(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116867480 A
(43)申请公布日 2023.10.10

(21)申请号 202280014110.6
(22)申请日 2022.02.10
(30)优先权数据
63/148,008 2021.02.10 US
63/261,404 2021.09.20 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.08.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/015942 2022.02.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/173923 EN 2022.08.18
(71)申请人 洛利克斯治疗有限公司
地址 美国加利福尼亚
(72)发明人 B·乔杜里 H·J·古卡相
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 王健 林晓红
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)

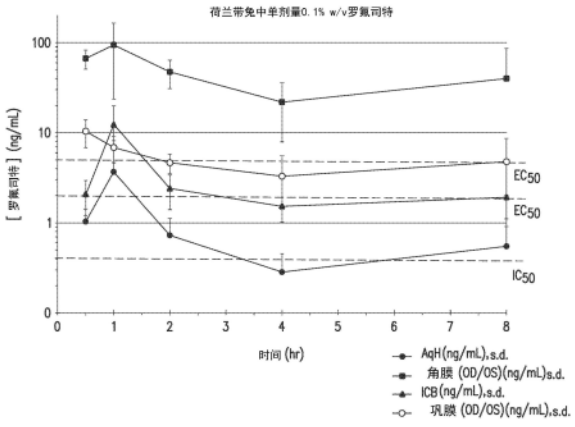
权利要求书1页 说明书13页 附图13页

(54)发明名称

眼部递送罗氟司特的方法

(57)摘要

罗氟司特眼科递送方法。本发明人令人惊讶的发现,将包含罗氟司特的药物组合物施用于角膜优先将药物侧向递送通过眼表和眼前部组织。与主要横向穿过皮肤的各种组织的将罗氟司特递送至皮肤或穿过角膜到达房水的许多其它局部眼科药物组合物相比,将药物通过角膜递送至眼是侧向行进至眼表和眼前部组织。此类方法可导致角膜和其它眼表和眼前部组织(例如虹膜-睫状体、巩膜、结膜和房水)中的药物水平相对于眼内或眼后部组织升高。



CN 116867480 A

1.一种治疗患有眼表面或眼前部组织炎性病症的患者的方法,包括:

将包含治疗有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐的眼用药物组合物施用于所述患者的角膜,

其中所述组合物将罗氟司特递送至所述患者的角膜并随后侧向行进通过眼表面和眼前部组织。

2.根据权利要求1的方法,其中所述眼用药物组合物是悬液。

3.根据权利要求1的方法,其中所述施用在患者眼角膜中相对于患者眼晶状体产生升高的罗氟司特水平。

4.根据权利要求1的方法,其中所述施用在患者眼角膜、巩膜、虹膜-睫状体、结膜和房水中相对于患者眼后部组织产生升高的罗氟司特水平。

5.根据权利要求1的方法,其中所述施用在患者的角膜中产生储存效应,其特征在于角膜中罗氟司特的浓度相对于施用后较早时间段的角膜中罗氟司特的浓度的增加。

6.根据权利要求1的方法,其中所述施用在患者的虹膜-睫状体内产生储存效应,其特征在于虹膜-睫状体中罗氟司特的浓度相对于施用后较早时间段的虹膜-睫状体中罗氟司特的浓度的增加。

7.根据权利要求1的方法,其中所述施用在患者的巩膜中产生储存效应,其特征在于巩膜中罗氟司特的浓度相对于施用后较早时间段的巩膜中罗氟司特的浓度的增加。

8.一种治疗患有眼表面或眼前部组织炎性病症的患者的方法,包括:

将包含治疗有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐的眼用药物组合物施用于所述患者的角膜,

其中所述组合物将相对于患者眼后室而言升高水平的罗氟司特递送至患者的眼表面或眼前部组织。

9.根据权利要求8的方法,其中所述眼用药物组合物是悬液。

10.根据权利要求8的方法,其中所述眼表面或眼前部部分是角膜。

11.根据权利要求8的方法,其中所述眼表面或眼前部部分是巩膜。

12.根据权利要求8的方法,其中所述眼表面或眼前部部分是虹膜-睫状体。

13.根据权利要求8的方法,其中所述眼表面或眼前部部分是房水。

14.根据权利要求8的方法,其中所述眼表面或眼前部部分是结膜。

15.根据权利要求10的方法,其中所述施用在患者的角膜中产生储存效应,其特征在于角膜中罗氟司特的浓度相对于施用后较早时间段的角膜中罗氟司特的浓度的增加。

16.根据权利要求12的方法,其中所述施用在患者的虹膜-睫状体内产生储存效应,其特征在于虹膜-睫状体中罗氟司特的浓度相对于施用后较早时间段的虹膜-睫状体中罗氟司特的浓度的增加。

17.根据权利要求11的方法,其中所述施用在患者的巩膜中产生储存效应,其特征在于巩膜中罗氟司特的浓度相对于施用后较早时间段的巩膜中罗氟司特的浓度的增加。

眼部递送罗氟司特的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年2月10日提交的美国临时申请号63/148,008和2021年9月20日提交的美国临时申请号63/261,404的优先权,其公开内容通过引用整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特(roflumilast)的眼部递送方法。更具体地,本发明涉及用于递送罗氟司特使得其靶向眼表面和眼前部组织(例如角膜包括角膜上皮和角膜内皮、虹膜-睫状体、晶状体、巩膜、结膜和房水)的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 罗氟司特是一种长效4型磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,具有抗炎和潜在的抗肿瘤活性。已知罗氟司特适合作为支气管治疗剂以及用于治疗炎性病症。含有罗氟司特的组合物用于人和兽医学中并且已被提议用于治疗和预防包括但不限于以下的疾病:炎症和过敏原诱发的气道病症(例如支气管炎、哮喘、COPD),皮肤病(例如增殖性、炎症和过敏原诱发的皮肤病症)和胃肠道区域的泛发炎症(克罗恩病和溃疡性结肠炎)。罗氟司特的口服药物组合物目前以商标Daliresp®(在美国)和Daxas®(在欧洲)销售。

[0006] 罗氟司特及其合成描述于美国专利号5,712,298。已经认识到具有磷酸二酯酶(PDE)抑制性质的药物化合物例如罗氟司特具有治疗效果并且可用于治疗炎性病症例如哮喘、COPD、炎性肠病、银屑病和特应性皮炎。尽管已经研究了口服和皮肤药物组合物的治疗效力,但仍需要适合治疗眼部炎症的罗氟司特眼用药物组合物。

[0007] 将药物递送至眼部是非常困难的,因为眼用药物必须平衡无菌性、耐受性、便利性、安全性和功效。开发一种稳定的眼用制剂,可以在无菌条件下制备,同时保留物理化学性质,保持在眼部可耐受的严格pH范围和非活性成分范围内,并且可以以方便患者频繁使用的方式以有效剂量递送至眼部,这是很难实现的。眼部递送通常集中在眼表面、眼前部或眼后部部分。眼表面和前部制剂通常由患者以滴眼剂形式每天一到四次递送或滴注,在实际使用中还面临着需要解决无菌问题的额外挑战。当药物在多用途/多剂量递送系统中递送时,温度和湿度条件的潜在变化以及不太专业地递送至适当眼组织的可能性增加,可能会导致递送量、放置的变化以及潜在的无菌问题,无论是药品还是递送装置。患有长期炎症性眼病的患者也可能对许多活性和非活性成分以及防腐剂的敏感性增加或增强,这给制剂带来了额外的挑战。当今大部分抗炎局部眼表面治疗市场由三类组成:抗生素、免疫抑制剂和类固醇;然而,这些类别中的许多药剂要么不能满足长期炎症性疾病的临床需求,要么存在显著的长期合并症和安全性问题。因此,目前对于能够以方便、可耐受且安全的形式将有效药物递送至靶向眼部组织的抗炎剂例如罗氟司特的眼用制剂存在高度未满足的需求。当优化药物递送至眼表面和眼前部组织同时最小化眼后部组织的暴露时,方便且有效递送药物至眼部甚至更具挑战性。迄今为止,向眼表面和前部区室递送有效剂量,同时避免眼后部组织不必要地暴露于药物被认为是不可行的。

[0008] 目前需要罗氟司特的眼部递送,导致眼表面和眼前部组织选择性地药物水平升

高,这些组织经常受到炎症驱动的眼部疾病的影响。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及罗氟司特的眼部递送方法。如本文所公开的,本发明人令人惊讶的发现,将包含罗氟司特的药物组合物局部施用于角膜可将药物侧向递送至眼表面和前部组织。与罗氟司特的皮肤递送(其直接依次穿过皮肤的各个组织)或许多现有眼用药剂的经角膜递送相比,将包含罗氟司特的药物组合物递送至角膜,其侧向穿过眼表面组织,并经由周围组织进入眼前部区室。这种方法可导致角膜、眼表面和眼前部组织(例如角膜、结膜、虹膜-睫状体、巩膜、房水和晶状体)中的药物水平相对于眼后部组织(例如玻璃体液和视网膜)升高。

[0011] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有眼部炎性疾病的患者的方法。所述方法包括向所述患者的角膜施用包含治疗有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐的组合物。令人惊讶地,已发现罗氟司特优先侧向迁移通过眼表面和前部组织,而不是横向通过角膜。在某些实施方案中,所述组合物是悬液。

[0012] 在某些实施方案中,相对于患者眼后部区室(视网膜、玻璃体液),所述施用导致在患者的眼角膜以及结膜、虹膜-睫状体、晶状体和巩膜的周围眼眶组织中罗氟司特水平升高。所述施用可在患者的巩膜、虹膜-睫状体、晶状体、结膜和房水以及患者的角膜中产生相对于患者眼后部组织升高的罗氟司特水平。

[0013] 此外,所述施用可在患者的角膜、结膜、虹膜-睫状体、巩膜、房水或晶状体中产生储存效应,其特征在于眼组织或组件中罗氟司特的浓度相对于施用后较早时间段时罗氟司特的浓度的增加。

[0014] 在另一个实施方案中,提供了用于将罗氟司特递送至患者的眼表面或眼前部组织的方法。所述方法包括向所述患者的角膜施用包含治疗有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐的组合物。所述组合物递送罗氟司特侧向通过眼表面和眼前部组织。

[0015] 在另一个实施方案中,提供了治疗患有眼表面或前部眼疾病的患者的方法。所述方法包括向所述患者的角膜施用包含治疗有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐的组合物。相对于后部区室包括患者眼视网膜和玻璃体液,所述组合物选择性地将升高水平的罗氟司特优先递送至患者眼表面或眼前部组织。

[0016] 附图简述

[0017] 并入本文并构成本公开一部分的附图帮助示例说明本发明的各个实施方案,并且与说明书一起进一步用于描述本发明以使相关领域的技术人员能够实现和使用本文公开的实施方案。图中的误差线是标准偏差值。

[0018] 图1是用于示例说明根据本发明某些实施方案的罗氟司特迁移的受试者眼示意图。

[0019] 图2是显示眼各个区室和用于眼部递送药物成分的潜在途径的流程图。

[0020] 图3是描绘在健康荷兰带兔(Healthy Dutch Belted Rabbits)中施用单次25μL剂量的0.1%w/v罗氟司特剂量后,在眼的不同组件中罗氟司特或罗氟司特n-氧化物浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特或罗氟司特n-氧化物的浓度(ng/mL)。

[0021] 图4是描绘在健康荷兰带兔中施用单次25μL剂量的0.1%w/v罗氟司特剂量后,在眼的不同组件中罗氟司特浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度

(ng/mL)。

[0022] 图5是描绘在健康荷兰带兔中施用单次25μL剂量的0.1%w/v罗氟司特悬液后,在眼的不同组件中罗氟司特浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。

