



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113679697 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 23

(21) 申请号 202110962784.6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013.09.12

A61K 31/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 9/08 (2006.01)

12183997.1 2012.09.12 EP

A61K 47/14 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201380044597.3 2013.09.12

(71) 申请人 诺瓦利克有限责任公司

地址 德国海德尔堡

(72) 发明人 伯恩哈德·金特

巴斯蒂安·泰辛格

索尼娅·泰辛格 迪特尔·谢勒

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 贺淑东

权利要求书2页 说明书14页 附图1页

(54) 发明名称

包含半氟化烷烃的混合物的组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含半氟化烷烃的混合物的组合物。本发明提供了一种新型组合物,其包含至少两种或更多种半氟化烷烃。该组合物可以被用作局部施用至眼部或眼组织的例如在治疗干燥性角膜结膜炎(干眼)和/或睑板腺功能障碍、以及与之相关的症状中使用的药物。本发明还提供了包含这样的组合物的试剂盒。

1. 眼用组合物在制备用于溶解睑脂以及除去来自阻塞的睑板腺导管的异常和堵塞的睑脂、以及用于泪膜脂质层的替换物的药物中的用途, 所述眼用组合物包含:

- 式  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  的第一半氟化烷烃, 其中  $n$  是从 3 至 8 的范围内的整数且  $m$  是从 3 至 10 的范围内的整数, 其中所述第一半氟化烷烃选自  $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$  和  $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ ; 以及

- 式  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  的第二半氟化烷烃, 其中  $n$  是从 6 至 20 的范围内的整数且  $m$  是从 10 至 20 的范围内的整数, 其中所述第二半氟化烷烃选自  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$  and  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$ 。

2. 眼用组合物在制备用于治疗睑板腺功能障碍、以及用于与现有的泪膜脂质层混合和补充现有的泪膜脂质层的药物中的用途, 所述眼用组合物包含:

- 式  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  的第一半氟化烷烃, 其中  $n$  是从 3 至 8 的范围内的整数且  $m$  是从 3 至 10 的范围内的整数, 其中所述第一半氟化烷烃选自  $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$  和  $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ ; 以及

- 式  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  的第二半氟化烷烃, 其中  $n$  是从 6 至 20 的范围内的整数且  $m$  是从 10 至 20 的范围内的整数, 其中所述第二半氟化烷烃选自  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$  and  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$ 。

3. 眼用组合物在制备用于治疗干燥性角膜结膜炎、于角膜表面上形成膜的的药物中的用途, 所述眼用组合物包含:

- 式  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  的第一半氟化烷烃, 其中  $n$  是从 3 至 8 的范围内的整数且  $m$  是从 3 至 10 的范围内的整数, 其中所述第一半氟化烷烃选自  $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$  和  $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ ; 以及

- 式  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  的第二半氟化烷烃, 其中  $n$  是从 6 至 20 的范围内的整数且  $m$  是从 10 至 20 的范围内的整数, 其中所述第二半氟化烷烃选自  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$  and  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$ 。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途, 其中所述眼用组合物进一步包含所述第一半氟化烷烃、所述第二半氟化烷烃、以及任选地一种或多种其它赋形剂。

5. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途, 其中在所述眼用组合物中, 所述第一半氟化烷烃与所述第二半氟化烷烃的重量比为至少约 3:1。

6. 如权利要求 1-3 任一项所述的用途, 其中所述眼用组合物进一步包含一种或多种赋形剂, 所述赋形剂选自脂类、油类、 $\omega$ -3 脂肪酸、 $\omega$ -6 脂肪酸、脂溶性维生素类、或其衍生物或其混合物。

7. 组合物在制备用于通过溶解睑脂以及除去来自阻塞的睑板腺导管的异常和堵塞的睑脂来治疗睑板腺导管阻塞的药物中的用途,

所述组合物包含至少两种半氟化烷烃,

所述药物被制备为局部施用所述半氟化烷烃到患者的眼部, 其中第一半氟化烷烃具有式  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ , 其中  $n$  是从 3 至 8 的范围内的整数且  $m$  是从 3 至 10 的范围内的整数,

其中第二半氟化烷烃由至少一个非氟化烃片段和至少一个全氟化烃片段组成。

8. 如权利要求 7 所述的用途, 其中具有式  $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  的半氟化烷烃选自  $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$ 、 $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$ 、 $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$ 、

$F(CF_2)_6(CH_2)_6H$ 、 $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$  和  $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$ , 其中  $n$  是从 3 至 8 的范围内的整数且  $m$  是从 3 至 10 的范围内的整数。

9. 如权利要求 7 或 8 所述的用途, 其中所述组合物由至少两种半氟化烷烃组成。

10. 如权利要求 7 或 8 所述的用途, 其中半氟化烷烃处于组合物中, 该组合物由至少两种半氟化烷烃和一种或多种赋形剂组成, 所述赋形剂选自脂类、油类、脂溶性维生素类、润滑剂类、增粘剂类、抗氧化剂、表面活性剂以及它们的两种或多种的混合物。

11. 如权利要求7所述的用途,其中具有式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的半氟化烷烃与第二半氟化烷烃的重量比为至少约3:1,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数。

12. 如权利要求7所述的用途,其中所述药物适用于被局部施用至眼部或眼组织。

13. 如权利要求7所述的用途,其中所述药物适用于被施用到角膜或结膜。

14. 如权利要求7所述的用途,其中所述药物适用于被施用到上眼睑边缘或下眼睑边缘、睑板腺导管、睫毛或眼睛或眼睑解剖学的任何区域。

15.  $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ 在制备用于溶解睑脂以及除去来自阻塞的睑板腺导管的异常和堵塞的睑脂的药物中的用途。

16.  $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ 在制备用于治疗睑板腺导管功能障碍的药物中的用途。

17.  $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ 在制备用于治疗干燥性角膜结膜炎或其病症和症状的药物中的用途。

18. 根据权利要求15-17任一项所述的用途,其中所述药物被制备为在不存在其他药物的情况下施用。

19. 根据权利要求15-17任一项所述的用途,其中所述药物被制备为在不存在水且不存在防腐剂的情况下施用。

20. 根据权利要求15-17任一项所述的用途,其中所述药物被制备为被施用到角膜或结膜。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述药物被制备为被施用到上眼睑边缘或下眼睑边缘、睑板腺导管、睫毛或眼睛或眼睑解剖学的任何区域。

22. 根据权利要求15-17任一项所述的用途,其中所述药物被制备为与具有药学活性成分的眼用组合物同时或结合使用。

23. 根据权利要求15-17中任一项所述的用途,其中所述药物被制备为用于除去或洗去来自眼睑、眼睑边缘、眼睫毛或眼缝里的任何积累的碎屑或睑脂分泌物。

24. 根据权利要求15-17中任一项所述的用途,其中当所述药物被施用到角膜或结膜时,所述药物被制备为用于铺展至眼睑解剖区以除去或洗去来自眼睑、眼睑边缘、眼睫毛或眼缝里的任何积累的碎屑或睑脂分泌物。

25.  $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ 在制备作为清洗液用于除去或洗去来自眼睑、眼睑边缘、眼睫毛或眼缝里的任何积累的碎屑或睑脂分泌物的药物中的用途。

26.  $F(CF_2)_8(CH_2)_{10}H$ 在制备用于泪膜脂质层的替换物的药物中的用途。

27.  $F(CF_2)_8(CH_2)_{10}H$ 在制备用于与现有的泪膜脂质层混合和补充现有的泪膜脂质层的药物中的用途。

28.  $F(CF_2)_8(CH_2)_{10}H$ 在制备用于在角膜表面上形成膜的药物中的用途。

29.  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$ 在制备用于泪膜脂质层的替换物的药物中的用途。

