

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

专利号 ZL 01811514.4

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1273110C

[22] 申请日 2001.6.22 [21] 申请号 01811514.4

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 22 [33] US [31] 60/213,420

[32] 2000. 9. 29 [33] US [31] 09/676,339

[86] 国际申请 PCT/US2001/019979 2001.6.22

[87] 国际公布 WO2001/097795 英 2001.12.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.20

[71] 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 约翰·C·赫登斯特伦

迈克尔·J·尤伊维亚克夫斯基

马克·马丁内斯

肯尼斯·R·法理斯

小肯尼斯·F·特罗法特

审查员 孟晋东

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 樊卫民 杨 青

权利要求书 4 页 说明书 46 页 附图 12 页

[54] 发明名称

治疗粘膜面的系统

[57] 摘要

一个治疗粘膜面相关疾病的系统，该系统包括免疫应答调节剂(IRM)化合物和将 IRM 化合物用于粘膜面的涂药器。所述 IRM 化合物选自咪唑并噻啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺、咪唑并 1,5-二氮杂萘胺、噻唑并噻啉胺、噻唑并噻啉胺、1,2-桥连咪唑并噻啉胺及其可药用盐。该 IRM 化合物和涂药器的系统可用来治疗如宫颈不典型增生和宫颈上皮内瘤形成等粘膜面相关疾病。

1. 用于治疗与粘膜面相关疾病的系统，其包括：

免疫应答调节剂 IRM 化合物，其选自咪唑并喹啉胺、咪唑并吡
5 啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺、1,2-桥连咪唑并喹啉胺及其可药
用盐；和

涂药器，其用于将 IRM 化合物施加到粘膜面。

2. 权利要求 1 的系统，其中 IRM 化合物是 1-(2-甲基丙基)-1H-咪
10 唑并[4,5-c]-喹啉-4-胺。

3. 权利要求 1 的系统，其中所述 IRM 化合物包含在药物制剂中，
该制剂进一步包括：

- 至少一种脂肪酸；和
- 15 - 包括丙二醇的防腐剂系统。

4. 权利要求 1 的系统，其中涂药器预装了有效治疗剂量的 IRM
化合物。

20 5. 权利要求 1 的系统，其中 IRM 化合物装在与涂药器隔离的容
器中。

6. 权利要求 1 的系统，还包括涂药器上的测量标记，以帮助使
用者确定涂药器中 IRM 化合物的量。

25 7. 权利要求 1 的系统，其中与粘膜面相关的疾病是宫颈不典型
增生。

8. 权利要求 1 的系统，其中所述粘膜面位于子宫颈。

30

9. 权利要求 8 的系统，其中所述粘膜面位于子宫颈的阴道部分。

10. 权利要求 9 的系统，其中与粘膜面相关的疾病是宫颈上皮内瘤形成。

5

11. 权利要求 1 的系统，其中涂药器包括：
具有给药远端和近端的空管；和
容纳在空管里的可滑动的活塞。

10 12. 权利要求 11 的系统，还包括构造成使活塞向远端运动的部件。

13. 权利要求 12 的系统，其中涂药器构造成当活塞位于邻近远端的部位时限制所述部件向近端缩回的运动。

15

14. 权利要求 12 的系统，其中活塞可去除地与所述部件连接。

15. 权利要求 12 的系统，其中所述部件可滑动地容纳在空管里。

20 16. 权利要求 11 的系统，其还包括限制活塞向近端缩回的制动器。

17. 权利要求 11 的系统，其中活塞包括当活塞位于距近端最远位置时从远端延伸的部分。

25

18. 权利要求 11 的系统，其中远端的外表面形成锥形。

19. 权利要求 12 的系统，其中所述部件的长度比当活塞位于距近端最远位置时近端与活塞之间的距离短。

30

20. 用于治疗与粘膜面相关疾病的系统，其包括：

免疫应答调节剂 IRM 化合物，其选自咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺、咪唑并 1,5-二氮杂萘胺、噻唑并喹啉胺、噻唑并咪唑胺、1,2-桥连咪唑并喹啉胺及其可药用盐；和
5 涂药器，其用于将 IRM 化合物施加到粘膜面。

21. 权利要求 20 的系统，其中 IRM 化合物是 1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]-喹啉-4-胺。

10 22. 权利要求 20 的系统，其中所述 IRM 化合物包含在药物制剂中，该制剂进一步包括：
- 至少一种脂肪酸；和
- 包括丙二醇的防腐剂系统。

15 23. 权利要求 20 的系统，其中涂药器预装了有效治疗剂量的 IRM 化合物。

24. 权利要求 20 的系统，其中 IRM 化合物装在与涂药器隔离的容器中。

20 25. 权利要求 20 的系统，还包括涂药器上的测量标记，以帮助使用者确定涂药器中 IRM 化合物的量。

25 26. 权利要求 20 的系统，其中与粘膜面相关的疾病是宫颈不典型增生。

27. 权利要求 20 的系统，其中所述粘膜面位于子宫颈。

30 28. 权利要求 27 的系统，其中所述粘膜面位于子宫颈的阴道部分。

29. 权利要求 28 的系统，其中与粘膜面相关的疾病是宫颈上皮内瘤形成。

5 30. 权利要求 20 的系统，其中涂药器包括：
具有给药远端和近端的空管；和
容纳在空管里的可滑动的活塞。

10 31. 权利要求 30 的系统，还包括构造成使活塞向远端运动的部
件。

32. 权利要求 31 的系统，其中涂药器构造成当活塞位于邻近远端的部位时限制所述部件向近端缩回的运动。

15 33. 权利要求 31 的系统，其中活塞可去除地与所述部件连接。

34. 权利要求 31 的系统，其中所述部件可滑动地容纳在空管中。

20 35. 权利要求 30 的系统，其还包括限制活塞向近端缩回的制动
器。

36. 权利要求 30 的系统，其中活塞包括当活塞位于距近端最远位置时从远端延伸的部分。

25 37. 权利要求 30 的系统，其中远端的外表面形成锥形。

38. 权利要求 31 的系统，其中所述部件的长度比当活塞位于距近端最远位置时近端与活塞之间的距离短。

治疗粘膜面的系统

5 本申请是共同未决的于 2000 年 9 月 29 日提出申请的 No. 09/676,339 的部分连续 (CIP)。No. 09/676,339 是 No. 09/479,578 (即现在美国专利 No. 6,245,776) 的连续, No. 09/479,578 是 2000 年 1 月 7 日提出申请的, 要求对 1999 年 1 月 8 日提出申请的 No. 60/115,253 有优先权。本申请还要求对 2000 年 6 月 22 日提出申请的 No. 60/213,420 临时申请有优先权。另外, 以上提到的每一个申请的内容作为参考而引入本文。

发明描述发明领域

15 本发明涉及用于治疗与粘膜面如子宫颈的阴道部分相关疾病的系统和方法。特别, 该系统和方法可以包括免疫应答调节剂 (IRM) 化合物, 选自咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺、咪唑并 1,5-二氮杂萘胺、噻唑并喹啉胺、噻唑并喹啉胺、1,2-桥连咪唑并喹啉胺及其可药用盐。在一项任选的实施方式中, 对于在子宫颈局部施用以治疗子宫颈疾病, 如宫颈不典型增生, 包括跟人乳头状瘤病毒 (HPV) 有关的发育异常, 本发明提供的系统和方法有独特的优势。

25 本发明也涉及药物输送装置和使用方法。本发明的一些方面涉及将药物输送到指定地方, 而其周围只有少量药物输送。在一些任选的实施方式中, 对于使药物局部输送到子宫颈, 本发明有独特的优势。

发明背景

30 许多咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺、1,2-桥连咪唑并喹啉胺、噻唑并喹啉胺、噻唑并喹啉胺、噻唑并吡啶胺、噻唑并吡啶胺、咪唑并 1,5-二氮杂萘胺和四氢咪唑并 1,5-二

氮杂萘胺化合物已经显示出有效的免疫刺激、抗病毒和抗肿瘤（包括抗恶性肿瘤）活性，也显示可以作为疫苗佐剂用于增强机体对疫苗的预防性免疫系统应答。下文中有时这些化合物共同称为本发明的“IRM”（免疫应答调节剂）化合物。IRM 化合物可能选自咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺、咪唑并 1,5-二氮杂萘胺、咪唑并喹啉胺、噻唑并喹啉胺、1,2-桥连咪唑并喹啉胺及其可药用盐。制备这些免疫应答调节剂的方法和含有它们的药用组合物在如下文献中已经公开，例如，美国专利 No.4,689,338; 5,389,640; 5,268,376; 4,929,624; 5,266,575; 5,352,784; 5,494,916; 5,482,936; 5,346,905; 5,395,937; 5,238,944; 5,525,612; 5,175,296; 5,693,811; 5,741,908; 5,939,090; 6,110,929; 4,988,815; 5,376,076; 和 PCT 公开 WO 99/29693; WO 00/76505; WO 00/76518; 和 WO 00/76519。这些专利和专利申请的每一个的全文作为参考而引入本文。

这些化合物的免疫刺激、抗病毒和抗肿瘤活性已详细地讨论过，已经确定它们用于治疗某些特殊的疾病，包括基底细胞癌、湿疹、原发性血小板增多症、乙肝、多发性硬化、瘤形成疾病、牛皮癣、风湿性关节炎、I 型单纯性疱疹、II 型单纯性疱疹和疣。咪喹莫特（Imiquimod）是这些免疫应答调节剂化合物中的一个，它已经被以局部用药制剂形式商品化，商标为 Aldara™，用于治疗与人乳头状瘤病毒相关的肛门与生殖器疣。

这些免疫应答调节剂化合物抗病毒和抗肿瘤活性的作用机理被认为很大程度上是因为增强了免疫应答，其原因是诱导了多种重要的细胞因子（干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子等）。这些化合物可以刺激某些来自单核细胞或巨噬细胞的细胞因子的快速释放，也能够刺激 B 细胞分泌抗体，这些抗体在这些免疫应答调节剂化合物的抗病毒和抗肿瘤活性中起重要作用。对这些化合物的主要免疫刺激应答之一是诱导 α -干扰素（IFN）产生， α -干扰素据信在已知急性抗病毒和抗肿瘤活性中非常重要。此外，细胞因子如肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素 1 和白细胞介素 6 的上调也有潜在的有用活性，认为这有助于这些化合物的抗病毒和抗肿瘤活性。

5 虽然知道免疫应答调节剂化合物的一些有益作用，但是通过局部使用免疫应答调节剂治疗特定部位的特殊疾病来提供这种治疗好处的能力受到阻碍，这是由于局部使用这些化合物存在一些问题，即组织刺激、制剂很快被清除、透皮性能差和不希望的全身输送。因此，需要新的方法、制剂和系统让这类化合物产生最大的疗效。

10 在组织表面局部给药能提供局部疗效而不伴随全身作用。然而，由于组织的解剖定位，定位给药经常是困难的和不可能的。在一些情况下，可选择在包括或围绕靶组织的大致解剖部位给药代替直接局部给药。但是，如果药物有刺激性，随着这个选择带来的缺点就是可能刺激围绕靶组织的组织。另外，即使药物没有刺激性，区域性给药一般需要使用更大的药物剂量或浓度以获得与直接靶组织给药相同的疗效。

15 子宫颈是一个很难施用局部药的靶组织例子。相对于立位，子宫颈一般位于阴道腔的最上部位。然而，虽然子宫颈位于阴道腔的最上部位，但是年龄、发情周期的阶段、怀孕及其他因素导致在不同女性之间和同一女性的不同年龄阶段子宫颈位置的变化。

20 某些子宫颈疾病可以有利地用局部给药的方式治疗。宫颈不典型增生就是这样一个可以局部给药治疗的例子，将药物直接输送到子宫颈表面可以有效地治疗这种疾病，一般在子宫颈表面可以发现异常细胞。不幸的是，目前可得到的用于阴道给药的涂药器还不能够将药物
25 涂抹到子宫颈表面。而且，因为宫颈不典型增生可以导致宫颈癌，所以选择达不到最佳效果的涂药器是不可接受的。

30 目前，可得到的大多数阴道涂药器一般用于阴道腔给药，而不用于子宫颈直接给药。通常，涂药器的长度和构造不能确保将药物输送到阴道腔的最高部位。将药物输送到阴道的中部或下部不能确保药物到达阴道上部的子宫颈组织。另外，除了某些体位，重力会将药物从子宫颈排出来。正常的月经和非月经的排泄和液体流动也可以将药物

从子宫颈排出来。所以，任何不能反复将适量药物输送到阴道腔最上端的涂药器要冒达不到最佳疗效的危险。

5 当用于子宫颈给药时，为克服目前阴道涂药器的不精确性而给药的体积或浓度过度可能是不可接收的，这是由于要冒对周围组织产生不良作用的危险。然而，为了避免刺激周围组织而减少给药的体积或浓度，则要冒严重的治疗无效的后果。

因此，不断地需要改进局部用药的给药系统和方法。

10

发明概述

15 本发明的一个方面包括治疗与粘膜面相关疾病的系统。该系统包括免疫应答调节剂（IRM）化合物，它选自咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺、1,2-桥连咪唑并喹啉胺及其可药用盐。该系统也包括将免疫应答调节剂化合物涂抹到粘膜面的涂药器。在该系统中，IRM 化合物装在与涂药器隔离的容器中。在该系统中还包括涂药器上的测量标记，以帮助使用者确定涂药器中 IRM 化合物的量。在上述系统中，涂药器包括具有给药远端和近端的空管和容纳在空管里的可滑动的活塞；该系统还包括构造成使活塞向远端运动的部件。在上述系统中，涂药器构造成当活塞位于邻近远端的部位时限制所述部件向近端缩回的运动，所述部件的长度比当活塞位于距近端最远位置时近端与活塞之间的距离短。在具有上述涂药器的系统中，活塞包括当活塞位于距近端最远位置时从远端延伸的部分。

20

25 本发明另一个方面包括一个包括免疫应答调节剂（IRM）化合物的系统。该免疫应答调节剂化合物选自咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺、咪唑并 1,5-二氮杂萘胺、噻唑并喹啉胺、噻唑并喹啉胺、1,2-桥连咪唑并喹啉胺及其可药用盐。该系统也包括一个将免疫应答调节剂化合物涂抹到粘膜面的涂药器。

30

例如，免疫应答调节剂化合物可能是，1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]-喹啉-4-胺，或 4-氨基- α,α -二甲基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑并

[4,5-c]喹啉-1-乙醇，或 2-丙基[1,3]噻唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。

5 所述系统可以用于治疗与子宫颈粘膜面相关的疾病，任选地用于子宫颈的阴道部分。与粘膜面相关的典型疾病包括宫颈不典型增生和宫颈上皮内瘤形成。

在示范性的实施方式中，涂药器可包括一个空管和一个容纳在空管里的可滑动的活塞。

10 本发明的又一个方面包括治疗与粘膜面相关疾病的方法。该方法包括提供免疫应答调节剂（IRM），该免疫调节剂选自咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺、咪唑并 1,5-二氮杂萘胺、噻唑并喹啉胺、噻唑并喹啉胺、1,2-桥连咪唑并喹啉胺及其可药用盐。该方法也包括提供一个将免疫调节剂化合物涂抹到粘膜面的涂
15 药器。除此之外，该方法还包括用涂药器将免疫调节剂化合物涂抹到粘膜面。

