



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103732202 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 16

-
- (21) 申请号 201280039854. X *A61K 9/00* (2006. 01)
- (22) 申请日 2012. 07. 26 *B65D 81/32* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61K 47/34* (2006. 01)
- 61/511, 753 2011. 07. 26 US
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日
2014. 02. 14
- (86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/048263 2012. 07. 26
- (87) PCT国际申请的公布数据
W02013/016494 EN 2013. 01. 31
- (71) 申请人 阿勒根公司
地址 美国加利福尼亚
- (72) 发明人 A·V·戈雷 S·尚卡 S·利基勒桑
C·P·普亚拉 S·尼尔万南
- (74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 张广育 姜建成
- (51) Int. Cl.
A61J 1/00 (2006. 01)

权利要求书3页 说明书12页

(54) 发明名称
用于眼部给药的两部分制剂系统

(57) 摘要

本发明描述了眼科产品和相关方法。这些方法包括通过屏障与液体媒介物组合物分离的包含治疗活性剂的稳定化组合物。所述屏障可移除, 以允许所述两种组合物混合, 从而得到包含所述治疗活性剂的可眼用的液体。

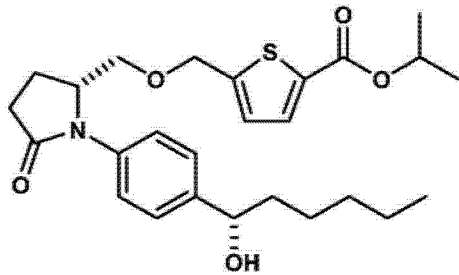
1. 一种眼科药学产品,所述眼科药学产品包含:
包含治疗活性剂的稳定化组合物;
液体媒介物组合物;
可移除屏障;
其中所述屏障被构造为防止所述稳定化组合物和所述液体媒介物组合物之间的接触;
并且

其中所述产品被构造为允许所述屏障移除;

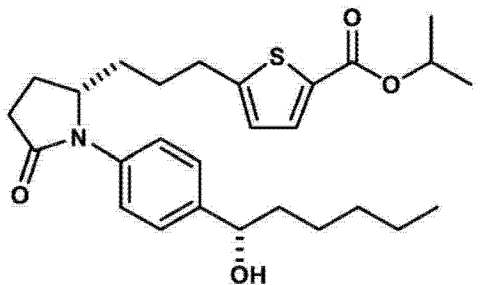
其中所述产品被构造为使得所述屏障移除允许所述稳定化组合物和所述媒介物组合物的混合,从而得到无菌的可眼用的液体;

其中所述可眼用的液体包含治疗量的所述治疗活性剂。

2. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述治疗活性剂包含酚妥拉明或其盐。
3. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述治疗活性剂包含环孢霉素。
4. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述治疗活性剂为酮或其衍生物。
5. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述治疗活性剂包含:



6. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述治疗活性剂包含:



7. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述稳定化组合物包含聚乙二醇(15)-羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、聚山梨醇酯 80、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯 35、环糊精或它们的组合。

8. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述稳定化组合物包含氯化钾、甘露糖醇、氯化钠或它们的组合。

9. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述稳定化组合物包含磷酸盐缓冲剂、磷酸盐柠檬酸盐缓冲剂、NaOH 三乙醇胺、乳酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、硼酸盐柠檬酸盐缓冲剂或它们的组合。

10. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述稳定化组合物包含 BAK 或是非防腐的。

11. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述稳定化组合物包含甘露糖醇、乳糖、海藻糖或它们的组合。

12. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述液体媒介物组合物包含聚乙二醇(15)-羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、聚山梨醇酯 80、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯 35、环糊精或它们的组合。

13. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述稳定化组合物包含焦亚硫酸钠、抗坏血酸、EDTA、络合剂或它们的组合。

14. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述液体媒介物组合物包含聚乙二醇(15)-羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、聚山梨醇酯 80、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯 35、环糊精或它们的组合。

15. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述液体媒介物组合物包含焦亚硫酸钠、抗坏血酸、EDTA、络合剂或它们的组合。

16. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述液体媒介物组合物包含磷酸盐缓冲剂、磷酸盐柠檬酸盐缓冲剂、NaOH/三乙醇胺缓冲剂、乳酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、硼酸盐柠檬酸盐缓冲剂或它们的组合。

17. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述液体媒介物组合物是非防腐的,或包含苯扎氯铵或稳定化的氧氯络合物。

18. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述液体媒介物组合物是 pH 为约 5 至约 8 的含水液体。

19. 根据权利要求 1 所述的产品,其中所述液体媒介物组合物包含硅酮。

20. 一种稳定用于可眼用的液体的治疗活性剂的方法,所述方法包括:

提供稳定化系统,所述稳定化系统包含:

包含所述治疗活性剂的稳定化组合物;

包含增溶剂、表面活性剂、渗透剂、缓冲剂和防腐剂中的至少一者的媒介物组合物;以

及

使所述稳定化组合物与所述媒介物组合物分离的可移除屏障;

其中所述系统被构造为使得所述屏障移除允许所述稳定化系统和所述媒介物之间的混合,从而得到无菌的可眼用的液体;并且

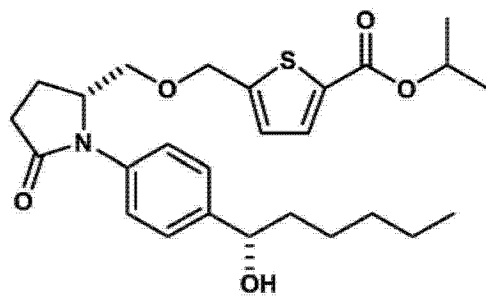
其中所述可眼用的液体包含约 0.0001 重量%至约 5 重量%的治疗活性剂。

21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述治疗活性剂包含酚妥拉明或其盐。

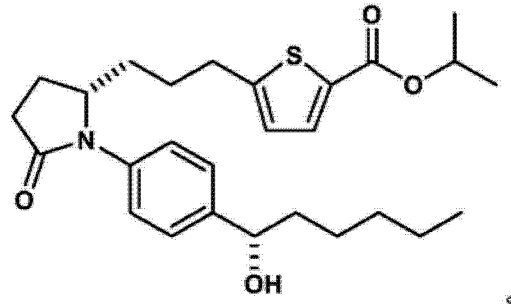
22. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述治疗活性剂包含环孢霉素。

23. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述治疗活性剂为酮或其衍生物。

24. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述治疗活性剂包含:



25. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述治疗活性剂包含:



用于眼部给药的两部分制剂系统

[0001] 相关申请案

[0002] 本申请要求 2011 年 7 月 26 日提交的系列号为 61/511,753 的美国临时申请的权益,该申请的全文以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明的实施例包括眼部、耳部和鼻内给药的产品和方法。

[0004] 发明背景

[0005] 对于不稳定的治疗活性剂,传统制剂开发可包括稳定剂的使用和 / 或 pH 范围的选择,以优化治疗活性剂的稳定性。然而,稳定剂的高浓度或生理范围之外的产品 pH 的选择可导致产品的安全性和耐药性问题。

发明概要

[0006] 一些用于眼部、耳部和鼻内给药的药学产品可通过在定量给药之前复原制成可眼用的液体而稳定。这对于化学不稳定的治疗活性剂可为有利的,由于其快速降解速率,在适于眼部给药的制剂中,该治疗活性剂可具有有限的储存寿命。

[0007] 一些实施例包括眼科药学产品,其包括:包含治疗活性剂的稳定化组合物、液体媒介物组合物、可移除屏障;其中该屏障被构造为防止稳定化组合物和液体媒介物组合物之间的接触;并且其中该产品被构造为允许屏障移除;其中该产品被构造为使得屏障移除允许稳定化组合物与媒介物组合物混合,从而得到无菌的可眼用的液体;其中该可眼用的液体包含治疗量的治疗活性剂。

[0008] 一些实施例包括稳定用于可眼用的液体的治疗活性剂的方法,其包括:提供稳定化系统,该稳定化系统包括:包含治疗活性剂的稳定化组合物;包含增溶剂、表面活性剂、渗透剂、缓冲剂和防腐剂中的至少一者的媒介物组合物;以及使稳定化组合物与媒介物组合物分离的可移除屏障;其中该系统被构造为使得屏障移除允许稳定化系统和媒介物之间的混合,从而得到无菌的可眼用的液体;并且其中该可眼用的液体包含约 0.0001 重量%至约 5 重量%的治疗活性剂。

具体实施方式

[0009] 一些实施例可包括两部分制剂产品,其可通过混合两部分而复原。在该系统中,稳定化组合物包含制剂基质中的治疗活性剂,其可提高制剂基质中的治疗活性剂的稳定性或储存寿命。该产品还包含液体媒介物组合物。稳定化组合物通过可移除屏障与液体媒介物组合物分离。屏障移除可允许两部分混合,使得它们可形成可眼用的液体。这可允许可眼用的液体具有足够长的储存寿命。

[0010] 可移除屏障可具有任何多个结构特征,只要其可使稳定化组合物与液体媒介物组合物分离并且移除,以允许两种组合物混合。例如,可移除屏障可以是两个单独的容器,用于具有可移除开口例如顶帽或盖子的两种组合物。或者,可移除屏障可以具有单个容器特