30.  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$ 在制备用于与现有的泪膜脂质层混合和补充现有的泪膜脂质层的药物中的用途。

31.  $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$ 在制备用于在角膜表面上形成膜的药物中的用途。

## 包含半氟化烷烃的混合物的组合物

[0001] 本申请是申请号为201610727043.9,申请日为2013年9月12日,发明创造名称为“包含半氟化烷烃的混合物的组合物”的发明专利申请的分案申请。发明专利申请201610727043.9是申请号为201380044597.3,申请日为2013年9月12日,发明创造名称为“包含半氟化烷烃的混合物的组合物”的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明属于眼用组合物领域,特别是对干燥性角膜结膜炎和/或睑板腺功能障碍以及与之相关联的症状的治疗有用的局部眼用组合物。

### 背景技术

[0003] 干燥性角膜结膜炎,也被称为干眼症或泪液功能障碍综合征,是泪膜和眼表的多功能紊乱,这种紊乱导致不适、视觉障碍、且甚至经常导致眼表的损伤。它的患病率因地区不同而极大地不同,且估计在从美国的约7.4%至日本的约33%的范围内(J.L.Gayton, Clinical Ophthalmology 2009:3,405-412)。根据另一项估计,仅在美国就有约320万女性和105万男性患有干燥性角膜结膜炎。如果还考虑症状轻微的病例,则美国可能有多达2000万受影响的人群。

[0004] 泪膜的主要生理功能是润滑眼表和内眼睑。另外,它给眼表供应其所需的营养物质,给眼睛提供光滑且规则的光学表面。此外,其通过多种机制,包括机械去除外来颗粒的机制且通过其包含的抗菌生物成分来保护眼表免受病原体的侵害。因此,泪膜的结构、组成、体积和分布的动态稳定性的损失以及泪膜的间隙可以导致干眼症的发展。

[0005] 泪膜是由粘液组分、水性组分和脂质组分组成的动态结构。膜的最内层是粘液层或粘液组分,其通过由结膜杯状细胞和由结膜和角膜的复层扁平细胞产生的粘蛋白分子的相互作用与眼上皮结合。泪膜的润滑作用基本上是以粘液层和其组成为基础。

[0006] 位于粘液层之上的是含水层,含水层由主泪腺和副泪腺产生。其主要功能是水合粘液组分并有助于将营养成分、电解质、抗菌化合物以及氧气输送至眼表。含水组分包含水、电解质、溶菌酶、乳铁蛋白、免疫球蛋白(尤其是IgA)、视黄醇、肝细胞生长因子、表皮生长因子作为其重要成分。

[0007] 最外层是覆盖含水层的脂质层。脂质层是由睑脂(包含蜡和胆固醇酯、磷脂、二甘油酯和三甘油酯以及烃的极性和非极性脂质的复杂混合物)形成的,该睑脂由位于眼睑睑板处的睑板(睑板的)腺分泌,且在一定程度上还由通往睫毛毛囊的蔡斯氏腺分泌。

[0008] 具有低熔点以及保持组织流动性以及角膜温度的脂质混合物被分泌至上眼睑边缘和下眼睑边缘的边缘储液囊(marginal reservoirs)。可以理解的是,眨眼动作有助于促进脂质层中的脂质的铺展和混合。脂质层的重要作用主要是降低含水层通过蒸发的蒸发速率,但它的功能还包括增强泪膜的铺展,形成屏障以防止泪膜污染,并提供清晰的光学表面。已经提出了提高的泪膜稳定性与较厚的泪膜脂质层相关联。

[0009] 如今,已经公认干燥性角膜结膜炎是一种复杂的、多功能紊乱,包括仅仅正在开始

被理解的多种相互作用的病理生理机制 (H.D.Perry, Am. J. Man. Care 13:3, S79-S87, 2008)。正在被讨论的两种机制是泪液的高渗性和泪膜的不稳定性,它们在这种疾病病因学中是重要的并且还呈现为彼此相互增强。高渗泪液可因过度的泪膜蒸发或减少的含水流量产生。其激活了炎症级联反应并导致炎症介质释放到泪液中,伴随多种病理生理作用而最终导致进一步增强泪膜蒸发和泪膜的不稳定性。因此,泪膜的不稳定性可能是高渗性造成的后果。替代地,泪膜的不稳定性也可以通过例如脂质层组成的异常(诸如源自睑板腺疾病)的经其自身病因途径发展。

[0010] 炎症周期是维持并可能推进干眼症的关键过程之一。取决于病症的严重程度,患者通常发展到可逆转的鳞状化中期和眼上皮的点状侵蚀。其发展可以通过干眼症引发的继发性疾病包括丝状角膜炎、微生物感染性角膜炎、角膜新血管形成和眼表角质化。

[0011] 现在区分开了干眼症 (DED) 的两种主要类别,即缺水性DED和蒸发性DED。这些病症并不一定互相排斥。

[0012] 在缺水形式的DED类别中,分为两个主要的亚型,**Sjögren**和**non-Sjögren**。**Sjögren**综合征患者患有自身免疫疾病,其中泪腺被活化的T细胞侵袭,这不仅导致干燥性角膜结膜炎而且导致口干症。**Sjögren**综合征可能是原发性疾病或由诸如系统性红斑狼疮或风湿性关节炎之类的其它自身免疫疾病所致。患有缺水性DED的**non-Sjögren**患者通常具有泪腺功能不全、泪管堵塞或反射分泌不足。

[0013] 第二个主要类别,蒸发性DED,就某方面来说也是异质的并可因为各种根本原因而形成。与泪膜的蒸发损失增加相关的原因包括睑板腺疾病、眼睑孔疾病,眨眼失调(如在帕金森病中)或眼表疾病(如在过敏性结膜炎中)。特别地,睑板腺疾病普遍与蒸发性干眼症有关。例如,睑板腺功能障碍可导致泪膜所需的脂质组分分泌数量或质量的变化。这进而可能导致难以形成稳定且连续的泪膜,接下来就会发生蒸发损失和高渗透压性(hyperosmolarity)。睑板腺功能障碍可通常以通过腺体角化过度 and 增加睑脂的粘度导致的腺体堵塞和阻塞为特征。功能障碍可能由原发性眼睑边缘相关的疾病引起或者是由诸如酒渣鼻或脂溢性皮炎之类的系统性疾病引起的继发性疾病引起。

[0014] 在现在已知的患干燥性眼病的许多危险因素中,研究最透彻的一些因素是老年和女性性别。呈现出:特别是绝经后的女性具有减少的泪液产生,可能与迄今还不太充分了解的激素作用有关。其它危险因素包括带有低 $\Omega$ -3-脂肪酸的饮食、职业因素(例如,与眨眼频率减少有关)、环境条件、隐形眼镜佩戴、眼外科手术、某些全身医疗(抗胆碱能药、 $\beta$ -阻滞剂、异维甲酸、干扰素、激素)和眼炎医疗(任何频繁施用包括人造眼泪在内的滴眼液;尤其是包含防腐剂的制剂)以及多种原发性疾病,例如帕金森病、丙型肝炎、HIV感染和糖尿病。

[0015] 干眼症的控制依赖于非药物途径和药理学途径两者,且治疗的选择很大程度上取决于疾病状态的严重性 (M.A.Lemp, Am. J. Man. Care 14:3, S88-S101, 2008)。

