



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 116251186 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 25

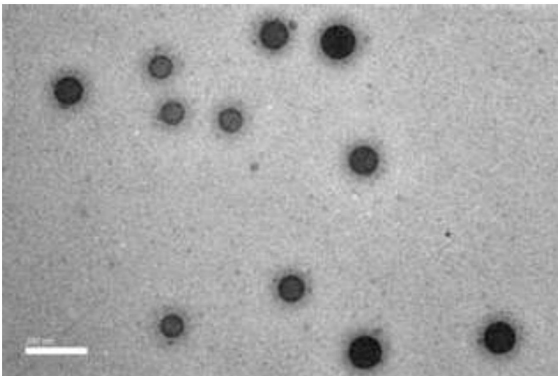
(21) 申请号 202211282462.8
(22) 申请日 2022.10.19
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 116251186 A
(43) 申请公布日 2023.06.13
(66) 本国优先权数据
 202111501847.4 2021.12.09 CN
(73) 专利权人 成都瑞沐生物医药科技有限公司
 地址 610000 四川省成都市温江区永宁镇
 芙蓉大道二段733号7栋3层1号
(72) 发明人 董庆 张舒 薛陆兵 唐欣
(74) 专利代理机构 成都高远知识产权代理事务
 所(普通合伙) 51222
 专利代理师 张娟 肖柯岑

(51) Int.Cl.
 A61K 45/00 (2006.01)
 A61K 9/08 (2006.01)
 A61K 47/10 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01)
 A61P 27/10 (2006.01)
 A61P 27/06 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01)
(56) 对比文件
 US 2015196649 A1, 2015.07.16
 审查员 徐玉琴

权利要求书2页 说明书14页 附图1页

(54) 发明名称
 一种酪氨酸激酶抑制剂眼用制剂及其制备方法和用途

(57) 摘要
 本发明提供了一种适于滴眼给药的酪氨酸激酶抑制剂眼用制剂,它含有如下重量份的原辅料制成:活性成分:酪氨酸激酶抑制剂0.5~1.5份;所述眼用制剂中活性成分的含量为0.05~1mg/mL;药学上可接受的辅料:表面活性剂20~300份、增黏剂0.5~70份、增溶剂10~800份,余量为溶剂。本发明眼用制剂可以有效将活性成分递送到眼底,治疗眼底血管新生疾病。本发明眼用制剂吸收利用率高,并且粒径小,稳定性好,适于通过微孔滤膜除菌法或/和高温灭菌法制得无菌制剂,具有非常好的临床应用前景。



1. 一种酪氨酸激酶抑制剂眼用制剂,其特征在于,所述眼用制剂是滴眼剂,它由如下重量份的原辅料制成:

活性成分:酪氨酸激酶抑制剂0.5~1.5份;所述眼用制剂中活性成分的含量为0.05~1 mg/mL;

药学上可接受的辅料:表面活性剂25~200份、乳化稳定剂0份或6~50份、增黏剂1~60份、增溶剂27.5~500份,任选的渗透压调节剂、pH调节剂或防腐剂中的至少一种,余量为溶剂;

所述酪氨酸激酶抑制剂选自阿昔替尼、瑞戈非尼、对甲苯磺酸索拉菲尼中的至少一种;

所述表面活性剂为聚山梨酯和/或泊洛沙姆;所述表面活性剂的HLB值为13~29;

所述增黏剂为甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素或其盐、透明质酸或其盐或固态聚乙二醇中的至少一种;

所述增溶剂为液态聚乙二醇、蓖麻油聚氧乙烯醚和/或聚氧乙烯氢化蓖麻油;所述蓖麻油聚氧乙烯醚的HLB值为13~14;

所述溶剂为水;

所述乳化稳定剂为重均分子量10000~50000 Dalton的聚维酮。

2. 如权利要求1所述的眼用制剂,其特征在于,它由如下重量份的原辅料制成:

活性成分:酪氨酸激酶抑制剂0.5~1.5份;所述眼用制剂中活性成分的含量为0.1~1 mg/mL;

药学上可接受的辅料:表面活性剂25~200份、乳化稳定剂0份或6~50份、增黏剂1~60份、增溶剂27.5~500份,任选的渗透压调节剂、pH调节剂或防腐剂中的至少一种,余量为溶剂。

3. 如权利要求1或2所述的眼用制剂,其特征在于,它由如下重量份的原辅料制成:

活性成分:酪氨酸激酶抑制剂1份;

药学上可接受的辅料:表面活性剂25~200份、乳化稳定剂0份或6~50份、增黏剂1~60份、增溶剂27.5~500份,任选的渗透压调节剂、pH调节剂或防腐剂中的至少一种,余量为溶剂。

4. 如权利要求3所述的眼用制剂,其特征在于,所述眼用制剂中活性成分的含量为0.05~0.5 mg/mL。

5. 如权利要求4所述的眼用制剂,其特征在于,所述眼用制剂中活性成分的含量为0.1~0.5mg/mL。

6. 如权利要求1所述的眼用制剂,其特征在于,所述表面活性剂为聚山梨酯和泊洛沙姆,所述聚山梨酯和泊洛沙姆的重量比为(1~5):1。

7. 如权利要求1或6所述的眼用制剂,其特征在于,所述聚山梨酯为聚山梨酯-80。

8. 如权利要求1或2所述的眼用制剂,其特征在于,所述固态聚乙二醇为分子量不低于1000的聚乙二醇。

9. 如权利要求8所述的眼用制剂,其特征在于,所述固态聚乙二醇为聚乙二醇4000、聚乙二醇5000或聚乙二醇6000。

10. 如权利要求9所述的眼用制剂,其特征在于,所述固态聚乙二醇为聚乙二醇6000。

11. 如权利要求1或2所述的眼用制剂,其特征在于,所述增溶剂为聚乙二醇300、聚乙二醇400、蓖麻油聚氧乙烯醚EL-40、聚氧乙烯氢化蓖麻油PEG-60中的任意一种,所述蓖麻油聚氧乙烯醚EL-40的HLB值为13~14。

12. 如权利要求1或2所述的眼用制剂,其特征在于,所述制剂的pH值为5~8。

13. 如权利要求12所述的眼用制剂,其特征在于,所述制剂的pH值为6~8。

14. 如权利要求13所述的眼用制剂,其特征在于,所述制剂的pH值为6~7。

15. 权利要求1~14任一项所述的眼用制剂的制备方法,其特征在于,它是将所述活性成分和药学上可接受的辅料混合分散均匀,再进行搅拌分散和/或均质分散;

包括如下步骤:

(1) 将表面活性剂分散在溶剂中得溶液A,另将乳化稳定剂和增黏剂分散在溶剂中得溶液B;

(2) 将活性成分分散在增溶剂中,再加入步骤(1)得到的溶液B中分散均匀,得溶液C;

(3) 将溶液C加入溶液A中分散均匀,然后高压均质分散;

