



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102170865 A

(43) 申请公布日 2011. 08. 31

(21) 申请号 201080002750. 2

A61K 31/573(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 07. 14

A61P 27/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

2009-165924 2009. 07. 14 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 03. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2010/062289 2010. 07. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02011/007893 EN 2011. 01. 20

(71) 申请人 国立大学法人山形大学

地址 日本山形县山形市

(72) 发明人 山下英俊 山本禎子 后藤早纪子

阿部佐知 桐井枝里子 奥村敦司

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 庞立志 刘健

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

具有二氟泼尼酯的黄斑水肿治疗用滴眼剂

(57) 摘要

本发明的目的是提供用于治疗黄斑水肿的滴眼剂。本发明提供用于治疗黄斑水肿的滴眼剂,其含有二氟泼尼酯作为活性成分。该滴眼剂可以提供比如黄斑水肿患者中的视力改善和中央凹视网膜厚度减小的效果。

1. 用于治疗黄斑水肿的滴眼剂,包含二氟泼尼酯作为活性成分。
2. 如权利要求 1 所述的滴眼剂,其中所述黄斑水肿是难治性黄斑水肿。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的滴眼剂,其是乳液滴眼剂。
4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v)。
5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的滴眼剂,包含 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯,以及蓖麻油、聚山梨醇酯 80、浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨酸。
6. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),给药期为至少 1 周,给药频率为每天 4 次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。
7. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),给药期为 1 ~ 4 周,给药频率为每天 4 次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。
8. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。
9. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),给药期为不长于 12 周,给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。
10. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),给药期为至少 12 周,给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。
11. 治疗哺乳动物中的黄斑水肿的方法,包括对所述哺乳动物滴注含有有效量的二氟泼尼酯的滴眼剂。
12. 如权利要求 11 所述的方法,其中所述黄斑水肿是难治性黄斑水肿。
13. 如权利要求 11 或 12 所述的方法,其中所述滴眼剂是乳液滴眼剂。
14. 如权利要求 11 至 13 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v)。
15. 如权利要求 11 至 14 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂包含 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯,以及蓖麻油、聚山梨醇酯 80、浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨酸。
16. 如权利要求 11 至 15 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药至少 1 周,每天 4 次。
17. 如权利要求 11 至 15 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药 1 ~ 4 周,每天 4 次。
18. 如权利要求 11 至 15 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。
19. 如权利要求 11 至 15 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药不长于 12 周,从

开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

20. 如权利要求 11 至 15 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药至少 12 周,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

21. 含有二氟泼尼酯的滴眼剂,其用于治疗黄斑水肿。

22. 如权利要求 21 所述的滴眼剂,其中所述黄斑水肿是难治性黄斑水肿。

23. 如权利要求 21 或 22 所述的滴眼剂,其是乳液滴眼剂。

24. 如权利要求 21 至 23 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v)。

25. 如权利要求 21 至 24 中任一项所述的滴眼剂,包含 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯,以及蓖麻油、聚山梨醇酯 80、浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨酸。

26. 如权利要求 21 至 25 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药至少 1 周,每天 4 次。

27. 如权利要求 21 至 25 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药 1 ~ 4 周,每天 4 次。

28. 如权利要求 21 至 25 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

29. 如权利要求 21 至 25 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药不长于 12 周,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

30. 如权利要求 21 至 25 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药至少 12 周,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

31. 二氟泼尼酯的用途,用于制造治疗黄斑水肿的滴眼剂。

32. 如权利要求 31 所述的用途,其中所述黄斑水肿是难治性黄斑水肿。

33. 如权利要求 31 或 32 中所述的用途,其中所述滴眼剂是乳液滴眼剂。

34. 如权利要求 31 至 33 中任一项所述的用途,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v)。

35. 如权利要求 31 至 34 中任一项所述的用途,其中所述滴眼剂包含 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯,以及蓖麻油、聚山梨醇酯 80、浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨酸。

36. 如权利要求 31 至 35 中任一项所述的用途,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),所述滴眼剂的给药期为至少 1 周,给药频率为每天 4 次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

