



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102905688 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201180023027. 7

(22) 申请日 2011. 04. 05

(30) 优先权数据

61/321, 422 2010. 04. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 11. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/031265 2011. 04. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/127064 EN 2011. 10. 13

(73) 专利权人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 R·史 P·M·休斯 J·A·伯克

M·R·罗宾逊 刘辉

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 张广育 姜建成

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004175410 A1, 2004. 09. 09, 权利要求 1-3、10-21.

US 2008292679 A1, 2008. 11. 27, 实施例 1、6.

审查员 刘启明

权利要求书2页 说明书7页 附图8页

(54) 发明名称

用于前房内药物递送的缓释储库式植入物

(57) 摘要

本发明提供一种供眼内使用以便治疗眼内压升高的缓释植入物,该植入物被构造用于对患有眼内压(IOP)升高的患者进行前房内或前玻璃体施用,所述植入物包含由聚合物包裹的抗高血压剂的核心,所述聚合物限制所述抗高血压剂从所述植入物进入所述患者眼中的流通率,并且所述植入物提供治疗有效量的所述抗高血压剂进入眼中的线性释放率持续时间达14天与365天之间。

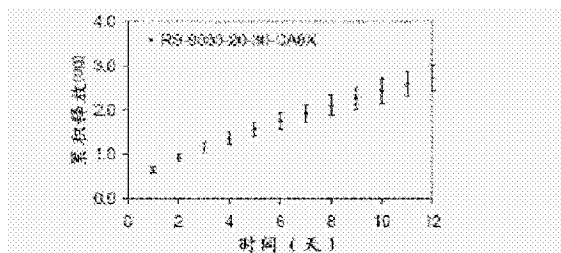


图3的图例说明: 实施例1中所述的植入物以0.2微克/天的体外释放率释放 API 5-[(3-[(2S)-1-[4-[(1S)-1-羟基]苯基]-5-氧基吡咯烷-2-基]丙基]噻吩-2-羧酸异丙酯。

图3: 从储库式植入物的降压物质释放

1. 一种供眼内使用以便治疗眼内压升高的缓释储库式植入物, 该植入物被构造用于对患有眼内压 (IOP) 升高的患者进行前房内或前玻璃体施用, 所述植入物包含由聚合物包裹的抗高压剂的核心, 所述聚合物限制所述抗高压剂从所述植入物进入所述患者眼中的流通率, 其中所述植入物提供治疗有效量的所述抗高压剂进入所述眼中的线性释放率持续时间达 12 天与 365 天之间, 其中所述聚合物选自硅胶弹性体、聚 (乙烯 - 共 - 醋酸乙烯酯)、聚氨酯或脂肪族聚酯。

2. 如权利要求 1 所述的植入物, 其中抗高压剂选自由以下组成的组: 降压脂质、 β 肾上腺素受体对抗剂、 α 肾上腺素激动剂、拟交感神经药、缩瞳剂、碳酸酐酶抑制剂、Rho 激酶抑制剂、钙通道阻滞剂、伐普坦以及大麻类。

3. 如权利要求 2 所述的植入物, 其中抗高压剂选自由以下组成的组: 比马前列素、拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮、EP2/EP4 受体激动剂、噻吗洛尔、倍他洛尔、左倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔、心得安、溴莫尼定、安普乐定、肾上腺素、地匹福林、毛果芸香碱、多佐胺、布林佐胺、乙酰唑胺、Rho 激酶抑制剂、红海海绵素 B 化合物、PF-04217329、PF-03187207、AR-102、AL-6221、AL-3789、钙通道阻滞剂、伐普坦、乙酸阿奈可他及类似物、利尿酸以及大麻类。

4. 如权利要求 2 所述的植入物, 其中抗高压剂是眼部抗高压药的组合。

5. 如权利要求 4 所述的植入物, 其中所述组合选自由以下组成的组: 比马前列素 / 噻吗洛尔、曲伏前列素 / 噻吗洛尔、拉坦前列素 / 噻吗洛尔、溴莫尼定 / 噻吗洛尔以及多佐胺 / 噻吗洛尔。

6. 如权利要求 1 所述的植入物, 其中所述抗高压剂是 EP2 激动剂。

7. 如权利要求 1 所述的植入物, 所述植入物适用于前房内应用和玻璃体内应用以便治疗眼部病状, 并且包含由挤压成细丝并且用醋酸纤维素涂布的活性药物成分 / 聚 (ϵ - 己内酯) / 普朗尼克类制造的核心, 其中所述储库式植入物提供降压脂质在 12 天时间内的线性释放率。

8. 如权利要求 7 所述的植入物, 其中所述降压脂质是 EP2 激动剂。

9. 如权利要求 8 所述的植入物, 其中所述眼部病状是高眼压症。

10. 如权利要求 8 所述的植入物, 其中所述总载药量是 200 μ g。

11. 如权利要求 1 所述的植入物, 所述植入物适用于前房内和玻璃体内应用以便治疗眼部病状并且包含位于硅胶管中央的所述降压脂质的核心, 所述硅胶管的末端由不可渗透的乙烯醋酸乙烯酯共聚物封闭, 其中所述药物从所述硅胶管的两侧流出以便提供在 21 天时间内的线性释放。

12. 如权利要求 11 所述的植入物, 其中所述硅胶管具有 1mm 的直径。

13. 如权利要求 11 所述的植入物, 其中所述降压脂质是 EP2 激动剂。

14. 如权利要求 11 所述的植入物, 其中所述眼部病状是高眼压症。

15. 如权利要求 14 所述的植入物, 其中当置于筋膜囊下空间内时, 所述眼内压在最少 2 周内降低到基线以下约 18% 至 20%。

16. 如权利要求 1 所述的植入物, 所述植入物适用于前房内和玻璃体内应用以便治疗眼部病状并且包含位于聚己内酯管中央的所述降压脂质的核心, 所述聚己内酯管的末端被热封, 其中所述药物从所述硅胶管的两侧流出以便提供在 14 天时间内所观察到的线性释

放。

17. 如权利要求 16 所述的植入物,其中所述管具有 790 μm 的内径。

18. 如权利要求 17 所述的植入物,其中所述管具有 1090 μm 的外径并且以 46 微克/天的速率释放药物。

19. 如权利要求 18 所述的植入物,其中所述管具有 1350 μm 的外径并且以 66 微克/天的速率释放药物。

20. 包含抗高压剂和聚合物的缓释植入物在制备用于治疗眼内压升高的药物中的用途,所述植入物适用于前房内和玻璃体内应用,且包含由聚合物所包裹的所述抗高压剂的核心,所述聚合物限制所述抗高压剂从所述植入物进入所述患者眼中的流通率,其中向患有眼内压 (IOP) 升高的患者的前房内或前玻璃体施用所述药物,并且其中所述植入物提供治疗有效量的所述抗高压剂进入所述眼中的线性释放率持续时间达 12 天与 365 天之间,其中所述聚合物选自硅胶弹性体、聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)、聚氨酯或脂肪族聚酯。

21. 如权利要求 20 所述的用途,其中所述植入物包含约 10 至约 50 重量百分比的所述抗高压剂,以及约 50 至约 90 重量百分比的所述聚合物。

22. 如权利要求 21 所述的用途,其中所述植入物可降低 IOP 达基线 IOP 的约 20%至约 70%。

23. 如权利要求 22 所述的用途,其中所述核心包含挤压成细丝并用醋酸纤维素涂布的 API/PCL/ 普朗尼克类制剂。

24. 如权利要求 1 所述的植入物,包含位于空心管中央的所述降压脂质的核心,其中所述管包含选自由以下组成的组的脂肪族聚酯聚合物:聚己内酯、聚乳酸、聚羟基乙酸以及聚乳酸-共-羟基乙酸,并且具有内径和外径以及被热封的末端,其中所述内径和外径被设定尺寸以提供具有厚度足以控制所述降压脂质的释放率的壁。