该方法可包括，将涂药器插入阴道，然后将涂药器的远端靠近子宫颈的阴道部位，再将免疫调节剂化合物施加到子宫颈的阴道部位。

20 在此公开的至少一些实施方式提供了适合对靶组织局部给药的给药系统和方法。该系统和方法对药物制剂的阴道内输送是很有利的。例如，一些实施方式提供了将药物有效地局部应用于子宫颈来治疗和预防如宫颈不典型增生等疾病。

25 其它方面将在下面的说明中部分给出，并且部分从该说明中可以清楚或者通过本发明的实施可以获知。应当理解，在整个说明书中有几个地方，通过举例提供了教导。在每一情况下，所述列举只是一个代表性举例；并不意味着该列举是排他性的。

30

应当理解，前面的一般性说明和下面的详细说明都只是例示性和解释性的，而不是限制性的。

引入本文的附图构成本说明书的组成部分，说明了本发明的几个实施方式，与说明一起解释本发明的原理。

附图简述

图 1A，是一治疗系统的顶视图，其中该治疗系统包括涂药器和装有包在一起的免疫应答调节剂化合物的容器；

图 1B，是一治疗系统的顶视图，其中该治疗系统包括数个预先装好免疫调节剂化合物的套管；

图 2，是阴道涂药器部件的分解透视图；

图 3，是一例示性阴道涂药器的近端点图；

图 4，是一例示性阴道涂药器通过线 4-4 截取的纵向剖视图，其中推进部件收回在近端；

图 5，是一例示性阴道涂药器的纵向剖视图，其中推进部件前进至远端；

图 6，是图 5 所示阴道涂药器近端的特写图；

图 7，是图 5 所示阴道涂药器远端的特写图；

图 8，是根据本发明选择替代实施方案的阴道涂药器部件的分解透视图；

图 9，是图 8 中阴道涂药器的纵向剖视图，其中推进部件收回在近端；

图 10，是图 8 中阴道涂药器的纵向剖视图，其中推进部件前进至远端；

图 11，是图 10 所示阴道涂药器远端的特写图；

图 12，是图 10 所示阴道涂药器近端的特写图；

图 13，是阴道涂药器一种替代性近端的透视图；

图 14，是阴道涂药器另一种替代性近端的透视图；

图 15，是一例示性预先装有药物的阴道涂药器的纵向剖视图；

图 16, 是各含 5%咪喹莫特的 3 种药物制剂的咪喹莫特无毛小鼠透皮转运比较图;

图 17, 是含有不同浓度的咪喹莫特和异硬脂酸的 4 种药物制剂的咪喹莫特无毛小鼠透皮转运比较图;

5 图 18, 是大鼠阴道单剂量给予制剂 A 或者制剂 B 后, 大鼠的咪喹莫特平均血清浓度比较图; 和

图 19A 和图 19B, 是大鼠阴道给予制剂 A 或者制剂 B 后, 大鼠的咪喹莫特药代动力学条形比较图。

10 实施方式说明

下面详细说明本发明的一些示范性的实施方式, 其中一些例子在附图中阐明。在任何可能的情况下, 在所有附图中所使用的相同参考标记指的是相同或者相似的部分。

15 本发明可能部分地涉及涂药器和如何将药物输送到指定部位的方法。在一些可选的实施方式中, 分配器特别适合阴道给药。在可选的实施方式中, 公开的分配器可以用于在阴道指定部位如子宫颈局部给药, 来治疗包括如宫颈不典型增生等疾病。通常, 用涂药器按必要的频率和剂量输送药物以获得所希望的治疗效果。

20 在整个说明书中, 所列举的例子可以起指导作用。在每一个实例中, 被列举的名单只是一个代表, 然而, 这不是说该名单是排他性的。

25 这里采用的术语“药物”包括任何用于诊断、处理、治疗、改善、预防或者其他控制病人疾病的试剂或者试剂组合。术语“疾病”指的是任何感染性的、非感染性的、病理的、生理的、生化的、或者其他根据本发明可以治疗的病人机体状况。

30 在整个说明书中, 除非另有声明, 术语“近端”和“远端”是相对的。“近端”这个词是指距离使用者最近的位置(例如, 使用者用

来操作涂药器的手)，而“远端”这个词是指距离使用者最远的位置。所以，在示范性的实施方式中，涂药器的近端是距离使用者最近的位置或者是使用者手抓住的部位，而远端是距离给药组织部位最近的位置。

5

这里使用的“粘膜相关疾病”是指，发炎、感染、瘤形成或者其他涉及粘膜面或与粘膜面接近的程度足以使之受局部用于粘膜面的治疗剂或者预防剂影响的疾病。

10

除非另有声明，这里所有的术语“治疗”一般是表示因为任何原因将药物应用于病人，而不是区别预防的、治疗的、诊断的、缓解的或者其他的过程。“有效治疗剂量”这个词是指达到所需治疗效果的给药量，如达到诱导细胞因子、抗病毒或抗肿瘤活性。“有效治疗剂量”包括在一段时间内的治疗中获得良好治疗效果的单剂量。

15

20

在一些任选实施方式中，本发明的装置和方法在通过阴道将药物输送到子宫颈来治疗（也就是，预防、诊断、改善等）子宫颈疾病方面是很有利的。在某些任选实施方式中，本发明的涂药器可以特别有利地将免疫应答调节剂（IRM）输送到子宫颈以治疗子宫颈疾病。适合本发明的免疫应答调节剂的例子包括如下文献中公开的免疫应答调节剂，如，美国专利 No.4,689,338; 5,389,640; 5,268,376; 4,929,624; 5,266,575; 5,352,784; 5,494,916; 5,482,936; 5,346,905; 5,395,937; 5,238,944; 5,525,612; 5,175,296; 5,693,811; 5,741,908; 5,939,090; 6,110,929; 4,988,815; 5,376,076; 和 PCT 公开 WO 99/29693; WO 00/76505; WO 00/76518; 和 WO 00/76519。这些专利和专利申请每一个的全文作为参考而引入本文。一些适合本发明的任选的免疫应答调节剂包括 1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]-喹啉-4-胺（咪喹莫特）以及如在共同未决的序号为 No. 09/479,578 的美国专利申请和 PCT 公开 WO 00/06577 中公开的那些化合物和制剂。这些专利和专利申请的每一个的全文作为参考而引入本文。

30

通常，公开的分配器（这里也称涂药器）的“使用者”包括给病人用药的提供健康护理的人或者给自己用药的病人本人。

5 在一些任选的实施方式中，分配器能够提供精确的预定给药剂量于选定的部位，而减少无意给药到周围组织的可能性。一般说来，预定剂量是单次给药的有效剂量。在选定部位精确地给药有利于减少获得治疗效果的必要剂量，而且有利于将对邻近选定用药部位的组织刺激作用的可能性减到最小。

10

在阴道内用药的情况下，分配器可以减少药物引起的不良副作用。例如，当想要把药物只输送到子宫颈，如治疗子宫颈疾病，将药物输送至除了在阴道腔上部外的部位，可能不必要地使阴道腔的下部和其他的周围组织接触到药物。这不仅使非靶组织接触到药物，而且使非靶组织受到药物或药物制剂中所述试剂或其他成分引起的潜在组织刺激作用。

15

20

阴道内给药分配器可以选择性地精确输送一定体积的药物（或其制剂），该体积比其他阴道用药的一般给药体积小。在一些任选的实施方式中，阴道内给药分配器可以提供大约.01-10ml 范围内的给药体积，在其他的任选的实施方式中大约是 0.5-4ml，一般是大约 1.0ml。

25

可以预先在分配器里装入有效治疗剂量的特殊药物，也可以在使用者给药的时候装入药物。在后面的这种情况，分配器要构造成可以从药源（例如，铝管、塑料管等）得到药物，所述药源可安装到分配器上用于装药。一些任选的分配器一般可以提供固定的最大给药量。替代性地或附加性地，分配器上可有递增的比分配器最大体积小的装药剂量标度。

30

在任选的实施方式中，分配器中预先装好了药物可以避免装药剂

量不准确的可能性。在一项任选的实施方式中，分配器中可预先装好包含单次给药量的免疫应答调节剂（IRM）化合物的制剂。无论分配器里预先装药还是不装药，分配器都可包裹在外包装如箔包装内，该外包装可以保持分配器处于无菌状态，还可以防潮。

5

通过已知的方法可以制作分配器，如注模方式，这种方法是用聚合材料如高密度聚乙烯、低密度聚乙烯、线型低密度聚乙烯或者聚丙烯制作塑料涂药器。

10

图 1A 表示一治疗系统 400，包括涂药器 10 和装制剂的容器 401，它们一块装在包装 402 中。通过将涂药器 10 设置成与容器 401 彼此液体相通，可以将其设计成用装在容器 401 中的制剂填充。

15

图 1B 表示一治疗系统 400，其中制剂已经预先装入了套管 401a-401d，可以一次一个套管装入分配器 10。

20

图 2 和图 4，为本发明的阴道涂药器 10 的选择性实施方式示意图。如图所示，涂药器 10 包括远端 1，近端 2，和通过其间的纵轴 X-X。图 2 是涂药器 10 部件的分解透视图，包括带有药物释放端 4 的细长管 3 及操作端 5 和通过其间的管腔 6。操作端 5 包括控制柄 7，如相对的翼板 8a 和 8b，当使用涂药器 10 的时候，可用于握持涂药器 10。在一些实施方式中，细长管 3 的长度尺寸大约为 6cm 至 24cm，典型为大约 10cm 至 18cm。

25

推进部件 11 可以滑动地容纳在细长管 3 的官腔 6 里，它包括推进端 12 和驱动端 13。推进端 12 包括托板 14，可放置使用者的拇指或其他手指，以在官腔 6 里向远端推动推进部件 11。活塞 15 可安装在推进部件 11 的驱动端 13 上，它可以有一个与末端 17 相对的远端尖部 16。端帽 18 用公知结构如螺丝或摩擦配合可去除地装在涂药器 10 的远端 4。

30

图 3，是涂药器 10 的远端视图。图 4，是涂药器 10 通过图 3 中的线 4-4 的纵向剖视图。在图 4 中，活塞 15 安装在推进部件 11 的驱动端 13 上，处于第一位置，使涂药器腔 20 装有或容纳预定剂量的药物。

在一些任选的实施方式中，涂药器腔 20 可以提供大约 5ml 至 0.1ml 的药物剂量，典型为约 2ml 至 0.5ml，优选为大约 1.0ml。在优选的实施方式中，推进部件 11 的驱动端 13 可以可去除地嵌套入活塞 15 的孔 19 中。所以，在该优选实施方式中，如果向近端缩回推进部件 11，那么推进部件 11 的驱动端 13 可以从孔 19 中自由拉出，而活塞 15 不会随着推进部件 11 向近端缩回。这种优选结构可以阻止在涂药器腔 20 喷出药物后重新将药物吸入，当向近端缩回推进部件 11 时，它也可以阻止管 3 的释放端 4 将组织吸入。

另外，在一些优选实施方式中，管腔 6 可以包括制动器 40，比如突起 41，可以突入管腔 6 阻止活塞 15 向近端缩回。无论是涂药器 10 预先装好了药，还是由使用者在使用的时候装药，制动器 40 的位置可以使涂药器腔 20 具有固定的最大体积以容纳预定量的药物。如果使用者在使用前将药物装入涂药器 10，这个制动器可以很方便地阻止使用者使用超过确定剂量的药物。

端帽 18 装在涂药器 10 的释放端 4。端帽 18 可以是与涂药器释放端 4 的外层 35 摩擦配合。替代地，或附加地，端帽 18 可包括柄 18a，柄 18a 与管腔 6 的远端 1 的摩擦配合。管腔 6 的远端 1 可以替代地带有阴螺纹（未显示），阴螺纹能够拧到阳螺纹（未显示）上，该阳螺纹可以存在于柄 18a 的外表面上。端帽 18 也可以有翼片 18b，当端帽 18 从管 3 去除时，可以更容易地抓住端帽 18。

端帽 18 可以任选具有一些纹理，如压花、脊等，以方便去除。

一些记号，如凸起的箭头，可以任选地附加在端帽 18 上，以显示去除时拧下螺丝的方向，这样便于使用该涂药器。

在图 5 中，推进部件 11 已经向远端推到了将药物从涂药器腔 20 喷出的位置。在图示的任选实施方式中，当推进部件 11 推向远端时，活塞 15 的远端尖部 16 伸到了细长管 3 的远端 4 外面。另外，远端尖部 16 可以做成凸出状或者向外的半球状，进一步确保将药物从涂药器腔 20 完全喷出。

图 6，为涂药器 10 近端 2 任选实施方式的特写图。在图示的实施方式中，推进部件 11 的托板 14 在与推进部件 11 的推进端 12 连接的位置形成一个台肩 25。当推进部件 11 在管腔 6 内向远端推进的时候，台肩 25 通过抵压在细长管 3 的操作端 5 上可确保停止，这可以指示药物从涂药器腔 20 完全喷出。

图 7，为涂药器 10 远端 1 任选实施方式的特写图。如图所示，管腔 6 的涂药器腔 20 的远端有会聚锥形 30。活塞 15 的外表面 31 也可以具有伸到远端尖部 16 的会聚锥形 32。当向远端推进推进部件 11 的时候，对应的会聚锥形 30 和 32 可以使涂药器腔 20 内的药物很方便地完全喷出。活塞 15 也可以有密封圈 33，如圆周法兰 34，可以紧贴着管腔 6，以确保当活塞 15 推向远端时，大部分药物，最好是全部药物从管腔 6 喷出来。所以，管腔 6 至少有 2 个不同的直径，管腔直径 L_D 和释药端直径 D_D 。典型的管腔直径 L_D 大约是 5 至 15mm，而典型的释药端直径 D_D 大约是 2 至 10mm。在一个涂药器 10 的例子中，其最大管腔体积为大约 1ml，细长管 3 的长度可以是大约 12-20cm， L_D 可以是大约 10mm， D_D 可以是大约 6mm。

细长管 3 远端 1 的外表面 35 也可有会聚锥形 36，用于使涂药器 10 的远端 1 方便地插入阴道。从涂药器腔 20 喷出药物后，会聚锥形 36 还可以确保喷出的所有药物留在释药位置。例如，当将药物输送到

子宫颈时，包围远端 1 的阴道壁紧紧地包住远端 1，与方形端（也就是，直柱形）或带圆角的方形端相比，尖部上留下的任何药物都可被它擦掉。

5 使用时，使用者可以将拇指和中指放在靠近控制柄 7 的翼板 8a 和 8b 上，以抓住涂药器 10 的选定部位；同时使用者的食指放在托板 14 上，并向远端推进推进部件 11，使得活塞 15 的远端尖部 16 将药物从涂药器腔 20 喷出，并将药物输送到阴道的某个部位，如子宫颈的粘膜面。

