(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111372566 A
(43)申请公布日 2020.07.03

(21)申请号 201880075180.6

(22)申请日 2018.09.25

(30)优先权数据
17193364.1 2017.09.27 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/075974 2018.09.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/063551 EN 2019.04.04

(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 B·葛兰特 F·勒舍尔
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 9/00(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61K 47/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书20页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗眼部疾病的包含拉坦前列素的眼科用组合物

(57)摘要

本发明提供用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的药物组合物，其中-所述组合物包含：拉坦前列素，和包括有半氟化烷烃的液体媒介物；和-将所述组合物向受试者的眼部给药；和-拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg。

CN 111372566 A

1.一种药物组合物,其用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状,其中

-所述组合物包含:拉坦前列素,和包括有半氟化烷烃的液体媒介物;和

-将所述组合物向受试者的眼部给药;和

-拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg。

2.根据权利要求1的用于所述用途的组合物,其中所述半氟化烷烃选自F6H8和F4H5,优选地其中所述半氟化烷烃为F6H8。

3.根据权利要求1或2的用于所述用途的组合物,其中将所述组合物向受试者的眼部局部给药。

4.根据前述权利要求中任一项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。

5.根据权利要求4的用于所述用途的组合物,其中增溶剂选自乙醇、中链三酸甘油脂(MCT)和二甘醇单乙醚(DEGEE)。

6.根据权利要求4或5的用于所述用途的组合物,其中相对于所述液体媒介物的总重量,增溶剂的含量为至多2.5%(w/w)。

7.根据权利要求4至6中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述增溶剂为乙醇。

8.根据前述权利要求中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述组合物基本上不含水和防腐剂。

9.根据前述权利要求中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约8至15μl,优选为约10至12μl。

10.根据前述权利要求中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述组合物包含约0.005至0.015%(w/v)、优选约0.008至0.012%(w/v)的拉坦前列素。

11.根据前述权利要求中任一项的用于所述用途的组合物,其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.0至1.2μg。

12.根据前述权利要求中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述组合物包含约0.01%(w/v)的拉坦前列素,且其中所述拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.1μg,且其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约11μl。

13.根据前述权利要求中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述组合物包含溶于液体媒介物中的拉坦前列素,所述液体媒介物基本上由以下组成:相对于所述液体媒介物的总重量,至少99%(w/w)的1-全氟丁基-戊烷[$CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$(F4H5)]或1-全氟己基-辛烷[$CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(F6H8)]以及至多1%(w/w)的乙醇。

14.根据前述权利要求中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述组合物每天给药一次。

15.一种试剂盒,其包含根据前述权利要求中任一项的用于所述用途的药物组合物,其中所述试剂盒包括用于容纳所述药物组合物的容器和用于给药所述组合物的液滴分配器。

用于治疗眼部疾病的包含拉坦前列素的眼科用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及药物治疗领域。更具体地，本发明涉及影响眼睛的疾病和病况的治疗，例如青光眼、眼内压升高、高眼压症和/或与之相关的症状。

背景技术

[0002] 眼内压增高是一种通常与视神经损伤有关的常见眼部病症，这种情况下，该疾病为青光眼。若不存在视神经损伤，这种病况称作高眼压症。

[0003] 正常的眼内压通常定义为在10mmHg至21mmHg的范围内。该压力主要由眼睛里房水的产生速度和排出速度之间的平衡产生。另外，它受角膜的厚度和硬度的影响。眼内压通常在约15至16mmHg周围上下浮动，具有高至6mmHg的幅度。例如，在夜晚，由于房水的产生减少，眼内压通常降低。眼内压也对各种生理因素响应，例如，锻炼、心率、呼吸、液体摄取、还有某些类型的全身性或局部性的药物。

[0004] 房水由眼睛的睫状体产生，房水从睫状体流进后房。房水的组成非常类似于血浆的组成，但是又因蛋白质含量较低而不同于后者。房水的主要成分是水(99％)、电解质(维持生理pH的无机离子)、少量的白蛋白和β-球蛋白、抗坏血酸盐、葡萄糖、乳酸盐，以及氨基酸。

[0005] 从后房，房水经由虹膜的瞳孔分布到眼睛的前房。从这里，它流经所谓的小梁网，小梁网为由小梁细胞(trabeculocyte)排成的海绵状组织区域，小梁细胞的主要功能是将房水排出到一系列称为巩膜静脉窦(Schlemm's canal)的管中，从这些管中房水进入血液循环。房水从小梁网流到巩膜静脉窦经由两条不同的途径发生：直接地经由房水静脉到巩膜上静脉，或间接地经由集合管由巩膜深层丛到巩膜上静脉。该小梁外流途径占排出房水的主要部分。另外，还存在第二主要排出路径，为色素层巩膜外流，其相对独立于眼内压，并且通常仅占健康人房水排出量的5至10％。

[0006] 在小梁网和色素层巩膜组织两者中，都已经发现了各种前列腺素类受体，这表明前列腺素类参与调节房水的产生和/或排出，并且由此影响眼内压。在小梁网中，表达了编码EP、FP、IP、DP和TP受体家族的基因，而EP和FP受体家族在色素层巩膜组织中占主要地位(Toris等人，Surv Ophthalmol.2008;53,Suppl.1,S107-S120)。

[0007] 前列腺素类是表示类二十烷酸的亚类的生理脂肪酸衍生物。它们包括前列腺素、前列酰胺(前列酰胺)、凝血噁烷以及前列腺环素，所有的这些化合物都是参与许多生理过程的介质。天然前列腺素，例如$PGF_{2\alpha}$、PGE_2、PGD_2和PGI_2，对它们各自的受体(FP、EP、DP、IP)表现出特别的亲和性，但是也具有一些针对其他前列腺素受体(同上)的非选择性亲和性。前列腺素还对基质金属蛋白酶具有直接影响。这些是表达在小梁网中的中性蛋白质，其通过分解细胞外基质发挥控制房水外流阻力的作用。

[0008] 已经发现几种前列腺素类似物作为局部给药药物在降低眼内压方面是有效的，例如拉坦前列素(latanoprost)、比马前列素(bimatoprost)、他氟前列素(tafluprost)、曲伏前列素(travoprost)以及乌诺前列酮(unoprostone)。一些专家认为比马前列素是前列酰

胺而不是前列腺素衍生物。

[0009] 拉坦前列素、曲伏前列素、他氟前列素以及很可能还有比马前列素是功效强的选择性的$PGF_{2\alpha}$激动剂。它们的净效应是降低了眼内压，其主要是由经由色素层巩膜路径的房水排出实质增加所引起。可能它们也一定程度上增加了小梁外流。

[0010] 包括前列腺素类似物的各种滴眼液制剂已经被开发并且可商购。拉坦前列素和曲伏前列素被提供为在多次剂量瓶中的缓冲的、等渗的(isotonised)、防腐的水性溶液，其浓度(strength)分别为50μg/mL(0.005％)和40μg/mL(0.004％)。他氟前列素可以类似的防腐的制剂以及在单剂量的容器中非防腐的制剂获得。他氟前列素制剂具有15μg/mL(0.0015％)的浓度，并且另外包含表面活性剂:聚山梨酸酯80。比马前列素也以缓冲的、等渗的以及防腐的水性溶液在市场上出售;它的浓度为0.3mg/ml(0.03％)。商品化的乌诺前列酮制剂的浓度为1.5mg/ml(0.15％)。它包含缓冲剂、防腐剂、等渗剂以及聚山梨酸酯80。

[0011] 然而，用于眼科用途的防腐的水性制剂是不利的，因为它们能够产生刺激性或过敏性反应，特别是长期使用，例如在青光眼治疗中。在前面提到的制剂中最常用的防腐剂是苯扎氯铵，一种与常见的刺激的毒性反应有关的季铵化合物。非防腐的单次使用的容器避免了这个缺点，但是它们是昂贵的。其不仅针对每一次单剂量需要容器，而且制剂装得过满，这意味着实际药物的很可观的一部分(如果不是绝大部份)仍然保留在容器中，并且当作垃圾废弃掉。考虑到实际给药至眼睛里的滴眼液中的药物，因为泪囊有限的体积容量，仅仅一部分药物是有效的:给药液体体积的显著一部分由眼敛眨动而被挤出，并且另一部分经由鼻泪管全身性摄入，这潜在地导致药物副作用。

[0012] 尽管目前可获得的拉坦前列素制剂中包含防腐剂，但是已经有由产品的微生物污染导致的而无礼地认为是患者自身导致的细菌性角膜炎的报道，表明产品的微生物安全仅仅是相对的。

