



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102762195 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 18

(21) 申请号 201080063225. 1

A61P 27/06(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 05

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/267, 897 2009. 12. 09 US

US 2005/0228048 A1, 2005. 10. 13, 说明书第 1-2 页, 实施例 8.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 08. 06

US 2005/0276867 A1, 2005. 12. 15, 说明书第 4 页, 实施例 4, 5.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/055590 2010. 11. 05

EP 2123278 A1, 2009. 11. 25, 说明书第 [0004]-[0005] 段, 表格 8, 9, EYE DROP PREPARATION 2, 4, 5.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/071620 EN 2011. 06. 16

审查员 陈卫星

(73) 专利权人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 R·M·伯克 W·B·艾姆

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 张广育 姜建成

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 31/4025(2006. 01)

A61K 31/4436(2006. 01)

A61K 47/12(2006. 01)

权利要求书6页 说明书9页

(54) 发明名称

前列腺素激动剂前药的稳定水性组合物及其使用方法

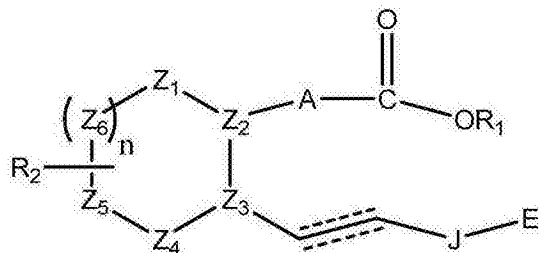
(57) 摘要

本发明基于通过将前列腺素类拮抗剂前药组合物并入某些明确定义的羧酸, 随后将组合物的 pH 从约 4.0 调节至约 8.0 来获得组合物的显著增加的水性稳定性 (从而保质期) 的发现。因此, 本发明的组合物和方法提供大量视觉疾患的市售局部药物治疗所需的水性稳定性。

1. 一种组合物, 包含:

- (a) 前列腺素类激动剂的前药,
- (b) 羧酸, 其为柠檬酸,
- (c) 磷酸氢二钠,
- (d) 氯化钠,
- (e) 增溶剂, 和

(f) 剩余的水, 其中将所述组合物的 pH 调节为 4 至 8, 并且所述前列腺素类激动剂的前药选自式 I 的化合物、化合物 1、化合物 2 和化合物 3, 其具有以下结构:



其中:

Z_1 至 Z_6 各自独立是 C、N、O、或 S;

A 是 $-(CH_2)_6-$ 、或顺式 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳可被 S 或 O 取代; 或者

A 是 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 是亚芳香基或杂亚芳香基, m 和 o 的和是 1 至 4, 并且其中一个 CH_2 可被 S 或 O 取代;

R_1 是烷基、环烷基、氧基烷基、羟基烷基、烯基、氧基烯基、或羟基烯基;

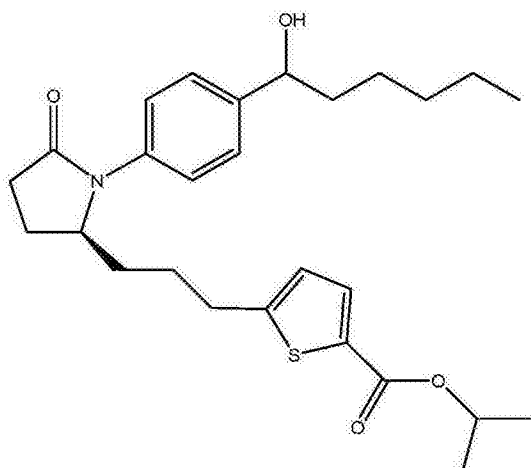
R_2 是烷基、烯基、卤化物、氰基、或氧基;

J 是烷基、环烷基、氧基烷基、羟基烷基;

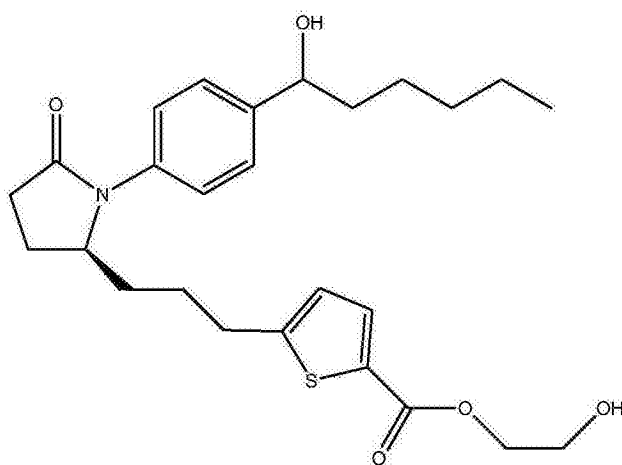
E 是 C_{1-12} 烷基、 R_3 、或 $-Y-R_3$, 其中 Y 是 CH_2 、S、或 O, 以及 R_3 是芳基或杂芳基, 所述杂芳基包含 N、O 或 S 作为杂原子;

n 是 0 或 1;

