



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102340993 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 01

(21) 申请号 201080010141. 1

(22) 申请日 2010. 03. 03

(30) 优先权数据

61/156, 984 2009. 03. 03 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 09. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/025998 2010. 03. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02010/101971 EN 2010. 09. 10

(71) 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国得克萨斯

(72) 发明人 B·P·卡布拉

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

A01N 47/28 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

向眼部递送受体酪氨酸激酶抑制性 (RTKi)
化合物的药物组合物

(57) 摘要

公开了眼内混悬剂形式的药物组合物, 包含治疗有效量的抗血管形成化合物和分子量至少 2000, 优选至少 3000 的聚乙二醇。所述组合物优选用于治疗眼部疾病, 例如糖尿病性视网膜病、与年龄相关的黄斑变性、黄斑水肿、眼色素层炎和地图状萎缩。

1. 治疗眼部新血管形成的眼用混悬剂,所述组合物包含:
量为 0.01% -20%的水溶性差的活性剂和量为 5% -50%、分子量为至少 2000 的聚乙二醇。
2. 权利要求 1 的混悬剂,其中所述活性剂选自抗血管形成剂、抗炎剂和抗血管渗透剂。
3. 权利要求 2 的混悬剂,其中所述活性剂是抗血管形成剂。
4. 权利要求 3 的混悬剂,其中所述抗血管形成剂是多靶向受体酪氨酸激酶 (RTK) 抑制剂。
5. 权利要求 4 的混悬剂,其中所述 RTK 抑制剂是 N-[4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲苯基)脲。
6. 权利要求 2 的混悬剂,其中所述抗血管形成剂的浓度是 0.001% -10%。
7. 权利要求 6 的混悬剂,其中所述 PEG 的分子量是至少 3000。
8. 权利要求 7 的混悬剂,其中在所述制剂中 PEG 的浓度是 10% -50%。
9. 权利要求 8 的混悬剂,还包含选自聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、泰洛沙泊、Cremophor 和 HCO 40 的非离子表面活性剂。
10. 权利要求 7 的混悬剂,其中 PEG 选自 PEG 3000、PEG 20000 以及 PEG 3000 和 PEG 20000 的混合物。
11. 权利要求 10 的混悬剂,还包含选自聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、泰洛沙泊、Cremophor 和 HCO 40 的非离子表面活性剂。
12. 权利要求 9 的混悬剂,包含 1% 的活性剂 N-[4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲苯基)脲和 48% 的 PEG 14000。
13. 权利要求 7 的混悬剂,其中所述 PEG 的分子量是 20000。
14. 权利要求 13 的混悬剂,还包含 PEG 6000。
15. 权利要求 14 的混悬剂,其中在所述混悬剂中 RTK 抑制剂的浓度是 0.6% (w/w),PEG 6000 的浓度是 35% (w/w),PEG 20000 的浓度是 10% (w/w)。
16. 权利要求 13 的混悬剂,其中在所述混悬剂中 RTK 抑制剂的浓度是 1% (w/w),PEG 20000 的浓度是 23% (w/w)。
17. 权利要求 10 的混悬剂,包含
1.4% (w/v) 活性剂;和
15% (w/v) PEG 3000。
18. 权利要求 17 的混悬剂,还包含 0.14% (w/v) 聚山梨酯 80。
19. 权利要求 17 的混悬剂,还包含 0.14% (w/v) 泰洛沙泊。
20. 权利要求 11 的混悬剂,包含
1% (w/v) 活性剂;
15% (w/v) PEG 3000;和
0.1% (w/v) 聚山梨酯 80。
21. 权利要求 11 的混悬剂,包含
1% (w/v) 活性剂;
25% (w/v) PEG 20000;和
0.1% (w/v) 聚山梨酯 80。