37. 如权利要求 31 至 35 中任一项所述的用途,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),所述滴眼剂的给药期为 1 ~ 4 周,给药频率为每天 4 次,且每次给药

的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

38. 如权利要求 31 至 35 中任一项所述的用途,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

39. 如权利要求 31 至 35 中任一项所述的用途,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),所述滴眼剂的给药期不长于 12 周,给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

40. 如权利要求 31 至 35 中任一项所述的用途,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),所述滴眼剂的给药期为至少 12 周,给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

## 具有二氟泼尼酯的黄斑水肿治疗用滴眼剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含有二氟泼尼酯作为活性成分的用于治疗黄斑水肿的滴眼剂。

### 背景技术

[0002] 黄斑水肿是视网膜黄斑的肿胀,并由于来源于视网膜血管的液体血细胞渗出而发生水肿。血液从脆弱的血管壁中渗漏出并进入富含视锥的视网膜黄斑的极小区域;该视锥是检测颜色和视觉在白天所依赖的神经末梢。随后,图像在中央视野的中心或者在该中心的右后侧,变得模糊。视力在数月内逐渐下降。糖尿病性视网膜病、视网膜血管障碍、眼部炎症以及年龄相关性黄斑变性均与黄斑水肿有关。视网膜黄斑有时在为治疗白内障而摘除晶状体后会受到黄斑肿胀的损害。

[0003] 作为黄斑水肿的常规疗法,已施行了利用激光辐照的光凝固术、玻璃体手术、以及类固醇药物的全身给药、玻璃体内给药和 Tenon 囊下给药等。利用激光辐照的光凝固术封闭允许液体血细胞渗出的血管并且减轻黄斑的肿胀。然而,在激光辐照中应当注意避开极其脆弱的中央凹。如果中央凹将被该手术损伤,则中心视野会被损害。此外,经常需要进行多次激光手术来消除肿胀。虽然玻璃体手术在激光手术无效的情况下施行,但该手术与高度的组织侵袭能力有关,有时会引起术后并发症的问题。此外,据报道类固醇的给药是有用的。虽然类固醇的全身给药可以治疗眼病,但一般来说常常会引起对于眼科用途太过严重的副作用。因此,也对作为局部给药的玻璃体内给药和 Tenon 囊下给药进行了研究。尽管玻璃体内给药可以解决与全身给药相关的一些问题,但现有眼用组合物的玻璃体内给药在给予类固醇时会导致高眼压症、类固醇性青光眼和后囊下白内障。而且,类固醇的玻璃体内给药有时会引起术后并发症。Tenon 囊下给药常被用于临床实践以降低玻璃体内给药的侵袭能力和对患者的负担。虽然与玻璃体手术相比类固醇的给药降低组织侵袭能力,但仍然与术后并发症的问题有关。

[0004] 滴注给药是具有许多优点的给药方法,因为它具有低组织侵袭能力。通过类固醇的滴注来治疗眼科疾病的实例包括:使用 0.1% 倍他米松眼用溶液用于对抗外眼和眼前节中的炎症(睑缘炎、结膜炎、角膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、眼前节葡萄膜炎、术后炎症)。此外,WO 2007/025275 描述可在降低类固醇的副作用的同时,应用各种类固醇和皮质类固醇拮抗剂的滴注等以治疗各种眼科疾病,如黄斑变性、青光眼、黄斑水肿、年龄相关性黄斑变性、视网膜血管生成、糖尿病性视网膜病、虹膜炎、眼后节葡萄膜炎等。然而,在临床实践中仅报道了很少例的滴注用于视网膜黄斑水肿的有效性,仅有一篇报道是通过 0.1% 倍他米松眼用溶液给药 2 周至 1 个月、每天 6 次而减小视网膜黄斑水肿的体积(The 43rd Annual Congress of Japanese Retina and Vitreous Society 016-5, 2004)。因此,利用滴眼剂治疗黄斑水肿尚未施行。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的是提供用于治疗黄斑水肿的滴眼剂。

[0006] 解决问题的手段

本发明人等进行了广泛研究以试图解决前述问题,并且发现含有二氟泼尼酯作为活性成分的滴眼剂的给药会改善由于黄斑水肿所导致的视力下降、中央凹视网膜厚度增加等症状,从而完成了本发明。

