



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105407896 B

(45)授权公告日 2019.08.27

(21)申请号 201480041856.1

(73)专利权人 爱康生物科技有限公司

(22)申请日 2014.05.23

地址 美国加利福尼亚州

(65)同一申请的已公布的文献号

(72)发明人 弗农·G·王 威廉·S·怀特

申请公布号 CN 105407896 A

美·W·胡 格伦·T·黄

(43)申请公布日 2016.03.16

法伊纳·卡拉桑娜

(30)优先权数据

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

61/827,091 2013.05.24 US

代理人 张颖玲 胡春光

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2016.01.22

A61K 31/56(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

审查员 陈振中

PCT/US2014/039319 2014.05.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/190248 EN 2014.11.27

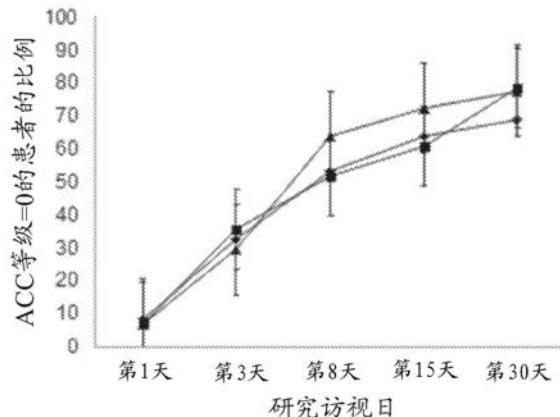
权利要求书1页 说明书12页 附图5页

(54)发明名称

缓释的地塞米松在白内障手术后的炎症中的应用

(57)摘要

本实施方式提供了在柠檬酸酯中地塞米松的短期缓释液体制剂的治疗方案和应用,其中小剂量单次给药到眼前房中,提供了用于白内障手术后的抗炎治疗。



1. 一种用于注射到眼中虹膜之前或之后的单次单位剂型，所述单次单位剂型由悬浮、分散或溶解在5μL的总单次单位体积的乙酰柠檬酸三乙酯中的地塞米松组成，其中，地塞米松与乙酰柠檬酸三乙酯的质量/质量比为9:91，且其中，给药后所述单次单位剂型在眼中虹膜之前或之后的位点保持单一的球丸形状，在无限渗透条件下在盐溶液中测量时，所述单次单位剂型释放地塞米松持续至少3天，并且当通过裂隙灯显微镜进行评估时，在给药30天内，产生计数低于2的前房细胞。

2. 根据权利要求1所述的单次单位剂型，其中，所述单次单位剂型包含517μg地塞米松。

3. 根据权利要求1所述的单次单位剂型，其中，所述单次单位剂型在无限渗透条件下在盐溶液中测量时，释放所述地塞米松持续至少7天。

4. 根据权利要求1所述的单次单位剂型，其中，所述单次单位剂型在无限渗透条件下在盐溶液中测量时，释放所述地塞米松持续至少7天，但不超过35天。

5. 根据权利要求1所述的单次单位剂型，其中，所述单次单位剂型在无限渗透条件下在盐溶液中测量时，在3天后保留至少30%的所述地塞米松。

6. 一种用于治疗白内障手术后的炎症的注射到眼中虹膜之前或之后的单位剂量，所述单位剂量由5μL的由在乙酰柠檬酸三乙酯中的517μg地塞米松组成的制剂组成，其中，所述单位剂量被注射到白内障手术后的眼前房中一次，并且其中，给药后所述单位剂量在眼中虹膜之前或之后保持单一的球丸形状，且当通过裂隙灯显微镜进行评估时，在给药30天内，给药产生计数低于2的前房细胞。

7. 一种用于在白内障手术后注射单次单位剂量到眼中虹膜之前或之后的试剂盒，包括：

预填充的针筒或预填充的小瓶，含有由地塞米松:乙酰柠檬酸三乙酯的w/w比为9:91的地塞米松和乙酰柠檬酸三乙酯组成的制剂；

注射针筒；

25号插管、28号针头或30号针头，所述插管和针头可选地与所述针筒连接；

药量装载导件；

可选的药量递送导件；以及

用于将5μL单次单位剂量的所述制剂给药至白内障手术后的眼中虹膜之前或之后的说明书；

其中，5μL的单次单位剂量的所述制剂的注射，当通过裂隙灯显微镜进行评估时，在给药30天内，产生计数低于2的前房细胞。

8. 根据权利要求1所述的单次单位剂型，其中，使用针头递送注射剂。

9. 根据权利要求1所述的单次单位剂型，其中，使用插管递送注射剂。

10. 一种由5μL的组合物组成的单次单位剂型，所述组合物由在乙酰柠檬酸三乙酯中的517μg地塞米松组成，其中，所述单次单位剂型被置于针筒或小瓶中，且所述单次单位剂型在放置位点保持单一的球丸形状，并且在无限渗透条件下在盐溶液中测量时，所述单次单位剂型释放所述地塞米松持续至少3天，但不超过35天，并且当通过裂隙灯显微镜进行评估时，在给药30天内，产生计数低于2的前房细胞。

缓释的地塞米松在白内障手术后的炎症中的应用

[0001] 相关申请

[0002] 本申请涉及并要求于2013年5月24日递交的美国申请号61/927091的优先权权益，该申请在此通过引用整体并入本文中。

背景技术

[0003] 白内障是眼睛晶状体变混浊，阻碍光线通过。大多数白内障与衰老有关，但偶尔也会出现儿童天生就患有这一症状；或者，在损伤、炎症或疾病后，可能发展成白内障。与年龄相关的白内障的危险因素包括糖尿病、长时间暴露在阳光下、使用烟草和过量饮酒。

[0004] 通过手术切除受影响的晶状体，能够恢复视力，并且在大多数情况下，通过替换成人工晶状体，来恢复视力。事实上，在西方国家，白内障手术率在过去二十年内显著增加。在许多国家，白内障手术如今已占到所有眼科手术的一半以上，并成为最常见的选择性手术治疗。虽然如今去除混浊晶状体并且将其替换成人造晶状体，是仅涉及轻微风险的常规操作，但它消耗相当份额的眼科护理的资源。因此，最小化白内障手术的副作用以及对卫生保健系统的影响，仍然是重要的目标。

[0005] 除了抗生素滴眼剂预防感染之外，抗炎滴眼剂还用以帮助减少任何内部炎症。在一些情况中，在手术之前开始使用这些滴眼剂，并且在一些情况中必须持续2或3个月。依从给药方案和施药方案以最小化炎症的副作用，对于许多患者来说是有挑战性的。炎症消退得越快，患者就能越快实现手术全部期望的治疗结果，并能越快恢复正常日常活动。此外，使用滴眼剂将药物递送到眼睛中，最多也只能勉强有效。在大多数情况下，实际上仅很少的药量进入眼睛。这个因素与依从性问题一起，限制了使用滴眼剂技术能实现的有效药物水平。因此，需要一种缓释抗炎疗法，该缓释抗炎疗法通过替代抗炎滴眼剂的需要而使白内障患者受益。特别是，需要一种递送有效药物水平且没有与滴眼剂相关问题的制剂和方法，该制剂产生优异的临床结果。

发明内容

[0006] 本实施方式提供了易注射的、短期缓释的制剂的白内障手术后的应用，其中易注射的、短期缓释的制剂用于缓释抗炎药地塞米松约1~3周。在一个实施方式中，所述制剂基本上由在柠檬酸酯载体中地塞米松组成，其中，将约1μL~约12μL的一个药量体积的制剂注射到眼前房中，以治疗白内障手术后的炎症，该制剂基本上由在约80%~约99%的柠檬酸酯或柠檬酸醚中的浓度为约1%~约20 (w/w) 的地塞米松组成。在具体的示例实施方式中，对已接受了白内障手术的患者给药约5μL由在乙酰柠檬酸三乙酯中的约6%、约9%或约12% (w/w) 的地塞米松组成的制剂，其中该制剂被注射到眼前房中。在使用中，通过这种单次小体积注射，来控制白内障手术后的炎症。本药物方案替代了甾体滴眼剂，并且在简化治疗、患者依从性和白内障手术患者的临床结果上提供了改善的益处。

