



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101820917 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 02

(21) 申请号 200880110747. 5

A61K 38/13 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 10. 08

A61K 31/573 (2006. 01)

(30) 优先权数据

07360047. 0 2007. 10. 08 EP

(56) 对比文件

WO 2007016073 A1, 2007. 02. 08, 权利要求
1-10, 实施例 1.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2010. 04. 08

US 2006148686 A1, 2006. 07. 06, 权利要求
1.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2008/008482 2008. 10. 08

WO 2007016073 A1, 2007. 02. 08, 权利要求
1-10, 实施例 1.

(87) PCT 申请的公布数据

W02009/046967 EN 2009. 04. 16

审查员 梁敬臣

(73) 专利权人 佛维雅制药股份有限公司

地址 法国巴黎

(72) 发明人 J·P·康宝 E·拉图尔

H·塔克鲁里

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 刘金辉 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 47/10 (2006. 01)

A61K 47/26 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 16 页

(54) 发明名称

水性眼科配制剂

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗 and / 或预防人类或动物眼部疾病或障碍的含有环孢菌素的水性眼科配制剂和方法。本发明眼科配制剂和方法高度适合于眼睛施用,更特别的是在眼前部的施用,且因为它们稳定、提高和 / 或改善病人视力方面有效而对眼睛提供治疗效果。更特别的是,本发明提供用于预防和 / 或治疗直接和 / 或间接涉及炎症病症的眼部疾病或障碍的眼科配制剂和方法。

1. 一种包含 (a) 0.001% -0.049% w/v 环孢菌素 ; (b) 表面活性剂和 (c) 非离子张力调节剂的水性眼科配制剂, 其中表面活性剂 (b) 为聚山梨酯, 非离子张力调节剂 (c) 为低分子量亲水性聚合物, 其中在 25°C 下环孢菌素在所述配制剂中的溶解度高于 28 μ g/ml, 其中所述非离子张力调节剂 (c) 为选自 PEG200、PEG 300、PEG 400 和 PEG 600 的聚乙二醇 PEG 并且所述眼科配制剂含 (e) 泼尼松龙。

2. 权利要求 1 的眼科配制剂, 其中所述水性配制剂进一步包含 (d) 一种或多种缓冲剂, 且其中所述眼科配制剂的 pH 在至少 3 个月内是稳定的。

3. 权利要求 1 或 2 的眼科配制剂, 其中所述环孢菌素为环孢菌素 A。

4. 权利要求 1-3 中任一项的眼科配制剂, 其中所述表面活性剂 (b) 选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60, 以及聚山梨酯 80。

5. 权利要求 1-3 中任一项的眼科配制剂, 其中所述表面活性剂 (b) 为聚山梨酯 80。

6. 权利要求 1-5 中任一项的眼科配制剂, 其中所述非离子张力调节剂 (c) 为聚乙二醇 PEG 300。

7. 权利要求 1-6 中任一项的眼科配制剂, 其中所述水性配制剂包含 (a) 0.001% -0.049% w/v 环孢菌素 ; (b) 聚山梨酯 80 和 (c) PEG 300。

8. 权利要求 1-7 中任一项的眼科配制剂, 其中所述眼科配制剂含 0.02% w/v 或更少的环孢菌素。

9. 权利要求 1-8 中任一项的眼科配制剂, 其中所述眼科配制剂含 0.01 重量%至约 5 重量%的组分 (b)。

10. 权利要求 1-9 中任一项的眼科配制剂, 其中所述眼科配制剂含小于 0.5 重量%的组分 (b)。

11. 权利要求 1-10 中任一项的眼科配制剂, 其中所述眼科配制剂含 0.2-0.3 重量%的组分 (b)。

12. 权利要求 6 的眼科配制剂, 其中所述眼科配制剂含小于 9 重量%的 PEG 300。

13. 权利要求 6 的眼科配制剂, 其中所述眼科配制剂含 7 重量%的 PEG300。

14. 权利要求 1-13 中任一项的眼科配制剂, 其中所述眼科配制剂含 0.1-0.5% 缓冲剂 (d)。

15. 权利要求 1-14 中任一项的眼科配制剂, 其中泼尼松龙为乙酸泼尼松龙或泼尼松龙磷酸钠。

16. 权利要求 1-15 中任一项的眼科配制剂, 其中泼尼松龙的量为 0.01-4%。

17. 权利要求 16 的眼科配制剂, 其中泼尼松龙的量为 0.01-0.12%。

18. 一种制备权利要求 1 的眼科配制剂的方法, 所述方法包括如下步骤:

(i) 制备第 I 部分

- 在室温下, 将所需量的表面活性剂 (b) 和所需量的张力调节剂 (c) 组合并混合以形成均匀溶液,

- 将所需量的环孢菌素 (a) 加入并混合, 直至完全溶解。

(ii) 平行制备第 II 部分:

- 在室温下用净化水溶解缓冲剂 (d) 和 / 或如果有的话防腐剂 (g)

(iii) 将 pH 调节至最终配制剂的指定值并将第 I 和第 II 部分组合并混合以保持均匀

性并完成环孢菌素的溶解，

(iv) 检查 pH 并需要的话再调节。

19. 权利要求 1-17 中任一项的眼科配制剂在制备需要该治疗的患者中抑制、治疗或预防眼病，以及相关疾病或病症的药物中的用途。

20. 权利要求 19 的用途，其中所述眼病和相关疾病或病症为渗出性和 / 或炎性眼障碍。

21. 权利要求 19 的用途，其中所述眼病和相关疾病或病症为眼前部疾病或障碍。

22. 权利要求 21 的用途，其中眼前部疾病或障碍选自青光眼、前葡萄膜炎、过敏症、无晶状体眼、人工晶状体、散光、眼睑痉挛、白内障、结膜病、结膜炎（包括过敏性结膜炎）、角膜病、角膜病或具有渗出性或炎性组分的混浊、角膜水肿、角膜溃疡、干眼症、眼睑病、泪器病、泪道阻塞、激光导致的渗出、近视、远视、翼状胬肉、瞳孔障碍、折射障碍和斜视，由细菌或病毒感染，以及由眼部手术引起的眼部炎性疾病，由眼睛物理受伤引起的眼部炎性疾病，由眼部炎性疾病引起的症状，包括痒，潮红，水肿和溃疡，红斑、重症多形红斑，结节性红斑、环状红斑、硬化病、皮肤炎、血管神经性水肿、喉水肿、声门水肿、声门下喉炎、支气管炎、鼻炎、咽炎、窦炎、喉炎或中耳炎。

水性眼科配制剂

[0001] 本发明涉及用于治疗 and / 或预防人类或动物眼部疾病或障碍的眼科配制剂和方法。本发明眼科配制剂和方法高度适合于眼睛施用,更特别的是在眼前部的施用,且因为它们稳定、提高和 / 或改善病人视力方面有效而对眼睛提供治疗效果。更具体而言,本发明提供用于预防和 / 或治疗直接和 / 或间接涉及炎性病症的眼部疾病或障碍的眼科配制剂和方法。

[0002] 眼部疾病或障碍在通常意义上是影响眼睛或眼睛区域之一的病症。广义上而言,眼睛包括眼球和组成眼球的组织和液体,眼周肌肉(如斜肌和直肌)和位于眼球内或邻近眼球的视神经部分。可将它们划分为:

