



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113784727 A

(43) 申请公布日 2021.12.10

(21) 申请号 202080033265.5

(22) 申请日 2020.03.05

(30) 优先权数据

62/814,198 2019.03.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/021136 2020.03.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/181060 EN 2020.09.10

(71) 申请人 爱瑞制药公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 桑吉布·库马尔·达斯 林郑文

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理  
有限责任公司 11258

代理人 肖善强

(51) Int.Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

权利要求书7页 说明书30页 附图3页

(54) 发明名称

用于治疗眼部疾病或病症的药物组合物

(57) 摘要

本文提供药物组合物、玻璃体内植入物和颗粒悬浮液,其包含聚合物基质和至少一种在特定持续时间内以基本上线性方式释放的治疗剂。

1. 一种用于治疗眼部疾病或病症的药物组合物,所述药物组合物包含:
  - (a) 包含第一聚合物和第二聚合物的混合物的可生物降解的聚合物基质,其中:
    - (1) 所述第一聚合物是可生物降解的聚酯酰胺聚合物;且
    - (2) 所述第二聚合物是可生物降解的聚(D,L-丙交酯)聚合物、可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物或它们的组合;和
  - (b) 至少一种均匀分散在所述聚合物基质中的治疗剂或其类似物、衍生物、药学上可接受的盐、两性离子、多晶型物或溶剂化物;  
其中所述药物组合物被配制用于玻璃体内施用到受试者的眼睛,并且所述药物组合物被配制为以基本上线性方式从所述药物组合物中释放所述至少一种治疗剂约1个月至约6个月。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述至少一种治疗剂抑制激酶的活性。
3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述激酶包括rho激酶、janus激酶(JAK)、血管内皮生长因子受体(VEGF-R)激酶或受体酪氨酸激酶。
4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述激酶是rho激酶并且所述至少一种治疗剂包含:
  - 奈他舒地或其药学上可接受的盐;
  - 利帕舒地或其药学上可接受的盐;或
  - 它们的组合。
5. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述激酶是JAK抑制剂并且所述至少一种治疗剂包含:
  - 鲁索替尼;
  - 托法替尼;
  - 奥拉替尼;
  - 巴瑞替尼;或
  - 它们的组合。
6. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述激酶是受体酪氨酸激酶并且所述至少一种治疗剂包含:
  - 吉非替尼;
  - 拉帕替尼;
  - 厄洛替尼;
  - 舒尼替尼;
  - 索拉非尼;
  - 瑞戈非尼;
  - 阿法替尼;
  - 凡德他尼;
  - 司马尼布;
  - 西地尼布;
  - 来那替尼;
  - 阿西替尼;

来他替尼；  
替沃扎尼布；或  
它们的组合。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述至少一种治疗剂是：

前列腺素；  
皮质类固醇；或  
它们的组合。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物，其中所述皮质类固醇是地塞米松、布地奈德、倍氯米松、倍氯米松（例如作为单丙酸酯或二丙酸酯）、氟尼缩松、氟替卡松（例如作为丙酸酯或糠酸酯）、环索奈德、莫米松（例如作为糠酸酯）、地奈德莫米松、罗氟酮、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、萘夫可特、地夫可特、醋酸卤泼尼松、醋酸氟轻松、氟轻松、氯可龙、替普瑞酮、泼尼卡酯、二丙酸阿氯米松、卤米松、利美索龙、丙酸地泼罗酮、去炎松、倍他米松、氟氢可的松、去氧皮质酮、罗夫来奈、依替泼诺二氯乙酸酯或它们的组合。

9. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述至少一种治疗剂是：

拉坦前列素、比马前列素、曲伏前列素、他氟前列素、3-羟基-2,2-双(羟甲基)丙基7-((1r,2r,3r,5s)-2-((r)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-羟丙基)-3,5-二羟基环戊基)庚酸酯(化学结构(II))、氯前列醇异丙酯、13,14-二氢氯前列醇异丙酯、拉坦前列酮、乌诺前列酮、PGF<sub>1α</sub>异丙酯、PGF<sub>2α</sub>异丙酯、PGF<sub>3α</sub>异丙酯、氟前列醇或它们的组合；

皮质类固醇；或  
它们的组合。

10. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述至少一种治疗剂是：

拉坦前列素；  
皮质类固醇；  
或它们的组合。

11. 根据权利要求8所述的药物组合物，其中所述皮质类固醇是地塞米松。

12. 根据权利要求4所述的药物组合物，其中所述至少一种治疗剂是奈他舒地尔或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的药物组合物，其中所述聚合物基质包含：

60重量%可生物降解的聚酯酰胺聚合物；  
20重量%可生物降解的聚(D,L-丙交酯)聚合物；和  
20重量%可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的药物组合物，其中所述聚合物基质是第一聚合物和第二聚合物的机械共混物。

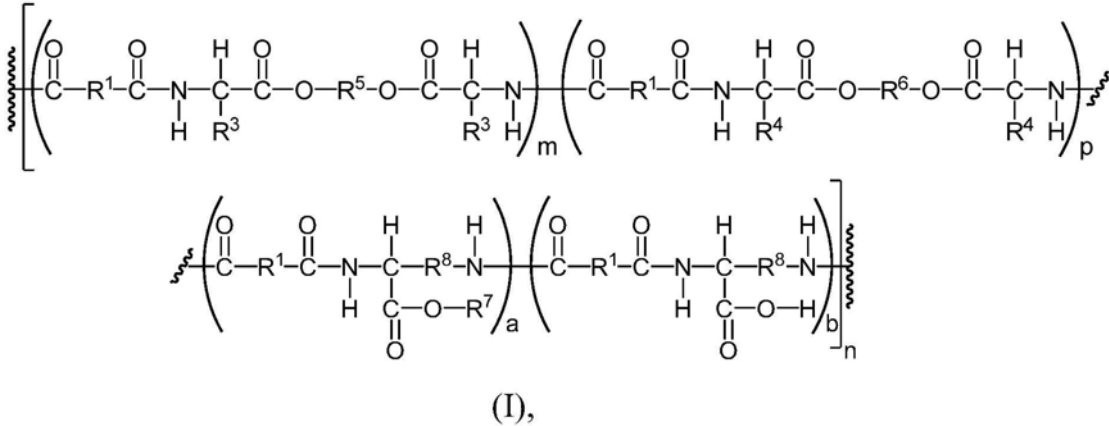
15. 根据权利要求1-14中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物包含：

约51重量%的聚合物基质；和  
约49重量%的至少一种治疗剂。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的药物组合物，其中所述可生物降解的(D,L-丙交酯)聚合物是酸封端的可生物降解的聚(D,L-丙交酯)均聚物，或酯封端的聚(D,L-丙交酯)均聚物。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的药物组合物,其中所述聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物是酯封端的可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物,或酸封端的可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的药物组合物,其中所述可生物降解的聚酯酰胺均聚物包含结构(I):



其中

$m+p$ 在0.9-0.1中变化,并且 $a+b$ 在0.1-0.9中变化;

$m+p+a+b=1$ ,其中 $m$ 或 $p$ 之一可以是0;

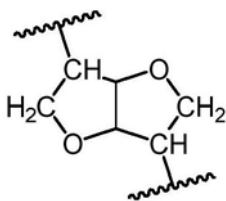
$n$ 在5至300之间变化并且其中 $a$ 至少是0.01, $b$ 至少是0.015并且 $a$ 与 $b$ 的比率( $a:b$ )是0.1:9至0.85:0.15,其中 $m$ 单元和/或 $p$ 单元,以及 $a$ 和 $b$ 单元随机分布;

$R^1$ 独立地选自 $(C_2-C_{20})$ 烷基;

单个骨架单元 $m$ 或 $p$ 中的 $R^3$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)SH$ 、 $-(CH_2)_2S(CH_3)_3$ 、 $(CH_3)_2-CH-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 及其混合基团;

$R^5$ 独立地选自 $(C_2-C_{20})$ 烷基、 $(C_2-C_{20})$ 亚烯基;

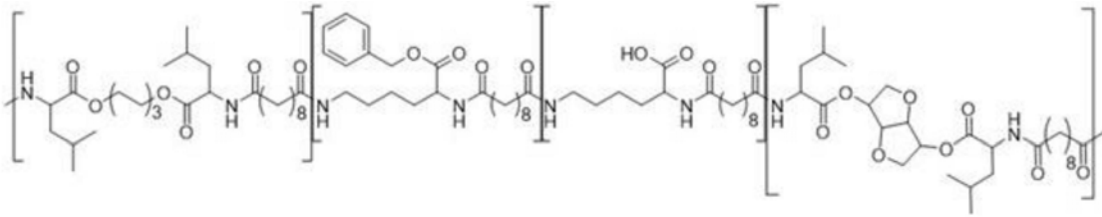
$R^6$ 选自结构式(II)的1,4:3,6-二脱水己糖醇的双环片段:



$R^7$ 独立地选自 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基或保护基团;且

$R^8$ 是 $-(CH_2)_4-$ 。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的药物组合物,其中所述可生物降解的聚酯酰胺均聚物包含结构(II):



(II)。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含约59重量%的聚合物基质和约41重量%的至少一种治疗剂。

21. 根据权利要求20所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:

(a) 约59重量%的聚合物基质,其中:

(i) 约60重量%的聚合物基质是可生物降解的聚酯酰胺均聚物;

(ii) 约20重量%的聚合物基质是可生物降解的聚(D,L-丙交酯)均聚物;和

(iii) 约20重量%的聚合物基质是可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物;

和

(b) 约41重量%的至少一种治疗剂,

其中所述至少一种治疗剂是地塞米松,

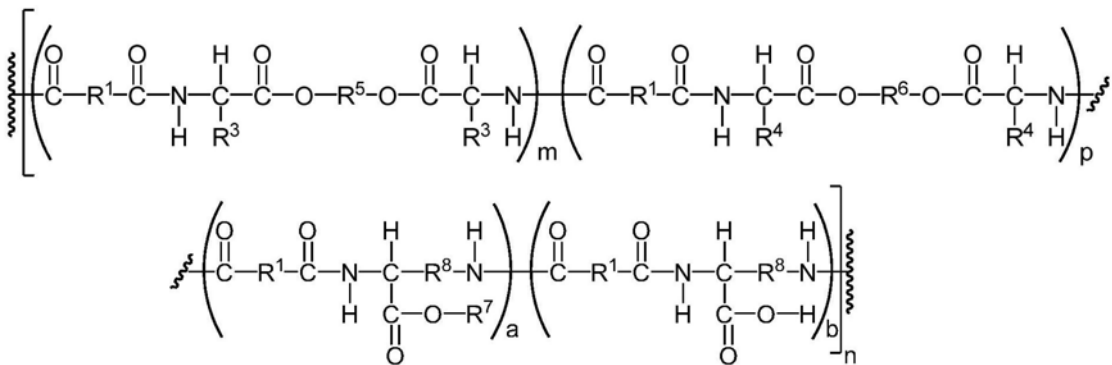
所述药物组合物被配制用于玻璃体内施用到受试者的眼睛;且

所述药物组合物被配制成以基本上线性方式释放所述至少一种治疗剂,使得每天释放所含的约1%的至少一种治疗剂总量,持续约3个月。

22. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:

(a) 约59重量%的聚合物基质,包含:

(i) 约60重量%的包含结构(I)的可生物降解的聚酯酰胺均聚物:



(I),

其中

$m+p$ 在0.9-0.1中变化,并且 $a+b$ 在0.1-0.9中变化;

$m+p+a+b=1$ ,其中 $m$ 或 $p$ 之一可以是0;

$n$ 在5至300之间变化并且其中 $a$ 至少是0.01, $b$ 至少是0.015并且 $a$ 与 $b$ 的比率( $a:b$ )是0.1:9至0.85:0.15,其中 $m$ 单元和/或 $p$ 单元,以及 $a$ 和 $b$ 单元随机分布;

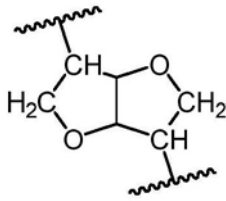
$R^1$ 独立地选自( $C_2-C_{20}$ )烷基;

单个骨架单元 $m$ 或 $p$ 中的 $R^3$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_2-C_6$ )烯基、( $C_2-C_6$ )炔基、( $C_6-C_{10}$ )芳基、( $C_1-C_6$ )烷基、 $-(CH_2)SH$ 、 $-(CH_2)_2S(CH_3)_3$ 、 $(CH_3)_2-CH-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH$

$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 及其混合基团；

$\text{R}^5$ 独立地选自  $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$  烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$  亚烯基；

$\text{R}^6$ 选自结构式 (II) 的 1,4:3,6-二脱水己糖醇的双环片段：



$\text{R}^7$ 独立地选自  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或保护基团；且

$\text{R}^8$ 是  $-(\text{CH}_2)_4-$ ；

(ii) 约 20 重量%的可生物降解的聚(D,L-丙交酯)均聚物；和

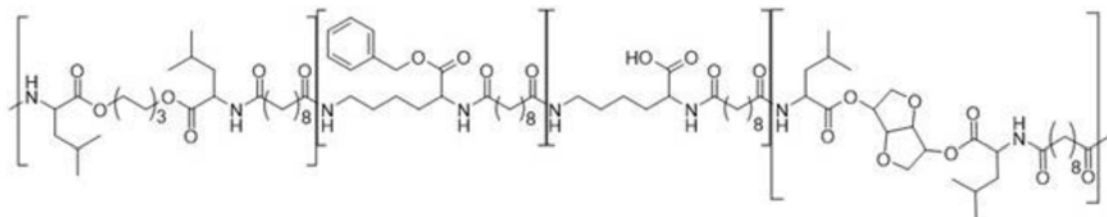
(iii) 约 20 重量%的可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物；

其中 (i)、(ii) 和 (iii) 共混在一起形成聚合物基质；和

(b) 均匀分散在所述聚合物基质中的约 41 重量%的地塞米松；

其中所述药物组合物被配制用于玻璃体内施用到受试者的眼睛，并且所述药物组合物被配制为以基本上线性方式从药物组合物中释放地塞米松，使得每天释放包含在所述药物组合物中的总地塞米松的约 1%，持续约 3 个月。

23. 根据权利要求 22 所述的药物组合物，其中所述可生物降解的聚酯酰胺均聚物包含结构 (III)：



(III)。

24. 一种玻璃体内植入物，其包含根据权利要求 1-23 中任一项所述的药物组合物。

25. 一种用于治疗眼部疾病或病症的玻璃体内植入物，其包含根据权利要求 1-24 中任一项所述的药物组合物。

26. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的药物组合物，或根据权利要求 24 或 25 所述的玻璃体内植入物，其中所述眼部炎性疾病或病症包括葡萄膜炎、角膜溃疡、眼内炎、角膜或眼表的自身免疫性疾病、HIV 疾病的眼科表现，或它们的组合。

27. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的药物组合物，或根据权利要求 24 或 25 所述的玻璃体内植入物，其中所述眼部炎性疾病或病症包括糖尿病眼病、湿性年龄相关性黄斑变性、干性年龄相关性黄斑变性、炎症、干眼症或它们的组合。

28. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的药物组合物，或根据权利要求 24 或 25 所述的玻璃体内植入物，其中所述眼部疾病或病症包括青光眼、神经退行性疾病或病症、高眼压症、眼部炎性疾病或病症，或它们的组合。

29. 根据权利要求 28 所述的药物组合物，其中所述神经退行性疾病或病症包括糖尿病眼病、湿性年龄相关性黄斑变性、干性年龄相关性黄斑变性、炎症、干眼症或它们的组合。

30. 一种治疗有需要的受试者的眼部疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-23中任一项所述的药物组合物或根据权利要求24或25所述的玻璃体内植入物。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述受试者是人。

32. 根据权利要求30或31所述的方法,其中向所述受试者施用包括向所述受试者的眼睛的玻璃体施用。

33. 根据权利要求30-32中任一项所述的方法,其中所述眼部炎性疾病或病症包括葡萄膜炎、角膜溃疡、眼内炎、角膜或眼表的自身免疫性疾病、HIV疾病的眼科表现或它们的组合。

34. 根据权利要求30-32中任一项所述的方法,其中所述眼部炎性疾病或病症包括糖尿病眼病、湿性年龄相关性黄斑变性、干性年龄相关性黄斑变性、炎症、干眼症或它们的组合。

35. 根据权利要求30-32中任一项所述的方法,其中所述眼部疾病或病症包括青光眼、神经退行性疾病或病症、高眼压症、眼部炎性疾病或病症或它们的组合。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述神经退行性疾病或病症包括糖尿病眼病、湿性年龄相关性黄斑变性、干性年龄相关性黄斑变性、炎症、干眼症或它们的组合。

