



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103153281 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 30

(21) 申请号 201180049413. 3

(22) 申请日 2011. 10. 18

(30) 优先权数据

10188242. 1 2010. 10. 20 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 04. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/068141 2011. 10. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/052418 EN 2012. 04. 26

(73) 专利权人 诺瓦利克有限责任公司

地址 德国海德尔堡

(72) 发明人 巴斯蒂安·泰辛格 索尼娅·泰辛格

伯恩哈德·金特

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 李献忠

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 47/24(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2010274215 A1, 2010. 10. 28,

US 6458376 B1, 2002. 10. 01,

H. MEINERT, T. ROY. 《Semifluorinated alkanes - A new class of compounds with outstanding properties for use in ophthalmology》. 《European Journal of Ophthalmology》. 2000, 第 10 卷 (第 3 期),

审查员 吴铁生

权利要求书1页 说明书13页 附图2页

(54) 发明名称

用于递送活性成分的液态药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于递送活性成分的液态药物组合物, 提供新颖的基于可用作用于宽范围的活性成分的载体的半氟化烷烃的药物组合物。优选的活性成分包括水难溶性和 / 或水解敏感的原料药。所述组合物被设计为混悬液, 并具有使其非常适于用作药物递送系统的优异物理性能。所述组合物可通过局部给药至眼, 或者通过皮下或肌肉内途径注射给药。本发明进一步提供包含所述组合物的试剂盒。

1. 混悬液形式的药物组合物,其包括:

(a) 活性成分颗粒,所述成分以治疗有效量存在,和

(b) 液态辅料,其包括如下式所示的半氟化烷烃

RFRH

其中 RF 是具有 3 至 10 个碳原子的直链全氟化烃部分,和

其中 RH 是具有 3 至 10 个碳原子的直链烷基。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物不含表面活性剂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其中所述活性成分是水难溶性和 / 或对水解降解敏感。

4. 如权利要求 3 所述的组合物,其中所述活性成分在室温和中性 pH 下测定的水中溶解度小于 1mg/ml。

5. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述活性成分的颗粒具有的粒度在 0.2 μm 至 200 μm 范围内。

6. 如权利要求 5 所述的组合物,其中所述活性成分的颗粒根据激光衍射法测定的体积平均直径为不超过 15 μm 。

7. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述半氟化烷烃选自 F4H5、F4H6、F6H6 和 F6H8。

8. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物进一步包括无氟化的有机液体。

9. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物不含水。

10. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述液态辅料在 20℃ 具有的折射率在 1.29 至 1.35 的范围内。

11. 如权利要求 1 所述的组合物在制备药物中的用途。

12. 如权利要求 11 所述的用途,其中所述药物用于局部给药至患者的眼、耳或鼻。

13. 如权利要求 11 所述的用途,其中所述药物用于通过皮下、真皮、肌肉或局部注射的胃肠外给药。

14. 一种容器,其包含如权利要求 1 至 10 任一项所述的组合物和适于将该组合物施予至患者的眼部的分配装置,所述分配装置适于以小于 30 μl 的体积逐滴分配所述组合物。

用于递送活性成分的液态药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及适于采用各种给药途径递送活性成分的液态形式的药物组合物,尤其是采用注射或局部给药至患者的鼻、耳或眼的液态形式的药物组合物。

背景技术

[0002] 液态形式的药物组合物代表优选的药物制剂类型之一。在口服药物治疗的情况下,对于吞服药片、胶囊或其它固体剂型有困难的患者,例如儿童或老年患者,或者在需要大量给药的灵活性时,液体制剂是非常重要的。一些局部给药途径,例如鼻、耳或眼部给药,通常需要液态形式,以提供活性成分的有效传递和对患者友好的使用模式。此外,与其它胃肠外剂型相比,由于注射或输注液体特别方便和灵活,因此可注射的药物制剂大多数为液态形式。

[0003] 液体制剂的最简单类型是溶液,例如活性药物成分的水溶液。然而,在某些情况下,可考虑研发更复杂的制剂,例如混悬液(suspension)。举例来说,如果原料药非常难溶于水或者其它生物相容性溶剂体系,或者如果它是对水解不稳定的,则简单的溶液可能不适合或者不代表最佳的选择。制备药物混悬液的另一个特殊目的在于通过缓慢溶解和吸收活性成分来获得延长的药理作用。

[0004] 鼻科用药物混悬液的实例包括 **Avamys[®]** (活性成分:糠酸氟替卡松(fluticasone furoate))、**Nasonex[®]** (活性成分:糠酸莫米他松(mometasone furoate))、和 **Pulmicort[®] Topinasal** (活性成分:布地奈德(budesonide))。已经上市的眼科用混悬液有例如 **Livocab[®]** (活性成分:左卡巴司汀(levocabastine))。市售注射用混悬液制剂中有 **Humalog[®]** (活性成分:赖氨酸脯氨酸胰岛素(insulin lispro))、**Tardocillin[®]** (活性成分:苄星青霉素(benzathine benzylpenicillin)) 以及大多数疫苗。

[0005] 与药物混悬液相关的常见问题通常涉及物理稳定性问题、潜在的刺激性和/或制备的复杂性。很显然,混悬液易发生各种类型的物理变化,所有的物理变化可能影响药品质量和性能。

[0006] 例如,混悬颗粒可漂浮或沉降,取决于混悬颗粒相对于混悬颗粒分散于其中的液相密度的密度。在漂浮或沉降的同时,混悬颗粒可发生聚集,取决于颗粒相互之间吸引力,由此形成的凝聚物可能相当难于再混悬。另一个问题是在具有非均匀颗粒大小的混悬液中,较小颗粒倾向于逐渐溶解,而较大颗粒倾向于通过溶解的材料沉积在其表面上而增长(奥斯特瓦尔德成熟(Ostwald ripening))。结果是,混悬液的粒度分布可随时间的推移而变得更宽。增长超过一定大小的颗粒可能不适于预期应用;例如,它们可能堵塞注射针头,或者在眼部给药时,刺激或甚至损伤眼球表面。

[0007] 通常,颗粒的混悬液仅仅由于它们的物理存在,具有稍高的刺激或损伤某些组织的风险。这对于胃肠外注射是确实存在的,其中在注射入血液的情况下,混悬颗粒在脉管系统中会带来栓塞事件,因此通常不鼓励混悬液应用于静脉注射,除非其可以确保所有颗粒

在小于微米或亚微米大小范围内且由此不发生栓塞。但是对于真皮内、皮下或肌内注射,也发现超过一定颗粒大小的混悬颗粒在注射部位可能会产生一些(通常轻度地)刺激,尤其是在注射材料的量比较大的情况。

[0008] 也不是以针对非口服制剂所特别要求的高度可重复性方式简单地制备药物混悬液。如果颗粒粒径及其分布是至关重要的(对于胃肠外混悬液很可能如此,但是在一定程度上也针对眼科用混悬液),则可能需要致力于有意义的工艺设计,以确保制剂的物理性质的可重复性。此外,如果制剂产品要求是无菌的(通常针对可注射的或眼科用制剂),由于制剂产品在加热期间发生较多的物理变化,热灭菌通常会非常困难,且通常不能热灭菌的制剂所采用的过滤除菌一般也不能实行。其余可选项目包括技术上复杂且困难的无菌处理(aseptic processing),和取决于原料药和赋形剂(excipient)的化学稳定性而可能可行的伽马射线灭菌。