10

图 8，是另一个任选实施方式的阴道涂药器 100 的部件的分解透视图。如图所示，涂药器 100 包括近端 101、远端 102 和穿过其间的纵轴 X-X。细长管 103 可以有释药端 104、操作端 105 和穿过其间的管腔 106。端帽 108 能滑动或者拧到阴道涂药器 100 的远端 102 上，
15 这跟前面所描述的阴道涂药器 10 的端帽 18 一样。

15

细长管 103 的操作端 105 包括带有边 118 的控制柄 107，以便使用时抓住阴道涂药器 100。在图示的任选实施方式中，边 118 可以连续地延伸到操作端 105 的周围。然而，应当理解，边 118 不必是连续的，
20 在其他的实施方式中，边 118 可以省略。

20

推进部件 111 能滑动地容纳在管腔 106 里，可以包括推进端 113 和驱动端 114 以及在其间延伸的轴杆 115。推进端 113 包括托板 116，可放置使用者的拇指或其他手指，以在使用时向远端推动推进部件 111。托板 116 可有凹表面 117 以更适合使用者的手指或者拇指端部。
25 活塞 120 可固定在推进部件 111 的驱动端 114 上，或者驱动端 114 能够可去除地插入末端 122 处的孔 122a 中。活塞 120 有远端尖部 121。在一些实施方式中，远端尖部 121 可以向远端凸出或者向外成圆顶状，以进一步确保将药物完全喷出。

25

30

图 9，是阴道涂药器 100 纵向剖视图，显示当推进部件 111 在细长管 103 的管腔 106 里向近端缩回的时候，涂药器腔 130 含有或者容纳预定剂量药物。图 10 表示，当推进部件 111 向远端推进时，活塞 120 的远端尖部 121 可以伸到细长管 103 的远端 102 的外面。

5

图 11，是阴道涂药器 100 的远端 102 的特写图，它显示涂药器腔 130 在管腔 106 的远端 102 有会聚锥形 131。任选的涂药器腔 130 的会聚锥形 131 可制作成与活塞 120 远端部分的对应会聚锥形 132 相配合。会聚表面 131 和 132 可以使涂药器腔 130 内的药物很方便地完全喷出。

10

活塞 120 还可以有密封圈 133，如圆周法兰 134，可以紧贴着管腔 106，以确保当活塞 120 推向远端时，将药物从管腔 6 全部喷出来。细长管 103 的远端 102 的外表面 135 可以形成会聚锥形 136，原因同上面讨论的一样。

15

与阴道涂药器 10 一样，在一些任选的实施方式中，管腔 106 可以有一个制动器 140，比如突起 141，它可以突入管腔 106 以阻止活塞 120 向近端缩回。无论是涂药器 100 预先装好了药，还是由使用者在使用的時候装药，制动器 140 的位置可以使涂药器腔 130 具有固定的最大体积以容纳预定量的药物。

20

图 12，是图 10 所示阴道涂药器 100 的近端 101 的一优选实施方式的特写图，显示当推进部件 111 完全推至远端的时候，推进端 113 的托板 116 会凹近细长管 103 的操作端 105 里。在药物已经被喷出后但无意中使推进部件 111 向近端缩回的情况下，该特征可以减少在给药后将一些或全部从涂药器腔 130 里喷出的药物吸回到涂药器腔 130 的可能性。

25

同样地，在一些优选实施方式中，细长管 103 的操作端 105 和推

30

进部件 111 的推进端 113 可制作成在完全喷出药物后向使用者提供声音或/和触觉反馈。根据该优选实施方式，管腔 106 的操作端 105 有突出面 145，比如脊 146，当推进部件 111 完全推到远端的时候，位于接近托板 116 的位置。可以这样确定托板 116 的尺寸，即当托板 116 越过脊 146 推向远端时，能听到咔嚓一声；越过脊 146 的动作所产生的声音告诉使用者药物已经完全喷出了。脊 146 也可用于“锁定”推进至远端部分的推进部件 111，从而可以阻止推进部件 111 向近端缩回。

应该理解，除了管腔直径 L_D 和释药端直径 D_D 外，管腔 106 在操作端 105 还是有直径 P_O 。所以管腔 106 可具有在直径 P_O 和 L_D 之间延伸的锥形 150。在最大管腔体积为大约 1ml 的涂药器 100 的一示例中，细长管 103 的长度大约是 15-17cm， L_D 大约是 11-15mm， D_D 大约是 7-12mm。

在另一项任选的实施方式中，所示具有从近端延伸到远端的平行边（见例如，图 9）的细长管 103 区域也可以具有从近端到远端延伸的会聚锥形。这有利于从细长管近端而不是远端将药物装入涂药器。也就是说，若没有所述的锥形，当装药后试图沿非锥形的管腔将活塞推向远端时，装药会被停滞在活塞的密封垫和管腔壁之间的空气阻碍。通过如描述的那样将细长管腔做成锥形，在活塞和管腔壁之间会形成一个间隙，当活塞推向远端的时候让空气泄出。这样的锥形可以是沿着细长管的长度逐渐地形成，或者是在靠近细长管远端放置活塞以设置预定体积的位置突然形成。

图 13，显示适合本发明中阴道涂药器 10、100 的细长管操作端的另一任选实施方式。根据本实施方式，细长管 200 的操作端 201 可含有用于提供细长管 200 围绕纵轴 X-X 取向的指示器 203 的结构。所以，在图 13 的实施方式中，相对的边 204 和边 205 是线形的，使得操作端为椭圆形剖面结构。在该实施方式中，缘 206 可以围绕操作端

201 的圆周延伸。然而，应当理解，这个缘可以完全没有或者围绕圆周是不连续的。

图 14，显示了适用于本发明阴道涂药器的细长管 300 操作端的另一优选实施方式。在该实施方式中，细长管 300 的操作端 301 也可含有用于提供细长管 300 围绕纵轴 X-X 取向的指示器 303 的结构。操作端 301 可具有棱 304a-304d。操作端 301 处的棱 304a-304d 之间的壁 305a-305d 形成一个从操作端直径 P_o 到管腔直径 L_o 之间变化的会聚锥形。在图示的实施方式中，壁 305a-305d 每个的近端面可以具有一个凹腔 306a-306d，分别向远端延伸到壁 305a-305d 的表面中。另外，推进部件（在这里看不到）的托板 350 可具有远端凹表面 351 和四个棱 352a-352d，这四个棱与壁 305a-305d 的棱 304a-304d 相配合。边或者凸缘（该实施方式没有显示）可能会、也可能不会，如对阴道涂药器 10 和 110 的描述那样，出现在操作端 301 的近端边缘周围。

15

该阴道涂药器可以提供精确的、比其它通常阴道用药量少的给药剂量。许多阴道涂药器设计成给大约 5ml 的药物，一般它们不能局部给药但是可以将药物总体给到阴道。

20

在任选的实施方式中，比如图 15 所示，预先装好药物 P 的涂药器 10 能消除涂药器错误装药的可能性。然而，如果在使用的時候给涂药器装药，如涂药器上的制动器等结构可以设定最大体积，以帮助消除超过预定剂量的可能性。

25

以上提到的任何涂药器有足够的长度使涂药器的远端能处于或者非常接近于子宫颈，当涂药器的一部分通过阴道的时候，涂药器的近端处于阴道外面。涂药器的长度可做成确保将免疫应答调节剂给到阴道腔的最上端同时涂药器的近端仍然在阴道外面。例如，涂药器的长度可以足够适应女性阴道的解剖结构变化，因此不会影响阴道长的女性的治疗。

30

在使用的時候，在拇指和中指之間抓住陰道塗藥器的近端，用食指按下（也就是說，向遠端推進）推進部件的托板將藥物噴出。

5 在任選的實施方式中，預先在細長管的腔室里放置好推進部件以備使用。如果塗藥器在使用前裝藥，則細長管的遠端可具有與裝藥容器（如鋁管）的陽螺紋相配合的陰螺紋，從而在藥物從裝藥容器轉移到塗藥器腔室時可以提供螺紋密封。

10 塗藥器可以封裝在保持無菌和防潮的外包裝袋中。可以用任何適合保護藥物的材料，如箔或者複合層壓箔（例如，金屬和塑料層），來制作外包裝袋。在一些實施方式中，外包裝袋能保護藥物避免水分散失或防止藥物氧化。

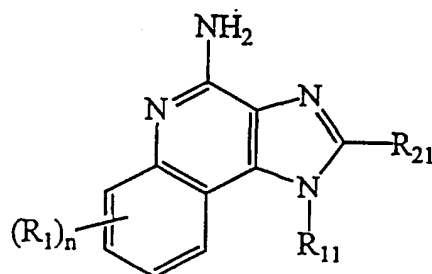
15 塗藥器可以是涉及附加部件或組件的系統或方法中所用組件的一部分。在一項任選的實施方式中，系統和方法包括用來治療或預防與粘膜面相關疾病的免疫应答調節劑（IRM）化合物。例如，含有免疫应答調節劑化合物的制劑能施用于子宮頸的粘膜面來治療子宮頸疾病，包括宮頸不典型增生，如宮頸上皮內瘤形成。

20 在一些任選的實施方式中，某些制劑可以用于將免疫应答調節劑應用到粘膜面。在一些任選的實施方式中，制劑能增強免疫反應調節劑的治療效果，因為它增加粘膜通透性或者使免疫应答調節劑與粘膜面接觸的持續時間延長。藥物制劑可含有防腐劑系統，使藥物適合裝
25 在多重使用的容器中。

免疫应答調節劑化合物

 如上面所提到的，本發明的許多咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、
6,7-稠合環烷基咪唑并吡啶胺、1,2-橋連咪唑并喹啉胺、噻唑并喹啉胺、
30 噁唑并喹啉胺、噻唑并吡啶胺、噁唑并吡啶胺、咪唑并 1,5-二氮雜萘

胺、四氢咪唑并 1,5-二氮杂萘胺类免疫应答调节剂化合物已经显示出有效的免疫调节活性。本发明的一些任选的免疫应答调节剂包括 1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，如以下式 I - V 中的一个定义：



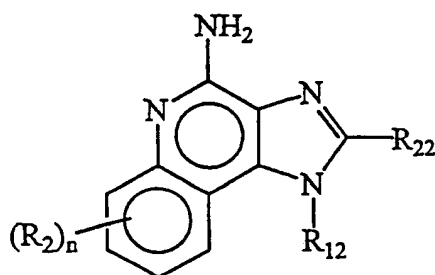
I

其中

R₁₁ 选自含 1 至 10 个碳原子的烷基，含 1 至 6 个碳原子的羟烷基，酰氧烷基（其中酰氧基部分是含 2 至 4 个碳原子的烷酰氧基或苯甲酰氧基，烷基部分含有 1 至 6 个碳原子），苯甲基、（苯基）乙基和苯基，上述的苯甲基、（苯基）乙基和苯基的取代是由 1 或 2 个部分在苯环上的任意取代，该部分独立地选自含 1 至 4 个碳原子的烷基，含 1 至 4 个碳原子的烷氧基和卤素。条件是，如果上述苯环被上述的 2 个部分取代，那么上述的部分一共含有碳原子的数目不超过 6。

R₂₁ 选自氢，含 1 至 8 个碳原子的烷基，苯甲基，（苯基）乙基和苯基，所述苯甲基、（苯基）乙基或苯基取代基任选被 1 或 2 个部分在苯环上取代，所述部分独立地选自含 1 至 4 个碳原子的烷基、含 1 至 4 个碳原子的烷氧基和卤素，条件是，如果苯环被上述的 2 个部分取代，那么上述的部分一共含有碳原子的数目不超过 6；和

每个 R₁ 独立地选自含 1 至 4 个碳原子的烷氧基，卤素和含 1 至 4 个碳原子的烷基，n 是从 0 到 2 的整数，条件是，如果 n 是 2，那么上述的 R₁ 基团一共含有碳原子的数目不超过 6；



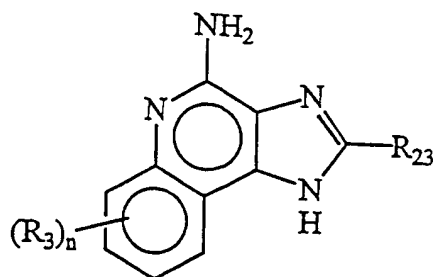
II

其中

R_{12} 选自含 2 至 10 个碳原子的直链或支链烷基和取代的含 2 至 10 个碳原子的直链或支链烷基，其中取代基选自含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基和含 3 至 6 个碳原子的环烷基；和被含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基取代的含 3 至 6 个碳原子的环烷基；和

R_{22} 选自氢，含 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基，苯甲基，（苯基）乙基和苯基，所述苯甲基、（苯基）乙基或苯基取代基任选被 1 或 2 个部分在苯环上取代，所述部分独立地选自含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基、含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基和卤素，条件是，如果苯环被这样的 2 个部分取代，那么上述的部分一共含有碳原子的数目不超过 6；和

每个 R_2 独立地选自含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基，卤素和含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基， n 是从 0 到 2 的整数，条件是，如果 n 是 2，那么上述的 R_2 基团一共含有碳原子的数目不超过 6；

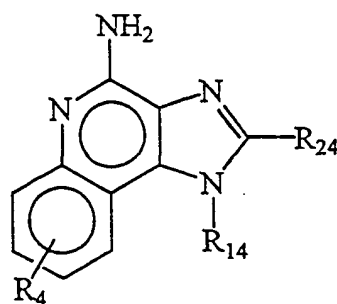


III

其中

R_{23} 选自氢, 含 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基, 苯甲基, (苯基) 乙基和苯基, 所述苯甲基、(苯基) 乙基或苯基取代基任选被 1 或 2 个部分在苯环上取代, 所述部分独立地选自含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基, 含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基和卤素, 条件是, 如果苯环被这样的 2 个部分取代, 那么上述的部分一共含有碳原子的数目不超过 6; 和

每个 R_3 独立地选自含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基, 卤素和含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基, n 是从 0 到 2 的整数, 条件是, 如果 n 是 2, 那么上述的 R_3 基团一共含有碳原子的数目不超过 6;



IV

其中

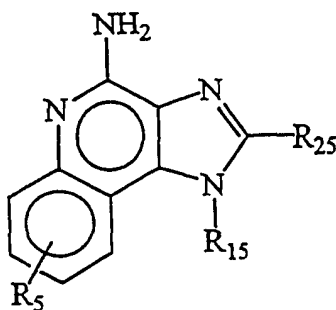
R_{14} 是 $-CHR_xR_y$, 其中 R_y 是氢或碳-碳键, 条件是, 如果 R_y 是氢, 那么 R_x 是含 1 至 4 个碳原子的烷氧基, 含 1 至 4 个碳原子的羟烷基, 含 2 至 10 个碳原子的 1-炔基, 四氢吡喃基, 烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子且烷基部分有 1 至 4 个碳原子的烷氧基烷基, 2-, 3-, 或 4-吡啶基, 进一步的条件是, 如果 R_y 是碳-碳键, 那么 R_y 和 R_x 一起形成由 1 或 2 个取代基任选取代的四氢呋喃基, 所述取代基独立地选自羟基和含 1 至 4 个碳原子的羟烷基;

