



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111278401 B

(45) 授权公告日 2023.08.15

(21) 申请号 201880050530.3  
 (22) 申请日 2018.05.30  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 111278401 A  
 (43) 申请公布日 2020.06.12  
 (30) 优先权数据  
 62/512,682 2017.05.30 US  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2020.02.03  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/IB2018/000693 2018.05.30  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02018/220444 EN 2018.12.06  
 (73) 专利权人 艾克思摩尔有限公司  
 地址 以色列耶路撒冷  
 (72) 发明人 I·阿塔 E·希特里特  
 (74) 专利代理机构 北京市联德律师事务所  
 11361  
 专利代理师 黄大正 张来光

(51) Int.Cl.  
 A61H 35/02 (2006.01)  
 A61K 36/18 (2006.01)  
 A61P 27/04 (2006.01)  
 (56) 对比文件  
 US 2002013340 A1, 2002.01.31  
 US 2003018044 A1, 2003.01.23  
 WO 2016083891 A1, 2016.06.02  
 CN 103393483 A, 2013.11.20  
 CN 102300517 A, 2011.12.28  
 US 2006228394 A1, 2006.10.12  
 US 5766242 A, 1998.06.16  
 CN 104884049 A, 2015.09.02  
 CN 102144961 A, 2011.08.10  
 CN 101014317 A, 2007.08.08  
 CN 106137528 A, 2016.11.23  
 CN 101437478 A, 2009.05.20  
 审查员 林兰兰

权利要求书1页 说明书13页 附图5页

(54) 发明名称

递送抗生素大环内酯治疗干眼综合征的组合物和方法

(57) 摘要

在一些实施方案中,本发明是一种治疗干眼综合征的方法,所述方法包括:将组合物施用给需要其的哺乳动物的眼睛;其中所述组合物是缓释组合物;其中所述组合物被配置为每天释放有效量的活性剂,持续至少七天的治疗期;并且其中所述活性剂是他克莫司。



1. 一种组合物在制备用于治疗需要其的哺乳动物的干眼综合征的药物组合物中的用途，

其中所述组合物被施用给需要其的哺乳动物的眼睛；

其中所述组合物是缓释组合物；

其中所述组合物被配置为每天释放有效量的活性剂，持续至少七天的治疗期；并且

其中所述组合物包含：

含有高岭土的填充剂；

含有热解二氧化硅的吸收性材料；

含有环氧树脂的粘结剂；和

含有他克莫司的活性剂，其中所述组合物包含30重量%的他克莫司且每1mg的所述组合物中他克莫司的平均释放速率为0.060 $\mu$ g/天至1.415 $\mu$ g/天，

其中所述组合物是泪点塞的形式。

2. 根据权利要求1所述的用途，其中所述治疗期是至少14天。

3. 根据权利要求1所述的用途，其中所述治疗期是至少21天。

4. 根据权利要求1所述的用途，其中所述治疗期是至少30天。

5. 根据权利要求1所述的用途，其中所述治疗期是至少60天。

6. 根据权利要求1所述的用途，其中所述治疗期是至少90天。

7. 根据权利要求1所述的用途，其中释放的所述治疗期在7-90天之间。

8. 根据权利要求1所述的用途，其中所述组合物呈现包括以下项的形式的形状：圆柱体、塞、硬币、圆盘、板、立方体、球体、纤维、盒、菱形、环、“S”、“L”、“T”、腹板、网络、网格、“U”或“V”。

9. 根据权利要求1所述的用途，其中所述组合物包含19重量%的高岭土、50重量%的热解二氧化硅微粒和31重量%的环氧树脂，其中所述热解二氧化硅微粒包含他克莫司和热解二氧化硅。

10. 一种泪点塞组合物，其包含：

含有高岭土的填充剂，

含有热解二氧化硅的吸收性材料，

含有环氧树脂的粘结剂，和

含有他克莫司的活性剂，其中所述泪点塞组合物包含30重量%的他克莫司且每1mg的所述泪点塞组合物中他克莫司的平均释放速率为0.060 $\mu$ g/天至1.415 $\mu$ g/天。

11. 根据权利要求10所述的泪点塞组合物，其中所述泪点塞组合物呈现包括以下项的形式的形状：圆柱体、塞、硬币、圆盘、板、立方体、球体、纤维、盒、菱形、环、“S”、“L”、“T”、腹板、网络、网格、“U”或“V”。

12. 根据权利要求10所述的泪点塞组合物，其包含19重量%的高岭土、50重量%的热解二氧化硅微粒和31重量%的环氧树脂，其中所述热解二氧化硅微粒包含他克莫司和热解二氧化硅。

## 递送抗生素大环内酯治疗干眼综合征的组合物和方法

### [0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2014年5月30日提交的题为“用于递送非抗生素大环内酯的组合物和方法”的美国临时申请美国专利申请号62/512,682的优先权,将其出于所有目的通过引用以其整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 在一些实施方案中,本发明涉及用于递送一种或多种生物活性剂的组合物和方法。

### 背景技术

[0004] 干燥性角膜结膜炎(keratoconjunctivitis sicca,KCS),也称为干眼综合征,是一种由于角膜前泪膜中一种或多种成分(element)缺乏而引起的慢性眼科疾病。超过50岁的人群中约有2%患有KCS。KCS的常见症状包括泪液产生减少或泪液分泌不足和过多的泪液蒸发。对KCS随时间推移的治疗可以有助于减轻这些症状。

### 发明内容

[0005] 在一些实施方案中,本发明的组合物是一种药物递送装置,其中可以将他克莫司(Tacrolimus,FK-506)添加到组合物中。可以使用局部免疫抑制剂(例如环孢菌素或他克莫司(FK-506))治疗由泪膜高渗透性引起的眼部炎症。在一个具体的实施方案中,可以使用局部免疫抑制剂(例如环孢菌素或他克莫司(FK-506))抑制由泪膜高渗透性引起的眼部炎症。在另一个实施方案中,复合基质巩膜外(episcleral)植入物或泪点塞(punctal plug)以缓释的方式将药物例如他克莫司递送至角膜。在一个例子中,本发明的眼部植入物导致复合基质(由他克莫司构成的泪点塞(punctal plug))对KCS的长期治疗。在又一个实施方案中,具有他克莫司的复合基质巩膜外植入物或复合基质塞使得他克莫司在毒性水平以下缓释,并且与局部疗法相比,允许更高的药物浓度而没有全身性副作用。

[0006] 在另一个实施方案中,植入物含有大约900微克的TAC。在一个特定的例子中,已经确定了第一个月中TAC的体外释放量为2 $\mu$ g/天,随后的2-3个月中稳定状态释放量为1.5 $\mu$ g/天,并且前3个月平均约为1.7 $\mu$ g/天。在又一个实施方案中,估计的体外释放的持续时间是6个月。

### 附图说明

[0007] 将参考附图进一步解释本发明,其中在全部这几个视图中,相同的结构由相同的标记表示。所示附图不一定是按比例,而是通常将重点放在说明本发明的原理上。此外,一些特征可能被扩大以显示特定部件的细节。

[0008] 图1展示了本发明的组合物的实施方案,其示出了化学结构。

[0009] 图2A-2E展示了本发明的组合物的实施方案,其示出了各种塞。

- [0010] 图3展示了用于产生本发明的组合物的方法的实施方案。
- [0011] 图4展示了本发明的组合物的实施方案,其示出了释放曲线。
- [0012] 图5展示了本发明的组合物的实施方案的释放曲线图。
- [0013] 图6A和6B是本发明的组合物的实施方案的照片,其示出了本发明的组合物的放置。
- [0014] 图6C展示了本发明的组合物的实施方案,其示出了图表。

