



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103561748 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 05

(21) 申请号 201280027412. 3

A61P 27/10(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 04. 06

(30) 优先权数据

61/472, 875 2011. 04. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 12. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/060094 2012. 04. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/137987 EN 2012. 10. 11

(71) 申请人 苏坎波公司

地址 瑞士楚格

(72) 发明人 上野隆司

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 周齐宏 权陆军

(51) Int. Cl.

A61K 31/5575(2006. 01)

A61P 27/00(2006. 01)

权利要求书8页 说明书12页

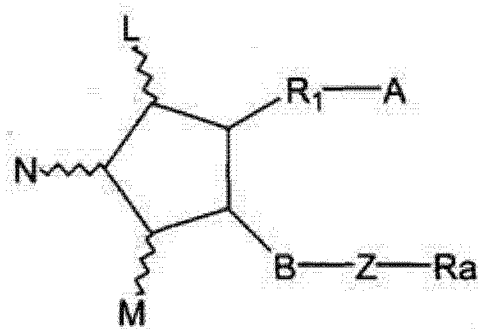
(54) 发明名称

治疗眼疲劳的方法

(57) 摘要

本发明涉及治疗眼疲劳, 调节功能障碍或眼痛的方法, 所述方法包括向哺乳动物受试者给予特定的前列腺素化合物。本发明还涉及用于治疗眼疲劳, 调节功能障碍或眼痛的包含特定的前列腺素化合物的组合物。

1. 用于治疗哺乳动物受试者的眼疲劳的药物组合物,所述治疗包括向需要其的所述受试者给予有效量的式(I)所示的脂肪酸衍生物:



其中 L, M 和 N 为氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基或氧代,其中 L 和 M 中的至少一个为非氢基团,且该五元环可具有至少一个双键;

A 为 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物;

B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z 为



其中 R_4 和 R_5 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基(低级)烷基,其中 R_4 和 R_5 不同时为羟基和低级烷氧基;

R_1 为饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基,其是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代,且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧,氮或硫取代;且

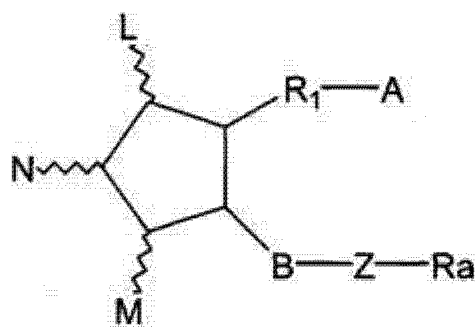
R_a 为饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基,其是未取代的或被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环氧基取代;低级烷氧基;低级烷酰氧基;环(低级)烷基;环(低级)烷基氧基;芳基;芳基氧基;杂环基;杂环氧基,且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧,氮或硫取代。

2. 权利要求 1 所述的药物组合物,其中治疗与所述眼疲劳相关或伴有所述眼疲劳的眼痛,眼睛分泌物或视力模糊。

3. 权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述眼疲劳为调节性眼疲劳。

4. 权利要求 1 所述的药物组合物,其中治疗与所述眼疲劳相关或伴有所述眼疲劳的老花眼,远视或散光。

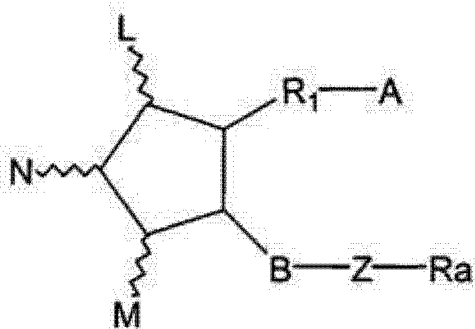
5. 用于治疗哺乳动物受试者的调节功能障碍的药物组合物,所述治疗包括向需要其的所述受试者给予有效量的式(I)所示的脂肪酸衍生物:



其中 L、M、N、A、B、Z、R₁ 和 Ra 如权利要求 1 中所述。

6. 权利要求 5 所述的药物组合物, 其中所述调节功能障碍为老花眼, 远视或散光。

7. 用于治疗哺乳动物受试者的眼痛的药物组合物, 所述治疗包括向需要其的所述受试者给予有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物:



其中 L、M、N、A、B、Z、R₁ 和 Ra 如权利要求 1 中所述。

8. 权利要求 1-7 中任一项所述的药物组合物, 其中 Z 为 C=O。

9. 权利要求 1-8 中任一项所述的药物组合物, 其中 B 为 -CH₂-CH₂-。

10. 权利要求 1-9 中任一项所述的药物组合物, 其中 L 为羟基或氧代, M 为氢或羟基, N 为氢, B 为 -CH₂-CH₂- 且 Z 为 C=O。

11. 权利要求 1-10 中任一项所述的药物组合物, 其中所述脂肪酸衍生物为异丙基乌诺前列酮。

12. 权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物, 其配制为用于局部给药的组合物。

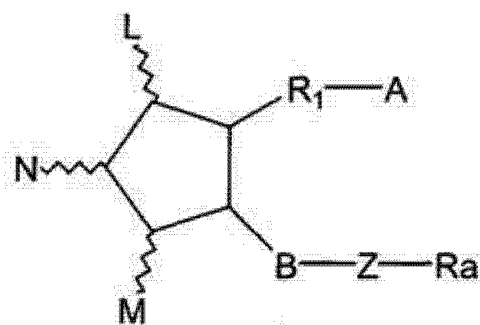
13. 权利要求 12 所述的药物组合物, 其中所述组合物为用于眼部局部给药的眼用组合物。

14. 权利要求 13 所述的药物组合物, 其中所述眼用组合物配制为滴眼剂。

15. 权利要求 14 所述的药物组合物, 其中所述滴眼剂配制为不含防腐剂的无菌单位剂型。

16. 权利要求 15 所述的药物组合物, 其中所述眼用组合物基本不含苯扎氯铵。

17. 式 (I) 所示的脂肪酸衍生物用于制备用于治疗哺乳动物受试者的眼疲劳的药物组合物的用途:

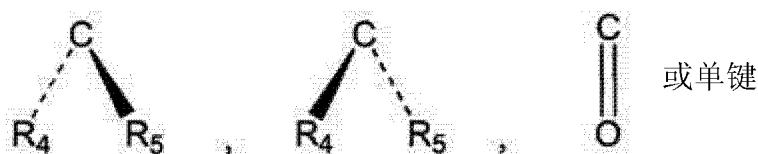


其中 L, M 和 N 为氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基、低级烷酰氧基或氧代，其中 L 和 M 中的至少一个为非氢基团，且该五元环可具有至少一个双键；

A 为 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物；

B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z 为



其中 R₄ 和 R₅ 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基（低级）烷基，其中 R₄ 和 R₅ 不同时为羟基和低级烷氧基；

R₁ 为饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基，其是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代，且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧，氮或硫取代；且

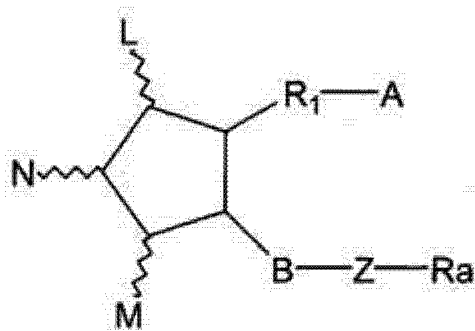
Ra 为饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基，其是未取代的或被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环（低级）烷基、环（低级）烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环氧基取代；低级烷氧基；低级烷酰氧基；环（低级）烷基；环（低级）烷基氧基；芳基；芳基氧基；杂环基；杂环氧基，且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧，氮或硫取代。

