(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102319432 B
(45)授权公告日 2016.12.21

(21)申请号 201110225755.8

(22)申请日 2005.07.25

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 102319432 A

(43)申请公布日 2012.01.18

(30)优先权数据
10/918,597 2004.08.13 US

(62)分案原申请数据
200580027309.9 2005.07.25

(73)专利权人 阿勒根公司
地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 夏正国 R·布哈盖特
T·尼维吉利 L·彭 D·周
D·A·韦伯 W·M·布兰达

(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 45/00(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 47/34(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)

(56)对比文件
US 20040137059 A1,2004.07.15,权利要求书,说明书第[0019]\[0030]\[0062]-[0063]\[0083]-[0086]\[0092]-[0099]段,实施例2\5\7.
WO 0243785 A2,2002.06.06,权利要求书,说明书第[0055]-[0077]段,[0081]-[0084]段,实施例2,4.
US 6726918 B1,2004.04.27,权利要求书,说明书第1栏第15-23行,第12栏第52-55行,第18栏第20-24行\26-27行,实施例1,实施例6.
US 5773021 A,1998.06.30,说明书第1栏第5-8行,第4拦第13-15行,实施例1.

审查员 豆波建

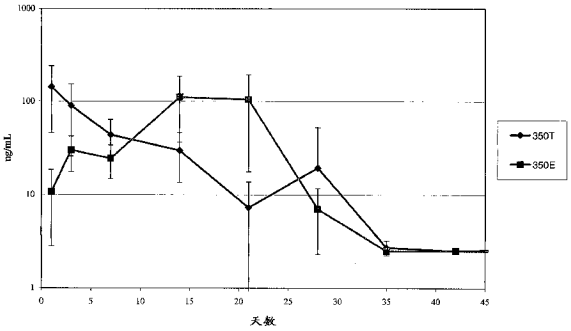
权利要求书2页 说明书33页 附图15页

(54)发明名称

由双挤压法制备的眼植入物

(57)摘要

本发明提供大小适于植入眼部区域的可生物降解植入物,以及治疗眼部医学疾患的方法。植入物由亲水末端和疏水末端PLGA的混合物形成,并可向眼部区域送递活性药剂且不会有高突发释放。优选地,植入物由双挤压法制备。优选地,至少约75%的所述活性药剂颗粒具有小于约10或20微米的直径。



CN 102319432 B

1.通过双挤压法制备的可生物蚀解植入物在制备用于治疗眼部医学疾患的药剂中的用途，所述眼部医学疾患选自葡萄膜炎、黄斑水肿、黄斑变性、视网膜剥离、眼肿瘤、真菌或病毒感染、多灶性脉络膜炎、糖尿病性视网膜病、增殖性玻璃体视网膜病变、交感性眼炎、伏格特-小柳-原田综合征、组织胞浆菌病、葡萄膜弥散和血管闭塞，其中所述双挤压法包括如下步骤：

(a)研磨可生物降解聚合物；

(b)混合研磨好的可生物降解聚合物和活性药剂颗粒，由此获得研磨好的可生物降解聚合物和活性药剂颗粒的混合好的混合物，其中至少约75％的所述活性药剂颗粒具有小于约20μm的直径；

(c)对混合好的混合物进行第一次挤压，以由此得到第一次挤压产物；

(d)将第一次挤压产物粒化；以及

(e)对粒化的第一次挤压产物进行第二次挤压，由此获得用于眼疾患的可生物蚀解植入物；

其中所述可生物降解聚合物为聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物，其中丙交酯和乙交酯的比例为48％至52％重量百分比的范围，且其固有粘度为0.16至0.24dl/g的范围；其中所述活性药剂为类固醇抗炎药剂；

术语“约”意为所引用或宣称的数值或范围的±10％。

2.权利要求1的用途，其中，所述植入物到第14天为止体外释放约25％至约65％的所含的活性药剂，术语“约”意为所引用或宣称的数值或范围的±10％。

3.权利要求1或2的用途，其中至少约99％的所述活性成分颗粒具有小于约20μm的直径，术语“约”意为所引用或宣称的数值或范围的±10％。

4.权利要求1的用途，其中所述活性药剂选自21-乙酰氧基孕烯诺龙、阿氯米松、阿尔孕酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、氯泼尼松、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、皮质酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羟米松、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、甘草次酸、氟扎可特、氟氯奈德、氟米松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟可丁酯、氟可龙、氟米龙、醋酸氟培龙、醋酸氟泼尼定、氟泼尼龙、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、丙酸卤倍他索、卤米松、醋酸卤泼尼松、氢可他酯、氢化可的松、氯替泼诺碳酸乙酯、马泼尼酮、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、莫米松糠酸酯、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙25-二乙胺、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松、强的松龙戊酸酯、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安西龙、曲安奈德、苯曲安奈德和己曲安奈德。

5.权利要求4的用途，其中所述活性药剂选自可的松、地塞米松、氟轻松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松、曲安西龙。

6.权利要求5的用途，其中所述活性药剂为地塞米松。

7.权利要求1或2的用途，其中所述可生物蚀解植入物包括聚(乳酸-共-乙醇酸)共聚物。

8.权利要求7的用途，其中所述乳酸和乙醇酸单体的比例约为50/50重量百分比，术语“约”意为所引用或宣称的数值或范围的±10％。

9.权利要求7的用途，其中所述聚(乳酸-共-乙醇酸)共聚物占可生物蚀解植入物重量的约20％至约90％，术语“约”意为所引用或宣称的数值或范围的±10％。

10.权利要求9的用途，其中所述聚(乳酸-共-乙醇酸)共聚物占可生物蚀解植入物重量的约40％，术语“约”意为所引用或宣称的数值或范围的±10％。

11.权利要求1或2的用途，其中所述植入物的大小适于植入于眼部区域。

12.权利要求11的用途，其中所述眼部区域选自前房、后房、玻璃体腔、脉络膜、脉络膜周隙、结膜、结膜下隙、巩膜外隙、角膜内隙、角膜外隙、巩膜、睫状体扁平部、外科手术造成的无血管区、黄斑和视网膜。

13.根据权利要求12的用途，其中所述眼部区域为玻璃体腔。

由双挤压法制备的眼植入物

[0001] 本申请为分案申请，其原申请的申请日为2005年7月25日，申请号为200580027309.9(国际申请号PCT/US2005/026500)，名称为“由双挤压法制备的眼植入物”。

[0002] 交互引用

[0003] 本申请是2003年1月9日提交的、申请序列号为10/340,237的美国专利申请的部分继续申请，该申请全部内容在此通过引用的方式纳入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及治疗眼疾患的植入物和方法。具体而言本发明涉及通过向眼部区域或位置植入可生物蚀解的植入物而治疗眼疾患的植入物和方法，所述植入物包括活性药剂和可生物蚀解的聚合物基质，其中所述植入物由双挤压法制备。本发明的可生物蚀解的植入物具有变化的和延长的释放速率，以在一段时间内改善一种或多种活性(治疗性)药剂的释放动力学。

背景技术

[0005] 眼疾患是影响或涉及眼或眼的一部分或某些区域的疾病、不适或疾患。广义地说，眼包括眼球和组成眼球的组织和液体、眼周围肌(例如斜肌和直肌)和在眼球内或与眼球邻近的视神经部分。前部眼疾患是影响或涉及前部(即眼的前部)眼部区域或位置，如眼周围肌、眼睑或位于晶状体囊后壁或睫状肌之前的眼球组织或液体的疾病、不适或疾患。因此，前部眼疾患主要影响或涉及结膜、角膜、结膜、前房、虹膜、后房(在视网膜后但在晶状体囊后壁前)、晶状体或晶状体囊和使前部眼部区域或位置血管化或受神经支配的血管和神经。后部眼疾患是主要影响或涉及后部眼部区域或位置的疾病、不适或疾患，后部眼部区域或位置为例如脉络膜或巩膜(在穿过晶状体囊后壁的平面的后方的部位)、玻璃体、玻璃体房、视网膜、视神经(即视神经盘)和使后部眼部区域或位置血管化或受神经支配的血管和神经。

[0006] 因此，后部眼疾患可包括的疾病、不适或疾患例如：黄斑变性(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、急性黄斑视神经视网膜病变、黄斑水肿(如囊样黄斑水肿和糖尿病性黄斑水肿)、贝切特病、视网膜病、糖尿病性视网膜病(包括增殖性糖尿病性视网膜病)、视网膜动脉闭塞病、视网膜中央静脉闭塞、葡萄膜炎视网膜病、视网膜脱离、影响后部眼位置或部位的眼创伤、由眼部激光治疗引起或受其影响的后部眼疾患、由光动力疗法、光凝固术、放射性视网膜病、视网膜前膜病、视网膜分支静脉闭塞、前部缺血性视神经病、非视网膜病糖尿病性视网膜功能障碍、色素性视网膜炎和青光眼引起或受其影响的后部眼疾患。青光眼可被认为是后部眼疾患，因为其治疗目的是防止由于视网膜细胞或视神经细胞的损害或丧失导致的视力丧失或减少出现视力丧失的机率(即神经保护)。

[0007] 前部眼疾患可包括的疾病、不适或疾患例如：无晶状体、假晶状体、散光、睑痉挛、白内障、结膜病、结膜炎、角膜病、角膜溃疡、干眼综合征、眼睑病、泪器病、泪管阻塞、近视、

老视、瞳孔异常、屈光异常和斜视。青光眼也可认为是前部眼疾患，因为青光眼治疗的临床目的可为降低眼的前房内的房水高压(即降低眼内压)。

[0008] 本发明关注并涉及治疗眼疾患的植入物和方法，所述眼疾患例如前部眼疾患或后部眼疾患或既可被表征为前部眼疾患又可被表征为后部眼疾患的眼疾患。

[0009] 可用于治疗眼疾患的治疗化合物包括具有例如抗肿瘤、抗新生血管形成、激酶抑制、抗胆碱能、抗肾上腺素能和/或抗炎活性的活性药剂。

[0010] 例如年龄相关黄斑变性(“AMD”)等的黄斑变性是世界范围内失明的首要原因。估计有一千三百万美国人具有黄斑变性的症状。黄斑变性导致黄斑损坏，黄斑为负责阅读或驾驶所需的敏锐直接视觉的视网膜光敏感部分。中央视觉受到的影响尤其大。黄斑变性在诊断上被分为干性(萎缩性)或湿性(渗出性)。干性黄斑变性比湿性黄斑变性更为常见，大约90％的AMD患者被诊断为干性AMD。湿性的该疾病通常会导致更严重的视力丧失。黄斑变性可产生缓慢或突然的无痛性视力丧失。黄斑变性的原因并不清楚。干性AMD可由黄斑组织的老化和变薄、色素在黄斑上的沉积导致或由这两个过程一起导致。患湿性AMD时，新生血管在视网膜下生长并渗漏血液和体液。这种渗漏导致视网膜细胞死亡并在中央视觉中产生盲点。

[0011] 黄斑水肿(“ME”)可导致黄斑的肿胀。水肿是由视网膜血管的渗出液导致的。血液由脆弱的血管壁渗漏到黄斑富含视锥细胞的小块区域中，视锥细胞是白昼视觉所依赖的辨别颜色的神经末梢。于是在中央视觉区的中间或仅在其侧边就会出现模糊。视力丧失可在几个月的时间内发展。视网膜血管闭塞、眼炎和年龄相关黄斑变性均与黄斑水肿有关。黄斑也可被白内障摘除后的肿胀所影响。ME的症状包括中央视觉模糊、视觉扭曲、粉红色视觉和光敏感。ME的病因可包括视网膜静脉闭塞、黄斑变性、糖尿病性黄斑渗漏、眼炎、原发性中心性浆液性脉络膜视网膜病变、前部或后部葡萄膜炎、睫状体扁平部炎(pars planitis)、色素性视网膜炎、放射性视网膜病、后部玻璃体脱离、视网膜前膜形成、原发性视网膜旁中心凹毛细血管扩张症、Nd:YAG晶状体囊切开术或虹膜切开术。一些ME患者可能有局部使用肾上腺素或前列腺素类似物治疗青光眼的历史。ME的首选治疗方法通常是局部使用抗炎滴剂。

[0012] 黄斑水肿是视网膜对于各种损害的一种非特异性反应。它与多种疾病有关，所述疾病包括葡萄膜炎、视网膜血管异常(糖尿病性视网膜病变和视网膜静脉闭塞疾病)、白内障手术的后遗症(白内障后囊样黄斑水肿)、黄斑视网膜前膜以及遗传性或获得性视网膜变性。黄斑水肿还与毛细血管内皮水平上的内部血视网膜屏障的损坏有关，产生异常的视网膜血管渗透性以及向邻近视网膜组织的渗漏。由于液体累积而使黄斑变厚，导致严重的视敏度障碍(Ahmed I,Ai E.Macular disorders:cystoid macular oedema.In:Yanoff M,Duker JS,eds.Ophthalmology.London:Mosby;1999:34;Dick J,Jampol LM,Haller JA.Macular edema.In:Ryan S,Schachat AP,eds.Retina.3rd ed.St.Louis,MO:CV Mosby;2001,v2,Section 2 chap 57:967-979)。

[0013] 黄斑水肿可发生于在许多年时间内产生累积性损伤的疾病中，例如糖尿病性视网膜病，或者黄斑水肿是例如视网膜中央静脉闭塞或视网膜分支静脉闭塞等的较急性的病变的结果。

[0014] 在有些情况下，黄斑水肿可能会自发地消退或由于短期治疗而消退。黄斑水肿的

疗法选择取决于该疾患的病因和严重程度。目前对于黄斑水肿还没有获得认可的药物疗法。聚焦/格栅激光光凝固术显示可有效地防止因糖尿病性视网膜病的黄斑水肿而产生的中度视力丧失(Akduman L,Olk RS.The early treatment diabetic retinopathy study.In:Kertes PS,Conway MD,eds.Clinical trials in ophthalmology:a summary and practice guide.Baltimore,MD:Lippincott Williams&Wilkins;1998:15-35;Frank RN.Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy.In:Ryan S,Schachat AP,eds.Retina.3rd ed.St.Louis,MO:CV Mosby;2001,v2,Section 2,chap 71:1259-1294)。氩激光光凝固术可增加改善因视网膜分支静脉闭塞(BRVO)的黄斑水肿患者视力的可能性(Orth D.The branch vein occlusion study.In:Kertes P,Conway M,eds.Clinical trials in ophthalmology:a summary and practice guide.Baltimore,MD:Lippincott Williams&Wilkins;1998:113-127;Fekrat S,Finkelstein D.The Central Vein Occlusion Study.In:Kertes PS,Conway MD,eds.Clinical trials in ophthalmology:a summary and practice guide.Baltimore,MD:Lippincott Williams&Wilkins;1998:129-143),但不能增加改善因视网膜中央静脉闭塞(CRVO)的黄斑水肿患者视力的可能性(Fekrat and Finkelstein 1998,supra;Clarkson JG.Central retinal vein occlusion.In:Ryan S,Schachat AP,eds.Retina.3rd ed.St.Louis,MO:CV Mosby;2001,v2,chap 75:1368-1375)。对于CRVO,还没有已知有效的疗法。

[0015] 抗炎(即免疫抑制)药剂可用于例如后部眼疾患等的眼疾患的治疗,后部眼疾患涉及例如葡萄膜炎或黄斑水肿等的炎症。因此,局部给予或口服糖皮质激素已被用于治疗葡萄膜炎。局部给药和口服给药的一个主要问题是药物不能达到足量(即治疗性)的眼内浓度。参见例如Bloch-Michel E.(1992).Opening address:intermediate uveitis,In Intermediate Uveitis,Dev.Ophthalmol,W.R.F.**Böke**et al.editors.,Basel:Karger,23:1-2;Pinar,V.,et al.(1997).Intraocular inflammation and uveitis"in Basic and Clinical Science Course.Section 9(1997-1998)San Francisco:American Academy of Ophthalmology,pp.57-80,102-103,152-156;**Böke,**W.(1992).Clinical picture of intermediate uveitis,In Intermediate Uveitis,Dev.Ophthalmol.W.R.F.**Böke** et al.editors.,Basel:Karger,23:20-7;and Cheng C-K et al.(1995).Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis,Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.36:442-53。

[0016] 全身性糖皮质激素给药可单独应用或与局部糖皮质激素给药相结合应用以治疗葡萄膜炎。但是,经常需要延长暴露于高血浆类固醇浓度时间(以1mg/kg/天的量给药2-3周)以在眼内达到治疗水平。

[0017] 不幸的是,上述的高血浆药物水平通常会导致全身性的副作用,例如高血压、高血糖、易感染性增加、消化性溃疡、精神病及其他并发症。Cheng C-K et al.(1995).Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis,Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.36:442-53;Schwartz,B.(1966).The response of ocular pressure to corticosteroids,Ophthalmol.Clin.North Am.6:929-89;Skalka,H.W.et al.(1980).Effect of corticosteroids on cataract

formation,Arch Ophthalmol 98:1773-7;和Renfro,L.et al.(1992).Ocular effects of topical and systemic steroids,Dermatologic Clinics 10:505-12。

[0018] 此外,由于药物对眼内组织的暴露受到限制,对于血浆半衰期短的药物而言,将治疗量的活性药剂送递至眼部纵使可能也很困难。因此,为治疗后部眼疾患的更有效的药物送递方法是将药物直接置于眼内,例如直接置于玻璃体内。Maurice,D.M.(1983).Micropharmaceutics of the eye,Ocular Inflammation Ther.1:97-102;Lee,V.H.L.et al.(1989).Drug delivery to the posterior segment"Chapter 25 In Retina.T.E.Ogden and A.P.Schachat eds.,St.Louis:CV Mosby,Vol.1,pp.483-98;和Olsen,T.W.et al.(1995).Human scleral permeability:effects of age,cryotherapy, transscleral diode laser,and surgical thinning,Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.36: 1893-1903。

[0019] 例如玻璃体内注射药物等技术显示出了有希望的结果,但是由于活性药物眼内半衰期很短,例如糖皮质激素(约为3小时),必须频繁重复玻璃体内注射以维持药物治疗水平。结果这种重复过程增加了例如视网膜剥离、眼内炎和白内障的副作用的可能。Maurice, D.M.(1983).Micropharmaceutics of the eye,Ocular Inflammation Ther.1:97-102; Olsen,T.W.et al.(1995).Human scleral permeability:effects of age,cryotherapy, transscleral diode laser,and surgical thinning,Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.36: 1893-1903;和Kwak,H.W.and D'Amico,D.J.(1992).Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection, Arch.Ophthalmol.110:259-66。

[0020] 此外,由于长期全身性药物暴露后遗症相关的毒性和长期副作用,局部、全身性和眼周糖皮质激素治疗必须被严密监测。Rao,N.A.et al.(1997).Intraocular inflammation and uveitis,In Basic and Clinical Science Course.Section 9(1997-1998)San Francisco:American Academy of Ophthalmology,pp.57-80,102-103,152-156;Schwartz,B.(1966).The response of ocular pressure to corticosteroids, Ophthalmol Clin North Am6:929-89;Skalka,H.W.and Pichal,J.T.(1980).Effect of corticosteroids on cataract formation,Arch Ophthalmol 98:1773-7;Renfro,L and Snow,J.S.(1992).Ocular effects of topical and systemic steroids,Dermatologic Clinics 10:505-12;Bodor,N.et al.(1992).A comparison of intraocular pressure elevating activity of loteprednol etabonate and dexamethasone in rabbits, Current Eye Research 11:525-30。

[0021] 美国专利6,217,895讨论了将皮质类固醇给药至眼后段的方法,但没有公开可生物蚀解的植入物。

[0022] 美国专利5,501,856公开了将眼内植入物的控释药物制剂在外科手术后应用于眼内,以治疗视网膜/玻璃体病症或青光眼。

[0023] 美国专利5,869,079公开了在可生物降解的缓释植入物中的亲水性和疏水性实体的组合,并描述了含有地塞米松的聚乳酸聚乙醇酸(PLGA)共聚物植入物。据药物释放动力学的体外测试显示,除非在配方中加入例如HPMC的促释放剂,否则所公开的100-120μg的50/50PLGA/地塞米松植入物直至第四周开始时才显示出明显的药物释放。

