(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120076803 A
(43)申请公布日 2025.05.30

(21)申请号 202380074156.1
(22)申请日 2023.09.15
(30)优先权数据
63/407,366 2022.09.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.04.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/032835 2023.09.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/059241 EN 2024.03.21
(71)申请人 洛利克斯治疗有限公司
地址 美国加利福尼亚
(72)发明人 R·格雷厄姆 E·W·杰福兹 H·J·古卡相 S·达尔
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 左路
(51)Int.Cl.
A61K 31/395(2006.01)
A61K 31/44(2006.01)
A61K 31/02(2006.01)
A61K 31/03(2006.01)
A61K 31/33(2006.01)

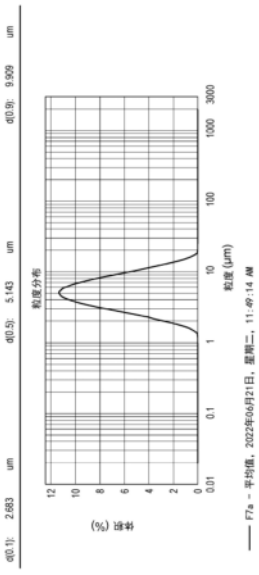
权利要求书2页 说明书13页 附图9页

(54)发明名称

用于眼部递送的罗氟司特的高浓度药物组合物

(57)摘要

本发明涉及磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特的高浓度眼用药物制剂,其适合于玻璃体内施用或其他向眼睛和眼眶的内部或外部的注射部位进行的眼部施用。所述组合物可以包含约2%至约5%w/v的罗氟司特、粘度剂、张度剂、缓冲剂、表面活性剂和水。所述药物组合物是稳定的,几乎没有或没有杂质,并且可以以最小的力从27号或30号注射器中注射,从而实现在眼表面、前部的室、玻璃体/后部的室以及眼周围的组织或腔的相关组织中治疗水平的药物。



CN 120076803 A

1.高浓度眼用药物组合物,其包含:

约2%至约5%w/v的罗氟司特;

粘度剂,其选自羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基纤维素钠;

张度剂,其包含氯化钠;

表面活性剂;

缓冲剂;和

水,

其中所述眼用药物组合物适合于向眼中进行玻璃体内施用或其他基于注射或基于贮库的施用。

2.权利要求1所述的眼用药物组合物,其中所述粘度剂是羧甲基纤维素钠。

3.权利要求1所述的眼用药物组合物,其中所述缓冲剂是乙酸钠和柠檬酸钠。

4.权利要求1所述的眼用药物组合物,其中所述表面活性剂是聚山梨酯。

5.权利要求1所述的眼用药物组合物,其中所述组合物的pH为5.5至7.5。

6.权利要求1所述的眼用药物组合物,其中所述眼用药物制剂不包含任何防腐剂或抗微生物剂。

7.权利要求1所述的眼用药物组合物,其中所述药物组合物具有特征为d90值小于或等于约15μm的粒度分布。

8.权利要求1所述的眼用药物组合物,其中所述药物组合物能够以来自30G针头的小于约3.50N的力从30G注射器针头注射。

9.权利要求1所述的眼用药物组合物,其中所述药物组合物能够以小于约3.00N的力从27G注射器针头注射。

10.权利要求1所述的眼用药物组合物,其中所述药物组合物已经通过γ辐照或干热灭菌进行终末灭菌以实现小于约0.2%的杂质。

11.高浓度眼用药物组合物,其包含:

约2%至约5%w/v的罗氟司特;

约0.2%至约0.8%w/v的羧甲基纤维素钠;

约0.2%至约0.8%w/v的氯化钠;

约0.02%至约0.25%w/v的聚山梨酯20;

约0.005%至约0.20%w/v的氯化钾;

约0.005%至约0.20%w/v的氯化钙;

约0.005%至约0.20%w/v的氯化镁;

约0.005%至约0.20%w/v的乙酸钠;

约0.005%至约0.20%w/v的柠檬酸钠;和

水,

其中所述组合物的pH为5.5至7.5,并且

其中所述眼用药物组合物适合于向眼中进行玻璃体内施用或其他基于注射或基于贮库的施用。

12.权利要求11所述的眼用药物组合物,其中所述药物组合物具有特征为d90值小于或等于约15μm的粒度分布。

13.权利要求11所述的眼用药物组合物,其中所述药物组合物能够以来自30G针头的小于约3.50N的力从30G注射器针头注射。

14.权利要求11所述的眼用药物组合物,其中所述药物组合物能够以小于约3.00N的力从27G注射器针头注射。

15.权利要求11所述的眼用药物组合物,其中所述药物组合物已经通过γ辐照或干热灭菌进行终末灭菌以实现小于约0.2%的杂质。

16.治疗患者眼部病症的方法,其包括:

将罗氟司特的高浓度眼用药物组合物注射到患者的眼睛中,

其中所述药物组合物包含:约2%至约5%w/v的罗氟司特;粘度剂;张度剂;缓冲剂;表面活性剂;和水。

17.权利要求16的方法,其中所述眼部病症选自:前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、全葡萄膜炎或中间葡萄膜炎;与HLA-B27、幼年型特发性关节炎、白塞病、强直性脊柱炎、伏格特-小柳-原田病(VKH)或自身免疫性疾病相关的葡萄膜炎;眼部移植物抗宿主病、史-约综合征/中毒性表皮坏死松解症、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性(AMD),包括干性AMD、地图样萎缩或渗出性AMD、脉络膜新生血管、视网膜血管炎(药物相关的/医源性的、非感染性/无菌的或特发性的)、与甲状腺眼病相关的脉络膜增厚、Coats病、中央浆液性视网膜病变或脉络膜视网膜病变、无菌性或感染性眼内炎、视网膜炎、脉络膜炎、前或后巩膜炎/表层巩膜炎、内皮角膜炎(性质上为细菌性、病毒性、真菌性或非感染性的),以及眼前部组织和眼后部组织的其他炎性疾病或其他炎性或自身免疫性疾病的眼部并发症、与遗传性视网膜疾病相关的炎症、视网膜色素变性、Stargardt病、Leber先天性黑矇、Leber遗传性视神经病变、厄舍综合征、X连锁视网膜劈裂症、无脉络膜症、区域性隐匿性外层视网膜病变、近视、玻璃体黄斑粘连、视网膜脱离、脉络膜脱离和出血、脉络膜破裂、脉络膜皱褶、增生性玻璃体视网膜病变、特发性缺血、全色盲、早产儿视网膜病变、回旋状萎缩、中心性晕轮状脉络膜营养不良、点状内层脉络膜病变、多灶性脉络膜炎、脉络膜炎、脉络膜肉芽肿、脉络膜营养不良、脉络膜纤维化、急性后部多灶性鳞状色素上皮病变、匐行性脉络膜病变、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、多发性一过性白点综合征、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、视网膜淋巴瘤或医源性后房或玻璃体腔炎症。

18.权利要求16所述的方法,其中所述药物组合物导致良好耐受的递送和使用。

19.权利要求16所述的方法,其中所述注射是玻璃体内、结膜下、视网膜下、前房内、Tenon囊下、眼周、眼球周、眼球后、眶后或脉络膜上注射。

20.权利要求17所述的方法,其中所述药物组合物递送治疗水平的罗氟司特至以下的一种或多种:角膜、角膜缘、结膜、眼睑、泪腺和睑板腺、晶状体、瞳孔、虹膜、前巩膜、睫状体、泪腺、房水、角膜的内部或内皮或内层、泪腺、淋巴结、后巩膜、视网膜、脉络膜、黄斑、中央凹、视盘、视神经、玻璃体液、玻璃体管,或眶外或眶周的组织和肌肉/结缔组织。

用于眼部递送的罗氟司特的高浓度药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年9月16日提交的美国临时申请号63/407,366的优先权,其通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及具有高浓度的磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特的药学上有效的眼用组合物。另外,本发明包括通过施用所述组合物来治疗的方法。

背景技术

[0004] 罗氟司特是4型磷酸二酯酶(PDE)的有效的和选择性的长效抑制剂,其具有抗炎和潜在的抗肿瘤活性。已知罗氟司特适合作为支气管治疗剂以及用于治疗炎性病症。含有罗氟司特的组合物用于人类医学和兽医学,并已提出用于治疗和预防疾病,所述疾病包括但不限于:炎性和变应原诱导的气道病症(例如支气管炎、哮喘、COPD);皮肤病(例如增生性、炎性和变应原诱导的皮肤病症),以及胃肠区域中的广泛性炎症(克罗恩病和溃疡性结肠炎)。罗氟司特的口服药物组合物目前以商品名Daliresp®(美国)和Daxas®(欧洲)销售,而用于皮肤病学用途的罗氟司特乳膏剂的局部组合物目前以商品名Zoryve™(美国)销售。

[0005] 罗氟司特及其合成描述于美国专利号5,712,298中。已经认识到,具有磷酸二酯酶(PDE)-4抑制性质的药物化合物例如罗氟司特在治疗上有效并且可用于治疗炎性病症,例如银屑病和特应性皮炎。虽然已经研究了口服和皮肤药物组合物的治疗效力,但仍需要罗氟司特的高浓度眼用药物组合物,其适用于治疗眼部的炎性和免疫介导的病症,特别是用于递送到眼的前部和后部的室,或递送到眼部周围的组织或腔中。当今抗炎眼药的大部分市场是基于抗生素、免疫抑制剂和类固醇,其中许多不满足长期炎性疾病的临床需要,或者出现显著的长期共病症和安全问题。因此,对于适合于眼表面、眼的前部或玻璃体/后部的室的方便且可耐受的形式的抗炎性罗氟司特眼用制剂,有高度未满足的需求。适用于递送至眼前部或后部(也称为玻璃体和或视网膜)的室的高浓度药物的主要市场聚焦于炎症之外的机制(例如抗血管生成剂)、通过递送至眼后部的聚合物植入物或贮库形式从而以高浓度或长效制剂获得的抗炎类固醇、或靶向单一炎症途径(例如TNF)的全身性生物药物。虽然一些抗炎的眼用药物可以以可注射形式或其他形式用于手术后或术后环境中的急性应用,但长期的选择非常有限,其既要有效又要避免甾体药物的安全问题。进一步限制市场的是,通常在眼表面或前房中(眼前部)用于中长期使用的许多抗炎药物疗法用于眼部递送的分子量太大或者在眼组织区室中的药代动力学(PK)不可预测,以至于无法在眼内、眼后和玻璃体的区室中实现使用一致性。

