



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117120035 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 24

(21) 申请号 202280022389.2

(22) 申请日 2022.03.31

(30) 优先权数据

21166691.2 2021.04.01 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.09.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/058523 2022.03.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/207773 EN 2022.10.06

(71) 申请人 活跃生物技术有限公司

地址 瑞典隆德

(72) 发明人 H·万曼 M·特恩格伦

H·埃里克松 A·布尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 罗文锋 张华

(51) Int.Cl.

A61K 9/107 (2006.01)

权利要求书2页 说明书74页 附图18页

(54) 发明名称

用于眼部使用的拉喹莫德制剂

(57) 摘要

药物制剂,其包含作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐、药学上可接受的粘度剂、药学上可接受的张度调节剂、药学上可接受的湿润剂、药学上可接受的抗氧化剂和药学上可接受的pH调节剂。该制剂适合于通过眼部施用,优选局部眼部施用来治疗眼部疾病。

1. 用于眼部施用的制剂,其在水相中包含:
 - (i) 作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,
 - (ii) 药学上可接受的粘度剂,
 - (iii) 药学上可接受的张度调节剂,
 - (iv) 药学上可接受的湿润剂,
 - (v) 药学上可接受的抗氧化剂,和
 - (vi) 药学上可接受的pH调节剂。
2. 权利要求1的制剂,其中所述药学上可接受的粘度剂以足以提供如在20℃下测量的2至200mPas的动态粘度的量存在。
3. 权利要求2的制剂,其中所述药学上可接受的粘度剂以足以提供如在20℃下测量的15至45mPas的动态粘度的量存在。
4. 权利要求1至3中任一项的制剂,其中所述药学上可接受的粘度剂包含聚乙烯醇,聚(丙烯酸)均聚物或共聚物(卡波姆),聚乙烯吡咯烷酮,以及纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠中的一种或多种。
5. 权利要求1至4中任一项的制剂,其中所述药学上可接受的张度调节剂以足以提供200至600mOsm/kg的同渗重摩的量存在。
6. 权利要求5的制剂,其中所述药学上可接受的张度调节剂以足以提供250至375mOsm/kg的同渗重摩的量存在。
7. 权利要求1至6中任一项的制剂,其中所述药学上可接受的张度调节剂是非离子张度调节剂。
8. 权利要求7的制剂,其中所述非离子张度调节剂是甘露糖醇。
9. 权利要求1至8中任一项的制剂,其中所述药学上可接受的湿润剂是非离子多元醇。
10. 权利要求9的制剂,其中所述非离子多元醇是甘油。
11. 权利要求1至10中任一项的制剂,其中所述药学上可接受的pH调节剂以足以提供在6.8至8.5范围内的pH的量存在。
12. 权利要求11的制剂,其中所述药学上可接受的pH调节剂以足以提供在6.8至8.0范围内的pH的量存在。
13. 权利要求1至12中任一项的制剂,其进一步包含(vii) 药学上可接受的防腐剂。
14. 权利要求13的制剂,其中所述药学上可接受的防腐剂是苯扎氯铵。
15. 权利要求1至14中任一项的制剂,其进一步包含(viii) 药学上可接受的表面活性剂。
16. 权利要求15的制剂,其中所述药学上可接受的表面活性剂是非离子型表面活性剂。
17. 权利要求1至16中任一项的制剂,其进一步包含(ix) 药学上可接受的增溶试剂。
18. 权利要求1至17中任一项的制剂,其呈凝胶形式。
19. 权利要求18的制剂,其包含:
 - (i) 5至100g/l的拉喹莫德或相应量的拉喹莫德的药学上可接受的盐;
 - (ii) 1至10g/l的羧甲基纤维素钠,和/或0.5至6g/l的卡波姆共聚物;
 - (iii) 1.5至4g/l的甘露糖醇;
 - (iv) 10至40g/l的甘油;

- (v) 0.2至2g/l的Na-EDTA;和
- (vi) pH缓冲试剂,呈有效提供在6.8至8.5范围内,优选在6.8至8.0范围内的pH的量。
20. 权利要求19的制剂,其进一步包含0.1至5g/l的聚山梨酯。
21. 权利要求1至17中任一项的制剂,其呈含有水和油的乳状液的形式,优选水包油型乳状液的形式。
22. 权利要求1至21中任一项的制剂,其中所述眼部施用是局部眼部施用。
23. 权利要求1至22中任一项的制剂,其用于眼部病症的治疗。
24. 权利要求23的制剂,其中所述眼部病症选自青光眼、眼部炎症性疾病以及与眼的过度血管化相关的疾病。
25. 剂量容器,其含有如权利要求1至24中任一项中定义的制剂。
26. 如权利要求1至22中任一项中定义的制剂在制造用于治疗眼部病症的药剂中的用途。
27. 权利要求26的用途,其中所述眼部病症选自青光眼、眼部炎症性疾病以及与眼的过度血管化相关的疾病。
28. 用于治疗眼部病症的方法,其通过向需要此类治疗的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求1至22中任一项中定义的制剂。
29. 权利要求28的方法,其中所述眼部病症选自青光眼、眼部炎症性疾病以及与眼的过度血管化相关的疾病。

用于眼部使用的拉喹莫德制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及用于眼部使用的药物制剂。更具体地,本发明涉及用于眼部使用,优选局部眼部使用的含有拉喹莫德的药物制剂。

背景技术

[0002] 拉喹莫德是具有高经口生物利用度的合成喹啉甲酰胺,其已被提议作为用于治疗例如多发性硬化(MS)的经口制剂。拉喹莫德及其药学上可接受的盐已在美国专利号6,077,851中进行描述。

[0003] 先前已公开了拉喹莫德在眼病治疗中的用途,所述眼病例如青光眼、炎症性眼病以及与眼的过度血管化相关的疾病。因此,用于青光眼治疗的拉喹莫德在作为W0 2015/073697公布的国际申请号PCT/US2014/065497中公开。作为US2018/0071275 A1公布的美国专利申请号15/816402公开了通过使用拉喹莫德的眼部炎症性疾病治疗。拉喹莫德用于治疗与眼的过度血管化相关的疾病的用途在作为W0 2021/123142A1公布的国际申请号PCT/EP2020/086993中公开。对于每种类型的眼部疾病,拉喹莫德被提议全身或局部施用,并且在后一种情况下,提到眼部或眼科施用。

[0004] 然而,关于局部眼用制剂及其在治疗眼病症,特别是影响眼后部的病症中的有效用途,必须克服几个挑战。事实上,其中药物必须到达眼后部的病症的治疗经常因活性剂向靶部位的低效递送而受到阻碍,很大程度上是由于角膜屏障及其具有相反亲脂性或亲水性的几个区室。

发明内容

[0005] 本文提供了用于治疗眼部疾病的包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐的药物制剂。

[0006] 本文还提供了治疗患有眼部疾病的受试者的方法,该方法包括向受试者的眼局限性,优选局部施用如本文所述的制剂,其含有有效治疗受试者的治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐。

[0007] 因此,一个方面涉及用于向患者的眼局限性,优选局部施用(局限性眼部使用或局部眼部使用)的药物制剂,其包含治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐作为治疗活性剂。

[0008] 因此,在一个方面,提供了用于眼部施用的药物制剂,所述制剂在水相中包含:

[0009] (i) 作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,

[0010] (ii) 药学上可接受的粘度剂,

[0011] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,

[0012] (iv) 药学上可接受的湿润剂,

[0013] (v) 药学上可接受的抗氧化剂,和

[0014] (vi) 药学上可接受的pH调节剂。

[0015] 在进一步的方面,提供了用于拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的眼部施用的药物制剂,所述制剂具有如在20°C下测量的2mPas至200mPas的粘度、200mOsm/kg至600mOsm/kg的同渗重摩和6.8至8.5的pH。

[0016] 因此,在一些实施方案中,用于眼部施用的药物制剂包含:

[0017] (i) 呈治疗有效量的作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0018] (ii) 药学上可接受的粘度剂,呈足以提供如在20°C下测量的2至200mPas的动态粘度的量;

[0019] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,呈足以提供200至600mOsm/kg的同渗重摩的量;

[0020] (iv) 药学上可接受的湿润剂;

[0021] (v) 药学上可接受的抗氧化剂;和

[0022] (vi) 药学上可接受的pH调节剂,呈足以提供6.8至8.5的pH的量。

[0023] 在一些实施方案中,制剂进一步包含选自以下的一种或多种组分:(vii) 药学上可接受的防腐剂、(viii) 药学上可接受的表面活性剂(表面活性试剂)、(ix) 药学上可接受的增溶剂以及(x) 药学上可接受的油。

[0024] 制剂可以呈凝胶或含有水和油的乳状液(即水包油型乳状液或油包水型乳状液)的形式,其含有呈溶质和/或悬浮颗粒形式的拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐。

[0025] 因此,在一些实施方案中,制剂是水包油型乳状液,其包含药学上可接受的油以及呈拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的悬浮液或溶液形式的水相。

[0026] 在一些进一步的实施方案中,制剂是油包水型乳状液,其包含在药学上可接受的油相中呈拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的悬浮液或溶液形式的水相。优选地,本文提供的乳状液是水包油型乳状液。

[0027] 在一些进一步的实施方案中,制剂是拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的溶液或悬浮液,所述制剂是粘性凝胶。

[0028] 本文提供的药物制剂可用于治疗各种眼部疾病,例如青光眼、眼部炎症性疾病以及与眼的过度血管化相关的疾病。

[0029] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗青光眼的药物制剂。在一些进一步的实施方案中,本文提供了用于治疗眼部炎症性疾病的眼用制剂。在一些进一步的实施方案中,本文提供了用于治疗与眼的过度血管化相关的疾病的眼用制剂。

[0030] 在一些实施方案中,眼部疾病是影响眼的中部或后部的疾病。

[0031] 制剂的有利特征是针对制剂中存在的拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的化学降解的高稳定性。

[0032] 制剂的进一步的有利特征是在制剂各处的高同质性。

[0033] 进一步的有利特征是其含有宽浓度范围的拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的能力。

[0034] 制剂的进一步的有利特征是治疗活性剂跨越眼角膜的高递送,有利地允许拉喹莫德向受试者的眼的局限性(例如局部)施用。

[0035] 进一步的有利方面是当例如在与通过经口施用获得的水平可比较的水平下局限性(例如局部)施用于患者的眼时拉喹莫德的高功效。药物的局限性施用可以有利地避免不

想要的全身效应。因此,一个方面是用于眼部使用的药物制剂,其在水相中包含:

[0036] (i) 作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,

[0037] (ii) 药学上可接受的粘度剂,

[0038] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,

[0039] (iv) 药学上可接受的湿润剂,

[0040] (v) 药学上可接受的抗氧化剂,和

[0041] (vi) 药学上可接受的pH调节剂,

[0042] 以及任选地选自以下的一种或多种组分

[0043] (vii) 药学上可接受的防腐剂,

[0044] (viii) 药学上可接受的表面活性剂,

[0045] (ix) 药学上可接受的增溶试剂,和

[0046] (x) 药学上可接受的油。

[0047] 进一步的方面是含有如本文提供的药物眼用制剂的剂量容器。因此,本文还提供了含有用于眼部施用的药物制剂的剂量容器,所述药物制剂包含:

[0048] (i) 作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,

[0049] (ii) 药学上可接受的粘度剂,

[0050] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,

[0051] (iv) 药学上可接受的湿润剂,

[0052] (v) 药学上可接受的抗氧化剂,和

[0053] (vi) 药学上可接受的pH调节剂

[0054] 以及任选地选自以下的一种或多种组分:

[0055] (vii) 药学上可接受的防腐剂,

[0056] (viii) 药学上可接受的表面活性剂,

[0057] (ix) 药学上可接受的增溶试剂,和

[0058] (x) 药学上可接受的油。

[0059] 药学上可接受的pH调节剂优选以在制剂中提供至少6.8的pH的量存在。

[0060] 进一步的方面是包含如本文提到的剂量容器和使用说明书的试剂盒。

[0061] 进一步的方面是本发明制剂在制造用于治疗眼部病症的药剂中的用途,所述眼部病症例如选自青光眼、眼部炎症性疾病以及与眼的过度血管化相关的疾病的眼部病症。

[0062] 有利地,如本文公开的制剂提供了用于将拉喹莫德局限性施用,优选局部施用于患者(哺乳动物,例如动物或人,优选人)的眼的手段,伴随很少或低的(可接受的)副作用,例如眼的刺痛、暂时视力模糊和/或眼的流泪。

[0063] 因此,本文提供了拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的药物制剂,优选局部制剂,其允许通过眼部施用于需要此类治疗的哺乳动物(例如人)的眼病治疗。

[0064] 进一步的方面和有利的实施方案将从以下详细描述和实施例将变得显而易见。

附图说明

[0065] 图1显示了含有如本文制备的制剂的小瓶的照片,其中箭头指示用于沉降分析的取样点(小瓶的顶部、中间或底部)。

[0066] 图2显示了在重悬浮后在 $t=0$ 时,具有如本文所述的含有拉喹莫德的制剂E1、E2和S1-S8的小瓶的照片(具有API),以及具有类似制剂但不含有拉喹莫德的小瓶的照片(不具有API)。

[0067] 图3显示了在重悬浮后,在 $t=1$ 周的在不同温度(5°C 、 25°C 、 30°C 和 40°C)下的贮存后,具有如本文所述的含有拉喹莫德的制剂E1、E2和S1-S8的小瓶的一系列照片。

[0068] 图4显示了在重悬浮前和重悬浮后,在 $t=2$ 周的在不同温度(5°C 、 25°C 、 30°C 和 40°C)下的贮存后,具有如本文所述的含有拉喹莫德的制剂E1、E2和S1-S8的小瓶的一系列照片。

[0069] 图5显示了凝胶制剂S2(悬浮液)中的颗粒和乳状液E1中的颗粒的FlowCam®显微照片。

[0070] 图6是显示了体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S3的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0071] 图7是显示了体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S4的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0072] 图8是显示了体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S7的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0073] 图9是显示了体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂E2-2A的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0074] 图10是显示了体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S3-1的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0075] 图11是显示了体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S3-3A的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0076] 图12是显示了跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S3-6的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0077] 图13是显示了跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S3-7之后的4小时期间的的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0078] 图14是显示了跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S3-8A之后的4小时期间的的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0079] 图15是显示了体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于拉喹莫德的PBS溶液的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0080] 图16是显示了体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S3-3A的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0081] 图17是显示了体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)作为在暴露于制剂S7-1的4小时期间内的时间(分钟)的函数的曲线图。

[0082] 图18是显示了在分别对PBS制剂以及制剂S3-3A和S7-1的4小时暴露后体外跨越眼角膜($n=6$)的拉喹莫德的平均渗透概况($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)的曲线图。

[0083] 图19是显示了葡萄膜炎的实验性体内小鼠模型中的总体后葡萄膜炎临床体征的曲线图,其是通过持续免疫后20天的时间段,以及伴随制剂S3-3A向小鼠的局部眼部施用、拉喹莫德的经口施用或拉喹莫德的局部和经口施用两者以及伴随仅媒介物的局部或经口

施用,总结在每一个实验组中的每只动物的左眼(L)和右眼(R)中观察到的临床评分而获得的。

具体实施方式

[0084] 除非另有定义或通过上下文清楚地指示,否则本文使用的所有技术和科学术语和缩写具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解相同的含义。然而,本文使用的一些术语的定义将在本文下文中给出。

[0085] 定义

[0086] 除非另有说明或从上下文显而易见,否则冠词“一个(a)”和“一种(an)”在本文中被用于指冠词的一个或多于一个(即至少一个)语法对象。例如,“一个元件”一般意指一个元件或多于一个元件。

[0087] 如本文使用的,“API”代表“活性药物成分”,其就本公开内容而言是拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐。

[0088] 如本文使用的,“自身免疫性疾病相关眼部炎症”是继发于自身免疫性疾病的影响眼的一个或多个部分或者周围眼组织的炎症。

[0089] 术语“自身免疫性疾病”包括细胞介导的(例如T细胞)以及抗体介导的(例如B细胞)病症。此类病症尤其可以是关节炎状况、脱髓鞘疾病和炎症性疾病。例如,自身免疫性疾病可以是多发性硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性葡萄膜视网膜炎、克罗恩氏病、慢性免疫性血小板减少性紫癜、结肠炎、接触性过敏疾病、糖尿病、格雷夫斯氏病、格-巴二氏综合征、桥本氏病、特发性粘液性水肿、重症肌无力、牛皮癣、寻常型天疱疮、类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮。

[0090] 术语“卡波姆共聚物B型”指丙烯酸和长链甲基丙烯酸烷基酯与多元醇的烯丙基醚交联的高分子量共聚物。它通常在各种药物制剂中被用作增稠剂、稳定剂和乳化剂。

[0091] 如本文使用的,术语“剂量容器”指适合容纳一定体积的如本文提供的制剂的容器,例如瓶、小瓶、管、烧瓶等,所述体积或是对应于一个单位的体积(单个),或是对应于多于一个剂量的体积(多剂量)。剂量容器可以包括允许将合适量的制剂施加于患者眼部的手段,或者此类手段可以与容器分开提供。

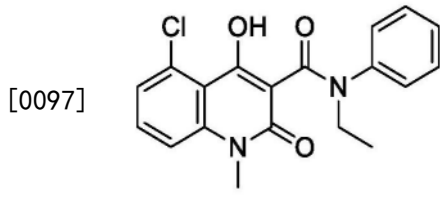
[0092] 如本文使用的,如在有效达到目的的量(即“治疗有效量”)中,“有效的”意指当以本公开内容的方式使用时,足以产生所指示的治疗应答,而无不适当的不良副作用(例如毒性、刺激或过敏性应答),与合理的利益/风险比相称的组分数量。有效量可以根据本领域已知的因素而变,所述因素例如待治疗的人或动物的疾病状态、年龄、性别和重量。

[0093] 术语“赋形剂”指例如药学领域的普通技术人员已知的帮助医学试剂施用的药学上可接受的化学品。它是这样的化合物,其可用于制备药物组合物,一般安全、无毒并且在生物学上和其它方面都不是不期望的,并且包括对于兽医用途以及人药物用途可接受的赋形剂。

[0094] 如关于血管化使用的,术语“程度”被认为意指血管化的严重程度。此种血管化程度可以使用几种不同的可测量参数进行评价,所述参数例如血管化面积、血管化区域中的血管数目、血管化区域中的血管长度或血管化区域中的血管厚度。

[0095] 术语“湿润剂”指能够保留制剂中的水分的亲水性化合物。

[0096] 术语“拉喹莫德”指化合物5-氯-N-乙基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,其具有以下结构式:



[0098] 除非另有说明或从上下文显而易见,否则术语拉喹莫德包括化合物的游离碱形式以及其盐形式。

[0099] 术语“15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯”指通过12-羟基硬脂酸的乙氧基化获得的主要是12-羟基硬脂酸的单酯和二酯以及聚乙二醇的混合物。15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯也被称为12-羟基十八烷酸与 α -氢- ω -羟基聚(氧-1,2-乙烷二基)的聚合物;12-羟基硬脂酸聚乙二醇共聚物;15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯;聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯;和聚乙二醇66012-羟基硬脂酸酯。在一些实施方案中,15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯是Kolliphor®HS15 (BASF AG, 德国)。Kolliphor®HS15由12-羟基硬脂酸的聚乙二醇单酯和二酯以及约30%的游离聚乙二醇组成。

[0100] 术语“哺乳动物”指人或任何哺乳动物,例如灵长类动物、农场动物、宠物动物或实验动物。此类动物的实例是猴、牛、羊、马、猪、犬、猫、兔、小鼠、大鼠等。优选地,哺乳动物是人。

[0101] 术语“表面活性剂”指能够降低两种液体之间、气体与液体之间或者液体与固体之间的表面张力(或界面张力)的有机化学化合物。表面活性剂是两亲化合物,即含有疏水部分(“疏水尾”)以及亲水部分(“亲水头”或“极性头”)的化合物。最常见的是,表面活性剂根据亲水头部进行分类。“非离子型表面活性剂”在其头部中不具有荷电基团;“阳离子型表面活性剂”的亲水头部携带净正电荷,以及“阴离子型表面活性剂”的亲水头部携带净负电荷。

[0102] 如本文使用的,术语“张度调节剂”(或可替代地“张度剂”)指促成溶液的同渗重摩的化合物。优选调整眼用制剂的同渗重摩以使在眼部施用时对患者的不适降到最低。

[0103] 如本文使用的,表述制剂的“眼部施用”或“眼科施用”等指将制剂施加于受试者的眼。

[0104] 如本文使用的,表述“眼用制剂”、“眼科制剂”等指被配制用于施用于受试者的眼的药物组合物。

[0105] 如本文使用的,术语“眼部疾病”(所述术语在本文中视为与“眼部病症”、“眼病”或“眼病症”同义)指影响哺乳动物受试者(即动物或人,优选人)的眼的疾病。

[0106] 如本文使用的,“眼部炎症性疾病”或“OID”意指影响眼或周围眼组织的一个或多个部分的炎症。OID可以包括但不限于以下的炎症:眼眶组织,泪器,眼睑,结膜(结膜炎),角膜,视网膜,视觉通路的组分例如视神经,以及葡萄膜(葡萄膜炎)的组分即虹膜、睫状体和脉络膜。OID的具体实例包括葡萄膜炎、急性结膜炎、病毒性结膜炎、非淋菌性细菌性结膜炎、成人淋菌性结膜炎、包涵体性结膜炎、季节性过敏性结膜炎、慢性结膜炎、颗粒性结膜炎、常年性过敏性结膜炎、表层巩膜炎、巩膜炎、特应性角结膜炎和春季角结膜炎。

[0107] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该

描述包括其中事件或情况发生的情况和其中它不发生的情况。

[0108] 术语“pH调节剂”一般指能够改变和/或维持水相的pH的化合物或化合物的混合物。pH调节剂的常见实例是pH缓冲剂(或缓冲试剂)。

[0109] “药学上可接受的”意指并非在生物学上或在其它方面不期望的材料,即该材料可以与有关活性化合物一起施用于个体,而不引起临床上无法接受的生物效应或以有害方式与它被包含在其中的制剂的任何其它组分相互作用。

[0110] 术语“聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物”指CAS登记号9003-11-6的泊洛沙姆,包括其盐和已知的等价物。泊洛沙姆的实例是泊洛沙姆188和泊洛沙姆407。

[0111] 术语“聚氧乙烯蓖麻油”(有时也被称为乙氧基化蓖麻油或聚乙二醇蓖麻油),具有CAS登记号61791-12-6,乙氧基化甘油的三蓖麻油酸酯与少量聚乙二醇蓖麻油酸酯和相应的游离二醇的混合物。它是可以被用作乳化试剂或增溶试剂的非离子型表面活性剂。混合物也可以被称为聚氧乙烯n蓖麻油,其中n表示化合物中的氧乙烯单元的数目。商购可得的产品实例是Kolliphor®EL,其为聚氧乙烯35蓖麻油。

[0112] 术语“聚山梨酯80”指CAS登记号9005-65-6的化合物,也被称为聚氧乙烯(80)脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯乙氧基化物等等,以及其盐和已知的等价物。

[0113] 如本文使用的,“防腐剂”指抑制微生物生长并杀死污染暴露于周围环境的制剂的微生物的添加剂。

[0114] 术语“增溶试剂”(或可替代地“增溶剂”)指当被加入溶剂相或制剂中时,能够增加另一种化合物在所述溶剂相或制剂中的溶解度的化合物。

[0115] 术语制剂内的物质(“增溶剂”)的“增溶有效量”指足以溶解组合物的另一种组分的物质的量。例如,“API增溶有效量”是足以溶解API(其在本文情况下为拉喹莫德或其药学上可接受的盐)的量,使得与不存在增溶剂相比,API在治疗上更有效。在一些实施方案中,“API增溶有效量”是足以溶解API的量,使得与眼用(眼科)制剂例如局部眼用制剂中增不存在溶剂相比,API在治疗上更有效。

[0116] 如本文使用的,“治疗”涵盖例如诱导疾病、病症或状况的抑制、消退或停滞,或者改善或减轻疾病、病症或状况的症状。如本文使用的,“改善”或“减轻”状况或状态应该意指缓解或减小该状况或状态的症状。如本文使用的,受试者中的疾病进展或疾病并发症的“抑制”意指预防或减少受试者中的疾病进展和/或疾病并发症。

[0117] 如本文使用的,术语“单位剂量”是在单次施用中待施用于受试者的本发明制剂的量,或者在本发明制剂的所述量中含有的拉喹莫德或拉喹莫德盐的量。本文公开的单位剂量可以每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每隔一天、每周、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次或每周六次进行施用。

[0118] “血管化”和“新生血管化”意指新血管通过其形成的过程。术语“血管化”和“新生血管化”在本文中可互换使用。

[0119] 如本文使用的,表述“眼的血管化”与眼部新生血管化同义。

[0120] “过度血管化”意指其中血管化发生至对受影响组织的正常功能有害的程度的事件。此种过度血管化在眼病或眼病症期间或者作为其效应而发生,所述眼病或眼病症例如角膜新生血管化、虹膜新生血管化、睫状体新生血管化、角膜血管翳、脉络膜新生血管化、增殖型糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变、缺血性视网膜病变、视网膜新生血管化、高

血压性视网膜病变和湿性年龄相关性黄斑变性。

[0121] 在本公开内容的上下文中,术语“与眼的过度血管化相关的眼部疾病或眼部病症”和“与眼的血管化相关的眼部疾病或眼部病症”被认为意指被本领域技术人员视为由眼的一种或多种组织的血管化引起和/或影响其的任何眼部疾病或眼部病症,例如其中所述血管化对受影响组织的正常功能发挥是有害的。此类疾病或病症可以导致视力丧失。

[0122] 如本文使用的,术语“粘度”指动态粘度。

[0123] 术语“粘度剂”(其在本发明的技术领域中也称为粘度增强试剂、粘度增强剂、粘度改性剂、粘度赋予剂、增稠试剂、增稠剂等)指当与液体混合时能够增加液体的粘度的试剂。

[0124] 药物制剂

[0125] 本文提供了用于眼部施用的药物制剂,其在水相中包含:

[0126] (i) 作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,

[0127] (ii) 药学上可接受的粘度剂,

[0128] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,

[0129] (iv) 药学上可接受的湿润剂,

[0130] (v) 药学上可接受的抗氧化剂,和

[0131] (vi) 药学上可接受的pH调节剂,

[0132] 以及任选地选自以下的一种或多种组分:

[0133] (vii) 药学上可接受的防腐剂,

[0134] (viii) 药学上可接受的表面活性剂,

[0135] (ix) 药学上可接受的增溶试剂,和

[0136] (x) 药学上可接受的油。

[0137] 活性成分

[0138] 本文提供的眼用(例如局部眼用)制剂是药物制剂,并且包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐,其浓度适合于通过向眼施用(眼部施用),优选通过向眼局部施用,例如作为滴眼剂制剂,来提供治疗有效量的拉喹莫德或药学有效量。

[0139] 在一些实施方案中,拉喹莫德以游离碱形式(即非盐形式)存在。在其它实施方案中,制剂包含拉喹莫德的药学上可接受的盐,例如金属盐,例如包含选自锂、钠、钾、镁、钙、锰、铜、锌、铝和铁的金属的盐。在一些实施方案中,拉喹莫德的药学上可接受的盐是拉喹莫德钠。

[0140] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度为约5g/1至约100g/1(或拉喹莫德的药学上可接受的盐的相应浓度),例如约10至约100g/1,或约20至约100g/1,或约50至约100g/1。

[0141] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在5至70g/1、10g/1至70g/1或20至70g/1的范围内。在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在5至50g/1、10至50g/1或20至50g/1的范围内。在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在5g/1至30g/1,例如10至30g/1或20至30g/1的范围内。

[0142] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在5至25g/1、10至25g/1或20至25g/1的范围内。

[0143] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在5至20g/1、5至19g/1、5至18g/1、5至17g/1、5至16g/1、5至15g/1、5至14g/1、5至13g/1、5至12g/1或5至11g/1的范围内。

[0144] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在6至20g/1、6至19g/1、6至18g/1、6至17g/1、6至16g/1、6至15g/1、6至14g/1、6至13g/1、6至12g/1或6至11g/1的范围内。

[0145] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在7至20g/1、7至19g/1、7至18g/1、7至17g/1、7至16g/1、7至15g/1、7至14g/1、7至13g/1、7至12g/1或7至11g/1的范围内。

[0146] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在8至20g/1、8至19g/1、8至18g/1、8至17g/1、8至16g/1、8至15g/1、8至14g/1、8至13g/1、8至12g/1或8至11g/1的范围内。

[0147] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在9至20g/1、9至19g/1、9至18g/1、9至17g/1、9至16g/1、9至15g/1、9至14g/1、9至13g/1、9至12g/1或9至11g/1的范围内。

[0148] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度在10至20g/1、10至19g/1、10至18g/1、10至17g/1、10至16g/1、10至15g/1、10至14g/1、10至13g/1、10至12g/1或10至11g/1的范围内。