[0009] 用于治疗眼科疾病或病症的药物制剂通常被按配方制备成用于局部给药的液体组合物。四种眼部给药靶点部位可分成:(a)结膜、眼睑和眼睛前部的其它结构;(b)角膜;(c)前室和后室及它们的相关结构;以及(d)玻璃体腔(NM Davies, Clin. Exper. Pharmacol. Physiol. 27, 558-562, 2000)。除了玻璃体腔或玻璃体以外,在以滴眼剂或眼科用软膏给药时,多数治疗化合物可适当地到达这些靶点。相反的是,如果玻璃体是靶点,在局部外用给药之后可能难以达到药物治疗浓度,而通常优选全身给药或玻璃体内给药。对于其它靶点,非侵入性局部给药的优点类似于其它局部给药途径,尤其在于其提供在作用部位达到药物治疗浓度同时尽量减少在体循环中药物数量的可能。

[0010] 同时,由于一些解剖学和生理学因素,在局部给药后在眼部靶点部位达到药物的局部生物利用度是复杂的。有效递送的要求是被引入到前眼区(pre-ocular area)的药物制剂必须在该部位保留足够的时间,以允许各组织吸收药物。这种给药途径的问题是在该区域存在的液体(泪液)正常量为约 7 μ l,大部分液体存在于结膜囊,而一些覆盖角膜。可允许添加液体,但是眼睛前部的容量可能限制为约 30 μ l(NM Davies, *ibid.*)。考虑到水性滴眼剂通常具有大约 50 μ l/滴的体积的事实,这说明了大部分给予的药物在给药后通常会立即溢出或满出而损失。随后,通过泪液的连续生理更新从给药部位消除药物,以每分钟约 1 μ l(或大约 16%)的速率发生消除。这两种快速清除机制使得那些只能缓慢吸收的药物的有效局部递送变得相当困难。

[0011] 如果靶点部位是角膜本身,或者是前室或后室,需要从位于眼睛前部的给药部位进行眼内吸收。据信,吸收入眼部的主要途径是通过角膜(I Ahmed, Int. J. Pharm. 38, 9-21, 1987)。由于与形成血管的结膜(vascularised conjunctiva)相比,角膜的表面积较小且渗透性较差,因此吸收入眼部通常不是很有效,且导致眼内生物利用度在仅 1-10%的范围内。渗透性差归因于角膜的结构,该结构基本上包括三层:外部上皮细胞层、基质层和内部的内皮细胞层。由于基质层的亲水性和上皮细胞层的亲脂性,角膜呈现出针对亲脂性和亲水性化合物的有效的扩散屏障。然而,尽管在绝对意义上来说局部眼部给药效率不高,但是其对于多数小分子药物仍是相对有效的,且在便利方面为患者所接受。正如前面所提到的,大多数眼科用药物制剂是用于局部给药的滴眼剂或眼科用软膏。虽然大部分滴眼剂剂型是水溶液,但是一些原料药的性质,尤其是溶解度和/或水解不稳定性,给这类剂型提出了重大的挑战,使得尽管眼科用混悬液具有如上讨论的问题,却仍然是溶

液剂型的一种重要的替代剂型。

[0012] 如果各原料药水溶性差或易于水解降解,则可制备油性滴眼剂,作为水性制剂的替代剂型。然而,用于眼部给药的所有油基剂型的主要缺点之一是它们天然地对视力产生负面影响。无论是用作油性溶液或是水包油型乳剂,它们具有与生理泪液的折射率有很大差异的折射率,这会导致视力障碍和视力模糊。

[0013] 而且,油基剂型不容易与泪液混合形成均质液相。油性溶液与水性泪液完全不相混溶,且不能完全预测在生理环境中与泪液混合的乳剂的确切最终去向。

[0014] 诸如环孢素之类的水难溶性药物的水包油型乳剂还具有的缺点是它们具有有限的载药能力。虽然活性成分在油相中可具有一定的溶解度,但是该相仅分散在所述乳剂的连贯水相中,以至于在所述剂型中的总体药物最大浓度是非常有限的。

[0015] 与诸如水溶液或油性溶液之类的单相体系相反的是,水包油型乳剂也更复杂且难以制备,尤其是制备成无菌形式。乳剂通常难以采用热处理灭菌,且该热处理会对乳剂的物理性质产生负面影响。另一方面,无菌处理操作复杂、费用昂贵,且失败的风险较大,即微生物污染药品。

[0016] 此外,水包油型乳剂与水溶液类似,在使用过程中容易遭受微生物的污染。如果它们要存放在比一次性使用瓶大体上成本更低廉且便于患者使用的多剂量容器中,它们将必须进行防腐,以确保它们的微生物质量。然而,可应用于眼科用制剂的防腐剂可能损害眼睛,尤其损害眼球表面,应尽可能避免使用。

[0017] 美国专利号 6458376 提供基于非水性液体全氟化碳的滴眼剂,作为对水敏感的原料药存在问题的水性液态载体的另一种替代物。至少一些优选的全氟化碳是生物相容性的且对眼睛无刺激性。所述组合物被按配方制备为混悬液,尤其是包含原料药和能在长期缓释所述药物的聚合物载体颗粒的混悬液。而且,所述组合物可包括表面活性剂,例如非离子型乙氧基化醇或乙氧基化脱水山梨糖醇。所述表面活性剂起混悬液稳定剂的作用并防止凝集。

[0018] 然而,本发明人已发现这些在全氟化碳中的药物混悬液具有多种缺点。如果制备时不包含表面活性剂,它们倾向于非常快速地(通过漂浮,或有时通过沉降)分离,导致大量颗粒聚集。同时,沉降的混悬液非常难以通过仅仅振荡来再分散。这些较差的物理混悬性质将严重影响它们在滴眼剂中的应用。不仅剧烈振荡和在混悬液再次分离之前的快速给药的要求对患者十分不便,而且较差的混悬液性质也涉及实质性的给药剂量错误的风险。另一方面,可能对眼睛刺激且在眼科用制剂中应避免或应限制在较低水平使用的表面活性剂不能非常有效地稳定化全氟化碳混悬液。加入可以使混悬液体系更好地稳定化的大量的表面活性剂在生理学上是不可取的。

[0019] 在肺表面活性剂气雾剂给药的情况中,国际专利公开号 W02005/099718 提到了诸如全氟化辛基乙烷或全氟化己基癸烷之类的半氟化烷烃可用作表面活性剂替代物的液态载体,例如天然的或合成的磷脂类。该文献没有提到难溶的或化学不稳定的原料药的递送,更不用说局部给药至鼻或眼或通过注射给药的目的。该文献也没有公开除了表面活性剂的胶体溶液以外的任意其它体系。

[0020] 有必要进一步改进难溶性或水敏感性药物的制剂。尤其是,需要液体药物制剂,其适用于眼、注射和/或其它给药途径,且不具有现有技术的组合物的一或多种缺点。还需要

改进的物理性质稳定且易于操作的混悬液制剂,以及改进的用于对水解敏感的原料药的非水性制剂。

[0021] 因此本发明的一个目的在于提供新颖的可用于递送难溶性和/或对水敏感的原料药的药物组合物。本发明的另一个目的在于提供克服了已知制剂的一或多种缺陷的用于局部眼科用给药的改进的制剂。本发明的另一目的在于提供可通过注射途径给药的进一步改进的组合物。此外,本发明的一个目的在于提供具有改进的混悬液性质的药物混悬液。本发明的另一目的在于提供克服现有制剂的局限性的改进的非水性液体制剂。基于以下的说明、实施例和权利要求书,本发明的其余目的将清晰化。

发明内容

[0022] 本发明提供一种混悬液形式的药物组合物,其包括活性成分颗粒和液态辅料。所述辅料的特征是其包括半氟化烷烃。

[0023] 混悬于所述辅料中的活性成分优选选自水难溶性原料药,或对外水解降解敏感的原料药,或者水难溶性且对外水解降解敏感的原料药。活性成分的存在量为治疗有效量。