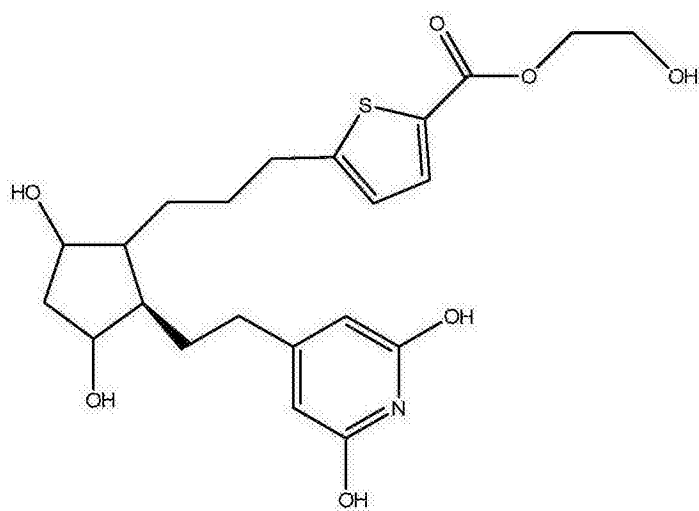
以及其中虚线表示存在或不存在键;



化合物 1;

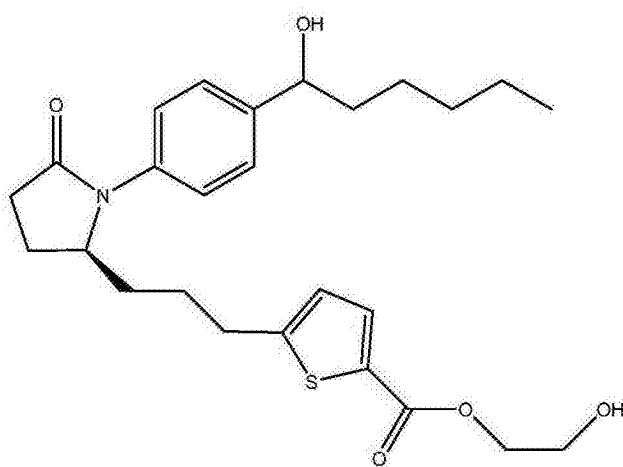
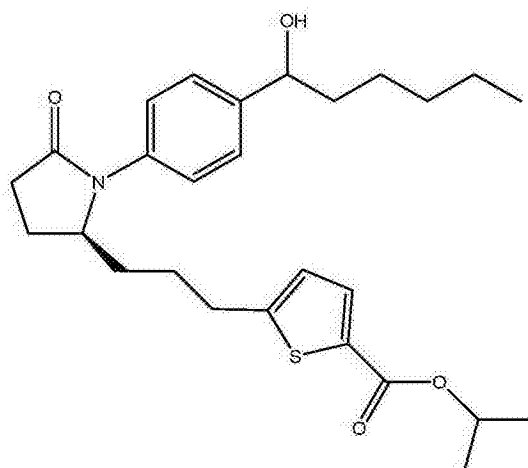


化合物 2;

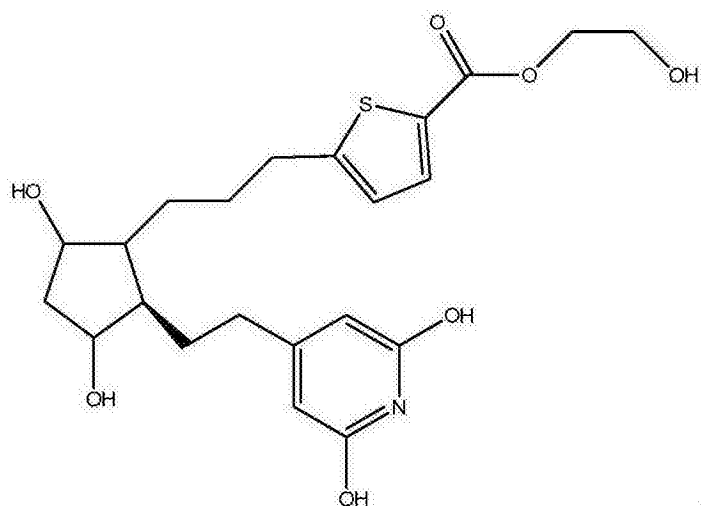


化合物 3。

2. 权利要求 1 所述的组合物, 其中所述前列腺素类激动剂的前药选自以下:

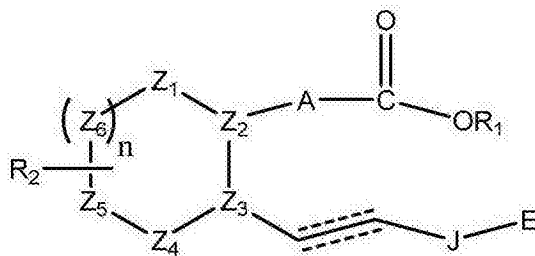


和



3. 权利要求 1 所述的组合物, 其中 n 是 0。
4. 权利要求 1 所述的组合物, 其中 R_1 是烷基或羟基烷基。
5. 权利要求 1 所述的组合物, 其中 R_1 是异丙基或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 。
6. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物, 所述组合物具有 0.05% 至 0.2% 羧酸。
7. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物, 所述组合物具有 0.1% 至 0.15% 羧酸。

8. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,所述组合物具有 0.135%羧酸。
9. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,所述组合物具有从 4.5 至 6.5 的 pH。
10. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,所述组合物具有 6.0 的 pH。
11. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,所述组合物具有 1.0%至 2.0%磷酸氢二钠。
12. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,所述组合物具有 1.2%至 1.6%磷酸氢二钠。
13. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,所述组合物具有 1.42%磷酸氢二钠。
14. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,所述组合物具有 0.05%至 0.2%氯化钠。
15. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,所述组合物具有 0.1%至 0.15%氯化钠。
16. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,所述组合物具有 0.135%氯化钠。
17. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物,其中所述增溶剂是聚山梨酯 80 或嵌段式聚醚 F127。
18. 一种使包含前列腺素类激动剂的酯的配制物具有水性稳定性的方法,所述方法包括将羧酸加入所述配制物以及随后将 pH 调节为 4 至 8,其中所述羧酸是柠檬酸,
并且所述前列腺素类激动剂的前药选自式 I 的化合物、化合物 1、化合物 2 和化合物 3,其具有以下结构:



其中:

Z_1 至 Z_6 各自独立是 C、N、O、或 S;

A 是 $-(CH_2)_6-$ 、或顺式 $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, 其中 1 或 2 个碳可被 S 或 O 取代;或者

A 是 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, 其中 Ar 是亚芳香基或杂亚芳香基, m 和 o 的和是 1 至 4, 并且其中一个 CH_2 可被 S 或 O 取代;

R_1 是烷基、环烷基、氧基烷基、羟基烷基、烯基、氧基烯基、或羟基烯基;

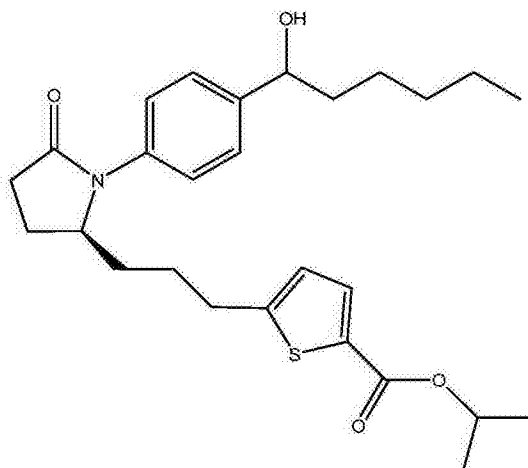
R_2 是烷基、烯基、卤化物、氰基、或氧基;

J 是烷基、环烷基、氧基烷基、羟基烷基;

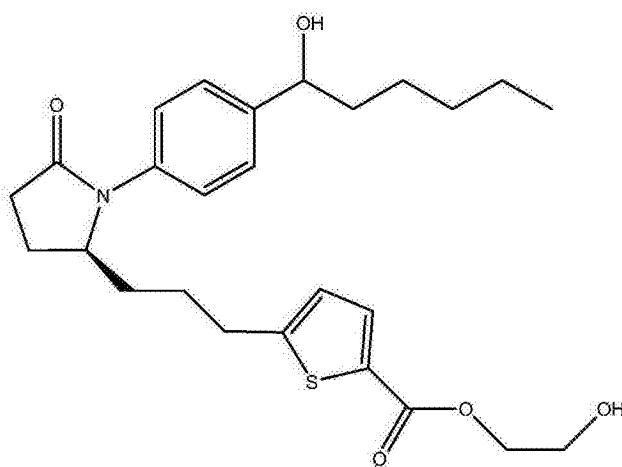
E 是 C_{1-12} 烷基、 R_3 、或 $-Y-R_3$, 其中 Y 是 CH_2 、S、或 O, 以及 R_3 是芳基或杂芳基, 所述杂芳基包含 N、O 或 S 作为杂原子;

n 是 0 或 1;

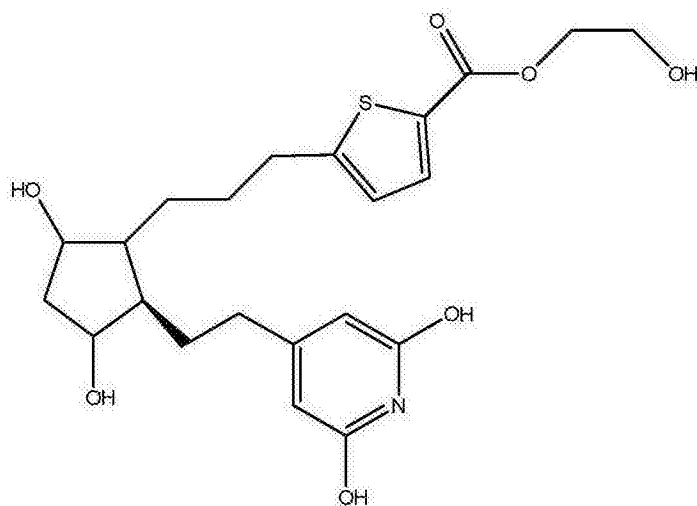
以及其中虚线表示存在或不存在键;



化合物 1;



化合物 2;



化合物 3。

19. 权利要求 18 所述的方法, 其中将所述 pH 调节为 4.5 至 6.5。
20. 权利要求 18 或 19 所述的方法, 其中将所述 pH 调节至 6.0。
21. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物在制备用于治疗视觉疾患的药物中的用途。

22. 权利要求 21 所述的用途, 其中所述疾患是青光眼、高眼压、视神经病、角膜疼痛、糖尿病性视网膜病、视网膜营养不良、黄斑变性、视网膜静脉闭塞、缺血性神经病以及其他神经变性疾病、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、囊样黄斑水肿、糖尿病黄斑水肿、近视性视网膜变性、急性多病灶鱼鳞板状色素上皮病、贝切特氏病、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、中间葡萄膜炎——扁平部睫状体炎、多病灶脉络膜炎、多发性一过性白点综合症、眼结节病、后巩膜炎、匍行性脉络膜炎、视网膜下纤维化和葡萄膜炎综合症、伏格特 - 小柳 - 原田三氏综合症、点状内层脉络膜病变、急性后极部多发性鳞状色素上皮病变或者急性视网膜色素上皮炎或急性黄斑区神经视网膜病变。