[0003] (i) 眼前部(FOE)疾病或障碍,其影响眼前部区域如眼周肌肉,眼睑,或位于晶状体囊后壁之前的眼球组织或液体,或睫状肌。因此,眼前部疾病或障碍主要涉及结膜、角膜、前房、虹膜、后房(在视网膜之后,但在晶状体囊的后壁之前)、晶状体和晶状体和晶状体囊和血管化和刺激眼前部区域的血管和神经。眼前部疾病或障碍的实例为前葡萄膜炎、过敏症(allergy)、无晶状体眼(aphakia)、人工晶状体、散光、眼睑痉挛、白内障、结膜病、结膜炎(包括过敏性结膜炎)、角膜病、角膜病或具有渗出性或炎性组分的混浊、角膜水肿、角膜溃疡、干眼症、眼睑病、泪器病、泪道阻塞、激光导致的渗出(laser induced exudation)、近视、远视、翼状胬肉、瞳孔障碍、折射障碍(refractive disorder)和斜视。也可认为青光眼是眼前部病症,因为青光眼治疗的临床目标可为降低眼睛前房中水性液体的高压(即降低眼压);和(ii) 眼前部(BOE)疾病或障碍,其影响眼后部区域,如脉络膜或巩膜、玻璃体(vitreous)、玻璃体房(vitreous chamber)、视网膜、视神经,以及血管化或刺激眼后部区域的血管和神经。眼后部疾病或障碍的实例为脉络膜新生血管化(choroidal neovascularization);急性黄斑神经视网膜病变(acute macular neuroretinopathy);渗出性眼部疾病,更特别的是贝赛特氏病(Behcet's disease)、渗出性视网膜病变(exudative retinopathies)、黄斑变性(macular degeneration)(如非渗出性年龄相关性黄斑变性和渗出性年龄相关性黄斑变性);黄斑水肿、视网膜障碍、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity)、视网膜动脉栓塞疾病(retinal arterial occlusive disease);视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion);葡萄膜炎(包括中间和前部的葡萄膜炎);视网膜脱落;眼外伤,其影响眼后部点或位置;由眼睛激光治疗引起或影响的眼后部病症;由光动力学疗法、光凝固法引起或影响的眼后部病症;放射线视网膜病变(radiation retinopathy);黄斑前膜障碍(epiretinal membrane disorder);视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion);前部缺血性视神经病变(anterior ischemic optic neuropathy);非视网膜病变糖尿病视网膜机能障碍(non-retinopathy diabetic retinal dysfunction)、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa)和青光眼。也可认为青光眼是眼后部病症,因为治疗目标可为防止或降低由于视网膜细胞或视神经细胞(即视神经保护)损害或损失而导致的视力损失。

[0004] 眼睛发炎可在眼睛局部、眼睛或可为更广义的炎性过程的部分。其病因可为感染、

过敏症、免疫反应,或对手术、损伤的反应,或由于任何其它原因。眼睛发炎引起疼痛、刺激、流泪,威胁眼睛的视觉功能,还可能改变眼睛的光学性能。眼部炎性疾病包括葡萄膜炎、结膜炎(包括变应性结膜炎)、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎(episcleritis)、视神经炎、球后视神经炎、角膜炎、眼睑炎、角膜溃疡、结膜溃疡,且延伸至并不直接是炎症障碍,而是所述发炎的后果(例如水肿、视网膜病等...)的眼疾病。

[0005] 此外,眼部炎性疾病可由各种眼部障碍、眼科手术或眼睛的物理受伤引起。

[0006] 眼部炎性疾病的症状包括痒、潮红、浮肿、溃疡等。具有眼睛炎性疾病的患者占具有眼部疾病的全部患者的一半以上。因此,具有眼用抗炎效果的药剂在医疗中具有重要作用。今天,类固醇和非类固醇药物主要用于眼睛炎性疾病。对眼睛炎性疾病具有优良效果的类固醇药物为临床上不可缺少的药物。然而,无论将它们全身还是局部施用,都具有带来严重副作用的危险。这类副作用例如包括类固醇青光眼(steroid glaucoma)、传染性眼部疾病、类固醇白内障(steroid cataract)等。特别的是,具有慢性眼睛炎性疾病的患者具有这类副作用的风险很高。额外的是,对于眼内压已经增加的特定患者(如青光眼患者),这类副作用永远是不可接受的。

[0007] 在这些情况下,强烈希望开发现有治疗措施的替代方法。申请人的一个措施是使用较低剂量的皮质类固醇,其可获得与用较大剂量皮质类固醇组合物观察到的那些治疗效果相同或更好的效果。这类较低剂量可用所述组合物实现,这是因为它们含有特定辅助剂,因此与不具有所述辅助剂的相当的组合物相比,可显示更高的治疗活性,这意味着可能要求较小剂量的皮质类固醇以获得所需的治疗效果。实际上,令人惊讶的是,申请人发现环孢菌素(cyclosporine)能够改善皮质类固醇产生的对眼部病状的治疗效果,更特别的是,能够设计其中所施用的皮质类固醇剂量低于治疗值的治疗方案。

[0008] 环孢菌素是一组非极性环状低聚肽,其具有广谱的有用药理活性,特别是免疫抑制活性和抗炎活性。主要的环孢菌素代谢物为环孢菌素 A。

[0009] 环孢菌素抑制 T 细胞激活并引起细胞介导(cell-mediated)免疫反应的抑制。已将环孢菌素用于抑制由组织和器官移植,如心、肺、肝、肾、胰腺、骨髓、皮肤和角膜的移植,特别是异体组织(foreign tissue)和器官的移植引起的免疫反应。此外,将环孢菌素用于抑制血液障碍如贫血,各种自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮和特发性吸收不良综合症(idiopathic malabsorption syndrome),以及炎症性疾病如关节炎和类风湿性障碍。环孢菌素也用于眼科,如用于治疗具有干眼症的患者(参见 Wilson and Perry, 2007, Ophthalmology(眼科学), 114, 6-9),角膜炎鱼鳞病耳聋综合症(KID)(森特综合症)中的渐进性血管性角膜炎(progressive vascularising keratitis)(Derse 等人, 2002, Klin Monatsbl Augenheilkd, 219, 383-386),耐类固醇的特应性角结膜炎(atopic keratoconjunctivitis)(Akpek 等人, 2004, Ophthalmology(眼科学), 111, 476-482),或后段眼内发炎(Murphy 等人, 2005, Arch Ophthalmol, 123, 634-641)。

[0010] 主要包含环孢菌素 A, 包含少量环孢菌素 B-I 的天然源的环孢菌素可得自真菌 *Trichoderma polysporum*, 然而象其大量类似物和异构体一样,环孢菌素也可由合成获得。环孢菌素中被最广泛地研究和用于药学的环孢菌素为环孢菌素 A。

[0011] 然而,环孢菌素为中性、高亲脂性和疏水性的环状内酯肽,其分子量为 1200 道尔顿。更特别的是,环孢菌素具有低的水溶性(例如在 25℃ 下测得对于环孢菌素 A 为

20-40 $\mu\text{g/ml}$, Ran 等人, 2001, AAPS PharmSci Tech, 2(1), Article 2; Akhlaghi and Trull, 2002, Clin. Pharmacokinet, 41, 615-637) 且易在水存在下 (例如与体液接触时) 沉淀, 同时其也良好溶于有机溶剂如甲醇、乙醇、丙酮、醚、氯仿、DMSO、DMF 等中。然而, 这些溶剂不适合于眼科用途。因此, 非常难以将环孢菌素配制为眼科组合物, 这是因为其水溶性低, 且必须解决该特殊的溶解度问题以制备与环孢菌素, 包括如上所述的那些的组合产品。

[0012] 已经进行了无数深入研究, 以发现适合于环孢菌素的有效眼部施用的制剂, 该制剂可提供合适的均匀剂量和合适的生物利用率。为此, 在现有技术中主要将已知为亲脂性的环孢菌素用于油基配制剂。

[0013] 专利 US 4, 839, 342 描述了一种局部眼科配制剂, 其含有环孢菌素, 特别是环孢菌素 A, 以及可选自橄榄油、花生油、蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、矿物油、凡士林、二甲亚砜、醇、脂质体、硅油或其混合物的赋形剂。

[0014] 专利申请 FR 2, 638, 089 描述了一种局部眼科配制剂, 其含有作为活性物质的环孢菌素, 以及作为赋形剂的植物油如橄榄油、花生油、蓖麻油、芝麻油和玉米胚芽油, 以及凡士林, 以治疗影响眼睛的病症 (如干燥性角结膜炎) (KCS) 或干眼)。

[0015] 专利申请 EP 0760237 描述了一种预浓缩微乳液 (microemulsion) 组合物, 其包含不溶于水的药物活性材料如环孢菌素, 来自植物油的 C_8 - C_{20} 脂肪酸单-、二-或三甘油酯或两种或更多种任何其混合物, 磷脂和另一表面活性剂。

