



(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 201400117 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102119465

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 31 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4704(2006.01)*

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/05 美國

61/655,526

(71)申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(IL)

以色列

(72)發明人：凱伊 喬伊 KAYE, JOEL (IL)；荷拉克 胡森 HALLAK, HUSSEIN (IL)；塔西斯
諾瑞 TARCIC, NORA (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

使用拉喹莫德治療眼發炎疾病

TREATMENT OF OCULAR INFLAMMATORY DISEASE USING LAQUINIMOD

(57)摘要

本發明揭示一種治療眼發炎疾病(OID)(例如葡萄膜炎或結膜炎)之方法，其包含週期性投與治療有效量之拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於治療罹患 OID、葡萄膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎、眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎之個體。本申請案亦提供一種治療罹患自體免疫疾病相關眼發炎之個體的方法，其包含向個體週期性眼部投與治療有效量之拉喹莫德或醫藥學上可接受之鹽，且提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之眼用醫藥組合物，其係用於治療自體免疫疾病相關眼發炎。



(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 201400117 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102119465

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 31 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4704(2006.01)*

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/05 美國

61/655,526

(71)申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(IL)

以色列

(72)發明人：凱伊 喬伊 KAYE, JOEL (IL)；荷拉克 胡森 HALLAK, HUSSEIN (IL)；塔西斯
諾瑞 TARCIC, NORA (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

使用拉喹莫德治療眼發炎疾病

TREATMENT OF OCULAR INFLAMMATORY DISEASE USING LAQUINIMOD

(57)摘要

本發明揭示一種治療眼發炎疾病(OID)(例如葡萄膜炎或結膜炎)之方法，其包含週期性投與治療有效量之拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於治療罹患 OID、葡萄膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎、眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎之個體。本申請案亦提供一種治療罹患自體免疫疾病相關眼發炎之個體的方法，其包含向個體週期性眼部投與治療有效量之拉喹莫德或醫藥學上可接受之鹽，且提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之眼用醫藥組合物，其係用於治療自體免疫疾病相關眼發炎。

發明摘要

※ 申請案號：102119465

※ 申請日：102 5 31

※IPC 分類：A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

【發明名稱】

使用拉喹莫德治療眼發炎疾病

TREATMENT OF OCULAR INFLAMMATORY DISEASE USING
LAQUINIMOD

○ 【中文】

本發明揭示一種治療眼發炎疾病(OID)(例如葡萄膜炎或結膜炎)之方法，其包含週期性投與治療有效量之拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於治療罹患OID、葡萄膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎、眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎之個體。本申請案亦提供一種治療罹患自體免疫疾病相關眼發炎之個體的方法，其包含向個體週期性眼部投與治療有效量之拉喹莫德或醫藥學上可接受之鹽，且提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之眼用醫藥組合物，其係用於治療自體免疫疾病相關眼發炎。

○ 【英文】

Disclosed is a method for treating an ocular inflammatory disease (OID), e.g., uveitis or conjunctivitis, comprising periodic administration of a therapeutically effective amount of laquinimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided is a pharmaceutical composition comprising laquinimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treating a subject suffering from an OID, uveitis, bacterial conjunctivitis, viral conjunctivitis, an inflammation of the orbital tissue, the

lacrimal apparatus, the eyelid, the cornea, the retina or the optic pathway. This application also provides a method for treating a subject suffering from an autoimmune disease-associated ocular inflammation comprising periodic ocular administration to the subject a therapeutically effective amount of laquinimod or a pharmaceutically acceptable salt, and an ocular pharmaceutical composition comprising laquinimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treating an autoimmune disease-associated ocular inflammation.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

使用拉喹莫德治療眼發炎疾病

TREATMENT OF OCULAR INFLAMMATORY DISEASE USING
LAQUINIMOD

在本申請案中，參考各個公開案。該等公開案全文之揭示內容以引用的方式併入本申請案中以更全面描述本發明所屬之現有技術水平。

【先前技術】

眼發炎疾病(「OID」)係用於描述侵襲眼睛或周圍眼睛組織之一或多個部分之發炎的通用術語。葡萄膜炎係葡萄膜(uvea或uveal tract)發炎，葡萄膜包括眼睛之虹膜、睫狀體及脈絡膜部分。上覆視網膜發炎(稱作視網膜炎)或視神經發炎(稱作視神經炎)可伴發或不伴發葡萄膜炎。在解剖學上，葡萄膜炎視受侵襲之葡萄膜部分而可分為前部、中間、後部或擴散性。前部葡萄膜炎主要位於眼睛之前部區段且包括虹膜炎及虹膜睫狀體炎。中間葡萄膜炎(亦稱作周邊葡萄膜炎)位於緊鄰睫狀體及平坦部區域中虹膜與晶狀體後方區域的中央，因此存在替代術語「睫狀體炎」及「平坦部炎」。後部葡萄膜炎表示多種視網膜炎、脈絡膜炎或視神經炎形式之任一種。擴散性葡萄膜炎表示涉及眼睛所有部分之發炎，包括前部、中間及後部結構(The Merck Manual, 1999)。

來自葡萄膜炎之發炎可導致多種其他眼睛病狀，包括青光眼、白內障及囊樣黃斑部水腫，且最終可導致永久性視力喪失。葡萄膜炎係發達世界中導致失明之第三主因。不存在葡萄膜炎或其他OID之一種根源。病源涵蓋某些細菌、寄生蟲、真菌及病毒感染；外傷；自體

免疫疾病；由某些藥物(諸如，雙膦酸鹽或磺醯胺)誘發及由某些惡性癌症(諸如淋巴瘤)誘發。

結膜炎係導致結膜組織發炎之另一種OID。結膜係覆蓋眼睛外部表面(包括角膜及可見鞏膜(眼睛之白色部分))且亦在眼瞼內形成一層之薄透明組織層。結膜分泌油及黏液且負責濕潤及潤滑眼睛。存在若干種類型結膜炎，在某種程度上比其他更嚴重。季節性及常年性過敏性結膜炎(SAC及PAC)一般與過敏性反應相關聯。更嚴重之春季及異位性角膜結膜炎(VKC及AKC)亦與對過敏原之過敏性相關聯，但在結膜與角膜兩者中均發生發炎。VKC係間歇性的且常季節性發生，在夏天最常發生，而AKC不具有季節性組成。SAC及PAC之症狀包括發癢、腫脹及流淚，而VKC及AKC之症狀更嚴重且包括疼痛、視力喪失及角膜瘢痕。

