

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392675 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.21

(22) Дата подачи заявки
2022.03.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ЛАКВИНИМОДА ДЛЯ ГЛАЗНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 21166691.2

(32) 2021.04.01

(33) EP

(86) PCT/EP2022/058523

(87) WO 2022/207773 2022.10.06

(71) Заявитель:
ЭКТИВ БАЙОТЕК АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Вэннман Ханс, Торнгрэн Мари,
Эрикссон Хелена (SE), Бюль Андреас
(DE)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Фармацевтическая композиция, содержащая лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый агент вязкости, фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, фармацевтически приемлемый увлажнитель, фармацевтически приемлемый антиоксидант и фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH. Композиция пригодна для лечения глазных заболеваний путем офтальмологического применения, предпочтительно местного офтальмологического применения.

A1

202392675

202392675

A1

КОМПОЗИЦИЯ ЛАКВИНИМОДА ДЛЯ ГЛАЗНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям для глазного применения. Более конкретно, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим лаквинимод, для глазного применения, предпочтительно местного глазного применения.

Предшествующий уровень техники

Лаквинимод представляет собой синтетический хинолиновый карбоксамид с высокой биодоступностью при пероральном приеме, который был предложен в качестве пероральной формы для лечения, например, рассеянного склероза (РС). Лаквинимод и его фармацевтически приемлемые соли описаны в патенте США № 6,077,851.

Ранее было раскрыто применение лаквинимода при лечении заболеваний глаз, таких как глаукома, воспалительные заболевания глаз и заболевания, связанные с чрезмерной васкуляризацией глаза. Так, лаквинимод для лечения глаукомы раскрыт в международной заявке № PCT/US2014/065497, опубликованной как WO 2015/073697. В заявке на патент США № 15/816402, опубликованной как US 2018/0071275 A1, описано лечение воспалительных заболеваний глаз с использованием лаквинимода. Применение лаквинимода для лечения заболеваний, связанных с чрезмерной васкуляризацией глаза, раскрыто в международной заявке № PCT/EP2020/086993, опубликованной как WO 2021/123142 A1. При каждом типе глазного заболевания лаквинимод предлагается применять системно или местно, причем в последнем случае упоминается глазное или офтальмологическое применение.

Однако необходимо решить несколько проблем, связанных с местными офтальмологическими композициями и их эффективным применением при лечении заболеваний глаз, в частности заболеваний, поражающих задние отделы глаза. Действительно, лечение нарушений, при которых лекарство должно достигать задних отделов глаза, часто затруднено из-за неэффективной доставки активного агента в целевой участок, в основном из-за барьера роговицы с несколькими его компартментами противоположной липофильной или гидрофильной природы.

Изложение сущности изобретения

В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, содержащая лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении глазного заболевания.

В настоящей заявке также предложен способ лечения субъекта, страдающего глазным заболеванием, включающий локальное, предпочтительно местное, введение в глаз субъекта композиции, описанной в настоящей заявке, содержащей терапевтически эффективное количество лаквинимода или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное для лечения субъекта.

Таким образом, один аспект относится к фармацевтической композиции для локального, предпочтительно местного введения в глаза пациента (локального глазного применения или местного глазного применения), включающей терапевтически эффективное количество лаквинимода или его фармацевтически приемлемой соли в качестве терапевтически активного агента.

Таким образом, в одном аспекте предложена фармацевтическая композиция для глазного применения, содержащая в водной фазе:

- (i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента;
- (ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости;
- (iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность;
- (iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель;
- (v) фармацевтически приемлемый антиоксидант; и
- (vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH.

В дополнительном аспекте предложена фармацевтическая композиция для глазного применения, содержащая лаквинимод или фармацевтически приемлемую соль лаквинимода, где указанная композиция имеет вязкость от 2 мПа·с до 200 мПа·с, измеренную при 20°C, осмоляльность от 200 мОсм/кг до 600 мОсм/кг и pH от 6,8 до 8,5.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для глазного применения содержит:

- (i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в терапевтически эффективном количестве;
- (ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости в количестве, достаточном для обеспечения динамической вязкости от 2 до 200 мПа·с, измеренной при 20°C;
- (iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности от 200 до 600 мОсм/кг;
- (iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель;
- (v) фармацевтически приемлемый антиоксидант; и
- (vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, в количестве, достаточном для обеспечения pH от 6,8 до 8,5.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит один или несколько компонентов, выбранных из (vii) фармацевтически приемлемого консерванта, (viii) фармацевтически приемлемого сурфактанта (поверхностно-активного вещества), (ix) фармацевтически приемлемого солюбилизатора и (x) фармацевтически приемлемого масла.

