(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119584954 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380041605.2
(22)申请日 2023.04.19
(30)优先权数据
63/363,356 2022.04.21 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/065956 2023.04.19
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/205695 EN 2023.10.26
(71)申请人 格劳科斯公司
地址 美国加利福尼亚
(72)发明人 J·J-G·希亚 X·M·刘 G·塞凯利
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 左路
(51)Int.Cl.
A61K 9/06(2006.01)
A61K 31/4178(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)

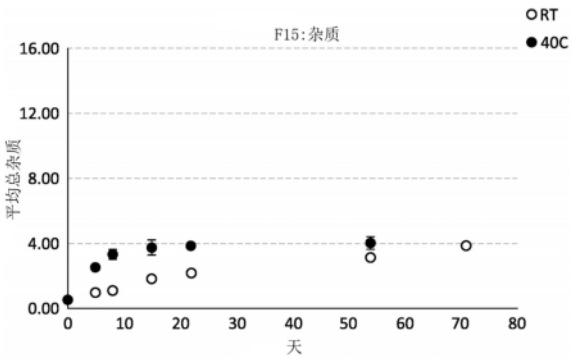
权利要求书2页 说明书9页 附图5页

(54)发明名称

眼用局部乳膏组合物

(57)摘要

一种眼用治疗组合物,包含局部乳膏和分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API),所述局部乳膏含有交联丙烯酸聚合物、丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物。所述眼用治疗组合物和API被配制用于局部施用和治疗多种病症,例如干眼症、老花眼、眼内压和睑缘炎。



CN 119584954 A

1.一种眼用治疗组合物,其包含:

局部乳膏,所述乳膏包含约0.0%至约8%(w/w)的交联丙烯酸聚合物和约0.0%至约8%(w/w)的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物;和

分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。

2.权利要求1所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含约0.001%至约10%(w/w)的API。

3.权利要求2所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含约2%至约8%(w/w)的API。

4.权利要求1至3中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述局部乳膏包含约2%至约4%(w/w)的交联丙烯酸聚合物。

5.权利要求1至4中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述局部乳膏包含约2%至约4%(w/w)的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物。

6.权利要求1至5中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物分散在含有聚山梨酯80的异十六烷中。

7.权利要求1至6中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述API包含毛果芸香碱。

8.权利要求7所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含有效减轻干眼症状和/或治疗老花眼的量的API。

9.权利要求1至6中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述API包含曲伏前列素。

10.权利要求9所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含有效治疗眼内压(IOP)的量的API。

11.权利要求1至6中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述API包含毒扁豆碱和/或多奈哌齐。

12.权利要求11所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含有效治疗睑缘炎的量的API。

13.权利要求1至12中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的pH在约3.0至约7.8的范围内。

14.权利要求13所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的pH在约3.5至约5.5的范围内。

15.权利要求1至14中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的粘度在约4,000厘泊至约400,000厘泊的范围内。

16.权利要求15所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的粘度在约5,000厘泊至约300,000厘泊的范围内。

17.权利要求1至11中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的粘度在约7,500厘泊至约250,000厘泊的范围内。

18.权利要求1至17中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物是触变性的。

19.权利要求1至18中任一项所述的眼用治疗组合物,其中当在制备眼用治疗组合物后在40℃下储存60天后测量时,所述眼用治疗组合物具有小于约5%(w/w)的API降解。

20.权利要求1至19中任一项所述的眼用治疗组合物,其中当在制备眼用治疗组合物后

在40℃下储存4个月后测量时,所述眼用治疗组合物具有小于约10％(w/w)的API降解。

21.权利要求1至20中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物配制用于施加到眼睑的外表面,从而将API递送到眼睛中。

22.权利要求21所述的眼用治疗组合物,其中与施加包含羟丙基纤维素(HPC)代替丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物、但其他方面相同的组合物相比,在将眼用治疗组合物施加于眼睑外表面后,所述眼用治疗组合物的残留更少。

23.向患者眼睛施用眼用药物的方法,所述方法包括将眼用治疗组合物施加到所述患者眼睛的眼睑外表面,

其中所述眼用治疗组合物包含局部乳膏,所述局部乳膏包含约0.5％至约8％(w/w)的交联丙烯酸聚合物和约0.25％至约8％的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物;以及分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。

24.权利要求23所述的方法,其中所述API的有效量为约0.001％至约10％(w/w)。

25.权利要求23或24所述的方法,其中所述API包含毛果芸香碱、曲伏前列素、阿托品、多奈哌齐或毒扁豆碱。

26.权利要求23至25中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天至少一次将所述眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面。

27.权利要求26所述的方法,其中所述方法包括每天最多四次将所述眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面。

28.权利要求23至27中任一项所述的方法,其中将所述眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面包括用涂药器施加。

29.权利要求28所述的方法,其中所述方法还包括将所述眼用治疗组合物从容器挤压到所述涂药器上,然后将所述眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面。

眼用局部乳膏组合物

[0001] 通过引用纳入任何优先权申请

[0002] 本申请要求2022年4月21日提交的名称为“眼用局部乳膏组合物和方法”的美国临时专利申请第63/363,356号的优先权,该申请的全部内容均通过引用并入本文并用于所有目的。

背景技术

技术领域

[0003] 本公开涉及眼用治疗组合物、工艺和使用它们治疗眼部病症和疾病的方法,特别是通过向患者眼睛的眼睑外表面施用以治疗眼部病症和疾病的方法。

[0004] 说明

[0005] 滴眼液是向患者施用眼用药物的典型方式。例如,美国专利号10,610,518公开了毛果芸香碱制剂及其作为滴眼液给药的方法。这条途径简单且为非侵入性的,但在患者的依从性、剂量方案和持续时间方面达到的控制有限。如果个体使用不当,滴眼液可能会导致不期望的疗效和临床结果。参见Souto,E.B.等人,“Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery:State-Of-The-Art and Recent Patents”,Pharmaceutics.2019,11,460:1-29。已经开发了其他眼用制剂,据称适合通过局部施用于个体眼睑的外表面来给药。参见美国专利号9,034,830。然而,仍然需要改进的眼用治疗组合物和方法。

[0006] 发明概述

[0007] 多种实施方案提供了眼用治疗组合物。在一个实施方案中,眼用治疗组合物包含局部乳膏,其包含约0%至约8%(w/w)的交联丙烯酸聚合物和约0%至约8%(w/w)丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物;以及分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。

[0008] 在一些实施方案中,所述眼用治疗组合物包含约0.001%至约10%(w/w)的API。在一些实施方案中,所述眼用治疗组合物包含约2%至约8%(w/w)的API。在一些实施方案中,所述局部乳膏包含约2%至约4%(w/w)的交联丙烯酸聚合物。在一些实施方案中,所述局部乳膏包含约2%至约4%(w/w)的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物。

[0009] 在一些实施方案中,丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物分散在含有聚山梨酯80、聚山梨酯20、聚山梨酯40或聚山梨酯60的异十六烷中。在一些实施方案中,所述API包含毛果芸香碱。在一些实施方案中,所述眼用治疗组合物包含有效减轻干眼症状和/或治疗老花眼的量的API。在一些实施方案中,所述API包含曲伏前列素。在一些实施方案中,所述眼用治疗组合物包含一定量的API,所述的量对于治疗眼内压(IOP)是安全和有效的。在一些实施方案中,所述API包含阿托品、毒扁豆碱和/或多奈哌齐。在一些实施方案中,所述眼用治疗组合物包含一定量的API,所述的量对于治疗近视和睑缘炎是安全和有效的。

[0010] 在一些实施方案中,眼用治疗组合物的pH值在约3.0至约7.8的范围内。在一些实

施方案中,眼用治疗组合物的pH在约3.5至约5.5的范围内。在一些实施方案中,眼用治疗组合物的粘度在约4,000厘泊至约400,000厘泊的范围内。在一些实施方案中,眼用治疗组合物的粘度在约5,000厘泊至约300,000厘泊的范围内。在一些实施方案中,眼用治疗组合物的粘度在约7,500厘泊至约250,000厘泊的范围内。