37. 一种从有需要的受试者的储库中洗脱治疗剂的方法,所述方法包括向受试者一次施用包含根据权利要求1-23中任一项所述的药物组合物或根据权利要求24或25所述的玻璃体内植入物的储库,其中在储库施用后约1周至约三个月内,从储库中以每天初始储库中治疗剂的约1%的速率洗脱一定量的所述治疗剂。

38. 一种从有需要的受试者的储库中洗脱治疗剂的方法,所述方法包括向所述受试者一次施用包含根据权利要求1-23中任一项所述的药物组合物或根据权利要求24或25所述的玻璃体内植入物的储库,其中在储库施用后约第7天至第90天,每天从储库中洗脱约10至约500ng、约500至约1,500ng或约1,000至约2,000ng的治疗剂。

39. 一种向有需要的受试者施用所述治疗剂的方法,所述方法包括向所述受试者一次施用包含根据权利要求1-23中任一项所述的药物组合物的储库,其中在储库施用后约1周至约3个月内,以每天初始储库中治疗剂的约1%的速率从储库中洗脱一定量的所述治疗剂。

40. 一种向有需要的受试者施用治疗剂的方法,所述方法包括向所述受试者一次施用包含根据权利要求24或25所述的玻璃体内植入物的储库,其中在储库施用后约1周至约三个月内,以每天初始储库中治疗剂的约1%的速率从储库中洗脱一定量的所述治疗剂。

41. 一种向有需要的受试者施用治疗剂的方法,所述方法包括向所述受试者一次施用包含根据权利要求1-23中任一项所述的药物组合物的储库,其中在储库施用后约第7天至第90天,每天从储库洗脱约10至约500ng、约500至约1,500ng,或约1,000至约2,000ng的量的治疗剂。

42. 一种向有需要的受试者施用治疗剂的方法,所述方法包括向所述受试者一次施用包含根据权利要求24或25所述的玻璃体内植入物的储库,其中在储库施用后的约第7天至第90天,每天从储库中洗脱约10至约500ng、约500至约1,500ng或约1,000至约2,000ng的量的治疗剂。

43. 根据权利要求38、41或42所述的方法,其中在储库施用后的约第7天至第90天,每天

从储库中洗脱约750至约1,250ng的量的治疗剂。

44. 根据权利要求38、41或42所述的方法,其中在储库施用后约第7天至第90天,每天从储库中洗脱约1,000ng的量的治疗剂。

45. 根据权利要求37、39或40所述的方法,其中在储库施用后约1周至约两个月内,以每天初始储库中治疗剂的约1%的速率从储库中洗脱一定量的所述治疗剂。

46. 根据权利要求38、41、42、43或44所述的方法,其中在储库施用后约第7天至第60天,每天从储库中洗脱所述一定量的所述治疗剂。

47. 根据权利要求37-44中任一项所述的方法,其中所述施用通过注射到所述受试者的眼睛来进行。



## 用于治疗眼部疾病或病症的药物组合物

### [0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2019年3月5日提交的序列号为62/814,198的美国临时专利申请的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及药物组合物、由药物组合物形成的植入物、形成植入物的方法以及治疗眼部疾病和病症的方法等领域。

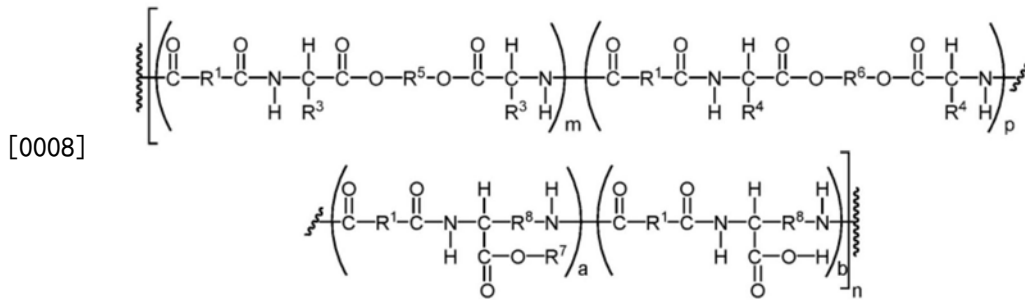
### 背景技术

[0004] 眼部炎性疾病或病症,如黄斑水肿、视网膜静脉阻塞和葡萄膜炎,可导致视力模糊、复视、飞蚊症、眼痛、视力丧失,并且在严重的情况下可能导致失明。

[0005] 对于治疗,可以经由玻璃体内注射(IVT)注射皮质类固醇,例如地塞米松(Ozurdex®)或曲安奈德(TRIESENCE®)。反复推注皮质类固醇例如TRIESENCE®与白内障形成、眼内压升高、玻璃体飞蚊症、眼内炎、视力下降和视网膜损伤有关。在治疗过程中可能对患者进行多次注射。该方案对患者和医疗保健提供者来说是繁重的负担。

[0006] 已经开发在一段时间内递送持续浓度的治疗剂的玻璃体内植入物。这些植入物被注射或手术植入眼睛的玻璃体内,用于将治疗剂释放到眼睛的后部。例如, OZURDEX®是玻璃体内植入物,用于缓释地塞米松以治疗各种眼部疾病或病症。然而,足够水平的治疗剂仅在大约30至60天内释放,然后必须将新的植入物注射到患者的眼睛中。重复注射可能导致疼痛、头痛、结膜血斑、眼内感染、眼球穿孔、纤维化眼外肌、玻璃体脱离、对递送载体的反应、眼内压升高和白内障发展。另外,已经开发含有氟轻松(ILUVIEN®)的玻璃体内植入物,它在大约3年的时间内释放氟轻松。对于许多患者来说,这种皮质类固醇暴露的持续时间通常太长,并且可能导致皮质类固醇相关不良反应的风险增加,包括白内障形成和眼内压升高。

[0007] 各种可生物降解的聚合物已被用于生产这种玻璃体内植入物。这种聚合物的具体实例是聚(乳酸-乙醇酸共聚物)(PLGA)和聚(乳酸)或聚乳酸或聚丙交酯(PLA),以及各种类似物或衍生物。例如,已公布的PCT专利申请W0201715604(通过引用并入本文)尤其公开了用于治疗眼部疾病或病症的药物组合物,所述药物组合物包含可生物降解的聚合物基质和分散在聚合物基质中的至少一种治疗剂,其中聚合物基质可以包含可生物降解的聚(D,L-丙交酯)均聚物、可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)或其混合物。之前已经描述用于可生物降解植入物的可生物降解的聚酯酰胺(PEA)聚合物。PEA基于氨基酸并包含几个肽键。用于制备PEA的合成方法在例如美国专利申请公开号2008/0299174中描述,其全部内容通过引用并入本文。在美国专利9789189中描述了聚酯酰胺,并且特别是聚酯酰胺共聚物的一般结构,其全部内容通过引用并入本文,其化学结构(I)如下所示:



[0009] 其中：

[0010]  $m+p$ 在0.9-0.1中变化，并且 $a+b$ 在0.1-0.9中变化；

[0011]  $m+p+a+b=1$ ，其中 $m$ 或 $p$ 之一可以是0；

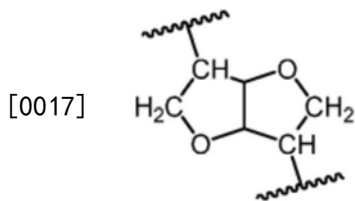
[0012]  $n$ 在5至300之间变化，其中 $a$ 至少是0.01， $b$ 至少是0.015，并且 $a$ 与 $b$ 之比( $a:b$ )是0.1:9至0.85:0.15，其中 $m$ 单元和/或 $p$ 单元，以及 $a$ 和 $b$ 单元随机分布；

[0013]  $R^1$ 独立地选自 $(C_2-C_{20})$ 烷基；

[0014] 单个骨架单元 $m$ 或 $p$ 中的 $R^3$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_2SH$ 、 $-(CH_2)_2S(CH_3)_3$ 、 $(CH_3)_2-CH-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)_2-$ 、 $CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C_6H_5-$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 及其混合基团；

[0015]  $R^5$ 独立地选自 $(C_2-C_{20})$ 烷基、 $(C_2-C_{20})$ 亚烯基；

[0016]  $R^6$ 选自结构式(II)的1,4:3,6-二脱水己糖醇的双环片段：



[0018]  $R^7$ 独立地选自 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基或保护基团；且

[0019]  $R^8$ 是 $-(CH_2)_4-$ 。

[0020] 在医学领域中非常需要治疗方案，例如，配制为递送系统的药物组合物，用于具有改进的安全性和功效特征玻璃体内植入物，其以基本上线性方式将治疗剂直接释放到眼后部，至少持续3个月的时间。这种药物组合物可能会改善当前玻璃体内植入物的顺应性和不良事件特征。

[0021] 本文对任何参考文献的引用不应被视为承认此类参考文献可用作本发明的现有技术。

## 发明内容

[0022] 广义上，本发明涉及一种用于治疗眼部疾病或病症的药物组合物，所述药物组合物包含可生物降解的聚合物基质，该基质包含第一聚合物和第二聚合物的混合物，其中(1)第一聚合物是可生物降解的聚酯酰胺聚合物；(2)第二聚合物选自(i)可生物降解的聚(D,L-丙交酯)聚合物；(ii)可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物；和(iii)(i)和(ii)的任何组合。至少一种治疗剂或其类似物或衍生物、其药学上可接受的盐、两性离子、多晶型物或溶剂化物均匀分散在聚合物基质中。在一个具体实施方案中，本发明的药物组合物被配制用于玻璃体内施用到受试者的眼睛。

[0023] 当前对多种眼部疾病或病症(例如眼压升高或炎症)的治疗需要患者每天在他或她的眼中滴入滴剂或接受多次甬体注射到眼中。本发明的药物组合物被设计成以基本上线性方式释放治疗有效量的至少一种治疗剂,从而消除对每日滴剂和多次甬体注射的需要。

[0024] 在一个具体实施方案中,将本发明的药物组合物配制成以基本上线性方式释放治疗有效量的至少一种治疗剂约一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、十二个月或更长时间。

[0025] 在一些实施方案中,本文提供用于治疗眼部疾病或病症的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0026] (a) 包含第一聚合物和第二聚合物的混合物的可生物降解的聚合物基质,其中:

[0027] (1) 第一聚合物是可生物降解的聚酯酰胺聚合物(PEA);且

[0028] (2) 第二聚合物是可生物降解的聚(D,L-丙交酯)聚合物(PLA)、可生物降解的聚乙交酯聚合物(PGA)、可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物(PLGA)或它们的组合;和

[0029] (b) 均匀分散在聚合物基质中的至少一种治疗剂或其类似物、衍生物、药学上可接受的盐、两性离子、多晶型物或溶剂化物。

[0030] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物被配制用于玻璃体内施用到受试者的眼睛,并且药物组合物被配制为以基本上线性方式从药物组合物中释放所述至少一种治疗剂约1个月至约6个月。

[0031] 许多治疗剂可以用在本发明的药物组合物中,包括:(a) 调节和特别抑制激酶活性的那些,例如Rho激酶、JAK激酶、血管内皮生长因子受体(VEGF-R),或酪氨酸激酶;(b) 前列腺素,(c) 皮质类固醇,或(d) (a)-(c)的任何组合。

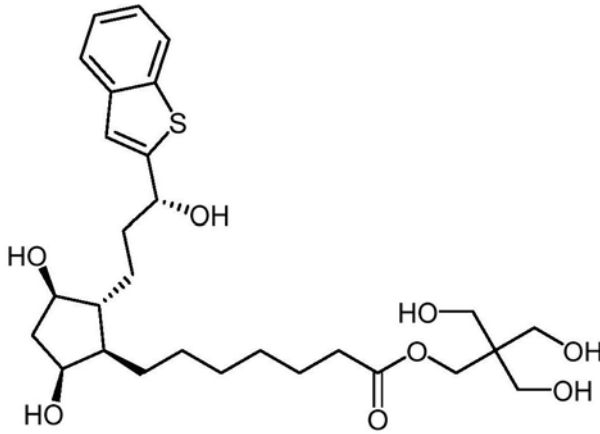
[0032] 在一些实施方案中,治疗剂可以包括调节并特别抑制激酶例如IKK激酶活性的那些。

[0033] 具体的治疗剂,以及其类似物或衍生物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其多晶型物及其两性离子包括但肯定不限于:

[0034] 皮质类固醇,例如地塞米松、醋酸氟轻松、布地奈德、倍氯米松、倍氯米松(例如作为单丙酸酯或二丙酸酯)、氟尼缩松、氟替卡松(例如作为丙酸酯或糠酸酯)、环索奈德、莫米松(例如作为糠酸酯)、地奈德莫米松、罗氟酮、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、蔡夫可特、地夫可特、醋酸卤泼尼松、醋酸氟轻松(flucinolone acetonide)、氟轻松(flucinonide)、氯可龙(clocortolone)、替普瑞酮、泼尼卡酯、二丙酸阿氯米松、卤米松、利美索龙、丙酸地泼罗酮、去炎松、倍他米松、氟氢可的松、去氧皮质酮、罗夫来奈、依替泼诺二氯乙酸酯或它们的组合;

[0035] 前列腺素,例如拉坦前列素、比马前列素、曲伏前列素、他氟前列素、3-羟基-2,2-双(羟甲基)丙基7-((1r,2r,3r,5s)-2-((r)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-羟丙基)-3,5-二羟基环戊基)庚酸酯,具有以下结构:

[0036]



[0037] 氯前列醇异丙酯、13,14-二氢氯前列醇异丙酯、拉坦前列酮、乌诺前列酮、PGF<sub>1α</sub>异丙酯、PGF<sub>2α</sub>异丙酯、PGF<sub>3α</sub>异丙酯、氟前列醇或其任何组合；

[0038] Rho激酶 (ROCK) 抑制剂,例如奈他舒地尔或利帕舒地或其药学上可接受的盐；

[0039] JAK激酶抑制剂,例如针对JAK1/JAK2的鲁索替尼(“JAKAFI”和“JAKAVI”)、针对JAK3的托法替尼(“XELJANZ”和“JAKVINUS”)、针对JAK1的奥拉替尼(“APOQUEL”)和针对JAK1/JAK2的巴瑞替尼(“OLUMIANT”)；和

[0040] 受体酪氨酸激酶抑制剂,例如吉非替尼、拉帕替尼、厄洛替尼、舒尼替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、阿法替尼、凡德他尼、塞马尼布、西地尼布、来那替尼、阿西替尼、来他替尼、替沃扎尼或其任何组合。

[0041] 在一些实施方案中,治疗剂包含杜克前列素或噻前列素。

[0042] 在一些实施方案中,治疗剂的ROCK抑制剂包括3-氨基-N-(1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-2-(噻吩-3-基)丙酰胺、(S)-3-氨基-2-(4-(羟甲基)苯基)-N-(异喹啉-6-基)丙酰胺、(1R,2R)-N-(4-甲基异喹啉-6-基)-2-(4-(N-(吡啶-2-基)氨磺酰基)苯基)环丙烷-1-甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0043] 在一些实施方案中,治疗剂包含环丙基酰胺JAK抑制剂,包括CAS#2246332-69-2及其(R,R)异构体:2246332-34-1、CAS#2246331-96-2、CAS#2246331-95-1、CAS#2246331-94-0、CAS#2246331-82-6。

[0044] 在一些实施方案中,治疗剂包含所描述的治疗剂的前药。

[0045] 在本发明的药物组合物中,聚合物1与聚合物2的量之比,以及当聚合物2为聚合物的组合时,聚合物2中所用组分的量之比,对于工程化药物组合物是关键,所述药物组合物在以基本上线性方式递送的至少一种治疗剂的量,以及这种递送以基本上线性方式发生的持续时间方面具有期望的性质。在本发明的药物组组合物的一个具体实施方案中,聚合物基质包含:

[0046] 60重量%可生物降解的聚酯酰胺聚合物；

[0047] 20重量%可生物降解的聚(D,L-丙交酯)聚合物；和

[0048] 20重量%可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物。

[0049] 此外,本发明的药物组组合物的一个具体实施方案包括:

[0050] 约59重量%的聚合物基质,其中:

