



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102946883 A

(43) 申请公布日 2013. 02. 27

(21) 申请号 201180029014. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 04. 12

A61K 31/5575(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61B 3/12(2006. 01)

61/323338 2010. 04. 12 US

A61K 9/08(2006. 01)

61/323342 2010. 04. 12 US

A61K 47/16(2006. 01)

61/326811 2010. 04. 22 US

A61K 47/24(2006. 01)

61/362945 2010. 07. 09 US

A61P 27/02(2006. 01)

61/408237 2010. 10. 29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 12. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2011/059479 2011. 04. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02011/129461 EN 2011. 10. 20

(71) 申请人 株式会社・R-技术上野

地址 日本东京都

(72) 发明人 真岛行彦 上野隆司

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 温宏艳 李进

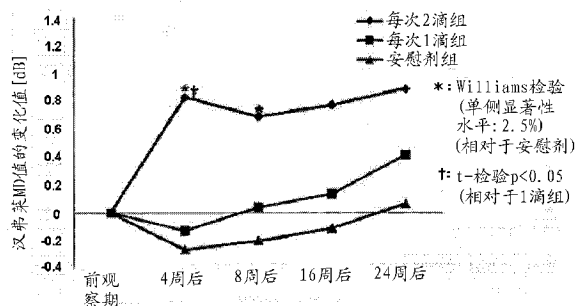
权利要求书 10 页 说明书 38 页 附图 7 页

(54) 发明名称

治疗视网膜疾病的方法及眼用组合物

(57) 摘要

本申请提供包含脂肪酸衍生物的用于治疗患者的视网膜疾病的眼用组合物,其特征在于,一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛,每日至少两次。本申请还提供用于使用所述眼用组合物治疗视网膜疾病的方法。



1. 用于眼局部给药的治疗人类患者的视网膜变性的剂量单位,其包含有效量的乌诺前列酮异丙酯和药学上合适的赋形剂,其中每日将至少约 72 微克的乌诺前列酮异丙酯给药于患者的眼睛。

2. 权利要求 1 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以每日至少约 90 微克的量给药于患者的眼睛。

3. 权利要求 1 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以每日至少约 120 微克的量给药于患者的眼睛。

4. 权利要求 1 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以每日至少约 180 微克的量给药于患者的眼睛。

5. 权利要求 1 的剂量单位,其中所述剂量单位基本上不包含苯扎氯铵。

6. 权利要求 1 的剂量单位,其中所述剂量单位配制成用于单次使用的无菌单位剂量制剂。

7. 权利要求 1 的剂量单位,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

8. 包含脂肪酸衍生物的用于治疗患者的视网膜疾病的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

9. 权利要求 8 的眼用组合物,其中所述脂肪酸衍生物是乌诺前列酮异丙酯。

10. 权利要求 9 的眼用组合物,其中乌诺前列酮异丙酯在所述组合物中的浓度为 0.15%。

11. 权利要求 8 的眼用组合物,其中所述视网膜疾病是中心性脉络膜视网膜炎、中心性脉络膜视网膜炎、高血压性视网膜病、年龄相关黄斑变性、动脉硬化性视网膜病、肾性视网膜病、糖尿病性视网膜病、视网膜动脉阻断、视网膜静脉闭塞、视网膜剥离、黄斑水肿、视网膜色素变性、早产儿视网膜病、贫血性视网膜病变、白血病性视网膜病、外伤导致的脉络膜视网膜炎、视神经炎、乳头视网膜炎、眼内视神经炎、蛛网膜炎、脊髓炎、眼新血管形成或视神经萎缩。

12. 权利要求 11 的眼用组合物,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

13. 用于在需要其的患者中治疗视网膜疾病的方法,其包括一次将至少两滴包含脂肪酸衍生物的眼用组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

14. 脂肪酸衍生物在制备用于治疗患者视网膜疾病的眼用组合物中的用途,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

15. 用于改善视柱细胞功能和 / 或视锥细胞功能的眼用组合物,其包含作为活性组分的脂肪酸衍生物。

16. 权利要求 15 的眼用组合物,其中视柱细胞功能和 / 或视锥细胞功能由视网膜敏感性来表示。

17. 权利要求 16 的眼用组合物,其中视网膜敏感性是用微视野计 MP-1 确定的眼底中央 2 度的敏感性。

18. 包含脂肪酸衍生物的用于改善患者视柱细胞功能和 / 或视锥细胞功能的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

19. 包含作为用于改善视细胞功能的活性成分的脂肪酸衍生物的眼用组合物。

20. 权利要求 19 的眼用组合物,其中视细胞功能由视网膜敏感性来表示。

21. 权利要求 20 的眼用组合物,其中视网膜敏感性使用汉弗莱视野分析仪的中央 10-2 SITA 标准程序来确定。

22. 包含脂肪酸衍生物的用于改善患者视细胞功能的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

23. 包含作为用于改善受试者的视觉相关生活质量(QOL)的活性成分的脂肪酸衍生物的眼用组合物。

24. 权利要求 23 的眼用组合物,其中视觉相关 QOL 用 25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25)来评估。

25. 权利要求 24 的眼用组合物,其中视觉相关 QOL 用 NEI VFQ-25 的关于视觉相关社会功能(SF)的亚类来评估。

26. 权利要求 23 的眼用组合物,其中所述受试者是视网膜疾病患者。

27. 权利要求 26 的眼用组合物,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

28. 包含脂肪酸衍生物的用于改善受试者的视觉相关生活质量(QOL)的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

29. 权利要求 21 的眼用组合物,其中视网膜敏感性是用汉弗莱视野计确定的眼底中央 2 度的视网膜敏感性。

30. 权利要求 8 的眼用组合物,其中所述组合物包含作为活性成分的脂肪酸衍生物和硼酸和 / 或其盐,并用于治疗视网膜疾病。

31. 权利要求 8 的眼用组合物,其中所述组合物包含作为活性成分的脂肪酸衍生物和依地酸和 / 或其盐,并用于治疗视网膜疾病。

32. 权利要求 8 的眼用组合物,其中所述组合物包含作为活性成分的脂肪酸衍生物和多糖,并用于治疗视网膜疾病。

33. 包含改善视功能的化合物的用于治疗患者的视网膜疾病的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

34. 用于眼局部给药的治疗人类患者的视网膜疾病的剂量单位,其包含有效量的乌诺前列酮异丙酯和药学上合适的赋形剂,其中每日将至少三滴所述剂量单位给药于患者的眼睛。

35. 权利要求 34 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以至少 0.15 w/v% 的浓度存在。

36. 权利要求 34 的剂量单位,其中每日将至少四滴所述剂量单位给药于患者的眼睛。

37. 权利要求 34 的剂量单位,其中每一次给药将至少两滴所述剂量单位给药于患者的眼睛,每日两次。

38. 权利要求 34 的剂量单位,其中所述剂量单位基本上不包含苯扎氯铵。

39. 权利要求 34 的剂量单位,其中所述剂量单位配制成用于单次使用的无菌单位剂量制剂。

40. 权利要求 34 的剂量单位,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

41. 用于眼局部给药的改善人类患者的视细胞功能的剂量单位,其包含有效量的乌诺前列酮异丙酯和药学上合适的赋形剂,其中每日将至少三滴所述剂量单位给药于患者的眼睛。

42. 用于眼局部给药的改善人类患者的视细胞功能的剂量单位,其包含有效量的乌诺

前列酮异丙酯和药学上合适的赋形剂,其中每日将至少约 72 微克的乌诺前列酮异丙酯给药于患者的眼睛。

43. 用于眼局部给药的治疗人类患者的视网膜疾病的眼用组合物,其中每日将至少三滴所述组合物给药于患者的眼睛。

44. 权利要求 43 的组合物,其中所述组合物包含 (i) 作为活性成分的脂肪酸衍生物和 (ii) 药学上合适的赋形剂。

45. 权利要求 44 的组合物,其中所述脂肪酸衍生物是乌诺前列酮异丙酯。

46. 权利要求 45 的组合物,其中乌诺前列酮异丙酯以至少 0.15 w/v% 的浓度存在。

47. 权利要求 43 的组合物,其中每日将至少四滴所述组合物给药于患者。

48. 权利要求 43 的组合物,其中每一次给药将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛,每日两次。

49. 权利要求 43 的组合物,其中每一次给药将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛,每滴之间至少间隔 5 分钟,每日两次。

50. 权利要求 44 的组合物,其中所述组合物基本上不包含苯扎氯铵。

51. 权利要求 43 的组合物,其中所述组合物配制成用于单次使用的无菌单位剂量制剂。

52. 权利要求 43 的组合物,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

53. 用于眼局部给药的改善人类患者视细胞功能的眼用组合物,其中每日将至少三滴所述组合物给药于患者的眼睛。

54. 用于在需要治疗视网膜疾病的人类患者中治疗视网膜疾病的方法,所述方法包括每日将至少三滴包含有效量的活性成分的眼用组合物局部给药于患者的眼睛。

55. 权利要求 54 的方法,其中所述组合物包含 (i) 作为活性成分的脂肪酸衍生物和 (ii) 药学上合适的赋形剂。

56. 权利要求 55 的方法,其中所述脂肪酸衍生物是乌诺前列酮异丙酯。

57. 权利要求 56 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以至少 0.15 w/v% 的浓度存在于所述眼用组合物中。

58. 权利要求 54 的方法,其中每日将至少四滴所述组合物给药于患者的眼睛。

59. 权利要求 54 的方法,其中每一次给药将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛,每日两次。

60. 权利要求 54 的方法,其中每一次给药将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛,每滴之间至少间隔 5 分钟,每日两次。

61. 权利要求 55 的方法,其中所述组合物基本上不包含苯扎氯铵。

62. 权利要求 54 的方法,其中所述组合物配制成用于单次使用的无菌单位剂量制剂。

63. 权利要求 54 的方法,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

64. 用于在需要改善视细胞功能的人类患者中改善视细胞功能的方法,所述方法包括每日将至少三滴包含有效量的活性成分的眼用组合物局部给药于患者的眼睛。

65. 用于在需要治疗视网膜疾病的人类患者中治疗视网膜疾病的方法,所述方法包括将包含 (i) 有效量的乌诺前列酮异丙酯和 (ii) 药学上合适的赋形剂的剂量单位给药于患者,其中每日将至少约 72 微克的乌诺前列酮异丙酯局部给药于患者的眼睛。

66. 权利要求 65 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以每日至少约 90 微克的量给药。
67. 权利要求 65 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以每日至少约 120 微克的量给药。
68. 权利要求 65 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以每日至少约 180 微克的量给药。
69. 权利要求 65 的方法,其中所述剂量单位基本上不包含苯扎氯铵。
70. 权利要求 65 的方法,其中所述剂量单位配制成用于单次使用的无菌单位剂量制剂。
71. 权利要求 65 的方法,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。
72. 用于在需要改善视细胞功能的人类患者中改善视细胞功能的方法,所述方法包括将包含 (i) 有效量的乌诺前列酮异丙酯和 (ii) 药学上合适的赋形剂的剂量单位给药于患者,其中每日将至少约 72 微克的乌诺前列酮异丙酯局部给药于患者的眼睛。
73. 用于向人眼后部提供包含脂肪酸衍生物和药学上可接受的载体的眼用组合物的持续释放的方法,其包括向需要其的患者的眼睛局部给药有效量的眼用组合物,其中所述方法恢复或维持昼间眼部自主功能。
74. 权利要求 73 的方法,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。
75. 用于向人眼后部提供包含脂肪酸衍生物和药学上可接受的载体的眼用组合物的活性成分的持续释放而不引起角膜损伤的方法,其包括向需要其的患者的眼睛局部给药有效量的眼用组合物,其中所述方法恢复或维持昼间眼部自主功能。
76. 权利要求 75 的方法,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。
77. 权利要求 27 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以至少约 0.18w/v% 的浓度存在。
78. 权利要求 45 的组合物,其中乌诺前列酮异丙酯以至少约 0.18w/v% 的浓度存在。
79. 权利要求 56 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以至少约 0.18w/v% 的浓度存在。
80. 权利要求 74 和 76 任一项的方法,其中所述脂肪酸衍生物包含以至少约 0.18w/v% 的浓度存在的乌诺前列酮异丙酯。
81. 用于眼局部给药的治疗人类患者的视网膜疾病的眼用组合物,其中每一次将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛。
82. 用于眼局部给药的改善人类患者视细胞功能的眼用组合物,其中每一次将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛。
83. 用于在需要治疗视网膜疾病的人类患者中治疗视网膜疾病的方法,所述方法包括每一次将至少两滴包含有效量的活性成分的眼用组合物局部给药于患者的眼睛局部。
84. 用于在需要改善视细胞功能的人类患者中改善视细胞功能的方法,所述方法包括每一次将至少两滴包含有效量的活性成分的眼用组合物局部给药于患者的眼睛。
85. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述赋形剂基本上不包含苯扎氯铵。
86. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述组合物为眼用溶液的形式。
87. 权利要求 86 的方法,其中所述眼用溶液对患者的眼睛每日至少给药三滴。
88. 权利要求 86 的方法,其中所述眼用溶液对患者的眼睛每日至少给药四滴。
89. 权利要求 86 的方法,其中所述眼用溶液对患者的眼睛每次至少给药两滴,每日两次。
90. 权利要求 86 的方法,其中所述眼用溶液对患者的眼睛每次至少给药两滴,每滴之间至少间隔 5 分钟,每日两次。

91. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述组合物为眼膏的形式。
92. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述组合物通过注射给药。
93. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述组合物通过眼科泵给药。
94. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述组合物通过接触镜的方式给药。
95. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述方法治疗视网膜色素变性、糖尿病性视网膜炎和糖尿病性视网膜病中的至少一种。
96. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中局部给药的步骤包括使用纤维素透镜、微泵、结膜泵、注射器、可移植装置、凝胶胶囊、贴剂等中的至少一种。
97. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述眼用组合物包含高粘度制剂和凝胶中的至少一种。
98. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述眼用组合物包含乳化剂、吸收促进剂和增塑剂中的至少一种。
99. 权利要求 73 和 75 任一项的方法,其中所述眼用组合物向 RPE 细胞提供乌诺前列酮异丙酯的持续释放。
100. 以递送增加的剂量的任何方式给药作为物质的组合物的乌诺前列酮异丙酯的任何制剂、用途、系统或装置。
101. 向需要治疗神经变性疾病性眼科疾病的患者给药增加的剂量的乌诺前列酮异丙酯。
102. 在人类试验中证明具有可接受的治疗指数的内皮素拮抗剂在治疗神经变性疾病性眼科疾病中的用途。
103. 在人类试验中证明具有可接受的治疗指数的微血管循环增强剂在治疗神经变性疾病性眼科疾病中的用途。
104. 在人类试验中证明具有可接受的治疗指数的 BK 通道调节剂在治疗神经变性疾病性眼科疾病的用途。
105. 用于诊断和评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的方法,其包括由汉弗莱视野测试确定受试者的视网膜敏感性,以及基于确定的视网膜敏感性诊断和评估视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度。
106. 权利要求 105 的方法,其中视网膜敏感性通过跨越眼底中央区的汉弗莱视野测试来确定。
107. 权利要求 106 的方法,其中确定眼底的中央 2 度的视网膜敏感性。
108. 用于诊断和评估受试者视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的方法,其包括由 MP-1 微视野计确定受试者的跨越眼底中央区的视网膜敏感性,以及基于确定的视网膜敏感性诊断或评估视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度。
109. 权利要求 108 的方法,其中确定眼底的中央 2 度的视网膜敏感性。
110. 用于诊断和评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的方法,其包括评估受试者的视觉相关生活质量(QOL)。
111. 权利要求 110 的方法,其中视觉相关 QOL 采用“25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25)”来评估。
112. 权利要求 111 的方法,其中视觉相关 QOL 采用 NEI VFQ-25 的关于视觉相关社会功能(SF)的亚类来评估。

113. 权利要求 110 的方法,其中受试者是视网膜疾病患者。

114. 权利要求 105-113 任一项的方法,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

115. 用于计算机的程序,其包含:

用于致使计算机的存储器储存作为测量信息的通过 MP-1 微视野计和 / 或汉弗莱视野分析仪测量的受试者眼底中央区的视网膜敏感性的程序指令 ;和

用于致使计算机的评估工具处理存储的测量信息和评估受试者视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的程序指令。

116. 权利要求 115 的程序,其中测量信息包含眼底中央 10 度的视网膜敏感性。

117. 权利要求 115 的程序,其中测量信息包含眼底中央 2 度的视网膜敏感性。

118. 用于计算机的程序,其包含:

用于致使计算机的存储器存储作为评估信息的受试者的视觉相关生活质量(QOL)的程序指令 ;

用于致使计算机的评估工具处理存储的评估信息和评估受试者视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的程序指令。

119. 权利要求 118 的程序,其中视觉相关 QOL 采用“25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25)”来评估。

120. 权利要求 118 的程序,其中视觉相关 QOL 采用 NEI VFQ-25 的关于视觉相关社会功能(SF)的亚类来评估。

121. 权利要求 118 的程序,其中受试者是视网膜疾病患者。

122. 权利要求 115-121 任一项的程序,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

123. 用于评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的系统,其包含:

用于储存作为测量信息的通过 MP-1 微视野计和 / 或汉弗莱视野分析仪测量的受试者的眼底中央区的视网膜敏感性的工具 ;和

用于处理存储的测量信息和评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的工具。

124. 权利要求 123 的系统,其中测量信息包含眼底中央 10 度的视网膜敏感性。

125. 权利要求 123 的系统,其中测量信息包含眼底中央 2 度的视网膜敏感性。

126. 用于评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的系统,其包含:

用于存储作为评估信息的受试者的视觉相关生活质量(QOL)的工具 ;

用于处理存储的评估信息和评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的工具。

127. 权利要求 126 的系统,其中视觉相关 QOL 采用“25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25)”来评估。

128. 权利要求 127 的系统,其中视觉相关 QOL 采用 NEI VFQ-25 的关于视觉相关社会功能(SF)的亚类来评估。

129. 权利要求 126 的系统,其中所述受试者是视网膜疾病患者。

130. 权利要求 123-129 任一项的系统,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

131. 包含脂肪酸衍生物的用于治疗患者的视网膜疾病的药物组合物,其给药于患者以至于所述脂肪酸衍生物的游离羧酸代谢产物的血浆浓度为 1ng/ml 或更高。

132. 权利要求 131 的药物组合物,其中所述脂肪酸衍生物是乌诺前列酮异丙酯。

133. 用于治疗患者的视网膜疾病的方法,其包括将包含脂肪酸衍生物的药物组合物给药于患者以至于所述脂肪酸衍生物的游离羧酸代谢产物的血浆浓度为 1ng/ml 或更高。

134. 脂肪酸衍生物在制备用于治疗患者的视网膜疾病的药物组合物中的用途,其特征将在于将所述组合物给药于患者以至于所述脂肪酸衍生物的游离羧酸代谢产物的血浆浓度为 1ng/ml 或更高。

135. 包含脂肪酸衍生物的用于改善患者的视细胞功能的药物组合物,其给药于患者以至于所述脂肪酸衍生物的游离羧酸代谢产物的血浆浓度为 1ng/ml 或更高。

136. 用于检测或测量受试者眼血流量的方法,其包括通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计检测或测量受试者眼睛中央区的温度的步骤。

137. 权利要求 136 的方法,通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计的眼睛中央区是中央 2 度。

138. 权利要求 136 的方法,通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计的眼睛中央区是中间 4 点中的至少 1 点。

139. 权利要求 136 的方法,眼血流量是眼底血流量。

140. 权利要求 139 的方法,眼底血流量是视网膜血流量或脉络膜血流量。

141. 用于通过汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计评估测试化合物在受试者眼睛中央区引起热力学改变的效果的方法,其包括:

(i) 通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计检测或测量受试者眼睛中央区的第一温度,

(ii) 向受试者给药包含测试化合物的组合物,

(iii) 通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计检测或测量受试者眼睛中央区的第二温度,

(iv) 对比第一温度和第二温度,

其中第一温度可以在第 (ii) 步和第 (iii) 步之前和 / 或之后量得,并且其中第一温度和第二温度的不同表明测试化合物引起热力学改变。

142. 权利要求 141 的方法,其中红外热显影是红外成像热显影。

143. 权利要求 141 的方法,通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计的眼睛中央区是中央 2 度。

144. 权利要求 141 的方法,通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计的眼睛中央区是中央四点的至少一点。

145. 用于评估测试化合物治疗视网膜疾病的效果的方法,其包括:

(i) 通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计检测或测量受试者眼睛中央区的第一温度,

(ii) 向受试者给药包含测试化合物的组合物,

(iii) 检测或测量第二温度,

(iv) 对比第一和第二温度,以及

(v) 当第二温度大于第一温度时,将测试化合物评估为对治疗视网膜变性有效,其中第一温度可以在第(ii)和第(iii)步之前和/或之后量得。

146. 用于改善视细胞功能的方法,其包括:对需要其的人类患者局部给药有效量的包含脂肪酸衍生物和药学上合适的赋形剂的眼用组合物,有效量的所述眼用组合物向眼后提供脂肪酸衍生物的增强的渗透性或持续释放,所述持续释放以眼后 AUC 值大于 3 ng/g hr 为特征。

147. 权利要求 146 的方法,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

148. 权利要求 146 的方法,其中所述 AUC 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 AUC 值。

149. 权利要求 146 的方法,其中所述 AUC 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 AUC 值。

150. 用于改善视细胞功能的方法,其包括:对需要其的人类患者局部给药有效量的包含脂肪酸衍生物和药学上合适的赋形剂的眼用组合物,所述眼用组合物向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放,所述持续释放以 $t_{1/2}$ 值大于 1hr 为特征。

