

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580041442. X

[51] Int. Cl.

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 11 月 7 日

[11] 公开号 CN 101068573A

[22] 申请日 2005.12.2

[21] 申请号 200580041442. X

[30] 优先权

[32] 2004.12.2 [33] US [31] 60/632,562

[86] 国际申请 PCT/US2005/043545 2005.12.2

[87] 国际公布 WO2006/060618 英 2006.6.8

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.1

[71] 申请人 爱尔康公司

地址 瑞士哈楠波格

[72] 发明人 W·翁

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

局部用奈帕芬胺制剂

[57] 摘要

本发明公开了奈帕芬胺的局部用混悬液组合物。该组合物尤其适合于局部眼科施用。

1. 可局部施用眼科组合物，其组成基本如下：

a) 0.09-0.11 % (w/v) 奈帕芬胺；

b) 0.4-0.6 % (w/v) 卡波姆；

c) 非离子性表面活性剂；

d) 张力调节剂，其量足以使组合物的同渗质量摩尔浓度为 250-350mOsm/kg；

e) pH 调节剂，其量足以使组合物的 pH 为 7.0-7.8；和

f) 水，

其中组合物任选含有选自防腐剂 and 螯合剂的成分。

2. 权利要求 1 的组合物，其中组合物包含 0.1 % (w/v) 奈帕芬胺。

3. 权利要求 1 的组合物，其中组合物包含 0.5 % (w/v) 卡波姆。

4. 权利要求 1 的组合物，其中卡波姆是与烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇交联的丙烯酸聚合物。

5. 权利要求 1 的组合物，其中非离子性表面活性剂是泰洛沙泊。

6. 权利要求 5 的组合物，其中组合物包含 0.01 % (w/v) 泰洛沙泊。

7. 权利要求 1 的组合物，其中张力调节剂选自金属氯化物盐和甘露醇。

8. 权利要求 7 的组合物，其中张力调节剂包含氯化钠和甘露醇。

9. 权利要求 8 的组合物，其中组合物包含 0.3-0.5 % (w/v) 氯化钠和 2-3 % (w/v) 甘露醇。

10. 权利要求 9 的组合物，其中组合物包含 0.4 % (w/v) 氯化钠和 2.4 % (w/v) 甘露醇。

11. 权利要求 1 的组合物，其中 pH 调节剂选自盐酸和氢氧化钠。

12. 权利要求 1 的组合物，其中组合物的 pH 为 7.3-7.7。

13. 权利要求 1 的组合物，其中组合物含有防腐剂和螯合剂。

14. 权利要求 1 的组合物，其中防腐剂选自卤化苄烷铵；聚季铵盐-1 和二氧化氯。

15. 权利要求 1 的组合物，其中防腐剂是苯扎氯胺。

16. 权利要求 15 的组合物，其中组合物包含 0.005% 苯扎氯胺。

17. 权利要求 1 的组合物，其中螯合剂选自乙二胺四乙酸二钠；乙二胺四乙酸三钠；乙二胺四乙酸四钠；和哌嗪五乙酸盐。

18. 权利要求 17 的组合物，其中组合物包含 0.001-0.1% (w/v) 乙二胺四乙酸二钠。

19. 治疗患者眼科炎性病征的方法，包括向患者局部施用权利要求 1 的组合物。

20. 可局部施用的眼科组合物，其组成基本如下：

- a) 0.1% (w/v) 奈帕芬胺；
- b) 0.5% (w/v) 卡波姆；
- c) 0.01% (w/v) 泰洛沙泊；
- d) 0.4% (w/v) 氯化钠；
- e) 2.4% (w/v) 甘露醇；
- f) pH 调节剂，其量足以使组合物的 pH 为 7.3-7.7；
- g) 0.005% (w/v) 苯扎氯胺；
- h) 0.01% 乙二胺四乙酸二钠；和
- i) 纯化水。

局部用奈帕芬胺制剂

发明背景

本发明涉及可局部施用的奈帕芬胺眼科制剂。本发明的制剂是混悬液组合物。

奈帕芬胺也被称为 2-氨基-3-苯甲酰基苯基乙酸。奈帕芬胺和 3-苯甲酰基苯基乙酸的其他酰胺和酯衍生物治疗眼科炎症和疼痛的局部用途公开在 U.S. 专利 5475034 中。根据 '034 专利，含有 3-苯甲酰基苯基乙酸衍生物的组合物可配制为各种局部可施用的眼科组合物，如溶液、混悬液、凝胶或软膏。该组合物任选含有防腐剂如苯扎氯胺和增稠剂如卡波姆、羟乙基纤维素或聚乙烯醇。

