



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112153970 A

(43) 申请公布日 2020.12.29

(21) 申请号 201980034204.8

(22) 申请日 2019.04.24

(30) 优先权数据

18169920.8 2018.04.27 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.11.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/060455 2019.04.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/206956 EN 2019.10.31

(71) 申请人 诺瓦利克有限责任公司

地址 德国海德堡

(72) 发明人 F·勒舍尔 D·斯特雷尔

K·艾克霍夫

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

权利要求书1页 说明书15页 附图2页

(54) 发明名称

用于治疗青光眼的包含他氟前列素的眼用组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种药物组合物,其用于在青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的预防或疗法中使用,其中所述组合物包含他氟前列素和半氟化烷烃。

1. 一种包含他氟前列素和半氟化烷烃的药物组合物,其用于在治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的方法中使用。

2. 根据权利要求1所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述半氟化烷烃选自1-全氟己基辛烷或1-全氟丁基-戊烷、优选1-全氟己基辛烷。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述每只眼睛中的他氟前列素目标剂量在约0.20 $\mu$ g至0.55 $\mu$ g的范围内。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中将他氟前列素溶解于所述半氟化烷烃中。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述他氟前列素的浓度在0.0020%w/v至0.0050%w/v的范围内。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其进一步包含增溶剂。

7. 根据权利要求6所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述增溶剂的浓度为最多约1.5%v/v、优选最多约1.0%v/v。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其进一步包含乙醇作为增溶剂。

9. 根据任何前述权利要求所述的用于所述用途的药物组合物,其中向受试者的眼睛给予所述组合物。

10. 根据权利要求9所述的用于所述用途的药物组合物,其中以每只眼睛中8 $\mu$ l至15 $\mu$ l、优选约10 $\mu$ l至12 $\mu$ l的剂量体积给予所述药物组合物。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中向所述受试者的眼睛每日给予所述组合物一次。

12. 一种包含根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物组合物的试剂盒,其中所述试剂盒包含用于容纳所述药物组合物的容器和用于给予所述组合物的液滴分配器。

13. 根据权利要求12所述的试剂盒,其中所述液滴分配器适于分配所述药物组合物的单剂量。

14. 根据权利要求12或13所述的试剂盒,其中所述用于容纳所述药物组合物的容器容纳所述组合物的单剂量或优选多倍剂量或多剂量。

## 用于治疗青光眼的包含他氟前列素的眼用组合物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及药物疗法领域。更具体地,本发明涉及诸如青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的影响眼睛的疾病和病症的治疗。

### 背景技术

[0002] 增加的眼内压是一种通常与视神经损害有关的常见眼睛障碍,在这种情况下,所述疾病为青光眼。在没有视神经损害的情况下,所述病症被称为高眼压。正常眼内压通常被定义为在10mmHg至21mmHg的范围内。压力主要由眼睛中房水的产生速率与排出速率之间的平衡产生。另外,它还受到角膜厚度和刚度的影响。眼内压通常在约15mmHg至16mmHg左右波动,幅度最高至6mmHg。例如,由于产生的房水减少,眼内压通常在夜间降低。它还对多种生理因素(诸如运动、心率、呼吸、液体摄入以及某些类型的全身性或局部药物)有反应。

[0003] 房水是由眼睛的睫状体产生的,从睫状体流入后房中。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更低。它的主要成分是水(99%)、电解质(维持生理pH的无机离子)、少量的白蛋白和 $\beta$ 球蛋白、抗坏血酸盐、葡萄糖、乳酸盐和氨基酸。

[0004] 房水通过虹膜的瞳孔从后房分布到眼睛的前房。它从此处流过所谓的小梁网,所述小梁网是由小梁细胞作内衬的海绵状组织区域,小梁细胞的主要功能是将房水排入一组称为施莱姆氏管的管道中,房水从此处进入血液循环。房水经由两种不同的路径从小梁网流入施莱姆氏管:经由房水静脉直接流到巩膜静脉,或经由集合管通过巩膜内丛间接流到巩膜静脉。所述小梁流出途径占排出的房水的主要部分。另外,存在第二大排出途径,即葡萄膜巩膜流出,所述葡萄膜巩膜流出相对独立于眼内压并且通常仅占健康人的房水排出的5%至10%。

[0005] 在小梁网和葡萄膜巩膜组织中,都发现了各种前列腺素类受体,这表明前列腺素类参与房水产生和/或排出的调节并因此影响眼内压。在小梁网中,编码EP、FP、IP、DP和TP受体家族的基因得到表达,而在葡萄膜巩膜组织中以EP和FP受体家族为主(Toris等人, *Surv Ophthalmol.* 2008;53,增刊1, S107-S120)。

[0006] 前列腺素类是代表类花生酸类亚类的生理性脂肪酸衍生物。它们包含前列腺素、前列酰胺、血栓素和前列环素,所有这些化合物都是参与许多生理过程的调节物。诸如PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 、PGE<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub>和PGI<sub>2</sub>的天然前列腺素对其各自的受体(FP、EP、DP、IP)展现出特定的亲和力,但对其他前列腺素受体也具有一定的非选择性亲和力(同上)。前列腺素还会直接影响基质金属蛋白酶。这些是在小梁网中表达的中性蛋白酶,其通过降解细胞外基质起到控制房水流出阻力的作用。

[0007] 已经发现若干种前列腺素类似物(诸如拉坦前列素、比马前列素、他氟前列素、曲伏前列素和乌诺前列酮)作为局部给予的药物可有效降低眼内压。一些专家将比马前列素理解为前列酰胺而不是前列腺素衍生物。

[0008] 拉坦前列素、曲伏前列素、他氟前列素以及可能还有比马前列素是有效的且选择性的PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 激动剂。它们的净作用是降低眼内压,这主要是由经由葡萄膜巩膜途径的房水排

出的大量增加所致。它们可能还在一定程度上增加了小梁流出。

[0009] 已经开发了各种包含前列腺素类似物的滴眼剂配制品并且可以商购获得。他氟前列素可提供于防腐型配制品中以及单剂量容器中的非防腐型配制品中。他氟前列素配制品的浓度为15 $\mu$ g/mL (0.0015%)，并且另外含有表面活性剂聚山梨酯80。比马前列素也以缓冲、等渗和防腐型水溶液的形式出售；其浓度为0.3mg/mL (0.03%)。市售乌诺前列酮配制品的浓度为1.5mg/mL (0.15%)。它含有缓冲液、防腐剂、等渗剂和聚山梨酯80。

[0010] 然而，用于眼科用途的防腐型水性配制品的缺点在于，它们能够产生刺激或超敏反应，特别是在长期使用中，诸如在青光眼疗法中。上述配制品中最常见的防腐剂是苯扎氯铵，这是一种与频繁的刺激毒性反应有关的季铵化合物。非防腐型一次性容器避免了这一缺点，但价格高昂。它们不仅需要用于每个单剂量的容器，而且还需要过量填充配制品，这意味着很大一部分(如果不是大多数)的实际药物保留在容器中并作为废物丢弃。考虑到实际给予至眼睛中的滴眼剂中的药物，由于泪囊的体积容量有限，只有一小部分产生效果：给予的流体体积的很大一部分通过眼睑的眨动而被驱逐，并且另一小部分经由鼻泪管被全身性吸收，这有可能导致不良药物作用。

