



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102821753 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 12

(21) 申请号 201180014998. 5

A61K 31/5575(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 01. 21

A61K 47/34(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/297, 660 2010. 01. 22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 09. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/021971 2011. 01. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02011/091205 EN 2011. 07. 28

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 M·R·罗宾逊 J·伯克 R·希夫曼

(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)

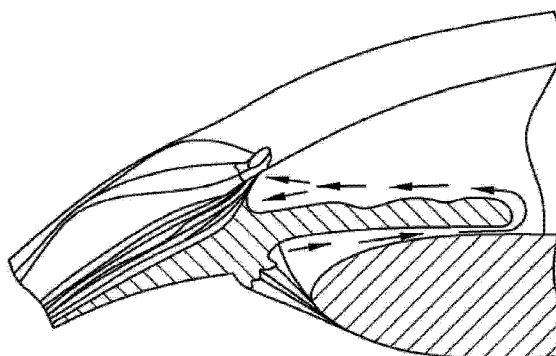
权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 5 页

(54) 发明名称

前房内持续释放治疗药植入物

(57) 摘要

本发明描述了包含至少一种用于治疗至少一种眼部病况的治疗药的前房内植入物。本文所述的植入物不锚定至眼部组织,而是由眼前房中存在的液流和重力固定就位。植入物优选地是聚合的、生物可降解的并且向小梁网及相关的眼部组织以及眼前房内部的流体提供至少一种治疗药的持续释放。



1. 一种用于治疗眼部病况的方法,包括步骤:
提供含有至少一种治疗药的至少两种生物可降解性持续释放植入物;
将所述至少两种生物可降解性持续释放植入物植入眼的所述前房中;和
治疗所述眼部病况,
其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物每天释放约 100ng 的所述至少一种生物活性物质持续大于约 1 个月时间。
2. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述眼部病况是青光眼。
3. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述眼部病况是升高的眼内压。
4. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述持续释放植入物在第一个月内释放约 70% 的至少一种治疗药。
5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述至少一种治疗药选自拉坦前列素、比马前列素和曲伏前列素以及它们的盐、酯和前药。
6. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 30% 的治疗药。
7. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 5% 至约 70% 的聚(D,L-丙交酯)。
8. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 5% 至约 40% 的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。
9. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 5% 至约 40% 的聚乙二醇。
10. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 30% 的治疗药、65% 的聚(D,L-丙交酯)和 5% 的聚乙二醇。
11. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 30% 的治疗药、65% 的聚(D,L-丙交酯)和 5% 的聚乙二醇。
12. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 20% 的治疗药、55% 的聚(D,L-丙交酯)、10% 的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)和 5% 的聚乙二醇。
13. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述植入步骤使用施加器完成。
14. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物在所述前房内部植入 24 小时之内在所述下角中稳定下来。
15. 一种用于治疗眼中青光眼的方法,包括步骤:
提供含有至少一种治疗药的至少两种生物可降解性持续释放植入物;
将所述至少两种生物可降解性持续释放植入物植入所述眼的前房中;
允许所述至少两种生物可降解性持续释放植入物在所述下角中稳定下来的足够时间;
允许所述至少两种生物可降解性持续释放植入物释放至少一种治疗药的足够时间;并且
治疗青光眼,
其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物每天释放约 100ng 的所述至少一种

生物活性物质持续大于约 1 个月时间。

16. 如权利要求 15 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物释放所述至少一种治疗药的所述足够时间是大于约 42 天。

17. 如权利要求 15 所述的方法,其中所述至少一种治疗药选自拉坦前列素、比马前列素和曲伏前列素以及它们的盐、酯和前药。

18. 如权利要求 15 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 30% 的治疗药、65% 的聚(D,L- 丙交酯)和 5% 的聚乙二醇。

19. 如权利要求 15 所述的方法,其中所述至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 20% 的治疗药、55% 的聚(D,L- 丙交酯)、10% 的聚(D,L- 丙交酯- 共- 乙交酯)和 5% 的聚乙二醇。

20. 如权利要求 15 所述的方法,其中允许所述至少两种生物可降解性持续释放植入物在所述下角中稳定下来的所述足够时间是约 24 小时。

前房内持续释放治疗药植入物

[0001] 发明人 :MICHAEL R. ROBINSON, JAMES BURKE, RHETT SCHIFFMAN

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求 2010 年 1 月 22 日提交的美国临时专利申请系列 No. 61/297, 660 的权益, 其公开内容通过这种具体引用整体并入本文。

发明领域

[0004] 本发明涉及前房内持续释放植入物和制备并使用它们的方法。

[0005] 概述

[0006] 本文描述了用于治疗眼部病况的眼内系统和方法。具体而言, 描述了局部施用持续释放治疗药递送系统至前房和 / 或至眼的前部玻璃体腔以治疗眼房升高的眼内压。

[0007] 另外, 本文描述了用于治疗眼部病况的方法, 包括步骤: 提供含有至少一种治疗药的至少两种生物可降解性持续释放植入物; 将至少两种生物可降解性持续释放植入物植入眼的前房中; 并且治疗所述眼部病况, 其中至少两种生物可降解性持续释放植入物每天释放约 100ng 的至少一种生物活性物质持续大于约 1 个月时间。

[0008] 另外, 本文描述了用于治疗眼中青光眼的方法, 包括步骤: 提供含有至少一种治疗药的至少两种生物可降解性持续释放植入物; 将至少两种生物可降解性持续释放植入物植入所述眼的前房中; 允许至少两种生物可降解性持续释放植入物在下角中稳定下来的足够时间; 允许至少两种生物可降解性持续释放植入物释放至少一种治疗药的足够时间; 并且治疗青光眼, 其中至少两种生物可降解性持续释放植入物每天释放约 100ng 的至少一种生物活性物质持续大于约 1 个月时间。

[0009] 在一个实施方案中, 眼部病况是青光眼和 / 或升高的眼内压。持续释放植入物可以在第一个月内释放约 70% 的至少一种治疗药。在一些实施方案中, 至少一种治疗药可以包含约 30% 的至少两种生物可降解性持续释放植入物并且选自拉坦前列素、比马前列素和曲伏前列素以及它们的盐、酯和前药。

[0010] 在另一个实施方案中, 至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 5% 至约 70% 的聚 (D, L- 丙交酯)。在其他实施方案中, 至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 5% 至约 40% 的聚 (D, L- 丙交酯 - 共 - 乙交酯)。在其他实施方案中, 至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 5% 至约 40% 的聚乙二醇。

[0011] 在其他示例实施方案中, 至少两种生物可降解性持续释放植入物包含约 30% 的治疗药、65% 的聚 (D, L- 丙交酯) 和 5% 的聚乙二醇或约 20% 的治疗药、55% 的聚 (D, L- 丙交酯)、10% 的聚 (D, L- 丙交酯 - 共 - 乙交酯) 和 5% 的聚乙二醇。

[0012] 植入物本身可以使用适宜的施加器插入眼部组织中。一旦植入, 至少两种生物可降解性持续释放植入物可以在前房内部植入 24 小时之内在下角中稳定下来。

[0013] 在一个实施方案中, 至少两种生物可降解性持续释放植入物释放至少一种治疗药的足够时间是大于约 42 天。

[0014] 附图简述

[0015] 图 1 显示均以虹膜角膜角存在的用于房水从前房流出的两条不同途径。

[0016] 图 2 显示在房水从前房流出的位置处安置如本文所述的植入物。

[0017] 图 3 显示位于眼前房内部的液流以及如本文所述的一个植入物或多个植入物的可能位置。

[0018] 图 4 图示地显示本发明描述的植入物的释放曲线。

[0019] 图 5 图示地显示本发明描述的植入物的释放曲线。

[0020] 图 6 显示根据本发明描述的植入物的安置。

[0021] 术语的定义

[0022] “约”意指如此定性的数字、参数或特征的正或负 10 个百分点。

[0023] “生物可降解性聚合物”意指在体内降解的一种聚合物或多种聚合物，并且其中所述聚合物或多种聚合物随时间推移的侵蚀与治疗药的释放同时或相继发生。术语“生物可降解的”和“生物可侵蚀的”在本文可互换地使用。生物可降解性聚合物可以是均聚物、共聚物或包含多于两种不同聚合单元的聚合物。聚合物可以是凝胶或水凝胶型聚合物、聚乳酸或聚（乳酸-共-乙醇酸）或聚乙二醇聚合物或其混合物或衍生物。

[0024] “眼部病况”意指影响或牵涉眼部区域的疾病、异常或病况。广义而言，眼部包括眼球和构成眼球的组织及流体、眼周肌肉（如斜肌和眼直肌）和位于眼球内部或与之相邻的部分视神经。

[0025] 前眼部病况是影响或牵涉前眼部（即，眼前部）区域或部位（如位于晶状体囊或睫状肌后壁之前的眼周肌肉、眼睑或眼球组织或流体）的疾病、异常或病况。因此，前眼部病况主要影响或涉及结膜、角膜、前房、虹膜、后房（在视网膜之后但是在晶状体囊后壁的前部）、晶状体或晶状体囊和使前眼区域或部位血管化或神经支配的血管及神经。

[0026] 因此，前眼部病况可以包括疾病、异常或病况，例如，无晶状体、假晶状体、散光、眼睑痉挛、白内障、结膜疾病、结膜炎、角膜疾病、角膜溃疡、干眼综合征、眼睑疾病、泪器疾病、泪道阻塞、近视、老视眼、瞳孔失调、屈光不正和斜视。青光眼也可以视为前眼部病况，因为青光眼治疗的临床目的可以为降低眼前房中房水的高压（即，降低眼内压）。