[0013] 自1996年以来，Xalatan® (拉坦前列素)0.005％滴眼液及其相关名称已在多个欧盟成员国获得批准，其用于降低患有开角青光眼和高眼压症的成年患者的眼内压升高。Xalatan是拉坦前列素的无菌等渗缓冲水溶液，其浓度为50μg/mL。一滴水溶液含有约1.5μg拉坦前列素，其旨在向眼部局部给药。Xalatan在一个5mL的塑料眼科用分配器瓶中供应，其中装有2.5mL的Xalatan，相当于大约80滴溶液。每毫升Xalatan含有50μg拉坦前列素，还包含注射用水和苯扎氯铵作为防腐剂。成人建议的每日剂量为一滴(相当于约1.5μg拉坦前列素)，将其给药于患眼，若在晚上使用，则可获得最佳效果。

[0014] WO2011/113855 A2公开了用于治疗眼内压增高的药物组合物，其基于可用作多种活性成分的载体的半氟化烷烃。优选的活性成分包括水溶性差的前列腺素类似物，例如拉坦前列素、比马前列素、他氟前列素、他氟前列素和乌诺前列酮。可将组合物向眼部局部给药。

[0015] 本发明的目的是提供一种新型的药物组合物，其可用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症或与其相关的症状的方法，该药物组合物克服至少一个与现有技术制剂有关的局限性或缺点。在特定方面中，本发明的目的是提供一种眼科用组合物，其具有掺入大量水溶性差的药物的能力，所述药物可用于管理青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状。根据以下说明书、实施例和权利要求，本发明的其它目的将变得清楚。

发明内容

[0016] 在第一方面中，本发明涉及用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的药物组合物，其中

[0017] -所述组合物包含：拉坦前列素和包括有半氟化烷烃的液体媒介物；和

[0018] -将所述组合物向受试者的眼部给药；和

[0019] -拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg。

[0020] 在进一步的方面中，本发明提供包含根据本发明第一方面的用于所述用途的药物组合物的试剂盒，其中所述试剂盒包括用于容纳所述药物组合物的容器和用于给药所述组合物的液滴分配器。

附图说明

[0021] 图1示出了以下进一步概述的两项实验动物研究(狗)的测试结果，其中研究了关于重复局部眼部给药拉坦前列素后眼内压(IOP)的药效学。

[0022] 图2示出了对以下两者的正面比较的结果：向测试动物的右眼(OD)给药的包含拉坦前列素在F6H8中的组合物；向同一测试动物的左眼(OS)给药的Xalatan®。

具体实施方式

[0023] 在第一方面中，本发明涉及用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的药物组合物，其中

[0024] -所述组合物包含拉坦前列素和包括有半氟化烷烃的液体媒介物；和

[0025] -将所述组合物向受试者的眼部给药；和

[0026] -拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg。

[0027] 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，例如以下描述的症状。如本申请所理解的青光眼是指损害视神经并可导致视力丧失的眼部病况的术语。对不同类型的青光眼进行分类的主要方法是开角和闭角(或闭角型)青光眼。张开角是指虹膜与角膜相交处应达到的尽可能宽和张开的角度，从而使眼部的液体排出，因此减轻内部压力。在此角度变窄或闭合的情况下，压力会增大，并最终损坏视神经，导致视力丧失。

[0028] 根据本发明的药物组合物还用于治疗或预防眼内压增高(IOP)和/或与之相关的症状，例如以下描述的症状。如本申请所理解的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，并且其特征在于过大的眼内流体压力，这可由各种原因造成，包括引流管阻塞以及虹膜和角膜之间的角度变窄或闭合。升高的IOP是青光眼眼场损失的主要危险因素。IOP水平越高，视神经受损和视野丧失的可能性越大。

[0029] 此外，根据本发明的药物组合物可用于治疗或预防高眼压症和/或与之相关的症状，例如以下描述的症状。如本申请所理解的术语高眼压症是指眼内存在升高的流体压力，然而其通常没有视神经受损和视野丧失。升高的眼内压是青光眼的重要危险因素。对于大多数人，眼内压的正常范围在10mmHg和21mmHg之间。因此，通常对大多数持续升高的眼内压大于21mmHg的人(尤其是若他们有其它危险因素)进行治疗，以防止由于持续的高眼压症引起的青光眼视力丧失。高眼压症可由于通过睫状体进入眼内的液体与通过小梁网眼流出的

液体之间的不平衡所致。

[0030] 根据本发明的用于所述用途的组合物包含具有实验式$C_{26}H_{40}O_5$和分子量432.593g/mol(CAS号130209-82-4)的活性成分拉坦前列素。拉坦前列素是一种酯类前药,其可活化为角膜中的游离酸。它是前列腺素F2-α类似物,更具体地为前列腺素选择性FP受体激动剂,认为其可通过增加房水的流出来降低眼内压(IOP)。对动物和人的研究表明,主要的作用机制是葡萄膜巩膜外流增加。

[0031] 在优选的实施方式中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约0.005%至约0.015%(w/v)的拉坦前列素,更优选为约0.008%至约0.015%(w/v)、且最优选为约0.008%至约0.012%(w/v)的活性化合物拉坦前列素。在另一个优选的实施方式中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约0.010%(w/v)的活性成分拉坦前列素。

[0032] 除非另有说明,否则本申请通篇与本发明药物组合物一起使用的术语“%(w/v)”表示作为相对于组合物的总体积的重量百分数的组分(例如,拉坦前列素)的量(“w”表示重量,“v”表示体积)。例如,0.05%(w/v)可以理解为与1mL组合物中的0.5mg组分有关,而0.1%(w/v)将与1mL组合物中的1.0mg组分对应。除非另有说明,否则术语“%(w/w)”是指作为相对于组合物的总重量的重量百分比的组合物的组分的量(以“w”表示重量)。

[0033] 如本申请所用以及与参数有关或与之有关的术语“约”,例如,溶解在组合物中的拉坦前列素的浓度或单剂量组合物中所具有的拉坦前列素的量,包括如所定义的精确值以及落入使用本领域和方面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变化程度之内的任何值。

[0034] 根据本发明的药物组合物还包含包括半氟化烷烃的液体媒介物。如上所述的活性成分拉坦前列素可溶解或悬浮、优选溶解在如下所述的包括半氟化烷烃的液体媒介物中。本申请通篇同义使用的术语“半氟化烷烃”或“SFA”表示由连接至非氟化烃链段的全氟化烃链段组成的化合物。两种链段都可为支化的或直链的。然而,优选地,两种链段都为未支化的直链链段。

[0035] 在优选的实施方式中,本发明药物组合物的液体媒介物包括半氟化烷烃或两种或更多种不同的半氟化烷烃的混合物。优选地,然而,本发明药物组合物的液体媒介物仅包括一种半氟化烷烃。

[0036] 在本发明中,优选的半氟化烷烃为具有通式(I)的那些

[0037] $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$(I),

[0038] 其中符号n为3至5的整数,m为4至7的整数。

[0039] 如下括号中所述并且在本申请中可进一步使用的用于指定的半氟化烷烃的可替换命名基于通式FnHm,其中F表示直链全氟化烃链段,H表示直链非氟化烃链段,且n和m是各个链段的碳原子数。例如,F4H5可用于表示1-全氟丁基-戊烷或$CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$(或者,其也可表示为式$F(CF_2)_4(CH_2)_5H$),其具有含有4个碳(n=4)的直链全氟化链段F和含有5个碳(m=5)的直链非氟化烃链段)。此外,F6H8也可用于表示1-全氟己基-辛烷或$CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(或者,其也可表示为式$F(CF_2)_6(CH_2)_8H$),其具有含有6个碳(n=6)的直链全氟化链段F和含有8个碳(m=8)的直链非氟化烃链段)。

[0040] 因此,如本发明的组合物所用的所述半氟化烷烃可选自$CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$(F4H5)、$CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_5CH_3$(F4H6)、$CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_6CH_3$(F4H7)、$CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_7CH_3$

(F4H8)、$CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_4CH_3$(F5H5)、$CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_5CH_3$(F5H6)、$CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_6CH_3$(F5H7)、$CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_7CH_3$(F5H8)、$CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_4CH_3$(F6H5)、$CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_5CH_3$(F6H6)、$CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_6CH_3$(F6H7)和$CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(F6H8)。更优选地,所述半氟化烷烃可选自$CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$(F4H5)和$CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(F6H8)。

[0041] 在一种优选的实施方式中,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($CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(F6H8))和1-全氟丁基-戊烷($CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$(F4H5))。在本发明特别优选的实施方式中,所述式(I)的半氟化烷烃为1-全氟己基-辛烷($CF_3(CF_2)_5(CH_2)_7CH_3$,(F6H8))。

[0042] 如上所述的液体SFA在化学和生理上是惰性、无色且稳定的。它们的典型密度的范围为1.1至1.7g/cm^3,表面张力可低至19mN/m。FnHm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尺寸的增加有关。

