



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027079

(51)⁷ A61K 9/16; A61K 47/34; A61K
31/5575; A61K 47/10

(13) B

(21) 1-2016-01658

(22) 31/10/2014

(86) PCT/US2014/063569 31/10/2014

(87) WO 2015/066548 07/05/2015

(30) 61/898,241 31/10/2013 US

(45) 25/01/2021 394

(43) 26/09/2016 342A

(73) ALLERGAN, INC. (US)

2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America

(72) GHEBREMESKEL, Alazar N. (US); ROBINSON, Michael R. (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) VIÊN CÂY NỘI NHÃN CHỨA PROSTAMIT, PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ VÀ
THIẾT BỊ PHÂN PHỐI VIÊN CÂY NỘI NHÃN

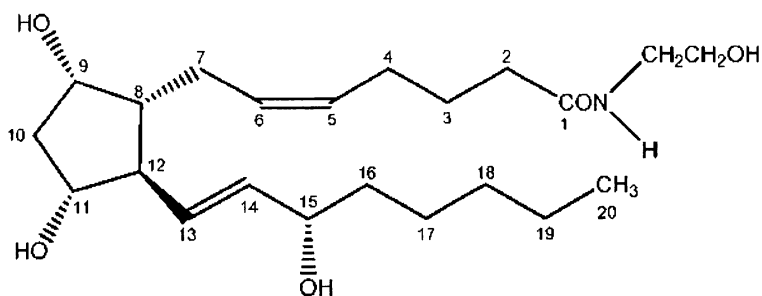
(57) Sáng chế đề cập đến viên cây nội nhãn chứa prostamit thoái biến sinh học trong mắt và hữu hiệu để làm giảm áp suất trong mắt trong một thời gian dài. Nói chung viên cây này chứa prostamit, như bimatoprost, và ít nhất ba polyme dễ thoái biến sinh học khác nhau được chọn từ các polyme polylactit và poly(lactit-co-glycolit) và được làm tối ưu để cấy vào và tương thích với tiền phòng mắt, cụ thể là góc tiền phòng. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bảo chế viên cây để làm giảm chứng tăng nhãn áp và áp suất trong mắt ở bệnh nhân, và thiết bị phân phối viên cây này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học mà giải phóng bimatoprost kéo dài với lượng hữu hiệu để điều trị tình trạng bệnh về mắt, cụ thể là chứng glôcôm và tăng nhãn áp, và tình trạng bệnh có liên quan đến chứng glôcôm như tăng áp suất trong mắt. Viên cấy, mà có thể được sản xuất bằng quy trình ép đùn, được tạo kích cỡ và tạo hình để đặt trong tiền phòng mắt tại đó viên cấy có thể phân phối prostamit trực tiếp đến các mô điều hòa sự sản sinh và sự thoát thủy dịch. Quan trọng là, viên cấy nội nhãn được mô tả ở đây không chỉ được thiết kế để cung cấp cho bệnh nhân các mức bimatoprost làm áp suất trong mắt trong thời gian dài là 2 tháng hoặc hơn mà còn được tạo kích cỡ để nằm vừa trong góc tiền phòng (còn được gọi là góc mỏng mắt giác mạc) của mắt mà không làm tổn thương đến nội mô giác mạc và không làm cản trở thị lực. Mặc dù được phát triển để phân phối bimatoprost nhưng viên cấy theo sáng chế cũng có thể hữu dụng để phân phối kéo dài các prostamit khác. Các phương pháp để bào chế và sử dụng các viên cấy này để điều trị tình trạng bệnh về mắt được đề cập.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các prostamit là các chất giảm nhãn áp có hiệu lực hữu dụng để điều trị một số tình trạng bệnh tăng nhãn áp khác nhau như chứng glôcôm, tăng áp suất trong mắt, và các giai đoạn tăng nhãn áp khác bao gồm tăng nhãn áp sau phẫu thuật hoặc sau chiếu laze (1, 4). Các chất này thuộc họ mở rộng của các prostaglandin $F_{2\alpha}$ C-1 amit (1-5). Quy trình sinh tổng hợp và dược lý học của các prostamit đã được mô tả rộng rãi (1-3, 9). Ví dụ, các prostamit có nguồn gốc trong tự nhiên, như prostamit $F_{2\alpha}$, được sinh tổng hợp từ anandamit bằng quá trình chỉ bao gồm COX-2. COX-1 không có liên quan (1, 2, 15).



Prostaglandin F_{2α}-etanolamit (còn được biết như là prostamit F_{2α})

Một prostamit mà được phát hiện là có ứng dụng rộng rãi trong liệu pháp điều trị đối với mắt là bimatoprost. Giống như các prostamit khác, bimatoprost không biểu hiện tương tác đáng kể với các thụ thể nhạy prostaglandin (PG) (3, 10). Tuy nhiên, bimatoprost lại là chất chống tăng nhãn áp ở mắt hiệu nghiệm và có hiệu quả cao trong việc giảm sự tăng áp suất trong mắt ở các bệnh nhân bị chứng glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp (1, 6-8). Bimatoprost thường được kê cho bệnh nhân sử dụng dưới dạng dung dịch thuốc nhỏ mắt đã được biết dưới nhãn hiệu là LUMIGAN®. Trong khóa điều trị thông thường, bệnh nhân nhỏ một giọt dung dịch LUMIGAN® một lần mỗi ngày lên bề mặt của (các) mắt bị ảnh hưởng để giảm sự tăng áp suất trong mắt. Bimatoprost được tin là giảm áp suất trong mắt (intraocular pressure: IOP) bằng cách tăng sự thoát thủy dịch qua đường màng bồ đào-củng mạc (1, 3).

Mặc dù có hiệu quả cao trong việc giảm áp suất trong mắt, nhưng việc nhỏ đều đặn hằng ngày thuốc nhỏ mắt bimatoprost lại cần sự tuân thủ hàng ngày của bệnh nhân. Sẽ có lợi đối với một số bệnh nhân nếu có thể có được hệ phân phối thuốc có thể cấy vào cơ thể, như viên cấy nội nhãn, mà có thể phân phối một lượng hữu hiệu để điều trị bimatoprost ở mắt với tốc độ thích hợp trong thời gian dài nhờ đó làm giảm áp suất trong mắt đối với mắt tăng huyết áp liên tục trong thời gian dài như 2 tháng hoặc hơn. Viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học, được tạo kích cỡ và tạo hình để cấy được một cách an toàn thoải mái trong mắt, và được bào chế một cách thích hợp để phân phối một lượng có tác dụng điều trị bimatoprost đến các mô trong mắt sẽ làm giảm một cách hiệu quả yêu cầu cần sự tuân thủ của bệnh nhân vì bệnh nhân sẽ không cần phải nhỏ thuốc nhỏ mắt hàng ngày, và bằng cách duy trì áp suất trong mắt bằng hoặc dưới mức thường đạt được khi dùng khu trú liên tục trong thời gian dài (như 2 tháng hoặc hơn), viên cấy nội nhãn có thể cải thiện liệu pháp điều trị chứng glôcôm và thu được kết quả điều trị tốt hơn ở một số bệnh nhân. Viên cấy nội nhãn mà chứa

thành phần prostamit và polyme dễ thoái biến sinh học để giải phóng kéo dài prostamit như bimatoprost, để điều trị tình trạng bệnh về mắt như chứng glôcôm đã được mô tả (tài liệu viện dẫn 4, chẳng hạn).

Chứng glôcôm thường là bệnh tiến triển của mắt được đặc trưng bởi bệnh thần kinh thị giác tiến triển với tình trạng mắt thị trường đi kèm. Chứng glôcôm có thể còn được đi kèm với sự tăng áp suất trong mắt. Trên cơ sở bệnh căn của nó, chứng glôcôm đã được phân loại thành nguyên phát hoặc thứ phát. Chứng glôcôm nguyên phát ở người lớn có thể là chứng glôcôm góc mở hoặc chứng glôcôm góc đóng cấp hoặc mạn tính. Chứng glôcôm thứ phát là do các bệnh mắt tồn tại trước đó gây ra như bệnh viêm màng mạch nhỏ, khối u nội nhãn hoặc bệnh đục thủy tinh thể lan rộng.

Các nguyên nhân cơ bản của chứng glôcôm nguyên phát là chưa được biết đến. Các yếu tố nguy cơ gây bệnh bao gồm áp suất trong mắt cao hoặc tăng áp suất trong mắt, tuổi cao, và tiền sử gia đình. Sự gia tăng hoặc tăng áp suất trong mắt là do sự cản trở thoát thủy dịch. Trong chứng glôcôm góc mở nguyên phát, tiền phòng và các cấu trúc giải phẫu của nó biểu hiện bình thường nhưng sự dẫn lưu của thủy dịch bị cản trở. Trong chứng glôcôm góc đóng cấp hoặc mạn tính, tiền phòng nông, góc lọc bị hẹp, và móng mắt có thể làm tắc các khe lỗ vùng bè ở lối vào ống Schlemm. Giãn đồng tử có thể đẩy góc móng mắt về phía trước ngược với góc, và có thể gây nghẽn đồng tử và do đó thúc đẩy cuộc tấn công cấp tính. Các mắt có góc tiền phòng hẹp dễ bị các đợt glôcôm góc đóng cấp với các mức độ nặng khác nhau.

Chứng glôcôm thứ phát được gây ra bởi nghẽn dòng thủy dịch từ hậu phòng đến tiền phòng và sau đó, đến ống Schlemm. Bệnh viêm ở bán phần trước có thể ngăn cản sự thoát dịch do gây dính móng mắt sau hoàn toàn ở móng mắt lõi và có thể cản trở sự chuyển dịch của thủy dịch qua đồng tử dẫn đến tăng áp suất trong mắt. Các nguyên nhân phổ biến khác là các khối u nội nhãn, bệnh đục thủy tinh thể lan rộng, tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc, tổn thương ở mắt, phương pháp phẫu thuật và xuất huyết trong mắt. Xem xét tất cả các loại nguyên nhân cùng lúc đã cho thấy chứng glôcôm xảy ra ở 2% trong số tất cả những người có độ tuổi hơn 40 và có thể không có triệu chứng trong nhiều năm trước khi tiến triển đến tình trạng mất thị lực ngoại biên đáng kể sau đó là mất thị lực trung tâm.

Chứng glôcôm có thể được coi là tình trạng bệnh về mắt ở cả phía trước và

phía sau bởi vì đích lâm sàng của phương pháp điều trị chứng glôcôm có thể không chỉ là làm giảm sự tăng áp suất trong mắt do nghẽn dòng chảy thủy dịch từ tiền phòng, mà còn ngăn ngừa mất hoặc giảm tần suất xuất hiện tình trạng mất thị lực do tổn thương hoặc mất tế bào giác mạc hoặc tế bào thần kinh thị giác (tức là, tế bào hạch) ở phía sau của mắt (tức là, bảo vệ thần kinh). Các thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra rằng việc làm giảm IOP có thể giúp làm chậm sự tiến triển chứng glôcôm và giảm IOP phù hợp dẫn đến làm giảm các nguy cơ phát triển và tiến triển tổn thương thần kinh thị giác (11-13).

Bệnh nhân không tham gia vào liệu pháp điều trị khu trú là bệnh nhân tham gia vào các thử thách chính để ngăn ngừa tình trạng mất thị lực do chứng glôcôm. Các bệnh nhân không sử dụng thuốc có nguy cơ bị mất thị giác do chứng glôcôm cao nhất; tuy nhiên các bệnh nhân dùng thuốc không liên tục cũng có nguy cơ vì sự thay đổi IOP cũng được xác định là một yếu tố nguy cơ có thể có để dẫn đến sự tiến triển bệnh ở một vài bệnh nhân (14).

Do đó, hệ phân phối được chất giải phóng kéo dài, như viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học, mà có thể phân phối liên tục một lượng hữu hiệu để điều trị được chất chống tăng áp như bimatoprost trực tiếp vào tiền phòng mắt có thể giúp làm giảm sự lệ thuộc vào các thuốc chống tăng nhãn áp dùng khu trú hoặc các thuốc chống glôcôm khác ở bệnh nhân để kiểm soát áp suất trong mắt và kiểm chế các triệu chứng có liên quan đến chứng glôcôm.

Sáng chế đề xuất các hệ phân phối được chất như vậy và đề xuất các cải biến khác so với một vài viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học hiện nay. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra công thức viên cấy để thoái biến sinh học mà trương nở kém hơn và thoái biến sinh học nhanh hơn so với một vài viên cấy nội nhãn tương đương, nhưng mà giải phóng một lượng hữu hiệu để điều trị bimatoprost ở tốc độ không đổi hoặc gần như tuyến tính trong một thời gian dài (ví dụ, khoảng 60 ngày), nhờ đó làm giảm chứng tăng nhãn áp kéo dài ở bệnh nhân và có thể bảo vệ bệnh nhân khỏi một số tác dụng có hại do tăng áp suất trong mắt gây ra.

Các đặc tính này đặc biệt có giá trị đối với viên cấy để cấy trong tiền phòng mắt (một khoang chứa dịch nằm trong mắt giữa mống mắt và bề mặt lớp giác mạc trong cùng, nội mô giác mạc). Do hầu hết các viên cấy tiền phòng đặc hơn thủy dịch,

nên chúng có xu hướng lắng dưới góc tiền phòng (chỗ tiếp giáp giữa bề mặt trước của mống mắt và bề mặt sau của giác mạc; còn được gọi là góc mống mắt giác mạc) sau khi tiêm vào tiền phòng, tại đây chúng có thể tiếp xúc và có thể làm tổn thương nội mô giác mạc. Viên cấy thoái biến nhanh, trương nở chậm, nhỏ (tức là, viên cấy mà trương nở đến kích cỡ nhỏ hơn kích cỡ ban đầu 3 lần khi được cấy trong tiền phòng), như các viên cấy được mô tả ở đây, có thể làm giảm nguy cơ tiến triển phù giác mạc ở bệnh nhân do kích ứng cơ khí nội mô giác mạc. Ngược lại, viên cấy mà trương nở đến kích cỡ lớn hơn kích cỡ ban đầu ba lần khi được cấy trong tiền phòng có nguy cơ tiếp xúc tế bào nội mô giác mạc và gây phù giác mạc cao hơn. Phù giác mạc có thể dẫn đến làm mất đi tính trong suốt của giác mạc và có thể dẫn đến mất thị lực nếu mở rộng đến vùng giác mạc trung tâm. Hơn thế nữa, viên cấy trương nở chậm, nhỏ mà ngăn chặn sự trương nở tối đa trong một khoảng thời gian ngắn hơn trước khi giảm kích cỡ có thể cho phép thầy thuốc sử dụng viên cấy một cách an toàn cho một quần thể bệnh nhân lớn hơn, kể cả các bệnh nhân có góc tiền phòng nhỏ hoặc hẹp. Sự thoái biến sinh học nhanh của viên cấy sau khi tải lượng dược chất được phân phối có nghĩa là bệnh nhân có thể nhận một hoặc nhiều viên cấy khác nếu cần như là một phần của liệu pháp liên tục mà không phải lo về việc viên cấy dư gây hại đến thị lực hoặc sự thoải mái.

Tất cả các nghiên cứu này, kể cả kích cỡ tối ưu của viên cấy (ví dụ, chiều dài, đường kính hoặc chiều rộng, và tổng trọng lượng) đã được xem xét ở đây khi phát triển viên cấy được mô tả theo sáng chế.

Các tài liệu viện dẫn:

1. Woodward et al. (2001) "The pharmacology of Bimatoprost (Lumigan®)" Survey of Ophthalmology Vol. 45, Supplement 4, pp. S337-S345.
2. Woodward et al. (2008) "Prostamides (prostaglandin etanolamides) and their pharmacology "British J. Pharmacology 153:410-419.
3. Woodward et al. (2004) "Bimatoprost: A novel antiglaucoma agent" Cardiovascular Drug Reviews 22(2): 103-120.
4. Patent Mỹ số 7,799,336
5. Patent Mỹ số 6,395,787
6. Coleman et al. (2003) "A 3-Month Randomized Controlled Trial of Bimatoprost (LUMIGAN®) versus Combined Timolol/Dorzolamide (Cosopt®) in

Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension” Ophthalmology 110(12): 2362-8.

7. Laibovitz et al. (2001) “Comparison of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 with timolol. Dosing, efficacy and safety evaluation of a novel compound for glaucoma management” Arch Ophthalmol 119:994-1000.

8. Cantor (2008) “An update on bimatoprost in glaucoma therapy” Expert Opin. Pharmacother. 3(12): 1753-1762.

9. Brubaker et al. (2001) “Effects of AGN 19024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics” Am. J. Ophthalmol. 131:19-24.

10. Schuster et al. (2000) “Synthetic modification of prostaglandin $F_{2\alpha}$ indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter” Mol. Pharmacology 58:1511-1516.

11. Collaborative Normal-tension glaucoma study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am. J. Ophthalmology 1998; 126:498-505.

12. Heijl et al. (2002) “Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial.” Arch. Ophthalmol. 120:1268-1279.

13. Kass et al. (2002) “The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma” Arch. Ophthalmol 120:701-713.

14. Caprioli et al. (2008) “Intraocular pressure fluctuation” Ophthalmology 115(7): 1123-1129.

15. Yu et al. (1997) “Synthesis of prostaglandin E_2 ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2” J. Biol. Chem. 272(34):21181-21186.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học chứa bimatoprost để làm giảm áp suất trong mắt (intraocular pressure-IOP) trong ít nhất 2 tháng. Viên cấy này có thể hữu hiệu để duy trì áp suất trong mắt ở mức giảm (so với áp suất trong mắt trước khi sử dụng viên cấy) trong 4 tháng, trong 4 đến 6 tháng, hoặc trong 6 đến 12 tháng hoặc hơn 12 tháng sau khi cấy vào mắt. Phần trăm mức giảm IOP tương đối trong mắt sau khi sử dụng viên cấy có thể khác nhau, tùy thuộc vào kích cỡ của viên

cấy (và cả tải lượng dược chất) và tùy thuộc vào bệnh nhân, nhưng có thể dưới IOP cơ sở (áp suất trong mắt trước khi sử dụng viên cấy) từ 10-20%, 20-30%, hoặc 10-50% và có thể, trong một vài trường hợp, duy trì ở mức dưới IOP cơ sở từ 20 đến 30% trong ít nhất 2 tháng, 2-3 tháng, trong 4 tháng hoặc hơn, và trong một vài trường hợp trong 6 đến 12 tháng hoặc hơn sau khi cấy viên cấy đơn.

Viên cấy có thể được cấy vào vùng hốc mắt của mắt bệnh nhân để làm giảm áp suất trong mắt và nhờ đó điều trị chứng tăng nhãn áp và tình trạng bệnh về mắt có liên quan đến chứng tăng áp suất trong mắt, bao gồm chứng glôcôm. Viên cấy chứa bimatoprost được mô tả ở đây đặc biệt được tạo kích cỡ và bào chế để cấy vào tiền phòng mắt, nhưng có thể được sử dụng trong thể kính của mắt (bằng cách tiêm trong mắt) nếu cần và có lẽ cần ở một vài bệnh nhân có góc tiền phòng nhỏ hoặc hẹp hoặc ở các bệnh nhân bị glôcôm góc đóng. Độ rộng của góc tiền phòng có thể được phân loại theo hệ thống Shaffer (Shaffer RN. (1960) 'Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy, and perimetry' *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 64:112-127). Các góc cấp 1 và cấp 2 Shaffer có thể được coi là hẹp. Tốt hơn nếu điều trị các bệnh nhân có góc cấp 1 hoặc cấp 2 Shaffer bằng cách cấy viên cấy trong thể kính của mắt chứ không phải là tiền phòng để làm giảm khả năng gây độc giác mạc. Các bệnh nhân có các góc mở, như các bệnh nhân có các góc cấp 3 và cấp 4 Shaffer, có thể là các bệnh nhân dự tuyển để thử viên cấy trong tiền phòng hoặc viên cấy trong thể kính.