23. 权利要求 22 所述的用途, 其中所述黄斑变性为非渗出性年龄相关性黄斑变性或渗出性年龄相关性黄斑变性。

24. 权利要求 21 所述的用途, 其中所述疾患是 Lebers 视神经病或通常与多种硬化相关的视神经炎。

25. 权利要求 21 所述的用途, 其中所述疾患是青光眼或高眼压。

26. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的组合物在制备用于治疗脉络膜新生血管或用于在光动力学治疗或激光辅助原位角膜磨镶术之后的过程的药物中的用途。

前列腺素激动剂前药的稳定水性组合物及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2009 年 12 月 9 日提交的美国临时申请序列 No. 61/267,897 的权益，其公开通过引用方式全部并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明通常涉及前列腺素类激动剂 (agonist) 的前药组合物，以及更具体而言，涉及前列腺素类激动剂前药的稳定水性组合物及其使用方法。

背景技术

[0004] 降眼压药用于治疗大量各种高眼压病症，例如手术后和激光后小梁切除术高眼压发作 (post-laser trabeculectomy ocular hypertensive episode)、青光眼、以及用作手术前辅助。

[0005] 青光眼是特征在于眼内压升高的眼部疾病。基于其病因，青光眼可分类为原发性或继发性青光眼。例如，在成年人中原发性青光眼（先天性青光眼）可以是开角或者急性、或慢性闭角青光眼。继发性青光眼由已存在的眼部疾病引起，例如葡萄膜炎、眼内瘤或扩张型白内障 (enlarged cataract)。

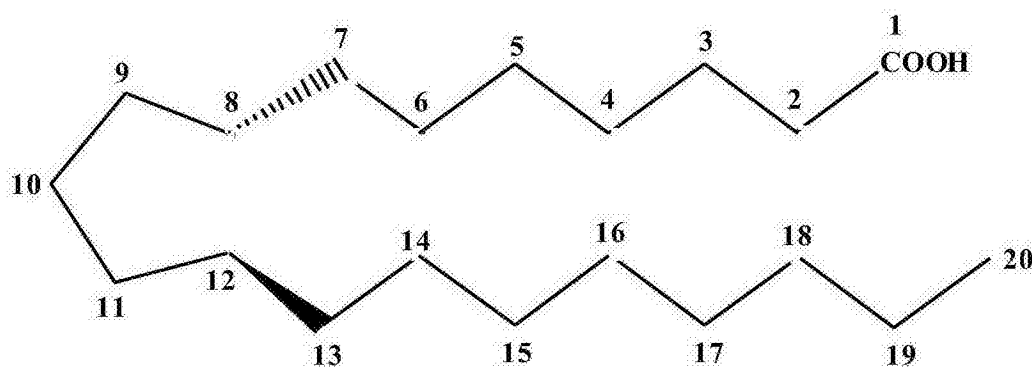
[0006] 尚未知原发性青光眼的潜在原因。眼内张力增加是由于房水流出被堵塞。在慢性开角青光眼中，前房及其解剖结构似乎正常，但房水的排出被阻塞。在急性或慢性闭角青光眼中，前房变浅，虹膜角变窄，并且虹膜可阻塞在罗-杜二氏巩膜窦 (canal of Schlemm) 入口处的小梁网。瞳孔扩张可推动虹膜底部偏离角度，并可产生瞳孔阻塞以及因而促成急性发作。具有狭窄前房角的眼睛倾向于各种严重程度急性闭角青光眼发作。

[0007] 继发性青光眼是由后房流入前房中、以及随后进入罗-杜二氏巩膜窦任何干扰所导致。前段的炎性疾病可阻止由虹膜膨起中完全的虹膜后粘连所 引起的房水溢出，以及可使排水道充满渗出物。其他常见原因是眼内瘤、扩张型白内障、中心视网膜静脉阻塞、眼部创伤、手术操作以及眼内出血。

[0008] 鉴于所有类型，青光眼发生在约 2% 的 40 岁以上所有人口中，并且在发展为逐渐丧失视力前为多年渐进式的。在未指定手术的情况中，局部 α -肾上腺素能受体激动剂通常用作治疗青光眼的药物选择。

[0009] 已经报道某些类花生酸类物质及其衍生物具有降眼压活性，并已被推荐用于青光眼控制中。类花生酸类物质和衍生物包括多种生物重要化合物，例如前列腺素类及其衍生物。前列腺素类能被描述为前列腺烷酸的衍生物，其具有以下结构式：

[0010]



[0011] 取决于前列腺烷酸骨架的脂环上承载的结构和取代基,各种类型的前列腺素类是已知的。另外的分类基于通过在前列腺素类基本类型后数值下标所表示的侧链中未饱和键的数目(例如前列腺素类 E_1 (PGE_1)、前列腺素类 E_2 (PGE_2)),以及基于通过 α 或 β 所表示的在脂环上取代基的结构(例如前列腺素类 F_2 (PGF_2))。

