和Schlemms管以调节细胞骨架并在这些组织中引起细胞松弛。已经证明ECA可增加活猴子、小牛眼睛和培养的人眼中的前房流出，并降低活的正常猴眼和青光眼猴眼以及青光眼人类患者的眼内压。然而，由于至少部分地通过其与游离巯基的结合而引起的眼睛渗透性差、房水分布差、外部眼部副作用，已阻碍使用ECA作为局部治疗。

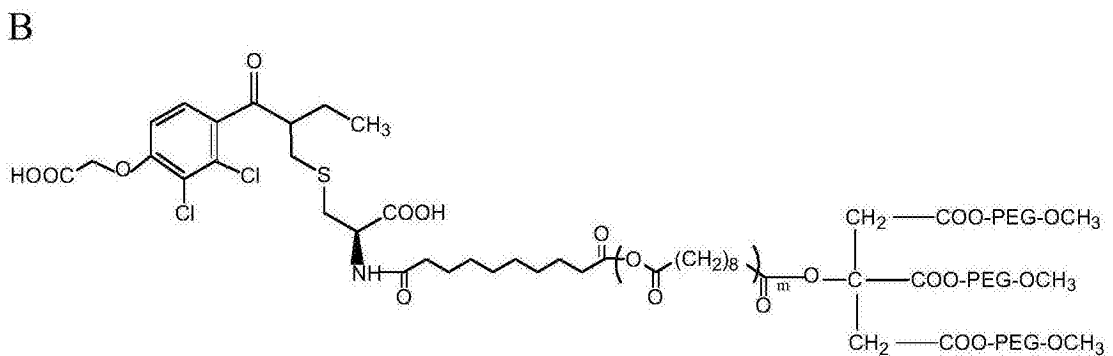
[0166] 可以通过使用不影响IOP降低能力的ECA-半胱氨酸偶联物来降低ECA毒性。偶联物的结构如下所示：



[0168] 示例性聚合物-ECA-L-半胱氨酸药物偶联物如下所示：



[0169]



[0170] ECA-半胱氨酸颗粒的化学结构, PEG-SA-ECA-L-半胱氨酸(A)和PEG<sub>3</sub>-SA-ECA-L-半胱氨酸(B)。

[0171] 除了一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些,如存在于聚合物颗粒中的依他尼酸(ECA)或其衍生物,制剂还可含有一种或多种附加治疗剂、诊断剂和/或预防剂。活性剂可以是小分子活性剂或生物分子,例如酶或蛋白质、多肽或核酸。合适的小分子活性剂包括有机化合物和有机金属化合物。在一些情况下,小分子活性剂的分子量小于约2000g/mol,更优选小于约1500g/mol,最优选小于约1200g/mol。小分子活性剂可以是亲水的、疏水的或两亲性的化合物。

[0172] 在一些情况下,一种或多种附加活性剂可以被包封、分散在颗粒中或以其它方式与颗粒结合,该颗粒由一种或多种聚合物-药物偶联物形成。在某些实施方案中,一种或多种附加活性剂也可以溶解或悬浮在药学上可接受的载体中。

[0173] 对于用于治疗眼部疾病的药物组合物来说,制剂可以含有一种或多种眼科药物。在具体实施方案中,眼科药物是用于治疗、预防或诊断眼后段的疾病或紊乱的药物。眼科药物的非限制性实例包括抗血管生成剂、抗感染剂、抗炎剂、生长因子、免疫抑制剂、抗过敏剂及其组合。

[0174] 代表性的抗血管生成剂包括但不限于针对血管内皮生长因子(VEGF)的抗体,如贝伐单抗(AVASTIN®)和rhuFAB V2(雷珠单抗,LUCENTIS®)和其它抗VEGF的化合物,包括:阿柏西普(EYLEA®);MACUGEN®(哌加他尼钠,抗VEGF适体或EYE001)(Eyetechnology制药);色素上皮衍生因子(PEDF);COX-2抑制剂如塞来昔布(CELEBREX®)和罗非考昔(VIOXX®);α-干扰素;白细胞介素-12(IL-12);沙利度胺(THALOMID®)及其衍生物,如来那度胺(REVLIMID®);角鲨胺;内皮抑素;血管抑素;核酶抑制剂,如ANGIOZYME®(Sirna Therapeutics);多功能抗血管生成剂,如NEOVASTAT®(AE-941)(Aeterna Laboratories,魁北克城,加拿大);受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂如舒

尼替尼(SUTENT®);酪氨酸激酶抑制剂,如索拉非尼(Nexavar®)和厄洛替尼(Tarceva®);针对表皮生长因子受体的抗体,如帕尼单抗(VECTIBIX®)和西妥昔单抗(ERBITUX®),以及本领域已知的其它抗血管生成剂。

[0175] 抗感染剂包括抗病毒剂、抗菌剂、抗寄生虫剂和抗真菌剂。代表性的抗病毒剂包括更昔洛韦和阿昔洛韦。代表性的抗生素包括:氨基糖苷类,如链霉素、阿米卡星、庆大霉素和妥布霉素;安曲霉素,如格尔德霉素和除草霉素;碳头孢烯类;碳青霉烯类;头孢菌素类;糖肽类,如万古霉素、替考拉宁和特拉万星;林可酰胺类;脂肽类,如达托霉素;大环内酯类,如阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素和红霉素;单环内酰胺类;硝基咪唑类;青霉素类;多肽类,如杆菌肽、粘菌素和多粘菌素B;喹诺酮类;磺胺类;和四环素类。

[0176] 在某些情况下,活性剂是抗过敏剂,如奥洛他定和依诺斯汀。

[0177] 抗炎剂包括非类固醇和类固醇抗炎剂。合适的类固醇活性剂包括糖皮质激素、孕激素、盐皮质激素和皮质类固醇。

[0178] 眼科药物可以其中性形式或以药学上可接受的盐的形式存在。在一些情况下,由于盐的一种或多种有利的物理性质,例如增强的稳定性或希望的溶解度或溶解曲线,可能需要制备含有活性剂的盐的制剂。

[0179] 通常,药学上可接受的盐可以通过将活性剂的游离酸或碱形式与化学计量的适当的碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应来制备;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。药学上可接受的盐包括衍生自无机酸、有机酸、碱金属盐和碱土金属盐的活性剂的盐以及通过药物与合适的有机配体(例如季铵盐)反应形成的盐。例如,在Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2000,第704页中记载了合适的盐的列表。有时以药学上可接受的盐形式给药的眼科药物的实例包括马来酸噻吗洛尔、酒石酸溴莫尼定和双氯芬酸钠。

