



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109843316 A

(43)申请公布日 2019.06.04

(21)申请号 201780026587.5

(72)发明人 S·L·韦斯 A·K·米特拉

(22)申请日 2017.02.28

E·J·麦克纳利

(30)优先权数据

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

62/301,576 2016.02.29 US

代理人 陈文青 张静

62/302,058 2016.03.01 US

62/302,730 2016.03.02 US

62/311,177 2016.03.21 US

(51)Int.Cl.

A61K 38/13(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 27/02(2006.01)

2018.10.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/020008 2017.02.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/151657 EN 2017.09.08

(71)申请人 太阳制药全球公司

地址 阿拉伯联合酋长国沙迦

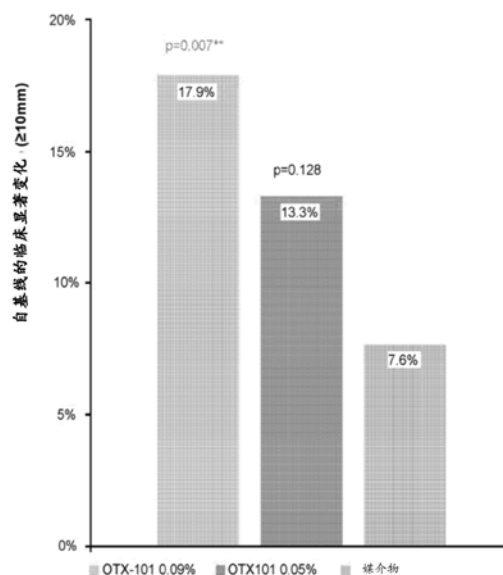
权利要求书3页 说明书23页 附图1页

(54)发明名称

含有环孢菌素的局部制剂及其用途

(57)摘要

本文提供了含有0.087-0.093重量%的环孢菌素的局部眼用制剂,以及制备和使用这样的制剂的方法。在某些方面和实施方案中,所述制剂可以包括聚氧乙烯脂质或脂肪酸和/或多烷氧基化的醇,且可以包括纳米胶束。在本文中还包括治疗或预防疾病或病症(诸如眼部疾病或病症)的方法。



1. 一种眼用局部制剂,其包含环孢菌素和一种或多种另外的制剂成分,其中环孢菌素以所述制剂的约0.087-0.093%的量存在。
2. 根据权利要求1所述的眼用局部制剂,其中所述制剂在40℃以上的温度是稳定的。
3. 根据权利要求1所述的眼用局部制剂,其中所述制剂基本上不含有有机溶剂。
4. 根据权利要求1所述的眼用局部制剂,其中所述制剂不含有防腐剂。
5. 根据权利要求1所述的眼用局部制剂,其中所述制剂是澄清的水溶液。
6. 根据权利要求1所述的眼用局部制剂,其中所述制剂是混合的纳米胶束溶液。
7. 根据权利要求6所述的眼用局部制剂,其中所述环孢菌素被包封在所述混合的纳米胶束的核心中。
8. 根据权利要求7所述的眼用局部制剂,其中所述纳米胶束具有约5-100nm的粒度。
9. 根据权利要求1所述的眼用局部制剂,其中所述另外的制剂成分选自聚氧乙烯脂质或脂肪酸和多烷氧基化的醇。
10. 根据权利要求9所述的眼用局部制剂,其中所述聚氧乙烯脂质是聚氧乙烯蓖麻油。
11. 根据权利要求10所述的眼用局部制剂,其中所述聚氧乙烯脂质选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100。
12. 根据权利要求9所述的眼用局部制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸以所述制剂的约0.1-5重量%的量存在。
13. 根据权利要求9所述的眼用局部制剂,其中所述多烷氧基化的醇是辛苯昔醇40。
14. 根据权利要求9所述的眼用局部制剂,其中所述多烷氧基化的醇以所述制剂的约0.002-4重量%的量存在。
15. 根据权利要求1所述的眼用局部制剂,其中所述一种或多种另外的制剂成分进一步选自添加剂、佐剂、缓冲剂、张度剂、生物粘附聚合物和防腐剂。
16. 根据权利要求15所述的眼用局部制剂,其中所述缓冲剂选自磷酸盐、硼酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、碳酸盐和硼酸盐-多元醇复合物。
17. 根据权利要求15所述的眼用局部制剂,其中所述张度剂选自甘露醇、氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、右旋糖、木糖醇或它们的组合。
18. 根据权利要求15所述的眼用局部制剂,其中所述生物粘附聚合物选自聚羧乙烯、卡波非、纤维素衍生物、树胶如黄多醣胶、卡拉牙胶、瓜尔胶、黄蓍胶、琼脂糖和其它聚合物如聚维酮、聚乙二醇、泊洛沙姆、透明质酸或它们的组合。
19. 根据权利要求18所述的眼用局部制剂,其中所述生物粘附聚合物是聚维酮。
20. 一种眼用局部制剂,其包含:0.087-0.093重量%环孢菌素,约0.1-6重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和约0.002-4重量%辛苯昔醇-40。
21. 一种眼用局部制剂,其包含:0.087-0.093重量%环孢菌素,约1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和约0.05重量%辛苯昔醇-40。
22. 根据权利要求1所述的眼用局部制剂,其中所述制剂包含其它活性成分。
23. 根据权利要求22所述的眼用局部制剂,其中其它活性成分选自消退素、消退素样化合物、类固醇、抗生素、抗病毒剂、激素、细胞因子、毒素、维生素或它们的组合。

24. 一种眼用局部制剂,其包含:
0.087-0.093重量%环孢菌素,
约1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和
约0.05重量%辛苯昔醇-40,和任选地
约0.20-0.405重量%磷酸二氢钠,
约0.23-0.465重量%磷酸氢二钠,
约0.05重量%氯化钠,
约0.3重量%聚维酮,
氢氧化钠/盐酸,和
注射用水。

25. 一种包含0.087-0.093重量%环孢菌素的眼用局部制剂,其中所述制剂在泪液生成中表现出与媒介物相比临床上显著的改善,在Schimer试验评分中从基线增加 ≥ 10 mm。

26. 根据权利要求25所述的眼用局部制剂,其中所述组合与环孢菌素A的其它制剂相比表现出早发。

27. 一种制备环孢菌素的眼用局部制剂的方法,所述方法包括下述步骤:

- (1) 熔化所需量的聚氧乙烯脂质,
- (2) 将环孢菌素缓慢地加入步骤(1)和基本上均质化所述混合物,
- (3) 将多烷氧基化的醇加入步骤(2)和继续搅拌直到得到均匀的同质溶液,
- (4) 将缓冲系统和张度剂加入从步骤(3)得到的溶液和继续搅拌以达到好的溶解,
- (5) 将所需量的生物粘附聚合物加入以上步骤的溶液,
- (6) 如果需要的话,调节所述溶液的pH,并用注射用水补至终体积;和
- (7) 将所述溶液无菌过滤和填充进单位剂量管形瓶。

28. 一种制备环孢菌素的眼用局部制剂的方法,所述方法包括下述步骤:

- (1) 熔化所需量的氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,
- (2) 将环孢菌素缓慢地加入步骤(1)和基本上均质化所述混合物,
- (3) 将辛苯昔醇-40醇加入步骤(2)和继续搅拌直到得到均匀的同质溶液,
- (4) 将磷酸盐缓冲液和氯化钠加入从步骤(3)得到的溶液和继续搅拌以达到好的溶解,
- (5) 将所需量的聚维酮加入以上步骤的溶液,
- (6) 如果需要的话,调节所述溶液的pH,并用注射用水补至终体积;和
- (7) 将所述溶液无菌过滤和填充进单位剂量管形瓶。

29. 一种制备环孢菌素的眼用局部制剂的方法,所述方法包括下述步骤:

- (1) 将所需量的环孢菌素、多烷氧基化的醇和聚氧乙烯脂质溶解在合适的溶剂中,
- (2) 将得自步骤(1)的溶液装入合适大小的圆底烧瓶中,
- (3) 通过旋转蒸发除去所述溶剂直到得到薄膜,
- (4) 向含有步骤(3)的膜的烧瓶中加入所需量的注射用水并混合;
- (5) 将缓冲系统和张度剂加入步骤(4)的溶液;
- (6) 将所需量的生物粘附聚合物加入以上步骤的溶液,
- (7) 如果需要的话,调节所述溶液的pH,并用注射用水补至终体积;和
- (8) 将所述溶液无菌过滤和填充进单位剂量管形瓶。

30. 一种制备环孢菌素的眼用局部制剂的方法,所述方法包括下述步骤:

(1) 将所需量的环孢菌素、辛苯昔醇-40和氢化的40聚氧乙烯蓖麻油溶解在合适的溶剂中,

(2) 将得自步骤(1)的溶液装入合适大小的圆底烧瓶中,

(3) 通过旋转蒸发除去所述溶剂直到得到薄膜,

(4) 向含有步骤(3)的膜的烧瓶中加入所需量的注射用水并混合;

(5) 将磷酸盐缓冲液和氯化钠加入步骤(4)的溶液;

(6) 将所需量的聚维酮加入以上步骤的溶液,

(7) 如果需要的话,调节所述溶液的pH,并用注射用水补至终体积;和

(8) 将所述溶液无菌过滤和填充进单位剂量管形瓶。

31. 一种治疗或预防眼部疾病或障碍的方法,所述方法包括给有此需要的受试者局部地施用根据权利要求1-30中的任一项所述的眼用制剂。

含有环孢菌素的局部制剂及其用途

技术领域

[0001] 本公开内容涉及用于其局部施用的含有环孢菌素的制剂(诸如含有0.087-0.093%的环孢菌素的眼用制剂)的领域,以及制备和使用这样的制剂的方法。

背景技术

[0002] 在本文中提供的信息和引用的参考文献仅仅为了辅助读者的理解而提供,且不构成承认:任何参考文献或信息是本发明的现有技术。

[0003] 美国专利申请号US2010/0310462和US2009/0092665公开了用于眼科应用的药物递送系统,其具有包括维生素E TPGS的纳米胶束。

[0004] 曲伏前列素是一种用于降低具有青光眼或眼高血压的患者中的升高的眼内压的眼用溶液制剂。它含有0.5% HCO-40、0.004%作为活性成分的前列腺素类似物曲伏前列素和作为有机溶剂的丙二醇(在环球网上, nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=338e7ff4-0d91-4208-a45d-bfa2be52334d)。但是,该组合物不是呈纳米胶束的形式(在环球网上, ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000665/WC500038389.pdf)。

