



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104039308 B

(45)授权公告日 2018.06.05

(21)申请号 201280066530.5

D·A·马什 M·卢

(22)申请日 2012.11.14

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104039308 A

代理人 王媛 张广育

(43)申请公布日 2014.09.10

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

A61K 9/00(2006.01)

61/559,849 2011.11.15 US

A61K 47/36(2006.01)

A61K 38/13(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.07.09

(56)对比文件

CN 103649108 A, 2014.03.19, 说明书摘要, 说明书第31-35, 54-55段, 实施例4.

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/064998 2012.11.14

CN 1456350 A, 2003.11.19, 说明书摘要, 权利要求1-2, 说明书处方2.

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/074616 EN 2013.05.23

GB 2211848 A, 1989.07.12, 说明书第3页第2段, 第46页表2.

(73)专利权人 阿勒根公司
地址 美国加利福尼亚

审查员 王斯婷

(72)发明人 W·M·布兰达 H·M·里弗斯

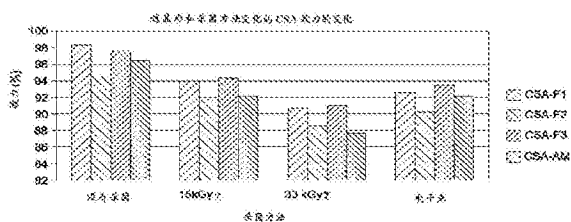
权利要求书1页 说明书19页 附图12页

(54)发明名称

环孢菌素A形式2的可热压性悬浮液

(57)摘要

本文公开了环孢菌素A形式2的可热压性制剂、制备这些制剂的方法,以及用这些制剂来治疗眼睛疾病的方法。



1. 一种悬浮液,其包含环孢菌素A形式2,和选自羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、Carbopol Ultrez 10NF和Pluronic F127的媒介物;其中环孢菌素A形式2在X射线粉末衍射图案中的主要结晶峰出现在 2θ :7.5、8.8、10.2、11.3、12.7、13.8、14.5、15.6和17.5;其中所述环孢菌素A形式2的浓度是0.01% (w/v) 至0.5% (w/v)、0.55% (w/v)、0.6% (w/v)、0.65% (w/v)、0.7% (w/v)、0.75% (w/v)、0.8% (w/v)、0.85% (w/v)、0.9% (w/v) 或0.95% (w/v)。

2. 一种制备环孢菌素A的悬浮液的方法,所述方法包括以下步骤:

- a) 将环孢菌素A形式2溶解在溶液中;
- b) 对所述溶液进行热压处理;
- c) 添加选自羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、Carbopol Ultrez 10NF和Pluronic F127的媒介物;

其中环孢菌素A形式2在X射线粉末衍射图案中的主要结晶峰出现在 2θ :7.5、8.8、10.2、11.3、12.7、13.8、14.5、15.6和17.5。

3. 一种制备环孢菌素A的悬浮液的方法,所述方法包括以下步骤:

- a) 将选自羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、Carbopol Ultrez 10NF和Pluronic F127的媒介物溶解于溶液中;
- b) 向所述溶液中添加环孢菌素A形式2;
- c) 对所得的混合物进行热压处理;

其中环孢菌素A形式2在X射线粉末衍射图案中的主要结晶峰出现在 2θ :7.5、8.8、10.2、11.3、12.7、13.8、14.5、15.6和17.5。

4. 一种如权利要求1所述的悬浮液用于制备治疗病状的药物的用途,所述病状选自干眼症、睑缘炎、睑板腺疾病、角膜敏感性受损、过敏性结膜炎、特应性角膜结膜炎、春季角膜结膜炎和翼状胬肉。

环孢菌素A形式2的可热压性悬浮液

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2011年11月15日提交的美国临时专利申请号61/559,849的优先权,所述美国临时专利申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 药物和透明质酸都需要预先杀菌的事实使得对在透明质酸介质(用作悬浮剂的水凝胶)中的环孢菌素A悬浮液的无菌处理变复杂。预先杀菌的透明质酸是极其昂贵的,几千克的无菌原料要花费约\$100万美元(每盎司约\$10,000)。另外,在对环孢菌素A预先杀菌的过程中,药物在受到辐射时会降解,如下文以及图1和图2中所示:

[0005] 表1. 辐射对环孢菌素稳定性的影响

[0006] 表1. 辐射对环孢菌素稳定性的影响

[0007]

杀菌方式	形式1 CsA {效力和影响}	形式2 CsA {效力和影响}	形式3 CsA {效力和影响}	无定形 CsA {效力和影响}
无	98.4% w/w 总的影响: 0.6%	98.6% w/w 总的影响: 0.6%	97.7% w/w 总的影响: 0.8%	98.5% w/w 总的影响: 0.7%
3.5 kGy γ	93.8% w/w 相对变化%: 4.3% 总的影响: 1.7%	91.8% w/w 相对变化%: 2.5% 总的影响: 1.8%	94.3% w/w 相对变化%: 3.8% 总的影响: 1.3%	92.1% w/w 相对变化%: 2.6% 总的影响: 1.8%
33 kGy γ	90.7% w/w 相对变化%: 7.8% 总的影响: 2.3%	88.5% w/w 相对变化%: 5.8% 总的影响: 2.4%	91.5% w/w 相对变化%: 6.9% 总的影响: 2.3%	87.7% w/w 相对变化%: 9.2% 总的影响: 2.3%
电子束	92.6% w/w 相对变化%: 5.9% 总的影响: 1.3%	90.3% w/w 相对变化%: 4.5% 总的影响: 1.7%	93.8% w/w 相对变化%: 4.5% 总的影响: 1.6%	92.6% w/w 相对变化%: 4.7% 总的影响: 1.3%

[0008] 在辐射期间冷却环孢菌素不会明显改善结果,如下表2中所示:

[0009] 表2. 在冷条件下辐射后对环孢菌素稳定性的影响

[0010]

杀菌方式	形式1 CsA {效力和影响}	形式2 CsA {效力和影响}	形式3 CsA {效力和影响}	无定形 CsA {效力和影响}
无	99.4% w/w 总的影响: 0.7%	97.6% w/w 总的影响: 0.5%	98.4% w/w 总的影响: 0.7%	98.5% w/w 总的影响: 0.7%
冷电子束	94.6% w/w 相对变化%: 4.8% 总的影响: 1.5%	91.1% w/w 相对变化%: 6.7% 总的影响: 1.5%	94.6% w/w 相对变化%: 3.9% 总的影响: 1.8%	92.3% w/w 相对变化%: 4.4% 总的影响: 1.3%
常规电子束 {根据先前的研究}杀菌效力的 相对变化%	相对变化%: 5.9% 总的影响: 1.5%	相对变化%: 4.6% 总的影响: 1.7%	相对变化%: 4.5% 总的影响: 1.6%	相对变化%: 4.7% 总的影响: 1.3%

[0011] 降解产物的其它水平需要在临床前安全性研究中合格。此外,仅用90-95%的带标签的环孢菌素A(由于预先杀菌工艺)制备的悬浮液不能符合关于保存期限的管理指南的概率很高,这是因为管理机构通常会禁止保存期限低于标签的90%。

[0012] 本发明解决了这些问题。本文公开了环孢菌素A与肠胃外生物相容性悬浮剂组合的制剂,其为无菌的、针对热杀菌格外稳定的,并且具有优异的长期稳定性。

[0013] 附图简述

[0014] 图1和图2示出了环孢菌素A效力随晶形和杀菌方法的变化而发生的变化。

[0015] 图3示出了环孢菌素A形式2在热压处理之后的x射线粉末衍射图案数据。

[0016] 图4示出了用八种不同制剂在进行裂隙灯检查时所见的充血。

[0017] 图5示出了新型结晶形式(本文指定为形式2)、四方晶形(本文指定为形式1)和斜方晶形(本文指定为形式3)的CsA的特征X射线粉末衍射(XRPD)图案。

[0018] 图6示出了CsA结晶形式2的XRPD衍射图。

[0019] 图7示出了CsA形式2的水吸附/脱附型态。

[0020] 图8示出了从含1%PS80的0.04%制剂回收的CsA形式2的MDSC分析结果。

[0021] 图9示出了在向新西兰白兔结膜下施用100 μ l在磷酸盐缓冲盐水中的CMC、HEC、HPMC、Pluronic和PVP注射液之后总的眼部充血。对所述兔子观察七天。

[0022] 图10示出了图9中所述的实验中的总体眼部排泄物。

[0023] 图11示出了图9中所述的实验中的总体眼部肿胀度。

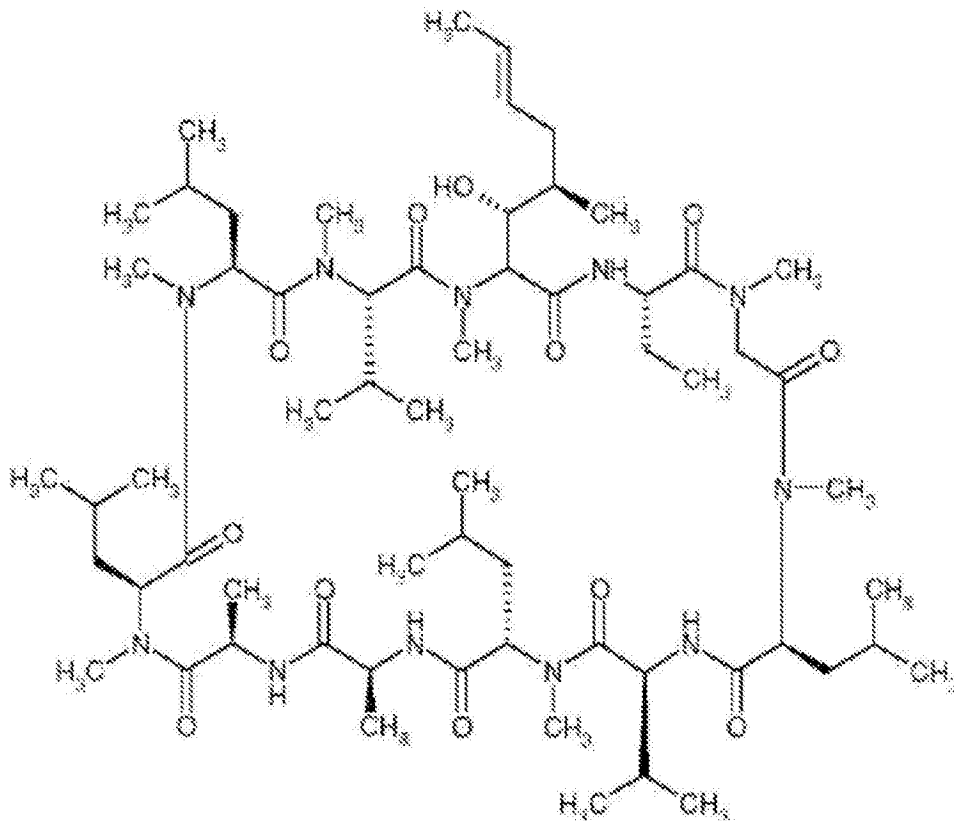
[0024] 图12示出了环孢素A形式的模拟XRPD图案。

具体实施方式

[0025] 环孢菌素A

[0026] 环孢菌素A(CsA)是一种具有以下化学结构的环状肽:

[0027]



[0028] 其化学名称是环[(E)-(2S,3R,4R)-3-羟基-4-甲基-2-(甲氨基)-6-辛酰基]-L-2-氨基丁酰基-N-甲基甘氨酸酰基-N-甲基-亮氨酸酰基-L-缬氨酸酰基-N-甲基-L-亮氨酸酰基-L-丙氨酸酰基-D-丙氨酸酰基-N-甲基-L-亮氨酸酰基-N-甲基-L-亮氨酸酰基-N-甲基-L-缬氨酸酰基]。它也被