[0027] 后眼部病况是主要影响或牵涉后眼部区域或部位如脉络膜或巩膜（处于贯穿晶状体囊后壁的一个平面之前的位置内）、玻璃体、玻璃体房、视网膜、视神经（即，视盘）和使后眼区域或部位血管化或神经支配的血管及神经的疾病、异常或病况。

[0028] 因此，后眼部病况可以包括疾病、异常或病况，例如，急性黄斑性视神经视网膜病变；Behcet 病；脉络膜新生血管形成；糖尿病性葡萄膜炎；组织胞浆菌病；感染，如真菌或病毒引起的感染；黄斑变性如急性黄斑变性、非渗出性年龄相关黄斑变性和渗出性年龄相关黄斑变性；水肿，如黄斑水肿、囊样黄斑水肿和糖尿病性黄斑水肿；多灶性脉络膜炎；影响后眼部位或位置的眼部创伤；眼部肿瘤；视网膜病，如视网膜中央静脉闭塞、糖尿病性视网膜病变（包括增生性糖尿病性视网膜病变）、增生性玻璃体视网膜病变（PVR）、视网膜动脉闭塞性疾病、视网膜脱落、葡萄膜视网膜疾病；交感性眼炎；Vogt Koyanagi-Harada (VKH) 综合征；葡萄膜渗漏；由眼部激光治疗引起或受其影响的后眼部病况；由光动力疗法引起或受其影响的后眼部病况、光凝固术、辐射视网膜病变、视网膜外病、视网膜分支静脉闭塞、前部缺血性视神经病变、非视网膜病变糖尿病性视网膜功能障碍、视网膜色素变性和青光眼。青光眼可以视为后眼部病况，因为治疗目的是防止视力丧失或减少视力丧失的发生，所

述视力丧失归因于视网膜细胞或视神经细胞损伤或丧失（即，神经保护作用）。

[0029] “眼部区域”或“眼部位”意指眼球的任何区域，包括眼的前段和后段，并且所述区域总体上包括，但不限于眼球中存在的任何功能性（例如，对于视力）或结构性组织或部分地或完全内衬于眼球外部或外部的组织或细胞层。眼部区域中眼球区域的具体实例包括前房（房水）、后房、玻璃体腔、脉络膜、脉络膜周隙、结膜、结膜下空间、巩膜外隙、角膜内空间（intracorneal space）、角膜表面空间（epicorneal space）、巩膜、睫状环、手术引起的无血管区域、黄斑和视网膜。

[0030] “持续释放”或“受控释放”指至少一个治疗性生物活性物质或药物从植入物以预定速率释放。持续释放表示，治疗性生物活性物质不从植入物定期以不可预测的方式释放并且与生物环境接触时不从植入物中“迸发”（本文中还称作一级动力学）除非特别地希望这样做。然而，如本文所用的术语“持续释放”不排除与展开相关的“迸发现象”。在根据本发明描述的一些实例实施方案中，至少一种治疗药的初始迸发可以是合乎需要的，随后是一个更逐步的释放过程。释放速率可以是稳态的（常称作“定时释放”或零级动力学），即，至少一种治疗药以均匀的量在预定的时间内释放（伴随或不伴随初始迸发相），或可以是梯度释放。例如，与局部施用相比，持续释放可以基本上没有治疗药递送方面的波动。

[0031] “治疗有效量”意指药剂的水平或量，其是治疗眼部病况或减少或防止眼部损害或损伤所需要的，而不对眼部或眼部区域造成明显不利或有害的副作用。考虑到上述情况，治疗药（如拉坦前列素）的治疗有效量是有效减少眼部病况的至少一种症状的量。

[0032] 详细描述

[0033] 本文中描述了包含至少一种治疗药的前房内植入物。本文所述的植入物安置于眼的前房内，而不错定至眼部组织，相反，所述植入物由眼前房中存在的液流和重力固定就位。植入物优选地是聚合的、生物可降解的并且向小梁网（TM）及相关的眼部组织以及所植入眼的前房内部的流体提供至少一种治疗药的持续释放。

[0034] 如本文中所述，持续释放植入物或治疗药递送系统的直接前房内或前段玻璃体内施用有效治疗本文中概述的一系列眼部病况。一种这样的病况是以升高的眼内压为特征青光眼，它可以如本文所述通过绕过稳健巩膜药物清除机制（例如，局部滴剂）来治疗。

[0035] 眼内压力（IOP）变动似乎是青光眼损伤的独立风险因子。治疗眼部高压或青光眼的常规疗法是使用抗高血压局部用眼科滴剂以降低 IOP。不幸地，采用局部用眼科滴剂的推注剂给药产生具有峰水平和谷水平的前房治疗药水平，这导致 IOP 控制随时间推移的变动性。IOP 的这种波动可以导致青光眼视域进展，尤其在晚期青光眼患者中。解决需要医学治疗的眼部高压或青光眼患者中这种未满足的需要在于本文所述的持续释放前房内植入物。这些植入物可以在局部用滴剂不便时在整个白天和夜晚自始至终建立 IOP 的低波动。夜间 IOP 突增在开角青光眼患者中出现在晚上 11 点和早晨 6 点之间，并且这可以在一些患者中引起进行性视域丧失。局部用药疗法的额外限制是前房中缺少稳态药物浓度，同时推注剂给药不控制众多患者中的夜间 IOP 升高。本文所述的植入物也彻夜建立 IOP 的低波动，从而减轻在夜晚时间各小时局部施用的并发症。

[0036] 在超过 50% 的患者中出现对含有一种或多种治疗眼部高压或青光眼的局部用滴眼剂的医疗方案的不依从性，并且这种不依从性可以引起在不按正规方案使用滴剂的时白天期间的 IOP 波动。本文所述的植入物不要求这种依从性，并且因此是更为患者友好的。

[0037] 本文中描述了前房内持续释放治疗药植入物,它们提供治疗药的连续释放,从而避免采用局部给药时眼房水中出现的治疗药峰水平和谷水平。不同于药物的常规局部施用,用本文所述的植入物在眼房水中实现的稳态药物浓度可以显著地降低白天和夜晚期间的 IOP 波动。

[0038] 眼的前房和后房充满眼房水,一种由睫状体优势分泌的与血液具有相似离子组成的流体。眼房水的功能为两个方面:1) 供应养分至眼的无血管结构,如晶状体和角膜,2) 维持 IOP 于其生理范围内。维持 IOP 和供应养分至前段是维持正常视敏度的关键因素。

[0039] 眼房水主要地通过睫状体的睫状突分泌至眼的后房,并且眼房水产生的次要机制是通过从动脉血中超滤(图1)。眼房水随后通过穿过瞳孔而抵达前房,并且存在对流流,其中与虹膜相邻的房水流是向上的并且与角膜相邻的房水流向下流动(图2)。

[0040] 存在房水流出的两条不同途径,二者均以眼的虹膜角膜角存在(图1)。葡萄膜巩膜途径或非常规途径指眼房水通过睫状肌纤维之间的细胞间空隙离开前房。虽然这似乎在人体内是次要流出途径,但是葡萄膜巩膜途径或非常规途径是通过重建胞外基质来增加这条途径的功能的特异性抗高血压药物如降压脂类的靶。

[0041] 眼房水呈 360 度流出进入小梁网,所述小梁网在人体内起初具有范围从 10 微米至不足 30 微米的孔径直径。眼房水经施莱姆管(Schlemm's canal)流出并且经 25 条至 30 条收集通道离开眼进入房水静脉,并最终进入巩膜上脉管系统和静脉眼眶(见图3)。图3是其中箭头指示眼前房内眼房水对流流的示意图。在下方显示如本文所述的释放至少一种治疗药的植入物。从植入物洗脱的游离治疗药进入眼房水对流流(箭头)。治疗药随后分散遍及前房并且经虹膜根部区域进入靶组织如小梁网和睫状体区域。

[0042] 前房内注射和安置本文中描述的生物可降解性植入物的优点在于前房是身体内免疫赦免部位并且较不可能与外来物质如聚合治疗药递送系统反应。这在其中常见针对外来物质的炎症反应的 Tenon 囊下间隙中并非如此。除含有赋予免疫赦免的免疫调节因子的前房之外,直径大于 30 微米的粒子具有较少免疫原性并且具有引起眼部炎症的较低倾向性。眼中的驻留巨噬细胞是防御外来物体或感染介质的第一防线;然而,大于 30 微米的粒子难以胞吞。因此,大于 30 微米的粒子较不易于引起巨噬细胞活化和随之而来的炎性级联。炎症反应的这种减弱是对患者有益的。

[0043] 与 Tenon 囊下间隙施加相比时,以聚合释放系统递送治疗药或药物至眼房水的效率在前房内位置的情况下大得多。因此,小于 1% 的在 Tenon 囊下间隙中递送的治疗药将进入眼房水,而 100% 的前房内释放的药物将进入房水。因此,与 Tenon 囊下间隙施加相比,本文所述的前房内药物递送系统需要较低的治疗药荷载。

[0044] 因此,结膜将较少暴露于治疗药,并且作为结果,当递送局部用治疗药如前列腺素和前列酰胺时,形成结膜充血的倾向较小。最后,治疗药将在前房内植入后直接经房水静脉进入结膜/巩膜血管。与 Tenon 囊下注射相比,这使伴随例如前列腺素类似物的结膜充血最小化,其中在高浓度的治疗药在结膜的血管外间隙中扩散存在时,众多血管存在扩张风险。直接前房内植入还避免需要防腐剂,所述防腐剂在局部用滴剂中使用时,可以刺激眼部表面。