[0180] 在某些情况下,活性剂是使眼睛成像或以其它方式评估眼睛的诊断剂。示例性的诊断剂包括顺磁分子、荧光化合物、磁分子和放射性核素、x射线成像剂和造影剂。

[0181] 在某些实施方案中,药物组合物含有一种或多种局部麻醉剂。代表性的局部麻醉剂包括丁卡因、利多卡因、地卡因、丙美卡因、利诺卡因和布比卡因。在一些情况下,还可以将一种或多种另外的试剂如透明质酸酶加入制剂中以加速和改善局部麻醉剂的分散。

[0182] III. 聚合物-药物偶联物的合成

[0183] 可以使用本领域已知的合成方法制备聚合物-药物偶联物。下面讨论制备聚合物-药物偶联物的代表性方法。考虑到许多因素,诸如聚合物-药物偶联物的结构、构成偶联物的聚合物的类别、活性剂的类别以及化合物整体的结构(因为它涉及官能团的相容性、保护基团策略和不稳定键的存在),可以确定用于合成给定的聚合物-药物偶联物的合适途径。

[0184] 除了下面讨论的合成方法之外,可用于制备本文公开的聚合物-药物偶联物的替代反应和策略是本领域已知的。参见例如March的“Advanced Organic Chemistry”(第5版,2001,Wiley-Interscience Publication,New York)。通常,通过首先形成聚合物-药物偶联物的聚合物组分然后共价连接活性剂来制备聚合物-药物偶联物。

[0185] A.ECA-L-半胱氨酸

[0186] 可以使用本领域已知的技术制备ECA-L-半胱氨酸。例如,将依他尼酸加入到水中,

将pH调节至5.0直到依他尼酸溶解,然后将pH调节至7。将L-半胱氨酸溶于水中,将pH调节至7.0。将两种溶液混合在一起,轻轻搅动1小时,然后将溶液冻干。

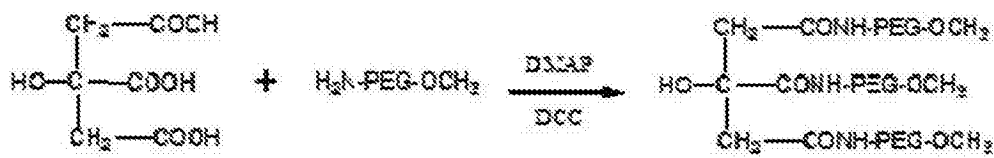
[0187] B. PEG3-PSA (PEG-PSA) 预聚物

[0188] 在第一步中,将癸二酸在乙酸酐中回流以形成酰化的聚癸二酸前体 (PreSA)。然后将过量的PreSA与聚乙二醇甲醚合并,并在无水热熔聚合条件下聚合。然后将所得聚合物 (PEG-PSA) 与ECA-L-半胱氨酸反应形成聚合物-药物偶联物。

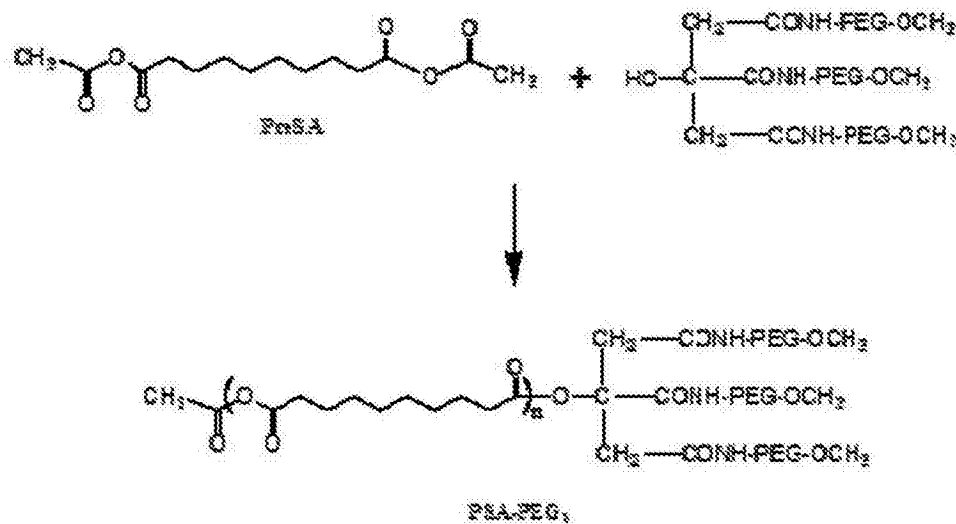
[0189] 在方案1中描述了示例性聚合物-药物偶联物的合成,该聚合物-药物偶联物含有通过分支点 (柠檬酸) 连接到疏水性聚合物片段 (聚 (癸二酸酐)) 的多个亲水性聚合物片段 (三个PEG链)。

[0190] 就含有分支点的聚合物-药物偶联物来说,聚合物-药物偶联物的合成通常将通过依次将疏水性聚合物片段和亲水性聚合物片段连接到分支点,以形成聚合物-药物偶联物的聚合物部分开始。如方案1所示,柠檬酸首先在N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC) 和催化量的4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 存在下与CH<sub>3</sub>O-PEG-NH<sub>2</sub>反应,形成位于PEG链和柠檬酸分支点的三个羧酸残基之间的酰胺连接。然后将所得化合物与酰化的聚癸二酸前体 (PreSA) 反应,并在无水热熔聚合条件下聚合。然后将所得聚合物 (PEG<sub>3</sub>-PSA) 与ECA-L-半胱氨酸反应形成聚合物-药物偶联物。

[0191] 方案1



[0192]



[0193] IV. 用于受控递送抗青光眼剂的颗粒和植入物

[0194] 公开了用于受控递送一种或多种抗青光眼剂、特别是降低眼内压 (IOP) 的那些药剂例如依他尼酸 (ECA) 或者其衍生物的聚合物植入物 (例如棒、盘、薄片等)、微粒和纳米颗粒,其由偶联物形成或者具有分散或包封在基质中的偶联物。在一些实施方案中,颗粒或植入物含有分散或包封在聚合物基质中的一种或多种药剂。在优选的实施方案中,颗粒或植

入物由含有共价结合聚合物的一种或多种药剂的聚合物-药物偶联物形成。

[0195] A. 由聚合物-药物偶联物形成的颗粒

[0196] 微粒和纳米颗粒可以由一种或多种聚合物-药物偶联物形成。在一些情况下,颗粒由单一的聚合物-药物偶联物形成(即颗粒由含有相同活性剂、疏水性聚合物片段、分支点(当存在时)和一个或多个亲水性聚合物片段的聚合物-药物偶联物形成。