[0043] 发明人已发现,SFA特别适合作为眼科用组合物中的载体或媒介物。这是基于下述事实,如临床前测试所示,眼部对SFA具有出人意料的良好的耐受性。这是非常令人惊讶的,因为有机或非水性溶剂(可能油性化合物除外)在向眼部给药时通常会非常刺激甚至造成严重伤害。

[0044] 本申请中包含“一种”半氟化烷烃的本发明药物组合物或液体媒介物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,该组合物或液体媒介物可包括一种以上,例如,两种或更多种式(I)的半氟化烷烃的混合物,即如上所述的任何一种半氟化烷烃的混合物。

[0045] 在又进一步的实施方式中,本发明药物组合物的液体媒介物可由上述式(I)的半氟化烷烃组成。在本申请中,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,在一个实施方式中,液体媒介物可由多于一种的如上所述的式(I)的半氟化烷烃组成。

[0046] 如本申请中所使用的,术语“由……组成”应理解为是指除了由该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,若组合物中除了以该术语开头的组分或成分之外还存在任何其它组分或成分,则其仅以痕量或残留量存在,以至于就本发明目的而言并未赋予任何技术优势或相关性,例如可通过与这些术语结合使用的术语“实质上”或“基本上”来进一步理解(例如,“基本由……组成”)。应当理解的是,源自半氟化烷烃的合成的异构类或烯烃类杂质仅以痕量或残留量存在,因为这些杂质在提纯时不能被定量地除去,并且就本发明目的而言并未赋予任何技术优势或相关性,其确实落入了这种其它组成或成分的上述定义。相反,在本组合物的上下文中,术语“包含”应理解为是指在该组合物中可存在除该术语开头的那些特征以外的其它特征。

[0047] 在进一步的实施方式中,如在以上所述的前述实施方式中的任一项所定义的本发明药物组合物的液体媒介物优选地包含下述量的半氟化烷烃、或任选为半氟化烷烃的混合物:相对于所述液体媒介物的总重量,至少70%(w/w)、75%(w/w)、85%(w/w)、90%(w/w)、95%(w/w)、98%(w/w)、98.5%(w/w)、99%(w/w)、99.5%(w/w)、99.8%(w/w)或至少99.9%(w/w)。在本发明的优选的实施方式中,液体媒介物包含相对于所述液体媒介物的总重量至少97.5%(w/w)的半氟化烷烃。

[0048] 除非另有说明,否则如本申请所用的术语“%(w/w)”是指组合物的组分的作为相

对于本发明药物组合物的液体媒介物的总重量的重量百分比的量(“w”表示重量)。

[0049] 在本发明又进一步的实施方式中,液体媒介物优选地包含下述量的半氟化烷烃、或任选为如上所述的半氟化烷烃的混合物:相对于所述液体媒介物的总重量,约90%(w/w)至约99.9%(w/w),更优选地约95%(w/w)或97%(w/w)或97.5%(w/w)至约99.5%(w/w)。在本发明的最优选的实施方式中,液体媒介物包含量为相对于所述液体媒介物的总重量约97.5%(w/w)至约99.5%(w/w)的半氟化烷烃。

[0050] 在进了一步的实施方式中,本发明药物组合物、更具体为本发明药物组合物的液体媒介物可进一步包含增溶剂。如本申请所用的术语“增溶剂”表示增强或促进活性成分拉坦前列素在如上所述的包括半氟化烷烃的所选液体媒介物中的溶解度的化合物或化合物的组合。在优选的实施方式中,如上所述,拉坦前列素完全溶解在包括半氟化烷烃和任选的增溶剂的液体媒介物中。

[0051] 可任选地包括在本发明药物组合物的液体媒介物中的增溶剂可优选地以相对于所述液体媒介物的总重量至多3%(w/w)或优选至多2.5%(w/w)的量存在。在优选的实施方式中,液体媒介物包含相对于所述液体媒介物的总重量的低至最多1%(w/w)、优选最多0.5%(w/w)的量的增溶剂。在另一个优选的实施方式中,液体媒介物进一步包含相对于液体媒介物重量的约2.5%至0.5%(w/w)、优选地约1%至0.5%(w/w)的量的增溶剂。

[0052] 在一些实施方式中,增溶剂可为液体赋形剂,例如,有机助溶剂和/或选自甘油酯油、液体蜡和液体石蜡的油,或表现出高度生物相容性的有机溶剂。

[0053] 潜在有用的液体赋形剂的实例包括可以与一种或多种SFA组合使用的油性赋形剂,并包括三酸甘油酯油、矿物油,中链三酸甘油脂(MCT)、油性脂肪酸豆蔻酸异丙酯、油性脂肪醇、山梨糖醇和脂肪酸的酯、油性蔗糖酯或其它生理上眼部可耐受的物质。在优选的实施方式之一中,液体媒介物包括液体赋形剂形式的增溶剂。在这种情况下,甚至更优选液体赋形剂为MCT,优选其浓度为,相对于液体媒介物的总重量,最多3%(w/w),更优选最多2.5%(w/w)。

[0054] 本申请所用的潜在有用的增溶剂的其它实例为有机溶剂。优选的有机溶剂包括甘油、丙二醇、聚乙二醇和乙醇。在一种优选的实施方式中,本发明组合物的液体媒介物可包含二甘醇单乙醚(DEGEE)作为增溶剂,其量优选为,相对于本发明药物组合物的液体媒介物的重量,最多1.5%(w/w),更优选最多1%(w/w)。

[0055] 在又进一步的优选的实施方式中,本发明药物组合物的液体媒介物可包括乙醇作为增溶剂,其量优选为,相对于本发明药物组合物的液体媒介物的重量,最多1%(w/w),更优选最多0.8%(w/w),最优选最多0.5%(w/w)。

[0056] 因此,在优选的实施方式中,本发明药物组合物的液体媒介物进一步包括增溶剂。优选地,增溶剂选自乙醇、MCT和DEGEE。

[0057] 根据本发明的用于所述用途的药物组合物可包含或可不包含其它赋形剂,例如,防腐剂,更具体地为防腐剂和/或表面活性剂。在优选的实施方式中,然而,根据本发明的药物组合物基本上不含防腐剂。

[0058] 在优选的实施方式中,根据本发明的用于所述用途的药物组合物基本上不含水。如本申请所理解的,关于组合物组分,术语“基本上不含”或“实质上不含”是指所述组分的存在量不超过痕量,并且若以痕量存在,则该组分不对组合物提供技术上的贡献。

[0059] 在更进一步的优选的实施方式中，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防腐剂。

[0060] 在特别优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含溶于液体媒介物中的拉坦前列素，所述液体媒介物基本上由相对于所述液体媒介物的总重量至少99％(w/w)的1-全氟丁基-戊烷($CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$(F4H5))或1-全氟己基-辛烷($CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(F6H8))以及至多1％(w/w)的乙醇组成。

[0061] 在另一个优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含溶于液体媒介物中的拉坦前列素，所述液体媒介物基本上由相对于所述液体媒介物的总重量的至少99.5％(w/w)的1-全氟丁基-戊烷($CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$(F4H5))或1-全氟己基-辛烷($CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(F6H8))以及至多0.5％(w/w)的乙醇组成。

[0062] 在另一个优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含溶于液体媒介物中的拉坦前列素，所述液体媒介物基本上由相对于所述液体媒介物的总重量的至少99.5％(w/w)的1-全氟己基-辛烷($CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(F6H8))以及至多0.5％(w/w)的乙醇组成。

[0063] 在更优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物基本由溶于液体媒介物中的拉坦前列素组成，所述液体媒介物基本上由相对于所述液体媒介物的总重量至少99.5％(w/w)的1-全氟己基-辛烷($CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(F6H8))以及至多0.5％(w/w)的乙醇组成。

[0064] 如上所述，本发明的用于所述用途的组合物优选以澄清溶液的形式提供，其中拉坦前列素完全溶解在所选的液体媒介物中。此外，根据本发明的用于所述用途的组合物优选地以无菌形式提供。

[0065] 可将包含拉坦前列素以及包括半氟化烷烃的液体媒介物的根据本发明的用于所述用途的药物组合物向受试者的眼部局部给药，或可通过结膜下注射向受试者的眼部给药。然而，在优选的实施方式中，将根据本发明的用于所述用途的药物组合物向受试者的眼部局部给药。

[0066] 如本申请所用，术语“局部给药”包含允许使本发明的液体药物组合物与受试者的眼部表面接触的所有可能的给药方法。通常，本发明药物组合物可以以单滴或多滴或小滴的形式向受试者的眼部给药。该滴剂可以给药于眼部表面，优选地给药于局部给药或滴注可及的任何眼睛表面区域或组织，例如给药于角膜或结膜。可以将组合物的滴剂或小滴直接滴注至眼部表面上，例如眼部角膜表面，或者，滴入通过轻轻拉下眼睛的下眼睑而形成的空间，即眼囊或袋中。