Композиция может быть в форме геля или эмульсии, содержащей воду и масло (например, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле), включающей лаквинимод или фармацевтически приемлемую соль лаквинимода в форме растворенных и/или суспендированных частиц.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой эмульсию масло-в-воде, включающую фармацевтически приемлемое масло и водную фазу в виде суспензии или раствора лаквинимода или фармацевтически приемлемой соли лаквинимода.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция представляет собой эмульсию вода-в-масле, содержащую водную фазу в форме суспензии или раствора лаквинимода или фармацевтически приемлемой соли лаквинимода в фармацевтически приемлемой масляной фазе. Предпочтительно предлагаемая в настоящей заявке эмульсия представляет собой эмульсию масло-в-воде.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция представляет собой раствор или суспензию лаквинимода или фармацевтически приемлемой соли лаквинимода, причем композиция представляет собой вязкий гель.

Предложенная в настоящей заявке фармацевтическая композиция полезна для лечения различных глазных заболеваний, например, глаукомы, глазных воспалительных заболеваний, и заболеваний, связанные с чрезмерной васкуляризацией глаза.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция для лечения глаукомы. В некоторых дополнительных вариантах осуществления в настоящей заявке предложена офтальмологическая композиция для лечения глазного воспалительного заболевания. В некоторых дополнительных вариантах осуществления в настоящей заявке предложена офтальмологическая композиция для лечения заболевания, связанного с чрезмерной васкуляризацией глаза.

В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание представляет собой заболевание, поражающее промежуточную или заднюю части глаза.

Преимуществом композиции является высокая устойчивость к химическому разложению лаквинимода или фармацевтически приемлемой соли лаквинимода,

присутствующей в композиции.

Еще одним преимуществом композиции является ее высокая однородность по всему объему.

Еще одним преимуществом является ее способность содержать широкий диапазон концентраций лаквинимода или фармацевтически приемлемой соли лаквинимода.

Еще одной полезной особенностью композиции является высокая скорость доставки терапевтически активного агента через роговицу глаза, что предпочтительно позволяет осуществлять локальное (например, местное) введение лаквинимода в глаз субъекта.

Еще одним преимуществом является высокая эффективность лаквинимода при локальном введении, например, местно, в глаз пациента, например, на уровне, сопоставимом с уровнем, полученным при пероральном введении. Местное введение лекарственного средства позволяет избежать нежелательных системных эффектов. Таким образом, один аспект относится к фармацевтической композиции для глазного применения, содержащей в водной фазе:

(i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента;

(ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости;

(iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность;

(iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель;

(v) фармацевтически приемлемый антиоксидант; и

(vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH;

и при необходимости один или несколько компонентов, выбранных из

(vii) фармацевтически приемлемого консерванта;

(viii) фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества;

(ix) фармацевтически приемлемого солюбилизующего агента; и

(x) фармацевтически приемлемого масла.

Дополнительным аспектом является дозировочный контейнер, содержащий фармацевтическую офтальмологическую композицию, представленную в настоящей заявке. Таким образом, в настоящей заявке также предусмотрен дозировочный контейнер, содержащий фармацевтическую композицию для глазного применения, содержащую:

(i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента;

(ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости;

(iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность;

- (iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель;
 - (v) фармацевтически приемлемый антиоксидант; и
 - (vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH
- и при необходимости один или несколько компонентов, выбранных из:
- (vii) фармацевтически приемлемого консерванта;
 - (viii) фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества;
 - (ix) фармацевтически приемлемого солюбилизующего агента; и
 - (x) фармацевтически приемлемого масла.

Фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, предпочтительно присутствует в количестве, обеспечивающем величину pH композиции по меньшей мере 6,8.

Дополнительным аспектом является набор, включающий дозировочный контейнер, упомянутый в данной заявке, и инструкции по применению.

Дополнительным аспектом является применение композиции по изобретению в производстве лекарственного средства для лечения глазного заболевания, например, глазного заболевания, выбранного из глаукомы, глазного воспалительного заболевания и заболевания, связанного с чрезмерной васкуляризацией глаза.

Предпочтительно, композиция, описанная в настоящей заявке, представляет собой средство для локального введения, предпочтительно местного введения лаквинимода в глаза пациента (млекопитающего, такого как животное или человек, предпочтительно человека) с небольшими или низкими (приемлемыми) побочными эффектами, такими как жжение в глазах, временное помутнение зрения и/или слезотечение.

Таким образом, в настоящей заявке предложена фармацевтическая, предпочтительно местная, композиция лаквинимода или фармацевтически приемлемой соли лаквинимода, позволяющая лечить глазное заболевание путем введения в глаза млекопитающего, например, человека, нуждающегося в таком лечении.

Дополнительные аспекты и предпочтительные варианты осуществления станут очевидными из следующего подробного описания и примеров.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена фотография флакона, содержащего композицию, приготовленную по настоящему изобретению, со стрелками, указывающими точки отбора проб (верхняя, средняя или нижняя часть флакона) для седиментационных анализов.