[0045] 本文中描述的植入物由使得植入物最大程度接近于虹膜角膜角的聚合材料制成。此外,植入物的尺寸,其范围从约 0.1mm 至约 1mm 的直径、宽度或截面和约 0.1mm 至约 6mm

的长度,使植入物能够利用施加器插入前房中,所述施加器带有范围从约 22G 至约 30G 的小号针头。

[0046] 用来形成本文所述植入物的聚合材料可以是提供治疗药随时间推移持续释放入眼流出系统中的聚乳酸、乙醇酸和 / 或聚乙二醇的任何组合。用于降压脂类的其他基于聚合物的持续释放治疗药递送系统也可以用于前房内来降低 IOP。

[0047] 本文所述的前房内植入物可以在多个时间段内释放治疗药荷载。当前房内插入或插入前部玻璃体时,植入物提供治疗水平的至少一种治疗药持续延长的时间段。延长的时间段可以是约 1 周、约 6 周、约 6 个月、约 1 年或更长。

[0048] 用于植入物中的合适聚合材料或组合物包括这些材料,它们与眼相容,即与眼生物相容,从而不导致严重干扰眼的功能或生理学。此类材料优选地是至少部分地并且更优选地基本上生物可降解的或生物可侵蚀的。

[0049] 在一个实施方案中,有用的聚合材料的实例包括,而不限于源自和 / 或包括有机酯和有机醚的这类材料,它们在降解时产生生理可接受的降解产品,包括单体。另外,也可以使用源自和 / 或包括酞、酰胺、原酸酯等的本身或与其他单体组合的聚合材料。所述聚合材料可以是加聚物或缩聚物,有利地是缩聚物。聚合材料可以是交联的或非交联的,例如不超过轻度交联,如少于约 5% 或更少于 1% 的聚合材料交联。对于大部分聚合物而言,除碳和氢之外,聚合物将包括氧和氮的至少一种,有利地包括氧。氧可以作为氧基存在,例如羟基或醚、羰基,例如,非氧代羰基,如羧酸酯等。氮可以作为酰胺、氰基和氨基存在。

[0050] 在一个实施方案中,羟基脂族羧酸的聚合物(均聚物或共聚物)和多糖用于植入物中。聚酯可以包括 D- 乳酸、L- 乳酸、外消旋乳酸、乙醇酸、聚己酸内酯及其组合的聚合物。总体上,通过使用 L- 乳酸酯或 D- 乳酸酯,实现了缓慢侵蚀性聚合物或聚合材料,而侵蚀作用随乳酸酯外消旋体而大幅度增强。有用的多糖和聚醚可以包括,而不限于聚乙二醇(PEG)、藻酸钙和官能化纤维素,特别是以水不溶性和具有例如约 5kD 至约 500kD 分子量为特征的羧甲基纤维素酯。

[0051] 其他目的聚合物包括,而不限于,作为生物相容并且可以是生物可降解和 / 或生物可侵蚀的聚乙烯醇、聚酯及其组合。用于本发明植入物中的聚合物或聚合材料的一些优选特征可以包括生物相容性、与所选择治疗药的相容性、易于在制备本文所述的治疗药递送系统中使用所述聚合物、在生理环境中合乎需要的半寿期和水不溶性。

[0052] 在一个实施方案中,根据本发明描述的前房内植入物具有以下配方:30% 治疗药、45%R203S 聚(D, L- 丙交酯)、20%R202H 聚(D, L- 丙交酯)和 5%PEG 3350。在另一个实施方案中,该配方是 20% 治疗药、45%R203S 聚(D, L- 丙交酯)、10%R202H 聚(D, L- 丙交酯)、20%RG752S 聚(D, L- 丙交酯-共-乙交酯)和 5%PEG 3350。可以使用的组分的浓度范围是约 5% 至约 40% 治疗药、约 10% 至约 60%R203S、约 5% 至约 20%R202H、约 5% 至约 40%RG752S、和 0 至约 15%PEG 3350。具体的聚合物可以省略,并且可以添加其他的类型以调节治疗药释放速率。所用的聚合物是商购的。

[0053] 用来形成植入物的聚合物具有与它们相关的独立特性,从而当组合时,一旦植入则提供持续释放至少一种治疗药物所需要的特性。例如, R203S 聚(D, L- 丙交酯)具有约 0.25dl/g 至约 0.35dl/g 的固有粘度或平均粘度,而 R202H 聚(D, L- 丙交酯)具有约 0.16dl/g 至约 0.24dl/g 的较低固有粘度。因此,本文所述的聚合组合物可以具有较高和

较低分子量聚(D, L- 丙交酯) 的混合物。类似地, RG752S 聚(D, L- 丙交酯 - 共 - 乙交酯) 具有约 73:27 至约 77:23 的 D, L- 丙交酯 : 乙交酯摩尔比和约 0.16 至约 0.24dl/g 的固有粘度。本文所用的聚乙二醇可以具有例如约 3,000 至约 3,500g/mol、优选地约 3,350g/mol 的分子量。具有不同固有粘度和 / 或分子量的聚合物可以是组合以实现适于持续释放特定治疗药或药物的聚合组合物。

[0054] 被包括以形成植入物的聚合基质的生物可降解性聚合材料优选地易遭受酶促或水解不稳定作用。水溶性聚合物可以采用水解或生物可降解性不稳定交联键交联以提供有用的水不溶性聚合物。稳定性的程度可以大幅度变动,这取决于单体的选择、是否使用均聚物或共聚物、使用聚合物的混合物和聚合物是否包括酸端基。

[0055] 对于控制聚合物的生物降解并且因此延长植入物的释放曲线同等重要的是植入物中所用的聚合组合物的相对平均分子量。可以包括相同或不同聚合组合物的不同分子量以调节至少一种治疗药的释放曲线。

[0056] 本文所述的植入物可以是整体式的,即,使得至少一种治疗药均匀地分布遍及整个聚合基质,或被包裹,其中治疗药储集物由聚合基质包裹。此外,治疗药可以按非均匀样式分布于基质中。例如,植入物可以相对于具有较小浓度治疗药的植入物第二部分,包括具有较大浓度治疗药的部分。

[0057] 植入物的总重量取决于前房的体积和治疗药的活性或溶解度。经常地,治疗药的剂量总体上是每剂量约 0.1mg 至约 200mg 的植入物。例如,植入物可以重约 1mg、约 3mg、约 5mg、约 8mg、约 10mg、约 100mg、约 150mg、约 175mg 或约 200mg,包括掺入的治疗药。

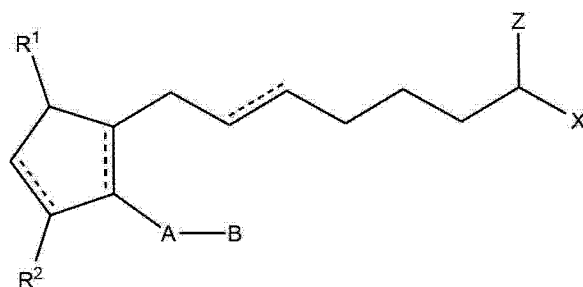
[0058] 与植入物结合的治疗药的载量将具有与自身相关的持续释放特性或谱。例如,在植入后前 30 天内,本文所述的植入物可以释放约 1 μ g/ 天至约 20 μ g/ 天。在植入物的寿命内,可以释放约 100ng/ 天至约 900ng/ 天。在其他实施方案中,释放约 300ng/ 天、约 675ng/ 天或约 700ng/ 天的治疗药。

[0059] 治疗药、聚合物和任何其他调节物的比例可以通过以变动的平均比例配制几个植入物批次而经验地确定。释放速率可以例如使用无限沉陷 (infinite sink) 法估计,将称重的植入物样品添加至测量过体积的在水中含有 0.9%NaCl 的溶液,其中溶液体积会是这样的,从而释放后的治疗药浓度小于 5% 饱和度。混合物在 37°C 维持并且缓慢搅拌。溶解的治疗药的出现可以作为时间的函数由本领域已知的多种方法追踪,如分光光度方式、HPLC、质谱等,直至吸光度变得恒定或直至大于 90% 的治疗药已经释放。

[0060] 可以随本文中描述的植入物一起使用的治疗药是前列腺素类、前列腺素类似物和前列酰胺类。实例包括前列腺素受体激动剂,包括前列腺素 E₁ (前列地尔)、前列腺素 E₂ (地诺前列酮)、拉坦前列素和曲伏前列素。拉坦前列素和曲伏前列素是前列腺素前药 (即,前列腺素的 1- 异丙基酯);然而,将它们称作前列腺素的原因在于它们在水解成 1- 羧酸后作用于前列腺素 F 受体。前列酰胺 (也称作前列腺素 - 乙醇酰胺) 是前列腺素类似物,这种来自前列腺素的类似物是药理学独特的 (即,因为前列酰胺作用于与前列腺素不同的细胞受体 [前列酰胺受体]) 并且是作为环氧合酶 2 (“COX-2”) 酶促氧合内源性大麻素 (如花生四烯酸乙醇胺) 的产物所形成的中性脂。额外地,前列酰胺不原位水解成 1- 羧酸。前列酰胺的实例是比马前列素 (17- 苯基前列腺素 F_{2 α} 的合成产生的乙基酰胺) 和前列酰胺 F_{2 α} 。可以用作治疗药的其他前列腺素类似物包括,但不限于乌诺前列酮和 EP₂/EP₄ 受体激动剂。

[0061] 如本文所用的前列腺素还包括一个或多个类型的前列腺素衍生物,前列腺素类似物包括前列酰胺和前列酰胺衍生物、前药、其盐及其混合物。在某些植入物中,前列腺素包括具有以下结构的化合物

[0062]



