

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102802604 A

(43) 申请公布日 2012.11.28

(21) 申请号 201080024946.1

A61K 31/542(2006.01)

(22) 申请日 2010.06.17

A61K 47/02(2006.01)

(30) 优先权数据

61/218,472 2009.06.19 US

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.12.05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/038979 2010.06.17

(87) PCT申请的公布数据

W02010/148190 EN 2010.12.23

(71) 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国得克萨斯州

(72) 发明人 巴格瓦迪·P·卡布拉

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006.01)

A61K 31/335(2006.01)

A61K 31/52(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 16 页

(54) 发明名称

含有硼酸盐-多元醇复合物的水性药物组合

物

(57) 摘要

本发明涉及提供多剂量的眼用组合物。所述组合物具有足够的抗微生物活性，从而满足 USP 的防腐效力要求以及类似的防腐标准（例如，EP 和 JP）的。所述组合物包含至少两种不同的多元醇、硼酸盐和低浓度的苯扎氯铵。

1. 多剂量眼用组合物,包含:

第一多元醇,所述第一多元醇选自甘露醇、山梨醇或以上的组合;

第二多元醇,所述第二多元醇选自丙二醇、丙三醇或以上的组合;

有效量的硼酸盐,所述有效量小于总组合物的约 0.5w/v%;

作为抗微生物防腐剂的 BAC,所述组合物中 BAC 的浓度大于 0.00001w/v% 但小于 0.0035w/v%;以及

水。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物满足 Ph. Eur. A、Ph. Eur. B 或以上两者。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其中所述第一多元醇的浓度为至少 0.01w/v% 但不超过 0.5w/v%。

4. 如权利要求 3 所述的组合物,其中所述第一多元醇的浓度小于约 0.35w/v%。

5. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述 BAC 的浓度小于所述组合物的 0.0025w/v%。

6. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述 BAC 的浓度小于所述组合物的 0.0015w/v%。

7. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第二多元醇为所述组合物的至少约 0.1w/v% 但小于约 5w/v%。

8. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一多元醇是甘露醇。

9. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物基本上不含除了苯扎氯铵之外的任何防腐剂。

10. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中在滴入眼中之后,由所述组合物提供的对眼泪 pH 正常化的抵抗力小于 25 μl 1M NaOH/mL 组合物。

11. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中在滴入眼中之后,由所述组合物提供的对眼泪 pH 正常化的抵抗力小于 15 μl 1M NaOH/mL 组合物。

12. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物的 pH 为约 6.2 至约 7.7。

13. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,还包含治疗剂。

14. 如权利要求 13 所述的组合物,其中所述治疗剂是布林佐胺、溴莫尼定或以上的组合。

15. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,还包含阴离子聚合物。

16. 如权利要求 15 所述的组合物,其中所述阴离子聚合物选自黄原胶或聚羧乙烯。

17. 如权利要求 15 所述的组合物,其中所述阴离子聚合物是聚羧乙烯。

18. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物是在溶液中悬浮有治疗剂的悬浮液。

19. 如权利要求 18 所述的组合物,其中所述悬浮液的粘度大于 20cps 但小于 500cps,其中所述悬浮液的粘度是在室温下以 120sec<sup>-1</sup> 的剪切速率测量的。

20. 如权利要求 1-19 中任一项所述的组合物,其中所述组合物不含任何抗感染性治疗剂或抗生素治疗剂。

21. 如权利要求 18 或 19 所述的组合物,其中用力震荡不到 15 秒,所述悬浮液就会再分散。

22. 治疗哺乳动物眼睛的方法,所述方法包括:

将前述权利要求中任一项所述的组合物重复给予所述哺乳动物的眼睛,持续延长的一段时间。

23. 如权利要求 22 所述的方法,其中给予所述组合物一天至少一次,持续至少一个月。

24. 如权利要求 22 或 23 所述的方法,还包括,在给药之前,诊断出所述哺乳动物的眼睛患有适于用治疗剂的长期给药来治疗的眼病。

25. 如权利要求 24 所述的方法,其中所述眼病是眼压升高。

## 含有硼酸盐 - 多元醇复合物的水性药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据 35U. S. C. § 119(e), 要求于 2009 年 6 月 19 日提交的美国临时专利申请系列第 61/218,472 号的权益, 通过引用将其全部内容并入本文。

[0003] 发明的技术领域

[0004] 本发明涉及含有用于改善组合物的防腐作用的硼酸盐 - 多元醇复合物的药物组合物。更具体而言, 本发明涉及含有两种或更多种不同的多元醇、硼酸盐和防腐剂, 尤其是苯扎氯铵 (BAC) 的水性药物组合物 (例如, 多计量的眼用组合物)。

[0005] 发明背景

[0006] 本发明涉及被配制成具有满足美国药典 (“USP”) 的防腐效力要求和其他国家的类似准则的足够的抗微生物活性的药物组合物。实现防腐的能力基于制剂组分的独特组合, 以及特别是两种或更多种不同的多元醇与硼酸盐和防腐剂特别是 BAC 的联合使用。

[0007] 许多药物组合物必须是无菌的 (即基本不含细菌、真菌和其他病原微生物)。这类组合物的实例包括: 注射到人体或其他哺乳动物体内的溶液和悬浮液; 局部应用于伤口、擦伤、烧伤、皮疹、手术切口或皮肤受到损伤的其他状况的乳剂、洗剂、溶液或其他制剂; 以及直接应用于眼睛 (例如, 人造泪液、灌洗液和药品) 或应用于会接触眼睛的装置 (例如, 隐形眼镜) 的各种类型的组合物。

[0008] 可以在无菌条件下, 通过本领域技术人员公知的方法来制备上述类型的组合物。然而, 一旦打开产品包装, 使得其中所包含的组合物暴露于空气和其他潜在的微生物污染来源 (例如, 人类患者的手), 则可能危及产品的无菌状态。这类产品通常可被患者使用多次, 并且因而常常被称为具有“多剂量”的性质。

