



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201143773 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099145385

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/5575(2006.01)*

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/22 美國

61/288,936

2010/07/06 美國

61/361,749

(71)申請人：歐樂根公司 (美國) ALLERGAN, INC. (US)

美國

(72)發明人：普賈拉 契坦 PUJARA, CHETAN (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

用於降低眼內壓之組合物及方法

COMPOSITIONS & METHODS FOR LOWERING INTRAOCULAR PRESSURE

(57)摘要

本發明揭示一種用於降低眼睛之眼內壓(IOP)之組合物，其包括 IOP 降低劑比瑪前列腺素(bimatoprost)、溴莫尼定(brimonidine)、及提目洛(timolol)之組合。本發明另外揭示降低個體眼睛之 IOP 之方法。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201143773 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099145385

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/5575(2006.01)*

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P27/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/22 美國

61/288,936

2010/07/06 美國

61/361,749

(71)申請人：歐樂根公司 (美國) ALLERGAN, INC. (US)

美國

(72)發明人：普賈拉 契坦 PUJARA, CHETAN (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

用於降低眼內壓之組合物及方法

COMPOSITIONS & METHODS FOR LOWERING INTRAOCULAR PRESSURE

(57)摘要

本發明揭示一種用於降低眼睛之眼內壓(IOP)之組合物，其包括 IOP 降低劑比瑪前列腺素(bimatoprost)、溴莫尼定(brimonidine)、及提目洛(timolol)之組合。本發明另外揭示降低個體眼睛之 IOP 之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種降低眼內壓之組合物及方法。本文揭示之組合物及方法包括比瑪前列腺素(bimatoprost)、溴莫尼定(brimonidine)、及提目洛(timolol)及其組合，且特別適用於需要最完善的醫學治療以降低眼內壓及治療青光眼之病患。

本申請案主張2009年12月22日申請之美國臨時專利申請案第61/288,936號及2010年7月6日申請之美國臨時專利申請案第61/361,749號之優先權，該等案件之全部內容以引用之方式併入本文中。

【先前技術】

多種眼睛障礙或失調症會導致眼內壓(IOP)升高。例如，外科手術後及雷射小梁切除手術後、高眼內壓症發作及青光眼均可導致IOP升高。

在病因學之基礎上，已將青光眼分類為原發性或繼發性。原發性青光眼(亦稱為先天性青光眼)可於不存在其他眼睛疾病下發生。原發性青光眼之根本原因未知。然而，已知在原發性青光眼中觀察得之升高之IOP係由於眼睛之眼房液外流障礙。在慢性開角型原發性青光眼中，前房及其解剖結構表現正常，但眼房液之排出受阻。在急性或慢性閉角型原發性青光眼中，前房變淺，濾角變狹窄，且虹膜可在舒萊姆氏管(canal of schlemm)之入口處堵塞小梁組織網。瞳孔之放大亦可將虹膜根部相對於該角向前推進，

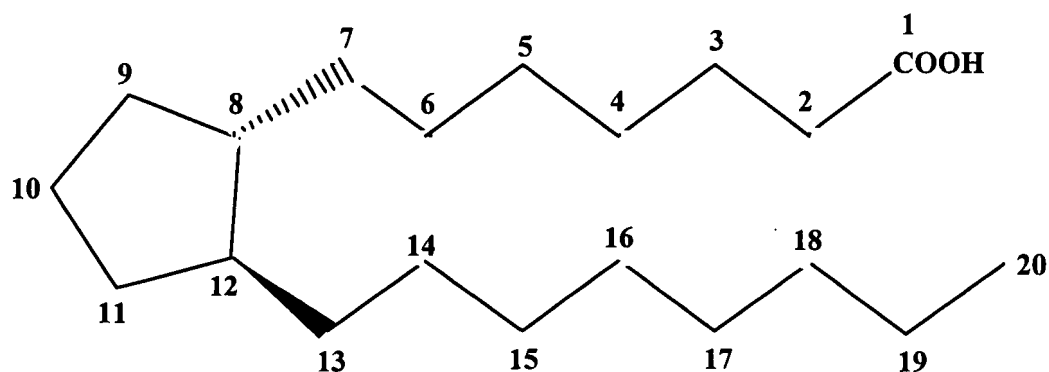
導致瞳孔阻滯而促成急性發作。此外，具有狹窄前房角之眼睛易於患各種嚴重度之急性閉角型青光眼疾病。

繼發性青光眼係由另一種預先存在之眼睛疾病(例如(非限制性)葡萄膜炎、眼內瘤、增大之白內障、視網膜中央靜脈阻塞、眼外傷、手術過程及眼內出血)引起。因此，任何對眼房液自後房進入前房並隨後進入舒萊姆氏管之向外流動之干擾，可導致繼發性青光眼。

就所有類型的青光眼而言，40歲以上人群中，約2%出現該眼睛疾病。不幸地，青光眼可在發展為快速失明以前，無臨床症狀達數年。

在未指示外科手術之情況下，局部 β -腎上腺素受體拮抗劑係傳統治療青光眼之選擇藥物。亦已報導某些類二十烷酸及其衍生物具有降眼內壓活性，且被推薦用於青光眼治療。類二十烷酸及其衍生物包括多種生物學上重要之化合物，例如前列腺素及其衍生物。儘管早期將前列腺素視為強力升眼壓劑，但累積的證據顯示某些前列腺素係理想地適用於長期醫學治療青光眼之高效降眼壓劑。