[0007] 本实施方式的一个方面提供了一种由约1μL~约12μL的组合物组成的制剂在治疗白内障手术后的炎症中的应用，所述组合物基本上由约1%~约20% (w/w) 地塞米松和约

80%~约99% (w/w) 乙酰柠檬酸三乙酯组成,所述制剂作为单次药量通过注射到眼前房中进行给药,其中,当在无限渗透条件 (infinite sink conditions) 下在盐溶液中测量时,所述剂型释放所述地塞米松持续至少3天。在具体的实施方式中,所述应用的制剂包括约6% (w/w) 地塞米松;约9% (w/w) 地塞米松;或约12% (w/w) 地塞米松。在另一个实施方式中,当通过裂隙灯显微镜进行评估时,在给药30天内,所述制剂的应用产生低于2的前房细胞计数。在又一实施方式中,所述制剂的应用包括使用针头递送的注射剂;或使用插管递送的注射剂。

[0008] 实施方式的另一个方面提供了一种基本上由约1%~约20 (w/w) 地塞米松和约80%~99% 乙酰柠檬酸三乙酯组成的单位剂量,其中,当在无限渗透条件下在盐溶液中测量时,所述剂型释放所述地塞米松持续至少3天。在一些实施方式中,单位剂型包含约200 μ g ~约800 μ g 地塞米松;约342 μ g 地塞米松;约517 μ g 地塞米松;或约697 μ g 地塞米松。在其它实施方式中,所述单位剂型的总体积为约1 μ L~约12 μ L;约4 μ L~约6 μ L;或约5 μ L。在其它实施方式中,当在无限渗透条件下在盐溶液中测量时,单位剂型释放地塞米松持续至少7天。在具体的实施方式中,当在无限渗透条件下在盐溶液中测量时,单位剂型释放地塞米松持续至少7天,但不超过35天。在其它实施方式中,当在无限渗透条件下在盐溶液中测量时,单位剂型在3天后保留其至少30%的地塞米松。

[0009] 另一个实施方式提供了一种用于治疗白内障手术后的炎症的单位剂量,所述单位剂量由约5 μ L的制剂的单位药量组成,所述制剂基本上由在乙酰柠檬酸三乙酯中的342 μ g、517 μ g或697 μ g 地塞米松组成,其中,所述单位药量被注射到白内障手术后的眼前房中,并且其中,当通过裂隙灯显微镜进行评估时,在给药30天内,给药产生低于2的前房细胞计数。

[0010] 本实施方式的另一个方面提供了一种试剂盒,该试剂盒包括:含有制剂的预填充的针筒或预填充的小瓶,所述制剂基本上由地塞米松:乙酰柠檬酸三乙酯的w/w比为约6:94、约9:91或约12:88的地塞米松和乙酰柠檬酸三乙酯组成;以及注射针筒;可选与所述针筒连接的25号插管、28号针头或30号针头;药量装载导件 (guide);可选地,药量递送导件;以及给药说明书;其中,所述试剂盒的约5 μ L的所述制剂的单次单位药量被注射到眼前房中,用于治疗白内障手术后的炎症。

[0011] 实施方式的又一方面提供了一种治疗有需求的患者的白内障手术后的炎症的方法,所述方法包括将约1 μ L~约12 μ L的基本上由约1%~约20% (w/w) 地塞米松和约80%~约99% (w/w) 乙酰柠檬酸三乙酯组成的组合物注射到所述患者的眼前房中。在这方面的一些实施方式中,当通过裂隙灯显微镜进行评估时,在给药30天内,给药产生低于2的前房细胞计数;或者,当通过裂隙灯显微镜进行评估时,在给药8天内,给药产生低于3的前房细胞计数。在其它实施方式中,当在无限渗透条件下在盐溶液中测量时,组合物释放地塞米松持续至少3天。在其它实施方式中,该方法的组合物包含约200 μ g ~约1100 μ g 地塞米松;约342 μ g 地塞米松;约517 μ g 地塞米松;或约697 μ g 地塞米松。在该方法的其它实施方式中,该组合物的总药量体积为约4 μ L~约7.5 μ L。

[0012] 本实施方式的另一个方面提供了一种包括预填充的针筒的单位剂型,所述预填充的针筒包含约1 μ L~约12 μ L的由1%~20% (w/w) 地塞米松和80%~99% (w/w) 乙酰柠檬酸三乙酯组成的组合物,其中,当在无限渗透条件下在盐溶液中测量时,所述剂型释放所述地塞米松持续至少3天,但不超过35天。

附图说明

[0013] 图1示出了5μL等份的在乙酰柠檬酸三乙酯(ATEC)中Dex的三种制剂的平均体外地塞米松(Dex)释放,以在10mL无限渗透盐水(saline infinite sink)中每天Dex释放的百分比表示,n=6: • 342μg/5μL; ■ 517μg/5μL; ▲ 697μg/5μL。

[0014] 图2示出了在ATEC中Dex的两种制剂的平均体外Dex释放,以在20mL无限渗透盐水中每天释放的百分比表示,n=6: ▲ 342μg/5μL; ■ 517μg/5μL。

[0015] 图3示出了在ATEC中Dex的两种制剂的平均体外Dex释放,以在20mL盐水/β-环糊精中每天释放的百分比表示,n=6: ▲ 342μg/5μL; ■ 517μg/5μL。

[0016] 图4示出了在ATEC中Dex的两种制剂的平均体外Dex释放,以在20mL盐水/吐温-80中每天释放的百分比表示,n=6: ▲ 342μg/5μL; ■ 517μg/5μL。

[0017] 图5表示在ATEC中Dex的三种制剂的粘度的数据。◆ 342μg/5μL; ○ 517μg/5μL; ▲ 697μg/5μL。

[0018] 图6示出在注射5μL到前房中后,在ATEC中地塞米松的三种不同制剂之一的地塞米松向兔眼房水中释放的体内药物动力学: • 342μg/5μL; ▲ 517μg/5μL; ■ 697μg/5μL。该数据表明,地塞米松释放持续11~21天。

[0019] 图7示出在白内障手术,并且单次给药5μL在ATEC中三种浓度之一的单位药量Dex(如所示)后第8天,ACC级=0的患者的比例。

[0020] 图8示出(用图7所示的制剂的单次给药治疗的白内障手术患者的)II期临床试验的次要终点,以具有ACC等级=0的患者随时间变化的比例。◆ 342μg/5μL; ■ 517μg/5μL; ▲ 697μg/5μL。竖线是未调整的平均值±1标准误差。使用末次观察转入(LOCF)法来估计缺失的数据。

[0021] 图9是与使用两种市售产品(来自Surodex®植入物的地塞米松和来自Durezol®滴眼剂的二氟泼尼酯)进行前房细胞清除所发表的数据相比,显示出注射在柠檬酸酯中的地塞米松(如本文描述的)的二十六位人类白内障手术患者中前房细胞清除的患者百分比的柱状图。点:在柠檬酸酯中的地塞米松;影线:Surodex®植入物;交叉影线:Durezol®二氟泼尼酯滴眼剂。

具体实施方式

[0022] 应当理解,本发明并不限于本文描述的具体方法、方案和试剂等,本身可以进行变化。本文中使用的术语仅用于描述具体实施方式的目的,而不意在限制本发明的范围,本发明的范围仅由权利要求书限定。除非另有定义,本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员所普遍理解的相同的含义。