[0063] 其中虚线键代表以处于顺式或反式构型的单键或双键;A是具有2至6个碳原子的亚烷基或亚烯基,所述基团可以被一个或多个氧化物基团隔开并以一个或多个羟基、氧代、烷氧基或烷基羧基置换,其中烷基包含1至6个碳原子;B是具有3至7个碳原子的环烷基或芳基,所述芳基选自具有4至10个碳原子的烃基芳基和杂芳基,其中杂原子选自氮、氧和硫原子;X是 $-OR^4$ 或 $-N(R^4)_2$,其中 R^4 选自氢、具有1至6个碳原子的低级烷基,

[0064]

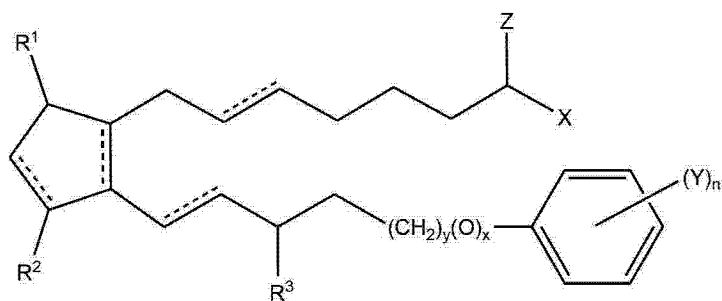


[0065] 其中 R^5 是具有1至6个碳原子的低级烷基;Z是=O或代表两个氢基; R^1 和 R^2 之一是=O、-OH或 $-O(CO)R^6$ 基团,并且另一个是-OH或 $-O(CO)R^6$,或 R^1 是=O并且 R^2 是氢,其中 R^6 是具有1至约20个碳原子的饱和或不饱和非环烃基或 $-(CH_2)_mR^7$,其中m是0或从1至10的整数,并且 R^7 是具有3至7个碳原子的环烷基或如上文定义的烃基芳基或杂芳基,或其可药用的盐。

[0066] 所描述的化合物的可药用酸加成盐是从形成含有可药用阴离子的无毒加成盐的酸中所形成的那些,如盐酸盐、溴酸盐、碘酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、乙酸盐、马来酸、延胡索酸酯、草酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、蔗糖盐和对甲苯磺酸盐。

[0067] 在一个示例实施方案中,植入物包含具有以下结构的前列腺素

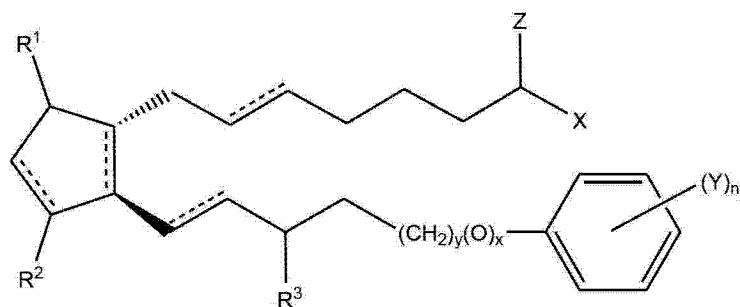
[0068]



[0069] 其中y是0或1,x是0或1并且x和y不同时为1,Y选自烷基、卤素、硝基、氨基、巯基、羟基、烷氧基、烷基羧基和卤代烷基,其中所述烷基包含1至6个碳原子,n是0或从1至3的的整数并且 R^3 是=O、-OH或 $O(CO)R^6$ 。

[0070] 此额外的示例实施方案中,前列腺素具有以下式

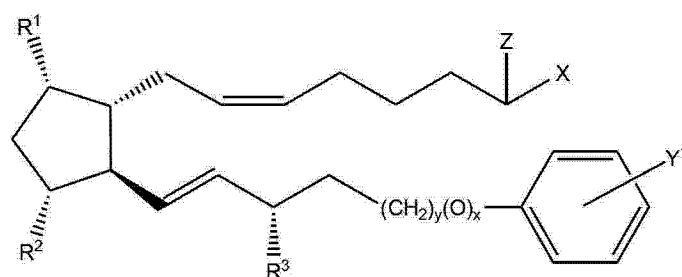
[0071]



[0072] 其中交叉阴影线表示 α 构型并且实心三角形表示 β 构型。

[0073] 在本文所述的一些植入物中,前列腺素具有以下式

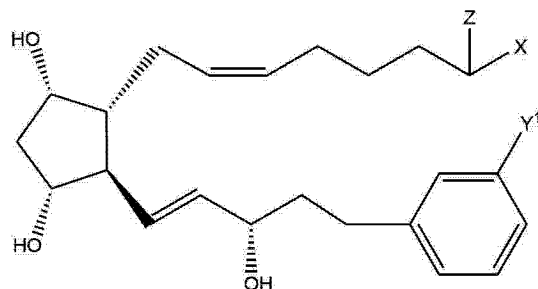
[0074]



[0075] 其中 Y^1 是 Cl 或三氟甲基。

[0076] 其他前列腺素可以具有以下式

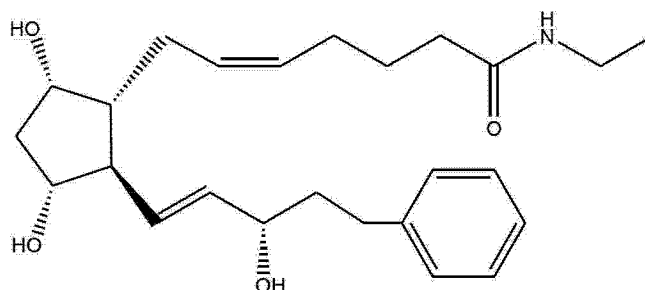
[0077]



[0078] 及其 9-、11- 和 / 或 15 酯。

[0079] 在一个示例实施方案中,前列腺素组分包含具有下式的化合物

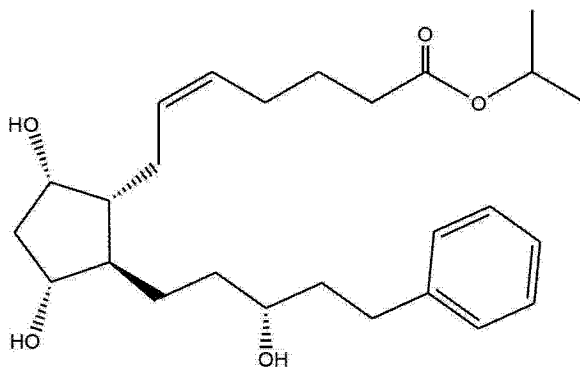
[0080]



[0081] 这种化合物也称作比马前列素并且是在局部用眼科溶液剂中在商标名 LUMIGAN® (Allergan, Inc., Irvine, CA) 下公众可获得的。

[0082] 在眼内植入物的另一个示例实施方案中,前列腺素包括具有以下结构的化合物

[0083]



[0084] 这种前列腺素称作拉坦前列素并且是在局部用眼科溶液剂中在商标名 **XALATAN®** 下公众可获得的。因此,植入物可以包含至少一个治疗性生物活性物质,所述治疗性生物活性物质包含拉坦前列素、其盐、异构体、前药或其混合物,基本上由其组成或由其组成。

[0085] 前列腺素组分可以为颗粒或粉末形式并且它可以被生物可降解性聚合基质捕获。通常,前列腺素粒子将具有小于约 3000 纳米的有效平均尺寸。在某些植入物中,这些粒子可以具有约小于 3000 纳米数量级的有效平均粒度。例如,这些粒子可以具有小于约 500 纳米的有效平均粒度。除植入物之外,这些粒子可以具有小于约 400 纳米的有效平均粒度,并且在其他实施方案中具有小于约 200 纳米的尺寸。

[0086] 随本文所述的前房内植入物一起使用的其他治疗药,包括但不限于,减少睫状体产生眼房水的 β -肾上腺素能受体拮抗药(如噻吗洛尔、倍他洛尔、左倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛和普萘洛尔); α 肾上腺素能受体激动剂如溴莫尼定和安普乐定(爱必定)(通过双重机制(减少房水产生并增加葡萄膜巩膜外流)发挥作用);选择性较低的拟交感神经药如肾上腺素和肾上腺素异戊酯(发挥作用以增加眼房水经小梁网和可能经葡萄膜巩膜外流途径的外流,可能通过 $\beta 2$ -激动剂作用);碳酸酐酶抑制剂如多佐胺、布林佐胺、乙酰唑胺(通过抑制睫状体中的碳酸酐酶降低眼房水的分泌);rho 激酶抑制剂(通过破坏小梁网的肌动蛋白细胞骨架降低 IOP);伐普坦类(加压素-受体拮抗药);醋酸阿奈可他类似物;依他尼酸;大麻素;胆碱能激动剂,包括直接起效的胆碱能激动剂(缩瞳剂、拟副交感神经药)如卡巴胆碱、盐酸毛果芸香碱;硝酸毛果芸香次碱和毛果芸香碱(通过收缩睫状肌、绷紧小梁网和允许外眼房水流增加起作用);胆碱酯酶抑制剂如癸二胺苯酯、二乙氧磷酰硫胆碱和毒扁豆碱;谷氨酸盐拮抗药;钙通道阻滞剂,包括美金刚、金刚烷胺、金刚乙胺、硝酸甘油、右啡烷、右美沙芬、二氢吡啶类、维拉帕米、依莫帕米、苯并噻氮、苄普地尔、二苯丁基哌啶类、二苯基哌嗪类、氟司必林、依利罗地、艾芬地尔、tibalosine、氟桂嗪、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、巴尼地平、维拉帕米、利多氟嗪、乳酸普尼拉明和阿米洛利;前列酰胺如比马前列素或其可药用盐或前药;和前列腺素,包括曲伏前列素、氯前列醇、氟前列醇、13, 14-二氢-氯前列醇、异丙基乌诺前列酮和拉坦前列素;AR-I 02(从 Aerie Pharmaceuticals, Inc. 可获得的前列腺素 FP 激动剂);AL-3789(醋酸阿奈可他,从 Alcon 可获得的血管抑制性类固醇);AL-6221(曲伏前列素[速为坦],一种前列腺素 FP 激动剂);PF-03187207(从 Pfizer 可获得的提供一氧化氮氧化物的前列腺素);PF-04217329(还从 Pfizer 可获得);INS1 15644(从 Inspire Pharmaceuticals 可获得的 lantrunculinB 化合物)和 INS1 17548(还从 Inspire Pharmaceuticals 可获得的 Rho-激酶抑制剂)。