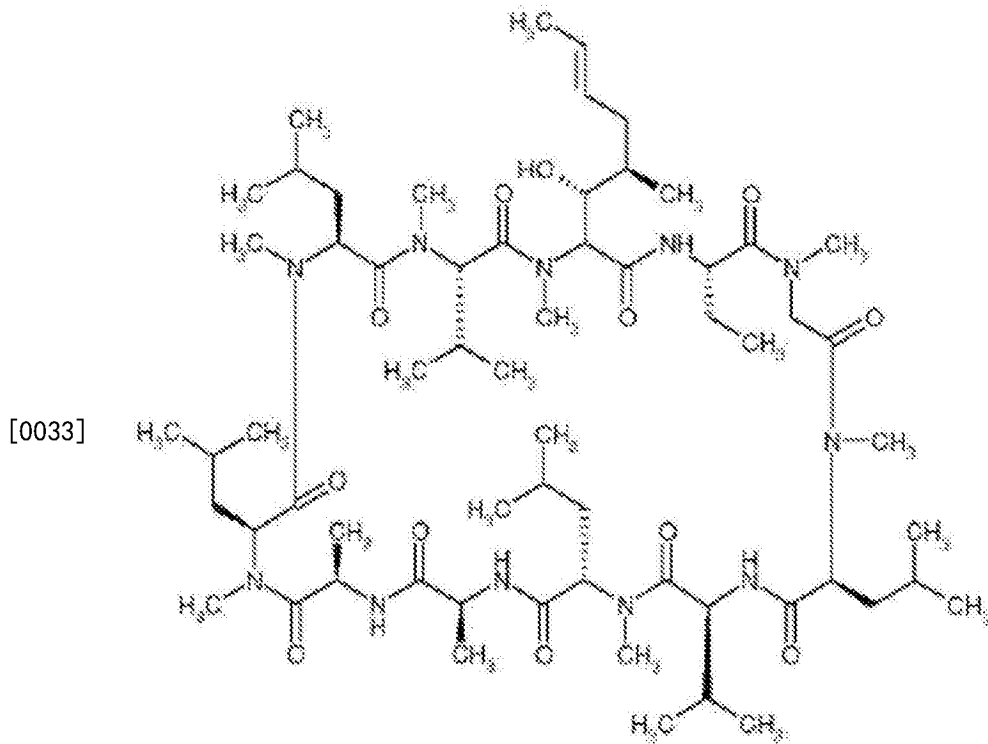
称为环孢菌素、环孢素A、环孢霉素以及环孢霉素A。它为 **Restasis®** (加利福尼亚州欧文市的 爱力根公司 (Allergan, Inc., Irvine, California)), 即一种包含 0.05% (w/v) 环孢菌素的乳液中的活性成分。**Restasis®** 在美国被批准用于增加患者的泪液产生, 已推测所述患者的泪液产生因与干燥性角膜结膜炎相关的眼部发炎而受到抑制。

[0029] 环孢菌素A形式2

[0030] 已知环孢菌素A以无定形、液晶形式、四方晶形(形式1)以及斜方晶形(形式3)存在。最近已经发现了一种新型晶形, 即环孢菌素A形式2。

[0031] CsA形式2的XRPD图案明显不同于四方晶形和斜方晶形(图1)。当用以X射线源作为 Cu K α 辐射、 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$ 、处于 30kV/15mA 下的X射线衍射仪扫描时, CsA形式2的主要结晶峰出现在 (2 θ): 7.5、8.8、10.2、11.3、12.7、13.8、14.5、15.6 和 17.5 (分别在约 11.8、10.0、8.7、7.8、7.0、6.4、6.1、5.6 和 5.1 \AA 的晶格中的 d 间距, 图2)。将这些主峰定义为相对于斜方晶形或四方晶形对形式2来说独特的那些峰; 以及强度比背景大 5 倍的峰。

[0032] 在一个实施方案中, CsA 的新型晶形(形式2)是环孢菌素A的非化学计量水合物。在另一实施方案中, 由下式表示晶形2:



X H₂O,

[0034] 其中 X 是水分子数目并且从 0 至 3 变化。在一个实施方案中, 上式中的 X 是 2。

[0035] 在水性悬浮液中, 形式2似乎是 CsA 的动力学稳定形式。含有形式2的悬浮液在存放时未显示向其它已知的多晶形或假晶形式转化。已经发现形式1和无定形式在水存在下会转化成形式2。

[0036] 已经测定了 CsA 形式2的水合物形式的单晶结构并且将晶体结构参数列于表 2 中。

这些结果表明形式2与环孢素A的其它已知晶形相比是独特的。

[0037] 表1: CsA形式2的晶体结构解析的晶体数据和数据收集参数。

化学式	$C_{37}H_{67}N_{11}O_{14}$
式量	1238.67
空间群	$P 2_1 2_1 2_1$ (第19号)
a (Å)	12.6396(5)
b (Å)	19.7582(8)
c (Å)	29.568(2)
体积 (Å ³)	7383.8(7)
Z	4
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.114
晶体尺寸 (mm)	0.27 × 0.18 × 0.13
温度 (K)	150
辐射 (波长, Å)	$\text{Cu K}\alpha$ (1.54184)
单色器	石墨光学
线性吸收系数 (mm ⁻¹)	0.640
运用的吸收修正	经验值 ^a
透射因数(最小值, 最大值)	0.60, 0.63
衍射仪	Rigaku RAPID-II
θ 范围	-13 至 13 -21 至 21 -32 至 21
2θ 范围 (度)	5.38-115.00
倾角 (度)	1.31
所用程序	SHELXTL
F_{max}	2704.0
加权	$1/[w(F_o^2 + (0.2845P)^2 + 0.0060P)]$ 其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
收集的数据	37360
独特数据	9664
R_{int}	0.077
在精化中使用的数据	9664
在 R 因子计算中使用的截断值	$F_o^2 > 2.0\sigma(F_o^2)$
$I > 2.5\sigma(I)$ 的数据	8597
变量数目	634
在最终循环中的最大偏移估计标准差	0.00
$\sigma(F_o)$	0.061
$R_w(F_o^2)$	0.145
拟合优度	1.037
绝对结构确定	Flack 参数 ^a (0.0(3))

[0039] 这种CsA形式2的不对称单元含有一个环孢素A分子和两个水分子。有可能的是,任何能以氢键结合于水的小分子都能起到空间填充物的作用,这将会产生一系列从斜方二水合物到畸变的单斜二水合物衍变的潜在结构。图12中示出由单晶结构计算出的XRPD图案并且所述XRPD图案与图2中示出的实验图案相匹配。这些匹配图案进一步证实了形式2是环孢素A的独特并且纯的结晶形式。

[0040] 不希望受理论束缚,与KF滴定和蒸气吸附脱附分析(VSA)组合的热重分析表明CsA形式2是CsA的非化学计量水合物。环孢素形式2的蒸气吸附分析表明新型晶形中的水含量会随相对湿度可逆地变化,如图7中所示。如由调制差示量热(MDSC)分析所示(图8),类似于四方晶形,新型CsA形式在124.4°C下会相变成液晶或无定形形式,随后熔化。

[0041] 可以通过以下步骤获得环孢菌素A形式2:将0.05%无定形环孢菌素A(w/v)悬浮于1%聚山梨醇酯80中,将溶液加热至65°C,将它保持在所述温度下24小时,然后通过真空过

滤来回收沉淀。然后可使用由此获得的环孢菌素A形式2来产生额外的量,其中使用环孢菌素A形式2作为品种;在这种方法中,将约30g环孢菌素A悬浮于900ml水含有1% (w/v) 聚山梨醇酯80的溶液中,将溶液加热至65°C,并然后在温度52°C下用0.2g环孢菌素A形式2接种。然后在约61°C与65°C之间的温度下搅拌该溶液约22小时,并然后回收所得沉淀。

[0042] 关于CsA形式2的更多细节可以见于美国专利申请号13/480,710,所述美国专利申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0043] 环孢菌素A形式2的热稳定的经过热杀菌的悬浮液

[0044] 本发明的组合物是环孢菌素A形式2的眼科学上可接受的悬浮液。关于“眼科学上可接受的”,本发明人意指以一定方式配制悬浮液以便当施用于哺乳动物如人的眼睛时无刺激性。

[0045] 本发明的悬浮液包含环孢菌素A形式2,和包含悬浮剂的媒介物,所述悬浮剂如为透明质酸、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、基于环氧乙烷和环氧丙烷的 **Pluronic®** 共聚物,以及 **Carbopol®** 聚合物。

[0046] 在一个实施方案中,悬浮液包含浓度为约0.001%至约10% (w/v) 的环孢菌素A形式2。在一个实施方案中,悬浮液包含浓度为约0.001% (w/v) 至约0.01%、约0.001% (w/v) 至约0.04% (w/v)、约0.001% (w/v) 至约0.03% (w/v)、约0.001% (w/v) 至约0.02% (w/v),或约0.001% (w/v) 至约0.01% (w/v) 的环孢菌素A形式2。在另一实施方案中,悬浮液包含浓度为约0.01% (w/v) 至约0.05%、约0.01% (w/v) 至约0.04% (w/v)、约0.01% (w/v) 至约0.03% (w/v)、约0.01% (w/v) 至约0.02% (w/v),或约0.01% (w/v) 至约0.01% (w/v) 的环孢菌素A形式2。在另一实施方案中,悬浮液包含浓度为约0.01% (w/v) 至约0.1%、约0.1% (w/v) 至约0.5% (w/v)、约0.01% (w/v) 至约1% (w/v),或约1% (w/v) 至约10%的环孢菌素A形式2。

[0047] 例如,悬浮液可以包含约0.001% (w/v)、约0.002% (w/v)、约0.003% (w/v)、约0.004% (w/v)、约0.005% (w/v)、约0.006% (w/v)、约0.007% (w/v)、约0.008% (w/v)、约0.009% (w/v)、约0.01% (w/v)、约0.015% (w/v)、约0.02% (w/v)、约0.025% (w/v)、约0.03% (w/v)、约0.035% (w/v)、约0.04% (w/v)、约0.045% (w/v)、约0.05% (w/v)、约0.055% (w/v)、约0.06% (w/v)、约0.065% (w/v)、约0.07% (w/v)、约0.075% (w/v)、约0.08% (w/v)、约0.085% (w/v)、约0.09% (w/v)、约0.095% (w/v)、约0.1% (w/v)、约0.15% (w/v)、约0.2% (w/v)、约0.25% (w/v)、约0.3% (w/v)、约0.35% (w/v)、约0.4% (w/v)、约0.45% (w/v)、约0.5% (w/v)、约0.55% (w/v)、约0.6% (w/v)、约0.65% (w/v)、约0.7% (w/v)、约0.75% (w/v)、约0.8% (w/v)、约0.85% (w/v)、约0.9% (w/v)、约0.95% (w/v) 或约1.0% (w/v) 的环孢菌素A形式2。

[0048] 下表3中提供实例:

[0049] 表3-环孢菌素A形式2的可热压性悬浮液。CsA=环孢菌素A。CMC=羧甲基纤维素。HPMC=羟丙基甲基纤维素。HEC=羟乙基纤维素。HA=透明质酸。PVP=聚乙烯吡咯烷酮。* = 在添加胶凝剂之前热压处理的浆料。

[0050]

制剂	CsA (晶形)	CsA (%)	胶凝剂 (类型)	胶凝剂 (%)	热压处理条 件(温度(°C)/ 分钟)
1	2	20	CMC	5	121/10
2	3	20	CMC	3	121/10
3	NA	0	Carbopol Ultrez 10	1.5	121/15
4	NA	0	Carbopol Ultrez 10	2.0	121/15
5	NA	0	Carbopol Ultrez 10	2.5	121/15
6	NA	0	Carbopol Ultrez 10	1.0	121/15
7	NA	0	Carbopol Ultrez 10	4.0	121/15
8	2	5	CMC	3	121/15
9	2	5	CMC	2	121/15
10	2	20	CMC	10	121/15
11	2	0	CMC	10	121/15
12	2	5	HPMC	3	121/15
13	2	5	HPMC	6	121/15
14	2	20	HPMC	6	121/15
15	2	20	HPMC	10	121/15
16	2	5	HPMC	6	121/15
17	2	20	HPMC	3	121/15
18	2	5	HPMC	3	121/15
19	2	20	HPMC	3	121/15
20	2	10	HPMC	4.5	121/15
21	2	10	HPMC	4.5	121/15
22	2	10	HEC	3	121/15
23	2	10	HEC	3	121/15
24	2	30	HEC	1	121/15
25	2	10	HA	3.5	121/15*
26	2	10	HA	2.5	121/15
27	2	30	HEC	1	121/15
28	2	30	HA	1	121/15*
29	2	10	HA	2.5	121/15
30	2	10	HA	3.5	121/15
31	2	10	HA	4.5	121/15
32	2	30	HA	3.0	121/15

[0051]

