[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03805210.5

[45] 授权公告日 2007 年 1 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1297270C

[22] 申请日 2003.3.3 [21] 申请号 03805210.5

[30] 优先权

[32] 2002.3.4 [33] US [31] 60/361,515

[32] 2002.9.9 [33] US [31] 60/409,275

[86] 国际申请 PCT/EP2003/002156 2003.3.3

[87] 国际公布 WO2003/074054 英 2003.9.12

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.3

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·巴比奥勒·索尼耶

J-C·比泽克 M·P-H·翁

S-F·严

[56] 参考文献

CN1162259A 1997.10.15 A61K9/107

CN1329507A 2002.1.2 A61K47/44

审查员 雷耀龙

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

包含子囊霉素的眼用组合物

[57] 摘要

本发明涉及包含子囊霉素的局部眼用组合物，例如用于治疗炎性疾病如睑缘炎。

1. 包含子囊霉素和含有中链甘油三酯的载体的眼用组合物在制备用于治疗睑缘炎的药物中的用途。

2. 权利要求 1 的用途，其中所述子囊霉素为 33-表-氯-33-脱氧-子囊霉素。

3. 权利要求 1 的用途，其中所述载体包含软膏基质。

4. 权利要求 1 的用途，其中所述载体包含水和乳化剂。

5. 权利要求 4 的用途，其中所述乳化剂为乙氧基化的 C_{16}-C_{18} 烷基羧酸。

6. 权利要求 4 的用途，其中所述乳化剂为聚乙二醇-7-硬脂酸酯或 Tefose 63。

7. 权利要求 4 的用途，其为水包油型乳剂形式。

8. 权利要求 1 的用途，其为软膏剂形式。

9. 权利要求 1 的用途，其还包含防腐剂。

10. 权利要求 9 的用途，其中所述防腐剂选自：

(a) 季铵化合物，包括苯扎氯铵、氯苄羟乙铵、氯化苄乙氧铵、西曲溴铵、氯化三苯唑、西吡氯铵、溴化度米芬，

(b) 硫代水杨酸的烷基-汞盐，包括硫柳汞、硝酸苯汞、醋酸苯汞或硼酸苯汞，

(c) 对羟基苯甲酸酯，包括对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯，

(d) 醇，包括氯代丁醇、苯甲醇或苯乙醇，

(e) 双胍衍生物，包括氯己定或聚六亚甲基双胍，

(f) 过硼酸钠，

(g) 公知且以商品名 Germal®II 市售可得的咪唑烷基脲，

(h) 山梨酸，

(i) 稳定的氯氧络合物，包括公知且以商品名 Purite®市售可得的氯氧络合物，

(k) 聚乙二醇-聚胺缩合树脂，包括公知且以 Henkel KGaA 的商品名 Polyquart®市售可得的聚乙二醇-聚胺缩合树脂，

(l) 由用于提供有效痕量的过氧化氢产物的过氧化氢源、包括过硼酸钠四水合物产生的稳定的过氧化氢，和/或

(m) 任何成分(a)至(l)的混合物。

11. 权利要求 10 的用途，其中所述防腐剂选自氯苄羟乙铵、过硼酸钠、苯乙醇、山梨酸、Purite®和/或其混合物。

12. 权利要求 1 的用途，其中所述睑缘炎为脂溢性睑缘炎或过敏性睑缘炎或葡萄球菌睑缘炎。

包含子囊霉素的眼用组合物

本发明涉及包含子囊霉素的局部眼用组合物，例如用于治疗炎性疾病如睑缘炎。

“子囊霉素”应理解为子囊霉素本身或其衍生物、拮抗剂、激动剂或类似物，例如 FK 506 类化合物。