R_{24} 选自氢, 含 1 至 4 个碳原子的烷基, 苯基, 和取代苯甲基, 所述取代苯甲基中的取代基选自含 1 至 4 个碳原子的烷基, 含 1 至 4 个碳原子的烷氧基和卤素; 和

R_4 选自氢, 含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基, 卤素和含 1

至 4 个碳原子的直链或支链烷基；

5



V

10

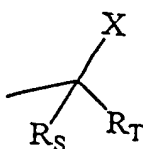
其中

15

R_{15} 选自：氢；含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基和取代的含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基，其中取代基选自含 3 至 6 个碳原子的环烷基和被含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基取代的含 3 至 6 个碳原子的环烷基；含 2 至 10 个碳原子的直链或支链链烯基和取代的含 2 至 10 个碳原子的直链或支链链烯基，其中取代基选自含 3 至 6 个碳原子的环烷基和被含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基取代的含 3 至 6 个碳原子的环烷基；含 1 至 6 个碳原子的羟烷基；烷氧基烷基，其中烷氧基部分含 1 至 4 个碳原子，烷基部分含 1 至 6 个碳原子；酰氧基烷基，其中酰氧基部分是含 2 至 4 个碳原子的烷酰氧基或苯甲酰氧基，烷基部分有 1 至 6 个碳原子；苯甲基；（苯基）乙基；和苯基；上述的苯甲基、（苯基）乙基或苯基取代基任选被 1 或 2 个部分在苯环上取代，所述部分独立地选自含 1 至 4 个碳原子的烷基，含 1 至 4 个碳原子的烷氧基和卤素，条件是，如果上述苯环被上述的 2 个部分取代，那么上述的部分一共含有碳原子的数目不超过 6；

25

R_{25} 是



30

其中

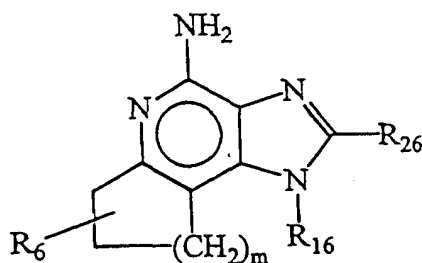
R_S 和 R_T 独立地选自氢, 含 1 至 4 个碳原子的烷基, 苯基, 和取代苯基, 其中取代基选自含 1 至 4 个碳原子的烷基、含 1 至 4 个碳原子的烷氧基和卤素;

X 选自含 1 至 4 个碳原子的烷氧基, 烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子且烷基部分有 1 至 4 个碳原子的烷氧基烷基, 含 1 至 4 个碳原子的羟烷基, 含 1 至 4 个碳原子的卤代烷基, 烷基部分有 1 至 4 个碳原子的烷基酰氨基, 氨基, 取代基为含 1 至 4 个碳原子的烷基或羟烷基的取代氨基, 叠氮基, 氯, 羟基, 1-吗啉代, 1-吡咯烷基 (pyrrolidino), 含 1 至 4 个碳原子的烷硫基; 和

R_5 选自氢, 含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基, 卤素, 和含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基;

或上述的任何化合物的可药用盐。

优选的 6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺类免疫应答调节剂化合物可以用下面的式 VI 表示:



VI

其中 m 是 1, 2, 或 3;

R_{16} 是选自氢; 含 3, 4, 或 5 个碳原子的环烷基; 含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基和取代的含 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基, 其中取代基选自含 3 至 6 个碳原子的环烷基和被含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基取代的含 3 至 6 个碳原子的环烷基; 含 1 至 10 个碳原子和 1 个或者更多个氟或氯原子的氟-或氯代烷基; 含 2 至 10 个碳原子的直链或支链链烯基和取代的含 2 至 10 个碳原子的直链或支链链烯基, 其中取代基选自含 3 至 6 个碳原子的环烷基和被含 1 至

4 个碳原子的直链或支链烷基取代的含 3 至 6 个碳原子的环烷基；含 1 至 6 个碳原子的羟烷基；烷氧基烷基，其中烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子和烷基部分有 1 至 6 个碳原子；酰氧基烷基，其中酰氧基部分是含 2 至 4 个碳原子的烷酰氧基或苯甲酰氧基，烷基部分有 1 至 6 个碳原子，条件是，任何所述烷基、取代烷基、链烯基、取代链烯基、羟烷基、烷氧基烷基或酰氧基烷基都不具有与氮原子直接相连的全碳代碳原子）；苯甲基；（苯基）乙基；和苯基；所述的苯甲基、（苯基）乙基或苯基取代基任选被 1 或 2 个部分在苯环上取代，所述部分独立地选自含 1 至 4 个碳原子的烷基，含 1 至 4 个碳原子的烷氧基，和卤素，条件是，如果上述苯环被上述的 2 个部分取代，那么上述的部分一共含有碳原子的数目不超过 6；

和-CHR_xR_y

其中

R_y 是氢或碳-碳键，条件是，如果 R_y 是氢，那么 R_x 是含 1 至 4 个碳原子的烷氧基，含 1 至 4 个碳原子的羟烷氧基，含 2 至 10 个碳原子的 1-炔基，四氢吡喃基，烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子和烷基部分有 1 至 4 个碳原子的烷氧基烷基，2-, 3-, 或 4-吡啶基，进一步的条件是，如果 R_y 是碳-碳键，那么 R_y 和 R_x 一起形成由 1 或多个取代基任选取代的四氢呋喃基，所述取代基独立地选自羟基和含 1 至 4 个碳原子的羟烷基，

R₂₆ 选自氢，含 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基，含 1 至 6 个碳原子的直链或支链羟烷基，吗啉代烷基，苯甲基，（苯基）乙基，和苯基，所述的苯甲基、（苯基）乙基或苯基取代基任选被选自甲基、甲氧基和卤素的部分在苯环上取代；和

-C(R_s)(R_t)(X)，其中 R_s 和 R_t 独立地选自氢，含 1 至 4 个碳原子的烷基，苯基，和取代苯基，在取代苯基中取代基选自含 1 至 4 个碳原子的烷基，含 1 至 4 个碳原子的烷氧基，和卤素；

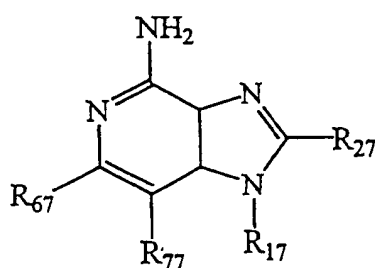
X 选自含 1 至 4 个碳原子的烷氧基，烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子和烷基部分有 1 至 4 个碳原子的烷氧基烷基，含 1 至 4 个碳原子的卤代烷基，烷基部分有 1 至 4 个碳原子的烷基酰氨基，氨基，取代基

为烷基或含 1 至 4 个碳原子的羟烷基的取代氨基，叠氮基，含 1 至 4 个碳原子的烷硫基，和烷基部分有 1 至 4 个碳原子的吗啉代烷基，和

R_6 选自氢，氟，氯，含 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基，和含 1 至 4 个碳原子及至少 1 个氟或氯原子的直链或支链氟-或氯代烷基；

5 及其可药用盐。

优选的咪唑并吡啶胺类免疫应答调节剂化合物可以用下面的式 VII 表示：



VII

其中

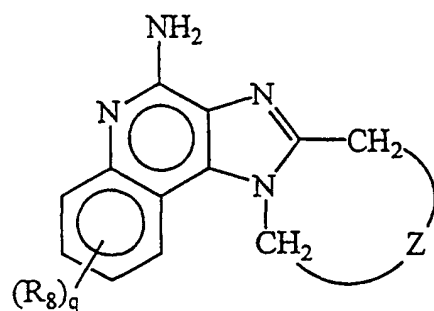
R_{17} 选自氢； $-\text{CH}_2\text{R}_w$ ，其中 R_w 选自含 1 至 10 个碳原子的直链、支链或环烷基，含 2 至 10 个碳原子的直链或支链链烯基，含 1 至 6 个碳原子的直链或支链羟烷基，其烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子和烷基部分有 1 至 6 个碳原子的烷氧基烷基，和苯乙基）；和 $-\text{CH}=\text{CR}_z \text{R}_z$ ，其中每个 R_z 是独立的含 1 至 6 个碳原子的直链、支链或环烷基；

R_{27} 是选自氢，含 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基，含 1 至 6 个碳原子的直链或支链羟烷基，烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子和烷基部分有 1 至 6 个碳原子的烷氧基烷基，苯甲基，（苯基）乙基，和苯基，所述的苯甲基、（苯基）乙基或苯基取代基任选被一选自甲基、甲氧基和卤素的部分在苯环上取代；和吗啉代烷基，其中烷基部分有 1 至 4 个碳原子；

R_{67} 和 R_{77} 独立地选自氢和含 1 至 5 个碳原子的烷基，条件是， R_{67} 和 R_{77} 一起含有的碳原子数不超过 6，和进一步的条件是，当 R_{77} 是氢时， R_{67} 不为氢， R_{27} 不为氢或吗啉代烷基，和进一步的条件是，当 R_{67}

是氢时， R_{77} 和 R_{27} 不为氢；
及其可药用盐。

优选的 1,2-桥连咪唑并喹啉胺类免疫应答调节剂化合物如下面的式VIII表示：



VIII

其中

Z 选自：

$-(CH_2)_p-$ ，其中 p 为 1 至 4；

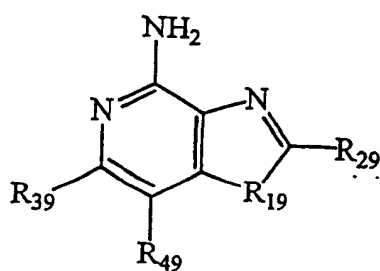
$-(CH_2)_a-C(R_D R_E)(CH_2)_b-$ ，其中 a 和 b 是整数， $a+b$ 为 0 至 3， R_D 是氢或含 1 至 4 个碳原子的烷基，和 R_E 选自含 1 至 4 个碳原子的烷基，羟基， $-OR_F$ （其中 R_F 是含 1 至 4 个碳原子的烷基），和 $-NR_G R'_G$ （其中 R_G 和 R'_G 独立地是氢或含 1 至 4 个碳原子的烷基）；和

$-(CH_2)_a-(Y)-(CH_2)_b-$ ，其中 a 和 b 是整数， $a+b$ 为 0 至 3， Y 是 O, S, 或 $-NR_J-$ ，其中 R_J 是氢或含 1 至 4 个碳原子的烷基；

和其中 q 是 0 或 1， R_8 选自含 1 至 4 个碳原子的烷基，含 1 至 4 个碳原子的烷氧基，和卤素，

及其可药用盐。

合适的噻唑并喹啉胺、噁唑并喹啉胺、噻唑并吡啶胺和噁唑并吡啶胺类化合物包括式IX类的化合物：



5

IX

其中

R₁₉选自氧，硫和硒；R₂₉选自

10

-羟基；

-烷基；

-烷基-OH；

-卤代烷基；

-链烯基；

15

-烷基-X-烷基；

-烷基-X-链烯基；

-链烯基-X-烷基；

-链烯基-X-链烯基；

-烷基-N(R₅₉)₂；

20

-烷基-N₃；-烷基-O-C(O)-N(R₅₉)₂；

-杂环基；

-烷基-X-杂环基；

-链烯基-X-杂环基；

25

-芳基；

-烷基-X-芳基；

-链烯基-X-芳基；

-杂芳基；

-烷基-X-杂芳基；和

30

-链烯基-X-杂芳基；

R_{39} 和 R_{49} 各自独立地为:

-氢;

-X-烷基;

-卤素;

5 -卤代烷基;

- $N(R_{59})_2$;

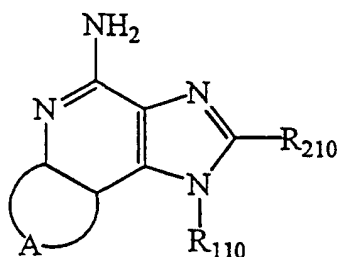
或当 R_{39} 和 R_{49} 合在一起时, 形成稠合的芳族环, 杂芳族环, 环烷环或杂环;

X 选自 -O-, -S-, -NR₅₉-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, 和键; 和

10 每个 R_{59} 独立地为氢或 C₁₋₈ 烷基。

合适的咪唑并 1,5-二氮杂萘和四氢咪唑并 1,5-二氮杂萘类免疫应答调节剂化合物是如以下式 X 和 XI 所示的这些化合物:

15



20

X

其中

A 是 $=N-CR=CR-CR=$; $=CR-N=CR-CR=$; $=CR-CR=N-CR=$; 或
 $=CR-CR=CR-N=$;

R_{110} 选自:

25

-氢;

被 1 个或多个取代基取代或未取代的 -C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 链烯基,
 所述取代基选自:

-芳基;

-杂芳基;

30

-杂环基;

- O-C₁₋₂₀ 烷基,
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
 5 -C₁₋₂₀ 烷氧羰基;
 -S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
 10 -N(R₃₁₀)₂;
 -N₃;
 氧代;
 -卤素;
 -NO₂;
 15 -OH; 和
 -SH; 和
 -C₁₋₂₀ 烷基-NR₃₁₀-Q-X-R₄₁₀ 或-C₂₋₂₀ 链烯基-NR₃₁₀-Q-X-R₄₁₀, 其中 Q
 是-CO-或-SO₂-; X 是键, -O-或-NR₃₁₀-; 和 R₄₁₀ 是芳基; 杂芳基; 杂
 环基; 或被 1 个或多个取代基取代或未取代的-C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 链烯
 20 基, 所述取代基选自:
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 -O-C₁₋₂₀ 烷基;
 25 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
 -C₁₋₂₀ 烷氧羰基;
 -S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
 30 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-N(R₃₁₀)₂;

-NR₃₁₀-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

5

-N₃;

氧代;

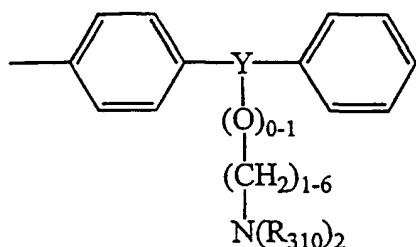
-卤素;

-NO₂;

-OH; 和

10

-SH; 或 R₄₁₀ 是



15

其中, Y 是 -N- 或 -CR-;

R₂₁₀ 选自:

-氢;

-C₁₋₁₀ 烷基;

20

-C₂₋₁₀ 链烯基;

-芳基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₁₋₁₀-烷基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₂₋₁₀ 链烯基; 和

被 1 个或多个取代基取代的 -C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₁₀ 链烯基, 所述取

25

代基选自:

-OH;

-卤素;

-N(R₃₁₀)₂;

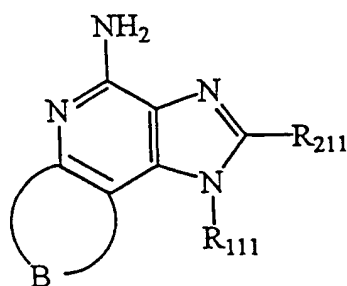
-CO-N(R₃₁₀)₂;

30

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 -CO-芳基; 和
 -CO-杂芳基;