151. 权利要求 150 的方法,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

152. 权利要求 151 的方法,其中所述 $t_{1/2}$ 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 $t_{1/2}$ 值。

153. 权利要求 151 的方法,其中所述 $t_{1/2}$ 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 $t_{1/2}$ 值。

154. 用于改善视细胞功能的方法,其包括:对需要其的人类患者局部给药有效量的包含脂肪酸衍生物和药学上合适的赋形剂的眼用组合物,所述眼用组合物向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放,所述持续释放以 C_{max} 值大于 2 ng/g 为特征。

155. 权利要求 154 的方法,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

156. 权利要求 155 的方法,其中所述 C_{max} 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 C_{max} 值。

157. 权利要求 155 的方法,其中所述 C_{max} 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 C_{max} 值。

158. 能够持续释放的眼用组合物,其包含:有效量的脂肪酸衍生物和药学上可接受的赋形剂,当向需要其的患者局部给药时所述组合物能够向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放,所述持续释放以 AUC 值大于 3 ng/g hr 为特征。

159. 权利要求 158 的眼用组合物,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

160. 权利要求 159 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 AUC 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 AUC 值为特征。

161. 权利要求 159 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 AUC 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 AUC 值为特征。

162. 权利要求 158 的眼用组合物,其中所述眼用组合物配制成高粘度制剂。

163. 权利要求 158 的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含乳化剂、吸收促进剂和增塑剂中的至少一种。

164. 能够持续释放的眼用组合物,其包含:有效量的脂肪酸衍生物和药学上可接受的

赋形剂,当向需要其的患者局部给药时所述组合物能够向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放,所述持续释放是以 $t_{1/2}$ 值大于 1 小时为特征。

165. 权利要求 164 的眼用组合物,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

166. 权利要求 165 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 $t_{1/2}$ 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 $t_{1/2}$ 值为特征。

167. 权利要求 165 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 AUC 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 $t_{1/2}$ 值为特征。

168. 权利要求 164 的眼用组合物,其中所述眼用组合物配制成高粘度制剂。

169. 权利要求 164 的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含乳化剂、吸收促进剂和增塑剂中的至少一种。

170. 能够持续释放的眼用组合物,其包含:有效量的脂肪酸衍生物和药学上可接受的赋形剂,当向需要其的患者局部给药时所述组合物能够向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放,所述持续释放是以 C_{max} 值大于 2 ng/g 为特征。

171. 权利要求 170 的眼用组合物,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

172. 权利要求 171 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 $t_{1/2}$ 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 C_{max} 值为特征。

173. 权利要求 171 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 AUC 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 C_{max} 值为特征。

174. 权利要求 170 的眼用组合物,其中所述眼用组合物配制成高粘度制剂。

175. 权利要求 170 的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含乳化剂、吸收促进剂和增塑剂中的至少一种。

176. 超过在如在临床试验实验中测试的注册制剂的每日两次每次一滴的剂量给药(“1 滴 BID 剂量给药”)的给药中递送或使用的乌诺前列酮异丙酯的药效学活性量的量的乌诺前列酮异丙酯在脉络膜、视网膜色素上皮或适于促进眼睛中神经保护的其它组织中的用途,其中前述的增加的任何方面可以通过下述因素中的一种或多种的增加来测量: C_{max} 、 C_{min} 、 $T_{1/2}$ 、AUC,其中这样的增加的量度或多个量度可以在 1 滴 BID 剂量给药所实现的任何治疗期(通过处于剂量之间的乌诺前列酮异丙酯的量超过实现治疗效果所必需的 C_{min} 的期间的这一段时间测量)的任何部分发生,或者在通过在单次剂量中给药更大量的乌诺前列酮异丙酯或通过扩大剂量的数目或通过持续的给药期释放剂量(例如通过持续输注、通过微脉冲输注、通过跨巩膜离子导入或通过从跨巩膜或植入的持续释放的递送制剂或装置中持续释放乌诺前列酮异丙酯)所实现的更长持续期的任何治疗期发生(上述全部在下文中称为“增加的剂量”)。

177. 用于计算机的程序,其包含:

(i) 用于致使第一存储器存储受试者眼睛中央区的第一温度的程序指令,所述第一温度通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计进行检测或测量;

(ii) 用于致使第二存储器存储受试者眼睛中央区的第二温度的程序指令,所述第二温度在向受试者给药包含测试化合物的组合物之后通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计进行确定或测量;

(iii) 用于致使处理工具计算和存储第一和第二温度之间的差异的程序指令;和

(iv) 用于致使处理工具基于所述差异评估测试化合物引起眼睛中央区的热力学改变的效果的程序指令 ;其中第一温度的确定或测量是在第二温度的确定或测量之前和 / 或之后进行的。

178. 权利要求 177 的程序,其中当第二温度大于第一温度时,将所述测试化合物评估为对治疗视网膜变性有效。

179. 用于评估测试化合物对眼血流量的效果的系统,其包含 :

(i) 用于存储受试者眼睛中央区的第一温度的工具,所述第一温度通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计进行检测或测量 ;

(ii) 用于存储受试者眼睛中央区的第二温度的工具,所述第二温度在向受试者给药包含测试化合物的组合物之后通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计进行确定或测量 ;

(iii) 用于计算和存储第一和第二温度之间的差异的工具 ;和

(iv) 用于基于所述差异评估测试化合物引起眼睛中央区的热力学改变的效果的工具 ;其中第一温度的确定或测量 (i) 是在第二温度的确定或测量之前和 / 或之后进行的。

180. 权利要求 179 的系统,其中当第二温度大于第一温度时,将所述测试化合物评估为对治疗视网膜变性有效。

181. 用于计算机的程序,其包含 :

用于致使计算机的存储器存储作为测量信息的通过 MP-1 微视野计和 / 或汉弗莱视野分析仪测量的受试者眼底中央区的视网膜敏感性的程序指令 ;和

用于致使计算机的评估工具处理存储的测量信息和评估受试者眼血流量的程序指令。

182. 用于评估受试者眼血流量的系统,其包含 :

用于存储作为测量信息的通过 MP-1 微视野计和 / 或汉弗莱视野分析仪测量的受试者眼底中央区的视网膜敏感性的工具 ;和

用于处理存储的评估信息和评估患者的眼血流量的工具。

治疗视网膜疾病的方法及眼用组合物

[0001] 发明背景。

发明领域

[0002] 本发明涉及用于使用脂肪酸衍生物治疗视网膜疾病的方法,以及包含所述脂肪酸衍生物的眼用组合物的用途。本发明还涉及用于使用脂肪酸衍生物改善患者的视细胞(视柱细胞和视锥细胞)的功能或视觉相关生活质量(QOL)的方法,以及包含所述脂肪酸衍生物的眼用组合物的用途。本发明进一步涉及基于视网膜敏感性和视觉相关生活质量(QOL)评估视网膜疾病的程序或系统。

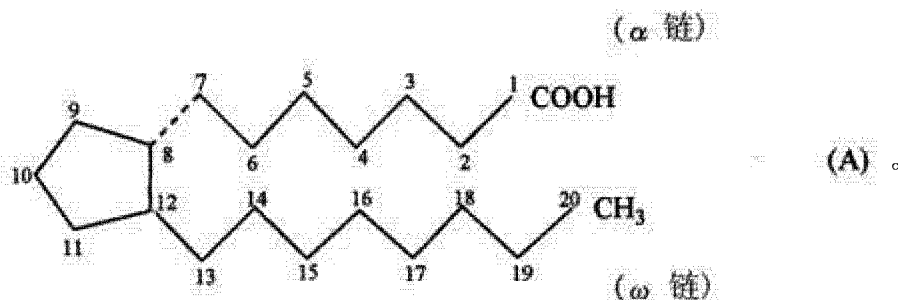
[0003] 相关技术的说明

视网膜是位于眼睛最内层的膜样组织,其对于视觉功能(诸如感受光)具有重要作用。视网膜分为10层,例如按由外到内的顺序形成视网膜色素层、神经上皮层、外界膜、外部颗粒层、外网层、内部颗粒层、内网层、节细胞层、神经纤维层和内界膜。来自外部世界的辐射在视网膜上的光从内界膜侧透射到视网膜层,并由位于神经上皮层上作为感光细胞的视细胞(视柱细胞和视锥细胞)接收。在视细胞中,光被转化成神经信号,且该信号通过视网膜中存在的各种神经细胞处理,最终将信息由位于视网膜表面(眼球中心侧)的神经节细胞通过视神经传送到脑中枢。视网膜的中心是一个最密切相关的区域,其看起来有点浅黄棕色,因此称为黄斑区。此外,黄斑的中央区提供有厚度约0.05 mm并且呈圆锥形凹陷的薄视网膜,因此被称为是成圆锥形的,并且是具有最佳视力的位点。作为视网膜感光受体的视锥(Pyramids)和视柱(rods)的分布不同。视锥在明亮的地方发挥功能并控制明视觉,且大量的视锥存在于从中央凹到黄斑区之间的范围内,当远离中央凹时视锥的密度降低。另一方面,大量的视柱细胞存在于视网膜周围从而围绕着黄斑区,并且在暗处发挥功能并控制暗视觉。

[0004] 一旦由于某些种类的因素导致视细胞(视柱细胞和视锥细胞)功能紊乱,就会对视力、视野等产生严重影响。一种引起视细胞功能紊乱单因素的实例包括中心性脉络膜视网膜炎、中心性脉络膜视网膜炎、高血压性视网膜炎、年龄相关黄斑变性、动脉硬化性视网膜炎、肾性视网膜炎、糖尿病性视网膜炎、视网膜动脉阻断、视网膜静脉闭塞、视网膜剥离、黄斑水肿、视网膜色素变性、早产儿视网膜炎、贫血性视网膜炎、白血病性视网膜炎、外伤导致的视网膜/脉络膜病症、视神经炎、乳头视网膜炎、眼内视神经炎、视神经视网膜炎、蛛网膜炎、脊髓炎、视神经萎缩(包括视神经萎缩相关疾病(如Leber遗传性视神经病变(包括Lever病(Lever's disease)))、缺血性视神经病、原发性视神经炎、青光眼性视神经病、视神经外伤等)、眼新血管形成(例如脉络膜新血管形成和视网膜新血管形成)或其它视网膜疾病(例如眼底疾病)。例如,视网膜色素变性是一种4000~8000人中有一例患者的遗传性疾病,也常发现有散发病例。组织学上,其是一种以视细胞功能紊乱为基础的疾病,其中紊乱从视柱开始直至视锥。该疾病是难治的疾病,起始于夜盲的临床症状,并且降低视网膜敏感性,从而引起视野收缩和视力下降,导致视力丧失。因此判定如果视网膜色素变性患者的视网膜敏感性(特别地黄斑区视网膜敏感性)得到了改善,则认为视细胞(视柱细胞和视锥

细胞)的功能本身得到了改善是可能的。

[0005] 脂肪酸衍生物是存在于人和其它哺乳动物的组织或器官中并且显示出广泛生理活性的有机羧酸类的成员。一些在自然中发现的脂肪酸衍生物具有作为其一般结构特征的如式(A)所示的前列腺烷酸骨架:



[0006] 另一方面,一些合成的前列腺素(PG)类似物具有修饰的骨架。基于五元环部分的结构特性,基本的PG类分为PGA类、PGB类、PGC类、PGD类、PGE类、PGF类、PGG类、PGH类、PGI类和PGJ类,并且根据碳链部分中不饱和键的数目和位置可以进一步分为以下三种类型。

[0007] 一型(下标为1):13, 14- 不饱和 -15-OH

二型(下标为2):5, 6- 和 13, 14- 双不饱和 -15-OH

三型(下标为3):5, 6-、13, 14- 和 17, 18- 三不饱和 -15-OH。

[0008] 进一步地,基于第9位羟基的构型,PGF类分为 α 型(其中羟基为 α -构型)和 β 型(其中羟基为 β -构型)。

[0009] 已知在前列腺烷酸骨架(15-酮型)的第15位具有氧代基,以及在第13位和14位之间具有单键并且在第15位具有氧代基(13, 14-二氢-15-酮型)的前列酮类(Prostones)是在基本的PG类代谢过程中通过酶促作用而天然产生的并且具有某些治疗作用的物质。前列酮类已被美国专利第5,073,569、5,534,547、5,225,439、5,166,174、5,428,062、5,380,709、5,886,034、6,265,440、5,106,869、5,221,763、5,591,887、5,770,759和5,739,161号所公开,这些参考文献的内容以参考的形式引入本文。

[0010] 已知一些脂肪酸衍生物作为在眼药领域中(例如用于降低眼内压或治疗青光眼)使用的药物。例如,(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-[(3R)-3-羟基-5-苯基戊基]环戊基]-5-庚烯酸(+)-异丙酯(通用名:拉坦前列素)、(5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-[(1E, 3R)-3-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]丁-1-烯基]环戊基]庚-5-烯酸异丙酯(通用名:曲伏前列素)、(5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-[(1E, 3S)-3-羟基-5-苯基戊-1-烯-1-基]环戊基]-N-乙基庚-5-烯酰胺(通用名:比马前列素)和(5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3, 3-二氟-4-苯氧基-1-丁烯基]-3, 5-二羟基环戊基]-5-庚烯酸1-甲基乙酯(通用名:他氟前列素)已经作为治疗青光眼和/或眼内高压的眼用溶液分别以适利达(Xalatan®)、速为坦(Travatan®)、卢美根(Lumigan®)和tapros®的名字上市。

[0011] 此外,也已知前列酮类可用于眼用领域,例如用于降低眼内压和治疗青光眼(参见美国专利5,001,153、5,151,444、5,166,178、5,194,429和5,236,907)、用于治疗白内障(参见美国专利5,212,324和5,686,487)、用于增加脉络膜血流量(参见美国专利5,221,690)、用于治疗视神经病症(参见美国专利5,773,471),这些参考文件的内容以参考

的形式引入本文。包含 (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]庚-5-烯酸(+)-异丙酯(通用名:乌诺前列酮异丙酯)的眼用溶液已经作为用于治疗青光眼和眼内高压的药物产品以 Rescula® 的名字上市。也已知乌诺前列酮异丙酯作为 BK 通道调节剂(*Biochimica et Biophysica Acta* 1768 (2007) 1083-1092)。本段引用的文献以参考的形式引入本文。

[0012] 在日本,报道了用乌诺前列酮异丙酯治疗视网膜色素变性患者的几项临床研究。例如日本临床眼科学第 50 次年会(The 50th Annual Congress of Japan Clinical Ophthalmology),1996;Arch Ophthalmol. vol. 120, 348-352, 2002;日本临床眼科学第 60 次年会(The 60th Annual Congress of Japan Clinical Ophthalmology), 2007;IOVS 2008 49 abstract 2185; IOVS 2009 50 abstract 989。Rescula® 是在日本批准用于治疗青光眼和眼内高压,包含 0.12 w/v 的乌诺前列酮异丙酯作为活性成分的眼用溶液,其使用说明为“在眼中滴入一滴,每日两次”。迄今为止,所有在日本视网膜色素变性患者中进行的临床研究都是根据批准用于治疗青光眼和眼内高压的 Rescula® 眼用溶液的给药方案(即在眼中滴入 1 滴包含 0.12w/v% 活性组分——乌诺前列酮异丙酯的眼用溶液,每日两次)进行的。另外,没有临床研究包括了用安慰剂眼用溶液进行治疗的患者,因此,仍未对乌诺前列酮异丙酯的实际的有效性进行评估。本段引用的文献以参考的形式引入本文。

[0013] 眼科疾病的最标准的治疗方法是向眼中滴入药物。然而,通常认为在滴入法中药物几乎不能迁移到诸如视网膜眼底组织,并且如过药物发生了迁移,也很难在所述组织中维持药物的浓度。为了向眼底中的组织递送药物,所述药物试图在玻璃体中给药或向眼筋膜囊(subtenon)给药(US20060286173A,该文件以参考的形式引入本文)。

[0014] 本发明公开的内容

本发明要解决的问题

本发明的目的是提供治疗视网膜疾病的包含脂肪酸衍生物的眼用组合物的新方法和新用途。本发明另一目的是提供改善视网膜疾病患者视细胞(视柱细胞和视锥细胞)的功能或改善患者的视觉相关生活质量(QOL)的包含脂肪酸衍生物的眼用组合物的新方法和新用途。

[0015] 发明概述

发明人已经发现当给药超过 60 μg 的乌诺前列酮异丙酯时(例如每天两次给药两滴 Rescula® 而不是每天两次给药一滴(即:12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 每滴 35 μl 或者 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 每滴 22 μl)),观察到了神经保护作用。如下文测试实施例 1 所描述,递送增加剂量的乌诺前列酮异丙酯提供了更高的视网膜敏感性,也提高了 AUC 值。增加了的剂量提高了以前制剂的有效药物代谢动力学或药效学,包括一个或多个改善的给药期间(dosing period);AUC 的增加;乌诺前列酮异丙酯在眼内和眼周,包括前段(例如表面和前房)、中段和后段(即视网膜脉络膜)的容积的增加和/或分布的改善;C_{max} 的提高;C_{min} 的提高;以及在眼液体(例如,房水、血液、组织间液、玻璃体液和细胞内液)中浓度的提高和/或分布的改善。

[0016] 为治疗视网膜变性和视网膜疾病,已有的教导通常具有“U”型的应答曲线,以至于只有高达某一点时才会改善结果和效果,并且该点之后,应答和效果下滑并通常具有神经毒性。例如,一氧化氮(“NO”)在低剂量时在神经传递和血管扩张中发挥有利的作用,而在较高浓度时,则牵涉中风、脱髓鞘及其它神经变性疾病的发病机理。R. N. Saha and K. Pahan,

Antioxidants & Redox Signaling, Vol. 8, No. 5 & 6, 929 (2006)。类似地,用于治疗眼科疾病的许多 NMDA 受体拮抗剂在较高剂量时诱导神经毒性(Wlaz et al., *Eur. J. Neurosci.* 1994; 6:1710-1719)。

[0017] 发明人令人惊讶地发现通过提高乌诺前列酮异丙酯的有效剂量,观察到了对神经元的功能提供保护的神经保护作用。因而,发现了细胞功能、细胞神经保护、细胞生存、细胞营养、细胞供氧、细胞废物排泄(例如视网膜向脉络膜)、眼内压降低、房水外流的容易性(为了降低眼内液体体积)以及血液和房水管流动势中一个或多个指标的改善。增加的剂量特别适用于治疗诸如青光眼、年龄相关黄斑变性(AMD)和视网膜色素变性的神经变性性眼科疾病。

[0018] 本发明涉及用脂肪酸衍生物治疗视网膜疾病的新方法,以及包含所述脂肪酸衍生物的药物组合物的新用途。特别地,本发明涉及权利要求中所述眼用组合物的方法和用途。

[0019] 本发明进一步提供基于视网膜敏感性和视觉相关生活质量(QOL)评估视网膜疾病的程序和系统。

[0020] 本申请提供如下:

(1) 包含脂肪酸衍生物的用于治疗患者的视网膜疾病的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

[0021] (2) (1) 的眼用组合物,其中所述的脂肪酸衍生物是乌诺前列酮异丙酯。

[0022] (3) (2) 的眼用组合物,其中乌诺前列酮异丙酯在所述组合物中的浓度为 0.15%。

[0023] (4) (1) 的眼用组合物,其中所述视网膜疾病是中心性脉络膜视网膜炎、中心性脉络膜视网膜炎、高血压性视网膜炎、年龄相关黄斑变性、动脉硬化性视网膜炎、肾性视网膜炎、糖尿病性视网膜炎、视网膜动脉阻断、视网膜静脉闭塞、视网膜剥离、黄斑水肿、视网膜色素变性、早产儿视网膜炎、贫血性视网膜炎、白血病性视网膜炎、外伤导致的脉络膜视网膜炎、视神经炎、乳头视网膜炎、眼内视神经炎、视神经视网膜炎、蛛网膜炎、脊髓炎、眼新血管形成或视神经萎缩。

[0024] (5) (4) 的眼用组合物,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0025] (6) 用于在需要其的患者中治疗视网膜疾病的方法,其包括一次将至少两滴包含脂肪酸衍生物的眼用组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

[0026] (7) 脂肪酸衍生物在制备用于治疗患者视网膜疾病的眼用组合物中的用途,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

[0027] (8) 用于改善视柱细胞功能和 / 或视锥细胞功能的眼用组合物,其包含作为活性组分的脂肪酸衍生物。

[0028] (9) (8) 的眼用组合物,其中视柱细胞功能和 / 或视锥细胞功能由视网膜敏感性来表示。

[0029] (10) (9) 的眼用组合物,其中视网膜敏感性是用微视野计 MP-1 确定的眼底中央 2 度的敏感性。

[0030] (11) 包含脂肪酸衍生物的用于改善患者视柱细胞功能和 / 或视锥细胞功能的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

[0031] (12) 包含作为用于改善视细胞功能的活性成分的脂肪酸衍生物的眼用组合物。

[0032] (13) (12) 的眼用组合物,其中视细胞功能由视网膜敏感性来表示。

[0033] (14) (13) 的眼用组合物,其中视网膜敏感性使用汉弗莱(Humphrey)视野分析仪的中央 10-2 SITA 标准程序来确定。

[0034] (15) 包含脂肪酸衍生物的用于改善患者视细胞功能的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

[0035] (16) 包含作为用于改善受试者的视觉相关生活质量(QOL)的活性成分的脂肪酸衍生物的眼用组合物。

[0036] (17) (16) 的眼用组合物,其中视觉相关 QOL 用 25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25)来评估。

