



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112135603 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 16

(21) 申请号 201980016425.2

(22) 申请日 2019.03.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112135603 A

(43) 申请公布日 2020.12.25

(30) 优先权数据
18159727.9 2018.03.02 EP
62/637,676 2018.03.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.08.31

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/055149 2019.03.01

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/166631 EN 2019.09.06

(73) 专利权人 诺瓦利克有限责任公司
地址 德国海德堡

(72) 发明人 F·洛舍尔 K·艾克霍夫
D·斯特雷尔

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102123699 A, 2011.07.13
CN 103200931 A, 2013.07.10
CN 106687119 A, 2017.05.17
US 2015352189 A1, 2015.12.10
WO 2008136034 A2, 2008.11.13
WO 2017210158 A1, 2017.12.07

审查员 刘乔卉

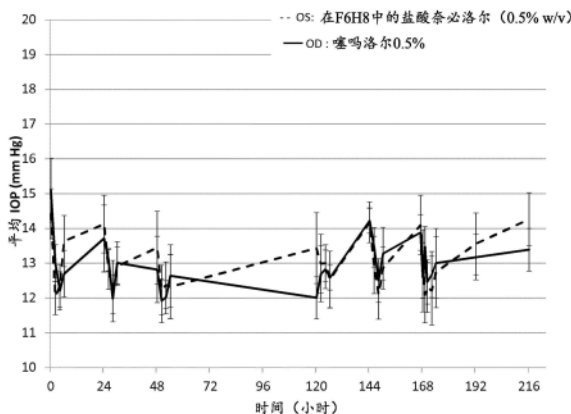
权利要求书1页 说明书19页 附图2页

(54) 发明名称

包含奈必洛尔的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含选择性 β_1 (β_1) -受体阻断剂奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐以及含有半氟化烷烃的液体媒介物。本发明的药物组合物可用于局部施用,例如眼部局部施用,并且用于治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状。



1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:
 - (a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和
 - (b) 半氟化烷烃,其中所述奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐悬浮在所述半氟化烷烃中,且其中至少90%的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的悬浮颗粒具有不超过15 μm 的尺寸。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,所述药物组合物包含式(II)的半氟化烷烃 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ (II),
其中n为2至10的整数,并且m为2至10的整数;
或者
其中n为3至5的整数,并且m为4至7的整数。
3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述半氟化烷烃选自由1-全氟丁基-戊烷($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$;F4H5)和1-全氟己基-辛烷($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$,F6H8)组成的组。
4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物不含水和/或防腐剂。
5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐以0.3至1.5%w/v的浓度悬浮在所述半氟化烷烃中。
6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐以0.45至1.0%w/v的浓度悬浮在所述半氟化烷烃中。
7. 根据权利要求1所述的药物组合物,所述药物组合物包含盐酸奈必洛尔形式的奈必洛尔。
8. 根据权利要求1所述的药物组合物,所述药物组合物由奈必洛尔盐酸盐和1-全氟己基-辛烷(F6H8)组成。
9. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中至少90%的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的悬浮颗粒的尺寸不超过10 μm 。
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途。
11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述药物用于治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状。
12. 根据权利要求11所述的用途,其中将所述药物施用于受试者的眼睛,每天最多施用两次。
13. 根据权利要求11所述的用途,其中所述药物组合物以每只眼睛8至15 μl 的剂量体积施用。
14. 根据权利要求11所述的用途,其中所述药物组合物以每只眼睛10至12 μl 的剂量体积施用。
15. 根据权利要求11所述的用途,其中所述药物组合物以每只眼睛45至120 μg 的单剂量施用。
16. 一种试剂盒,所述试剂盒包含根据权利要求1-9中任一项所述的药物组合物,和用于容纳所述药物组合物的容器。

包含奈必洛尔的药物组合物

背景技术

[0001] 本发明涉及包含选择性 β_1 (β_1) 受体阻断剂奈必洛尔 (nebivolol) 和含有半氟化烷烃的液体媒介物的药物组合物。本发明的药物组合物可用于局部施用,特别是眼部局部施用。

[0002] 液体形式的药物组合物代表药物制剂的优选类型中的一种。局部施用的某些途径(例如眼部施用)通常需要液体形式,以提供活性成分的有效递送和患者友好的使用模式。

[0003] 最简单类型的液体制剂是溶液,例如活性药物成分的水溶液。但是,在某些情况下,可以考虑开发更复杂的制剂,例如悬浮液。例如,如果药物物质在水性或其他生物相容性溶剂体系中的溶解性非常差,或者如果其是水解不稳定的,那么简单的溶液可能是不可行的或不代表最佳选择。

[0004] 奈必洛尔属于一类称为 β 阻断剂的化合物-用于控制异常心律并保护心脏在第一次心脏病发作后免受第二次心脏病发作(二级预防)的一类药物。它们也被广泛用于治疗高血压(high blood pressure) (高血压(hypertension))。

[0005] β 阻断剂也用于治疗青光眼。 β 阻断剂通过在睫状体水平阻断 β 受体,并通过减少房水产生,从而降低眼内压(IOP)而起作用。有两种类型的局部 β 阻断剂可用于治疗青光眼:非选择性 β 阻断剂,其阻断 β_1 (β_1)-和 β_2 (β_2)-肾上腺素受体;和心脏选择性 β 阻断剂,其仅阻断 β_1 受体。在可商购的 β 阻断剂中,噻吗洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔和卡替洛尔是非选择性的;倍他洛尔是一种心脏选择性 β 阻断剂。 β 阻断剂最严重的副作用是使用非选择性制剂会使慢性阻塞性呼吸道疾病恶化,并且在某些患者中会出现支气管痉挛沉淀。

[0006] 奈必洛尔是一种具有一氧化氮增强血管舒张作用的 β_1 (β_1) 受体阻断剂,其可用于治疗高血压以及左心室衰竭。在某些情况下,其具有高度心脏选择性。其以盐酸盐的外消旋混合物形式用于治疗,并表现出负性肌力以及直接的血管舒张活性。

[0007] 眼内压升高是一种常见的眼部障碍,其通常与视神经损害有关,在这种情况下,该疾病为青光眼。在没有视神经损害的情况下,这种病症被称为高眼压。

[0008] 正常眼内压通常定义为10至21mmHg。压力主要是由眼内房水的产生速率和排出速率之间的平衡引起的。另外,它还受到角膜厚度和刚度的影响。眼内压通常在约15至16mmHg左右波动,幅度高达6mmHg。例如,其通常在夜间由于产生的房水减少而减少。其还对各种生理因素做出应答,例如运动、心率、呼吸、液体摄入以及某些类型的全身或局部药物。

[0009] 房水由眼睛的睫状体产生,从睫状体流入后房。房水的组成与血浆非常相似,但与后者的区别在于蛋白质含量较低。其主要组分是水(99%),电解质(维持生理pH的无机离子),少量白蛋白和 β 球蛋白,抗坏血酸盐,葡萄糖,乳酸盐和氨基酸。

[0010] 房水通过虹膜的瞳孔从后房分布到眼睛的前房。它从这里流过所谓的小梁网,小梁网是由小梁细胞排列的海绵状组织区域,其主要功能是将体液排到一组称为施莱姆氏管(Schlemm's canal)的管中,体液从此处进入血液循环。体液从小梁网流入施莱姆氏管是通过两种不同途径发生的:直接通过房水流到巩膜上静脉,或通过巩膜内丛间接通过收集器通道到巩膜上静脉。这种小梁流出途径占排出的房水的主要部分。此外,存在第二种主要的

排出途径,即葡萄膜巩膜流出,其相对独立于眼内压并且通常仅占健康人房水排出的5%至10%。

[0011] WO 2008/136034A2描述了奈必洛尔或其盐或酯在生产用于降低高眼压的药物中的用途。奈必洛尔被配制成包含大豆油,蛋黄磷脂和甘油等的乳液;包含大豆油的油溶液;以及包含液体石蜡和凡士林的眼用软膏。在动物研究中,用100 μ l 1%奈必洛尔乳液治疗动物的每只眼睛。

[0012] D.Szumy等人在Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol[格拉芙临床与实验眼科学文献](2014)252:917-923中描述了实验,其中研究了奈必洛尔对眼内压的影响。其中,奈必洛尔溶液经口服或局部施用到兔眼的结膜囊中。奈必洛尔溶液以1滴体积(50 μ l)中0.1%、0.5%和1%的浓度施用。然而,没有给出关于溶液的确切组成的指示,特别是没有关于所用溶剂的指示。

[0013] WO 2016/108130A1在实验部分中描述了奈必洛尔盐酸盐在石蜡中的分散体以及用于治疗糖尿病伤口的包含奈必洛尔盐酸盐的凝胶的制备。

[0014] 如果相应的药物物质水溶性差或易于水解降解,则可以配制油性滴眼剂来代替水性制剂。但是,用于眼部施用的所有油基制剂的主要缺点之一是它们固有地对视力具有负面影响。无论用作油性溶液还是水包油乳液,它们都表现出与生理性泪液显著不同的折射率,从而导致视觉障碍和模糊。

[0015] 而且,油基制剂不容易与泪液混合形成均匀的液相。油性溶液与水性泪液完全不混溶,并且在生理环境下与泪液混合的乳液的确切命运尚无法完全预测。另外,已知油性载体例如中链甘油三酯(MCT)在滴注到眼中时会引起强烈的灼烧感。

[0016] 此外,水包油乳液同水溶液一样在使用期间容易发生微生物污染。如果将它们装在多剂量容器中,该多剂量容器原则上比单次使用的小瓶更节省成本且对患者更方便,则必须对其进行防腐以确保其微生物质量。同时,可以在眼科制剂中使用的防腐剂潜在地损伤眼睛,特别是损伤眼表,并应尽可能避免。