[0009] 由于多剂量产品具有频繁、重复暴露于微生物污染的风险, 因此利用一种防止发生这类污染的手段是必要的。所利用的手段可以是: (i) 防止组合物中的微生物增殖的化学试剂, 本文将这种化学试剂称为“抗微生物防腐剂”; 或者 (ii) 防止或降低微生物到达容器内的药物组合物的风险的包装系统。

[0010] 现有的多剂量眼用组合物通常含有一种或多种抗微生物防腐剂, 以防止细菌、真菌和其他微生物的增殖。这类组合物可直接或间接与眼角膜接触。眼角膜对外源化学试剂尤其敏感。因此, 为了使得对眼角膜造成不利影响的可能性降至最低, 优选使用对眼角膜相对无毒的抗微生物防腐剂, 并且优选以相对低的浓度使用这类防腐剂。

[0011] 抗微生物的功效和抗微生物防腐剂的潜在毒性效应之间的平衡有时难以实现。更具体而言, 保持眼用制剂免于微生物污染所需的抗微生物试剂的浓度, 可能会造成对眼角膜和 / 或其他眼组织的潜在毒性效应。一般使用低浓度的抗微生物试剂有助于降低这种潜在的毒性效应, 但低浓度可能不足以达到所需水平的杀菌功效 (即抗微生物防腐)。使用水平不足的抗微生物防腐可能会造成潜在的微生物污染。

[0012] 抗微生物的功效和抗微生物防腐剂的潜在毒性效应之间的这种平衡还由于这样的事实而复杂化, 当与某些药物赋形剂和 / 或某些药物治疗剂联合使用时, 多种抗微生物防腐剂是无效的。例如, 当与带负电的治疗剂或赋形剂联合使用时, 会使得某些防腐剂的效

应更差。

[0013] 已经发现,对于其他防腐剂可能无效的情况,BAC 作为防腐剂联合多种治疗剂和药物赋形剂通常是理想的。然而还发现,当 BAC 的浓度降至某阈值水平以下时,其能快速丧失其抗微生物的功效。这种功效的丧失是非常不利的,因为低于这些阈值水平的 BAC 浓度能表现出显著更低的毒性效应。因此,非常期望开发出能增强低浓度 BAC 的抗微生物效应,使得 BAC 可用于其他防腐剂可能无效的情况中的防腐系统。这样的系统对于眼用组合物是非常理想的。

[0014] 眼用组合物通常被配制成等渗缓冲溶液。特别理想的眼用组合物是含有硼酸盐或硼酸盐 - 多元醇复合物的那些。这类组合物的实例披露于美国专利第 6, 503, 497 号、第 6, 011, 062 号、第 6, 849, 253 号、第 5, 603, 929 号、第 5, 653, 972 号、第 5, 849, 792 号和第 5, 631, 287 号,通过引用将以上所有专利并入本文,用于所有目的。

[0015] 硼酸盐 - 多元醇复合物可用于眼用组合物中以在诸如聚合季铵盐的防腐剂的存在下增强抗微生物的活性通常是已知的;参见美国专利第 5, 505, 953 号、第 5, 811, 466 号、第 6, 143, 799 号和第 6, 365, 636 号,同样通过引用将上述所有专利并入本文,用于所有目的。还已证实,增加诸如山梨醇或甘露醇的多元醇的量能显著增强抗微生物活性,即便是使用相对低量的硼酸盐时。然而,在将组合物滴入眼中之后,甘露醇和山梨醇还能影响对眼泪 pH 正常化的抵抗力。

[0016] 通常,这些复合物的硼酸盐组分(例如,硼酸)可以为眼用组合物提供对眼泪 pH 正常化的显著的抵抗力。通常,这些眼用组合物表现出至少一定程度的缓冲作用是可取的,以便组合物的天然 pH 不会随时间显著改变。然而,组合物还可能表现出不需要的高程度缓冲作用,使得当应用时,它们能引起眼睛流泪,并且当眼睛试图维持其自身的 pH 时,使眼睛感觉不适。因此,在应用后,使组合物对眼泪 pH 正常化的抵抗力降至最低是理想的。上文提到的多元醇,尤其是甘露醇、山梨醇或以上两者,可以显著增强硼酸盐组分对眼泪 pH 正常化的抵抗力。因此,为了维持所需的缓冲水平,通常在硼酸盐的存在下使这些多元醇维持相对低的浓度是理想的。然而,这种较低的浓度可能限制或降低眼用组合物的抗微生物活性。

[0017] 鉴于上述,特别期望提供这样的眼用组合物,其包含由较低浓度的特定多元醇和 / 或硼酸盐所形成的硼酸盐 - 多元醇复合物,并且包含低浓度的 BAC,并同时表现出提高的抗微生物活性和期望的缓冲活性。

#### [0018] 发明概述

[0019] 本发明涉及包含第一多元醇、第二多元醇、硼酸盐和苯扎氯铵(BAC)的多剂量眼用组合物。所述第一多元醇选自甘露醇、山梨醇或以上的组合。所述第二多元醇选自丙二醇、丙三醇或以上的组合。包含有效量的硼酸盐,并且该有效量低于总组合物的约 0.5w/v%。BAC 用作抗微生物防腐剂,并且组合物中 BAC 的浓度大于 0.00001w/v% 但小于 0.0035w/v%。所述组合物优选是水性的,并且通常具有至少 70w/v%,且更通常至少 90 或 95w/v% 的纯净水。

#### [0020] 发明的详细描述

[0021] 本发明基于在硼酸盐和苯扎氯铵(BAC)的存在下提供两种或更多种不同的多元醇,用于提供能表现出所需的抗微生物活性和 / 或所需的缓冲活性的药物组合物,尤其是

眼用组合物。因此，所述眼用组合物通常包含第一多元醇、不同于所述第一多元醇的第二多元醇、BAC 和硼酸盐。应当考虑到，眼用组合物可以是隐形眼镜溶液（例如，隐形眼镜保存或冲洗溶液）或其他类型的眼用组合物。然而，在优选的实施方案中，眼用组合物是含有治疗剂的单剂量或多剂量眼用组合物。通常将组合物配置成局部应用于眼睛（例如，作为直接用于眼睛的滴剂）。