[0023] 除非上下文清楚地指明,如本文和权利要求书所用的单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该/所述”包括复数形式。术语“或/或者”是包括的意思,除非通过例如“两者之中任一(either)”进行了修改。除了在操作实施例中,或另有说明,本文中用于表示成分或反应条件的量的所有数值在所有情况下,都应被理解为由术语“约”修饰的。与百分比相关的术语“约”一般是指±1%。“基本上由……组成”是指,本文所描述的制剂能够含有不干扰药品功效或药物释放的其它成分;或者,在一般情况下,制剂可以含有总量小于制剂的1%、0.5%或0.1%的,或以微量存在的其它成分。

[0024] 所有确认的专利和其它出版物通过引用而被并入本文,用于描述和公开例如在这些出版物中描述的、可能与本发明使用相关的方法,但是并不用于提供对与本文出现的不一致的术语定义。这些出版物仅提供了在本申请申请日之前的公开内容。在这方面的任何内容都不应解释为,本发明人由于在先发明或任何其它原因而没有资格先于这些公开内容。关于这些文件的日期和对其内容表述的所有陈述都基于申请人能够获得的信息,并且不构成关于这些文件的日期或内容的正确性的任何自认。

[0025] 目前,白内障手术伴随有减轻眼睛炎症所需的滴眼剂的漫长而混乱的方案。例如,在白内障手术后,泼尼松龙(prednisolone)滴眼剂通常按以下方式施用:第一周每天四次,第二周每天三次,第三周每天两次,第四周每天一次,等等直至在瓶子流干。与此同时,在白内障手术后,酮咯酸滴眼剂从第一周到第四周每天施用四次。这些抗炎滴眼剂与诸如抗生素滴眼剂的其它滴眼剂一起使用。抗炎滴眼剂有时是浑浊的,并且使视力模糊。它们也是污秽的,因为眼睛会被聚集在眼角或眼睑上的滴液和不溶性成分充斥。此外,许多人在适当的时候以正确的剂量,持续以“周”计算的正确时间长度,以正确地施用滴液制剂上有困难。换句话说,除了这些滴眼剂的不便之外,滴眼剂给药方案的依从性也可能成为问题。

[0026] 本实施方式提供了抗炎制剂在治疗对手术事件发生的急性炎症反应中的应用。特别是,本实施方式涉及白内障手术后的炎症的治疗,该治疗在具体实施方式中包括:将小体积的基本上由在柠檬酸酯(例如乙酰柠檬酸三乙酯)中的地塞米松组成的液体制剂,例如体积约4 μ L~约12 μ L的剂型,注射到眼前房中。虽然释放是缓释,但是本文中的剂型提供了活性药物持续约一周至约三周的相对短期的缓释。通过设计,该制剂非常快速地递送相对高药量的地塞米松,以产生快速反应;然后快速地逐渐减少,以使与甾类化合物使用有关的任何不利事件发生的可能性最小化。这种液体制剂在放置部位,保持单一的一般为球丸的形状(单片状或粘性结构);这种液体制剂具有生物相容性并且是生物可降解的;提供地塞米松的缓释;然后在将地塞米松递送到所需部位后完全消失。该制剂提供了有资格的执业医师易于操作和注射的新型白内障手术后疗法,并且能用于代替目前的抗炎滴眼剂方案或固体植入物。这种应用通过将目前的抗炎滴眼剂方案替换成,确保在白内障手术后的正确施药、依从性并且提供有益的抗炎疗法的医师管理的一次性施药,避免了与该目前的抗炎滴眼液方案有关的不便和依从性问题。

[0027] 地塞米松是一种抗炎糖皮质激素。其化学名称包括(11 β ,16 α)-9-氟代-11,17,21-三羟基-16-甲基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮;9 α -氟代-16 α -甲基泼尼松龙;和16 α -甲基-9 α -氟代-1,4-孕甾二烯-11 β ,17 α ,21-三醇-3,20-二酮。地塞米松的药物制剂包括地塞米松、醋酸地塞米松和地塞米松磷酸钠。因此,术语地塞米松指得到(或将得到)监管部门批准的眼用抗炎药的地塞米松盐、酸、变体、多晶型物、衍生物、前药和代谢物等等。

[0028] 如本文所用的柠檬酸酯包括:柠檬酸酯或柠檬酸醚,诸如柠檬酸三乙酯(TEC)、乙酰柠檬酸三乙酯(ATEC);和柠檬酸三丁酯,诸如乙酰柠檬酸三丁酯(ATBC)和柠檬酸三丁酯(TBC)。柠檬酸酯在亲水性或疏水性方面有差异,并且柠檬酸酯也可以组合使用。活性剂可溶解、分散、乳化或悬浮在柠檬酸酯中,并且根据特定制剂中使用的柠檬酸酯和活性剂而形成液体、凝胶或固体。动物的体外和体内研究已经报道了多种柠檬酸酯作为缓释载体的应用。参见美国专利号7906136、7560120、6960346;美国专利申请公布号2011/0111006。对地塞米松在眼前房中的短期缓释特别有用的柠檬酸酯是乙酰柠檬酸三乙酯(也被称为ATEC、

柠檬酸乙酰基三乙酯、TEAC、0-乙酰柠檬酸三乙酯或1,2,3-丙三羧酸2-(乙酰氧基)-三乙酯)。

[0029] 本发明的实施方式使用柠檬酸酯载体,特别是ATEC,作为地塞米松在白内障手术后的炎症治疗中的递送载体。给药到眼睛中的制剂的药量体积是相对小的,在约1 μ L~约12 μ L的范围内,包括例如约3 μ L~约10 μ L、约2.5 μ L~约7.5 μ L或约4 μ L~约6 μ L,包括诸如约5 μ L、约7.5 μ L或约10 μ L,作为通过注射递送到眼睛中的单次药量。

[0030] 制剂中的地塞米松的量可以含量表示,诸如每一药量中约100 μ g(微克)~约1100 μ g,包括例如约200 μ g~约800 μ g、约300 μ g~约750 μ g、约300 μ g~约400 μ g、约500 μ g~约600 μ g和约650 μ g~约750 μ g,包括诸如约114 μ g、约342 μ g、约513 μ g、约517 μ g、约684 μ g、约697 μ g、约776 μ g或约1046 μ g。制剂中的地塞米松的量也可表示为约1%~约45% (w/w) 地塞米松的浓度范围,包括例如约2%~约35%、约3%~约25%、约3%~约20%、约5%~约15%、约4%~约14% (w/w) 的地塞米松,包括诸如约1%、4.5%、6%、9%或12% (w/w) 的地塞米松。制剂中的在诸如ATEC的柠檬酸酯载体的量可为范围为约55%~约99% (w/w) 的柠檬酸酯,包括例如约65%~约85%、约75%~约97%、约80%~约97%、约85%~约95%、约86%~约96%,包括诸如约91%、约94%或约88%。

[0031] 换句话说,可以设计一种体积为约4 μ L~约12 μ L的、基本上由在对应的55%~99% 柠檬酸酯中的1%~45% 地塞米松组成的剂型。因此,在基本上由地塞米松和ATEC组成的制剂中,地塞米松:ATEC的重量比可为约1:99、约3:97、约4:96、约4.5:95.5、约6:94、约9:91、约12:88或约20:80。更具体地说,对于由6%地塞米松组成的低药量制剂,5 μ L药量的重量为5.7mg,并且含有0.342mg地塞米松和5.358mg ATEC;对于9%地塞米松的中药量,5 μ L药量的重量为5.75mg,并且含有0.5175mg地塞米松和5.2325mg ATEC。替代剂型在给定的药量体积中包括例如以下量的地塞米松:约342 μ g/约5 μ L,约517 μ g/约5 μ L,约697 μ g/约5 μ L,约1046 μ g/约7.5 μ L,约776 μ g/约7.5 μ L,约513 μ g/约7.5 μ L,约513 μ g/10 μ L,约684 μ g/10 μ L,或约114 μ g/10 μ L。