[0017] 因此,本发明的目的是提供一种包含奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的新型药物制剂,其可以用作药物,特别是用于局部施用。本发明的另一个目的是找到一种治疗眼内压升高(例如与开角型青光眼或高眼压相关联)的方法,其克服了与现有技术制剂相关的至少一种局限性或缺点。

[0018] 本发明的另一个目的是提供奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的液体制剂,其显示出有利的长期稳定性。

[0019] 本发明的另一个目的是提供奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的液体制剂,其在降低的靶剂量下有效降低眼内压。

[0020] 根据以下描述,实例和专利权利要求,本发明的其他目的将变得清楚。

发明内容

[0021] 在第一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含:

[0022] (a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和

[0023] (b) 含有半氟化烷烃的液体媒介物。

[0024] 在第二方面,本发明提供了本发明的第一方面的组合物,其用作药物,更具体地用

于治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状。

[0025] 在另一方面,本发明提供了一种用于治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状的方法,其包括向有需要的受试者的眼睛施用根据本发明的第一方面的药物组合物。

[0026] 在又另一方面,本发明提供了一种试剂盒,其包含根据本发明的第一或第二方面的药物组合物和用于容纳该药物组合物的容器。

附图说明

[0027] 图1是根据以下实例4的体内眼内压研究的测量结果的图形表示,其中施用盐酸奈必洛尔在1-全氟己基-辛烷(F6H8)中浓度为0.5% (w/v)的悬浮液。

[0028] 图2是根据以下实例4的体内眼内压研究的测量结果的图形表示,其中施用盐酸奈必洛尔在1-全氟己基-辛烷(F6H8)中浓度为1.0% (w/v)的悬浮液。

具体实施方式

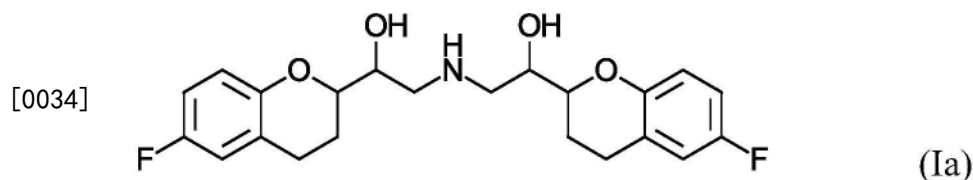
[0029] 发明人已经发现,本发明的组合物出人意料地克服了奈必洛尔的先前已知制剂的几个缺点。

[0030] 在第一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含:

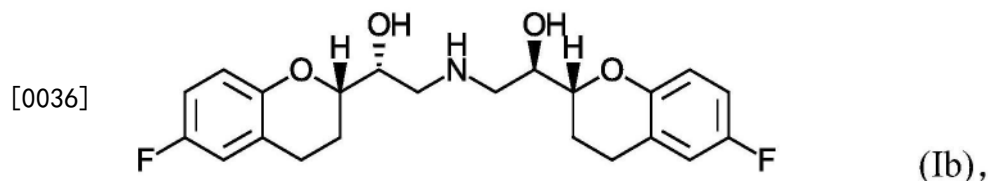
[0031] (a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和

[0032] (b) 含有半氟化烷烃的液体媒介物。

[0033] 根据本发明的药物组合物包含作为第一成分的(a) 奈必洛尔和/或奈必洛尔的药学上可接受的盐。本文所用的化合物奈必洛尔是结构式(Ia)的仲胺1,1'-[双(6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基)]-2,2'-亚氨基二乙醇



[0035] 分子式为 $C_{22}H_{25}F_2NO_4$, 分子量为405, 44g/mol。该化合物也被称为萘必洛尔(narbivolol)或莱必伍罗(nebivololum), 并且可以以非对映异构体的混合物形式或以单一非对映异构体(例如, 式(Ib)的非对映异构体)形式使用

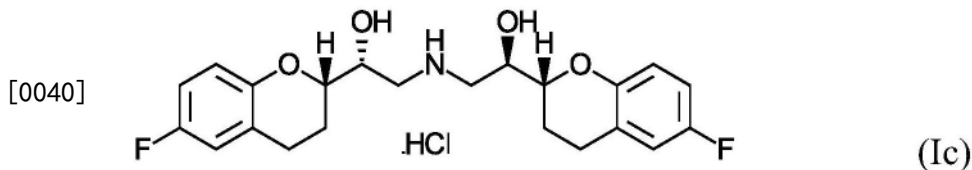


[0037] 或以所述非对映异构体的外消旋混合物形式, 或以非外消旋混合物形式, 或以纯对映异构体形式, 例如RSSS和SRRR对映异构体形式使用。

[0038] 本文所用的术语奈必洛尔可以指式(Ia)化合物的对映异构体的外消旋混合物, 指任何非外消旋的, 即对映异构体富集的混合物, 以及单一非对映异构体或非对映异构体的混合物, 其可以用于制备如可获得的并根据其预期用途的本发明的药物组合物。

[0039] 奈必洛尔可以如上式(Ia)和(Ib)所述和所示的其游离碱形式以及药学上可接受

的盐形式例如式 (Ic) 的盐酸奈必洛尔



[0041] 或其他药学上可接受的加成盐商购获得。

[0042] 药物组合物可包含奈必洛尔和/或奈必洛尔的药学上可接受的盐,这意味着该组合物可包含其游离碱形式的奈必洛尔,例如式 (Ia) 和式 (Ib) 所示,其单独存在或与奈必洛尔的一种不同药学上可接受的盐或其混合物组合。此外,本发明药物组合物可包含盐形式的奈必洛尔,例如式 (Ic) 的盐酸盐,其单独存在或以与如上所述的奈必洛尔的其他药学上可接受的盐的混合物形式。

[0043] 然而,在本发明的优选实施例中,本发明的药物组合物包含奈必洛尔盐酸盐形式的奈必洛尔。优选地,本发明的药物组合物包含作为组分a)的式 (Ic) 的立体异构体及其对映异构体的外消旋混合物形式的奈必洛尔盐酸盐。

[0044] 优选地,如上所述的奈必洛尔,盐酸奈必洛尔或奈必洛尔的另一药学上可接受的盐以治疗有效量存在于根据本发明的药物组合物中。如本文所用,术语“治疗有效量”是指可用于产生所需药理作用的剂量,浓度或强度。

[0045] 作为第二成分 (b),根据本发明的药物组合物包含含有半氟化烷烃的液体媒介物。本发明的一些关键优点通过在组合物中存在半氟化烷烃而产生,所述半氟化烷烃用作形成溶液,分散液或悬浮液的液体媒介物。如本文所用,术语“半氟化烷烃”是指其中全氟化直链或支链,优选直链烃链段连接至直链或支链,优选直链烃链段的化合物。

[0046] 然而,在优选的实施例中,本发明的药物组合物或更具体地,本发明的药物组合物的液体媒介物包含通式 (II) 的半氟化烷烃

[0047] $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ (II),

[0048] 其中指数n为2至10的整数,m为选自2至10的整数;或其中n是选自3至7的整数,m是选自4至7的整数。优选地,本发明的药物组合物的液体媒介物包含通式 (II) 的半氟化烷烃,其中指数n是选自3至5的整数,m是选自4至7的整数。

[0049] 因此,用于本发明组合物的所述半氟化烷烃可优选地选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F4H5)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (F4H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (F4H7)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F4H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F5H5)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (F5H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (F5H7)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F5H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F6H5)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (F6H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ (F6H7)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F8H8)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ (F6H10)。更优选地,所述半氟化烷烃可以选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F4H5)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (F6H6)、 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8) 和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ (F6H10)。最优选地,所述半氟化烷烃是选自 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F4H5) 和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8) 中的一种。

[0050] 如以下括号中所述并且可在本文中进一步使用的用于指定的半氟化烷烃的替代命名基于通式FnHm,其中F表示直链全氟化烃链段,H表示直链非氟化烃链段,并且n、m是各个链段的碳原子数。例如,F4H5可以用来表示1-全氟丁基-戊烷或 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (其也

可以替代地表示为式 $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$),其具有四个碳的直链全氟化链段 $F(n=4)$ 和五个碳的直链非氟化烃链段 $(m=5)$ 。此外,F6H8可以用来表示1-全氟己基-辛烷或 $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$ (其也可以替代地表示为式 $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$),其具有六个碳的直链全氟化链段 $F(n=6)$ 和8个碳的直链非氟化烃链段 $(m=8)$ 。

[0051] 包含“一种”半氟化烷烃的本发明药物组合物在本文中应理解为包含至少一种如上所述的式(II)的半氟化烷烃。然而,任选地,该组合物可以包含多于一种,例如,两种或更多种式(II)的半氟化烷烃的混合物,即任一种如上所述的半氟化烷烃物质。

[0052] 在一个优选实施例中,根据本发明的药物组合物包含式(II)的半氟化烷烃,其选自1-全氟己基-辛烷($CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$ (F6H8))和1-全氟丁基-戊烷($CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$ (F4H5))。在本发明的一个特别优选的实施例中,式(II)的半氟化烷烃是全氟己基-辛烷($CF_3(CF_2)_5(CH_2)_7CH_3$,F6H8)。

[0053] 在又一个实施例中,本发明的药物组合物的液体媒介物可以由如上所述的式(II)的半氟化烷烃组成。同样在此上下文中,术语“一种”半氟化烷烃应理解为至少一种半氟化烷烃,但也可以包括多于一种或多种半氟化烷烃化合物的选项。因此,在一个实施例中,组合物可以由多于一种如上所述的式(II)的半氟化烷烃组成。