[0051] 约60重量%的聚合物基质是可生物降解的聚酯酰胺聚合物；

[0052] 约20重量%的聚合物基质是可生物降解的聚(D,L-丙交酯)聚合物；且

[0053] 约20重量%的聚合物基质是可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物;和

[0054] 约41重量%的至少一种治疗剂。

[0055] 具有诸如本发明的药物组合物的应用的特定治疗剂是地塞米松。

[0056] 本发明的药物组合物可以配制用于玻璃体内施用到受试者的眼睛,其中所述至少一种治疗剂的释放以基本上线性方式发生,使得约1%的至少一种治疗剂总量每天释放历时约3个月。

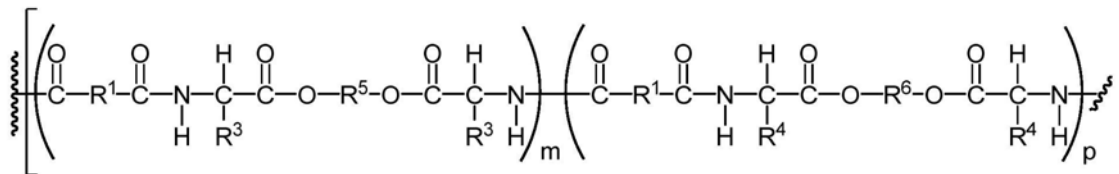
[0057] 本领域普通技术人员可以使用多种方法来形成本发明的药物组合物的聚合物基质。一种具体的方法是将第一聚合物和第二聚合物机械混合。其他方法在下文中描述。

[0058] 同样,装载到本发明的药物组合物中的至少一种治疗剂的量可以变化,这取决于以基本上线性方式递送的治疗剂的所需量,以及以基本上线性方式递送发生的持续时间。在一个具体实施方案中,本发明的药物组合物包含(a)约51重量%的聚合物基质;(b)约49重量%的至少一种治疗剂。

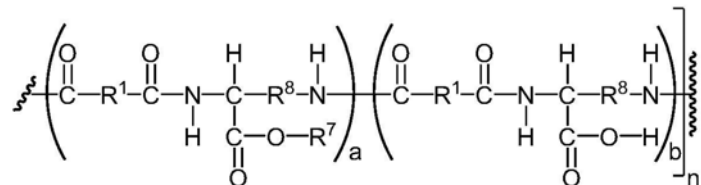
[0059] 在本发明的药物组合物中使用的可生物降解的(D,L-丙交酯)聚合物可以是酸封端的可生物降解的聚(D,L-丙交酯)均聚物,或酯封端的聚(D,L-丙交酯)均聚物。

[0060] 类似地,用于本发明的药物组合物的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物可以是酯封端的可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物,或酸封端的可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)。

[0061] 许多类型的聚酯酰胺(PEA)聚合物在本发明的药物组合物中具有应用。通常,这样的PEA包含化学结构式(I):



[0062]



(I)

[0063] 其中:m+p在0.9-0.1中变化,并且a+b在0.1-0.9中变化;

[0064] m+p+a+b=1,其中m或p可以是0;

[0065] n在5至300之间变化并且其中a至少是0.01,b至少是0.015并且a与b的比率(a:b)是0.1:9至0.85:0.15,

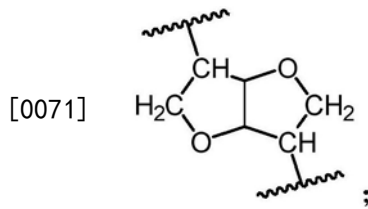
[0066] 其中m单元和/或p单元以及a和b单元随机分布;

[0067] R<sup>1</sup>独立地选自(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)烷基;

[0068] 单个骨架单元m或p中的R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>分别独立地选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、-(CH<sub>2</sub>)SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(CH)<sub>3</sub>、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>及其混合基团;

[0069] R<sup>5</sup>独立地选自(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)亚烯基;

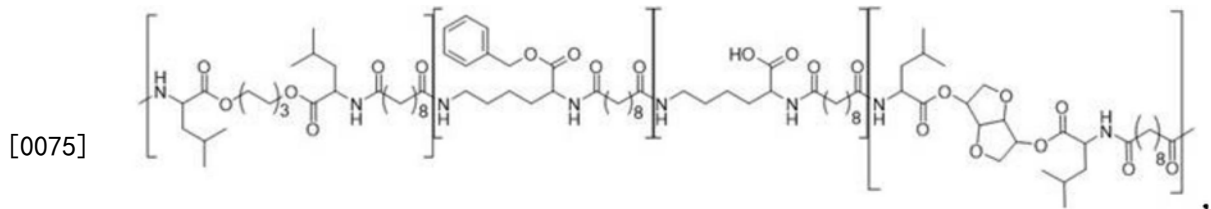
[0070] R<sup>6</sup>选自结构式(II)的1,4:3,6-二脱水己糖醇的双环片段,



[0072]  $R^7$  独立地选自  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_1-C_6)$  烷基或保护基团；且

[0073]  $R^8$  是  $-(CH_2)_4-$ 。

[0074] 在本发明的药物组合物中应用的一种特定 PEA 具有化学结构式 (III)：



(III)。

[0076] 在美国专利号 9,873,765 和美国专利号 9,789,189 中公开了在本文中具有应用的 PEA 聚合物的其他实例,其全部内容通过引用并入本文。

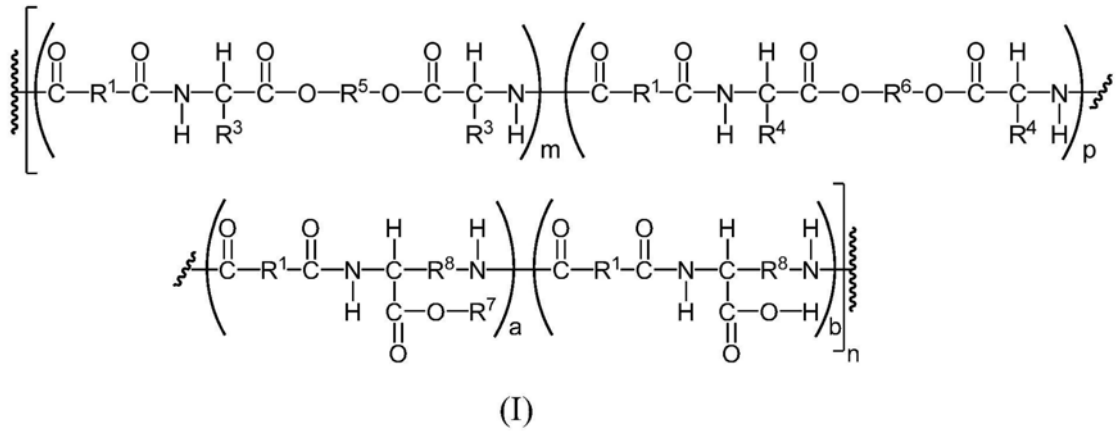
[0077] 还提供一种用于治疗眼部疾病或病症的玻璃体内植入物,其包含本发明的药物组合物。许多方法可以用于生产本发明的玻璃体内植入物。在此具有应用的特定方法是利用 PRINT® 技术的颗粒制造。使用 PRINT® 技术可以创建大量玻璃体内植入物,这些植入物具有定制的、高度一致和可预测的治疗剂释放曲线,在植入物之间具有高度可重复的性质,这是使用其他类型的技术例如挤压无法实现的。用于生产本发明的玻璃体内植入物的 PRINT® 技术以及用于本发明的颗粒悬浮液的颗粒在已公布的 PCT 申请 W02007021762、W02007024323 和 W02007030698 中描述,其全部内容以引用方式并入本文。用于制造本发明的玻璃体内植入物的模腔在各个方面可以与所述尺寸相差  $\pm 50\mu\text{m}$ , 或  $\pm 40\mu\text{m}$ , 或  $\pm 30\mu\text{m}$ , 或  $\pm 20\mu\text{m}$ , 或  $\pm 10\mu\text{m}$ , 或  $\pm 5\mu\text{m}$ 。

[0078] PRINT® 技术能够形成具有统计学上不显著的治疗剂释放曲线变化的玻璃体内植入物。因此,由植入物的实施方案证明的至少一种治疗剂释放曲线表现出在置信区间内的变异系数并且不影响治疗剂递送的基本上线性方式。生产展示这种高度一致的治疗剂装载或释放的本发明玻璃体内植入物的能力是相对于现有技术的进步。

[0079] 在本发明的一个具体实施方案中,提供一种包含药物组合物的玻璃体内植入物,所述药物组合物包含:

[0080] (a) 约 59 重量% 的聚合物基质,所述聚合物基质包含:

[0081] (i) 约 60 重量% 的可生物降解的聚酯酰胺聚合物,其结构为:



[0082] 其中：

[0083]  $m+p$ 在0.9-0.1中变化，并且 $a+b$ 在0.1-0.9中变化；

[0084]  $m+p+a+b=1$ ，其中 $m$ 或 $p$ 之一可以是0；

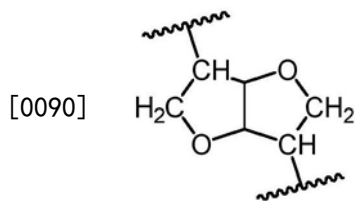
[0085]  $n$ 在5至300之间变化，其中 $a$ 至少是0.01， $b$ 至少是0.015，并且 $a$ 与 $b$ 之比 ( $a:b$ ) 是0.1:9至0.85:0.15，其中 $m$ 单元和/或 $p$ 单元，以及 $a$ 和 $b$ 单元随机分布；

[0086]  $R^1$ 独立地选自 ( $C_2-C_{20}$ ) 烷基；

[0087] 单个骨架单元 $m$ 或 $p$ 中的 $R^3$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基、( $C_2-C_6$ ) 烯基、( $C_2-C_6$ ) 炔基、( $C_6-C_{10}$ ) 芳基、( $C_1-C_6$ ) 烷基、 $-(CH_2)_4SH$ 、 $-(CH_2)_2S(CH_3)_3$ 、 $(CH_3)_2-CH-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)_2-$ 、 $CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 及其混合基团；

[0088]  $R^5$ 独立地选自 ( $C_2-C_{20}$ ) 烷基、( $C_2-C_{20}$ ) 亚烯基；

[0089]  $R^6$ 选自结构式 (II) 的1,4:3,6-二脱水己糖醇的双环片段：



[0091]  $R^7$ 独立地选自 ( $C_6-C_{10}$ ) 芳基、( $C_1-C_6$ ) 烷基或保护基团；且

[0092]  $R^8$ 是 $-(CH_2)_4-$ ；

[0093] (i) 约20重量%的可生物降解的聚(D,L-丙交酯)均聚物；和

[0094] (iii) 约20重量%的可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物；

[0095] 其中(i)、(ii)和(iii)混合在一起形成聚合物基质，和

[0096] (b) 约41重量%的均匀分散在聚合物基质中的地塞米松；

[0097] 其中：

[0098] 药物组合物被配制用于玻璃体内施用到受试者的眼睛；且

[0099] 地塞米松以基本上线性方式从药物组合物中释放，使得药物组合物中所含的总地塞米松的约1%在约3个月内每天释放。

[0100] 还提供一种用于治疗有需要的人的眼部疾病或病症的方法，所述方法包括将至少一种本发明的玻璃体内植入物施用到人眼的玻璃体。

[0101] 可以用本发明的玻璃体内植入物治疗的眼部疾病或病症包括但不限于高眼压症、眼部炎性疾病或病症、青光眼、神经退行性疾病或病症或其任何组合。

[0102] 可以用本发明的药物组合物以及本发明的玻璃体内植入物治疗的眼部炎性疾病或病症的实例包括但不限于葡萄膜炎、角膜溃疡、眼内炎、自身免疫性疾病角膜或眼表, HIV疾病的眼科表现或它们的组合。在一些实施方案中, 眼部炎性疾病或病症是眼部疱疹。可以用本发明治疗的特定神经退行性疾病或病症的非限制性实例是糖尿病眼病、黄斑变性(湿性或干性)、炎症或干眼症。

[0103] 通过参考以下附图和详细说明将更好地理解本发明的这些和其他方面。

### 附图说明

[0104] 图1是绘制地塞米松从本发明的各种药物组合物(样品8-15)的平均每日释放量的图。

[0105] 图2是从玻璃体内植入物7释放的地塞米松的累积百分比图。

[0106] 图3是地塞米松从玻璃体内植入物7的平均每日释放速率的图。

[0107] 图4是随时间从样品16释放的治疗剂的累积百分比图。

[0108] 图5是随时间从样品17释放的治疗剂的累积百分比图。

### 具体实施方式

[0109] 本发明提供新的药物组合物和治疗剂递送系统, 即玻璃体内植入物, 以及制造和使用这种系统以将至少一种治疗剂以基本上线性方式延长释放到眼睛中的方法。通过共混可生物降解的聚(D,L-丙交酯)聚合物、可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物和聚酯酰胺, 制备一系列新的可降解聚合物基质。本发明的药物组合物延伸到包含聚合物基质和包含在聚合物基质中的治疗剂的可生物降解的治疗剂递送系统。已经使用PRINT®技术从本发明的药物组合物开发玻璃体内植入物, 该技术在体外长达5个月的时间段内以基本上线性方式递送高持续浓度的至少一种治疗剂。本发明进一步延伸到具有高度均匀、可调和可重复的尺寸、形状、负载、组成和负载分布以及所需的延长的治疗剂释放曲线的可生物降解的玻璃体内植入物, 使它们可以用于治疗多种眼部疾病或病症。

[0110] 本发明基于以下发现: 令人惊奇且出乎意料地, 产生包含PEA聚合物以及PLGA聚合物和/或PLA聚合物或它们的组合的聚合物基质以及包含在聚合物基质中的至少一种治疗剂导致至少一种治疗剂以基本上线性方式释放至少3个月、4个月、5个月、6个月或更长时间。尽管没有义务解释治疗剂的释放量, 或治疗剂在本文所述的持续时间内从本发明的药物组合物中释放的基本上线性方式, 并且当然不希望受任何解释的约束, 但假设当两种或多种不同类别的聚合物混合产生独特的新聚合物基质时, 可以获得不同程度的相分离共混物, 这取决于为形成聚合物基质所选择的聚合物的热力学性质和相容性。通过改变聚合物基质中所用聚合物的比率, 即在第一聚合物和第二聚合物之间(以及调节第二聚合物的分量), 可以调节聚合物基质的疏水性。此外, 具有要求保护的聚合物基质的药物组合物以基本上线性方式释放至少一种治疗剂。这种疏水性的调节, 以及聚合物基质中包含的治疗剂的量的调节, 使人们能够调节以基本上线性方式释放的治疗剂的量, 以及发生以基本上线性方式释放的持续时间。因此, 本发明允许设计药物组合物以在特定持续时间内以基本上线性方式释放治疗剂。

[0111] 广泛地, 本发明延伸到用于治疗眼部疾病或病症的药物组合物。本发明的此类药



物组合物包含可生物降解的聚合物基质,该基质包含第一聚合物和第二聚合物的混合物,其中第一聚合物是可生物降解的聚酯酰胺,并且第二聚合物选自(a)可生物降解的聚(D,L-丙交酯)聚合物,(b)可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物,和(c)(a)和(b)的组合。本发明的药物组合物进一步包含均匀分散在聚合物基质中的至少一种治疗剂,其中该药物组合物被配制成以基本上线性方式从药物组合物中释放至少一种治疗剂至少约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月或约6个月或更长。任选地,可以将药物组合物配制成玻璃体内植入物,用于玻璃体内施用到受试者的眼睛。下文描述和讨论的技术可以用于生产本发明的此类玻璃体内植入物。

[0112] 在本说明书和权利要求书中使用许多术语和短语,并在下面进行定义。

[0113] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。尽管在本发明的实践或测试中可以使用与本文描述的那些相似或等效的任何方法和材料。

[0114] 还声明本文描述的试剂仅是示例性的并且其等价物在本领域中是已知的。

[0115] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分表示具有指定碳原子数(即, $C_{1-6}$ 表示1-6个碳原子)的直链或支链烃,并且包括直链、支链或环状取代基。实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基和环丙基甲基。最优选的是( $C_{1-6}$ )烷基,特别是乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基、正己基和环丙基甲基。

[0116] 如本文所用,“烯基”是指包括直链和支链基团的不饱和脂族烃部分。烯基部分必须包含至少一个烯烃。“烯基”可以通过例如乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基等基团来示例。烯基可以被取代或未被取代。可以存在多于一个取代基。当被取代时,取代基优选是烷基、卤素或烷氧基。取代基本身也可以被取代。取代基可以放置在烯烃本身上,也可以放置在相邻的成员原子或炔基部分上。