[0023] 图6是描绘在健康荷兰带兔中施用25μL剂量的0.1%w/v罗氟司特剂量5天(每天两次(BID)施用4天,第5天施用单剂量(QD))后,在眼睛的不同组件中罗氟司特或罗氟司特n-氧化物浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特或罗氟司特n-氧化物的浓度(ng/mL)。

[0024] 图7是描绘在健康荷兰带兔中施用25μL剂量的0.1%w/v罗氟司特剂量5天(每天两次(BID)施用4天,第5天施用单剂量(QD))后,在眼的不同组件中罗氟司特浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。

[0025] 图8是描绘在健康荷兰带兔中施用25μL剂量的0.1%w/v罗氟司特悬液5天(每天两次(BID)施用4天,第五天施用单剂量(QD))后,在眼的不同组件中罗氟司特浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。

[0026] 图9是描绘在炎性疾病鼠模型(通过全身和局部应用豚草而患有免疫诱导的过敏性结膜炎的雌性Balb/C小鼠)中,在每天两次(BID)施用3μL剂量的0.1%w/v罗氟司特悬液7天后,在施用最终剂量2.5小时内采集的组织,在眼的不同组件中罗氟司特浓度的图。x轴反映眼的各种组件,y轴是罗氟司特的浓度(ng/g或ng/mL)。

[0027] 图10是描绘在健康荷兰带兔中施用40μL剂量的0.1%w/v罗氟司特剂量的三种不同眼用组合物5天(每天两次(BID)施用4天,第五天施用单剂量(QD))后,血浆中罗氟司特浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。

[0028] 图11是描绘在健康荷兰带兔中施用40μL剂量的0.1%w/v罗氟司特剂量的三种不同眼用组合物5天(每天两次(BID)施用4天,第五天施用单剂量(QD))后,血浆中罗氟司特n-氧化物浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特n-氧化物的浓度(ng/mL)。

[0029] 图12是描绘在健康荷兰带兔中施用40μL剂量的0.1%w/v罗氟司特剂量的三种不同眼用组合物5天(每天两次(BID)施用4天,第五天施用单剂量(QD))后,结膜中罗氟司特浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。

[0030] 图13是描绘在健康荷兰带兔中施用40μL剂量的0.1%w/v罗氟司特剂量的三种不同眼用组合物5天(每天两次(BID)施用4天,第五天施用单剂量(QD))后,角膜中罗氟司特浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。

[0031] 发明详述

[0032] 应当理解,本发明不限于本文描述的特定方法、方案和试剂,因为它们可以变化。还应当理解,本文中使用的术语仅是为了描述特定实施方案的目的,并不旨在限制本发明的范围,本发明的范围仅由所附权利要求书限制。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

[0033] 除非另有说明,否则本文引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用整体并入本文。当出版物、专利或专利申请中定义了相同的术语并且本公开通过引用并入本文时,本公开的定义代表标准定义。对于描述特定类型的化合物、化学等而引用的出版物、专利和专利申请,与此类化合物、化学等相关的部分是通过引用并入本文的文献的那部分。

[0034] 注意，如本文所的，单数形式“a”、“an”和“the”包括复数指示物，除非上下文另外明确指出。因此，例如，“活性成分”包括单一成分和两种或更多种不同成分。

[0035] 当与数值结合使用时，术语“约”意在涵盖在下限比所示数值小5％且上限比所示数值大5％的范围内的数值。

[0036] 术语眼的“前部组织”或“前部区室”是指位于眼表面后面朝向眼前方的眼组织或区室，包括虹膜-睫状体、房水、角膜内皮和晶状体。

[0037] 术语“有效”是指化合物、药剂、物质、制剂或组合物的量足以导致疾病症状的严重性降低、无疾病症状时期的频率和持续时间增加、或预防由于疾病折磨而导致的损伤或失能。所述量可以是单剂量或根据多剂量方案，单独或与其它化合物、药剂或物质组合。本领域普通技术人员将能够基于诸如受试者的体型、受试者症状的严重程度以及所选择的具体组合物或施用途径等因素来确定这样的量。

[0038] 术语“眼部疾病”、“眼部病况”或“眼部病症”是指可能威胁视力、导致眼睛不适并可能预示全身健康问题的眼部疾病/病况。术语“眼表面疾病”或“眼表面病症”是指影响眼表面部位例如角膜前和角膜外(包括角膜上皮和基质)、结膜、巩膜(不在眼后部的那些部分)、眼睑、泪腺和睑板腺以及互连神经的所有疾病/病况。术语“前部眼疾病”或“前部眼病症”是指影响前部眼部位例如内角膜(包括角膜内皮)、房水和晶状体前表面的所有疾病/病况。

[0039] 术语“眼表面”是指位于眼前方的表面，包括前角膜、角膜、结膜、巩膜(不在后部的那些部分)和眼睑组织。

[0040] “药学上可接受的”是指施用于人类或动物通常是安全的。优选地，药学上可接受的组分是已被联邦或州政府的管理机构批准的组分，或列于由美国药典委员会(United States Pharmacopeial Convention,Inc.,Rockville Md.)出版的美国药典，或其它通常认可的用于动物、更具体地用于人类的药典中的组分。

[0041] 根据本发明的“药物组合物”可以以组合物的形式存在，其中不同的活性成分和稀释剂和/或载体彼此混合，或者可以采取组合制剂的形式，其中活性成分以部分或完全不同的形式存在。这种组合或组合制剂的一个实例是试剂盒。

[0042] 术语眼的“后部组织”或“后部区室”是指位于前部区室后面、朝向眼后方的眼组织或区室，包括后部晶状体、玻璃体液、脉络膜、RPE和视网膜。

[0043] 本申请中使用的术语“罗氟司特(roflumilast)”是指罗氟司特、其前药及其盐，除非另有说明或者除非在上下文中清楚地提及是指罗氟司特本身。

[0044] 如本文所用，术语“受试者”或“患者”最优选是指人类。术语“受试者”或“患者”可以包括可以受益于本文描述的化合物的任何哺乳动物。

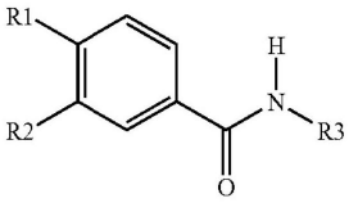
[0045] “治疗量”或“治疗有效量”是足以实现预期目的的治疗剂的量。给定治疗剂的有效量将根据诸如药剂的性质、施用途径、接受治疗剂的受试者的体型和施用目的等因素而变化。每个个体情况下的有效量可以由技术人员根据本领域已建立的方法凭经验确定。

[0046] 如本文所用，疾病或病症的“治疗”意指实现以下一项或多项：(a)降低病症的严重性和/或持续时间；(b)限制或预防正在治疗的病症的特征性症状的发展；(c)抑制正在治疗的病症的特征性症状的恶化；(d)限制或预防先前患有病症的患者中所述病症的复发；及(e)限制或预防先前患有病症的患者的症状复发。

[0047] 本发明涉及罗氟司特的眼部递送方法。如本文所公开的，本发明人令人惊奇的发现，将包含罗氟司特的药物组合物施用于角膜导致优先侧向通过眼睛的药物递送。与罗氟司特的皮肤递送(其主要横向穿过皮肤的各种组织)和许多眼用药剂横向穿过角膜的递送相比，本发明的递送至眼角膜侧向地朝向眼表面和眼前部组织行进。这种方法可导致在眼角膜和眼表面以及眼前部组织中的药物水平相对于眼后部升高。

[0048] 罗氟司特是式(I)所示的化合物：

(I)

[0049] 

[0050] 其中R1是二氟甲氧基，R2是环丙基甲氧基，R3是3,5-二氯吡啶-4-基。

[0051] 罗氟司特的化学名称为N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺。罗氟司特N-氧化物的化学名称为3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-N-(3,5-二氯吡啶-4-基1-氧化物)苯甲酰胺。罗氟司特及其合成、罗氟司特作为磷酸二酯酶(PDE)4抑制剂的用途以及罗氟司特配制描述于美国专利号5,712,298，该专利通过引用并入本文。

[0052] 在本发明中，将罗氟司特施用于患者的眼部。包含罗氟司特的药物组合物可以以常规眼用药物制剂的形式施用，如本领域普通技术人员已知的。例如，眼用药物制剂可以是眼用药物悬液或溶液的形式。在某些实施方案中，所述眼用药物制剂可以是软膏或其它局部递送至眼表面的制剂形式。

[0053] 罗氟司特可以施用于患有眼部病症或眼部病况的患者的眼睛。本文公开的方法是将升高水平的罗氟司特递送至患者的角膜。使用所公开的方法进行施用导致相对于患者眼后部组织，角膜中罗氟司特水平升高，包括在角膜、巩膜、结膜、虹膜-睫状体以及最终在患者的眼房水和晶状体中。此外，所述施用可在眼的一种或多种组织或组织组件例如角膜、结膜、虹膜-睫状体、巩膜或房水中产生储存效应。储存效应的特征在于在眼组织或组件中的罗氟司特的浓度相对于施用罗氟司特后较早时间段在眼组织或组件中的罗氟司特的浓度的增加。本文公开的方法可以在持续一段时间内在眼表面和前部区室(包括例如角膜、房水、虹膜-睫状体、结膜和巩膜)中实现治疗量的罗氟司特。例如，在某些实施方案中，本文公开的方法可以导致持续至少4小时、至少8小时、至少12小时、至少16小时、至少20小时、至少24小时或更长时间的治疗量。

[0054] 图1是受试者眼睛前半部分的示意图，用以示例说明根据本发明某些实施方案的罗氟司特通过眼部的移动。在图1中，示出了角膜上皮101、角膜基质102、角膜内皮103、结膜104、房水105、瞳孔106、虹膜-睫状体107、晶状体108和后部区室109。在某些实施方案中，罗氟司特通过眼用药物组合物(例如悬液)施用在角膜的表面110。眼用悬液的施用将药物滴注到眼表面110，这使得药物能够从眼表面110迁移至眼表面与前部区室111之间的移行组织，然后迁移至前部区室112。也就是说，在施用罗氟司特的眼用药物组合物之后，所述药物从110迁移至111至112。不受理论的束缚，所述化合物和上皮角膜的独特亲脂性性质便于所述眼用药物路径和更长时间的眼表面停留，防止通过角膜基质和内皮从110更直接地传输到112，这是许多其它眼部治疗剂所使用的途径。在某些实施方案中，有限量的罗氟司特迁

移至眼后部区室113。

[0055] 图2是显示眼的各个区室和眼部递送药物成分的潜在途径的流程图。所述眼的各个区室，包括滴注局部药物的前角膜201、结膜202、角膜上皮203、前部巩膜204、虹膜-睫状体205、晶状体206、房水207、后部巩膜208、脉络膜209、视网膜210、玻璃体液211、角膜基质212和角膜内皮213，在流程图中由方框表示。连接方框的箭头描绘了药物迁移的潜在途径。在某些实施方案中，如粗黑箭头所示，罗氟司特的眼用药物组合物通过眼用药物组合物(例如悬液或软膏)被施用在角膜的表面201。罗氟司特可以从角膜201迁移到结膜202和角膜上皮203，然后侧向行进到前部巩膜204和虹膜-睫状体205的移行/前部组织，然后进一步进入前部区室和晶状体206和房水207，并且最终以减小的量进入患者眼后部区室。相反，如较细的虚线所示，许多其它眼部治疗剂将药物从前角膜201递送至角膜上皮203，通过角膜基质212和角膜内皮213到达房水207及到达虹膜-睫状体205和晶状体206。在任一方法中，全身暴露通常将经由房水207和血管器官发生。本文公开的施用方法可以产生有利的药代动力学谱，其允许治疗眼表面和前部组织病症。