发明概述

本发明的组合物是奈帕芬胺的水性混悬液组合物。该组合物含有 0.09-0.11% (w/v) 奈帕芬胺。该组合物基本上由奈帕芬胺、卡波姆、非离子性表面活性剂、张力调节剂、pH-调节剂、纯化水和任选的防腐剂和螯合剂组成。

发明详述

除非另外指示，所有成分的浓度以%重量/体积单位(%w/v)表示。

奈帕芬胺是已知化合物。其可通过已知方法制备。参见例如 U.S. 专利 5475034 和 4313949。本发明的组合物含有 0.09-0.11% 奈帕芬胺，优选 0.1% 奈帕芬胺。

除奈帕芬胺外，本发明的混悬液组合物还含有卡波姆作为增稠剂或物理稳定性增强剂。适合用于本发明的卡波姆还被称为“羧乙烯基聚合物”或羧聚乙烯。它们自 Noveon, Inc. (Cleveland, Ohio) 市售可得，以商品名

Carbopol®(卡波普)销售。卡波普聚合物是交联丙烯酸类聚合物。它们与烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇交联。卡波普共聚物是丙烯酸的聚合物，其用C₁₀₋₃₀烷基丙烯酸酯修饰并与烯丙基季戊四醇交联。用于本发明组合物中的优选的卡波姆是与烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇交联的丙烯酸聚合物，其以 Carbopol®974P 市售可得。本发明组合物中卡波姆的浓度通常为 0.4-0.6%，优选 0.5%。

本发明的组合物还含有眼科可接受的非离子性表面活性剂。已知许多眼科可接受的非离子性表面活性剂。适合的非离子性表面活性剂包括但不限于泰洛沙泊；聚氧乙烯失水山梨酯如聚山梨酯 20、聚山梨酯 60 和聚山梨酯 80；聚乙氧基化蓖麻油 Cremophor EL；聚乙氧基化的氢化蓖麻油如 HCO-40；和泊洛沙姆。最优选的表面活性剂是泰洛沙泊。在泰洛沙泊的情况下，表面活性剂通常含量为 0.001-0.05%，优选 0.01%。

除了奈帕芬胺、卡波姆和非离子性表面活性剂之外，本发明的组合物还含有眼科可接受的张力调节剂。眼科可接受的张力调节剂包括但不限于金属氯化物盐和非离子性张力调节剂如甘露醇。优选的金属氯化物盐为人类泪液中可见的那些，如氯化钠、氯化钾、氯化钙和氯化镁。本发明组合物中所含张力调节剂的量是足以使组合物的同渗质量摩尔浓度为约 250-350mOsm/kg、优选 270-315mOsm/kg 的量。最优选氯化钠和甘露醇的组合。对于其中张力调节剂是氯化钠和甘露醇的组合的最优选的实施方案，氯化钠的量优选为 0.3-0.5%，甘露醇的量为 2-3%，最优选的氯化钠的量为 0.4%，最优选的甘露醇的量为 2.4%。

本发明的组合物的 pH 为 7.0-7.8。优选地，组合物的 pH 为 7.3-7.7，最优选 7.5。组合物含有眼科可接受的 pH 调节剂，以获得所需 pH。眼科可接受的 pH 调节剂是已知的，包括但不限于盐酸(HCl)和氢氧化钠(NaOH)。

本发明的组合物任选含有眼科可接受的防腐剂成分。眼科可接受的防腐剂成分是已知的，包括但不限于卤化苄烷铵(benzalkonium halide)如苯扎氯胺、聚季铵盐-1 (polyquaternium-1)和二氧化氯。最优选苯扎氯胺和聚

季铵盐-1。在苯扎氯胺的情况下，防腐剂的含量优选为 0.001-0.01%，最优选 0.005%。

螯合剂也任选包含在本发明的混悬液组合物中。适合的螯合剂包括乙二胺四乙酸二钠；乙二胺四乙酸三钠；乙二胺四乙酸四钠；哌嗪五乙酸盐 (diethyleneamine pentaacetate)。最优选乙二胺四乙酸二钠。如果包括螯合剂，其通常含量为 0.001-0.1%。在乙二胺四乙酸二钠的情况下，螯合剂优选以 0.01% 的浓度存在。

以下实施例意欲阐述而非限制本发明。

实施例 1

制备以下表 1A 中所示制剂，并比较它们的体外角膜渗透率。按照 Ke 等人, *Inflammation*, 24(4):371-384(2000)所述方法，使用新鲜分离的兔角膜于灌注浴中评价角膜渗透率。角膜渗透结果示于表 1B 中。

