



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117881411 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 12

(21) 申请号 202280048475.0

(22) 申请日 2022.06.01

(30) 优先权数据

63/195,697 2021.06.01 US

63/281,052 2021.11.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/031777 2022.06.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/256412 EN 2022.12.08

(71) 申请人 艾迪雅生物有限责任公司

地址 美国北卡罗莱纳州

(72) 发明人 安德烈斯·加西亚 刘训培

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 高瑜 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

权利要求书5页 说明书47页 附图40页

(54) 发明名称

用于眼部药物的延长释放药物递送系统和使用方法

(57) 摘要

本文描述了用于在眼睛内和在眼睛周围递送多种药物物质的治疗组合物和使用方法,该治疗组合物包含:药物物质,所述药物物质与一种或更多种络合剂颗粒非共价相互作用以形成混合在疏水性分散介质内的药物物质-络合物颗粒,其共同形成稳定的多相胶体悬浮液,该稳定的多相胶体悬浮液用作用于眼部药物递送的延长释放药物递送系统。在多相胶体悬浮液中的药物物质的制剂可以在眼睛内和在眼睛周围被施用,以在眼部组织内产生持续一个或更多个月的治疗水平的药物物质的持续释放,而不需要再治疗。

1. 一种多相胶体悬浮液的组合物, 包含混合在分散介质中的药物物质和一种或更多种络合剂。

2. 一种多相胶体悬浮液的组合物, 包含混合在分散介质中的药物物质和一种或更多种络合剂, 所述分散介质具有一个或更多个药物释放阶段的释放概况, 其中所述一种或更多种络合剂被配制为不规则形状的颗粒, 所述不规则形状的颗粒通过与所述药物物质的非共价、可逆结合形成药物物质-络合物颗粒, 并且所述一种或更多种络合剂是以下项中的一种: 脂肪酸、能够形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖; 另外, 其中所述分散介质是疏水性液体油, 所述疏水性液体油包括以下项中的至少一种: 饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯、不饱和脂肪酸乙酯。

3. 一种多相胶体悬浮液的组合物, 包含混合在分散介质中的药物物质和一种或更多种络合剂, 所述分散介质具有一个或更多个药物释放阶段的释放概况, 其中所述一种或更多种络合剂被配制为不规则形状的颗粒, 所述不规则形状的颗粒通过与所述药物物质的非共价、可逆结合形成药物物质-络合物颗粒, 并且所述一种或更多种络合剂是以下项中的一种: 脂肪酸、能够形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖, 另外, 其中所述药物物质包括以下项中的一种: 小分子、小多肽、蛋白质、适体、核酸药物、疏水性化学物质和亲水性化学物质; 另外, 其中所述分散介质是疏水性液体油, 所述疏水性液体油包括以下项中的至少一种: 饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯、不饱和脂肪酸乙酯。

4. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述一种或更多种络合剂是被配制为不规则形状的颗粒的化学物质, 所述不规则形状的颗粒能够通过与所述药物物质的非共价、可逆结合形成药物物质-络合物颗粒, 并且所述一种或更多种络合剂是以下项中的一种: 脂肪酸、能够形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物, 其中所述一种或更多种络合剂是脂肪酸, 所述脂肪酸包含: 具有化学式为 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 的脂肪族链的羧酸, 其中 n 等于在4和30之间, 所述羧酸是饱和的或不饱和的, 并且呈盐或酯的形式, 并且其包括以下项中的一种或更多种: 棕榈酸镁、硬脂酸镁、棕榈酸钙、硬脂酸钙。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物, 其中所述一种或更多种络合剂是颗粒络合剂, 所述颗粒络合剂包括有机化合物, 所述有机化合物能够形成酮-烯醇互变异构体并且能够经历由酮或醛组成的酮形式与烯醇形式之间的化学平衡, 并且包括以下项中的一种或更多种: 酚化合物、生育酚化合物、醌化合物、核糖核酸化合物。

7. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物, 其中所述一种或更多种络合剂是颗粒络合剂, 所述颗粒络合剂是带电荷的磷脂, 并且包括以下项中的一种或更多种: 阴离子磷脂、卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂、带正电荷的合成磷脂和DLin-MC3-DMA。

8. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物, 其中所述一种或更多种络合剂是颗粒络合剂, 所述颗粒络合剂是带电荷的蛋白质, 所述带电荷的蛋白质是正电的或负电的, 并且包括以下项中的一种或更多种: 白蛋白、合成多肽、血浆蛋白、 $\alpha 2$ -巨球蛋白、纤维蛋白和胶原。

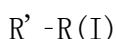
9. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物, 其中所述一种或更多种络合剂是颗粒络

合剂,所述颗粒络合剂是以下项中的一种或更多种:核糖核酸,包括包含5-碳糖、磷酸酯基团和含氮碱基的核苷酸的生物聚合物大分子。

10.根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中所述一种或更多种络合剂是颗粒络合剂,所述颗粒络合剂是多糖,所述多糖包括包含通过糖苷键结合在一起的单糖单元的长链聚合碳水化合物,并且所述多糖包括以下项中的一种或更多种:环状多糖分子、环糊精和包合物。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的组合物,其中所述药物物质与所述颗粒络合剂形成非共价络合物,并且包括以下项中的一种:小分子、小多肽、蛋白质、适体、核酸药物、疏水性化学物质和亲水性化学物质。

12.根据权利要求1-10中任一项所述的组合物,其中所述药物物质是式(I)的前药:



其中R' 是经由可裂解键与R共价连接的任何活性药物成分(API),R是与五类络合剂中的一种形成非共价络合物的缀合部分,并且连接R' 和R的共价键能够通过酶促裂解、催化、水解或其他反应去除,以产生游离API R' 和缀合部分R,其中R选自:

C4-C30脂质部分(脂肪酸或脂肪醇),

C4-C30直链或支链的脂肪族部分,

2-聚体至30-聚体肽部分,

聚乙二醇化部分,或

碳水化合物部分。

13.根据权利要求12所述的组合物,其中所述可裂解共价键包括以下项中的一种:酯键、胺键、亚胺键、二硫键、硫酯键、硫醚键、磷酸酯键、磷酯键、硼酸酯键、酰胺键、氨基甲酸酯键、羧酸酯键和碳酸酯键。

14.根据权利要求12或13所述的组合物,其中所述缀合部分R是具有或不具有前连接体部分的脂肪醇,所述脂肪醇包括以下项中的一种或更多种:叔丁醇、叔戊醇、3-甲基-3-戊醇、1-庚醇(庚醇)、1-辛醇(辛醇)、1-壬醇(壬醇)、1-癸醇(癸基醇、癸醇)、十一烷基醇(1-十一醇、十一醇、十一烷醇)、十二烷基醇(1-十二烷醇、月桂醇)、十三烷基醇(1-十三烷醇、十三烷醇、异十三烷醇)、1-十四烷基醇(肉豆蔻醇)、十五烷基醇(1-十五烷醇、十五烷醇)、1-十六烷基醇(鲸蜡醇)、顺-9-十六烯-1-醇(棕榈油醇)、十七烷基醇(1-正十七烷醇、十七烷醇)、1-十八烷基醇(硬脂醇)、1-十八烯醇(油醇)、1-十九烷基醇(十九醇)、1-二十烷基醇(花生醇)、1-二十一烷基醇(二十一醇)、1-二十二烷基醇(山嵛醇)、顺-13-二十二烷-1-醇(芥醇)、1-二十四烷基醇(木蜡醇)、1-二十五烷基醇、1-二十六烷基醇(蜡醇)、1-二十七烷基醇、1-二十八烷基醇(蒙旦醇、二十八醇)、1-二十九烷基醇、1-三十烷基醇(蜂蜡醇、蜂花醇)。

15.根据权利要求12或13所述的组合物,其中所述缀合部分R是具有或不具有前连接体部分的脂肪酸,所述脂肪酸包括以下项中的一种或更多种:十四烷酸、十五烷酸、(9Z)-十六烯酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸、(9Z,12Z)-十八烷-9,12-二烯酸、(9Z,12Z,15Z)-十八烷-9,12,15-三烯酸、(6Z,9Z,12Z)-十八烷-6,9,12-三烯酸、(5E,9E,12E)-十八烷-5,9,12-三烯酸、(6Z,9Z,12Z,15Z)-十八烷-6,9,12,15-四烯酸、(Z)-十八-9-烯酸、(11E)-十八-11-烯酸、(E)-十八-9-烯酸、十九烷酸和二十烷酸。

16.根据权利要求12或13所述的组合物,其中R是具有或不具有前连接体部分的包含天

然氨基酸或合成氨基酸的2-聚体至约30-聚体肽部分,所述肽部分是以下项中的一种:阴离子的、阳离子的或中性的,所述肽部分包括以下项中的一种或更多种:聚谷氨酸盐,聚天冬氨酸盐,或谷氨酸盐和天冬氨酸盐的组合;聚精氨酸,聚赖氨酸,聚组氨酸,精氨酸和赖氨酸的组合,精氨酸和组氨酸的组合,组氨酸和赖氨酸的组合,或精氨酸、组氨酸和赖氨酸的组合;肽部分具有一个或更多个用于添加聚乙二醇(PEG)基团的聚乙二醇化位点;肽部分具有一个或更多个用于通过添加糖或碳水化合物分子进行修饰的位点,所述修饰包括糖基化。

17. 根据权利要求12或13所述的组合物,其中R是以下项中的一种:聚乙二醇(PEG)聚合物、聚乙二醇化肽或聚乙二醇化琥珀酸酯,包括直链、支链、Y形或多臂几何形状的PEG聚合物。

18. 根据权利要求12或13所述的组合物,其中R是具有或不具有前连接体部分的碳水化合物部分,所述碳水化合物部分包括具有2个至20个糖的碳水化合物,所述碳水化合物部分包括以下项中的一种或更多种:葡萄糖,半乳糖,乳糖,甘露糖,核糖,岩藻糖,N-乙酰半乳糖胺,N-乙酰葡萄糖胺,N-乙酰神经氨酸,或者葡萄糖、半乳糖、乳糖、甘露糖、核糖、岩藻糖、N-乙酰半乳糖胺、N-乙酰葡萄糖胺和N-乙酰神经氨酸的差向异构体或衍生物。

19. 根据权利要求12所述的组合物,其中R' 是API,并且R是连接体或多聚化结构域,其被共价连接到多个API以形成所述前药的二聚体或多聚体,并且n等于2至约100,并且R是以下项中的一种:PEG、PEG聚合物、聚乙烯醇(PVA)或肽。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的组合物,其中所述分散介质是能够形成多相胶体悬浮液的液体油,所述液体油包括疏水性油,所述疏水性油包括以下项中的至少一种:饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯、不饱和脂肪酸乙酯。

21. 根据权利要求20所述的组合物,其中所述分散介质包括饱和脂肪酸甲酯,所述饱和脂肪酸甲酯包括以下项中的一种或更多种:乙酸甲酯、丙酸甲酯、丁酸甲酯、戊酸甲酯、己酸甲酯、庚酸甲酯、辛酸甲酯、壬酸甲酯、癸酸甲酯、十一烷酸甲酯、十二烷酸甲酯(月桂酸甲酯)、十三烷酸甲酯、十四烷酸甲酯、9(Z)-十四烷酸甲酯、十五烷酸甲酯、十六烷酸甲酯、十七烷酸甲酯、十八烷酸甲酯、十九烷酸甲酯、二十烷酸甲酯、二十一烷酸甲酯、二十二烷酸甲酯、二十三烷酸甲酯以及其他饱和脂肪酸甲酯。

22. 根据权利要求20所述的组合物,其中所述分散介质包括不饱和脂肪酸甲酯,所述不饱和脂肪酸甲酯包括以下项中的一种或更多种:10-十一烯酸甲酯、11-十二烯酸甲酯、12-十三烯酸甲酯、9(E)-十四烯酸甲酯、10(Z)-十五烯酸甲酯、10(E)-十五烯酸甲酯、14-十五烯酸甲酯、9(Z)-十六烯酸甲酯、9(E)-十六烯酸甲酯、6(Z)-十六烯酸甲酯、7(Z)-十六烯酸甲酯、11(Z)-十六烯酸甲酯。

23. 根据权利要求20所述的组合物,其中所述分散介质包括饱和脂肪酸乙酯,所述饱和脂肪酸乙酯包括以下项中的一种或更多种:乙酸乙酯、丙酸乙酯、丁酸乙酯、戊酸乙酯、己酸乙酯、庚酸乙酯、辛酸乙酯、壬酸乙酯、癸酸乙酯、十一烷酸乙酯、十二烷酸乙酯(月桂酸乙酯)、十三烷酸乙酯、十四烷酸乙酯、9(Z)-十四烷酸乙酯、十五烷酸乙酯、十六烷酸乙酯、十七烷酸乙酯、十八烷酸乙酯、十九烷酸乙酯、二十烷酸乙酯、二十一烷酸乙酯、二十二烷酸乙酯、二十三烷酸乙酯。

24. 根据权利要求20所述的组合物,其中所述分散介质包括不饱和脂肪酸乙酯,所述不饱和脂肪酸乙酯包括以下项中的一种或更多种:10-十一烯酸乙酯、11-十二烯酸乙酯、12-

十三烯酸乙酯、9(E)-十四烯酸乙酯、10(Z)-十五烯酸乙酯、10(E)-十五烯酸乙酯、14-十五烯酸乙酯、9(Z)-十六烯酸乙酯、9(E)-十六烯酸乙酯、6(Z)-十六烯酸乙酯、7(Z)-十六烯酸乙酯、11(Z)-十六烯酸乙酯。

25. 一种设计多相胶体悬浮液的组合物的方法,所述组合物包含混合在分散介质中的药物物质和一种或更多种络合剂,以满足药物物质的预先指定的释放速率和量,所述方法包括:改变具有不同的结合能力和Kd的不同药物物质-络合物颗粒的比率和量。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中改变具有不同的结合能力和Kd的不同药物物质-络合物颗粒的比率和量包括添加具有高结合能力和高Kd的药物物质-络合物颗粒,以产生短期增加的释放速率或初始爆发,所述高Kd指示药物物质对颗粒络合剂的低亲和力。

27. 根据权利要求25所述的方法,还包括通过添加具有高结合能力和低Kd的药物物质-络合物颗粒来延长所述药物物质从植入物中释放的持续时间,所述低Kd指示药物物质对所述颗粒络合剂的高亲和力。

28. 根据权利要求25所述的方法,还包括将用于眼部注射的药物物质-多相胶体悬浮液配制为以下项中的一种:可流动的团注植入物、填充有药物物质-多相胶体悬浮液的可侵蚀或非生物可侵蚀的管植入物、或制成特定尺寸和形状的固体模具并配置成用于植入的药物物质-多相胶体悬浮液。

29. 一种治疗眼睛的紊乱和疾病的方法,其中药物物质-多相胶体悬浮液在眼睛内和在眼睛周围被施用到以下组织隔室中的一种:玻璃体液、房水、脉络膜上腔、视网膜下、结膜下、特农氏囊下方或眼眶组织,以在眼部组织内产生持续一个或更多个月的治疗水平的药物物质的持续释放。

30. 一种治疗受试者的视力损失的方法,所述方法通过玻璃体内或眼周注射延长释放药物递送系统的制剂进行,所述延长释放药物递送系统产生高的持续视网膜和视网膜色素上皮(RPE)组织水平的活性药物,所述方法包括:

在治疗开始时,将作为与所述延长释放药物递送系统组合的前药的药物物质递送到所述受试者的眼睛中;和

通过所述受试者的眼睛中的酯酶或生物活性酶的作用来裂解所述前药,以在第一阶段期间以爆发阶段释放速率将所述前药的活性药物成分(API)释放到所述眼睛中;以及

通过所述酯酶或生物活性酶的作用来裂解所述前药,以在第二阶段期间以稳态定量配给速率将所述API释放到所述眼睛中,其中所述爆发阶段速率大于稳态释放速率,另外其中所述第一阶段从所述治疗开始延伸持续约2-6周,并且随后的阶段从所述第一阶段结束延伸持续一个或更多个月。

31. 一种防止受试者的神经感觉视网膜和/或视网膜色素上皮(RPE)的萎缩发作或减缓受试者的神经感觉视网膜和/或视网膜色素上皮(RPE)的萎缩进展的方法,所述方法通过玻璃体内或眼周注射延长释放药物递送系统的制剂进行,所述延长释放药物递送系统产生高的持续视网膜和RPE组织水平的活性药物,所述方法包括:

在治疗开始时,将作为与延长释放药物递送系统组合的活性药物成分(API)的前药的药物物质递送到所述受试者的眼睛中;和

通过所述受试者的眼睛中的酯酶或生物活性酶的作用来裂解所述前药,以在第一阶段期间以爆发阶段释放速率将所述API释放到所述眼睛中;以及

通过所述酯酶或生物活性酶的作用来裂解所述前药,以在第二阶段期间以稳态定量配给速率将所述API释放到所述眼睛中,其中所述爆发阶段速率大于稳态释放速率,另外其中所述第一阶段从所述治疗开始延伸持续约2-6周,并且随后的阶段从所述第一阶段结束延伸持续一个或更多个月。

用于眼部药物的延长释放药物递送系统和使用方法

[0001] 优先权要求

[0002] 本专利申请要求于2021年6月1日提交的标题为“INTRAVITREAL MITOCHONDRIAL-TARGETED PEPTIDE PRODRUGS AND METHODS OF USE”的美国临时专利申请第63/195,697号和于2021年11月18日提交的标题为“INTRAVITREAL CORTICOSTEROID EXTENDED RELEASE IMPLANT AND METHODS OF USE”的美国临时专利申请第63/281,052号的优先权,其中每一个通过引用以其整体并入本文。

[0003] 通过引用并入

[0004] 本说明书中提及的所有公开和专利申请都通过引用以其整体并入本文,其程度如同每个单独的公开或专利申请被明确地且单独地指示以通过引用并入。

[0005] 背景

[0006] 延长释放药物递送系统(XRDDS)包括用于以这样的方式设计、制造和施用特定药物物质的装置、组合物、制剂或其他系统:所述方式针对特定施用途径调控针对特定治疗目标优化的药物释放动力学。

[0007] 虽然已经开发了若干种XRDDS并用于在眼睛内和在眼睛周围的药物递送,但是这些系统具有局限性,包括仅与某些类型的药物物质的有限相容性、药物有效载荷的快速和过量释放(即“倾倒(dump)”)、次优速率或次优量(即不足的或亚治疗性药物释放)、或药物释放的次优持续时间(即太短或太长的持续时间)。

[0008] 目前可用的眼部XRDDS具有有限的定制特定动力学药物释放概况的能力。大多数眼部XRDDS提供零级(即线性)释放动力学,而其他眼部XRDDS(特别是具有快速过量释放的眼部XRDDS)可能具有短暂的线性释放,随后是所有剩余的藥物物质的短暂过量隐性释放或“倾倒”。然而,对于可定制的并且可以提供不同的释放动力学的XRDDS存在需求,释放动力学包括两阶段释放动力学和三阶段释放动力学。例如,许多眼部疾病,诸如湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)和糖尿病性黄斑水肿(DME),需要初始较高剂量的药物来治疗和逆转现有的疾病表现,随后是较低剂量的药物来防止疾病复发,使这些疾病在两阶段释放动力学的情況下是理想的。

[0009] 许多眼部疾病,包括若干种视网膜疾病诸如干性年龄相关性黄斑变性(AMD)以及视神经、葡萄膜(uveal tract)和眼睛前段的疾病,具有有限的或无效的疗法,这部分是由于缺乏用于眼睛的持续释放药物递送的有效和通用的技术。

[0010] 在诸如湿性AMD、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿(DME)和视网膜静脉阻塞(RVO)的疾病中,虽然呈玻璃体内抗VEGF药物和皮质类固醇的形式的有效疗法是可用的,但这些药物必须每1-2个月被施用,以便实现最佳治疗结果。这给受影响的患者及其护理人员以及治疗医师带来了巨大的治疗负担。这最终导致治疗不足或效率低的治疗,并且因此导致高百分比的受影响的患者的次优视力(即有限的视力增益或视力损失),尽管可用的治疗有效力。

[0011] 在诸如青光眼的疾病中,局部滴眼液药物对于降低眼内压和降低相关视力损失的风险是有效的。然而,患者对自我施用和间歇给药的依从性的缺乏导致受影响的患者的治

疗不足和次优结果。

[0012] 因此,将高度合意的是,提供用于药物递送的持续释放的新的和有效的通用技术,所述通用技术与包括小分子、抗体、生物制剂、大蛋白质、肽的多种药物类型相容,并且所述通用技术是可定制的以实现期望的药物释放动力学和持续时间,以实现治疗益处。

[0013] 本公开内容的概述

[0014] 延长释放药物递送系统(XRDDS)包括用于以这样的方式设计、制造和施用特定药物物质的组合物、制剂、装置和/或系统:所述方式针对特定施用途径调控针对特定治疗目标优化的药物释放动力学。

[0015] 本文描述了用于在眼睛内和在眼睛周围递送多种药物物质的通用延长释放药物递送系统(XRDDS)的物质组合物以及制备方法和使用方法,所述物质组合物包含:药物物质,该药物物质与一种或更多种络合剂颗粒非共价相互作用以形成混合在疏水性分散介质内的药物物质-络合物颗粒,其共同形成稳定的多相胶体悬浮液(图1)。

[0016] 在本文中,药物物质可以包括多种小多肽、蛋白质、适体、其他核酸药物、疏水性化学物质、亲水性化学物质和其他用于治疗目的的化合物,它们能够直接与六类络合剂中的一种形成非共价络合物,六类络合剂为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖;以及经由可裂解共价键与缀合部分连接的任何活性药物成分(API)的前药,其中缀合部分与六类络合剂中的一种形成络合物,六类络合剂为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖。

[0017] 缀合部分可以是与API共价结合的任何化学物质。某些缀合部分可以因为其提供天然API没有表现出的性质的能力,特别是与络合剂形成可逆非共价络合物的能力而被选择。

[0018] 络合物被定义为药物物质和络合剂之间的非共价相互作用。

[0019] 络合剂被定义为:被配制为尺寸在从1纳米(nm)至1000微米(mm)的范围内的不规则形状的颗粒的化学物质;表现出选定的药物物质的可测量结合能力,其定义为与已知量的络合剂结合的药物物质的量;表现出药物结合的可逆性,其定义为在特定分散介质内可测量的未结合-结合比率或 K_d ;以及先前不知道或不预期与选定的药物物质形成络合物的化学物质。药物物质直接与络合剂的结合或在前药中经由缀合部分与络合剂的结合导致药物物质-络合物颗粒的形成。某些熟知的化学物质,包括制药工业中使用的添加剂和赋形剂,当配制为不规则颗粒时,表现出先前未知且预料不到的性质以用作多种药物物质的络合剂。这些包括六类化学物质,这六类化学物质当配制为不规则形状的颗粒时,先前并不知道用作多种药物物质的络合剂,六类化学物质为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖。

[0020] 如本文使用的,药物物质的特定络合剂包括硬脂酸镁、卵磷脂、白蛋白、环糊精以及其他的不规则颗粒制剂,而不是溶解的各个分子,这代表了先前不知道的或未预期的性质。

[0021] 分散介质是胶体混合物中使用的媒介物(vehicle)。在本文中,分散介质被定义为选自四类即饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯或不饱和脂肪酸乙酯的疏水性粘性油,当与药物物质-络合物颗粒混合时,该疏水性粘性油可以形成药物物质多相

胶体悬浮液,并且先前并不知道该疏水性粘性油与选定的药物物质和所选择的络合剂形成多相胶体悬浮液。

[0022] 胶体悬浮液包括为粘性、可流动的可注射液体的制剂,其可以形成颗粒的稳定分散,而没有颗粒的迁移或沉降(即胶体混合物)。

[0023] 含有药物物质的多相胶体悬浮液是指药物物质以以下至少两相存在的胶体悬浮液:游离的、未结合的药物物质和与络合剂结合的药物物质(以及不太重要的药物-药物聚集体)。当颗粒被混合到分散介质中时,药物物质-络合物颗粒用作药物物质的储器。

[0024] 因此,药物物质多相胶体悬浮液可以包括粘性、可流动的可注射液体,该粘性、可流动的可注射液体产生稳定分散的药物物质-络合物颗粒而没有迁移或沉降,可以使得游离药物物质能够与药物物质-络合物颗粒解离以在分散介质中产生游离药物物质浓度;并且药物物质可以通过多相胶体悬浮液系统自由扩散,以离开植入物进入邻近的眼部生理环境。当药物物质是前药时,在前药暴露于眼部生理环境时,连接缀合部分的共价键被裂解,释放游离的API。

[0025] 药物物质多相胶体悬浮液使得能够实现药物递送系统,因为颗粒是结合的药物物质的储器,每个颗粒都具有独特的结合能力和 K_d (未结合-结合比率),这进而决定了分散介质中游离药物物质的复合量。每种药物物质-络合物颗粒的 K_d 和结合能力的知识可以用于计算系统中游离药物物质的总量,这进而决定了释放的速率和量(图2)。不同药物物质-络合物颗粒的相对比率和量可以以在系统内产生可计算的未结合的游离药物物质的方式调节。在系统内未结合的游离药物物质在植入物的寿命期间的动态变化由药物物质多相胶体悬浮液内药物物质-络合物颗粒的结合能力和 K_d 决定。

[0026] 在本文描述的方法和组合物中,药物物质多相胶体悬浮液通过20号至30号尺寸的针(取决于用途)是可注射的,并且当在植入物的寿命的持续时间(1个至12个月)内暴露于眼部生理环境时,提供颗粒的稳定分散而没有迁移或沉降。眼部生理环境被定义为在37°C的含有通常在玻璃体中发现的酶和蛋白质(代表注射到玻璃体中)的磷酸盐缓冲盐水(或相当的水性溶剂),或在37°C的含有血浆(代表注射到多种眼周组织中)的磷酸盐缓冲盐水的体外条件。可选择地,眼部生理环境可以代表将植入物体内注射到玻璃体或眼周组织中。

[0027] 当暴露于眼部生理环境时,药物物质多相胶体悬浮液还显现出生物可降解性的性质,其中生物可降解性通过分散介质的溶解而发生。生物降解的速率与分散介质在眼部生理环境中的溶解度成比例。具有较高溶解度的分散介质在暴露于眼部生理环境时将使得能够实现多相胶体悬浮液的较快生物降解,而具有较低溶解度的分散介质在暴露于眼部生理环境时将使得能够实现多相胶体悬浮液的较慢生物降解。药物物质多相胶体悬浮液的这一性质可以连同注射的植入物的体积一起用于确定植入物在眼部生理环境中的耐久性。

[0028] 在多相胶体悬浮液中的药物物质的制剂(图1),被称为植入物,可以在眼睛内和在眼睛周围被施用,即施用到玻璃体液中、施用到房水中、施用到脉络膜上腔中、施用到视网膜下、施用到结膜下、施用到特农氏囊(Tenon's capsule)下方、施用到眼眶组织中,以产生治疗水平的药物物质的持续释放,用于在期望的持续时间(1个至12个月)内在眼部组织内期望的释放动力学(图3),以用于治疗多种疾病和紊乱。

[0029] 本文描述的延长释放药物递送系统(XRDDS)包含与一种或更多种颗粒络合剂混合的药物物质以形成“药物-络合物”颗粒,所述“药物-络合物”颗粒被组合并分散在选定的分

散介质中以形成稳定的多相胶体悬浮液(图1)。

[0030] 胶体是其中颗粒物质被稳定地分散在被称为分散介质的媒介物中但不会沉降或迁移的混合物。这将胶体与悬浮液区分开来,在悬浮液中,颗粒由于重力而沉降在悬浮媒介物内。胶体的典型颗粒尺寸在纳米范围内。在胶体中,混合物的定义特征是,颗粒在最小沉降或迁移的情况下保持稳定分散。其中颗粒分散在液体中的胶体混合物被称为“溶胶”。其中颗粒分散在固体或半固体中的胶体混合物被称为“固体胶体”。其中颗粒稳定地分散在粘性半固体或固体分散介质中的胶体混合物尚未给出确定的命名。在本文中,我们将稳定分散的颗粒称为“胶体悬浮液”。在本文描述的方法和组合物中,分散介质可以是有利于稳定的胶体悬浮液的疏水性分散介质。药物物质多相胶体悬浮液是其中药物物质以多于一种相存在的悬浮液,所述多于一种相包括游离药物、药物-药物聚集体以及最重要地与络合剂颗粒非共价结合的药物。

[0031] 络合发生在两种物理化学情形中。在一种情况下,络合发生在各个分子之间的非共价相互作用(例如,受体-配体相互作用)的情况下。这种类型的络合被称为分子络合,在目前的组合物中没有考虑。

[0032] 第二种情形涉及化学物质的分子,在这种情况下化学物质的分子是药物的分子,其非共价地结合或吸附到颗粒的表面,在这种情况下颗粒是络合剂。这种类型的络合被称为颗粒络合。基于颗粒的尺寸和形状、在表面处存在的官能团以及颗粒的表面不规则性和孔隙率,不同的颗粒吸附剂或络合剂具有不同的吸附性质。颗粒络合的效用已经在其他学科中得到认可,包括土壤科学,其中化学吸附剂(例如氧化铝、硅胶、活性炭)与土壤中的特定化学物质(通常是污染物)相互作用;烃类工业,其中吸附剂(例如聚丙烯、蛭石、珍珠岩、聚乙烯等)用于清洁油泄露或从钻井和压裂设备中去除残余油;以及工业涂料(例如,沸石、硅胶、磷酸铝),其中吸附剂用于结合化学物质以用于多种目的(即,润滑、表面冷却)。

[0033] 在医学应用中,吸附剂用于治疗通过摄入引起的急性中毒(例如,活性炭、聚苯乙烯硫酸钙、硅酸铝),其中吸附剂结合毒素以限制从肠道到体循环的吸附。在制药工业中,吸附络合的原理用于了解药物与血液中的血浆蛋白结合的化学关系、用于原位药物释放的固体支架(例如,药物洗脱支架(drug-eluting stent))上的药物包衣的化学关系以及将赋形剂附连到不溶性药物以便改善口服生物利用度和肠道吸收的化学关系。

[0034] 本文描述的方法和组合物可以利用颗粒络合,其中络合剂因此是与眼部组织相容的化学物质,所述化学物质当配制为不规则形状的颗粒时,具有非共价结合药物物质而形成药物物质-络合物颗粒的能力。一种或更多种药物物质-络合物颗粒被掺入并混合到疏水性分散介质中,以形成稳定的多相胶体悬浮液,该稳定的多相胶体悬浮液被安全地递送到眼睛内和眼睛周围,以在期望的治疗持续时间内在眼部组织中产生可预测的治疗水平的药物物质的连续暴露。络合剂选自六类化学物质中的一种,六类化学物质包括脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖。

[0035] 当药物物质是前药时,前药的缀合部分因其与一种或更多种颗粒络合剂络合或形成非共价相互作用以形成前药-络合物颗粒的能力而被特别选择。一种或更多种前药物物质-络合物颗粒被掺入并混合到疏水性分散介质中,以形成稳定的多相胶体悬浮液,该稳定的多相胶体悬浮液被安全地递送到眼睛内和眼睛周围,以在期望的治疗持续时间内在眼部组织中产生可预测的治疗水平的药物物质的连续暴露。络合剂选自六类化学物质中的一种,

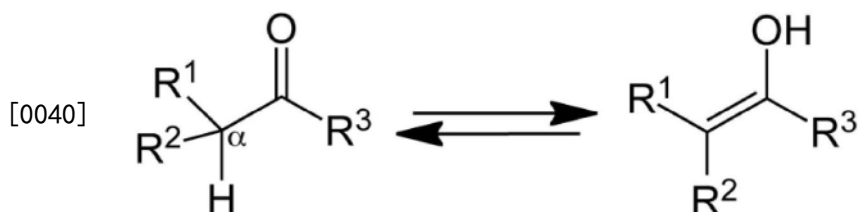
六类化学物质包括脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖。

[0036] 本文描述的方法和组合物公开了这六类化学物质,即脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖的先前未被认识到的新性质,当呈具有不规则表面的不规则形状的颗粒的形式时,所述六类化学物质可以用作药物物质的有效络合剂。络合剂的标准包括以下四个特征:(1) 药物物质与颗粒络合剂结合,并且这可通过显微镜成像证明(参见图4-图7);(2) 当将物质的颗粒添加到药物物质的溶液中时,在离心和下拉颗粒后,观察到药理学上大量的药物物质与颗粒络合,提供了络合剂的结合能力的定量度量(参见图15、图18、图20、图24);(3) 药物物质-络合物颗粒当重悬于适当的分散介质中时表现出药物的部分释放,允许测定特定分散介质中针对给定药物物质-络合剂对的药物的Kd或未结合-结合分数(参见图25);以及(4) 药物物质-络合物颗粒在混合到分散介质中以形成药物物质多相胶体悬浮液时提供有用的药代动力学释放概况(参见图9)。总的来说,这四种性质定义了络合剂,并且使得能够实现本发明描述的基于络合的XRDDS。

[0037] 相反,具有球形光滑表面和非反应性涂层的球形颗粒,包括例如硅氧烷珠(silicone bead)、乳胶珠和某些聚合物颗粒,未能与药物物质形成稳定的络合物,并且因此可以被排除在外。

[0038] 一类络合剂是脂肪酸,其是具有脂肪族链的羧酸,所述羧酸可以是饱和的或不饱和的,并且可以呈盐或酯的形式(参见图4中的实例)。例如,脂肪酸可以具有 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 的化学式,其中n等于在4和30之间。盐形式脂肪酸的具体实例包括硬脂酸镁、棕榈酸镁、硬脂酸钙、棕榈酸钙以及其他。

[0039] 一类络合剂是可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物。互变异构体是指能够在酮形式(酮或醛)和烯醇形式(醇)之间经历化学平衡的分子。通常,能够经历酮-烯醇互变异构化的化合物含有与烯醇互变异构体平衡的羰基基团($\text{C}=\text{O}$),烯醇互变异构体含有与羟基($-\text{OH}$)基团相邻的一对双键碳原子 $\text{C}=\text{C}-\text{OH}$,如本文描绘的:



[0041] 酮形式和烯醇形式的相对浓度由特定分子的化学性质和化学微环境决定,所述化学微环境包括平衡、温度或氧化还原状态。能够酮-烯醇互变异构化的有机化合物包括但不限于酚类、生育酚类、醌类、核糖核酸类以及其他。

[0042] 一类络合剂是带电荷的磷脂(参见图7中的实例)。通常,磷脂由甘油分子、两种脂肪酸和被醇修饰的磷酸酯基团组成,其中磷脂的极性头通常是带负电荷的。实例包括卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、油中的不同磷脂和许多其他物质,它们可以单独地或组合地用作络合剂。阴离子磷脂可以包括以下项中的一种:磷脂酸(phosphatidic acid)、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂或磷脂酰肌醇。在一些情况下,可以制造带有正电荷的合成的可离子化磷脂,包括但不限于诸如DLin-MC3-DMA的实例。另外的阳离子磷脂可以包括以下

项中的一种:磷脂酰胆碱的阳离子三酯;1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱(DMPC);1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱(DOPC);1,2-双(油酰基氧基)-3-(三甲基铵基)丙烷(DOTAP);1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DOPE);1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱(DPPC);1,2-二油酰基-sn-甘油-3-乙基磷脂酰胆碱(EDOPC);1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-乙基磷脂酰胆碱(EDMPC);1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-乙基磷脂酰胆碱(EDPPC)。在制药科学中,磷脂已经被用于药物制剂和递送应用,以改善生物利用度、降低毒性和改善细胞渗透性。然而,在本文描述的方法和组合物中,磷脂可以被用作络合剂颗粒以非共价结合药物物质并形成药物物质-络合物颗粒,目的是调控稳定的多相胶体悬浮液的分散介质中的游离药物物质,在该稳定的多相胶体悬浮液中,药物物质-络合物颗粒被掺入并分散在其中。

[0043] 一类络合剂是带电荷的蛋白质。蛋白质是包含一个或更多个长链氨基酸残基的大生物分子和大分子。构成蛋白质的氨基酸在性质上可以是正的、负的、中性的或极性的,并且总的来说,组成蛋白质的氨基酸赋予蛋白质总电荷。基于尺寸、分子量、容易形成颗粒的能力以及与眼部组织的相容性,多种蛋白质可以用作络合剂(参见图5中的实例)。蛋白质的电荷将决定其与特定药物物质的相容性,使得带负电荷的蛋白质将容易与带正电荷的药物物质络合,而带正电荷的蛋白质(例如,Arg-Gln-Ile-Arg-Arg-Ile-Ile-Gln-Arg-NH₂和带有正电荷的合成肽)将容易与带负电荷的药物物质络合。可以用作络合剂的蛋白质的实例包括白蛋白和胶原。