[0024] 美国专利No.5,824,072公开了用于植入至眼脉络膜周隙或无血管区域的植入物，并描述了含有地塞米松的甲基纤维素(即不可生物降解的)植入物。WO9513765公开了为治疗目的用于植入至眼脉络膜上或无血管区域的含活性药剂的植入物。

[0025] 美国专利4,997,652和5,164,188公开了含有微囊化药物的可生物降解的眼植入物，并描述了将含有氢化可的松琥珀酸盐的微囊植入至眼后段。

[0026] 美国专利5,164,188公开了用于植入至眼脉络膜上的包封化药剂，并描述了将含有氢化可的松的微囊和药片置于睫状体扁平部。美国专利No.5,443,505和5,766,242公开了用于植入至眼脉络膜周隙或无血管区域的含有活性药剂的植入物，并描述了将含有氢化可的松的微囊和药片置于睫状体扁平部。

[0027] Zhou等人公开了用于眼内治疗增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)的含有5-氟尿苷、曲安西龙和重组人组织纤溶酶原激活剂的多药物植入物。Zhou,T,et al.(1998).Development of a multiple-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy,Journal of Controlled Release 55:281-295。

[0028] 美国专利6,046,187讨论了在患者某一部位给予局部麻醉剂之前、同时或之后，通过给予一种或多种糖皮质类固醇药剂调节局部麻醉剂的方法和组合物。

[0029] 美国专利3,986,510讨论了具有被可生物蚀解的控制药物释放速率的材料限制的一个或多个内部药物制剂贮库的眼植入物，所述控制药物释放速率的材料的形状适于插入和保留于“眼囊区”(“sac of the eye”)或置于眼角膜区之上，所述“眼囊区”以眼球巩膜的球结膜表面和眼睑的睑结膜为边界示出。

[0030] 美国专利6,369,116讨论插入至巩膜瓣的具有释放调节物的植入物。

[0031] EP 0 654256讨论了在玻璃体手术后使用巩膜塞塞住切口。

[0032] 美国专利4,863,457讨论了使用可生物蚀解植入物，通过将植入物置于结膜之下和巩膜之上的结膜下区或置于部分厚度巩膜瓣内的巩膜内，来防止青光眼过滤术的失败。

[0033] EP 488401讨论了由某些聚乳酸制成的眼内植入物，将其在外科手术后应用于眼内以治疗视网膜/玻璃体病症或青光眼。

[0034] EP 430539讨论了插入于脉络膜上的可生物蚀解植入物的使用。

[0035] 美国专利6,726,918讨论了用于治疗炎症介导的眼疾患的植入物。

[0036] 值得注意的是，已知含有活性药剂的可生物蚀解聚合物的PLGA共聚物制剂通常以特征性S型的释放曲线(以时间相对活性药剂的总释放百分比来看)来释放活性药剂，也就是说，先会有一个相对长的初始延迟期(第一释放相)，在这期间活性药剂即使释放其释放量也很小，然后是一个呈很高正斜率的时期，在这期间释放大部分活性药剂(第二释放相)，接着是又一个接近水平的(第三)释放相，在这期间药物释放达到平台期。

[0037] 在玻璃体内注射给药的另一种方案是在巩膜下或结膜下隙内或脉络膜周隙内放置可生物蚀解植入物，如下列文献所述：Lee的U.S.4,863,457;Wong等人的WO 95/13765;Wong等人的WO 00/37056;Wong的EP 430,539;Gould et al.,Can.J.Ophthalmol.29(4):168-171(1994)和Apel et al.,Curr.Eye Res.14:659-667(1995)。

[0038] 此外，例如Ohtori等人的U.S.5,501,856和Ogura的EP 654,256的文献公开了药物由聚丙交酯/聚乙交酯(PLGA)共聚物向玻璃体内的受控释放。

[0039] 最近的实验性工作证实未封端(uncapped)PLGA比封端(end-capped)PLGA降解得

快(Park et al.,J.Control.Rel.55:181-191(1998);Tracy et al.,Biomaterials 20:1057-1062(1999);和Jong et al.,Polymer 42:2795-2802(2001)。因此,制备了含有未封端和封端PLGA的混合物的植入物以调节药物释放。例如,Vaughn等人的美国专利6,217,911(‘911)和Setterstrom等人的美国专利6,309,669(‘669)公开了药物从未封端和封端PLGA共聚物的混合物中释放以减少药物的初始突发释放。在‘911专利中,组合物送递从溶剂萃取法制备的PLGA微球或从溶剂蒸发法制备的PLGA微囊中释放的非类固醇抗炎药物达24小时至2个月的时间。在‘669专利中,组合物送递从PLGA微囊中释放的各种药物达1-100天的时间。通过口服或以水性可注射制剂的形式给予PLGA微球或微囊。如上所述,口服给予的药物向眼中的分配不佳。此外,由于眼睛是一个闭合空间(有限体积),眼内压的范围须严格保持,所以应避免使用水性可注射药物组合物(用于注射至眼内)。注射液向眼内的给药可能使眼内体积增加到产生病理性眼内压的程度。

[0040] 例如地塞米松等的有效的皮质类固醇通过抑制水肿、纤维蛋白沉积、毛细血管渗漏和吞噬细胞迁移这些炎性反应的所有主要特征来抑制炎症。皮质类固醇阻碍前列腺素的释放,一些前列腺素被认为是囊样黄斑水肿的介质(Leopold IH.Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents.In:Sears M,Tarkkanen A,eds.Surgical pharmacology of the eye.New York,NY:Raven Press;1985:83-133;Tennant JL.Cystoid maculopathy:125prostaglandins in ophthalmology.In:Emery JM,ed.Current concepts in cataract surgery:selected proceedings of the fifth biennial cataract surgical congress,Section 3.St.Louis,MO:CV Mosby;1978;360-362)。此外,包括地塞米松在内的皮质类固醇已显示可抑制血管内皮生长因子(VEGF)的表达,血管内皮生长因子是一种可明显提高血管渗透性的细胞因子(Nauck M,Karakiulakis G,Perruchoud AP,Papakonstantinou E,Roth M.Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells.Eur J Pharmacol 1998;341:309-315)。

[0041] 目前,通过常规途径给药使用地塞米松在治疗包括黄斑水肿在内的视网膜病症方面获得的效果有限,这很大程度上是因为在不产生毒性的前提下无法在眼后段送递和维持足够的药物量。在地塞米松局部给药后,仅有约1%能到达眼前段,在这1%中又仅有一部分能迁移进入后段(Lee VHL,Pince KJ,Frambach DA,Martini B.Drug delivery to the posterior segment.In:Ogden TE,Schachat AP,eds.Retina.St.Louis,MO:CV Mosby,1989,chap 25:483-498)。虽然地塞米松的玻璃体内注射已被使用,但是由于药物在眼内的半衰期约为3小时,所以暴露于药物的时间很短(Peyman GA,Herbst R.Bacterial endophthalmitis.Arch Ophthalmol 1974;91:416-418)。地塞米松的眼周注射和筋膜下(sub-Tenon)注射也仅具有短期疗效(Riordan-Eva P,Lightman S.Orbital floor steroid injections in the treatment of uveitis.Eye 1994;8(Pt 1):66-69;Jennings T,Rusin M,Tessler H,Cunha-Vaz J.Posterior sub-Tenon’s injections of corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema.Jpn J Ophthalmol 1988;32:385-391)。

[0042] 常规眼用地塞米松制剂所列不良反应包括:高眼压、青光眼、后段囊下白内障形成和由包括单纯性疱疹在内的病原体所致的二次眼感染(Lee et al,1989supra;Skalka HW,

Prchal JT.Effect of corticosteroids on cataract formation.Arch Ophthalmol 1980;98:1773-1777;Renfro L,Snow JS.Ocular effects of topical and systemic steroids.Dermatol Clin 1992;10(3):505-512;Physician's Desk Reference,2003)。全身性剂量涉及其他危险的副作用,包括高血压、高血糖、易感染性增加和消化性溃疡(Physician's Desk Reference,2003)。

[0043] 通过将药物直接送递至玻璃体腔内,可以绕过血眼屏障并可在全身毒性的危险最小的情况下达到眼内的治疗水平(Lee et al,1989supra)。这种给药途径通常导致半衰期短,除非使用可提供缓释的制剂来送递药物。

[0044] 所以,用于向眼部区域送递治疗药剂的可生物降解植入物可以对被眼部医学疾患困扰的患者提供有意义的医学救助。

附图说明

[0045] 图1显示在将含有350μg地塞米松的压制和挤压的可生物降解植入物植入至兔眼的后段之后,在42天的时间内兔眼玻璃体内地塞米松的体内浓度。

[0046] 图2显示在将含有350μg地塞米松和700μg地塞米松的压制和挤压的可生物降解植入物植入至兔眼的后段之后,在42天的时间内兔眼玻璃体内地塞米松的体内累计释放百分比。

[0047] 图3显示在将含有350μg地塞米松的压制和挤压的可生物降解植入物植入至兔眼的后段之后,在42天的时间内兔眼房水内地塞米松的体内浓度。

[0048] 图4显示在将含有350μg地塞米松的压制和挤压的可生物降解植入物植入至兔眼的后段之后,在42天的时间内血浆(来自兔血液样本)内地塞米松的体内浓度。

[0049] 图5显示在将含有700μg地塞米松的压制和挤压的可生物降解植入物植入至兔眼的后段之后,在42天的时间内兔眼玻璃体内地塞米松的体内浓度。

[0050] 图6显示在将含有700μg地塞米松的压制和挤压的可生物降解植入物植入至兔眼的后段之后,在42天的时间内兔眼房水内地塞米松的体内浓度。

[0051] 图7显示在将含有700μg地塞米松的压制和挤压的可生物降解植入物植入至兔眼的后段之后,在42天的时间内血浆(来自兔血液样本)内地塞米松的体内浓度。

[0052] 图8显示在将含有350μg地塞米松和700μg地塞米松的压制和挤压的可生物降解植入物植入至兔眼的后段之后,在42天的时间内兔眼玻璃体内地塞米松的体内浓度。

[0053] 图9显示地塞米松从60/40w/w的地塞米松/PLGA植入物向37℃的盐溶液中体外释放的总累计释放百分率,所述植入物分别具有下列的重量比例:40:0疏水末端:亲水末端的PLGA(312-140-2)、30:10疏水末端:亲水末端的PLGA(312-140-4)、20:20疏水末端:亲水末端的PLGA(312-140-3)和0:40疏水末端:亲水末端的PLGA(312-140-1)。

[0054] 图10比较了六组挤压植入物在37℃向盐溶液中体外释放地塞米松的累计释放百分率,所述挤压植入物含有60%重量比的地塞米松、30%重量比的亲水末端PLGA和10%重量比的疏水末端PLGA。

[0055] 图11为说明用于制备本发明范围内的眼植入物的压片法、单挤压法和双挤压法的制备工艺流程图。

[0056] 图12为显示用压片法或单挤压法制备的眼植入物在体外随时间释放地塞米松的

累计释放量的图。

[0057] 图13是用压片法或单挤压法制备的DEX PS DDS植入物的扫描电子显微照相(SEM)图片。

[0058] 图14显示了由未研磨或研磨的PLGA制备的植入物的批次间和批次内%LC(总地塞米松的百分比)的差异性的两张图。

[0059] 图15是显示地塞米松从由单挤压法或双挤压法制备的DEX PS DDS植入物体外释放的图。

[0060] 图16为说明用于制备本发明范围内的眼植入物的双挤压法制备工艺的流程图。

[0061] 图17提供了用于植入本发明范围内的眼植入物的给药装置(applicator)的剖面侧视图。

发明内容

[0062] 定义

[0063] 本文所使用的下列术语具有如下的含义：

[0064] “约”意为近似或接近，在本文所提出的数值或范围的上下文中意为所引用或宣称的数值或范围的±10%。

[0065] “活性药剂”和“药物”可互换使用，指的是任何用于治疗眼疾患的物质。

[0066] “可生物蚀解聚合物”意为可在体内降解的聚合物，其中需要聚合物随时间的蚀解能获得根据本发明的活性药剂释放动力学。因此通过聚合物溶胀而释放药物的水凝胶，例如甲基纤维素，被特别地排除在术语“可生物蚀解(或可生物降解)聚合物”之外。词语“可生物蚀解”和“可生物降解”是同义词，在本文中可互换使用。

[0067] “等价于地塞米松的浓度”或“地塞米松等价浓度”意为例如类固醇抗炎药剂等的活性药剂的某一浓度，该浓度在体内需具有与一定剂量的地塞米松近似相同的效力。例如，氢化可的松大约比地塞米松的效力低25倍，因此25mg剂量的氢化可的松应等价于1mg剂量的地塞米松。本领域普通技术人员应可以通过本领域已知的一些标准测试之一来测定某一具体的类固醇抗炎药剂等价于地塞米松的浓度。选定的皮质类固醇的相对效力可见于例如Gilman,A.G.,et al,eds.(1990).Goodman and Gilman's:The Pharmacological Basis of Therapeutics.8th Edition,Pergamon Press:New York,p.1447。

[0068] “累计释放曲线”意为活性药剂从植入物在体内随时间释放至眼部区域或位置或在体外随时间释放至特定的释放介质中的累计总百分比。

[0069] “青光眼”意为原发性、继发性和/或先天性青光眼。原发性青光眼可包括开角型和闭角型青光眼。继发性青光眼可以例如损伤、炎症、血管疾病和糖尿病等的多种其他疾患的并发症形式出现。

[0070] “炎症介导”在涉及到眼疾患时意为可由使用抗炎药剂的治疗获益的任何眼疾患，意为包括但不限于：葡萄膜炎、黄斑水肿、急性黄斑变性、视网膜剥离、眼肿瘤、真菌或病毒感染、多灶性脉络膜炎、糖尿病性葡萄膜炎、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)、交感性眼炎、伏格特-小柳-原田(VKH)综合征、组织胞浆菌病和葡萄膜弥散(uveal diffusion)。

[0071] “损伤”或“损害”可互换使用，指的是由例如炎症的炎性介导疾患导致的细胞或形态表象或症状。

[0072] “在体外无限沉降条件下测量”意为测量体外药物释放的测定，其中设计该实验以使得药物在受体介质中的浓度从不超过5％的饱和度。合适的测定的实例可见于例如USP 23;NF 18(1995)pp.1790-1798。

[0073] “眼疾患”意为影响或涉及眼或眼的某个或一部分区域的疾病、不适或疾患，例如视网膜疾病。眼包括眼球和组成眼球的组织和液体、眼周围肌(例如斜肌和直肌)和在眼球内或与眼球邻近的视神经部分。“眼疾患”与“眼部医学疾患”为同义词。

[0074] “多个”意为两个或两个以上。

[0075] “后部眼疾患”意为影响或涉及后部眼部区域或位置的疾病、不适或疾患，后部眼部区域或位置为例如脉络膜或巩膜(在穿过晶状体囊后壁的平面的后方的部位)、玻璃体、玻璃体房、视网膜、视神经(即视神经盘)和使后部眼部区域或位置血管化或受神经支配的血管和神经。

[0076] “类固醇抗炎药剂”和“糖皮质激素”在本文中可互换使用，意在包括当以治疗有效水平给药时可减轻炎症的类固醇药剂、化合物或药物。

[0077] “基本上”在涉及活性药剂从可生物蚀解植入物中释放的释放曲线或释放特性时，例如在活性药物从植入物释放速率为“基本上持续速率”短语中时，意为释放速率(即活性药剂释放的量/单位时间)在选定时间段(即若干天内)内的变化不会大于100％，优选地变化不大于50％。“基本上”在涉及将活性药剂混合、掺和或分散至聚合物中时，例如在短语“基本上均匀分散”中时，意为在这样的分散系中没有或基本上没有活性药剂的颗粒(即聚集体)。

[0078] “适于插入(或植入)于(或至)眼部区域或位置”在涉及植入物时，意为植入物的大小(尺寸)使其可被插入或植入，而对被植入或插入植入物的患者不会引起过份的组织损害，也不会对患者目前的视力造成不适当的物理干扰。

[0079] “治疗水平”或“治疗量”意为被局部送递至眼部区域的活性药剂的一定量或浓度，该量或浓度适于安全地治疗眼疾患以减轻或预防眼疾患的症状。

[0080] 本文中使用的缩写的含义解释如下：

	术语	含义
[0081]		
[0082]	1^{H}-NMR	质子核磁共振
[0083]	ABS	聚丙烯腈-丁二烯-苯乙烯
[0084]	ACC	前房细胞
[0085]	ALT	丙氨酸氨基转移酶
[0086]	API	活性药物成分
[0087]	AVC	前玻璃体细胞
[0088]	BCVA	最佳矫正视力
[0089]	BI	Boehringer Ingelheim公司
[0090]	BRVO	视网膜分支静脉闭塞
[0091]	BSE	牛海绵状脑病
[0092]	BVOS	分支静脉闭塞研究
[0093]	B/N	批号
[0094]	℃	摄氏度

[0095]	CA	加利福尼亚
[0096]	CAS	美国化学文摘社
[0097]	CF	数手指
[0098]	CFU	集落形成单位
[0099]	cGMP	现行药品生产管理规范
[0100]	CI	置信区间
[0101]	CIB	临床研究者手册
[0102]	CO_2	二氧化碳
[0103]	COEX	共挤压
[0104]	CRVO	视网膜中央静脉闭塞
[0105]	CVOS	中央静脉闭塞研究
[0106]	DDS	药物送递系统
[0107]	DEX	地塞米松
[0108]	DEX PS DDS	地塞米松后段药物送递系统(植入物)
[0109]	DEX PS DDS给药装置系统	地塞米松后段药物送递系统(医用产品)
[0110]	DME	糖尿病性黄斑水肿
[0111]	EMEA	欧洲医药评价署
[0112]	ETDRS	糖尿病性视网膜病早期治疗研究
[0113]	EU	内毒素单位
[0114]	°F	华氏度
[0115]	G	克
[0116]	GLP	优良实验室规范
[0117]	GRB	BSE(牛海绵状脑病)的地理危险
[0118]	H_2O	水
[0119]	HDPE	高密度聚乙烯
[0120]	HPLC	高效液相色谱
[0121]	IEC	独立伦理学委员会
[0122]	IMPD	研究医药品文件
[0123]	INN	国际非专利药名
[0124]	IOP	眼内压
[0125]	IPC	工艺控制
[0126]	IR	红外
[0127]	IRB	机构审查委员会
[0128]	ISO	国际标准化组织
[0129]	Kg	千克
[0130]	kGy	千戈瑞
[0131]	LAF	分层式气流
[0132]	LAL	鲎变形细胞溶解物
[0133]	LC	标签标示量

[0134]	LOCF	末次观察推进法
[0135]	LS	标签浓度
[0136]	ME	黄斑水肿
[0137]	μg	微克
[0138]	Mg	毫克
[0139]	μJ	微焦耳
[0140]	mL	毫升
[0141]	Mm	毫米
[0142]	mmHg	毫米汞柱
[0143]	mol	摩尔
[0144]	n或N	数目
[0145]	n/a	不适用
[0146]	ND	未检出
[0147]	Ng	纳克
[0148]	NSAID	非类固醇类抗炎药物
[0149]	NT	未检测
[0150]	OCT	光学相干断层摄影术
[0151]	PDE	允许日接触量
[0152]	PET	聚对苯二甲酸乙二醇酯
[0153]	pH	氢离子浓度的负对数值(Hydrogen Potential)
[0154]	Ph.Eur	欧洲药典
[0155]	PK	药物动力学
[0156]	pKa	酸解离常数
[0157]	PLGA,PLG	聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)
[0158]	PME	持续性黄斑变性
[0159]	ppm	百万分之一
[0160]	PS	后段
[0161]	PVR	增殖性玻璃体视网膜病变
[0162]	RH	相对湿度
[0163]	SAE	严重不良反应事件
[0164]	SD	标准差
[0165]	SEM	扫描电子显微镜
[0166]	TSE	传染性海绵状脑病
[0167]	USA	美国
[0168]	USP	美国药典
[0169]	UV	紫外
[0170]	VEGF	血管内皮生长因子
[0171]	WPE	超高分子量聚乙烯