Mặc dù ban đầu được phát triển để phân phối kéo dài bimatoprost, nhưng viên cấy trong mắt, hoặc hệ phân phối dược chất, được mô tả ở đây cũng có thể hữu dụng để phân phối các prostamit khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất có công thức I, nêu dưới đây.

Nói chung, viên cấy trong mắt theo sáng chế chứa bimatoprost làm hoạt chất, chất nền polyme dễ thoái biến sinh học, và tùy ý polyetylen glycol. Bimatoprost (hoặc prostamit khác) có thể chiếm từ 5% đến 90% trọng lượng viên cấy, hoặc từ 5% đến 30% trọng lượng viên cấy, hoặc từ 18 đến 22% trọng lượng viên cấy, nhưng tốt hơn nếu chiếm 20% trọng lượng viên cấy. Chất nền polyme dễ thoái biến sinh học thường là một hỗn hợp gồm ít nhất ba polyme dễ thoái biến sinh học khác nhau độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các polyme poly(D,L-lactit) (PLA) và polyme

poly(D,L-lactit-co-glycolit) (PLGA). Ví dụ, chất nền polyme dễ thoái biến sinh học có thể chứa hoặc bao gồm polyme dễ thoái biến sinh học thứ nhất, thứ hai và thứ ba mà khác nhau bởi đơn vị lặp, độ nhớt riêng, hoặc nhóm đầu, hoặc tổ hợp của chúng. Trong một vài trường hợp, chất nền polyme dễ thoái biến sinh học theo sáng chế có thể bao gồm các polyme dễ thoái biến sinh học thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư độc lập được chọn từ nhóm bao gồm polyme poly(D,L-lactit) (PLA) và polyme poly(D,L-lactit-co-glycolit) (PLGA), trong đó các polyme thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư khác nhau bởi đơn vị lặp, độ nhớt riêng, hoặc nhóm đầu hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Tùy thuộc vào tác nhân ngắt mạch được sử dụng trong quá trình tổng hợp polyme, mà polyme PLA hoặc PLGA có thể có nhóm đầu axit carboxylic tự do hoặc nhóm đầu este alkyl, và có thể được dùng để chỉ ở đây là polyme PLA hoặc PLGA có nhóm đầu axit hoặc nhóm đầu este (hoặc có đuôi este), tương ứng.

Theo một phương án, chất nền polyme dễ thoái biến sinh học chứa hoặc bao gồm các polyme dễ thoái biến sinh học thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba, trong đó polyme dễ thoái biến sinh học thứ nhất là polyme poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,35dl/g, polyme thứ hai là polyme poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g, và polyme thứ ba là polyme poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este có tỷ lệ mol D,L-lactit:glycolit nằm trong khoảng từ 73:27 đến 77:23, hoặc 75:25, và độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g, trong đó độ nhớt riêng của mỗi polyme được xác định đối với 0,1% trọng lượng/thể tích dung dịch polyme trong clorofom ở nhiệt độ 25°C.

Prostamit chứa trong viên cấy có thể được phân phối đều hoặc không đều nhờ chất nền polyme dễ thoái biến sinh học. Prostamit có thể được phân tán trong chất nền polyme dễ thoái biến sinh học.

Như nêu trên, viên cấy có thể còn chứa polyetylen glycol. Polyetylen glycol chứa trong viên cấy có thể có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 3000 đến 20.000g/mol. Theo một phương án, viên cấy chứa polyetylen glycol 3350 (PEG 3350). Polyetylen glycol thường được kết hợp với chất nền polyme dễ thoái biến sinh học. Ví dụ, polyetylen glycol có thể được phân tán trong chất nền polyme dễ thoái biến sinh học.

Viên cấy chứa prostamit theo sáng chế được bào chế để i) giảm thiểu sự trương nở của viên cấy ở phần bên trong mắt chứa chất lỏng, ii) đẩy nhanh sự thoái biến viên cấy để làm giảm dần tải lượng dược chất, và iii) để giải phóng dược chất ở tốc độ hầu như không đổi (hoặc gần tuyến tính) trong một thời gian dài, có thể là hai tháng hoặc hơn hai tháng sau khi cấy trong mắt. Viên cấy như vậy được coi là rất thích hợp để làm giảm áp suất trong mắt trong thời gian dài đối với mắt bị tăng áp. Như được bàn luận trên đây, viên cấy được tạo kích cỡ để nằm vừa trong góc tiền phòng (còn được gọi là góc mỏng mắt giác mạc) của mắt (cụ thể là mắt người) mà không tiếp xúc hoặc không làm tổn thương nội mô giác mạc. Việc làm giảm thiểu sự tiếp xúc giữa viên cấy và nội mô giác mạc có thể làm giảm hoặc loại trừ khả năng tiến triển phù giác mạc ở bệnh nhân, một tình trạng bệnh mà có thể làm giảm thị lực và có thể dẫn đến mất thị lực.

Về điểm này, theo một phương án sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học để làm giảm áp suất trong mắt hoặc tăng nhãn áp ở bệnh nhân, viên cấy này chứa chất nền polyme dễ thoái biến sinh học và prostamit làm hoạt chất được kết hợp với chất nền polyme dễ thoái biến sinh học, trong đó chất nền polyme dễ thoái biến sinh học chứa hoặc bao gồm:

a) R203S, là một poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,35dl/g;

b) R202H, là một poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g;

c) RG752S, là một poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este có tỷ lệ mol D,L-lactit:glycolit bằng 75:25 và độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g; và

d) polyetylen glycol 3350;
trong đó prostamit chiếm 20% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este chiếm 20% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit chiếm 15% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este chiếm 40% trọng lượng viên cấy, và trong đó polyetylen glycol (PEG) 3350 chiếm 5% trọng lượng viên cấy, trong đó độ nhớt riêng của mỗi polyme poly(D,L-lactit) và poly(D,L-lactit-co-glycolit) được đo đối với 0,1% dung dịch polyme trong clorofom

ở nhiệt độ 25°C.

Theo một vài phương án, prostamit là hợp chất có công thức I. Theo một phương án prostamit là bimatoprost.

Ví dụ về viên cấy nội nhãn để dùng trong phương pháp điều trị tình trạng bệnh về mắt theo sáng chế bao gồm các viên cấy nêu trong bảng 1 và 2, dưới đây. Ví dụ, viên cấy nội nhãn để làm giảm áp suất trong mắt và sự tăng nhãn áp ở bệnh nhân có thể chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng, R203S với lượng 15% trọng lượng, RG858S với lượng 20% trọng lượng, RG752S với lượng 40% trọng lượng, và polyetylen glycol 3350 với lượng 5% trọng lượng. RG858S là một poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 1,3 đến 1,7dl/g và tỷ lệ D,L-lactit so với glycolit nằm trong khoảng từ 83:17 đến 87:13, hoặc bằng 85:15.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học để điều trị tình trạng bệnh về mắt ở mắt của bệnh nhân, viên cấy này chứa bimatoprost với lượng nằm trong khoảng từ 18 đến 22% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), R203S với lượng nằm trong khoảng từ 18 đến 22% trọng lượng, R202H với lượng nằm trong khoảng từ 13,5 đến 16,5% trọng lượng, RG752S với lượng nằm trong khoảng từ 36 đến 44% trọng lượng, và polyetylen glycol với lượng nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5% trọng lượng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học để điều trị tình trạng bệnh về mắt ở mắt của bệnh nhân, trong đó viên cấy này chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), R203S với lượng 20% trọng lượng, R202H với lượng 15% trọng lượng, RG752S với lượng 40% trọng lượng, và polyetylen glycol với lượng 5% trọng lượng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học để điều trị tình trạng bệnh về mắt ở mắt của bệnh nhân, trong đó viên cấy này chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), RG858S với lượng 15% trọng lượng, RG752S với lượng 35% trọng lượng, RG755S với lượng 15% trọng lượng, và RG502S với lượng 15% trọng lượng. RG755S là một poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este, độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,50 đến 0,70dl/g (như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ

25°C), và tỷ lệ mol D,L-lactit:glycolit nằm trong khoảng từ 73:27 đến 77:23, hoặc 75:25. RG502S là một poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este, độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dbg (như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ 25°C), và tỷ lệ D,L-lactit:glycolit nằm trong khoảng từ 48:52 đến 52:48, hoặc 50:50.

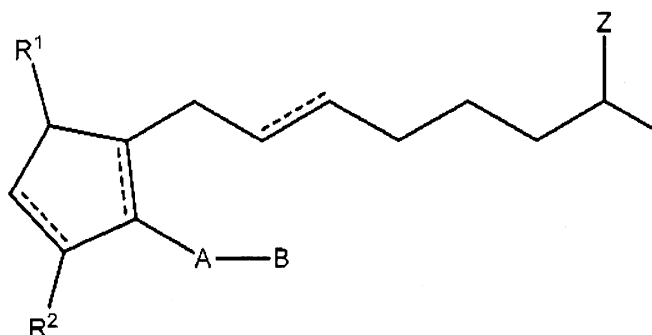
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học để điều trị tình trạng bệnh về mắt ở mắt của bệnh nhân, trong đó viên cấy này chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), RG858S với lượng 30% trọng lượng, RG752S với lượng 40% trọng lượng, RG502 với lượng 5% trọng lượng, và RG502H với lượng 5% trọng lượng. RG502H là một poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu axit, độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g (như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ 25°C), và tỷ lệ D,L-lactit:glycolit bằng 50:50 (như ví dụ RG502H).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), RG752S với lượng 20% trọng lượng, RG755S với lượng 50% trọng lượng, RG502 với lượng 5% trọng lượng, và RG502H với lượng 5% trọng lượng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), RG752S với lượng 25% trọng lượng, RG755S với lượng 50% trọng lượng, và RG502 với lượng 5% trọng lượng.

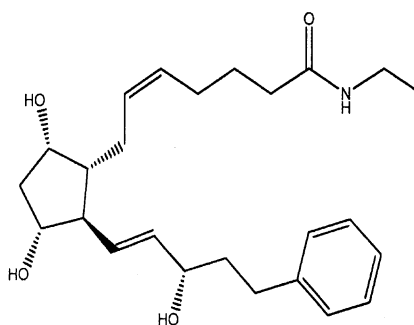
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), RG752S với lượng 30% trọng lượng, RG502 với lượng 20% trọng lượng, và RG858S với lượng 30% trọng lượng.

Như nêu trên, công thức bào chế viên cấy theo sáng chế có thể chứa bimatoprost hoặc prostamit khác. Theo một vài phương án, prostamit chứa trong viên cấy chứa hợp chất có công thức (I):



trong đó các liên kết đứt đoạn là liên kết đơn hoặc liên kết đôi mà có thể có trong cấu hình cis hoặc trans, A là gốc alkylen hoặc alkenylen có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, gốc này có thể được gián đoạn bởi một hoặc nhiều gốc oxit và được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, oxo, alkyloxy hoặc alkylcarboxy trong đó gốc alkyl này có từ một đến sáu nguyên tử cacbon; B là gốc xycloalkyl có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, hoặc gốc aryl, được chọn từ nhóm bao gồm các gốc hydrocarbyl aryl và heteroaryl có từ bốn đến mười nguyên tử cacbon, trong đó nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử nitơ, oxy và lưu huỳnh; X là $-N(R^4)_2$ trong đó R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon; Z là $=O$; một trong số R^1 và R^2 là $=O$, nhóm $-OH$ hoặc $-O(CO)R^6$, và nhóm còn lại là $-OH$ hoặc $-O(CO)R^6$, hoặc R^1 là $=O$ và R^2 là H, trong đó R^6 là nhóm hydrocacbon không vòng no hoặc không no có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, hoặc $-(CH_2)_mR^7$ trong đó m là 0 hoặc một số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 10, và R^7 là gốc xycloalkyl, có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, hoặc hydrocarbyl aryl hoặc gốc heteroaryl, như nêu trên.

Theo một phương án cụ thể hơn, prostamit chứa trong viên cấy là bimatoprost, có công thức hóa học sau:



Bimatoprost

Số đăng ký CAS 155206-00-1

Các ví dụ khác về prostamit (các amit prostaglandin $F_{2\alpha}$) có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các amit prostaglandin $F_{2\alpha}$ được mô tả trong tài liệu của Woodward và các đồng tác giả (2008) “Prostamides (prostaglandin etanolamides) and their pharmacology” *British J. Pharmacology* 153:410-419; và Schuster et al. (2000) “Synthetic modification of prostaglandin $F_{2\alpha}$ indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter” *Molecular Pharmacology* 58:1511-1516; và các amit prostaglandin $F_{2\alpha}$ được mô tả trong các patent Mỹ số 5,688,819 và 5,834,498.

Chất nền polyme dễ thoái biến sinh học của viên cấy theo sáng chế có thể giải phóng prostamit ở tốc độ sao cho kéo dài sự giải phóng lượng hữu hiệu để điều trị của prostamit khỏi viên cấy trong khoảng thời gian hai tháng kể từ thời điểm mà viên cấy được cấy trong vùng hốc mắt của mắt. Trong một vài trường hợp, viên cấy này có thể hữu hiệu để làm giảm áp suất trong mắt trong ít nhất là 4 tháng, trong 4 đến 6 tháng hoặc hơn, trong 6 đến 12 tháng, hoặc trong 12 đến 24 tháng sau khi cấy viên cấy vào mắt. Viên cấy đặc biệt được thiết kế để cấy vào tiền phòng mắt, song cũng có thể thích hợp để cấy vào các vùng hốc mắt khác để điều trị các tình trạng bệnh như chứng glôcôm và tăng nhãn áp, hoặc nói chung để làm giảm IOP trong mắt. Do đó, ví dụ, viên cấy theo sáng chế có thể được cấy vào tiền phòng, hậu phòng, hoặc thể kính của mắt. Trong một vài trường hợp, viên cấy có thể được cấy dưới kết mạc hoặc vùng dưới bao trong mắt.

Polyetylen glycol (PEG) theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên có thể có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 3.000 đến 20.000g/mol. Theo các phương án được ưu tiên, polyetylen glycol trong viên cấy là PEG 3350. Ví dụ, theo một phương án sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), R203S với lượng 20% trọng lượng, R202H với lượng 15% trọng lượng, RG752S với lượng 40% trọng lượng, và polyetylen glycol 3350 với lượng 5% trọng lượng (công thức 2). Thông thường hơn nữa, viên cấy có thể chứa bimatoprost với lượng nằm trong khoảng từ 18 đến 22% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), R203S với lượng nằm trong khoảng từ 18 đến 22% trọng lượng, R202H với lượng nằm trong khoảng từ 13,5 đến 16,5% trọng lượng, RG752S với lượng nằm trong

khoảng từ 36 đến 44% trọng lượng, và polyetylen glycol với lượng nằm trong khoảng từ 3,5 đến 6,5%.

Viên cấy nội nhãn theo sáng chế có thể hữu hiệu để làm giảm áp suất trong mắt ở mắt có nhãn áp bình thường hoặc nhãn áp tăng trong một thời gian dài. Theo một vài phương án về phương pháp theo sáng chế, bệnh nhân có thể bị chứng glôcôm nhãn áp bình thường (normal tension glaucoma-NTG), với áp suất trong mắt nằm trong khoảng từ 11 đến 21mmHg. Các bệnh nhân này có thể cần nhãn áp thấp hơn để làm giảm nguy cơ tổn thương thần kinh thị giác tiến triển và mất thị trường, và có thể có lợi khi sử dụng viên cấy theo sáng chế trong mắt. Do đó, viên cấy theo sáng chế có thể hữu hiệu để điều trị chứng glôcôm ở mọi thể, kể cả chứng glôcôm được đặc trưng bởi tăng nhãn áp, cũng như là chứng glôcôm nhãn áp thấp hoặc nhãn áp bình thường, nhờ đó các bệnh nhân này cũng có thể có lợi nhờ giảm thêm áp suất trong mắt.

Viên cấy có thể hữu hiệu để làm giảm áp suất trong mắt từ 10 đến 20%, từ 20 đến 30%, và có thể từ 30 đến 40% hoặc lớn hơn (với tốc độ giải phóng được chất nhanh hơn), so với áp suất trong mắt (IOP) trước khi cấy viên cấy, trong 2 tháng hoặc hơn, 4 tháng hoặc hơn, và có thể 6 tháng hoặc hơn, sau khi cấy viên cấy vào mắt. Viên cấy như vậy có thể còn hữu hiệu để làm giảm nguy cơ tiến triển, làm chậm sự khởi phát, hoặc làm chậm sự tiến triển tổn thương do glôcôm ở mắt bệnh nhân. Tổn thương do glôcôm ở mắt có thể bao gồm tổn thương chức năng và/hoặc cấu trúc của thần kinh thị giác và sự chết tế bào hạch, mà có thể dẫn đến mất thị trường ngoại biên và cuối cùng mất thị lực trung tâm dẫn đến mù hoàn toàn. Tăng IOP là một yếu tố nguy cơ chủ yếu dẫn đến mất thị trường do glôcôm.

Do đó, viên cấy theo sáng chế có thể hữu hiệu để điều trị bệnh nhân bị hoặc được chẩn đoán bị tình trạng bệnh về mắt được chọn từ chứng glôcôm, chứng glôcôm góc mở, chứng glôcôm góc mở nguyên phát, chứng glôcôm góc đóng (đôi khi được gọi là chứng glôcôm góc khép), chứng glôcôm nhãn áp bình thường, chứng glôcôm nhãn áp thấp, chứng glôcôm giả tróc, chứng glôcôm tiến triển, hoặc chứng glôcôm sắc tố. Một hoặc nhiều viên cấy theo sáng chế cũng có thể hữu dụng để làm giảm và nhờ đó điều trị được chứng tăng nhãn áp hoặc tăng áp suất trong mắt. Ví dụ, viên cấy theo sáng chế có thể hữu hiệu để làm giảm áp suất trong mắt ở bệnh nhân bị chứng glôcôm góc mở, chứng glôcôm góc đóng, hoặc tăng nhãn áp. Bệnh nhân có thể là

người hoặc động vật có vú không phải người. Phương pháp điều trị thường bao gồm bước cấy viên cấy vào vùng hốc mắt của mắt bị tình trạng bệnh về mắt.

Nhờ khả năng giải phóng một lượng hữu hiệu để điều trị bimatoprost trong một thời gian dài (ví dụ, 60 ngày hoặc hơn), nên viên cấy theo sáng chế được cho là có khả năng làm giảm áp suất trong mắt ở bệnh nhân trong một thời gian dài (ví dụ, trong 4 tháng hoặc hơn) mà không cần tiêm thường xuyên vào mắt hoặc nhỏ đều đặn thuốc nhỏ mắt vào bề mặt mắt khi cần điều trị khu trú. Do đó, theo một vài phương án của sáng chế, viên cấy được mô tả ở đây có thể được sử dụng làm liệu pháp đơn (tức là được sử dụng một mình để kiểm soát IOP mà không sử dụng thêm các thuốc nhỏ mắt chống tăng áp khác) để làm giảm áp suất trong mắt ở bệnh nhân và nhờ đó điều trị được tình trạng bệnh về mắt như được mô tả ở đây. Tuy nhiên, viên cấy theo sáng chế có thể, nếu muốn được sử dụng trong liệu pháp đôi kết hợp với cùng một hoạt chất hoặc hoạt chất khác mà được dùng khu trú.