征,其具有通过可移除屏障分离的两个隔室。屏障移除可损坏或破坏屏障,使其不可再次使用。或者,可移除屏障可为可重复使用的。

[0011] 这些眼科药学产品的一些优点可包括:产品储存寿命长,治疗活性剂的降解较少,产品中降解剂的水平低,和/或产品的安全性和/或耐药性改善。

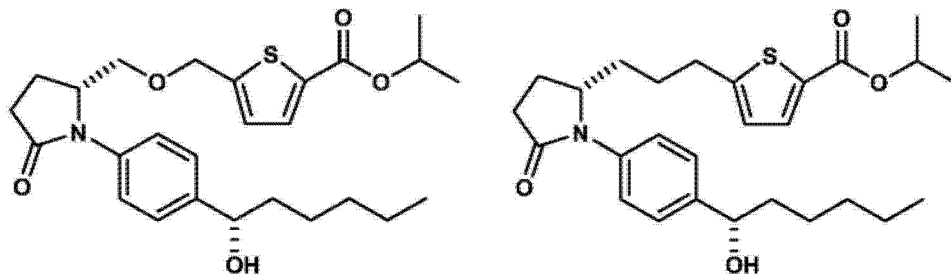
[0012] 稳定化组合物包含治疗活性剂以及可增加稳定性或与治疗活性剂的储存相容的其他组分,例如增溶剂或分散剂、渗透剂、缓冲剂、防腐剂、稀释剂或增量剂等等。或者,稳定化组合物可以是基本上只包含治疗活性剂的固体。

[0013] 固体可通过冻干、共混、铣削、制粒或其他制药工艺制备。

[0014] 稳定化组合物也可以是液体,其包含适当稳定媒介物中溶于溶液或悬浮液的治疗活性剂。稳定媒介物可以是含水或不含水的,包括适当稳定剂或赋形剂(如适用)。在一些实施例中,液体稳定化组合物可包含增溶剂或分散剂、稳定剂、缓冲剂、媒介物等。

[0015] 任何治疗活性剂均可用于稳定化组合物。在一些实施例中,治疗活性剂是不稳定的,以致于其不能储存于可眼用的液体中足够长的时间,例如至少约3个月,至少约6个月,或至少约1年。治疗活性剂的一些非限制性例子可包括:酚妥拉明、化合物1、化合物2、DHA、EPA、ALA、环孢霉素、酮咯酸、睾酮或其衍生物,或其可药用盐。

[0016]



化合物 1

化合物 2

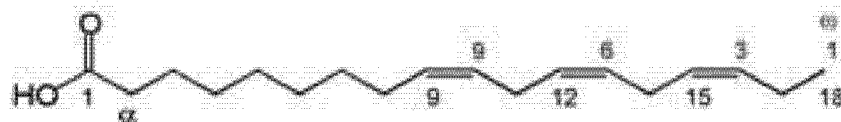
ω -3 油

[0017] 亚麻油,也称为亚麻籽油,是澄清至浅黄色的油,得自亚麻植物(*Linum usitatissimum*, 亚麻科(Linaceae))的干燥成熟籽粒。

[0018] 亚麻籽油的脂肪酸组分:

[0019] 57% α -亚麻酸(或ALA)全顺式-9,12,15-十八碳三烯酸,(18:3n-3)。

[0020]

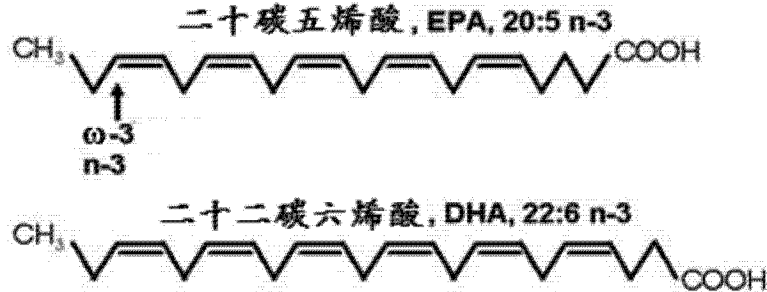


[0021] 16% 亚油酸顺,顺-9,12-十八碳二烯酸,(18:2n-6)。

[0022]



- [0023] 18%单饱和脂肪酸
 [0024] 9%饱和脂肪酸
 [0025] EPA 与 DHA
 [0026] ALA 是长链 PUFA (EPA 和 DHA) 的前体。
 [0027]