[0024] 本发明的所述组合物尤其适用于通过局部给药途径递送所述优选的原料药,尤其是通过局部给药递送所述优选的原料药至患者的眼或鼻。所述组合物也可作为可注射的药品。

[0025] 本发明人已发现本发明的组合物意外地克服了现有已知的水性和非水性混悬液制剂的一些缺陷。尤其是,本发明的组合物不容易凝聚,且可容易地通过简单的振荡再分散均匀。而且,无需加入表面活性剂,或者具有不太可能刺激眼、鼻或注射部位的非常低水平的表面活性剂,即可通常获得这些允许方便给药并确保精确的和可重复的给药剂量的优越的物理性质。

具体实施方式

[0026] 在第一方面,本发明提供了一种混悬液形式的药物组合物,其包含以治疗有效量存在的活性成分颗粒和液态辅料。所述辅料的特征是其包括如式 RFRH 所示的半氟化烷烃,其中 RF 是具有 3 至 10 个碳原子的直链全氟化烃部分,和其中 RH 是具有 3 至 10 个碳原子的直链烷基。

[0027] 如本文中所采用的,药物组合物是包含至少一种药理活性成分或诊断试剂与至少一种药用赋形剂的组合的组合物。治疗有效量是指用于产生所需药理作用的剂量、浓度或强度。

[0028] 混悬液可被定义为一种分散类型,即,具有至少一种连续的(或连贯的)相和至少一种不连续的(或内部的)分散在所述连续相内的相的体系。在混悬液中,被分散相为固态。用于实施本发明的所述混悬液是液态,至少在生理学温度是液态,这意味着所述连续相是液态。所述混悬液通常在室温也是液态。

[0029] 由于在所述组合物中存在半氟化烷烃,其起液态混悬液辅料(vehicle)的作用,给本发明带来了一些重要的优点。半氟化烷烃是其中一些氢原子已被氟取代的直链或直链烷烃。在本发明采用的半氟化烷烃(SFA)中,存在一种直链无氟化烃部分和一种直链全氟化烃部分,其各自具有 3 至 10 个碳原子。因此这些化合物具有以下通式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, 其

中 n 和 m 独立地选自 3 至 10 的范围内。

[0030] 通常用于 SFA 的命名法将全氟化烃部分命名为 RF, 以及无氟化部分为 RH。或者, 所述化合物可被分别称为 F_nH_m 和 F_nH_m , 其中 F 是指全氟化烃部分, H 是指无氟化部分。再者, n 和 m 定义各个部分的碳原子数量。例如, F_3H_3 用于指全氟化丙基丙烷。此外, 这种命名法通常用于具有直链部分的化合物。因此, 除非另有说明, 应认为 F_3H_3 是指 1- 全氟化丙基丙烷, 而不是 2- 全氟化丙基丙烷、1- 全氟化异丙基丙烷或 2- 全氟化异丙基丙烷。

[0031] 在本发明上下文中采用的 SFA 也描述于 EP-A965334、EP-A965329 和 EP-A2110126 中, 这些专利申请的公开内容并入本文中。

[0032] 优选的 SFA 尤其包括化合物 F_4H_5 、 F_4H_6 、 F_6H_4 、 F_6H_6 、 F_6H_8 和 F_6H_{10} 。特别优选用于实施本发明的是 F_4H_5 、 F_4H_6 、 F_6H_6 和 F_6H_8 。在另一特别优选的实施方式中, 本发明的组合物包括 F_6H_8 。

[0033] 任选地, 所述组合物可包括一种以上的 SFA。其可用于与 SFA 组合, 以例如获得诸如一定密度或粘度之类的特定靶点性质。如果采用 SFA 的混合物, 进一步优选所述混合物包括 F_4H_5 、 F_4H_6 、 F_6H_4 、 F_6H_6 、 F_6H_8 和 F_6H_{10} 中的至少一种, 尤其是 F_4H_5 、 F_4H_6 、 F_6H_6 和 F_6H_8 中的一种。在另一实施方式中, 所述混合物包括选自 F_4H_5 、 F_4H_6 、 F_6H_4 、 F_6H_6 、 F_6H_8 和 F_6H_{10} 的至少两种组分, 尤其是选自 F_4H_5 、 F_6H_6 和 F_6H_8 的至少两种组分。

[0034] 液态 SFA 是化学上和生理学上惰性的、无色且稳定的。它们的密度范围通常是 1.1 至 1.7g/cm^3 , 它们的表面张力可低至 19mN/m 。RFRH 型的 SFA 不溶于水, 但是也有某种程度的两亲性, 具有随着无氟化部分的大小的增长而增加的亲脂性。

[0035] RFRH 型的液态 SFA 目前可商购用于展开和再应用 (reapplying) 视网膜, 用于长期填充作为玻璃体液替代物 (H. Meinert 等, European Journal of Ophthalmology, 第 10 (3) 卷, 第 189-197 页, 2000) 和作为玻璃体 - 视网膜手术之后用于残余硅油的冲洗溶液。它们也实验性地用作为血液替代品 (H. Meinert 等, Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, 第 21 (5) 卷, 第 583-95 页, 1993)。这些应用已经证实了 SFA 为生理耐受度良好的化合物。另一方面, SFA 至今未被应用作为上市药物的赋形剂。

[0036] 本发明人已发现 SFA 特别适于用作为用于局部给药的眼科用组合物中的载体、辅料或赋形剂。这不仅基于这样的事实, 即 SFA 能溶解许多在眼科学中感兴趣的水难溶性化合物, 而且还基于这样的发现, 即如临床前试验中所显示的, 眼睛对它们具有意想不到的良好耐受性。这是非常令人惊讶的, 因为有机或非水性溶剂, 可能除了油性化合物以外, 在局部给药至眼时通常非常刺激或甚至严重损伤眼。

[0037] 与局部应用的眼科用组合物中的油性载体或辅料相比, SFA 具有与最小影响视力的目的更好地相适应的折射率: 尽管油性制剂导致视力模糊, 因此在患者需要视力清晰的任何情况下, 不能用于给药, 而 SFA 几乎没有或不引起模糊。

[0038] 表 1

	SFA	折射率
	F4H4	1,308
	F4H5	1,3204
	F4H6	1,334
	F4H7	1,3357
[0039]	F4H8	1,348
	F6H4	1,306
	F6H6	1,3224
	F6H7	1,3366
	F6H8	1,3432
	F6H9	1,3494

[0040] 通过举例说明,泪液的折射率接近于水的折射率,即,在室温(RT)为 1.333。油类的折射率则大大高于此,为例如 1.46 (花生油),1.47 (芝麻油),或 1.48 (蓖麻油)。与之相反的是,本发明已测定的感兴趣的多种 SFA 的折射率在 1.29 至 1.35 的范围内,即,非常接近水的折射率。因此在一特定实施方式中,采用折射率在 20° C 在 1.29 至 1.35 的范围内的 SFA,尤其是采用折射率在 20° C 在约 1.30 至 1.35 范围内的 SFA 来实施本发明。

[0041] 与在例如美国专利号 5,518,731 和 6,458,376 中建议作为眼科用药品的辅料的全氟化碳相比,本发明提供的 SFA 允许具有优异性能的液态混悬液制剂。本发明人已发现,在全氟化化合物被用作为液态辅料时,混悬液倾向于通过被分散相的漂浮或者通过其沉降而非常快速地分离,这取决于被分散相和连续相的相对密度。这伴随有可能是密集且可再分散性差的颗粒聚集的快速形成。快速漂浮或沉降使得精确的和可重复的给药剂量变得非常困难,甚至是不可能的。举例来说,如果眼科用混悬液在振荡后非常快速地沉降,从整个容器取得的首次给药剂量,甚至是在振荡后立即取得的首次给药剂量会包含低于预定数量的药物颗粒,除非是倒置握着所述容器,而在这种情况下将分配得到超过预定数量的药物颗粒。如果在最初分配时每体积取得的药物剂量低,在同一所述容器几乎变空并分配最后的给药剂量时,每体积取得的药物剂量将变得过高,反之亦然。

