

公告本**發明專利說明書**

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95106688

(2006.01)

※申請日期：95-2-27

※IPC 分類：A61K 3/5575, 9/00, 47/18,
A61P 27/06.

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

改良之比馬前列素(BIMATOPROST)眼用溶液

ENHANCED BIMATOPROST OPHTHALMIC SOLUTION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商歐樂根公司

ALLERGAN, INC.

代表人：(中文/英文)

馬丁 阿 福耶特

VOET, MARTIN A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州歐文鎮郵箱19534號杜邦道2525號

2525 DUPONT DRIVE, IRVINE, CA 92612, U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5人)

姓 名：(中文/英文)

1. 張志明
CHANG, CHIN-MING
2. 詹姆士 N 張
CHANG, JAMES N.
3. 希特 M 旭夫曼
SCHIFFMAN, RHETT M.
4. R 史考特 喬登
JORDAN, R. SCOTT
5. 張林瓊恩
CHANG-LIN, JOAN-EN

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年03月16日；11/083,261

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明揭示包括以重量計0.005%至0.02%之比馬前列素(bimatoprost)及100 ppm至250 ppm氯苄烷銨(benzalkonium chloride)之組合物，其中該組合物為經調配用於眼用投藥之水性液體。

本發明亦揭示用於治療青光眼或與其相關之眼壓過高之方法。

六、英文發明摘要：

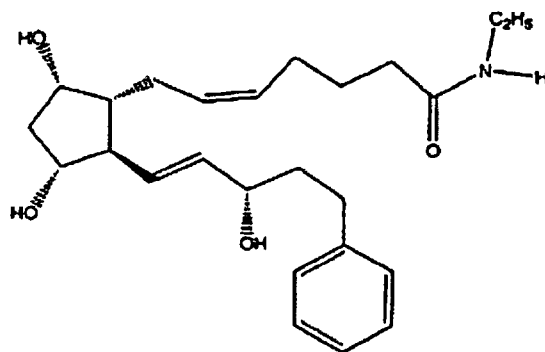
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



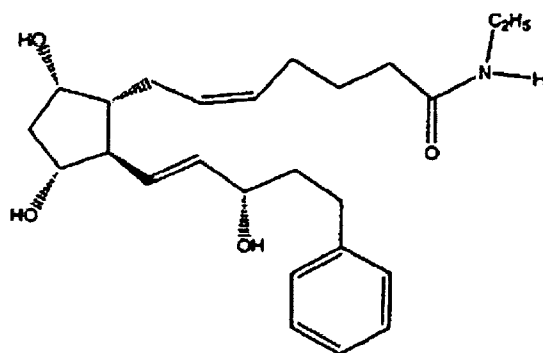
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包括比馬前列素之醫藥組合物。

【先前技術】

以下展示之比馬前列素為市售用於治療青光眼及眼壓過高之前列腺鹼胺(Prostamide)。



式 I

氯苄烷銨(benzalkonium chloride) (BAK)為用於多種商業眼用產品以在多次使用之產品中防止微生物污染之防腐劑。該等商業滴眼劑(比馬前列素, Allergan, Inc., Irvine, CA)含有0.03%比馬前列素及0.005% BAK。雖然當前未有其他前列腺鹼胺市售用於治療青光眼, 但可購得若干使用BAK作為防腐劑之前列腺素類似物。其包含拉坦前列腺素(latanoprost)(適利達(Xalatan))、曲伏前列腺素(travoprost)(舒壓坦(Travatan))及異丙烏諾前列酮(unoprostone isopropyl)(利視即樂(Rescula)), 其需要150-200 ppm之相當多的BAK來滿足於美國及歐洲之抗菌效力測試。

美國專利第6,596,765 B2號揭示包括0.005%或0.0005%拉坦前列腺素及0.02 mg/ml BAK之組合物。

美國專利第6,646,001 B2號揭示包括0.03%比馬前列素及0.01% BAK或"0.01%+5%過量"AK之組合物。

【發明內容】

本文揭示包括以重量計0.005%至0.02%比馬前列素及100 ppm至250 ppm氯苄烷銨之組合物，其中該組合物為經調配用於眼用投藥之水性液體。

本文亦揭示用於治療青光眼或與其相關之眼壓過高之方法。

將經調配用於眼用投藥之水性液體調配從而其可局部投與眼睛。雖然有時調配物考慮(例如，藥物穩定性)可能需要比最佳舒適度低，但舒適度應盡可能最大。

在某些組合物中，比馬前列素之濃度為0.01%至0.02%。在其他組合物中，比馬前列素之濃度為0.015%至0.02%。

在某些組合物中，BAK之濃度為150 ppm至200 ppm。在其他組合物中，BAK之濃度為150 ppm至250 ppm。

在眼藥組合物中，螯合劑可用來增強防腐劑效力。適當螯合劑為此項技術中已知者，且雖然不意欲限制，但乙二胺四乙酸鹽(EDTA)為有用之螯合劑。

在某些組合物中，EDTA之濃度為至少0.001%。在其他組合物中，EDTA之濃度為至少0.01%。在其他組合物中，EDTA之濃度為0.15%或更小。在其他組合物中，EDTA之濃度為0.1%或更小。在其他組合物中，EDTA之濃度為