[0028] 增溶剂或分散剂可以是可帮助治疗活性剂或另外的分散剂在液体中增溶或分散的任何化合物或物质。如果使用表面活性剂,则表面活性剂的使用可改变,并且可包括具有表面活性或可形成胶束的任何化合物或盐。表面活性剂可用于帮助赋形剂或活性剂的溶解,组合物中固体或液体的分散,润湿度的提高,液滴大小的更改,乳状液的稳定,或多个其他目的。可用的表面活性剂包括(但不限于)如下种类的表面活性剂:醇、氧化胺、嵌段聚合物、羧化醇或烷基酚乙氧基化物、羧酸/脂肪酸、乙氧基醇、乙氧基烷基酚、乙氧基芳基酚、乙氧基脂肪酸、乙氧基脂肪酯或油(动物和植物)、脂肪酯、脂肪酸甲基酯乙氧基化物、甘油酯、乙二醇酯、羊毛脂基衍生物、卵磷脂和卵磷脂衍生物、木质素和木质素衍生物、甲酯、单酸甘油酯和衍生物、聚乙二醇、聚合物表面活性剂、丙氧基和乙氧基脂肪酸、醇或烷基酚、基于蛋白质的表面活性剂、肌氨酸衍生物、脱水山梨糖醇衍生物、蔗糖和葡萄糖酯和衍生物。在一些实施例中,表面活性剂可包括聚乙二醇(15)-羟基硬脂酸酯(CAS号70142-34-6,以商品名SOLUTOL HS15®得自巴斯夫(BASF))、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物(CAS号9003-11-6,以商品名PLURONIC® F-68得自巴斯夫(BASF))、聚氧乙烯40硬脂酸酯(POE40硬脂酸酯)、聚山梨醇酯80或聚氧乙烯(80)脱水山梨糖醇单油酸酯(CAS号9005-65-6)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(CAS号1338-41-6,以商品名SPAN™60得自禾大国际公众有限公司(Croda International PLC))、聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯35(CAS号61791-12-6,以商品名CREMOPHOR EL®得自巴斯夫(BASF))。表面活性剂的量可变化。在一些实施例中,任何表面活性剂例如上述列出的那些的量可为约0.001%至约5%、约0.1%至约2%或约0.1%至约1%。

[0029] 在一些实施例中,增溶剂或分散剂可包含聚乙二醇(15)-羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚山梨醇酯、脱水山梨糖醇、聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯35或环糊精。

[0030] 可使用无表面活性的其他稳定或分散剂,但可用于增溶或分散无大量表面活性的固体。可具有最小表面活性的其他增溶或分散剂的一些非限制性例子包括环糊精、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素丙烯酸酯(如PEMULEN®)等。在一些实施例中,无大量表面活性的增溶或分散剂的量可为约0.001%至约20%。

[0031] 渗透剂可变化,并且可包括用于调整眼科液体的渗透度的任何化合物或物质。例子包括(但不限于):盐特别是氯化钠或氯化钾、甘露糖醇甘油等。渗透剂的量可变化,取决于需要等渗、高渗还是低渗液体。在一些实施例中,渗透剂例如上述列出的那些的量可为至少约 0.0001%、最多约 1%、约 2%或约 5%。

[0032] 缓冲剂可变化,并且可包括适于保持所需 pH 范围的任何弱共轭酸-碱对。例子包括(但不限于):乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、乳酸盐缓冲剂、NaOH 三乙醇胺缓冲剂或它们的组合。酸或碱可用于按需要调整这些制剂的 pH。所用的缓冲剂的量可变化。在一些实施例中,所用的缓冲剂的量可足以使得在可眼用的液体中缓冲剂具有在约 1nM 至约 100mM 范围内的浓度。

[0033] 防腐剂可变化,并且可包括眼科液体中适于抑制微生物污染的任何化合物或物质,在相同的容器中有多个用途。可用于本文所公开的药物组合物的防腐剂包括(但不限于):阳离子防腐剂例如季铵化合物,包括苯扎氯铵、聚季铵盐等等;基于胍的防腐剂,包括 PHMB、氯己定等等;氯代丁醇;汞防腐剂,例如乙基汞硫代水杨酸钠、乙酸苯汞和硝酸苯汞;以及氧化防腐剂,例如稳定化的氧氯络合物(如用于液体稳定化组合物的PURITE®)。还包括防腐剂的组合,例如烷基苄基二甲基铵离子和氯氧化物部分的组合,其中烷基苄基二甲基铵离子是苯扎氯铵,并且氯氧化物部分是Purite®。其他防腐剂包括单独聚六亚甲基双胍以及苯扎氯铵和Purite®的组合。

[0034] 稀释剂或增量剂可变化,并且可包括任何化合物或物质,其批量添加到稳定化组合物以方便处理,或用于调整固体稳定化组合物,使其具有用于处理的所需固体特性。非限制性例子可包括甘露糖醇、乳糖、海藻糖等等。