[0117] 如本文所用,“炔基”是指包括直链和支链基团的不饱和脂族烃部分。炔基部分必须包含至少一个炔烃。“炔基”可以通过例如乙炔基、丙炔基、正丁炔基等基团示例。炔基可以被取代或未被取代。可以存在多于一个取代基。当被取代时,取代基优选为烷基、氨基、氰基、卤素、烷氧基或羟基。取代基本身也可以被取代。取代基不在炔本身上,而是在炔基部分的相邻成员原子上。

[0118] 如本文所用,单独使用或与其他术语组合使用的术语“芳基”,除非另有说明,表示包含一个或多个环(通常是一个、两个或三个环)的碳环芳族系统,其中这些环可以以悬垂的方式连接在一起,例如联苯,或可以融合,例如萘。芳基的实例包括苯基、萘基和蒽基。优选的实例是苯基和萘基,最优选的是苯基。

[0119] 如本文所用,取代基中的碳原子数可以由前缀“ $C_{x-y}$ ”或“ $C_x-C_y$ ”表示,其中x是取代基中的最小碳原子数,而y是最大碳原子数。

[0120] 如本文所用,“保护基团”是指在例如Protective Groups in Organic Synthesis (T.Green and P.Wuts;3rd Edition;John Wiley and Sons,1999)中描述的那些保护基团部分。例如,羧酸基团可以被保护为酯,例如:烷基酯(例如甲酯;叔丁酯);卤代烷基酯(例如,卤代烷基酯);三氯代烷基甲硅烷基酯;或芳烷基酯(例如,苄酯;硝基苄酯);或酰胺,例如作为甲基酰胺。

[0121] 术语“治疗”是指应用一种或多种用于改善疾病的特定程序。在某些实施方案中，特定程序是施用一种或多种药剂。个体（例如哺乳动物，例如人）或细胞的“治疗”是用于试图改变个体或细胞的自然过程的任何类型的干预。治疗包括但不限于施用药物组合物，并且可以预防性地或在病理事件开始或与病原体接触之后进行。治疗包括对疾病或病症的症状或病理学的任何期望的影响，并且可以包括例如正在治疗的疾病或病症的一种或多种可测量标志物的最小变化或改善。还包括“预防性”治疗，其可以针对降低所治疗的疾病或病症的进展速度、延迟该疾病或病症的发作或降低其发作的严重性。“有效量”或“治疗有效量”是指以单一剂量或作为一系列剂量的一部分施用给哺乳动物受试者的治疗剂的量，其可有效产生所需的治疗效果。

[0122] 如本文所用，“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物，其中母体化合物通过将现有的酸或碱部分转化为盐形式来改性。在Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) 中找到合适的盐的列表，其各自通过引用整体并入本文。

[0123] 如本文所用，不使用冠词修饰（英文用“a”或“an”修饰的）和用“所述”（“the”）修饰的单数形式包括复数形式，除非上下文另有明确规定。

[0124] 如本文所用，术语“包含”旨在表示组合物和方法包括所列举的要素，但不排除其他要素。

[0125] “约”和“大约”是可互换的，并且如技术人员所理解的，在使用该术语的上下文中表示加上或减去如此限定的数量、参数或性质的适当的百分比（例如， $\pm 5\%$ ）。此外，所有涉及本文所用数量的数字、数值和表达方式都受到本领域中遇到的各种测量不确定性的影响。因此，除非另有说明，所有呈现的值都可以理解为由术语“约”修饰。

[0126] 在本文公开数值范围的情况下，这样的范围是连续的，包括该范围的最小值和最大值，以及这种最小值和最大值之间的每个值。更进一步，当范围是指整数时，包括该范围的最小值和最大值之间的每个整数。此外，在提供多个范围来描述特征或性质的情况下，可以组合这些范围。也就是说，除非另有说明，否则本文公开的所有范围应理解为涵盖其中包含的任何和所有子范围。例如，“1至10”的规定范围应被视为包括最小值1和最大值10之间的任何和所有子范围。

[0127] 如本文所用，“治疗剂”是指药物组合物中具有生物活性并产生该药物组合物的效果的化合物或物质。

[0128] 如本文所用，术语“药物组合物”是指包含治疗剂、赋形剂、载体等的组合物。通常，向患者施用药物组合物而不是单独施用治疗剂。

[0129] 如本文所用，“眼睛疾病或病症”或“眼部疾病或病症”可互换使用，包括但不限于青光眼、变态反应、炎性眼病或病症、高眼压症、眼癌、神经退行性疾病或眼部疾病，例如糖尿病性黄斑水肿（DME）和湿性或干性年龄相关性黄斑变性（AMD）、葡萄膜炎、糖尿病性视网膜病变和干眼症。

[0130] 如本文所用，“激酶”是一种将磷酸基团从高能供体如ATP转移到特定靶分子（底物）的酶。该过程称为磷酸化。

[0131] 如本文所用，“受体酪氨酸激酶（RTK）”是指具有胞内激酶活性并选自

Schlessinger, Cell, 103:211-225 (2000) 中描述的RTK蛋白家族的受体蛋白。“受体酪氨酸激酶二聚体”是指包含两种受体酪氨酸激酶蛋白的细胞表面膜中的复合物。在一些方面,受体酪氨酸激酶二聚体可以包含两个共价连接的受体酪氨酸激酶蛋白。特别感兴趣的RTK二聚体是Her受体二聚体和VEGFR二聚体。受体酪氨酸激酶是一类重要的受体,涉及许多基本的细胞过程,包括细胞增殖、存活、代谢和迁移,例如Schlessinger, Cell, 103:211-225 (2000)。此类的主要家族包括表皮生长因子受体(EGFR或Her1)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)和血管内皮生长因子受体(VEGFR)。受体酪氨酸激酶类如此命名是因为当通过二聚化激活时,RTK的细胞内结构域获得酪氨酸激酶活性,进而可以激活多种信号转导途径。因此,RTK是介导细胞间通讯的信号转导通路的重要组成部分,它们作为信号通路的中继点发挥作用。它们在控制细胞增殖和分化、调节细胞生长和细胞代谢以及促进细胞存活和凋亡的众多过程中发挥着关键作用。因为该性质,许多受体酪氨酸激酶已被用作药物开发的靶点,以及一些有希望的临床阶段治疗剂,例如IRESSA®(吉非替尼)和TARCEVA®(厄洛替尼),它们被设计用于抑制RTK活性,例如Taxler, Expert Opin. Ther. Targets, 7:215-234 (2003)。测量通路激活的便捷方法的可用性将有助于更好地了解治疗剂机制,并更好地选择治疗剂和疾病管理(Mirshafiey等人, Innov. Clin. Neurosci. (11 (7-8):23-26 (2014))。

[0132] 如本文所用,Janus激酶(JAK)是指将细胞因子信号从膜受体转导至STAT转录因子的细胞质酪氨酸激酶。已经描述四个JAK家族成员:JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。在细胞因子与其受体结合后,JAK家族成员彼此自磷酸化和/或反式磷酸化,然后磷酸化STAT,然后迁移到细胞核以调节转录。JAK-STAT细胞内信号转导适用于干扰素、大多数白细胞介素,以及多种细胞因子和内分泌因子,如EPO、TPO、GH、OSM、LIF、CNTF、GM-CSF和PRL(Vainchenker W.等人(2008))。

[0133] JAK家族参与来自>70种不同细胞因子的细胞内信号转导。细胞因子与其细胞表面受体结合,导致受体二聚化和随后的JAK酪氨酸激酶激活/磷酸化。JAK与受体组成性相关,或在细胞因子结合后被募集。然后受体上的特定酪氨酸残基被激活的JAK磷酸化,并作为STAT蛋白的停靠位点。STAT被JAK磷酸化、二聚化,然后转移到细胞核,在那里它们结合特定的DNA元件并激活基因转录。JAK1以细胞因子依赖性方式与所有JAK同种型一起发出信号。

[0134] JAK对多种生理功能至关重要,并且JAK的这种基本功能已使用缺乏特定JAK的基因工程小鼠模型得到证实。Jak1<sup>-/-</sup>小鼠在围产期死亡,而Jak2<sup>-/-</sup>小鼠具有红细胞生成缺陷并在E12天左右死亡。Jak3<sup>-/-</sup>小鼠是存活的,但具有SCID表型,与T细胞、B细胞和NK细胞缺陷。TYK2<sup>-/-</sup>小鼠表现出高IgE综合症的特征。这些表型证明JAK体内活性的基本和非冗余作用(K.Ghoreschi, A.Laurence, J.J.O'Shea, Immunol. Rev. 228, 273 (2009))。

[0135] 此外,JAK酶的突变与人类疾病有关。JAK3(或同源共同γ链细胞因子受体)中的失活突变导致严重的SCID表型(J.J.O'Shea, M.Pesu, D.C.Borie, P.S.Changelian, Nat. Rev. Drug Discov. 3, 555 (2004))。TYK2的缺失导致高IgG综合症和感染风险增加(Y.Minegishi et al., Immunity. 25, 745 (2006))。没有报道JAK1或JAK2的失活突变,这与证明JAK1和JAK2缺陷小鼠无法存活的小鼠数据一致。然而,已经鉴定导致组成型活性JAK2的几种突变,导致骨髓增殖性疾病并证实JAK2在造血中的核心作用(O.bdel-Wahab, Curr. Opin. Hematol. 18, 117 (2011))。JAK2是唯一参与关键造血细胞因子IL-3、GMCSF、EPO

和TPO信号转导的JAK家族成员。

[0136] 此外，JAK在免疫和非免疫细胞中的细胞因子信号传导下游发挥多种作用。自身免疫由对自身抗原的异常适应性免疫反应驱动，并且已知JAK-STAT(信号转导和转录激活因子)信号在该过程中起关键作用。因此，JAK抑制剂在开发治疗自身免疫的治疗剂方面可能具有相当大的潜力。JAK3是一个特别有吸引力的靶标，因为与其他JAK不同，它的表达仅限于免疫系统。

[0137] 由于积累将JAK/STAT通路与各种疾病和紊乱(包括过度增殖性紊乱和癌症如白血病和淋巴瘤、免疫和炎症疾病如移植排斥、哮喘、慢性阻塞性肺病、过敏、类风湿关节炎、I型糖尿病、肌萎缩侧索硬化症、眼部疾病或病症以及多发性硬化症)联系起来的大量文献，它们已成为许多治疗剂开发的靶标以调节，特别是抑制它们的活性。

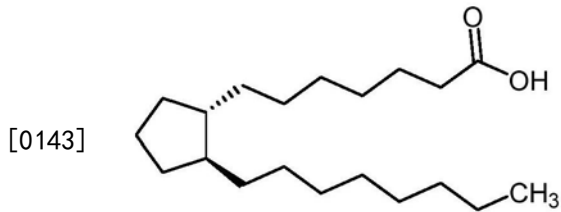
[0138] 如本文所用，“Rho相关蛋白激酶”或“Rho激酶”(ROCK)是细胞骨架动力学和细胞运动性的关键细胞内调节剂。Rho激酶通过磷酸化调节Rho A的许多下游靶标，包括例如肌球蛋白轻链、肌球蛋白轻链磷酸酶结合亚基和LIM激酶2。这些底物调节肌动蛋白丝组织和收缩性。在平滑肌细胞中，Rho-激酶介导钙敏化和平滑肌收缩。抑制Rho激酶可阻断5-HT和去氧肾上腺素激动剂诱导的肌肉收缩。当引入非平滑肌细胞时，Rho激酶会诱导应力纤维形成，并且是对于Rho A介导的细胞转化所必需的。Rho激酶参与多种细胞过程，包括但不限于细胞粘附、细胞运动和迁移、生长控制、细胞收缩和胞质分裂。Rho激酶还参与Na/H交换转运系统激活、应力纤维形成、内收蛋白激活和生理过程，如血管收缩、支气管平滑肌收缩、血管平滑肌和内皮细胞增殖、血小板聚集等。

[0139] 在动物模型中抑制Rho-激酶活性已经证明Rho-激酶抑制治疗人类疾病的许多益处。这些包括心血管疾病模型，如高血压、动脉粥样硬化、再狭窄、心脏肥大、高眼压、脑缺血、脑血管痉挛、阴茎勃起功能障碍、中枢神经系统疾病如神经元变性和脊髓损伤，以及肿瘤模型。已显示抑制Rho激酶活性可抑制肿瘤细胞生长和转移、血管生成、动脉血栓性疾病(如血小板聚集和白细胞聚集)、哮喘、眼内压调节和骨吸收。抑制患者的Rho激酶活性有利于控制蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛和缺血、降低眼压、通过松弛小梁网组织增加眼房水流出、改善视神经血流量、治疗青光眼、降低眼内压(IOP)和保护健康的神经节细胞。

[0140] 在哺乳动物中，Rho-激酶由两种同种型，即ROCK1(ROCK $\beta$ ；p160-ROCK)和ROCK2(ROCK $\alpha$ )组成。ROCK1和ROCK2在特定组织中差异表达和调节。例如，ROCK1普遍以相对较高的水平表达，而ROCK2优先在心脏、大脑和骨骼肌中表达。同种型也在一些组织中以特定的发育阶段方式表达。ROCK1是细胞凋亡期间caspase-3切割的底物，而ROCK2不是。平滑肌特异性碱性钙调蛋白仅被ROCK2磷酸化。

[0141] 鉴于所涉及的细胞过程和疾病的程度，需要选择性抑制一种rho激酶或抑制ROCK1和ROCK2的化合物。Rho激酶抑制剂治疗剂的实例包括降低IOP并用于治疗青光眼的netarsudil或其药学上可接受的盐(例如“RHOPRESSA®”)和利帕舒地(ripasudil)或其药学上可接受的盐(例如“GLANATEC®”)，用于治疗青光眼和高眼压症。在一些实施方案中，需要此类Rho激酶抑制剂的生物活性代谢物。

[0142] 如本文所用，“前列腺素”是指具有前列腺烷酸骨架的任何化合物：



(前列腺烷酸骨架)。

[0144] 此类化合物及其类似物或衍生物具有降眼压活性，因此可以用于治疗或改善眼部疾病或病症。

[0145] 在本发明的药物组合物(例如，玻璃体内植入物)中应用的另一类治疗剂是皮质类固醇，以及其类似物或衍生物，或其盐或前药。如本文所用，“皮质类固醇”是一类在脊椎动物的肾上腺皮质产生的类固醇激素，以及这些激素的合成类似物和衍生物。两种类型的皮质类固醇，例如糖皮质激素和盐皮质激素，都参与广泛的生理过程。据报道，皮质类固醇可以用于治疗眼部疾病和障碍，尤其是炎性眼部疾病和障碍。

[0146] 如本文所用，“治疗有效量”是指治疗疾病或病症所需的治疗剂的水平或量，即在施用治疗剂的受试者中产生治疗反应或期望效果的治疗剂的水平或量。在本发明的一个具体实施方案中，治疗有效量是指治疗眼部疾病或病症所需的治疗剂的水平或量。

[0147] 本发明进一步延伸到由本发明的药物组合物制造的玻璃体内植入物，用于放置在人眼后部或在人眼后部中。在这些实施方案中，从植入物以基本上线性方式释放治疗剂达到在植入物被设计为以基本上线性方式释放治疗剂的持续时间内治疗眼部疾病或病症的患者眼玻璃体内的治疗剂浓度。

[0148] 在某些实施方案中，本文描述的植入物在尺寸、形状和组成方面被设计以提供植入物与人眼虹膜角膜角的最大近似。在某些实施方案中，植入物由本发明的药物组合物制成，其包括如本文所述的聚合物基质。

[0149] 如本文所用，术语“聚合物”意在包括均聚物(仅具有一种类型的重复单元的聚合物)和共聚物(具有多于一种类型的重复单元的聚合物)。

[0150] “可生物降解的聚合物”或“可生物侵蚀的聚合物”可以互换使用，是指在生理条件下在体内降解的聚合物。至少一种治疗剂的释放与可生物降解的聚合物随着时间降解同时发生，或在可生物降解的聚合物随着时间降解之后。可生物降解的聚合物可以是均聚物或共聚物。

[0151] 如本文所用，术语“聚合物基质”是指聚合物的均匀混合物。换言之，基质不包括其一部分在成分、密度等方面与另一部分不同的混合物。因此，聚合物基质不包括含有核和一个或多个外层的组合物，也不包括包含治疗剂储库和围绕治疗剂储库的一个或多个部分的组合物。在本发明的药物组合物中，聚合物基质包含第一聚合物和第二聚合物，其中第一聚合物包含聚酯酰胺聚合物(PEA)，并且第二聚合物包含PLA聚合物、PLGA聚合物或PLA聚合物和PLGA聚合物的组合，例如：