(4) 加入或不加渗透压调节剂和/或pH调节剂调节步骤(3)得到的溶液的渗透压至等渗、pH值至5~8,再加入或不加防腐剂;即得。

16. 如权利要求15所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)和/或步骤(3)中所述分散选自机械搅拌分散、磁力搅拌分散、涡旋振摇分散、剪切分散、研磨分散、超声分散中的至少一种。

17. 如权利要求15所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)所述的高压均质分散是先在不低于800Bar的压力下均质1~5次循环,再提高压力到不低于1300Bar均质5~20次循环,再次减压至800Bar以下均质1~5次循环。

18. 权利要求1~14任一项所述的眼用制剂在制备治疗眼底新生血管疾病的药物中的用途。

19. 如权利要求18所述的用途,其特征在于,所述治疗眼底新生血管疾病的药物是治疗年龄相关眼底黄斑病变、视网膜静脉阻塞性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、继发于病理性近视的脉络膜新生血管引起的视力下降、新生血管性青光眼中的任意一种的药物。

20. 权利要求1~14任一项所述的眼用制剂在制备治疗对翼状胬肉并发的角膜新生血管的药物中的用途。

一种酪氨酸激酶抑制剂眼用制剂及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种酪氨酸激酶抑制剂眼用制剂及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 由于人口老龄化导致白内障、青光眼、年龄相关眼底黄斑病变(Age-related Macular Degeneration,AMD)、糖尿病性黄斑水肿(Diabetic Macular Edema,DME)等眼底血管新生疾病大幅度增多。目前使用对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)有拮抗作用的药物抑制眼底血管生长是治疗相关的眼底血管新生疾病的主要手段之一。

[0003] 然而,由于眼内存在复杂的生理结构和屏障,药物难以通过滴眼液给药的方式穿透屏障到达眼后段玻璃体,导致临床难以通过眼表给药的方法有效治疗眼底疾病,长期以来都是采用眼局部注射给药的方法治疗眼底疾病。为克服眼屏障,临床采用是将Bevacizumab(贝伐单抗),ranibizumab(雷珠单抗),Aflibercept(阿柏西普)、康柏西普(Conbercept)和Brolucizumab(布洛赛珠单抗)等抗血管内皮生长因子的大分子生物药通过玻璃体注射给药,治疗眼底新生血管导致的年龄相关眼底黄斑病变(Age-related Macular Degeneration,AMD)、糖尿病性黄斑水肿(Diabetic Macular Edema,DME)等眼底疾病。除上述抗VEGF的单克隆抗体、融合蛋白类等大分子生物药外,小分子化学药物例如酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinases Inhibitors,TKIs)对血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)的酪氨酸激酶有拮抗作用,可以抑制血管生长。TKIs包括阿昔替尼、瑞戈非尼、舒尼替尼和尼达尼布等还对血小板生长因子受体(Platelet derived growth factor receptor,PDGFR)有拮抗作用,抑制新生血管生成,治疗AMD、DME等新生血管相关的眼部疾病(Samanta,et al.,Emerging Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2020,Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2020;9:250-259)。一项小型的临床前研究把一种TKI阿昔替尼配制的混悬液注射到眼底后部脉络膜上腔治疗wAMD,已在美国启动临床研究(Kansara VS,Muya LW,Ciulla TA.Evaluation of long-lasting potential of suprachoroidal axitinib suspension via ocular and systemic disposition in rabbits.Transl Vis Sci Technol.2021;10(7):19)。

[0004] 然而,玻璃体注射或眼底注射是有创给药,长期反复注射致使发生并发症的风险增高。进一步地,替尼类小分子化学药物虽然其稳定性比大分子生物药物好,但在眼球内代谢分布速度更快,要维持眼底病灶有效的药物浓度必须更加频繁注射药物,发生并发症的风险更高,因而不适合玻璃体注射给药。

[0005] 除了上述的眼局部注射给药方式外,常用的给药手段:例如口服、注射(非眼部注射)等全身给药方式,则全身毒副作用增大,且会因血-眼屏障的阻碍仅可能有极少量的药物分子到达眼后段,无法达到治疗眼底疾病的目的(陈祖基主编《实用眼科药理学》,中国科

学技术出版社,p27,1993)。多数口服TKIs类抗肿瘤药会出现系统性不良反应,如口服阿替替尼片和索拉非尼片,它们的主要不良反应包括腹泻(发生率分别为:55%和53%)、高血压(40%、29%)、疲乏(39%、32%)、食欲减退(34%、29%)、恶心(32%、22%)等(药品说明书,Reference ID:3078397)。一项口服替尼类药物(X-82)治疗老年性黄斑病变的临床2期研究给受试者分别口服不同剂量的X-82片(50mg、100mg、200mg/日),6个月后视力改善为非劣效,但因其毒性而暂停临床研究(Cohen et al.,APEX:a phase II randomised clinical trial evaluating the safety and preliminary efficacy of oral X-82 to treat exudative age-related macular degeneration,Br J Ophthalmol,2021 May;105(5):716-722)。

[0006] 鉴于口服、注射、眼局部注射等给药方式均存在安全性和有效性的缺陷,亟需研究酪氨酸激酶抑制剂(如替尼类药物)的新的给药方式,治疗眼底新生血管疾病。

[0007] 滴眼给药(结膜囊给药)是最方便、最安全的眼部给药方式,属于局部给药,用药量少,毒副作用小。但是眼角膜有多层结构,从外至内大致分为:富含脂质的上皮层、富含水性成分的基质层和富含脂质的内皮层。滴眼液在滴眼后首先接触眼表泪水层,继而需要跨过角膜的上皮层、基质层和内皮层才可能到达眼后段。在此过程中,由于泪液的稀释、角膜、结膜的眼表屏障和晶状体、玻璃体的解剖位置,滴眼液往往在眼前段的组织中浓度高而产生毒副作用,但仍很难进入眼后段并达到有效的治疗浓度。因此,滴眼给药的方式虽然安全,但是现有药物制剂难以将药物输送至眼后段达到有效治疗眼底疾病的目的。

[0008] 发明人在之前的研究中,开发了一种纳米晶滴眼剂,利用双溶性大分子、单溶性大分子辅料成功实现了将酪氨酸激酶抑制剂类药物递送到眼底的效果(专利申请CN110664757A),但是,该方案仍存在如下问题:

[0009] 滴眼液是直接用于眼部发挥治疗作用的溶液,必须是无菌制剂,为实现药物液体制剂产品的无菌目的,生产制备中常采用产品终端高温灭菌或过程灭菌两类方式(选用0.22 μ m的微孔滤膜过滤除菌)以达到最终产品无菌的目的(国家药典委员会编《中国药典》2020版四部,中国医药科技出版社,北京,2020;凌沛学主编《眼科药物与制剂学》,中国轻工业出版社,北京,2010)。纳米晶溶液在灭菌过程中因为温度的变化对纳米晶的结构、性质有直接的影响。纳米晶溶液经终端高温灭菌将导致纳米晶溶解,或纳米晶晶型、粒度等重要物化特性改变,甚至导致纳米晶消失,溶液中出现胶状物,因此不能采用类似方法灭菌。