[0087] 眼部抗高血压药（如 β 阻断剂和前列腺素 / 前列酰胺类似物）的组合也可以在本文所述的递送系统中使用。这些组合包括比马前列素 / 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 / 噻吗洛尔和多佐胺 / 噻吗洛尔。与降低 IOP 的治疗药组合时，赋予神经保护作用的药物也可以置于这种递送系统中并且包括美金刚和血清素能药 [例如，5-HT₂ 激动剂，如，但是不限于 S-(+)-1-(2-氨基丙基)-吡啶-6-01]。

[0088] 眼部降压药类之外的其他治疗药可以随前房内植入物一起使用以治疗多种眼部病况。例如，抗 VEGF 和其他抗血管生成化合物可以用来治疗新生血管性青光眼。另一个实例是使用可以用来治疗疾病如葡萄膜炎和角膜移植排异的皮质类固醇或钙神经素抑制剂。这些植入物也可以置于结膜下间隙中和玻璃体内。

[0089] 另外，本文中描述了用于制备植入物的新方法。本发明植入物的治疗药优选地以重量计占植入物的约 1% 至约 90%。更优选地，治疗药以重量计占植入物的约 5% 至约 30%。在优选的实施方案中，治疗药是抗高血压药并且以重量计占据植入物的约 15%（例如，5%-30 重量 %）。在另一个实施方案中，抗高血压药以重量计占据植入物的约 20% 或约 30%。

[0090] 除治疗药之外，本文所述的植入物还可以包括组合物或可以在其中提供，所述组合物包含有效量的缓冲剂、防腐剂等。合适的水可溶性缓冲剂包括，而不限于碱金属和碱土金属碳酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、柠檬酸盐、硼酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐等，如磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠等。这些物质可以按足以维持系统的 pH 在约 2 至约 9 并且更优选约 4 至约 8 之间的量存在。因此，缓冲剂可以按重量计占总植入物的约 5% 之多。合适的水可溶性防腐剂包括亚硫酸氢钠、硫酸氢钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸酯、苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、尼泊金类、尼泊金甲酯、聚乙烯醇、苄醇、苯基乙醇等及其混合物。这些物质可以按植入物的重量计以约 0.001% 至约 5% 并且优选地按重量计约 0.01% 至约 2% 的量存在。

[0091] 在一个实施方案中，在植入物中提供防腐剂如苯扎氯铵。在另一个实施方案中，植入物可以包含苯扎氯铵和比马前列素。在又一个实施方案中，将比马前列素替换为拉坦前列素。

[0092] 多种技术可以用来产生本文所述的植入物。有用的技术包括，但未必限于，自乳化法、超临界流体法、溶剂蒸发法、相分离法、喷雾干燥法、研磨法、界面法、模制法、注塑法、其组合等。

[0093] 在一个实施方案中，用于制备植入物的方法包括在溶剂中溶解适宜的聚合物和治疗药。溶剂选择将取决于所选择的聚合物和治疗药。对于包含治疗药如拉坦前列素的本文所述植入物，二氯甲烷 (DCM) 是适宜的溶剂。一旦聚合物和治疗药已经溶解，将所得到的混合物浇铸至形状适宜的模具中。

[0094] 随后，一旦浇铸，将用来溶解聚合物和治疗药的溶剂在约 20°C 和约 30°C 之间、优选地约 25°C 的温度蒸发。聚合物可以在室温或甚至在真空中干燥。例如，包含治疗药的铸塑聚合物可以通过在真空中蒸发进行干燥。

[0095] 溶解和铸塑步骤形成植入物，因为溶解聚合物和治疗药允许该系统基于诸多特性如聚合物粘度和因此分子量、聚合物疏水性 / 亲水性、治疗药分子量、治疗药疏水性 / 亲水性等天然地分配并且形成其最天然的构型。

[0096] 一旦浇铸的聚合物干燥，可以使用本领域已知如此加工的任何方法，将它们加

工成植入物。在示例实施方案中,可以将干燥的浇铸聚合物切成小片并且在约 50℃和约 120℃之间、优选地约 90℃的温度挤出为圆形或方形杆状结构。在其他示例实施方案中,薄膜可以简单地流延出来,而不必挤出。

[0097] 其他方法包括干燥聚合物粉末和干燥或液态治疗药的挤出。根据干燥粉末混合物本身并且不基于组分的物理特性,将植入物挤出和成形为无规取向。前列腺素如拉坦前列素是十分难以掺入热熔挤出的植入物,因为它们在受热时总体上排斥前列腺素。因此,保持挤出温度尽可能低以避免前列腺素的损耗和降解。可以通过使用与前列腺素相容的具有适宜分子量的聚合物和增塑剂如(聚乙二醇)PEG 的所选择组合,实现这一点。前列腺素和 PEG 塑化聚合物至这样的程度,从而允许在前列腺素不降解或损耗的温度挤出混合物。

[0098] 本文中公开的含有治疗药的植入物可以用来治疗除青光眼和/或增加的 IOP 之外的其他眼部病况,如以下病状、黄斑病变/视网膜变性:黄斑变性,包括年龄相关黄斑变性(ARMD)如非渗出性年龄相关黄斑变性和渗出性年龄相关黄斑变性、脉络膜新生血管形成、视网膜病变,包括糖尿病性视网膜病变、急性和慢性黄斑视神经视网膜病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变和黄斑水肿,包括囊样黄斑水肿和糖尿病性黄斑水肿。葡萄膜炎:急性多病灶鱼鳞板状色素上皮病、Behcet 病、散射状视网膜脉络膜病变、感染性(梅毒、莱姆病、结核病、弓形体病)葡萄膜炎,包括中间葡萄膜炎(睫状体扁平部炎)和前葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、多发性一过性白点综合征(MEWDS)、眼类肉瘤病、后巩膜炎、匍行性脉络膜、视网膜下纤维化、葡萄膜炎综合征和 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征。血管疾病/渗出性疾病:视网膜动脉闭塞性疾病、视网膜中央静脉闭塞、弥散性血管内凝血病、视网膜分支静脉闭塞、高血压性眼底变化、眼局部缺血综合征、视网膜动脉微动脉瘤、Coat 疾病、旁中心凹毛细血管扩张、半侧视网膜静脉闭塞、乳头视网膜炎、视网膜中央动脉闭塞、视网膜分支动脉闭塞、颈动脉病(CAD)、霜样树枝状脉管炎、镰状红细胞视网膜病变和其他血红蛋白病、血管样条纹、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、Eales 病。创伤性/手术病:交感性眼炎、葡萄膜视网膜疾病、视网膜脱落、创伤、激光、PDT、光凝固术、手术期间灌注不足、辐射视网膜病变、骨髓移植视网膜病变。增生性疾病:增生性玻璃体视网膜病变和视网膜外膜增生性糖尿病性视网膜病变。感染性疾病:眼组织胞浆菌病、眼弓蛔虫病、推定眼组织胞浆菌病综合征(POHS)、眼内炎、弓形虫病、与 HIV 感染相关的视网膜疾病、与 HIV 感染相关的脉络膜疾病、与 HIV 感染相关的葡萄膜疾病、病毒性视网膜炎、急性视网膜坏死、进行性外视网膜坏死、真菌性视网膜疾病、眼梅毒、眼结核病、弥漫性单侧亚急性视神经视网膜炎和蝇蛆病。遗传病:视网膜色素变性、与视网膜营养不良相关的系统性病症、先天性静止性夜盲、锥体营养不良、Stargardt 病和眼底黄色斑点症、Bests 病、视网膜色素上皮图形样营养不良、X-连锁的视网膜劈裂症、Sorsby 眼底营养不良、良性共中心黄斑病变、Bietti 结晶样营养不良、弹性假黄色瘤。视网膜撕裂/穿孔:视网膜脱落、黄斑穿孔、巨大视网膜裂孔。肿瘤:与肿瘤相关的视网膜疾病、RPE 先天性肥大、葡萄后膜黑素瘤、脉络膜血管瘤、脉络膜骨瘤、脉络膜转移、视网膜和视网膜色素上皮复合错构瘤、视网膜母细胞瘤、眼底部的血管增生性肿瘤、视网膜星形细胞瘤、眼内淋巴样肿瘤。杂项:点状内层脉络膜病变、急性后部多病灶性盾鳞状色素上皮病、近视性视网膜变性、急性视网膜色素上皮炎等。

[0099] 在一个示例实施方案中,使用包含 PLA、PEG 和 PLGA 并且包含抗高血压药的植入物,因为具有这种组成的植入物在前房内或前部玻璃体施用产生显著较少的炎症(例