[0152] (i) 可生物降解的聚(D,L-丙交酯)聚合物；

[0153] (ii) 可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)聚合物；或

[0154] (iii) (i) 和(ii)的组合。

[0155] 用于本发明的药物组合物的聚合物基质中的聚合物具有与其相关的独立性质，当

组合时提供在所需持续时间内以基本上线性方式提供治疗有效量的治疗剂释放所需的性质。

[0156] 此类聚合物通常易受酶促或水解不稳定性的影响。水溶性聚合物可以与水解或可生物降解的不稳定交联剂交联以提供有用的水不溶性聚合物。稳定性的程度可以在很大范围内变化,这取决于单体的选择、使用均聚物或共聚物、使用聚合物的混合物以及聚合物是否包含末端酸基团。

[0157] 对于控制聚合物的生物降解并因此控制本发明的药物组合物的延长释放曲线同样重要的是用于本发明的玻璃体内植入物的聚合物基质的相对平均分子量。可以包括不同分子量的相同或不同的聚合物组合物以调节至少一种治疗剂的释放曲线。

[0158] 许多形成聚合物基质的方法是本领域普通技术人员已知的,包括但不限于熔融共混、溶液共混、部分嵌段或接枝共聚,以及互穿聚合物网络(IPN)的制备。“熔融混合”包括将处于熔融状态的第一和第二聚合物混合在一起。它涉及使用剪切力、拉伸力、压缩力、超声波能、电磁能、热能或包括上述力或能量形式中的至少一种的组合,并在加工设备中进行,其中上述力或能量形式通过单个螺杆、多个螺杆、相互啮合的同向或反向旋转螺杆、非啮合同向或反向旋转螺杆、往复式螺杆、带销的螺杆、带筛的螺杆、带销的桶、辊、柱塞、螺旋转子,或包含上述至少一种的组合施加。

[0159] 涉及上述力的熔融共混可以在机器,例如单螺杆或多螺杆挤出机、布斯捏合机、Henschel、螺旋机、罗斯混合机、Banbury、辊磨机、成型机如注塑机、真空成型机、吹塑机等,或包括至少一种前述机器的组合中进行。

[0160] 溶液共混也可以用于制造聚合物基质,其中将聚合物放入溶液中并共混。溶液共混还可以使用额外的能量,例如剪切、压缩、超声振动等以促进量子点与水凝胶的均化。在一个实施方案中,将水凝胶悬浮在流体(例如,水、酒精等)中并与量子点一起引入超声波器中。该混合物可以通过超声处理在有效地将量子点分散到水凝胶中的时间段内进行溶液混合。如果需要,然后可以干燥、挤出和模塑具有量子点的水凝胶。在挤出期间,可以升高水凝胶的温度以促进交联进行。用于溶胀水凝胶的流体可以在挤出期间通过在挤出机上使用真空去除。

[0161] 在一个具体实施方案中,本发明的聚合物基质由聚合物的机械混合产生。

[0162] 在一些实施方案中,聚合物基质可以由聚乳酸、乙醇酸及其共聚物和聚酯酰胺的任何组合形成,其提供至少一种治疗剂以基本上线性方式随着时间释放到眼睛中。更重要的是,本领域普通技术人员可以设计用于本发明的药物组合物的聚合物基质以便以基本上线性方式递送至少一种治疗剂持续至少约1个月,至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月或更长时间。

[0163] 如本文所用,“基本上线性方式”是指从本发明的药物组合物释放的前90%的治疗剂将具有0.9或更大的 $R^2$ 值。在一些实施方案中,从本发明的药物组合物释放的前80%的治疗剂将具有0.9或更大的 $R^2$ 值。

[0164] 用于植入物的合适的聚合物材料或组合物包括与眼睛相容和生物相容的那些材料,从而不会对眼睛的功能或生理造成实质性干扰。这种聚合物材料可以是可生物降解的或可生物侵蚀的。有用的聚合物材料的实例包括但不限于衍生自和/或包括有机酯和有机醚的此类材料,其在降解时产生生理学可接受的降解产物。此外,衍生自和/或包括酸酐、酰

胺、原酸酯等的聚合物材料本身或与其他单体组合也可以用于本发明。聚合物材料可以是加成聚合物或缩聚物。聚合物材料可以是交联的或非交联的。对于一些实施方案,除了碳和氢外,聚合物可以包括氧和氮中的至少一种。氧可以作为氧基例如羟基或醚、羰基、例如非氧羰基(non-oxo-carbonyl),例如羧酸酯等存在。氮可以作为酰胺、氰基、氨基或其任意组合存在。

[0165] 在一个实施方案中,羟基脂肪族羧酸的聚合物(均聚物或共聚物)和多糖可以用于植入物。聚酯可以包括D-乳酸、L-乳酸、外消旋乳酸、乙醇酸、聚己内酯、其共聚物及它们的组合的聚合物。

[0166] 用于本发明的实施方案的聚合物或聚合材料的一些性质可以包括生物相容性、与所选的至少一种治疗剂的相容性、聚合物在制造本文所述的治疗剂递送系统中的易用性、在生理环境中所需的半衰期和亲水性。

[0167] 在用于制造本发明的药物组合物(例如,玻璃体内植入物)的聚合物基质中具有应用的聚合物的具体实例是合成脂肪族聚酯,例如乳酸和/或乙醇酸的聚合物酸,包括聚-(D,L-丙交酯)(PLA)、聚-(D-丙交酯)、聚-(L-丙交酯)、聚乙醇酸(PGA)和/或共聚物聚-(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)。

[0168] PLGA是通过乙醇酸和乳酸的环状二聚体的随机开环共聚反应合成的。乙醇酸或乳酸的连续单体单元通过酯键连接在一起。

[0169] 已知PLGA和PLA聚合物通过骨架水解(大量侵蚀)降解,最终降解产物是乳酸和乙醇酸,它们是无毒的,被认为是天然代谢化合物。乳酸和乙醇酸通过三羧酸循环通过转化为二氧化碳和水而安全地消除。PLA、PGA和PLGA聚合物的生物相容性已在动物和人类的非眼部和眼部组织中得到进一步检验。研究表明聚合物具有良好的耐受性。此外,PLA、PGA和PLGA可以包括末端酯或酸。

[0170] 可以用于本发明的实施方案的PLA聚合物的实例包括可从Evonik Industries获得的**RESOMER®**产品线,其标识为但不限于R207S、R202S、R202H、R203S、R203H、R205S、R208、R206和R104。合适的PLA聚合物的实例包括酸和酯封端的聚合物,当用Ubbelohde尺寸0c玻璃毛细管粘度计在25°C下在CHCl<sub>3</sub>中以0.1%w/v测量时,固有粘度范围为约0.15至约2.2dL/g。

[0171] 合成各种分子量和各种固有粘度的PLA是可能的。例如,但不限于,在一个实施方案中,可以使用固有粘度为约1.8至约2.2dL/g的PLA,例如**RESOMER®**R208S。在另一个实施方案中,可以使用固有粘度为约0.25至约0.35dL/g的PLA,例如**RESOMER®**R203S。在又一个实施方案中,可以使用固有粘度为约0.55至约0.75dL/g的PLA,例如**RESOMER®**R205S。

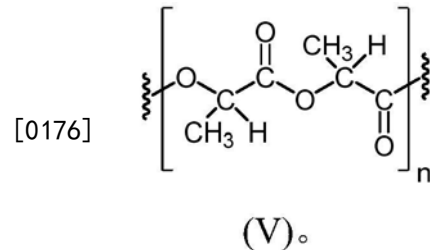
[0172] 可以用于本发明的一个实施方案中的PGA聚合物的实例包括可从Evonik Industries获得的产品线,标识为但不限于G205S。合适的PGA聚合物的其他实例包括酸和酯封端的聚合物。在一些实施方案中,当用Ubbelohde尺寸0c玻璃毛细管粘度计在25°C下在CHCl<sub>3</sub>中以0.1%w/v测量时,PGA聚合物的固有粘度范围为约1.05至约1.25dL/g。

[0173] 可以用于本发明的实施方案的PLGA聚合物的实例包括来自Evonik Industries的**RESOMER®**产品线,标识为但不限于RG502、RG502S、RG502H、RG503、RG503H、RG504、

RG504H、RG505、RG506、RG653H、RG752H、RG752S、RG753H、RG753S、RG755、RG755S、RG756、RG756S、RG757S、RG750S、RG858和RG858S。此类PLGA聚合物包括酸和酯封端的聚合物，当用Ubbelohde尺寸0c玻璃毛细管粘度计在25℃下在CHCl<sub>3</sub>中以0.1%w/v测量时，固有粘度范围为约0.14至约1.7dL/g。在本发明的各种实施方案中使用的示例聚合物可以包括摩尔比从约50:50到约85:15之间变化的D,L-丙交酯与乙交酯，包括但不限于50:50、65:35、75:25和85:15。

[0174] 可以用于本发明的实施方案中的PLGA聚合物的其他实例包括由Lakeshore Biomaterials生产的那些，其标识为但不限于DLG 1A、DLG 3A或DLG 4A。此类DLG聚合物包括酸(A)和酯(E)封端的聚合物，当用Ubbelohde尺寸0c玻璃毛细管粘度计在25℃下在CHCl<sub>3</sub>中以0.1%w/v测量时，其固有粘度范围为约0.05至约1.0dL/g。在本发明的各种实施例中使用的示例聚合物可以包括摩尔比从约1:99到约99:1之间变化的D,L-丙交酯与乙交酯，包括但不限于50:50、65:35、75:25和85:15。

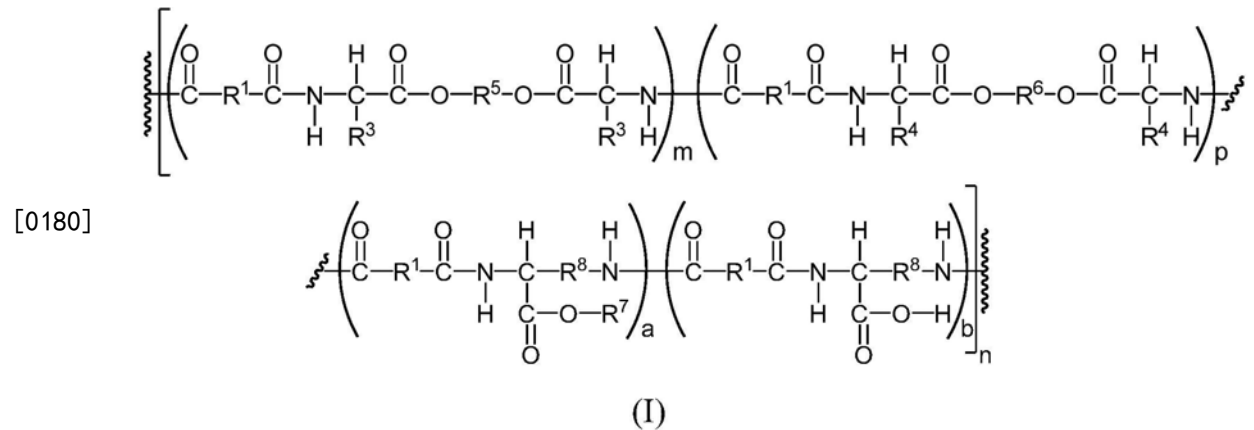
[0175] 在产品名称中由“RG”或“DLG”标识的RESOMERS®，例如RG752S，是具有一般结构(V)的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)或PLGA：



[0177] 合成具有不同D,L-丙交酯-乙交酯比率的不同分子量的DLG是可能的。在一个实施方案中，可以使用固有粘度为约0.05至约0.15dL/g的DLG，例如1A。在另一个实施方案中，可以使用固有粘度为约0.15至约0.25dL/g的DLG，例如2A。

[0178] 聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)或PLGA共聚物可以在不同的丙交酯与乙交酯的比率下合成，例如丙交酯:乙交酯的比率为75:25。这些共聚物可以是如产品名称中的末尾“S”标识的酯封端的PLGA共聚物，或如产品名称中的末尾“H”标识的酸封端的PLGA共聚物。

[0179] 在本发明的玻璃体内植入物中应用的另一种可生物降解的聚合物是聚酯酰胺(PEA)。PEA公开在美国专利9,896,544和9,789,189中，它们的全部内容通过引用并入本文。PEA的一般结构的实例是化学结构(I)：



[0181] 其中：



[0182]  $m+p$ 在0.9-0.1中变化,并且 $a+b$ 在0.1-0.9中变化;

[0183]  $m+p+a+b=1$ ,其中 $m$ 或 $p$ 之一可以是0;

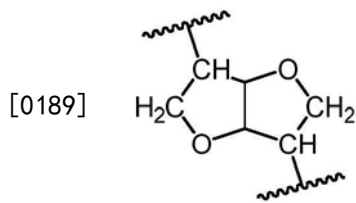
[0184]  $n$ 在5至300之间变化,其中 $a$ 至少是0.01, $b$ 至少是0.015,并且 $a$ 与 $b$ 之比( $a:b$ )是0.1:9至0.85:0.15,其中 $m$ 单元和/或 $p$ 单元,以及 $a$ 和 $b$ 单元随机分布;

[0185]  $R^1$ 独立地选自 $(C_2-C_{20})$ 烷基;

[0186] 单个骨架单元 $m$ 或 $p$ 中的 $R^3$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)SH$ 、 $-(CH_2)_2S(CH)_3$ 、 $(CH_3)_2-CH-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)_2-$ 、 $CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 及其混合基团;

[0187]  $R^5$ 独立地选自 $(C_2-C_{20})$ 烷基、 $(C_2-C_{20})$ 亚烯基;

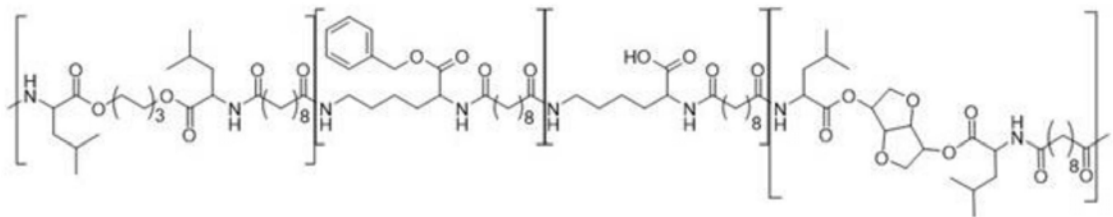
[0188]  $R^6$ 选自结构式(II)的1,4:3,6-二脱水己糖醇的双环片段:



[0190]  $R^7$ 独立地选自 $(C_6-C_{10})$ 芳基、 $(C_1-C_6)$ 烷基或保护基团;且

[0191]  $R^8$ 是 $-(CH_2)_4-$ 。

[0192] 在本发明中应用的PEA的一个具体实例具有以下化学结构:



(III)。

[0193] 在本发明的药物组合物(例如,玻璃体内植入物)中应用的PEA聚合物经由本体侵蚀来水解降解而不是酶促降解,并且是完全生物相容的。因此,其降解不会对眼睛的功能或生理造成任何实质性干扰。

[0194] 本发明的植入物中存在的PEA与丙交酯和乙交酯的比率,以及丙交酯和乙交酯的比率可以变化,从而改变产品的生物降解性质,使本领域普通技术人员能够定制聚合物降解时间以及持续释放的治疗剂的持续时间和量。因此,由于上述假设的理论,改变和定制可生物降解的聚合物基质会改变治疗剂递送曲线,但发明人没有义务提供这些理论,并且它们也不受任何约束。

[0195] 本发明进一步延伸到包括液体制剂和递送系统的组合物。因此,本发明的组合物可被理解为包括溶液、悬浮液、乳液等,例如用于眼科治疗的其他含有液体的组合物。

[0196] 颗粒悬浮液

[0197] 如上所解释,本发明的药物组合物可以配制成颗粒悬浮液。如本文所用,颗粒悬浮液,是配制成在水相中含有必要赋形剂例如递送载体的悬浮液的微粉化药物组合物。

[0198] 此外,液体制剂可以是颗粒悬浮液。颗粒通常比本文公开的玻璃体内植入物小并且形状可以变化。例如,本发明的某些实施方案使用基本上圆柱形的颗粒。本发明的治疗剂