[0005] 美国专利号8,980,839公开了一种水性的眼用溶液,所述溶液包含环孢菌素、聚氧乙烯脂质或脂肪酸和多烷氧基化的醇。该专利考虑作为聚氧乙烯脂质的HCO-40和作为多烷氧基化的醇的辛苯昔醇-40。

[0006] 在使用RESTATIS®(0.05%环孢菌素眼用乳剂)以后最常见的不良作用是在17%病例中报告的患者的眼灼热。其它不良反应包括结膜充血、溢泪、眼痛、流出物(discharge)、异物感、瘙痒、刺感和视觉紊乱(在1-5%患者中)。

发明内容

[0007] 本公开内容涉及包含0.087-0.093重量%环孢菌素的眼用局部制剂。在某些方面和实施方案中,如本文中所述的包含0.087-0.093重量%环孢菌素的制剂不会产生在其它眼用制剂诸如Xiidra®(lifitegrast眼用溶液)中报道的副作用诸如降低的视敏度、视力模糊、增加的流泪、眼流出物和味觉障碍,从而提供更好的安全性谱。

[0008] 本公开内容的制剂至少部分地基于以下惊人的和意外的发现:包含0.087-0.093重量%环孢菌素的制剂可以具有更高的有效性且可以是意外地稳定的,例如,在大规模制造中。在本公开内容之前没有预见到的本公开内容的制剂的特征和优点包括其在工业规模制备后改善的处理,即,本公开内容的制剂的不同方面和实施方案在运输工具中保持足够流动性,且因此抵抗在处理其以后沉淀的倾向。

[0009] 在某些实施方案中,本公开内容的制剂在高温(例如,约40°C以上的温度)是令人惊讶地稳定的。

[0010] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂还包括聚氧乙烯脂质或脂肪酸、和/或多烷氧基化的醇,且可以包括纳米胶束。

[0011] 本公开内容考虑的纳米胶束通常具有在约1-100nm的范围内的粒度;在某些实施方案中,所述粒度落在约5-50nm的范围;在某些实施方案中,所述粒度落在约10-40nm的范围;在某些实施方案中,所述粒度是约15nm。

[0012] 在一个方面,本公开内容的局部眼用制剂包含0.087-0.093重量%环孢菌素和一种或多种另外的制剂成分。

[0013] 在以上方面的一个实施方案中,在本文中考虑的制剂在40℃以上的温度是稳定的。

[0014] 在以上方面的另一个实施方案中,本公开内容的制剂是澄清的水溶液。

[0015] 在以上方面的另一个实施方案中,本公开内容的制剂基本上不含有有机溶剂。

[0016] 在以上方面的另一个实施方案中,本公开内容的制剂不含有防腐剂。

[0017] 在以上方面的另一个实施方案中,本公开内容的制剂包含一种或多种另外的制剂成分。

[0018] 在以上方面的另一个实施方案中,本公开内容的制剂是混合的纳米胶束制剂。

[0019] 在以上方面的另一个实施方案中,本公开内容的制剂包含被包封在混合的纳米胶束的核心中的环孢菌素。

[0020] 在以上方面的另一个实施方案中,所述纳米胶束具有约5-100nm的粒度。

[0021] 在以上方面的另一个实施方案中,本公开内容的制剂包含一种或多种另外的成分。

[0022] 在以上方面的另一个实施方案中,所述另外的成分选自聚氧乙烯脂质或脂肪酸和多烷氧基化的醇。

[0023] 在以上方面的另一个实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是聚氧乙烯蓖麻油。

[0024] 在以上方面的另一个实施方案中,所述聚氧乙烯脂质选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100。

[0025] 在以上方面的另一个实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸以所述制剂的约0.1-5重量%的量存在。

[0026] 在以上方面的另一个实施方案中,所述多烷氧基化的醇是辛苯昔醇40。

[0027] 在以上方面的另一个实施方案中,多烷氧基化的醇以所述制剂的约0.002-4重量%的量存在。

[0028] 在以上方面的另一个实施方案中,本公开内容的制剂包含的另外的制剂成分进一步选自添加剂、佐剂、缓冲剂、张度剂、生物粘附聚合物和防腐剂。

[0029] 在以上方面的另一个实施方案中,缓冲剂选自磷酸盐、硼酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、碳酸盐和硼酸盐-多元醇复合物。

[0030] 在以上方面的另一个实施方案中,张度剂选自甘露醇、氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、右旋糖、木糖醇或它们的组合。

[0031] 在以上方面的另一个实施方案中,生物粘附聚合物选自聚羧乙烯、卡波非(carbophils)、纤维素衍生物、树胶诸如黄多醣胶、卡拉牙胶、瓜尔胶、黄蓍胶、琼脂糖和其它聚合物诸如聚维酮、聚乙二醇、泊洛沙姆、透明质酸或它们的组合。

[0032] 在以上方面的另一个实施方案中,所述生物粘附聚合物是聚维酮。

[0033] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂包含其它活性剂。

[0034] 在以上方面的一个实施方案中,其它活性成分选自消退素、消退素样化合物、类固醇、抗生素、抗病毒剂、激素、细胞因子、毒素、维生素或它们的组合。

[0035] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂包含0.087-0.093重量%环孢菌素,其中所述制剂与媒介物相比在泪液生成中表现出临床上显著的改善,在Schimer试验评分中从基线增加 ≥ 10 mm。

[0036] 在以上方面的一个实施方案中,本公开内容的制剂与环孢菌素A的其它制剂相比表现出早发。

[0037] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂包含:

[0038] 0.087-0.093重量%环孢菌素,

[0039] 约0.1-6重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和

[0040] 约0.002-4重量%辛苯昔醇-40。

[0041] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂包含:

[0042] 0.087-0.093重量%环孢菌素,

[0043] 约1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和

[0044] 约0.05重量%辛苯昔醇-40 (Igepal)。

[0045] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂进一步包含:

[0046] 约0.20-0.405重量%磷酸二氢钠,

[0047] 约0.23-0.465重量%磷酸氢二钠,

[0048] 约0.05重量%氯化钠,

[0049] 约0.3重量%聚维酮K90,

[0050] 氢氧化钠/盐酸和

[0051] 注射用水。

[0052] 如本文中数值关联地使用的,术语“大约”和“约”是指指定值的 $\pm 10\%$,包括所述指定值。

[0053] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.088-0.093重量%环孢菌素。

[0054] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.089-0.093重量%环孢菌素。在这样的方面的某些实施方案中,本公开内容的制剂包含:

[0055] 0.089-0.093重量%环孢菌素,

[0056] 约1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和

[0057] 约0.05重量%辛苯昔醇-40 (Igepal)。

[0058] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂进一步包含:

[0059] 约0.20重量%磷酸二氢钠,

[0060] 约0.23重量%磷酸氢二钠,

[0061] 约0.05重量%氯化钠,

[0062] 约0.3重量%聚维酮K90,

[0063] 氢氧化钠/盐酸和

[0064] 注射用水。

[0065] 在这样的方面的某些实施方案中,本公开内容的制剂包含:

[0066] 0.09-0.093重量%环孢菌素,

- [0067] 约1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和
- [0068] 约0.05重量%辛苯昔醇-40 (Igepal)。
- [0069] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂进一步包含:
- [0070] 约0.405重量%磷酸二氢钠,
- [0071] 约0.465重量%磷酸氢二钠,
- [0072] 约0.05重量%氯化钠,
- [0073] 约0.3重量%聚维酮K90,
- [0074] 氢氧化钠/盐酸和
- [0075] 注射用水。
- [0076] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.091-0.093重量%环孢菌素。
- [0077] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.092-0.093重量%环孢菌素。
- [0078] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.087-0.092重量%环孢菌素。
- [0079] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.087-0.091重量%环孢菌素。
- [0080] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.087-0.09重量%环孢菌素。在这样的方面的某些实施方案中,本公开内容的制剂包含:
- [0081] 0.087-0.09重量%环孢菌素,
- [0082] 约1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和
- [0083] 约0.05重量%辛苯昔醇-40 (Igepal)。
- [0084] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂进一步包含:
- [0085] 约0.20重量%磷酸二氢钠,
- [0086] 约0.23重量%磷酸氢二钠,
- [0087] 约0.05重量%氯化钠,
- [0088] 约0.3重量%聚维酮K90,
- [0089] 氢氧化钠/盐酸和
- [0090] 注射用水。
- [0091] 在这样的方面的某些实施方案中,本公开内容的制剂包含:
- [0092] 0.087-0.089重量%环孢菌素,
- [0093] 约1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和
- [0094] 约0.05重量%辛苯昔醇-40 (Igepal)。
- [0095] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂进一步包含:
- [0096] 约0.405重量%磷酸二氢钠,
- [0097] 约0.465重量%磷酸氢二钠,
- [0098] 约0.05重量%氯化钠,
- [0099] 约0.3重量%聚维酮K90,
- [0100] 氢氧化钠/盐酸和
- [0101] 注射用水。
- [0102] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.087重量%环孢菌素。
- [0103] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.088重量%环孢菌素。
- [0104] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.089重量%环孢菌素。