[0172] 本发明包括用于治疗眼部医学疾患的可生物蚀解植入物，该植入物包括分散于可

生物降解的聚合物基质的活性药剂，其中至少约75％的活性药剂颗粒的直径小于约10μm。优选地至少99％的颗粒的直径小于约20μm。

[0173] 活性药剂可选自血管紧张素转化酶抑制剂、内源性细胞因子、可影响基底膜的药剂、可影响内皮细胞生长的药剂、肾上腺素能激动剂或阻断剂、胆碱能激动剂或阻断剂、醛糖还原酶抑制剂、止痛剂、麻醉剂、抗过敏剂、抗炎药剂、类固醇(例如类固醇抗炎药剂)、抗高血压剂、升压剂、抗细菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗原虫剂、抗感染药剂、抗肿瘤药剂、抗代谢剂和抗血管形成剂。因此，活性药剂可为可的松、地塞米松、氟轻松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松、曲安西龙，以及它们的任何衍生物。

[0174] 可生物蚀解的植入物被制为适于植入至眼部区域的大小。眼部区域可为下列区域中的任意一个或多个：前房、后房、玻璃体腔、脉络膜、脉络膜周隙、结膜、结膜下隙、巩膜外隙、角膜内隙、角膜外隙、巩膜、睫状体扁平部、外科手术造成的无血管区、黄斑和视网膜。

[0175] 可生物蚀解植入物的另一种实施方案可包括分散于可生物降解聚合物基质中的类固醇活性药剂，其中至少约75％的活性药剂颗粒的直径小于约20μm。

[0176] 本发明还包括制备用于治疗眼部医学疾患的可生物蚀解植入物的方法，所述方法包括多次挤压可生物降解聚合物。该方法还可包括在挤压前研磨可生物降解聚合物的步骤。可生物降解聚合物可为聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)共聚物。聚合物中乳酸和乙醇酸单体的比例可约为50/50重量比。此外，PLGA共聚物可占到可生物蚀解植入物重量的约20％至约90％。或者，PLGA共聚物可为可生物蚀解植入物重量的约40％。

[0177] 制备用于治疗眼部医学疾患的可生物蚀解植入物的具体方法可含有以下步骤：(a)研磨可生物降解聚合物；(b)混合研磨过的可生物降解聚合物和活性药剂颗粒，由此获得研磨的可生物降解聚合物和活性药剂颗粒的混合好的混合物，其中至少约75％的活性药剂颗粒的直径小于约20μm；(c)对混合好的混合物进行第一次挤压，以得到第一次挤压产物；(d)将第一次挤压产物制成粒状；以及(e)对被制成粒状的第一次挤压产物进行第二次挤压，由此得到用于治疗眼部医学疾患的可生物蚀解植入物。本发明还包括用这种具体方法制备的用于治疗眼部医学疾患的可生物蚀解植入物。

具体实施方式

[0178] 本发明提供用于治疗眼部医学疾患的可生物蚀解眼植入物和方法。通常，植入物被制备成一个整体，即活性药剂颗粒分布于整个可生物降解聚合物基质中。此外，根据在不同时间段内向眼部的眼区域释放活性药剂来制备植入物。活性药剂释放的时间段包括但不限于约六个月、约三个月、约一个月或少于一个月。

[0179] 用于治疗眼部医学疾患的可生物降解组合物

[0180] 本发明的植入物包括分散于可生物降解聚合物中的活性药剂。植入物组合物通常会根据优选的药物释放曲线、具体使用的活性药剂、待治疗的疾患和患者用药史而变化。可用的活性药剂包括但不限于：血管紧张素转化酶抑制剂、内源性细胞因子、可影响基底膜的药剂、可影响内皮细胞生长的药剂、肾上腺素能激动剂或阻断剂、胆碱能激动剂或阻断剂、醛糖还原酶抑制剂、止痛剂、麻醉剂、抗过敏剂、抗炎药剂、抗高血压剂、升压剂、抗细菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗原虫剂、抗感染剂、抗肿瘤药剂、抗代谢剂和抗血管形成剂。

[0181] 在一个变化方案中，活性药剂为甲氨蝶呤。在另一个变化方案中，活性药剂为视黄

酸。在一个优选的变化方案中，抗炎药剂为非类固醇抗炎药剂。可用的非类固醇抗炎药剂包括但不限于：阿司匹林、双氯芬酸、氟比洛芬、布洛芬、酮咯酸、萘普生和舒洛芬。在一个更优选的变化方案中，抗炎药剂为类固醇抗炎药剂。

[0182] 类固醇抗炎药剂

[0183] 可用于眼植入物的类固醇抗炎药剂包括但不限于：21-乙酰氧基孕烯诺龙、阿氯米松、阿尔孕酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、氯泼尼松、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、皮质酮、可的松、可的伐唑、地夫可特、地奈德、去羟米松、地塞米松、二氟拉松、二氟可龙、二氟泼尼酯、甘草次酸、氟扎可特、氟氯奈德、氟米松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟可丁酯、氟可龙、氟米龙、醋酸氟培龙、醋酸氟泼尼定、氟泼尼龙、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、丙酸卤倍他索、卤米松、醋酸卤泼尼松、氢可他酯、氢化可的松、氯替泼诺碳酸乙酯、马泼尼酮、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、莫米松糠酸酯、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙25-二乙胺、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松、强的松龙戊酸酯、泼尼立定、利美索龙、替可的松、曲安西龙、曲安奈德、苯曲安奈德、己曲安奈德，以及它们的任何衍生物。

[0184] 在一个变化方案中，优选的类固醇抗炎药剂为可的松、地塞米松、氟轻松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松和曲安西龙，以及它们的衍生物。在另一个优选的变化方案中，类固醇抗炎药剂为地塞米松。在另一个变化方案中可生物降解的植入物包括两种或两种以上类固醇抗炎药剂的组合。

[0185] 类固醇抗炎药剂可占植入物重量的约10％至约90％。在一个变化方案中，药剂为植入物重量的约40％至约80％。在一个优选的变化方案中，药剂占植入物重量的约60％。

[0186] 可生物降解的聚合物基质

[0187] 在一个变化方案中，活性药剂可均匀地分散于植入物的可生物降解基质中。所用的可生物降解聚合物基质的选择可随所需的释放动力学、患者耐受性、待治疗疾病的性质等因素而变化。所考虑的聚合物特性包括但不限于：植入位置处的生物相容性和生物降解性、与目的活性药剂的相容性和加工温度。可生物降解聚合物基质通常占植入物重量的至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％或至少约90％。在一个变化方案中，可生物降解聚合物基质占植入物重量的约40％。

[0188] 可用的可生物降解聚合物基质包括但不限于由例如有机酯或有机醚的单体制成的聚合物，这种聚合物在降解时产生生理上可接受的降解产物。也可以使用酸酐、酰胺或原酸酯等自身聚合或与其他单体聚合。聚合物通常为缩聚物。聚合物可为交联的或非交联的。如果交联，它们至多为轻度交联，其交联小于5％，通常小于1％。

[0189] 对于大部分聚合物，除了碳和氢以外还包括氧和氮，特别是氧。氧可以氧基的形式存在，如羟基或醚基、羰基如非氧代羰基（如羧酸酯）等。氮可以酰胺、氰基和氨基的形式存在。可用的可生物降解聚合物的实例列表的描述可见于Heller，Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery，In:“CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems”，Vol.1，CRC Press，Boca Raton，FL(1987)。

[0190] 特别关注的是羟基脂肪族羧酸聚合物（均聚物或共聚物）和多糖。其中包括的相关聚酯为D-乳酸、L-乳酸、消旋乳酸、乙醇酸、己内酯及其组合的均聚物或共聚物。乙醇酸和乳

酸的共聚物为特别关注的，其降解速率可由乙醇酸和乳酸的比例控制。每种单体在聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)共聚物中的百分比可为0-100％、约15-85％、约25-75％或约35-65％。在优选的变化方案中，使用50/50PLGA。更优选地，使用50/50PLGA的随机共聚物。

[0191] 还可以使用含有亲水和疏水末端的PLGA混合物的可生物降解聚合物基质，其可用于调节聚合物基质的降解速率。疏水末端(也被称为封端的或封末端的)PLGA在聚合物末端具有疏水性的酯键。通常的疏水末端基团包括但不限于烷基酯和芳族酯。亲水末端(也被称为未封端的)PLGA在聚合物末端具有亲水性的端基。在聚合物末端具有亲水端基的PLGA比疏水末端PLGA降解得快，因为它以较快速率吸收水分和经过水解(Tracy et al., Biomaterials 20:1057-1062(1999))。可以被引入以增强水解的合适的亲水端基的实例包括但不限于羧基、羟基和聚乙二醇。具体的端基通常得自聚合过程使用的引发剂。例如，如果引发剂是水或羧酸，所得的端基将为羧基和羟基。类似的，如果引发剂是一元醇，所得的端基将为酯或羟基。

[0192] 植入物也可以完全由亲水末端PLGA形成或完全由疏水末端PLGA形成。但是在本发明的可生物降解聚合物基质中，亲水末端和疏水末端的PLGA的重量比范围通常在约10:1至约1:10。例如，该比例可为3:1、2:1或1:1的重量比。在优选的变化方案中，使用亲水末端和疏水末端的PLGA比例为3:1w/w的植入物。

[0193] 其他药剂

[0194] 可以为各种目的在配方中加入其它的试剂。例如，可使用缓冲剂和防腐剂。可使用的防腐剂包括但不限于：亚硫酸氢钠、硫酸氢钠、硫代硫酸钠、苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞、硝酸苯汞、羟基苯甲酸甲酯、聚乙烯醇和苯乙醇。可使用的缓冲剂的实例包括但不限于：通过FDA认证用于所需给药途径的碳酸钠、硼酸钠、磷酸钠、乙酸钠、碳酸氢钠等。例如氯化钠和氯化钾的电解质也可包括在配方中。

[0195] 可生物降解眼植入物还可包括其他加速或延缓活性药剂释放的亲水或疏水化合物。而且发明人认为，由于亲水末端PLGA可更容易吸收水分，所以它具有比疏水末端PLGA更快的降解速率，因此增加植入物基质中亲水末端PLGA的量可导致更快的溶出速率。图9显示，从植入到活性药剂明显释放的时间(延滞时间)随着眼植入物中亲水末端PLGA的量的降低而增加。在图9中，具有0％亲水末端PLGA(40％w/w疏水末端)的植入物的延滞时间显示约为21天。与之相比，可见到具有10％w/w和20％w/w亲水末端PLGA的植入物的延滞时间显著下降。

[0196] 释放动力学

[0197] 发明人认为，本发明的植入物是用分散于可生物降解聚合物基质的活性药剂颗粒配制成的。不拘囿于任何理论，发明人认为活性药剂的释放是通过可生物降解聚合物基质的蚀解和通过颗粒药剂在例如玻璃体向眼内液体中的扩散而实现的，之后聚合物基质溶解，活性药剂释放。发明人认为影响释放动力学的因素包括例如下列的特性：活性药剂颗粒的大小、活性药剂的溶解度、活性药剂与聚合物的比例、制备方法、暴露的表面积以及聚合物的蚀解速率。这种形式的活性药剂释放获得的动力学与那些例如用交联水凝胶的通过聚合物溶胀释放活性药剂的制剂获得的动力学不同。在那种情况下活性药剂不是通过聚合物蚀解释放，而是通过聚合物溶胀释放，这种溶胀可以通过暴露的通道以液体扩散的方式释放药剂。

[0198] 发明人认为，活性药剂的释放速率至少部分依赖于聚合物主链组分或形成可生物降解聚合物基质的组分的降解速率。例如，缩聚物通过水解(还存在其他机制)降解，所以增强植入物水吸收的对植入物组分的任何改变都可能提高水解速率，从而提高聚合物降解和蚀解的速率，并由此提高活性药剂释放的速率。

[0199] 本发明的植入物的释放动力学部分依赖于植入物的表面积。较大的表面积使较多的聚合物和活性药剂暴露于眼内液体，导致聚合物基质的蚀解和活性药剂颗粒在液体中的溶解更快。植入物的大小和形状也可用来控制释放速率、治疗时间和植入位置的活性药剂浓度。在活性药剂载药量相等的情况下，较大的植入物可成比例地送递较大的剂量，但根据表面积与质量的比值可能具有较慢的释放速率。对于眼部区域的植入，植入物的总重优选范围为例如大约100-5000μg，通常为大约500-1500μg。在一个变化方案中，植入物的总重为大约600μg。在另一个变化方案中，植入物的总重为大约1200μg。

[0200] 可生物蚀解的植入物通常为固体，可被制备成颗粒、片、块、板、膜、盘、纤维、杆等形状，或可为与选定的植入位置相容的任何大小或形状，只要植入物具有所需的释放动力学并能送递一定量的可治疗待治眼部医学疾患的活性药剂。植入物大小的上限可由例如下列的因素决定：所需的释放动力学、在植入位置对植入物的耐受性、插入的大小限制以及操作的难易。例如，玻璃体房可容纳相对大的杆状植入物，通常其直径为大约0.05mm至3mm，长度为约0.5至约10mm。在一个变化方案中，杆剂的直径为约0.1mm至约1mm。在另一个变化方案中，杆剂的直径为约0.3mm至约0.75mm。在又另一个变化方案中，还可以使用具有各种几何学形状但体积大致相同的其它植入物。

[0201] 如前所述，活性药剂从可生物降解聚合物基质的释放也可以通过改变基质中亲水末端PLGA和疏水末端PLGA的比例来调节。释放速率还可通过制备植入物所采用的方法来控制。例如，如实施例4-7所述，亲水末端和疏水末端PLGA比例为3:1的挤压成的60/40w/w地塞米松/PLGA的植入物与压制的片状植入物相比，在约一个月的时间段内表现出不同的药物释放曲线和玻璃体内药剂浓度。总的来说，挤压植入物表现出较低的突发释放和在玻璃体内更稳定的药剂浓度水平。

[0202] 如图2和实施例4和5所示，350μg地塞米松压制的片状植入物(350T)与350μg地塞米松挤压植入物(350E)相比，在植入后第一天所发生的活性药剂初始突发释放更高。如图2和实施例6和7所示，700μg地塞米松压制植入物(700T)与700μg地塞米松挤压植入物(700E)相比，所发生的活性药剂初始突发释放也更高。

[0203] 活性药剂、可生物降解聚合物基质和任何其他添加剂的比例可通过配制一些不同比例的植入物并在体外或体内测定其释放曲线根据经验确定。一种USP认可的用于溶出或释放测定的方法可被用于测量体外释放速率(USP24;NF 19(2000)pp.1941-1951)。例如，将已称重的植入物样品加到已测定体积的含0.9％NaCl的水溶液中，其中溶液体积应使得释放后的活性药剂浓度小于20％饱和度。将混合物保持于37℃并缓慢搅拌或振荡以保持植入物为悬浮状态。然后可使用例如分光光度法、HPLC和质谱法等本领域已知的各种方法以时间的函数的形式测出溶出的活性药剂的释放，直至溶液浓度保持恒定或直至90％以上的活性药剂已被释放。

[0204] 在一个变化方案中，此处所述的挤压植入物(亲水末端PLGA和疏水末端PLGA的比例为3:1)具有的体内累计释放百分率曲线有下述的特性，如图2所示，其中释放曲线为将植

入物植入至兔眼玻璃体内活性药剂的体内释放曲线。兔眼的体积近似为人眼的60-70%。

[0205] 在植入后第一天，体内累计释放百分率可在约0%至约15%之间，更通常在约0%至约10%之间。在植入后第一天，体内累计释放百分率可小于约15%，更通常小于约10%。

[0206] 在植入后第三天，体内累计释放百分率可在约0%至约20%之间，更通常在约5%至约15%之间。在植入后第三天，体内累计释放百分率可小于约20%，更通常小于约15%。

[0207] 在植入后第七天，体内累计释放百分率可在约0%至约35%之间，更通常在约5%至约30%之间，再更通常在约10%至约25%之间。在植入后第七天，体内累计释放百分率可大于约2%，更通常大于约5%，再更通常大于约10%。

[0208] 在植入后第十四天，体内累计释放百分率可在约20%至约60%之间，更通常在约25%至约55%之间，再更通常在约30%至约50%之间。在植入后第十四天，体内累计释放百分率可大于约20%，更通常大于约25%，再更通常大于30%。

[0209] 在植入后第二十一天，体内累计释放百分率可在约55%至约95%之间，更通常在约60%至约90%之间，再更通常在约65%至约85%之间。在植入后第二十一天，体内累计释放百分率可大于约55%，更通常大于约60%，再更通常大于约65%。

[0210] 在植入后第二十八天，体内累计释放百分率可在约80%至约100%之间，更通常在约85%至约100%之间，再更通常在约90%至约100%之间。在植入后第二十八天，体内累计释放百分率可大于约80%，更通常大于约85%，再更通常大于约90%。

[0211] 在植入后第三十五天，体内累计释放百分率可在约95%至约100%之间，更通常在约97%至约100%之间。在植入后第三十五天，体内累计释放百分率可大于约95%，更通常大于约97%。

[0212] 在一个变化方案中，体内累计释放百分率具有下述特性：植入后一天小于约15%；植入后三天小于约20%；植入后七天大于约5%；植入后十四天大于约25%；植入后二十一天大于约60%；以及植入后二十八天大于约80%。在另一个变化方案中，体内累计释放百分率具有下述特性：植入后一天小于约10%；植入后三天小于约15%；植入后七天大于约10%；植入后十四天大于约30%；植入后二十一天大于约65%；以及植入后二十八天大于约85%。

[0213] 在又另一个变化方案中，本专利所述的挤压植入物在37℃的盐溶液中可具有的体外累计释放百分率曲线有下列特性，下面将进一步描述并示于图10。

[0214] 体外累计释放百分率在第一天时在约0%至约5%之间，更通常在约0%至约3%之间。体外累计释放百分率在第一天时可小于约5%，更通常小于约3%。

[0215] 体外累计释放百分率在第四天时在约0%至约7%之间，更通常在约0%至约5%之间。体外累计释放百分率在第四天时可小于约7%，更通常小于约5%。

[0216] 体外累计释放百分率在第七天时在约1%至约10%之间，更通常在约2%至约8%之间。体外累计释放百分率在第七天时可大于约1%，更通常大于约2%。

[0217] 体外累计释放百分率在第14天时在约25%至约65%之间，更通常在约30%至约60%之间，再更通常在约35%和约55%之间。体外累计释放百分率在第14天时可大于约25%，更通常大于约30%，再更通常大于约35%。

[0218] 体外累计释放百分率在第21天时在约60%至约100%之间，更通常在约65%至约95%之间，再更通常在约70%和约90%之间。体外累计释放百分率在第21天时可大于约

60％，更通常大于约65％，再更通常大于约70％。

[0219] 体外累计释放百分率在第28天时在约75％至约100％之间，更通常在约80％至约100％之间，再更通常在约85％和约95％之间。体外累计释放百分率在第28天时可大于约75％，更通常大于约80％，再更通常大于约85％。

[0220] 体外累计释放百分率在第35天时在约85％至约100％之间，更通常在约90％至约100％之间，再更通常在约95％和约100％之间。体外累计释放百分率在第35天时可大于约85％，更通常大于约90％，再更通常大于约95％。