[0006] 向眼部局部递送药物是非常困难的,因为眼用药剂必须平衡耐受性、无菌性、安全性和功效。开发稳定的眼用制剂是非常困难的,它需要可以在无菌条件下制备,同时保持物理化学性质、保持在眼睛可耐受的pH和非活性成分的严格范围内,并且可以以有效剂量递送至眼部。用于眼部递送的赋形剂可以潜在地表现出眼部毒性并且进一步加剧所治疗病症

的紊乱和相关症状。由于物理限制,用于眼部递送的高浓度药物组合物的开发可能特别困难。眼部递送聚焦在眼睛的眼表面、眼的前部区段或后部区段/玻璃体区段上。眼表面制剂通常作为滴眼剂由患者递送每天一次至四次(或更多次,在类固醇逐步减量的情况下),它具有需要给药一致性和灵活性以递送有效剂量的额外挑战,因为在基于家庭的患者递送中发现常见的操作者错误:无菌性问题、递送体积的变化、患者依从性和放置准确度。患有长期眼部疾病的患者还对活性成分和非活性成分和防腐剂具有增加的敏感性,从而产生另外的制剂挑战。用于前部或后部/玻璃体的区室内的眼内用途的大多数高浓度药剂通常必须通过注射递送到各种相关组织或腔中,这呈现了与眼表面递送的制剂不同的挑战。由于眼部区室的总尺寸小,因此递送的产品的体积必须高度限制,通常限制至50-100μl的优选体积,其在没有注射前穿刺的情况下具有约200μL的最大安全体积。当通过注射进入眼睛的内部区室时,无论注射部位如何,都期望限制施用(注射)的次数以最小化对患者引入感染物的风险,并且限制对注射部位的物理压力,特别是在治疗慢性病时。还需要用于注射到眼眶周围的组织和腔中的浓缩制剂,以最小化注射频率。

[0007] 对于非常小的注射体积以及在小注射体积内足够高的药物载荷以限制注射频率的这种需求,产生了对用于许多眼部病症的更高浓度药物的需要。注射剂也限于医生施用,导致了患者和医生办公室的方便性负担。

发明内容

[0008] 本发明涉及磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特的高浓度眼用药物组合物。在某些实施方案中,所述眼用药物制剂包含约2%至约5%w/v的罗氟司特、粘度剂、张度剂、缓冲剂、表面活性剂和水。所述眼用药物组合物适用于玻璃体内施用或其他基于注射的向眼睛的靶组织中的施用,或向眼睛周围或眼眶周围的组织或腔中的施用。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含粘度剂,其选自羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基纤维素钠。在某些实施方案中,张度剂包含氯化钠和氯化钾中的一种或多种。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物还包含缓冲剂,优选乙酸盐和柠檬酸盐缓冲剂(例如乙酸钠和柠檬酸钠)。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物还包含表面活性剂,优选聚山梨酯(例如聚山梨酯20)。在某些实施方案中,所述组合物的pH为5.5至7.5。

[0009] 在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含约2%至约5%w/v的罗氟司特、约0.2%至约0.8%w/v的羧甲基纤维素钠、约0.2%至约0.8%w/v的氯化钠、约0.02%至约0.25%w/v的聚山梨酯20、约0.005%至约0.20%w/v的氯化钾、约0.005%至约0.20%w/v的氯化钙、约0.005%至约0.20%w/v的氯化镁、约0.005%至约0.20%w/v的乙酸钠、约0.005%至约0.20%w/v的柠檬酸钠和水。所述眼用药物组合物适用于玻璃体内施用或其他基于注射的向眼中的施用,或向眼睛周围的组织或腔中的施用。在某些实施方案中,所述组合物的pH为5.5至7.5。

[0010] 在某些实施方案中,所述药物组合物具有特征为小于或等于约20μm的d90值的粒度分布。在某些实施方案中,所述药物组合物具有特征为小于或等于约15μm的d90值的粒度分布。在某些实施方案中,所述药物组合物具有特征为小于或等于约10μm的d90值的粒度分布。

[0011] 在某些实施方案中,所述药物组合物能够以小于约3.00N的力从27G注射器针头注

射。在某些实施方案中,所述药物组合物能够以小于约3.50N的力从30G注射器针头注射。

[0012] 在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含或含有少量杂质。在某些实施方案中,在终末灭菌(例如,γ辐照)之后,所述药物组合物具有小于约0.5%、小于约0.2%或基本上为0%的杂质。γ辐照的剂量率、施用剂量和时间以各种方式影响辐照样品的分子结构,因为辐照会影响药物、制剂赋形剂和包装材料的化学和物理结构。γ辐射是电离灭菌过程,其中样品暴露于γ射线以消除可能存在的微生物。根据ISO 11137,用于辐照灭菌的常规剂量为25-40kGy。在灭菌过程期间考虑γ辐照的准确性和效果是重要的,特别是对于玻璃体内或其他注射。剂量分布和不确定性应当用药品样本托盘中的若干剂量计记录,以确认灭菌过程是可靠的和可再现的。从统计上讲,均匀辐射的不确定性必须低于10%,以推断批次或样品已被均匀地辐照。

[0013] 典型的剂量分布程序涉及将具有可注射产品样品的托盘放置在位于产生γ射线的样品室中心的支架上。将至少两个剂量计放置在样品上,一个剂量计在托盘上方,另一个剂量计在托盘下方。除了通常放置在样品托盘上方的单独的监测剂量计(Dmon)之外,还进行最小剂量(Dmin)和最大剂量(Dmax)估计。应根据ISO 11137-3重复进行剂量计放置和测定。Dmin、Dmax和Dmon计算为执行的测定的平均值。

[0014] 在某些实施方案中,提供治疗患者眼部病症的方法。所述方法可以包括将罗氟司特的高浓度眼用药物组合物注射到患者的眼睛中。在某些实施方案中,所述药物组合物是本文所述的组合物中的一种并且包含约2%至约5%w/v的罗氟司特。在某些实施方案中,所述眼部病症选自:前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、全葡萄膜炎(pan uveitis)或中间葡萄膜炎;或与HLA-B27、幼年型特发性关节炎、白塞病、强直性脊柱炎、伏格特-小柳-原田综合征(VKH)或自身免疫性疾病相关的葡萄膜炎;眼部移植物抗宿主病、史-约综合征/中毒性表皮坏死松解症(TENS)、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性(AMD),包括干性AMD、地图样萎缩或渗出性AMD、脉络膜新生血管、视网膜血管炎(药物相关的/医源性的、非感染性/无菌的或特发性的)、与甲状腺眼病相关的脉络膜增厚、Coats病、中央浆液性视网膜病变或脉络膜视网膜病变、无菌性或感染性眼内炎(endopthalmitis)、视网膜炎、脉络膜炎、前或后巩膜炎/表层巩膜炎、内皮角膜炎(endothelialkeratitis)(性质上为细菌性、病毒性、真菌性或非感染性的),以及眼前部组织和眼后部组织的其他炎性疾病或其他炎性或自身免疫性疾病的眼部并发症、与遗传性视网膜疾病相关的炎症、视网膜色素变性、Stargardt病、Leber先天性黑矇、Leber遗传性视神经病变、厄舍综合征、X连锁视网膜劈裂症、无脉络膜症(choroidemia)、区域性隐匿性外层视网膜病变、近视、玻璃体黄斑粘连、视网膜脱离、脉络膜脱离和出血、脉络膜破裂、脉络膜皱褶、增生性玻璃体视网膜病变、特发性缺血、全色盲、早产儿视网膜病变、回旋状萎缩(gyrate atrophy)、中心性晕轮状脉络膜营养不良、点状内层脉络膜病变、多灶性脉络膜炎、脉络膜炎、脉络膜肉芽肿、脉络膜营养不良、脉络膜纤维化、急性后部多灶性鳞状色素上皮病变、匐行性脉络膜病变、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、多发性一过性白点综合征、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、视网膜淋巴瘤和医源性后房或玻璃体腔炎症。在某些实施方案中,所述药物组合物递送治疗水平的罗氟司特至以下的一种或多种:角膜、角膜缘、结膜、眼睑、泪腺和睑板腺、晶状体、瞳孔、虹膜、前巩膜、睫状体、泪腺、房水、角膜的内部或内皮或内层、泪腺、淋巴结、后巩膜、视网膜、脉络膜、黄斑、中央凹(fovea)、视盘、视神经、玻璃体液

或玻璃体管。

附图说明

[0015] 附图并入本文并构成本公开一部分,其帮助示例说明本发明的多种实施方案,并且与说明书一起进一步用于描述本发明以使相关领域的技术人员能够制备和使用本文公开的实施方案。图中的误差线是标准偏差值。

[0016] 图1是在γ辐照前的示例性药物组合物的眼用药物组合物的粒度分布图(时间相对于以μm为单位的粒度)。

[0017] 图2是在γ辐照后的示例性药物组合物的眼用药物组合物的粒度分布图(时间相对于以μm为单位的粒度)。

[0018] 图3是27G针头的眼用药物组合物的注射器推力(力以N为单位)的图。

[0019] 图4是30G针头的眼用药物组合物的注射器推力(力以N为单位)的图。

[0020] 图5是示例性药物组合物的眼用药物组合物的HPLC测定。

[0021] 图6是示例性药物组合物的眼用药物组合物的HPLC测定。

[0022] 图7A到7D是在单次剂量(50uL)的3%药物组合物分别经由玻璃体内注射或脉络膜上腔注射进入玻璃体液和脉络膜上腔之后15天和30天时,关键视网膜/后部或玻璃体组织的罗氟司特和罗氟司特N-氧化物的组织滞留的图。

[0023] 图8是剂量范围实验的眼部耐受性评分的图,包括在荷兰黑带兔中双侧玻璃体内注射介质、2%和5%的眼用药物组合物,其中在60天内在玻璃体中可见到产品的自聚集贮库(self-aggregating depot)。

具体实施方式

[0024] 应当理解,本发明不限于本文所述的具体方法、试验方案和试剂,因为这些可以改变。还应当理解,本文所用的术语仅用于描述具体实施方案的目的,而不旨在限制本发明的范围,本发明的范围仅由所附权利要求限定。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

[0025] 除非另有说明,否则本文引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用以其整体加入本文。当同一术语在通过引用加入本文的出版物、专利或专利申请以及本公开中都有定义时,以本公开中的定义为准。对于描述特定类型的化合物、化学等而引用的出版物、专利和专利申请,与此类化合物、化学等相关的部分是通过引用加入本文的文献的那部分。

[0026] 需要注意,如本文所用,单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确规定。因此,例如,“活性成分”包括单一成分和两种或多种不同成分。

