

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-529167**(P2004-529167A)**(43) 公表日 **平成16年9月24日(2004.9.24)**(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/573

4 C O 7 6

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/08

4 C O 8 6

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/02

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-586950 (P2002-586950)

(86) (22) 出願日 平成14年4月29日 (2002.4.29)

(85) 翻訳文提出日 平成15年11月7日 (2003.11.7)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/013701

(87) 国際公開番号 W02002/089815

(87) 国際公開日 平成14年11月14日 (2002.11.14)

(31) 優先権主張番号 60/289,337

(32) 優先日 平成13年5月7日 (2001.5.7)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591018268

アラーガン、インコーポレイテッド

ALLERGAN, INCORPORATED

アメリカ合衆国92612カリフォルニア
州アーヴィン、デュポン・ドライブ252
5番

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 稔

(74) 代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(74) 代理人 100103230

弁理士 高山 裕貢

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 殺菌および可溶化ステロイド組成物

(57) 【要約】

水性配合において、シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体と共に親油性薬剤を含んで成る眼用組成物およびその製造法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

pH約5.5～約7.0で配合される、親油性薬剤、カチオン緩衝剤および任意の水溶性ポリマーを含んで成る水性眼用組成物。

【請求項 2】

該カチオン緩衝剤が、ヒスチジンおよびビス - トリスから成る群から選択される請求項1に記載の水性組成物。

【請求項 3】

該カチオン緩衝剤がヒスチジンである請求項2に記載の水性組成物。

【請求項 4】

該薬剤がプレドニゾロンである請求項1～3のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項 5】

親油性薬剤、シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体、および水溶性ポリマーを含んで成る包接複合体の製造方法であって、

a) 該薬剤、シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体、およびポリマーを、約7.0未満のpKaを有するカチオン緩衝剤中で混合する工程；

b) 工程a)の混合物を、約100 ～約140 の温度で約5分～約30分間加熱する工程を含んで成る方法。

【請求項 6】

該シクロデキストリン誘導体がSBEシクロデキストリンである請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

該緩衝剤がアミン緩衝剤である請求項5に記載の方法。

【請求項 8】

該緩衝剤がヒスチジンである請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

該緩衝剤がビス - トリスである請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

該薬剤がプレドニゾロンである請求項5～9のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 11】

明細書に開示したいずれか1つの態様による眼用プレドニゾロン組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は殺菌および可溶化ステロイド組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

眼は、中枢神経系の他の部分と同様に、限定的な再生能力しか有していない。従って、多くの眼の疾患および損傷は治療が難しい。現在、網膜光損傷、網膜虚血誘発眼損傷、加齢性黄斑変性、およびフリーラジカル仲介疾患及び/又は損傷についての真に有効な治療法がない。これらの変性および損傷のいくつかは、光受容体細胞の不可逆的破壊を生じ、従って、予防が唯一の可能な処置の選択肢である。網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞および緑内障に関連した虚血再灌流障害の結果として、視力低下も生じる。

【0003】

多くの眼変性は、例えば糖尿病性網膜症およびループス網膜症のように、他の一次疾患に続発性である。例えば角膜変性は、通常、遺伝性ではなく、中年またはそれ以降に、加齢、炎症、外傷および全身性疾患の一次発現に二次的な病変を伴って生じる。

【0004】

さらに、眼は、毒性細菌によって起こる感染に特に攻撃されやすい。最も頻繁に遭遇する細菌感染は、細菌性角膜炎、細菌性結膜炎および細菌性眼瞼炎であると考えられる。最も重大な眼ウイルス感染は、ヘルペスウイルス科 (HSV - 1、HSV - 2、水痘 - 帯状疱疹ウイル

10

20

30

40

50

ス、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス）によって起こる。いくつかの眼組織（例えば、角膜、水晶体および硝子体）は間葉細胞をほとんど有さず、無血管であり、従って、感染を極めて受けやすい。変性損傷（例えば、病変）または物理的外傷（例えば、裂傷）によって既に傷つけられた眼組織は、細菌およびウイルスを容易に進入させる。例えば、感染は表面または穿通角膜損傷に続いて起こり、損傷原因の種類、および外傷から治療までの時間は、感染の種類および程度を決定する要因となることが多い。真菌感染は、植物に関係した表面損傷に見られる。競合するもう1つの考慮すべき問題は、眼の損傷および/または感染に使用されるある種の治療薬は、宿主の免疫防御機構をも抑制し、それによって眼が他の種類の感染を受けやすくなることである。

【0005】

10

眼の炎症は、組織損傷の非特異的結果である。炎症反応を誘発するいくつかの薬剤が存在するが、微生物（細菌、ウイルスまたは真菌）感染および種々の免疫学的状態（例えば、過敏症、アレルギーおよび自己免疫）が、眼の炎症の最も一般的な原因である。化学的および熱的損傷に関連した炎症は、眼、特に角膜に、極めて破壊的な結果をもたらす。角膜への物理的外傷は、眼内炎症、緑内障を生じる癒着、および二次膜形成を伴う場合がある。コラーゲンは、角膜の主要構造タンパク質である。炎症に対する正常な宿主反応は、マトリックス分解酵素（例えばコラーゲナーゼ）を放出してコラーゲンの分解をもたらす、多形核（PMN）白血球または角膜線維芽細胞を産生する。さらに、正常な角膜上皮は、潜在性または活性コラーゲナーゼを含有しない。しかし、眼への化学的損傷後、これらの細胞は分解酵素を産生することが知られている。他の高分子、例えばプロテオグリカンおよび他のグリコプロテインも分解される。新性血管形成は、大部分の眼炎症反応の続発症である。トラコーマのような慢性の眼炎症、および穿通角膜損傷の結果として起こる炎症は、角膜に瘢痕を生じる。これは、炎症細胞の存在によって増加した、角膜および結膜組織線維芽細胞によるコラーゲン産生増加に帰因する。実質瘢痕（例えば、実質浮腫による）は、光散乱を防止するのに必要な膠原線維の配列およびスペーシングを妨げ、基質透明性を減少させる。

20

【0006】

炎症反応は、視力低下の原因になることが多い角膜潰瘍（潰瘍性角膜炎）の主要症状である。角膜腫瘍は、いくつかの原因を有し、主として、ウイルス感染（例えば、単純ヘルペスは最も一般的であり、米国における角膜盲の主要原因である）または細菌感染（シュードモナス種）、化学薬品（例えば、アルカリ熱傷）および熱傷害、およびビタミンAおよびタンパク質欠乏症を原因とする。コラーゲンの酵素的分解は、腫瘍形成の主要な変性状態である。腫瘍は、治療されなければ、結果的に、角膜穿孔、不透明瘢痕組織の形成および血管浸潤の1つまたはそれ以上を生じ、最終的に失明する。炎症反応は、細菌、ウイルスまたは寄生虫に由来する非潰瘍性角膜炎（および角膜実質炎）においても起こる。潰瘍性細菌性角膜炎ほど頻繁ではないが、角膜実質炎は、開発途上国における視覚傷害の重大な原因であり、その主原因は *T. pallidum*（梅毒細菌）および *Borrelia burgdorferi*（ライム病）である。

