



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102711748 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080051194. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 11. 01

A61K 31/196 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/23 (2006. 01)

2761/CHE/2009 2009. 11. 11 IN

A61P 27/06 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IN2010/000717 2010. 11. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02011/058579 EN 2011. 05. 19

(71) 申请人 微型实验室有限公司

地址 印度班加罗尔市

(72) 发明人 拉杰什·克什沙格尔

钱德拉谢卡尔·卡达姆

普拉温·坎布勒 斯莫·穆达

(74) 专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理

有限公司 11205

代理人 臧建明

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

用于治疗青光眼和高眼压症的前列腺素化合物和非甾体抗炎药的药物组合

(57) 摘要

本发明提供涉及一种包括前列腺素化合物和非甾体抗炎药的药物组合。本发明尤其涉及一种包括曲伏前列素和溴芬酸的眼用组合物,用于治疗青光眼和高眼压症。

1. 一种局部药物组合物,包括药学有效量的前列腺素化合物与药学有效量的非甾体抗炎药以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于治疗青光眼和高眼压症。

2. 一种通过施用根据权利要求 1 所述的组合物的用于治疗青光眼和高眼压症的方法。

3. 根据权利要求 1 所述的局部药物组合物,其中所述组合物的 pH 值为 6.8-8.8。

4. 根据权利要求 1 所述的局部药物组合物,其中制剂的粘度为约 2cps 到约 120cps。

5. 根据权利要求 1 所述的局部药物组合物,其中所述组合物包装在低密度聚乙烯容器中。

6. 一种局部眼用组合物,包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,用于治疗青光眼和高眼压症。

7. 一种通过施用根据权利要求 6 所述的组合物的用于治疗青光眼和高眼压症的方法。

8. 一种局部眼用组合物,包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐以及聚乙氧基蓖麻油,用于治疗青光眼和高眼压症。

9. 一种通过施用根据权利要求 8 所述的组合物的用于治疗青光眼和高眼压症的方法。

10. 根据权利要求 6 所述的局部眼用组合物,其中所述组合物的 pH 值为 6.8-8.8。

11. 根据权利要求 6 所述的局部眼用组合物,其中制剂的粘度为约 2cps 到约 120cps。

12. 根据权利要求 6 所述的局部眼用组合物,其中聚乙氧基蓖麻油在所述组合物中的浓度为约 2% w/v 到约 10% w/v。

13. 一种局部眼用组合物,包括:

a) 曲伏前列素 0.004% w/v

b) 溴芬酸 0.09% w/v

c) 聚乙氧基蓖麻油约 2% w/v 到约 10% w/v

d) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

14. 一种通过施用根据权利要求 13 所述的组合物的用于治疗青光眼和高眼压症的方法。

15. 一种制备局部眼用组合物的方法,所述组合物包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐,其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油的步骤。

用于治疗青光眼和高眼压症的前列腺素化合物和非甾体抗炎药的药物组合

技术领域

[0001] 本发明涉及一种包括前列腺素化合物和非甾体抗炎药的药物组合。本发明还涉及包括前列腺素化合物和非甾体抗炎药的药物组合在治疗青光眼和高眼压症中的应用。本发明特别涉及一种用于治疗青光眼和高眼压症的包括曲伏前列素和溴芬酸的药物组合。

背景技术

[0002] 本发明涉及青光眼和高眼压症的治疗。特别的,本发明涉及用于治疗青光眼和高眼压症的包括前列腺素化合物和非甾体抗炎药的药物组合的应用。

[0003] 前列腺素(以下称为PGs)是有机羧酸类的成员,其包含在人或其他哺乳动物的组织或器官中,并且表现出多种生理活性。

[0004] 在最近的十年间,局部应用诸如前列腺素F₂α类似物(比马前列素,拉坦前列素,曲伏前列素和乌诺前列酮)的前列腺素化合物已被广泛使用作为降低青光眼和高眼压症患者增高的眼压的手段。

[0005] 非甾体抗炎药(NSAIDs)是世界范围内最常用的治疗由各种病因引起的疼痛的处方药。多种非甾体抗炎药被广泛用作眼药水,诸如双氯芬酸,溴芬酸等,但是用于不同适应症诸如病人炎症的治疗。