18. 权利要求 17 所述的用途，其中治疗与所述眼疲劳相关或伴有所述眼疲劳的眼痛，眼睛分泌物或视力模糊。

19. 权利要求 17 所述的用途，其中所述眼疲劳为调节性眼疲劳。

20. 权利要求 17 所述的用途，其中治疗与所述眼疲劳相关或伴有所述眼疲劳的老花眼，远视或散光。

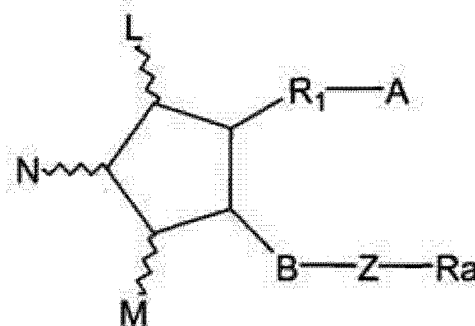
21. 式 (I) 所示的脂肪酸衍生物用于制备用于治疗哺乳动物受试者的调节功能障碍的药物组合物的用途：



其中 L、M、N、A、B、Z、R₁ 和 Ra 如权利要求 17 中所述。

22. 权利要求 21 所述的用途, 其中所述调节功能障碍为老花眼, 远视或散光。

23. 式 (I) 所示的脂肪酸衍生物用于制备用于治疗哺乳动物受试者的眼痛的药物组合物的用途:



其中 L、M、N、A、B、Z、R₁ 和 Ra 如权利要求 17 中所述。

24. 权利要求 17-23 中任一项所述的用途, 其中 Z 为 C=O。

25. 权利要求 17-24 中任一项所述的用途, 其中 B 为 -CH₂-CH₂-。

26. 权利要求 17-25 中任一项所述的用途, 其中 L 为羟基或氧代, M 为氢或羟基, N 为氢, B 为 -CH₂-CH₂- 且 Z 为 C=O。

27. 权利要求 17-26 中任一项所述的用途, 其中所述脂肪酸衍生物为异丙基乌诺前列酮。

28. 权利要求 17-26 中任一项所述的用途, 其中所述药物组合物配制为用于局部给药的组合物。

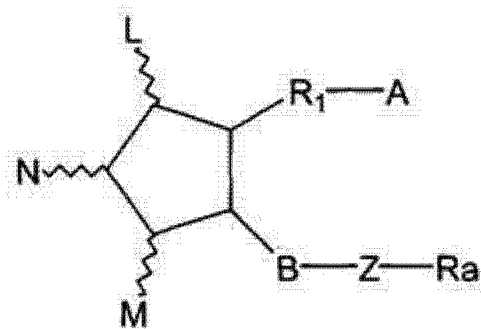
29. 权利要求 28 所述的用途, 其中所述组合物为用于眼部局部给药的眼用组合物。

30. 权利要求 29 所述的用途, 其中所述眼用组合物配制为滴眼剂。

31. 权利要求 30 所述的用途, 其中所述滴眼剂配制为不含防腐剂的无菌单位剂型。

32. 权利要求 31 所述的用途, 其中所述眼用组合物基本不含苯扎氯铵。

33. 有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物在治疗哺乳动物受试者的眼疲劳中的用途:



其中 L, M 和 N 为氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基、低级烷酰氧基或氧代，其中 L 和 M 中的至少一个为非氢基团，且该五元环可具有至少一个双键；

A 为 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物；

B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z 为



其中 R₄ 和 R₅ 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基（低级）烷基，其中 R₄ 和 R₅ 不同时为羟基和低级烷氧基；

R₁ 为饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基，其是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代，且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧，氮或硫取代；且

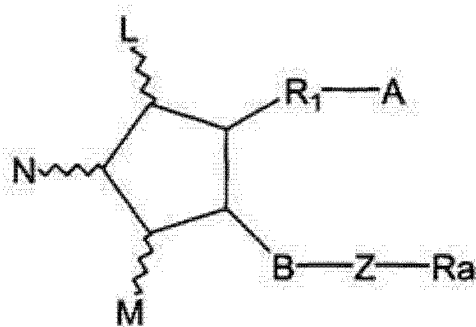
Ra 为饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基，其是未取代的或被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环（低级）烷基、环（低级）烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环氧基取代；低级烷氧基；低级烷酰氧基；环（低级）烷基；环（低级）烷基氧基；芳基；芳基氧基；杂环基；杂环氧基，且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧，氮或硫取代。

34. 权利要求 33 所述的用途，其中治疗与所述眼疲劳相关或伴有所述眼疲劳的眼痛，眼睛分泌物或视力模糊。

35. 权利要求 34 所述的用途，其中所述眼疲劳为调节性眼疲劳。

36. 权利要求 33 所述的用途，其中治疗与所述眼疲劳相关或伴有所述眼疲劳的老花眼，远视或散光。

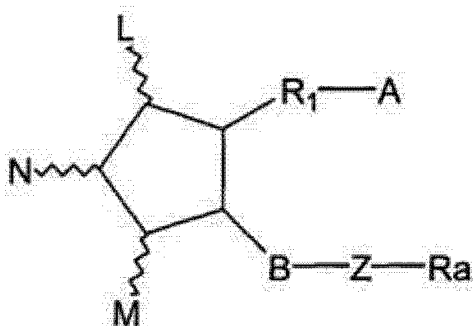
37. 有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物在治疗哺乳动物受试者的调节功能障碍中的用途；



其中 L、M、N、A、B、Z、R₁ 和 Ra 如权利要求 33 中所述。

38. 权利要求 37 所述的用途, 其中所述调节功能障碍为老花眼, 远视或散光。

39. 有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物在治疗哺乳动物受试者的眼痛中的用途:



其中 L、M、N、A、B、Z、R₁ 和 Ra 如权利要求 33 中所述。

40. 权利要求 33-39 中任一项所述的用途, 其中 Z 为 C=O。

41. 权利要求 33-40 中任一项所述的用途, 其中 B 为 -CH₂-CH₂-。

42. 权利要求 33-41 中任一项所述的用途, 其中 L 为羟基或氧代, M 为氢或羟基, N 为氢, B 为 -CH₂-CH₂- 且 Z 为 C=O。

43. 权利要求 33-42 中任一项所述的用途, 其中所述脂肪酸衍生物为异丙基乌诺前列酮。

44. 权利要求 33-43 中任一项所述的用途, 其中所述脂肪酸衍生物配制为用于局部给药的组合物。

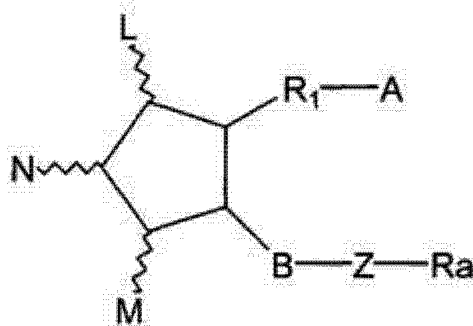
45. 权利要求 44 所述的用途, 其中所述组合物为用于眼部局部给药的眼用组合物。