[0022] 除非另有所指，为本发明的眼用组合物的成分所提供的百分比，是重量 / 体积 (w/v) 百分比。

[0023] 本文所用的术语“硼酸盐”是指硼酸、硼酸的盐、硼酸盐衍生物和其他药学上可接受的硼酸盐或以上的组合。最合适的是：硼酸、硼酸钠、硼酸钾、硼酸钙、硼酸镁、硼酸锰及其他这类硼酸盐。硼酸盐与诸如丙三醇、丙二醇、山梨醇和甘露醇的多元醇相互作用形成硼酸盐多元醇复合物。这类复合物的类型和比值取决于相对彼此并非是反式构型的相邻碳原子上的多元醇 OH 基数量。应当理解，成分多元醇和硼酸盐的重量 / 体积百分比包括作为复合物的一部分和不是复合物的一部分的那些量。

[0024] 本文所用的术语“多元醇”包括在两个相对彼此并非是反式构型的相邻碳原子的每一个上具有至少一个羟基的任何化合物。多元醇可以是线性的或环状的、取代的或非取代的或以上的组合，只要所得到的复合物是水溶性的和药学上可接受的就行。这类化合物的实例包括：糖、糖醇、糖酸和糖醛酸。优选的多元醇是糖、糖醇和糖酸，包括但不限于：甘露醇、丙三醇、木糖醇、山梨醇和丙二醇。

[0025] 本文所用的词组相对于指定的浓度（例如，1w/v%）“小于”表示指定的组分（例如，抗微生物防腐剂）根本不存在于组合物中或以小于指定界限（例如，1w/v%）的浓度存在。本文所用的词组“有效量的”表示指定的组分以足以对组合物的治疗能力、缓冲能力、防腐能力和 / 或抗微生物能力产生影响的量存在于组合物中。

[0026] 本发明的组合物通常包含防腐剂苯扎氯铵。除非另外明确指出，本文所用的苯扎氯铵 (BAC) 应当表示烷基二甲基苄基氯化铵 (ADBAC) 及其所有的衍生物。ADBAC 的衍生物包括这样的化合物，其中 ADBAC 的烷基被缩短或延长和 / 或其中 ADBAC 的两个甲基中的一个或两个被换成更大的烷基。

[0027] 除了 BAC 之外，本发明的组合物还可以包含其他防腐剂。潜在的其他防腐剂包括但不限于，过氧化氢和聚合季铵盐化合物。然而，优选地，组合物基本上不含或完全不含除了 BAC 之外的任何防腐剂。

[0028] 当涉及眼用组合物的成分时，本文所用的词组“基本上不含”表示，应当考虑到所述眼用溶液可以完全不含该具体成分，或者仅含名义量的该具体成分。

[0029] 本发明的组合物中 BAC 的量通常为大于眼用组合物的约 0.00001w/v%，更通常为大于约 0.0003w/v%，且更通常为大于约 0.0007w/v%。而且，本发明的组合物中所用的 BAC 的量通常为小于眼用组合物的约 0.005w/v%，更通常为小于约 0.0035w/v%，且更可能小于约 0.0025 或甚至小于约 0.0015w/v%。

[0030] 如之前所指出的，眼用组合物包含两种或更多种多元醇的组合，且第一多元醇不同于第二多元醇。所述第一多元醇优选是在将眼用组合物滴入眼中时能显著增强硼酸盐组分对眼泪 pH 正常化的抵抗力的多元醇。相比之下，所述第二多元醇优选是不增强或仅少量增强眼用组合物硼酸盐组分的这种抵抗力的多元醇。

[0031] 第一多元醇可以是一种多元醇或一组多元醇。第一多元醇的每种多元醇优选是包含这样的烷基链的糖醇，该烷基链具有与烷基链的大部分（即大于 50%、70% 或 90% 或全部）碳相连的羟基（-OH 基）。第一多元醇的每种多元醇的烷基链通常包含 5 个碳（戊烷）、6 个碳（己烷）、7 个碳（庚烷）或以上的任何组合。对于第一多元醇，合适的多元醇的实例包括但不限于，甘露醇 ((2R,3R,4R,5R)-己烷-1,2,3,4,5,6-六元醇)、山梨醇 ((2R,3S,4S,5S)-己烷-1,2,3,4,5,6-六元醇)、以上的组合等。对于第一多元醇，另一种可能合适的多元醇是木糖醇 ((2R,3r,4S)-戊烷-1,2,3,4,5-五元醇)。在优选的实施方案中，第一多元醇全部是或基本上全部是（即按重量计至少 95%）甘露醇或山梨醇或以上两者。其中，通常优选的是，第一多元醇基本上全部是甘露醇。

[0032] 当用于描述眼用组合物一部分组分的成分时，本文所用的术语“基本上全部”表示，考虑所述组分全部由一种或多种特定成分形成或基本上全部由这些一种或多种特定成分形成，只有名义量的组分由这些一种或多种特定成分之外的成分形成。

[0033] 第一多元醇通常为眼用组合物的至少约 0.01w/v%，更通常至少约 0.15w/v% 且更通常至少约 0.25w/v%。第一多元醇还通常小于眼用组合物的约 5w/v%，更通常小于约 1.6w/v% 且甚至更通常小于约 0.5w/v%。

[0034] 第二多元醇也可以是一种多元醇或一组多元醇。与第一多元醇类似，第二多元醇的每种多元醇优选是包含这样的烷基链的糖醇，该烷基链具有与烷基链的大部分（即大于 50%、70% 或 90% 或全部）碳相连的羟基（-OH 基）。第二多元醇的每种多元醇的烷基链通常包含 2 个碳（乙烷）、3 个碳（丙烷）或 4 个碳（丁烷）。对于第二多元醇，合适的多元醇的实例包括但不限于，丙三醇（丙烷-1,2,3-三元醇）、丙二醇（丙烷-1,2-二元醇）、以上的组合等。在优选的实施方案中，第二多元醇全部是或基本上全部是（即按重量计至少 95%）丙三醇或丙二醇或以上两者。其中，通常优选的是，第二多元醇基本上全部是丙二醇。