[0006] 文献调查没有揭示任何用于治疗青光眼和高眼压症的前列腺素化合物和非甾体抗炎药的药物组合。因此本领域需要用于治疗青光眼和高眼压症的包括前列腺素化合物和非甾体抗炎药组合的稳定制剂。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种药物组合,包括药学有效量的前列腺素化合物和药学有效量的非甾体抗炎药,用于治疗青光眼和高眼压症。

[0008] 本发明的另一个目的是提供一种局部药物组合,包括药学有效量的前列腺素化合物与药学有效量的非甾体抗炎药,用于治疗青光眼和高眼压症。

[0009] 本发明的又一个目的是提供一种局部药物组合,包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐,用于治疗青光眼和高眼压症。

[0010] 本发明的再一个目的是提供一种制备局部药物组合物的方法,所述组合物包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐,用于治疗青光眼和高眼压症。

具体实施方式

[0011] 本发明人出人意料的发现包括前列腺素化合物和非甾体抗炎药的组合的药物组合在治疗青光眼和高眼压症中是有用的。并进一步发现可制备包括前列腺素化合物和非

甞体抗炎药的稳定眼用组合物,其可以在较长时间段内稳定。

[0012] 除非另有说明,所有的成分浓度以%重量/体积(% w/v)的单位表示。

[0013] 除非另有说明,术语“稳定的”指在最短合理保存期限如至少一年内保持制剂清澈并且抗微生物有效。

[0014] 除非另有说明,术语“局部药物组合物”指诸如眼用组合物或眼药水,滴鼻剂组合物等的组合物。

[0015] 除非另有说明,术语“NSAID”指眼科学上可以接受的非甞体抗炎药。

[0016] 根据本发明的所述前列腺素,包括所有药学上可接受的前列腺素,其衍生物和类似物,以及其药学上可接受的酯和盐。

[0017] 根据本发明的前列腺素的例子包括但不限于曲伏前列素,拉坦前列素,比马前列素,他氟前列素及其药学上可接受的盐等。最优选的前列腺素为曲伏前列素。优选的所述曲伏前列素的浓度为0.004% w/v。

[0018] 根据本发明的NSAID的例子包括但不限于溴芬酸,双氯芬酸,氟比洛芬,酮咯酸,奈帕芬胺,氨芬酸,或吲哚美辛及其药学上可接受的盐等。最优选的NSAID为溴芬酸及其药学上可接受的盐。优选的溴芬酸的浓度为0.09% w/v。

[0019] 本发明是所述组合物含有一种或多种聚乙氧基蓖麻油。

[0020] 聚乙氧基蓖麻油的例子包括但不限于可商购获得的,并且包括分类为PEG-2到PEG-200蓖麻油以及分类为PEG-5到PEG-200氢化蓖麻油的聚乙氧基蓖麻油。所述聚乙氧基蓖麻油包括这些由罗纳·普朗克(Rhone-Poulenc)(Cranbury, N. J.)制造的商标为**Alkamuls®**的聚乙氧基蓖麻油以及由巴斯夫(BASF)(Parsippany, N. J.)制造的商标为**Cremophor®**的聚乙氧基蓖麻油。优选使用分类为PEG-15到PEG-50蓖麻油的聚乙氧基蓖麻油,并且更优选使用PEG-30到PEG-35蓖麻油。最优选使用这些已知的**Cremophor®** EL和**Alkamuls®** EL-620聚乙氧基蓖麻油。最优选使用的聚乙氧基蓖麻油为**Cremophor®** RH-40。

[0021] 另外,本发明的组合物可以含有一种或多种其他的成分作为赋形剂。

[0022] 例如,所述组合物可以含有一种或多种药学上可接受的缓冲剂,防腐剂,张力调节剂,抗氧化剂,pH值调节剂。

[0023] 缓冲剂的例子包括但不限于磷酸盐,硼酸盐,柠檬酸盐,醋酸盐,碳酸盐,硼酸盐-多元醇络合物,硼酸等。

[0024] 防腐剂的例子包括但不限于苯扎氯铵,苯索氯铵,诸如对羟基苯甲酸甲酯(methyl p-oxybenzoate)或对羟基苯甲酸乙酯(ethyl p-oxybenzoate)的对羟基苯甲酸(p-oxybenzoates),苯甲醇,苯乙醇,山梨酸或其盐,硫柳汞,氯丁醇,其他季胺等,葡萄糖酸氯己定等。