22. 权利要求 21 的混悬剂,其中所述活性剂的粒径是约 1000nm- 约 2000nm。
23. 权利要求 22 的混悬剂,其中所述活性剂的粒径是约 1150nm- 约 1400nm。
24. 权利要求 23 的混悬剂,其中所述活性剂的粒径是约 1237nm。
25. 权利要求 22 的混悬剂,其中所述活性剂的粒径是约 1500nm- 约 1750nm。
26. 权利要求 25 的混悬剂,其中所述活性剂的粒径是约 1648nm。
27. 一种用于治疗与新血管形成有关的眼部疾病的玻璃体内注射的眼用混悬剂,所述混悬剂包含 0.1-20%的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂和分子量至少 4000 的聚乙二醇。
28. 一种用于治疗与新血管形成有关的眼部疾病的后部近巩膜或眼周注射的眼用混悬剂,所述混悬剂包含 0.5-20%的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂和分子量至少 4000 的聚乙二醇。
29. 权利要求 27 的混悬剂,其中所述 RTK 抑制剂是 N-[4-(3-氨基 -1H- 吡唑 -4- 基) 苯基]-N' -(2- 氟 -5- 甲基) 脲,所述 PEG 是 PEG20000。
30. 权利要求 28 的混悬剂,其中所述 RTK 抑制剂是 N-[4-(3-氨基 -1H- 吡唑 -4- 基) 苯基]-N' -(2- 氟 -5- 甲基) 脲,所述 PEG 是 PEG20000。
31. 一种治疗与微血管病理、血管渗透性增强或眼内新生血管形成有关的眼部疾病的方法,所述方法包括向患所述眼部疾病的患者的眼睛施用权利要求 1 的眼用混悬剂。
32. 权利要求 31 的方法,其中所述眼部疾病选自糖尿病性视网膜病、与年龄相关的黄斑变性、黄斑水肿、眼色素层炎和地图状萎缩。
33. 权利要求 32 的方法,其中所述组合物是权利要求 15 的组合物。
34. 权利要求 32 的方法,其中所述组合物是权利要求 16 的组合物。
35. 权利要求 32 的方法,其中所述组合物是权利要求 17 的组合物。
36. 权利要求 32 的方法,其中所述组合物是权利要求 18 的组合物。
37. 权利要求 32 的方法,其中所述组合物是权利要求 19 的组合物。
38. 权利要求 32 的方法,其中所述组合物是权利要求 20 的组合物。
39. 权利要求 32 的方法,其中所述组合物是权利要求 21 的组合物。
40. 权利要求 32 的方法,其中所述组合物是权利要求 22 的组合物。
41. 权利要求 32 的方法,其中在注射所述混悬剂后向患者的眼部组织递送所述活性剂的持续时间是至少 2 个月。

向眼部递送受体酪氨酸激酶抑制性 (RTKi) 化合物的药物 组合物

[0001] 发明背景

[0002] 本申请根据 35U. S. C. § 119, 要求 2009 年 3 月 3 日提交的 U. S. 临时专利申请 61/156, 984 的优先权, 将其全部内容通过参考引入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及包含水溶性差的化合物的独特组合物和用于治疗由眼部血管发生、炎症和血管渗漏引起或恶化的病理学情况例如 AMD、DR、糖尿病性黄斑水肿等的方法, 更具体地, 涉及用于治疗眼部疾病的组合物, 包含具有抗血管形成、抗炎或抗血管渗透性质的药剂。

[0004] 相关技术的描述

[0005] 异常的新血管形成或血管发生和血管渗透性增强是很多眼部疾病包括与年龄相关的黄斑变性 (AMD)、早产儿视网膜病 (ROP)、缺血性视网膜静脉闭塞和糖尿病性视网膜病 (DR) 的主要原因。AMD 和 DR 是严重的不可逆视力丧失的最常见原因。在这些和相关疾病例如视网膜静脉闭塞中, 中央视觉丧失会在血管发生和血管渗透性改变后续发, 所述血管发生是指从原有的脉管系统中产生新的血管。

[0006] 血管形成过程是通过激活原有血管中静息的内皮细胞而为人所知的。正常的视网膜循环对新血管刺激是耐受的, 在视网膜血管中只会产生很少的内皮细胞增殖。当出现视网膜新生血管形成的很多刺激包括组织缺氧、炎性细胞浸润和渗透屏障崩溃时, 都会增加细胞因子 (VEGF、PDGF、FGF、TNF、IGF 等)、结合素类和蛋白酶类的局部聚集, 导致形成新血管, 接着破坏神经视网膜的组织结构或者击穿内界膜进入玻璃体。细胞因子水平升高也会破坏内皮细胞的紧密连接, 导致血管渗漏和视网膜水肿增加, 并破坏神经视网膜的组织结构。尽管 VEGF 被认为是炎症细胞浸润、内皮细胞增殖和血管渗漏的主要介导因子, 但其他生长因子例如 PDGF、FGF、TNF 和 IGF 等也涉及这些过程。因此, 在局部递送到眼睛中或经口服给药后, 生长因子抑制剂可以在抑制视网膜损害和相关的视力丧失中发挥显著作用。