30

【0007】

例えば近視および乱視の治療のために、角膜湾曲を変化させることを目的とする屈折外科法は、いくつかの角膜成分、例えば、上皮細胞およびそれらの付着構造物、ボーマン層および前支質の分裂を生じる。カッティング器具を使用する切開法（例えば、放射状角膜切開（RK））は、切開部に近接する細胞の多くの層を必ず傷つけ、従って、瘢痕形成を伴わない創傷治癒能力を損なう。眼手術における紫外線または非紫外線発光レーザーの使用（例えば、エキシマレーザー角膜切除術、光学的角膜屈折矯正手術（PRK）およびレーザー・イン・シトウ角膜曲率形成術（LASIK））は、切開処置の間の細胞破壊の程度を最小限にし、手術部位の創傷治癒能力を増加させる。しかし、レーザーがカッティング器具より優れているとしても、矯正レーザー法の主な欠点は、光散乱をもたらす「角膜濁り」または曇りを生じることである。なぜ曇りが生じるかについて多くの理由が推測されているが、主な理論は、曇りは不適切な創傷治癒から生じる瘢痕であるという理論である。不適切

40

50

なコラーゲン修復および/または配列、炎症、および角膜の不適切な上皮細胞被覆は、瘢痕形成に作用すると考えられる。レーザー法の他の欠点は、それらが、DNA損傷、酵素不活性化および脂質過酸化のようなフリーラジカル仲介細胞損傷のカスケードを作動させて、創傷治癒および術後角膜濁りの発生に影響しうる角膜毒性を生じることである。

【0008】

眼変性、物理的および化学的外傷性眼損傷および眼炎症の続発症を治療する多くの治療法および治療薬が、長年にわたり開発されている。これらの多くは有効であることがわかっており、損傷した眼組織に許容される水準の治療および修復を与えるが、他のものは、既に障害のある/損傷した眼をさらに脆弱化する許容されない副作用を有する(例えば毒性)。例えば、コルチコステロイドは、角膜の瘢痕形成および炎症を減少させるのに局所的に使用されている。しかし、それらは細菌増殖または潰瘍再発を増加させることが既知である故に、それらの使用は問題が多いと考えられている。多くの抗生物質(例えば、
-
ラクタムおよびある種のフルオロキノロン類)は、十分に許容されるものでないか、毒性を生じるか、または中等度の有効性である。

10

【0009】

自己免疫性眼疾患、例えばブドウ膜炎の治療における免疫抑制剤の使用は、骨髄機能低下、血小板減少、出血、吐き気、嘔吐および口内炎を包含する多くの重大な副作用が生じる故に問題である。眼の変性、損傷、外科性外傷および不随炎症の一次および二次続発症の処置に有効であることがわかっている薬剤を包括的および網羅的に示すものではないが、代表的な種類の化合物は、抗菌剤(例えば、広域スペクトル抗生物質)、抗ウイルス薬、
-
非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド類、コラーゲナーゼ阻害薬、コリン作用薬、毛様体
菌麻痺薬および創傷治癒調節剤を包含する。

20

【0010】

眼炎症の治療に有効であることがわかっている薬剤は、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニソン、フルオロメトロン、ベタメタゾンおよびヒドロコルチゾンを包含するステロイド類であるが、それらに限定されない。眼疾患の治療用化合物として有効性を有する多くのステロイド類を包含する多くの化合物は、ほぼ中性pH値において水溶液状態で溶解性を殆ど有さない疎水性化合物である。そのような化合物のいくつかは、いずれかのイオン化可能基を荷電させるために約6.8~約7.8より高いかまたは低いpH値で配合され、そのようなpH値で配合された眼用液剤または懸濁剤は、一般に患者に刺激性である。さらに、
-
得られた荷電薬剤は、対応する非荷電薬剤と比較して、角膜上皮に浸透しにくく、従って、その治療効果を伝えるのには低有効性である。

30

【0011】

疎水性薬剤の溶解性を増加させる方法は一般に、薬剤を、懸濁剤または乳剤として配合することを含む。局所投与眼用液剤の短い滞留時間を考慮すれば、懸濁剤は、薬剤の飽和溶液の調製を必要とし、該溶液において、溶液状態の化合物は、溶液の温度が上がるまで溶解することができないか、または、角膜上皮を通る輸送による溶液からの薬剤の喪失が、より多くの固体薬剤の溶解を可能にするという点において、有効性が限られる。これらの両結果は、かなりの時間を要し、その間に涙管および鼻涙管からの排出によって失われる溶液の量はかなり多く、治療薬の生物学的利用能を減少させる。

40

【0012】

乳剤(エマルジョン)は、それぞれ、疎水性治療薬が、水性相に懸濁した脂質小球に溶解しているか、または水性相の懸濁小滴を囲む油相に溶解している、水中油型または油中水型のいずれかから成る。治療薬の局所眼輸送用の大部分の乳剤に共通する問題は、投与後しばらくの間、眼の刺激および視野のかすみを生じることである。

【0013】

比較的最近、シクロデキストリンと称されるバレル型環状少糖類の物質は、包接複合体の形成によってある種の薬剤の生理化学的特性を向上させることが示された。シクロデキストリン(CD)は、6、7または8個のグルコース単位から成り、これらのシクロデキストリンはそれぞれ、
-
またはシクロデキストリンと称される。シクロデキストリン分子の

50

構造により、「バレル」の内側は疎水性であり、分子の外側はイオン性である。ある種のシクロデキストリン誘導体において、1個またはそれ以上のグルコース単位が、ヒドロキシプロピル（HP）基またはスルホブチルエーテル（SBE）基のような種々の基で置換されている場合がある。そのような置換は一般に、CD分子の外側に見られる。

【0014】

CDは、貧水溶性薬剤の水への溶解性および安定性を増加させることが示された。Loftssonら、Advanced Drug Delivery Reviews 36: 59 - 79 (1999) 参照；この文献および本明細書に引用されている全ての文献は、特に除外されない限り、参照として本明細書に組み入れられる。即ち、薬剤ピロカルピン、セチリジン、ヒドロコルチゾンおよびデキサメタゾンの水安定性は、これらの薬剤をシクロデキストリン誘導体と組み合わせて配合することによって増加することが示された。

10

【0015】

シクロデキストリン分子のバレル内への薬剤の封鎖は、薬剤の溶解性を増加させるが、CD - 薬剤複合体は角膜そのものに浸透しないと考えられるので、治療有効性を得るためには、角膜上皮を薬剤が通過することを可能にするのに充分効果的に、CDから薬剤が放出されることも必要である。例えば、実験的証拠は、ピロカルピンとSBE4 - CDとの複合体化は、水溶液におけるピロカルピンの溶解性を増加させるにもかかわらず、該複合体を角膜に浸透できなくすることを示している（上記文献70頁）。

【0016】

複合体化に使用されるCDの量は、毒物学的、浸透圧および生物学的利用能の理由から、できるだけ少なくすべきである。治療的不活性の水溶性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン（PVP）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）のようなセルロース誘導体を、複合体形成を促進する補助剤として使用することが示されている（上記文献参照；米国特許第5324718号も参照）。そのようにして複合体形成を促進することは、最終的に使用される眼用配合物に、より少ないCDを使用しうることを意味する。