[0032] 将例如约5 μ L、约7.5 μ L或约10 μ L的剂型单次给药到眼前房中,能在有需要的患者中(即白内障手术后)减轻炎症,并且替换目前的滴眼剂方案或对固体植入物的需要。

[0033] 在白内障手术(任何类型的白内障手术,诸如超声乳化术或囊外白内障手术)完成后,通过小号插管或针头将该制剂给药到前房中。可将该剂型放置在眼前房(在虹膜的前面或后面)中,并且该剂型不干扰患者的视力。可使用插管和小瓶、预填充的小瓶或预填充的针筒,给药该制剂。可使用小号插管和针筒进行虹膜后给药,但是也可使用小号针头,特别用于虹膜前注射。例如,25号插管(例如,单次使用,前房插管,25号,弯曲至尖端为8mm,来自MSI精密专业仪器,宾夕法尼亚州菲尼克斯市)或者28或30号针头,适于将例如约4 μ L~约12 μ L,包括例如约5 μ L、约7.5 μ L或约10 μ L的剂型给药到前房中。因为该制剂在注射后保持其整体形状,所以医师能够查看制剂剂型的妥善放置。在给药后,随着由剂型缓释而递送地塞米松,该制剂逐渐消失而不留下任何物质。使用约4 μ L~约12 μ L的地塞米松制剂的一次给药,足以缓解白内障手术后的炎症,并且可以在不使用其它抗炎治疗(诸如甾体或非甾体抗炎滴眼剂或固体植入物)的情况下进行使用。

[0034] 针筒的给药导件能被用于精确地加载并递送本方案的小体积。参见W02012/149040。简言之,以超过适当剂量所需的体积填充注射针筒,并且紧邻针筒的柱塞杆,在针

筒管的顶部(针筒的近端),柱塞的抓柄之间,插入用于调节被加载到针筒中的药量的垫片(spacer),并且排出过量制剂,直到垫片阻碍柱塞的进一步轴向远端运动。这种物理机制减使得使用者不再需要直观确定或用“眼球”确定在针筒中加载的正确药量体积。然后,可从针筒装置中移除药量加载垫片导件。因为许多针筒在针筒管的近端包括作为密封件的弹性垫圈,使得个体使用者按压柱塞的力量会使递送药量发生变化,可将药量分配导件放置在柱塞上(或已被放置在针筒柱塞上“出售”),该导件一般被配置成“环”,在已经将正确药量体积递送到眼睛中之后,物理阻碍柱塞的进一步分配。市场上已经制造了针筒加载和给药导件((Berlin Food&Lab Equip.,South San Francisco,CA;Encore Machining, San Jose,CA),并且设计了具体针筒和剂量体积的规格。例如,使用这样的给药和递送导件,能根据所使用的尺寸导件,将诸如约5.0 μ L或约7.5 μ L的小量药剂放置到眼睛中。适用于递送制剂的针筒包括:具有稳定连接的针头的一次性胰岛素针筒,特别是0.3mL无菌胰岛素针筒(Becton Dickenson);或者没有连接的针头的无菌一次性玻璃针筒,诸如0.5mL玻璃针筒(Becton Dickenson的Hypak)。在一个实施方式中,在用于制剂药量单位的精确给药的试剂盒中,包括制剂、针筒、插管或针头、药量加载导件,和可选的药量递送导件。

[0035] 已观察到,基本上由柠檬酸酯中的地塞米松组成的制剂的单次药量给药,足以控制(预防或改善)人类白内障手术后的炎症。因此,本发明的具体实施方式提供了约5 μ L的基本上由地塞米松和ATEC组成的制剂剂型,以单次给药到前房中用于治疗白内障手术后的人眼炎症中的应用。在具体的实施方式中,地塞米松可以例如约6%,约9%或约12% (w/w)的浓度存在。作为实例,地塞米松可以在约5 μ L剂型体积中约342 μ g、约517 μ g或约697 μ g的量,被递送到眼前房中。更具体地说,对于由6%地塞米松组成的低药量制剂,5 μ L剂量的重量为5.7mg,并且含有0.342mg地塞米松和5.358mg ATEC;对于9%地塞米松的中药量,5 μ L药量的重量为5.75mg,并且含有0.5175mg地塞米松和5.2325mg ATEC。这些剂型仅注射一次:在白内障手术时,在手术完成时,以及当患者仍处于麻醉状态(局部或全身麻醉)时。在插入新的晶状体后,尤其是在完成了手术的白内障替换部分后,进行给药。

[0036] 本发明的应用可以与其它疗法进行组合。按照医疗服务提供者的规定,在白内障手术后,可能会使用抗生素治疗,诸如抗生素滴液或缓释抗生素治疗(参见美国专利号7906136)。此外,患者由于某些原因可能需要其它抗炎药物治疗,则这些抗炎药物治疗不受到使用本发明制剂的禁忌。另外,一些患者可能需要在白内障手术后进行抗青光眼治疗。这些治疗是现有技术已知的。

[0037] 本发明的另一个方面提供了由在ATEC中的地塞米松组成的制剂在制备治疗白内障手术后的眼内炎症的药物中的应用,其中,单次固定剂量是例如约5 μ L的约342 μ g、517 μ g或697 μ g的地塞米松。

[0038] 重要的是,本发明提供了对手术事件的急性炎症反应进行治疗的制剂的应用。通过设计,它被配制成非常迅速地递送即时高药量,以产生快速反应。然后,从该制剂中释放的地塞米松的量迅速地逐渐减少,以使与甾类化合物使用有关的任何不利事件发生的可能性最小化。在临床试验中,这种应用对白内障手术后的人类产生积极结果。

[0039] 实施例

[0040] 实施例1、地塞米松从柠檬酸酯制剂中的体外释放

[0041] 进行一系列体外实验,以测量从地塞米松和柠檬酸酯的制剂中释放地塞米松的动

力学。通过称量各成分，并充分搅拌使这些成分混合在一起，形成均匀混合物(药品)，从而制备了地塞米松(Dex)和0-乙酰柠檬酸三乙酯(ATEC)的液体制剂。在体外研究中，使用以下三种独立的5 μ L体积的Dex/ATEC药品制剂：

[0042] 342 μ g/5 μ L；等效药量：342 μ g

[0043] 517 μ g/5 μ L；等效药量：517 μ g

[0044] 697 μ g/5 μ L；等效药量：697 μ g

[0045] 将五微升(5 μ L)药品放置在20mL闪烁管中，然后添加足量(q.s.)的盐溶液(0.9% NaCl, pH 6~8)以使总体积达到10mL。含在盐水中的药品的小瓶在37℃温育。在每个时间点，从恒温箱中取出样品小瓶，并将其冷却到室温。从每个小瓶中取出等分的溶液(5mL)，并且使用超高效液相色谱测试地塞米松的浓度。将5mL新鲜盐水加回到每个测试小瓶中以保持无限渗透条件，并且将样品小瓶放回到37℃的恒温箱中。如刚刚描述的，取出等分的溶液，并且在第1天、第3天、第7天和其后的每周，测试地塞米松的释放。这种药物释放的测量方法被称为5/10盐水药物释放方法，因为总体积为10mL，而用于测试所取出和更换的量为5mL。表1中示出Dex从药品中的体外平均释放(也参见图1)：

[0046] 表1、在10mL盐水中的地塞米松平均释放百分比

[0047]