[0197] 在其它实施方案中,颗粒由两种或更多种不同的聚合物-药物偶联物的混合物形成。例如,颗粒可以由两种或更多种含有一种或多种药剂和相同的疏水性聚合物片段、分支点(当存在时)和一个或多个亲水性聚合物片段的聚合物-药物偶联物形成。在其它情况下,颗粒由两种或更多种含有一种或多种药剂和不同的疏水性聚合物片段、分支点(当存在时)和/或亲水性聚合物片段的聚合物-药物偶联物形成。这样的颗粒可用于例如改变一种或多种药剂的释放速率。

[0198] 颗粒也可以由聚合物-药物偶联物与一种或多种附加聚合物的共混物形成。在这些情况下,尽管可生物降解的聚合物是优选的,但是一或多种附加的聚合物可以是下文B部分所述的任何不可生物降解或可生物降解的聚合物。在这些实施方案中,可以选择一种或多种附加的聚合物的类别和数量,例如,以影响颗粒稳定性,即分配到需要递送的部位所需的时间,和递送所需的时间。

[0199] 平均粒度为10nm至1000微米的颗粒可用于本文所述的组合物。在优选的实施方案中,颗粒的平均粒度为10nm至100微米,更优选为约100nm至约50微米,更优选为约200nm至约50微米。在某些实施方案中,颗粒是直径为500至700nm的纳米颗粒。颗粒可以具有任何形状,但通常为球形。

[0200] 在一些实施方案中,由一种或多种聚合物-药物偶联物形成的颗粒群是单分散颗粒群。在其它实施方案中,由一种或多种聚合物-药物偶联物形成的颗粒群是多分散颗粒群。在一些由一种或多种聚合物-药物偶联物形成的颗粒群是多分散颗粒群的情况下,大于50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的粒度分布位于中值粒度的10%以内。

[0201] 优选地,由一种或多种聚合物-药物偶联物形成的颗粒在其表面上含有显著量的亲水性聚合物例如PEG。

[0202] 形成微粒和纳米颗粒的方法

[0203] 可以使用本领域已知的用于形成聚合物微粒或纳米颗粒的任何合适的方法形成微粒和纳米颗粒。用于颗粒形成的方法取决于多种因素,包括存在于聚合物-药物偶联物或聚合物基质中的聚合物的特性以及所需的粒度和尺寸分布。

[0204] 在需要单分散颗粒群的情况下,可以使用产生单分散纳米颗粒群的方法形成颗粒。或者,可以使用产生多分散纳米颗粒分布的方法,并且可以使用本领域已知的方法分离颗粒,例如在颗粒形成之后进行筛分,以提供具有所需平均粒度和粒度分布的颗粒群。

[0205] 用于制备微粒和纳米颗粒的常用技术包括但不限于溶剂蒸发、热熔颗粒形成、溶剂去除、喷雾干燥、相转化、凝聚和低温铸造。下面简要描述合适的颗粒形成方法。包括pH调节剂、崩解剂、防腐剂 and 抗氧化剂在内的药学上可接受的赋形剂可任选地在颗粒形成过程中掺入颗粒中。

[0206] 1. 溶剂蒸发

[0207] 在该方法中,将聚合物-药物偶联物(或聚合物基质和ECA或其衍生物)溶解在挥发性有机溶剂如二氯甲烷中。然后将含有聚合物-药物偶联物的有机溶液悬浮在含有表面活性剂如聚(乙烯醇)的水溶液中。将所得乳液搅拌直到大部分有机溶剂蒸发,留下固体纳米颗粒。将所得纳米颗粒用水洗涤并在冻干器中干燥过夜。通过该方法可以获得具有不同尺寸和形态的纳米颗粒。

[0208] 含有不稳定聚合物(例如某些聚酐)的聚合物-药物偶联物可能在制造过程中由于水的存在而降解。对于这些聚合物,可以使用在完全无水的有机溶剂中进行的以下两种方法。

#### [0209] 2. 热熔颗粒形成

[0210] 在该方法中,首先将聚合物-药物偶联物(或聚合物基质和ECA或其衍生物)熔融,然后悬浮在不混溶的溶剂(如硅油)中,并在连续搅拌下加热至比聚合物-药物偶联物的熔点高5°C的温度。一旦乳液稳定,就将其冷却直到聚合物-药物偶联物颗粒固化。通过用合适的溶剂如石油醚倾析来洗涤所得的纳米颗粒,得到自由流动的粉末。用这种技术制备的颗粒的外表面通常是光滑和致密的。可以使用热熔颗粒形成法制备含有水解不稳定的聚合物-药物偶联物例如某些聚酐的颗粒。优选地,用于通过该方法制备微粒的聚合物-药物偶联物将具有小于75,000道尔顿的总分子量。

#### [0211] 3. 溶剂去除

[0212] 溶剂去除也可用于由水解不稳定的聚合物-药物偶联物制备颗粒。在该方法中,聚合物-药物偶联物(或聚合物基质和ECA或其衍生物)被分散或溶解在挥发性有机溶剂如二氯甲烷中。然后通过搅拌将该混合物悬浮在有机油(例如硅油)中以形成乳液。从乳液形成固体颗粒,其随后可以与上清液分离。用该技术产生的球体的外部形态高度依赖于聚合物-药物偶联物的类别。

#### [0213] 4. 喷雾干燥

[0214] 在该方法中,将聚合物-药物偶联物(或聚合物基质和ECA或其衍生物)溶解于有机溶剂如二氯甲烷中。将溶液泵送通过由压缩气体流驱动的微粉化喷嘴,并将所得气溶胶悬浮在加热的空气旋流器中,使溶剂从微滴蒸发,形成颗粒。使用该方法可以获得0.1-10微米的颗粒。

#### [0215] 5. 相转化

[0216] 可以使用相转化法由聚合物-药物偶联物形成颗粒。在该方法中,将聚合物-药物偶联物(或聚合物基质和ECA或其衍生物)溶解在“良”溶剂中,并将该溶液倒入用于聚合物-药物偶联物的强非溶剂中以便在有利条件下自然地产生微粒或纳米颗粒。该方法可用于生产尺寸范围宽的纳米颗粒,包括例如约100纳米至约10微米的范围尺寸,且其通常具有窄的粒度分布。