### 具体实施方式

[0015] 附图构成本说明书的一部分,并且包括本发明的说明性实施方案,并且示出了其各种目的和特征。此外,附图不一定是按比例,一些特征可能被扩大以显示特定部件的细节。此外,附图中所示的任何测量、规格等都旨在是说明性的,而非限制性的。因此,本文所公开的具体结构和功能细节不应解释为限制性的,而应仅仅解释为用于教导本领域的技术人员来以各种方式采用本发明的代表性基础。

[0016] 在已经公开的这些益处和改进中,本发明的其他目的和优点将从以下结合附图的描述中变得清楚。本文公开了本发明的详细实施方案;然而,应理解,所公开的实施方案仅是对本发明的说明,本发明可以以多种形式体现。另外,结合本发明的各种实施方案给出的每个实施例旨在是说明性的而非限制性的。

[0017] 在整个说明书和权利要求书中,除非上下文另有明确规定,否则以下术语采用本文明确相关的含义。如本文使用的短语“在一个实施方案中”和“在一些实施方案中”不一定是指数一个或多个相同的实施方案,尽管它可以这样指代。此外,如本文使用的短语“在另一个实施方案中”和“在一些其他实施方案中”不一定是指数不同的实施方案,尽管它可以这样指代。因此,如下所述,在不脱离本发明的范围或精神的情况下,可以容易地组合本发明的各种实施方案。

[0018] 此外,除非上下文另有明确规定,否则如本文使用的术语“或”是包含性的“或”运算符,并且等同于术语“和/或”。除非上下文另有明确规定,否则术语“基于”并非排他性的,并且允许基于未描述的其他因素。此外,在整个说明书中,“一个”、“一种”和“所述”的含义包括复数引用。“在...中”的含义包括“在...中”和“在...上”。

[0019] 本发明总体上涉及将药物组合于用于经延长的时间段施用生物活性剂的装置中的医学领域。更特别地,本发明涉及用于将治疗性化合物持续递送至眼睛的可植入眼部装置。在本发明中,缓释是一种剂型,其被设计成以预定速率释放药物,以在特定时间段内保持基本恒定的药物浓度并使全身性副作用最小。

[0020] 在一些实施方案中,本发明是一种复合装置,其被配置为每体积含有和释放一定量的药物。在一些实施方案中,所述装置被配置为允许多种药物负载(例如但不限于2种药物、3种药物、4种药物、5种药物等)。在一些实施方案中,药物分子物理地结合到基质上。在一些实施方案中,非金属涂层以两种不同的速率提供零级或接近零级的药物释放动力学;最初在前几周的速率较高,并且之后的速率较低。

[0021] 在一些实施方案中,本发明的组合物是成形为期望的主体(body)/形状的药物递送装置复合物,而所述复合物至少包含以下物质:具有多孔结构、具有增加的表面积和低的堆积密度的惰性材料颗粒。合适的惰性材料包括但不限于热解二氧化硅、硅胶、活性炭、活

性氧化铝、沸石产品或其组合,它们提供了具有类似于开孔型海绵(open cell sponge)的互连毛细管网络的多孔结构。

[0022] 在一些实施方案中,小直径的孔会导致高的毛细作用力,从而将液体吸入颗粒。这种物理吸收机制被认为与液体的化学特征无关;因此,极性和非极性液体均可以被吸收。例如,在热解二氧化硅中,表面积是10至600平方米/克,在硅胶中,表面积约是800平方米/克。在一个例子中,最终的被吸收物包括:(1) 50%-75%之间的具有药物的液体活性物质(active),其在颗粒表面上或孔隙内部中,例如但不限于负载(即结合)有大环内酯的热解二氧化硅;(2) 填充剂(bulking agent),例如但不限于高岭土;(3) 粘合粘结剂,例如但不限于陶瓷粘合剂,例如但不限于环氧树脂粘合剂;(4) 疏水性柔性聚合物,例如但不限于聚氨酯,或其任意组合。在一些实施方案中,吸收液体活性物质的物理机制是被动式的。

[0023] 在一些实施方案中,最终的被吸收物包括:(1) 50%-75%之间的具有药物的液体活性物质,其在颗粒表面上或孔隙内部中,例如但不限于负载(即结合)有大环内酯的热解二氧化硅;(2) 粘合粘结剂,例如但不限于陶瓷粘合剂,例如但不限于环氧树脂粘合剂;(3) 疏水性柔性聚合物,例如但不限于聚氨酯,或其任意组合。

[0024] 在一些实施方案中,本发明的组合物是药物递送装置,其包括:a) 包含以下的复合物:(i) 惰性材料的颗粒,其中惰性材料吸附颗粒表面上的药物(例如与颗粒结合的药物)或孔隙内部的药物(例如孔内容纳的药物);(ii) 填充剂;(iii) 粘合粘结剂;(iv) 疏水性柔性聚合物;或其任意组合,以及b) 在主体/芯(core)的整个或部分外表面上的任意的涂层;其中涂层是完整的/连续的或穿孔的,例如但不限于其中涂层可以是布特伐尔(butvar)和/或聚对二甲苯(parleyne)。

[0025] 在一些实施方案中,本发明的组合物是药物递送装置,其包括:a) 包含以下的复合物:(i) 惰性材料的颗粒,其中惰性材料吸附颗粒表面上的药物(例如与颗粒结合的药物)或孔隙内部的药物(例如孔内容纳的药物);(ii) 粘合粘结剂;(iii) 疏水性柔性聚合物;或其任意组合,以及b) 在主体/芯的整个或部分外表面上的任意的涂层;其中涂层是完整的/连续的或穿孔的,例如但不限于其中涂层可以是布特伐尔和/或聚对二甲苯。

[0026] 在一些实施方案中,本发明的组合物包括免疫抑制药,其中所述免疫抑制药包括环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司和其衍生物或其任意组合。在一些实施方案中,本发明的组合物包括免疫抑制药,其中所述免疫抑制药是抗生素大环内酯,比如被用作免疫抑制剂或免疫调节剂的他克莫司、环孢菌素、吡美莫司(pimecrolimus)、西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)、德福莫司(deforolimus)、替西罗莫司(temsirolimus)、佐他莫司(zotarolimus)、阿贝莫司(abetimus)、胍立莫司(gusperimus)和霉酚酸或其任意组合。在一些实施方案中,将多于一种药物(例如2种、3种、4种、5种等)负载到基质中,以便以独立和并行方式释放,而每种药物的释放均根据(a) 其在外部介质中的天然溶解度和(b) 屏障,无论是由疏水性聚合物、外部不渗透性屏障还是两者构成的屏障。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约1重量%至约60重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约30重量%至约40重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约10重量%至约17重量%之间。

[0027] 在本发明的组合物的一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约10重量%至约15重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约10重量%至约13重量%之

间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约5重量%至约20重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约10重量%至约20重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约13重量%至约20重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约15重量%至约20重量%之间。

[0028] 在一些实施方案中,本发明的组合物是药物递送装置,其包括:a)包含以下的复合物:(i)惰性材料的颗粒,其中惰性材料吸附颗粒表面上的药物(例如与颗粒结合的药物)或孔隙内部的药物(例如孔内容纳的药物);(ii)填充剂;(iii)粘合粘结剂;以及b)在主体/芯的整个或部分外表面上的任意的涂层;其中涂层是完整的/连续的或穿孔的,例如但不限于其中涂层可以是聚对二甲苯。

[0029] 在一些实施方案中,本发明的组合物是药物递送装置,其包括:a)包含以下的复合物:(i)惰性材料的颗粒,其中惰性材料吸附颗粒表面上的药物(例如与颗粒结合的药物)或孔隙内部的药物(例如孔内容纳的药物);和(ii)粘合粘结剂;以及b)在主体/芯的整个或部分外表面上的任意的涂层;其中涂层是完整的/连续的或穿孔的,例如但不限于其中涂层可以是聚对二甲苯。

[0030] 在本发明的组合物的一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约30重量%至约40重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约32重量%至约38重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约5重量%至约40重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约10重量%至约40重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约23重量%至约40重量%之间。在一些实施方案中,基质中大环内酯的浓度在约15重量%至约40重量%之间。