- [0105] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.09重量%环孢菌素。
- [0106] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.091重量%环孢菌素。
- [0107] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.092重量%环孢菌素。
- [0108] 在某些方面,在本文中考虑的制剂包含0.093重量%环孢菌素。
- [0109] 在某些方面和实施方案中,如本文中所述的制剂特别适合用于前眼递送、或后眼递送、或前和后眼递送。
- [0110] 在某些方面和实施方案中,本公开内容的制剂基本上由以下组分组成:
- [0111] 0.087-0.093重量%环孢菌素,
- [0112] 约1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和
- [0113] 约0.05重量%辛苯昔醇-40 (Igepal), 并且
- [0114] 任选地进一步基本上由以下组分组成:
- [0115] 约0.20-0.405重量%磷酸二氢钠,
- [0116] 约0.23-0.465重量%磷酸氢二钠,
- [0117] 约0.05重量%氯化钠,
- [0118] 约0.3重量%聚维酮K90,
- [0119] NaOH/HCl, 和
- [0120] 注射用水。
- [0121] 在某些实施方案中,所述制剂包含具有相对增加的捕集效率的纳米胶束;在这样的实施方案中,所述环孢菌素可以是所述制剂的至少约0.087%、或至少约0.088%、或至少约0.089%、或至少约0.09%、或至少约0.091%、或至少约0.092%、或至少约0.093%、或不大于0.087%、或0.087至0.093%之间;或0.088至0.093%之间;或0.089至0.093%之间,或0.09至0.093%之间;或约0.087%,或约0.088%,或约0.089%;或约0.09%;或约0.091%;或约0.092%;或约0.093%;且存在于所述制剂的纳米胶束中。
- [0122] 因此,在一个方面,提供了一种眼用制剂,其包括0.087-0.093重量%环孢菌素、聚氧乙烯脂质或脂肪酸和多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂包括纳米胶束。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是聚氧乙烯蓖麻油。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是选自HCO-40、HCO-60、HCO-80或HCO-100的一种或多种。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸(诸如聚氧乙烯蓖麻油诸如HCO-40、HCO-60、HCO-80或HCO-100)以所述制剂重量的0.5至5%、或0.6至5%、或0.7至5%、或0.8至5%、或0.9至5%、或1至5%、或1至4%、或1至3%、或1至2%、或约1%、或大于0.5%、或大于0.6%、或大于0.7%、或大于0.8%、或大于0.9%、或大于1%存在。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-60。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-80。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-100。在某些实施方案中,所述制剂包括为辛苯昔醇-40的多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂包括以所述制剂重量的0.01至1%之间、或0.02至1%之间、或0.03至1%之间、或0.04至1%之间、或0.05至1%之间、或0.06至1%之间、或0.07至1%之间、或0.08至1%之间、或约1%存在的多烷氧基化的醇(诸如辛苯昔醇-40)。
- [0123] 如本文中使用的,术语“聚氧乙烯脂质或脂肪酸”表示脂质或脂肪酸和聚氧乙烯二元醇的单酯和二酯。如本领域中充分理解的,根据氧乙烯单元的平均聚合物长度(例如,40、60、80、100),可以将聚氧乙烯脂质或脂肪酸编号(“n”)。术语“ $n \geq 40$ 聚氧乙烯脂质”是指,聚

氧乙烯脂质或脂肪酸具有等于或大于40个单元的平均氧乙烯聚合物长度。硬脂酸酯氢化蓖麻油和蓖麻油是作为聚氧乙烯脂质或脂肪酸商购可得的常见脂质/脂肪酸,但是,应当理解,可以将任何脂质或脂肪酸聚氧乙烯化以变成在本文中考虑的聚氧乙烯脂质或脂肪酸。聚氧乙烯脂质或脂肪酸的例子包括、但不限于HCO-40、HCO-60、HCO-80、HCO-100、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯35蓖麻油。

[0124] 在本文描述的任何组合和方法的某些实施方案中,聚氧乙烯脂质或脂肪酸的氧乙烯单元的平均聚合物长度对于相对更大的活性成分而言是更长的,且对于相对更小的活性成分而言是更短的;例如在其中所述活性成分是消退素或消退素样化合物的某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-60,且在其中所述活性成分是环孢菌素A(其大于消退素)的某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-80或HCO-100。

[0125] 本文中使用的术语“胶束”或“纳米胶束”表示表面活性剂分子的聚集体(或簇)。胶束仅在表面活性剂的浓度大于临界胶束浓度(CMC)时形成。表面活性剂是两亲的化学物质,这意味着,它们含有疏水基团和亲水基团。胶束可以以不同的形状存在,包括球形、圆柱形和盘形。包含至少两种不同的分子物质的胶束是混合胶束。在某些实施方案中,本公开内容的眼用组合物包括水性的、澄清的、混合胶束溶液。

[0126] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素和 $n \geq 40$ 聚氧乙烯脂质或脂肪酸。在某些实施方案中,所述制剂包括纳米胶束。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是聚氧乙烯蓖麻油。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是选自HCO-40、HCO-60、HCO-80或HCO-100的一种或多种。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸(诸如聚氧乙烯蓖麻油诸如HCO-40、HCO-60、HCO-80或HCO-100)以所述制剂重量的0.1至2%之间、或0.2至2%之间、或0.3至2%之间、或0.4至2%之间、或0.5至2%之间、或0.6至2%之间、或0.7至2%之间、或0.8至2%之间、或0.9至2%之间、或1至2%之间、或0.1至6%之间、或约4%、或大于0.4%、或大于1%、或大于1.5%、或大于2%、或大于3%、或大于4%存在。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-60。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-80。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-100。在某些实施方案中,所述制剂还包括多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂还包括为辛苯昔醇-40的多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂包括多烷氧基化的醇(诸如辛苯昔醇-40),其以所述制剂重量的0.002至4%之间、或0.005至3%之间、或0.005至2%之间、或0.005至1%之间、或0.005至0.5%之间、或0.005至0.1%之间、或0.005至0.05%之间、或0.008至0.02%之间、或0.01至0.1%之间、或0.02至0.08%之间、或0.005至0.08%之间、或约0.05%、或约0.01%存在。

[0127] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包括0.087-0.093重量%环孢菌素和聚氧乙烯脂质或脂肪酸;其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸以等于或大于所述制剂的1%的量存在。在一个类似的方面,提供了一种眼用制剂,其包括0.087-0.093重量%环孢菌素和聚氧乙烯脂质或脂肪酸;其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸以等于或大于所述制剂的0.05%的量存在。在某些实施方案中,所述制剂包括纳米胶束。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是聚氧乙烯蓖麻油。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是选自HCO-40、HCO-60、HCO-80或HCO-100的一种或多种。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸(诸如聚氧乙烯蓖麻油诸如HCO-60、HCO-80或HCO-100)以所述制剂重量的0.5至2%之间、

或0.7至2%之间、或1至6%之间、或2至6%之间、或2至6%之间、或3至6%之间、或4至6%之间、或2至5%之间、或3至5%之间、或3至5%之间、或2至6%之间、或约4%、或大于1.5%、或大于2%、或大于3%、或大于4%存在。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-40。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-60。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-80。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-100。在某些实施方案中,所述制剂还包括多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂还包括为辛苯昔醇-40的多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂包括以所述制剂重量的0.002至4%之间、或0.005至3%之间、或0.005至2%之间、或0.005至1%之间、或0.005至0.5%之间、或0.005至0.1%之间、或0.005至0.05%之间、或0.008至0.02%之间、或0.01至0.1%之间、或0.02至0.08%之间、或0.005至0.08%之间、或约0.05%、或约0.01%存在的多烷氧基化的醇(诸如辛苯昔醇-40)。

[0128] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包括0.087-0.093重量%环孢菌素和聚氧乙烯脂质或脂肪酸;其中所述制剂包含纳米胶束。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是聚氧乙烯蓖麻油。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是选自HCO-40、HCO-60、HCO-80或HCO-100的一种或多种。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸(诸如聚氧乙烯蓖麻油诸如HCO-40、HCO-60、HCO-80或HCO-100)以所述制剂重量的0.5至2%之间、或0.7至2%之间、或1至6%之间、或2至6%之间、或2至6%之间、或3至6%之间、或4至6%之间、或2至5%之间、或3至5%之间、或3至5%之间、或2至6%之间、或约4%、或大于0.7%、或大于1%、或大于1.5%、或大于2%、或大于3%、或大于4%存在。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-40。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-60。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-80。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-100。在某些实施方案中,所述制剂还包括多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂还包括为辛苯昔醇-40的多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂包括以所述制剂重量的0.002至4%之间、或0.005至3%之间、或0.005至2%之间、或0.005至1%之间、或0.005至0.5%之间、或0.005至0.1%之间、或0.005至0.05%之间、或0.008至0.02%之间、或0.01至0.1%之间、或0.02至0.08%之间、或0.005至0.08%之间、或约0.05%、或约0.01%存在的多烷氧基化的醇(诸如辛苯昔醇-40)。

[0129] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,1-5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.01-0.05%辛苯昔醇-40。

[0130] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,1-5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.01-0.05%辛苯昔醇-40。

[0131] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,1-5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.01-0.05%辛苯昔醇-40。

[0132] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,1-5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.01-0.05%辛苯昔醇-40。

[0133] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素、约4%的HCO-60和约0.01-0.05%辛苯昔醇-40。

[0134] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.7-1.5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.05-0.1%辛苯昔醇-40。

[0135] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.7-1.5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.05-0.1%辛苯昔醇-40。

[0136] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.7-1.5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.05-0.1%辛苯昔醇-40。

[0137] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.7-1.5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.05-0.1%辛苯昔醇-40。

[0138] 在另一个方面,提供了一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素、约1%的HCO-60和约0.05-0.1%辛苯昔醇-40。

[0139] 在本文描述的任何方面和实施方案的不同实施方案中,所述制剂包括纳米胶束。

[0140] 在本文描述的方面和实施方案的某些实施方案中,所述制剂包括聚氧乙烯脂质或脂肪酸。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是聚氧乙烯蓖麻油。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是选自HCO-40、HCO-60、HCO-80或HCO-100的一种或多种。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸(诸如聚氧乙烯蓖麻油诸如HCO-60、HCO-80或HCO-100)以所述制剂重量的0.5至2%之间、或0.7至2%之间、或1至6%之间、或2至6%之间、或3至6%之间、或4至6%之间、或2至5%之间、或3至5%之间、或3至5%之间、或2至6%之间、或约4%、或大于0.7%、或大于1%、或大于1.5%、或大于2%、或大于3%、或大于4%存在。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-40。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-60。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-80。在某些实施方案中,所述聚氧乙烯脂质是HCO-100。

[0141] 在本文中公开的方面和实施方案的某些实施方案中,包括多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂包括为辛苯昔醇-40的多烷氧基化的醇。在某些实施方案中,所述制剂包括以所述制剂重量的0.002至4%之间、或0.005至3%之间、或0.005至2%之间、或0.005至1%之间、或0.005至0.5%之间、或0.005至0.1%之间、或0.005至0.05%之间、或0.008至0.02%之间、或0.01至0.1%之间、或0.02至0.08%之间、或0.005至0.08%之间、或约0.05%、或约0.01%存在的多烷氧基化的醇(诸如辛苯昔醇-40)。