Do đó, theo một phương án sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh về mắt ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm cấy viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học theo sáng chế vào mắt bị tình trạng bệnh về mắt, nhờ đó điều trị được tình trạng bệnh về mắt ở mắt. Tốt hơn nếu viên cấy được cấy vào tiền phòng mắt, tuy nhiên cũng có thể được cấy vào hậu phòng (tức là vùng mắt ngay sau mống mắt ở khe thể mi) hoặc thể kính của mắt. Cấy trong thể kính (cấy thể kính) có thể được ưu tiên ở bệnh nhân có góc tiền phòng hẹp như các bệnh nhân có góc cấp 1 hoặc 2 Shaffer, trong đó mống mắt rất gần với vùng bề cùng giác mạc gần ngưỡng để bắt đầu gây tắc nghẽn dòng chảy thủy dịch dẫn đến làm tăng áp suất trong mắt. Các bệnh nhân có góc cấp 1 và 2 Shaffer cần sử dụng viên cấy trong thể kính chứ không phải là viên cấy trong tiền phòng để làm giảm khả năng gây độc giác mạc. Cấp 0 Shaffer được coi là góc đóng, trong đó mống mắt bịt kín hoàn toàn vùng bề cùng giác mạc, dẫn đến áp suất trong mắt cao và có thể gây tổn thương thần kinh thị lực và mù. Các bệnh nhân mà thích hợp hoặc dung nạp viên cấy tiền phòng với đường kính trương nở tối đa bằng 400µm hoặc hơn thường có góc cấp 3 đến 4 Shaffer (góc mở rộng), trong khi đó các góc cấp 1 và 2 Shaffer có thể chỉ thích hợp với viên cấy có đường kính trương nở tối đa nằm trong khoảng từ 200µm đến 400µm.

Tốt hơn nếu viên cấy cung cấp liều hữu hiệu để điều trị prostamit cho mắt

trong ít nhất là hai tháng sau khi cấy vào mắt, và sẽ làm giảm tình trạng bệnh về mắt, hoặc ít nhất một dấu hiệu hoặc triệu chứng, hoặc yếu tố nguy cơ có liên quan đến tình trạng bệnh về mắt, trong ít nhất 1 tháng, hoặc trong ít nhất 2, hoặc 4 tháng sau khi cấy viên cấy trong tiền phòng mắt. Nếu muốn, có thể cấy nhiều hơn một viên cấy trong mắt. Ví dụ, hai viên cấy có thể được cấy trong tiền phòng hoặc thể kính của mắt để phân phối một liều lớn prostamit. Ví dụ, theo một phương pháp mắt có thể được dùng liều với 20 μ g bimatoprost, bằng cách cấy hai viên cấy 50 μ g (mỗi viên chứa 20% trọng lượng bimatoprost) vào tiền phòng mắt đồng thời chứ không phải là sử dụng một viên cấy đơn 100 μ g. Sử dụng hai viên cấy nhỏ hơn giúp cải thiện khả năng dung nạp viên cấy ở mắt và còn làm giảm nguy cơ viên cấy tiếp xúc với nội mô giác mạc, nhờ đó làm giảm hoặc loại bỏ hoàn toàn khả năng giảm mật độ tế bào nội mô giác mạc ở mắt và sự khởi phát phù giác mạc.

Một ví dụ về viên cấy nội nhãn chứa prostamit theo sáng chế là viên cấy nội nhãn được ép đùn có công thức 2, như nêu trong bảng 1, dưới đây. Theo một vài phương án, viên cấy này có công thức bất kỳ trong số các công thức 2-8 và được tạo kích cỡ để cấy trong tiền phòng mắt. Tốt hơn nếu viên cấy tiền phòng nằm vừa trong góc tiền phòng mà không tiếp xúc hoặc cọ xát vào nội mô giác mạc sau khi cấy trong mắt.

Như nêu trên, ví dụ về tình trạng bệnh về mắt theo phương pháp này bao gồm tăng áp suất trong mắt, tăng nhãn áp, và chứng glôcôm, kể cả, ví dụ chứng glôcôm góc mở hoặc chứng glôcôm góc đóng. Mặc dù nhiều prostamit có thể được phân phối bằng phương pháp theo sáng chế, nhưng viên cấy được mô tả ở đây đặc biệt hữu dụng để phân phối (và do đó sẽ chứa làm hoạt chất duy nhất) bimatoprost.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm áp suất trong mắt của động vật có vú, trong đó phương pháp này bao gồm cấy viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học theo sáng chế trong mắt của động vật có vú, nhờ đó viên cấy cung cấp prostamit cho mắt với lượng hữu hiệu để làm giảm áp suất trong mắt. Theo một vài phương án về phương pháp này, động vật có vú là người bệnh mà bị áp suất trong mắt tăng, tăng nhãn áp, hoặc chứng glôcôm, và viên cấy được cấy trong tiền phòng của (các) mắt bị bệnh của bệnh nhân. Viên cấy có thể hữu hiệu để làm giảm áp suất trong mắt trong ít nhất hai tháng sau khi cấy trong tiền phòng mắt. Trong một vài trường

hợp, viên cấy có thể làm giảm áp suất trong mắt trong 6 đến 12 tháng hoặc hơn 12 tháng sau khi cấy viên cấy trong mắt. Theo một phương án, prostamit chứa trong viên cấy là bimatoprost. Tốt hơn nếu viên cấy được tạo kích cỡ và được bào chế để cấy trong tiền phòng mắt và không tiếp xúc và/hoặc không làm tổn thương nội mô giác mạc sau khi cấy trong tiền phòng mắt, như ví dụ mắt của người. Việc loại trừ sự tiếp xúc giữa viên cấy và nội mô giác mạc có thể làm giảm nguy cơ giảm mật độ tế bào nội mô giác mạc và sự khởi phát phù giác mạc ở mắt.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm giảm áp suất trong mắt ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm cấy viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học trong mắt của bệnh nhân, nhờ đó làm giảm áp suất trong mắt trong một thời gian dài như, ví dụ, ít nhất một tháng, hai tháng, hoặc ít nhất bốn tháng. Trong một vài trường hợp, bệnh nhân có thể bị chứng glôcôm góc mở, hoặc cụ thể hơn là chứng glôcôm góc mở nguyên phát, và/hoặc tăng nhãn áp. Viên cấy sử dụng trong phương pháp này có thể là viên cấy bất kỳ trong số các viên cấy chứa prostamit nêu ở đây. Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp này bao gồm cấy viên cấy nội nhãn được ép đùn có công thức 2 trong mắt của bệnh nhân. Viên cấy có thể được cấy trong tiền phòng, thể kính, hoặc hậu phòng của mắt, chẳng hạn. Trong một vài trường hợp, viên cấy có thể đặc biệt được cấy trong góc tiền phòng (góc móng mắt giác mạc) của mắt, và thậm chí cụ thể hơn là góc dưới móng mắt giác mạc của mắt.

Ví dụ về các tác dụng có lợi để điều trị mà có thể thu được bằng phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở giảm áp suất trong mắt. Trong một vài trường hợp, phương pháp này có thể làm chậm hoặc ức chế sự tiến triển của chứng glôcôm hoặc tổn thương ở mắt do chứng glôcôm, và/hoặc làm chậm hoặc cản trở mất thị trường ở bệnh nhân, so với các bệnh nhân không sử dụng viên cấy.

Viên cấy theo sáng chế có thể được cấy vào mắt bằng nhiều phương pháp khác nhau nhờ thiết bị phân phối viên cấy vào mắt thích hợp. Một ví dụ về thiết bị này có thể bao gồm thiết bị được mô tả trong patent Mỹ số 6,899,717.

Theo một phương án, viên cấy được cấy vào mắt bằng cách sử dụng thiết bị phân phối trong mắt, thiết bị này bao gồm một khoang chứa kéo dài và một kim luân kéo dài theo chiều dọc từ khoang chứa, kim luân có một đầu gần và một đầu nhọn xa

và có đường dẫn kéo dài qua nó, đường dẫn có đường kính bên trong đủ để nhận viên cấy và cho phép viên cấy đi qua đường dẫn và vào trong mắt của bệnh nhân. Thiết bị này còn bao gồm một thanh đẩy hoặc pittông được nối hoạt động được bằng mỗi nối được khởi động bởi người dùng để tiêm viên cấy qua đường dẫn vào trong mắt.

Một phương án khác của sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học vào trong mắt của bệnh nhân, thiết bị này bao gồm viên cấy nội nhãn theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, khoang chứa kéo dài và kim luôn kéo dài theo chiều dọc từ khoang chứa, kim luôn có một đầu gần, một đầu nhọn xa, và đường dẫn kéo dài qua nó, đường dẫn có đường kính trong đủ để nhận viên cấy nội nhãn và cho phép viên cấy di chuyển qua đường dẫn và vào trong mắt của bệnh nhân. Kim luôn có thể là kim 25 gauge, 26 gauge, 27 gauge, 28 gauge, 29 gauge, hoặc 30 gauge, hoặc mặt khác có thể được mô tả là có đường kính trong và ngoài tương đương với các đường kính trong và ngoài của kim 25 gauge, 26 gauge, 27 gauge, 28 gauge, 29 gauge, hoặc 30 gauge. Ngoài ra, kim có thể là kim thành mỏng hoặc thành siêu mỏng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế viên cấy nội nhãn chứa prostamit để thoái biến sinh học mà giải phóng một lượng hữu hiệu để điều trị prostamit trong mắt trong ít nhất 60 ngày (hai tháng). Phương pháp này thường bao gồm việc trộn prostamit, ít nhất ba polyme để thoái biến sinh học, và tùy ý polyetylen glycol để tạo thành một hỗn hợp gồm các thành phần, trộn hỗn hợp này để tạo thành hỗn hợp đã trộn, gia nhiệt hỗn hợp đã trộn này, sau đó ép đùn hỗn hợp đã gia nhiệt để tạo thành sợi, và sau đó cắt sợi này để tạo thành viên cấy thích hợp để cấy vào vùng hốc mắt của mắt bệnh nhân. Ví dụ, viên cấy có thể được cắt đến chiều dài thích hợp (được tạo kích cỡ) để cấy vào tiền phòng hoặc thể kính của mắt bệnh nhân. Mỗi thành phần có thể được sử dụng ở dạng bột khô hoặc ở dạng chất rắn khô. Do đó, bước trộn có thể bao gồm bước trộn bột khô. Ít nhất ba polyme để thoái biến sinh học có thể được chọn từ nhóm bao gồm polyme poly(D,L-lactit) (PLA) và polyme poly(D,L-lactit-co-glycolit) (PLGA). Ví dụ, ít nhất ba polyme để thoái biến sinh học có thể bao gồm polyme để thoái biến sinh học thứ nhất, thứ hai và thứ ba mà khác nhau bởi đơn vị lặp, độ nhớt riêng, và/hoặc nhóm đầu. Trong một vài trường hợp, ít nhất ba polyme để thoái biến sinh học có thể bao gồm polyme để thoái biến sinh học

thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư mà khác nhau. Các polyme dễ thoái biến sinh học thứ nhất, thứ hai, thứ ba và tùy ý thứ tư có thể được chọn từ các polyme PLA và PLGA có nhóm đầu axit và nhóm đầu este. Ví dụ, polyme dễ thoái biến sinh học thứ nhất, thứ hai, thứ ba và tùy ý thứ tư được dùng để bào chế viên cấy theo phương pháp nêu trên có thể được chọn từ nhóm chứa các polyme dễ thoái biến sinh học RESOMER® R203S, R202H, RG502, RG502H, RG752S, RG755S, và RG858S, trong đó RG502 là poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este và độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dkg và tỷ lệ D,L-lactit:glycolit bằng 50:50, RG502H là poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu axit và độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g, và tỷ lệ D,L-lactit:glycolit bằng 50:50, và RG755S là poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,50 đến 0,70dkg và tỷ lệ D,L-lactit:glycolit bằng 75:25. Theo một phương án, polyetylen glycol là polyetylen glycol 3350 (PEG 3350).

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học chứa bước trộn prostamit với a) poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,35dkg, b) poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dkg, và c) poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dkg và tỷ lệ mol giữa D,L-lactit so với glycolit bằng 75:25, và với polyetylen glycol 3350, ép đùn hỗn hợp này để tạo thành sợi, sau đó cắt sợi này đến chiều dài thích hợp để cấy trong tiền phòng hoặc thể kính của mắt nhờ đó tạo ra viên cấy nội nhãn, trong đó prostamit chiếm 20% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este chiếm 20% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit chiếm 15% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este chiếm 40% trọng lượng viên cấy, và polyetylen glycol 3350 chiếm 5% trọng lượng viên cấy.

Một phương án khác đề xuất viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trên đây.

Trừ khi được quy định khác, độ nhớt riêng của các polyme PLA và PLGA nêu ở đây được đo đối với 0,1% dung dịch polyme trong clorofom ở nhiệt độ 25°C.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 thể hiện mức giải phóng tích lũy in vitro của bimatoprost (ở dạng phần trăm tổng lượng bimatoprost được tải trong viên cấy) khỏi viên cấy được ép đùn có công thức 1 hoặc công thức 2 (xem bảng 1) theo thời gian, sau khi cho viên cấy vào dung dịch nước muối được đệm phosphat 0,01M (pH=7,4) ở nhiệt độ 37°C. Mỗi số liệu là kết quả trung bình của 3 đến 4 mẫu lặp. Mỗi viên cấy trong nghiên cứu này có khối lượng 50 μ g và có chiều dài bằng 1,05mm và đường kính bằng 200 μ m.

FIG.2A và B thể hiện sự thay đổi về đường kính và chiều dài (tức là, mức trương nở) của viên cấy được ép đùn có công thức 1 hoặc công thức 2 theo thời gian trong dung dịch nước muối được đệm phosphat 0,01M (pH=7,4) ở nhiệt độ 37°C. Trọng lượng ban đầu của viên cấy là 50 μ g, và chiều dài và đường kính ban đầu của viên cấy trong các nghiên cứu này là 1,05mm và 200 μ m, tương ứng.

FIG.3 thể hiện mức trương nở và mức thoái biến của viên cấy được ép đùn có công thức 1 hoặc công thức 2 in vitro theo thời gian sau khi cho viên cấy vào dung dịch nước muối được đệm phosphat (pH=7,4) ở nhiệt độ 37°C. Các hình ảnh của viên cấy được ghi lại ở độ phóng đại bằng 150 lần ở các thời điểm khác nhau và chiều dài và đường kính được đo. Mỗi viên cấy ban đầu có chiều dài bằng 1,05mm và đường kính bằng 200 μ m và tổng trọng lượng ban đầu của mỗi viên cấy là 50 μ g.

FIG.4 thể hiện mức giảm IOP trong mắt chó sau khi tiêm tiền phòng viên cấy chứa bimatoprost.

FIG.5 thể hiện sự thay đổi đường kính đồng tử trong mắt chó theo thời gian sau khi tiêm tiền phòng viên cấy chứa bimatoprost.

FIG.6 thể hiện sự thay đổi về mật độ tế bào nội mô giác mạc trung bình trong mắt sau khi nhận viên cấy chứa bimatoprost được ép đùn trong tiền phòng. Một viên cấy được cấy vào mắt phải của mỗi con chó trong các nhóm 2, 3, 4, và 5. Mỗi viên cấy có công thức 1 và chứa 20, 30, 40, hoặc 50 μ g bimatoprost, như được thể hiện trong các dấu ngoặc đơn. Tổng trọng lượng của viên cấy được tiêm bằng gần 5 lần trọng lượng của bimatoprost, vì mỗi viên cấy chứa 20% trọng lượng bimatoprost (xem công thức 1 trong bảng 1). Do đó, các con chó trong các nhóm 2, 3, 4, và 5 nhận viên cấy mà có trọng lượng 100, 150, 200, và 250 μ g, tương ứng. Trục x thể hiện thời gian từ khi dùng liều.

FIG.7 thể hiện mặt cắt ngang của mắt động vật có vú.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Để nhằm mục đích mô tả, các tác giả sáng chế sử dụng các thuật ngữ sau như được định nghĩa trong phần này, trừ khi ngữ cảnh của từ chỉ ra nghĩa khác.

Các thuật ngữ

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "viên cấy nội nhãn" và "hệ phân phối được chất nội nhãn" được dùng để chỉ vật hoặc bộ phận mà được tạo hình, tạo kích cỡ, hoặc mặt khác được định hình để cấy vào mắt và có khả năng phân phối một lượng được chất để điều trị tới mắt. Viên cấy nội nhãn và hệ phân phối được chất theo sáng chế thường tương thích sinh học với các điều kiện sinh lý của mắt và không gây ra các tác dụng phụ hoặc phản ứng miễn dịch bất lợi. Tốt hơn nếu viên cấy dễ thoái biến sinh học hoàn toàn. Viên cấy nội nhãn có thể được cấy trong mắt mà không gây cản trở thị lực của mắt. Các ví dụ không giới hạn bao gồm các sợi hoặc thanh được ép đùn chứa chất nền polyme dễ thoái biến sinh học và hoạt chất, như bimatoprost, đi kèm với chất nền polyme và có đường kính và chiều dài được cắt thích hợp để cấy vào vùng hốc mắt của mắt, như tiền phòng.

"Viên cấy tiền phòng" là viên cấy nội nhãn mà được bào chế, được tạo kích cỡ, hoặc mặt khác được định hình để cấy trong tiền phòng của mắt. Tiền phòng mắt được dùng để chỉ một khoang chứa dịch nằm trong mắt giữa mống mắt và bề mặt giác mạc trong cùng (nội mô giác mạc). Tốt hơn nếu viên cấy tiền phòng nằm vừa trong góc tiền phòng, chỗ nối giữa bề mặt trước của mống mắt và bề mặt sau của giác mạc, mà không tiếp xúc với nội mô giác mạc và nhờ đó không làm tổn thương giác mạc, viêm hoặc phù, hoặc cọ xát mống mắt.

Viên cấy "thể kính" là viên cấy nội nhãn được tạo kích cỡ để cấy vào thể kính của mắt.

Như được sử dụng ở đây, "kết hợp với chất nền polyme dễ thoái biến sinh học" có thể có nghĩa là một hoặc nhiều thành phần được kết hợp với, được phân tán trong, được liên kết với, phủ hoặc bao quanh. Thông thường, prostamit không được liên kết cộng hóa trị với chất nền polyme và được phân tán trong và/hoặc qua cốt.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vùng hốc mắt" hoặc "vị trí mắt" thường được dùng để chỉ vùng bất kỳ của nhãn cầu, kể cả phần trước và phần sau của mắt, và

thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các mô cấu trúc hoặc chức năng (ví dụ, đối với thị lực) hoặc trong nhãn cầu, hoặc các mô hoặc các lớp tế bào mà ngăn một phần hoặc toàn bộ phần trong hoặc phần ngoài của nhãn cầu. Các ví dụ cụ thể về các vùng mắt trong mắt bao gồm tiền phòng, hậu phòng, khoang dịch kính, thể kính, màng mạch, vùng trên màng mạch, kết mạc, vùng dưới kết mạc, vùng dưới bao, vùng thượng củng mạc trên củng mạc, vùng trong giác mạc, vùng nội mô giác mạc, củng mạc, ngoại vi võng mạc, các vùng không mạch do phẫu thuật, điểm vàng ở mắt, và võng mạc.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tình trạng bệnh về mắt" là bệnh, hội chứng hoặc tình trạng bệnh mà gây ảnh hưởng hoặc có liên quan đến mắt hoặc một trong số các phần hoặc các vùng của mắt. Tình trạng bệnh về mắt có thể được phân loại là tình trạng bệnh về mắt phía trước hoặc phía sau. Nói rộng hơn, mắt bao gồm nhãn cầu và các mô và thủy dịch mà tạo nên nhãn cầu, các cơ quanh mắt (như các cơ chéo và cơ thẳng) và phần dây thần kinh thị giác mà nằm trong hoặc liền kề với nhãn cầu. Ví dụ về tình trạng bệnh về mắt trong phạm vi sáng chế bao gồm tăng áp suất trong mắt, tăng nhãn áp, và chứng glôcôm. Chứng glôcôm ở bệnh nhân có thể còn được phân loại là chứng glôcôm góc mở hoặc chứng glôcôm góc đóng. Đặc biệt là bệnh nhân có thể được chẩn đoán bị chứng glôcôm góc mở nguyên phát.