制剂	CsA (晶形)	CsA (%)	胶凝剂 (类型)	胶凝剂 (%)	热压处理条 件(温度(°C)/ 分钟)
33	2	20	HA	1.5	121/15
34	2	20	HA	2.5	121/15
35	2	20	HA	3.5	121/15
36	2	10	HA	4	121/15、 121/30 和 123/15
37	2	10	HA	4	121/15、 121/30 和 123/15
38	2	10	HA	4	121/15、 121/30 和 123/15
39	2	35	HA	1	121/15*
40	2	5	HA	3.5	121/15*
41	2	10	HA	3.5	121/15*
42	2	20	HA	2.0	121/15*
43	2	20	HA	2.0	121/15*
44	2	10	HA	3.5	121/15*
45	2	10	HA	3.5	121/15*
46	2	25	N/A	0	120/15
47	2	25	N/A	0	118/20
48	2	25	N/A	0	120/12
HEC1	2	5	HEC	5	121/15
HEC2	2	20	HEC	5	121/15
HEC3	2	5	HEC	2	121/15
HEC4	2	20	HEC	2	121/15
HEC5	2	5	HEC	5	121/15
HEC6	2	20	HEC	5	121/15
HEC7	2	5	HEC	2	121/15
HEC8	2	20	HEC	2	121/15
HEC9	2	10	HEC	3	121/15
PVP1	2	10	PVP	25	121/15
PVP2	2	10	PVP	25	121/15
PVP3	2	10	PVP	15	121/15
PVP4	2	10	PVP	15	121/15
PVP5	2	25	PVP	25	121/15

制剂	CsA (晶形)	CsA (%)	胶凝剂 (类型)	胶凝剂 (%)	热压处理条件(温度(°C)/ 分钟)
[0052] PVP6	2	25	PVP	25	121/15
PVP7	2	25	PVP	15	121/15
PVP8	2	25	PVP	15	121/15
PVP9	2	10	PVP	25	121/15
PVP10	2	25	PVP	25	121/15

[0053] 制备方法

[0054] 本发明的悬浮液含有环孢菌素A形式2和悬浮剂。在另一实施方案中,悬浮液还含有足以提供生物相容性制剂的量的水、缓冲剂和盐中的一个或多个。关于“生物相容性”,本发明人意指所述悬浮液适于向眼睛施用(例如胃肠外施用)。

[0055] 本发明的制剂可以通过使用与无菌的肠胃外生物相容性悬浮剂和其它赋形剂无菌混合的形式2环孢菌素的热杀菌浆料来制造;或者通过组合形式2环孢菌素与肠胃外生物相容性悬浮剂和其它赋形剂并对整个制剂进行热杀菌来制造。

[0056] 这些方法解决了环孢菌素制剂的各种重大问题:1) 固体环孢菌素不能在有明显药物降解和形成降解产物的情况下通过辐射来预先杀菌;2) 因为制剂是悬浮液,所以无菌过滤也并不可行;以及3) 通过热进行最终杀菌将会降低凝胶剂粘度。而且,在一个实施方案中,药物制剂的最终粘度是足够高的,以使环孢菌素在整个产品保存期限内都保持悬浮。在另一实施方案中,粘度足够低,以允许最终制剂流经小号注射器,如22、23、24、25或26号针或更小号的针。在又一个实施方案中,制剂粘度是足够高的以使环孢菌素在整个产品保存期限内都保持悬浮,并且还是足够低的以允许最终制剂流经具有22、23、24、25或26号针或更小号针的注射器。

[0057] 下文方法1和方法2使用透明质酸作为悬浮剂,但是可以用其它适合的悬浮剂进行替代。

[0058] 应注意,无菌的透明质酸是极昂贵的并且方法2提供一种独特的杀菌方法,其通过将聚合物用热减小至正确的分子量范围以使其达到目标粘度范围来允许使用非无菌透明质酸。因此,方法2需要精密制造,其中在相同的制造条件下,每个新一批次的透明质酸都可以偏移至不同的粘度范围。因此,为了确保每一商业批料都达到正确的粘度范围,将需要热循环具有适应性,也就是说,根据方针和在药品制造之前对原料批次进行的实验的集合进行调节。

[0059] 此外,应注意,方法2在单个容器中准备所有配制步骤。这两种方法允许快速地制造药品,因此具有比方法1节省一天或更多的宝贵制造时间的重大价值。

[0060] 这些方法是根据本发明人的以下惊人发现:可以对环孢菌素A形式2进行热压处理并且使其仍保持其效力和稳定性。而环孢菌素的其它形式,即无定形、形式1和形式3无法在没有从悬浮液不可接受地失去药物物质的情况下得到热压处理。

[0061] 方法1-水性浆料法

[0062] 将适量的环孢菌素A形式2悬浮并混合在磷酸盐缓冲盐水溶液中并且通过热压处理对浆料进行热杀菌。在无菌环境中,将适量预先杀菌的透明质酸添加至无菌环孢菌素浆

料中、混合，然后溶解。用无菌注射用水将药品调节至一定体积。最终产品的粘度处于正确的范围内以产生长期稳定的悬浮液，同时允许最终制剂流经配备有小号针如25号针或更小号针的注射器。

[0063] 方法2-单容器法

[0064] 将过量的非无菌透明质酸溶解于磷酸盐缓冲盐水溶液中。悬浮环孢菌素A形式2并且混合。在适当的温度下并且持续适当长度的时间，通过热压处理（使用“适应性”热循环）对所得的悬浮液制剂进行热杀菌，以对制剂杀菌并且使粘度进入所需范围。

[0065] 对于胃肠外制剂，可能需要实现足够高的粘度以使环孢菌素在整个产品保存期限内都保持悬浮，并且还需要实现足够低的粘度以允许最终制剂流经具有22、23、24、25或26号针或更小号针的注射器。虽然普遍认为水凝胶溶液对于局部使用是安全的，但是已经用于胃肠外施用的是极少数，并且无一已经显示通过25号针（或更小号针）在较高水凝胶浓度下安全地注射到结膜下组织中。为了维持本文所述的5-40%环孢菌素胃肠外制剂的可悬浮性，必须有高浓度的悬浮剂（高达25%）。在一个实施方案中，用于结膜下组织的胃肠外制剂（1）可通过小号针如25号或更小号针注射，以将所述针对组织的损伤减到最小，以使针刺点快速愈合，并且限制注射制剂的回流；（2）是无菌的；（3）具有生物相容性；以及（4）足够粘，以保持制剂在整个保存期限内的可悬浮性并且防止组织回流到结膜下空间之外。在这些制剂中，粘度是足够高的以保持药物的长期可悬浮性，而且是足够低以允许整个制剂容易地穿过小号针。

[0066] 在本发明的一个实施方案中，制剂具有极高的粘度（例如 $\geq 100,000$ cps），然而仍可能通过小号针从注射器注射出。下表给出这些制剂的实例。

[0067]

制剂	5% CsA、3.5% HA (10 203X) 粘度: TBD		10% CsA、3.5% HA (10204X) 粘度: 1,300,000 cps		20% CsA、2.0% HA (10205X) 粘度: 700,000 cps	
	BD PrecisionGlide 27G×0.5"针	TSK Steriject 27G×0.5" UTW (超薄壁)针	BD PrecisionGlide 27G×0.5"针	TSK Steriject 27G×0.5" UTW (超薄壁)针	BD PrecisionGlide 27G×0.5"针	TSK Steriject 27G×0.5" UTW (超薄壁)针
可注射性	√	√	√	√	√	√

[0068] 治疗方法

[0069] 本发明的组合物可以用于治疗任何已知可用本文所述浓度的环孢菌素A（如用 Restasis®）进行局部治疗的眼睛病状。例如，本发明的组合物可以用于治疗罹患干眼症的患者，用于治疗睑缘炎和睑板腺疾病，用于恢复已经因眼睛屈光手术而受损的角膜敏感性，用于治疗过敏性结膜炎以及特应性和春季角膜结膜炎，以及用于治疗翼状胬肉（pterygia）、结膜和角膜发炎、角膜结膜炎、移植物抗宿主疾病、移植后青光眼、角膜移植、霉菌性角膜炎、泰格森氏浅层点状角膜炎、葡萄膜炎和西奥多氏上缘角膜结膜炎，以及其它

病状。

[0070] 国际干眼症研讨会 (DEWS) 将干眼症定义为“导致不适、视觉障碍和泪膜不稳定症状的、潜在地损害眼表、伴有泪膜渗透性升高以及眼表发炎的多因素性泪液和眼表疾病”。它包括那些由泪液缺乏或泪液过度蒸发导致的病状,如干燥性角膜结膜炎。

[0071] 睑缘炎是一种慢性病症,其在前眼睑和后眼睑边缘引起发炎,累及皮肤和其相关结构(毛发和皮脂腺)、粘膜皮肤连接和睑板腺。它在晚期还会影响结膜、泪膜和角膜表面并且可能与干眼症相关。通常将睑缘炎分为前睑缘炎或后睑缘炎,前睑缘炎影响眼睑有睫毛的区域,并且后睑缘炎主要影响睑板腺口。

[0072] 睑板腺疾病最经常是以以下三种形式之一出现:原发性睑板腺炎、继发性睑板腺炎以及睑板腺皮脂溢。睑板腺皮脂溢的特征在于没有发炎而睑板腺分泌过度(分泌过多型睑板腺疾病)。相比之下,原发性睑板腺炎是以睑板腺分泌停滞并且凝为特征的(阻塞性分泌过多型睑板腺疾病)。继发性睑板腺炎是一种局部发炎反应,其中睑板腺是以有斑点的形式从前眼睑边缘的睑缘炎开始继发性发炎。

[0073] 在屈光手术如光性屈光性角膜切除术、激光辅助上皮瓣下角膜磨镶术(LASEK)、EPI-LASEK、定制的经上皮非接触型消融或切断角膜神经的其它程序之后经常发生角膜敏感性受损。在病毒感染,如由HSV-1、HSV-2和VZV病毒感染之后也可能发生角膜敏感性受损。角膜敏感性受损的患者经常抱怨他们的眼睛感到干燥,即使泪液产生和蒸发情况可能是正常的也如此,表明这些患者的“干燥”实际上是一种角膜神经病形式,在通过手术切断角膜神经或在病毒感染后发炎时便发生。

[0074] 过敏性结膜炎是由对一种或多种过敏原的过敏性引起的结膜发炎。它可能是急性的、间歇性的或慢性的。它随季节发生,即仅在一年中的某些时间发生,或它会常年发生,即整年长期发生。季节性和常年性过敏性结膜炎的症状除结膜发炎以外还包括溢泪、流泪、结膜血管扩张、发痒、乳头状增生、结膜水肿、眼睑水肿以及眼睛有排泄物。在一夜的睡眠之后,排泄物可能在眼睛上方形成结痂。

[0075] 特应性角膜结膜炎是一种慢性的严重形式的过敏性结膜炎,它经常导致视觉障碍。症状包括发痒、灼烧、疼痛、发红、异物感、光敏感以及视力模糊。经常会有排泄物,尤其是从一夜的睡眠中醒来之时;排泄物可能为发粘的、粘丝状的以及粘液样的。下结膜经常比上结膜更显著地受影响。结膜可能从介于苍白、水肿和没特点至具有晚期疾病的特征(包括乳头状肥大、上皮下纤维化、穹窿透视收缩(formix foreshortening)、倒睫、睑内翻和睫毛脱落(madurosis))变化。在一些患者中,疾病进展到点状上皮糜烂、角膜新血管形成,以及角膜病的可能损伤视力的其它特征。典型地有结膜中的杯状细胞增殖、上皮假小管形成,以及上皮中脱粒嗜酸性粒细胞和肥大细胞的数目增加的现象。固有质中的CD25+T淋巴细胞、巨噬细胞和树突细胞(HLA-DR.sup.+ ,HLA-CD1+)显著增多。

[0076] 如同特应性角膜结膜炎,春季角膜结膜炎是一种严重形式的过敏性结膜炎,但是其倾向于对上结膜的影响比对下结膜的影响更显著。其以两种形式发生。在眼睑形式中,存在正方形的、硬的、平的、密堆积的乳头状突起;在球根(缘)形式中,角膜周围的结膜变得过度生长和成浅灰色。两种形式经常都伴随有粘液样排泄物。可能发生角膜上皮损失,伴随疼痛和畏光,也可能出现中央角膜斑和特兰塔斯氏点(Trantas'dot)。

[0077] 实施例

[0078] 通过以下实施例进一步说明本发明。

[0079] 当本发明人对环孢菌素A的水性悬浮液进行热压处理时,药物颗粒会聚结,从而使产品让人不可接受。另外,本发明人发现透明质酸在热压处理时也会降解,从而导致粘度明显下降。较低的粘度又会降低药物颗粒的可悬浮性并且导致其沉降。在悬浮液中具有沉降太快或不可逆地沉降的药物颗粒的制剂可能适用于实验室测试,但是没有商业可行性。