[0027] 当与数值结合使用时,术语“约”表示涵盖下限比所示数值小5%且上限比所示数值大5%的范围内的数值。

[0028] 术语“眼表面”是指眼睛表面处或附近的组织,包括角膜、结膜或泪膜。术语“前房”或“前房眼部疾病”是指与眼睛的前房相关的组织以及通过虹膜睫状体和晶状体、前巩膜、房水以及角膜内皮层或最内层影响眼睛的前房的疾病。前部眼部疾病(anterior ocular disease)与玻璃体腔、后部组织(posterior tissue)或例如影响视网膜的那些眼部疾病不同,并且不同于眼表面或直接影响面向外部环境的组织例如角膜结膜组织或眼表面和泪膜

的那些疾病。术语“玻璃体腔”或“玻璃体腔眼部疾病”是指与玻璃体腔相关的组织或影响所述玻璃体腔的疾病,所述玻璃体腔位于从晶状体的后部通过并包括视网膜和脉络膜、玻璃体液、后巩膜直至视神经的位置。术语“眶外的(extraorbital)”或“眼睛周围的组织或腔”是指与眼睛外表面或眼睑和周围组织或眼睛周围或眼眶周围的肌肉、或眼后的空间相关的组织,或与这些组织和腔相关的疾病。

[0029] 术语“眼部病症”或“眼部疾病”是指眼部的疾病/病况,其可以威胁视力、导致眼部不适或紊乱,并可能预示全身性健康问题。眼表面由角膜(特别包括角膜上皮和基质层)、角膜缘、结膜、眼睑、泪腺和睑板腺以及相互连接的表面神经组成。前房由晶状体、瞳孔、虹膜、前巩膜、睫状体、泪腺、房水以及角膜、泪腺和淋巴结的内部或内皮或内层组成。玻璃体腔由后巩膜、视网膜、脉络膜、黄斑、中央凹、视盘、视神经、玻璃体液和玻璃体管构成。眼睛作为一个整体,由构成眶外空间的各种眼内和眶外的肌肉和韧带支撑。

[0030] 术语“有效的”是指化合物、药剂、物质、制剂或组合物的量,其具有足够的量以导致疾病症状的严重性降低、无疾病症状时段的频率和持续时间的增加、或预防由于疾病折磨而导致的损伤或失能。所述量可以作为单剂量或根据多剂量方案,单独或与其他化合物、药剂或物质组合。本领域普通技术人员能够基于例如个体的体型、个体症状的严重性和所选择的具体组合物或给药途径的因素来确定这样的量。

[0031] “药学上可接受的”是指施用至人或动物通常是安全的。优选地,药学上可接受的组分是由联邦或州政府的管理机构批准的或在美国药典(由美国药典委员会公司,Rockville Md.出版)或其他公认的药典中列出的用于动物、更特别是用于人的组分。

[0032] 根据本发明的“药物组合物”可以以组合物的形式存在,其中不同的活性成分和稀释剂和/或载剂彼此混合,或者可以采取组合制剂的形式,其中所述活性成分以部分或完全不同的形式存在。这样的组合或组合制剂的实例是药盒。

[0033] 除非另有说明或者除非在上下文中清楚地知道所指的是罗氟司特本身,否则在本申请中使用的术语“罗氟司特”是指罗氟司特、其物理形式、其盐、罗氟司特的代谢物,包括罗氟司特N-氧化物及其盐。

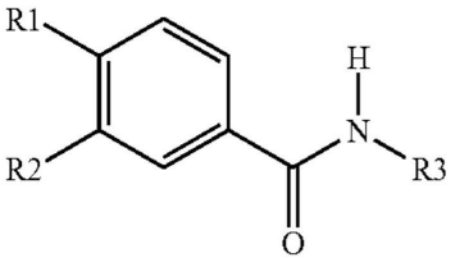
[0034] 如本文所用,术语“个体”或“患者”最优选是指人类。术语“个体”或“患者”可以包括可受益于本文所述化合物的任何哺乳动物。

[0035] “治疗量”或“治疗有效量”是足以实现预期目的的治疗剂的量。给定的治疗剂的有效量会随例如以下因素而变化:药剂的性质、给药途径、接受治疗剂的个体的体型以及给药目的。每个个体情况下的有效量可以由本领域技术人员根据本领域已建立的方法通过经验确定。

[0036] 如本文所用,疾病或病症的“治疗”意指实现以下中的一项或多项:(a)降低病症的严重性和/或持续时间;(b)限制或预防正在治疗的病症的特征性症状的发展;(c)抑制正在治疗的病症的特征性症状的恶化;(d)限制或预防先前已患有该病症的患者中所述病症的复发;以及(e)限制或预防先前已患有该病症的患者的症状复发。

[0037] 本发明涉及磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特的稳定的眼用药物组合物。罗氟司特是式(I)的化合物:

[0038] (I)



[0039] 其中R1是二氟甲氧基,R2是环丙基甲氧基,且R3是3,5-二氯吡啶-4-基。

[0040] 罗氟司特的化学名称为N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺。罗氟司特的N-氧化物的化学名称为3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-N-(3,5-二氯吡啶-4-基1-氧化物)苯甲酰胺。罗氟司特及其合成、罗氟司特作为磷酸二酯酶(PDE)4抑制剂的用途以及罗氟司特的制剂描述于美国专利号5,712,298,该专利通过引用加入本文。该眼用药物组合物可以包含游离碱或药学上可接受的盐形式的罗氟司特。示例性罗氟司特的盐是美国专利申请公开号US2006/0084684的第[0012]和[0013]段中描述的盐,其公开内容通过引用加入本文。在某些实施方案中,该药物组合物包含罗氟司特的代谢物,包括罗氟司特的吡啶基的N-氧化物或其盐,作为活性成分。

[0041] 在某些实施方案中,所述眼用药物组合物可以包含约2.0%w/v至约6.5%w/v、或约2.0%w/v至约5.5%w/v、或约2.0%至约5.0%w/v的罗氟司特。例如,所述眼用药物包含任意以下百分比(w/v)的罗氟司特:2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%、5.5%、5.6%、5.7%、5.8%、5.9%、6.0%、6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%等。

[0042] 在某些实施方案中,所述眼用药物组合物可以是混悬剂、溶液剂、乳剂、滴眼剂、眼软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、喷雾剂、可注射制剂(玻璃体内、结膜下、脉络膜上、Tenon囊下(sub-tenon)、眼周、眼球周、眼球后、眶后或其他注射剂)、贮库制剂(无论是单独的还是与贮库形成剂(depoting agent)或装置结合)、可植入的吸收性聚合物装置或吸附性隐形眼镜(adsorbent contact lens)。在某些实施方案中,所述药物组合物为玻璃体内、结膜下、视网膜下、前房内(intracameral)、Tenon囊下、眼周、眼球周、眼球后、眶后、脉络膜上注射,经由端口或药物洗脱材料的递送,插管递送,针头递送或其他注射部位和递送方法。

[0043] 文献表明,配制用于玻璃体内或其他眼眶内的注射的高浓度的眼用药物组合物,例如类固醇或其他药物,也可以通过外部注射到周围组织施用。T.Ciuella等人,Microinjection via the Suprachoroidal Space:A Review of a Novel Mode of Administration.Am.J.Manag.Care,28(13Suppl.):S242-252(2022);L.Naftali Ben Haim等人,Drug Delivery to the Suprachoroidal Space for the Treatment of Retinal Diseases,Pharmaceutics 13(7):967(2021);A.Hadayer,Delivery of Steroids into the Eye for the Treatment of Macular Edema,Expert Opn.Drug Deliv.,13(8):1083-1091(2016);T.Yasukawa等人,Recent Advances in Intraocular Drug Delivery Systems,Recent Pat.Drug.Deliv.Formul.,5(1)-1-10(2011)。可以通过使用相同的递送装置,例如本文所公开的27号或30号针头,从外部向周围组织施用。参见Tomas Ortiz-

Basso等人,Triamcinolone for the Treatment of Ophthalmopathy Tested with Short Tau Inversion Recovery Magnetic Resonance,Ophtal.Plast.Reconstr.Surg.,Vol.35,No.1(2019);Ayman Alkawas等人,Orbital Steroid Injection Versus Oral Steroid Therapy in Management of Thyroid-Related Ophthalmopathy,Clinical and Experimental Ophthalmology,38:692-697(2010).

[0044] 在某些实施方案中,所述药物组合物可以是植入剂的形式,例如玻璃体内植入剂、经巩膜植入剂(transscleral implant)、延长释放植入剂、可生物降解或不可生物降解的植入剂材料、生物粘附聚合物、水凝胶、纳米颗粒、病毒载体、粘附微球、胶束、微球、热敏凝胶(thermogel)、脂质体、纳米脂质体、脂质纳米颗粒、胞外囊泡、外泌体、温敏凝胶、粘膜粘附凝胶、晶体、微乳剂、纳米乳剂、乳剂、树枝状聚合物、聚乙烯醇(PVA)、乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)、聚硅氧烷、聚(乙二醇)(PEG)、交联聚(乙二醇)(PEG)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚羟基乙酸(PGA)和聚(己内酯)(PCL)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚酰亚胺、抗体、胶原、透明质酸、细胞外基质、二氧化硅或硅基质或它们的任何组合。在优选的实施方案中,所述药物组合物是适用于玻璃体内、脉络膜上或Tenon囊下施用的混悬剂,其中活性成分(即罗氟司特)悬浮在药物载剂和/或赋形剂中。在某些实施方案中,罗氟司特是适用于玻璃体内施用或其他注射的自由流动的可重悬的混悬剂。

[0045] 在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含粘度剂、张度剂、缓冲剂和水。在某些实施方案中,所述药物组合物还包含表面活性剂。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物可以包含一种或多种其他赋形剂,包括例如稳定剂、防腐剂、润湿剂、稀释剂、pH调节剂或吸收促进剂。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物还可以以注射(玻璃体内、脉络膜上或其他)的形式用于眼前部或玻璃体/后部的情况,其作为贮库、用于任何眼部或周围组织放置的可植入吸附聚合物装置、原位形成的凝胶、或药物/装置组合,其中活性成分(即罗氟司特)与上述一种或多种赋形剂悬浮,所述赋形剂例如粘度剂、聚合物(即PLGA)、表面活性剂或缓冲剂;其具有或不具有装置或惰性贮库化合物。