[0056] 本发明的方法可用于治疗眼表面或前部疾病，这些疾病需要长期药物治疗而不需要侵入性技术，这些疾病另外用现有的抗炎剂进行治疗，这些抗炎剂具有各种短期和长期副作用，特别是当长时间使用时。这些眼表面和前部疾病包括：手术后炎症，角膜屈光手术后混浊，干眼综合征，蒸发型干眼症，眼移植物抗宿主病，Sjogren's病眼部并发症，炎性干眼症，眼红斑痤疮，过敏性结膜炎或角结膜炎，特应性角结膜炎，疱性角结膜病，葡萄球菌超敏反应，Mooren's溃疡，内皮炎，春季角膜结膜炎，上睑角膜结膜炎，全层或部分厚度角膜移植术后，角膜炎，包括疱疹性基质角膜炎/疱疹性睑缘炎或结膜炎的疱疹性角膜炎，带状疱疹相关炎症，继发于其它感染原的炎症，继发于眼部化学烧伤的炎症，包括幼年特发性关节炎葡萄膜炎的葡萄膜炎，脂溢性或其它形式睑缘炎，角膜缘干细胞缺陷，睑板腺功能障碍，巩膜表层炎，睑裂斑炎和翼状胬肉。可通过本文描述的方法治疗的眼表面或前部眼病症可以是急性或慢性病症。

[0057] 在某些实施方案中，所述方法用于治疗患有眼炎性疾病的患者。在某些实施方案中，所述炎性疾病选自干眼症、疱疹性眼病、睑缘炎或葡萄膜炎。

[0058] 在本发明中，为患者施用眼用药物组合物。所述眼用药物组合物可包括游离碱或药学上可接受的盐形式的罗氟司特。示例性罗氟司特的盐是美国专利申请公开号US 2006/0084684的第[0012]和[0013]段中描述的盐，所述专利的公开内容通过引用并入本文。在某些实施方案中，所述眼用药物组合物可包括罗氟司特或其盐的活性代谢物或前药。

[0059] 可以利用本领域普通技术人员熟知和广泛使用的许多方法将所述眼用药物组合物配制成这样的制剂。在某些实施方案中，所述眼用药物组合物以悬液、溶液、滴眼剂、眼软膏、凝胶、喷雾剂或吸附性隐形眼镜的形式直接局部施用于眼部。在优选的实施方案中，所述药物组合物是悬液，其中活性成分(即罗氟司特)悬于药物载体和/或赋形剂中。在某些实施方案中，所述眼用药物组合物可包括缓冲剂、粘度剂、表面活性剂、稳定剂、防腐剂、润湿剂、稀释剂、pH调节剂、张力剂、稳定剂或吸收促进剂中的一种或多种。

[0060] 在某些实施方案中，所述眼用药物组合物包含的罗氟司特的量可以为约0.01％w/v至约7.5％w/v、或约0.01％w/v至约5％w/v、或约0.1％w/v至约3％w/v。示例性的范围为约0.01％w/v至约5％w/v，或约0.01％w/v至约3％w/v，或约0.1％w/v至约3％w/v，或约0.3％

w/v至约3.0%w/v。例如,所述眼用药物包含以下任何w/v百分比的罗氟司特:0.1%,0.2%,0.3%,0.4%,0.5%,0.6%,0.7%,0.8%,0.9%,1.0%,1.1%,1.2%,1.3%,1.4%,1.5%,1.6%,1.7%,1.8%,1.9%,2.0%,2.1%,2.2%,2.3%,2.4%,2.5%,2.6%,2.7%,2.8%,2.9%,3.0%,3.1%,3.2%,3.3%,3.4%,3.5%,3.6%,3.7%,3.8%,3.9%,4.0%,4.1%,4.2%,4.3%,4.4%,4.5%,4.6%,4.7%,4.8%,4.9%,5.0%等。

[0061] 在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包含卡波姆(carbomer),例如A型卡波姆共聚物或B型卡波姆共聚物,包括由Lubrizol®以商品名Carbopol®销售的那些。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包括羧甲基纤维素或其盐,例如羧甲基纤维素钠。在某些实施方案中,所述眼用药物组合物包括甲基丙烯酸酯衍生物或乙基丙烯酸酯衍生物,例如以商品名Eudragit销售的那些。

[0062] 在某些实施方案中,所述粘度剂是选自羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、聚乙烯吡咯烷酮或聚维酮、羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素或聚乙烯醇(PVA)中的至少一种。在某些实施方案中,所述粘度剂是葡聚糖或明胶。另外,在某些实施方案中,所述粘度剂可包括卡波姆,例如A型卡波姆共聚物或B型卡波姆共聚物,包括由Lubrizol®以商品名Carbopol®销售的那些。在某些实施方案中,所述眼用药物制剂可包含约0.1%w/v至约5.0%w/v、或约0.1%w/v至约4.0%w/v、或约0.1%w/v至约3.0%w/v、或约0.1%w/v至约2.0%w/v、或约0.1%至约1.0%w/v或约0.1%至约0.5%w/v的粘度剂。例如,所述眼用药物制剂包含以下任何w/v百分比的粘度剂:0.1%,0.2%,0.3%,0.4%,0.5%,0.6%,0.7%,0.8%,0.9%,1.0%,1.1%,1.2%,1.3%,1.4%,1.5%,1.6%,1.7%,1.8%,1.9%,2.0%,2.1%,2.2%,2.3%,2.4%,2.5%,2.6%,2.7%,2.8%,2.9%,3.0%,3.1%,3.2%,3.3%,3.4%,3.5%,3.6%,3.7%,3.8%,3.9%,4.0%,4.1%,4.2%,4.3%,4.4%,4.5%,4.6%,4.7%,4.8%,4.9%,5.0%等。

[0063] 在某些实施方案中,所述表面活性剂是选自聚山梨醇酯(包括聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60和聚山梨醇酯80)和泰洛沙泊(tyloxapol)中的至少一种。在某些实施方案中,所述眼用药物制剂可包含约0.05%w/v至约3.0%w/v、或约0.05%w/v至约2.0%w/v、或约0.05%至约1.0%w/v、或约0.1%至约0.5%w/v的表面活性剂。例如,所述眼用药物制剂包含以下任何w/v百分比的表面活性剂:0.05%,0.1%,0.2%,0.3%,0.4%,0.5%,0.6%,0.7%,0.8%,0.9%,1.0%,1.1%,1.2%,1.3%,1.4%,1.5%,1.6%,1.7%,1.8%,1.9%,2.0%,2.1%,2.2%,2.3%,2.4%,2.5%,2.6%,2.7%,2.8%,2.9%,3.0%等。

[0064] 在某些实施方案中,所述缓冲剂是选柠檬酸盐、磷酸盐、Tris-HCl(Tris)、乙酸盐和硼酸盐缓冲剂中的至少一种。在某些实施方案中,所述眼用药物制剂可包含约0.5%w/v至约7.5%w/v、或约0.5%w/v至约5.0%w/v、或约0.5%至约3.0%w/v、或约0.5%w/v至约2.0%w/v、或约0.5%至约1.0%w/v的缓冲剂。例如,所述眼用药物制剂包含以下任何w/v百分比的缓冲剂:0.1%,0.2%,0.3%,0.4%,0.5%,0.6%,0.7%,0.8%,0.9%,1.0%,1.1%,1.2%,1.3%,1.4%,1.5%,1.6%,1.7%,1.8%,1.9%,2.0%,2.1%,2.2%,2.3%,2.4%,2.5%,2.6%,2.7%,2.8%,2.9%,3.0%,3.0%,3.1%,3.2%,3.3%,3.4%,3.5%,3.6%,3.7%,3.8%,3.9%,4.0%,4.1%,4.2%,4.3%,4.4%,4.5%,4.6%,4.7%,4.8%,4.9%,5.0%等。

[0065] 在某些实施方案中，所述眼用药物组合物包含治疗有效量的罗氟司特、包含羟丙基甲基纤维素的粘度剂、表面活性剂和缓冲剂。在某些实施方案中，所述表面活性剂是聚山梨醇酯。在某些实施方案中，所述缓冲剂是磷酸盐和柠檬酸盐缓冲剂。在某些实施方案中，所述药物组合物是悬液。在优选的实施方案中，所述药物组合物具有以d90值为约5μm至约25μm、或更优选小于或等于约15μm为特征的粒度分布。

[0066] 在某些实施方案中，所述眼用药物组合物包含治疗有效量的罗氟司特、包含羟乙基纤维素的粘度剂、表面活性剂和缓冲剂。在某些实施方案中，所述表面活性剂是聚山梨醇酯。在某些实施方案中，所述缓冲剂是磷酸盐和柠檬酸盐缓冲剂。在某些实施方案中，所述药物组合物是悬液。在优选的实施方案中，所述药物组合物具有以d90值为约5μm至约25μm、或更优选小于或等于约15μm为特征的粒度分布。

[0067] 在某些实施方案中，所述眼用药物组合物包含治疗有效量的罗氟司特、包含聚乙烯吡咯烷酮的粘度剂、表面活性剂和缓冲剂。在某些实施方案中，所述表面活性剂是泰洛沙泊。在某些实施方案中，所述缓冲剂是磷酸盐和柠檬酸盐缓冲剂。在某些实施方案中，所述药物组合物是悬液。在优选的实施方案中，所述药物组合物具有以d90值为约5μm至约25μm、或更优选小于或等于约15μm为特征的粒度分布。

[0068] 在某些实施方案中，所述眼用药物组合物包含治疗有效量的罗氟司特、包含羧甲基纤维素的粘度剂、表面活性剂和缓冲剂。在某些实施方案中，所述表面活性剂是聚山梨醇酯。在某些实施方案中，所述缓冲剂是磷酸盐和柠檬酸盐缓冲剂。在某些实施方案中，所述药物组合物是悬液。在优选的实施方案中，所述药物组合物具有以d90值为约5μm至约25μm、或更优选小于或等于约15μm为特征的粒度分布。

[0069] 在某些实施方案中，所述眼用药物制剂是软膏。所述软膏可包括选自矿脂、矿物油的非活性成分。在这种实施方案中，所述眼用药物制剂可包含治疗有效量的罗氟司特、矿脂和矿物油。在某些实施方案中，所述组合物包含约0.1％w/v至约3.0％w/v、或约0.1％w/v至约2.0％w/v、或约0.1％至约1.0％w/v的罗氟司特。在某些实施方案中，所述组合物包含约75％至约85％w/w的矿脂，或更优选约75％至约80％w/w的矿脂。在某些实施方案中，所述组合物包含约15％至约25％w/w的矿物油，或更优选约15％至约20％w/w的矿物油。所述软膏可以提供相对于悬液的益处，包括例如增加接触时间和增加给药系统中的可溶性药物浓度，这对于像罗氟司特这样的水不溶性药物来说可能很重要。

[0070] 在优选的实施方案中，所述眼用药物组合物的pH为约5.6至约8.3、约6.0至约8.0、约7.0至约8.0、约6.0至约6.7、约6.2至约6.7、或约6.3至约6.6。已经确定罗氟司特在某些眼用药物组合物中并且在某些标准无菌制造工艺下经历水解。在某些实施方案中，所述眼用药物组合物的pH在约6.0和约6.7之间以降低罗氟司特的水解率。在优选的实施方案中，所述眼用药物组合物的pH为约6.2至约6.7，更优选为约6.3至约6.6。在优选的实施方案中，所述眼用药物组合物的摩尔渗透压浓度为约270mOsm/kg至330mOsm/kg，更优选约270mOsm/kg至约300mOsm/kg，甚至更优选270mOsm/kg至280mOsm/kg。