药品 342 μ g Dex			
时间 (天)	平均%释放的总Dex	SD	% RSD
1	44.6	1.8	4.0
3	71.1	3.0	4.2
7	97.3	2.8	2.9
药品 517 μ g Dex			
时间 (天)	平均%释放的总Dex	SD	% RSD
1	30.5	0.9	2.8
3	48.3	1.6	3.3
7	70.6	4.1	5.9
14	87.0	2.6	3.0
21	98.7	2.2	2.2
药品 697 μ g Dex			
时间 (天)	平均%释放的总Dex	SD	% RSD
1	23.5	1.7	7.1
3	40.9	3.3	8.1
7	59.5	3.3	5.5
14	76.9	2.8	3.7
21	90.9	4.1	4.5

[0048]

28	96.1	4.5	4.7
35	99.8	1.2	1.3

对于各时间点，n=6。

[0049] 在另一体外测试系列中，将342 μ g/5 μ L或517 μ g/5 μ L(ATEC中的Dex)放置在小瓶中，并且用0.9%盐水使q.s.达到20mL。如上所述进行存储和测试，所不同的是，在各时间点，抽出15mL用于取样并且替换为15mL新鲜盐水。这种方法被命名为15/20盐水药物释放方法。表2中示出了Dex从药品中的释放(也参见图2)

[0050] 表2、在20mL盐水中的地塞米松平均释放百分比

[0051]

药品 342 µg Dex			
时间 (天)	平均%释放的总Dex	SD	% RSD
1	43.49	0.42	0.97
3	66.20	0.37	0.56
7	87.73	0.72	0.82
14	97.36	0.74	0.76
药品 517 µg Dex			
时间 (天)	平均%释放的总Dex	SD	% RSD
1	30.70	0.58	1.88
3	53.01	1.25	2.36
7	76.66	1.86	2.42
14	99.14	0.59	0.59

对于各时间点, n = 6。

[0052] 为了测试在替代缓冲系统中的体外释放,将342µg/5µL或517µg/5µL (ATEC中的Dex) 放置在小瓶中,并且用0.9%盐水、0.05%β-环糊精的溶液使q.s.达到20mL。如上所述进行存储和测试,所不同的是,在各时间点,抽出10mL用于取样并且替换为10mL新鲜溶液。这种方法被命名为10/20盐水/BCD药物释放方法。表3中示出了Dex从药品中的释放(也参见图3):

[0053] 表3、在20mL盐水/β-环糊精中地塞米松平均释放百分比

[0054]

药品 342 µg Dex			
时间 (天)	平均%释放的总Dex	SD	% RSD
1	54.40	2.35	4.33
3	87.04	7.67	8.81
7	99.23	0.95	0.96
药品 517 µg Dex			
时间 (天)	平均%释放的总Dex	SD	% RSD

[0055]

1	39.34	1.02	2.60
3	70.11	7.14	10.19
7	97.39	4.79	4.92

对于各个时间点, n = 6

[0056] 进行了另一个在替代缓冲系统中的体外释放,其中,将342µg/5µL或517µg/5µL (ATEC中的Dex) 放置在小瓶中,并且用0.9%盐水、0.05%吐温-80的溶液使q.s.达到20mL。如上所述进行存储和测试,所不同的是,在各时间点,抽出10mL用于取样并且替换为10mL新鲜溶液。这种方法被命名为10/20盐水/T80药物释放方法。表4中示出了Dex从药品中的释放(也参见图4):

[0057] 表4、在20mL盐水/吐温-80中的地塞米松平均释放百分比

[0058]

药品 342 µg Dex			
时间 (天)	平均%释放的总Dex	SD	% RSD
1	39.69	3.29	8.28
3	75.71	10.23	13.52
7	92.44	5.70	6.16
药品 517 µg Dex			
时间 (天)	平均%释放的总Dex	SD	% RSD
1	29.06	4.08	14.05
3	59.77	11.86	19.84
7	90.14	10.00	11.10

对于各时间点, n=6

[0059] 实施例2、地塞米松从柠檬酸酯中的体内释放

[0060] 通过称量各成分,并充分搅拌使这些成分混合在一起,形成均匀混合物、均化共混物,从而制备了地塞米松和ATEC的液体制剂。市场上出售GMP制造的USP微粉化的地塞米松(例如,霍金斯药业集团(Hawkins Pharmaceutical Group),明尼苏达州明尼阿波利斯市;法玛西亚普强(Pharmacia Upjohn),密歇根州卡拉马祖市),且具有分析证书。使用红外吸收和HPLC,进行地塞米松的特征和纯度的其它测试。市场上出售具有分析证书的ATEC、NF(例如,来自凡特鲁斯性能材料有限公司(Vertellus Performance Materials Inc.),北卡罗来纳州格林斯博罗市)。对特征和纯度进行其它测试。制剂为6%、9%或12%地塞米松,使得每5µL剂量含有342µg、517µg或697µg地塞米松。使用30号针头,在人道条件(humane conditions)下将5µL单次药量注射到兔眼前房中。随后,收集经治疗的眼睛的房水的样品(体积通常为约100µL~150µL),合并,浓缩10倍,并通过液相色谱-质谱(LCMS)进行分析,以得到释放到房水中的地塞米松的水平。这种药物释放研究被命名为体内房水Dex释放研究。取样日和结果示于图6中。地塞米松释放持续约11~约21天。本领域技术人员能够容易地根据图6推断缓释曲线。

[0061] 实施例3、白内障手术后缓释地塞米松的应用

[0062] 进行II期白内障手术后的炎症研究,以比较短期缓释地塞米松的三种剂型。这是对有效性和安全性的多中心、随机、双盲、药量范围的研究。使用超声乳化对大于40岁的人类患者进行单侧白内障手术,该人类患者的研究眼睛中,具有大于20/30的视敏度潜力,并且具有≥2000个细胞/mm²的角膜内皮细胞计数。从研究排除以下患者的眼睛:(a)在第0天之前的7天内,使用过任何眼用、外用或口服皮质甾类化合物;(b)在筛选前的3个月内,在研究眼睛中接受过眼周皮质甾注射;(c)在筛选前的15天内,在研究眼睛中使用过外用NSAID;或(d)在研究眼睛中接受过任何玻璃体内皮质甾递送载体(例如,Restisert或Ozurdex)。

[0063] 供应0.5mL填充体积的被制备成如实施例2所述的混合物的ATEC中的地塞米松,并且包装在2mL玻璃小瓶中,该玻璃小瓶用橡皮塞和铝密封件进行密封。每个小瓶只使用一次。该制剂是无菌、不含防腐剂的悬浮液;在小瓶填充后使用28+3kGy E-电子束来进行消毒。粒径%体积大小为10%<10.0µm,50%<30.0µm,90%<90µm。随后进行产品含量、均匀性、内毒素、pH、无菌性等的SOP。从697µg/5µL,Dex,盐水中的地塞米松释放平均值n=6:24小时:10%~50%(平均20.4%),3天:30%~70%(平均41.0%),7天:45%~90%(平均57.4%)。从517µg/5µL,Dex,盐水中的地塞米松释放平均值n=6:24小时:15%~55%(平均

27.6%) ,3天:35%~75% (平均47.1%) ,7天:50%~95% (平均66.8%) 。从342 μ g/5 μ L, Dex, 盐水中的地塞米松释放平均值n=6:24小时:15%~55% (平均39.2%) ,3天:40%~80% (平均62.4%) ,7天:>50% (平均89.1%) 。

[0064] 通过将5 μ L等分在4.5mL或0.45%盐水在37℃下温育过夜, 测试渗透压, 然后使样品冷却至室温, 并渗透压与0.45%盐水进行比较。观察到的数据为: 0.45%盐水、pH 6.55、m0sm(毫渗透摩/升) 147; 342 μ g/5 μ L Dex、pH 6.56、m0sm 148; 517 μ g/5 μ L Dex、pH 6.50、m0sm 150; 697 μ g/5 μ L Dex、pH 6.40、m0sm 174。