[0067] 如本申请所用的术语“结膜下注射”意指本发明的药物组合物的位于受试者的眼部的结膜以下的任何形式的注射。其可包括通过适当的注射器来注射本发明的药物组合物。术语结膜下注射还可包括通过医疗器械或插入到结膜下方的注射，例如通过结膜中产生的开口。

[0068] 如本申请所用，术语“向眼部给药”或“每眼”是指给定剂量的给药，例如单剂量的用于根据本发明用途的药物组合物向受试者的单眼给药。然而，本申请所述的眼病的治疗，即青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状，应理解为不限于对受试者的单眼治疗，但也包括涉及对受所述疾病影响的受试者的每只眼(即双眼)给药根据本发明的用于

所述用途的组合物的疗法。

[0069] 如本申请所用的术语“受试者”已知人或动物，然而优选患有、诊断有青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状或受到发展青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的危险的人。

[0070] 包含拉坦前列素以及包括有半氟化烷烃的液体媒介物的根据本发明的用于所述用途的药物组合物的特征进一步在于，拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg。在优选的实施方式中，然而，拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.7至1.4μg，优选约1.0至1.2μg，甚至更优选约1.1μg。

[0071] 根据本发明的用于所述用途的药物组合物形成小的小滴(液滴)。在本发明的优选的实施方式中，每眼单剂量给药的组合物的体积在下文称为组合物的“每眼目标剂量体积”，当从适当的液滴分配器中给药时，其范围为约6至28μl，更优选范围为约6至24μl，且最优选范围为约6至15μl。在本发明的另一个优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物的组合物每眼目标剂量体积的范围为约8至15μl，优选范围为约9至14μl，最优选范围为约10至12μl。在本发明的最优选的实施方式中，组合物每眼目标剂量体积为约11μl。这使本发明的组合物进一步区别于水性拉坦前列素组合物例如Xalatan，其特征在于小滴的大小为约30μl。

[0072] 因此，在优选的实施方式中，所述药物组合物用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状，其中所述组合物包含拉坦前列素以及包括有半氟化烷烃的液体媒介物；且其中将所述组合物向受试者的眼部给药；且其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg，每眼单剂量给药的拉坦前列素的量以限定体积的药物组合物(以下称为“组合物的每眼目标剂量体积”)来提供。在进一步的优选的实施方式中，组合物的每眼目标剂量体积(包含每眼单剂量给药的的拉坦前列素的量)为30μl或以下，优选低于25μl，更优选低于15μl。

[0073] 在本发明的优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约0.005％至0.015％(w/v)的拉坦前列素以及包括有半氟化烷烃的液体媒介物；将所述组合物向受试者的眼部给药；且拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.0至1.2μg。

[0074] 在本发明的另一个优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约0.008％至0.015％(w/v)的拉坦前列素以及包括有半氟化烷烃的液体媒介物；将所述组合物向受试者的眼部给药；且拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.0至1.2μg。

[0075] 在本发明的另一个优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约0.008％至0.012％(w/v)的拉坦前列素以及包括有半氟化烷烃的液体媒介物；将所述组合物向受试者的眼部给药；且拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.0至1.2μg。

[0076] 在特别优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约0.008％至约0.012％(w/v)的拉坦前列素，且拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.1μg。

[0077] 在另一个优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含约0.010％(w/v)的拉坦前列素以及包括有半氟化烷烃的液体媒介物，其中将所述组合物向受试者的眼部给药，且其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量约1.1μg，且每眼目标剂量体积为约11μl。

[0078] 在最优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物包含拉坦前列素以及包括有半氟化烷烃的液体媒介物，其中将所述组合物向受试者的眼部给药，其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.0至约1.2μg，且每眼目标剂量体积的范围为约6至24μl，优选地约6至15μl，更优选地约8至15μl，甚至更优选约10至12μl，最优选11μl。

[0079] 因此，在优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物每天给药一次。在进一步的优选的实施方式中，将单剂量的根据本发明的用于所述用途的药物组合物作为单一液滴向受试者的眼部给药。

[0080] 令人惊讶地发现，如上所述的SFA作为液体媒介物的组分的存在允许制备本发明的药物组合物，该药物组合物具有单剂量的量的拉坦前列素与组合物目标剂量体积的有益组合，当与如上所述的已知水性组合物相比时，这种组合是有利的。具体而言，其可实现眼内压的降低，这与通过给药商业组合物Xalatan所实现的降低相当，其特征在于每眼目标剂量为1.5μg，每眼目标剂量体积为30μl。如图2所示，具有例如每眼目标剂量为1.1μg的组合物显示出与Xalatan相当的眼内压降低。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Xalatan的目标剂量体积相比，所述组合物可以以显著较低的目标剂量体积给药。

[0081] 作为实例，在优选的实施方式中，根据本发明的用于所述用途的药物组合物的特征在于每眼单剂量给药的组合物的相当小的体积(组合物的目标剂量体积)，例如约8μl至约15μl，优选约10μl至约12μl，更优选约11μl。

[0082] 此外，与给药具有显著较大的液滴尺寸的水性组合物有关的并发症是，通常仅一部分局部向眼部表面给药的水性组合物的量实际上停留在此。在许多情况下，一些相对较大体积的水性组合物立即从眼部表面渗漏，并经常被擦掉。因此，通常需要过量的成分以确保治疗有效量的拉坦前列素真正到达眼部。

[0083] 基于此，用于本发明的用途的药物组合物可显著降低液滴的大小和与其相关的目标剂量体积，因此，如上所述，可显著降低用于治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的拉坦前列素的每天给药总剂量。

[0084] 在第二方面中，本发明提供试剂盒，该试剂盒包括根据本发明的第一方面的药物组合物，即用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状，其中

[0085] -所述组合物包含拉坦前列素和包括有半氟化烷烃的液体媒介物；和

[0086] -将所述组合物向受试者的眼部给药；和

[0087] -拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg，

[0088] 其中所述试剂盒包括用于容纳所述药物组合物的容器和用于给药所述组合物的液滴分配器。

[0089] 应当理解，以上结合用于根据本发明的第一方面中的药物组合物详细描述的所有实施方式可被包含于根据本发明的该第二方案的试剂盒中。

[0090] 如本申请所理解的，液滴分配器可为分配器或施涂器装置，其可以被安装、固定或连接至用于容纳药物组合物的容器。优选地，液滴分配器适于分配单滴的根据本发明第一方面的药物组合物的形式的单剂量。更优选地，液滴分配器适于分配约8μl至约15μl体积的单剂量，优选约10μl至约12μl体积，或更优选地适于分配约11μl体积的单剂量。

[0091] 如本申请所理解的用于容纳药物组合物的容器优选地具有可容纳单剂量的体积，

但更优选地，具有可容纳多个或数个剂量的组合物的体积。

[0092] 容器和/或液滴分配器优选地可由热塑性材料或聚合物制成。在一个实施方式中，容器和/或液滴分配器由选自聚乙烯和聚丙烯的热塑性材料制成。

[0093] 在一个特定的实施方式中，液滴分配器由聚乙烯材料制成，优选地选自低密度聚乙烯和高密度聚乙烯，且更优选地由高密度聚乙烯制成。在另一个实施方式中，容器由聚丙烯或聚乙烯材料制成，且更优选地由聚丙烯制成。

[0094] 优选地，容器具有至少部分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。在进一步的实施方式中，容器中药物组合物的体积与容器的总体积的比率为0.4至0.7。如本申请所理解的，容器的总体积是指由容器的内部尺寸形成的总内部体积。容器中药物组合物的体积是指填充体积，即容纳在容器中的药物组合物的体积。例如，在包括总体积为3.0ml的容器的试剂盒中，优选的是该容器容纳2.0ml的根据本发明的药物组合物。在此，容器中药物组合物的体积与容器的总体积的比率为约0.7。

[0095] 根据这些实施方式提供的这种试剂盒可以改善根据本发明的第一方面的药物组合物的储存和分配性(即，分配中的容易性和一致性)。

[0096] 在第三方面中，本发明涉及治疗或预防青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的方法，所述方法包括向受试者的眼部给药，优选地向患有青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状的人给药包含拉坦前列素和包括有半氟化烷烃的液体媒介物的组合物，其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg，且其中所述方法在治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状方面是治疗有效的。

[0097] 在第四方面中，本发明提供用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的方法中的药物组合物，其中所述组合物包含拉坦前列素和包括有半氟化烷烃的液体媒介物，其中当拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg时，所述组合物在治疗或预防青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状方面是治疗有效的。