[0016] 提供具有改善的生物利用率的环孢菌素配制剂的方法进一步描述在 US 4, 388, 307、US 6, 468, 968、US 5, 051, 402、US 5, 342, 625、US 5, 977, 066 以及 US 6, 022, 852 中。

[0017] 然而, 油基眼科配制剂具有诸如低的眼耐受性、刺激的缺点, 且此外油可增强不希望的症状如发炎或干眼症。就最小化这些缺点而言, W095/31211 提出减少油的量并将油相分散在水中以形成乳液, 这就产生呈基于水和基于油的乳液形式的局部眼科配制剂, 其包含混合有含长链脂肪酸的甘油三酯如蓖麻油和聚山梨酯 80 的环孢菌素。环孢菌素微乳液组合物进一步描述在 US 5, 866, 159、US 5, 916, 589、US 5, 962, 014、US 5, 962, 017、US 6, 007, 840 以及 US 6, 024, 978 中。

[0018] 然而, 含环孢菌素的油基局部眼科配制剂是物理不稳定的, 且不适合于眼部施用。

[0019] US 5, 951, 971 公开了一种水性局部眼科配制剂, 其不含油且包含浓度为 0.01-0.075% (w/v) 的环孢菌素, 水, 以及量为 0.1-3% (w/v) 的意欲改善环孢菌素在水中的溶解度的表面活性剂, 该表面活性剂选自聚乙氧基化脂肪酸酯、聚乙氧基化烷基苯基醚、聚乙氧基化烷基醚及其混合物。相似的是, Kuwano 等人 (2002, Pharmaceutical Research 19, 108-111) 提出使用表面活性剂聚氧乙烯 (40) 硬脂酸酯 (MYS-40) 以改善环孢菌素在水中的溶解度并制备能够递送治疗浓度的环孢菌素的配制剂。额外的是, 在 US 5, 951, 971 中, 已经发现 Tween 80 (即聚山梨酯 80) 不适合作为表面活性剂, 因为其缺乏足够高的以使环孢菌素以所需浓度溶于水中的活性。

[0020] 专利申请 US 2004106546 建议将结合了透明质酸的 Tween 80 用于制备含有环孢菌素的水性局部眼科配制剂, 其中所述透明质酸允许溶解环孢菌素, 同时改善配制剂在结膜、角膜以及泪腺中的生物利用率和配制剂的眼耐受性。

[0021] 为此, 仍需要新的含环孢菌素的水性眼科配制剂, 其将不含某种类型或浓度的对

眼部施用不安全或不适合的油或衍生物,或有机溶剂。

[0022] 本发明的第一个目的为提供一种不含有某种类型或浓度不安全的油或有机溶剂的水性配制剂,其中可将其用于眼科,且对局部眼睛、眼周和眼内施用是安全和适合的。

[0023] 本发明的另一目的为提供一种进一步含有皮质类固醇,更特别的是低剂量的皮质类固醇的这类水性配制剂。

[0024] 本发明的另一目的为提供用于预防和/或治疗直接和/或间接涉及发炎病症的眼部疾病或障碍的方法。

[0025] 本发明的另一目的为提供用于增强皮质类固醇对患者的眼睛药效的方法。该方法包括提供以具有一定量的至少一种皮质类固醇的含有至少一种环孢菌素的药物配制剂,其中所述量是这样的,即其在缺乏所述环孢菌素下提供降低了的药物活性。

[0026] 更特别的是,本发明目的为提供一种用于预防和/或治疗眼睛病症的水性药物配制剂,其包含环孢菌素和皮质类固醇作为活性成分。甚至更特别的是,本发明目的为提供一种用于预防和/或治疗眼前部病症的水性药物配制剂,其包含环孢菌素和皮质类固醇作为活性成分。由于这些活性成分,特别是环孢菌素在物理化学性能和化学稳定性特性的差别(参见上文),开发一种结合了这些药物的稳定的、活性的安全配制剂是个挑战。此外,用于眼睛以及其它用途的不溶于水的药物在水性介质中的药物配制剂必须满足由生理相容性提出的约束条件如 pH、重量克分子渗透浓度和如果有的话悬浮药物的粒度。

[0027] 除非上下文另有说明,贯穿本申请通篇所用的术语“一种”的含义是指“至少一种”、“至少第一种”、“一种或多种”或“多种”所述的化合物或步骤。更特别的是,“至少一种”和“一种或多种”是指一或大于一的数,其特别优选一、二或三。

[0028] 本文所用的术语“和/或”包括以下含义:“和”、“或”以及“所有或任何其它通过所述术语连接的要素的组合”。

[0029] 本文所用的术语“约”是指在给定数值或范围的 20% 以内,优选 10% 以内并且更优选 5% 以内。“约 x%”也包括 x 具体值。

[0030] 本文所用的术语“包含”、“包括”,当它们用于定义产品、配制剂和方法时,其旨在表示产品、配制剂和方法包括所述的化合物或步骤,但并不排除其它化合物或步骤。

[0031] 本发明目的为提供一种水基眼科配制剂,更特别的是一种局部配制剂,其含有排除了上文所列包括物理稳定性在内问题的缺点的环孢菌素,且其中环孢菌素呈未加入油或任何不安全有机溶剂的稳定溶液,且其中未牺牲环孢菌素的眼部生物利用率和/或耐受性。本发明人现在已发现结合了非离子张力调节剂(tonicity agent)的表面活性剂在含有环孢菌素的水性眼科配制剂中的存在令人惊讶地允许溶解环孢菌素,同时当将该配制剂局部施用于眼睛时,改善配制剂在结膜、角膜和泪腺中的生物利用率和配制剂的眼耐受性。

[0032] 根据第一个实施方案,本发明提供了一种包含(a)至少一种环孢菌素;(b)表面活性剂和(c)非离子张力调节剂的水性配制剂,其中环孢菌素在所述配制剂中的溶解度在约 25°C 下高于约 20 μ g/ml。

[0033] 根据一个特定实施方案,本发明提供了一种包含(a)至少一种环孢菌素;(b)表面活性剂和(c)非离子张力调节剂的水性配制剂,其中环孢菌素在所述配制剂中的溶解度在约 25°C 下为约 20 μ g/ml 至 40 μ g/ml。

[0034] 根据一个优选实施方案,本发明提供了一种包含(a)至少一种环孢菌素;(b)表面

活性剂和 (c) 非离子张力调节剂的水性配制剂, 其中环孢菌素在所述配制剂中的溶解度在约 25°C 下高于 40 μ g/ml。

[0035] 根据另一实施方案, 本发明水性配制剂进一步包含 (d) 至少一种缓冲剂, 其中环孢菌素在所述配制剂中的溶解度高于约 20 μ g/ml, 且其中所述水性配制剂的 pH 在至少 3 个月, 优选 9 个月, 更优选 12 个月, 甚至优选 24 个月内是稳定的。

[0036] 根据另一优选实施方案, 本发明水性配制剂进一步包含 (d) 至少一种缓冲剂, 其中环孢菌素在所述配制剂中的溶解度高于 40 μ g/ml, 且其中所述水性配制剂的 pH 在至少 3 个月, 优选 9 个月, 更优选 12 个月, 甚至优选 24 个月内是稳定的。

[0037] 根据另一优选实施方案, 本发明水性配制剂在至少 3 个月, 优选 9 个月, 更优选 12 个月, 甚至优选 24 个月内是稳定的。“本发明水性配制剂是稳定的”指在所选温度下 (优选在约 25°C 下) 3、9、12 或 24 个月, 相对于制备水性配制剂之后, 优选在如果有的话过滤步骤之后初始存在的量, 存在于本发明水性配制剂中的环孢菌素的量减少的最大值为 10%, 优选减少的最大值为 5%。根据特定实施方案, 所述稳定性可通过在低于 10°C, 更特别的是在约 2°C 至约 8°C 之间的温度下储存本发明配制剂而改善。

[0038] 根据有利条件, 将本发明水性眼科配制剂在包括约 2-8°C 和约 15-25°C 的温度下储存。或者, 将本发明配制剂在 2-8°C 下储存一定时间并在 15-25°C 的温度下储存另一段时间。