[0037] (18) (17) 的眼用组合物,其中视觉相关 QOL 用 NEI VFQ-25 的关于视觉相关社会功能(SF)的亚类来评估。

[0038] (19) (16) 的眼用组合物,其中所述受试者是视网膜疾病患者。

[0039] (20) (19) 的眼用组合物,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0040] (21) 包含脂肪酸衍生物的用于改善受试者的视觉相关生活质量(QOL)的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

[0041] (22) (14) 的眼用组合物,其中视网膜敏感性是用汉弗莱视野计确定的眼底中央 2 度的视网膜敏感性。

[0042] (23) (1) 的眼用组合物,其中所述组合物包含作为活性成分的脂肪酸衍生物和硼酸和 / 或其盐,用于治疗视网膜疾病。

[0043] (24) (1) 的眼用组合物,其中所述组合物包含作为活性成分的脂肪酸衍生物和依地酸和 / 或其盐,并用于治疗视网膜疾病。

[0044] (25) (1) 的眼用组合物,其中所述组合物包含作为活性成分的脂肪酸衍生物和多糖,并用于治疗视网膜疾病。

[0045] (26) 包含改善视功能的化合物的用于治疗患者的视网膜疾病的眼用组合物,其特征在于一次将至少两滴所述组合物滴入到患者的眼睛中,每日至少两次。

[0046] (27) 用于眼局部给药的治疗人类患者的视网膜疾病的剂量单位,其包含有效量的乌诺前列酮异丙酯和药学上合适的赋形剂,其中每日将至少三滴所述剂量单位给药于患者的眼睛。

[0047] (28) (27) 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以至少 0.15 w/v% 的浓度存在。

[0048] (29) (27) 的剂量单位,其中每日将至少四滴所述剂量单位给药于患者的眼睛。

[0049] (30) (27) 的剂量单位,其中每一次给药将至少两滴所述剂量单位给药于患者的眼睛,每日两次。

[0050] (31) (27) 的剂量单位,其中所述剂量单位基本上不包含苯扎氯铵。

[0051] (32) (27) 的剂量单位,其中所述剂量单位配制成用于单次使用的无菌单位剂量制剂。

[0052] (33) (27) 的剂量单位,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0053] (34) 用于眼局部给药的改善人类患者的视细胞功能的剂量单位,其包含有效量的乌诺前列酮异丙酯和药学上合适的赋形剂,其中每日将至少三滴所述剂量单位给药于患者的眼睛。

[0054] (35) 用于眼局部给药的治疗人类患者视网膜变性的剂量单位,其包含有效量的

乌诺前列酮异丙酯和药学上合适的赋形剂,其中每天将至少约 72 微克的乌诺前列酮异丙酯给药于患者的眼睛。

[0055] (36) (35) 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以每天至少约 90 微克的量给药于患者的眼睛。

[0056] (37) (35) 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以每天至少约 120 微克的量给药于患者的眼睛。

[0057] (38) (35) 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以每天至少约 180 微克的量给药于患者的眼睛。

[0058] (39) (35) 的剂量单位,其中所述剂量单位基本上不包含苯扎氯铵。

[0059] (40) (35) 的剂量单位,其中所述剂量单位配制成为用于单次使用的无菌单位剂量制剂。

[0060] (41) (35) 的剂量单位,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0061] (42) 用于眼局部给药的改善人类患者视细胞功能的剂量单位,其包含有效量的乌诺前列酮异丙酯和药学上合适的赋形剂,其中每日将至少约 72 微克的乌诺前列酮异丙酯给药于患者的眼睛。

[0062] (43) 用于眼局部给药的治疗人类患者视网膜疾病的眼用组合物,其中每日将至少三滴所述组合物给药于患者的眼睛。

[0063] (44) (43) 的组合物,其中所述组合物包含 (i) 作为活性成分的脂肪酸衍生物和 (ii) 药学上合适的赋形剂。

[0064] (45) (44) 的组合物,其中所述脂肪酸衍生物是乌诺前列酮异丙酯。

[0065] (46) (45) 的组合物,其中乌诺前列酮异丙酯以至少 0.15 w/v% 的浓度存在。

[0066] (47) (43) 的组合物,其中每日将至少四滴所述组合物给药于患者。

[0067] (48) (43) 的组合物,其中每一次给药将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛,每日两次。

[0068] (49) (43) 的组合物,其中每一次给药将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛,每滴之间至少间隔 5 分钟,每日两次。

[0069] (50) (44) 的组合物,其中所述组合物基本上不包含苯扎氯铵。

[0070] (51) (43) 的组合物,其中所述组合物配制成为用于单次使用的无菌单位剂量制剂。

[0071] (52) (43) 的组合物,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0072] (53) 用于眼局部给药的改善人类患者视细胞功能的眼用组合物,其中每日将至少三滴所述组合物给药于患者的眼睛。

[0073] (54) 用于在需要治疗视网膜疾病的人类患者中治疗视网膜疾病的方法,所述方法包括每日将至少三滴包含有效量的活性成分的眼用组合物局部给药于患者的眼睛。

[0074] (55) (54) 的方法,其中所述组合物包含 (i) 作为活性成分的脂肪酸衍生物和 (ii) 药学上合适的赋形剂。

[0075] (56) (55) 的方法,其中所述脂肪酸衍生物是乌诺前列酮异丙酯。

[0076] (57) (56) 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以至少 0.15 w/v% 的浓度存在于所述眼用组合物中。

[0077] (58) (54) 的方法,其中每日将至少四滴所述组合物给药于患者的眼睛。

[0078] (59) (54) 的方法,其中每一次给药将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛,每日两次。

[0079] (60) (54) 的方法,其中每一次给药将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛,每滴之间至少间隔 5 分钟,每日两次。

[0080] (61) (55) 的方法,其中所述组合物基本上不包含苯扎氯铵。

[0081] (62) (54) 的方法,其中所述组合物配制成用于单次使用的无菌单位剂量制剂。

[0082] (63) (54) 的方法,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0083] (64) 用于在需要改善视细胞功能的人类患者中改善视细胞功能的方法,所述方法包括每日将至少三滴包含有效量的活性成分的眼用组合物局部给药于患者的眼睛。

[0084] (65) 用于在需要治疗视网膜疾病的人类患者中治疗视网膜疾病的方法,所述方法包括将包含 (i) 有效量的乌诺前列酮异丙酯和 (ii) 药学上合适的赋形剂的剂量单位给药于患者,其中每日将至少约 72 微克的乌诺前列酮异丙酯局部给药于患者的眼睛。

[0085] (66) (65) 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以每日至少约 90 微克的量给药。

[0086] (67) (65) 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以每日至少约 120 微克的量给药。

[0087] (68) (65) 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以每日至少约 180 微克的量给药。

[0088] (69) (65) 的方法,其中所述剂量单位基本上不包含苯扎氯铵。

[0089] (70) (65) 的方法,其中所述剂量单位配制成用于单次使用的无菌单位剂量制剂。

[0090] (71) (65) 的方法,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0091] (72) 用于在需要改善视细胞功能的人类患者中改善视细胞功能的方法,所述方法包括将包含 (i) 有效量的乌诺前列酮异丙酯和 (ii) 药学上合适的赋形剂的剂量单位给药于患者,其中每日将至少约 72 微克的乌诺前列酮异丙酯局部给药于患者的眼睛。

[0092] (73) 用于向人眼后部提供包含脂肪酸衍生物和药学上可接受的载体的眼用组合物的持续释放的方法,其包括向需要其的患者的眼睛局部给药有效量的眼用组合物,其中所述方法恢复或维持昼间(diurnal)眼部自主功能。

[0093] (74) (73) 的方法,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

[0094] (75) 用于向人眼后部提供包含脂肪酸衍生物和药学上可接受的载体的眼用组合物的活性成分的持续释放而不引起角膜损伤的方法,其包括向需要其的患者的眼睛局部给药有效量的眼用组合物,其中所述方法恢复或维持昼间眼部自主功能。

[0095] (76) (75) 的方法,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

[0096] (77) (27) 的剂量单位,其中乌诺前列酮异丙酯以至少约 0.18w/v% 的浓度存在。

[0097] (78) (45) 的组合物,其中乌诺前列酮异丙酯以至少约 0.18w/v% 的浓度存在。

[0098] (79) (56) 的方法,其中乌诺前列酮异丙酯以至少约 0.18w/v% 的浓度存在。

[0099] (80) (74) 和 (76) 任一项的方法,其中所述脂肪酸衍生物包含以至少约 0.18w/v% 的浓度存在的乌诺前列酮异丙酯。

[0100] (81) 用于眼局部给药的治疗人类患者的视网膜疾病的眼用组合物,其中每一次将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛。

[0101] (82) 用于眼局部给药的改善人类患者视细胞功能的眼用组合物,其中每一次将至少两滴所述组合物给药于患者的眼睛。

[0102] (83) 用于在需要治疗视网膜疾病的人类患者中治疗视网膜疾病的方法,所述方

法包括每一次将至少两滴包含有效量的活性成分的眼用组合物局部给药于患者的眼睛局部。

[0103] (84) 用于在需要改善视细胞功能的人类患者中改善视细胞功能的方法,所述方法包括每一次将至少两滴包含有效量的活性成分的眼用组合物局部给药于患者的眼睛。

[0104] (85) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述赋形剂基本上不包含苯扎氯铵。

[0105] (86) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述组合物为眼用溶液的形式。

[0106] (87) (86) 的方法,其中所述眼用溶液对患者的眼睛每日至少给药三滴。

[0107] (88) (86) 的方法,其中所述眼用溶液对患者的眼睛每日至少给药四滴。

[0108] (89) (86) 的方法,其中所述眼用溶液对患者的眼睛每次至少给药两滴,每日两次。

[0109] (90) (86) 的方法,其中所述眼用溶液对患者的眼睛每次至少给药两滴,每滴之间至少间隔 5 分钟,每日两次。

[0110] (91) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述组合物为眼膏的形式。

[0111] (92) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述组合物通过注射给药。

[0112] (93) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述组合物通过眼科泵给药。

[0113] (94) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述组合物通过接触镜的方式给药。

[0114] (95) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述方法治疗视网膜色素变性、糖尿病性视网膜炎和糖尿病性视网膜病中的至少一种。

[0115] (96) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中局部给药的步骤包括使用纤维素透镜 (cellulose lens)、微泵、结膜泵、注射器、可移植装置、凝胶胶囊 (gel capsule)、贴剂 (patch) 等中的至少一种。

[0116] (97) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述眼用组合物包含高粘度制剂和凝胶中的至少一种。

[0117] (98) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述眼用组合物包含乳化剂、吸收促进剂和增塑剂中的至少一种。

[0118] (99) (73) 和 (75) 任一项的方法,其中所述眼用组合物向 RPE 细胞提供乌诺前列酮异丙酯的持续释放。

[0119] (100) 以递送增加的剂量的任何方式给药作为物质的组合物的乌诺前列酮异丙酯的任何制剂、用途、系统或装置。

[0120] (101) 向需要治疗神经变性病眼科疾病的患者给药增加的剂量的乌诺前列酮异丙酯。

[0121] (102) 在人类试验中证明具有可接受的治疗指数的内皮素拮抗剂在治疗神经变性病眼科疾病中的用途。

[0122] (103) 在人类试验中证明具有可接受的治疗指数的微血管循环增强剂在治疗神经变性病眼科疾病中的用途。

[0123] (104) 在人类试验中证明具有可接受的治疗指数的 BK 通道调节剂在治疗神经变性病眼科疾病的用途。

[0124] (105) 用于诊断和评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的方法,其包括由汉弗莱视野测试确定受试者的视网膜敏感性,以及基于确定的视网膜敏

感性诊断或评估视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度。

[0125] (106) (105) 的方法,其中视网膜敏感性通过跨越眼底中央区的汉弗莱视野测试来确定。

[0126] (107) (106) 的方法,其中确定眼底的中央 2 度的视网膜敏感性。

[0127] (108) 用于诊断和评估受试者视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的方法,其包括由 MP-1 微视野计确定受试者的跨越眼底中央区的视网膜敏感性,以及基于确定的视网膜敏感性诊断或评估视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度。

[0128] (109) (108) 的方法,其中确定眼底的中央 2 度的视网膜敏感性。

[0129] (110) 用于诊断和评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的方法,其包括评估受试者的视觉相关生活质量(QOL)。

[0130] (111) (110) 的方法,其中视觉相关 QOL 采用“25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25)”来评估。

[0131] (112) (111) 的方法,其中视觉相关 QOL 采用 NEI VFQ-25 的关于视觉相关社会功能(SF)的亚类来评估。

[0132] (113) (110) 的方法,其中受试者是视网膜疾病患者。

[0133] (114) (105)-(113) 任一项的方法,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0134] (115) 用于计算机的程序,其包含:

用于致使计算机的存储器储存作为测量信息的通过 MP-1 微视野计和 / 或汉弗莱视野分析仪测量的受试者眼底中央区的视网膜敏感性的程序指令;和

用于致使计算机的评估工具处理存储的测量信息和评估受试者视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的程序指令。

[0135] (116) (115) 的程序,其中测量信息包含眼底中央 10 度的视网膜敏感性。

[0136] (117) (115) 的程序,其中测量信息包含眼底中央 2 度的视网膜敏感性。

[0137] (118) 使计算机发挥如下功能的程序:

用于存储作为评估信息的受试者视觉相关生活质量(QOL)的工具,以及用于处理存储的评估信息和评估受试者视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的工具,从而评估受试者视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度。

[0138] (119) (118) 的程序,其中视觉相关 QOL 采用“25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25)”来评估。

[0139] (120) (118) 的程序,其中视觉相关 QOL 采用 NEI VFQ-25 的关于视觉相关社会功能(SF)的亚类来评估。

[0140] (121) (118) 的程序,其中所述受试者是视网膜疾病患者。

[0141] (122) (115)-(121) 任一项的程序,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0142] (123) 用于评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的系统,其包含:

用于储存作为测量信息的通过 MP-1 微视野计和 / 或汉弗莱视野分析仪测量的受试者的眼底中央区的视网膜敏感性的工具;和

用于处理存储的测量信息和评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的工具。

[0143] (124) (123) 的系统,其中测量信息包含眼底中央 10 度的视网膜敏感性。

[0144] (125) (123) 的系统,其中测量信息包含眼底中央 2 度的视网膜敏感性。

[0145] (126) 用于评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的系统,其包含:

用于存储作为评估信息的受试者的视觉相关生活质量(QOL)的工具;

用于处理存储的评估信息和评估受试者的视网膜疾病的存在或不存在、严重度或改善程度的工具。

[0146] (127) (126) 的系统,其中视觉相关 QOL 采用“25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25)”来评估。

[0147] (128) (127) 的系统,其中视觉相关 QOL 采用 NEI VFQ-25 的关于视觉相关社会功能(SF)的亚类来评估。

[0148] (129) (126) 的系统,其中所述受试者是视网膜疾病患者。

[0149] (130) (123)-(129) 任一项的系统,其中所述视网膜疾病是视网膜色素变性。

[0150] (131) 包含脂肪酸衍生物的用于治疗患者的视网膜疾病的药物组合物,其给药于患者以至于所述脂肪酸衍生物的游离羧酸代谢产物的血浆浓度为 1ng/ml 或更高。

[0151] (132) (131) 的药物组合物,其中所述脂肪酸衍生物是乌诺前列酮异丙酯。

[0152] (133) 用于治疗患者的视网膜疾病的方法,其包括将包含脂肪酸衍生物的药物组合物给药于患者以至于所述脂肪酸衍生物的游离羧酸代谢产物的血浆浓度为 1ng/ml 或更高。

[0153] (134) 脂肪酸衍生物在制备用于治疗患者的视网膜疾病的药物组合物中的用途,其特征在于将所述组合物给药于患者以至于所述脂肪酸衍生物的游离羧酸代谢产物的血浆浓度为 1ng/ml 或更高。

[0154] (135) 包含脂肪酸衍生物的用于改善患者的视细胞功能的药物组合物,其给药于患者以至于所述脂肪酸衍生物的游离羧酸代谢产物的血浆浓度为 1ng/ml 或更高。

[0155] (136) 用于检测或测量受试者眼血流量的方法,其包括通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计检测或测量受试者眼睛中央区的温度的步骤。

[0156] (137) (136) 的方法,通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计的眼睛中央区是中央 2 度。

[0157] (138) (136) 的方法,通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计的眼睛中央区是中间 4 点中的至少 1 点。

[0158] (139) (136) 的方法,眼血流量是眼底血流量。

[0159] (140) (139) 的方法,眼底血流量是视网膜血流量或脉络膜血流量。

[0160] (141) 用于通过汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计评估测试化合物在受试者眼睛中央区引起热力学改变的效果的方法,其包括:

(i) 通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计检测或测量受试者眼睛中央区的第一温度,

(ii) 向受试者给药包含测试化合物的组合物,

(iii) 通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计检测或测量受试者眼睛中央区的第二温度,

(iv) 对比第一和第二温度, 以及

(v) 当第二温度大于第一温度时, 将测试化合物评估为对治疗视网膜变性有效, 其中第一温度可以在第 (ii) 步和第 (iii) 步之前和 / 或之后量得。

[0161] (142) (141) 的方法, 其中红外热显影是红外成像热显影。

[0162] (143) (141) 的方法, 通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计的眼睛中央区是中央 2 度。

[0163] (144) (141) 的方法, 通过汉弗莱视野计或 MP-1 微视野计的眼睛中央区是中央四点中的至少一点。

[0164] (145) 用于评估测试化合物治疗视网膜疾病的效果的方法, 其包括:

(i) 通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计检测或测量受试者眼睛中央区的第一温度,

(ii) 向受试者给药包含测试化合物的组合物,

(iii) 通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计检测或测量受试者眼睛中央区的第二温度,

(iv) 对比第一和第二温度, 以及

(v) 当第二温度大于第一温度时, 将测试化合物评估为对治疗视网膜变性有效, 其中第一温度可以在第 (ii) 步和第 (iii) 步之前和 / 或之后量得。

[0165] (146) 用于改善视细胞功能的方法, 其包括: 对需要其的人类患者局部给药有效量的包含脂肪酸衍生物和药学上合适的赋形剂的眼用组合物, 有效量的所述眼用组合物向眼后提供脂肪酸衍生物的增强的渗透性或持续释放, 所述持续释放以眼后 AUC 值大于 3 ng/g hr 为特征。

[0166] (147) (146) 的方法, 其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

[0167] (148) (146) 的方法, 其中所述 AUC 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 AUC 值。

[0168] (149) (146) 的方法, 其中所述 AUC 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 AUC 值。

[0169] (150) 用于改善视细胞功能的方法, 其包括: 对需要其的人类患者局部给药有效量的包含脂肪酸衍生物和药学上合适的赋形剂的眼用组合物, 所述眼用组合物向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放, 所述持续释放以 $t_{1/2}$ 值大于 1hr 为特征。

[0170] (151) (150) 的方法, 其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

[0171] (152) (151) 的方法, 其中所述 $t_{1/2}$ 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 $t_{1/2}$ 值。

[0172] (153) (151) 的方法, 其中所述 $t_{1/2}$ 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 $t_{1/2}$ 值。

[0173] (154) 用于改善视细胞功能的方法, 其包括: 对需要其的人类患者局部给药有效量的包含脂肪酸衍生物和药学上合适的赋形剂的眼用组合物, 所述眼用组合物向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放, 所述持续释放以 C_{max} 值大于 2 ng/g 为特征。

[0174] (155) (154) 的方法, 其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

[0175] (156) (155) 的方法, 其中所述 C_{max} 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙

酯 BID 的 C_{max} 值。

[0176] (157) (155) 的方法,其中所述 C_{max} 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 C_{max} 值。

[0177] (158) 能够持续释放的眼用组合物,其包含:有效量的脂肪酸衍生物和药学上可接受的赋形剂,当向需要其的患者局部给药时所述组合物能够向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放,所述持续释放以 AUC 值大于 3 ng/g hr 为特征。

[0178] (159) (158) 的眼用组合物,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

[0179] (160) (159) 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 AUC 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 AUC 值为特征。

[0180] (161) (159) 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 AUC 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 AUC 值为特征。

[0181] (162) (158) 的眼用组合物,其中所述眼用组合物配制成高粘度制剂。

[0182] (163) (158) 的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含乳化剂、吸收促进剂和增塑剂中的至少一种。

[0183] (164) 能够持续释放的眼用组合物,其包含:有效量的脂肪酸衍生物和药学上可接受的赋形剂,当向需要其的患者局部给药时所述组合物能够向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放,所述持续释放是以 $t_{1/2}$ 值大于 1 小时为特征。

[0184] (165) (164) 的眼用组合物,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

[0185] (166) (165) 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 $t_{1/2}$ 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 $t_{1/2}$ 值为特征。

[0186] (167) (165) 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 AUC 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 $t_{1/2}$ 值为特征。

[0187] (168) (164) 的眼用组合物,其中所述眼用组合物配制成高粘度制剂。

[0188] (169) (164) 的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含乳化剂、吸收促进剂和增塑剂中的至少一种。

[0189] (170) 能够持续释放的眼用组合物,其包含:有效量的脂肪酸衍生物和药学上可接受的赋形剂,当向需要其的患者局部给药时所述组合物能够向眼后提供脂肪酸衍生物的持续释放,所述持续释放是以 C_{max} 值大于 2 ng/g 为特征。