递送系统可以包括具有预定尺寸分布的这样的颗粒群。在一些实施方案中，悬浮液可包含具有所需直径测量值的颗粒群。

[0199] 如上所述，本文所述的聚合物共混物可与颗粒悬浮液一起使用。因此，在一些实施方案中，上述公开的PLA、PGA、PLGA和PEA聚合物可配制成如本文所述的聚合物基质，其可与至少一种治疗剂组合并配制成用于眼部施用的颗粒悬浮液。额外的试剂包括但不限于生育酚（例如 $\alpha$ -生育酚、 $\beta$ -生育酚、 $\gamma$ -生育酚和 $\delta$ -生育酚）可以用于本文所述的颗粒悬浮液。

[0200] 在一些实施方案中，颗粒在任何维度上具有小于约100 $\mu\text{m}$ 的尺寸。在一些实施方案中，最大尺寸可以是约10 $\mu\text{m}$ 至约100 $\mu\text{m}$ ，或约12.5 $\mu\text{m}$ 至约25 $\mu\text{m}$ 至约50 $\mu\text{m}$ 。在其他实施方案中，最小尺寸可以是约10 $\mu\text{m}$ 至约100 $\mu\text{m}$ ，或约12.5 $\mu\text{m}$ 至约25 $\mu\text{m}$ 。**PRINT®**技术可容易地用于生产用于本发明的颗粒悬浮液的颗粒。本发明的药物组合物（例如玻璃体内植入物和颗粒悬浮液）包含约1%至约90%，或约1%至约80%，或约1%至约70%，或约1%至约60%，或约1%至约50%，或约1%至约40%，或约1%至约30%，或约1%至约20%，或约1%至约10%，或约10%至约50%，或约10%至约40%，或约10%至约30%，或约10%至约25%，或约10%至约23%，或约10%至约20%，或约15%至约35%，或约15%至约30%，或约15%到约25%的治疗剂含量。

[0201] 递送载体可以用于经由玻璃体内注射施用本文所述的颗粒悬浮液。例如，透明质酸(HA)递送载体可以用于配制用于施用颗粒悬浮液的可注射载体，例如在US 7,582,311和US 7,651,703中描述的那些，其通过引用以其整体并入本文。透明质酸(HA)是由N-乙酰基-D-葡萄糖胺和 $\beta$ -葡萄糖醛酸组成的聚阴离子多糖。HA的独特的粘弹性及其生物相容性和非免疫原性使其在许多临床应用中得到应用，其包括：关节炎中的关节液的补充；作为眼科手术中的手术辅助工具；并促进手术伤口的愈合和再生。最近，HA已被研究作为各种施用途径的治疗剂递送剂，包括眼、鼻、肺、肠胃外和局部施用。

[0202] 在一些实施方案中，颗粒悬浮液通过水溶液递送。在一个具体实施方案中，本发明的颗粒悬浮液通过含有山梨糖醇和透明质酸(HA/山梨糖醇)载体的水溶液递送。水溶液包含约0.1-99%的HA和约1-99%的山梨糖醇，或约0.1-50%的HA和约20-90%的山梨糖醇，或约0.1-10%的HA和约40-60%的山梨糖醇。在某些实施方案中，水溶液包含约1%HA和约50%山梨糖醇。

[0203] 治疗剂释放曲线操纵

[0204] 从玻璃体内植入物或颗粒悬浮液（例如，本发明的药物组合物）释放治疗剂的速率取决于若干因素，包括但不限于植入物的表面积、治疗剂含量和治疗剂的水溶解度和聚合物降解的速度。如上所解释，确定治疗剂释放速率及其持续时间的一个关键方面是使用的第一聚合物（例如PEA）的量与使用的第二聚合物（例如(a) PLA、(b) PLGA或(c) (a)和(b)的组合）的量的比率，以及PGLA:PLA比率（如果聚合物2是PLA和PLGA的组合）。其他所涉及的因素包括丙交酯立体异构体组成（即L-丙交酯与DL-丙交酯的量）和分子量。

[0205] PGA、PLA、PLGA和PEA的多样性允许构建递送系统以定制治疗剂释放以治疗多种眼部疾病或病症。

[0206] 当PGA、PLA、PLGA和PEA聚合物的多样性与本发明的制造技术，即**PRINT®**技术颗粒制造相结合时，然后可以形成大量定制且高度一致且可预测的治疗剂释放曲线，而基于现有技术的技术（例如挤出）这是不可能的。用于生产本发明的玻璃体内植入物以及用于本

发明的颗粒悬浮液的颗粒的 **PRINT®** 技术在已公开的 PCT 申请 W02007021762、W02007024323 和 W02007030698 中描述, 在此通过引用以其整体并入本文。

[0207] 用于制造本发明的玻璃体内植入物的模腔在各个方面可以与所述尺寸相差 ± 约 50 μm, 或 ± 约 40 μm, 或 ± 约 30 μm, 或 ± 约 20 μm, 或 ± 约 10 μm, 或 ± 约 5 μm。

[0208] 用 **PRINT®** 技术, 可以制造本发明的玻璃体内植入物, 其表现出从植入物到植入物具有高度可再现特征的治疗剂释放曲线。本发明的各种植入物所表现出的治疗剂释放曲线在植入物之间是一致的并且表现出统计学上不显著的变化。因此, 由本发明的玻璃体内植入物的实施方案证明的治疗剂释放曲线表现出在置信区间内并且不影响治疗递送的变异系数。生产表现出如此高度一致的治疗剂载量或释放的植入物的能力是相对于现有技术的进步。

[0209] 均匀分散在本文所述的用于本发明的各种实施方案中的聚合物基质中的合适的治疗剂, 以及其类似物、衍生物、药学上可接受的盐、两性离子、多晶型物或溶剂化物可在美国食品和药物管理局出版的橙皮书中找到, 其中列出了批准用于治疗眼部疾病或病症的治疗剂等。

[0210] 在本发明的药物组合物或由本发明的药物组合物制成的玻璃体内植入物或颗粒悬浮液中应用的治疗剂的实例是在上文中讨论过的受体酪氨酸激酶 (RTK) 的抑制剂。具有本文应用的 RTK 抑制剂的具体实例包括但不限于吉非替尼 (“**IRESSA®**”)、拉帕替尼 (“**TYKERB®**” 和 “**TYVERB®**”)、厄洛替尼 (“**TARCEVA®**”)、苹果酸舒尼替尼 (“**SUTENT®**”)、索拉非尼 (“**NEXAVAR**”)、瑞戈非尼 (“**STIVARGA®**”)、凡德他尼、阿法替尼 (“**GILOTRIF®**”)、阿西替尼 (“**INLYTA®**”)、semaxanib、西地尼布 (“**RECENTIN**”)、来那替尼 (“**NERLYNX®**”)、来他替尼和 tivoaznib (“**FOTIVDA®**”)。

[0211] Rho 激酶抑制剂在本文也有应用。在本发明的药物组合物 (例如, 本发明的玻璃体内植入物) 中应用的此类 Rho 激酶抑制剂的具体实例包括但当然不限于降低眼压并用于治疗青光眼的奈他舒地或其药学上可接受的盐 (例如, “**RHOPRESSA®**”), 以及用于治疗青光眼和高眼压症的利帕舒地或其药学上可接受的盐 (例如, “**GLANATEC®**”)。

[0212] 在用于治疗眼部疾病或病症的药物组合物中 (例如, 在本发明的玻璃体内植入物中) 应用的特定 JAK 抑制剂包括但不限于:

[0213] 针对 JAK1/JAK2 的鲁索替尼 (“**JAKAFI®**” 和 “**JAKAVI®**”);

[0214] 针对 JAK3 的托法替尼 (“**XELJANZ®**” 和 “**JAKVINUS**”);

[0215] 针对 JAK1 的奥拉替尼 (“**APOQUEL®**”); 和

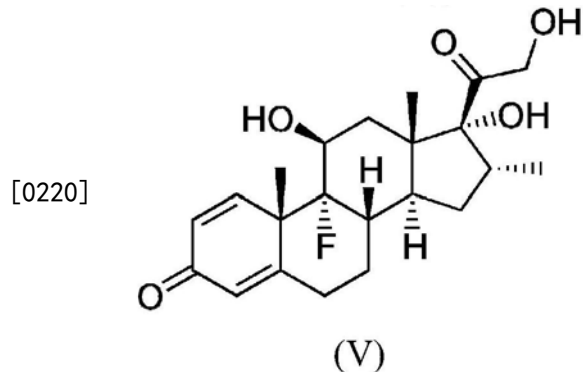
[0216] 针对 JAK1/JAK2 的巴瑞替尼 (“**OLUMIANT®**”)。

[0217] 具有本文应用的治疗剂的又一个实例是皮质类固醇, 以及其类似物和衍生物。实例包括, 但不限于: 地塞米松、布地奈德、倍氯米松、倍氯米松 (例如作为单丙酸酯或二丙酸酯)、氟尼缩松、氟替卡松 (例如作为丙酸酯或糠酸酯)、环索奈德、莫米松 (例如作为糠酸酯)、地奈德莫米松、罗氟酮、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、萘夫可特、地夫可特、醋酸卤泼尼松、醋酸氟轻松、氟轻松、氯可龙、替普瑞酮、泼尼卡酯、二丙酸阿氯米松、

卤米松、利美索龙、丙酸地泼罗酮、去炎松、倍他米松、氟氢可的松、去氧皮质酮、罗夫来奈、依替泼诺二氯乙酸酯等。

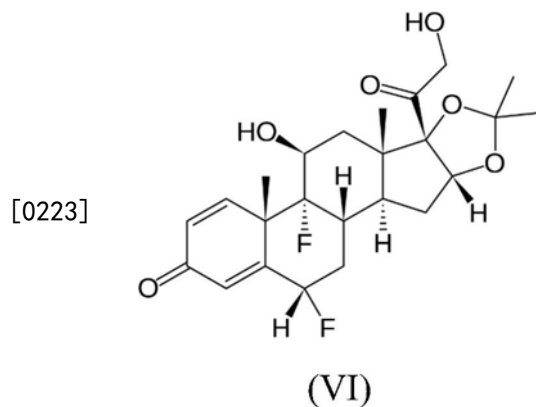
[0218] 在本文中具有应用的皮质类固醇或其类似物或衍生物的具体实例是：

[0219] (a) 地塞米松(具有下面的化学结构(V))：



[0221] IUPAC名称：(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-氟-n,17-二羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯[a]菲-3-酮；和

[0222] (b) 醋酸氟轻松(下面的化学结构(VI))：



[0224] IUPAC名称：(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19.3/4-12,19-二氟-11-羟基-8-(2-羟基乙酰基)-6,6,9,13-四甲基-1-5,7-二氧杂五环[10.8.0.0<2,9>.0<48>.0<13 18>]二十碳-14,17-二烯-16-酮。

[0225] 在本发明的药物组合物(例如玻璃体内植入物和颗粒悬浮液)中用作治疗剂的前列腺素及其类似物或衍生物包括拉坦前列素、比马前列素、曲伏前列素、他氟前列素、3-羟基-2,2-双(羟甲基)丙基7-((1r,2r,3r,5s)-2-((r)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-羟丙基)-3,5-二羟基环戊基)庚酸酯(化学结构(II))、氯前列醇异丙酯、13,14-二氢氯前列醇异丙酯、拉坦前列酮、乌诺前列酮、PGF<sub>1α</sub>异丙酯、PGF<sub>2α</sub>异丙酯、PGF<sub>3α</sub>异丙酯、氟前列醇或其任何组合。在一些实施方案中,用作治疗剂的前列腺素及其类似物或衍生物包括杜克前列素、噻前列素或两者。在一些实施方案中,用作治疗剂的前列腺素及其类似物或衍生物包括前列腺素及其类似物或衍生物的游离酸及其药学上可接受的盐。

[0226] 在本发明的药物组合物中应用的用于治疗眼部疾病或病症,例如青光眼的其他治疗剂,包括但不限于β受体阻滞剂、缩瞳药、α肾上腺素能激动剂或碳酸酐酶抑制剂,以及抗代谢药,例如5-氟尿嘧啶或丝裂霉素C。

[0227] 自然地,本发明的药物组合物可包含治疗剂,或两种或更多种治疗剂的组合,其实例已在上文讨论。此外,治疗剂的类似物或衍生物、药学上可接受的盐、两性离子、溶剂化物、酯和多晶型物,例如本文讨论的那些,在本发明的药物组合物中具有应用。如本文所用,“类似物”是具有与另一化合物(其“母体”化合物)的结构相似但在特定组分方面与其不同的结构的化合物。类似物可以在一个或多个原子、官能团或亚结构方面与其母体化合物不同,这些原子、官能团或亚结构被其他原子、基团或亚结构取代。同样,母体化合物的类似物也可以通过用那些特定原子的放射性同位素置换母体化合物的特定原子来形成。“衍生物”是一种化合物,它可以被想象为由母体化合物通过用另一个原子或原子组替换一个原子而产生或实际合成。

[0228] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指已与反离子结合形成中性复合物的可电离治疗剂。

[0229] 术语“两性离子”是指分子或离子在其内部具有分开的带正电和带负电的基团。

[0230] 如本文所用,“多晶型物”或“多形性”是固体材料以多于一种形式或晶体存在的能力。晶体形式在本文中可被表示为以图形数据为特征。此类数据包括例如粉末X射线衍射图和固态NMR谱。如本领域公知的,图形数据潜在地提供额外的技术信息以进一步定义相应的固态形式(所谓的“指纹”),其不一定通过单独参考数值或峰值位置来描述。

[0231] 在本发明的药物组合物(例如,玻璃体内植入物和颗粒悬浮液)中,治疗剂与可生物降解的聚合物基质被混合以形成药物组合物。药物组合物中使用的治疗剂的量取决于几个因素,例如可生物降解的聚合物基质的选择、治疗剂的选择、以基本上线性方式的所需释放速率、所需释放速率的持续时间、药物组合物的构型和眼部PK,仅举几例。

[0232] 例如,本发明的药物组合物(例如,玻璃体内植入物)的总治疗剂含量可占总药物组合物的约0.1至约60.0重量%。在一些实施方案中,治疗剂包含约1%至约90%,或约1%至约80%,或约1%至约70%,或约1%至约60%,或约1%至约50%,或约1%至约40%,或约1%至约30%,或约1%至约20%,或约1%至约10%,或约10%至约50%,或约10%至约40%,或约10%至约30%,或约10%至约25%,或约10%至约23%,或约10%至约20%,或约15%至约35%,或约15%至约30%,或约15%至约25%。所有这些百分比都是重量百分比。在一个具体实施方案中,地塞米松占药物组合物的约20.0重量%。

[0233] 本发明的药物组合物通过将聚合物基质和治疗剂溶解在合适的溶剂中以产生均匀溶液来制备。例如,丙酮、醇(例如,甲醇或乙醇)、乙腈、四氢呋喃、氯仿和乙酸乙酯可用作溶剂。还考虑了本领域已知的其他溶剂。然后使溶剂蒸发,留下均匀的薄膜。溶液可以在蒸发溶剂之前进行无菌过滤。

[0234] 玻璃体内植入物的制造

[0235] 如上所述,本发明延伸到配制在玻璃体内植入物或颗粒悬浮液中的本发明的药物组合物。可以使用多种方法来生产本发明的植入物或颗粒悬浮液。此类方法包括但不限于溶剂流延、相分离、界面法、模塑、压缩成型、注射成型、挤出、共挤出、热挤出、模切、热压缩以及它们的组合。在某些实施方案中,植入物优选在聚合物模具中被模塑。

[0236] 在具体的实施方案中,本发明的植入物通过PRINT® Technology (Liquidia Technologies, Inc.) 颗粒制造法来制造。特别地,植入物通过在模腔中模塑旨在构成植入物的材料制成。

[0237] 模具可以是基于聚合物的模具并且模腔可以形成为任何期望的形状和尺寸。独特的是,由于植入物和颗粒是在模具的腔中形成,因此植入物在形状、尺寸和成分方面非常均匀。由于本发明的药物组合物的每个植入物的物理和组成构成之间的一致性,本发明的药物组合物提供高度均匀的释放速率和剂量范围。用于制造本发明植入物的方法和材料进一步描述和公开于:美国专利No.9,545,737、9,214,590、9,205,594、8,992,992、8,662878、8,518,316、8,444,907、8,439,666、8,420,124、8,268,446、8,263,129、8,158,728、8,128,393和7,976,759;美国专利申请公开No.2013-0228950、2013-0011618、2013-0256354、2010-0003291、2009-0165320和2008-0299174(通过引用将其每一个的全部内容并入本文)。