[0007] 因此,本发明提供下述。

[0008] (1) 用于治疗黄斑水肿的滴眼剂,包含二氟泼尼酯作为活性成分。

[0009] (2) 如(1)所述的滴眼剂,其中所述黄斑水肿是难治性黄斑水肿。

[0010] (3) 如(1)或(2)所述的滴眼剂,其是乳液滴眼剂。

[0011] (4) 如(1)至(3)中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为0.005~0.1%(w/v)。

[0012] (5) 如(1)至(4)中任一项所述的滴眼剂,包含0.005~0.1%(w/v)的二氟泼尼酯,以及蓖麻油、聚山梨醇酯80、浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨酸。

[0013] (6) 如(1)至(5)中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为0.005~0.1%(w/v),给药期为至少1周,给药频率为每天4次,且每次给药的剂量为30~50 μL。

[0014] (7) 如(1)至(5)中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为0.005~0.1%(w/v),给药期为1~4周,给药频率为每天4次,且每次给药的剂量为30~50 μL。

[0015] (8) 如(1)至(5)中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为0.005~0.1%(w/v),给药频率从开始给药起4周为每天4次、4周后为每天两次,且每次给药的剂量为30~50 μL。

[0016] (9) 如(1)至(5)中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为0.005~0.1%(w/v),给药期不长于12周,给药频率从开始给药起4周为每天4次、4周后为每天两次,且每次给药的剂量为30~50 μL。

[0017] (10) 如(1)至(5)中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为0.005~0.1%(w/v),给药期为至少12周,给药频率从开始给药起4周为每天4次、4周后为每天两次,且每次给药的剂量为30~50 μL。

[0018] (11) 治疗哺乳动物中的黄斑水肿的方法,包括对哺乳动物滴注含有有效量二氟泼尼酯的滴眼剂。

[0019] (12) 如(11)所述的方法,其中所述黄斑水肿是难治性黄斑水肿。

[0020] (13) 如(11)或(12)所述的方法,其中所述滴眼剂是乳液滴眼剂。

[0021] (14) 如(11)至(13)中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯的浓度为0.005~0.1%(w/v)。

[0022] (15) 如(11)至(14)中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂包含0.005~0.1%(w/v)的二氟泼尼酯,以及蓖麻油、聚山梨醇酯80、浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨酸。

[0023] (16) 如(11)至(15)中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯浓度为0.005~0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药30~50 μL的剂量给药至少1周,每天4次。

[0024] (17) 如(11)至(15)中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯浓度为0.005~0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药30~50 μL的剂量给药1~4周,每天

4 次。

[0025] (18) 如 (11) 至 (15) 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

[0026] (19) 如 (11) 至 (15) 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药不长于 12 周,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

[0027] (20) 如 (11) 至 (15) 中任一项所述的方法,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药至少 12 周,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

[0028] (21) 含有二氟泼尼酯的滴眼剂,其用于治疗黄斑水肿。

[0029] (22) 如 (21) 所述的滴眼剂,其中所述黄斑水肿是难治性黄斑水肿。

[0030] (23) 如 (21) 或 (22) 所述的滴眼剂,其是乳液滴眼剂。

[0031] (24) 如 (21) 至 (23) 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v)。

[0032] (25) 如 (21) 至 (24) 中任一项所述的滴眼剂,包含 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯,以及蓖麻油、聚山梨醇酯 80、浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨酸。

[0033] (26) 如 (21) 至 (25) 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药至少 1 周,每天 4 次。

[0034] (27) 如 (21) 至 (25) 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药 1 ~ 4 周,每天 4 次。

[0035] (28) 如 (21) 至 (25) 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

[0036] (29) 如 (21) 至 (25) 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药不长于 12 周,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

[0037] (30) 如 (21) 至 (25) 中任一项所述的滴眼剂,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),且所述滴眼剂以每次给药 30 ~ 50  $\mu$ L 的剂量给药至少 12 周,从开始给药起 4 周每天 4 次、4 周后每天两次。

