



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106389325 A

(43)申请公布日 2017. 02. 15

(21)申请号 201610986410.7

A61K 45/06(2006.01)

(22)申请日 2011.05.04

A61K 47/10(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 47/26(2006.01)

61/331,511 2010.05.05 US

A61K 31/736(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180029280.3 2011.05.04

(71)申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国得克萨斯

(72)发明人 H·A·凯特尔森 J·W·达维斯

D·L·梅多斯

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

稳定的眼科半乳甘露聚糖制剂

(57)摘要

本发明涉及粘度稳定的眼科制剂和适于药物递送的眼科制剂。所述制剂包含半乳甘露聚糖比如瓜尔胶或羟丙基瓜尔,和硼酸盐源比如硼酸。所述制剂进一步包括二醇比如山梨醇和任选地可药用二价阳离子盐比如氯化镁。

1. 粘度稳定的眼科制剂,其包含半乳甘露聚糖、硼酸盐和山梨醇,且其中所述半乳甘露聚糖是瓜尔或羟丙基瓜尔,且其中所述半乳甘露聚糖的存在浓度为约0.1w/v%至约2.0w/v%,且所述硼酸盐的存在浓度为约0.2w/v%至约2.0w/v%,且所述山梨醇的存在浓度为约0.5w/v%至约5.0w/v%。

2. 根据权利要求1的制剂,其中所述半乳甘露聚糖的存在浓度为约0.05w/v%至约0.5w/v%,且所述硼酸盐的存在浓度为约0.1w/v%至约1.5w/v%。

3. 根据权利要求1的制剂,其中所述山梨醇的存在浓度为约0.5w/v%至约2.0w/v%。

4. 根据权利要求1的制剂,其进一步包含镁、钙、锌或其组合的可药用盐。

5. 根据权利要求4的制剂,其中所述盐为约0.05w/v%至约0.25w/v%浓度的氯化镁。

6. 包含半乳甘露聚糖和硼酸盐的眼科制剂,改进包括加入山梨醇以稳定制剂的粘度,且其中所述半乳甘露聚糖的存在浓度为约0.1w/v%至约2.0w/v%,且所述硼酸盐的存在浓度为约0.2w/v%至约2.0w/v%,且所述山梨醇的存在浓度为约0.5w/v%至约5.0w/v%。

7. 根据权利要求6的制剂,所述制剂进一步包含镁、钙、锌或其组合的可药用盐。

8. 根据权利要求7的制剂,其中所述盐为约0.05w/v%至约0.25w/v%浓度的氯化镁。

9. 润滑眼睛的方法,其包括向眼睛给药权利要求1的制剂。

10. 用于将可药用活性剂递送至眼睛的方法,其包括:向眼睛给药进一步包含可药用活性剂的权利要求1的制剂。

11. 用于制备无菌眼科制剂的方法,其包括:制备包含半乳甘露聚糖和硼酸盐的眼科制剂,其中所述半乳甘露聚糖的存在浓度为约0.1w/v%至约2.0w/v%,且所述硼酸盐的存在浓度为约0.2w/v%至约2.0w/v%;

加入浓度为约0.5w/v%至约5.0w/v%的山梨醇,以稳定眼科制剂的粘度,以形成稳定的眼科制剂;并使所述稳定的眼科制剂灭菌。

12. 根据权利要求11的方法,其中所述半乳甘露聚糖的存在浓度为约0.05w/v%至约0.5w/v%,且所述硼酸盐的存在浓度为约0.7w/v%。

13. 根据权利要求11的方法,其中所述半乳甘露聚糖选自瓜尔、羟丙基瓜尔及其组合。

14. 根据权利要求11的方法,所述制剂进一步包含镁、钙、锌或其组合的可药用盐。

15. 根据权利要求14的方法,其中所述盐为约0.05w/v%至约0.25w/v%浓度的氯化镁。

稳定的眼科半乳甘露聚糖制剂

[0001] 本申请是中国专利申请号201180029280.3 (PCT/US2011/035165), 申请日2011年5月4日, 发明名称为“稳定的眼科半乳甘露聚糖制剂”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请在35U.S.C. §119下要求2010年5月5日提交的美国临时专利申请No. 61/331,511的优先权, 将其全文引入本文作为参考。