25. 如权利要求 24 所述的植入物,其中所述降压脂质是前列腺素类似物、前列腺胺、或 EP2 激动剂或 EP4 激动剂。

26. 如权利要求 24 所述的植入物,其中所述管具有 75 μm 至 1000 μm 的内径。

27. 如权利要求 24 所述的植入物,其中所述管具有 150 μm 至 1180 μm 的外径。

28. 如权利要求 24 所述的植入物,其中所述管具有 20 μm 至 150 μm 的壁厚,并且所述降压脂质的所述释放率与所述核心中的所述降压脂质的量无关。

29. 如权利要求 24 所述的植入物,其中所述壁包含 PEG 并且所述降压脂质的所述释放率与所述核心中的所述降压脂质的量无关。

用于前房内药物递送的缓释储库式植入物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请以 Michael R. Robinson 等的名义涉及并且要求 2010 年 4 月 6 日提交的美国临时专利申请 61/321,422 的优先权,所述临时专利申请以引用的方式整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明涉及供眼内使用的缓释植入物,这些植入物主要被构造用于对患有眼内病状的患者进行前房内施用,也被构造用于对患有眼内病状的患者进行巩膜内、角膜内、前玻璃体施用,所述植入物包含用于治疗所述病状的药物核心,该核心被聚合物所包裹,所述聚合物限制所述药物从所述植入物进入所述患者眼中的流通率。

[0005] 美国专利申请序号 12/411,250 描述了缓释基质药物递送系统,如微球以及植入物,其中活性药物成分 (API) 与所述聚合物均匀地混合 (参见图 1)。这些基质系统可以放置在眼内,例如在前房 (anterior chamber) (即,前房内 (intracameral)) 或玻璃体内,来释放眼部抗高压药物。药物释放率取决于所述植入物的总表面积、载药量的百分比、所述 API 的水溶性以及聚合物降解的速度。

[0006] 本发明提供一种供眼内使用,并且特别是用于治疗眼内压升高的缓释植入物,该植入物被构造用于对患有眼内压 (IOP) 升高的患者进行前房内或前玻璃体施用,所述植入物包含由聚合物包裹的一种眼部药物 (例如,抗高压剂) 的核心,所述聚合物限制所述药物或抗高压剂从所述植入物进入所述患者眼中的流通率,并且所述植入物提供治疗有效量的所述抗高压剂进入眼中的线性释放率持续时间达大约 14 天与 365 天之间

[0007] 本发明的一方面,提供一种适合于释放降压脂质的储库式植入物,该植入物包含用降压脂质与生物可降解聚合物如聚己内酯或生物不可降解聚合物如硅胶弹性体和 / 或赋形剂 (例如表面活性剂,如环氧乙烷与环氧丙烷或脂肪酸或醇的环氧乙烷加合物的三嵌段共聚物) 的混合物制成的核心,所述混合物挤压成细丝并且用所述速率限制聚合物 (例如醋酸纤维素) 涂布,其中所述储库式植入物提供降压脂质的线性释放速率持续时间达 12 天或更长。

[0008] 本发明的另一方面,提供适合于释放降压脂质的储库式植入物,所述植入物包含位于硅胶管中央的所述降压脂质的核心,该硅胶管的两端由不可渗透的乙烯醋酸乙烯酯聚合物封闭,其中所述药物从所述硅胶管的两侧流出以便提供线性释放持续时间达 21 天或更长。

[0009] 附图简述

[0010] 图 1 示出按照原状以及在放置在眼内之后的最初溶解阶段过程中的基质药物递送系统。

[0011] 图 2 示出按照原状以及在放置在眼内之后的最初溶解阶段过程中的储库式药物递送系统。

[0012] 图 3 示出在实施例 1 中所描述的植入物以 0.2 微克 / 天的体外释放率释放 API, 5-[3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-羟己基]苯基}-5-氧基吡咯烷-2-基]丙基]噻吩-2-羧酸

异丙酯。

[0013] 图 4 示出如实施例 1 中所描述的储库式植入物,在被放置于狗的前房内之后释放降压脂质以便在至少 5 周内降低眼内压至基线以下大约 30%至 45%。

[0014] 图 5 示出如实施例 1 中所描述的储库式植入物,在被放置于狗的玻璃体内之后释放降压脂质以便在最初 3 周内降低眼内压至基线以下大约 15%至 20%的最大值。

[0015] 图 6 示出在实施例 2 中所描述的植入物,以 6.3 微克/天和 9.3 微克/天的体外释放率释放 API,5-{3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-羟己基]苯基}-5-氧基吡咯烷-2-基]丙基}噻吩-2-羧酸异丙酯。

[0016] 图 7 示出如实施例 2 中所描述的储库式植入物,在被放置于狗的前房内之后释放降压脂质以便在 2 周的时间范围内降低眼内压至基线以下大约 60%。

[0017] 图 8 示出如实施例 2 中所描述的前房内储库式植入物释放 EP2 激动剂。

[0018] 图 9 示出如实施例 2 中所描述的三种储库式植入物,在被放置于狗的筋膜囊下(sub-Tenon's)之后释放降压脂质以便在最初 2 周内降低眼内压至基线以下大约 18%至 20%的最大值。

[0019] 图 10 示出如实施例 2 中所描述的释放 EP2 激动剂的筋膜囊下储库式植入物(箭头所指)。

[0020] 图 11 示出如实施例 3 中所描述的植入物,以 46 微克/天和 66 微克/天的体外释放率释放 API,5-{3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-羟己基]苯基}-5-氧基吡咯烷-2-基]丙基}噻吩-2-羧酸异丙酯。

[0021] 图 12 描述本发明的某些植入物,包含在由不同壁厚的聚己内酯空心管包裹的核心的不同数量的比马前列素(bimatoprost)。

[0022] 图 13 示出图 12 所述的某些植入物的释放率。

[0023] 图 14 示出图 12 所述的某些植入物的释放率。

[0024] 图 15 示出图 12 所述的某些植入物的释放率。

[0025] 发明详述

[0026] 本发明提供供前房内或玻璃体内应用的缓释储库式药物递送系统。所述储库式系统包含由可生物侵蚀的或不可生物侵蚀的聚合物包裹的药物储库,所述聚合物控制所述药物释放(参见图 2)。

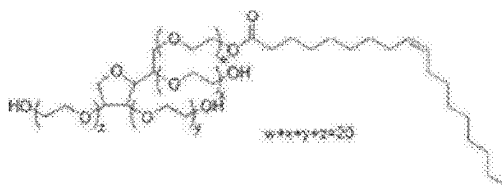
[0027] 如图 2 中所示,所述药物递送系统包含被构造用于植入前玻璃体腔中的植入物(10),该植入物包含核心(11),在此图所示的实施方案中,该核心被制造为一束单根纤维(15),所述纤维包含用于治疗眼内病状的药物。所述药物可以与一种或多种赋形剂结合以便形成一种混合物并且该混合物被挤压成纤维,把这些纤维束在一起以便形成用于提供所述植入物核心的连续体。所述核心被聚合物(15)包裹,这种聚合物是可为药物所渗透的并且控制所述药物从所述核心进入放置有植入物的眼睛的流通。在这一实施方案中,所述速率限制聚合物完全包裹所述含有药物的核心。然而,所述速率限制聚合物可能不是包裹所述核心以便分离所述核心的唯一方法。如图 2a 中所示,所述含有药物的核心(19)可以位于管(21)的中央,该管可以是聚合物,该聚合物是可为所述药物所渗透的并且控制所述药物从所述核心进入放置有植入物的眼睛的流通。用药物不可渗透的聚合物在一端或两端(23)热封所述管或在一端或两端封闭(25)所述管。