[0007] 对于由眼部新血管形成和血管渗透性增强导致的疾病还不能治疗。当前 AMD 的治疗方法包括激光凝固和光动力疗法 (PDT)。光凝固对于眼部新血管形成和血管渗透性增强的作用仅是通过热破坏视网膜细胞来实现的。PDT 通常需要缓慢地输注染料, 然后应用无热激光。治疗通常导致异常的血管暂时停止或减少它们的渗漏。PDT 治疗必须在第一年期间每 3 个月重复高达 3-4 次。与 PDT 治疗有关的可能问题包括头痛、模糊以及视觉的锐度和缝隙减小, 在 1-4% 的患者中视力极大地降低, 很多患者只能部分恢复。此外, 在 PDT 治疗后, 患者必须立即避免日光直射 5 天, 以防止晒伤。近来, 在美国批准了重组人化 IgG 单克隆抗体片段 (兰尼单抗) 用于治疗与年龄相关的黄斑变性的患者。该药物典型地是通过每月 1 次的玻璃体内注射施用的。

[0008] 可以考虑用于治疗眼部新血管形成及与渗透性增强有关的疾病和其他疾病的很多化合物都难溶于水。水溶性差的化合物是不能以治疗有效浓度溶于水性生理学可接受的

载体中的物质。水溶性是水溶性差的化合物的制剂研发中的一个重要参数。需要的是这样的制剂：它为所述化合物提供增加的溶解性，同时也为所述化合物提供足够的生物利用度，以保持其治疗效力。

[0009] 多年以来，制药工业已经研制和发现了用于制备药用混悬剂的悬浮剂。这些混悬剂可以有效地用于递送治疗剂和其他应用。这些混悬剂可以用于广泛类型的应用，例如胃肠外、局部、口腔、直肠等，对本发明特别重要的是可以用于眼部，以及耳和鼻。这些混悬剂的例子在 U. S. 专利 7001615 ;6359016 ;6284804 ;6139794 ;5932572 ;5461081 和 US 专利公开 20060257487 ;20060257486 ;20060122277 ;20030139382 ;20020037877 中进行了描述；出于所有目的将它们通过参考引入本文。

[0010] 一般而言，希望悬浮剂帮助保持治疗剂相对长时间地悬浮于混悬剂（例如，水混悬剂）中，而不使治疗剂在混悬剂中沉降。但是，很多流行的常规悬浮剂都会使治疗剂相当迅速地混悬剂中沉降。此外，很多流行的悬浮剂也会使治疗剂在混悬剂中变得相对紧密地填充，使得治疗剂不易于再悬浮。例如，非离子聚合物例如羟丙基纤维素和羟乙基纤维素常使治疗剂在溶液中以不期望有的高速率沉降，并使治疗剂在沉降后变得紧密填充。

[0011] 除了上述以外，已经发现在药物组合物中很多常用的悬浮剂与近来变得令人期望的成分不相容。一个例子是，在眼科工业中，已经倾向于显示相对较低毒性的抗微生物剂例如聚合型季铵化合物，但是在某些情况下一些阴离子悬浮剂例如卡波普、黄原胶和羧甲基纤维素可能与这些抗微生物剂不相容。

[0012] 出于上述观点，人们需要混悬剂和悬浮剂，所述悬浮剂能帮助治疗剂在水性或其他环境中保持悬浮，和 / 或帮助治疗剂在混悬剂中沉降后能够抵抗紧密填充。此外或可替代地，需要与混悬剂中高度期望的低毒性成分显示高度相容性的悬浮剂。

[0013] 本发明提供了用于眼部施用水溶性差的化合物的安全和有效的混悬剂，用于治疗由内皮细胞增殖、血管渗漏、炎症和血管发生导致的眼部疾病。

[0014] 发明综述

[0015] 本发明通过提供眼内混悬剂形式的组合物克服了本领域的这些和其他缺点，所述组合物用于治疗由血管发生、内皮细胞增殖增多、炎症或血管渗透性增强导致的眼部疾病。在本发明的一个方面内，提供一种药物组合物，其中将水溶性差的化合物掺入包含作为悬浮剂的分子量大于 2000 的聚乙二醇 (PEG) 的眼内用混悬剂中，用于递送所述化合物用于玻璃体视网膜治疗，用于治疗与血管发生有关的眼部疾病，抑制新血管形成，控制血管渗透性，治疗炎症并改善视力。本发明的混悬剂可以施用于患与血管发生有关的眼部疾病、新血管形成、血管渗透性或炎症包括糖尿病性视网膜病 (DR)、与年龄相关的黄斑变性 (AMD)、地图状萎缩和视网膜水肿的患者眼部。

[0016] 通过在组合物中使用较高分子量的 PEG (例如 $MW \geq 2000$)，极大地提高了用于本发明组合物的所述化合物的生物利用度。本发明的组合物是混悬剂，优选用于通过针头（例如 27 号）递送，由此治疗与血管发生有关的眼部疾病，抑制新血管形成，控制血管渗透性，治疗炎症和 / 或改善视力。