諸如由OID引起之過敏性眼睛反應一般由兩種不同時期反應(早期反應與晚期反應)組成，且每一反應具有被認為係產生眼睛疾病之主要效應細胞之不同細胞類型。早期反應(伴隨SAC及PAC發生)例如包含肥大細胞作為主要效應細胞，而晚期反應(伴隨VKC及AKC發生)例如包含嗜伊紅血球作為主要效應細胞。

目前對於過敏性結膜炎之治療包括使用抗組織胺之抗過敏藥及用於治療SAC之肥大細胞穩定化功能、用於PAC之類固醇及用於AKC與VKC之類固醇及/或環孢靈A。需要對於OID之其他治療。

【發明內容】

本發明揭示一種使用拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽治療眼發炎疾病(OID)(包括葡萄膜炎及結膜炎)之方法。拉喹莫德係一種具有高口服生物可用性之新穎合成化合物，其被建議作為用於復發緩解型多發性硬化(Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, RRMS)之口服調配物。拉喹莫德及其鈉鹽形式例如描述於美國專利第6,077,851號

中。

本申請案提供一種治療罹患眼發炎疾病(OID)之個體的方法，該方法包含向個體週期性投與有效治療個體之治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。

本申請案亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於治療罹患眼發炎疾病之個體。

本申請案亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於治療罹患葡萄膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎或眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎之個體。

本申請案亦提供一種用於治療罹患過敏性結膜炎或葡萄膜炎之個體的醫藥組合物，其包含10 μ L單位劑量之在溶液中含有至少0.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥水溶液。

本申請案亦提供一種治療罹患自體免疫疾病相關眼發炎之個體的方法，該方法包含向個體週期性眼部投與有效治療個體之治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。

本申請案亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之眼用醫藥組合物，其係用於治療自體免疫疾病相關眼發炎。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本申請案提供一種治療罹患眼發炎疾病(OID)之個體的方法，該方法包含向個體週期性投與有效治療個體之治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，眼發炎疾病為葡萄膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎或眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎。在一實施例中，OID為結膜炎。在另一實施例中，結膜炎為細菌性結膜

炎。在又一實施例中，結膜炎為病毒性結膜炎。

在一個實施例中，OID為葡萄膜炎。在另一實施例中，葡萄膜炎為前部葡萄膜炎。在另一實施例中，葡萄膜炎為中間葡萄膜炎。在另一實施例中，葡萄膜炎為後部葡萄膜炎。在又一實施例中，葡萄膜炎為擴散性葡萄膜炎。

在一個實施例中，治療有效量之拉喹莫德、其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之眼發炎疾病症狀、誘發臨床反應、誘發或維持臨床緩解、抑制疾病進程、抑制疾病併發症、減輕眼內發炎或減輕個體之視網膜組織破壞。在另一實施例中，治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之一或多種OID症狀。在另一實施例中，治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效逆轉OID進程。在另一實施例中，治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效誘發罹患OID之個體的臨床反應或誘發或維持其臨床緩解。在另一實施例中，治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效抑制罹患OID之個體的疾病進程或疾病併發症。在另一實施例中，治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減少發炎部位處之嗜伊紅血球浸潤。在另一實施例中，治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕眼內發炎。在又一實施例中，治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之視網膜組織破壞。

在本發明之一個實施例中，OID為結膜炎且治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之結膜炎症狀。在本發明之另一實施例中，OID為葡萄膜炎且治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之葡萄膜炎症狀。在本發明之又一實施例中，眼發炎疾病係眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎且治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個

體之發炎症狀。

在一個實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係經局部投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之投與係眼部投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之投與係經口投與。在另一實施例中，週期性投藥係局部投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係經投與至個體之受侵襲眼睛。

在一個實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以液體或凝膠形式投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以液體形式投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以液體滴眼劑投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以凝膠形式投與。

在一個實施例中，液體或凝膠中拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為0.5%(5 mg/ml)至10.0%(100 mg/ml)。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為1.0%(10 mg/ml)至7.0%(70 mg/ml)。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為1.0%(10 mg/ml)至5.0%(50 mg/ml)。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約1.0%(10 mg/ml)。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約5.0%(50 mg/ml)。在一實施例中，每次投與液體或凝膠之體積為約10 μ l。如本文所用，「mg/ml」表示每體積(ml)溶液中拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之量(mg)。

在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽在每次投藥時之治療有效量為0.05至4.0 mg。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽在每次投藥時之治療有效量為0.05至2.0 mg。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽在每次投藥時之治

療有效量為約0.1 mg。在另一實施例中，拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽在每次投藥時之治療有效量為約0.5 mg。在又一實施例中，拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽之治療有效量為每天至少0.02 mg。

在一實施例中，週期性投藥係一天1至5次。在一個實施例中，週期性投藥係一天一次。在另一實施例中，週期性投藥係一天兩次。在另一實施例中，週期性投藥係一天三次。在又一實施例中，週期性投藥係每2天一次。

在本發明之一實施例中，拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次歷時2至14天時間。在另一實施例中，拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次歷時5至14天時間。在另一實施例中，拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次歷時10至14天時間。在另一實施例中，拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次歷時約7天。

在本發明之一實施例中，眼發炎疾病為葡萄膜炎且拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽之治療有效量為每天至少0.2 mg。

在本發明之另一實施例中，眼發炎疾病為過敏性結膜炎且拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽之治療有效量為每天至少0.2 mg。在另一實施例中，OID為季節性過敏性結膜炎(SAC)或常年性過敏性結膜炎(PAC)。在另一實施例中，OID為異位性角膜結膜炎(AKC)或春季角膜結膜炎(VKC)。

在一實施例中，治療有效量之拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之結膜炎症狀。在另一實施例中，治療有效量之拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效抑制個體之晚期眼部過敏反應。在另一實施例中，治療有效量之拉啞莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減少嗜伊紅血球浸潤至個體之結膜中。在又一實施例中，嗜伊紅血球浸潤至結膜中係由結膜中之嗜伊紅血球密度來量測。