[0004] 本发明的技术领域

[0005] 本发明涉及包含半乳甘露聚糖的眼科制剂, 更具体地涉及包含足够稳定该制剂粘度的量的半乳甘露聚糖和二醇化合物的制剂。

[0006] 发明背景

[0007] 眼科制剂通常包含向制剂提供期望性质的化合物。当将这些制剂滴入眼内时, 这样的化合物的性质可以帮助防止眼科问题, 比如生物粘附和摩擦-诱发的组织损伤的形成, 以及可促进之前已损伤组织的天然愈合和康复。

[0008] 通常研究具有目标粘度以确保其对于使用者舒适且不会导致不期望的副作用比如视力模糊的制剂。合适的制剂粘度可以帮助确保用于干眼症的眼科制剂可缓解与干眼有关的症状和/或治疗潜在病症。在药物递送应用中, 可以选择眼科制剂的粘度以确保制剂中载有的药物试剂可保留在眼内期望的持续时间。考虑到其重要性, 眼科制剂的粘度应尽可能地随时间消逝而保持稳定。

[0009] 制剂的粘度可以受到贮存条件(例如环境温度、贮存时间、环境光线等)的影响。而且, 眼科制剂必须在使用前灭菌, 且该灭菌方法(特别是热灭菌)可以很大程度地影响这种制剂的粘度。

[0010] 之前已经描述了利用半乳甘露聚糖-硼酸盐系统的眼科制剂。Asgharian的美国专利No. 6,403,609, 名称为“Ophthalmic compositions containing galactomannan polymers and borate”描述了这样的系统, 并将其全文并入本文作为参考。半乳甘露聚糖和硼酸盐的交联是所述制剂的凝胶形成形为的原因。已经在瓜尔制剂中使用镁来帮助瓜尔的水合作用。参见Vega-Cantu et al., “Effect of Magnesium and Iron on the Hydration and Hydrolysis of Guar Gum” *Biomacromolecules*, Vol. 7:441-445, 2006。

[0011] 发明简述

[0012] 本发明的实施方案一般涉及包含半乳甘露聚糖的眼科制剂。本发明人出人意料地发现将二醇包括在这样的眼科制剂中来稳定这种溶液的粘度。二醇对眼科制剂的稳定作用使在高温下的粘度损失最小化, 且确保该制剂可以安全地贮存较长时间, 且不会有粘度损失。

[0013] 本发明的半乳甘露聚糖包括, 但不限于半乳甘露聚糖比如瓜尔和瓜尔衍生物。在其它实施方案中, 本发明的制剂也包含硼酸盐源比如硼酸。另外, 本发明的制剂任选地包含二价阳离子的可药用盐, 比如镁、锌和钙, 其也被发现稳定半乳甘露聚糖制剂。优选的制剂包含瓜尔或瓜尔衍生物、氯化镁和山梨醇。

[0014] 除了其它应用之外, 本发明的制剂可作为用于眼科治疗的药物递送载体、人工泪

液和干眼治疗剂。

[0015] 本发明的另一个实施方案是一种用于稳定包含半乳甘露聚糖和硼酸盐的眼科制剂的方法。所述方法包含加入二醇,和任选的可药用二价阳离子盐比如氯化镁。

[0016] 前述简要概括大概地描述了本发明某些实施方案的特征和技术优势。在随后的发明详述中将描述另外的特征和技术优势。

[0017] 发明详述

[0018] 本发明的制剂包含半乳甘露聚糖和硼酸盐的水溶液。半乳甘露聚糖和硼酸盐的交联作用有助于制剂的粘度。本发明涉及二醇(比如山梨醇和丙二醇)稳定眼科制剂粘度的用途,推测其是通过改善硼酸盐和半乳甘露聚糖的交联实现的。在包含这样的聚合物的制剂灭菌期间,这样的二醇的用途也稳定半乳甘露聚糖聚合物的分子量。