[0035] 第二多元醇通常为眼用组合物的至少约 0.015w/v%，更通常为至少约 0.2w/v% 且甚至更通常为至少约 0.3w/v%。第一多元醇还通常小于眼用组合物的约 5w/v%，更通常小于约 3w/v%，更通常小于约 1.8w/v% 且甚至更通常小于约 1.2w/v%。

[0036] 通常，应当考虑到本发明的眼用组合物可以包含各种量的硼酸盐。然而，已经发现，当与两种或更多种不同的多元醇联合使用时，较低浓度的硼酸盐可以产生预料不到的较好的抗微生物活性、防腐功效、所需的缓冲作用或以上的组合。通常，对于本发明而言，硼酸盐为眼用组合物的至少约 0.05w/v%，更通常至少约 0.1w/v% 且更通常至少约 0.25w/v%。此外，有利的是，硼酸盐可以小于眼用组合物的约 0.75w/v%，更通常小于约 0.5w/v% 且更通常小于约 0.4w/v%，并且甚至可能小于约 0.35w/v%。

[0037] 眼用组合物在眼内对眼泪 pH 正常化的抵抗力，通常在期望的范围内。可以依据每量或体积的眼用组合物用于将该组合物 pH 变成预定 pH 的酸或碱的量或体积来定量这种抵抗力。每一定量或体积的眼用组合物将该组合物的天然 pH 变成眼泪 pH(7.5) 所需的酸或碱的量是有意义的，因为在将该组合物滴入眼内之后，该量可以代表该组合物对眼泪 pH 正常化所提供的抵抗力。特别是，对于本发明而言，对眼泪 pH 正常化的抵抗力可被定量为，每体积的眼用组合物将该组合物的天然 pH 变成 pH 7.5 所需的 1N NaOH(1 当量的 NaOH) 或 1N HCl(1 当量的 HCl) 的体积。例如，添加 10 微升 ( $\mu$ l) 1N NaOH 可以将 1 毫升 (ml) 眼用组合

物的 pH 从其天然 pH(例如, pH 小于 7.0) 变成 pH 7.5。本发明的眼用组合物可以不需要任何 NaOH 或 HCl 来达到 pH 7.5。本发明的典型眼用组合物通常需要小于 30  $\mu$ l, 更通常小于 25  $\mu$ l, 更通常小于 15  $\mu$ l, 可能小于 10  $\mu$ l 且甚至可能小于 6.0  $\mu$ l 的 1N NaOH 或 1N HCl 来将一 (1)mL 的眼用组合物变成 pH 7.5。

[0038] 本发明涉及提供多剂量眼用组合物, 其具有足够的抗微生物活性, 从而允许所述组合物满足 USP 的防腐效力要求以及水性药物组合物的其他防腐剂标准。

[0039] 美国和其他国家 / 地区对多剂量眼用溶液的防腐效力标准列于下表中 :

[0040] 防腐效力测试 (“PET”) 标准

[0041] (微生物接种体随时间呈对数减少)

[0042]

[0043]

	细菌	真菌
USP 27	第 7 天减少 1 个对数(log) (90%); 第 14 天减少 3 个对数(99.9%); 14 天之后不再增加	组合物在整个测试期内必须证明, 相对于最初的接种物, 未增加 0.5 个对数或更大。
日本	第 14 天减少 3 个对数; 以及从第 14 天至第 28 天没有增加	在第 14 和 28 天时, 没有从最初的计数增加
Ph. Eur. A <sup>1</sup>	第 6 小时减少 2 个对数(99%); 第 24 小时减少 3 个对数; 并且 28 天之后不会恢复	第 7 天时减少 2 个对数(99%); 并且此后不增加
Ph. Eur. B	24 小时时减少 1 个对数; 第 7 天时减少 3 个对数; 并且此后不再增加	第 14 天时减少 1 个对数(90%); 并且此后不增加
FDA/ISO 14730	在第 14 天, 从最初激发减小 3 个对数; 并从再激发减小 3 个对数	在第 14 天没有增加高于最初值, 且在第 28 天没有增加高于第 14 天的再激发计数

[0044] <sup>1</sup> 欧洲药典有两个防腐效力标准 “A” 和 “B”。

[0045] 上文所指出的 USP 27 的标准, 与 USP 的现有版本特别是 USP 24、USP 25 和 USP 26 所列的要求基本相同。

[0046] 本文所述硼酸盐 / 多元醇系统可以包含在各种类型的药物组合物中以增强该组合物的抗微生物活性和防腐作用, 所述组合物例如眼用组合物、耳用组合物、鼻用组合物和

皮肤病学组合物,但特别是用于眼用组合物中。这类组合物的实例包括:眼用药物组合物,例如用于治疗青光眼、感染、过敏症或炎症的局部组合物;用于处理隐形眼镜的组合物,例如清洁产品和用于提高佩戴隐形眼镜的患者的眼睛舒适度的产品;以及各种其他类型的眼用组合物,例如眼部润滑产品、人造泪液、收敛剂等。组合物可以是水性的或非水性的,但是通常是水性的。

[0047] 本发明的组合物可以包含各种类型的治疗剂。本发明可以包含非离子型的治疗剂。阳离子型治疗剂也可以用于组合物中。

[0048] 本发明的眼用组合物可以包含的治疗剂的实例包括前列腺素类似物(例如,拉坦前列素、曲伏前列素和乌诺前列酮)、降性脂类(例如,比马前列素)、以及糖皮质激素(例如,泼尼松龙、地塞米松和氯替泼诺)、噻吗咯尔(例如,马来酸噻吗咯尔)、奥洛他定(例如,盐酸奥洛他定)、布林佐胺、多佐胺、溴莫尼定(例如,酒石酸溴莫尼定)、依美斯汀、坦度螺酮、roscovitine、奈帕芬胺、舒缓激肽、PDE4 抑制剂或以上的组合等。