[0098] 在第五方面中，本发明涉及一种减少给药于人以治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的拉坦前列素的每天给药总剂量的方法，所述方法包括每天向所述人类的眼部给药包含拉坦前列素和包括有半氟化烷烃的液体媒介物的组合物一次，所述组合物优选地包含溶于SFA中的拉坦前列素，其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg，且其中所述方法将拉坦前列素的每天总剂量减少约67％至7％，并且与每眼每天给药单滴包含0.005％(w/v)拉坦前列素的水溶液相比，拉坦前列素的每眼单剂量的给药量在治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状方面至少同样治疗有效。

[0099] 在根据本发明的该第五方面的方法的优选实施方式中，单滴的所述组合物的液滴体积为约11μl，且单滴的所述0.005％(w/v)拉坦前列素水溶液的液滴体积为约30μl。

[0100] 在根据本发明的该第五方面的方法的另一个优选的实施方式中，与每天给药单滴0.005％(w/v)拉坦前列素水溶液相比，减少了对拉坦前列素的全身性暴露。

[0101] 在根据本发明的该第五方面的方法的又进一步优选的实施方式中，与每天给药单滴0.005％(w/v)拉坦前列素水溶液相比，减少了一种或多种副作用。根据一般含义，如本申请所用的术语“副作用”意指药物引起的不期望的有害作用，在这种特定情况下，是由局部眼部给药拉坦前列素引起的，例如，视力模糊、灼烧和刺痛、结膜充血、异物感、瘙痒、虹膜色

素沉着增加(褐色)引起(异色症)、睫毛的延长和增厚、点状的上皮角膜病、感冒或上呼吸道感染、流感样综合征、干眼症、过度流泪、眼部疼痛、眼睑结痂、眼睑浮肿、眼睑红斑(充血)、眼睑疼痛、畏光症、胸痛、皮肤过敏反应、关节痛、背痛、肌痛、哮喘、疱疹性角膜炎、虹膜炎、角膜炎、视网膜动脉栓塞、视网膜脱离、毒性表皮坏死溶解、葡萄膜炎、糖尿病性视网膜病变引起的玻璃体出血和/或圆锥形角膜。

[0102] 在第六方面中,本发明提供一种减少给药于人以治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的拉坦前列素的每天给药总剂量的方法,所述方法包括向患有青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的人的眼部每天给药单滴包含溶于F6H8或F4H5中的约0.01%(w/v)拉坦前列素的组合物一次,其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂,其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.1μg,且其中所述方法将拉坦前列素的每天总剂量减少约27%,且其中与每眼每天一次给药单滴包含0.005%(w/v)拉坦前列素的水溶液相比,所述方法在治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状方面至少同样治疗有效。

[0103] 应当理解,以上结合用于根据本发明的第一方面中的药物组合物详细描述的所有实施方式可应用于根据本发明的第三至第七方面的方法中。

[0104] 附图详述

[0105] 图1显示了下面进一步概述的实验动物研究(狗)的结果,其中研究了关于在以下情况下的眼内压(IOP)的药效学并对其进行比较:重复局部眼部给药在F4H5或F4H5中的拉坦前列素(0.005%(w/v));重复局部眼部给药单独的相应半氟化烷烃后。这些图显示了以mmHg为单位的平均眼内压(IOP)随时间的变化。

[0106] 图2显示了对以下两者的正面比较的结果:向测试动物的右眼(OD)给药包含在F6H8中的拉坦前列素的组合物(0.01%(w/v)),向同一测试动物的左眼(OS)给药Xalatan®,如下所概述。这些图显示了以mmHg为单位的平均眼内压(IOP)随时间的变化。

[0107] 以下编号项的列表是本发明所包括的实施方式:

[0108] 1.用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的药物组合物,其中

[0109] -所述组合物包含拉坦前列素和包括有半氟化烷烃的液体媒介物;和

[0110] -将所述组合物向受试者的眼部给药;和

[0111] -拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg。

[0112] 2.根据项1的用于所述用途的组合物,其中所述半氟化烷烃选自F6H8和F4H5。

[0113] 3.根据项1或2的用于所述用途的组合物,其中所述半氟化烷烃为F6H8。

[0114] 4.根据任一前述项的用于所述用途的组合物,其中将所述组合物局部或通过结膜下注射向受试者的眼部给药。

[0115] 5.根据任一前述项的用于所述用途的组合物,其中将所述组合物向受试者的眼部局部给药。

[0116] 6.根据项1至4中任一项的用于所述用途的组合物,其中将所述组合物通过结膜下注射向受试者的眼部给药。

[0117] 7.根据任一前述项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。

[0118] 8.根据项7的用于所述用途的组合物，其中增溶剂选自乙醇、MCT和DEGEE。

[0119] 9.根据项7或8的用于所述用途的组合物，其中相对于所述液体媒介物的总重量，增溶剂的含量为至多2.5％(w/w)。

[0120] 10.根据项7至9中任一项的用于所述用途的组合物，其中所述增溶剂为乙醇。

[0121] 11.根据项10的用于所述用途的组合物，其中相对于所述液体媒介物的总重量，乙醇的量为至多0.5％(w/w)。

[0122] 12.根据任一前述项的用于所述用途的组合物，其中所述组合物基本上不含水和防腐剂。

[0123] 13.根据前述任一项的用于所述用途的组合物，其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约8至15μl。

[0124] 14.根据任一前述项的用于所述用途的组合物，其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约10至12μl。

[0125] 15.根据任一前述项的用于所述用途的组合物，其中所述组合物包含约0.005至0.015％(w/v)、优选约0.008至0.012％(w/v)的拉坦前列素。

[0126] 16.根据任一前述项的用于所述用途的组合物，其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.0至1.2μg。

[0127] 17.根据任一前述项的用于所述用途的组合物，其中所述组合物包含约0.01％(w/v)的拉坦前列素，且其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量约1.1μg，且其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约11μl。

[0128] 18.根据任一前述项的用于所述用途的药物组合物，其中所述组合物基本由溶于液体媒介物中的拉坦前列素组成，所述液体媒介物基本上由相对于所述液体媒介物的总重量至少99％(w/w)的1-全氟丁基-戊烷($CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$(F4H5))和/或1-全氟己基-辛烷($CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$(F6H8))以及至多1％(w/w)的乙醇组成。

[0129] 19.根据任一前述项的用于所述用途的组合物，其中所述组合物每天给药一次。

[0130] 20.根据任一前述项的用于所述用途的药物组合物，其中将单剂量的组合物作为单滴向受试者眼部给药。

[0131] 21.一种药物组合物，其用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状的方法中，其中所述组合物包含溶于包括有半氟化烷烃的液体媒介物中的拉坦前列素，且其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至约1.4μg。

[0132] 22.根据项21的用于所述用途的组合物，其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约8至约15μl。

[0133] 23.根据项21或22的用于所述用途的组合物，其中所述组合物包含约0.005至0.015％(w/v)、优选约0.008至0.012％(w/v)的拉坦前列素。

[0134] 24.根据项21至23中任一项的用于所述用途的组合物，其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量约1.0至1.2μg。

[0135] 25.根据项21至24中任一项的用于所述用途的组合物，其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约10至12μl。

[0136] 26.根据项21至25中任一项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，优选地选自乙醇、MCT和DEGEE。

[0137] 27.根据项26的用于所述用途的组合物,其中所包含的增溶剂的含量为相对于所述液体媒介物的总重量至多2.5%(w/w)。

[0138] 28.根据项26的用于所述用途的组合物,其中所述增溶剂为乙醇。

[0139] 29.根据项28的用于所述用途的组合物,其中相对于所述液体媒介物的总重量,乙醇的量为至多1.0%(w/w),优选为至多为0.5%(w/w)。

[0140] 30.根据项21至29中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述组合物包含约0.01%(w/v)的拉坦前列素;拉坦前列素的每眼单剂量的给药量约1.1μg,且每眼目标剂量体积为约11μl。

[0141] 31.根据项21至30中任一项的用于所述用途的组合物,其中SFA为选自F6H8和F4H5之一。

[0142] 32.根据项31的用于所述用途的组合物,其中SFA为F6H8。

[0143] 33.根据项21至32中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述组合物每天给药一次。

[0144] 34.根据项21至33中任一项的用于所述用途的组合物,其中所述组合物基本上不含水和防腐剂。

[0145] 35.一种试剂盒,其包括根据任一前述项的用于所述用途的药物组合物,其中所述试剂盒包括用于容纳所述药物组合物的容器和用于给药所述组合物的液滴分配器。

[0146] 36.根据项35所述的试剂盒,其中所述用于容纳药物组合物的容器和所述液滴分配器适于给药每滴约8至15μl体积的组合物,优选每滴10至12μl体积的组合物,更优选每滴11μl体积的组合物。