[0149] 在一些实施方案中,制剂中的拉喹莫德浓度为5g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为10g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为15g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为20g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为25g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为30g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为35g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为40g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为50g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为60g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为70g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为80g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为90g/1。在一些实施方案中,拉喹莫德的浓度为100g/1。

[0150] 如本文使用的,“g/1”指定每体积(1)制剂中的拉喹莫德(作为游离碱或呈药学上可接受的盐的形式)的量(g)。应注意,浓度也可以以mg/ml表示,1g/1等价于1mg/ml。除非另有说明或从上下文显而易见,否则所指示的量指游离碱形式,并且普通技术人员将能够很好地计算拉喹莫德盐(如果使用的话)的相应浓度或量。

[0151] 在本文提供的药物制剂中,拉喹莫德将具有针对例如通过氧化的化学分解(或“降解”)的高稳定性,其有利地允许长贮存期限。因此,在一些有利的实施方案中,例如当在室温(约18-25°C)下保存在适合于药物制剂的密封容器中时,例如在至少3个月、优选至少6个月、更优选至少1年、甚至更优选至少2年的时间段后,组合物中存在的氧化分解产物的量相对于拉喹莫德的量不超过0.1%w/w,或更优选不超过0.05%w/w,甚至更优选不超过0.01%w/w,或是无法检测的。

[0152] 药学上可接受的粘度剂

[0153] 当使用如本文所述的方法(落球法)在20°C的温度下测量时,本文提供的制剂具有约2mP至约200mPas的(动态)粘度。在一些实施方案中,粘度范围为约2mPas至约180mPas、约2mPas至约160mPas、约2mPas至约150mPas、约2mPas至约140mPas、约2mPas至约130mPas、约2mPas至约120mPas、约2mPas至约110mPas、约2mPas至约100mPas、约2mPas至约90mPas或约2mPas至约80mPas,例如约2mPas至约75mPas。

[0154] 在这些实施方案的一些中,粘度为至少3mPas、至少4mPas、至少5mPas、至少6mPas、至少7mPas、至少8mPas、至少9mPas、至少10mPas、至少11mPas、至少12mPas、至少13mPas、至

少14mPas或至少15mPas。

[0155] 在这些实施方案的一些中,粘度为至多180mPas、至多170mPas、至多160mPas、至多150mPas、至多130mPas、至多120mPas、至多110mPas、至多100mPas、至多90mPas、至多80mPas、至多75mPas、至多70mPas、至多65mPas、至多60mPas、至多55mPas、至多50mPas、至多45mPas、至多40mPas、至多35mPas、至多30mPas、至多25mPas或至多20mPas。

[0156] 例如,在一些实施方案中,粘度在约2mPas至约70mPas,或约2mPas至约65mPas,或约2mPas至约60mPas,或约2mPas至约55mPas,或约2mPas至约50mPas,或约2mPas至约45mPas,或约2mPas至约40mPas,或约2mPas至约35mPas,或约2mPas至约30mPas,或约2mPas至约25mPas,或约2mPas至约20mPas的范围内。在这些实施方案的一些中,粘度为至少3mPas、至少4mPas、至少5mPas、至少6mPas、至少7mPas、至少8mPas、至少9mPas、至少10mPas、至少11mPas、至少12mPas、至少13mPas、至少14mPas或至少15mPas。

[0157] 因此,在一些实施方案中,制剂的粘度在约5mPas至约75mPas,或约5mPas至约70mPas,或约5mPas至约65mPas,或约5mPas至约60mPas,或约5mPas至约55mPas,或约5mPas至约50mPas,或约5mPas至约45mPas,或约5mPas至约40mPas,或约5mPas至约35mPas,或约5mPas至约30mPas,或约5mPas至约25mPas,或约5mPas至约20mPas的范围内。

[0158] 在一些进一步的实施方案中,制剂的粘度在约10mPas至约75mPas,或约10mPas至约70mPas,或约10mPas至约65mPas,或约10mPas至约60mPas,或约10mPas至约55mPas,或约10mPas至约50mPas,或约10mPas至约45mPas,或约10mPas至约40mPas,或约10mPas至约35mPas,或约10mPas至约30mPas,或约10mPas至约25mPas,或约10mPas至约20mPas的范围内。在这些实施方案的一些中,粘度为至少11mPas、至少12mPas、至少13mPas或至少14mPas。

[0159] 因此,在一些进一步的实施方案中,制剂的粘度在约12mPas至约75mPas,或约12mPas至约70mPas,或约12mPas至约65mPas,或约12mPas至约60mPas,或约12mPas至约55mPas,或约12mPas至约50mPas,或约12mPas至约45mPas,或约12mPas至约40mPas,或约12mPas至约35mPas,或约12mPas至约30mPas,或约12mPas至约25mPas,或约12mPas至约20mPas的范围内。

[0160] 在一些进一步的实施方案中,制剂的粘度在约15mPas至约75mPas,或约15mPas至约70mPas,或约15mPas至约65mPas,或约15mPas至约60mPas,或约15mPas至约55mPas,或约15mPas至约50mPas,或约15mPas至约45mPas,或约15mPas至约40mPas,或约15mPas至约35mPas,或约15mPas至约30mPas,或约15mPas至约25mPas,或约15mPas至约20mPas的范围内。

[0161] 本文所指示的粘度是如在20°C的温度下例如使用如本文所述的落球粘度计测量的动态粘度。

[0162] 制剂包含一种或多种药学上可接受的粘度剂。

[0163] 用于本文的合适粘度剂包括聚乙烯醇、聚(丙烯酸)均聚物或共聚物(卡波姆)以及各种基于纤维素的聚合物例如羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠。

[0164] 在一些实施方案中,药学上可接受的粘度剂包含聚乙烯醇、聚(丙烯酸)均聚物或共聚物(卡波姆)、聚乙烯吡咯烷酮以及纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

[0165] 在一些实施方案中,粘度剂选自基于纤维素的聚合物、聚乙烯醇以及聚(丙烯酸)

均聚物和共聚物及其组合。

[0166] 在一些实施方案中,粘度剂包含基于纤维素的聚合物(或纤维素衍生物),例如羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠,例如粘度剂包含羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中,粘度剂包含聚乙烯醇。在一些实施方案中,粘度剂包含聚(丙烯酸)均聚物。在一些实施方案中,粘度剂包含聚(丙烯酸)共聚物。

[0167] 在如本文使用的卡波姆中,聚合物可以是丙烯酸的均聚物,或者可以与季戊四醇的烯丙基醚、蔗糖的烯丙基醚或丙烯的烯丙基醚交联。在一些实施方案中,卡波姆是丙烯酸的均聚物(卡波姆均聚物,例如卡波姆均聚物B型)。在一些其它实施方案中,卡波姆是交联共聚物。

[0168] 粘度剂(所述术语可以指一种特定的粘度剂或此类试剂的混合物)以足以在制剂中提供所需粘度(即在如本文上文提到的范围内的粘度)的总量存在。如对于本领域普通技术人员将为显而易见的,确切的量将根据所选择的(一种或多种)特定粘度剂而变,并且此外将取决于制剂中的其它成分以及这些其它成分的浓度。本领域普通技术人员将能够按照本文提供的本说明书和说明性实例来确定粘度剂的所需量。

[0169] 已注意到,当拉喹莫德的浓度增加时,制剂的粘度具有降低的趋势,并且任何给定粘度剂的量一般将会必须取决于特别是制剂的拉喹莫德浓度来确定和调整。

[0170] 药学上可接受的张度调节剂

[0171] 泪液与血液等张,具有对应于0.9% NaCl溶液的等张值。因此,理想地,眼科制剂将与泪液等张,尽管范围为约0.6% NaCl溶液至2%NaCl溶液的张度一般对于眼是可耐受的。在施用小体积的眼用制剂的情况下,张度可能偏离该范围,因为用泪液稀释可以快速减轻不适。优选地,尽管制剂应该是大致等张的。本文提供的制剂包含药学上可接受的张度调节剂,优选非离子张度调节剂,例如选自甘露糖醇、山梨糖醇、甘油、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)和山梨糖醇的一种或多种化合物,尽管张度剂并不限于此选择,因为其它替代张度剂是技术领域内众所周知的。优选的非离子张度调节剂是甘露糖醇。

[0172] 在一些实施方案中,张度调节剂包含甘露糖醇。在一些实施方案中,张度调节剂是甘露糖醇。

[0173] 在一些实施方案中,张度调节剂(例如甘露糖醇)以约0.5至约5g/1的制剂、约0.5至约4.5g/1、约0.5至约4g/1、约0.5至约3.5g/1或约0.5至约3g/1的浓度存在于制剂中。

[0174] 在一些实施方案中,张度调节剂(例如甘露糖醇)以约1至约5g/1、约1至约4.5g/1、约1至约4g/1、约1至约3.5g/1或约1至约3g/1的浓度存在于制剂中。

[0175] 在一些实施方案中,张度调节剂(例如甘露糖醇)以约1.5至约5g/1、约1.5至约4.5g/1、约1.5至约4g/1、约1.5至约3.5g/1或约1.5至约3g/1的浓度存在于制剂中。

[0176] 在一些实施方案中,张度调节剂(例如甘露糖醇)以约2至约5g/1、约2至约4.5g/1、约2至约4g/1、约2至约3.5g/1或约2至约3g/1的浓度存在于制剂中。

[0177] 在一些实施方案中,张度调节剂(例如甘露糖醇)以约2.5至约5g/1、约2.5至约4.5g/1、约2.5至约4g/1、约2.5至约3.5g/1或约2.5至约3g/1的浓度存在于制剂中。

[0178] 理想地,用于眼部施用的药物制剂应该优选具有在200至600mOsm/kg范围内的同渗重摩,以便在施加于眼时不引起不适,尽管在施加于眼的制剂的量很小的情况下,稍微超出该范围的值可以是耐受的。

[0179] 在一些实施方案中,本发明制剂具有在约200至约550mOsm/kg,约200至约500mOsm/kg,约200至约450mOsm/kg,或约200至约400mOsm/kg,或约200至约350mOsm/kg范围内的同渗重摩。

[0180] 在一些实施方案中,本发明制剂具有在约300至约600mOsm/kg、约300至约550mOsm/kg、约300至约500mOsm/kg、约300至约450mOsm/kg、约300至约400mOsm/kg或约300至约350mOsm/kg范围内的同渗重摩。

[0181] 在一些实施方案中,本发明制剂具有在约400至约600mOsm/kg、约400至约550mOsm/kg、约400至约500mOsm/kg或约400至约450mOsm/kg范围内的同渗重摩。

[0182] 在一些实施方案中,本发明制剂具有在约450至约600mOsm/kg、约450至约550mOsm/kg或约450至约500mOsm/kg范围内的同渗重摩。

[0183] 在一些实施方案中,本发明制剂具有在约500至约600mOsm/kg或约500至约550mOsm/kg范围内的同渗重摩。

[0184] 在一些实施方案中,本发明制剂具有在约250至约500mOsm/kg、约250至约450mOsm/kg、约250至约400mOsm/kg、约250至约375mOsm/kg、约250至约350mOsm/kg或约250至约325mOsm/kg范围内的同渗重摩。

[0185] 在一些实施方案中,本发明制剂具有在约260至约375mOsm/kg、约270至约375mOsm/kg、约280至约375mOsm/kg或约290至约375mOsm/kg范围内的同渗重摩。

[0186] 在一些实施方案中,本发明制剂具有在约260至约350mOsm/kg、约270至约350mOsm/kg、约280至约350mOsm/kg或约290至约350mOsm/kg范围内的同渗重摩。

[0187] 在一些实施方案中,本发明制剂具有在约260至约320mOsm/kg,约270至约320mOsm/kg,或约280至约320mOsm/kg,或约285至约315mOsm/kg,或约290至约310mOsm/kg,或约295至约305mOsm/kg范围内,例如约300mOsm/kg的同渗重摩。

[0188] 药学上可接受的湿润剂

[0189] 本发明制剂包含湿润剂(在技术领域内有时也被称为“润湿剂”),例如多元醇,例如C3-C6多元醇,例如C3-C5多元醇或C3-C4多元醇,例如山梨糖醇、木糖醇或甘油,或者一种或多种此类多元醇的混合物。优选地,湿润剂包含甘油。在一些实施方案中,湿润剂是甘油。

[0190] 在一些实施方案中,湿润剂(例如甘油)以约5至约50g/l的制剂、约5至约45g/l、约5至约40g/l、约5至约35g/l或约5至约30g/l的浓度存在于制剂中。在一些实施方案中,湿润剂(例如甘油)以约10至约50g/l、约10至约45g/l、约10至约40g/l、约10至约35g/l、约10至约30g/l、约10至25g/l或约10至20g/l的浓度存在于制剂中。在一些实施方案中,湿润剂(例如甘油)以约15至约50g/l、约15至约45g/l、约15至约40g/l、约15至约35g/l、约15至约30g/l、约15至25g/l或约15至20g/l的浓度存在于制剂中。在一些实施方案中,湿润剂以约16至约20g/l、约16至约19g/l或约16至约18g/l,例如约17g/l的浓度存在于制剂中。在一些实施方案中,湿润剂(例如甘油)以约20至约50g/l、约20至约45g/l、约20至约40g/l、约20至约35g/l或约20至约30g/l的浓度存在于制剂中。

[0191] 药学上可接受的抗氧化剂

[0192] 为了特别保护拉喹莫德免于化学降解,制剂含有药学上可接受的抗氧化剂,例如乙二胺四乙酸(EDTA)的二钠盐。

[0193] 在一些实施方案中,药学上可接受的抗氧化剂包含乙二胺四乙酸(EDTA)的二钠

盐。在一些实施方案中,药学上可接受的抗氧化剂是乙二胺四乙酸(EDTA)的二钠盐。

[0194] 在一些实施方案中,制剂中的抗氧化剂浓度在约0.1g/1至约5g/1、约0.2g/1至约5g/1或约0.5g/1至约5g/1的范围内。

[0195] 在一些实施方案中,抗氧化剂的浓度在约0.1g/1至约2g/1、约0.2g/1至约2g/1或约0.5g/1至约2g/1的范围内。在一些实施方案中,抗氧化剂的浓度在约0.1g/1至约1.5g/1、约0.2g/1至约1.5g/1或约0.5g/1至约1.5g/1的范围内。

[0196] 制剂中存在的抗氧化剂的量一般取决于其中含有的拉喹莫德的量。在一些实施方案中,制剂可以含有与拉喹莫德的重量比(抗氧化剂的重量:拉喹莫德的重量)在以下范围内的抗氧化剂:约1:50至约1:5、约1:25至约1:5、约1:20至约1:5或约1:15至约1:5;例如约1:50至约1:8、约1:25至约1:8、约1:20至约1:8、约1:15至约1:8或约1:12至约1:8,例如约1:10。

[0197] 药学上可接受的pH调节剂

[0198] 优选的是,pH调节剂以足以在制剂中提供至少6.8的pH的量存在于制剂中。优选地,本文提供的制剂具有约6.8至约8.5的pH,例如7至8.5的pH或7.4至8.5的pH(当在25°C的温度下测量时)。在一些实施方案中,pH为至多8.4。例如,在一些实施方案中,制剂具有7.0至8.4,例如7.4至8.4或8.0至8.4的pH。在一些实施方案中,pH为至多8.0。例如,在一些实施方案中,制剂具有7.0至8.0,例如7.4至8.0的pH。在一些进一步的实施方案中,制剂具有在6.8至8.0,例如6.8至7.9,或6.8至7.8,或6.8至7.7,或6.8至7.6,或6.8至7.5,或6.8至7.4范围内的pH。在一些进一步的实施方案中,制剂具有在6.9至8.0,例如6.9至7.9,或6.9至7.8,或6.9至7.7,或6.9至7.6,或6.9至7.5范围内的pH。在一些进一步的实施方案中,制剂具有在7.0至7.9,或7.0至7.8,或7.0至7.7,或7.0至7.6,或7.0至7.5范围内的pH。在一些进一步的实施方案中,制剂具有在7.1至7.9,或7.1至7.8,或7.1至7.7,或7.1至7.6,或7.1至7.5范围内的pH。在一些进一步的实施方案中,制剂具有在7.2至7.9,或7.2至7.8,或7.2至7.7,或7.2至7.6,或7.2至7.5范围内的pH。在一些进一步的实施方案中,制剂具有在7.3至7.9,或7.3至7.8,或7.3至7.7,或7.3至7.6,或7.3至7.5范围内的pH。在一些实施方案中,制剂具有约7.4的pH。

[0199] 制剂含有pH调节剂,以提供在上文提到的范围内的pH。例如,制剂可以含有约1至约5g/1的pH调节剂,例如约1至约2g/1的pH调节剂。

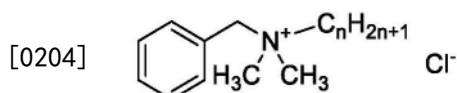
[0200] 在一些实施方案中,pH调节剂包含例如选自TRIS(三(羟甲基)氨基甲烷,IUPAC名称:2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇)和二水合磷酸氢二钠的一种或多种pH缓冲试剂。在一些实施方案中,pH调节剂包含TRIS。在一些实施方案中,pH调节剂包含二水合磷酸氢二钠。在一些实施方案中,pH调节剂是TRIS。在一些实施方案中,pH调节剂是二水合磷酸氢二钠。

[0201] 必要时,制剂的pH还可以通过添加碱或酸进行调整,所述碱或酸例如诸如氢氧化钠等强碱或诸如盐酸等强酸,以及任选地通过使用例如如本文上文提到的合适缓冲试剂维持在所需pH下。

[0202] 药学上可接受的防腐剂

[0203] 在一些实施方案中,制剂包含API防腐有效量的药学上可接受的防腐剂。在一些实施方案中,制剂包含选自苯扎氯铵和苄索氯铵(IUPAC名称:N-苄基-N,N-二甲基-2-[2-[4-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯氧基]乙氧基]乙胺氯化物)的防腐剂。在一些实施方案中,防腐

剂包含苯扎氯铵。在一些实施方案中,防腐剂是苯扎氯铵。苯扎氯铵(CAS编号8001-54-5)是以下通式的烷基苄基二甲基氯化铵的混合物



[0205] 其中n是在8至16范围内的整数。

[0206] 防腐剂的浓度的范围通常可以为约0.01g/1至约0.2g/1、约0.02g/1至约0.2g/1、约0.05g/1至约0.2g/1或约0.1g/1至约0.2g/1。在一些实施方案中,防腐剂的浓度为至多0.15g/1。因此,在一些实施方案中,防腐剂的浓度在约0.01g/1至约0.15g/1、约0.02g/1至约0.15g/1、约0.05g/1至约0.15g/1或约0.1g/1至约0.15g/1的范围内。

[0207] 在一些实施方案中,本文提供的制剂不含任何防腐剂。例如,在一些实施方案中,当制剂在一次性使用的容器(即仅在一个时机使用)或单剂量容器(即仅含有一个剂量)中提供时,可以省略防腐剂。在这些实施方案的一些中,制剂不含防腐剂。

[0208] 还存在不需要防腐剂的多剂量容器,例如由Nemera(法国)销售的Novelia®PFMD瓶,以及类似的装置,例如如在例如文章“OPHTHALMIC SQUEEZE DISPENSER-Eliminating the Need for Additives in Multidose Preservative-Free Eyecare Formulations”(Drug Development&Delivery,2017年10月,第17卷,第7期,第40-44页)中描述的多剂量容器。因此,在一些进一步的实施方案中,制剂是在适合于将无防腐剂制剂分配到眼的多剂量容器中提供的无防腐剂制剂。

[0209] 药学上可接受的表面活性剂

[0210] 在一些实施方案中,制剂另外包含表面活性剂(表面活性试剂),优选非离子型表面活性剂。例如,制剂可以包含选自以下的非离子型表面活性剂:聚山梨酯,例如聚山梨酯80;以及泊洛沙姆,例如泊洛沙姆188或泊洛沙姆407。在一些实施方案中,制剂包含聚山梨酯80作为表面活性剂。

[0211] 在制剂例如如本文所述的凝胶形式制剂中,表面活性剂的合适浓度的范围可以为例如0.1至5g/1、0.2至5g/1、0.5至5g/1、0.1至4g/1、0.2至4g/1、0.5至4g/1、0.1至3g/1、0.2至3g/1、0.5至3g/1;0.1至2g/1、0.2至2g/1或0.5至2g/1。在一些实施方案中,在制剂例如如本文所述的凝胶制剂中,表面活性剂的合适浓度在0.1至1.5g/1、0.2至1.5g/1、0.5至1.5g/1或0.8至1.5g/1的范围内;例如在0.1至1.2g/1、0.2至1.2g/1、0.5至1.2g/1或0.8至1.2g/1的范围内。在一些实施方案中,如本文所述的凝胶制剂中的表面活性剂的合适浓度在0.9至1.1g/1的范围内,例如约1.0g/1。在这些实施方案的一些中,表面活性剂是聚山梨酯80。

[0212] 在如本文所述的乳状液形式制剂中,表面活性剂的浓度一般将会高于凝胶制剂中的浓度,并且表面活性剂的合适浓度的范围可以为例如5至50g/1、10至50g/1、15至50g/1、5至45g/1、10至45g/1、15至45g/1、5至40g/1、10至40g/1或15至40g/1。

[0213] 在一些实施方案中,本文提供的制剂不含任何表面活性剂。在一些实施方案中,制剂是不含任何表面活性剂的凝胶制剂。

[0214] 药学上可接受的增溶试剂

[0215] 在一些实施方案中,本文提供的制剂包含增溶有效量的药学上可接受的增溶剂(或增溶试剂),例如15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚乙烯吡咯烷酮或环糊

精(例如 β -环糊精)。

[0216] 在一些实施方案中,制剂含有例如浓度在约10至约100g/l,例如20至100g/l或50至100g/l,例如70至100g/l或80至100g/l范围内的环糊精,例如 β -环糊精。

[0217] 在一些实施方案中,制剂含有例如浓度在约0.5至5g/l,例如1至4.5g/l或1.5至4g/l,例如2至3g/l范围内的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯。

[0218] 在一些实施方案中,制剂含有例如浓度在约10至约100g/l,例如20至80g/l或30至70g/l,例如40至60g/l范围内的聚氧乙烯蓖麻油。

[0219] 在一些实施方案中,制剂含有例如浓度在约1至约30g/l,例如2至25g/l或4至20g/l,例如7至15g/l范围内的聚氧乙烯蓖麻油。

[0220] 在一些实施方案中,本文提供的制剂不含任何增溶试剂。

[0221] 最后,应注意,一些组成成分具有几种功能属性,并且因此可以不同的能力存在于本发明制剂中。例如,本领域普通技术人员将知道,卡波姆共聚物(B型)已在药物制剂领域中被用作增稠剂、用作凝胶形成剂、用作稳定剂和用作乳化剂。同样地,聚氧乙烯蓖麻油已作为非离子增溶剂施加,但也作为水包油型乳状液施加。本文提到的具有多重应用的其它组分是例如15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(非离子增溶剂、乳化剂)、聚乙烯吡咯烷酮(增溶剂、粘度增强剂)等。

[0222] 还应注意,如本文提及的任何功能剂(例如粘度剂、张度剂、湿润剂等)一般可以包含具有所需功能性的一种或多种化合物,即除非另有说明或从上下文显而易见,否则功能剂可以仅由一种此类化合物组成,或者可以包含两种或更多种此类化合物的混合物。

[0223] 在一些实施方案中,本文提供的制剂不含任选组分(vii)至(ix)中的任一种,或者如果是凝胶制剂,则不含任选组分(vii)至(x)中的任一种。

[0224] 在一些进一步的实施方案中,本文提供的制剂包含:

[0225] (i) 以治疗有效量的作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0226] (ii) 药学上可接受的粘度剂,例如选自卡波姆共聚物(例如B型)和/或纤维素衍生物例如羧甲基纤维素钠,其量足以提供如本文定义的粘度,优选约2至50mPas、约2至40mPas、约2至30mPas、约10至50mPas、约10至40mPas、约10至30mPas、约10至约25mPas、约15至50mPas、约15至40mPas、约15至30mPas或约15至约25mPas的粘度;

[0227] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,例如非离子张度调节剂,例如甘露糖醇,其量足以提供如本文所指示的同渗重摩,优选约200至400mOsm/kg,或约250至350mOsm/kg,或约280至320mOsm/kg的同渗重摩;

[0228] (iv) 药学上可接受的湿润剂,例如多元醇,例如甘油;

[0229] (v) 药学上可接受的抗氧化剂,例如Na EDTA;和

[0230] (vi) 药学上可接受的pH调节剂,例如碱性缓冲试剂,例如TRIS或二水合磷酸氢二钠,其量足以提供至少6.8的pH,例如约7至8.4,例如约7.4至约8.4、约7.4至8.0或约8.0至8.4的pH;以及任选地选自以下的一种或多种组分:

[0231] (vii) 药学上可接受的防腐剂,例如苯扎氯铵;

[0232] (viii) 药学上可接受的表面活性剂,例如聚山梨酯,例如聚山梨酯80;

[0233] (ix) 药学上可接受的增溶剂,例如15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯;和

[0234] (x) 药学上可接受的油,例如植物油,例如蓖麻油。

- [0235] 在一些实施方案中,用于眼部施用的制剂包含:
- [0236] (i) 以治疗有效量的作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;
- [0237] (ii) 药学上可接受的粘度剂,呈足以提供如在20℃下测量的10至45mPas,例如15至45mPas的动态粘度的量;
- [0238] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,呈足以提供200至400mOsm/kg,例如250至375mOsm/kg的同渗重摩的量;
- [0239] (iv) 药学上可接受的湿润剂;
- [0240] (v) 药学上可接受的抗氧化剂;和
- [0241] (vi) 药学上可接受的pH调节剂,呈足以提供6.8至8.0的pH的量。
- [0242] 在一些实施方案中,用于眼部施用的制剂包含:
- [0243] (i) 以治疗有效量的作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;
- [0244] (ii) 药学上可接受的粘度剂,呈足以提供如在20℃下测量的10至30mPas的动态粘度的量;
- [0245] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,呈足以提供200至400mOsm/kg的同渗重摩的量;
- [0246] (iv) 甘油;
- [0247] (v) 药学上可接受的抗氧化剂;和
- [0248] (vi) 药学上可接受的pH调节剂,呈足以提供6.8至8.5,例如7.4至8.4的pH的量。
- [0249] 在一些实施方案中,本文提供的制剂具有约2至50mPas、约2至45mPas、约2至40mPas、约2至30mPas、约10至50mPas、约10至45mPas、约10至40mPas、约10至30mPas、约15至50mPas、约15至45mPas、约15至40mPas或约15至30mPas的粘度;约200至400mOsm/kg、约250至375mOsm/kg、约250至350mOsm/kg或约250至320mOsm/kg的同渗重摩;以及约6.8至8.5、约6.8至8.4、约6.8至8.0、约7.0至约8.0,例如约7.4至8.0的pH。
- [0250] 在一些实施方案中,本文提供的制剂具有约15至45mPas的粘度;约250至375mOsm/kg的同渗重摩;以及约6.8至约8.0的pH。
- [0251] 在一些实施方案中,本文提供的制剂具有约20至40mPas的粘度;约280至320mOsm/kg的同渗重摩;以及约7.0至约8.0,例如约7.4的pH。
- [0252] 在一些实施方案中,制剂包含:
- [0253] (i) 以治疗有效量的作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;
- [0254] (ii) 药学上可接受的粘度剂,例如如本文提到的粘度剂,其量足以提供如本文定义的粘度,优选约2至50mPas、约2至45mPas、约2至40mPas、约2至35mPas、约10至50mPas、约10至45mPas、约10至40mPas、约10至35mPas、约15至50mPas、约15至45mPas、约15至40mPas或约15至35mPas的粘度;
- [0255] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,例如如本文提到的张度剂,其量足以提供如本文所指示的同渗重摩,优选约200至400mOsm/kg、约250至350mOsm/kg、约250至375mOsm/kg或约280至320mOsm/kg的同渗重摩;
- [0256] (iv) 药学上可接受的湿润剂,例如如本文提到的湿润剂,例如甘油;
- [0257] (v) 药学上可接受的抗氧化剂,例如如本文提到的抗氧化剂,例如Na-EDTA;和
- [0258] (vi) 药学上可接受的pH调节剂,例如如本文提到的pH调节剂,其量足以提供至少

6.8的pH,例如约6.8至8.5,或约6.8至8.0,或约7.0至8.0,例如约7.4的pH;以及任选地选自以下的一种或多种组分:

[0259] (vii) 药学上可接受的防腐剂;

[0260] (viii) 药学上可接受的表面活性剂;

[0261] (ix) 药学上可接受的增溶剂;和

[0262] (x) 药学上可接受的油。

[0263] 本文提供的制剂是凝胶制剂或含有水和油的乳状液制剂。在一些实施方案中,含有水和油的乳状液制剂是水包油型乳状液。制剂中存在的水应该适合于药物用途,例如蒸馏水、纯净水或注射用水