可將前列腺素描述為具有以下結構式之前列腺烷酸之衍生物：



尤其有效之降壓前列腺素包括 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、 $\text{PGE}_{2\alpha}$ 、及此等化合物之某些脂溶性酯，例如 C_1 至 C_5 烷基酯，如 1-異丙酯。許多需要降低眼內壓之病患使用固定組合療法，例如 COMBIGAN® 及 GANFORT®。然而，對於某些病患而言，組合療法並不足以降低眼內壓，且需要三重組合療法。預期該組合效果在不受 2 重 IOP 降低劑良好控制之罹患慢性開角型青光眼或高眼內壓症之病患中，可能造成 IOP 進一步降低。

【發明內容】

本文揭示之實施例係關於用於具有升高之眼內壓 (IOP) 之病患的增強型醫學療法，其使用 IOP 降低劑之組合。特定而言，本文揭示之實施例含有供具有升高之 IOP 之病患用的 IOP 降低劑之三重組合，其提供優越療效，同時能保持安全性及耐受性。在某些實施例中，該病患或個體係人類。

比瑪前列腺素係強力降眼壓劑 (Cantor, 2001; Sherwood 等人, 2001)。其係結構上與前列腺素 $\text{F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$) 相關之合成前列腺素醯胺，其選擇性模擬被稱為前列腺素醯胺之生物合成物質之效應。

比瑪前列腺素藉由增加經由小梁組織網之眼房液外流，並增加葡萄膜鞏膜外流，來降低人類之 IOP (Brubaker 等人, 2001)。酒石酸溴莫尼定 (brimonidine tartrate) 係 α -2 腎上腺素激導性受體激動劑，其對於 α -2 腎上腺素受體之選擇性比 α -1 腎上腺素受體高 1000 倍 (Munk 等人, 1994)。據

猜測，酒石酸溴莫尼定藉由增加葡萄膜鞏膜外流並減少眼房液之形成，來降低IOP(Report BIO-94-012；Serle等人，1991)。提目洛(timolol)係 β -1及 β -2非選擇性腎上腺素激導性受體阻滯劑。提目洛藉由減少眼房液之形成來降低IOP(Coakes及Brubaker，1978；Yablonski等人，1978)。

根據多項示例性實施例，該等組合物含有比瑪前列腺素、溴莫尼定、及提目洛。在另一實施例中，該溴莫尼定係其鹽(例如酒石酸溴莫尼定)，且該提目洛係其鹽(例如馬來酸提目洛)。在另一實施例中，該等組合物另外含有含於水性載劑中之七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉。在又一實施例中，該等組合物另外含有氯化苳二甲煙銨。

在另一實施例中，該等組合物含有0.01% w/v比瑪前列腺素、0.15% w/v酒石酸溴莫尼定、及0.683% w/v馬來酸提目洛。在該組合中，酒石酸溴莫尼定及馬來酸提目洛兩者皆在針對單獨組分而言經批准之濃度及療程下使用。然而，該組合中之比瑪前列腺素係0.01%，其較經批准之0.03%濃度更低。

在又一實施例中，該等組合物另外含有1.5% w/v七水合磷酸氫二鈉、0.025% w/v單水合檸檬酸、及0.35% w/v氯化鈉。在又一實施例中，該等組合物另外含有0.005% w/v氯化苳二甲煙銨。

在另一實施例中，該等組合物基本上由比瑪前列腺素、溴莫尼定、及提目洛組成。在另一實施例中，該溴莫尼定

係其鹽(例如酒石酸溴莫尼定)，且該提目洛係其鹽(例如馬來酸提目洛)。在又一實施例中，該等組合物另外基本上由含於水性載劑中之七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉組成。在又一實施例中，該等組合物另外基本上係由氯化苳二甲煙銨組成。

在另一實施例中，該等組合物基本上係由0.01% w/v比瑪前列腺素、0.15% w/v酒石酸溴莫尼定、及0.68% w/v馬來酸提目洛組成。在另一實施例中，該等組合物另外基本上係由含於水性載劑中之1.5% w/v七水合磷酸氫二鈉、0.025% w/v單水合檸檬酸、0.35% w/v氯化鈉、氫氧化鈉組成。在又一實施例中，該等組合物另外基本上係由0.005% w/v氯化苳二甲煙銨組成。

在另一實施例中，該等組合物係由含於水性載劑中之比瑪前列腺素、溴莫尼定、提目洛、七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉組成。在另一實施例中，該溴莫尼定係其鹽(酒石酸溴莫尼定)，且該提目洛係其鹽(馬來酸提目洛)。在又一實施例中，該等組合物另外係由氯化苳二甲煙銨組成。

在另一實施例中，該等組合物係由0.01% w/v比瑪前列腺素、0.15% w/v酒石酸溴莫尼定、及0.68% w/v馬來酸提目洛、1.5% w/v七水合磷酸氫二鈉、0.025% w/v單水合檸檬酸、0.35% w/v氯化鈉、氫氧化鈉、及水組成。在又一實施例中，該等組合物另外係由0.005% w/v氯化苳二甲煙銨組成。

在本文揭示之某些實施例中，該等組合物不含有、不包括、或基本上不包括除含於水性載劑中之比瑪前列腺素、溴莫尼定、提目洛、七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、氯化苳二甲煙銨、及氫氧化鈉以外之組分。

本文揭示之實施例亦包括降低IOP之方法，其係藉由投與含比瑪前列腺素、溴莫尼定、及提目洛之組合物。在另一實施例中，該溴莫尼定係其鹽(例如酒石酸溴莫尼定)，且該提目洛係其鹽(例如馬來酸提目洛)。在又一實施例中，該等投與組合物另外含有含於水性載劑中之七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉。在又一實施例中，該等投與組合物另外含有氯化苳二甲煙銨。