[0035] 对于液体稳定化组合物,可使用媒介物。媒介物可以是任何化合物或物质,其可溶解或分散稳定化组合物中的任何固体,使稳定化组合物为液体形式,或包含分散于液体中的固体。媒介物的一些非限制性例子可包括硅酮、油或水。合适的油包括(但不限于):茴香油、蓖麻油、丁香油、桂皮油、肉桂油、杏仁油、玉米油、花生油、棉籽油、红花油、玉米油、亚麻籽油、油菜籽油、大豆油、橄榄油、蓖麻油、迷迭香油、花生油、薄荷油、向日葵油、桉树油、芝麻油等等。

[0036] 稳定剂可包括用于稳定化组合物的任何化合物,例如抗氧化剂或螯合/络合剂。

[0037] 如果稳定剂包括抗氧化剂,则抗氧化剂可变化,并且可包括用于还原可眼用的液体中存在的任何化合物的氧化的任何化合物或物质。例子不限于抗坏血酸、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基化羟基苯甲醚和丁基化羟基甲苯。

[0038] 如果稳定剂包括螯合/络合剂,则螯合/络合剂可变化,并且可包括能够螯合或络合金属或其他化学物质的任何化合物或物质。例子可包括(但不限于):依地酸二钠盐(EDTA)、柠檬酸盐、磷酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、乙酸盐、依地酸盐、乙醇二甘氨酸盐、二乙醇甘氨酸盐、聚苯乙烯磺酸盐等。

[0039] 在一些实施例中,稳定化组合物包含聚乙二醇(15)-羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、聚山梨醇酯 80、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯 35、环糊精或它们的组合。

[0040] 在一些实施例中,稳定化组合物包含氯化钾、甘露糖醇、氯化钠或它们的组合。

[0041] 在一些实施例中,稳定化组合物包含磷酸盐缓冲剂、磷酸盐柠檬酸盐缓冲剂、NaOH

三乙醇胺、乳酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、硼酸盐柠檬酸盐缓冲剂或它们的组合。

[0042] 在一些实施例中,稳定化组合物包含 BAK、Purite、其他防腐剂或防腐剂组合,例如包括烷基苄基二甲基铵离子和氯化物部分的防腐剂的组合,其中烷基苄基二甲基铵离子是苯扎氯铵,并且氯化物部分是Purite®。其他防腐剂包括单独聚六亚甲基双胍和以及苯扎氯铵和Purite®的组合。

[0043] 在一些实施例中,稳定化组合物是非防腐的。

[0044] 在一些实施例中,稳定化组合物包含甘露糖醇、乳糖海藻糖或它们的组合。

[0045] 在一些实施例中,稳定化组合物包含焦亚硫酸钠、抗坏血酸、EDTA、络合剂或它们的组合。

[0046] 在一些实施例中,稳定化组合物是可具有约 1 至约 13 的 pH 的含水液体。

[0047] 在一些实施例中,稳定化组合物是包含含量为约 0.001%重量/重量至约 10%重量/重量的酚妥拉明或其盐,以及含量为约 0.001%重量/重量至约 5%重量/重量的聚乙二醇 (15)-羟基硬脂酸酯的固体。

[0048] 在一些实施例中,稳定化组合物是包含含量为约 0.001%重量/重量至约 10%重量/重量的酚妥拉明或其盐,以及含量为约 0.001%重量/重量至约 5%重量/重量的聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物的固体。

[0049] 在一些实施例中,稳定化组合物是包含含量为约 0.001%重量/重量至约 10%重量/重量的酚妥拉明或其盐,以及含量为约 0.001%重量/重量至约 1%重量/重量的聚氧乙烯 40 硬脂酸酯的固体。

[0050] 在一些实施例中,稳定化组合物是包含含量为约 0.001%重量/重量至约 10%重量/重量的酚妥拉明或其盐,以及含量为约 0.001%重量/重量至约 1%重量/重量的聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯 35 的固体。

[0051] 在一些实施例中,稳定化组合物是包含含量为约 0.001%重量/重量至约 10%重量/重量的酚妥拉明或其盐,以及含量为约 0.001%重量/重量至约 20%重量/重量的环糊精的固体。

[0052] 固体稳定化组合物的一些实施例在表 1 和 2 中列出。

[0053] 表 1 :作为单独粉末形式的治疗活性剂的稳定化组合物的例子

成分类型	成分	典型浓度范围的例子
		% (重量/重量)
[0054] 治疗活性剂 所列出药物中的至少一者		如下药物的任何一者
	酚妥拉明及其盐	100%
	环孢霉素	100%
	睾酮, 及其衍生物	100%
	酮咯酸, 及其盐	100%
	DHA, 及其盐	100%
	EPA, 及其盐	100%
	ALA, 及其盐	100%