[0142] 在某些方面和实施方案中,本公开内容考虑稳定乳剂,其包含:

[0143] 0.087-0.093重量%环孢菌素,

[0144] 约1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和

[0145] 约0.05重量%辛苯昔醇-40 (Igepal), 并且

[0146] 任选地进一步包含:

[0147] 0.20-0.405重量%磷酸二氢钠,

[0148] 0.23-0.465重量%磷酸氢二钠,

[0149] 约0.05重量%氯化钠,

[0150] 约0.3重量%聚维酮K90,

[0151] 氢氧化钠/盐酸,和

[0152] 注射用水。

[0153] 在某些方面,本公开内容考虑一种制备环孢菌素的眼用局部制剂的方法,所述方法包括下述步骤:

[0154] (1) 熔化所需量的聚氧乙烯脂质,

[0155] (2) 将环孢菌素缓慢地加入步骤(1)和基本上均质化所述混合物,

[0156] (3) 将多烷氧基化的醇加入步骤(2)和继续搅拌直到得到均匀的同质溶液,

[0157] (4) 将缓冲系统和张度剂加入从步骤(3)得到的溶液和继续搅拌以达到好的溶解,

[0158] (5) 将所需量的生物粘附聚合物加入以上步骤的溶液,

[0159] (6) 如果需要的话,调节所述溶液的pH,并用注射用水补至终体积;和

[0160] (7) 将所述溶液无菌过滤和填充进单位剂量管形瓶。

[0161] 在某些方面,本公开内容考虑用于制备含有环孢菌素的制剂(包括上述的制剂)的基于熔化的方法,所述方法包括:

[0162] 熔化氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,

[0163] 向其中缓慢地加入环孢菌素,和此后基本上混合所述成分,

[0164] 将辛苯昔醇-40(Igepal)加入得到的同质混合物并搅拌直到基本上同质,和此后

[0165] 将该混合物加入注射用水,然后在搅拌下单独地加入赋形剂(例如,磷酸二氢钠、磷酸氢二钠和氯化钠),所述搅拌足以达到每一种的好的溶解。

[0166] 在本文中考虑使用的一种示例性的基于熔化的制备方法包括下述步骤:

[0167] 步骤1:在搅拌下加热至约60°C,在烧瓶中熔化需要量的HCO-40。当液化时,加入所需量的环孢菌素,并混合直到溶解。然后加入辛苯昔醇-40,并将整个溶液混合直到均匀。

[0168] 步骤2:将所需量的注射用水装入不锈钢容器中并搅拌直到温度是25°C。

[0169] 步骤3:将来自步骤1的内容物转移至所述不锈钢容器并搅拌直到溶解。

[0170] 步骤4:将需要量的氯化钠和磷酸盐缓冲液加入所述不锈钢容器,并混合内容物直到溶解。

[0171] 步骤5:将所需量的聚维酮加入所述容器并搅拌直到溶解。

[0172] 步骤6:测量步骤5中的溶液的pH,调节(如果必要的话),并用注射用水达到终体积。

[0173] 步骤7:将来自步骤6的溶液无菌过滤并无菌填充进具有0.3mL标称填充体积的吹/充/封(BFS)单位剂量管形瓶中。

[0174] 步骤8:将所述管形瓶包装在热封箔袋内的四个(4)BFS单元的条带中。

[0175] 在某些方面,本公开内容考虑制备环孢菌素的眼用局部制剂的方法,所述方法包括下述步骤:

[0176] (1) 将所需量的环孢菌素、多烷氧基化的醇和聚氧乙烯脂质溶解在合适的溶剂中,

[0177] (2) 将得自步骤(1)的溶液装入合适大小的圆底烧瓶中,

[0178] (3) 通过旋转蒸发除去所述溶剂直到得到薄膜,

[0179] (4) 向含有步骤(3)的膜的烧瓶中加入所需量的注射用水并混合;

[0180] (5) 将缓冲系统和张度剂加入步骤(4)的溶液;

[0181] (6) 将所需量的生物粘附聚合物加入以上步骤的溶液,

[0182] (7) 如果需要的话,调节所述溶液的pH,并用注射用水补至终体积;和

[0183] (8) 将所述溶液无菌过滤和填充进单位剂量管形瓶。

[0184] 在本文中考虑使用的一种示例性的基于溶剂的制备方法包括下述步骤：

[0185] (1) 将所需量的环孢菌素、辛苯昔醇-40和氢化的40聚氧乙烯蓖麻油溶解在合适的溶剂中，

[0186] (2) 将得自步骤(1)的溶液装入合适大小的圆底烧瓶中，

[0187] (3) 通过旋转蒸发除去所述溶剂直到得到薄膜，

[0188] (4) 向含有步骤(3)的膜的烧瓶中加入所需量的注射用水并混合；

[0189] (5) 将磷酸盐缓冲液和氯化钠加入步骤(4)的溶液；

[0190] (6) 将所需量的聚维酮加入以上步骤的溶液，

[0191] (7) 如果需要的话，调节所述溶液的pH，并用注射用水补至终体积；和

[0192] (8) 将所述溶液无菌过滤和填充进单位剂量管形瓶。

[0193] 本公开内容进一步涉及治疗或预防眼部疾病或障碍，例如通过局部施用如本文中所述的制剂。

[0194] 要通过本公开内容的组合物或方法中的任一种治疗的患者或受试者可以是指人或非人动物。在一个实施方案中，本公开内容提供了用于治疗有此需要的人患者的眼疾病的方法。在一个实施方案中，本公开内容提供了用于治疗有此需要的人患者的炎性眼疾病的方法。在另一个实施方案中，本公开内容提供了用于治疗有此需要的兽医学患者的眼疾病的方法，所述兽医学患者包括、但不限于狗、马、猫、兔、沙鼠、仓鼠、啮齿类动物、禽类、水生哺乳动物、牛、猪、骆驼科、和其它动物学动物。

[0195] 在本文中公开的组合物和方法的某些实施方案中，所述环孢菌素进一步包含一种或多种另外的活性成分，例如，选自消退素或消退素样化合物、类固醇(诸如皮质类固醇)等的活性剂。在某些实施方案中，所述另外的活性剂包括消退素。在某些实施方案中，所述另外的活性剂包括皮质类固醇。在某些实施方案中，所述另外的活性剂包括消退素和皮质类固醇。在某些实施方案中，所述另外的活性剂包括抗生素，例如一种或多种选自阿奇霉素、环丙沙星、氧氟沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、贝西沙星和左氧氟沙星的抗生素。在某些实施方案中，所述另外的活性剂包括抗生素，例如一种或多种选自阿奇霉素、环丙沙星、氧氟沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、贝西沙星和左氧氟沙星的抗生素；且这样的药剂的第二种是消退素诸如本文描述的(包括但不限于化合物1001)。在某些实施方案中，所述活性剂包括两种或更多种活性剂，且所述活性剂之一是抗病毒剂，例如一种或多种选自更昔洛韦、曲氟尿苷、阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、喷昔洛韦和西多福韦的抗病毒剂。在某些实施方案中，所述活性剂包括两种或更多种活性剂，且所述活性剂之一是抗生素，例如一种或多种选自更昔洛韦、曲氟尿苷、阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、喷昔洛韦和西多福韦的抗病毒剂；，且所述活性剂中的第二种是消退素诸如本文描述的(包括但不限于化合物1001)。

[0196] 术语“治疗”表示：防止疾病、障碍或病症在可能易患所述疾病、障碍和/或病症但是尚未被诊断出患有它的细胞、组织、系统、动物或人中发生；使疾病、障碍或病症稳定，即，遏制其发展；和/或缓解疾病、障碍或病症的一种或多种症状，即，造成疾病、障碍和/或病症的消退。

[0197] 如本文中使用的，“预防”障碍或病症的治疗剂表示这样的化合物：其在统计样本中，使经治疗的样本中障碍或病症的发生相对于未治疗的对照样本减少，或使障碍或病症

的一种或多种症状相对于未治疗对照样本发作延迟或严重程度降低。

[0198] 如本文中使用的,术语“眼部疾病”、“眼部病症”、“眼疾病”和“眼病症”表示眼睛的疾病/病症,其可以威胁视力,导致眼睛不适,并可能发出全身性健康问题的信号。

[0199] 如本文中使用的,术语“前段疾病”表示所有影响眼睛的眼表面、前房、虹膜和睫状体和晶状体的障碍。眼表面由角膜、结膜、眼睑、泪腺和睑板腺、和互连神经组成。

[0200] 如本文中使用的,术语“后段眼疾病”和“眼后疾病”表示所有影响眼睛后段的障碍。后眼疾病是主要影响后眼部位(诸如脉络膜或巩膜、玻璃体、玻璃体腔、视网膜、视神经和血管以及将后眼部位血管化或神经支配的神经)的疾病。

[0201] 因此,在另一个方面,提供了一种治疗或预防眼部疾病或病症的方法,其包括局部地施用如本文中公开的任何方面或实施方案的制剂。在某些实施方案中,所述眼部疾病是前段疾病。在某些实施方案中,所述眼部疾病是后段疾病。在某些实施方案中,所述眼部疾病是选自以下的一种或多种:干眼综合征、舍格伦综合征、葡萄膜炎、前葡萄膜炎(虹膜炎)、脉络膜视网膜炎、后葡萄膜炎、结膜炎、变应性结膜炎、角膜炎、角膜结膜炎、春季角膜结膜炎(VKC)、特应性角膜结膜炎、全身性免疫介导的疾病诸如结痂性结膜炎和眼睛表面的其它自身免疫障碍、睑缘炎、巩膜炎、年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病变(DR)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、眼新生血管形成、年龄相关性黄斑变性(ARMD)、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)、巨细胞病毒(CMV)视网膜炎、视神经炎、球后神经炎和黄斑皱褶。在一个实施方案中,所述眼部疾病是干眼。在一个实施方案中,所述眼部疾病是变应性结膜炎。在一个实施方案中,所述眼部疾病是年龄相关性黄斑变性(AMD)。在一个实施方案中,所述眼部疾病是糖尿病性视网膜病变。