在另一實施例中，該降低IOP之方法包括投與含0.01% w/v比瑪前列腺素、0.15% w/v酒石酸溴莫尼定、及0.68% w/v馬來酸提目洛之組合物。在又一實施例中，該等投與組合物另外含有含於水性載劑中之1.5% w/v七水合磷酸氫二鈉、0.025% w/v單水合檸檬酸、0.35% w/v氯化鈉、氫氧化鈉。在又一實施例中，該等投與組合物另外含有0.005% w/v氯化苳二甲煙銨。

本文揭示之實施實例亦包括降低IOP之方法，其係藉由將本文所述之組合物投與給個體或病患。在某些實施例中，將本文所述之組合物投與給人類個體。

本文揭示之實施例亦包括降低IOP之方法，其藉由投與基本上由比瑪前列腺素、溴莫尼定、及提目洛所組成之組合物。在另一實施例中，該溴莫尼定係其鹽(例如酒石酸

溴莫尼定)，且該提目洛係其鹽(例如馬來酸提目洛)。在又一實施例中，該等投與組合物另外基本上係由含於水性載劑中之七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉組成。在又一實施例中，該等投與組合物另外基本上係由氯化苳二甲煙銨組成。

在另一實施例中，該降低IOP之方法包括投與基本上由0.01% w/v比瑪前列腺素、0.15% w/v酒石酸溴莫尼定、及0.68% w/v馬來酸提目洛所組成之組合物。在又一實施例中，該等組合物另外基本上係由含於水性載劑中之1.5% w/v七水合磷酸氫二鈉、0.025% w/v單水合檸檬酸、0.35% w/v氯化鈉、及氫氧化鈉組成。在又一實施例中，該等投與組合物另外基本上係由0.005% w/v氯化苳二甲煙銨組成。

本文揭示之實施例亦包括降低IOP之方法，其藉由投與由含於水性載劑中之比瑪前列腺素、溴莫尼定、提目洛、七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉所組成之組合物。在另一實施例中，該溴莫尼定係其鹽(酒石酸溴莫尼定)，且該提目洛係其鹽(馬來酸提目洛)。在又一實施例中，該等投與組合物另外係由氯化苳二甲煙銨組成。

在另一實施例中，該降低IOP之方法包括投與由含於水性載劑中之0.01% w/v比瑪前列腺素、0.15% w/v酒石酸溴莫尼定、0.68% w/v馬來酸提目洛、1.5% w/v七水合磷酸氫二鈉、0.025% w/v單水合檸檬酸、0.35% w/v氯化鈉、及氫

氧化鈉所組成之組合物。在又一實施例中，該等投與組合物另外係由0.005% w/v氯化苳二甲煙銨組成。

【實施方式】

術語定義

為本發明之目的，「治療」、或「療法」係指在診斷、治愈、減輕、或治療疾病或基本病症時，使用化合物、組合物、治療上活性劑、或藥物。

「醫藥上可接受之鹽」係保留親本化合物之活性，且不會對接受其投與之個體賦予與投與親本化合物相比額外之有害或不適效應之任何鹽。醫藥上可接受之鹽亦指由於投與酸、另一種鹽、或會轉化成酸或鹽之前藥，可在活體內形成之任何鹽。

酸性官能團之醫藥上可接受之鹽可衍生自有機或無機鹼。該鹽可包括單或多價離子。其中特別受關注的係該等無機鋰、鈉、鉀、鈣、及鎂離子。可由胺(尤其係銨鹽，例如單、二及三烷基胺或乙醇胺)形成有機鹽。亦可由咖啡因、胺丁三醇及類似分子形成鹽。鹽酸及某些其他醫藥上可接受之酸可與包括鹼基(例如胺或吡啶環)之化合物形成鹽。

「前藥」係在投藥後，會轉化成治療上活性之化合物之化合物，且在本文中應將該術語解釋為如同一般技藝者所通常理解般廣泛。雖然無意限制本發明之範圍，但可藉由水解酯基或某些其他生物學上不安定的基團進行轉化。一般而言(但非絕對)，前藥無活性，或活性低於其轉化成之

治療上活性之化合物。可特定包括本文揭示之化合物之酯前藥。酯可衍生自 CI 之羧酸(即，天然前列腺素之末端羧酸)，或酯可衍生自在該分子之另一部份(例如苯環)上之羧酸官能基。雖然無意限制本發明，但酯可為烷基酯、芳基酯、或雜芳基酯。該術語烷基具有一般技藝者所一般理解之涵義，且係指直鏈、分支鏈、或環烷基。C₁₋₆烷基酯尤其有效，其中該酯之烷基部份具有1至6個碳原子，且包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基異構體、己基異構體、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、及其具有1至6個碳原子之組合等。

敘述

在頒予 Allergan 公司之一系列美國專利申請案中，揭示具有增強之降眼壓活性且伴隨有實質上減少副作用之前列腺素酯。美國專利申請案第 386,835 號(申請於 1989 年 7 月 27 日)係關於某些 11-醯基-前列腺素，例如可用於降低眼內壓(IOP)之 11-新戊醯基、11-乙醯基、11-異丁醯基、11-戊醯基、及 11-異戊醯基 PGF_{2α}。降低眼內壓之 15-醯基前列腺素係揭示於美國專利申請案第 357,394 號(申請於 1989 年 5 月 25 日)中。類似地，前列腺素之 11,15-9,15-及 9,11-二酯(例如 11,15-二新戊醯基 PGF_{2α})具有降眼壓活性。參見美國專利申請案第 385,645 號(申請於 1990 年 7 月 27 日)，現為美國專利第 4,994,274 號；美國專利申請案第 584,370 號(申請於 1990 年 9 月 18 日)，現為美國專利第 5,028,624 號，其係美國