46. 权利要求 45 所述的用途, 其中所述眼用组合物配制为滴眼剂。

47. 权利要求 46 所述的用途, 其中所述滴眼剂配制为不含防腐剂的无菌单位剂型。

48. 权利要求 47 所述的用途, 其中所述眼用组合物基本不含苯扎氯铵。

49. 治疗哺乳动物受试者的眼疲劳的方法, 其包括向需要其的所述受试者给予有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物:

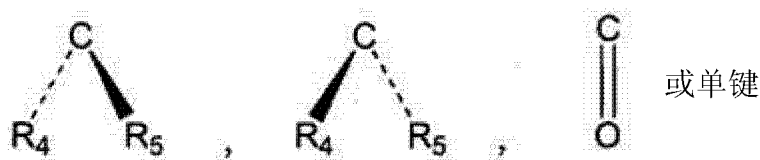


其中 L, M 和 N 为氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基（低级）烷基、低级烷酰氧基或氧代，其中 L 和 M 中的至少一个为非氢基团，且该五元环可具有至少一个双键；

A 为 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物；

B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z 为



其中 R_4 和 R_5 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基（低级）烷基，其中 R_4 和 R_5 不同时为羟基和低级烷氧基；

R_1 为饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基，其是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代，且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧，氮或硫取代；且

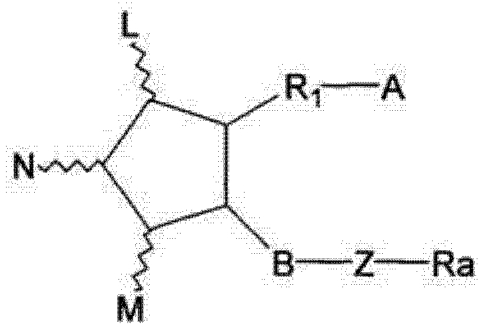
R_a 为饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基，其是未取代的或被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环（低级）烷基、环（低级）烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环氧基取代；低级烷氧基；低级烷酰氧基；环（低级）烷基；环（低级）烷基氧基；芳基；芳基氧基；杂环基；杂环氧基，且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧，氮或硫取代。

50. 权利要求 49 所述的方法，其中治疗与所述眼疲劳相关或伴有所述眼疲劳的眼痛，眼睛分泌物或视力模糊。

51. 权利要求 49 所述的方法，其中所述眼疲劳为调节性眼疲劳。

52. 权利要求 49 所述的方法，其中治疗与所述眼疲劳相关或伴有所述眼疲劳的老花眼，远视或散光。

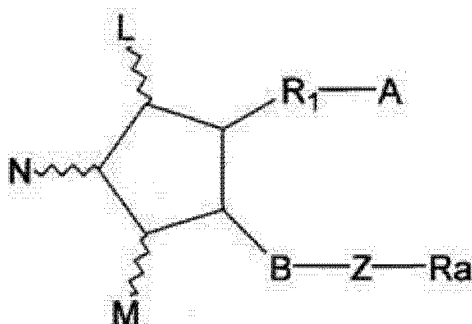
53. 治疗哺乳动物受试者的调节功能障碍的方法，其包括向需要其的所述受试者给予有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物：



其中 L、M、N、A、B、Z、R₁ 和 Ra 如权利要求 49 中所述。

54. 权利要求 53 所述的方法, 其中所述调节功能障碍为老花眼, 远视或散光。

55. 治疗哺乳动物受试者的眼痛的方法, 其包括向需要其的所述受试者给予有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物:



其中 L、M、N、A、B、Z、R₁ 和 Ra 如权利要求 49 中所述。

56. 权利要求 49-55 中任一项所述的方法, 其中 Z 为 C=O。

57. 权利要求 49-56 中任一项所述的方法, 其中 B 为 -CH₂-CH₂-。

58. 权利要求 49-57 中任一项所述的方法, 其中 L 为羟基或氧代, M 为氢或羟基, N 为氢, B 为 -CH₂-CH₂- 且 Z 为 C=O。

59. 权利要求 49-58 中任一项所述的方法, 其中所述脂肪酸衍生物为异丙基乌诺前列酮。

60. 权利要求 49-59 中任一项所述的方法, 其中所述脂肪酸衍生物配制为用于局部给药的组合物。

61. 权利要求 60 所述的方法, 其中所述组合物为用于眼部局部给药的眼用组合物。

62. 权利要求 61 所述的方法, 其中所述眼用组合物配制为滴眼剂。

63. 权利要求 62 所述的方法, 其中所述滴眼剂配制为不含防腐剂的无菌单位剂型。

64. 权利要求 63 所述的方法, 其中所述眼用组合物基本不含苯扎氯铵。

治疗眼疲劳的方法

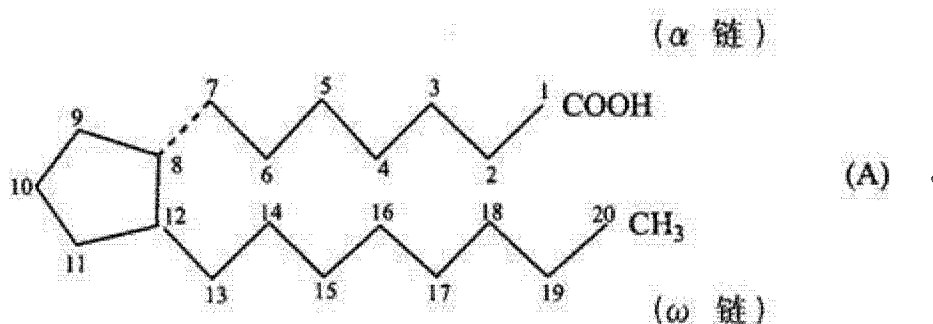
技术领域

[0001] 本发明涉及预防和治疗性治疗眼疲劳的方法。

背景技术

[0002] 眼疲劳的特征为眼虚弱或疲劳,常常伴有眼痛、红眼、头痛、视力减退或模糊以及间歇性复视(double vision)。这些症状在冗长乏味的视觉作业如阅读或计算机作业后出现。眼疲劳可能是由于单眼或双眼视力的屈光不正,调节误差或异常,包括近视(nearsightedness 或 shortsightedness),老花眼,远视和散光。常规治疗包括使用含有维生素 B1, B6 或 B12 的滴眼剂,但这并非令人满意的治疗。

[0003] 脂肪酸衍生物是有机羧酸类的成员,其包含于人或其它哺乳动物的组织或脏器中,并且显示出广泛的生理活性。自然界中发现的一些脂肪酸衍生物通常具有如式(A)所示的前列腺烷酸(prostanoic acid)骨架:



[0004] 另一方面,一些合成的前列腺素(PG)类似物具有修饰的骨架。按照五元环部分的结构,原始PGs分为PGAs、PGBs、PGCs、PGDs、PGEs、PGFs、PGGs、PGHs、PGIs和PGJs,并根据碳链部分不饱和键的数目和位置进一步分为以下三类:

下标 1:13, 14- 不饱和 -15-OH

下标 2:5, 6- 和 13, 14- 双不饱和 -15-OH

下标 3:5, 6-, 13, 14-, 和 17, 18- 三不饱和 -15-OH。

[0005] 此外,根据 9- 位羟基的构型,PGFs 分为 α 型(羟基为 α -构型)和 β 型(羟基为 β -构型)。

[0006] 已知 PGs 具有各种药理和生理活性,例如,血管舒张、诱导炎症、血小板聚集、刺激子宫肌肉、刺激肠道肌肉、抗溃疡作用等。

[0007] 已知 PGs 作为药物用于眼科领域,例如,用于降低眼内压或治疗青光眼。例如, (+)-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5- 二羟基 -2-[(3R)-3- 羟基 -5- 苯基戊基]环戊基]-5- 庚烯酸异丙酯(通用名:拉坦前列素), (5Z)-7-((1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5- 二羟基 -2-[(1E, 3R)-3- 羟基 -4-[3-(三氟甲基)苯氧基]丁-1-烯基]环戊基)庚-5- 烯酸异丙酯(通用名:曲伏前列素), (5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5- 二羟基 -2-[(1E, 3S)-3- 羟基 -5- 苯基戊-1-烯-1-基]环戊基]-N- 乙基庚-5- 烯酰胺(通用名:比马前列素)

和 (5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3, 3-二氟-4-苯氧基-1-丁烯基]-3, 5-二羟基环戊基]-5-庚烯酸 1-甲基乙酯 (通用名: 他氟前列素) 已分别以 Xalatan®, Travatan®, Lumigan® 和 tapros® 的名称市售作为治疗青光眼和 / 或高眼压症的眼用溶液。

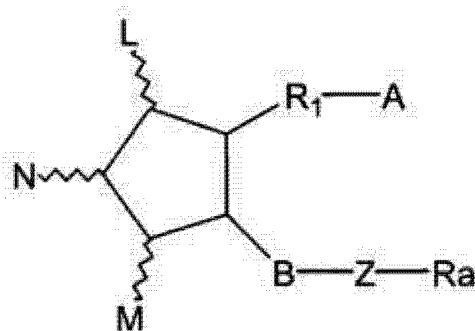
[0008] 在前列腺烷酸骨架的 15 位具有氧代基团 (15-酮型) 以及 13 和 14 位间为单键并且在 15 位具有氧代基团 (13, 14-二氢-15-酮型) 的前列酮类 (prostones) 为脂肪酸衍生物, 其被认为是在原始 PGs 的代谢期间由酶促作用天然产生的物质并且具有某些治疗作用。在 USP Nos. 5, 073, 569、5, 534, 547、5, 225, 439、5, 166, 174、5, 428, 062、5, 380, 709、5, 886, 034、6, 265, 440、5, 106, 869、5, 221, 763、5, 591, 887、5, 770, 759 和 5, 739, 161 中已经公开了前列酮类, 这些参考文献的内容在此通过引用并入。

[0009] 前列酮类也已知可用于眼科领域, 例如, 用于降低眼内压和治疗青光眼 (USPs 5, 001, 153、5, 151, 444、5, 166, 178、5, 194, 429 和 5, 236, 907)、用于治疗白内障 (USPs 5, 212, 324 和 5, 686, 487)、用于增加脉络膜血流 (USP 5, 221, 690)、用于治疗视神经障碍 (USP 5, 773, 471), 这些参考文献的内容在此通过引用并入。包含 (+)-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]庚-5-烯酸异丙酯 (通用名: 异丙基乌诺前列酮) 的眼用溶液已经以 Rescula® 的名称市售作为用于治疗青光眼和高眼压症的药品。

[0010] 然而仍然不知道脂肪酸衍生物是如何作用于眼疲劳的。

发明内容

[0011] 一方面, 本发明提供治疗哺乳动物受试者的眼疲劳的方法, 其包括向需要其的所述受试者给予有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物:

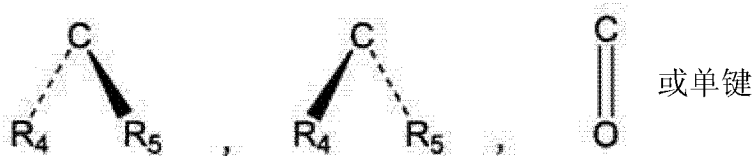


其中 L, M 和 N 为氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基 (低级) 烷基、低级烷酰氧基或氧代, 其中 L 和 M 中的至少一个为非氢基团, 且该五元环可具有至少一个双键;

A 为 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物;

B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z 为



其中 R_4 和 R_5 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基（低级）烷基，其中 R_4 和 R_5 不同时为羟基和低级烷氧基；

R_1 为饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基，其是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代，且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧，氮或硫取代；且

R_a 为饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基，其是未取代的或被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环（低级）烷基、环（低级）烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环氧基取代；低级烷氧基；低级烷酰氧基；环（低级）烷基；环（低级）烷基氧基；芳基；芳基氧基；杂环基；杂环氧基，且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧，氮或硫取代。

[0012] 另一方面，本发明提供治疗哺乳动物受试者的调节功能障碍的方法，其包括向需要其的所述受试者给予有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物，其中 L、M、N、A、B、Z、 R_1 和 R_a 如上所述。

[0013] 另一方面，本发明提供治疗哺乳动物受试者的眼痛的方法，其包括向需要其的所述受试者给予有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物，其中 L、M、N、A、B、Z、 R_1 和 R_a 如上所述。

[0014] 又一方面，本发明提供用于上述治疗的药物组合物，其包含有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物，其中 L、M、N、A、B、Z、 R_1 和 R_a 如上所述。

[0015] 再一方面，本发明提供有效量的式 (I) 所示的脂肪酸衍生物用于制备用于上述治疗的药物组合物的用途或在上述治疗中的用途，其中 L、M、N、A、B、Z、 R_1 和 R_a 如上所述。

[0016] 发明详述

本文使用的脂肪酸衍生物的命名法基于上述式 (A) 中所示的前列腺烷酸的编号系统。

[0017] 式 (A) 显示 C-20 脂肪酸衍生物的基本骨架，但本发明不限于具有相同数目碳原子的那些。在式 (A) 中，构成脂肪酸衍生物的基本骨架的碳原子的编号起始于羧酸（编号为 1）， α -链上的碳原子朝向五元环方向编号为 2 至 7，环上的那些为 8 至 12， ω -链上的那些为 13 至 20。当 α -链中碳原子的数目减少时，所述编号从 2 位开始按顺序缺失；当 α -链中碳原子的数目增加时，化合物命名为在 2 位具有独立取代基代替羧基 (C-1) 的取代化合物。类似地，当 ω -链中碳原子的数目减少时，所述编号从 20 位开始按顺序缺失；当 ω -链中碳原子的数目增加时，21 位或后边位的碳原子命名为 20 位的取代基。除非另有规定，化合物的立体化学与上述式 (A) 的立体化学相同。

[0018] 一般而言，PGD，PGE 和 PGF 各自代表在 9 和 / 或 11 位具有羟基的脂肪酸衍生物，但在本说明书中，它们也包括在 9 和 / 或 11 位具有除羟基外的取代基的那些。这样的化合物被称为 9-脱氧-9-取代的-脂肪酸衍生物或 11-脱氧-11-取代的-脂肪酸衍生物。氢取代羟基的脂肪酸衍生物类似地命名为 9-或 11-脱氧-脂肪酸衍生物。