[0011] **Taflotan®** (他氟前列素) 0.0015%滴眼剂溶液和相关名称已被批准用于降低患有开角型青光眼和高眼压的成人患者中的升高的眼内压。Taflotan是一种浓度为15 $\mu$ g/mL的无菌、等渗、缓冲的他氟前列素水溶液。一滴水溶液含有大约0.45 $\mu$ g的他氟前列素，并且用于局部给予至眼睛。成人的每日剂量建议为向受影响的一只或两只眼睛给予一滴滴眼剂(相当于大约0.45 $\mu$ g的他氟前列素)，如果在晚上给予，则获得最佳效果。

[0012] EP 2547323描述了用于治疗增加的眼内压的基于半氟化烷烃的药物组合物。优选的活性成分包括水溶性差的前列腺素类似物，诸如像拉坦前列素、比马前列素、他氟前列素、曲伏前列素和乌诺前列酮。可以将所述组合物局部给予至眼睛中。

[0013] WO 2018033854描述了一种用于治疗高眼压和青光眼的眼用水溶液，其包含0.0001%-0.0010% (w/v) 的量的他氟前列素、聚丙烯酸并且基本上不含防腐剂。WO 2018033854中描述的配制品具有比当前市售产品更低的活性成分浓度，不含防腐剂并且具有低粘度。

[0014] 本发明的目的是提供一种可用于青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状的预防或疗法的方法中的新型药物组合物，其克服了至少一种与现有技术的配制品相关的局限或缺点。在具体方面，本发明的目的是提供一种能够掺入大量水溶性差的药物物质的眼用组合物，所述水溶性差的药物物质可用于青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状的控制。基于以下描述、实施例和专利权利要求，本发明的其他目的将变得清晰。

## 发明内容

[0015] 在第一方面，本发明涉及一种药物组合物，其用于在青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的预防或疗法中使用，其中所述组合物包含他氟前列素和含有半氟化烷烃的液体媒介物。

[0016] 在另外的方面，本发明提供了一种包含根据本发明的第一方面的用于所述用途的药物组合物的试剂盒，其中所述试剂盒包含用于容纳所述药物组合物的容器和用于给予所述组合物的液滴分配器。

## 附图说明

[0017] 图1和图2显示了以下进一步概述的实验动物研究(狗)的两项测试的结果,其中已经研究了与TafloTan®的给予相比,反复局部眼部给予他氟前列素后关于眼内压(IOP)的药效学。

## 具体实施方式

[0018] 在第一方面,本发明涉及一种药物组合物,其用于在青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的预防或疗法中使用,其中所述组合物包含他氟前列素和含有半氟化烷烃的液体媒介物。

[0019] 根据本发明的药物组合物可用于治疗或预防青光眼和/或与之相关的症状,例如像以下所述的症状。如本文所理解的青光眼是针对损害视神经并可能导致视力丧失的眼睛病症的术语。对不同类型的青光眼进行分类的主要划分是开角型青光眼和闭角型(或闭角性)青光眼。开角是指虹膜与角膜相交处的角应尽可能地宽且开放,以允许眼睛内部的流体排出,从而减轻内部压力。在这一角度变窄或闭合的情况下,压力会增大,并最终损害视神经,导致视力丧失。

[0020] 根据本发明的药物组合物还可用于治疗或预防增加的眼内压(IOP)和/或与之相关的症状,例如像以下所述的症状。如本文所理解的,IOP构成了青光眼发展的主要风险因素。IOP是损害视神经的主要原因并且其特征是眼睛内的流体压力过大,这可能归因于各种原因,包括排出管阻塞、虹膜与角膜之间的角变窄或闭合。升高的IOP代表青光眼视野丧失的主要风险因素。IOP水平越高,视神经损害和视野丧失的可能性越大。

[0021] 此外,根据本发明的药物组合物可用于治疗或预防高眼压和/或与之相关的症状,例如像以下所述的症状。如本文所理解的,术语高眼压指示眼睛内部存在升高的流体压力,然而通常没有视神经损害或视野丧失。升高的眼内压是青光眼的重要风险因素。对大多数个体而言,眼内压的正常范围在10mmHg与21mmHg之间。因此,通常会对大多数患有始终升高的眼内压(高于21mmHg)的个体进行治疗,特别是如果他们有其他风险因素时,以试图预防来自可能由持续的高眼压引起的青光眼的视力丧失。可将高眼压视为通过睫状体进入眼睛的流体与通过小梁网离开眼睛的流体之间的不平衡的结果。

[0022] 根据本发明的用于所述用途的组合物包含具有经验式 $C_{25}H_{34}F_2O_5$ 且分子量为452.5g/mol的活性成分他氟前列素(CAS号209860-87-7)。他氟前列素是一种无色至淡黄色的粘稠液体。它是前列腺素F<sub>2</sub>- $\alpha$ 类似物,更具体地是前列腺素选择性FP受体激动剂,据信其可以通过增加房水的流出来降低眼内压(IOP)。在动物和人中的研究表明,主要作用机制是增加葡萄膜巩膜流出。

[0023] 在优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约0.0020% (w/v) 至约0.0050% (w/v) 的活性成分他氟前列素,优选约0.0025% (w/v) 至约0.0045% (w/v) 的活性化合物他氟前列素,更优选约0.0030% 至约0.0040% (w/v) 的活性成分他氟前列素。在最优选的实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约0.0025% (w/v) 至约0.0035% (w/v) 的活性成分他氟前列素。在本发明中,本发明的用于所述用途的药物组合物可以包含如下量的他氟前列素:相对于组合物的总体积的约0.0030% (w/v)。

[0024] 除非另外指示,否则贯穿本文所用的与所述药物组合物相连的术语“% (w/v)”指

示呈关于所述组合物的总体积的重量百分比形式的组合物的组分(诸如像他氟前列素)的量(其中“w”指示重量并且“v”指示体积)。例如,0.005% (w/v) 可以被理解为涉及1mL的组合物中的0.05mg的组分,并且0.1% (w/v) 将相当于1mL的组合物中的1.0mg的组分。除非另外指示,否则术语“% (w/w)”是指呈关于组合物的总重量的重量百分比形式的组合物的组分的量(其中“w”指示重量)。除非另外指示,否则术语“% (v/v)”是指呈关于组合物的总体积的体积百分比形式的组合物的组分的量(其中“v”指示体积)。

[0025] 如本文所用的且关于参数(例如像组合物中他氟前列素的浓度或单剂量组合物中所表征的他氟前列素的量)或与参数相连的术语“约”包括所定义的精确值,以及落入使用本技术和领域中已知的标准技术和设备测量或确定这些参数时通常观察到的可变程度范围内的任何值。

[0026] 根据本发明的药物组合物进一步包含半氟化烷烃。如上所述的活性组分他氟前列素可以溶解或悬浮、优选溶解在如下所述的包含半氟化烷烃的液体媒介物中。贯穿本文中同义使用的术语“半氟化烷烃”或“SFA”指示由附接至非氟化烃链段的全氟化烃链段组成的化合物。两个链段都可以是分支的或线性的。然而,优选地,两个链段都是无分支的线性链段。