[0046] 在某些实施方案中,所述粘度剂是纤维素衍生物。在某些实施方案中,所述粘度剂是选自羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、羧甲基纤维素(CMC)或甲基纤维素中的至少一种。在某些实施方案中,所述粘度剂是聚乙烯吡咯烷酮或聚维酮(PVP)、羟丙甲基纤维素(HPMC)或聚乙烯醇(PVA)。在某些实施方案中,所述粘度剂是葡聚糖或明胶。此外,在某些实施方案中,所述粘度剂可以包含卡波姆,例如卡波姆共聚物A型或卡波姆共聚物B型,包括由Lubrizol®以商品名Carbopol®销售的那些。在某些实施方案中,所述眼用药物制剂可以包含约0.1%w/v至约5.0%w/v、或约0.1%w/v至约4.0%w/v、或约0.1%w/v至约3.0%w/v、或约0.1%w/v至约2.0%w/v、或约0.1%至约1.0%w/v、或约0.1%至约0.8%w/v、或约0.2%至约1.0%w/v、或约0.2%至约0.8%w/v的粘度剂。例如,所述眼用药物包含任意以下百分比(w/v)的粘度剂:0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、7%、1.8%、1.9%、1.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%等。

[0047] 在某些实施方案中,所述张度剂为选自氯化钠、氯化钾、甘油和右旋糖的至少一

种。在优选的实施方案中,所述张度剂为选自氯化钠和氯化钾的至少一种。在某些实施方案中,所述眼用药物制剂可以包含约0.05%w/v至约3.0%w/v、或约0.05%w/v至约2.0%w/v、或约0.05%至约1.0%w/v、或约0.1%至约0.8%w/v、或约0.1%至约0.5%w/v、或约0.2%至约0.8%w/v、或约0.2%至约0.5%w/v的张度剂。例如,所述眼用药物包含任意以下百分比(w/v)的张度剂:0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、7%、1.8%、1.9%、1.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%等。

[0048] 在某些实施方案中,所述表面活性剂为选自聚山梨酯(包括聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60和聚山梨酯80)和泰洛沙泊的至少一种。在某些实施方案中,所述眼用药物制剂可以包含约0.02%w/v至约3.0%w/v、或约0.02%w/v至约2.5%w/v、或约0.02%w/v至约2.0%w/v、或约0.02%至约1.0%w/v、或约0.02%至约0.5%w/v、或约0.02%至约0.25%w/v的表面活性剂。例如,所述眼用药物包含任意以下百分比(w/v)的表面活性剂:0.02%、0.05%、0.075%、0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、7%、1.8%、1.9%、1.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%等。

[0049] 在某些实施方案中,所述缓冲剂为选自柠檬酸盐、磷酸盐、Tris-HCl(Tris)、乙酸盐和硼酸盐缓冲剂中的至少一种。在某些实施方案中,所述眼用药物制剂可以包含约0.5%w/v至约7.5%w/v、或约0.5%w/v至约5.0%w/v、或约0.5%至约3.0%w/v、或约0.5%w/v至约2.0%w/v、或约0.5%至约1.0%w/v的缓冲剂。例如,所述眼用药物包含任意以下百分比(w/v)的缓冲剂:0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、7%、1.8%、1.9%、1.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%等。

[0050] 在某些实施方案中,所述眼用药物制剂不包含任何防腐剂或抗微生物剂,因为已知大多数眼用防腐剂和抗微生物剂导致患者不适、灼烧感、刺痛或刺激。

[0051] 罗氟司特可能在某些眼用药物组合物中和在某些标准无菌制备工艺下经历水解。在某些实施方案中,调节眼用药物组合物的pH以降低罗氟司特的水解率。

[0052] 在某些实施方案中,所述眼用药物组合物的重量摩尔渗透压浓度为约250mOsm/kg至330mOsm/kg,更优选约270mOsm/kg至约300mOsm/kg,并且甚至更优选270mOsm/kg至280mOsm/kg。

[0053] 本发明的眼用药物组合物是稳定的并且表现出适合于眼部递送的粒度分布。对于混悬剂而言,所述眼用药物组合物的粒度可以使用激光衍射方法来评估。激光衍射得到了包括ISO和ASTM等标准和指导机构的认可并广泛用于测定粒度分布。在进行评估时,使激光束穿过样品,导致激光以一系列角度散射。以固定角度放置的探测器测量该位置的散射光的强度。然后应用数学模型来生成粒度分布。

[0054] 在粒度测定中,中值定义为这样的值:群体的一半位于该点以上,另一半位于该点以下。对于粒度分布,中值称为D50。D50是这样的尺寸:其将所述分布分成一半大于该直径并且一半小于该直径。分布宽度还可以通过引用x轴上的一个、两个或三个值来表征,通常

是D10、D50和D90的一些组合。如上所述,D50(或中值)是指直径,其中群体的一半低于该值。同样,90%的分布是低于D90,而群体的10%是低于D10。

[0055] 在本发明的某些实施方案中,所述眼用药物组合物在优选加工之前具有特征为d90值小于或等于约50μm的粒度分布。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物具有特征为d90值为约5μm至约25μm的粒度分布。在某些实施方案中,所述药物组合物具有特征为d90值为约5μm至约15μm的粒度分布。在某些实施方案中,所述药物组合物具有特征为d90值小于或等于20μm的粒度分布。在某些实施方案中,所述药物组合物具有特征为d90值小于或等于15μm的粒度分布。在优选的实施方案中,所述药物组合物具有特征为d90值小于或等于10μm的粒度分布。

[0056] 在本发明的某些实施方案中,所述眼用药物组合物是稳定的并且不含杂质或具有有限的杂质。在某些实施方案中,在终末灭菌(例如,γ辐照或干热灭菌)之后,所述药物组合物具有小于约1.0%、或小于约0.5%、或小于约0.2%、或基本上0%的杂质。可以使用HPLC测定来评估杂质的量。

[0057] 所述眼用药物组合物可以通过注射器针头施用,用于玻璃体内施用。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物容易地以最小的力从注射器针头注射。在某些实施方案中,所述药物组合物能够以小于约3.00N的力从具有0.41mm外径的27号(Gauge)(G)注射器针头注射。在某些实施方案中,所述药物组合物能够以小于约3.50N的力从具有0.31mm外径的30号(G)注射器针头注射。既然27号和30号针头都易于用最小的力注射,可以合理地预期,更小规格的针头(30至33号)或更大规格的针头(25至27号)都适合使用。

[0058] 本申请的发明人已经确定,与多种粘度剂组合的罗氟司特在设计用于制剂灭菌的某些热传递的眼用药物制备方法中经历粒度增加和聚集。本申请的发明人已发现避免这种聚集的某些方法,所述聚集导致在与非活性成分(包括赋形剂、表面活性剂等)处于同一容器中的罗氟司特的无菌处理期间发生热传递,所述方法能够降低粒度增加和聚集的速率,同时保持产品效力。将无菌API与无菌非活性成分混合降低了颗粒聚集,这是通过减少对可引起颗粒聚集的额外能量输入例如高压灭菌的需要而实现的。在某些实施方案中,在低于罗氟司特熔点的温度下的缓慢干热灭菌、γ辐射或API的其它灭菌方法可用于对罗氟司特进行灭菌,而标准的高压灭菌法可用于在产生眼用药物组合物的最终混合制剂之前对非活性成分进行灭菌,所述最终混合制剂在效力、纯度和粒度方面是最优化的,对于眼部使用是理想的。

[0059] 在本发明的某些实施方案中,可以通过终末灭菌、然后无菌测试来确保产品的无菌性和安全性。采用本文列出的药物组合物,干热或γ或x射线辐射可以提供无菌性保证,然后进行无菌性测试。通过在γ射线室的所有象限中经历的总辐射的剂量计记录来验证γ辐射的准确度和范围。此外,可以通过灭菌后的标准两周筛查测试无菌性。发明人已经以这种方式评估了非临床和临床批次,两者都验证了足够的终末灭菌以及通过两周无菌性测试,没有微生物生长。另外,可注射产品可以控制内毒素。在某些实施方案中,最终可注射产品每毫升可以具有小于1个内毒素单位(Endotoxin Unit)(即,<1EU/ml)。

[0060] 终末灭菌可以用于通过注射的药物组合物,因为所述组合物会直接注射到眼球或周围的组织或腔中(无论是结膜下、玻璃体内、脉络膜上、眼球周或是其他部位)。终末灭菌确保产品和小瓶两者都是无菌的。预灭菌的针头和注射器可容易地获得,以便用于此类药

物组合物和产品类型。在某些实施方案中,也可以以预填充注射器来提供用于注射的产品。在某些实施方案中,可重悬的无菌混悬剂在压盖小瓶(crimp-capped vial)中,其会与单独的预灭菌针头一起使用以确保全过程无菌。所述药物组合物会通过涡旋、摇动或混合来使混悬剂重悬,然后在注射之前将产物通过预灭菌的针头抽取。用于抽取混悬剂的预灭菌针头可以是较低规格的针头,然后用较高规格的针头替换该较低规格的针头用于注射(通常用27至30号针头完成注射),或者可以使用相同的针头进行抽取和注射,只要维持无菌条件即可。

[0061] 在本发明的某些实施方案中,提供了制备罗氟司特眼用药物组合物的方法。该药物组合物可以包括上述药物组合物。该方法可以包括使用缓慢干热或低水平辐射灭菌的形式对罗氟司特进行灭菌。所述灭菌可以通过在低于罗氟司特熔点(约159.7℃)的温度下的缓慢干热灭菌、终末γ辐射或其他灭菌方法来实现。该方法可进一步包括使用标准高压灭菌法对选自粘度剂、张度剂、表面活性剂和缓冲剂的至少一种非活性成分进行灭菌。该方法可进一步包括将经灭菌的罗氟司特与经灭菌的非活性成分混合,以制备稳定的罗氟司特眼用药物组合物。在某些实施方案中,所制备的药物组合物是混悬剂。

[0062] 在某些实施方案中,所述方法可进一步包括使所述稳定的罗氟司特眼用药物组合物经受澄清过滤(clarity filtration),以进一步减轻粒度聚集并产生最佳混悬剂。澄清过滤可以用于制备稳定的罗氟司特眼用药物组合物,其中该药物组合物具有特征为d90值小于或等于10μm的粒度分布,其经进一步分化以用于眼睛,特别是用于可能对现有眼用药剂敏感的患者。由于在一些制剂中产生聚集体的差异,不同的制剂对过滤过程的反应可以不同。