[0028] 如图 2 中进一步所示,水从眼睛前房通过速率控制聚合物扩散至药物储库,在所述药物储库的接触部位溶解药物,并且所述药物从所述聚合物向外扩散至眼组织中。相对于基质药物递送系统,储库式药物递送系统的优势在于所述储库递送较小的初始药物突释,紧接着一种稳态释放率,这种稳态释放率持续直到所述药物储库的大部分耗尽。释放率直接与植入物的表面积、扩散率(即所述药物通过速率限制聚合物的扩散系数)成比例,并且间接与所述包裹聚合物的厚度成比例。通过改变药物扩散的表面积、更换聚合物、和/或更改聚合物涂层的厚度可以调整从所述储库式植入物的药物释放至所希望的释放率。储库式植入物的另一优势在于持有大的药物负载量以便所述植入物可以释放最少达 3 个月并且多达 5 年。此外,所述药物储库以及所述速率控制聚合物膜可以使用单独的工艺制造然后组装在一起以便形成植入物。可以选择温和制造工艺用于制造所述药物储库以便保护所述药物储库中的药物或药物制剂的活性和/或化学完整性免受恶劣条件(高温和高剪力)影响,该恶劣条件对于熔融挤出法可能是必须的。因此,药物降解减少到最低限度。这特别有利于不耐热药物化合物的递送。所述速率控制膜也可以保护储库中的药物免于酶促降解。

[0029] 所述药物储库只可以含有药物,或药物与赋形剂的混合物。可以将各种赋形剂融入入到所述药物储库的制剂中。这些包括但不限于表面活性剂,例如环氧乙烷以及环氧丙烷以及脂肪酸或醇的环氧乙烷加合物的三嵌段共聚物;抗氧化剂;pH 值调节剂;填充剂;渗透剂;张度剂;崩解剂;粘合剂;光滑剂;等等。例如,所述赋形剂可以选自以下各项:普朗尼克(Pluronic)F68、普朗尼克 F127(泊洛沙姆(Poloxamer)407)、聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 20、十二烷基硫酸钠、羟丙基-β-环糊精、聚(环氧乙烷)、聚(乙二醇)、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、磷酸钠、氯化钠。用各种各样的方法(包括压缩、填塞和/或挤压)可以制造所述药物储库。以下进一步描述优选的表面活性剂:

[0030] 聚山梨醇酯 80

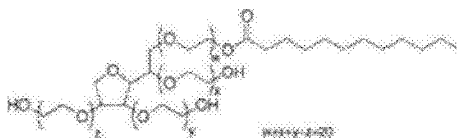
[0031]



[0032] 聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯

[0033] 聚山梨醇酯 20

[0034]



[0035] 聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯

[0036] 聚山梨醇酯 20

[0037] PEG(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯

[0038] 泊洛沙姆 407 是更普遍的一类被称为泊洛沙姆的共聚物中的一种亲水性非离子的表面活性剂。泊洛沙姆 407 是一种三嵌段共聚物,该共聚物由通过聚乙二醇的两个亲水

性嵌段所侧接的聚丙二醇的中心疏水嵌段组成。所述两个 PEG 嵌段的大致长度为 101 个重复单元,而所述丙二醇嵌段的大致长度为 56 个重复单元。这一特殊化合物也以巴斯夫 (BASF) 商品名普朗尼克 F127 为人所知。

[0039] 泊洛沙姆 188,也被称为普朗尼克 F68,也是一种具有与泊洛沙姆 407 类似化学结构的三嵌段共聚物,该三嵌段共聚物包含在每一侧由聚(乙二醇)(PEG)嵌段所侧接的聚丙二醇 (PPG) 中心嵌段。泊洛沙姆 188 的分子量比泊洛沙姆 407 低。

[0040] 包裹所述药物储库的速率控制膜可以由不可降解的聚合物制成,所述聚合物包括但不限于硅胶弹性体、聚(乙烯-共-醋酸乙烯酯)、聚氨酯或生物可降解聚合物(例如脂肪族聚酯)。通过溶液流延法、喷涂或熔融挤出法可以制造所述膜。

[0041] 所述植入物可以用下列方法制造:

[0042] - 使用常规涂布方法(包括浸涂、喷涂等等)涂布预制药库。

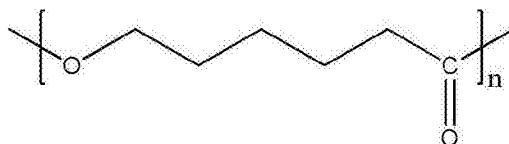
[0043] - 将预制药库插入/填充到由所述速率控制聚合物制成的预制胶囊内。

[0044] - 共挤出所述药物储库制剂以及所述速率控制聚合物。

[0045] 在本发明的一个实施方案中,所述速率控制膜由可降解的脂肪族聚酯制成,所述可降解的脂肪族聚酯例如,但不限于,聚(ϵ -己内酯)、聚(D,L-丙交酯)、聚(L-丙交酯)、内酯的共聚物例如聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)、以及两种或更多种这些聚合物的混合物。所述聚合物可以熔融挤出或塑造成两端中的一端开口的胶囊。然后将固体或液体形式的药物储库填充到所述末端开口的胶囊中并且随后密封所述开口末端。载药量可以随着时间释放并且所述聚合物结构在约 6 到 12 个月的药物释放中生物侵蚀。所述储库式递送系统也可以放置于筋膜囊下、结膜下、巩膜上、巩膜内、脉络膜上、脉络膜内以及视网膜下腔。

[0046] 聚(ϵ -己内酯)(PCL)是一种生物可降解脂肪族聚酯。它通常是通过使用一种催化剂(例如辛酸亚锡)使 ϵ -己内酯开环聚合来制备的。PCL 的化学机构如下:

[0047]



[0048] 可与所述储库式递送系统一起使用的药物的实例包括以下各项:

[0049] - 降压脂质(例如比马前列素以及美国专利号 5,352,708 中提出的化合物)、以及其它前列腺素类似物如拉坦前列素(bimatoprost;Xalatan(适利达))、比马前列素(Lumigan)、曲伏前列素(Travatan 舒压坦)、乌诺前列酮(unoprostone)、EP2/EP4 受体激动剂、以及 Asterand 化合物。所述前列腺素类似物增加葡萄膜巩膜眼房水外流并且比马前列素也增加小梁外流。

[0050] - 局部 β -肾上腺素受体对抗剂,例如噻吗洛尔(timolol)、倍他洛尔(betaxolol)、左倍他洛尔(levobetaxolol)、卡替洛尔(cartelolol)、左布诺洛尔(levobunolol)以及心得安(propranolol)减少睫状体的眼房水分泌。

[0051] - 由双重机制起作用的 α -肾上腺素激动剂,例如溴莫尼定(brimonidine)(阿法根(Alphagan))以及安普乐定(brimonidine)(爱必定(iopidine)),减少眼房水分泌并且增加葡萄膜巩膜外流。更小选择性的拟交感神经药,如肾上腺素、地匹福林(dipivefrin)(普罗品(Propine))通过小梁网并且可能通过葡萄膜巩膜外流途径、很可能通过 β 2-激动

剂作用增加眼房水外流。

[0052] - 缩瞳剂 (拟副交感神经药), 如毛果芸香碱, 靠睫状肌收缩起作用, 从而紧缩小梁网并且允许眼房水增加外流。

[0053] - 碳酸酐酶抑制剂, 例如多佐胺 (dorzolamide) (舒净露 (Trusopt))、布林佐胺 (brinzolamide) (Azopt)、乙酰唑胺 (丹木斯 (Diamox)), 通过抑制睫状体中的碳酸酐酶降低眼房水的分泌。