[0071] 眼用药物组合物可以是稳定的并且表现出适合于眼部递送的粒度分布。悬液的粒径可以使用激光衍射方法来评估。激光衍射得到了包括ISO和ASTM等标准和指导机构的认可并广泛用于确定粒度分布。在进行评估时，使样品穿过激光束，导致激光以一定角度散射。以固定角度放置的探测器测量该位置散射光的强度。然后应用数学模型来生成粒度分

布。

[0072] 在粒径测定中，中值定义为总体中一半位于该点以上、一半位于该点以下的值。对于粒度分布，中值称为D50。D50是将所述粒度分布分成一半在该直径上方、一半在该直径下方的尺寸。分布宽度还可以通过引用x轴上的一个、两个或三个值来表征，通常是D10、D50和D90的一些组合。如上所述，D50(或中值)是指总体的一半低于这个值的直径。同样，90％的分布是位于D90以下，10％的分布是位于D10以下。

[0073] 在本发明的某些实施方案中，所述眼用药物组合物在优先加工之前表现出以d90值小于或等于约50μm为特征的粒度分布。在某些实施方案中，所述眼用药物组合物表现出以d90值为约5μm至约25μm为特征的粒度分布。在某些实施方案中，所述药物组合物表现出以d90值为约5μm至约15μm为特征的粒度分布。在优选的实施方案中，所述药物组合物表现出以d90值小于或等于15μm为特征的粒度分布。

[0074] 在某些实施方案中，所述药物组合物以例如以规则间隔的方案施用。例如，药物组合物可以每日一次、每日两次、每日三次、每日四次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次施用。在某些实施方案中，所述药物组合物可以作为维持剂量或滴定剂量方案的一部分施用。所述药物组合物可以施用规定的时间段或无限期地施用。例如，药物组合物可以施用约两天至至少约六周的时间，或直至观察到眼部状况或疾病的改善。治疗方案的示例性时间段包括一周、两周、一个月、六周、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月或一年。在优选的实施方案中，局部药物组合物每天施用两次或三次，持续至少3个月、4个月、5个月、6个月、1年等时间。在某些实施方案中，示例性的治疗时间段可以是无限期的。

[0075] 以下实施例示例说明了本发明的某些实施方案，但不构成限制。

实施例

[0076] 尽管上面已经描述了各种实施方案，但是应当理解的是，它们仅以示例的方式呈现，而无限制之意。因此，本公开的广度和范围不应受到任何上述示例性实施方案的限制。此外，除非本文另外指出或另外与上下文明显矛盾，否则本公开涵盖上述元素在其所有可能变型中的任何组合。

[0077] 实施例1

[0078] 制备包含罗氟司特的眼用药物组合物。制备表1和表2中列出的两种悬液制剂。

[0079] 表1:罗氟司特悬液示例

[0080]

成分	% w/v
罗氟司特	0.10% w/v
泰洛沙泊	0.05% w/v
卡波姆 974B (Lubrizol)	0.2% w/v

[0081]

甘油	2.0% w/v
氯化钠	0.05% w/v
1N NaOH/HCl	调节为 pH7.4 +/- 0.2
注射用水	适量加至 1.0 mL

[0082] 表2:罗氟司特悬液示例

[0083]

成分	%w/v
罗氟司特	0.10%w/v
泰洛沙泊	0.05%w/v
卡波姆974B(Lubrizol)	0.25%w/v
丙二醇	1.4w/v%
氯化钠	0.3%w/v
甘露醇	0.3%w/v
1N NaOH/HCl	调节至pH7.4+/-0.2
注射用水	适量加至1.0mL

[0084] 实施例2

[0085] 在三组荷兰带兔(n＝36)中进行为期五天的眼部药代动力学临床前研究(队列1:n＝3,无积极治疗;队列2:n＝15,1天给药;队列3:n＝18,5天给药)。对于1天给药,给予单剂量;对于5天给药,在第1-4天以BID给药,在第5天单剂量。每个剂量由包含25μL的0.1%罗氟司特的眼用悬液组成,施用于受试者的双眼。表2中列出的悬液用于实施例2。在第1天和第5天采集血浆样品。在不同时间点分析血浆浓度加上以下其它组织和眼组件中的浓度,包括角膜(Cr)、房水(AqH)、虹膜-睫状体(ICB)、晶状体、视网膜-脉络丛(视网膜)、玻璃体液(Vit)和巩膜(Sclr)。

[0086] 对荷兰带兔的研究结果如图3至8所示。图3和4显示了在向受试者施用单剂量后的研究第1天,罗氟司特和罗氟司特n-氧化物在血浆和各种眼组件中的浓度。图3显示了在血浆、房水、视网膜-脉络丛和玻璃体中罗氟司特或罗氟司特n-氧化物的浓度。图4显示了在角膜、虹膜-睫状体、巩膜和晶状体中的罗氟司特浓度(1小时后)。在图3和4两图中,x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特或罗氟司特n-氧化物的浓度(ng/mL)。

[0087] 图3和4显示了角膜中药物浓度随时间高度变化。在角膜、巩膜、虹膜-睫状体和房水中,施用后罗氟司特水平升高,随后水平下降。令人惊讶的是,结果表明药物到达眼表面和眼前部区域,包括例如虹膜-睫状体、巩膜和房水。结果进一步表明所述药物通过眼侧向移动。在巩膜的Cmax之后观察虹膜-睫状体的观察到的Cmax。罗氟司特n-氧化物仅在血浆中的分析检测限内观察到,而在眼的任何组件中均未观察到。

[0088] 图5是描绘单次施用25μL剂量的0.1%w/v罗氟司特悬液后眼的房水、角膜、虹膜-睫状体和巩膜中罗氟司特浓度的图。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。图5还示出了相对于相应药物和组织的EC50和IC50水平的药物水平,表明所述药物以治疗量存在于眼的各种组织中。施用一小时后,在眼的组件中观察到药物水平升高。令人惊讶地,观察到储存效应,其中相对于早期时间段(例如施用药物后7至8小时),药物水平在施用后若干小时增加。如图3至5所示的眼的各个组件中的药物的相对水平,包括晶状体中存在的低水平,表明即使在研究的第一天,药物也通过眼侧向移动,而不是直接穿过角膜通过房水到达晶状体。

[0089] 图6和图7显示了在施用25μL剂量的0.1%w/v罗氟司特5天后,在研究的第5天在血浆和眼的各种组件中罗氟司特和罗氟司特n-氧化物(仅图6)的浓度。图6显示了房水、视网膜-脉络丛和玻璃体液中罗氟司特的浓度。图6还显示了血浆中罗氟司特n-氧化物的浓度。图7显示了在角膜、虹膜-睫状体、巩膜和晶状体中的罗氟司特浓度(在0.5小时)。在图6和图

7两图中，x轴是以小时为单位的时间，y轴是罗氟司特或罗氟司特n-氧化物(仅图6)的浓度(ng/mL)。

[0090] 图6和图7显示了随着时间的推移，角膜和视网膜中的药物浓度高度变化。结果表明，在第5天的零时间点，眼的几个组件(例如角膜和巩膜)中存在非零水平的药物。这一观察结果表明，在施用药物的前几天，眼的这些组件中仍然存在药物。此外，这个观察结果表明，仅使用几天，将罗氟司特施用于眼就观察到了角膜储存效应。再次令人惊讶的是，结果表明药物到达眼表面和眼前部组织，包括例如角膜、虹膜-睫状体、巩膜和房水。此外，该结果表明，在眼表面和眼前部中仍然存在前几天给药的药物暴露。例如角膜中的浓度水平也表明药物在施用五天后达到稳定状态。

[0091] 图8是描绘施用25μL剂量的0.1％w/v罗氟司特悬液5天后眼的房水、角膜、虹膜-睫状体和巩膜中罗氟司特浓度的图。x轴是以小时为单位的时间，y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。图8还示出了相对于靶组织的药物的EC50和IC50水平的药物水平，表明所述药物以治疗量存在于眼的各种组织中。眼的各个组件中的浓度水平表明在施用五天后药物浓度已达到稳定状态。如图6至8所示的眼的各个组件中药物的相对水平，包括存在于晶状体中的低水平，表明所述药物以如图2中提出的治疗相关水平侧向移动通过眼部。

[0092] 实施例3

[0093] 在小鼠中进行了为期7天的眼部临床前和药代动力学研究。将包含0.1％罗氟司特的眼用悬液施用于10名受试者的双眼，每天两次，持续7天，作为用于治疗由豚草导致的全身和局部致敏引发的免疫介导的过敏性结膜炎模型的测试物品。表2中列出的悬液用于实施例3。在最终临床干预和最终观察(最终剂量后30分钟)之后，立即对动物实施安乐死并摘除双眼(OU)和附接的视神经。收集右眼(OD)的角膜、晶状体、结膜和眼杯，称重并速冻用于生物分析。安乐死后立即通过心脏穿刺收集最多1mL全血至K_2EDTA管中，保存在冰上，然后通过在3000×g离心后去除上清液，在30分钟内处理成血浆。所有样品均在研究中最后一次施用药物后约2.5小时收集和制备。在用包含0.1％罗氟司特(平均＝1.5ng/mL)的眼用悬液处理的动物的血浆和组织样品中可检测到罗氟司特(定量下限(LLOQ)＝0.025ng/mL)。

[0094] 研究结果在图9中示出。图9显示了在第二次每天施用两次共7天的研究之后，在第7天血浆和眼的各个组件中罗氟司特的平均浓度。图9显示了施用后角膜和结膜中罗氟司特的水平升高。令人惊讶的是，结果表明所述药物正在到达眼表面和眼前部区域，包括角膜，在第二个物种中证实了这一结果。不受理论束缚，在这种活动性疾病模型中而不是在健康兔子的研究中，眼组织的额外渗透性可能允许前部组织例如晶状体中更高的眼部浓度(根据物种解剖学和药代动力学特征进行调整)。Scholz et al.,“Pilocarpine permeability across ocular tissues and cell cultures:influence of formulation parameters,”JOcul Pharmacol Ther.2002Oct.;18(5):455-68;Kannan et al.,“Impairment of conjunctival glutathione secretion and ion transport by oxidative stress in an adenovirus type 5ocular infection model of pigmented rabbits,”Free Radic Biol Med.2004Jul.15;37(2):229-38。

[0095] 实施例4

[0096] 制备了适合与所公开的方法一起使用的包含罗氟司特的另外的药物组合物。制备表3、表4、表5、表6和表7中列出的包含罗氟司特的眼用药物组合物。

[0097] 表3:罗氟司特眼用药物悬液

[0098]

成分	%w/v
罗氟司特	0.1%w/v
羟丙基甲基纤维素	0.3%w/v
聚山梨醇酯80	0.1%w/v
磷酸盐/柠檬酸盐缓冲剂	0.45%/0.05%
注射用水	适量加至1.0mL

[0099] 表4:罗氟司特眼用药物悬液

[0100]

成分	%w/v
罗氟司特	0.1%w/v
羟乙基纤维素	0.35%w/v
聚山梨醇酯80	0.1%w/v
磷酸盐/柠檬酸盐缓冲剂	0.45%/0.05%
注射用水	适量加至1.0mL

[0101] 表5:罗氟司特眼用药物悬液

[0102]

成分	%w/v
罗氟司特	0.1%w/v
聚乙烯吡咯烷酮	0.6%w/v
泰洛沙泊	0.3%w/v
磷酸盐/柠檬酸盐缓冲剂	0.45%/0.05%
注射用水	适量加至1.0mL