如,较少的角膜充血)。另一个实施方案可以包含在相同植入物的不同区段中含有多种抗高血压药的治疗药递送系统。例如,植入物的一个区段可以含有毒蕈碱型抗高血压药,该植入物的第二区段可以含有抗高血压性前列腺素,并且该植入物的第三区段可以含有抗高血压性 β 阻滞剂。可以注射这种植入物以增强房水经小梁网外流,以增强葡萄膜巩膜流量并且减少眼房水产生。多种具有不同作用机制的降压药可以比使用单一类型抗高血压药的单药疗法更有效降低 IOP。多区段植入物具有以下优点:允许使用比单药疗法必需的剂量更低的剂量的每种单独治疗药,从而减少所用每种治疗药的副作用。

[0100] 在一个实施方案中,当使用多区段植入物时,每个区段优选地具有不大于约 2mm 的长度。优选地,通过 22G 至 25G 直径针孔所施用的区段总数是约 4。采用 27G 直径针头时,针孔或针腔内部的总区段长度可以是直至约 12mm。

[0101] TM 的流体摄入作用可以用来保持具有适宜几何形状的植入物避免在前房四处浮动,造成视力模糊。重力使得这些植入物下沉至约正下方位置 (6 o'clock position),例如,加或减约 20 度,并且植入物在这个位置是稳定的(不动的)。为利用 TM 流体摄入机制,同时使得眼内植入物不动且无视力模糊,最优选可以通过 22G 至 30G 直径的长度总计不超过约 6 至 8mm 的针头以眼内方式施用的植入物。因此,尽管在前房中因 TM 流体摄入效应而牢固位于正下方位置,但是植入物可以具有超过 TM 清除速的释放速率,并且这种允许治疗药由植入物释放以快速地填充前房并且沿 360 度分布方式充分地分布于靶组织中。用前房角镜检验处于前房角内的植入物已经显示,在植入物附近不存在不发炎组织的包裹化。

[0102] 递送治疗药至眼前部(前房)可以降低眼内压(IOP)并避免剧烈清除经巩膜屏障(transscleral barrier)。前房内注射(即直接注射至前房中)如本文所述的植入物和经过睫状体平坦部向前部玻璃体注射所述植入物有效地避开经巩膜屏障和改善眼用抗高血压化合物的功效。重要地,本发明的植入物需要发展具有特殊物理特征的新的持续释放治疗药递送系统并且要求治疗性功效,原因在于前房的独特解剖学和生理学。

[0103] 在一个示例实施方案中,比马前列素可以用于本文所述的植入物中。比马前列素可以改善由前列酰胺受体介导的房水经小梁网(TM)外流。在人眼中,主要外流途径是小梁或常规外流途径。这种组织含有 3 个区分的层。从内部分至最外部分,最靠近前房的组织层是葡萄膜小梁,其由源自虹膜基质和睫状体基质的结缔组织延伸形成并且被内皮细胞覆盖。因为胞间间隙大,故这个层不对房水流出产生大量阻力。下一个层,称作角巩膜小梁,以基底膜被内皮样细胞覆盖的薄片为特征。这些薄片由糖蛋白、胶原蛋白、透明质酸和弹性纤维构成。角巩膜小梁相对于葡萄膜小梁的较高组织化以及它们较窄的胞间间隙引起流阻增加。与来自施莱姆管的内皮细胞内壁直接接触的第三层是小管旁小梁。这个层由嵌入致密胞外基质中的细胞形成,并且组织对房水流的大部分阻力推测存在于这个层中,原因在于它狭窄的胞间间隙。从施莱姆管的内皮细胞的层具有可扩张的孔,所述孔将房水转移至施莱姆管并且贡献大约 10% 的总阻力。认为眼房水通过两种不同机制穿过施莱姆管的内壁内皮:穿过内皮细胞之间所形成的交界的细胞旁途径和穿过同一细胞的胞内可扩张孔的跨细胞途径。一旦进入施莱姆管(图 2),房水直接流入收集管和与巩膜外和结膜血管丛吻合的房水静脉。经小梁途径的房水流出是 IOP 依赖的,通常度量为外流流畅性,并且表述为微升/分钟毫米水银柱。

[0104] 巩膜外静脉压对照经收集管外流并且是贡献眼内压的一个因素。巩膜外静脉压增

加如颈动脉海绵窦瘘、眼静脉曲张和 Sturge-Weber 综合征所见可以导致难以处置青光眼。降低疾病状态中的巩膜外静脉压如治疗颈动脉海绵窦瘘可以使巩膜外静脉压正常化并且降低眼内压。采用药疗法以外流通道和血管为目标以降低巩膜外静脉压,可以降低 IOP。

[0105] **实施例 1**

[0106] 进行系列的三个实验,包括比较用比马前列素滴眼剂或如本文所述的前房内持续释放比马前列素植入物治疗的动物组中 IOP 随时间推移的波动。随时间推移记录 IOP 并且给药后计算每只动物的 IOP 的均数。均数的标准偏差 (SD) 用来比较每只动物的 IOP 对照的变异性,并且计算全部 SD 均数的平均值。较小的数字例如将对应于较少的 IOP 波动。这种最终 SD 值对局部给药组中的全部动物进行计算,并且还对接受前房内植入物的全部动物进行计算,并且将这些值比较以确定这些前房内植入物是否在缩减 IOP 波动方面更有效。

[0107] **实验 1**:6 只正常比格犬 (beagle dog) 每日在左眼滴注一滴比马前列素 0.03% 眼科用溶液(LUMIGAN®)。用气动眼压计在约早晨 10 点记录 IOP。表 1 显示在每天滴入比马前列素滴眼剂的 6 只犬中以每周间距持续 1 个月的 IOP 记录值,单位 mmHG。每只动物的 SD 的均数的平均数是 1.38mm Hg。

[0108] 表 1:比马前列素 0.03% 眼科滴剂:IOP 结果

[0109]		犬 A	犬 B	犬 C	犬 D	犬 E	犬 F
	基 线 IOP (mmHG)	15.7	20.2	16.5	20.7	12.7	20.7
	第 8 天	8.3	8.0	9.7	10.0	10.0	7.5
	第 15 天	7.2	6.2	8.8	9.0	6.8	10.3
	第 22 天	8.5	7.8	12.8	9.2	7.5	14.5
[0110]		犬 A	犬 B	犬 C	犬 D	犬 E	犬 F
	第 29 天	9.0	7.7	11.7	9.3	9.5	11.3
	均数	8.3	7.4	10.8	9.4	8.5	10.9
	SD	0.76	0.83	1.83	0.43	1.54	2.89

[0111] **实验 2**:制造了具有以下配方的比马前列素植入物,该配方含有 30% 治疗药、45%R203S、20%R202H 和 5%PEG 3350,植入物总重量 900 μ g (药物荷载 270 μ g)。在图 4 中图示地显示这种植入物的体外释放速率。这种植入物在前 30 天内释放约 70%。含有 270 μ g 药物荷载的植入物将在前 30 天内释放 189 μ g 或每天释放 6.3 μ g。植入物的剩余部分 (81 μ g) 在后 4 个月内释放 (例如,每天 675ng)。

[0112] 正常比格犬给予全身麻醉并且使用 3mm 宽的角膜刀进入右眼前房。将比马前列素植入物置于前房中并且它在 24 小时内下角中稳定下来。表 2 中显示 IOP 结果。每只动物的 SD 的均数的平均数是 0.57mm Hg,其中犬 #4 的第一月均数 SD 是 0。

[0113] 表 2:前房内比马前列素植入物:IOP 结果

[0114]

	犬#1	犬#2	犬#3	犬#4
	120 μg	120 μg	120 μg	270 μg
基线 IOP(mmHG)	17.0	16.5	22.5	25.0
第 7 天	11.5	9.0	14.0	9.0
第 14 天	10.5	9.0	14.5	n/a
第 21 天	11.5	11.0	13.5	n/a
第 28 天	11.0	11.0	13.0	9.0
均数	11.1	10.0	13.8	9.0
SD	0.48	1.15	0.65	0

[0115] 实验 3: 制造了额外的比马前列素植入物制剂, 其具有 20% 治疗药、45%R203S、10%R202H、20%RG752S 和 5%PEG 3350 制剂, 植入物总重量 300 μg (药物载量约 60 μg)。表 3 中显示植入物重量, 每只动物接受两个植入物。在图 5 中显示这种植入物的体外释放速率。表 3 显示实验 3 的犬中所用的植入物重量和治疗药荷载。每只动物接受 2 个前房内植入物至 1 只眼。植入物在第一个月内释放约 15% 的药物荷载。含有 60 μg 药物荷载的植入物将在前 30 天内释放 9 μg 或因此每天释放 300ng。换言之, 植入物在 60 天内释放约 50 μg 或释放约 700ng/天。

[0116] 表 3: 植入物重量

[0117]

犬 ID	植入物重量 (mg)	总治疗药剂量 (20% 荷载, μg)
犬 #1	0.302	126.6
	0.331	
犬 #2	0.298	125.4
	0.329	
犬 #3	0.0306	126.6
	0.327	

[0118] 植入物在带有 25G UTW 针头的定制施加器中加载。在全身麻醉下, 将植入物经透明角膜插入正常比格犬的右前房中, 并且伤口自愈。每只动物 (n=3) 在右眼中接受两个植入物。植入物在临床上没有展示炎症, 并且图 6 中可见植入物在前房中的代表性照片。表 2 中显示在前一个月内 IOP 结果和均数的 SD。表 2 中来自实验 2 和 3 的用比马前列素植入物治疗的四只犬 (总计) 的 SD 的均数的平均值是 0.57mmHg。

[0119] 实验 1 中如最终 SD 值所度量的犬 IOP 的变异性是 1.38mmHg, 所述的犬用比马前列

素滴眼剂给药。相反,采用释放比马前列素植入物时的最终 SD 值是 0.57mmHg。存在最终 SD 值的大致三倍缩减,表明本文中描述的持续释放比马前列素植入物在缩减 IOP 随时间推移波动方面优于采用局部用比马前列素的推注剂给药。