[0016] 对于中度至更严重形式的干燥性角膜结膜炎需要药物治疗。然而目前已证实有效和/或被监管机构批准的可用药物治疗不是很多。已推荐用诸如刺激泪液产生的促分泌剂(例如,诸如毒蕈碱乙酰胆碱受体拮抗剂之类的胆碱能剂)等药物活性成分以及诸如皮质类固醇激素和口服四环素之类的抗炎剂的治疗选择。在美国,用于中度至重度干燥性角膜结膜炎的主要药物治疗是利用环孢素(即,环孢素A,也称为环孢菌素A),环孢素是经过批准的

眼炎乳液(**Restatis®**)形式的药物以增加“.....认为由于与干燥性角膜结膜炎有关的眼睛发炎引起其眼泪产生被抑制的患者的眼泪产生”(Restasis处方信息)。在这种情况下,根据可使用的证据,局部环孢素可能改变病情而不只是减轻。

[0017] 当只出现轻微的症状时,可先使用非药物途径来治疗干眼症和其症状,并且作为支持药物和医疗介入的减轻手段。非药物途径可以包括避免恶化因素,例如干燥的空气、风和通风、烟草的烟气、工作习惯的改变;眼睑卫生;眼泪补充;通过泪点塞或治疗性隐形眼镜导致的物理眼泪滞留。在通过睑板腺功能障碍恶化或引起的干眼症的情况下,还经常推荐诸如热压缩、眼睑按摩或强制腺体的表达之类的措施。

[0018] 非药物DED治疗的主旨是使用人工眼泪用于眼泪替换。大部分的可用产品被设计成润滑剂。另外,其可用作营养成分和电解质(重要的有钾和碳酸氢盐)的载体,且某些产品试图更正物理参数,例如特定形式的DED中的增大的渗透压。人造眼泪组合物的主要功能性组分是增加或调节粘度以便增加在眼表上的保留时间并同时显示出润滑剂功能的剂。用于该目的的常见化合物包括羧甲基纤维素和其钠盐(CMC,羧甲纤维素)、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素(HPMC,羟丙甲纤维素)、透明质酸和其钠盐以及羟丙基瓜尔胶。例如羟丙基瓜尔胶和透明质酸之类的水状胶体表现出某种程度的生物黏附且能起到增加泪膜体积的作用。然而,具有相对高粘度的组合物,且特别是凝胶型制剂,可具有导致视觉模糊的倾向,以及具有结块和形成残留物于眼睑边缘和睫毛上的倾向。

[0019] 某些人造眼泪包括作为代替脂质组分的脂质,旨在模拟天然泪膜的脂质层以便减少泪液蒸发的速率。例如,US 5,981,607公开了用于减轻与干眼相关的症状的组合物,其是基于具有诸如蓖麻油、玉米油或向日葵油或轻质矿物油之类的高级脂肪酸甘油酯的乳液。然而,这些类型的脂质与天然脂质组合物的物理和生化相关性很差。此外,乳液与泪液在生理环境下混合的确切结果不是完全可预测的,尤其是考虑到患有干眼症的患者的泪膜的体积和内含物的可变性。

[0020] 通常,这种包含用于眼部施用的油的制剂的缺点之一是这些固有地具有对视觉的不利影响。无论用作油溶液或水包油乳液,其显示出与生理泪液的折射率明显不同的折射率,这导致视觉障碍和模糊。

[0021] 此外,与单相体系相比,乳液可能更复杂且难以制备,尤其是难以以无菌形式制备。通常,乳液不能通过热处理容易地灭菌而不对乳液的物理性质产生不利影响。另一方面,无菌处理复杂、昂贵并与较高的失败风险(即微生物污染)有关。

[0022] 水包油乳液还更易于在使用期间被微生物污染。如果将其提供在原则上对患者来讲比一次性使用小瓶更有经济效益且更方便的多剂量容器中,将必须对其防腐以确保其微生物学质量。

[0023] 然而,同时,可用于眼用制剂中的防腐剂可能损伤眼睛,特别是眼表,且应避免在干眼症背景中使用。

[0024] 至少在早些年,用于眼部施用的多剂量制剂必须使用生理学上可接受的防腐剂防腐以减少微生物污染和感染的风险。然而,对于DED患者,大多数防腐剂是有问题的,因为防腐剂具有不利地影响眼表的可能性,因此抵消了治疗目的。这与患有中度至重度干眼症症状的可能需要频繁使用以缓解症状的患者以及与需要多倍防腐的局部药剂的患者尤其相关。

[0025] 作为替代方案,研发了用于施用未防腐制剂的单次剂量容器。然而这些容器对患者来说处理起来不如常规的多剂量瓶有成本效益和方便。此外,采用诸如亚氯酸钠或过硼酸钠之类在滴注并与泪膜接触后能转化成无毒离子和水的“消失”防腐剂的眼用制剂仍然可能刺激患者,尤其是刺激那些患有重度疾病可能没有足够的眼泪量来有效地降解防腐剂的患者。

[0026] WO 2011/073134公开了用于治疗干燥性角膜结膜炎的包含诸如环孢素A之类的免疫抑制剂大环内酯类和半氟化烷烃的眼用局部药物组合物。在所公开的组合物中的半氟化烷烃用作将治疗药剂输送到眼部的合适的液体载体,且尤其具有用于溶解诸如环孢素之类的极具挑战性难溶化合物的高性能。然而,没有提及对泪膜和泪膜脂质层的保护作用和铺展行为,尤其是没有提及协同的半氟化烷烃混合物对泪膜和泪膜脂质层的保护作用和铺展行为。该文件也没有讨论半氟化烷烃混合物对改变状态的睑脂(例如在睑板腺功能障碍的情况下,其中腺体可能被阻塞)可能具有的增溶作用。

[0027] US 7,001,607公开了含有至少一种多水溶性的含氟表面活性剂、水和非极性组分的多泡沫凝胶眼泪替代物,其中非极性组分可以是碳氟化合物或硅油。凝胶组合物具体地被施用到结膜囊以形成凝胶储液囊,并且由于眨眼动作而仅分布在眼睛的角膜上作为覆盖角膜的液体膜。对于具有由眼睑/眨眼紊乱(例如,作为帕金森病的结果)引起的干眼症状的患者来说,这种组合物因此不实用。此外,由于眨眼对凝胶的铺展和液化是必要的,所以在滴注后很有可能将立刻出现显著的视觉模糊,这种情况在当患者不正确地施用,即没有直接施用到结膜囊中时,也很有可能变得更糟。此外,所提出的含氟表面活性剂不具有对人眼耐受性的既定临床记录,并且其一旦与生理泪液混合可能对眼表具有损伤作用(尽管包含可能与它们发生更强烈相互作用的非极性组分)。

[0028] 因此,本发明的目的是提供在治疗干眼症和与之相关的症状和病症中有用的且同时解决并克服各种问题以及与现有技术制剂相关的至少一个局限性或缺点的新型药物组合物。在特定方面,本发明的目的是提供用于眼部和眼组织的姑息疗法和护理的组合物。在又一方面,本发明的目的是提供包含未呈现出现有技术的一种或多种缺点的治疗干燥性角膜结膜炎的组合物。基于以下的说明、实施例和专利权利要求书,本发明的其它目的将变得清晰。

## 发明内容

[0029] 本发明提供了一种新型组合物,其包含至少,但不限于,两种半氟化烷烃。该组合物可以用作药物,尤其是用作被局部地施用至眼部或眼组织的药物。替代地,该组合物可以用作眼部或眼组织的清洗液。