[0264] 含有水和油的乳状液

[0265] 在一些实施方案中,含有水和油的乳状液制剂,例如水包油型乳状液。

[0266] 在含有水和油的乳状液制剂中,油是药学上可接受的油,例如选自植物油的油,例如蓖麻油、玉米油、橄榄油或亚麻荠油(camelina oil)。在一些实施方案中,油是蓖麻油。如由本领域普通技术人员容易理解的,取决于油是形成外相还是内相,油相和水相的比例将不同。因此,在油包水型乳状液中,油的体积通常将高于水相的体积,并且对于水包油型乳状液反之亦然。据认为,在乳状液中,内相(例如油相)可以以例如10-100g/l或20至80g/l,例如30至70g/l,例如约40至60g/l的量存在。

[0267] 在一些实施方案中,本文提供的制剂是含有水和油的乳状液,优选水包油型乳状液,其包含:

[0268] -拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0269] -粘度剂,例如卡波姆共聚物和/或羧甲基纤维素钠,其浓度足以提供在本文所指示的范围内的粘度;

[0270] -张度剂,例如甘露糖醇;

[0271] -湿润剂,例如甘油;

[0272] -抗氧化剂,例如Na-EDTA;

[0273] -提供在6.8至8.5,或7.0至8.5,或7.4至8.4,或8.0至8.4范围内的pH的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS的pH缓冲试剂;

[0274] -任选的防腐剂,例如苯扎氯铵;

[0275] -任选的表面活性剂,例如聚山梨酯(例如聚山梨酯80)和/或泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407);

[0276] -任选的增溶剂(或乳化剂),例如15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯或聚氧乙烯蓖麻油;和

[0277] -植物油,例如蓖麻油。

[0278] 在一些实施方案中,含有水和油的乳状液(优选水包油型乳状液)包含:

[0279] -拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0280] -粘度剂,例如卡波姆共聚物和/或羧甲基纤维素钠,其浓度足以提供在本文所指示的范围内的粘度;

[0281] -张度剂,例如甘露糖醇;

[0282] -湿润剂,例如甘油;

- [0283] -抗氧化剂,例如Na-EDTA;
- [0284] -提供在6.8至8.5,或7.0至8.5,或7.4至8.4,或8.0至8.4范围内的pH的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS的pH缓冲试剂;
- [0285] -防腐剂,例如苯扎氯铵;
- [0286] -表面活性剂,例如聚山梨酯(例如聚山梨酯80)和/或泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407);
- [0287] -增溶剂(或乳化剂),例如15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯,或聚氧乙烯蓖麻油;和
- [0288] -植物油,例如蓖麻油。
- [0289] 在一些实施方案中,含有水和油的乳状液(优选水包油型乳状液)包含:
- [0290] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约5至约100g/1、约10至约100g/1、约20至80g/1或约50g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐;
- [0291] -约2至约10g/1,例如约3至约8g/1或约4至约6g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.2至1g/1,例如约0.3至约0.8,例如约0.5g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);
- [0292] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇;
- [0293] -约10至40g/1,例如约20至约30g/1,例如约25g/1的甘油;
- [0294] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA;
- [0295] -呈有效提供7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.4的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如量为约1-1.5g/1的TRIS)的pH缓冲试剂;
- [0296] -任选地约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵;
- [0297] -任选地约10至约50g/1,例如约20至约40g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯和/或泊洛沙姆,例如聚山梨酯80和/或泊洛沙姆407;
- [0298] -任选地约1至约5g/1,例如约1.5至约3.5g/1,例如约2.5g/1的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯,或约30至约70g/1,例如约40至约60g/1,例如约50g/1的聚氧乙烯蓖麻油(例如聚氧乙烯35蓖麻油);和
- [0299] -约20至约100g/1,例如约30至约70g/1,例如约50g/1的植物油,例如蓖麻油。
- [0300] 在一些实施方案中,含有水和油的乳状液(优选水包油型乳状液)包含:
- [0301] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约5至约100g/1、约10至约100g/1、约20至80g/1或约50g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐;
- [0302] -约2至约10g/1,例如约3至约8g/1或约4至约6g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.2至1g/1,例如约0.3至约0.8,例如约0.5g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);
- [0303] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇;
- [0304] -约10至40g/1,例如约20至约30g/1,例如约25g/1的甘油;
- [0305] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA;
- [0306] -呈有效提供7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.4的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如量为约1-1.5g/1的TRIS)的pH缓冲试剂;
- [0307] -约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵;
- [0308] -约10至约50g/1,例如约20至约40g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂,

例如聚山梨酯和/或泊洛沙姆,例如聚山梨酯80和/或泊洛沙姆407;

[0309] -约1至约5g/l,例如约1.5至约3.5g/l,例如约2.5g/l的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯,或约30至约70g/l,例如约40至约60g/l,例如约50g/l的聚氧乙烯蓖麻油(例如聚氧乙烯35蓖麻油);和

[0310] -约20至约100g/l,例如约30至约70g/l,例如约50g/l的植物油,例如蓖麻油。

[0311] 本文提供的一些进一步的乳状液制剂如表1至12中所指示的。

[0312] 表1

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
卡波姆共聚物(B型)	0.3-0.7
聚山梨酯 80	30-60
甘露糖醇	2.5-3
[0313] 甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如二水合磷酸氢二钠	
纯净水	

[0314] 表2

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
卡波姆共聚物(B型)	0.3-0.7
[0315] 聚山梨酯 80	30-60
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30

[0316]

Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0317] 表3

[0318]

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-7
卡波姆共聚物(B型)	0.3-0.7
聚山梨酯 80	30-50
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0319] 表4

[0320]

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-6
15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯)	2-3
聚山梨酯 80	20-30
泊洛沙姆 407	10-20
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0321] 表5

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-6
聚氧乙烯蓖麻油	30-70
聚山梨酯 80	20-30
泊洛沙姆 407	10-20
[0322] 甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0323] 表6

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-6
聚氧乙烯蓖麻油	30-70
泊洛沙姆 407	15-25
[0324] 甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0325] 表7

成分	g/l
[0326] 拉喹莫德	10-15
卡波姆共聚物(B 型)	0.3-0.7
聚山梨酯 80	30-60

[0327]	甘露糖醇	2.5-3
	甘油	15-20
	Na-EDTA	0.5-1.5
	苯扎氯铵	0.1-0.15
	蓖麻油	40-60
	提供约 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如二水合磷酸氢二钠	
	纯净水	

[0328] 表8

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
卡波姆共聚物(B 型)	0.3-0.7
聚山梨酯 80	30-60
甘露糖醇	2.5-3
[0329] 甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0330] 表9

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
羧甲基纤维素钠	2-4
卡波姆共聚物(B 型)	0.3-0.7
聚山梨酯 80	30-50
甘露糖醇	2.5-3
[0331] 甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0332] 表10

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
羧甲基纤维素钠	2-4
15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯)	2-3
聚山梨酯 80	20-30
泊洛沙姆 407	10-20
[0333] 甘露糖醇	2.5-3
甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0334] 表11

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
羧甲基纤维素钠	2-4
聚氧乙烯蓖麻油	30-70
聚山梨酯 80	20-30
泊洛沙姆 407	10-20
[0335] 甘露糖醇	2.5-3
甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
蓖麻油	40-60
提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0336] 表12

成分	g/l
[0337] 拉喹莫德	10-15
羧甲基纤维素钠	2-4

[0338]	聚氧乙烯蓖麻油	30-70
	泊洛沙姆 407	15-25
	甘露糖醇	2.5-3
	甘油	15-20
	Na-EDTA	0.5-1.5
	苯扎氯铵	0.1-0.15
	蓖麻油	40-60
	提供约 8.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 TRIS	
	纯净水	

[0339] 凝胶制剂

[0340] 在一些实施方案中, 制剂是凝胶制剂。在一些实施方案中, 凝胶制剂包含:

[0341] -拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0342] -粘度剂, 例如卡波姆共聚物、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇和/或羧甲基纤维素钠, 其浓度足以提供在本文所指示的范围内的粘度;

[0343] -张度剂, 例如甘露糖醇;

[0344] -湿润剂, 例如甘油;

[0345] -抗氧化剂, 例如Na-EDTA;

[0346] -提供在6.8至8.5、7.0至8.5、7.4至8.4、7.4至8.0或8.0至8.4范围内的pH的pH缓冲试剂, 例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS的pH缓冲试剂;

[0347] -任选的防腐剂, 例如苯扎氯铵;

[0348] -任选的表面活性剂, 例如聚山梨酯 (例如聚山梨酯80) 和/或泊洛沙姆 (例如泊洛沙姆188或泊洛沙姆407); 和

[0349] -任选的增溶剂, 例如15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯、聚乙烯吡咯烷酮。

[0350] 在一些实施方案中, 凝胶制剂包含:

[0351] -拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0352] -粘度剂, 例如卡波姆共聚物、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇和/或羧甲基纤维素钠, 其浓度足以提供在本文所指示的范围内的粘度;

[0353] -张度剂, 例如甘露糖醇;

[0354] -湿润剂, 例如甘油;

[0355] -抗氧化剂, 例如Na-EDTA;

[0356] -防腐剂, 例如苯扎氯铵;

[0357] -提供在6.8至8.5、7.0至8.5、7.4至8.4、7.4至8.0或8.0至8.4范围内的pH的pH缓冲试剂, 例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS的pH缓冲试剂;

[0358] -表面活性剂, 例如聚山梨酯 (例如聚山梨酯80) 和/或泊洛沙姆 (例如泊洛沙姆188或泊洛沙姆407); 和

[0359] -任选的增溶剂, 例如15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯、聚乙烯吡咯烷酮或聚氧乙烯蓖麻油。

[0360] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:

[0361] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约20至80g/1或约50g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐;

[0362] -约1至约10g/1,例如约2至约8g/1或约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.5至约6g/1,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型),或约2至约10g/1,例如约3至约7g/1,例如约5g/1的羟丙基甲基纤维素,或约20至约60g/1,例如约30至约50g/1,例如约40g/1的聚乙烯醇;

[0363] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇;

[0364] -约10至40g/1,例如约20至约30g/1,例如约25g/1的甘油;

[0365] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA;

[0366] -呈有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如量为约1-1.5g/1的TRIS)的pH缓冲试剂;

[0367] -任选地约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵;

[0368] -任选地约0.1至约5g/1,例如约0.2至约3g/1或约0.5至约2g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯和/或泊洛沙姆,例如聚山梨酯80和/或泊洛沙姆407或泊洛沙姆188;和

[0369] -任选地约1至约5g/1,例如约1.5至约3.5g/1,例如约2.5g/1的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯,或约30至约70g/1,例如约40至约60g/1,例如约50g/1的聚氧乙烯蓖麻油(例如聚氧乙烯35蓖麻油),或约5至约20g/1,例如约8至约15g/1,例如约10g/1的聚乙烯吡咯烷酮。

[0370] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:

[0371] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约20至80g/1或约50g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐;

[0372] -约1至约10g/1,例如约2至约8g/1或约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.5至约6g/1,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型),或约2至约10g/1,例如约3至约7g/1,例如约5g/1的羟丙基甲基纤维素,或约20至约60g/1,例如约30至约50g/1,例如约40g/1的聚乙烯醇;

[0373] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇;

[0374] -约10至40g/1,例如约20至约30g/1,例如约25g/1的甘油;

[0375] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA;

[0376] -呈有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如其量为约1-1.5g/1的TRIS)的pH缓冲试剂;

[0377] -约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵;

[0378] -任选地约0.1至约5g/1,例如约0.2至约3g/1或约0.5至约2g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯和/或泊洛沙姆,例如聚山梨酯80和/或泊洛沙姆407或泊洛沙姆188;和

[0379] -任选地约1至约5g/1,例如约1.5至约3.5g/1,例如约2.5g/1的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯,或约30至约70g/1,例如约40至约60g/1,例如约50g/1的聚氧乙烯蓖麻油(例如聚

氧乙烯35蓖麻油),或约5至约20g/1,例如约8至约15g/1,例如约10g/1的聚乙烯吡咯烷酮。

[0380] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:

[0381] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0382] -羧甲基纤维素钠,和/或卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);

[0383] -张度剂;

[0384] -湿润剂;

[0385] -抗氧化剂;

[0386] -pH缓冲试剂,其量有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH;

[0387] -防腐剂;

[0388] -任选的表面活性剂,例如非离子型表面活性剂;和

[0389] -任选的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯、聚氧乙烯蓖麻油(例如聚氧乙烯35蓖麻油)或聚乙烯吡咯烷酮。

[0390] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:

[0391] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约20至80g/1或约50g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐;

[0392] -约1至约10g/1,例如约2至约8g/1或约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.5至约6g/1,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);

[0393] -张度剂;

[0394] -湿润剂;

[0395] -抗氧化剂;

[0396] -pH缓冲试剂,其量有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH;

[0397] -防腐剂;

[0398] -任选的表面活性剂,例如非离子型表面活性剂;和

[0399] -任选地约1至约5g/1,例如约1.5至约3.5g/1,例如约2.5g/1的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯,或约30至约70g/1,例如约40至约60g/1,例如约50g/1的聚氧乙烯蓖麻油(例如聚氧乙烯35蓖麻油),或约5至约20g/1,例如约8至约15g/1,例如约10g/1的聚乙烯吡咯烷酮。

[0400] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:

[0401] -以治疗有效量例如约10至100g/1的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0402] -约1至约10g/1和/或约0.5至约6g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);

[0403] -张度剂;

[0404] -湿润剂;

[0405] -抗氧化剂;

[0406] -pH缓冲试剂,其量有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH;

[0407] -防腐剂;

[0408] -任选的表面活性剂,例如非离子型表面活性剂;和

- [0409] -任选地约1至约5g/1的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯,或约30至约70g/1的聚氧乙烯蓖麻油(例如聚氧乙烯35蓖麻油),或约5至约20g/1的聚乙烯吡咯烷酮。
- [0410] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:
- [0411] -以治疗有效量例如约10至100g/1的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;
- [0412] -约1至约10g/1和/或约0.5至约6g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);
- [0413] -约1.5至4g/1的甘露糖醇;
- [0414] -约10至40g/1的甘油;
- [0415] -约0.2至2g/1的Na-EDTA;
- [0416] -pH缓冲试剂,其量有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH;
- [0417] -约0.05至约0.2g/1的苯扎氯铵;
- [0418] -任选的表面活性剂,例如非离子型表面活性剂,例如约0.1至约5g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂;和
- [0419] -任选地约1至约5g/1的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯,或约30至约70g/1的聚氧乙烯蓖麻油(例如聚氧乙烯35蓖麻油),或约5至约20g/1的聚乙烯吡咯烷酮。
- [0420] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:
- [0421] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约20至80g/1或约50g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐;
- [0422] -约1至约10g/1,例如约2至约8g/1或约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.5至约6g/1,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);
- [0423] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇;
- [0424] -约10至40g/1,例如约20至约30g/1,例如约25g/1的甘油;
- [0425] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA;
- [0426] -呈有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如量为约1-1.5g/1的TRIS)的pH缓冲试剂;
- [0427] -约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵;
- [0428] -任选的表面活性剂,例如非离子型表面活性剂,例如约0.1至约5g/1,例如约0.2至约3g/1或约0.5至约2g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯和/或泊洛沙姆,例如聚山梨酯80或泊洛沙姆407;和
- [0429] -约1至约5g/1,例如约1.5至约3.5g/1,例如约2.5g/1的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯,或约30至约70g/1,例如约40至约60g/1,例如约50g/1的聚氧乙烯蓖麻油(例如聚氧乙烯35蓖麻油),或约5至约20g/1,例如约8至约15g/1,例如约10g/1的聚乙烯吡咯烷酮。
- [0430] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:
- [0431] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约20至80g/1或约20至约50g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐;
- [0432] -约1至约10g/1,例如约2至约8g/1或约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.5至约6g/1,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B

型)；

[0433] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇；

[0434] -约10至40g/1,例如约20至约30g/1,例如约25g/1的甘油；

[0435] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA；

[0436] -呈有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如量为约1-1.5g/1的TRIS,或量为约1.5g/1至2g/1的二水合磷酸氢二钠)的pH缓冲试剂；

[0437] 以及任选地选自以下的一种或多种组分：

[0438] -药学上可接受的防腐剂,例如约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵；

[0439] -药学上可接受的表面活性剂,例如非离子型表面活性剂,例如约0.1至约5g/1,例如约0.2至约3g/1或约0.5至约2g/1,例如约1g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯,例如聚山梨酯80；和

[0440] -药学上可接受的增溶剂,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3.5g/1,例如约2.5g/1的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯。

[0441] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含：

[0442] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约20至80g/1或约20至约50g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐；

[0443] -约1至约10g/1,例如约2至约8g/1或约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.5至约6g/1,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型)；

[0444] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇；

[0445] -约10至40g/1,例如约20至约30g/1,例如约25g/1的甘油；

[0446] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA；

[0447] -呈有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如量为约1-1.5g/1的TRIS)的pH缓冲试剂；

[0448] 以及任选地选自以下的一种或多种组分：

[0449] -药学上可接受的防腐剂,例如约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵；和

[0450] -药学上可接受的增溶剂,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3.5g/1,例如约2.5g/1的15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯。

[0451] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含：

[0452] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约20至80g/1或约20至约50g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐；

[0453] -约1至约10g/1,例如约2至约8g/1或约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.5至约6g/1,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型)；

[0454] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇；

- [0455] -约10至40g/1,例如约20至约30g/1,例如约25g/1的甘油;
- [0456] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA;
- [0457] -呈有效提供6.8至8.5或7.0至8.5的pH,例如7.4至8.4的pH、7.4至8.0的pH或8.0至8.4的pH,例如约8.0的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如量为约1-1.5g/1的TRIS)的pH缓冲试剂;
- [0458] 以及任选地选自以下的一种或多种组分:
- [0459] -药学上可接受的防腐剂,例如约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵;和
- [0460] -药学上可接受的表面活性剂,例如非离子型表面活性剂,例如约0.1至约5g/1,例如约0.2至约3g/1或约0.5至约2g/1,例如约1g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯,例如聚山梨酯80。
- [0461] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:
- [0462] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约10至约80g/1、约10至约50g/1或约10至约20g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐,例如拉喹莫德的钠盐;
- [0463] -约1至约10g/1,例如约2至约8g/1或约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,和/或约0.5至约6g/1,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);
- [0464] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇;
- [0465] -约10至40g/1,例如约10至约30g/1或约15至约20g/1的甘油;
- [0466] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA;
- [0467] -呈有效提供6.8至8.5或6.8至8.0的pH,例如7.0至8.0的pH或7.4至8.0的pH,例如约7.4的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如量为约1-1.5g/1的TRIS,或量为约1.5g/1至2g/1的二水合磷酸氢二钠)的pH缓冲试剂;
- [0468] 以及任选地选自以下的一种或多种组分:
- [0469] -药学上可接受的防腐剂,例如约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵;和
- [0470] -药学上可接受的表面活性剂,例如非离子型表面活性剂,例如约0.1至约5g/1,例如约0.2至约3g/1或约0.5至约2g/1,例如约1g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯,例如聚山梨酯80。
- [0471] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:
- [0472] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约10至约80g/1、约10至约50g/1或约10至约20g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐,例如拉喹莫德的钠盐;
- [0473] -约1至约10g/1,例如约2至约8g/1或约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,以及约0.5至约6g/1,例如约1至约5g/1,例如约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);
- [0474] -约1.5至4g/1,例如约2.5至3g/1,例如约2.7g/1的甘露糖醇;
- [0475] -约10至40g/1,例如约10至约30g/1或约15至约20g/1的甘油;

- [0476] -约0.2至2g/1,例如约0.5至1.5g/1或约0.8至1.2g/1的Na-EDTA;
- [0477] -呈有效提供6.8至8.5或6.8至8.0的pH,例如7.0至8.0的pH或7.4至8.0的pH,例如约7.4的pH的量的pH缓冲试剂,例如选自二水合磷酸氢二钠和TRIS(例如量为约1-1.5g/1的TRIS,或量为约1.5g/1至2g/1的二水合磷酸氢二钠)的pH缓冲试剂;
- [0478] 以及任选地选自以下的一种或多种组分:
- [0479] -药学上可接受的防腐剂,例如约0.05至约0.2g/1,例如约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵;和
- [0480] -药学上可接受的表面活性剂,例如非离子型表面活性剂,例如约0.1至约5g/1,例如约0.2至约3g/1或约0.5至约2g/1,例如约1g/1的表面活性剂,优选非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯,例如聚山梨酯80。
- [0481] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:
- [0482] -以治疗有效量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,例如约10至约100g/1、约10至约80g/1、约10至约50g/1或约10至约20g/1的拉喹莫德或相应量的其药学上可接受的盐,例如拉喹莫德的钠盐;
- [0483] -约3至约5g/1的羧甲基纤维素钠,以及约1.5至约3g/1的卡波姆共聚物(例如卡波姆聚合物B型);
- [0484] -约2.5至3g/1的甘露糖醇;
- [0485] -约15至约20g/1的甘油;
- [0486] -约0.8至1.2g/1的Na-EDTA;
- [0487] -呈有效提供6.8至8.0的pH,例如约7.4的pH的pH缓冲试剂(例如量为约1.5至2g/1的二水合磷酸氢二钠);
- [0488] 以及优选地,选自以下的一种或多种(例如两种)组分:
- [0489] -约0.1至约0.15g/1的苯扎氯铵;和
- [0490] -约0.5至约1.5g/1的聚山梨酯80。
- [0491] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:
- [0492] (i) 以治疗有效量的作为活性成分的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;
- [0493] (ii) 药学上可接受的粘度剂,例如选自卡波姆共聚物(例如B型)和/或纤维素衍生物例如羧甲基纤维素钠,其量足以提供如本文定义的粘度,优选约2至50mPas、约2至40mPas、约2至30mPas、约10至50mPas、约10至40mPas、约10至30mPas、约10至约25mPas、约15至50mPas、约15至45mPas、约15至40mPas、约15至35mPas、约15至30mPas或约15至约25mPas的粘度;
- [0494] (iii) 药学上可接受的张度调节剂,例如非离子张度调节剂,例如甘露糖醇,其量足以提供如本文所指示的同渗重摩,优选约200至400mOsm/kg,约250至375mOsm/kg,或约250至350mOsm/kg,或约280至320mOsm/kg的同渗重摩;
- [0495] (iv) 药学上可接受的湿润剂,例如多元醇,例如甘油;
- [0496] (v) 药学上可接受的抗氧化剂,例如Na-EDTA;和
- [0497] (vi) 药学上可接受的pH调节剂,例如碱性缓冲试剂,例如TRIS或二水合磷酸氢二钠,其量足以提供至少6.8的pH,例如约6.8至约8.4、约7.0至约8.4,例如约7.4至约8.4、6.8至约8.0、约7.0至约8.0、约7.4至8.0或约8.0至8.4的pH;以及任选地选自以下的一种或多

种组分：

- [0498] (vii) 药学上可接受的防腐剂,例如苯扎氯铵;
- [0499] (viii) 药学上可接受的表面活性剂,例如聚山梨酯,例如聚山梨酯80;和
- [0500] (ix) 药学上可接受的增溶剂,例如15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯。
- [0501] 在一些进一步的实施方案中,凝胶制剂包含:
- [0502] (i) 10至100g/l的拉喹莫德或相应量的拉喹莫德的药学上可接受的盐;
- [0503] (ii) 1至10g/l的羧甲基纤维素钠,和/或0.5至约6g/l的卡波姆共聚物;
- [0504] (iii) 1.5至4g/l的甘露糖醇;
- [0505] (iv) 10至40g/l的甘油;
- [0506] (v) 0.2至2g/l的Na-EDTA;和
- [0507] (vi) pH调节剂,呈有效提供6.8至8.4,例如7.4至8.4的pH的量。
- [0508] 在一些实施方案中,用于眼部施用例如局部眼部施用的凝胶制剂包含:
- [0509] (i) 10至12g/l的拉喹莫德或相应量的拉喹莫德的药学上可接受的盐,例如拉喹莫德的钠盐;
- [0510] (ii) 2至4g/l的羧甲基纤维素钠和1至2g/l的卡波姆共聚物;
- [0511] (iii) 2至3g/l的甘露糖醇;
- [0512] (iv) 15至20g/l的甘油;
- [0513] (v) 0.5至1.5g/l的Na-EDTA;和
- [0514] (vi) pH调节剂,呈有效提供在6.8至8.0的范围内,例如约7.4的pH的量。
- [0515] 在一些实施方案中,除组分(i)至(vi)之外,凝胶制剂进一步包含:
- [0516] (vii) 药学上可接受的防腐剂;和
- [0517] (viii) 药学上可接受的表面活性剂(表面活性试剂)。
- [0518] 在一些实施方案中,凝胶制剂包含:
- [0519] (i) 10至12g/l的拉喹莫德或相应量的拉喹莫德的药学上可接受的盐,例如拉喹莫德的钠盐;
- [0520] (ii) 2至4g/l的羧甲基纤维素钠和1至2g/l的卡波姆共聚物;
- [0521] (iii) 2至3g/l的甘露糖醇;
- [0522] (iv) 15至20g/l的甘油;
- [0523] (v) 0.5至1.5g/l的Na-EDTA;
- [0524] (vi) pH调节剂,呈有效提供在6.8至8.0范围内,例如约7.4的pH的量;
- [0525] (vii) 0.05-0.1g/l的苯扎氯铵;和
- [0526] (viii) 0.5-1.5g/l的聚山梨酯80。
- [0527] 在一些实施方案中,本文提供的凝胶制剂不含任何表面活性剂。
- [0528] 在一些实施方案中,本文提供的凝胶制剂不含任何增溶试剂。在一些实施方案中,本文提供的凝胶制剂不含任何防腐剂。在一些实施方案中,本文提供的凝胶制剂不含任选组分(vii)至(ix)中的任一种。
- [0529] 本文提供的一些进一步的凝胶制剂如表13至37中所指示的。
- [0530] 表13

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
卡波姆共聚物(B 型)	1-2
羧甲基纤维素钠	3-5
聚山梨酯 80	0.5-1.5
[0531] 甘露糖醇	2.5-3
甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.05-0.15
提供约 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如量为 1.5-2.5 g/l 的 Na ₂ HPO ₄	
纯净水	

[0532] 表14

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
卡波姆共聚物(B 型)	1.5-2
甘露糖醇	2.5-3
[0533] 甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0534] 表15

成分	g/l
[0535] 拉喹莫德	10-15
卡波姆共聚物(B 型)	1.5-2

甘露糖醇	2.5-3
甘油	15-20
[0536] Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0537] 表16

[0538]

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
羧甲基纤维素钠	2-4
卡波姆共聚物(B 型)	1.5-2
甘露糖醇	2.5-3
甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0539] 表17

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
羧甲基纤维素钠	3-5
卡波姆共聚物(B 型)	2-4
甘露糖醇	2.5-3
甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0541] 表18

[0542]

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
羧甲基纤维素钠	2-4

[0543]

15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯	2-3
甘露糖醇	2.5-3
甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0544] 表19

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
羧甲基纤维素钠	3-5
聚氧乙烯蓖麻油	40-60
甘露糖醇	2.5-3
甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0546] 表20

成分	g/l
拉喹莫德	10-15
羧甲基纤维素钠	2-4
聚乙烯吡咯烷酮	5-15
甘露糖醇	2.5-3
甘油	15-20
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0548] 表21

成分	g/l
拉喹莫德	40-60

[0550]	羧甲基纤维素钠	3-5
	卡波姆共聚物(B 型)	1.5-2
	甘露糖醇	2.5-3
	甘油	20-30
	Na-EDTA	0.5-1.5
	苯扎氯铵	0.1-0.15
	提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水		

[0551] 表22

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-5
卡波姆共聚物(B 型)	3-6
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0553] 表23

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-5
15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯	2-3
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0555] 表24

成分	g/l

[0557]	拉喹莫德	40-60
	羧甲基纤维素钠	3-5
	聚氧乙烯蓖麻油	40-60
	甘露糖醇	2.5-3
	甘油	20-30
	Na-EDTA	0.5-1.5
	苯扎氯铵	0.1-0.15
	提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水		

[0558] 表25

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-5
聚乙烯吡咯烷酮	5-15
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0560] 表26

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-4
卡波姆共聚物(B 型)	1.5-2
泊洛沙姆 407	1-3
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0562] 表27

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-4
卡波姆共聚物(B型)	1.5-2
聚山梨酯(例如聚山梨酯 80)	0.3-0.7
[0563] 甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0564] 表28

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-4
15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯	2-3
泊洛沙姆 407	1.5-2-5
[0565] 甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0566] 表29

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-4
[0567] 聚氧乙烯蓖麻油	40-60
泊洛沙姆 407	1.5-2-5
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30

[0568]	Na-EDTA	0.5-1.5
	苯扎氯铵	0.1-0.15
	提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
	纯净水	