[0042] 而且,聚集物很容易会阻塞容器的分配通道或开口,从而导致错误的给药剂量。如果从所述容器分配,聚集物可能会导致刺激结膜或角膜,这取决于它们的大小、形状和硬度。

[0043] 与之相反的是,本发明的 SFA-基混悬液保持细微的分散和均匀性。如果发生漂浮或沉降,它是缓慢发生的,使得患者有足够的时间在振荡容器之后取得给药剂量。未观察到有大的凝聚物形成。在漂浮或沉降后,药物颗粒通过轻轻振荡可容易地再分散,并且似乎在很大程度上保持它们原始的颗粒粒度分布。

[0044] SFA-基混悬液的这些意想不到的性质带来了优异的药品质量和性能特性。对患者和/或医疗服务提供者的便利程度有了极大的提高。更重要的是,给药剂量精确度,即精确的和可重复的给药剂量比其它类型的药物混悬液有了极大的改进。这将带来更可靠的治疗效果和降低的由给药过量导致的不良反应的风险。

[0045] 本发明的混悬液的优异物理性质使得这些组合物尤其适用于局部给药至患者的眼部。不过,在所述混悬液通过鼻腔给药,给药至耳部,或者通过注射进行胃肠外给药时,也

获得类似的有益效果。优选的注射方式包括真皮、皮下、肌内和局部注射。更优选的是皮下和肌内给药途径。

[0046] 此外, SFA 显示出卓越的润湿和铺展性能, 使得它们快速并有效地将结合的活性成分递送至角膜表面和结膜。润湿是指液体建立和保持与固体表面接触的能力, 其由两者在聚集在一起时分子间的相互作用产生。粘附力和内聚力之间的平衡决定润湿的程度。与内聚力相比, 粘附力越大, 会有越多的液滴扩散到固体材料的整个表面。相反地, 液体内的内聚力非常高, 会导致液滴形成球面, 从而避免与所述表面接触。类似地, 在相互接触的两种液体的界面处也可能发生铺展。

[0047] 衡量润湿和铺展的是接触角 θ 。所述接触角是液-汽界面与固-液界面或者液-液界面相交处的角度。随着接触角减小, 液滴铺展开的倾向增大。因此, 接触角提供了润湿性的相反的衡量方法。

[0048] 小于 90° 的低接触角表示高润湿性和 / 或铺展性, 而更高的接触角表示润湿性和铺展性较差。完全的润湿和铺展导致接触角为 0° , 也被报道为无可测量的接触角。

[0049] 本发明人已发现在本发明中采用的 SFA, 尤其是优选的 SFA, 具有优异的润湿各种由传统药物制剂不容易润湿的表面的性能。举例而言, 在从氯化托斯必姆(trospium chloride)或非诺贝特(fenofibrate)压片得到的片剂(在 15-20kN 将 150mg 原料药压片得到直径 13mm 的片剂)上的 F4H5 和 F6H8 的接触角均不可测量, 即, 发生完全润湿。值得注意的是, 非诺贝特是疏水性的、水难溶性化合物的实例, 而氯化托斯必姆是亲水性且可溶于水的。比较而言, 纯净水在非诺贝特片剂上的接触角被测定为 92.5° , 即, 该片剂是很难被水润湿的。

[0050] 本发明人发现的 SFA 的另一意想不到的优点是在它们从诸如滴眼管之类的滴管被分配时, 它们似乎形成非常小的液滴。不希望受到理论限制, 认为小液滴尺寸是 SFA 的密度、粘度和表面张力方面的独特性质之间相互作用的结果。在任何情况下, 认为由于泪囊接收并保留液体的能力极其有限, 因此对于局部给药至眼, 小液滴或小体积给药是非常有利的。事实上, 传统的基于水或油的滴眼液制剂给药导致给予的药品的大部分连同一些泪液流出是十分常见的。同时, 存在有一些给药剂量会通过鼻泪管被全身吸收的风险。因此, 如果有效剂量的活性成分可被包含入可被分配为非常小的液滴的小体积的液体, 这也应有助于实质上提高给药剂量可靠性和可重复性, 从而提高治疗的安全性和有效性。

[0051] 基于 SFA 的应用的本发明进一步的优点是它们可针对给药后优化调整的蒸发特性而被设计或混合。因此制备如下的眼科用组合物是可能的: 所述组合物以液态辅料通过蒸发基本上被消除的方式有效地递送活性化合物至眼部。这与油性或全氟化滴眼剂辅料形成鲜明的对比, 所述油性或全氟化滴眼剂辅料不容易蒸发, 从而在给药部位, 例如泪囊, 形成非生理的残留物。

[0052] 此外, 本发明提供用于制备微生物学稳定的非水性眼科用组合物的方法。这归因于以下事实: SFA 通常不易发生微生物污染。因此, 可制备不含防腐剂的眼科用组合物, 其对于多数患者, 尤其是患有眼科疾病或病症的患者具有更好的耐受性。在所述混悬液应用于胃肠外注射时, 可获得相同的有益效果。

[0053] 优选地, 采用本发明的 SFA 基混悬液按配方制备水难溶性、或对水解降解敏感或者二者均有的活性成分。认为如果活性成分选自水难溶性原料药, 本发明尤其有用, 否则所

述水难溶性原料药难以按配方制备用于眼科用药或注射用药。如本文所采用的,如果化合物具有的溶解性落入如下限定词时,即“略溶的”、“微溶的”、“极微溶的”或“几乎不溶的”(根据 Ph. Eur. 6th Ed.),则所述化合物是水难溶的。特别优选的是“极微溶的”或“几乎不溶的”活性成分。在另一实施方式中,优选所述活性成分在室温(15-25°C)和中性 pH(pH6.0 到 pH8.0)下测定的水中溶解度小于约 1mg/ml。

[0054] 合适的活性成分的实例包括只提及的一些潜在的候选药物:水难溶性抗菌药物,例如氧氟沙星、环丙沙星、左氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、庆大霉素、妥布霉素、氯霉素、多粘菌素 B、新霉素、卡那霉素、红霉素、夫西地酸;水难溶性抗真菌药物,例如两性霉素 B;水难溶性类皮质激素类,例如氟氢缩松、泼尼松龙或地塞米松;水难溶性非甾体类抗炎药物,例如布洛芬、吲哚美辛或氟比洛芬;或水难溶性抗病毒药物,例如更昔洛韦。

[0055] 所述活性成分被包含入混悬的固体颗粒形式中。在一特定实施方式中,所述混悬颗粒主要或者仅由所述活性成分组成。在另一实施方式中,所述活性成分与固体材料相关,或者被包埋入固体材料,所述固体材料也不溶于所述混悬液的连续液相。

[0056] 被分散相的粒度优选在约 300 μm 以下,这意味着大部分颗粒,例如至少约 90% 的颗粒具有在该范围内的尺寸。何种颗粒直径被认为是粒度将取决于粒度分布采用的方法,其进而被选择以适用于这种类型固体材料和近似粒度范围。例如,激光衍射或动态光散射法(也称为光子相关光谱法或准弹性光散射法)适用于测定在胶体中和低微米范围的粒度,而沉降分析法、筛分析法或光分析法(photoanalysis)可被选择用于较大粒度测定。