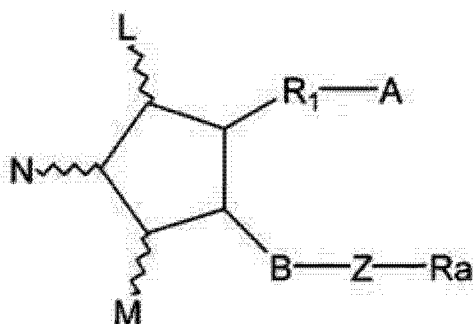
[0019] 如上所述，脂肪酸衍生物的命名是基于前列腺烷酸骨架。在化合物具有与原始 PG 类似的部分结构的情况下，可以使用缩写“PG”。因此， α -链延长两个碳原子，即 α -链中具有 9 个碳原子的脂肪酸衍生物命名为 2-脱羧基-2-(2-羧乙基)-PG 化合物。类似地， α -链中具有 11 个碳原子的脂肪酸衍生物命名为 2-脱羧基-2-(4-羧丁基)-PG 化合物。此外， ω -链延长两个碳原子，即 ω -链中具有 10 个碳原子的脂肪酸衍生物命名为 20-乙基-PG 化合物。然而，这些化合物也可以根据 IUPAC 命名法命名。

[0020] 上述脂肪酸衍生物的类似物(包括取代化合物)或衍生物的实例包括 α 链末端的羧基酯化的脂肪酸衍生物; α 链延长的脂肪酸衍生物,其生理学上可接受的盐,在 2 位和 3 位之间具有双键或在 5 位和 6 位之间具有三键的脂肪酸衍生物;在 3、5、6、16、17、18、19 和 / 或 20 位的碳原子上具有取代基的脂肪酸衍生物;以及在 9 和 / 或 11 位具有低级烷基或羟基(低级)烷基取代羟基的脂肪酸衍生物。

[0021] 根据本发明,3、17、18 和 / 或 19 位的碳原子上优选的取代基包括具有 1-4 个碳原子的烷基,特别是甲基和乙基。16 位碳原子上优选的取代基包括低级烷基如甲基和乙基、羟基、卤素原子如氯和氟、以及芳基氧基如三氟甲基苯氧基。17 位碳原子上优选的取代基包括低级烷基如甲基和乙基、羟基、卤素原子如氯和氟、以及芳基氧基如三氟甲基苯氧基。20 位碳原子上优选的取代基包括饱和或不饱和的低级烷基如 C_{1-4} 烷基、低级烷氧基如 C_{1-4} 烷氧基、以及低级烷氧基烷基如 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基。5 位碳原子上优选的取代基包括卤素原子如氯和氟。6 位碳原子上优选的取代基包括形成羰基的氧代基团。在 9 位和 11 位的碳原子上具有羟基、低级烷基或羟基(低级)烷基取代基的 PGs 的立体化学可以是 α , β 或其混合物。

[0022] 而且,上述类似物或衍生物可具有比原始 PGs 的 ω 链短的 ω 链并在缩短了了的 ω -链的末端具有如烷氧基,环烷基,环烷基氧基,苯氧基和苯基的取代基。

[0023] 本发明使用的脂肪酸衍生物由式(I)表示:



其中 L, M 和 N 为氢、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基或氧代,其中 L 和 M 中的至少一个为非氢基团,且该五元环可具有至少一个双键;

A 为 $-CH_3$ 、或 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ 或其官能衍生物;

B 为单键、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-CH_2-$ 或 $-CH_2-C \equiv C-$;

Z 为



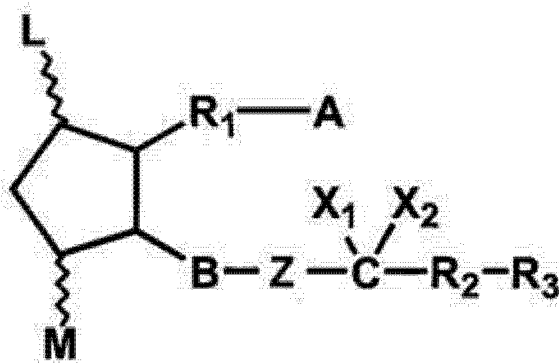
其中 R₄ 和 R₅ 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基(低级)烷基,其中 R₄ 和 R₅ 不同时为羟基和低级烷氧基;

R₁ 为饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基,其是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代,且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧,氮或硫取代;

且

R_a 为饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基, 其是未取代的或被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环氧基取代; 低级烷氧基; 低级烷酰氧基; 环(低级)烷基; 环(低级)烷基氧基; 芳基; 芳基氧基; 杂环基; 杂环氧基, 且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧, 氮或硫取代。

[0024] 本发明使用的优选化合物由式(II)表示:

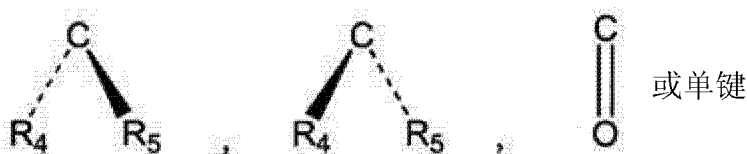


其中 L 和 M 为氢原子、羟基、卤素、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基或氧代, 其中 L 和 M 中的至少一个为非氢基团, 且该五元环可具有一个或多个双键;

A 为 -CH₃、或 -CH₂OH、-COCH₂OH、-COOH 或其官能衍生物;

B 为单键、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-C≡C-CH₂- 或 -CH₂-C≡C-;

Z 为



其中 R₄ 和 R₅ 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基(低级)烷基, 其中 R₄ 和 R₅ 不同时为羟基和低级烷氧基;

X₁ 和 X₂ 为氢、低级烷基或卤素;

R₁ 为饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基, 其是未取代的或被卤素、低级烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代, 且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧, 氮或硫取代;

R₂ 为单键或低级亚烷基; 且

R₃ 为低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环氧基, 且脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧, 氮或硫取代。

[0025] 在上式中, R₁ 和 R_a 定义中的术语“不饱和的”意图包括在主链和/或侧链的碳原子之间单独, 分别或连续存在的至少一个或多个双键和/或三键。根据通常的命名法, 两个连续位置之间的不饱和键通过指示这两个位置的较低数表示, 两个末端位置之间的不饱和键通过指示这两个位置来表示。

[0026] 术语“低级或中级脂族烃”是指具有 1 至 14 个碳原子(对于侧链,优选 1 至 3 个碳原子)且优选 1 至 10,特别是 1 至 8 个碳原子的直链或支链烃基。

[0027] 术语“卤素原子”包括氟、氯、溴和碘。

[0028] 除非另有规定,遍及整个说明书的术语“低级”意图包括具有 1 至 6 个碳原子的基团。

[0029] 术语“低级烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基并且包括,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0030] 术语“低级亚烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链二价饱和烃基并且包括,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚异丁基、亚叔丁基、亚戊基和亚己基。

[0031] 术语“低级烷氧基”是指低级烷基 -O- 基团,其中低级烷基如上定义。

[0032] 术语“羟基(低级)烷基”是指被至少一个羟基如羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基和 1-甲基-1-羟基乙基取代的如上定义的低级烷基。

[0033] 术语“低级烷酰氧基”是指由式 RCO-O- 表示的基团,其中 RCO- 为通过氧化如上定义的低级烷基形成的酰基,如乙酰基。

[0034] 术语“环(低级)烷基”是指通过环化如上定义但含有三个或更多个碳原子的低级烷基形成的环基,并且包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0035] 术语“环(低级)烷基氧基”是指环(低级)烷基 -O- 基团,其中环(低级)烷基如上定义。