На фиг. 2 представлена фотография флаконов с композициями E1, E2 и S1-S8, как описано в настоящей заявке, содержащими лаквинимод (АФИ, от «активный фармацевтический ингредиент»), и фотография флаконов с аналогичными композициями,

но без лаквинимода (без АФИ) при $t=0$, после ресуспендирования.

На фиг. 3 показана серия фотографий флаконов с лаквинимод-содержащими композициями E1, E2 и S1-S8, как описано здесь, после $t=1$ недели хранения при различных температурах (5°C, 25°C, 30°C и 40°C) после ресуспендирования.

На фиг. 4 представлена серия фотографий флаконов с лаквинимод-содержащими композициями E1, E2 и S1-S8, как описано в настоящей заявке, после $t=2$ недель хранения при различных температурах (5°C, 25°C, 30°C и 40°C) до и после ресуспендирования.

На фиг. 5 показана микрофотография FlowCam® частиц в гелевой композиции S2 (суспензии) и частиц в эмульсии E1.

Фиг. 6 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия композиции S3 в течение периода 4 часов.

Фиг. 7 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия композиции S4 в течение периода 4 часов.

Фиг. 8 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия композиции S7 в течение периода 4 часов.

Фиг. 9 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия композиции E2-2A в течение периода 4 часов.

Фиг. 10 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия композиции S3-1 в течение периода 4 часов.

Фиг. 11 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия композиции S3-3A в течение периода 4 часов.

Фиг. 12 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия композиции S3-6 в течение периода 4 часов.

Фиг. 13 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота ($n=6$) в зависимости от

времени (минуты) воздействия композиции S3-7 в течение периода 4 часов.

Фиг. 14 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия композиции S3-8A в течение периода 4 часов.

Фиг. 15 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия лаквинимода в ФБР (фосфатном буферном растворе) в течение периода 4 часов.

Фиг. 16 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) в зависимости от времени (минуты) воздействия композиции S3-3A в течение периода 4 часов.

Фиг. 17 представляет собой график, показывающий кумулятивную абсорбцию лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) в зависимости от времени (минут) воздействия композиции S7-1 в течение периода 4 часов.

Фиг. 18 представляет собой график, показывающий средние профили проникновения лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота *in vitro* ($n=6$) при 4-часовом воздействии композиции с ФБР и композиций S3-3A и S7-1, соответственно.

Фиг. 19 представляет собой график, показывающий общие клинические признаки заднего увеита на экспериментальной мышинной модели увеита *in vivo*, полученный путем суммирования клинических показателей, наблюдаемых в левом (L) и правом (R) глазах каждого животного в каждой экспериментальной группе, в течение 20 дней после иммунизации и при местном введении в глаза композиции S3-3A мышам, при пероральном введении лаквинимода, или как при местном, так и при пероральном введении лаквинимода, и при местном или пероральном введении только контрольного носителя.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, или следует из контекста, все технические и научные термины и аббревиатуры, используемые в данной заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Однако определения некоторых используемых здесь терминов будут даны ниже.

Определения

Если иное не указано или не следует из контекста, термины единственного числа

используются здесь для обозначения одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) объекта. Например, «элемент» обычно означает один элемент или более одного элемента.

Используемый в настоящей заявке термин «АФИ» означает «активный фармацевтический ингредиент», который в связи с настоящим изобретением представляет собой лаквинимод или фармацевтически приемлемую соль лаквинимода.

Используемый здесь термин «воспаление глаза (глазное воспаление), связанное с аутоиммунным заболеванием» представляет собой воспаление, поражающее одну или несколько частей глаза или окружающую ткань глаза, вторичное по отношению к аутоиммунному заболеванию.

Термин «аутоиммунное заболевание» включает клеточно-опосредованные (например, Т-клеточные), а также опосредованные антителами (например, В-клеточные) расстройства. Такими расстройствами могут быть, среди прочего, артритические состояния, демиелинизирующие заболевания и воспалительные заболевания. Например, аутоиммунным заболеванием может быть рассеянный склероз, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный увеоретинит, болезнь Крона, хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура, колит, болезнь контактной чувствительности, сахарный диабет, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, идиопатическая микседема, миастения гравис, псориаз, вульгарная пузырчатка, ревматоидный артрит или системная красная волчанка.

Термин «карбомерный сополимер типа В» относится к высокомолекулярному сополимеру акриловой кислоты и длинноцепочечного алкилметакрилата, сшитому аллиловыми эфирами многоатомных спиртов. Он обычно используется в качестве загустителя, стабилизатора и эмульгатора в различных фармацевтических препаратах.