表 1A

成分	制剂	
	A	B
	% (w/v)	% (w/v)
奈帕芬胺	0.1	0.1
Carbopol 974P	0.35	0.5
氯化钠	0.4	0.4
甘露醇	2.4	2.4
泰洛沙泊	0.01	0.01
乙二胺四乙酸二钠	0.01	0.01
苯扎氯胺	0.01	0.01
NaOH/HCl	适量至 pH7.5	适量至 pH7.5
纯化水	适量至 100	适量至 100

表 1B

制剂	角膜渗透率(nM/min)(平均±SD)
A	10.7±0.6(n=4)*
B	17.2±1.2(n=4)*

*统计学显著差异(p < 0.001)。

实施例 2

制备以下表 2A 中所示制剂并比较它们的体外角膜渗透率。角膜渗透结果示于表 2B 中。

表 2A

成分	制剂		
	C	D	E
	% (w/v)	% (w/v)	% (w/v)
奈帕芬胺	0.3	0.3	0.3
Carbopol 974P	0.35	0.35	0.5
氯化钠	0.4	0.4	0.4
甘露醇	2.4	2.4	2.4
泰洛沙泊	0.01	0.01	0.01
乙二胺四乙酸二钠	0.01	0.01	0.01
苯扎氯胺	0.005	0.01	0.01
NaOH/HCl	适量至 pH7.5	适量至 pH7.5	适量至 pH7.5
纯化水	适量至 100	适量至 100	适量至 100

表 2B

制剂	角膜渗透率(nM/min)(平均±SD)
C	63.8±8.9(n=4)*
D	65.2±15.0(n=3)*
E	61.4±10.5(n=5)*

*制剂 C、D 和 E 之间无显著性差异。

实施例 3

制备以下表 3A 中所示制剂并比较它们的体外角膜渗透率。角膜渗透结果示于表 3B 中。

表 3A

	制剂		
	F	G	H
成分	%(w/v)	%(w/v)	%(w/v)
奈帕芬胺	0.1	0.1	0.1
Carbopol 974P	0.35	0.35	0.5
氯化钠	0.4	0.4	0.4
甘露醇	2.4	2.4	2.4
泰洛沙泊	0.01	0.01	0.01
乙二胺四乙酸二钠	0.01	0.01	0.01
苯扎氯胺	0.005	0.01	0.01
NaOH/HCl	适量至 pH7.5	适量至 pH7.5	适量至 pH7.5
纯化水	适量至 100	适量至 100	适量至 100

表 3B

制剂	角膜渗透率(nM/min)(平均±SD)
F	13.9±4.4(n=4)*
G	9.9±5.87(n=4)*
H	20.8±2.4(n=5)*

*制剂 F 和 H 之间存在统计学显著差异(p=0.02)

*制剂 G 和 H 之间存在统计学显著差异(p=0.007)

制剂 F 和 G 之间无统计学显著差异。

实施例 4

制备以下表 4A 中所示制剂并比较它们的体外角膜渗透率。角膜渗透结果示于表 4B 中。

表 4A

成分	制剂	
	I	J
	% (w/v)	% (w/v)
奈帕芬胺	0.1	0.1
Carbopol 974P	0.35	0.5
氯化钠	0.4	0.4
甘露醇	2.4	2.4
泰洛沙泊	0.01	0.01
乙二胺四乙酸二钠	-	-
苯扎氯胺	-	-
NaOH/HCl	适量至 pH7.5	适量至 pH7.5
纯化水	适量至 100	适量至 100

表 4B

制剂	角膜渗透率(nM/min)(平均±SD)
I	12.0±1.9(n=4)*
J	18.3±2.2(n=4)*

*统计学显著差异(p=0.005)。

实施例 1-4 的数据证明：对于奈帕芬胺浓度为 0.3% 的组合物而言，卡波姆的量对于角膜渗透率没有统计学显著的影响。相比之下，对于奈帕芬胺浓度为 0.1% 的组合物，卡波姆的量具有统计学显著影响。对于含有 0.1% 奈帕芬胺的组合物，卡波姆浓度为 0.5% 的组合物与含有卡波姆浓度 0.35% 的组合物相比，具有优异的角膜渗透率。

实施例 5
局部眼科组合物

成分	% (w/v)
奈帕芬胺	0.1
苯扎氯胺	0.005
Carbomer 974P	0.5
泰洛沙泊	0.01
乙二胺四乙酸二钠	0.01
甘露醇	2.4
氯化钠	0.4
NaOH/HCl	适量至 pH7.3-7.7
纯化水	适量至 100

本发明已经参考某些优选实施方案进行描述；但是，应该理解其可以以其他具体形式或其变体实施，只要不偏离其精神和实质特征即可。上述实施方案因此被视为全方位阐述性的而非限制性的，本发明的范围由所附权利要求而非上文描述所示。