[0031] 在本发明的组合物的一些实施方案中,所述聚对二甲苯(parylene)涂层的厚度在约0.3 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述聚对二甲苯涂层的厚度在约0.3 $\mu\text{m}$ 至约10 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述聚对二甲苯涂层的厚度在约0.3 $\mu\text{m}$ 至约5 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述聚对二甲苯涂层的厚度在约0.3 $\mu\text{m}$ 至约3 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述聚对二甲苯涂层的厚度在约0.3 $\mu\text{m}$ 至约1 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述聚对二甲苯涂层的厚度在约1 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述聚对二甲苯涂层的厚度在约3 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述聚对二甲苯涂层的厚度在约5 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述聚对二甲苯涂层的厚度在约10 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ 之间。

[0032] 在本发明的组合物的一些实施方案中,所述布特伐尔涂层的厚度在约1 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述布特伐尔涂层的厚度在约5 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述布特伐尔涂层的厚度在约10 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述布特伐尔涂层的厚度在约15 $\mu\text{m}$ 至约20 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述布特伐尔涂层的厚度在约1 $\mu\text{m}$ 至约15 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述布特伐尔涂层的厚度在约1 $\mu\text{m}$ 至约10 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述布特伐尔涂层的厚度在约1 $\mu\text{m}$ 至约5 $\mu\text{m}$ 之间。在一些实施方案中,所述布特伐尔涂层的厚度在约5 $\mu\text{m}$ 至约15 $\mu\text{m}$ 之间。

[0033] 在本发明的组合物的一些实施方案中,芯/主体还包括附接至芯/主体的远侧尖端部分的小管延伸部(canalicular extension),其中,所述小管延伸部被配置用于插入穿过泪点孔(punctual aperture)和泪点(punctum)并定位在泪小管(lacrimal canaliculus)中。在一些实施方案中,小管延伸部具有长度L1,而主体具有长度L2,其中长度L1与长度L2

之比在约2:1至约10:1之间。在一些实施方案中,长度L1与长度L2之比在约2:1至约8:1之间。在一些实施方案中,长度L1与长度L2之比在约2:1至约6:1之间。在一些实施方案中,长度L1与长度L2之比在约2:1至约4:1之间。在一些实施方案中,长度L1与长度L2之比在约4:1至约10:1之间。在一些实施方案中,长度L1与长度L2之比在约6:1至约10:1之间。在一些实施方案中,长度L1与长度L2之比在约8:1至约10:1之间。

[0034] 在本发明的组合物的一些实施方案中,小管延伸部被配置用于定位在泪小管和/或鼻泪管(nasolacrimal duct)中。在一些实施方案中,芯/主体具有外表面,并且被配置为插入穿过泪点孔并定位在泪点或泪小管中,其中所述主体是整体式胶囊结构或圆柱体形状。在一些实施方案中,所述组合物包括覆盖主体的外表面的聚对二甲苯涂层或布特伐尔涂层,所述聚对二甲苯涂层或布特伐尔涂层对药物(例如大环内酯)基本上是不渗透的(其表面在超过1.4纳米的厚度下是不渗透的);以及聚对二甲苯涂层或布特伐尔涂层孔中的至少一个孔,其中孔的量和/或大小被配置为以治疗有效剂量释放大环内酯(例如但不限于他克莫司)持续1天至360天(例如1天、2天、3天、4天、5天等)的时期。在一些实施方案中,所述时期在1天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在1天至120天之间。在一些实施方案中,所述时期在1天至90天之间。在一些实施方案中,所述时期在1天至60天之间。在一些实施方案中,所述时期在1天至30天之间。在一些实施方案中,所述时期在1天至21天之间。在一些实施方案中,所述时期在1天至14天之间。在一些实施方案中,所述时期在1天至10天之间。在一些实施方案中,所述时期在1天至7天之间。在一些实施方案中,所述时期在7天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在10天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在14天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在21天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在30天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在60天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在90天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在120天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在7天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在10天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在14天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在21天至180天之间。在一些实施方案中,所述时期在30天至120天之间。在一些实施方案中,所述时期在60天至120天之间。在一些实施方案中,所述时期在90天至120天之间。在一些实施方案中,所述时期在60天至90天之间。

[0035] 在一些实施方案中,他克莫司(FK-506)——一种源自细菌筑波链霉菌(*Streptomyces tsukubaensis*)的抗生素大环内酯——是一种强力的免疫调节剂,其能够通过抑制钙调磷酸酶(calcineurin,一种对白细胞介素(IL)-2和IL-4转录至关重要的胞质内蛋白质)减少由T淋巴细胞产生的炎性介质。

[0036] 他克莫司(IUPAC名称:(3S,4R,5S,8R,9E,12S,14S,15R,16S,18R,19R,26aS)-5,19-二羟基-3-((1E)-1-[(1R,3R,4R)-4-羟基-3-甲氧基环己基]丙-1-烯-2-基)-14,16-二甲氧基-4,10,12,18-四甲基-8-(丙-2-烯-1-基)-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-十六氢-3H-15,19-环氧吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂环二十三碳烯(oxazacyclotricosine)-1,7,20,21(4H,23H)-四酮; $C_{44}H_{69}NO_{12}$ )也称为FK-506、FR-900506和藤霉素(Fujimycin),是从筑波链霉菌分离的具有图1所示的化学结构的大环内酯。

[0037] 他克莫司与FKBP-12蛋白结合并与钙依赖性蛋白形成复合物,从而抑制钙调磷酸酶磷酸酶活性并导致细胞因子的产生减少。此药剂在体内展现出强力的免疫抑制活性,并

阻止T淋巴细胞响应于抗原刺激或促有丝分裂刺激而激活。

[0038] 他克莫司还可以有效治疗免疫介导的疾病,比如角膜移植排斥、眼部炎症、眼部类天疱疮、变应性鼻炎和葡萄膜炎。

[0039] 在本发明的组合物的一些实施方案中,复合物中的大环内酯的浓度在1重量%至50重量%之间,其中最终泪点塞中的大环内酯的浓度在20%至40%之间。

[0040] 本发明提供了药物组合物和KCS治疗方法。本发明是植入物的形式的组合物,其中所述植入物被配置为提供一种或多种治疗剂的延长的释放时间。在一些实施方案中,所述植入物呈现芯的形状。在一些实施方案中,所述植入物呈现塞的形状。在一些实施方案中,所述治疗剂是大环内酯。在一些实施方案中,所述大环内酯是他克莫司。

[0041] 在本发明的组合物的一些实施方案中,植入物被配置为在眼内施用含有他克莫司的植入物后一个时间段(例如至少一周或例如约两个月与约六个月之间)内释放药物。在一些实施方案中,所述时间段在一周与一年之间。在一些实施方案中,所述时间段在一周与九个月之间。在一些实施方案中,所述时间段在一周与六个月之间。在一些实施方案中,所述时间段在一周与三个月之间。在一些实施方案中,所述时间段在一周与一个月之间。在一些实施方案中,所述时间段在一个月与一年之间。在一些实施方案中,所述时间段在一个月与九个月之间。在一些实施方案中,所述时间段在一个月与六个月之间。在一些实施方案中,所述时间段在一个月与三个月之间。在一些实施方案中,所述时间段在三个月与一年之间。在一些实施方案中,所述时间段在六个月与一年之间。在一些实施方案中,所述时间段在九个月与一年之间。在一些实施方案中,所述时间段在三个月与九个月之间。在一些实施方案中,所述时间段在三个月与六个月之间。在一些实施方案中,所述时间段在六个月与九个月之间。