[0030] 在一个优选的实施方式中,组合物包含:式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的第一半氟化烷烃,其中 $n$ 是从3至8的范围内的整数且 $m$ 是从3至10的范围内的整数;以及式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的第二半氟化烷烃,其中 $n$ 是从6至20的范围内的整数且 $m$ 是从10至20的范围内的整数。

[0031] 在另一个优选的实施方式中,本发明提供这样的组合物在治疗干燥性角膜结膜炎(干眼)和/或睑板腺功能障碍、以及与之相关的任何症状和病症中的应用。

[0032] 在另一方面,本发明提供了这样的组合物在眼部或眼组织的姑息疗法和护理中的应用。

[0033] 在又一方面,本发明提供了在容器中的包含这样的组合物的药物试剂盒,所述容器具有适于将所述组合物局部施用到眼部或眼组织的分配装置。

[0034] 本发明提供如下项的具体实施方式:

[0035] 项1.一种式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的半氟化烷烃在制备用于局部施用到患者眼睛的药物中的用途,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数,其中所述药物用于溶解睑脂以及除去来自阻塞的睑板腺导管的异常和堵塞的睑脂。

[0036] 项2.根据项1所述的用途,其中所述患者患有睑板腺导管功能障碍。

[0037] 项3.根据项2所述的用途,其中所述患者有脂质泪膜缺乏,以及干燥性角膜结膜炎的病症和症状。

[0038] 项4.根据项1所述的用途,其中所述半氟化烷烃选自 $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$ 、 $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$ 、 $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$ 、 $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$ 、 $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ 、以及 $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$ 。

[0039] 项5.根据项4所述的用途,其中所述半氟化烷烃是 $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ 。

[0040] 项6.根据项1所述的用途,其中所述药物用于干燥性角膜结膜炎的治疗并且在不存在药物的情况下施用。

[0041] 项7.一种半氟化烷烃在制备用于局部施用到患者眼睛并用于治疗干燥性角膜结膜炎的药物中的用途,其中所述药物在不存在药物的情况下施用。

[0042] 项8.根据项7所述的用途,其中所述半氟化烷烃为式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ ,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数,且其中所述药物用于溶解睑脂以及除去来自阻塞的睑板腺导管的异常和堵塞的睑脂。

[0043] 项9.根据项1或7所述的用途,其中所述药物在不存在水且不存在防腐剂的情况下施用。

[0044] 项10.根据项1或7所述的用途,其中所述药物被施用到角膜或结膜。

[0045] 项11.根据项10所述的用途,其中所述药物被施用到上眼睑边缘或下眼睑边缘、睑板腺导管、睫毛或眼睛或眼睑解剖学的任何区域。

[0046] 项12.根据项1或7所述的用途,其中所述药物与具有药学活性成分的眼用组合物同时或结合使用。

## 附图说明

[0047] 图1分别示出了净F6H8、F6H8/F10H10的混合物和F6H8/F10H12的混合物的等温线。

## 具体实施方式

[0048] 在第一方面中,本发明提供包含至少两种半氟化烷烃的组合物。包含至少两种半氟化烷烃(特别是如果选择如下所述的)的该组合物对药物是有用的;尤其是该组合物能被用作局部施用到眼部的药物。该组合物的特征还在于其用于治疗干燥性角膜结膜炎和相关病症中的应用。

[0049] 尽管半氟化烷烃在本领域中(例如在EP-A 2 335 735中)已被描述为用于局部治疗诸如干燥性角膜结膜炎之类的病症的眼用药物的有用载体,但是本发明是基于这样的发现,即半氟化烷烃和它们的混合物本身,即使在没有药物存在的情况下,也可有利地用于这种病症的治疗中。



[0050] 干燥性角膜结膜炎是如上所述的复杂的、多层面的疾病或病症。其还称作干眼综合征、干眼症 (DED) 或泪液功能障碍综合征。缺水性DED、蒸发性DED落入干燥性角膜结膜炎的范围内并形成其特定的亚型。Sjögren综合征、泪腺不足、睑板腺疾病和睑板腺功能障碍、以及其它病症也都落入干燥性角膜结膜炎的范围内,干燥性角膜结膜炎是Sjögren综合征、泪腺不足、睑板腺疾病和睑板腺功能障碍、以及其它病症的直接或间接原因。

[0051] 睑板腺疾病涵盖范围广泛的包括肿瘤和先天性疾病的睑板腺紊乱。睑板腺功能障碍在另一方面被理解为是常常以腺管堵塞和/或腺体分泌物改变(定性的和/或定量的)为特征的睑板腺异常情况。一般而言,引起或导致异常的,减少的或增加的脂质输送至泪膜的病症或疾病状态能够引起干燥性角膜结膜炎和与之相关的症状。

[0052] 干燥性角膜结膜炎的症状包括眼睛内干燥、发痒、砂砾感或沙感;异物感;疼痛或酸胀;刺痛或灼烧感;痒;眨眼增多;眼睛疲劳;畏光症;视觉模糊;发红;粘性分泌物;隐形眼镜不耐症;过度的反射性流泪。除了如所述的干燥性角膜结膜炎的症状外,患有睑板腺功能障碍的患者还可能会经历的症状包括发痒、发红、肿胀、疼痛或酸胀、尤其在眼睑边缘排出累积物或结痂。应当理解并不是患干燥性角膜结膜炎的所有患者都同时表现所有症状。因此,目前没有诊断该疾病的一套统一标准。还应理解患者可能患有一种或多种亚型的干燥性角膜结膜炎,或者遭遇一种或多种引起干燥性角膜结膜炎的病症或疾病的途径。然而,重要的是要注意,在本发明的范围内,可以解决DED的任何方面、症状或病理生理后果。

[0053] 本发明的关键优点是通过包含至少但不限于两种半氟化烷烃的组合物带来的,例如干眼症的症状严重程度的减轻,例如砂砾感或沙感或异物感的减弱。半氟化烷烃是其某些氢原子已被氟取代的直链或支链烷烃。在一个优选的实施方式中,本发明中使用的半氟化烷烃(SFA)由至少一个非氟化烃片段和至少一个全氟化烃片段组成。

[0054] 特别有用的是根据通式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ ,具有连接至一个全氟化烃片段的一个非氟化烃片段的SFA,或根据通式 $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ ,具有被一个非氟化烃片段隔开的两个全氟化烃片段的SFA。

[0055] 本文使用的另一种命名法是将以上提及的具有两个或三个片段的SFA分别称为RFRH和RFRHRF,其中 $R_F$ 表示全氟化烃片段, $R_H$ 表示非氟化烃片段。替代地,这些化合物可分别被称为FnHm和FnHmFo,其中F是指全氟化烃片段,H是指非氟化烃片段,且n、m、o是相应片段的碳原子数目。例如, $F_3H_3$ 用来表示全氟丙基丙烷。另外,这种类型的命名法通常用于具有直链片段的化合物。因此,除非另外指明,否则应认为 $F_3H_3$ 指1-全氟丙基丙烷,而不是2-全氟丙基丙烷、1-全氟异丙基丙烷或2-全氟异丙基丙烷。

[0056] 优选地,根据通式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 和 $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ 的半氟化烷烃具有从3至20个碳原子范围内的片段大小,即n、m和o独立地选自从3至20的范围。还在EP-A 965 334、EP-A 965329和EP-A 2110126中描述了在本发明的内容中有用的SFA,这些文件的公开内容并入本文。

[0057] 本发明的组合物包含至少,但不限于,二种半氟化烷烃。特别地,本发明中的SFA组合物包含式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的至少两种半氟化烷烃。优选地,至少两种半氟化烷烃彼此互溶。在一个优选的实施方式中,组合物包含式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的至少两种半氟化烷烃,其中半氟化烷烃中的一个为式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的半氟化烷烃,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10范围内的整数。在进一步优选的实施方式中,组合物包含式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的第