用于本发明的优选的子囊霉素包括 FK 506 或 FK 506 的衍生物、拮抗剂、激动剂或类似物，它们保留了 FK 506 的基本结构并调节 FK 506 的至少一种生物学性质(例如免疫学性质)，如在例如 EP 184162、EP 315978、EP 323042、EP 423714、EP 427680、EP 465426、EP 474126、WO 91/13889、WO 91/19495、EP 484936、EP 532088、EP 532089、EP 569337、EP 626385、WO 93/5059 等中所述；EP 427680 实施例 66a 中所公开的 33-表-氯-33-脱氧-子囊霉素(下文中称为化合物 A)；EP 569337 实施例 6d 和 71 中所公开的 {[1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S}-9- 乙基-6,16,20-三羟基-4-[2-(4-羟基-3-甲氧基-环己基)-1-甲基乙烯基]-15,17-二甲氧基-5,11,13,19-四甲基-3-氧杂-22-氮杂-三环[18.6.1.0(1,22)]二十七碳-10-烯-2,8,21,27-四酮(下文中称为化合物 B)；和 EP 626385 实施例 8 中所公开的 {1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)],13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}17-乙基-1,14-二羟基-12-[2-(4-羟基-3-甲氧基-环己基)-1-甲基乙烯基]-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂-三环[22.3.1.0(4,9)]二十八碳-5,18-二烯-2,3,10,16-四酮，又称为 5,6-脱氢-子囊霉素(下文中称为化合物 C)；WO 97/08182 实施例 1 中和作为式 I 化合物公开的咪唑基甲基氧基子囊霉素(下文中称为化合物 D)；Transplantation 65 (1998) 10-18, 18-26, 11 页，图 1 中所公开的 32-O-(1-羟乙基吲哚-5-基)子囊霉素，又称为吲哚基-ASC 或 L-732531(下文中称为化合物 E)；或 J. Inv. Derm. 112 (1999), 729-738, 730 页图 1 中所公开的(32-脱氧-32-表-N1-四唑基)子囊霉素，又称

为 ABT-281(下文中称为化合物 F)。

FK 506、化合物 A、B、C、D、E 和 F 为优选的子囊霉素，更优选的是化合物 A、B 和 C，特别是化合物 A。特别优选的是化合物 A。

子囊霉素具有多种有用的药理学作用，例如治疗睑缘炎，并且可以局部施用。但是，特别是因为它们的物理化学性质，例如高分子量和亲油性，子囊霉素为局部施用造成了难题。此外，由于娇嫩的眼组织的敏感性，仅可眼用的成分可在眼用组合物使用。

包含子囊霉素、应用于皮肤的制剂，例如软膏剂形式的制剂已经例如在 EP 474126 或 EP 1135163 中述及。但是，由于所用的一些成分的刺激潜能，这些软膏剂不能局部应用于眼。

申请人现已发现: 包含子囊霉素和含有中链脂肪酸甘油三酯和/或肉豆蔻酸异丙酯的载体的眼用组合物非常有效，并且眼组织对其耐受性良好。

所述种类的优选组合物包含 33-表-氯-33-脱氧-子囊霉素。

活性剂可处于混悬剂中，例如部分混悬于赋形剂中。但是活性剂优选溶于例如部分溶于赋形剂中。

若活性剂是混悬的，则它可优选以微粉化形式使用。混悬剂可含有直径为 5、例如 10 至约 90、优选至约 25 微米的子囊霉素微粒。子囊霉素微粒可以以常规方法制备，例如通过研磨或粉碎制备。当活性剂以不同的多晶型形式或假多晶型形式存在时，在混悬类制剂中优选使用热力学稳定的形式。

例如，活性剂在本发明组合物中的含量为基于组合物总重以重量计 0.01 至 5%，例如以重量计 0.05 至 3%，例如以重量计 0.1 至 2%，例如以重量计约 0.2 至约 1%。