專利申請案第386,312號(申請於1989年7月27日)之接續；及美國專利申請案第585,284號(申請於1990年9月18日)，現為美國專利第5,034,413號，其係美國專利申請案第385,834號(申請於1989年7月27日)之接續。各該等參考文獻之全部內容皆以引用之方式併入本文中，供關於具有降眼壓活性之前列腺素酯之教示用。

本文揭示降低IOP之組合物及方法，其利用包括比瑪前列腺素、溴莫尼定、及提目洛之至少三種IOP降低劑、或其醫藥鹽或其前藥之組合。在某些實施例中，將額外成分(包括(但不限於)防腐劑、緩衝劑、張力調節劑、及表面活性劑)添加至該比瑪前列腺素、溴莫尼定、及提目洛之三重組合中，以形成眼藥上更加可接受之組合物。此外，在所揭示之實施例中，可使用多種媒劑。該等組合物可用於降低具升高之IOP之病患的IOP，因此(例如)預防或延遲彼等患高眼內壓症者之青光眼，或預防或延遲彼等患青光眼者之進一步視力弱化。

不希望受限於任何特定理論，據信該前列腺素醯胺類似物，比瑪前列腺素(由Allergan, Inc.以商品名LUMIGAN[®]銷售)藉由增加眼睛之眼房液外流，來降低IOP。比瑪前列腺素之化學名稱係(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-[1E,3S)-3-羥基-5-苯基-1-戊烯基]環戊基]-5-N-乙基庚烯醯胺，且其分子量為415.58。

溴莫尼定係 $\alpha 2$ -腎上腺素激動劑受體，其減少人體產生眼房液並增加眼房液流出眼睛，從而降低IOP。溴莫尼定

可自 Allergan 公司以 ALPAHAGAN[®] 購得。酒石酸溴莫尼定 (溴莫尼定鹽) 之化學名稱係 L-酒石酸 5-溴-6-(2-亞咪唑烷基胺基) 喹喔啉。溴莫尼定作為酒石酸鹽之分子量為 442.24。

提目洛係一種非選擇性 β -腎上腺素激導性受體阻滯劑，其藉由阻滯睫狀體上皮上之 β 受體，減少人體之眼房液生成。在一實施例中，該提目洛組分含有提目洛之酸鹽，且在另一實施例中，其含有馬來酸提目洛。馬來酸提目洛之化學名稱係 (-)-1-第三-丁基胺基)-3-[(4-嗎啉基-1,2,5-噻二唑-3-基) 氧基]-2-丙醇馬來酸鹽 (1:1)。馬來酸提目洛之分子量為 432.50。提目洛可自 Merck 以 TIMOPTIC[®] 購得。

可用於本發明實施例之醫藥組合物中之防腐劑包括 (但不限於) 氯化苄二甲煙銨、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞及硝酸苯汞。在一非限制性實施例中，就對以上所列之防腐劑及其他未列之防腐劑具有過敏性反應之病患而言，可考慮無防腐劑之組合物。

只要所得之配製劑係眼藥上可接受，可使用多種調節 pH 之緩衝劑及方法。因此，緩衝劑包括乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑及硼酸鹽緩衝劑。按需要，亦可使用酸或鹼調節該等調配物之 pH。較佳應利用合適之緩衝劑系統，使所揭示組合物之 pH 保持在 6.5 與 7.2 之間。

可按需要添加張力調節劑，其包括 (但不限於) 丙三醇、山梨醇、氯化鈉、氯化鉀、及甘露醇、或任何其他合適之眼藥上可接受之張力調節劑。在一實施例中，該張力調節劑係氯化鈉。

在某些實施例中，可添加表面活性劑，例如聚山梨醇酯，如 Sigma 之 TWEEN[®]。此外，亦可使用任何其他合適之表面活性劑。

多種媒劑亦可用於本發明實施例之眼科配製劑中。該等媒劑包括(但不限於)聚乙烯醇、聚維酮、羥丙基甲基纖維素、泊洛沙姆(poloxamers)、羧基甲基纖維素、羥乙基纖維素、生理鹽水、水、純化水、及其組合。

此外，本發明組合物中可包括眼藥上可接受之抗氧化劑。合適之抗氧化劑包括(但不限於)偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、乙醯半胱氨酸、丁基化羥基苯甲醚及丁基化羥基甲苯及類似物及其混合物。

另一種可包含於眼科配製劑中之賦形劑組分係螯合劑。雖然其他螯合劑亦可用於替代乙二胺四乙酸二鈉或與其組合，但有效之螯合劑係乙二胺四乙酸二鈉。

亦可與以下種類之藥物、醫藥上可接受之鹽或其前藥組合使用本文揭示之組合物及方法：

β -阻滯劑(或 β -腎上腺素拮抗劑)，包括(但不限於)卡替洛爾(carbetolol)、左布諾洛爾(levobunolol)、美替洛爾(metipranolol)、半水合提目洛、 β 1-選擇性拮抗劑(如倍他洛爾(betaxolol))、及類似物；

腎上腺素激動劑，包括(但不限於)非選擇性腎上腺素激動劑(如硼酸腎上腺素、鹽酸腎上腺素、及地匹福林(dipivefrin)、及類似物)；及 α_2 -選擇性腎上腺素激動劑(如阿可樂寧(apraclonidine)及類似物)；