[0063] 本发明的眼用药物组合物可以经由玻璃体内注射或注射到眼睛内或周围的组织或腔中的其他部位来施用。罗氟司特的药物组合物可以施用于患有眼部病症或眼部病况的患者的眼部。在某些实施方案中,本文公开的药物组合物作为注射剂施用以治疗选自以下的眼部病症:前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、全葡萄膜炎或中间葡萄膜炎;或与HLA-B27、幼年型特发性关节炎、白塞病、强直性脊柱炎、VKH或自身免疫性疾病相关的葡萄膜炎;眼部移植物抗宿主病、史-约综合征/TENS、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性(AMD),包括干性AMD、地图样萎缩或渗出性AMD、脉络膜新生血管、视网膜血管炎(药物相关的/医源性的、非感染性/无菌的或特发性的)、与甲状腺眼病相关的脉络膜增厚、Coats病、中央浆液性视网膜病变或脉络膜视网膜病变、无菌性或感染性眼内炎、视网膜炎、脉络膜炎、前或后巩膜炎/表层巩膜炎、内皮角膜炎(性质上为细菌性、病毒性、真菌性或非感染性的),以及眼前部组织和眼后部组织的其他炎性疾病或其他炎性或自身免疫性疾病的眼部并发症、与遗传性视网膜疾病相关的炎症、视网膜色素变性、Stargardt病、Leber先天性黑矇、Leber遗传性视神经病变、厄舍综合征、X连锁视网膜劈裂症、无脉络膜症、区域性隐匿性外层视网膜病变、近视、玻璃体黄斑粘连、视网膜脱离、脉络膜脱离和出血、脉络膜破裂、脉络膜皱褶、增生性玻璃体视网膜病变、特发性缺血、全色盲、早产儿视网膜病变、回旋状萎缩、中心性晕轮状脉络膜营养不良、点状内层脉络膜病变、多灶性脉络膜炎、脉络膜炎、脉络膜肉芽肿、脉络膜营养不良、脉络膜纤维化、急性后部多灶性鳞状色素上皮病变、匐行性脉络膜病变、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、多发性一过性白点综合征、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、视网膜淋巴瘤和医源性后房或玻璃体腔炎症。

[0064] 在某些实施方案中,本文公开的眼用药物组合物作为注射剂通过局部注射、眶注射、球周注射或其他注射在眶周空间中施用。在某些实施方案中,本文公开的眼用药物组合物被设计成治疗以下疾病:由于创伤、自身免疫性疾病、微生物感染或其他全身性疾病引起的眼睑或眶外或眶周的疼痛和炎症;甲状腺眼病、睑板腺病症、睑缘炎、眼瘢痕性天疱疮(ocular ciccatricial pemphigus)、粘膜天疱疮、眶部炎性假瘤、特发性或非特异性眶部炎症;肉芽肿性多血管炎(GPA)、韦格纳肉芽肿、眶部(包括泪腺)结节病、睑板腺囊肿、睑腺炎、眼睑的特应性皮炎、眼部红斑痤疮、视神经脊髓炎、组织细胞眶部病变(histiocytic orbitallesion)、眶周毛细血管瘤,或系统性硬化症、硬皮病或其他自身免疫性疾病的眶外眼部并发症,以及眶周空间的其他疾病。

[0065] 注射剂也可以用于术后治疗白内障、LASIK、PRK、PTK、全层或部分厚度角膜切开术或角膜移植术、青光眼相关手术程序、与基因或细胞疗法滴注相关的炎症,或其他可能引起炎症并适合注射治疗干预的手术条件和程序的疼痛和炎症。可通过本文所述的方法治疗的眼部病症可以是急性的或慢性的。在某些实施方案中,所述方法用于治疗患有眼部的炎性或免疫病症的患者。在某些实施方案中,所述炎性或免疫病症可以是上述病症之一。

[0066] 在优选的实施方案中,所述眼部病症是后葡萄膜炎、全葡萄膜炎或中间葡萄膜炎;或与HLA-B27、幼年型特发性关节炎、白塞病、强直性脊柱炎、VKH或自身免疫性疾病相关的葡萄膜炎;糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、囊样黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性,包括干性AMD、地图样萎缩或渗出性AMD和脉络膜新生血管、甲状腺眼病、无菌性或感染性眼内炎、以及玻璃体腔或后房的医源性炎症。

[0067] 在某些实施方案中,所述药物组合物以例如定期施用的方案施用。例如,药物组合物可以根据需要(PRN)作为滴剂或软膏剂直接施用于眼表面,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每周一次、每周两次、每周三次、或每周四次、每月一次,或以治疗和扩展的方式使用。在某些实施方案中,药物组合物可以作为维持剂量或滴定剂量方案的一部分施用。所述药物组合物可以施用规定的时间段。例如,药物组合物可以施用约两天到至少约六周的时间段,或直至观察到眼部病况或疾病的改善。治疗方案的示例性时间段包括一周、两周、一个月、六周、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月或一年。例如,药物组合物可以作为注射剂或作为可植入装置、贮库或可吸收的装置施用,可以施用每周一次,每月一次,每2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周一次,每季度一次,每六个月一次,其根据需要(PRN)、根据医师指导、或根据一些临床标准例如治疗标准和延长标准或其他标准施用。所述药物组合物可以作为无终点的持续治疗来施用。

[0068] 以下实施例非限制性地举例说明了本发明的某些实施方案。

[0069] 实施例

[0070] 虽然本文已经描述了多种实施方案,但是应当理解,它们仅以示例性而非限制性的方式呈现。因此,本公开的广度和范围不应受到任何所描述的示例性实施方案的限制。此外,除非本文另外指出或与上下文明显矛盾,否则本公开涵盖上述要素的任何组合,以其所有可能的变型形式。

[0071] 实施例1

[0072] 制备具有表1所示组成的眼用药物组合物。在100mL玻璃瓶中制备介质。称取羧甲

基纤维素钠并加入。将90mL注射用水加入玻璃瓶中。搅拌所得混合物直至羧甲基纤维素钠溶解。加入剩余的赋形剂(除罗氟司特之外的),搅拌混合物直至赋形剂溶解。加入适量水至100mL。将罗氟司特(先前经过气流粉碎机处理的)加入20mL玻璃小瓶中,并且加入10mL介质。该混悬液使用高剪切混合器(Polyton Model PT 10/35)均质化以形成均匀的混悬液。在受控的室温下,在8000的剪切速率下混合时间为2分钟,一组共30个。

[0073] 表1.罗氟司特的眼用药物组合物

[0074]

成分	%w/v
罗氟斯特	5.0%
羧甲基纤维素钠	0.50%
氯化钠	0.60%
聚山梨酯20	0.15%
氯化钾	0.05%
氯化钙(二水合物)	0.05%
氯化镁(六水合物)	0.05%
乙酸钠(三水合物)	0.10%
柠檬酸钠(二水合物)	0.10%
1N HCl	调节至pH～6.5
注射用水	添加适量至10.0mL

[0075] 实施例2

[0076] 评估实施例1的眼用药物组合物的粒度分布。采用Horiba LA-950V2粒度分析仪,使用激光散射评估悬浮在液体介质中的颗粒的尺寸。在γ辐照前和γ辐照后评估粒度分布。粒度分布图如图1(γ辐照前)和图2(γ辐照后)中所示。结果如表2所示。

[0077] 表2.粒度评估

[0078]

样品	Dv10(μm)	Dv50(μm)	Dv90(μm)
γ辐照前	2.683	5.143	9.909
γ辐照后	2.308	4.315	7.898

[0079] 实施例3

[0080] 评估从27号x1/2英寸和30号x1/4英寸注射器针头注射实施例1的药物组合物所需的注射器推力。将1ml重悬制剂分别抽取至1ml BD注射器和30G x 1/2″BD(或27G x 1/4″NIPRO)针头。将针头连接到Kd Scientific Hz 50/60测力计,使用以下参数(1ml注射器内径(ID)＝4.54mm,速度＝2ml/min),并且开始材料的排出。通过测力计测定完全排出药物组合物内容物所需的注射器推力。

[0081] 注射器推力曲线如图3(27号注射器针头)和图4(30号注射器针头)中所示。结果如表3所示。所述药物组合物能够以最小的力从27号注射器针头和30号注射器针头中注射出来,表明所述药物组合物适合玻璃体内注射。

[0082] 表3.注射器推力评估

[0083]

样品	针头直径	力(N)	力(磅(lbs))
30号针头	4.54	3.00	0.674

27号针头	4.54	2.90	0.652

[0084] 实施例4

[0085] 使用HPLC色谱法评估药物组合物中的杂质。在γ辐照前和γ辐照后评估所述药物组合物。使用如表4所示的条件进行HPLC测定。

[0086] 表4.HPLC条件

[0087]

系统	HP Agilent 1100；系统 25			
柱	Accucore XL C18 150mmx4.6mm, 4μm (ThermoFisher) (LPI #678)			
流动相 A	去离子水			
流动相 B	10mM 乙酸铵缓冲液(6.5):乙腈=45:55			
梯度	时间(分钟)	流动相 A%	流动相 B%	流速(mL/min)
	0	10	90	1
	10	10	90	1
运行时间	10 分钟			
自动进样器温度	5°C			
柱温	30±.8 °C			
检测	UV 215 nm			
进样体积	5 μL			
标准浓度	0.08 mg/mL			
洗脱剂	去离子水:ACN=1:1			

[0088] HPLC色谱图如图5(γ辐照前)和图6(γ辐照后)中所示。HPLC色谱图表明,在γ辐照后的样品中没有观察到显著的可检测的(LLOQ)杂质。

[0089] 测试在治疗水平提供组织滞留的能力,结果在图7A至D中概述。在实验中,在第1天对每组10只荷兰黑带兔给予单剂量的实施例1所述的眼用药物组合物,通过双侧玻璃体内(IVT)或通过脉络膜上(SCS)注射。在给药后3个月内,在预定的时间点收集眼组织,包括房水、结膜、巩膜、角膜、虹膜/睫状体、晶状体、玻璃体液、视网膜和视网膜色素上皮(RPE)/脉络膜,和血浆。图7A和7B分别提供了在IVT注射后罗氟司特和罗氟司特N-氧化物的组织滞留。图7C和7D分别提供了在SCS注射后罗氟司特和罗氟司特N-氧化物的组织滞留。组织浓度结果表明,在IVT注射后,血浆暴露量最小,未溶解的和聚集的药物在给药后30天仍然存在于玻璃体中,并且治疗相关浓度的药物在给药后长达30天存在于玻璃体、虹膜/睫状体、视网膜和视网膜色素上皮(RPE)/脉络膜中。在SCS注射后,血浆浓度高于IVT,并且在第15天在虹膜/睫状体和RPE/脉络膜中以及在第30天在玻璃体和虹膜/睫状体中发现治疗相关浓度。