[0017] 用于本发明的水性组合物的抗血管发生、抗炎或抗血管渗透剂的浓度各异，取决于眼部疾病和所使用的给药途径，可以使用任何浓度，只要可以显示其效果即可。因此，尽管对浓度并没有限制，但优选 0.001% -10wt% 的浓度。PEG 的浓度各异，取决于在该制剂中

使用的活性剂的浓度。尽管对其浓度没有限制,但通常在玻璃体内组合物中 PEG 的优选浓度是 10% -55%,更优选浓度的 15% -45%,最优选浓度是 15% -30%。

[0018] 在另一个实施方案中,提供后部近巩膜 (posterior juxtasclear) (PJ) 和眼周 (PO) 用制剂,包含 (a) 活性剂,例如抗血管发生化合物、抗炎化合物或抗血管渗透剂;(b) 适当量的高分子量 PEG;(c) 适当的缓冲剂;(d) 任选的张度剂;和 (e) 悬浮剂;和 (f) 表面活性剂。

[0019] 在另一个实施方案中,本发明提供眼部局部给药的制剂,包含 (a) 治疗有效量的活性剂,例如抗血管形成剂、抗炎化合物或抗血管渗透剂;(b) 悬浮剂;(c) 表面活性剂;(d) 张度剂;(d) 高分子量 PEG;和 (e) 缓冲剂。

[0020] 在本发明的范围内可以使用种类广泛的分子,特别是具有非常低水溶性的那些分子。本文使用的术语“水溶性差”是用于指在水或载体中的水溶性明显低于其治疗窗,典型地小于 1000 μ g/mL,优选小于 500 μ g/mL,更优选小于 200 μ g/mL 的化合物。人们期望水溶性药物在制剂中具有一定的浓度,以提高玻璃体内水溶性药物的浓度。本文所述的混悬剂优选包含至少 200 μ g/mL,更优选至少 500 μ g/mL,最优选至少 1000 μ g/mL,以用于眼部局部递送,产生期望的生物活性。

[0021] 本发明的组合物优选通过后部近巩膜施用、玻璃体内注射或玻璃体视网膜治疗而施用于患者的眼睛,所述患者患有与血管发生或血管渗透性增强有关的眼科疾病或者特征在于新血管形成或血管渗透疾病。

[0022] 详述优选实施方案

[0023] 如上所述,本发明提供包含水溶性差的活性剂的组合物,用于治疗由内皮细胞增殖、血管渗透性增强、炎症或血管发生导致的眼部疾病。本发明的组合物可以用于治疗与微血管病理、血管渗透性增强和眼内新生血管形成有关的疾病,包括糖尿病性视网膜病 (DR)、与年龄相关的黄斑变性 (AMD)、地图状萎缩和视网膜水肿。

[0024] 简言之,在本发明的上下文中,活性剂应当理解是任何合成或天然产生的分子,其作用是抑制血管生长、降低血管渗透性和 / 或减轻炎症。特别地,本发明提供眼用组合物,包含在眼内用混悬剂中的治疗有效量的不溶性或难溶性活性剂,所述眼内用混悬剂包含高分子量 PEG (即 $MW \geq 2000$)。在本文使用时,当涉及特定分子量的 PEG 时,术语“PEG”的后面会有个数字,表示所述特定 PEG 的分子量。例如 PEG 400 是指分子量约 400 的 PEG。当然,技术人员将会理解,PEG 400 的命名是指分子量约 400 的一定范围的 PEG,包括分子量在 400 之上或之下各 1-50% 的 PEG。

[0025] 聚乙二醇 (PEG) 广泛用于各种药物制剂,包括胃肠外、局部、眼部、口服和直肠制剂。PEG 是稳定的亲水性物质,对皮肤没有刺激性。

[0026] 本发明部分基于下列发现:掺入了较高分子量 (即 $MW \geq 2000$) 的 PEG 作为悬浮剂的眼内用混悬剂提供了一种组合物,所述组合物可以通过针头直接递送到患眼部疾病的患者眼部。

[0027] 与低分子量 PEG (例如 PEG 400) 相比,较高分子量的 PEG ($MW \geq 2000$) 是优选的,因此它甚至在非常高的浓度下也能保持制剂的张度在眼睛可接受的范围内。这就允许将较高体积 (例如 100 μ l) 的组合物注射到患者的玻璃体中。较高分子量的 PEG 也会保持在玻璃体中较长时间,并可以在较长时间里提供较高浓度的活性剂。