[0080] 本发明人研究了四种环孢菌素A多晶形式,即无定形形式、四方晶形式(形式1)、斜方晶形(形式3)以及环孢菌素A形式2的制剂。

[0081] 形式1的悬浮液在热压处理时会转化成无定形形式并且聚结;还观察到环孢菌素结块。因此,形式1和无定形形式都不适用于热压处理稳定化。此外,在热压处理期间,F3在水中的热压处理悬浮液失去其效力的11-28%(表4);这也让人不可接受。相比之下,当与预先杀菌对照物相比时,形式2在水中的悬浮液针对热压处理是相当稳定的,从而能抗降解。来自形式2制剂的过滤固体的X射线分析还证实形式2对热压处理具有多晶稳定性(图3)。考虑到其它三种形式缺乏化学稳定性或多晶稳定性,这后两个发现是极其惊人的。

[0082] 本发明人研究了各种聚合物(无药物)的一系列浓溶液的可热压性,所述浓溶液当负载于注射器中时将流经小号针(25号或更小号)。如下评价聚合物:交联透明质酸(**Juvederm®**)、卡波姆(carbomer)、中等分子量羧甲基纤维素、高分子量羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、Pluronic F127和聚乙烯吡咯烷酮K90。所有这些都易于从商业供应商得到。

[0083] 将100微升的每一热压处理的溶液注射到兔结膜中,以评价导致发炎的倾向性。消除了对产生发炎反应的那些聚合物的考虑(图4,消除了卡波姆、两种CMC和HPMC)。另外,因为眼睑在注射位点上方移动时**Juvederm®**会形成在人体内可能造成刺激的持久水泡,所以消除了**Juvederm®**。HPMC和Pluronic会在热压处理期间/之后与溶液分离,因此也被消除。在商业上可行的水凝胶中,仅HEC和PVP显示其在热压处理之后不会在兔结膜中引起发炎。将这两种水凝胶用于配制环孢菌素A悬浮液以便进一步评价。表5中示出了研究结果。

[0084] 起初,本发明人研究了对形式1的环孢菌素A的浆料进行热杀菌(将其转化成无定形形式)的可能性。这种方法导致药物聚结,因此所述制剂是不可行的。添加PVP以抑制形式1/无定形形式聚结的其它研究也失败了。

[0085] 因为对环孢菌素的水性悬浮液进行热杀菌并不显得可行,所以本发明人计划通过无菌技术使用预先杀菌的固体环孢菌素来制备悬浮液。用 γ 或电子束辐射处理各种固体环孢菌素(形式1、2和3以及无定形)。在所有情况下,药物发生明显的损失(3-9%)(图2和表1)。此外,药物的大量损失表明在辐射杀菌的材料中产生了高水平的降解产物(约3-9%)。这些杂质可能具有负面的毒理学和/或管理意义;因此,这种杀菌方法显得不合需要。

表1. 辐射杀菌对环孢菌素(CsA) 药物物质(固体)的影响

杀菌方式	形式1 CsA (效力和影响)	形式2 CsA (效力和影响)	形式3 CsA (效力和影响)	无定形 CsA (效力和影响)
无	99.4% w/w 总的影响: 0.6%	94.8% w/w 总的影响: 5.2%	97.7% w/w 总的影响: 2.3%	96.5% w/w 总的影响: 3.5%
18 kGy γ射线	93.9% w/w 相对变化%: 4.5% 总的影响: 1.7%	91.8% w/w 相对变化%: 3.0% 总的影响: 3.2%	94.3% w/w 相对变化%: 3.4% 总的影响: 1.7%	92.1% w/w 相对变化%: 4.4% 总的影响: 1.4%
33 kGy γ射线	89.7% w/w 相对变化%: 7.8% 总的影响: 2.9%	88.8% w/w 相对变化%: 2.4% 总的影响: 6.4%	91.8% w/w 相对变化%: 5.9% 总的影响: 2.3%	87.7% w/w 相对变化%: 8.7% 总的影响: 2.3%
电子束	92.8% w/w 相对变化%: 6.6% 总的影响: 1.5%	90.3% w/w 相对变化%: 4.5% 总的影响: 3.7%	93.4% w/w 相对变化%: 3.8% 总的影响: 1.6%	92.8% w/w 相对变化%: 4.7% 总的影响: 1.3%

[0086]

[0087] 随后, 本发明人试图在上述最好的条件下在冷温下辐射固体环孢菌素(形式1、2和3以及无定形)。对于任一形式的环孢菌素, 都没有注意到明显的改善(表2)。

[0088] 表2. 在冷条件下电子束杀菌对环孢菌素的影响

CsA 药物物质 样品处理	对照样品的 CsA 效力	15 kGy γ射线处理的 CsA 效力	30 kGy γ射线处理的 CsA 效力	15 kGy 电子束处理的 CsA 效力
干冰	99.2% w/w	98.7% w/w (%相对变化: 2.3%)	93.8% w/w (%相对变化: 5.4%)	93.8% w/w (%相对变化: 3.8%)
冷包裹	98.3% w/w	93.8% w/w (%相对变化: 3.9%)	92.3% w/w (%相对变化: 4.6%)	93.2% w/w (%相对变化: 2.4%)

[0089]

[0090] 在对固体环孢菌素进行辐射引起过多降解变得显而易见之后, 本发明人试图对使用透明质酸作为悬浮剂的环孢菌素的水性悬浮液进行辐射。这种方法引起制剂内4-10%的药物降解。

[0091] 表3. 在各种温度下辐射杀菌对使用透明质酸[HA]作为悬浮剂的环孢菌素[CsA]的水性悬浮液的影响

杀菌处理	对照样品的CsA效力	杀菌后的CsA效力	效力的相对变化%
冷包裹对照CsA水凝胶样品	103.2% w/w	不适用	不适用
用15 kGy γ射线处理的 CsA-HA样品(冷包裹)	103.2% w/w	98.8% w/w	4.2%
用30 kGy γ射线处理的 CsA-HA样品(冷包裹)	103.2% w/w	92.7% w/w	10.8%
用电子束(15 kGy)处理的 CsA-HA样品(冷包裹)	103.2% w/w	92.8% w/w	10.1%

[0092]

[0093] 最终, 本发明人将其注意力转移到浆料的蒸汽杀菌以及环孢菌素的完整配制。形式1 (其会转化成无定形) 的浆料会在热杀菌期间聚结。形式3的浆料虽然在物理上稳定并且比形式1更加化学稳定, 但是在热杀菌期间会明显地降解。但是令本发明人惊讶的是, 形式2的浆料在物理上和化学上都稳定 (表4和表5)。

[0094] 表4. 对环孢菌素 (CsA) 形式2 (F-2) 在水中的浆料的热杀菌

	CsA-F2 浆料 %	CsA-F3 浆料 %
初始	96.86	101.41
120C 15 分钟	96.88	88.61
108C 60 分钟	106.68	71.72

[0096]

表 5 在热杀菌前后的形式 2 和 3 的物理稳定性

制剂	材料	Spec.	D90	D50	D10	条件
A	CsA-F 2	浆料对照物	198.6313	116.8544	8.2711	用于蒸汽杀菌研究的浆料对照物
A, 经过热压处理	CsA-F 2	经过热压处理的浆料	186.4431	99.902	7.0518	在 120℃ 下热压处理 15 分钟

[0097]

A, 经过热压处理	CsA-F 2	经过热压处理的浆料	195.603	112.532	9.209	在 108℃ 下热压处理 60 分钟
B	CsA-F 3	浆料对照物	110.8281	63.3348	7.1711	用于蒸汽杀菌研究的浆料对照物
B, 经过热压处理	CsA-F 3	经过热压处理的浆料	116.8761	67.523	12.1564	在 120℃ 下热压处理 15 分钟
B, 经过热压处理	CsA-F 3	经过热压处理的浆料	115.556	65.3309	10.5518	在 108℃ 下热压处理 60 分钟

[0098]

制剂	材料	条件	与 CsA 形式 2 标准相比的效力%
A	CsA-F2	对照物	96.9
A	CsA-F2	120℃, 15 分钟	96.9
A	CsA-F2	108℃, 60 分钟	106.7
B	CsA-F3	对照物	101.4
B	CsA-F3	120℃, 15 分钟	88.6
B	CsA-F3	108℃, 60 分钟	71.7

[0099] 眼部充血

[0100] 通过将无菌浓溶液注射到结膜下空间并且评价毒理学反应来识别肠胃外生物相容性悬浮剂。将100μl的以下聚合物在磷酸盐缓冲盐水中的注射液结膜下施用于新西兰白兔并且观察七天的时期。

[0101] ●2%卡波姆 (Carbopol Ultrez10NF, Lubrizol)

[0102] ●8%羧甲基纤维素 (低粘度CMC, Lubrizol)

[0103] ●6%羧甲基纤维素 (高粘度CMC, Lubrizol)

[0104] ●6%HEC (Ashland)

[0105] ●6%HPMC (Dow Chemical)

[0106] ●Juvederm Ultra (Allergan公司)

[0107] ●Pluronic F127 (BASF)

[0108] ●聚乙烯吡咯烷酮 (PVP K90, BASF)

[0109]

	类型	名称	来源	批次号	技术信息	供应商	Co A	等级	替代性供应商	等级
1	PVP	PVP K30	Sigma_Aldrich 81420-500 G (或 PSO R14247)	BCBB7859	Mw 40K (PSO: 5%于水中, pH 3.6)	Sigma_Aldrich	是		BASF	PHEUR/USP/NF/JP
2	PVP	PVP K90	Sigma_Aldrich 81440-250 G	BCBB3954	Mw 360K	Sigma_Aldrich	是		BASF	PHEUR/USP/NF/JP
3	PVP	PVP 10	Sigma-Aldrich PVP10-500G	050M0039	Mw 10K	Sigma_Aldrich	是		BASF	PHEUR/USP/NF
4	HPMC	羟丙甲纤维素 (针对 JP 进行测试)	PSO PM# 1018 (R19424)	XB14012N11	Sigma-H3785; 4000 cP, 2%于水中	Dow Chemical	是	USP/PHEUR		
5	CMC	羧甲基纤维素钠	PSO R19716 Q 待定	96413					Ashland/Aqualon 的 CMC 是 NF/USP	
6	CMC	羧甲基纤维素钠	PSO R19717	96677						
7	羟乙基纤维素 (HEC)	纤维素羟乙基醚 (类型 250-HX pham)	Kevin Warner	F0854	类型 250-HHX pharm	Ashland			来自 Ashland./Aqualon 的 HEC 是 USP/EP	
8	丙烯酸酯/丙烯酸 C10-30 烷酯	Carbopol ETD 2020NF	Kevin Warner	EC742EK343	丙烯酸酯交联聚合物 (粘度 47-77K cP 0.5 重量%, pH 7.5)	Lubrizol		USP/NF		
9	卡波姆共聚物	Carbopol Ultrez 10 NF 聚合物	Kevin Warner	CC83RZ G726	A 型(粘度 45-65K cP, 0.5 重量%, pH 7.5)	Lubrizol		USP/NF		
10	卡波姆均聚物	Carbopol 980 NF 聚合物	Kevin Warner	EC863CC625	C 型(粘度 40-60K cP, 0.5 重量%, pH 7.5)	Lubrizol		USP/PHEUR/JP		
	类型	名称	来源	批次号	技术信息	供应商	Co A	等级	替代性供应商	等级
1	PVP	PVP K30	Sigma_Aldrich 81420-500 G (或 PSO R14247)	BCBB7859	Mw 40K (PSO: 5%于水中, pH 3.6)	Sigma_Aldrich	是		BASF	PHEUR/USP/NF/JP
2	PVP	PVP K90	Sigma_Aldrich 81440-250 G	BCBB3954	Mw 360K	Sigma_Aldrich	是		BASF	PHEUR/USP/NF/JP
3	PVP	PVP 10	Sigma-Aldrich PVP10-50	050M0039	Mw 10K	Sigma_Aldrich	是		BASF	PHEUR/USP/NF

[0110]