0.05%或更小。

某些組合物包括 150 至 250 ppm BAK 及有效劑量之 EDTA。

如此項技術中已知，緩衝劑通常用於調節 pH 值至眼用之所要範圍。一般而言，6-8 附近之 pH 值為所要的，且在某些組合物中 7.4 之 pH 值為所要的。包含諸如磷酸鹽、硼酸鹽及硫酸鹽之無機酸鹽的多種緩衝劑為已知的。

另一通常用於眼藥組合物之賦形劑為黏度增強劑或增稠劑。增稠劑由於種種原因而使用，包括為方便投藥而改良調配物之形式至改良與眼之接觸來改良生物可用性。黏度增強劑可包括含有諸如單糖、多糖、環氧乙烷基團、羥基、羧酸或其他帶電荷官能基之親水基團之聚合物。雖然不意欲限制本發明之範疇，但有用黏度增強劑之一些實例為羧甲基纖維素鈉、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯酮、聚乙烯醇及聚乙二醇。

在眼用溶液中，張力劑通常用於調節調配物之組合物至所要等張範圍。張力劑為此項技術中所熟知且一些實例包含丙三醇、甘露醇、山梨醇、氯化鈉及其他電解質。

一組合物具有 7.4 之 pH 且基本上由 0.015% 比馬前列素、200 ppm 氯苄烷銨、0 至 0.03% EDTA、磷酸鹽緩衝劑、氯化鈉及水組成。

另一組合物具有 7.4 之 pH 且包括 0.02% 比馬前列素、200 ppm 氯苄烷銨、0 至 0.03% EDTA、磷酸鹽緩衝劑、氯化鈉及水。

另一組合物具有 7.4 之 pH 且由 0.01% 比馬前列素、200 ppm 氯苄烷銨、0 至 0.03% EDTA、磷酸鹽緩衝劑、氯化鈉及水組成。

製造及使用本發明之最好模式於下列實例中描述。給予該等實例僅提供如何製造及使用本發明之方向與導引，且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

一實施例包括 0.01% 比馬前列素、0.02% 氯苄烷銨、0.268% 磷酸氫二鈉七水合物、0.014% 檸檬酸單水合物、0.81% 氯化鈉及水，其中 pH 為 7.3。

另一實施例包括 0.015% 比馬前列素、0.02% 氯苄烷銨、0.268% 磷酸氫二鈉七水合物、0.014% 檸檬酸單水合物、0.81% 氯化鈉及水，其中 pH 為 7.3。

另一實施例包括 0.015% 比馬前列素、0.02% 氯苄烷銨、0.268% 磷酸氫二鈉七水合物、0.014% 檸檬酸單水合物、0.81% 氯化鈉、0.03% EDTA 及水，其中 pH 為 7.3。

另一實施例包括 0.02% 比馬前列素、0.02% 氯苄烷銨、0.268% 磷酸氫二鈉七水合物、0.014% 檸檬酸單水合物、0.81% 氯化鈉及水，其中 pH 為 7.3。

另一實施例基本上由 0.01% 比馬前列素、0.02% 氯苄烷銨、0.268% 磷酸氫二鈉七水合物、0.014% 檸檬酸單水合物、0.81% 氯化鈉及水組成，其中 pH 為 7.3。

另一實施例基本上由 0.015% 比馬前列素、0.02% 氯苄烷銨、0.268% 磷酸氫二鈉七水合物、0.014% 檸檬酸單水合物、0.81% 氯化鈉及水組成，其中 pH 為 7.3。

另一實施例基本上由0.015%比馬前列素、0.02%氯苄烷銨、0.268%磷酸氫二鈉七水合物、0.014%檸檬酸單水合物、0.81%氯化鈉、0.03% EDTA及水組成，其中pH為7.3。

另一實施例基本上由0.02%比馬前列素、0.02%氯苄烷銨、0.268%磷酸氫二鈉七水合物、0.014%檸檬酸單水合物、0.81%氯化鈉及水組成，其中pH為7.3。