[0054] 在另一个实施例中,根据本发明的药物组合物包含(a)奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和(b)液体媒介物,其包含如上定义的通式(II)的半氟化烷烃或选自如上定义的半氟化烷烃化合物中的任一种或组合的半氟化烷烃或基本上由其组成,以及任选地,(c)一种或多种赋形剂。

[0055] 如本文所用,术语“由……组成(consists)”和相关术语“由……组成(consisting)”或“由……组成(consist)”应被理解为是指除了以该术语开头的那些特征之外,不存在其他特征。在组合物的上下文中,如果组合物中除了以该术语开头的那些成分或组分之外还存在任何其他成分或组分,则其仅以痕量或残留量存在,以至于在本发明的目的方面不赋予技术优势或相关性,例如可以通过与这些术语结合使用的术语“基本上(essentially)”或“基本上(substantially)”来进一步理解(例如,“基本上由……组成”)。应当理解,源自半氟化烷烃的合成并仅以痕量或残留量存在,因为这些杂质在纯化时不能被定量地除去,并且在本发明的目的方面不赋予技术优势或相关性的异构体或烯属杂质确实落入这种其他成分或组分的上述定义中。相反,在本组合物的上下文中,术语“包含(comprising)”或相关术语“包含(comprises)”或“包含(comprise)”应理解为是指在该组合物中可以存在除了以该术语开头的那些特征以外的其他特征。

[0056] 在另一个实施例中,如上述任一前述实施例中所定义的本发明药物组合物的液体媒介物优选地包含半氟化烷烃或任选地半氟化烷烃的混合物,其量为液体媒介物的总重量的至少70%(w/w)、75%(w/w)、85%(w/w)、90%(w/w)、95%(w/w)、98%(w/w)、98.5%(w/w)、99%(w/w)、99.5%(w/w)、99.8%(w/w)或至少99.9%(w/w)的如上所述的半氟化烷烃或半氟化烷烃的混合物。

[0057] 在一些实施例中,本发明药物组合物的液体媒介物包含至少85%(w/w)的半氟化烷烃或不同的半氟化烷烃的混合物。在另一个实施例中,本发明的液体媒介物基本上由100%(w/w)的半氟化烷烃或半氟化烷烃的混合物组成。

[0058] 本文所用的术语“%(w/w)”除非另有说明,是指组合物组分的量相对于本发明药

物组合物的液体媒介物的总重量的重量百分比(其中“w”表示重量)。

[0059] 在一个特别优选的实施例中,根据本发明的药物组合物的液体媒介物包含1-全氟己基-辛烷($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (F6H8)),优选地作为药物组合物中存在的唯一半氟化烷烃。在另一个优选的实施例中,本发明药物组合物的液体媒介物基本上由1-全氟己基-辛烷(F6H8)组成。应当理解,基本上由1-全氟己基-辛烷组成的液体媒介物可以包含痕量或残留量的源自F6H8合成的异构体或烯属杂质(例如2-全氟己基-辛烷或1-全氟己基-辛烯),其在纯化时不能定量移除。

[0060] 在进一步的实施例中,根据本发明的药物组合物的液体媒介物包含1-全氟丁基-戊烷($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (F4H5)),优选地作为药物组合物中存在的唯一半氟化烷烃。在另一个优选的实施例中,本发明药物组合物的液体媒介物基本上由1-全氟丁基-戊烷(F4H5)组成。应当理解,基本上由1-全氟丁基-戊烷组成的液体媒介物可以包含痕量或残留量的源自F4H5合成的异构体或烯属杂质(例如2-全氟丁基-戊烷或1-全氟丁基-戊烯),其在纯化时不能定量移除。

[0061] 如上所述的液体半氟化烷烃是化学和生理惰性的,无色且稳定的。它们的典型密度为 1.1 至 $1.7\text{g}/\text{cm}^3$,它们的表面张力可能低至 $19\text{mN}/\text{m}$ 。RFRH类型的半氟化烷烃不溶于水,但也有些两亲性,其亲脂性的提高与非氟化链段尺寸的增加有关。

[0062] 如上所述药物组合物的含有半氟化烷烃的液体媒介物还可包含另外的增溶剂,例如一种或多种溶剂或助溶剂。在特定的实施例中,本发明药物组合物的液体媒介物包含助溶剂,优选地有机助溶剂。

[0063] 如本文所用,术语“增溶剂”可以表示化合物或溶剂或助溶剂,优选地有机溶剂,其与本发明的液体媒介物的半氟化烷烃或不同的半氟化烷烃的混合物可混溶并增强或促进活性组分奈必洛尔在包含如上所述的半氟化烷烃的所选液体媒介物中的溶解性或分散性。

[0064] 潜在有用的有机助溶剂的实例包括甘油、丙二醇、聚乙二醇和乙醇。但是,相对于半氟化烷烃或半氟化烷烃混合物的浓度,助溶剂的浓度优选较低。如果使用有机助溶剂(例如乙醇),建议将其保持在相对于液体媒介物的总重量的约 10% (w/w) 或 5% (w/w) 或甚至 3% (w/w) 的水平或低于该水平。更优选地,助溶剂,更具体地乙醇的含量为液体媒介物的总重量的约 0.1 至约 2% (w/w),最优选地,不超过约 1% (w/w)。然而,在一些实施例中,根据本发明的本发明组合物的液体媒介物不含有有机助溶剂。

[0065] 在其他实施例中,可任选地包含在本发明药物组合物的液体媒介物中的增溶剂可以优选地以相对于液体媒介物的总重量的至多 3% (w/w),或优选地至多 2.5% (w/w) 的量存在。在一个优选的实施例中,液体媒介物包含增溶剂,其量相对于液体媒介物的总重量低至 1% (w/w),优选地至多 0.5% (w/w)。在另一个优选的实施例中,液体媒介物还包含增溶剂,其量相对于液体媒介物的重量为约 2.5% (w/w) 至 0.5% (w/w),优选地约 1% (w/w) 至 0.5% (w/w)。

[0066] 在一些实施例中,增溶剂可以是液体赋形剂,例如如上所述的其他有机助溶剂和/或选自甘油酯油、液体蜡和液体石蜡的油,或表现出高度生物相容性的有机溶剂。

[0067] 潜在有用的液体赋形剂的实例包括可以与一种或多种半氟化烷烃组合使用的油性赋形剂,其包括甘油三酯油、矿物油、中链甘油三酯(MCT)、油性脂肪酸肉豆蔻酸异丙酯、油性脂肪醇、山梨糖醇和脂肪酸的酯、油性蔗糖酯或任何其他在生理上眼睛耐受的物质。在

一个优选的实施例中,液体媒介物包括液体赋形剂形式的增溶剂。本文所用的潜在有用的增溶剂的其他实例是有机溶剂。优选的有机溶剂包括甘油、丙二醇、聚乙二醇和乙醇。在又其他优选实施例中,本发明药物组合物的液体媒介物可以包含乙醇作为增溶剂,优选地其量为本发明药物组合物的液体媒介物的总重量的至多1% (w/w),更优选地至多0.8% (w/w) 以及最优选地至多0.5% (w/w)。

[0068] 本发明的药物组合物包含作为成分a)的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔,如上所述。本发明药物组合物可以包含奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,其量为约0.1% (w/v) 至约10% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约5% (w/v)、或约0.2% (w/v) 至约3% (w/v)、或约0.2% (w/v) 至约2% (w/v)、或约0.3% (w/v) 至约1.5% (w/v)、或约0.4% (w/v) 至约1.25% (w/v)、或约0.45% (w/v) 至约1.0% (w/v)。

[0069] 在优选的实施例中,本发明药物组合物包含奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,其量为约0.3% (w/v) 至约1.5% (w/v) 或约0.45% (w/v) 至约1.0% (w/v)。

[0070] 在另一个优选的实施例中,本发明药物组合物包含盐酸奈必洛尔,其量为约0.3% (w/v) 至约1.5% (w/v) 或约0.5% (w/v) 至约1.0% (w/v)。

[0071] 除非另有说明,否则本文通篇与本发明药物组合物结合使用的术语“% (w/v)”表示组合物的组分(例如奈必洛尔或盐酸奈必洛尔)的量相对于组合物的总体积的重量百分比(其中“w”表示重量,“v”表示体积)。例如,0.05% (w/v) 可以理解为涉及1mL组合物中0.5mg组分,而0.1% (w/v) 相当于1mL组合物中1.0mg组分。

[0072] 活性组分奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地如上所述的盐酸奈必洛尔可以溶解,分散或悬浮在包含如下所述的半氟化烷烃的液体媒介物中。因此,本发明的液体药物组合物可以为溶液形式,优选地澄清溶液或悬浮液形式。

[0073] 在优选的实施例中,本发明的药物组合物以悬浮液形式提供。悬浮液可以定义为一种分散液,分散液是具有至少一个连续(或相干)相和至少一个分散在连续相中的不连续(或内)相的体系。在悬浮液中,分散相为固态。可用于实施本发明的悬浮液至少在生理温度下为液体,这意味着连续相为液体。通常,悬浮液在室温下也是液体。

[0074] 优选地,本发明提供了药物组合物,其中将作为分散相的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的颗粒,优选地盐酸奈必洛尔的颗粒悬浮在作为连续相的包含半氟化烷烃例如如以上定义的式(II)的半氟化烷烃的液体媒介物中。因此,在本发明的优选实施例中,奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐悬浮在含有半氟化烷烃的液体媒介物中。