			0G							
4	HPM C	羟丙甲纤维素 (针对 JP 进行测试)	PSO PM# 1018 (R19424)	XB14012 N11	Sigma H3785; 4000 cP, 2% 于水中	Dow Chemical	是	USP/PHEUR		
5	CM C	羧甲基纤维素钠	PSO R19716 Q 待定	96413					来自 Ashland/Aqualon 的 CMC 是 NF/USP	
6	CM C	羧甲基纤维素钠	PSO R19717	96077						
7	羟乙基纤维素 (HEC)	纤维素羟乙基醚(类型 250-H HX pharin)	Kevin Warner	E0854	类型 250-HH X pharin	Ashland			来自 Ashland/Aqualon 的 HEC 是 USP/EP	
8	丙烯酸酯/丙烯酸 C10-30 烷酯	Carbopol ETD 2020NF	Kevin Warner	EC742EK 343	丙烯酸酯交联聚合物 (粘度 47-77K cP, 0.5 重量%, pH 7.5)	Lubrizol		USP/NF		
9	卡波姆共聚物	Carbopol Ultrez 10 NF 聚合物	Kevin Warner	CC83RZ G726	A 型(粘度 45-65K cP, 0.5 重量%, pH 7.5)	Lubrizol		USP/NF		
10	卡波姆均聚物	Carbopol 980 NF 聚合物	Kevin Warner	EC863CC 625	C 型(粘度 40-60K cP, 0.5 重量%, pH 7.5)	Lubrizol		USP/PHEUR/JPE		

[0111] 对于CMC、HEC、HPMC、Pluronic和PVP，显示总体眼部充血会在7天内消失。显示眼部排泄物会在三天内消失。除一个组以外，所有组的眼部排泄物都会在三天内消失。在图9至图11中提供实验结果。

[0112] 杂质和效力分析

[0113] 本发明人制备了各种制剂并且评价了其效力和纯度，以及粒度分布。

[0114]

制剂	组成			效力(%)		杂质分析		
	CsA 粒度 (μm)	CsA (%)	HEC (%)	无热压处理	热压处理	热压处理前的 CsA 的总杂质 (a/a%)	热压处理后的 CsA 的总杂质 (a/a%)	绝对变化 (a/a%)
HEC-1	10	5	5	117.20%	115.70%	0.71%	0.69%	-0.02%
HEC-2	10	20	5	103.60%	116.60%	0.61%	0.61%	0.00%
HEC-3	10	5	2	116.40%	118.80%	0.78%	0.70%	-0.08%
HEC-4	10	20	2	124.50%	124.70%	0.73%	0.69%	-0.04%
HEC-5	25	5	5	126.70%	116.60%	0.58%	0.58%	0.00%
HEC-6	25	20	5	140.00%	147.40%	0.56%	0.56%	0.00%
HEC-7	25	5	2	137.50%	142.50%	0.63%	0.59%	-0.04%
HEC-8	25	20	2	129.50%	119.70%	0.56%	0.57%	0.01%
HEC-9	10	10	3	118.60%	111.70%	0.61%	0.62%	0.01%

[0115]

制剂	组成			效力(%)	
	CsA 粒度 (μm)	CsA (%)	PVP90 (%)	无热压处理	热压处理
PVP-1	10	5	25	102.51	101.01
PVP-2	10	20	25	113.81	111.82
PVP-3	10	5	15	122.42	114.04
PVP-4	10	20	15	120.28	123.3
PVP-5	25	5	25	118.56	118.46
PVP-6	25	20	25	114.55	115.28
PVP-7	25	5	15	116.37	115.66
PVP-8	25	20	15	120.9	124.05
PVP-9	10	10	25	132.51	136.36
PVP-10	25	10	25	118.03	126.6

[0116]

批次号	CsA 晶形	赋形剂	热压处理条件 温度(°C)/时间(分钟)	粒度分布		
				D90	D50	D10
1	2	5% CMC	无	52.38	10.80	5.31
2	2	5% CMC	121/10	18.02	11.55	5.74
3	3	3% CMC	无	28.01	12.09	6.84
4	3	3% CMC	121/10	20.31	11.27	6.56
5	2	无	无	198.63	116.85	8.27
6	2	无	120/15	186.44	99.90	7.05
7	2	无	108/60	195.60	112.53	9.21
8	3	无	无	110.83	63.33	7.17
9	3	无	121/15	116.88	67.52	12.16
10	3	无	108/60	115.56	65.33	10.55
11	2	无	无	13.15	9.12	6.17
12	2	无	121/15	14.15	9.12	6.42
13	2	无	无	14.14	9.66	6.44
14	2	无	121/15	14.30	9.37	5.95

[0117] 表5 所评价的聚合物的关键F2制剂的性质

[0118]

	可注射性	可热压性 (121°C, 15分钟)	体内耐受性(结膜下注射1周)	沉降	CSA-F2 效力
Carbopol	最大浓度 4% w/22 G	没有看得见的变化	耐受性差 (充血)	na	na
中度粘度的羧甲基纤维素(CMC)	最大浓度 9% w/22 G	没有看得见的变化	耐受性差 (充血)	na	na
高粘度羧甲基纤维素(CMC)	最大浓度 6% w/22 G	没有看得见的变化	耐受性差 (充血)	na	na
羟乙基纤维素(HEC)	最大浓度 6% w/22 G	没有看得见的变化	耐受性良好 与盐水相比有轻微充血	与相同条件下的BDP凝胶剂相比没有沉降	在热压处理后效力没有损失

[0119]

羟丙基甲基纤维素 (HPMC)	最大浓度 7% w/22 G	整个制剂因湿热杀菌而可看得见地分离	与盐水相比耐受性良好	na	na
Juvederm Ultra	30 G, 如由制造商配制	由制造商预先杀菌	耐受性差 (在 1 周时肿胀)	na	na
Pluronic F127	最大浓度 40% w/22 G	安慰剂因湿热杀菌而可看得见地分离	能耐受。与盐水相比有轻微充血和排泄物	na	na
聚乙烯吡咯烷酮 K90 (PVPK90)	最大浓度 27% w/22 G	没有看得见的变化	好	一些会因可注射浓度而沉降 (但是可接受)	在热压处理后效力没有损失