[0010] 而采用孔径为0.22 μ m的膜材料过滤除菌的过程灭菌方式,则由于该纳米晶制剂的粒径高达300~800nm,导致过滤后原料药的损失非常高,严重影响产品有效成分含量,故产品在工业化生产过程中,存在灭菌和除菌方面的困难。

[0011] 此外,该纳米晶滴眼剂的原料药吸收利用率也偏低,稳定性等性能也有待改进。

[0012] 因此,提供一种灭菌后有效成分含量损失小,原料药吸收利用率高的酪氨酸激酶抑制剂滴眼液,从而通过滴眼给药方式治疗眼底新生血管疾病,具有非常重要的意义。

发明内容

[0013] 本发明的目的在于提供一种更稳定的滴眼液能够降低过滤除菌过程或高温灭菌过程中有效成分损失的,眼底吸收利用率高且稳定性优异(比纳米晶更稳定)的滴眼给药眼用制剂。

[0014] 本发明提供了一种滴眼给药的眼用制剂,它由治疗眼病的活性物质和药学上可接受的载体或辅料组成。所述治疗眼病的活性物质为小分子化合物药物例如酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinases Inhibitors,TKIs)对血管内皮生长因子受体(VEGFR)和/或血小板生长因子受体(PDGFR)的酪氨酸激酶有拮抗作用。替尼类化合物是TKI类药物分子,它们的游离碱多数难溶于水,要将其制备成以水为基质的、可渗透至眼后段的滴眼液,必须要使替尼类药物分散到水溶液,并且稳定。所述药学上可接受的载体或辅料含有如下成分:表面活性剂、增溶剂、增黏剂和溶剂,具体而言面本发明提供了一种酪氨酸激酶抑制剂眼用制剂,它含有如下重量份的原辅料制成:

[0015] 活性成分:酪氨酸激酶抑制剂0.5~1.5份;所述眼用制剂中活性成分的含量为0.05~1mg/mL,优选为0.1~1mg/mL;

[0016] 药学上可接受的辅料:表面活性剂20~300份、增黏剂0.5~70份、增溶剂10~800份,余量为溶剂。

[0017] 进一步地,上述眼用制剂含有如下重量份的原辅料制成:

[0018] 活性成分:酪氨酸激酶抑制剂1份;

[0019] 药学上可接受的辅料:表面活性剂25~200份、增黏剂1~60份、增溶剂27.5~500份,余量为溶剂。

[0020] 优选地,所述眼用制剂中活性成分的含量为0.05~0.5mg/mL,优选为0.1~0.5mg/mL。

[0021] 进一步地,上述酪氨酸激酶抑制剂为替尼类原料药或其药学上可接受的盐,所述替尼类原料药(Active Pharmaceutical Ingredient,API)为阿昔替尼(axitinib)、索拉菲尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、帕唑帕尼(pazopanib)、尼达尼布(nintedanib)、博卡替尼(carbozantinib)、乐伐替尼(lenvatinib)、和舒尼替尼(sunitinib)中的至少一种。

[0022] 进一步地,上述表面活性剂的HLB值(亲水亲脂平衡常数,HydrophileLipophilic Balance value,HLB值)大于10,优选为13~29。

[0023] 更进一步地,上述非离子型表面活性剂为聚山梨酯(吐温类,Tween)、脱水山梨醇脂肪酸酯(司盘类)、聚氧乙烯脂肪酸酯(卖泽类,Myrij)、聚氧乙烯脂肪醇醚(苳泽类,Brij)、泊洛沙姆中的至少一种。

[0024] 更进一步地,上述表面活性剂为聚山梨酯和/或泊洛沙姆。

[0025] 更进一步地,上述表面活性剂为聚山梨酯和泊洛沙姆,所述聚山梨酯和泊洛沙姆的重量比为(1~5):1。

[0026] 更进一步地,上述聚山梨酯为聚山梨酯80。

[0027] 进一步地,上述增黏剂为甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素或其盐、透明质酸或其盐、黄原胶、卡波姆或固态聚乙二醇中的至少一种。

[0028] 所述固态聚乙二醇为分子量不低于1000的聚乙二醇,优选为聚乙二醇4000(PEG 4K)、聚乙二醇5000(PEG 5K)或聚乙二醇6000(PEG 6K),更优选为PEG 6K。

[0029] 更进一步地,上述增黏剂为甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、透明质酸或其盐、羧甲基纤维素或其盐或固态聚乙二醇中的至少一种。

[0030] 进一步地,上述增溶剂为液态聚乙二醇、环糊精、羟丙基环糊精、泰洛沙泊、蓖麻油

聚氧乙烯醚、聚氧乙烯氢化蓖麻油中的至少一种。

[0031] 更进一步地,上述增溶剂为液态聚乙二醇、蓖麻油聚氧乙烯醚和/或聚氧乙烯氢化蓖麻油。

[0032] 更进一步地,上述增溶剂为聚乙二醇300 (PEG 300)、聚乙二醇400 (PEG400)、蓖麻油聚氧乙烯醚EL-40、聚氧乙烯氢化蓖麻油PEG-60中的任意一种,所述蓖麻油聚氧乙烯醚EL-40的HLB值为13~14。

[0033] 进一步地,上述溶剂为极性溶剂,优选为水。

[0034] 进一步地,上述的眼用制剂还含有如下重量份的药学上可接受的辅料:乳化稳定剂5~60份。

[0035] 更进一步地,它还含有如下重量份的药学上可接受的辅料:乳化稳定剂6~50份。

[0036] 更进一步地,上述乳化稳定剂为聚维酮、羟乙基纤维素和/或聚乙烯醇。

[0037] 更进一步地,上述乳化稳定剂为聚维酮。

[0038] 更进一步地,上述聚维酮为重均分子量10000~50000Dalton的聚维酮。

[0039] 更进一步地,上述的眼用制剂还含有如下药学上可接受的辅料中的一种或多种:渗透压调节剂、pH调节剂、防腐剂;

[0040] 所述渗透压调节剂为葡萄糖、氯化钠、氯化钾、甘露醇、山梨醇、枸橼酸钠、枸橼酸钾和甘油中的任意一种或多种;

[0041] 所述pH调节剂为盐酸、氢氧化钠、醋酸或其盐、枸橼酸或其盐、富马酸、琥珀酸、山梨酸、磷酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、硼酸、硼砂、酒石酸或其盐中的任意一种或多种;

[0042] 所述防腐剂为山梨酸、三氯叔丁醇、亚氯酸钠、过硼酸钠、季铵盐类、羟苯酯类、硝酸苯汞中的任意一种或多种;优选地,所述季铵盐类包括苯扎氯铵、苯扎溴铵、聚季铵盐-1和/或溴化十六烷基三甲铵,所述羟苯酯类包括羟苯甲酯、羟苯乙酯和/或羟苯丙酯。