[0055] 表 2 :作为具有其他赋形剂粉末形式的治疗活性剂的稳定化组合物的例子

[0056]

成分类型	成分	典型浓度范围的例子
		% (重量/重量)
治疗活性剂 设想了所列出药物中的至少一者及其混合物		如下药物的任何一者
	酚妥拉明及其盐	约 0.001-10%
	环孢霉素	约 0.001-10%
	鞣酮, 及其衍生物	约 0.001-10%
	酮咯酸, 及其盐	约 0.001-10%
	DHA, 及其盐	约 0.001-10%
	EPA, 及其盐	约 0.001-10%
	ALA, 及其盐	约 0.001-10%
	化合物 1	约 0.001-10%
化合物 2	约 0.0002-10%	
以下成分可以或不可以包括在制剂部分 I 中		
增溶剂/分散剂 (可以或不可以是必须的)	Solutol HS 15	约 0.001-5%
	Pluronic F68	约 0-5%
	POE40 硬脂酸酯	约 0-1%
	环糊精	约 0-10%
渗透剂 (任何一种或两种或更多种组合)	氯化钾	约 0-2%
	甘露糖醇	约 0-5%
	氯化钠	约 0-1%
缓冲剂 (所列出缓冲剂中的任何一者)	磷酸盐缓冲剂	*适量约 1-100mM
	磷酸盐柠檬酸盐缓冲剂	*适量约 1-100mM
	NaOH/三乙醇胺	*适量约 1-100mM
	乳酸盐缓冲剂	*适量约 1-100mM
	硼酸盐缓冲剂	*适量约 1-100mM
	硼酸盐柠檬酸盐	*适量约 1-100mM
水溶性抗氧化剂	EDTA	0-1%
	丙酮酸	0-1%
	海藻糖	0-10%
油溶性抗氧化剂	α -生育酚	0-1%
	棕榈酸抗坏血酸酯	
	BHA	
	BHT	
防腐剂 (任何一种或组合)	无 - 非防腐的	NA
	BAK	*适量约 10-200ppm
	Purite	20-150ppm
	BAK + Purite 组合	0.1 至 2000ppm 的 Purite 和 1 至 100ppm 的烷基苄基二甲基铵离子
	PHMB + BAK 组合	0.1 至 10ppm 的 PHMB 和 0.1 至 30ppm 的烷基苄基二甲基铵离子
稀释剂/增量剂/成饼剂	甘露糖醇	适量至 100%
	乳糖	适量至 100%
	海藻糖	适量至 100%

[0057]

[0058] * 适量, 在复原后的最终制剂中实现所列出的浓度

[0059] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂和表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂。

[0060] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂和表 2 中所列出的渗透剂。

[0061] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂和表 2 中所列出的缓冲剂。

[0062] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂和表 2 中所列出的防腐剂。

[0063] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0064] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂和表 2 中所列出的渗透剂。

[0065] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂和表 2 中所列出的缓冲剂。

[0066] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂和表 2 中所列出的防腐剂。

[0067] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0068] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的渗透剂和表 2 中所列出的缓冲剂。

[0069] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的渗透剂和表 2 中所列出的防腐剂。

[0070] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的渗透剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0071] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的缓冲剂和表 2 中所列出的防腐剂。

[0072] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的缓冲剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0073] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的防腐剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0074] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂、表 2 中所列出的渗透剂和表 2 中所列出的缓冲剂。

[0075] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂、表 2 中所列出的渗透剂和表 2 中所列出的防腐剂。

[0076] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂、表 2 中所列出的渗透剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0077] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂、表 2 中所列出的缓冲剂和表 2 中所列出的防腐剂。

[0078] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的

增溶剂 / 分散剂、表 2 中所列出的缓冲剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0079] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的增溶剂 / 分散剂、表 2 中所列出的防腐剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0080] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的渗透剂、表 2 中所列出的缓冲剂和表 2 中所列出的防腐剂。

[0081] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的渗透剂、表 2 中所列出的缓冲剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0082] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的渗透剂、表 2 中所列出的防腐剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0083] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 2 中所列出的治疗活性剂、表 2 中所列出的缓冲剂、表 2 中所列出的防腐剂和表 2 中所列出的稀释剂。