碳酸酐酶抑制劑，包括(但不限於)乙醯唑胺、雙氯非那胺、甲醯唑胺、布林唑佐胺、多佐胺、及類似物；

膽鹼能激動劑，包括(但不限於)直接作用之膽鹼能激動劑，例如胺甲醯膽鹼、鹽酸毛果芸香鹼、硝酸吡羅卡賓(pilocarbine)、吡羅卡賓、及類似物；

膽鹼酯酶抑制劑，例如奎二胺苯酯、乙腓硫膽鹼、毒扁豆鹼、及類似物；

穀胺酸拮抗劑及其他神經保護劑，例如 Ca^{2+} 通道阻斷劑，如美金剛胺、金剛烷胺、金剛乙胺、硝化甘油、右啡烷、右旋甲氧甲基嗎啡喃、CGS-19755、二氫吡啶、維拉帕米(verapamil)、依莫帕米(emopamil)、苯并噻氮呋、苜普地爾(bepiridil)、二苯基丁基哌啶、二苯基哌嗪、HOE 166及相關藥物、氟斯必靈(fluspirilene)、依利羅地(eliprotil)、艾芬地爾(ifenprodil)、CP-101,606、替巴洛新(tibalosine)、2309BT、及840S、氟桂利嗪(flunarizine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、巴尼地平(barnidipine)、維拉帕米(verapamil)、利多氟嗪(lidoflazine)、乳酸普尼拉明(prenylamine lactate)、阿米洛利(amiloride)、及類似物；

其他前列腺素醯胺或其醫藥上可接受之鹽或前藥；

前列腺素，包括曲伏前列素(travoprost)、UFO-21、氣前列醇、氣前列醇、13,14-二氫-氣前列醇、烏諾前列酮異丙酯、拉坦前列素(latanoprost)及類似物；及

大麻鹼，包括CB1激動劑，如WIN-55212-2及CP-55940

及類似物。

為治療影響眼睛之疾病，可局部或以眼部植入物形式投與所揭示之組合物。

可藉由組合治療上有效量之本發明比瑪前列腺素、溴莫尼定及提目洛、或其醫藥上可接受之酸加成鹽(作為活性成分)，與傳統眼藥上可接受之醫藥賦形劑，並藉由適用於眼部使用之單位劑型之製法，來製備醫藥組合物。該治療上有效的含量將隨該等活性成分之活性而改變；然而，通常總共占該組合物之0.0001與20%(w/v)之間、0.0001與10%(w/v)之間、0.0001與5%(w/v)之間、0.0005與3%(w/v)之間、0.0075與2%(w/v)之間、0.001與1.0%(w/v)之間、0.2與1.0%(w/v)之間、0.5與1.0%(w/v)之間、0.85%(w/v)或0.843%(w/v)。可如下製備該等組合物：

1. 將定量的水，亦即約占該批次體積70%水添加至經選擇之不銹鋼容器中；
2. 在機械攪拌下，將七水合磷酸二氫鈉添加至步驟1，並混合至溶解；
3. 在攪拌下，將單水合檸檬酸添加至步驟2，並混合至溶解；
4. 在攪拌下，將氯化鈉添加至步驟3，並混合至溶解；
5. 在攪拌下，將比瑪前列腺素添加至步驟4，並混合至獲得澄清溶液；
6. 在攪拌下，將馬來酸提目洛添加至步驟5，並混合至溶解；

7. 在攪拌下，將酒石酸溴莫尼定添加至步驟6，並混合至溶解；
8. 在攪拌下，將氯化苄二甲烴銨添加至步驟7，作為儲備溶液；
9. 檢查該溶液之pH，若需要，調節至pH 7.1；
10. 用水將體積補足至該批次體積之100%，並攪拌5至10分鐘。

本文所揭示之實施例之組合物中，可包括含量為占該組合物之0.0001與15%(w/v)之間、0.0001與10%(w/v)之間、0.0001與5%(w/v)之間、0.0005與3%(w/v)之間、0.00075與2%(w/v)之間、0.001與1.0%(w/v)之間、0.001與0.1%(w/v)之間、0.005與0.05%(w/v)之間、或0.01%(w/v)之比瑪前列腺素。

本文所揭示之實施例之組合物中，可包括含量為占該組合物之0.0001與15%(w/v)之間、0.0001與10%(w/v)之間、0.0001與5%(w/v)之間、0.0005與3%(w/v)之間、0.00075與2%(w/v)之間、0.001與1.0%(w/v)之間、0.001與0.2%(w/v)之間、0.005與0.05%(w/v)之間、或0.15%(w/v)之溴莫尼定。在一實施例中，按占該組合物之0.15%(w/v)之含量，以酒石酸溴莫尼定提供溴莫尼定。

本文所揭示之實施例之組合物中，可包括含量為占該組合物之0.0001與15%(w/v)之間、0.0001與10%(w/v)之間、0.0001與5%(w/v)之間、0.0005與3%(w/v)之間、0.01與2%(w/v)之間、0.1與1.0%(w/v)之間、0.1與0.9%(w/v)之

間、0.3與0.8%(w/v)之間、0.5%、0.6%(w/v)、0.68%(w/v)或0.683%(w/v)之提目洛。在一實施例中，按占該組合物之0.6%、0.68%或0.683%(w/v)之含量，以馬來酸提目洛提供提目洛。

本發明適用之組合物之投與量係視所需治療效果、待治療之特定病患、該病患病症之嚴重度及特性、投藥方式、所用特定化合物之效力及藥效動力學、及開藥醫生之判斷而定。該等目前有效組合物之治療上有效的劑量可在0.01至200 mg/kg/天之範圍內。在某些實施例中，該治療上有效的劑量可為0.1、0.5、1、2.5、5、15、20、25、50、60、70、75、80、85、90或100 mg/kg/天。可以單次日劑量或一整天中2至24次之多次劑量，提供該劑量。在某些實施例中，可每兩天、每三天、每週一次、每月一次等進行投藥。