#### [0217] 6. 凝聚

[0218] 使用凝聚的颗粒形成技术是本领域已知的,例如GB-B-929406;GB-B-929 401;美国专利3,266,987、4,794,000和4,460,563。凝聚包括将聚合物-药物偶联物(或聚合物基质和ECA或其衍生物)溶液分离成两个不混溶的液相。一个相是密集的凝聚相,其含有高浓度的聚合物-药物偶联物,而第二个相含有低浓度的聚合物-药物偶联物。在密集的凝聚相中,聚合物-药物偶联物形成纳米级或微米级的液滴,其硬化成颗粒。可以通过温度变化、加入

非溶剂或加入微盐(简单凝聚)或通过加入另外的聚合物诱导凝聚,从而形成互聚物络合物(复合凝聚)。

#### [0219] 7. 低温铸造

[0220] 控释微球的极低温铸造方法描述于Gombotz等人的美国专利5,019,400中。在该方法中,将聚合物-药物偶联物(或聚合物基质和ECA或其衍生物)溶解在溶剂中。然后将混合物在低于冻结聚合物-药物偶联物溶液的凝固点(其冷冻聚合物-药物偶联物液滴)的温度下雾化进入含有液体非溶剂的容器。随着对聚合物-药物偶联物的液滴和非溶剂的加热,液滴中的溶剂解冻并萃取到非溶剂中,使微球硬化。

[0221] B. 含有一种或多种抗青光眼剂的颗粒在聚合物基质中的分散

[0222] 还可以形成含有一种或多种抗青光眼剂、特别是降低眼内压(IOP)的那些药剂,例如分散或包封在聚合物基质中的依他尼酸(ECA)或其衍生物的颗粒,聚合物基质可以是固体或水凝胶。基质可以由不可生物降解或可生物降解的基质形成,但是可生物降解的基质是优选的。基于体内稳定性所需的时间,即分配到需要递送的部位所需的时间,和递送所需的时间来选择聚合物。

[0223] 代表性的合成聚合物是:聚(羧基酸),诸如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)和(乳酸-乙醇酸)共聚物;聚(丙交酯);聚(乙交酯);(丙交酯-乙交酯)共聚物;聚酸酐;聚原酸酯;聚酰胺;聚碳酸酯;聚烯,诸如聚乙烯和聚丙烯;聚烷二醇,诸如聚(乙二醇);聚氧化烯,诸如聚(氧化乙烯);聚对苯二甲酸亚烷基酯,诸如聚(对苯二甲酸亚乙基酯);聚乙烯醇;聚乙烯醚;聚乙烯酯;聚卤乙烯,如聚(氯乙烯);聚乙烯基吡咯烷酮;聚硅氧烷;聚(乙醇醇);聚乙酸乙烯酯;聚苯乙烯;聚氨酯;及它们的共聚物;衍生纤维素,诸如烷基纤维素,羟烷基纤维素,纤维素醚,纤维素酯,硝基纤维素,甲基纤维素,乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟丁基甲基纤维素,乙酸纤维素,丙酸纤维素,乙酸丁酸纤维素,乙酸邻苯二甲酸纤维素,羧乙基纤维素,三乙酸纤维素,和硫酸纤维素钠盐(在本文统一称为“合成纤维素”),丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物或其包括酯的共聚物或衍生物,聚(甲基丙烯酸甲酯),聚(甲基丙烯酸乙酯),聚(甲基丙烯酸丁酯),聚(甲基丙烯酸异丁酯),聚(甲基丙烯酸己酯),聚(甲基丙烯酸异癸酯),聚(甲基丙烯酸十二烷基酯),聚(甲基丙烯酸苯酯),聚(丙烯酸甲酯),聚(丙烯酸异丙酯),聚(丙烯酸异丁酯),和聚(丙烯酸十八烷基酯)(在本文中统一称为“聚丙烯酸”),聚(丁酸),聚(戊酸)和(丙交酯-己内酯)共聚物;以及它们的共聚物和共混物。如本文所用,“衍生物”包括具有取代、化学基团例如烷基、亚烷基的加成、羟基化、氧化和本领域技术人员常规制备的其他修饰的聚合物。

[0224] 优选的可生物降解聚合物的实例包括羧基酸如乳酸和乙醇酸的聚合物,其与PEG、聚酐、聚(邻)酯、聚氨酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、(丙交酯-己内酯)共聚物,以及它们的共混物和共聚物。

[0225] 优选的天然聚合物的实例包括蛋白质例如白蛋白和谷醇溶蛋白,例如玉米醇溶蛋白和多糖如藻酸盐、纤维素和聚羟基链烷酸酯,例如聚羟基丁酸酯。

[0226] 基质的体内稳定性可以通过使用与聚乙二醇(PEG)共聚的聚合物如丙交酯-乙交酯共聚物在生产过程中进行调整。由于其是亲水性,PEG如果暴露在外表面上则可能延长这些材料的循环时间。

[0227] 优选的不可生物降解的聚合物的实例包括乙烯-乙酸乙烯酯、聚(甲基)丙烯酸、聚

酰胺以及它们的共聚物和混合物。

[0228] 平均粒度为10nm至1000微米的颗粒可用于本文所述的组合物。在优选的实施方案中,颗粒的平均粒度为10nm至100微米,更优选为约100nm至约50微米,更优选为约200nm至约50微米。在某些实施方案中,颗粒是直径为500-700nm的纳米颗粒。颗粒可以具有任何形状,但通常为球形。

[0229] C. 由聚合物-药物偶联物形成的植入物

[0230] 植入物可由一种或多种聚合物-药物偶联物形成。在优选的实施方案中,植入物是眼内植入物。合适的植入物包括但不限于棒、盘、薄片等。

[0231] 在一些情况下,植入物由单一的聚合物-药物偶联物形成,即植入物由含有相同的活性剂、疏水性聚合物片段、分支点(当存在时)和一个或多个亲水性聚合物片段的聚合物-药物偶联物形成。

[0232] 在其它实施方案中,植入物由两种或更多种不同的聚合物-药物偶联物的混合物形成。例如,植入物由两种或更多种含有一种或多种抗青光眼剂、特别是降低眼内压(IOP)的那些药剂如依他尼酸(ECA)或其衍生物以及不同的疏水性聚合物片段、分支点(当存在时)和/或亲水性聚合物片段的聚合物-药物偶联物形成。这样的植入物可用于例如改变一种或多种药剂的释放速率。

[0233] 植入物也可以由其中分散或包封一种或多种抗青光眼剂特别是降低眼内压(IOP)的那些药剂,例如依他尼酸(ECA)或其衍生物的聚合物基质形成。尽管可生物降解的聚合物是优选的,但是基质可以由上述B部分中描述的任何不可生物降解或可生物降解的聚合物形成。基于体内稳定性所需的时间(即分配到需要递送的部位所需的时间)和递送所需的时间来选择聚合物基质的组成。