[0036] 术语“芳基”可包括未取代或取代的芳烃环(优选单环基团),例如,苯基、甲苯基、二甲苯基。取代基的实例为卤素原子和卤代(低级)烷基,其中卤素原子和低级烷基如上定义。

[0037] 术语“芳基氧基”是指由式 ArO- 表示的基团,其中 Ar 为如上定义的芳基。

[0038] 术语“杂环基”可包括单-至三-环,优选单环杂环基,其是 5 至 14,优选 5 至 10 元环,具有任选取代的碳原子和 1 至 4,优选 1 至 3 个 1 或 2 种类型的选自氮原子,氧原子和硫原子的杂原子。所述杂环基的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋咱基(furazanyl)、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、2-吡咯啉基、吡咯烷基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶子基(piperidino)、哌嗪基、吗啉代、吡啶基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、喹啉基、咪唑基、吡啶基、菲啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、吩噻嗪基。这种情况下取代基的实例包括卤素以及卤素取代的低级烷基,其中卤素原子和低级烷基如上定义。

[0039] 术语“杂环氧基”是指由式 HcO- 表示的基团,其中 Hc 为如上定义的杂环基。

[0040] A 的术语“官能衍生物”包括盐(优选药学上可接受的盐)、醚、酯和酰胺类。

[0041] 适宜的“药学上可接受的盐”包括常规使用的无毒盐,例如与有机碱的盐如碱金属盐(如钠盐和钾盐),碱土金属盐(如钙盐和镁盐),铵盐;或与有机碱的盐,例如,胺盐(如甲胺盐、二甲胺盐、环己胺盐、苄胺盐、哌啶盐、乙二胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、三(羟基甲基氨基)乙烷盐、单甲基-单乙醇胺盐、普鲁卡因盐和咖啡因盐),碱性氨基酸盐(如精氨酸盐和赖氨酸盐),四烷基铵盐等。这些盐可通过常规方法,例如由相应的酸和碱或通过盐交换来制备。

[0042] 所述醚的实例包括烷基醚,例如,低级烷基醚如甲基醚、乙基醚、丙基醚、异丙基醚、丁基醚、异丁基醚、叔丁基醚、戊基醚和 1-环丙基乙基醚;以及中级或高级烷基醚如辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚和鲸蜡基醚;不饱和醚,如油烯基醚(oleyl ether)和亚麻基醚(linolenyl ether);低级链烯基醚,如乙烯基醚、烯丙基醚;低级炔基醚如乙炔基醚和丙炔基醚;羟基(低级)烷基醚,如羟乙基醚和羟基异丙基醚;低级烷氧基(低级)烷基醚,如甲氧基甲基醚和 1-甲氧基乙基醚;任选取代的芳基醚,如苯基醚、甲苯磺酰基醚、叔丁基苯基醚、水杨基醚、3,4-二甲氧基苯基醚和苯甲酰胺基苯基醚;和芳基(低级)烷基醚,如苄基醚、三苯甲基醚和二苯甲基醚。

[0043] 所述酯的实例包括脂族酯,例如低级烷基酯,如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯和 1-环丙基乙酯;低级链烯基酯,如乙烯基酯和烯丙基酯;低级炔基酯,如乙炔基酯和丙炔基酯;羟基(低级)烷基酯,如羟乙基酯;低级烷氧基(低级)烷基酯,如甲氧基甲酯和 1-甲氧基乙酯;以及任选取代的芳基酯,如苯酯、甲苯酯、叔丁基苯酯、水杨基酯、3,4-二甲氧基苯酯和苯甲酰胺基苯酯;和芳基(低级)烷基酯,如苄酯、三苯甲酯和二苯甲酯。

[0044] A 的酰胺是指由式 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 表示的基团,其中 R' 和 R'' 各自为氢、低级烷基、芳基、烷基-或芳基-磺酰基、低级链烯基和低级炔基,包括例如低级烷基酰胺,如甲基酰胺、乙基酰胺、二甲基酰胺和二乙基酰胺;芳基酰胺,如 N-某酰苯胺(anilide)和 N-某酰甲苯胺(toluidide);和烷基-或芳基-磺酰胺,如甲磺酰胺、乙磺酰胺和甲苯磺酰胺。

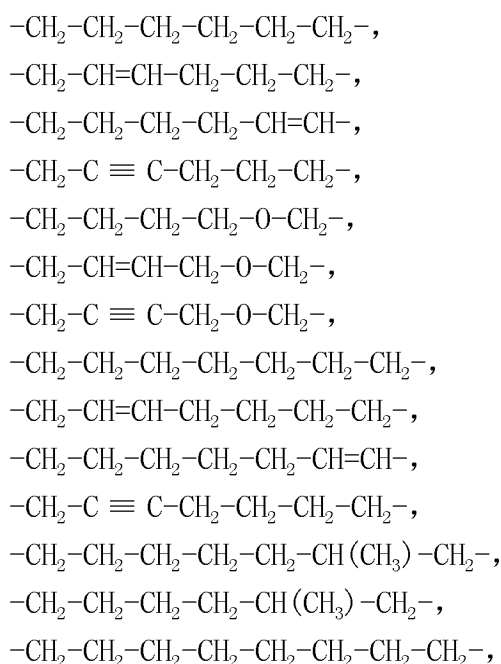
[0045] L 和 M 的优选实例包括氢、羟基和氧代,且尤其是 L 和 M 均为羟基,或 L 是氧代且 M 是氢或羟基。

[0046] A 的优选实例为 $-\text{COOH}$,其药学上可接受的盐,其酯或酰胺。

[0047] X_1 和 X_2 的优选实例均为卤素原子,且更优选氟原子,所谓的 16,16-二氟型。

[0048] 优选的 R_1 为含有 1-10 个碳原子,优选 6-10 个碳原子的烃残基。而且,脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧,氮或硫取代。

[0049] R_1 的实例包括,例如,下列基团:



$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 及
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。

[0050] 优选的 Ra 为含有 1-10 个碳原子, 更优选 1-8 个碳原子的烃。Ra 可具有含一个碳原子的一个或两个侧链。而且, 脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧, 氮或硫取代。

[0051] 本发明中脂肪酸衍生物的典型实例为 (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]庚-5-烯酸及其衍生物或类似物。本发明中脂肪酸衍生物的最优选实例为 (+)-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]庚-5-烯酸异丙酯 (以下, 异丙基乌诺前列酮)。

[0052] 上式 (I) 和 (II) 中所述环和所述 α -和 / 或 ω 链的构型可以与原始 PGs 的构型相同或不同。然而, 本发明也包括具有原始型构型的化合物和具有非原始型构型的化合物的混合物。

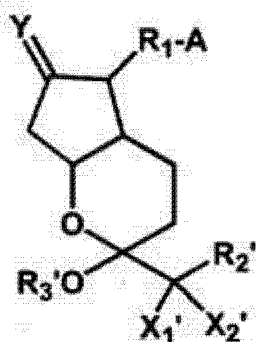
[0053] 在本发明中, 13 和 14 之间为二氢且 15 位为酮基 (=O) 的脂肪酸衍生物可通过在 11 位的羟基和 15 位的酮基之间形成半缩醛而处于酮基-半缩醛平衡。