Термин «дозировочный контейнер», используемый в данной заявке, относится к контейнеру, такому как бутылка, флакон, пробирка, колба и т.д., подходящему для содержания полного объема композиции, как предусмотрено в настоящей заявке, либо объема, соответствующего одной дозе (однодозовому), либо объема, соответствующего более чем одной дозе (многодозовому). Дозировочный контейнер может включать средства, позволяющие наносить подходящее количество препарата на глаз пациента, или такие средства могут быть предоставлены отдельно от контейнера.

Используемый в настоящей заявке термин «эффективный» при описании количества, эффективного для достижения цели, например, «терапевтически эффективного количества», означает количество компонента, достаточное для

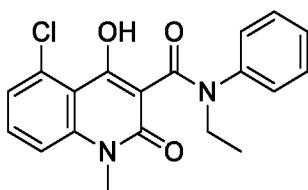
обеспечения указанного терапевтического ответа без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция), соизмеримых с разумным соотношением польза/риск при использовании согласно способу, изложенному в настоящем описании. Эффективное количество может варьировать в зависимости от факторов, известных в данной области техники, таких как патологическое состояние, возраст, пол и масса тела человека или животного, подвергающихся лечению.

Термин «эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому химическому веществу, такому как известное специалистам в области фармацевтики, для облегчения введения лекарственного средства. Он означает соединение, которое можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, в целом безопасное, нетоксичное и не проявляющее нежелательных биологических или иных эффектов, и охватывает эксципиенты, приемлемые для применения в ветеринарии, а также в фармацевтике для человека.

Термин «степень», используемый в отношении васкуляризации, означает тяжесть васкуляризации. Такую степень васкуляризации можно оценить, используя несколько различных измеряемых параметров, таких как площадь васкуляризации, количество сосудов в васкуляризированной области, длину сосудов в васкуляризированной области или толщину сосудов в васкуляризированной области.

Термин «увлажнитель» относится к гидрофильному соединению, способному удерживать влагу в композиции.

Термин «лаквинимод» относится к соединению 5-хлор-N-этил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиду, имеющему структурную формулу:



Если не указано иное или не следует из контекста, термин «лаквинимод» включает форму соединения в виде свободного основания, а также форму его соли.

Термин «макрогол-15 гидроксистеарат» относится к смеси в основном моноэфиров и диэфиров 12-гидроксистеариновой кислоты и макроголов, полученных путем этоксилирования 12-гидроксистеариновой кислоты. Макрогол-15 гидроксистеарат также известен как полимер 12-гидроксиоктадекановой кислоты с α -гидро- ω -гидроксиполи(окси-1,2-этандиилом); сополимер полиэтиленгликоля и 12-гидроксистеариновой кислоты; макрогола-15 гидроксистеарат; полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарат; и полиэтиленгликоль 660 12-гидроксистеарат. В некоторых вариантах

осуществления макрогол 15 гидроксистеарат представляет собой Kolliphor® HS 15 (BASF AG, Германия). Kolliphor® HS 15 состоит из полигликолевых моно- и диэфиров 12-гидроксистеариновой кислоты и примерно 30% свободного полиэтиленгликоля.

Термин «млекопитающее» относится к человеку или любому животному-млекопитающему, например, примату, сельскохозяйственному животному, домашнему животному или лабораторному животному. Примерами таких животных являются обезьяны, коровы, овцы, лошади, свиньи, собаки, кошки, кролики, мыши, крысы и т.д. Предпочтительно млекопитающим является человек.

Термин «поверхностно-активное вещество» относится к органическому химическому соединению, способному снижать поверхностное натяжение (или межфазное натяжение) между двумя жидкостями, между газом и жидкостью или между жидкостью и твердым веществом. Поверхностно-активное вещество представляет собой амфифильное соединение, то есть соединение, которое содержит гидрофобную часть («гидрофобный хвост»), а также гидрофильную часть («гидрофильную головку» или «полярную головку»). Чаще всего поверхностно-активные вещества классифицируют по гидрофильной головке. «Неионогенное поверхностно-активное вещество» не имеет в своей головке электрически заряженных групп; гидрофильная головка «катионного поверхностно-активного вещества» несет суммарный положительный электрический заряд, а гидрофильная головка «анионного поверхностно-активного вещества» несет суммарный отрицательный электрический заряд.

Термин «агент, регулирующий тоничность» (или альтернативно «агент для тоничности»), используемый в данной заявке, относится к соединению, которое способствует осмоляльности раствора. Осмоляльность офтальмологической композиции предпочтительно регулируют, чтобы свести к минимуму дискомфорт для пациента при глазном введении.

Используемое здесь выражение «глазное введение» или «офтальмологическое введение» и т.д. композиции относится к введению композиции в глаз субъекта.

Выражения «глазная композиция», «офтальмологическая композиция» и т.д., используемые в настоящей заявке, относятся к фармацевтической композиции, приготовленной для введения в глаз субъекта.