[0090] 图8显示对每组3只荷兰黑带兔的眼部耐受性评分,对其给予实施例1所述的制剂的单次双侧玻璃体内施用,使用介质/0%、2%或5%的眼用药物组合物(实施例1,具有改变的罗氟司特浓度),并观察28天。眼部耐受性剂量范围研究表明,该产品是普遍可耐受的,没有注射部位问题或一般炎症,没有在玻璃体液中的雪球效应(snowglobe effect)或在晶状体上聚集。该产品产生自聚集的贮库,在整个玻璃体中没有发现颗粒,也没有在晶状体上聚集,这两者对于视力都是重要的。5%组合物导致玻璃体细胞的发病率/严重性的轻微升高,但发现2%组合物普遍耐受良好。

[0091] 已经出于说明和描述的目的提供了前述说明书。此说明书并不旨在将本发明限制为所公开的精确形式。本领域普通技术人员能够理解,可以对基本发明的描述进行修改和替换。

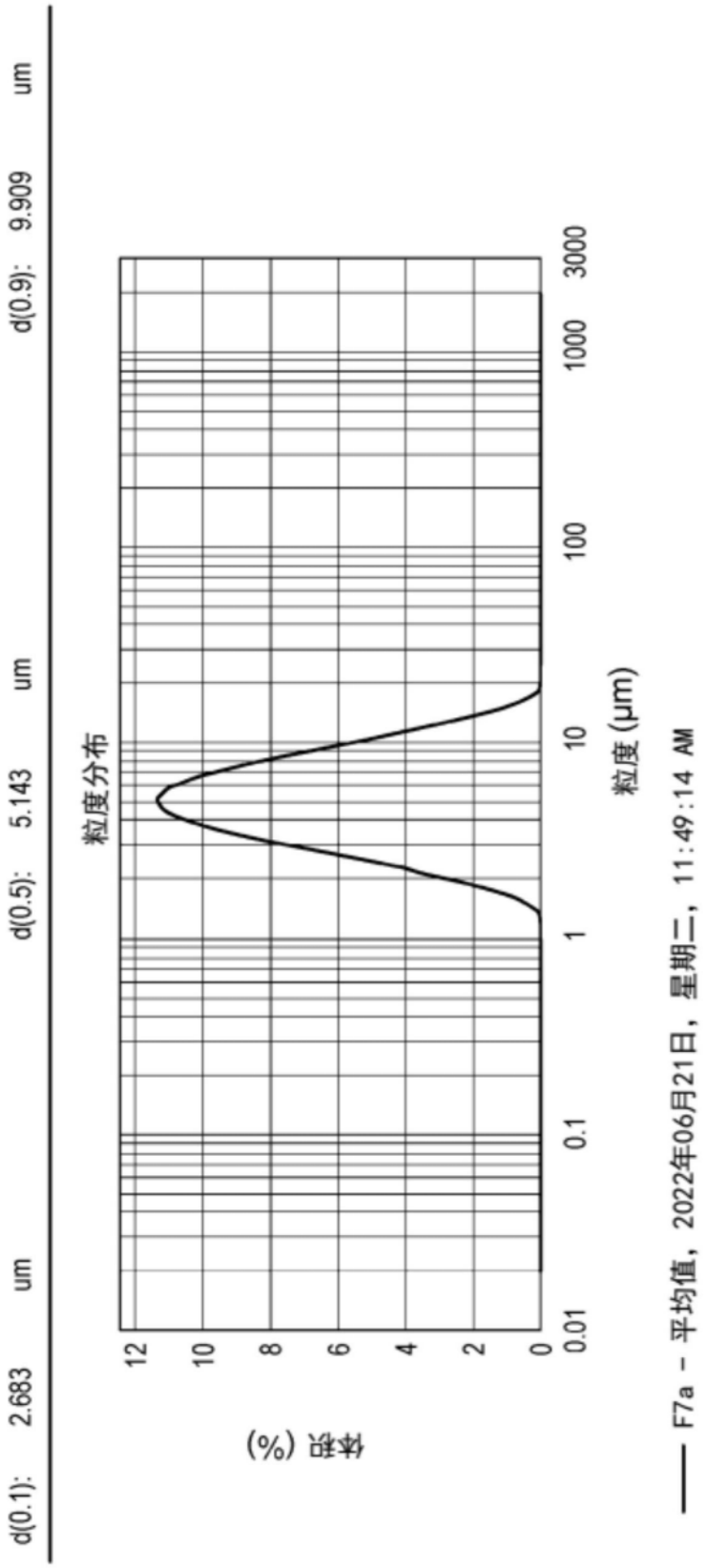

d(0.1): 2.683 um
d(0.5): 5.143 um
d(0.9): 9.909 um
粒度分布
体积 (%)
粒度 (μm)
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
0
2
4
6
8
10
12
F7a - 平均值，2022年06月21日，星期二，11:49:14 AM

图1

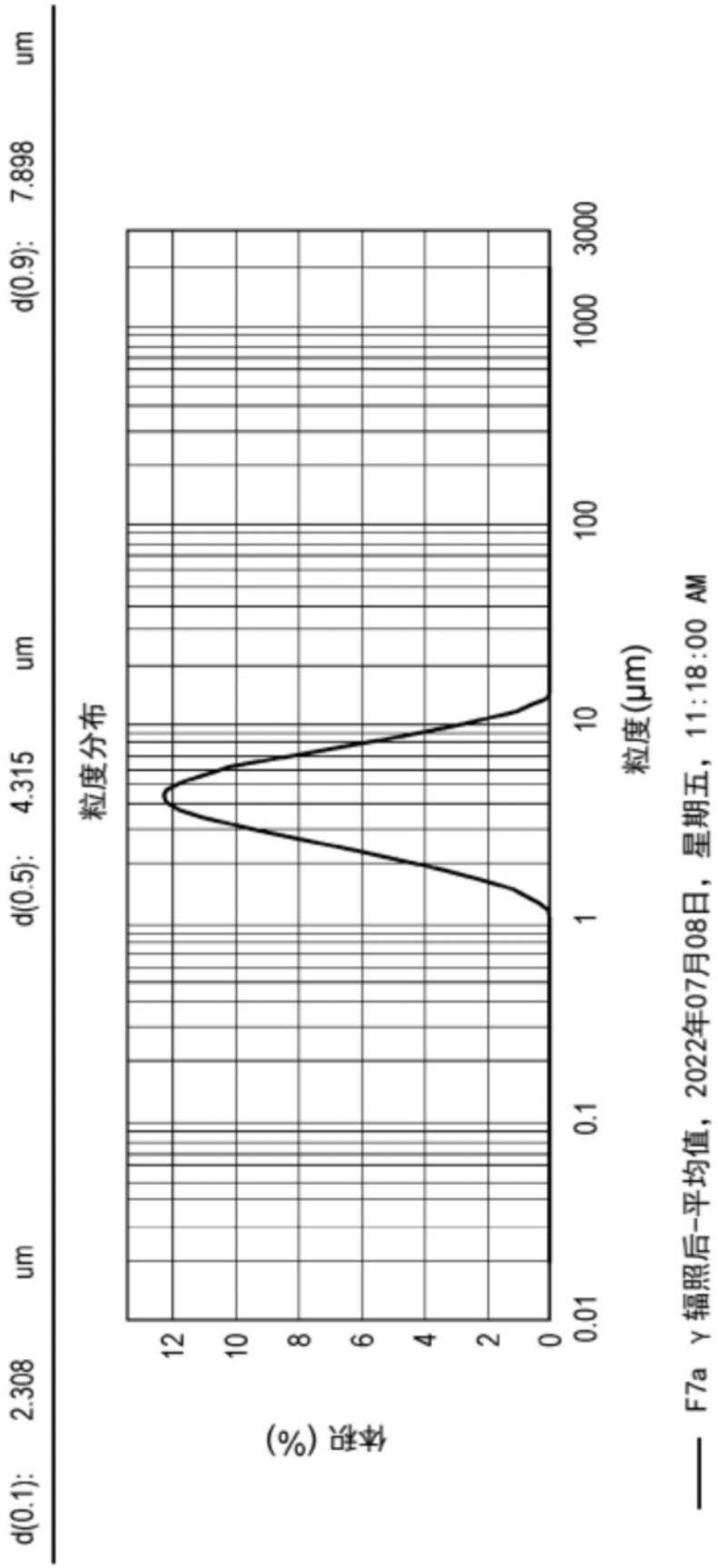

d(0.1): 2.308 um
d(0.5): 4.315 um
d(0.9): 7.898 um
粒度分布
体积 (%)
粒度(μm)
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
0
2
4
6
8
10
12
F7a γ辐照后-平均值，2022年07月08日，星期五，11:18:00 AM