[0012] 前列腺素类早先被认为是可能的引起高眼压药物,然而,在最近二十年来所收集的证据表明一些前列腺素类是非常有效的高眼压药物,并且理想地适于青光眼的长期药物治疗(例如,参见 Bito, L. Z. *Biological Protection with Prostanoids*, Cohen, M. M. 编辑, Boca Raton, Fla., CRC Press Inc., 1985, 231-252 页;以及 Bito, L. Z., *Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas* Drance, S. M. 和 Neufeld, A. H. 编辑, New York, Grune & Stratton, 1984, 477-505 页。这些前列腺素类包括 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGF_{β} 、 PGE_2 、以及某些脂溶性酯类,例如 C_1 至 C_2 烷基酯,例如这些化合物的 1-异丙基酯。

[0013] 尽管尚不知道精确机制,实验结果表明由前列腺素类引起的眼内压降低是由增加的色素层巩膜流出物(uveoscleral outflow)所致(Nilsson 等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (增刊), 284(1987))。

[0014] $PGF_{2\alpha}$ 的异丙酯已经显示出具有比母体化合物显著更高的降低血压潜能,这可能是由于其更有效地渗透过角膜。在 1987 年,该化合物被描述为“报道以来最强效降眼压药(the most potent ocular hypotensive agent ever reported)”[例如,参见 Bito, L. Z., *Arch. Ophthalmol.* 105, 1036(1987),以及 Siebold 等人, *Prodrug* 53(1989)]。

[0015] 尽管前列腺素类似乎缺乏显著眼内侧作用,人的眼表面(结膜)充血和异物感一直与这些化合物的局部眼睛使用有关,特别是 $PGF_{2\alpha}$ 及其前药,例如,它的 1-异丙酯。由于这些副作用,前列腺素类在控制与眼压增加相关的病症(例如青光眼)的临床潜能大大受限。

[0016] 在一系列转让给 Allergan, Inc. 的美国专利中,公开伴随无或基本上减少的副作用的具有增加降低眼压活性的前列腺素酯类。一些代表性例子是美国专利 No. 5, 446, 041、美国专利 No. 4, 994, 274、美国专利 No. 5, 028, 624 以及美国专利 No. 5, 034, 413,所有这些均通过引用方式明确并入。

[0017] 提供关于术语“前药”的另外的相关背景信息。酯是在施用后转化为治疗有效化合物的化合物,并且在本文中术语应当解释为如本领域通常的广义理解。尽管并非旨在限制本发明的范围,转化可通过水解酯基或一些其他生物不稳定基团来发生。通常,但并非必须,酯是不活跃的或者比其转化为的治疗活性化合物更为不活跃。

[0018] 发明概述

[0019] 本发明基于通过将前列腺素类激动剂前药组合物并入某些明确定义的羧酸,随后将组合物的 pH 调节为约 4.0 至约 8.0 来获得组合物的显著增加的水性稳定性(从而保质期)的发现。因此,本发明的组合物和方法提供大量视觉疾患的市售局部药物治疗所需的水性稳定性。

[0020] 在本发明的一个实施方案中,提供包含前列腺素类激动剂的酯、羧酸、磷酸氢二钠、氯化钠、增溶剂、以及剩余的水的组合物,其中将组合物的 pH 调节为约 4 至约 8。

[0021] 在本发明的另一实施方案中,提供使包含前列腺素类激动剂的酯的组合物具有水性稳定性的方法。这些方法例如通过将羧酸加入至组合物以及随后将 pH 调节为 4 至约 8 来进行。

[0022] 在本发明的另一实施方案中,提供治疗视觉疾患的方法。这些方法能够例如通过向需要其的受试者施用治疗有效量的包含前列腺素类激动剂的酯、羧酸、磷酸氢二钠、氯化钠、增溶剂、剩余的水的组合物来进行,其中将组合物的 pH 调节为约 4 至约 8。

[0023] 发明详述

[0024] 应当理解,前述一般描述和下面详细描述均为示例性和解释性质,并非对所要求的本发明的限制。如本文所使用,除非另有具体说明,单数使用包括复数。如本文所使用,除非另有说明,“或者”意思是“和/或”。而且,术语“使包含(including)”以及诸如“包含(includes)”和“包含的(included)”的其他形式的使用为非限制性。本文中使用的章节标题仅用于组织目的,不应当将其解释为对本文所述主题事物的限制。

[0025] 除非提供具体定义,与本文所述实验程序和分析化学技术、有机合成和无机化学相关所使用的术语是本领域已知的。标准化学符号与通过这些符号所表示的全称可交换地使用。因此,例如,术语“氢”和“H”理解为具有相同意思。标准技术可用于化学合成、化学分析、和配制。

[0026] 如本文所使用,“烷基”是指具有 1 至约 100 个碳原子的直链或支链烃基。当其在本文中出现时,诸如“1 至 100”或“C₁-C₁₀₀”的数值范围是指在给定范围中各整数;例如,尽管术语“烷基”也包括未指定碳原子的数值范围的情况,“C₁-C₁₀₀烷基”是指烷基可包括仅 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等、至多和包括 100 个碳原子。“取代的烷基”是指包含包括烷基、烯基、炔基、羟基、氧基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环、取代的杂环、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、硝酮、氨基、低级烷基氨基、低级烷基二氨基、酰氨基、叠氨基、-C(O)H、-C(O)R₇、-CH₂OR₇、-C(O)-、-C(O)-、-S-、-S(O)₂、-OC(O)-O- 的取代基的烷基部分,其中 R₇是 H 或低级烷基、酰基、氧化酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰、磺酰胺、硫酰等。如本文所使用,“低级烷基”是指具有 1 至约 6 个碳原子的烷基部分。