Tình trạng bệnh về mắt phía trước là bệnh, hội chứng hoặc tình trạng bệnh mà ảnh hưởng đến hoặc liên quan đến vùng hoặc vị trí mắt ở phía trước (tức là, phía trước của mắt), như cơ quanh mắt, mi mắt hoặc mô nhãn cầu hoặc thủy dịch mà nằm ở phía trước so với thành phía sau của bao thủy tinh thể hoặc cơ mi. Do đó, tình trạng bệnh về mắt phía trước chủ yếu tác động đến hoặc có liên quan đến màng kết, giác mạc, tiền phòng, móng mắt, thể mi, hậu phòng, thủy tinh thể hoặc bao thủy tinh thể và mạch máu và dây thần kinh mà tạo mạch hoặc phân bố các dây thần kinh ở vị trí hoặc vùng mắt phía trước. Chứng glôcôm cũng có thể được coi là tình trạng bệnh về mắt phía trước do mục đích lâm sàng của việc điều trị chứng glôcôm có thể là để làm giảm sự tăng áp suất thủy dịch ở tiền phòng mắt (tức là, giảm áp suất trong mắt).

Tình trạng bệnh về mắt phía sau là bệnh, hội chứng hoặc tình trạng bệnh mà chủ yếu tác động đến hoặc có liên quan đến vị trí hoặc vùng mắt ở phía sau như màng mạch hoặc củng mạc (ở vị trí sau so với mặt tinh thể qua thành sau của bao thủy tinh

thể), dịch kính, khoang dịch kính, võng mạc, dây thần kinh thị giác (tức là, đĩa thị giác), và mạch máu và các dây thần kinh mà tạo mạch hoặc phân bố các dây thần kinh ở vị trí hoặc vùng mắt phía sau. Chứng glôcôm cũng có thể được coi là tình trạng bệnh về mắt phía sau vì mục đích điều trị là để ngăn ngừa sự mất hoặc giảm thị lực do tổn thương hoặc mất tế bào võng mạc hoặc tế bào thần kinh thị giác (tức là, bảo vệ thần kinh mắt).

Áp suất trong mắt được dùng để chỉ áp suất chất lỏng trong mắt và được xác định bởi độ chênh lệch giữa tốc độ tiết và thoát thủy dịch. Gần 90% thủy dịch được tiết ra thoát ra qua vùng bè củng giác mạc trong tiền phòng. Ngăn cản sự thoát thủy dịch có thể dẫn đến tăng áp suất trong mắt. Một vài quần thể hoặc nhóm bệnh nhân bị chứng glôcôm nhãn áp bình thường (tức là, nhãn áp bình thường) có thể có IOP nằm trong khoảng từ 11 đến 21mmHg. Một vài bệnh nhân hoặc nhóm bệnh nhân bị tăng áp suất trong mắt hoặc tăng nhãn áp có thể có IOP lớn hơn 20 hoặc 21mmHg, như được đo bằng áp kế mắt. Viên cấy theo sáng chế được cho là có khả năng làm giảm áp suất trong mắt ở cả bệnh nhân bị chứng glôcôm nhãn áp bình thường và tăng nhãn áp.

Thuật ngữ "polyme dễ thoái biến sinh học" và "viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học" được dùng để chỉ polyme hoặc viên cấy nội nhãn mà thoái biến in vivo, và trong đó sự ăn mòn polyme hoặc viên cấy theo thời gian xảy ra đồng thời với hoặc sau khi giải phóng hoạt chất. Thuật ngữ "dễ thoái biến sinh học" và "dễ ăn mòn sinh học" là tương đương nhau và được sử dụng thay cho nhau ở đây. Polyme dễ thoái biến sinh học có thể là polyme đồng nhất, copolyme, hoặc polyme gồm nhiều hơn hai đơn vị polyme khác nhau. Ví dụ về các polyme dễ thoái biến sinh học trong phạm vi sáng chế là polyme poly(D,L-lactit) và copolyme poly(D,L-lactit-co-glycolit).

Thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "phương pháp điều trị" như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ việc làm giảm hoặc tiêu tan hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh về mắt, tổn thương ở mắt, hoặc để thúc đẩy quá trình làm lành mô mắt bị tổn thương. Phương pháp điều trị có thể hữu hiệu để làm giảm ít nhất một dấu hiệu hoặc triệu chứng của tình trạng bệnh về mắt hoặc yếu tố nguy cơ có liên quan đến tình trạng bệnh về mắt.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ lượng chất cần để điều trị tình trạng bệnh về mắt, hoặc làm giảm hoặc ngăn ngừa

tổn thương ở mắt mà không gây ra các tác dụng phụ bất lợi hoặc tiêu cực đến mắt hoặc vùng mắt.

"Hoạt chất," "dược chất", "chất điều trị", "chất có hoạt tính điều trị" và "chất có hoạt tính dược học" được dùng để chỉ một hợp chất hóa học mà tạo ra tác dụng điều trị ở bệnh nhân sử dụng nó và có thể được dùng để điều trị tình trạng bệnh về mắt ở bệnh nhân. Một ví dụ về chất có hoạt tính điều trị và chất điều trị trong phạm vi sáng chế là bimatoprost. Theo các phương án được ưu tiên, tác dụng điều trị là tác dụng làm giảm áp suất trong mắt (IOP), mà có thể được xác định bằng cách tra hợp chất này vào mắt và đánh giá liệu áp suất trong mắt có giảm sau khi tra hay không.

Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ "bệnh nhân" được dùng để chỉ đối tượng người hoặc động vật có vú không phải người cần điều trị tình trạng bệnh về mắt. Ví dụ, bệnh nhân có thể còn được phân loại là người bệnh. Thuật ngữ "động vật có vú" bao gồm cả người bệnh và động vật có vú không phải người. Các ví dụ không giới hạn về động vật có vú không phải người mà có thể là các đối tượng cho các phương pháp được mô tả theo sáng chế có thể bao gồm ngựa, chó, khỉ, lợn, thỏ và động vật có vú tương tự.

Thuật ngữ "tương thích sinh học" và "tương thích" có nghĩa là tương thích với mô sống hoặc hệ thống sống. Viên cấy và polyme tương thích sinh học tạo ra ít hoặc không tạo ra tác dụng độc, không có hại, hoặc phản ứng sinh lý với mô sống và không gây ra phản ứng miễn dịch.

"Profin giải phóng tích lũy" có nghĩa là tổng phần trăm tích lũy của hoạt chất (như bimatoprost) được giải phóng khỏi viên cấy vào vùng mắt *in vivo* theo thời gian hoặc vào môi trường giải phóng cụ thể *in vitro* theo thời gian.

"(Được tạo hình) hoặc được tạo kích cỡ thích hợp để đưa vào, cấy hoặc đặt vào vùng mắt" đối với viên cấy, có nghĩa là viên cấy mà có kích cỡ sao cho nó có thể được đưa vào, được cấy hoặc được đặt vào mắt mà không làm tổn thương mô quá mức hoặc giảm giảm thị lực hiện tại của bệnh nhân mà được cấy hoặc được đặt viên cấy này.

Mô tả

Viên cấy nội nhãn theo sáng chế có thể hữu hiệu để điều trị tình trạng bệnh về mắt của bệnh nhân, bao gồm tình trạng bệnh về mắt có liên quan đến tăng áp suất

trong mắt, và cụ thể hơn là hữu hiệu trong việc làm giảm ít nhất một dấu hiệu hoặc triệu chứng, hoặc yếu tố nguy cơ đối với chứng glôcôm. Phương pháp này thường bao gồm cấy viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học vào vùng hốc mắt của bệnh nhân bị tình trạng bệnh về mắt. Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp làm giảm áp suất trong mắt ở bệnh nhân bị tăng áp suất trong mắt, tăng nhãn áp, hoặc chứng glôcôm, bao gồm cấy viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học chứa prostamit theo sáng chế vào mắt của bệnh nhân để nhờ đó làm giảm áp suất trong mắt. Sử dụng có kiểm soát và kéo dài prostamit như bimatoprost ở mắt thông qua việc sử dụng một hoặc nhiều viên cấy chứa prostamit trong mắt được mô tả ở đây có thể cải thiện việc điều trị chứng glôcôm nhờ giảm áp suất trong mắt ở bệnh nhân bị chứng glôcôm hoặc tăng nhãn áp trong một thời gian dài, như 4, 5, hoặc 6 tháng hoặc hơn sau khi cấy viên cấy vào mắt. Tiêm một hoặc hai viên cấy theo sáng chế vào mắt của bệnh nhân có thể làm giảm sự thay đổi thất thường hàng ngày của áp suất trong mắt (IOP) trong hai tháng hoặc lâu hơn so với sự thay đổi thất thường hàng ngày ở mắt được điều trị bằng cách sử dụng bimatoprost khu trú một lần một ngày ở mắt.

Như được mô tả trên đây, viên cấy này chứa hoặc bao gồm prostamit và chất nền polyme để thoái biến sinh học được bào chế để giải phóng prostamit trong thời gian dài, như 60 ngày hoặc lâu hơn. Polyetylen glycol, như PEG 3350, có thể tùy ý được đưa vào viên cấy. Prostamit có thể chứa hợp chất có công thức I. Theo một phương án được ưu tiên, prostamit là bimatoprost.

Viên cấy nội nhãn được dự định cung cấp một lượng hữu hiệu để điều trị prostamit trực tiếp vào vùng hốc mắt của mắt, tốt hơn là tiền phòng, trong 2 đến 4 tháng hoặc lâu hơn. Do đó, bằng cách sử dụng một mình viên cấy, lượng hữu hiệu để điều trị của prostamit sẽ được cung cấp ở vị trí cần và sẽ được duy trì trong một thời gian dài, chứ không cần tiêm nhiều lần bệnh nhân hoặc, trong trường hợp thuốc nhỏ mắt tự chỉ định, gánh nặng liều hằng ngày.

Viên cấy có thể nguyên khối, tức là có hoạt chất (ví dụ bimatoprost) được phân phối đồng nhất qua chất nền polyme. Theo cách khác, hoạt chất có thể được phân phối theo kiểu không đồng nhất trong chất nền polyme. Ví dụ, viên cấy có thể bao gồm một phần mà có nồng độ hợp chất prostamit lớn hơn so với phần thứ hai của viên cấy.

Một ví dụ về viên cấy nội nhãn (tức là, hệ phân phối dược chất) trong phạm vi sáng chế là viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học được ép đùn được tạo kích cỡ để cấy vào tiền phòng của mắt, viên cấy chứa hoặc bao gồm bimatoprost với lượng 20% trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng), PEG 3350 với lượng 5% trọng lượng, R203S với lượng 20% trọng lượng, mà là polyme poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,35dl/g, R202H với lượng 15% trọng lượng, mà là một polyme poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g, và RG752S với lượng 40% trọng lượng, mà là một polyme poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este có tỷ lệ mol D,L-lactit:glycolit bằng 75:25 và độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g, trong đó độ nhớt riêng của mỗi polyme được đo đối với 0,1% trọng lượng/thể tích dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ 25°C. Viên cấy có thể giải phóng kéo dài một lượng hữu hiệu để điều trị bimatoprost trong mắt trong một khoảng thời gian là hai tháng hoặc lâu hơn.

Theo một vài phương án, viên cấy nội nhãn được tạo kích cỡ và bào chế để cấy vào tiền phòng mắt (tức là, để dùng ở tiền phòng). Nói chung, viên cấy được tạo kích cỡ để cấy vào tiền phòng của mắt và có thể phân phối một lượng hữu hiệu để điều trị bimatoprost cho mắt của động vật có vú trong một thời gian dài theo sáng chế có tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 20µg đến 200µg, chiều dài nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,0mm, và đường kính nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5mm (hoặc theo cách khác kích cỡ nhỏ nhất vì có thể thích hợp cho viên cấy có hình không phải hình trụ). Theo một vài phương án, viên cấy được tạo kích cỡ để cấy vào tiền phòng (viên cấy tiền phòng) có thể có khối lượng (do đó có tổng khối lượng) nằm trong khoảng từ 30 đến 150µg và chứa bimatoprost hoặc prostamit khác với lượng nằm trong khoảng từ 6µg đến 30µg. Theo một phương án được ưu tiên, viên cấy tiền phòng có tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 150µg và đường kính nằm trong khoảng từ 150µm đến 300µm và chiều dài nằm trong khoảng từ 0,5mm đến 2,5mm. Theo một phương án được ưu tiên hơn, viên cấy tiền phòng dễ thoái biến sinh học theo sáng chế có tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 30µg đến 100µg và đường kính nằm trong khoảng từ 150µm đến 300µm và chiều dài nằm trong khoảng từ 0,5mm đến 2,5mm. Theo một vài phương án, viên cấy có đường kính hoặc chiều rộng nằm trong khoảng từ 150 đến 300µm, chiều dài nằm trong khoảng từ 1,0mm đến 2,5mm, và tổng trọng lượng

nằm trong khoảng từ 30 μ g đến 100 μ g. Theo một vài phương án, viên cấy có đường kính hoặc chiều rộng nằm trong khoảng từ 150 đến 300 μ m, chiều dài nằm trong khoảng từ 1,0mm đến 2,5mm, và tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 μ g đến 75 μ g, hoặc từ 30 đến 90 μ g. Viên cấy có thể là viên cấy được ép đùn (tức là, viên cấy có thể được bào chế bằng quy trình ép đùn). Theo một vài phương án, viên cấy được bào chế bằng quy trình ép đùn và có đường kính hoặc chiều rộng nằm trong khoảng từ 150 đến 300 μ m, chiều dài nằm trong khoảng từ 0,50 đến 2,5mm, và tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 100 μ g.

Do đó, viên cấy tiền phòng theo sáng chế có thể có tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 120 μ g, từ 30 đến 100 μ g, từ 30 đến 90 μ g, từ 30 đến 75 μ g, hoặc từ 30 đến 50 μ g. Các ví dụ không giới hạn về viên cấy bao gồm viên cấy được ép đùn chứa bimatoprost với lượng 6 μ g, 10 μ g, 15 μ g, hoặc 20 μ g ($\pm 5\%$) và có tổng trọng lượng bằng 30 μ g, 50 μ g, 75 μ g, hoặc 100 μ g ($\pm 5\%$), tương ứng. Ở các dạng nhất định, viên cấy được ép đùn có thể có đường kính nằm trong khoảng từ 200 μ m hoặc 250 μ m ($\pm 5\%$) (trước khi cấy vào mắt hoặc môi trường lỏng hoặc môi trường thủy dịch khác) và chiều dài bằng 2,3mm, 1,5mm, hoặc 1,0mm ($\pm 5\%$). Tốt hơn nếu, viên cấy này có thể được dùng ở, và được tiêm vào mắt nhờ kim có thành siêu mỏng 27, 28, hoặc 30 gauge. Các kim có đường kính nhỏ như các kim này có thể thích hợp để phân phối viên cấy vào tiền phòng mắt. Viên cấy có kích cỡ cụ thể được mô tả ở đây có thể có ưu điểm khác là nằm vừa trong góc tiền phòng mắt mà không gây tổn thương giác mạc (ví dụ, phù) và không cọ xát vào móng mắt. Theo một phương án, viên cấy tiền phòng có đường kính nằm trong khoảng từ 200 μ m đến 300 μ m, và chiều dài nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,3mm. Viên cấy được tạo kích cỡ để cấy vào tiền phòng của mắt theo sáng chế và theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên có thể chứa bimatoprost với lượng 20% (trọng lượng/trọng lượng), R203S với lượng 20% (trọng lượng/trọng lượng), R202H với lượng 15% (trọng lượng/trọng lượng), RG752S với lượng 40% (trọng lượng/trọng lượng), và polyetylen glycol (PEG) 3350 với lượng 5% (trọng lượng/trọng lượng). Viên cấy được tạo kích cỡ và được bào chế để cấy vào tiền phòng theo sáng chế để tránh tiếp xúc với nội mô giác mạc (tức là, sao cho viên cấy không tiếp xúc với nội mô giác mạc) sau khi cấy vào tiền phòng mắt. Tiếp xúc với nội mô giác mạc có thể dẫn đến làm mất tế bào nội mô giác mạc (giảm

mật độ tế bào) và gây phù giác mạc. Nguy cơ dẫn đến các tác dụng bất lợi này thường tăng khi kích cỡ của viên cấy. Với viên cấy lớn hơn khả năng tiếp xúc với nội mô giác mạc lớn hơn, ví dụ, do tiếp xúc phần trước biểu mô với đường Schwalbe.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học được ép đùn theo sáng chế được tạo kích cỡ để cấy trong tiền phòng mắt, trong đó viên cấy có đường kính nằm trong khoảng từ 150 đến 300 μ m, chiều dài nằm trong khoảng từ 0,50 đến 3mm, và tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 100 μ g. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học được ép đùn được tạo kích cỡ để cấy trong tiền phòng mắt, trong đó viên cấy này có đường kính nằm trong khoảng từ 150 đến 250 μ m ($\pm 5\%$), chiều dài nằm trong khoảng từ 0,75 đến 2mm, và tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 75 μ g. Viên cấy theo cả hai phương án trên thường chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng làm hoạt chất kết hợp với chất nền polyme để thoái biến sinh học chứa hoặc bao gồm i) poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este, ii) poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit, và iii) poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este có tỷ lệ D,L-lactit:glycolit bằng 75:25 và độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g, trong đó độ nhớt riêng được đo đối với 0,1% dung dịch polyme trong clorofom ở nhiệt độ 25°C. Theo một phương án cụ thể hơn, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,35dl/g và poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g.

Thể kính của mắt có thể chứa được viên cấy tương đối lớn với tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 250 đến 5000 μ g, và đường kính nằm trong khoảng từ 0,5mm đến 3mm và chiều dài nằm trong khoảng từ 5 đến 10mm. Nếu muốn, viên cấy được tạo kích cỡ để cấy trong tiền phòng cũng có thể được sử dụng để cấy trong thể kính của mắt.

Kích cỡ và hình dạng của viên cấy cũng có thể được dùng để kiểm soát tốc độ giải phóng, thời gian điều trị, và nồng độ thuốc tại vị trí cấy. Viên cấy lớn hơn sẽ phân phối một liều lớn hơn tương ứng, nhưng tùy thuộc vào tỷ lệ bề mặt so với khối lượng, có thể có tốc độ giải phóng chậm hơn. Kích cỡ và hình dạng cụ thể của viên cấy được chọn sao cho phù hợp với vị trí cấy, và cũng có thể phù hợp với kích cỡ của kim dùng để cấy vào mắt.

Viên cấy theo sáng chế có thể được bào chế với nhiều hình dạng khác nhau, bao gồm thanh, tấm, màng, viên hình trứng nhện, hoặc viên nén, tuy nhiên tốt hơn nếu ở dạng thanh ép đùn. Thanh ép đùn có thể có hình trụ hoặc không phải hình trụ. Viên cấy này có thể nguyên khối, tức là chứa một hoặc nhiều hoạt chất được phân phối đồng nhất qua chất nền polyme.