[0049] 本发明涉及提供用于治疗以下状况的多剂量眼用组合物,其中眼角膜或邻近的眼部组织发炎或需要频繁应用组合物来治疗诸如干眼患者的状况。本发明的组合物可用于人造泪液、眼部润滑液和其他组合物的领域中,用于治疗干眼状况以及涉及眼部炎症或不适的其他状况。组合物还可特别用于治疗青光眼。

[0050] 本发明的组合物可以包含表现出防腐特性的治疗剂。这类治疗剂的实例包括抗感染药和/或抗生素。然而,有利的是,在没有促进防腐的治疗剂的辅助下,本发明的组合物也表现出所需的这种防腐作用。因此,应当理解为本发明组合物可以完全或基本上不含表现出任何防腐特性或任何基本防腐特性的治疗剂。当涉及治疗剂时,本文所用的基本防腐特性表示,该治疗剂是组合物通过下文所讨论的美国或欧洲防腐效力标准的至少一部分原因,并且表示用等量的水替代该治疗剂会导致所述组合物无法满足使用该治疗剂时通过的这些标准中的至少一个。因此,本发明的组合物可以不含或基本上不含被认为是抗感染药和/或抗生素的任何治疗剂。具体而言,所述组合物可以不含或基本上不含任何喹诺酮,尤其是氟喹诺酮。

[0051] 本发明的组合物通常被配制成无菌的水溶液。本发明的组合物还被配制成与眼睛和/或待用该组合物治疗的其他组织相容。意图直接应用于眼睛的眼用组合物应被配制成具有与眼睛相容的 pH 和张力。还应当考虑到,组合物可以是悬浮液或其他类型的溶液。

[0052] 组合物的 pH 范围通常为 4-9,优选 5.5-8.5,并且最优选 5.5-8.0。特别期望的 pH 范围为 6.0-7.8,且更具体为 6.2-7.7。组合物的摩尔渗透压浓度为每千克 200-400 或 450 毫渗摩尔(mOsm/kg),更优选 240-360mOsm/kg。

[0053] 本发明的组合物可以含有各种类型的药物赋形剂,例如表面活性剂、粘度改良剂等。

[0054] 已经发现本发明对于形成包含作为粘度剂或悬浮剂的阴离子聚合物的眼用水性悬浮液,尤其是治疗剂悬浮液是特别有利的。阴离子聚合物的实例包括但不限于,聚羧乙烯、黄原胶、结冷胶、羧甲基纤维素钠海藻酸、鹿角菜胶。阴离子聚合物的非常优选的实例包括聚羧乙烯、黄原胶或以上的组合。这些阴离子聚合物通常与诸如聚季铵盐-1 的高分子量的或多电荷的阳离子防腐剂不相容。然而,这些阴离子聚合物基本上与苯扎氯铵更相容。特别是,在本发明之前,通常需要相对高浓度的苯扎氯铵来保存基于阴离子聚合物的悬浮液

以及其他眼用组合物,从而满足 Ph. Eur. B 或 Ph. Eur. A 标准。

[0055] 通常,聚羧乙烯具有交联的聚合物链网络。该聚合物的特征通常为具有羧酸官能团,并且每个官能团优选含有 2-7 个碳。优选的聚羧乙烯包括水溶性和水胀性卡波姆,可从 B. F. Goodrich Company 以商品名 CARBOPOL 获得。商购可获得的聚合物聚羧乙烯 934P、940 和 974P 是非常优选的。存在于本发明的药物组合物中的聚羧乙烯的量通常为至少约 0.05%,更通常为至少约 0.1%,甚至更通常为至少约 0.2%。此外,存在于本发明的药物组合物中的聚羧乙烯的量通常小于约 4.0%,更通常小于约 1.2%,甚至更通常小于约 0.7%。

[0056] 对于悬浮液而言,尤其是包含聚羧乙烯作为悬浮剂的那些悬浮液,期望悬浮液的粘度足够高,从而在相当的一段时间内使治疗剂保持悬浮。悬浮液的粘度通常大于 5cps,更通常大于 20cps,且甚至更通常大于 30cps。悬浮液的粘度通常小于 1000cps,更通常小于 500cps,且甚至更通常小于 150cps。以 120sec<sup>-1</sup> 的高剪切速率测量悬浮液的粘度(例如,用轴 CP-52 以 60rpm)。也期望这类悬浮液具有 240-360m0sm 范围的摩尔渗透压浓度。在一个实施方案中,除了硼酸盐 - 多元醇之外,使用氯化钠来调节张力和粘度。当使用氯化钠时,氯化钠的浓度应足够高,以获得所需的摩尔渗透压浓度,但是通常小于 0.9%,更通常小于 0.6%,且甚至更通常小于 0.4%,因为氯化钠与硼酸盐和 / 或甘露醇一起可能会对至少一些组合物的悬浮液的粘度产生不利影响。

[0057] 当本发明的组合物是悬浮液时,悬浮液的治疗剂容易再分散通常是理想的。用力震荡不到 20 秒,更通常不到 15 秒,且甚至更通常不到 10 秒,通常能够再分散本发明的悬浮液。

[0058] 例如可以使用表面活性剂作为悬浮液的湿润剂或作为增溶剂或作为稳定剂。优选的表面活性剂是泰洛沙泊 (tyloxapol)、聚山梨酸酯 80 和聚氧乙烯 (POE) (40) 氢化蓖麻油 (或 PEG (40) 氢化蓖麻油) (HCO-40)。使用时,表面活性剂的浓度通常足以获得小于 1.0wt%、更通常小于 0.5% 且甚至更通常小于 0.1% 的所需湿润度,因为较高浓度的表面活性剂会对至少一些组合物的保存产生不利影响。