[0027] 如本文所使用,“环烷基”是指通常包含范围为约 3 至约 8 个碳原子的环(即,含有环)的烷基部分,以及“取代的环烷基”是指还包含如上所示的一种或多种取代基的环烷基。

[0028] 如本文所使用,“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键、以及具有范围为约 2 至约 100 个碳原子的直链或支链烃基;以及“取代的烯基”是指还包含如上所示的一种或多种取代基的烯基。如本文所使用,“低级烯基”是指具有 2 至约 6 个碳原子的烯基部分。

[0029] 如本文所使用,“氧基烷基”是指其中至少一个亚甲基单元已经被氧原子取代的烷

基部分。

[0030] 如本文所使用,“氧基烯基”是指其中至少一个亚甲基单元已经被氧原子取代的烯基部分。

[0031] 如本文所使用,“羟基烷基”是指含有至少一个羟基的烷基部分。

[0032] 如本文所使用,“羟基烯基”是指含有至少一个羟基的烯基部分。

[0033] 如本文所使用,“亚芳香基”是指具有范围为 6 至 14 个碳原子的二价芳香基以及“取代的亚芳香基”是指还含有如上所示一种或多种取代基的二甲芳基。

[0034] 如本文所使用,“杂亚芳香基”是指包含一种或多种杂原子(例如,N、O、S等)作为环结构的一部分以及在环结构中具有范围为 5 至 14 个总原子数(即,碳原子和杂原子)的芳香部分。“取代的杂亚芳香基”是指还包含如上所示的一种或多种取代基的杂亚芳香基。

[0035] 如本文所使用,“卤素”或“卤化物”是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。

[0036] 本发明提供包含前列腺素类激动剂的酯、羧酸、磷酸氢二钠、氯化钠、增溶剂、以及剩余的水的组合物,其中将所述组合物的 pH 调节为约 4 至约 8。在一些实施方案中,将组合物的 pH 调节为约 4.5 至约 6.5。在一个实施方案中,将组合物的 pH 调节至约 6.0。

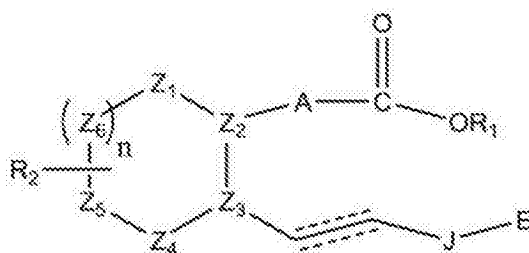
[0037] 本文所述组合物具有显著水性稳定性,从而导致包含本发明组合物的药物配制物的增加的保质期。

[0038] 如本文所使用,措辞“水性稳定性”是指

[0039] 在本发明的某些实施方案中,涵盖本文所公开的前列腺素类激动剂的酯前药。酯可由 C1 的羧酸(即天然前列腺素类的末端羧酸)衍生;或酯可由在分子的另一部分(例如在苯环上)的羧酸官能团衍生。虽然并非旨在限制,酯可以是烷基酯、芳基酯、或杂芳基酯。在一些实施方案中,C₁₆烷基酯涵盖在本发明的实施中,其中酯的烷基部分具有 1 至 6 个碳原子,并且包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基异构体、己基异构体、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、及其具有 1-6 个碳原子的组合等。

[0040] 在本发明的组合物中涵盖使用的前列腺素类激动剂前药具有以下结构:

[0041]



[0042] 其中:

[0043] Z₁至Z₆各自独立是C、N、O、或S;

[0044] A是-(CH₂)₆-、或顺式-CH₂CH=CH-(CH₂)₃-,其中1或2个碳可被S或O取代;或者

[0045] A是-(CH₂)_m-Ar-(CH₂)_o-,其中Ar是亚芳香基或杂亚芳香基,m和o的和是1至4,并且其中一个CH₂可被S或O取代;

[0046] R₁是烷基、环烷基、氧基烷基、羟基烷基、烯基、氧基烯基、或羟基烯基;

[0047] R₂是烷基、羟基、卤化物、或氧基;

[0048] J是烷基、环烷基、氧基烷基、羟基烷基;

[0049] E 是 C_{1-12} 烷基、 R_3 、或 $-Y-R_3$ ，其中 Y 是 CH_2 、S、或 O，以及 R_3 是芳基或杂芳基；

[0050] n 是 0 或 1；

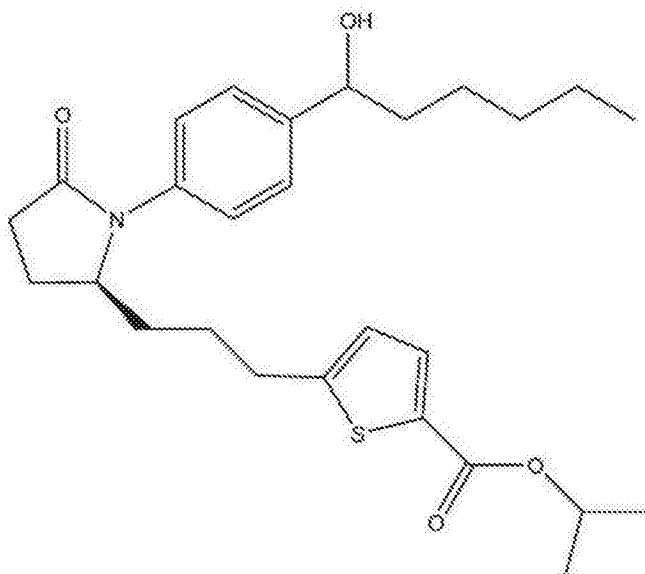
[0051] 以及其中虚线表示存在或不存在键。

[0052] 在一些实施方案中，前列腺素类激动剂前药具有以下结构，其中 n 是 0。

[0053] 在其他实施方案中，前列腺素类激动剂前药具有以下结构，其中 R_1 是烷基或羟基烷基。在某些实施方案中， R_1 是异丙基或 $-CH_2-CH_2-OH$ 。