[0043] 进一步地,上述制剂的pH值为5~8。

[0044] 更进一步地,上述制剂的pH值为6~8。

[0045] 更进一步地,上述制剂的pH值为6~7。

[0046] 更进一步地,上述的眼用制剂是滴眼剂。

[0047] 本发明还提供了上述的眼用制剂的制备方法,它是将所述活性成分和药学上可接受的辅料混合分散均匀,再进行搅拌分散和/或均质分散。

[0048] 进一步地,上述制备方法包括如下步骤:

[0049] (1) 将表面活性剂分散在溶剂中得溶液A,另将乳化稳定剂和增黏剂分散在溶剂中得溶液B;

[0050] (2) 将活性成分分散在增溶剂中,再加入步骤(1)得到的溶液B中分散均匀,得溶液C;

[0051] (3) 将溶液C加入溶液A中分散均匀,然后高压均质分散,即得。

[0052] 更进一步地,上述步骤(2)和/或步骤(3)中所述分散选自机械搅拌分散、磁力搅拌分散、涡旋振摇分散、剪切分散、研磨分散、超声分散中的至少一种。

[0053] 更进一步地,上述步骤(3)所述的高压均质分散是先在不高于1000Bar的压力下均质1~5次循环,再提高压力到1300Bar以上均质10~20次循环,再次减压至1000Bar以下均质1~5次循环。

[0054] (4) 加入或不加渗透压调节剂和/或pH调节剂调节步骤(3)得到的溶液的渗透压至等渗、pH值至5~8,再加入或不加防腐剂;即得。

[0055] 本发明还提供了上述的眼用制剂在制备治疗眼部疾病的药物中的用途。

[0056] 进一步地,上述治疗眼部疾病的药物是治疗眼表疾病和/或眼底疾病的药物。

[0057] 更进一步地,上述治疗眼底疾病的药物是抑制新生血管生成的药物。

[0058] 更进一步地,上述治疗眼底疾病的药物是治疗年龄相关眼底黄斑病变、视网膜静脉阻塞黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、继发于病理性近视的脉络膜新生血管引起的视力下降、新生血管性青光眼中的任意一种的药物。

[0059] 更进一步地,上述治疗眼表疾病的药物是治疗眼表新生血管疾病的药物。

[0060] 更进一步地,上述治疗眼表疾病的药物是治疗角膜炎、机械损伤、化学损伤和/或生物性损伤导致角膜新生血管、对翼状胬肉并发的角膜新生血管、角膜移植排斥性角膜新生血管、角膜干细胞缺乏症中的任意一种的药物。

[0061] 本发明的有益效果:

[0062] 1、本发明滴眼液为澄明液,稳定性好且粒径显著降低(可低至0.1 μ m及更小),适于通过0.22 μ m微孔滤膜过滤除菌或/和高温灭菌(121 $^{\circ}$ C)制备无菌制剂产品,除菌后有效成分损失小,且除菌后不影响原料药递送与眼后段对原料药的吸收。

[0063] 2、在原料药用量减少90%的基础上,原料药在玻璃体的吸收量与专利申请CN110664757A的记载相当甚至更高(本发明滴眼液中原料药浓度为0.1~0.5mg/mL,而专利申请CN110664757A中实施例的原料药浓度达到了1mg/mL),说明本发明滴眼液药物的眼底吸收利用率提高;

[0064] 同时,由于多数情况滴眼给药后80~90%的药液随泪液从泪小管排出或经眼睑及结膜血管吸收入血液系统,可能产生系统毒副作用。在保证将治疗量的药物递送到眼底的条件下,减少总给药量有利于减少全身毒副作用,因此本发明滴眼液的毒副作用更小。

[0065] 本发明所述HLB值是亲水亲脂平衡常数。

[0066] 本发明所述聚乙二醇4000(PEG 4K)是指聚乙二醇重均分子量为4000,以此类推,其它聚乙二醇后的数值表示的是其重均分子量。

[0067] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0068] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

附图说明

[0069] 图1为实施例2制得的样品的透射电镜图(标尺=200nm)。

[0070] 图2为实施例3制得的样品的透射电镜图(标尺=100nm)。

具体实施方式

[0071] 本发明所用试剂或仪器可以通过市售购买获得,未注明具体条件的,按照常规条件或制造商建议的条件使用。

[0072] 部分仪器设备如下:

[0073] ES225SM-DR(E) 电子分析天平, Precisa 公司(瑞士);

[0074] DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器, 巩义市英峪高科仪器厂(河南, 中国);

[0075] WH-2 微型涡旋混合仪, 上海沪西分析仪器厂有限公司(上海, 中国);

[0076] 分散机: T25 easy clean digital, IKA 公司(德国);

[0077] KQ-500 型超声清洗仪, 昆山市超声波仪器有限公司(昆山, 中国);

[0078] AH-NANO Plus 高压均质机, 安拓思纳米技术(苏州)有限公司(中国);

[0079] PM-DK2 行星式球磨机, 卓的仪器设备(上海)有限公司(上海, 中国);

[0080] Mettler Toledo FE20 pH meter, 梅特勒-托利多公司(瑞士);

[0081] NS-90 纳米粒度分析仪, 珠海欧美克仪器有限公司(珠海, 中国);

[0082] 安捷伦 1100HPLC 高效液相色谱仪, 安捷伦科技有限公司(美国);

[0083] API 4000 三重四极杆质谱仪(美国 Applied Biosystems 公司);

[0084] STY-1A 渗透压测定仪, 天津市天大天发科技有限公司(天津, 中国)。

[0085] 本发明制剂的性质检测方法如下:

[0086] 粒径检测方法:

[0087] 将 1mL 实施例或对比例制备得到的样品转移至样品池中, 检测温度设置为 40°C, 将样品池放入 NS-90 纳米粒度分析仪, 开始检测。每个样品重复检测 3 次, 取 3 次检测结果的平均值为该样品检测结果为粒度(以主要粒径分布及其占比)和多分散指数(PdI, Polydispersity Index)表示。

[0088] 渗透压摩尔浓度检测方法:

[0089] 测量溶液的冰点下降来测定其渗透压摩尔浓度。操作: 清洗 STY-1A 渗透压测定仪探头: 取三份 100μL 蒸馏水至 3 只样品管中, 待仪器预热后, 将装有 100μL 蒸馏水的样品管旋上仪器探头, 选择清洗 3 次, 点击“清洗”, 重复三次。检测: 在仪器信息表中填入样品信息后, 点击“测试”; 用移液枪移取 100μL 样品至样品管中, 轻轻旋上仪器, 点击“启动”检测。重复检测三次, 取 3 次检测结果的平均值为检测结果。

[0090] pH 值检测方法:

[0091] FE20 型酸度计分别用 pH 缓冲溶液(pH 分别为 4.00、6.86 和 9.18)校准, 电极用纯净水冲洗后, 用无纤维纸吸去多余水份, 浸入待检测液体样品中按读数键开始测量, 在读数稳定后所得数据, 即为样品 pH 值。