[0234] 植入物也可以由聚合物-药物偶联物与上述一种或多种聚合物的共混物形成。

[0235] 植入物可以是任何几何形状,例如纤维、片材、膜、微球、球体、圆盘、棒或斑块。植入物尺寸由诸如植入物的耐受性、植入物的位置、鉴于所提出的植入物插入方法的尺寸限制、便于处理等因素决定。

[0236] 在使用片材或薄膜的情况下,为了便于处理,片材或薄膜将在至少约0.5mm×0.5mm,通常约3-10mm×5-10mm的范围内,厚度为约0.1-1.0mm。当使用纤维时,纤维直径通常在约0.05-3mm的范围内,并且纤维长度通常在约0.5-10mm的范围内。

[0237] 植入物的尺寸和形状也可用于控制释放速率、治疗时间和植入部位的药物浓度。越大的植入物将递送比例越大的剂量,但是取决于表面与质量比,可能具有较慢的释放速率。选择植入物的特定尺寸和几何形状以适合植入部位。

[0238] 眼内植入物可以是球形或非球形的。对于球形植入物,植入物可以具有约5 $\mu$ m至约2mm的最大尺寸(例如,直径),或者在用于针施用时为约10 $\mu$ m至约1mm,用于通过手术植入施用时为大于1mm,或大于2mm,如3mm或高达10mm。如果植入物是非球形的,那么植入物具有约5 $\mu$ m至约2mm的最大尺寸或最小尺寸,或者在用于针施用时为约10 $\mu$ m至约1mm,用于通过手术植入施用时为大于1mm,或大于2mm,如3mm或高达10mm。

[0239] 人体中的玻璃体腔室能够容纳具有例如1-10mm长度的不同几何形状的较大植入物。植入物可以是尺寸约2mm×直径0.75mm的圆柱形丸粒(例如,棒)。植入物可以是长度为约7mm至约10mm,直径为约0.75mm至约1.5mm的圆柱形丸粒。在某些实施方案中,植入物是直

径为约0.5mm、长度约6mm、重量约1mg的挤出细丝的形式。在一些实施方案中,该尺寸是或类似于已经被批准用于经由针的眼内注射的植入物:直径为460微米且长度为6mm,以及直径为370微米且长度为3.5mm。

[0240] 眼内植入物也可以被设计成至少有些柔性,以便促进植入物在眼睛例如玻璃体中的插入以及随后的植入物的容纳。植入物的总重量通常为约250-5000 $\mu\text{g}$ ,更优选为约500-1000 $\mu\text{g}$ 。在某些实施方案中,眼内植入物具有约500 $\mu\text{g}$ 、750 $\mu\text{g}$ 或1000 $\mu\text{g}$ 的质量。

[0241] 制造方法

[0242] 植入物可以使用本领域已知的任何合适的技术制造。用于制备植入物的合适技术的实例包括溶剂蒸发方法、相分离方法、界面方法、模塑方法、注射成型方法、挤出方法、共挤出方法、切割机压制法、模切方法、热压缩及它们的组合。考虑到许多因素,包括植入物中存在的聚合物/聚合物片段的性质、植入物中存在的一种或多种抗青光眼剂(特别是降低眼内压(IOP)的那些药剂如依他尼酸(ECA)或其衍生物)的性质以及植入物的期望形状和尺寸,可以选择用于制造植入物的合适方法。用于制备植入物的合适方法描述于例如美国专利号4,997,652和美国专利申请公开号US2010/0124565中。

[0243] 在某些情况下,可以使用挤出方法来避免在植入物制造期间对溶剂的需要。当使用挤出方法时,选择聚合物/聚合物片段和一种或多种药剂以在制造所需的温度通常至少约85 $^{\circ}\text{C}$ 下稳定。然而,取决于聚合物组分和ECA或其衍生物的性质,挤出方法可以使用约25 $^{\circ}\text{C}$ 至约150 $^{\circ}\text{C}$ ,更优选约65 $^{\circ}\text{C}$ 至约130 $^{\circ}\text{C}$ 的温度。

[0244] 植入物可以共挤出以提供包覆植入物的全部或部分表面的包衣。这种包衣可以是可侵蚀的或不可侵蚀的,并且可以是对一种或多种药剂、水或其组合不渗透、半渗透或可渗透的。这样的包衣可用于进一步控制一种或多种药剂从植入物的释放。

[0245] 压缩方法可用于制造植入物。压缩方法通常产生比挤出方法具有更快释放速率的植入物。压缩方法可以使用约50-150psi、更优选约70-80psi、甚至更优选约76psi的压力,并且使用约0 $^{\circ}\text{C}$ 至约115 $^{\circ}\text{C}$ 、更优选约25 $^{\circ}\text{C}$ 的温度。

[0246] IV. 药物制剂

[0247] 药物制剂含有一种或多种聚合物-药物偶联物与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合。代表性的赋形剂包括溶剂、稀释剂、pH调节剂、防腐剂、抗氧化剂、悬浮剂、润湿剂、粘度调节剂、张力剂、稳定剂及其组合。合适的药学上可接受的赋形剂优选选自通常被认为是安全(GRAS)的材料,并且可以施用于个体而不引起不希望的生物学副作用或不需要的相互作用。

[0248] 在一些情况下,药物制剂仅含有用于一种或多种抗青光眼剂、特别是降低眼内压(IOP)的那些药剂如依他尼酸(ECA)或其衍生物控释的一种类型的偶联物或聚合物颗粒(例如含有聚合物-药物偶联物颗粒的制剂,其中掺入药物制剂中的聚合物-药物偶联物颗粒具有相同的组成)。在其他实施方案中,药物制剂含有用于一种或多种抗青光眼剂、特别是降低眼内压(IOP)的那些药剂如依他尼酸(ECA)或其衍生物控释的两种或更多种不同类型的偶联物或聚合物颗粒(例如,药物制剂含有两种或更多种聚合物-药物偶联物颗粒群,其中聚合物-药物偶联物颗粒群具有不同的化学组成、不同的平均粒径和/或不同的粒径分布)。

[0249] B. 用于眼部给药的制剂

[0250] 由聚合物-药物偶联物形成的颗粒优选配制成用于注射到眼睛中的溶液或悬浮

液。

[0251] 用于眼部给药的药物制剂优选为由一种或多种聚合物-药物偶联物形成的颗粒的无菌水溶液或悬浮液形式。可接受的溶剂包括例如水、林格氏溶液、磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 和等渗氯化钠溶液。制剂还可以是在无毒的、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂如1,3-丁二醇中的无菌溶液、悬浮液或乳液。