载体包含肉豆蔻酸异丙酯或中链甘油三酯或其混合物。

就本申请而言，肉豆蔻酸异丙酯意指包含不低于 90%的十四烷酸异丙酯以及可变量的其它脂肪酸异丙酯的化合物。

肉豆蔻酸异丙酯的用量优选为基于组合物总重以重量计 1 至 20%、更优选 1 至 15%，例如约 2 至约 8%。

中链脂肪酸甘油三酯优选为 C_6 至 C_{12} 脂肪酸甘油三酯，例如公知且以商品名 Acomed®、Myritol®、Captex®、Neobee®M5F、Miglyol®810、Miglyol®812、Mzaol®、Sefsol®860、Sefsol®870 市售可得的脂肪酸甘油三酯。特别优选的是产品 Miglyol®812。这类中链脂肪酸甘油三酯通常由提取自可可椰子(*Cocos nucifera L.*)胚乳的硬的经干燥的部分或提取自油棕(*Elaeis guineensis Jaqu.*)的经干燥的胚乳的油获得。它们由饱和脂肪酸、主要是辛酸和癸酸的甘油三酯的混合物组成，且含有不低于 95％的具有 8 和 10 个碳原子的饱和脂肪酸。

中链脂肪酸甘油三酯的含量可以是基于组合物总重以重量计 1 至 80%，优选以重量计约 10 至约 55％。

本发明优选的组合物包括软膏剂形式的组合物和乳剂形式、特别是水包油型乳剂形式的组合物。

因此，本发明的组合物可包含载体，所述载体还包含软膏基质。适合的软膏基质包括例如可眼用的油和脂肪基质，如

(a) 天然蜡，例如白蜂蜡、巴西棕榈蜡、羊毛蜡(羊毛脂)、纯化羊毛脂、无水羊毛脂，

(b) 石油蜡，例如固态石蜡、微晶蜡，

(c) 烃，例如液体石蜡、白凡士林(例如白 Protopet®)、黄凡士林，或

(d) 其组合。

以上提及的油和脂肪基质例如在英国药典 2001 版或在欧洲药典第 3 版中述及。

软膏基质的含量可以为基于组合物总重以重量计 1 至约 95％，例如以重量计 40 至 95％。软膏基质的优选的百分比范围是基于全部组合物以重量计 45 至 90％。

本发明的软膏剂组合物还可以包含一些水，优选水的量基于组合物总量以重量计小于 10％。

本发明的软膏类组合物还可以包含可眼用的表面活性剂/乳化剂。

本发明的眼用组合物还包括其中载体还含有水和乳化剂代替软膏基

质的组合物。

在这些组合物中，水的含量可以优选为以重量计 60 至 90%，例如以重量计 70 至 85%。

乳化剂优选为乙氧基化的 C_{16}-C_{18}烷基羧酸(CAS 登记号 68989-61-7)。相应的乳化剂可以以名称如聚乙二醇(Pegoxol)-7-硬脂酸酯、Dion 37、Tefose 63、Tefose 70 或 Stearox SP9 等的产品获得，并且特别显示出良好的眼耐受性。乳化剂可以以所需的量使用，例如以重量计 0.5 至 10%、优选以重量计 1 至 5%。

乳化剂可以伴有适合的乳化剂助剂，例如月桂酰聚乙二醇甘油酯(Lauroyl Macrogolglyceride)，其为甘油的单-、二-和三酯和月桂酸以及平均分子量为例如 300 至 1500 的聚乙二醇的单-和二酯的混合物。适合的量为例如以重量计 0.5 至 10%、优选以重量计 1 至 5%。

本发明的组合物还可以包含可眼用的防腐剂。适合的防腐剂包括:

(a) 季铵化合物，如苯扎氯铵(氯化 N-苄基-N-(C_8-C_{18}-烷基)-N,N-二甲基铵)、氯苄羟乙铵、氯化苄乙氧铵、西曲溴铵(溴化十六烷基-三甲基铵)、氯化三苯唑、西吡氯铵、溴化度米芬(Bradosol®)等，