[0084] 液体稳定化组合物的一些实施例在表 3 中列出。

[0085] 表 3 : 作为包含治疗活性剂的液体的稳定化组合物的例子

成分类型	成分	典型浓度范围的例子
		% (重量/重量)
活性成分 所列出药物中的任何一者		如下药物的任何一者
	酚妥拉明及其盐	约 0.001-10%
	环孢霉素	约 0.001-10%
	睾酮, 及其衍生物	约 0.001-10%
	酮咯酸, 及其盐	约 0.001-10%
	化合物 1 化合物 2	约 0.001-10% 约 0.0002-10%
以下成分可以或不可以包括在制剂部分 1 中		
增溶剂/辅助增溶剂/分散剂 (可以或不可以是必须的)	Solutol HS 15	约 0-10%
	聚山梨醇酯 80	约 0-10%
	斯潘 60	约 0-10%
	Pluronic F68	约 0-10%
	POE40 硬脂酸酯	约 0-10%
	Cremophor EL	约 0-10%
稳定剂 (可以或不可以是必须的)	环糊精	约 0-20%
	焦亚硫酸钠	约 0-1%
	抗坏血酸	约 0-1%
	EDTA 络合剂	约 0-1% 约 0-40%
缓冲剂 (可以或不可以是必须的)	磷酸盐缓冲剂	约 0-100mM
	磷酸盐柠檬酸盐缓冲剂	约 0-100mM
	NaOH/三乙醇胺	约 0-100mM
	乳酸盐缓冲剂	约 0-100mM
	硼酸盐缓冲剂	约 0-100mM
	硼酸盐柠檬酸盐	约 0-100mM
pH 范围	用于 pH 调整的 NaOH 或 HCl	适量
媒介物	(对于含水制剂)	pH 1 至 13
	硅酮	适量
	油 水	适量 适量

[0086]

[0087] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 3 中所列出的治疗活性剂和表 3 中所列出的增溶剂 / 分散剂。

[0088] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 3 中所列出的治疗活性剂和表 3 中所列出的稳定剂。

[0089] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 3 中所列出的治疗活性剂和表 3 中所列出的缓冲剂。

[0090] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 3 中所列出的治疗活性剂、表 3 中所列出的增溶剂 / 分散剂和表 3 中所列出的稳定剂。

[0091] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 3 中所列出的治疗活性剂、表 3 中所列出的增溶剂 / 分散剂和表 3 中所列出的缓冲剂。

[0092] 在一些实施例中, 稳定化组合物包括表 3 中所列出的治疗活性剂、表 3 中所列出的

稳定剂和表 3 中所列出的缓冲剂。

[0093] 在一些实施例中,稳定化组合物包括表 3 中所列出的治疗活性剂、表 3 中所列出的增溶剂 / 分散剂、表 3 中所列出的稳定剂和表 3 中所列出的缓冲剂。

[0094] 液体媒介物组合物可以是包含可与稳定化组合物混合从而得到无菌的可眼用的液体的硅酮或水的任何液体。可眼用的液体包括局部眼部使用的患者相容性液体。液体媒介物组合物还可包含上述任何增溶剂或分散剂、稳定剂、缓冲剂和 / 或防腐剂。此外,液体媒介物组合物可具有在约 5 至约 8 范围内的 pH。

[0095] 稳定化组合物和液体媒介物组合物的相对量可变化。在一些实施例中,稳定化组合物可为可眼用的液体的约 0.001% 至约 10%、或约 0.01% 至约 10%。

[0096] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含聚乙二醇 (15)-羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、聚山梨醇酯 80、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯 35、环糊精或它们的组合。

[0097] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含焦亚硫酸钠、抗坏血酸、EDTA、络合剂或它们的组合。

[0098] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含磷酸盐缓冲剂、磷酸盐柠檬酸盐缓冲剂、NaOH/三乙醇胺缓冲剂、乳酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、硼酸盐柠檬酸盐缓冲剂或它们的组合。