在較佳實施例中，雖然有時調配物因素(如藥物安定性)可能需要低於最佳舒適性，但盡可能最大化本文所揭示之調配物之舒適性。在無法最大化舒適性之情況下，應調配該等組合物，以使該等組合物對於進行眼部使用之病患而言可耐受。

可以適於計量應用之形式(例如配備有滴管之容器)，便利地封裝本發明眼科調配物，以有利於施用至眼睛。適於逐滴施用之容器通常係由合適的惰性無毒塑料材料製成，且一般含有0.5至15 ml溶液。一包裝中可含有一或多劑單位劑量。

可在含有至多 1、2、5、10、50、或 100 單位劑量(其中典型的單位劑量係 1 至 8 滴)之不可再密封容器中，調配無防腐劑之溶液(如，表 7)。一滴之體積一般係 20 至 35 μl 。

可如下表中所示，調配多項示例性實施例：

表 1.

成分	含量(% w/v)
活性成分	0.001至5
防腐劑	0至0.10
媒劑	0至40
張力調節劑	1至10
緩衝劑	0.01至10
pH調節劑	適量pH 4.5至7.5
抗氧化劑	視需要
表面活性劑	視需要
純化水	視需要補足至100%

表 2.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	0.003至0.03
溴莫尼定	活性成分	0.005至0.2
提目洛	活性成分	0.2至0.5
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	視需要以使眼藥上可接受
單水合檸檬酸	緩衝劑	視需要以使眼藥上可接受
氯化鈉	張力劑	視需要以使眼藥上可接受
氫氧化鈉	pH調節劑	適量
水	媒劑	適量

表 3.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	0.003至0.03
酒石酸溴莫尼定	活性成分	0.005至0.3
馬來酸提目洛	活性成分	0.2至0.8
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	1.0至2.0
單水合檸檬酸	緩衝劑	0.01至0.05
氯化鈉	張力劑	0.01至0.30
氫氧化鈉	pH調節劑	適量
水	媒劑	適量

表 4.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	0.003至0.03
溴莫尼定	活性成分	0.005至0.2
提目洛	活性成分	0.2至0.5
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	視需要以使眼藥上可接受
單水合檸檬酸	緩衝劑	視需要以使眼藥上可接受
氯化鈉	張力劑	視需要以使眼藥上可接受
氯化苳二甲煙銨	防腐劑	視需要以使眼藥上可接受
氫氧化鈉	pH調節劑	適量
水	媒劑	適量

表 5.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	0.01
酒石酸溴莫尼定	活性成分	0.1
馬來酸提目洛	活性成分	0.6
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	1.5
單水合檸檬酸	緩衝劑	0.025
氯化鈉	張力劑	0.35
氫氧化鈉	pH 調節劑	適量
水	媒劑	適量

表 6.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	0.01
酒石酸溴莫尼定	活性成分	0.1
馬來酸提目洛	活性成分	0.6
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	1.5
單水合檸檬酸	緩衝劑	0.025
氯化鈉	張力劑	0.35
氯化苳二甲煙銨	防腐劑	0.005
氫氧化鈉	pH調節劑	適量
水	媒劑	適量

表 7.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	0.01
酒石酸溴莫尼定	活性成分	0.15
馬來酸提目洛	活性成分	0.68
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	1.5
單水合檸檬酸	緩衝劑	0.025
氯化鈉	張力劑	0.35
氫氧化鈉	pH調節劑	適量
水	媒劑	適量

表 8.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	0.01
酒石酸溴莫尼定	活性成分	0.15
馬來酸提目洛	活性成分	0.68
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	1.5
單水合檸檬酸	緩衝劑	0.025
氯化鈉	張力劑	0.35
氯化苳二甲煙銨	防腐劑	0.005
氫氧化鈉	pH調節劑	適量
水	媒劑	適量

表 9.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	0.01
酒石酸溴莫尼定	活性成分	0.15
馬來酸提目洛	活性成分	0.683(相當於0.5提目洛)
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	1.5
單水合檸檬酸	緩衝劑	0.025
氯化鈉	張力劑	0.35
氫氧化鈉	pH調節劑	適量
水	媒劑	適量

表 10.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	約0.01
酒石酸溴莫尼定	活性成分	約0.15
馬來酸提目洛	活性成分	約0.683
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	約1.5
單水合檸檬酸	緩衝劑	約0.025
氯化鈉	張力劑	約0.35
氯化苳二甲煙銨	防腐劑	約0.005
氫氧化鈉	pH調節劑	適量
水	媒劑	適量

「約」係指管理機構視為生物等效之濃度之變化。

除非另有說明，否則應將所有用於本說明書及申請專利範圍中之表示成分之數量、特性(如分子量、反應條件等等)之數字，理解為在所有情況下經術語「約」修飾。因

此，除非相反地指出，否則本說明書及隨附申請專利範圍所述之數字參數，均係可根據本發明希望獲得之所需特性而變化之近似值。至少，且不試圖限制應用本發明範圍之等效物之教示，至少應根據所記錄之有效數字數且藉由應用常用四捨五入技術理解各數字參數。

實例I-比瑪前列腺素、溴莫尼定及提目洛之三重組合

該研究使用三十六隻購自 Charles River Laboratories，Wilmington，Massachusetts之4個月大，且在開始給藥時重量為2.96至3.54千克之雌性紐西蘭兔。利用滴瓶，每天2或4次(間隔時間2或6小時)將一滴(約30 μL /滴)表11之調配物直接投與至左眼之角膜上表面，持續一個月。

表 11.