每个 R₃₁₀ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基; 和
 每个 R 独立地选自氢, C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₁₀ 烷氧基, 卤素和三氟甲基,
 或其可药用的盐。



XI

其中

B 是 -NR-C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂-; -C(R)₂-NR-C(R)₂-C(R)₂-;
 -C(R)₂-C(R)₂-NR-C(R)₂-或 -C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂-NR-;

R₁₁₁ 选自:

-氢;

被 1 个或多个取代基取代或未取代的 -C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 链烯基,
 所述取代基选自:

-芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 -O-C₁₋₂₀ 烷基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

- C₁₋₂₀ 烷氧羰基;
 -S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
 5 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
 -N(R₃₁₁)₂;
 -N₃;
 氧代;
 -卤素;
 10 -NO₂;
 -OH; 和
 -SH; 和
 -C₁₋₂₀ 烷基-NR₃₁₁-Q-X-R₄₁₁ 或 -C₂₋₂₀ 链烯基-NR₃₁₁-Q-X-R₄₁₁, 其中 Q
 是-CO-或-SO₂-; X 是键, -O-或-NR₃₁₁-; 和 R₄₁₁ 是芳基; 杂芳基; 杂
 15 环基; 或被一个或多个取代基取代或未取代的-C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 链烯
 基, 所述取代基选自:
 -芳基;
 -杂芳基;
 -杂环基;
 20 -O-C₁₋₂₀ 烷基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
 -C₁₋₂₀ 烷氧羰基;
 25 -S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
 -N(R₃₁₁)₂;
 30 -NR₃₁₁-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-N₃;

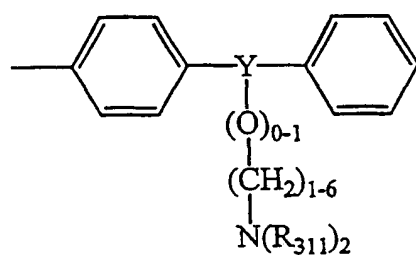
氧代;

-卤素;

-NO₂;

5 -OH; 和

-SH; 或 R₄₁₁ 是



10

其中, Y 是 -N- 或 -CR-;

R₂₁₀ 选自:

-氢;

15

-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₂₋₁₀ 链烯基;

-芳基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₂₋₁₀ 链烯基; 和

20

被一个或多个取代基取代的-C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₁₀ 链烯基, 所述取代基选自:

-OH;

-卤素;

-N(R₃₁₁)₂;

25

-CO-N(R₃₁₁)₂;

-CO- C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

-杂芳基;

30

-杂环基;

-CO-芳基；和

-CO-杂芳基；

每个 R_{311} 独立地选自氢和 C_{1-10} 烷基；和

5 每个 R 独立地选自氢， C_{1-10} 烷基， C_{1-10} 烷氧基，卤素和三氟甲基，及其可药用的盐。

以上列举的化合物在上面发明背景里提到的专利和申请中已公开，所有这些引入本文以供参考。

10 这里将以上取代基 R_{11} - R_{111} 通称为“1-取代基”。优选的 1-取代基是含 1 至 6 个碳原子的烷基和含 1 至 6 个碳原子的羟烷基。任选的 1-取代基是 2-甲基丙基或 2-羟基-2-甲基丙基。

15 这里将以上取代基 R_{21} - R_{211} 通称为“2-取代基”。任选的 2-取代基是氢，含 1 至 6 个碳原子的烷基，烷氧基部分有 1 至 4 个碳原子和烷基部分有 1 至 4 个碳原子的烷氧基烷基，和含 1 至 4 个碳原子的羟烷基。任选的 2-取代基是氢，甲基，丁基，丙基羟甲基，乙氧甲基或甲氧乙基。

20 n 可以是 0、1 或 2 的例子，n 优选 0 或 1。

免疫应答调节剂药物制剂

25 在具体情况下，免疫应答调节剂化合物发挥疗效的剂量要依靠这些因素，即特定化合物的活性、给药方式、特别的制剂和所治疗的疾病。同样地，在此确定具体的给药量是不实际的；然而，根据这里提供的指导、属于这些化合物的使用信息和例行检验，本领域技术人员能够确定适当的有效治疗剂量。

30 下面所描述的药物制剂对免疫应答调节剂的局部给药是有用的。这里提供的许多制剂对粘膜面局部给药特别有利。在一些实施方式

中，制剂能够影响免疫应答调节剂的药物动力学，以至浓度减小的免疫应答调节剂能提供如其他制剂中浓度更大的免疫应答调节剂相似的药效。

5 一般情况下，本发明的药物制剂包括免疫应答调节剂、脂肪酸、防腐剂系统和任选的增粘剂如卡波姆（carbomer）。制备免疫应答调节剂所采用的方法在上面发明背景部分列举的专利和美国专利 No. 4,988,815; 5,367,076; 5,175,296; 5,395,937; 和 5,741,908 中已经描述，
10 这些文献的内容作为参考而引入本文。除非另有声明，所有的百分比是基于所有组分总重的重量百分比。

 本发明的药物制剂中存在的免疫应答调节剂的量是有效治疗指定疾病、阻止疾病的复发或提高对疾病的免疫力的量。免疫应答调节剂的优选量按重量计大概是制剂总重的约 0.1%-约 9%。对于粘膜面施用来说，免疫应答调节剂的任选量按重量计不超过约 5%，最优选按重量计约 0.1%-约 3%。
15

 本发明的药物制剂一般是水包油乳剂。制剂的油组分包括免疫应答调节剂和脂肪酸。制剂中脂肪酸的用量要足够溶解免疫应答调节剂。根据制剂的总重，其用量通常是约 2%-约 45%，一般是约 10%-约 30%，优选是约 15%-约 18%。如异硬脂酸等脂肪酸对药物制剂很合适。此外，也可将免疫应答调节剂溶解在 6-8 个碳原子的直链羧酸中。
20

25 本发明的药物制剂也能包括乳化剂如非离子型表面活性剂。合适的表明活性剂包括，例如，聚山梨醇酯 60，单硬脂酸脱水山梨糖醇酯，聚甘油-4 油酸酯，聚氧乙烯(4)十二烷基醚等。对于一些制剂，优选单独使用或联合使用如 Poloxamers（例如，Pluronic F68，购自 BASF 公司，Ludwigschafen，德国）和三油酸脱水山梨糖醇酯（例如，Span 85，
30 购自 Sigma Chemical Co., St. Louis, MO）的表面活性剂。非离子型表

面活性剂用量一般大约是制剂总重的 0.5%-10%。在优选的实施方式中，总的乳化剂用量不超过制剂总重的大约 5%，最好是制剂总重的大约 3.5%。

5 本发明的制剂也能包括增粘剂如卡波姆，优选具有粘膜粘附性能。相对于制剂的总重量，卡波姆的量可以是大约 0.1%-8%，优选是大约 0.5%-4%，更好是大约 0.5-3%，最佳量是大约 1.0%。合适的卡波姆包括聚丙烯酸，如购自 B.F. Goodrich 公司的 Carbopol 934P, Carbopol 971P, Carbopol 940 和 Carbopol 974P。优选的卡波姆是
10 Carbopol 974P。

 在一些任选的实施方式中，制剂也能包括螯合剂。螯合剂的作用是与金属离子形成螯合物。如果存在，未螯合的金属离子可通过抑止离子化来抑止凝胶的形成，因为在含有卡波姆的制剂里，离子化能使凝胶形成。任选的螯合剂是乙二胺四乙酸（EDTA）二钠盐，浓度
15 大约是制剂总重的.0001-0.5%，一般大约是制剂总重的.0005-0.1%。

 制剂中可以加入羟苯甲酸甲酯、山梨酸和丙二醇等防腐剂。在一项任选的实施方式中，羟苯甲酸甲酯和山梨酸各自的浓度大约是制剂总重的 0.05-0.3%，优选的剂量大约是制剂总重的 0.15%；丙二醇的
20 浓度至多是大约 30%，优选大约是 5%。发现防腐剂的联合使用，有利于符合下面的标准，即防腐效力检验（Preservation Effectiveness Test, PET），欧洲药典（1997 版），检验 5.1.3 抗菌防腐功效-局部用药制剂 - 标准（Test 5.1.3 Efficacy Antimicrobial Preservation-Topical
25 Preparations-A Criteria）。这使得制剂适合于多剂量分配器，而不产生对制剂稳定性不利的影响。在将加到制剂之前，可将羟苯甲酸甲酯和山梨酸溶在丙二醇里。

 药物制剂的剩余部分可由水组成，以使药物制剂能经正常的生理清除机制从粘膜面冲洗掉。
30

除了使制剂有粘膜粘附性能，卡波姆也可以通过形成稳定的凝胶增加粘度。许多因素，如油相的量，药物用量，卡波姆的使用量，会影响形成凝胶化的 pH 值。在一些制剂中，金属离子和表面活性剂的存在使卡波姆形成凝胶的 pH 值增大。所以，在没有螯合剂，或者表面活性剂的水平升高的时候，卡波姆形成凝胶的 pH 值就会增大。所以，有必要添加有机碱和无机碱或其他有利于形成凝胶的物质。合适的无机碱包括，如，KOH, NaOH 等。本发明中药物制剂的 pH 值一般大约是 pH 3.0- pH 7.0，优选的 pH 值大约是 pH 4.0- pH 6.0。

粘膜面施用

根据本发明，所述组合物可以局部使用，特别适用于如粘膜面的非角质化上皮表面。粘膜面包括粘膜如口腔的、牙龈的、鼻中的、气管的、支气管的、胃肠的、直肠的、尿道的、输尿管的、阴道的、子宫颈的、子宫的粘膜等。因为免疫应答调节剂的浓度、制剂的组成成分和粘膜面的因素，免疫应答调节剂的疗效可能只延伸到粘膜面的表层和粘膜面下的组织。

在一项实施方式中，公开的免疫应答调节剂可以在阴道或子宫颈的阴道以上区域局部施用以治疗发育异常疾病，如宫颈上皮内瘤形成。在一些实施方式中，上面所描述的制剂特别有利于子宫颈施用免疫应答调节剂一段时间，从而足以得到所希望的疗效，而没有不希望的免疫应答调节剂的全身吸收。

宫颈上皮内瘤形成 (CIN)

尽管有用于女性的检测前兆性细胞变化的广泛筛选，在美国每年仍大约有 16,000 新的扩散性宫颈癌病例被诊断出。单是在美国，大约有 3,000 人死于宫颈癌，这通常是源于没有及时地检测初期癌损伤。

自 20 世纪 50 年代以来就采用的帕帕尼科拉乌氏试验 (巴氏染色)

是检测子宫颈异常细胞的筛选实验，如子宫颈炎和宫颈不典型增生，包括宫颈癌。在工业化国家该筛选实验被广泛运用，它对与宫颈癌相关的死亡率有意义深远的影响。异常的巴氏染色促使结束对疾病进程的观察，可能采取治疗性介入如破坏或切除癌或前癌组织。这些
5 切除治疗费用高、让人不舒服，还有 2-23%的失败率，有报道，对于晚期肿瘤失败率更高。最近已经证明采用激光治疗的失败率接近 10%。

最初认为宫颈癌的病因是疱疹病毒。然而，当观察到人乳头状瘤病毒（HPV）在实验系统中对细胞病变影响与对人类疾病的影响非常
10 近似的时候，人们对疱疹病毒的注意力逐渐转移到人乳头状瘤病毒（HPV）。在过去实验方法基础上新改进的实验方法能够对整个 HPV 亚型谱进行评定，得到的结论是高危型 HPV（例如，HPV16, 18, 和不常见的 31, 33, 35, 45）非常可能是宫颈不典型增生和继发性肿瘤的唯一始发因素（也就是说，致癌因素）。HPV 将正常细胞转化为发育
15 异常细胞的作用机制与结合了细胞肿瘤抑制基因产物 p53 和 Rb 的来自高危基因型的 HPV 编码致癌蛋白（E6 和 E7）相关，导致细胞周期调控作用机制的破坏，p53 和 Rb 在细胞周期调控作用机制中起重要作用。另外，这些分子学方法的应用，导致流行病学的观察发现将近 93
20 %的子宫颈肿瘤可以分离到 HPV，这进一步增强了通常接受的结论，即 HPV 感染是宫颈癌最重要的始发因素。

女性在性活动中通常接触到 HPV，但是大多数接触 HPV 的女性是可以避免发育异常或癌症。携带持续性病毒 DNA 的被感染的女性
25 患持续性发育异常疾病的几率大约是能够消除病毒的女性的患病几率的 5 倍。观察到抗体介导免疫应答对消除已存在的感染无效，这证明了对 HPV 感染的细胞介导免疫（CMI）应答重要性，正如事实证明的那样，患扩散性宫颈癌的病人的抗病毒蛋白 E6 和 E7 的抗体水平通常升高。这个特殊的抗体反应可能反映了面对肿瘤细胞的增多、抗原接
30 触面扩大。与体液免疫反应明显的无效相对比，细胞介导的免疫反应

(Th-1 型反应)对控制肿瘤的发展有效。伴随上皮内损伤恢复的是由 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、天然杀伤细胞 (NK) 和巨噬细胞组成的细胞渗入。由不产生炎症反应的女性和疾病还在发展的女性的对照说明, 这种炎性渗入一般与肿瘤的消退相关。另外, 细胞介导免疫反应功能缺陷的病人患宫颈癌的几率增大, 而抗体产生功能缺陷的病人则没有同样的感病性。

在一项任选的实施方式中, 发明者预知, 免疫应答调节剂可局部用于非侵入性治疗包括宫颈上皮内瘤变 (CIN) 的子宫颈疾病。

IRM 阴道内涂药器

在治疗子宫颈疾病时, 为了获得好的治疗效果或预防效果, 这里公开的 IRM 阴道内涂药器是优选的。IRM 通过给药制剂或者分配器给药, 分配器可以确保 IRM 与子宫颈粘膜面有充足的接触时间以获得所需疗效。这里描述的和/或附图中显示的任何分配器 (也就是, 涂药器) 可以用于 IRM 的施用。

除了已经描述的涂药器, IRM 可以做成栓剂, 并通过栓剂涂药器阴道内给药。合适的栓剂涂药器包括已知的将药物给到阴道腔的刚纸筒管涂药器。本发明的制剂也能够通过桶式涂药器给药, 如这里描述的和/或附图中显示的涂药器。合适的桶式涂药器的例子可以在美国专利 No. 5,282,789 中找到。该专利的内容作为参考而引入本文。

在任选的实施方式中, 可以将 IRM 直接给到子宫颈粘膜。在一个实施方式中, 通过直接子宫颈涂药器 (如前面所描述的) 或子宫颈罩能将 IRM 局部地用于子宫颈粘膜。合适的子宫颈罩的例子可以在美国专利 No. 4,858,624 中找到。该专利的内容作为参考而引入本文。直接用于子宫颈的合适的 IRM 制剂在上面已经公开, 还将在下面的实施例中公开。一般情况下, 按照下面实施例中制剂 A-J 配制的 IRM 可以放到子宫颈罩的凹区, 然后子宫颈罩可以直接用于子宫颈。这些制剂也可以使用其它类型的涂药器施用, 包括附图显示的那些和这里描述