[0044] 一类络合剂是核酸,所述核酸是包含核苷酸的生物聚合物大分子,该核苷酸包含5-碳糖、磷酸酯基团和含氮碱基。核酸对于生物功能和编码遗传信息的重要性被明确确认。然而,核酸还具有多种应用,包括核酸酶(例如,碳纳米材料)、适体(例如,用于形成核酸纳米结构和以抗体样方式发挥作用的分子)和适体酶(例如,其可以用于体内成像)。在制药科学中,特定地工程化的核酸已经被考虑并应用于基于载体的系统,其中核酸用作多种类型的药物的载体系统。然而,在本文描述的方法和组合物中,核酸可以不被认为是载体系统,而是作为络合剂,因为它们是高度带负电荷的,并且因此被配制为颗粒,然后可以用作带正电荷的药物物质的络合剂。

[0045] 一类络合剂是多糖,所述多糖是包含通过糖苷键结合在一起的单糖单元的长链聚合碳水化合物。通常,这些是相当异质的,含有重复单糖单元的略微修饰。取决于结构,它们可以不溶于水。多糖颗粒络合剂与药物物质的络合可以通过多种静电相互作用发生,并且受药物物质和多糖的电荷密度、多糖络合剂与药物物质的比率、离子强度和其他性质的影响(参见图6中的实例)。可以用作络合剂的多糖的实例包括环状多糖分子,环糊精,包合物,纤维素,果胶,或酸性多糖,含有羧基基团、磷酸酯基团或其他类似带电荷的基团的多糖。

[0046] 在本文描述的方法和组合物中,选定的药物物质对给定的络合剂具有特定的亲和力并且与给定的络合剂络合,形成药物物质-络合物颗粒。这种亲和力可以被测量为K_d,K_d是选定的分散介质中针对给定的药物物质-络合物颗粒的药物物质的未结合-结合分数。

[0047] 药物物质-络合物颗粒的另一性质是结合能力,其定义为与已知量的络合剂结合的药物物质的量。

[0048] 因此,对于给定的分散介质,药物物质对特定络合剂的亲和力和结合能力用于限制可用于从药物物质-络合物颗粒中释放的游离药物。

[0049] 配制在本发明的延长释放药物递送系统(XRDDS)即多相胶体悬浮液中的药物物

质,可以包括多种小多肽、蛋白质、适体、其他核酸药物、疏水性化学物质、亲水性化学物质和其他用于治疗目的的化合物,它们能够直接与六类络合剂中的一种形成非共价络合物,六类络合剂为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖。

[0050] 药物物质直接与配制为不规则形状的颗粒的六种不同类别的物质中的一种形成非共价的亲和相互作用(avid interaction)(或结合),六种不同类别的物质为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机分子、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖。混合到分散介质中的所得到的药物物质-络合物颗粒调控多相胶体悬浮液中游离的、未结合的药物释放,使得在施用到眼部生理环境后能够实现从配制的植入物中受控的、延长的释放(参见图1-图3)。

[0051] 配制在多相胶体悬浮液中的药物物质也可以是经由可裂解共价键与缀合部分连接的任何活性药物成分(API)的前药(参见图1),其中缀合部分与六类络合剂中的一种形成络合物,六类络合剂为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖。

[0052] 前药具有式(I):

[0053] $R' - R(I)$

[0054] 其中 R' 是经由可裂解键与 R 共价连接的任何活性药物成分(API), R 是与五类络合剂中的一种形成非共价络合物的缀合部分,并且连接 R' 和 R 的共价键可以通过酶促裂解、催化、水解或其他反应去除,以产生游离API R' 和缀合部分 R ,其中 R 选自:C4-C30脂质部分(脂肪酸或脂肪醇)、C4-C30直链或支链的脂肪族部分、2-聚体至30-聚体肽部分、聚乙二醇化部分或碳水化合物部分。

[0055] 药物物质的共价连接的缀合部分形成非共价的亲和相互作用,与被配制为不规则形状的颗粒的六种不同类别的物质中的一种结合,六种不同类别的物质为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机分子、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖(参见图4C、图5C、图6C、图7C)。前药-络合物颗粒的形成优化了API的物理化学性质,以用于与多相胶体悬浮液相容,其中混合到分散介质中的前药-络合物颗粒调控多相胶体悬浮液内游离的、未结合的前药的释放,使得在施用到眼部生理环境中后能够实现从配制的植入物中受控的、延长的释放。

[0056] 当药物物质是前药时,前药的关键特征是将API连接到缀合部分的键容易被酶促反应、催化、水解或其他化学反应裂解。在前药中该键裂解后,释放的API保留其作用机制的全部生物活性(参见图29A-图29C中的实例)。

[0057] 可裂解共价键可以包括以下项中的一种:酯键、胺键、亚胺键、二硫键、硫酯键、硫醚键、磷酸酯键、膦酸酯键、硼酸酯键、酰胺键、氨基甲酸酯键、羧酸酯键和碳酸酯键。

[0058] 通常,API被共价连接到的缀合部分 R 不是基于靶或作用机制的生物活性来选择的。

[0059] 尽管不是优选的实施方案,但本文公开了包括任何药物物质的同型或异型的二聚体、三聚体、多聚体的药物物质,它们直接或间接与用作连接体部分的化学物质连接在一起,该连接体部分在功能上可以用作可裂解的缀合部分。

[0060] 如本文描述的,API R' 可以被共价连接到缀合部分 R ,缀合部分 R 选自以下五类化

学物质中的一种：C4-C30脂质部分、C4-C30直链或支链的脂肪族部分、2-聚体至30-聚体肽部分、聚乙二醇化部分或碳水化合物部分。

[0061] 一类缀合部分是具有或不具有将脂质部分与API结合的前连接体部分的C4-C30脂质部分(参见图27A中的实例)。在本文中,脂质被定义为不溶于水但溶于有机溶剂的有机化合物。脂质包括脂肪酸、脂肪醇、甘油酯、甘油磷脂、鞘脂、糖脂、聚酮化合物(衍生自酮酰基亚基的缩合)、固醇脂质、异戊烯醇脂质(prenol lipid)(衍生自异戊二烯亚基的缩合)、磷脂、油、蜡和类固醇。

[0062] 一类缀合部分是具有或不具有将脂肪族烃与API结合的前连接体部分的C4-C30直链或支链的脂肪族部分。这一类包括烷烃、烯烃和炔烃以及由4个至约30个碳组成的其他烃部分。

[0063] 一类缀合部分是具有或不具有将肽与API结合的前连接体部分的肽部分(参见图27B-图27C中的实例),其中肽部分包括长度为2聚体至30聚体的天然或合成氨基酸聚合物或多肽链,其在电荷上可以是阴离子的、阳离子的或中性的并且包含同质或异质氨基酸重复序列。

[0064] 阴离子肽部分可以包括以下项中的至少一种:聚谷氨酸盐、聚天冬氨酸盐或谷氨酸盐和天冬氨酸盐的组合。

[0065] 阳离子肽部分可以包括以下项中的至少一种:聚精氨酸,聚赖氨酸,聚组氨酸,精氨酸和赖氨酸的组合,精氨酸和组氨酸的组合,组氨酸和赖氨酸的组合,精氨酸、组氨酸和赖氨酸的组合。

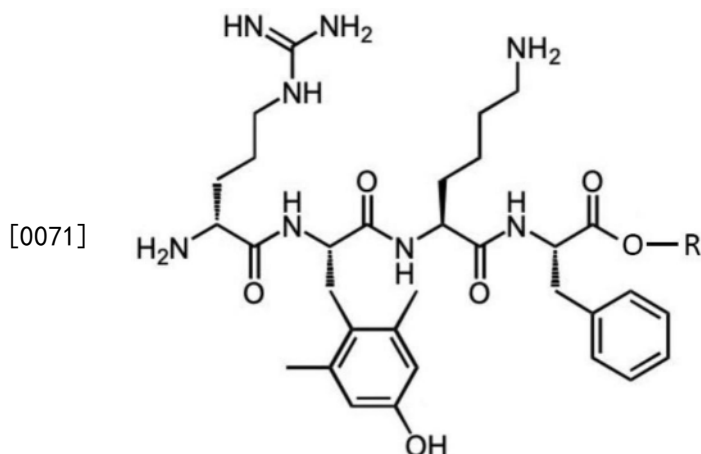
[0066] 肽部分可以具有一个或更多个用于添加聚乙二醇(PEG)基团的聚乙二醇化位点,或者可以具有一个或更多个用于通过添加糖或碳水化合物分子进行修饰的位点,所述修饰包括糖基化。

[0067] 一类缀合部分是具有或不具有将聚乙二醇化化合物与API结合的前连接体部分的聚乙二醇化化合物部分(参见图27D中的实例),包括直链、支链、Y形或多臂几何形状的聚乙二醇(PEG)聚合物,聚乙二醇化肽或蛋白质,或聚乙二醇化琥珀酸盐诸如琥珀酰亚胺基琥珀酸盐。

[0068] 一类缀合部分是具有或不具有将碳水化合物与API结合的前连接体部分的碳水化合物分子部分,包括但不限于单糖或具有2个至20个糖的低聚糖。碳水化合物分子可以包括以下项中的一种或更多种:葡萄糖、半乳糖、乳糖、甘露糖、核糖、岩藻糖、N-乙酰半乳糖胺、N-乙酰葡萄糖胺、N-乙酰神经氨酸或者这些中任何一种的差向异构体或衍生物。

[0069] 前药可以如何被掺入到多相胶体悬浮液中的一个实例来自线粒体靶向四肽(MTT)类别,其可以用于形成前药,所述前药是式(II)的缩合或酯化反应的产物:

[0070] H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-R,被指定为EY005-R(II)



[0072] 其中R经由酯键共价连接在MTT的第4位的氨基酸的羟基基团处,并且选自以下五类化学物质中的一种:C4-C30脂质部分、C4-C30直链或支链的脂肪族部分、2-聚体至30-聚体肽部分、聚乙二醇化部分或碳水化合物部分(图26)。

[0073] EY005-前药的一个具体实例包括EY005-硬脂基(在图27A中描绘),其中EY005经由酯键连接到硬脂醇,硬脂醇是来自长链饱和脂肪醇的组的一个成员。在酯键裂解时,前药EY005-硬脂基释放EY005 MTT。为了通过实验证明这一点(图28),将EY005-硬脂基与羧酸酯酶(0.1mg/mL)在37°C在体外一起孵育,以模拟玻璃体内的眼部生理环境和其中容易富集的酯酶类型。EY005-硬脂基与羧酸酯酶的孵育产生前药酯键的快速裂解,释放EY005,如通过高效液相色谱法(HPLC)分析和溶液中EY005 MTT和EY005-硬脂基前药的定量是明显的(图28B)。在没有酯酶的情况下在37°C将EY005-硬脂基前药添加到磷酸盐缓冲盐水溶液中后,EY005-硬脂基前药的酯键通过水解较缓慢地裂解(~36小时)(图28C)。因此,在眼部生理系统中,将MTT连接到非活性缀合物的前药的共价键容易通过酶促裂解或较缓慢地通过水解来裂解,释放活性MTT。

[0074] 此外,在药物物质的共价键裂解后,API(天然MTT肽)保留了用于治疗线粒体功能障碍的生物活性。例如,如图29A-图29C中描绘的,在干性AMD的体外细胞培养模型中,将EY005-硬脂基(5mM)添加到具有由暴露于氢醌(HQ)诱导的线粒体功能障碍的RPE细胞(其具有内源性酯酶)中。EY005-硬脂基有效逆转了RPE细胞的HQ诱导的线粒体功能障碍(如通过细胞黄素蛋白-自体荧光所描绘的),其效力相当于用EY005天然肽(5mM)治疗。EY005-硬脂基还与羧酸酯酶(0.1mg/mL)在单独的培养基中预孵育。将含有裂解的EY005(5mM)的回收培养基添加到该线粒体功能障碍的RPE细胞模型中,并且这与用于逆转RPE线粒体功能障碍的EY005天然肽类似有效且等效。因此,这些研究证实,从药物物质中裂解的活性MTT保留了用于治疗线粒体功能障碍所必需的和未改变的生物活性。

[0075] 在一些情况下,可以是来自这些类别中的两种或更多种的组合元素的缀合部分可以用作多聚体连接体部分,该多聚体连接体部分被共价连接到API的多个分子以形成二聚体和/或多聚体。能够产生线粒体靶向肽的二聚体或多聚体的这样的连接体可以被称为“多聚化结构域”。

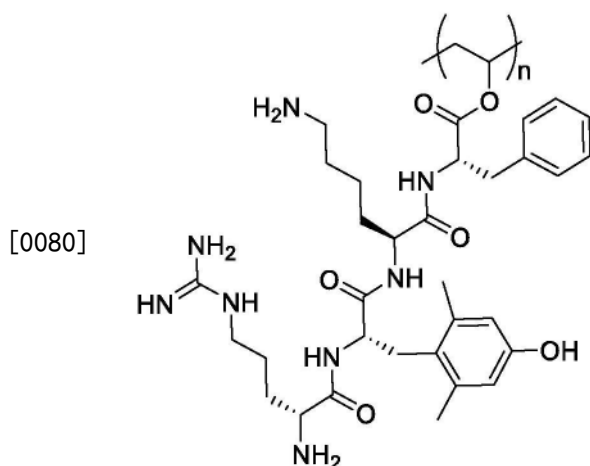
[0076] 具有多聚化结构域的前药具有式(III):

[0077] $(R')_n-R$ (III)

[0078] 其中R是连接体或多聚化结构域,该连接体或多聚化结构域被共价连接到多个API

R' 以形成API的二聚体或多聚体,并且n等于2至约100。实例包括PEG聚合物(图27D)、聚乙烯醇(PVA)聚合物或多肽,其中连接体缀合部分R被共价连接到API R' 的两个或更多个分子,以形成二聚体、三聚体、多聚体等。在一些情况下,多聚化结构域具有醇,即多个“-OH”基团,API R' 与多个“-OH”基团结合。在这种情况下,共价连接(例如,经由酯或另一种动态共价键)到多聚化结构域的多个API可以被称为API多聚体。

[0079] 这样的前药多聚体的一个实例是连接到PVA化合物的线粒体靶向四肽H-d-Arg-DMT-Lys-Phe,具有以下式,其中“n”是包含PVA聚合物的数字:



[0081] 药物物质多相胶体悬浮液的分散介质在本文中被定义为疏水性液体,药物物质和颗粒络合剂被混合到疏水性液体中以形成稳定的多相胶体悬浮液。

[0082] 定义稳定的多相胶体悬浮液的标准包括在暴露于体外眼部生理环境(即37℃、缓冲盐水、玻璃体酶、稀释血清)后或在体内当注射到眼睛中时,在植入物的寿命的预先指定的持续时间内药物物质-络合物颗粒的均匀混合和分布,而没有颗粒的沉降、分离或解离。稳定性还取决于药物物质-络合物颗粒与油的相对百分比(重量对重量)以及颗粒的尺寸和质量。

[0083] 本文描述的方法和组合物描述了某些油的先前未认识到的性质,这些性质允许它们用作有效的分散介质(参见图12A-图12F中的实例)。这些性质包括疏水性、高起始粘度和允许其在与药物物质-络合物颗粒混合时形成稳定的多相胶体悬浮液的其他性质。

[0084] 满足分散介质的这些标准的四类油包括饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯或不饱和脂肪酸乙酯。分散介质可以是来自这些类别中的一种的单独的油,或者可以被设计成具有不同粘度值的油的混合物,这些油被特定地设计和混合以实现稳定的胶体悬浮液的期望目标。

[0085] 可以用作分散介质的饱和脂肪酸甲酯包括:乙酸甲酯、丙酸甲酯、丁酸甲酯、戊酸甲酯、己酸甲酯、庚酸甲酯、辛酸甲酯、壬酸甲酯、癸酸甲酯、十一烷酸甲酯、十二烷酸甲酯(月桂酸甲酯)、十三烷酸甲酯、十四烷酸甲酯、9(Z)-十四烷酸甲酯、十五烷酸甲酯、十六烷酸甲酯、十七烷酸甲酯、十八烷酸甲酯、十九烷酸甲酯、二十烷酸甲酯、二十一烷酸甲酯、二十二烷酸甲酯、二十三烷酸甲酯以及其他饱和脂肪酸甲酯。

[0086] 可以用作分散介质的不饱和脂肪酸甲酯包括:10-十一烯酸甲酯、11-十二烯酸甲酯、12-十三烯酸甲酯、9(E)-十四烯酸甲酯、10(Z)-十五烯酸甲酯、10(E)-十五烯酸甲酯、14-十五烯酸甲酯、9(Z)-十六烯酸甲酯、9(E)-十六烯酸甲酯、6(Z)-十六烯酸甲酯、7(Z)-十

六烯酸甲酯、11(Z)-十六烯酸甲酯。

[0087] 可以用作分散介质的饱和脂肪酸乙酯包括：乙酸乙酯、丙酸乙酯、丁酸乙酯、戊酸乙酯、己酸乙酯、庚酸乙酯、辛酸乙酯、壬酸乙酯、癸酸乙酯、十一烷酸乙酯、十二烷酸乙酯（月桂酸乙酯）、十三烷酸乙酯、十四烷酸乙酯、9(Z)-十四烷酸乙酯、十五烷酸乙酯、十六烷酸乙酯、十七烷酸乙酯、十八烷酸乙酯、十九烷酸乙酯、二十烷酸乙酯、二十一烷酸乙酯、二十二烷酸乙酯、二十三烷酸乙酯。

[0088] 可以用作分散介质的不饱和脂肪酸乙酯包括：10-十一烯酸乙酯、11-十二烯酸乙酯、12-十三烯酸乙酯、9(E)-十四烯酸乙酯、10(Z)-十五烯酸乙酯、10(E)-十五烯酸乙酯、14-十五烯酸乙酯、9(Z)-十六烯酸乙酯、9(E)-十六烯酸乙酯、6(Z)-十六烯酸乙酯、7(Z)-十六烯酸乙酯、11(Z)-十六烯酸乙酯。

[0089] 相反，包括水、硅油、粘性明胶和粘性蛋白聚糖的某些其他油和粘性物质在暴露于生理眼部微环境（例如，37℃，缓冲盐水、玻璃体酶、稀释血清）时或在体内当注射到眼睛中时未能形成稳定的多相胶体悬浮液或迅速失代偿（参见图10、图11、图13、图14中的实例）。

[0090] 在分散介质内药物物质与颗粒络合剂的络合用于限制游离药物物质释放到分散介质中。虽然分散介质限制水进入药物物质-络合物颗粒，但游离的、未结合的药物物质在分散介质内自由扩散，并且分散介质不保留游离的、未结合的药物，其可以从多相胶体悬浮液中扩散出来。

[0091] 药物物质多相胶体悬浮液可以通过特定的工艺设计以满足药物物质的预先指定的释放速率和量，所述工艺通过改变具有不同Kd和结合能力的不同药物物质-络合物颗粒的比率和量（参见图2和图16）。Kd的性质是药物物质对给定络合剂的亲和力的量度，并且被定义为在给定分散介质中针对药物物质-络合物颗粒的药物物质的未结合-结合分数。如本文描述的，特定的Kd值可以通过特定的释放测定来测量。结合能力的性质被定义为与已知量的络合剂结合的药物的最大量。

[0092] 药物物质从植入物中的释放部分地由分散介质内的未结合级分决定，分散介质内的未结合级分又部分地由不同药物物质-络合物颗粒的Kd值和结合能力值决定。Kd和结合能力的知识（参见图15、图18、图20、图24）允许选择不同前药-络合剂颗粒的特定组合，以调控分散介质内药物随着时间推移的未结合级分，并且因此实现预先指定的释放动力学概况（参见图2、图3和图16）。

[0093] 例如，添加具有高结合能力和高Kd的药物物质-络合物颗粒可以用于产生短期增加的释放速率或初始爆发，高Kd指示药物物质对络合物颗粒的低亲和力。添加具有高结合能力和中等Kd的药物物质-络合物颗粒可以用于产生长期较低的释放速率，以延长药物物质从植入物中释放的持续时间，中等Kd指示药物物质对络合物颗粒的中等亲和力。这两种类型的药物物质颗粒的组合可以以期望的比率和浓度来选择和混合，以实现产生具有药物物质从植入物中的两阶段释放动力学的植入物（图2和图3）。具有这种释放动力学概况的植入物对于需要“加载”阶段来治疗和逆转已确认的疾病病理生物学的疾病将是有用的，而第二“稳态”阶段对于预防新的或复发性疾病的发作将是有效的。

[0094] 在另一个实例中，添加具有高结合能力和高Kd的药物物质-络合物颗粒可以用于产生短期增加的释放速率或初始爆发，高Kd指示药物物质对络合物颗粒的低亲和力。添加具有高结合能力和中等Kd的药物物质-络合物颗粒可以用于产生长期较低的释放速率，以

延长药物物质从植入物中释放的持续时间,中等Kd指示药物物质对络合物颗粒的中等亲和力和。添加具有高结合能力和低Kd的药物物质-络合物颗粒将晚期释放,以在植入物的寿命中造成晚期爆发,低Kd指示药物物质对络合物颗粒的高亲和力。这三种类型的药物物质颗粒的组合可以以期望的比率和浓度来选择和混合,以实现产生具有药物物质从植入物中的三阶段释放动力学的植入物(图3)。具有这种释放动力学概况的植入物对于需要“加载”阶段来治疗和逆转已确认的疾病病理生物学的疾病将是有用的,而第二“稳态”阶段对于预防新的或复发性疾病的发作将是有效的,并且还有“晚期爆发”的第三阶段对于其中在植入物的寿命后期存在靶对药物降低的响应的疾病将是有用的,靶对药物降低的响应是由于快速耐受性(tachyphylaxis)或介导药物靶的下调或对药物物质降低的响应性的其他机制而导致的。

[0095] 在这样的实例中,掺入到选定的分散介质中的两种或更多种药物物质-络合物颗粒的组合的组合效果是药物物质以两个或更多个阶段的释放,这是基于来自掺入并分散到药物物质多相胶体悬浮液中的各个药物-络合剂颗粒组分的释放速率的积分(参见图2)。

[0096] 药物物质多相胶体悬浮液以体内玻璃体浓度所实现的实际释放动力学在1个月或更长时间的延长释放持续时间内可以满足或超过 EC_{50} 。 EC_{50} 反映了对于药物物质的给定作用机制,达到最大响应治疗效果的50%的药物物质浓度。

[0097] 在具有两阶段释放动力学的药物物质多相胶体悬浮液的制剂中,药物物质在玻璃体中的浓度在初始爆发阶段期间可以超过逆转 EC_{50} (即,达到最大效果的50%所需的药物浓度),并且随后在第二(稳态)阶段内超过预防 EC_{50} ,其中预先指定的释放动力学和期望的药物释放持续时间通过在如本文描述的多相胶体悬浮液中不同的药物物质-络合物颗粒的特定设计和使用来实现。

[0098] 药物物质多相胶体悬浮液的制剂可以作为三种不同植入物模式中的一种来递送,包括可流动的团注植入物、填充有药物物质多相胶体悬浮液的可侵蚀或非生物可侵蚀的管植入物、或药物物质多相胶体悬浮液的固体模具,该固体模具被制成特定的尺寸和形状、干燥和硬化并配置用于植入(图33)。这些制剂中的任何一种都可以在眼睛内和在眼睛周围被注射,即注射到玻璃体液中、注射到房水中、注射到脉络膜上腔中、注射到视网膜下、注射到结膜下、注射到特农氏囊下方或注射到眼眶组织中,以产生持续期望的持续时间(1个至12个月)的治疗水平的药物物质在眼部组织内的持续释放,以用于治疗多种疾病和紊乱。

[0099] 本文描述的多相胶体悬浮液可以掺入与颗粒络合剂直接形成非共价络合物的多种药物物质,以及包含经由可裂解共价键与缀合部分连接的活性药物成分(API)的多种前药,其中前药的缀合部分与颗粒络合剂形成非共价络合物(图1、图2、图3)。具体地,多相胶体悬浮液可以掺入多种疏水性化学物质、亲水性化学物质、小多肽、蛋白质、适体、其他核酸药物和其他化合物。

[0100] 本文论述了若干个实例,以证明用于药物递送的络合原理。

[0101] 例如,将荧光化的阳离子小分子与已知量的选定的各个络合剂混合(参见图4F、图5F、图6F、图7F)。然后将不同的荧光化的小分子-络合物颗粒混合到合适的分散介质中,并在荧光显微镜下可视化。使用这种方法,观察到荧光化的小分子与若干种不同的络合剂形成荧光化的小分子-络合物颗粒,但不吸附到二氧化硅微珠(图8F,不是络合剂)。

[0102] 在另一个实例中,将荧光化的C12(即12-碳)脂质分子与已知量的选定的各个络合

剂混合(参见图4E、图5E、图6E、图7E)。然后将不同的荧光化的脂质分子-络合物颗粒混合到合适的分散介质中,并在荧光显微镜下可视化。使用这种方法,观察到荧光化的脂质分子与若干种不同的络合剂形成荧光化的脂质分子-络合物颗粒,但不吸附到二氧化硅微珠(图8E,不是络合剂)。

[0103] 在另一个实例中,用异硫氰酸荧光素(FITC)荧光标记的四肽H-d-Arg-DMT-Lys-Phe与已知量的选定的各个络合剂混合(参见图4B、图5B、图6B、图7B)。然后将不同的荧光化的小分子-络合物颗粒混合到合适的分散介质中,并在直接荧光显微镜下可视化。使用这种方法,当与不同的络合剂(例如,硬脂酸镁、白蛋白、环糊精、卵磷脂)混合时,FITC标记的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe没有产生可见的药物-络合物颗粒。FITC标记的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe吸附到二氧化硅微珠(不是络合剂,图8B)。这并不代表稳定的络合,因为一旦将H-d-Arg-DMT-Lys-Phe/微珠的胶体悬浮液添加到体外的眼部生理环境中,弱亲和相互作用就引起颗粒的荧光消失(参见图25A)。

[0104] 在另一个实例中,相同的四肽H-d-Arg-DMT-Lys-Phe通过酯键与硬脂醇连接,以形成前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基。前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基用FITC荧光标记,并与不同的络合剂混合(参见图4C、图5C、图6C、图7C)。然后所得到的混合物在直接荧光显微镜下可视化。使用这种方法,观察到FITC标记的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基(其中四肽用FITC标记)与若干种不同的络合剂形成药物-络合物颗粒,若干种不同的络合剂为:硬脂酸镁(如先前描述的和如所预期的);白蛋白,一种大的带电荷的载体蛋白;和环糊精,一种大的环状碳水化合物分子;以及卵磷脂,一种带电荷的磷脂。相反,FITC标记的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基不吸附到二氧化硅微珠(图8C,不是络合剂)。

[0105] 由于只有具有缀合部分的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基前药形成了药物-络合物颗粒,因此推断络合物的形成是由前药的缀合部分介导的。为了评估这一点,将已经与络合剂混合的FITC标记的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基(其中四肽用FITC标记)用羧酸酯酶水溶液(0.1mg/mL)处理,以使前药的酯键水解,释放荧光肽。根据显微镜,络合的颗粒不再被荧光标记(参见图4D、图5D、图6D、图7D),证实了前药的络合是由其缀合部分特异性介导的,并验证了使用具有相容性缀合部分的前药来介导络合物形成的概念。

[0106] 此外,如本文描述的,其中络合剂对药物具有高亲和力的药物-络合物颗粒的形成可以通过实验来定量和验证。例如,将前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基与已知量的选定的各个络合剂混合(参见图24和图25)。然后将H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基-络合剂混合物添加到适当的分散介质(在这种情况下,月桂酸甲酯)中,并离心以“下拉”与络合剂结合的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基或将与络合剂结合的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基与分散介质中存在的未结合的前药分离。根据H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基含量对下拉颗粒和分散介质的HPLC分析确定了与络合剂结合的前药的级分,以及前药-络合剂颗粒的Kd值、未结合与结合系数和结合能力的计算(图24)。使用这种类型的测定,可以在选定的分散介质中产生特定前药-络合剂对的Kd值和结合能力。

[0107] 此外,将缀合部分添加到H-d-Arg-DMT-Lys-Phe天然肽(被指定为EY005)中使得能够以显著改变添加到体外眼部生理环境中的多相胶体悬浮液的动力学释放概况的方式与多种络合剂非共价络合(图25)。在分散介质中与各个络合剂混合的EY005的多种制剂中,EY005天然肽从所有制剂中迅速“倾倒”,100%的EY005肽药物到第4天从所有制剂中完全释

放(图25A)。相反,在分散介质(即多胶体悬浮液)中与各个络合剂络合的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基(被指定为EY005-硬脂基)的多种制剂产生了EY005-硬脂基前药随着时间推移的持续释放,当添加到体外眼部生理环境中时具有基于各个络合剂的Kd和结合能力的可变速释放动力学(图25B)。

[0108] 在一些实施方案中,包含两种不同的前药-络合物颗粒(在该实例中为硬脂酸镁和白蛋白)的多相胶体悬浮液中的药物物质(在该案例中为EY005-前药)的制剂产生独特的动力学释放概况,该动力学释放概况反映了具有其自身独特的Kd和结合能力性质的不同前药-络合物颗粒的比率和浓度的积分(图25B)。

[0109] 因此,在一些实例中,前药的形成实质上改变了API的物理化学性质,以使得能够络合并优化其在多相胶体悬浮液中的配制相容性。在图25的实例中,API H-d-Arg-DMT-Lys-Phe是高度亲水性的,并且如上文提到的,在与络合剂混合时不产生可见的药物-络合物颗粒。未修饰的API H-d-Arg-DMT-Lys-Phe的Kd和结合能力显著不同。经由酯键与硬脂醇的连接产生前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基,这与未修饰的API相比是高度疏水性的(图24和图25)。此外,该MTT-前药的缀合部分的疏水性长链脂肪醇和颗粒络合剂之间的高亲和力相互作用用于结合MTT-前药,并限制可用于从分散MTT-前药-络合物颗粒的分散介质中释放的游离的、未结合的MTT-前药(图25)。

[0110] 前药的另一个具体实例包括H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-三精氨酸(triArg)(图27C),其中H-d-Arg-DMT-Lys-Phe经由酯键与精氨酸三聚体/三肽连接,精氨酸三聚体/三肽是一种带正电荷的肽缀合部分,其容易与带负电荷的颗粒络合剂形成非共价络合物,以形成MTT-前药-络合物颗粒。该MTT-前药的带正电荷的缀合部分与颗粒络合剂的负电荷之间的高亲和力相互作用用于结合该MTT-triArg前药,并限制可用于从分散MTT-前药-络合物颗粒的分散介质中释放的游离的、未结合的MTT-前药。

[0111] 前药的另一个具体实例包括H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-三谷氨酸盐(triGlu)(图27B),其中H-d-Arg-DMT-Lys-Phe经由酯键与谷氨酸盐三聚体/三肽连接,谷氨酸盐三聚体/三肽是一种带负电荷的肽缀合部分,其容易与带正电荷的颗粒络合剂形成非共价络合物,以形成MTT-前药-络合物颗粒。该MTT-前药的带负电荷的缀合部分与颗粒络合剂的正电荷之间的高亲和力相互作用用于结合MTT-triGlu前药,并限制可用于从分散MTT-前药-络合物颗粒的分散介质中释放的游离的、未结合的MTT-前药。

[0112] 本文论述了若干个实例,以具体地识别和区分可以(和不可以)用作分散介质的物质。

[0113] 在本文中,分散介质被定义为疏水性粘性油,该疏水性粘性油当与药物物质-络合物颗粒混合时,可以形成稳定的多相胶体悬浮液,该稳定的多相胶体悬浮液被形成为用于在眼睛内或在眼睛周围施用的植入物。在本文中,胶体指示颗粒被均匀地分散,并且稳定指示颗粒在植入物的预期寿命的持续时间内保持分散而不沉降或迁移。

[0114] 为了更好地了解这些性质并识别可以用作分散介质的液体物质,使用了两种不同尺寸,即3 μm (微米(micrometer)或微米(micron))和10 μm 的荧光颗粒珠作为药物物质-络合物颗粒的替代物(以促进颗粒的可视化和成像)。将这些荧光颗粒珠悬浮在小的浅圆柱形孔中的多种液体中,然后通过共聚焦荧光显微镜对其进行评估,以评估颗粒珠的分布,并经由评估液体的多种深度的共聚焦功能来确定是否发生了荧光珠颗粒的任何沉降。

[0115] 例如,当荧光颗粒珠混合在水中(图10A-图10F)和硅油中(图11A-图11F)时,它们在流体的底部水平中表现出显著较高数量和密度的颗粒珠,并且在液体的上部部分中表现出相对少得多的珠。因此,水和硅油没有均匀地分散颗粒,并且没有形成胶体悬浮液,因为颗粒沉降在液体介质中。

[0116] 在另一个实例中,荧光颗粒珠被混合在脂肪酸甲酯月桂酸甲酯中(图12A-图12F)。共聚焦显微镜证明了颗粒的分布均匀,而无论液体的深度如何,表明月桂酸甲酯均匀地分散颗粒,形成多相胶体悬浮液。随着时间的推移,在1天、1周和1个月,对这种与眼部生理环境(其包含通常包含在眼部组织中的酶和蛋白质)接触的悬浮液的检查证明了颗粒均匀分布的稳定性,而没有胶体悬浮液内的迁移。

[0117] 在另一个实例中,荧光颗粒珠被混合在2%明胶中(图13A-图13F)。共聚焦显微镜证明了颗粒的分布均匀,而无论液体的深度如何,表明2%明胶均匀地分散颗粒,形成胶体悬浮液。然而,在将2%明胶胶体悬浮液放置到体外眼部生理环境(其包含胶原酶)中后,颗粒在悬浮液内的分布不随着时间的推移保持稳定;颗粒迁移和沉降,表明基于明胶的介质不能随着时间的推移保持胶体悬浮液的稳定性。

[0118] 本文论述了若干个实例,以证明多相胶体悬浮液中多种药物物质的配制和持续释放的概念验证。

[0119] 例如,开发了在多相胶体悬浮液中的疏水性小分子醋酸氟轻松(FA)的制剂(图15-图17)。将FA与不同的颗粒络合剂混合,以形成多种FA-络合物颗粒制剂。计算了分散介质中每种FA-络合物颗粒的Kd和结合能力的性质(图15)。在该实例中,需要两阶段动力学释放概况。基于此,硬脂酸镁和卵磷脂的络合剂被选择用于连同FA一起以特定的比率和浓度掺入到分散介质月桂酸甲酯中,以实现FA多相胶体悬浮液的生物可侵蚀管制剂的两阶段释放。对于给定的药物有效载荷,通过调节FA-络合剂颗粒的比率来反复地改进制剂,以实现大约六个月的释放持续时间,具有初始爆发阶段释放,随后是稳态释放。图16B图示出了其他制剂,其中对于给定的FA有效载荷,随着具有较高亲和力(Kd)的络合剂(KET)的比例在整个制剂中增加,改变药物-络合物颗粒的比率改变了释放动力学。对于多相胶体悬浮液中的FA的多种制剂(图17),在体外药物释放动力学(曲线)和眼睛内体内释放动力学(在反映视网膜组织水平的特定时间点处的彩色点)之间存在强相关性。

[0120] 在另一个实例中,开发了多相胶体悬浮液中的亲水性小分子磷酸地塞米松(DexPh)的制剂(图18-图19)。计算了分散介质中每种DexPh-络合物颗粒的Kd和结合能力的性质(图18)。为了了解药物物质的物理化学性质如何影响与络合性质的相互作用,将DexPh和FA(以相同的有效载荷)各自与相同的颗粒络合剂(硬脂酸镁和生育酚)和分散介质(月桂酸甲酯)混合(图19,DexPh的曲线,FA的曲线)。DexPh的制剂证明了DexPh的快速和过量释放或“倾倒”。对于给定的有效载荷,添加不同的络合剂卵磷脂,同时降低其他络合剂的比率(橙色曲线),改变了动力学释放概况,以使DexPh的倾倒最小化并提供更合意的持续释放概况,证明了根据络合剂与感兴趣的特定药物物质形成有利的非共价络合物来选择络合剂的重要性。

[0121] 在另一个实例中,开发了多相胶体悬浮液中的亲水性小分子苹果酸舒尼替尼的制剂(图20-图22)。舒尼替尼与不同的颗粒络合剂混合,以形成多种舒尼替尼-络合物颗粒制剂(图20)。舒尼替尼与选定的络合剂的络合通过舒尼替尼-络合物颗粒的混合和下拉在视

觉上确认,这是通过颗粒的黄橙色(舒尼替尼具有橙色)确认的(图21)。设计和制造了呈舒尼替尼多相胶体悬浮液的生物可侵蚀管制剂的舒尼替尼制剂,并在兔眼中进行体内植入时产生了期望的组织水平和释放耐久性(图22)。

[0122] 例如,开发了多相胶体悬浮液中的疏水性小分子阿昔替尼的制剂。需要具有单阶段动力学释放概况的制剂。基于此,将阿昔替尼与具有高结合能力和低Kd(指示高亲和力)的络合剂混合在选定的分散介质中,该分散介质被配制为团注植入物,该团注植入物产生缓慢释放制剂,在组织中具有可检测的药物和期望的释放耐久性(图23)。