[0042] 在本发明的组合物的实施方案中,组合物是药物组合物塞,其被配置为提供眼内用途例如治疗眼部病症。在一些实施方案中,所述药物组合物是包括固体复合粉末的塞,其中所述固体复合粉末分散在至少一种软聚合物中。在一些实施方案中,所述固体复合粉末包括有机微粒,所述有机微粒包括生物活性剂、惰性载体、粘结剂或其任意组合。在本发明的组合物的一些实施方案中,有机微粒被配置为吸收药物,即被配置为携带药物(即,药物载体;例如但不限于热解二氧化硅)。有机微粒的表面积可以在5至1000平方米/克之间(热解二氧化硅表面积为10至600平方米/克;硅胶约为800平方米/克;碳酸钙表面积为5至24平方米/克)。

[0043] 在本发明的组合物的一些实施方案中,可以将生物活性剂溶解、分散、乳化、结合、吸附、浸渍、混合或以其他方式置于固体有机基质中。在一些实施方案中,可以将生物活性剂直接与有机基质混合。在一些实施方案中,生物活性剂可以被吸附到另一种材料,例如可以与有机基质混合的微粒和/或纤维状物质。

[0044] 在本发明的组合物的一些实施方案中,首先将生物活性剂溶解、分散或乳化成有机化合物(或例如其前体)、熔体、溶液、乳液或分散体。在一些实施方案中,固体有机基质可以由聚合物、低聚物、单体、蜡、油、增塑剂和其任意组合构成。

[0045] 在本发明的组合物的一些实施方案中,可以将包含药物(例如,大环内酯,例如他克莫司)的有机微粒与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合,所述至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体例如为但不限于:柠檬酸钠或磷酸氢钙和/或(a)填料或增

量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;(b) 粘结剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如甘油;(d) 崩解剂,例如琼脂(agar-agar)、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(e) 溶解阻滞剂,例如石蜡;(f) 吸收促进剂,例如季铵化合物;(g) 润湿剂,例如十六醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土粘土和果胶;(i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或其任意组合。

[0046] 在本发明的组合物的一些实施方案中,使用粘结剂将所述有机微粒和惰性载体结合在一起以产生复合基质。在一些实施方案中,示例性聚合物包括但不限于聚(二甲基硅氧烷)、聚氨酯、环氧树脂、甲基丙烯酸甲酯聚合物、丙烯酸共聚物、聚酯、聚酰胺、聚乙烯、聚丙烯、乙烯共聚物和三元共聚物、丙烯共聚物和三元共聚物、含氟聚合物、乙烯基、苯乙烯、聚碳酸酯、氨基树脂和酚醛树脂或其组合。其他示例性聚合物包括交联的丙烯酸或甲基丙烯酸网络,包括通过紫外线(UV)固化形成的网络。在一些实施方案中,所述芯(吸收或存在药物的地方)包含热固性聚合物。在一些实施方案中,示例性蜡包括但不限于石蜡、酰胺、酯、脂肪酸衍生物、脂肪醇衍生物、硅酮和磷脂。

[0047] 在本发明的组合物的一些实施方案中,含有生物活性剂(例如但不限于他克莫司)的复合基质可以是固体形式,例如粉末、薄片(flake)、纤维或其任意组合。在一些实施方案中,可以使用研钵和研杵、电子研磨机等研磨设备将所述复合物研磨和/或微粉化为<100 $\mu\text{m}$ 或<30 $\mu\text{m}$ 的尺寸的精细粉末。在一些实施方案中,精细的复合物粉末可以用柔性聚合物分散和/或与柔性聚合物混合。在一些实施方案中,柔性聚合物可以是医用聚合物,例如包括具有亲水性和/或疏水性特征的聚合物。在一些实施方案中,示例性聚合物包括但不限于:硅酮、聚丙烯酸酯、聚氨酯或这些聚合物中两种或更多种的组合。

[0048] 在本发明的组合物的一些实施方案中,聚氨酯可以根据需要成形,或者可以根据需要调整其渗透性,以实现生物活性剂从装置向患者的预定释放速率。在一些实施方案中,聚合物包括由均聚物或杂聚物制成的一种或多种聚合物。

[0049] 在本发明的组合物的一些实施方案中,混合物包括(1) 聚合物和(2) 粉末,所述混合物形成为固体的自支撑形状。在一些实施方案中,自支撑形状可以是组合物(即固体芯)的所需形状,其通过例如修边或切割进一步加工成所需形状。在一些实施方案中,形状可以是但不限于圆柱体、塞、硬币、圆盘(disk)、板、立方体、球体、纤维、盒、菱形、环、“S”、“L”、“T”、腹板(web)、网络(net)、网格(mesh)、“U”、或“V”。

[0050] 在一些实施方案中,泪点塞的组合物可以适当地类似于以下组合物中的一种或多种:**Evolute**<sup>®</sup> (Mati Therapeutics, 奥斯汀, 得克萨斯州)、Bimatoprost SR (Allergan, 都柏林, 爱尔兰)、ENV515 (Envisia Therapeutics 公司, 达勒姆, 北卡罗莱纳州)、OTX-TP (Ocular Therapeutics, 贝德福德, 马萨诸塞州) 和 iDose<sup>™</sup> (Glaukos, 圣克莱门特, 加利福尼亚州)。

[0051] 在本发明的组合物的一些实施方案中,可以将外壳涂层添加到固体芯的外部。在一些实施方案中,涂层包含对治疗性化合物(例如,但不限于大环内酯,例如他克莫司)基本上不可渗透的第二不可生物降解的聚合物。在一些实施方案中,与治疗化合物对第一不可生物降解的聚合物的渗透性相比,涂层对治疗化合物的渗透性至少更低(例如,渗透性降低1%,渗透性降低5%,渗透性降低10%,渗透性降低20%,渗透性降低30%,渗透性降低

40%，渗透性降低50%，渗透性降低60%，渗透性降低70%等)。在一些实施方案中，外壳涂层可以是布特伐尔和/或聚对二甲苯。

[0052] 本发明描述了一种药物递送装置，其包括：1) 惰性材料的颗粒，其将药物吸附在颗粒的表面上或孔隙内部；2) 惰性聚合物基质，其中药物-惰性颗粒分散于此，其中聚合物与药物没有化学相互作用并提供机械包装，并且其中药物在颗粒上的浓度以及颗粒在聚合物基质中的负载被配置为控制药物储器(reservoir)容量；3) 疏水性柔性聚合物，其将聚合物基质连接成一种形状并为药物释放创造屏障；4) 在疏水性聚合物不足以控制释放的情况下，将穿孔的外部屏障应用于固体芯。在一些实施方案中，屏障的渗透性和/或屏障中孔的尺寸和数量被配置为控制药物(例如但不限于他克莫司)的释放速率。

[0053] 图2A展示了本发明的实施方案，其示出了泪点塞或植入物的透视图。

[0054] 图2B展示了本发明的实施方案，其示出了泪点塞或植入物的透视图，其中截面A-A是具有用于泪液引流(tear draining)的一个或多个腔的植入物的仰视图。

[0055] 图2C展示了本发明的实施方案，其示出了泪点塞或植入物的透视图，其中线A-A是植入物的侧视图。

[0056] 图2D和2E展示了本发明的实施方案，其示出了泪点塞或植入物的透视图，其中截面B-B是沿着线B-B截取的横截面视图。

[0057] 图3展示了本发明的实施方案，其示出了泪点塞的生产方法的示意图。在一个实施方案中，所述方法的第一阶段由制造微粒(PS)构成，所述微粒由他克莫司、热解二氧化硅和溶剂组成。所述方法的第二阶段由制造复合基质构成，所述制造复合基质由以下组成：将微粒和高岭土组合，然后与环氧树脂胶混合。复合基质形成糊状混合物，其被用于填充泪点塞铸模型腔(molding cavity)。复合物固化24小时后，可以将塞以其最终形状从模具中取出。