图2

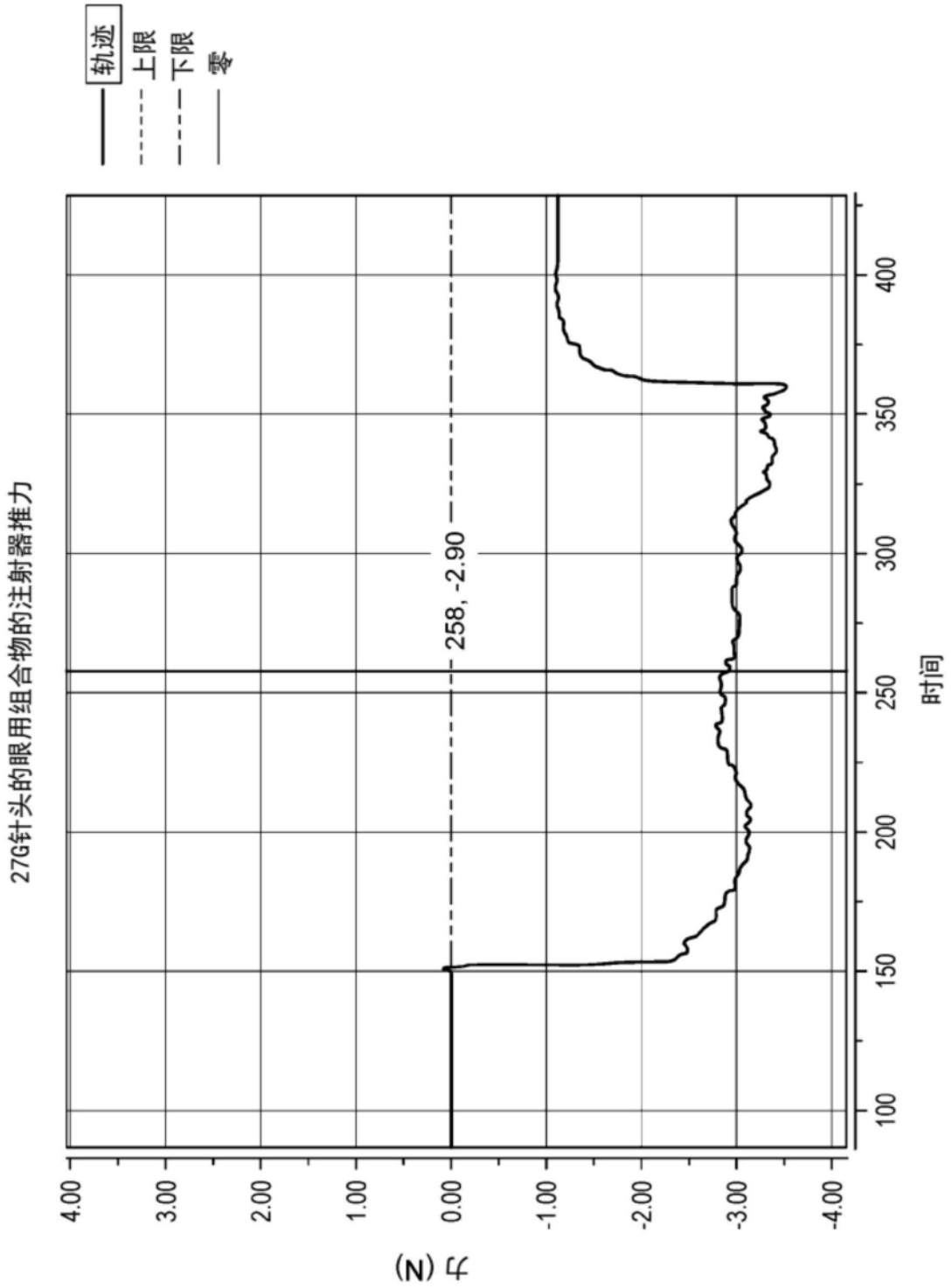

轨迹
上限
下限
零
27G针头的眼用组合物的注射器推力
258, -2.90
力 (N)
时间
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
-1.00
-2.00
-3.00
-4.00
100
150
200
250
300
350
400

图3

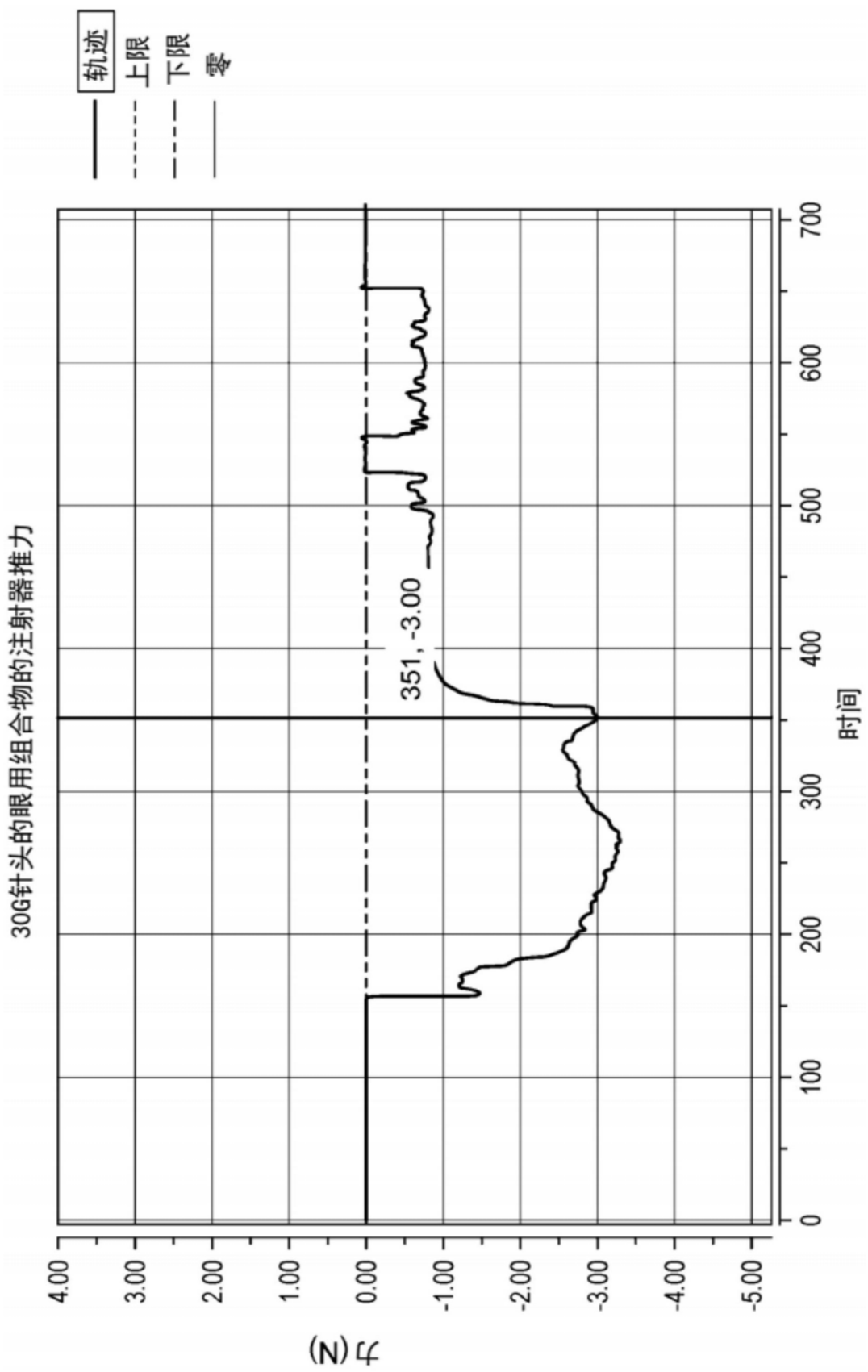
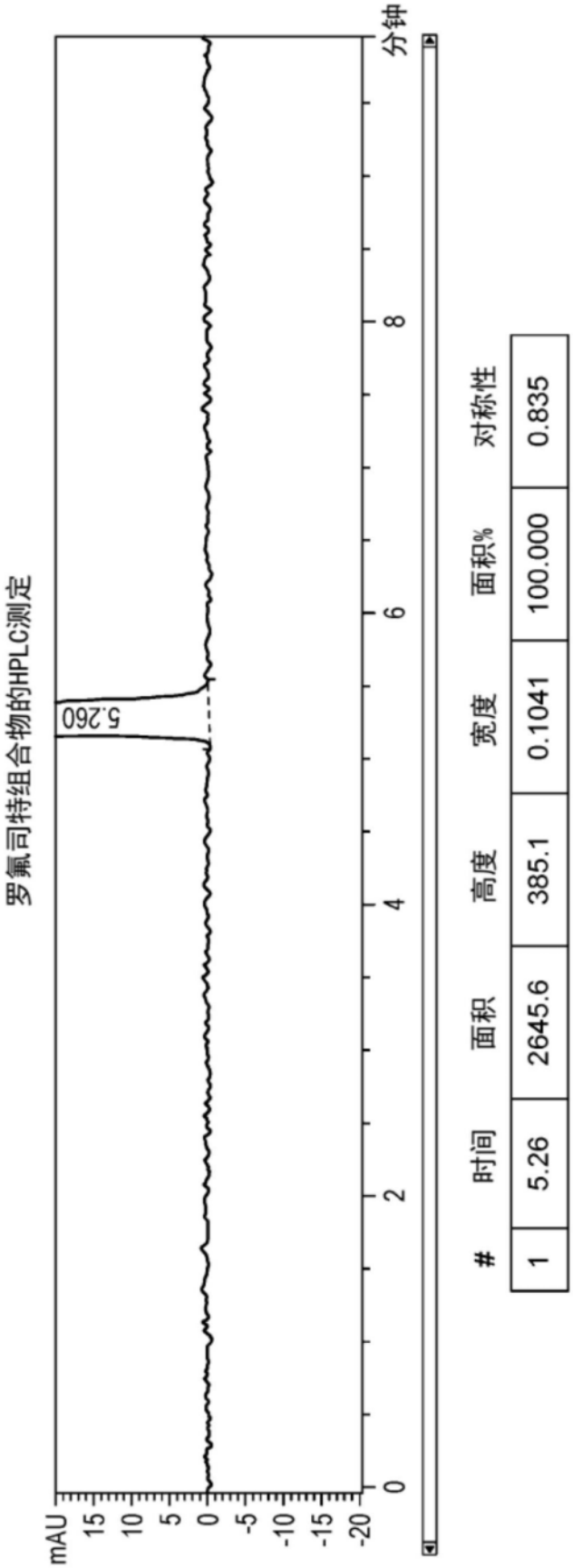
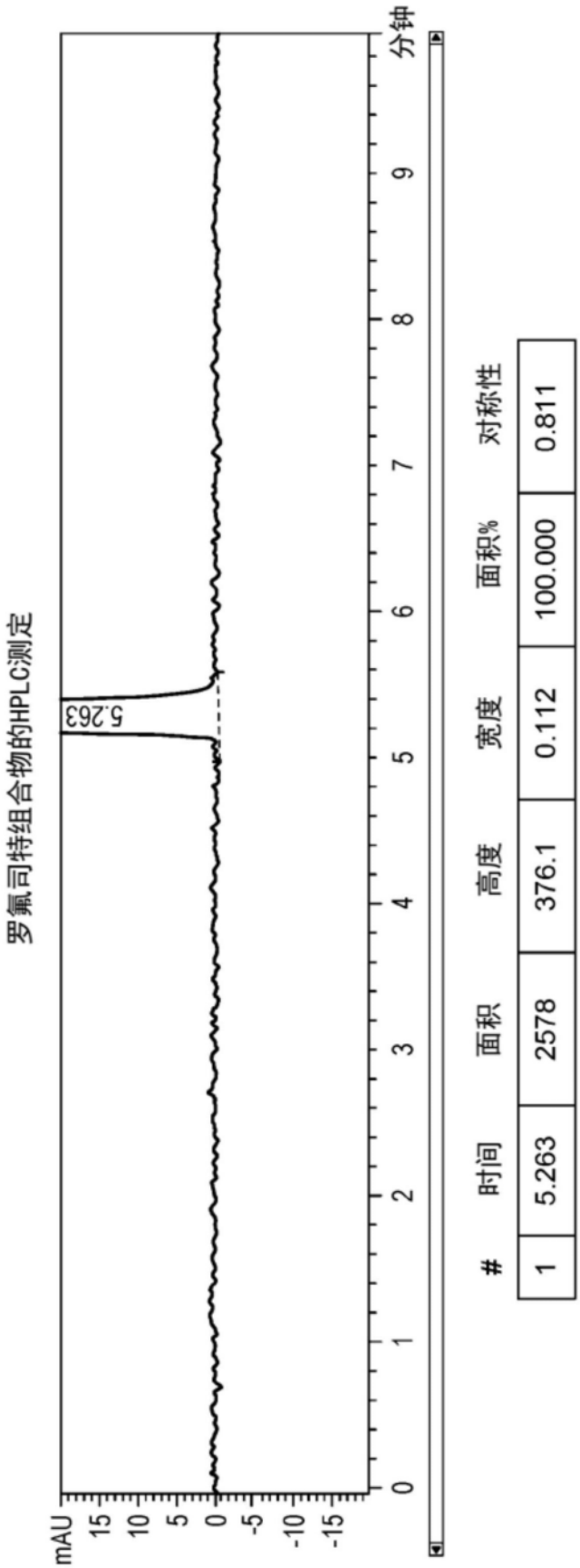