[0011] 在一些实施方案中,眼用治疗组合物是触变性的。在一些实施方案中,当在制备眼用治疗组合物后在40℃下储存60天后测量时,眼用治疗组合物具有小于约5%(w/w)的API降解。在一些实施方案中,当在制备眼用治疗组合物后在40℃下储存24个月后测量时,眼用治疗组合物具有小于约10%(w/w)的API降解。

[0012] 在一些实施方案中,配制眼用治疗组合物以施用于眼睑的外表面,从而将API递送到眼睛中。在一些实施方案中,与施用包含羟丙基纤维素(HPC)代替丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物、但其他方面相同的组合物相比,在将所述眼用治疗组合物施加于眼睑外表面后,所述眼用治疗组合物的残留较少。

[0013] 此外,多种实施方案提供了向患者眼睛施用眼用药物的方法。在一个实施方案中,该方法包括将眼用治疗组合物施用至患者眼睛的眼睑外表面,其中该眼用治疗组合物包含局部乳膏,该局部乳膏包含约0.5%至约8%(w/w)的交联丙烯酸聚合物和约0.25%至约8%(w/w)的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物;以及分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。

[0014] 在一些实施方案中,所述API的有效量为约0.004%至约10%(w/w)。在一些实施方案中,所述API包含毛果芸香碱、曲伏前列素、阿托品、多奈哌齐或毒扁豆碱。在一些实施方案中,所述方法包括每天至少一次将眼用治疗组合物施用到患者眼睛的眼睑外表面。

[0015] 在一些实施方案中,该方法包括每天最多四次将眼用治疗组合物施用到患者眼睛的眼睑外表面。在一些实施方案中,将眼用治疗组合物施用到患者眼睛的眼睑外表面包括用涂药器施用。在一些实施方案中,该方法还包括将眼用治疗组合物从容器挤压到涂药器上,然后将眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面。

附图说明

[0016] 图1是柱状图,概述了在局部施用之后,不含丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物或SEPINEO P 600的各种眼用治疗组合物的残留物评估的调查结果。

[0017] 图2是概述各种眼用治疗组合物的润肤性评估的调查结果的柱状图。

[0018] 图3是概述各种眼用治疗组合物的质地评估的调查结果的柱状图。

[0019] 图4是柱状图,概述了施用含有丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物或SEPINEO P 600的制剂后的残留物接受度评估的调查结果。

[0020] 图5说明了pH值约为5的眼用治疗组合物(F2)的稳定性,该稳定性是在室温和40℃下储存时间的函数。

[0021] 图6说明了pH值约为3.5的眼用治疗组合物(F15)的稳定性,该稳定性是在室温和40℃下储存时间的函数。

[0022] 图7说明了pH值约为3.5的眼用治疗组合物(F23)的稳定性,该稳定性是在室温和40℃下储存时间的函数。

[0023] 图8说明了pH值约为5的眼用治疗组合物(F24)的稳定性,该稳定性是在室温和40

℃下储存时间的函数。

[0024] 图9说明了pH值约为3.5的眼用治疗组合物(F27)的稳定性,该稳定性是在室温和40℃下储存时间的函数。

[0025] 图10说明了pH值约为5的眼用治疗组合物(F28)的稳定性,该稳定性是在室温和40℃下储存时间的函数。

[0026] 发明详述

[0027] 现已开发了眼用治疗组合物,其含有局部乳膏,所述局部乳膏包含约0.0%至约8%(w/w)的交联丙烯酸聚合物和约0.0%至约8%的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物,以及分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。在多种实施方案中,这种聚合物组合为所述眼用治疗组合物赋予了令人惊讶的高水平的所需特征,例如施用后的低残留、润肤性、质地和/或储存稳定性。

[0028] 眼用治疗组合物

[0029] 多种实施方案提供了眼用治疗组合物,所述组合物包含:

[0030] 局部乳膏,其包含约0.0%至约8%(w/w)、例如约0.05%至约8%(w/w)的交联丙烯酸聚合物和约0.0%至约8%(w/w)、例如约0.025%至约8%(w/w)的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物;和

[0031] 分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。

[0032] 各种合适的交联丙烯酸聚合物可商购和/或可由本领域技术人员容易地合成。在一些实施方案中,丙烯酸聚合物是丙烯酸的均聚物。在其他实施方案中,丙烯酸聚合物是主要由以下成分构成的共聚物:丙烯酸单元,以及少量(通常<10%)由丙烯酸与相容的共聚单体例如丙烯酸C_{10}-C_{30}烷基酯和/或甲基丙烯酸共聚形成的其他单元。丙烯酸聚合物的交联可以以各种方式进行,例如通过与交联剂如烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇共聚。在各种实施方案中,交联丙烯酸聚合物的分子量和交联度导致溶液粘度(在0.5重量%和pH 7.5下测量)为约4,000厘泊至约80,000厘泊的范围内,例如约40,000厘泊至大约60,000厘泊。来自商业来源的合适的丙烯酸聚合物包括可从Lubrizol公司以商品名CARBOPOL获得的那些。在一个非限制性实例中,交联丙烯酸聚合物是卡波姆均聚物C 980型(Carbomer Homopolymer Type C 980)。

[0033] 局部乳膏中交联丙烯酸聚合物的量通常在约0.0%至约8%(w/w)的范围内,例如约0.05%至约8%(w/w),例如约0.5%至约8%(w/w)、约2%至约6%(w/w)、约2%至约4%(w/w)、或约3%至约5%(w/w)。交联丙烯酸聚合物的量可以根据粘度进行调节。例如,对于粘度在约40,000厘泊至约60,000厘泊范围内的交联丙烯酸聚合物,合适的量可以在约3%至约5%(w/w)的范围内。本领域技术人员能够理解粘度和浓度之间的关系,从而使得可以以较少的量使用较高粘度的交联丙烯酸聚合物,而在一些实施方案中,较大量的较低粘度聚合物可能是合适的。

[0034] 各种丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物可商购和/或可由本领域技术人员容易地合成。在一些实施方案中,丙烯酰胺/丙烯酰基二甲基牛磺酸钠盐共聚物是丙烯酰胺和丙烯酰二甲基牛磺酸钠的共聚物。在其他实施方案中,丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物可以含有少量(通常<10%)的其他单元,所述其他单元是由丙烯酰胺和丙烯酰二甲基牛磺酸钠与相容的共聚单体(如甲基丙烯酰胺和/或甲基丙烯酰二甲基牛磺酸钠)共聚形

成的。

[0035] 局部乳膏中丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物的量通常在约0.0％至约8％(w/w)的范围内,例如0.025％至约8％(w/w),约0.25％至约8％(w/w),约2％至约6％(w/w),约2％至约4％(w/w),或约3％至约5％(w/w)。丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物的量可以根据粘度以与上述交联丙烯酸聚合物类似的方式进行调节。

[0036] 同样,可以调节或选择聚合物成分(例如交联丙烯酸聚合物和丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物)的类型、量和粘度,以赋予眼用治疗组合物想要的的流变性能(例如粘度和/或触变性)。在一个实施方案中,眼用治疗组合物的粘度在约4,000厘泊至约400,000厘泊的范围内,例如约5,000厘泊至约300,000厘泊或约7,500厘泊至约250,000厘泊。

[0037] 在一个实施方案中,配制眼用治疗组合物用于施加于眼睑的外表面,从而将API递送到眼睛中。所述眼用治疗组合物可以配制形成令人惊讶的触变性。从患者依从性的角度来看,这种高度的触变性是所需的,因为流动过程中较低的粘度有助于将所述眼用治疗组合物从容器挤压到涂药器上,随后将所述眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面。在这种施加之后,眼用治疗组合物在眼睑上施加后产生的较高粘度使其能够保持在原位,从而为个体提供了在被揉搓入眼睛之前的额外的时间。