[0039] 根据优选实施方案, 当本发明水性眼科配制剂含有约 0.02% 环孢菌素时, 有利的是将其在包括约 2°C 和约 8°C 之间的温度下储存。

[0040] 根据优选实施方案, 当本发明水性眼科配制剂含有约 0.01% 环孢菌素时, 有利的是将其在约 25°C 下储存。

[0041] 在本申请中, 术语“环孢菌素”应理解为除非指定了具体的环孢菌素, 其无论如何包括环孢菌素类别中的单个成员及其混合物。可含在本发明配制剂中的环孢菌素可为天然或合成源。根据优选实施方案, 含在该配制剂中的环孢菌素为环孢菌素 A。根据特定实施方案, 所述环孢菌素为环孢菌素的类似物, 如公开在专利申请 US 20070087963 中的环孢菌素。环孢菌素 A 例如可以商品名 Neoral™ (Novartis) 购得。环孢菌素 A 结构和官能类似物包括具有一个或多个氟化氨基酸的环孢菌素 (如 US 5, 227, 467); 具有改性氨基酸的环孢菌素 (如 US 5, 122, 511 和 US 4, 798, 823); 和氧化的环孢菌素, 如 ISAtx247 (参加专利申请 US 20020132763)。额外的环孢菌素类似物描述在 US 6, 136, 357、US 4, 384, 996、US 5, 284, 826 和 US 5, 709, 797 中。环孢菌素类似物包括但不限于 D-Sar([α]-SMe)<3>Val<2>-DH-Cs(209-825)、Allo-Thr-2-Cs、正缬氨酸-2-Cs、D-Ala(3-乙酰氨基)-8-Cs、Thr-2-Cs、D-MeSer-3-Cs、D-Ser(O-CH₂CH₂-OH)-8-Cs 和 D-Ser-8-Cs, 其描述在 Cruz 等人 (2000, Antimicrob. Agents Chemother. 44, 143-149) 中。

[0042] 根据一个特定实施方案, 所述表面活性剂 (b) 对眼科用途是可接受的且是非离子的。

[0043] 根据另一特定实施方案, 所述表面活性剂 (b) 选自聚山梨酯、泊洛沙姆 (poloxamer) (如聚氧化丙烯-聚氧化乙烯共聚物、Pluronic F-68)、泰洛沙泊 (tyloxapol) 和卵磷脂。

[0044] 根据另一特定实施方案, 所述表面活性剂 (b) 选自聚山梨酯 20 (PS20)、聚山梨酯

40 (PS40)、聚山梨酯 60 (PS60), 在优选实施方案中为聚山梨酯 80 (PS80)。

[0045] 根据另一特定实施方案, 所述非离子张力调节剂 (c) 选自低分子量亲水性聚合物、丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和类似的碳水化合物。

[0046] 根据另一特定实施方案, 所述非离子张力调节剂 (c) 为低分子量的亲水聚合物, 且更特别地选自聚乙二醇 PEG (如 PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600)、亲水性肽、多糖、聚氧化乙烯。张力调节剂优选为聚乙二醇, 优选其为 PEG300。

[0047] 根据特定实施方案, 本发明提供了一种包含如下组分或由如下组分组成的水性配制剂: (a) 至少一种环孢菌素; (b) 聚山梨酯 80 和 (c) PEG300。

[0048] 根据另一特定实施方案, 存在所述缓冲剂 (d) 且其选自乙酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、硼酸盐或其它眼科可接受的缓冲剂。根据优选实施方案, 选择缓冲剂, 以使水性配制剂的 pH 在约 4 至约 7.5 之间, 优选在约 5 至约 7 之间, 在最高约 25°C 下保持至少 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月、24 个月。在优选实施方案中, 选择缓冲剂, 以使水性配制剂的 pH 在约 5 至约 6.5 之间, 在最高约 25°C 下保持至少 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月、24 个月。

[0049] 本发明水性配制剂基于配制剂的总重量优选包含约 0.004 重量% 至约 0.1 重量%, 优选约 0.004 重量% 至约 0.05 重量% 环孢菌素。根据特定实施方案, 环孢菌素的有效量为约 0.001% 至约 0.049% (如 0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006% 和 0.005%)。在优选实施方案中, 其为约 0.02% 或更少, 在甚至优选的实施方案中, 其为约 0.01%。

[0050] 有利的是, 组分 (b) 的浓度基于水性配制剂的总重量为约 0.01 重量% 至约 5 重量%, 在优选实施方案中, 本发明配制剂优选包含小于约 0.5 重量% 组分 (b)。在特定实施方案中, 本发明水性配制剂优选包含约 0.2 重量% 至约 0.3 重量% 组分 (b)。

[0051] 本发明水性配制剂基于配制剂的总重量优选包含小于约 9 重量% PEG300 (化合物 c)。在优选实施方案中, 本发明水性配制剂优选包含 7 重量% PEG300。根据可选择的实施方案, 可使用等摩尔量的 PEG 200、400 或 600。

[0052] 根据另一特定实施方案, 所述缓冲剂 (d) 存在于本发明水性配制剂中且含量为约 0.1% 至约 0.5% (如 w/v, 对于柠檬酸)。

[0053] 根据另一实施方案, 本发明水性配制剂进一步包含 (e) 至少一种皮质类固醇。根据一个优选实施方案, 所述皮质类固醇 (e) 以低治疗有效量存在, 且所述环孢菌素 (a) 以能够相对于相同量的无环孢菌素的皮质类固醇, 增加由所述低治疗有效量皮质类固醇赋予的药效的有效量存在。

[0054] 根据本发明, 术语“皮质类固醇”指的是任何天然存在或合成的化合物, 其特征在于氢化的环戊酮基全氢-菲环系并且具有免疫抑制和/或抗炎活性。天然存在的皮质类固醇通常是由肾上腺皮质产生的。合成的皮质类固醇可以是卤化的。

[0055] 皮质类固醇的非限制性实例是 1'- α , 17- α , 21-三羟基孕-4-烯-3, 20-二酮; 11- β , 16- α , 17, 21-四羟基孕-4-烯-3, 20-二酮; 11- β , 16- α , 17, 21-四羟基孕-1, 4-二烯-3, 20-二酮; 11- β , 17- α , 21-三羟基-6- α -甲基孕-4-烯-3, 20-二酮; 11-脱氢皮质酮; 11-脱氧皮质醇; 11-羟基-1, 4-雄二烯-3, 17-二酮; 11-酮基睾酮; 14-羟基雄-4-烯-3, 6, 17-三酮; 15, 17-二羟基孕酮; 16-甲基氢化可的松; 17, 21-二羟基-16- α -甲基孕-1, 4, 9(11)-三烯-3, 20-二酮; 17- α -羟基孕-4-烯-3, 20-二酮;