[0252] 在一些情况下,制剂以液体形式分布或包装。或者,用于眼部给药的制剂可以包装为固体,例如通过冻干合适的液体制剂而获得。在施用之前,可以用合适的载体或稀释剂重新配制固体。

[0253] 用于眼部给药的溶液、悬浮液或乳液可用维持适合于眼部给药的pH所需的有效量的缓冲剂缓冲。合适的缓冲剂是本领域技术人员熟知的,有用的缓冲剂的一些实例是乙酸盐、硼酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐缓冲剂。

[0254] 用于眼部给药的溶液、悬浮液或乳液还可含有一种或多种张力剂以调制剂剂的等渗范围。合适的张力剂是本领域公知的,一些实例包括甘油、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化钠和其他电解质。

[0255] 用于眼部给药的溶液、悬浮液或乳液还可以含有一种或多种防腐剂以防止眼用制剂的细菌污染。合适的防腐剂是本领域已知的,包括聚六亚甲基双胍 (PHMB)、苯扎氯铵 (BAK)、稳定的氧氯复合物(或称为Purite®)、乙酸苯汞、氯丁醇、山梨酸、洗必泰、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯、硫柳汞及它们的混合物。

[0256] 用于眼部给药的溶液、悬浮液或乳液还可含有本领域已知的一种或多种赋形剂,例如分散剂、润湿剂和悬浮剂。

[0257] V. 使用方法

[0258] A. 待治疗的疾病和紊乱

[0259] 用于递送一种或多种抗青光眼剂、特别是降低眼内压 (IOP) 的那些药剂例如依他尼酸 (ECA) 或其衍生物的控释剂量制剂可用于治疗与增加的眼内压相关的疾病或紊乱。给药后,一种或多种药剂足够高的以产生治疗益处的但足够低的以避免细胞毒性的浓度在延长的时间内释放。

[0260] 当施用于眼睛时,颗粒在延长的时间内,优选长于3、7、10、15、21、25、30或45天的时间内释放低剂量的一种或多种活性剂。可以调整聚合物-药物偶联物的结构或聚合物基质的组成、颗粒形态和施用的颗粒剂量,以在延长的时间内向眼睛施用治疗有效量的一种或多种活性剂,同时使副作用最小化,例如暗视力ERG b波幅度和/或视网膜变性的减少。

[0261] 含有用于控释一种或多种抗青光眼剂(特别是降低眼内压 (IOP) 的那些药剂,如依他尼酸 (ECA) 或其衍生物) 的颗粒的药物组合物,可以施用于有需要的患者的眼睛以治疗或预防眼睛的一种或多种疾病或紊乱。通常,将偶联物施用于前房、小梁网和Schlemm管。

[0262] 在优选的实施方案中,施用含有由本文提供的一种或多种聚合物-药物偶联物形成的颗粒的药物组合物,以治疗或预防眼内新生血管性疾病。在某些实施方案中,颗粒由含有蒽环类抗生素(如柔红霉素或多柔比星)的聚合物-药物偶联物形成。

[0263] 眼睛疾病,特别是特征在于眼睛新血管形成的疾病,是一个重大的公共健康问题。眼内新生血管疾病的特征在于眼睛的一个或多个区域的血管生长不受控制。不受控制的血管形成会损伤和/或遮蔽眼中的一种或多种结构,导致视力丧失。眼内新生血管疾病包括增

生性视网膜病变、脉络膜新血管形成 (CNV)、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、糖尿病和其他缺血相关性视网膜病变,糖尿病性黄斑水肿、病理性近视、视网膜血管瘤、眼组织胞浆菌病、视网膜中央静脉阻塞 (CRVO)、角膜新血管形成和视网膜新血管形成 (RNV)。眼内新生血管疾病折磨全世界数百万人,在许多情况下导致严重的视力丧失、生活质量和生产力下降。

[0264] 年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是老年人严重不可逆视力丧失的主要原因。Bressler 等, JAMA, 291:1900-1901 (2004)。AMD 的特征是广谱的临床和病理结果,如被称为玻璃疣的淡黄色斑点,视网膜色素上皮细胞 (RPE) 破裂,脉络膜新血管形成 (CNV) 和盘状黄斑变性。AMD 分类为干性 (即非渗出性) 或湿性 (即渗出性)。干性 AMD 的特征在于存在被称为玻璃疣的病变。湿性 AMD 的特征在于视野中心的新血管形成。

[0265] 虽然不太常见,但是湿性 AMD 占与 AMD 相关的严重视力丧失的 80%-90% (Ferris 等, Arch. Ophthalmol. 102:1640-2 (1984))。AMD 的原因未知。然而,很明显 AMD 发展的风险随着年龄的增长而增加。AMD 也与家族史、吸烟、氧化应激、糖尿病、酒精摄入和阳光照射等危险因素有联系。

[0266] 湿性 AMD 通常以黄斑区域的 CNV 为特征。脉络膜毛细血管增生并穿透布鲁赫膜到达视网膜色素上皮细胞 (RPE)。在某些情况下,毛细血管可能延伸到视网膜下的空间。新形成的毛细血管的渗透性增加导致 RPE 下和/或神经感觉视网膜下或内的浆液或血液的积聚。当中央凹变得肿胀或分离时,发生视力下降。可能会出现纤维化生和组织化,导致升高的视网膜下质量,其被称为构成末期 AMD 的盘状瘢痕并与永久性视力丧失相关 (D'Amico D J. N. Engl. J. Med. 331:95-106 (1994))。

[0267] 眼睛的其他疾病和紊乱如葡萄膜炎也很难使用现有疗法进行治疗。葡萄膜炎是指葡萄膜的任何组成如虹膜、睫状体或脉络膜的炎症的一般术语。被称为视网膜炎的上覆视网膜炎或被称为视神经炎的视神经炎症可伴随葡萄膜炎或不伴随葡萄膜炎发生。

[0268] 葡萄膜炎的眼部并发症可能产生深远和不可逆的视力丧失,特别是当未被认识到或不当治疗时。葡萄膜炎最常见的并发症包括视网膜脱落,视网膜、视神经或虹膜新血管形成,以及囊状黄斑水肿。如果肿胀、泄漏和背景糖尿病视网膜病变 (BDR) 发生在黄斑内 (对视力最关键的视网膜中央的 5%), 则可能发生黄斑水肿 (ME)。ME 是严重视力受损的常见原因。

[0269] 已经有许多尝试用药物治疗眼内神经血管疾病以及与眼睛的慢性炎症相关的疾病。在眼组织中长时间施用和维持治疗有效量的药物一直困扰着开发临床有用的疗法的尝试。此外,许多药物在施用于眼组织时表现出显著的副作用和/或毒性。