20

【0017】

CDおよびポリマーを使用する複合体形成を最適に促進するには、120℃またはそれ以上の温度での熱の適用が必要となると考えられる。しかし、溶解性および複合体形成を促進するのに使用される熱そのものが、薬剤の分解および安定性減少を生じうる。従って、製造工程において付加工程を必要とするにもかかわらず、薬剤CD - ポリマー複合体の形成後に、薬剤を添加する場合が多い（米国特許第5324718号参照）。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

これらの理由から、眼用のCD - ポリマー - 薬剤複合体の新規な製造法が必要とされている。1つのそのような方法は、高温への暴露の際に、活性薬剤を保護し安定化することである。他のそのような方法は、熱を適用せずに、高効率な複合体形成法を提供することである。さらに、新規自己安定化治療組成物も有効であり、該組成物は、オートクレーブ処理または他の高温暴露の間に活性薬剤とCDおよび水溶性ポリマーとを複合体化する際に、活性薬剤を保護する。

40

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明は、低い水安定性を有する薬剤を安定化し、可溶化し、生物学的利用能を増加する方法および組成物に関する。1つの態様において、増加した快適性を有し、治療効果が有効に得られるように活性薬剤を輸送することができる局所眼用液剤として、薬剤を配合する。好ましい態様において、活性薬剤はステロイドであり、特に好ましい態様において、ステロイドはプレドニゾロンである。

【0020】

本発明の眼用組成物は、薬剤、セルロース誘導体（例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）のような水溶性ポリマー、およびカチオン緩衝剤との複合

50

において、シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を使用している。好ましくは、カチオン緩衝剤は、アミン緩衝剤であり、僅かに酸性の範囲、例えばpH約5.0～約7.0、より好ましくは約6.0のpKaを有する。緩衝剤は、好ましくは、ヒスチジンまたはビス-トリス緩衝剤から選択される。そのような組成物は、燐酸塩緩衝剤のようなアニオン緩衝剤中で薬剤を配合する場合より、有意に減少した分解および安定性減少を伴って、高熱において薬剤-CD包接複合体として配合することができる。

【0021】

他の態様において、本発明は、シクロデキストリン、薬剤および任意に水溶性ポリマーを含んで成る溶液の超音波処理によって、そのような包接複合体を形成することを含む。そのような複合体化は、オートクレーブ処理によって適用されるような高熱を使用せずに行うことができる。この場合、イオン化形態において陽イオンであるか陰イオンであるかに関係なく、あらゆる好適な一般的緩衝剤（燐酸塩緩衝剤以外）を使用することができる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

1つの態様において、本発明は、眼用局所輸送用の親油性薬剤の配合方法であって、そのような薬剤を水溶液に可溶化する補助剤としてシクロデキストリンを使用する配合方法に関する。限定するものではないが、そのような薬剤は、下記の親油性薬剤から選択しうる：シプロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、セファゾリン、トブラマイシン、ゲンタマイシン、アミノグリコシド、ペニシリン、半合成ペニシリン、アモキシシリン、アンピシリン、カルペニシリン、チカルシリン、メズロシリン、セファロスポリン、バンコマイシン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、クリンダマイシン、リファンピン、バシトラシン、ポリミキシン、スペクチノマイシン、スルホンアミド、トリメトプリム、スーパーオキシドジスムターゼ、アスタキサンチン、カンタザンチン、-カロチン、ゼアキサンチン、ルテイン、-トコフェロール、アスコルビン酸、グルタチオン、亜セレン酸、セレン酸ナトリウム、アシクロビル、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ビダラビン、トリフルリジン、プロモビニルデオキシウリジン、アジドチミジン、アマンタジン、リマンタジン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン、-ヒドロキシ酸、-ヒドロキシ酸、-ケト酸、-ケト酸、ケトロラク、インドメタシン、フルルビプロフェン、ロクソプロフェン、ジクロフェナク、アトロピン、ピロカルピン、カルバコール、フィゾスチグミン、フェニレフリン、アセタゾラミド、マレイン酸チモロール、フィブロネクチンおよびピントロネクチンならびにそれらの類似体またはフラグメント、アセチルシステイン、またはそれらの混合物。

20

30

40

【0023】

シクロデキストリンは、天然シクロデキストリンまたはそれらの合成誘導体から選択しうる。シクロデキストリンは、外表面にヒドロキシル基および中心に空洞を有する環状少糖類である。それらの外表面は親水性であり、従って、それらは一般に水に可溶性であるが、空洞は親油性を有する。最も一般的なシクロデキストリンは、6、7および8個の-1,4-結合グルコース単位からそれぞれ成る-シクロデキストリン、-シクロデキストリンおよび-シクロデキストリンである。これらの単位の数空洞の大きさを決定する。

【0024】

いくつかの一般的なシクロデキストリン誘導体は、アルキル化（例えば、メチル-およびエチル--シクロデキストリン）、またはヒドロキシル基のヒドロキシアルキル化（例えば、-、-および-シクロデキストリンのヒドロキシプロピル-およびヒドロキシエチル-誘導体）、または第一ヒドロキシル基の糖類での置換（例えば、グルコシル-およびマルトシル--シクロデキストリン）によって形成されるが、それらに限定されない。ヒドロキシプロピル--シクロデキストリン、および-シクロデキストリンへのプロピレンオキシド付加によるその製造、ならびにヒドロキシエチル--シクロデキストリン、および-シクロデキストリンへのエチレンオキシド付加によるその製造は、20年以上も前に、Grameraらの特許（1969年8月発行の米国特許第3459731）に開示されて

50

いる。シクロデキストリンは一般に、約10wt%～約30wt%の濃度で存在する。

【0025】

ある態様において、本発明は、任意成分または必須成分として、約0.1wt%～約5wt%で存在する水溶性ポリマーを、複合体形成における補助剤として含む。そのような水溶性ポリマーの例は、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等である。配合する際に、薬剤-CD-ポリマー複合体を、高熱（例えばオートクレーブ処理による）において、アミン緩衝剤のようなカチオン緩衝剤中で形成しうる。そのような緩衝剤は、ヒスチジン緩衝剤またはビス-トリス緩衝剤を包含するがそれらに限定されない。これは、プレドニゾロンのようなステロイドを配合する場合に特に有益である。緩衝剤濃度は、約10mM～約50mM、好ましくは約20mMである。

10

【0026】

他の態様において、本発明は、ポリマーを使用しまたは使用せずに、好ましくは高エネルギープローブソニケーターを使用して、超音波処理によって、薬剤-シクロデキストリン複合体を形成する方法を含む。より大きい規模のロットについては、高圧高キャピテーション超音波ホモジナイザーが、商業的に入手可能であり、使用しうる。

【0027】

本発明の他の態様は、シクロデキストリンに基づく薬剤配合物を安全かつ効果的に保護し、貯蔵寿命を増加させるための、安定化した二酸化塩素（例えば、Allergan, Inc. によって商品名Purite（登録商標）で市販されている安定化した二酸化塩素の形態）と組み合わせた硼酸/硼酸钠リウム緩衝剤系の使用を含む（参照として本明細書に組み入れられる国際特許出願公開第W0 00/12137号参照）。