17- α -羟基孕烯醇酮;17-羟基-16- β -甲基-5- β -孕-9(11)-烯-3,20-二酮;17-羟基-4,6,8(14)-孕三烯-3,20-二酮;17-羟基孕-4,9(11)-二烯-3,20-二酮;18-羟基皮质酮;18-羟基可的松;18-氧代皮质醇;21-乙酰氧基孕烯醇酮;21-脱氧醛固酮;21-脱氧可的松;2-脱氧蜕皮激素;2-甲基可的松;3-脱氢蜕皮激素;4-孕烯-17- α ,20- β ,21-三醇-3,11-二酮;6,17,20-三羟基孕-4-烯-3-酮;6- α -羟基皮质醇;6- α -氟泼尼松龙、6- α -甲基泼尼松龙、6- α -甲基泼尼松龙 21-乙酸酯、6- α -甲基泼尼松龙 21-半琥珀酸钠盐、6- β -羟基皮质醇、6- α ,9- α -二氟泼尼松龙 21-乙酸酯 17-丁酸酯、6-羟基皮质酮;6-羟基地塞米松;6-羟基泼尼松龙;9-氟可的松;二丙酸阿氯米松;醛固酮;阿尔孕酮;alphaderm;阿马地酮;安西奈德;阿那孕酮;雄烯二酮;乙酸阿奈可他;倍氯米松;丙酸倍氯米松;倍他米松 17-戊酸酯;倍他米松乙酸钠;倍他米松磷酸钠;戊酸倍他米松;勃拉睾酮;布地奈德;卡普睾酮;氯地孕酮;氯泼尼松;乙酸氯泼尼松;胆固醇;环索奈德;氯倍他索;丙酸氯倍他索;氯倍他松;氯可托龙;新戊酸氯可托龙;氯孕酮;氯泼尼醇;皮质酮;皮质醇;乙酸皮质醇;丁酸皮质醇;环戊丙酸皮质醇;辛酸皮质醇;皮质醇磷酸钠;皮质醇琥珀酸钠;戊酸皮质醇;可的松;乙酸可的松;可的伐唑;可托多松;曼陀罗萜醇酮(daturaolone);地夫可特、21-脱氧皮质醇、脱氢表雄酮;地马孕酮;脱氧皮质酮;地泼罗酮;地西龙;地奈德;去羟米松;dexafen;地塞米松;地塞米松 21-乙酸酯;乙酸地塞米松;地塞米松磷酸钠;二氯松;二氟拉松;二乙酸二氟拉松;二氟可龙;二氟泼尼酯;dihydroelatericina;多泼尼酯;多倍他索;蜕皮激素;蜕皮甾酮;emoxolone;恩甲羟松;甘草次酸;氟扎可特;flucinolone;氟氯奈德;氟氢可的松;乙酸氟氢可的松;氟孕酮;氟米松;新戊酸氟米松;氟莫奈德;氟尼缩松;肤轻松;氟轻松;乙酸氟轻松;氟可丁酯;9-氟可的松;氟可龙;氟羟基雄烯二酮;氟米龙;乙酸氟米龙;氟甲睾酮;乙酸氟培龙;氟泼尼定;氟泼尼龙;氟氢缩松;氟替卡松;丙酸氟替卡松;甲酰勃龙;福美坦;福莫可他;孕诺酮;glyderinine;哈西奈德;丙酸卤倍他索;卤米松;卤泼尼松;卤孕酮;氢可他酯;环戊丙酸氢化可的松;氢化可的松;氢化可的松 21-丁酸酯;乙丙酸氢化可的松;乙酸氢化可的松;丁丙酸氢化可的松;丁酸氢化可的松;环戊丙酸氢化可的松;半琥珀酸氢化可的松;丙丁酸(probutate)氢化可的松;氢化可的松磷酸钠;氢化可的松琥珀酸钠;戊酸氢化可的松;羟基孕酮;牛膝甾酮;异氟泼尼龙;乙酸异氟泼尼龙;异泼尼定;氯替泼诺碳酸乙酯;甲氯松;强的松龙特戊酸酯(mecortolon);美屈孕酮;甲羟孕酮;甲羟松;甲地孕酮;乙酸甲地孕酮;美仑孕酮;甲泼尼松;美雄酮;甲泼尼龙;乙丙酸甲泼尼龙;乙酸甲泼尼龙;半琥珀酸甲泼尼龙;甲泼尼龙琥珀酸钠;甲睾酮;美曲勃龙;莫米松;糠酸莫米松;一水合糠酸莫米松;nisone;诺美孕酮;诺孕美特;诺乙烯酮;羟甲睾酮;帕拉米松;乙酸帕拉米松;松甾酮(ponasterone);泼尼卡酯;泼尼索酯;泼尼松龙;泼尼松龙 21-二乙基氨基乙酸酯;泼尼松龙 21-半琥珀酸酯;乙酸泼尼松龙;法呢酸泼尼松龙;半琥珀酸泼尼松龙;泼尼松龙-21(β -D-葡萄糖苷酸);甲磺酰基苯甲酸泼尼松龙;泼尼松龙磷酸钠;司替泼尼松龙;泼尼松龙叔丁乙酯;泼尼松龙四氢邻苯二甲酸酯;泼尼松;强的松龙戊酸酯;泼尼立定;孕烯醇酮;普西奈德;曲洛奈德;孕酮;普美孕酮;漏芦甾酮(rhapontisterone);利美索龙;罗昔勃龙;红菟甾酮(rubrosterone);stizophyllin;替可的松;托普雄酮;曲安西龙;曲安奈德;曲安奈德 21-棕榈酸酯;苯曲安奈德;二乙酸曲安西龙;己曲安奈德;曲美孕酮;土克甾酮;和渥曼青霉素。

[0056] 根据优选实施方案,所述皮质类固醇为泼尼松龙,优选乙酸泼尼松龙或泼尼松龙磷酸钠。此处所用的“至少一种皮质类固醇的低治疗有效量”被定义为在任何辅助剂不存在下,更特别的是在环孢菌素不存在下提供降低的或无药效,更特别的是降低的或无抗炎活性和/或抗过敏活性的量。该药效的降低或缺乏在环孢菌素不存在下观察到,而相同或大约相同量的皮质类固醇则在环孢菌素存在下的确显示药效。在这点上观察到如下现象:低量皮质类固醇与环孢菌素的组合具有潜在的药效(如潜在的抗炎药响应),而单独(即不含环孢菌素)的药物剂量则没有。

[0057] 根据本发明,特定皮质类固醇的低治疗有效量低于所述皮质类固醇的眼部施用的最低批准浓度。

[0058] 根据本发明,皮质类固醇的低治疗有效量通常为约 0.01% 至约 4%,更特别的是其以约 0.01% 至约 1.0% (如 1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05% 和 0.01%) 的量存在。在特定实施方案中,其量为约 0.01% 至约 0.12%。

[0059] 对于皮质类固醇的剂量,推荐的剂量如下:

[0060]

眼用皮质类固醇	对于眼部施用的最低批准浓度	最低标准推荐剂量
戊酸氯可托龙	0.1%	N/A
氢化可的松	1.0%	0.5 μ g/ 每天 3 次
地塞米松	0.1%	0.05 μ g/ 每天 4-6 次
氟米龙	0.1%	0.05 μ g/ 每天 2-4 次
氯替泼诺碳酸乙酯	0.2%	0.1 μ g/ 每天 4 次
甲羟松	1.0%	0.5 μ g/ 至多每 4 小时
乙酸泼尼松龙	0.12%	0.06 μ g/ 每天 2-4 次
利美索龙	1.0%	0.5 μ g/ 每天 4 次

[0061] (N/A = 不可得到)

[0062] 对于皮质类固醇,例如在 Merck Manual of Diagnosis & Therapy (第 17 版, MH Beers 等人, Merck&Co.) 和 Physicians' Desk Reference 2003 (第 57 版, Medical Economics Staff 等人, Medical Economics Co., 2002) 中提供了其它标准推荐剂量。在一个实施方案中,施用的皮质类固醇的剂量是等价于如本文定义的泼尼松龙剂量的剂量。例如皮质类固醇的低剂量可以考虑为等价于泼尼松龙的低剂量的剂量。

[0063] 根据本发明,一种皮质类固醇的低治疗有效量可以是所述皮质类固醇的最低批准浓度(参见上表),或者优选为所述皮质类固醇的最低批准浓度的 95% 或更低。

[0064] 例如,本发明的皮质类固醇的低浓度可以是最低批准浓度的 90%、85%、80%、70%、60%、50%、25%、10%、5%、2%、1%、0.5%或 0.1%。

[0065] 例如,对于眼部施用,戊酸氯可托龙的低浓度 w/v 在 0.01%至 0.1%之间(例如 0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%),氢化可的松的低浓度在 0.01%和 1.0%之间(例如 1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%),地塞米松的低浓度在 0.01%和 0.1%之间(例如 0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%),氟米龙的低浓度在 0.01%和 0.1%之间(例如 0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%),氯替泼诺碳酸乙酯的低浓度在 0.01%和 0.2%之间(例如 0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%),甲羟松的低浓度在 0.01%和 1.0%之间(例如 1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%),利美索龙的低浓度在 0.01%和 1.0%之间(例如 1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%),并且乙酸泼尼龙的低浓度在 0.01%和 0.12%之间(例如 0.12%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%)。