一半氟化烷烃,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数,以及式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H的第二半氟化烷烃,其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数。最优选地,第一半氟化烷烃是液体。

[0058] 不希望被理论约束,本发明人假定第一半氟化烷烃和第二半氟化烷烃对眼睛的作用不同且相互补充。如以下将更详细描述,第一半氟化烷烃通常是液体化合物,其可以充当能够溶解常常阻塞睑板腺的脂肪材料的清洗剂的,而第二半氟化烷烃是固体化合物,其可以充当角膜的润滑剂,从而代替泪膜的脂质层,并且起到防止水蒸发的保护层的作用。

[0059] 在另一个实施方式中,本发明的组合物由至少两种半氟化烷烃组成,其中任选地可以包含一种或多种赋形剂。如本文所使用的,术语“由...组成(consist of)”、“由...组成(consists of)”和“由...组成(consisting of)”是所谓的封闭式语言,意味着仅存在所提到的成分。相反,本文所使用的表述“包含(comprise)”、“包括(comprises)”和“含有(comprising)”作为开放式语言,意味着也可以存在其它成分。在优选的实施方式中,组合物是由式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H的第一半氟化烷烃,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数,和式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H的第二半氟化烷烃,其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数,以及任选地一种或多种其它赋形剂组成。换句话说,根据这个实施方式的组合物可以包含一种或多种其它药理学上(基本上)惰性添加剂,而无活性成分。在这种情况下,药理学上惰性或基本上惰性意味着这样的赋形剂被认为或通常被用作药物组合物中的非活性成分。

[0060] 包含至少两种半氟化烷烃的不含活性成分的组合物或者不含药物的组合物也是优选的。特别优选的是包含式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H的第一半氟化烷烃的不含或者不包括治疗有效量的活性成分的组合物,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数,以及式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H的第二半氟化烷烃,其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数。

[0061] 如本文所使用的,活性成分是指在病症或疾病的预防、诊断、稳定、治疗、或一般来说控制中有用的任何类型的药物活性化合物或衍生物。治疗有效量是指对产生期望的药理学作用有用的剂量、浓度或强度。这样的不含活性成分的组合物不是经由药理作用机制起作用,而是被认为主要通过其在给药部位的物理作用而发挥作用。

[0062] 优选的式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H的SFA,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数,特别是包括:F(CF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>H和F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>H。优选的式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H的SFA,其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数,特别是包括:F(CF<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>H和F(CF<sub>2</sub>)<sub>10</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>H。另外优选的是包含F(CF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>H和F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>H中的至少一种和/或F(CF<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>H和F(CF<sub>2</sub>)<sub>10</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>H中的至少一种的组合物。在另一个实施方式中,组合物包含选自F(CF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>H、F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>H和F(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>H中的至少两种SFA以及选自F(CF<sub>2</sub>)<sub>8</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>H和F(CF<sub>2</sub>)<sub>10</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>H中的至少一种。

[0063] 在另一个实施方式中,组合物可以包含至少两种半氟化烷烃,其中第一半氟化烷烃与第二半氟化烷烃的重量比为至少约3:1。优选的是组合物包含:式F(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H的第一半氟化烷烃,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数,以及式F

$(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 的第二半氟化烷烃,其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数,其中第一半氟化烷烃与第二半氟化烷烃的重量比为至少约3:1。第一半氟化烷烃与第二半氟化烷烃的另外的优选的重量比为至少约50:1或至少约30:1,或至少约10:1。

[0064] 还优选的是包含至少两种半氟化烷烃的组合物,其中至少一种式 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 的半氟化烷烃,其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数,被溶解或混溶于至少一种式 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 的半氟化烷烃中,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数。

[0065] 在又一个实施方式中,组合物可包含两种以上的半氟化烷烃。该组合物可包含第三半氟化烷烃、第四半氟化烷烃等。优选地,包含式 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 的第一半氟化烷烃(其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数)和式 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 的第二半氟化烷烃(其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数)的组合物还包含通式 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 的半氟化烷烃和/或通式 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m(\text{CF}_2)_o\text{F}$ 的半氟化烷烃。在具体的实施方式中,具有第一半氟化烷烃和第二半氟化烷烃的组合物还包含式 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 的半氟化烷烃,其中n是从4至15的范围内的整数且m是从4至15的范围内的整数。

[0066] 液体SFA是化学或生理学上惰性、无色且稳定的。其典型密度范围是从1.1至1.7g/cm<sup>3</sup>,且其表面张力可低至19mN/m。 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 类型的SFA是不溶于水的,而且是略微两亲的,具有与增大的非氟化片段的尺寸相关的增强的亲脂性。

[0067] RFRH类型的液体SFA正被商业用于展开并重新敷用视网膜,用于长期填塞作为玻璃体替代物(H.Meinert等人,European Journal of Ophthalmology, Vol.10 (3), pp.189-197, 2000)和在玻璃体-视网膜手术之后作为残余硅油的洗出液。实验上,其也已被用作血液替代物(H.Meinert等人,Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, Vol.21 (5), pp.583-95, 1993)。这些应用已确定SFA为生理上耐受良好的化合物。

[0068] 本发明的SFA组合物适合于用于局部施用的眼用组合物。如临床前试验中表明的,眼睛对SFA耐受良好。相比之下,可能排除了油性化合物的有机溶剂或非水性溶剂当局部施用到眼睛时通常是非常刺激性的或者甚至是高度损伤性的。

[0069] 此外,与局部使用的眼用组合物中的油性载体或介质相比,SFA显示出与视觉受影响程度最低的目标的相符度好得多的折射率;尽管油性制剂导致视觉模糊且因此不可施用在其中患者需要清楚视觉的任何情况,但SFA导致非常少的模糊或没有模糊。

[0070] 举个例子,泪液的折射率与水接近,即在室温(RT)下为1.333。油通常具有明显更高的折射率,例如约1.46(花生油)、1.47(芝麻油)或1.48(蓖麻油)。相比之下,本发明人已确定所研究的多种SFA的折射率在1.29至1.35的范围内,即,更接近水的折射率。因此,在一个具体实施方式中,用其折射率在20℃下为从1.29至1.35,且特别是从约1.30至约1.35的SFA实施本发明。表1中示出了所选SFA的折射率。

[0071] 本发明的SFA组合物当施用到眼睛时被认为具有几种作用效果。半氟化烷烃能够与非极性和亲油性物质很好地混合和/或溶解。提出了式 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ 的SFA,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数,会对溶解睑脂脂质以及对除去在阻塞的睑板腺导管中出现的异常和堵塞的睑脂特别有用。

[0072] 表1

	SFA	折射率	index
[0073]	F4H4	1,308	
	F4H5	1,3204	
	F4H6	1,334	
	F4H7	1,3357	
	F4H8	1,348	
	F6H2	1,295	
	F6H4	1,306	
	F6H6	1,3224	
	F6H7	1,3366	
	F6H8	1,3432	
	F6H9	1,3494	

[0074] 睑脂是睑板腺导管的脂质分泌物且在正常情况下被分泌为透明流体,其包含诸如胆固醇和蜡酯、酰基甘油酯、游离脂肪酸和磷脂之类的极性和非极性脂质的复杂混合物。在其不正常的状态,产生睑脂的腺体可以表达具有表现出增加的粘度以及可能还含有颗粒状多孔物质的改变的这些脂质组成的分泌物。这样的分泌物能堵塞腺导管且可能不能有效形成功能性稳定且连续的泪膜脂质层,导致缺乏脂质泪膜,以及导致干燥性角膜结膜炎的病症和症状。提出了包含至少两种SFA (其中之一是式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的SFA,其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数) 的半氟化烷烃组合物在特别是包含诸如胆固醇和蜡酯、酰基甘油酯、游离脂肪酸和磷脂之类的极性和非极性脂质的堵塞性和/或粘性睑板分泌物的溶解中会是有效的,从而增强眼睛的清除。