[0038] 丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物通常由商业来源以乳剂凝胶的形式提供。参见G.Bonacucina等人,“Characterization and Stability of Emulsion Gels Based on Acrylamide/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer”AAPS PharmaSciTech.2009Jun;10(2):368-375.在一个非限制性实例中,丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物是SEPINEO P 600,可从Air Liquide Healthcare子公司Seppic以在含有聚山梨酯80的异十六烷中的浓缩分散体形式商购获得。

[0039] 在各种实施方案中,交联丙烯酸聚合物和丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物结合形成局部乳膏。除了水等常见成分外,该局部乳膏还可以包含少量可用于制备和/或配制的其他成分。非限制性实例包括:油例如矿物油和聚氧乙烯蓖麻油(polyoxyl castor oil),二醇例如丙二醇和聚乙二醇,醇例如山梨醇和十六烷醇,对羟基苯甲酸酯例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯,稳定剂例如依地酸二钠,盐例如氯化镁,pH调节剂例如柠檬酸和氢氧化钠等。表1中的非限制性实例说明了这种少量制剂成分的合适量。

[0040] 表1

[0041]

成分	量(%w/w)
盐酸毛果芸香碱	1-10
聚氧乙烯(35)蓖麻油(Kolliphor ELP)	2-8
丙二醇	1-6
十六烷醇	0-3
聚山梨酯80	1-5
矿物油	5-20
山梨醇	2-10
聚乙二醇8000	0-5
对羟基苯甲酸甲酯	0.03-0.45
对羟基苯甲酸丙酯	0-0.1

咖啡因	0-0.5
氯化镁	0-0.1
卡波姆均聚物C型980	0-8
依地酸二钠	0-0.3
纯化水	剩余部分
Sepineo P600	0-8
氢氧化钠(pH调节剂)	足量的

[0042] 令人惊讶的是,在一些实施方案中,交联丙烯酸聚合物和丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物的组合提供了出乎意料的高水平的一种或多种想要的性能,其增强了患者的接受度,从而促进了患者的依从性。例如,图1说明了概述局部施加后各种眼用治疗组合物的残留评估的调查结果的柱状图。表2总结了制剂的主要成分和pH值。

[0043] 表2

[0044]

序号	卡波姆(重量%)	HPC(重量%)	毛果芸香碱(重量%)	pH
1	4	0	4	3.5
2	4	0	4	5
3	4	0	8	3.5
4	4	0	8	5
5	4	2	4	3.5
6	4	2	4	5
7	4	2	8	3.5
8	4	2	8	5
11	2	0	4	3.5
12	2	0	4	5
13	2	0	8	3.5
14	2	0	8	5
15	2	2	4	3.5
16	2	2	4	5
17	2	2	8	3.5
18	2	2	8	5

[0045] 如表2所示,制剂1-18中不存在丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物或SEPINEO P 600。此外,制剂5-11和15-18中存在羟丙基纤维素(HPC)。图1中总结的数据显示,将含有交联丙烯酸聚合物(卡波姆)和羟丙基纤维素(HPC)的组合的制剂局部施加于试验个体的皮肤,会导致皮肤上感觉到不希望的残留物水平。在润肤性(图2)和质地(图3)的评价中观察到类似的趋势。

[0046] 相反,当与交联丙烯酸聚合物的组合包含丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物来代替HPC时,试验个体对皮肤残留物水平、润肤性和/或质地的满意度令人惊讶地更高。图4中总结的数据显示,与HPC(见图1)相比,将含有交联丙烯酸聚合物和丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物的组合的不同制剂局部施加于试验个体的皮肤,会使皮肤上的残留物达到更希望的感觉。类似地,对于含有交联丙烯酸聚合物和丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺

酸钠共聚物的组合的制剂,观察到对润肤性和质地的更好评价。表3总结了图4所示制剂的主要成分和pH值。

[0047] 在多种实施方案中,眼用治疗组合物的pH在约3.0至约7.8的范围内,例如在约3至约5.5、约3至约5、约3.5至约5.5或约3.5至5的范围内。在一个实施方案中,pH小于5,例如在约3.0至小于5或约3.5至小于5的范围内。例如,在一个实施方案中,pH在约3.5至约4.5的范围内。在另一个实施方案中,pH在约3.5至约4的范围内。

[0048] 令人惊讶的是,在一些实施方案中,交联丙烯酸聚合物和丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物的组合提供了出乎意料的高水平的物理稳定性和API化学稳定性,特别是当在小于5的pH下储存时。在多种实施方案中,在40℃或室温下测量眼用治疗组合物的降解。室温是指约15℃至约25℃的温度。在一些实施方案中,室温为25℃。与室温下的降解相比,在40℃下的降解可能会加速。例如,图5说明了pH值约为5的眼用治疗组合物(F2)的化学稳定性,其是在室温和40℃下储存时间的函数。所示例的杂质是毛果芸香碱的降解产物。相比之下,图6显示了另一种眼用治疗组合物(F15)在pH 3.5而不是pH 5下显著提高的稳定性数据。与pH 5下的其他方面相同的制剂(F24)(图8)相比,在pH 3.5下的眼用治疗组合物(F23)的评价中观察到类似的趋势(图7)。同样,与pH 5下的其他方面相同的制剂(F28)(图10)相比,pH 3.5下的眼用治疗组合物(F27)的稳定性数据显著提高(图9)。表3总结了制剂的主要成分和pH值。所示量为所述成分的重量%。

[0049] 表3

[0050]

序号	卡波姆(重量%)	SEPINEO(重量%)	毛果芸香碱(重量%)	pH
F2	4	0	4	5
F15	2	0(使用2%HPC)	4	3.5
F21	2	4	4	3.5
F22	2	4	4	5
F23	4	4	4	3.5
F24	4	4	4	5
F25	2	4	8	3.5
F26	2	4	8	5
F27	4	4	8	3.5
F28	4	4	8	5
F29	3	3	4	3.5
F30	3	3	8	3.5

[0051] 在各种实施方案中,当在制备眼用治疗组合物后在40℃下储存60天后测量时,所述眼用治疗组合物具有小于约5%(w/w)的API降解。在一些实施方案中,当在制备眼用治疗组合物后在40℃下储存60天后测量时,所述眼用治疗组合物具有小于约4.5%(w/w)的API降解。在一些实施方案中,当在制备眼用治疗组合物后在40℃下储存30天后测量时,所述眼用治疗组合物具有小于约4%(w/w)的API降解。在一个实施方案中,当在制备眼用治疗组合物后在40℃下储存4个月后测量时,所述眼用治疗组合物具有小于约10%(w/w)的API降解。

[0052] 所述眼用治疗组合物包含分散在局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。在一个实施方案中,眼用治疗组合物包含约0.001%至约10%(w/w)的API。在一些实施方案

中,API包含毛果芸香碱、曲伏前列素、阿托品、多奈哌齐、毒扁豆碱或它们的组合。在一些实施方案中,API可以是毛果芸香碱、曲伏前列素、阿托品、多奈哌齐、毒扁豆碱或它们的组合。例如,在一个实施方案中,眼用治疗组合物包含约0.004%至约10%(w/w)、约1%至约8%(w/w)或约2%至约8%(w/w)的API。对于任何特定的API,可基于所要治疗的疾病或病症来调整组合物中的有效量。例如,在一个实施方案中,API是毛果芸香碱,其有效量通常在约1%至约8%(w/w)的范围内。在一个实施方案中,眼用治疗组合物包含有效减轻干眼症状的量的API(例如毛果芸香碱)。在一个实施方案中,眼用治疗组合物包含有效治疗老花眼的量的API(例如毛果芸香碱)。在一个实施方案中,API包含曲伏前列素。在一个实施方案中,眼用治疗组合物包含有效治疗眼内压(IOP)的量的API(例如曲伏前列素)。在一个实施方案中,API包含毒扁豆碱。在一个实施方案中,眼用治疗组合物包含有效治疗睑缘炎的量的API(例如毒扁豆碱)。在一个实施方案中,API包含多奈哌齐。在一个实施方案中,眼用治疗组合物包含有效治疗睑缘炎的量的API(例如多奈哌齐)。