[0066] 根据一个特定实施方案,本发明的水性配制剂包含 0.12% w/v 的乙酸泼尼松龙和 0.02% w/v 环孢菌素。

[0067] 根据另一特定实施方案,本发明的水性配制剂含有小于 0.12% w/v 乙酸泼尼松龙和小于 0.02% w/v 环孢菌素。

[0068] 根据另一特定实施方案,本发明的水性配制剂含有 0.02% w/v 或更少的环孢菌素。

[0069] 根据一个特定实施方案,本发明的水性配制剂含有 0.12% w/v 乙酸泼尼松龙和 0.01% w/v 环孢菌素。

[0070] 根据另一特定实施方案,本发明的水性配制剂含有小于 0.12% w/v 乙酸泼尼松龙和小于 0.01% w/v 环孢菌素。

[0071] 根据一个特定实施方案,本发明的水性配制剂含有 0.024% w/v 乙酸泼尼松龙和 0.01% w/v 环孢菌素。

[0072] 根据另一特定实施方案,本发明的水性配制剂含有小于 0.024% w/v 乙酸泼尼松龙和小于 0.01% w/v 环孢菌素。

[0073] 根据另一特定实施方案,本发明的水性配制剂含有 0.01% w/v 或更少的环孢菌素。

[0074] 根据另一实施方案,本发明的水性配制剂进一步包含(f)悬浮剂。所述悬浮剂(f)为使得活性药物颗粒悬浮且优选保持合适时间悬浮的水溶性聚合物。所述悬浮剂(f)可选自明胶、藻酸盐、壳聚糖、聚(甲基丙烯酸甲酯)、卡波姆(carbomer)、水溶性纤维素衍生物、聚乙烯醇、聚维酮、天然树胶、透明质酸、可溶性淀粉。

[0075] 根据一个特定实施方案,所述悬浮剂(f)为纤维素衍生物,如甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羧甲基纤维素。

[0076] 在特定实施方案中,所述悬浮剂(f)为纤维素衍生物,优选其为羟乙基纤维素(如 Natrosol™, 250G-Pharm 类型, Aqualon)。根据可选择的实施方案,可使用其它粘度等级(viscosity grade)的羟乙基纤维素。

[0077] 所述悬浮剂 (f) 可以约 0.05–5% w/v, 约 0.2–2.5% w/v, 优选约 0.3–1.75% w/v 的浓度使用。

[0078] 根据一个实施方案, 本发明药物配制剂进一步包含防腐剂 (g)。优选其不与表面活性剂相互作用至阻止防腐剂保护悬浮液防止微生物污染的程度。在优选实施方案中, 可使用苯扎氯铵, 最优选苯扎氯铵与 EDTA 作为安全防腐剂。已经发现依地酸二钠在降低微生物在本发明制剂中的生长中是有效的。其它可行的防腐剂包括但不限于苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、三氯丁醇和苄索氯铵。优选使用赋予悬浮液标准抗微生物活性且保护配制剂组分防止氧化的防腐剂 (或防腐剂的组合)。

[0079] 这些防腐剂的用量通常为约 0.0001–0.5% w/v, 优选约 0.001–0.015%。在特定实施方案中, 存在于本发明药物配制剂中的防腐剂分别为 0.01% w/v 的苯扎氯铵和 0.01% w/v 的依地酸二钠。

[0080] 本发明水性配制剂的 pH 优选为约 4 至约 8 (例如约 4 至约 7.5) 之间, 更优选约 4 至约 6.5 之间。

[0081] 本发明水性配制剂提供新的药物配制剂, 其含有适合治疗用途的不溶于水的药物配制剂。本发明提供了如下成分的稳定的水性配制剂: (i) 至少一种水溶液形式的环孢菌素, 和 (ii) 至少一种水溶液或多种颗粒形式的皮质类固醇, 其中平均粒度小于约 15 μm , 优选小于约 10 μm , 有利的是小于约 5 μm , 其保持需要时允许立即悬浮的状态, 甚至在延长的沉降期之后也如此。

[0082] 本发明水性配制剂适合于眼部的治疗用途。令人惊讶的是, 本发明水性配制剂是稳定的且可保持适合需要时立即悬浮且需要的话甚至在延长的沉降时间之后也如此的状态。此外, 本发明水性配制剂在施用时不引起不适。

[0083] 本发明水性配制剂通过无菌制备而制得。用于本发明配制剂中的所有材料的纯度水平超过 98%。本发明水性配制剂通过将活性药物 (a) 和 (e)、悬浮剂、表面活性剂、张力调节剂 (tonicity agent)、缓冲剂和存在的话防腐剂彻底混合而制备。

[0084] 本发明进一步涉及用于制备本发明水性配制剂的方法。本领域熟练技术人员认识到每个实施方案可要求以不同顺序组合各种成分。

[0085] 根据第一个实施方案, 所述方法包括如下步骤 (方法 A):

[0086] 制备第 I 部分

[0087] – 在室温下, 将所需量的表面活性剂 (b) 和所需量的张力调节剂 (c) (如各自为聚山梨酯 (Polysorbate) 80 和 PEG300) 组合并混合以形成均匀溶液,

[0088] – 将所需量的环孢菌素 (a) 加入并混合, 直至完全溶解。

[0089] 平行制备第 II 部分:

[0090] – 在室温下用净化水 (约 80% 最终配制剂体积) 中溶解缓冲剂 (d) 和 / 或如果有的话防腐剂 (g)

[0091] 将 pH 调节至最终配制剂的指定值

[0092] – 将第 I 和第 II 部分组合并混合以保持均匀性并完成环孢菌素的溶解。

[0093] 检查 pH 并需要的话再调节。

[0094] 在激烈混合下用无菌的净化水将体积调节至最终体积并将最终配制剂混合至均匀。

[0095] 经由无菌过滤器（如 0.2 μm ）过滤到无菌容器中而进行无菌过滤。

[0096] 将无菌容器，优选眼用容器无菌填充。

[0097] 根据另一实施方案，其中水性配制剂含有非水溶性皮质类固醇（如乙酸泼尼松龙），所述方法包括如下步骤（方法 B）：

[0098] 制备第 I 部分

[0099] - 将所需量的表面活性剂 (b) 与所需量的张力调节剂 (c) 混合

[0100] - 加入所需量的环孢菌素 (a)，直至 (a) 完全溶解

[0101] 平行制备第 II 部分

[0102] - 将净化水（约 60% 最终配制剂体积）加热至约 65–70°C

[0103] - 加入所需量的悬浮剂 (f) 并将其混合至溶解

[0104] 将混合物冷却至室温并如果有的话加入所需量的防腐剂 (g)

[0105] - 将第 I 和第 II 部分组合，加入所需量的缓冲剂 (d) 并混合；调节 pH 并用净化水将体积调节至最终体积的约 90%；将制剂混合且需要的话重新调节 pH。使用合适的无菌过滤器将混合物无菌过滤，并在激烈混合下将所需量的无菌皮质类固醇 (e) 加入混合物中，直至皮质类固醇完全且均匀分散。用无菌的净化水将体积调节至最终体积，将最终配制剂混合至均匀并无菌填充在无菌容器，优选眼用容器中。

[0106] 需要的话可使用用于制备第 II 部分的替换顺序。例如首先可在加热水和加入聚合物之前将非聚合物成分溶解。尤其是当可获得高剪切混合器时所用另一方法为在室温下不借助热而制备第 II 部分。第 II 部分的其它成分的全部或部分可在溶解聚合物之前或之后加入。本领域熟练技术人员知道可用于制备第 II 部分的各种程序，当所述第 II 部分与第 I 部分和皮质类固醇组合时得到相同最终产物。

[0107] 可使用制备含有不溶于水的皮质类固醇（如乙酸泼尼松龙）的水性配制剂的替换方法。所述方法包括如下步骤（方法 C）：

[0108] 制备第 I 部分：

[0109] - 将所需量的表面活性剂 (b) 溶解在净化水中（约 85% 第 I 部分的最终体积），然后将溶液加热至约 65–70°C

[0110] - 加入所需量的悬浮剂 (f) 并混合至溶解；将体积调节至第 I 部分的最终体积的约 90%

[0111] - 在激烈混合下将所需量的皮质类固醇 (e) 加入混合物中，将体积调节至最终体积并将最终配制剂混合至均匀并经压热器处理（如在 121°C 下 1 小时）。皮质类固醇在该部分中的浓度可为 2.5–20%，约 3–10%，优选 3–5%。