[0147] 37.一种治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状的方法,所述方法括向患有青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状的人的眼部给药包含拉坦前列素和包括有半氟化烷烃的液体媒介物的组合物,其中拉坦前列素优选地溶于液体媒介物,其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至约1.4μg,且其中所述方法在治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状方面是治疗有效的。

[0148] 38.根据项37所述的方法,其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约8至约15μl。

[0149] 39.根据项37或38所述的方法,其中所述组合物包含约0.005至0.015%(w/v)、优选约0.008至0.012%(w/v)的拉坦前列素。

[0150] 40.根据项37至39中任一项所述的方法,其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量约1.0至1.2μg。

[0151] 41.根据项37至40中任一项所述的方法,其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约10至约12μl,优选约11μl。

[0152] 42.根据项37至41中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含增溶剂,其优选地选自乙醇、MCT和DEGEE。

[0153] 43.根据项37至42中任一项所述的方法,其中相对于所述液体媒介物的总重量,所述增溶剂的含量为至多2.5%(w/w)。

[0154] 44.根据项42所述的方法,其中所述增溶剂为乙醇。

[0155] 45.根据项44所述的方法,其中相对于所述液体媒介物的总重量,乙醇的量为至多1%(w/w),优选为至多0.5%(w/w)。

[0156] 46.根据项37至45中任一项所述的方法,其中所述组合物包含约0.01%w/v的拉坦前列素;拉坦前列素的每眼单剂量的给药量约1.1μg,且每眼目标剂量体积为约11μl。

[0157] 47.根据项37至46中任一项所述的方法,其中所述半氟化烷烃为选自F6H8和F4H5中的一种。

[0158] 48.根据项47所述的方法,其中所述半氟化烷烃为F6H8。

[0159] 49.根据项37至48中任一项所述的方法,其中所述组合物每天给药一次。

[0160] 50.根据项37至49中任一项所述的方法,其中所述组合物基本上不含水和防腐剂。

[0161] 51.根据项37所述的方法,其中所述组合物进一步包含至多约1%(w/w)的乙醇。

[0162] 52.根据项37所述的方法,其中所述组合物由溶于约99%(w/w)F4H5或F6H8以及约1%(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0163] 53.根据项37所述的方法,其中所述组合物由溶于至少约99%(w/w)F4H5或F6H8以及至多约1%(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0164] 54.根据项37所述的方法,其中所述组合物进一步包含至多约0.5%(w/w)的乙醇。

[0165] 55.根据项37所述的方法,其中所述组合物由溶于约99.5%(w/w)F4H5或F6H8以及约0.5%(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0166] 56.根据项37所述的方法,其中所述组合物由溶于至少约99.5%(w/w)F4H5或F6H8以及至多约0.5%(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0167] 57.一种药物组合物,其用于预防或治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状的方法中,其中所述组合物包含拉坦前列素和包括有半氟化烷烃的液体媒介物,其中拉坦前列素优选地溶于所述半氟化烷烃,其中当拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg时,所述组合物在治疗或预防青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状方面是治疗有效的。

[0168] 58.根据项57的用于所述用途的组合物,其中所述组合物的每眼目标剂量体积为8至15μl。

[0169] 59.根据项57的用于所述用途的组合物,其中所述组合物包含约0.005至0.015%(w/v)、优选约0.008至0.012%(w/v)的拉坦前列素。

[0170] 60.根据项57的用于所述用途的组合物,其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量约1.0至1.2μg。

[0171] 61.根据项57的用于所述用途的组合物,其中所述组合物的每眼目标剂量体积为约10至12μl。

[0172] 62.根据项57的用于所述用途的组合物,其中所述组合物包含至多约0.5%(w/w)的乙醇。

[0173] 63.根据项57的用于所述用途的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5%(w/w)F4H5或F6H8以及约0.5%(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0174] 64.根据项57的用于所述用途的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5%(w/w)F4H5或F6H8以及至多约0.5%(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0175] 65.根据项57的用于所述用途的组合物,其中所述组合物进一步包含至多约1%(w/w)的乙醇。

[0176] 66.根据项57的用于所述用途的组合物,其中所述组合物由溶于约99%(w/w)F4H5

或F6H8以及约1％(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0177] 67.根据项57的用于所述用途的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99％(w/w)F4H5或F6H8以及至多约1％(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0178] 68.根据项57的用于所述用途的组合物,其中包含的拉坦前列素的浓度为约0.008％至0.012％(w/v),且所述每眼单剂量为约1.0至1.2μg、优选1.1μg的拉坦前列素,且其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂。

[0179] 69.根据项68的用于所述用途的组合物,其中所述组合物包含至多约0.5％(w/w)乙醇。

[0180] 70.根据项68的用于所述用途的组合物,其中所述组合物由溶于约99.5％(w/w)F4H5或F6H8以及约0.5％(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0181] 71.根据项68的用于所述用途的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99.5％(w/w)F4H5或F6H8以及至多约0.5％(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0182] 72.根据项68的用于所述用途的组合物,其中所述组合物进一步包含至多约1％(w/w)乙醇。

[0183] 73.根据项68的用于所述用途的组合物,其中所述组合物由溶于约99％(w/w)F4H5或F6H8以及约1％(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0184] 74.根据项68的用于所述用途的组合物,其中所述组合物由溶于至少约99％(w/w)F4H5或F6H8以及至多约1％(w/w)乙醇的溶液中的拉坦前列素组成。

[0185] 75.一种减少给药于人以治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的拉坦前列素的每天给药总剂量的方法,所述方法包括每天向所述人的眼部给药包含溶于包括有半氟化烷烃的液体媒介物中的拉坦前列素的组合物一次,其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约0.5至1.4μg,且其中所述方法将拉坦前列素的每天总剂量减少约67％至7％,且与每眼每天给药单滴0.005％(w/v)的拉坦前列素水溶液相比,所述剂量在治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状方面至少同样治疗有效。

[0186] 76.根据项75所述的减少给药于人以治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的拉坦前列素的每天给药总剂量的方法,其中单滴的组合物的液滴体积为约11μl,且单滴的0.005％(w/v)的拉坦前列素水溶液的液滴体积为约30μl。

[0187] 77.根据项75或76所述的减少给药于人以治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的拉坦前列素的每天给药总剂量的方法,其中与每天给药单滴0.005％(w/v)的拉坦前列素水溶液相比,减少了对拉坦前列素的全身性暴露。

[0188] 78.根据项75至77中任一项所述的减少给药于人以治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的拉坦前列素的每天给药总剂量的方法,其中与每天给药单滴0.005％(w/v)的拉坦前列素水溶液相比,减少了一种或多种副作用。

[0189] 79.根据项78所述的减少给药于人以治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的拉坦前列素的每天给药总剂量的方法,其中一种或多种副作用选自由以下副作用组成的组:视力模糊、灼烧和刺痛、结膜充血、异物感、瘙痒、虹膜色素沉着增加(褐色)引起(异色症)、睫毛的延长和增厚、点状的上皮角膜病、感冒或上呼吸道感染、流感样综合征、干眼症、过度流泪、眼部疼痛、眼睑结痂、眼睑浮肿、眼睑红斑(充血)、眼睑疼痛、畏光症、胸痛、皮肤过敏反应、关节痛、背痛、肌痛、哮喘、疱疹性角膜炎、虹膜炎、角膜炎、视网膜

动脉栓塞、视网膜脱离、毒性表皮坏死溶解、葡萄膜炎、糖尿病性视网膜病变引起的玻璃体出血和圆锥形角膜。

[0190] 80.一种减少给药于人以治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症和/或与之相关的症状的拉坦前列素的每天给药总剂量的方法，所述方法包括向患有青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状的人的眼部每天给药单滴包含溶于F6H8或F4H5中的约0.01％(w/v)的拉坦前列素的组合物一次，其中所述组合物基本上不含水且基本上不含防腐剂，其中拉坦前列素的每眼单剂量的给药量为约1.1μg拉坦前列素，且其中所述方法将拉坦前列素的每天总剂量减少约27％，且与每眼每天给药单滴0.005％(w/v)的拉坦前列素水溶液一次相比，所述方法在治疗青光眼、眼内压增高、高眼压症或与之相关的症状方面至少同样治疗有效。

[0191] 以下实施例用于说明本发明，然而，不应将其理解为限制本发明的范围。

[0192] 实施例

[0193] 实施例1：

[0194] 进行以下描述的研究以便于评估在正常血压的狗中，重复局部眼部给药分别在全氟丁基戊烷(F4H5)和全氟己基辛烷(F6H8)中的拉坦前列素后，拉坦前列素的药效学(眼内压，IOP)，并评价拉坦前列素酸在房水中的药代动力学。狗是评价前列腺素类似物的眼分布和药效学的适合物种。该模型还可以提供定量药代动力学数据。