[0028] PEG 在眼内用混悬剂中用作悬浮剂提供了超过包含水溶性差的活性剂其他类型组合物的一些优点。浓度 > 10% 的高分子量 PEG 可以提高混悬剂的密度和粘性。PEG 的密度是约 1.08。因此,当注射到眼中时包含高分子量 PEG 作为悬浮剂的组合物可以渗透到玻璃体的底部,而基于较低密度物质的组合物会保留在注射位点或在玻璃体内漂浮。

[0029] 使用 PEG 作为悬浮剂使得沉降缓慢,以及沉降松散或絮凝性沉降。这与其他非离子聚合物例如羟丙基纤维素和羟乙基纤维素不同,后者一般只会提高粘性。因此,它们沉降缓慢,但是沉降后的沉积物紧密填充,难以再悬浮。基于 PEG 的混悬剂中的沉积物是絮凝状的或松散填充,因此易于再悬浮。

[0030] 与常规聚合物相比,与使用高分子量 PEG 有关的其他优点包括增强水溶性差的活性剂的水溶性并提高密度。增强水溶性差的活性剂的水溶性使得可以提高活性剂对靶组织的生物利用度。此外,高分子量 PEG 可以在玻璃体内保留较长时间,因此可以持续递送活性剂。较高密度的混悬剂可以使得所述混悬剂渗透到玻璃体的底部,由此避免了视力障碍。

[0031] 需要注意的是,任何水溶性差的活性剂都可以包含在本发明的组合物中。例如,抗血管形成剂、抗炎剂或抗血管渗透剂可以用于本发明的组合物。

[0032] 优选的抗血管形成剂包括但不限于,受体酪氨酸激酶抑制剂 (RTKi),特别是具有多靶点受体性质例如如本文进一步详述的那些;angiostatic cortisenes;MMP 抑制剂;整联蛋白抑制剂;PDGF 拮抗剂;抗增殖剂;HIF-1 抑制剂;成纤维细胞生长因子抑制剂;表皮生长因子抑制剂;TIMP 抑制剂;胰岛素样生长因子抑制剂;TNF 抑制剂;反义寡核苷酸;等及上述药物的任意前药。优选用于本发明的抗血管形成剂是多靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂 (RTKi)。最优选是具有多靶点结合性质的 RTKi's,例如 N-[4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基)脲,其具有与表 1 所列基本上类似的结合性质。可考虑用于本发明的组合物的其他多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂在 U.S. 申请系列号 2004/0235892 中进行了描述,通过援引加入本文。本文使用的“多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂”是指对在血管发生中显示重要作用的多种受体显示选择性,具有受体结合性质的化合物,所述性质例如是如表 1 所示的性质,在共待决 U.S. 申请系列号 2006/0189608 中进行了描述,通过援引加入本文。更具体地,用于本发明的组合物的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂的优选结合性质是 KDR (VEGFR2)、Tie-2 和 PDGFR。

[0033] 表 1

[0034] RTK 抑制剂的激酶选择性

[0035]

KDR	FLT1	FLT4	PDGFR	CSF1R	KIT	FLT3	TIE2	FGFR	EGFR	SRC
4	3	190	66	3	14	4	170	>12,500	>50,000	>50,000

[0036] 所报告的所有数据是在无细胞的酶分析中对激酶抑制的 IC₅₀ 值;ND 代表无数据。所述值在 1mM ATP 下测定。

[0037] 可以用于本发明的组合物和本发明的方法的其他药物包括抗-VEGF 抗体(即贝伐单抗或兰尼单抗);VEGF trap;siRNA 分子,或其混合物,靶向于酪氨酸激酶受体中的至少两种,在表 1 中具有小于 200nM 的 IC₅₀ 值;糖皮质激素(也即,地塞米松,氟米龙,甲羟松,倍他米松,曲安西龙,曲安奈德,泼尼松,泼尼松龙,氢化可的松,利美索龙及其药学可接受的盐,泼尼卡酯,地夫可特,卤米松,替可的松,泼尼立定(21-二乙基氨基乙酸酯),强的松龙戊酸酯,帕拉米松,甲泼尼龙,甲泼尼松,马泼尼酮,异氟泼尼龙,卤泼尼松乙酸盐,哈西奈