[0190] (171) (170) 的眼用组合物,其中所述脂肪酸衍生物包含乌诺前列酮异丙酯。

[0191] (172) (171) 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 $t_{1/2}$ 值大于给药两滴 0.12 w/v% 乌诺前列酮异丙酯 BID 的 C_{max} 值为特征。

[0192] (173) (171) 的眼用组合物,其中所述持续释放是以 AUC 值大于 24 小时中给药少于 72 微克的乌诺前列酮异丙酯的 C_{max} 值为特征。

[0193] (174) (170) 的眼用组合物,其中所述眼用组合物配制成高粘度制剂。

[0194] (175) (170) 的眼用组合物,其中所述眼用组合物进一步包含乳化剂、吸收促进剂和增塑剂中的至少一种。

[0195] (176) 超过在如在临床试验实验(Clinical Trial Experiment)中测试的注册制剂的每日两次每次一滴的剂量给药(“1 滴 BID 剂量给药”)的给药中递送或使用的乌诺前列酮异丙酯的药效学活性量的量的乌诺前列酮异丙酯在脉络膜、视网膜色素上皮或适于促进

眼睛中神经保护的其它组织中的用途，其中前述的增加的任何方面可以通过下述因素中的一种或多种的增加来测量： C_{max} 、 C_{min} 、 $T_{1/2}$ 、AUC，其中这样的增加的量度或多个量度可以在 1 滴 BID 剂量给药所实现的任何治疗期（通过处于剂量之间的乌诺前列酮异丙酯的量超过实现治疗效果所必需的 C_{min} 的期间的这一段时间测量）的任何部分发生，或者在通过在单次剂量中给药更大量的乌诺前列酮异丙酯或通过扩大剂量的数目或通过持续的给药期释放剂量（例如通过持续输注、通过微脉冲输注、通过跨巩膜离子导入或通过从跨巩膜或植入的持续释放的递送制剂或装置中持续释放乌诺前列酮异丙酯）所实现的更长持续期的任何治疗期发生（上述全部在下文中称为“增加的剂量”）。

[0196] (177) 用于计算机的计算机程序，其包含：

(i) 用于致使第一存储工具存储受试者眼睛中央区的第一温度的程序指令，所述第一温度通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计进行检测或测量；

(ii) 用于致使第二存储工具存储受试者眼睛中央区的第二温度的程序指令，所述第二温度在向受试者给药包含测试化合物的组合物之后通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计进行确定或测量；

(iii) 用于致使处理工具计算和存储第一和第二温度之间的差异的程序指令；
和

(iv) 用于致使处理工具基于所述差异评估测试化合物引起眼睛中央区的热力学改变的效果的程序指令；其中第一温度的确定或测量是在第二温度的确定或测量之前和 / 或之后进行的。

[0197] (178) (177) 的程序，其中当第二温度大于第一温度时，将所述测试化合物评估为对治疗视网膜变性有效。

[0198] (179) 用于评估测试化合物对眼血流量的效果的系统，其包含：

(i) 用于存储受试者眼睛中央区的第一温度的工具，所述第一温度通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计进行检测或测量；

(ii) 用于存储受试者眼睛中央区的第二温度的工具，所述第二温度在向受试者给药包含测试化合物的组合物之后通过使用红外热显影的汉弗莱视野分析仪或 MP-1 微视野计进行确定或测量；

(iii) 用于计算和存储第一和第二温度之间的差异的工具；和

(iv) 用于基于所述差异评估测试化合物引起眼睛中央区的热力学改变的效果的工具；其中第一温度的确定或测量 (i) 是在第二温度的确定或测量之前和 / 或之后进行的。

[0199] (180) (179) 的系统，其中当第二温度大于第一温度时，将所述测试化合物评估为对治疗视网膜变性有效。

[0200] (181) 用于计算机的程序，其包含：

用于致使计算机的存储器存储作为测量信息的通过 MP-1 微视野计和 / 或汉弗莱视野分析仪测量的受试者眼底中央区的视网膜敏感性的程序指令；和

用于致使计算机的评估工具处理存储的测量信息和评估受试者眼血流量的程序指令。

[0201] (182) 用于评估受试者眼血流量的系统，其包含：

用于存储作为测量信息的通过 MP-1 微视野计和 / 或汉弗莱视野分析仪测量的受试者

眼底中央区的视网膜敏感性的工具 ;和

用于处理存储的评估信息和评估患者的眼血流量的工具。

[0202] 附图简要说明

本发明通过详细说明和附图将会得到更充分的理解,其中 :

图 1 为示出测试实施例 1 中观察到的随时间变化的汉弗莱 MD 值的变化的图。(汉弗莱 MD 值的变化值 [dB] 的转变)。图中所示的“变化值”表示来自治疗前观察到的值的变化。视网膜色素变性患者接受了 0.15% 的乌诺前列酮异丙酯眼用溶液或安慰剂,每日两次。

每一次 2 滴组,■每一次 1 滴组,和▲安慰剂组 ;

图 2 为示出了在 24 周的治疗后 VFQ-25 分量表“视觉相关社会功能”的变化的图。(VFQ-25 分量表“视觉相关社会功能”的变化值(24 周后)的组间比较)。图中所示的“变化值”表示来自治疗前确定的值的变化 ;

图 3 为示出了在 24 周的治疗后 VFQ-25 总得分的变化的图。(VFQ25 总得分的变化值(24 周后)的组间比较)。图中所示的“变化值”表示来自治疗前确定的值的变化 ;

图 4 为示出了 MP-1 中央 2 度视网膜敏感性的值的图。(MP-1 中央 2 度视网膜敏感性的变化值的转变)。图中所示的“变化值”表示来自治疗前确定的值的变化 ;

图 5 的为示出了通过 MP-1 在中央 2 度(4 个点)观察到的视网膜敏感性的变化的平均值的图。(通过 MP-1 在中央 2 度(4 个点)的平均视网膜敏感性)。图中所示的“变化值”表示来自治疗前确定的值的变化 ;

图 6 为根据本发明的用于评估视网膜疾病的系统的框图 ;和

图 7 为根据本发明的用于评估视网膜疾病的程序流程。

[0203] 本发明详细说明

当本文所用的脂肪酸衍生物具有前列腺烷酸骨架时,本文所用的脂肪酸衍生物的命名法是基于上述式(A)所表示的前列腺烷酸的编号系统。

[0204] 式(A)展示了 C-20 脂肪酸衍生物的基本骨架,但本发明不仅局限于碳原子数目相同的那些。在式(A)中,构成脂肪酸衍生物基本骨架的碳原子的计数是从羧酸开始的(计为 1),按照朝 5 元环的方向将 α -链中的碳原子计为 2 到 7,将环中的那些计为 8 到 12,并将 ω -链中的那些计为 13 到 20。当 α -链中的碳原子数目减少时,计数从第 2 位开始依次删除 ;当 α -链中的碳原子数目增加时,该化合物被命名为在 2 位(代替羧基(C-1))具有各自取代基的取代化合物。类似地,当 ω -链中碳原子的数目减少时,计数从第 20 位开始依次删除 ;并且当 ω -链中碳原子的数目增加时,位于第 21 位及其后的碳原子被命名为第 20 位上的取代基。如无另有说明,所述化合物的立体化学与上述式(A)相同。

[0205] 一般来说,PGD、PGE 和 PGF 中的每个表示在第 9 位和 / 或第 11 位具有羟基的脂肪酸衍生物,但在本说明书中它们也包括在第 9 位和 / 或第 11 位具有除了羟基以外的其它取代基的那些。这样的化合物指的是 9-脱氧-9-取代的脂肪酸衍生物或 11-脱氧-11-取代的脂肪酸衍生物。在所述羟基的位置用氢代替的脂肪酸衍生物简单地命名为 9-或 11-脱氧脂肪酸衍生物。

[0206] 如上所述,脂肪酸衍生物的命名法是以前列腺烷酸的骨架为基础的。当所述化合物具有与基本的 PG 相似的部分结构时,也可以使用“PG”的缩写。因此, α -链延长两个碳原子,也就是在 α -链中具有 9 个碳原子的脂肪酸衍生物被命名为 2-脱羧-2-(2-羧乙基)-PG

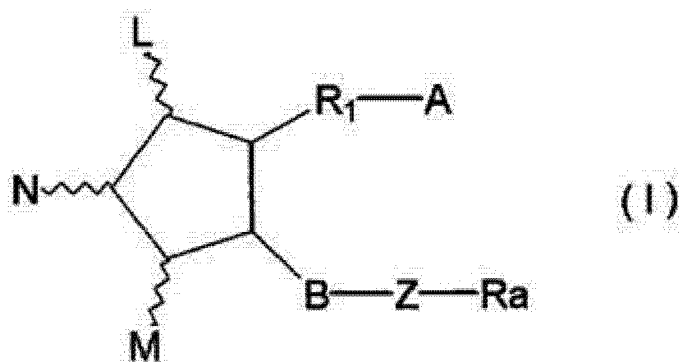
化合物。类似地, α -链中具有 11 个碳原子的脂肪酸衍生物被命名为 2-脱羧-2-(4-羧丁基)-PG 化合物。进而, ω -链延长两个碳原子, 也就是在 ω -链中具有 10 个碳原子的脂肪酸衍生物被命名为 20-乙基-PG 化合物。然而, 这些化合物也可以根据 IUPAC 命名法进行命名。

[0207] 包括上述脂肪酸衍生物的取代化合物或衍生物类似物的实例包括 α 链末端羧基酯化的脂肪酸衍生物; α 链延长的脂肪酸衍生物, 其生理学上可接受的盐, 在第 2 位和第 3 位之间具有双键或第 5 位和第 6 位之间具有三键的脂肪酸衍生物; 在第 3、5、6、16、17、18、19 和 / 或 20 位(多个位置)的碳原子(多个碳原子)上具有取代基(多个取代基)的脂肪酸衍生物; 以及第 9 和 / 或 11 位上以低级烷基或羟基(低级)烷基代替羟基的脂肪酸衍生物。

[0208] 根据本发明, 在第 3、17、18 和 / 或 19 位(多个位置)碳原子上的优选取代包括具有 1-4 个碳原子的烷基, 特别是甲基和乙基。在第 16 位碳原子上的优选取代基包括诸如甲基和乙基的低级烷基、羟基、诸如氯和氟的卤素原子, 以及诸如三氟甲基苯氧基的芳氧基。在第 17 位碳原子上的优选取代基包括诸如甲基和乙基的低级烷基、羟基、诸如氯和氟的卤素原子, 以及诸如三氟甲基苯氧基的芳氧基。在第 20 位碳原子上的优选取代基包括饱和的或不饱和的低级烷基(例如 C_{1-4} 烷基)、低级烷氧基(例如 C_{1-4} 烷氧基), 以及低级烷氧基烷基(例如 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基)。在第 5 位碳原子上的优选取代基包括诸如氯和氟的卤素原子。在第 6 位碳原子上的优选取代基包括形成羰基的氧代基。在第 9 位和第 11 位碳原子上具有羟基、低级烷基或羟基(低级)烷基取代基的 PG 类的立体化学可以是 α 、 β 或其混合物。

[0209] 进而, 上述类似物或衍生物的 ω -链可以比基本的 PG 类的 ω -链更短, 并且在截短的 ω -链末端具有诸如烷氧基、环烷基、环烷基氧基、苯氧基和苯基的取代基。

[0210] 本申请中使用的脂肪酸衍生物由式 (I) 所表示:

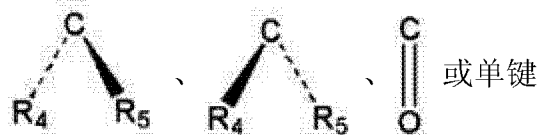


其中 L、M 和 N 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰基氧基或氧代, 其中 L 和 M 中的至少一个是除 H 以外的基团并且五元环可以具有至少一个双键;

A 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ 或其功能性衍生物;

B 是单键、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 或 $-CH_2-C\equiv C-$;

Z 是

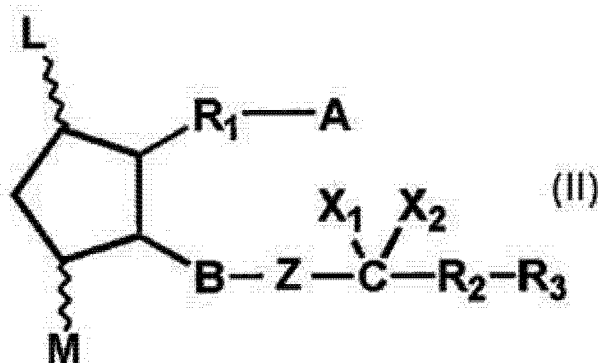


其中, R_4 和 R_5 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基(低级)烷基, 前提条件是 R_4 和 R_5 不同时是羟基和低级烷氧基,

R_1 是饱和的或不饱和的二价低级或中级脂肪族烃残基, 所述脂肪族烃残基是未取代的或是被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代的, 并且脂肪族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫取代; 并且

R_a 是饱和的或不饱和的低级或中级二价脂肪族烃残基, 所述脂肪族烃残基是未取代的或是被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环氧基取代的; 低级烷氧基; 低级烷酰基氧基; 环(低级)烷基; 环(低级)烷氧基; 芳基; 芳氧基; 杂环基; 或杂环氧基。

[0211] 本发明所使用的更优选的脂肪酸衍生物由式 (II) 所表示:

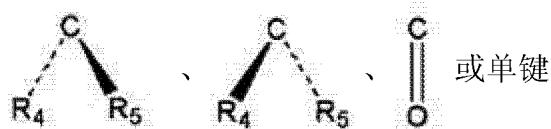


其中 L 和 M 是氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰基氧基或氧代, 其中 L 和 M 中的至少一个是除 H 以外的基团并且五元环可以具有至少一个双键;

A 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ 或其功能性衍生物;

B 是单键、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-CH_2-$ 或 $-CH_2-C \equiv C-$;

Z 是



其中, R_4 和 R_5 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基(低级)烷基, 前提条件是 R_4 和 R_5 不同时是羟基和低级烷氧基;

X_1 和 X_2 是氢、低级烷基或卤素;

R_1 是饱和的或不饱和的二价低级或中级脂肪族烃残基, 所述脂肪族烃残基是未取代的或是被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代的, 并且脂肪族烃中的至少一个碳原子任选地被氧、氮或硫取代;

R_2 是单键或低级亚烷基; 并且

R_3 是低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、

芳氧基、杂环基或杂环氧基。

[0212] 在上述式中, R_1 和 R_a 的定义中的术语“不饱和的”意图包括分离地、单独地或连续地存在于主链和 / 或侧链碳原子之间的至少一个或多个双键和 / 或三键。根据通常的命名法, 在两个连续位置之间的不饱和键通过指定这两个位置中较低的数字来表示, 并且两个末端位置间的不饱和键通过指定这两个位置来表示。

[0213] 术语“低级或中级脂肪族烃”指具有 1 到 14 个碳原子(对于侧链, 优选具有 1 到 3 个碳原子), 优选 1 到 10 个碳原子, 特别是 1 到 8 个碳原子的直链或支链烃基。

[0214] 术语“卤素原子”包括氟、氯、溴和碘。

[0215] 术语“低级”在整个说明书中如没有另行说明, 意图包括具有 1 到 6 个碳原子的基团。

[0216] 术语“低级烷基”指包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 并且包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0217] 术语“低级亚烷基”指包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链二价饱和烃基, 并且包括例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚异丁基、亚叔丁基、亚戊基和亚己基。

[0218] 术语“低级烷氧基”指低级烷基 -O- 基团, 其中低级烷基如上述定义。

[0219] 术语“羟基(低级)烷基”指被至少一个羟基取代的如上所定义的低级烷基, 例如羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基和 1-甲基-1-羟乙基。

[0220] 术语“低级烷酰基氧基”是指由式 $RCO-O-$ 所表示的基团, 其中 $RCO-$ 是通过氧化上述定义的低级烷基形成的酰基, 例如乙酰基。

[0221] 术语“环(低级)烷基”指由上述定义的但包括 3 个或更多碳原子的低级烷基环化形成的环状基团, 并且包括例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0222] 术语“环(低级)烷氧基”指环(低级)烷基 -O- 基团, 其中环(低级)烷基如上所定义。

[0223] 术语“芳基”可以包括未取代的或取代的芳香族烃环(优选的单环基团), 例如苯基、甲苯基、二甲苯基。取代基的实例为卤素原子和卤代(低级)烷基, 其中卤素原子和低级烷基如上述所定义。

[0224] 术语“芳氧基”指由式 $ArO-$ 表示的基团, 其中 Ar 是如上述定义的芳基。

[0225] 术语“杂环基”可以包括单环到三环, 优选 5-14 元单环杂环基, 优选具有任选取代的碳原子和 1-4 个, 优选 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子中的一种或两种的 5-10 元环。杂环基的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、2-吡咯啉基、吡咯烷基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶子基、哌嗪基、吗啉代、吡啶基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、喹唑啉基、呋喃基、吡啶基、菲啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、吩噻嗪基。此情况下取代基的实例包括卤素和卤素取代的低级烷基, 其中卤素原子和低级烷基定义同上。

[0226] 术语“杂环氧基”指由式 $HcO-$ 所表示的基团, 其中 Hc 是如上所述的杂环基。

[0227] 术语 A 的“功能性衍生物”包括盐(优选药学上可接受的盐)、醚、酯和酰胺。

[0228] 合适的“药学上可接受的盐”包括与在药学领域中通常使用的无毒碱形成的盐, 例如与无机碱形成的盐(诸如碱金属盐(如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(如钙盐和镁盐)、铵盐

等) ;或者与有机碱形成的盐(例如,胺盐(包括诸如甲胺盐、二甲胺盐、环己胺盐、苄胺盐、哌啶盐、乙二胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、三(羟甲基氨基)乙烷盐、单甲基-单乙醇胺盐、普鲁卡因盐和咖啡因盐)、碱性氨基酸盐(如精氨酸盐和赖氨酸盐)、四烷基铵盐等)。这些盐可以通过常规的方法制备,例如从相应的酸和碱制备或通过盐交换制备。

[0229] 醚的实例包括烷基醚,例如低级烷基醚,诸如甲醚、乙醚、丙醚、异丙醚、丁醚、异丁醚、叔丁醚、戊醚、和 1-环丙乙醚;以及中级或更高级的烷基醚,诸如辛醚、二乙基己醚、十二烷基醚和十六烷基醚;不饱和醚,诸如油醚和亚麻醚;低级烯基醚,诸如乙烯醚、烯丙醚;低级炔基醚,诸如乙炔醚和丙炔醚;羟基(低级)烷基醚,诸如羟乙基醚和羟异丙基醚;低级烷氧基(低级)烷基醚,诸如甲氧基甲醚和 1-甲氧基乙醚;任选取代的芳基醚,诸如苯醚、甲苯磺酰醚、叔丁基苯醚、水杨酰醚(salicyl ether)、3,4-二甲氧基苯醚和苯甲酰氨基苯醚;以及芳基(低级)烷基醚,诸如苄醚、三苯甲醚和二苯甲醚。

[0230] 酯的实例包括脂肪族酯,例如,低级烷基酯,诸如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯和 1-环丙乙酯;低级烯基酯,诸如乙烯酯和烯丙酯;低级炔基酯,诸如乙炔酯和丙炔酯;羟基(低级)烷基酯,诸如羟乙酯;低级烷氧基(低级)烷基酯,诸如甲氧基甲酯和 1-甲氧基乙酯;以及任选取代的芳基酯,诸如,例如,苯酯、甲苯酯、叔丁基苯酯、水杨酸酯、3,4-二甲氧基苯酯和苯甲酰氨基苯酯;以及芳基(低级)烷基酯,诸如苄酯、三苯甲酯和二苯甲酯。

[0231] A 的酰胺指由式 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 所表示的基团,其中每个 R' 和 R'' 是氢、低级烷基、芳基、烷基-或芳基-磺酰基、低级烯基和低级炔基,并且包括例如低级烷基酰胺,诸如甲酰胺、乙酰胺、二甲酰胺和二乙酰胺;芳基酰胺,诸如酰苯胺和 N-某酰基甲苯胺(toluidide);以及烷基-或芳基-磺酰基酰胺,诸如甲基磺酰基酰胺、乙基磺酰基酰胺和甲基磺酰基酰胺。

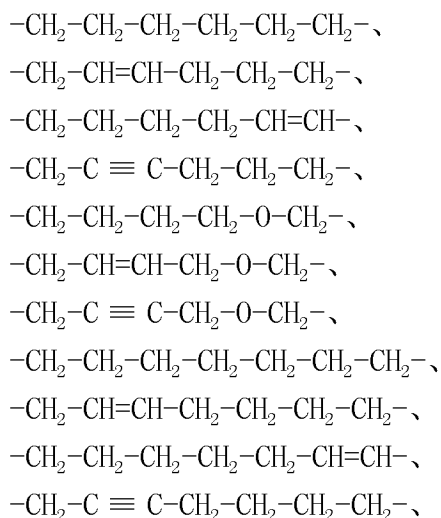
[0232] L 和 M 优选的实例包括氢、羟基和氧代。

[0233] A 优选的实例为 $-\text{COOH}$,其药学上可接受的盐、酯或酰胺。

[0234] X_1 和 X_2 优选的实例为氢或卤素,更优选二者同时为氢或氟原子。

[0235] 优选的 R_1 为包含 1-10 个碳原子、更优选 6-10 个碳原子的烃残基。此外,脂肪族烃中的至少一个碳原子任选被氧、氮或硫取代。

[0236] R_1 的实例包括例如如下基团:



$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。

[0237] 优选的 Ra 为包含 1-10 个碳原子,更优选 1-8 个碳原子的烃。Ra 可以具有一个或两个侧链,每条侧链具有一个碳原子。

[0238] 上述式 (I) 和 (II) 中的环以及 α -和 / 或 ω 链的构型可以与基本的 PG 类相同或不同。然而,本发明也包括具有基本型构型的化合物和具有非基本型构型的化合物的混合物。

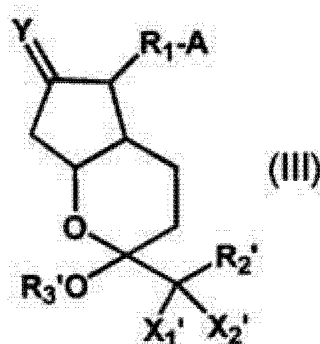
[0239] 在本申请中,其中第 13 和第 14 位之间的键为单键 (13, 14- 二氢化合物) 以及第 15 位被酮基 (keto) (=O) 取代的化合物可以通过在第 11 位的羟基和第 15 位的酮基之间形成半缩醛而处于酮基 - 半缩醛平衡中。

[0240] 例如,已经发现当 X_1 和 X_2 都为卤素原子,特别地都为氟原子时,所述化合物包含互变异构体、双环化合物。

[0241] 如果存在上述互变异构体,两种互变异构体的比率随着所述分子其它部分的结构或存在的取代基种类而变化。有时,一种异构体相对于另一种互变异构体占优势地存在。本发明的脂肪酸衍生物包括两种异构体。

[0242] 此外,本发明使用的脂肪酸衍生物包括双环化合物及其类似物或衍生物。

[0243] 所述双环化合物由式 (III) 所表示:



其中, A 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其功能性衍生物;

X_1' 和 X_2' 是氢、低级烷基或卤素;

Y 是



其中 R_4' 和 R_5' 是氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基(低级)烷基,其中 R_4' 和 R_5' 不同时是羟基和低级烷氧基。

[0244] R_1 是饱和的或不饱和的二价低级或中级脂肪族烃残基,所述脂肪族烃残基是未取代的或是被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代的,并且脂肪族烃中的至少一个碳原子任选被氧、氮或硫取代;

R_2' 是饱和的或不饱和的低级或中级脂肪族烃残基,所述脂肪族烃残基是未取代的或是被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰基氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环氧基取代的;低级烷氧基;低级烷酰基氧基;环(低级)烷基;环(低级)烷氧基;芳基;芳氧基;杂环基;杂环氧基;并且

R_3' 是氢、低级烷基、环(低级)烷、芳基或杂环基。

[0245] 本发明中的脂肪酸衍生物的典型实例是 (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]庚-5-烯酸及其衍生物或类似物。本发明中最佳的脂肪酸衍生物的实例是 (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]庚-5-烯酸(+)-异丙酯(下称乌诺前列酮异丙酯)。

[0246] 在本发明中,任何异构体,例如单独的互变异构体,其混合物;或者光学异构体,其混合物;外消旋混合物;以及其它立体异构体均可以用于同样的目的。

[0247] 本发明使用的某些化合物可以根据第 5, 073, 569、5, 166, 174、5, 221, 763、5, 212, 324、5, 739, 161 和 6, 242, 485 号美国专利所公开的方法制备。这些参考文件的内容以参考的方式纳入本文。

[0248] 上文描述的脂肪酸衍生物用于治疗用于治疗视网膜疾病。本发明化合物也用于改善视细胞(视柱细胞和视锥细胞)功能或用于改善患者的视觉相关生活质量(QOL)。

[0249] 内皮素拮抗剂(ERA 类)是阻断内皮素受体的化合物。内皮素拮抗剂包括影响内皮素 A 受体的选择性 ETA 受体拮抗剂(即,西他生坦、安贝生坦、阿曲生坦和 BQ-135);影响内皮素 B 受体的选择性 ETB 受体拮抗剂,以及影响所述两种受体的双重拮抗剂(即,波生坦、替唑生坦)。

[0250] BK 通道调节剂是调节 Ca^{2+} 激活的 K^{+} 通道的化合物,并且包括内源性 BK 通道调节剂及结构类似物、天然存在的 BK 通道抑制剂和阻断剂、合成的 BK 通道抑制剂和阻断剂、天然存在的 BK 通道开放剂和结构类似物,以及合成的 BK 通道开放剂。

[0251] 本文使用的术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”指控制病症,包括预防、治愈、缓解所述病症,减轻所述病症和抑制进展的任何方法。

[0252] 如本文所用,“可接受的治疗指数”包括在人体试验中表现出的治疗指数。

[0253] 本发明中所要治疗的视网膜疾病的实例包括中心性脉络膜视网膜病、中心性脉络膜视网膜病、高血压性视网膜病、年龄相关性黄斑变性、动脉硬化性视网膜病、肾性视网膜病、糖尿病性视网膜病、视网膜动脉阻断、视网膜静脉闭塞、视网膜剥离、黄斑水肿、视网膜色素变性、早产儿视网膜病、贫血性视网膜病变、白血病性视网膜病、外伤导致的视网膜/脉络膜病症、视神经炎、乳头视网膜炎、眼内视神经炎、视神经视网膜炎、蛛网膜炎、脊髓炎、视神经萎缩(包括视神经萎缩相关疾病(如 Leber 遗传性视神经病变(包括 Lever 病)、缺血性视神经病、原发性视神经炎、青光眼性视神经病、视神经外伤等)、眼新血管形成(例如脉络膜新血管形成和视网膜新血管形成),或其它眼底疾病。

[0254] 术语“视网膜色素变性”是指一组遗传性视网膜疾病,其中视网膜存在损伤。视网膜色素变性是一种视网膜营养不良,其中视杆细胞、视锥细胞和/或视网膜色素上皮(RPE,

紧靠视网膜外面并附着于脉络膜的色素层)的异常导致进行性视力丧失。

[0255] 本文所用的术语“年龄相关性黄斑变性(AMD)”是指超过特定年龄的个体的黄斑变性,所述年龄例如约 50 岁。在一个特定实施方案中,其与玻璃疣和 / 或 Bruch 膜增厚有关。在本发明的一个特定的实施方案中,暗适应是 AMD 的症状之一。在特定实施实施方案中,其它变性包括在该术语范围内,如 Sorsby 眼底营养不良。

[0256] 在本发明中,脂肪酸衍生物可以配制成眼用组合物并局部给药于患者的眼睛。本发明所述眼用组合物包括任何在眼科领域中使用的用于眼局部给药的剂型,如眼用溶液,滴眼剂和眼膏。所述眼用组合物可按照相关技术领域中已知的常规方法制备。

[0257] 所述眼用溶液或滴眼剂是通过将活性成分溶解于溶剂(如含水灭菌溶液(例如,盐水和缓冲溶液))中制备的,或与粉末组合物(在使用时溶解)混合制备的。通过混合活性成分与基质制备眼膏。

[0258] 渗透剂可以是通常用于眼科领域的任何一种。渗透调节化学品的实例包括但不限于氯化钠、氯化钾、氯化钙、碳酸氢钠、碳酸钠、硫酸镁、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、硼酸、硼砂、氢氧化钠、盐酸、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、甘油、丙二醇、聚乙二醇等。渗透调节化学品优选为糖醇(如甘露醇或山梨醇)和 / 或多元醇(如甘油或丙二醇)。

[0259] 在本发明中,为了改善脂肪酸衍生物在溶剂中的溶解度,可以使用增溶剂如表面活性剂。本发明中所用的表面活性剂只要能达到其目的就没有限制,并优选为非离子型表面活性剂。所述非离子型表面活性剂的实例包括聚氧乙烯去水山梨糖醇脂肪酸酯类,如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯(聚山梨酯 80)、聚氧乙烯去水山梨糖醇单硬脂酸酯(聚山梨酯 60)、聚氧乙烯去水山梨糖醇单棕榈酸酯(聚山梨酯 40)、聚氧乙烯去水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯去水山梨糖醇三油酸酯和聚氧乙烯去水山梨糖醇三硬脂酸酯(聚山梨酯 65);聚氧乙烯硬化蓖麻油类,如聚氧乙烯硬化蓖麻油 10、聚氧乙烯硬化蓖麻油 40、聚氧乙烯硬化蓖麻油 50 和聚氧乙烯硬化蓖麻油 60;聚氧乙烯聚氧丙烯二醇类,如聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇[普朗尼克 F68]和聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇[普朗尼克 P123];聚氧乙烯脂肪酸酯类,如聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯;以及聚氧乙烯烷基醚类,如聚乙二醇 10 油醚(苜蓿 97)和聚乙二醇 20 油醚(苜蓿 98)。优选地,聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯(聚山梨酯 80)、聚氧乙烯硬化蓖麻油 60、聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯、聚乙二醇 10 油醚等是示例性的,并且这些非离子型表面活性剂可以单独使用,或可以将它们的两种或多种组合使用。

[0260] 在一些实施方案中,所述脂肪酸衍生物制剂优选为高粘度的制剂。如本文所用的“高粘度的制剂”是指,该制剂的粘度至少为 100 厘泊。更优选的是,其粘度至少为 500 厘泊或至少 1000 厘泊。高粘度制剂的一些实例包括凝胶剂和软膏。有助于诱导高粘度的组份,包括,但不限于:增稠剂、透明质酸、交联透明质酸,包含衍生自丙烯酸亚单位的交联聚合物、聚丙烯酸、纤维素衍生物、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、糊精、多糖、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯,及其衍生物、混合物和共聚物。

[0261] 此外,在眼科领域的通常使用的添加剂可以任选地加入到本发明的组合物中。添加剂的实例包括缓冲剂(例如,硼酸、硼砂、磷酸氢钠和脱氢磷酸钠(sodium dehydrogen phosphate)、依地酸钠)、防腐剂(例如,苯扎氯铵、苜蓿氯铵和三氯叔丁醇等)、增稠剂(例如,多糖类,如透明质酸钠、硫酸软骨素、瓜尔胶、结冷胶、黄原胶和海藻酸钠;纤维素聚合物,如甲基纤维素、甲基乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素;聚丙烯酸钠、羧基乙烯基聚合物

和交联的聚丙烯酸。

[0262] 在眼膏的制备中,除了上述添加剂以外,所述组合物还可以含有常用眼膏基质。眼膏基质的实例包括,但不限于,油性基质,例如凡士林、液体石蜡、聚乙烯、Selene 50、液体石蜡和聚乙烯的复合软膏基质 (Plastibase)、聚乙二醇或它们的组合;含有由表面活性剂乳化的油相和水相的乳液基质;以及水溶性基质,如羟丙基甲基纤维素、羧丙基甲基纤维素和聚乙二醇。

[0263] 本文所用的术语“剂量单位形式(dosage unit form)”和“剂型(dosage form)”指用于药物的给药的单一实体。在一个实施方案中,本发明的组合物可以配制成不含有防腐剂或基本上不含防腐剂的无菌单位剂量。所述单位剂量形式每日可以给药一、二、三、四次或更多次。当使用眼局部给药时,每次可以给药一、二、三、四滴或更多滴。在一个实施方案中,所述眼用溶液每日给药至少三滴。在另一个实施方案中,所述眼用溶液每日给药至少 4 滴。在另一个实施方案中,所述眼用溶液每次给药至少两滴,每日两次。在又一实施例中,所述眼用溶液每次给药至少两滴,每滴之间至少间隔 5 分钟,每日两次。在一个实施方案中,所述组合物通过注射、眼科泵、通过接触镜的方式、纤维素透镜、微泵、结膜泵、可植入装置、凝胶胶囊、贴剂等给药。

[0264] 在本发明中使用的脂肪酸衍生物的浓度根据所使用的化合物、受试者种类、年龄、体重、待治疗的症状、所需的治疗效果、剂量、治疗持续时间等变化,并且可以选择适当的浓度。

[0265] 在本发明中,在使用乌诺前列酮异丙酯的情况下,该化合物的浓度是 0.12w/v% 或更高,并且优选为 0.15 w/v% 或更高。所述浓度的上限没有特别的限制,并可以被设定在大约 10 w/v%。

[0266] 在一些实施方案中,局部(local)或局部(topical)给药是将脂肪酸衍生物给药于眼睛的部分,包括但不限于布魯赫膜、巩膜、视网膜、视网膜色素上皮、脉络膜、黄斑(the macula)、玻璃体、前房/后房和/或视网膜下间隙内。

[0267] 脂肪酸衍生物可以通过持续释放给药。因此,这提供了对眼睛的有效量的脂肪酸衍生物的持续供应。

[0268] 本发明所用的给药眼用组合物的方法根据所使用的化合物、对象的种类如动物或人类、年龄、体重、待治疗的症状、所需的治疗效果、治疗持续时间等而发生变化。在眼用溶液或滴眼剂的情况下,可以每日给药至少三滴或更多滴。对于给药时间,可能按给定的间隔时间给药(例如,每 5 小时)或连续给药。在连续给药的情况下,优选在前一滴滴入至少 5 分钟的时间间隔后,滴入一滴。优选的给药方案包括每日滴入至少四滴或更多滴。通过每一次给药滴入两滴或更多滴,每日给药两次或更多次能够实现所述给药方案。在该给药方案中,在滴入第一滴之后 5 分钟滴入第二滴。在滴数进一步增加的情况下,也可以每 5 分钟滴入一滴。每日滴入的数目是约 2 至 12 次,每一次给药的滴数是 2 滴至约 12 滴。

[0269] 本发明使用的眼用组合物一滴的体积可以是至少约 20 μ L 或更多,优选约 30 μ L 或更多,通常是大约 20 至 50 μ L,优选约 30 到 40 μ L。在使用乌诺前列酮异丙酯的眼用溶液或滴眼剂(0.12 w/v%)的情况下,一滴的体积约为 20 微升,为实现本发明的目的每一滴中所需要的化合物的量是约 24 微克或更多。在每日三滴的情况下,每日需要滴入约 72 μ g;在每日四滴的情况下,每日需要滴入约 96 μ g。当使用乌诺前列酮异丙酯的眼用溶液或滴眼

剂(0.15 w/v%)的情况下,一滴的体积约为20微升,每一滴化合物的量是约30 μ g或更多。所述化合物在每日3滴的情况下每日滴入的量约为90 μ g,在每日4滴的情况下每日滴入的量约为120 μ g。在使用的每滴体积约30 μ L的情况下,每一滴化合物的量约为45 μ g或更多。在每日3滴的情况下,所述化合物每日滴入的量约为135 μ g,在每日4滴的情况下,每日滴入的量约为180 μ g。

[0270] 本文所用的术语“大约”,可以意味着加上或减去至多30%,优选至多20%,更优选至多10%的范围。

[0271] 为了实现本发明的目的,所述眼用溶液或滴眼剂本身每日每只眼睛的给药剂量与基于以乌诺前列酮异丙酯为代表的脂肪酸衍生物对青光眼的应用的剂量相比也有增加。因此,为了解决由于防腐剂(如苯扎氯铵)引起的副作用的问题,本发明中优选眼用组合物基本上不含有苯扎氯铵。

[0272] 本说明书中,术语“基本上不含苯扎氯铵的眼用组合物”和“基本上没有苯扎氯铵”两者都意味着所述组合物不包含苯扎氯铵,或所述组合物包含一个给定浓度或更少的苯扎氯铵。在本发明中,所述眼用组合物的苯扎氯铵浓度小于0.01 w/v%,优选0.005 w/v%或更少,并且更优选0.003 w/v%或更少。此外,使用无防腐剂如苯扎氯铵的无菌单位剂量制剂(例如,日抛的或单剂量单位)是本发明优选的方式之一。

[0273] 一般认为,在滴入中药物难以迁移到眼底组织如视网膜,并且如果药物迁移也很难维持所述组织中的药物浓度。然而,通过增加本发明中以乌诺前列酮异丙酯为代表的脂肪酸衍生物的每日剂量,即使是在局部(topical)或局部(local)眼部给药例如滴入治疗视网膜疾病时,表现出了显著的效果,这可以称得上预料不到的效果。

[0274] 在一些实施方案中,局部(local)或局部(topical)给药是将脂肪酸衍生物给药于眼睛的部分,包括但不限于布鲁赫膜、巩膜、视网膜、视网膜色素上皮、脉络膜、黄斑、玻璃体、前房/后房和/或视网膜下间隙内。

[0275] 脂肪酸衍生物可以通过持续释放给药。因此,这提供了对眼睛的有效量的脂肪酸衍生物的持续供应。

[0276] 增加剂量的乌诺前列酮异丙酯显示出具有神经保护作用。因此,乌诺前列酮异丙酯用于治疗神经变性疾病是有效的。术语“神经变性疾病”包括,例如,青光眼(所有种类)、斯塔加特病、年龄相关性黄斑变性(AMD)(包括湿型和干型)和视网膜色素变性。

[0277] 因此,本发明的一些实施方案涉及脂肪酸衍生物在脉络膜、视网膜色素上皮和/或适于促进眼睛中神经保护的其它组织中的用途。

[0278] 所述量可以超过在Rescula®的每日两次每次一滴的剂量给药的给药中递送或使用的脂肪酸衍生物的药效学活性量。所述量足以导致递送(由 C_{max} 、 C_{min} 、 $T_{1/2}$ 、AUC或其它量度如眼周分布体积中的任一来表征)的增加,或眼液(即房水、血液、组织液、玻璃体液和细胞内液)中浓度的增加。量度或多个量度的增加可以在由Rescula®的1滴BID剂量给药所实现的任何治疗期(例如,通过处于剂量之间的前列腺素的量超过实现治疗效果所必需的 C_{min} 的间隔期的这一段时间测量)的任何部分发生。此外,本发明提供的治疗期可以是更长的持续时间,并且可以通过在单次剂量中给药更大量的前列腺素如乌诺前列酮异丙酯,或通过扩大剂量的数目,或通过持续的给药期释放剂量(例如通过持续输注、通过微脉冲输

注、通过跨巩膜离子导入或通过从跨巩膜或植入的持续释放的递送制剂或装置中持续释放前列腺素)来实现。

[0279] 在一些实施方案中,乌诺前列酮异丙酯增加的剂量(例如,至少 $72\text{ }\mu\text{g}$)可以通过向眼后部的递送(由 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 、 $T_{1/2}$ 、AUC 中的任一来表征)的增加来测量。在其它实施方案中,乌诺前列酮增加的剂量可以通过向眼后部的递送(由 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 、 $T_{1/2}$ 、AUC、眼内或眼周(例如,前部(包括表面和前房)、中部和后段(包括视网膜脉络膜))乌诺前列酮异丙酯的体积(volume)或分布中的任一来表征)的增加;以及眼液(例如,房水、血液、组织液、玻璃体液和细胞内液)中的浓度和分布来测量。

[0280] 脉络膜血流量的增加可以例如按照 Reitsamer 等人的描述(*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 ;50:2301-7)来测量,其全部内容通过引用方式并入本文。玻璃体流可以例如通过荧光光度测定法或差分荧光光度测定法(differential fluorophotometry)测量,并且可以根据例如荧光团的衰变来进行评估。水流的测量可以例如通过荧光光度测定法来测量。

[0281] 关于对视网膜疾病如视网膜色素变性(使用脂肪酸衍生物)的常规临床研究,还没有使用作为对照的安慰剂眼用溶液的任何测试。根据本发明,第一次认识到了在患有视网膜疾病的患者中改善视细胞(视杆细胞和视锥细胞)功能或改善患者的视觉相关生活质量(QOL)的明确的效果,所述效果是由乌诺前列酮异丙酯所代表的脂肪酸衍生物本身的作用。

[0282] 在本发明中,通过中央区例如中央 10 度(24 点)的微视野测试(MP-1),特别是中央 3 度(12 点)的微视野测试(MP-1),优选中央 2 度(4 点)的微视野测试(MP-1)测量视网膜敏感性,使得在短时间内评估患有视网膜疾病的患者中的视细胞(视杆细胞和视锥细胞)功能成为可能,并且通过测量视网膜敏感性也使诊断和评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性和改善程度成为可能。

[0283] 在本发明中,通过使用汉弗莱视野测试(其被认为不足以评估患有视网膜疾病的患者的视细胞(视杆细胞和视锥细胞)功能并需要历经长时间(大约 3 到 5 年)进行评估)测量视网膜敏感性评价患有视网膜疾病的患者中的视细胞(视杆细胞和视锥细胞)功能成为可能,并且也使得通过测量视网膜敏感性诊断和评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性和改善程度成为可能。特别地,通过使用汉弗莱视野测试的中央 10-2(中央 20 度(64 点))的视网膜敏感性(MD 值)使得在短时间内(例如,4 周)评估患有视网膜疾病的患者中的视细胞(视杆细胞和视锥细胞)功能成为可能。

[0284] 此外,在本发明中,很明显由微视野测试(MP-1)确定的中央区例如中央 10 度(24 点),特别是中央 3 度(12 点),优选中央 2 度(4 点)的视网膜敏感性与由汉弗莱视野测试确定的中央区例如中央 10 度(24 点),特别是中央 3 度(12 点),优选中央 2 度(4 点)的视网膜敏感性相关;并且通过汉弗莱视野测试评估中央区例如中央 10 度(24 点),特别是中央 3 度(12 点),优选中央 2 度(4 点)的视网膜敏感性使得在短时间内评估患有视网膜疾病的患者的视细胞(视杆细胞和视锥细胞)功能成为可能;并且也使得通过测量视网膜敏感性诊断和评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性和改善程度成为可能。视网膜敏感性可以在已经给药所述脂肪酸衍生物和治疗已经开始后的任何时间进行测量。在一个实施方案中,在 4 周后测量视网膜敏感性。在其它实施方案中,在治疗 8 周之后,12 周之后,或 24 周或更久之后测量视网膜敏感性。