[0569] 表30

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
羧甲基纤维素钠	3-4
聚乙烯吡咯烷酮	5-15
泊洛沙姆 407	1.5-2-5
[0570] 甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 8.0 的 pH 的碱性缓冲试剂, 例如 TRIS	
纯净水	

[0571] 表31

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
卡波姆共聚物(B 型)	1-2
甘露糖醇	2.5-3
[0572] 甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供在 6.8-7.4 的范围内, 例如 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如 Na ₂ HPO ₄	
纯净水	

[0573] 表32

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
[0574] 卡波姆共聚物(B 型)	1-2
β-环糊精	70-100
甘露糖醇	2.5-3

[0575]	甘油	20-30
	Na-EDTA	0.5-1.5
	苯扎氯铵	0.1-0.15
	提供约 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如二水合磷酸氢二钠	
	纯净水	

[0576] 表33

成分	g/l	
拉喹莫德	40-60	
羟丙基甲基纤维素	3-7	
甘露糖醇	2.5-3	
[0577]	甘油	20-30
	Na-EDTA	0.5-1.5
	苯扎氯铵	0.1-0.15
	提供约 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如二水合磷酸氢二钠	
	纯净水	

[0578] 表34

成分	g/l	
拉喹莫德	40-60	
聚乙烯醇	30-50	
甘露糖醇	2.5-3	
[0579]	甘油	20-30
	Na-EDTA	0.5-1.5
	苯扎氯铵	0.1-0.15
	提供约 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如二水合磷酸氢二钠	
	纯净水	

[0580] 表35

成分	g/l	
拉喹莫德	40-60	
卡波姆共聚物(B 型)	1-2	
[0581]	聚山梨酯 80	0.5-1.5
	甘露糖醇	2.5-3
	甘油	20-30

[0582]	Na-EDTA	0.5-1.5
	苯扎氯铵	0.1-0.15
	提供约 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如二水合磷酸氢二钠	
	纯净水	

[0583] 表36

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
卡波姆共聚物(B 型)	1-2
泊洛沙姆 188	0.5-1.5
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如二水合磷酸氢二钠	
纯净水	

[0585] 表37

成分	g/l
拉喹莫德	40-60
卡波姆共聚物(B 型)	1-2
羧甲基纤维素钠	3-5
聚山梨酯 80	0.5-1.5
甘露糖醇	2.5-3
甘油	20-30
Na-EDTA	0.5-1.5
苯扎氯铵	0.1-0.15
提供约 7.4 的 pH 的缓冲试剂, 例如二水合磷酸氢二钠	
纯净水	

[0587] 制备方法

[0588] 本文还提供了用于制备本发明制剂的方法, 其包括以下的一般步骤:

- [0589] (1) 将除粘度剂外的赋形剂与水混合, 以得到水溶液,
- [0590] (2) 将(一种或多种)粘度剂与水溶液混合, 并且伴随冷藏搅拌8-12小时的时间段,
- [0591] (3) 向粘稠溶液中添加合适的pH调节剂, 例如碱性缓冲液,
- [0592] (4) 任选地通过添加进一步的水来调整粘稠溶液的体积,
- [0593] (5) 将拉喹莫德与粘稠溶液混合, 伴随必要时的机械分散,

[0594] (6) 以及对于水包油型乳状液:必要时,进一步调整水相的体积,并将药学上可接受的油与水相混合。

[0595] 制剂的用途

[0596] 本文提供的制剂将例如从允许将小体积的制剂施加于眼的剂量容器中局限性、优选局部施用于患者的眼,以允许将例如具有10-100 μ l,或10-50 μ l,或10-40 μ l,例如20-40 μ l的液滴体积的1-10个液滴施用于眼。在一些实施方案中,制剂从单剂量容器或一次性使用的容器中进行施加。在一些实施方案中,制剂从包括PureFlow®技术在内的多剂量容器中,如在由Nemera(法国)销售的Novelia®多剂量滴眼器中进行施加。

[0597] 因此,在一些实施方案中,有利地不含任何防腐剂的本发明制剂在具有阀结构的多剂量容器例如Novelia®多剂量滴眼器中提供,所述阀结构允许有效保护制剂免于微生物污染。

[0598] 拉喹莫德的治疗有效量可处于每次施用0.05-4.0mg(或拉喹莫德的药学上可接受的盐的等价量)的范围内。在一些实施方案中,拉喹莫德的治疗有效量为每次施用0.05-2.0mg。在一些实施方案中,拉喹莫德的治疗有效量为每次施用约0.05mg。在一些实施方案中,拉喹莫德的治疗有效量为每次施用约0.1mg。在一些实施方案中,治疗有效量为每次施用约0.5mg。在一些实施方案中,拉喹莫德的治疗有效量为至少0.05mg/天。

[0599] 优选地,本文提供的制剂每天定期施用1-6次,例如每天1-5次、每天1-3次或每天1-2次。在一些实施方案中,定期施用是每天一次。在一些实施方案中,定期施用是每天两次。在一些实施方案中,定期施用是每天三次。在一些实施方案中,定期施用是每2天一次。在一些实施方案中,制剂每周施用一次。

[0600] 在一些实施方案中,制剂每天施用一次共2至14天的时间段,或更长的时间段,例如共1个月至6个月、2-6个月或3-6个月的时间段。在一些实施方案中,制剂每天一次施用3天的时间段。在一些实施方案中,制剂每天一次施用5至14天的时间段。在一些实施方案中,制剂每天一次施用10至14天的时间段。在一些实施方案中,制剂每天一次施用约7天的时间段。在一些实施方案中,制剂施用1-12个月的时间段,或1-6个月的时间段,或1-3个月的时间段,例如每周一次施用3-6个月的时间段。然而,精确的剂量方案和治疗期的长度通常将由治疗医生决定。

[0601] 进一步的方面是剂量容器,其含有如本文提供的拉喹莫德制剂。剂量容器可以是这样的,以便包括集成手段以允许将合适剂量的制剂施用于患者的眼,或者此类手段可以分开提供。在一些实施方案中,剂量容器是多剂量容器,允许将适当剂量的制剂施加于患者的眼。例如,在一些实施方案中,剂量容器是由Nemera销售的类型的瓶。在一些实施方案中,剂量容器是Novelia®PFMD瓶或类似类型的瓶。在这些实施方案的一些中,本文提供的制剂是不含防腐剂的。

[0602] 进一步的方面是试剂盒(其也可以被称为部件试剂盒(kit-of-parts)),其包含如本文公开的剂量容器和使用说明书。在一些实施方案中,此类试剂盒还包括一个或多个另外的容器,其含有关于制剂的施用有用的进一步器具或材料,例如冲洗液、擦拭物、分开的剂量手段等。

[0603] 本文公开的眼用制剂可用于治疗拉喹莫德对于其提供治疗有益效应的眼部疾病,例如青光眼、眼部炎症性疾病以及与眼的过度血管化相关的疾病。在一些实施方案中,OID

是影响眼的中部或后部的疾病。

[0604] 拉喹莫德在此类疾病治疗中的治疗活性已在本文上文提及的专利文件中进行描述,所述专利文件的内容通过引用并入本文。

[0605] 在一些实施方案中,眼部疾病是炎症性眼部疾病(OID)。在一些实施方案中,OID选自葡萄膜炎,细菌性结膜炎,病毒性结膜炎,或者眼眶组织、泪器、眼睑、角膜、视网膜或视觉通路的炎症。

[0606] 在一些实施方案中,OID选自葡萄膜炎、急性结膜炎、病毒性结膜炎、非淋菌性细菌性结膜炎、成人淋菌性结膜炎、包涵体性结膜炎、季节性过敏性结膜炎、慢性结膜炎、颗粒性结膜炎、常年性过敏性结膜炎、表层巩膜炎、巩膜炎、特应性角结膜炎和春季角结膜炎。

[0607] 在一些实施方案中,OID是葡萄膜炎。葡萄膜炎是包括眼的虹膜、睫状体和脉络膜部分的色素层(uvea)或葡萄膜的炎症。被称为视网膜炎的覆盖视网膜的炎症或者被称为视神经炎的覆盖视神经的炎症可能伴随或不伴随葡萄膜炎而发生。在解剖学上,取决于受影响的葡萄膜的部分,葡萄膜炎可以被分类为前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎或弥漫性葡萄膜炎。前葡萄膜炎主要定位于眼的前段,并且包括虹膜炎和虹膜睫状体炎。中间葡萄膜炎,也被称为周围葡萄膜炎,集中于睫状体和平坦部(pars plana)区域中紧靠虹膜和晶状体后面的区域中,因此交替术语“睫状体炎”和“平坦部炎”。后葡萄膜炎表示视网膜炎、脉络膜炎或视神经炎的多种形式中的任一种。弥漫性葡萄膜炎意味着涉及眼的所有部分,包括前部、中间和后部结构的炎症(The Merck Manual, 1999)。来自葡萄膜炎的炎症可能导致各种其它眼部状况,包括青光眼、白内障和囊样黄斑水肿,并且最终可能导致永久性视力丧失。

[0608] 在一些实施方案中,葡萄膜炎是中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎或弥漫性葡萄膜炎。在一些实施方案中,葡萄膜炎是后葡萄膜炎或弥漫性葡萄膜炎。在一些实施方案中,葡萄膜炎包括后葡萄膜炎。在一些实施方案中,葡萄膜炎是后葡萄膜炎。在一些实施方案中,葡萄膜炎是弥漫性葡萄膜炎。

[0609] 在一些实施方案中,OID是结膜炎。在一些实施方案中,OID与自身免疫性疾病相关,所述自身免疫性疾病例如多发性硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性葡萄膜视网膜炎、克罗恩氏病、慢性免疫性血小板减少性紫癜、结肠炎、接触性过敏疾病、糖尿病、格雷夫斯氏病、格-巴二氏综合征、桥本氏病、特发性粘液性水肿、重症肌无力、牛皮癣、寻常型天疱疮、类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮。在一些实施方案中,OID与克罗恩氏病相关。

[0610] 在一些实施方案中,眼部疾病与眼的过度(或有害)血管化相关,例如响应对眼的外部刺激,或作为自然老化的结果。眼由许多不同的组织组成,所述组织例如角膜、虹膜、睫状体、脉络膜、视网膜和黄斑,所述组织可能遭受有害的血管化。在一些实施方案中,眼部疾病与角膜、虹膜、睫状体、脉络膜、视网膜和/或黄斑的过度血管化相关。在一些实施方案中,眼部疾病与眼的前部中的组织例如角膜、虹膜或睫状体的过度血管化相关。

[0611] 在一些实施方案中,眼部疾病选自角膜新生血管化、虹膜新生血管化、睫状体新生血管化、角膜血管翳、脉络膜新生血管化、视网膜新生血管化、高血压性视网膜病变、湿性年龄相关性黄斑变性、增殖型糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变和缺血性视网膜病变。

[0612] 在一些进一步的实施方案中,眼部疾病与眼的后部中的组织例如脉络膜、视网膜

或黄斑的过度血管化相关。

[0613] 在一些实施方案中,与过度血管化相关的眼部疾病是视网膜新生血管化。在一些进一步的实施方案中,与过度血管化相关的眼部疾病是黄斑血管化,也被称为湿性年龄相关性黄斑变性。

[0614] 实施例

[0615] 在本文下文中可能使用下述缩写:

[0616]	β -CD	β -环糊精
[0617]	EP	欧洲药典
[0618]	HPLC	高效液相层析法
[0619]	HPMC	羟丙基甲基纤维素
[0620]	kDa	千道尔顿 (kg/mol)
[0621]	MFI	微流成像
[0622]	Na	CMC羧甲基纤维素钠
[0623]	p. a.	pro分析
[0624]	PVA	聚乙烯醇
[0625]	PVDF	聚偏二氟乙烯
[0626]	rH/RH	相对湿度
[0627]	RP-HPLC	反相高效液相层析法
[0628]	RT	室温
[0629]	SD	标准差
[0630]	SVP	亚可见颗粒
[0631]	USP	美国药典
[0632]	WFI	注射用水
[0633]	材料	

[0634] 用于制剂的所有赋形剂都以符合美国药典 (USP) 和/或欧洲药典 (EP) 的质量采购。选择用于眼科施用的赋形剂。被用于分析方法的所有化学品都以对于单个方法 (例如pro分析) 足够的质量采购。

[0635] 凝胶制剂和乳状液制剂的制备

[0636] 制剂如下进行制备:称量赋形剂,在约80%的最终体积中在磁搅拌器上在2-8°C下于注射用水 (WFI) 中溶解过夜,在调温至23-25°C的制剂中调整pH,填充至最终体积并溶解拉喹莫德。在第2天时进行高粘性制剂中的pH调整,并且在第3天时进行制剂的等分和加速老化研究的起始。

[0637] 赋形剂的称重以溶解度依赖性次序完成,这意味着首先将容易溶解的赋形剂引入制剂制备物中,并且最后添加低溶解度的赋形剂,即胶凝剂。该过程详细如下:在非无菌0.5L PP烧杯 (Sarstedt) 中提供~80%最终体积的水 (Aqua B. Braun, Braun), 如上所述逐步补充赋形剂,伴随在步骤之间在搅拌器 (CIMARECi Poly, Thermo Scientific) 上用磁棒搅拌制剂。

[0638] pH的调整需要所有赋形剂的完全溶解,由于一些制剂中存在低溶解度的赋形剂如卡波姆B型,因此即使在搅拌过夜后,这一点对于每一种制剂也不容易实现。因此,在过夜搅

拌后通过肉眼检查制剂,并且如果检测到赋形剂不完全溶解,则将配备有分散工具(S18N-19G, IKA)的高性能棒式分散器(T 18digital ULTRA-TURRAX®, IKA)施加于制剂。

[0639] 保存足够体积的制剂用于安慰剂样品,并且使用配有有一次性使用的混合器皿(DIS-300-S-M.10, IKA)的器皿安装式分散器(ULTRA-TURRAX® Tube Drive P control, IKA),将拉喹莫德以50mg/ml溶解于凝胶制剂中。将拉喹莫德和制剂在混合器皿中组合,将分散器设定为950rpm,并且将制剂搅拌至少5分钟或直到如通过肉眼判断的拉喹莫德完全溶解。

[0640] 在乳状液制剂的情况下,将制剂的水相与油相共混,即在将拉喹莫德溶解于水相中后添加蓖麻油。因此,在像前述那般溶解拉喹莫德之前,对于油的体积校正水相的体积。通过将分散器设定为在搅拌器和液体表面之间产生涡旋的搅拌速度(对于100ml制剂1200rpm,对于50ml安慰剂750rpm),来实现乳化。搅拌发生2分钟,同时利用反向移液技术在~20秒的时间段内,将油缓慢加入水溶液中,以解决油的高粘度(500-5000 μ l移液管, Eppendorf)。

[0641] pH的调整

[0642] 所有制剂和缓冲剂的最终pH的调整以及所得到的制剂的pH测量都用连接到SevenEasy pH计(Mettler Toledo)的校准的pH电极(VWR)在23°C至25°C的温度下(符合EP和USP两者)执行。

[0643] 小瓶填充

[0644] 使用标准实验室移液器和无菌吸头来执行手动填充程序。在填充之前,将制剂混合并乳化,以确保制剂是均质的,并且在层流气流柜下,将3ml每种制剂转移到无菌、无颗粒的2R小瓶(Adelphi)内。用无菌FluroTec涂布的(乙烯四氟乙烯;ETFE)氯化丁基塞子(13mm; Adelphi)封闭小瓶,并且用合适的铝盖压边。

[0645] 反相高效液相层析(RP-HPLC)

[0646] 用显示于表38中的参数将通过RP-HPLC的分析外化至EpiQMmax。

[0647] 表38

RP-HPLC 分析的层析参数	
柱	Inertsil ODS-3V, 5 μ m, 4.6x250 mm, GL Sciences Inc.
检测	在 240 nm 处的 UV
流速	1.0 ml/分钟
缓冲液	乙腈:缓冲液 7.0, 30:70 (缓冲液 7.0: 50 mM 乙酸铵, pH 7.0)
梯度	等度 30 分钟
注射体积	50 μ l
注射样品的浓度	对于标准品 90 μ g/ml, 对于样品约 100 μ g/ml
柱箱温度	45°C
取样器温度	5°C

[0648]

[0649] 同渗重摩的确定

[0650] 通过在同渗重摩计 (Osmomat 3000, Gonotec) 中的冰点降低来执行同渗重摩的确定。水溶液的总同渗重摩通过纯水和溶液的冰点的比较测量来确定。每次测量在用氯化钠标准品 (600mOsm/kg) 和纯净水校准后以50 μ l等份试样执行。凝胶和乳状液以2个重复进行测量, 并且如果在一式两份的测量之间的偏差>10%, 则以3个重复进行测量。其后, 计算算术平均值和SD。

[0651] 粒度测量

[0652] 使用FlowCam 8100系统、10x物镜 (ANASYSTA) 伴随手动加载样品, 通过流动成像分析来确定粒度。对于含有浓度为50mg/ml的拉喹莫德 (作为API) 的制剂执行粒度测量。关于亚可见颗粒 (SVP) 确定的接受标准如下定义: 对于每10 μ g拉喹莫德, 不超过20个颗粒>25 μ m; 不超过2个颗粒>50 μ m; 无颗粒>90 μ m (PhEur专著“眼制剂”, 剂型专著第1163号, 01/2008版)。对于每个所述的颗粒过滤器组, 结果被报告为颗粒/10 μ g拉喹莫德。

[0653] 用于粒度测量的样品制备涵盖用拉喹莫德过饱和的样品由相同pH的缓冲溶液的1:10稀释。制备pH值为6.8和7.4的磷酸钠缓冲液以及pH值为8.0和8.4的Tris缓冲液, 并且将拉喹莫德加入到过饱和点, 然后以2000xg离心3分钟, 并使用上清液用于样品稀释。在稀释样品之前, 用注射器式过滤器 (0.02 μ m氧化铝膜) 过滤合适量的缓冲液。将FlowCam 8100系统在重复测量之间用水 (Aqua B Braun) 冲洗, 并且另外用4%表面活性剂 (Hellmanex®, Hellma Analytics) 冲洗, 以防止交叉污染并确保测量之间的再现性。

[0654] 外观检查

[0655] 通过目视控制样品在贮存期间的变化。使用配备有非闪烁荧光灯以及黑色和白色背景板的检查灯箱来执行评价。在不放大的情况下对样品进行5秒评估。

[0656] 样品贮存

[0657] 在表征过程中, 将所有样品 (一式两份) 都在5 $^{\circ}$ C、25 $^{\circ}$ C、30 $^{\circ}$ C和40 $^{\circ}$ C下, 以及在后续实验中在5 $^{\circ}$ C、30 $^{\circ}$ C和40 $^{\circ}$ C下, 避光贮存至多两周。将贮存于5 \pm 3 $^{\circ}$ C下的样品保持在冰箱中, 伴随温度的外部监测。将经受加速老化的样品分别贮存在25 \pm 2 $^{\circ}$ C/60 \pm 5%相对湿度 (RH) 下、在30 \pm 2 $^{\circ}$ C/65 \pm 5% RH和40 \pm 2 $^{\circ}$ C/75 \pm 5% RH (ICH Q1指南) 下的湿度受控的柜 (Mettler) 中。贯穿贮存期地监测温度。

[0658] 密度测量

[0659] 在室温 (RT) 下, 用Gay-Lussac比重瓶 (Carl Roth) 和1.103ml的样品体积来测量样品密度。将比重瓶使用分析天平 (SECURA 124-1S, Sartorius) 进行称重。

[0660] 粘度测量

[0661] 用落球粘度计Microviscometer Lovis 2000ME (Anton Paar) 分别在20 $^{\circ}$ C或者20 $^{\circ}$ C和37 $^{\circ}$ C两者下使用不同直径的毛细管测量样品的动态粘度。基于已知的球密度 ($\rho_b = 7.66\text{g/cm}^3$) 和测量的样品密度 (ρ_s) 以及毛细管的特性常数 (C1), 根据以下方程来计算分别样品的动态粘度 η :

[0662] $\eta = C1 * t1 * (\rho_b - \rho_s)$ 。

[0663] 下降时间 (t1) 由在70 $^{\circ}$ 的毛细管角度下的最后六次个别测量求平均值。总共进行了十二次测量, 其中由于样品的聚合性质, 各个下降时间在前六个测量周期内达到平衡。

[0664] 在表39中列出了实施例1-7中使用的材料以及每种材料的供应商和产品编号。

[0665] 表39

材料	供应商	产品编号
卡波姆共聚物(B型) Pemulen™ Tr-1 NF	Lubrizol/IMCD	PEM1005A
(羟丙基)甲基纤维素, 羟丙甲纤维素 达到 USP 测试规格	Sigma-Aldrich	H3785-25G
羧甲基纤维素钠	Sigma	419311
Kolliphor HS15 (聚乙二醇 35 羟基硬脂酸酯)	BASF	50259817
Kolliphor® ELP (聚氧乙烯蓖麻油)	BASF	50259800
Kollidon® 17 PF (聚乙烯吡咯烷酮)	BASF	50348142
聚乙烯醇 4-88; EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur, USP, JPE	Merck	1.41350.1000
β-环糊精(Kleptose HPB biopharma)	Roquette	346113101A
聚山梨酯 80 HP-LQ-(MH), 超精制(EP, USP/NF, JP)	Croda	SR48833
Kolliphor® P188 (泊洛沙姆 188)	BASF	50424518
Kolliphor® P 407 (泊洛沙姆 407)	BASF	50424592
甘露糖醇, EMPROVE® ESSENTIAL Ph. Eur., BP, USP, JP, FCC, E421, SAFC®	Merck	1.05980.2500
甘油 85 % (Ph.Eur., USP)	Merck	1.04091.1000
Na-EDTA, Titriplex® III EMPROVE® ESSENTIAL	Merck	1.08421.1000

[0666]

Ph Eur, BP, ChP, JP, USP		
苯扎氯铵 50 % (m/v)	Caelo	7088
二水合磷酸氢二钠; EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur, BP, USP	Merck	1.06576.1000
TRIS, 三(羟甲基)氨基甲烷;(氨丁三醇) EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur, BP, ChP, JPC, USP	Merck	1.08386.1000
蓖麻油, 根据欧洲药典(Ph. Eur.)测试	Sigma	83912
DPBS, 无钙, 无镁	Thermo Fisher	14190342

[0667]

[0668] 实施例1

[0669] 使用本文上文所述的方法制备十种不同的制剂,即2种乳状液(E1和E2)和8种凝胶(S1至S8)。制剂的成分显示于表40中。

[0670] 表40

名称	E1	E2	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
pH	7.4	8.4	6.8	7.4	8.0	7.4	7.4	7.4	7.4	7.4
浓度(g/l)										
拉喹莫德	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
卡波姆共聚物 (B型)	0.50	0.50	1.65	1.65	1.65	1.65			1.65	1.65
HPMC							5.0			
PVA								40.0		
聚山梨酯 80	40.0	40.0							1.0	
[0671] 泊洛沙姆 188										1.0
甘露糖醇	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
甘油	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
Na-EDTA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
β -环糊精						85.0				
苯扎氯铵	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
二水合磷酸 氢二钠	1.78		1.78	1.78		1.78	1.78	1.78	1.78	1.78
TRIS		1.21			1.21					
蓖麻油	50.0	50.0								

[0672] 化学稳定性

[0673] 分别在于30℃下贮存一周和两周后以及于40℃下贮存2周后执行RP-HPLC分析。在30℃下两周后,观察到0.03% (平均上) 的极低降解,而在40℃下,降解略微更高(平均上0.34%)。在乳状液制剂E1和E2中观察到最高降解(基于RP-HPLC峰面积),具有与初始浓度(t=0)相比0.9%或更高的主峰相对面积的降低(表41)。

[0674] 表41

制剂	主峰(%)	主峰(%)	主峰(%)	主峰(%)
	0 周	1 周, 30°C	2 周, 30°C	2 周, 40°C
E1	99.93 %	99.98 %	99.76 %	98.67 %
E2	99.96 %	99.96 %	99.81 %	99.06 %
S1	99.96 %	99.96 %	99.91 %	99.68 %
S2	99.97 %	99.97 %	99.92 %	99.83 %
S3	99.97 %	99.97 %	99.93 %	99.73 %
S4	99.96 %	99.96 %	99.89 %	99.65 %
S5	99.92 %	99.97 %	99.93 %	99.82 %
S6	99.71 %	99.97 %	99.93 %	99.75 %
S7	99.81 %	99.97 %	99.92 %	99.71 %
S8	99.96 %	99.96 %	99.92 %	99.82 %

[0676] 制剂针对颗粒形成、沉降和乳油化 (creaming) 的稳定性

[0677] 对于一些制剂,观察到一些沉降,并且通过RP-HPLC确定了沉降概况。为此目的,在重悬浮之前和之后在不同高度处获取样品(图1)。比较样品(在等同稀释后)的绝对峰面积(表42)。

[0678] 表42

制剂	峰面积(mAU*分钟)			
	底部	中间	顶部	在重悬浮之后
E1	286.9	288.1	287.1	287.8
S1	280.0	276.3	278.8	280.0
S2	295.5	295.7	281.8	281.0
S3	276.9	277.9	273.5	265.8
S5	277.4	284.9	286.9	291.4

[0680] 如从表42可以看出的,所有样品的主峰的绝对峰面积在重悬浮之前和之后是相似的。这指示了可见颗粒仅占制剂中的拉喹莫德总量的很小一部分。因此,得出结论上清液中的拉喹莫德必须是溶解的,或者拉喹莫德的悬浮颗粒足够小而不经历沉降。沉降物被假定为卡波姆和拉喹莫德之间的相互作用,并且受到pH的影响。在将制剂S1从pH 7.4滴定到pH 8.0后,沉降物被清除,这支持了卡波姆和拉喹莫德之间pH依赖性相互作用的假定。

[0681] 在每个时间点对样品进行目视检查(图2-4)。在 $t=0$ 时,所有不含拉喹莫德的凝胶制剂都是光学透明的,而乳状液制剂是略微混浊的。在添加拉喹莫德后,除了S3之外的所有凝胶制剂都是混浊的。制剂S3的pH为8.0,这导致拉喹莫德的完全溶解。在制剂S8中,即使在 $t=0$ 时,也观察到轻微的沉降。

[0682] 在贮存期间,乳状液制剂在5°C和25°C下显示了乳油化,而在30°C和40°C下乳状液破裂(30°C:制剂E1;40°C:制剂E1和E2两者)。在重悬浮后,所有乳状液再次是视觉上均质的。

[0683] 除了在S3中之外,在所有凝胶制剂中都观察到沉降。S1显示了最大沉降物,随后为S2和S8。在制剂S4、S5、S6和S7中仅观察到很少的沉降物。在制剂S5和S6中,沉降物不能完全

重悬浮,而其它凝胶制剂在重悬浮后是均质的。在制剂S4和S7中几乎没有观察到沉降物,这提示了制剂S4中的 β -环糊精和制剂S7中的聚山梨酯似乎对拉喹莫德具有稳定作用。

[0684] 按照欧洲药典10.0“眼制剂”,以类别 $>25\mu\text{m}$ 、 $>50\mu\text{m}$ 和 $>90\mu\text{m}$ 测量粒度。在每个类别中,计算每 $10\mu\text{g}$ 拉喹莫德的颗粒数目。在制剂E1、E2、S1、S2和S8中发现了颗粒。在悬浮液(凝胶)中,检测到圆柱形颗粒,而在乳状液中主要检测到油滴(图5)。观察到pH的增加导致较低的颗粒数目。

[0685] 同渗重摩

[0686] 测量制剂E1、E2和S1-S8,以及作为比较,除了不含任何拉喹莫德之外类似的制剂(“空”制剂)的同渗重摩。这些制剂和不含拉喹莫德的“空”制剂的理论和测量的同渗重摩显示于表43中。

[0687] 表43

制剂	同渗重摩(mOsm/kg)		同渗重摩(mOsm/kg) (空)	
	理论	测量的 $\pm\text{SD}$	理论	测量的 $\pm\text{SD}$
E1	545	709 \pm 9.9	405	460 \pm 6.4
E2	525	683 \pm 4.2	384	439 \pm 3.5
S1	461	538 \pm 9.8	320	330 \pm 9.1
S2	461	640 \pm 9.5	320	419 \pm 5.6
S3	441	618 \pm 1.4	300	400 \pm 3.8
S4	517	803 \pm 21	377	574 \pm 7.9
S5	456	634 \pm 2.1	316	408 \pm 5.7
S6	456	719 \pm 16.5	316	490 \pm 3.1
S7	457	643 \pm 4.2	316	410 \pm 3.5
S8	456	644 \pm 11	316	423 \pm 2.5

[0689] 粘度

[0690] 为了评价粘度剂的最佳浓度,在靶粘度为15mPas的“安慰剂”制剂(即不含拉喹莫德)中测试了不同浓度。在拉喹莫德添加后,粘度急剧下降。这指示了拉喹莫德和粘度剂之间的相互作用。除含有HPMC的制剂S5外,所有制剂都处于相似的粘度范围内。使用不同的粘度剂调整不同制剂的粘度。粘度剂的量通过安慰剂制剂进行确定。表44中指示了在20 $^{\circ}\text{C}$ 下测量的制剂E1-S8的粘度,其还列出了所使用的粘度剂的类型和浓度。