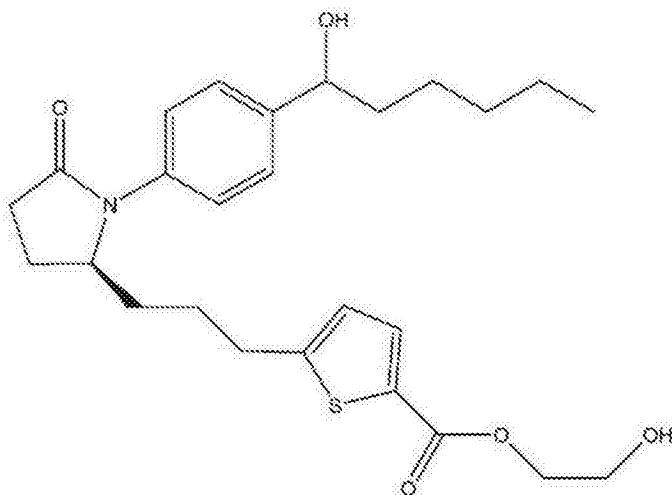
[0054] 示例性前列腺素类激动剂前药包括但不限于具有以下结构的化合物：

[0055]



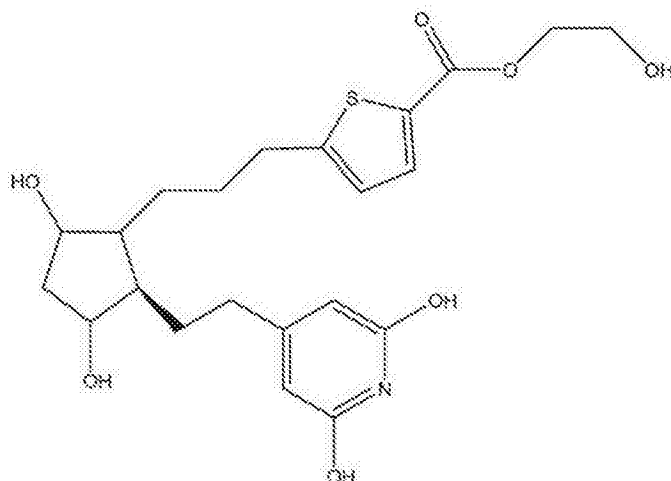
[0056] 化合物 1

[0057]



[0058] 化合物 2

[0059]



[0060] 化合物 3.

[0061] 大量羧酸涵盖在本发明的组合物的使用中。在一些实施方案中,羧酸是 C_1 至 C_{10} 羧酸。在一个实施方案中,羧酸是柠檬酸。

[0062] 羧酸通常以约 0.05 重量%至约 0.2 重量%的浓度存在于组合物中。在一些实施方案中,羧酸以约 0.1 重量%至约 0.15 重量%的浓度存在于组合物中。在一个实施方案中,羧酸以 0.135 重量%羧酸的浓度存在于组合物中。

[0063] 磷酸氢二钠通常以约 1.0 重量%至约 2.0 重量%的浓度存在于组合物中。在一些实施方案中,磷酸氢二钠以约 1.2 重量%至约 1.6 重量%的浓度存在于组合物中。在一个实施方案中,磷酸氢二钠以约 1.42 重量%的浓度存在于组合物中。

[0064] 氯化钠通常以约 0.05 重量%至约 0.2 重量%的浓度存在于组合物中。在一些实施方案中,氯化钠以约 0.1 重量%至约 0.15 重量%的浓度存在于组合物中。在一个实施方案中,氯化钠以约 0.135 重量%的浓度存在于组合物中。

[0065] 大量增溶剂涵盖在本发明实施的使用中,例如,聚山梨酯 80、嵌段式聚醚 F127 等。

[0066] 在本发明的另一实施方案中,提供使包含前列腺素类激动剂的酯的配制物具有水性稳定性的方法。这些方法例如通过将羧酸加入至配制物以及随后将 pH 调节为 4 至约 8 来进行。在一些实施方案中,将 pH 调节为约 4.5 至约 6.5。在一些实施方案中,将 pH 调节至约 6.0。

[0067] 在本发明的其他实施方案中,提供治疗视觉疾患的方法。这些方法例如通过向需要其的受试者施用治疗有效量的包含前列腺素类激动剂的酯、羧酸、磷酸氢二钠、氯化钠、增溶剂、以及剩余的水的组合物来进行,其中将组合物的 pH 调节为约 4 至约 8。

[0068] 如本文所使用,术语“治疗有效量”是指引起通过研究者、兽医、医生或其他临床医生所找到的需要其的受试者的生物或医学应答的药物组合物的量。在一些实施方案中,需要其的受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,哺乳动物是人。