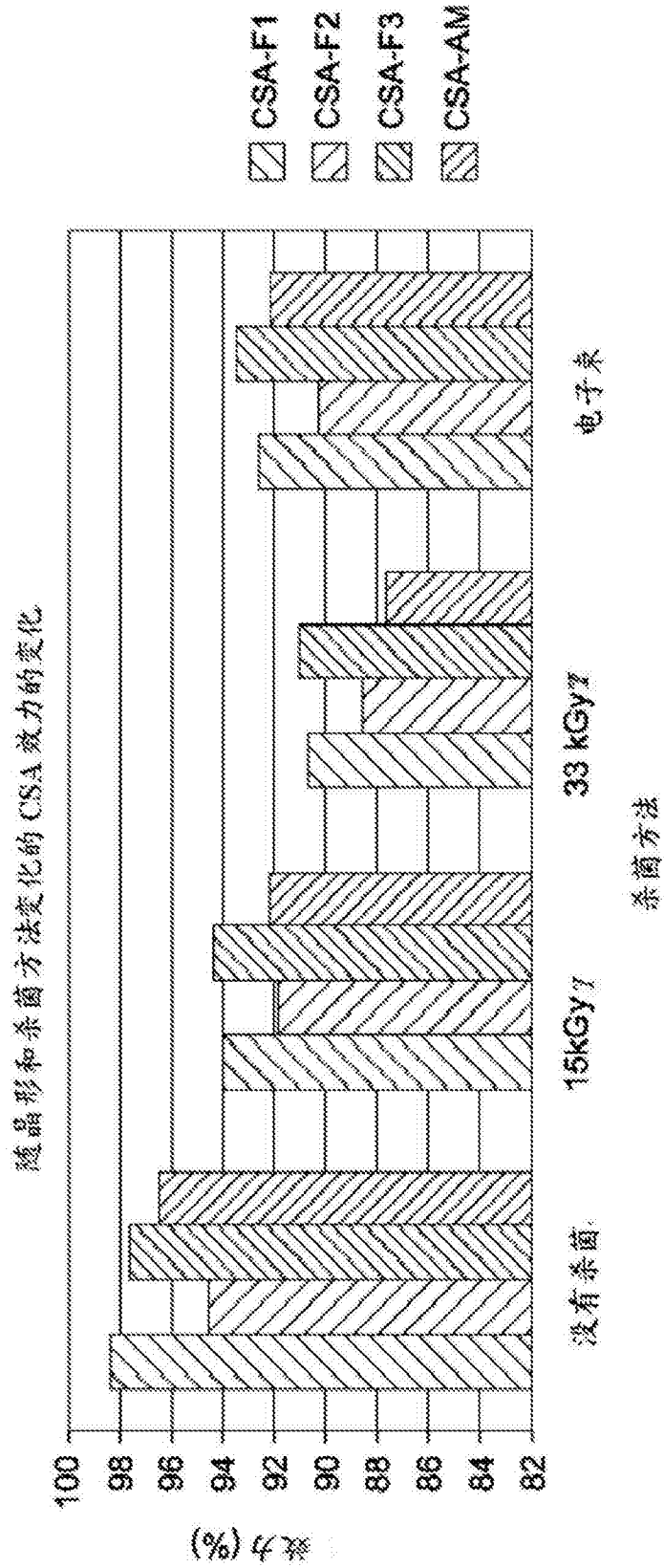


图1

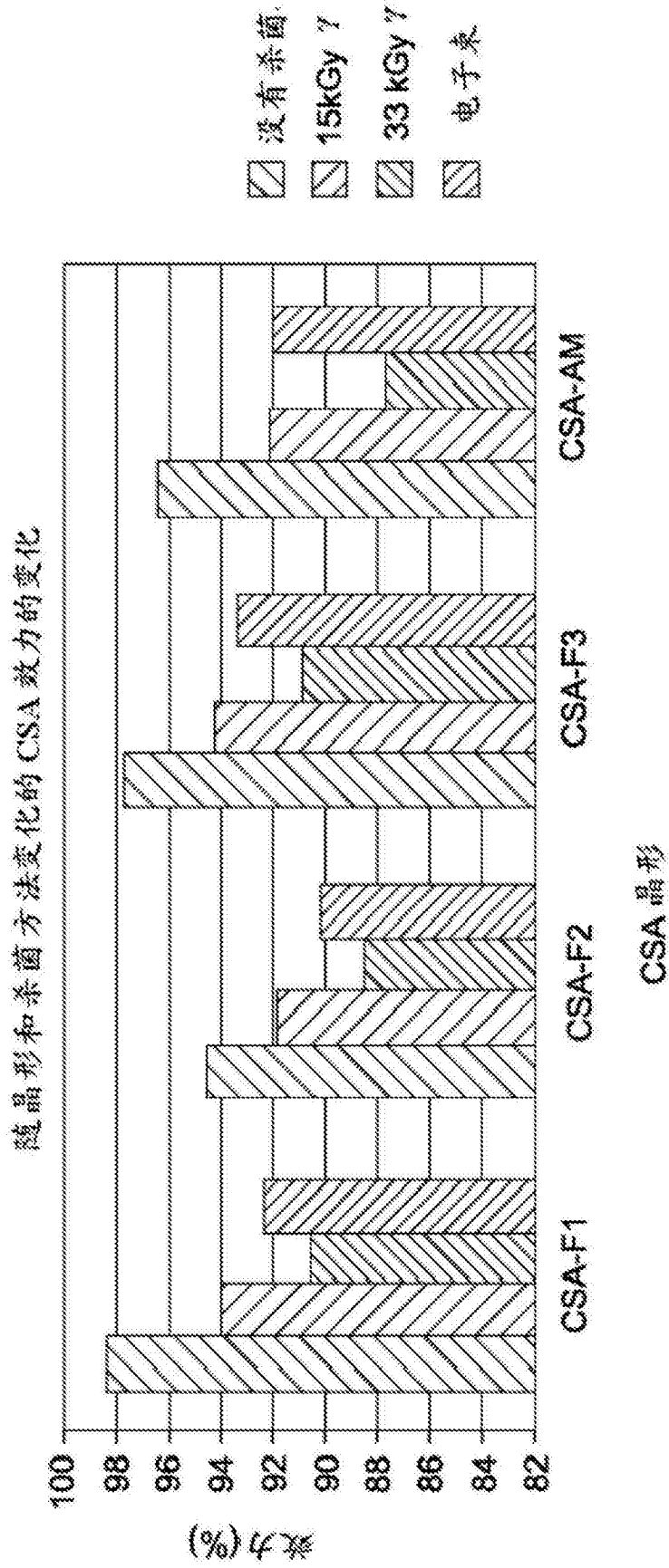


图2

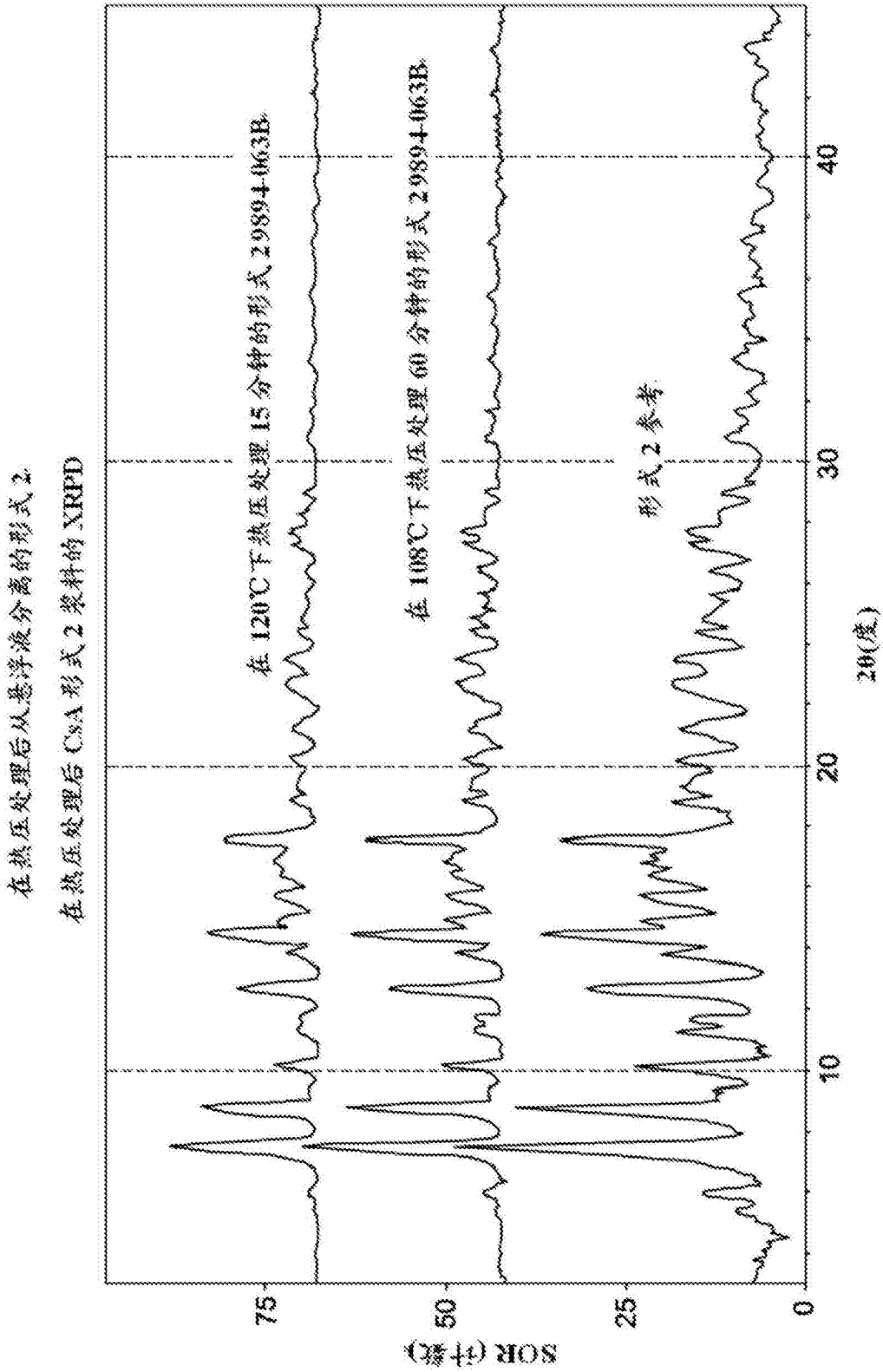


图3

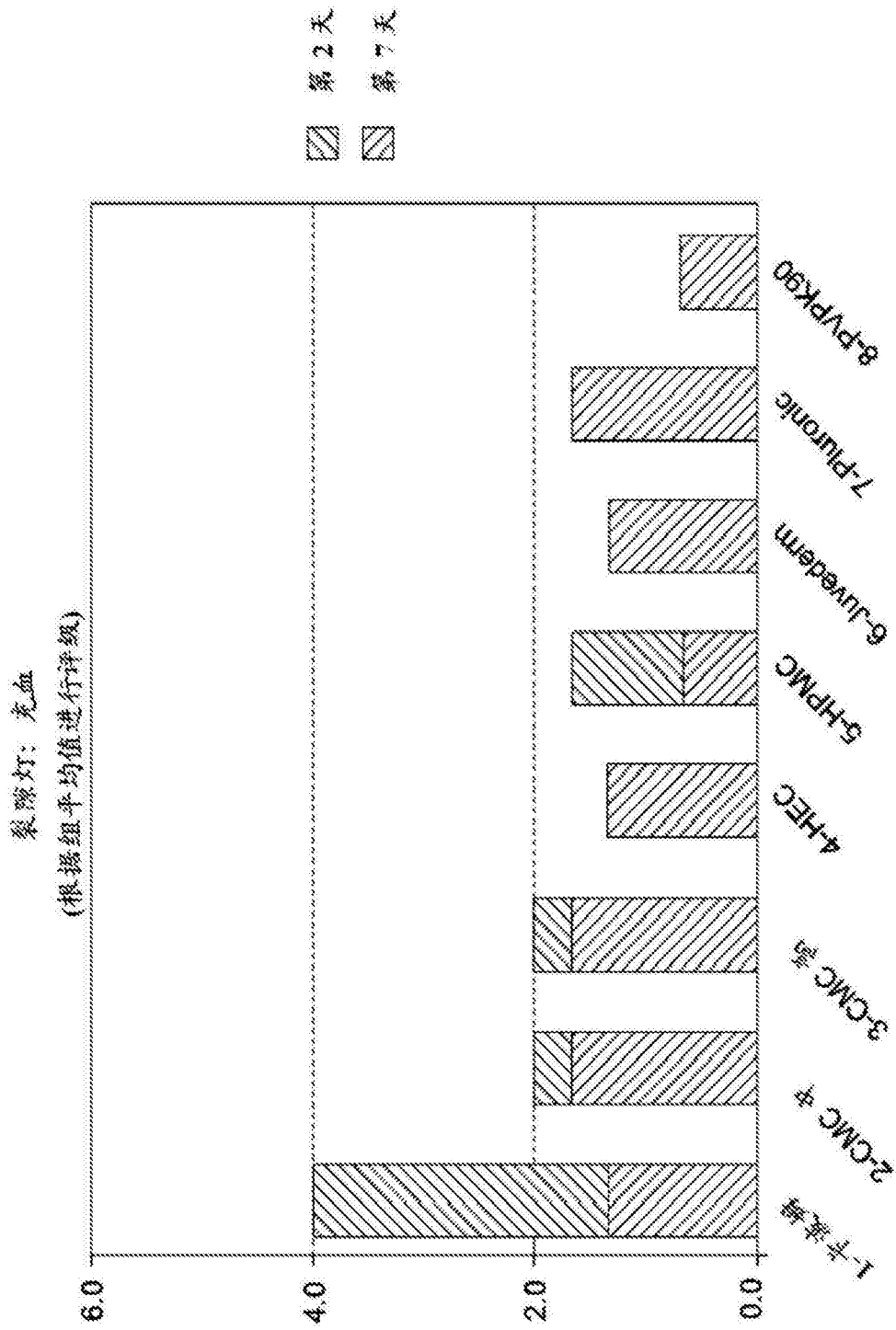


图4