[0075] 此外,还提出了本发明的SFA组合物还能用作泪膜脂质层的替换物、替代物或补充物。对于患有干眼症的患者,本发明的SFA组合物可以具有润滑以及保护作用。相信SFA组合物能够在角膜表面形成保护膜并防止泪膜的水性蒸发损失。特别地,式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的SFA,其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数,被认为诸如通过与现有的泪膜脂质层混合、以及补充现有的泪膜脂质层、或者在角膜表面形成膜等而在这种性能中是有用的。泪膜的蒸发通常导致眼泪高渗,这能导致引发不期望的炎症途径。非水性的SFA没有渗透性。因此,不像某些传统的水性眼用制剂(其具有固有的、并且往往很高的渗透性),SFA组合物将不会导致眼泪的高渗透性,并且事实上通过防止眼泪蒸发而具有相反的和保护性的作用。

[0076] 此外,由于SFA的折射率与水的相似性,使得相比于在现有技术的眼用制剂中使用的且在滴注时以及在滴注后的很长时间内使视觉浑浊或模糊的诸如蓖麻油或矿物油之类的脂质替代物,SFA特别适合于替换、补充泪膜、或与泪膜混合的目的。SFA还已提高润滑性能,这有助于减少在应用水基组合物时患者经常遇到的刺痛或颗粒感。

[0077] 如上所述,包含至少式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  (其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数,以及至少式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ 的第二半氟化烷烃,其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数的组合物) 的第一半氟化烷烃被认为具有增溶或协助除去堵塞性或粘性睑脂脂质以及用作泪膜脂质层替换物的双重功能。同样地,这些

组合物在睑板腺功能障碍和/或干燥性角膜结膜炎以及与之相关的病症和症状的治疗中特别有用。

[0078] 此外, SFA显示出优越的润湿和铺展性质, 借助这种性质其能快速且有效地铺展于角膜表面和结膜上。润湿指当液体和固体表面靠在一起时液体通过分子间相互作用建立并维持与固体表面的接触的能力。粘合力 and 内聚力之间的平衡决定了润湿度。相对于内聚力, 粘合力越高, 则越多的液滴将铺展遍及固体材料表面。相反, 液体内部非常高的内聚力将导致液滴形成球形, 从而避免与表面接触。相似地, 铺展还可发生在彼此处于接触状态的两种液体的界面处。

[0079] 润湿和铺展的量度标准是接触角 $\theta$ 。接触角是液体-蒸气界面与固体-液体或液体-液体界面相交时的角度。当接触角减小时, 液滴向外铺展的趋势增加。因此, 接触角提供了润湿性的相反量度标准。

[0080] 小于 $90^\circ$ 的低接触角表示高的润湿性和/或铺展性, 而较高的接触角表示差的润湿性和铺展性。完美的润湿和铺展导致接触角为 $0^\circ$ , 也记录为没有可测量的接触角。

[0081] SFA表现出对多种表面的极佳润湿。例如, F4H5和F6H8两者对曲司氯铵或菲诺贝特压制的片剂(150mg的在15-20kN下压制直径13mm的片剂的药物物质)的接触角是不可测量的, 即发生了完美润湿。注意, 菲诺贝特是疏水性的、水溶性差的化合物的实例, 而曲司氯铵是亲水性的且溶于水的。相比之下, 测定纯水对菲诺贝特片剂的接触角为 $92.5^\circ$ , 即片剂是水润湿性差的。

[0082] 本发明人现已发现: 相比于单独的SFA或者与非氟化或氟化有机溶剂结合的SFA, 包含如本文所定义的至少两种SFA的组合物能够显示出令人惊奇的增强的铺展性质。例如, 当施用50微升的 $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$ 于 $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$ 中的溶液的液滴至玻璃表面, 观察到(表2)该液体的铺展面积相比于单独施用 $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$ 几乎增加两倍。

[0083] 表2液体液滴表面积(施加50微升的液体至玻璃表面2分钟之后)

物质	nce	液体覆盖的表面积 [cm <sup>2</sup> ]	ea
	F4H5	7.54 ± 0.33	
	F4H5/F10H12 (27 mg/mL)	14.12 ± 0.57	
	F4H5/F10H10 (27 mg/mL)	12.28 ± 0.16	
	F4H5/F8H100H (27 mg/mL)	1.43 ± 0.31	
[0084]	F6H8	12.89 ± 0.94	
	F6H8/F10H12 (27 mg/mL)	14.28 ± 0.29	
	F6H8/F10H10 (27 mg/mL)	13.21 ± 0.73	
	F6H8/F8H100H (27 mg/mL)	1.62 ± 0.39	
	壬烷	5.20 ± 0.18	
	壬烷ane/F10H12 (27 mg/mL)	1.96 ± 0.07	
	全氟萘烷alin	1.45 ± 0.02	

[0085] 由包含至少式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  (其中n是从3至8的范围内的整数且m是从3至10的范围内的整数)的第一半氟化烷烃以及至少式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  (其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数)的第二半氟化烷烃的组合物形成的单层膜比由单个SFA单独形成的单层膜另外具有增加的稳定性。例如,净F6H8 ( $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ )的朗缪尔等温线实验表明其没有形成稳定的单分子层。相反,已经发现,F6H8与式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$  (其中n是从6至20的范围内的整数且m是从10至20的范围内的整数(即,F10H12和F10H10))的半氟化烷烃的混合物的等温线表明稳定的单层薄膜的特征(图1)。

[0086] 这样的SFA组合物的增强的铺展性质和稳定的膜性能对于通用的眼用组合物以及对于旨在治疗干眼病症的眼用组合物特别有利。将液滴施用到眼睛表面可引起SFA混合物成分快速铺展于角膜表面上并形成膜。高效的铺展将使其能够更有效的分布于眼表上。未立即崩裂的稳定膜还将于眼表上提供更持久的润滑作用。

[0087] 总体而言,将显著减少对患者的眨眼机制(其在疾病状态下可能是无效的或被阻碍的)的依赖以将组合物铺展于眼表上。因此,认为本发明的组合物相比于通常是水基的且具有较差的铺展性质的常规制剂可以更有效地被施用至眼表。同样地,可以用这些组合物实现降低救济干眼的给药频率。

[0088] 基于一种以上的SFA的使用的本发明的另一个优点是可以针对施用后的最佳调整的停留时间而对这些SFA进行设计或混合,即可以对组合物的粘度和蒸发性质进行调整。这提供了在其中优化眼用组合物的配方以获得在眼睛中更有效的停留时间的额外手段。

[0089] 此外,当从诸如眼用滴管之类的滴管分配时,SFA还能够形成非常小的液滴。不希望被理论约束,认为小的液滴尺寸是SFA的独特性质相互作用的在其密度、粘度和表面张力方面的结果。在任何情况下,认为由于泪囊接受并容纳液体的能力是极其有限的,因而对眼睛局部施用小液滴或小体积是非常有利的。实际上,施用基于水或油的常规滴眼制剂立即导致流出大部分的所施用药剂以及某些泪液是非常普遍的。同时,存在风险,某些施用剂量将通过鼻泪管被全身吸收。