[0025] 张力调节剂的例子包括但不限于甘露醇,氯化钠,木糖醇等。

[0026] 抗氧化剂的例子包括但不限于抗坏血酸,苹果酸,柠檬酸,柠檬酸钠,丁基羟基茴香醚,丁基羟基甲苯,没食子酸丙酯,抗坏血酸钠,焦亚硫酸钠等及其混合物。

[0027] 可用作pH值调节剂的碱性试剂的例子包括但不限于氢氧化钠(NaOH),氢氧化钾(KOH),氨丁三醇,单乙醇胺,碳酸氢钠(NaHCO₃)和其他有机和无机碱。

[0028] 可用作 pH 值调节剂的酸性试剂的例子包括但不限于盐酸, 柠檬酸, 酒石酸, 乳酸和其他有机和无机酸等及其混合物。

[0029] 螯合剂的例子包括但不限于 EDTA, 乙二胺四乙酸钠, 柠檬酸钠, 缩聚磷酸钠等。

[0030] 可以几种不同方式组成本发明的多种具体实施方式。

[0031] 在本发明的一个具体实施方式中提供了一种局部药物组合物, 包括用于治疗青光眼和高眼压症的药学有效量的前列腺素化合物和药学有效量的非甾体抗炎药。

[0032] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种局部药物组合物, 包括用于治疗青光眼和高眼压症的药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐。

[0033] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种通过施用曲伏前列素和溴芬酸的组合治疗青光眼和高眼压症的方法。

[0034] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于治疗青光眼和高眼压症的局部眼用组合物, 包括药学有效量的前列腺素化合物与药学有效量的非甾体抗炎药以及药学上可接受的赋形剂。

[0035] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于提高局部眼用组合物化学稳定性的方法, 所述组合物包括药学有效量的前列腺素化合物与药学有效量的非甾体抗炎药的组合, 其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油。

[0036] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于治疗青光眼和高眼压症的稳定的局部眼用组合物, 包括曲伏前列素和溴芬酸以及化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油的组合, 其中所述聚乙氧基蓖麻油在所述组合物中的浓度为约 2% w/v 到约 10% w/v。

[0037] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于提高局部眼用组合物化学稳定性的方法, 所述组合物包括药学有效量的前列腺素化合物与药学有效量的非甾体抗炎药的组合, 其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油, 其中所述组合物包装在低密度聚乙烯容器中。

[0038] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于提高局部眼用组合物化学稳定性的方法, 所述组合物包括药学有效量的前列腺素化合物与药学有效量的非甾体抗炎药的组合, 其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油, 其中所述组合物的 pH 值为 5-9, 优选为 6.8-8.8。

[0039] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于提高局部眼用组合物化学稳定性的方法, 所述组合物包括药学有效量的前列腺素化合物与药学有效量的非甾体抗炎药的组合, 其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油, 其中制剂的粘度为约 2cps 到约 120cps。

[0040] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于提高局部眼用组合物化学稳定性的方法, 所述组合物包括药学有效量的前列腺素化合物与药学有效量的非甾体抗炎药的组合, 其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油, 其中所述组合物超过 3 个月稳定; 优选超过 6 个月, 更优选超过 12 个月。

[0041] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种制备局部眼用组合物的方法, 所述组合物包括药学有效量的前列腺素化合物与药学有效量的非甾体抗炎药的组合, 其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油, 其中聚乙氧基蓖麻油在所述

组合物中的浓度为约 2% w/v 到约 10% w/v。

[0042] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于提高局部眼用组合物化学稳定性的方法,所述组合物包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐的组合,其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油,其中所述组合物包装在低密度聚乙烯容器中。

[0043] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于提高局部眼用组合物化学稳定性的方法,所述组合物包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐的组合,其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油,其中所述组合物的 pH 值为 5-9,优选为 6.8-8.8。

[0044] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于提高局部眼用组合物化学稳定性的方法,所述组合物包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐的组合,其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油,其中制剂的粘度为约 2cps 到约 120cps。

[0045] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种用于提高局部眼用组合物化学稳定性的方法,所述组合物包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐的组合,其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油,其中所述组合物超过 3 个月稳定;优选超过 6 个月,更优选超过 12 个月。

[0046] 在本发明的另一个具体实施方式中提供了一种制备局部眼用组合物的方法,所述组合物包括药学有效量的曲伏前列素或其药学上可接受的盐与药学有效量的溴芬酸或其药学上可接受的盐,其中所述方法包括在所述组合物中添加化学稳定量的聚乙氧基蓖麻油的步骤。