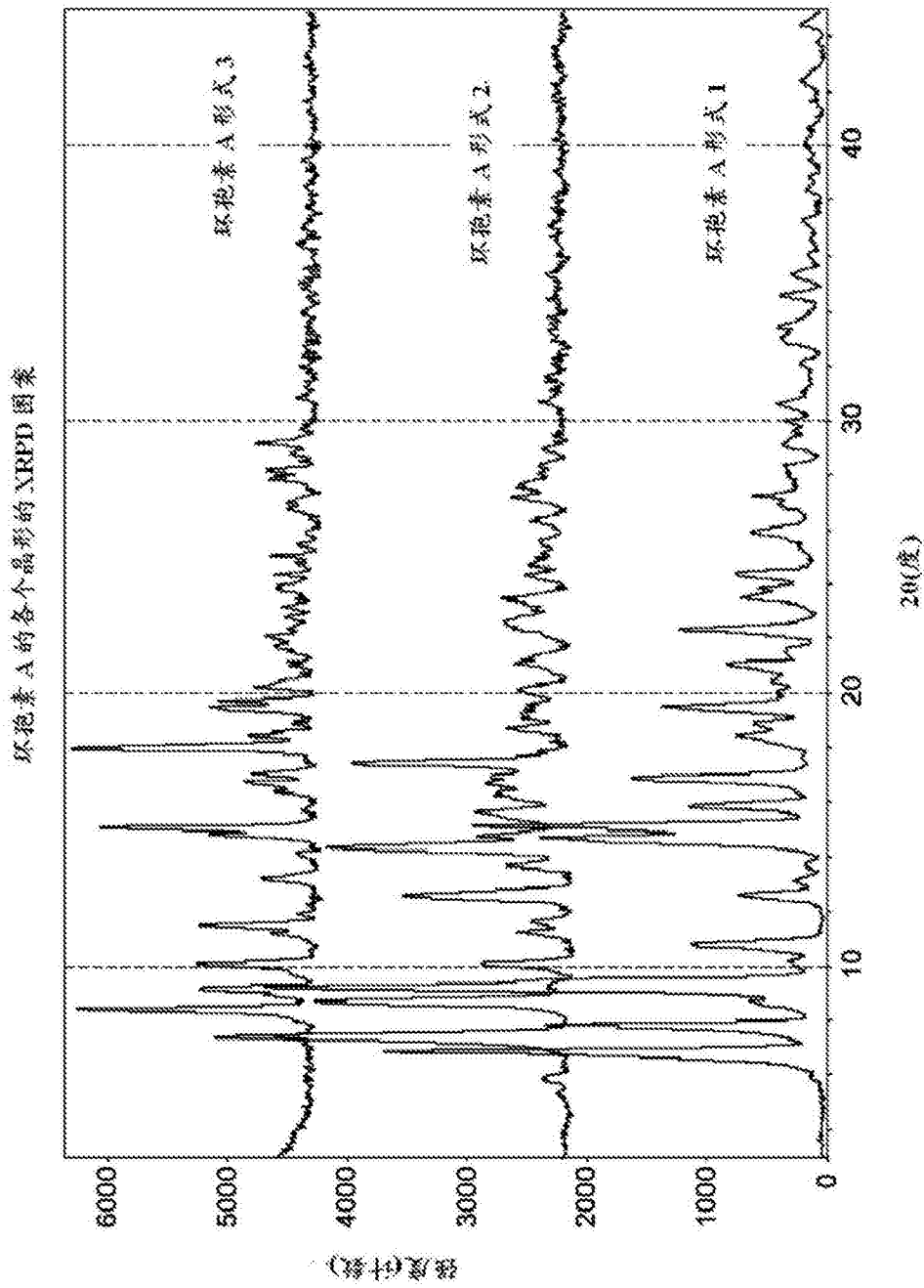


图5

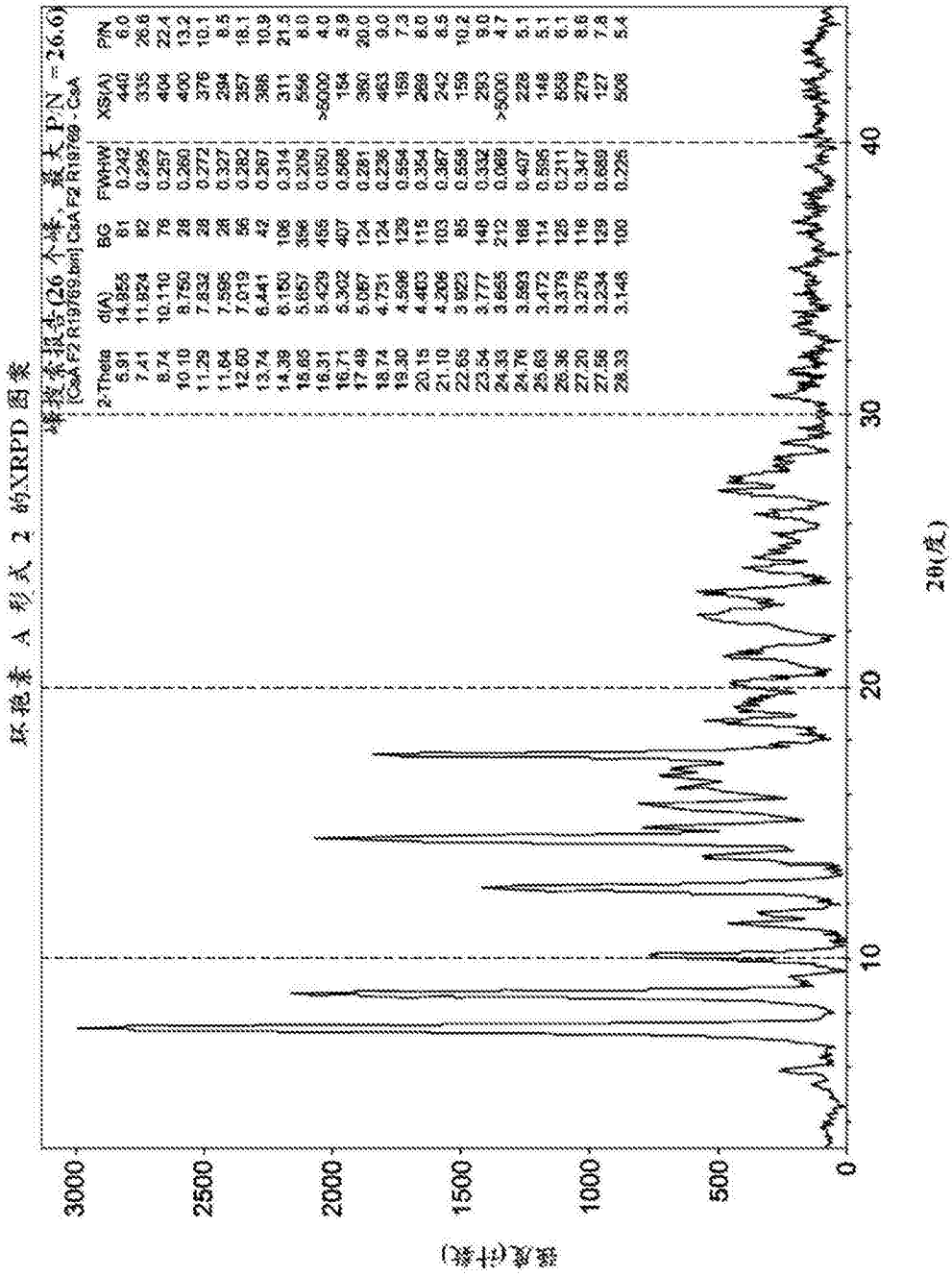


图6

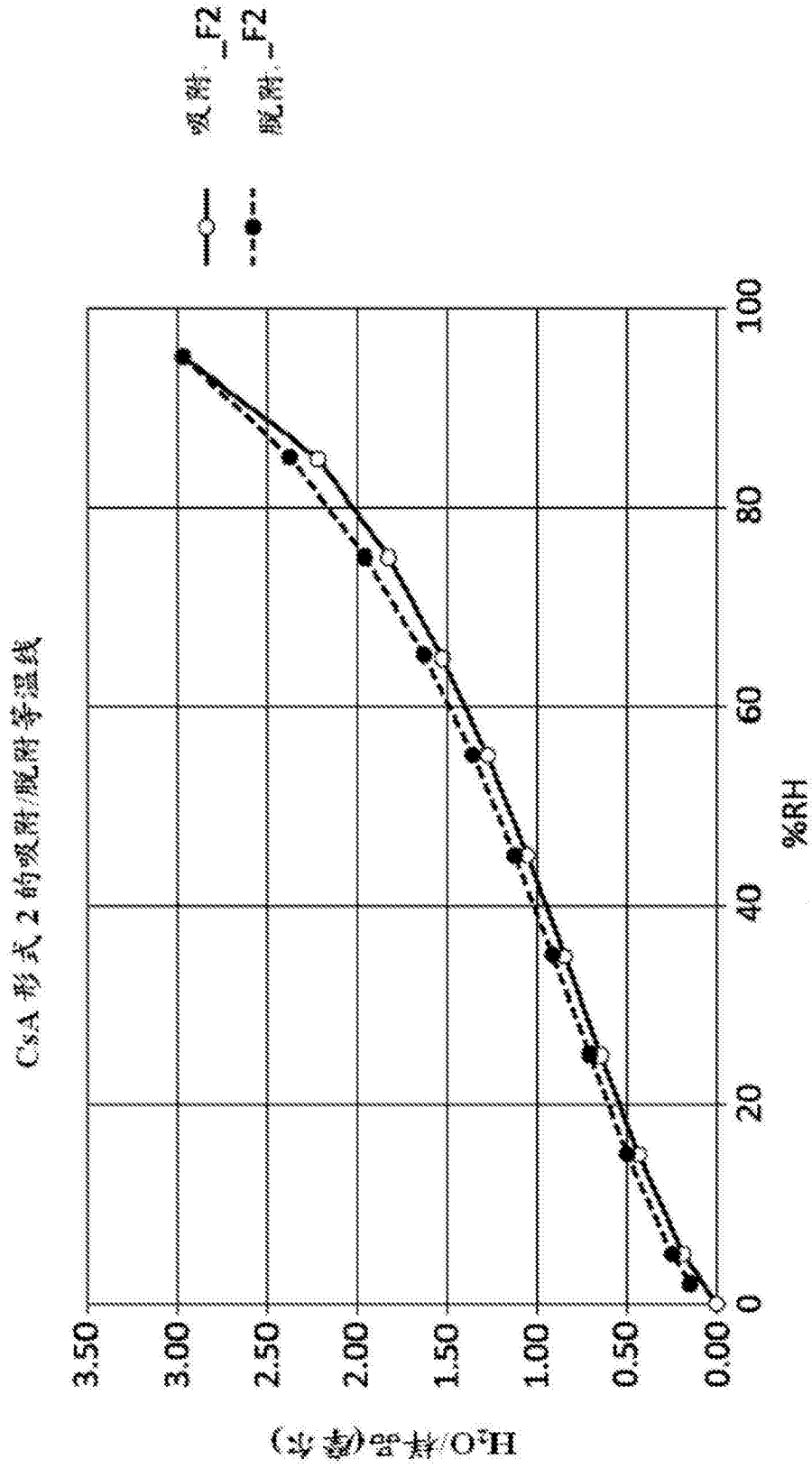


图7

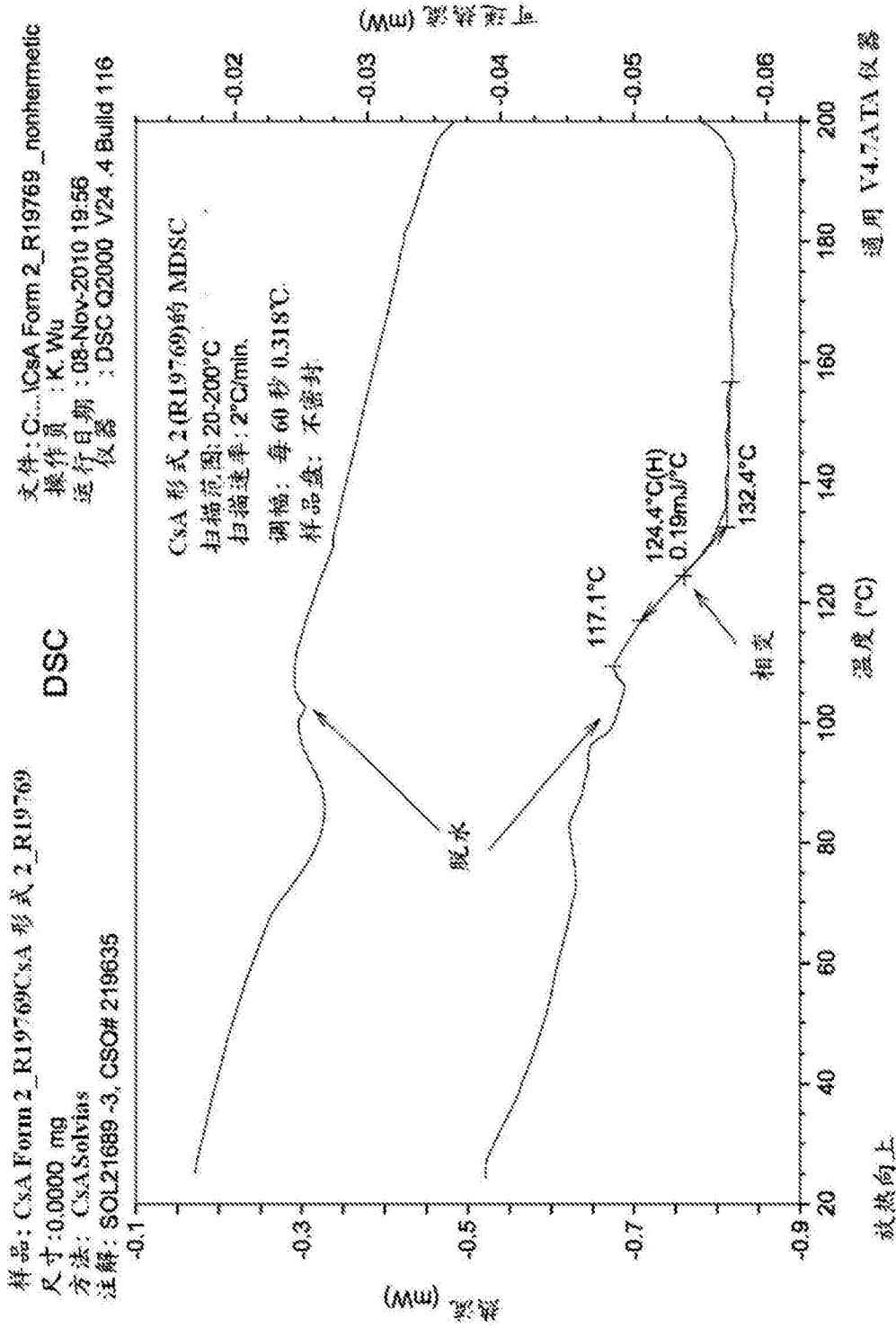
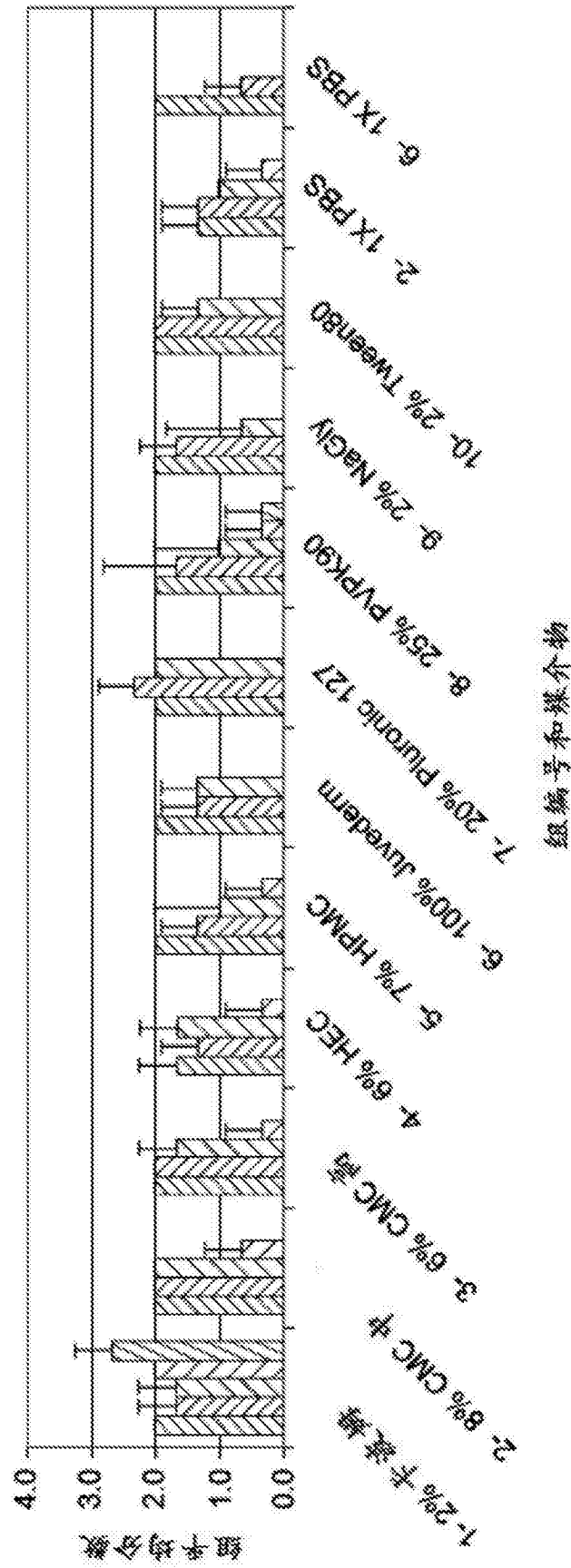