[0057] 在进一步的实施方式中,至少约 90% 的混悬颗粒具有的粒度不超过约 200 μm ,尤其是约 0.2 μm 至约 200 μm ,或约 0.5 μm 至约 150 μm ,或约 1 μm 至约 100 μm 。特别是对于眼科用给药,也可选择采用微粒化材料,其主要粒度为约 1 μm 至约 20 μm ,根据激光衍射测定的平均粒度(体积平均粒径)的范围为例如约 2 μm 至约 15 μm ,尤其是约 2 μm 至约 10 μm 。

[0058] 如上所述的,当活性成分选自水难溶的和/或对水敏感的(例如易于水解降解的)活性成分时,本发明的优异效果尤其明显。尤其是在与所述不稳定的活性成分的组合中,或许除了可通过固体或液体组分引入的残留量的水以外,所述组合物最好是基本上不含有水。同时,不含水的混悬液也在多种其它情况下是有用的。

[0059] 与现有技术中已知的一些其它混悬液相反的是,本发明的制剂对于它们的物理稳定不需要表面活性剂,或者仅需要少量的表面活性剂。这是显著的优点,因为表面活性剂具有实质潜在的刺激和局部毒性,尤其是在被给药至眼或通过注射给药之时。根据一个优选的实施方式,本发明的组合物基本上不含有表面活性剂。在进一步的实施方式中,如果包含有一种以上表面活性剂,表面活性剂的总含量分别为不超过约 10wt%,尤其不超过约 5wt%,或优选不超过约 2wt%。在进一步优选的实施方式中,所述含量分别为不超过约 1wt%,或不超过约 0.5wt%。

[0060] 就此而言,虽然本文所描述的 SFA 由于其包括特征是具有不同程度亲脂性的氟化的和无氟化的烷基(或烯烷基)的化学结构而具有一定程度的两亲性,但是所述 SFA 不被认为在表面活性剂的范围内。

[0061] 不存在的或仅以少量存在的表面活性剂包括非离子型的、阳离子型的、阴离子型的和两性离子的表面活性剂,其通常用作多种药物组合物的赋形剂,例如,用作为润湿剂、乳化剂、分散剂、增溶剂等。被认为可能有用的表面活性剂实例包括泰洛沙泊,诸如

Pluronic F68LF 或 Lutrol F68、Pluronic L-G2LF 和 Pluronic L62D 之类的泊洛沙姆,聚山梨醇酯 20 和聚山梨醇酯 80 之类的聚山梨醇酯,聚氧乙烯蓖麻油衍生物,脱水山梨糖醇酐酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、卵磷脂、提纯的或合成的磷脂和它们中两种以上的混合物。

[0062] 本发明的组合物可进一步包括无氟化有机液体,以例如修饰液态辅料的性质,例如粘性。这样的其它液体可以是选自甘油酯油类的油,液体蜡类和液体石蜡,或者具有高度生物相容性的有机溶剂,或者一种以上液体辅料的混合物。

[0063] 可在与一种或多种 SFA 的组合中采用的可能有用的油性赋形剂的实例包括甘油三酯油(即,大豆油、橄榄油、芝麻油、棉籽油、蓖麻油、甜杏仁油),矿物油(即,凡士林和液体石蜡),中链甘油三酯类(MCT),油性脂肪酸(oily fatty acids),肉豆蔻酸异丙酯,油性脂肪醇,山梨糖醇和脂肪酸的酯,油性蔗糖酯类(oily sucrose esters),或者任意其它的眼部可生理学耐受的油性物质。

[0064] 可能有用的有机溶剂实例包括甘油,丙二醇,聚乙二醇和乙醇。然而,所述共溶剂的浓度优选应低于 SFA 或 SFA 混合物的浓度。如果采用诸如乙醇之类的有机溶剂,其浓度最好是约 5wt% 以下。更优选地,乙醇的含量为约 0.1wt% 至约 2wt%,最优选不超过约 1wt%。

[0065] 当然,所述组合物可根据需要或者有用性进一步包括药用赋形剂。可能有用的赋形剂包括酸,碱,抗氧化剂,稳定剂,增效剂,着色剂,增稠剂,和—如果在特定情况中需要的一防腐剂。

[0066] 此外,本发明提供包含如上所述的组合物的药用试剂盒以及装有所述组合物的容器。优选地,所述包含所述组合物的容器具有诸如适于局部施用所述组合物至患者眼部的滴液设备之类的分配装置。在一优选实施方式中,所述分配装置适于以小于约 30 μ l/滴的体积逐滴分配所述组合物。在进一步的实施方式中,所述分配装置适于分配分别具有小于约 20 μ l、15 μ l 或 10 μ l 的体积的液滴。尤其是,考虑到优选的给药部位之一,眼睛前部的容量,小于 10 μ l 的液滴体积目前被认为是非常有用的。未免产生异议,根据本发明,这样小的液滴大小主要是通过包含 SFA 得到的,用于滴眼剂的通常递送约 30 至 60 μ l 的水溶液液滴的常用滴管能分配更小的 SFA-基制剂的液滴。

[0067] 可通过传统方法制备本发明的液态混悬液。尤其是,包含所述活性成分的固体颗粒可被分散到含有 SFA 的液态辅料中。或者,通过在控制条件下向所述 SFA 基辅料添加所述活性成分(和任选的一或多种固体赋形剂)的(通常有机的)溶液,所述颗粒可在原位沉淀。

[0068] 在所述颗粒与所述液态辅料组合之前或之后,可调整被分散相的粒度。在一优选的实施方式中,提供已具有适当选择的粒度的活性成分颗粒。具有这样选择的粒度的粉末可由通过晶体工程合成各个化合物而直接获得,或者在通过采用标准设备进行传统研磨或碾磨方法合成之后获得,所述标准设备例如球磨机、锤磨机、辊式研磨机、胶体磨碎机、喷射式磨机或诸如此类。如果在混悬液制备后要减小粒度,可采用超声破碎和各种均质器,例如胶体磨碎机或高压均质器。

[0069] 以下实施例用于举例说明本发明;但是,这些实施例不应被理解为限制本发明的范围。

[0070] 实施例

[0071] 实施例 1

[0072] 根据来自三种滴液管的液滴的重量和体积,测定所选的 SFA 的液滴大小,并与纯

净水的液滴大小进行比较。用于分配液滴的设备是(a)由玻璃制成的 2mL 的巴斯德移液管(Pasteur pipette)(壁厚 0.53mm;外部管尖直径(external tip diameter):1.50mm;长度:150mm), (b) 20G (0.9mm×50mm) 注射针头, 和(c) 来自市售滴眼剂产品(Hylo-Vision)的滴管。采用实验室天平在 25℃测定液滴重量;计算体积。每个试验进行 10 次。试验结果(液滴大小的平均值和标准偏差)在表 2 中示出。

[0073] 表 2

[0074]

材料	巴斯德移液管		注射针头		滴眼管	
	mg	μL	mg	μL	mg	μL
水	31.2±1.4	31.3±1.4	11.0±0.9	11.1±0.9	36.0±2.2	36.1±2.2
F4H5	6.0±0.4	4.7±0.3	2.6±0.4	2.0±0.3	12.4±0.2	9.6±0.2
F6H8	6.6±0.6	5.0±0.4	3.4±0.2	2.5±0.1	13.7±0.4	10.3±0.3

[0075] 表 2 显示了 F4H5 和 F6H8 的液滴比分配自相同设备的水滴显著地更小且更轻。考虑到 SFA 具有能非常好地溶解多种活性成分的能力的事实, 得到的结论是 SFA 是非常合适的眼科用液态辅料, 其能更好地保留在泪囊中, 几乎不发生溢出, 因此能比传统的滴眼液制剂更可靠且可重复地将给药剂量的药物递送至眼部。