的这些。任选地，可在 IRM 制剂中加入粘合剂，如卡波姆，以延长 IRM 在子宫颈的停留时间。

5 下面提供的实施例进一步描述了本发明的 IMR 制剂和方法。然而，这些例子不是为了限制制剂和方法。

实施例

实施例 1 施用于子宫颈的 1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]-喹啉-4-胺 (咪喹莫特)的安全性、药物动力学(PK)和药效学(PD)评价

方法

10 这是采用单剂量、随机、双盲、安慰剂对照的方法来评价 5 个依次增大咪喹莫特剂量的研究，50, 100, 150, 200, 250 mg 的咪喹莫特以乳膏制剂在子宫颈施用 8 小时。本研究采用的咪喹莫特乳膏（制剂 A）的制剂组分见下表 1。每个剂量组由 8 个受试者组成（6 个为活性药物和 2 个为安慰剂），其中 2 个用试验性的剂量治疗，在试验剂量产生可接受的反应后，剩余 6 个再进行治疗。通过不良反应（AE's）、实验室检查，和必要时在给药前、给药后 24 小时和给药后 48 小时提供阴道镜的子宫颈照片文件，进行安全性的评估。通过测定咪喹莫特和给药后 48 小时的代谢物确定全身分布（PK），通过在给药时和给药后 48 小时选定几次的细胞因子的血清分析确定 PD 反应，这些细胞因子是：肿瘤坏死因子- α （TNF- α ），干扰素- α （IFN- α ），白介素-1 受体激动剂（IL-1RA），白介素-6（IL-6），新喋呤（NPT）和 2'5'寡腺苷酸合成酶（2'5'-AS）。用以评价不良反应（AE's）和人口统计的统计学试验，实验室检查、生命体征和心电图（ECG's）分别用精确概率法（Fisher's Exact Test）、魏克森秩和检验（Wilcoxon Rank-Sum Test）和 Kruskal-Wallis 非参数检验（Kruskal-Wallis Test）对实验数据进行统计分析。这些剂量组之间的细胞因子改变用魏克森检验（Wilcoxon Rank-Sum Test）对实验数据进行比较。细胞因子的改变与基线的比较用斯皮尔曼秩相关（Spearman Rank Correlation）对实验数据
25
30 数据进行统计分析。

结果

本研究包括 39 例一般健康状况良好、常规外科消毒的、体重在理想体重 25% 内的 18-50 岁女性。所有女性具有正常的基线阴道镜结果，而子宫颈组织学结果处于正常和接近核异常。报道的 39 例中的不良反应大多数（92%）通常是轻微的体温升高。关于受试者有一项或者多项的不良反应在组间没有差别，或者可能或很可能与药物有关的不良反应在组间也没有差别。（出现两例严重不良反应是与脚踝折断和其手术纠治相关的并发症）。一些实验室参数和脉率有统计学上的明显变化，但是不认为这些变化有临床意义。心电图（ECG's）或体格检查没有差别。骨盆和阴道镜检查显示一些反应，即 6 名接受 250mg 药物中的 2 名子宫颈出现微小水疱或较小溃疡。这些反应在 48 小时内就消失了。没有检测出可计量（>5 ng/ml）的咪喹莫特的血清浓度。在 250mg 剂量组观察到 IFN 和 IL-6 比基线水平明显变化，在 150mg、200mg 和 250mg 剂量组观察到 NPT、2'5'AS 和 IL-1RA 比基线水平明显变化。

研究表明，对健康志愿者的子宫颈给予单剂量多达 250mg 的咪喹莫特 8 小时是安全的，只是最低限度全身分布。在子宫颈施用剂量 ≥150mg 的咪喹莫特能增强某些细胞因子的全身浓度。

表 1

组 分	制剂 A（% w/w）
咪喹莫特	5.0
异硬脂酸	25.0
苯甲醇	2.0
鲸蜡醇	2.2
十八烷醇	3.1
白凡士林	3.0
聚山梨醇酯 60	3.4
单硬脂酸脱水山梨糖醇酯	0.6
甘油	2.0
羟苯甲酸甲酯	0.2
对羟苯甲酸丙酯	0.02
水	52.98
黄原胶	0.5
pH	5.1
粘度（cps）	0.33 X 10 ⁵

实施例 2 药物制剂 B 的制备

本例子描述了一个阴道用药的新制剂，该制剂稳定、粘度高、防腐性能好，可通过欧洲防腐效力检验（PET）标准。本制剂（制剂 B）组分的 w/w% 见下表 2。

5

咪喹莫特与 Span 85 一起溶解在异硬脂酸。Pluronic F68、EDTA、Carbopol 974P、丙二醇、山梨酸、羟苯甲酸甲酯溶在水里。乳化后形成水包油型乳液，加入氢氧化钠调节 pH 值大约为 5.2。本制剂 pH 值范围可以大约是 4.8-6.0。

10

表 2

组 分	制剂 B（% w/w）
咪喹莫特	5
异硬脂酸	28
Pluronic F68	2.98
纯水	43.78
Carbopol 974P	1.7
乙二胺四乙酸二钠	0.05
丙二醇	15
山梨酸	0.15
羟苯甲酸甲酯	0.15
Span 85	2.02
5N NaOH	1.17
pH	5.1
粘度（cps）	6.4 X 10 ⁵

实施例 3 药物制剂 C-F 的制备

制备药物制剂 C-F 的组分见下表 3。药物制剂 C-F 的制备方法与实施例 2 中所公开的药物制剂 B 制备方法是相同的。

15

表 3

组 分	制剂 C (% w/w)	制剂 D (% w/w)	制剂 E (% w/w)	制剂 F (% w/w)
咪喹莫特	1.0	1.0	3.0	3.0
异硬脂酸	5.6	28.0	16.8	28.0
Pluronic F68	1.79	1.79	1.79	1.79
纯水	69.05	48.30	56.25	46.75
Carbopol 974P	2.8	2.10	2.5	1.80
乙二胺四乙酸二钠	0.05	0.05	0.05	0.05
PG*	15.0	15.0	15.0	15.0
山梨酸	0.15	0.15	0.15	0.15
羟苯甲酸甲酯	0.15	0.15	0.15	0.15
Span 85	1.21	1.21	1.21	1.21
5N NaOH	3.2	2.26	3.1	2.1
pH	5.1	5.2	5.2	5.3
粘度 (cps)	5.8×10^5	8.8×10^5	11.0×10^5	10.0×10^5

* PG 是丙二醇

5

实施例 4 皆含 5%W/W 咪喹莫特的制剂 A 和 B 中咪喹莫特的无毛小鼠透皮转运

图 16, 是实施例 1 和 2 中制剂 A 和 B 的咪喹莫特透皮研究结果图, 按照美国专利 No. 5,238,944 叙述的操作方法在无毛小鼠皮肤上进行本研究。该专利内容作为参考而引入本文。

简单地说, 无毛小鼠皮肤取自 5-7 周龄的雌性无毛鼠(购自 Charles River 公司)。在使用前无毛小鼠皮肤保存在冰上。将小鼠皮肤放置在美国专利 No. 5,238,944 展示的那种扩散池上。将无毛鼠皮肤表皮侧向上用球形连接夹固定在扩散池的上部和下部之间。

15

固定好的无毛小鼠皮肤下面的扩散池部分完全装满 0.1 N HCl 受体液 (receptor fluid) 以使受体液与皮肤接触。用磁力搅拌棒和磁力搅拌器搅拌受体液。

当皮肤固定在扩散池时, 存在与受体液接触的的皮肤区, 将大约 100

±5mg 待测制剂施用于无毛鼠皮肤表皮侧（上侧）以在该皮肤区上形成均匀层面。在受体液加入皮肤下的扩散池之前将制剂施加于皮肤上。

5 然后，将扩散池放入恒温箱（31℃）。用一个与恒温槽相连的热交换器和使空气流通的风扇来保持恒温箱的恒温。在整个实验过程中，用磁力搅拌棒搅拌受体液，以确保样品是均匀的，并可减少皮肤真皮侧的扩散障碍。在指定的时间间隔（1, 2, 4, 6, 8, 12 和 24 小时），移开整个受体液，并立即放入新鲜的受体液。回收的受体液用常规的高压色谱法检测咪喹莫特含量。条件如下：

10 检测器：UV 258 nm；流动相：25/75 乙腈/水，含 1%三乙胺、0.2%1-辛烷磺酸盐，用磷酸调 pH 为 2.0；固定相：C8 Zorbax RX-C8 5μ；流速：2ml/min；运行时间：接近 10 分钟。

15 透皮的累计量对时间作图得到稳态率。

实施例 5 含 1%和 3%w/w 咪喹莫特和各种浓度异硬脂酸（ISA）的制剂 C-F 中咪喹莫特的裸鼠透皮转运

20 下表 4 提供了裸鼠透皮转运制剂 C-F 的咪喹莫特浓度、异硬脂酸浓度、粘度、pH 值和稳态率（μg/小时）。

图 17 是研究结果的图。透皮转运的研究方法同实施例 4 中公开的方法一致。

25 表 4

制剂	IRM 浓度 (% w/w)	异硬脂酸 浓度 (% w/w)	粘度 (X 10 ⁻⁵ cps)	稳态率 (μg/小时)
C	1%	5.6%	5.8	18.1
D	1%	28%	8.8	26.1
E	3%	16.8%	11	39.9
F	3%	28%	10	71.5

实施例 6 大鼠单剂量阴道给予制剂 A 和 B 后咪喹莫特的药代动力学比较

5 切除卵巢的大鼠单剂量阴道给予制剂 A 和 B 后，比较血清咪喹莫特的浓度-时间分布曲线。这两个 5% w/w 制剂的给药剂量是 35mg/kg。每只大鼠给药后，抓住大鼠的颈部以免它们把制剂舔掉了。约 6 小时后。灌洗大鼠阴道并松开其颈部。在给药前及给药后 0.5, 1, 2, 3, 4 和 24 的时候采集血样。因为制剂 B 的粘度比较高，大鼠阴道给予制剂 B 比制剂 A 容易，其保留时间也比制剂 A 长一些。

10

用 HPLC 分析血清咪喹莫特含量。平均血清咪喹莫特浓度-时间曲线见图 18。两个制剂的达到血清咪喹莫特峰浓度所需的时间 (T_{max}) 相似 (1 小时)。然而，制剂 B 的咪喹莫特峰浓度 (C_{max}) 将近是制剂 A 的 1.6 倍，各自血药浓度-时间曲线下的面积 (AUC) 相比较，制剂 B 是制剂 A 的 3.3 倍 (图 19A 和图 19B)。根据这些数据，制剂 B 的咪喹莫特吸收速率和程度比制剂 A 大。

15

实施例 7 药物制剂 G 的制备

制剂 G 组分的 w/w% 见下表 5。

20

油相用下面的方法制备。咪喹莫特 (20.0g) 在搅拌作用下慢慢加入异硬脂酸 (3000g) 中。搅拌混合物并加热，必要时升温到 55°C 促使咪喹莫特溶解。在完全溶解后停止加热。加入三油酸脱水山梨糖醇酯 (200g) 并充分搅拌。在搅拌作用下慢慢加入卡波姆 974。继续搅拌直到卡波姆均匀溶解在油相中。然后让油相冷却到 30°C 以下。

25

水相用下面的方法制备。山梨酸 (30.0g) 和羟苯甲酸甲酯 (40.0g) 在搅拌作用下加入丙二醇 (1000g) 中。搅拌得到混合物并微微加热 (<45°C) 直至成为溶液。停在加热。Polaxamer 188 (500g) 加入溶液。搅拌得到的混合物直至 Polaxamer 完全变湿。得到的浆状物加入

30

纯水（13950g）溶解的乙二胺四乙酸二钠（10.0g）溶液。搅拌得到的混合物直至变成澄清溶液。

5 通过将氢氧化钠小球（50.0g）溶解在纯水（1000g）中制备氢氧化钠溶液。

将油相加到水相中然后加入氢氧化钠溶液。将得到的混合物至少混合 30 分钟直至形成光滑发亮的乳膏。测定 pH 值，必要的时候，用氢氧化钠溶液将 pH 值调为 5.6-5.8。

10 实施例 8 药物制剂 H-J 的制备

药物制剂 H-J 的制备采用实施例 7 的方法。制剂组分的 w/w% 见下表 5。

15 表 5

制剂 组分	G (% w/w)	H (% w/w)	I (% w/w)	J (% w/w)
异硬脂酸（874）	15.00	15.00	15.00	18.00
咪唑莫特	0.10	0.50	1.50	3.00
三油酸脱水山梨糖醇酯	1.00	1.00	1.00	1.00
丙二醇	5.00	5.00	5.00	5.00
山梨酸	0.15	0.15	0.15	0.15
羟苯甲酸甲酯	0.20	0.20	0.20	0.20
纯水	75.00	74.60	73.60	69.10
乙二胺四乙酸二钠	0.05	0.05	0.05	0.05
Polaxamer 188	2.50	2.50	2.50	2.50
卡波姆 974	1.00	1.00	1.00	1.00
氢氧化钠	qs	qs	qs	Os
总含量% w/w	100	100	100	100

相应地，根据前面的讨论，可以知道本发明的咪唑并喹啉胺、咪唑并吡啶胺、6,7-稠合环烷基咪唑并吡啶胺和 1,2-桥连咪唑并喹啉胺对治疗包括宫颈不典型增生的粘膜相关疾病是有益的。另外，已公开的

20 的药物制剂对 IRM 局部施用治疗粘膜面疾病特别有益。

从前面详细的描述和实施例可知，很明显，可对这里公开的化合物、制剂、装置、系统和方法进行改进和改变。对于那些对本领域技术人员来说，其他的实施方式是显而易见的。这些说明和实施例应