[0053] 本文公开的眼用治疗组合物可以以各种方式制备,例如,通过将各种成分充分混合,从而形成局部乳膏。在一个实施方案中,将丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物加入其他成分中,并且充分混合,然后加入交联丙烯酸聚合物。当配方中存在EDTA时,发现相反的混合顺序(即,首先加入交联丙烯酸聚合物,然后加入丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物)会导致EDTA微晶的形成。在另一个实施方案中,当使用强碱(例如NaOH)来调节眼用治疗组合物的pH时,将强碱添加到其他成分中并充分混合,然后添加API。发现相反的添加顺序(即,在添加API之后将强碱添加到其他成分中)导致API降解水平更高。

[0054] 在各种实施方案中,对眼用治疗组合物进行灭菌。例如,在一个实施方案中,通过电子束处理对眼用治疗组合物进行灭菌。如表4中的数据所示,这种电子束灭菌倾向于在一定程度上提高眼用治疗组合物的粘度,但是粘度仍保持在想要的范围内。

[0055] 表4

[0056]

	电子束(25 kGy)灭菌前后毛果芸香碱制剂的粘度值	
	4%毛果芸香碱	**8%毛果芸香碱**
电子束之前	15930 厘泊	10330 厘泊
电子束之后	23980 厘泊	16780 厘泊

[0057] 治疗方法

[0058] 各种实施方案提供了通过局部施用本文所述的眼用治疗组合物来治疗眼部疾病或病症的方法。

[0059] 例如,一个实施方案提供了一种向患者眼睛施用眼用药物的方法,该方法包括将眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面,其中该眼用治疗组合物包含局部乳膏,该局部乳膏包含约0.5%至约8%(w/w)的交联丙烯酸聚合物和约0.25%至约8%的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物;以及分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。以上关于眼用治疗组合物描述了各种成分的量和类型以及适应症。

[0060] 在多种实施方案中,所述API是毛果芸香碱,并且所述治疗方法对减轻干眼症状是有效的。在另一个实施方案中,所述API是毛果芸香碱,并且所述治疗方法对治疗老花眼是有效的。在一个实施方案中,所述API包含曲伏前列素,并且所述治疗方法对治疗眼内压(IOP)是有效的。在一个实施方案中,所述API包含毒扁豆碱或多奈哌齐,并且所述治疗方法

对治疗睑缘炎是有效的。在一个实施方案中,所述API包含曲伏前列素或毛果芸香碱,并且所述治疗方法对治疗睑缘炎是有效的。

[0061] 在一个实施方案中,该方法包括通过用涂药器施加,将眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面。例如,在一个实施方案中,治疗包括将眼用治疗组合物从容器挤压到涂药器(例如连接着所述容器的管)上,然后使用涂药器将眼用治疗组合物施加于患者眼睛的眼睑外表面,例如通过进一步挤压所述容器将眼用治疗组合物从涂药器推到眼睑上。

[0062] 在多种实施方案中,治疗方法包括每天至少一次将眼用治疗组合物施加于患者眼睛的眼睑外表面。例如,在一个实施方案中,该方法包括每天最多四次将眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面,例如每天一次、每天两次、每天三次或每天四次。

[0063] 此外,尽管为了清楚和理解的目的,已经通过图示和实施例对上述内容进行了一些详细描述,但本领域技术人员将理解,在不脱离本发明主旨的情况下,可以进行许多和各种修改。因此,应该清楚地理解,本文公开的形式仅是举例说明性的,并不意图限制本公开的范围,而是也涵盖了与本公开的真实范围和主旨相关的所有修改和替代方案。

[0064] 示例性实施方案

[0065] 1.一种眼用治疗组合物,其包含:

[0066] 局部乳膏,所述乳膏包含约0.0%至约8%(w/w)的交联丙烯酸聚合物和约0.0%至约8%(w/w)的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物;和

[0067] 分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。

[0068] 2.实施方案1所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含约0.001%至约10%(w/w)的API。

[0069] 3.实施方案2所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含约2%至约8%(w/w)的API。

[0070] 4.实施方案1至3中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述局部乳膏包含约2%至约4%(w/w)的交联丙烯酸聚合物。

[0071] 5.实施方案1至4中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述局部乳膏包含约2%至约4%(w/w)的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物。

[0072] 6.实施方案1至5中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物分散在含有聚山梨酯80的异十六烷中。

[0073] 7.实施方案1至6中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述API包含毛果芸香碱。

[0074] 8.实施方案7所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含有效减轻干眼症状和/或治疗老花眼的量的API。

[0075] 9.实施方案1至6中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述API包含曲伏前列素。

[0076] 10.实施方案9所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含有效治疗眼内压(IOP)的量的API。

[0077] 11.根据实施方案1至6中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述API包含毒扁豆碱和/或多奈哌齐。

[0078] 12.实施方案11所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物包含有效治疗睑缘炎的量的API。

[0079] 13.实施方案1至12中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的

pH在约3.0至约7.8的范围内。

[0080] 14.实施方案13所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的pH在约3.5至约5.5的范围内。

[0081] 15.实施方案1至14中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的粘度在约4,000厘泊至约400,000厘泊的范围内。

[0082] 16.实施方案15所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的粘度在约5,000厘泊至约300,000厘泊的范围内。

[0083] 17.实施方案1至11中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物的粘度在约7,500厘泊至约250,000厘泊的范围内。

[0084] 18.实施方案1至17中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物是触变性的。

[0085] 19.实施方案1至18中任一项所述的眼用治疗组合物,其中当在制备眼用治疗组合物后在40℃下储存60天后测量时,所述眼用治疗组合物具有小于约5%(w/w)的API降解。

[0086] 20.实施方案1至19中任一项所述的眼用治疗组合物,其中当在制备眼用治疗组合物后在40℃下储存4个月后测量时,所述眼用治疗组合物具有小于约10%(w/w)的API降解。

[0087] 21.实施方案1至20中任一项所述的眼用治疗组合物,其中所述眼用治疗组合物配制用于施加到眼睑的外表面,从而将API递送到眼睛中。

[0088] 22.实施方案21所述的眼用治疗组合物,其中与施加包含羟丙基纤维素(HPC)代替丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物、但其他方面相同的组合物相比,在将眼用治疗组合物施加于眼睑外表面后,所述眼用治疗组合物的残留更少。

[0089] 23.向患者眼睛施用眼用药物的方法,所述方法包括将眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面,

[0090] 其中所述眼用治疗组合物包含局部乳膏,所述局部乳膏包含约0.5%至约8%(w/w)的交联丙烯酸聚合物和约0.25%至约8%的丙烯酰胺/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物;以及分散在该局部乳膏中的有效量的活性药物成分(API)。

[0091] 24.实施方案23所述的方法,其中API的有效量为约0.001%至约10%(w/w)。

[0092] 25.实施方案23或24所述的方法,其中所述API包含毛果芸香碱、曲伏前列素、阿托品、多奈哌齐或毒扁豆碱。

[0093] 26.实施方案23至25中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天至少一次将所述眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面。

[0094] 27.实施方案26所述的方法,其中所述方法包括每天最多四次将所述眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面。

[0095] 28.实施方案23至27中任一项所述的方法,其中将所述眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面包括用涂药器施加。