20

【0028】

【実施例】

下記の実施例は、本発明を例示するものであって限定するものではなく、本発明は請求の範囲によってのみ限定される。

【実施例1】

【0029】

可溶性酢酸プレドニゾロン（PA）の眼投与用のシクロデキストリンに基づく配合物を最適化するために、下記の方法を使用して、PAの眼用配合物、およびそのような配合物を製造する方法を評価した。

30

【0030】

セルロースポリマー（HPMC）を添加する場合としない場合の両方の、5つの - シクロデキストリン（CD）誘導体とPAとの複合体化を評価した。 - シクロデキストリンは、メチル - - シクロデキストリン、HP - CDおよびSBE - CDであり、該SBE - CDは1分子につき平均12、7または4個の基で置換されていた。

【0031】

包接複合体を製造する方法は下記の通りであった：（I）25 で72時間の急速攪拌、（II）回転子/固定子ホモジナイザーを使用する60 での高剪断処理、（III）高エネルギープローブソニケーターでの短時間の超音波処理、および（IV）密閉ボロシリケートガラスバイアルにおける121 で10分間のオートクレーブ処理。全ての場合に、複合体形成の前に、等モル濃度のPAを、希釈（20mM）水性緩衝剤中のCDの10%溶液に添加した。処理後、少量を濾過して（0.45μm）、可溶性複合体化PA、および加水分解物、非エステル化プレドニゾロン（P）をHPLC分析に付した。

40

【0032】

配合物は下記の通りであった：

【表1】

成分	g / 100mL
シクロデキストリン	10.0
HPMC	0.5
酢酸プレドニゾン	0.5
硼酸	0.8
硼酸钠ナトリウム	0.035
Purite	0.005
HCl	pH7に調節

【0033】

10

結果は下記の通りであった。試験した - CD誘導体の中で、メチル体は、断然有効な可溶化剤であった（PA / CDモル比）。40%の有効性に過ぎなかったが、ヒドロキシプロピル（HP）体は優れた毒性プロフィルを有していた。PAに対するスルホブチルエーテルCDの親和性は、置換度が減少する（12、7、4）と共に増加したが、HPほど高くなかった。

【0034】

各方法について観測された複合体化効率は、次の通りであった：IV > II = III > I。オートクレーブ処理の間に、0.1%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の存在下に、複合体化が約70%（4.6mg / mLへ）増加したが、他の被験ポリマーでは増加しなかった。オートクレーブストレスは、PA加水分解の緩衝剤触媒作用についての迅速スクリーニングを可能にした。燐酸塩は、酢酸塩緩衝剤または非緩衝剤対照と比較して、加水分解を約

20

【実施例2】

【0035】

酢酸プレドニゾン（PA）を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の存在下に、5%過剰のヒドロキシプロピル（HP） - シクロデキストリン（CD）またはスルホブチルエーテル4（SBE4） - シクロヘキストリンによって可溶化する。平均分子置換4のSBE4は、PAへの高結合能力およびイオン強度への低寄与により、好ましい誘導体である。HPMCは、溶液粘度を増加させ、薬剤 - CD複合体の安定性を増加させる両方の作用をする。PA加水分解の速度を最小限にし、患者の快適性を維持するために、20mMヒスチジン緩衝剤系を使用して、溶液をpH6に調節する。高電子密度を有する緩衝剤塩、例えば燐酸塩は、PA加

30

【0036】

好ましい配合は下記の通りである：

【表2】

成分	g / 100mL
シクロデキストリン	10.0
HPMC	0.5
酢酸プレドニゾン	0.5
ヒスチジン（20mM）	
PHMB（1ppm）	
HCl	pH6.0に調節

40

【0037】

この配合物を、密閉ボロシリケートガラスバイアルにおいて121 で10分間オートクレーブ処理し、次に、室温に冷却し、少量を採って、複合体化薬剤およびいずれかの分解生成物のHPLC分析に付す。

【0038】

結果は、実施例1の配合物と比較して、この配合物が、複合体を高温で形成した場合に、プレドニゾンの安定化および分解防止においてより有効であることを示す。重要な要素は、約7.0未満のpHでの配合、およびカチオン緩衝剤、この場合はヒスチジンの使用であ

50

る。

【 0 0 3 9 】

本発明の他の態様は、請求の範囲に記載されている。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/089815 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 31/573, 9/08, 47/48 (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/13701 (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 29 April 2002 (29.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/289,337 7 May 2001 (07.05.2001) US
- (71) Applicant: ALLERGAN, INC. | /USJ; 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).
- (72) Inventor: LYONS, Robert, T.; 27164 Woodbluff Road, Laguna Hills, CA 92653-7533 (US).
- (74) Agents: FISHER, Carlos, A. et al.; Allergan, Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/089815 A2

(54) Title: DISINFECTING AND SOLUBILIZING STEROID COMPOSITIONS

(57) Abstract: Methods and ophthalmic compositions comprising a lipophilic drug in aqueous formulation with cyclodextrin or a cyclodextrin derivative.

Disinfecting and Solubilizing Steroid Compositions

This application claims priority under 35 U.S.C. §119(e)(1) to provisional application number 60/289,337, filed May 7, 2001, which is hereby incorporated by reference herein.

Background of the Invention

The eye, like other parts of the central nervous system, has limited regeneration capability. Thus, many ocular diseases and injuries are difficult to treat. Presently, there are no truly effective treatments for, for example, retinal photic injury, retinal ischemia-induced eye injury, age-related macular degeneration, and free-radical-mediated diseases and/or injuries. Certain of these degenerations and injuries result in the irreversible destruction of the photoreceptor cells; therefore prophylaxis is the only viable option for management. Loss of vision also arises as a result of ischemia-reperfusion injury that is associated with retinal arterial occlusion, retinal venous occlusion, and glaucoma.

Many ocular degenerations are secondary to other primary compromising conditions, for example, diabetic retinopathy and lupus retinopathy. Corneal degenerations, for example, are usually not inherited, but occur in mid-life or later with lesions that are secondary to primary manifestations of aging, inflammation, trauma, and systemic disease.

The eye is also particularly vulnerable to infection caused by virulent bacteria. The most frequently encountered bacterial infections are believed to be bacterial keratitis, bacterial

conjunctivitis, and bacterial blepharitis. The most significant ocular viral infections are caused by the family of herpesviruses (HSV-1, HSV-2, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus.) Some ocular tissues (e.g., cornea, lens, and vitreous) are avascular with few mesenchymal cells and therefore are highly susceptible to infection. Ocular tissue already compromised due to degenerative injury (e.g., lesions) or physical trauma (e.g., laceration) affords easy entrance to bacteria and viruses. For example, infection can follow superficial or penetrating corneal injury, and the type of offending matter and the time between trauma and therapy are oftentimes determinative of the type and extent of infection. Fungal infection can be seen in surface injuries involving vegetable matter. Another competing consideration is the fact that certain therapeutic agents used to treat ocular injury and/or infection also suppress the host's immunologic defense mechanism, thus rendering the eye susceptible to other types of infections.