[0123] 在另一个实例中,开发了在多相胶体悬浮液中的前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基的制剂,被指定为EY005-硬脂基(图24-图32)。将EY005-硬脂基与不同的颗粒络合剂混合,以形成多种EY005-硬脂基-络合物颗粒制剂。计算了在分散介质中每种EY005-硬脂基-络合物颗粒的Kd和结合能力的性质(图24)。与快速释放并倾倒形式制剂的EY005天然肽的可比较的制剂相比,多种EY005-前药络合物颗粒的制剂在体外提供了EY005-前药物的持续释放(图25)。在体外动力学研究中,作为团注植入物的前药多相胶体悬浮液的中试制剂实现了零级(即线性)释放动力学,实现了三个月的期望的药物释放耐久性,其中在前药从多相胶体悬浮液中释放后,前药存在于分散介质中并且游离API存在于体外生理环境中(图30)。

[0124] 在体外效力研究中,将前药多相胶体悬浮液的团注植入物添加到具有内源性酯酶的RPE细胞培养模型中。细胞培养数据证明了细胞骨架的恢复,其中在21天的时间点处~80%的改善(图31A-图31D)与细胞线粒体功能障碍的逆转相关。该数据证实,与络合剂混合并掺入到分散介质中以形成稳定的多相胶体悬浮液的前药,可以以可预测的治疗水平产生前药的持续释放,并且在周围的体外生理环境中裂解了MTT-前药后,API保持生物活性。

[0125] 在体内动力学研究中,使用LC/MS分析,对于在兔眼中玻璃体内注射前药多相胶体悬浮液的团注植入物(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基有效载荷1mg),高视网膜水平(>300ng/g)的MTT-前药持续了6周(图32,EY005-硬脂基从IVT MitoXR释放),证实了用于前药释放的良好的体内-体外相关性。回收的团注物具有~50%的残余有效载荷,指示鉴于零级释放动力学,前药的团注植入物实现了植入物的期望的~90天释放动力学。

[0126] 此外,将生物活性四肽API(不具有前药)与相同的络合剂掺入到相同的分散介质中产生了体外生物活性API的过量释放或“倾倒”(图25A,图30)。另外,施用到玻璃体中的天然API的多相胶体悬浮液团注制剂在超过21天时没有产生可检测的组织水平(图32,EY005肽从所配制的团注物中释放),指示天然API在体内也过量释放。此外,回收的团注物中没有残余药物,这与过量药物释放或“倾倒”一致。因此,将天然未修饰的API掺入到多相胶体悬浮液中不足以产生持续释放,并且未能达到延长释放药物递送系统的规格。重要地,这些数据确认并强调了对于一些以其他方式不形成络合物的API,前药构建体以及前药缀合部分和络合剂之间形成药物物质-络合物颗粒的特定相互作用的必要性,以便实现活性API从多相胶体悬浮液XRDDS中的受控、持久释放。

[0127] 被称为植入物的药物物质多相胶体悬浮液的制剂可以在眼睛内和在眼睛周围被施用,即施用到玻璃体液中、施用到房水中、施用到脉络膜上腔中、施用到视网膜下、施用到结膜下、施用到特农氏囊下方、施用到眼眶组织中,以产生持续期望的持续时间(1个至12个月)的治疗水平的药物物质在眼部组织内的持续释放。

[0128] 药物物质多相胶体悬浮液的制剂可以用于预防疾病病理生物学的发作或减缓疾病病理生物学的进展、改变疾病病理生物学、预防视力损失或改善视力、或预防眼部状况和眼部疾病的发作或改善眼部状况和眼部疾病的其他破坏性或变性方面,包括干性年龄相关性黄斑变性(AMD)、湿性AMD、糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞(RVO)和遗传性视网膜变性(IRD)、视网膜变性、创伤性损伤、缺血性血管病变、获得性或遗传性视神经病变、青光眼、眼内炎、视网膜炎、葡萄膜炎、视网膜和葡萄膜的炎性疾病、富克斯角膜营养不良(Fuch's corneal dystrophy)、角膜水肿、眼表疾病、干眼病、结膜疾病、眼周组织疾病和眼眶疾病。

[0129] 该方法可以与其他治疗模式结合使用,包括抑制血管内皮生长因子、补体抑制或施用抗炎药物诸如皮质类固醇。

[0130] 本文描述的所有方法和装备,以任何组合,在本文中都是预期的,并且可以用于实现如本文描述的益处。

[0131] 例如,本文描述了多相胶体悬浮液的组合物,该组合物包括混合在分散介质中的药物物质和一种或更多种络合剂。一种或更多种络合剂可以是被配制为不规则形状的颗粒的化学物质,该不规则形状的颗粒能够通过药物物质的非共价、可逆结合形成药物物质-络合物颗粒,并且是以下项中的一种:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖。

[0132] 例如,络合剂可以是脂肪酸,该脂肪酸包含:具有化学式为 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 的脂肪族链的羧酸,其中n等于在4和30之间,所述羧酸是饱和的或不饱和的,并且呈盐或酯的形式,并且其包括以下项中的一种或更多种:棕榈酸镁、硬脂酸镁、棕榈酸钙、硬脂酸钙。

[0133] 颗粒络合剂可以是有机化合物,该有机化合物可以形成酮-烯醇互变异构体并且能够经历由酮或醛组成的酮形式和烯醇形式之间的化学平衡,并且包括以下项中的一种:酚化合物、生育酚化合物、醌化合物、核糖核酸化合物。在一些实例中,颗粒络合剂是带电荷的磷脂,并且是以下项中的一种或更多种:阴离子磷脂、卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂、带正电荷的合成磷脂和DLin-MC3-DMA。颗粒络合剂可以是带电荷的蛋白质,该带电荷的蛋白质是正电的或负电的,并且是以下项中的一种或更多种:白蛋白、合成多肽、血浆蛋白、 α_2 -巨球蛋白、纤维蛋白和胶原。颗粒络合剂可以是核糖核酸,包括包含5-碳糖、磷酸酯基团和含氮碱基的核苷酸的生物聚合物大分子。颗粒络合剂可以是多糖,该多糖包括包含由糖苷键结合在一起的单糖单元的长链聚合碳水化合物,并且颗粒络合剂包括以下项中的一种或更多种:环状多糖分子、环糊精和包合物。

[0134] 药物物质可以与颗粒络合剂形成非共价络合物,并且可以包括以下项中的一种:小分子、小多肽、蛋白质、适体、核酸药物、疏水性化学物质和亲水性化学物质。在一些实例中,药物物质是式(I)的前药: $\text{R}'-\text{R}$ (I),其中 R' 是经由可裂解键与R共价连接的任何活性药物成分(API),R是与五类络合剂中的一种形成非共价络合物的缀合部分,并且连接 R' 和R的共价键可以通过酶促裂解、催化、水解或其他反应去除,以产生游离API R' 和缀合部分R,其中R选自:C4-C30脂质部分(脂肪酸或脂肪醇)、C4-C30直链或支链的脂肪族部分、2-聚体至30-聚体肽部分、聚乙二醇化部分或碳水化合物部分。可裂解共价键可以包括以下项中的一种:酯键、胺键、亚胺键、二硫键、硫酯键、硫醚键、磷酸酯键、膦酸酯键、硼酸酯键、酰胺键、氨基甲酸酯键、羧酸酯键和碳酸酯键。

[0135] 缀合部分可以是具有或不具有前连接体部分的脂肪醇,所述脂肪醇包括以下项中的一种或更多种:叔丁醇、叔戊醇、3-甲基-3-戊醇、1-庚醇(庚醇(enanthic alcohol))、1-辛醇(辛醇(capryl alcohol))、1-壬醇(壬醇(pelargonic alcohol))、1-癸醇(癸基醇(decyl alcohol)、癸醇(capric alcohol))、十一烷基醇(1-十一醇、十一醇、十一烷醇)、十二烷基醇(1-十二烷醇、月桂醇)、十三烷基醇(1-十三烷醇、十三烷醇、异十三烷醇)、1-十四烷醇(肉豆蔻醇)、十五烷基醇(1-十五烷醇、十五烷醇)、1-十六烷醇(鲸蜡醇)、顺-9-十六烯-1-醇(棕榈油醇)、十七烷基醇(1-正十七烷醇、十七烷醇)、1-十八烷醇(硬脂醇)、1-十八烯醇(油醇)、1-十九烷醇(十九醇)、1-二十烷醇(花生醇)、1-二十一烷醇(二十一醇)、1-二十二烷醇(山嵛醇)、顺-13-二十二烷-1-醇(芥醇)、1-二十四烷醇(木蜡醇)、1-二十五烷醇、1-二十六烷醇(蜡醇)、1-二十七烷醇、1-二十八烷醇(蒙旦醇、二十八醇)、1-二十九烷醇、1-三十烷醇(蜂蜡醇、蜂花醇)。

[0136] 缀合部分可以是具有或不具有前连接体部分的脂肪酸,所述脂肪酸包括以下项中的一种或更多种:十四烷酸、十五烷酸、(9Z)-十六烯酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸、(9Z,12Z)-十八烷-9,12-二烯酸、(9Z,12Z,15Z)-十八烷-9,12,15-三烯酸、(6Z,9Z,12Z)-十八烷-6,9,12-三烯酸、(5E,9E,12E)-十八烷-5,9,12-三烯酸、(6Z,9Z,12Z,15Z)-十八烷-6,9,12,15-四烯酸、(Z)-十八-9-烯酸、(11E)-十八-11-烯酸、(E)-十八-9-烯酸、十九烷酸和二十烷酸。

[0137] 在一些实例中,R是具有或不具有前连接体部分的包含天然氨基酸或合成氨基酸的2-聚体至约30-聚体肽部分,所述肽部分是以下项中的一种:阴离子的、阳离子的或中性的,其包括以下项中的一种或更多种:聚谷氨酸盐、聚天冬氨酸盐或谷氨酸盐和天冬氨酸盐的组合;聚精氨酸、聚赖氨酸、聚组氨酸、精氨酸和赖氨酸的组合、精氨酸和组氨酸的组合、组氨酸和赖氨酸的组合或精氨酸、组氨酸和赖氨酸的组合;肽部分具有一个或多个用于添加聚乙二醇(PEG)基团的聚乙二醇化位点;肽部分具有一个或多个用于通过添加糖或碳水化合物分子进行修饰的位点,所述修饰包括糖基化。在一些实例中,R是以下项中的一种:聚乙二醇(PEG)聚合物、聚乙二醇化肽或聚乙二醇化琥珀酸酯,包括直链、支链、Y形或多臂几何形状的PEG聚合物。在一些实例中,R是具有或不具有前连接体部分的碳水化合物部分,所述碳水化合物部分包括具有2个至20个糖的碳水化合物,所述碳水化合物部分包括以下项中的一种或更多种:葡萄糖,半乳糖,乳糖,甘露糖,核糖,岩藻糖,N-乙酰半乳糖胺,N-乙酰葡萄糖胺,N-乙酰神经氨酸,或者葡萄糖、半乳糖、乳糖、甘露糖、核糖、岩藻糖、N-乙酰半乳糖胺、N-乙酰葡萄糖胺和N-乙酰神经氨酸的差向异构体或衍生物。

[0138] R'可以是API,并且R是连接体或多聚化结构域,其被共价连接到多个API以形成前药的二聚体或多聚体,并且n等于2至约100,并且R是以下项中的一种:PEG、PEG聚合物、聚乙烯醇(PVA)或肽。

[0139] 在这些组合物中的任何一种中,分散介质可以是能够形成多相胶体悬浮液的液体油,所述液体油包括疏水性油,所述疏水性油包括以下项中的至少一种:饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯、不饱和脂肪酸乙酯。

[0140] 饱和脂肪酸甲酯可以包括以下项中的一种或更多种:乙酸甲酯、丙酸甲酯、丁酸甲酯、戊酸甲酯、己酸甲酯、庚酸甲酯、辛酸甲酯、壬酸甲酯、癸酸甲酯、十一烷酸甲酯、十二烷酸甲酯(月桂酸甲酯)、十三烷酸甲酯、十四烷酸甲酯、9(Z)-十四烷酸甲酯、十五烷酸甲酯、

十六烷酸甲酯、十七烷酸甲酯、十八烷酸甲酯、十九烷酸甲酯、二十烷酸甲酯、二十一烷酸甲酯、二十二烷酸甲酯、二十三烷酸甲酯以及其他饱和脂肪酸甲酯。

[0141] 不饱和脂肪酸甲酯可以包括：10-十一烯酸甲酯、11-十二烯酸甲酯、12-十三烯酸甲酯、9(E)-十四烯酸甲酯、10(Z)-十五烯酸甲酯、10(E)-十五烯酸甲酯、14-十五烯酸甲酯、9(Z)-十六烯酸甲酯、9(E)-十六烯酸甲酯、6(Z)-十六烯酸甲酯、7(Z)-十六烯酸甲酯、11(Z)-十六烯酸甲酯。

[0142] 饱和脂肪酸乙酯可以包括：乙酸乙酯、丙酸乙酯、丁酸乙酯、戊酸乙酯、己酸乙酯、庚酸乙酯、辛酸乙酯、壬酸乙酯、癸酸乙酯、十一烷酸乙酯、十二烷酸乙酯(月桂酸乙酯)、十三烷酸乙酯、十四烷酸乙酯、9(Z)-十四烷酸乙酯、十五烷酸乙酯、十六烷酸乙酯、十七烷酸乙酯、十八烷酸乙酯、十九烷酸乙酯、二十烷酸乙酯、二十一烷酸乙酯、二十二烷酸乙酯、二十三烷酸乙酯。

[0143] 不饱和脂肪酸乙酯可以包括：10-十一烯酸乙酯、11-十二烯酸乙酯、12-十三烯酸乙酯、9(E)-十四烯酸乙酯、10(Z)-十五烯酸乙酯、10(E)-十五烯酸乙酯、14-十五烯酸乙酯、9(Z)-十六烯酸乙酯、9(E)-十六烯酸乙酯、6(Z)-十六烯酸乙酯、7(Z)-十六烯酸乙酯、11(Z)-十六烯酸乙酯。

[0144] 本文还描述了多相胶体悬浮液的组合物，该组合物包含混合在分散介质中的药物物质和一种或更多种络合剂，所述分散介质具有一个或更多个药物释放阶段的释放概况，其中一种或更多种络合剂被配制为不规则形状的颗粒，该不规则形状的颗粒通过与药物物质的非共价、可逆结合形成药物物质-络合物颗粒，并且络合剂是以下项中的一种：脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖，另外，其中药物物质包括以下项中的一种：小分子、小多肽、蛋白质、适体、核酸药物、疏水性化学物质和亲水性化学物质；另外，其中分散介质是疏水性液体油，该疏水性液体油包括以下项中的至少一种：饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯、不饱和脂肪酸乙酯。

[0145] 例如，多相胶体悬浮液的组合物可以包含混合在分散介质中的药物物质和一种或更多种络合剂，所述分散介质具有一个或更多个药物释放阶段的释放概况，其中一种或更多种络合剂被配制为不规则形状的颗粒，该不规则形状的颗粒通过与药物物质的非共价、可逆结合形成药物物质-络合物颗粒，并且络合剂是以下项中的一种：脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖；另外，其中分散介质是疏水性液体油，该疏水性液体油包括以下项中的至少一种：饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯、不饱和脂肪酸乙酯。

[0146] 在一些实例中，多相胶体悬浮液的组合物包含混合在分散介质中的药物物质和一种或更多种络合剂，所述分散介质具有一个或更多个药物释放阶段的释放概况，其中一种或更多种络合剂被配制为不规则形状的颗粒，该不规则形状的颗粒通过与药物物质的非共价、可逆结合形成药物物质-络合物颗粒，并且络合剂是以下项中的一种：脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖；另外，其中药物物质包括以下项中的一种：小分子、小多肽、蛋白质、适体、核酸药物、疏水性化学物质和亲水性化学物质；另外，其中分散介质是疏水性液体油，该疏水性液体油包括以下项中的至少一种：饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯、不饱和脂肪酸乙

酯。

[0147] 本文还描述了设计多相胶体悬浮液的组合物的方法,该组合物包含混合在分散介质中的药物物质和一种或更多种络合剂,以满足药物物质的预先指定的释放速率和量。例如,该方法可以包括:改变具有不同结合能力和Kd的不同药物物质-络合物颗粒的比率和量。该方法可以包括改变具有不同结合能力和Kd的不同药物物质-络合物颗粒的比率和量,其包括添加具有高结合能力和高Kd的药物物质-络合物颗粒,以产生短期增加的释放速率或初始爆发,高Kd指示药物物质对颗粒络合剂的低亲和力。这些方法中的任何一种都可以包括通过添加具有高结合能力和低Kd的药物物质-络合物颗粒来延长药物物质从植入物中释放的持续时间,低Kd指示药物物质对颗粒络合剂的高亲和力。这些方法中的任何一种都可以包括将用于眼部注射的药物物质-多相胶体悬浮液配制为以下项中的一种:可流动的团注植入物、填充有药物物质-多相胶体悬浮液的可侵蚀或非生物可侵蚀的管植入物、或制成特定尺寸和形状的固体模具并配置用于植入的药物物质-多相胶体悬浮液。

[0148] 本文还描述了使用这些组合物中的任何一种的治疗方法。例如,本文描述了治疗眼睛的紊乱和疾病的方法,其中药物物质-多相胶体悬浮液在眼睛内和在眼睛周围被施用到以下组织隔室中的一种:玻璃体液、房水、脉络膜上腔、视网膜下、结膜下、特农氏囊下方或眼眶组织,以在眼部组织内产生持续一个或更多个月的治疗水平的药物物质的持续释放。

[0149] 例如,通过玻璃体内或眼周注射产生高持续视网膜和视网膜色素上皮(RPE)组织水平的活性药物的延长释放药物递送系统的制剂来治疗受试者的视力损失的方法可以包括:在治疗开始时,将作为与延长释放药物递送系统组合的前药的物质递送到受试者的眼睛中;和通过受试者的眼睛中的酯酶或生物活性酶的作用来裂解前药,以在第一阶段期间以爆发阶段释放速率将前药的活性药物成分(API)释放到眼睛中;以及通过酯酶或生物活性酶的作用来裂解前药,以在第二阶段期间以稳态定量配给速率将API释放到眼睛中,其中爆发阶段速率大于稳态释放速率,另外,其中第一阶段从治疗开始延伸持续约2-6周,并且随后的阶段从第一阶段结束延伸持续一个或更多个月。

[0150] 例如,通过玻璃体内或眼周注射产生高持续视网膜和RPE组织水平的活性药物的延长释放药物递送系统的制剂来防止受试者的神经感觉视网膜和/或视网膜色素上皮(RPE)的萎缩发作或减缓受试者的神经感觉视网膜和/或视网膜色素上皮(RPE)的萎缩进展的方法可以包括:在治疗开始时,将作为与延长释放药物递送系统组合的活性药物成分(API)的前药的物质递送到受试者的眼睛中;和通过受试者的眼睛中的酯酶或生物活性酶的作用来裂解前药,以在第一阶段期间以爆发阶段释放速率将API释放到眼睛中;以及通过酯酶或生物活性酶的作用来裂解前药,以在第二阶段期间以稳态定量配给速率将API释放到眼睛中,其中爆发阶段速率大于稳态释放速率,另外,其中第一阶段从治疗开始延伸持续约2-6周,并且随后的阶段从第一阶段结束延伸持续一个或更多个月。

[0151] 本文描述的所有方法和装备,以任何组合,在本文中都是预期的,并且可以用于实现如本文描述的益处。

[0152] 附图简述

[0153] 通过参考以下阐述说明性实施方案的详细描述以及附图,将获得对本文描述的方法和设备的特征和优点的更好的理解,在附图中:

[0154] 图1图示出了多相胶体悬浮液的组分,其中在疏水性分散介质中,药物物质(100)(定义为多种小多肽、蛋白质、适体、其他核酸药物、疏水性化学物质、亲水性化学物质和用于治疗目的的其他化合物)或前药(101)(例如,经由可裂解共价键与五类缀合部分(105)中的一种连接的任何活性药物成分(103))被添加并混合到(107)一种或更多种络合剂中。总的来说,这些形成了(109)多相胶体悬浮液延长释放药物递送系统,其可以以各种制剂例如在眼睛内和在眼睛周围被施用,以实现1个-12个月的治疗持续时间,以用于治疗眼睛、眼周组织和眼眶的多种疾病。

[0155] 图2A-图2E图示出了使用多相胶体悬浮液延长释放药物递送系统通过数学公式定制设计用于特定药代动力学释放概况的制剂的方法,包括在该具体实例中,配置用于释放如本文描述的药物物质的两阶段释放概况(图2A)的一种方法。

[0156] 图3A-图3C图示出了药物物质从多相胶体悬浮液中三种不同的潜在释放动力学概况,包括(图3A)单阶段(零级)释放动力学、(图3B)两阶段释放动力学和(图3C)三阶段释放动力学。

[0157] 图4A-图4F图示出了使用荧光显微镜测定的多种荧光小分子与硬脂酸镁的络合。图4A示出了,单独的硬脂酸镁显示出低的固有荧光。图4B示出了与FITC标记的EY005天然肽(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe)一起孵育的硬脂酸镁。单独的FITC标记的EY005天然肽显示出与硬脂酸镁的最小络合,如通过颗粒的最小荧光标记所反映的。图4C示出了与FITC标记的EY005-硬脂酸盐前药(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基)一起孵育的硬脂酸镁。EY005-硬脂基前药与硬脂酸镁的络合明显表现为成像的硬脂酸镁颗粒的中等荧光。图4D示出了,用羧酸酯酶(0.1 μ g/mL)处理来自样品C的与镁络合的FITC标记的EY005-硬脂基前药(其中FITC标记了肽而不是硬脂基缀合部分)降低了荧光水平,证明该络合是由硬脂基缀合部分特异性介导的。图4E示出了与荧光C12脂质化合物一起孵育的硬脂酸镁。C12脂质化合物与硬脂酸镁的强络合明显表现为成像的硬脂酸镁颗粒的明亮荧光。图4F示出了与荧光阳离子小分子一起孵育的硬脂酸镁,该荧光阳离子小分子与硬脂酸镁强烈络合,如通过硬脂酸镁颗粒的明亮荧光所看到的。

[0158] 图5A-图5F图示出了使用荧光显微镜测定的多种荧光小分子与白蛋白的络合。在图5A中,单独的白蛋白显示出低的固有荧光。图5B示出了与FITC标记的EY005天然肽(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe)一起孵育的白蛋白。单独的FITC标记的EY005天然肽显示出与白蛋白的最小络合,如通过被来自溶解的FITC标记的EY005天然肽的一般化荧光(generalized fluorescence)所包围的白蛋白晶体的阴性染色所反映的。图5C示出了与FITC标记的EY005-硬脂酸盐前药(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基)一起孵育的白蛋白。EY005-硬脂基前药与白蛋白的强络合明显表现为成像的白蛋白晶体的明亮荧光。在图5D中,用羧酸酯酶(0.1 μ g/mL)处理来自样品C的与白蛋白络合的FITC标记的EY005-硬脂基前药(其中FITC标记了肽而不是硬脂基缀合部分)降低了荧光水平,证明该络合是由硬脂基缀合部分特异性介导的。图5E示出了与荧光C12脂质化合物一起孵育的白蛋白。荧光C12脂质化合物与白蛋白的强络合明显表现为成像的白蛋白颗粒的明亮荧光。图5F示出了与荧光阳离子小分子一起孵育的白蛋白,该荧光阳离子小分子与白蛋白适度络合,如通过白蛋白颗粒的中等荧光所看到的。

[0159] 图6A-图6F图示出了使用荧光显微镜测定的多种荧光小分子与环糊精 γ 的络合。

在图6A中,单独的环糊精显示出低的固有荧光。图6B示出了与FITC标记的EY005天然肽(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe)一起孵育的环糊精。单独的FITC标记的EY005天然肽显示出与环糊精的最小络合,如通过荧光高于单独的环糊精的荧光的最小增加所反映的。图6C示出了与FITC标记的EY005-硬脂酸盐前药(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe (O)-硬脂基)一起孵育的环糊精。EY005-硬脂基前药与环糊精的络合明显表现为成像的前药-环糊精颗粒的中等荧光。图6D示出了用羧酸酯酶(0.1 μ g/mL)处理的来自样品C的与环糊精络合的FITC标记的EY005-硬脂基前药(其中FITC标记了肽而不是硬脂基缀合部分)降低了荧光水平,证明该络合是由硬脂基缀合部分特异性介导的。图6E示出了与荧光C12脂质化合物一起孵育的环糊精。荧光C12脂质化合物与环糊精的络合明显表现为成像的环糊精颗粒的中等荧光。在图6F中,环糊精与荧光阳离子小分子一起孵育,该荧光阳离子小分子与环糊精较强烈地络合,产生明亮的荧光颗粒。

[0160] 图7A-图7F图示出了使用荧光显微镜测定的多种荧光小分子与卵磷脂的络合。在图7A中,单独的卵磷脂显示出低的固有荧光。图7B示出了与FITC标记的EY005天然肽(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe)一起孵育的卵磷脂。FITC标记的EY005天然肽显示出与卵磷脂的最小络合,如通过荧光高于单独的卵磷脂的荧光的最小增加所反映的。图7C示出了与FITC标记的EY005-硬脂酸盐前药(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe (O)-硬脂基)一起孵育的卵磷脂。EY005-硬脂基前药与卵磷脂的络合明显表现为所有卵磷脂样品的明亮荧光。在图7D中,用羧酸酯酶(0.1 μ g/mL)处理来自样品C的与卵磷脂络合的FITC标记的EY005-硬脂基前药(其中FITC标记了肽而不是硬脂基缀合部分)降低了荧光水平,证明该络合是由硬脂基缀合部分特异性介导的。图7E示出了与荧光C12脂质化合物一起孵育的卵磷脂。荧光C12脂质化合物与卵磷脂的络合明显表现为所有卵磷脂样品的明亮荧光。图7F示出了与荧光阳离子小分子一起孵育的卵磷脂,其显示出与卵磷脂的最小络合,如通过卵磷脂样品的仅仅微弱的荧光所证明的。

[0161] 图8A-图8F图示出了使用荧光显微镜测定的多种荧光小分子与二氧化硅微珠的络合,二氧化硅微珠是不用作络合剂的颗粒。在图8A中,单独的二氧化硅微珠作为阴性对照成像,并显示出最小的固有荧光。图8B示出了与FITC标记的EY005天然肽(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe)一起孵育的二氧化硅微珠。FITC标记的EY005天然肽与二氧化硅微珠络合,产生荧光圆形图形,其在将多相胶体悬浮液添加到眼部生理环境中时消散,指示络合的低亲和力。图8C示出了与FITC标记的EY005-硬脂基前药(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe (O)-硬脂基)一起孵育的二氧化硅微珠。不存在EY005-硬脂基前药与二氧化硅微珠络合的证据。在图8D中,用羧酸酯酶(0.1 μ g/mL)处理来自样品C的用二氧化硅微珠络合的FITC标记的EY005-硬脂基前药(其中FITC标记了肽而不是硬脂基缀合部分)没有改变极低的荧光水平。图8E示出了与荧光C12脂质化合物一起孵育的二氧化硅微珠。在二氧化硅微珠的表面上的微弱荧光表明与荧光C12脂质化合物的最小络合。图8F示出了与荧光阳离子小分子一起孵育的二氧化硅微珠,该荧光阳离子小分子与二氧化硅微珠广泛络合,产生明亮的荧光圆形图形。

[0162] 图9展示了通过醋酸氟轻松(F17 FA)、地塞米松游离碱(F10 DEX)和地塞米松磷酸酶(F1DEX PHOS)的多种制剂的每日释放速率的释放动力学的实例。

[0163] 图10A-图10F图示出了水中的荧光微珠(3 μ m和10 μ m)。发生非常快速的沉降,其中混合物的上部区域显示出非常少的微珠,并且混合物的底部水平显示出非常密集的微珠。

因此,这种混合物不表现为多相胶体悬浮液,因为颗粒不是均匀地分散的。

[0164] 图11A-图11F图示出了硅油中的荧光微珠(3 μm 和10 μm)。发生非常快速的沉降,其中混合物的上部区域显示出很少的微珠,并且混合物的底部水平显示出非常密集的微珠。因此,这种混合物不表现为多相胶体悬浮液,因为颗粒不是均匀地分散的。

[0165] 图12A-图12F图示出了月桂酸甲酯中的荧光微珠(3 μm 和10 μm)。珠保持均匀地分散,而没有沉降或迁移的迹象。因此,月桂酸甲酯是一种有效的分散介质,因为这形成稳定的多相胶体悬浮液。

[0166] 图13A-图13F图示出了2%明胶中的荧光微珠(3 μm 和10 μm)。珠保持均匀地分散,而没有沉降或迁移的迹象,指示胶体悬浮液的形成。

[0167] 图14A-图14F图示出了用胶原酶处理的在2%明胶中的荧光微珠(3 μm 和10 μm)。在处理,珠迅速地沉降,且较高比例的珠沉降在较低的孔中,指示明胶不能在眼部生理环境中用作分散介质,眼部生理环境具有丰富的将降解明胶的酶。因此,这不代表稳定的多相胶体悬浮液,并且2%明胶不是有效的分散介质。

[0168] 图15示出了表1,图示出了添加到月桂酸甲酯中并与多种络合剂混合的醋酸氟轻松的结合能力(μg 络合的醋酸氟轻松每 mg 络合剂)和 K_d (未结合-结合比率),其中在孵育1小时之后离心并下拉颗粒。通过HPLC测定与每种络合剂络合的醋酸氟轻松的量。这些数据展示了与每类络合剂的不同程度的络合。

[0169] 图16A图示出了药物和络合剂的不同代表性制剂如何在体外产生特定的和不同的释放动力学,其中通过改变本实例中两种不同络合剂的比率,以可预测的方式设计和调整每种制剂的药物释放动力学。制剂1描绘了较短持续时间的释放概况(即120天),而制剂2描绘了具有较长持续时间(即210天)的两阶段释放概况。

[0170] 图16B图示出了对于给定的药物有效载荷,如本文所描述的不同比例的络合剂对时间释放动力学的影响。如图2中描绘的,从各个药物-络合物测量的药物释放动力学可以用于确定两种或更多种药物-络合物的共混物的预测的靶释放动力学,该靶释放动力学可以通过如图9中的体外释放研究进行实验证实。

[0171] 图17A和图17B图示出了在多相胶体悬浮液中的两种不同的醋酸氟轻松制剂的良好体外与体内相关性。所描绘的曲线反映了体外释放概况,而圈出的各个彩色点表示来自兔眼的体内释放数据。

[0172] 图18示出了表2,图示出了添加到月桂酸甲酯中并与多种络合剂混合的磷酸地塞米松的结合能力(μg 络合的磷酸地塞米松每 mg 络合剂)和 K_d (未结合-结合比率),其中在孵育1小时之后离心并下拉颗粒。通过HPLC测定与每种络合剂络合的磷酸地塞米松的量。这些数据展示了与每类络合剂的不同程度的络合。

[0173] 图19图示出了药物物质的物理化学性质如何影响与络合性质的相互作用。亲水性药物物质磷酸地塞米松(DexPh)和疏水性药物物质醋酸氟轻松(FA)(以相同的有效载荷)各自与相同的颗粒络合剂(硬脂酸镁和生育酚)和分散介质(月桂酸甲酯)混合(圆圈代表DexPh,三角形底部曲线代表FA)。DexPh的制剂证明了DexPh的快速和过量释放或“倾倒”。对于给定的有效载荷,添加不同的络合剂卵磷脂,同时降低其他络合剂的比率(三角形,中间曲线),改变了动力学释放概况,以使DexPh的倾倒最小化并提供较合意的持续释放概况。

[0174] 图20示出了表3,图示出了添加到分散介质中并与多种络合剂混合的苹果酸舒尼

替尼的结合能力(μg 络合的苹果酸舒尼替尼每 mg 络合剂)和 K_d (未结合-结合比率),其中在孵育1小时之后离心并下拉颗粒。通过HPLC测定与每种络合剂络合的苹果酸舒尼替尼的量。这些数据展示了与每类络合剂的不同程度的络合。

[0175] 图21图示出了还可以通过对某些化合物的比色分析来评估络合。舒尼替尼是一种颜色鲜艳的黄色化合物。为了评价络合,将多种络合剂与苹果酸舒尼替尼的溶液孵育持续一小时。然后将络合剂冲洗五次以去除所有游离舒尼替尼。在冲洗后,对络合剂进行成像,以评价舒尼替尼络合的相对程度。如可以看出的,每种络合剂的比色变化不同程度地发生,表明与舒尼替尼的络合水平不同。

[0176] 图22图示出了苹果酸舒尼替尼的制剂(作为生物可侵蚀管中的多相胶体悬浮液)和药物物质释放,在多个时间点处低剂量植入物和高剂量植入物的兔的视网膜组织中具有可检测的药物水平以及每种药物的释放的耐久性。高剂量植入物的组织水平始终保持高于舒尼替尼的 IC_{90} 水平。

[0177] 图23图示出了阿昔替尼的制剂(作为可流动团注物的多相胶体悬浮液)和药物物质释放,在多个时间点处植入物的兔的视网膜组织中具有可检测的药物水平以及释放的耐久性。组织水平始终保持高于阿昔替尼的 IC_{90} 水平。

[0178] 图24是表4,其图示出了添加到分散介质中并与多种络合剂混合的EY005-硬脂基前药的结合能力(μg 络合的EY005-硬脂基每 mg 络合剂)和 K_d (未结合-结合比率),其中在孵育1小时之后离心并下拉颗粒。通过HPLC测定与每种络合剂络合的EY005-硬脂基前药的量。这些数据展示了与每类络合剂的不同程度的络合。

[0179] 图25A示出了来自加速的体外释放测定的数据,其中EY005 MTT使用月桂酸甲酯作为分散介质用多种络合剂配制。在所有情况下,所有EY005都被迅速地释放,在一些情况下在数小时内释放,并且在所有情况下释放到第3天。

[0180] 图25B示出了来自加速的体外释放测定的数据,其中EY005-硬脂基前药使用月桂酸甲酯作为分散介质用多种络合剂配制。不具有络合剂的制剂显示出EY005快速释放到培养基中。不与EY005-硬脂基前药络合的具有二氧化硅微珠的制剂也显示出EY005快速释放到培养基中。相比之下,具有其他络合剂的制剂展示出EY005以不同速率的持续释放。特别值得注意的是,当硬脂酸镁和白蛋白两者被用作同一制剂中的络合剂时,EY005以介于单独使用任一络合剂的制剂的释放速率之间的速率释放。

[0181] 图26示意性地图示出了线粒体靶向四肽EY005(103)的一个实例,当与若干类缀合部分(105)中的一种连接时,线粒体靶向四肽EY005包含线粒体靶向肽前药(101)。这种线粒体靶向肽前药在分散介质中与选定的络合剂混合以形成呈团注制剂(107)的多相胶体悬浮液,该多相胶体悬浮液可以被注射到眼睛的玻璃体(109)中,作为玻璃体内(IVT)延长释放药物递送系统的一部分。

[0182] 图27A是EY005线粒体靶向四肽的前药的实例,其包括通过酯键与线粒体靶向四肽连接的硬脂醇或十八烷基部分。

[0183] 图27B是EY005线粒体靶向四肽的前药的实例,其包括肽基序(例如,阴离子tri-Glu肽)和经由酯键与EY005连接的连接体部分。

[0184] 图27C是EY005线粒体靶向四肽的前药的实例,其包括肽基序(例如,阳离子tri-Arg肽)和经由酯键与EY005连接的连接体部分。

[0185] 图27D是EY005线粒体靶向四肽的前药的实例,其包括通过酯键与EY005连接的聚乙二醇(PEG)。

[0186] 图28A-图28C展示了通过羧酸酯酶和自发水解对基于酯的EY005-硬脂基前药的裂解。图28A示出了EY005-硬脂基前药(顶部示踪)和EY005 MTT(底部示踪)的基线HPLC分析。将EY005-硬脂基与羧酸酯酶(0.1mg/mL)在37℃在体外孵育,以模拟眼部生理环境和在玻璃体内容易富集的酯酶类型。EY005-硬脂基与羧酸酯酶的孵育产生前药酯键的快速裂解,释放EY005,如通过在高效液相色谱上EY005-硬脂基前药峰的消失和EY005峰的出现明显的(图28B)。在没有酯酶的情况下在37℃将EY005-硬脂基前药添加到磷酸盐缓冲盐水溶液中后,EY005-硬脂基前药的酯键通过水解较缓慢地裂解(图28C)。在6小时之后,注意到EY005-硬脂基前药部分裂解为EY005 MTT。