[0120] 除非另外说明,本说明书和权利要求中所用的表示成分、特性(如分子量)、反应条件等的量的全部数字应当理解为在全部情况下受术语“约”修饰。因此,除非相反地指出,本说明书和所附权利要求中描述的数字性参数是可以根据所需特性而变动的近似值,这些特性是试图通过本发明获得的。最低限度地并且不企图将等同物的原则的应用限于权利要求的范围,每个数字参数应当至少根据所报道的有效数字的数目并且通过常规修约技术加以解释。尽管描述本发明广泛范围的数字范围和参数是近似值,但是将具体实施例中所描述的数值尽可能精确地报道。然而,任何数值内在地含有因其相应的检验度量中存在的标准偏差而必然产生的某些误差。

[0121] 在描述本发明的语境中(尤其在以下权利要求的语境中)所使的术语“a(一个/一种)”和“an(一个/一种)”和“the(该)”和相似指称应当解释为涵盖单数和复数,除非本文另外说明或与语境明显矛盾。本文中对值范围的描述仅意图用作单独提到属于该范围内的每个独立值的简化方法。除非本文中另外说明,否则将每个独立值如同本文中单独提到的那样并入本说明书中。本文所述的全部方法可以按任何合适的顺序进行,除非本文另外说明或除非明显与语境矛盾。本文中提供的任何和全部实施例或示例性表述(例如,“如”)的用途仅意图在于更好地说明本发明而不对本发明范围加以限制,除非另外声明。本说明书中的语言均不应解释为指示任何对实施本发明为必需的未要求保护的要素。

[0122] 本文公开的本发明的替代性要素或实施方案的分组不应解释为限制。每个组成员可以提到并且单独地或与该组其他成员或本文中存在的其他要素组合时提出保护要求。可以预计,出于便利和/或可专利性的原因,某个组的一个或多个成员可以在一个组中纳入或从中删除。当任何这种纳入或删除出现时,本说明书被视为含有如经修饰因此满足所附权利要求中使用的全部马库什群的书面描述的组。

[0123] 本文中描述了本发明的某些实施方案,包括本发明人已知用于实施本发明的最佳模式。当然,一旦阅读前述描述,本领域普通技术人员将显而易见针对所述这些实施方案的变化。发明人希望技术人员根据需要采用此类变化,并且发明人希望本发明不仅仅如本文具体所描述的那样实施。因此,本发明包括适用法律所允许的在本文所附权利要求书所述主题的全部修改和等同物。另外,本发明包括全部可能变化中上述要素的任何组合,除非本文另外说明或另外与语境明显矛盾。

[0124] 另外,已经在通篇范围内对专利和印刷出版物做出众多参考。每个上文提到的参考文献和印刷出版物分别通过引用方式完整并入本文中。

[0125] 总之,应当理解本文中公开的本发明实施方案说明本发明的原理。可以使用的其他修改形式处于本发明的范围内。因此,例如,但是不限做限制,可以根据本文的教导使用本发明的替代性格局。因此,本发明不限于如精确显示和描述的那样。