[0065] 还在25℃下测量粘度。在7.5~23.55 sec^{-1} 的剪切速率下, 697 μ g/5 μ L Dex的粘度为106.66cp~84.24cp。在7.50~34.28 sec^{-1} 的剪切速率下, 517 μ g/5 μ L Dex的粘度为73.87cP~62.64cP。在7.50~45.00 sec^{-1} 的剪切速率下, 342 μ g/5 μ L Dex的粘度为53.02cP~43.47cP。从粘度数据看, 该制剂表现出非牛顿(假塑性)流体的特性。还参照图5。

[0066] 在白内障手术完成后, 通过使用一次性无菌胰岛素针筒(用于抽出或注射约5 μ L)注射, 递送含有在ATEC中的342 μ g、517 μ g或697 μ g Dex的单次药量, 使用针筒加载和给药导件定位柱塞以将5 μ L的单位药量体积递送到研究眼前房中。每位患者的地塞米松的量是随机分配的。通过裂隙灯生物显微镜进行评估, 将前房细胞(ACC)分级为0~4的评分。对眼部和非眼部安全监控90天。

[0067] 作为主要终点, 在第8天ACC等级=0的患者的比例为53.4%/342 μ g (n=58)、51.8%/517 μ g (n=56) 和63.8%/697 μ g (n=58)。参见图7。作为次要终点, ACC等级=0的患者随时间推移的比例示于图8。三个治疗组之间没有统计学的显著差异。

[0068] 关于安全性和有效性, 没有患者遭受脉络膜上腔出血或视网膜脱离, 仅一位患者(在342 μ g组中)患眼内炎。研究眼睛严重不利事件与已公开的白内障手术后严重不利事件是一致的。

[0069] 实施例4、比较效果

[0070] 柠檬酸酯中的地塞米松的三种制剂的使用(如实施例2和实施例3所描述的), 与标准抗炎滴眼剂疗法对前房炎症减少进行比较。

[0071] 对于与甾体Lotemax®(氯替泼诺(loteprednol)0.5%)的比较, 收集数据, 其中, 主要终点是前房炎症(ACI)减少, 手术后眼睛中的前房细胞(ACC=0~5细胞*, 且发红=0)的总和:

[0072]

	氯替泼诺QID	载体
试验1-视察天数 7~12**	43%	18%
试验2-视察天数 7~12**	34%	17%

*对于ACC分级, 这个终点相当于IBI-10090的ACC第0级和第1级。

**目标日期是第8天, 但允许患者接受剂量至第12天。

[0073] 对于与甾体Durazol®(二氟泼尼酯0.05%)的比较, 收集数据, 其中, 主要终点是在第8天具有前房细胞第“0”级的个体的比例:

[0074]

	二氟泼尼酯QID	载体
试验1-第3天	7.3%	0%

-第8天	23.6%	10.3%
-第15天	45.0%	14%
试验2-第3天	1.9%	1.7%
-第8天	21.2%	5.3%
-第15天	36.5%	8.8%

[0075] 对于与NSAID滴眼剂Acuvail® (酮咯酸0.4%) 的比较, 主要终点是前房炎症清除(合计的眼部炎症得分=0) 的患者的比例:

[0076]

	酮咯酸BID	载体
试验1-第8天	29%	16%
-第14天	46%	25%
试验2-第8天	33%	17%
-第14天	58%	25%

[0077] 对于与另一种NSAID滴眼剂Bromday® (溴芬酸0.09%) 的比较, 主要终点是第15天前房细胞的总和(ACC=0~5个细胞)*且发红等于零:

[0078]

	溴芬酸0.09%	载体
试验1-第8天	33.8%	13.3%
-第14天	62.6%	39.8%
试验2-第8天	38.6%	21.9%
-第14天	65.8%	47.9%

*对于ACC分级, 这个终点相当于注射在柠檬酸酯中的地塞米松, ACC第0级和第1级。这些数字也包括使用其它抗炎液滴的患者。

[0079] 对于另一种溴芬酸NSAID滴眼剂Prolensa® (溴芬酸0.07%) 的比较, 主要终点是眼部炎症清除(0细胞并且无发红) 的患者的比例:

[0080]

	溴芬酸0.07%	载体
试验1-第8天	24.1%	6.5%
-第14天	45.5%	13.0%
试验2-第8天	30.0%	12.7%
-第14天	45.5%	27.3%

给药方案: 对于手术之前的天, 手术前, 之后一天一次。

[0081] 对于另一种NSAID滴眼剂Ilevro® (奈帕芬胺0.3%) 的比较, 主要终点是在第7天眼部炎症清除(0细胞并且无发红) 的患者的比例:

[0082]

	奈帕芬胺0.3%	载体
试验1-第3天	11.4%	10.7%
-第7天	34.1%	18.8%
-第14天	68.4%	34.0%
试验2-第3天	6.4%	3.2%
-第7天	31.3%	10.3%
-第14天	64.6%	25.0%

给药方案：对于手术之前的天，手术前，之后一天一次。

[0083] 进行另外的比较以测量人类患者中前房细胞的清除。比较曲线图示于图9中，对于第8天和第15天的前房细胞清除，如本文所述的，白内障手术后使用在柠檬酸酯中的地塞米松治疗的二十六位患者的主要数据进行创建，与使用 Durezol® 二氟泼尼酯甾类滴眼剂和 Surodex® PLGA类缓释地塞米松植入物的前房细胞清除的公布数据相比。