在一個實施例中，嗜伊紅血球密度與未經投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之個體相比減少至少40%。在另一實施例中，嗜伊紅血球密度與未經投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之個體相比減少至少45%。在另一實施例中，嗜伊紅血球密度與未經投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之個體相比減少至少50%。在另一實施例中，嗜伊紅血球密度與未經投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之個體相比減少至少55%。在另一實施例中，嗜伊紅血球密度與未經投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之個體相比減少至少60%。在又一實施例中，嗜伊紅血球密度與未經投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之個體相比減少至少65%。

在一個實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係經局部投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之投與係眼部投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之投與係經口投與。在另一實施例中，週期性投藥係局部投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係經投與至個體之受侵襲眼睛。

在一個實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以液體或凝膠形式投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以液體形式投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以液體滴眼劑投與。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以凝膠形式投與。

在一實施例中，液體或凝膠中拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為2.0%(20 mg/ml)至10.0%(100 mg/ml)。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為2.0%(20 mg/ml)至7.0%(70 mg/ml)。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為2.0%(20 mg/ml)至5.0%(50 mg/ml)。在另一實施例中，拉喹莫德或

其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約5.0%(50 mg/ml)。在一實施例中，每次投與液體或凝膠之體積為約10 μ l。如本文所用，「mg/ml」表示每體積(ml)溶液中拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之量(mg)。

在一個實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽在每次投藥時之治療有效量為0.2至4.0 mg。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽在每次投藥時之治療有效量為0.2至2.0 mg。在又一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽在每次投藥時之治療有效量為約0.5 mg。

在一實施例中，週期性投藥係一天1至5次。在一個實施例中，週期性投藥係一天一次。在另一實施例中，週期性投藥係一天兩次。在另一實施例中，週期性投藥係一天三次。在又一實施例中，週期性投藥係每2天一次。

在本發明之一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次歷時2至14天時間。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次歷時5至14天時間。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次歷時10至14天時間。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次歷時約7天。

在一個實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係處於包含醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物中。在另一實施例中，醫藥組合物係錠劑或膠囊形式。在另一實施例中，醫藥組合物係液體溶液。在另一實施例中，液體溶液係藉由將拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽溶解於無菌pH-中性溶液中來製備。在一個實施例中，pH-中性溶液係鹽水。在另一實施例中，pH-中性溶液係磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在另一實施例中，pH-中性溶液係無菌水。

在一個實施例中，醫藥組合物係凝膠。在另一實施例中，醫藥

學上可接受之載劑具親水性。在另一實施例中，醫藥學上可接受之載劑包含至少一種膠凝劑或懸浮劑。此項技術中已知之適合膠凝劑或懸浮劑之實例包括卡波姆(carbomer)、改質纖維素衍生物、天然產生、合成或半合成膠(諸如三仙膠、阿拉伯膠及黃蓍膠)、改質澱粉、共聚物(諸如順丁烯二酸酐與甲基乙烯基醚之間形成之彼等)、膠態二氧化矽及以商標名稱EUDRAGIT®出售之甲基丙烯酸酯衍生物(可購自Evonik Industries, Essen, Germany)或其混合物。在另一實施例中，醫藥學上可接受之載劑包含至少一種與存在之任何藥理學活性劑或醫藥學上可接受之組分相容之界面活性劑或乳化劑。在一個實施例中，界面活性劑包括非離子性、陽離子性及陰離子性界面活性劑。在另一實施例中，界面活性劑包括非離子性界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇脂肪酸酯(SPANS®)及相應聚氧乙烯(POE)加合物(TWEENS®)。

在一實施例中，拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽包括鋰、鈉、鉀、鎂、鈣、錳、銅、鋅、鋁及鐵。拉喹莫德之鹽調配物及其製備方法例如描述於美國專利申請公開案第2005/0192315號及PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號中，其各自以引用的方式併入本申請案中。在一個實施例中，拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽為拉喹莫德鈉。

在本發明之一實施例中，該方法包含向個體之受侵襲眼睛局部投與拉喹莫德鈉之5.0%(50 mg/ml)溶液，每天一次歷時14天時間。在另一實施例中，該方法包含向個體之受侵襲眼睛局部投與拉喹莫德鈉之5.0%(50 mg/ml)溶液，每天一次歷時10天時間。

在一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之治療有效量為每天1.0至1.5 mg。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之治療有效量為每天1.2 mg。在另一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之治療有效量為每天至少0.2 mg。

在本發明之一實施例中，個體為人類。

本申請案亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於治療罹患眼發炎疾病之個體。

本申請案亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於治療罹患葡萄膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎或眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎之個體。

本申請案亦提供一種用於治療罹患過敏性結膜炎或葡萄膜炎之個體的醫藥組合物，其包含10 μ L單位劑量之在溶液中含有至少0.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥水溶液。在一實施例中，醫藥組合物係眼用醫藥組合物。

本申請案亦提供一種包含治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於治療罹患葡萄膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎或眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎之個體。在一實施例中，醫藥組合物係眼用醫藥組合物。

本申請案提供一種減少個體結膜組織中之嗜伊紅血球密度的方法，其包含向個體週期性投與有效減少個體結膜組織中之嗜伊紅血球密度之量的拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。本申請案亦提供一種減輕個體眼內發炎之方法，其包含向個體週期性投與有效減輕個體眼內發炎之量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。本申請案亦提供一種減少個體視網膜組織破壞之方法，其包含向個體週期性投與有效減少個體視網膜組織破壞之量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之量係治療有效量。在另一實施例中，投藥係眼部投藥。

本申請案亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於減少個體結膜組織中之嗜伊紅血球密度或用於減輕個體之眼內發炎或視網膜組織破壞。在一實施例中，醫藥組合物

包含治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，醫藥組合物為眼用醫藥組合物。

本申請案亦提供一種治療罹患自體免疫疾病相關眼發炎之個體的方法，該方法包含向個體週期性眼部投與有效治療個體之治療有效量的拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。

本申請案亦提供一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之眼用醫藥組合物，其係用於治療自體免疫疾病相關眼發炎。