[0195] 研究设置：

[0196] 根据总体健康状况、体重、眼科检查结果、对IOP刺激的响应以及以下标准，选择了参与研究的动物：

[0197] -健康、正常的眼表；

[0198] -研究前至少一个月没有侵入性眼科手术；特别是通常涉及角膜或眼前节的手术；

[0199] -至少一个月没有进行局部或全身性的皮质类固醇治疗；

[0200] -来自先前局部眼部研究药物的冲洗与临床研究所用的典型冲洗期(至少一周)相称

[0201] 研究设计：

[0202] 根据下表1中概述的计划进行研究。通过微量移液管将局部眼用剂量(分别为11或30μl)向角膜的中部或上部给药，并使其铺展在整个眼睛表面上。给药后，使眼睛自然闭合。每只动物被约束约一分钟以防止揉搓眼部。

[0203] 表1：

[0204]

阶段/组[a]	雌性动物的数量	局部眼部给药方案		目标剂量水平(μg/眼)		目标剂量体积(μL/眼)	给药频率
		OD	OS	OD	OS		

[0205]

预先研究 1	14	拉坦前列素	PBS	1.5	0	30	一次
预先研究 2	14	拉坦前列素	拉坦前列素	1.5	1.5	30	一次
1/1	8	A (F4H5)	PBS	0	0	11	每天一次，持续 7 天
2/1	8	B (0.00125%)	B (F4H5)	0.138	0	11	每天一次，持续 7 天
3/1	8	C (F4H5)	C (0.0025%)	0	0.275	11	每天一次，持续 7 天
4/1	8	D (F4H5)	D (0.005%)	0	0.550	11	每天一次，持续 7 天
5/1	8	E (0.005%)	E (F6H8)	0.550	0	11	每天一次，持续 7 天
6/1	8	G (F6H8)	PBS	0	0	11	每天一次，持续 7 天
7/1	8	F (0.005%)	F (F4H5)	1.50	0	30	每天一次，持续 7 天
8/1	8	H (0.01%)	H (F6H8)	1.10	0	11	每天一次，持续 7 天
9/1	8	I (F6H8)	I (0.015%)	0	1.65	11	每天一次，持续 7 天
10/1	8	J (0.01% F6H8+MCT)	J (F6H8+MCT)	1.10	0	11	每天一次，持续 7 天
11/1	8	K (F6H8+MCT)	K (PBS)	0	0	11	每天一次，持续 7 天
12/1	8	L (0.01%拉坦前列素，在 F6H8 中)	L (Xalatan®)	1.10	1.50	11/30	每天一次，持续 7 天
13/1 (PK,[b])	8	M(0.01% 拉坦前列素，在 F6H8 中)	L (0.01%拉坦前列素，在 F6H8 中)	1.10	1.10	11	每天一次，持续 7 天
14/1	8	N (F6H8+DEGEE)	N (0.01% F6H8+DEGEE)	0	1.10	11	每天一次，持续 7 天

[0206]

[0207] d 天数

[0208] IOP 眼内压

[0209] OD 右眼

[0210] OS 左眼

[0211] PBS 磷酸盐缓冲盐水

[0212] QD 每天一次

[0213] [a] 每个阶段(包括预先研究)之间有至少7天的冲洗期。

[0214] [b] 由4只眼/时间点收集。

[0215] 通过将拉坦前列素溶解于包含半氟化烷烃的液体媒介物来制备用于阶段1至14的药物组合物。

[0216] 作为制备在14个阶段中使用的组合物的一个实例,本申请描述的是包含在含有0.5%(w/w)乙醇的F6H8中的0.005%(w/v)拉坦前列素的组合物的制备:将1,625g乙醇(Seccosolv,Merck,最多0.01%H_2O)与324.3g F6H8(99.888%,来自Lomapharm,GmbH)混合以产生含0.5%(w/w)乙醇的溶液。然后将2.558mg的拉坦前列素(99.5%,来自Yonsung,South Korea)溶解在50mL含0.5%(w/w)乙醇的F6H8溶液中,制得含00.005%(w/v)的拉坦前列素的溶液。

[0217] 本申请描述了在预先研究阶段和每个阶段给药的组合物:

[0218] 预先研究1:

[0219] OD:0.005%(w/v)的拉坦前列素溶液;

[0220] OS:磷酸盐缓冲盐水(PBS)

[0221] 预先研究2:

[0222] OD:0.005%(w/v)的拉坦前列素溶液;

[0223] OS:0.005%(w/v)的拉坦前列素溶液;

[0224] 阶段1:

[0225] OD:含0.5%(w/w)乙醇的全氟丁基戊烷

[0226] OS:PBS

[0227] 阶段2:

[0228] OD:0.00125%(w/v)的拉坦前列素在含0.5%(w/w)乙醇的全氟丁基戊烷中

[0229] OS:含0.5%(w/w)乙醇的全氟丁基戊烷

[0230] 阶段3:

[0231] OD:含0.5%(w/w)乙醇的全氟丁基戊烷

[0232] OS:0.0025%(w/v)的拉坦前列素在含0.5%(w/w)乙醇的全氟丁基戊烷中

[0233] 阶段4:

[0234] OD:含0.5%(w/w)乙醇的全氟丁基戊烷

[0235] OS:0.005%(w/v)的拉坦前列素在含0.5%(w/w)乙醇的全氟丁基戊烷中

[0236] 阶段5:

[0237] OD:0.005%(w/v)的拉坦前列素在含0.5%(w/w)乙醇的全氟己基辛烷中

[0238] OS:含0.5%(w/w)乙醇的全氟己基辛烷

[0239] 阶段6:

[0240] OD:含0.5%(w/w)乙醇的全氟己基辛烷

[0241] OS:PBS

[0242] 阶段7:

[0243] OD:0.005％(w/v)的拉坦前列素在含0.5％(w/w)乙醇的全氟丁基戊烷中

[0244] OS:含0.5％(w/w)乙醇的全氟丁基戊烷

[0245] 阶段8:

[0246] OD:0.010％(w/v)的拉坦前列素在含0.5％(w/w)乙醇的全氟己基辛烷中

[0247] OS:含0.5％(w/w)乙醇的全氟己基辛烷

[0248] 阶段9:

[0249] OD:含0.5％(w/w)乙醇的全氟己基辛烷

[0250] OS:0.015％(w/v)的拉坦前列素在含0.5％(w/w)乙醇的全氟己基辛烷中

[0251] 阶段10:

[0252] OD:0.010％(w/v)的拉坦前列素在含2.5％(w/w)中链三酸甘油脂(MCT)的全氟己基辛烷中

[0253] OS:含2.5％(w/w)MCT的全氟己基辛烷

[0254] 阶段11:

[0255] OD:含2.5％(w/w)MCT的全氟己基辛烷

[0256] OS:PBS

[0257] 阶段12:

[0258] OD:0.010％(w/v)的拉坦前列素在含0.5％(w/w)乙醇的全氟己基辛烷中

[0259] OS:Xalatan[0.005％(w/v)的拉坦前列素溶液]

[0260] 阶段13:

[0261] OD:0.010％(w/v)的拉坦前列素在含0.5％(w/w)乙醇的全氟己基辛烷中

[0262] OS:0.010％(w/v)的拉坦前列素在含0.5％(w/w)乙醇的全氟己基辛烷中

[0263] 阶段14:

[0264] OD:含1.0％(w/w)2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(DEGEE)的全氟己基辛烷

[0265] OS:0.010％(w/v)的拉坦前列素在含1.0％(w/w)的2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇的全氟己基辛烷中

[0266] 在阶段1之前的两周,在眼内功效预先研究1号(见表1,预先研究1)中,将单剂量30μl的0.005％(w/v)拉坦前列素眼用溶液给药至每只动物的右眼(OD),并将磷酸盐缓冲盐水(PBS)给药至每只动物的左眼(OS),以进行眼内功效挑战。使用眼压计TonoVet在给药后的第-1小时、0小时(即将给药前)、1小时、2小时、4小时、6小时、24小时和48小时测量所得的IOP。

[0267] 在阶段1之前的一周,在眼内功效预先研究2号(请参见表1,预先研究2)中,将单剂量30μl的0.005％(w/v)拉坦前列素眼用溶液给药至每只动物的双眼。使用TonoVet在给药后的第-1小时、0小时(即将给药前)、4小时和6小时测量相应的IOP。

[0268] 为了评价IOP响应(预先研究1)和眼部之间的相似性(预先研究2),进行了预先研究1和2。如表1所概述,选择对IOP有响应并在对治疗的响应中在眼部之间表现出相似性的动物用于研究的14个阶段。选择动物的其它标准为至少13mmHg的基线眼内压、在使用Xalatan®:处理后IOP相对于基线降低至少15％的响应,以及在IOP测量过程中动物的行