附图说明

[0202] 图1总结了使用媒介物、含有0.05重量%环孢菌素和0.09重量%环孢菌素的制剂的希尔默试验的结果。

具体实施方式

[0203] 活性剂

[0204] 根据本文提供的方法和组合物的不同方面和实施方案,当除了环孢菌素以外还存在时,活性剂可以是能够影响生物学过程的任何药剂。除了环孢菌素以外的活性剂(术语活性成分与术语活性剂在本文中互换使用)包括药物、激素、细胞因子、毒素、治疗剂、维生素等。在某些实施方案中,根据本文中公开的方面和实施方案的活性剂是能够或被批准用于治疗或预防疾病或病症的药剂,例如,在某些实施方案中,活性剂能够或被批准用于治疗或预防眼部疾病或病症。

[0205] 在某些实施方案中,除了环孢菌素以外的活性剂是抗生素,例如一种或多种选自阿奇霉素、环丙沙星、氧氟沙星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、贝西沙星和左氧氟沙星的抗生素。在某些实施方案中,所述活性剂是抗病毒剂,例如一种或多种选自更昔洛韦、曲氟尿苷、阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、喷昔洛韦和西多福韦的抗病毒剂。

[0206] 在本文中公开的任何方面和实施方案的某些实施方案中,所述活性剂是环孢菌素A、其类似物、或其药学上可接受的盐。

[0207] 环孢菌素(最初提取自土壤真菌*Potypaciadium infilatum*)具有环状11-氨基酸结构且包括例如环孢菌素A至I,诸如环孢菌素A、B、C、D和G。环孢菌素结合免疫活性的淋巴细胞(特别是T-淋巴细胞)的细胞溶质蛋白亲环蛋白,从而形成复合物。所述复合物抑制神经钙蛋白,其在正常情况下诱导白介素-2(IL-2)的转录。环孢菌素也抑制淋巴因子产生和白介素释放,从而导致降低的效应T-细胞功能。

[0208] 眼部疾病

[0209] 在不同的方面和实施方案,本文中公开的制剂可以用于治疗或预防眼部疾病或障碍。在本文中考虑的眼部疾病和障碍包括前段疾病和后段疾病。在某些实施方案中可用本文公开的制剂治疗的示例性眼部疾病包括下列。

[0210] 干眼综合征(DES,慢性干眼,干燥性角膜炎;干眼病;干燥性角膜结膜炎)可以定义为一种包括多种障碍的病症,其导致保留在眼表面的天然泪膜的丧失或组成改变。没有该泪膜时,视力受损,并且患者可能遭受严重的眼部不适。DES可以由过度泪液蒸发造成或者由泪腺(泪液生成的部位)中泪液生成的减少造成。尽管该病症的确切原因未知,但是有证据支持减少的泪液生成和泪器的一个或多个部件的炎症之间的关联。目前可获得的用于DES的药物为开发更有效且更好地耐受的产品留下了巨大空间。

[0211] DES还可以是舍格伦综合征的一种表现,舍格伦综合征是一种其中产生泪液和唾液的腺体被破坏的自身免疫障碍。这导致口干、泪液减少和其它的粘膜干燥。

[0212] 非感染性葡萄膜炎是一种与高视力发病率有关的慢性炎症性的、假定的Th1/Th17介导的自身免疫病,且可能致盲。由葡萄膜炎引起的失明通常不会从单一炎症性发作发生;相反,炎症的复发性发作会造成累积损伤。导致视力减退的炎症性后遗症可能包括囊样黄斑水肿、白内障、玻璃体碎片、青光眼、黄斑病状(瘢痕形成和萎缩)、视神经病和视网膜脱离中的一种或多种。

[0213] 前葡萄膜炎(虹膜炎)发生在眼前部,是葡萄膜炎的最常见形式。睫状环炎(Parplanitis)是睫状环的炎症,所述睫状环是虹膜和脉络膜之间的狭窄区域。该病症更经常地发生在年轻男性中,但是通常与其它疾病无关。后葡萄膜炎(chondroitis)主要影响脉络膜;葡萄膜的后部。如果还涉及视网膜,则其被称为脉络膜视网膜炎。后葡萄膜炎可以与自身免疫疾病伴随发生,或者在全身性感染之后发生。在后葡萄膜炎中,炎症可以持续几个月到几年,并且可以造成永久性视力损伤,即使经过治疗。

[0214] 葡萄膜炎可以造成视力病损、眼睛疼痛和视觉损失。据估测,在美国约10%的新失明病例由葡萄膜炎造成。仅在美国,大约300,000人患有葡萄膜炎,其中大部分受前葡萄膜炎影响。FDA批准用于治疗葡萄膜炎的唯一治疗剂种类是皮质类固醇,其以多种副作用而著称,诸如高血压、高血糖症和高胆固醇血症,以及在眼睛方面的青光眼和白内障形成。

[0215] 结膜炎(红眼病)描述了一组造成结膜肿胀、瘙痒、灼伤和发红的疾病,所述结膜是衬眼睑并覆盖巩膜的暴露区域或白眼球的保护膜。

[0216] 角膜炎是角膜(眼前部的透明部分)的一种炎症。角膜炎可以由感染因子(细菌、真菌、病毒、寄生虫等)或非感染因子(例如,某些类型的自身免疫疾病与各种非感染性角膜炎相关)造成。

[0217] 角膜结膜炎表示角膜和结膜的炎症。

[0218] 春季角膜结膜炎(VKC)是一种以在上眼睑上的硬的、隆起的、圆石样肿块为特征的

复发性眼部炎性疾病。还可能存在结膜的肿胀和增厚。结膜是衬眼睑以及眼的暴露部分的最外面的膜,不包括角膜。

[0219] 特应性角膜结膜炎是一种被称为特应性的病症的结果。特应性是一种遗传病症,由此免疫系统响应于给定的变应原而产生比正常抗体更高的应答。

[0220] 全身性的免疫介导的疾病诸如结痂性结膜炎和眼睛表面的其它自身免疫障碍代表临床上的多种病症,其中急性和慢性自体反应机制可以造成对眼睛的显著损伤。当严重且影响结膜的上皮和固有质时,瘢痕形成可以相继发生,作为纤维化的结果导致显著的机械改变。这些病症尽管通常并不常见,但是可以是复杂病状和视力残疾的原因。

[0221] 睑缘炎是一种造成眼睑炎症的常见病症。

[0222] 巩膜炎是一种严重的炎性疾病,其影响被称为巩膜的眼的白色外层。

[0223] 年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是一种与衰老相关的疾病,其逐渐破坏清晰的中央视觉。AMD影响位于视网膜中心的黄斑。AMD以两种形式发生:湿型和干型。当视网膜后的异常血管开始在黄斑下生长时,发生湿型AMD。这些新血管往往非常脆,且经常渗漏血液和液体。所述血液和液体使黄斑从其在眼后部的正常位置升高。对黄斑的损伤快速地发生。当黄斑中的光敏细胞缓慢地分解、使受影响的眼的中央视觉逐渐模糊时,发生干型AMD。

[0224] 糖尿病可以以许多方式影响眼睛。糖尿病性视网膜病变 (DR) 是一种由在眼后部的感光组织 (视网膜) 的血管受损造成的糖尿病并发症。起初,糖尿病性视网膜病变可能不会造成征状或者仅造成轻微的视力问题。但是,最终,糖尿病性视网膜病变可导致失明。糖尿病性黄斑水肿 (DME) 是糖尿病中的视网膜肿胀,其由于流体从黄斑内的血管中渗漏。

[0225] 眼部新生血管形成是眼内血管的异常或过度形成。已经证实在糖尿病性视网膜病变和年龄相关性黄斑变性 (AMD) 中的眼新生血管形成。

[0226] 增殖性玻璃体视网膜病变 (PVR) 是眼内的瘢痕组织形成。“增殖性”是因为细胞增殖,“玻璃体视网膜病变”是因为该问题涉及玻璃体和视网膜。在PVR中,瘢痕组织在收缩的视网膜上的薄层 (sheet) 中形成。该显著的收缩将视网膜拉向眼中心,并严重地剥离视网膜和使其变形。PVR可以在后部或前部发生,视网膜的折叠也可以在前部或周围发生。

[0227] 巨细胞病毒 (CMV) 与疱疹病毒有关,且存在于几乎每个人中。当个人的免疫系统因为疾病 (HIV)、器官或骨髓移植或者化疗而受到抑制时,CMV病毒可以造成眼睛和身体的其余部位的损伤和疾病。CMV通过造成视网膜损伤而影响约30%的病例中的眼睛。这被称为CMV视网膜炎。

[0228] 当视神经发炎和髓鞘受损伤或被破坏时,发生视神经炎。发生在位于眼后部的视神经段的神经损伤被称为球后神经炎,其为有时用于视神经炎的另一个术语。

[0229] 也被称作黄斑皱褶的视网膜外膜是一种在黄斑上形成的瘢痕组织样膜。它通常通过造成模糊和变形而缓慢地发展和影响中央视觉。随着其发展,黄斑上膜的拉伸可能造成肿胀。

[0230] 在一个实施方案中,所述组合物可以用于预防例如移植以后角膜同种异体移植物的移植排斥。众所周知,在炎症中,T淋巴细胞在介导外来组织的排斥反应中起关键作用。预防排斥反应对于保持移植的角膜的健康极其重要。排斥反应可能发生在构成角膜的任何层中,例如角膜上皮、角膜基质或角膜内皮。角膜的功能可能在内皮排斥反应后受损。内皮层起着使角膜保持紧凑状态的作用,从而通过从角膜基质中除去水而充当泵。如果内皮层的

功能受损,则胶原纤维的定向障碍可以相继发生,并且角膜的透明性可以丧失。人内皮细胞是不可复制的,因此在排斥反应的场合下供体细胞损失是不可逆的,并且可能导致减少的移植物功能和存活。因此,预防或治疗角膜移植接受者中的排斥反应的目标是使减少内皮细胞损失最小化。本公开内容的组合物可以用于预防角膜同种异体移植物移植后的排斥反应。

[0231] 另外的制剂成分

[0232] 本公开内容的组合物也可以含有其它组分例如,但不限于,添加剂、佐剂、缓冲剂、张度剂、生物粘附聚合物和防腐剂。在用于局部施用至眼的本公开内容的任意组合物中,该混合物优选地在约pH 5至约pH 8配制。该pH范围可以通过向所述组合物中加入缓冲剂而达到,如在实施例描述的。在一个实施方案中,制剂中组合物的pH范围为约pH 6.6至约pH 7.0。应当理解,本公开内容的组合物可以通过任何常用缓冲系统诸如磷酸盐、硼酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、碳酸盐和硼酸盐-多元醇复合物来缓冲,将pH和渗透压根据众所周知的技术调节至合适的生理学值。本公开内容的混合胶束组合物在缓冲水溶液中是稳定的。也就是说,在所述缓冲剂和任何其它组分之间不存在会造成所述组合物不稳定的不利相互作用。