Ocular inflammation is a nonspecific result of tissue damage. While there are several agents that can elicit an inflammatory response, microbial (bacterial, viral, or fungal) infection and various immunologic conditions (e.g., hypersensitivity, allergy, and autoimmunity) are the most common causes of ocular inflammation. Inflammation associated with chemical and thermal injury can have a highly destructive outcome on the eye, and especially the cornea. Physical trauma to the cornea may be accompanied by intraocular inflammation, synechiae leading to glaucoma, and secondary membrane

WO 02/089815

PCT/US02/13701

formation. Collagen is the major structural protein of the cornea. The normal host response to inflammation produces polymorphonuclear (PMN) leukocytes or corneal fibroblasts which release matrix-destroying enzymes (e.g., collagenases), leading to the destruction of collagen. Also, normal corneal epithelium contains no latent or active collagenases. However, following chemical injury to the eye, these cells have been known to produce the destructive enzyme. Other macromolecules such as proteoglycans and other glycoproteins are also destroyed. Neovascularization is a sequela to the majority of ocular inflammatory responses. Chronic ocular inflammations such as trachoma and inflammation resulting from penetrating corneal injuries lead to scarring of the cornea. This is attributable to the enhanced production of collagen by corneal and conjunctival tissue fibroblasts as potentiated by the presence of inflammatory cells. Stromal scarring (e.g., from stromal edema) disturbs the ordering and spacing of collagen fibrils that are necessary to prevent light scattering, and causes a loss of stromal transparency.

The inflammatory response is a dominant aspect of corneal ulceration (ulcerative keratitis), which is a frequent cause of vision loss. Corneal ulceration has several causes, chiefly viral (e.g., Herpes simplex is the most common and is the leading cause of corneal blindness in the U.S.) or bacterial infection (*Pseudomonas* sp.), chemical (e.g., alkali burn) and thermal injury, and vitamin A and protein deficiencies. Enzymatic breakdown of collagen is the major degenerative aspect of the ulceration. The

outcome of ulceration, if untreated, is one or more of perforation of the cornea, formation of opaque scar tissue, and vascular invasion, with ultimate blindness. The inflammatory response is also at work in the corneal stroma in nonulcerative keratitis (also, interstitial keratitis), which has either bacterial, viral, or parasitic origin. Although less frequent than ulcerative bacterial keratitis, interstitial keratitis is a significant cause of visual impairment in developing countries, and the major causes of which are *T. pallidum* (the syphilis bacteria) and *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease.)

Refractive surgical procedures aimed at altering corneal curvature for treating myopia and astigmatism, for example, result in a disruption of several corneal components, such as epithelial cells and their adhesion structures, the Bowman's layer and the anterior stroma. Incisional procedures (e.g., radial keratotomy (RK)) utilizing cutting implements invariably damage many layers of cells adjacent to the incision, and hence impair the wound-healing ability without attendant scar formation. The use of UV and non-UV emitting lasers in ocular surgery (e.g., excimer laser keratectomy, photorefractive keratectomy (PRK) and laser in-situ keratomileusis (LASIK)) has evolved to minimize the extent of cell disruption during excisional procedures and to enhance the wound-healing ability of the surgical site. However, despite the improvements of lasers over cutting implements, one of the main drawbacks of corrective laser procedures is the development of "corneal haze", or clouding, leading to light scattering. While many reasons have been postulated

WO 02/089815

PCT/US02/13701

as to why the haze develops, the chief theory is that the haze is a scar resulting from improper wound healing. Improper collagen repair and/or alignment, inflammation, and improper epithelial cell coverage of the cornea are believed to play a role in the scar formation. Another drawback of laser procedures is that they set into motion a cascade of free-radical mediated cellular injuries, such as DNA damage, enzyme inactivation, and lipid peroxidation, leading to corneal toxicity which may impact on wound healing and the development of post-operative corneal haze.

Numerous therapies and therapeutic agents have been developed over the years to treat sequelae of ocular degeneration, physical and chemical traumatic ocular injury, and ocular inflammation. While many of these have proven to be useful and provide an acceptable level of therapy and reparation to the damaged eye tissue, others have unacceptable side effects that dispose the already impaired/injured eye to further vulnerability (e.g., toxicity.) For example, corticosteroids have been used topically to reduce corneal scarring and inflammation. However their use is deemed controversial because they are known to enhance bacterial growth or recurrence of ulcers. Many antibiotics (e.g., beta-lactams and certain fluoroquinolones) are not well-tolerated, give rise to toxicities, or are of moderate efficacy.

The use of immunosuppressive agents in treating autoimmune ocular disease, e.g., uveitis, is controversial because of many serious side effects including bone marrow depression, thrombocytopenia, bleeding, nausea, vomiting, and stomatitis occur. Without attempting a comprehensive and exhaustive

WO 02/089815

PCT/US02/13701

list of agents that have proven beneficial in the management of primary and secondary sequelae of ocular degeneration, injury, surgical trauma, and attendant inflammation, representative classes of compounds include antibacterials (e.g., broad spectrum antibiotics), antivirals, non-steroidal antiinflammatory agents, steroids, collagenase inhibitors, cholinergics, cycloplegics, and wound healing modulators.

Among the agents which have been shown to have efficacy in the treatment of ocular inflammation are steroids including, without limitation, dexamethasone, prednisolone, prednisone, fluorometholone, betamethasone, and hydrocortisone. Many compounds having utility as therapeutic compounds for the treatment of ocular conditions, including many steroids, are hydrophobic compounds having little solubility in aqueous solution at roughly neutral pH values. While some such compounds have been formulated at pH values above or below the range from about 6.8 to about 7.8 in order to cause any ionizable groups to become charged, ophthalmic solutions or suspensions formulated at such values are usually irritating to the patient. Additionally, the resulting charged agent is less able to permeate the corneal epithelium than its uncharged counterpart, and is therefore less effective in delivering its therapeutic effect.

Methods for increasing the solubility of hydrophobic drugs have typically involved formulating the drug either as a suspension or in an emulsion. Given the short residence time of topically applied ophthalmic solutions, suspensions are of limited

WO 02/089815

PCT/US02/13701

usefulness in that they require the preparation of a saturated solution of the drug in which the compound in suspension cannot dissolve until the temperature of the solution increases or in which loss of the drug from solution by transport across the corneal epithelium permits more solid drug to dissolve. As both of these results take some time, the amount of solution lost in the meantime through tearing and by drainage through the lacrimal and naso-lacrimal ducts can be considerable and lead to decreased bioavailability of the therapeutic agent.

Emulsions comprise either oil-in-water or water-in-oil systems in which the hydrophobic therapeutic agent is dissolved in lipid globules suspended in an aqueous phase, or in an oil phase which surrounds suspended droplets of the aqueous phase, respectively. A common problem with most emulsions for topical ocular delivery of a therapeutic agent is that, they can cause ocular irritation and blurred vision for a time following application.

Relatively recently members of a class of barrel-shaped cyclic oligosaccharides called cyclodextrins have been shown to improve the physiochemical properties of certain drugs through the formation of inclusion complexes. Cyclodextrins (CDs) consist of 6, 7 or 8 glucose units; these cyclodextrins are termed alpha, beta or gamma cyclodextrins, respectively. Due to the architecture of the cyclodextrin molecule, the interior of the "barrel" is hydrophobic, while the exterior of the molecule is ionic. In certain cyclodextrin derivatives one or more glucose units may be substituted with various groups, such as

hydroxypropyl (HP) groups or sulfobutylether (SBE) groups. Such substitutions are usually found in the exterior of the CD molecule.