(b) 硫代水杨酸的烷基-汞盐，如硫柳汞、硝酸苯汞、醋酸苯汞或硼酸苯汞，

(c) 对羟基苯甲酸酯，如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯，

(d) 醇，如氯代丁醇、苯甲醇或苯乙醇，

(e) 双胍衍生物，如氯己定或聚六亚甲基双胍(polyhexamethylene biguanide)，

(f) 过硼酸钠，

(g) 公知且以商品名 Germal®II 市售可得的咪唑烷基脲，

(h) 山梨酸，

(i) 稳定的氯氧络合物(oxychloro complex)，如公知且以商品名 Purite®市售可得氯氧络合物，

(k) 聚乙二醇-聚胺缩合树脂，如公知且例如以 Henkel KGaA 的商品名 Polyquart®市售可得的聚乙二醇-聚胺缩合树脂，

(l) 由用于提供有效痕量的过氧化氢产物的过氧化氢源例如过硼酸钠四水合物产生的稳定的过氧化氢，和/或

(m) 任何成分(a)至(l)的混合物。

优选的防腐剂是季铵化合物，特别是苯扎氯铵、西曲溴铵和苯乙醇。适宜时，向眼用组合物中加入足够量的防腐剂以确保在使用过程中防止由细菌和真菌引起的二次污染，例如苯扎氯铵和/或西曲溴铵的含量为约0.001-0.02%，或苯乙醇的含量约0.05至1%。

本发明的组合物，特别是乳剂型组合物还可以包含适量的、例如以重量计1至10%的增稠剂，例如适合的单硬脂酸甘油酯或主要的单硬脂酸甘油酯以及可变量的二-和三酰基甘油的混合物，例如单硬脂酸甘油酯40-50，例如Geleol®，其为以重量计40至55%的单酰基甘油、以重量计30至45%的二酰基甘油和以重量计5至15%的三酰基甘油的混合物，其通过将主要包含棕榈酸和/或硬脂酸的三酰基甘油的植物油进行部分甘油醇解获得。

本发明的组合物还可包含可眼用的络合剂如:

(a) 乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸(EDTA),

(b) 具有膦酸或膦酸酯基团的螯合剂，优选有机膦酸酯，特别是氨基三(低级亚烷基膦酸)，如公知且以 Monsanto 公司，St. Louis 的商品名 Dequest®市售可得的那些有机膦酸酯等，

(c) 环糊精，例如 α-、β-或 γ-环糊精，例如烷基化的、羟基烷基化的、羧基烷基化的或烷氧基羰基-烷基化的衍生物，或单-或二糖基-α-、β-或 γ-环糊精，单-或二麦芽糖基-α-、β-或 γ-环糊精或 4-α-葡糖基麦芽糖基-环糊精，例如公知且以 Wacker Chemie 的商品名 Cavamax®或 Cavasol®市售可得的那些环糊精，或

(d) 成分 a)至 c)的混合物。

本发明的组合物还可以包含抗氧剂，如抗坏血酸、乙酰半胱氨酸、半胱氨酸、亚硫酸氢钠、丁化羟基苯甲醚、丁化羟基甲苯或α-生育酚醋酸酯。

本发明的组合物还可以包含可眼用的稳定剂，如硫脲、硫代山梨醇、琥珀酸二辛酯磺酸钠或单硫甘油。

本发明的组合物还可以包含缓冲剂如醋酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、柠檬酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、磷酸盐、丙酸盐和 TRIS(氨丁三醇)缓冲剂。氨丁三醇和硼酸盐缓冲剂为优选的缓冲剂。所加入的缓冲剂的量为例如确保和维持生理可耐受的 pH 范围所必需的量。pH 范围通常为 5 至 9、优选 6 至 8.5 且更优选 6.5 至 8.2。

应该理解：尽管以上已经根据具体作用对赋形剂进行了描述，但是任何一种具体的赋形剂均可具有交替或多样的作用，例如环糊精或环糊精混合物可以作为例如稳定剂、络合剂和/或增溶剂。