[0103] 表6:罗氟司特眼用药物悬液

[0104]

成分	%w/v
罗氟司特	0.1%w/v
羧甲基纤维素	0.5%w/v
聚山梨醇酯80	0.1%w/v
磷酸盐/柠檬酸盐缓冲剂	0.45%/0.05%
注射用水	适量加至1.0mL

[0105] 表7:罗氟司特眼用软膏

[0106]

成分	软膏#1(%w/w)	软膏#2(%w/w)
罗氟司特	0.1%w/w	1%w/w
矿物油	20.2%w/w	20%w/w
矿脂	79.7%w/w	79%w/w

[0107] 实施例5

[0108] 在健康荷兰带兔中进行了为期五天的眼部药代动力学临床前研究,分为三个不同组(第1组:n=21,表7配方;第2组:n=21,表5配方;第3组:n=21,表3配方)。每组均以BID施用4天40μL表7(组1)、表5(组2)或表3(组3)中列出的眼用悬液或软膏,并在第5天以QD施用。在施用最终剂量后以一定的时间间隔测量罗氟司特和罗氟司特n-氧化物的血浆浓度。此

外,在施用最终剂量后的不同时间点测量罗氟司特在角膜和结膜中的浓度。

[0109] 在荷兰带兔的研究结果如图10至图13所示。图10和11显示了在以BID给药4天及在第5天以QD给药后血浆中罗氟司特和罗氟司特n-氧化物的浓度。图10显示了每组在施用最终剂量后0、0.5、1、2、4、8和24小时血浆中罗氟司特的浓度。图11显示每组在施用最终剂量后0、0.5、1、2、4、8和24小时血浆中罗氟司特n-氧化物的浓度。图12显示了每组在施用最终剂量后0、0.5、1、2、4、8和24小时结膜中罗氟司特的浓度。图13显示了每组在施用最终剂量后0、0.5、1、2、4、8和24小时角膜中罗氟司特的浓度。在图10至13中,x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特或罗氟司特n-氧化物的浓度(ng/mL)。图10至13显示了在施用这些另外的制剂后在角膜和结膜中产生升高水平的罗氟司特。再次令人惊讶的是,结果表明所述药物以治疗水平到达眼表面和眼前部区域,包括角膜和结膜。

[0110] 图10是描绘在施用40μL剂量的0.1%w/v罗氟司特的三种单独制剂5天后血浆中罗氟司特浓度的图,以每天2剂(BID)施用4天,随后在第5天施用1剂。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。血浆中的浓度水平表明在最终施用后血浆中的药物浓度降低,未显示数据的那些小时为BLQ。

[0111] 图11是描绘在施用40μL剂量的0.1%w/v罗氟司特的三种单独制剂5天后血浆中罗氟司特n-氧化物浓度的图,以每天2剂(BID)施用4天,随后在第5天施用1剂。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。血浆中的浓度水平表明在最终施用后血浆中的药物浓度降低,未显示数据的那些小时为BLQ。

[0112] 图12是描绘在施用40μL剂量的0.1%w/v罗氟司特的三种单独制剂5天后结膜中罗氟司特浓度的图,以每天2剂(BID)施用4天,随后在第5天施用1剂。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。每个时间点反映n=6只眼睛。结膜中的浓度水平表明已达到稳态药物浓度,表3和表5制剂的值大于在0小时的5ng/g初始剂量,表7制剂的值大于90ng/g,在24小时内保持稳定。结膜较大的表面积及其不均匀性有助于悬浮颗粒在眼表面的储存。

[0113] 图13是描绘在施用40μL剂量的0.1%w/v罗氟司特的三种单独制剂5天后角膜中罗氟司特浓度的图,以每天2剂(BID)施用4天,随后在第5天施用1剂。x轴是以小时为单位的时间,y轴是罗氟司特的浓度(ng/mL)。每个时间点反映n=6只眼睛。角膜中的浓度水平表明已达到稳态药物浓度,表3、5和7制剂的值为或高于在0小时的35ng/g初始剂量,并且在24小时内保持稳定且高值。

[0114] 前面的描述是为了示例说明和描述的目的而呈现的。这个描述并不旨在将本发明限制为所公开的精确形式。本领域技术人员将理解,可以对基本发明描述进行修改和替换。

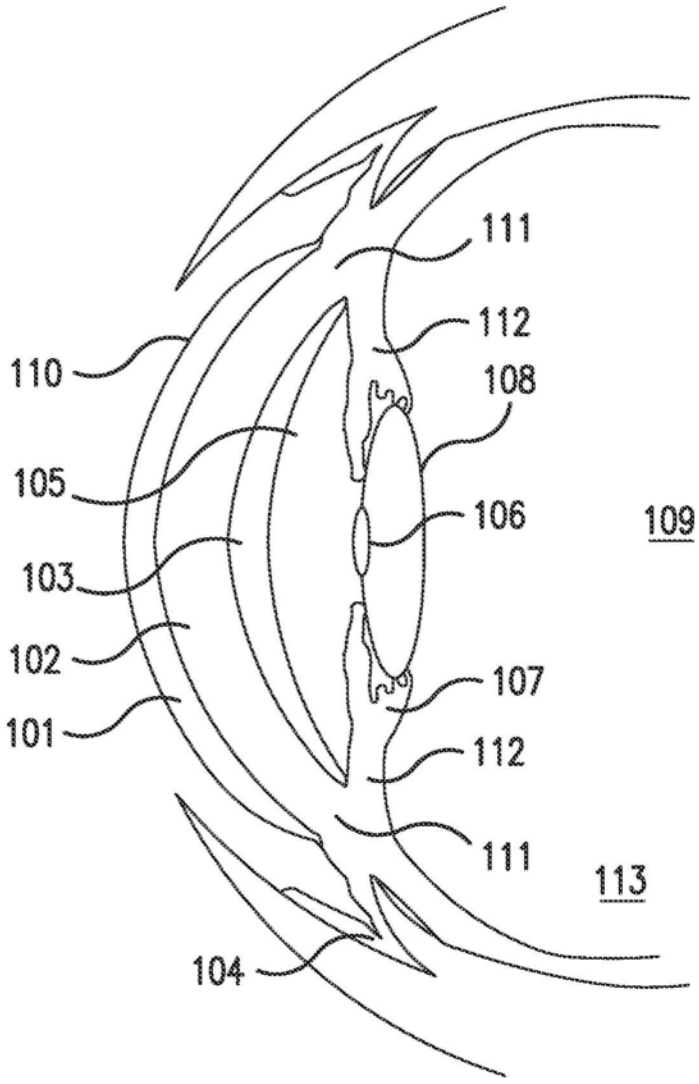


图1

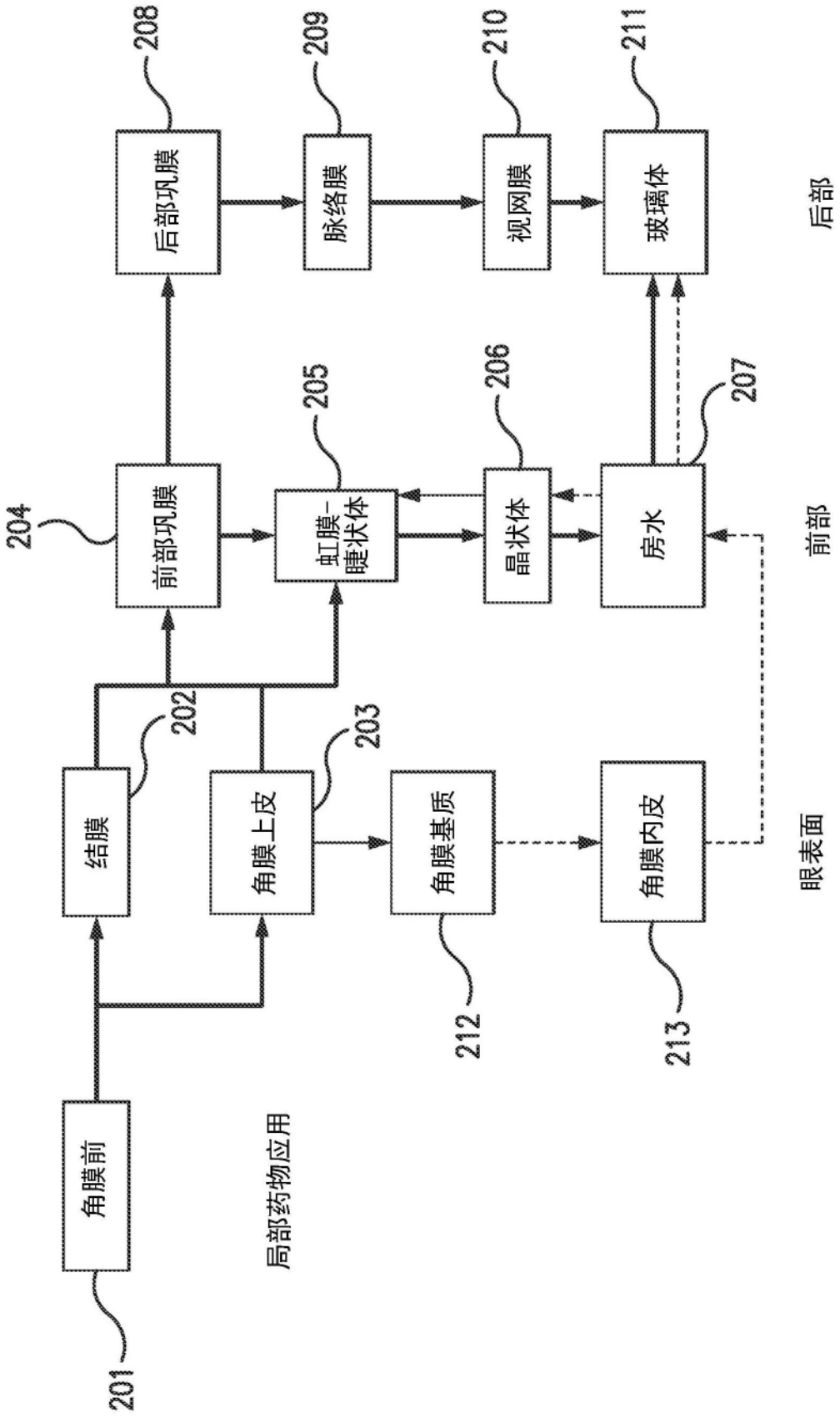

角膜前
201
局部药物应用
结膜
202
角膜上皮
203
前部巩膜
204
虹膜-睫状体
205
晶状体
206
房水
207
后部巩膜
208
脉络膜
209
视网膜
210
玻璃体
211
角膜基质
212
角膜内皮
213
眼表面
前部
后部