[0233] 张度剂包括例如甘露醇、氯化钠、硝酸钠、硫酸钠、右旋糖、木糖醇或它们的组合。这些张度剂可以用于调节所述组合物的渗透压。在一个方面,将所述制剂的渗透压调节至约250至约350mOsmol/kg的范围内。在一个优选的方面,将所述制剂的渗透压调节至约280至约300mOsmol/kg之间。

[0234] 可以在本公开内容的组合物中包括添加剂诸如糖、甘油和其它糖醇。可以加入药物添加剂以增强所述组合物中的其它成分的效力或效能。例如,可以将药物添加剂加入本公开内容的组合物中,以改善神经钙蛋白抑制剂的稳定性、调节所述组合物的渗透压、调节所述组合物的粘度、或者为了其它原因诸如完成药物递送。本公开内容的药物添加剂的非限制性实例包括糖,例如,海藻糖、甘露糖、D-半乳糖和乳糖。在一个实施方案中,可以在将所述薄膜水合之前将所述糖掺入组合物中(即内加法)。在另一个实施方案中,可以在水合步骤中将所述糖掺入组合物中(即外加法)。在一个实施方案中,本公开内容的水性的、澄清的、混合胶束的溶液包括添加剂诸如糖。

[0235] 在一个实施方案中,本公开内容的组合物进一步包含一种或多种生物粘附聚合物。生物粘附表示某些合成的和生物的大分子和水胶体的粘附生物组织的能力。生物粘附是一种复杂的现象,部分取决于聚合物的性质、生物组织和周围环境。已经发现几种因素会促成聚合物的生物粘附能力:能够形成氢桥的官能团(-OH、COOH)的存在、阴离子电荷的存在和强度、聚合链的弹性足够插入粘膜层和高分子量。生物粘附系统已经用在牙医学、矫形外科、眼科学和外科应用中。但是,最近在其它领域诸如基于软组织的人工置换和用于局部释放生物活性剂的控释系统中对生物粘附材料的应用出现了显著的兴趣。这样的应用包括用于在口腔或鼻腔中释放药物的系统和用于肠或直肠施用的系统。

[0236] 在一个实施方案中,本公开内容的组合物包括至少一种生物粘附聚合物。生物粘附聚合物可以增强所述组合物的粘度,并由此增加在眼中的停留时间。本公开内容的生物粘附聚合物包括,例如,羧酸聚合物如Carbopol^{RTM}(卡波姆(carbomers))、Noveon^{RTM}(聚卡波非(polycarbophils));纤维素衍生物,包括烷基和羟基烷基纤维素如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素;树胶,如刺槐豆(locust beam)、黄原胶、琼脂糖、卡拉牙胶、瓜尔

胶;和其它聚合物,包括、但不限于聚乙烯醇、聚维酮、聚乙二醇、Pluronic[®]TM(泊洛沙姆)、黄耆胶和透明质酸;提供包封的药物向眼的持续和受控递送的相变聚合物(例如,海藻酸、角叉菜胶(例如、麒麟菜属(Eucheuma))、黄原胶和槐豆胶混合物、果胶、邻苯二甲酸乙酸纤维素、烷基羟基烷基纤维素及其衍生物、羟基烷基化的聚丙烯酸及其衍生物、泊洛沙姆和它们的衍生物、等。环境因素(诸如单独的或与其它因子组合的离子强度、pH或温度)的变化可以介导这些聚合物的物理特征。在一个实施方案中,在所述组合物中存在的任选的一种或多种生物粘附聚合物占约0.01重量%至约10重量%/体积,优选约0.1至约5重量%/体积。在一个实施方案中,本公开内容的组合物进一步包含至少一种亲水聚合物赋形剂,其选自,例如,PVP-K-30、PVP-K-90、HPMC、HEC和聚卡波非。在一个实施方案中,所述聚合物赋形剂选自PVP-K-90、PVP-K-30或HPMC。在一个实施方案中,该聚合物赋形剂选自PVP-K-90或PVP-K-30。

[0237] 在一个实施方案中,如果需要防腐剂,所述组合物可以任选地用许多众所周知的防腐剂中的任一种保存,所述防腐剂包括苄基醇(有/无EDTA)、苯扎氯铵、氯己定、Cosmocil[®]TM CQ、或Dowicil[®]TM 200。在某些实施方案中,可能期望本文描述的制剂不包括任何防腐剂。在这点上,在某些实施方案中,在被包含在一次性使用的容器内的制剂中,防腐剂可能不是必要的或合乎需要的。在其它实施方案中,包含防腐剂可能是有利的,诸如在其中将制剂包含在多次使用的容器中的某些实施方案中。

[0238] 所述眼用组合物可以作为生物相容的、水性的、澄清混合胶束溶液局部地施用至眼。所述组合物具有掺入和/或包囊在胶束中的药物,所述胶束分散在水性介质中。

[0239] 示例性实施方案的非限制性列表

[0240] 除了在本公开内容中在别处描述和提供的方面和实施方案以外,还具体考虑以下特定实施方案的非限制性列表。

[0241] 1. 一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素、聚氧乙烯脂质或脂肪酸和多烷氧基化的醇。

[0242] 2. 一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素和 $n \geq 40$ 聚氧乙烯脂质或脂肪酸。

[0243] 3. 一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素和聚氧乙烯脂质或脂肪酸;其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸以等于或大于所述制剂的0.5%的量存在。

[0244] 4. 一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素和聚氧乙烯脂质或脂肪酸;其中所述制剂包含纳米胶束。

[0245] 5. 一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.5-5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.01-0.1%辛苯昔醇-40。

[0246] 6. 一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.6-2%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.02-0.1%辛苯昔醇-40。

[0247] 7. 一种眼用制剂,其包含约0.09%的环孢菌素,0.5-5%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.02-0.1%辛苯昔醇-40。

[0248] 8. 一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.6-4%的一种或多种选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的聚氧乙烯脂质;和约0.02-0.1%辛苯昔醇-40。

[0249] 9. 一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.7-4%的聚氧乙烯脂质

或脂肪酸;和约0.02-0.1%辛苯昔醇-40。

[0250] 10.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.8-4%的聚氧乙烯脂质或脂肪酸;和约0.02-0.1%辛苯昔醇-40;其中所述制剂包含纳米胶束。

[0251] 11.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.9-4%的聚氧乙烯脂质或脂肪酸;和约0.02-0.1%辛苯昔醇-40;其中所述制剂包含纳米胶束。

[0252] 12.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,约1%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.02-0.1%辛苯昔醇-40。

[0253] 13.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,约1%的HCO-60和约0.02-0.1%辛苯昔醇-40。

[0254] 14.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.5-4%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.05%辛苯昔醇-40。

[0255] 15.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.5-4%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.01%辛苯昔醇-40。

[0256] 16.一种眼用制剂,其包含约0.09%的环孢菌素,0.5-4%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.05%辛苯昔醇-40。

[0257] 17.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.6-2%的一种或多种选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的聚氧乙烯脂质;和约0.05%辛苯昔醇-40。

[0258] 18.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.6-2%的聚氧乙烯脂质或脂肪酸;和约0.05%辛苯昔醇-40。

[0259] 19.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.6-2%的聚氧乙烯脂质或脂肪酸;和约0.05%辛苯昔醇-40;其中所述制剂包含纳米胶束。

[0260] 20.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,0.6-2%的聚氧乙烯脂质或脂肪酸;和约0.05%辛苯昔醇-40;其中所述制剂包含纳米胶束。

[0261] 21.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,约1%的选自HCO-40、HCO-60、HCO-80和HCO-100的一种或多种;和约0.05%辛苯昔醇-40。

[0262] 22.一种眼用制剂,其包含0.087-0.093重量%环孢菌素,约1%的HCO-60和约0.05%辛苯昔醇-40。

[0263] 23.上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.6至2%。

[0264] 24.上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.8至2%。

[0265] 25.上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.9至1.5%。

[0266] 26.上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的1至1.5%。

[0267] 27.上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.5至5%。

[0268] 28.上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.6至5%。

- [0269] 29. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.6至4%。
- [0270] 30. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.6至3%。
- [0271] 31. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.6至2%。
- [0272] 32. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.6至1%。
- [0273] 33. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.8至5%。
- [0274] 34. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.8至4%。
- [0275] 35. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.8至3%。
- [0276] 36. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.8至2%。
- [0277] 37. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.9至2%。
- [0278] 38. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸占所述制剂重量的0.9至1.5%。
- [0279] 39. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是所述制剂重量的约1%。
- [0280] 40. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸大于所述制剂重量的约0.6%。
- [0281] 41. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸大于所述制剂重量的约0.7%。
- [0282] 42. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸大于所述制剂重量的约0.8%。
- [0283] 43. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸大于所述制剂重量的约0.9%。
- [0284] 44. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸大于所述制剂重量的约1%。
- [0285] 45. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述多烷氧基化的醇如果存在的话占所述制剂重量的0.005至4%。
- [0286] 46. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述多烷氧基化的醇如果存在的话占所述制剂重量的0.005至3%。
- [0287] 47. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述多烷氧基化的醇如果存在的话占所述制剂重量的0.005至2%。
- [0288] 48. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述多烷氧基化的醇如果存在的话占

所述制剂重量的0.005至1%。

[0289] 49. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述多烷氧基化的醇如果存在的话占所述制剂重量的0.005至0.5%。

[0290] 50. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述多烷氧基化的醇如果存在的话占所述制剂重量的0.005至0.1%。

[0291] 51. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述多烷氧基化的醇如果存在的话占所述制剂重量的0.005至0.05%。

[0292] 52. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述多烷氧基化的醇如果存在的话占所述制剂重量的0.008至0.02%。

[0293] 53. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述多烷氧基化的醇如果存在的话是所述制剂重量的约0.05%。

[0294] 54. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是聚氧乙烯蓖麻油。

[0295] 55. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是选自HCO-60、HCO-80或HCO-100的一种或多种。