[0038] (31) 二氟泼尼酯的用途,用于制备治疗黄斑水肿的滴眼剂。

[0039] (32) 如 (31) 所述的用途,其中所述黄斑水肿是难治性黄斑水肿。

[0040] (33) 如 (31) 或 (32) 所述的用途,其中所述滴眼剂是乳液滴眼剂。

[0041] (34) 如 (31) 至 (33) 中任一项所述的用途,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v)。

[0042] (35) 如 (31) 至 (34) 中任一项所述的用途,其中所述滴眼剂包含 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯,以及蓖麻油、聚山梨醇酯 80、浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨

酸。

[0043] (36) 如 (31) 至 (35) 中任一项所述的用途,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),所述滴眼剂的给药期为至少 1 周,给药频率为每天 4 次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

[0044] (37) 如 (31) 至 (35) 中任一项所述的用途,其中所述滴眼剂中的二氟泼尼酯浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),所述滴眼剂的给药期为 1 ~ 4 周,给药频率为每天 4 次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

[0045] (38) 如 (31) 至 (35) 中任一项所述的用途,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

[0046] (39) 如 (31) 至 (35) 中任一项所述的用途,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),所述滴眼剂的给药期不长于 12 周,给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

[0047] (40) 如 (31) 至 (35) 中任一项所述的用途,其中所述二氟泼尼酯的浓度为 0.005 ~ 0.1%(w/v),所述滴眼剂的给药期为至少 12 周,给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

[0048] 发明的效果

根据本发明,可以用滴眼剂来治疗黄斑水肿。尤其是,本发明的滴眼剂对治疗难治性黄斑水肿有用。

## 具体实施方式

[0049] 本发明涉及用于治疗黄斑水肿的滴眼剂,其含有二氟泼尼酯作为活性成分。

[0050] 二氟泼尼酯(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -二氟泼尼松龙 17-丁酸酯 21-乙酸酯)是例如磷酸倍他米松和曲安西龙的甾体抗炎药,并且已知通过经皮给药等显示出优良的抗炎作用。此外,其滴眼剂被用于预防或治疗术后炎症和用于预防或治疗术后眼部疼痛。

[0051] 黄斑水肿是视网膜黄斑的肿胀,并由于视网膜血管的液体渗漏而发生水肿。黄斑水肿随着黄斑的中央凹视网膜厚度增加而被观察到。虽然健康人的中央凹视网膜厚度取决于个体差异和年龄而变化,但其平均值据报道为 178  $\mu$ m (Br J Ophthalmol. 1998 Sep; 82(9): 1003-6)。为了治疗黄斑水肿,如上所述已常规采用了利用激光辐照的光凝固术、玻璃体手术、类固醇的全身给药、玻璃体内给药和 Tenon 囊下给药,且在一些黄斑水肿中通过这些治疗方法发现了某种程度的治疗效果。另一方面,已知这些常规治疗方法对于一些黄斑水肿不能提供充分的治疗效果。在本发明中,难治性黄斑水肿是指通过常规采用的疗法(例如,利用辐照的光凝固术、玻璃体手术、类固醇的全身给药、玻璃体内给药和 Tenon 囊下给药中的任一种或多种)不能提供充分治疗效果的黄斑水肿。

[0052] 在本发明中,充分的治疗效果意指中央凹视网膜厚度减小不小于 20%。此外,logMAR 值不小于 0.2 单位的增加也被视为充分的效果。这是眼科治疗中的一般诊断标准(FDA/NEI 议定书(NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Meeting, 2006))。

[0053] 所述 logMAR(最小分辨角的 log)值显示眼睛(视力)辨别最小可辨别视敏度的

能力,通过用十进制视力表对测量值进行对数转换可以确定最小可辨别视敏度。

[0054] 所述中央凹视网膜厚度是在中央凹中从内界膜到视细胞内节-外节连接的值,且可通过 Cirrus OCT(注册商标, Carl Zeiss)、3D OCT-1000(注册商标, TOPCON CORPORATION) 等来测量。