[0096] 29.实施方案28所述的方法,其中所述方法还包括将所述眼用治疗组合物从容器挤压到所述涂药器上,然后将所述眼用治疗组合物施加到患者眼睛的眼睑外表面。

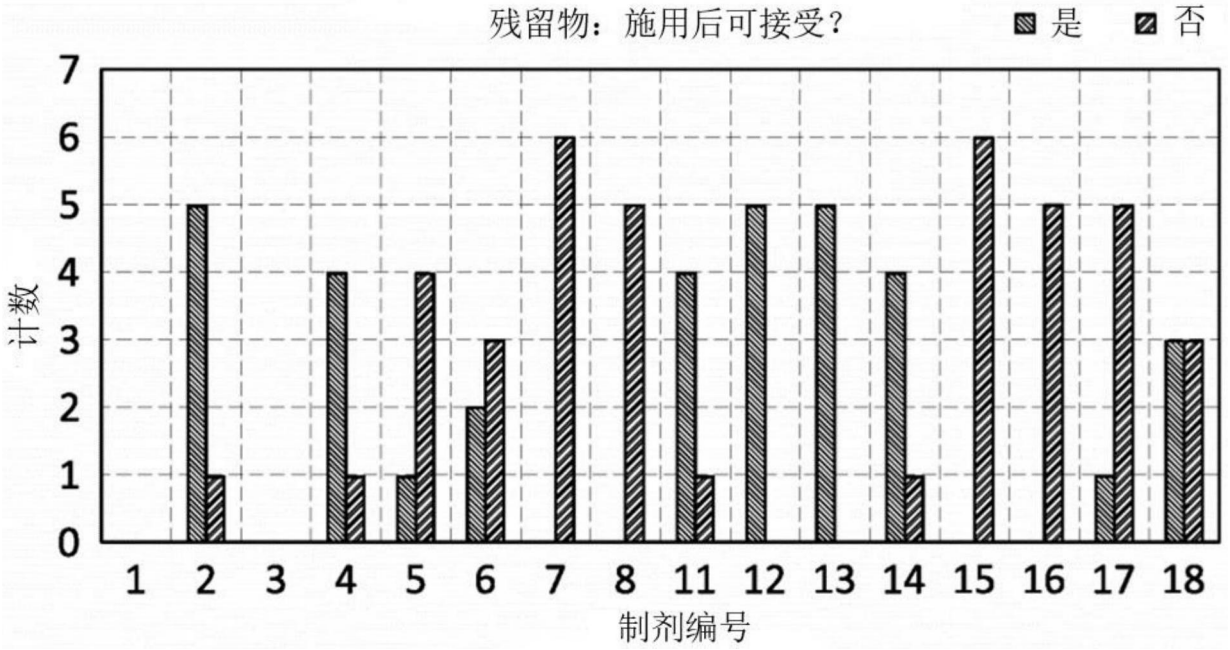

残留物：施用后可接受？
是
否
计数
0
1
2
3
4
5
6
7
1 2 3 4 5 6 7 8 11 12 13 14 15 16 17 18
制剂编号

图1

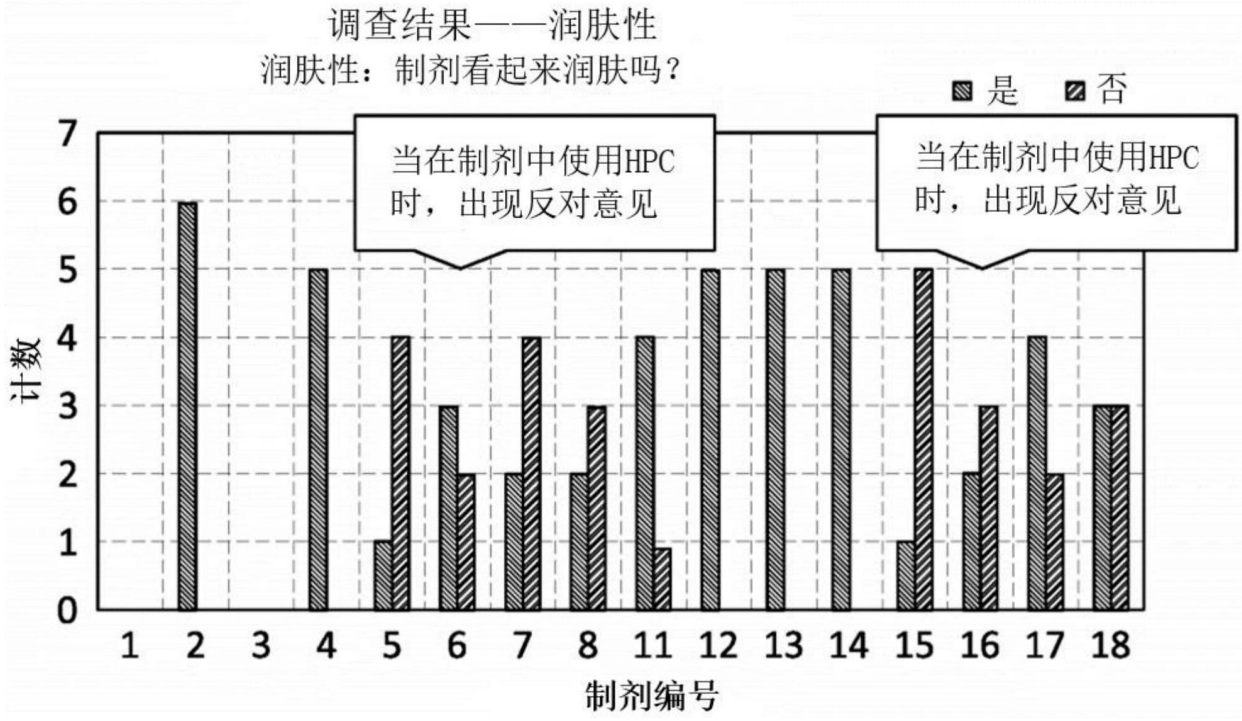

调查结果——润肤性
润肤性：制剂看起来润肤吗？
是
否
当在制剂中使用HPC时，出现反对意见
当在制剂中使用HPC时，出现反对意见
计数
0
1
2
3
4
5
6
7
1 2 3 4 5 6 7 8 11 12 13 14 15 16 17 18
制剂编号