[0296] 56. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述聚氧乙烯脂质或脂肪酸是HCO-60。

[0297] 57. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述活性剂包含两种不同药剂的组合。

[0298] 58. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述活性剂包含两种或更多种选自消退素或消退素样化合物、类固醇(诸如皮质类固醇)、环孢菌素A和伏环孢素的活性剂。

[0299] 59. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述活性剂进一步包含消退素和皮质类固醇。

[0300] 60. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述活性剂包含环孢菌素A和皮质类固醇。

[0301] 61. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述活性剂包含消退素、环孢菌素A和皮质类固醇。

[0302] 62. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述制剂不包括防腐剂。

[0303] 63. 上述实施方案中的任一个的制剂,其中所述制剂不包括苯甲醇(有/无EDTA)、苯扎氯铵、氯己定、Cosmocil[®]TM CQ或Dowicil[®]TM 200。

[0304] 64. 一种治疗或预防眼部疾病或病症的方法,所述方法包括局部地施用上述实施方案中的任一个的制剂。

[0305] 65. 一种治疗或预防眼部疾病或病症的方法,所述方法包括局部地施用上述实施方案中的任一个的制剂;其中所述疾病是前段疾病。

[0306] 66. 一种治疗或预防眼部疾病或病症的方法,所述方法包括局部地施用上述实施方案中的任一个的制剂;其中所述疾病是后段疾病。

[0307] 67. 一种治疗或预防眼部疾病或病症的方法,所述方法包括局部地施用上述实施方案中的任一个的制剂;其中所述疾病是选自以下的一种或多种:干眼综合征、舍格伦综合征、葡萄膜炎、前葡萄膜炎(虹膜炎)、脉络膜视网膜炎、后葡萄膜炎、结膜炎、变应性结膜炎、角膜炎、角膜结膜炎、春季角膜结膜炎(VKC)、特应性角膜结膜炎、全身性免疫介导的疾病诸如结膜性结膜炎和眼睛表面的其它自身免疫障碍、睑缘炎、巩膜炎、年龄相关性黄斑变性

(AMD)、糖尿病性视网膜病变(DR)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、眼新生血管形成、年龄相关性黄斑变性(ARMD)、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)、巨细胞病毒(CMV)视网膜炎、视神经炎、球后神经炎和黄斑皱褶。

[0308] 68.一种治疗或预防眼部疾病或病症的方法,所述方法包括局部地施用上述实施方案中的任一个的制剂;其中所述疾病是干眼综合征。

[0309] 69.一种治疗或预防眼部疾病或病症的方法,所述方法包括局部地施用上述实施方案中的任一个的制剂;其中所述疾病是变应性结膜炎。

[0310] 70.一种治疗或预防眼部疾病或病症的方法,所述方法包括局部地施用上述实施方案中的任一个的制剂;其中所述疾病是年龄相关性黄斑变性(AMD)。

[0311] 提供下述实施例来进一步举例说明本发明的方面。这些实施例是非限制性的,且不应解释为限制本发明的任何方面。

[0312] 实施例1

[0313] 制备混合纳米胶束的含有环孢菌素的制剂

[0314] 如下制备混合纳米胶束制剂环孢菌素:

[0315] 熔化氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,

[0316] 向其中缓慢地加入环孢菌素,和此后基本上均质化所述成分,

[0317] 将辛苯昔醇-40加入得到的同质混合物并搅拌直到基本上同质,和此后

[0318] 在搅拌下单独地加入赋形剂(例如,磷酸二氢钠,磷酸氢二钠,和氯化钠),所述搅拌足以达到每一种的好的溶解。

[0319] 对制备的制剂进行多种试验诸如捕集效率、负载效率、混合纳米胶束大小和多分散性指数。

[0320] 混合纳米胶束大小和多分散性指数:用Zetasizer, Malvem Instruments, NJ确定制剂大小和多分散性指数。简而言之,将大约1ml各制剂转移至比色皿,并置于仪器中。使用激光束确定混合纳米胶束大小。本公开内容考虑的纳米胶束通常具有在约1-100nm的范围内的粒度;在某些实施方案中,所述粒度落在约5-50nm的范围内;在某些实施方案中,所述粒度落在约10-40nm的范围内;在某些实施方案中,所述粒度是约15nm。

[0321] 捕集效率:为了确定制剂的捕集效率,对所有制备的制剂进行捕集效率试验。简而言之,将制剂涡旋混合均匀,并将1mL转移至新(1.5mL)的ependorf管。将各制剂低压冻干以在ependorf管的底部获得固体。将所得固体悬浮于1mL有机溶剂(乙醚)中以产生反胶束,并使药物释放进外部有机溶剂中。将有机溶剂在高速真空中蒸发过夜。将所得的反胶束重新悬浮于1mL的2-丙醇(考虑稀释因素)中,并进一步稀释以用HPLC确定在每种胶束制剂中捕集的环孢菌素的浓度。用下式计算制剂的捕集效率(其中MNF=混合纳米胶束制剂):

$$[0322] \quad \text{捕集效率} = \frac{\text{(在 MNF 中定量的药物的量)}}{\text{在 MNF 中加入的药物的量}} \times 100$$

[0323] 通过HPLC方法进行的药物定量:如下进行环孢菌素的体外分析:反相高效液相色谱法(RP-HPLC)方法,利用Shimadzu HPLC (Shimadzu, Shimadzu Scientific instruments, Columbia, MD)、Alcott自动采样器(718AL型)、Shimadzu紫外/可见光检测器(Shimadzu, SPD-20A/20AV, USA)、在 $40 \pm 1^\circ\text{C}$ 恒温的ODS柱($5\mu\text{m}$, $150 \times 4.6\text{mm}$)和Hewlett Packard HPLC

积分器 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA)。流动相包含甲醇 (MeOH)、水和三氟乙酸 (TFA) (70:30:0.05%v/v), 其设置在0.5mL/min的流速。检测波长设置在272nm。样品托盘温度保持在4°C。通过在2-丙醇中从储备溶液制备适当的稀释液, 制备环孢素的校正曲线(0.5-5µg/mL)。将10µl注射体积注入HPLC柱以分析。在分析之前和期间在4°C储存制备的所有标准品和样品。

[0324] 实施例2

[0325] 使用基于溶剂的方法或基于熔化的方法制备混合纳米胶束的含有环孢菌素的制剂

[0326] 通过溶剂蒸发方法在两个步骤中制备包封环孢菌素的混合纳米胶束制剂:

[0327] 调配大批眼用溶液; 和

[0328] 将所述大批眼用溶液填充进吹/充/封 (BFS) 单位剂量, 随后将四个 (4) BFS 单元的条带包装进单个箔袋。

[0329] 如下更详细地描述在本文中考虑使用的一种示例性的基于溶剂的制备方法:

[0330] 步骤1: 将需要量的环孢菌素、辛苯昔醇-40和HCO-40溶解在乙醇中并装载至合适大小圆底烧瓶。将烧瓶连接至旋转蒸发器并开始旋转以混合所述烧瓶的内容物。

[0331] 步骤2: 通过旋转蒸发除去乙醇直到得到薄膜。

[0332] 步骤3: 将需要量的注射用水装入含有步骤2的膜的烧瓶, 并将内容物通过旋转 (层流) 混合进行溶解。

[0333] 步骤4: 将需要量的氯化钠和预先制备的磷酸盐缓冲液加入不锈钢容器, 并将内容物混合。

[0334] 步骤5: 将来自步骤3的内容物转移至含有所述缓冲液的罐并搅拌直到溶解。

[0335] 步骤6: 将所需量的聚维酮加入所述罐并搅拌直到溶解。

[0336] 步骤7: 测量步骤6中的溶液的pH, 调节 (如果必要的话), 并用注射用水达到终体积。

[0337] 步骤8: 将来自步骤7的溶液无菌过滤并无菌填充进具有0.25mL的标称填充体积的吹/充/封 (BFS) 单位剂量管形瓶。

[0338] 步骤9: 将所述管形瓶包装在热封箔袋内的四个 (4) BFS 单元的条带中。

[0339] 如下更详细地描述在本文中考虑使用的一种示例性的基于熔化的制备方法:

[0340] 步骤1: 在搅拌下加热至约60°C, 在烧瓶中熔化需要量的HCO-40。当液化时, 加入所需量的环孢菌素, 并混合直到溶解。然后加入辛苯昔醇-40, 并将整个溶液混合直到均匀。