[0054] - 其它降低 IOP 的药物可以在所述递送系统中使用, 例如旨在通过破坏小梁网的肌动蛋白细胞骨架降低 IOP 的 Rho 激酶抑制剂 (例如 INS117548)、红海海绵素 B 化合物 (例如 INS115644)、PF-04217329、PF-03187207、AR-102、AL-6221、AL-3789、钙通道阻滞剂、伐普坦 (vaptan) (抗利尿激素受体对抗剂 (vasopressin-receptor antagonists))、乙酸阿奈可他及类似物、利尿酸以及大麻类。

[0055] 眼部抗高压药的组合, 例如 β -受体阻滞药以及前列腺素类似物, 也可以用于所述递送系统。这些包括 Ganfort (比马前列素 / 噻吗洛尔)、Extravan 或 Duotrav (曲伏前列素 / 噻吗洛尔)、Xalcom (拉坦前列素 / 噻吗洛尔)、Combigan (溴莫尼定 / 噻吗洛尔)、以及 Cosopt (多佐胺 / 噻吗洛尔)。

[0056] 一种与 IOP 降低药物结合赋予神经保护的制剂也可以被放置于所述递送系统中并且包括美金胺 (memantine) 和血清素类药物 [例如 5-HT₂ 激动剂, 如 S-(+)-1-(2-氨基丙基)-吡啶-6-醇]]。

[0057] 也可以使用非抗高压剂, 如用于治疗前或后部新生血管形成的抗 VEGF 化合物或治疗葡萄膜炎、黄斑水肿以及血管新生性疾病的皮质激素类。

[0058] 以下实施例旨在说明本发明。

[0059] 实施例 1:

[0060] 一种释放降压脂质 5-{3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-羟己基]苯基}-5-氧基吡咯烷-2-基]丙基}噻吩-2-羧酸异丙酯 (一种 EP2 激动剂) 的储库式植入物被配置成供前房内或玻璃体内施用的储库式植入物。所述储库核心由一种制剂制成, 所述制剂包含降压脂质、聚(ϵ -己内酯)以及重量比为 2 : 6 : 2 的泊洛沙姆, 例如, 泊洛沙姆 407 (一种由聚乙二醇的两个亲水性嵌段所侧接的聚丙二醇中心疏水嵌段的三嵌段共聚物), 所述制剂被挤压成细丝并且所述核心用醋酸纤维素涂布。总载药量为 200 μ g 并且体外释放率为 0.2 微克 / 天 (参见图 3)。所述释放率在 12 天的时间范围内为线性。在狗体内进行前房内注射所述植入物。眼内压在至少 5 周内降低至基线以下大约 30% 至 45% (参见图 4)。一种类似的储库式植入物被放置于狗的玻璃体内。眼内压在最初的 3 周内降低到基线以下大约 15% 至 20% 的最大值 (参见图 5)。

[0061] 实施例 2

[0062] 使用直径 1 毫米的硅胶管把一种释放 5-{3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-羟己基]苯基}-5-氧基吡咯烷-2-基]丙基}噻吩-2-羧酸异丙酯的储库式植入物配置成储库式植入物。所述药物储库为位于所述管中央的 API 并且两端使用乙烯醋酸乙烯酯聚合物封闭。制成具有两种有效长度 (2mm 以及 3mm) 的植入物。2mm 植入物中的载药量为 563 μ g 并且 3mm 植入物中的载药量为 997 μ g。这些植入物的体外释放率对于所述 2mm 植入物以及 3mm 植入物分别为 6.3 微克 / 天和 9.3 微克 / 天 (参见图 6)。所述药物从所述硅胶管的两侧流出,

观察到在 21 天时间范围内的线性释放。植入物在狗的前房内进行植入。在狗体内进行释放率为 6.3 微克 / 天的植入物的前房注射。与基线相比,眼内压显著降低 (参见图 7)。所述前房内植入物是耐受良好并且生物相容的 (参见图 8)。三种储库式植入物被放置于狗的筋膜囊下空间并且眼内压在最初 2 周内降低至基线以下大约 18% 至 20% 的最大值 (参见图 9)。所述筋膜囊下植入物是耐受良好的,没有炎症的临床症状 (参见图 10)。

[0063] 实施例 3

[0064] 把具有 790 μm 内径以及 1090 μm 和 1350 μm 外径的聚 (ϵ -己内酯) (PCL) 管切割为长度 6mm。热封所述管的开口末端的一端,使用注射器在每个所述管中填充 1.5mg 5-{3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-羟己基]苯基}-5-氧基吡咯烷-2-基]丙基}噻吩-2-羧酸异丙酯 (EP2 激动剂)。然后热封所述开口端以便形成胶囊状植入物。体外释放分布图如图 11 中所示。所述具有 1090 μm 外径的植入物的体外释放率为 46 微克 / 天并且所述具有 1350 μm 外径的植入物的体外释放率为 66 微克 / 天。

[0065] 实施例 4

[0066] 包含由聚合物包裹的抗高压剂的核心并且被构造用于对患者进行前房内或前玻璃体施用的缓释植入物被用于治疗患有眼内压 (IOP) 升高的患者。在所述植入物中使用的聚合物限制所述抗高压剂从所述植入物进入所述患者眼中的流通率,并且所述植入物提供治疗有效量的所述抗高压剂进入眼中的线性释放率持续时间达 12 天与 365 天之间。所述植入物包含生物不可降解的聚合物,选自以下组成的组:硅胶弹性体、聚 (乙烯-醋酸乙烯酯) 以及聚氨酯。或者所述植入物包含生物可降解聚合物,即脂肪族聚酯。

[0067] 所述抗高压剂选自以下各项组成的组:降压脂质,即比马前列素、拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮、EP2 受体激动剂、EP2/EP4 受体激动剂; β 肾上腺素受体对抗剂,即噻吗洛尔、倍他洛尔、左倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔以及心得安; α 肾上腺素激动剂,即溴莫尼定以及安普乐定;拟交感神经药,即肾上腺素以及地匹福林;缩瞳剂,即毛果芸香碱;碳酸酐酶抑制剂,即多佐胺、布林佐胺以及乙酰唑胺;Rho 激酶抑制剂,即红海海绵素 B 化合物;PF-04217329、PF-03187207、AR-102、AL-6221 以及 AL-3789、钙通道阻滞剂、抗利尿激素受体对抗剂,即伐普坦、乙酸阿奈可他及类似物、利尿酸以及大麻类。可替代地,所述抗高压剂是眼部抗高压药的组合,并且所述组合选自以下各项组成的组:比马前列素 / 噻吗洛尔、曲伏前列素 / 噻吗洛尔、拉坦前列素 / 噻吗洛尔、溴莫尼定 / 噻吗洛尔以及多佐胺 / 噻吗洛尔。

[0068] 可替代地,所述植入物是一种释放用于治疗眼部病状的药物的储库式植入物,适合供前房内以及玻璃体内施用以便治疗一种眼部病状并且包含由制剂制成的核心,所述制剂包含所述药物、聚己内酯以及泊洛沙姆,这一制剂被挤压成细丝、组装成一束并且用醋酸纤维素涂布,其中所述储库式植入物提供所述药物的线性释放率持续时间达 12 天。

[0069] 在这一实施例中,眼内压在至少 5 周内降低至基线以下大约 30% 至 45%,或者眼内压在最初三周内降低至基线以下大约 15% 至 20%。总载药量为 200 μg 。药物释放率为 0.2 微克 / 天。

[0070] 可替代地,释放降压脂质的储库式植入物,适合供前房内以及玻璃体内施用的所述植入物被用于治疗一种眼部病状。所述植入物包含位于硅胶管中央的所述降压脂质的核心,该硅胶管的两端由不可渗透的乙烯醋酸乙烯酯聚合物封闭,其中所述药物从所述硅胶