[0270] 眼内新生血管疾病是以眼睛新血管形成为特征的眼睛疾病或紊乱。新血管形成可能发生在眼睛的一个或多个区域,包括角膜、视网膜、脉络膜层或虹膜。在某些情况下,眼睛的疾病或紊乱的特征在于在眼脉络膜层中形成新的血管 (即脉络膜新血管形成, CNV)。在一些情况下,眼睛疾病或紊乱的特征在于形成源自视网膜静脉并沿着视网膜的内部 (玻璃体) 表面延伸的血管 (即, 视网膜新血管形成, RNV)。

[0271] 示例性的眼睛新生血管疾病包括与脉络膜新血管形成相关的年龄相关性黄斑变性、增生性糖尿病性视网膜病变 (与视网膜、视网膜前或虹膜新血管形成相关的糖尿病性视网膜病变)、增生性玻璃体视网膜病变、早产儿视网膜病变、病理性近视、视网膜血管瘤、假眼组织胞浆菌病综合征 (POHS) 以及与缺血相关的病症,诸如视网膜分支静脉阻塞、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞和视网膜中央动脉阻塞。

[0272] 新血管形成可以由肿瘤引起。肿瘤可以是良性肿瘤或恶性肿瘤。示例性良性肿瘤包括错构瘤和纤维神经瘤。示例性恶性肿瘤包括脉络膜黑素瘤、虹膜的葡萄膜黑素瘤、睫状体的葡萄膜黑素瘤、视网膜母细胞瘤或转移性疾病(例如脉络膜转移)。

[0273] 新血管形成可能与眼部伤口有关。例如,伤口可能是对球体的创伤性损伤例如角膜裂伤的结果。或者,伤口可能是眼科手术的结果。

[0274] 可以施用聚合物-药物偶联物以预防或降低玻璃体视网膜手术后增生性玻璃体视网膜病变的风险,防止角膜手术(例如角膜移植和准分子激光手术)后角膜混浊,防止小梁切除术闭合,或预防或实质上减缓翳(pterygii)复发。

[0275] 可以施用聚合物-药物偶联物以治疗或预防与炎症相关的眼睛疾病。在这种情况下,聚合物-药物偶联物优选含有抗炎剂。示例性的炎症性眼部疾病包括但不限于葡萄膜炎、眼内炎和眼科创伤或外科手术。

[0276] 眼睛疾病也可能是感染性眼病,例如HIV视网膜病变、毒蕈碱病、弓形虫病和眼内炎。

[0277] 含有由一种或多种聚合物-药物偶联物形成的颗粒的药物组合物也可用于治疗或预防影响眼睛其它部位的一种或多种疾病,如干眼症、睑板腺炎、青光眼、结膜炎(如过敏性结膜炎、春季结膜炎、巨大乳头状结膜炎、特应性角膜结膜炎)、伴有虹膜新血管形成的新生血管性青光眼以及虹膜炎。

[0278] B. 施用方法

[0279] 制剂可以通过玻璃体内注射(例如,前、中、后玻璃体注射)、结膜下注射、前房注射、经由颞叶注射入前房、基质内注射、注射入脉络膜下空间、角膜内注射、视网膜下注射和眼内注射而进行局部施用。在优选的实施方案中,药物组合物通过玻璃体内注射施用。

[0280] 植入物可以使用本领域已知的合适的植入方法施用于眼睛。在某些实施方案中,使用诸如22号针的针玻璃体内注射植入物。考虑到植入物尺寸、植入物形状和待治疗的疾病或紊乱,植入物在玻璃体内的放置可以变化。

[0281] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物和/或植入物与一种或多种附加活性剂共同施用。本文所用的“共同施用”是指将ECA或其衍生物的控释制剂与一种或多种附加活性剂在相同剂型内一起施用,以及同时或基本上同时使用不同剂型施用。本文所用的“基本上同时”通常是指在十分钟内,例如在五分钟内,例如在两分钟内,例如在一分钟内。

[0282] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物和/或植入物与用于新生血管疾病或眼睛病症的一种或多种另外的治疗共同施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物和/或植入物与一种或多种抗血管生成剂如贝伐单抗(acvacizumab)、雷珠单抗、**LUCENTIS®**或者阿柏西普(EYLEA)共同施用。

[0283] 优选地,颗粒将在延长的时间内释放有效量的一种或多种抗青光眼剂,特别是降低眼内压(IOP)的那些药剂如依他尼酸(ECA)或其衍生物。在优选的实施方案中,颗粒在至少两周的时间内、更优选在至少四周的时间内、更优选在至少六周的时间内、最优选在至少八周的时间内释放有效量的一种或多种药剂。在一些实施方案中,颗粒在三个月或更长的时间内释放有效量的一种或多种药剂。

[0284] 通常,本文所述的组合物的治疗功效的特征在于,相对于没有任何治疗的眼睛的IOP或接受媒介物或对照物质(对照)的眼睛的IOP降低了IOP。通常,相对于对照IOP的降低

为降低了1-8mmHg,优选2-6mmHg,更优选2-4mmHg。

[0285] IOP的降低发生在延长的时间内,通常在2-7天至1-6个月或更长时间内。优选地,IOP的降低在几天内发生,并且保持低于对照1至6个月的时间,更优选3至4个月的时间。

[0286] 通过参考以下非限制性实施例将进一步理解本发明。

[0287] 实施例

[0288] 实施例1.ECA-L-半胱氨酸的制备

[0289] 将100mg依他尼酸(ECA)加入到3mL水中,将pH调节至5.0直到ECA溶解。溶解后,将pH调节至7.0。将39mg L-半胱氨酸溶解于3ml双蒸水中,将pH调节至7.0。将两种溶液混合,轻轻搅动1小时,然后将溶液冻干。

[0290] 实施例2.PEG3-PSA(PEG-PSA)预聚物的制备

[0291] 通过熔融缩合合成(聚乙二醇)<sub>3</sub>-聚(癸二酸)共聚物(PEG<sub>3</sub>-PSA)或(聚乙二醇)-聚(癸二酸)共聚物(PEG-PSA)。癸二酸(SA)在乙酸酐中回流以形成癸二酸(SA)预聚物(Acy1-SA)。通过将CH<sub>3</sub>O-PEG-NH<sub>2</sub>(2.0g)、柠檬酸(26g)、二环己基碳二亚胺(DCC;83mg)和4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP,4.0mg)混合,加入到10mL二氯甲烷中,在室温下搅拌过夜,然后沉淀并用乙醚洗涤,真空干燥,制得聚乙二醇(PEG<sub>3</sub>)。将Acy1-SA(90%w/v)和PEG<sub>3</sub>((10%w/v)(或PEG))在180℃下聚合30分钟。在整个聚合过程中,每15分钟进行强烈的氮气扫除30秒。在反应结束时,使聚合物完全冷却并溶解在氯仿中。将溶液滴加到过量的石油醚中沉淀。通过过滤收集沉淀物,真空干燥至恒重。