[0341] 步骤2: 将所需量的注射用水装入不锈钢容器并搅拌直到温度是25°C。

[0342] 步骤3: 将来自步骤1的内容物转移至所述不锈钢容器并搅拌直到溶解。

[0343] 步骤4: 将需要量的氯化钠和磷酸盐缓冲液加入所述不锈钢容器, 并混合内容物直到溶解。

[0344] 步骤5: 将所需量的聚维酮加入所述容器并搅拌直到溶解。

[0345] 步骤6: 测量步骤5中的溶液的pH, 调节 (如果必要的话), 并用注射用水达到终体积。

[0346] 步骤7: 将来自步骤6的溶液无菌过滤并无菌填充进具有0.3mL标称填充体积的吹/充/封 (BFS) 单位剂量管形瓶。

- [0347] 步骤8:将所述管形瓶包装在热封箔袋内的四个(4)BFS单元的条带中。
- [0348] 实施例3
- [0349] 使用乙醇溶剂蒸发方法制备混合纳米胶束的含有环孢菌素的制剂
- [0350] 通过溶剂蒸发方法在两个步骤中制备包封环孢菌素的混合纳米胶束制剂:
- [0351] 调配大批眼用溶液;和
- [0352] 将所述大批眼用溶液填充进吹/充/封(BFS)单位剂量,随后将四个(4)BFS单元的条带包装进单个箔袋。
- [0353] 如下更详细地描述在本文中采用的制备方法:
- [0354] 步骤1:将需要量的环孢菌素、辛苯昔醇-40和维生素E聚乙二醇琥珀酸酯溶解在乙醇中并装载至合适大小圆底烧瓶。将烧瓶连接至旋转蒸发器并开始旋转以混合所述烧瓶的内容物。
- [0355] 步骤2:通过旋转蒸发除去乙醇直到得到蜡状固体。
- [0356] 步骤3:将需要量的注射用水装入含有步骤2的蜡状残余物的烧瓶,并将内容物通过旋转(层流)混合进行溶解。
- [0357] 步骤4:将来自步骤3的内容物转移至含有所需量的聚维酮溶液的不锈钢容器,并将内容物混合至均匀。
- [0358] 步骤5:将需要量的氯化钠和预先制备的磷酸盐缓冲液加入步骤4的溶液,并将内容物混合。
- [0359] 步骤6:测量步骤5中的溶液的pH,调节(如果必要的话),并用注射用水达到终体积。
- [0360] 步骤7:将来自步骤6的溶液无菌过滤并无菌填充进具有0.25mL的标称填充体积的吹/充/封(BFS)单位剂量管形瓶。
- [0361] 步骤8:将所述管形瓶包装在热封箔袋内的四个(4)BFS单元的条带中。
- [0362] 实施例4
- [0363] 使用替代添加次序基于熔化的方法制备混合纳米胶束的含有环孢菌素的制剂
- [0364] 步骤1:在搅拌下加热至约60°C,在烧瓶中熔化需要量的HCO-40。当液化时,加入所需量的环孢菌素,并混合直到溶解和均匀。
- [0365] 步骤2:将所需量的辛苯昔醇-40加热至约60°C,且当液化时,加入环孢菌素HCO-40混合物。
- [0366] 步骤3:在约25°C将所需量的注射用水装入含有溶解的环孢菌素的烧瓶,并搅拌直到溶解。
- [0367] 步骤4:将需要量的氯化钠和磷酸盐缓冲液加入烧瓶,并将内容物混合。
- [0368] 步骤5:将PVP-K90称重,加入所述溶液并混合直到溶解。
- [0369] 步骤6:测量步骤5中的溶液的pH,调节(如果必要的话),并用注射用水达到终体积。
- [0370] 实施例5
- [0371] 可以用下述试剂进行本文描述的任何方案:
- [0372] 0.09重量%环孢菌素,
- [0373] 1.0重量%氢化的40聚氧乙烯蓖麻油,和

- [0374] 0.05重量%辛苯昔醇-40 (Igepal) ,
[0375] 0.405重量%磷酸二氢钠,和任选地
[0376] 0.465重量%磷酸氢二钠,
[0377] 0.05重量%氯化钠,
[0378] 0.3重量%聚维酮K90,和
[0379] 注射用水。

[0380] 设计了一个随机化的、多中心的、双盲的、媒介物对照的、剂量范围研究来在大约420位具有干燥性角膜结膜炎 (KCS) 的受试者中相对于媒介物评价OTX-101眼用溶液的2种浓度,0.09%和0.05%。在筛选(患者报告的KCS史 \geq 6个月,两侧KCS的临床诊断,丽丝胺绿染色评分 \geq 3且 \leq 9,和基于改进的“Symptom Assessment in Dry Eye”(SANDE)问卷调查 \geq 40的总征状评分)时满足合格性标准的受试者进入试验(run-on)阶段,其中每天2次(BID)向双眼局部地施用媒介物持续14天。磨合期(run-in)以后,将在至少一只眼中继续满足丽丝胺绿染色评分和总征状评分包括标准的受试者随机分入3个治疗组中的1个治疗组并接受治疗12周(84天):

- [0381] 每天2次(BID)在双眼中1滴OTX-101 0.05%,
[0382] 每天2次(BID)在双眼中1滴OTX-101 0.09%,和
[0383] 每天2次(BID)在双眼中1滴媒介物。

[0384] 用SANDE问卷调查评估受试者征状,用丽丝胺绿结膜染色、角膜荧光素染色、希尔默氏试验(未麻醉)和泪液撕裂时间评估受试者征象,并使用5-点顺序量表评估受试者的治疗满意。通过Snellen视敏度(VA)、裂隙灯检查、眼内压(IOP)眼压测量法、扩张检眼镜检查/眼底检查、不利事件(AE)收集和伴随的药物治疗评论,评估安全性。在第14、28、42、56和84天研究就诊时进行安全性和效力评价。在每次就诊时评估双眼。

[0385] 结果呈现在图1中,在其中可以看出,根据本公开内容的制剂(含有0.09重量%环孢菌素)比安慰剂或仅含有0.05重量%环孢菌素的制剂明显更有效。

[0386] 含有0.09重量%环孢菌素的根据本公开内容的制剂不仅在希尔默氏试验($p=0.007$)中优于媒介物,这样的制剂还在结膜染色(复合观察, $p=0.008$)和角膜染色($p<0.001$)中优于媒介物。本公开内容的制剂(含有0.09重量%环孢菌素)在受试者中表现出临床上有意义的泪液生成改善,基于双眼的数据希尔默氏试验评分从基线增加 ≥ 10 mm。

[0387] 可以在没有本文未具体地公开的任何一个或多个要素、一个或多个限制存在下实践在本文中示例性地描述的发明。已经被采用的术语和表述作为描述而非限制术语使用,并且在这样的术语和表述的应用中不意图排除所示和所述的特征或其部分的任何等同物,但是应当认识到,多种改变在要求保护的发明范围内是可能的。因而,应当理解,尽管优选实施方案和任选特征已经具体地公开了本发明,但是本领域技术人员可以对本文公开的概念做出修改和变化,并且这样的修改和变化被认为是在所附权利要求定义的本发明范围内。

[0388] 在本文中提及或引用的文章、专利和专利申请、和所有其它文件以及可以电子方式获得的信息的内容特此通过引用整体并入,其程度如同明确地且单独地指出每篇单独的出版物通过引用并入。申请人保留将来自任何这样的论文、专利、专利申请或其它文件的任何和所有材料和信息在物理上并入本申请中的权利。

[0389] 可以在没有本文未具体地公开的任何一个或多个要素、一个或多个限制存在下适当地实践在本文中示例性地描述的发明。因而，例如，术语“包含”、“包括”、“含有”等应当被广阔地且无限制地阅读。另外，本文使用的术语和表达已经被用作描述而不是限制的术语，并且在这样的术语和表达的应用中不意图排除所示和所述的特征或其部分的任何等价物，但是应当认识到，多种改变在要求保护的发明范围内是可能的。因而，应当理解，尽管优选实施方案和任选特征已经具体地公开了本发明，但是本领域技术人员可以做出本文公开的在其中具体化的发明的修改和变化，并且这样的修改和变化被认为是在本发明范围内。

[0390] 本文已经概括地和一般地描述了本发明。落入一般公开范围内的每种较窄的物类和亚组也形成本发明的一部分。这包括总的发明说明书具有从种类中排除任何主题的附带条件或消极限制，而无论所排除的材料是否在本文中明确地述及。

[0391] 此外，在通过马库什群组的方式描述本发明的特征和方面的情况下，本领域技术人员会认识到，本发明也因此通过马库什群组的任意单个成员或成员的亚组来描述。

[0392] 在以下权利要求内阐述了其它实施方案。

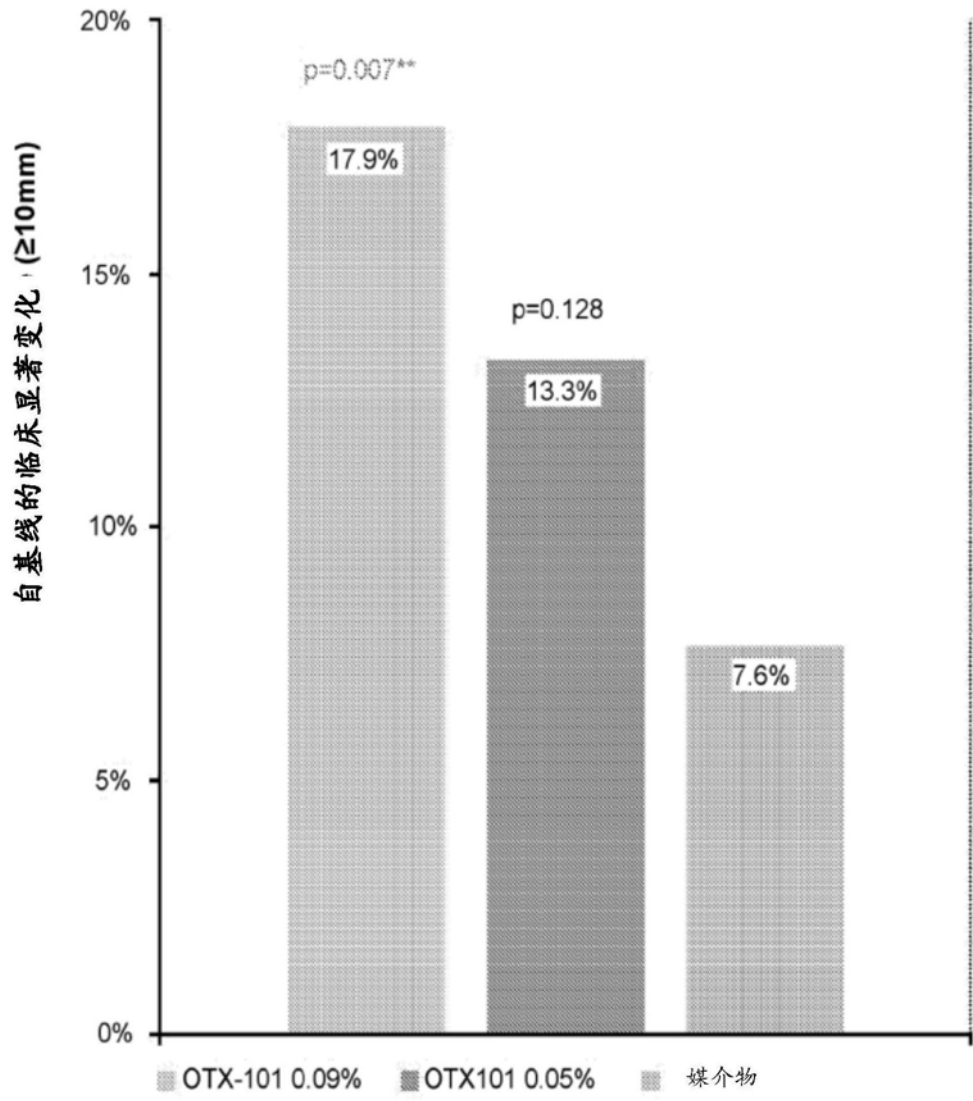


图1