[0090] 本发明还提供制备微生物学上稳定的非水性眼用组合物的装置。水性眼用组合物往往容易被生物污染。相比之下,SFA具有抑菌性并且不支持微生物生长。因此,可以制备许多患者,特别是患有干燥性角膜结膜炎的患者更好耐受的无防腐剂的 eye 用组合物。这样的组合物也不会促进例如患有睑板腺堵塞或阻塞的患者的眼睑边缘的细菌感染。

[0091] 本发明的组合物因此非常适合于局部施用至眼部或眼组织。眼组织包括眼部解剖的任何表面,该任何表面是或者可以是(即,通过非手术方式)局部暴露的。优选地,组合物被施用至角膜或结膜。组合物还优选地被施用至上眼睑边缘或下眼睑边缘、睑板腺导管、睫毛或眼睛或眼睑解剖的任何区域。

[0092] 在另一个实施方式中,本发明的组合物可以用于眼部和眼组织的姑息疗法和护理中。组合物可以被用作姑息措施,即,以减轻或缓解包括干燥性角膜结膜炎和睑板腺功能障碍的眼部紊乱和病症相关的眼部症状。例如,除了其给药频率通常受限于耐受性或安全问题的包含活性成分的药物,它们可以另外被使用。组合物也可以用作减轻或缓解任何非疾病相关的眼睛干燥、刺激或不适感的姑息措施。优选地,由至少两种或更多种半氟化烷烃以及任选地一种或多种其它赋形剂组成的组合物被用于任何眼部或眼组织的姑息疗法和护理中。所述组合物被施用不是为了治愈、预防或干涉眼部疾病和其症状的任何根本的病因

途径,而是可以施加用于减轻和缓解所述疾病的症状的唯一目的。特别优选的是本发明的组合物用作人工泪液、泪液替换物或泪液替代物或眼睛润滑剂。所述组合物可以与旨在治愈或治疗眼部疾病的根本致病途径的具有药学活性成分(例如,免疫抑制剂滴眼剂)的眼用组合物同时或结合使用。在所述组合物用于眼部和眼组织的姑息疗法和护理中,所述组合物可以每日施用一次或多次。

[0093] 在又一个实施方式中,本发明的组合物可以用作眼部或眼组织的清洗液。组合物被优选地用于清洁或帮助除去或洗去来自眼睑、眼睑边缘、眼睫毛或眼缝里的诸如睑脂分泌物之类的任何积累的碎屑或排除物。与水性制剂相比,SFA组合物能够更容易铺展,且因此能够到达难以进入的眼睑解剖区。在具体的实施方式中,用作清洗液的组合物被制备成以喷雾剂的形式待施用。这可对或者不愿意或者无法经由滴眼剂应用该组合物的患者有用。

[0094] 任选地,本发明的组合物还包含脂溶性维生素衍生物。应当指出,维生素和维生素衍生物也可以被认为是活性成分,具体取决于确切的化合物和含量。亲脂性维生素衍生物包括维生素A和其衍生物,例如,视黄醇及其酯类(例如,视黄醇棕榈酸酯或视黄醇乙酸酯)、视黄酸、视黄醛以及其它类视黄醇衍生物和它们的酯类;维生素E(例如如 $\alpha$ -生育酚)及其衍生物(例如,生育三烯酚类)和酯类(例如,醋酸生育酚酯或生育酚TPGS)。在本发明的实施方式中,包含至少两种或更多种半氟化烷烃的液体组合物还包含至少一种增溶的脂溶性维生素或维生素衍生物。

[0095] 在又一个实施方式中,本发明的组合物还可以包括诸如 $\omega$ -3脂肪酸和/或 $\omega$ -6脂肪酸之类的多不饱和脂肪酸。这样的脂肪酸可以有利于泪膜脂质层并且可以是原产于泪膜脂质层的。 $\omega$ -3脂肪酸可具有抗炎效果。其作为生物合成的诸如消散素(resolvin)和保护素(protectin)之类的抗炎介质的前体。应当指出,这样的脂肪酸和它们的衍生物也可以被认为是活性成分,具体取决于确切的化合物和含量。 $\omega$ -3脂肪酸(也被称为 $\omega$ -3脂肪酸或n-3脂肪酸)的实例包括二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、 $\alpha$ -亚麻酸(ALA)。 $\omega$ -6脂肪酸(也被称为 $\omega$ -6脂肪酸或n-6脂肪酸)的实例包括 $\gamma$ -亚麻酸、亚油酸、二高- $\gamma$ -亚麻酸。诸如烷基酯衍生物之类的 $\omega$ -3脂肪酸或 $\omega$ -6脂肪酸的衍生物也落入本发明的范围之内。特别优选的烷基酯衍生物是二十碳五烯酸乙酯或二十二碳六烯酸乙酯。诸如消散素(resolvin)和神经保护素(neuroprotectin)之类的二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸的衍生物也被考虑。在一个具体的实施方式中,包含至少两种或更多种半氟化烷烃的液体组合物还包含一种或多种 $\omega$ -3脂肪酸或 $\omega$ -3-脂肪酸衍生物、和/或 $\omega$ -6脂肪酸或 $\omega$ -6脂肪酸衍生物。

[0096] 本发明的组合物还可以任选地进一步包含类胡萝卜素和类胡萝卜素衍生物,特别是叶黄素类。尤其优选的是叶黄素和玉米黄素。诸如叶黄素酯类或玉米黄素酯类之类的叶黄素或玉米黄素的衍生物也被考虑。在一个具体的实施方式中,包含至少两种或更多种半氟化烷烃的液体组合物还包含叶黄素或其衍生物。

[0097] 在另一个实施方式中,本发明的组合物还可以进一步包含诸如儿茶素之类的黄烷-3-醇类。儿茶素或儿茶素异构体(例如,表儿茶素)及其衍生物(例如,儿茶素酯衍生物)是特别优选的。

[0098] 任选地,一种或多种另外的赋形剂也可以用于SFA组合物中。除了SFA之外,另外的

赋形剂也可以用于对有干燥性角膜结膜炎、相关的病症、和与之相关的症状的患者的泪膜或泪膜脂质层缺乏作出贡献。优选的是眼睛生物相容的和耐受的且是液体和/或在SFA中可溶的和互溶的赋形剂。特别地,赋形剂优选地选自:脂类、油类、脂溶性维生素类、润滑剂类、增粘剂类、抗氧化剂、表面活性剂以及它们的两种或多种的混合物。

[0099] 可以包含在本发明的SFA组合物中的可能有用的酯类和油性赋形剂的实例包括甘油三酯油(例如,大豆油、橄榄油、芝麻油、棉籽油、蓖麻油、甜杏仁油)、矿物油(例如,矿脂和液体石蜡)、中链甘油三酯类(MCT)、油性脂肪酸类、肉豆蔻酸异丙酯、油性脂肪醇类、山梨醇和脂肪酸类的酯类、油性蔗糖酯类、油性胆固醇酯类、油性蜡酯类、甘油磷脂类、鞘脂类,或眼睛在生理条件下耐受的任何其它油性物质。模拟在泪膜脂质层中天然发现的成分或与其结构上类似或相关的任何合成的、半合成的或天然的油性赋形剂也都落入本发明的范围内。