本文所述各種要素之所有組合係在本發明之範疇內。

定義

如本文所用之「眼發炎疾病」或「OID」意謂除由自體免疫疾病產生之發炎以外，侵襲眼睛或周圍眼睛組織之一或多個部分之發炎。OID可包括(但不限於)眼眶組織、淚器、眼瞼、結膜(結膜炎)、角膜、視網膜、視路組成(例如視神經)及葡萄膜組成(葡萄膜炎)(亦即，虹膜、睫狀體及脈絡膜)之發炎。OID之特定實例包括葡萄膜炎、急性結膜炎、病毒性結膜炎、非淋球菌性細菌性結膜炎、成人淋球菌性結膜炎、包涵體性結膜炎、季節性過敏性結膜炎、慢性結膜炎、顆粒性結膜炎、常年性過敏性結膜炎、上鞏膜炎、鞏膜炎、異位性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎。

與在本文中使用的術語OID不同，文獻中可以不太明確之方式使用該術語來一般性地係指眼部發炎，且常包括繼發於潛在全身性發炎疾病之眼發炎，該全身性發炎疾病不同於表示不涉及全身之局部病理學過程之發炎(Gordon, 2006; Rothova等人，1992; Optometric Clinical Practice Guideline, 2002。)舉例而言，結膜炎可由主要涉及結膜組織而產生或可繼發於其他產生結膜發炎之全身性病狀而發生(Optometric Clinical Practice Guideline, 2002。)在Rothova等人進行之一項研究中，在26%之所觀測865位葡萄膜炎患者中診斷到認為在病源上與眼

發炎相關之全身性疾病(Rothova等人)。然而，如本文所用，OID特定排除由潛在全身性自體免疫疾病產生之眼發炎。

如本文所用，「自體免疫疾病相關眼發炎」係繼發於自體免疫疾病之侵襲眼睛或周圍眼睛組織之一或多個部分的發炎且特定自本文之OID定義中排除。

本發明所涵蓋之自體免疫疾病包括細胞介導之疾病(例如T-細胞)或抗體介導之(例如B-細胞)病症。該等病症尤其可為關節炎病狀、髓鞘脫失病及發炎性疾病。舉例而言，本文所涵蓋之自體免疫疾病包括多發性硬化、自體免疫溶血性貧血、自體免疫卵巢炎、自體免疫甲狀腺炎、自體免疫葡萄膜視網膜炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、慢性免疫血小板減少性紫癜、結腸炎、接觸性過敏疾病、糖尿病、葛瑞夫氏病(Grave's disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre's syndrome)、橋本氏病(Hashimoto's disease)、特發性黏液水腫、重症肌無力、牛皮癬、尋常天疱瘡、類風濕性關節炎及全身性紅斑性狼瘡症。

「向個體投與」意謂向個體給予、施配或塗覆藥品、藥物或療法以緩解、治癒或減輕與病狀(例如病理學病狀)相關聯之症狀。投藥途徑例如可為局部。投藥途徑亦可由作用為局部(例如在局部投藥中)或全身性(例如，在經腸或非經腸投藥中)來分類。如本文所用之「局部投藥」將意謂直接向需要其作用處投與化合物或組合物，且特定排除全身性投藥。如本文所用之「局部投與」化合物或組合物將意謂向身體表面(諸如皮膚或黏膜，諸如眼睛)塗覆化合物或組合物。如本文所用之「眼部投藥」將意謂向個體眼睛或向個體眼睛周圍皮膚(眼周皮膚)塗覆化合物或組合物，亦即局部投藥。眼部投藥之實例包括直接向眼睛局部投藥、向眼瞼局部塗覆或注射至眼睛或眼窩部分中。另外，如本文所用之「眼用醫藥組合物」意謂經調配用於眼部投藥之醫藥組合物。

如以毫克計量測之拉喹莫德之「量」或「劑量」係指製劑中存在之

拉喹莫德酸之毫克數，而與製劑之形式無關。

如本文所用之「單位劑量」為在單次投藥中投與至個體之化合物或組合物的量。本文揭示之單位劑量可經每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次、每天五次、每隔一天、每週、每週兩次、每週三次、每週四次、每週五次或每週六次投與。

數值或範圍情形下之「約」意謂所引用或主張之數值或範圍之 $\pm 10\%$ 。

如本文所用，「治療」例如涵蓋誘發對疾病、病症或病狀之抑制、消退或停滯，或改善或緩解疾病、病症或病狀之症狀。如本文所用，「改善」或「緩解」病狀或狀況將意謂緩和或減輕彼病狀或狀況之症狀。如本文所用，「抑制」個體之疾病進展或疾病併發症意謂阻止或減少個體之疾病進展及/或疾病併發症。

如本文所用，如有效達成目標之量(亦即「治療有效量」)中之「有效」意謂在以本揭示案之方式使用時足以產生與合理效益/風險比相稱之指定治療反應而無不當不利副作用(諸如毒性、刺激或過敏性反應)之組分量。舉例而言，有效減輕發炎之量。特定有效量將隨各種因素而變化，諸如經治療之特定病狀、患者之身體條件、經治療之哺乳動物類型、治療之持續時間、並行治療(若存在任何)之性質及所採用之特定調配物及該等化合物或其衍生物之結構。

「鹽」係藉由製備本發明化合物之酸或鹼鹽而改質之該等化合物之鹽。就此而言，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒、無機及有機酸或鹼加成鹽。如本申請案中所用之拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽包括鋰、鈉、鉀、鎂、鈣、錳、銅、鋅、鋁及鐵。拉喹莫德之鹽調配物及其製備方法例如描述於美國專利第7,589,208號及PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號中，其以引用的方式併入本申請案中。

拉喏莫德可與就預期投藥形式而言且與習知醫藥學實踐一致而適當選擇之適合醫藥學稀釋劑、增量劑、賦形劑或載劑(本文中統稱為醫藥學上可接受之載劑)混合投與。單位將為適合局部投藥之形式。拉喏莫德可單獨投與，但一般與醫藥學上可接受之載劑混合。如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」係指與合理效益/風險比相稱適合用於人類及/或動物而無不當不利副作用(諸如毒性、刺激或過敏性反應)之載劑或賦形劑。其可為用於將本發明化合物遞送至個體之醫藥學上可接受之溶劑、懸浮劑或媒劑。