[0285] 已经报道眼球表面的温度与眼底疾病或病症如青光眼的存在或不存在以及严重程度相关(Br. J. Ophthalmol. 2007; 91:878-881,该文献的内容引入本文作为参考)。也就是说,患者中视网膜疾病的存在或视网膜疾病严重程度提高引起眼表面温度降低。眼表面温度可以用红外检测器通过热显影(thermography)进行测量。为避免贯穿一天的眼表面温度(OST)的增加导致的偏差,在每日同一时间进行测量。优选地,在每次检查之前,记录室温、湿度和空气流量以确保具有相对恒定的环境参数。在此方法的一个实例中,每次测量时受试者被要求闭眼 3-5 秒,然后睁大双眼。OST 测量持续 20 秒,并登记每秒的数据,但只有采自眼睛睁开时和睁开后第 20 秒的热分析图(分别为第 0 帧和 109 帧)在统计分析中进行评估。记录沿着位于水平穿过角膜中心的线上的五个解剖点(内眦(点 1)、从内眦到鼻缘的中点(点 2)、角膜的中心(点 3),从颞缘到外眦的中点(点 4)和外眦(点 5))的温度。不成对数据的学生 t 检验用于比较从样本群体和背景群体中获得的值。在一个实施方案中,优选点 3 提供最可靠的数据。因此,本发明还提供用于检测或测量眼睛中央区的热力学变化的方法,所述方法通过中央区例如中央 10 度(24 点),特别是中央 3 度(12 点),优选中央 2 度(4 点)的汉弗莱视野测试,或通过中央区例如中央 10 度(24 点),特别是中央 3 度(12 点),优选中央 2 度(4 点)的微视野测试(MP-1)来进行所述检测或测量。基于该方法,也提供了评估化合物引起眼睛热力学变化的效果的方法。

[0286] 另外,已知眼球表面的温度与眼部血液流相关,即,患有视网膜疾病的患者眼部血液的流速降低并且眼表面的温度下降。因此,在本发明的另一个方面包括通过中央区例如中央 10 度(24 点),特别是中央 3 度(12 点),优选中央 2 度(4 点)的汉弗莱视野测试,或通过中央区例如中央 10 度(24 点),特别是中央 3 度(12 点),优选中央 2 度(4 点)的微视野测试(MP-1)检测或测量温度来检测或测量眼血流量的方法;以及用所述方法评估化合物对抗视网膜疾病的效果的方法。在本发明中,以眼血流量尤其是眼底血流量,包括视网膜血流量和脉络膜血流量作为对象。

[0287] 在本发明中,判断视觉相关生活质量(QOL)的方法包括,例如 25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25)、日常视觉活动量表(Activities of Daily Vision Scale)、视觉特异性疾病影响量表(vision-specified Sickness Impact Profile, SIP)、医学研究成果 12 项简表(Medical Outcomes study 12-item short form, SF-12)、医学研究成果 36 项健康调查简表(Medical Outcomes study Short Form 36 item health survey, SF-36)、视网膜色素变性 QOL 评估等。特别地,优选 25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25),并可以适当地选择和使用适于基于 NEI VFQ-25 评估的分量表体系。

[0288] 另一方面,上述结果揭示了即使在通过某些方式对眼局部给药的情况下,如果可能对眼底部分持续提供有效量的具有改善眼底功能的作用的化合物,则也可以预期与本发明相同的效果。

[0289] 因此,本发明还有另一方面是改善眼底功能的方法,所述方法用于通过眼局部给药向眼底部分持续供应有效量的包含具有改善眼底功能的作用的化合物的眼用组合物。所述方法恢复昼间眼部自主功能。用于实现本发明的目的的方面是具有改善眼底功能的作用的化合物的常规给药方案,包括例如在每次滴入一滴、一天一次的情况下,每日至少两滴或更多滴;在每次滴入 1 滴、一天两次的情况下,每日至少三滴或更多滴;在每次滴入 1 滴、一天三次的情况下,每日至少四滴或更多滴。

[0290] 除了乌诺前列酮异丙酯所代表的脂肪酸衍生物以外,具有改善眼底功能的作用的化合物的实例包括尼普地洛和盐酸布那唑嗪(其各自具有改善眼血流量的作用);酒石酸溴莫尼定、ROCK (Rho- 激酶) 抑制剂(DE-104、K-115、SNJ-1656 等)、盐酸洛美利嗪、盐酸美金刚和谷胱甘肽(其各自具有神经保护功能)等。只要它是具有包括改善眼底功能的作用的化合物,就没有特别的限制。

[0291] 实现向眼底部分持续供应有效化合物的方式(即使在对眼局部给药的情况下)的实例包括凝胶制剂、脂肪瘤(lipomas)、脂质体、脂质微乳液、微球制剂、纳米球制剂、植入制剂和通过使用增稠剂等。只要是能实现本发明目的方式就被包含在本发明中。

[0292] 如本文所用,“眼局部给药”或“向眼局部给药”包括通过滴眼剂给药、眼周(例如,筋膜下(subTenon's)、结膜下、眼内、视网膜下、脉络膜上和眼球后给药。眼局部给药也可以使用例如眼膏、凝胶剂、贴剂、注射剂、或通过接触镜的方式、纤维素透镜、眼科泵、微泵、结膜泵、注射器或可植入装置局部给药。

[0293] 在为确认本发明的效果而进行的临床测试中,认识到在血浆中的乌诺前列酮异丙酯所代表的脂肪酸衍生物的游离羧酸的浓度与改善视网膜敏感性的效果相关。这意味着通过向患者给药脂肪酸衍生物,使血浆中脂肪酸衍生物的游离羧酸的浓度变为给定量或更高,可以有效地治疗视网膜疾病。

[0294] 因此,本发明的另一个方面是改善视细胞功能的方法,包括给药脂肪酸衍生物,使血浆中脂肪酸衍生物的游离羧酸的浓度变为给定量或更高;和所述药物组合物的用途;和治疗视网膜疾病的有效性。

[0295] 本发明中,血浆中脂肪酸衍生物的游离羧酸的浓度通常是 1ng/mL 或更高,优选 2ng/mL 或更高,更优选为 2.5ng/mL 或更高,并且还更优选为 3ng/mL 或更高。用于测量血浆中脂肪酸衍生物的游离羧酸的浓度的采血通常可以在向患者给药作为活性成分的脂肪酸衍生物后的 1 小时内,优选在给药后 30 分钟内,并且更优选在给药后 15 分钟左右进行。

[0296] 根据本发明,脂肪酸衍生物可以全身或局部应用。通常,脂肪酸衍生物可以通过眼局部给药、口服给药、鼻内给药、口内给药、吸入给药、静脉注射(包括静脉内营养法)、皮下注射、直肠内给药、阴道内给药、经皮给药等进行给药。

[0297] 剂量可以根据患者的年龄、体重、待治疗的症状、所需的治疗效果、给药途径、治疗的持续时间等而变化。然而,在本发明中,可将剂量设定为使血浆中脂肪酸衍生物的游离羧酸的浓度为给定值(通常为 1ng/mL)或更高的剂量,当确认患者中的血浆浓度时,也可以个性化地设定剂量。

[0298] 本发明中,脂肪酸衍生物优选通过常规方法配制成适合于给药的药物组合物。所述组合物可以是那些适于眼局部给药、口服给药、鼻内给药、口内给药、吸入给药、注射或灌注给药的那些,以及外用药品、栓剂或阴道栓剂。

[0299] 本发明的药物组合物可以进一步含有生理上可接受的添加剂。添加剂的实例包括与本发明化合物一起使用的组分,如赋形剂、稀释剂、填充剂、溶剂、润滑剂、佐剂、粘合剂、崩解剂、涂层剂、包胶剂、软膏基质、栓剂基质、气溶胶、乳化剂、分散剂、助悬剂、增稠剂、等渗剂、缓冲剂、镇痛剂、防腐剂、抗氧化剂、调味剂、芳香剂、着色材料、功能性物质(例如,环糊精、可生物降解的聚合物等)、稳定剂等。这些添加剂是本技术领域普通技术人员所公知的,并且可以从一般药剂学参考书中所描述的那些进行选择。

[0300] 本发明的药物组合物中上述定义的脂肪酸衍生物的量可以根据所述组合物的制剂而发生变化,并且通常可以是在 0.000001-10.0% 的范围内,更优选为 0.00001-5.0%,并且最优选为 0.0001-1%。

[0301] 用于口服给药的固体组合物的实例包括片剂、含锭、舌下片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂等。所述固体组合物可以通过将一种或多种活性成分与至少一种惰性稀释剂混合来制备。所述组合物可以进一步包含除惰性稀释剂以外的添加剂,例如润滑剂、崩解剂和稳定剂。片剂和丸剂可以任选地涂覆有肠溶或胃溶性膜。可将它们涂覆两层或更多层。它们可以被吸收在持续释放的物质中或被包封在微囊中。此外,本发明组合物也可以使用易分解的物质如明胶进行包封。它们可以进一步溶解在适当的溶剂如脂肪酸或其单-、二-、三-甘油酯中以得到软胶囊。在需要速效的情况下,可以使用舌下片剂。

[0302] 用于口服给药的液体组合物的实例包括乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、酏剂等。所述组合物还可以进一步含有通常使用的惰性稀释剂,例如纯化水或乙醇。所述组合物可以含有除惰性稀释剂以外的添加剂,例如佐剂,如湿润剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、防腐剂等。

[0303] 本发明的药物组合物可以是含有一种或多种活性成分的喷雾组合物形式,其可以通过已知的方法来制备。

[0304] 鼻内制剂的实例可以包括各自含有一种或多种活性成分的水或油溶液、混悬剂或乳剂。在通过吸入活性成分给药时,本发明的组合物可以是能够作为气溶胶提供的混悬剂、溶液或乳剂的形式,或者是适于干粉吸入的粉末的形式。通过吸入给药的组合物可以进一步包含通常使用的喷射剂。

[0305] 用于本发明的胃肠外给药的注射组合物的实例可以包括灭菌的水性或非水性溶液剂、混悬剂、乳剂等。用于水性溶液剂或混悬剂的稀释剂的实例包括注射用蒸馏水、生理盐水、林格氏溶液等。

[0306] 用于溶液剂和混悬剂的非水性稀释剂可以包括,例如丙二醇、聚乙二醇、植物油(橄榄油等)、醇(乙醇等)、聚山梨酯(polysorbate)等。所述组合物还可以进一步含有添加剂,如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。所述组合物可以例如通过滤过保留细菌的过滤器、混入灭菌剂或者气体或放射性同位素辐射灭菌进行灭菌。用于注射的组合物可以作为灭菌粉末组合物提供,或可以在使用前溶解在用于注射的灭菌溶剂中。

[0307] 本发明的外用药物包括任何在皮肤科和耳鼻喉科领域使用的外用制剂,并且其实例包括软膏、乳膏、洗剂、喷雾剂等。

[0308] 本发明的另一个方面包括栓剂或阴道栓剂,并且这些可以通常通过将常用的基质(例如在体温下软化的可可豆脂)与活性成分混合来制备,也可以使用具有适当软化温度、适于改善吸收性的非离子表面活性剂。

[0309] 根据本发明,可以设定剂量、给药方法和剂型以使得患者血浆中的脂肪酸衍生物的游离羧酸的浓度变为给定值(通常为 1ng/mL)或更多,因此使得能够选择适合于个体患者的治疗策略。

[0310] 术语“C_{max}”意指眼后组织中药物的最大浓度(ng/g)。

[0311] 术语“T_{1/2}”意指药物从眼后组织中的消失速率,以及浓度降低 50% 的时间。

[0312] 术语“AUC”意指曲线下面积和按小时的药物浓度的积分。

[0313] 通过实施例的方式对本发明进行更详细的描述,但本发明并不局限于此。

实施例

[0314] 制剂实施例 1

将各个组分溶解于纯化水中以调整至下示的各个 w/v%,并将溶液无菌过滤,然后填充到灭菌的低密度聚乙烯容器中,得到眼用溶液(一滴的体积:约 35 μ L)。

[0315]	0.15%	乌诺前列酮异丙酯 (UF-021)
	1.0%	聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯
	1.0%	甘露醇
	1.9%	甘油
	0.05%	依地酸钠
	0.003%	苯扎氯铵。

[0316] 制剂实施例 2

通过吹气填充封闭系统(Blow Fill Seal system)使用通过将各个组分溶解在纯化水中以调整至下示的各个 w/v%并无菌过滤制得的溶液获得无菌单位剂量(日抛型)的眼用溶液。

[0317]	0.18%	乌诺前列酮异丙酯
	0.70%	聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯
	0.30%	聚乙二醇 10 油醚
	4.7%	甘露醇
	0.01%	依地酸钠。

[0318] 制剂实施例 3

通过吹气填充封闭系统使用通过将各个组分溶解在纯化水中以调整至下示的各个 w/v%并无菌过滤制得的溶液获得无菌单位剂量(单个单位剂量型)的眼用溶液。

[0319]	0.24%	乌诺前列酮异丙酯
	0.95%	聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯
	0.42%	聚乙二醇 10 油醚
	4.7%	甘露醇
	0.01%	依地酸钠。

[0320] 制剂实施例 4

通过吹气填充封闭系统使用通过将各个组分溶解在纯化水中以调整至下示的各个 w/v%并无菌过滤制得的溶液获得无菌单位剂量(日抛型)的眼用溶液。

[0321]	0.15%	乌诺前列酮异丙酯
	1.0%	聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯
	1.65%	硼酸
	0.02%	硼砂
	0.05%	依地酸钠。

[0322] 制剂实施例 5、6 和 7

通过吹气填充封闭系统使用通过将各个组分溶解在纯化水中以调整至下示的各个 w/

v% 并无菌过滤制得的溶液获得无菌单位剂量(日抛型)的眼用溶液。

[0323]	0.15%	乌诺前列酮异丙酯
	1.0%	聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯
	1.65%	硼酸
	0.035%	硼砂
	0.05%	依地酸钠
	0.2、0.4 或 0.6%	结冷胶。

[0324] 制剂实施例 8

通过吹气填充封闭系统使用通过将各个组分溶解在纯化水中以调整至下示的各个 w/v% 并无菌过滤制得的溶液获得无菌单位剂量(日抛型)的眼用溶液。

[0325]	0.15%	乌诺前列酮异丙酯
	1.0%	聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯
	1.65%	硼酸
	0.02%	硼砂
	0.05%	依地酸钠
	0.6%	黄原胶。

[0326] 测试实施例 1

每日对视网膜色素变性患者的每只眼睛每次给药一滴或两滴 0.15w/v% 的乌诺前列酮异丙酯眼用溶液达 24 周,并对以下项目进行了检查。112 例患者参加了此次测试。

[0327] * 通过 MP-1 微视野计的中央 10 度(24 点)的视网膜敏感性的变化

使用具有视网膜相机和自动视野计的组合设备,对预先设定的眼底视网膜测量点的视网膜敏感性进行了自动测量。MP-1 的特点是可以根据眼球运动自动进行跟踪,并能通过校正测试过程中检测到的间隙准确测量眼底局部的视网膜敏感性。另外,由于测试可以在与前一次测试相同的视网膜的测量点上进行,因此还可以在眼底的同一位点连续的测量视网膜敏感性。

[0328] * 通过 MP-1 微视野计的中央 2 度(4 点)的视网膜敏感性的变化

* 通过汉弗莱视野测试(SITA- 标准, 10-2)的视网膜敏感性的变化

* 通过汉弗莱视野测试的中央 2 度(4 点)的视网膜敏感性的变化

* 25 项国家眼科研究所视功能调查问卷(NEI VFQ-25) Compo 8 的变化:

* 对数(log) MAR 视力的变化

* 对比敏感性的变化

* 光学相干断层成像(optical coherence tomography , OCT)测试的发现

* 安全性评估(1. 不良事件、2. 副作用、3. 眼科学检查、生命体征、临床检查结果)

* 药物在血浆中的浓度(测试药物给药开始后 20 周,自滴入第二滴后 15 分钟的血浆中药物浓度)。评价项目:乌诺前列酮异丙酯及其代谢产物 A (对血浆中乌诺前列酮异丙酯的游离羧酸进行测量)的浓度。

[0329] 将上述制剂实施例 1 的眼用溶液用作测试药物。将包含制剂实施例 1 的基质而不含有乌诺前列酮异丙酯的眼用溶液用作安慰剂眼用溶液。

[0330] 本测试中的给药方案、剂量和给药时序如下。

[0331] (1)给药方案:每日滴入两次*,在第一滴入时间滴入1滴第一溶液,并在5分钟后将1滴第二溶液滴入到双眼。

[0332] *:在早上7点左右(6点到9点)和晚上20点左右(19点至22点)。

[0333] (2)眼用溶液详情

组 \ 眼用溶液	第一溶液	第二溶液
每次1滴组	安慰剂	制剂实施例1
每次2滴组	制剂实施例1	制剂实施例1
安慰剂组	安慰剂	安慰剂

由于主观症状取决于比另一只眼睛具有更好的视觉功能的一只眼睛,当两只眼睛都满足所有的选择标准时,将具有更好的 desimal 视力的眼睛用来评价疗效。当两只眼睛具有相同的 desimal 视力时,将右眼作用于评估疗效的眼睛。

[0334] 结果如下所示。

[0335] 在每个测量时间点对汉弗莱中央 10-2 视网膜敏感性(MD 值)的平均值进行组间对比。结果汇总于表 1 中。

[0336] 表 1:汉弗莱中央 10-2 视网膜敏感性(MD 值)的平均值的转变

测量时间点	给药组	病例数	平均值	标准差
0 周	安慰剂组	33	-15.026	9.859
	每次1滴组	38	-14.116	8.766
	每次2滴组	37	-18.376	8.075
4周后	安慰剂组	32	-14.803	9.352
	每次1滴组	37	-13.952	8.323
	每次2滴组	36	-17.671†	8.192
8周后	安慰剂组	31	-14.999	9.513
	每次1滴组	38	-14.074	8.251
	每次2滴组	34	-17.810	7.934
16周后	安慰剂组	33	-15.138	9.395
	每次1滴组	36	-13.768	7.572
	每次2滴组	36	-17.341†	8.119
24周后	安慰剂组	31	-13.871	9.013
	每次1滴组	38	-13.699	8.126
	每次2滴组	35	-17.411†	8.113

†: t- 检验, $p < 0.05$ (相对于 0 周)。

[0337] 比较了汉弗莱中央 10-2 视网膜敏感性的平均值(MD 值)的转变。结果可见,在每次 2 滴组中,与 0 周确定的 MD 值相比,4 周、16 周和 24 周后的视网膜敏感性的平均值(MD 值)在统计学上显著地增加,结论是在每次 2 滴组中视网膜敏感性得到了改善。

[0338] 在每个测量时间点对汉弗莱中央 10-2 视网膜敏感性(MD 值)的变化值进行组间对

比。结果汇总于表 2 和图 1 中。

[0339] 表 2 :汉弗莱中央 10-2 视网膜敏感性(MD 值)的变化值

测量时间点	给药组	病例数	平均值	标准差
4周后	安慰剂组	32	-0.265	1.264
	每次1滴组	37	-0.128	1.219
	每次2滴组	36	0.831*†	2.446
8周后	安慰剂组	31	-0.202	1.123
	每次1滴组	38	0.042	1.225
	每次2滴组	34	0.696*	2.002
16周后	安慰剂组	33	-0.112	2.153
	每次1滴组	36	0.136	1.6
	每次2滴组	36	0.777	2.21
24周后	安慰剂组	31	0.066	1.036
	每次1滴组	38	0.417	2.133
	每次2滴组	35	0.891	2.041

*: Williams 检验 (单侧显著性水平 :2.5%) $P < 0.025$ (相对于安慰剂组)

†: t- 检验, $p < 0.05$ (相对于每次 1 滴组)。

[0340] 4 周后汉弗莱中央 10-2 视网膜敏感性(MD 值)的变化值的值分别为每次 2 滴组 0.831, 每次 1 滴组 -0.218, 安慰剂组 -0.265。如图 1 所示, 4 周后对 MD 值的变化值进行了组间比较。结果, 每次 2 滴组显示出在统计学上显著大于安慰剂组和每次 1 滴组的值。8 周后与安慰剂组比较了 MD 值的变化值。结果, 每次 2 滴组显示出在统计学上显著大于安慰剂组的值。4 周后每次 2 滴组显示出 MD 值的微小变化, 并且如图 1 所示, 即使是在 24 周后每次 1 滴组和安慰剂组的 MD 值也远低于每次 2 滴组的 MD 值。由此可见, 每次 2 滴组在 4 周的短时期内观察到了视网膜敏感性的显著改善, 并且所述效果持续了 24 周。相反, 在每次 1 滴组中, 虽然与安慰剂组相比观察到了一系列改善的倾向, 但即使 24 周后也没有观察到足够的改善。

[0341] 在每个测量时间点对汉弗莱中央 4 点视网膜敏感性的变化值进行了组间比较。结果汇总于表 3 中。

[0342] 表 3 :汉弗莱中央 4 点视网膜敏感性的变化值

测量时间点	给药组	病例数	平均值	标准差
4周后	安慰剂组	32	0.234	1.670
	每次1滴组	37	-0.178	2.301
	每次2滴组	36	0.714	3.172
8周后	安慰剂组	31	-0.048	1.965
	每次1滴组	38	0.158	2.583
	每次2滴组	34	0.821	3.737
16周后	安慰剂组	33	-0.152	2.332
	每次1滴组	36	0.336	2.099
	每次2滴组	36	1.253 ^{*†1}	3.305
24周后	安慰剂组	31	0.539	2.366
	每次1滴组	38	0.334	2.877
	每次2滴组	35	2.009 ^{*†1†2}	2.802