[0221] 在一个变化方案中，体外累计释放百分率具有下述特性：一天后小于约1％；四天后小于约7％；七天后大于约2％；14天后大于约30％；21天后大于约65％；28天后大于约80％；以及35天后大于约90％。在另一个变化方案中，体外累计释放百分率具有下述特性：一天后小于约3％；四天后小于约5％；七天后大于约2％；14天后大于约35％；21天后大于约70％；28天后大于约85％；以及35天后大于约90％。

[0222] 除了显示挤压植入物的较低突发释放的效果以外，图2和10还显示分别在兔眼的体内环境或37℃盐溶液的体外环境中，28天后几乎全部的活性药剂从植入物中释放。而且，图2和10显示，挤压植入物在体内(从植入时间开始)和在体外(从置于37℃盐溶液的时间开始)的活性药剂释放曲线基本上类似，并近似为S型曲线，在28天的时间里释放几乎全部的活性药剂。从第一天至约第17天曲线显示出近似上升的曲率(即曲线的导数随时间增加而增加)，从约17天以后曲线显示出近似下降的曲率(即曲线的导数随时间增加而降低)。

[0223] 相比而言，图2的曲线图显示350μg和700μg地塞米松压制片状植入物具有较高的药剂初始突发释放，接着释放逐渐增加。而且，如图1和图5所示，植入压制植入物和植入挤压植入物相比，会在各个时间点在玻璃体内产生不同的活性药剂浓度。例如，如图1和图5所示，使用挤压植入物时，玻璃体内药剂浓度会有一个逐渐上升、平台期和逐渐下降的过程。截然不同的是，对于压制片状植入物而言，会有一个活性药剂较高的初始释放，然后随时间近似稳定地下降。因此，挤压植入物的玻璃体内浓度曲线使得活性药剂在眼部区域维持更持续稳定的水平。

[0224] 除了前述的植入物在35天以内释放基本所有的治疗药剂之外，通过改变包括但不限于可生物降解聚合物基质组分的植入物组分，还可以配制释放治疗药剂达到任何所需时间段的植入物，例如释放达到约一周、约二周、约三周、约四周、约五周、约六周、约七周、约八周、约九周、约十周、约十一周、约十二周、或者大于十二周。

[0225] 挤压植入物的另一个重要特征是可使用不同剂量的活性药剂实现玻璃体内活性药剂的不同浓度水平。如图8所示，用700μg地塞米松挤压植入物在玻璃体内达到的药剂浓度明显高于用350μg地塞米松挤压植入物的。用压制片状植入物不能达到不同的活性药剂浓度。因此，通过使用挤压植入物可以更容易地控制玻璃体内的活性药剂浓度。具体而言，由于可以控制植入物的大小以送递预定量的活性药剂，从而可建立具体的剂量-反应关系。

[0226] 应用

[0227] 可用本发明的植入物和方法治疗的眼部医学疾患的实例包括但不限于：葡萄膜炎、黄斑水肿、黄斑变性、视网膜剥离、眼肿瘤、真菌或病毒感染、多灶性脉络膜炎、糖尿病性视网膜病、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)、交感性眼炎、伏格特-小柳-原田(VKH)综合征、组织胞浆菌病、葡萄膜弥散和血管闭塞。在一个变化方案中，植入物对于治疗下述医学疾患

特别有用：例如葡萄膜炎、黄斑水肿、血管闭塞疾患、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)和各种其他视网膜病变。

[0228] 植入方法

[0229] 可通过各种方法将可生物降解植入物插入到眼中，包括在巩膜上制成切口后通过镊子、套针或其他类型的给药装置放置。在一些情况下，可在不切口的情况下使用套针或给药装置。在一个优选的变化方案中，可使用手持型给药装置将一个或多个可生物降解的植入物插入至眼内。手持型给药装置通常包括18-30号不锈钢针头、手柄、推进器和柱塞。

[0230] 植入方法通常首先包括使针头进入眼部区域中的目标区域。当进入例如玻璃体腔等的目标区域后，推动手持型给药装置上的手柄以使推进器推动柱塞前移。当柱塞前移时，其将植入物推入目标区域。

[0231] 挤压方法

[0232] 使用挤压方法可以大规模制备植入物，并可获得药物在聚合物基质中均匀分散的植入物。在使用挤压方法时，选择的聚合物和活性药剂在通常至少约50℃的所需的制备温度下是稳定的。挤压方法的使用温度为约25℃至约150℃，更优选的为约60℃至约130℃。

[0233] 不同的挤压方法可生产具有不同特性的植入物，所述特性包括但不限于活性药剂在聚合物基质中分散的均匀性。例如，使用活塞挤压机、单螺杆挤压机和双螺杆挤压机通常生产出的植入物通常具有活性药剂逐渐增加地更均匀的分散性。当使用一次挤压的方法时，例如温度、挤压速度、模圈几何形状和模圈表面光滑度等挤压参数会影响生产出的植入物的释放曲线。

[0234] 在一个用挤压法生产植入物的变化方案中，药物和聚合物先在室温下混合，然后被加热至约60℃至约150℃的温度范围内，更通常为约130℃，加热的时间为约0至约1小时、更通常为约0至约30分钟、再更通常为约5至约15分钟、最通常为约10分钟。然后在约60℃至约130℃之间的温度下挤压植入物，优选的温度为约75℃至110℃，更优选的温度为约90℃。

[0235] 在一个优选的挤压方法中，在约80℃至约130℃的温度下将活性药剂和PLGA的粉末状混合物加至单或双螺杆挤压机中，然后以在挤压机中的最短停留时间直接挤压成细丝或杆。然后将挤压成的细丝或杆切成具有一定的活性药剂装载剂量的小植入物，该剂量适于治疗其欲治疗的医学疾患。

[0236] DEX PS DDS

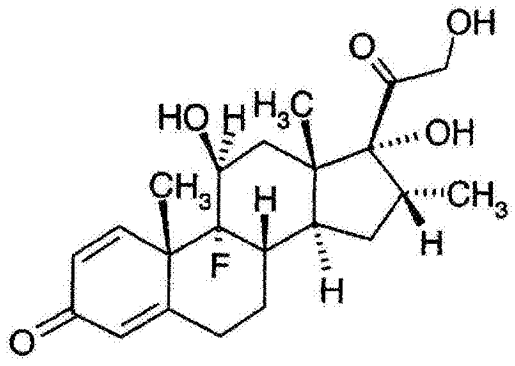
[0237] 本发明基于眼内药物送递系统这一发现，所述眼内药物送递系统可解决很多与治疗例如后段炎症的眼部疾病的常规疗法相关联的问题，所述问题包括药物水平不稳定，眼内半衰期短以及长时间全身性地暴露于高水平的皮质类固醇之下。本发明的眼内药物送递系统包括使用地塞米松作为活性药剂，在这种情况下本发明的眼内药物送递系统可被称为地塞米松后段药物送递系统(DEX PS DDS)。通过睫状体扁平部注射意图将DEX PS DDS放置于后段，睫状体扁平部注射是眼科医生给药的常用方法。DEX PS DDS可包括含有微粉化地塞米松的可生物降解共聚物聚(乳酸乙醇酸)(PLGA)。DEX PS DDS可在约35天的时间里释放并提供总剂量约为350或700μg的地塞米松。相比之下，其他给药途径(局部给药、眼周给药、全身给药和标准玻璃体内注射给药)需要高得多的日剂量才能将相同水平的地塞米松送递至后段，而且还使非目标器官暴露于皮质类固醇。每日四次，每次2滴0.1％的地塞米松眼用悬液的双眼局部给药的剂量等于每天约500μg。全身剂量可高达1000μg/kg/天(Pinar

V.Intermediate uveitis.Massachusetts Eye&Ear Infirmary Immunology Service, http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.htm.1998;Weisbecker CA, Fraunfelder FT,Naidoff M,Tippermann R,eds.1999 Physicians'Desk Reference for Ophthalmology,27th ed.Montvale,NJ:Medical Economics Company,1998;7-8,278-279)。用DEX PS DDS,可将更低日剂量的地塞米松直接给药至后段,该日剂量比常规的局部给药、全身给药或玻璃体内疗法所需的剂量低得多,从而使潜在的副作用最小化。在释放地塞米松的同时,聚合物可以随着时间逐步地完全降解,因此在将DEX PS DDS放置于患者眼后段之后不需要再将其取出。

[0238] 为促进DEX PS DDS向眼后段的送递,设计了一种给药装置用于将DEX PS DDS直接送递至玻璃体内。该DDS给药装置可使DEX PS DDS通过中空小径号针头被放置于后段,由此降低了玻璃体切割术中外科手术和睫状体扁平部注射带来的致病风险。在制备无菌的最终药物产品的过程中将挤压成的DEX PS DDS置于给药装置中。DEX PS DDS给药装置系统可为一次性使用装置。

[0239] 700μg和350μg的地塞米松后段药物送递系统(DEX PS DDS给药装置系统)可被用于治疗例如视网膜中央静脉闭塞或视网膜分支静脉闭塞后的黄斑水肿的患者。

[0240] 地塞米松可由Aventis Pharma,Montvale,New Jersey,U.S.A.获得。地塞米松的化学名为孕-1,4-二烯-3,20-二酮-9-氟-11,17,21-三羟基-16-甲基-(11□16□),其化学结构可图示如下:

[0241] 

[0242] 地塞米松的其他特性为:

[0243]

分子式:	$C_{22}H_{29}FO_5$
分子量:	392.47
手性/立体化学:	地塞米松有 8 个手性中心，具旋光性
性状:	白色或接近白色的晶体粉末
pH 和 pKa:	地塞米松没有可电离的基团

[0244]

熔点:	253℃至 255℃
溶解性:	水: 几乎不溶
	乙醇: 略溶
	二氯甲烷: 微溶

[0245] 地塞米松的其他物理和化学性质的信息概括于新版的欧洲药典(Ph.Eur)中。

[0246] 本发明的一个实施方案可被称为DEX PS DDS。DEX PS DDS是一种用于玻璃体内(即后段或PS)的植入物(药物送递系统或DDS),包括地塞米松(即DEX)(药物物质)和50:50聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)PLGA的聚合物基质,它由两级PLGA构成(50:50PLGA酯和50:50PLGA酸)。详见表1。可生物降解的药物送递系统被设计为在35天的时间段内在眼后段释放药物物质。可使用给药装置系统将DEX PS DDS植入至眼的玻璃体液中。

[0247] 在临床试验中评价了两种剂量水平,一种含有350μg地塞米松,一种含有700μg地塞米松。两种剂量水平含有同样的表2所列的配方。它们是使用同样的原料和双挤压工艺制备的,只是被切成不同的长度以获得合适的剂量强度。

[0248] 表1:样品DEX PS DDS的定性组成

[0249]

组分	质量标准	作用
地塞米松	欧洲药典	活性成分
50:50PLGA酯	Allergen公司	可生物降解缓释聚合物基质
50:50PLGA酸	Allergen公司	可生物降解缓释聚合物基质

[0250] 表2:样品DEX PS DDS的定量组成(生产料方(batch formula))

[0251]

组分	配方号	350μg	700μg	代表性的80g批次量
地塞米松		350μg(60%)	700μg(60%)	48克
50:50 PLGA酯(疏水性)		58μg(10%)	116μg(10%)	8克
50:50 PLGA酸(亲水性)		175μg(30%)	350μg(30%)	24克

[0252] 在DEX PS DDS中使用的药物物质为微粉化地塞米松。

[0253] DEX PS DDS可含有以相同的可生物降解聚合物50:50聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)的两级不同形式存在的两种赋形剂(即非活性成分),它们可由Boehringer Ingelheim提供:50:50PLGA酯和50:50PLGA酸。

[0254] 聚D,L-丙交酯-共-乙交酯已在肠胃外产品中被使用了15年以上,是可吸收缝线的主要组分。表3提供了一些市售的医药产品的列表。

[0255] 表3 含有PLGA的市售医药产品列表

[0256]

产品名	厂商	药物物质	剂型	给药方式
Vicryl®	Ethicon	眼外科手术缝线		
Enantone®	Tadeka	亮丙瑞林	微球混悬剂	注射(SC 或 IM)
Prostap®	Wyeth	醋酸亮丙瑞林	微球混悬剂	注射(SC 或 IM)
Bigonist®	Aventis	布舍瑞林	植入物	注射(SC)
Somatuline®	Beaufour Ipsen Pharma	醋酸兰瑞肽	微粒混悬剂	注射(IM)
Sandostatin®	Novartis	醋酸奥曲肽	微球混悬剂	注射(IM)
Zoladex®	Astra Zeneca	醋酸戈舍瑞林	植入物	注射(SC)
Risperdal consta®	Janssen-Cilag	利培酮	微粒混悬剂	注射(IM)
Decapeptyl®	Ipsen	曲普瑞林		注射(IM)
Gonapeptyl Depot®	Ferring Pharmaceutical	醋酸曲普瑞林	微粒混悬剂	注射(SC 或 IM)

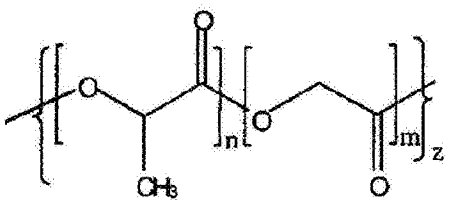
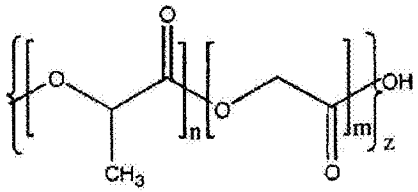
[0257] PLGA根据丙交酯和乙交酯的比例以及聚合物链末端存在不同的分级。所有的PLGA都通过主链水解而降解(骨架溶蚀),降解产物乳酸和乙醇酸最终在体内代谢为CO_2和H_2O。选择如表2所示的两种PLGA的组合以便获得35天时间段内的药物物质释放。选择的PLGA的基本性质示于表4。

[0258] 表4 PLGA的基本性质

[0259]

	50:50 PLGA 酯	50:50 PLGA 酸

[0260]

常用名	Resomer RG 502、PLG、PLGA、聚(乳酸-乙醇酸)、50:50 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)、聚乳酸/聚乙醇酸、羟乙酸乳酸聚酯 910(polyglactin 910)	Resomer RG 502H、PLG 酸末端、PLGA 酸末端、50:50 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)酸末端
结构	 其中: n = m n = 丙交酯重复单元的数目 m = 乙交酯重复单元的数目 z = 丙交酯-共-乙交酯重复单元的总数目	 其中: n = m n = 丙交酯重复单元的数目 m = 乙交酯重复单元的数目 z = 丙交酯-共-乙交酯重复单元的总数目
CAS 编号	34346-01-5	26780-50-7
经验式	[(C3H4O2)x.(C2H2O2)y]CH3, x:y = 50:50	[(C3H4O2)x.(C2H2O2)y]OH, x:y = 50:50
性状	白色至灰白色粉末	白色至接近白色粉末

[0261] DEX PS DDS被设计为在延长的35天的时间段内在眼后段释放地塞米松。通过将地塞米松包括在可生物降解聚合物基质中实现这种延长的释放。选择的聚合物为50:50PLGA。释放速率主要与PLGA的降解速率相关,降解速率取决于例如分子量和重量分布、丙交酯与乙交酯的比例、聚合链的末端等一些因素。PLGA的降解机制为由体液的存在引发的水解,所述体液对于DEX PS DDS而言即为玻璃体液。

[0262] 早期的配方仅含有按惯例合成的一种级别的PLGA(50/50比例,带有酯末端)。继而发现将被称为50:50PLGA酸的PLGA“酸末端”形式与50:50PLGA酯结合(与初始的PLGA等量),产生了所需的药物释放曲线。“酸末端”PLGA的亲水性稍强,因此在水中降解得更快。两种聚合物的主链是相同的,只是用于生产酸末端PLGA的聚合方法中含有一种不同的链终止试剂,使得在聚合物链的末端产生了羧基部分。在植入物的生物降解过程中,两种聚合物的降解产物是相同的,都是乳酸和乙醇酸。所述配方的详细情况可在上文找到。另外还评价了DEX PS DDS的稳定性。

[0263] 实施例

[0264] 以下实施例是为了更完整地叙述应用本发明的方式。应当理解这些实施例不是为了限制本发明的范围,而是出于说明性的目的。

[0265] 实施例1

[0266] 压制片状植入物的制备

[0267] 将微粉化的地塞米松(Pharmacia,Peapack,NJ)和微粉化的疏水末端50/50PLGA(Birmingham Polymers,Inc.,Birmingham,AL)精确称重并置于不锈钢混合容器中。将容器封闭,置于Turbula混合器上,以预定的强度(例如96rpm)和预定时间(例如15分钟)混合。将所得的粉末混合物装到单腔压片机上,每次装一个单位剂量。以预设的压力(例如25psi)和时间(例如6秒)进行压片,药片形成并在室温下被弹出压片机。对于所有的压制片状植入物,地塞米松和PLGA的比例为70/30w/w。

[0268] 实施例2

[0269] 挤压植入物的制备

[0270] 将微粉化的地塞米松(Pharmacia,Peapack,NJ)和未微粉化的PLGA精确称重并置于不锈钢混合容器中。将容器封闭,置于Turbula混合器上,以预定的强度(例如96rpm)和预定时间(例如10-15分钟)混合。未微粉化的PLGA组合物含有30/10w/w的亲水末端PLGA(Boehringer Ingelheim,Wallingford,CT)和疏水末端PLGA(Boehringer Ingelheim,Wallingford,CT)的混合物。将所得的粉末混合物投入DACA微配置挤压机(DACA,Goleta,CA)中,以预设的温度(例如115℃)和螺杆速度(例如12rpm)挤压。挤出的细丝被挤压至导向装置中并被切成相应于指定植入物重量的精确长度。对于所有的挤压植入物,地塞米松和总PLGA(亲水末端和疏水末端)的比例为60/40w/w。

[0271] 实施例3

[0272] 将植入物置于玻璃体内的方法

[0273] 通过下述方法将植入物植入新西兰白兔的右眼后段,用20号微玻璃体视网膜(MVR)刀片在兔眼的结膜和巩膜的10至12时之间位置切口。用1cc注射器配27号针头取出50至100μL玻璃体液。在灭菌的套针中预装合适的植入物(药物送递系统,DDS),通过巩膜切开术使套针插入5mm,然后在合适位置用推线(push wire)拉回套针,将植入物留在后段。然后用7-0Vicryl缝线缝合巩膜和结膜。

[0274] 实施例4

[0275] 350μg地塞米松压制片状植入物在体内的地塞米松释放

[0276] 实施例4表明,压制片状植入物与挤压植入物相比初始释放较高但是总体来说地塞米松的玻璃体内浓度较低。按实施例3所述将350μg压制片状植入物(350T)置于新西兰白兔的右眼中。定时取玻璃体样本并用LC/MS/MS分析以测定地塞米松的体内送递表现。如图1所示,从第1天(142.20ng/ml)至第35天(2.72ng/ml),地塞米松达到可检出的平均玻璃体内浓度,并且地塞米松的玻璃体内浓度随时间逐渐下降。

[0277] 除了玻璃体样本外还提取了房水和血浆样本。如图3所示,350T表现出的地塞米松在房水中的浓度随时间逐渐下降,并在从第1天(14.88ng/ml)至第21天(3.07ng/ml)具有可检出的平均地塞米松房水浓度。房水中的地塞米松水平与玻璃体液中的地塞米松水平密切相关,但是水平低得多(大约低10倍)。图4显示在血浆中仅发现痕量地塞米松。

[0278] 实施例5

[0279] 350μg地塞米松挤压植入物在体内的地塞米松释放

[0280] 实施例5表明,挤压植入物的地塞米松初始释放较低,玻璃体内浓度比较持续稳定。按实施例3所述将350μg挤压植入物(350E)置于新西兰白兔的右眼中。定时取玻璃体样