CDs have been shown to increase the aqueous solubility and stability of poorly water soluble drugs. See Loftssona et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 36:59-79 (1999); this and all references cited herein are hereby incorporated by referenced as part of this specification unless specifically excluded. Thus, the aqueous stabilities of the drugs pilocarpine, cetirizine, hydrocortizone and dexamethasone has been shown to have been increased by formulation of these drugs in combination with cyclodextrin derivatives.

Sequesterization of the drug within the barrel of the cyclodextrin molecule increases the solubility of the drug, however, therapeutic efficacy requires that the drug also be released from the CD effectively enough to permit the drug's passage through the corneal epithelium, since the CD-drug complex does not appear to permeate the cornea itself. For example, experimental evidence has demonstrated that complexation of pilocarpine with SBE4- β -CD, despite increasing solubility of pilocarpine in aqueous solution, renders the complex unable to penetrate the cornea. *Id.* at 70.

The amount of CD used for complexation must be kept as low as possible for toxicological, tonicity and bioavailability reasons. The use of water-soluble, therapeutically inert polymers such as polyvinylpyrrolidone (PVP) and cellulose derivatives such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as an aid in enhancing complex formation has been disclosed.

WO 02/089815

PCT/US02/13701

See *id.*; see also US Patent No. 5,324,718. Such enhancement of complex formation means that less CD can be used for the ophthalmic formulation ultimately used.

Optimal enhancement of complex formation using CD and polymers appears to require the application of heat at temperatures of 120° C or more. However, the very heat used to enhance solubility and complex formation can result in degradation and loss of stability of the drug. Thus, the drug is often added after the CD-polymer complex is formed, even though this results in an additional step in the process. See US Patent No. 5,324,718.

For these reasons new methods for preparing ophthalmic CD-polymer-drug complexes are needed. Once such method would protect and stabilize the active drug during exposure to high temperatures. Another such method would provide a high efficiency method of complex formation without the application of heat. Also, new self-stabilizing therapeutic compositions would be useful which compositions preserve the active drug while being complexed with CD and a water soluble polymer during autoclaving or other exposure to high temperature.

Summary of the Invention

The present invention is drawn to methods and compositions for stabilizing, solubilizing, and increasing bioavailability of a drug having low aqueous stability. In one embodiment the drug is

WO 02/089815

PCT/US02/13701

formulated as an topical ophthalmic solution having increased comfort and able to delivery the active drug so as to effectively provide a therapeutic effect. In a preferred embodiment the active drug is a steroid; in a particularly preferred embodiment the steroid is prednisolone.

The claimed ophthalmic compositions utilize cyclodextrins or cyclodextrin derivatives in complex with a drug, a water soluble polymer such as a cellulose derivative (e.g., methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose) and a cationic buffer. Preferably the cationic buffer is an amine buffer and has a pKa in the slightly acidic range, e.g., about pH 5.0 to about 7.0, even more preferably about 6.0. The buffer is preferably selected from histidine or bis-tris buffers. Such a composition is capable of being formulated as a drug-CD inclusion complex at high heat with significantly reduced degradation and loss of stability than when the drug is formulated in an anionic buffer, such as phosphate buffer.

In another embodiment, the invention comprises forming such inclusion complexes by the ultrasonication of a solution comprising cyclodextrin, drug and an optional water soluble polymer. Such complexation can be done without the use of high heat, such as that provided by autoclaving. In this case any suitable common buffer (other than phosphate buffers) can be used, regardless whether they are cationic or anionic in the ionized form.

WO 02/089815

PCT/US02/13701

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In one embodiment the present invention is drawn to methods for the formulation of lipophilic drugs for ophthalmic topical delivery using cyclodextrins as an aid to solubilizing such drugs in aqueous solution. Without limitation, such drugs may be chosen from those lipophilic drugs contained in the following listing: ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, cefazolin, tobramycin, gentamycin, an aminoglycoside, a penicillin, a semi-synthetic penicillin, amoxicillin, ampicillin, carbenicillin, ticarcillin, mezlocillin, a cephalosporin, vancomycin, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, rifampin, bacitracin, polymyxin, spectinomycin, a sulfonamide, trimethoprim, super oxide dismutase, astaxanthin, canthaxanthin, beta-carotene, zeaxanthin, lutein, alpha-tocopherol, ascorbic acid, glutathione, selenous acid, sodium selenate, acyclovir, ganciclovir, idoxuridine, vidarabine, trifluridine, bromovinyldeoxyuridine, azidothymidine, amantadine, rimantadine, dexamethasone, prednisolone, prednisone, fluorometholone, betamethasone, hydrocortisone, an alpha-hydroxyacid, a beta-hydroxyacid, an alpha-ketoacid, a beta-ketoacid, ketorolac, indomethacin, flurbiprofen, loxoprofen, diclofenac, atropine, pilocarpine, carbachol, physostigmine, phenylephrine, acetazolamide, timolol maleate, fibronectin and vitronectin as well as analogs or fragments thereof, acetyl cysteine, or mixtures thereof.

The cyclodextrins may be selected from naturally occurring cyclodextrins or their synthetic

WO 02/089815

PCT/US02/13701

derivatives. Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides with hydroxyl groups on the outer surface and a void cavity in the center. Their outer surface is hydrophilic, and therefore they are usually soluble in water, but the cavity has a lipophilic character. The most common cyclodextrins are α -cyclodextrin, β -cyclodextrin and γ -cyclodextrin, consisting of 6, 7 and 8 α -1,4-linked glucose units, respectively. The number of these units determines the size of the cavity.

Some common cyclodextrin derivatives are, without limitation, formed by alkylation (e.g. methyl- and ethyl- β -cyclodextrin) or hydroxyalkylation of the hydroxyl groups (e.g. hydroxypropyl- and hydroxyethyl-derivatives of α -, β -, and γ -cyclodextrin) or by substituting the primary hydroxyl groups with saccharides (e.g. glucosyl- and maltosyl- β -cyclodextrin). Hydroxypropyl- β -cyclodextrin and its preparation by propylene oxide addition to β -cyclodextrin, and hydroxyethyl- β -cyclodextrin and its preparation by ethylene oxide addition to β -cyclodextrin, were described in a patent of Gramera et al. (U.S. Pat. No. 3,459,731, issued Aug. 1969) over 20 years ago. Cyclodextrin is normally present at a concentration of about 10% to about 30% by weight.

In certain embodiments the invention comprises, either optionally or as a mandatory component, a water soluble polymer as an aid in complex formation, present at from about 0.1% to about 5% by weight. Examples of such water soluble polymers include cellulose derivatives, polyvinyl pyrrolidone and the

WO 02/089815

PCT/US02/13701

like. When formulated a drug-CD-polymer complex may be formed at high heat (e.g., by autoclaving) in a cationic buffer such as an amine buffer. Such buffer may comprise, without limitation, a histidine buffer or a bis-tris buffer. This is particularly useful when formulating a steroid such a prednisolone. Buffer concentrations are in the range from about 10 to about 50 mM, preferably about 20 mM.

In another embodiment the invention comprises a method for forming drug-cyclodextrin complexes, either with or without a polymer, by ultrasonication, preferably with a high-energy probe sonicator. For larger scale lots high pressure, high cavitation ultrasonic homogenizers are commercially available and may be used.