[0055] 本发明相关的含有二氟泼尼酯作为活性成分的滴眼剂可采用乳液或者混悬液中的任意形式。考虑到二氟泼尼酯的组织传递性,尤其优选的是乳液形式的乳液滴眼剂。这种乳液滴眼剂的实例包括 Durezol(注册商标, Sirion Therapeutics, USA)。Durezol 是为使二氟泼尼酯(活性成分)可以适当地渗入眼球并作用于患处而通过将二氟泼尼酯与预定亚成分的混合物乳化而获得的制剂。

[0056] 当本发明的滴眼剂是乳液时,其可以按照例如美国专利 NO. 6, 114, 319(JP-B-3410364) 来制备。

[0057] 当本发明的滴眼剂是混悬液时,其可以按照例如美国专利 No. 5, 556, 848(JP-B-3781792) 来制备。

[0058] 本发明的滴眼剂中所含有的二氟泼尼酯的浓度优选为 0.005 ~ 0.1%(w/v)、更优选为 0.025 ~ 0.1%(w/v)、尤其优选为 0.05%(w/v)。

[0059] 本发明的滴眼剂可以在与各种已知的药学上可接受的以调节滴注时的组织传递性等为目的而适当选择的物质混合之后使用。

[0060] 所述药学上可接受的成分的实例包括:油(例如,蓖麻油、花生油、棉籽油、大豆油、橄榄油、中链甘油三酯等)、溶剂(例如,生理盐水、无菌纯化水等)、稳定剂(例如,依地酸钠、柠檬酸等)、乳化剂(例如,聚乙烷基吡咯烷酮等)、助悬剂(例如,羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素等)、表面活性剂(例如,聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯氢化蓖麻油等)、防腐剂(例如,苯扎氯铵、对羟基苯甲酸酯、氯丁醇等)、缓冲剂(例如,硼酸、硼砂(硼酸钠)、乙酸钠、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂等)、等渗剂(例如,氯化钠、甘油、甘露醇等)、pH 调节剂(例如,盐酸、氢氧化钠等)等。这些各种已知物质可以根据目的适当地选择使用。

[0061] 尤其是将本发明的滴眼剂作为乳液使用时,期望含有表面活性剂作为乳化剂。作为所述表面活性剂,可以加入非离子性表面活性剂等。所述非离子性表面活性剂的实例包括:聚氧乙烯氢化蓖麻油、或者聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯,优选聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇聚氧乙烯单棕榈酸酯、失水山梨糖醇聚氧乙烯单硬脂酸酯等。它们当中,优选含有蓖麻油和聚山梨醇酯 80。可以含有的其它成分的实例包括:浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨酸。尤其优选的是浓缩甘油、乙酸钠、硼酸、依地酸钠和山梨酸,必要时优选含有这些成分。

[0062] 本发明的滴眼剂可以安全地对哺乳动物给药(人、狗、兔、牛、马、猴、猫、羊等)。

[0063] 虽然本发明的滴眼剂的剂量取决于患者的病症程度、年龄和体重等而变化,但例如优选将含有 0.005 ~ 0.1%(w/v) 二氟泼尼酯的滴眼剂通过每次给药滴注 1 ~ 2 滴(优选 1 滴:大约 30 ~ 50  $\mu$ L) 对成人给药每天约 2 ~ 4 次。

[0064] 此外,虽然本发明滴眼剂的给药期取决于病症程度等而变化,但其例如为至少大约 1 周、优选大约 1 ~ 4 周、更优选大约不短于 4 周,且更优选不长于大约 12 周。然而,根据病症程度等,可进行超过 12 周的给药。

[0065] 在优选的给药模式中,例如具有 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯浓度的本发明滴眼剂的给药期为至少 1 周,给药频率为每天 4 次,且每次给药的剂量为大约 30 ~ 50  $\mu$ L。

[0066] 在另一优选给药模式中,例如具有 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯浓度的本发明滴眼剂的给药期为 1 ~ 4 周,给药频率为每天 4 次,且每次给药的剂量为大约 30 ~ 50  $\mu$ L。

[0067] 在又一优选的给药模式中,具有 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯浓度的本发明滴眼剂的给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,且每次给药的剂量为 30 ~ 50  $\mu$ L。