[0058] 在本发明的组合物的一些实施方案中，所述组合物包含药物递送组合物，所述药物递送组合物包含(1)含有高岭土的填充剂，(2)含有热解二氧化硅的吸收性材料，(3)含有环氧树脂的粘结剂，和(4)含有5-40重量%之间的他克莫司的第一活性剂。

[0059] 在本发明的组合物的一些实施方案中，所述组合物包含药物递送组合物，所述药物递送组合物包含(1)含有高岭土的填充剂，(2)含有热解二氧化硅的吸收性材料，(3)含有环氧树脂的粘结剂，和(4)含有5-40重量%之间的他克莫司的第一活性剂，其中所述组合物是泪点塞的形式。

[0060] 在一些实施方案中，本发明是一种方法，其包括：(1)将组合物施用给需要其的哺乳动物的眼睛，其中所述组合物每天释放0.5-10微克的第一活性剂，并且其中所述组合物包含(2)含有高岭土的填充剂，(3)含有热解二氧化硅的吸收性材料，(4)含有环氧树脂的粘结剂，和(5)含有5-40重量%之间的他克莫司的第一活性剂。

[0061] 在本发明的组合物的一些实施方案中，所述组合物包含药物递送组合物，所述药物递送组合物包含(1)含有热解二氧化硅的吸收性材料，(2)含有环氧树脂的粘结剂，和(3)含有5-40重量%之间的他克莫司的第一活性剂。

[0062] 在本发明的组合物的一些实施方案中，所述组合物包含药物递送组合物，所述药物递送组合物包含(1)含有热解二氧化硅的吸收性材料，(2)含有环氧树脂的粘结剂，和(3)含有5-40重量%之间的他克莫司的第一活性剂，其中所述组合物是泪点塞的形式。

[0063] 在一些实施方案中，本发明是一种方法，其包括：(1)将组合物施用给需要其的哺

乳动物的眼睛,其中所述组合物每天释放0.5-10微克的第一活性剂,并且其中所述组合物包含(2)含有热解二氧化硅的吸收性材料,(3)含有环氧树脂的粘结剂,和(4)含有5-40重量%之间的他克莫司的第一活性剂。

[0064] 本发明的方法和组合物的一些实施方案还可以使用在公开为W02016/083891的PCT/IB2015/002345中描述的方法和组合物,将此文献通过引用以其整体并入本文。

#### [0065] 实施例:塞/固体芯的制备

[0066] 在本发明的组合物的实施方案的一个实施例中,制备了含有他克莫司的塞样品。将样品在37摄氏度下孵育不同的时间,以确定对从样品释放入极性溶液(PBS)的他克莫司释放曲线的时间影响。

#### [0067] 微粒制备

[0068] 首先,将生物活性剂吸附或负载在热解二氧化硅(FS)上。所述生物活性剂是他克莫司(TAC)。将0.331g的FS与溶解在10g溶剂(1THF:1乙醇(w/w))中的0.222g TAC混合。极性溶剂的另外的例子是:甲醇、异丙醇、丙酮和/或乙酸乙酯。将TAC/FS混合物在环境温度下干燥24小时。

#### [0069] 复合基质制备和成型

##### [0070] 类型A:复合基质

[0071] 在生成复合基质的实施例中,将0.046g的高岭土粉末和0.123g的FS微粒和0.076g的医用级环氧树脂(EPO-TEK 301,由美国Epo-Tek制造)混合在一起。将所述混合物混合直至形成糊状物(paste)。将所述糊状物在模具内在环境温度下固化24小时。所得的组合物具有固体复合塞的特征。图3是显示复合基质泪点塞的制备和生产的示意图。

##### [0072] 类型B:环氧树脂基质

[0073] 在不使用填充剂(即高岭土粉末)的情况下生成环氧树脂基质的实施例中,将0.123g FS微粒和0.123g医用级环氧树脂(EPO-TEK301,由美国Epo-Tek制造)混合在一起。将所述混合物混合直至形成糊状物。将所述糊状物在模具内在环境温度下固化24小时。所得的组合物具有固体复合塞的特征。

#### [0074] 溶液制备-释放介质缓冲液

[0075] 所述溶液包括以下:0.01M PBS、0.005%BAK和0.1%TRITON X-100。

#### [0076] 塞涂覆方法

[0077] 所述塞的外层涂层可以是:(1)在作为溶剂的四氢呋喃(THF)中的布特伐尔5%(W/V)或(2)聚对二甲苯涂层-聚氨酯塞,其通过气相沉积法涂覆了2-5 $\mu$ m的聚对二甲苯。为了涂覆塞,将塞放置在真空沉积室(Simtal Coating Ltd.)中,并在室中抽真空至约0.1托。将聚对二甲苯二聚物(二-对二甲苯)在大约150 $^{\circ}$ C下蒸发。然后,单体(对二甲苯)的热解在大约680 $^{\circ}$ C和0.5托实现(例如但不限于,二氯[2.2]对环芳烷中的芳基-氯键在680 $^{\circ}$ C(标准热解温度)下断裂)。然后,单体在大约室温(大约25 $^{\circ}$ C)下进入沉积室,并且被吸附和聚合入聚氨酯塞。

#### [0078] 最终的塞样品特性:

[0079] 复合物重量为3mg,具有30%他克莫司。详情参见表1:

#### [0080] 表1:

[0081]

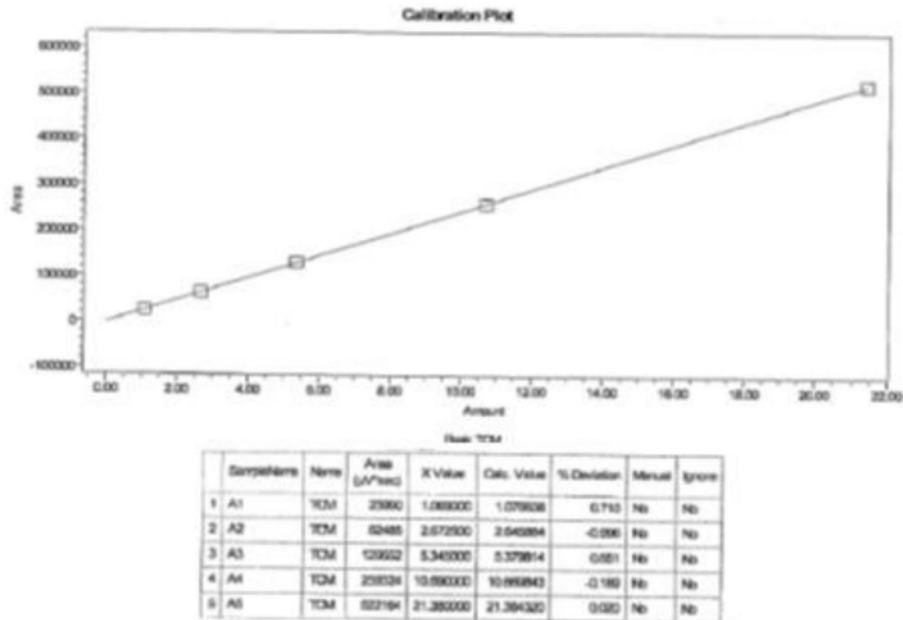
	第37天	复合物重量	PBS+BAK(0.005%)+TRITON(0.1%)	
	在PBS+BAK+Triton中	3 mg	0.5 g	
19-1	1	3.90	0.526	A 1= 复合物
19-2	3	3.90	0.525	他克莫司
19-3	5	3.90	0.534	
19-4	9	3.90	0.524	
19-5	20	3.90	0.527	
19-6	30	3.90	0.529	
19-7	60	3.90	0.531	
19-8	90	3.90	0.530	
19-9	1	3.93	0.527	A 2 = 复合物
19-10	3	3.93	0.525	他克莫司
19-11	5	3.93	0.524	
19-12	9	3.93	0.534	
19-13	20	3.93	0.523	
19-14	30	3.93	0.525	
19-15	60	3.93	0.521	
19-16	90	3.93	0.545	
19-17	1	1.84	0.523	B1 = 环氧树脂
19-18	3	1.84	0.524	他克莫司
19-19	5	1.84	0.531	
19-20	9	1.84	0.527	
19-21	20	1.84	0.528	
19-22	30	1.84	0.530	
19-23	60	1.84	0.524	
19-24	90	1.84	0.546	
19-25	1	1.90	0.531	B2 = EPOXY
19-26	3	1.90	0.530	TACROLIMUS
19-27	5	1.90	0.534	
19-28	9	1.90	0.530	
19-29	20	1.90	0.533	
19-30	30	1.90	0.527	
19-31	60	1.90	0.525	
19-32	90	1.90	0.525	