[0092] 除另有说明外, 递送药物到达眼后段的效果验证方法如下:

[0093] 试验仪器设备: 高效液相色谱仪, 型号: LC-20AD(日本岛津); 质谱仪: 型号: API4000 三重四极杆质谱仪(美国 Applied Biosystems 公司); 色谱柱: Fortis Pace C18 5μm, 2.1X30mm(英国 Fortis 公司)。

[0094] 大鼠眼试验方法: 选用健康成年 Sprague Dawley (SD) 大鼠, 分为受试剂组和对照组, 每组 4 只眼, 受试剂组滴加本发明实施例制备的眼用制剂, 每只眼睛 20μL。给药后按预定的时间点安乐死处理动物, 迅速采集玻璃体或/和房水, 玻璃体样品匀浆处理后, 于 -80°C 保存。

[0095] 样品处理及检测方法: 取大鼠玻璃体样品匀浆后, 取 5μL, 加入 45μL 70% 甲醇-水, 超声 2min, 涡旋 1min 后, 加入内标 25μL, 甲醇 150μL, 涡旋混合 2min, 4°C 12000rpm 离心 10min,

取上清液用于LC-MS/MS分析(正离子模式,MRM SCAN)分析。房水样品不需匀浆,按同样方法处理后用LC-MS/MS分析检测。

[0096] 兔眼试验方法:选用健康成年新西兰兔,分为受试剂组和对照组,每组4只眼,受试剂组滴加本发明实施例制备的眼用制剂,每只眼睛50 μ L。给药后按预定的时间点安乐死处理动物,迅速采集眼组织(视网膜、脉络膜、巩膜),样品匀浆处理后,于-80 $^{\circ}$ C保存。

[0097] 样品处理及检测方法:参照大鼠眼组织样品处理及检测方法。

[0098] 实施例1、本发明眼用制剂的制备

[0099] 制备方法:称取75mg聚山梨酯-80(TW-80)加到含有10mL纯化水的玻璃三角瓶中,开启磁力搅拌0.5h,得溶液1;分别称取18mg聚维酮K12(PVP K12)和18mg羟丙基甲基纤维素(HPMC)加到含有10mL纯化水的玻璃三角瓶中,磁力搅拌60min,得溶液2;称取2.5mg阿昔替尼投入到装有1.2g蓖麻油聚氧乙烯醚EL-40的50mL聚丙烯管中,加入溶液2,搅拌30min,加入溶液1,加水至25mL,搅拌30min,得混合液;将混合液用分散机在10000rpm分散3min,停机待泡沫消失后,将分散液转移至高压均质机,控制温度 $15\pm 5^{\circ}$ C,在压力400Bar左右均质循环3次,然后提高压力至1300Bar均质循环15次,减压至300Bar均质循环2次后排出,得到均质液,检测pH值和渗透压,用枸橼酸钠或/和稀盐酸溶液调节至pH7.0;加氯化钠调节渗透压至:272mOsmol/kg。加入防腐剂后搅拌分散,溶液经0.45 μ m滤膜减压过滤,得产品为溶液。

[0100] HPLC检测:安捷伦HPLC1100系统配置DAD检测单元,色谱条件:色谱柱为Waters XBridge C18,5 μ m,4.6x250mm;

[0101] 流动相A:0.1% H_3PO_4 溶液,流动相B:ACN(乙腈)。Temp.:35 $^{\circ}$ C,检测波长:360nm,Flowrate:0.8mL/min;梯度洗脱程序:0':85%A-15%B,15':50%A-50%B,20-21':30%A-70%B,25':85%A-15%B。HPLC含量检测结果:0.078mg/mL。

[0102] 粒径检测结果(主要粒径分布及其占比),粒径:13.0nm(92.1%),PdI:0.227;

[0103] 溶液经孔径0.22 μ m膜过滤除菌后,粒径检测结果:粒径14.4nm(100.0%),PdI:0.080;HPLC含量检测结果:0.077mg/mL。

[0104] 大鼠眼部吸收实验结果:给大鼠滴眼20 μ L,0.5hAPI在动物玻璃体的浓度为 19.9 ± 3.2 ng/g,在房水的浓度为 237.5 ± 47.6 ng/g。

[0105] 兔眼组织吸收实验结果:给新西兰兔滴眼50 μ L,0.5hAPI在视网膜的浓度为 0.92 ± 0.64 ng/g,在脉络膜的浓度为 1.22 ± 0.60 ng/g,在巩膜的浓度为 10.3 ± 5.61 ng/g,皆显著高于API体外抑制VEGFR-1($IC_{50}=0.03-0.05$ ng/g)和VEGFR-2($IC_{50}=0.08$ ng/g)的浓度。

[0106] 实施例2、本发明眼用制剂的制备

[0107] 所用物料及比例如表1所示,制备过程(pH调节至6.5)与含量检测同实施例1,得到溶液;调节渗透压至:332mOsmol/kg;

[0108] 粒径检测结果,粒径:12.8nm(76.0%),PdI:0.283;HPLC含量检测结果:0.181mg/mL。

[0109] 溶液经孔径0.22 μ m膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:15.2nm(93.5%),PdI:0.234;HPLC含量检测结果:0.178mg/mL。

[0110] 大鼠眼部吸收实验结果:给大鼠滴眼20 μ L,0.5hAPI在大鼠玻璃体的浓度为 17.3 ± 9.0 ng/g。

[0111] 透射电镜分析粒径为球状(图1)

[0112] 实施例3、本发明眼用制剂的制备

[0113] 所用物料及比例如表1所示,制备过程(pH调节至5.7)与含量检测同实施例1,得到溶液;调节渗透压至:338mOsmol/kg;

[0114] 粒径检测结果:粒径:13.8nm(67.2%),72.6nm(21.5%),PdI:0.249;HPLC检测结果含量:0.391mg/mL。

[0115] 溶液经121℃;20min灭菌后,粒径检测结果,粒径:12.7nm(68.6%),76.7nm(31.4%),PdI:0.286;HPLC含量检测结果:0.387mg/mL。

[0116] 溶液经孔径0.22μm膜过滤除菌,粒径检测结果,粒径:16.2nm(70.0%),126.5nm(23.7%),PdI:0.513;HPLC含量检测结果:0.389mg/mL。

[0117] 大鼠玻璃体吸收实验结果:给大鼠滴眼20μL,0.5hAPI在大鼠玻璃体的浓度为37.2±25.1ng/g,在房水的浓度为370±92.4ng/g。

[0118] 兔眼组织吸收实验结果:给新西兰兔滴眼50μL,0.5hAPI在视网膜的浓度为1.66±2.08ng/g,在脉络膜的浓度为0.98±0.76ng/g,在巩膜的浓度为9.40±6.41ng/g。

[0119] 透射电镜分析粒径为雪花状(图2)

[0120] 实施例4、本发明眼用制剂的制备

[0121] 所用物料及比例如表1所示,制备过程(pH调节至6.1)与含量检测同实施例1,得到溶液;调节渗透压至:288mOsmol/kg;