以下參考文獻中描述用於製備適用於本發明之劑型的一般技術及組合物：Modern Pharmaceutics，第9及10章(Banker & Rhodes 編，1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman等人，1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第2版(1976); Remington's Pharmaceutical Sciences，第17版(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones編，1992); Advances in Pharmaceutical Sciences，第7卷(David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity編，1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences，第36系列(James McGinity編，1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences，第61卷(Alain Rolland編，1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson編); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences，第40卷(Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes編)。該等參考文獻以全文引用的方式併入本申請案中。

應瞭解，在提供參數範圍時，本發明亦提供彼範圍內之所有整數(包括其十分之一)。舉例而言，「5%至10%」包括5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%等直至10.0%。

已建議免疫調節劑用於治療某些眼發炎疾病(Foster 2003；Mishra 2011；Shah 1992)。然而，並非所有免疫調節劑均適合OID。舉例而言，已知芬戈莫德(fingolimod)(Gilenya®，來自Novartis AG)(一種免疫調節劑)在具有葡萄膜炎病史之患者中具有黃斑水腫之風險。(Sergott, 2011)拉喹莫德對於OID之作用先前尚無報導。

另外，根據本發明，將治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽經由眼部投藥遞送至個體。如下文實例2中所論述，並非所有量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係「治療有效量」。治療有效量或用於確定拉喹莫德眼部/局部投藥之治療有效量的方式先前尚無報導。

參考下文實驗實例將更好地理解本發明，但熟習此項技術者將易於瞭解，所詳述之特定實驗僅為說明在後文隨附申請專利範圍中更全面描述之本發明。

實驗實例

實例1：評估在大鼠之S-抗原誘發之實驗自體免疫葡萄膜炎(EAU模型)中每天局部投與拉喹莫德後之功效。

一般原則 在無菌水中製備拉喹莫德鈉之1%(10 mg/ml)及5%(50 mg/ml)溶液。藉由震盪、攪拌或低速渦流溶解拉喹莫德粉末。將溶液在2°C至8°C下儲存長達2週且在室溫下儲存長達24小時。在光防護下製備拉喹莫德溶液且避光歷時實驗之持續時間。使用25 mg/kg/j(Fluka)濃度之環孢靈A作為參考物質。每兩天製備一次100 mg/4 ml橄欖油劑量且在室溫下儲存。

動物及畜牧學。使用三十二(32)隻雌性白化路易斯大鼠(albino

Lewis rat，約8週大)進行此研究。保持觀測所有大鼠歷時至少3天以監控不健康或眼畸形跡象。僅接受健康動物用於此研究。將大鼠圈養於相同環境條件下，55%±10%之相對濕度、連續通風及自動12小時亮/暗循環。連續控制且記錄環境條件。動物可自由獲取食物及水。

物質及方法。將32隻雌性白化路易斯大鼠隨機分為4組，每組8隻大鼠。在第1天，藉由向每隻大鼠之足墊中注射100 µl於弗氏完全佐劑(4 mg/ml)中之人類S-抗原(100 µg)且腹膜內注射1 µg/100 µl百日咳毒素誘發眼發炎。通常在免疫後第9天與第12天之間觀測到疾病發作，且疾病病況在約第16天至第18天達到頂峰。當媒劑組之至少60%展示發炎跡象時，停止研究。

在第7天開始直至研究結束，如表1中所示在兩隻眼睛中以測試溶液處理每一動物組：

表1

組	處理	頻率
1	1%拉喹莫德	每天一次(10 µl)
2	5%拉喹莫德	每天一次(10 µl)
3	媒劑	每天一次(10 µl)
4	環孢靈A(25 mg/kg)	每天一次，口服(per os)(1 ml/kg)

在基線處且隨後自第10天至研究結束每2天以狹縫燈檢查每隻大鼠之兩隻眼睛。在每次檢查前15分鐘，滴注10 µl美多麗滿(Mydriaticum)(0.5%托品醯胺)以用於瞳孔放大。

在安樂死後即刻(亦即，在第16天)摘除每一組所有大鼠之兩隻眼球且準備用於組織學檢查。將其固定於布安-奧朗德(Bouin-Hollande)溶液中、脫水且嵌埋於石蠟中。隨後將其切割為八段，約五至七微米厚且以馬松(Masson)之藻絲(Trichome)染色。評估視網膜厚度及細胞浸潤且使用表2中所示之量表計分：

表2

無組織破壞且具有1至7分值中之任何特徵，侷限於視網膜各層之總體破壞	0
-----------------------------------	---

輕微細胞浸潤，無視網膜破壞	1
視桿(rod)及視錐(cone)之外部區段破壞	2
外核層破壞	3至4
內核層破壞	5至6
神經節層破壞	7

結果

動物體重 在誘發及處理之前，隨後在研究結束時量測且記錄動物體重。在基線時(處理)，每組之平均體重在198公克與202公克之間，具有 ± 5 公克與11公克之間之標準偏差。在研究結束時(第16天)，每組之平均體重在202公克與209公克之間，具有 ± 9 公克之標準偏差。測試物質、媒劑及參考動物組之間之體重無相關差異。

眼評估 以狹縫燈評估來量測測試物質及參考物質對眼發炎之作用且使用如表3中所示之臨床分值來計分：

表3

無發炎跡象，在滴注散瞳藥物後正常虹膜放大	0
虹膜及結膜中分散性發炎	1
虹膜及結膜血管擴張	2
與前房中之廷得耳效應(Tyndall effect)相關，虹膜充血	3
與分值3相同跡象，但若觀測到虹膜黏連、血纖維蛋白或眼前房積膿(下方前房中細胞沈積)，則每一者增加1點	4至6

在EAU大鼠中，拉喹莫德展示對眼發炎之治療作用。每天投與一次1%拉喹莫德溶液與媒劑組相比減少眼內發炎。第16天之平均臨床分值為 1.3 ± 2.1 ，相比而言媒劑組為 4.8 ± 1.3 。每天投與一次5%拉喹莫德溶液與媒劑組相比顯著減少眼內發炎。第16天之平均臨床分值為 0.6 ± 1.5 ，相比而言媒劑組為 4.8 ± 1.3 。8隻測試大鼠中有6隻證實無眼內發炎。如所預期，以25 mg/kg每天投與一次環孢靈A(參考物質)證實對眼內發炎之完全抑制，第16天之平均臨床分值為 0.0 ± 0.0 。關於狹縫燈測試之資料綜述於表4中。