[0059] 作为本发明的优势,本发明组合物中浓度较低的 BAC 被认为允许所述组合物更适于重复给予眼睛。对于诸如眼压升高 (IOP) 的多种眼病,所需的治疗是将前述权利要求中任一项所述的组合物重复给予哺乳动物的眼睛,持续延长的一段时间。因此,一旦哺乳动物(例如,人)的眼睛被诊断出患这种病症,则病症的长期治疗通常涉及将组合物重复给予眼睛。在这类治疗中,所述组合物可以每周给药至少一次,更通常为一天至少一次且甚至可能一天至少两次或三次,持续至少一个月,更通常至少六个月且甚至更通常至少一年。所述组合物被认为非常适于这种治疗。

[0060] 申请人专门并入了本公开中所有引用的参考文献的全部内容。此外,当将量、浓度或其他值或参数作为范围、优选范围或一系列较大优选值和较小优选值给出时,应理解为具体公开了由任一对的任意范围上限或优选值和任意范围下限或优选值构成的所有范围,而不管该范围是否被分别公开了。如果本文引用了数值范围,则除非另作声明,该范围旨在包括它们的端点和该范围内的所有整数和分数。当定义范围时,并不旨在将本发明的范围限制至所引用的具体值。

[0061] 考虑到本文所公开的本说明书和本发明的实践,对于本领域技术人员而言本发明的其他实施方案应当是显而易见的。就下列权利要求及其对应语所表明的本发明真实范围

和精神而言，旨在将本说明书和实施例视为仅是示例性的。

[0062] 以下表 A 提供了适于本发明眼用组合物的示例性优选剂型的示例性成分和这些成分所需的重量 / 体积百分比的列表。

[0063] 表 A

[0064]

成分	w/v 百分比
治疗剂	0.01、0.1 或 1.0
泰洛沙泊	0.025
卡波姆	0.4 或 0.2
硼酸	0.3
丙二醇	0.75
甘露醇	0.3
氯化钠	0.25
BAC	0.003
NaOH 或 HCL	足以达到 pH = 6.8
纯净水	Q. S. 100

[0065]

[0066] 应当理解，表 A 中的重量 / 体积百分比可以在那些重量 / 体积百分比的 ±10%、±20%、±30%、±90% 或更高内变化，并且这些差异可具体用来产生本发明成分的范围。例如，具有 ±20% 差异的成分的 10% 的重量 / 体积百分比，表示该成分的重量 / 体积百分比的范围为 8-12w/v%。

[0067] 提供以下实施例用来进一步说明本发明的所选实施方案。可以使用眼用药物组合物领域内技术人员公知的方法来制备实施例中所示的剂型。

[0068] 按照美国药典 24 (USP) 对于 1A 类产品所描述的方法，使用有机体激发测试，测定下文实施例所示的抗微生物的防腐效力。用已知水平的一种或多种下述生物对样品进行接种：革兰氏阳性细菌繁殖体（金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538）、革兰氏阴性细菌繁殖体（铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) ATCC 9027 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) ATCC 8739）、酵母（白假丝酵母 (*Candida albicans*) ATCC 10231）以及霉菌（黑曲霉 (*Aspergillus niger*) ATCC 16404）。然后，以指定的间隔抽取样品以确定抗微生物的防腐系统是否能杀死或抑制有意导入制剂中的有机体的增殖。抗微生物活性的等级或水平决定所引用的制剂类别与 USP 防腐效力标准的顺应性。

[0069] 表 B

[0070] 以有机体群的对数减少呈现美国 1A 类产品的防腐标准

[0071]

抽取时间 (pull time)	6 小时	24 小时	7 天	14 天	28 天
对于细菌(金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌)					
Ph. Eur. A	2.0	3.0	NA	NA	NR
Ph. Eur. B	NA	1.0	3.0	NI	NI
USP	NA	NA	1.0	3.0	NI
对于真菌(白假丝酵母和黑曲霉)					
Ph. Eur. A	NA	NA	2.0	NA	NI
Ph. Eur. B	NA	NA	NA	1.0	NI
USP	NA	NA	NI	NI	NI

[0072]

[0073] NI = 在此时或以下的抽取时间没有增加

[0074] NA = 可适用的标准不需要的时间点 (例如, USP、Ph. Eur. B)

[0075] NR = 没有回收到有机体

[0076] 如表 B 所示, USP 27 抗细菌效力测试需要含有 1A 类产品的组合物具有足够的抗细菌活性, 从而使最初大约  $10^5$  至  $10^6$  个细菌的接种体到第七 (7) 天时减少一个对数 (即微生物群减少 90%), 并且到第十四 (14) 天时减少 3 个对数 (即微生物群减少 99.9%), 并且需要在随后的十四天结束时, 微生物群不能有任何增加。相对于真菌, USP 标准需要组合物在整个 28 天的测试阶段, 相对于最初接种体的群体维持停滞 (即不生长)。1A 类产品是注射剂或其他肠胃外产品, 包括由水性基质或媒介制成的乳剂、耳科产品、无菌鼻科产品和眼科产品。

[0077] 在计算微生物群中, 通常被接受的误差范围是  $+/-0.5$  个对数。因此, 相对于上文所讨论的 USP 标准, 本文所用的术语“停滞”表示相对于初始群体, 该初始群体不能增加超过 0.5 个对数。

## 实施例

[0078] 提供实施例 A-M 的制剂来说明本发明的合理性。实施例说明本发明眼用组合物的抗微生物活性和 / 或防腐效力, 所述组合物包含尤其与硼酸盐、聚合季铵盐化合物或以上两者联合的两种不同多元醇的组合。实施例 A-M 中成分的百分比是重量 / 体积百分比。

[0079] 实施例 A 至 C

[0080] 表 C 提供了组合物 A 至 C 和与这些制剂相关的数据。每种组合物包含用于提高该组合物粘度的卡波姆 974P, 并包含 0.002% 的 BAC、硼酸和两种多元醇。所有三种组合物均满足 Ph. Eur. B/A 标准。这些组合物可用作药物的眼用悬浮液, 所述药物例如布林佐胺、

roscovitine、氨酚酸酰胺、地塞米松、舒缓激肽抑制剂、乙酸阿奈可他、坦度螺酮、以上的组合及其与其他药物的组合。

[0081] 表 C : 具有 0.002% BAC 的实施例 A 至 C

[0082]