关于赋形剂的性质、规格和特点的信息例如在标准著作如 Fiedler, H.P.，1996，Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor Verlag Aulendorf 编辑(德国)和 Kibbe, A.H.，2000，“药物赋形剂手册”，Pharmaceutical Press，伦敦(英国)和美国药学会，华盛顿(美国)联合出版，以及制造商的手册中述及，其内容在此引入作为参考。

优选地，本发明的组合物不含如香料或着色剂这样的成分。

优选的本发明组合物基本上由子囊霉素、中链甘油三酯、软膏基质和防腐剂组成。

本发明的组合物是稳定的，如在应力状态下的常规试验所示，如在 5 至酌情 30℃或 40℃，或在 30℃下数月例如 1 至 12 个月的温度循环试验。适合的温度循环试验可以例如以如下方式进行：将样品在 5℃下保持 12 小时，然后酌情优选在 30℃或 40℃下(取决于供试软膏剂的熔点)保持 12 小时，持续数月。装置的类型是例如温度试验箱 CTS T-40/25。

本发明的眼用组合物可以以常规方法制备，例如通过将优选经 γ-照射的子囊霉素粉末和适宜的赋形剂混合，例如通过将经 γ-照射的子囊霉素粉末和经无菌过滤的中链甘油三酯、部分软膏基质例如羊毛脂和/或液体石蜡和(如果存在)其它的油相混合，并在液体介质中球磨子囊霉素，然后在无菌条件下将含子囊霉素的液体介质加至含有无菌防腐剂和其余部分软膏基质例如白凡士林的基质中。

也可能例如将子囊霉素溶解于预热的中链甘油三酯中，并加入含防腐剂的熔化的软膏基质。之后，经 0.22 微米的过滤器进行最终的无菌过滤。

备选地，可以将子囊霉素溶解于例如加热的白凡士林中。该混合物可以经 0.2 微米过滤器，例如 Durapore®膜滤器过滤，并冷却，然后形成混悬液。可将该混悬液进一步球磨以均匀地分散子囊霉素。

乳剂型组合物也可以用常规方法制备，例如通过将优选经 γ-照射的子囊霉素粉末与经无菌过滤的油相、特别是中链甘油三酯混合，加入乳化剂和/或辅助乳化剂并用常规的乳化装置例如高速搅拌机或超声发生器等将所述混合物分散于适宜量的无菌水中。

本发明的组合物可用于治疗炎性疾病、特别是睑缘炎，例如慢性睑缘炎，例如脂溢性睑缘炎或过敏性睑缘炎或葡萄球菌睑缘炎。

另一方面，本发明提供了如上定义的组合物，用于治疗炎性疾病，特别是睑缘炎，例如慢性睑缘炎，例如脂溢性睑缘炎或过敏性睑缘炎或葡萄球菌睑缘炎。

另一方面，本发明提供了治疗炎性疾病、特别是睑缘炎、例如慢性睑缘炎、例如脂溢性睑缘炎或过敏性睑缘炎或葡萄球菌睑缘炎的方法，包括将如上定义的组合物局部施用于需要其的患者的皮肤。

另一方面，本发明提供了如上定义的组合物在制备药物中的用途，所述药物用于局部施用于需要其的患者的眼、例如眼睑皮肤或眼睛的眼表面。

再一方面，本发明提供了如上定义的组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗炎性疾病，特别是睑缘炎，例如慢性睑缘炎，例如脂溢性睑缘炎或过敏性睑缘炎或葡萄球菌睑缘炎。

本发明组合物的效用可以在标准临床试验如以下列出的试验中观察到。

一项动物试验包括对三只白兔进行的改进的 Draize 试验，其中显示了在向眼睑或眼表面单剂量滴注 50 微升本发明的组合物后 15 分钟以及随后的 1、2 和 7 天后的眼可耐受性。可耐受性基于视诊，考虑以下参数：通过眨眼或部分/完全闭眼判断的不适、不适的持续时间、流泪(discharge)、结