5 只视作是示例性的。

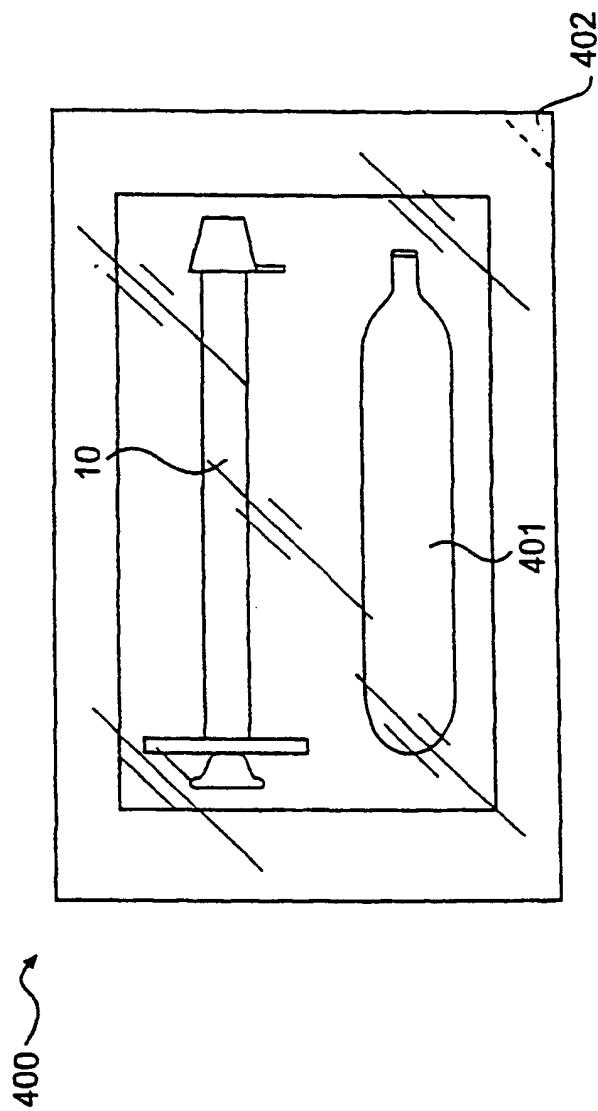


图1A

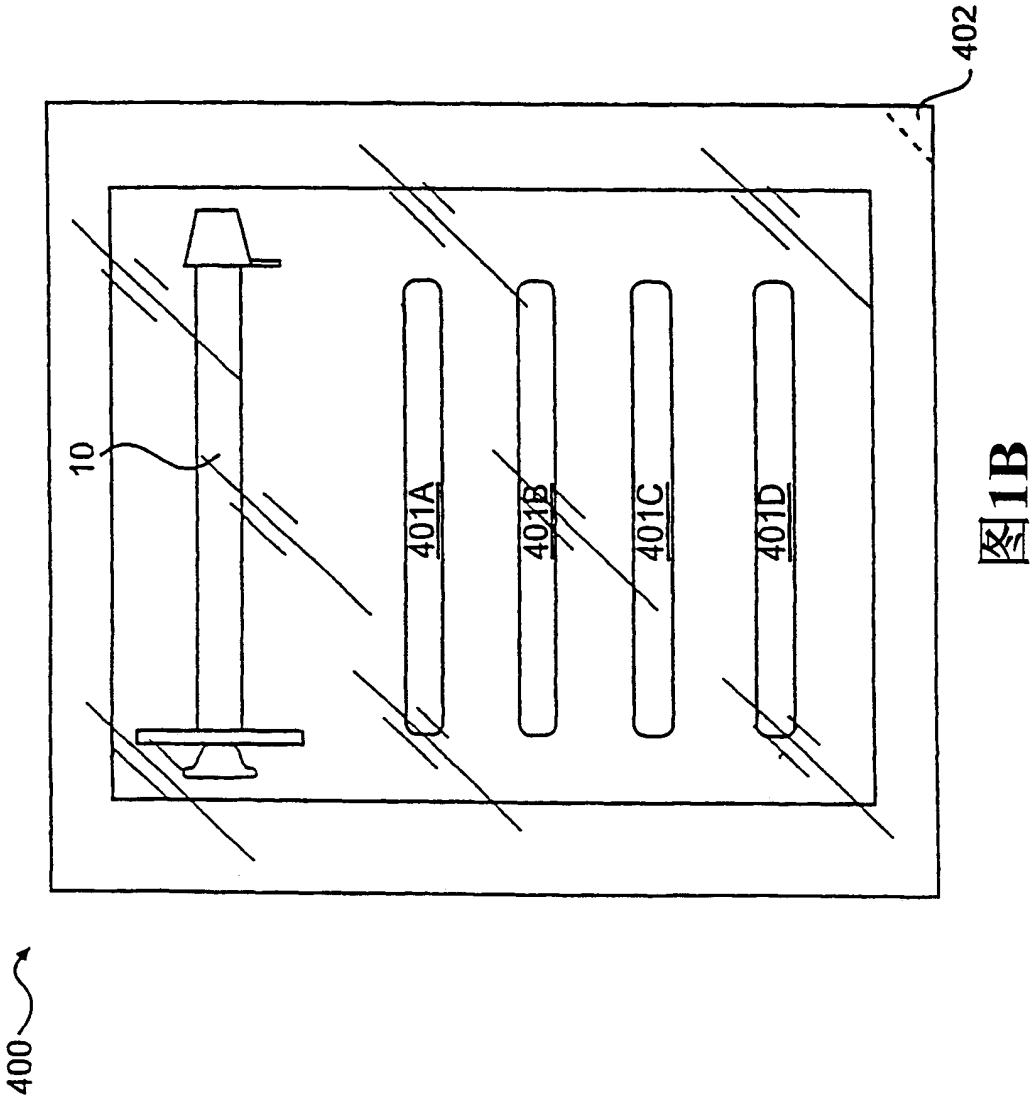
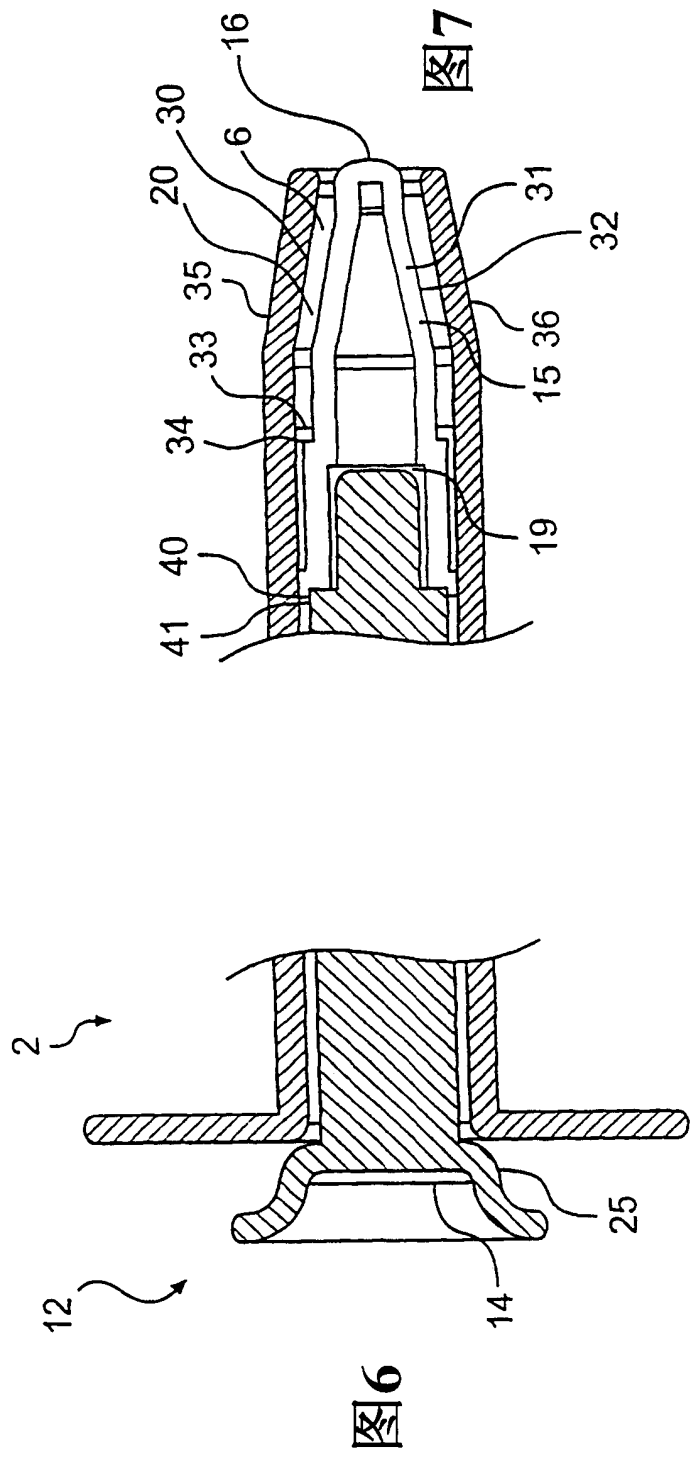
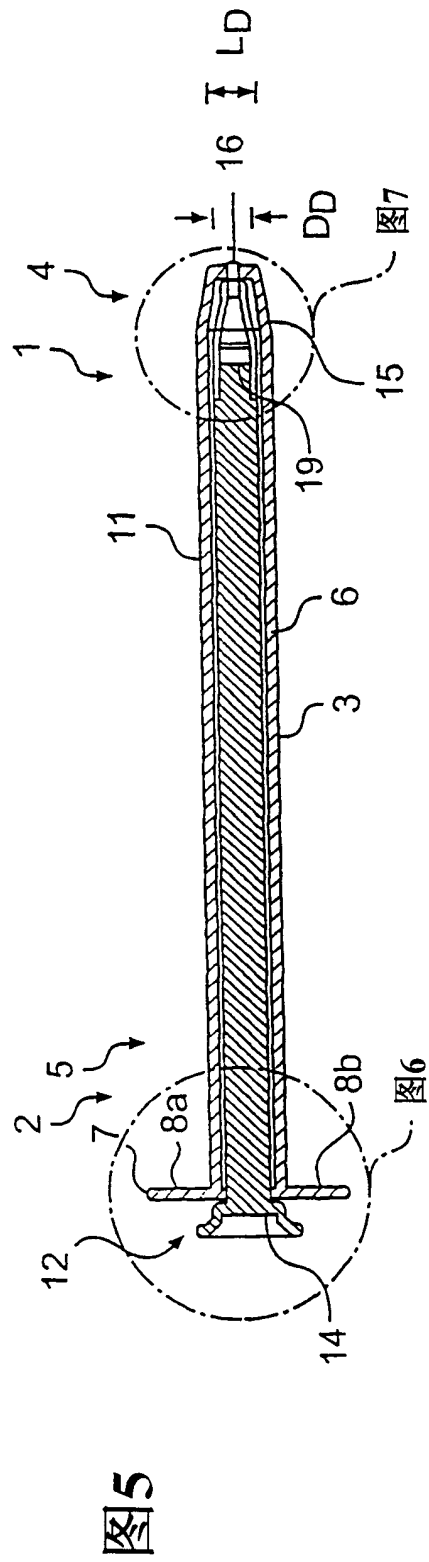