[0691] 表44

制剂	粘度剂	浓度(g/l)	粘度(mPas)
E1	卡波姆共聚物	1.65	2.2 \pm 0.2
E2	卡波姆共聚物	1.65	2.4 \pm 0
S1	卡波姆共聚物	1.65	3.0 \pm 0
S2	卡波姆共聚物	1.65	2.8 \pm 0
S3	卡波姆共聚物	1.65	3.1 \pm 0.1

[0693]	S4	卡波姆共聚物	1.65	3.7 ± 0
	S5	HPMC	3.8	25.3 ± 0.7
	S6	PVA	20	5.4 ± 0
	S7	卡波姆共聚物	1.65	2.8 ± 0
	S8	卡波姆共聚物	1.65	2.8 ± 0

[0694] 实施例2

[0695] 选择制剂E2(重命名为E2-0)和S3(重命名为S3-0)作为用于进一步制剂的起点,所述进一步制剂即乳状液制剂E2-1至E2-4和凝胶制剂S3-1至S3-10。在具有至少8的pH的两种类型的制剂中,拉喹莫德均完全溶解。

[0696] 由于在安慰剂制剂和含有拉喹莫德的制剂的粘度中存在显著差异,因此通过添加羧甲基纤维素钠来调整含有拉喹莫德的制剂E2-1至E2-4和S3-1至S3-10的粘度。

[0697] 乳状液制剂中的成分显示于表45中,而凝胶制剂中的成分显示于表46中。

[0698] 表45

名称	E2-0	E2-1	E2-2	E2-3	E2-4
pH	8.4	8.4	8.4	8.4	8.4
浓度(g/l)					
拉喹莫德	50	50	50	50	50
羧甲基纤维素钠		5.00	4.50	4.50	4.50
卡波姆共聚物(B型)	0.50	0.50			
Kolliphor® HS15 (15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯)			2.50		
Kolliphor® ELP (聚氧乙烯蓖麻油)				50.0	50.0
聚山梨酯 80	40.0	40.0	25.0	25.0	
泊洛沙姆 407			15.0	15.0	20.0
甘露糖醇	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70
甘油	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
Na-EDTA	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
苯扎氯铵	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12

[0700]	TRIS	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21
	蓖麻油	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21

[0701] 表46

名称	S3-0	S3-1	S3-2	S3-3	S3-4	S3-5	S3-6	S3-7	S3-8	S3-9	S3-10
pH	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
浓度(g/l)											
拉喹莫德	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
羧甲基纤维素钠		4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	3.50	4.00	3.50	3.50	3.50
卡波姆共聚物(B型)	1.65	1.65	4.50				1.65	1.65			
Kolliphor® HS15 (15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯)				2.50					2.50		
[0702] Kolliphor® ELP (聚氧乙烯蓖麻油)					50.0					50.0	
Kollidon® 17 PF (聚乙烯吡咯烷酮)						10.0					10.0
聚山梨酯 80								0.50			
泊洛沙姆 407							2.00		2.00	2.00	2.00
甘露糖醇	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70
甘油	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
Na-EDTA	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
苯扎氯铵	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
TRIS	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21	1.21

[0703] 拉喹莫德的化学稳定性

[0704] 所有制剂的样品都在5℃、30℃和40℃下贮存至多2周,并随后通过RP-HPLC进行分析。在5℃和30℃贮存期间,并未检测到主峰相对面积的显著降低,但在于40℃下贮存2周后,存在少量降低。RP-HPLC分析的结果显示于表47和48中。

[0705] 表47

[0706]

制剂	t = 0	t = 1 周		
		5 °C	30 °C	40 °C
	主峰(%) (平均值± SD)			
E2-0	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.93 ± 0.00	99.76 ± 0.03
E2-1	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.93 ± 0.00	99.73 ± 0.01
E2-2	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.94 ± 0.00	99.80 ± 0.03
E2-3	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.94 ± 0.00	99.74 ± 0.02
E2-4	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.94 ± 0.00	99.76 ± 0.01
S3-0	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.92 ± 0.00
S3-1	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.87 ± 0.11	99.93 ± 0.00
S3-2	99.95 ± 0.00	99.89 ± 0.09	99.95 ± 0.00	99.93 ± 0.00
S3-3	99.95 ± 0.00	99.94 ± 0.02	99.95 ± 0.00	99.88 ± 0.08
S3-4	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.94 ± 0.01	99.74 ± 0.01
S3-5	99.95 ± 0.00	*	*	*
S3-6	99.95 ± 0.00	99.91 ± 0.00	99.93 ± 0.03	99.89 ± 0.01
S3-7	99.95 ± 0.00	99.88 ± 0.11	99.94 ± 0.02	99.91 ± 0.00
S3-8	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.92 ± 0.03
S3-9	99.96 ± 0.01	99.96 ± 0.00	99.95 ± 0.01	99.73 ± 0.01
S3-10	99.95 ± 0.00	*	*	*

[0707] 表48

[0708]

制剂	t=0	t = 2 周		
		5 °C	30 °C	40 °C
	主峰(%) (平均值± SD)			
E2-0	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.91 ± 0.00	99.55 ± 0.04
E2-1	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.91 ± 0.00	99.49 ± 0.01
E2-2	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.92 ± 0.00	99.67 ± 0.00
E2-3	99.95 ± 0.00	99.96 ± 0.00	99.92 ± 0.00	99.51 ± 0.01
E2-4	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.92 ± 0.00	99.56 ± 0.01
S3-0	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.94 ± 0.00	99.88 ± 0.02
S3-1	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.94 ± 0.00	99.89 ± 0.02
S3-2	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.94 ± 0.00	99.88 ± 0.02

[0709]	S3-3	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.90 ± 0.03
	S3-4	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.91 ± 0.02	99.54 ± 0.01
	S3-5	99.95 ± 0.00	*	*	*
	S3-6	99.95 ± 0.00	99.92 ± 0.03	99.94 ± 0.00	99.86 ± 0.00
	S3-7	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.89 ± 0.01
	S3-8	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.95 ± 0.00	99.88 ± 0.01
	S3-9	99.96 ± 0.01	99.96 ± 0.01	99.91 ± 0.02	99.49 ± 0.00
	S3-10	99.95 ± 0.00	*	*	*

[0710] 制剂针对颗粒形成、沉降和乳油化的稳定性

[0711] 以与对于实施例1所述相同的方式检查在老化后所有制剂的样品的视觉外观,并且获得了类似的结果。

[0712] 同渗重摩

[0713] 测量制剂E2-0至E2-4和S3-0至S3-10的同渗重摩,与除了不含任何拉喹莫德之外类似的制剂(“空”制剂)的同渗重摩一样。

[0714] 这些制剂的理论和测量的同渗重摩显示于表49中。

[0715] 表49

制剂	同渗重摩(mOsm/kg)		同渗重摩(mOsm/kg) (空)	
	理论	测量的±SD	理论	测量的±SD
E2-0	672	550 ± 23.4	391	312 ± 3.6
E2-1	672	571 ± 5.7	391	322 ± 2.1
E2-2	662	590 ± 3.5	381	332 ± 4.2
E2-3	662	691 ± 10.6	381	399 ± 4.9
E2-4	643	637 ± 2.8	362	357 ± 5.7
[0716] S3-0	588	478 ± 12	307	263 ± 5.5
S3-1	588	491 ± 12.6	307	276 ± 2.8
S3-2	588	493 ± 4.2	307	248 ± 4.2
S3-3	588	505 ± 8.6	307	281 ± 4.9
S3-4	588	562 ± 1.4	307	334 ± 1.4
S3-5	589	522 ± 2.1	308	314 ± 13
S3-6	588	506 ± 9.9	307	274 ± 6
S3-7	589	492 ± 9.2	308	276 ± 4.2
S3-8	588	499 ± 7.1	307	285 ± 3.5
[0717] S3-9	588	565 ± 18.2	307	341 ± 0.7
S3-10	589	515 ± 0	308	300 ± 0.7

[0718] 粘度

[0719] 含有拉喹莫德和卡波姆的一些制剂的粘度用羧甲基纤维素钠进行调整。含有Kolliphor® HS15、Kolliphor® ELP或Kollidon® 17PF的制剂具有较低的粘度。

[0720] 除在20℃下测量之外,还在37℃下测量粘度,以模拟眼中的条件。结果显示于表50中。

[0721] 表50

制剂	不含拉啞莫德		含有拉啞莫德	
	20℃下的粘度 (mPas)	37℃下的粘度 (mPas)	20℃下的粘度 (mPas)	37℃下的粘度 (mPas)
E2-0	4.0	2.5	2.1	1.3
E2-1	25.9	15.6	13.5	7.3
E2-2	16.4	9.5	11.6	6.3
E2-3	23.2	13.0	12.9	6.5
E2-4	20.4	11.9	12.3	5.9
S3-0	281.7	161.1	2.8	1.8
S3-1	75.3	43.9	14.8	8.3
S3-2	*	*	73.5	47.4
S3-3	8.1	4.8	5.7	3.2
S3-4	9.8	5.7	7.5	4.1
S3-5	9.2	5.2	6.4	3.6
S3-6	78.4	51.3	11.7	6.6
S3-7	101.3	58.9	14.1	7.0
S3-8	7.0	4.1	5.2	3.0
S3-9	9.1	5.2	6.6	3.6
S3-10	7.5	4.4	5.7	3.2

[0722] *由于样品的高粘度而无法分析。

[0723] 实施例3

[0724] 制备了进一步的凝胶制剂,制剂S7-1,其从制剂S7起始但具有进一步粘度剂的添加。制剂S7(用于比较)和S7-1的含量显示于表51中。

[0725] 表51

名称	S7	S7-1
pH	7.4	7.4
浓度(g/l)		
拉喹莫德	50	50
卡波姆共聚物(B型)	1.65	1.65
羧甲基纤维素钠		4.0
[0727] 聚山梨酯 80	1.0	1.0
甘露糖醇	2.7	2.7
甘油	25.0	25.0
Na-EDTA	1.0	1.0
苯扎氯铵	0.12	0.12
二水合磷酸氢二钠	1.78	1.78

[0728] 使用如本文上文所述的用于确定粘度的相同系统,制剂S7-1在20℃下的粘度为17.6mPas。

[0729] 实施例4

[0730] 使用牛角膜调查本发明制剂中的拉喹莫德的眼部渗透性。

[0731] 材料

[0732] 在测定中使用含有浓度为50mg/ml的拉喹莫德的本发明的三种制剂(S3、S4和S7)。作为参考,使用了在盐水(0.9%w/v)中的拉喹莫德(50mg/ml)的制剂。将制剂贮存在设定为维持+4℃的冰箱中。

[0733] 牛眼由ABP,Ruthvenfield Road,Inveralmond Industrial Estate,Perth,PH1 3XB,UK供应。眼已从新鲜屠宰的牛中收集并被放入含有冷汉克氏平衡盐溶液(HBSS)的容器内。在运送到测试设施的过程中,使用冰袋使眼保持寒冷。

[0734] 用于药物渗透测定的受体流体是HEPES溶液(0.1M,pH 7.4±0.1,含有0.01%w/v EDTA)。

[0735] 实验设计概括

[0736] 用每种制剂治疗六(6)个重复,持续4小时的暴露期。在紧邻给药之前和在给药之后以半小时间隔,仅收集测试物品治疗的角膜的渗透性样品。最终样品在剂量后4小时进行收集(每个角膜收集总共9个样品)。在给药之前和在最终渗透性样品收集之后测量角膜的混浊度。贯穿暴露期地测量渗透样品中的拉喹莫德浓度。

[0737] 测试系统设置

[0738] 从新鲜获得的眼中解剖出角膜。在到达后,将眼用HBSS冲洗,然后检查明显的缺陷或损伤迹象(例如划痕、混浊或新生血管化)。取来自未受损的眼的角膜,留下约3mm的巩膜边缘。将收集的角膜上皮侧朝下放入环境温度下的HBSS中直到需要时。角膜然后上皮侧向前固定到专门设计的角膜支架中,所述支架获得自Analysentechnik GmbH,Rheinauer Strasse 4,D-68766Hockenheim,德国。这些支架由前区室和后区室组成,其分别允许接近角膜的上皮侧和内皮侧。

[0739] 在固定后,每个角膜支架的两个腔室均充满预热的不含酚红的最小必需培养基(MEM)。首先填充后腔室以促使角膜恢复至其原始曲率,并小心避免将气泡引入培养基内。然后使支架在给药之前于设定为维持32℃的温度的培养箱中平衡 ≥ 1 小时。

[0740] 在平衡期结束时,将两个腔室中的培养基均更换为新鲜的不含酚红的预热MEM。然后获取基线混浊度读数,并且拒绝进一步使用受损的角膜或混浊度 > 7 个混浊度单位的角膜。通过这些检查的角膜被分配到研究治疗组。使用注射器将后腔室中的MEM更换为预热的受体流体,以允许测量加入腔室中的流体体积。记录后腔室的体积。

[0741] 剂量前治疗

[0742] 在紧邻给药之前去除前腔室中的MEM。从每个测试物品治疗的角膜收集受体流体的剂量前样品。未从用媒介物对照治疗的角膜收集受体流体样品。将后腔室的进入端口用胶带密封,以防止在温育期过程中的泄漏。

[0743] 给药

[0744] 拉啞莫德制剂和盐水对照未稀释地进行施加。在给药之前,将角膜支架向前倾斜,以避免给药溶液和角膜上皮之间的接触。使用注射器经由前腔室进入端口施加剂量(约750 μl)。将每个剂量施加于六(6)个重复角膜进行4小时暴露。在从小瓶中收集剂量之前,通过轻轻转动小瓶使制剂重悬浮。

[0745] 暴露

[0746] 在给药后,将角膜支架倾斜到水平位置以开始暴露,小心地用测试物品覆盖每个角膜的上皮表面。使角膜在设定为维持32℃的温度的培养箱中暴露于测试物品或媒介物对照4小时。

[0747] 受体流体取样

[0748] 在给药前和在给药后以半小时间隔,从每个测试物品治疗的角膜的后腔室收集受体流体样品(约1ml)。在剂量后4小时获取最终受体流体样品。在紧接取样之后,用新鲜的、预热的受体流体替换去除的受体流体,并且重新密封后腔室,小心地不丢失任何样品或引入气泡。将所收集的受体流体样品贮存于设定为维持-20℃的温度的冰箱中,直到分析。

[0749] 冲洗

[0750] 在最终受体流体收集之后,从前腔室中去除给药溶液,并且用含有酚红的MEM冲洗角膜(每次冲洗约5ml)。将角膜对于前腔室和后腔室两者均冲洗至少3次,或直到不存在残留测试物品的视觉证据。在冲洗完成后,执行用不含酚红的MEM的另一次冲洗以去除酚红,以避免对后续光学测量的任何干扰。然后,在继续之前,两个腔室均重新填充不含酚红的MEM。

[0751] 混浊度的测量

[0752] 在冲洗之后,使用由Duratec Analysentechnik GmbH供应的混浊度计,通过将每个角膜支架放入混浊度计内并记录随后的勒克斯读数,来测量所有角膜的混浊度。

[0753] 渗透样品的分析

[0754] 将样品贮存于设定为维持-20℃的冰箱中直到分析。将校准标准品(范围为50.0-25000ng/ml)、质量控制品或测试样品的10 μl 等分试样转移到96孔圆孔板内,并且向每个孔中添加10 μl 内标。然后将这用200 μl 甲醇和200 μl 0.1%三氟乙酸进行稀释。然后将96孔圆孔板盖上,涡旋混合并在4℃的温度下以2400g离心5分钟。然后将样品注入与Waters

AcquityUPLC®系统耦合的Sciex API4000™质谱仪上,以生成已知浓度的拉喹莫德。

[0755] 使用建立的方法提取研究样品,并且将其在与校准标准品和质量检查(QC)样品一起的批次中进行分析。一式两份提取校准样品。

[0756] 将检测器响应针对拉喹莫德的浓度进行绘制以产生校准曲线,从回归分析中排除起点。被用于构建校准曲线的每个制备的标准品的测定浓度应该在标称浓度的 $100 \pm 20\%$ 内。至少75%的(以及最少6个)校准标准应该满足上述标准。至少67%的支撑QC样品的测定浓度必须在标称浓度的 $100 \pm 20\%$ 内,并且在每个浓度水平下的至少50%应该满足这一标准。

[0757] 将其中测定浓度高于测定的分析范围的研究样品在稀释之后进行重新测定。将其中测定浓度低于分析范围的研究样品报告为<LLOQ(不可定量)。

[0758] 使用来自Applied Biosystems的Analyst®Software执行数据收集。使用沃森实验室信息管理系统(Watson LIMS™)和Microsoft® Excel®执行统计分析,包括回归分析和描述统计学,包括算术平均值和标准差、准确度和精确度。

[0759] 样品贮存

[0760] 将受体流体样品贮存于在 -20°C 的温度下的冰箱中直到分析。

[0761] 计算机化系统

[0762] 在表52中指示了研究中使用的计算机化系统以及通过这些系统收集和/或分析的数据。

[0763] 表52

系统名称	收集和/或分析的数据
Analyst	来自LC-MS/MS的数据收集
Watson	统计分析
Microsoft Excel	统计分析

[0765] 结果

[0766] 统计分析限于在适当时推导平均值、标准差和变异系数的。

[0767] 混浊度

[0768] 使用下式计算混浊度:

$$[0769] \quad \text{混浊度} = \frac{\left(\frac{I_0}{I}\right) - 0.9894}{0.0251}$$

[0770] 其中:

[0771] I_0 = 仅含有MEM的角膜支架的混浊度计测量(勒克斯),和

[0772] I = 关含有角膜的支架的测量(勒克斯)(基线或剂量后)。

[0773] 将混浊度变化和校正的混浊度变化计算为:

[0774] 混浊度变化 = 剂量后混浊度 - 基线混浊度,和

[0775] 校正的混浊度变化 = 混浊度变化(测试物品) - 混浊度变化(盐水)。

[0776] 在表53中列出了剂量前和剂量后的混浊度测量结果。

[0777] 表53

	治疗	角膜编号	剂量前混浊度(勒克斯)	剂量后混浊度(勒克斯)	混浊度变化*(勒克斯)	平均值*(勒克斯)	SD(勒克斯)
[0778]	S3	1	5.37	5.55	-1.12	0.56	1.53
		2	2.52	6.17	2.35		
		3	4.86	4.77	-1.38		
		4	3.22	6.17	1.65		
		5	4.44	7.09	1.36		
		6	3.78	5.55	0.47		
[0779]	S4	7	3.94	3.54	-1.70	-1.44	0.90
		8	3.30	2.75	-1.84		
		9	3.70	3.46	-1.54		
		10	3.86	3.14	-2.01		
		11	3.30	2.68	-1.92		
		12	2.37	4.02	0.36		
[0779]	S7	13	5.03	9.66	3.34	3.62	2.19
		14	3.22	6.53	2.02		
		15	3.14	12.19	7.75		
		16	2.68	8.14	4.17		
		17	3.70	7.18	2.19		
		18	3.06	6.63	2.27		
[0779]	盐水	19	2.75	4.94	0.89	0.00	1.99
		20	2.91	7.00	2.79		
		21	5.03	6.44	0.12		
		22	4.19	3.54	-1.95		
		23	3.94	3.38	-1.86		
		24**	4.11	7.75	2.35		

[0780] *对于阴性对照混浊度变化进行校正

[0781] **角膜24被拒绝,因为尽管达到了剂量前混浊度标准,但它仍被怀疑在实验开始时已具有轻微损伤。

[0782] 用制剂S3或S4的治疗导致混浊度的很少变化至无变化,而用制剂S7治疗导致混浊度的一些增加。

[0783] 拉喹莫德渗透性

[0784] 拉喹莫德的总渗透由提供自LCMS/MS分析的结果进行计算。

[0785] 就分别暴露于制剂S3、S4和S7之后拉喹莫德跨越牛角膜(n=6)的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)而言的渗透性结果在表54至56中列出,并且在图6-8中说明。

[0786] 表54

[0787] **在暴露于 S3 之后，拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)**

时间 (分钟)	角膜 1	角膜 2	角膜 3	角膜 4	角膜 5	角膜 6	平均值	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	3.71	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.62	1.51
60	2.17	0.31	0.42	1.58	0.70	1.09	1.05	0.72
90	15.5	7.27	7.12	10.0	2.13	5.65	7.94	4.49
120	31.5	28.2	22.5	38.3	10.1	22.2	25.5	9.63
150	58.2	62.7	45.7	86.3	22.7	50.6	54.4	21.0
180	121	103	64.6	157	41.3	80.8	94.6	41.4
210	219	146	102	252	70.1	131	154	69.6
240	261	209	129	312	105	148	194	80.9

[0788] 呈斜体的值是 LLOQ, 因此已被校正为零 ($<50\text{ng}/\text{ml}$) 表55

[0789] **在暴露于 S4 之后，拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)**

时间 (分钟)	角膜 7	角膜 8	角膜 9	角膜 10	角膜 11	角膜 12	平均值	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	2.00	2.56	1.82	2.40	1.94	1.07	1.96	0.52
90	9.89	11.2	8.45	10.2	8.34	4.44	8.77	2.39
120	25.9	31.5	24.0	30.5	25.5	20.4	26.3	4.13
150	45.6	50.7	41.0	47.1	41.3	31.6	42.9	6.63
180	70.3	75.7	66.0	82.4	78.8	54.1	71.2	10.2
210	97.5	91.9	79.1	89.2	84.6	72.8	85.9	8.96
240	116	133	122	133	119	102	121	11.6

[0790] 呈斜体的值是 LLOQ, 因此已被校正为零 ($<50\text{ng}/\text{ml}$) 表56

[0791] **在暴露于 S7 之后，拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)**

时间 (分钟)	角膜 13	角膜 14	角膜 15	角膜 16	角膜 17	角膜 18	平均值	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	0.00	0.00	0.00	0.226	0.00	0.00	0.0377	0.0924

[0792]	60	3.70	5.89	4.99	8.70	4.17	4.47	5.32	1.82
	90	17.4	23.5	19.9	32.3	20.6	17.4	21.8	5.60
	120	50.3	62.8	57.8	93.6	52.8	40.5	59.6	18.3
	150	79.0	109	98.8	175	99.1	73.4	106	36.6
	180	102	180	130	231	117	103	144	51.5
	210	144	209	192	278	173	148	191	49.6
	240	200	265	243	348	221	190	244	57.6

[0793] 呈斜体的值是LL0Q,因此已被校正为零(<50ng/ml)

[0794] 对于每种发明制剂,拉喹莫德累积吸收贯穿暴露期地增加。来自所有三种制剂治疗的结果具有相同的量级,并且遵循相同的一般模式。制剂S4导致最少的拉喹莫德渗透并且在不同角膜之间是最一致的。制剂S3和制剂S7导致较高的拉喹莫德渗透性,但结果在角膜之间是更可变的。

[0795] 实施例5

[0796] 制备制剂E2-2A、S3-3A和S3-8A,其具有如表57中所述的pH值和组成。

[0797] 表57

名称	E2-2A	S3-3A	S3-8A
pH	8.4	8.0	8.0
浓度(g/l)			
拉喹莫德	50	50	50
羧甲基纤维素钠	5.50	8.00	8.00
卡波姆共聚物(B型)			
Kolliphor® HS15 (15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯)	2.50	2.50	2.50
[0798] 聚山梨酯 80	25.00		
泊洛沙姆 407	15.00		2.00
甘露糖醇	2.70	2.70	2.70
甘油	25.0	25.0	25.0
Na-EDTA	1.00	1.00	1.00
苯扎氯铵	0.12	0.12	0.12
TRIS	1.21	1.21	1.21
[0799] 蓖麻油	50.00		

[0800] 发现使用如本文上文所述的方法在20℃下测量的制剂E2-2A、S3-3A和S3-8A的粘度分别为15.7mPa.s、21.5mPa.s和23.7mPa.s。

[0801] 实施例6

[0802] 使用与实施例4中相同的测试系统和方案,对于制剂E2-2A、S3-1、S3-3A、S3-6、S3-7和S3-8A确定角膜混浊度变化和渗透性。在表58中列出了关于不同制剂和盐水对照的剂量前和剂量后的混浊度测量的结果。

[0803] 表58

[0804]

治疗	角膜编号	剂量前混浊度(勒克斯)	剂量后混浊度(勒克斯)	混浊度变化*(勒克斯)	平均值*(勒克斯)	SD(勒克斯)
E2-2A	1	1.72	3.03	-0.26	-0.40	1.11
	2	1.57	3.43	0.29		
	3	1.72	1.80	-1.49		
	4	3.43	4.17	-0.83		
	5	3.43	6.37	1.37		
	6	4.09	4.17	-1.49		
S3-1	7	4.85	5.82	-0.60	0.44	1.10
	8	2.71	3.75	-0.53		
	9	1.50	3.19	0.12		
	10	2.79	5.11	0.75		
	11	2.48	6.46	2.41		
	12	0.99	3.03	0.47		
S3-3A	13	2.17	3.75	0.01	0.10	2.65
	14	3.11	4.42	-0.26		
	15	2.02	8.90	5.31		
	16	3.67	3.27	-1.97		
	17	2.02	2.25	-1.34		
	18	3.27	3.67	-1.16		
S3-6	19	1.70	7.26	4.00	2.74	2.36
	20	1.63	4.60	1.40		

[0805]		21	1.99	10.49	6.93		
		22	2.14	5.98	2.27		
		23	2.90	5.63	1.15		
		24	3.61	5.89	0.71		
	S3-7	25	2.75	5.02	0.70	-0.24	1.25
		26	2.83	5.54	1.14		
		27	4.35	5.36	-0.55		
		28	4.60	4.02	-2.15		
		29	1.70	3.77	0.51		
		30	3.94	4.43	-1.08		
	S3-8A	31	2.67	3.29	-0.95	0.87	1.44
		32	2.98	6.61	2.06		
33		2.83	4.10	-0.30			
34		1.92	4.85	1.36			
35		3.61	5.45	0.27			
36		4.18	8.52	2.77			
盐水	37	2.95	4.94	0.42	0.00	1.85	
	38	5.46	3.35	-3.68			
	39	3.61	5.54	0.36			
	40	2.14	5.02	1.31			
	41	3.22	5.28	0.49			
	42	3.22	5.89	1.11			

[0806] *对于阴性对照混浊度变化进行校正(平均值=1.57)

[0807] 如从表58中的数据可以看出的,所有治疗都导致混浊度的很少变化至无变化;结果与对照组的结果相似。在用这些制剂中的任一种治疗的角膜中检测到很少的损伤证据至无损伤证据。制剂S3-6具有混浊度的最高增加(2.74 ± 2.36),然而,该治疗组也显示了最大的变动,具有范围为0.71至6.93的剂量后混浊度变化。

[0808] 就分别暴露于制剂E2-2A、S3-1、S3-3A、S3-6、S3-7和S3-8A之后拉喹莫德跨越角膜($n=6$)的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)而言的渗透性结果在表59至64中列出,并且在图9-14中表示。

[0809] 表59

[0810]

在暴露于 E2-2A 之后, 拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
时间 (分钟)	角膜 1	角膜 2	角膜 3	角膜 4	角膜 5	角膜 6	平均值	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	0.00	0.328	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0547	0.134
60	1.99	6.26	1.48	1.13	4.12	1.77	2.79	2.00
90	15.2	28.0	11.1	6.01	17.8	8.79	14.5	7.86
120	24.0	44.3	25.6	11.5	31.4	20.0	26.1	11.1
150	37.2	62.9	38.4	19.8	48.5	28.3	39.2	15.1
180	57.2	103	60.5	27.8	73.4	42.3	60.7	26.0
210	80.2	136	92.1	46.3	106	53.8	85.8	33.5
240	101	163	104	56.1	135	72.5	105	39.2

[0811] 呈斜体的值是LL0Q,因此已被校正为零 (<50ng/ml) 表60

[0812]

在暴露于 S3-1 之后的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
时间 (分钟)	角膜 7	角膜 8	角膜 9	角膜 10	角膜 11	角膜 12	平均值	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	2.20	2.64	7.58	1.51	0.607	0.689	2.54	2.60
90	16.5	12.6	26.2	16.1	10.5	9.19	15.2	6.13
120	32.8	25.0	55.6	30.6	20.1	16.9	30.2	13.8
150	56.1	40.0	76.4	46.4	33.9	29.2	47.0	17.2
180	63.8	59.0	93.1	59.1	46.7	46.0	61.3	17.2
210	110	86.6	127	102	75.8	68.5	95.0	22.1
240	149	108	175	139	92.6	85.6	125	35.0

[0813] 呈斜体的值是LL0Q,因此已被校正为零 (<50ng/ml) 表61

[0814]