图2

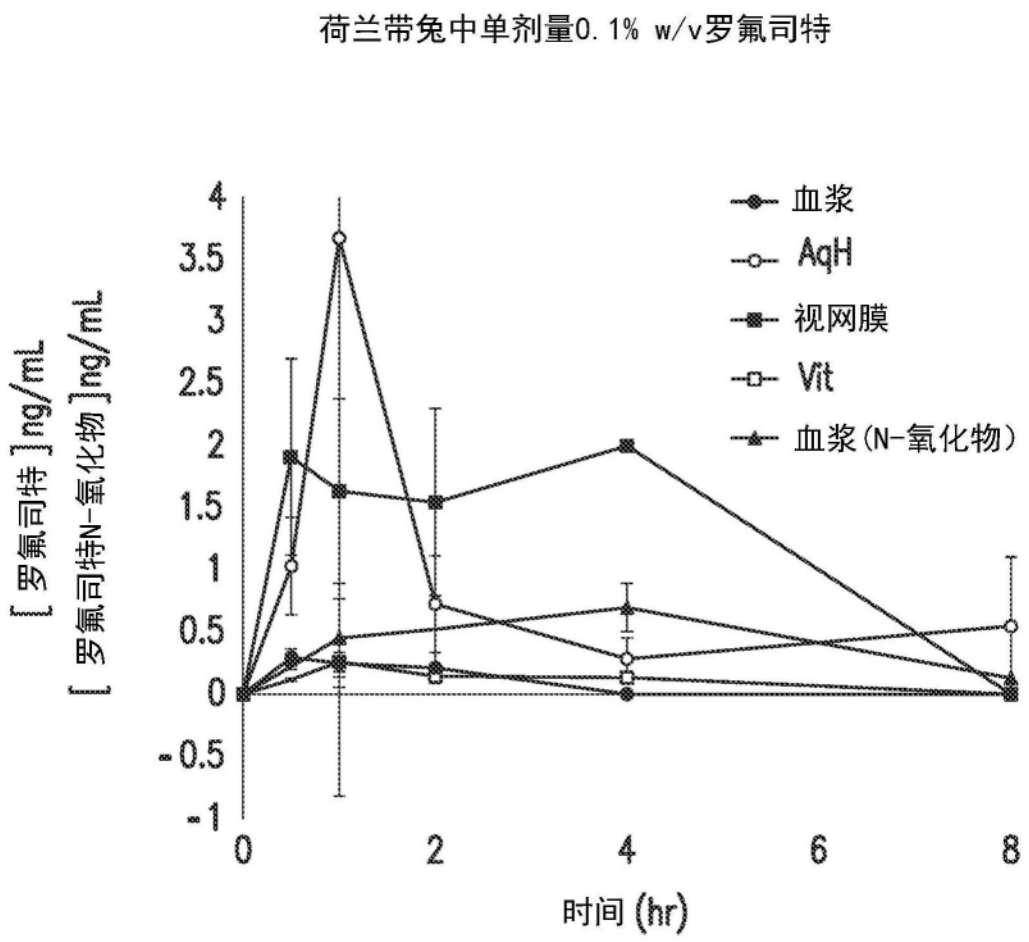

荷兰带兔中单剂量0.1% w/v罗氟司特
[罗氟司特]ng/mL
[罗氟司特N-氧化物]ng/mL
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
0
2
4
6
8
时间 (hr)
血浆
AqH
视网膜
Vit
血浆(N-氧化物)

图3

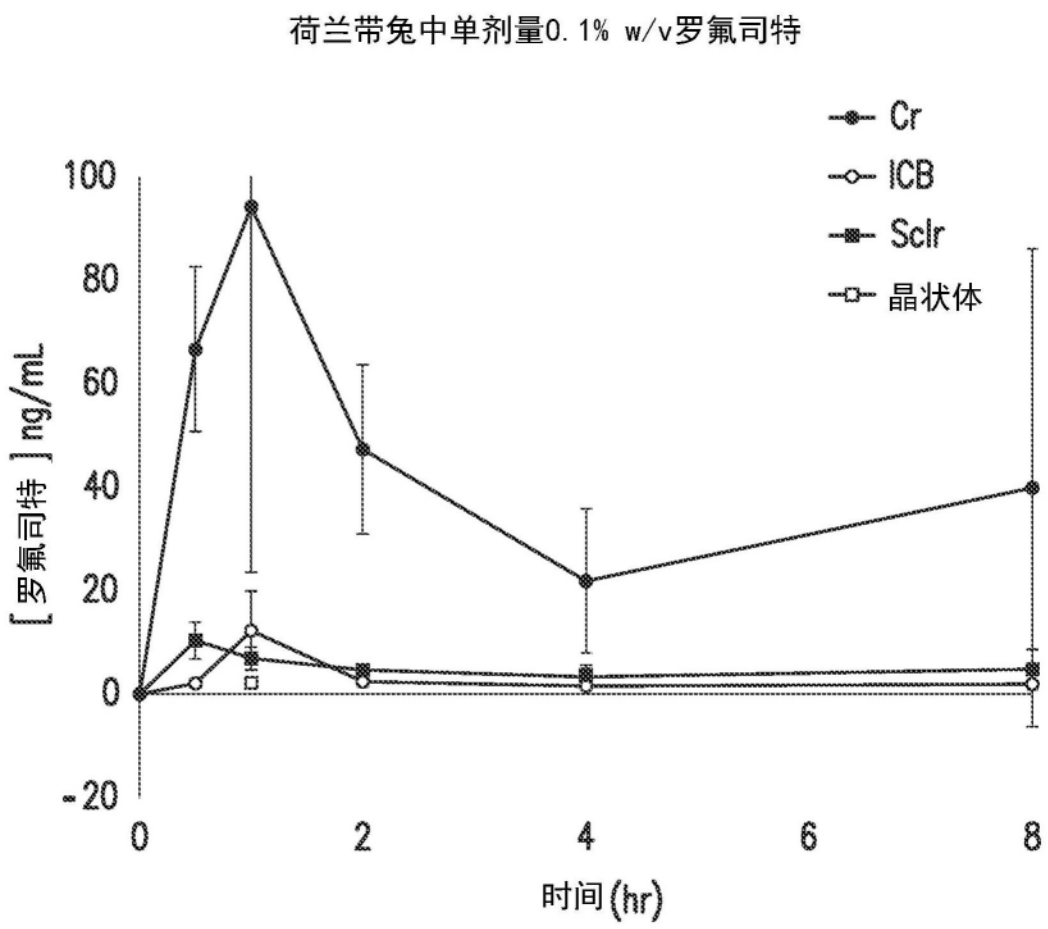

荷兰带兔中单剂量0.1% w/v罗氟司特
Cr
ICB
Sclr
晶状体
100
80
60
40
20
0
-20
[罗氟司特]ng/mL
0
2
4
6
8
时间(hr)

图4

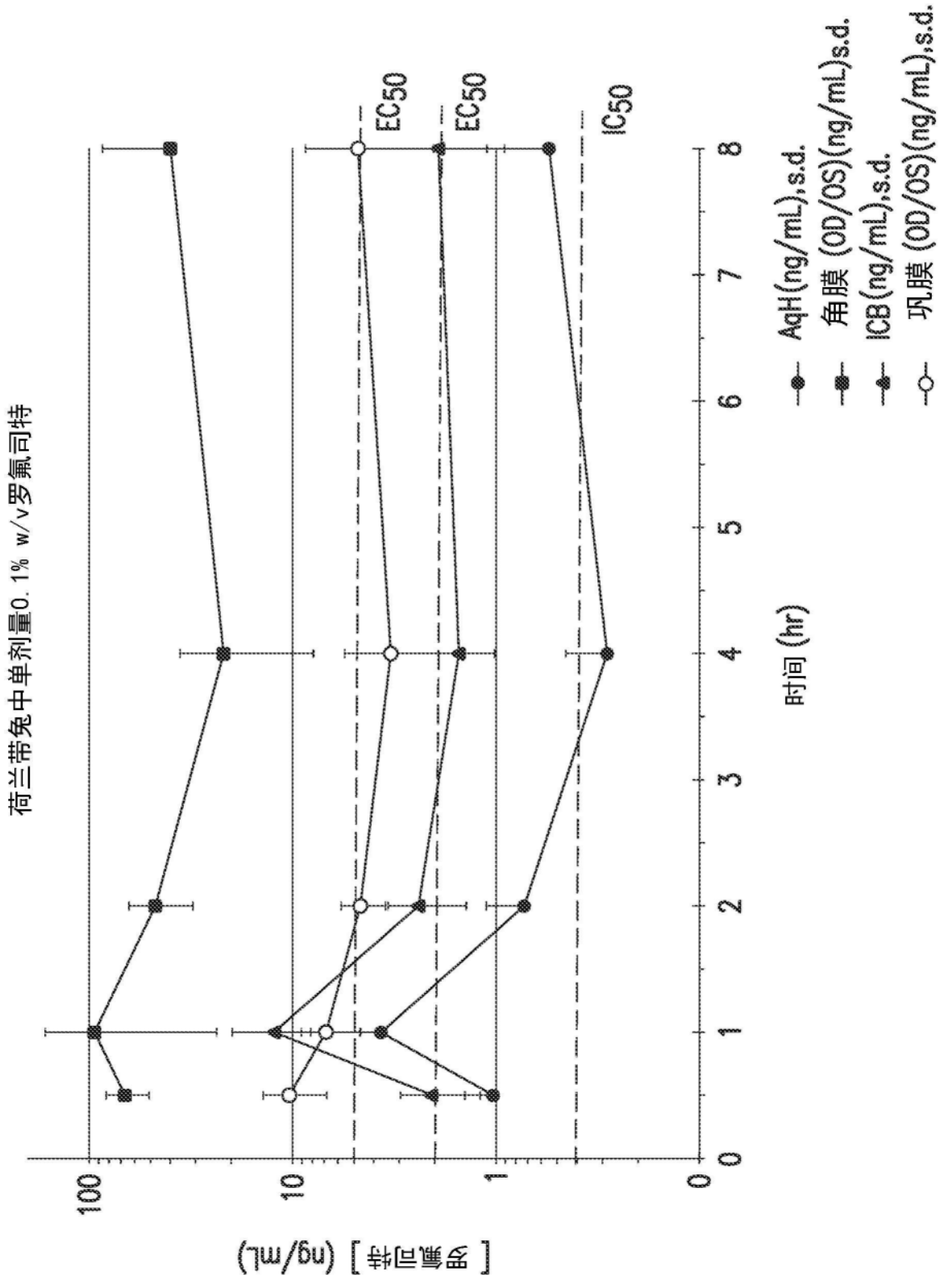

荷兰带兔中单剂量0.1% w/v罗氟司特
EC50
EC50
IC50
100
10
1
0
[罗氟司特] (ng/mL)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间 (hr)
AqH(ng/mL),s.d.
角膜 (OD/OS)(ng/mL)s.d.
ICB(ng/mL),s.d.
巩膜 (OD/OS)(ng/mL),s.d.