A further embodiment of the invention comprises the use of a boric acid/sodium borate buffer system in conjunction with stabilized chlorine dioxide (e.g., the form of stabilized chlorine dioxide sold under the trade name Purite® by Allergan, Inc.) to safely and effectively preserve and increase the shelf life of cyclodextrin-based drug formulations. See International Patent Application Publication No. WO 00/12137, incorporated by reference herein.

The following Examples do not limit, but rather illustrate the invention, which is defined solely by the claims that conclude this specification.

EXAMPLES

Example 1

WO 02/089815

PCT/US02/13701

To optimize a cyclodextrin-based formulation for the ocular administration of soluble prednisolone acetate (PA), the following methods were used to evaluate ophthalmic formulations of PA and methods of making such formulations.

The complexation of five β -cyclodextrin (CD) derivatives with PA was evaluated, both with and without added cellulose polymer (HPMC). The β -cyclodextrins were: methyl- β -cyclodextrin, HP-CD and SBE-CD, with the latter being substituted by an average of either 12, 7, or 4 groups per molecule.

Methods of making inclusion complexes were: (I) rapid stirring at 25°C for 72 hrs, (II) high-shear processing at 60°C with a rotor/stator homogenizer, (III) brief ultrasonication with a high-energy probe sonicator, and (IV) autoclaving in sealed borosilicate glass vials for 10 min at 121°C. In every case, an equimolar concentration of PA was added to 10% solutions of CD in dilute (20 mM) aqueous buffer prior to complex formation. After processing, aliquots were filtered (0.45 μ m) for HPLC analysis of soluble, complexed PA and the hydrolytic degradant, non-esterified prednisolone (P).

The formulations were as follows:

<u>Ingredient</u>	<u>Grams / 100 mL</u>
Cyclodextrin	10.0
HPMC	0.5
Prednisolone acetate	0.5
Boric Acid	0.6

WO 02/089815

PCT/US02/13701

Na borate	0.035
Purite	0.005
HCl	adjust to pH 7

Results were as follows. Among tested β -CD derivatives, methyl was by far the most efficient solubilizer (PA/CD molar ratio). Although only 40% as effective, hydroxypropyl (HP) had a superior toxicity profile. Affinity of sulfobutyl ether CD for PA increased as degree of substitution was reduced (12, 7, 4), but was never as high as HP.

Observed complexation efficiency for each method was as follows: IV > II = III > I. During autoclaving, complexation was enhanced by about 70% (to 4.6 mg/mL) in the presence of 0.1% hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), but not by other tested polymers. Autoclave stress allowed quick screening for buffer catalysis of PA hydrolysis. It was found that phosphate salts accelerated hydrolysis by about 16-fold compared to acetate buffer or no-buffer control.

Example 2

Prednisolone acetate (PA) is solubilized with a 5% excess of either hydroxypropyl (HP) β -cyclodextrin (CD) or sulfobutyl ether 4 (SBE4) β -cyclodextrin in the presence of hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC). SBE4, with an average molecular substitution of four, is the preferred derivative due to a higher binding capacity for PA and a lower contribution to ionic

WO 02/089815

PCT/US02/13701

strength. HPMC serves both to increase solution viscosity and enhance stability of the drug-CD complex. In order to minimize rates of PA hydrolysis and maintain patient comfort, the solution is adjusted to pH 6 using a 20 mM histidine buffer system. Buffer salts with high electron density, such as phosphate, are avoided since these appear to catalyze PA hydrolysis.

A preferred formulation is as follows:

<u>Ingredient</u>	<u>Grams / 100 mL</u>
Cyclodextrin	10.0
HPMC	0.5
Prednisolone acetate	0.5
Histidine (20 mM)	
PHMB (1 ppm)	
HCl	adjust to pH 6.0

This formulation is autoclaved in sealed borosilicate glass vials for 10 min. at 121°C to enhance complex formation, then cooled to room temperature before aliquots are taken for HPLC analysis of complexed drug and any degradation products.

The results indicate that this formulation is more effective at stabilizing the prednisolone and preventing degradation when complexes are formed at high temperature than the formulation of Example 1. Key elements are formulation at pH below about 7.0 and use of a cationic buffer, in this case histidine.

WO 02/089815

PCT/US02/13701

Other embodiments of the invention are disclosed
in the following claims.

WO 02/089815

PCT/US02/13701

CLAIMS

What is claimed is:

1. An aqueous ophthalmic composition comprising a lipophilic drug, a cationic buffer, and an optional water soluble polymer formulated within the range of about pH 5.5 to about 7.0.
2. The aqueous composition of claim 1 wherein said cationic buffer is selected from the group consisting of histidine and bis-tris.
3. The aqueous composition of claim 2 wherein the cationic buffer is histidine.
4. The composition of any of claims 1-3 wherein said drug is prednisolone.
5. A method of making an inclusion complex comprising a lipophilic drug, a cyclodextrin or cyclodextrin derivative, and a water soluble polymer comprising:
 - a) mixing said drug, cyclodextrin or cyclodextrin derivative and polymer in a cationic buffer having a pKa below about 7.0, and
 - b) heating the mixture of step a) to a temperature in the range of about 100 to about 140°C for between about 5 minutes and about 30 minutes.

WO 02/089815

PCT/US02/13701

6. The method of claim 5 wherein said cyclodextrin derivative is a SBE cyclodextrin.
7. The method of claim 5 wherein said buffer is an amine buffer.
8. The method of claim 7 wherein said buffer is histidine.
9. The method of claim 8 wherein said buffer is bis-tris.
10. The method of any of claims 5-9 wherein said drug is prednisolone.
11. A ophthalmic prednisolone composition according to any embodiment disclosed in the specification.

【国際公開パンフレット（コレクション）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/089815 A3(51) International Patent Classification: A61K 31/573,
9/08, 47/48, 31/57

(21) International Application Number: PCT/US02/13701

(22) International Filing Date: 29 April 2002 (29.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/289,337 7 May 2001 (07.05.2001) US

CZ, DU, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).(71) Applicant: ALLERGAN, INC. [—/US]; 2525 Dupont
Drive, Irvine, CA 92612 (US).(72) Inventor: LYONS, Robert, T.; 27164 Woodbluff Road,
Laguna Hills, CA 92653-7533 (US).(74) Agents: FISHER, Carlos, A. et al.; Allergan, Inc., 2525
Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,Published:
with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments(88) Date of publication of the international search report:
20 February 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/089815 A3