[0099] 在一些实施例中,液体媒介物组合物是非防腐的,或包含苯扎氯铵或稳定化的氯氧络合物。

[0100] 在一些实施例中,液体媒介物组合物是具有约 5 至约 8 的 pH 的含水液体。

[0101] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含硅酮。

[0102] 表 4:液体媒介物组合物的例子

成分类型	成分	典型浓度范围的例子
		% (重量/重量)
以下成分可以或不可以包括在制剂部分 2 中		
增溶剂/辅助增溶剂/分散剂 (可以或不可以是必须的)	Solutol HS 15	约 0-10%
	聚山梨醇酯 80	约 0-10%
	斯潘 60	约 0-10%
	Pluronic F68	约 0-10%
	POE40 硬脂酸酯	约 0-10%
	Cremophor EL	约 0-10%
	环糊精	约 0-20%
稳定剂 (可以或不可以是必须的)	焦亚硫酸钠	约 0-1%
	抗坏血酸	约 0-1%
	EDTA	约 0-1%
	络合剂	约 0-40%
缓冲剂 (可以或不可以是必须的)	磷酸盐缓冲剂	约 0-100mM
	磷酸盐柠檬酸盐缓冲剂	约 0-100mM
	NaOH/三乙醇胺	约 0-100mM
	乳酸盐缓冲剂	约 0-100mM
	硼酸盐缓冲剂	约 0-100mM
	硼酸盐柠檬酸盐	约 0-100mM
	用于 pH 调整的 NaOH 或 HCl	适量
防腐剂 和组合	无 - 非防腐的	NA
	BAK	约 10-200ppm
	Purite	约 10-300ppm
媒介物 (这些必须中的一者)	硅酮 (不含水配方)	适量
	水 (含水配方)	适量
pH 范围	(对于含水制剂)	pH 约 5 至 8

[0105] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的增溶剂 / 分散剂。

[0106] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的稳定剂。

[0107] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的缓冲剂。

[0108] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的防腐剂。

[0109] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的增溶剂 / 分散剂和表 4 中所列出的稳定剂。

[0110] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的增溶剂 / 分散剂和表 4 中所列出的缓冲剂。

[0111] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的增溶剂 / 分散剂和表 4 中所列出的防腐剂。

[0112] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的稳定剂和表 4 中所列出的缓冲剂。

[0113] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的稳定剂和表 4 中所列出的防腐剂。

[0114] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的缓冲剂和表 4 中所列出

的防腐剂。

[0115] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的增溶剂/分散剂、表 4 中所列出的稳定剂和表 4 中所列出的缓冲剂。

[0116] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的增溶剂/分散剂、表 4 中所列出的稳定剂和表 4 中所列出的防腐剂。

[0117] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的增溶剂/分散剂、表 4 中所列出的缓冲剂和表 4 中所列出的防腐剂。

[0118] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的稳定剂、表 4 中所列出的缓冲剂和表 4 中所列出的防腐剂。

[0119] 在一些实施例中,液体媒介物组合物包含表 4 中所列出的增溶剂/分散剂、表 4 中所列出的稳定剂、表 4 中所列出的缓冲剂和表 4 中所列出的防腐剂。

[0120] 实例 1

[0121] 除非另外指明,说明书和权利要求书中所用的表示成分数量、性质例如分子量、反应条件等的所有数字在所有情况下均理解为被术语“约”修饰。因此,除非有相反的指示,说明书和所附权利要求中示出的数值参数为近似值,可根据希望获得的所需性质而变化。在最低程度上,每个数值参数并不旨在限制等同原则在权利要求书保护范围上的应用,至少应该根据所报告数值的有效数位和通过惯常的四舍五入法来解释每一个数值参数。

[0122] 在描述本发明的语境中(特别是在以下权利要求书的语境中)所用的术语“一个”、“一种”、“所述”以及类似的指示对象应解释为涵盖单数和复数二者,除非在本文中另外指明或与语境明显矛盾。本文的数值范围表述仅仅旨在作为单独地参考落入范围内的每个单独数值的缩略方法。除非另外指明,每个单独数值并入说明书中,犹如其在本文中单独引用。本文所述的所有方法可以任何合适的顺序进行,除非在本文中另外指明或者与语境明显矛盾。本文提供的任何或所有例子、或示例性语言(如,“例如”)的使用仅仅旨在更好地阐明本发明,不对任何权利要求的范围作出限制。不应将说明书中的语言理解为表示本发明的实施必须的任何非权利要求书保护的要素。

[0123] 本文所公开的可供选择的要素或实施例的分组不应理解为限制。每个组成员可单独地或与组的其他成员或可见于本文的其他要素的任何组合参考和要求。可以预期,出于方便性和/或专利性的原因,组的一个或多个成员可包括于组内,或从组内检测。当任何此类包括或检测出现时,作为修改,说明书被视为包含组,从而实现所附权利要求所用的所有马库什组的书面说明。

[0124] 某些实施例在本文中有所描述,包括发明人已知地实施本发明的最佳模型。当然,本领域的普通技术人员在阅读上述具体实施方式时,这些所述实施例的变型将显而易见。发明人预期技术人员将适当地利用此类变型,并且发明人希望本发明的实施不同于本文中的具体描述。因此,本发明包括适用法律允许的所附权利要求书中描述主题的所有修改形式和等同物。此外,本发明涵盖其所有可能变型中的上述要素的任何组合,除非在本文中另外指明或者与语境明显矛盾。

[0125] 最后,应当理解,本文所公开的实施例是权利要求的原则的展示。其他可利用的修改形式在权利要求书的范围内。因此,例如,但非限制,可供选择的实施例根据本文的教导内容利用。因此,权利要求书不限于精确如所示和所述的实施例。