图5

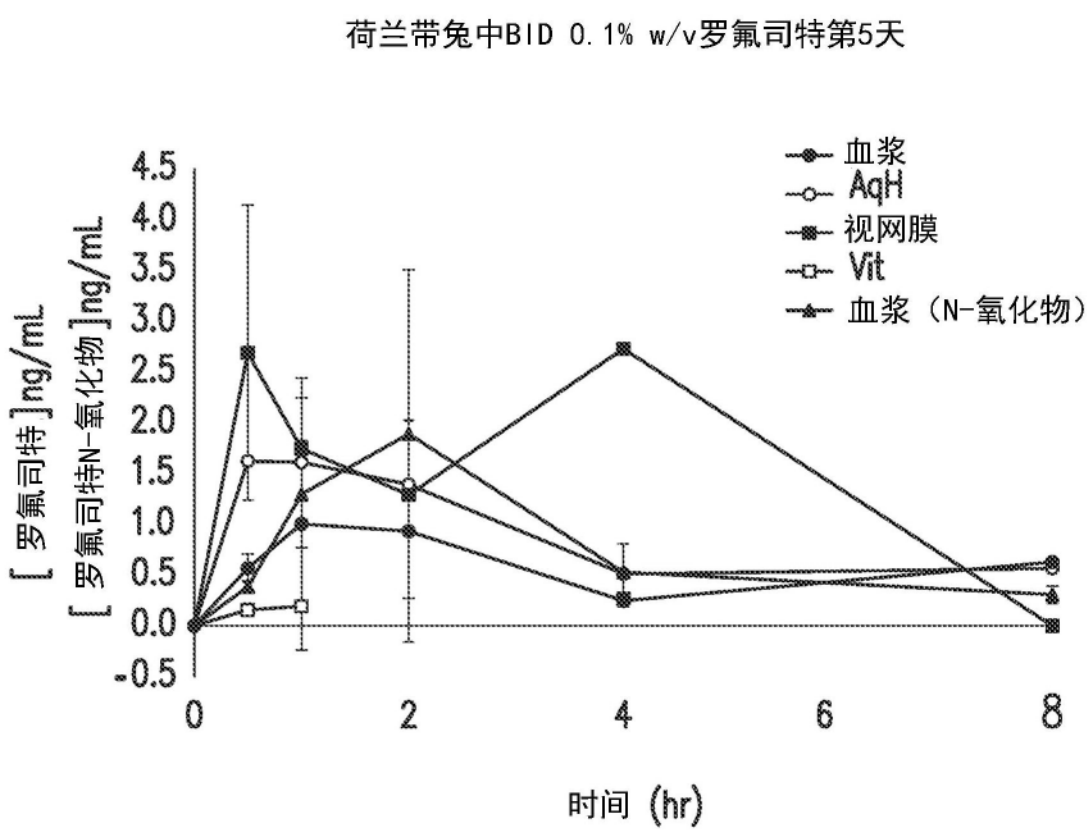

荷兰带兔中BID 0.1% w/v罗氟司特第5天
血浆
AqH
视网膜
Vit
血浆（N-氧化物）
[罗氟司特]ng/mL
[罗氟司特N-氧化物]ng/mL
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
0
2
4
6
8
时间 (hr)

图6

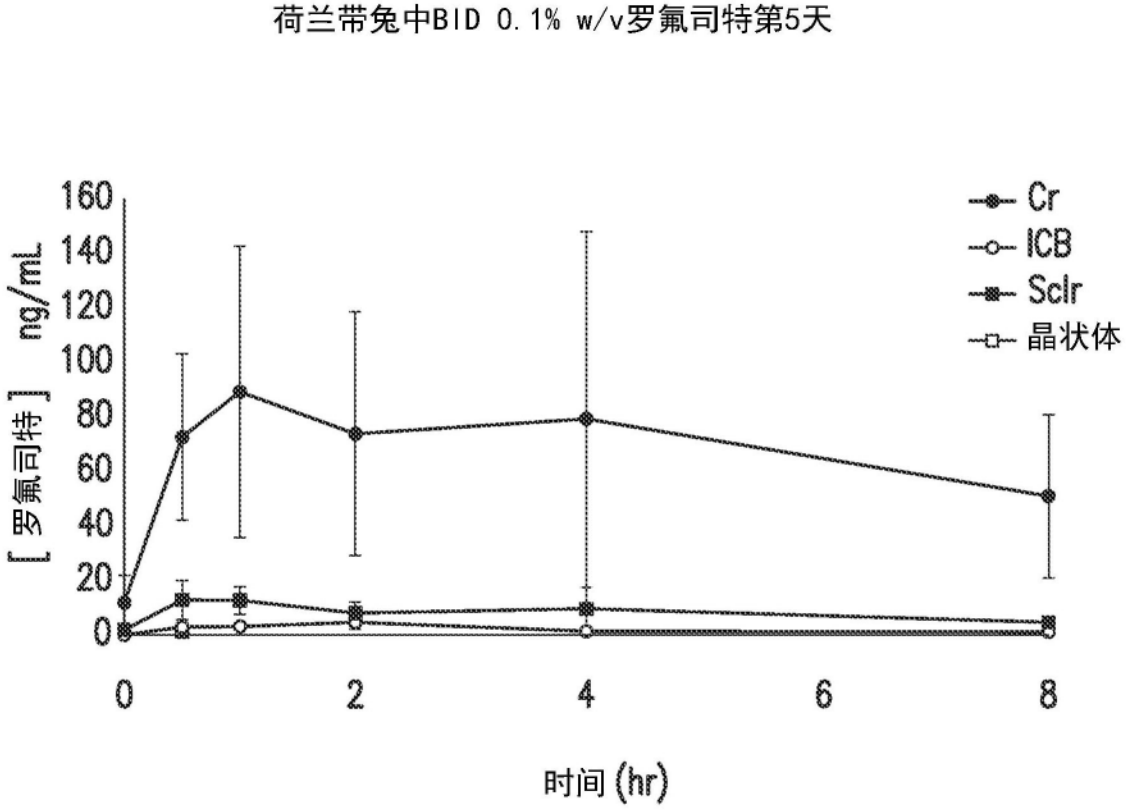

荷兰带兔中BID 0.1% w/v罗氟司特第5天
[罗氟司特] ng/mL
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
时间 (hr)
Cr
ICB
SclR
晶状体

图7

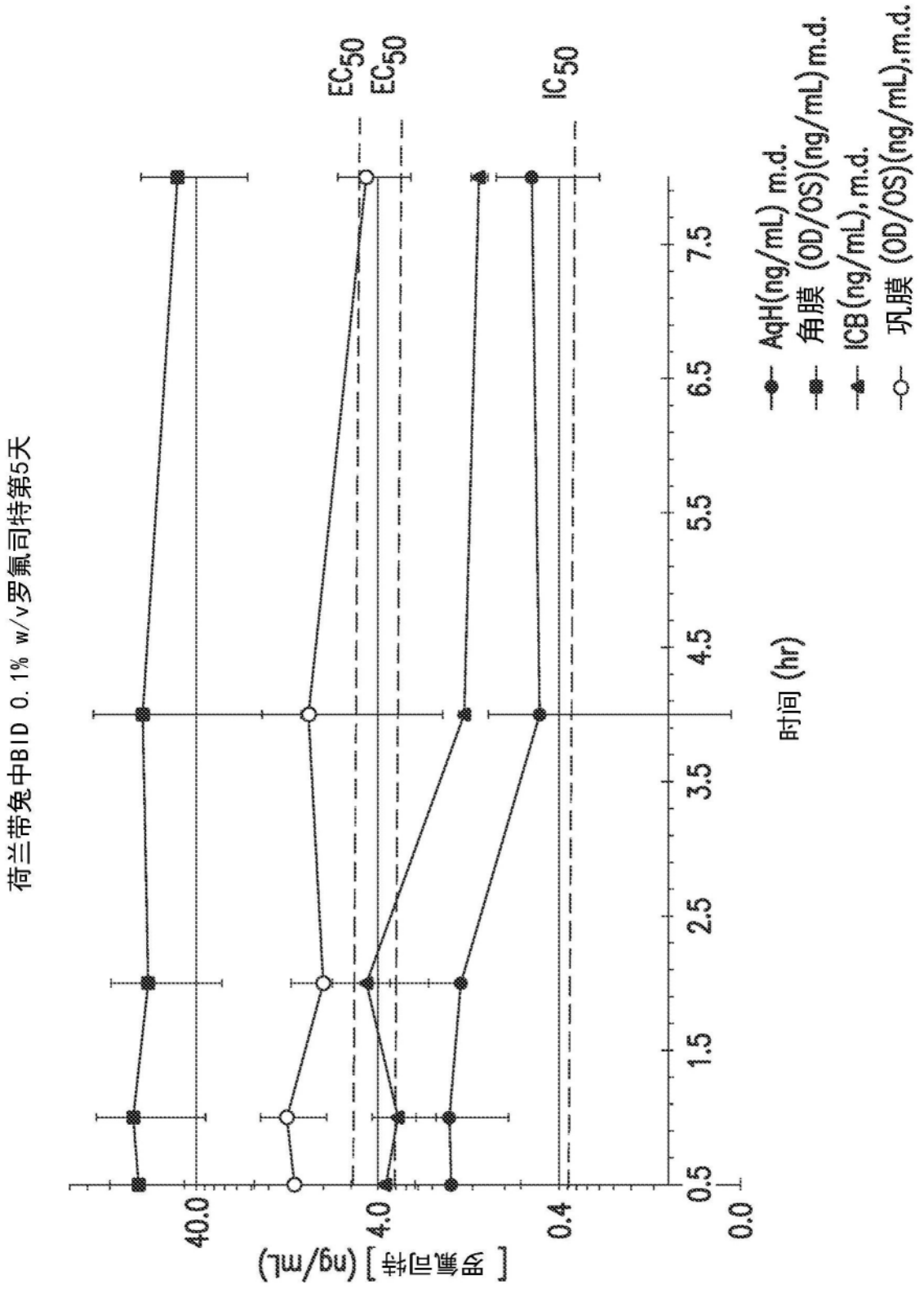

荷兰带兔中BID 0.1% w/v罗氟司特第5天
EC50
EC50
IC50
AqH(ng/mL) m.d.
角膜 (OD/OS)(ng/mL)m.d.
ICB(ng/mL), m.d.
巩膜 (OD/OS)(ng/mL),m.d.
时间 (hr)
0.0
0.5
1.5
2.5
3.5
4.5
5.5
6.5
7.5
0.4
4.0
40.0
[罗氟司特] (ng/mL)

图8

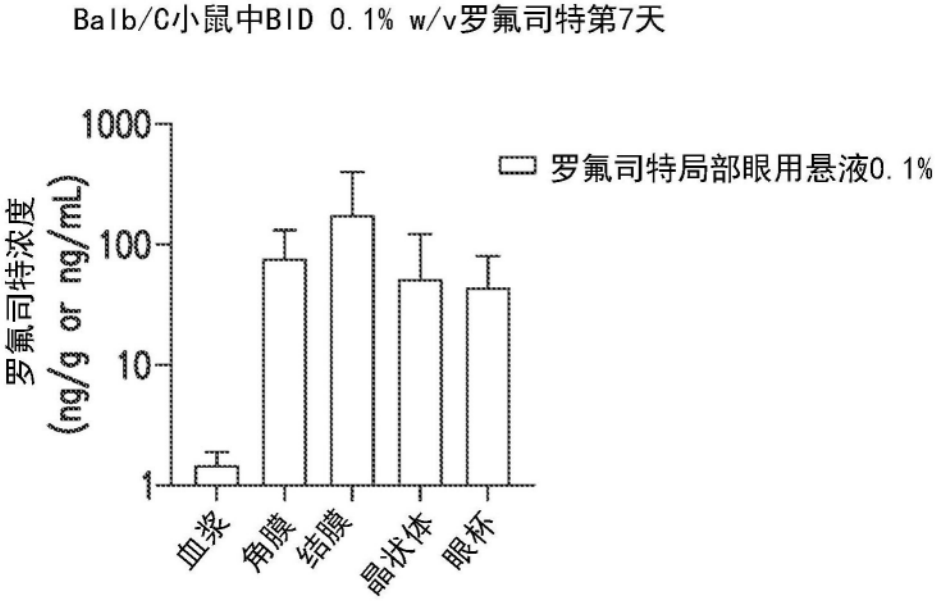

Balb/C小鼠中BID 0.1% w/v罗氟司特第7天
罗氟司特局部眼用悬液0.1%
罗氟司特浓度 (ng/g or ng/mL)
1000
100
10
1
血浆
角膜
结膜
晶状体
眼杯