Mong muốn viên cấy theo sáng chế có thể có tốc độ giải phóng prostamit khỏi viên cấy hầu như không đổi theo tuổi thọ viên cấy. Ví dụ, mong muốn prostamit được giải phóng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 μ g đến 2 μ g mỗi ngày cho đến khi 80-100% tải lượng được chất được giải phóng. Tuy nhiên, tốc độ giải phóng có thể thay đổi theo chiều tăng hoặc giảm tùy thuộc vào công thức của chất nền polyme dễ thoái biến sinh học. Ngoài ra, profin giải phóng của thành phần prostamit có thể bao gồm một hoặc nhiều phân tuyến tính.

Lượng hữu hiệu để điều trị của bimatoprost để làm giảm áp suất trong mắt của bệnh nhân có thể tương ứng với tốc độ giải phóng bimatoprost trong mắt nằm trong khoảng từ 50 đến 500ng/ngày. Viên cấy theo công thức 2, ví dụ (bảng 1), với tổng trọng lượng bằng 25 μ g và chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng (tức là, 5 μ g bimatoprost) có thể giải phóng gần 50 μ g bimatoprost mỗi ngày sau khi cấy trong mắt. Viên cấy có công thức 2 có tổng trọng lượng bằng 250 μ g và chứa 50 μ g bimatoprost có thể giải phóng gần 500ng bimatoprost mỗi ngày sau khi cấy trong mắt.

Quá trình giải phóng prostamit khỏi chất nền polyme dễ thoái biến sinh học có thể gồm một vài quy trình, bao gồm khuếch tán ra khỏi polyme, thoái biến polyme và/hoặc ăn mòn hoặc thoái biến polyme. Một vài yếu tố ảnh hưởng đến động học giải phóng của hoạt chất khỏi viên cấy có thể bao gồm kích cỡ và hình dạng của viên cấy, kích cỡ của các hạt hoạt chất, độ hòa tan của hoạt chất, tỷ lệ hoạt chất so với (các) polyme, phương pháp bào chế, diện tích bề mặt tiếp xúc, tốc độ ăn mòn của (các) polyme. Ví dụ, các polyme có thể được thoái biến bằng cách thủy phân (trong số các cơ chế khác), và do đó, bất kỳ thay đổi nào về thành phần của viên cấy mà làm tăng khả năng hút nước của viên cấy sẽ làm tăng tốc độ thủy phân, nhờ đó làm tăng tốc độ thoái biến và ăn mòn polyme, và do đó, làm tăng tốc độ giải phóng hoạt chất. Quan trọng không kém đối với việc kiểm soát sự thoái biến sinh học của polyme và sau đó là profin giải phóng kéo dài của viên cấy là trọng lượng phân tử trung bình tương đối

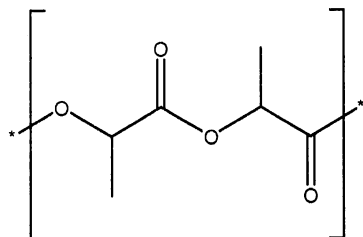
của chế phẩm polyme được sử dụng trong viên cấy. Trọng lượng phân tử khác nhau của các polyme giống hoặc khác nhau có thể được bao gồm trong viên cấy để điều chỉnh profin giải phóng.

Động học giải phóng của viên cấy được mô tả ở đây có thể một phần tùy thuộc vào diện tích bề mặt của viên cấy. Diện tích bề mặt lớn hơn có thể giúp polyme và hoạt chất tiếp xúc nhiều hơn với chất lỏng trong mắt, và có thể ăn mòn chất nền polyme và hòa tan các hạt hoạt chất trong chất lỏng nhanh hơn. Do đó, kích cỡ và hình dạng của viên cấy cũng có thể được dùng để kiểm soát tốc độ giải phóng, thời gian điều trị, và nồng độ hoạt chất tại vị trí cấy. Như được bàn luận ở đây, cốt của viên cấy nội nhãn có thể thoái biến ở tốc độ hữu hiệu để giải phóng kéo dài một lượng bimatoprost hoặc prostamit khác trong hai tháng sau khi cấy vào mắt.

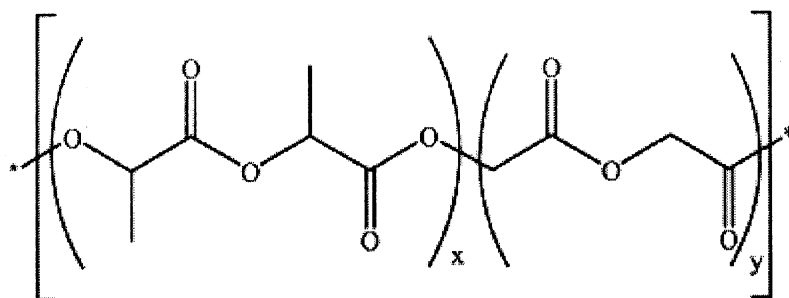
Tốc độ giải phóng của hoạt chất, như bimatoprost, khỏi viên cấy có thể được xác định theo kinh nghiệm bằng cách sử dụng nhiều phương pháp khác nhau. Một phương pháp được thừa nhận trong dược điển Mỹ để thử độ hòa tan hoặc khả năng giải phóng có thể được dùng để đo tốc độ giải phóng (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). Ví dụ, sử dụng phương pháp chìm hoàn toàn, mẫu đã xác định trọng lượng của hệ phân phối thuốc (ví dụ, viên cấy) được bổ sung vào một thể tích xác định của dung dịch chứa 0,9% NaCl trong nước (hoặc môi trường giải phóng thích hợp khác như dung dịch nước muối được đệm phosphat), trong đó thể tích dung dịch này là thể tích sao cho nồng độ được chất sau khi giải phóng nhỏ hơn 20%, và tốt hơn là nhỏ hơn 5%, mức bão hòa. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 37°C và khuấy từ từ để đảm bảo giải phóng được chất. Lượng được chất được giải phóng vào môi trường ở dạng hàm thời gian có thể được định lượng bằng nhiều phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực này, như đo quang phổ, HPFC, đo phổ khối, v.v..

Viên cấy nội nhãn được mô tả ở đây chứa một hỗn hợp gồm ít nhất ba polyme dễ thoái biến sinh học khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm các polyme poly(D,L-lactit) (PLA) và các polyme poly(D,L-lactit-co-glycolit) (PLGA). Sự khác nhau giữa ba polyme này có thể có liên quan đến nhóm đầu, độ nhớt riêng, hoặc đơn vị lặp, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Poly (D,L-lactit), hoặc PLA, có thể được ký hiệu là CAS số 26680-10-4, và có thể được thể hiện bằng công thức:



Poly(D,L-lactit-co-glycolit), hoặc PLGA, có thể được ký hiệu là CAS số 26780-50-7, và có thể được thể hiện bởi công thức:



Do đó, poly(D,L-lactit-co-glycolit) chứa một hoặc nhiều khối đơn vị lặp D,L-lactit (x) và một hoặc nhiều khối đơn vị lặp glycolit (y), trong đó kích cỡ và số khối tương ứng có thể khác nhau. Phần trăm mol của mỗi đơn vị lặp trong copolyme poly(lactit-co-glycolit) (PLGA) có thể độc lập nằm trong khoảng từ 0 đến 100%, từ 50 đến 50%, từ 15 đến 85%, từ 25 đến 75%, hoặc từ 35 đến 65%. Theo một vài phương án, lượng D,L-lactit có thể nằm trong khoảng từ 50% đến 85% polyme PLGA tính theo mol. Lượng còn lại của polyme chủ yếu là các đơn vị lặp glycolit. Ví dụ, glycolit có thể chiếm từ 15% đến 50% polyme PLGA tính theo mol.

Cụ thể hơn là ít nhất ba polyme dễ thoái biến sinh học khác nhau được bao gồm trong viên cấy nội nhãn theo sáng chế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit và độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g, như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ 25°C (như ví dụ R202H);
- poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este và độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,35dl/g, như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ 25°C (như ví dụ R203S);
- poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu axit, độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g (như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở

nhiệt độ 25°C), và tỷ lệ mol D,L-lactit:glycolit bằng 50:50 (như ví dụ RG502H);

d) poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este, độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g (như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ 25°C), và tỷ lệ mol D,L-lactit:glycolit bằng 50:50 (như ví dụ RG502);

e) poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este, độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g (như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ 25°C), và tỷ lệ mol D,L-lactit:glycolit bằng 75:25 (như ví dụ RG752S);

f) poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este, độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,50 đến 0,70dl/g (như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ 25°C), và tỷ lệ mol D,L-lactit:glycolit bằng 75:25 (như ví dụ RG755S); và

g) poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este, độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 1,3 đến 1,7dl/g (như được đo đối với 0,1% dung dịch trong clorofom ở nhiệt độ 25°C), và tỷ lệ mol D,L-lactit:glycolit bằng 85:15 (như ví dụ RG858S).

Trừ khi được quy định khác, độ nhớt riêng của các polyme PLA và PLGA đề cập trong sáng chế được xác định đối với 0,1% (trọng lượng/thể tích) dung dịch polyme trong clorofom (CHCl_3) ở nhiệt độ 25°C. Các polyme PLA và PLGA dễ thoái biến sinh học, như các polyme dễ thoái biến sinh học RESOMER® R203S, R202H, RG752S, RG755S, và RG858S, là sẵn có trên thị trường từ các nguồn như Evonik Industries, AG, Đức (Evonik Rohm Pharma GmbH), và Sigma-Aldrich.

Bimatoprost được mô tả trong patent Mỹ số 6,403,649 và 5,688,819.

Ngoài bimatoprost và ít nhất ba polyme dễ thoái biến sinh học khác nhau, một vài viên cấy theo sáng chế còn chứa polyetylen glycol có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 300Da đến 20000Da. Ví dụ, viên cấy có thể chứa polyetylen glycol 3350 (PEG 3350), hoặc theo cách khác polyetylen glycol 20000 (PEG 20K).

Thành phần prostamit trong viên cấy có thể ở dạng hạt hoặc bột và có thể được sấy, được chứa trong, hoặc được phân phối đồng nhất hoặc không đồng nhất qua chất nền polyme dễ thoái biến sinh học. Trong viên cấy được mô tả theo sáng chế, prostamit thường chiếm 20% viên cấy tính theo tỷ lệ trọng lượng so với trọng lượng (trọng lượng/trọng lượng). Nói cách khác, prostamit sẽ chiếm 20% trọng lượng viên cấy. Cụ thể hơn là, prostamit có thể chiếm (tức là, có mặt với lượng hoặc bao gồm) 18% và 22% trọng lượng viên cấy.

Ngoài bimatoprost hoặc prostamit khác, viên cấy nội nhãn và các hệ phân phối thuốc khác (ví dụ, vi cầu) được mô tả ở đây có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều chất đệm, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, hoặc các tá dược khác, hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất đệm hòa tan trong nước thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cacbonat kiềm và kiềm thổ, phosphat, bicarbonat, xitrat, borat, axetat, succinat và chất tương tự, như natri phosphat, xitrat, borat, axetat, bicarbonat, cacbonat và chất tương tự. Các chất này thích hợp có mặt với lượng đủ để duy trì độ pH của hệ nằm trong khoảng từ 2 đến 9 và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4 đến 8. Các chất bảo quản hòa tan trong nước thích hợp bao gồm natri bisulfít, natri bisulfat, natri thiosulfat, ascorbat, benzalkoni clorua, clobutanol, thimerosal, phenylmercuric axetat, phenylmercuric borat, phenylmercuric nitrat, paraben, metylparaben, rượu polyvinyllic, rượu benzylic, phenyletanol và chất tương tự và hỗn hợp của chúng. Các chất đệm, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, và các tá dược khác có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% trọng lượng viên cấy.

Ví dụ về các chất chống oxy hóa bao gồm ascorbat, axit ascorbic, alpha-tocopherol, manitol, glutathion đã khử, các carotenoit khác nhau, xystein, axit uric, taurin, tyrosin, superoxit dismutaza, lutein, zeaxanthin, cryptoxanthin, astaxanthin, lycopene, N-axetyl-xystein, camosin, gama-glutamylxystein, querxitin, lactoferin, axit dihydrolipoic, xitrat, dịch chiết bạch quả, catchin trà xanh, dịch chiết việt quất, vitamin E hoặc este của vitamin E, và retinyl palmitat.

Viên cấy theo sáng chế có thể chứa một loại hợp chất prostamit (ví dụ, bimatoprost) làm hoạt chất duy nhất hoặc có thể chứa hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều prostamit.

Viên cấy dễ thoái biến sinh học theo sáng chế có thể được vô trùng bằng cách bức xạ tia gama hoặc chùm tia điện từ và được cấy hoặc được đưa vào tiền phòng hoặc thể kính của mắt bằng nhiều phương pháp và thiết bị khác nhau, bao gồm thiết bị phân phối được trang bị kim có khả năng tiêm viên cấy vào vùng hốc mắt của mắt. Liều bức xạ hữu hiệu để vô trùng có thể nằm trong khoảng từ 20 đến 30kGy. Một ví dụ về thiết bị mà có thể được sử dụng để cấy viên cấy vào mắt được mô tả trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 6,899,717. Thiết bị tiêm hoặc cấy vào mắt thường bao gồm kim có cỡ thích hợp. Các kim nhỏ hơn được ưu tiên để làm giảm thiểu tổn

thương ở mắt (ví dụ, kim 25, 27, 28, hoặc 30 gauge). Theo một vài phương án, thiết bị cấy cầm tay bao gồm một kim bằng thép không gỉ 25-30 gauge, một cần, một bộ dẫn động, và một pittông hoặc thanh đẩy nhằm đẩy viên cấy từ thiết bị vào mắt. Một vài phương án bao gồm cấy hai viên cấy vào vùng hốc mắt của mắt, như ví dụ tiền phòng hoặc thể kính của mắt.

Để thu được tác dụng điều trị dự định (ví dụ, giảm áp suất trong mắt trong một thời gian dài) ở bệnh nhân, kể cả bệnh nhân bị chứng glôcôm, viên cấy theo sáng chế có thể được cấy trong tiền phòng mắt. Tiền phòng được dùng để chỉ vùng trong mắt nằm giữa móng mắt và bề mặt giác mạc trong cùng (biểu mô). Tuy nhiên, ở một vài bệnh nhân, như bệnh nhân có góc tiền phòng hẹp, tốt hơn nếu cấy viên cấy trong thể kính của mắt. Các vị trí thích hợp khác để cấy viên cấy bao gồm vùng dưới kết mạc, vùng dưới bao, và hậu phòng, mà là vùng trong mắt nằm giữa phần sau móng mắt và mặt trước của dịch kính. Hậu phòng bao gồm vùng nằm giữa thủy tinh thể và nhú mi, mà tạo ra thủy dịch để nuôi dưỡng giác mạc, móng mắt, và thủy tinh thể và duy trì áp suất trong mắt. Liên quan đến Fig.7, các vùng mắt này và các vùng mắt khác (100) được thể hiện bằng mặt cắt ngang. Các vùng cụ thể của mắt (100) bao gồm giác mạc (102) và móng mắt (104), mà bao quanh tiền phòng (106). Sau móng mắt (104) là hậu phòng (108) và thủy tinh thể (110). Nằm trong tiền phòng là góc tiền phòng (112) và vùng bề các khe lỗ (114). Cũng được thể hiện là nội mô giác mạc (118), củng mạc (116), dịch kính (119), vòng mi (120), và nhú mi (121). Vùng sau của mắt là hai phần ba phía sau của nhãn cầu (sau thủy tinh thể), và bao gồm dịch kính, võng mạc, và dây thần kinh thị giác.

Phương pháp cấy có thể bao gồm cắm kim hoặc thiết bị cấy vào vùng đích trong vùng hốc mắt. Đôi khi trong vùng đích, ví dụ tiền phòng hoặc khoang dịch kính, một cần trên thiết bị cầm tay có thể được ấn xuống để khiến cho bộ dẫn động dẫn động pittông hoặc thanh đẩy hoặc thiết bị thích hợp khác tiến về phía trước. Khi pittông di chuyển về phía trước, nó có thể đẩy viên cấy vào vùng đích. Vị trí của viên cấy có thể ảnh hưởng đến gradien nồng độ của dược chất quanh viên cấy, và do đó ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng (ví dụ, viên cấy nằm ở dịch kính, gel nhót, có thể dẫn đến tốc độ giải phóng chậm hơn so với việc nằm ở thủy dịch (tức là, nước không nhót)). Theo một vài phương án về phương pháp điều trị bệnh nhân theo sáng chế,

mong muốn cấy viên cấy trong dịch kính trước. Để cấy trong dịch kính, dịch kính trước có thể là lý tưởng vì nó vẫn nhớt trong suốt cuộc đời của bệnh nhân. Kết quả là, môi trường nhớt này bẫy viên cấy và giữ viên cấy cạnh mô đích (tức là, thể mi) để làm tăng tối đa hoạt tính dược lý của prostamit. Ngược lại, dịch kính sau hóa lỏng theo tuổi và không cần thiết phải đặt viên cấy gần với thể mi một cách hợp lý để làm tối ưu hóa đặc tính dược lý của viên cấy.

Nhiều kỹ thuật khác nhau có thể được sử dụng để bào chế viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học. Các kỹ thuật hữu dụng bao gồm phương pháp ép đùn (ví dụ, ép đùn nóng chảy), phương pháp nén, ép hạt, đúc dung môi, công nghệ in, dập hình nóng, in litô mềm, các phương pháp đúc, các phương pháp tiêm đúc, các phương pháp ép nhiệt và phương pháp tương tự. Như được bàn luận trên đây, viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học theo sáng chế có thể được tạo hình ở dạng thanh, lát, tấm, màng hoặc viên nén. Tấm hoặc màng đúc có thể được nghiền thành vi hạt, có thể hữu dụng trong một vài ứng dụng. Các hạt vi cầu dễ thoái biến sinh học được tạo ra bởi phương pháp nhũ hóa và có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả ở đây cũng có thể dùng trong phương pháp theo sáng chế.

Tốt hơn nếu viên cấy nội nhãn theo sáng chế là viên cấy rắn có dạng thanh được bào chế bằng quy trình ép đùn (thanh ép đùn) và được tạo kích cỡ để cấy trong tiền phòng mắt. Các phương pháp bào chế viên cấy nội nhãn chứa bimatoprost bằng quy trình ép đùn là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, US 2008/0145403 và US 2005/0244464. Viên cấy được ép đùn (ví dụ, thanh được ép đùn) có thể được bào chế bởi phương pháp ép đùn đơn hoặc ép đùn kép. Lựa chọn kỹ thuật, và sử dụng các thông số kỹ thuật dùng để bào chế viên cấy có thể làm ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng dược chất. Phương pháp nén ở nhiệt độ phòng có thể tạo ra viên cấy với các vi hạt thuốc riêng rẽ và polyme được phân tán. Phương pháp ép đùn có thể tạo ra viên cấy với sự phân tán dược chất ngày càng đồng nhất hơn trong chất nền polyme giải phóng liên tục, khi nhiệt độ bào chế tăng. Sử dụng các phương pháp ép đùn có thể cho phép bào chế viên cấy ở quy mô lớn và tạo ra viên cấy có sự phân tán dược chất đồng nhất trong chất nền polyme.