*: Williams 检验 (单侧显著性水平 2.5%, 相对于安慰剂组) $P < 0.025$

†1: t- 检验, $p < 0.05$ (相对于安慰剂组)

†2: t- 测试, $p < 0.05$ (相对于每次 1 滴组)。

[0343] 24 周后汉弗莱中央 4 点的视网膜敏感性的变化值的值分别为每次 2 滴组 2.009, 每次 1 滴组 0.334, 安慰剂组 0.539。如表 3 所示, 对视网膜敏感性的变化值进行了组间比较。结果 16 周后, 每次 2 滴组显示出在统计学上显著大于安慰剂组的值。此外, 24 周后所述的值在统计学上显著大于安慰剂组和每次 1 滴组的值。

[0344] 通过 MP-1 的中央区, 特别是中央 2 度 (4 点) 的视网膜敏感性与通过汉弗莱视野测试的中央区, 特别是中央 2 度 (4 点) 的视网膜敏感性相关联。因此, 显然可以通过评估通过汉弗莱视野测试的中央区, 特别是中央 2 度 (4 点) 的视网膜敏感性来诊断和评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性和改善程度。

[0345] 用于评估患者视觉相关生活质量 (QOL) 的原始 NEI VFQ-25 (25 项国家眼科研究所视功能问卷) 是由各种生活场景的视觉功能以及用于测量视觉相关的身体上的、精神上的和社会生活的场景的限制程度的 12 个分量表 (25 项的问题) 构成。本试验中, 使用了由 8 个分量表 (除这些量表中的一般健康状况、驾驶、周边视觉和眼痛之外) 构成的 Compo 8 调查问卷。在完成前观察期的时间 (0 周) 和完成治疗的时间 (24 周), 对得分的变化值 (24 周后的值减去 0 周的值) 进行了评估。VFQ-25 分量表“视觉相关社会功能”的变化值的组间对比汇总于表 4 和图 2 中。VFQ-25 总分的变化值的组间对比汇总于表 5 和图 3 中。

[0346] 表 4: VFQ-25 亚量表“视觉相关社会功能”的变化值的组间对比 (24 周后)

给药组	病例数	平均值	标准差
安慰剂组	32	-4.69	14.46
每次 1 滴组	38	-2.3	13.89
每次 2 滴组	36	6.6 ^{*†}	11.76

*: Williams 检验 (单侧显著性水平 2.5%, 相对于安慰剂组) $P < 0.001$

†: t- 检验 $p < 0.005$ (相对于每次 1 滴组, 相对于安慰剂组)。

[0347] 通过 VFQ-25 分量表“视觉相关社会功能”的变化值的组间对比, 发现每次 2 滴

组与安慰剂组和每次 1 滴组相比有显著的改善。这揭示了患者的视觉相关生活质量(QOL)也通过视网膜敏感性的改善而得到了改善。

[0348] 表 5 :VFQ - 25 总分的变化值的组间对比 (24 周后)

给药组	病例数	平均值	标准差
安慰剂组	32	-0.83	9.56
每次 1 滴组	38	-1.1	8.33
每次 2 滴组	36	2.69 [†]	7.9

†: t- 检验, $p < 0.05$ (相对于每次 1 滴组)。

[0349] 在完成前观察期(0 周)时的情况和完成治疗(24 周)时的情况之间的 VFQ - 25 总分的变化值的组间对比中,也发现每次 2 滴组与每次 1 滴组相比有显著的改善。此外,作为治疗前(0 周)和完成治疗后(24 周)VFQ - 25 总分在安慰剂组、每次 1 滴组和每次 2 滴组之间的组间比较结果,在安慰剂组和每次 1 滴组中并未发现有改善效果。然而,在每次 2 滴组发现了与治疗前(0 周)的情况相比的统计学上显著的改善($p < 0.05$ ($p = 0.048$ (相对于治疗前(0 周)的 t- 检验))。

[0350] 在每个测量时间点(受试者的医院探访的时间),计算每只眼睛的通过 MP-1 的中央 2 度(4 点)的平均视网膜敏感性自完成前观察期(0 周)时变化的值。结果示于表 6 和图 4 中。

[0351] 表 6 :通过 MP-1 的中央 2 度(4 点)的平均视网膜敏感性(变化值的转变)

测量时间点	给药组	病例数	平均值	标准差
4 周后	安慰剂组	33	0.179	2.482
	每次 2 滴组	38	0.5	2.23
8 周后	安慰剂组	33	0.421	3.345
	每次 2 滴组	38	1.013	2.434
16 周后	安慰剂组	33	-0.155	3.273
	每次 2 滴组	38	0.713	2.838
24 周后	安慰剂组	32	-0.059	3.348
	每次 2 滴组	35	1.1 [†]	2.786

†: t- 检验, $p < 0.05$ (相对于 0 周)。

[0352] 进行了在治疗前(0 周)和完成治疗后(24 周)通过 MP-1 的中央 2 度(4 点)的平均视网膜敏感性在安慰剂组和每次 2 滴组的组间对比,并且作为结果,在安慰剂中组没有发现改善效果。然而,在每次 2 滴组中,发现视网膜敏感性与治疗前(0 周)的情况相比有统计学上显著的改善($p < 0.05$ ($p = 0.02$,相应的 t- 检验))。

[0353] 测量在前观察期、4 周后、8 周后、16 周后和 24 周后的通过 MP-1 的中央 2 度(4 点)的视网膜敏感性。据估计,在 24 周的测量中可能出现因季节改变引起的变化(误差)。为了达到绝对地评估药物的效果的目的,以便掌握包括否定改善和恶化两者在内的概况,通过在四个测量中合计差异(变化值)与前观察期来进行组间比较。与安慰剂组相比,每次 2 滴组中视网膜敏感性的变化值在统计学上显著增加。结果示于表 7 和图 5 中。

[0354] 表 7 :通过 MP-1 的中央 2 度(4 点)的平均视网膜敏感性(变化值的对比)

	病例数	平均值	标准差
--	-----	-----	-----

安慰剂组	131	0.098	3.103
每次 2 滴组	149	0.826*	2.565

*: Williams 检验 (单侧显著性水平: 2.5%, 相对于安慰剂组) $P < 0.025$ 。

[0355] 由上述结果可见, 与安慰剂组相比, 发现每次 2 滴组中视网膜敏感性有显著的改善。

[0356] 在通过 MP-1 的中央 2 度 (4 点) 的平均视网膜敏感性中, 在连续观察的 24 周期间, 恶化 4dB 或以上的病例数分别为安慰剂组 7 例 (21.2%)、每次 1 滴组 6 例 (15.8%) 和每次 2 滴组 1 例 (2.6%)。与安慰剂组相比, 在每次 2 滴组中平均视网膜敏感性在统计学上显著降低。结果汇总于表 8 中。

[0357] 表 8: 通过 MP-1 的中央 2 度 (4 点) 的平均视网膜敏感性的变化值的分类 (24 周后)

	分析	改善 4dB 或以上	恶化 4dB 或以上	无变化
	病例数	病例数 (%)	病例数 (%)	病例数 (%)
安慰剂组	32	5 (15.6%)	7 (21.9%)	20 (62.5%)
每次 1 滴组	38	3 (7.9%)	6 (15.8%)	29 (76.3%)
每次 2 滴组	35	6 (17.1%)	1 (2.9%)*	28 (80.0%)

* 似然比 X^2 检验, $p < 0.05$ (相对于安慰剂组)。

[0358] 由此可见, 每次滴入两滴, 每日两次, 显著抑制通过 MP-1 的中央 2 度的视网膜敏感性的恶化。

[0359] 在开始测试实施例 1 中的测试药物给药 20 周后, 自滴入第二滴开始已经过去 15 分钟后测量药物在血浆中的浓度。

[0360] 评估项目: 代谢产物 A (乌诺前列酮异丙酯的游离羧酸) 在血浆中的浓度

测量方法: 在开始测试药物给药 20 周后, 通过自滴入第二滴开始已经过去 15 分钟后每次抽取 4mL 血获得样品, 然后通过液相色谱 / 串联质谱 (LC/MS/MS) 使用部分测量样品测量代谢产物 A 在血浆中的浓度

测量仪器: 液相色谱 / 串联质谱 (LC/MS/MS)

[高效液相色谱系统 (SHIMADZU 20A, Shimadzu Corporation 制造)

分析柱: Develosil ODS-UG-3 (2.0 mm I.D. $\times$ 50 mm, 3 μ m, Nomura Chemical Co., Ltd. 制造)

柱温: 35°C

注射量: 20 μ L

流动相 A: 乙腈 / 10 mmol/L 醋酸铵溶液 / 醋酸 (20:80:0.1, v/v/v)

流动相 B: 乙腈 / 醋酸 (100:0.1, v/v)

针头洗液: 甲醇

流速: 0.25 mL / 分钟

质谱 (API 4000, Applied Biosystems 制造)]

电离法: ESI 法 (涡轮 (Turbo) 离子喷射, 350°C)

内标物: 乌诺前列酮异丙酯

内标物: 17, 20- 二甲基 PGF_{1 α} 。

[0361] 为了评估通过 MP-1 的中央 2 度 (4 点) 的平均视网膜敏感性的变化值 (24 周) 与乌诺前列酮异丙酯滴入组的代谢产物 A 在血浆中的浓度的相关性, 当通过 MP-1 的中央 2 度 (4 点) 的平均视网膜敏感性的变化值 (24 周) 为正值时, 将其分类为“改善”。相反, 当变化值

为 0 和负值时,将其分类为“无改善”。此外,将代谢产物 A 的在血浆中的每个浓度(1 ng/mL、2 ng/mL、2.5 ng/mL 和 3 ng/mL)都视为边界浓度,确认通过 MP-1 的中央 2 度(4 点)的平均视网膜敏感性的变化值(24 周)的分布。结果示于表 9 中。

[0362] 表 9:代谢产物 A 在血浆中的浓度的通过 MP-1 的中央 2 度(4 点)的平均视网膜敏感性的变化值(24 周)的分布

	化合物A在血浆中的浓度 (ng/mL)	
边界浓度 1.0 ng/mL	低于边界浓度	边界浓度或更高
改善的病例数 (比率)	11 (50.0%)	33 (64.7%)
无改善的病例数 (比率)	11 (50.0%)	18 (35.3%)
总病例数 (比率)	22 (100.0%)	51 (100.0%)
边界浓度 2.0 ng/mL	低于边界浓度	边界浓度或更高
改善的病例数 (比率)	28 (57.1%)	16 (66.7%)
无改善的病例数 (比率)	21 (42.9%)	8 (33.3%)
总病例数 (比率)	49 (100.0%)	24 (100.0%)
边界浓度 2.5 ng/mL	低于边界浓度	边界浓度或更高
改善的病例数 (比率)	32 (54.2%)	12 (85.7%)
无改善的病例数 (比率)	27 (45.8%)	2 (14.3%)
总病例数 (比率)	59 (100.0%)	14 (100.0%)
边界浓度 3.0 ng/mL	低于边界浓度	边界浓度或更高
改善的病例数 (比率)	35 (55.6%)	9 (90.0%)
无改善的病例数 (比率)	28 (44.4%)	1 (10.0%)
总病例数 (比率)	63 (100.0%)	10 (100%)

* 似然比 χ^2 检验, $p < 0.05$ 。

[0363] 随着代谢产物 A 在血浆中的浓度的边界浓度增加,通过 MP-1 的中央 2 度(4 点)的平均视网膜敏感性的变化程度得到了提高。特别地,当代谢产物 A 在血浆中的浓度的边界浓度为 2.5 ng/mL 或更高时,通过 MP-1 的中央 2 度(4 点)的平均视网膜敏感性的变化值显著提高。在 24 周的测量期内,在安慰剂组、每次 1 滴组和每次 2 滴组均观察到眼内压(IOP)的降低。然而,与安慰剂组相比,1 滴组和 2 滴组在此期间观察到更多的眼内压(IOP)的降低。

[0364] 直至完成测试实施例 1 中的药物治疗(24 周)时被确认的副作用项目的列表,以及每组的副作用的出现病例数和出现比率示于表 10 中。

[0365] 表 10

副作用列表

症状	安慰剂组	每次1滴	每次2滴
	比较病例数: 35例	比较病例数: 39例	比较病例数: 38例
	出现病例数	出现病例数	出现病例数
所有副作用	12 (34.3)	28 (71.8)	21 (55.3)
眼异常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
干眼	1 (2.9)	1 (2.6)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	9 (23.1)	4 (10.5)
眼肿胀	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
黄斑水肿	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
点状角膜炎	6 (17.1)	4 (10.3)	4 (10.5)
黄斑裂洞	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瘙痒	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)
充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
应用位点刺激 ^{*†}	4 (11.4)	13 (33.3)	13 (34.2)
异物感	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)

* 剂量反应 (Conchan-Armitage 检验), $p < 0.05$

[†] 3 组比较 (Fisher 直接概率计算方法), $p < 0.05$ 。

[0366] 在任何组中都没有出现严重的副作用, 并且所有副作用的出现病例数分别为安慰剂组 12 例 (34.3%), 每次 1 滴组 28 例 (71.8%) 和每次 2 滴组 21 例 (55.3%)。与安慰剂组相比, 给药组表现出显著地更高的副作用, 但大多数副作用是温和的。详细来说, 对于副作用, 每次 1 滴组和每次 2 滴组与安慰剂组相比在滴入时引起显著地更高的刺激, 但并未发现每次 1 滴组与每次 2 滴组之间的差异。由此可见, 未发现视网膜敏感性的改善与频繁滴入导致的副作用的出现之间存在剂量依赖的相关性。

[0367] 上述视网膜疾病的存在或不存在、严重性或改善程度可以通过使用包括计算机的视网膜疾病评估系统进行评估。在这种情况下, 视网膜疾病评估系统优选包括用于存储作为测量信息的通过微视野计 (MP-1) 和 / 或汉弗莱视野计测量的中央区的视网膜敏感性的记忆或存储工具; 用于处理存储于上述存储工具中的测量信息和评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性或改善程度的评估单元或评估工具; 以及用于输出上述评估工具的评估结果的显示或输出工具。所述评估工具使用存储于计算机中的程序根据评估项目 (视网膜疾病的存在或不存在、严重性或改善程度) 处理测量信息。另外, 上述测量信息优选包括中央 10 度 (24 点) 的视网膜敏感性, 并特别优选中央 2 度 (4 点) 的视网膜敏感性。

[0368] 另一方面的视网膜疾病评估系统优选包括用于存储作为评估信息的视觉相关生活质量 (QOL) 的存储工具; 用于处理存储于上述存储工具中的评估信息和评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性或改善程度的评估工具; 和用于输出上述评估工具的评估结果的输出工具。上述视觉相关生活质量优选使用作为量度的“25 项国家眼科研究所视功能调查问卷 (NEI VFQ-25)”进行测量。可替换地, 上述视觉相关生活质量可以使用作为量度的“25 项国家眼科研究所视功能调查问卷 (NEI VFQ-25)”分量表“视觉相关社会功能 (社会功能:

SF)”进行测量。可替换地,上述视觉相关生活质量可以是视网膜疾病患者的视觉相关生活质量。

[0369] 视网膜疾病评估系统优选包括视网膜疾病评估程序,其使计算机发挥用于存储作为测量信息的通过微视野计(MP-1)测量的中央区的视网膜敏感性的存储工具,以及用于处理存储于上述存储工具中的测量信息和评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性或改善程度的评估工具的功能。

[0370] 另一方面的视网膜疾病评估系统包括视网膜疾病评估程序,其使计算机发挥用于存储作为评估信息的视觉相关生活质量(QOL)的存储工具,以及用于处理存储于上述存储工具中的评估信息和评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性或改善程度的评估工具的功能。

[0371] 参照附图,对根据本发明的系统和方法的实施方案进行讨论。图6显示了显示出用于从视网膜敏感性评估视网膜疾病的系统的结构元件的图。一般用参考数字1表示的评估系统具有视野分析仪2。例如,视野分析仪2是可从NIDEK Inc., 47651 Westinghouse Drive, Fremont, California 94539-7474商购的、商品名为“MP-1”的微视野计,或者是可从Carl Zeiss Ophthalmic Systems, Inc., 5160 Hacienda Drive, Dublin, CA 94568商购的、商品名为“Humphrey® Field Analyzer II-series”的汉弗莱视野分析仪。

[0372] 如本领域中所熟知,视野分析仪2被设计为用来测量在底部上预设的测量点的视网膜敏感性。例如,为了评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性或严重度水平以及改善或恢复/发展程度,视野分析仪2测量在眼底中央10度的24点、在中央3度的12点或在中央2度的4点处的视网膜敏感性。

[0373] 系统1还具有一般以参考数字3所表示的计算机,其用于处理分析仪2测量的视网膜敏感性以评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性和改善程度。计算机系统可以包括一个或多个处理器,其可以控制计算机系统的运行。处理器(多个处理器)可以包括任何类型的微处理器或中央处理器(CPU),包括程序控制的通用目的或特定目的的微处理器。传统的台式计算机、工作站、微型计算机、膝上计算机、平板计算机、PDA或其它此类可在市场上商购并且适用于在本文中所述的图示系统中操作的数字数据处理装置。计算机系统也可以包括存储器,其对于待由处理器(多个处理器)执行的代码/程序或者输入计算机系统和/或计算机系统获得的数据能够提供临时或永久的存储。存储器可以包括只读存储器(ROM)、闪速存储器、一种或多种随机存取存储器(RAM)的变体和/或存储技术的结合。储存装置(多个装置)可以包括用于以固定(non-volatile)和/或非暂时的方式储存数据的任何传统介质。储存装置(多个装置)可以包括一个或多个硬盘驱动器、闪存驱动器、USB驱动器、光盘驱动器、各种媒体卡(media cards)和/或任何它们的结合,并可以直接或远程(例如跨越网络)连接到计算机系统。图6所示的元件可以是单一实体机器的某些或全部元件。另外,并非图示的所有元件都需要位于相同的实体机器上或内部。计算机系统可以单独配置或与其它计算机系统组合配置,从而执行程序以实施本文所述的任何方法或实施这些方法的某些步骤。程序可以储存在各种非暂时的计算机可读存储介质的任意种类上,包括硬盘驱动器、闪存驱动器、USB驱动器、光盘、媒体卡、存储系统和/或其结合。为此目的,计算机3具有中央处理单元(CPU)4,其用电连接到视野分析仪2的输出端,以接收分析仪2测量的视网膜敏感性。CPU 4也连接到用于存储由分析仪2测量和传输的视网膜敏感性的存储工

具或存储单元 5, 以及用于通过使用视网膜敏感性评估视网膜疾病的存在或不存在、严重性(严重度水平) 和恢复和 / 或进展程度的评估工具或单元 6。优选地, 系统 1 进一步具有用于可视化显示评估单元 6 做出的结果的输出工具或显示器 7。

[0374] 在由此构建的系统 1 的运行中, 由分析仪 2 测量的眼底的中央 10 度的 24 点、中央 3 度的 12 点、或中央 2 度的 4 点的视网膜敏感性被传输到计算机 3 并存储于存储单元 5 中。然后测量结果被传输到评估单元 6, 在此根据储存于评估单元 6 的存储器中的程序对其进行处理。可替换地, 程序可以存储于存储单元 5。特别地, 如图 7 所示, 评估单元 6 对比测量的视网膜敏感性的平均值 MD (平均值) 与一个或多个存储于评估单元 6 的存储器的参考值 R1、R2 和 / 或 R3 ($R1 > R2 > R3$) 以确定患者的视网膜疾病的存在和 / 或视网膜疾病的严重度水平(水平 0、1、2 或 3) (步骤 1 到 7)。然后, 评估单元 6 确定是否有以前评估过的所述患者的视网膜疾病的严重度水平存储于存储单元 5 或评估单元 6 的存储器中(步骤 8)。如果结论是肯定的(步骤 8 为是 (YES)), 评估单元 6 读取以前评估的严重度水平 (OLD) (步骤 9), 并将其与在前述步骤 4、5、6 或 7 获得的新确定的评估的严重度水平 (NEW) 进行对比(步骤 10)。作为对比的结果, 如果新确定的评估的严重度水平 (NEW) 低于以前评估的严重度水平 (OLD), 则通过例如使用新评估的和以前评估的严重度水平之间的差异确定从视网膜疾病恢复的程度(步骤 11)。与此相反, 如果新确定的评估的严重度水平 (NEW) 高于以前评估的严重度水平 (OLD), 则通过例如使用新评估的和以前评估的严重度水平之间的差异确定视网膜疾病的发展程度(步骤 12)。虽然未示出, 新评估的严重度水平 (NEW) 存储于存储单元 5 或评估单元 6 的存储器。视网膜疾病的存在 / 不存在、新评估的严重度水平 (NEW)、以前评估的严重度水平 (OLD)、恢复的程度和 / 或发展的程度被传输到显示工具或单元 7, 并且然后显示于显示单元 7 的屏幕上(步骤 13)。

[0375] 本发明的描述在本质上仅仅是示例性的, 并且因此不脱离本发明主旨的变化都意图包含在本发明的范围之内。这样的变化不视为背离本发明的精神和范围。例如, 存储单元 5 可以存储另一种信息, 如患者的视觉相关生活质量(QOL)。视觉相关生活质量(QOL)可以用 25 项国家眼科研究所视觉功能问卷(NEI VFQ-25) 或用 NEI VFQ-25 的关于视觉相关社会功能(SF) 的亚类来确定。然后, 所确定的视觉相关生活质量(QOL) 可以独立地使用或与测量的视网膜敏感性结合使用以评估视网膜疾病的存在 / 不存在、严重水平、恢复程度和发展程度。