[0027] 在优选实施方案中,药物组合物包含半氟化烷烃或两种或更多种不同的半氟化烷烃的混合物。然而,优选地,本发明药物组合物仅包含一种半氟化烷烃。

[0028] 在本发明中,优选的半氟化烷烃是通式(I)的那些

[0029]  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$  (I),

[0030] 其中指数n是选自3至7的整数,并且m是选自4至7的整数。

[0031] 如以下括号中所指出的以及如在本文中可以进一步使用的指定的半氟化烷烃的可替代的命名是基于通式 $\text{F}_n\text{H}_m$ ,其中F意指线性全氟化烃链段,H意指线性非氟化烃链段,并且n、m是各个链段的碳原子数。例如,F4H5可以用于指示1-全氟丁基-戊烷或 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (其也可以可替代地表示为式 $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$ ),其具有含四个碳( $n=4$ )的线性全氟化链段F和含五个碳( $m=5$ )的线性非氟化烃链段。此外,F6H8可以用于指示1-全氟己基-辛烷或 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ (其也可以可替代地表示为式 $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H}$ ),其具有含六个碳( $n=6$ )的线性全氟化链段F和含八个碳( $m=8$ )的线性非氟化烃链段。

[0032] 因此,用于本发明的组合物中的所述半氟化烷烃可以选自例如 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (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)和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)。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)和 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)。

[0033] 在优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含式(I)的半氟化烷烃,其选自1-全氟己基-辛烷( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8))和1-全氟丁基-戊烷( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F4H5))。在本发明的特别优选的实施方案中,式(I)的半氟化烷烃是1-全氟己基-辛烷( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ , (F6H8))。

[0034] 如上所述的液体SFA在化学和生理上是惰性的、无色的且稳定的。它们的典型密度范围是 $1.1\text{g}/\text{cm}^3$ 至 $1.7\text{g}/\text{cm}^3$ ,并且其表面张力可以低至 $19\text{mN}/\text{m}$ 。FnHm类型的SFA不溶于水,但

也稍微具有两亲性,其亲脂性的增加与非氟化链段大小的增加相关联。

[0035] 诸位发明人已经发现,SFA特别适合作为眼用组合物中的载体或媒介物。这是基于SFA被眼睛出人意料地良好耐受这一事实,如临床前测试中所示。这是非常令人惊讶的,因为在将有机溶剂或非水性溶剂(可能油性化合物除外)给予至眼睛时其通常极具刺激性或者甚至造成严重损害。

[0036] 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(I)的半氟化烷烃。然而,任选地,组合物可以包含多于一种式(I)的半氟化烷烃,例如,两种或更多种式(I)的半氟化烷烃(即如上所述的半氟化烷烃种类的任一种)的混合物。

[0037] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含由如上所指定的式(I)的半氟化烷烃组成的液体媒介物。在上下文中,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择。因此,在一个实施方案中,液体媒介物可以由多于一种如上所指定的式(I)的半氟化烷烃组成。

[0038] 如本文所用,术语“由……组成”(“consists”或“consist”)和相关术语“由……组成的”应被理解为意指除了由所述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,如果除了此类术语开头的成分或组分之外,组合物中还存在任何其他成分或组分,那么其仅以诸如不赋予关于本发明的目的的任何技术优势或相关性的痕量或残留量存在,诸如可以通过与这些术语结合使用的术语“基本上”(“essentially”或“substantially”) (例如“基本上由……组成”)来进一步理解。应当理解,源自半氟化烷烃的合成、并且因为其无法在纯化时被定量去除而仅以痕量或残留量存在、并且不赋予关于本发明的目的的任何技术优势或相关性的异构或烯烃杂质确实落入以上对此类其他成分或组分的定义。相比之下,在本发明组合物的上下文中,术语“包含”(“comprising”)或相关术语“包含”(“comprises”)或“包含”(“comprise”)应被理解为意指除了由所述术语开头的那些特征之外,组合物中可以存在其他特征。

[0039] 在另外的实施方案中,在上述任何先前实施方案中所定义的本发明药物组合物可以包含如下量的半氟化烷烃或任选半氟化烷烃的混合物:相对于组合物的总体积的至少90% (v/v)、95% (v/v)、98% (v/v)、98.5% (v/v)、99% (v/v)、99.5% (v/v)、99.8% (v/v)或至少99.9% (v/v)。在本发明的优选实施方案中,本发明的用于所述用途的药物组合物包含如下百分比的半氟化烷烃:相对于组合物的总体积的98.5% (v/v)至99.5% (v/v)。

[0040] 在本发明中,可以包含如下量的半氟化烷烃:相对于组合物的总重量的约98% (w/w)至99.8% (w/w)、优选98.5% (w/w)至99.5% (w/w)、更优选约99.0% (w/w)至99.5% (w/w)。优选地,包含在本发明的用于所述用途的药物组合物中的半氟化烷烃可以以如下量存在:相对于药物组合物的总重量的最多约99.4% (w/w)、更优选相对于药物组合物的总重量的约99.4% (w/w)。

[0041] 在另外的实施方案中,所述药物组合物可以进一步包含增溶剂。如本文所用,术语“增溶剂”指示增强或促进活性组分他氟前列素在所选择的包含如上所述的半氟化烷烃的液体媒介物中的溶解性的一种化合物或化合物的组合。在优选实施方案中,如上已经提及的,他氟前列素完全溶解在半氟化烷烃和任选的增溶剂中。

[0042] 可以任选地由本发明药物组合物包含的增溶剂可以优选以如下量存在:相对于药

物组合物的总体积的最多3% (v/v)、或优选最多2% (v/v)。在优选实施方案中,增溶剂以如下量存在:相对于药物组合物的总体积的最多1.5% (v/v)、优选最多1.4% (v/v)、更优选最多1.0% (v/v)。在本发明的另一优选实施方案中,增溶剂以如下量存在:相对于药物组合物的总体积的约0.5% (v/v)至1.5% (v/v)、优选约0.5% (v/v)至1.0% (v/v)。

[0043] 可以任选地由本药物组合物包含的增溶剂可以优选以如下量存在:相对于药物组合物的总重量的最多1% (w/w)、优选最多0.8% (w/w)、更优选最多0.6% (w/w)。在优选实施方案中,增溶剂以如下量存在:相对于药物组合物的总重量的0.2% (w/w)至0.7% (w/w)、优选0.4% (w/w)至0.6% (w/w)。在本发明中,可以包含如下量的增溶剂:关于药物组合物的总重量的最多约0.6% (w/w)、优选相对于组合物的总重量的约0.6% (w/w)。

[0044] 在一些实施方案中,增溶剂可以是液体赋形剂,诸如像有机溶剂和/或选自甘油酯油、液体蜡和液体石蜡的油,或展现出高度生物相容性的有机溶剂。

[0045] 可能有用的液体赋形剂的例子包括可以与一种或多种SFA组合使用的油性赋形剂,所述油性赋形剂包括甘油三酸酯油、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、山梨糖醇的酯和脂肪酸、油性蔗糖酯或任何其他在生理上被眼睛耐受的物质。在一个优选实施方案中,液体媒介物包括一种液体赋形剂形式的增溶剂。

[0046] 如本文所用的可能有用的增溶剂的其他例子是有机溶剂。优选的有机溶剂包括甘油、丙二醇、聚乙二醇和乙醇。

[0047] 在优选实施方案中,药物组合物可以包含如下量的乙醇作为增溶剂:优选最多1.5% (v/v)、更优选最多1.4% (v/v)、最优选最多1.0% (v/v)。在优选实施方案中,本发明药物组合物包含如下量的乙醇:关于本发明药物组合物的体积的0.5% (v/v)至1.5% (v/v)、优选0.5% (v/v)至1.0% (v/v)。在本发明中,本发明的用于所述用途的药物组合物可以包含如下量的乙醇:相对于药物组合物的总体积的约1% (v/v)。