[0047] 本发明进一步通过以下的实施例进行说明,这些实施例用于说明而非限制。

[0048] 实施例 1

[0049] 曲伏前列素 0.004% w/v 与溴芬酸 0.09% w/v 滴眼液

[0050] 表 1

[0051]

序号	成分	数量/ mL
1	曲伏前列素	0.04 mg
2	溴芬酸钠	1.035 mg*
3	苯扎氯铵	0.15 mg
4	硼酸	3.00 mg
5	乙二胺四乙酸二钠	0.10 mg
6	聚氧乙烯氢化蓖麻油 40 (Cremophor RH-40)	5.00 mg
7	氨丁三醇	1.20 mg
8	甘露醇	46.00 mg
9	氢氧化钠	适宜量到 pH
10	注射用水	适宜量到 1 mL
参数		
摩尔渗透压浓度 (mOsmol/kg)		291
粘度(Cps)		1.17
液滴尺寸 (μl)		45
pH		5-9

[0052] 1.035mg* 溴芬酸钠相当于 0.9mg 溴芬酸游离酸

[0053] 制备过程

[0054] 1) 取注射用水并用氮气净化。

[0055] 2) 取 30% 的 WFI 逐一加入并溶解乙二胺四乙酸二钠, 苯扎氯铵, 氨丁三醇, 硼酸和甘露醇, 检查透明度。

[0056] 3) 取 40% ml 的 WFI 放入烧杯中, 加入并溶解 Cremophor RH-40。

[0057] 4) 称取曲伏前列素放入玻璃烧杯中, 加入蓖麻油溶液并搅拌至获得清澈溶液。

[0058] 5) 在步骤 4 的溶液中加入并混合步骤 2 的溶液, 检查溶液的透明度。

[0059] 6) 检查 pH; 如有必要使用 10% NaOH 调节。

[0060] 7) 在步骤 6 的溶液中加入并溶解溴芬酸。

[0061] 8) 使体积达到 100% 并检查 pH, 如有必要使用 10% NaOH 调节。

[0062] 如表 1 所示取两个批次的制剂, 一个批次 (批次 A) pH 7 并且另一个批次 (批次 B) pH 8。

[0063] 将两个批次放入不同的容器中并且研究在不同稳定条件下的稳定性。获得的表示批次 A 的结果在表 2 和 3 中, 表示批次 B 的结果在表 4 和 5 中。

[0064] 表 2

[0065]

序号	测试	起始	稳定条件			
			批次 A			
			40°C±2°C/ 25%RH±5% RH		60°C	
			1 月	2 月	1 周	2 周
实验						
1	曲伏前列素 (%)	97.5	95.5	94.2	96.3	85.3
	溴芬酸 (%)	95.2	86.8	85.2	85.2	76.9
2	pH	7	6.89	6.84	7.00	6.96

[0066] 包装 :5ml BFS

[0067] 表 3

[0068]

序号	测试	起始	稳定条件		
			批次 A		
			30°C±2°C/ 65%RH±5% RH		25°C±2°C/ 40%RH±5% RH
			1 月	3 月	1 月
实验					
1	曲伏前列素 (%)	97.5	98.3	96.5	93.50
	溴芬酸 (%)	95.2	86.5	84.2	84.53
2	pH	7	6.99	6.48	7.03

[0069] 包装 :5ml BFS

[0070] 表 4

[0071]

序号	测试	起始	稳定条件		
			批次 B		
			40°C±2°C/ 25%RH±5% RH	60°C	
			1 月	1 周	2 周
实验					
1	曲伏前列素 (%)	99.3	98.3	101.1	95.3
	溴芬酸 (%)	96.8	95.0	95.1	92.0
2	pH	8	7.79	7.92	7.80

[0072] 包装 :5ml BFS

[0073] 表 5

[0074]

序列号	测试	起始	稳定条件	
			批次 B	
			30°C±2°C/ 65%RH±5% RH	25°C±2°C/ 40%RH±5% RH
			1 月	1 月
实验				
1	曲伏前列素 (%)	99.3	98.8	99.5
	溴芬酸 (%)	96.8	96.8	98.1
2	pH	8	7.84	7.91

[0075] 包装 :5ml BFS