[0187] 图29A示出了干性AMD的体外培养模型,其中将具有内源性酯酶的RPE细胞暴露于氢醌(HQ)以诱导线粒体功能障碍。线粒体功能障碍表现为增加的黄素蛋白自发荧光(上图)和肌动蛋白细胞骨架的畸形(下图)。EY005-硬脂基(5mM)有效地逆转RPE细胞的HQ诱导的线粒体功能障碍(如通过减少的细胞黄素蛋白自发荧光和正常化的肌动蛋白细胞骨架功能障碍所描绘的),其效力相当于用EY005天然肽(5mM)治疗。EY005-硬脂基还与羧酸酯酶(0.1mg/mL)在单独的培养基中预孵育。将含有裂解的EY005(5mM)的回收培养基添加到该线粒体功能障碍的RPE细胞模型中,并且这与用于逆转RPE线粒体功能障碍的EY005天然肽类似有效且等效。

[0188] 图29B示出了来自图29A中表示的每种条件的至少3次重复的黄素蛋白自发荧光(FP-AF)的定量。EY005-硬脂基和酯酶切割的EY005-硬脂基两者均示出与天然EY005肽相等的效能。

[0189] 图29C示出了来自图29A中表示的每种条件的至少3次重复的肌动蛋白细胞骨架畸形的定量。EY005-硬脂基和酯酶切割的EY005-硬脂基两者均示出与天然EY005肽相等的效能。

[0190] 图30示出了Mito XR的中试制剂的体外药代动力学(三角形)。Mito XR实现了EY005生物活性四肽释放的零级(即线性)动力学,实现了期望的三个月的药物释放耐久性,在从植入物释放到眼部生理环境中的分散介质内具有游离的生物活性MTT。相比之下,相同配制的EY005天然肽(圆形)具有极其快速的释放,并且不提供期望的药物释放耐久性。

[0191] 图31A-图31C描绘了干性AMD的体外培养模型,其中将具有内源性酯酶的RPE细胞暴露于氢醌(HQ)以诱导线粒体功能障碍。线粒体功能障碍表现为肌动蛋白细胞骨架的畸形。在这些效力研究中,将Mito XR(在多相胶体悬浮液中配制的EY005-硬脂基)的团注植入物添加到存在内源性酯酶的干性AMD的RPE细胞培养模型中。用Mito-XR植入物治疗导致逆转线粒体功能障碍,并且同时恢复肌动蛋白细胞骨架形态。

[0192] 图31D示出了来自图31A-图31C的数据的图形表示。在对照、HQ暴露的细胞和用Mito XR处理的HQ暴露的细胞中,针对肌动蛋白细胞骨架畸形的严重程度对培养的RPE细胞进行分级。对来自至少3次重复的结果进行定量。与对照、HQ暴露的细胞相比,用Mito XR处理的培养物展示出RPE细胞肌动蛋白细胞骨架畸形的严重程度的80%降低。

[0193] 图32示出了被配制为Mito XR的EY005-硬脂基前药的优异的体内药代动力学。兔被注射有含有配制的EY005-硬脂基前药的玻璃体内Mito XR植入物(来自IVT MitoXR的

EY005-硬脂基释放)或含有EY005天然肽的相同团注制剂(来自配制的团注物的EY005肽释放)。被配制为Mito XR的EY005-硬脂基前药示出视网膜组织浓度超过用于逆转线粒体功能障碍的 EC_{50} 。这些治疗药物水平持续了7周的时间点,在该7周的时间点,回收的Mito XR植入物仍含有50%的有效载荷,指示该制剂将实现期望的90天耐久性。相比之下,天然EY005肽被迅速地释放,到第3.5周组织浓度几乎检测不到。回收的植入物不含有EY005天然肽,表明药物在体内快速倾倒。

[0194] 图33A-图33C图示出了用于递送任何多相胶体悬浮液延长释放药物递送系统的植入物的递送形式或模式的实例,该多相胶体悬浮液延长释放药物递送系统可以包含与线粒体靶向四肽的前药非共价络合的一种或更多种络合剂。图33A示出了团注注射的实例,其中延长释放药物递送系统材料被配制为可注射液体团注物。图33B是其中MTT-前药多相胶体悬浮液被配制为管植入物的实例,所述管植入物具有填充有含有前药和络合剂的多相胶体悬浮液的可生物降解外部套筒/管。图33C是其中延长释放药物递送系统材料被模制成具有固态的特定形状以用于植入的实例。

[0195] 图33D图示出了将多相胶体悬浮液的制剂注射到眼睛中的两种方法,作为团注注射或作为管植入物。

[0196] 图34A-图34B图示出了改变基于络合的XRDDS的可注射管植入物模式的开放端部的内径/半径的效果。释放速率可预测地与管端部的半径/直径成比例地降低。图34A图示出了管(储库(depot))的端部的尺寸。图34B是示出两个给定的延长释放皮质类固醇制剂实例的释放速率随时间(天)的图,各制剂实例从不同内径/半径(r)的管中释放。如所预测的,与具有较高r值的PE50内的制剂相比,具有较低r值的PE10管内的制剂具有较低的释放速率。

[0197] 图34C图示出了适用于玻璃体内注射的超薄壁25号针的使用,该针具有从25号针的腔中出来的用于释放延长释放皮质类固醇制剂的生物可侵蚀或非生物可侵蚀的管(储库)。

[0198] 图35A-图35D图示出了可以允许2阶段药物释放概况的生物可侵蚀管的组合物(图35B)或可以允许3阶段药物释放概况的生物可侵蚀管的组合物,使得能够在较晚的时间点加速释放。在图35A中,生物可侵蚀管是PLGA组合物82L/18G管的管,示出该管在所有药物已经释放之后是完整的。图35B是示出填充有延长释放皮质类固醇制剂的图35A的管的所得到的2阶段动力学概况的图。图35C示出了具有PLGA组合物80L/20G管的生物可侵蚀管,当释放如图35D中示出的延长释放皮质类固醇制剂时,该管在所有药物已经释放之前降解,导致3阶段释放概况。

[0199] 图36A和图36B图示出了XRDDS基质中皮质类固醇药物的辐照可以用于调节释放速率,特别是对于释放的初始爆发阶段和随后的稳态释放的早期,其中较高的药物释放来自以较高剂量辐照的植入物。图36A示出了未被辐照(“未辐照”)的延长释放皮质类固醇制剂(醋酸氟轻松)的一个实例与已经被辐照(“辐照40kGy”)的相同制剂相比的随时间的释放速率。图36B示出了未被辐照(“未辐照”)的延长释放皮质类固醇制剂(醋酸氟轻松)的又一个实例与已经被辐照(“辐照40kGy”)的相同制剂相比的随时间的释放速率。在两种情况下(图36A和图36B),与未辐照的植入物相比,辐照的植入物在第一个月的初始爆发期间示出较高的释放速率,以及在维持阶段的第一个月中示出较高的释放速率。

[0200] 图37A和图37B图示出了通过控制植入物的长度来调节药物释放的持续时间,例

如,使用较长或较短的生物可侵蚀或非生物可侵蚀的管,其中较短的管具有相对较短的释放持续时间,并且较长的管导致较长的药物释放持续时间。图37A图示出了生物可侵蚀管的示例性尺寸。图37B是比较6mm长植入物相对于4mm长植入物的延长释放皮质类固醇制剂随时间(天)在体内释放的持续时间的图。

[0201] 详述

[0202] 本文描述了用于在眼睛内和在眼睛周围递送多种药物物质的新的通用延长释放药物递送系统(XRDDS)的物质组合物和使用方法,所述物质组合物包含:药物物质,该药物物质与一种或更多种络合剂颗粒非共价相互作用以形成混合在疏水性分散介质内的药物物质-络合物颗粒,其共同形成稳定的多相胶体悬浮液(图1)。

[0203] 在本文中,药物物质可以包括1)多种小多肽、蛋白质、适体、其他核酸药物、疏水性化学物质、亲水性化学物质和其他用于治疗目的的化合物,它们能够直接与六类络合剂中的一种形成非共价络合物,六类络合剂为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖;以及2)经由可裂解共价键与缀合部分连接的任何活性药物成分(API)的前药,其中缀合部分与六类络合剂中的一种形成络合物,六类络合剂为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖(图1)。

[0204] 缀合部分是可以与API共价结合的任何化学物质。某些缀合部分可以因为其提供天然API没有表现出的性质的能力,特别是与络合剂形成可逆非共价络合物的能力而被选择。

[0205] 络合物被定义为药物物质和络合剂之间的非共价相互作用。

[0206] 络合剂被定义为:被配制为尺寸在从1纳米(nm)至1000微米(mm)的范围内的不规则形状的颗粒的化学物质;表现出选定的药物物质的可测量结合能力,其定义为与已知量的络合剂结合的药物物质的量;表现出药物结合的可逆性,其定义为在特定分散介质内可测量的未结合-结合比率或 K_d ;以及先前不知道或不预期与选定的药物物质形成络合物的化学物质。药物物质直接与络合剂的结合或在前药中经由缀合部分与络合剂的结合导致药物物质-络合物颗粒的形成。某些熟知的化学物质,包括制药工业中使用的添加剂和赋形剂,当配制为不规则颗粒时,表现出先前未知且预料不到的性质以用作多种药物物质的络合剂。这些包括六类化学物质,这六类化学物质当配制为不规则形状的颗粒时,先前并不知道用作多种药物物质的络合剂,六类化学物质为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖。

[0207] 硬脂酸镁、卵磷脂、白蛋白、环糊精以及其他的不规则颗粒制剂,而不是溶解的各个分子,都符合药物物质的颗粒络合剂的定义(图4-图7),这是先前不知道或不会预期的性质。

[0208] 分散介质是胶体混合物中使用的媒介物。在本文中,分散介质被定义为疏水性粘性油,该疏水性粘性油选自四类,即饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯或不饱和脂肪酸乙酯,当与药物物质-络合物颗粒混合时,该疏水性粘性油可以形成药物物质多相胶体悬浮液,并且先前并不知道与选定的药物物质和所选择的络合剂形成多相胶体悬浮液。

[0209] 在本文中,胶体悬浮液是粘性、可流动的可注射液体的制剂,其形成颗粒的稳定分

散而没有颗粒的迁移或沉降(即胶体混合物)。

[0210] 含有的多相胶体悬浮液是指药物物质以以下至少两相存在的胶体悬浮液:游离的、未结合的药物物质和与络合剂结合的药物物质(以及不太重要的药物-药物聚集体)。当颗粒被混合到分散介质中时,药物物质-络合物颗粒用作药物物质的储器。

[0211] 因此,如本文描述的药物物质多相胶体悬浮液可以是粘性、可流动的可注射液体,该粘性、可流动的可注射液体产生稳定分散的药物物质-络合物颗粒而没有迁移或沉降,并且可以使得游离药物物质能够与药物物质-络合物颗粒解离,以在分散介质中产生游离药物物质浓度。药物物质可以通过多相胶体悬浮液系统自由扩散,以离开植入物进入邻近的眼部生理环境。当药物物质是前药时,在前药暴露于眼部生理环境时,连接缀合部分的共价键被裂解,释放游离的API。

[0212] 药物物质多相胶体悬浮液中稳定分散的药物物质-络合物颗粒的形成通过混合发生,如本文所定义的,其是指通过使用结合多种混合技术的策略将药物物质和一种或更多种络合剂混合和掺入到分散介质中,这些混合技术包括:立式桨叶混合、离心剪切混合、高剪切混合、带式共混器、锚式混合器、静态混合器、V型共混器、行星式混合器、捏合、捏合和折叠、快速搅打、共振声学混合器、班伯里混合器(Banbury mixer)、分散混合器、真空混合器、高剪切转子混合器和多种其他类型的混合技术。最终混合物可以是均匀混合的(例如,具有均匀或大体上均匀的分布)。在一些实例中,最终混合物可以是非均匀混合的(例如,可以在分散介质中具有药物物质-络合物颗粒的分布或梯度)。

[0213] 药物物质多相胶体悬浮液使得能够实现药物递送系统,因为颗粒是结合的药物物质的储器,每个颗粒都具有独特的结合能力和 K_d (未结合-结合比率),这进而决定了分散介质中游离药物物质的复合量。每种药物物质-络合物颗粒的 K_d 和结合能力的知识可以用于计算系统中游离药物物质的总量,这进而决定了释放的速率和量。不同药物物质-络合物颗粒的相对比率和量可以以在系统内产生可计算的未结合的游离药物物质的方式调节(图2A-图2E)。在系统内未结合的游离药物物质在植入物的寿命中的动态变化由药物物质多相胶体悬浮液内药物物质-络合物颗粒的结合能力和 K_d 决定。

[0214] 在本文描述的方法和组合物中,药物物质多相胶体悬浮液通过20号至30号尺寸的针(取决于用途)是可注射的,并且当在植入物的寿命的持续时间(1个至12个月)内暴露于眼部生理环境时,提供颗粒的稳定分散而没有迁移或沉降。眼部生理环境被定义为在37°C的含有通常在玻璃体中发现的酶和蛋白质(代表注射到玻璃体中)的磷酸盐缓冲盐水(或相当的水性溶剂),或在37°C的含有血浆(代表注射到多种眼周组织中)的磷酸盐缓冲盐水的体外条件。可选择地,眼部生理环境可以代表将植入物体内注射到玻璃体或眼周组织中。

[0215] 当暴露于眼部生理环境时,药物物质多相胶体悬浮液还显现出生物可降解性的性质,其中生物可降解性通过分散介质的溶解而发生。生物降解的速率与分散介质在眼部生理环境中的溶解度成比例。具有较高溶解度的分散介质在暴露于眼部生理环境时将使得能够实现多相胶体悬浮液的较快生物降解,而具有较低溶解度的分散介质在暴露于眼部生理环境时将使得能够实现多相胶体悬浮液的较慢生物降解。药物物质多相胶体悬浮液的这一性质可以连同注射的植入物的体积一起用于确定植入物在眼部生理环境中的耐久性。

[0216] 在多相胶体悬浮液中的药物物质的制剂,被称为植入物,可以在眼睛内和在眼睛周围被施用,即施用到玻璃体液中、施用到房水中、施用到脉络膜上腔中、施用到视网膜下、

施用到结膜下、施用到特农氏囊下方、施用到眼眶组织中,以产生持续期望的持续时间(1个至12个月)的治疗水平的药物物质在眼部组织内的持续释放,以用于治疗多种疾病和紊乱。

[0217] 本文描述的多相胶体悬浮液延长释放组合物(例如,延长释放药物递送系统,XRDDS)可以包含与一种或更多种颗粒络合剂混合的药物物质以形成“药物-络合物”颗粒,所述“药物-络合物”颗粒被组合并分散在选定的分散介质中以形成稳定的多相胶体悬浮液。

[0218] 胶体是其中颗粒物质被稳定地分散在被称为分散介质的媒介物中但不会沉降或迁移的混合物。这将胶体与悬浮液区分开来,在悬浮液中,颗粒由于重力而沉降在悬浮媒介物内。胶体的典型颗粒尺寸在纳米范围内。在胶体中,混合物的定义特征是,颗粒在最小沉降或迁移的情况下保持稳定分散。其中颗粒分散在液体中的胶体混合物被称为“溶胶”。其中颗粒分散在固体或半固体中的胶体混合物被称为“固体胶体”。其中颗粒稳定地分散在粘性半固体或固体分散介质中的胶体混合物尚未给出确定的命名。在本文中,我们将稳定分散的颗粒称为“胶体悬浮液”。在本文描述的方法和组合物中,分散介质可以是有利于稳定的胶体悬浮液的疏水性分散介质。药物物质多相胶体悬浮液是其中药物物质以多于一种相存在的悬浮液,所述多于一种相包括游离药物、药物-药物聚集体以及最重要地与络合剂颗粒非共价结合的药物。

[0219] 络合发生在两种物理化学情形中。在一种情况下,络合发生在各个分子之间的非共价相互作用(例如,受体-配体相互作用)的情况下。这种类型的络合被称为分子络合,并且在目前的组合物中没有考虑到。

[0220] 第二种情形涉及化学物质的分子,在这种情况下化学物质的分子是药物的分子,其非共价地结合或吸附到颗粒的表面,在这种情况下颗粒是络合剂。这种类型的络合被称为颗粒络合。基于颗粒的尺寸和形状、在表面处存在的官能团以及颗粒的表面不规则性和孔隙率,不同的颗粒吸附剂或络合剂具有不同的吸附性质。颗粒络合的效用已经在其他学科中得到认可,包括土壤科学,其中化学吸附剂(例如氧化铝、硅胶、活性炭)与土壤中的特定化学物质(通常是污染物)相互作用;烃类工业,其中吸附剂(例如聚丙烯、蛭石、珍珠岩、聚乙烯等)用于清洁油泄露或从钻井和压裂设备中去除残余油;以及工业涂料(例如,沸石、硅胶、磷酸铝),其中吸附剂用于结合化学物质用于多种目的(即,润滑、表面冷却)。

[0221] 在医学应用中,吸附剂用于治疗通过摄入引起的急性中毒(例如,活性炭、聚苯乙烯硫酸钙、硅酸铝),其中吸附剂结合毒素以限制从肠道到体循环的吸附。在制药工业中,吸附络合的原理用于了解药物与血液中的血浆蛋白结合的化学关系、用于原位药物释放的固体支架(例如,药物洗脱支架)上的药物包衣的化学关系以及将赋形剂附连到不溶性药物以便改善口服生物利用度和肠道吸收的化学关系。

[0222] 本文描述的方法和组合物可以利用颗粒络合,其中络合剂因此是与眼部组织相容的化学物质,当配制为不规则形状的颗粒时,所述化学物质具有非共价结合药物物质而形成药物物质-络合物颗粒的能力。一种或更多种药物物质-络合物颗粒被掺入并混合到疏水性分散介质中,以形成稳定的多相胶体悬浮液,该稳定的多相胶体悬浮液被安全地递送到眼睛内和眼睛周围,以在期望的治疗持续时间内在眼部组织中产生可预测的治疗水平的药物物质的连续暴露。络合剂选自六类化学物质中的一种,六类化学物质包括脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖。

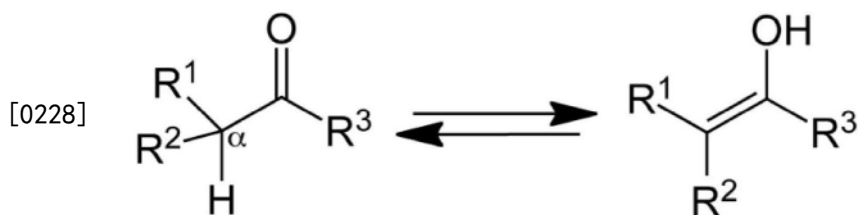
[0223] 当药物物质是前药时,前药的缀合部分因其与一种或更多种颗粒络合剂络合或形成非共价相互作用以形成前药-络合物颗粒的能力而被特别选择。一种或更多种前药物物质-络合物颗粒被掺入并混合到疏水性分散介质中,以形成稳定的多相胶体悬浮液,该稳定的多相胶体悬浮液被安全地递送到眼睛内和眼睛周围,以在期望的治疗持续时间内在眼部组织中产生可预测的治疗水平的药物物质的连续暴露。络合剂选自六类化学物质中的一种,六类化学物质包括脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖。

[0224] 本文描述的方法和组合物公开了这六类化学物质,即脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖的先前未被认识到的新性质,当呈具有不规则表面的不规则形状的颗粒的形式时,所述六类化学物质可以用作药物物质的有效络合剂。络合剂的标准包括以下四个特征:(1) 药物物质与颗粒络合剂结合,并且这可通过显微镜成像证明(图4A-图4F、图5A-图5F、图6A-图6F和图7A-图7F);(2) 当将物质的颗粒添加到药物物质的溶液中时,在离心和下拉颗粒后,观察到药理学上大量的药物物质与颗粒络合,提供了络合剂的结合能力的定量度量(参见图15、图18、图20、图24);(3) 药物物质-络合物颗粒当重悬于适当的分散介质中时表现出药物的部分释放,允许测定特定分散介质中针对给定药物物质-络合剂对的药物的 K_d 或未结合-结合分数(参见图25A-图25B);以及(4) 药物物质-络合物颗粒在混合到分散介质中以形成药物物质多相胶体悬浮液时提供有用的药代动力学释放概况(参见图9)。总的来说,这四种性质定义了络合剂,并且使得能够实现本发明描述的基于络合的XRDDS。

[0225] 相反,具有球形光滑表面和非反应性涂层的球形颗粒,包括例如硅氧烷珠、乳胶珠和某些聚合物颗粒,未能与药物物质形成络合物(图8A-图8F),并且因此被排除在本文描述的方法和组合物之外。

[0226] 一类络合剂是脂肪酸,其是具有脂肪族链的羧酸,所述羧酸可以是饱和的或不饱和的,并且可以呈盐或酯的形式。例如,脂肪酸可以具有 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 的化学式,其中 n 等于在4和30之间。脂肪酸可以包括以下项中一种:十四烷酸、十五烷酸、(9Z)-十六烯酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸、(9Z,12Z)-十八烷-9,12-二烯酸、(9Z,12Z,15Z)-十八烷-9,12,15-三烯酸、(6Z,9Z,12Z)-十八烷-6,9,12-三烯酸、(5E,9E,12E)-十八烷-5,9,12-三烯酸、(6Z,9Z,12Z,15Z)-十八烷-6,9,12,15-四烯酸、(Z)-十八-9-烯酸、(11E)-十八-11-烯酸、(E)-十八-9-烯酸、十九烷酸、二十烷酸等。脂肪酸可以是在 C_{14} 和 C_{20} 之间的非支链脂肪酸。脂肪酸可以是饱和脂肪酸,该饱和脂肪酸包括以下项中的一种:肉豆蔻酸(十四烷酸)、棕榈酸(十六烷酸)、硬脂酸(十八烷酸)、花生酸(二十烷酸)。盐形式脂肪酸的具体实例包括硬脂酸镁(图4A-图4F)、棕榈酸镁、硬脂酸钙、棕榈酸钙以及其他。

[0227] 一类络合剂是可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物。互变异构体是指能够在酮形式(酮或醛)和烯醇形式(醇)之间经历化学平衡的分子。通常,能够经历酮-烯醇互变异构化的化合物含有与烯醇互变异构体平衡的羰基基团($\text{C}=\text{O}$),烯醇互变异构体含有与羟基($-\text{OH}$)基团相邻的一对双键碳原子 $\text{C}=\text{C}-\text{OH}$,如本文描绘的:



[0229] 酮形式和烯醇形式的相对浓度由特定分子的化学性质和化学微环境决定,所述化学微环境包括平衡、温度或氧化还原状态。能够酮-烯醇互变异构化的有机化合物包括但不限于酚类、生育酚类、醌类、核糖核酸类以及其他。

[0230] 一类络合剂是带电荷的磷脂。通常,磷脂由甘油分子、两种脂肪酸和被醇修饰的磷酸酯基团组成,其中磷脂的极性头通常是带负电荷的。实例包括卵磷脂(图7A-图7F)、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、油中的不同磷脂和许多其他物质,它们可以单独地或组合地用作络合剂。阴离子磷脂可以包括以下项中的一种:磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂或磷脂酰肌醇。在一些情况下,可以制造带有正电荷的合成的可离子化磷脂,包括但不限于诸如DLin-MC3-DMA的实例。另外的阳离子磷脂可以包括以下项中的一种:磷脂酰胆碱的阳离子三酯;1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DMPC);1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DOPC);1,2-双(油酰基氧基)-3-(三甲基铵基)丙烷(DOTAP);1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DOPE);1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DPPC);1,2-二油酰基-sn-甘油-3-乙基磷酸胆碱(EDOPC);1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-乙基磷酸胆碱(EDMPC);1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-乙基磷酸胆碱(EDPPC)。在制药科学中,磷脂已经被用于药物制剂和递送应用,以改善生物利用度、降低毒性和改善细胞渗透性。然而,在本文描述的方法和组合物中,磷脂被用作络合剂颗粒以非共价结合药物物质并形成药物物质-络合物颗粒,目的是调控稳定的多相胶体悬浮液的分散介质中的游离药物物质,在该稳定的多相胶体悬浮液中,药物物质-络合物颗粒被掺入并分散在其中。

[0231] 在一些实例中,阴离子磷脂可以与前药的阳离子缀合部分形成非共价络合。阳离子磷脂可以与前药的阴离子缀合部分形成非共价络合。

[0232] 一类络合剂是带电荷的蛋白质。蛋白质是包含一个或更多个长链氨基酸残基的大生物分子和大分子。构成蛋白质的氨基酸在性质上可以是正的、负的、中性的或极性的,并且总的来说,组成蛋白质的氨基酸赋予蛋白质总电荷。基于尺寸、分子量、容易形成颗粒的能力以及与眼部组织的相容性,多种蛋白质可以用作络合剂。蛋白质的电荷将决定其与特定药物物质的相容性,使得带负电荷的蛋白质将容易与带正电荷的药物物质络合,而带正电荷的蛋白质(例如,Arg-Gln-Ile-Arg-Arg-Ile-Ile-Gln-Arg-NH₂和带有正电荷的合成肽)将容易与带负电荷的药物物质络合。可以用作络合剂的蛋白质的实例包括白蛋白(图5A-图5F)和胶原。

[0233] 一类络合剂是核酸,所述核酸是包含核苷酸的生物聚合物大分子,该核苷酸包含5-碳糖、磷酸酯基团和含氮碱基。核酸对于生物功能和编码遗传信息的重要性被明确确认。然而,核酸还具有多种应用,包括核酸酶(例如,碳纳米材料)、适体(例如,用于形成核酸纳米结构和以抗体样方式发挥作用的分子)和适体酶(例如,其可以用于体内成像)。在制药科学中,特定地工程化的核酸已经被考虑并应用于基于载体的系统,其中核酸用作多种类型的药物的载体系统。然而,在本文描述的方法和组合物中,核酸不被认为是载体系统,

而是作为络合剂,因为它们是具有高度带负电荷的,并且因此被配制为颗粒,然后可以用作带正电荷的药物物质的络合剂。

[0234] 一类络合剂是多糖,所述多糖是包含通过糖苷键结合在一起的单糖单元的长链聚合碳水化合物。通常,这些是相当异质的,含有重复单糖单元的略微修饰。取决于结构,它们可以不溶于水。多糖颗粒络合剂与药物物质的络合可以通过多种静电相互作用发生,并且受药物物质和多糖的电荷密度、多糖络合剂与药物物质的比率、离子强度和其他性质的影响。可以用作络合剂的多糖的实例包括环状多糖分子,环糊精(图6A-图6F),包合物,纤维素,果胶,或酸性多糖,含有羧基基团、磷酸酯基团或其他类似带电荷的基团的多糖。

[0235] 络合剂可以是含有金属离子的化合物。

[0236] 在这些治疗组合物中的任何一种中,离子配位络合可以围绕中心离子发生,形成广泛的非共价相互作用。中心离子可以是中心金属离子,该中心金属离子包括以下项中的一种:铜、铁、锌、铂或锂。

[0237] 离子配位络合是围绕中心离子(通常是金属)的化学络合过程,能够与多种化学物质形成广泛的非共价静电相互作用。这是自然界中最常见的化学过程中的一种。结合的亲和力在不同的配位离子之间是可变的,其中一些可能几乎是不可逆的,而其他表现出相对不稳定的结合。中心金属离子包括铜、铁、锌、铂、锂等。可以用作药物递送的络合剂的三类是螯合剂(EDTA)、与某些特定金属(铂、锂、镧)的络合以及具有金属蛋白元素(血红蛋白、卟啉、超氧化物歧化酶和具有锌结合结构域或铜结合结构域的其他元素)的分子。

[0238] 络合剂可以包括配置用于与金属、金属蛋白或超氧化物歧化酶(SOD)络合的螯合剂。络合剂可以包括配置用于与以下项中的一种或更多种络合的螯合剂:铂、锂、镧、血红蛋白、卟啉、锌结合结构域或超氧化物歧化酶(SOD)。

[0239] 在本文描述的方法和组合物中,选定的药物物质对给定的络合剂具有特定的亲和力并且与给定的络合剂络合,形成药物物质-络合物颗粒。这种亲和力可以被测量为 K_d , K_d 是选定的分散介质中针对给定的药物物质-络合物颗粒的药物物质的未结合-结合分数。

[0240] 药物物质-络合物颗粒的另一个性质是结合能力,其定义为与已知量的络合剂结合的药物物质的量。

[0241] 因此,对于给定的分散介质,药物物质针对特定络合剂的亲和力和结合能力(图15、图18、图20、图24)用于限制可用于从药物物质-络合物颗粒中释放的游离药物。

[0242] 因此,在包含掺入到疏水性分散介质中的一种或更多种药物物质-络合物颗粒的多相胶体悬浮液中,而不是使用络合来改善生物利用度,多相胶体悬浮液的制剂使用络合来限制可用于从多相胶体悬浮液的给定分散介质中释放的游离的、未结合的药物物质。

[0243] 在本发明的延长释放药物递送系统(XRDDS)即多相胶体悬浮液中配制的药物物质,可以包括多种小多肽、蛋白质、适体、其他核酸药物、疏水性化学物质、亲水性化学物质和其他用于治疗目的的化合物,它们能够直接与六类络合剂中的一种形成非共价络合物,六类络合剂为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖。

[0244] 药物物质直接与配制为不规则形状的颗粒的六种不同类别的物质中的一种形成非共价的亲和相互作用(或结合),这六种不同类别的物质为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机分子、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖。混合到分散介质中的

所得到的药物物质-络合物颗粒调控多相胶体悬浮液中游离的、未结合的药物释放,使得在施用到眼部生理环境后能够实现从配制的植入物中受控的、延长的释放。

[0245] 在多相胶体悬浮液中配制的药物物质也可以是经由可裂解共价键与缀合部分连接的任何活性药物成分(API)的前药,其中缀合部分与六类络合剂中的一种形成络合物,六类络合剂为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机化合物、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核糖核酸和多糖。

[0246] 前药具有式(I):

[0247] $R' - R(I)$

[0248] 其中 R' 是经由可裂解键与 R 共价连接的任何活性药物成分(API), R 是与五类络合剂中的一种形成非共价络合物的缀合部分,并且连接 R' 和 R 的共价键可以通过酶促裂解、催化、水解或其他反应去除,以产生游离API R' 和缀合部分 R ,其中 R 选自:C4-C30脂质部分(脂肪酸或脂肪醇)、C4-C30直链或支链的脂肪族部分、2-聚体至30-聚体肽部分、聚乙二醇化部分或碳水化合物部分。

[0249] 前药可以是在API和缀合部分之间缩合或酯化反应的产物。

[0250] 在药理学中,前药是API的化学修饰。前药在宿主内通过组织酶或通过水解成游离API和无活性缀合部分进行代谢。前药通常用于改变API的物理化学性质,以改善吸收、生物利用度或药代动力学(PK)。然而,在本文描述的方法和组合物中,前药策略的目的是优化药物的物理化学性质,以用于与多相胶体悬浮液延长释放药物递送系统(XRDDS)相容。在大多数情况下,这为API提供了受调控的释放速率,相比之下,非前药天然形式的API则无法实现。

[0251] 药物物质的共价连接的缀合部分形成非共价的亲和相互作用,与配制为不规则形状的颗粒的六种不同类别的物质中的一种结合,六种不同类别的物质为:脂肪酸、可以形成酮-烯醇互变异构体的有机分子、带电荷的磷脂、带电荷的蛋白质、核酸和多糖。前药-络合物颗粒的形成优化了API的物理化学性质,以用于与多相胶体悬浮液相容,其中混合到分散介质中的前药-络合物颗粒调控多相胶体悬浮液内游离的、未结合的前药的释放,使得在施用到眼部生理环境中后能够实现从配制的植入物中受控的、延长的释放。

[0252] 当药物物质是前药时,前药的关键特征是将API连接到缀合部分的键容易被酶促反应、催化、水解或其他化学反应裂解(图28A-图28C)。在前药中该键的裂解后,释放的API保留其作用机制的全部生物活性(图29A-图29C)。

[0253] 已经在眼部组织中检测到许多代谢酶,包括酯酶、肽酶、磷酸酶、胍水解酶、酮还原酶以及其他。本文描述的与用于前药的缀合部分的连接可以被配置成通过这些代谢酶中的任何一种实现特异性裂解。

[0254] 可裂解共价键可以包括以下项中的一种:酯键、胺键、亚胺键、二硫键、硫酯键、硫醚键、磷酸酯键、磷酯键、硼酸酯键、酰胺键、氨基甲酸酯键、羧酸酯键、碳酸酯键或药物化学领域中实践的那些已知的其他键。

[0255] 特别是酯前药可能是合意的,因为眼部组织含有丰富的酯酶活性。

[0256] 在前药的一些实例中,游离API的裂解和释放可以在体外释放测定中评估,其中前药在含有羧酸酯酶(或其他天然酯酶或合成酯酶)、从动物(例如猪、兔等)回收的分离的玻璃体或从人类供体回收的分离的玻璃体的溶液在37°C、25°C或其他温度孵育。可以使用

诸如HPLC或质谱法的分析方法来计算在孵育开始之后的多个时间点的游离API和完整前药的量(图28B)。

[0257] 在一些实例中,游离API的裂解和释放可以在体外释放测定中评估,其中前药在培养基中在37℃、25℃或其他温度孵育。可以使用诸如HPLC或质谱法的分析方法来计算在孵育开始之后的多个时间点的游离API和完整前药的量(图28C)。

[0258] 在一些实例中,游离API的裂解和释放可以在将前药体内注射到临床前动物模型(例如,小鼠、大鼠、兔、猪等)的玻璃体腔或眼周组织中之后来评估,其中回收眼部组织,并且可以使用诸如HPLC或质谱法的分析方法来计算在体内注射之后的多个时间点的游离API和完整前药的量(图31A-图31D)。

[0259] 通常,API被共价连接到的缀合部分R不是基于靶或作用机制的生物活性来选择的。

[0260] 尽管不是优选的实施方案,但本文公开了包括任何药物物质的同型或异型的二聚体、三聚体、多聚体的药物物质,它们直接或间接与用作连接体部分的化学物质连接在一起,该连接体部分在功能上可以用作可裂解的缀合部分。

[0261] 如本文描述的,API R' 可以被共价连接到缀合部分R,缀合部分R选自以下五类化学物质中的一种:C4-C30脂质部分、C4-C30直链或支链的脂肪族部分、2-聚体至30-聚体肽部分、聚乙二醇化部分或碳水化合物部分。

[0262] 一类缀合部分是具有或不具有将脂质部分与API结合的前连接体部分的C4-C30脂质部分。在本文中,脂质被定义为不溶于水但溶于有机溶剂的有机化合物。脂质包括脂肪酸、脂肪醇、甘油酯、甘油磷脂、鞘脂、糖脂、聚酮化合物(衍生自酮酰基亚基的缩合)、固醇脂质、异戊烯醇脂质(衍生自异戊二烯亚基的缩合)、磷脂、油、蜡和类固醇。

[0263] 脂肪醇可以包括以下项中的一种或更多种:叔丁醇、叔戊醇、3-甲基-3-戊醇、1-庚醇(庚醇)、1-辛醇(辛醇)、1-壬醇(壬醇)、1-癸醇(癸基醇、癸醇)、十一烷基醇(1-十一醇、十一醇、十一烷基醇)、十二烷基醇(1-十二烷基醇、月桂醇)、十三烷基醇(1-十三烷基醇、十三烷基醇、异十三烷基醇)、1-十四烷基醇(肉豆蔻醇)、十五烷基醇(1-十五烷基醇、十五烷基醇)、1-十六烷基醇(鲸蜡醇)、顺-9-十六烯-1-醇(棕榈油醇)、十七烷基醇(1-正十七烷基醇、十七烷基醇)、1-十八烷基醇(硬脂醇)、1-十八烯醇(油醇)、1-十九烷基醇(十九醇)、1-二十烷基醇(花生醇)、1-二十一烷基醇(二十一醇)、1-二十二烷基醇(山嵛醇)、顺-13-二十二烷-1-醇(芥醇)、1-二十四烷基醇(木蜡醇)、1-二十五烷基醇、1-二十六烷基醇(蜡醇)、1-二十七烷基醇、1-二十八烷基醇(蒙旦醇、二十八醇)、1-二十九烷基醇、1-三十烷基醇(蜂蜡醇、蜂花醇)。

[0264] 脂肪酸可以包括以下项中的一种或更多种:十四烷酸、十五烷酸、(9Z)-十六烯酸、十六烷酸、十七烷酸、十八烷酸、(9Z,12Z)-十八烷-9,12-二烯酸、(9Z,12Z,15Z)-十八烷-9,12,15-三烯酸、(6Z,9Z,12Z)-十八烷-6,9,12-三烯酸、(5E,9E,12E)-十八烷-5,9,12-三烯酸、(6Z,9Z,12Z,15Z)-十八烷-6,9,12,15-四烯酸、(Z)-十八-9-烯酸、(11E)-十八-11-烯酸、(E)-十八-9-烯酸、十九烷酸和二十烷酸。

[0265] 一类缀合部分是具有或不具有将脂肪族烃与API结合的前连接体部分的C4-C30直链或支链的脂肪族部分。这一类包括烷烃、烯烃和炔烃以及由4个至约30个碳组成的其他烃部分,并且可以包括非支链的、支链的和环状的基团。