在暴露于 S3-3A 之后, 拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
时间 (分钟)	角膜 13	角膜 14	角膜 15	角膜 16	角膜 17	角膜 18	平均值	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	0.00	0.324	0.240	0.00	0.00	0.00	0.0940	0.148

[0815]	60	2.86	8.25	7.89	4.25	2.71	3.71	4.94	2.49
	90	14.2	24.8	30.9	18.3	13.0	26.8	21.3	7.27
	120	26.3	45.5	61.0	32.3	24.0	38.3	37.9	13.8
	150	36.9	67.3	85.4	49.8	40.1	60.3	56.6	18.2
	180	56.5	115	133	67.6	53.6	91.8	86.2	32.6
	210	78.9	163	179	101	85.9	130	123	41.5
	240	103	214	231	131	107	158	157	54.6

[0816] 呈斜体的值是LL0Q,因此已被校正为零 (<50ng/ml) 表62

在暴露于 S3-6 之后, 拉啞莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
时间 (分钟)	角膜 19	角膜 20	角膜 21	角膜 22	角膜 23	角膜 24	平均值	SD
0	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>
30	0.247	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.0411</i>	<i>0.0919</i>
60	3.95	0.811	2.60	1.20	0.599	0.991	1.69	1.31
90	22.4	11.9	17.2	10.7	11.5	8.30	13.7	5.17
120	37.1	25.0	34.7	17.6	19.2	19.1	25.4	8.51
150	66.8	48.4	65.5	41.1	36.8	42.5	50.2	12.9
180	90.4	70.8	93.8	57.9	50.9	56.1	70.0	18.4
210	129	99.8	124	74.0	69.1	72.9	94.8	26.9
240	176	123	172	91.1	99.7	95.8	126	38.6

[0818] 呈斜体的值是LL0Q,因此已被校正为零 (<50ng/ml) 表63

在暴露于 S3-7 之后, 拉啞莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
时间 (分钟)	角膜 25	角膜 26	角膜 27	角膜 28	角膜 29	角膜 30	平均值	SD
0	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>
30	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>
60	1.09	0.570	1.32	0.313	1.00	0.990	0.881	0.369
90	11.4	9.61	11.2	6.09	10.1	10.7	9.85	1.96
120	27.9	20.4	23.4	14.4	18.4	20.1	20.8	4.58
150	49.1	38.4	43.0	32.0	38.4	42.9	40.6	5.76
180	69.1	53.7	58.4	43.8	57.0	61.5	57.2	8.41
210	97.2	76.8	78.5	68.7	98.4	85.5	84.2	11.8
240	127	104	102	88.2	111	110	107	12.7

[0820] 呈斜体的值是LL0Q,因此已被校正为零 (<50ng/ml)

[0821] 表64

在暴露于 S3-8A 之后, 拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
时间 (分钟)	角膜 31	角膜 32	角膜 33	角膜 34	角膜 35	角膜 36	平均值	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	0.00	0.315	0.00	0.00	0.00	0.124	0.0733	0.129
60	1.01	2.68	1.05	0.762	1.89	5.29	2.11	1.71
90	12.2	22.6	11.4	13.9	15.8	21.3	16.2	4.72
120	26.6	40.9	20.6	23.0	30.5	46.5	31.3	10.3
150	44.0	73.5	41.1	48.3	57.6	75.4	56.7	14.9
180	62.3	93.3	56.9	61.9	77.2	101	75.5	18.3
210	83.5	149	79.1	94.2	113	153	112	32.3
240	118	165	112	124	131	183	139	28.9

[0822]

[0823] 呈斜体的值是LL0Q,因此已被校正为零($<50\text{ng}/\text{ml}$)

[0824] 实施例7

[0825] 使用与实施例4中相同的测试系统和方案,在单次4小时暴露后,在体外对于制剂 S3-3A和S7-1以及在pH 8的盐水(PBS)中的拉喹莫德 $50\text{mg}/\text{ml}$,确定角膜混浊度变化和跨越牛角膜的渗透性。

[0826] 用每种制剂或盐水(阴性对照)治疗六个重复角膜,持续4小时的暴露期。在紧邻给药之前和在给药之后以半小时间隔,仅从测试物品治疗的角膜收集渗透性样品。最终样品在剂量后4小时进行收集(每个角膜收集总共9个样品)。在给药之前和在最终渗透性样品收集之后测量角膜的混浊度。通过LC-MS/MS贯穿暴露期收集的渗透样品中测量活性成分的浓度。在剂量前和剂量后的混浊度测量的结果显示于表65中。

[0827] 表65

治疗	角膜编号	剂量前 混浊度	剂量后 混浊度	校正的混 浊度变化*	平均值	SD
拉喹莫德的	1	5.87	7.94	-0.60	-2.20	0.85
	2	5.62	5.70	-2.59		

[0828]

[0829]	PBS 溶液	3	5.62	6.20	-2.09		
		4	5.62	5.21	-3.08		
		5	5.70	6.11	-2.26		
		6	6.11	6.20	-2.59		
	S3-3A	7	6.03	8.67	-0.03	-0.81	1.82
		8	4.58	8.76	1.51		
		9	6.62	10.01	0.72		
		10	4.27	5.05	-1.89		
		11	4.98	4.43	-3.22		
		12	5.70	6.45	-1.92		
	S7-1	13	6.03	6.20	-2.50	-0.97	1.22
		14	5.29	8.67	0.70		
		15	6.45	7.76	-1.37		
		16	5.13	8.12	0.31		
		17	4.66	5.78	-1.55		
		18	5.13	6.37	-1.44		
	盐水	19	5.78	6.62	-1.83	0.00	1.82
		20	5.78	11.42	2.97		
		21	5.21	7.40	-0.49		
		22	4.43	5.29	-1.80		
		23	4.20	7.76	0.89		
		24	4.82	7.76	0.27		

[0830] *对于阴性对照混浊度变化进行校正(平均值=2.67)

[0831] 表65中呈现的结果显示了所有治疗都导致混浊度的很少变化至无变化。

[0832] 就分别暴露于制剂S3-3A和S71以及拉喹莫德的盐水溶液之后拉喹莫德跨越眼角膜(n=6)的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)而言的渗透性结果在表66至69中列出,并且在图15-18中说明。

[0833] 表66

在暴露于拉喹莫德的 PBS 溶液之后, 拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
时间 (小时)	角膜 1	角膜 2	角膜 3	角膜 4	角膜 5	角膜 6	平均值	SD
0.0	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>
0.5	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>
1.0	0.692	1.19	1.32	0.705	0.956	1.14	1.00	0.263
1.5	5.03	6.87	6.26	4.86	6.39	6.16	5.93	0.803
2.0	11.6	18.1	18.4	14.8	17.5	17.1	16.3	2.59
2.5	20.2	30.6	27.0	22.9	31.9	27.4	26.7	4.47
3.0	30.2	50.3	48.4	35.0	44.4	42.9	41.9	7.83
3.5	40.9	68.3	62.2	57.6	67.1	63.7	60.0	10.1
4.0	52.9	85.6	80.6	68.7	83.8	75.4	74.5	12.2

[0834]

[0835] 呈斜体的值是LL0Q,因此已作为零包括在内(<50ng/ml)表67

在暴露于 S3-3A 之后的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
时间 (小时)	角膜 7	角膜 8	角膜 9	角膜 10	角膜 11	角膜 12	平均值	SD
0.0	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>
0.5	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>
1.0	2.26	2.38	2.22	2.29	2.61	2.91	2.45	0.266
1.5	11.6	10.2	11.4	13.7	12.8	12.8	12.1	1.27
2.0	27.5	26.2	28.4	31.3	27.8	33.2	29.1	2.62
2.5	46.8	39.6	49.0	49.5	43.9	50.7	46.6	4.19
3.0	72.1	59.7	77.3	77.0	64.3	73.6	70.7	7.15
3.5	97.3	88.1	108	108	91.3	106	99.7	8.76
4.0	126	111	140	129	109	128	124	12.0

[0836]

[0837] 呈斜体的值是LL0Q,因此已作为零包括在内(<50ng/ml)表68

在暴露于 S7-1 之后, 拉喹莫德的累积吸收($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
时间 (小时)	角膜 13	角膜 14	角膜 15	角膜 16	角膜 17	角膜 18	平均值	SD
0.0	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>
0.5	0.463	0.337	0.865	0.269	0.738	0.164	0.473	0.276

[0838]

[0839]	1.0	8.99	5.82	14.1	7.37	5.99	6.08	8.06	3.20
	1.5	30.7	26.8	50.1	24.0	21.3	20.9	29.0	11.0
	2.0	57.0	56.3	94.6	54.0	52.4	53.5	61.3	16.4
	2.5	79.9	89.3	134	89.4	86.5	83.6	93.9	20.2
	3.0	121	125	178	130	119	99.1	129	26.4
	3.5	157	166	248	184	161	150	178	36.3
	4.0	197	214	265	209	201	187	212	27.3

[0840] 呈斜体的值是LL0Q,因此已作为零包括在内(<50ng/ml)

[0841] 表69

时间 (小时)	PBS 中的制剂		制剂 S3-3A		制剂 S7-1	
	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
[0842] 0.0	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>
0.5	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	<i>0.00</i>	0.473	0.276
1.0	1.00	0.263	2.45	0.266	8.06	3.20
1.5	5.93	0.803	12.1	1.27	29.0	11.0
2.0	16.3	2.59	29.1	2.62	61.3	16.4
2.5	26.7	4.47	46.6	4.19	93.9	20.2
3.0	41.9	7.83	70.7	7.15	129	26.4
3.5	60.0	10.1	99.7	8.76	178	36.3
4.0	74.5	12.2	124	12.0	212	27.3

[0843] 呈斜体的值是LL0Q,因此已作为零包括在内(<50ng/ml)

[0844] 表66-69中呈现的结果显示了拉喹莫德累积吸收贯穿每种制剂的暴露期增加。在剂量后4小时,制剂可以按照从最大渗透性到最小渗透性的下述次序排序:制剂S7-1>制剂S3-3A>拉喹莫德的PBS溶液。

[0845] 实施例8

[0846] 在葡萄膜炎小鼠模型中体内测试了本发明制剂的功效。

[0847] 实验条件

[0848] 在第0天时,用乳状液免疫雌性B10.RIII小鼠(在研究开始时~6周龄),所述乳状液含有在补充有结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)H37Ra的不完全弗氏佐剂(IFA)中的光受体间类视黄醇结合蛋白肽161-180(IRBP 161-180)。

[0849] 经口拉喹莫德在盐水溶液中进行制备。眼科制剂作为滴眼剂给予。眼科制剂的组合物是S3-3A(含有50mg/ml拉喹莫德),并且相应的媒介物对照是不含拉喹莫德的S3-3A制剂。根据表70中所示的时间表施用治疗。

[0850] 表70

组		治疗			
		剂量	途径	方案	
[0851]	1 (n = 10)	媒介物	N/A	两只眼: 局部 S3-3A (不含拉喹莫德)	BID, 第 0 - 21 天
	2 (n = 9)	媒介物经口 管饲法(水)	N/A	PO 管饲法 (不含拉喹莫德)	SID, 第 0 - 21 天
	3 (n = 8)	拉喹莫德	25 mg/kg	PO 管饲法	SID, 第 0 - 21 天
	4 (n = 10)	拉喹莫德	10 mg/kg	两只眼: 局部 S3-3A	BID, 第 0 - 21 天
	5 (n = 9)	拉喹莫德	10 mg/kg 25 mg/kg	两只眼: 局部 S3-3A PO 管饲法	BID 第 0 - 21 天 SID 第 0 - 21 天

[0852] PO-口服;SID-每天一次;BID-每天两次

[0853] 从第0天直到实验结束,将动物每周对于葡萄膜炎的临床体征进行评分。在使用托吡卡胺然后使用盐酸去氧肾上腺素的瞳孔扩张之后,使用局部内窥镜检查眼底成像 (TEFI) 在非麻醉但受约束的动物中捕获视网膜图像。

[0854] 使用表71中描述的评分系统对视网膜图像进行评分,具有每只眼20的最大可能评分。

[0855] 表71

评分	标准
	视盘
[0856]	1 最低限度炎症
	2 轻度炎症
	3 中度炎症

	4	重度炎症
	5	不可见(白化或严重脱离)
	视网膜血管	
	1	1-4 个轻度套状(cuffing)
	2	>4 个轻度套状或 1-3 个中度套状
	3	>3 个中度套状
	4	>1 个重度套状
	5	不可见(白化或严重脱离)
	视网膜组织浸润	
[0857]	1	1-4 个小病变或 1 个线状病变
	2	5-10 个小病变或 2-3 个线状病变
	3	>10 个小病变或 >3 个线状病变
	4	线状病变汇合
	5	不可见(白化或严重脱离)
	结构损伤	
	1	涉及 $\frac{1}{4}$ 至 $\frac{3}{4}$ 的视网膜区域的视网膜病变或萎缩
	2	全视网膜萎缩伴多重小病变(疤痕)或 ≤ 3 个线状病变(疤痕)
	3	全视网膜萎缩伴>3个线性病变或汇合性病变(疤痕)
	4	视网膜脱离伴折叠
	5	不可见(白化或严重脱离)

[0858] 结果

[0859] 通过汇总在每一个实验组中的每只动物的左眼(L)和右眼(R)中观察到的临床评分而获得的总体后葡萄膜炎临床体征的分析,揭示了显著的时间效应,由此确认了该疾病被成功诱导,以及与两个媒介物治疗的组相比所有治疗的一般效应。

[0860] 鉴于研究设计中存在两种媒介物,相对于局部媒介物以及再次相对于经口媒介物执行Dunnett氏多重比较。在治疗的第14天、17天和20天(D14、D17和D20)计算的p值呈现于表72中。

[0861] 表72

Dunnett 氏检验(相对于局部媒介物)	p 值		
	D14	D17	D20
媒介物(局部)相对于拉喹莫德(局部)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
媒介物(局部)相对于拉喹莫德(局部+经口)	<0.0001	<0.0001	0.0001
Dunnett 氏检验(相对于经口媒介物)	p 值		
	D14	D17	D20
媒介物(局部)相对于拉喹莫德(经口- 25 mg/Kg)	0.0030	0.0012	0.0035
媒介物(局部)相对于拉喹莫德(局部+经口)	0.0031	0.0013	0.0038

[0863] 在两个媒介物组之间并未观察到差异。与仅用媒介物治疗的对照动物相比,将拉喹莫德的眼科制剂施用到眼上显著抑制了病程(图19)。

[0864] 实施例9

[0865] 如表73中所指示的,制备含有10.62g/1拉喹莫德钠(10g/1拉喹莫德碱)和赋形剂的凝胶制剂(50.01的总批次大小)。

[0866] 表73

供应商	供应商代码	组分	浓度 g/l
Lubrizol	PEM1005A	卡波姆共聚物(B型) Pemulen™ TR-1	1.65
Ashland	Aqualon CMC 7MF PH BET	羧甲基纤维素钠	3.00
Croda	SR48833	聚山梨酯 80	1.00
Roquette	450001 D-Pearlitol 160C	甘露糖醇	2.70
Brenntag Quimica	Edenor G 99.8PH 10103102	甘油	17.05
Merck	1.37004	依地酸二钠	1.00
Merck	1.37124	苯扎氯铵溶液(50% w/v)	0.12
Merck	1.37036	二水合磷酸氢二钠	1.78
Panreac	192415	氯化钠 1N	足量至 pH 7.4 (17.50-22.50)
NA	NA	注射用水	足量至 1 l

[0868] NA=不适用

[0869] 所获得的制剂是乳白色凝胶,其对于同渗重摩、pH、粘度和相对密度进行了测试。方法和结果显示于表74中。

[0870] 表74

测试特征	测试方法	结果
同渗重摩	欧洲药典2.2.35	315mOsm/kg
pH	欧洲药典2.2.3	7.41

粘度	欧洲药典2.2.8	30mPas
相对密度	欧洲药典2.2.5	1.015

[0872] 当测试液滴尺寸时,获得体积约34 μ l的液滴。

[0873] 实施例10

[0874] 将实施例9的制剂填充到5-ml瓶(来自Nemera La Verpilliera的LDPE瓶(参考编号20059681),配备有喷嘴和盖 Pureflow® 200(参考编号20060322),用于作为滴眼剂制剂分配。总共制备了130瓶,每瓶含有5ml制剂。

[0875] 实施例11

[0876] 按照ICH指南Q1A (R2),在对于包装在半渗透性容器中的药物产品建立的条件,使实施例9的制剂接受稳定性测试,由此长期贮存条件为2 $^{\circ}$ C至8 $^{\circ}$ C,并且加速条件为25 $^{\circ}$ C/40% RH。就0、2、3和6个月的贮存时间t后液滴体积、同渗重摩、pH、粘度和拉喹莫德测定而言的结果呈现于表75和76中。

[0877] 表75

贮存条件: 2-8 $^{\circ}$ C				
测试特征	t = 0 个月	t = 2 个月	t = 3 个月	t = 6 个月
液滴体积(μ l)	34	35	32	33
[0878] 同渗重摩(mOsm/kg)	315	298	292	298
pH	7.41	7.46	7.39	7.33
粘度(mPas)	30	24	24	25
拉喹莫德测定(%)	99.0	100.7	99.9	101.4

[0879] 表76

贮存条件: 25 \pm 2 $^{\circ}$ C / 40 \pm 5% RH				
测试特征	t = 0 个月	t = 2 个月	t = 3 个月	t = 6 个月
液滴体积(μ l)	34	36	32	33
[0880] 同渗重摩(mOsm/kg)	315	302	302	298
pH	7.41	7.37	7.38	7.33
粘度(mPas)	30	24	23	25
拉喹莫德测定(%)	99.0	101.2	100.9	101.4

[0881] 制剂在不同时间点被目视观察,并且贯穿整个测试期均保持乳白色凝胶。如从上表75和76可以看出的,本发明制剂在任一研究条件下并未显示在任何测试特征中的显著变化。因此,基于所获得的稳定性数据,当在2 $^{\circ}$ C至8 $^{\circ}$ C下贮存时,对于本发明制剂,考虑至少6个月,更优选至少8个月,甚至更优选至少9个月,且最优选至少12个月的贮存期限。

[0882] 实施例12

[0883] 制备具有pH 7.4和如表77中所指示的成分的凝胶制剂。

[0884] 表77

[0885]	成分	g/l
--------	----	-----

拉喹莫德	10
卡波姆共聚物(B型)	1.65
羧甲基纤维素钠	3.00
聚山梨酯80	1.0
甘露糖醇	2.7
甘油	25.0
Na-EDTA	1.0
苯扎氯铵	0.12
二水合磷酸氢二钠	1.78

[0886] 使用如本文上文所述的方法在20℃下测量表77中所示的制剂的粘度,并且发现其为17.3mPa·s。

[0887] 实施例13

[0888] 使用实施例12的制剂,执行研究以确定在单次施用和重复施用后,在向兔的局部眼部施用之后拉喹莫德在眼中的分布。简言之,该研究在10天的测试期内执行,使用了在给药时称重约2.3-3.0kg的7只雄性新西兰白兔。动物按照建立的程序进行饲养且维持,并且贯穿研究持续时间自由接近自来水和Teklad辐照认证的全面兔粮®

[0889] (Teklad Irradiated Certified Global RabbitDiet®) (Envigo,UK)。将测试的制剂贮存于4℃下直到使用。

[0890] 在7只测试动物中,6只被给予了实施例12的制剂,并且1只动物i给予相同量的安慰剂制剂,其除了不含任何拉喹莫德之外具有与实施例12的制剂相同的组成。每只动物如下进行治疗:在第1天时,将一个局部眼部剂量施用于两只眼;在第2天和第3天时,不施用剂量;在第4-9天时,将3个局部眼部剂量施用于每只眼,间隔2小时;并且在第10天时,将一个局部眼部剂量施用于每只眼。为了给药,将动物从其饲养处移出并适当地受约束。然后,使用移液管,将局部眼部剂量直接施用到每只动物的每只眼的角膜上。在每次给药期间时,每只眼的剂量为30μl。在给药之后,将动物送回其饲养处。表78中概括了该研究的细节。

[0891] 表78

动物数目	测试物品	剂量 (mg/眼)	浓度 (mg/ml)	体积 (ml/眼)
6	实施例12	0.3	10	0.030
1	安慰剂	0	0	0.030

[0893] 在第10天时,分别在最后一次局部眼部施用后30分钟、1小时、2小时、4小时和8小时,将动物安乐死,并且其后立即将眼连同周围的眼睑组织一起快速摘除,嵌入在黄菁胶中并在于干冰中冷却的异戊烷中速冻。将所得的分离的眼贮存于设定为维持≤-65℃的温度的冰箱中。

[0894] 对于分布研究,在-20℃的温度下,用低温恒温器将眼(来自每只动物的右眼)切片。对于每个组织,将厚度为10μm的切片收集到涂覆氧化铟锡的(ITO)载玻片上用于质谱成像(MSI)。在来自Bruker Daltonix的Solarix质谱仪上,使用基质辅助激光解吸/电离伴傅里叶变换离子回旋共振(MALDI-FTICR)执行分析。所有分析都以60μm的空间分辨率并使用以下质谱仪参数运行:

- [0895] -模式:CASI (选定离子的连续积累)
 [0896] -电离:正
 [0897] -质量范围:0-1000道尔顿
 [0898] -激光频率:2000Hz
 [0899] -校准模式:2
 [0900] 对于拉喹莫德监测到的m/z为357.10([M+H]⁺)。
 [0901] 结果概括于表79中。
 [0902] 表79

取样时间	感兴趣的区域	QMSI (µg/g)	QMSI (µM)
30 分钟	视网膜/脉络膜	BLOD	BLOD
	巩膜	BLOD	BLOD
	角膜	87.04	243.93
	外部组织	27.94	78.32
1 小时	视网膜/脉络膜	BLOD	BLOD
	巩膜	BLOD	BLOD
	角膜	10.84	30.37
	外部组织	8.04	22.53
2 小时	视网膜/脉络膜	BLOD	BLOD
	巩膜	BLOD	BLOD
	角膜	BLLOQ	BLLOQ
	外部组织	BLLOQ	BLLOQ
4 小时	视网膜/脉络膜	3.70	10.37
	巩膜	BLLOQ	BLLOQ
	角膜	4.82	13.5
	外部组织	4.17	11.7
8 小时	视网膜/脉络膜	3.52	9.87
	巩膜	4.99	13.99
	角膜	5.81	16.30
	外部组织	8.59	24.07

[0905] QMSI-定量质谱成像,LOD-检测水平极限(1.23µM),BLOD-低于检测水平极限,LLOQ-定量下限(3.9µM),BLLOQ-(低于定量水平下限)

[0906] 表79中的结果显示了,在用实施例12的制剂的局部眼部治疗后,在30分钟后,在角膜和外部组织中检测到高浓度的拉喹莫德。在4小时和8小时后,在角膜和外部组织中的拉喹莫德浓度较低,而在这些较晚的时间点,可以在眼的后部(即视网膜/脉络膜和巩膜)中检测到拉喹莫德。

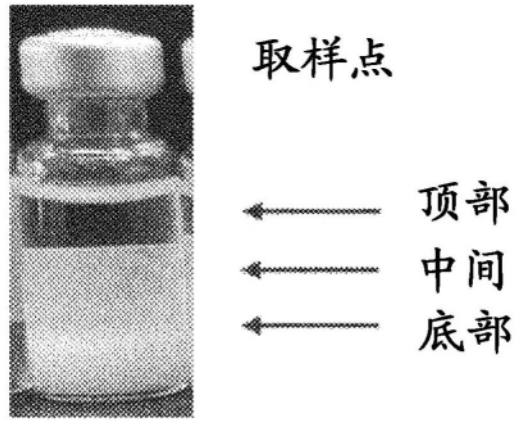
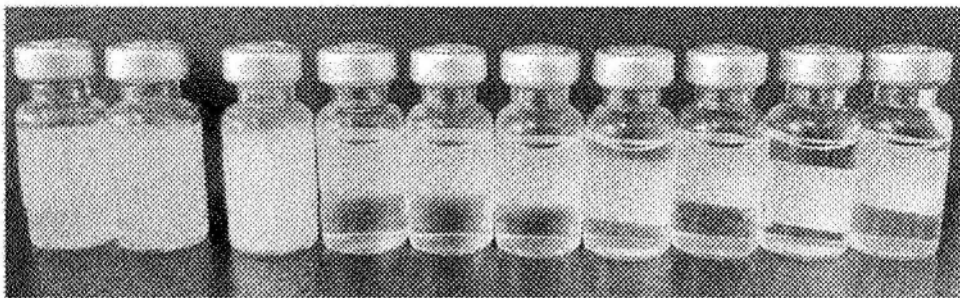