[0019] 在本发明的优选的制剂中使用二醇山梨醇。然而,本发明的实施方案可使用的二醇化合物包括,但不限于亲水性碳水化合物,比如包含顺式-二醇基团(连接相邻碳原子的羟基)的山梨醇或甘露醇。本发明的其它二醇化合物包括聚乙二醇、聚丙二醇和甘油。特别优选的二醇化合物为山梨醇和甘露醇。二醇化合物在本发明的制剂中的存在浓度为约0.5至5.0w/v%,优选地存在浓度为约0.5至2.0w/v%。

[0020] 本发明的制剂任选地包含可药用二价阳离子盐,比如氯化镁。二价阳离子包括,但不限于镁、氯和锌阳离子。通常,二价阳离子的浓度应当为大于0.05w/v%,优选的浓度为0.05w/v%至0.25w/v%。

[0021] 在本发明中可以使用的半乳甘露聚糖的类型典型地衍生自瓜尔胶、豆角胶和他拉胶。如本文使用的术语“半乳甘露聚糖”指衍生自上述天然树胶或包含甘露糖或半乳糖部分或两个基团作为主要结构组分的类似天然或合成树胶。本发明的优选的半乳甘露聚糖是由具有通过(1-6)键连接的 α -D-吡喃半乳糖基单元的(1-4)- β -D-吡喃甘露糖基单元的直链制成。就优选的半乳甘露聚糖而言,D-半乳糖至D-甘露糖的比例可以变化,但通常为约1:2至1:4。具有D-半乳糖:D-甘露糖比例为约1:2的半乳甘露聚糖是最优选的。另外,所述多糖的其它化学修饰变体也包括在该“半乳甘露聚糖”定义内。例如,可以对本发明的半乳甘露聚糖进行羟乙基、羟丙基和羧甲基羟基丙基取代。当软凝胶是期望的时(例如羟丙基取代),半乳甘露聚糖的非离子变化,比如包含烷氧基和烷基(C_1 - C_6)基的那些是特别优选的。在非顺式羟基位的取代是最优选的。本发明的半乳甘露聚糖的非离子取代的一个实例是羟丙基瓜尔胶,其具有的摩尔取代度为约0.4。对半乳甘露聚糖也可以进行阴离子取代。当期望强反应性凝胶时,阴离子取代是特别优选的。半乳甘露聚糖在本发明制剂中的存在浓度通常为约0.01至约10w/v%,优选地为约0.05w/v%至约2.0w/v%,最优选地为约0.05至约0.5w/v%。本发明的优选的半乳甘露聚糖为瓜尔、羟丙基瓜尔和羟丙基瓜尔半乳甘露聚糖。天然瓜尔,比如在2010年2月5日提交的美国专利申请公开号2010/0196415,名称为“Process for Purifying Guar”(将其全文并入本文作为参考)中阐述的方法制备的瓜尔也是一种优选的半乳甘露聚糖。

[0022] 硼酸盐的存在浓度通常为约0.05至约2.0w/v%,优选地为约0.1至1.5w/v%。如本文使用的术语“硼酸盐”指硼酸盐的所有可药用合适的形式,包括但不限于硼酸和碱金属硼酸盐比如硼酸钠和硼酸钾。硼酸是本发明的实施方案使用的优选的硼酸盐。