轨迹
上限
下限
零
30G针头的眼用组合物的注射器推力
351, -3.00
力(N)
时间
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
-1.00
-2.00
-3.00
-4.00
-5.00
0
100
200
300
400
500
600
700

图4



#	时间	面积	高度	宽度	面积%	对称性
1	5.26	2645.6	385.1	0.1041	100.000	0.835

图5



#	时间	面积	高度	宽度	面积%	对称性
1	5.263	2578	376.1	0.112	100.000	0.811

图6

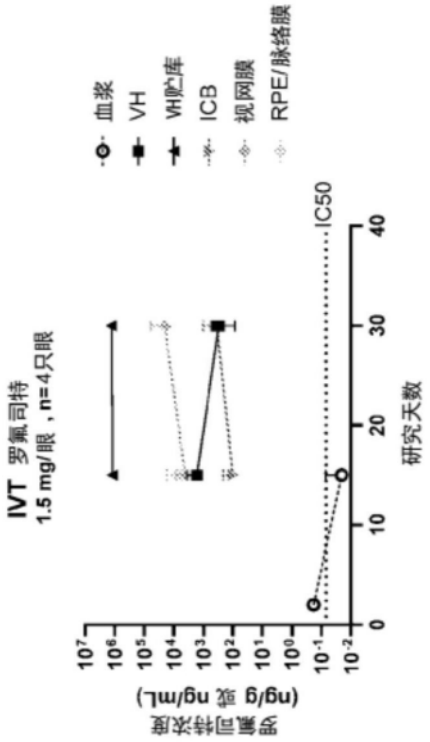

IVT 罗氟司特
1.5 mg/眼，n=4只眼
血浆
VH
VH贮库
ICB
视网膜
RPE/脉络膜
IC50
罗氟司特浓度
(ng/g 或 ng/mL)
研究天数

图7A

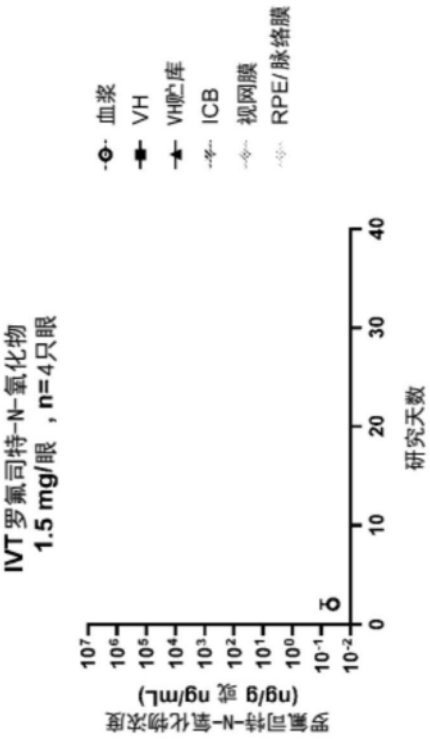

IVT罗氟司特-N-氧化物
1.5 mg/眼，n=4只眼
血浆
VH
VH贮库
ICB
视网膜
RPE/脉络膜
罗氟司特-N-氧化物浓度
(ng/g 或 ng/mL)
研究天数

图7B

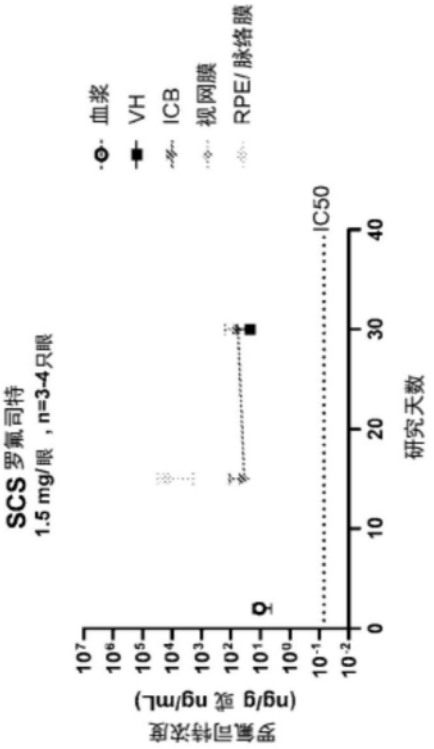

SCS 罗氟司特
1.5 mg/眼 ，n=3-4只眼
血浆
VH
ICB
视网膜
RPE/脉络膜
IC50
罗氟司特浓度
(ng/g 或 ng/mL)
研究天数

图7C

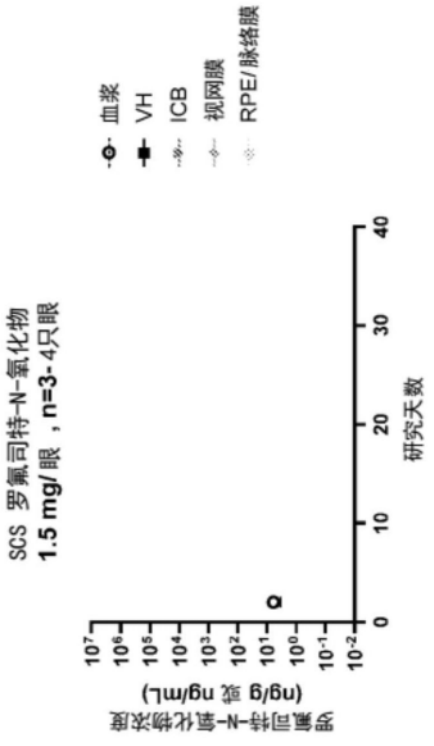

SCS 罗氟司特-N-氧化物
1.5 mg/眼 ，n=3-4只眼
血浆
VH
ICB
视网膜
RPE/脉络膜
罗氟司特-N-氧化物浓度
(ng/g 或 ng/mL)
研究天数

图7D

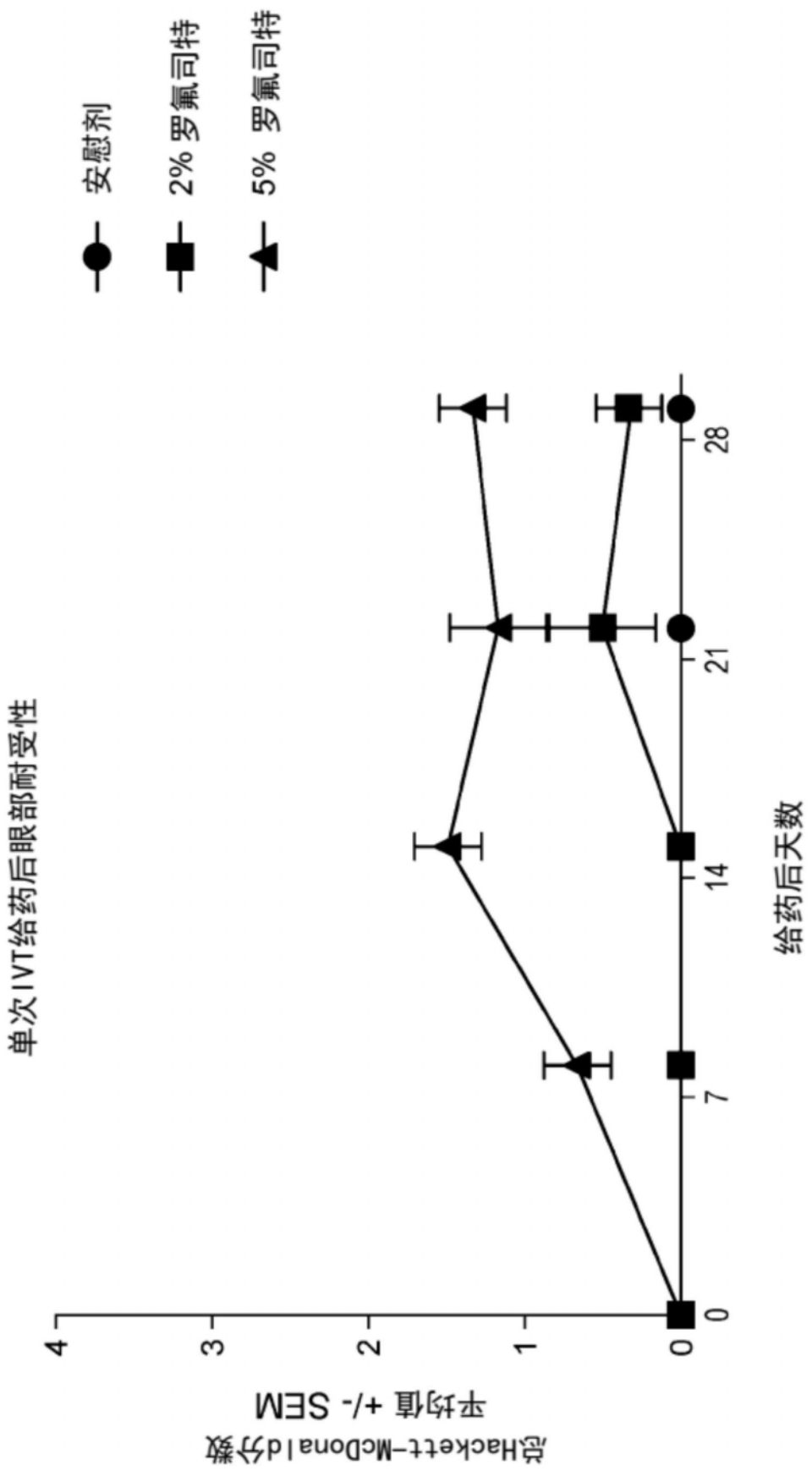

单次IVT给药后眼部耐受性
总Hackett-McDonald分数
平均值 +/- SEM
给药后天数
安慰剂
2% 罗氟司特
5% 罗氟司特
0
1
2
3
4
0
7
14
21
28

图8