管的两侧流出以便提供线性释放持续时间达 21 天。所述硅胶管直径为 1mm。所述降压脂质是一种 EP2 激动剂。所述眼内压当置于筋膜囊下空间内时在最少 2 周内降低到基线以下约 18% 至 20%。

[0071] 可替代地, 释放降压脂质的储库式植入物, 适合供前房内以及玻璃体内施用的所述植入物被用于治疗一种眼部病状。所述植入物包含位于聚己内酯管中央的所述降压脂质的核心, 该管的两端被热封, 其中所述药物从所述硅胶管的两侧流出以便提供观察到的线性释放持续时间达 14 天。所述管具有 790 μm 的内径。所述管可以具有 1090 μm 的外径并且以 46 微克 / 天的释放率释放药物或者所述管具有 1350 μm 的外径并且以 66 微克 / 天的释放率释放药物。

[0072] 可替代地, 所述植入物包含约 10 至约 50 重量百分比的所述抗高压剂以及约 50 至约 90 重量百分比的所述聚合物。

[0073] 实施例 5

[0074] 把具有 800 μm 和 1000 μm 内径 (ID) 以及 980 μm 、1150 μm 、1170 μm 和 1180 μm 外径的聚 (ϵ -己内酯) (PCL) 管切割成 8mm 长。热封所述管的开口两端的一端并且使用注射器将不同数量 (即, 从大约 0.08mg 至 0.4mg) 的比马前列素填充到每一所述管中。(参见图 12。) 然后热封所述开口端以便形成胶囊状植入物。体外释放分布图在图 13 至 15 中展示。

[0075] 作为所述试验的结果, 得出以下结论:

[0076] PCT 壁厚度影响渗透性

[0077] 在相对薄的壁的情况下, 在管中的溶解率是速率确定步骤, 由于穿过所述壁的扩散快因此可以通过增加填充增加所述释放率。

[0078] 在厚壁的情况下, 溶解率和壁厚度都控制释放率。

[0079] 亲水性添加剂 (例如 PEG 3350) 显著增加释放率。

[0080] 本发明在范围上并不限于所述示例性实施方案, 这些示例性实施方案仅仅只在作为本发明的特定方面的说明。应当认识到本发明不限于此。因此, 本领域的技术人员所思及的任何以及所有可能的变化和修改被认为是在如在附加权利要求中所定义的本发明的范围和精神内。