對眼球之組織學檢查展示每天一次投與1%拉喹莫德抑止葡萄膜炎。使用上段中所述量表之平均組織學等級為 1.2 ± 2.2 ，相對而言媒

劑組為 5.8 ± 2.3 。16隻眼睛中僅有4隻眼睛展示與發炎細胞浸潤相關聯之視網膜顯著破壞。如由組織學等級所評估，每天一次投與5%拉喹莫德顯著減輕後部葡萄膜炎。此組之平均組織學等級為 0.7 ± 1.9 。16隻眼睛中僅有2隻眼睛(來自兩隻不同動物)展示與發炎細胞浸潤相關聯之視網膜破壞。如所預期，每天一次環孢靈A(25 mg/kg)之平均組織學等級為 0.0 ± 0.0 ，藉此完全保護視網膜免受破壞。來自組織學評估之綜述資料展示於表5中。

1%及5%拉喹莫德溶液減輕眼發炎之臨床跡象。如組織學所評估，減少之EAU臨床分値與視網膜損害及免疫細胞浸潤減少充分相關。

表4：白化大鼠兩隻眼睛之狹縫燈眼評估

處理		基線	第10天	第12天	第14天	第16天
1%拉喹莫德	平均	0.0	0.1	0.1	0.8	1.3
	SD	0.0	0.3	0.3	1.8	2.1
	發生率%	0.0	6.3	6.3	18.8	31.3
5%拉喹莫德	平均	0.0	0.0	0.0	0.3	0.6
	SD	0.0	0.0	0.0	1.3	1.5
	發生率%	0.0	0.0	0.0	6.3	12.5
媒劑(無菌水)	平均	0.0	0.1	0.3	2.4	4.8
	SD	0.0	0.5	1.0	2.3	1.3
	發生率%	0.0	6.3	6.3	56.3	93.8
環孢靈A(每天25 mg/kg)口服	平均	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	發生率%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

表5：白化大鼠兩隻眼睛之組織學眼評估。

處理		第16天
1%拉喹莫德	平均	1.2
	SD	2.2
5%拉喹莫德	平均	0.7
	SD	1.9
媒劑(無菌水)	平均	5.8
	SD	2.3
環孢靈A(每天25 mg/kg)口服	平均	0.0
	SD	0.0

實例2：使用卵白蛋白模型評估小鼠(晚期)局部眼投與拉喹莫德之後的眼活性過敏反應減少。

一般原則 如實例1中製備拉啞莫德溶液。

動物及畜牧學。使用四十(40)隻雄性Balb/c白化小鼠進行此實驗。小鼠基於排序為約7至8週大，且保持觀測歷時至少三(3)天以監控不健康或眼畸形跡象。僅接受健康動物用於此研究。將大鼠圈養於相同環境條件下，55%±10%之相對濕度、連續通風及自動12小時亮/暗循環。連續控制且記錄環境條件。動物可自由獲取食物及水。

物質及方法。將四十(40)隻Balb/c白化小鼠隨機分為五組，每組八隻動物。僅每隻動物之右眼用於此研究。如表6中所示將動物分組：

表6

組	處理	致敏/攻毒
1	媒劑(無菌水)	否
2	媒劑(無菌水)	是
3	1%拉啞莫德	是
4	5%拉啞莫德	是
5	1%潑尼松(Prednisolone)	是

致敏作用。在第1天及第8天，第2至5組之動物經腹膜內注射一次0.2 ml包含5 µg/ml卵白蛋白及15 mg/ml鑒於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS；pH 7.3-7.4)中之混合物。第1組動物僅在第1天及第8天接受包含0.2 ml腹膜內注射PBS之偽致敏作用。

處理方案 如下將拉啞莫德或對照物遞送至右結膜囊中：

- 在第8天至第17天，以10 µl之1%拉啞莫德、5%拉啞莫德或媒劑每天四次對動物給藥。以相同方案對第5參考組給藥，但在第15天開始。(**注意：由於技術誤差，在第8天對來自第1組(陰性媒劑)之四隻小鼠未給藥且在第11天對來自第1組(陰性媒劑)之一隻小鼠未給藥。並不認為此係影響研究結果之關鍵錯誤，因此繼續研究)。

- 在第18天，在第二次攻毒前之三小時期間對動物給藥五次(3 h、2 h、1 h、40 min.及10 min.)。

攻毒 藉由在第15天(處理方案前30分鐘)及第18天(40分鐘處理後2小時)以10 μ l於PBS中之5 mg/ml卵白蛋白(pH 7.3-7.4)單次投與至第2至5組之所有大鼠的右眼來達成過敏性結膜炎。第1組僅以10 μ l PBS偽攻毒。

在第19天(攻毒後12 h至24 h)，使用腹膜內注射戊巴比妥(pentobarbital)使大鼠安樂死。即刻將右眼瞼及眼球固定於布安-奧朗德溶液中歷時24小時且嵌埋於石蠟中。將固定樣品在兩個不同區域——球結膜及穹窿與瞼結膜處以薄片切片機垂直切割成5至7微米厚之段。選擇每一區域之三段以基於分段之品質進行分析。以梅-格倫華(May-Grunwald)/酸性吉姆沙染料(Giemsa)對選定段染色。

染色之後，以Leica光顯微鏡使用200倍放大率獲取數位影像。使用徠卡應用套件(Leica Application Suite, LAS)軟體自動量測結膜下組織之總面積。在每種樣品之三段的每一者中對整個結膜之嗜伊紅血球計數。計算每一樣本中經酸性吉姆沙染料染色之嗜伊紅血球的每平方毫米密度。由該六段之結果計算每隻眼睛之平均細胞密度。

結果

動物體重 所有動物在研究期間展示正常體重變化，除第5組(潑尼松)以外，其展示在第15天與第19天之間發生輕微體重損失(約-4%)。通常在慢性皮質類固醇處理期間觀測到此重量損失。媒劑組1及2分別展示2%及3%重量增加，而處理組3及4分別展示4%及1%重量增加。