另一實施例由0.01%比馬前列素、0.02%氯苄烷銨、0.268%磷酸氫二鈉七水合物、0.014%檸檬酸單水合物、0.81%氯化鈉及水組成，其中pH為7.3。

另一實施例由0.015%比馬前列素、0.02%氯苄烷銨、0.268%磷酸氫二鈉七水合物、0.014%檸檬酸單水合物、0.81%氯化鈉及水組成，其中pH為7.3。

另一實施例由0.015%比馬前列素、0.02%氯苄烷銨、0.268%磷酸氫二鈉七水合物、0.014%檸檬酸單水合物、0.81%氯化鈉、0.03% EDTA及水組成，其中pH為7.3。

另一實施例由0.02%比馬前列素、0.02%氯苄烷銨、0.268%磷酸氫二鈉七水合物、0.014%檸檬酸單水合物、0.81%氯化鈉及水組成，其中pH為7.3。

【實施方式】

實例 1

含有0.268%磷酸氫二鈉七水合物、0.014%檸檬酸、0.83%氯化鈉、具有以適量水調節至7.3之pH以及於下表1中列出之比馬前列素、BAK及EDTA之量的調配物由此項

技術中熟知之習知方法製備。

表 1

調配物
1. 0.03% 比馬前列素(50 ppm BAK)對照
2. 0.03% 比馬前列素-200 ppm BAK
3. 0.03% 比馬前列素-0.015% TPGS(無防腐劑)
4. 0.03% 比馬前列素-0.2% TPGS(無防腐劑)
5. 0.03% 比馬前列素-0.4% TPGS(無防腐劑)
6. 0.03% 比馬前列素-1.0% TPGS(無防腐劑)

實例 2

進行研究以在活體內測定氯苄烷銨(BAK)及d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽對眼睛吸收比馬前列素之效應。對於該活體內研究，給予十八隻雌兔兩側單獨28 ml滴眼劑並於給藥後60分鐘收集水性體液樣本(每調配物n=3隻動物有六隻眼)。保持兩隻兔(四隻眼)不處理以充當前劑量生物分析對照。自水性體液及活體外樣本萃取之比馬前列素及其母體羧酸由具有0.25-60 ng/ml之定量範圍的液相層析聯合質譜分析法(LC-MS/MS)分析。

由於比馬前列素在兔眼中大量代謝，所以其母體酸用作測定眼睛吸收比馬前列素之代用品。單獨給予6種不同比馬前列素調配物後兔水性體液中該酸之濃度概述於圖1及下表2中。

表 2

調配物	水性體液 ^a (ng/ml)
1. 0.03% 比馬前列素(50 ppm BAK)對照	51.0 ± 9.4
2. 0.03% 比馬前列素-200 ppm BAK	87.2 ± 19.0'
3. 0.03% 比馬前列素-0.015% TPGS(無防腐劑)	26.1 ± 3.3*
4. 0.03% 比馬前列素-0.2% TPGS(無防腐劑)	22.9 ± 3.2*
5. 0.03% 比馬前列素-0.4% TPGS(無防腐劑)	19.3 ± 5.6*
6. 0.03% 比馬前列素-1.0% TPGS(無防腐劑)	15.4 ± 3.3*

a 平均值±SD. 每調配物, N=3兔(6眼)。

* 與0.03%比馬前列素比較統計上之不同($p < 0.05$)。

含有0.015%、0.2%、0.4%及1.0% TPGS之測試調配物導致較低水性體液羧酸濃度，與比馬前列素比較分別為52%、59%、62%及72%。相反，含有200 ppm BAK之0.03%比馬前列素導致比比馬前列素(50 ppm BAK)高57%之水性體液AGN 191522濃度。

雖然不意欲以任何方式限制本發明之範疇，或受縛於理論，但與比馬前列素對照比較，含有TPGS之調配物導致比馬前列素滲透性降低。相反，具有較高BAK之調配物導致較高滲透性。

實例3

含有0.268%磷酸氫二鈉七水合物、0.014%檸檬酸、0.83%氯化鈉、具有以適量水調節至7.3之pH以及於下表3中列出之比馬前列素、BAK及EDTA之量的調配物由此項技術中熟知之習知方法製備。