Используемый в настоящей заявке термин «глазное заболевание» (этот термин рассматривается здесь как синоним «глазного расстройства», «офтальмологического заболевания» или «офтальмологического расстройства») относится к заболеванию, поражающему глаз млекопитающего, например, животного или человека, предпочтительно человека.

«Воспалительное заболевание глаза» или «ВЗГ», как используется в данной заявке, означает воспаление, поражающее одну или несколько частей глаза или окружающую ткань глаза. ВЗГ может включать, без ограничения указанными, воспаление тканей орбиты, слезного аппарата, века, конъюнктивы (конъюнктивит), роговицы, сетчатки, компонента зрительного пути, например, зрительного нерва, и компонента сосудистой оболочки глаза (увеит), например, радужки, цилиарного тела и сосудистой оболочки. Конкретные примеры ВЗГ включают увеит, острый конъюнктивит, вирусный конъюнктивит, негонококковый бактериальный конъюнктивит, гонококковый конъюнктивит взрослых, конъюнктивит с включениями, сезонный аллергический конъюнктивит, хронический конъюнктивит, зернистый конъюнктивит, круглогодичный аллергический конъюнктивит, эписклерит, склерит, атопический кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит.

«Необязательный» или «при необходимости» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда они не происходят.

Термин «агент, регулирующий pH» обычно относится к соединению или смеси соединений, способных изменять и/или поддерживать pH водной фазы. Типичным примером агента, регулирующего pH, является pH-буфер (или буферный агент).

Под «фармацевтически приемлемым» подразумевается материал, который не является нежелательным с биологической или иной точки зрения, т.е. такой материал можно вводить индивидууму вместе с соответствующим активным соединением, не вызывая клинически неприемлемых биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из других компонентов препарата, в котором он содержится.

Термин «блок-сополимер полиоксипропилена-полиоксиэтилена» относится к полуксамерам CAS № 9003-11-6, включая их соли и известные эквиваленты. Примерами полуксамеров являются полуксамер 188 и полуксамер 407.

Термин «полиоксил-касторовое масло» (также иногда называемое этоксилированным касторовым маслом или полиэтиленгликольным касторовым маслом) в реестре CAS № 61791-12-6 означает смесь тририцинолеатных эфиров этоксилированного глицерина с небольшими количествами полиэтиленгликоль-рицинолеата и соответствующих свободных гликолей. Это неионогенное поверхностно-активное вещество, которое можно использовать в качестве эмульгатора или солюбилизующего агента. Смесь также может называться полиоксил-*n*-касторовым маслом, где *n* представляет количество оксиэтиленовых звеньев в соединении. Примером

коммерческого продукта является Kolliphor® EL, который представляет собой полиоксил-35 касторовое масло.

Термин «полисорбат 80» относится к соединению CAS № 9005-65-6, также известному как полиоксиэтилен(80)сорбитан моноолеат, сорбитан моноолеат этоксилат и т.п., а также к его солям и известным эквивалентам.

Термин «консервант», используемый здесь, относится к добавке, которая как ингибирует микробный рост, так и уничтожает микроорганизмы, которые загрязняют композицию, подвергающуюся воздействию окружающей среды.

Термин «солубилизирующий агент» (или альтернативно «солубилизатор») относится к соединению, которое при добавлении к фазе растворителя или композиции способно повышать растворимость другого соединения в указанной фазе растворителя или композиции.

Термин «солубилизирующее эффективное количество» вещества («солубилизатора») в композиции относится к количеству вещества, достаточному для растворения другого компонента композиции. Например, «эффективное количество, солубилизирующее АФИ» представляет собой количество, достаточное для растворения АФИ (которым в данном случае является лаквинимод или его фармацевтически приемлемая соль), так что АФИ является более терапевтически эффективным по сравнению с отсутствием солубилизатора. В некоторых вариантах осуществления «эффективное количество, солубилизирующее АФИ» представляет собой количество, достаточное для солубилизации АФИ, например, так, что АФИ становится более терапевтически эффективным по сравнению с отсутствием солубилизатора в глазной (офтальмологической) композиции, например, офтальмологической композиции для местного применения.

Используемый здесь термин «лечение» включает, например, ингибирование, регрессию или стабилизацию заболевания, расстройства или состояния, или улучшение или облегчение симптома заболевания, расстройства или состояния. «Улучшение» или «облегчение» заболевания или состояния, используемое в настоящей заявке, означает облегчение или уменьшение симптомов этого заболевания или состояния. «Ингибирование» прогрессирования заболевания или осложнений заболевания у субъекта в данном контексте означает предотвращение или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнений заболевания у субъекта.

Термин «единичная доза», используемый здесь, представляет собой количество композиции по изобретению, которое должно быть введено субъекту при однократном введении, или количество лаквинимода или соли лаквинимода, содержащихся в

указанном количестве композиции по изобретению. Описанная здесь стандартная доза может быть введена один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, через день, еженедельно, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю.