[0075] 在进一步的实施例中,奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔的颗粒是固体颗粒。在另一个优选的实施例中,奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔的颗粒,优选地固体颗粒,基本上由奈必洛尔和/或其盐,优选地盐酸奈必洛尔组成。

[0076] 在进一步的实施例中,在本发明的药物组合物中,奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔,以0.3至1.5% (w/v) 的浓度或优选地以0.5至1.0% (w/v) 的浓度悬浮在液体媒介物中。

[0077] 如上所述,在优选的实施例中,奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔作为本发明药物组合物的活性成分以悬浮固体颗粒的形式掺入。在一个特定的实施例中,悬浮颗粒主要或仅由活性成分组成。

[0078] 悬浮的奈必洛尔颗粒,优选地奈必洛尔或盐酸奈必洛尔颗粒的粒径优选地低于约100 μm ,这意味着大多数颗粒,例如其至少约90%具有低于100 μm 的尺寸。哪种类型的粒径被视为粒径,将取决于粒径分布所使用的方法,进而选择为适合于固体材料类型和近似的尺寸范围。例如,激光衍射或动态光散射(也称为光子相关光谱法或准弹性光散射)是用于确定胶体和低微米范围内的粒径的合适方法,而沉降分析,筛分分析或光分析则可以选择用于较大的粒径。

[0079] 在另一个实施例中,至少约90%的悬浮奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的粒径不大于约20 μm ,优选地不大于约15 μm 。在最优选的实施例中,至少90%的奈必洛尔或其药学上可接受的盐的悬浮颗粒的尺寸小于约10 μm 或尺寸小于约5 μm 。特别是对于眼部施用,至少约90%的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的悬浮颗粒的尺寸小于约20 μm ,优选地至少约90%的悬浮颗粒的尺寸不大于约15 μm ,更优选地不大于约10 μm ,或优选地不大于约5 μm ,如通过最新的粒径分布技术(例如激光衍射、动态光散射)所测量的。

[0080] 包含奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔的药物组合物,特别是当悬浮在含有半氟化烷烃的液体媒介物中时,尤其就悬浮颗粒的尺寸而言表现出有利的稳定性。从悬浮液形式的其他药物组合物中可知,悬浮颗粒可以聚集,并且取决于颗粒彼此吸引的力,由此形成的聚集体可能相当难以再悬浮。与此相关的另一个问题是,在具有不均匀粒径的悬浮液中,较小颗粒倾向于逐渐溶解,而较大颗粒则通过溶解的材料沉积在其表面上而生长(奥斯特瓦尔德熟化)。结果,悬浮液的粒径分布会随时间而变得更宽。生长超出一定尺寸的颗粒可能不适合预期用途;例如,它们可能会阻塞注射插管,或者在眼部施用的情况下,刺激或甚至损伤眼表。

[0081] 与此相反,发现包含奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔的本发明的药物组合物,特别是当以悬浮液形式提供时,可以长时间储存而不显著改变它们的粒径分布。因此,悬浮液形式的包含奈必洛尔和/或其盐,优选地盐酸奈必洛尔的本发明的药物组合物可以储存延长的时间段,例如长达1年、或长达6个月、或长达3个月、或长达2个月或长达1个月,而不会显著改变其悬浮颗粒的粒径分布。在示例性实施例中,本发明提供了悬浮液形式的包含奈必洛尔和/或其盐,优选地盐酸奈必洛尔的药物组合物,其中在室温下储存3周后,至少约90%的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的悬浮颗粒的尺寸不大于约15 μm 。如本文所用,术语室温通篇理解为20 $^{\circ}\text{C}$ 至25 $^{\circ}\text{C}$ 范围内的温度。

[0082] 在另一个示例性的实施例中,本发明提供了悬浮液形式的包含奈必洛尔和/或其盐,优选地盐酸奈必洛尔的药物组合物,其中在室温下储存3周后,至少约90%的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的悬浮颗粒的尺寸不大于约10 μm 。

[0083] 与现有技术中已知的一些其他悬浮液相比,本发明的药物组合物以悬浮液形式存在时,通常不需要表面活性剂,或者如果有的话,仅需要少量的表面活性剂以使其物理稳定化。这是一个显著的优势,因为表面活性剂具有刺激和局部毒性的巨大潜力,特别是当施用于眼睛或通过注射施用时。根据一个优选实施例,本发明的药物组合物基本上不含表面活性剂。在另一个实施例中,如果掺入多于一种表面活性剂,则相对于最终组合物的总重量,一种或多种表面活性剂的总量分别不超过约5% (w/w),特别是不超过约3% (w/w),或优选地不超过约1% (w/w)。在进一步优选的实施例中,该量分别不超过约0.5% (w/w),或不超过约0.25% (w/w)。

[0084] 在本文中,本文所述的半氟化烷烃尽管由于其化学结构而具有某些两亲性,但不理解在表面活性剂的范围内,所述化学结构包括以不同亲脂性程度为特征的氟化和非氟化烷基(或亚烷基)。

[0085] 不存在或仅少量存在的表面活性剂包括非离子,阳离子,阴离子和两性离子表面活性剂,它们在各种类型的药物组合物中通常用作赋形剂,例如用作润湿剂、乳化剂、分散剂、增溶剂等。被认为潜在有用的表面活性剂的实例包括泰洛沙泊、泊洛沙姆(例如 Pluronic F68LF或Lutrol F68、Pluronic L-G2LF和Pluronic L62D)、聚山梨酸酯(例如聚山梨酸酯20和聚山梨酸酯80)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、脱水山梨醇酯、硬脂酸聚氧乙烯酯、卵磷脂、纯化或合成的磷脂、及其两种或更多种的混合物。

[0086] 本发明的药物组合物可以进一步包含多达约10% (w/v),更优选地多达约5% (w/v),甚至更优选地多达约2% (w/v)范围内的赋形剂,例如,非氟化有机液体,例如以改变液体媒介物的性质,例如粘度。这种其他液体可以是选自甘油酯油、液体蜡和液体石蜡的油,或表现出高度生物相容性的有机溶剂,或多于一种液体赋形剂的混合物。

[0087] 可以与一种或多种如上所述的半氟化烷烃组合使用的潜在有用的油性赋形剂的实例可包括甘油三酯油(即大豆油、橄榄油、芝麻油、棉籽油、蓖麻油、甜杏仁油)、矿物油(即凡士林和液体石蜡)、中链甘油三酯(MCT)、油性脂肪酸、肉豆蔻酸异丙酯、油性脂肪醇、山梨糖醇和脂肪酸的酯、油性蔗糖酯或任何其他在生理上眼睛耐受的物质。

[0088] 当然,本发明的组合物可包含需要的或有用的其他药物赋形剂。潜在有用的赋形剂包括酸、碱、抗氧化剂、稳定剂、增效剂、着色剂和增稠剂。然而,在优选的实施例中,根据本发明的药物组合物的液体媒介物不含任何(其他)赋形剂。

[0089] 此外,本发明提供了配制在微生物学上稳定的药物组合物,优选地包含奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔的眼用药物组合物的方法。这是由于以下事实:本发明组合物的液体媒介物所包含的并如上所述的半氟化烷烃通常不容易受到微生物污染。因此,可以配制对于许多患者,特别是患有眼科疾病或病症的患者具有更好耐受性的不含防腐剂的药用组合物。可以以多剂量或单剂量形式提供不含防腐剂的药用组合物。

[0090] 因此,尽管本发明的药物组合物可以包含药学上可接受的防腐剂,但是在优选的实施例中,本发明的药物组合物不含防腐剂。当本发明的组合物不仅以单次使用的剂型(单一剂型)提供,而且尤其以具有多个剂量的多剂型提供时,这尤其是有用的。

[0091] 在另一个实施例中,水也可以存在于本发明的药物组合物中,但是,优选地以基于最终组合物(最终剂型)的多达1.0% (w/w)或甚至仅多达0.1% (w/w)或更少的少量存在。在一个优选的实施例中,药物组合物,优选地本发明的药物组合物的液体媒介物基本上不含水,而残留水可归因于活性成分奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,特别是盐酸奈必洛尔的潜在残留水含量。如本文所用,术语“基本上”是指如果存在的话,则以痕量或残留量存在,以至于在本发明的目的方面不赋予技术优势或相关性。

[0092] 例如,在本发明的一些实施例中作为优选的半氟化烷烃的1-全氟己基-辛烷(F6H8)或1-全氟丁基-戊烷(F4H5)不包含任何水,或水含量不超过水在1-全氟己基-辛烷或1-全氟丁基-戊烷中的最大溶解度;例如,通过本领域已知的用于水分分析的方法,例如卡尔·费歇尔(Karl-Fischer)滴定法,1-全氟丁基-戊烷的水含量小于 1.6×10^{-4} mg/ml。

[0093] 在优选的实施例中,本发明的药物组合物基本上由盐酸奈必洛尔和选自1-全氟丁

基-戊烷(F4H5)和1-全氟己基-辛烷(F6H8)的半氟化烷烃组成。在进一步的实施例中,本发明的药物组合物基本上由盐酸奈必洛尔和1-全氟己基-辛烷(F6H8)组成,更具体地由悬浮在1-全氟己基-辛烷(F6H8)中的盐酸奈必洛尔组成。

[0094] 在示例性实施例中,本发明的药物组合物由基于最终组合物的重量的约90至约99.99% (w/w),更优选地约95至约99.9% (w/w),更优选地97至99% (w/w),甚至更优选地98至99% (w/w)的包含如上所述的半氟化烷烃,优选地选自F4H5和F6H8的半氟化烷烃的液体媒介物组成。