[0100] 可能有用的脂溶性维生素赋形剂的实例包括维生素A和它们的衍生物,例如,视黄醇及其酯(例如,视黄醇棕榈酸酯或视黄醇乙酸酯)、视黄酸、视黄醛、以及其它类视黄醇衍生物和它们的酯;维生素E(例如, $\alpha$ -生育酚)和其衍生物(例如,生育三烯酚)和酯(例如,醋酸生育酚或生育酚TPGS)。在本发明的实施方式中,包含至少两种或更多种半氟化烷烃的液体组合物进一步包含至少一种完全溶解的脂溶性维生素赋形剂。进一步优选的是,由至少两种或更多种半氟化烷烃和一种或多种另外的赋形剂组成的组合物,其中,该赋形剂中的至少一种为脂溶性维生素。

[0101] 可能有用的脂肪酸赋形剂的实例包括诸如 $\omega$ -3脂肪酸和/或 $\omega$ -6脂肪酸之类的多不饱和脂肪酸。这样的赋形剂可以有利于泪膜脂质层并且可以是原产于泪膜脂质层的。 $\omega$ -3脂肪酸(也被称为 $\omega$ -3脂肪酸或n-3脂肪酸)赋形剂的实例包括二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、 $\alpha$ -亚麻酸(ALA)。 $\omega$ -6脂肪酸(也被称为 $\omega$ -6脂肪酸或n-6脂肪酸)赋形剂的实例包括 $\gamma$ -亚麻酸、亚油酸、二高- $\gamma$ -亚麻酸。诸如烷基酯衍生物之类的 $\omega$ -3脂肪酸或 $\omega$ -6脂肪酸的衍生物作为赋形剂也落入本发明的范围之内。特别优选的烷基酯衍生物是二十碳五烯酸乙酯或二十二碳六烯酸乙酯。在一个具体的实施方式中,包含至少两种或更多种半氟化烷烃的液体组合物还包含一种或多种 $\omega$ -3脂肪酸赋形剂或 $\omega$ -6-脂肪酸赋形剂。进一步优选的是,由至少两种或更多种半氟化烷烃和一种或多种另外的赋形剂组成的组合物,其中,该赋形剂中的至少一种为 $\omega$ -3脂肪酸赋形剂或 $\omega$ -6-脂肪酸赋形剂、或它们的衍生物。

[0102] 可能有用的润滑剂和/或增粘剂的实例包括羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、甘油、聚乙烯醇、聚乙二醇、丙二醇、透明质酸、羟丙基瓜尔胶。

[0103] 可能有用的抗氧化剂赋形剂的实例包括类胡萝卜素和类胡萝卜素衍生物,特别是叶黄素类。尤其优选的是叶黄素和玉米黄素。诸如叶黄素酯类或玉米黄素酯类之类的叶黄素或玉米黄素的衍生物也被认为落入本发明的范围之内。被认为可能有用的其它优选的抗氧化剂赋形剂包括诸如儿茶素之类的黄烷-3-醇类。儿茶素或儿茶素异构体(例如,表儿茶素)及其衍生物(例如,儿茶素酯衍生物)是特别优选的。

[0104] 可能有用的表面活性剂赋形剂尤其包括非离子型表面活性剂或两性脂类。被认为可能有用的表面活性剂包括泰洛沙泊、例如Pluronic F68LF或Lutrol F68、Pluronic L-G2LF和Pluronic L62D之类的泊洛沙姆、例如聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80之类的聚山梨



醇酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、脱水山梨醇酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、和其两种或更多种的混合物。

[0105] 按照需要或有用的话,组合物当然可以包含其它赋形剂,例如酸、碱、电解质、缓冲剂、溶质、抗氧化剂、稳定剂、增效剂和在某些情况下的防腐剂(如果需要的话)。该组合物可以被制备成以液体溶液、凝胶、乳剂、微乳液、悬浮液、或喷雾剂的形式待施用。其可以通过用于制造所述液体溶液、凝胶、乳剂、微乳液、悬浮液、或喷雾剂的公知技术来制备。

[0106] 此外,本发明提供了包含如上所述的组合物和容纳所述组合物的容器的药物试剂盒。优选地,包含组合物的容器具有分配装置,例如适于将所述组合物局部施用到患者眼睛的滴液装置。

[0107] 实施例

[0108] 实施例1

[0109] 测量了净F6H8 ( $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ ), 和测量了F6H8与F10H10 ( $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{10}H$ ) 的混合物以及F6H8与F10H12 ( $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$ ) 的混合物的朗缪尔-布洛杰特等温线。

[0110] 制备F6H8于氯仿(1mg/mL)中的溶液。在25°C下,用Milli-Q纯化水作为亚相将59 $\mu$ L的这种溶液铺展于朗缪尔-布洛杰特槽上。使溶剂蒸发(15分钟)之后,在4cm<sup>2</sup>/min的阻挡速率下进行压缩。相似的条件被用于半氟化烷烃混合物。

[0111] 结果,净F6H8 ( $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ ) 的等温线表明,其形成稳定的单层的能力较差。该等温线主要显示出液体扩展(LE)的特征,一经进一步的压缩,似乎只有很短的有序的液体压缩(LC)相。与此相反,F6H8/F10H10和F6H8/F10H12的混合物的等温线显示出显著地可检测的LE相向更有序的LC相的过渡,且仅在较高的压力值下才会发生单层崩溃(图1)。

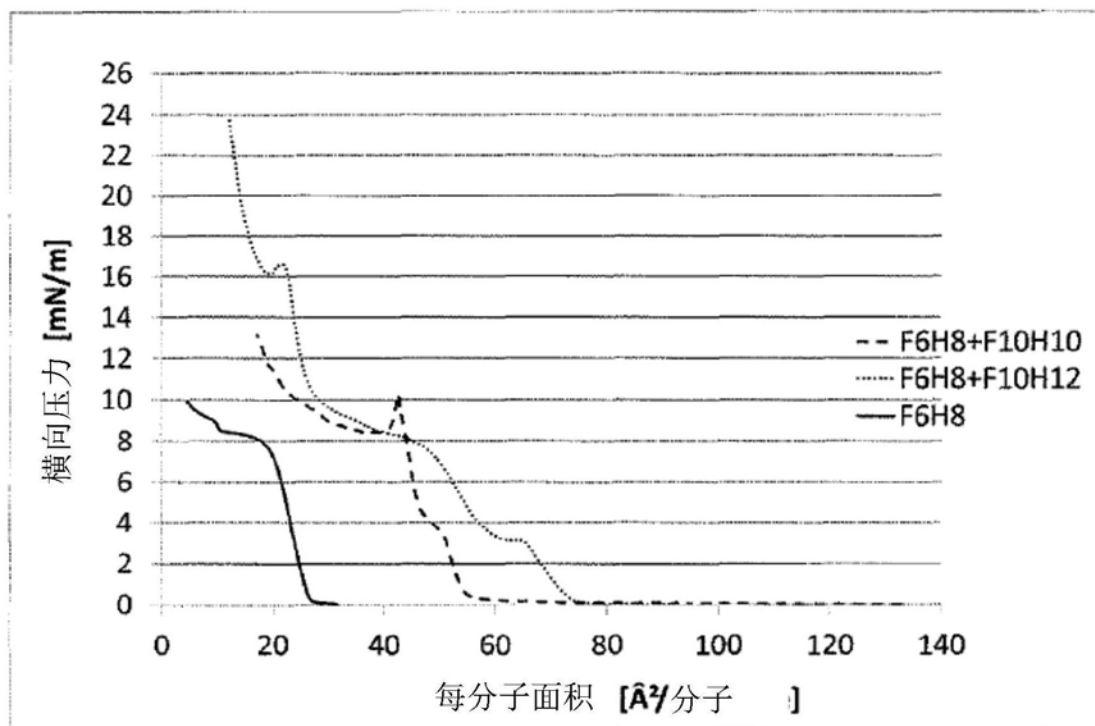


图1