图8

总体眼部：充血(n=3, 一只眼睛)

第1天, 3-4小时PD 第2天 第3天 第5天 第7天



组编号和媒介物

图9

总体眼部：排泄物/流泪量
(根据组平均值进行评级)

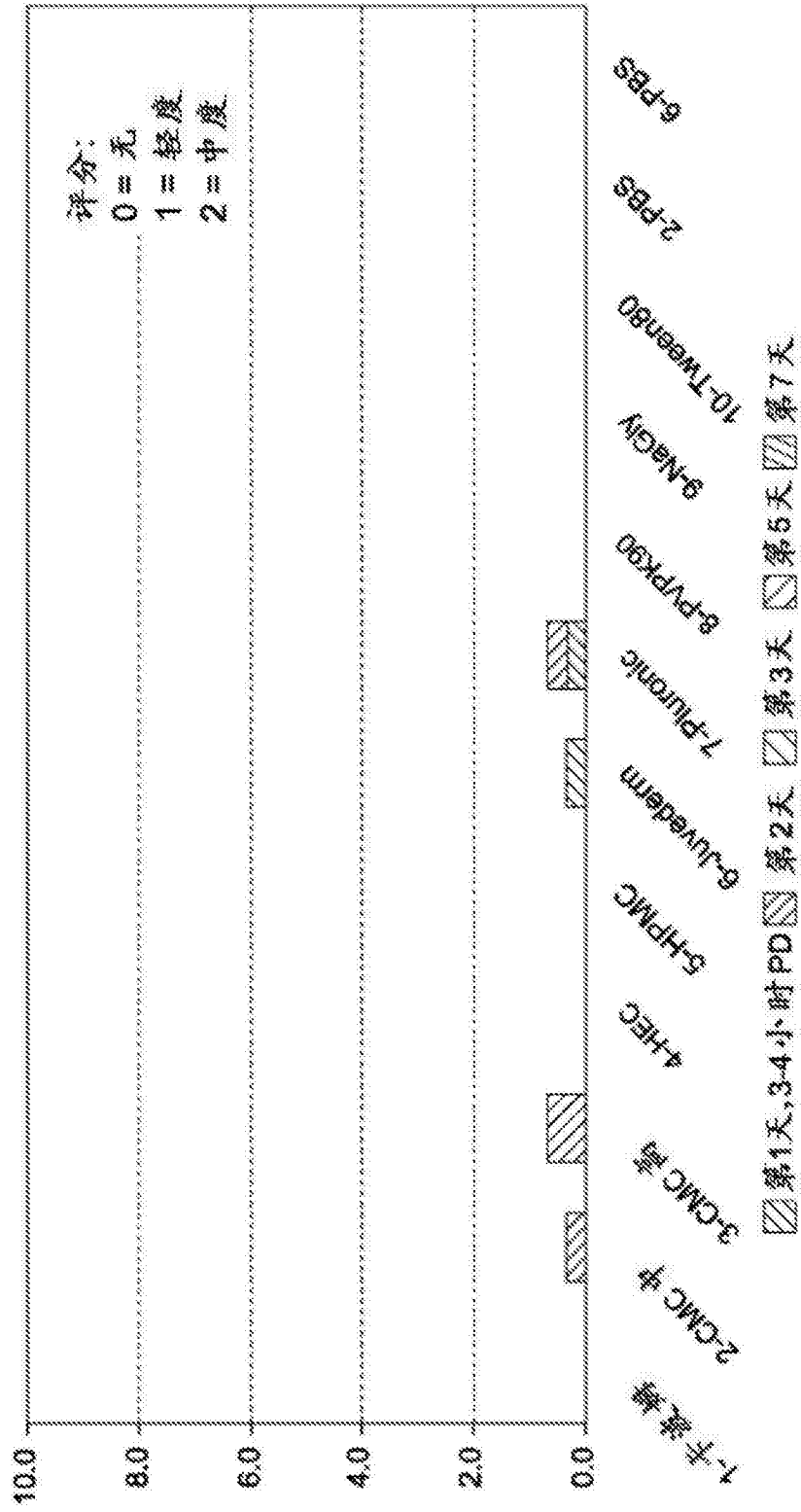


图10

总体眼部：肿胀
(根据组平均值进行评级)

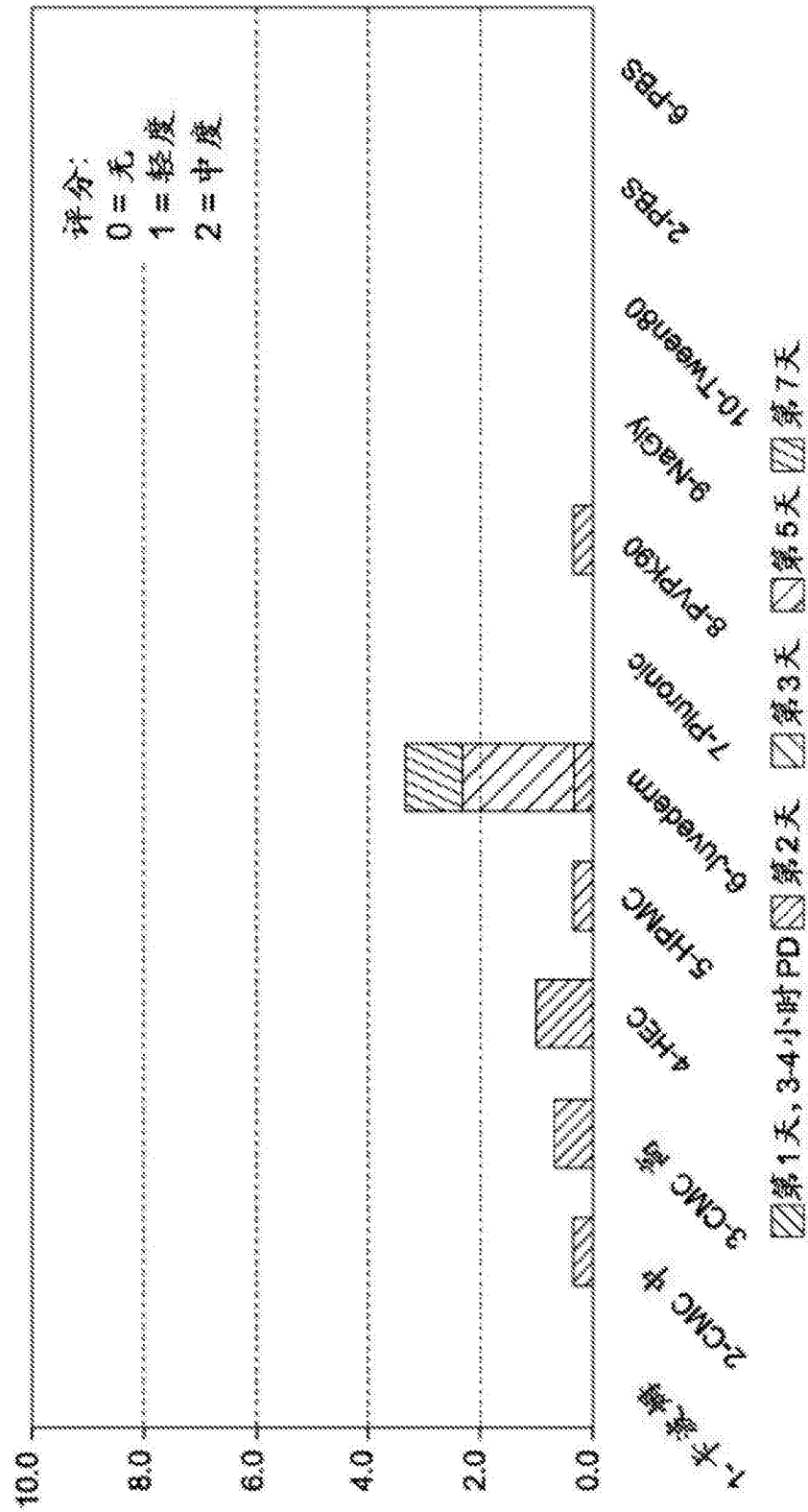


图11

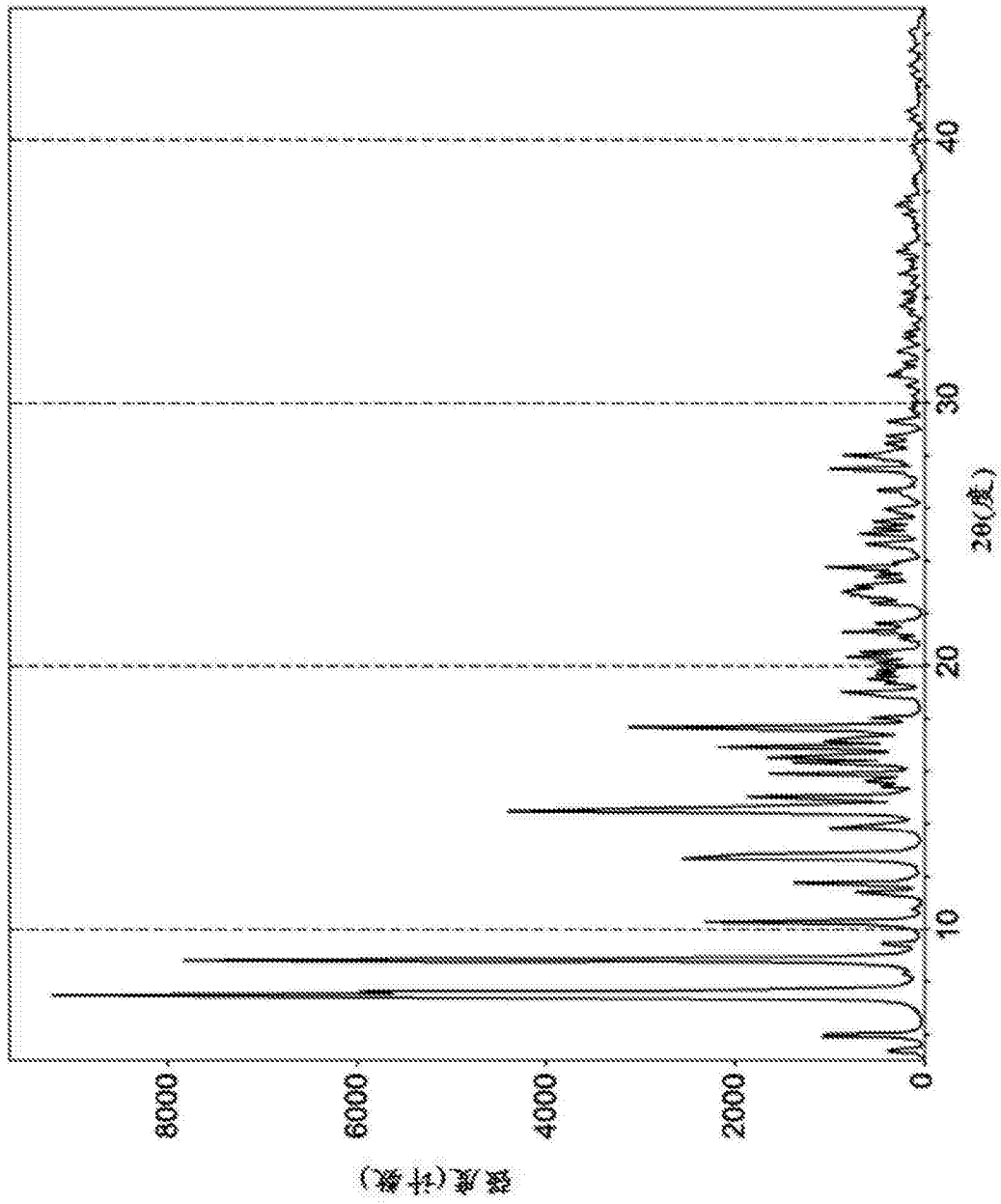


图12