[0266] 一类缀合部分是具有或不具有将肽与API结合的前连接体部分的肽部分,其中肽

部分包括长度为2-聚体至30聚体的天然或合成氨基酸聚合物或多肽链,其在电荷上可以是阴离子的、阳离子的或中性的并且包含同质或异质氨基酸重复序列。

[0267] 可以用作缀合部分基团R的阴离子肽序列的实例包括但不限于:聚天冬氨酸(天冬氨酸)、聚谷氨酸(谷氨酸)、包含聚(天冬氨酸-谷氨酸)重复序列或聚(谷氨酸-天冬氨酸)重复序列的肽。

[0268] 可以用作缀合部分基团R的阳离子肽序列的实例包括但不限于:聚赖氨酸、聚精氨酸、聚组氨酸、包含聚(赖氨酸-精氨酸)(或精氨酸-赖氨酸)重复序列的肽、包含聚(赖氨酸-组氨酸)(或组氨酸-赖氨酸)重复序列的肽、包含聚(精氨酸-组氨酸)(或组氨酸-精氨酸)重复序列的肽、包含聚(赖氨酸-精氨酸-组氨酸)重复序列的肽、包含聚(赖氨酸-组氨酸-精氨酸)重复序列的肽、包含聚(精氨酸-赖氨酸-组氨酸)重复序列的肽、包含聚(精氨酸-组氨酸-赖氨酸)重复序列的肽、包含聚(组氨酸-精氨酸-赖氨酸)重复序列的肽、包含聚(组氨酸-赖氨酸-精氨酸)重复序列的肽。

[0269] 肽部分可以具有一个或多个用于添加聚乙二醇(PEG)基团的聚乙二醇化位点。

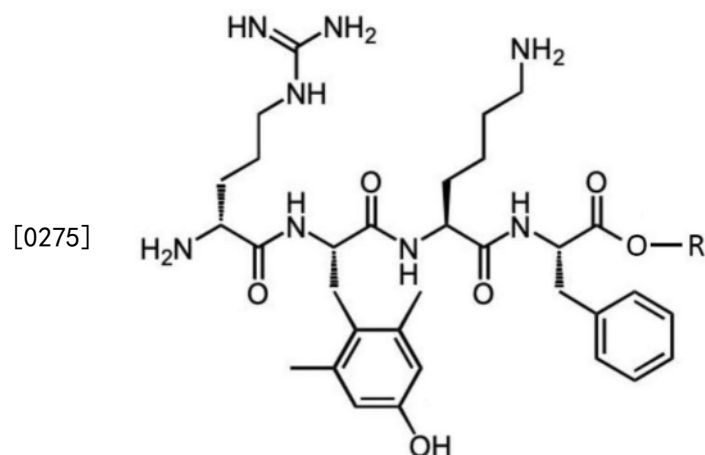
[0270] 肽部分可以具有一个或多个用于通过添加糖或碳水化合物分子进行修饰的位点,所述修饰包括糖基化。

[0271] 一类缀合部分是具有或不具有将聚乙二醇化化合物与API结合的前连接体部分的聚乙二醇化化合物部分,包括直链、支链、Y形或多臂几何形状的聚乙二醇(PEG)聚合物,聚乙二醇化肽或蛋白质,或聚乙二醇化琥珀酸盐诸如琥珀酰亚胺基琥珀酸盐。

[0272] 一类缀合部分是具有或不具有将碳水化合物与API结合的前连接体部分的碳水化合物分子部分,包括但不限于单糖或具有2个至20个糖的低聚糖。碳水化合物分子可以包括以下项中的一种或更多种:葡萄糖、半乳糖、乳糖、甘露糖、核糖、岩藻糖、N-乙酰半乳糖胺、N-乙酰葡萄糖胺、N-乙酰神经氨酸或者这些中任何一种的差向异构体或衍生物。

[0273] 前药可以如何被掺入到多相胶体悬浮液中的一个实例来自线粒体靶向四肽(MTT)类别,其可以用于形成前药,所述前药是式(II)的缩合或酯化反应的产物:

[0274] H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-R, (II)



[0276] 其中R经由酯键共价连接在MTT的第4位的氨基酸的羟基基团处,并且选自以下五类化学物质中的一种:C4-C30脂质部分、C4-C30直链或支链的脂肪族部分、2-聚体至30-聚体肽部分、聚乙二醇化部分或碳水化合物部分。

[0277] 在一些实例中,前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-R具有以下式:H-d-Arg-DMT-Lys-

Phe(-O-)-非极性脂质。非极性脂质可以包括若干种分子中的一种,包括十八烷基(其中-O-R衍生自硬脂醇)(图27A)或十六烷基(其中-O-R衍生自棕榈醇)或作为缀合部分的其他相当的分子。具有非极性脂质作为缀合部分的前药仅是本文描述的前药中的一类,其可以成功地与基于脂质的络合剂(包括也是非极性脂质的络合剂)络合。非极性脂质是疏水性分子,该疏水性分子在27℃至50℃之间的温度是固体,含有酮酰基和异戊二烯基团,包括但不限于脂肪酸、甘油酯、甘油磷脂、鞘脂、糖脂、聚酮化合物(衍生自酮酰基亚基的缩合)、固醇脂质和异戊烯醇脂质(衍生自异戊二烯亚基的缩合)。

[0278] H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-R的一个具体实例包括H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基(在图27A中描绘),其中H-d-Arg-DMT-Lys-Phe经由酯键与硬脂醇连接,硬脂醇是来自长链饱和脂肪醇的组的一个成员。在酯键裂解时,前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基释放天然MTT。为了通过实验证明这一点,将H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基与羧酸酯酶(0.1mg/mL)在37℃在体外孵育,以模拟玻璃体内的眼部生理环境和其中容易富集的酯酶类型。H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基与羧酸酯酶的孵育产生前药酯键的快速裂解,释放H-d-Arg-DMT-Lys-Phe,如通过高效液相色谱法(HPLC)分析以及溶液中H-d-Arg-DMT-Lys-Phe和H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基前药的定量明显的(图28B)。在没有酯酶的情况下在37℃将H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基前药添加到磷酸盐缓冲盐水溶液中后,H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基前药的酯键通过水解较缓慢地裂解(~36小时)(图28C)。因此,在眼部生理系统中,将MTT连接到非活性缀合物的前药的共价键容易通过酶促裂解或较快地通过水解来裂解,释放活性MTT。

[0279] 此外,在药物物质的共价键裂解后,API(天然MTT肽)保留了用于治疗线粒体功能障碍的生物活性。例如,如图29A-图29C中描绘的,在干性AMD的体外细胞培养模型中,将H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基(5mM)添加到具有由暴露于氢醌(HQ)诱导的线粒体功能障碍的RPE细胞(其具有内源性酯酶)中。H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基有效地逆转了RPE细胞的HQ诱导的线粒体功能障碍(如通过细胞黄素蛋白自发荧光所描绘的),其效力相当于用H-d-Arg-DMT-Lys-Phe天然肽(5mM)治疗。H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(-O)-硬脂基还与羧酸酯酶(0.1mg/mL)在单独的培养基中预孵育。将含有裂解的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(5mM)的回收培养基添加到该线粒体功能障碍的RPE细胞模型中,并且这与用于逆转RPE线粒体功能障碍的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe天然肽类似有效且等效。因此,这些研究证实,从前药中裂解的活性API保留了用于治疗线粒体功能障碍所必需的和未改变的生物活性。

[0280] 在一些情况下,可以是来自这些类别中的两种或更多种的组合元素的缀合部分可以用作多聚体连接体部分,该多聚体连接体部分被共价连接到API的多个分子以形成二聚体和/或多聚体。能够产生线粒体靶向肽的二聚体或多聚体的这样的连接体可以被称为“多聚化结构域”。

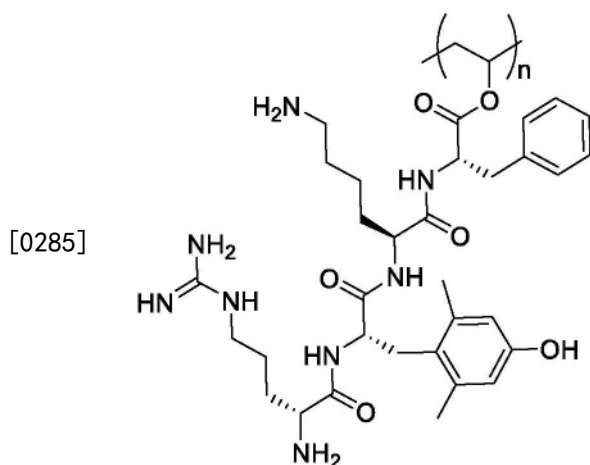
[0281] 具有多聚化结构域的前药具有式(III):

[0282] $(R')_n-R$ (III)

[0283] 其中R是连接体或多聚化结构域,该连接体或多聚化结构域被共价连接到多个API R'以形成API的二聚体或多聚体,并且n等于2至约100。实例包括PEG聚合物、聚乙烯醇(PVA)聚合物或多肽,其中连接体缀合部分R被共价连接到API R'的两个或更多个分子,以形成二聚体、三聚体、多聚体等。在一些情况下,多聚化结构域具有醇,即多个“-OH”基团,API R'与

多个“-OH”基团结合。在这种情况下,共价连接(例如,经由酯或另一种动态共价键)到多聚化结构域的多个API可以被称为API多聚体。

[0284] 这样的前药多聚体的一个实例是连接到PVA化合物的线粒体靶向四肽H-d-Arg-DMT-Lys-Phe,具有以下式,其中“n”是包含PVA聚合物的数字:



[0286] 药物物质多相胶体悬浮液的分散介质在本文中被定义为疏水性液体,药物物质和颗粒络合剂被混合到疏水性液体中以形成稳定的多相胶体悬浮液。

[0287] 定义稳定的多相胶体悬浮液的标准包括在暴露于体外眼部生理环境(即37℃、缓冲盐水、玻璃体酶、稀释血清)后或在体内当注射到眼睛中时,在植入物的寿命的预先指定的持续时间内药物物质-络合物颗粒的均匀混合和分布,而没有颗粒的沉降、分离或解离。稳定性还取决于药物物质-络合物颗粒与油的相对百分比(重量对重量)以及颗粒的尺寸和质量。

[0288] 本文描述的方法和组合物描述了某些油的新的先前未认识到的性质,这些性质允许它们用作有效的分散介质。这些性质包括疏水性、高起始粘度和允许其在与药物物质-络合物颗粒混合时形成稳定的多相胶体悬浮液的其他性质。

[0289] 满足分散介质的这些标准的四类油包括饱和脂肪酸甲酯、不饱和脂肪酸甲酯、饱和脂肪酸乙酯或不饱和脂肪酸乙酯。分散介质可以是来自这些类别中的一种的单独的油,或者可以被设计成具有不同粘度值的油的混合物,这些油被特定地设计和混合以实现稳定的胶体悬浮液的期望目标。

[0290] 可以用作分散介质的饱和脂肪酸甲酯包括:乙酸甲酯、丙酸甲酯、丁酸甲酯、戊酸甲酯、己酸甲酯、庚酸甲酯、辛酸甲酯、壬酸甲酯、癸酸甲酯、十一烷酸甲酯、十二烷酸甲酯(月桂酸甲酯)(图12A-图12F)、十三烷酸甲酯、十四烷酸甲酯、9(Z)-十四烷酸甲酯、十五烷酸甲酯、十六烷酸甲酯、十七烷酸甲酯、十八烷酸甲酯、十九烷酸甲酯、二十烷酸甲酯、二十一烷酸甲酯、二十二烷酸甲酯、二十三烷酸甲酯以及其他饱和脂肪酸甲酯。

[0291] 可以用作分散介质的不饱和脂肪酸甲酯包括:10-十一烯酸甲酯、11-十二烯酸甲酯、12-十三烯酸甲酯、9(E)-十四烯酸甲酯、10(Z)-十五烯酸甲酯、10(E)-十五烯酸甲酯、14-十五烯酸甲酯、9(Z)-十六烯酸甲酯、9(E)-十六烯酸甲酯、6(Z)-十六烯酸甲酯、7(Z)-十六烯酸甲酯、11(Z)-十六烯酸甲酯。

[0292] 可以用作分散介质的饱和脂肪酸乙酯包括:乙酸乙酯、丙酸乙酯、丁酸乙酯、戊酸乙酯、己酸乙酯、庚酸乙酯、辛酸乙酯、壬酸乙酯、癸酸乙酯、十一烷酸乙酯、十二烷酸乙酯

(月桂酸乙酯)、十三烷酸乙酯、十四烷酸乙酯、9(Z)-十四烷酸乙酯、十五烷酸乙酯、十六烷酸乙酯、十七烷酸乙酯、十八烷酸乙酯、十九烷酸乙酯、二十烷酸乙酯、二十一烷酸乙酯、二十二烷酸乙酯、二十三烷酸乙酯。

[0293] 可以用作分散介质的不饱和脂肪酸乙酯包括:10-十一烯酸乙酯、11-十二烯酸乙酯、12-十三烯酸乙酯、9(E)-十四烯酸乙酯、10(Z)-十五烯酸乙酯、10(E)-十五烯酸乙酯、14-十五烯酸乙酯、9(Z)-十六烯酸乙酯、9(E)-十六烯酸乙酯、6(Z)-十六烯酸乙酯、7(Z)-十六烯酸乙酯、11(Z)-十六烯酸乙酯。

[0294] 相反,包括硅油、粘性明胶和粘性蛋白聚糖的某些其他油和粘性物质(图10A-图10F、图11A-图11F、图13A-图13F和图14A-图14F)在暴露于生理眼部微环境(例如,37℃,缓冲盐水、玻璃体酶、稀释血清)或在体内当注射到眼睛中时未能形成稳定的多相胶体悬浮液或迅速失代偿。

[0295] 在分散介质内药物物质与颗粒络合剂的络合用于限制游离药物物质释放到分散介质中。虽然分散介质限制水进入药物物质-络合物颗粒,但游离的、未结合的药物物质在分散介质内自由扩散,并且分散介质不保留游离的、未结合的药物,其可以从多相胶体悬浮液中扩散出来。

[0296] 这种基于络合的XRDDS的特征清楚地将其与用于眼部药物递送的已确认的XRDDS的现有技术区分开来。

[0297] 滞留媒介物是液体或半固体物质,其中媒介物是基于其物理化学性质来选择的,以用于以约束或限制药物物质从滞留媒介物中释放的方式与药物物质相互作用。实例包括但不限于水包油乳液、油包水乳液、粘性明胶、水凝胶和粘性硫酸软骨素。基于滞留媒介物的XRDDS对药物物质-络合物颗粒的稳定扩散没有任何要求,并且药物释放由滞留媒介物与药物物质的相互作用决定,其中滞留媒介物阻碍或减缓从媒介物向眼部生理环境的扩散。这些性质不同于多相胶体悬浮液XRDDS中药物物质的优选的实施方案,其中药物物质-络合物颗粒稳定分散而不沉降或迁移,并且不要求分散介质阻碍或减缓药物物质从植入物中的扩散。

[0298] 基于载体的XRDDS代表了一种被动释放、生物可侵蚀的制剂策略。基于载体的XRDDS被设计成将药物物质物理地捕获在特定载体中,但是然后该系统必须经由与组织的相互作用而降解,而不是来自XRDDS内固有的机制,以便释放游离药物物质。在一些实施方案中,载体制剂包括将药物物质与组织分隔开的单个装置。实例包括但不限于基于聚合物的棒或其他形状(药物被捕获在挤出成棒或模制成不同形状的化学物质中);包含PLGA和其他可交联底物的可光聚合或光交联的嵌段聚合物,其中药物物质被捕获在配制成可注射粘性聚合物或基于聚合物的棒或其他形状的聚合物内;基于聚合物的微粒(其需要小嵌段聚合物的化学共价交联来捕获药物);经声处理以捕获药物的脂质体(水包磷脂乳液),所有这些都可用于配制药物物质。所有基于载体的系统的共同特征是药物物质被捕获在载体材料中;当载体降解、溶解或以其他方式分解时,游离的药物物质被释放到组织中。这可能需要由组织微环境提供的化学或酶促反应。此外,在降解期间在载体系统中造成的缺陷允许从微环境中获得水,这进一步促进药物物质的释放。基于载体的系统不同于多相胶体悬浮液,多相胶体悬浮液具有疏水性分散介质并且因此排斥水进入系统。此外,在多相胶体悬浮液中,不需要系统经由与组织的相互作用来降解而从植入物中释放药物物质。释放动力学

不是由捕获在多相胶体悬浮液中的药物决定的。

[0299] 因此,本发明的多相胶体悬浮液不同于先前设想和设计的系统,诸如滞留媒介物和基于载体的系统,因为它反而利用了络合系统的化学性质,专门用于向眼睛进行持续释放药物递送。本发明系统使用药物与一种或更多种络合剂的络合,作为限制可用于释放的未结合的游离药物并调控药物以生物可侵蚀模式或制剂释放到眼部组织中的动力学的方法。

[0300] 药物物质多相胶体悬浮液可以通过特定的工艺设计以满足药物物质的预先指定的释放速率和量,所述工艺通过改变具有不同Kd和结合能力的不同药物物质-络合物颗粒的比率和量进行(图2A-图2E)。Kd的性质是药物物质对给定络合剂的亲和力的量度,并且被定义为给定分散介质中针对药物物质-络合物颗粒的药物物质的未结合-结合分数。可以通过特定的释放测定来测量特定的Kd值,如本文描述的(图15、图18、图20、图24)。结合能力的性质被定义为与已知量的络合剂结合的药物最大量。

[0301] 药物物质从植入物中的释放部分地由分散介质内的未结合级分决定,分散介质内的未结合级分又部分地由不同药物物质-络合物颗粒的Kd值和结合能力值决定。Kd和结合能力的知识允许选择不同前药-络合剂颗粒的特定组合,以调控分散介质内药物随着时间推移的未结合级分,并且因此实现预先指定的释放动力学概况(图2A-图2E和图9)。在多相胶体悬浮液中包含多于一种络合剂可以用于调控分散介质内药物随着时间推移的未结合级分,并且因此调控系统的释放动力学。

[0302] 例如,添加具有高结合能力和高Kd的药物物质-络合物颗粒可以用于产生短期增加的释放速率或初始爆发,高Kd指示药物物质对络合物颗粒的低亲和力。添加具有高结合能力和中等Kd的药物物质-络合物颗粒可以用于产生长期较低的释放速率,以延长药物物质从植入物中释放的持续时间,中等Kd指示药物物质对络合物颗粒的中等亲和力。这两种类型的药物物质颗粒的组合可以以期望的比率和浓度来选择和混合,以实现产生具有药物物质从植入物中的两阶段释放动力学的植入物(图3B)。具有这种释放动力学概况的植入物对于需要“加载”阶段来治疗和逆转已确认的疾病病理生物学的疾病将是有用的,而第二“稳态”阶段对于预防新的或复发性疾病的发作将是有效的。

[0303] 在另一个实例中,添加具有高结合能力和高Kd的药物物质-络合物颗粒可以用于产生短期增加的释放速率或初始爆发,高Kd指示药物物质对络合物颗粒的低亲和力。添加具有高结合能力和中等Kd的药物物质-络合物颗粒可以用于产生长期较低的释放速率,以延长药物物质从植入物中释放的持续时间,中等Kd指示药物物质对络合物颗粒的中等亲和力。添加具有高结合能力和低Kd的药物物质-络合物颗粒将晚期释放,以在植入物的寿命中造成晚期爆发,低Kd指示药物物质对络合物颗粒的高亲和力。这三种类型的药物物质颗粒的组合可以以期望的比率和浓度来选择和混合,以实现产生具有药物物质从植入物中的三阶段释放动力学的植入物(图3C)。具有这种释放动力学概况的植入物对于需要“加载”阶段来治疗和逆转已确认的疾病病理生物学的疾病将是有用的,而第二“稳态”阶段对于预防新的或复发性疾病的发作将是有效的,并且还有“晚期爆发”的第三阶段对于其中在植入物的寿命后期存在药物效能的损失或靶对药物降低的响应的疾病将是有用的,药物效能的损失或靶对药物降低的响应是由于快速耐受性或介导药物靶的下调或对药物物质降低的响应性的其他机制而导致的。

[0304] 在这样的实例中,掺入到选定的分散介质中的两种或更多种药物物质-络合物颗粒的组合的组合效果是药物物质以两个或更多个阶段释放,这是基于来自掺入并分散到药物物质多相胶体悬浮液中的各个药物-络合剂颗粒组分的释放速率的积分。

[0305] 例如,图2示意性地图示出了用于设计和构建延长释放药物递送系统(XRDDS)植入物的理论基础,该植入物产生药物物质的期望的药物释放动力学概况。最初,理论药代动力学释放曲线(即,靶释放概况)在该描绘中通过对数变换线性化,被设计成代表期望的初始爆发阶段和随后的稳态释放阶段,以给出期望的每日释放速率、总递送持续时间和最终制剂中的药物有效载荷。执行迭代过程以从2种或3种不同类别的络合剂中识别特定的成员化合物,预期基于药物物质的物理化学性质而与药物物质形成非共价相互作用。每种药物物质-络合物颗粒首先以初始量和比率组合,并且然后将药物-络合物颗粒混合并掺入到所提议的分散介质内。将药物物质多相胶体悬浮液置于“下沉(sink)”条件中并且测量药物物质-络合物颗粒的两种性质:在第1天、第3天、第7天、第14天和第21天的Kd(未结合-结合分数)(爆发和一般结合亲和力的良好指标);以及释放动力学(随时间释放的药物的初始有效载荷的%),其中Kd1对应于药物物质-络合物1并且Kd2对应于药物物质-络合物2。

[0306] 然后将曲线拟合应用于每种药物-络合物的释放曲线,并且然后对线性化的曲线求解以确定正确的组合(2个或3个特定的药物-络合物对的正确的组合),该组合给出满足预定的期望的复合物靶产物概况的释放动力学。

[0307] 如图2中示出的,然后配制包含2种或3种药物物质-络合物颗粒的组合的这种“理论设计的”的制剂,并且对实际释放动力学进行测试。如有必要,可以反复地重新调节2种-3种选定的药物物质-络合物颗粒的比率,直到最终释放动力学满足预定的靶产物释放概况。

[0308] 在一些情况下,当药物物质是前药时,对于第二药物物质-络合物颗粒或第三药物物质-络合物颗粒,生物活性药物可以被共价连接到不同的缀合部分以形成不同的前药结构,并且基于对(pair)之间不同的缀合部分和不同的络合剂两者,络合剂可以不同于第一络合剂,药物物质-络合物颗粒具有不同的Kd值,即Kd1和Kd2。

[0309] 可选择地,在一些情况下,当药物物质是前药时,前药的缀合部分可以在第一药物-络合物对和第二药物-络合物对之间不同,但是基于对之间不同的缀合部分,络合剂可以是相同的,药物-络合物对具有不同的Kd值,即Kd1和Kd2。

[0310] 复合延长释放药物递送系统是针对药物物质的物理化学性质来设计和定制的,以调控游离药物物质从系统释放到组织中。

[0311] 药物物质多相胶体悬浮液以体内玻璃体浓度所实现的实际释放动力学在1个月或更长时间的延长释放持续时间内可以满足或超过 EC_{50} 。 EC_{50} 反映了对于药物物质的给定作用机制,达到最大响应治疗效果的50%的药物物质浓度。

[0312] 在具有两阶段释放动力学的药物物质多相胶体悬浮液的制剂中,药物物质在玻璃体中的浓度在初始爆发阶段期间可以超过逆转 EC_{50} (即达到最大效果的50%所需的药物浓度),并且随后在第二(稳态)阶段内超过预防 EC_{50} ,其中预先指定的释放动力学和期望的药物释放持续时间通过在如本文描述的多相胶体悬浮液中特定设计和使用不同的药物物质-络合物颗粒来实现。

[0313] 药物物质多相胶体悬浮液的制剂可以作为三种不同植入物模式中的一种来递送,包括可流动的团注植入物、填充有药物物质多相胶体悬浮液的可侵蚀或非生物可侵蚀的管

植入物、或药物物质多相胶体悬浮液的固体模具,该固体模具被制成特定的尺寸和形状、干燥和硬化并配置用于植入(图33A-图33D)。在一些实例中,管本身可以由延长释放药物递送系统形成。在其他实例中,管可以包含与眼部组织相容的生物可侵蚀聚合物(例如,聚(乳酸-共-乙醇酸),PLGA)。在一些实例中,管可以具有开放的一个或两个端部以用于释放线粒体靶向延长释放化合物。

[0314] 这些制剂中的任何一种都可以在眼睛内和在眼睛周围被注射,即注射到玻璃体液中、注射到房水中、注射到脉络膜上腔中、注射到视网膜下、注射到结膜下、注射到特农氏囊下方或注射到眼眶组织中,以产生持续期望的持续时间(1个至12个月)的治疗水平的药物物质在眼部组织内的持续释放,以用于治疗多种疾病和紊乱。

[0315] 作为通用的延长释放药物递送系统(XRDDS),本文描述的多相胶体悬浮液可以掺入与颗粒络合剂直接形成非共价络合物的多种药物物质,以及包含经由可裂解共价键与缀合部分连接的活性药物成分(API)的多种前药,其中前药的缀合部分与颗粒络合剂形成非共价络合物。具体地,多相胶体悬浮液可以掺入多种疏水性化学物质、亲水性化学物质、小多肽、蛋白质、适体、其他核酸药物和其他化合物。

[0316] 本文论述了若干个实例,以证明用于药物递送的络合原理。

[0317] 例如,将荧光化的阳离子小分子与已知量的选定的各个络合剂混合(图4F、图5F、图6F、图7F)。然后将不同的荧光化的小分子-络合物颗粒混合到合适的分散介质中,并在荧光显微镜下可视化。利用这种方法,观察到荧光化的小分子与若干种不同的络合剂形成荧光化的小分子-络合物颗粒。

[0318] 在另一个实例中,用异硫氰酸荧光素(FITC)荧光标记的四肽H-d-Arg-DMT-Lys-Phe与已知量的选定的各个络合剂混合(图4B、图5B、图6B、图7B)。然后将不同的荧光化的小分子-络合物颗粒混合到合适的分散介质中,并在直接荧光显微镜下可视化。使用这种方法,FITC标记的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe当与不同的络合剂(例如硬脂酸镁、白蛋白)混合时,不产生可见的药物-络合物颗粒。

[0319] 在另一个实例中,相同的四肽H-d-Arg-DMT-Lys-Phe通过酯键与硬脂醇连接,以形成前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基。前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基用FITC荧光标记,并与不同的络合剂混合(图4C、图5C、图6C、图7C)。然后所得到的混合物在直接荧光显微镜下可视化。使用这种方法,观察到FITC标记的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基(其中四肽用FITC标记)与若干种不同的络合剂形成药物-络合物颗粒,若干种不同的络合剂为:硬脂酸镁(如先前描述的和如所预期的);白蛋白,一种大的带电荷的载体蛋白;和环糊精,一种大的环状碳水化合物分子。相比之下,没有观察到FITC标记的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基与二氧化硅微珠一致地形成药物-络合物颗粒(图8C),指示络合和药物-络合物颗粒形成的过程高度依赖于药物和络合剂之间有利的非共价相互作用。

[0320] 由于只有具有缀合部分的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基前药形成了药物-络合物颗粒,因此推断络合物的形成是由前药的缀合部分介导的。为了评估这一点,已经与络合剂混合的FITC标记的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基(其中四肽用FITC标记)用羧酸酯酶水溶液(0.1mg/mL)处理,以使前药的酯键水解,释放荧光肽(图4D、图5D、图6D、图7D)。根据显微镜,络合的颗粒不再被荧光标记,证实了前药的络合是由其缀合部分特异性介导的,并验证了使用具有相容缀合部分的前药来介导络合物形成的概念。

[0321] 此外,如本文描述的,其中络合剂对药物具有高亲和力的药物-络合物颗粒的形成可以通过实验来定量和验证。例如,将前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基与已知量的选定的各个络合剂混合(图24)。然后将H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基-络合剂混合物添加到适当的分散介质(在这种情况下,月桂酸甲酯)中,并离心以“下拉”与络合剂结合的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基或将与络合剂结合的H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基与分散介质中存在的未结合的前药分离。根据H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基含量对下拉颗粒和分散介质的HPLC分析确定了与络合剂结合的前药级分,以及前药-络合剂颗粒的Kd值、未结合与结合系数和结合能力的计算。使用这种类型的测定,可以在选定的分散介质中产生特定前药-络合剂对的Kd值和结合能力(参见图24)。

[0322] 因此,在一些实例中,前药的形成实质上改变了API的物理化学性质,以使得能够络合并优化其在多相胶体悬浮液中的配制相容性。API H-d-Arg-DMT-Lys-Phe是高度亲水性的,并且如上文提到的,在与络合剂混合时不产生可见的药物-络合物颗粒。经由酯键与硬脂醇的连接产生前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-硬脂基,这与未修饰的API相比是高度疏水性的。此外,该MTT-前药的缀合部分的疏水性长链脂肪醇和颗粒络合剂之间的高亲和力相互作用用于结合MTT-前药,并限制可用于从分散MTT-前药-络合物颗粒的分散介质中释放的游离的、未结合的MTT-前药(图25B)。

[0323] 前药的另一个具体实例包括H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-三精氨酸(triArg)(在图27C中描绘),其中H-d-Arg-DMT-Lys-Phe经由酯键与精氨酸三聚体/三肽连接,精氨酸三聚体/三肽是一种带正电荷的肽缀合部分,其容易与带负电荷的颗粒络合剂形成非共价络合物,以形成MTT-前药-络合物颗粒。该MTT-前药的带正电荷的缀合部分与颗粒络合剂的负电荷之间的高亲和力相互作用用于结合该MTT-triArg前药,并限制可用于从分散MTT-前药-络合物颗粒的分散介质中释放的游离的、未结合的MTT-前药。

[0324] 前药的另一个具体实例包括H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(0)-三谷氨酸盐(triGlu)(在图27B中描绘),其中H-d-Arg-DMT-Lys-Phe经由酯键与谷氨酸盐三聚体/三肽连接,谷氨酸盐三聚体/三肽是一种带负电荷的肽缀合部分,其容易与带正电荷的颗粒络合剂形成非共价络合物,以形成MTT-前药-络合物颗粒。该MTT-前药的带负电荷的缀合部分与颗粒络合剂的正电荷之间的高亲和力相互作用用于结合MTT-triGlu前药,并限制可用于从分散MTT-前药-络合物颗粒的分散介质中释放的游离的、未结合的MTT-前药。

[0325] 在其中EY005-前药的缀合部分是聚乙二醇化肽诸如EY005-聚乙二醇(PEG)(图27D)的实例中,络合剂可以基于其尺寸和电荷与PEG或聚乙二醇化缀合部分形成非共价相互作用。

[0326] 本文论述了若干个实例,以具体地识别和区分可以(和不可以)用作分散介质的物质。

[0327] 在本文中,分散介质被定义为疏水性粘性油,该疏水性粘性油当与药物物质-络合物颗粒混合时,可以形成稳定的多相胶体悬浮液,该稳定的多相胶体悬浮液被形成为用于在眼睛内或在眼睛周围施用的植入物。在本文中,胶体指示颗粒被均匀地分散,并且稳定指示颗粒在植入物的预期寿命的持续时间内保持分散而不沉降或迁移。

[0328] 为了更好地了解这些性质并识别可以用作分散介质的液体物质,使用了两种不同尺寸,即3 μm (微米(micrometer)或微米(micron))和10 μm 的荧光颗粒珠作为药物物质-络合

物颗粒的替代物(以促进颗粒的可视化和成像)。将这些荧光颗粒珠悬浮在小的浅圆柱形孔中的多种液体中,然后通过共聚焦荧光显微镜对其进行评估,以评估颗粒珠的分布,并经由评估液体的多种深度的共聚焦功能来确定是否发生荧光珠颗粒的任何沉降。

[0329] 例如,当荧光颗粒珠混合在水中(图10A-图10F)和硅油中(图11A-图11F)时,它们在流体的底部水平中表现出显著较高数量和密度的颗粒珠,并且在液体的上部部分中表现出相对少得多的珠。因此,水和硅油不能均匀地分散颗粒,并且没有形成胶体悬浮液。

[0330] 在另一个实例中,荧光颗粒珠被混合在脂肪酸甲酯中(图12A-图12F)。共聚焦显微镜证实了颗粒分布均匀,而无论液体的深度如何,指示月桂酸甲酯均匀地分散颗粒,形成多相胶体悬浮液。随着时间的推移,在1天、1周和1个月,对这种与眼部生理环境(其包含通常包含在眼部组织中的酶和蛋白质)接触的悬浮液的检查证明了颗粒均匀分布的稳定性,而没有胶体悬浮液内的迁移。

[0331] 在另一个实例中,荧光颗粒珠被混合在2%明胶中(图13A-图13F)。共聚焦显微镜证实了颗粒分布均匀,而无论液体的深度如何,指示2%明胶均匀地分散颗粒,形成多相胶体悬浮液。然而,在放置到体外眼部生理环境(其包含通常包含在眼部组织中的酶和蛋白质)后(图14A-图14F),悬浮液中颗粒的分布不随时间保持稳定;随着2%明胶侵蚀和分解,颗粒迁移。

[0332] 本文论述了若干个实例,以证明多相胶体悬浮液中多种药物物质的配制和持续释放的概念验证。

[0333] 例如,开发了在多相胶体悬浮液中的疏水性小分子醋酸氟轻松(FA)的制剂。将FA与不同的颗粒络合剂混合,以形成多种FA-络合物颗粒制剂(图15、图16A-图16B和图17A-图17B)。在不同的分散介质中,计算了每种FA-络合物颗粒的Kd和结合能力的性质(针对月桂酸甲酯的分散介质所显示的数据)。在该实例中,需要两阶段动力学释放概况。基于此,硬脂酸镁和生育酚的络合剂被选择用于连同FA一起以特定的比率和浓度掺入到月桂酸甲酯的分散介质中,以实现FA多相胶体悬浮液的生物可侵蚀管制剂的两阶段释放。对于给定的药物有效载荷,通过调节FA-络合剂颗粒的比率来反复地改进制剂,以实现大约六个月的释放持续时间,具有初始爆发阶段释放,随后是稳态释放。

[0334] 在另一个实例中,开发了多相胶体悬浮液中的亲水性小分子磷酸地塞米松(DexPh)的制剂(图18-图19)。为了了解药物物质的物理化学性质如何影响与络合性质的相互作用,将DexPh与相同的颗粒络合剂硬脂酸镁和生育酚以及针对疏水性小分子FA选择的分散介质混合。DexPh的制剂证明了DexPh的快速和过量释放或“倾倒”。对于给定的有效载荷,添加不同的络合剂,同时降低其他络合剂的比率,改变了动力学释放概况,以使DexPh的倾倒最小化并提供较合意的持续释放概况,证明了根据络合剂与感兴趣的特定药物物质形成有利的非共价络合物来选择络合剂的重要性。

[0335] 在另一个实例中,开发了多相胶体悬浮液中的亲水性小分子苹果酸舒尼替尼的制剂。舒尼替尼与不同的颗粒络合剂混合,以形成多种舒尼替尼-络合物颗粒制剂(图20-图22)。舒尼替尼与选定的络合剂的络合通过舒尼替尼-络合物颗粒的混合和下拉在视觉上确认,这是通过颗粒的黄橙色(舒尼替尼具有橙色)确认的。设计并制造了舒尼替尼多相胶体悬浮液的以生物可侵蚀管制剂的具有两阶段释放动力学的舒尼替尼制剂。药代动力学展示了具有高初始爆发随后是稳态释放的两阶段释放。舒尼替尼-络合物颗粒的比率的改变减

少了初始爆发期间释放的药物的量,并降低了稳态释放。

[0336] 例如,开发了多相胶体悬浮液中的疏水性小分子阿昔替尼的制剂。阿昔替尼与不同的颗粒络合剂混合,以形成多种阿昔替尼-络合物颗粒制剂(图23)。在该实例中,需要具有单阶段动力学释放概况的制剂。基于此,将阿昔替尼与具有高结合能力和低Kd(指示高亲和力的)的络合剂混合在选定的分散介质中,该分散介质被配制为团注植入物,该团注植入物产生缓慢释放制剂,在组织中具有可检测的药物。

[0337] 在另一个实例中,开发了多相胶体悬浮液中的前药H-d-Arg-DMT-Lys-Phe (O)-硬脂基的制剂(图24-图32)。在体外动力学研究中,作为团注植入物的前药多相胶体悬浮液的中试制剂实现了零级(即线性)释放动力学,实现了三个月的期望的药物释放持久性,其中在前药从多相胶体悬浮液中释放后,前药存在于分散介质中并且游离API存在于体外生理环境中(参见图30)。

[0338] 在体外效力研究中,将前药多相胶体悬浮液的团注植入物添加到具有内源性酯酶的RPE细胞培养模型中(图31A-图31D)。细胞培养数据证明了细胞骨架的恢复,其中在21天的时间点处~80%的改善(图31D)与细胞线粒体功能障碍的逆转相关。该数据证实,与络合剂混合并掺入到分散介质中以形成稳定的多相胶体悬浮液的前药,可以以可预测的治疗水平产生前药的持续释放,并且在周围的体外生理环境中裂解MTT-前药后,API保持生物活性。