Под «васкуляризацией» и «неоваскуляризацией» понимают процесс, посредством которого формируются новые кровеносные сосуды. Термины «васкуляризация» и «неоваскуляризация» используются здесь взаимозаменяемо.

Используемое здесь выражение «васкуляризация глаза» является синонимом неоваскуляризации глаза.

Под «избыточной васкуляризацией» подразумевается явление, при котором васкуляризация происходит до такой степени, которая вредна для нормального функционирования пораженной ткани. Такая чрезмерная васкуляризация возникает во время или в результате заболеваний глаз или глазных нарушений, таких как неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация цилиарного тела, паннус роговицы, неоваскуляризация хориоидеи, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, ишемическая ретинопатия, неоваскуляризация сетчатки, гипертоническая ретинопатия и влажная возрастная макулярная дегенерация.

В контексте настоящего описания термины «глазное заболевание или глазное расстройство, связанное с чрезмерной васкуляризацией глаза» и «глазное заболевание или глазное расстройство, связанное с васкуляризацией глаза» означают любое глазное заболевание или глазное расстройство, которое, по мнению специалистов в данной области техники, вызвано и/или влияет на васкуляризацию одной или нескольких тканей глаза, например, при котором указанная васкуляризация вредна для нормального функционирования пораженной ткани. Такие заболевания или расстройства могут привести к потере зрения.

Используемый здесь термин «вязкость» относится к динамической вязкости.

Термин «агент вязкости» (который в области техники, к которой относится изобретение, может также упоминаться как агент, повышающий вязкость, усилитель вязкости, агент, модифицирующий вязкость, агент, придающий вязкость, загущающий агент, загуститель и т.д.) относится к агенту, способному повышать вязкость жидкости при смешивании с жидкостью.

Фармацевтическая композиция

В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция для глазного применения, содержащая в водной фазе:

- (i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента;
 - (ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости;
 - (iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность;
 - (iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель;
 - (v) фармацевтически приемлемый антиоксидант; и
 - (vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH;
- и при необходимости один или несколько компонентов, выбранных из
- (vii) фармацевтически приемлемого консерванта,
 - (viii) фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества,
 - (ix) фармацевтически приемлемого солюбилизующего агента, и
 - (x) фармацевтически приемлемого масла.

Активный ингредиент

Офтальмологическая (например, местная глазная) композиция, представленная в настоящей заявке, представляет собой фармацевтическую композицию и содержит лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации, подходящей для обеспечения терапевтически эффективного количества лаквинимода или фармацевтически эффективного количества при введении в глаз (глазном введении), предпочтительно путем местного введения в глаза, например, в виде глазных капель.

В некоторых вариантах осуществления лаквинимод присутствует в форме свободного основания (например, в несолевой форме). В других вариантах осуществления композиция содержит фармацевтически приемлемую соль лаквинимода, например, соль металла, например, соль, включающую металл, выбранный из лития, натрия, калия, магния, кальция, марганца, меди, цинка, алюминия и железа. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль лаквинимода представляет собой лаквинимод натрия.

В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода в композиции составляет примерно от 5 г/л до примерно 100 г/л (или соответствует концентрации фармацевтически приемлемой соли лаквинимода), в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, или примерно от 20 до примерно 100 г/л, или примерно от 50 до примерно 100 г/л.

В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода в композиции находится в диапазоне от 5 до 70 г/л, от 10 г/л до 70 г/л или от 20 до 70 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода в композиции находится в диапазоне от 5 до 50 г/л, от 10 до 50 г/л или от 20 до 50 г/л. В некоторых вариантах

В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода в композиции составляет 5 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 10 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 15 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 20 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 25 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 30 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 35 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 40 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 50 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 60 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 70 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 80 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода
--

составляет 90 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация лаквинимода составляет 100 г/л.

Используемый в настоящей заявке термин «г/л» обозначает количество (г) лаквинимода (в виде свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли) на объем (л) препарата. Следует отметить, что концентрация также может быть выражена в мг/мл, где 1 г/л эквивалентен 1 мг/мл. Если иное не указано или не очевидно из контекста, указанное количество относится к форме свободного основания, и средний специалист в данной области техники сможет легко рассчитать соответствующую концентрацию или количество соли лаквинимода, если таковая используется.

В представленной здесь фармацевтической композиции лаквинимод обладает высокой устойчивостью к химическому разложению (или «деградации»), например, путем окисления, что выгодно обеспечивает длительный срок хранения. Таким образом, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления количество продукта окислительного разложения, присутствующего в композиции, составляет не более 0,1 масс.% по отношению к количеству лаквинимода или, более предпочтительно, не более 0,05 масс.%, еще более предпочтительно не превышает 0,01 масс.%, или не обнаруживается, например, после периода по меньшей мере 3 месяца, предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 1 года, еще более предпочтительно по меньшей мере 2 лет, например, при хранении при комнатной температуре (примерно 18-25°C) в герметичном контейнере, подходящем для фармацевтических композиций.