[0054] 例如, 已经显示, 当 X_1 和 X_2 都为卤素原子, 尤其是氟原子时, 所述化合物含有互变异构体, 双环化合物。

[0055] 如果存在如上所述的这种互变异构体, 则这两种互变异构体的比例随该分子其余部分的结构而变化、或随存在的取代基的种类而变化。有时, 一种异构体与另一种异构体相比可以占优势存在。然而, 应该意识到本发明包括这两种异构体。

[0056] 而且, 本发明中使用的脂肪酸衍生物包括双环化合物及其类似物或衍生物。

[0057] 所述双环化合物由式 (III) 表示



其中, A 为 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物;

X_1' 和 X_2' 为氢、低级烷基或卤素;

Y 为



其中 R_4' 和 R_5' 为氢、羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基 (低级) 烷基, 其中 R_4' 和 R_5' 不同时为羟基和低级烷氧基;

R_1 为饱和或不饱和的二价低级或中级脂族烃残基,其是未取代的或被卤素、烷基、羟基、氧代、芳基或杂环基取代,且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧,氮或硫取代;且

R_2' 为饱和或不饱和的低级或中级脂族烃残基,其是未取代的或被卤素、氧代、羟基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷基氧基、芳基、芳基氧基、杂环基或杂环-氧基取代;低级烷氧基;低级烷酰氧基;环(低级)烷基;环(低级)烷基氧基;芳基;芳基氧基;杂环基;杂环氧基,且所述脂族烃中的至少一个碳原子任选被氧,氮或硫取代;

R_3' 为氢、低级烷基、环(低级)烷基、芳基或杂环基。

[0058] 此外,虽然可以用结构式或基于酮型的名称来表示用于本发明的化合物,而不管是否存在所述异构体,但应该注意到,这样的结构或名称并不是要排除所述半缩醛型的化合物。

[0059] 在本发明中,可以为了同样的目的而使用异构体中的任一种,如单独的互变异构体,其混合物;或旋光异构体,其混合物;外消旋混合物和其它立体异构体。

[0060] 可以按 USP Nos. 5,073,569、5,166,174、5,221,763、5,212,324、5,739,161 和 6,242,485 中公开的方法来制备用于本发明的某些化合物(这些所引用的参考文献通过引用结合到本文中)。

[0061] 根据本发明,哺乳动物受试者可通过本发明通过给予用于本发明的化合物来治疗。所述受试者可以是任何哺乳动物受试者包括人。所述化合物可全身或局部施用。通常,所述化合物可通过口服给药、静脉注射(包括滴注)、眼部局部给药(例如眼周(例如,眼筋膜下(subTenon's))、结膜下、眼内、玻璃体内、前房、视网膜下、脉络膜上腔及眼球后给药)等给药。

[0062] 剂量可根据动物的品种、年龄、体重、待治疗的症状、期望的治疗效果、给药途径、治疗期限等而变化。可通过每天全身给药 1-4 次或每天以 0.00001-500mg/kg,更优选每天 0.0001-100mg/kg 的量连续给药来达到令人满意的效果。

[0063] 所述化合物可优选配制在适宜以常规方式给药的药物组合物中。所述组合物可以是适宜口服给药,眼部局部给药,注射或滴注的那些,其也可以是外用药剂。

[0064] 本发明的组合可进一步含有生理学上可接受的添加剂。所述添加剂可包括与本发明化合物一起使用的成分,如赋形剂、稀释剂、填充剂、溶剂、润滑剂、辅助剂、粘合剂、崩解剂、包衣剂、包囊化剂(capsulating agent)、软膏基质、栓剂基质、气雾剂、乳化剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、张力剂、缓冲剂、安慰剂、防腐剂、抗氧化剂、矫味剂、调味剂、着色剂、功能材料如环糊精、和生物可降解的聚合物、稳定剂。所述添加剂是本领域公知的并且可从药剂学的一般参考书中所述的那些中选择。

[0065] 本发明组合物中上述定义的化合物的量可根据组合物的剂型而变化,通常可以为 0.000001-10.0%,更优选 0.00001-5.0%,最优选 0.0001-1%。

[0066] 用于口服给药的固体组合物的实例包括片剂、锭剂、舌下片、胶囊剂、丸剂、粉末、颗粒剂等。所述固体组合物可通过混合一种或多种活性成分与至少一种非活性稀释剂来制备。所述组合物可进一步含有非活性稀释剂以外的添加剂,例如,润滑剂,崩解剂和稳定剂。如果必要,片剂和丸剂可以用肠溶或胃肠溶薄膜包衣。

[0067] 它们可以覆盖有两层或更多层。它们也可以吸附于缓释材料,或微囊化。另外,所

述组合物可借助于易降解的材料如明胶来装入胶囊。它们可进一步溶于合适的溶剂如脂肪酸或其单,双或三甘油酯来形成软胶囊。舌下片可在需要速效性时使用。

[0068] 用于口服给药的液体组合物的实例包括乳剂、溶液、混悬剂、糖浆和酞剂等。所述组合物可进一步含有常规使用的非活性稀释剂例如纯净水或乙醇。所述组合物可含有非活性稀释剂以外的添加剂如辅助剂例如润湿剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、香料和防腐剂。

[0069] 本发明的组合物可以是喷雾组合物的形式,其含有一种或多种活性成分并且可根据已知方法制备。

[0070] 用于肠胃外给药的本发明的可注射组合物的实例包括无菌水性或非水性溶液,混悬剂和乳剂。

[0071] 用于水性溶液或混悬剂的稀释剂可包括,例如,注射用蒸馏水、生理盐水和林格氏溶液。

[0072] 用于溶液和混悬剂的非水性稀释剂可包括,例如,丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油、醇类如乙醇和聚山梨醇酯。所述组合物可进一步包含添加剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂等。它们可通过经由例如细菌截留过滤器过滤,与灭菌剂混合,或借助于气体或放射性同位素辐射灭菌来灭菌。

[0073] 所述可注射组合物也可以以使用前溶于注射用灭菌溶剂的灭菌粉末组合物的形式提供。

[0074] 本发明化合物还可配制为眼用组合物如滴眼剂和眼药膏。形式可包括在眼科领域中使用的用于眼部局部给药的所有眼用制剂。

[0075] 通过将活性成分溶于无菌水溶液如盐水和缓冲液中来制备滴眼剂。滴眼剂可以以使用前溶解的粉末组合物的形式提供,或通过与在使用前溶解的粉末组合物结合来提供。眼药膏可通过将活性成分混合在软膏基质中来制备。所述制剂根据常规方法制备。

[0076] 渗透压调节剂包括氯化钠、氯化钾、氯化钙、碳酸氢钠、碳酸钠、硫酸镁、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钾、硼酸、硼砂、氢氧化钠、盐酸、甘露醇、异山梨醇、丙二醇、葡萄糖和甘油,但不限于此,只要其通常用于眼科领域。

[0077] 而且,通常用于眼科领域的添加剂可根据需要添加到本发明的组合物中。这样的添加剂包括,例如,缓冲剂(例如,硼酸、磷酸一氢钠、磷酸二氢钠等),防腐剂(例如,苯扎氯铵、苄索氯铵、氯丁醇等),增稠剂(例如,糖如乳糖、甘露醇、麦芽糖等;例如,透明质酸或其盐如透明质酸钠、透明质酸钾等;例如,粘多糖如硫酸软骨素等;例如,聚丙烯酸钠、羧乙烯基聚合物、交联聚丙烯酸盐等),所有这些通过引用包含于本文。