成分	功能	% w/v
比瑪前列腺素	活性成分	0.01
酒石酸溴莫尼定	活性成分	0.15
馬來酸提目洛	活性成分	0.683*
七水合磷酸氫二鈉	緩衝劑	1.5
單水合檸檬酸	緩衝劑	0.025
氯化鈉	張力劑	0.35
氯化苄二甲煙銨	防腐劑	0.005
氫氧化鈉	pH調節劑	適量
水	媒劑	適量

*相當於0.5% w/v提目洛

對側右眼作為未經處理之對照。在原始數據單上人工記

錄投藥劑量及給藥時間，且該等工作單用作給藥之正式記錄。

在開始給藥前及在1個月之中期終點，測量所有兔子之雙眼眼內壓(IOP)。在3個月之處理期及隨後之1個月恢復期結束時，進行後期檢查。在各檢查日之近似相同時間點進行IOP測量。在測量前，將眼科局部麻醉劑(如鹽酸丙美卡因(proparacaine HCl))投與至眼睛。若認為有需要，則在該測量完成後，用無菌鹽水沖洗眼睛。在原始數據單上人工記錄IOP測量值。

總言之，每天兩次或四次對雌性NZW兔(12/組)之左眼，投與一局部用眼滴(約30 μ L/滴)之三重組合或三重組合安慰劑，持續一個月。在眼科學、總體眼科觀察、體重、臨床觀察、或採食量上，未觀察到藥物相關之影響。在給予三重組合眼藥溶液之兔子中，觀察到預期之可接受之藥物相關的眼內壓降低。三重組合眼藥溶液具有良好的耐受性。

OS-三重組合眼藥溶液，50 ppm BAK(1滴約30 μL，4X/天)

OD-未處理

研究動物號	OS		OD	
	基線	第27天	基線	第27天
350	9	9	9	9
351	13	8	12	8
352	11	8	11	9
353	9	8	9	10
354	10	8	11	9
355	12	9	11	9
356	11	9	13	9
357	10	7	11	8
358	12	9	11	9
359	11	9	10	10
360	10	9	11	10
361	12	9	12	10
平均值(n=12)	10.8	8.5	10.9	9.2
SD	1.3	0.7	1.2	0.7
距離基線之變化%	--	-21.5	--	-16.0
距離OD之變化%	-0.8	-7.3	--	--
距離安慰劑之變化%	0.8	-19.0	-5.8	-19.1

OS=左眼；OD=右眼；基線=第6天；「--」=不適用

距離基線之變化%=[(平均值-基線平均值)÷基線平均值]×100

距離OD之變化%=[(OS平均值-OD平均值)÷OD平均值]×100.

實例 II-表 11 之 三重組合產品之 IOP 降低效果

71歲高加索男性患有開角型青光眼及高眼內壓症，若放任不治，則其視力將有惡化危險。在三個月之組合治療

後，該病患之IOP未降低至令其醫生滿意。該71歲高加索人開始每天在雙眼中投與表11之三重組合，且預期該病患將經歷過去無法達成之充份降低IOP之效果。

實例III-以表11之三重組合產品降低64歲非裔美國女性之IOP

患有青光眼之64歲非裔美國女性利用溴莫尼定及提目洛之組合治療產品，難以充份降低其IOP。四個月之該溴莫尼定及提目洛產品之組合治療後，其醫生改用表11中之三重組合治療產品治療。使用三重組合治療產品三週後，預期該病患之雙眼IOP係處於可接受之水準。

實例III-治療57歲高加索女性之青光眼

患有開角型青光眼之57歲高加索女性已對用於降低IOP之起初單療法及隨後組合療法大都沒有反應。其改採每天兩次投與表11中之組合物，且預期其IOP將回至正常水準。對雙眼投與表11之調配物30天後，只要繼續對其投與表11之調配物，該57歲高加索女性之IOP會回至正常水準。

實例IV-治療61歲亞洲男性之高眼內壓症

利用眼壓計測得61歲亞洲男性之IOP係在21.3 mmHg與23.7 mmHg之間。已知降低IOP之單療法及用多種治療劑之組合療法兩者均無法促使該病患之IOP達到可接受水準。該病患開始每天兩次進行表11之調配物之投藥，其中在早晨每眼各一滴且在12小時後之晚間每眼各一滴。31天後，預期該病患之IOP降低至認為可接受之16.1至18.2

mmHg。90 天後，預期該病患之 IOP 降低至 15.5 至 16.8 mmHg。

儘管描述本發明之寬廣範圍之數值範圍及參數係近似值，但是盡可能精確地報告特定實例中所述之數值。然而，任何數值固有地含有某些必然由在其等各自試驗測量中所發現之標準偏差產生之誤差。

除非本文另有說明，或由上下文明確地反駁，否則應將在描述本發明之內容中(尤其在隨附專利申請範圍之內容中)使用之術語「一」、「該」及類似代名詞應理解為涵蓋單數及複數兩者。*「約」係指管理機構視為生物等效之賦形劑及活性劑之濃度之變化。

本文對數值範圍之敘述，僅意欲充當個別地指代落於該範圍中之各單獨數值之簡便方法。除非本文另有說明，否則將各單獨數值併入本說明書中，如同本文個別地引用一般。除非本文另有說明，或由上下文明確地反駁，否則可以任何合適之順序進行本文揭示之所有方法。使用本文提供之任一及所有實例、或示例性語言(例如「如」)，僅意欲更好地闡述本發明，且不限制另外主張之本發明範圍。不應將本說明書中之語言視為，指示任何實踐本發明所必需之未主張之元素。

不應將本文揭示之本發明之替代元素或實施例群視為限制性。可個別地或與該群之其他成員或本文中之其他元素組合，提及或主張各群成員。預期由於便利性及/或專利性之原因，一群將包含或刪除該群之一或多個成員。當發