[0095] 液体悬浮液形式的本发明药物组合物可以通过传统方法制备。原则上,固体奈必洛尔和/或奈必洛尔盐,优选地盐酸奈必洛尔颗粒可以悬浮在包含半氟化烷烃的液体媒介物中。替代地,可通过在受控条件下,将活性成分(以及任选地一种或多种固体赋形剂)的通过为有机的溶液添加到基于半氟化烷烃的媒介物中来原位沉淀颗粒。

[0096] 可以使用利用标准设备如球磨机、锤磨机、辊磨机、胶体磨、喷射磨等的传统磨碎或研磨方法。如果在制备悬浮液后要减小粒径,则可以使用超声处理以及各种类型的均质机,例如胶体磨或高压均质机。

[0097] 在一个优选的实施例中,当以液体悬浮液的形式提供时,根据本发明的组合物中的固体奈必洛尔化合物的粒径通过以下方式调节:首先将药物颗粒与包含或由半氟化烷烃(例如以上任一实施例中所述)组成的液体媒介物组合,然后进行根据以上任一方法的研磨或磨碎步骤。

[0098] 以在含有半氟化烷烃的液体媒介物中的悬浮形式的包含奈必洛尔化合物的药物组合物提供了优于传统的水性或非基于半氟化烷烃的制剂的多个有利性能,特别是在眼部施用的局部施用方面。例如,当传统的全氟化化合物用作液体媒介物时,取决于分散相和连续相的相对密度,通过分散相的浮选或通过其沉降,悬浮液倾向于非常迅速地分离。这伴随着颗粒聚集体的快速形成,该颗粒聚集体可能是致密的且不易再分散的。如果不是不可能的话,快速浮选或沉降使精确和可再现的给药非常具有挑战性。例如,如果眼用悬浮液在摇动后很快沉降,那么从一个满容器中的第一次给药(如果摇动时不立即取出)将包含低于预期数量的药物颗粒,除非将容器倒置放置,在这种情况下,将分配超出预期数量的药物颗粒。如果开始时剂量是低的,则当同一容器快要用尽并分配最后的剂量时,每体积取出的药物剂量将过高,反之亦然。

[0099] 而且,聚集体可能容易阻塞分配通道或容器的开口,从而导致错误的给药。如果从容器中分配,它们可能引起结膜或角膜的刺激,这取决于它们的尺寸,形状和硬度。

[0100] 相反,根据本发明一些实施例的包含奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的基于半氟化烷烃的悬浮液保持精细分散和均匀。如果发生浮选或沉降,则其缓慢发生,给患者留下足够的时间以在摇动容器之后取出剂量。没有观察到聚集体的形成。在浮选或沉降后,药物颗粒容易通过轻微摇动而再分散,并且似乎在很大程度上保留了其原始粒径分布。优选地,本发明的药物组合物是悬浮液,其中奈必洛尔和/或药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔的颗粒可通过轻微摇动而再分散。

[0101] 奈必洛尔化合物的基于半氟化烷烃的悬浮液的这些性质导致奈必洛尔用于眼病治疗的优异的药物质量和性能特征。大大提高了对患者和/或保健提供者的便利程度。更重要地是,与其他类型的药物悬浮液相比,大大提高了给药的准确度,即给药的精确度和再现

性。这将带来更可靠的治疗效果,并减少因过量给药而引起的副作用的风险。

[0102] 以奈必洛尔或盐酸奈必洛尔悬浮在半氟化烷烃中的悬浮液形式的本发明描述的组合物另一个令人惊奇的优点是,当从滴管例如眼滴管中分配时,它们似乎形成很小的液滴。不希望受到理论的束缚,据信小液滴尺寸是半氟化烷烃在其密度,粘度和表面张力方面的独特性质相互影响的结果。在任何情况下,据信对于眼部的局部施用,小滴或少量施用是非常有利的,因为泪囊接受和固持流体的能力是极其有限的。实际上,非常常见的是,基于水或油的传统滴眼剂制剂的施用立即导致排出大部分的所施用医药品以及一些泪液。同时,存在一些施用剂量将通过鼻泪管全身性吸收的风险。因此,如果可以将有效剂量的活性成分掺入可以以非常小的液滴分配的少量液体中,这也应有助于显著提高给药可靠性和再现性,从而增强治疗的安全性和有效性。

[0103] 基于使用半氟化烷烃的本发明的又一个优点是,它们可以被设计或混合用于在施用后的最佳调节的蒸发行为。因此,可以配制一种眼用组合物,其有效地将奈必洛尔或其盐递送至眼睛,使得随后通过蒸发来消除液体媒介物。这与不易蒸发的油性或全氟化滴眼剂媒介物形成鲜明对比,因此在施用部位例如在泪囊中形成非生理性残留物。

[0104] 在第二方面,本发明提供根据本发明第一方面的药物组合物,即包含以下的药物组合物:

[0105] (a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和

[0106] (b) 含有半氟化烷烃的液体媒介物

[0107] 其用作药物。

[0108] 包括如上针对本发明的第一方面所述的其所有实施例的药物组合物尤其可用于治疗或预防与受试者的眼睛,优选地与人类受试者的眼睛相关的疾病或病症或与其相关的任何症状。

[0109] 本发明的药物组合物尤其可用作眼用组合物,并且可以施用于受试者的眼睛。更具体地,本发明的药物组合物可以局部施用于受试者的眼睛,例如施用于患者的眼睑、眼囊、眼表和/或眼组织。优选地,可以将本发明的药物组合物局部施用于患者眼睛的外表面或患者或将药物组合物施用于有需要的患者眼睛的另一人容易接近的眼组织。

[0110] 本发明的药物组合物,尤其是当以低或较高粘度(通常在1至3.5mPa·s的范围内)的液体使用时,可以有利地以滴剂形式或通过喷雾或通过注射施用。然而,最优选地,本发明的液体药物组合物,尤其是当以悬浮液形式提供时,可以以滴剂,更具体地以局部施用于眼睛的滴眼剂施用。

[0111] 取决于疾病的程度,或者待治疗患者的两只眼睛是否都受到影响,可以将本发明眼用药物组合物的滴剂或滴眼剂仅施用于患者的一只眼睛或两只眼睛。当从传统滴管施用时,本发明药物组合物提供的液滴尺寸通常为约5至约15 μ l范围内的体积。这种小液滴尺寸通常有利于逐滴施用,此外,有利于本发明药物组合物的精确给药。因此,本发明的眼用药物组合物以每只眼睛每剂约5至15 μ l的体积,优选地每只眼睛每剂约8至15 μ l的体积,更优选地每只眼睛每剂约9至12 μ l的体积,甚至更优选地每只眼睛每剂约10至12 μ l的体积,最优选地每只眼睛每剂约11 μ l的体积单滴施用。

[0112] 根据需要,本发明的组合物每天每只眼睛施用一次(qd),两次(bid),三次(tid)或四次(qid)。优选地,根据本发明的组合物每天每只眼睛最多施用两次。在一个优选的实施

例中,本发明的组合物每天施用两次(bid)。在一个更优选的实施例中,本发明的组合物每天施用一次(qd)。

[0113] 根据本发明的药物组合物尤其可用于治疗青光眼、眼内压升高(IOP)、高眼压和/或与其相关的症状。

[0114] 本发明提供了稳定的液体药物组合物,尤其是包含奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔的稳定的液体悬浮液。这些组合物可以局部施用,并且与已知的液体制剂相比允许以较低的剂量施用活性成分奈必洛尔,从而减少与所述已知的液体制剂的活性成分和其他组分相关的副作用,特别是在青光眼的治疗中。

[0115] 基于此,用于本发明用途的药物组合物允许用于显著降低如上所述的与其相关的液滴尺寸和目标剂量体积,因此,如上所述,允许用于显著减少用于治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状的所施用的奈必洛尔的总日剂量。因此,在用于治疗青光眼、眼内压升高(IOP)、高眼压和/或与其相关的症状的本发明药物组合物的优选实施例中,奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,优选地盐酸奈必洛尔以0.3至1.5% (w/v)的浓度或优选地以0.5至1.0% (w/v)的浓度悬浮在液体媒介物中。在所述优选的实施例中,液体媒介物包含或基本上由式(II)定义的半氟化烷烃或如上定义的半氟化烷烃中的任一种,例如选自1-全氟丁基戊烷或1-全氟己基辛烷的半氟化烷烃组成。在进一步的实施例中,用于根据本发明的用途的药物组合物可以以每只眼睛10至12 μ l的剂量体积施用,其中奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐可以以至少0.3% (w/v)的浓度悬浮在液体媒介物中。

[0116] 在本发明的一个优选实施例中,每只眼睛所施用的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的(单)剂量为约45至约120 μ g,优选地约50至约110 μ g,甚至更优选地约55至110 μ g。在一个更优选的实施例中,用于治疗青光眼、眼内压升高(IOP)、高眼压和/或与其相关的症状的药物组合物包含a)悬浮在半氟化烷烃,优选地F6H8中的盐酸奈必洛尔,其中每只眼睛所施用的盐酸奈必洛尔的(单)剂量为约45至约120 μ g,更优选地约50至约110 μ g,甚至更优选地约55至110 μ g。

[0117] 在另一个实施例中,将用于治疗青光眼、眼内压升高(IOP)、高眼压和/或与其相关的症状的药物组合物施用给同时患有干眼病和/或高血压和/或心脏相关疾病的受试者。因此,用于治疗青光眼、眼内压升高(IOP)、高眼压和/或与其相关的症状的药物组合物对于不加重共病如干眼病和/或高血压和/或心脏相关疾病是有效的。