图2

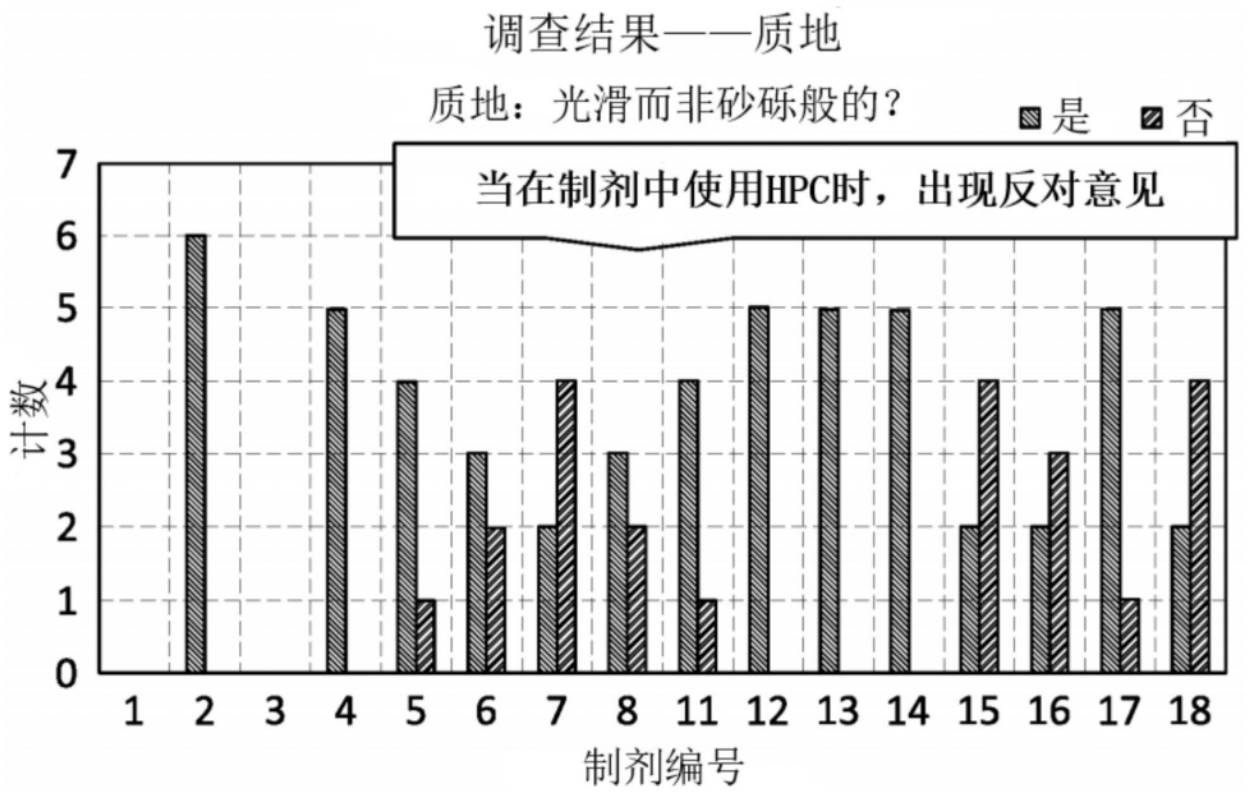

调查结果——质地
质地：光滑而非砂砾般的？
是
否
当在制剂中使用HPC时，出现反对意见
计数
0
1
2
3
4
5
6
7
1 2 3 4 5 6 7 8 11 12 13 14 15 16 17 18
制剂编号

图3

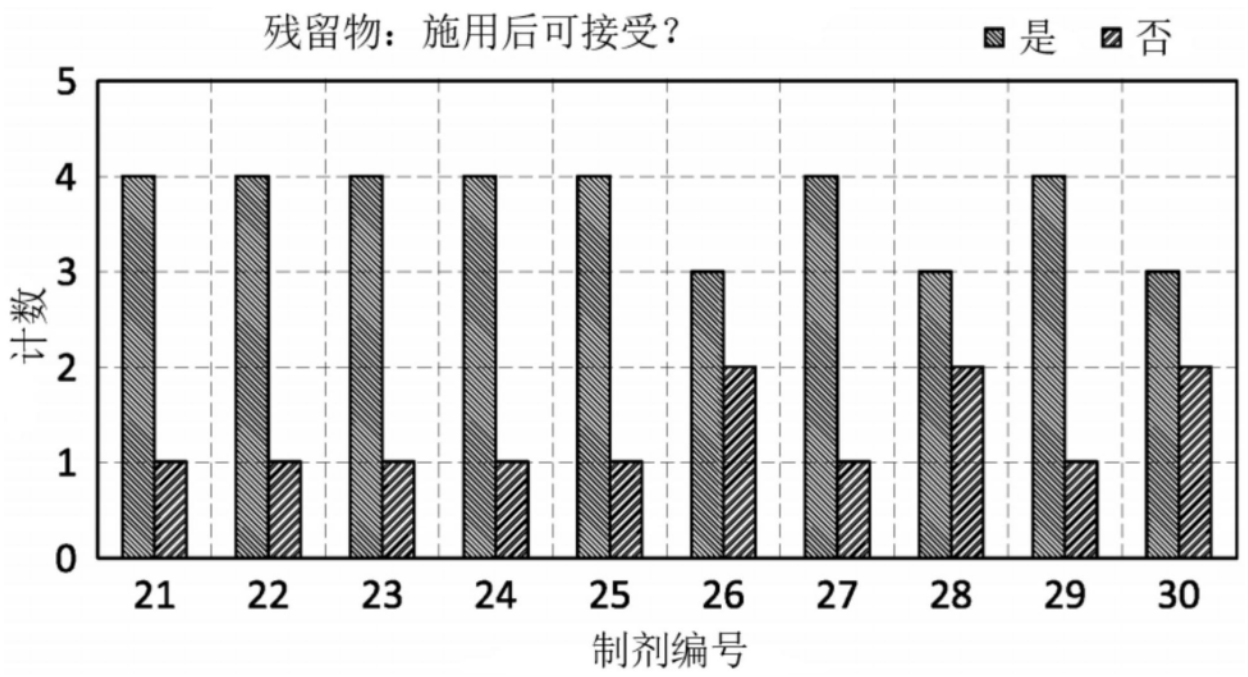

残留物：施用后可接受？
是
否
计数
0
1
2
3
4
5
21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
制剂编号

图4

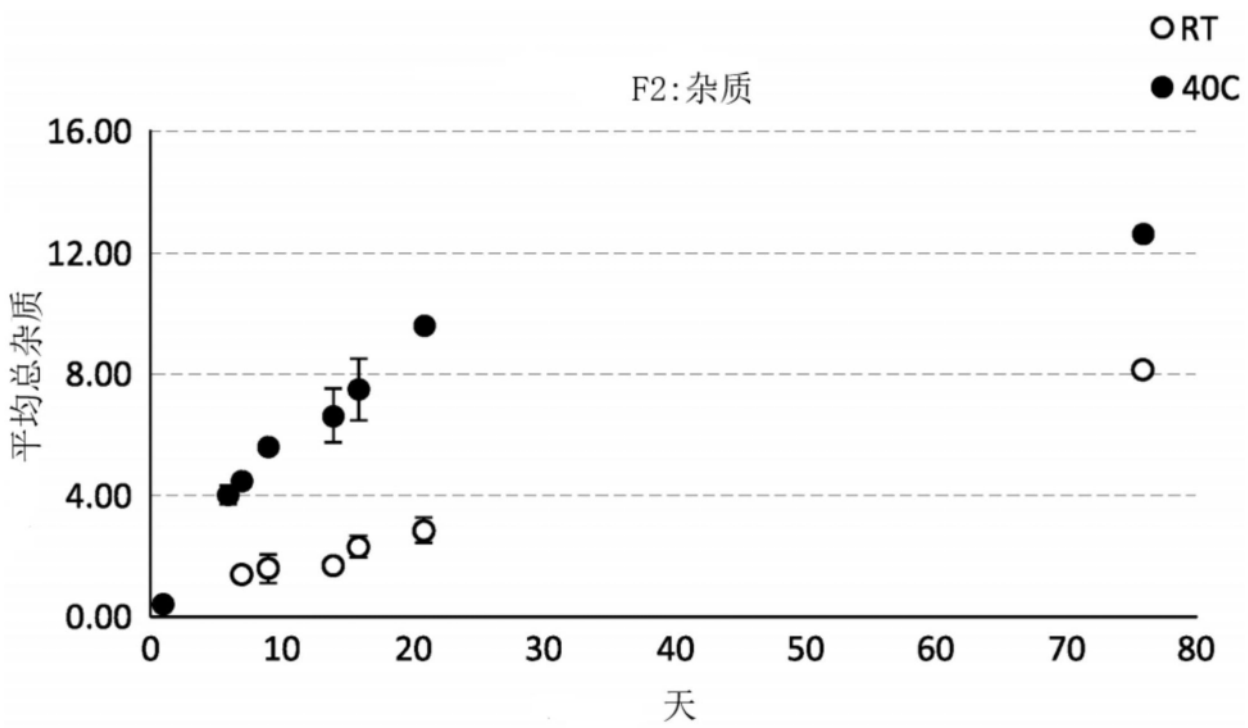

RT
40C
F2:杂质
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
平均总杂质
0
10
20
30
40
50
60
70
80
天