[0238] 模腔可以形成各种形状和尺寸。例如,腔可以成形为棱柱、直角棱柱、三棱柱、棱锥、四棱锥、三棱锥、圆锥、圆柱、圆环或棒。模具内的腔可以具有相同的形状或可以具有不同的形状。在本发明的某些方面,植入物的形状是圆柱、矩形棱柱或棒(rod)。在具体的实施方案中,植入物是棒状。这些棒可能只有90度角,或它们可能沿着它们的长轴凸出,或它们可能是锥形的,使得一端比另一端小。

[0239] 模腔的尺寸可以从纳米到微米到毫米和更大。对于本发明的某些实施方案,模腔的尺寸在微米和毫米范围内。例如,腔可以具有在约50纳米和约750 $\mu\text{m}$ 之间的最小尺寸。在一些方面,最小模腔尺寸可以在约100 $\mu\text{m}$ 和约300 $\mu\text{m}$ 之间。在其他方面,最小模腔尺寸可以在约125 $\mu\text{m}$ 和约250 $\mu\text{m}$ 之间。在其他方面,最小模腔尺寸可以在约10 $\mu\text{m}$ 和约100 $\mu\text{m}$ 之间。在一些方面,最小模腔尺寸可以在约12.5 $\mu\text{m}$ 和约50 $\mu\text{m}$ ,例如25 $\mu\text{m}$ 和30 $\mu\text{m}$ 之间。模腔也可具有在约750 $\mu\text{m}$ 和约10,000 $\mu\text{m}$ 之间的最大尺寸。在其他方面,最大模腔尺寸可以在约1,000 $\mu\text{m}$ 和约5000 $\mu\text{m}$ 之间。在其他方面,最大模腔尺寸可以在约1,000 $\mu\text{m}$ 和约3,500 $\mu\text{m}$ 之间。在其他方面,最大模腔尺寸可以在约25 $\mu\text{m}$ 和约100 $\mu\text{m}$ 之间。在一些方面,最小模腔尺寸可以在约25 $\mu\text{m}$ 和约50 $\mu\text{m}$ ,例如25 $\mu\text{m}$ 和30 $\mu\text{m}$ 之间。

[0240] 在一个实施方案中,尺寸为约12.5 $\mu\text{m}$  x约12.5 $\mu\text{m}$  x约25 $\mu\text{m}$ (W x H x L)的模腔用于制造本发明的颗粒悬浮液的颗粒。

[0241] 在一个实施方案中,尺寸为约25 $\mu\text{m}$  x约25 $\mu\text{m}$  x约25 $\mu\text{m}$ (W x H x L)的模腔用于制造本发明的颗粒悬浮液的颗粒。

[0242] 在一个实施方案中,尺寸为约25 $\mu\text{m}$  x约25 $\mu\text{m}$  x约50 $\mu\text{m}$ (W x H x L)的模腔用于制造本发明的颗粒悬浮液的颗粒。

[0243] 在一个实施方案中,尺寸为约50 $\mu\text{m}$  x约50 $\mu\text{m}$  x约30 $\mu\text{m}$ (W x H x L)的模腔用于制造本发明的颗粒悬浮液的颗粒。

[0244] 在一个实施方案中,尺寸为约50 $\mu\text{m}$  x约50 $\mu\text{m}$  x约50 $\mu\text{m}$ (W x H x L)的模腔用于制造本发明的颗粒悬浮液的颗粒。

[0245] 在一个实施方案中,使用尺寸为约140 $\mu\text{m}$  x约140 $\mu\text{m}$  x约1325 $\mu\text{m}$ (W x H x L)的大致棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0246] 在进一步的实施例中,具有尺寸为约225 $\mu\text{m}$  x约225 $\mu\text{m}$  x约2965 $\mu\text{m}$ (W x H x L)的棒状的模腔用于制造本发明的玻璃体内植入物。

[0247] 在另一个实施方案中,使用尺寸为约395 $\mu\text{m}$  x约311 $\mu\text{m}$  x约6045 $\mu\text{m}$ (W x H x L)的大致棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0248] 在一个实施方案中,使用尺寸为约100 $\mu\text{m}$  x约100 $\mu\text{m}$  x约1500 $\mu\text{m}$ (W x H x L)的大致

棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0249] 在进一步的实施例中,具有尺寸为约 $150\mu\text{m}\times$ 约 $150\mu\text{m}\times$ 约 $3150\mu\text{m}$  ( $W\times H\times L$ )的棒状的模腔用于制造本发明的玻璃体内植入物。

[0250] 在另一个实施方案中,使用尺寸为约 $180\mu\text{m}\times$ 约 $180\mu\text{m}\times$ 约 $3000\mu\text{m}$  ( $W\times H\times L$ )的大致棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0251] 在一个实施方案中,使用尺寸为约 $200\mu\text{m}\times$ 约 $200\mu\text{m}\times$ 约 $2000\mu\text{m}$  ( $W\times H\times L$ )的大致棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0252] 在另一个实施方案中,具有尺寸为约 $200\mu\text{m}\times$ 约 $200\mu\text{m}\times$ 约 $1000\mu\text{m}$  ( $W\times H\times L$ )的棒状的模腔用于制造本发明的玻璃体内植入物。

[0253] 在另一个实施方案中,使用尺寸为约 $225\mu\text{m}\times$ 约 $225\mu\text{m}\times$ 约 $2700\mu\text{m}$  ( $W\times H\times L$ )的大致棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0254] 在另一个实施方案中,使用尺寸为约 $250\mu\text{m}\times$ 约 $250\mu\text{m}\times$ 约 $1500\mu\text{m}$  ( $W\times H\times L$ )的大致棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0255] 在另一个实施方案中,使用尺寸为约 $200\mu\text{m}\times$ 约 $200\mu\text{m}\times$ 约 $4500\mu\text{m}$  ( $W\times H\times L$ )的大致棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0256] 在另一个实施方案中,使用尺寸为约 $265\mu\text{m}\times$ 约 $265\mu\text{m}\times$ 约 $4500\mu\text{m}$  ( $W\times H\times L$ )的大致棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0257] 在另一个实施方案中,使用尺寸为约 $255\mu\text{m}\times$ 约 $255\mu\text{m}\times$ 约 $4500\mu\text{m}$  ( $W\times H\times L$ )的大致棒状的模腔来制造本发明的玻璃体内植入物。

[0258] 一旦制成,植入物和颗粒可保留在阵列上用于储存或可立即收获用于储存和/或利用。本文所述的植入物和颗粒可使用无菌工艺制造或可在制造后进行灭菌。因此,本发明考虑包括存储阵列的成套设备,该存储阵列具有制造的植入物和附着在其上的颗粒。这些存储阵列/植入物成套设备为大量运输和分配制造的植入物提供方便的方法。

[0259] 在其他实施方案中,可以通过应用增材制造技术来制造植入物和颗粒。例如美国专利9,120,270中公开的增材制造,可以用于制造PRINT®工艺中使用的主模板、制造本文公开的PRINT®工艺中使用的模具或直接制造植入物。

[0260] 在一个具体实施方案中,植入物和颗粒通过以下过程制造:(i)将聚合物和治疗剂溶解在溶剂,例如丙酮中;(ii)将溶液浇铸成薄膜;(iii)干燥薄膜;(iv)将薄膜折叠到自身上;(v)加热基材上的折叠薄膜以形成基材;(vi)将基材上的薄膜定位到具有模腔的模具上;(vii)向模具-薄膜-基材组合施加压力,并且在一些实施方案中加热,使得薄膜进入模腔体;(viii)冷却;(ix)从模具中移除基材以提供基本上模仿模腔的尺寸和形状的植入物。

[0261] 递送设备

[0262] 在一些实施方案中,递送设备可以用于将本发明的玻璃体内植入物或颗粒悬浮液插入一个或多个眼睛中以治疗眼部疾病或病症。合适的设备可以包括针或针状施加器,例如公开的PCT申请W02018045386中公开的,该申请通过引用整体并入本文。在一些实施方案中,植入物的最小尺寸的范围可以为约 $50\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ ,因此,可以使用具有约15至约30范围内的规格的针或针状施加器。在某些实施方案中,需要的规格为约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约25、约26、约27、约28、约29或约30。在一个实施方案中,该设备使用用于最小尺寸为 $265\mu\text{m}$ 的植入物的25号针。在另一个实施方案中,该设备使

用21或22号针用于最小尺寸为395 $\mu\text{m}$ 的植入物。在又一个实施方案中,该设备使用27号针用于颗粒悬浮液或用于最小尺寸为200 $\mu\text{m}$ 的植入物。递送植入物可以是具有适当尺寸针的注射器或可以是具有针状施加器的注射器状植入物。在一个实施方案中,该设备使用内径为300+/-10微米的27号超薄壁针。

[0263] 递送途径包括准时(punctual)、玻璃体内、结膜下、晶状体、巩膜内、穹窿、前睫下、脉络膜上、后睫下、视网膜下、前房和后房等。

[0264] 在一些实施方案中,一个或多个植入物被递送到患者眼睛的前房以治疗青光眼和/或升高的眼内压。

[0265] 在一些实施方案中,一个或多个植入物被递送到患者眼睛的前房以治疗葡萄膜炎。

[0266] 成套设备

[0267] 玻璃体内植入物和递送设备可以组合并作为成套设备提供以供使用。植入物可与递送设备分开包装并在使用前装入递送设备。或者,植入物可在包装之前装入递送植入物。在这种情况下,一旦成套设备被打开后,递送植入物即可使用。组件可以单独灭菌并组合成成套设备,或可以在组合成成套设备后进行灭菌。此外,如上所述,成套设备可以包括其上结合有植入物的阵列。

[0268] 本发明的玻璃体内植入物用于治疗眼部疾病或病症的用途

[0269] 在本发明的一个方面,提供一种治疗眼部疾病或病症的方法,所述方法包括将本发明的玻璃体内植入物置于患有眼部疾病或病症的患者眼中,降解植入物,释放治疗剂以基本上线性方式持续至少约3个月。患者可以是人或动物,例如狗、猫、马、牛(或任何农业牲畜)。

[0270] 治疗过程

[0271] 在治疗过程中,本发明的药物组合物的可生物降解的聚合物基质以基本上线性方式降解释放治疗剂至少约3个月。一旦治疗剂完全释放,聚合物基质就会分解。聚合物基质完全降解可能比治疗剂从聚合物基质中完全释放需要更长的时间。聚合物基质降解可能以与治疗剂释放相同的速率发生。

[0272] 任选地,药物组合物以重复方式投配。该投配方案要求本发明的药物组合物的第二剂在其治疗剂的第一剂释放之后投配。该投配方案可以重复3、4、5、6、7、8、9、10或更多次。在一个实施方案中,本发明的玻璃体内植入物应当在重新投配之前完全降解。

[0273] 通过参考以下非限制性实施例可以更好地理解本发明,这些实施例作为本发明的示例提供。提供以下实施例是为了更全面地说明本发明的具体实施方案。然而,它们决不应被解释为限制本发明的广泛范围。

[0274] 实施例

[0275] 实施例1:植入物制造

[0276] 在制造植入物之前制备一系列聚合物基质/治疗剂混合物。使用溶剂混合来产生均匀分散在整个植入体主体的治疗剂。制备的每种共混物包含不同比率的PEA(聚合物1)与聚合物2,聚合物2包含PLA聚合物、PLGA聚合物或PLA和PLGA聚合物的组合。用于生产药物组合物的PLA聚合物是可从Evonik Industries获得的RESOMER®R203S PLA聚合物。用于生产该实施例的本发明的药物组合物的PLGA聚合物是RESOMER®RG653H PLGA聚合物,



也可从Evonik Industries获得。用于药物组合物的PEA具有化学结构III。

[0277] 在生产药物组合物时,将聚合物按特定比率混合在一起,然后直接加入氯仿使聚合物溶解。然后将聚合物/氯仿溶液直接加到微粉化的地塞米松中。然后在置于60℃热板上的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)片上蒸发氯仿。除去氯仿后,留下均质材料的薄膜。

[0278] 实施例2:模具的制造

[0279] 使用**PRINT®**工艺制造尺寸为265x265x4500μm的棒状所需尺寸的模板模具。生产的本发明的不同药物组合物列于表1的第2列中。如果对于本发明的特定玻璃体内植入物在第2栏中未提及聚合物,则意味着该聚合物未用于生产用于该特定玻璃体内植入物的药物组合物。

[0280] 实施例3:地塞米松植入物制造

[0281] 使用实施例1的聚合物基质/治疗剂共混物和实施例2的模具制造一系列植入物。将聚合物基质/治疗剂共混物铺在PET片材上并加热。一旦加热,溶剂完全干燥。混合物用具有所需尺寸的模具覆盖。使用滚筒施加轻微压力以将共混物铺展在模具区域上。然后使用下表中的参数使模具/共混物叠层通过市售的热层压机。共混物流入模腔并呈现模腔的形状。使共混物冷却至室温并在模腔中形成单独的植入物。然后移除模具,留下位于薄膜上的二维植入物阵列。利用镊子从PET膜上取出单个植入物。

[0282] 表1. 共混物和模具设计

[0283]

样品 ID	RESOMER ® 聚合物名 称(比率)	聚合物 质 量 (mg)	DXM 质 量 (mg)	总质量 (mg)	目 标 聚 合 物 重 量%	目 标 DXM % 载量	模 具 设 计
1	PEA/R203S (80/20)	59	41	100	59	41	265x260 x4500 µm
2	PEA/R203S (70/30)	59	41	100	59	41	265x260 x4500 µm
3	PEA/R203S/ RG653H (60/24/16)	59	41	100	59	41	265x260 x4500 µm
4	PEA/R203S/ RG653H (60/32/8)	59	41	100	59	41	265x260 x4500 µm
5	PEA/R203S/ RG653H (50/40/10)	59	41	100	59	41	265x260 x4500 µm
6	PEA/R202S/ RG653H (50/40/10)	59	41	100	59	41	265x260 x4500 µm
7	PEA/RG503 S/RG503H (60/20/20)	59	41	100	59	41	265x260 x4500 µm
8	PEA/RG503 S/RG503H (60/30/10)	93.7	76.6	170.30	55	45	265x260 x4500 µm
9	PEA/RG503 S/RG503H (60/10/30)	91.70	75	166.70	55	45	265x260 x4500 µm
10	PEA/RG503 S/RG503H (40/30/30)	90.5	74	164.50	55	45	265x260 x4500 µm
11	PEA/RG502 S/RG502H (40/30/30)	96.50	79	175.50	55	45	265x260 x4500 µm

[0284]

12	PEA/RG502 S/RG503H (40/30/30)	93.40	76.6	170	55	45	265x260 x4500 µm
13	PEA/RG502 S/RG503H (60/20/20)	95.74	78.1	173.84	55	45	265x260 x4500 µm
14	PEA/RG503 S/RG502H (50/25/25)	108.77	88.8	197.57	55	45	265x260 x4500 µm
15	PEA/RG503 S/RG503H (60/20/20)	92.37	167.8 7	300	55	45	265x260 x4500 µm

[0285] 实施例4:地塞米松含量分析

[0286] 将如上所述生产的植入物溶解在乙腈、甲醇和水中。每个植入物的地塞米松含量通过RP-HPLC使用Phenomenex Luna® Phenyl-Hexyl HPLC 3µm粒度、4.6x 100mm分析柱测量。流动相由纯水中的0.1%三氟乙酸(TFA)和乙腈梯度组成,4分钟,流速为1.0mL/min。在245nm处测量地塞米松的UV吸光度。表2列出在每个植入物中测量的地塞米松含量。

[0287] 表2.地塞米松含量

[0288]

样品 ID	总质量地塞米松(µg)
1	113
2	110
3	113
4	121
5	137
6	132
7	102
8	180
9	160
10	147
11	194

[0289]	12	170
	13	139
	14	163
	15	148

[0290] 实施例5:选择植入物的体外释放分析

[0291] 将上述各单个植入物置于4mL玻璃螺旋盖小瓶中,并在37°C下在3mL 1X PBS中孵育。在每个感兴趣的时间点,取出培养基进行分析。然后将培养基更换为3mL新鲜培养基。经由HPLC方法分析取出的培养基中释放的地塞米松。图1列出评估的每个植入物测量的地塞米松的体外释放。图2列出从植入物样品7中释放的地塞米松的累积百分比。该图显示从第0天到约第90天,图的斜率基本恒定。因此,这些数据证明本发明的药物组合物(例如玻璃体内植入物)以基本上线性方式释放治疗剂至少3个月。