[0082] 实施例

[0083] 他克莫司 (TCM) 的HPLC-MS-MS方法的研发

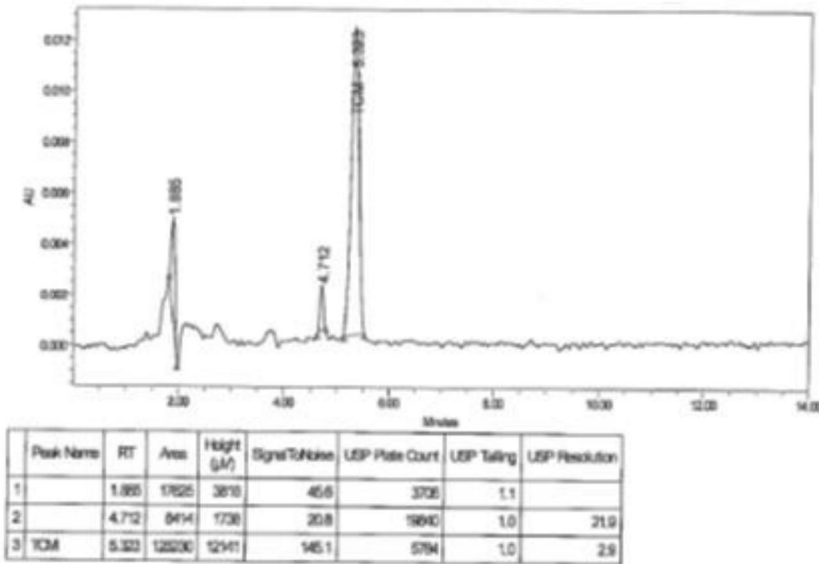
[0084] 他克莫司 (TCM) 校准曲线:

[0085]



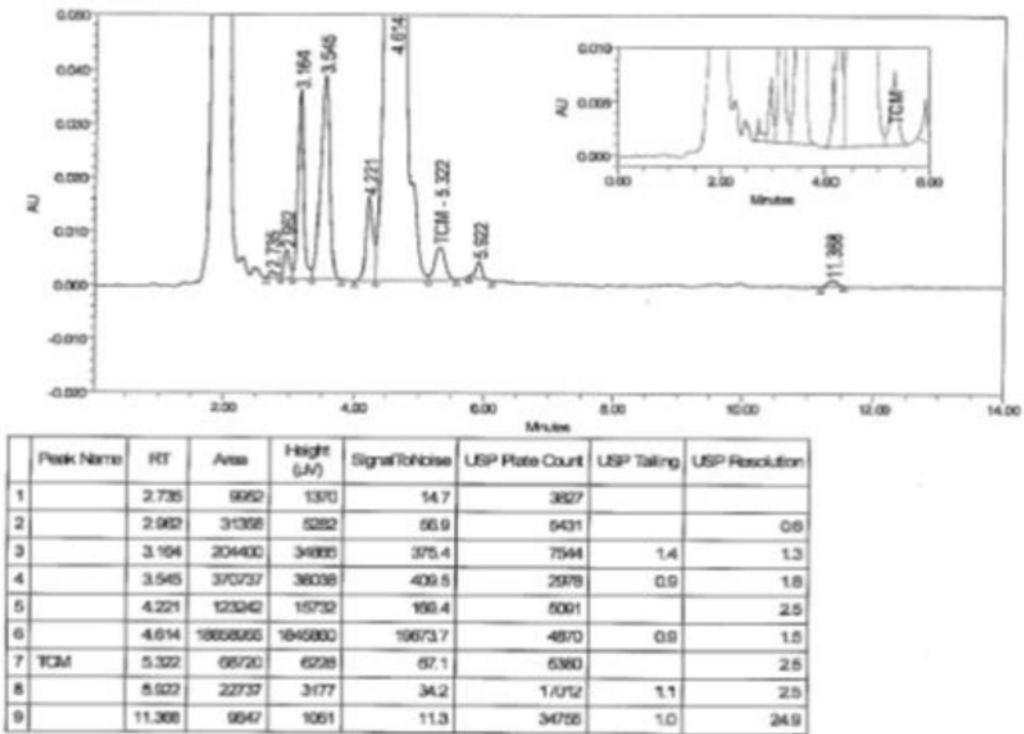
[0086] 标准溶液色谱图 (PBS) :

[0087]



[0088] 样品溶液的代表性色谱图：

[0089]



[0090] 结果：

[0091] 表2提供了分别用于图4和图5所示的缓释曲线和累积缓释曲线中的样品的列表。样品19-1至19-8是类型A,COM TAC 1。样品19-9至19-16是类型A,COM TAC 2。样品19-17至19-24是类型B,EPO TAC 1。样品19-25至19-32是类型B,EPO TAC 2。详情参见表2。

[0092] 表2：

[0093]

	第37天	复合物重量	PBS+BAK(0.005%)+TRITON(0.1%)	他克莫司的里
	在PBS+BAK+Triton中	3 mg	0.5 g	( $\mu\text{g/mL}$ )
19-1	1	3.90	0.526	10.07
19-2	3	3.90	0.525	10.16
19-3	5	3.90	0.534	10.79
19-4	9	3.90	0.524	14.55
19-5	20	3.90	0.527	20.6
19-6	30	3.90	0.529	15.65
19-7	60	3.90	0.531	14.110
19-8	90	3.90	0.530	13.840
19-9	1	3.93	0.527	10.97
19-10	3	3.93	0.525	11.18
19-11	5	3.93	0.524	12.23
19-12	9	3.93	0.534	15.85
19-13	20	3.93	0.523	19.22
19-14	30	3.93	0.525	17.41
19-15	60	3.93	0.521	12.520
19-16	90	3.93	0.545	14.910
19-17	1	1.84	0.523	9.07
19-18	3	1.84	0.524	5.58
19-19	5	1.84	0.531	5.81
19-20	9	1.84	0.527	10.87
19-21	20	1.84	0.528	13.47
19-22	30	1.84	0.530	14.1
19-23	60	1.84	0.524	11.190
19-24	90	1.84	0.546	12.490
19-25	1	1.90	0.531	9.030
19-26	3	1.90	0.530	9.21
19-27	5	1.90	0.534	7.83
19-28	9	1.90	0.530	13.74
19-29	20	1.90	0.533	15.09
19-30	30	1.90	0.527	12.7
19-31	60	1.90	0.525	12.070
19-32	90	1.90	0.525	10.610

[0094] 图4展示了复合基质他克莫司塞和环氧树脂基质他克莫司塞的三个月的缓释曲线。

[0095] 图5展示了复合基质他克莫司塞和环氧树脂基质他克莫司塞的三个月的累积缓释曲线。

[0096] 体内实验:

[0097] 研究评价EXP-DE泪点塞在犬模型中的有效性和可行性。模型:具有严重临床KCS的北京犬(Pekingese dog),Schirmer泪液测试(Schirmer's Tear Test)=0mm/min,无泪液产生。在犬中,正常泪液产生的参考范围是15-20mm/min。程序:麻醉下,在每只眼中,将具有他克莫司的泪点塞在结膜下植入。