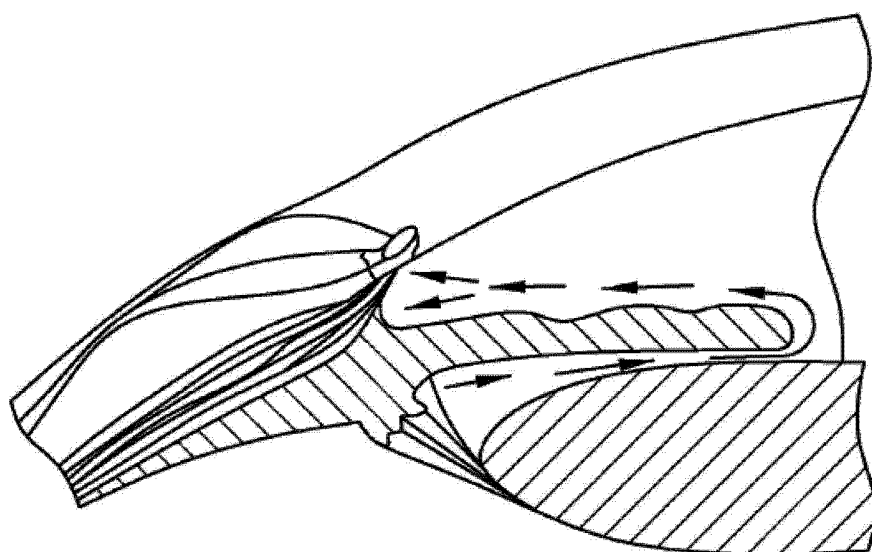


图 1

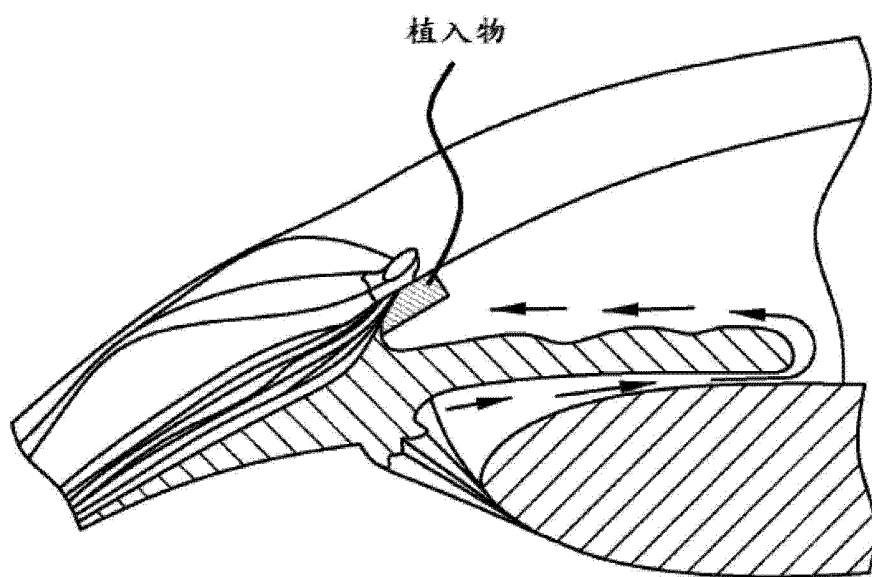


图 2

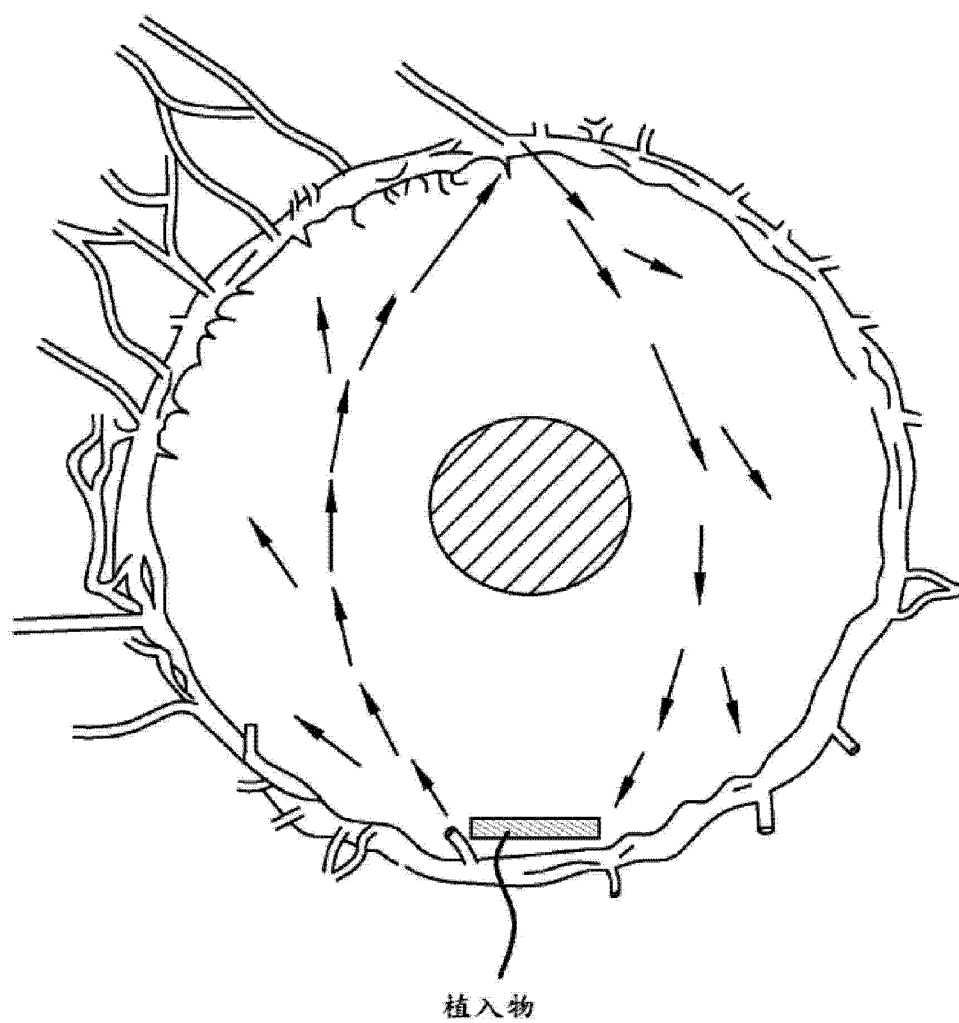


图 3

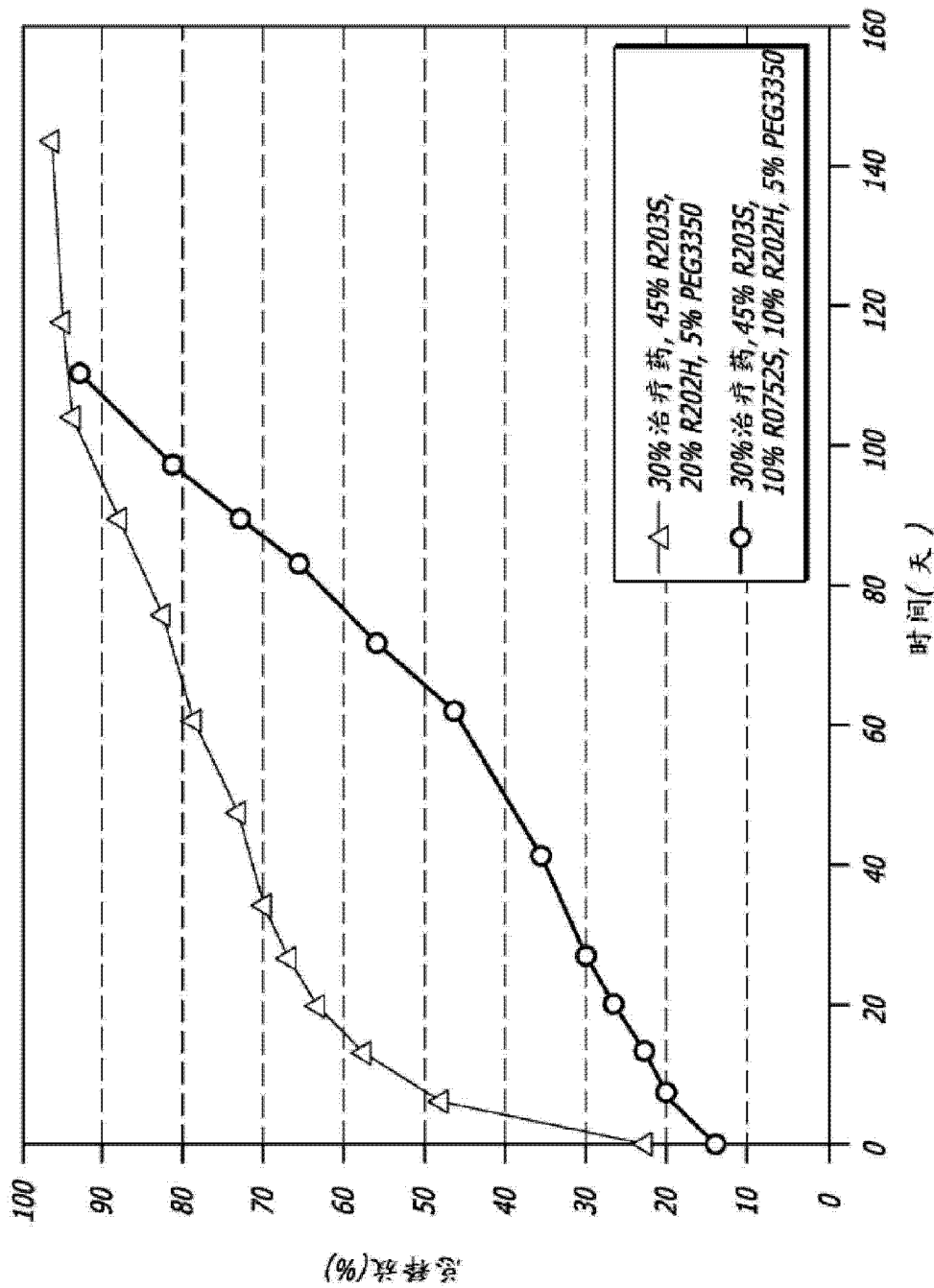


图 4

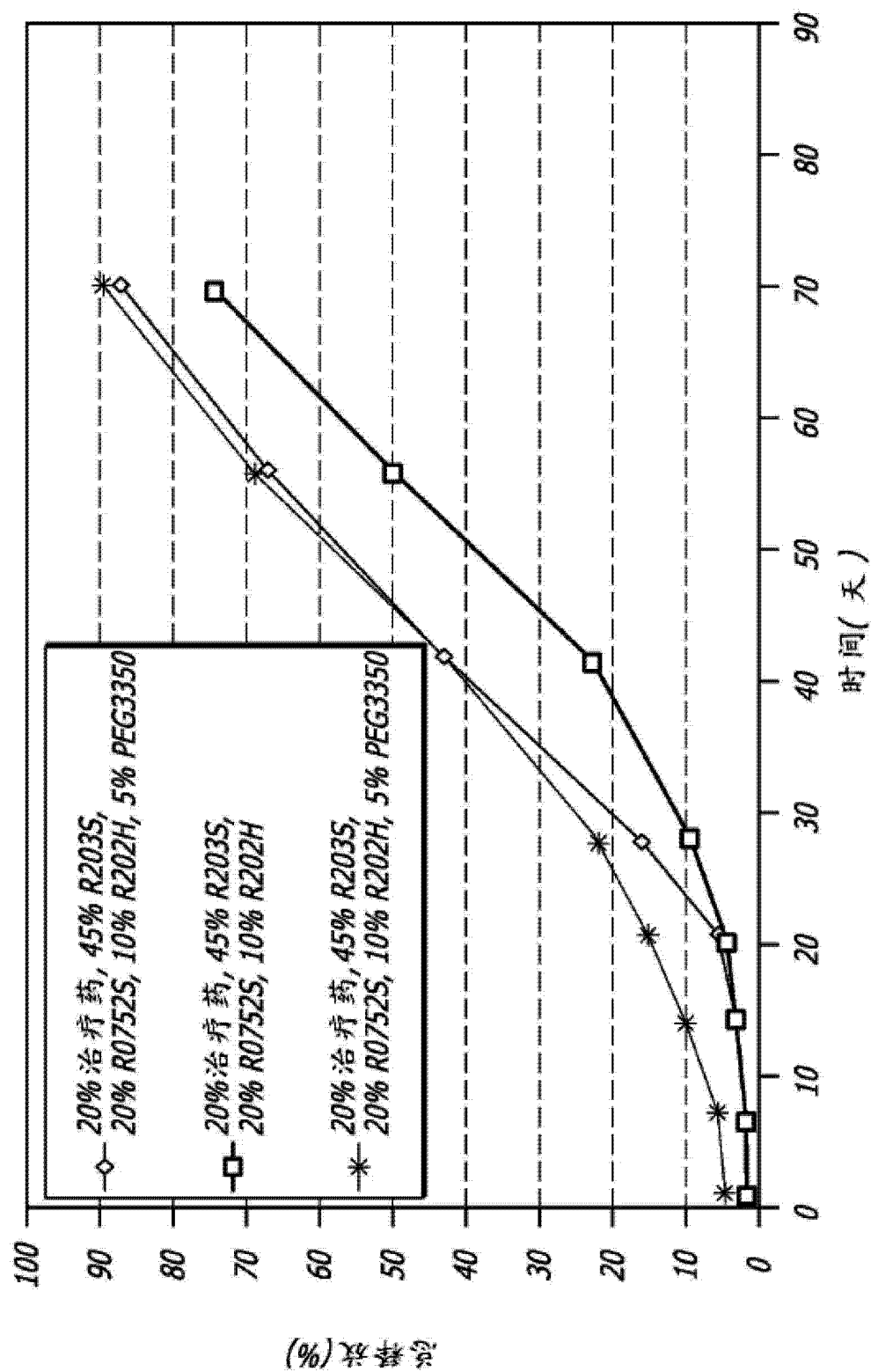


图 5

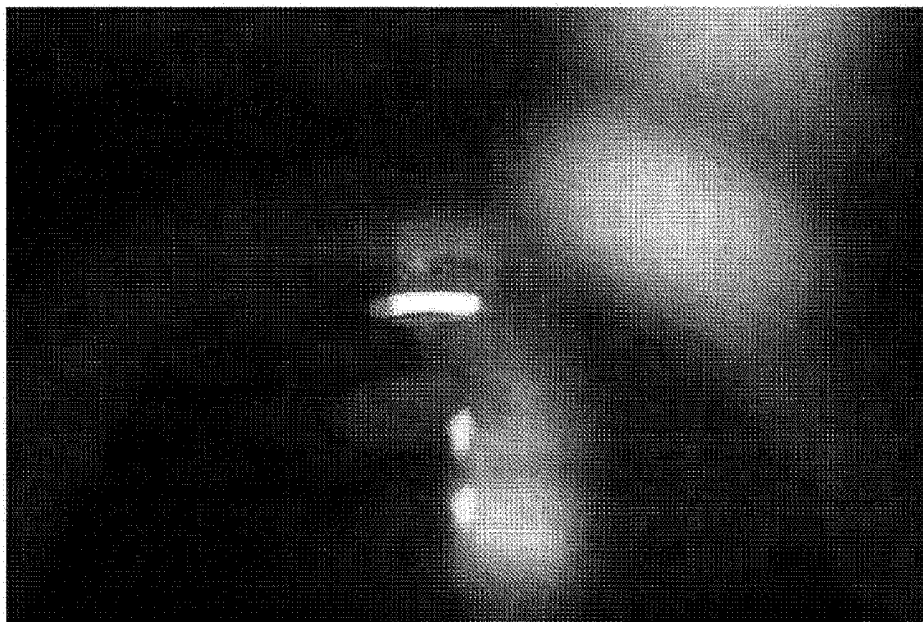


图 6