[0339] 在体内动力学研究中,使用LC/MS分析,对于在兔眼中玻璃体内注射前药多相胶体悬浮液的团注植入物(H-d-Arg-DMT-Lys-Phe (O)-硬脂基有效载荷1mg),高视网膜水平(>300ng/g)的MTT-前药持续6周(图32),证实了用于前药释放的良好的体内-体外相关性。回收的团注物具有~50%的残余有效载荷,指示鉴于零级释放动力学,前药的团注植入物实现了植入物的期望的~90天释放动力学。

[0340] 关系 C_{ss} = 释放速率/清除率和半衰期($t_{1/2}$)可以用于计算延长释放药物递送系统植入物的近似期望的每日释放速率和药物有效载荷。

[0341] 此外,将生物活性四肽API(不具有前药)与相同的络合剂掺入到相同的分散介质中产生体外生物活性API的过量释放或“倾倒”(图30)。另外,施用到玻璃体中的天然API的多相胶体悬浮液团注制剂在超过21天时没有产生可检测的组织水平(图32),指示天然API在体内也过量释放。此外,回收的团注物中没有残余药物,这与过量药物释放或“倾倒”一致。因此,将天然未修饰的API掺入到多相胶体悬浮液中不足以产生持续释放,并且未能达到延长释放药物递送系统的规格。重要地,这些数据确认并强调了对于一些以其他方式不形成络合物的API,前药构建体以及前药缀合部分和络合剂之间形成药物物质-络合物颗粒的特定相互作用的必要性,以便实现活性API从多相胶体悬浮液XRDDS中的受控、持久释放。

[0342] 被称为植入物的药物物质多相胶体悬浮液的制剂可以在眼睛内和在眼睛周围被施用,即施用到玻璃体液中(图33D)、施用到房水中、施用到脉络膜上腔中、施用到视网膜下、施用到结膜下、施用到特农氏囊下方、施用到眼眶组织中,以产生持续期望的持续时间(1个至12个月)的治疗水平的药物物质在眼部组织内的持续释放。

[0343] 药物物质多相胶体悬浮液的制剂可以用于预防疾病病理生物学的发作或减缓其进展、改变疾病病理生物学、预防视力损失或改善视力、或预防眼部状况和眼部疾病的发作或改善眼部状况和眼部疾病的其他破坏性或变性方面,包括干性年龄相关性黄斑变性

(AMD)、湿性AMD、糖尿病性黄斑水肿(DME)、视网膜静脉阻塞(RVO)和遗传性视网膜变性(IRD)、视网膜变性、创伤性损伤、缺血性血管病变、获得性或遗传性视神经病变、青光眼、眼内炎、视网膜炎、葡萄膜炎、视网膜和葡萄膜的炎性疾病、富克斯角膜营养不良、角膜水肿、眼表疾病、干眼病、结膜疾病、眼周组织疾病和眼眶疾病。

[0344] 该方法可以与其他治疗模式结合使用,包括抑制血管内皮生长因子、补体抑制或施用抗炎药物诸如皮质类固醇。

[0345] 本文描述的所有方法和装备,以任何组合,在本文中都是预期的,并且可以用于实现如本文描述的益处。

[0346] 应当理解,前述概念的所有组合和下文更详细地论述的另外的概念(假设这样的概念不相互不一致)被设想为本文公开的创造性主题的一部分并且可以用于实现本文描述的益处。

[0347] 本文描述和/或图示出的工艺参数和步骤顺序仅通过实例的方式给出,并且可以根据需要改变。例如,虽然本文图示出和/或描述的步骤可以以特定的顺序示出或论述,但是这些步骤不一定需要以所图示出或论述的顺序执行。本文描述和/或图示出的多种示例性方法还可以省略本文描述或图示出的一个或更多个步骤,或者包括除所公开的步骤之外的另外的步骤。

[0348] 当一个特征或元件在本文被称为“在另一特征或元件上”时,它可以直接在该另一特征或元件上,或者也可能存在中间的特征或元件。相反,当一个特征或元件被称为“直接在另一特征或元件上”时,没有中间的特征或元件存在。还将理解,当一个特征或元件被称为“连接”、“附接”或“联接”到另一特征或元件时,它可以直接连接、附接或联接到其他特征或元件,或者可能存在中间的特征或元件。相反,当一个特征或元件被称为“直接连接”、“直接附接”或“直接联接”到另一特征或元件时,没有中间的特征或元件存在。虽然相对于一种实施方案进行了描述或示出,但是如此描述或示出的特征和元件可以应用于其他实施方案。本领域技术人员还将理解,参考“邻近”另一特征设置的结构或特征可以具有与相邻特征重叠或在相邻特征下方的部分。

[0349] 本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并且不旨在限制本发明。例如,除非上下文另外明确指示,如本文使用的,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”旨在同样包括复数形式。还将理解,术语“包括(comprises)”和/或“包括(comprising)”当在本说明书中使用,指定所陈述的特征、步骤、操作、元件和/或组分的存在,但不排除存在或添加一个或更多个其他特征、步骤、操作、元件、组分和/或其组。如本文使用的,术语“和/或”包括一种或更多种相关的所列项目中的任何组合和全部组合,并且可以被缩写为“/”。

[0350] 空间相关的术语,诸如“在...下(under)”、“在...下方(below)”、“低于(lower)”、“在...上(over)”、“上部(upper)”等可以在本文中使用,以便于描述如附图所图示的一个元件或特征与另外的元件或特征的关系。将理解,空间相关的术语旨在包括除了附图中描绘的定向之外器件在使用或操作中的不同定向。例如,如果附图中的器件倒置,被描述为“在其他元件或特征下(under)”、“在其他元件或特征下(beneath)”的元件然后将被定向成“在其他元件或特征上(over)”。因此,示例性术语“在...下(under)”可以包括在...上和...下的两种定向。器件可以被以其他方式定向(旋转90度或以其他定向),并且本文使用的空间相关的描述词被相应地解释。类似地,除非另外特别指示,否则术语“向上

(upwardly)”、“向下(downwardly)”、“竖直(vertical)”、“水平(horizontal)”等在本文中用于解释的目的。

[0351] 虽然术语“第一”和“第二”在本文中可以用于描述多个特征/元件(包括步骤),但是这些特征/元件不应该受这些术语的限制,除非上下文另外指示。这些术语可以用于将一个特征/元件与另一个特征/元件区分开。因此,在不脱离本发明的教导的情况下,下文讨论的第一特征/元件可以被称为第二特征/元件,并且类似地,下文讨论的第二特征/元件可以被称为第一特征/元件。

[0352] 在整个本说明书和所附的权利要求中,除非上下文另外要求,否则词语“包括(comprise)”及诸如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”的变型意味着可以在方法和物品(例如,组合物和包括装置的装备、以及方法)中共同使用多种部件。例如,术语“包括(comprising)”将被理解为暗示包含任何陈述的元件或步骤,但不排除任何其他元件或步骤。

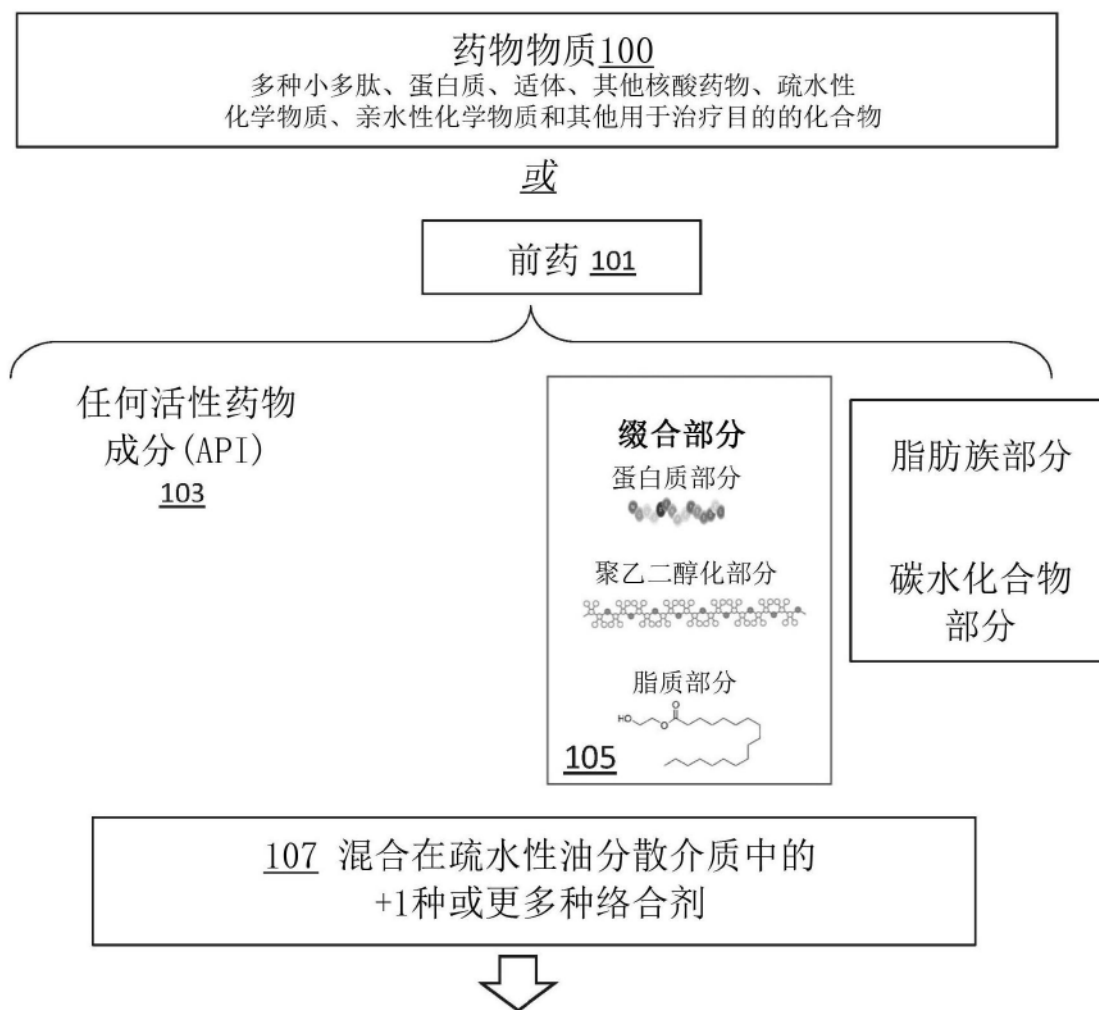
[0353] 通常,本文描述的任何装置和方法应被理解为包括性的,但是部件和/或步骤的全部或子集可以可选择地是排他的,并且可以表示为“由”或可选择地“基本上由”多种部件、步骤、子部件或子步骤“组成”。

[0354] 如本文在说明书和权利要求书中使用的,包括在实例中使用的,并且除非另外明确说明,否则所有数字可以被领会为以词语“约(about)”或“约(approximately)”为前缀,即使该术语没有明确出现。可以在描述幅度和/或位置时使用措辞“约(about)”或“大致(approximately)”,以指示所描述的值和/或位置在值和/或位置的合理预期范围内。例如,数值可以具有为所陈述的值(或值的范围)的 $\pm 0.1\%$ 、所陈述的值(或值的范围)的 $\pm 1\%$ 、所陈述的值(或值的范围)的 $\pm 2\%$ 、所陈述的值(或值的范围)的 $\pm 5\%$ 、所陈述的值(或值的范围)的 $\pm 10\%$ 等的值。本文给定的任何数值也应被理解为包括约或大致该值,除非上下文另外指示。例如,如果公开了值“10”,那么“约10”也被公开。本文列举的任何数值范围旨在包括包含在其中的所有子范围。还应理解,如技术人员适当地理解的,当公开了值时,“小于或等于”该值、“大于或等于该值”和值之间的可能的范围也被公开。例如,如果公开了值“X”,那么“小于或等于X”以及“大于或等于X”(例如,其中X为数值)也被公开。还应理解,在整个申请中,以多种不同的格式提供数据,并且该数据表示数据点的任何组合的端点和起始点以及范围。例如,如果公开了特定数据点“10”和特定数据点“15”,则应理解,大于、大于或等于、小于、小于或等于、和等于10和15以及在10和15之间被认为被公开。还应理解,还公开了两个特定单位之间的每个单位。例如,如果公开了10和15,则还公开了11、12、13和14。

[0355] 虽然上文描述了多种说明性实施方案,但是在不脱离如权利要求所描述的本发明的范围的情况下,可以对多种实施方案进行许多改变中的任一个。例如,在可选择的实施方案中,通常可以改变进行各种所描述的方法步骤的顺序,并且在其他可选择的实施方案中,可以一起跳过一个或更多个方法步骤。多种器件和系统实施方案的任选的特征可以被包括在一些实施方案中而不被包括在其他实施方案中。因此,先前的描述主要被提供用于示例性目的,并且不应被解释为限制如在权利要求中阐述的本发明的范围。

[0356] 本文所包括的实例和说明通过说明而非限制的方式示出其中可以实践主题的具体实施方案。如提及的,可以利用和从其导出其他实施方案,使得可以做出结构和逻辑替换

和改变而不脱离本公开内容的范围。仅为了方便,本发明主题的这样的实施方案在本文中
可以单独地或共同地由术语“发明”来指代,并且如果实际上多于一个被公开的话,不旨在
将本申请的范围主动地限制为任何单个发明或发明概念。因此,虽然本文已经说明和描述
了特定实施方案,但是被认为实现相同目的的任何布置可以替代所示的特定实施方案。本
公开内容旨在覆盖多种实施方案的任何和全部修改或变型。在阅读以上描述后,以上实施
方案的组合以及本文未具体描述的其他实施方案将对本领域技术人员是明显的。



109 多相胶体悬浮液延长释放药物递送系统

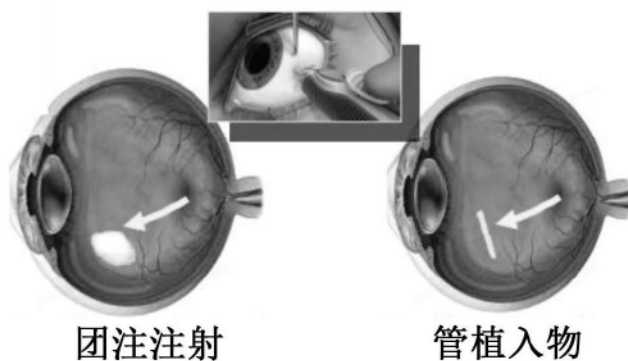


图1

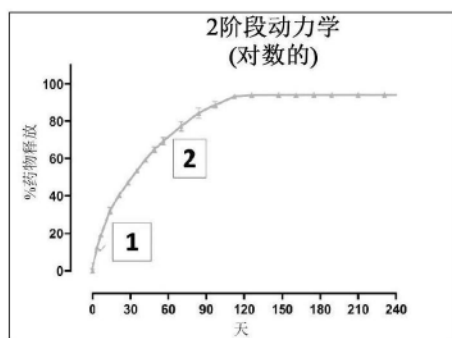


图2A

预先指定的靶药物释放动力学

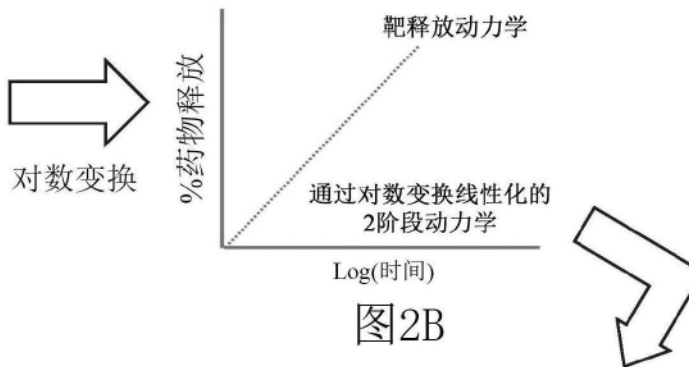


图2B

基于药物物质络合剂的物理化学性质的选择

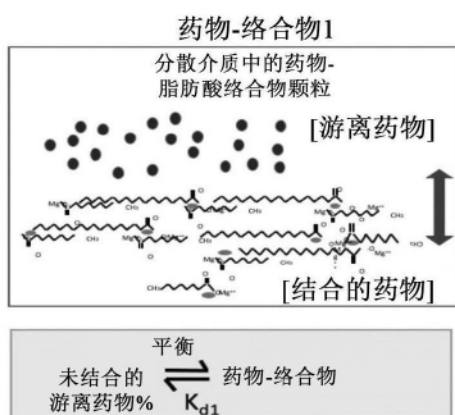


图2C1

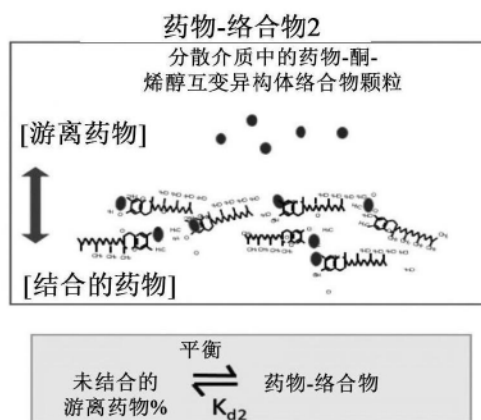


图2C2

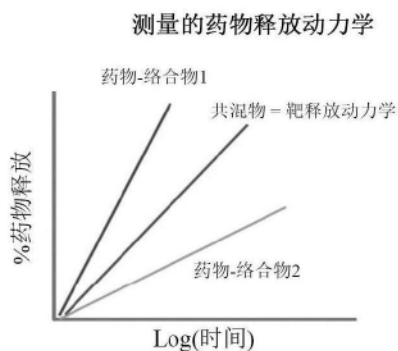
通过实验确定 K_d
(释放速率)

图2D

配制共混物；如果需要，
对制剂进行精制以达到
期望的释放动力学

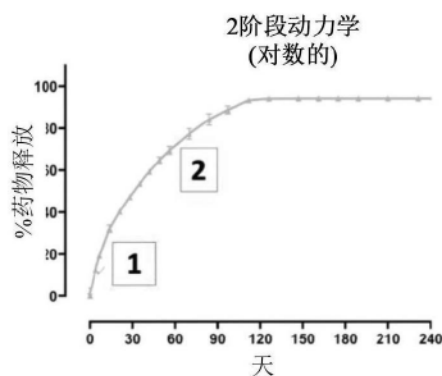


图2E

用于维持策略的
理想选择

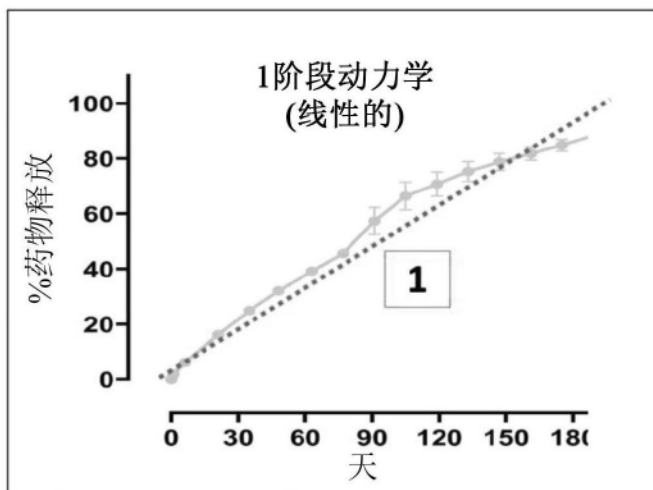


图3A

用于诱导-
维持策略的
理想选择

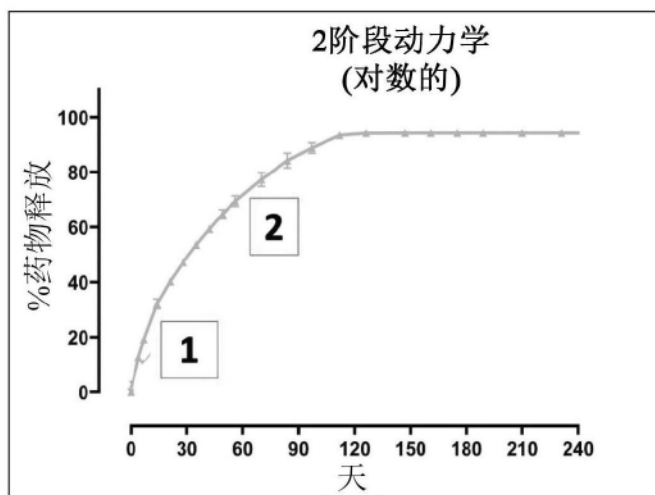


图3B

用于晚期
耐受或快速
耐受性策略的
理想选择

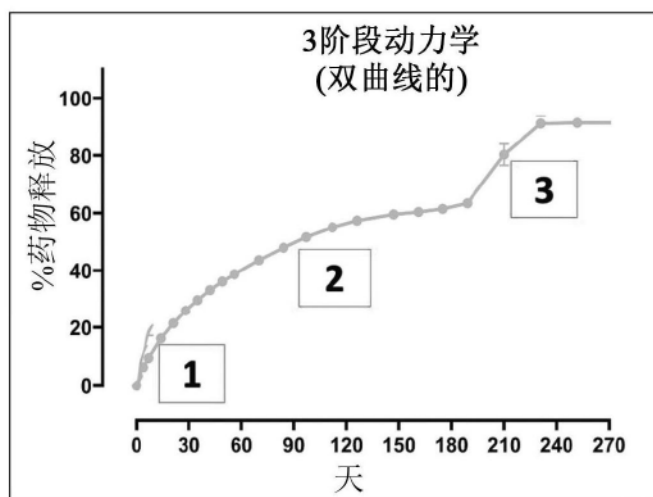


图3C

不同化学物质与颗粒硬脂酸镁的络合

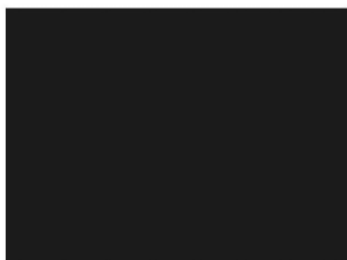


图4A

对照(单独的硬脂酸镁)

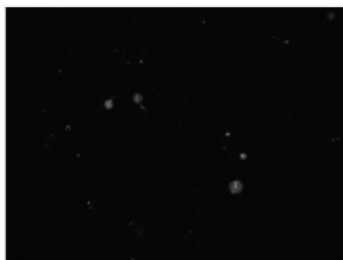


图4B

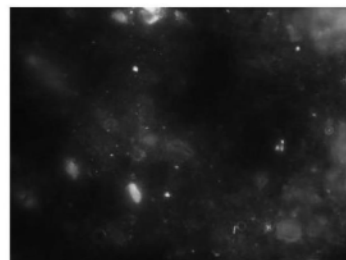
FITC标记的
EY005四肽
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe

图4C

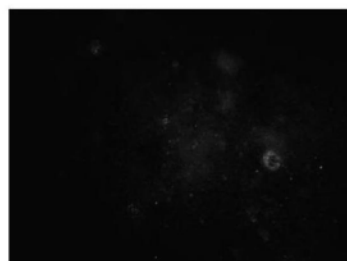
FITC标记的
EY005四肽前药
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图4D

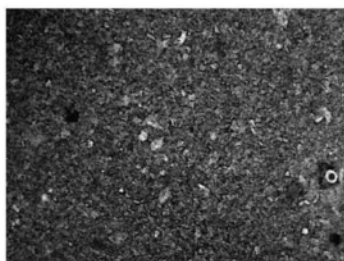
用羧酸酯酶处理的
FITC标记的EY005
四肽前药
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图4E

荧光化的C12脂质分子

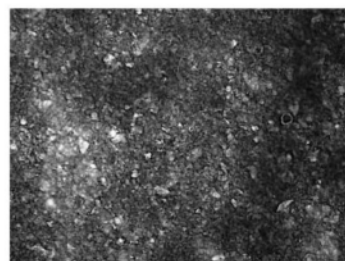


图4F

荧光化的阳离子小分子

不同化学物质与颗粒白蛋白的络合

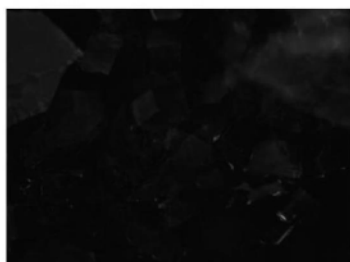


图5A

对照(单独的硬脂酸镁)

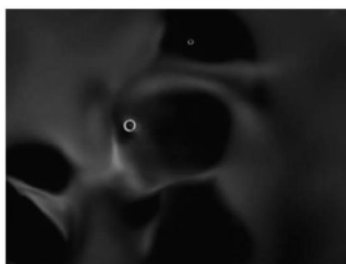


图5B

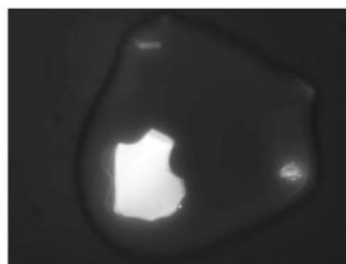
FITC标记的
EY005四肽
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe

图5C

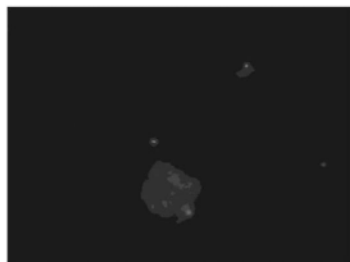
FITC标记的
EY005四肽前药
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图5D

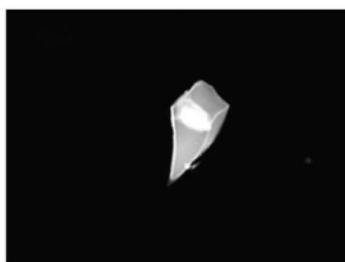
用羧酸酯酶处理的
FITC标记的EY005
四肽前药
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图5E

荧光化的C12脂质分子

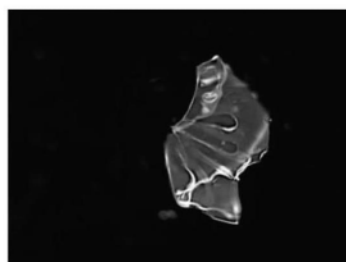


图5F

荧光化的
阳离子小分子

不同化学物质与颗粒环糊精的络合

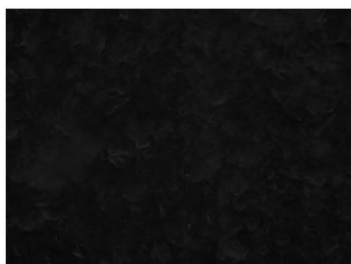


图6A

对照(单独的硬脂酸镁)

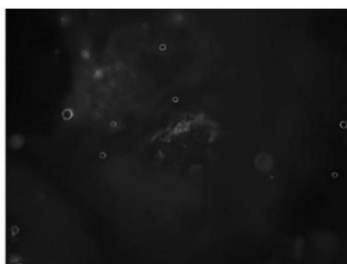


图6B

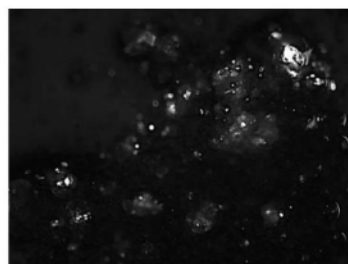
FITC标记的EY005四肽
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe

图6C

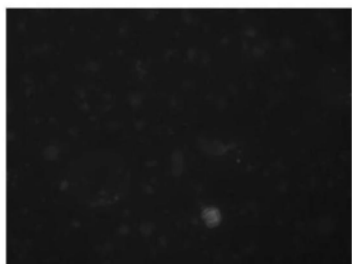
FITC标记的
EY005四肽前药
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图6D

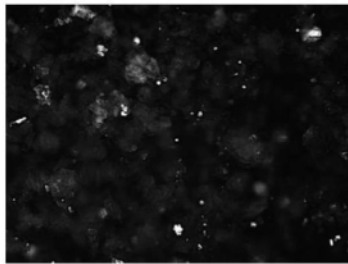
用羧酸酯酶处理的
FITC标记的
EY005四肽前药
II-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图6E

荧光化的C12脂质分子

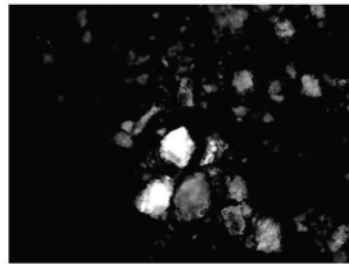


图6F

荧光化的阳离子小分子

不同化学物质与颗粒卵磷脂的络合

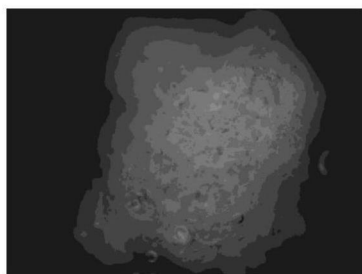


图7A

对照(单独的硬脂酸镁)

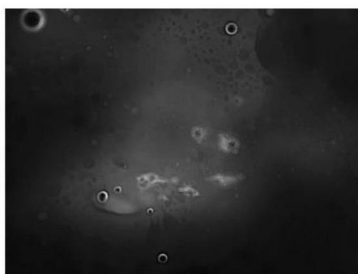


图7B

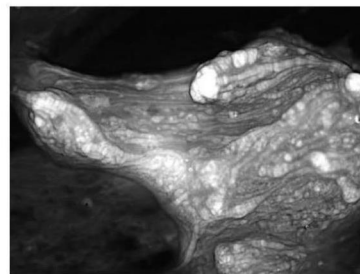
FITC标记的EY005四肽
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe

图7C

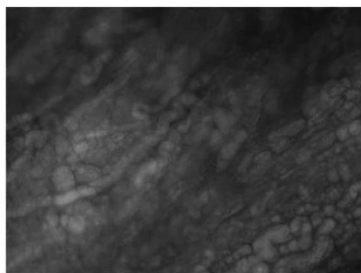
FITC标记的
EY005四肽前药
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图7D

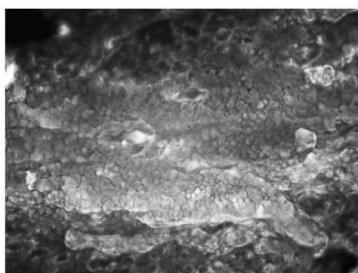
用羧酸酯酶处理的
FITC标记的
EY005四肽前药
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图7E

荧光化的C12脂质分子



图7F

荧光化的阳离子小分子

不同化学物质与二氧化硅微珠颗粒的络合



图8A

对照(单独的硬脂酸镁)

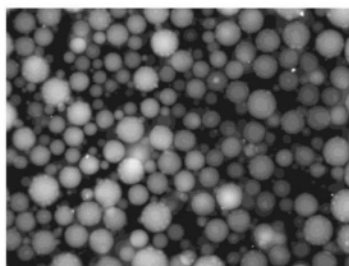


图8B

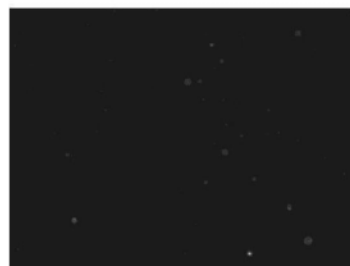
FITC标记的EY005四肽
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe

图8C

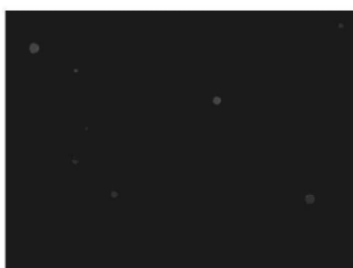
FITC标记的
EY005四肽前药
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图8D