为。

[0269] 在两个预先研究功效阶段之后，如表1所述，对动物进行14个阶段的研究。在阶段1至14期间的眼内压测量在第1、2、3和6天的给药后第0小时(即将给药前)、4小时和6小时，以及在第7天给药后第-1小时、0小时(即将给药前)、1小时、2小时、4小时、6小时、24小时和48小时进行。使用TonoVet采集3次读数/眼。

[0270] 在以下时间点进行阶段1至14期间的眼刺激评分：给药前(给药前最多2天)，第1、2、3和6天给药后的第0小时(即将给药前)、4小时和6小时，均在IOP测量后；第7天给药后的第0小时(即将给药前)、4小时、6小时、24小时和48小时，均在IOP测量后。在进行IOP测量后，使用修改后的Hackett-McDonald标度技术对双眼进行评分/分级。给药疗程期间出现零星刺激症状；然而，剂量组或阶段之间没有明显差异。

[0271] 研究分析：

[0272] 如图1所示，给药分别在F4H5和F6H8中的拉坦前列素溶液导致眼内压降低。F4H5和F6H8中的拉坦前列素溶液进一步包含0.5％(w/w)的乙醇。

[0273] 图2涉及表1中概述的研究的阶段12，且显示了包含在F6H8中的拉坦前列素的组合物与Xalatan®的正面比较，其中目标剂量水平为1.1μg/眼和目标剂量体积为11μl/眼的拉坦前列素在F6H8中的溶液的给药，与通过滴注目标剂量水平为1.5μg/眼和目标剂量体积为30μl/眼的Xalatan®所实现的IOP降低相比，显示出相当的IOP降低。实验数据表明，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，也可实现与黄金标准Xalatan®相当的IOP降低。此外，较低的目标剂量可以以例如11μl的体积(即以显著低于30μl的体积)来给药，从而允许减少被排出或被全身吸收的组合物的量。

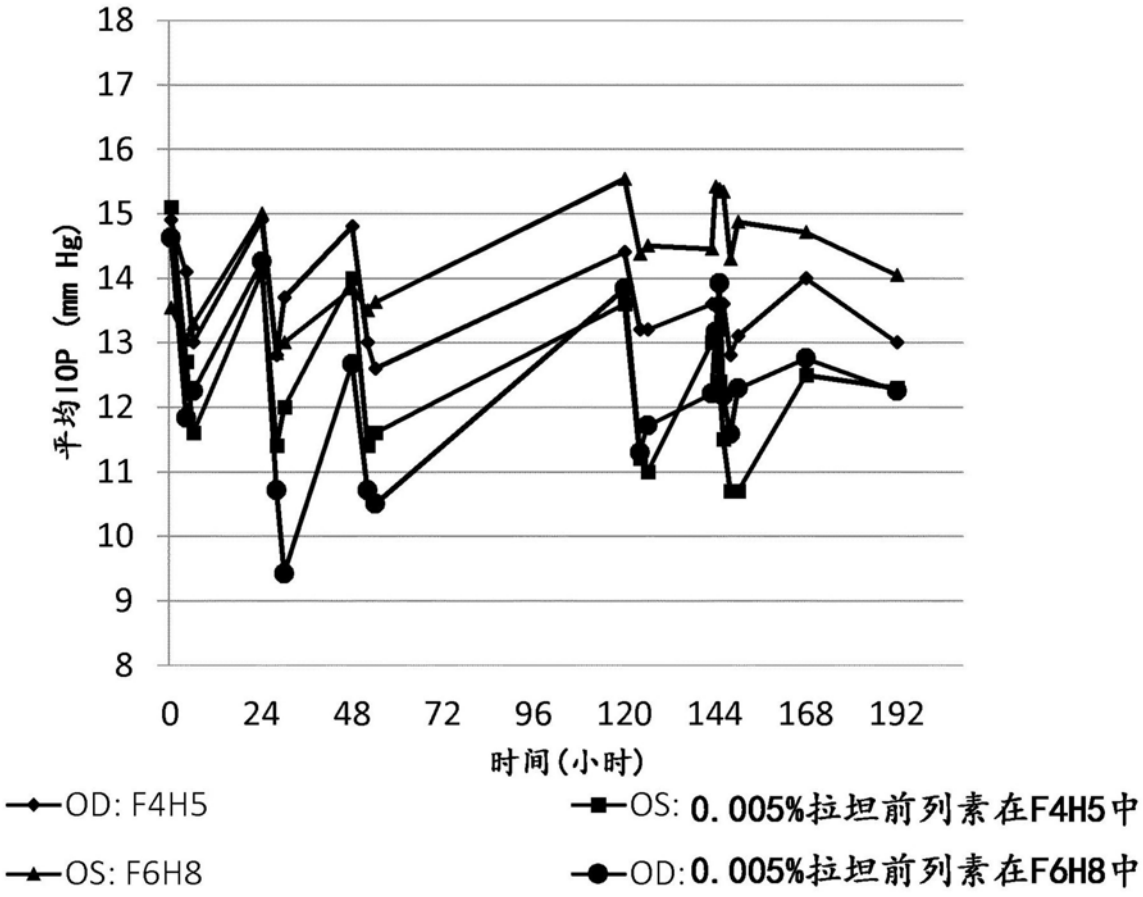

18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
平均IOP（mm Hg）
0
24
48
72
96
120
144
168
192
时间(小时)
OD: F4H5
OS: 0.005%拉坦前列素在F4H5中
OS: F6H8
OD: 0.005%拉坦前列素在F6H8中

图1

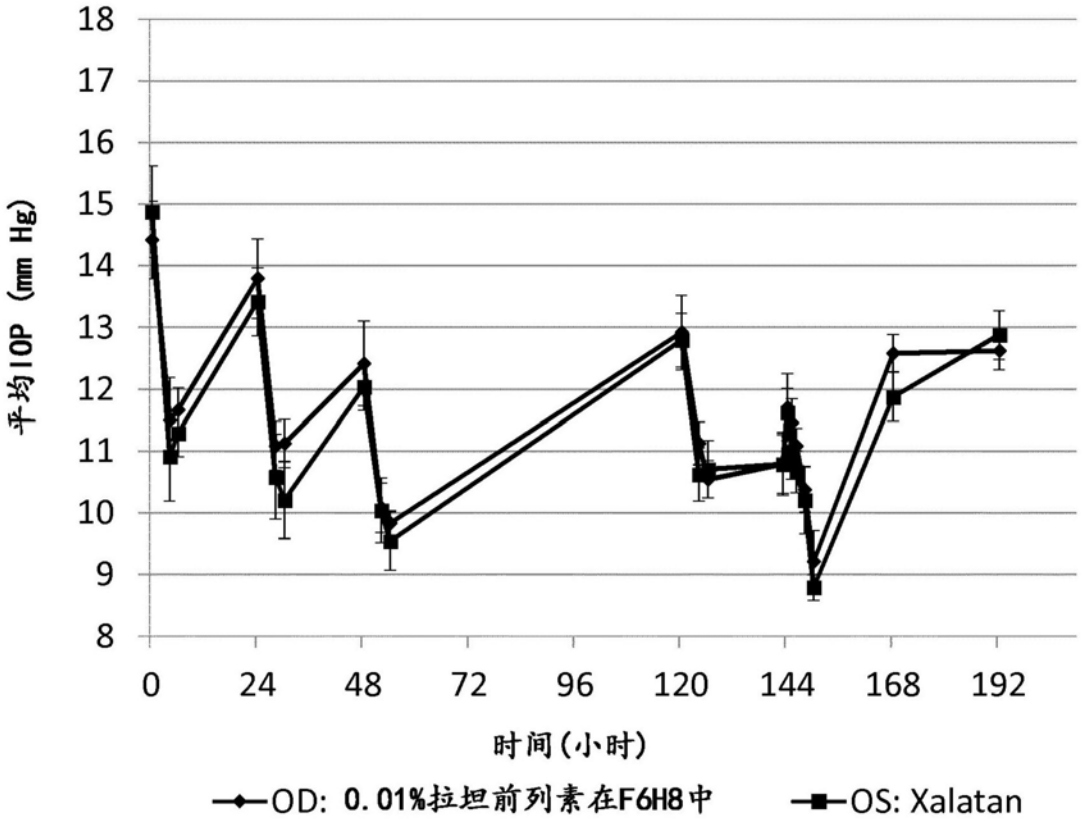

18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
平均IOP（mm Hg）
0
24
48
72
96
120
144
168
192
时间(小时)
OD: 0.01%拉坦前列素在F6H8中
OS: Xalatan

图2