[0118] 在另一个优选的实施例中,用于治疗青光眼、眼内压升高(IOP)、高眼压和/或与其相关的症状的药物组合物可有效预防由用非选择性 β 阻断剂治疗青光眼或高眼压引起的副作用,其中所述副作用是慢性阻塞性呼吸道疾病和/或支气管痉挛和/或干眼症状的加重。在第三方面,本发明提供了一种用于治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状的方法,其包括向有需要的受试者的眼睛施用根据本发明的第一方面的药物组合物,即包含以下的药物组合物:

[0119] (a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和

[0120] (b) 含有半氟化烷烃的液体媒介物。

[0121] 因此,根据本发明该方面的方法包括:

[0122] -提供包含以下的组合物:

[0123] (a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和

[0124] (b) 含有半氟化烷烃的液体媒介物,以及

[0125] -将所述组合物局部施用于受试者或患者的眼表。

[0126] 应当注意,对于根据本发明该方面的方法,以上结合本发明的其它方面描述的所有实施例和优选实施例分别适用。在一个实施例中,受试者或患者可以是人。在另一个实施例中,受试者可以是兽医受试者或患者。

[0127] 根据本发明的药物组合物提供了将 $\beta 1$ 受体阻断剂奈必洛尔或其药学上可接受的盐,尤其是盐酸奈必洛尔直接施用和递送或运输至受试者或患者的眼睛的组织或液体而无需全身应用的可能性。特别是在活性化合物奈必洛尔或盐酸奈必洛尔以悬浮于包含如上所述的半氟化烷烃的液体媒介物中的颗粒形式施用的情况下,高浓度的活性化合物可以以相对小体积的组合物递送。

[0128] 在又另一方面,本发明提供了根据本发明的第一方面的药物组合物的用途,即包含以下的药物组合物:

[0129] (a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和

[0130] (b) 含有半氟化烷烃的液体媒介物

[0131] 其用于制造用于治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状的药物。

[0132] 在又另一方面,本发明提供了一种药物试剂盒,其包含以上结合本发明的第一方面所述的组合物,即包含以下的药物组合物:

[0133] (a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和

[0134] (b) 含有半氟化烷烃的液体媒介物,

[0135] 以及适于容纳药物组合物的容器。优选地,包含本发明药物组合物的容器还包括适于施用药物组合物的滴液分配器或装置。

[0136] 在根据本发明该方面的试剂盒的具体实施例中,所述容器具有适于将组合物局部施用于受试者或患者眼睛的分配装置,例如滴液装置,更具体地用于逐滴局部施用于受试者或患者眼表的分配装置。在一个优选的实施例中,分配装置适于以每滴小于约 $15\mu\text{l}$ 的体积逐滴分配药物组合物。在另外的实施例中,分配装置适于分配体积分别小于约 $13\mu\text{l}$ 、 $12\mu\text{l}$ 或 $11\mu\text{l}$ 的液滴。特别地,考虑到优选的施用部位中一处(眼前部)的有限固持能力,目前认为小于 $12\mu\text{l}$ 的滴剂体积是非常有用的。为避免疑问,这种小液滴尺寸主要是通过掺入根据本发明的半氟化烷烃(或多种半氟化烷烃)来实现的,通常递送约30至 $60\mu\text{l}$ 的水性滴剂的用于滴眼剂的常用滴管能够分配小得多的基于半氟化烷烃的制剂的滴剂。

[0137] 在根据本发明该方面的试剂盒中,容器可以容纳单剂量或多剂量的包含奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐以及包含如上所述的半氟化烷烃的液体媒介物的本发明药物组合物。

[0138] 此外,根据本发明该方面的试剂盒可进一步包括使用容器以将组合物逐滴局部施用于患者眼表的说明书。优选地,根据本发明该方面的试剂盒所包括的说明书或使用指导可以是适于指导使用者如何对患者或受试者的患病眼睛进行局部施用的任何形式。其可以是任何可读或有形的形式,优选地印刷形式或任何机器或计算机可读形式,优选地机器可读光学标签的形式,例如条形码或QR码。在一个特别优选的实施例中,使用指导以说明书传单,产品或包装附页的形式或以封闭式标签提供。

附图说明

[0139] 图1是根据以下实例4的体内眼内压研究的测量结果的图形表示,其中施用盐酸奈必洛尔在1-全氟己基-辛烷(F6H8)中浓度为0.5% (w/v)的悬浮液与噻吗洛尔在水溶液中浓度为0.5% (w/v)的制剂。这些图显示了以mmHg为单位测量的平均眼内压(IOP)的时间进程。

[0140] 图2是根据以下实例4的体内眼内压研究的测量结果的图形表示,其中施用盐酸奈必洛尔在1-全氟己基-辛烷(F6H8)中浓度为1.0% (w/v)的悬浮液与噻吗洛尔在水溶液中浓度为0.5% (w/v)的制剂。这些图显示了以mmHg为单位测量的平均眼内压(IOP)的时间进程。

[0141] 以下是本发明所包括的编号项目:

[0142] 1.一种药物组合物,所述药物组合物包含:

[0143] (a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐,和

[0144] (b) 含有半氟化烷烃的液体媒介物。

[0145] 2.根据项目1所述的药物组合物,所述药物组合物包含式(II)的半氟化烷烃

[0146] $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ (II),

[0147] 其中n为2至10的整数,并且m为2至10的整数;或者

[0148] 其中n为3至5的整数,并且m为4至7的整数

[0149] 3.根据项目1或2所述的药物组合物,其中所述半氟化烷烃选自1-全氟丁基-戊烷($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$;F4H5)和1-全氟己基-辛烷($\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$,F6H8)组成的组。

[0150] 4.根据以上任一项目所述的药物组合物,其中所述液体媒介物包含助溶剂。

[0151] 5.根据以上任一项目所述的药物组合物,其中所述液体媒介物包含至少85% (w/w)的半氟化烷烃或不同的半氟化烷烃的混合物。

[0152] 6.根据以上任一项目所述的药物组合物,其中所述液体媒介物基本上由半氟化烷烃或不同的半氟化烷烃的混合物组成。

[0153] 7.根据以上任一项目所述的药物组合物,其中所述奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐悬浮在所述含有半氟化烷烃的液体媒介物中。

[0154] 8.根据以上任一项目所述的药物组合物,其中奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐以0.3至1.5% (w/v)的浓度悬浮在所述液体媒介物中。

[0155] 9.根据以上任一项目所述的药物组合物,其中奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐以0.45至1.0% (w/v)的浓度悬浮在所述液体媒介物中。

[0156] 10.根据以上任一项目所述的药物组合物,所述药物组合物包含盐酸奈必洛尔形式的奈必洛尔。

[0157] 11.根据以上任一项目所述的药物组合物,其中所述组合物基本上不含水和/或防腐剂。

[0158] 12.根据以上任一项目所述的组合物,其中所述组合物不含其他赋形剂。

[0159] 13.根据以上任一项目所述的组合物,其中所述组合物不含表面活性剂。

[0160] 14.根据以上任一项目所述的药物组合物,其中所述组合物基本上由盐酸奈必洛尔和选自1-全氟丁基-戊烷(F4H5)和1-全氟己基-辛烷(F6H8)的半氟化烷烃组成。

[0161] 15.根据以上任一项目所述的药物组合物,其中所述组合物基本上由盐酸奈必洛尔和1-全氟己基-辛烷(F6H8)组成。

[0162] 16.根据项目7至15中任一项所述的药物组合物,其中至少约90%的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的悬浮颗粒的尺寸不超过约15 μm ,或不超过约10 μm 。

- [0163] 17. 根据项目7至16中任一项所述的药物组合物,其中在室温下储存三周后,至少约90%的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的悬浮颗粒的尺寸不超过约10 μ m。
- [0164] 18. 根据以上任一项目所述的药物组合物,用于作为药物使用。
- [0165] 19. 用于根据项目18所述的用途的药物组合物,用于在治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状中使用。
- [0166] 20. 用于根据项目18或19所述使用的药物组合物,其中将所述组合物施用于受试者的眼睛。
- [0167] 21. 用于根据项目18至20中任一项所述使用的药物组合物,其中将所述组合物局部施用于受试者的眼睛。
- [0168] 22. 用于根据项目18至21中任一项所述使用的药物组合物,其中所述药物组合物以每只眼睛8至15 μ l,优选地约10至12 μ l的剂量体积施用。
- [0169] 23. 用于根据项目18至22中任一项所述使用的药物组合物,其中所述药物组合物以每只眼睛10至12 μ l的剂量体积施用,并且奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐以至少0.3% (w/v) 的浓度悬浮在所述液体媒介物中。
- [0170] 24. 用于根据项目18至23中任一项所述使用的药物组合物,其中奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐以0.45至1.0% (w/v) 的浓度悬浮在所述液体媒介物中。
- [0171] 25. 用于根据项目18至24中任一项所述使用的药物组合物,其中所述组合物每天施用至多两次 (bid), 优选地所述组合物每天施用一次。
- [0172] 26. 一种治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状的方法,所述方法包括向有需要的受试者的眼睛施用根据项目1至17中任一项所述的药物组合物。
- [0173] 27. 根据项目1至17中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗青光眼、眼内压升高、高眼压和/或与其相关的症状的药物中的用途。
- [0174] 28. 一种试剂盒,所述试剂盒包含根据项目1至17中任一项所述的药物组合物,和用于容纳所述药物组合物的容器。
- [0175] 29. 根据项目28所述的试剂盒,其中所述容器包括用于施用所述药物组合物的滴液分配器。
- [0176] 30. 根据项目29所述的试剂盒,其中所述容器包括用于逐滴局部施用于患者眼表的分配装置,所述分配装置优选地适于以小于约15 μ l的体积逐滴分配所述组合物。
- [0177] 31. 根据项目28至30中任一项所述的试剂盒,其中所述容器容纳单剂量或多剂量的根据权利要求1至17中任一项所述的组合物。
- [0178] 32. 根据项目28至31中任一项所述的试剂盒,所述试剂盒进一步包括使用所述容器以将所述组合物逐滴局部施用于患者眼表的说明书。
- [0179] 33. 一种治疗青光眼、眼内压升高、高眼压或与其相关的症状的方法,所述方法包括对患有青光眼、眼内压升高、高眼压或与其相关的症状的人的眼睛施用组合物,所述组合物包含a) 奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐以及b) 含有半氟化烷烃的液体媒介物,其中所述奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐优选地悬浮在所述液体媒介物中,其中每只眼睛以单剂量施用的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐的量为约45至约120 μ g,并且其中所述方法在治疗青光眼、眼内压升高、高眼压或与其相关的症状方面具有治疗效果。
- [0180] 34. 根据项目33所述的方法,其中每只眼睛的组合物目标剂量体积为约8至约15 μ