[0023] 可用于本发明的组合物中的硼酸盐化合物为硼酸和其它可药用盐,比如硼酸钠

(硼砂)和硼酸钾。如本文使用的术语“硼酸盐”指硼酸盐的所有可药用合适的形式。由于在生理学pH下弱的缓冲能力和熟知的安全性及与大量药物和防腐剂的相容性,硼酸盐是眼科制剂中的常用赋形剂。硼酸盐也具有固有的抑菌和抑真菌性质,因此,有助于该组合物的保存。

[0024] 本发明的制剂可以任选地包含一种或多种另外的赋形剂和/或一种或多种另外的活性成分。通常用于药物制剂的赋形剂包括,但不限于缓和剂、张力剂、防腐剂、螯合剂、缓冲剂和表面活性剂。其它的赋形剂包括增溶剂、稳定剂、舒适增强剂、聚合物、软化剂、pH-调节剂和/或润滑剂。可用于本发明的制剂的各种赋形剂中任一个包括水;水和水-可混溶性溶剂的混合物,比如包含0.5至5%无毒水溶性聚合物的植物油或矿物油;天然产物,比如海藻酸盐、果胶、西黄蓍胶、刺梧桐树胶、黄原胶、角叉菜胶、琼脂和阿拉伯胶;淀粉衍生物,比如乙酸淀粉和羟丙基淀粉;以及其它合成产物,比如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯甲醚、聚氧化乙烯,优选交联的聚丙烯酸和那些产物的混合物。

[0025] 本发明的实施方案使用的缓和剂包括,但不限于甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、丙二醇和聚丙烯酸。特别优选的缓和剂为丙二醇和聚乙二醇400。

[0026] 合适的张力调节剂包括,但不限于甘露醇、氯化钠、甘油等。合适的缓冲剂包括,但不限于磷酸盐、乙酸盐等,和氨基醇比如2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)。合适的表面活性剂包括,但不限于离子和非离子表面活性剂(但是非离子表面活性剂是优选的)、RLM 100、POE 20鲸蜡硬脂醚比如**Procol**[®]CS20、泊洛沙姆比如**普流尼克**[®]F68和嵌段共聚物比如聚(氧乙烯)-聚(氧化丁烯)化合物(该化合物在2007年12月10提交的美国专利申请公开号2008/0138310,名称“Use of PEO-PBO Block Copolymers in Ophthalmic Compositions”中阐述,将该专利申请全文并入本文作为参考)。

[0027] 本文提出的制剂可以包括一种或多种防腐剂。这样的防腐剂的实例包括对-羟基苯甲酸酯,高硼酸钠,亚氯酸钠,醇比如氯丁醇、苯甲醇或苯乙醇,胍衍生物比如聚六亚甲基双胍、高硼酸钠,聚季铵盐-1,或山梨酸。在某些实施方案中,制剂可以具有自防腐性,因而不需要任何防腐剂。

[0028] 本发明的制剂在眼科上适用于受试者的眼睛。术语“水性”通常表示其中赋形剂>50%、更优选地>75%且特别地>90%重量水的水性制剂。这些滴剂可以由单一剂量安瓿递送,其可以优选地无菌且使得制剂的抑菌组分成为非必要。或者,所述滴剂可以由多剂量瓶子递送,其可以优选地包括从所递送的制剂萃取任何防腐剂的装置,这样的装置是本领域已知的。

[0029] 为了抗击由蒸发和/或疾病引起的任何泪液高渗性,本发明的制剂优选地等渗的或稍低渗的。这可能需要能引起制剂的渗透压达到或接近210-320毫渗透压摩尔/千克(mOsm/kg)的水平张力剂。本发明的制剂通常具有在220-320mOsm/kg范围的同渗质量摩尔浓度,优选地具有235-300mOsm/kg范围的同渗质量摩尔浓度。眼科制剂将通常配制成无菌水溶液。