本并用LC/MS/MS分析以测定地塞米松的体内送递表现。如图1所示，从第1天(10.66ng/ml)至第28天(6.99ng/ml)，350E表现可检出的平均玻璃体液浓度。350T在第1天具有统计学意义上较高的地塞米松浓度(p＝0.037)，而350E在第21天具有统计学意义上较高的地塞米松浓度(p＝0.041)。

[0281] 除了玻璃体样本外还提取了房水和血浆样本。如图3所示，350E从第1天(6.67ng/ml)至第42天(2.58ng/ml)具有可检出的平均地塞米松房水浓度，第35天除外，这一天的值在检出限以下。总体来说，房水中的地塞米松水平与玻璃体液中的地塞米松水平密切相关，但是水平低得多(大约低10倍)。图4显示在血浆中仅发现痕量地塞米松。

[0282] 实施例6

[0283] 700μg地塞米松压制片状植入物在体内的地塞米松释放

[0284] 实施例6也表明压制片状植入物的初始释放较高但是总体来说地塞米松的玻璃体内浓度较低。按实施例3所述将700μg压制片状剂型(700T)置于新西兰白兔的右眼中。定时取玻璃体样本并用LC/MS/MS分析以测定地塞米松的体内送递表现。如图5所示，从第1天(198.56ng/ml)至第42天(2.89ng/ml)，700T达到可检出的地塞米松平均玻璃体液浓度，并且地塞米松的玻璃体内浓度随时间逐渐下降。

[0285] 除了玻璃体样本外还获取了房水和血浆样本。如图6所示，700T表现出的地塞米松在房水中的浓度随时间逐渐下降，并在从第1天(25.90ng/ml)至第42天(2.64ng/ml)具有可检出的平均地塞米松房水浓度，第35天除外，这一天的值在定量限以下。房水中的地塞米松水平与玻璃体液中的地塞米松水平密切相关，但是水平低得多(大约低10倍)。图7显示在血浆中仅发现痕量地塞米松。

[0286] 实施例7

[0287] 700μg地塞米松挤压植入物在体内的地塞米松释放

[0288] 实施例7也表明挤压植入物的地塞米松初始释放较低但是总体来说玻璃体内浓度较高。按实施例3所述将700μg挤压植入物(700E)置于新西兰白兔的右眼中。定时取玻璃体样本并用LC/MS/MS分析以测定地塞米松的体内送递表现。如图5所示，从第1天(52.63ng/ml)至第28天(119.70ng/ml)，700E具有可检出的地塞米松玻璃体内浓度。

[0289] 除了玻璃体样本外还提取了房水和血浆样本。如图6所示，700E从第1天(5.04ng/ml)至第28天(5.93ng/ml)达到可检出的平均房水浓度。房水中的地塞米松水平与玻璃体液中的地塞米松水平密切相关，但是水平低得多(大约低10倍)。图7显示在血浆中仅发现痕量地塞米松。

[0290] 实施例8

[0291] 制备植入物的挤压方法

[0292] 1.通过压片法、通过单挤压法和通过双挤压法制备DEX PS DDS。

[0293] 用于制备DEX PS DDS植入物的赋形剂(聚合物)为两级50:50的酯末端和酸末端聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。两种赋形剂均为非药典(non-compendial)材料的制药级别。

[0294] 使用50:50聚PLGA酯的三个批次制备植入物的优选技术特征示于表A。使用50:50聚PLGA酸的三个批次制备植入物的优选技术特征示于表B。

[0295] 表A 50:50 PLGA酯的优选技术特征

[0296]

测试	特征	1001933	1004907	1004925
外观：颜色和形状	白色或灰白色	灰白色	灰白色	灰白色
气味	无气味或几乎无气味	几乎无气味	几乎无气味	几乎无气味
鉴定	1^H-NMR 谱 与参照物相符	符合	符合	符合
聚合物组成 DL-丙交酯单元 乙交酯单元	 48 至 52% 52 至 48%	 51 49	 51 49	 51 49
固有粘度	0.16 至 0.24 dl/g	0.24	0.19	0.19
水	□0.5%	符合	符合	符合
残留单体 DL-丙交酯 乙交酯	 □0.5% □0.5%	 符合 符合	 符合 符合	 符合 符合
残留溶剂 丙酮 甲苯 总计	 □0.1% □0.089% □0.1%	 符合 符合 符合	 符合 符合 符合	 符合 符合 符合
锡	□100ppm	30	31	35
重金属	□10ppm	符合	符合	符合
硫酸灰分	□0.1%	符合	符合	符合

[0297] 表B 50:50 PLGA酸的优选技术特征

[0298]

测试	特征	1006825	1008386	1009848
外观：颜色和形状	白色或近于白色	白色	白色	灰白色
气味	无气味或近于无气味	无气味	无气味	几乎无气味
鉴定	1^{H}-NMR 谱 与参照物相符	符合	符合	符合
聚合物组成 DL-丙交酯单元 乙交酯单元	 48 至 52% 52 至 48%	 51 49	 51 49	 51 49
固有粘度	0.16 至 0.24 dl/g	0.19	0.19	0.19
水	□0.5%	符合	符合	符合
残留单体 DL-丙交酯 乙交酯	 □0.5% □0.5%	 符合 符合	 符合 符合	 符合 符合
残留溶剂 丙酮 甲苯	 □0.1% □0.089%	 符合 符合	 符合 符合	 符合 符合
锡	□200ppm	149	83	141
重金属	□10ppm	符合	符合	符合
硫酸灰分	□0.1%	符合	符合	符合
酸值	□6.5mg_{KOH}/g	11	9	12

[0299] 用于制备植入物的聚合物的优选技术特征

[0300] 聚合物组成：已经明确丙交酯和乙交酯的比例对于聚合物的降解动力学至关重要并由此对植入物的地塞米松释放曲线至关重要。将其控制在48％至52％(重量百分比)的范围内以保证活性药剂释放的稳定。

[0301] 固有粘度：固有粘度对于聚合物的降解动力学至关重要并由此对植入物的地塞米松释放曲线至关重要。它是聚合物主链大小和大小分布(即分子量和重量分布)的量度。将其控制在0.16至0.24dl/g的范围内以保证释放的稳定。

[0302] 水：聚合物的含湿量影响其在贮存期的稳定性，含湿量还是聚合物基质生物降解过程的促进因素。将其控制在0.5％以下以保证赋形剂和药物物质(地塞米松)的稳定性，并保证(地塞米松)释放曲线的稳定。

[0303] 残留单体：残留单体表示聚合物合成的完全程度，将其控制在0.5重量％以下。

[0304] 残留溶剂：

[0305] -将丙酮控制在0.1重量％以下。

[0306] -将甲苯控制保持在0.0890重量％以下。

[0307] 酸值：酸值是PLGA酸聚合物中链末端数目的量度。酸聚合物末端的数目促进了植

入物注射时的水分进入并影响植入物的释放曲线。将其控制在6.5mg KOH/g以上以保证释放曲线的稳定。

[0308] 优选的地塞米松特性

[0309] 地塞米松的颗粒大小和颗粒大小的分布被认为是DEX PS DDS的均匀性的关键参数。优选的地塞米松颗粒大小分布有至少75％的地塞米松颗粒小于(即直径小于)10μm。更优选的地塞米松颗粒大小分布有至少99％的地塞米松颗粒小于(即直径小于)20μm。我们发现植入物中使用这样小的地塞米松颗粒可使活性药剂在植入物中分布的更均匀(即不凝集),这使得活性药剂在植入物植入后可从植入物更均匀地释放。

[0310] 除了对地塞米松进行所有的欧洲药典测试以外,还使用颗粒大小分析仪和另外的分析方法进行了其他的测试,以便保证在DEX PS DDS中使用的地塞米松具有优选的或更优选的颗粒大小和颗粒大小分布。

[0311] 在本发明中,地塞米松的颗粒大小和颗粒大小分布是一个重要因素,因为地塞米松的均匀性会影响释放特性。

[0312] 本发明中使用的地塞米松还优选包括□1％的总杂质,总杂质包括□0.50％的醋酸地塞米松、□0.25％的倍他米松(Bethamethasone)、□0.25％的3酮基Δ4衍生物和□0.10％的任意其它杂质。

[0313] 表2提供了用于通常的80g生产批量(用于通过压片法、单挤压法或双挤压法制备植入物)的一个代表性配方。对于350μg和700μg的剂量,原料生产和最后灭菌的工艺是一样的。

[0314] 图11显示了三种不同的制备工艺的流程图

[0315] 2.使用单挤压法制备植入物。在一个连续挤压的单挤压制备工艺中,将微粉化的地塞米松和未微粉化的聚合物混合后装至双螺杆配置挤压机中,然后经过设定温度和螺杆速度的挤压。挤出的细丝被挤压至导向装置中并被切成相应于确切DEX PS DDS重量的精确长度。连续挤压工艺比压片工艺更具可控性并更易预计。这可由图12显示的DEX PS DDS体外释放曲线说明。

[0316] 研究了四组700μg DEX PS DDS,两组由压片工艺制备,两组由单挤压工艺制备。对于单挤压过程,350μg剂量的细丝和700μg剂量的细丝来自于同样的挤出物(相同的配方),它们之间的唯一差别是350μg剂量的细丝的长度是700μg剂量细丝的一半。每组取12个DEX PS DDS单元,在28天的时间段内的5个时间点进行测试。发现两组压片组的平均地塞米松释放速率的标准差比两组挤压组的大。观察到挤压组比压片组在释放曲线之间的标准差上减少三倍。另外,单挤压工艺制备的植入物与压片工艺制备的植入物相比初始突发释放有所减少。

[0317] 以上结果在对兔子进行的比较压片和挤压的DEX PS DDS的地塞米松释放的GLP体内药物动力学研究中得到证实。显示压片的和单挤压的DEX PS DDS在同样的时间段内释放相同量的地塞米松,都提供大约35天的送递。

[0318] 为进一步表征和比较由压片工艺和单挤压工艺制备的DEX PS DDS,摄取了扫描电子显微镜(SEM)照片以评估物理形态。图13显示单挤压DEX PS DDS比压片植入物更均匀。发现这不仅可使单挤压植入物的体外释放曲线更持续稳定,还提高了植入物抗压的性质。使用纹理分析仪显示压碎单挤压植入物所需的力比压碎压片植入物的力大三倍(1200g比

400g)。这表明挤压产品可更耐处置。

[0319] 此外,还测定出由单挤压工艺或双挤压工艺制备的DEX PS DDS在25℃/60%RH的储存条件下可稳定最少12个月(可长达18-24个月),在40℃/75%RH的条件下可稳定最少6个月。稳定性是基于下述指标测定的:地塞米松的效力、地塞米松的杂质(酸、酮、醛和总杂质)、含湿量、给药装置启动力、植入物断裂力/断裂能以及地塞米松体外溶出释放曲线和无菌性。

[0320] 3.发明人通过下述手段改进了单挤压工艺:(1)在混合前使聚合物微粉化和(2)在将第一次挤压的细丝粒化后加上了第二次挤压。将50:50PLGA酸和50:50PLGA酯微粉化时得到可接受的DEX PS DDS均匀性。均匀性促使聚合物更均衡更规则地溶出和地塞米松活性药剂的释放。使用空气喷射工艺研磨PLGA。图14表示由研磨的(即微粉化的)或未研磨的(即未微粉化的)PLGA制备批次的批次间差异对批次内差异。该图清楚地表明双挤压工艺使得可控性更好,特别是批次内差异从94.7%LC至107.0%LC的范围(未研磨的PLGA)减少至98.9%LC至101.5%LC的范围(研磨的PLGA)。"LC"意为标签标示量(常规术语),是用例如HPLC的各种体外测试方法测量的植入物中存在的地塞米松的量(350μg或700μg)。

[0321] 比较了单挤压和双挤压工艺。如图15所示,双挤压工艺制备的植入物在14天内释放大约60%的地塞米松,而单挤压工艺制备的植入物在14天内释放大约40%的地塞米松,但是两种植入物在21天内所释放的地塞米松的总量相近。因此,在需要较短时间内释放较多地塞米松的时候,双挤压工艺是制备DEX PS DDS的优选工艺。双挤压工艺还可提供更高产率的所需细丝植入物,即地塞米松在整个植入物聚合物中均匀分布。

[0322] 图16提供了用于双挤压植入物的具体制备流程示意图。在DEX PS DDS的制备中使用的主要设备列于表C。

[0323] 表C 在DEX PS DDS的制备中使用的主要设备

[0324]

步骤	目的	设备描述
1	研磨两种 PLGA	气流粉碎机
2	粉末混合	振荡器
3	第一次挤压	挤压机和外力进料器,拉出器组件和细丝切割机
4	粒化	不锈钢球和瓶振荡器
5	第二次挤压	挤压机和外力进料器,拉出器组件和细丝切割机
6	自动 DDS 切割和观察过程	截切机和可视观察系统
7-8	给药装置组装	给药装置装配器和热封机

[0325] 4.使用的双挤压工艺的具体细节如下:

[0326] (a)PLGA的研磨(Resomer RG502和RG502H)

[0327] 使用气流粉碎机(振动进料器)分别以60psi(推进喷嘴)、80psi(研磨喷嘴)和80psi(研磨喷嘴)的研磨压力研磨30克RG502(50:50PLGA酯)。接着使用气流粉碎机分别以

20psi(推进喷嘴)、40psi(研磨喷嘴)和40psi(研磨喷嘴)的研磨压力研磨60克RG502H。使用TSI 3225 Aerosizer DSP颗粒大小分析仪测量RG502和RG502H的平均颗粒大小。优选地,两种研磨过的聚合物均须具有不大于20μm的平均颗粒大小。

[0328] (b)PLGA和地塞米松的混合

[0329] 使用Turbula振荡器装置以96RPM将48克地塞米松、24克研磨过的RG502H和8克研磨过的RG502混合60分钟。

[0330] (c)第一次挤压

[0331] (1)将全部80克混合好的地塞米松/RG502H/RG502混合物加至Haake双螺杆挤压机的进料斗中。开动Haake挤压机并设置如下的参数:

[0332] 桶温度:105℃

[0333] 喷嘴温度:102℃

[0334] 螺杆速度:120RPM

[0335] 进料速率设置:250

[0336] 导向板温度:50-55℃

[0337] 循环水浴:10℃

[0338] (2)收集细丝。在加入混合粉末15-25分钟后开始挤出细丝。弃去前5分钟挤出的细丝。收集剩余的细丝,直至不再产生挤出物;这一过程通常需要3-5小时。

[0339] (d)粒化

[0340] 将上述步骤3所得的细丝用Turbula振荡器和一个19mm不锈钢球装置以96RPM粒化5分钟。

[0341] (e)第二次挤压

[0342] (1)将全部制粒加至同一个进料斗中,并开动Haake挤压机。

[0343] 对Haake挤压机设置如下的参数:

[0344] 桶温度:107℃

[0345] 喷嘴温度:90℃

[0346] 螺杆速度:100RPM

[0347] 导向板温度:60-65℃

[0348] 循环水浴:10℃

[0349] (2)收集所有的细丝,直至不再产生挤出物。这一过程通常需要3小时。

[0350] (f)将原料细丝加工为剂量强度-350μg或700μg

[0351] 通过将细丝切成合适的长度而将DEX PS DDS制成350μg或700μg的剂型。

[0352] (g)将DEX PS DDS插入给药装置

[0353] 在给药装置组装过程中将DEX PS DDS插入给药装置系统。所有操作在1万级洁净间中进行。

[0354] (h)DEX PS DDS给药装置系统的包装

[0355] 将组装好的DES PS DDS给药装置系统置于含有一小袋干燥剂的箔袋中并热封。在步骤9前提取用于灭菌前生物负荷测试的样本。

[0356] (i)DEX PS DDS给药装置系统的γ辐射灭菌

[0357] 将含有制成的DEX PS DDS给药装置系统和干燥剂小袋的密封的箔袋置于硬纸板

盒中并将盒子封好。通过将含有产品的这些盒子暴露于25-40kGy剂量范围内的γ辐射中来完成对它们的最后灭菌。根据欧洲药典和美国药典要求对取自每批的样品进行无菌性测试。

[0358] (j)DEX PS DDS给药装置的标示

[0359] 单挤压和双挤压植入物分别具有表D和E列出的优选特性。

[0360] 表D 第一次挤压的工艺控制结果

[0361]

批次号	03J001	03H004	03M001
批次量	80g	80g	80g

[0362]

参数	特征			
细丝密度	0.85 至 1.14g/cm^3	1.03	1.01	1.04
均一性	85.0 至 115.0[(1)]	99.3	100.5	98.7
效力	97.0 至 103.0%标签浓度	100.1	100.0	99.8
降解产物	□1.5% 总量	0.2	0.2	0.2
	□0.75% 酸	ND	ND	ND
	□0.75% 酮	□0.08	□0.10	□0.13
	□0.75% 醛	□0.15	□0.10	□0.12

[0363] [(1)]目标重量的百分比

[0364] 表E 第二次挤压的工艺控制结果

[0365]

批次号		03J001	03H004	03M001
批次量		80g	80g	80g
参数	特征			
外观	白色或灰白色	通过	通过	通过
细丝密度	1.10 至 1.30 g/cm^3	1.18	1.13	1.19
直径	□80%在 0.0175 至 0.0185 英寸之间	100	100	100
断裂力	□2g	9.88	9.39	9.52
断裂能	□0.9μJ	5.88	4.54	4.64
水分	□1.0%	0.4	0.4	0.4
外来颗粒	无可见外来物质	通过	通过	通过
不可溶物	颗粒计数			
(仅供参考)	直径□10μm	17	26	2.6
	直径□25μm	0.5	1	0
地塞米松鉴定	地塞米松阳性	阳性	阳性	阳性
效力	标签强度的 95.0 至 105.0%	98.5	101.2	99.9
降解产物	□2% 总量	1.1	0.6	1.0
	□0.5% 酸	ND	ND	ND
	□1.0% 酮	0.4	0.2	0.4
	□1.0% 醛	0.7	0.4	0.5
地塞米松释放	见表 2.1.P.5.1-1	通过	通过	通过

[0366]

均一性	标签强度（LS）的 85.0 至 115.0% 步骤 1（n=10）如果一个单元在上述范围之外，且在 75%和 125% LS 之间或 RSD□6.0%，再测试 20 个单元 步骤 2（n=20）如果不超过一个单元在上述范围之外，且在 75%和 125% LS 之间和 RSD□7.8%，则通过。	97.0% 所有值均在范围以内	97.1% 所有值均在范围以内	98.0% 所有值均在范围以内

[0367] 表F列出了DEX PS DDS和给药装置的其他优选特征。

[0368] 表F 优选特征

[0369]

属性	特征
植入物外观	白色至灰白色，杆状药物送递系统（DDS），基本上没有外来物质。
断裂力	至少 2.0g
断裂能	至少 0.85 微焦耳
含湿量	不超过 1%
外来颗粒	无可见外来物质
不可溶物质	记录颗粒计数仅供参考（直径□10μm和□25μm）
地塞米松鉴定	地塞米松阳性
地塞米松效力	90.0 至 110.0% LC
杂质	地塞米松酸不超过 HPLC 面积的 0.5% 地塞米松酮不超过 HPLC 面积的 1.0% 地塞米松醛不超过 HPLC 面积的 1.0% 总降解不超过 HPLC 面积的 2%
重量范围	700μg 剂量：1.050mg 至 1.284mg（1.167mg ± 10%） 350μg 剂量：0.525mg 至 0.642mg（0.583mg ± 10%）
含量均一性	标签标示量的 85%至 115%
体外溶出测试（所释放的地塞米松总量的百分比）	范围：24 小时：不超过 10.0% 7 天：不超过 30.0% 14 天：25.0%至 85.0% 21 天：不少于 50%
所需的给药装置启动力	不大于 5.0 磅