[0084] 当市场上出售的药品的数据与本文所述的注射制剂的数据比较时，很显然，本实施方式提供的疗效优于其它剂型和治疗方案。

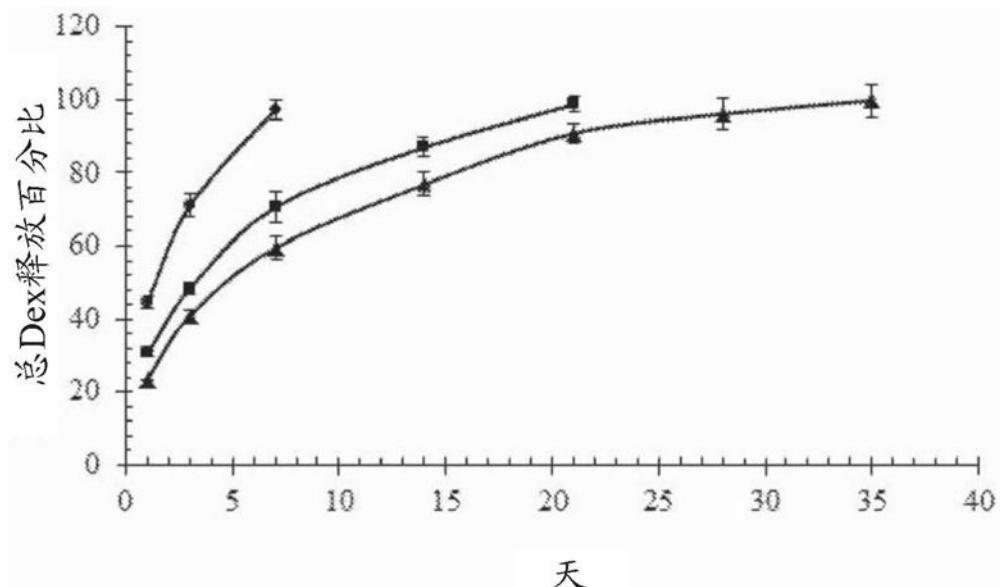


图1

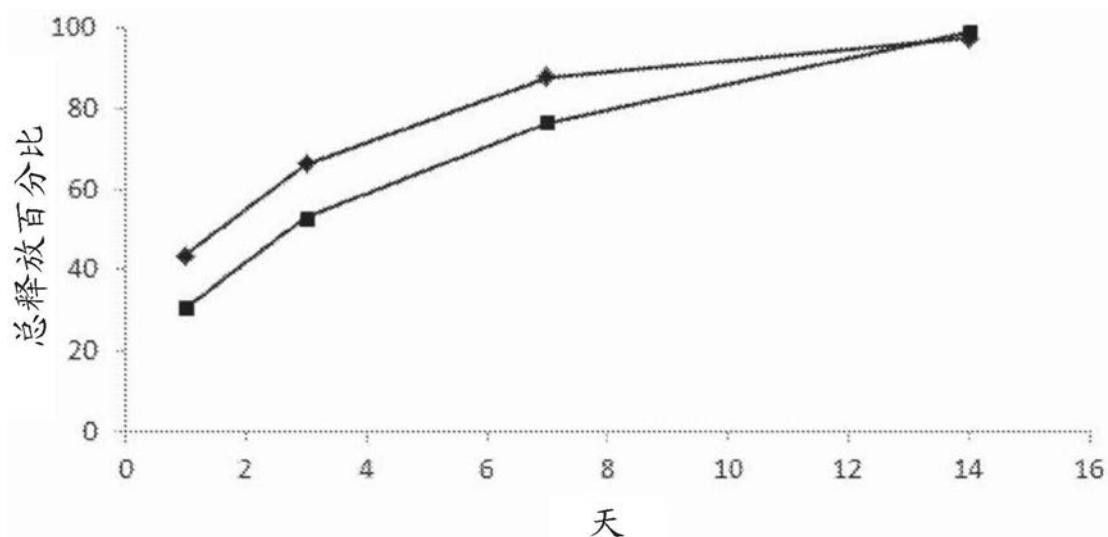


图2

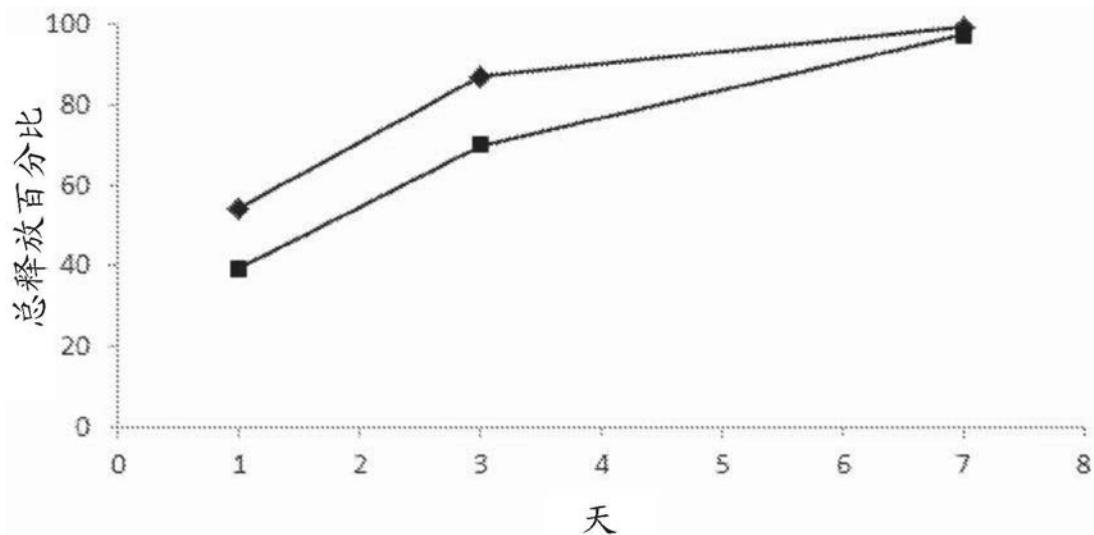


图3

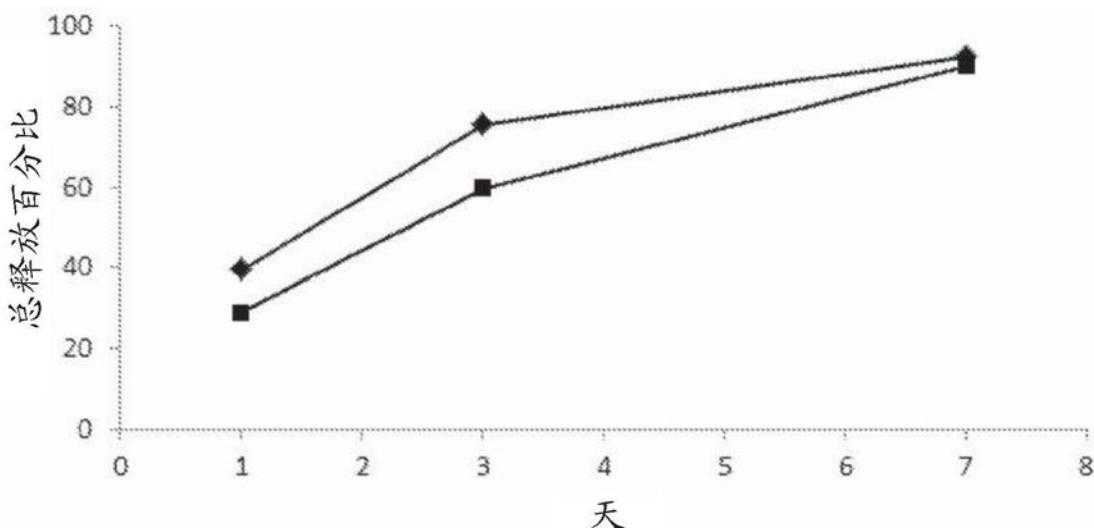