生任何此包含或刪除時，認為本說明書含有經修飾，因此符合書面描述隨附申請專利範圍中使用之所有 Markush 群之群。

本文揭示本發明之某些實施例，包括本發明者已知之用於實現本發明之最佳模式。當然，一般技藝者在閱讀先前描述後，對此等所述實施例之變型將明瞭。本發明者預期一般技藝者將適當利用此等變型，且本發明者希望除本文特定揭示以外來實踐本發明。因此，本發明包括如適用法律所允許之隨附申請專利範圍中所列之標的物之所有修飾及等效物。此外，除非本文另有說明或上下文明確地反駁，否則本發明包括以所有其可能變型之上述元素之任何組合。

在使用由其組成或/及基本上由其組成語言之請求項中，本文揭示之特定實施例可進一步受限。當在請求項中使用時，無論依據修正併入或添加，連接詞「由其組成」排除任何未在該等請求項中詳述之元素、步驟、或成分。連接詞「基本上由其組成」將請求項之範圍限制至詳述之材料或步驟及彼等實質上未影響該(等)基本及新穎特徵者。本文固有地及明確地描述及啟用依此主張之本發明實施例。

應瞭解本文揭示之本發明實施例闡述本發明之原理。可使用之其他修飾係在本發明範圍內。因此，舉例而言(但非限制性)，可根據本文之教示利用本發明之替代組態。因此，本發明並不限於所精確顯示及描述者。

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： 99145385

A61k 31/5575 (2006.01)

※ 申請日： 99-12-22

※IPC 分類：A61K 31/517 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61k 31/5377 (2006.01)

用於降低眼內壓之組合物及方法

A61P 27/06 (2006.01)

COMPOSITIONS & METHODS FOR LOWERING INTRAOCULAR
PRESSURE

○ 二、中文發明摘要：

本發明揭示一種用於降低眼睛之眼內壓(IOP)之組合物，其包括IOP降低劑比瑪前列腺素(bimatoprost)、溴莫尼定(brimonidine)、及提目洛(timolol)之組合。本發明另外揭示降低個體眼睛之IOP之方法。

三、英文發明摘要：

Disclosed herein are compositions for lowering intraocular pressure (IOP) of an eye comprising a combination IOP-lowering agents bimatoprost, brimonidine, and timolol. Further disclosed are methods for reducing IOP in the eye of a subject.

七、申請專利範圍：

1. 一種降低罹患高眼內壓症之病患之眼內壓之醫藥組合物，其包括比瑪前列腺素(bimatoprost)、溴莫尼定(brimonidine)、及提目洛(timolol)。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該溴莫尼定係酒石酸溴莫尼定且該提目洛係馬來酸提目洛。
3. 如請求項2之醫藥組合物，其另外包括含於水性載劑中之七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉。
4. 如請求項3之醫藥組合物，其另外包括氯化苄二甲烴銨。
5. 如請求項2之醫藥組合物，其包括約0.01% w/v比瑪前列腺素、約0.15% w/v酒石酸溴莫尼定及約0.68% w/v馬來酸提目洛。
6. 如請求項5之醫藥組合物，其另外包括約1.5% w/v七水合磷酸氫二鈉、約0.025% w/v單水合檸檬酸及約0.35% w/v氯化鈉。
7. 如請求項6之醫藥組合物，其另外包括約0.005% w/v氯化苄二甲烴銨。
8. 一種醫藥組合物，其基本上係由含於水性載劑中之比瑪前列腺素、酒石酸溴莫尼定、馬來酸提目洛、七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉組成。
9. 如請求項8之醫藥組合物，其另外基本上係由氯化苄二甲烴銨組成。

10. 如請求項8之醫藥組合物，其基本上係由0.01% w/v比瑪前列腺素、0.15% w/v酒石酸溴莫尼定、0.68% w/v馬來酸提目洛、1.5% w/v七水合磷酸氫二鈉、0.025% w/v單水合檸檬酸及0.35% w/v氯化鈉組成。
11. 如請求項10之醫藥組合物，其基本上係由0.005% w/v氯化苳二甲煙銨組成。
12. 如請求項8之醫藥組合物，其中該組合物係由含於水性載劑中之比瑪前列腺素、酒石酸溴莫尼定、馬來酸提目洛、七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉組成。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其另外係由氯化苳二甲煙銨組成。
14. 一種降低罹患高眼內壓症之病患之眼內壓(IOP)之方法，其包括：

將含比瑪前列腺素、溴莫尼定、及提目洛之醫藥組合物投與至有此需要之個體之眼睛。
15. 如請求項14之方法，其中該醫藥組合物另外包括含於水性載劑中之七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫氧化鈉。
16. 如請求項15之方法，其中該醫藥組合物另外包括氯化苳二甲煙銨，且至少每天一次將其施用至眼睛。
17. 如請求項15之方法，其中該組合物基本上係由含於水性載劑中之比瑪前列腺素、酒石酸溴莫尼定、馬來酸提目洛、七水合磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸、氯化鈉、及氫

氯化鈉組成。

18. 如請求項17之方法，其中該組合物另外基本上係由氯化苳二甲煙銨組成。
19. 如請求項17之方法，其中該組合物基本上係由0.01% w/v 比瑪前列腺素、0.15% w/v酒石酸溴莫尼定、0.68% w/v 馬來酸提目洛、1.5% w/v七水合磷酸氫二鈉、0.025% w/v單水合檸檬酸及0.35% w/v氯化鈉組成。
20. 如請求項18之方法，其中該組合物基本上係由0.005% w/v氯化苳二甲煙銨組成。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)