Nhiệt độ được sử dụng trong phương pháp ép đùn cần đủ cao để làm mềm polyme nhưng đủ thấp để tránh làm mất đáng kể hoạt tính prostamit. Về điểm này,

các phương pháp ép đùn có thể sử dụng nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 130°C, nhưng tốt hơn nếu nhiệt độ ép đùn nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C, hoặc thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 55°C đến 70°C, cụ thể là để bào chế viên cấy chứa bimatoprost. Ví dụ, nhiệt độ ép đùn được sử dụng để bào chế viên cấy chứa bimatoprost hoặc viên cấy chứa prostamit khác có thể nằm trong khoảng từ 60°C đến 75°C, hoặc nằm trong khoảng từ 60°C đến 70°C. Nhiệt độ thấp như nhiệt độ này có thể được ưu tiên cho nhiều prostamit khác, bao gồm bimatoprost, để giữ được hiệu lực của chúng đến tận viên cấy được ép đùn cuối cùng.

Các phương pháp ép đùn khác có thể tạo ra viên cấy với các đặc tính khác nhau, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tính đồng nhất phân tán hoạt chất trong chất nền polyme. Ví dụ, sử dụng thiết bị ép đùn kiểu pittông, thiết bị ép đùn một trục vít, và thiết bị ép đùn hai trục vít có thể bào chế viên cấy với sự phân tán hoạt chất ngày càng đồng nhất hơn. Nếu sử dụng phương pháp ép đùn, các thông số ép đùn như nhiệt độ, tốc độ cấp liệu, thời gian lưu thông, tốc độ kéo (nếu có), tốc độ ép đùn, hình dạng khuôn, và độ nhẵn bề mặt khuôn sẽ có tác động đến profin giải phóng của viên cấy được bào chế.

Theo một phương án về bào chế viên cấy bằng phương pháp ép đùn sử dụng pittông hoặc hai trục vít, dược chất và polyme, kể cả polyetylen glycol nếu cần, đầu tiên được trộn ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ thích hợp để làm mềm hỗn hợp hoặc biến dạng hỗn hợp đến trạng thái bán nóng chảy trong một khoảng thời gian từ 0 đến 1 giờ, trong khoảng từ 1 đến 10 phút, từ 1 phút đến 30 phút, từ 1 đến 5 phút, từ 5 phút đến 15 phút, hoặc 10 phút. Sau đó, viên cấy được ép đùn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C. Theo một vài phương án, nhiệt độ ép đùn có thể nằm trong khoảng từ 60 đến 75°C, hoặc nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C. Theo một vài phương pháp ép đùn bằng trục vít, hỗn hợp hoạt chất và polyme dạng bột được bổ sung vào thiết bị ép đùn một trục vít hoặc thiết bị ép đùn hai trục vít ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 130°C, và được ép đùn trực tiếp ở dạng sợi hoặc thanh với thời gian lưu lại trong thiết bị ép đùn tối thiểu. Sau đó, sợi đã ép đùn được cắt đến chiều dài thích hợp để cấy trong tiền phòng hoặc dịch kính của mắt. Tất nhiên, tổng trọng lượng của viên cấy sẽ tỷ lệ với chiều dài và đường kính của viên cấy, và viên cấy có thể được cắt sao cho thu được trọng lượng đích cũng như là lượng

bimatoprost mong muốn. Ví dụ, viên cấy tiền phòng theo sáng chế có thể được cắt để thu được trọng lượng đích nằm trong khoảng từ 20 đến 150 μ g ($\pm 5\%$). Theo một vài phương án, viên cấy được cắt đến trọng lượng đích bằng 50 μ g ($\pm 5\%$), 75 μ g ($\pm 5\%$), hoặc 100 μ g ($\pm 5\%$), trong đó 20% trọng lượng viên cấy là bimatoprost.

Phương pháp nén có thể sử dụng áp suất nằm trong khoảng từ 50 đến 150psi, cụ thể hơn nằm trong khoảng từ 70 đến 80psi, thậm chí cụ thể hơn nữa bằng 76psi, và sử dụng nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 115°C, tốt hơn nữa là 25°C.

Theo một phương án, phương pháp bào chế viên cấy bao gồm bước hòa tan các polyme thích hợp và prostamit điều trị trong dung môi. Việc chọn dung môi sẽ tùy thuộc vào các polyme và các chất điều trị được chọn. Đối với viên cấy được mô tả ở đây, chứa chất điều trị như bimatoprost, thì diclometan (DCM) là dung môi thích hợp. Các dung môi khác có thể bao gồm metylen clorua và etyl axetat. Một khi polyme và (các) chất điều trị được hòa tan, hỗn hợp thu được được đổ vào khuôn có hình dạng thích hợp. Khi đổ khuôn, dung môi được dùng để hòa tan các polyme và (các) chất điều trị được bay hơi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C, tốt hơn nếu ở nhiệt độ 25°C. Polyme có thể được sấy khô ở nhiệt độ trong phòng hoặc thậm chí trong chân không. Ví dụ, polyme đúc chứa các chất điều trị có thể được sấy khô bằng cách bay hơi trong chân không. Sau khi được sấy khô, polyme đúc có thể được xử lý thành viên cấy bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án được lấy làm ví dụ, polyme được đúc đã khô có thể được cắt và/hoặc nghiền thành hạt hoặc viên nhỏ và được ép đùn thành các cấu trúc dạng thanh vuông hoặc tròn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C.

So với viên cấy hiện nay, tốt hơn nếu viên cấy theo sáng chế được thoái biến gần như hoàn toàn ở thời điểm ít hơn 5 tháng, ít hơn 10 tháng, hoặc ít hơn 12 tháng sau khi cấy trong mắt. Viên cấy được thoái biến gần như hoàn toàn khi không quá 5% khối lượng ban đầu của viên cấy còn lại trong mắt hoặc khi trọng lượng phân tử của các polyme đã thoái biến giảm dưới 1000 Dalton. Tốc độ thoái biến và kéo theo đó là tuổi thọ của viên cấy được dự đoán *in vitro* có thể, ví dụ, được đo đối với viên cấy trong 0,01M PBS (pH = 7,4) trong điều kiện khuấy liên tục ở nhiệt độ 37°C.

So với viên cấy hiện nay, viên cấy theo sáng chế, nếu được cấy trong mắt, tốt hơn nếu trương nở đến đường kính không quá bốn lần đường kính ban đầu của nó

và/hoặc đến chiều dài không quá hai lần chiều dài ban đầu của nó.

Viên cấy nội nhãn theo sáng chế, nếu được cấy trong tiền phòng hoặc dịch kính của mắt, có thể hữu hiệu làm giảm áp suất trong mắt trong 2 đến 6 tháng hoặc trong 2 đến 9 tháng, hoặc thậm chí trong 2 đến 12 tháng hoặc hơn sau khi cấy trong mắt mà không gây phù giác mạc. Một phương án đề cập đến phương pháp trì hoãn, làm chậm hoặc ức chế mất thị trường hoặc cải thiện thị lực ở mắt của bệnh nhân bị chứng glôcôm bao gồm cấy viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học theo sáng chế trong tiền phòng hoặc thể kính của mắt, nhờ đó làm giảm áp suất trong mắt liên tục trong 4 đến 12 tháng hoặc trong 6 đến 12 tháng.

Sáng chế đề xuất viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học để làm giảm áp suất trong mắt (IOP) chứa chất nền polyme để thoái biến sinh học, polyetylen glycol 3350, và prostamit làm hoạt chất, trong đó prostamit và polyetylen glycol 3350 được kết hợp với chất nền polyme để thoái biến sinh học, mà chứa poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,35dl/g, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g, poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g và tỷ lệ mol D,L-lactit so với glycolit bằng 75:25, trong đó prostamit chiếm từ 18 đến 22% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este chiếm 18 đến 22% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit chiếm từ 13,5 đến 16,5% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este chiếm từ 36 đến 44% trọng lượng viên cấy, và trong đó polyetylen glycol 3350 chiếm từ 3,5 đến 6,5% trọng lượng viên cấy, trong đó độ nhớt riêng của mỗi polyme poly(D,L-lactit) và poly(D,L-lactit-co-glycolit) được xác định đối với 0,1% dung dịch polyme trong clorofom ở nhiệt độ 25°C. Theo một phương án cụ thể, prostamit chiếm 20% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este chiếm 20% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit chiếm 15% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este chiếm 40% trọng lượng viên cấy, và polyetylen glycol 3350 chiếm 5% trọng lượng viên cấy.

Theo một vài phương án viên cấy nêu trên có dạng thanh và được bào chế bằng quy trình ép đùn nóng chảy sao cho viên cấy được bào chế có đường kính hoặc chiều rộng nằm trong khoảng từ 150 đến 300µm, chiều dài nằm trong khoảng từ 0,50 đến

2,5mm, và tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 100 μ g, nhờ đó viên cấy không tiếp xúc với nội mô giác mạc sau khi cấy trong tiền phòng của mắt. Tốt hơn nếu viên cấy hữu hiệu để làm giảm áp suất trong mắt trong 2 tháng hoặc hơn sau khi cấy vào mắt. Theo một phương án về viên cấy, prostamit là bimatoprost.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sản xuất và thử nghiệm viên cấy tiền phòng chứa bimatoprost và chất nền polyme dễ thoái biến sinh học

Các tác giả sáng chế đã tiến hành xác định viên cấy tiền phòng dạng rắn dễ thoái biến sinh học mà không chỉ giải phóng một lượng hữu hiệu để điều trị bimatoprost trong một thời gian dài (tốt hơn là hai tháng hoặc hơn) mà còn nằm vừa trong góc tiền phòng mắt mà không làm tổn thương nội mô giác mạc hoặc cọ xát mỏng mắt. Các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng quan trọng là phải tránh làm tổn thương nội mô giác mạc vì tổn thương mô giác mạc có thể dẫn đến viêm và có thể gây đục giác mạc và phù giác mạc, có thể là do viên cấy có thể gây tổn thương cơ học nội mô giác mạc. Do đó, kích cỡ của viên cấy và cụ thể là đường kính (hoặc chiều rộng) và chiều dài của viên cấy được xem xét cẩn thận trong quá trình phát triển viên cấy.

Các đặc tính khác được xem xét bao gồm 1) tốc độ và thời gian giải phóng dược chất khỏi viên cấy; profin giải phóng dược chất tuyến tính được ưu tiên; 2) mức độ trương của viên cấy khi đặt trong môi trường chứa nước (so với kích cỡ ban đầu của viên cấy); các chế phẩm polyme mà nhận hoặc hấp thu chất lỏng kém có thể nằm vừa trong góc tiền phòng hơn và vẫn phù hợp với góc này trong suốt tuổi thọ của viên cấy; và 3) thời gian cần để viên cấy thoái biến hoàn toàn sau khi kết thúc giải phóng dược chất (tức là, thời gian thoái biến sinh học của viên cấy). Lý tưởng là, viên cấy không nán lại trong mắt lâu sau khi cung cấp dược chất được kết thúc, mà được thoái biến và được loại khỏi mắt sớm sau khi kết thúc cung cấp dược chất.

Viên cấy tiền phòng chứa bimatoprost trong nghiên cứu này được bào chế bằng quy trình ép đùn nóng chảy trong thiết bị ép đùn/thiết bị vi sơ chế hai trục vít Haake hoặc DSM. Các phương pháp khả thi khác có thể bao gồm nén trực tiếp, ép đùn một trục vít, đúc dung môi, tiêm đúc, in litô mềm, dập hình nóng, và công nghệ in. Viên cấy được ép đùn trong nghiên cứu này có dạng thanh, tuy nhiên viên cấy này có thể được bào chế thành hình dạng bất kỳ bằng cách thay đổi phương pháp ép đùn

hoặc khuôn đúc nén. Các polyme dễ thoái biến sinh học (như các polyme RESOMER®, được ký hiệu bằng số polyme trong các bảng dưới đây) được dùng là các polyme được nhận từ các nhà cung cấp polyme, như Evonik Industries.

Viên cấy được bào chế bằng cách kết hợp bimatoprost với polyme dễ thoái biến sinh học trong đồ chứa bằng thép không gỉ có hai bi khuấy bằng thép không gỉ có đường kính bằng 10mm và được trộn trong 15 phút trong thiết bị trộn Turbula. Lấy đồ chứa ra khỏi thiết bị trộn và hỗn hợp bột được khuấy bằng que trộn. Thiết bị ép đùn/thiết bị vi sơ chế hai trục vít được lắp đặt theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Cửa ra của thiết bị ép đùn được lắp với trục vi kế laze và bộ phận kéo để kiểm soát độ dày của sợi được ép đùn. Thiết bị ép đùn/thiết bị vi sơ chế hai trục vít được cho phép làm cân bằng với nhiệt độ ép đùn; sau đó hỗn hợp bột được cấp vào các trục vít ép đùn ở tốc độ sao cho vẫn duy trì được tải trọng và mômen không đổi. Sợi được ép đùn theo cơ chế hướng dẫn và được cắt thành viên cấy (thanh) riêng với chiều dài cụ thể để thu được trọng lượng đích ($\pm 5\%$) và liệu được chất mong muốn cho viên cấy. Ví dụ, viên cấy chứa 10 μg , 15 μg , và 20 μg bimatoprost có thể được bào chế bằng cách cắt các sợi đã ép đùn thành các viên có trọng lượng đích bằng $50 \pm 2,5\mu\text{g}$ (5%), $75 \pm 3,75\mu\text{g}$ (5%), và $100 \pm 5\mu\text{g}$ (5%), tương ứng.

Bảng 1 và 2 thể hiện thành phần dược chất và polyme (công thức) của một vài viên cấy được bào chế và được thử nghiệm trong nghiên cứu này. Công thức 1 đã được mô tả trước trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2011/0182966. Bảng 3 thể hiện tóm tắt các kết quả của một vài viên cấy. Đối với mỗi viên cấy được đánh giá 1) tốc độ giải phóng bimatoprost khỏi viên cấy in vitro theo thời gian vào môi trường giải phóng chứa 0,01M dung dịch nước muối được đệm phosphat (phosphat buffered saline-PBS), pH=7,4, ở nhiệt độ 37°C (được tính toán và lập đồ thị đối với các viên cấy lắp lại ở dạng phần trăm trung bình tổng lượng bimatoprost giải phóng theo thời gian), 2) mức độ viên cấy trương nở theo thời gian trong 0,01M dung dịch nước muối được đệm phosphat (PBS), pH=7,4 ở nhiệt độ 37°C, và 3) tốc độ thoái biến của viên cấy trong 0,01M dung dịch nước muối được đệm phosphat (PBS), pH=7,4 ở nhiệt độ 37°C. Tuổi thọ in vitro ước tính của viên cấy được xác định đối với mỗi công thức viên cấy dựa trên các kết quả thoái biến. Để thử in vivo, viên cấy được đặt trong lọ và được vô trùng bằng liều chiếu xạ tia gamma nằm trong khoảng từ 25 đến 40kGy.

Các nghiên cứu trước đã chỉ ra rằng viên cấy chứa hơn 30% trọng lượng bimatoprost thường giải phóng bimatoprost một cách bùng nổ trong môi trường giải phóng riêng như PBS. Mặt khác, đối với viên cấy chứa bimatoprost với lượng ít hơn 20% trọng lượng, thì sự giải phóng bimatoprost đôi khi bị trì hoãn dẫn đến giai đoạn trễ không mong muốn giữa thời điểm cấy viên cấy vào môi trường giải phóng và thời điểm bimatoprost bắt đầu xuất hiện trong môi trường với lượng đáng kể. Do đó, để bảo chế được viên cấy tiền phòng giải phóng kéo dài và thu được profin giải phóng được chất đích mong muốn, tất cả các viên cấy được bào chế trong nghiên cứu này cần chứa bimatoprost với lượng 20% trọng lượng.

Như được thể hiện bằng các kết quả dưới đây, các tác giả sáng chế đã xác định được công thức polyme (công thức số 2) mà có thể giải phóng kéo dài bimatoprost in vitro ở tốc độ gần tuyến tính (động học giải phóng gần bậc giữa) trong gần 60 ngày mà không gây tác dụng giải phóng bùng nổ ban đầu hoặc giai đoạn trễ (Fig.1). Tốc độ giải phóng nhanh hơn một chút so với viên cấy có công thức số 1. Hơn thế nữa, viên cấy có công thức số 2 được cải tiến đáng kể so với công thức số 1 vì các lý do được bàn luận dưới đây, cụ thể là đối với viên cấy tiền phòng mà được dự định cấy dưới góc tiền phòng mắt.

Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng bằng cách điều chỉnh tỷ lệ của ba polyme dễ thoái biến sinh học (R203S, RG752S, và R202H) có mặt trong hệ phân phối dược chất gồm ba polyme ban đầu của các tác giả sáng chế (công thức 1), các tác giả sáng chế có thể làm giảm đột ngột tuổi thọ in vitro của viên cấy (bảng 3) đồng thời vẫn giữ được tốc độ giải phóng dược chất gần tuyến tính trong gần 60 ngày, các tác giả sáng chế đã quan sát công thức 1 trước (Fig.1). Như được thể hiện trong bảng 3, viên cấy có công thức 2 thoái biến in vitro nhanh hơn gần hai lần so với viên cấy có công thức 1. Hơn thế nữa, việc điều chỉnh vừa phải thành phần polyme từ công thức 1 đến công thức 2 cũng cải thiện được đặc tính trương nở của viên cấy (Fig.2A và B). Như được thể hiện trong các Fig.2A và B, viên cấy có công thức 2 đạt tới đường kính trương nở tối đa nằm trong khoảng từ 550 đến 600 μ m và chiều dài tối đa bằng 1,5mm sau khi cho vào PBS (pH=7,4, 37°C) gần hai tháng và sau đó bắt đầu co rút, trong khi đó viên cấy có công thức 1 vẫn tiếp tục trương nở thậm chí sau hai tháng, vẫn tiếp tục phát triển cả chiều dài và đường kính lớn hơn qua 3 đến 4 tháng

tiếp theo được đo. Sự chênh lệch về tốc độ thoái biến và đặc tính trương nở của viên cấy công thức 1 và 2 cũng rõ ràng nhìn thấy bằng mắt thường trong các ảnh chụp dưới kính hiển vi của các viên cấy này được thể hiện trong Fig.3. Các tác giả sáng chế đã nhận thấy các đặc tính trương nở chậm, thoái biến nhanh của công thức 2 là lý tưởng cho viên cấy tiền phòng để đặt hoặc đặc biệt được cấy trong góc tiền phòng mắt của bệnh nhân bị chứng glôcôm hoặc tăng nhãn áp. Ngoài ra, sự giải phóng gần tuyến tính, trong thời gian dài của bimatoprost quan sát được ở viên cấy này *in vitro*, đã gợi ý rằng viên cấy được ép đùn có công thức 2 sẽ hữu hiệu để làm giảm áp suất trong mắt trong một thời gian dài, có lẽ là hai tháng hoặc hơn, sau khi cấy trong tiền phòng mắt.

Thử nghiệm giải phóng thuốc *in vitro* được tiến hành bằng cách ủ viên cấy trong 2mL 0,01M PBS pH=7,4 (1 viên cấy mỗi lọ) trong bể nước đang khuấy ở nhiệt độ 37°C và tốc độ khuấy bằng 50 vòng/phút. Một mẫu được lấy ra ở thời điểm 24 giờ, và sau đó mỗi tuần trong tháng đầu, và sau đó hai tuần một lần. Môi trường giải phóng được thay thế bằng môi trường mới ở mỗi thời điểm lấy mẫu và nồng độ của bimatoprost trong PBS được định lượng bằng HPLC. Profin giải phóng bimatoprost của viên cấy có công thức 1 và 2 (bảng 1) được thể hiện trong Fig.1. Các số liệu thể hiện mức giải phóng trung bình của 3 đến 4 mẫu viên cấy lặp lại.