[0122] 粒径检测结果,粒径:284.6nm(53.5%),15.2nm(46.5%)PdI:0.500;HPLC含量检测结果:0.077mg/mL。

[0123] 溶液经孔径0.22μm膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:12.3nm(89.8%),PdI:0.179;HPLC含量检测结果:0.076mg/mL。

[0124] 大鼠眼部吸收实验结果:给大鼠滴眼20μL,0.5h API在大鼠玻璃体的浓度为46.8±36.1ng/g。

[0125] 实施例5、本发明眼用制剂的制备

[0126] 所用物料及比例如表1所示,制备过程(pH调节至6.7)与含量检测同实施例1,得到溶液;

[0127] 粒径检测结果,粒径:106.0nm(91.2%),PdI:0.288;HPLC含量检测结果:0.081mg/mL。

[0128] 溶液经孔径0.22μm膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:97.8nm(98.9%),PdI:0.247;HPLC含量检测结果:0.078mg/mL。

[0129] 溶液在40℃放置1月。溶液外观及含量无明显变化,粒径检测:93.1nm(99.6%),PdI:0.255,HPLC含量检测结果:0.076mg/mL。

[0130] 实施例6、本发明眼用制剂的制备

[0131] 所用物料及比例如表1所示,制备过程(pH调节至6.1)与含量检测同实施例1,得到溶液;

[0132] 粒径检测结果,粒径:19.8nm(99.3%),PdI:0.186;HPLC含量检测结果:0.082mg/mL。

[0133] 溶液经孔径0.22μm膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:20.0nm(98.6%),PdI:0.218;HPLC含量检测结果:0.081mg/mL。

- [0134] 溶液在40℃放置1月。溶液外观及含量无明显变化,粒径检测结果:19.6nm (99.2%),PdI:0.236,HPLC含量检测结果:0.080mg/mL。
- [0135] 实施例7、本发明眼用制剂的制备
- [0136] 所用物料及比例如表1所示,制备过程(pH调节至6.3)与含量检测同实施例1,得到溶液;
- [0137] 粒径检测结果,粒径:20.3nm (95.2%),PdI:0.246;HPLC含量检测结果:0.082mg/mL。
- [0138] 溶液经孔径0.22μm膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:19.2nm (98.3%),PdI:0.198;HPLC含量检测结果:0.081mg/mL。
- [0139] 溶液在40℃放置1月。溶液外观及含量无明显变化,粒径检测结果:18.6nm (98.8%),PdI:0.210,HPLC含量检测结果:0.081mg/mL。
- [0140] 实施例8、本发明眼用制剂的制备
- [0141] 所用物料及比例如表1所示,制备过程(pH调节至6.1)与含量检测同实施例1,得到溶液;
- [0142] 粒径检测结果,粒径:13.3nm (99.4%),PdI:0.305;HPLC含量检测结果:0.083mg/mL。
- [0143] 溶液经孔径0.22μm膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:12.7nm (99.3%),PdI:0.237;HPLC含量检测结果:0.082mg/mL。
- [0144] 实施例9、本发明眼用制剂的制备
- [0145] 所用物料及比例如表1所示,制备过程(pH调节至6.1)与含量检测同实施例1,加氯化钠和山梨醇调节渗透压至284mOsmol/kg,得到溶液;
- [0146] 粒径检测结果,粒径:15.6nm (78.2%),PdI:0.454;HPLC含量检测结果:0.084mg/mL。
- [0147] 溶液经孔径0.22μm膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:14.3nm (89.6%),PdI:0.317;HPLC含量检测结果:0.082mg/mL。
- [0148] 大鼠眼部吸收实验结果:给大鼠滴眼20μL,0.5h API在大鼠玻璃体的浓度为39.5±26.3ng/g。
- [0149] 实施例10、本发明眼用制剂的制备
- [0150] 所用物料及比例如表1所示,API为瑞戈非尼,制备过程与含量检测同实施例1(HPLC检测波长:265nm),得到溶液;含量检测结果:0.048mg/mL。
- [0151] 粒径检测结果,粒径:17.4nm (81.2%),PdI:0.387;
- [0152] 溶液经孔径0.22μm膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:16.3nm (91.2%),PdI:0.342;HPLC含量检测结果:0.046mg/mL。
- [0153] 实施例11、本发明眼用制剂的制备
- [0154] 所用物料及比例如表1所示,API为对甲苯磺酸索拉非尼,制备过程与含量检测同实施例1(HPLC检测波长:255nm),得到溶液;含量检测结果:0.089mg/mL。
- [0155] 粒径检测结果,粒径:19.6nm (88.2%),PdI:0.406;
- [0156] 溶液经孔径0.22μm膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:17.9nm (92.6%),PdI:0.265;HPLC含量检测结果:0.087mg/mL。

[0157] 实施例12、本发明眼用制剂的制备

[0158] 所用物料及比例如表1所示,制备过程 (pH调节至6.3) 与含量检测同实施例1,得到溶液;

[0159] 粒径检测结果,粒径:17.2nm (93.4%), PdI:0.294;HPLC含量检测结果:0.189mg/mL。

[0160] 溶液经孔径0.22 μ m膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:16.7nm (95.8%), PdI:0.243;HPLC含量检测结果:0.186mg/mL。

[0161] 新西兰兔眼部吸收实验结果:给新西兰兔滴眼50 μ L,0.5h API在新西兰兔巩膜的浓度为 5.3 ± 1.5 ng/g。

[0162] 实施例13、本发明眼用制剂的制备

[0163] 所用物料及比例如表1所示,制备过程 (pH调节至6.3) 与含量检测同实施例1,得到溶液;

[0164] 粒径检测结果,粒径:16.1nm (91.3%), PdI:0.276;HPLC含量检测结果:0.185mg/mL。

[0165] 溶液经孔径0.22 μ m膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:15.1nm (95.9%), PdI:0.278;HPLC含量检测结果:0.182mg/mL。

[0166] 新西兰兔眼部吸收实验结果:给新西兰兔滴眼50 μ L,0.5h API在新西兰兔脉络膜的浓度为 1.4 ± 0.7 ng/g。

[0167] 实施例14、本发明眼用制剂的制备

[0168] 所用物料及比例如表1所示,制备过程 (pH调节至6.5) 与含量检测同实施例1,得到溶液;

[0169] 粒径检测结果,粒径:14.5nm (92.5%), PdI:0.258;HPLC含量检测结果:0.193mg/mL。

[0170] 溶液经孔径0.22 μ m膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:14.4nm (98.4%), PdI:0.182;HPLC含量检测结果:0.191mg/mL。

[0171] 新西兰兔眼部吸收实验结果:给新西兰兔滴眼50 μ L,0.5h API在新西兰兔巩膜的浓度为 10.3 ± 5.6 ng/g。

[0172] 实施例15、本发明眼用制剂的制备

[0173] 所用物料及比例如表1所示,制备过程 (pH调节至6.6) 与含量检测同实施例1,得到溶液;