評估嗜伊紅血球浸潤 在致敏小鼠中以卵白蛋白進行結膜攻毒觸發過敏之晚期反應，其特徵在於嗜伊紅血球浸潤至結膜下組織中。嗜伊紅血球密度綜述於表7中：

表7：嗜伊紅血球密度

處理	密度(細胞/mm ²)	對嗜伊紅血球浸潤之抑制
----	-------------------------	-------------

			作用，相對於媒劑而言
1%拉啞莫德	平均	117.5	48%
	SD	112.3	
5%拉啞莫德	平均	72.5	68%
	SD	57.6	
Pred Forte®參考	平均	23.1	90%
	SD	16.9	
媒劑(無菌水)陽性對照	平均	225.4	-
	SD	188.4	
媒劑(無菌水)陰性對照	平均	47.1	-
	SD	16.0	

在致敏小鼠中以卵白蛋白進行局部眼攻毒誘發晚期反應，其特徵在於嗜伊紅血球顯著浸潤至結膜組織中。如上文所示，局部投與1%潑尼松誘發嗜伊紅血球密度顯著減少90%，其曼-惠特尼(Mann & Whitney)-U 檢定p值為0.0008。多次局部投與1%拉啞莫德與陽性對照相比使嗜伊紅血球密度減少48%；然而，此無法展示為具統計學顯著性。多次局部投與5%拉啞莫德展示與媒劑組相比使嗜伊紅血球密度在統計學上顯著減少68%，其曼-惠特尼-U檢定p值為0.0023。

結論。在實驗條件下，多次局部投與拉啞莫德抑制小鼠之晚期眼部過敏反應，在5%劑量下具有統計學上顯著之作用。在經拉啞莫德處理之小鼠中未觀測到不利臨床作用。

實例3：物種間之劑量轉換。

國家健康研究院 (The National Institutes of Health, NIH)提供以下等效表面積劑量轉換因數表(表8)，其提供說明物種間表面積與重量比之轉換因數。

表8：等效表面積劑量轉換因數

	至					
皿		小鼠20 g	大鼠150 g	猴3 kg	狗8 kg	人60 kg
	小鼠	1	½	¼	1/6	1/12
	大鼠	2	1	½	¼	1/7
	猴	4	2	1	3/5	1/3
	狗	6	4	1 2/3	1	½
	人	12	7	3	2	1

在以下實例4至9中，每天投與組合物一次。必要時，可每天重

複投藥歷時一天、兩天、三天或四天直至14天或更長時間。

實例4：拉喹莫德用於治療葡萄膜炎。

將如本文所述之拉喹莫德組合物投與至罹患葡萄膜炎之個體眼睛。組合物之投與有效治療罹患葡萄膜炎之個體。組合物之投與亦有效減輕個體之眼內發炎。組合物之投與亦有效減輕個體之視網膜組織破壞。

實例5：拉喹莫德用於治療細菌性結膜炎

將如本文所述之拉喹莫德組合物投與至罹患細菌性結膜炎之個體。組合物之投與有效治療罹患細菌性結膜炎之個體。組合物之投與亦有效減輕個體之眼內發炎。

實例6：拉喹莫德用於治療病毒性結膜炎

將如本文所述之拉喹莫德組合物投與至罹患病毒性結膜炎之個體。組合物之投與有效治療罹患病毒性結膜炎之個體。組合物之投與亦有效減輕個體之眼內發炎。

實例7：拉喹莫德用於治療眼內發炎

將如本文所述之拉喹莫德組合物投與至罹患眼睛內眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎之個體。組合物之投與有效治療罹患發炎之個體。組合物之投與亦有效減輕個體之眼內發炎。

實例8：拉喹莫德用於治療過敏性結膜炎

將如本文所述之拉喹莫德組合物以每天0.2 mg至0.5 mg拉喹莫德投與至罹患過敏性結膜炎之個體。組合物之投與有效治療罹患過敏性結膜炎之個體。組合物之投與亦有效減輕個體之眼內發炎。組合物之投與亦有效抑制個體之晚期眼部過敏反應。組合物之投與亦有效減輕嗜伊紅血球浸潤至個體結膜中。

實例9：拉喹莫德用於治療OID。

將如本文所述之拉喹莫德組合物投與至罹患OID之個體。組合物

之投與有效治療罹患OID之個體。組合物之投與亦有效減輕個體之眼內發炎。

實例10：比較拉喹莫德之眼部及經口投藥用於治療葡萄膜炎

方法。每天(QD)向白化大鼠投與拉喹莫德滴眼劑(1%及5%)及口服拉喹莫德(OD)。一旦30%至40%之動物發生疾病，即向動物給藥歷時7天。使用環孢靈(PO，QD)作為陽性對照。

如下誘發疾病：第1天，足墊內注射100- μ L人類S-抗原(100 μ g於弗氏完全佐劑(4 mg/mL H37Ra)中)+腹膜內注射1 μ g/100 μ L百日咳毒素。

結果。藉由基於以下量表之臨床分値評估對治療之反應：

- 0 - 無發炎跡象，在滴注散瞳藥物後正常虹膜放大。
- 1 - 虹膜及結膜中分散性發炎。
- 2 - 虹膜及結膜血管擴張。
- 3 - 與前房中之廷得耳效應相關或不相關，虹膜充血。
- 4至7 - 若觀測到虹膜黏連、瞳孔縮小、血纖維蛋白或眼前房積膿(下方前房中細胞沈積)，則增加+1點。

結果綜述於下表9中：

劑量	第16天時臨床分値之抑制%
CyA	74%
1% PO拉喹莫德	24%
5% PO拉喹莫德	39%
1%拉喹莫德滴眼劑	-75%
5%拉喹莫德滴眼劑	31%

組織學分析之結果展示於下表10中：

處理		組織學眼評估(量表0至7) 雙眼/第19天	抑制%
媒劑 (每天1次歷時7天；1 mL/kg； 口服)	平均	3.0	N/A
	SD	1.6	
拉喹莫德 (1%；每天滴注1次10 μ L歷時7 天，雙眼)	平均	2.8	7.00%
	SD	1.5	
拉喹莫德 (5%；每天滴注1次10 μ L歷時7 天，雙眼)	平均	1.8	40.00%
	SD	1.7	
拉喹莫德	平均	2.3	23.00%