[0048] 在优选实施方案中,药物组合物可以包含如下量的乙醇作为增溶剂:优选最多1% (w/w)、更优选最多0.8% (w/w)。在优选实施方案中,本发明药物组合物包含如下量的乙醇:关于本发明药物组合物的总重量的0.5% (w/w)至1.5% (w/w)、优选0.5% (w/w)至1.0% (w/w)、更优选0.5% (w/w)至0.7% (w/w)。在优选实施方案中,本发明药物组合物包含如下量的乙醇:相对于药物组合物的总重量的约0.6% (w/w)。

[0049] 根据本发明的用于所述用途的药物组合物可以包含或也可以不包含其他赋形剂,诸如像防腐剂,更具体地说是防腐剂和/或表面活性剂。然而,在优选实施方案中,根据本发明的药物组合物基本上不含防腐剂。

[0050] 在优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物基本上不含水。如本文所理解的,关于组合物成分的术语“基本上不含”(“substantially free”)或可替代地“基本上不含”(“essentially free”)是指所述成分的存在不超过痕量,并且如果以痕量存在,所述成分不为所述组合物提供任何技术贡献。

[0051] 在又一优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物基本上不含水和/或防腐剂。

[0052] 在特别优选的实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含溶解于液体媒介物中的他氟前列素,所述液体媒介物包含1-全氟丁基-戊烷(CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>(F4H5))或1-全氟己基-辛烷(CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>(F6H8))和相对于液体媒介物的总体积的

最多1% (v/v) 的乙醇。

[0053] 在本发明中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物可以包含他氟前列素以及相对于药物组合物的总体积的a) 至少99% (v/v) 的1-全氟己基-辛烷 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 和b) 最多1% (v/v) 的乙醇。优选地,根据本发明的用于所述用途的药物组合物由以下项组成:他氟前列素,以及相对于药物组合物的总体积的a) 至少99% (v/v) 的1-全氟己基-辛烷 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 和b) 最多1% (v/v) 的乙醇。

[0054] 在另外的优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含溶解于液体媒介物中的他氟前列素,所述液体媒介物包含相对于液体媒介物的总体积的约99% (v/v) 的1-全氟己基-辛烷 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 和最多1% (v/v) 的乙醇。

[0055] 在另外的优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含溶解于液体媒介物中的他氟前列素,所述液体媒介物基本上由相对于所述液体媒介物的总体积的99% (v/v) 的1-全氟己基-辛烷 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 和最多1% (v/v) 的乙醇组成。

[0056] 如上所概述的,优选以透明溶液的形式提供本发明的用于所述用途的组合物,其中将他氟前列素完全溶解于所选择的液体媒介物中。此外,根据本发明的用于所述用途的组合物优选以无菌形式提供。

[0057] 根据本发明的用于所述用途的包含他氟前列素和半氟化烷烃的药物组合物可以局部给予至受试者的眼睛,或者可以通过结膜下注射给予至受试者的眼睛。然而,在优选实施方案中,将根据本发明的用于所述用途的药物组合物局部给予至受试者的眼睛。

[0058] 如本文所用,术语“局部给予”包括允许使本发明液体药物组合物与受试者的眼睛表面接触的所有可能的给予方法。通常,本药物组合物可以以单液滴或多液滴或多微滴的形式给予至受试者的眼睛。可以将液滴给予至眼睛表面,优选给予至可局部给予或滴注的眼睛的任何表面区域或组织,例如给予至角膜或结膜。可以将所述组合物的液滴或微滴直接滴注到眼睛的表面上,诸如眼睛的角膜表面上,或者可替代地滴注到一个空间中,即,通过轻轻下拉眼睛的下眼睑而形成的囊或袋中。

[0059] 如本文所用,术语“结膜下注射”意指以任何形式在受试者的眼睛的结膜下方注射本发明的药物组合物。这可以包括通过合适的注射器注射本发明药物组合物。术语结膜下注射还可以包括例如通过结膜中产生的开口通过医疗设备或要插入到结膜下方的插入物进行的注射。

[0060] 如本文所用,术语“给予至眼睛”或“每只眼睛中”是指将给定剂量(例如单剂量)的根据本发明的用于所述用途的药物组合物给予至受试者的单独的眼睛。然而,如本文所述的眼部疾病(即青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状)的疗法应理解为不限于在受试者中治疗单只眼睛,而应理解为还包括涉及将根据本发明的用于所述用途的组合物给予至受所述疾病影响的受试者的每只眼睛即两只眼睛的疗法。

[0061] 如本文所用,术语“受试者”意指患有或诊断为患有青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状或受这些症状威胁的人或动物,然而优选人。

[0062] 在本发明中,每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量可以在约0.20 $\mu\text{g}$ 至0.55 $\mu\text{g}$ 的范围内,优选在约0.30 $\mu\text{g}$ 至0.50 $\mu\text{g}$ 的范围内,更优选在0.30 $\mu\text{g}$ 至0.45 $\mu\text{g}$ 的范围内。在优选实施方案中,每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量可以在0.30 $\mu\text{g}$ 至0.40 $\mu\text{g}$ 的范围内,优选在0.30 $\mu\text{g}$ 至0.35 $\mu\text{g}$ 的范围内,更优选0.33 $\mu\text{g}$ 。

[0063] 根据本发明的用于所述用途的药物组合物形成小微滴(液滴)。在本发明的优选实施方案中,当从合适的液滴分配器给予时,每只眼睛中以单剂量给予的组合物体积(在本文中称为组合物的“每只眼睛中的目标剂量体积”)在约 $6\mu\text{l}$ 至 $28\mu\text{l}$ 的范围内,更优选在 $6\mu\text{l}$ 至 $24\mu\text{l}$ 的范围内,并且最优选在 $6\mu\text{l}$ 至 $15\mu\text{l}$ 的范围内。在本发明的另一优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物具有的组合物每只眼睛中的目标剂量体积在约 $8\mu\text{l}$ 至 $15\mu\text{l}$ 的范围内,优选在约 $9\mu\text{l}$ 至 $14\mu\text{l}$ 的范围内,最优选在约 $10\mu\text{l}$ 至 $12\mu\text{l}$ 的范围内。在本发明的最优选的实施方案中,每只眼睛中的组合物目标剂量体积为约 $11\mu\text{l}$ 。这进一步将本发明的组合物与诸如像Taflo<sup>®</sup>的他氟前列素水性组合物区别开来,所述他氟前列素水性组合物的特征在于约 $30\mu\text{l}$ 的微滴大小。

[0064] 因此,在优选实施方案中,所述药物组合物用于在青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的预防或疗法中使用,其中所述组合物包含他氟前列素和半氟化烷烃,每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量(以下称为“每只眼睛中的组合物目标剂量体积”)在限定体积的所述药物组合物中提供。在其他优选实施方案中,每只眼睛中的组合物目标剂量体积(含每只眼睛中以单剂量待给予的他氟前列素的量)为 $30\mu\text{l}$ 或更低、优选低于 $25\mu\text{l}$ 、更优选低于 $15\mu\text{l}$ 、最优选 $11\mu\text{l}$ 。