[0174] 粒径检测结果,粒径:13.6nm (97.3%), PdI:0.172;HPLC含量检测结果:0.182mg/mL。

[0175] 溶液经孔径0.22 μ m膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:12.5nm (100.0%), PdI:0.163;HPLC含量检测结果:0.180mg/mL。

[0176] 新西兰兔眼部吸收实验结果:给新西兰兔滴眼50 μ L,0.5h API在新西兰兔玻璃体的浓度为0.244ng/g。

[0177] 实施例16、本发明眼用制剂的制备

[0178] 所用物料及比例如表1所示,制备过程 (pH调节至6.6) 与含量检测同实施例1,得到溶液;

[0179] 粒径检测结果,粒径:14.5nm(94.2%),PdI:0.223;HPLC含量检测结果:0.186mg/mL。

[0180] 溶液经孔径0.22 μ m膜过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:13.0nm(100.0%),PdI:0.163;HPLC含量检测结果:0.181mg/mL。

[0181] 新西兰兔眼部吸收实验结果:给新西兰兔滴眼50 μ L,0.5h API在新西兰兔脑膜的浓度为 3.85 ± 5.00 ng/g。

[0182] 对比例1、

[0183] 所用物料及比例如表1所示,制备过程与含量检测同实施例1,得到溶液;

[0184] 粒径检测结果,粒径:2105nm(100.0%),PdI:0.645;

[0185] 室温静置过夜后制剂中物质凝聚成团产生水油分离现象,说明此制剂稳定性较差。

[0186] 大鼠眼部吸收实验结果:给大鼠滴眼20 μ L,0.5h API在大鼠玻璃体的浓度为 7.87 ± 2.83 ng/g,说明此制剂在眼底浓度较低。

[0187] 对比例2、

[0188] 所用物料及比例如表1所示,制备方法:称取500mg TW-80和500mg羟丙基纤维素(HPC)加入装有40mL纯化水的三角瓶中,搅拌30min,得溶液1,称取50mg阿昔替尼加入100mL的聚丙烯塑料中,加入溶液1,搅拌10min后,加纯化水至50ml,搅拌30min,得混合液,使用分散机将混合液在10000rpm分散3min,(1)采用球磨法:将分散液转入球磨罐加80g湿锆珠(粒径为0.3~0.4mm),再加1mL纯化水冲洗聚丙烯塑料管后汇入球磨罐,然后盖紧球磨罐,在0 $^{\circ}$ C的条件下,转速300rpm研磨2h,研磨结束后,使用G2的玻璃砂芯漏斗过滤,得到乳白色混悬液。

[0189] 粒径检测结果,粒径:280.9nm(100.0%),PdI:0.274;HPLC含量检测结果:0.879mg/mL。

[0190] 溶液经孔径0.22 μ m微孔滤膜加压过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:310.0nm(100.0%),PdI:0.248;HPLC含量检测结果:0.736mg/mL。

[0191] 溶液经121 $^{\circ}$ C灭菌;20min后,溶液分层,说明此制剂经高温加热不稳定。

[0192] 或,(2)采用高压均质法,将混合液用分散机在10000rpm分散3min,停机待泡沫消失后,将分散液转移至高压均质机,控制温度 $15 \pm 5^{\circ}$ C,在压力400Bar左右均质循环3次,然后提高压力至>1300Bar均质循环15次,减压至300Bar均质循环2次后排出,得到均质液,均质液为白色混悬液。

[0193] 粒径检测结果,粒径:295.0nm(100.0%),PdI:0.443;HPLC含量检测结果:0.830mg/mL。

[0194] 溶液经孔径0.22 μ m微孔滤膜加压过滤除菌后,粒径检测结果,粒径:815.7nm(80.7%),PdI:0.736;HPLC含量检测结果:0.025mg/mL。

[0195] 对比例3、

[0196] 所用物料及比例如表1所示,制备过程(pH调节至7.0)同对比例1,得到溶液。室温放置3天,产生沉淀,说明所制备溶液不稳定。

[0197] 对比例4、

[0198] 按照专利申请CN110664757A表8中序号12的记载制备的滴眼剂:5mg阿昔替尼;2mg

吐温80;2mg HPMC E5,加水至50mL,高压均质法,所得滴眼液做大鼠玻璃体滴眼吸收试验,滴眼0.5h API在大鼠玻璃体含量为1.7ng/mL。

[0199] 对比例5、

[0200] 按照专利申请CN110664757A表8中序号13的记载制备的滴眼剂:10mg阿昔替尼;2mg吐温80;2mg HPMC E5,加水至50mL,高压均质法,所得滴眼液做大鼠玻璃体滴眼吸收试验,滴眼0.5hAPI在大鼠玻璃体含量为6.3ng/mL。

[0201] 表1

实施例	表面活性剂 A	乳化稳定剂 B	增黏剂 C	增溶剂 D	API 质量 (mg) E	A/B/C/D/E	体积 mL
[0202] 1	TW-80	PVP K12	HPMC	EL- 40 HLB:13~14	2.5	30/7.2/7.2/480/1	25
2	TW-80	PVP K15	HPMC	PEG-60 氢 化蓖麻油	6	25/6/6/100/1	30

[0203]

3	TW-80	PVP K30	HPMC	EL- 40 HLB:13~14	15	25/6/6/40/1	30
4	TW-80	PVP K17	HPMC	PEG 300	4	195/50/45/27.5/1	40
5	TW-80		PEG6K + CMC-Na	PEG 400	3	200/0/(50+10)/500/1	30
6	TW-80 + P407	-	HA	EL- 40 HLB:13~14	3	(20+10)/0/1/300/1	30
7	TW-80 + P407	-	MC	EL- 40 HLB:13~14	3	(20+10)/0/3/300/1	30
8	TW-20 + P188	-	HPMC	EL- 40 HLB:13~14	3	(50+10)/0/6/100/1	30
9	TW-80 + P188	-	HEC	PEG 400	3	(17+17) /0/25/333/1	30
10	TW-80 + P407	-	MC	EL-40 HLB:13~14	2	(50+10)/0/1/400/1	40
11	TW-80 + P407	-	HPMC	PEG-60 氢 化蓖麻油	3	(40+10)/0/30/350/1	30
12	TW-80	PVP K30	HPMC	EL-40 HLB:13~14	10	130/60/5/240/1	50
13	TW-80	PVP K30	HPMC	EL-40 HLB:13~14	10	130/60/2/240/1	50
14	TW-80	PVP K17	HPMC	EL-40 HLB:13~14	10	130/60/3/240/1	50
15	TW-80	PVP K17	HPMC	EL-40 HLB:13~14	10	130/60/5/240/1	50
16	TW-80	PVP K17	HPMC	EL-40 HLB:13~14	10	130/60/1/240/1	50
对比例 1	TW-80	PVP K12	HPMC	EL- 40 HLB:9~10	2.5	30/7.2/7.2/480/1	25
对比例 2	TW-80	—	HPC	—	50	10/0/10/0/1	50
对比例 3	-	PVP K12	HPMC	PEG-60 氢 化蓖麻油	2	0/6/6/500/1	20