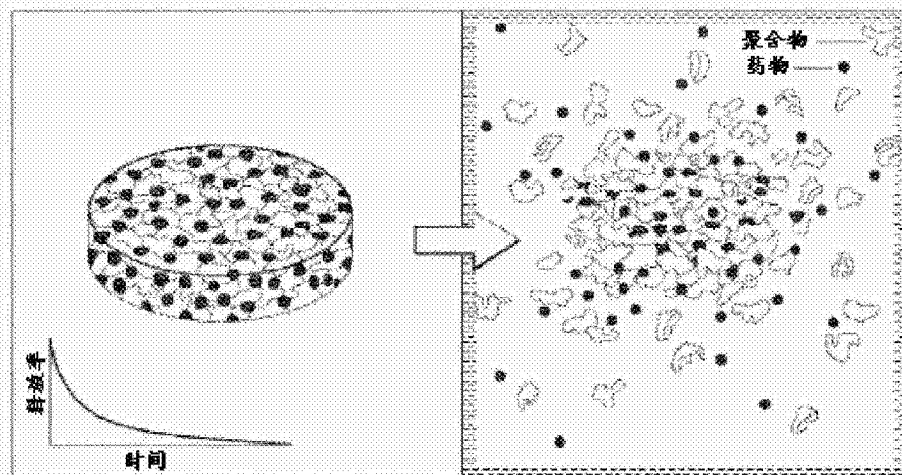


图 1: 基质物递送系统

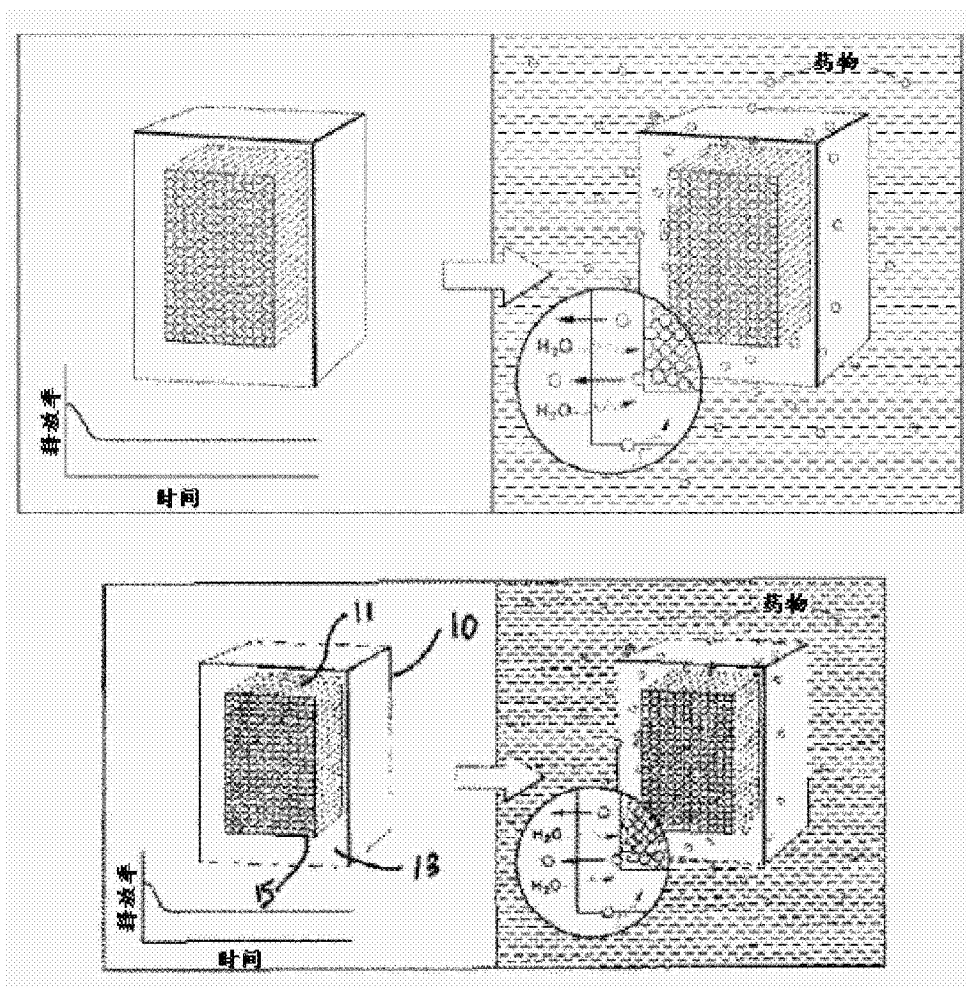


图 2: 储库式药物递送系统

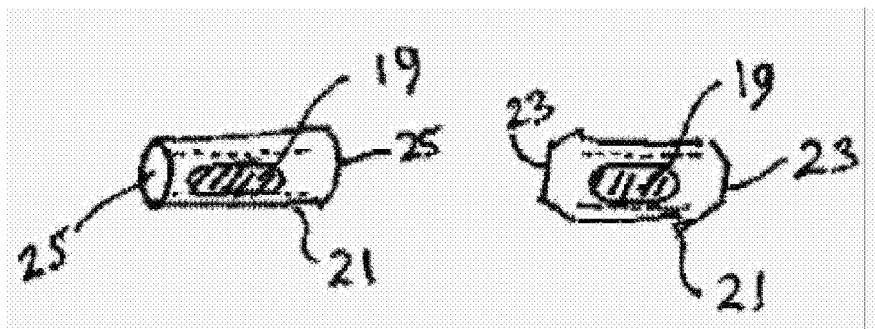


图 2a

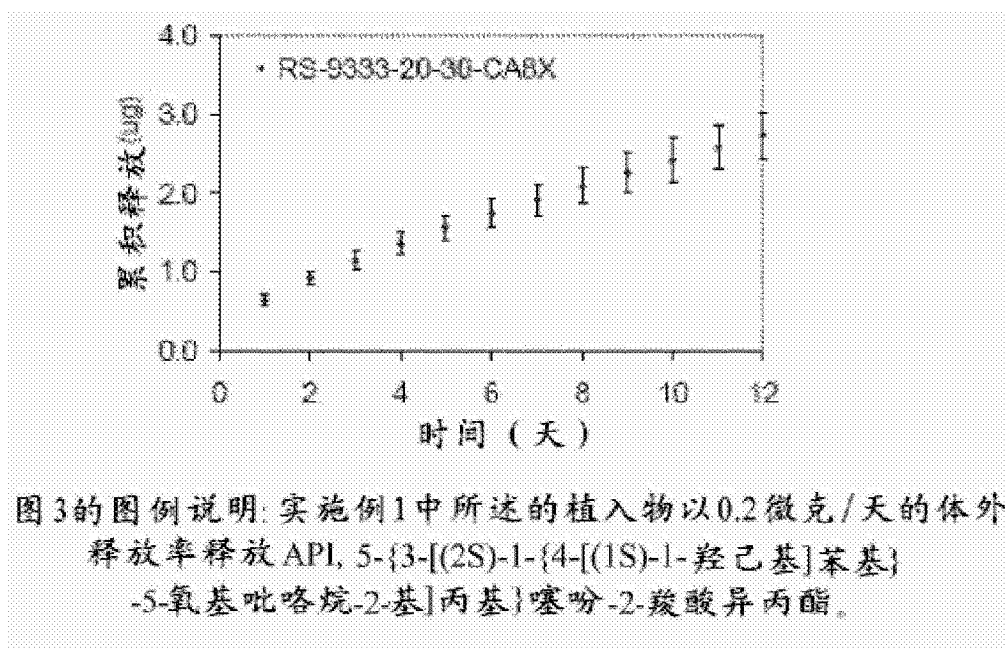


图 3: 从储库式植入物的降压脂质释放

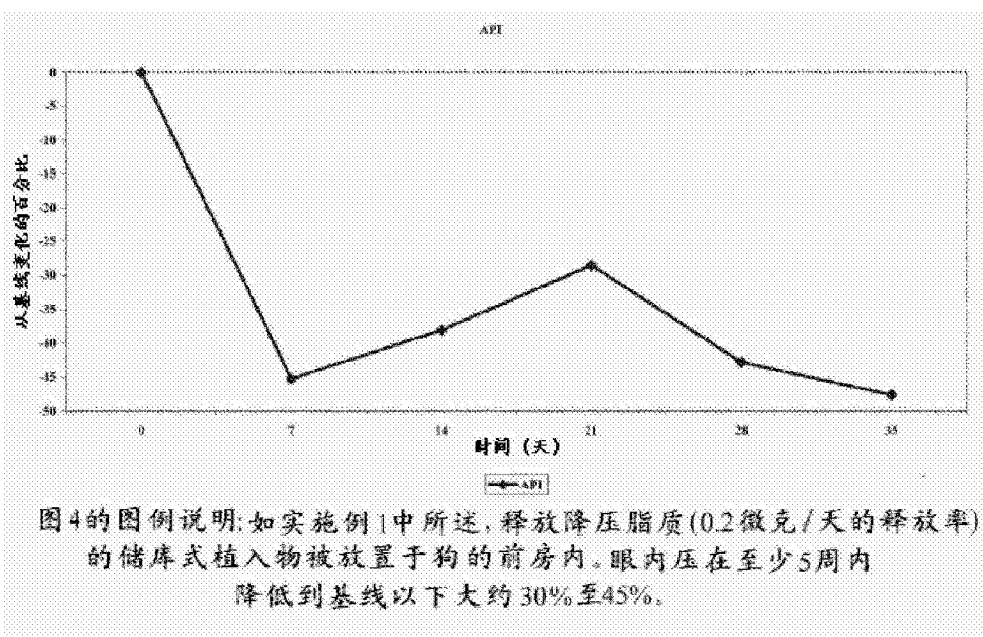


图 4: 使用前房内储库式植入物的眼内压降低

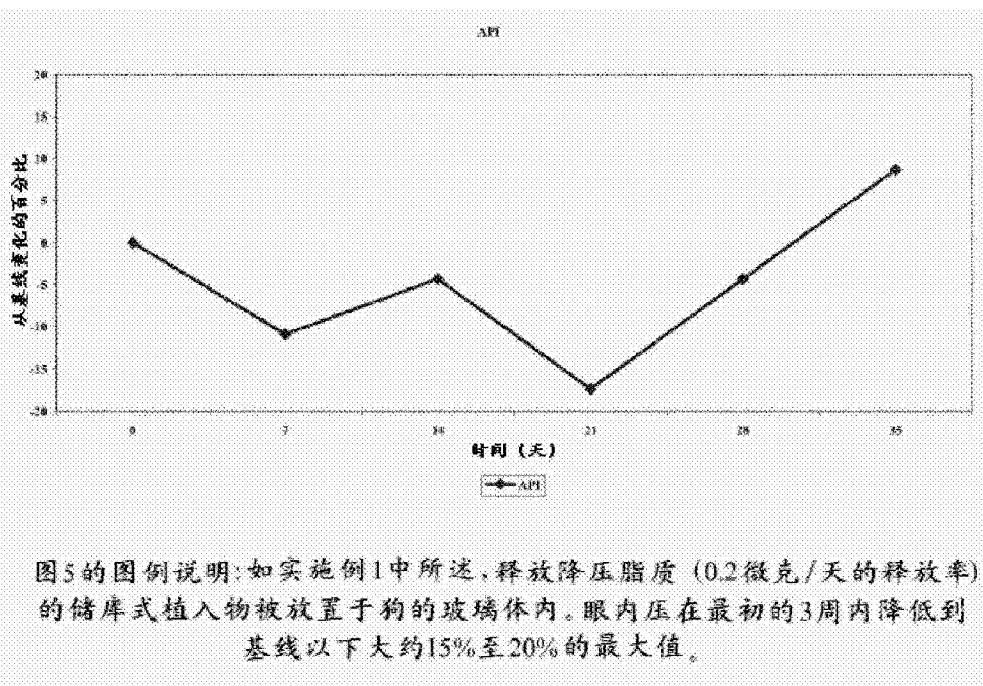


图 5: 使用玻璃体内储库式植入物的眼内压降低