[0098] 图6A和6B展示了犬模型中泪点塞的结膜下植入。

[0099] 泪点塞具有圆柱体形状以及各自的长度和直径,如表3所展示。

[0100] 表3:

[0101]

样品	长度 (cm)	直径 (mm)	配方	重量mg (总计)	他克莫司 (mg)	OD右	OS左
1.2-2	1.4	1.2	环氧树脂	21.3	6.39	X	
1.0-2	1.2	1	高岭土	17.3	5.19		X
1.0-9	1.2	1	高岭土	17.3	5.19	X	

[0102] 术后2周、4周、8周和16周后针对红眼、眼分泌物(ocular discharge)进行随访,并进行Schirmer泪液测试(STT)。

[0103] 结果:

- [0104] • 植入:OD、OS STT=0
- [0105] • 术后2周:OD、OS STT=10mm/min。
- [0106] • 术后4周:OD、OS STT>20mm/min。
- [0107] • 新植入:OD
- [0108] • 术后8周:OD=12mm/min OS=7mm/min。
- [0109] • 术后13周:OD=15mm/min OS=01mm/min。
- [0110] 图6C展示了具有他克莫司的结膜下泪点塞植入物对犬模型的泪液产生的影响,其示出了STT结果。

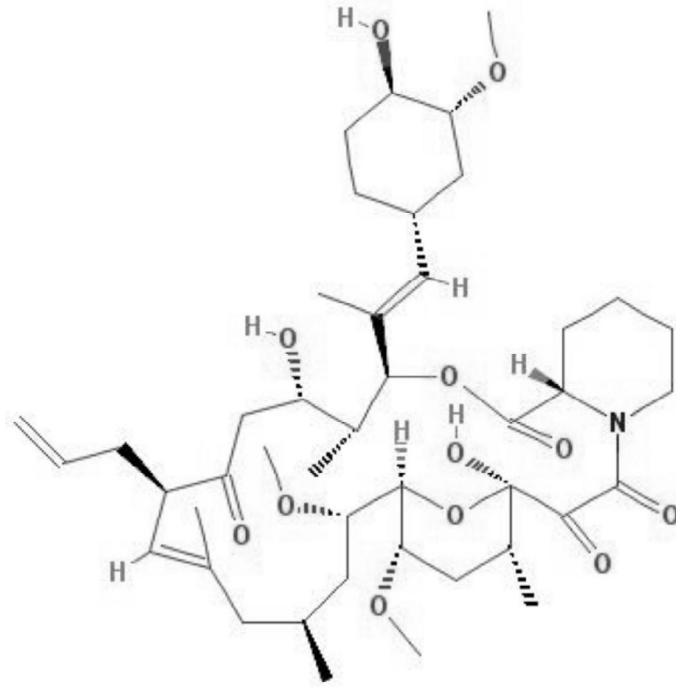


图1



图2A

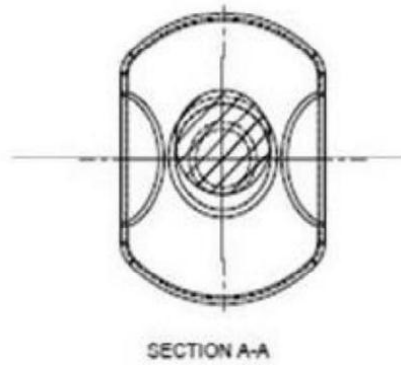


图2B

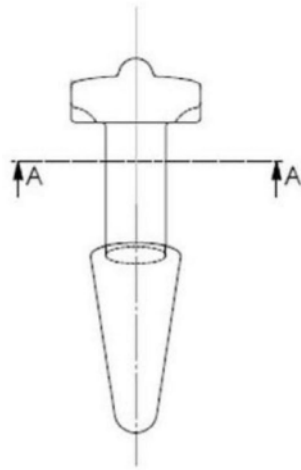


图2C

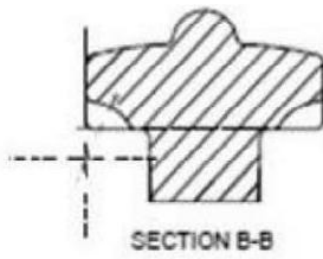


图2D

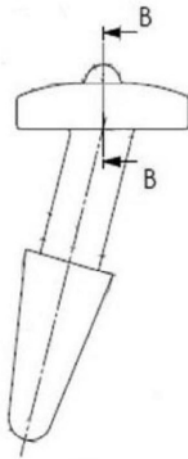


图2E

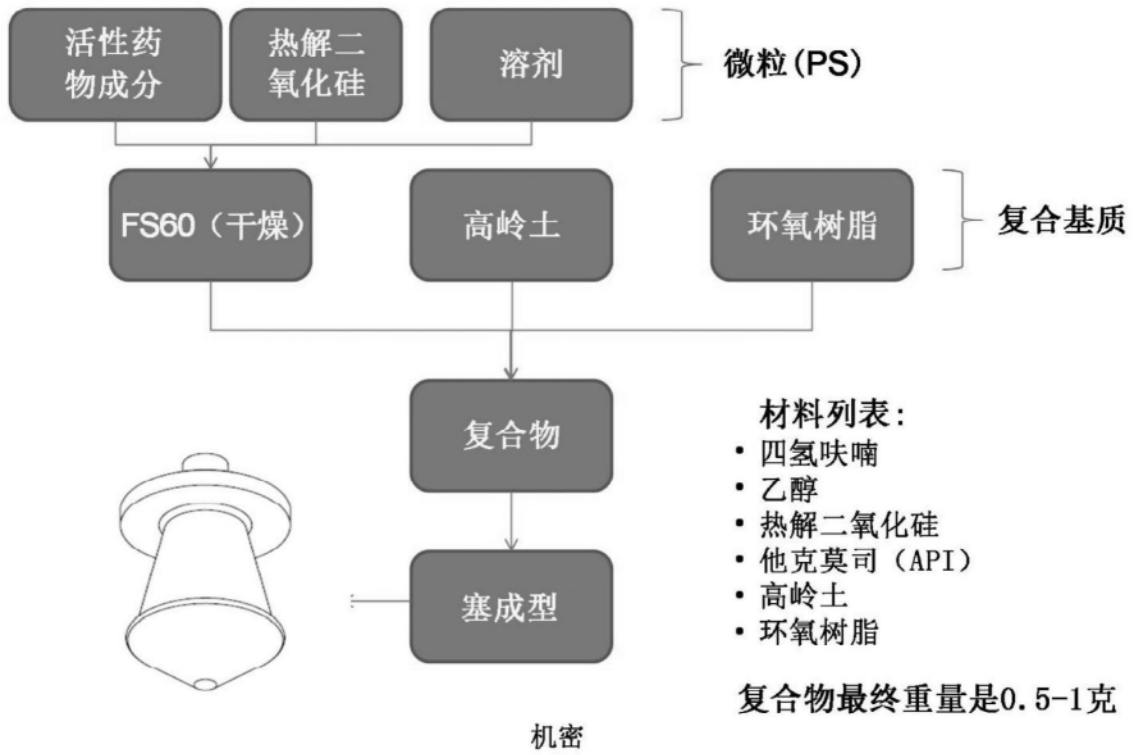


图3

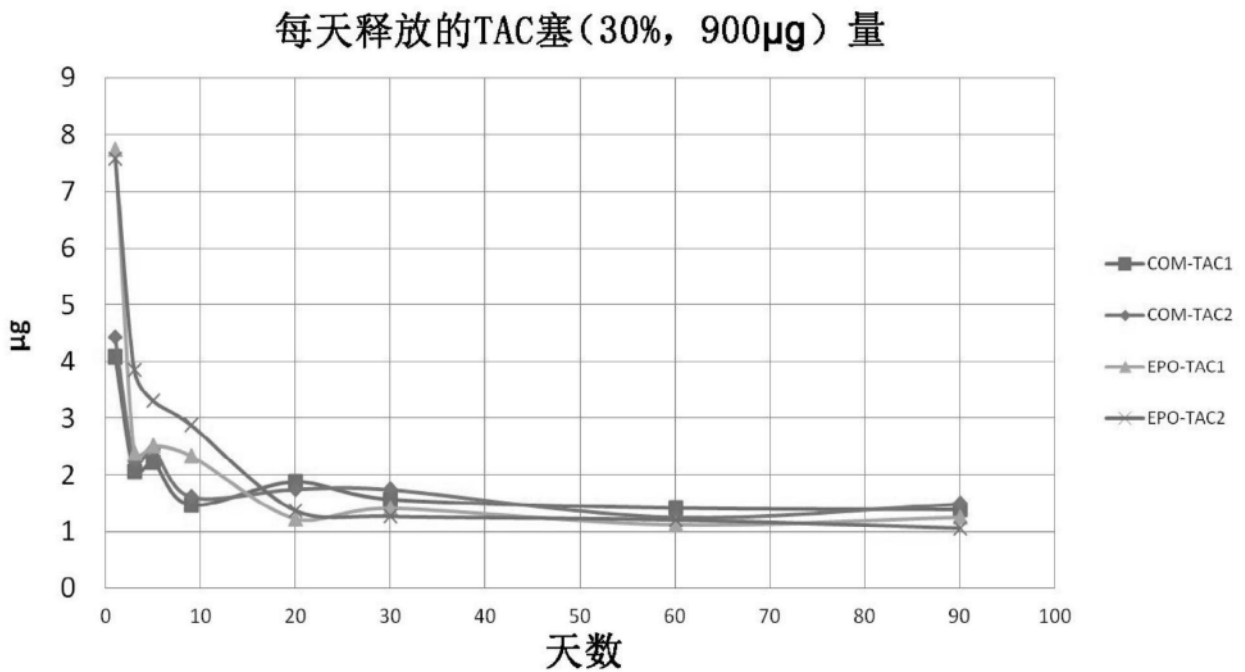


图4

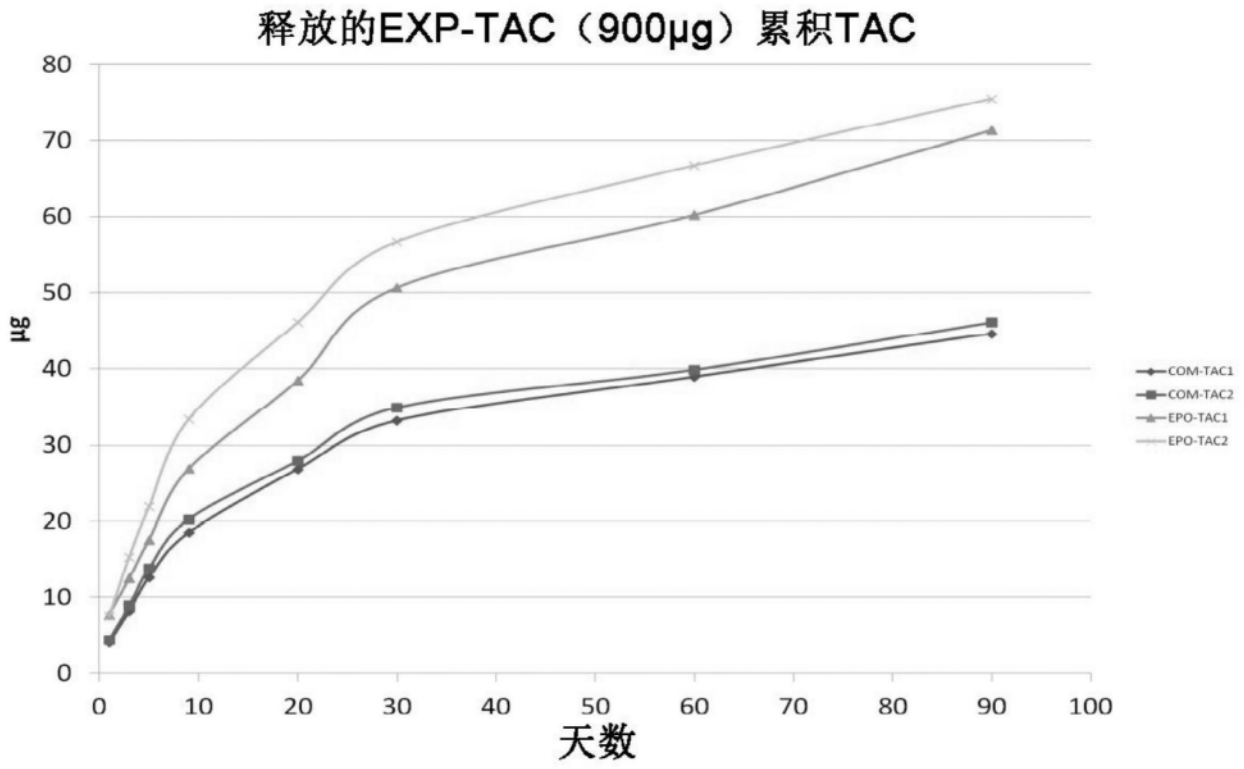


图5



图6A



图6B

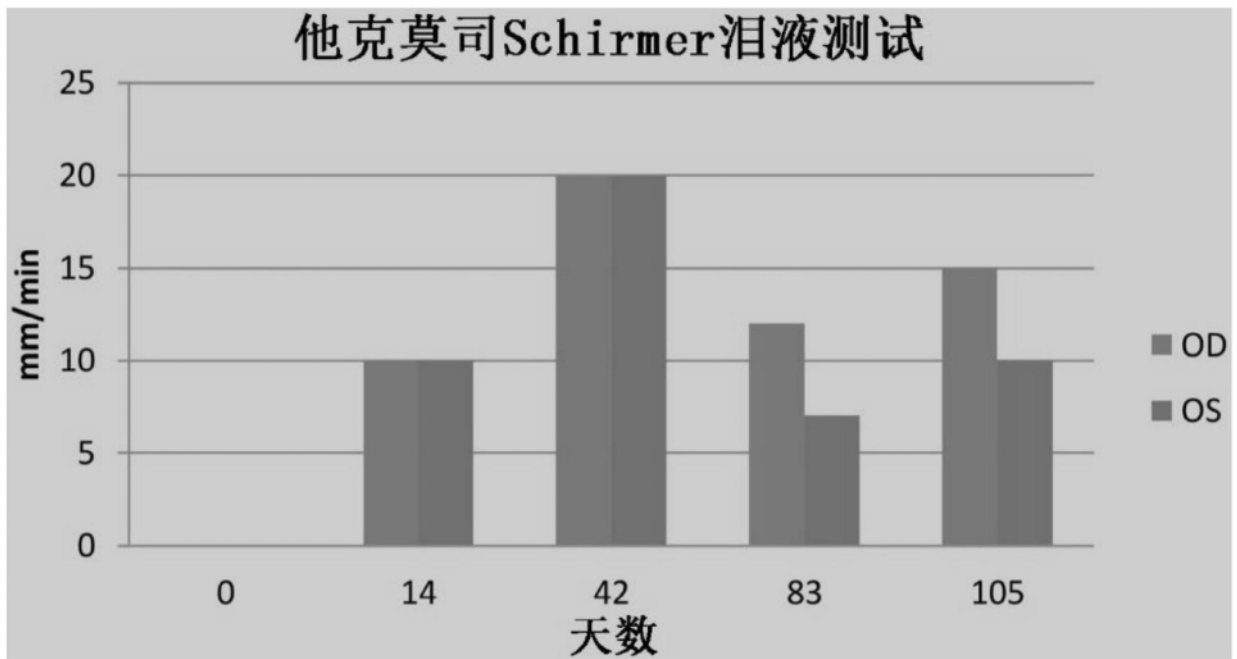


图6C