[0370] 发现按上述方法制备的植入物和给药装置均在参数优选特征范围内。

[0371] 优选的给药装置2004年4月1日公布的国际专利申请WO 2004/026106描述了一种优选的用于植入DEX PS DDS的给药装置。该给药装置被设计为可促进植入物在眼后段的插入。植入物储存于给药装置的针头中。给药装置被设计为适于握在医生的手中并可单手操作。其大小与视网膜镊相当，量得长度为165mm、宽度为13mm。图17提供了给药装置的剖面侧视图，说明了所有元件通常的功能和位置。

[0372] 当压下手柄时，就会对连接部施加力，使得连接部塌陷并将柱塞向前推进针头，从而推动DEX PS DDS进入眼后房。当DEX PS DDS被送递后，手柄卡在给药装置的外罩中以表明已经用过并防止任何再次使用。所用针头为22号薄壁皮下针头。在针头的槽内放置一个硅氧烷O形环以将DEX PS DDS保留在针头内，该O形环在与结膜接触时留在眼外。为保证不将空气引入眼内，将该给药装置设计为通气的。在DEX PS DDS和针头内壁之间有一个小缝隙，它使得空气可以在DEX PS DDS被送递时回流通过并排出针头之外。这个缝隙很小从而防止液体通过针头流出眼外。在使用中可能接触到患者的给药装置部件是柱塞、针头和O形

环。柱塞和针头是用已知的并已用于人类的生物相容性材料制成。O形环的生物相容性通过细胞毒性测试进行评估。

[0373] 给药装置与干燥剂一起包装于袋中以防止植入物受潮。然后将给药装置中包装好的植入物用γ辐射灭菌。该袋子也使得产品在储存期中保持无菌。

[0374] DEX PS DDS在给药装置内并被包于箔袋中，最后用25至40kGy剂量的γ辐射灭菌。最后的灭菌方法不使用蒸汽灭菌(高压灭菌)是因为用于控制释放的聚合物对水分和热极为敏感，甚至会在非药典的低温灭菌周期中降解。

[0375] DEX PS DDS给药装置系统是为了送递一个DEX PS DDS的无菌的一次性使用装置。DEX PS DDS在组装过程中被装到给药装置的针头中。然后将其与干燥剂包装于箔袋中并用γ辐射最后灭菌。

[0376] 本文引用的所有出版物、专利和专利申请的全部内容出于所有目的均以援引的方式纳入本文，引用的程度如同每一篇单独出版物、专利或专利申请以援引的方式纳入本文那样被具体地、单独地说明。虽然前文已经出于清楚地理解的目的以说明和实施例的方式描述了一些详细内容，但是在本发明的教导下对于本领域普通技术人员显而易见的是：在不背离所附权利要求的精神和范围的前提下可以做出某些改变或变化。

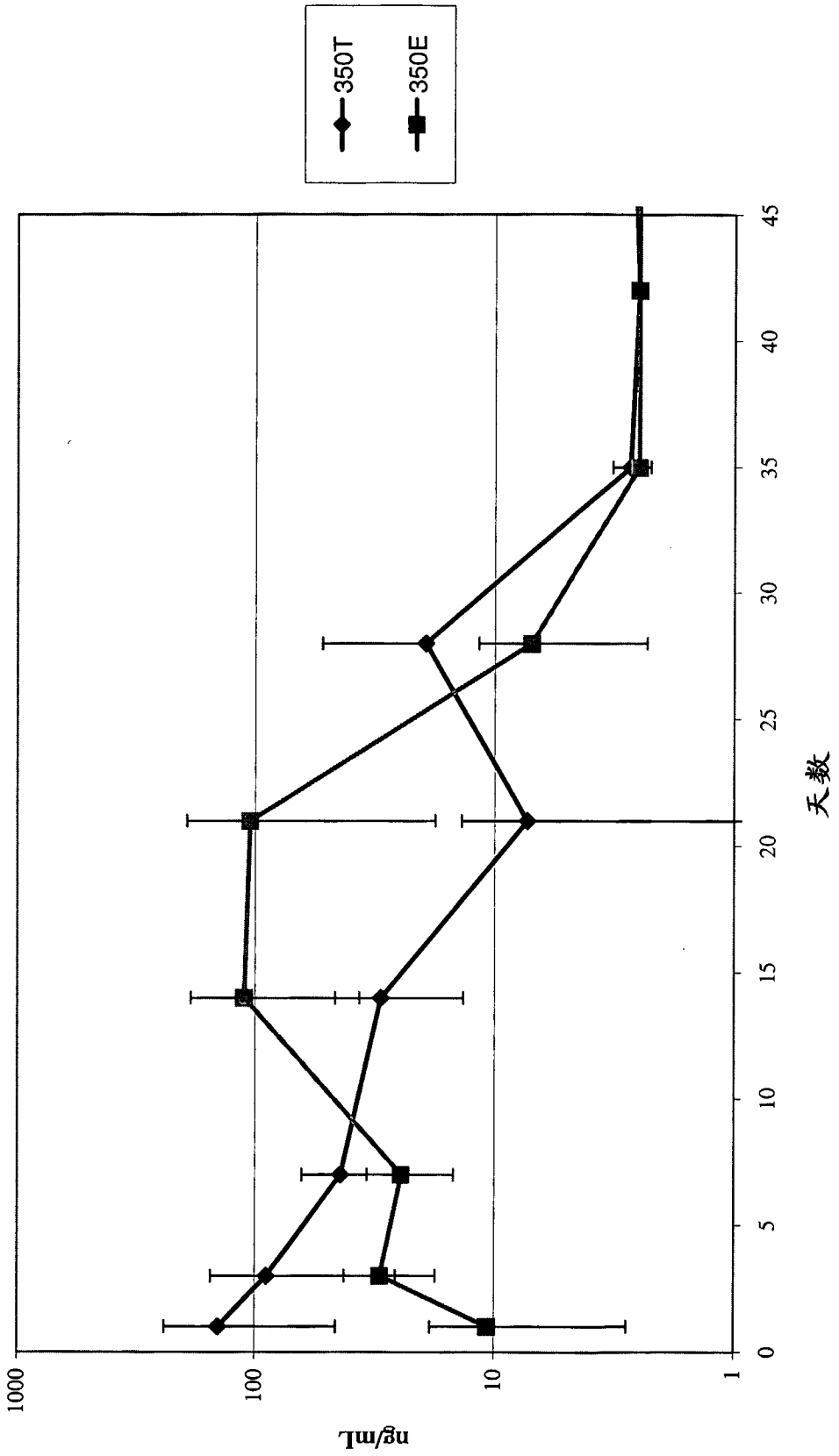


图1

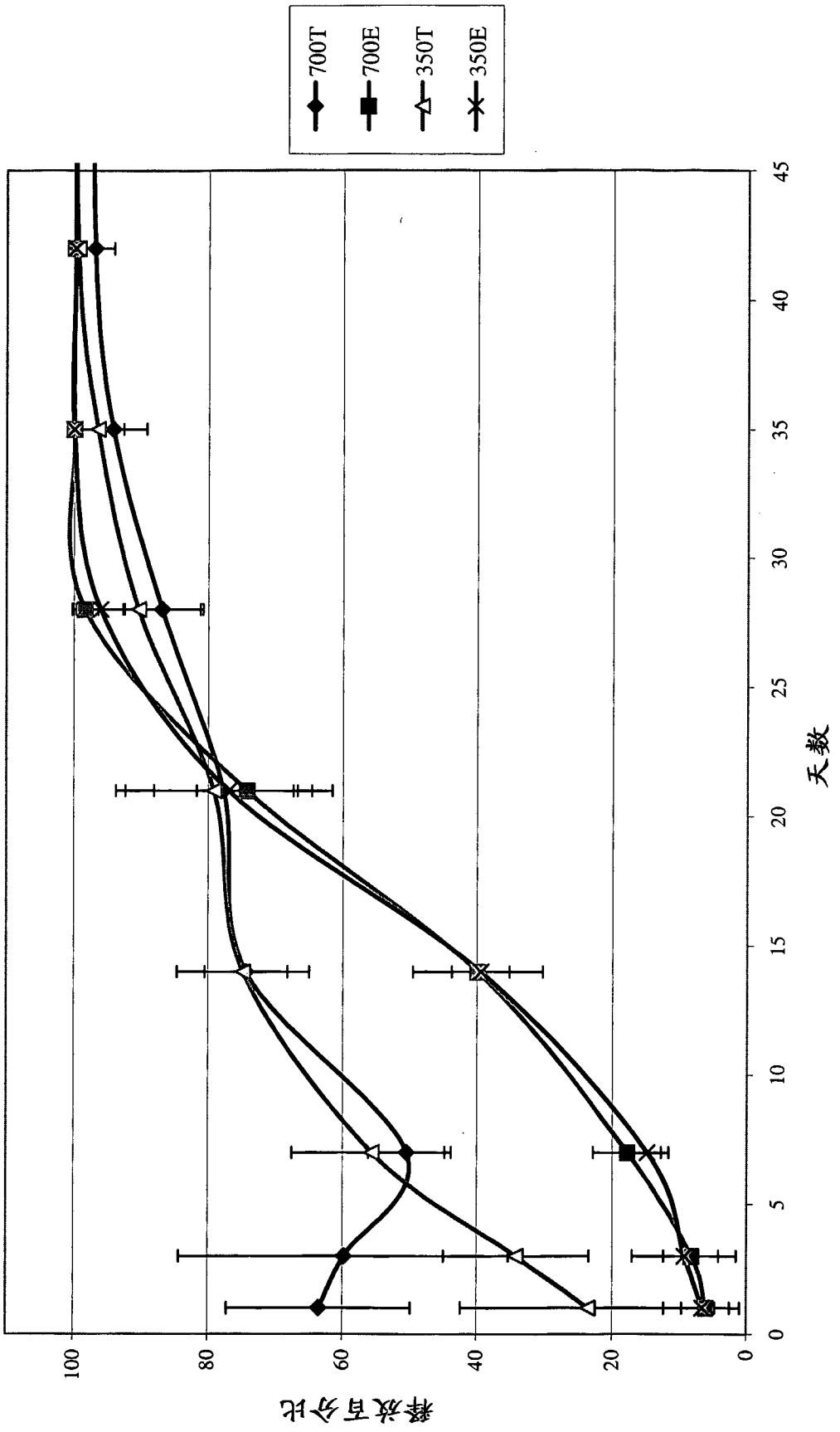

700T
700E
350T
350E
释放百分比
天数
0
20
40
60
80
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图2