[0076] 实施例 2

[0077] 在采用从刚处死的兔取得的兔眼进行离体眼刺激试验(EVEIT)中评价 F4H5 的生理耐受度和 1wt% 乙醇在 F4H5 中的混合物的生理耐受度(physiological tolerability)。所述眼睛被固定在与连续向所述眼睛供应不含胎牛血清的培养基(最低必需培养基, MEM T031-05)的微泵系统连接的腔室内。通过定期检测在腔室洗脱液中的乳酸盐和葡萄糖的浓度来监测眼睛的活力。采用牙科陶瓷磨料(638XF, Meisinger)磨损来破坏眼角膜表面。在每只眼睛上制备 4 个 3.0 至 4.5mm²的病灶区。

[0078] 为了评价 F4H5 以及 F4H5 与 1wt% 乙醇对角膜的影响, 在 12 个小时期间每小时在角膜中心上滴一次含量为约 0.25 至 0.50 μl 的各测试物质, 然后是 12 小时的存放期, 其中角膜被浸没在培养基中以模拟夜间闭眼。此外, 采用透明质酸水溶液(0.1wt%)作为参考(已知透明质酸可增强角膜表面在损伤之后的恢复), 采用培养基作为对照, 和采用苯扎氯铵水溶液(0.01wt%)作为阴性对照。每个试验进行 3 天。通过采用光学相干断层成像法(OCT), 通过数字式确定在荧光素染色之后病灶区的大小, 以及最后在每个试验结束时组织学评价角膜上皮细胞和内皮细胞观察所述影响。

[0079] 在结果中, 已发现尤其是 F4H5 具有比培养基更好的耐受性, 且 F4H5 具有与透明质酸类似的对损伤角膜的愈合的积极影响。甚至是在包含 1wt% 乙醇时, 眼睛也可以很好地耐受 F4H5。OCT 成像显示没有迹象表明 F4H5 渗透入角膜。

[0080] 更详细地, 已发现根据被施用至角膜的液体, 通过磨损制备的病灶区随着时间的推移变得更小或更大。当采用 F4H5, F4H5 与 1wt% 乙醇, 或者透明质酸时, 发生基本上愈合。形成鲜明对比的是, 苯扎氯铵给药导致所述病灶迅速增大, 最终导致角膜上皮细胞的完全瓦解。培养基的效应居中。表 3 和 4 显示在分别采用各种实验液体和对照进行试验之前和之后的病灶的面积 [mm²]。

[0081] 表 3

[0082]

	F4H5			F4H5 + 1% EtOH	
	第1组	第2组	第3组	第1组	第2组
初始大小 [mm ²]	9.95	12.88	12.09	14.68	14.99
最终大小 [mm ²]	0.19	1.01	0.06	0.30	2.26
变化 [%]	-98.1	-99.0	-99.5	-98.0	-84.9

[0083] *EtOH: 乙醇

[0084] 表 4

[0085]

	HA			MEM			BAC
	第1组	第2组	第3组	第1组	第2组	第3组	
初始大小 [mm ²]	13.22	16.03	14.87	15.5	15.57	13.11	16.05
最终大小 [mm ²]	0.36	0.24	0.00	2.51	6.83	0.00	>60
变化 [%]	-97.3	-98.5	-100	-83.8	-56.1	-100	**

[0086] *HA :透明质酸 ;BAC :苯扎氯铵 ;MEM :最低必需培养基

[0087] ** 病灶基本上覆盖整个角膜表面

[0088] 形态学和组织学评价表明经 F4H5 或透明质酸处理的角膜不仅愈合得非常好,而且在实验结束时是完全透明的,具有健康且平滑表面形态。用 F4H5 与 1wt% 乙醇处理的眼睛显示健康的整体形态,角膜是透明的,而在上皮细胞仅发现残留有来自病灶的很轻微的损伤迹象。与之相反的是,一些经培养基处理的对照组显示出显著的表面粗糙度,而经苯扎氯铵处理的眼睛显示出不仅角膜上皮细胞完全瓦解,而且在整个角膜甚至包括内皮细胞有较多的损伤。

[0089] 实施例 3

[0090] 在与如实施例 2 中所述的实验相类似的实验组中,在离体眼刺激实验(EVEIT)中评价 F6H8 以及 1.0wt% 乙醇在 F6H8 中的混合物的生理耐受性。此外,包括最低必需培养基(MEM)作为阴性对照,苯扎氯铵溶液(0.01%)作为阳性对照,以及透明质酸溶液(0.1%)作为参照。

[0091] 在结果中,经 MEM 处理的对照组导致在 2 天内损伤处(初始大小:14.14mm²)的完全缓解,而采用 BAC 的处理将病灶从 11.23mm²增大至整个上皮细胞脱落,影响整个角膜表面。在透明质酸的情况中,在第一组实验中,角膜损伤的初始面积为 12.16mm²,在 3 天内减小至仅 0.32mm²,说明减少率为 97.4%。在第二组实验中,采用该参考化合物获得完全愈合。在每个试验的两个独立组中,F6H8 以及乙醇(1.0%)在 F6H8 中的混合物也都在暴露 2 或 3 天之后分别使得角膜病灶的面积从 10.54mm²到 16.65mm²完全缓解,表明具有优异的眼科生物相容性。

[0092] 实施例 4

[0093] 向实验室规格的行星式球磨机的研磨罐内分别装入 8ml 多种含量的在 F6H8 中的环丙沙星原料药的混悬液,或者填充 8ml 多种含量的在 F4H5 中的环丙沙星原料药的混悬液。处理所述混合物直到获得具有主要在 50 μm 以下的粒度的细微均匀混悬液。所述混

悬液的密度分别测定为 $1.327\text{g}/\text{cm}^3$ (环丙沙星 /F6H8 ; $3\text{mg}/\text{ml}$) 和 $1.286\text{g}/\text{cm}^3$ (环丙沙星 /F4H5 ; $3\text{mg}/\text{ml}$)。

[0094] 通过将适量 $50\text{ }\mu\text{l}$ 的环丙沙星 /F6H8- 混悬液放置在清洁的平面玻璃板上,测定所述混悬液的铺展性能。可观察到所述混悬液均匀地铺展 ;所述玻璃表面的几乎整个润湿区域也展示有活性成分颗粒。换言之,不仅所述混悬液的液相显示具有优异的铺展性能,而且这样的混悬液包括所述被分散的固相。

[0095] 针对各种浓度的环丙沙星,测定环丙沙星 /F6H8- 混悬液的动态粘度。在结果中,浓度为 0、1、3、和 $5\text{mg}/\text{ml}$ 时的粘度均在约 3.4 至 $3.6\text{Pa}\cdot\text{s}$ 的范围内 ;仅在浓度为 10 和 $20\text{mg}/\text{ml}$ 时,粘度分别适度升高至 3.8 和 $4.1\text{Pa}\cdot\text{s}$,这表明所述混悬液易于采用传统滴液管或类似设备进行分配,甚至是在具有相对高浓度的活性成分时亦是如此。

[0096] 实施例 5

[0097] 在与如实施例 4 中所述的方法相类似的方法中,由在 F4H5 或 F6H8 中的左氧氟沙星、更昔洛韦钠、双氯苯双胍己烷和 N- 辛酰基多巴胺原料药制备混悬液,其中具有各种浓度的活性成分,浓度范围是 $1.5\text{mg}/\text{ml}$ 至 $40\text{mg}/\text{ml}$ 。所述混悬液物理性质稳定。那些其中随着时间的推移被分散相沉降或结成乳脂状物的混悬液容易通过轻轻振荡而再分散。可观察到优异的铺展性能,尤其是在基于 F6H8 的混悬液中也观察到。