Фармацевтически приемлемый агент вязкости

Представленный в настоящей заявке состав имеет (динамическую) вязкость примерно от 2 мПа·с до примерно 200 мПа·с при измерении при температуре 20°C с использованием описанного в настоящей заявке метода (метода падающего шарика). В некоторых вариантах осуществления вязкость находится в диапазоне примерно от 2 мПа·с до примерно 180 мПа·с, примерно от 2 мПа·с до примерно 160 мПа·с, примерно от 2 мПа·с до примерно 150 мПа·с, примерно от 2 мПа·с до примерно 140 мПа·с, примерно от 2 мПа·с до примерно 130 мПа·с, примерно от 2 мПа·с до примерно 120 мПа·с, примерно от 2 мПа·с до примерно 110 мПа·с, примерно от 2 мПа·с до примерно 100 мПа·с, примерно от 2 мПа·с до примерно 90 мПа·с или примерно от 2 мПа·с до примерно 80 мПа·с, в частности, примерно от 2 мПа·с до примерно 75 мПа·с.

В некоторых из этих вариантов осуществления вязкость составляет по меньшей мере 3 мПа·с, по меньшей мере 4 мПа·с, по меньшей мере 5 мПа·с, по меньшей мере 6 мПа·с, по меньшей мере 7 мПа·с, по меньшей мере 8 мПа·с, по меньшей мере 9 мПа·с, по

меньшей мере 10 мПа·с, по меньшей мере 11 мПа·с, по меньшей мере 12 мПа·с, по меньшей мере 13 мПа·с, по меньшей мере 14 мПа·с или по меньшей мере 15 мПа·с.

В некоторых из этих вариантов осуществления вязкость составляет не более 180 мПа·с, не более 170 мПа·с, не более 160 мПа·с, не более 150 мПа·с, не более 130 мПа·с, не более 120 мПа·с, не более 110 мПа·с, не более 100 мПа·с, не более 90 мПа·с, не более 80 мПа·с, не более 75 мПа·с, не более 70 мПа·с, не более 65 мПа·с, не более 60 мПа·с, не более 55 мПа·с, не более 50 мПа·с, не более 45 мПа·с, не более 40 мПа·с, не более 35 мПа·с, не более 30 мПа·с, не более 25 мПа·с или не более 20 мПа·с.

Например, в некоторых вариантах осуществления вязкость находится в диапазоне примерно от 2 мПа·с до примерно 70 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до примерно 65 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до примерно 60 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до примерно 55 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до примерно 50 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до примерно 45 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до 40 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до примерно 35 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до примерно 30 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до примерно 25 мПа·с, или примерно от 2 мПа·с до примерно 20 мПа·с. В некоторых из этих вариантов осуществления вязкость составляет по меньшей мере 3 мПа·с, по меньшей мере 4 мПа·с, по меньшей мере 5 мПа·с, по меньшей мере 6 мПа·с, по меньшей мере 7 мПа·с, по меньшей мере 8 мПа·с, по меньшей мере 9 мПа·с, по меньшей мере 10 мПа·с, по меньшей мере 11 мПа·с, по меньшей мере 12 мПа·с, по меньшей мере 13 мПа·с, по меньшей мере 14 мПа·с или по меньшей мере 15 мПа·с.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления вязкость композиции находится в диапазоне примерно от 5 мПа·с до примерно 75 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 70 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 65 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 60 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 55 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 50 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 45 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 40 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 35 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 30 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 25 мПа·с, или примерно от 5 мПа·с до примерно 20 мПа·с.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления вязкость композиции находится в диапазоне примерно от 10 мПа·с до примерно 75 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 70 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 65 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 60 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 55 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 50 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 45 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 40 мПа·с, или примерно от 10

мПа·с до примерно 35 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 30 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 25 мПа·с, или примерно от 10 мПа·с до примерно 20 мПа·с. В некоторых из этих вариантов осуществления вязкость составляет по меньшей мере 11 мПа·с, по меньшей мере 12 мПа·с, по меньшей мере 13 мПа·с или по меньшей мере 14 мПа·с.

Таким образом, в некоторых дополнительных вариантах осуществления вязкость композиции находится в диапазоне примерно от 12 мПа·с до примерно 75 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 70 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 65 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 60 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 55 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 50 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 45 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 40 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 35 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 30 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 25 мПа·с, или примерно от 12 мПа·с до примерно 20 мПа·с.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления вязкость композиции находится в диапазоне примерно от 15 мПа·с до примерно 75 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 70 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 65 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 60 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 55 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 50 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 45 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 40 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 35 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 30 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 25 мПа·с, или примерно от 15 мПа·с до примерно 20 мПа·с.