图1

E1 E2 S1 S2 S3 S4 S5 S6 S7 S8

具有 API



不具有 API

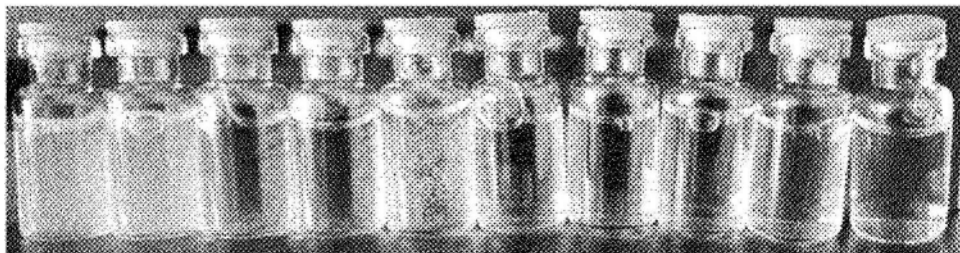


图2

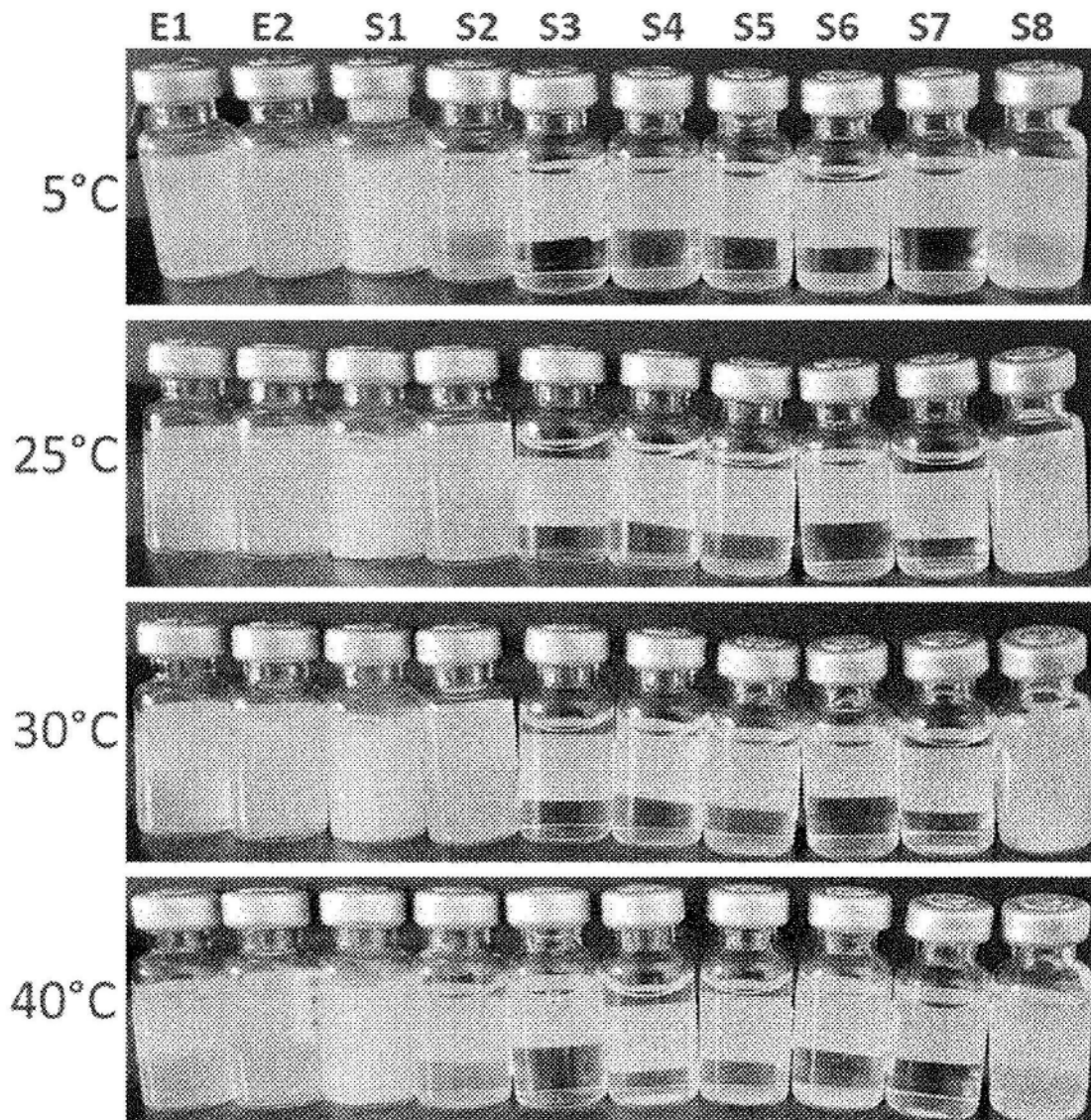


图3

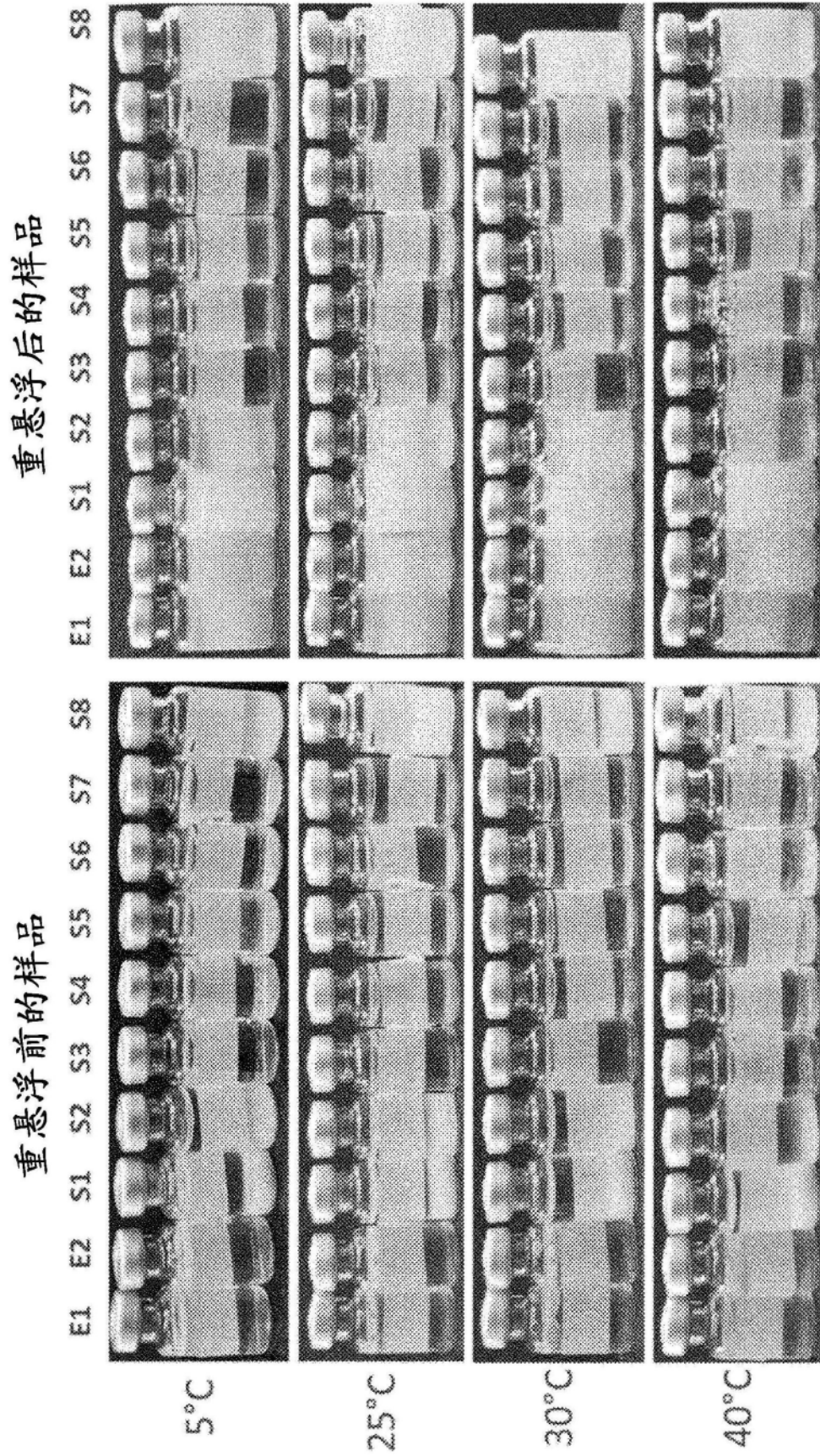


图4

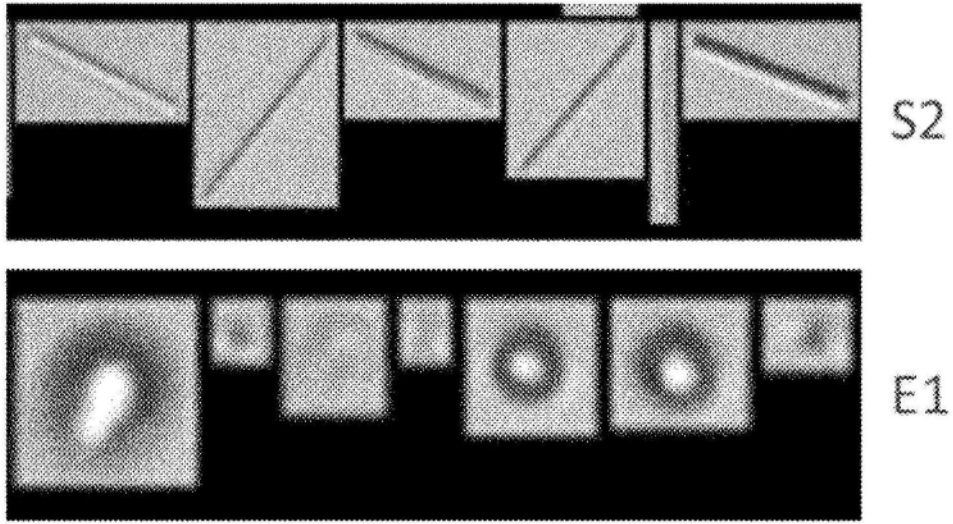


图5

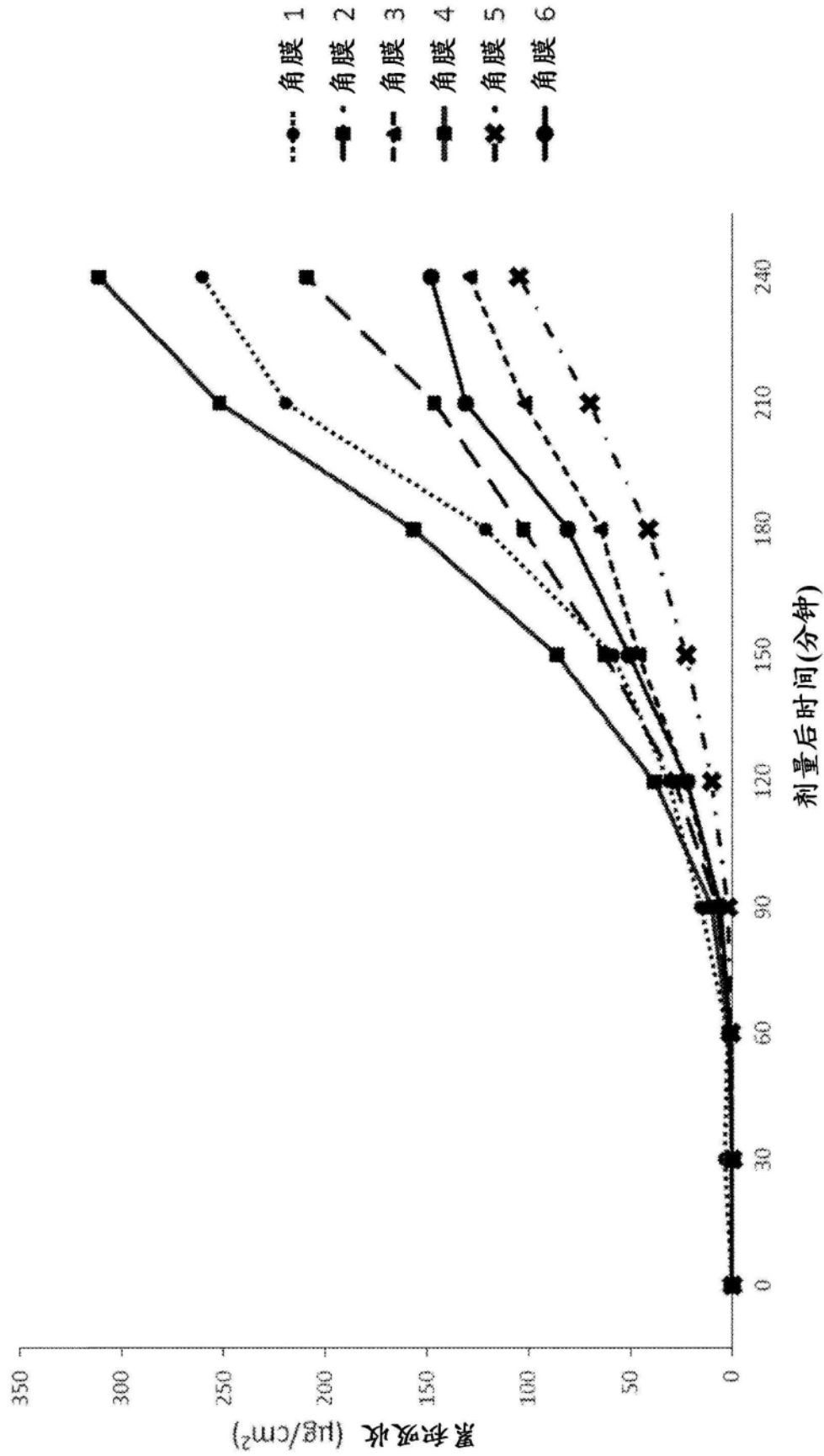


图6

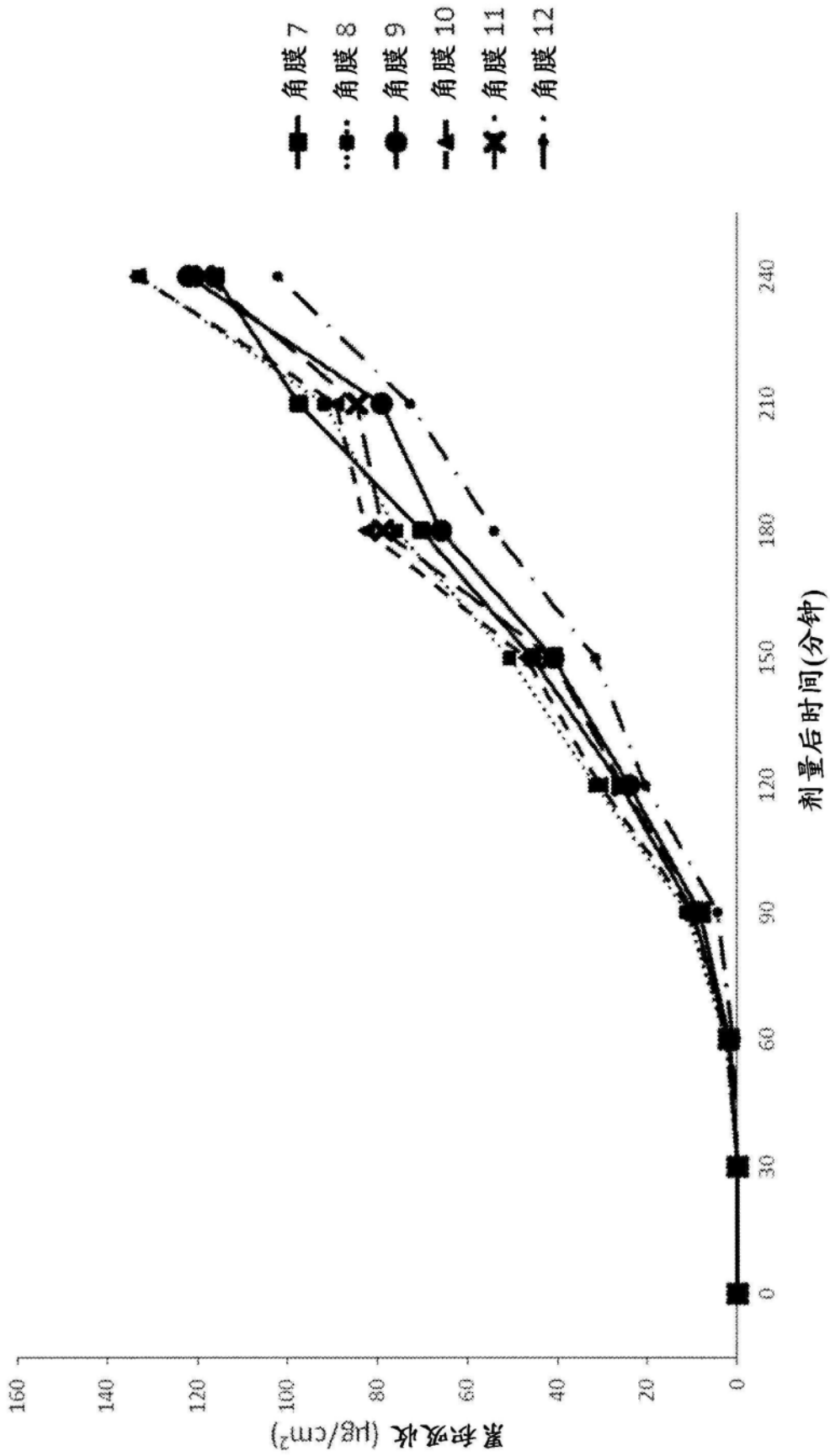


图7

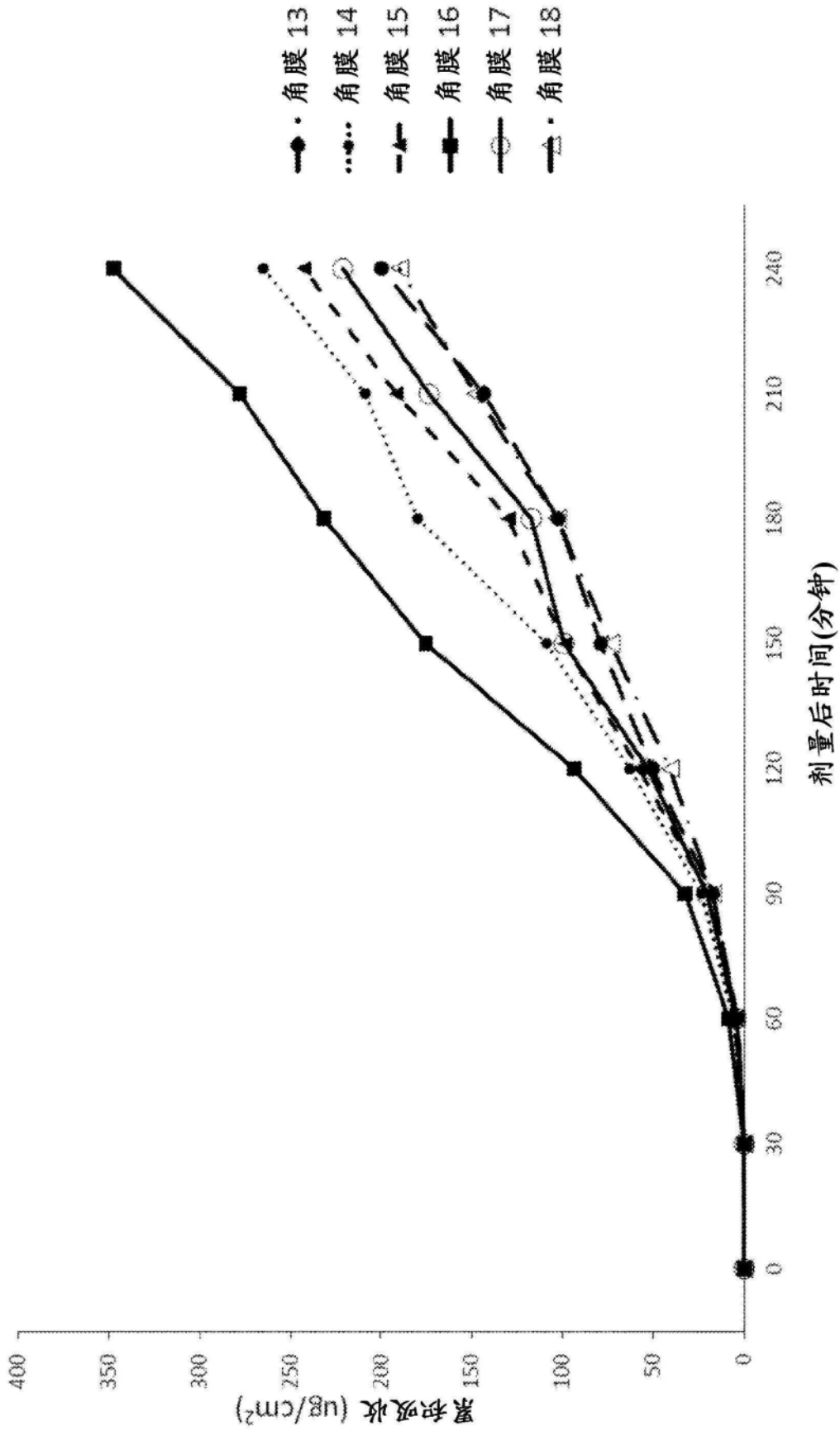


图8

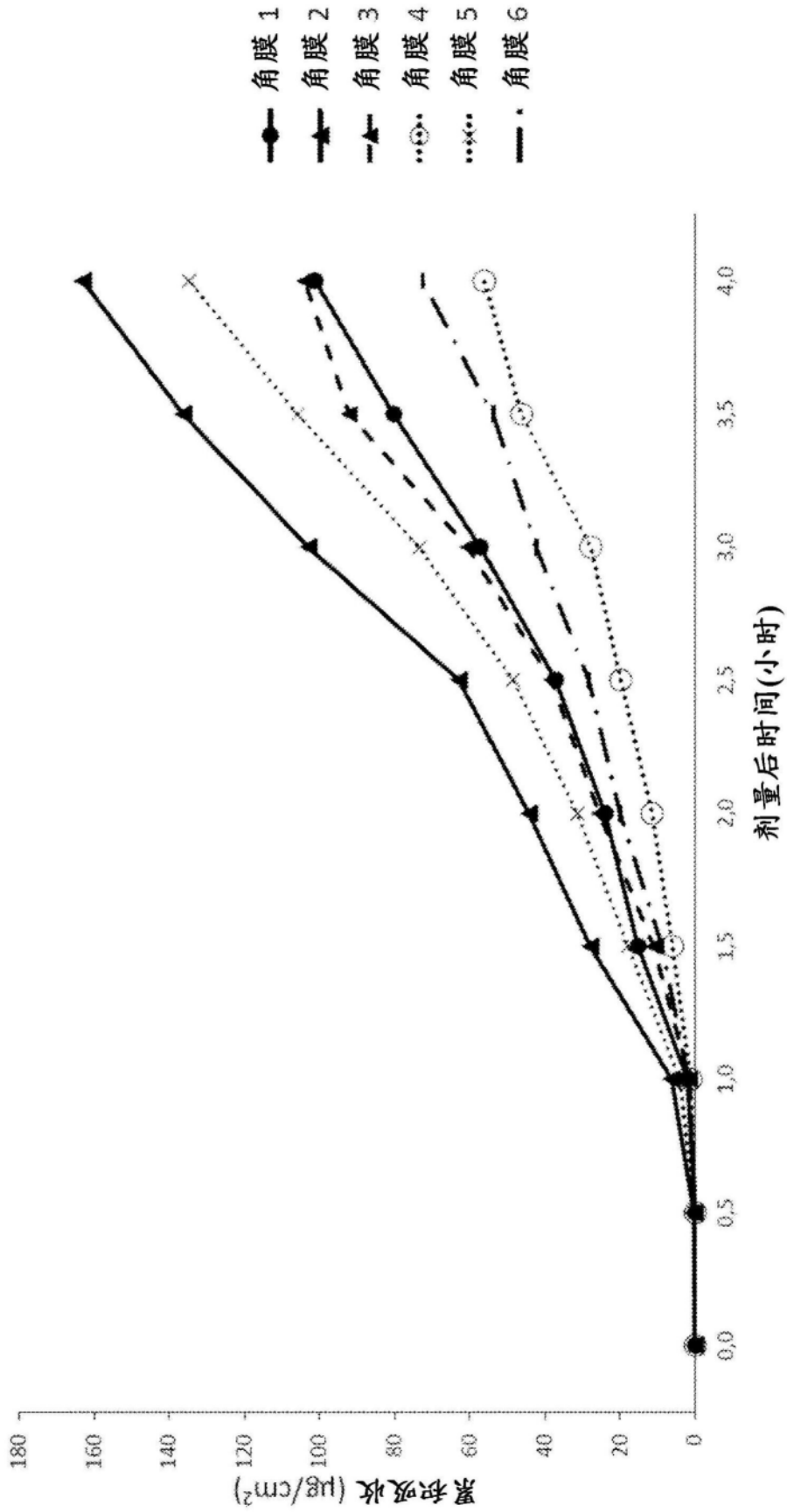


图9

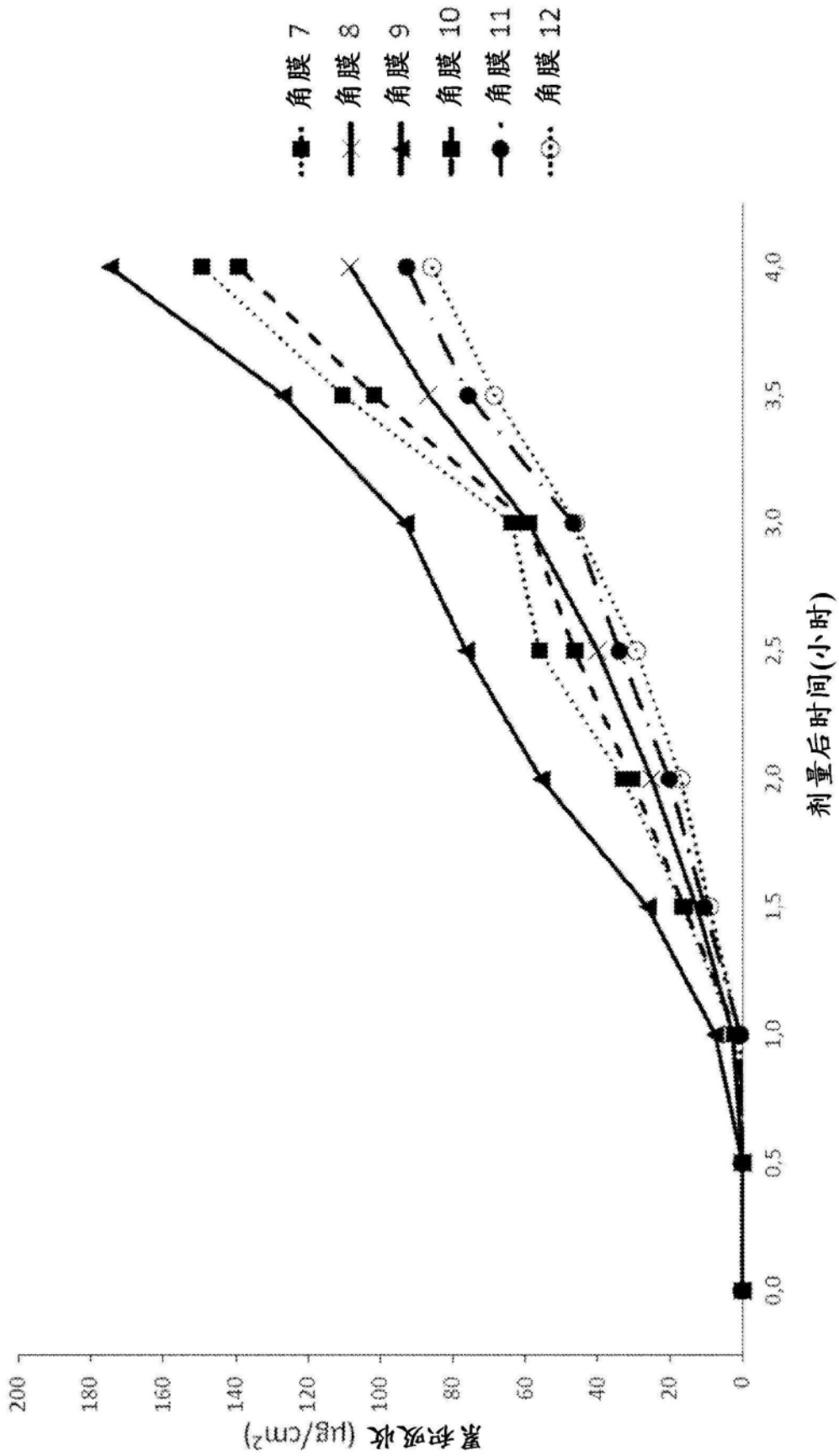