表 3

調配物
A. 0.03% 比馬前列素(50 ppmBAK)對照
B. 0.015% 比馬前列素(50 ppm BAK)
C. 0.015% 比馬前列素(50 ppm BAK))0.03% EDTA
D. 0.015% 比馬前列素(200 ppm BAK)
E. 0.015% 比馬前列素(200 ppm BAK) 0.03% EDTA
F. 0.015% 比馬前列素(50 ppm BAK) 0.015% EDTA
G. 0.015% 比馬前列素(200 ppm BAK) 0.015% EDTA
H. 0.015% 比馬前列素(125 ppm BAK)
I 0.015% 比馬前列素(125 ppm BAK) 0.03% EDTA
J. 0.015% 比馬前列素(125 ppm BAK) 0.015% EDTA
K. 0.015% 比馬前列素(150 ppm BAK)
L. 0.015% 比馬前列素(150 ppm BAK)0.1% EDTA
M. 0.015% 比馬前列素
N. 0.03% 比馬前列素

實例 4

氯苄烷銨 (BAK)及 乙二胺四乙酸 (EDTA)對比馬前列素滲透性之效應跨越整個兔角膜上皮細胞層 (RCECL)之原生培養物。角膜上皮細胞自新西蘭懷特兔 (White)收集並培養於 Transwell™ 濾紙上直至融合 (5 天)。為輸送實驗，細胞首先於 37°C 下於輸送緩衝劑中平衡 1 小時。接著將含有 0.015% 或 0.03% 具有各種濃度之 BAK 及 EDTA 之比馬前列素之給藥溶液施於該 Transwell™ (2 培養物；每培養物 n=3-4) 之頂端隔離腔並於 37°C 時培養該等細胞。於給藥後 30、60、90 及 120 分鐘，自基底側腔室中取 200 μL 樣本用於頂端至基底側 (AB) 輸送。該等樣本由具有 1-600 ng/mL 定量範圍之液相層析聯合質譜分析法 (LC-MS/MS) 分析。

結果呈示於圖 2。



實例 5

一滴調配物J每日一次局部投予患青光眼之人的眼睛。數小時後，觀察到比對調配物A所觀察到之眼內壓下降更多且充血更少。只要治療繼續，就保持較低眼內壓。

【圖式簡單說明】

圖1為展示在若干調配物局部投藥後比馬前列素的母體酸之水性體液濃度之圖。

圖2為展示在若干不同調配物中比馬前列素之膜滲透性之圖。

十、申請專利範圍：

1. 一種組合物，其包括以重量計0.005%至0.02%之比馬前列素(bimatoprost)及150 ppm至250 ppm之氯苄烷銨(benzalkonium chloride, BAK)，其中該組合物為經調配用於眼用投藥之水性液體。
2. 如請求項1之組合物，其進一步包括有效劑量之EDTA。
3. 如請求項2之組合物，其具有7.4之pH值，其基本上由0.015%之比馬前列素、200 ppm之氯苄烷銨、0至0.03%之EDTA、磷酸鹽緩衝劑、氯化鈉及水組成。
4. 如請求項1之組合物，其中該比馬前列素之濃度為0.01%至0.02%。
5. 如請求項4之組合物，其中該比馬前列素之濃度為0.01%。
6. 如請求項5之組合物，其中該氯苄烷銨之濃度為150 ppm至200 ppm。
7. 如請求項6之組合物，其中該氯苄烷銨之濃度為200 ppm。
8. 如請求項5之組合物，其進一步包括有效劑量之EDTA。
9. 如請求項8之組合物，其具有7.4之pH值，其包括0.015%之比馬前列素、200 ppm之氯苄烷銨、0至0.03%之EDTA、磷酸鹽緩衝劑及氯化鈉。
10. 如請求項9之組合物，其具有7.4之pH值，其由0.01%之比馬前列素、200 ppm之氯苄烷銨、0至0.03%之EDTA、磷酸鹽緩衝劑、氯化鈉及水組成。

11. 一種組合物之用途，其係用於製備治療青光眼或眼壓過高之藥物，其中該組合物包括以重量計0.005%至0.02%之比馬前列素及150 ppm至250 ppm之氯苄烷銨(BAK)。
12. 如請求項2之組合物，其包括0.02%之氯苄烷銨(BAK)。
13. 如請求項12之組合物，其包括0.01%之比馬前列素。
14. 如請求項13之組合物，其包括0.01%至0.05%之EDTA。
15. 如請求項2之組合物，其包括150至250 ppm之氯苄烷銨(BAK)。
16. 如請求項4之組合物，其包含0.01%之比馬前列素、0.02%之氯苄烷銨、0.268%之磷酸氫二納七水合物、0.014%之檸檬酸單水合物、0.81%之氯化鈉及水，其中pH調整至7.3。