Thử nghiệm thoái biến polyme *in vitro* được tiến hành bằng cách ủ viên cấy trong 0,01M PBS pH=7,4 trong bể nước đang khuấy ở nhiệt độ 37°C. Đối với mỗi công thức, 20 viên cấy mà mỗi viên có chiều dài gần 6mm được ủ lặp lại ba lần trong thời gian 8 tuần. Các mẫu được lấy ra hằng tuần. Trọng lượng phân tử đỉnh (MW) được xác định bằng cách sử dụng GPC được trang bị bộ phát hiện R.I. và polystyren làm chất chuẩn. Hằng số tốc độ thoái biến được tính toán từ đường cong động học bậc thứ nhất để xác định được hằng số tốc độ thoái biến polyme *in-vitro* ở tất cả các công thức. Bậc thứ hạng của các công thức được tính toán dựa trên các hằng số tốc độ động học tổng số và thời gian bán thải *in-vitro* ước tính (t_{1000}) của mỗi công thức viên cấy được thể hiện trong bảng 3. T_{1000} là thời điểm tại đó trọng lượng phân tử của các polyme trong viên cấy được cho là giảm dưới 1000 Dalton.

Để nghiên cứu sự trương nở của viên cấy (các fig.2A, 2B, và 3 và bảng 3), mỗi viên cấy được ủ trong gần 400 μ L PBS (pH=7,4, 0,01M) trong đĩa thử nghiệm có 96 lỗ Microwell và được đặt trong lò lai sấy và lắc ở nhiệt độ 37°C và tốc độ 50

vòng/phút. Các hình ảnh viên cấy được ghi lại ở độ phóng đại bằng 150 lần ở mỗi thời điểm và chiều dài và đường kính được đo bằng kính hiển vi số Keyence. Các hình ảnh được ghi lại ở thời điểm ban đầu, sau đó hằng tuần đối với tháng thứ nhất, và hai tuần một lần sau đó.

Nghiên cứu in vivo trên động vật ở chó săn thông thường được tiến hành để đánh giá hiệu quả, khả năng dung nạp và độ an toàn invivo của viên cấy. Bốn công thức (bảng 4) được đánh giá ở các nhóm chó 2, 3, 4, và 5. Nhóm 1 nhận viên cấy giả dược. Mỗi công thức được dùng liều một bên (OD) ở dạng viên cấy đơn 20 μ g (liều dùng); bốn con chó mỗi công thức; mắt còn lại làm đối chứng. Tiến hành đánh giá IOP và độ an toàn hằng tuần trong 3 tháng, sau đó hai lần một tuần cho đến 6 tháng. Hiệu quả được đánh giá bằng IOP và đường kính đồng tử; khả năng dung nạp bởi mật độ tế bào nội mô giác mạc trung tâm, và độ dày giác mạc, và đục thủy dịch tiền phòng và tế bào; và độ an toàn đối với mô mắt ở thời điểm 6 tháng. Đối với hiệu quả, cả bốn công thức đều làm giảm IOP và đường kính đồng tử (chó bị co đồng tử khi tiếp xúc với bimatoprost) (Fig.4 và 5). Giảm đường kính đồng tử ở chó là một dấu hiệu cho biết bimatoprost tiếp xúc với tiền phòng.

Đối với viên cấy được mô tả trong bảng 4, không có sự chênh lệch đáng kể giữa mắt được điều trị và mắt còn lại về các số đo khả năng dung nạp sau: mật độ tế bào nội mô giác mạc trung tâm, độ dày giác mạc trung tâm, và đục thủy dịch tiền phòng và tế bào. Số đo độ an toàn sơ bộ là mô học và không có sự thay đổi đáng kể hoặc bất lợi về cấu trúc của mô mắt. Các kết quả của các viên cấy này (Bảng 4) chỉ ra rằng các liều tiền phòng đơn của các công thức mới theo sáng chế có hiệu quả, khả năng dung nạp và độ an toàn tốt hơn.

Giảm mật độ tế bào nội mô giác mạc ở mắt sau khi tiêm viên cấy vào tiền phòng chứng tỏ viên cấy đang làm tổn thương nội mô giác mạc. Điều này xảy ra, ví dụ, khi viên cấy không nằm vừa trong góc tiền phòng do nó quá lớn, khiến cho nó dựa và cọ vào nội mô giác mạc, hoặc do, ngay cả nếu nó nằm vừa trong góc này, thì viên cấy trương nở đến mức khiến cho nó chạm và cọ vào nội mô giác mạc. Sự kích ứng nội mô giác mạc theo cách này cuối cùng dẫn đến làm giảm mật độ tế bào biểu mô ở vị trí trung tâm của giác mạc và có thể gây mờ tiêu điểm, phù giác mạc, và tân tạo mạch giác mạc.

Mật độ tế bào nội mô giác mạc trung tâm được đo ở chó tại thời điểm 2, 5, 10, 16, và 26 tuần sau khi tiêm tiền phòng viên cấy 100 μ g, 150 μ g, 200 μ g, hoặc 250 μ g (tổng trọng lượng) được bào chế bằng quy trình ép đùn và có công thức 1. Chó được điều trị (các nhóm 2-5) nhận một viên cấy trong tiền phòng của mắt phải còn mắt trái không được điều trị. Một nhóm chó, nhóm 1, không được tiêm ở cả hai mắt. Như được thể hiện trong Fig.6, vào tuần thứ 26 quan sát thấy có sự giảm mật độ tế bào biểu mô ở chó dùng viên cấy 150 μ g, 200 μ g, và 250 μ g. Ngược lại, không giảm mật độ tế bào nội mô giác mạc có ý nghĩa lâm sàng ở chó nhận viên cấy 100 μ g, mà chứa 20 μ g bimatoprost, như được thể hiện trong Fig.6. Các kết quả này chỉ ra rằng kích cỡ của viên cấy tiền phòng là một lưu ý quan trọng đối với sự tương thích của viên cấy với tiền phòng mắt, và để đảm bảo viên cấy nằm vừa trong góc tiền phòng và không gây ra các tác dụng có hại như phù hoặc mờ kéo dài sau khi cấy trong mắt.

Bảng 1: Công thức phân phối kéo dài chứa bimatoprost (1-5) để bào chế viên cấy tiền phòng được ép đùn

Công thức số	Bimatoprost % trọng lượng/trọng lượng	Polyme, tá dược % trọng lượng/trọng lượng				
		R203S	R202H	RG752S	RG858S	PEG 3350
1	20	45	10	20		5
2	20	20	15	40		5
5	20	15		40	20	5

Bảng 2: Các công thức phân phối kéo dài chứa bimatoprost (6-8) để bào chế viên cấy tiền
phòng được ép dẹt

Công thức số	Bimatoprost % trọng lượng/trọng lượng	Polyme % trọng lượng/trọng lượng				
		RG752S	RG755S	RG502	RG502H	RG858S
3	20	35	15	15		15
4	20	40		5	5	30
6	20	20	50	5	5	
7	20	25	50	5		
8	20	30		20		30

Bảng 3: Các đặc tính in vitro của viên cấy tiền phòng chọn lọc được bào chế bằng quy trình ép đùn

Công thức viên cấy	Kích cỡ viên cấy (đường kính x chiều dài) và tổng trọng lượng	Thời gian giải phóng được chất in vitro	Tuổi thọ in vitro T ₁₀₀₀ (tháng)	Viên cấy trương nở in vitro (tối đa) so với kích cỡ ban đầu
1	250µm x 2,3mm 150µg	~ 60 ngày	9-11	Đường kính: 2,7-3,0 lần Chiều dài: 1,2 lần
2	250µm x 2,3mm 150µg	~ 60 ngày	4-6	Đường kính: 2,7-3,0 lần Chiều dài: 1,2 lần
5	250µm x 2,3mm 150µg	~ 60 ngày	4-6	Đường kính: 2,7-3,0 lần Chiều dài: 1,0 lần
3	250µm x 2,3mm 150µg	~ 60 ngày	3-4	Đường kính: >4 lần Chiều dài: <0,5 lần
4	250µm x 2,3mm 150µg	~ 60 ngày	3-4	Đường kính: >4 lần Chiều dài: <0,5 lần

Bảng 4: Viên cấy tiền phòng được ép đùn chứa bimatoprost dùng để nghiên cứu in vivo ở chó

Nhóm chó	Công thức số	Liều bimatoprost (µg)	Hình thái viên cấy (hình dạng)	Kích cỡ viên cấy (mm)	Tổng trọng lượng viên cấy (µg)
1	Giả dược: 62,5% RG755S 25% RG752S 6,25% RG502H 6,25% 502S	0	Thanh	Đường kính: ~0,257 Chiều dài: ~1,43	~98,2
2	2	20	Thanh	Đường kính: ~0,252 Chiều dài: ~1,61	~103
3	6	20	Thanh	Đường kính: ~0,256 Chiều dài: ~1,51	~99,8
4	7	20	Thanh	Đường kính: ~0,248 Chiều dài: ~1,50	~101,6
5	8	20	Thanh	Đường kính: ~0,249 Chiều dài: ~1,59	~99,1

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học để làm giảm áp suất trong mắt (intraocular pressure-IOP), trong đó viên cấy này chứa chất nền polyme dễ thoái biến sinh học, polyetylen glycol 3350, và prostamit làm hoạt chất, trong đó prostamit và polyetylen glycol 3350 được kết hợp với chất nền polyme dễ thoái biến sinh học, mà chứa:

a) poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 0,35dl/g,

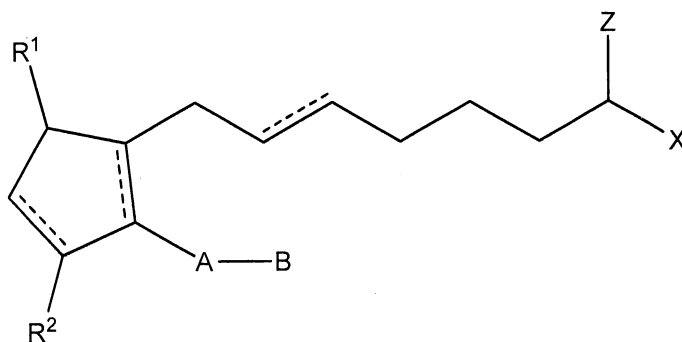
b) poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g, và

c) poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este có độ nhớt riêng nằm trong khoảng từ 0,16 đến 0,24dl/g và tỷ lệ mol D,L-lactit so với glycolit bằng 75:25; trong đó prostamit chiếm từ 18 đến 22% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este chiếm từ 18 đến 22% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit chiếm từ 13,5 đến 16,5% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este chiếm từ 36 đến 44% trọng lượng viên cấy, và trong đó polyetylen glycol 3350 chiếm từ 3,5 đến 6,5% trọng lượng viên cấy, trong đó độ nhớt riêng của mỗi polyme poly(D,L-lactit) và poly(D,L-lactit-co-glycolit) được xác định đối với 0,1% dung dịch polyme trong clorofom ở nhiệt độ 25°C.

2. Viên cấy nội nhãn dễ thoái biến sinh học theo điểm 1, trong đó prostamit chiếm 20% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu este chiếm 20% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit) có nhóm đầu axit chiếm 15% trọng lượng viên cấy, poly(D,L-lactit-co-glycolit) có nhóm đầu este chiếm 40% trọng lượng viên cấy, và trong đó polyetylen glycol 3350 chiếm 5% trọng lượng viên cấy.

3. Viên cấy theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó viên cấy này có dạng thanh và được bào chế bằng quy trình ép đùn nóng chảy và trong đó viên cấy này có đường kính hoặc chiều rộng nằm trong khoảng từ 150µm đến 300µm, chiều dài nằm trong khoảng từ 0,50mm đến 2,5mm, và tổng trọng lượng nằm trong khoảng từ 30µg đến 100µg.

4. Viên cấy theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó prostamit là hợp chất có công thức (I):



trong đó các liên kết nét gạch là liên kết đơn hoặc liên kết đôi mà có thể có cấu hình cis hoặc trans, A là gốc alkylen hoặc alkenylen có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, trong đó gốc này có thể được xen một hoặc nhiều gốc oxit và được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, oxo, alkyloxy hoặc alkylcarboxy trong đó gốc alkyl này có từ một đến sáu nguyên tử cacbon; B là gốc xycloalkyl có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, hoặc gốc aryl, được chọn từ nhóm bao gồm các gốc hydrocarbyl aryl và heteroaryl có từ bốn đến mười nguyên tử cacbon trong đó nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, oxy và lưu huỳnh; X là $-N(R^4)_2$ trong đó R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và gốc alkyl thấp có từ một đến sáu nguyên tử cacbon; Z là $=O$; một trong số R^1 và R^2 là $=O$, $-OH$ hoặc nhóm $-O(CO)R^6$, và nhóm còn lại là $-OH$ hoặc $-O(CO)R^6$, hoặc R^1 là $=O$ và R^2 là H, trong đó R^6 là nhóm hydrocacbon không vòng no hoặc không no có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, hoặc $-(CH_2)_mR^7$ trong đó m là 0 hoặc một số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 10, và R^7 là gốc xycloalkyl, có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbyl aryl hoặc heteroaryl, như được nêu trên.

5. Viên cấy theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó prostamit là bimatoprost.

6. Thiết bị phân phối viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học vào mắt của bệnh nhân, trong đó thiết bị này chứa viên cấy nội nhãn theo điểm 1, một khoang chứa kéo dài và một kim luồn kéo dài theo chiều dọc từ khoang chứa, kim luồn này có một đầu gần, một đầu nhọn xa, và đường dẫn kéo dài qua nó, đường dẫn này có đường kính bên trong đủ để nhận viên cấy nội nhãn và cho phép dịch chuyển viên cấy qua đường dẫn và vào mắt của bệnh nhân.

7. Thiết bị theo điểm 6, trong đó kim luồn là kim 25 gauge, 26 gauge, 27 gauge, 28 gauge, 29 gauge, hoặc 30 gauge.

8. Phương pháp bào chế viên cấy nội nhãn để thoái biến sinh học theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm bước trộn prostamit với các polyme poly(D,L-lactit) và poly(D,L-lactit-co-glycolit) và polyetylen glycol 3350, ép đùn hỗn hợp này để tạo thành sợi, sau đó cắt sợi đến chiều dài thích hợp để cấy vào tiền phòng hoặc thể kính của mắt nhờ đó tạo ra viên cấy nội nhãn.

- Công thức 1 - Bimatoprost 20%, R203s 45%, RG752s 20%,
R202H 10%, PEG-3350 5%
- ◆— Công thức 2 - Bimatoprost 20%, R203s 20%, RG752s 40%,
R202H 15%, PEG-3350 5%