用羧酸酯酶处理的
FITC标记的
EY005四肽前药
H-d-Arg-DMT-Lys-Phe(O)-硬脂基

图8E

荧光化的C12脂质分子



图8F

荧光化的阳离子小分子

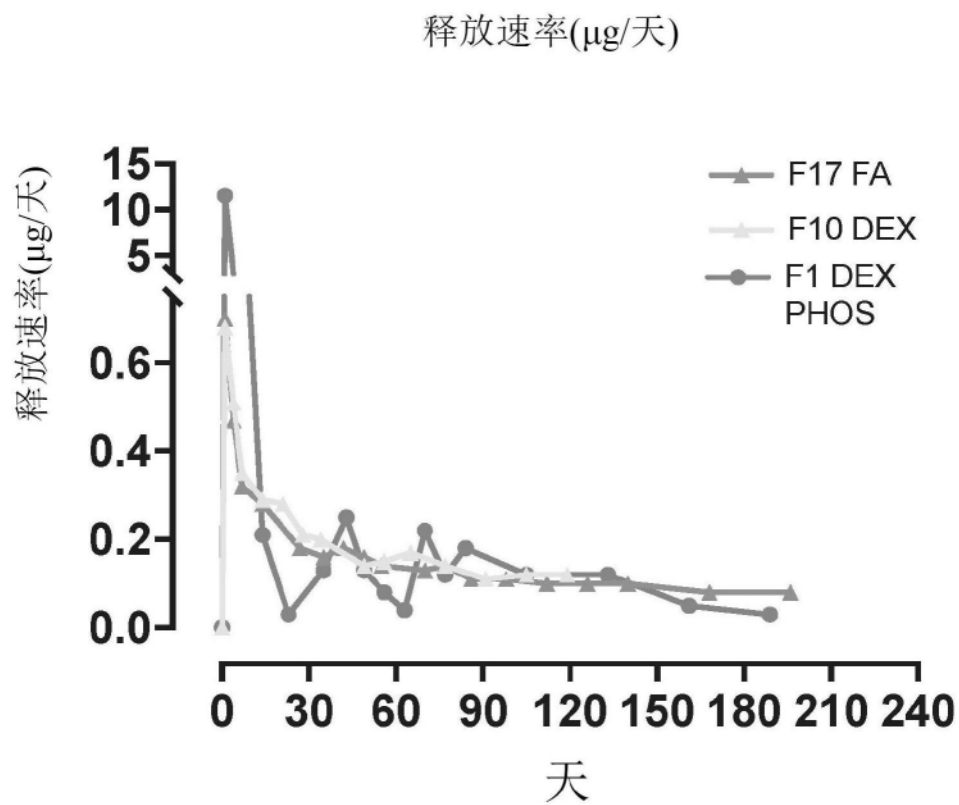
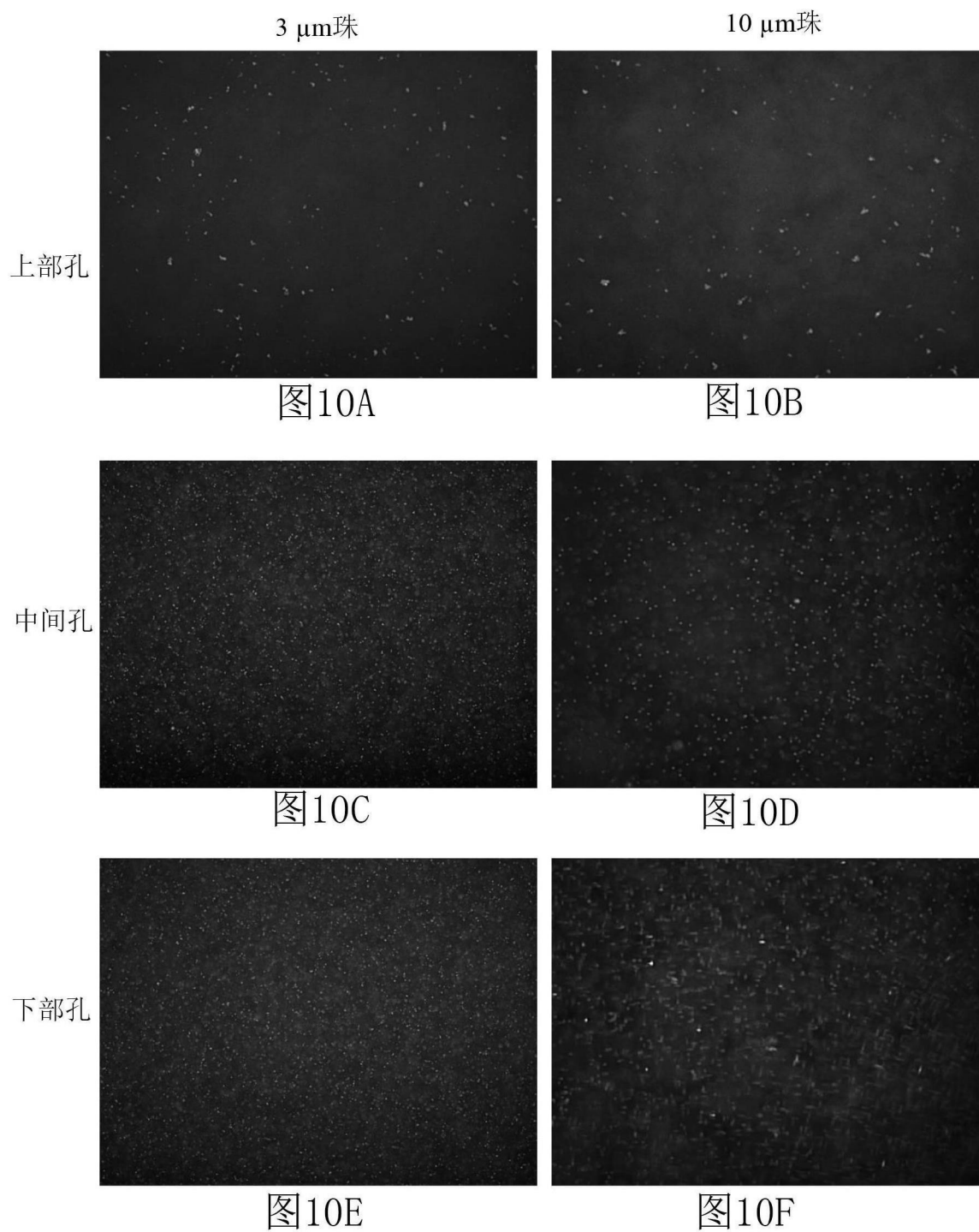
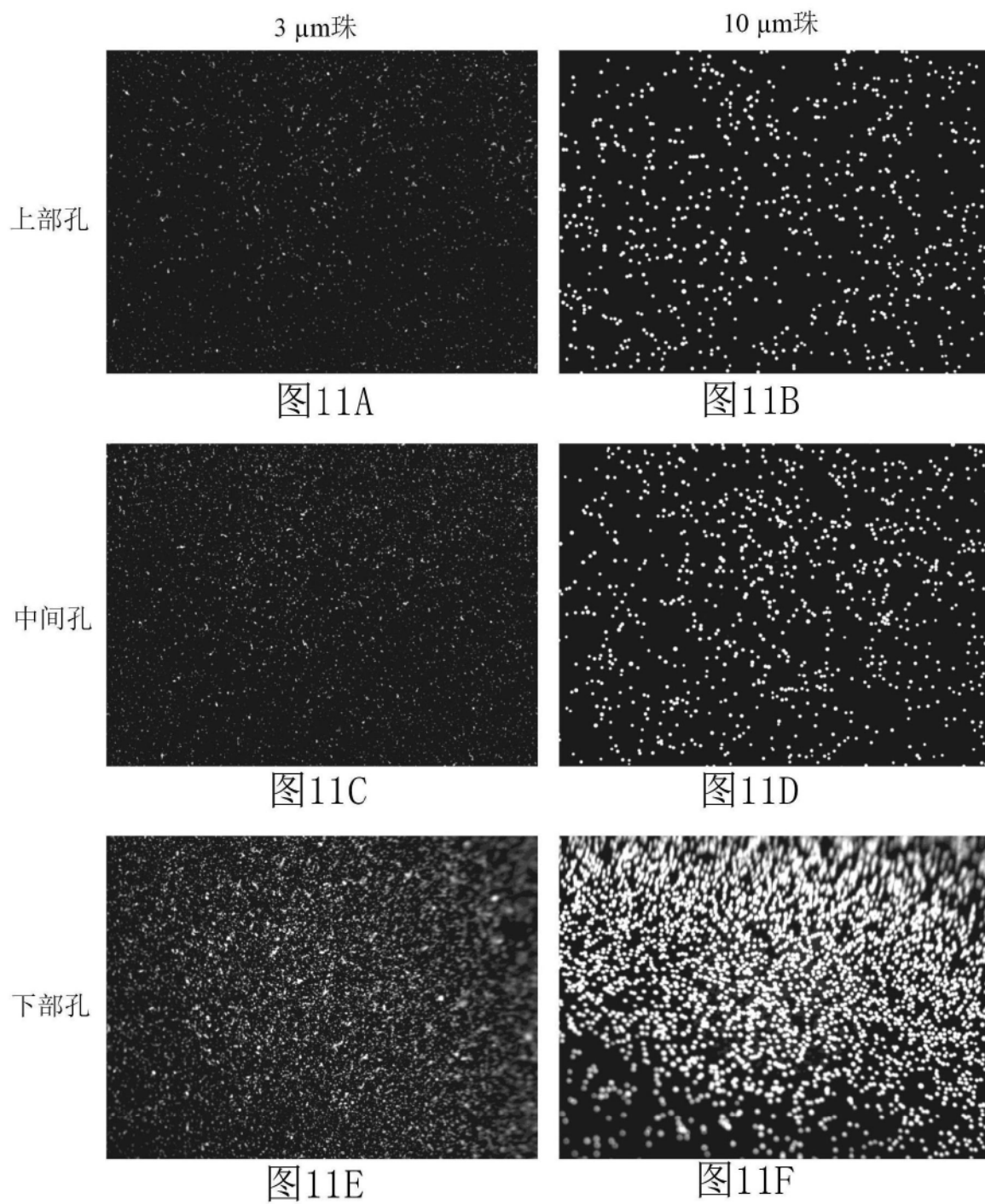


图9

在水中的荧光微珠



在硅油中的荧光微珠



在月桂酸甲酯中的荧光微珠

3 μm 珠10 μm 珠

上部孔



图12A



图12B

中间孔



图12C



图12D

下部孔

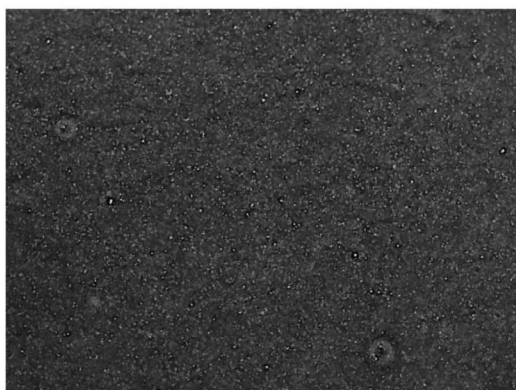


图12E



图12F

在2%明胶中的荧光微珠

3 μm 珠10 μm 珠

上部孔



图13A



图13B

中间孔



图13C



图13D

下部孔

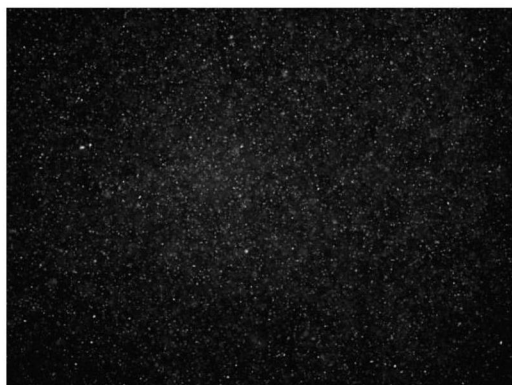


图13E



图13F

在暴露于明胶酶后在2%明胶中的荧光微珠

3 μm 珠10 μm 珠

上部孔

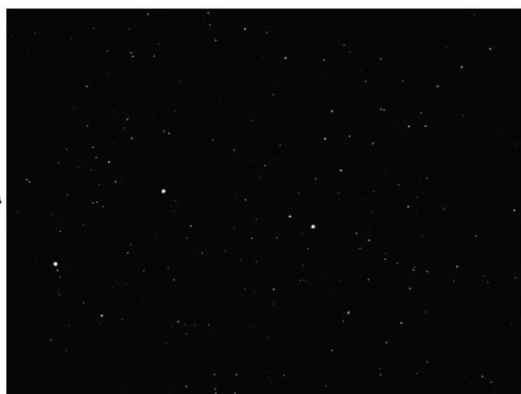


图14A

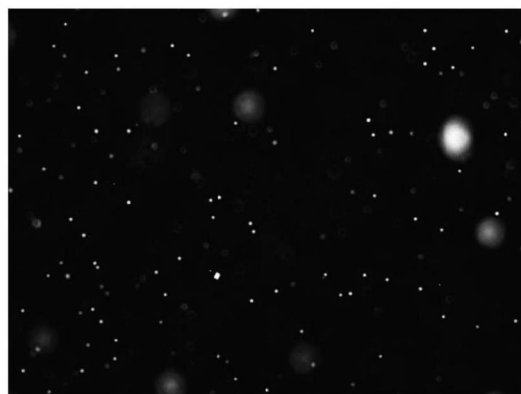


图14B

中间孔



图14C



图14D

下部孔



图14E



图14F

络合剂	μg 络合的 醋酸氟轻松 每mg络合剂	计算的Kd
硬脂酸镁	3.0	2.52
环糊精 γ	3.8	1.78
卵磷脂	2.0	4.27
白蛋白	2.6	3.06
二氧化硅微珠	0.0	>999

表1

图15

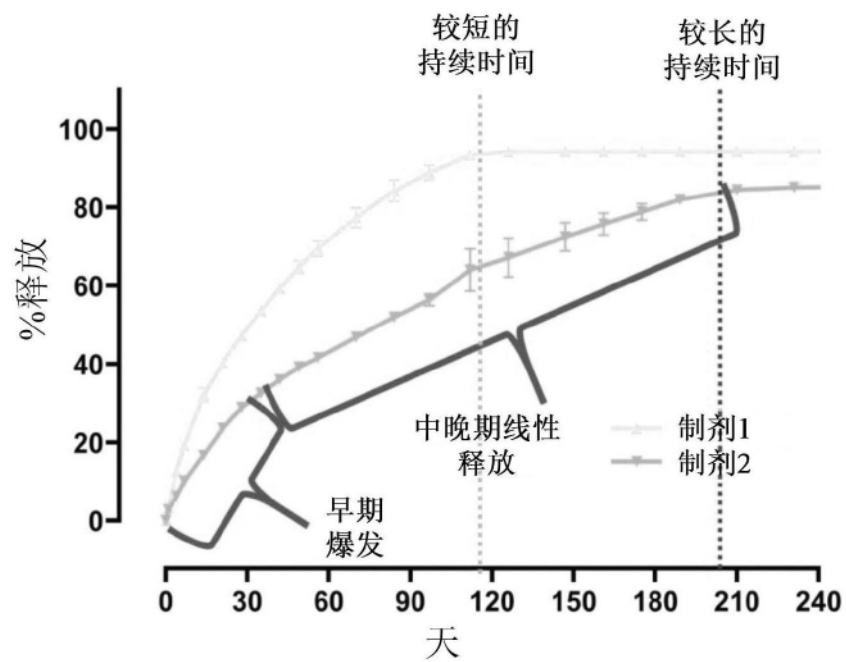


图16A

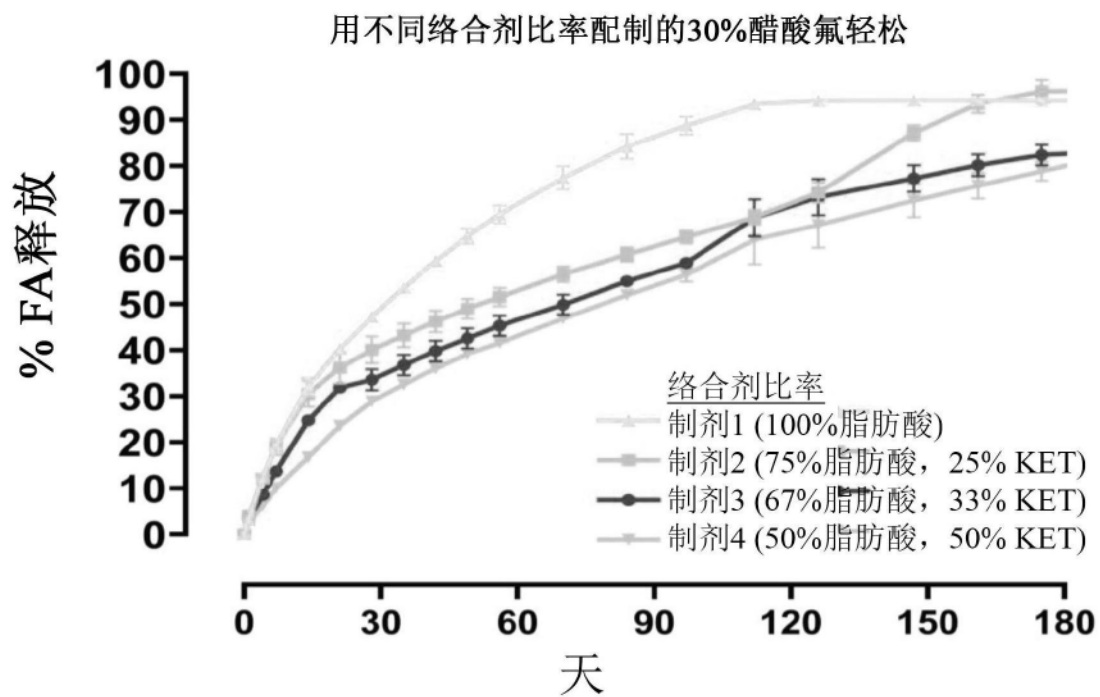


图16B

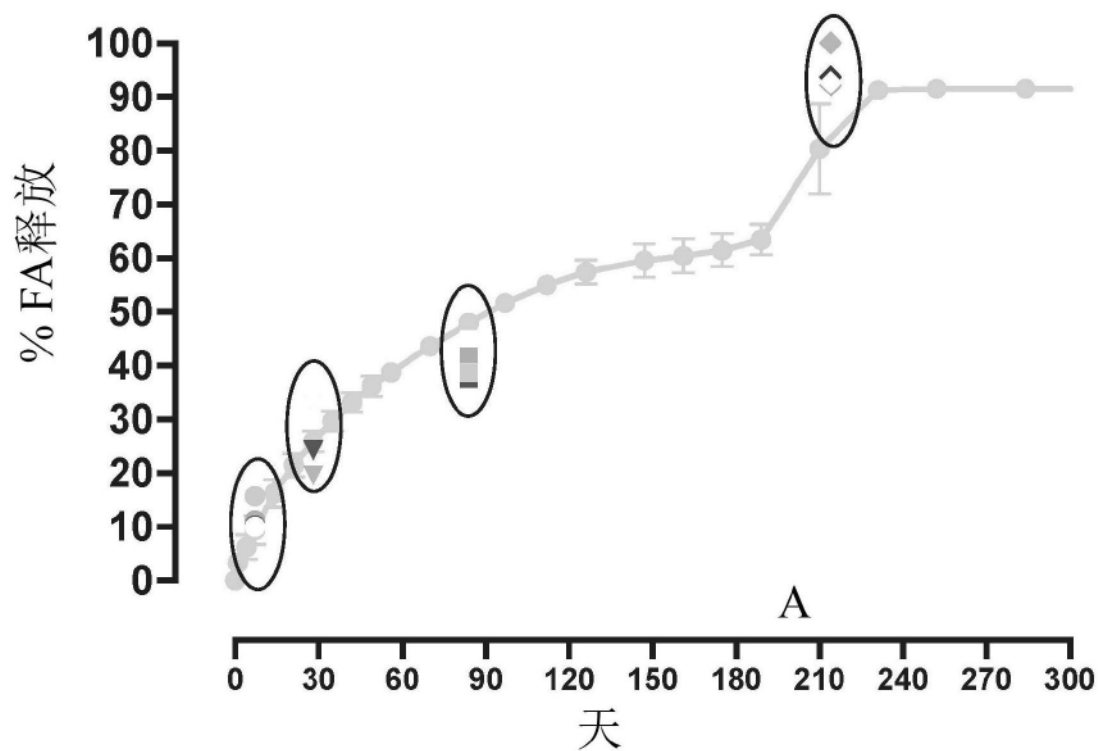


图17A

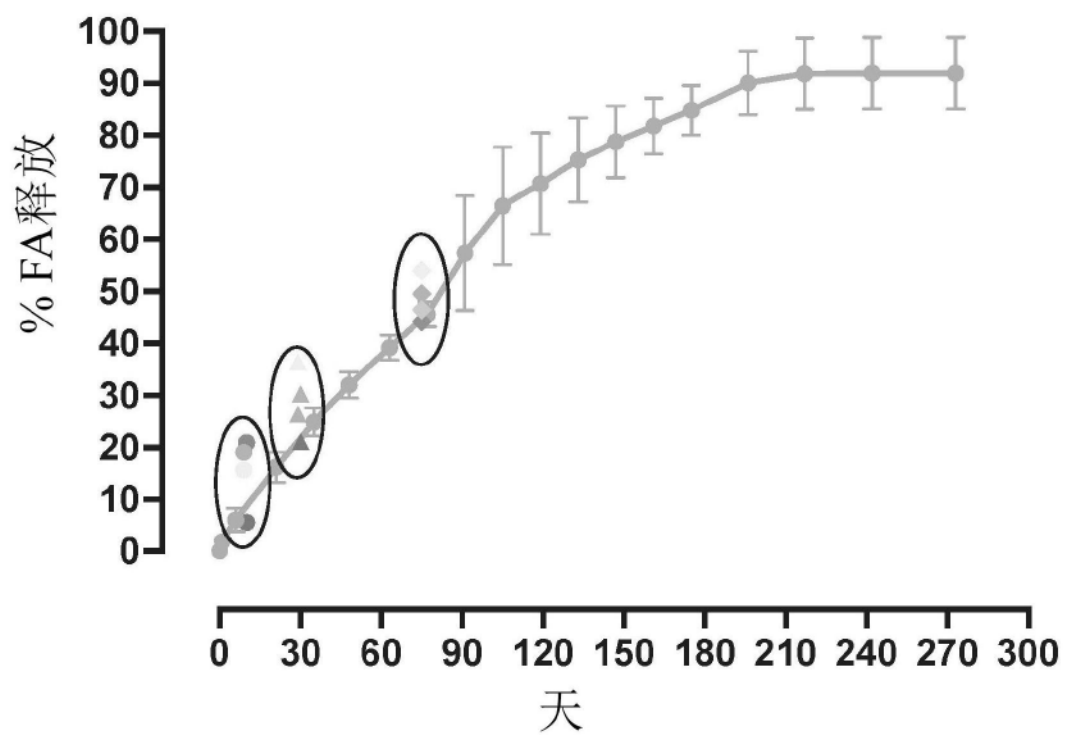


图17B

络合剂	μg 络合的 磷酸地塞米松 每mg络合剂	计算的Kd
硬脂酸镁	4.9	1.15
环糊精 γ	5.9	0.79
卵磷脂	3.2	2.30
白蛋白	5.4	0.95
二氧化硅微珠	6.3	0.67

表2

图18

针对药物物质所选择的络合特异性影响药物释放动力学

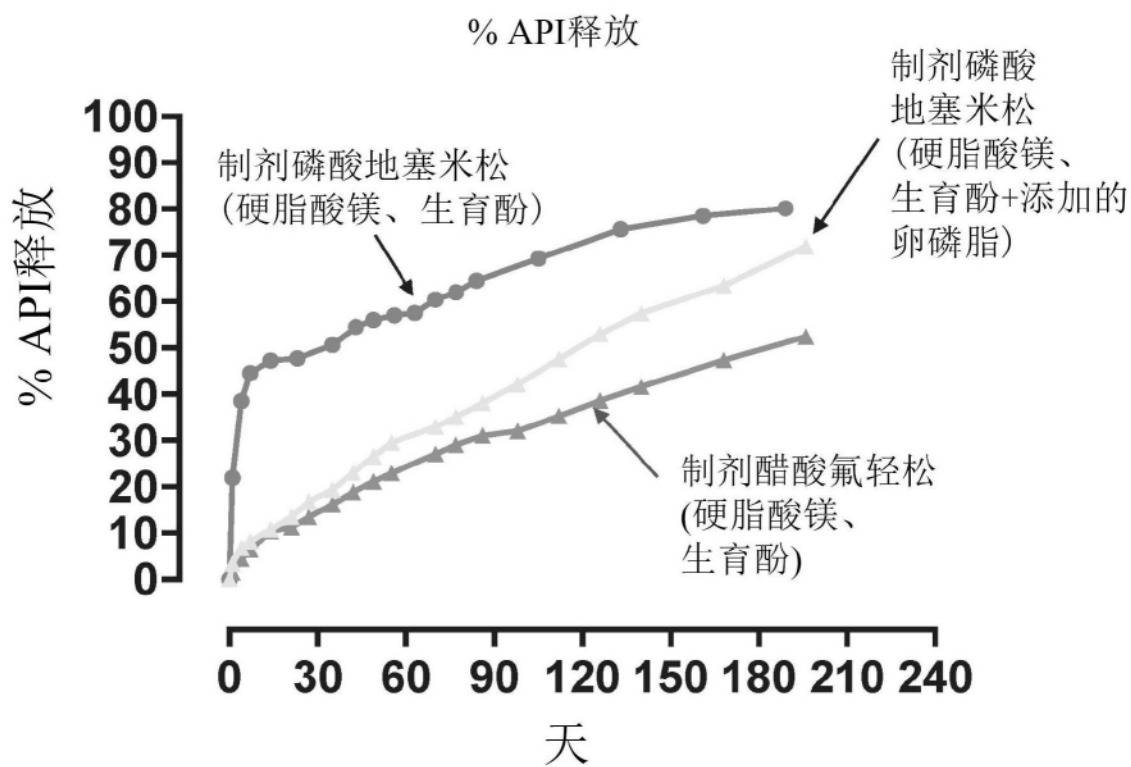


图19

络合剂	μg 络合的 苹果酸舒尼替尼 每mg络合剂	计算的Kd
硬脂酸镁	1.0	5.77
环糊精 γ	1.1	5.20
卵磷脂	1.0	5.70
白蛋白	1.2	4.67
二氧化硅微珠	1.3	4.36

表3

图20

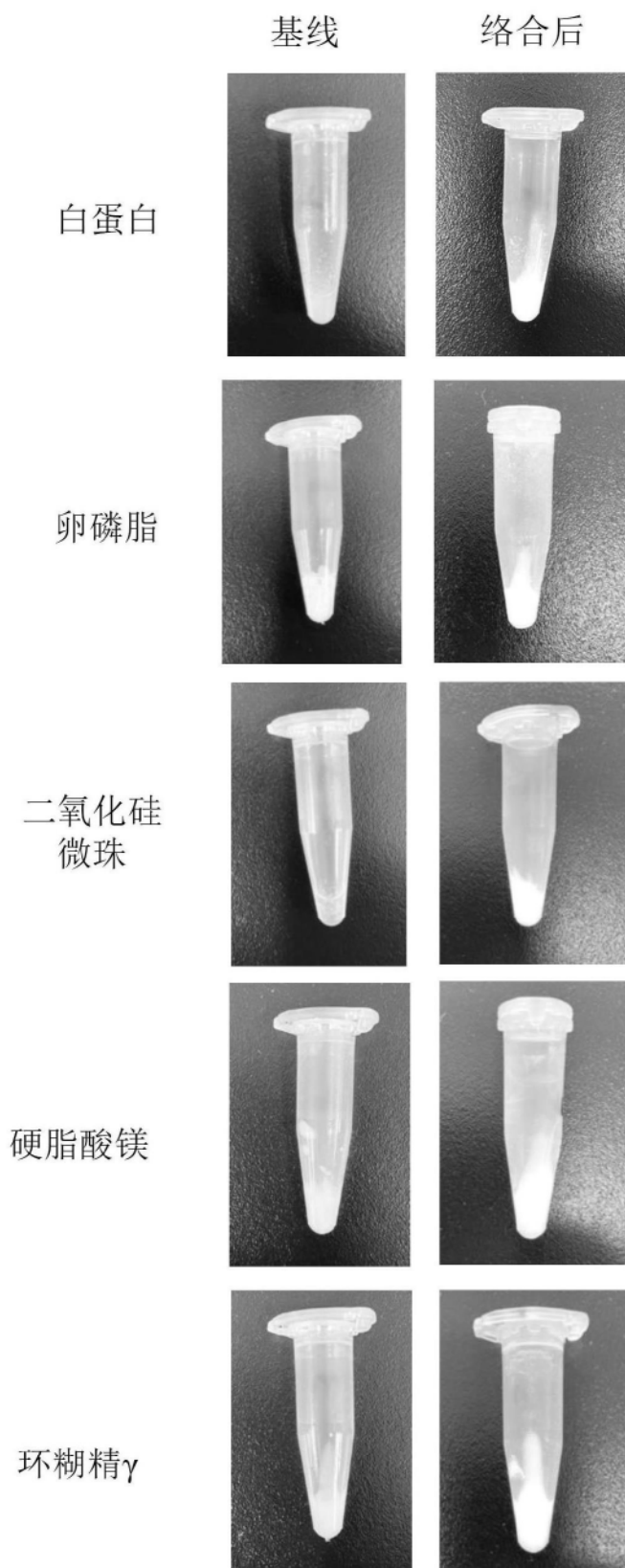
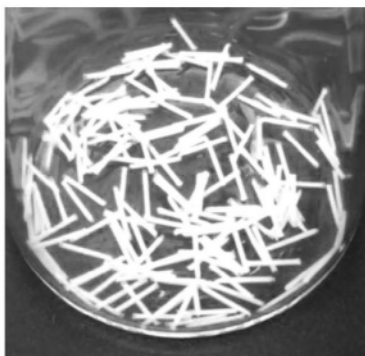


图21

舒尼替尼的配制和释放

舒尼替尼
植入物

兔视网膜水平



组织水平 (ng/g)	舒尼替尼 50 μg (1周)	舒尼替尼 50 μg (1个月)	舒尼替尼 100 μg (1周)	舒尼替尼 100 μg (1个月)
玻璃体	160	33	535	110
视网膜	759	102	780	435
脉络膜	12185	3500	16250	13980
耐久性	2-3个月		> 6个月	

舒尼替尼的估计的 $\text{IC}_{90} = 100 \text{ ng/g}$
舒尼替尼的溶解度 = 10 mg/ml

图22

阿昔替尼的配制和释放

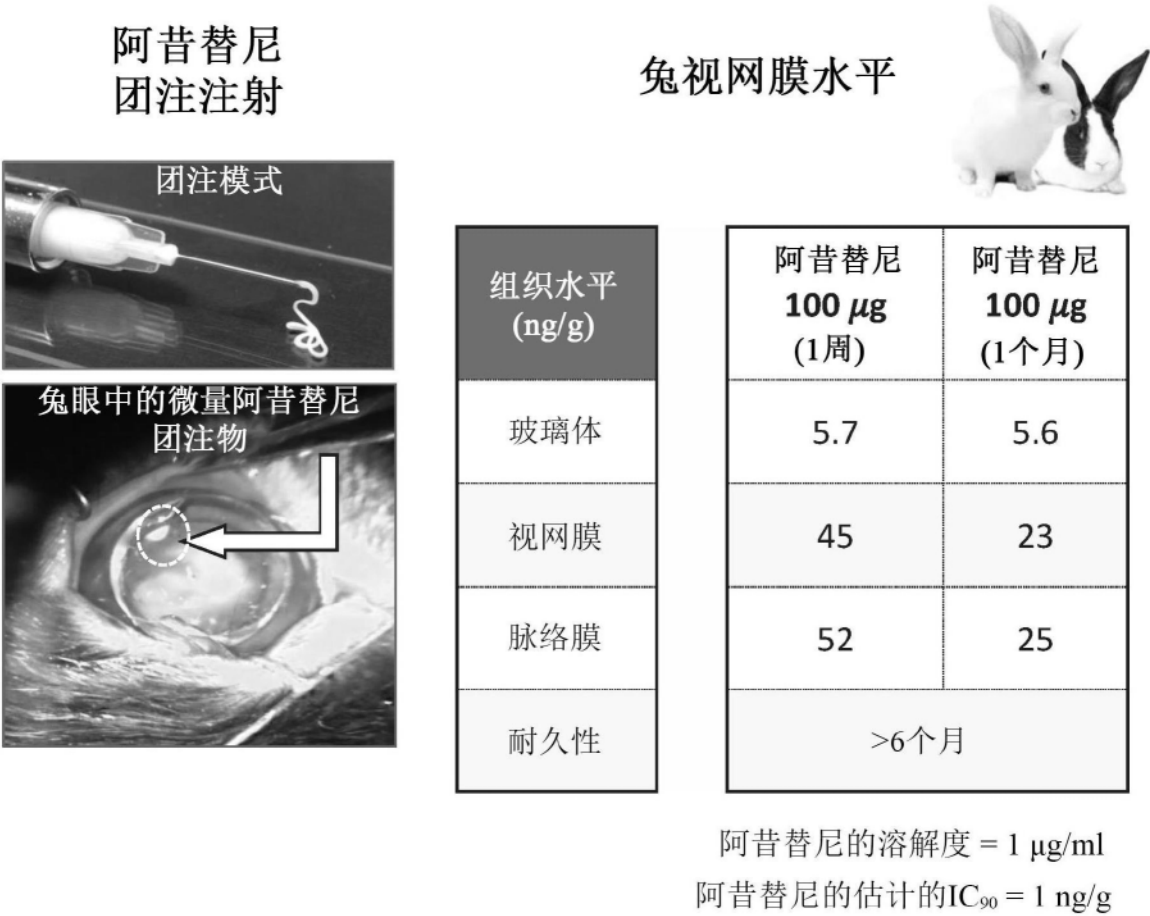


图23

络合剂	μg 络合的 EY005-硬脂基 每mg络合剂	计算的Kd
硬脂酸镁	1.1	8.59
环糊精 γ	2.3	3.58
卵磷脂	9.5	0.11
白蛋白	4.5	1.34
二氧化硅微珠	0.2	51.72

表4

图24

EY005从多相胶体悬浮液中EY005与络合剂的制剂中的体外释放

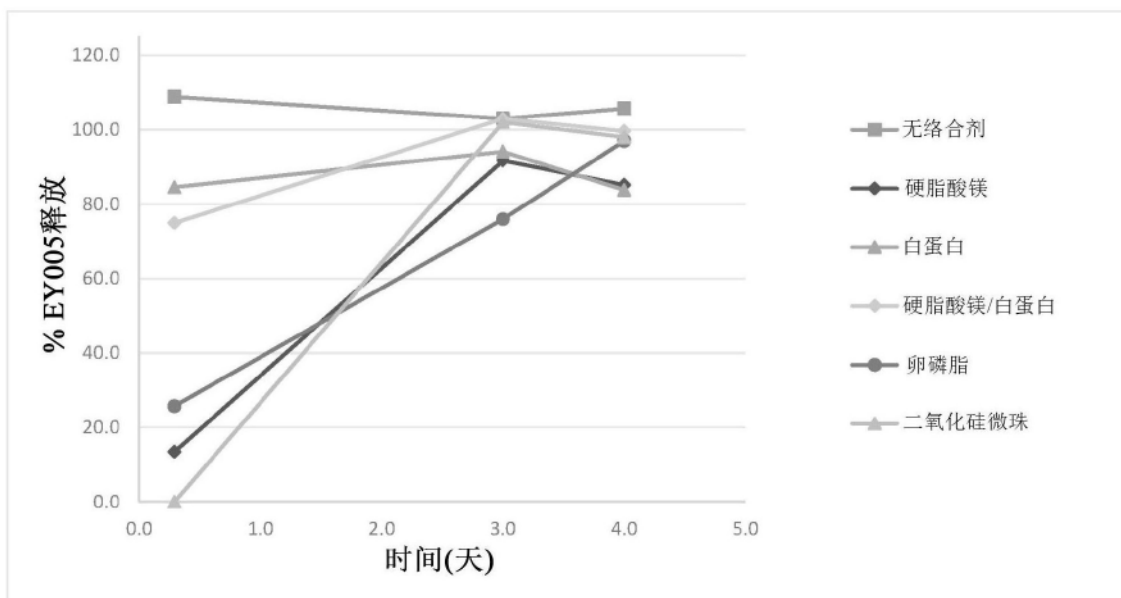


图25A

EY005-硬脂基前药从多相胶体悬浮液中EY005-硬脂基
与络合剂的制剂中的体外释放

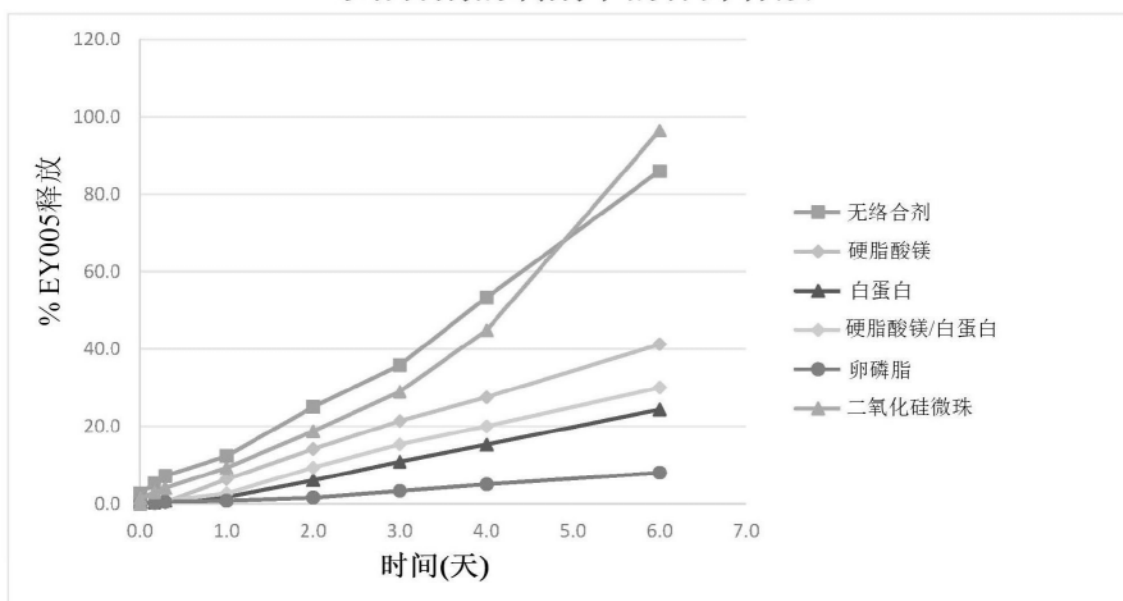
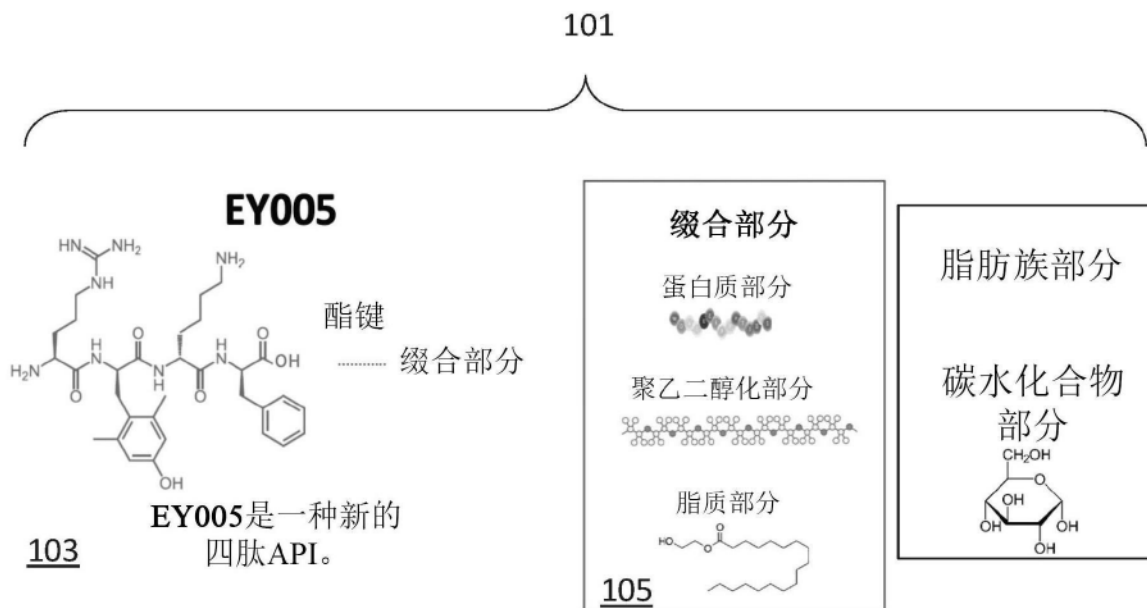
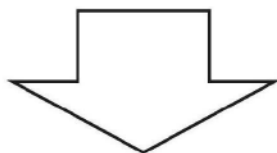