十一、圖式：

公告本

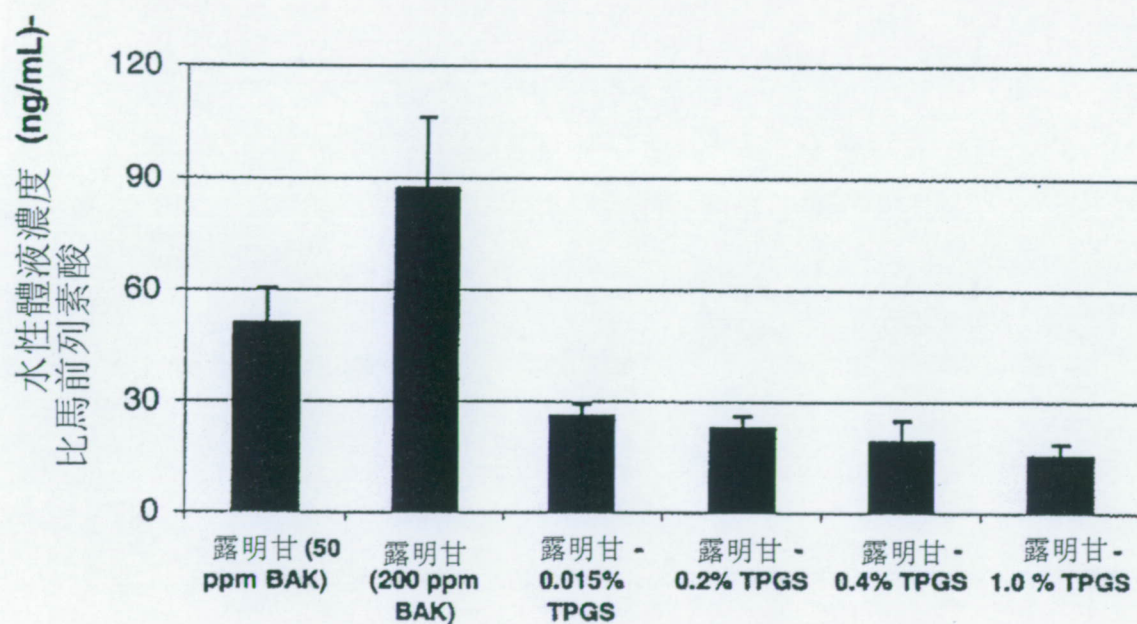


圖 1

公告本

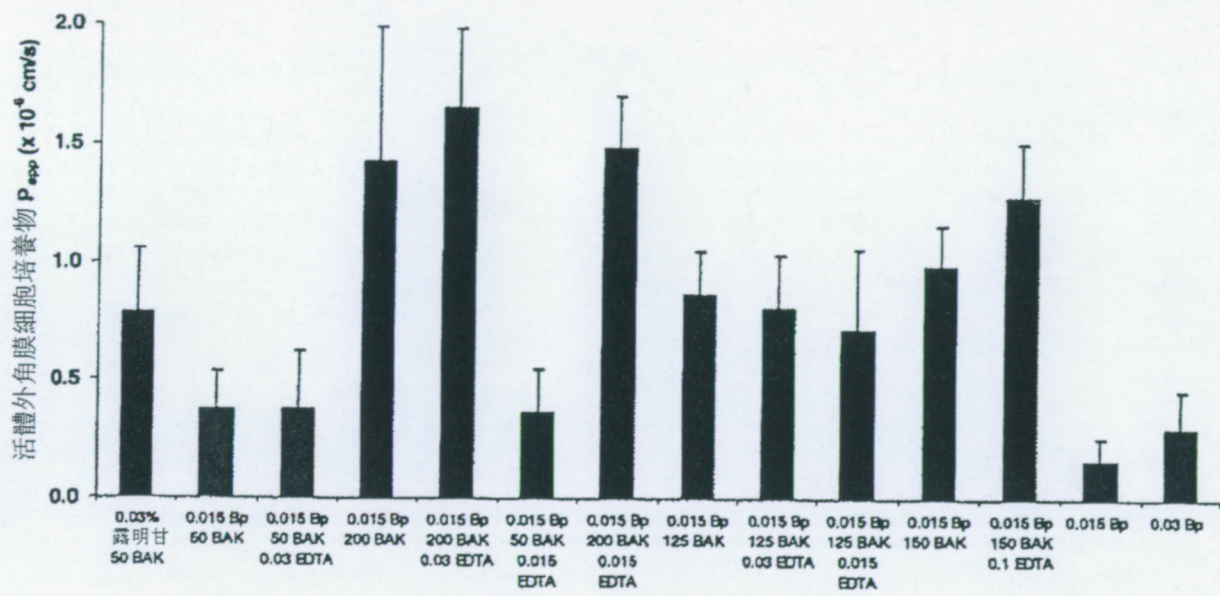


圖2