膜(睑结膜和球结膜)发红、结膜水肿(肿胀)、角膜混浊的程度和所累及的角膜面积以及对虹膜的病理学影响。

发现本发明的组合物有效、耐受性良好并且可长期治疗患者，例如那些患有慢性睑缘炎的患者。

所施用的子囊霉素以及组合物的准确量取决于若干因素，例如所需的治疗持续时间和子囊霉素的释放速度。在较大的哺乳动物例如人中，向待治疗的眼睑或眼睛的眼表面每天一次或多次局部应用以重量计浓度为 0.01 至 5％的子囊霉素，获得了令人满意的结果。

以下实施例更为详细地阐述了本发明。

实施例 1 至 5(软膏剂)

处方	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
化合物 A[1)]	0.3-0.5	0.3-0.5	0.3-0.5	0.3-0.5	0.5
Miglyol 812[1)]	50	50	50	50	50
苯乙醇[1)]	0.5	0.5	-	-	-
苯扎氯铵[1)]	-	-	0.010	0.015	0.010
羊毛脂[1)]	-	5	-	5	5
液体石蜡[1)]	-	-	-	-	-
白凡士林[1)]	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100
防腐剂功效试验 含防腐剂 不含防腐剂	 USP[3)] 失败	 USP[3)] 失败	 EurP“A”[4)] 失败	 EurP“A”[4)] 失败	 EurP“A”[4)] 失败
眼耐受性	中等	中等	中等	中等	中等

[1)] 用量以重量百分比表示

[3)] 符合美国药典的抗微生物效力的标准

[4)] 符合欧洲药典，章节 5.1.3 的抗微生物效力的标准“A”

实施例 6 至 9(软膏剂)

处方	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9
化合物 A[1)]	1.0	0.2	1.0	0.5-1.0
Miglyol 812[1)]	10	20	-	50
肉豆蔻酸异丙酯	-	-	3.1	-
苯乙醇[1)]	0.5	-	0.5	0.5
苯扎氯铵[1)]	-	0.015	0.010	-
羊毛脂[1)]	-	6	-	10
微晶蜡	-	-	12.9	13
液体石蜡[1)]	-	10	33.5	22
白凡士林[1)]	加至 100	加至 100	加至 100	加至 100
防腐剂功效试验 含防腐剂 不含防腐剂	 EurP"A"[4)] 失败	 EurP"A"[4)] 失败	 - -	 - -
眼耐受性	中等	良好	-	-

[1),3),4)] 参见实施例 1 至 5

实施例 10(乳剂型组合物)

组合物	0.3%化合物 A 15.0%中链甘油三酯 2%月桂酰聚乙二醇甘油酯 3%聚乙二醇-7-硬脂酸酯(Tefose 63) 3%单硬脂酸甘油酯 40-50(Geleol) 1.25%丙二醇 0.5%苯乙醇 加水至 100%
外观/方法	溶液

用量以重量百分比表示

将化合物 A 溶解于包含中链甘油三酯的油相中。然后加入水相，将混合物用 Ultra Turax 均化器在 11000rpm 下均化约 30 秒，最后在 700rpm 下搅拌约 15 分钟。

形成的组合物表现出动物模型中所显示的中等眼耐受性，并且符合欧洲药典(Eur. Ph.)针对眼用制剂的标准 B 所规定的要求。乳剂在室温下稳定至少 10 个月(不出现相分离)。

组合物/实施例	11	12
以重量%表示的成分		
化合物 A	0.30	0.30
Miglyol 812	50.00	50.00
白凡士林	42.70	43.05
微晶蜡	6.00	6.00
苯扎氯铵	-	-
氯代丁醇	-	-
苯乙醇*	1.00	0.5
对羟基苯甲酸甲酯	-	0.1
对羟基苯甲酸丙酯	-	0.05
外观	白色软膏	白色软膏