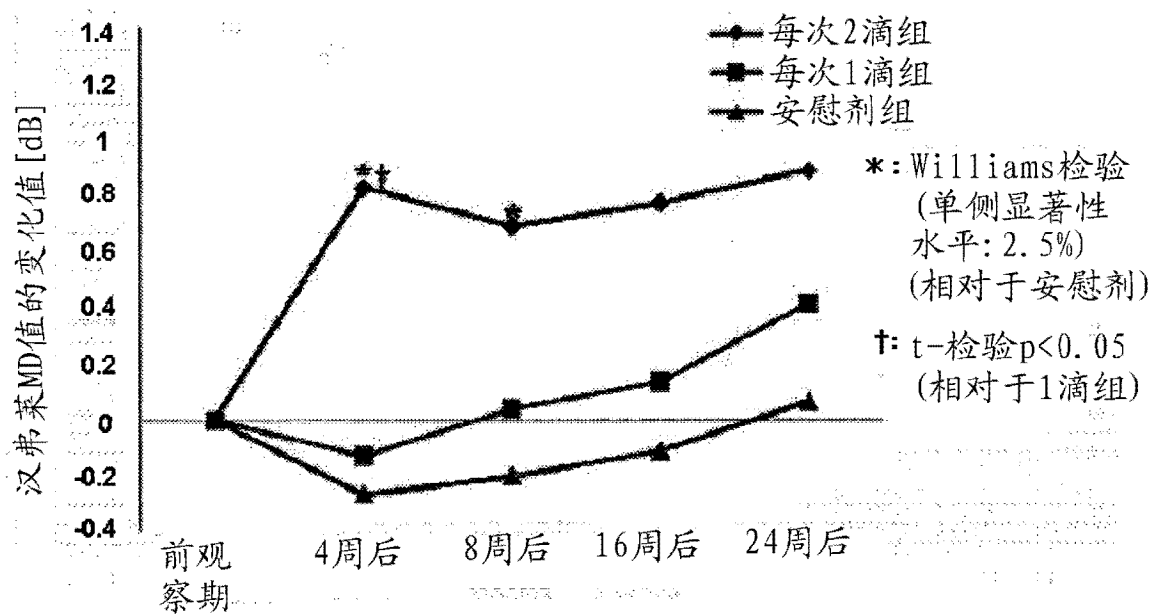


图 1

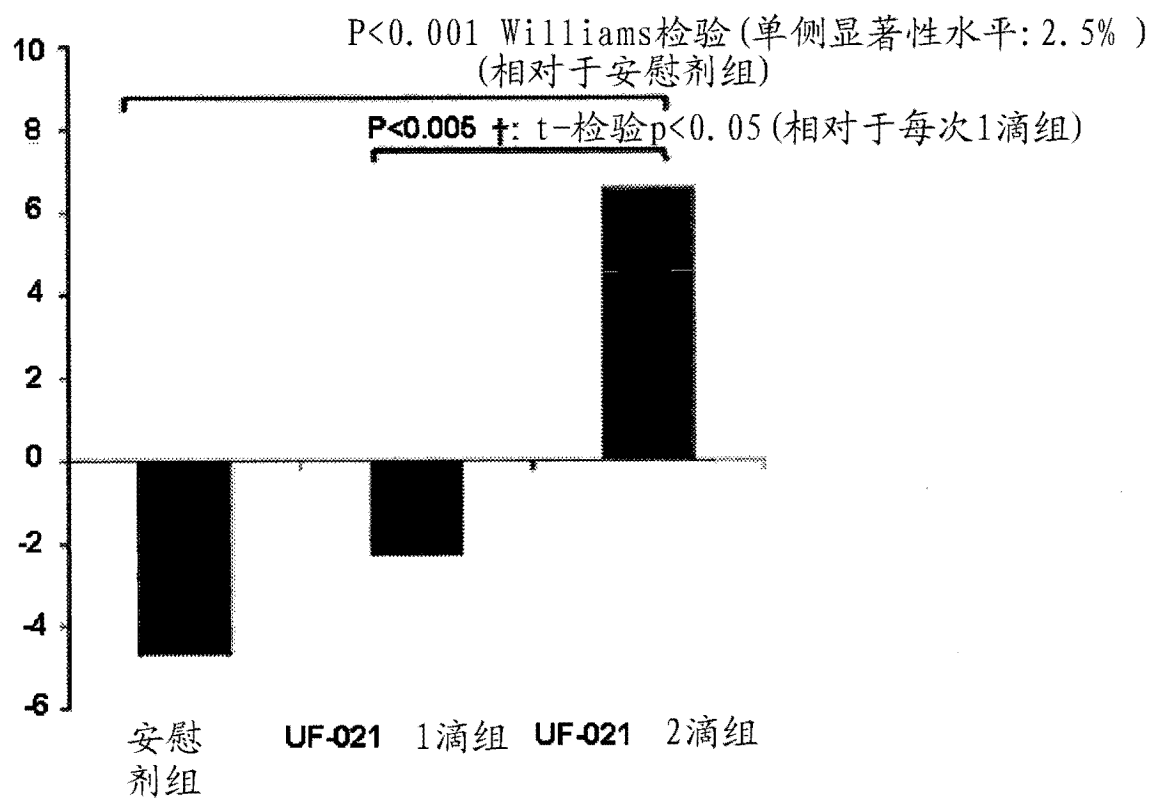


图 2

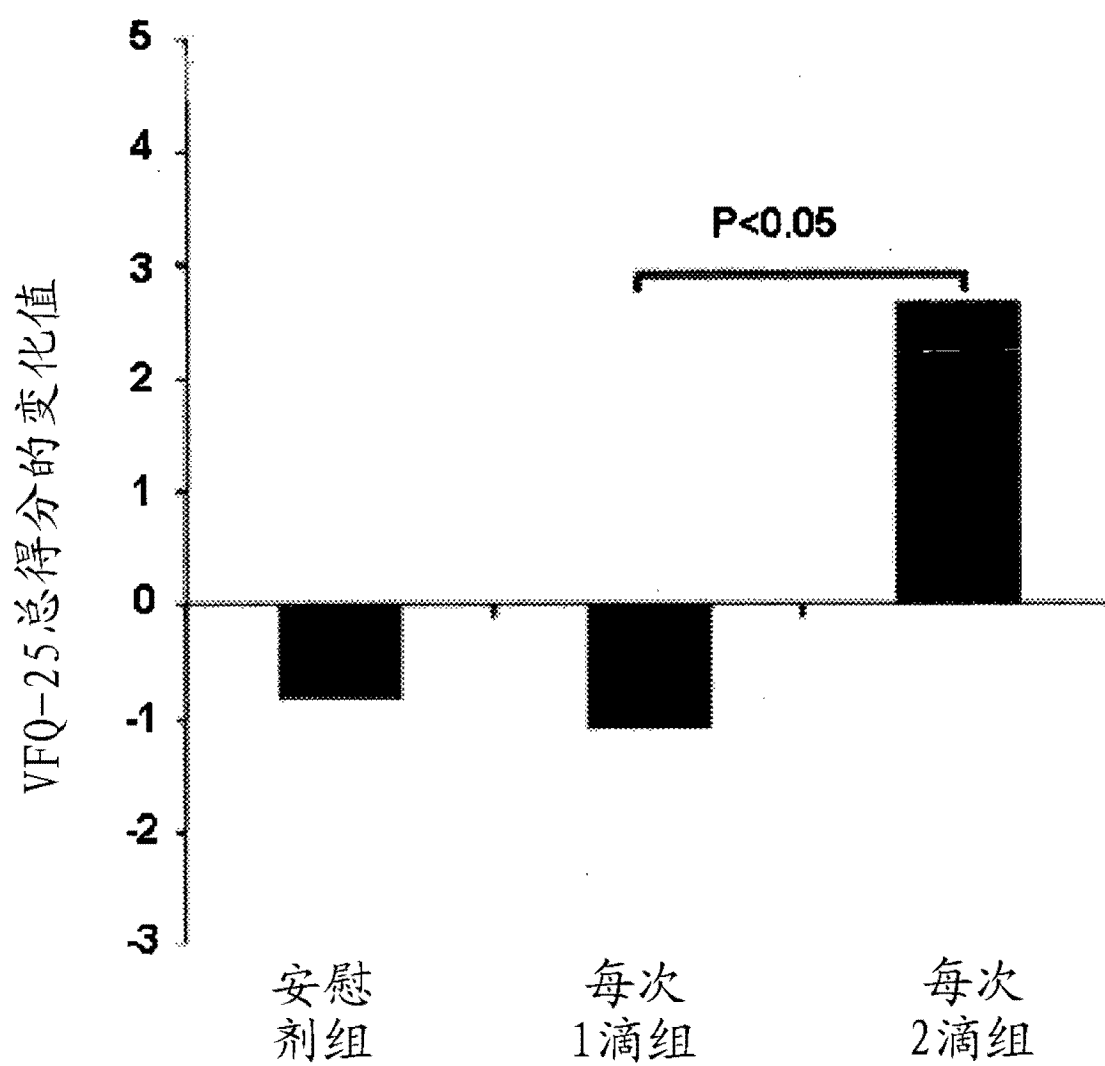


图 3

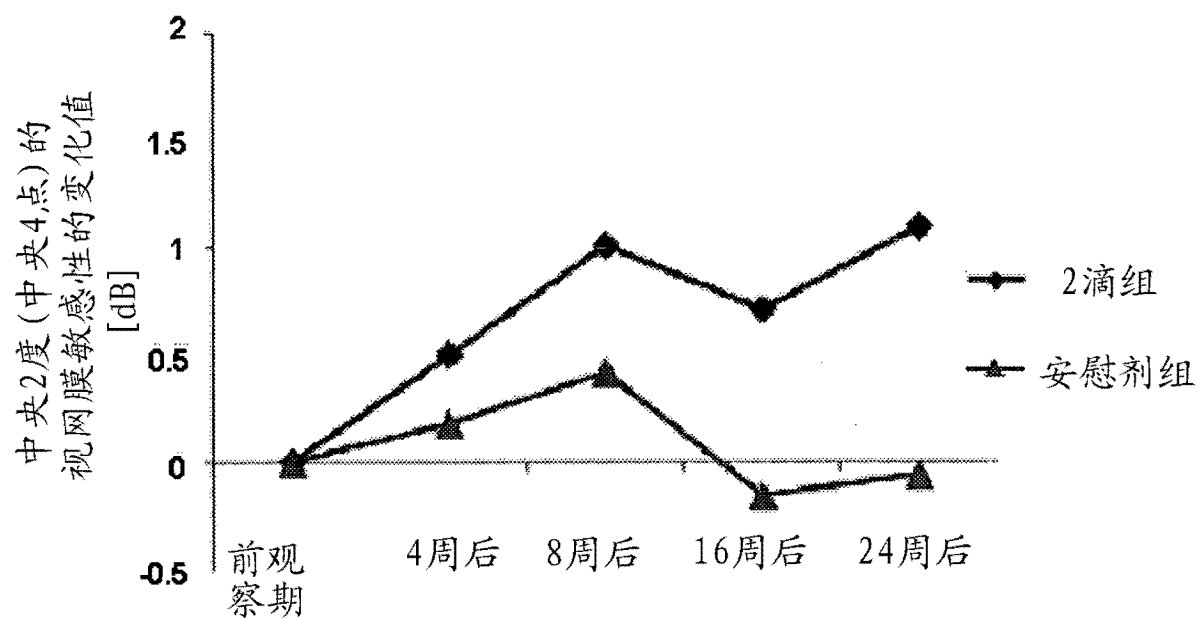


图 4

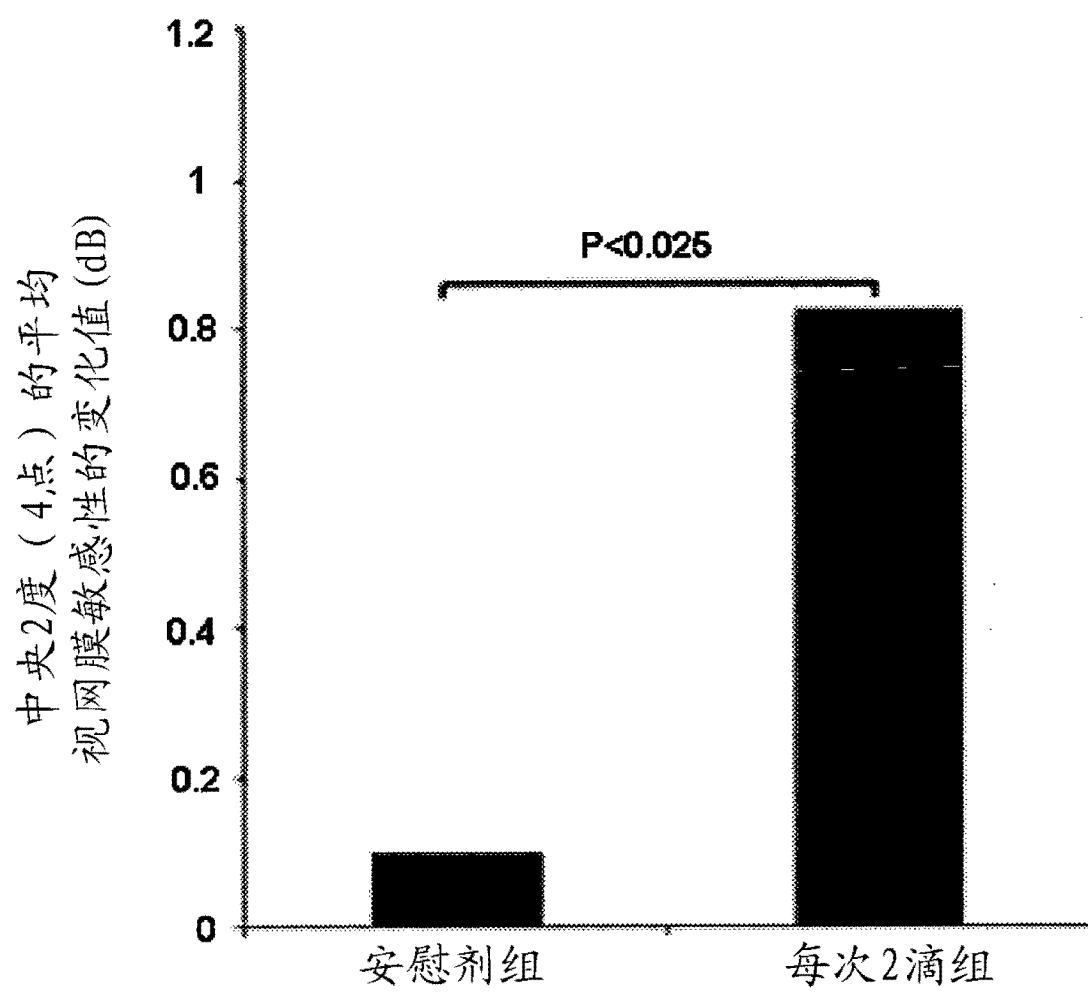


图 5

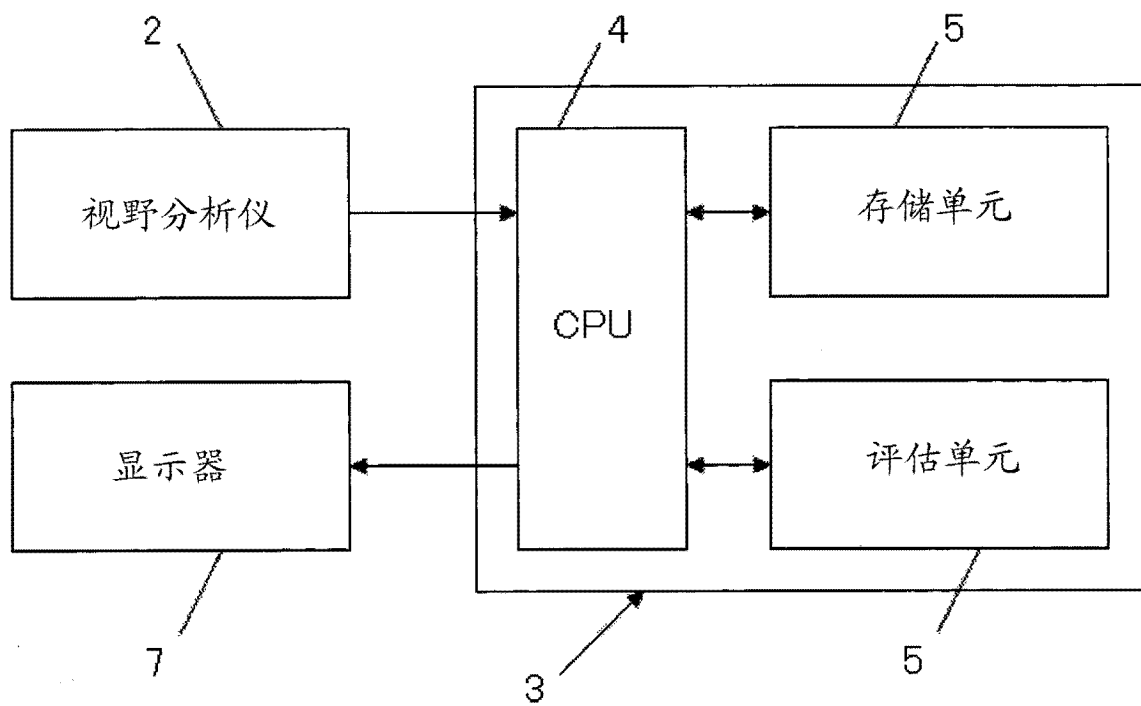


图 6

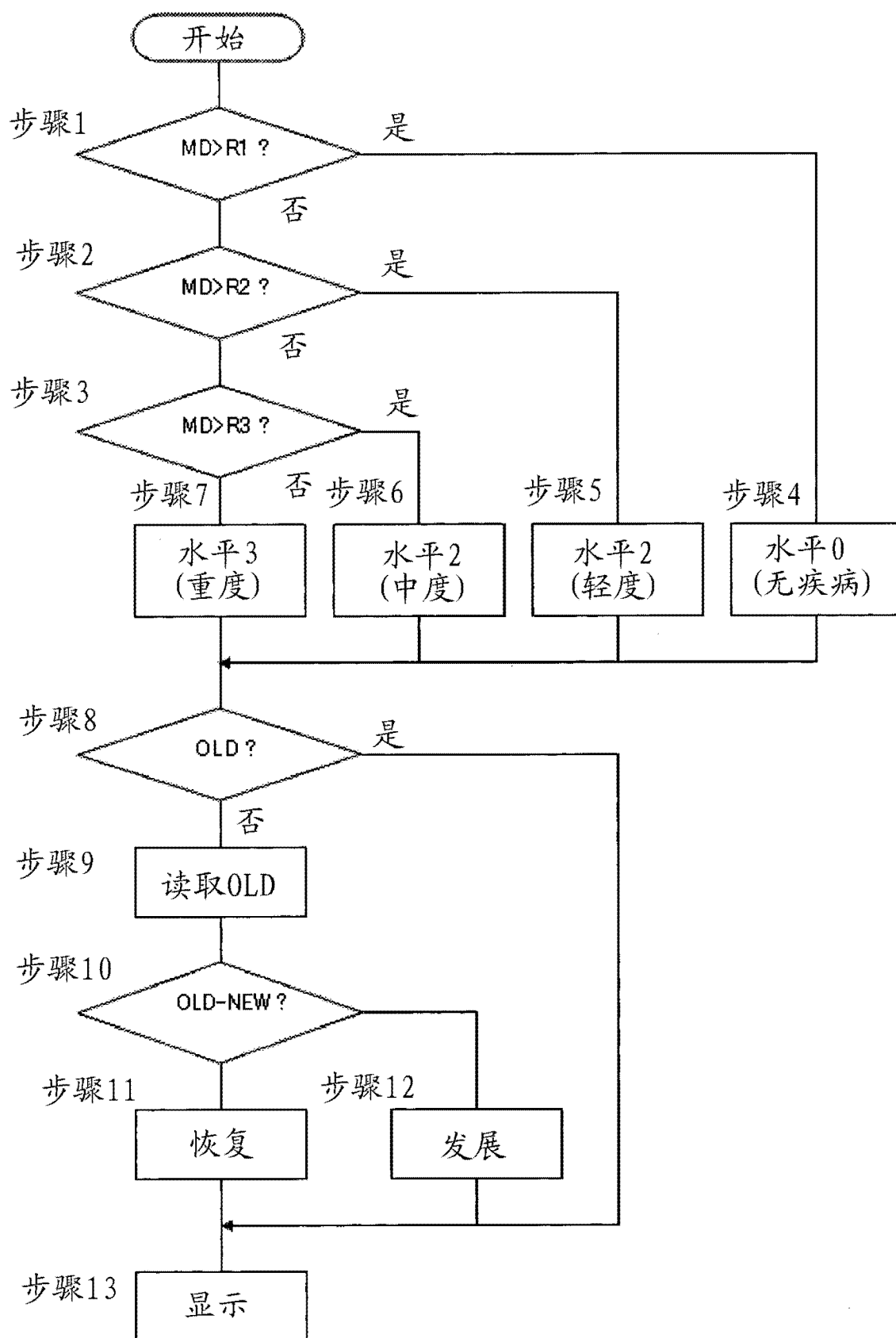


图 7