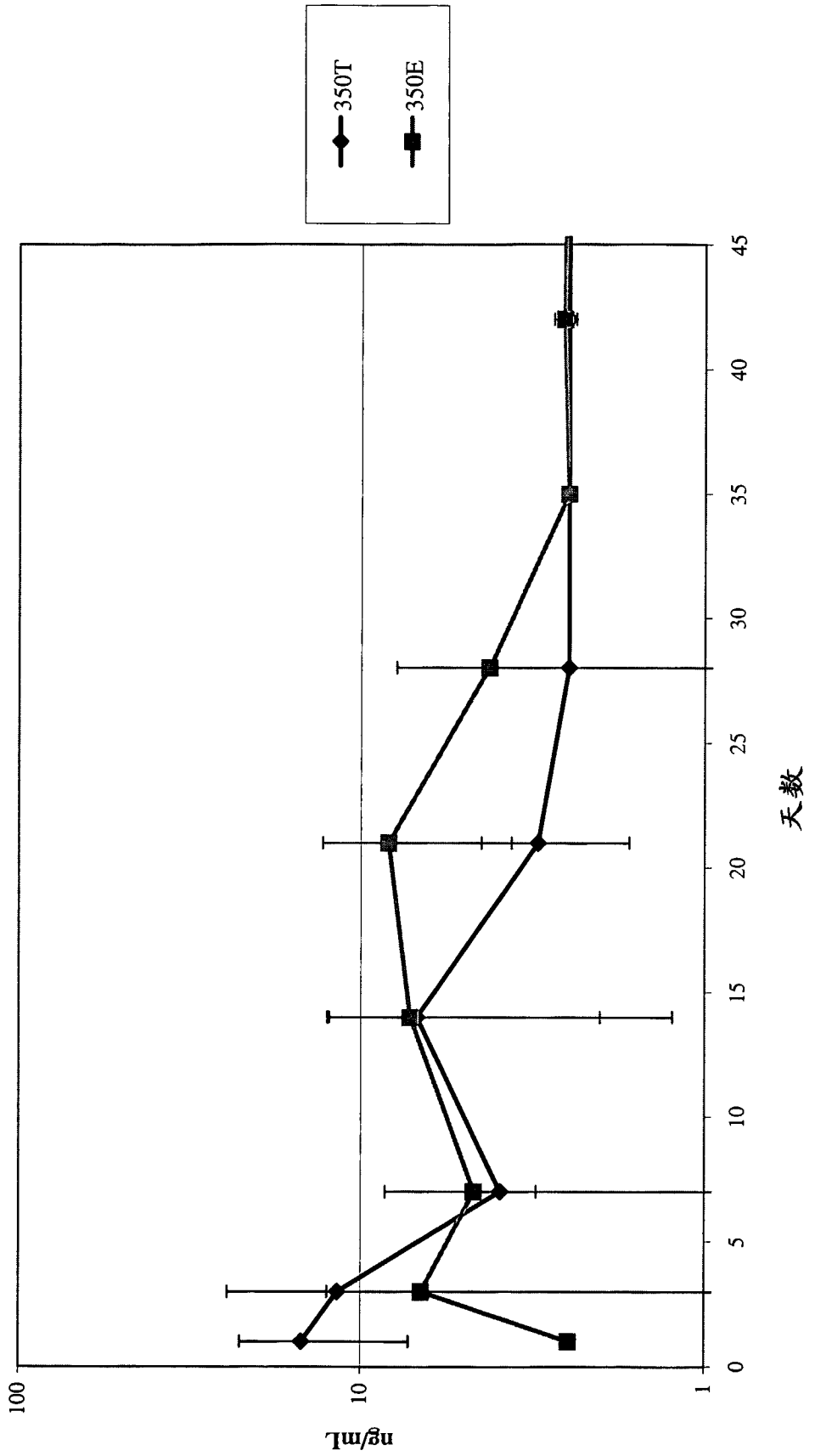


图3

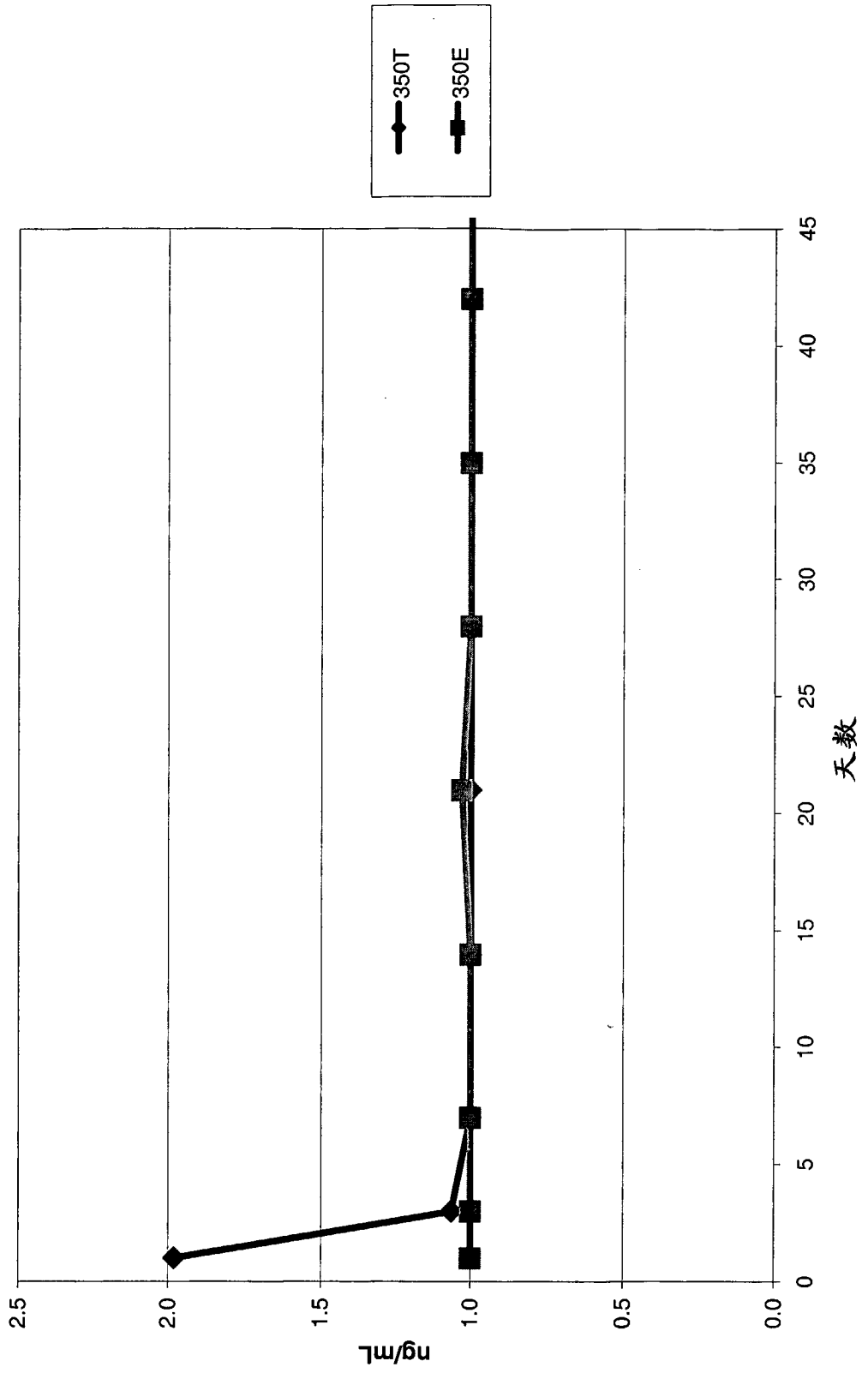


图4

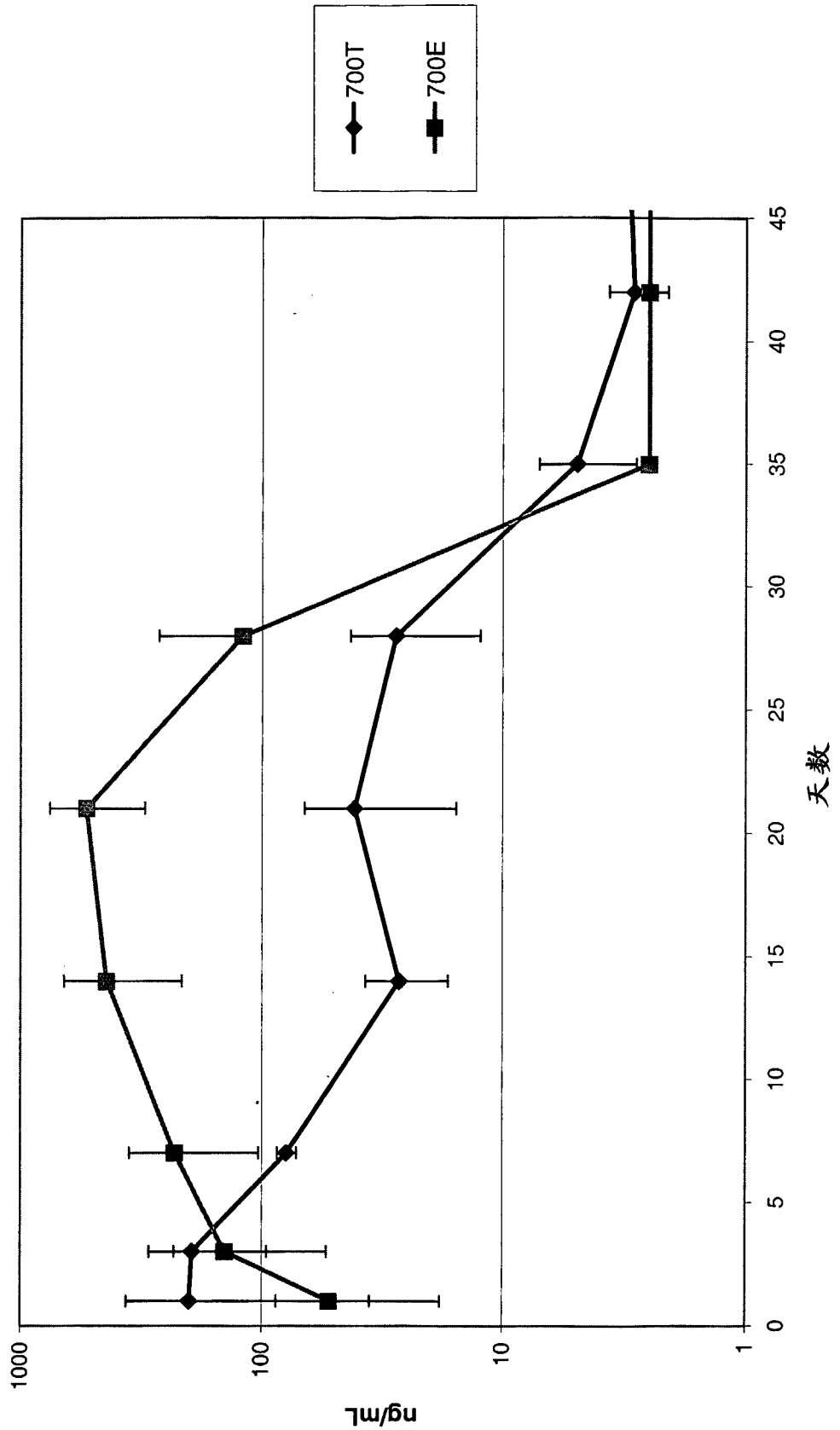


图5

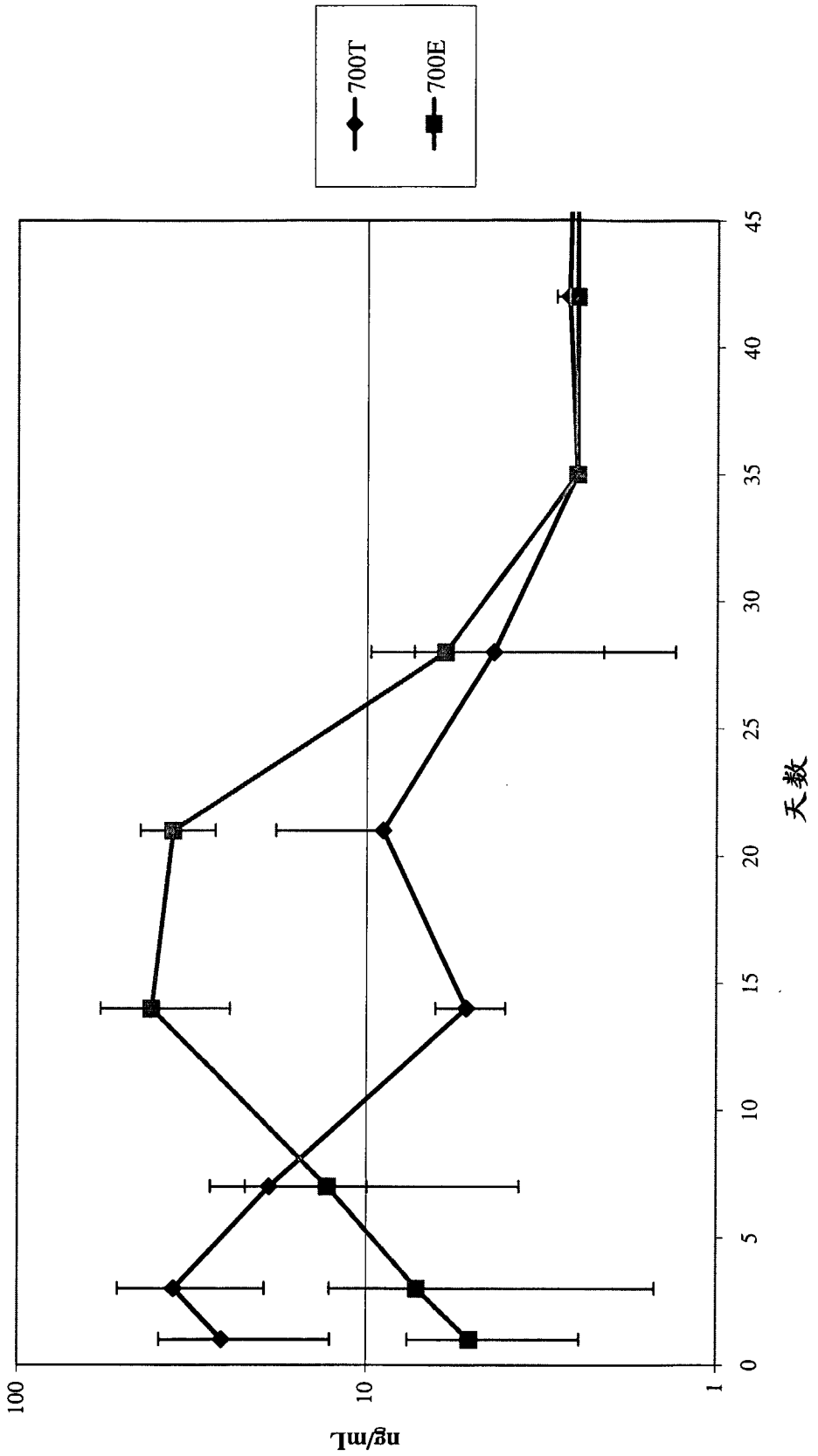


图6

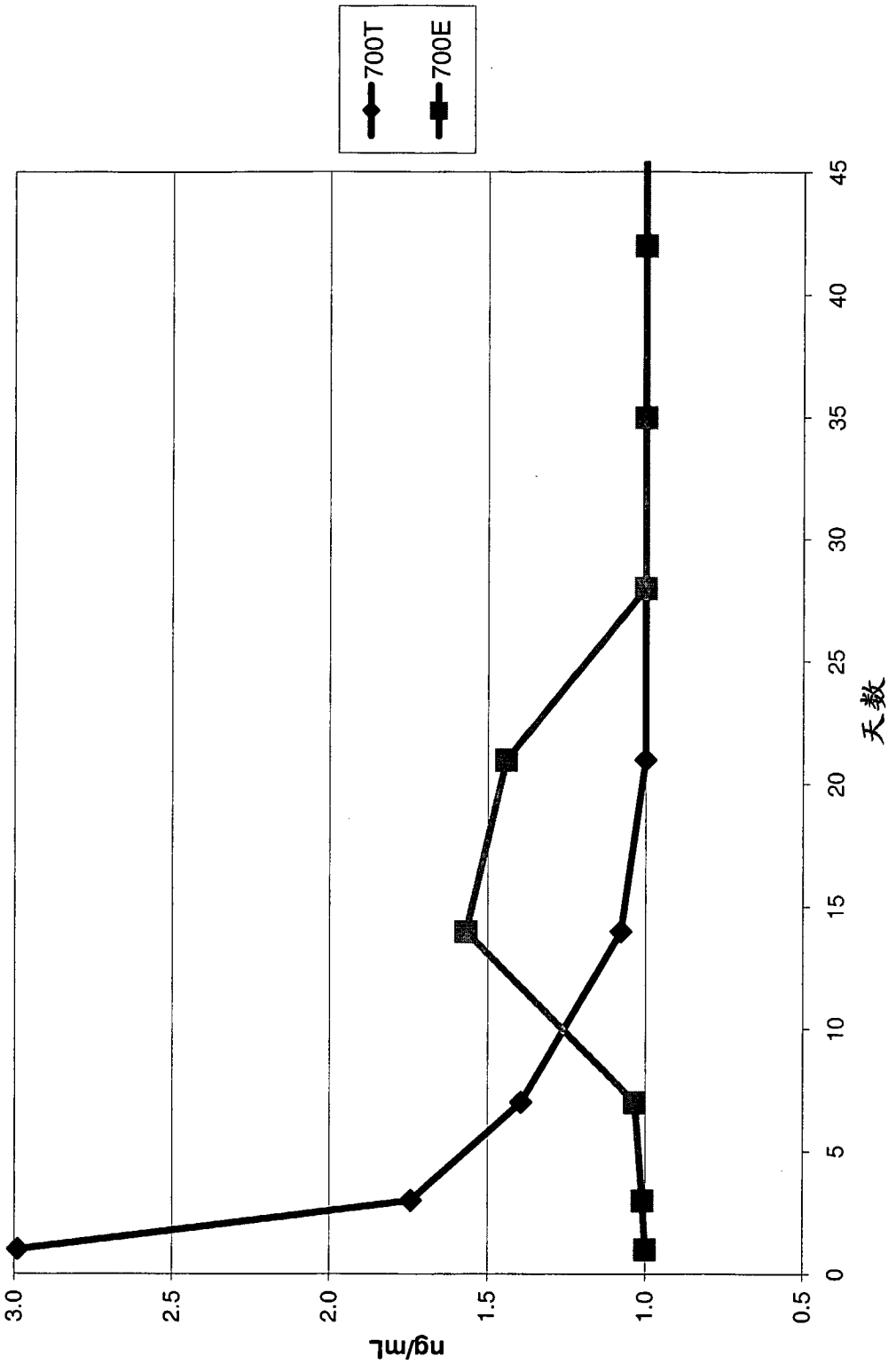


图7

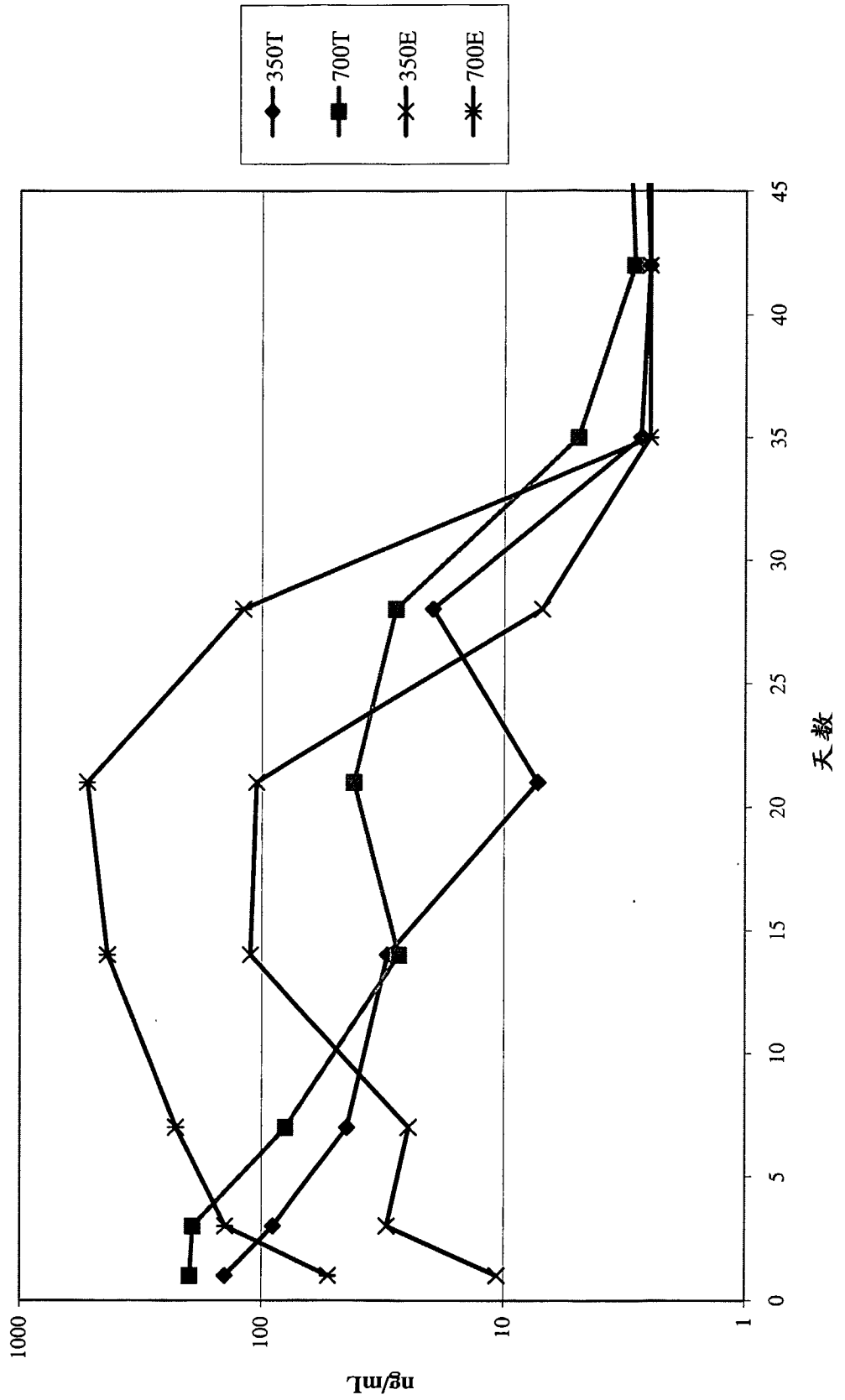

350T
700T
350E
700E
ng/mL
1000
100
10
1
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
天数

图8

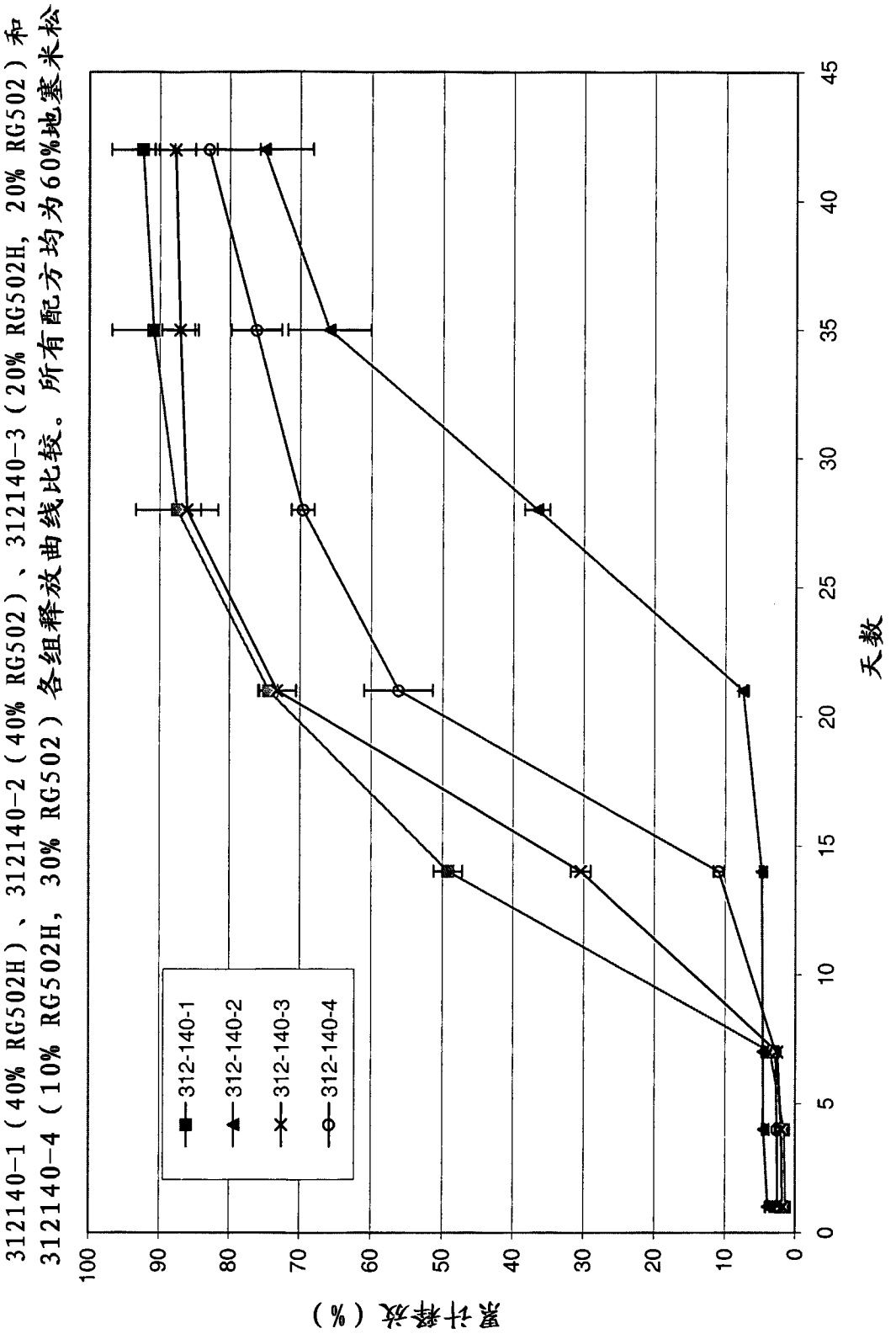

312140-1（40% RG502H）、312140-2（40% RG502）、312140-3（20% RG502H，20% RG502）和
312140-4（10% RG502H，30% RG502）各组释放曲线比较。所有配方均为60%地塞米松
累计释放（%）
天数
312-140-1
312-140-2
312-140-3
312-140-4
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图9

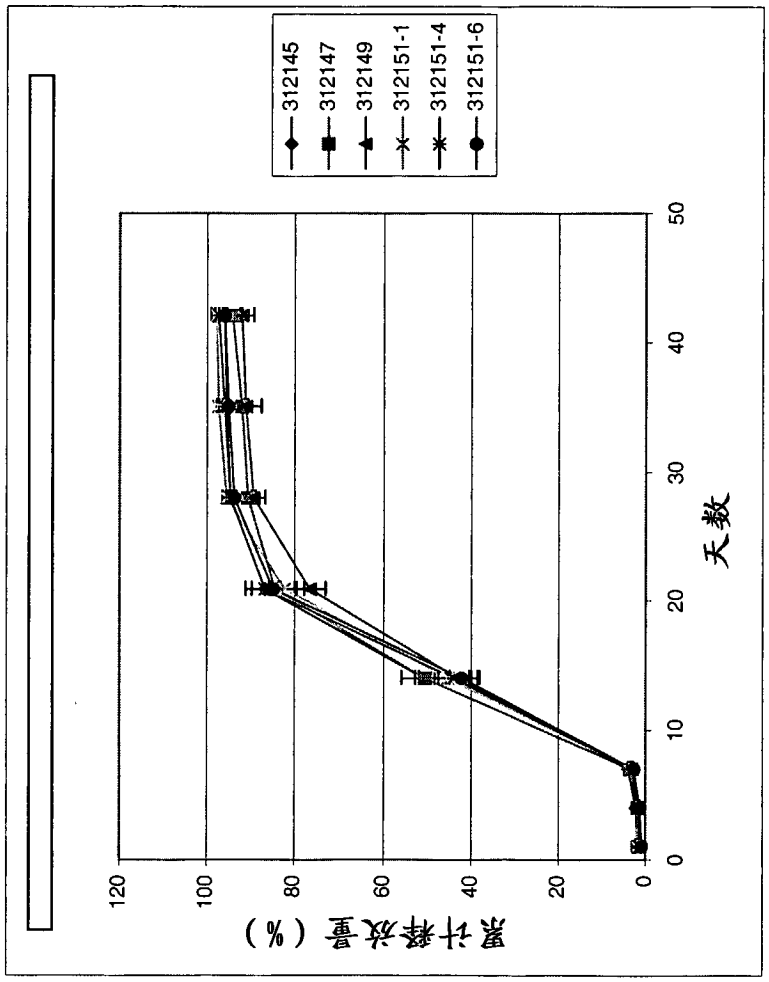

312145
312147
312149
312151-1
312151-4
312151-6
累计释放量（%）
120
100
80
60
40
20
0
天数
0
10
20
30
40
50