[0292] 样品7是由本发明的药物组合物制成的本发明的玻璃体内植入物,其包含:(a)约59重量%的聚合物基质,聚合物基质包含(i)约60重量%的具有化学结构式(III)的可生物降解的聚酯酰胺均聚物、(ii)约20重量%的可生物降解的聚(D,L-丙交酯)均聚物;和约(iii)20重量%的可生物降解的聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物,其中(i)、(ii)和(iii)共混在一起以形成聚合物基质,和(b)均匀分散在聚合物基质中的约41重量%的地塞米松。

[0293] 图3是地塞米松从本发明的玻璃体内植入物样品7中的平均每日释放速率的图。在图3中,地塞米松从第0天到约第90天的每日释放量基本恒定,这也证明本发明的药物组合物(例如玻璃体内植入物)以基本上线性方式释放治疗剂至少3个月。

[0294] 仅含PEA的聚合物基质表现出非常缓慢和非线性的释放曲线。仅含PLGA/PLA聚合物基质表现出初始爆发,随后是非线性释放曲线。

[0295] 令人惊讶地观察到,从组合的PEA/PLGA基质中洗脱的地塞米松表现出高的每日释放量和基本上线性的释放曲线(例如,从初始施用起算长达90天)。

[0296] 本发明的范围不受这里描述的具体实施方案的限制。除了这里描述的那些之外,从前面的描述和附图本发明的各种修改对于本领域技术人员将变得显而易见。这种修改旨在落入所附权利要求的范围内。

[0297] 实施例6:化合物和组合物的储存和稳定性

[0298] 制备本文提供的化合物或组合物并将其置于容器中以在环境温度或升高的温度下储存。与聚氯乙烯塑料容器相比,当将化合物或组合物储存在聚烯烃塑料容器中时,化合物或组合物的变色减少,无论是溶解或悬浮在液体组合物(例如,水性溶液或有机液体溶液)中,还是作为固体。不希望受理论束缚,容器减少容器内容物对电磁辐射的暴露,无论是可见光(例如,具有约380-780nm的波长)还是紫外(UV)光(例如,具有约190-320nm(UV-B光)或约320-380nm(UV-A光))。一些容器还包括减少容器内容物暴露到红外光的能力,或具有这种能力的第二组件。所使用的容器包括由聚烯烃,例如聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚碳酸酯、聚甲基戊烯、聚丁烯或它们的组合,尤其是聚乙烯、聚丙烯或它们的组合制成的那些。容器可进一步设置在第二容器内,例如纸、硬纸板、纸板、金属膜或箔或它们的组合,以进一步减少容器的内容物暴露到UV、可见光或红外光。在储存期间受益于减少的变

色、分解或两者同时减少的化合物和组合物包括含有本文提供的化合物或它们的组合物的滴眼液或植入物。滴眼液或植入物可能需要储存长达三个月或超过三个月；在某些情况下长达或超过一年。本文所述的容器可以是滴眼剂或植入物容器。容器可以是任何适合容纳内容物的形式；例如袋、瓶或盒。

[0299] 其他合适的容器和包装描述于例如国际公开号W0 2018/159700、W0 2018/159701和W0 2018/159702和JP 6236167 B2,其内容通过引用并入本文。

[0300] 置于所述容器内的组合物可以包括：硼酸、D-甘露醇、苯扎氯铵、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚乙二醇400、乙二胺四乙酸或它们的组合；和水或其他合适的溶剂载体或赋形剂。在一些情况下，载体是水性载体。在其他情况下，载体是非水性载体。

[0301] 实施例7：聚合物基质/治疗剂共混

[0302] 在制造植入物之前制备一系列聚合物基质/治疗剂共混物。使用热熔混合来产生均匀分散在整个植入物主体中的治疗剂。将聚合物和小分子JAK抑制剂低温研磨制成细粉。通过使用加热板在130℃下将粉末热熔混合以得到均匀的糊状物。

[0303] 实施例8：模具的制造

[0304] 使用PRINT®工艺制造具有尺寸为200x200x4500μm的棒状尺寸的模板模具。使用JAK抑制剂(1R,2R)-N-(4-甲基异喹啉-6-基)-2-(4-(N-(吡啶-2-基)氨磺酰基)苯基)环丙烷-1-甲酰胺制造植入物。

[0305] 实施例9：植入物制造

[0306] 利用实施例7的聚合物基质和JAK抑制剂共混物和实施例8的模具制造一系列植入物(见表3)。将聚合物基质/治疗剂共混物铺在PET片材上并加热。一旦加热，共混物被具有所需尺寸的模具覆盖。使用滚筒施加轻微压力以将共混物铺展在模具区域上。然后使用下表4中的参数使模具/共混物叠层通过市售的热层压机。共混物流入模腔并呈现模腔的形状。使共混物冷却至室温并在模腔中形成单独的植入物。然后移除模具，留下位于薄膜上的二维植入物阵列。利用镊子从PET膜上取出单个植入物。

[0307] 表3. 共混组成和模具设计

样品 ID	RESOMER® 聚合物名称(比率)	聚合物质量 (mg)	JAK 抑制剂	总质量 (mg)	目标聚合物重量%	目标 DXM % 载量	模具设计
[0308] 16	PEA /RG502/RG502H (60/20/20)	180	120	100	60	40	200x200x4500 μm
17	PEA /RG502/RG502H (50/20/30)	107	88	100	55	45	200x200x4500 μm

[0309] 表4. 过程参数

[0310]	过程温度(°C) (接触探针)	过程温度(°C) (IR TM)	Nip 速度 英寸/min	Nip 压力 (psi)
	151	168	0.7	80
151	167	0.7	80	

[0311] 为了分析植入物含量, 首先将植入物溶解在1mL DMSO中。一旦溶解, 将3mL甲醇加到每个样品中并混合。小分子JAK抑制剂含量使用Waters Atlantis T3, 3 $\mu$ m粒度, 4.6x75mm分析柱通过RP-HPLC测量。流动相由在5分钟内以1.0mL/min流动的在纯水中的0.1% TFA和乙腈梯度组成。在262nm处测量治疗剂的UV吸光度。

[0312] 分析植入物制剂的体外释放。将单个植入物置于4mL玻璃螺旋盖小瓶中, 并在37°C下在3mL含0.5% Tween 20的1X PBS中孵育。在每个感兴趣的时间点, 取出培养基进行分析。然后用3mL新鲜培养基替换培养基。去除的培养基通过HPLC方法分析释放的治疗剂(即(1R, 2R)-N-(4-甲基异喹啉-6-基)-2-(4-(N-(吡啶-2-基))氨磺酰基)苯基)环丙烷-1-甲酰胺)。如图4和图5中所示, 从植入物释放的治疗剂的至少前80%具有0.9或更大的R<sup>2</sup>值。

平均每日释放速率

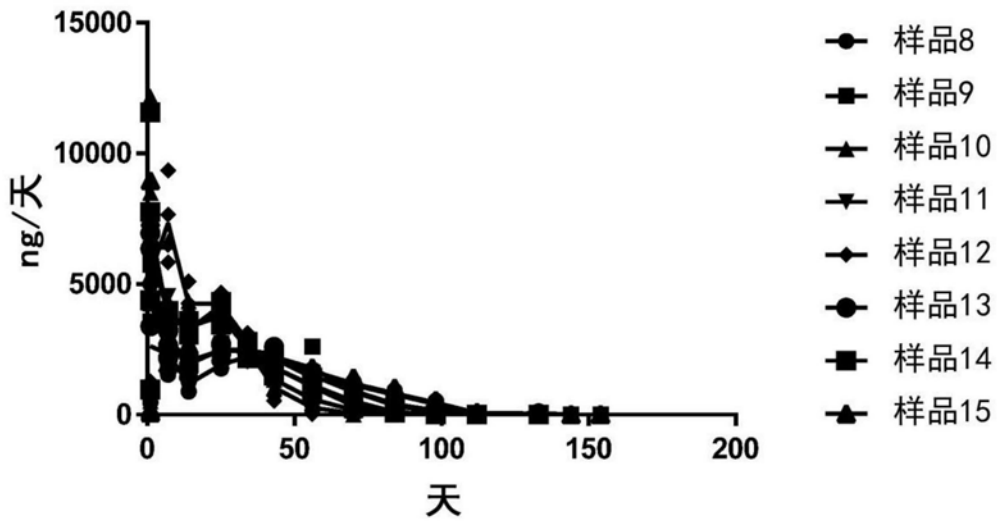


图1

样品7累积%释放

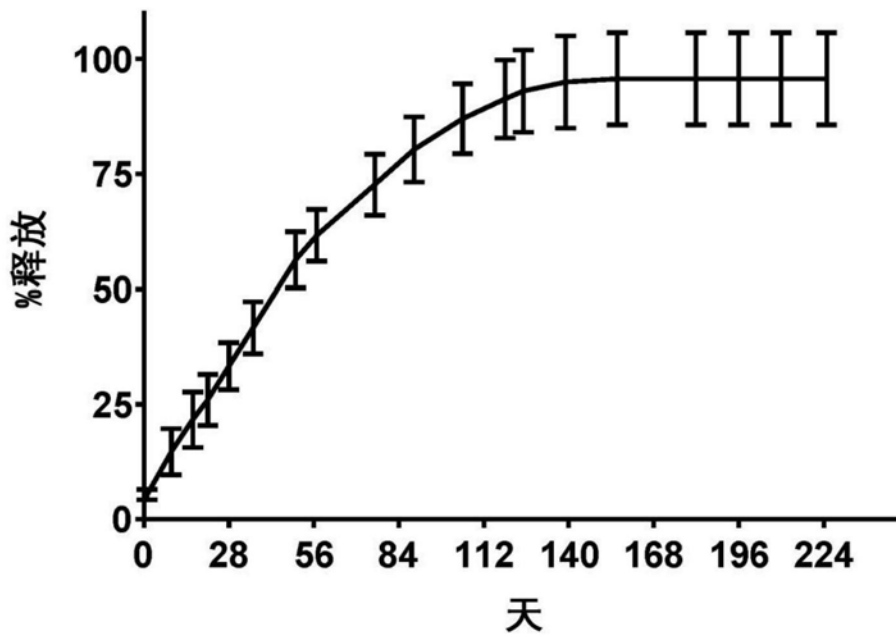


图2

平均每日释放速率

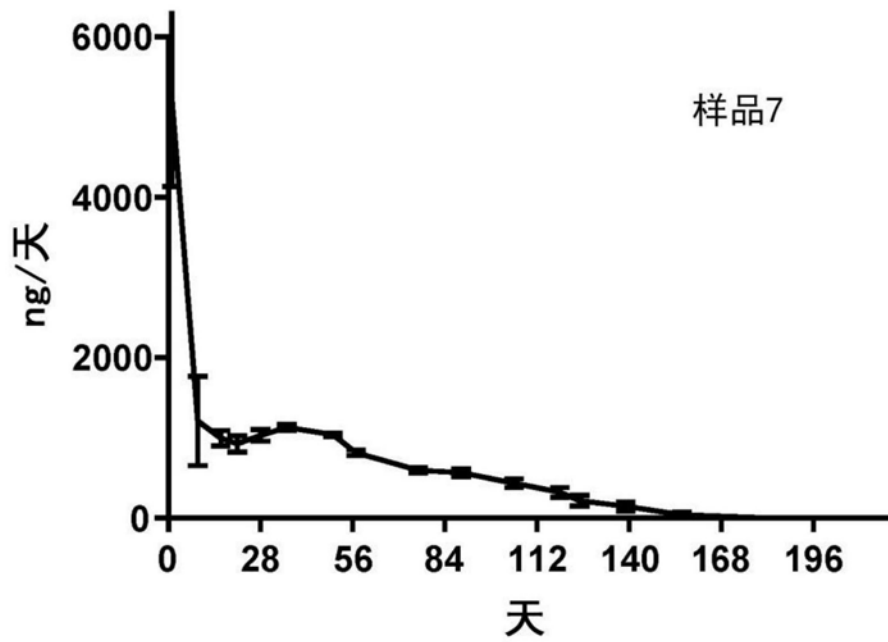


图3

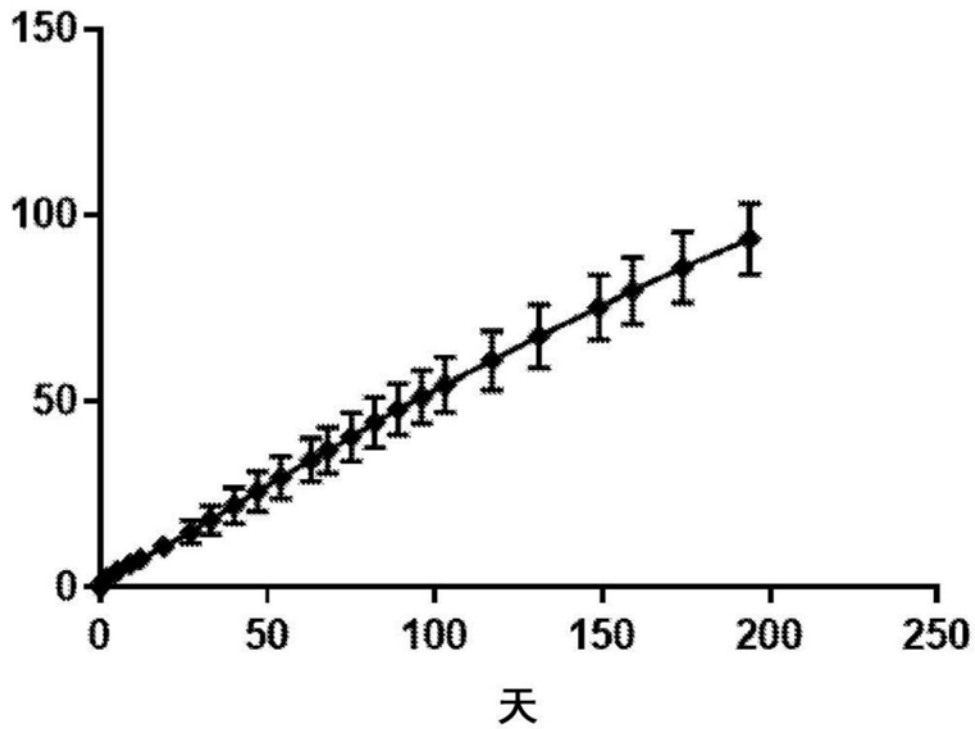


图4



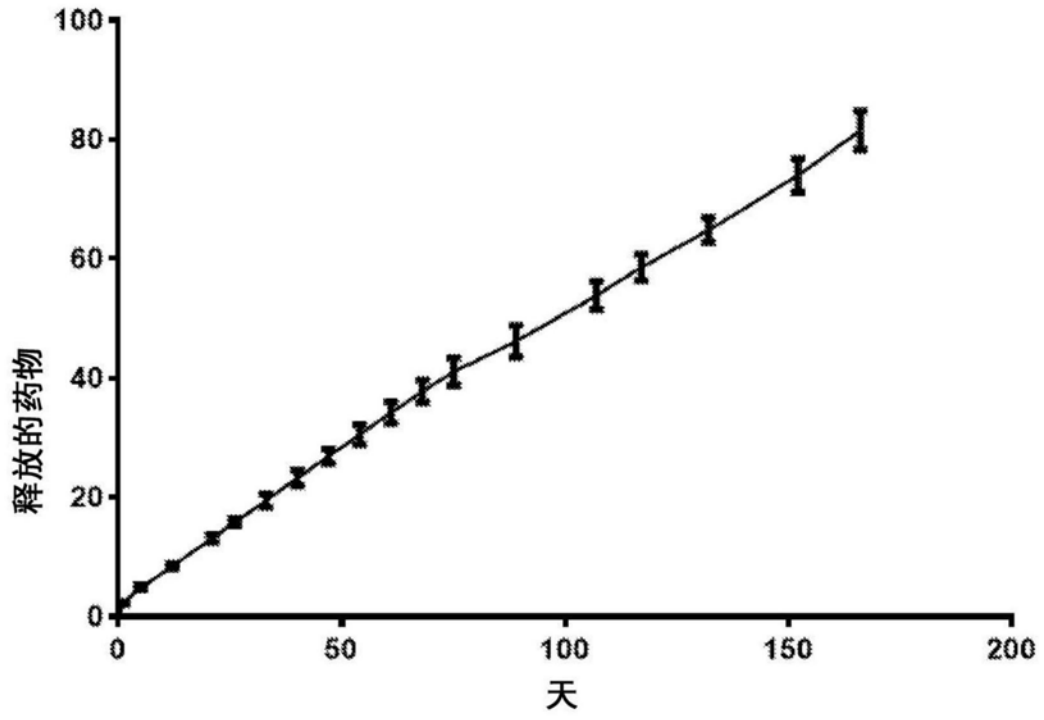


图5