德,福莫可他,氟氢缩松,氟泼尼龙,氟泼尼定乙酸盐,氟培龙乙酸盐,氟可龙,氟考丁酯,醋酸氟轻松,氟轻松,氟尼缩松,氟米松,氟氢可的松,氟氯缩松,甘草次酸,二氟泼尼酯,二氟可龙,二氟拉松双乙酸盐,去羟米松(脱氧米塞松),地奈德,地西龙,可的伐唑,皮质酮,可的松,氯泼尼醇,氯可托龙,氯倍他松,氯倍他索,氯泼尼松,咖啡醇,布地奈德,倍氯米松,安西奈德,别孕烷丙酮化合物(allopregnane acetonide),阿氯米松,21-乙酰氧基孕烯醇酮,曲洛奈德,二氟拉松乙酸盐,脱酰可的发唑, RU-26988,布地奈德,和脱酰可的发唑氧杂环丁烷酮); 萘并氢醌类抗生素(也即,利福霉素); 和 NSAIDs(也即,奈帕芬胺,萘芬酸)。RTKi 化合物 N-[4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基)脲在磷酸盐缓冲液, pH 7.2 中的水溶性特别差(0.00059mg/mL), 考虑可以用于本发明的混悬剂。

[0038] 在混悬剂中所有悬浮或可悬浮的治疗剂的体积平均粒径(直径)典型地是至少 0.1 μm , 更典型地是至少 1.0 μm , 甚至更典型地是至少 2.0 μm 。在混悬剂中所有悬浮或可悬浮的治疗剂的体积平均粒径典型地不大于 20 μm , 更典型地不大于 10 μm , 甚至更典型地不大于 5 μm 。在某些实施方案中, 混悬剂中所有悬浮或可悬浮的治疗剂的体积平均粒径是约 1000nm-2000nm。在本发明优选的方面, 所述活性剂的平均粒径是约 1150nm-约 1400nm, 更优选约 1225nm-约 1250nm。在一个优选的实施方案中, 混悬剂中所述活性剂的平均粒径是约 1237nm。在本发明的其他优选方面, 所述活性剂的平均粒径是约 1500nm-约 1750nm, 更优选约 1635nm-约 1660nm。在另一个实施方案中, 混悬剂中所述活性剂的平均粒径是约 1648nm。

[0039] 需要注意的是, 实际上任何分子量大于 2000 的 PEG 都可以用于本发明的组合物和方法。用于本发明的组合物和方法的优选 PEG 包括 PEG3000、PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000、PEG 14000 和 PEG 20000。进一步要注意的是, 较高分子量的 PEG 的混合物, 例如 PEG 3000 和 PEG 20000 的混合物或 PEG 6000 和 PEG 20000 的混合物也可以用于本发明的组合物和方法。

[0040] 本发明的制剂提供了很多超过常规制剂的优点。本发明的一个优点是, PEG 可以成功地溶解水溶性差的化合物, 允许制备用于局部眼部递送的有效的眼科可接受的玻璃体内、PJ 和 / 或眼周用制剂。此外, 可以通过控制制剂中使用的 PEG 的分子量来调节药物的生物利用度。此外, 所述制剂可以用 27 或 30 号针头注射。本发明的组合物的另一个优点是可以降低或适当地调节活性化合物的毒性。

[0041] 本发明人已经发现, 使用较高分子量的 PEG 作为悬浮剂溶解和递送高度不溶性的抗血管生成活性化合物, 提供了有效的眼用制剂。此外, 与当前用于治疗这些疾病的活性剂相比, 如本文所述活性剂可以在较长时间递送到眼用混悬剂治疗过的患者的眼部组织。例如, 需要注意的是, 本发明的眼用混悬剂可以在至少 2 个月里将活性剂递送到患者的眼部组织。在本发明的其他实施方案中, 可以在至少 3 个月或至少 4 个月里将活性剂递送到患者的眼部组织。本发明的混悬剂的另一个优点是活性剂的颗粒趋向于形成松散的絮凝物, 因此产生高度的絮凝。本发明的混悬剂的高度絮凝保证了他们在温和振摇后易于再分散或再悬浮。

[0042] 在一些优选的实施方案中, 如果必要, 本发明的制剂还可以包含适当的粘稠剂, 例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、硫酸软骨素钠、透明质酸钠等作为分散剂。可以使用非离子表面活性剂例如聚山梨酯 80、聚山梨酯

20、泰洛沙泊、Cremophor、HCO₄ 等。本发明的眼用制剂可以包含适当的缓冲系统,例如磷酸盐、柠檬酸盐、硼酸盐、tris 等,pH 调节剂例如氢氧化钠和盐酸也可以用于本发明的制剂。如果必要,氯化钠或其他张度剂可以用于调节张度。

[0043] 本发明的混悬剂的 pH 典型地范围为 4-9,优选 5.5-8.5,最优选 5.5-8.0。特别期望的 pH 范围是 6.0-7.8,更特别地是 6.4-7.6。该组合物的同渗质量摩尔浓度是每千克 200-400 或 450 毫渗摩 (mOsm/kg),更优选 240-360mOsm/kg。