[0030] 本发明的组合物也可以用于给予可药用活性化合物。这样的化合物包括,但不限于青光眼治疗剂、止痛药、抗炎药和抗-过敏药、及抗菌剂。可药用活性化合物的更具体的实例包括倍他洛尔、噻吗洛尔、毛果芸香碱、碳酸酐酶抑制药和前列腺素(prostaglandins);多巴胺拮抗剂;手术后抗高血压药,比如对氨基可乐定(阿可乐定);抗感染剂比如环丙沙

星、莫西沙星和妥布霉素；非甾体和甾体抗炎剂，比如萘普生、双氯芬酸、奈帕芬胺、舒洛芬、酮咯酸、四氢皮质醇和地塞米松；干眼治疗剂，比如PDE4抑制剂；和抗-过敏药，比如H1/H4抑制剂、H4抑制剂和奥洛他定。

[0031] 还预期本发明制剂所包含的成分的浓度可以变化。本领域普通技术人员应当理解该浓度可以根据在给定制剂中成分的加入、取代和/或减少而不同。

[0032] 优选的制剂是使用可以维持制剂在pH约6.5至pH约8.0的缓冲系统制成。局部制剂（特别是如上所述的局部眼科制剂）是优选的，其具有与制剂被施用或配送的组织相匹配的生理学pH。

[0033] 在特定实施方案中，每天一次给药本发明的制剂。然而，所述制剂也可以配制成以任何给药频率给药，其包括每周一次、每5天一次、每3天一次、每2天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天八次、每小时或更高频率。这样的给药频率也可以维持不同的持续时间，取决于治疗方案。具体治疗方案的持续时间可以从一次给药至可延续数月或数年的方案而不同。本领域普通技术人员将熟悉决定用于特定适应症的治疗方案。

[0034] 提供下述实施例以进一步阐述本发明所选的实施方案。

实施例

[0035] 实施例1为根据本发明一个实施方案的制剂。实施例2概述了对本发明的制剂进行的研究。

[0036] 实施例1

[0037]

组分	%w/v
羟丙基瓜尔半乳甘露聚糖	0.25
硼酸	1.0
山梨醇	1.0
聚乙二醇	0.4
丙二醇	0.3
氯化钾	0.12
氯化钠	0.35
聚季铵盐-1	0.001+10%过量
2-氨基-2-甲基丙醇	0.57
氢氧化钠/盐酸	适量pH 7.9
纯净水	适量100%

[0038] 实施例2-制剂研究

[0039] 使用控制应力流变仪 (AR 2000ex, TA Instruments, Inc.) 评价本发明各种溶液和对照液的粘度。该测量系统为40mm丙烯酸2°圆锥和具有0.58mL样品体积的盘。保持温度25°C+/-0.1°C，并将盖子放置在该测量系统上以防止溶液蒸发。

[0040] 在这些试验中研究三个变量，并将结果概括在下表1中。溶液89A为该试验的对照。在环境条件下溶解的O₂水平保持在7ppm不变。溶液89A在10s⁻¹剪切率下的初始粘度为

10.97cP。在室温下5周之后,粘度有小的降低3.65%。在40℃的高温下5周之后,粘度有更大的降低14.77%。

[0041] 溶液89B具有试验制剂的最高初始粘度。89B为仅仅除去溶解的O₂的制剂。溶液89B在10s⁻¹剪切率下的初始粘度为17.62cP。在室温下5周之后,粘度有小的降低3.22%。在40℃下5周之后,粘度有更大的降低15.95%。89B的稳定性具有类似的破坏。然而,初始粘度维持在0.1ppm溶解的O₂的水平。

[0042] 溶液89C具有加入到制剂中的0.19w/v%MgCl₂。溶液89C在10s⁻¹剪切率下的初始粘度为14.55cP。在室温下5周之后,粘度有小的降低1.51%。在40℃下5周之后,粘度有7.97%的降低。含有镁的溶液89C证实在室温和高温下比对照溶液(溶液89A)更大的初始粘度和提高的稳定性。