图25B



在分散介质中与选定的络合剂混合



MTT-前药多相胶体悬浮液

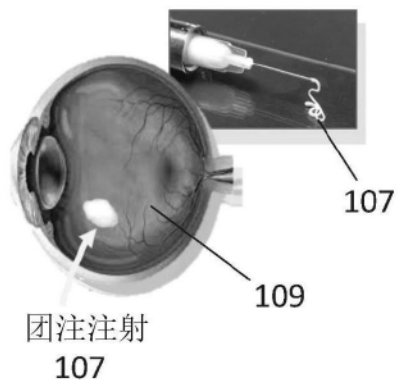


图26

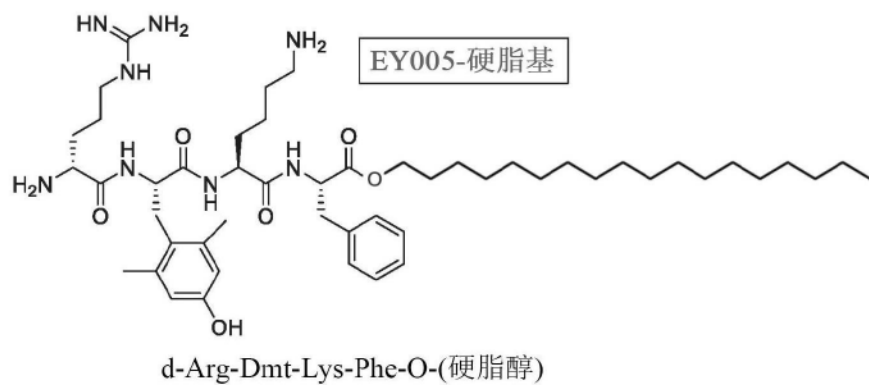


图27A

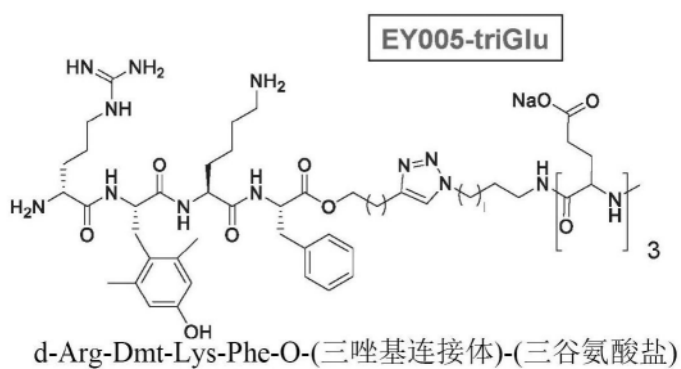


图27B

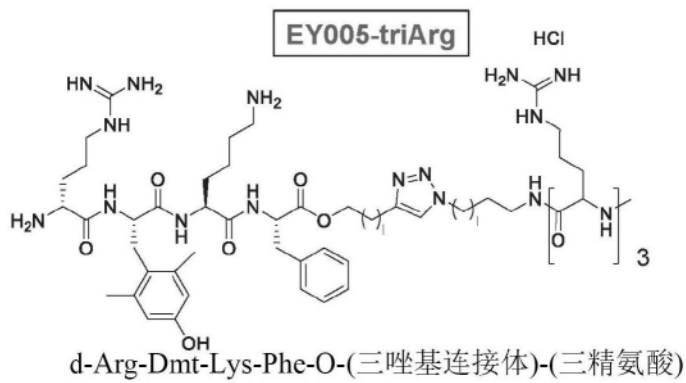


图27C



图27D

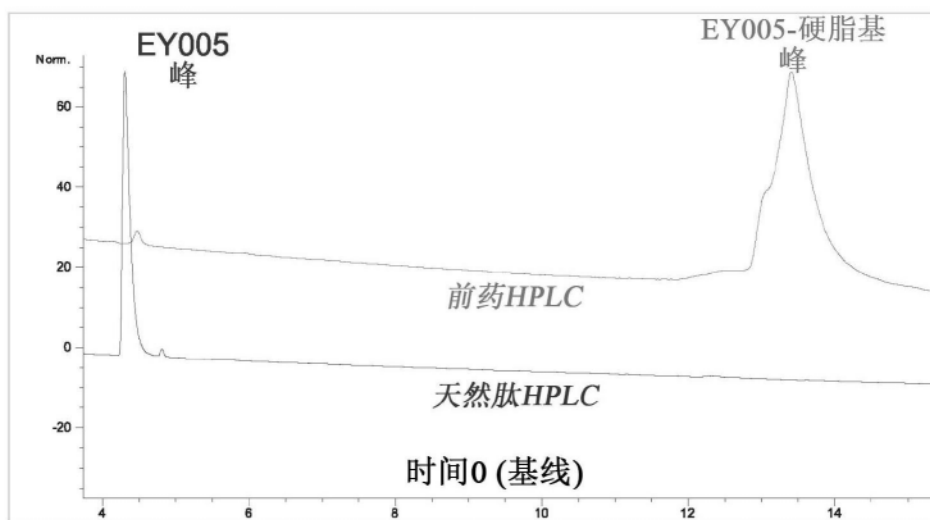


图28A

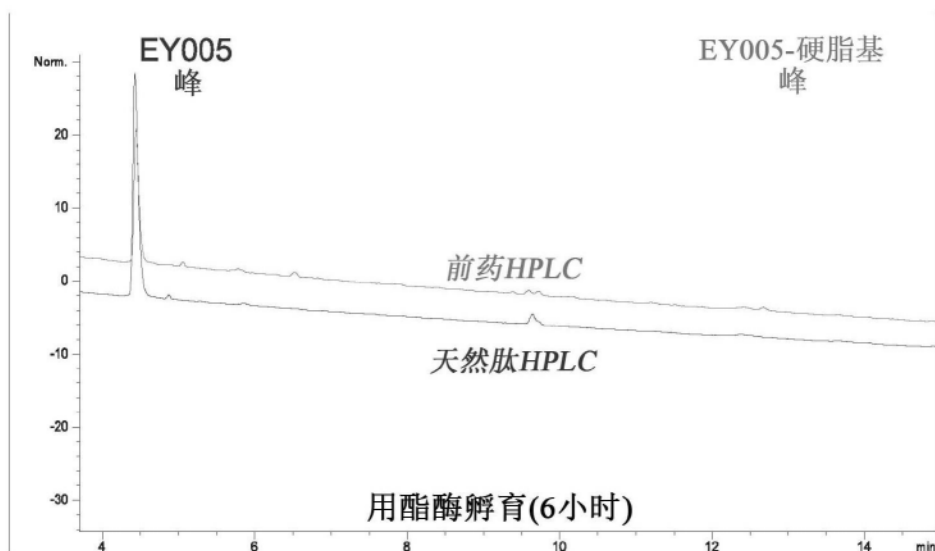


图28B

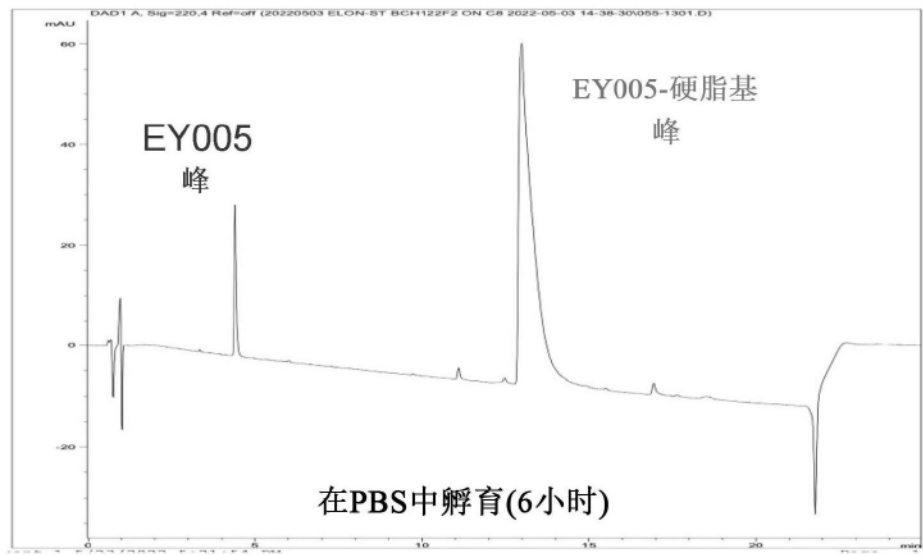


图28C

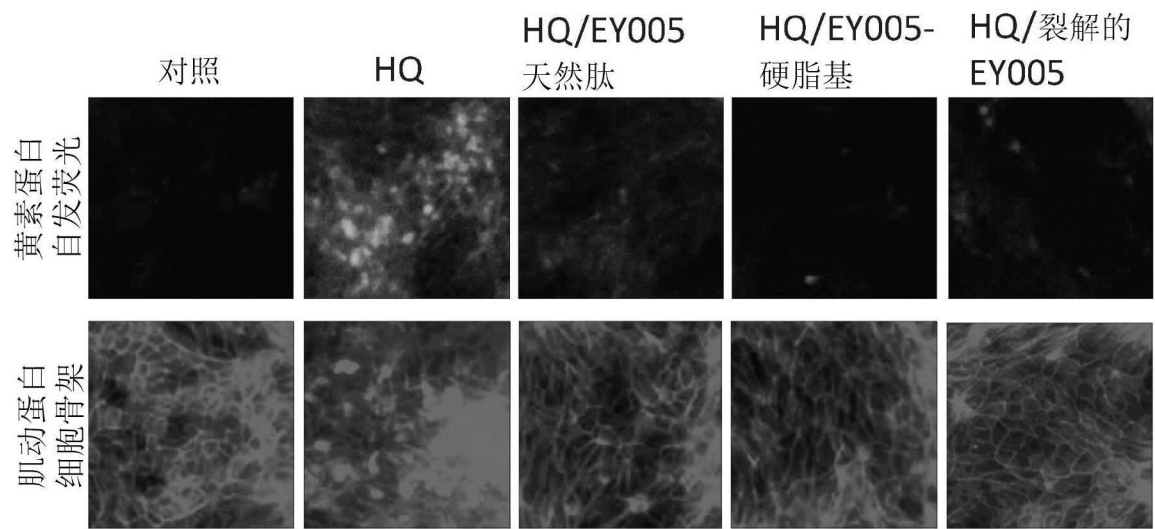


图29A

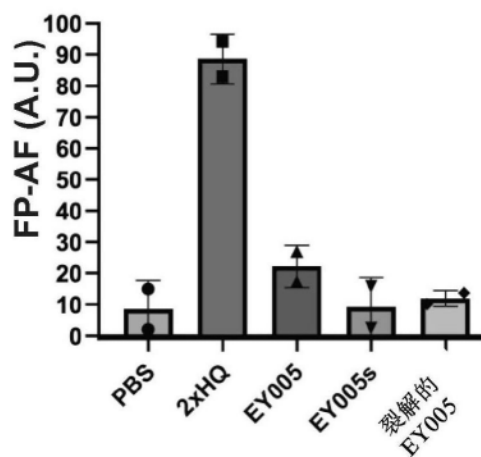


图29B

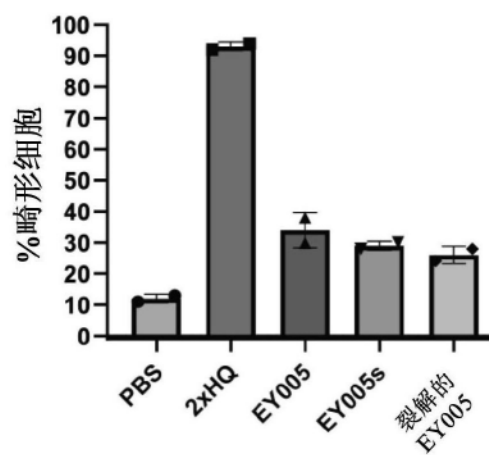


图29C

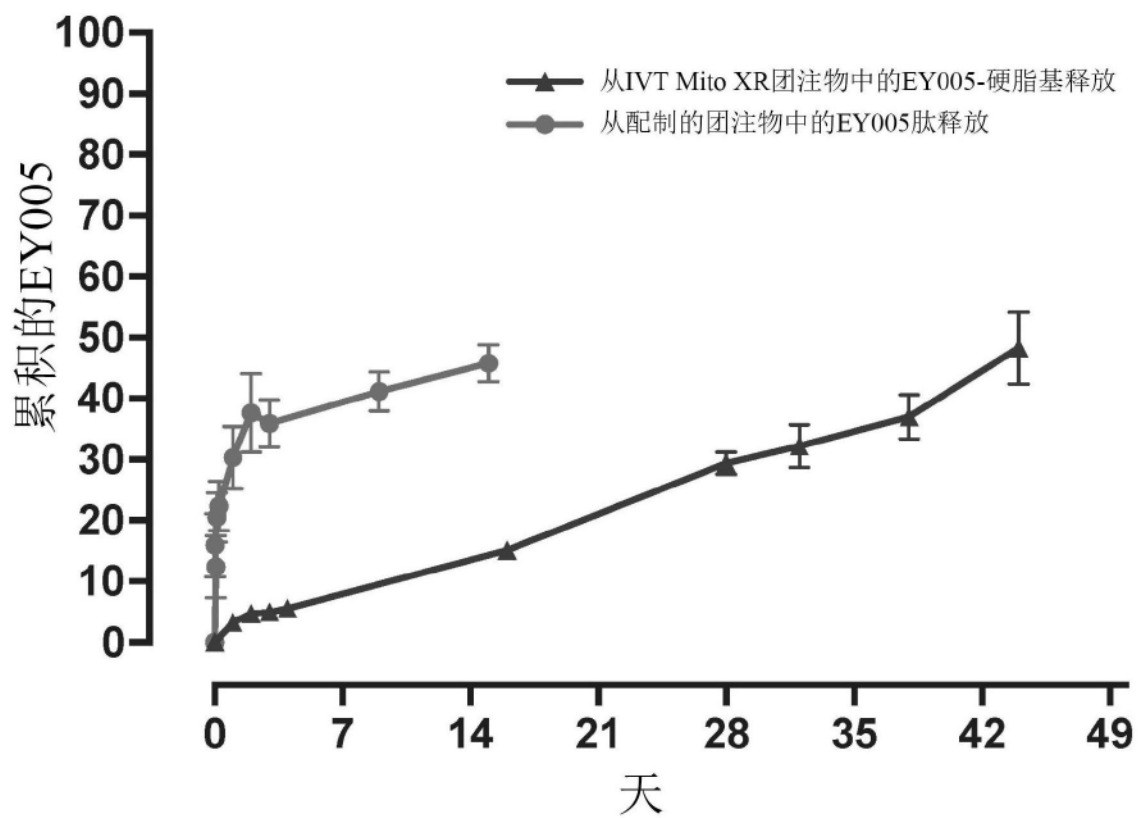


图30

对照

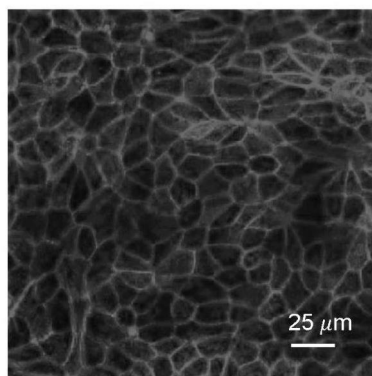


图31A

HQ

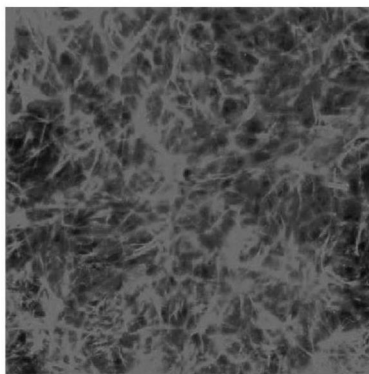


图31B

**HQ+EY005-硬脂基
多相胶体悬浮液团注物**

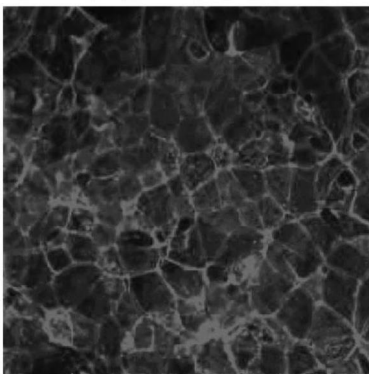


图31C

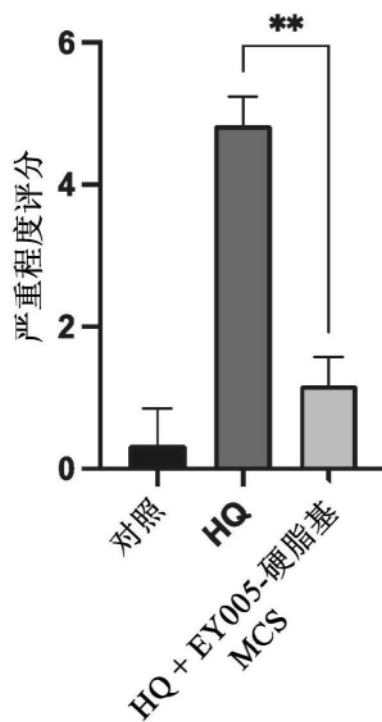


图31D

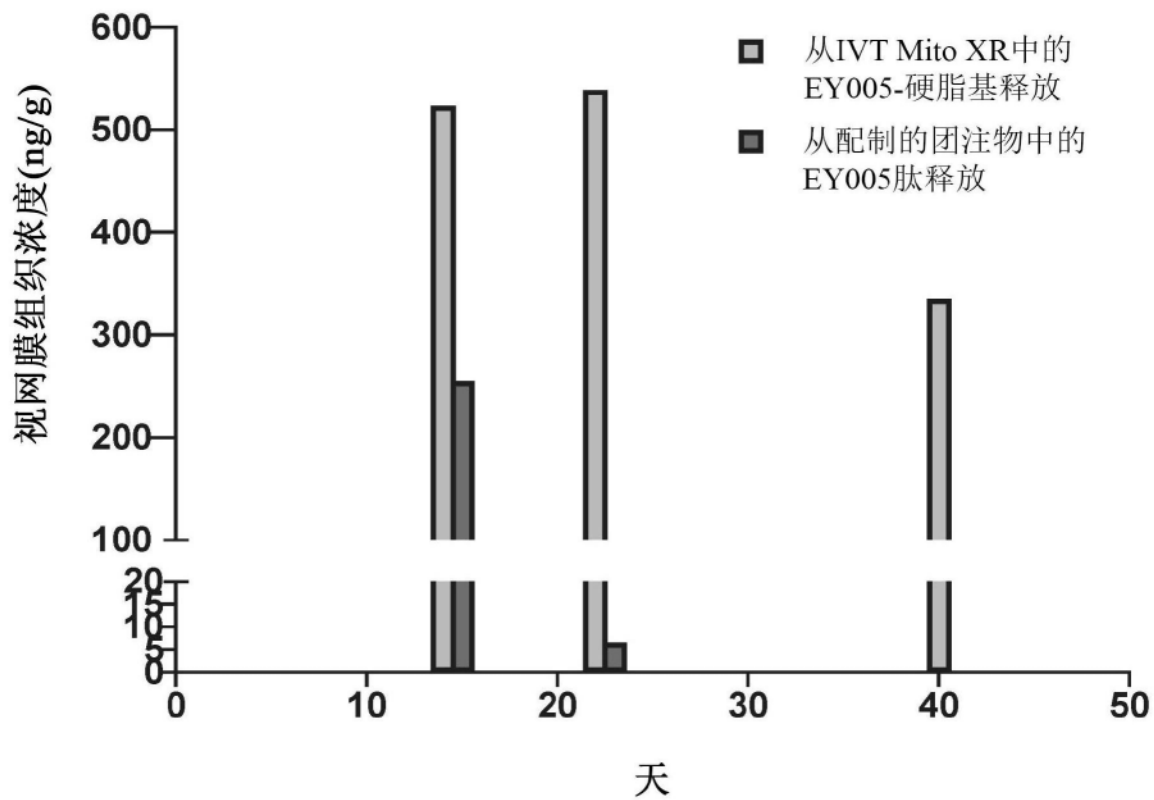


图32

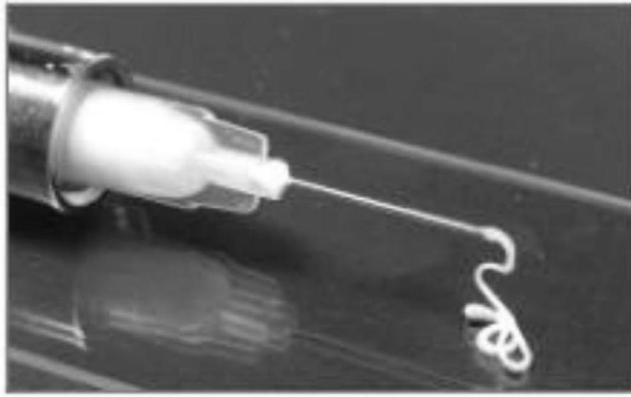


图33A

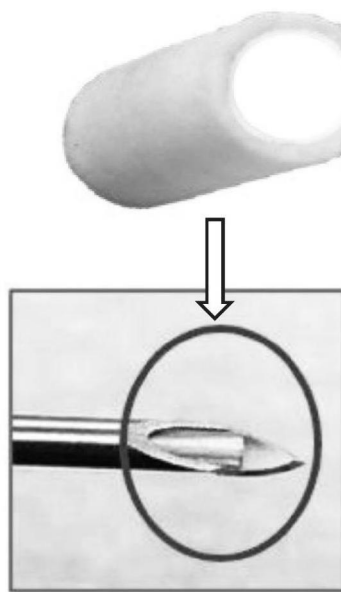


图33B



图33C

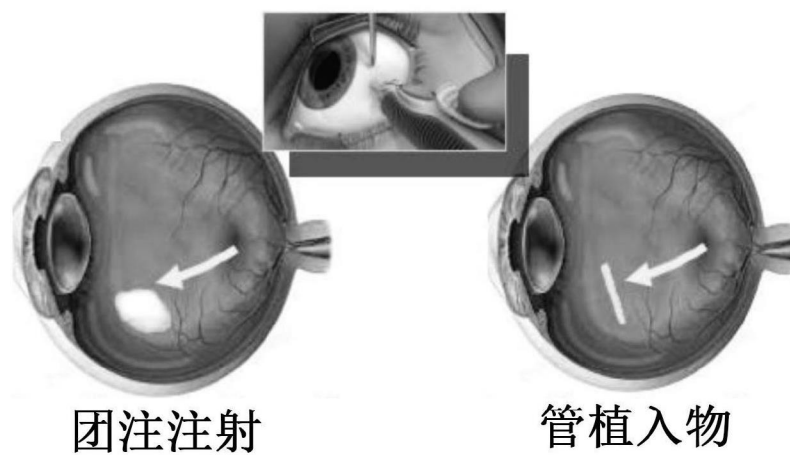


图33D

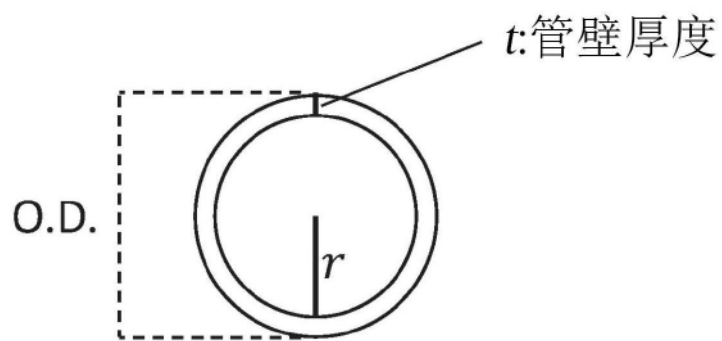


图34A

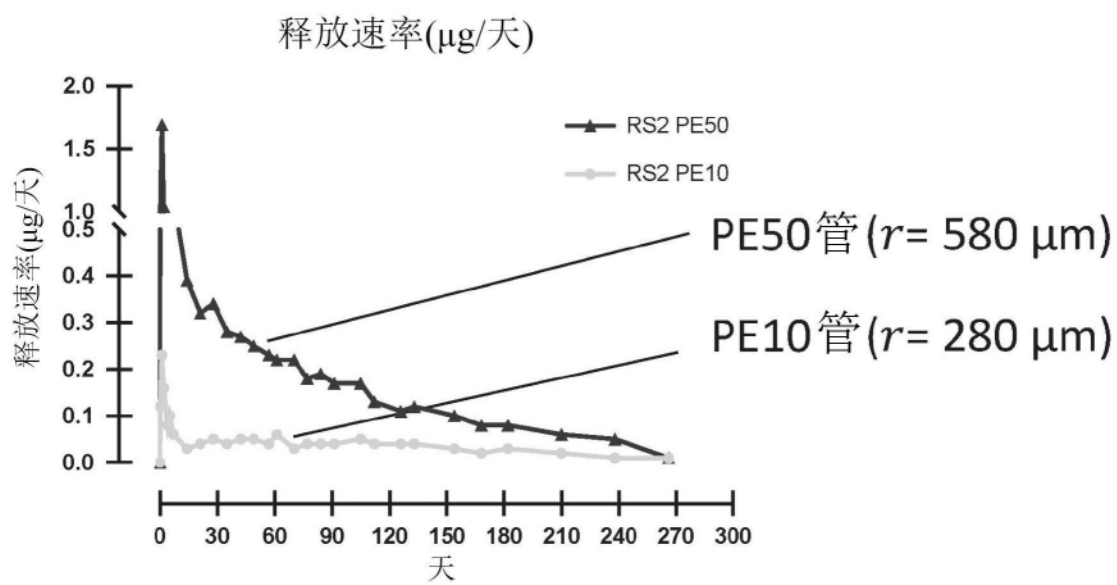


图34B

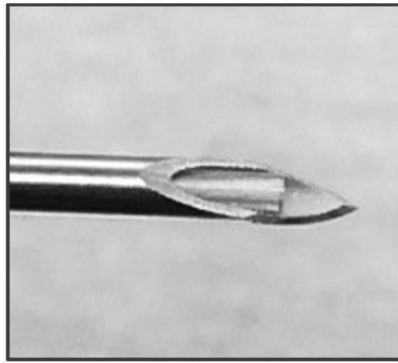


图34C

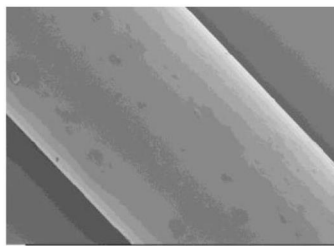


图35A

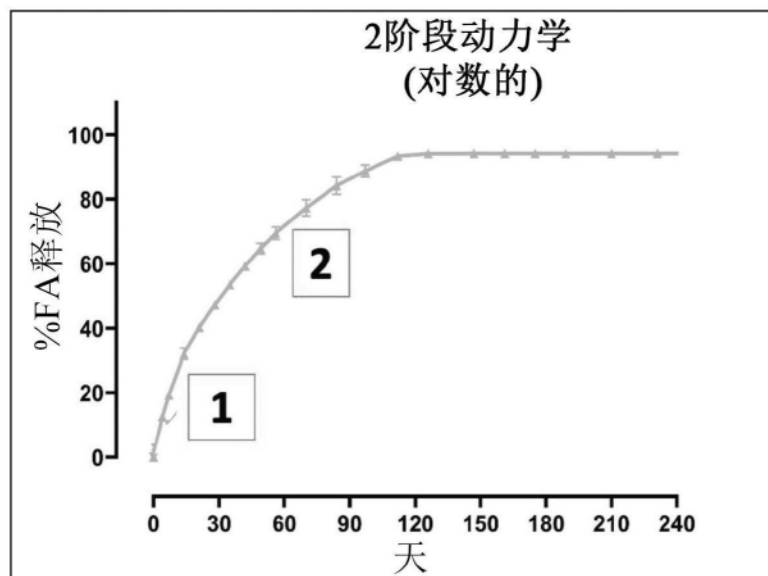


图35B

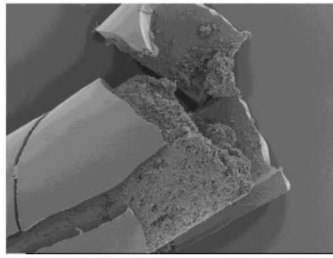


图35C

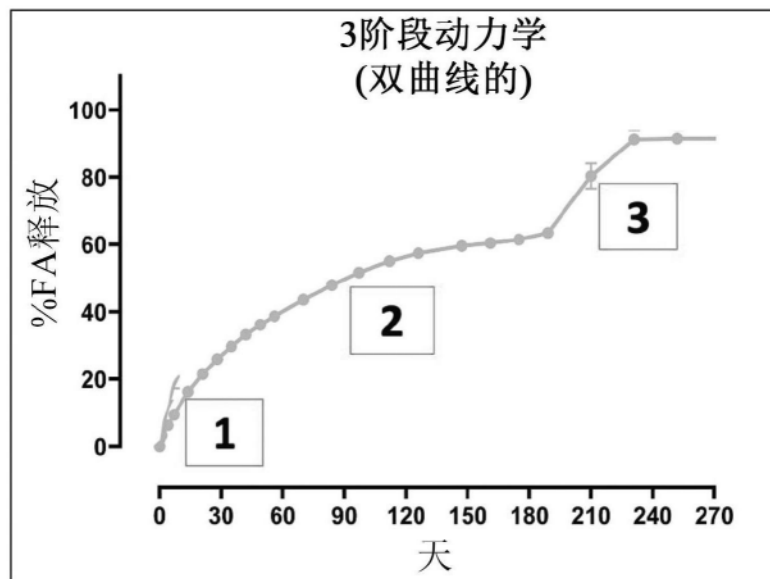


图35D

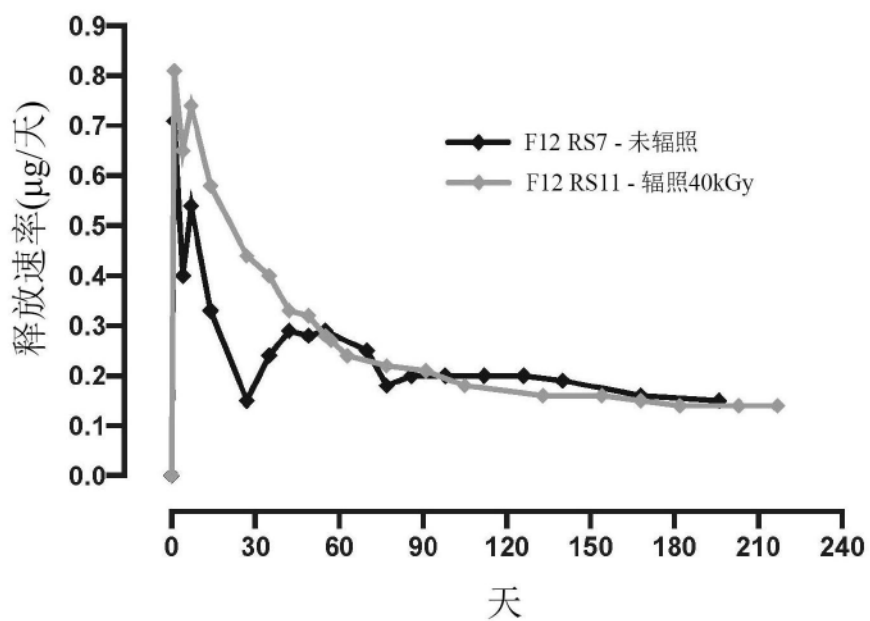
释放速率($\mu\text{g}/\text{天}$)

图36A

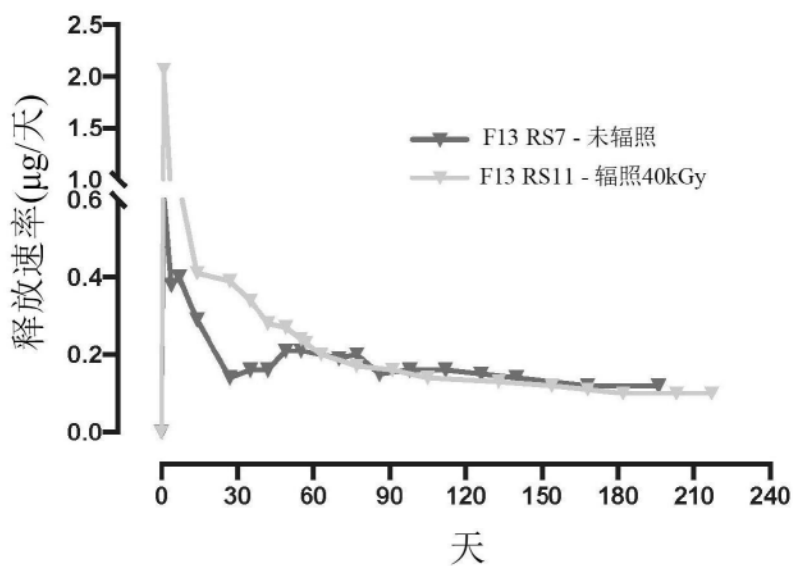
释放速率($\mu\text{g}/\text{天}$)

图36B

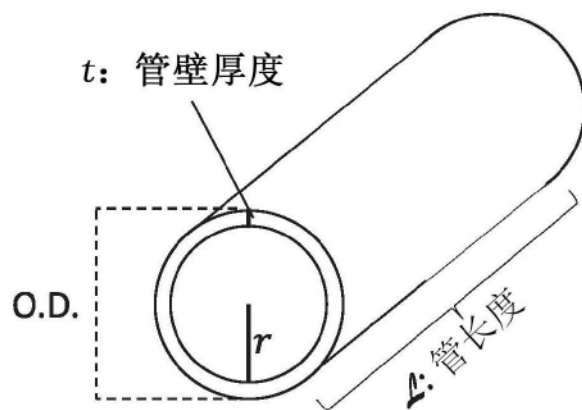


图37A

植入物长度改变药物释放的持续时间

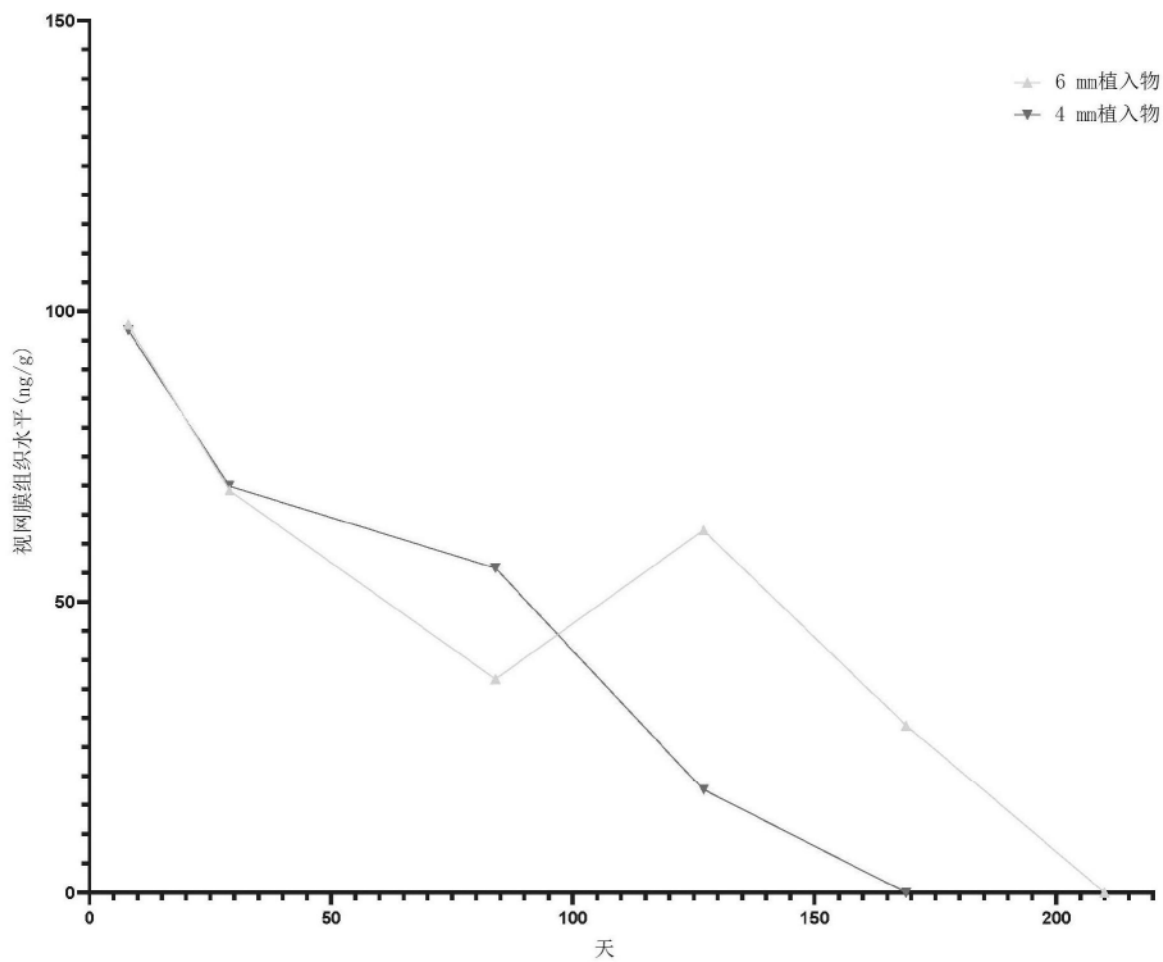


图37B