[0068] 在又一优选的给药模式中,具有 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯浓度的本发明滴眼剂的给药期不长于 12 周,给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后为每天两次,每次给药的剂量为大约 30 ~ 50  $\mu$ L。

[0069] 在其他优选给药模式中,具有 0.005 ~ 0.1%(w/v) 的二氟泼尼酯浓度的本发明滴眼剂的给药期为至少 12 周,给药频率从开始给药起 4 周为每天 4 次、4 周后每天两次,每次给药的剂量为大约 30 ~ 50  $\mu$ L。

## 实施例

### [0070] (实施例 1)

通过 Ethics Committee of the Yamagata University Faculty of Medicine 所批准的临床试验 (UMIN000001432) 获得了以下结果。

[0071] 为了确认本发明滴眼剂的药效,通过滴注 0.05%(w/v) 二氟泼尼酯乳液滴眼剂 (Durezol) 来治疗患有黄斑水肿的 11 名患者的眼睛 (16 只眼)。用 Durezol 滴注的患者组包括接受曲安西龙 Tenon 囊下给药 (n = 8)、曲安西龙玻璃体内给药 (n = 4)、玻璃体手术 (n = 10) 或者贝伐单抗 (bevacizumab) 玻璃体内给药 (n = 2) 治疗的患者 (具有治疗重复)。此外,对 12 只眼施加了光凝固术,在 11 只眼中植入了人工晶状体。因此,接受治疗的患者是已接受了黄斑水肿的常规已知治疗并处于尤其是由于玻璃体手术和人工晶状体移植所导致的各种病症的那些。他们是被诊断患有难治性黄斑水肿的患者,这些患者即使通过这些治疗也抵抗靠近中央凹的视网膜水肿的改善,并仍然具有比健康人更大的中央凹视网膜厚度。在从之前的治疗算起不短于 3 个月之后通过对所有患者滴注 Durezol 来施行临床试验。Durezol 的滴注在第一个月每天施行 4 次,此后 2 个月每天两次。此外,每次给药的剂量为 1 滴 (大约 30 ~ 50  $\mu$ L)。Durezol 的配方如下。

[0072] 二氟泼尼酯	0.05g
蓖麻油	5.0g
聚山梨醇酯 80	4.0g
浓缩甘油	2.2g
乙酸钠	0.05 g
硼酸	0.1g
依地酸钠	0.02 g
山梨酸	0.1 g
无菌纯化水	总量 100 毫升

作为对照组,采用具有糖尿病性黄斑水肿发病的患者中的 9 名患者的 17 只眼,这些患者在年龄、性别、糖尿病持续时间和视网膜病程度上与 Durezol 给药组是可比的。对照组由以前接受黄斑水肿治疗(如类固醇的 Tenon 囊下给药、类固醇的玻璃体内给药、玻璃体手术等)的患者组成。该对照组用倍他米松磷酸钠的 0.1%(w/v) 眼用溶液(Rinderon A,注册商标)给药 1 个月,每天 6 次。倍他米松磷酸盐滴眼剂是类固醇制剂,通常以与含有二氟泼尼酯的滴眼剂相同的方式用作眼前节的抗炎剂。

[0073] 上述 Rinderon A 的给药条件是在以前确认由用于治疗黄斑水肿的类固醇(如曲安西龙等)的 Tenon 囊下给药或玻璃体内给药所引起的眼压升高程度的试验(类固醇反应者试验)中的 Rinderon A 的给药条件。所述类固醇反应者试验的目的是通过测量滴注给药的倍他米松磷酸盐在眼球内的作用所导致眼压升高的程度来测试个体患者对类固醇的敏感性,该试验澄清了黄斑水肿是否可通过类固醇的玻璃体内给药等来治疗。

[0074] 本发明的实施例中的患者以及对照组中的患者经过了视力检查以及按照 FDA/NEI 议定书(NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Meeting, 2006)使用 Cirrus OCT(Carl Zeiss)的中央凹视网膜厚度的减小率测量。为了判断滴注治疗的效果,滴注造成的 logMAR 值中不小于 0.2 单位的升高被判定为对提高视力有效,或者不小于 20% 的中央凹视网膜厚度的减小率被判定为有效。此外,有效率被计算为视力改善和中央凹视网膜厚度减小率的有效病例数相对于病例总数的百分率(%)。