[0043] 包含1.0w/v%山梨醇的溶液89D显示出试验制剂的最好稳定性。溶液89D在10s⁻¹剪切率下的初始粘度为13.30cP。在室温下5周之后,粘度有小的降低0.68%。在40℃下5周之后,粘度有小的降低2.85%。

[0044] 表1

[0045] 粘度研究的概述

[0046]

制剂化学成分 (% wt/% wt)	13478-89 A	13478-89 B	13478-89 D	13478-89 E
羟丙基瓜尔半乳甘露聚糖	0.25	0.25	0.25	0.25
聚季铵盐-1	0.001	0.001	0.001	0.001
硼酸	1.0	1.0	1.0	1.0
氯化钠	0.35	0.35	0.35	0.35
山梨醇	-	-	-	1.0
O ₂ 水平 (ppm)	7	0.1	7	7
MgCl ₂ x 6 H ₂ O	-	-	0.19	-
pH	7.0	7.0	7.0	7.0
纯净水	QS	QS	QS	QS
在 10s ⁻¹ (cP)下的初始粘度	10.97	17.62	14.55	13.30
在 RT 下 5 周的粘度降低%	3.65	3.223	1.51	0.68
在 40℃下 5 周的粘度降低%	14.77	15.95	7.97	2.85

[0047] 将各种二醇加入到瓜尔和硼酸盐制剂(下表2所示的试验制剂)以评价制剂的稳定性(如粘度所指示的)。将样品加热至78℃15小时,使用上述技术测量粘度。将结果概括在表3中,并显示二醇为瓜尔和硼酸盐溶液的有效稳定剂,与该对照制剂相比,其可以使粘度损失减少约50%。

[0048] 表2

[0049] 试验制剂

[0050]

组分	浓度
羟丙基瓜尔半乳甘露聚糖	0.15%
硼酸	1%
氯化钠	0.35%
Polyquad	0.001%
HCl	调节至pH 7.0
NaOH	调节至pH 7.0
水	适量

[0051] 表3

[0052] 二醇粘度研究结果

[0053]

加入的二醇 (3.9mM)	粘度损失%
全无	24.1
丙二醇	13.2
山梨醇	12.2
甘露醇	12.4
m-肌醇	11.6
海藻糖	11.6

[0054] 实施例3-分子量研究

[0055] 在下表4所列的试验制剂A-C中配制根据美国专利申请公开号2010/0196415 (之前并入作为参考) 描述的方法制备的具有分子量3.0M道尔顿的天然瓜尔。在高压灭菌之后, 测量每个制剂中天然瓜尔的分子量。与制剂B和C相比, 不含二醇化合物 (山梨醇或甘油) 的制剂A中的天然瓜尔具有较低的测定分子量。在该灭菌过程期间, 二醇化合物在该瓜尔制剂中的使用对瓜尔的分子量具有保存作用。

[0056] 表4

[0057] 分子量研究的概述

[0058]

制剂化学成分 (%w/v)	A	B	C
天然瓜尔	0.5	0.5	0.5
山梨醇	-	1	-
甘油	-	-	1
纯净水	QS	QS	QS
pH	8	8	8
高压灭菌之后天然瓜尔分子量 (M 道尔顿)	1.9	2.5	2.5

[0059] 已经详细描述了本发明及其实施方案。然而,本发明的所述并不意味着限于说明书中描述的任何工艺、制备、物质组成、化合物、装置、方法和/或步骤的特定实施方案。在不背离本发明的精神和/或基本特征下,可以对所公开的物质进行各种修饰、取代和变化。因此,本领域普通技术人员将根据所公开的内容容易地理解根据本发明的这种相关实施方案可以使用能与本文描述的实施方案进行实质上相同的功能或获得实质上相同的结果的随后修饰、取代和/或变化。因此,下述权利要求书意味着将本文公开的工艺、制备、物质组成、化合物、装置、方法和/或步骤的修饰、取代和变化涵盖在其范围内。