1。

[0181] 35. 根据项目33至34中任一项所述的方法,其中每只眼睛的组合物目标剂量体积为约10至约12 μ l,优选地约11 μ l。

[0182] 36. 根据项目33至35中任一项所述的方法,其中所述组合物包含约0.45%至1.0% w/v的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐;其中每只眼睛以单剂量施用的奈必洛尔和/或其药学上可接受的盐为约55至约110 μ g,并且每只眼睛的所述目标剂量体积为约11 μ l。

[0183] 37. 根据项目33至36中任一项所述的方法,其中所述半氟化烷烃选自F6H8和F4H5。

[0184] 38. 根据项目37所述的方法,其中所述半氟化烷烃是F6H8。

[0185] 39. 根据项目33至38中任一项所述的方法,其中所述组合物每天施用一次。

[0186] 40. 根据项目33至39中任一项所述的方法,其中所述组合物基本上不含水和防腐剂。

[0187] 41. 根据项目33至40中任一项所述的方法,其中所述组合物包含盐酸奈必洛尔形式的奈必洛尔。

[0188] 下列实例用于说明本发明;然而,这些不应理解为限制本发明的范围。

[0189] 实例

[0190] 实例1:奈必洛尔悬浮液的制备

[0191] 将80mg盐酸奈必洛尔(Sigma Aldrich;纯度100%)引入装有直径2mm不锈钢球的25mL容器中。然后,加入8mL 1-全氟己基-辛烷(F6H8),将容器关闭,并用行星式球磨机(PM 100,Retsch GmbH德国)以10分钟的间隔(改变方法)在150rpm下研磨3小时。研磨后,将由由此形成的悬浮液转移到玻璃小瓶中,在Vortex振荡器上振荡最少30秒,并密封。从而获得在F6H8中的1.0% (w/v) 盐酸奈必洛尔悬浮液(10mg/mL)。

[0192] 根据相同程序,使用8mL F4H5代替F6H8制备在1-全氟丁基-戊烷(F4H5)中的1.0% (w/v) 盐酸奈必洛尔悬浮液(10mg/mL)。

[0193] 将10mg/mL奈必洛尔悬浮液在室温下储存在玻璃小瓶中,并通过激光衍射(HELOS 2412,用50mL比色杯进行)测定粒径分布(PSD)。下表1显示了在室温下储存一天后,不同奈必洛尔悬浮液的粒径分布。

[0194] 表1.

制剂	X ₅₀ (μ m)	X ₉₀ (μ m)	X ₉₉ (μ m)
[0195] 在 F6H8 中的盐酸奈必洛尔 10 mg/mL	3.58	8.69	13.20
在 F4H5 中的盐酸奈必洛尔 10 mg/mL	3.48	8.28	12.88

[0196] X₅₀:基于体积测定的中值粒径,即50体积%的颗粒小于给定的直径,而50%大于给定的直径。

[0197] X₉₀:基于体积测定的对应于累积筛下物分布的90%的粒径,即90%的颗粒的直径小于给定值X₉₀。

[0198] X₉₉:基于体积测定的对应于累积筛下物分布的99%的粒径,即99%的颗粒的直径小于给定值X₉₉。

[0199] 实例2:奈必洛尔悬浮液的稳定性评估

[0200] 将根据以上实例1制备的奈必洛尔悬浮液在室温(20°C-25°C)下储存3周。然后,通过激光衍射(Helios 2412,用50mL比色皿进行)和显微镜分析重新研究粒径分布(PSD)。下表2显示了在室温(20°C-25°C)下储存3周后,不同奈必洛尔悬浮液的粒径分布。

[0201] 表2:

制剂	X ₅₀ (μm)	X ₉₀ (μm)	X ₉₉ (μm)
在 F4H5 中的盐酸奈必洛尔 10 mg/mL	3.81	9.71	15.35
在 F6H8 中的盐酸奈必洛尔 10 mg/mL	3.46	8.12	12.56

[0203] 实例3:奈必洛尔悬浮液的稀释实验

[0204] 根据以上实例1,使用盐酸奈必洛尔(CAS No.152520-56-4;Chemos GmbH&Co.KG, Regenstauf),制备浓度为10mg/mL的奈必洛尔在F4H5或F6H8中的悬浮液。通过加入等分试样的F4H5或F6H8将悬浮液稀释至5mg/mL的浓度。制备后,通过目测检查,所得悬浮液是均匀的,并在室温下储存5天。之后,将悬浮液分离并浑浊,但是,容易实现沉降悬浮液的再悬浮。

[0205] 在室温(20°C-25°C)下储存5天后,通过激光衍射(HELOS 2412,用50mL比色杯进行)测定粒径分布,如下表3所述。

[0206] 表3:

制剂	X ₅₀ (μm)	X ₉₀ (μm)	X ₉₉ (μm)
在 F6H8 中的盐酸奈必洛尔 10 mg/mL	3.59	7.32	16.46
在 F6H8 中的盐酸奈必洛尔 5 mg/mL	3.46	8.23	22.95

[0208] 通过如上所述的球磨方法制备的浓度分别为5mg/ml和10mg/mL的在纯F4H5和F6H8中的所有盐酸奈必洛尔悬浮液显示出悬浮液的光学外观,均质性和在动物模型中的临床前研究被评为阳性的沉降悬浮液的再均质化的适用性。

[0209] 在8周内研究了在F6H8中的盐酸奈必洛尔5mg/mL悬浮液制剂的稳定性。将样品在室温下储存在封闭的玻璃小瓶中。通过显微镜和DLS测量的外观和粒径分布没有变化。

[0210] 在F6H8中的相应的盐酸奈必洛尔10mg/ml制剂的稳定性以相同的设计进行4周。没有检测到显著变化。

[0211] 实例4:在动物研究中眼内压(IOP)的测量

[0212] 为了评价奈必洛尔与以水溶液形式施用的非选择性β-阻断剂噻吗洛尔相比降低IOP(眼内压)的能力的药效学,进行利用血压正常的狗的动物研究。研究设置和设计如下:

[0213] 基于总体健康状况,体重,眼科检查结果,对IOP攻击的应答以及以下标准,总共选择了八只狗来参与研究:

[0214] -健康,正常眼表;

[0215] -在研究前至少一个月没有侵入性眼部手术;特别是一般涉及角膜或眼前段的手术;

[0216] -至少一个月不进行局部或全身性皮质类固醇治疗；

[0217] -与用于临床研究的典型清除期(至少一周)相当的来自先前局部眼部研究药物的清除

[0218] 根据下表4中概述的计划进行研究。将各自的噻吗洛尔溶液或奈必洛尔悬浮液的局部眼用剂量通过微量移液管施用于角膜的中央或上部,并使其在整个眼表上扩散。施用剂量后,使眼睛自然闭合。每只动物被约束约一分钟以防止眼睛摩擦。

[0219] 表4:

局部眼部 给药方案		目标剂量水平 ($\mu\text{g}/\text{眼睛}$)		目标剂量 体积 ($\mu\text{L}/\text{眼睛}$)	剂量 频率	测量/ 收集的 样品
OD	OS	OD	OS			
噻吗洛尔 0.5% (= 5 mg/mL) *	在 F6H8 中的盐 酸奈必洛尔 (5 mg/mL)	150	55	11 (OS) 30 (OD)	QD 进 行 8 天	IOP 和 刺激 评分
[0220]						
局部眼部 给药方案		目标剂量水平 ($\mu\text{g}/\text{眼睛}$)		目标剂量 体积 ($\mu\text{L}/\text{眼睛}$)	剂量 频率	测量/ 收集的 样品
OD	OS	OD	OS			
噻吗洛尔 0.5% (= 5 mg/mL) *	盐酸奈必洛尔 (10 mg/mL)	150	110	11 (OS) 30 (OD)	QD 进 行 8 天	IOP 和 刺激 评分

[0221] d 天

[0222] IOP 眼内压

[0223] OD 右眼

[0224] OS 左眼

[0225] QD 每天一次

[0226] * 水溶液

[0227] 在第一项研究中,将盐酸奈必洛尔在F6H8中的悬浮液(5mg/mL,转化成4.6mg/ml奈必洛尔)施用到左眼(OS),而将噻吗洛尔水溶液(5mg/mL)施用于右眼。每天施用一次,持续8天。在第1、2、3、6和7天给药后0(刚给药前)、2、4和6小时;在第8天给药后-1、0(刚给药前)、1、2、4、6、24和48小时使用眼压计(TonoVet)测量眼内压(IOP)。每只眼睛取三个读数。结果总结在图1中,其显示了在如上所述的治疗期间平均眼内压(IOP)的发展。