图1B



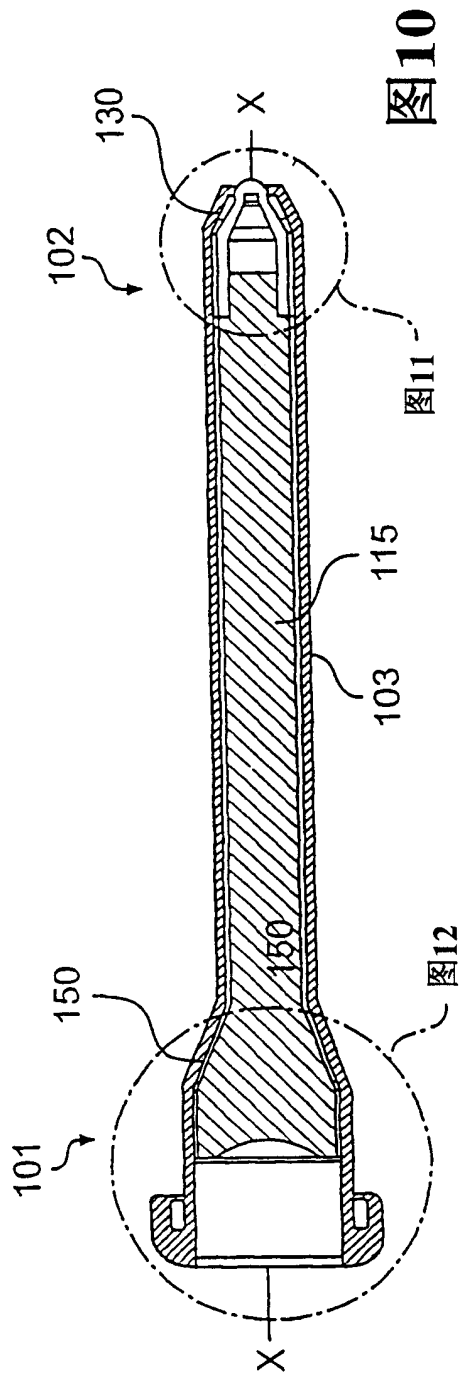


图10

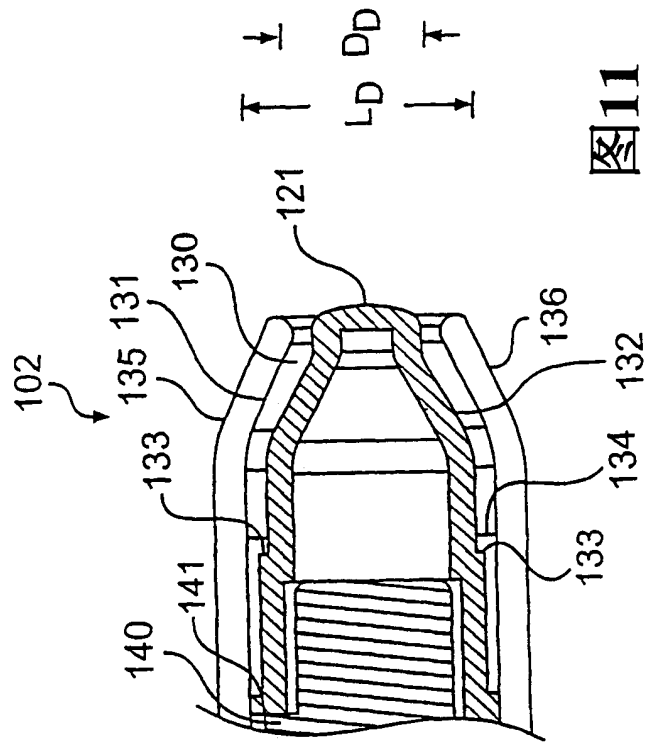


图11

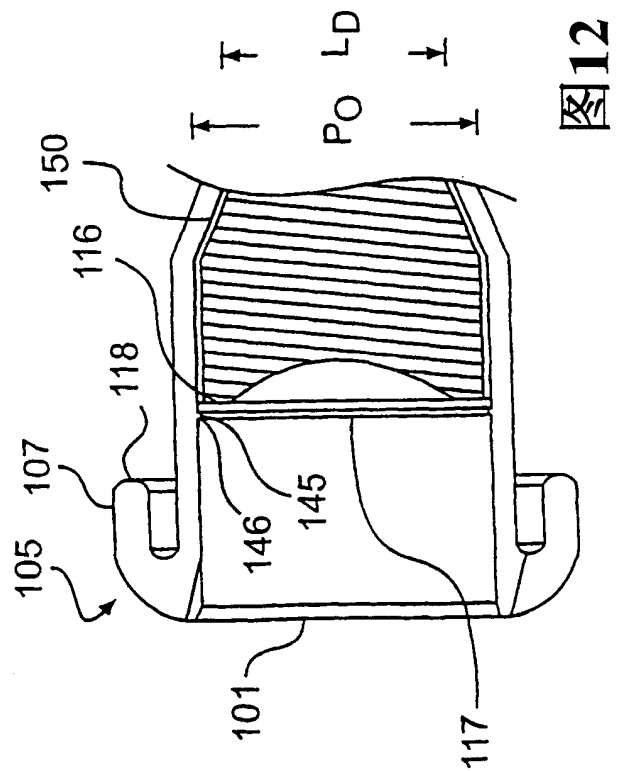


图12

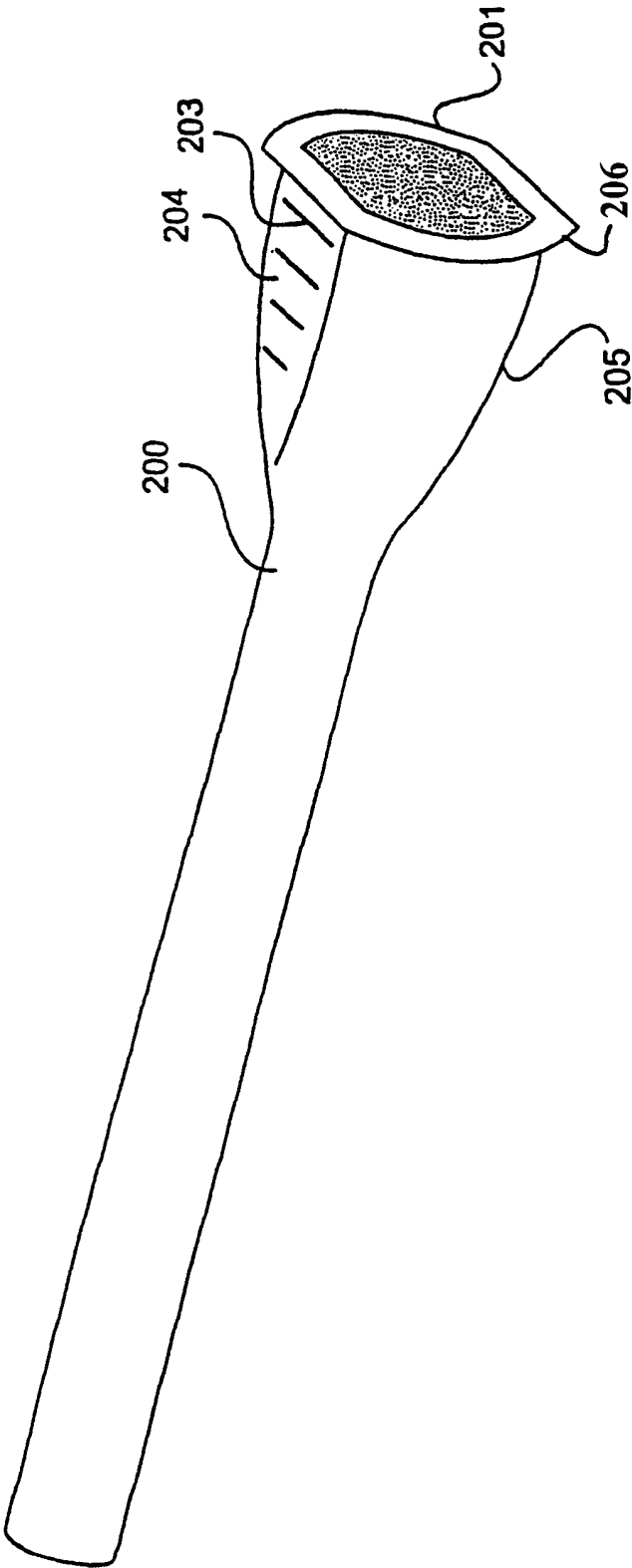


图13

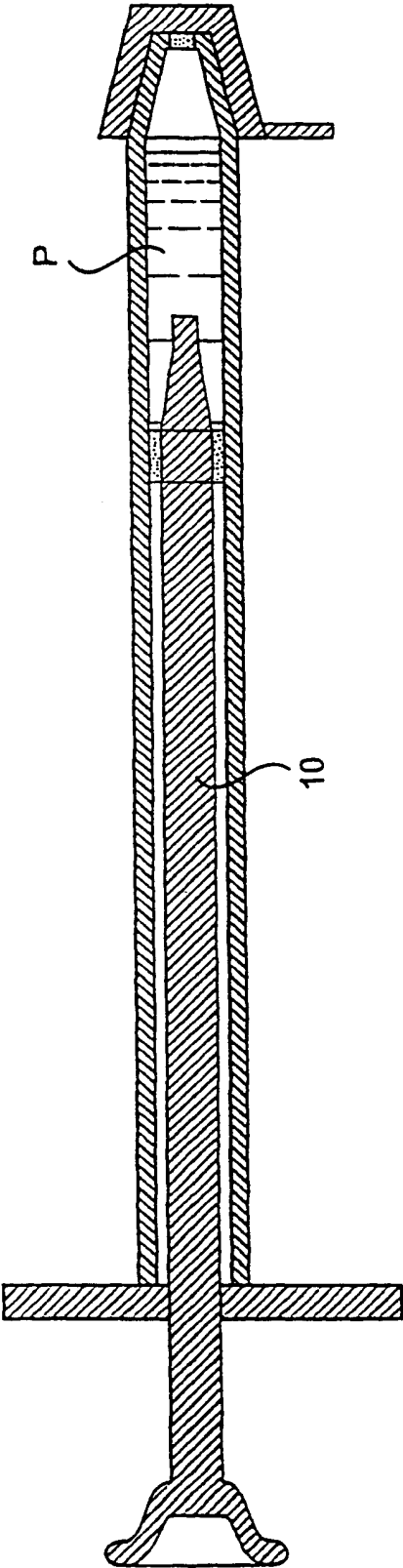


图15

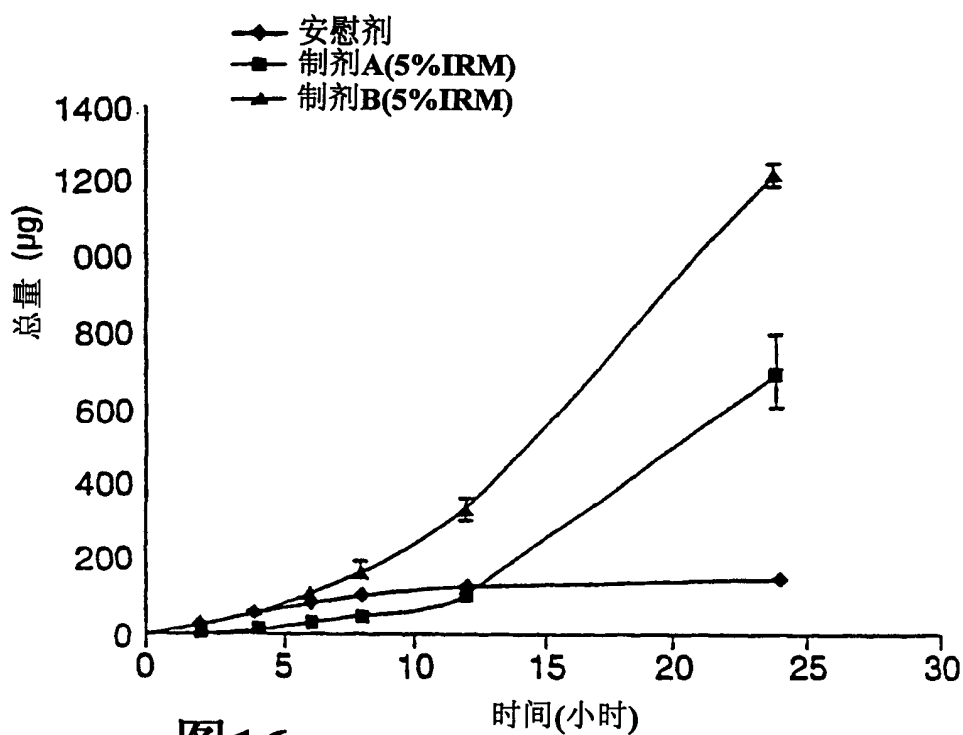


图16

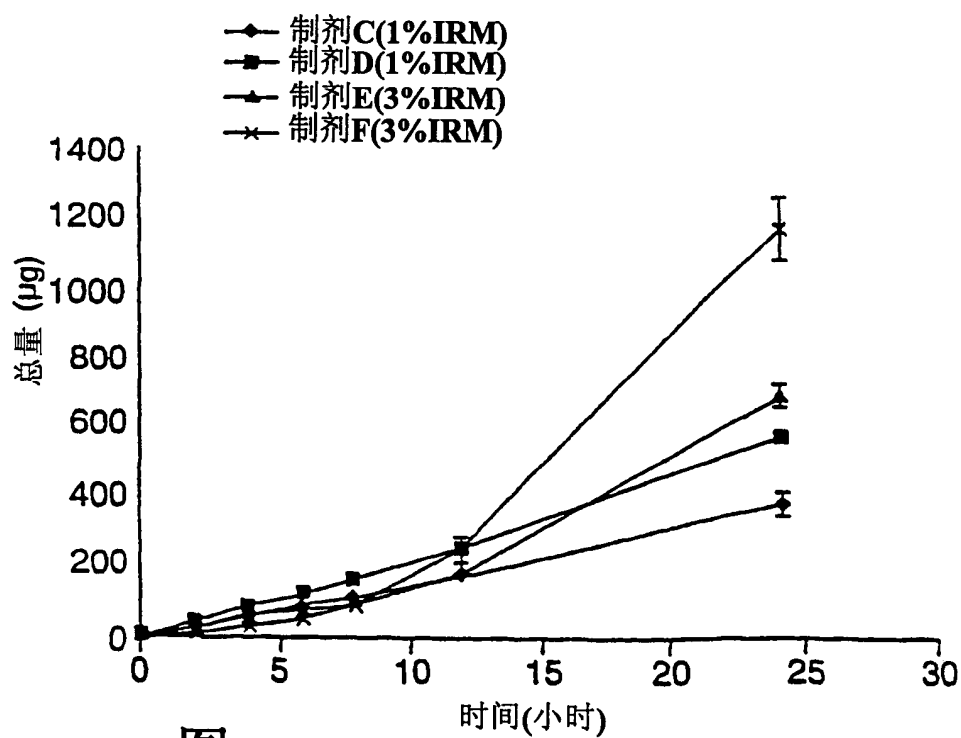


图17

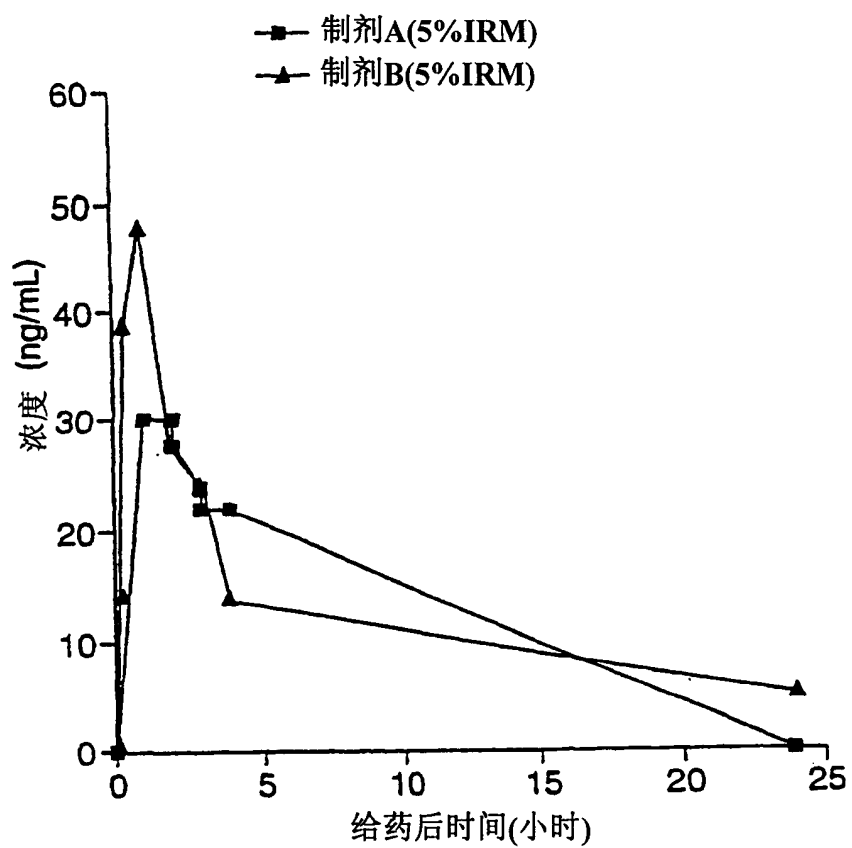


图18

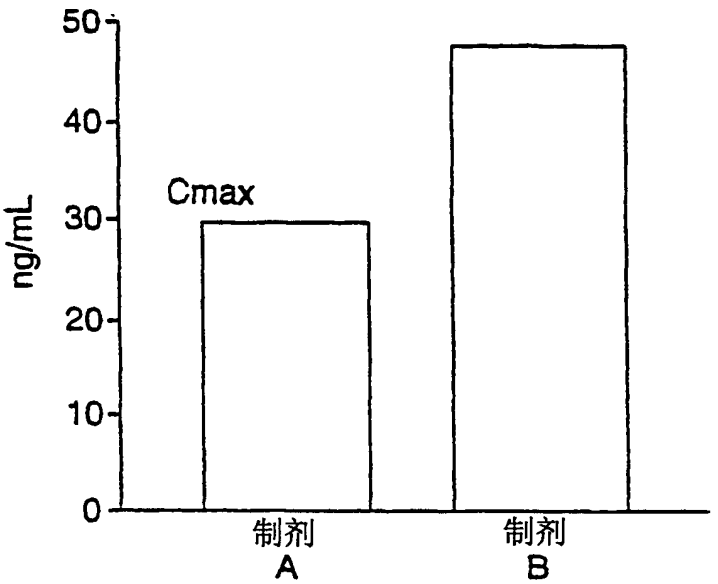


图19A

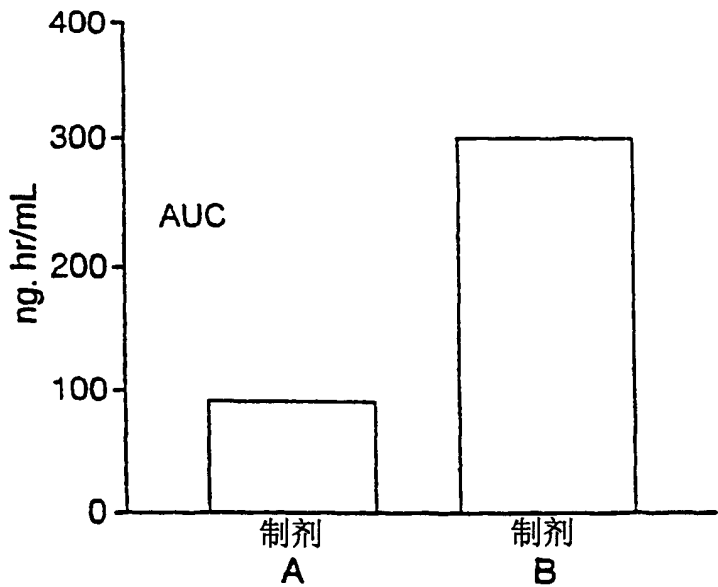


图19B