[0044] 对于任何特定的人或动物而言,活性剂的特定剂量水平取决于各种因素,包括所使用活性化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、给药时间、给药途径和治疗时病理情况的严重度。

[0045] 本文所述的制剂可以通过玻璃体内注射,或通过后部近巩膜和眼周途径来递送。在本发明优选的实施方案中,对于玻璃体内施用而言,混悬剂中活性剂或水溶性差的药物的量是约 0.001% -20%。更优选 0.05% -18%,最优选 0.1% -10%。

[0046] 所包括的下列实施例是说明本发明优选的实施方案。本领域技术人员应当认识到,下文实施例所公开的技术代表了在本发明的实施中功能实现良好的本发明人发现的技术,因此可以认为构成了其实施的优选方式。但是,根据本说明书的内容,本领域技术人员应当认识到,在所公开的具体实施方案中可以做出很多改变并仍然得到相似或类似的结果,而不脱离本发明的精神和范围。

[0047] 实施例 1

[0048] 包含 PEG 14000 的混悬剂

[0049] 加热包含氯化钠、十二水合磷酸氢二钠和 PEG 14000。向其中加入化合物 N-[4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲苯基)脲并溶解。在冷却后,该溶液形成了乳状的混悬剂,在观察 5 周后,该混悬剂未沉降。

[0050]

成分	W/W%
活性成分	1
氯化钠	0.7
十二水合磷酸氢二钠	0.1
聚乙二醇 14000	48
注射用水	加至 100%

[0051] 实施例 2

[0052] 包含 PEG 20000 的混悬剂

[0053] 使用标准方法制备下列制剂。在聚山梨酯 80 存在下研磨活性剂。将所得浆体加入到包含其他成分的溶液中。在 10 天后该制剂未形成沉降物,可以容易地再悬浮。

[0054]

成分	W/W%
----	------

活性成分	1
聚山梨酯 80	0.05
氯化钠	0.7
十二水合磷酸氢二钠	0.05
脱水磷酸二氢钠	0.005
聚乙二醇 20000	23
氢氧化钠	调节至 pH 7.4
盐酸	调节至 pH 7.4
注射用水	加至 100%

[0055] 实施例 3

[0056] 包含 PEG6000 和 PEG 20000 的混合物的混悬剂

[0057] 使用标准方法制备下列制剂。在聚山梨酯 80 存在下研磨活性剂。将所得浆体加入到包含其他成分的溶液中。在 10 天后该制剂未形成沉降物,可以容易地再悬浮。

[0058]

成分	W/W%
活性成分	0.6
聚山梨酯 80	0.03
氯化钠	0.4
十二水合磷酸氢二钠	0.05
脱水磷酸二氢钠	0.005
聚乙二醇 6000	35
聚乙二醇 20000	10
氢氧化钠	调节至 pH 7.4
盐酸	调节至 pH 7.4
注射用水	加至 100%

[0059] 实施例 4 和 5

[0060] 下面提供了 RTKi 在低分子量 PEG 中的两种非水溶液的组合物。

[0061]

实施例	4	5
成分	W/V%	W/V%
RTKi	3	7.5
PEG 400	97	92.5

[0062] 在 FIX 兔中进行药代动力学研究,包括向玻璃体的颞下四分之一区给予 20 μ l 的基于非水 PEG 溶液的注射液。通过 LC/MS/MS 分析确定中央视网膜中观察到 RTKi 的水平。下面提供了这些水平。

[0063]

实施例	4	5
注射体积 (μ l)	20	20
剂量 (μ g)	600	1500
第 2 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μ M)	4.6	5.0
第 14 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μ M)	1.7	1.5
第 56 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μ M)	0.34	0.86

[0064] 实施例 6 和 7:

[0065] 下面提供基于稍高分子量的 PEG 的混悬剂的组合物。通过在表面活性剂存在下用锆珠良好地研磨 RTKi 来减小 RTKi 的粒径。将 RTKi 浆体和高分子量的 PEG、氯化钠和磷酸盐缓冲液的水溶液混合。

[0066] 表 3

[0067]

	6	7
成分	W/V%	W/V%
RTKi	1.4	1.4
聚山梨酯 80	---	0.14
泰洛沙铂	0.14	---
PEG 3000	15	15
二水合磷酸二氢钠	0.025	0.025

十二水合磷酸氢二钠	0.25	0.25
氯化钠	0.4	0.4
氢氧化钠或盐酸	调节至 pH 7.4	调节至 pH 7.4
WFI	补足	补足

[0068]