[0078] 在制备眼药膏形式的本发明组合物时,除了上述添加剂,所述组合物可含有通常使用的眼药膏基质。这样的眼药膏基质包括但不限于,油基如凡士林、液体石蜡、聚乙烯、selen 50、液体石蜡和聚乙烯的复合基质(plastibase)、聚乙二醇或其组合;用表面活性剂等乳化的含有油相和水相的乳剂基质;以及水溶性基质如羟丙基甲基纤维素、羧丙基甲基纤维素、聚乙二醇等。

[0079] 根据本发明,优选的实施方案包括基本不含苯扎氯铵的眼用组合物。本文所用的短语“基本不含苯扎氯铵的眼用组合物”是指所述组合物不含苯扎氯铵,或所述组合物含有尽可能低的苯扎氯铵。在本发明中,所述眼用组合物可含有浓度低于0.01%,优选0.005%或更低,更优选0.003%或更低的苯扎氯铵。

[0080] 本发明滴眼剂可配制为不含防腐剂如苯扎氯铵的无菌单位剂型制剂（一天型或单一的单位剂型）。

[0081] 为了将活性化合物持续地提供至眼睛后部，所述眼用组合物进一步包括缓释形式如凝胶制剂、脂质体制剂、脂质微乳制剂、微球制剂、纳米球制剂和植入体制剂。

[0082] 用于本发明的滴眼剂的活性成分的浓度和给药量可根据要使用的化合物、受试者的种类（如动物或人）、年龄、重量、待治疗的症状、期望的治疗效果、给药方法、给药体积、治疗周期等而变化。因此，可根据需要选择适宜的浓度和给药量。以异丙基乌诺前列酮（其为本发明的一种形式）为例，可每天 1-10 次通常给予一个成年人含有 0.0001-1.0%，优选 0.001-0.5%，例如，0.001-0.15% 或 0.001-0.06% 的异丙基乌诺前列酮的制剂。

[0083] 用于本发明的某些眼用组合物可通过 US 公开号 2011/0275715 中公开的方法来制备（这些引用的参考文献在此通过引用并入）。

[0084] 根据本发明，本发明的脂肪酸衍生物可用于治疗眼疲劳。

[0085] 如本文所用，眼疲劳是指眼科病症，其症状例如眼疲劳、眼痛、视力模糊、红眼（充血）、间歇性复视、头痛、肩膀僵硬及出现恶心。这些症状可能在阅读、计算机作业、或其它涉及冗长乏味的视觉作业的密集活动后出现。

[0086] 由于眼疲劳的特征为眼虚弱或疲劳，常常伴有眼痛、红眼、头痛、视力减退或模糊以及间歇性复视，本发明进一步包括治疗与眼疲劳相关或伴有眼疲劳的一种或多种症状或病症。与眼疲劳相关或伴有眼疲劳的症状或病症的实例包括但不限于，眼痛、红眼、头痛、视力减退或模糊、间歇性复视、眼睛分泌物、调节功能障碍、对光明与黑暗的适应性受损、眼球运动障碍或眼周肌肉运动机能受损如睑痉挛及其任何组合。

[0087] 此外，根据本发明，本发明的脂肪酸衍生物可用于改进调节能力和治疗调节功能障碍。

[0088] 如本文所用，“调节”是指当其距离改变时，脊椎动物的眼睛改变光强度以在物体上维持清晰影像（聚焦）的过程。调节功能障碍的实例包括但不限于，近视（nearsightedness 或 shortsightedness）、老花眼、远视（即 farsightedness）、散光、睫状肌麻痹和调节痉挛。

[0089] 在一个实施方案中，本发明的脂肪酸衍生物可用于改进当距离改变时睫状肌在物体上聚焦的能力。

[0090] 在另一实施方案中，本发明的脂肪酸衍生物可用于治疗调节性眼疲劳。作为一种类型眼疲劳的“调节性眼疲劳”可由下列原因引起：屈光不正（例如近视（nearsightedness 或 shortsightedness）、远视（即 farsightedness）、散光、使用未根据某人视力调整的隐形眼镜或眼镜）或调节误差（例如，老花眼、睫状肌麻痹、调节痉挛）。

[0091] 已知患有帕金森疾病的患者具有眼疲劳和调节功能障碍，其包括或源自于睑痉挛、眨眼缺乏（paucity of blinking）、睁眼失用症（apraxia of lid opening）、转向减少（reduced vergence）、上视减少（reduced upgaze）、视力模糊、上视缺陷、辐辏不足（convergence insufficiency）。

[0092] 在本发明的另一方面，本发明的脂肪酸衍生物可用于治疗患有帕金森疾病的受试者的眼疲劳和调节功能障碍。可用本发明的脂肪酸衍生物治疗的患有帕金森疾病的受试者中所见的的眼疲劳和调节功能障碍可由帕金森疾病的病因学，或给予受试者的抗帕金森疾病

药物（例如多巴胺受体激动剂（例如卡麦角林），抗胆碱能药物（例如盐酸苯海索））；或二者引起。在患有帕金森疾病的受试者中所见的与眼疲劳相关或伴有眼疲劳的症状或病症的实例及调节功能障碍的实例与上述那些相同。

[0093] 在本发明的另一方面，本发明的脂肪酸衍生物可用于治疗眼痛。

[0094] 基于本发明提供的方法，技术人员可以理解制备可用于所述方法的药物组合物；上述化合物可用于制备用于所述方法的药物组合物；以及上述化合物用于治疗上述疾病。因此，根据本发明，还提供了用于治疗上述疾病的包含上述化合物的药物组合物；上述化合物用于制备用于治疗上述疾病的药物组合物的用途；以及上述化合物在治疗上述疾病中的用途等。

[0095] 本文所用的术语“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”包括预防和治疗性治疗，以及例如预防、治愈、缓解病症、减轻病症以及阻止病症进程等的任一控制手段。

[0096] 本发明的药物组合物可含有单一的活性成分或两种或更多种活性成分的组合，只要它们不与本发明的目的相反。在多种活性成分的组合方面，考虑到它们的治疗效果和安全性，可适当地增加或减少它们各自的含量。

[0097] 将参照以下实施例详细描述本发明，然而，其不是为了限制本发明的范围。

[0098] 实施例 1

视力模糊受试者接受包含 0.12% 异丙基乌诺前列酮的滴眼剂。单次给药滴眼剂后，眼睛分泌物和视力模糊得到改善。另一方面，单次给药安慰剂后，眼睛分泌物和视力模糊未得到改善。

[0099] 实施例 2

眼痛受试者接受包含 0.12% 异丙基乌诺前列酮的滴眼剂。单次给药滴眼剂后，眼痛得到改善。另一方面，单次给药安慰剂后，眼痛未得到改善。

[0100] 实施例 3

即使使用远视眼镜也难以在物体上聚焦的受试者一天两次接受包含 0.12% 异丙基乌诺前列酮的滴眼剂。所述受试者患有老花眼和散光。给药滴眼剂七天后，所述受试者相比给药前能够更容易且更快地在物体上聚焦，并且上述改善持续三周。

[0101] 结果表明，本发明化合物可用于改进调节功能。