[0098] 实施例 6

[0099] 在室温、搅拌下将 10mg 地塞米松在无水乙醇中的溶液缓慢滴加到 10ml 的 F6H8 中。随后,用冰冷却所述混合物,并超声处理 40 秒 (Hielscher, UP400S, 100% 振幅)。接着采用旋转蒸发仪真空下蒸发乙醇。得到微混悬液,采用激光衍射 (HELOS, Sympatec GmbH) 测定其粒径。在结果中,体积平均直径 (VMD) 为 $12.20\pm 0.17\text{ }\mu\text{m}$;表示 10%、50% 和 90% 的颗粒的直径在其之下的尺寸的对应的直径百分位数分别为 $2.52\pm 0.03\text{ }\mu\text{m}$ (X_{10}), $10.28\pm 0.11\text{ }\mu\text{m}$ (X_{50}) 和 $24.35\pm 0.38\text{ }\mu\text{m}$ (X_{90})。

[0100] 实施例 7

[0101] 向实验室规格的行星式球磨机 (Retsch, PM100) 的研磨罐 (钢, 体积 : 25ml) 内装入 80 研磨球 (钢, 直径 : 3mm)、 24mg 环丙沙星原料药和 8ml F6H8。在 480rpm 处理所述混合物 3h, 处理期间每 10 分钟转换旋转方向。从而得到细微混悬液,采用激光衍射 (HELOS, Sympatec GmbH) 测定其粒径。体积平均直径 (VMD) 为 $11.85\pm 0.24\text{ }\mu\text{m}$, X_{10} 为 $2.70\pm 0.06\text{ }\mu\text{m}$, X_{50} 为 $9.16\pm 0.15\text{ }\mu\text{m}$, 和 X_{90} 测定为 $25.05\pm 0.55\text{ }\mu\text{m}$ 。

[0102] 作为对照,采用相同方法制备 24mg 环丙沙星原料药在 8ml 全氟化辛烷 (PFO) 中的混悬液。各粒度分布参数为 $11.81\pm 0.07\text{ }\mu\text{m}$ (VMD), $1.64\pm 0.01\text{ }\mu\text{m}$ (X_{10}), $10.07\pm 0.05\text{ }\mu\text{m}$ (X_{50}) 和 $24.11\pm 0.11\text{ }\mu\text{m}$ (X_{90})。两种混悬液的粒度分布也图示于图 1 中。

[0103] 所述两种混悬液在剧烈振荡后显示出显著不同的物理稳定性和性能。根据本发明的混悬液 (包含 F6H8) 在振荡之后保持细微分散且基本上均匀至少 30 分钟,而 PFO- 基混悬液在振荡之后最初 60 秒内变得明显可见的不均匀,且从振荡之后约 2 分钟起固体颗粒明显聚集并漂浮形成位于液相上的不同的层 (参见图 3)。

[0104] 实施例 8

[0105] 在与如实施例 7 中所述的方法相类似的方法中,分别制备左氧氟沙星在 F6H6、F6H8 和全氟化辛烷 (PFO) 的每一种中 (40mg 在 8ml 中的) 的混悬液,不同之处在于对每一批

的处理时间为 12 小时。此外,得到细微混悬液,其粒度分布参数在下表 5 中给出。所述混悬液的粒度分布也图示于图 2 中。

[0106] 此外,在剧烈振荡之后,所述混悬液彼此之间在它们的物理稳定性和性能方面有着显著的不同。根据本发明的混悬液(包含 F6H6 和 F6H8)在振荡之后保持细微分散且基本上均匀至少 30 分钟,而 PFO- 基混悬液在瞬间变得明显可见的不均匀。在所述 PFO- 基混悬液中的固体颗粒从振荡之后约 5 分钟起快速聚集并组成位于液相上的不同的漂浮层(参见图 4)。

[0107] 表 5

[0108]

液相	X ₁₀ [μm]	X ₅₀ [μm]	X ₉₀ [μm]	VMD
F6H8	1.33 ± 0.01	5.76 ± 0.02	12.75 ± 0.17	6.69 ± 0.04
F6H6	2.28 ± 0.02	8.41 ± 0.04	17.15 ± 0.16	9.22 ± 0.07
PFO	3.49 ± 0.13	10.24 ± 0.07	20.84 ± 0.19	11.35 ± 0.10

[0109] 实施例 9

[0110] 为了评价在 SFA 中混悬的活性成分的生物学活性,分别制备各自单独和独立地混悬在 F4H5 或 F6H8 的环丙沙星、妥布拉霉素和庆大霉素的混悬液,并采用根据临床和实验室标准化研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute)(CLSI)的琼脂扩散试验进行测试。将装载有 5 μg 环丙沙星的市售的标准滤纸盘与分别用 1.66 μL 的环丙沙星在 F4H5 或 F6H8 中的混悬液(3mg/mL)浸泡的滤纸盘相比较。类似地,将装载有 10 μg 妥布拉霉素的标准滤纸盘与分别用 3.3 μL 的妥布拉霉素在 F4H5 或 F6H8 中的混悬液(3mg/mL)浸泡的滤纸盘相比较;以及将装载有 10 μg 庆大霉素的标准滤纸盘与分别用 3.3 μL 的庆大霉素在 F4H5 或 F6H8 中的混悬液(3mg/mL)浸泡的滤纸盘相比较。将所述滤纸盘分别放置在接种有金黄色葡萄球菌、大肠杆菌或铜绿假单胞菌的琼脂糖培养平板(琼脂糖型 MH)上并进行培养。在结果中,已发现在不同的活性化合物之间和在各测试细菌之间,围绕所述滤纸盘的抑菌区有着显著的差异,其中抑菌区的范围在 16 至 40mm,而在标准滤纸盘和相应的用相同活性化合物的实验性混悬液装载的滤纸盘之间不存在有显著差异(抑菌区大多仅相差约 2 或 3mm)。因此很显然根据本发明的混悬液保持了被包含的原料药的生物学活性。