[0065] 在本发明的优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约 $0.0025\%$  (w/v) 至 $0.0035\%$  (w/v) 的他氟前列素和含有半氟化烷烃的液体媒介物。

[0066] 在本发明的另一优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含他氟前列素和含有半氟化烷烃的液体媒介物;将所述组合物给予至受试者的眼睛;并且每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量为 $0.30\mu\text{g}$ 至 $0.50\mu\text{g}$ 、优选 $0.30\mu\text{g}$ 至 $0.45\mu\text{g}$ 、更优选 $0.30\mu\text{g}$ 至 $0.35\mu\text{g}$ 。

[0067] 在特别优选的实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约 $0.0030\%$  (w/v) 至约 $0.0045\%$  (w/v) 的他氟前列素,并且将组合物以约 $11\mu\text{l}$ 的每只眼睛(中的单剂量体积)给予。

[0068] 在另一优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含他氟前列素和含有1-全氟己基辛烷作为半氟化烷烃的液体媒介物,其中将所述组合物给予至受试者的眼睛,并且其中他氟前列素的浓度为相对于组合物的总体积的约 $0.0030\%$  (w/v) 至约 $0.0050\%$  (w/v)、优选约 $0.0030\%$  (w/v) 至约 $0.0045\%$  (w/v)、更优选约 $0.0025\%$  (w/v) 至约 $0.0035\%$  (w/v)。

[0069] 在另一优选实施方案中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含他氟前列素、1-全氟己基辛烷和乙醇,其中将所述组合物给予至受试者的眼睛,其中每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量在约 $0.25\mu\text{g}$ 至约 $0.45\mu\text{g}$ 的范围内,优选在约 $0.25\mu\text{g}$ 至约 $0.35\mu\text{g}$ 、更优选在约 $0.30\mu\text{g}$ 至约 $0.35\mu\text{g}$ 的范围内。

[0070] 因此,在优选实施方案中,将根据本发明的用于所述用途的药物组合物每日给予一次。在另外的优选实施方案中,将根据本发明的用于所述用途的药物组合物的单剂量以单液滴的形式给予至受试者的眼睛。

[0071] 令人惊讶地发现,如上所述的SFA的存在允许制备具有单剂量量的他氟前列素与组合物目标剂量体积的有益组合的本发明药物组合物,这些有益组合与如上所述的已知的水性组合物相比时是有利的。具体地,可以实现眼内压的降低,所述降低与通过给予商业组

合物Taflotan<sup>®</sup>所实现的降低是可比较的，Taflotan<sup>®</sup>的特征在于每只眼睛中的目标剂量为0.45μg以及每只眼睛中的目标剂量体积为30μl。如图1所示，例如每只眼睛的目标剂量为0.33μg的组合物显示出与Taflotan<sup>®</sup>可比较的眼内压降低。此外，根据本发明的用于所述用途的药物组合物的另一个优点是，与Taflotan<sup>®</sup>的目标剂量体积相比，可以以显著更低的目标剂量体积给予组合物。

[0072] 举例来说，在优选实施方案中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物的特征在于每只眼睛中以单剂量待给予的相当低的组合物体积(组合物目标剂量体积)，诸如约8μl至约15μl、优选约10μl至约12μl、更优选约11μl。

[0073] 此外，与给予具有显著更大的液滴大小的水性组合物有关的一种并发症是，局部给予至眼睛表面的水性组合物的量中实际上通常只有一小部分停留在那里。在许多情况下，相对较大体积的水性组合物中的一些立即从眼睛表面漏出，并经常被擦掉。因此，常常需要多余的组合物以确保治疗有效量的他氟前列素实际上到达眼睛。

[0074] 基于此，本发明的用于所述用途的药物组合物允许显著减小微滴大小和与之相关的目标剂量体积，因此，如上所概述的，显著减少了所给予的用于治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的他氟前列素的日总剂量。

[0075] 本发明的用于所述用途的药物组合物优选不含表面活性剂。

[0076] 在第二方面，本发明提供了一种包含根据本发明第一方面的，也就是用于在青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的预防和疗法中使用的药物组合物的试剂盒，其中

[0077] -组合物包含他氟前列素和含有半氟化烷烃的液体媒介物，其中所述试剂盒包含用于容纳药物组合物的容器和用于给予组合物的液滴分配器。

[0078] 应当理解，以上结合根据本发明的第一方面所述的用于所述用途的药物组合物详细描述的所有实施方案可以由根据本发明的第二方面所述的试剂盒所包含。

[0079] 如本文所理解的，液滴分配器可以是分配器或涂抹器装置，其可以被安装、固定或连接至用于容纳所述药物组合物的容器。优选地，所述液滴分配器适于以单液滴的形式分配单剂量的根据本发明的第一方面所述的药物组合物。更优选地，所述液滴分配器适于分配约8μl至约15μl体积、优选约10μl至约12μl体积的单剂量，或者甚至更优选地适于分配约11μl体积的单剂量。

[0080] 如本文所理解的，用于容纳所述药物组合物的容器优选具有可容纳单剂量的体积，但是更优选具有可容纳多倍剂量或多剂量的所述组合物的体积。

[0081] 所述容器和/或所述液滴分配器优选地可以由热塑性材料或聚合物制成。在实施方案中，所述容器和/或所述液滴分配器由选自聚乙烯和聚丙烯的热塑性材料制成。

[0082] 在特定实施方案中，所述液滴分配器由优选地选自低密度聚乙烯和高密度聚乙烯的聚乙烯材料制成，并且更优选地由高密度聚乙烯制成。在另一实施方案中，所述容器由聚丙烯或聚乙烯材料制成，并且更优选地由聚丙烯制成。

[0083] 优选地，所述容器具有至少部分地填充有根据本发明的用于所述用途的药物组合物的体积或内部空间。在另外的实施方案中，所述容器中的所述药物组合物的体积与所述容器的总体积的比率在0.4与0.7之间。如本文所理解的，所述容器的总体积是指由容器的

内部尺寸形成的内部总体积。所述容器中的药物组合物的体积是指填充体积,即容纳在所述容器中的药物组合物的体积。例如,在包含总体积为3.0ml的容器的试剂盒中,优选所述容器容纳2.0ml的根据本发明的药物组合物。在此,所述容器中的药物组合物的体积与所述容器的总体积的比率约为0.7。

[0084] 根据这些实施方案提供的此类试剂盒可以改善根据本发明的第一方面所述的药物组合物的储存和可分配性(即,分配的容易性和一致性)。

[0085] 在第三方面,本发明提及了一种治疗或预防青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的方法,所述方法包括向受试者的眼睛、优选向患有青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状的人给予包含他氟前列素和半氟化烷烃的组合物,其中所述方法在治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状方面具有治疗有效性。

[0086] 在第四方面,本发明提供了一种药物组合物,其用于在青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的预防或疗法的方法中使用,其中所述组合物包含他氟前列素和半氟化烷烃,其中所述组合物在治疗或预防青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状方面具有治疗有效性。

[0087] 在第五方面,本发明涉及一种减少向人给予的用于治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的他氟前列素的每日总量的方法,所述方法包括向所述人的眼睛每日给予包含他氟前列素和半氟化烷烃、优选包含以0.0030% (w/v) 的浓度溶解于半氟化烷烃中的他氟前列素的组合物一次,其中所述方法将每一个日总剂量中他氟前列素的量减少了最多27%,并且与每只眼睛中单液滴的包含0.0015% (w/v) 他氟前列素的水溶液的每日给予相比,每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量在治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状方面至少具有一样的治疗有效性。