[0112] 制备第 IIA 部分：

[0113] - 将所需量的表面活性剂 (b) 与所需量的张力调节剂 (c) 混合

[0114] - 加入所需量的环孢菌素 (a)，直至 (a) 完全溶解

[0115] 制备第 IIB 部分：

[0116] - 将净化水（第 II 部分的最终体积的约 75%）加热至约 65–70°C。

[0117] - 加入所需量的悬浮剂 (f) 并混合至溶解

[0118] - 溶解防腐剂 (g) 和缓冲剂 (d) 并将 pH 调节至最终配制剂的指定值

[0119] 制备第 II 部分：将第 IIA 部分和第 IIB 部分组合并混合。检查 pH 并需要的话重

新调节。用净化水将体积调节至最终体积。经由无菌过滤器（如 0.2 μm ）过滤到无菌容器中而进行无菌过滤。

[0120] 第 I 和第 II 部分

[0121] - 在温和混合下将第 I 部分震荡并加入第 II 部分，将最终配制剂无菌填充在无菌容器，优选眼用容器中。

[0122] 本发明进一步涉及根据本发明方法制备的水性配制剂。

[0123] 在本发明的另一方面，本发明的水性配制剂可以进一步包含选自下列的化合物：雌激素（例如雌二醇）、雄激素（例如睾酮）、视黄酸衍生物（例如 9-顺式-视黄酸、13-反式-视黄酸、全-反式-视黄酸）、维生素 D 衍生物（例如卡泊三醇、卡泊三烯）、非甾体抗炎药、选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂（SSRI；例如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀）、三环抗抑郁药（TCA；例如马普替林、阿莫沙平）、苯氧基苯酚（例如三氯生）、抗组胺药（例如氯雷他定、依匹斯汀）、磷酸二酯酶抑制剂（例如异丁司特）、抗感染药、蛋白激酶 C 抑制剂、MAP 激酶抑制剂、抗凋亡药、生长因子、营养性维生素、不饱和脂肪酸和 / 或眼用抗感染药，用于治疗本文所述的眼障碍（参见例如 US 2003/0119786；WO2004/073614；WO 2005/051293；US 2004/0220153；WO 2005/027839；WO 2005/037203；WO 03/0060026 公开的化合物）。在本发明另一个实施方案中，可以应用这些药物的混合物。可以应用的眼用抗感染药包括但不限于青霉素类（氨苄西林、阿洛西林、羧苄西林、双氯西林、甲氧西林、萘夫西林、苯唑西林、青霉素 G、哌拉西林和替卡西林），头孢菌素类（头孢孟多、头孢唑林、头孢噻肟、头孢磺啶、头孢他啶、头孢曲松、头孢噻吩和拉氧头孢），氨基糖苷类（阿米卡星、庆大霉素、奈替米星、妥布霉素和新霉素），其它药物例如氨基糖苷类、杆菌肽、环丙沙星、克林霉素、氯霉素、复方新诺明、夫西地酸、亚胺培南、甲硝唑、替考拉宁和万古霉素），抗真菌药（两性霉素 B、克霉唑、益康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、那他霉素、奥昔康唑和特康唑），抗病毒药（阿昔洛韦、乙基脱氧尿苷、膦甲酸、更昔洛韦、碘苷、曲氟尿苷、阿糖腺苷和 (S)-1-(3-羟基-2-磷酸基甲氧基丙基) 胞嘧啶 (HPMPC)），抗肿瘤药（细胞周期非特异性药，例如烷化剂类（苯丁酸氮芥、环磷酰胺、氮芥、美法仑和白消安）、蒽环类抗生素（多柔比星、道诺霉素和放线菌素 D）、顺铂和亚硝基脲），抗代谢药例如抗嘧啶药（阿糖胞苷、氟尿嘧啶和 5-氮杂胞苷），抗叶酸药（甲氨蝶呤），抗嘌呤药（巯嘌呤和硫鸟嘌呤），博来霉素，长春花生物碱类（长春新碱和长春碱），鬼臼毒素类（依托泊苷 (VP-16)）和亚硝基脲类（卡莫司汀，(BCNU)），和蛋白水解酶抑制剂例如纤溶酶原激活物的抑制剂。以上药物的局部施用和结膜下施用的剂量以及玻璃体内的剂量和玻璃体内半衰期可以查阅 *Intravitreal Surgery Principles and Practice*（玻璃体内手术原理和实践），Peyman G A 和 Shulman, J 编辑，第二版，1994，Appleton-Longe，其相关章节特别并入本文用作参考。

[0124] 本发明水性配制剂被特别感兴趣用于治疗 and / 或预防眼病。

[0125] 根据另一实施方案，本发明涉及一种在需要该治疗的患者中抑制、治疗或预防眼病，以及相关疾病或病症的方法，该方法包括给所述患者施用本发明的水性配制剂的步骤。

[0126] 术语“患者”指的是脊椎动物，特别是哺乳动物物种成员并且包括但不限于家畜、宠物、灵长类动物，包括人类。术语“患者”绝不限于特别的疾病状态，它包括已经发展为所述疾病的患者和尚未得病的患者。

[0127] 本文所用的术语“治疗”包括预防和 / 或治疗。因此，本发明的配制剂和方法不限

于治疗用途,并且可以用于预防用途。因此,状态、障碍或病症的“治疗”包括:(i) 预防或者延迟个体中发展的状态、障碍或病症的临床症状的出现,所述个体可以患有这种状态、障碍或病症,或者易感于这种状态、障碍或病症但还未经历或者显现出这种状态、障碍或病症的临床或亚临床症状,(ii) 抑制状态、障碍或病症,即阻止或减少疾病的发展或者至少一种疾病的临床或亚临床症状,或者(iii) 减轻疾病,即引起状态、障碍或病症或者至少一种其临床或亚临床症状的消退。

[0128] 可根据本发明治疗或阻止(address)的眼障碍包括但不限于渗出性和/或炎性眼障碍。根据优选实施方案,可根据本发明治疗的眼障碍为眼前部疾病或障碍,即影响眼前部区域,如眼周肌肉、眼睑或位于晶状体囊后壁之前的眼球组织或液体,或睫状肌的疾病或障碍。因此,眼前部疾病或障碍主要涉及结膜、角膜、前房、虹膜、后房(在视网膜之后,但在晶状体囊的后壁之前)、晶状体和晶状体囊和血管化或刺激眼前部区域的血管和神经。眼前部疾病或障碍的实例为前葡萄膜炎、过敏症、无晶状体眼、人工晶状体、散光、眼睑痉挛、白内障、结膜病、结膜炎(包括过敏性结膜炎)、角膜病、角膜病或具有渗出性或炎性组分的混浊、角膜水肿、角膜溃疡、干眼症、眼睑病、泪器病、泪道阻塞、激光导致的渗出、近视、远视、翼状胬肉、瞳孔障碍、折射障碍和斜视。由细菌或病毒感染,以及由眼部手术引起的眼部炎性疾病,由眼睛物理受伤引起的眼部炎性疾病,由眼部炎性疾病引起的症状包括痒,潮红,水肿和溃疡,红斑、重症多形红斑(erythema exsudativum multiforme)、结节性红斑、环状红斑、硬化病、皮肤炎、血管神经性水肿、喉水肿、声门水肿、声门下喉炎、支气管炎、鼻炎、咽炎、鼻窦炎、喉炎或中耳炎。也可认为青光眼是眼前部病症,因为青光眼治疗的临床目标可为降低眼睛前房中水性液体的高压(即降低眼内压)。

[0129] 本发明药物配制剂的施用优选是局部的,但其它施用方式也可以是有有效的。优选眼科配制剂以适合于单次施用精确剂量的单位剂量形式施用。

[0130] 本领域技术人员应当理解,本发明的方法中应用的任何药物配制剂的停留时间取决于以下因素:配制剂中所用的化合物的物理化学和/或药理学性质、所用化合物的浓度、所治疗的疾病、施用方式和优选的治疗时间。通常根据眼内所需的作用时间和所治疗的疾病而打破这种平衡。

[0131] 根据本发明的方法,治疗频率根据被治疗的疾病、活性化合物的可递送浓度确定。剂量频率还可以通过观察确定,当前一次递送的药物配制剂明显清除后再递送下一剂量。通常,化合物的有效量是提供主观症状的减轻或客观上可鉴定的改善的量,所述的客观改善是能被临床医生或者其它合格的观察者所注意到的。