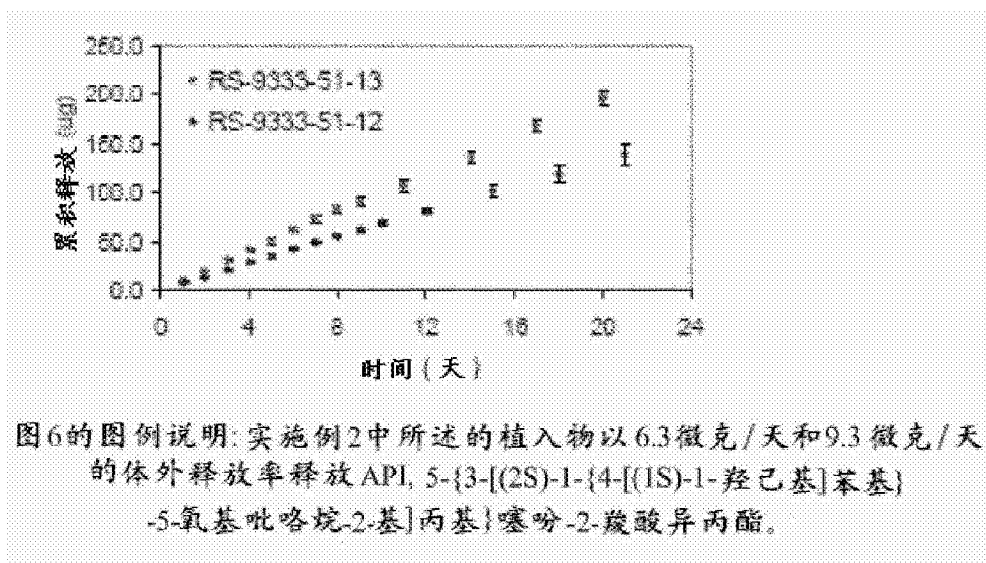


图6 从储库式植入物的降压脂质释放

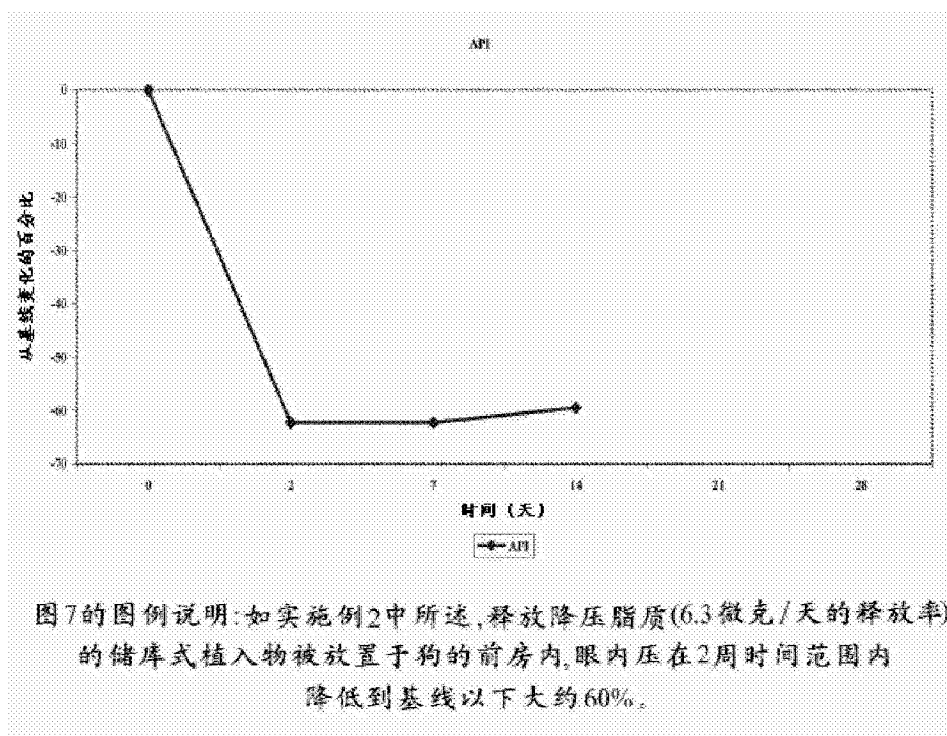


图7: 使用前房内储库式植入物的眼内压降低

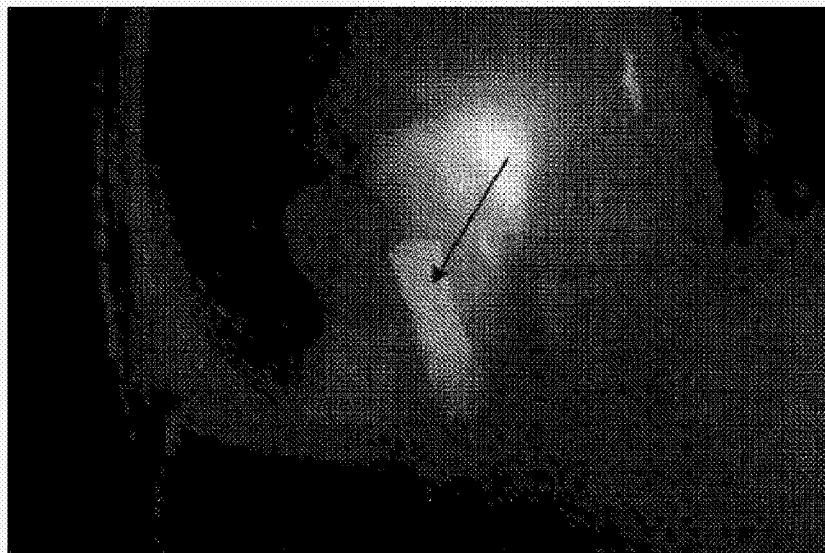


图 8 的图例说明:如实施例 2 中所述的释放 EP2 激动剂的前房内储库式植入物

图 8: 使用前房内储库式植入物的狗的外部照片

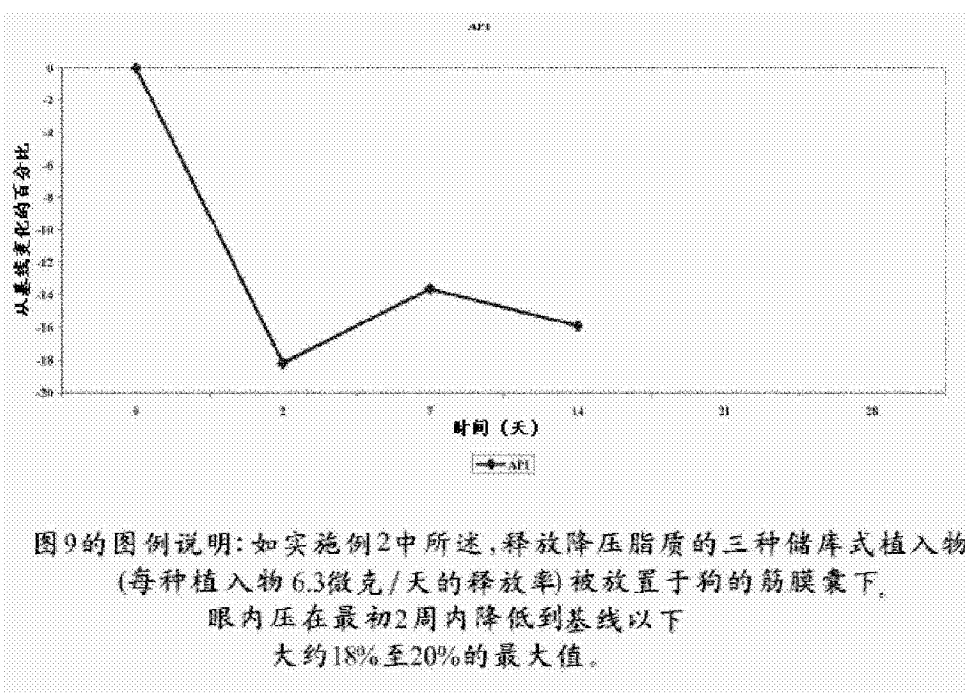


图 9 的图例说明:如实施例 2 中所述,释放降压脂质的三种储库式植入物 (每种植入物 6.3 微克/天的释放率)被放置于狗的筋膜囊下。眼内压在最初 2 周内降低到基线以下大约 18% 至 20% 的最大值。