[0088] 在根据本发明的第五方面所述的方法的优选实施方案中,所述组合物的单液滴具有约11 $\mu$ l的液滴体积,并且所述0.0015% (w/v) 的他氟前列素水溶液的单液滴具有约30 $\mu$ l的液滴体积。

[0089] 在根据本发明的第五方面所述的方法的另外的优选实施方案中,与单液滴的0.0015% (w/v) 他氟前列素水溶液的每日给予相比,减少了他氟前列素的全身性暴露。

[0090] 在根据本发明的第五方面所述的方法的又一优选实施方案中,与单液滴的0.0015% (w/v) 他氟前列素水溶液的每日给予相比,减少了一种或多种不良作用。如本文所用的,术语“不良作用”根据一般含义意指药物引起的不希望有害作用,在这种特定情况下是由局部眼部给予他氟前列素引起的有害作用,诸如像视力模糊、灼痛和刺痛、视力下降、红眼、眼痛、头痛、咳嗽、眼睛或眼睑肿胀。

[0091] 在第六方面,本发明提供了一种减少向人给予的用于治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的他氟前列素的每日总量的方法,所述方法包括向患有青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的人的眼睛每日给予单液滴的包含溶解于F6H8中的他氟前列素的组合物一次,其中每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量为约0.30 $\mu$ g至约0.35 $\mu$ g,并且其中所述方法将每一个日总剂量中他氟前列素的量减少了最多约34%,并且其中与每只眼睛中单液滴的包含0.0015% (w/v) 他氟前列素的水溶液的每日一次给予相比,所述方法在治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状方面至少具有一样的治疗有效性。

[0092] 应当理解,以上结合根据本发明的第一方面所述的用于所述用途的药物组合物所详细描述的所有实施方案都可以应用于根据本发明的第三至第六方面所述的方法。

[0093] 附图说明

[0094] 图1显示了向测试动物的右眼 (OD) 给予包含F6H8中的0.0030% (w/v) 他氟前列素的组合物与向同一测试动物的左眼 (OS) 给予Taflotan<sup>®</sup>的头对头比较的结果,如下进一步所概述。所述图显示了以mmHg为单位的平均眼内压 (IOP) 随时间的发展。

[0095] 图2显示了向测试动物的右眼 (OD) 给予包含F6H8中的0.0030% (w/v) 他氟前列素的组合物与向同一测试动物的左眼 (OS) 给予Taflotan<sup>®</sup>的头对头比较的结果,如下进一步所概述。所述图显示了以mmHg为单位的平均眼内压 (IOP) 随时间而变的与基线相比的平均变化%。

[0096] 以下编号的条款的列表是

[0097] 由本发明包含的实施方案:

[0098] 1. 一种包含他氟前列素和半氟化烷烃的药物组合物,其用于治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压和/或与之相关的症状的方法中。

[0099] 2. 根据条款1所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述半氟化烷烃选自1-全氟己基辛烷或1-全氟丁基戊烷、优选1-全氟己基辛烷。

[0100] 3. 根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中每只眼睛中的所述他氟前列素目标剂量在约0.20 $\mu$ g至0.55 $\mu$ g的范围内,优选在约0.30 $\mu$ g至0.50 $\mu$ g的范围内,更优选在0.30 $\mu$ g至0.45 $\mu$ g的范围内。

[0101] 4. 根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述他氟前列素的浓度在约0.002%w/v至0.005%w/v的范围内。

[0102] 5. 根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中将所述他氟前列素溶解于所述半氟化烷烃中。

[0103] 6. 根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其进一步包含增溶剂。

[0104] 7. 根据条款6所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述增溶剂以如下浓度存在:约0.2%v/v至约1.5%v/v、优选约0.5%v/v至1.4%v/v、更优选约0.5%v/v至1%v/v。

[0105] 8根据任何前述条款所述的用于所述用途的药物组合物,其中向受试者的眼睛给予所述组合物。

[0106] 9. 根据条款8所述的用于所述用途的药物组合物,其中以每只眼睛中8 $\mu$ l至15 $\mu$ l、优选约10 $\mu$ l至12 $\mu$ l的剂量体积给予所述药物组合物。

[0107] 10. 根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中向所述受试者的眼睛每日给予所述组合物一次。

[0108] 11. 根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中以每只眼睛中11 $\mu$ l的剂量体积给予所述组合物。

[0109] 12. 根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中局部或通过结膜下注射向所述受试者的眼睛给予所述组合物。

[0110] 13. 根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述组合物

基本上不含水和/或防腐剂和/或表面活性剂,优选不含水和/或防腐剂和表面活性剂,更优选不含水和防腐剂和表面活性剂。

[0111] 14.根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述组合物包含约0.0030% (w/v) 至0.0045% (w/v) 他氟前列素。

[0112] 15.根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述组合物包含溶解于液体媒介物中的他氟前列素,所述液体媒介物包含a) 相对于所述组合物的总重量的至少99% (w/w) 的1-全氟丁基-戊烷 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F4H5)) 和/或1-全氟己基-辛烷 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)), 和b) 增溶剂、优选乙醇。

[0113] 16.根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述组合物基本上由溶解于液体媒介物中的他弗前列素组成,所述液体媒介物基本上由以下项组成: a) 相对于所述组合物的总重量的至少99% (w/w) 的1-全氟己基-辛烷 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)), 和b) 增溶剂、优选乙醇。

[0114] 17.一种药物组合物,其用于在青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状的预防或疗法的方法中使用,其中所述组合物包含他氟前列素和半氟化烷烃。

[0115] 18.根据条款17所述的用于所述用途的组合物,其中每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量在约0.20 $\mu\text{g}$ 至约0.55 $\mu\text{g}$ 的范围内,优选在约0.25 $\mu\text{g}$ 至0.35 $\mu\text{g}$ 的范围内,更优选在约0.30 $\mu\text{g}$ 至0.35 $\mu\text{g}$ 的范围内。

[0116] 19.根据条款17至18中任一项所述的用于所述用途的所述组合物,其中所述每只眼睛中的组合物目标剂量体积为约8 $\mu\text{l}$ 至约15 $\mu\text{l}$ ,优选约10 $\mu\text{l}$ 至12 $\mu\text{l}$ 。

[0117] 20.根据条款17至19中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中所述组合物进一步包含增溶剂、优选乙醇。

[0118] 21.根据条款20所述的用于所述用途的组合物,其中包含如下量的所述增溶剂:相对于所述组合物的总体积的至多1.5% (v/v)、优选相对于所述组合物的总体积的至多1.0% (v/v)。

[0119] 22.根据条款17至21中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中所述半氟化烷烃是选自1-全氟己基-辛烷和1-全氟丁基-戊烷中的一种、优选1-全氟己基-辛烷。

[0120] 23.根据条款17至22中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中每日给予所述组合物一次。

[0121] 24.根据条款17至23中任一项所述的用于所述用途的药物组合物,其中所述组合物基本上不含水和/或防腐剂和/或表面活性剂,优选不含水和/或防腐剂和表面活性剂,更优选不含水和防腐剂和表面活性剂。

[0122] 25.一种包含根据前述条款中任一项所述的用于所述用途的药物组合物的试剂盒,其中所述试剂盒包含用于容纳所述药物组合物的容器和用于给予所述组合物的液滴分配器。