[0292] 实施例3.ECA-L-半胱氨酸聚酐微球的制备

[0293] 将120mg PEG-PSA或PEG<sub>3</sub>-SA溶解于1.2mL二氯甲烷,将30mgECA-L-半胱氨酸溶解于1.2mL DCM、300ul甲醇和300ul DMSO中。将两种溶液混合在一起并搅拌1小时,倒入40mL 1%聚乙烯醇(PVA,250000Mw,88%水解,Sigma)溶液中,在3500rpm下均质化1分钟(Silverson Homogenizer,型号L4RT,Chesham Bucks,England),搅拌3小时使二氯甲烷蒸发。

[0294] 使用Bruker Avance 500MHz FT-NMR光谱仪(Madison,WI)通过<sup>1</sup>H NMR和使用Perkin Elmer 1600系列傅里叶变换红外光谱仪(KBr板)(Wellesley,MA)通过傅里叶变换红外光谱(FT-IR),确认PEG-SA-ECA-L-半胱氨酸聚合物的结构。

[0295] 通过离心收集颗粒并用蒸馏水洗涤。使用Coulter Multisizer e(Beckman-Coulter Inc.,Fullerton,CA)进行微粒尺寸分析。将微粒加入到100mL的Isoton II溶液中,直到颗粒的重合率(coincidence)为8%至10%。对于每批微粒,尺寸化大于100,000个颗粒以确定平均粒度和尺寸分布。ECA-半胱氨酸颗粒的粒度为9.1±3.5um,载药量为10.2%(药物重量/总重量)。

[0296] 实施例4:释放动力学和体内功效的测定

[0297] 材料和方法

[0298] 以前的研究表明,向IOP升高的人类患者前房内施用ECA导致ECA治疗后3~24小时内IOP降低,持续3天,治疗1周后IOP逐渐恢复到治疗前的水平。为了在正常小鼠中评估PEG-SA-ECA-L-半胱氨酸颗粒的IOP降低效果,通过在角膜缘的上肢静脉给予正常的C57BL/6小鼠ECA(1μg游离药物)或PEG-SA-ECA-L-半胱氨酸颗粒(1μg活性剂)。

[0299] 结果

[0300] 在37°C下在加速无限漏槽条件下的体外药物释放动力学表明ECA-L-半胱氨酸偶联物持续释放14天,如图1所示。

[0301] 如图2A和2B所示,与未治疗的对照组相比,游离ECA治疗导致IOP显著降低。然而,这种效果仅持续了1天。到第5天,游离ECA的IOP降低效果已经消失。相比之下,PEG-SA-ECA-L-半胱氨酸颗粒的施用导致持续至少42天的持续的IOP降低效果。这些数据表明,ECA显著降低正常小鼠的IOP,PEG-SA-ECA-L-半胱氨酸颗粒显著延长了ECA的IOP降低效果。

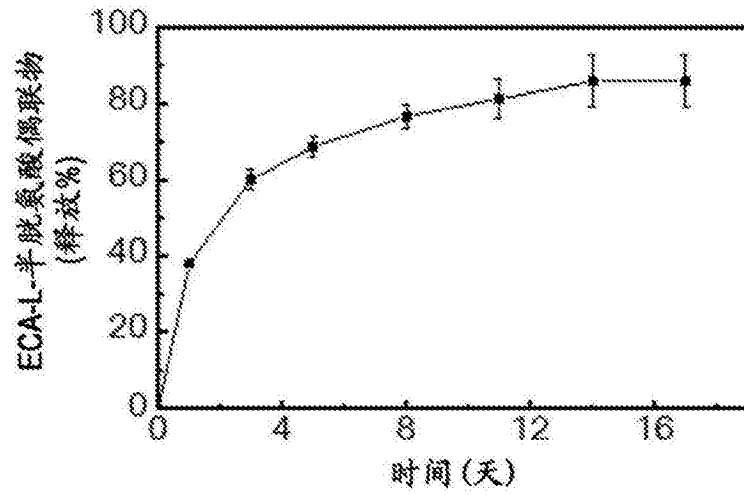


图1

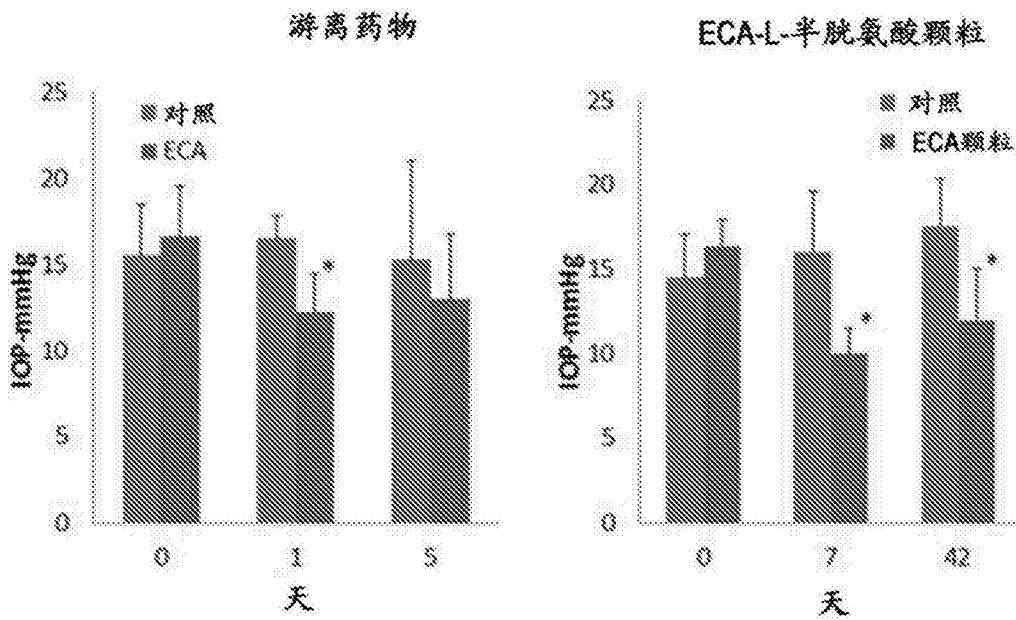


图2A和2B