图10

DEX PS DDS制备使用的方法

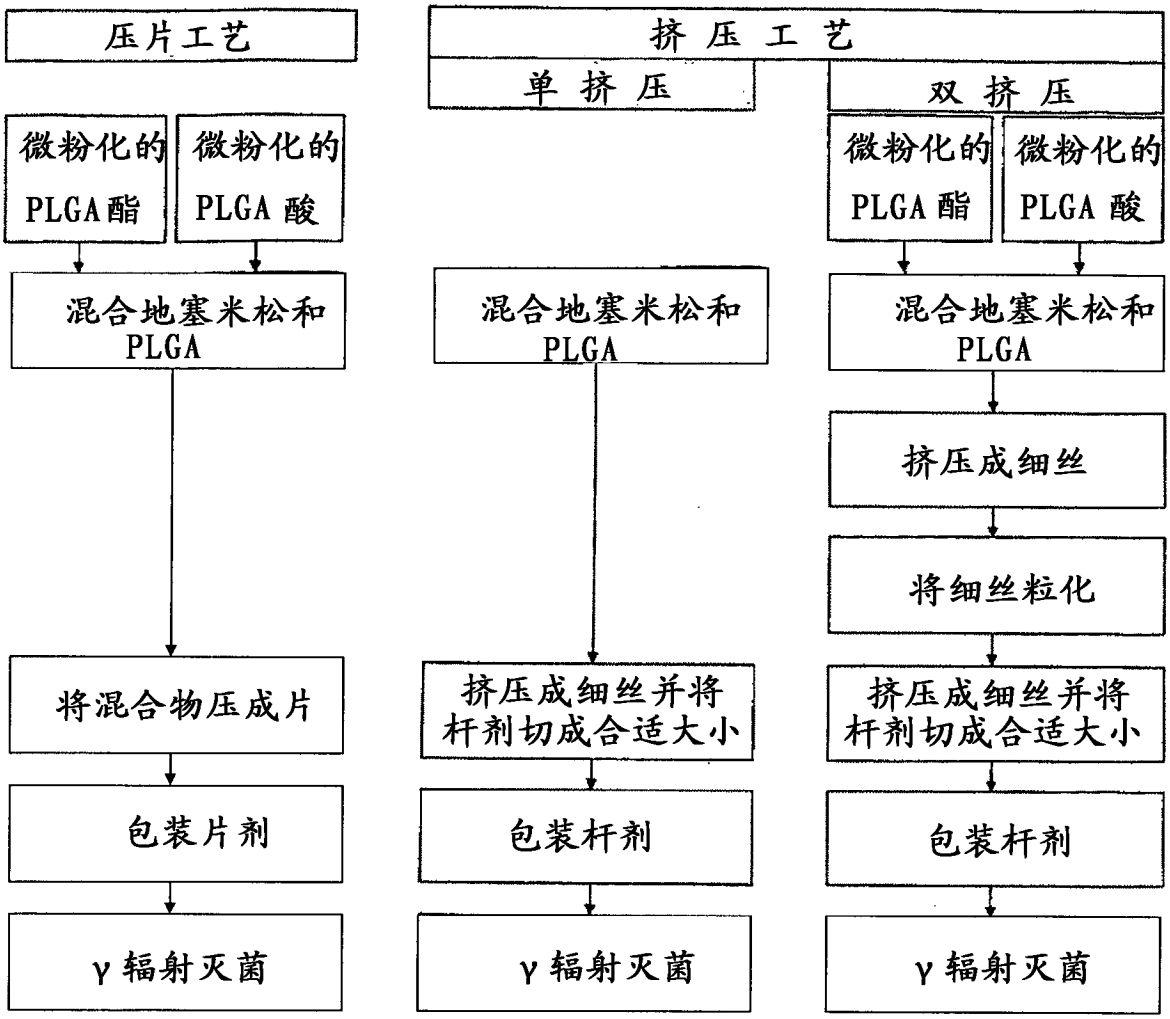


图11

两组压片和单次挤压的DEX PS DDS的体外地塞米松释放速率比较

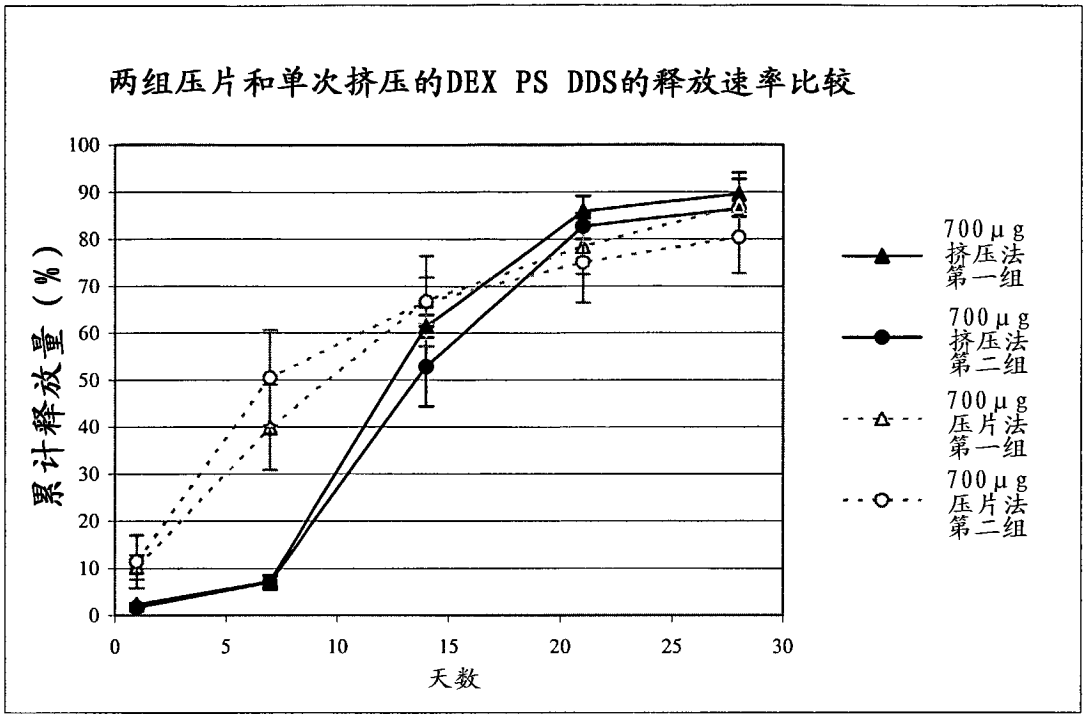
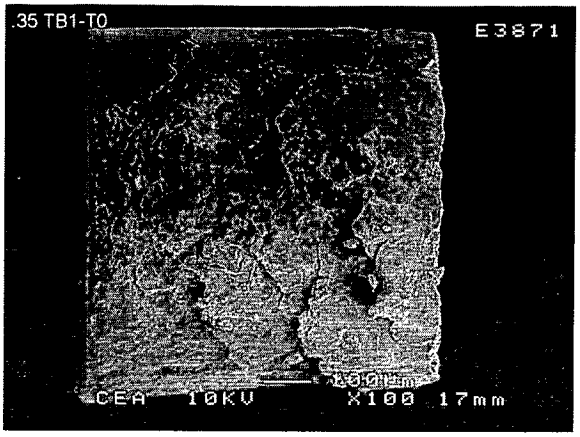


图12

压片和挤压的DEX PS DDS的SEM照片

350μg压片的DEX PS DDS



350μg挤压的DEX PS DDS

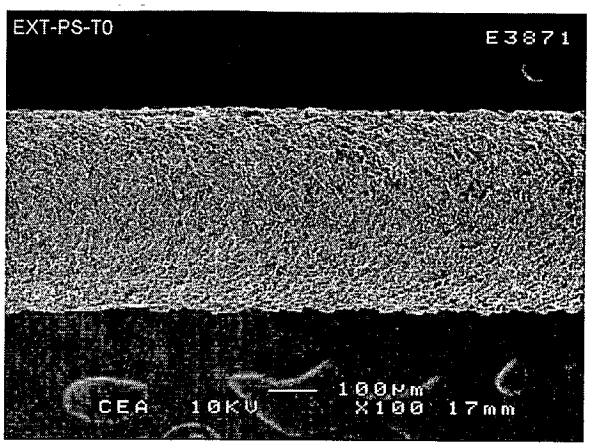


图13

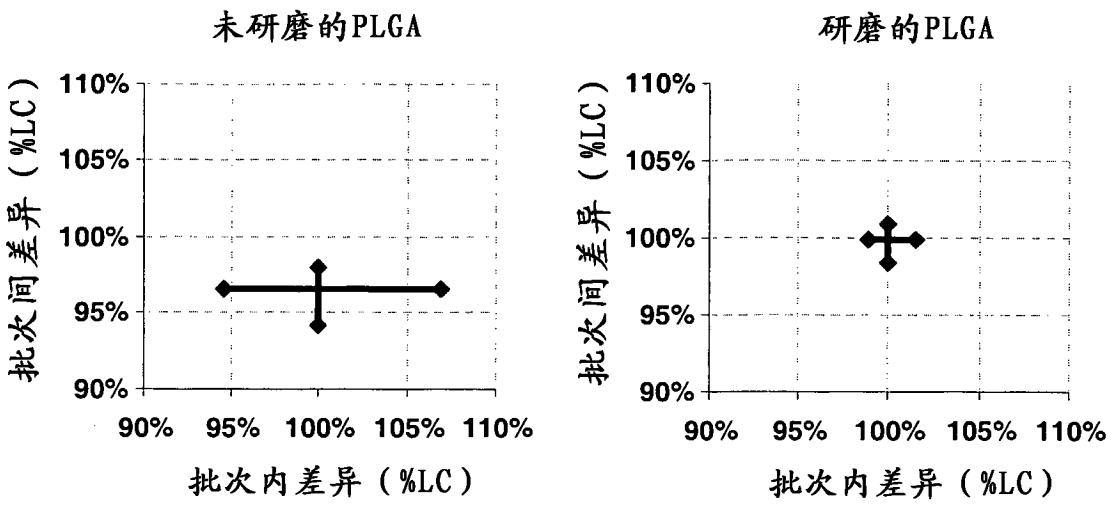

由研磨的和未研磨的PLGA制得的各批次在挤压后DEX PS DDS的含量均一性
未研磨的PLGA
研磨的PLGA
批次间差异（%LC）
批次内差异（%LC）
110%
105%
100%
95%
90%
90% 95% 100% 105% 110%

图14

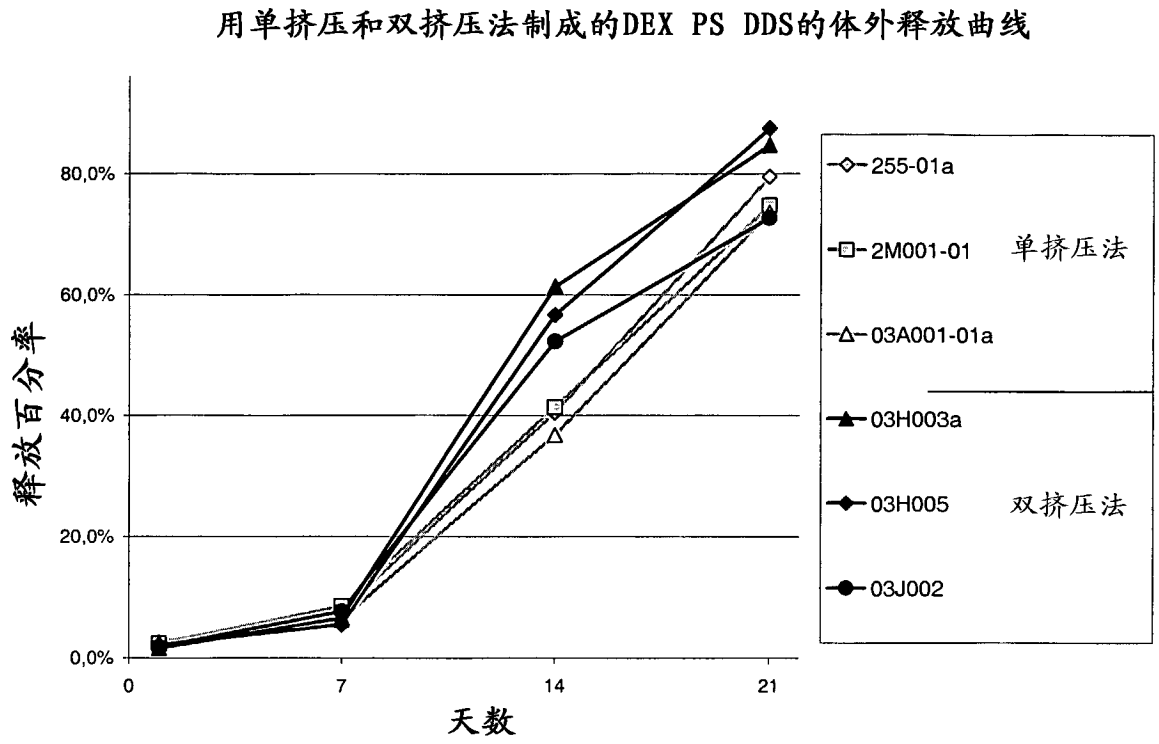
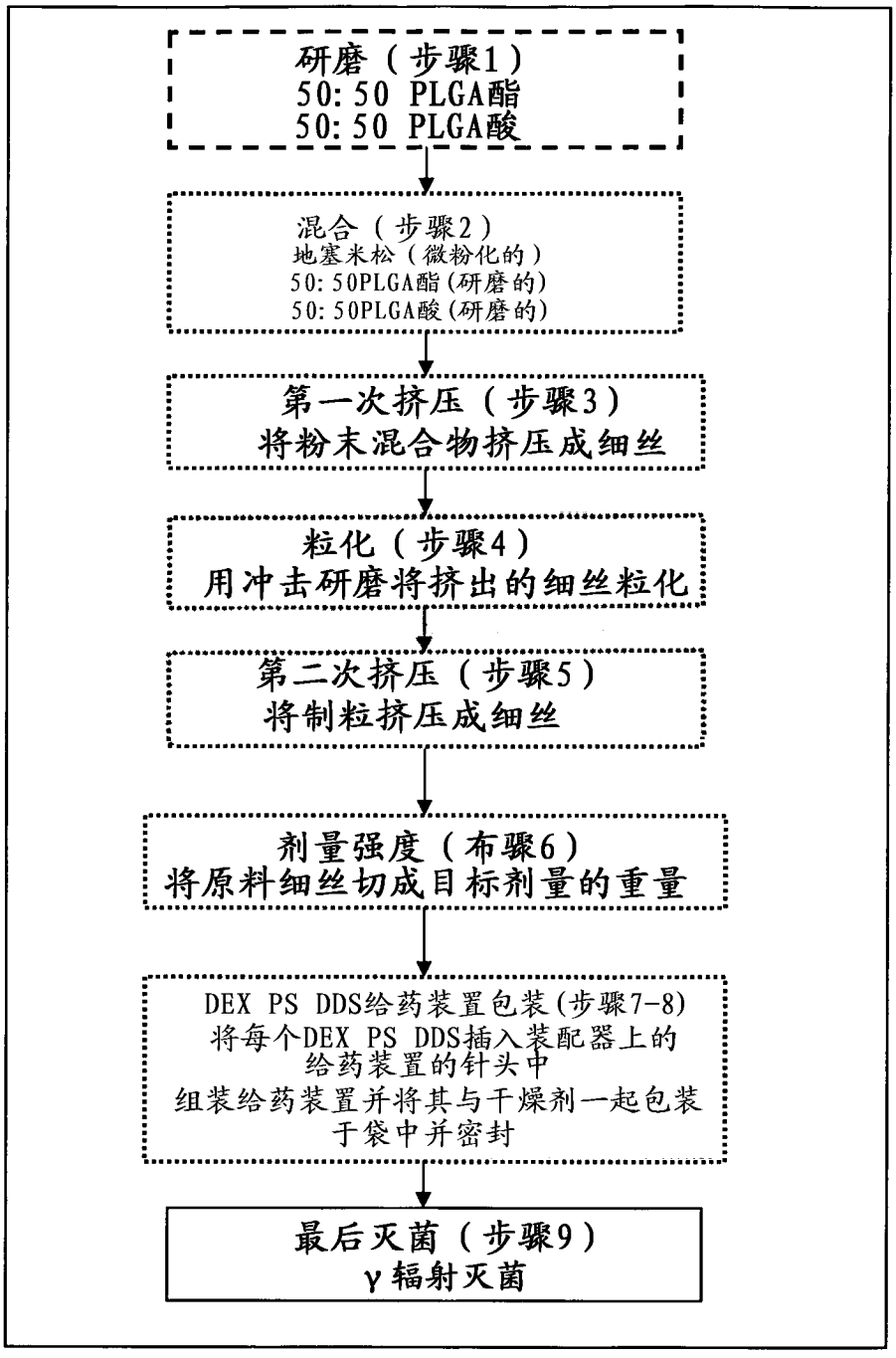

用单挤压和双挤压法制成的DEX PS DDS的体外释放曲线
释放百分率
天数
80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
0
7
14
21
255-01a
2M001-01
03A001-01a
单挤压法
03H003a
03H005
03J002
双挤压法

图15

用于制备DEX PS DDS的双挤压法的流程图



图例

洁净间内的步骤: 10000级隔间: 非洁净间内:

图16

DEX PS DDS 给药装置系统的剖面侧视图

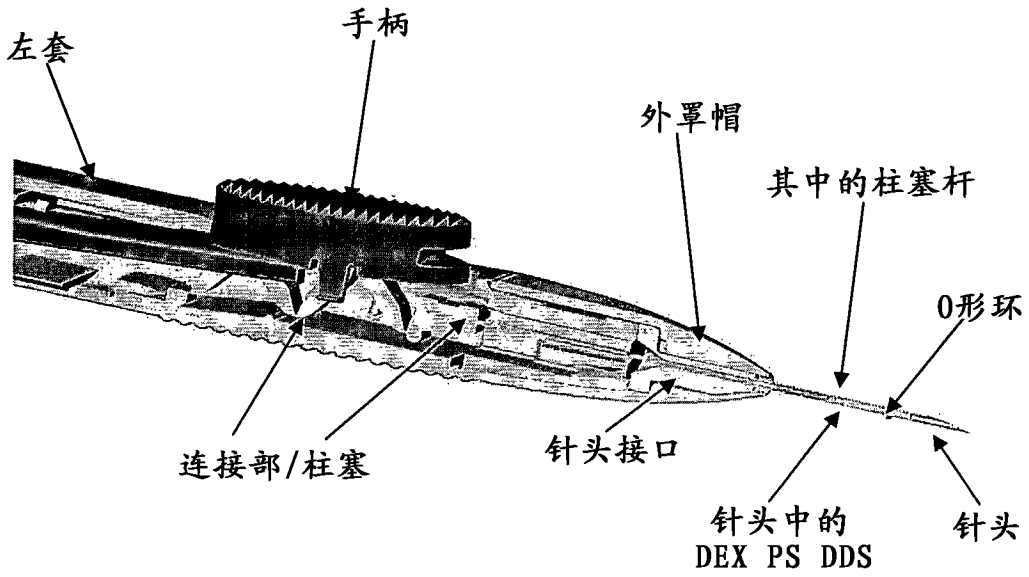


图17