图5

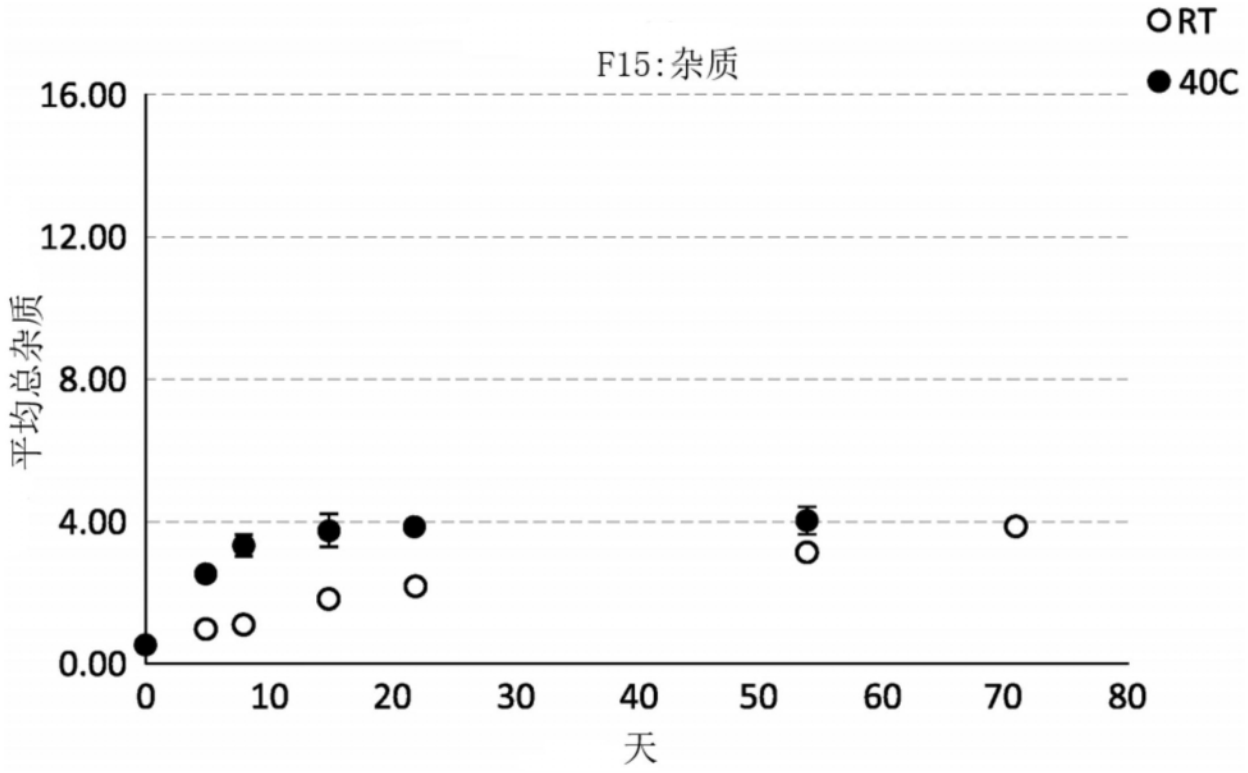

RT
40C
F15:杂质
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
平均总杂质
0
10
20
30
40
50
60
70
80
天

图6

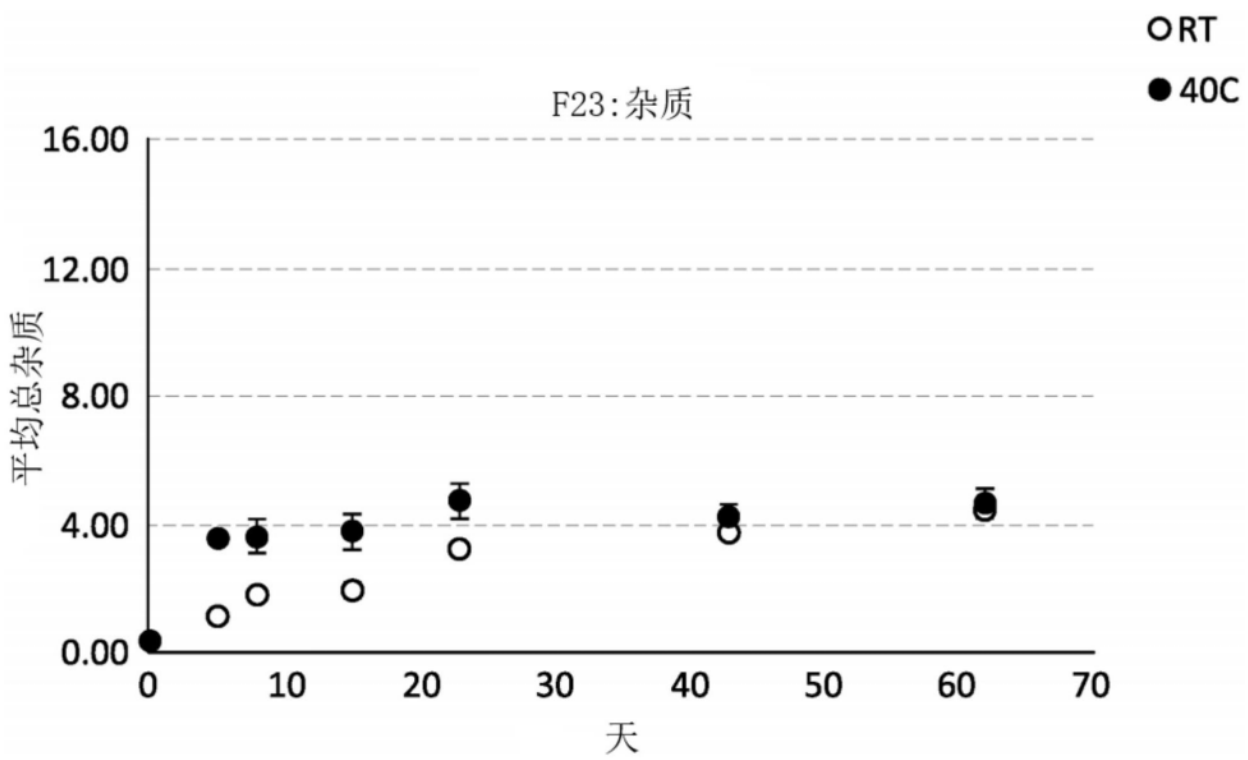

RT
40C
F23:杂质
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
平均总杂质
0
10
20
30
40
50
60
70
天