[0069] 使用 Brookfield 粘度计测定粘度。使用 Microtrac 测定平均粒径。结果在下面提供。这些混悬剂是高度絮凝的。发现组合物 4 和 5 的密度是约 1.02。

[0070]

实施例	6	7
平均粒径 (Microtrac), nm	400	670
粘度, cps	5	5

[0071] 在 FIX 兔中进行药代动力学研究,包括向玻璃体的颞下四分之一区给予 100 μ l 混悬剂的注射液。通过 LC/MS/MS 分析确定中央视网膜和玻璃体中观察到 RTKi 的水平。这些水平在下面提供。实施例 6 和 7 的中央视网膜水平比实施例 4 和 5 的基于低分子量 PEG 的非水溶液的水平要高得多。尽管在第 2 和 14 天实施例 6 和 7 的中央视网膜水平非常高,它们在第 56 天趋向于显著降低。

[0072]

实施例	6	7
注射体积 (μ l)	100	100
剂量 (μ g)	1400	1400
第 2 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μ M)	74	86
第 14 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μ M)	69	151
第 56 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μ M)	8	38
第 14 天时玻璃体中 RTKi 总量 (μ g)	1010	932
第 56 天时玻璃体中 RTKi 总量 (μ g)	814	392

[0073] 实施例 8,9 和 10

[0074] 下面提供基于这些更高分子量的 PEG 的混悬剂的组合物。通过在表面活性剂存在下用锆珠良好地研磨 RTKi 来减小 RTKi 的粒径。将 RTKi 浆体和高分子量的 PEG、氯化钠和磷酸盐缓冲液的水溶液混合。

[0075]

实施例	8	9	10
RTKi	1	1	1
聚山梨酯 80	0.1	0.1	0.1
PEG 3000	15		
PEG 20000	---	25	25
二水合磷酸二氢钠	0.025	0.025	0.025
十二水合磷酸氢二钠	0.25	0.25	0.25
氯化钠	0.4	0.4	0.4
氢氧化钠或盐酸	调节至 pH 7.4	调节至 pH7.4	调节至 pH7.4
WFI	补足	补足	补足

[0076] 使用 Brookfield 粘度计测定粘度。使用 Microtrac 测定平均粒径。结果在下面提供。这些混悬剂是高度絮凝的。

[0077]

实施例	8	9	10
平均粒径 (Microtrac), nm	1201	1237	1648
粘度, cps	5	150	150

[0078] 在 FIX 兔中进行药代动力学研究,包括向玻璃体的颞下四分之一区给予 100 μ l 混悬剂的注射液。通过 LC/MS/MS 分析确定中央视网膜和玻璃体中观察到 RTKi 的水平。这些水平在下面提供。实施例 8 的结果表明,与第 2 和 14 天相比,中央视网膜水平在第 56 天趋向于显著降低。但是,使用显著更高分子量 PEG 20000 的实施例 9 和 10 在第 56 天的中央视网膜水平与在第 2 和 14 天所观察到的水平类似。这提示,与 3000 分子量的 PEG 相比,20000 分子量的 PEG 促进了药物于第 56 天在中央视网膜中的更高水平。

[0079]

实施例	8	9	10
注射体积 (μl)	100	100	100
剂量 (μg)	1000	1000	1000
第 2 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μM)	19	24	11
第 14 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μM)	11	15	10
第 35 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μM)	9	17	9
第 56 天时视网膜中的 RTKi 浓度 (μM)	3	16	7
第 2 天时玻璃体中 RTKi 总量 (μg)	893	711	955
第 14 天时玻璃体中 RTKi 总量 (μg)	776	656	814
第 35 天时玻璃体中 RTKi 总量 (μg)	668	418	574
第 56 天时玻璃体中 RTKi 总量 (μg)	540	312	377

[0080] 根据说明书的内容,无需过多实验即可制备和执行本文所公开和要求保护的所有组合物和/或方法。尽管已经以优选实施方案的方式描述了本发明的组合物和方法,但是对本领域技术人员显而易见的是,可以将变形应用于组合物和/或方法,以及本文所述方法的步骤或步骤的顺序,而不脱离本发明的概念、精神和范围。更具体地,显而易见地,化学和结构上相关的一些药物可以替代本文所述的药物而达到类似的结果。所有这些对本领域技术人员显而易见的替代和改变都被认为是在所附权利要求所限定的本发明的精神、范围和概念内。

[0081] 参考文献

[0082] 就它们提供了示例性的方法方面或其他方面的详述,为本文所述内容提供了补充而言,将所有引用的参考文献都特别地通过援引加入本文。