[0228] 在第二项研究中,将盐酸奈必洛尔在F6H8中的悬浮液(10mg/mL,转化成9.2mg/ml奈必洛尔)施用到左眼(OS),而将噻吗洛尔水溶液(5mg/mL)施用于右眼。每天施用一次,持续8天。在第1、2、3、6和7天给药后0(刚给药前)、2、4和6小时;在第8天给药后-1、0(刚给药前)、1、2、4、6、24和48小时使用眼压计(TonoVet)测量眼内压(IOP)。每只眼睛取三个读数。

结果总结在图2中,其显示了在如上所述的治疗期间平均眼内压(IOP)的发展。

[0229] 研究分析:

[0230] 如图1所示,施用11 μ l在F6H8中的5mg/ml盐酸奈必洛尔(50.5 μ g奈必洛尔,0.12 μ mol)导致眼内压下降,这与以每只眼睛30 μ l的目标剂量体积施用的5mg/ml噻吗洛尔溶液(150 μ g噻吗洛尔,0.47 μ mol)相当。

[0231] 实验数据表明,通过使用本发明的组合物,即使使用较低目标剂量的活性成分,也可以实现与非选择性 β 阻断剂的商业溶液相当的IOP降低(0.12 μ mol奈必洛尔与0.47 μ mol噻吗洛尔),这转化为每只眼睛施用单剂量降低约74%。此外,较低的目标剂量可以以例如11 μ l的体积,即以明显低于30 μ l的体积施用,从而允许减少排出或全身吸收的组合物量。

[0232] 如图2所示,施用11 μ l在F6H8中的10mg/ml盐酸奈必洛尔(100.9 μ g奈必洛尔,0.25 μ mol)导致眼内压下降,这与以每只眼睛30 μ l的目标剂量体积施用的5mg/ml噻吗洛尔溶液(150 μ g噻吗洛尔,0.47 μ mol)相当。

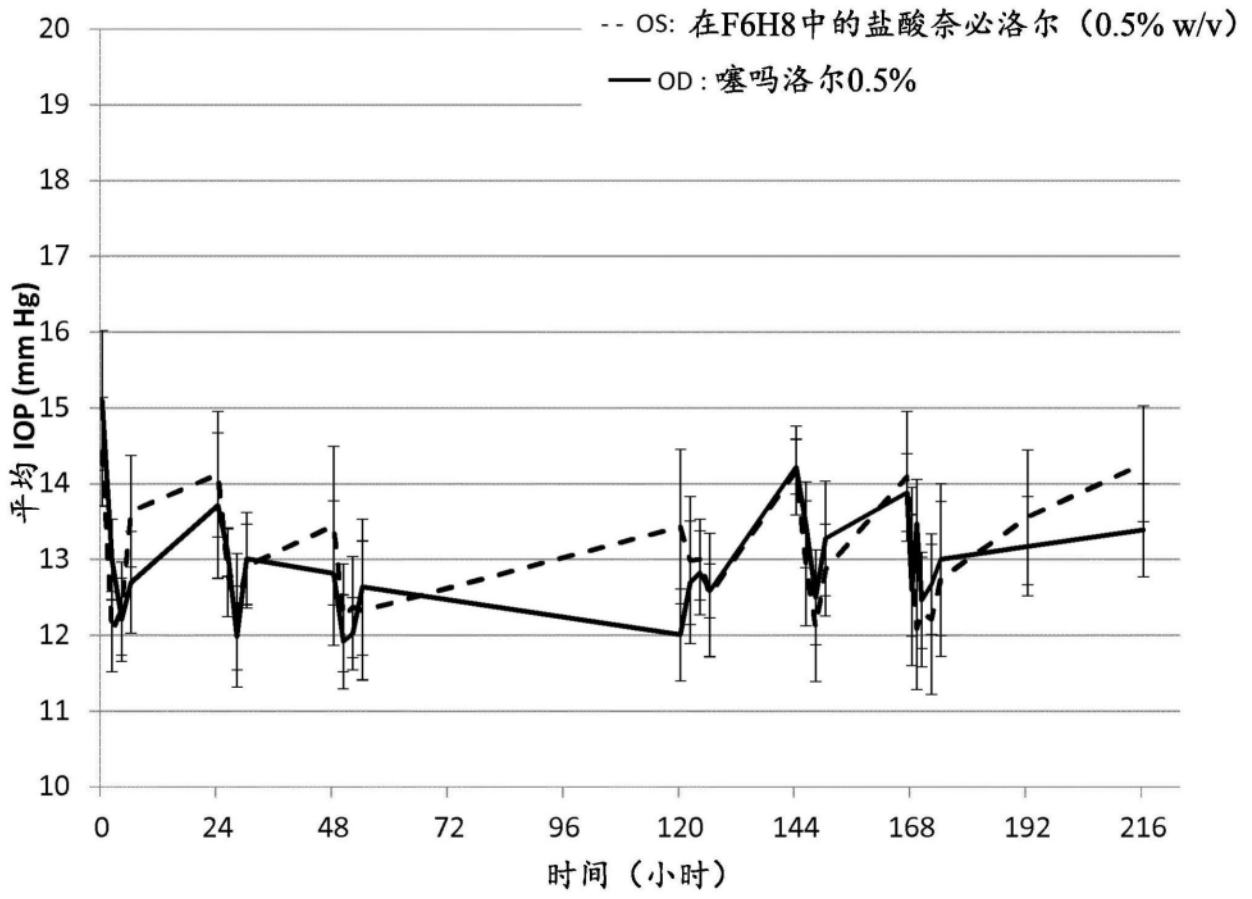


图1

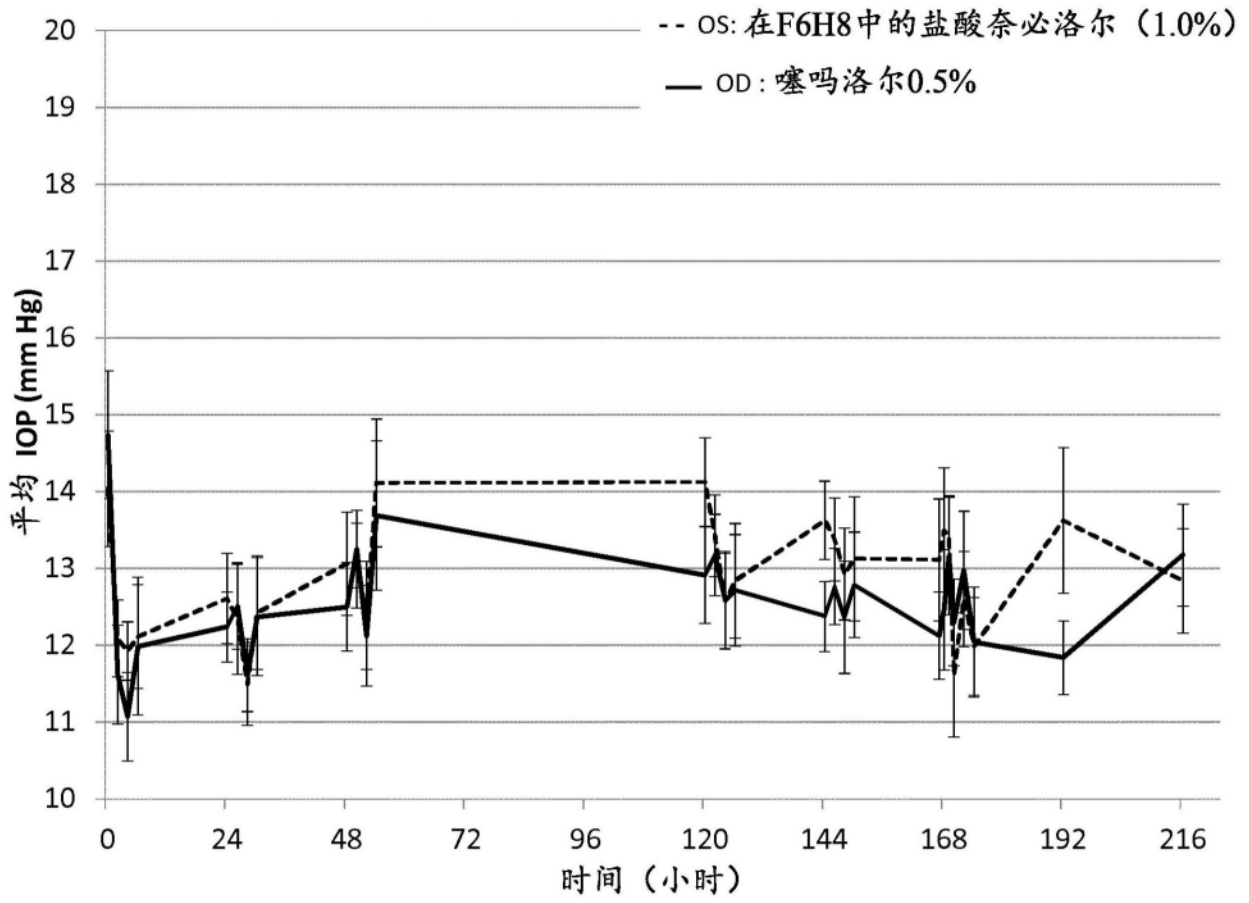


图2