图7

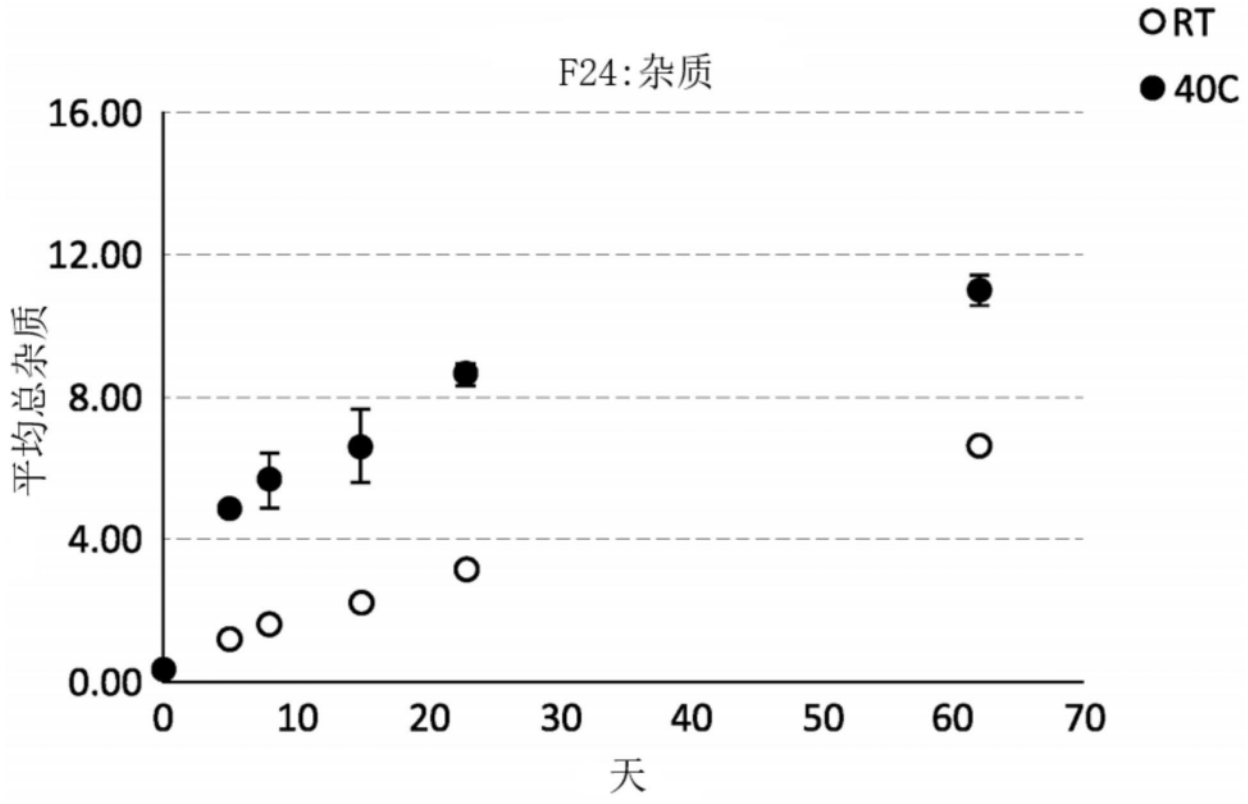

RT
40C
F24:杂质
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
平均总杂质
0
10
20
30
40
50
60
70
天

图8

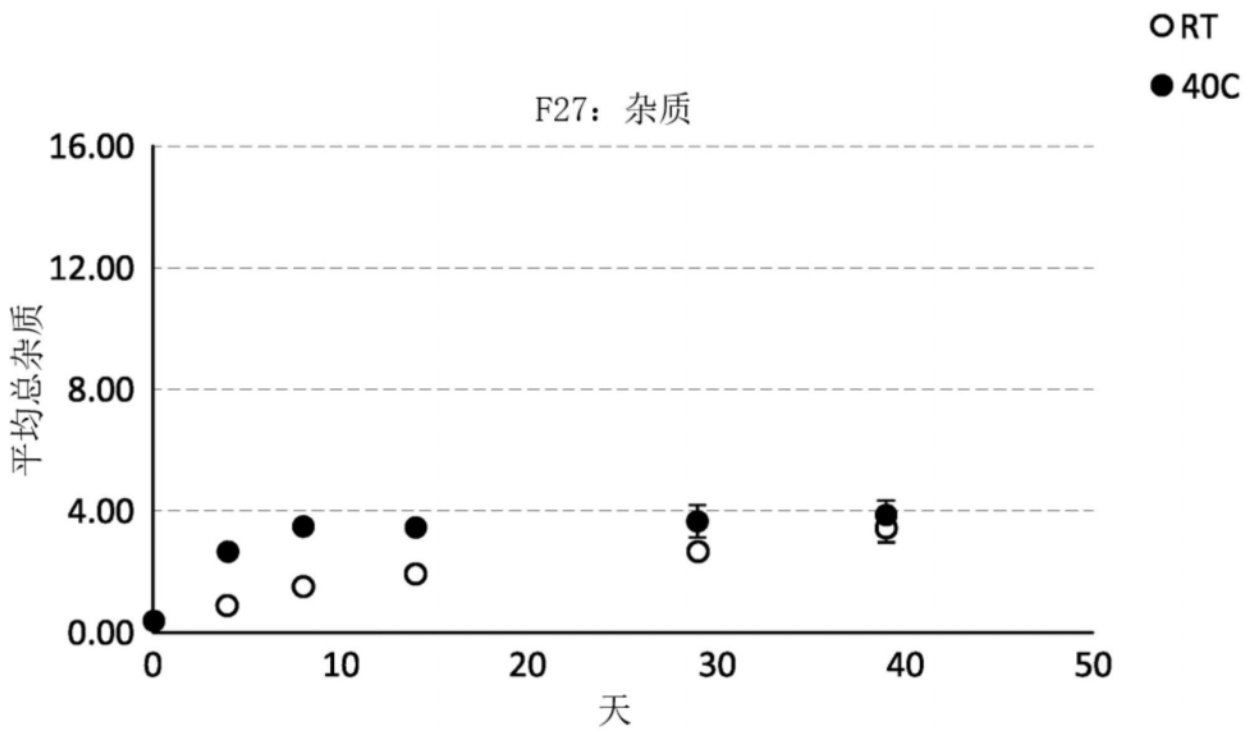

RT
40C
F27：杂质
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
平均总杂质
0
10
20
30
40
50
天

图9

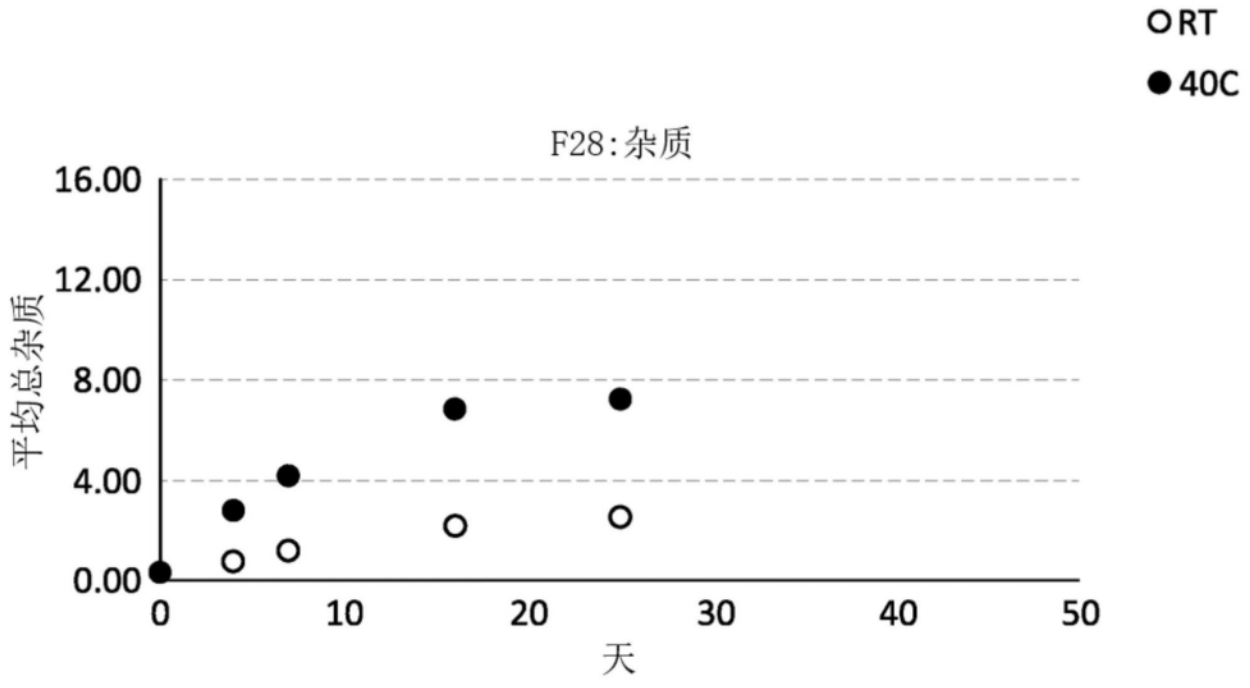

RT
40C
F28:杂质
16.00
12.00
8.00
4.00
0.00
平均总杂质
0
10
20
30
40
50
天

图10