图10

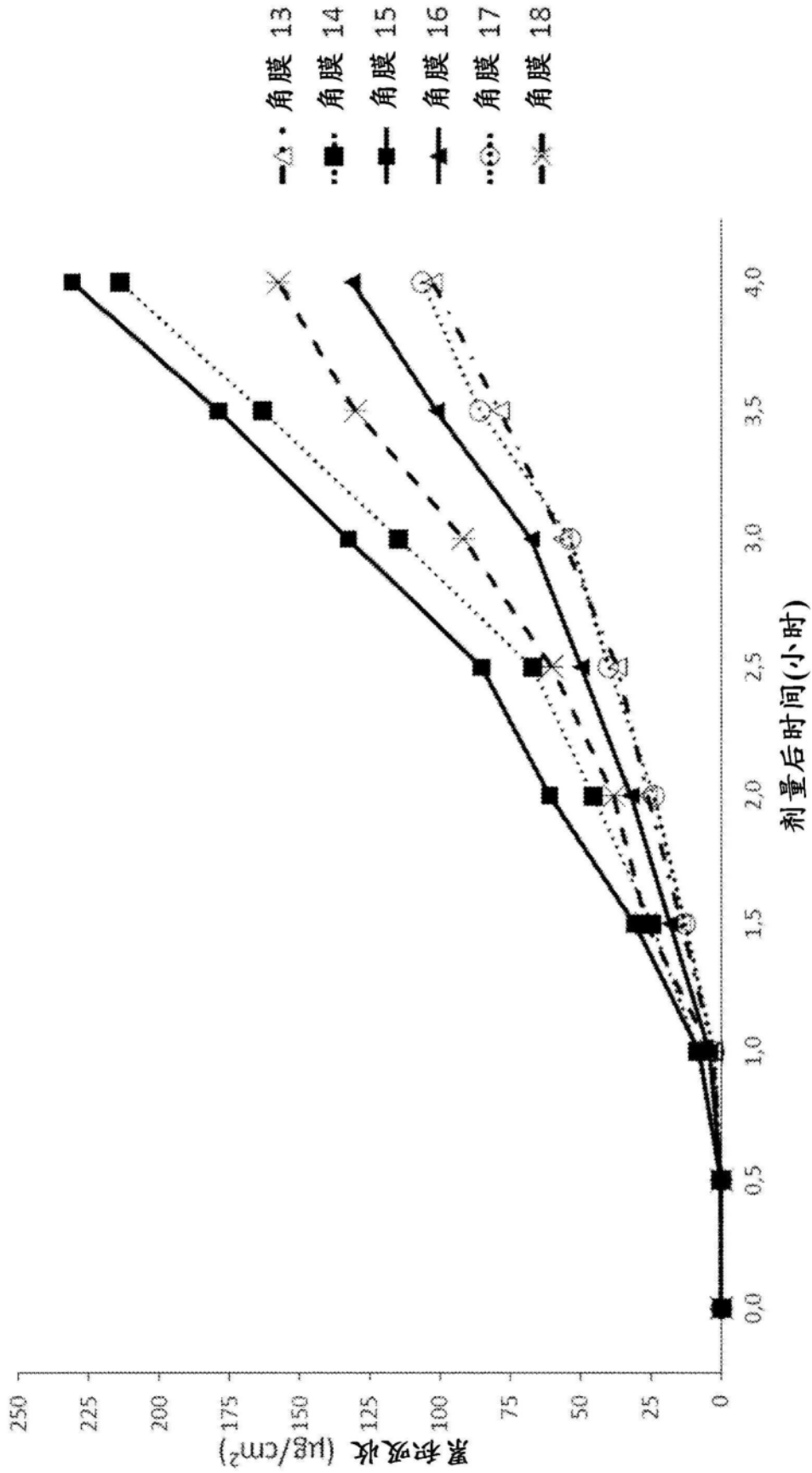


图11

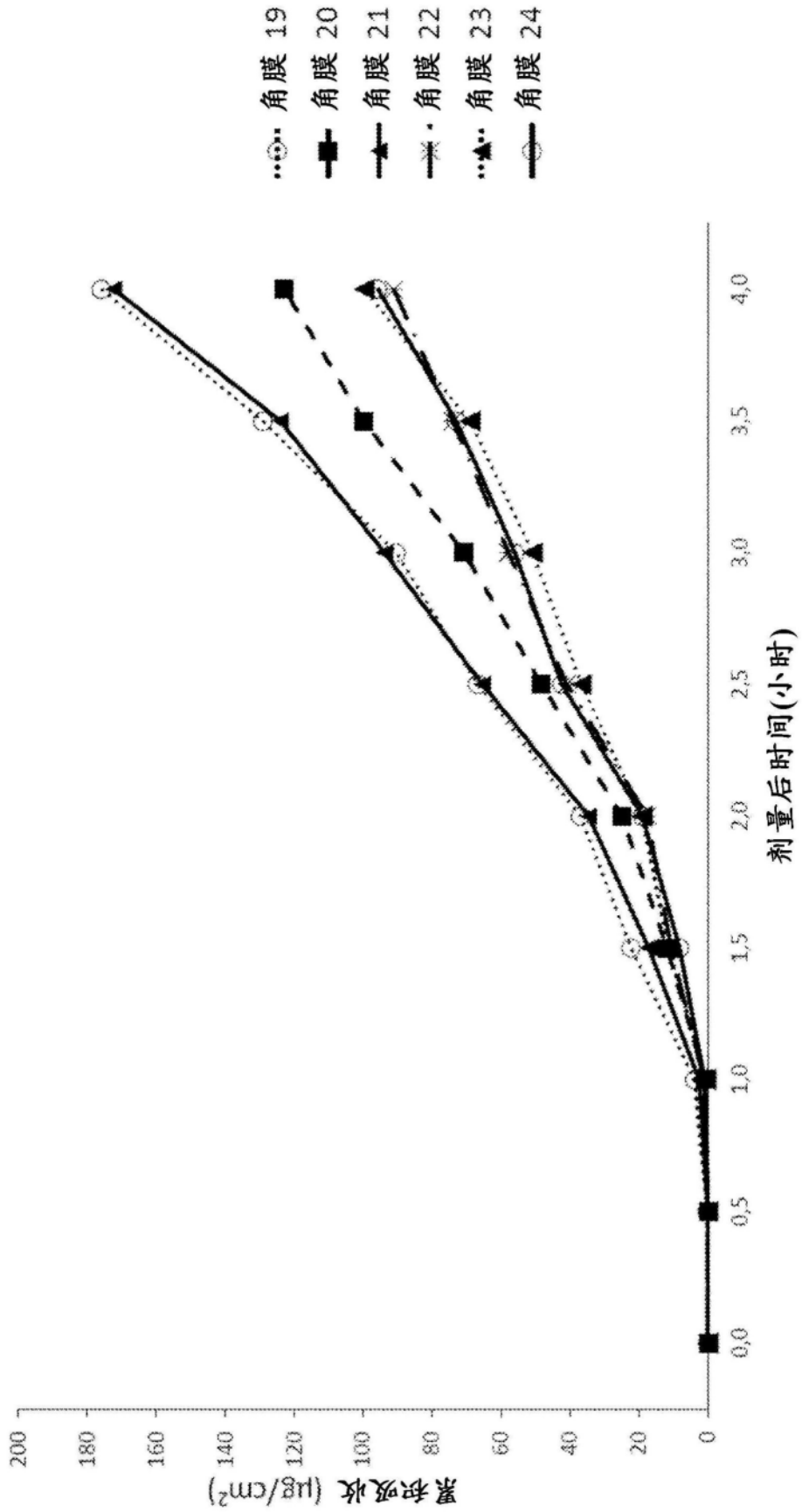


图12

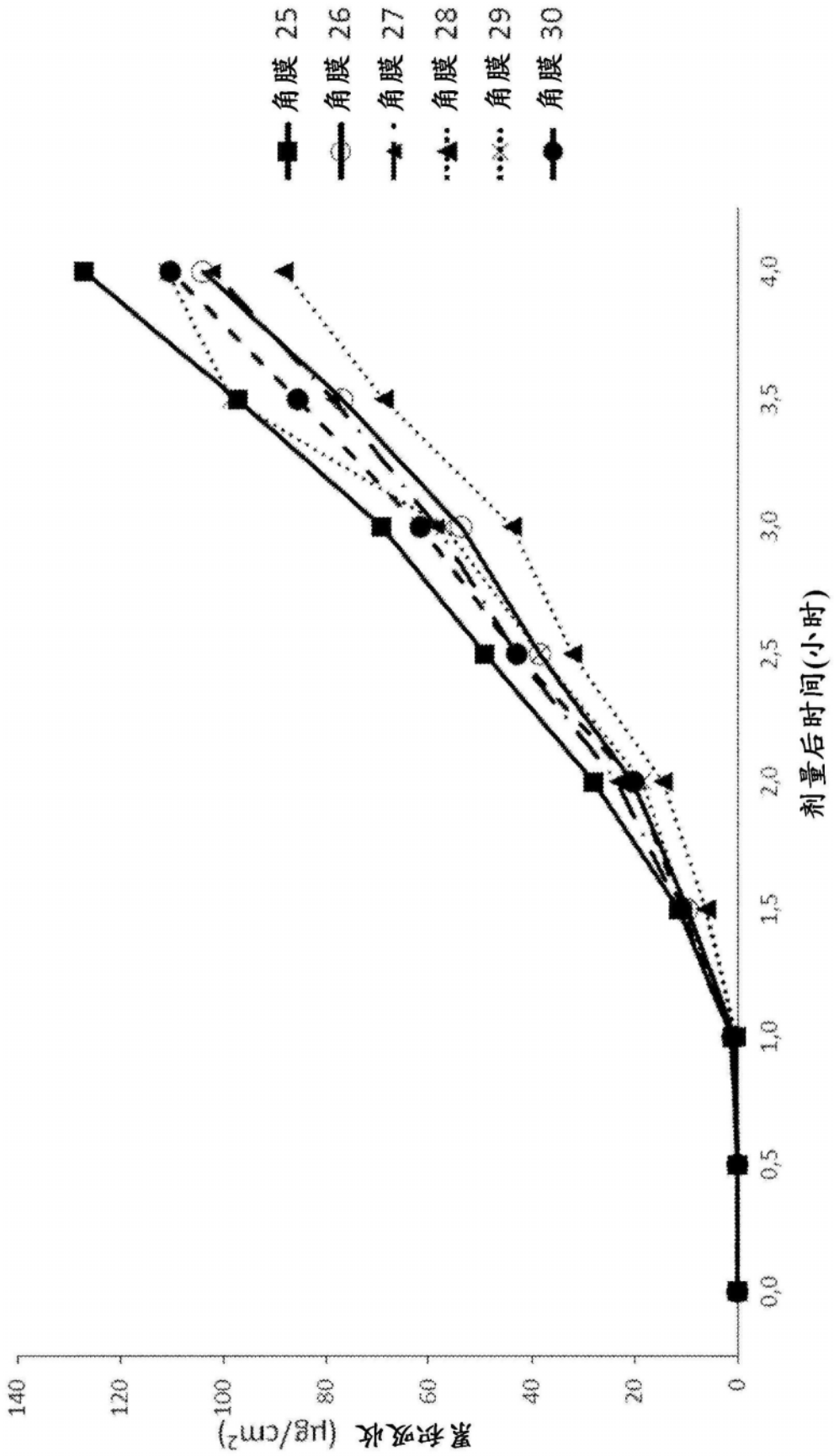


图13

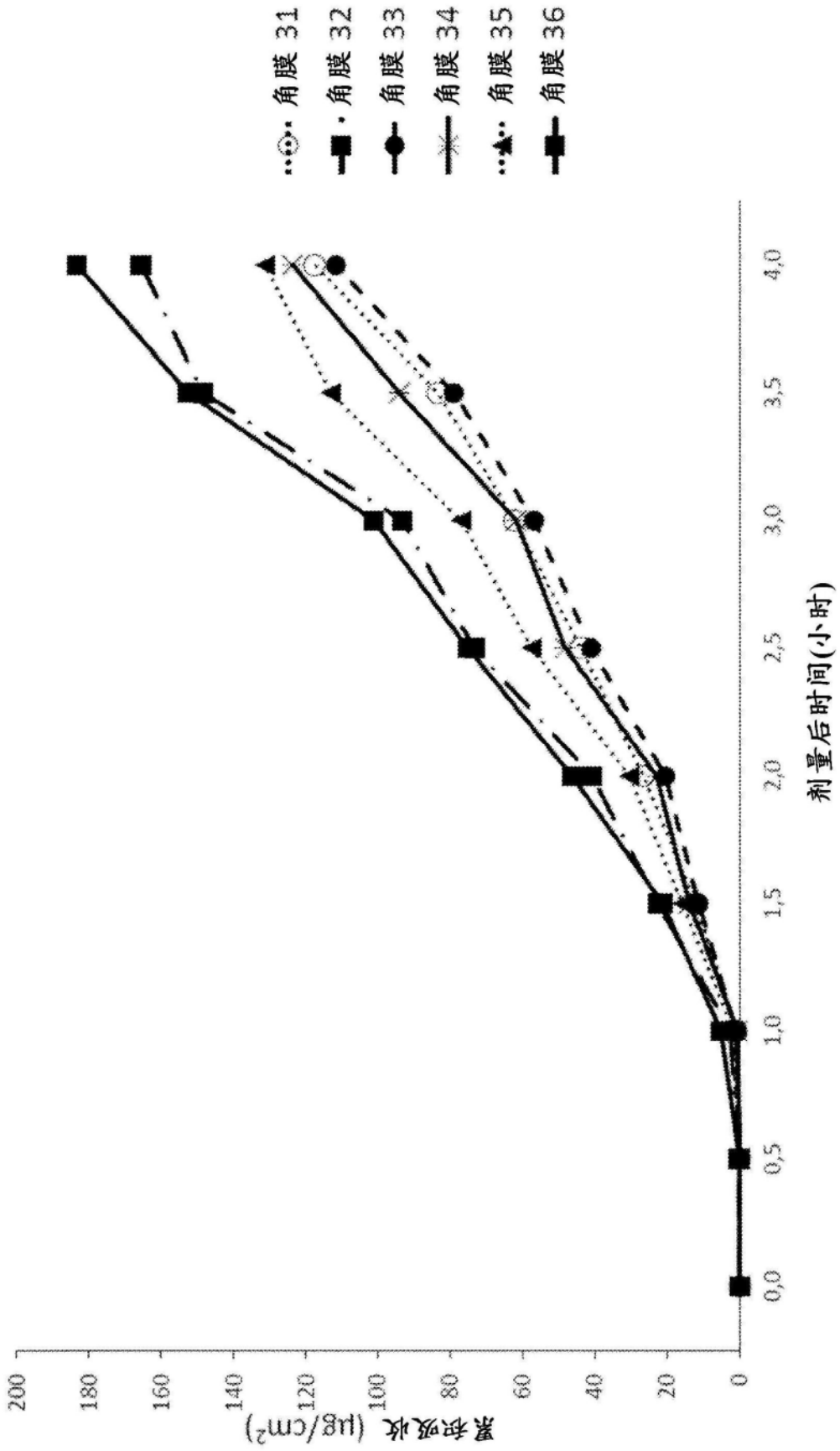


图14

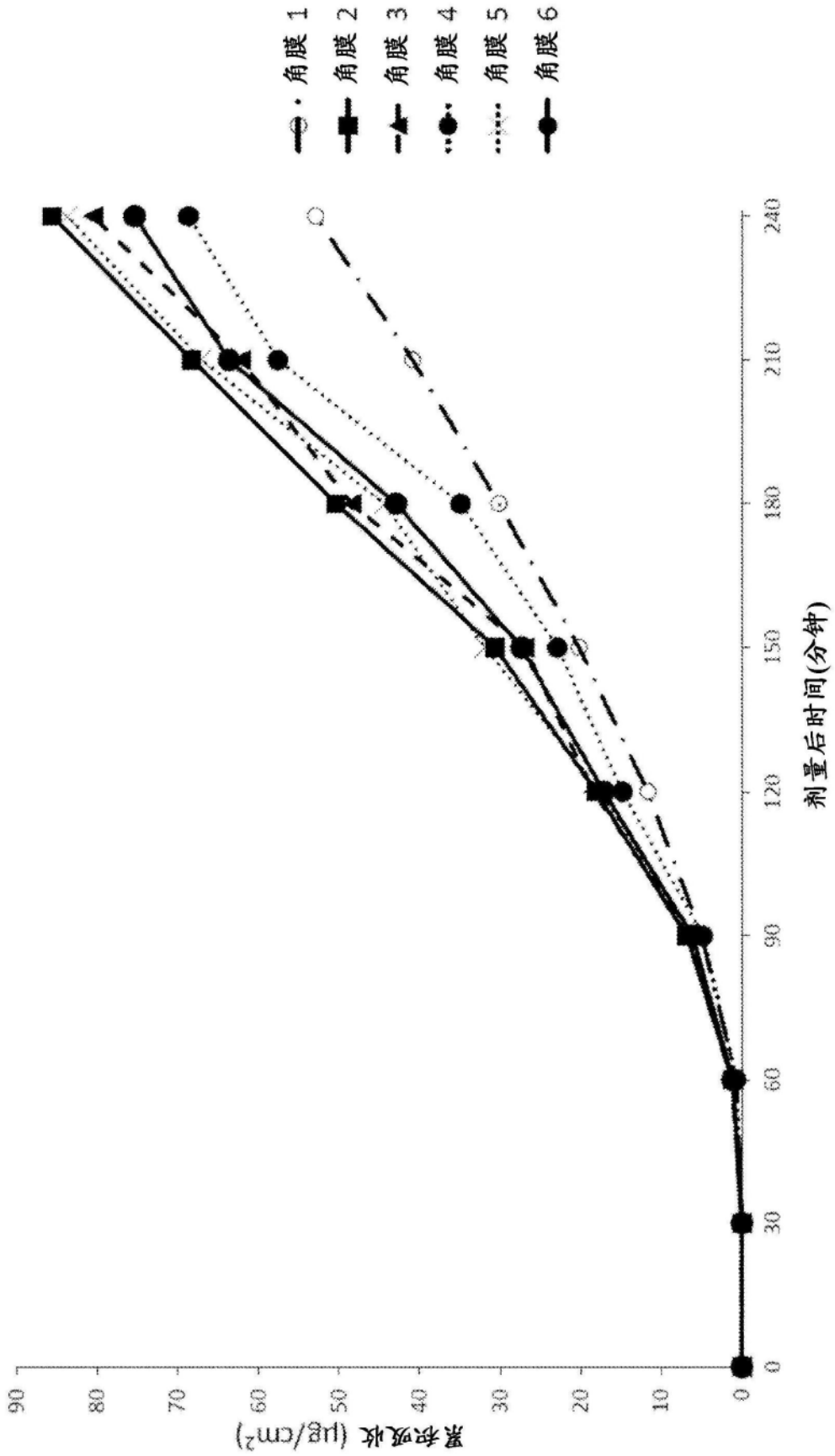


图15

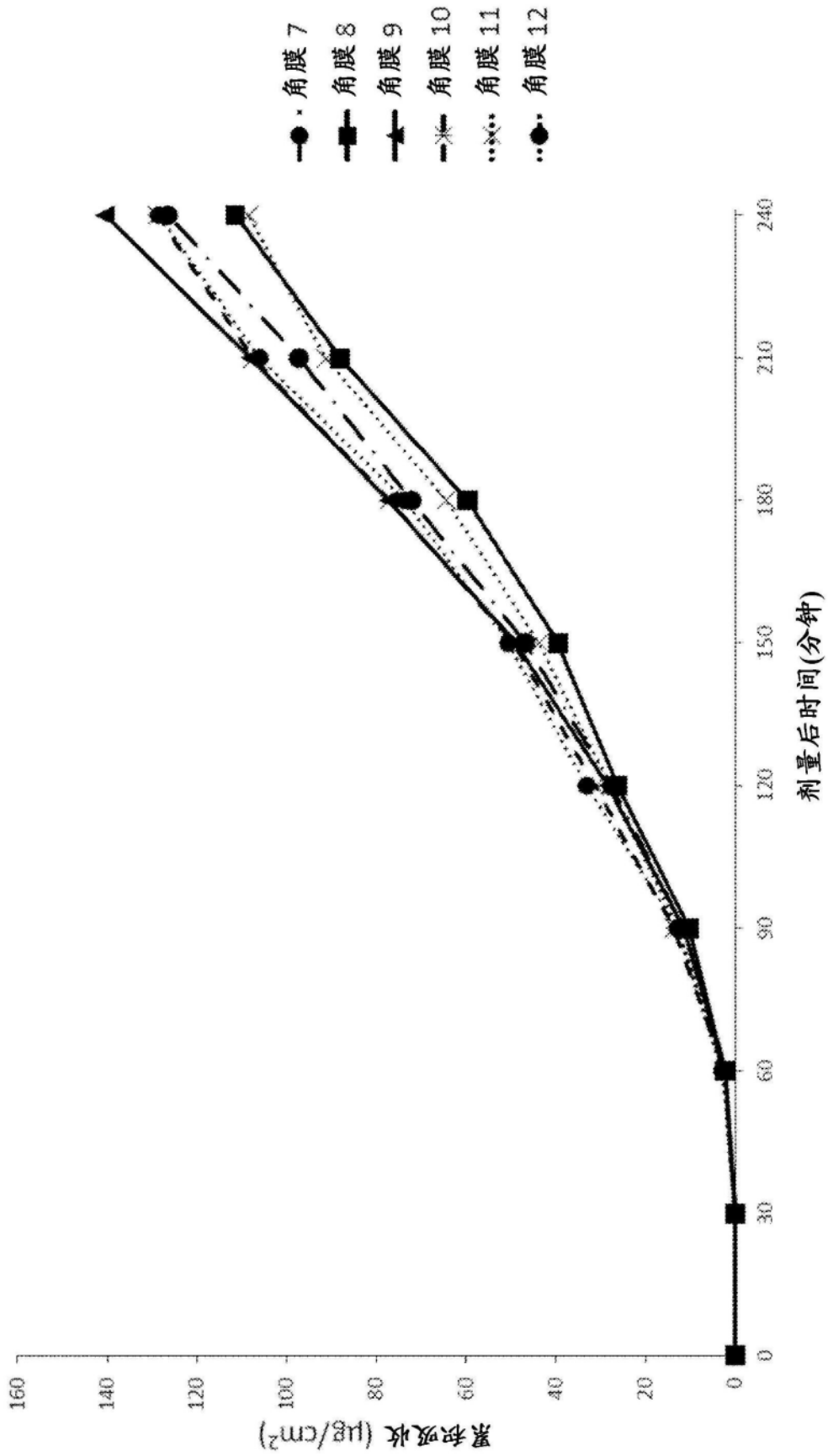


图16

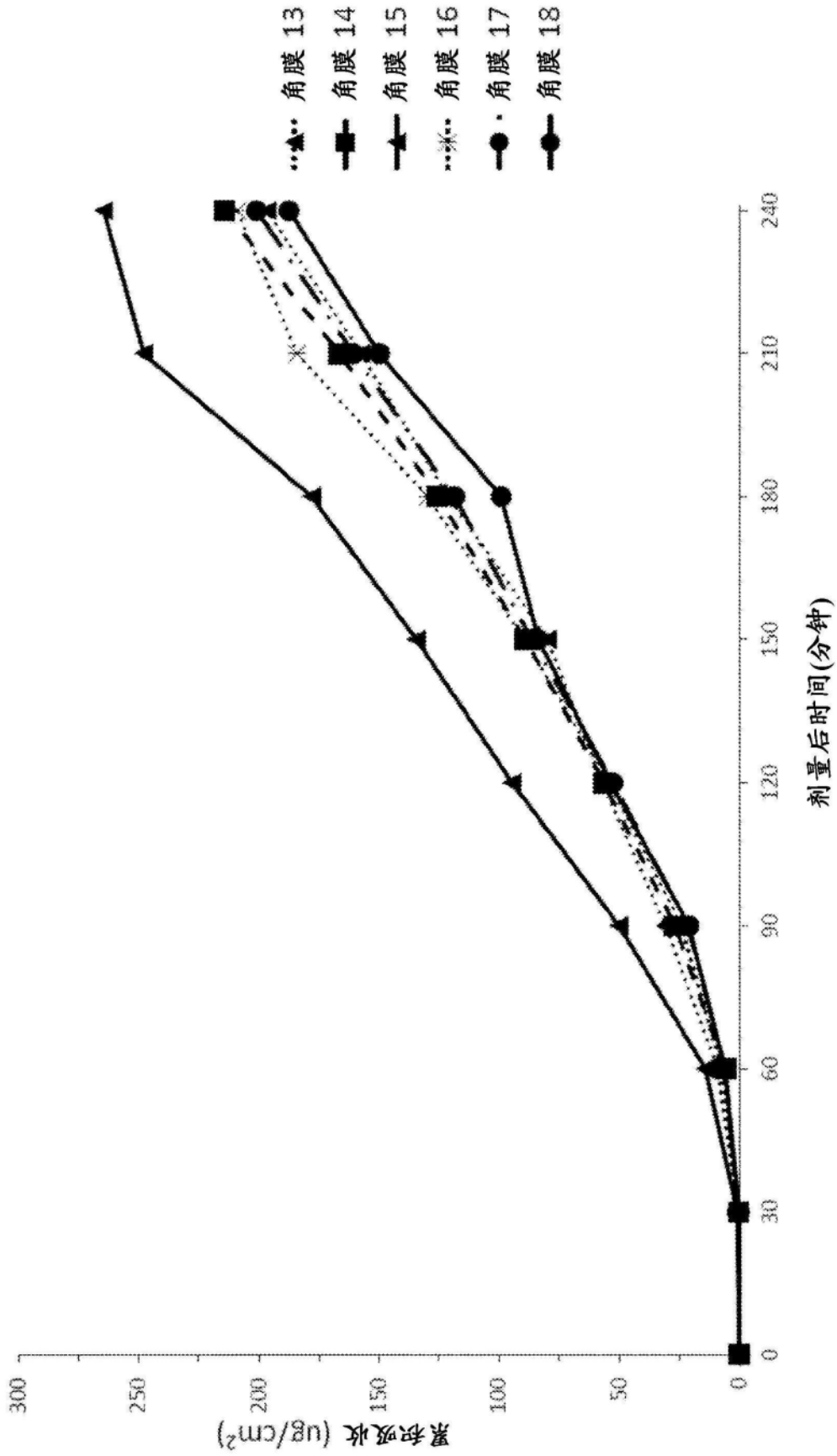


图17

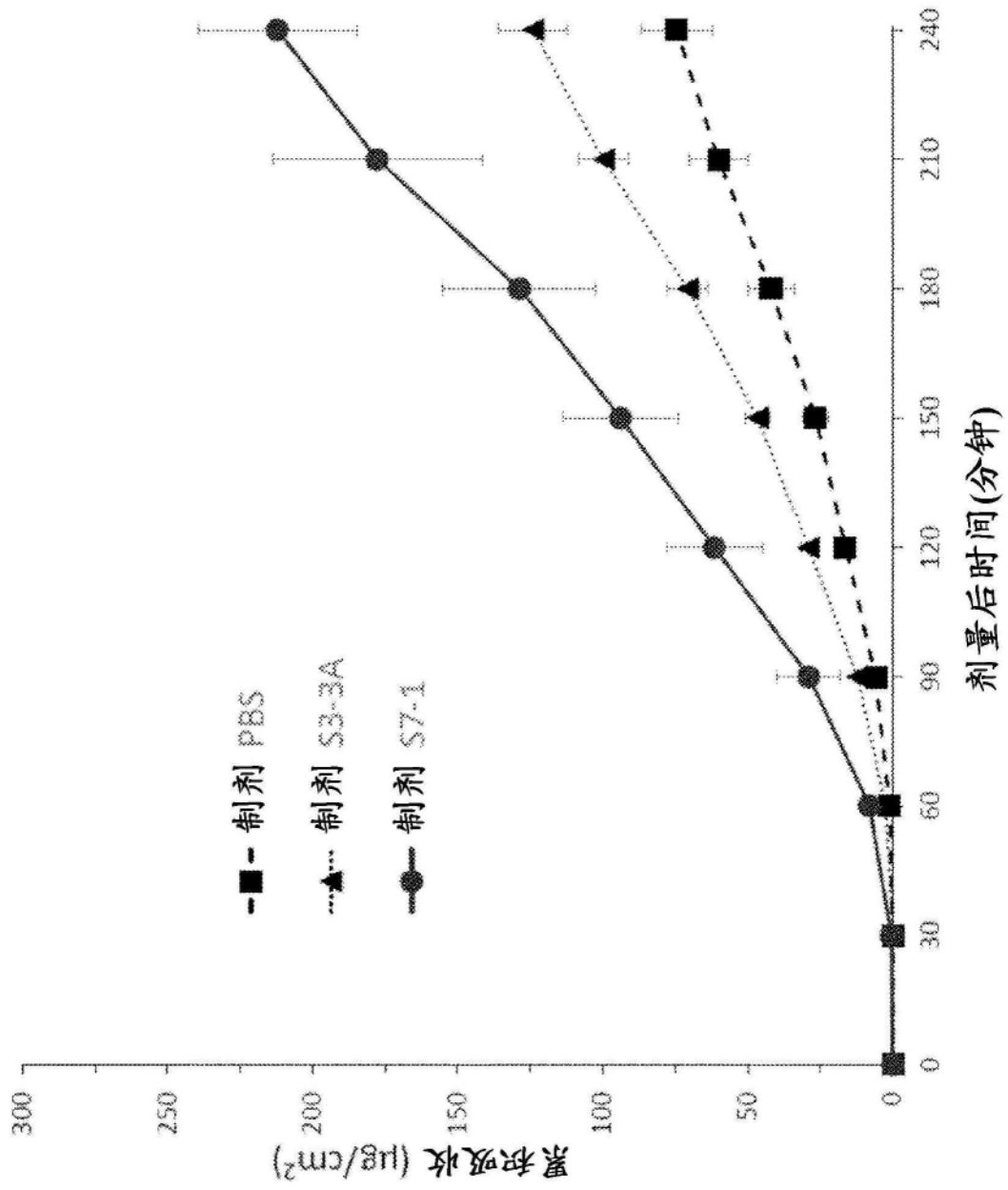


图18

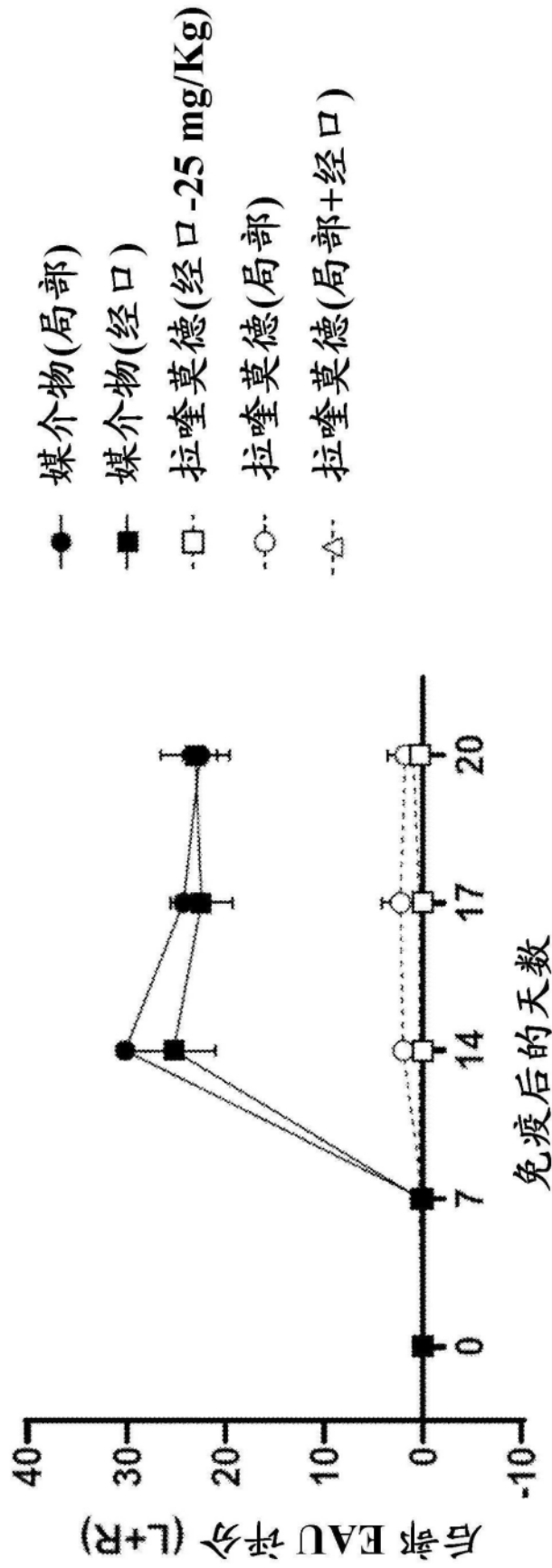


图19