图9

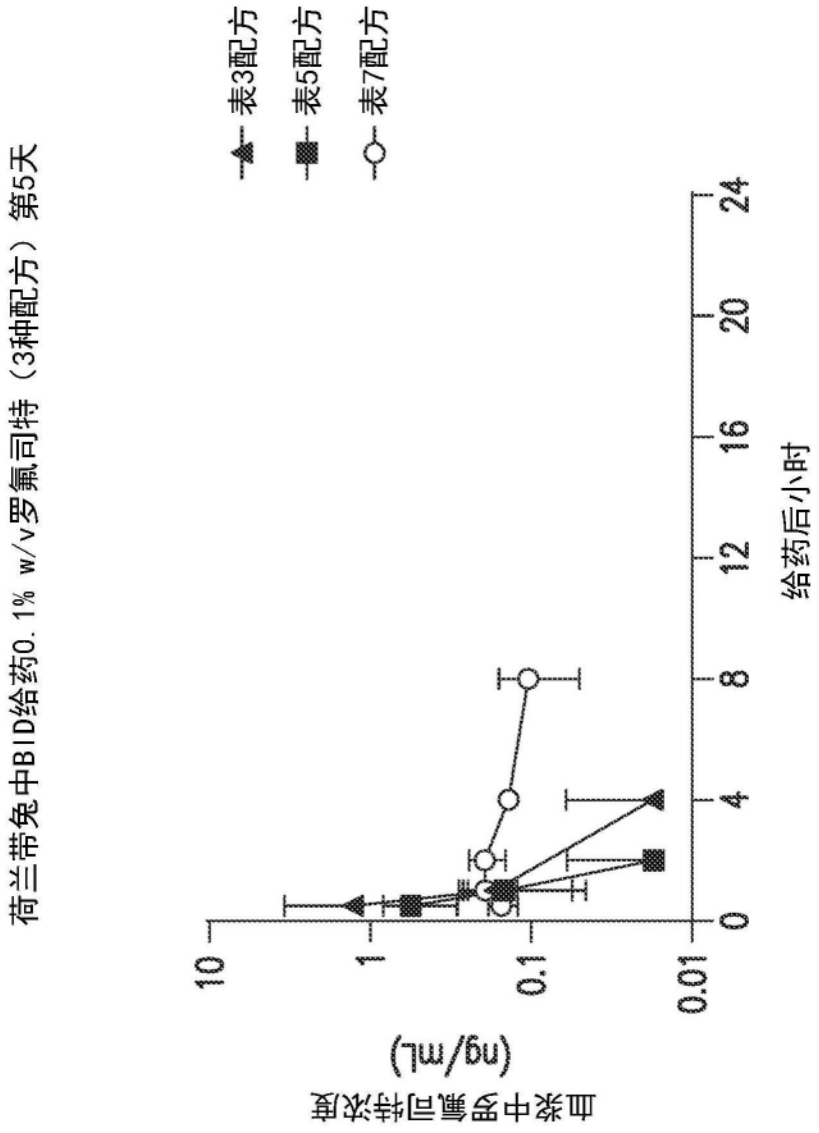

荷兰带兔中BID给药0.1% w/v罗氟司特（3种配方）第5天
表3配方
表5配方
表7配方
血浆中罗氟司特浓度
(ng/mL)
10
1
0.1
0.01
0
4
8
12
16
20
24
给药后小时

图10

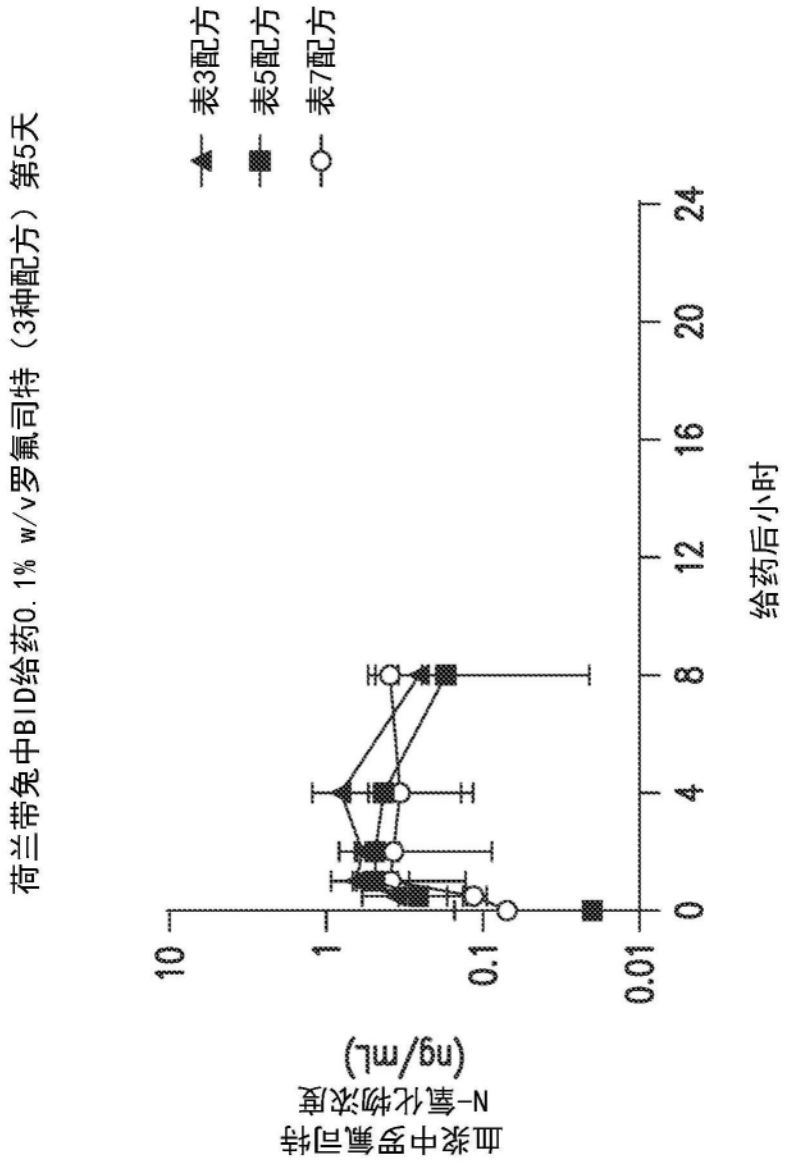

荷兰带兔中BID给药0.1% w/v罗氟司特（3种配方）第5天
表3配方
表5配方
表7配方
血浆中罗氟司特
N-氧化物浓度
(ng/mL)
10
1
0.1
0.01
0
4
8
12
16
20
24
给药后小时

图11

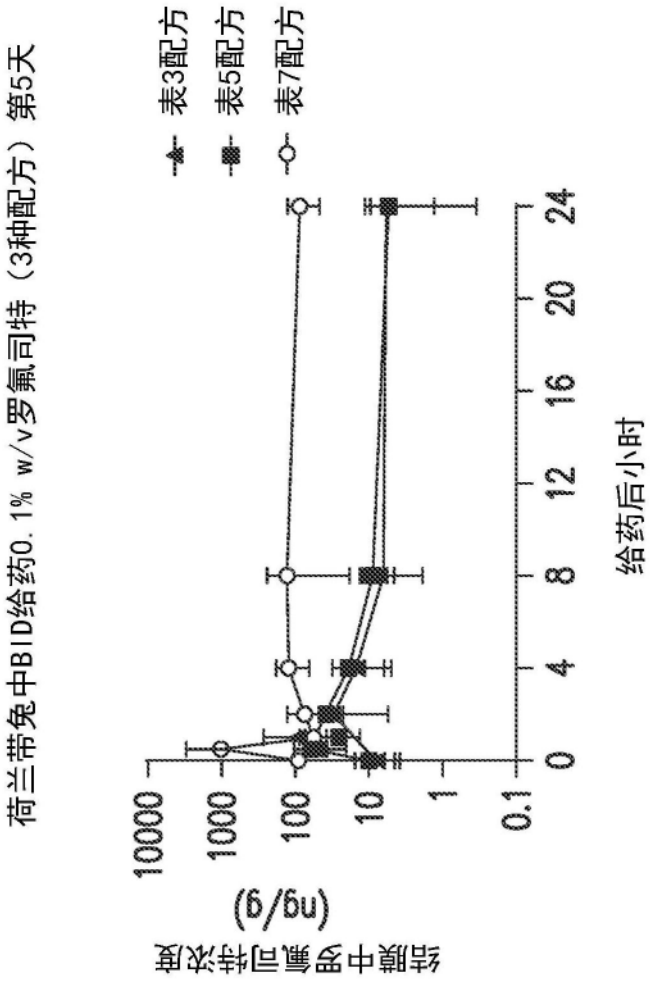

荷兰带兔中BID给药0.1% w/v罗氟司特（3种配方）第5天
表3配方
表5配方
表7配方
结膜中罗氟司特浓度
(ng/g)
10000
1000
100
10
1
0.1
0
4
8
12
16
20
24
给药后小时

图12

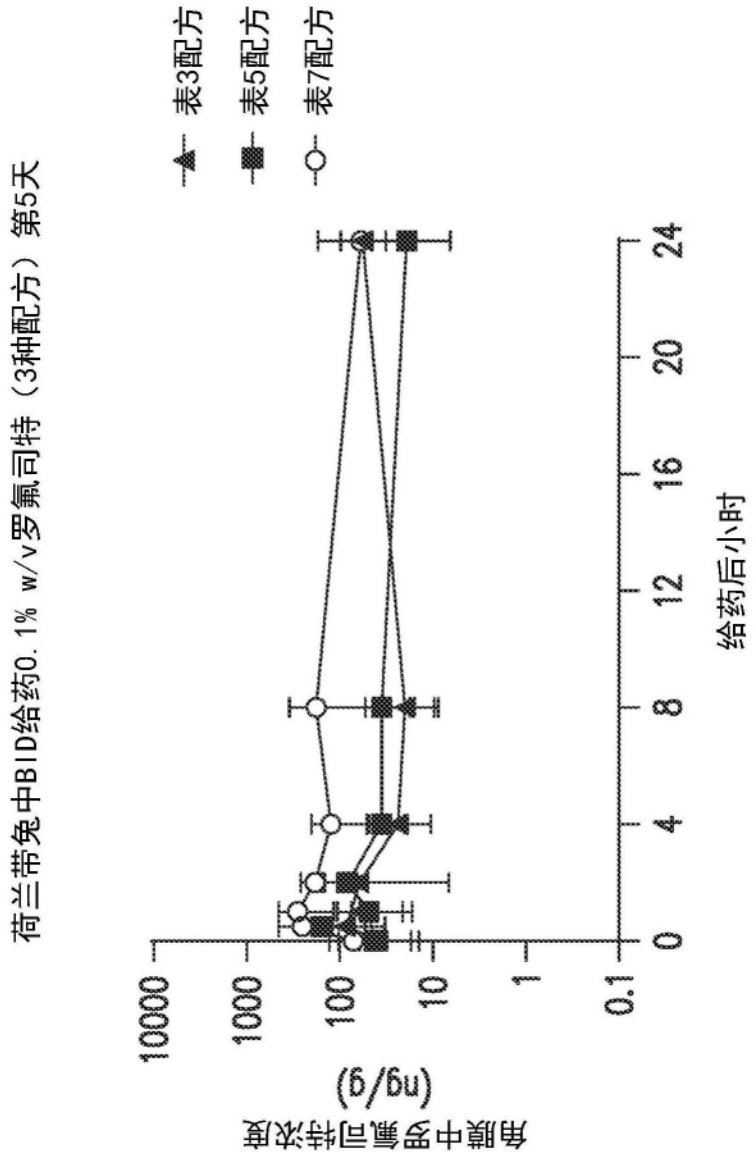

荷兰带兔中BID给药0.1% w/v罗氟司特（3种配方）第5天
表3配方
表5配方
表7配方
角膜中罗氟司特浓度
(ng/g)
10000
1000
100
10
1
0.1
0
4
8
12
16
20
24
给药后小时

图13