组合物			A	B	C
卡波姆 974P			0.45	0.45	0.45
泰洛沙泊			0.025	0.025	0.025
硼酸			0.3	0.6	0.3
甘露醇			0.3	2.0	2
丙二醇			0.75	1	0.75
氯化钠			0.3	无	无
苯扎氯铵			0.002	0.002	0.002
乙二胺四乙酸二钠			无	无	无
NaOH/HCl			pH 7.0	pH 7.0	pH 7.0
纯净水			QS	QS	QS
摩尔渗透压浓度			279	324	259
120 sec-1 时的粘度(cps)			49.6	68.2	127.9
120 sec-1 时的粘度(cps)			144.4	210.4	480.7
微生物, 时间	Ph. Eur A 标准	Ph. Eur B 标准	对数减少		
金黄色葡萄球菌 6 小时	2.0	-	4.6	4.9	2.5
24 小时	3.0	1.0	4.9	4.9	4.9
7 天		3.0	4.9	4.9	4.9
14 天			4.9	4.9	4.9
28 天	NR <sup>a</sup>	NI <sup>b</sup>	4.9	4.9	4.9
铜绿假单胞菌 6 小时	2.0	-	5.0	5.0	4.8
24 小时	3.0	1.0	5.0	5.0	4.8
7 天		3.0	5.0	5.0	4.8
14 天			5.0	5.0	4.8
28 天	NR	NI	5.0	5.0	4.8
大肠杆菌 <sup>c</sup> 6 小时	NA <sup>d</sup>	NA	5.0	5.0	3.0
24 小时			5.0	5.0	5.0
7 天			5.0	5.0	5.0
14 天			5.0	5.0	5.0
28 天			5.0	5.0	5.0
白假丝酵母 7 天	2.0	--	4.7	4.7	4.8
14 天	NI	1.0	4.7	4.7	4.8
28 天	NI	NI	4.7	4.7	4.8

[0083]

黑曲霉	7 天	2.0	--	3.1	3.1	3.7
	14 天	NI	1.0	3.6	4.2	4.3
	28 天	NI	NI	5.2	5.2	5.1

[0084] <sup>a</sup>NR = 没有回收到

[0085] <sup>b</sup>NI = 没有增加

[0086] <sup>c</sup>Ph. Eur. 对大肠杆菌没有要求

[0087] <sup>d</sup>NA = 不适用

[0088] 实施例 D

[0089] 表 3 中所提供的实施例 D 是具有 0.002% 的 BAC、硼酸和两种不同多元醇的组合物，并且预计满足 Ph. Eur. B 和 A PET 标准。

[0090] 表 D : 具有 0.002% BAC 的实施例 D

组合物	D
硼酸	0.3
山梨醇	0.25
丙二醇	1.6
苯扎氯铵	0.002
氢氧化钠和/或盐酸	调至 pH 6.0 ± 0.2
纯净水	QS 100 w/v%
微生物	对数减少
金黄色葡萄球 6 小时 / 24 小时 / 7 天	4.9/4.9/4.9
铜绿假单胞菌 6 小时 / 24 小时 / 7 天	5.0/5.0/5.0
大肠杆菌 6 小时 / 24 小时 / 7 天	5.0/5.0/5.0
白假丝酵母 7 天	5.0
黑曲霉 7 天	3.7
	预计能通过 Ph. Eur. B 和 Ph. Eur A 标准

[0092] 实施例 E-G

[0093] 所有三个实施例 E-G 都含有 0.001% BAC、硼酸。实施例 E 还包含两种不同的多元醇，即山梨醇和丙二醇。预计其能通过 Ph. Eur. B 和 A PET 标准。然而，不含硼酸的实施例 F 和仅含有一种多元醇（山梨醇）和硼酸的实施例 G 不满足 Ph. Eur. B&Ph. Eur. A 标准。

[0094] 表 E : 具有 0.001% BAC 的实施例 E 至 G

[0095]

组合物	E	F	G
盐酸奥洛他定	0.333%	0.333%	0.333%
聚维酮 K29-32	1.8%	1.8%	1.8%
咖啡因, 无水的	1%	1%	1%
山梨醇	0.25%	无	0.25%
丙二醇	0.75	无	无
氯化钠	无	0.5	0.3
苯扎氯铵	0.001%	0.001%	0.001%
硼酸	0.6%	无	0.6%
氢氧化钠和/或盐酸	将 pH 调至 7.0	将 pH 调至 7.0	将 pH 调至 7.0
无水磷酸氢二钠	无	0.42	无
纯净水	QS 至 100%	QS 至 100%	QS 至 100%
微生物	对数减少		
6 小时/24 小时/7 天金黄色葡萄球菌	4.3/4.9/4.9	0.3/3.1/4.9	0.6/4.4/4.9
6 小时/24 小时/7 天铜绿假单胞菌	4.9/4.9/4.9	3.9/4.9/4.9	4.9/4.9/4.9
6 小时/24 小时/7D 小时大肠杆菌	2.3/4.9/4.9	2.4/3.8/4.9	0.2/0.9/4.9
7 天 白假丝酵母	5.0	3.1	5.0
7 天/14 天/28 天黑曲霉	2.0	0.5	1.4
	预计能通过 Ph. Eur. B 和 A	不满足 Ph. Eur. B 和 A	不满足 Ph. Eur. B 和 A

[0096] 实施例 H-M

[0097] 实施例 H-M 中的每一个都满足 Ph. Eur. A 和 / 或 Ph. Eur. B 的防腐效力。

[0098] 表 F :具有聚羧乙烯和 0.001% BAC 的组合物 H-J

[0099] 除了其他用途之外, 组合物 H-J 中的每一个都可以用作悬浮治疗剂的悬浮液媒介。

[0100]