[0123] 26.根据条款25所述的试剂盒,其中所述用于容纳所述药物组合物的容器和所述液滴分配器适于给予每液滴中约8 $\mu\text{l}$ 至15 $\mu\text{l}$ 体积的所述组合物,优选每液滴中10 $\mu\text{l}$ 至12 $\mu\text{l}$ 体积的所述组合物,更优选每液滴中11 $\mu\text{l}$ 体积的所述组合物。

[0124] 27.一种治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状的方法,所述方法包括向患有青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状的受试者的眼睛给予包含他

氟前列素和半氟化烷烃的组合物,其中优选将所述他氟前列素溶解于所述半氟化烷烃中,并且其中所述方法在治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状方面具有治疗有效性。

[0125] 28. 根据条款27所述的方法,其中每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量在约0.20 $\mu$ g至约0.55 $\mu$ g的范围内,优选在约0.30 $\mu$ g至0.50 $\mu$ g的范围内,更优选在约0.30 $\mu$ g至0.45 $\mu$ g的范围内。

[0126] 29. 根据条款27或28所述的方法,其中所述组合物包含浓度为约0.0020% (w/v) 至0.0050% (w/v)、优选约0.0030% (w/v) 至0.0045% (w/v)、更优选约0.0030% (w/v) 至约0.0040% (w/v) 的他氟前列素。

[0127] 30. 根据条款27至29中任一项所述的方法,其中所述每只眼睛中的组合物目标剂量体积为约10 $\mu$ l至约12 $\mu$ l、优选约11 $\mu$ l。

[0128] 31. 根据条款27至30中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含增溶剂、优选乙醇作为增溶剂。

[0129] 32. 根据条款31所述的方法,其中包含如下量的所述增溶剂:相对于所述组合物的总体积的至多1.5% (v/v)、优选相对于所述组合物的总体积的至多1% (v/v)。

[0130] 33. 根据条款27至32中任一项所述的方法,其中每只眼睛中以单剂量给予的所述他氟前列素为约0.30 $\mu$ g至0.35 $\mu$ g、优选0.33 $\mu$ g。

[0131] 34. 根据条款27至33中任一项所述的方法,其中所述半氟化烷烃是选自1-全氟己基-辛烷和1-全氟丁基-戊烷中的一种、优选1-全氟己基-辛烷。

[0132] 35. 根据条款27至34中任一项所述的方法,其中每日给予所述组合物一次。

[0133] 36. 根据前述条款中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含溶解于约99% (v/v) 的1-全氟己基-辛烷和约1% (v/v) 的乙醇的溶液中的他氟前列素。

[0134] 37. 根据前述条款中任一项所述的方法,其中所述药物组合物由溶解于至少约99% (v/v) 的1-全氟己基-辛烷和至多1% (v/v) 的乙醇的溶液中的他氟前列素组成。

[0135] 38. 根据前述条款中任一项所述的方法,其中所述每只眼睛中的组合物目标剂量体积为11 $\mu$ l。

[0136] 39. 一种减少向人给予的用于治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状的他氟前列素的每日总量的方法,所述方法包括向所述人的眼睛每日给予包含他氟前列素和半氟化烷烃的组合物一次,其中每只眼睛中以单剂量给予的他氟前列素的量为约0.30 $\mu$ g至0.40 $\mu$ g,并且其中所述方法将每一个日总剂量中他氟前列素的量减少了最多约34%,并且与每只眼睛中单液滴的0.0015% (w/v) 他氟前列素水溶液的每日给予相比,所述方法在治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状方面至少具有一样的治疗有效性。

[0137] 40. 根据条款39所述的减少向人给予的用于治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状的他氟前列素的每日总量的方法,其中单液滴的所述组合物的液滴体积为约11 $\mu$ l并且单液滴的所述0.0015% (w/v) 他氟前列素水溶液的液滴体积为约30 $\mu$ l。

[0138] 41. 根据条款39或40所述的减少向人给予的用于治疗青光眼、增加的眼内压、高眼压或与之相关的症状的他氟前列素的每日总量的方法,其中与所述单液滴的0.0015% (w/v) 他氟前列素水溶液的每日给予相比,减少了所述他氟前列素的全身性暴露。

[0139] 42. 根据条款25或26中任一项所述的试剂盒,其中所述容器和所述液滴分配器适

于给予单剂量的所述药物组合物或多倍剂量。

[0140] 43. 根据条款42所述的试剂盒,其中所述液滴分配器适于给予单剂量的所述药物组合物。

[0141] 44. 根据条款42或43中任一项所述的试剂盒,其中所述容器适于容纳多剂量的所述药物组合物。

[0142] 以下实施例用于说明本发明,但不应被理解为限制本发明的范围。

[0143] 实施例

[0144] 实施例1:

[0145] 进行以下所述的研究,以评估在血压正常的狗中反复给予局部眼部剂量的在1-全氟己基辛烷(F6H8)中的他氟前列素后的他氟前列素的药效学(眼内压,IOP),并评价他氟前列素在房水中的药代动力学。所述狗是适合于评价前列腺素类似物的眼部分布和药效学的物种;该模型还可以提供药代动力学定量数据。

[0146] 研究设置:

[0147] 基于总体健康状况、体重、眼科检查结果、对IOP刺激的反应以及以下标准,选择参与研究的动物:

[0148] -健康,眼表正常;

[0149] -在研究前至少一个月未进行侵入性眼部手术;特别是未进行涉及角膜或眼前节的手术;

[0150] -至少一个月未进行局部或全身性皮质类固醇治疗;

[0151] -先前局部眼部研究药物的洗脱与用于临床研究的典型洗脱期相称(至少一周)。

[0152] 研究设计:

[0153] 根据以下表1中总结的计划进行研究。经由微量移液管向角膜的中央部或上部给予局部眼部剂量(分别为11 $\mu$ l或30 $\mu$ l),并使其扩散在整个眼睛表面。给予剂量后,使眼睛自然闭合。每只动物被约束大约一分钟以防止揉擦眼睛。

[0154] 表1:

阶段/组	动物数量	局部眼部剂量方案		目标剂量水平( $\mu$ g/眼睛)		目标剂量体积( $\mu$ L/眼睛)	剂量频率
		OD	OS	OD	OS		
[0155] 1	8	他氟前列素 0.0030% (w/v) 在F6H8中	Taftolan 0.0015% (w/v)	0.33	0.45	11 (OD); 30 (OS)。	QD持续8 d

d 天

IOP 眼内压

[0156] OD 右眼

OS 左眼

QD 每日一次

[0157] 本文描述了在实施例1的测试中使用的包含含有1% (v/v) 乙醇的F6H8中的0.0030% (w/v) 他氟前列素的组合物的制备:将0.030mg他氟前列素(CAS号:209860-87-7,

来自Yonsung Fine Chemicals Co.)溶解于混合了1.3221g F6H8 (99.9%)的0.00791g乙醇中,以产生他氟前列素浓度为0.0030% (w/v)的溶液。

[0158] 在第1、2、3、6和7天,0 (紧接在剂量前)小时、剂量后2、4和6小时,以及在第8天,-1、0 (紧接在给予剂量前)小时、剂量后1、2、4、6、24和48小时,测量所有动物的眼内压。使用TonoVet每只眼睛采集三个读数。

[0159] 研究分析:

[0160] 如图1和图2所示,在包含乙醇(1% (v/v))和F6H8中的30mg/ml他氟前列素的组合物与**Taflotan**<sup>®</sup>的头对头比较中,给予目标剂量水平为每只眼睛0.33 $\mu$ g且目标剂量体积为每只眼睛11 $\mu$ l的他氟前列素于F6H8中的溶液显示IOP的降低,所述降低与滴注目标剂量水平为每只眼睛0.45 $\mu$ g且目标剂量体积为每只眼睛30 $\mu$ l的**Taflotan**<sup>®</sup>所实现的降低是可比较的。实验数据显示,通过使用根据本发明的组合物,即使使用较低目标剂量的活性成分,也可以实现与金标准**Taflotan**<sup>®</sup>可比较的IOP降低。通过使用根据本发明的药物组合物,例如可以将滴注到眼睛中的他氟前列素的量减少了最多约27%。此外,所述较低目标剂量可以以例如11 $\mu$ l的体积来给予,即以显著低于30 $\mu$ l的体积来给予,从而允许减少驱逐或全身性吸收的组合物量。

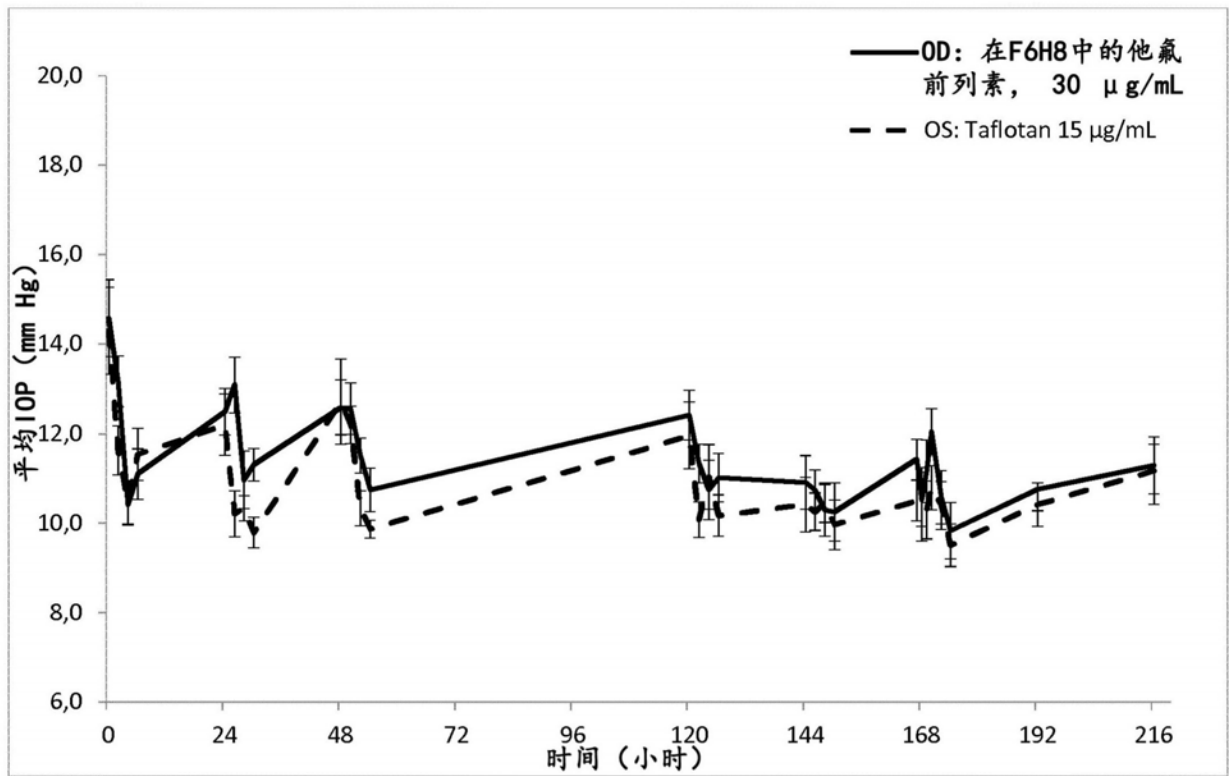


图1

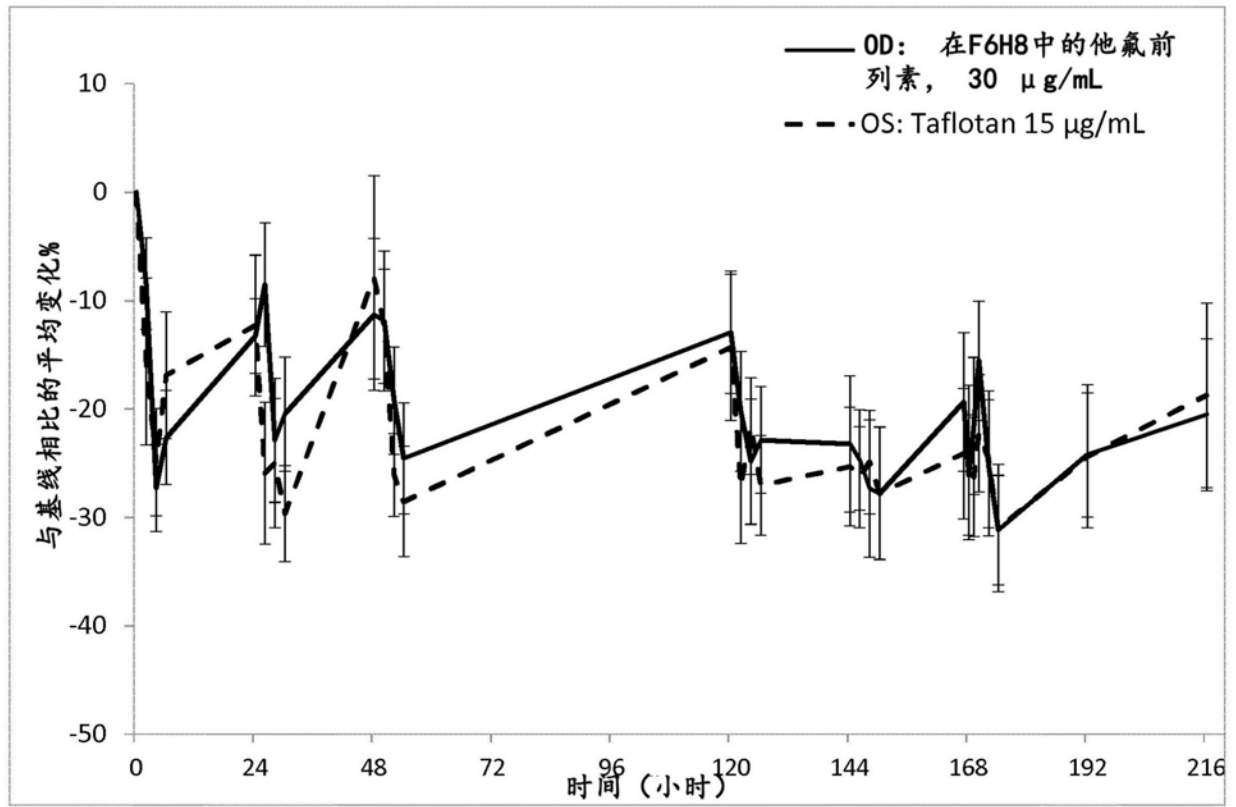


图2