图 9: 使用筋膜囊下储库式植入物的眼内压降低

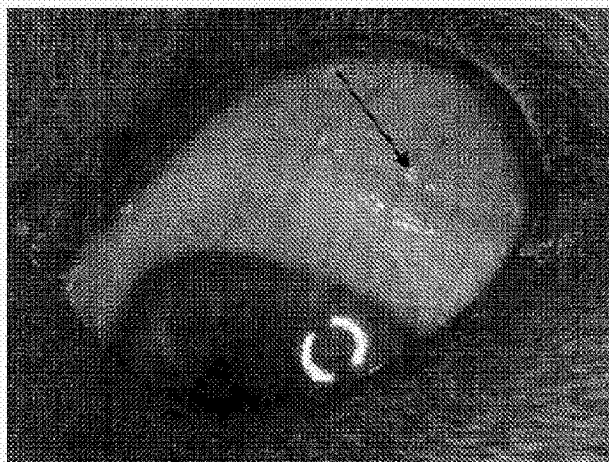


图10的图例说明:如实施例2中所述的释放EP2激动剂的筋膜囊下储库式植入物(箭头所指),所述植入物是耐受良好并且生物相容的。

图 10: 使用筋膜囊下储库式植入物的狗的外部照片

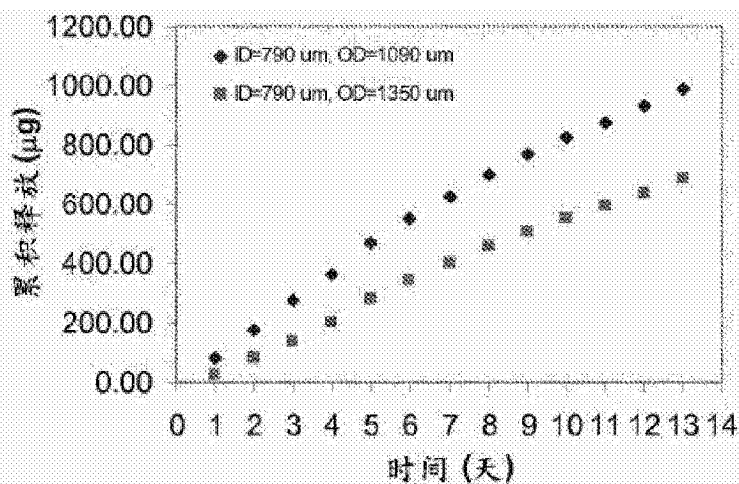


图11的图例说明:实施例3中所述的植入物以46微克/天和66微克/天的体外释放率释放API,5-{3-[(2S)-1-{4-[(1S)-1-羟己基]苯基}-5-氧基吡咯烷-2-基]丙基}噻吩-2-羧酸异丙酯。

图 11: 从储库式植入物的降压脂质释放

PCL 空心管				
分组	T1P2	T1P4	T1P2	T1P2
聚合物	PCL	PCL	PCL	PCL/PEG (85/15)
OD	1150 μm	1180 μm	980 μm	1170 μm
ID	1000 μm	800 μm	800 μm	1000 μm
长度	8 mm	8 mm	8 mm	8 mm
空心管中的 药物填充	1/2填充 1/4填充 1/8填充	1/2填充 1/4填充		1/2填充

目的:

1. 研究药物释放的绝对量是否取决于载药量。
2. 测量不同壁厚和穿透率下的释放率。

图 12

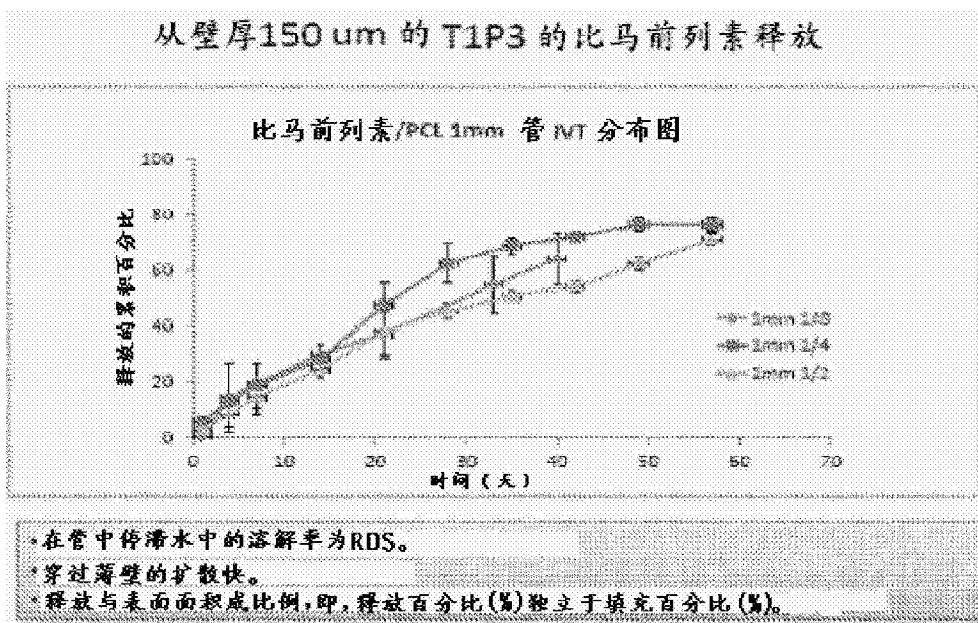
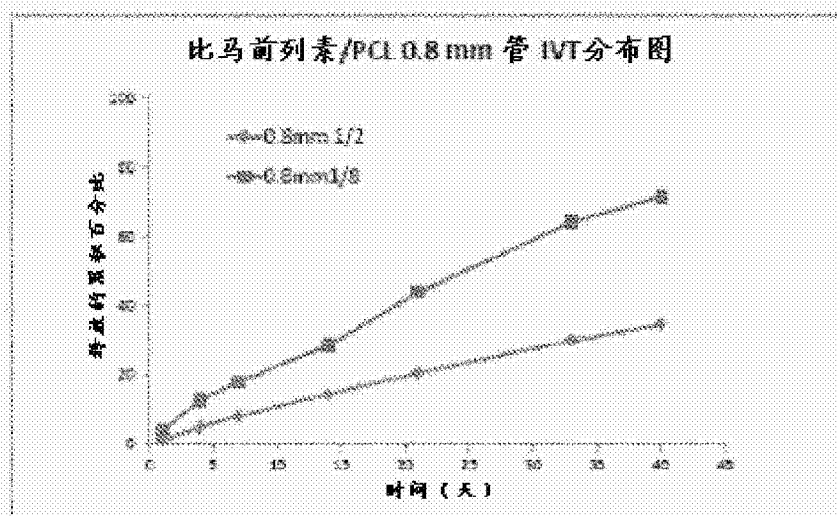


图 13

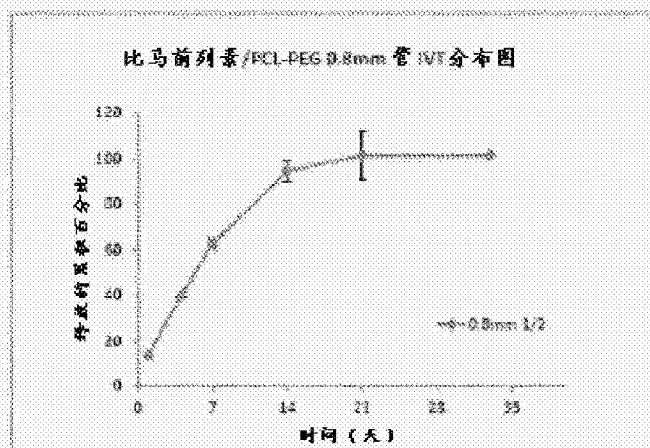
从壁厚 380 μm 的 T1P1 的比马前列素释放



- 在管中停滞水中的溶解率慢。
- 穿过厚壁的扩散慢。
- 释放由两者决定, 释放百分比(%) 随着高的填充百分比(%) 而减慢。

图 14

从具有 15% PEG 的壁厚 170 μm 的 T2P1 的比马前列素释放



- 在管中较少停滞的水中的溶解率为 RDS。
- 穿过多孔壁的扩散非常快。
- 释放率应该接近于其溶解率。
- 预测为独立于填充百分比(%)。

图 15