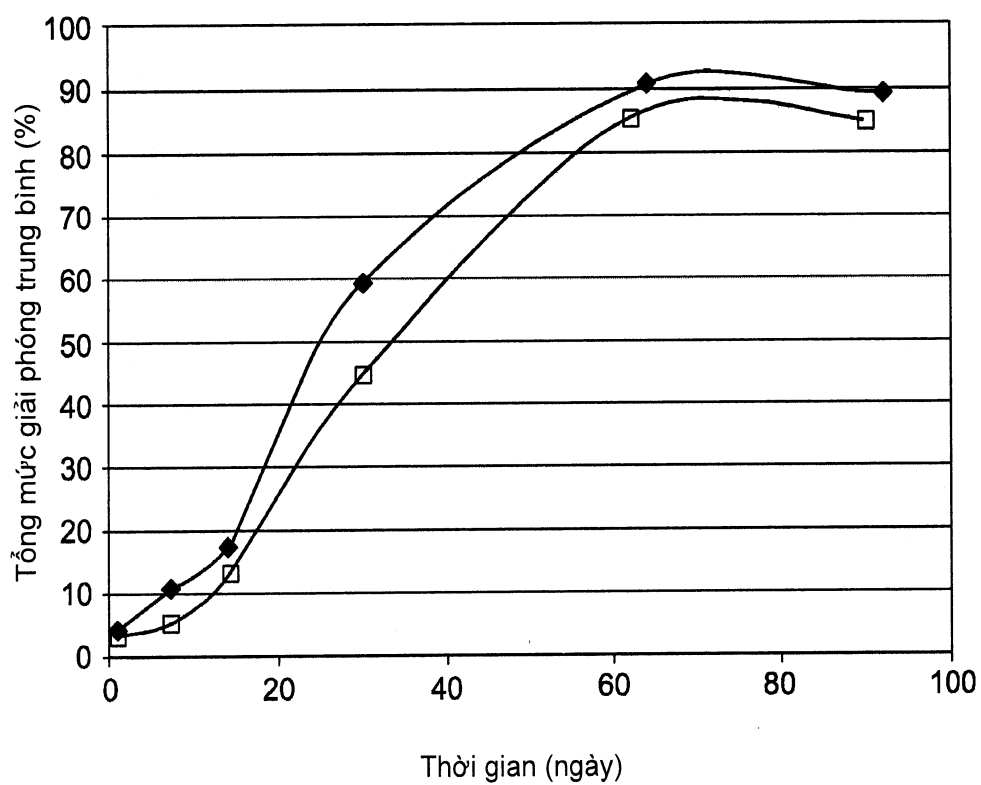
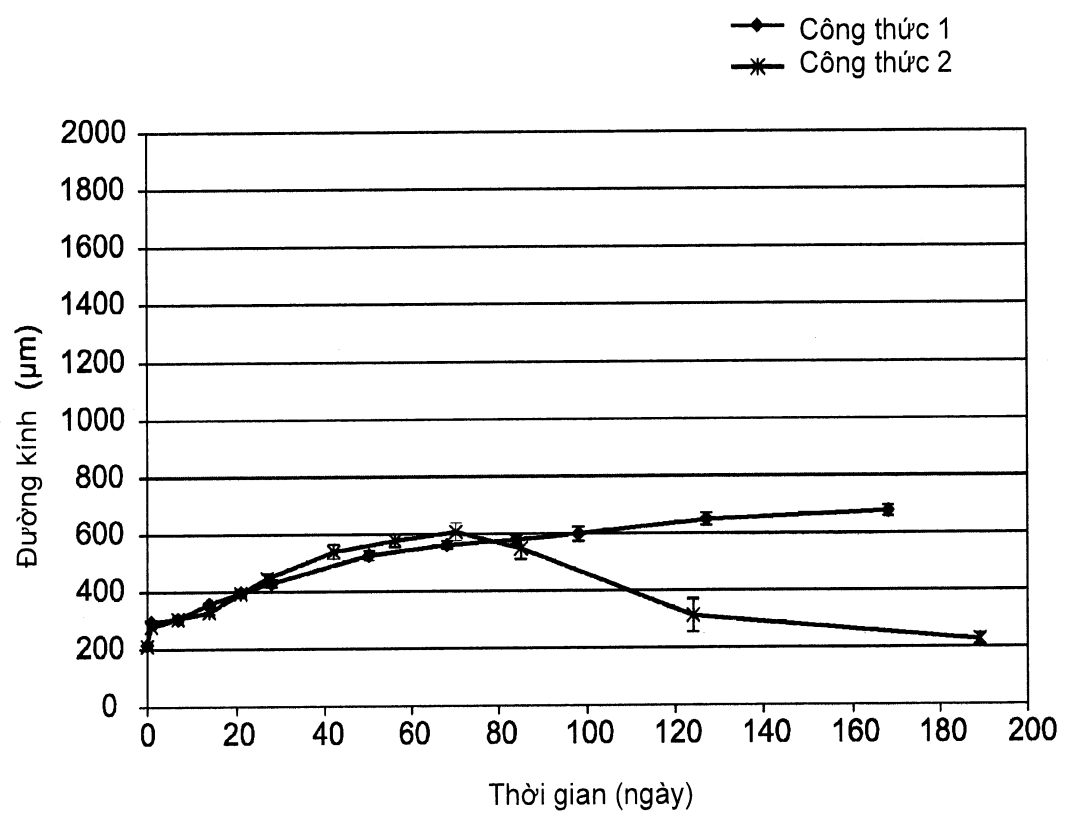
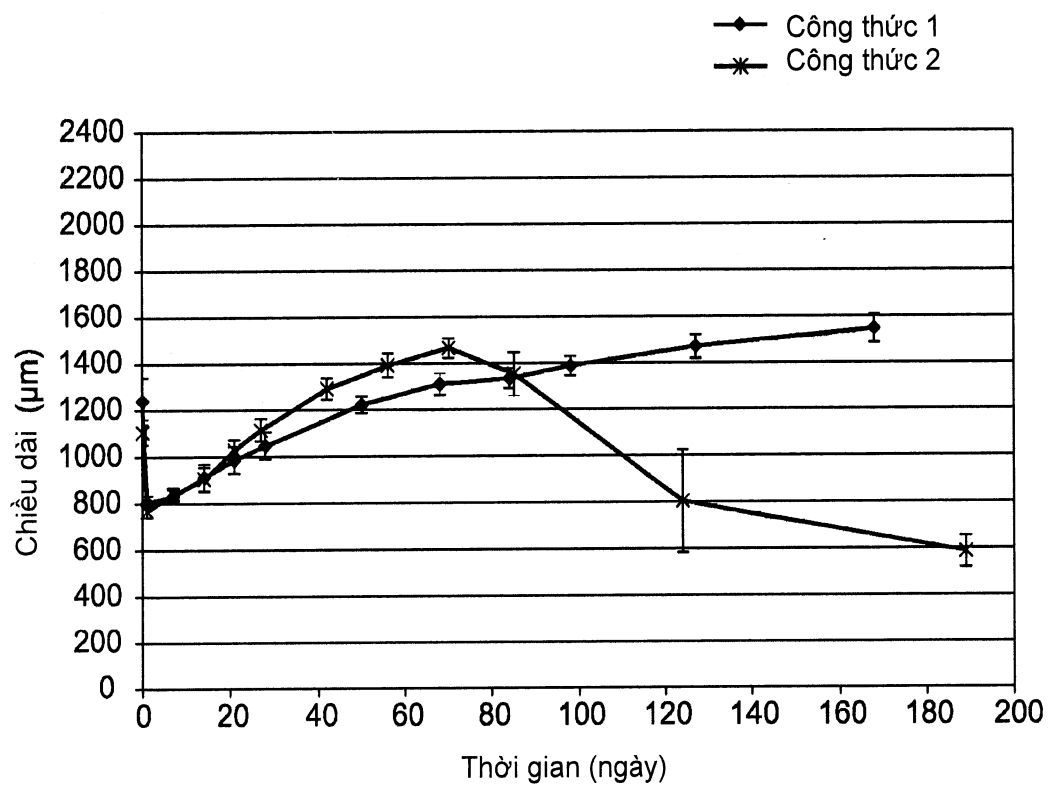
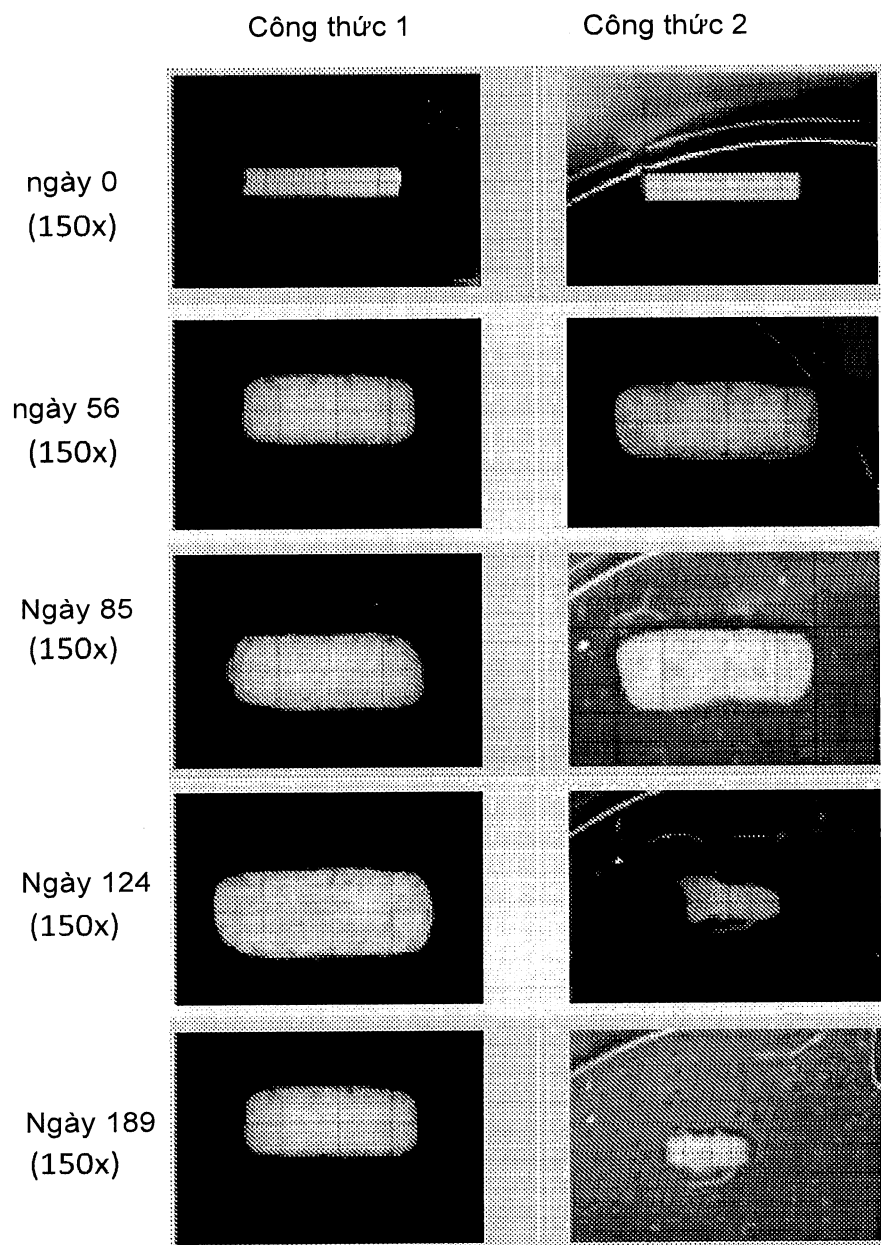


FIG. 1

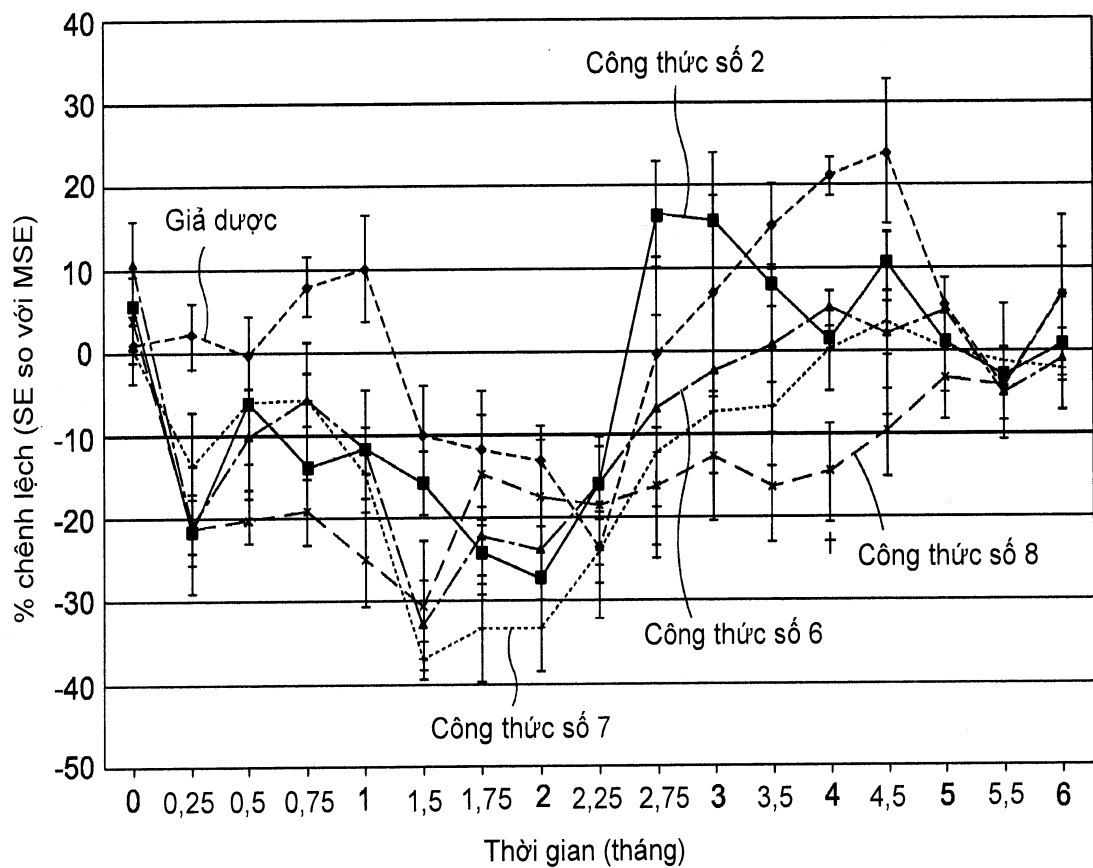
**FIG. 2A**

**FIG. 2B**



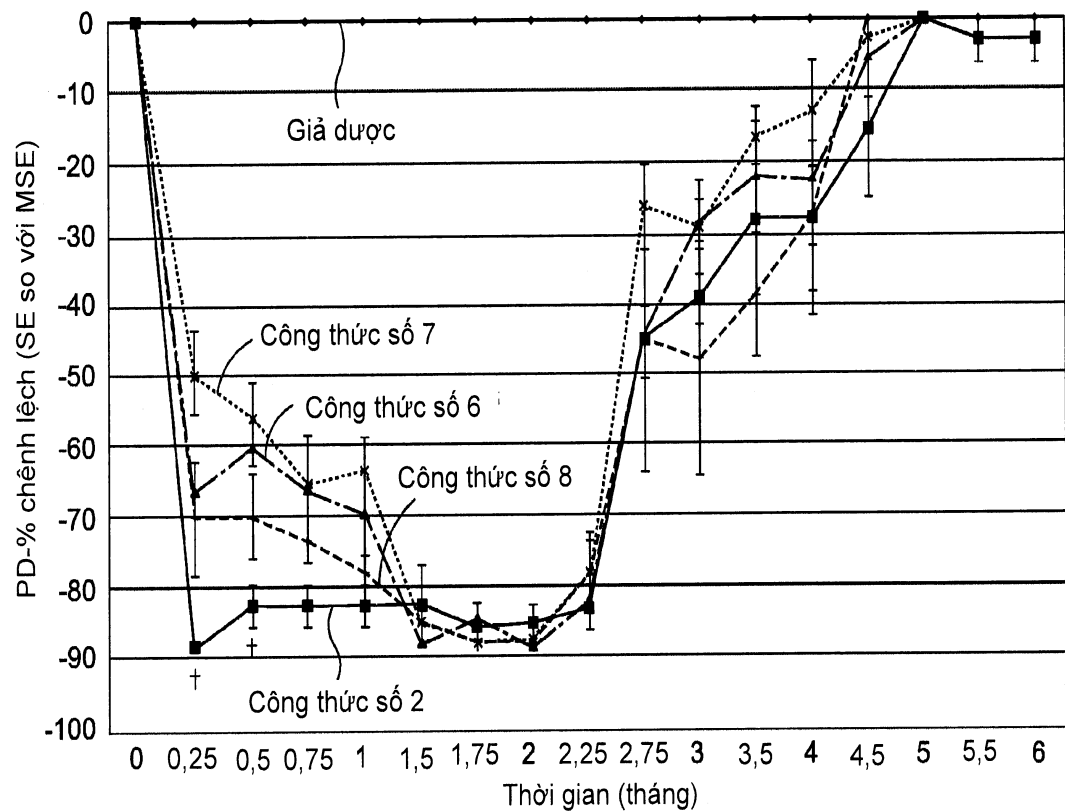
Đặc tính trương nở của viên cấy Bimatoprost có công thức 1 và 2

FIG. 3



So sánh các chế phẩm bimatoprost 2, 6, 7 và 8 giữa các nhóm về tác dụng làm giảm IOP ở chó săn bình thường sử dụng ANOVA; $t = p < 0,05$. Có sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 4 tháng đối với công thức 8.

FIG. 4



So sánh các công thức chứa bimatoprost 2, 6, 7 và 8 giữa các nhóm đến sự giảm kích thước đồng tử ở chó săn bình thường sử dụng kiểm định ANOVA; $t=p<0,05$. Có sự chênh lệch đáng kể có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm 0,25 và 0,5 tháng đối với công thức 2.

FIG. 5

Mật độ tế bào nội mô giác mạc trung bình ở chó sẵn qua tuần 26 của giai đoạn dùng liều (giới tính phù hợp) sau khi sử dụng viên cấy chứa bimatoprost ở tiền phòng của mắt. Các viên cấy có công thức 1 và được bảo chế bằng quy trình ép đùn. Chó được điều trị nhận một viên cấy ở mắt phải.

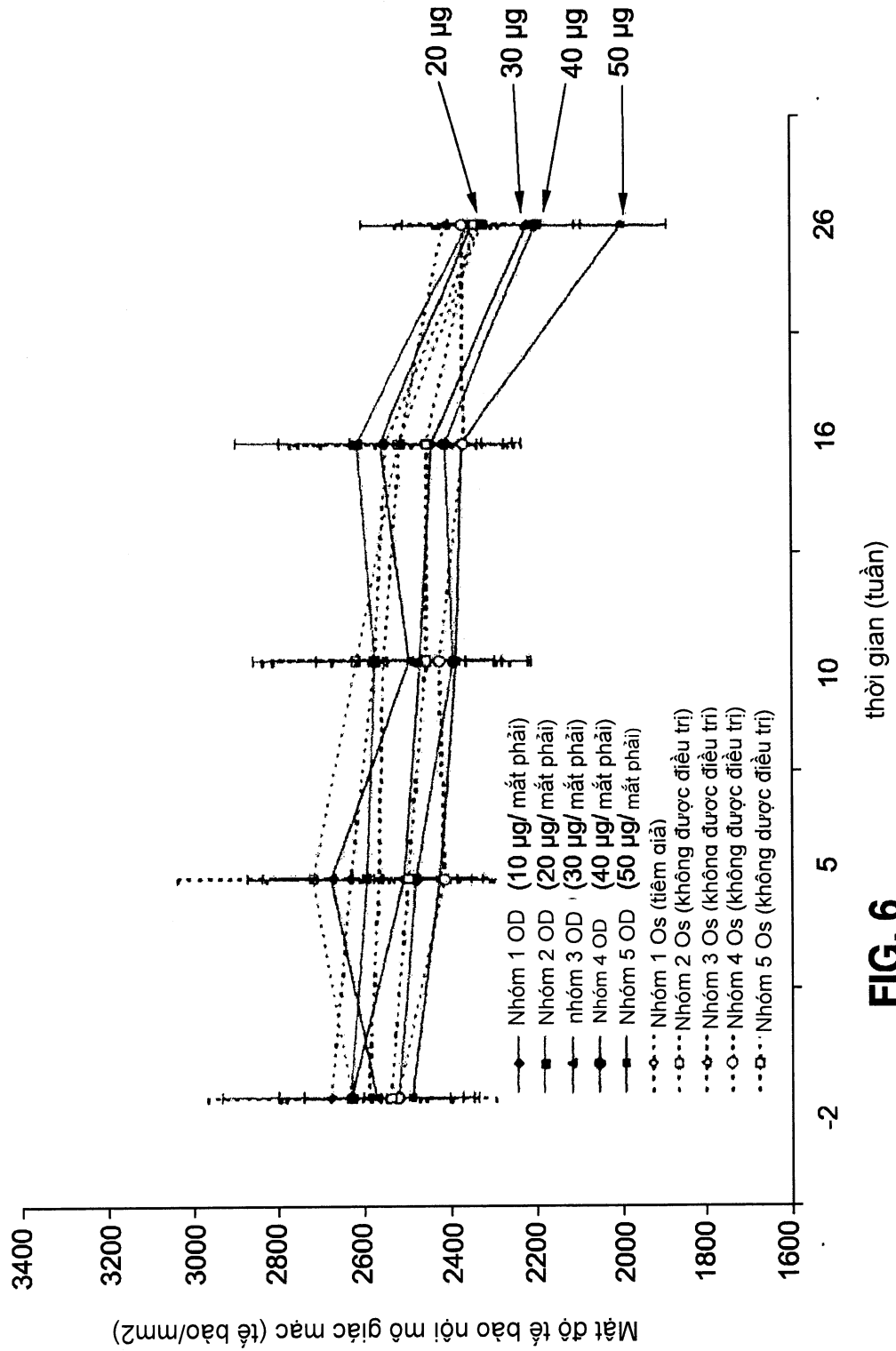
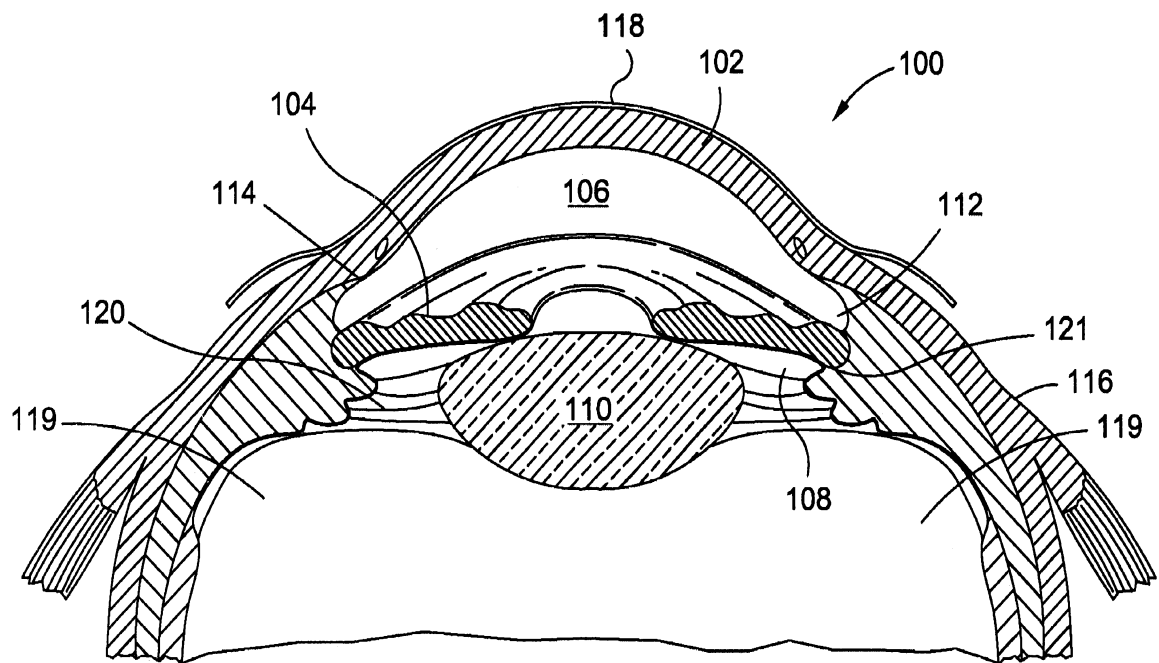


FIG. 6

**FIG. 7**