[0075] 表 1 显示了 Durezol 滴注和 Rinderon A 滴注在黄斑水肿中对中央凹视网膜厚度减小率的效果。在 Durezol 给药组中,在从开始给药起 1 个月的时间点,视网膜厚度减小的有效率为 37.5%,这清楚地显示黄斑水肿症状得到改善。相反,在 Rinderon A 给药组(对照组)(将 Rinderon A 用作眼前节的抗炎剂,如 Durezol)中,在小部分患者中发现中央凹视网膜厚度的减小;然而,与 Durezol 给药组相比,相对于患者总数的有效率极低。考虑到与 Rinderon A 给药组的患者相比 Durezol 给药组的患者更难以治疗水肿,显然本发明的二氟泼尼酯滴眼剂显示出通过倍他米松磷酸盐滴眼剂(类似的类固醇制剂)所无法获得的功效。此外,显然二氟泼尼酯滴眼剂对通过常规治疗方法难以治疗的难治性黄斑水肿也有效。

[0076] 表 2 显示了 Durezol 滴注对中央凹视网膜厚度减小率的效果中的时程变化。对黄斑水肿患者连续滴注 Durezol 提供有效率的持续增加、患者平均视网膜厚度的持续减小,3 个月的给药可以提供 61.5% 的极高有效率( )。虽然 Durezol 给药组的患者在 Durezol 滴注治疗前已有各种常规已知治疗的经历,但无论是否有治疗史(如玻璃体手术等),通过 Durezol 给药均获得相似的效果。这表明滴注的二氟泼尼酯制剂是直接作用于黄斑部分的水肿位置。本发明滴眼剂的效果并不限于难治性黄斑水肿,在患有黄斑水肿的普通患者中也预期可获得相似的水肿改善效果,这些患者的病症可以更容易地被改善。

[0077] 表 3 显示 Durezol 在黄斑水肿中对视力改善的效果。表 4 显示视力改善中由 Durezol 给药引起的有效率的时程变化。通过治疗黄斑水肿来提高视力在改善黄斑部分的水肿后需要相对较长的时间,因此通常在短期治疗期间难以确认视力改善。然而,在 Durezol 给药组的一部分中发现了明显的视力改善,因而显示二氟泼尼酯滴眼剂作为治疗黄斑水肿的方法的有效性。另一方面,在对照 Rinderon A 给药组中,与视力改善有关的有效率未得到确认。如上所述,作为用于眼前节以及用于患有黄斑水肿的患者中的类固醇反应者试验的抗炎剂,Rinderon A 是通过滴注而使用的类固醇,并且结果与类固醇反应者试

验中无视力改善符合。

[0078] [表 1]

	从开始给药起 1 个月后的有效率
RinderonA	5.9%
Durezol	37.5%

[表 2]

给药后	有效率	中央凹视网膜厚度的平均值 ( $\mu\text{m}$ )
1 周	37.5%	407.69
1 个月	37.5%	376.13
2 个月	53.3%	327.38
3 个月	61.5%	302.23

[表 3]

	从开始给药起 1 个月后的有效率
RinderonA	0.0%
Durezol	31%

[表 4]

给药后	有效率
1 周	13%
1 个月	31%
2 个月	13%
3 个月	31%

#### 产业实用性

本发明的含有二氟泼尼酯作为活性成分的滴眼剂可以通过滴注而改善黄斑水肿患者中的水肿,该滴注是与临床实践中所采用的常规方法相比具有低组织侵袭性的给药方法。对中央凹视网膜厚度和视力的效果优于倍他米松磷酸盐滴眼剂的效果,倍他米松磷酸盐滴眼剂滴注给药的试验例已有报道。此外,在过去接受过曲安西龙的 Tenon 囊下给药或玻璃体内给药、玻璃体手术或者贝伐单抗的玻璃体内给药的患有难治性黄斑水肿的患者中,也可以获得有效的结果。

[0079] 本发明基于在日本申请的 JP 2009-165924(申请日:2009 年 7 月 14 日),其内容以引用的方式并入本文中。