(1%；每天1次歷時7天；1 mL/kg；口服)	SD	1.7	
拉喹莫德	平均	1.2	60.00%
(5%；每天1次歷時7天；1 mL/kg；口服)	SD	1.6	
環孢靈A	平均	1.3	57.00%
(每天1次歷時7天；每天25 mg/kg；口服)	SD	1.7	

參考文獻

1. 美國專利第6,077,851號，於2000年6月20日頒佈(Bjork等人)。
2. 美國專利申請公開案第2005/0192315號，於2005年9月1日公開(Jansson等人)。
3. PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號，於2005年8月18日公開(Jansson等人)。
4. 「Ophthalmologic Disorders」 **The Merck Manual**，第17版 Mark H. Beers, MD, Robert Berkow, MD編，Whitehouse Station, NJ: Merck Research Labs, 1999。
5. Foster CS (2003) 「Ocular Inflammatory Disease: The Importance of Aggressive Therapy」, Highlights of the American Academy of Ophthalmology 2003 Annual Meeting - Medscape Education。
6. Gordon (2006) 「Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge」, Nature, 20:1196-1206。
7. Mishra 等人，(2011) 「Recent Patents and Emerging Therapeutics in the Treatment of Allergic Conjunctivitis」, **Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.** 2011年1月；5(1):26-36。
8. Rothova等人，(1992) 「Uveitis and systemic disease」, British Journal of Ophthalmology, 76:137-141。
9. Sergott (2011) 「Oral MS Medication May Increase Risk Of

Macular Edema In Some Patients」, **Ocular Surgery News**美國版, 2011年9月10日。

10. Shah 等人, (1992) 「Low-dose Methotrexate Therapy For Ocular Inflammatory Disease」, **Ophthalmology**. 1992 年 9 月; 99(9):1419-23.

11. The Merck Manual, 第17版, (1999) Mark H. Beers及Robert Berkow編, 由Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ公開。

12. 「Optometric Clinical Practice Guideline - Care of the Patient with Conjunctivitis」, American Optometric Association., 1995, 2002, 243 N. Lindbergh Blvd., St Louis, MO 63141-7881。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種治療罹患眼發炎疾病之個體的方法，該方法包含向該個體週期性投與有效治療該個體之治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。
2. 如請求項1之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德係有效減輕該個體之眼發炎疾病症狀、誘發臨床反應、誘發或維持臨床緩解、抑制疾病進展、抑制疾病併發症、減輕眼內發炎或減輕個體之視網膜組織破壞。
3. 如請求項1或2之方法，其中該眼發炎疾病係葡萄膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎或眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎。
4. 如請求項3之方法，其中該眼發炎疾病係結膜炎且該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之結膜炎症狀。
5. 如請求項3之方法，其中該眼發炎疾病係葡萄膜炎且該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之葡萄膜炎症狀。
6. 如請求項5之方法，其中該葡萄膜炎係前部葡萄膜炎、中間葡萄膜炎、後部葡萄膜炎或擴散性葡萄膜炎。
7. 如請求項3之方法，其中該眼發炎疾病係眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎，且該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之發炎症狀。
8. 如請求項1至7中任一項之方法，其中該拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以液體或凝膠形式投與。
9. 如請求項8之方法，其中該液體或凝膠中拉喹莫德或其醫藥學上

可接受之鹽之濃度為5至100 mg/ml溶液。

10. 如請求項9之方法，其中該拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為10至15 mg/ml溶液。
11. 如請求項1至10中任一項之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每次投與0.05至4.0 mg。
12. 如請求項11之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每次投與0.05至2.0 mg。
13. 如請求項12之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每次投與約0.1 mg。
14. 如請求項12之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每次投與約0.5 mg。
15. 如請求項1或2之方法，其中該眼發炎疾病係過敏性結膜炎或葡萄膜炎且其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每天至少0.2 mg。
16. 如請求項15之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕個體之過敏性結膜炎或葡萄膜炎症狀。
17. 如請求項15或16之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效抑制個體之晚期眼部過敏反應。
18. 如請求項15至17中任一項之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係有效減輕嗜伊紅血球浸潤至個體結膜中。
19. 如請求項18之方法，其中該嗜伊紅血球浸潤至結膜中係由結膜中之嗜伊紅血球密度來量測。
20. 如請求項19之方法，其中該嗜伊紅血球密度與未經投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之個體相比減少至少40%。

21. 如請求項20之方法，其中該嗜伊紅血球密度與未經投與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之個體相比減少至少60%。
22. 如請求項15至21中任一項之方法，其中該拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係以液體或凝膠形式投與。
23. 如請求項22之方法，其中該液體或凝膠中拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為20至100 mg/ml溶液。
24. 如請求項23之方法，其中該拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為20至50 mg/ml溶液。
25. 如請求項15至24中任一項之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每次投與0.2至4.0 mg。
26. 如請求項25之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每次投與0.2至2.0 mg。
27. 如請求項26之方法，其中該治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽係每次投與約0.5 mg。
28. 如請求項1至27中任一項之方法，其中該週期性投藥係每天一次。
29. 如請求項1至28中任一項之方法，其中該週期性投藥係經口投藥。
30. 如請求項1至29中任一項之方法，其中該週期性投藥係眼部投藥。
31. 如請求項1至30中任一項之方法，其中該拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽係拉喹莫德鈉。
32. 如請求項1至31中任一項之方法，其中該個體係人類。
33. 一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其係用於治療罹患眼發炎疾病之個體。
34. 一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其

係用於治療罹患葡萄膜炎、細菌性結膜炎、病毒性結膜炎或眼眶組織、淚器、眼瞼、角膜、視網膜或視路發炎之個體。

35. 一種用於治療罹患過敏性結膜炎或葡萄膜炎之個體的醫藥組合物，其包含10 μ L單位劑量之在溶液中含有至少0.2 mg拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥水溶液。
36. 一種治療罹患自體免疫疾病相關眼發炎之個體的方法，該方法包含向該個體週期性眼部投與有效治療該個體之治療有效量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽。
37. 一種包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽之眼用醫藥組合物，其係用於治療自體免疫疾病相關眼發炎。