组合物	H	I	J
卡波姆 974P	0.45	0.45	0.45
泰洛沙泊	0.025	0.025	0.025
硼酸	0.3	0.3	0.6
甘露醇	1.5	0.3	2.0
丙二醇	0.75	0.75	0.75
氯化钠	0.15	0.3	无
苯扎氯铵	0.001	0.001	0.001
NaOH/HCl	pH 7.0	pH 7.0	pH 7.0
纯净水	QS	QS	QS
摩尔渗透压浓度	278	274	278
120 sec-1 时的粘度(cps)	63.1	53.8	59.1

[0101]

12 sec-1 时的粘度(cps)		169	149	172
金黄色葡萄球菌	6 小时	0.2	0.0	0.2
	24 小时	2.6	1.4	3.0
	7 天	5.0	5.0	5.0
	14 天	5.0	5.0	5.0
	28 天	5.0	5.0	5.0
铜绿假单胞菌	6 小时	4.9	4.9	4.9
	24 小时	4.9	4.9	4.9
	7 天	4.9	4.9	4.9
	14 天	4.9	4.9	4.9
	28 天	4.9	4.9	4.9
大肠杆菌	6 小时	1.4	1.4	3.1
	24 小时	3.1	3.4	5.0
	7 天	5.0	5.0	5.0
	14 天	5.0	5.0	5.0
	28 天	5.0	5.0	5.0
白假丝酵母	7 天	3.0	3.5	4.8
	14 天	4.3	4.8	4.8
	28 天	4.8	4.8	4.8
黑曲霉	7 天	3.2	3.5	3.6
	14 天	3.7	3.4	3.5
	28 天	3.6	3.0	3.4

[0102] 表 G : 具有低 BAC、硼酸和两种多元醇的 Roscovitine 制剂

[0103]

组合物	K
Roscovitine (AL-39256)	1
卡波姆 974P	0.45
泰洛沙泊	0.025
硼酸	0.3
甘露醇	0.3
丙二醇	0.75
氯化钠	0.28
苯扎氯铵	0.003
NaOH/HCl	pH 7.2
纯净水	QS
摩尔渗透压浓度(mOsm/kg)	271
12 sec-1 时的粘度(cps)	198.1
120 sec-1 时的粘度(cps)	66.5
金黄色葡萄球菌	6 小时 5.1 24 小时 5.1 7 天 5.1 14 天 5.1 28 天 5.1
铜绿假单胞菌	6 小时 4.9

[0104]

	24 小时	4.9
	7 天	4.9
	14 天	4.9
	28 天	4.9
大肠杆菌 °	6 小时	4.9
	24 小时	4.9
	7 天	4.9
	14 天	4.9
	28 天	4.9
白假丝酵母	7 天	4.8
	14 天	4.8
	28 天	4.8
黑曲霉	7 天	5.1
	14 天	5.1
	28 天	5.1

[0105] 组合物 K 对眼泪正常化表现出约 4.4 的抵抗力。

[0106] 表 H : 具有低 BAC、硼酸和两种多元醇的布林佐胺和布林佐胺 / 溴莫尼定制剂

组合物	M	N
布林佐胺	1.0	1.0
溴莫尼定	0.15	0.15
卡波姆 974P	0.4	0.4
泰洛沙泊	0.025	0.025
硼酸	0.3	0.3
甘露醇	0.3	0.3
丙二醇	0.75	0.75
氯化钠	0.23	0.23
苯扎氯铵	0.003	0.003
氢氧化钠和/或盐酸	QS 至 pH 6.5 ± 0.2	QS 至 pH 6.5 ± 0.2
纯净水	QS 至 100%	QS 至 100%
金黄色葡萄球菌 6 小时	5.0	5.0
24 小时	5.0	5.0
7 天	5.0	5.0
14 天	5.0	5.0
28 天	5.0	5.0
铜绿假单胞菌 6 小时	5.0	5.0
24 小时	5.0	5.0
7 天	5.0	5.0
14 天	5.0	5.0
28 天	5.0	5.0

大肠杆菌 °	6 小时	5.0	5.0
	24 小时	5.0	5.0
	7 天	5.0	5.0
	14 天	5.0	5.0
	28 天	5.0	5.0
白假丝酵母	7 天	4.8	4.8
	14 天	4.8	4.8
	28 天	4.8	4.8
黑曲霉	7 天	4.3	4.4
	14 天	4.1	4.3
	28 天	4.2	4.1

[0109] 组合物 M 和 N 对眼泪正常化表现出约 18 的抵抗力。

[0110] 表 I : 实施例 0 至 V

[0111] 实施例 0 至 V 表明, 通过利用氯化钠而同时保持钠浓度低于 0.4% 所获得的含卡波姆的组合物的摩尔渗透压浓度和粘度在所需的范围内。

[0112]

[0113]

组合物	O	P	Q	R
卡波姆 974P	0.4	0.4	0.4	0.4
泰洛沙泊	0.025	0.025	0.025	0.025
硼酸	0.3	0.3	无	无
甘露醇	0.3	0.3	0.3	0.3
丙二醇	0.75	0.75	0.75	0.75
氯化钠	0.23	0.23	0.23	0.40
苯扎氯铵	0.002	无	0.002	0.002
氢氧化钠, 和/或盐酸	QS 至 pH 6.5 ± 0.2			
纯净水	QS 至 100%	QS 至 100%	QS 至 100%	QS 至 100%
摩尔渗透压浓度 (mOsm/kg)	253	244	200	268
120 sec-1 时的粘度(cps)	51	59	63	21

组合物	S	T	U	V
卡波姆 974P	0.4	0.4	0.4	0.4
泰洛沙泊	0.025	0.025	0.025	0.025
硼酸	0.3	0.3	0.3	0.3
甘露醇	无	0.3	0.3	0.3
丙二醇	0.75	无	无	0.75
氯化钠	0.23	0.23	0.53	无
苯扎氯铵	0.002	0.002	0.002	0.002
氢氧化钠和/或盐酸	QS 至 pH 6.5 ± 0.2			
纯净水	QS 至 100%	QS 至 100%	QS 至 100%	QS 至 100%
摩尔渗透压浓度 (mOsm/kg)	237	149	240	179
120 sec-1 时的粘度 (cps)	59	53	15	>155