[0069] 使用本发明的方法能治疗的疾患包括但不限于青光眼、高眼压、视神经病、角膜疼痛、糖尿病性视网膜病、视网膜营养不良、黄斑变性、非渗出性年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、渗出性年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、Lebers 视神经病、通常与多种硬化相关的视神经炎、视网膜静脉闭塞、缺血性神经病以及其他神经变性疾病、脉络膜新生血管、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、囊样黄斑水肿、糖尿病黄斑水肿、近视性视网膜变性、急性多病灶鱼鳞板状色素上皮病、贝切特氏病 (Behcet's disease)、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变 (birdshot

retinchoroidopathy)、中间葡萄膜炎(扁平部睫状体炎)、多病灶脉络膜炎、多发性一过性白点综合症(MEWS)、眼结节病、后巩膜炎、匍行性脉络膜炎、视网膜下纤维化和葡萄膜炎综合症、伏格特-小柳-原田三氏综合症、点状内层脉络膜病变、急性后极部多发性鳞状色素上皮病变、急性视网膜色素上皮炎、急性黄斑区神经视网膜病变,以及诸如在光动力学治疗和激光辅助原位角膜磨镶术(LASIK)之后的过程。

[0070] 下面例子仅旨在示出本发明,不应当将其以任何方式解释为对本发明的限制。

实施例

[0071] 使用化合物 2 和 3 来评估本发明组合物的水性稳定性。如下表所示,为每种化合物配制四种配制物。

[0072] 表 1

[0073]

重量%	配制物1	配制物2	配制物3	配制物4
化合物2	0.01	0.01	0.01	0.01
磷酸氢二钠, 无水	1.42	1.42	1.42	1.42
柠檬酸	0.136	0.136	0.136	0.136
氯化钠	0.12	0.12	0.12	0.12
聚山梨酯80	1.0	1.0		
嵌段式聚醚 F127			1.0	1.0
pH	6.0	7.3	6.0	7.3

[0074] 表 2

[0075]

重量%	配制物1	配制物2	配制物3	配制物4
化合物3	0.01	0.01	0.01	0.01
磷酸氢二钠, 无水	1.42	1.42	1.42	1.42
柠檬酸	0.136	0.136	0.136	0.136
氯化钠	0.12	0.12	0.12	0.12
聚山梨酯80	1.0	1.0		
嵌段式聚醚 F127			1.0	1.0
pH	6.0	7.3	6.0	7.3

[0076] 通过使用以下测量参数的 HPLC 来分析配制物。

[0077] 柱子:BioWidePore C18(SUPELCO),4.6mm x 25cm,5 μm

[0078] 流动相 A:在去离子水中 0.1% (V/V) 三氟乙酸 (TFA),0.8 微米过滤的

[0079] 流动相 B :100% 乙腈,0.8 微米过滤的

[0080] 柱温 :环境温度

[0081] 注入体积 :30 μ L

[0082] UV 检测 :214nm

[0083] 流速 :1.0mL/min

[0084] 运行时间 :25 分钟

[0085] 样品稀释 :在去离子水中 50% 乙腈

[0086] 使用以上 HPLC 参数,产生以下稳定性数据 :

[0087] 表 3 化合物 1,配制物 1

[0088]

回收率%	30℃	45℃	60℃
15 天	99.8	98.3	89.1
30 天	99.4	98.5	88.3
45 天	100.3	98.1	78.7

[0089] 表 4 化合物 1,配制物 2

[0090]

回收率%	30℃	45℃	60℃
15 天	100.7	95.7	89.5
30 天	99.9	96.0	85.8
45 天	101.7	97.9	81.1

[0091] 表 5 化合物 1,配制物 3

[0092]

回收率%	30℃	45℃	60℃
15 天	101.5	101.5	92.3
30 天	99.7	103.1	55.1
45 天	96.7	98.2	51.3

[0093] 表 6 化合物 1,配制物 4

[0094]

回收率%	30℃	45℃	60℃
15 天	96.9	100.4	85.1
30 天	93.2	88.6	36.0
45 天	93.7	89.9	33.4

[0095] 表 7 化合物 2,配制物 1

[0096]

回收率%	30℃	45℃	60℃
15 天	97.7	100.2	93.8
30 天	99.6	99.1	86.8
45 天	100.6	98.5	80.8

[0097] 表 8 化合物 2, 配制物 2

[0098]

回收率%	30℃	45℃	60℃
15 天	101.8	100.4	94.4
30 天	101.6	99.4	86.8
45 天	100.8	96.7	81.3

[0099] 表 9 化合物 2,配制物 3

[0100]

回收率%	30℃	45℃	60℃
15 天	103.2	103	100.2
30 天	106.6	103.3	82.9
45 天	105.8	101.1	79.3

[0101] 表 10 化合物 2, 配制物 4

[0102]

回收率%	30℃	45℃	60℃
15 天	101.7	100.7	94.6
30 天	102.9	100.2	73.6
45 天	102.4	99.6	62.3

[0103] 从以上稳定性数据,显然,在 30℃下,两试验化合物 2 和 3 在 45 天内在各配制物中都是稳定的。在 45℃下,除了在配制物 4 中化合物 2 外,在大部分配制物中未观察到显著损失。

[0104] 此外,能推论出两试验化合物中优选配制物 2,以及聚山梨酯 80 配制物似乎更优于嵌段式聚醚 F127 配制物。最终,两试验化合物似乎在 pH 6 下比在 pH 7.3 下更稳定。

[0105] 尽管关于这些具体例子已经描述本发明,应当理解在没有违背本发明的精神下其他修改和变更也是可能的。