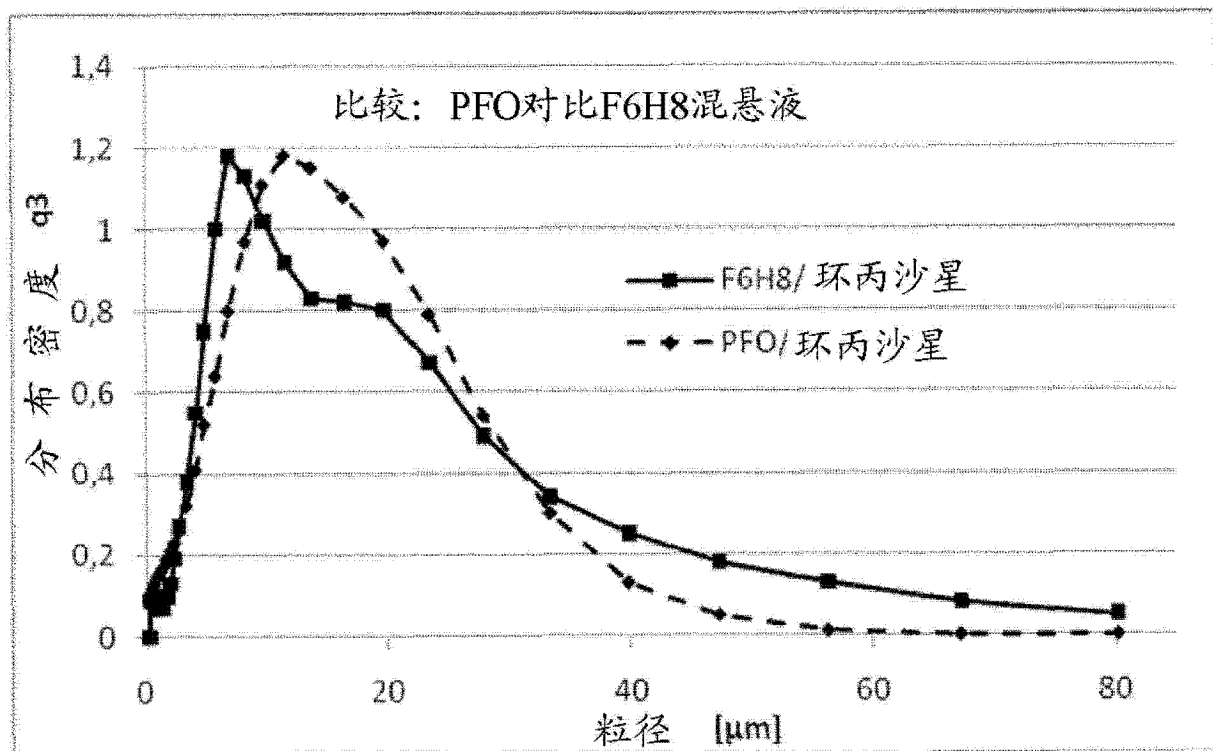


图 1

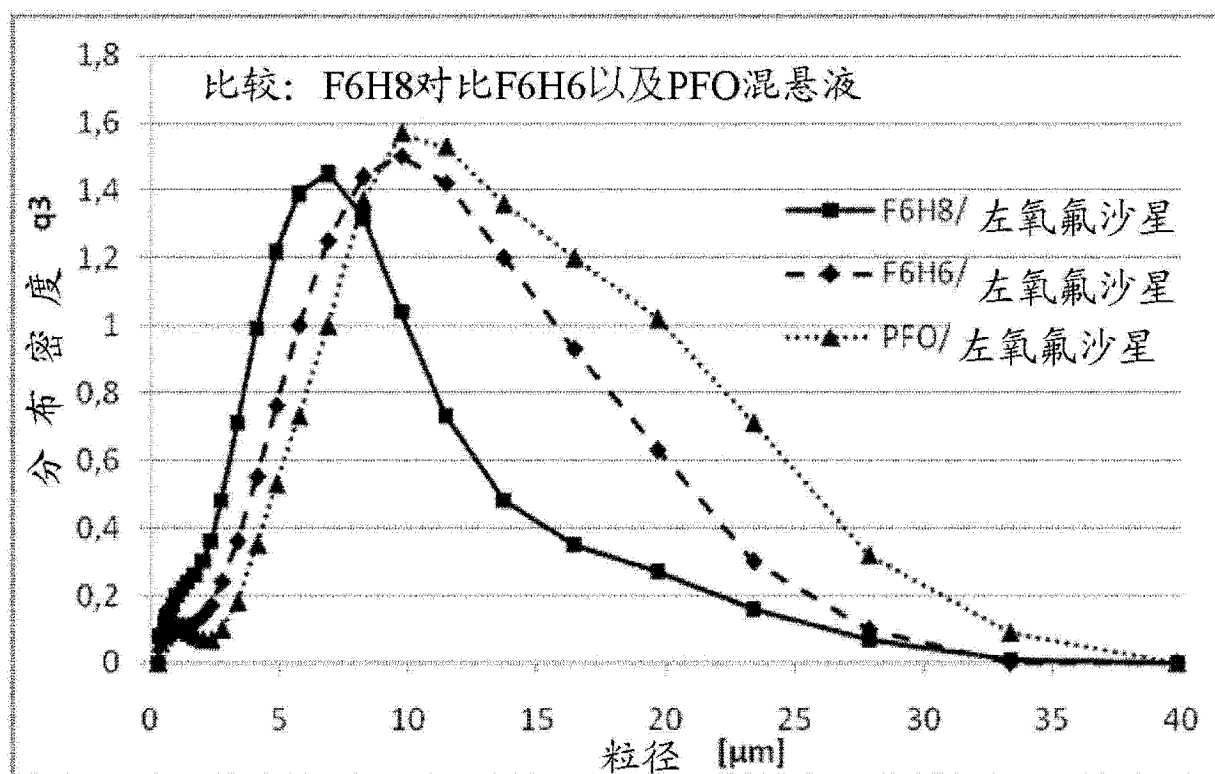


图 2

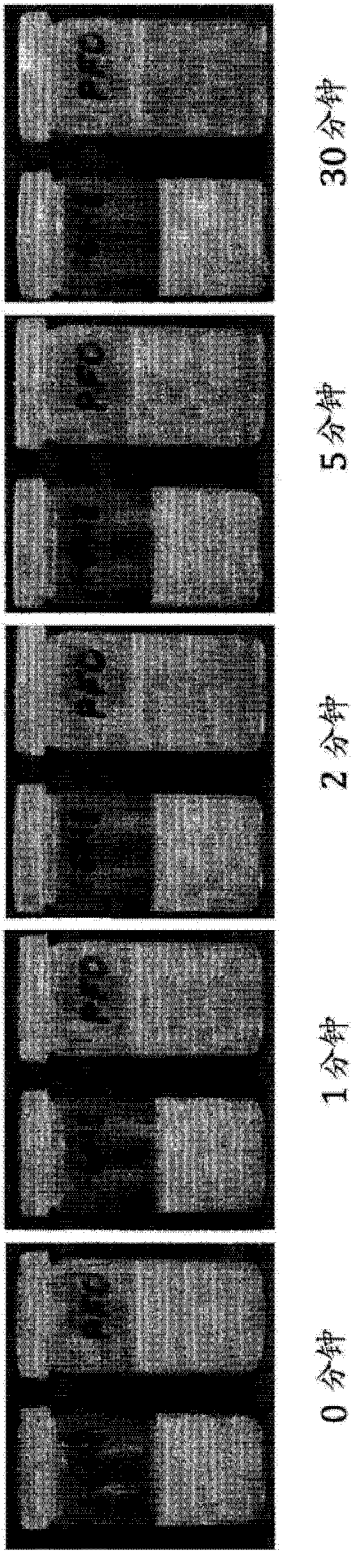


图 3

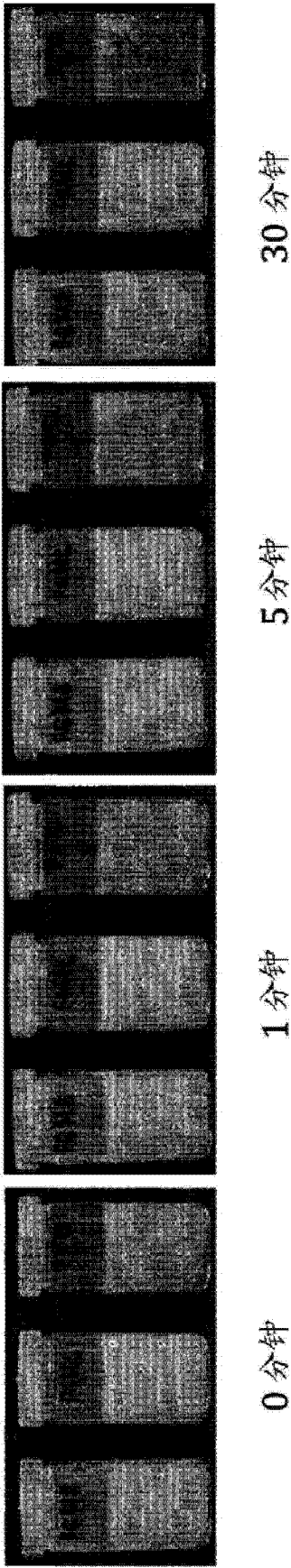


图 4