[0132] 为了在预防或治疗眼部障碍的本发明方法中应用而制备的药物配制剂优选具有的停留时间为数小时至数月甚至可能是数年,但停留时间为后者时,需要特别的递送全身以达到所述的持续时间,和/或可选择的是需要反复施用。最优选的用于本发明方法的药物配制剂的停留时间(即在眼内的持续时间)为数小时(即1至24小时)、数天(即1、2、3、4、5、6或7天)或数周(即1、2、3、4周)。可选择的是,药物配制剂的停留时间为至少数月,例如1个月、2个月、3个月,停留时间也可达到4、5、6、7至12个月以上。

[0133] 如果需要,本发明的方法或用途可以单独进行或者与一种或多种常规的疗法(例如光动力学疗法、激光手术、激光光凝术或者一种或多种生物学或药学治疗方法。这些方法是本领域技术人员众所周知的,并且在文献中广泛公开)联合进行。多种治疗方法的应用

提供给患者广泛基础的介入。在一个实施方案中,本发明的方法可以在外科介入之前或之后进行。在另一个实施方案中,其可以在光动力学疗法、激光手术、激光光凝术之前或之后进行。本领域技术人员可以容易地配制适合的治疗方案和可以应用的参数。

[0134] 本发明进一步涉及改善经历一种或多种以上列出的常规治疗的患者的治疗的方法,该方法包括与本发明的水性配制剂共同治疗所述患者。

[0135] 本领域技术人员应当理解,本文所述的发明容许除了那些特别的描述外可以进行变型和变化。本发明包括了所有此类变型和变化。本发明还包括说明书中所涉及或陈述的所有单独的或以集合形式存在的步骤、特征、配制剂和化合物,以及任何两种或多种步骤或特征的任意和全部的组合。

[0136] 本文所引用的每篇文件、参考文献、专利申请或专利都以其全部内容并入本文作为参考,这意味着读者应当将上述文献作为本文的一部分来阅读和考虑。仅仅为了本文简明的原因,本文所引用的文件、参考文献、专利申请或专利都不再在本文中重复。

[0137] 本发明并不限于本文所述的仅用于示例目的的特别实施方案的范围内。功能上等价的产品、配制剂和方法显然涵盖在本文所述发明的范围之内。

[0138] 本文所述的发明可以包括一个或多个数值范围(例如大小、浓度等)。数值的范围应当被理解为包括在范围内的所有数值,其包括限定此范围的数值以及接近此范围的数值,所述的接近此范围的数值可导致与非常接近于定义此范围边界的数值相同或基本相同的结果。

实施例:

[0139] 实施例 1:

[0140] 根据一个实施方案,本发明水性配制剂详述如下:

[0141] 所述配制剂根据方法 B 制备

[0142]	化合物	% w/v
--------	-----	-------

[0143]	环孢菌素 A	0.02
--------	--------	------

[0144]	乙酸泼尼松龙,微粉化	0.12
--------	------------	------

[0145]	聚山梨酯 80	0.30
--------	---------	------

[0146]	PEG 300	7.00
--------	---------	------

[0147]	苯扎氯铵	0.01
--------	------	------

[0148]	依地酸二钠	0.01
--------	-------	------

[0149]	HEC 250	0.3
--------	---------	-----

[0150]	柠檬酸(一水合物)	0.15
--------	-----------	------

[0151]	HCl/NaOH	pH 6.5+/-0.1
--------	----------	--------------

[0152]	净化水	qs100
--------	-----	-------

[0153] 实施例 2:

[0154] 所述配制剂根据方法 A 制备(参见下文):

[0155]	化合物	% w/v
--------	-----	-------

[0156]	环孢菌素 A	0.005
--------	--------	-------

[0157]	聚山梨酯 80	0.30
--------	---------	------

- [0158] PEG 300 7.00
- [0159] 苯扎氯铵 0.01
- [0160] 依地酸二钠 0.01
- [0161] 柠檬酸（一水合物） 0.15
- [0162] HCl/NaOH pH 6.5+/-0.1
- [0163] 净化水 qsp 100
- [0164] 第 I 部分
- [0165] 将聚山梨酯 80 和 PEG 300 组合并混合以形成均匀溶液。加入环孢菌素并混合，直至完全溶解。
- [0166] 第 II 部分
- [0167] 在室温下，分批将剩余成分在约 80% 水中溶解。
- [0168] 调节 pH 至指定值
- [0169] 将第 I 部分定量加入并混合，以保持均匀性并完成环孢菌素的溶解。
- [0170] 检查 pH 并需要的话重新调节。
- [0171] 加入并混合足够的水至批料体积。
- [0172] 将批料通过无菌过滤器而无菌过滤至无菌容器中。
- [0173] 无菌填充入无菌眼用容器。
- [0174] 实施例 3：
- [0175] 根据一个实施方案，本发明水性配制剂详述如下。
- [0176] 所述配制剂根据方法 B 制备
- | [0177] | 化合物 | % w/v |
|--------|------------|--------------|
| [0178] | 环孢菌素 A | 0.01 |
| [0179] | 乙酸泼尼松龙，微粉化 | 0.024 |
| [0180] | 聚山梨酯 80 | 0.30 |
| [0181] | PEG 300 | 7.00 |
| [0182] | 苯扎氯铵 | 0.01 |
| [0183] | 依地酸二钠 | 0.01 |
| [0184] | HEC 250 | 0.3 |
| [0185] | 柠檬酸（一水合物） | 0.15 |
| [0186] | HCl/NaOH | pH 5.2+/-0.1 |
| [0187] | 净化水 | qs 100 |
- [0188] 实施例 4：
- [0189] 所述配制剂根据方法 B 制备
- | [0190] | 化合物 | % w/v |
|--------|------------|-------|
| [0191] | 环孢菌素 A | 0.02 |
| [0192] | 乙酸泼尼松龙，微粉化 | 0.12 |
| [0193] | 聚山梨酯 80 | 0.30 |
| [0194] | PEG 300 | 7.00 |
| [0195] | 苯扎氯铵 | 0.01 |

- [0196] 依地酸二钠 0.01
- [0197] HEC 250 0.3
- [0198] 柠檬酸（一水合物） 0.15
- [0199] HCl/NaOH pH 5.2+/-0.1
- [0200] 净化水 qs 100
- [0201] 实施例 5：
- [0202] 所述配制剂根据方法 A 制备（参见上文）：
- [0203] 化合物 % w/v
- [0204] 环孢菌素 A 0.005
- [0205] 聚山梨酯 80 0.30
- [0206] PEG 300 7.00
- [0207] 苯扎氯铵 0.01
- [0208] 依地酸二钠 0.01
- [0209] 柠檬酸（一水合物） 0.15
- [0210] HCl/NaOH pH 5.2+/-0.1
- [0211] 净化水 qsp 100
- [0212] 实施例 6：稳定性数据
- [0213] 6.1. 下表显示环孢菌素 A 初始，以及在 25°C（40%相对湿度）和 2-8°C 下储存 6 个月，在实施例 3 的组合物中的稳定性数据。
- [0214]

	初始	6 个 月 (25°C/40%RH)	6 个月 (2-8°C)
HPLC 分析 (初始%)	100	102	103.6
pH	5.22	5.14	5.21

[0215] 结果显示储存期间环孢菌素 A 浓度无显著变化，显示了良好的稳定性。此外，关于物理外观、pH 或重量克分子渗透浓度，经 6 个月时间配制剂无变化。

[0216] 6.2. 下表显示环孢菌素 A 初始，以及在 25°C（40%相对湿度）下储存 3 个月和 2-8°C 下储存 9 个月后，在实施例 4 的组合物中的稳定性数据。

[0217]

	初始	3 个 月 (25°C/40%RH)	9 个月 (2-8°C)
HPLC 分析 (初始%)	100	104.6	98.6
pH	5.31	5.29	5.30

[0218] 结果显示储存期间环孢菌素 A 浓度和物理外观、pH 或重量克分子渗透浓度均无显著变化，显示了良好的稳定性。