图4

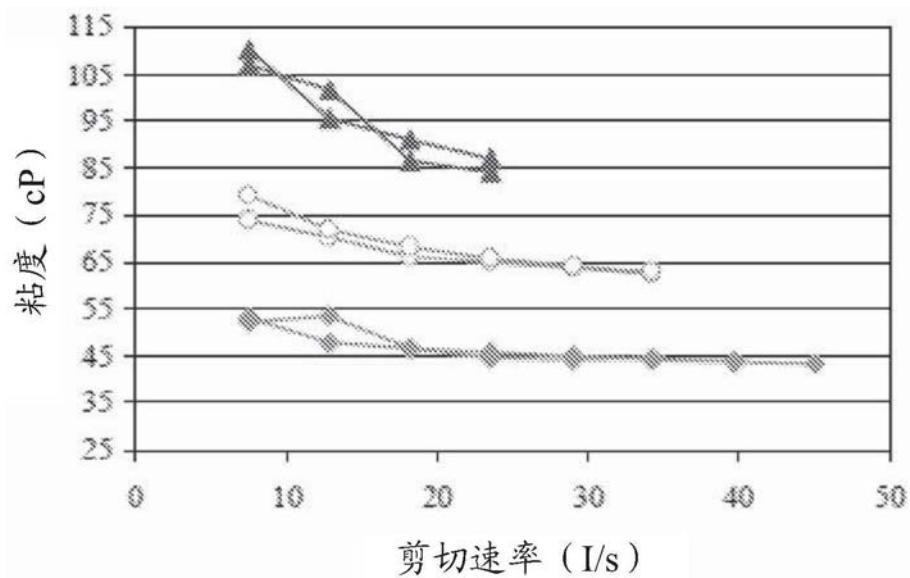


图5

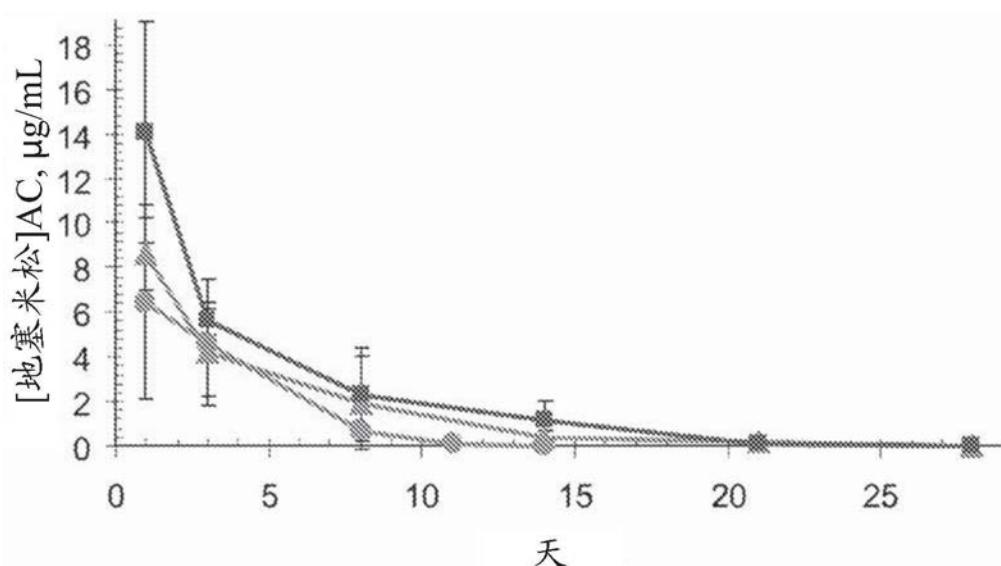


图6

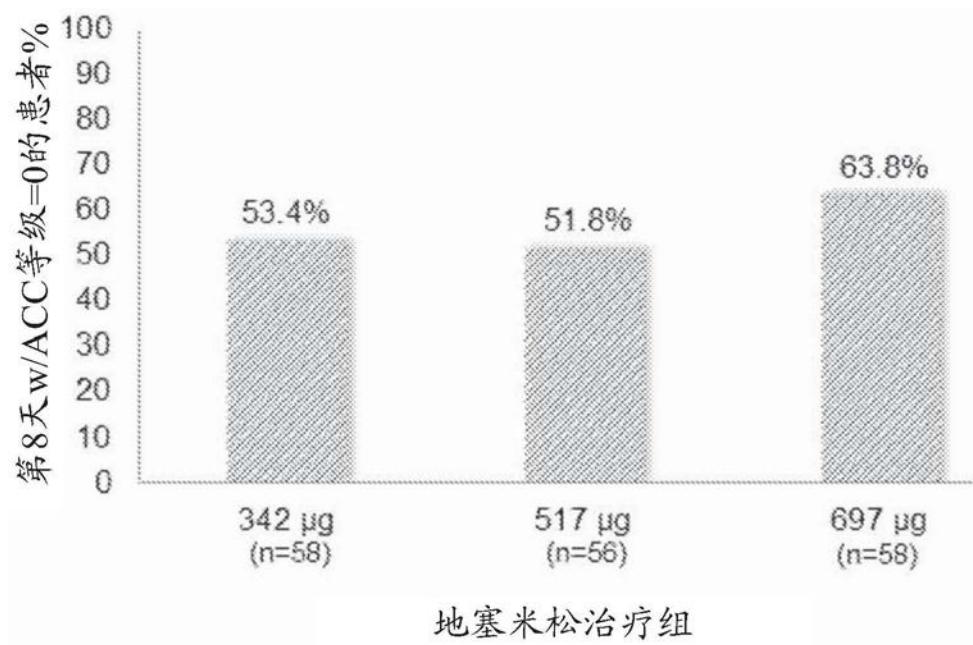


图7

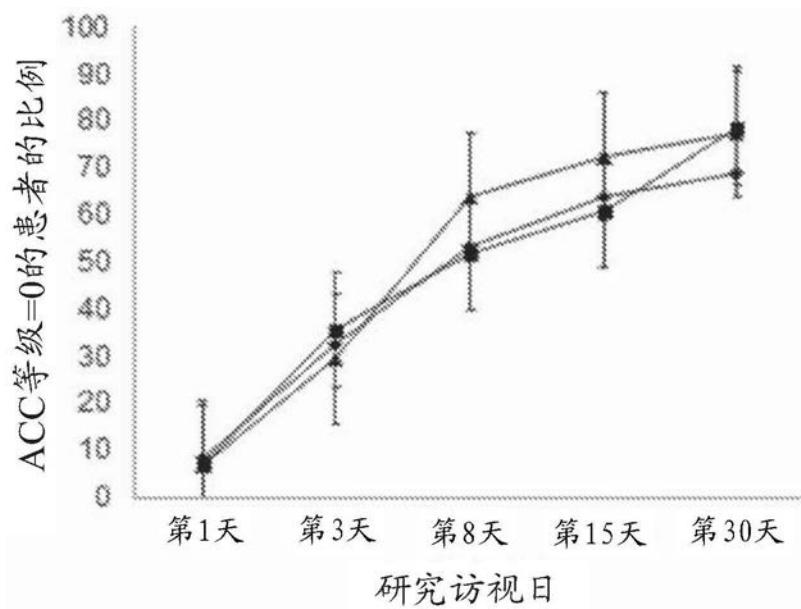


图8

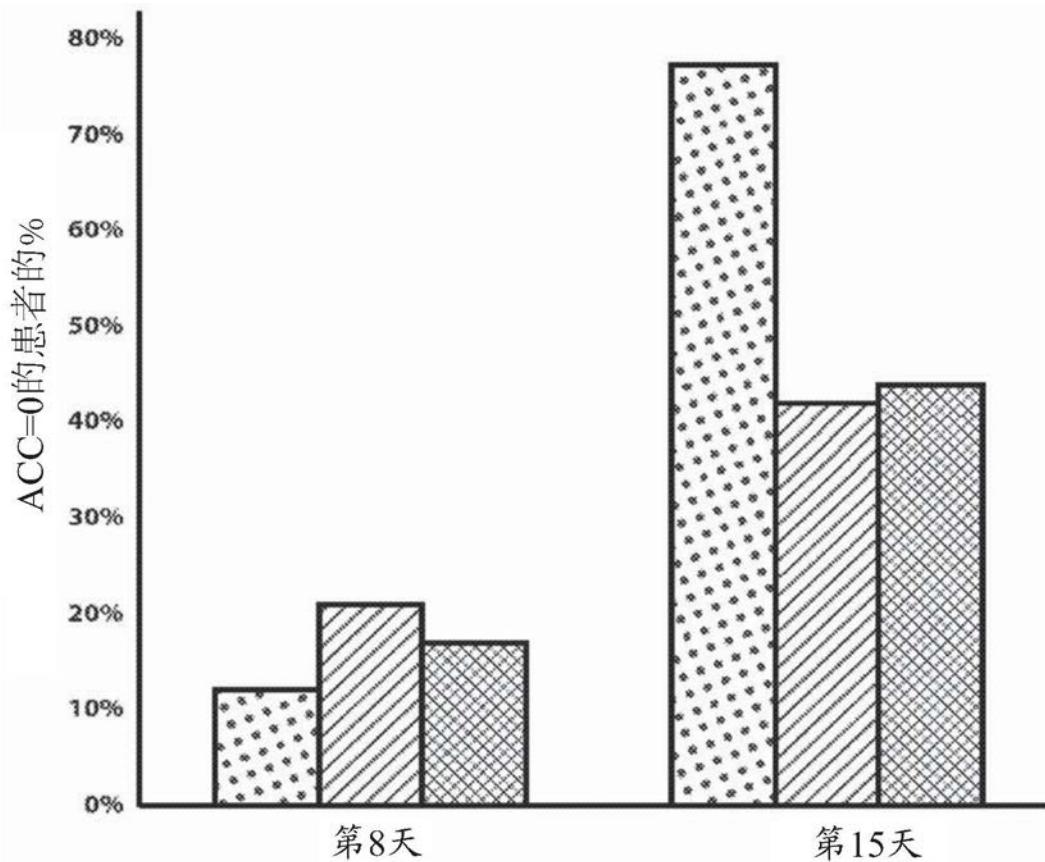


图9