(54) Title: DISINFECTING AND SOLUBILIZING STEROID COMPOSITIONS

(57) Abstract: Methods and ophthalmic compositions comprising a lipophilic drug in aqueous formulation with cyclodextrin or a cyclodextrin derivative.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/13701												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/573 A61K9/08 A61K47/48 A61K31/57														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 5 504 113 A (LUCERO JASMIN C) 2 April 1996 (1996-04-02) column 3, line 14 - line 15 column 3, line 35 - line 50 column 5, line 11 - line 20 ---</td> <td>1-3, 11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 0 824 916 A (SANTEN PHARMA CO LTD) 25 February 1998 (1998-02-25) page 2, line 44 - line 58; examples ---</td> <td>1, 11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 5 744 154 A (PAGES BERNARD ET AL) 28 April 1998 (1998-04-28) column 1, line 41 - column 2, line 4; examples 1, 2 --- -/--</td> <td>1, 11</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5 504 113 A (LUCERO JASMIN C) 2 April 1996 (1996-04-02) column 3, line 14 - line 15 column 3, line 35 - line 50 column 5, line 11 - line 20 ---	1-3, 11	X	EP 0 824 916 A (SANTEN PHARMA CO LTD) 25 February 1998 (1998-02-25) page 2, line 44 - line 58; examples ---	1, 11	X	US 5 744 154 A (PAGES BERNARD ET AL) 28 April 1998 (1998-04-28) column 1, line 41 - column 2, line 4; examples 1, 2 --- -/--	1, 11
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 5 504 113 A (LUCERO JASMIN C) 2 April 1996 (1996-04-02) column 3, line 14 - line 15 column 3, line 35 - line 50 column 5, line 11 - line 20 ---	1-3, 11												
X	EP 0 824 916 A (SANTEN PHARMA CO LTD) 25 February 1998 (1998-02-25) page 2, line 44 - line 58; examples ---	1, 11												
X	US 5 744 154 A (PAGES BERNARD ET AL) 28 April 1998 (1998-04-28) column 1, line 41 - column 2, line 4; examples 1, 2 --- -/--	1, 11												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.														
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 4 December 2002		Date of mailing of the international search report 19/12/2002												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Marttin, E												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/13701

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 18316 A (ALCON LAB INC.; SARKAR RUMA (US); SINGH ONKAR N (US); WEINER ALAN L) 6 April 2000 (2000-04-06) page 2, line 24 - line 28 page 3, line 20 - line 25 page 5, line 14 - line 23; claims 1-4,7,9-12,15-17; examples 1,2,5; tables 6,7	1,11
X	US 4 518 608 A (KAHAN AGOSTNE) 21 May 1985 (1985-05-21) column 2, line 50 - column 3, line 16 column 3, line 45 - line 55; claims 1,2,5	1,2,11
X	EP 0 958 836 A (MENICON CO LTD) 24 November 1999 (1999-11-24) page 2, line 37 - line 40 page 6, line 37 - line 43; claims 1,2,6,8,9,11; example 2; tables 4,5	1,2,11
X	US 4 829 083 A (DOULAKAS JOHANN) 9 May 1989 (1989-05-09) column 1, line 64 - column 2, line 20; example 4	1,4,11
A	EP 0 579 435 A (LOFTSSON THORSTEINN) 19 January 1994 (1994-01-19) cited in the application page 4, line 5 - line 19 page 5, line 8 - line 48; claims 1,16,17,19; examples 1-8,11,13	5-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/13701
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
3.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

International Application No. PCT/US 02 /3701

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1, 5 and 6 relate to an extremely large number of possible compounds, namely a lipophilic drug and a cationic buffer, so that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. The term "lipophilic drug" defines the active agent by its solubility in lipids. However, a compound cannot be sufficiently characterised by its solubility in lipids, because it is impossible to know which compounds are encompassed in this expression. Moreover a lack of clarity arises due to the inconsistency between the expression "lipophilic drug" and the compounds listed on page 11 of the description. Several compounds in this list, such as ascorbic acid, glutathione and sodium selenate are freely soluble in water.

A lack of clarity also arises due to the inconsistency between the expression "cationic buffer" and the compounds listed in claims 2, 3, 8 and 9. The buffers histidine and bis-tris are zwitterionic buffers, having both a positive and a negative charge.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear, namely the compounds mentioned in the examples and in claims 2-4, and 7-10 and those mentioned in the description on page 10, lines 15-16 and the concepts of "lipophilic drug" and "cationic buffer".

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/13701

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5504113	A	02-04-1996	US	5658948 A		19-08-1997
EP 0824916	A	25-02-1998	JP	3170619 B2		28-05-2001
			JP	8291065 A		05-11-1996
			AT	196846 T		15-10-2000
			DE	69610622 D1		16-11-2000
			DE	69610622 T2		31-05-2001
			DK	824916 T3		05-02-2001
			EP	0824916 A1		25-02-1998
			GR	3034705 T3		31-01-2001
			US	6281224 B1		28-08-2001
			ES	2152016 T3		16-01-2001
			WO	9632941 A1		24-10-1996
			PT	824916 T		31-01-2001
US 5744154	A	28-04-1998	FR	2738149 A1		07-03-1997
			AT	163851 T		15-03-1998
			CA	2183367 A1		07-03-1997
			DE	69600185 D1		16-04-1998
			DE	69600185 T2		16-07-1998
			EP	0761217 A1		12-03-1997
			JP	9165334 A		24-06-1997
			DK	761217 T3		28-09-1998
			ES	2116811 T3		16-07-1998
WO 0018316	A	06-04-2000	AU	6057199 A		17-04-2000
			BR	9913955 A		12-06-2001
			CA	2345466 A1		06-04-2000
			EP	1115406 A2		18-07-2001
			WO	0018316 A2		06-04-2000
US 4518608	A	21-05-1985	HU	185926 B		28-04-1985
			BE	885441 A1		16-01-1981
			CA	1177398 A1		06-11-1984
			DE	3036367 A1		16-04-1981
			DK	408780 A		28-03-1981
			FI	803043 A		28-03-1981
			FR	2466248 A1		10-04-1981
			GB	2059768 A ,B		29-04-1981
			IL	61308 A		29-06-1984
			IT	1195313 B		12-10-1988
			JP	56073023 A		17-06-1981
			NL	8005357 A		31-03-1981
			PL	226938 A1		16-10-1981
			SE	8006560 A		28-03-1981
			SU	1175350 A3		23-08-1985
			YU	243980 A1		30-04-1983
EP 0958836	A	24-11-1999	JP	2000047156 A		18-02-2000
			EP	0958836 A2		24-11-1999
			US	6121327 A		19-09-2000
US 4829083	A	09-05-1989	DE	3612538 A1		15-10-1987
			CA	1306684 A1		25-08-1992
			DK	157987 A ,B,		15-10-1987
			EP	0243308 A2		28-10-1987
			HK	26294 A		31-03-1994
			JP	2040738 C		28-03-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/13701

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4829083	A	JP 7074162 B	09-08-1995
		JP 62242618 A	23-10-1987
		SG 13094 G	10-06-1994
EP 0579435	A	19-01-1994	US 5324718 A
			28-06-1994
			AT 177647 T
			15-04-1999
			DE 69323937 D1
			22-04-1999
			DE 69323937 T2
			23-09-1999
			DK 579435 T3
			11-10-1999
			EP 0579435 A1
			19-01-1994
			ES 2132190 T3
			16-08-1999
			GR 3030345 T3
			30-09-1999
			SG 49182 A1
			18-05-1998
			US 5472954 A
			05-12-1995

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 27/14

A 6 1 P 27/14

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロバート・ティ・ライオンズ

アメリカ合衆国 9 2 6 5 3 - 7 5 3 3 カリフォルニア州 ラグーナ・ヒルズ、ウッドブラフ・ロード
2 7 1 6 4 番

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC04 DD60Z EE39E FF36 FF61 GG45

4C086 AA01 DA10 MA05 MA17 MA58 NA03 ZA33 ZB11