[0204] 说明:PVP K12重均分子量为2500Dalton,PVP K15重均分子量为8000Dalton,

[0205] PVP K17重均分子量为10000Dalton,PVP K30重均分子量为50000Dalton。

[0206] 从上述结果可以看出:本发明实施例滴眼液与采用亲水性弱的增溶剂 (HLB值不大于10) 制备的滴眼剂 (对比例1) 相比,稳定性显著更优;并且,在与对比例1相当的API用量

下,实施例滴眼给药后在大鼠玻璃体内吸收量更高,即本发明滴眼液的药物利用率显著更高;

[0207] 本发明实施例滴眼液与缺少表面活性剂的制剂(对比例3)相比,稳定性也显著更好;

[0208] 本发明实施例滴眼液与对比例2相比,本发明滴眼液是溶液,制剂性状、稳定性更优异,除菌后API含量损失较低;而对比例2的制剂是纳米晶混悬液,生产过程中有晶型转变的风险,影响药物在体内的吸收分布;存放期间有聚集的风险,影响产品质量;并且,对比例2的混悬液在过滤除菌后API含量损失较高,经高温除菌则不稳定出现分层,难以制备得到无菌制剂。

[0209] 进一步地,本发明实施例滴眼液与对比例4和对比例5比较可知,本发明在与对比例相当的API用量(阿昔替尼浓度0.1mg/mL)下,阿昔替尼在玻璃体的吸收量比对比例4和对比例5显著提升,说明本发明滴眼液的药物利用率显著提高。

[0210] 本发明制剂中含有非离子型表面活性剂,它们的化学结构中具有固定的亲水亲脂基团,其亲水亲脂基团的比例决定了它们的HLB值,表面活性剂的亲油或亲水程度可以用HLB值的大小判别(潘卫三主编《药剂学》第三章,化学工业出版社,北京,2017;M.R.Shah et al.,原著,刘颖主译《基于脂质的纳米载体在药物递送和诊断中的应用》第四章,科学出版社,北京,2019;S.S.Smail et al.,Studies on Surfactants,Cosurfactants,and Oils forProspective Use in Formulation of Ketorolac TromethamineOphthalmicNanoemulsions,Pharmaceutics 2021,13,467)。本发明人在研究中发现表面活性剂HLB值>10时,在其他条件相同或相似的情况下制备得到的含有API的滴眼液稳定性更好。所述表面活性剂包括聚山梨酯80(分子量为1130Dalton)、泊洛沙姆407(分子量为11.5KDalton)、PEG-40氢化蓖麻油(分子量为2500Dalton)和增溶剂聚氧乙烯氢化蓖麻油EL-40(分子量为2500Dalton)等,它们的HLB值为13~29。本发明人经过多次试验发现,使用HLB值相近,但分子量有明显差异的一种以上表面活性剂,所得到的滴眼液会比使用一种表面活性剂更稳定。

[0211] 因此,只有在本发明特定的辅料种类和用量组合的基础上,才能得到本发明具有优异稳定性,适于通过0.22 μ m微孔滤膜过滤或/和高温(121 $^{\circ}$ C)无菌处理,且原料药利用率高的滴眼液。

[0212] 综上,本发明提供了一种适于滴眼给药的酪氨酸激酶抑制剂眼用制剂,可以有效将活性成分递送到眼底,治疗眼底血管新生疾病。本发明眼用制剂吸收利用率高,并且粒径小,稳定性好,适于通过微孔滤膜除菌法或/和高温灭菌法制得无菌制剂,具有非常好的临床应用前景。

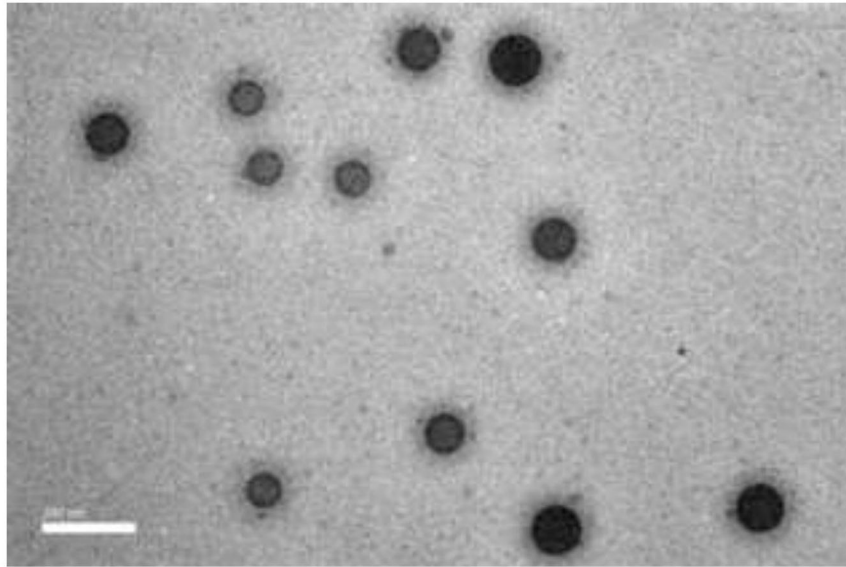


图1

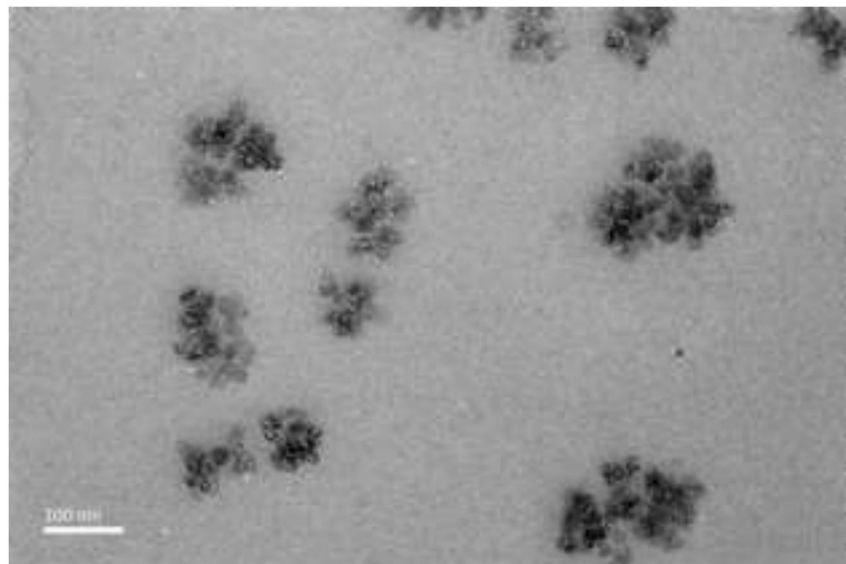


图2