Указанная здесь вязкость представляет собой динамическую вязкость, измеренную при температуре 20°C, например, с использованием вискозиметра с падающим шариком, как описано здесь.

Композиция включает один или несколько фармацевтически приемлемых агентов вязкости.

Подходящие агенты вязкости для использования в настоящей заявке включают поливиниловый спирт, гомо- или сополимеры поли(акриловой кислоты) (карбомеры) и различные полимеры на основе целлюлозы, например, гидроксипропилметилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый агент вязкости включает одно или несколько веществ из группы, состоящей из поливинилового спирта, гомо- или сополимеров поли(акриловой кислоты) (карбомеров),

поливинилпирролидона и производных целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия.

В некоторых вариантах осуществления агент вязкости выбирают из полимеров на основе целлюлозы, поливинилового спирта, и гомо- и сополимеров поли(акриловой кислоты), и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления агент вязкости содержит полимер на основе целлюлозы (или производное целлюлозы), такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза натрия, например, агент для контроля вязкости содержит карбоксиметилцеллюлозу натрия. В некоторых вариантах осуществления агент для контроля вязкости содержит поливиниловый спирт. В некоторых вариантах осуществления агент вязкости содержит гомополимер поли(акриловой кислоты). В некоторых вариантах осуществления агент для контроля вязкости содержит сополимер поли(акриловой кислоты).

В используемом здесь карбомере полимер может быть гомополимером акриловой кислоты или может быть сшит аллиловым эфиром пентаэритрита, аллиловым эфиром сахарозы или аллиловым эфиром пропилена. В некоторых вариантах осуществления карбомер представляет собой гомополимер акриловой кислоты (карбомерный гомополимер, например, карбомерный гомополимер типа В). В некоторых других вариантах осуществления карбомер представляет собой сшитый сополимер.

Агент вязкости (этот термин может относиться либо к одному конкретному агенту вязкости, либо к смеси таких агентов) присутствует в общем количестве, достаточном для обеспечения необходимой вязкости в композиции, то есть вязкости в диапазонах, указанных выше. Как будет очевидно специалисту в данной области техники, точное количество будет варьировать в зависимости от конкретного выбранного агента (агентов) вязкости и, кроме того, будет зависеть от других ингредиентов в композиции и от концентраций этих других ингредиентов. Специалист в данной области техники сможет определить необходимое количество агента вязкости в свете настоящего описания и иллюстрирующих примеров, приведенных здесь.

Было отмечено, что вязкость композиции имеет тенденцию к снижению при увеличении концентрации лаквинимода, и количество любого данного агента вязкости, как правило, необходимо определять и регулировать в зависимости, в частности, от концентрации лаквинимода в композиции.

Фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность

Слезная жидкость изотонична крови, имеющей значение тоничности, соответствующее 0,9% раствору NaCl. Таким образом, в идеале офтальмологическая

композиция должна быть изотоничной по отношению к слезной жидкости, хотя тоничность в диапазоне примерно от 0,6% раствора NaCl до 2% раствора NaCl обычно приемлема для глаза. В случае введения небольшого объема глазного препарата тоничность может отклоняться от этого диапазона, поскольку разбавление слезной жидкостью может быстро уменьшить дискомфорт. Предпочтительно композиция должна быть примерно изотонической. Представленная в настоящей заявке композиция содержит фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, предпочтительно неионогенный агент, регулирующий тоничность, например, одно или несколько соединений, выбранных из маннитола, сорбитола, глицерина, полиэтиленгликоля (ПЭГ), полипропиленгликоля (ППГ) и сорбитола, хотя агент, регулирующий тоничность, не ограничивается этим выбором, так как другие альтернативные агенты, регулирующие тоничность, хорошо известны в данной области техники. Предпочтительным неионным агентом, регулирующим тоничность, является маннитол.

В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий тоничность, содержит маннитол. В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий тоничность, представляет собой маннитол.

В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий тоничность (например, маннитол), присутствует в композиции в концентрации примерно от 0,5 до примерно 5 г/л композиции, примерно от 0,5 до примерно 4,5 г/л, примерно от 0,5 до примерно 4 г/л, примерно от 0,5 до примерно 3,5 г/л или примерно от 0,5 до примерно 3 г/л.

В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий тоничность (например, маннитол), присутствует в композиции в концентрации примерно от 1 до примерно 5 г/л, примерно от 1 до примерно 4,5 г/л, примерно от 1 до примерно 4 г/л, примерно от 1 до примерно 3,5 г/л или примерно от 1 до примерно 3 г/л.

В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий тоничность (например, маннитол), присутствует в композиции в концентрации примерно от 1,5 до примерно 5 г/л, примерно от 1,5 до примерно 4,5 г/л, примерно от 1,5 до примерно 4 г/л, примерно от 1,5 до примерно 3,5 г/л или примерно от 1,5 до примерно 3 г/л.

В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий тоничность (например, маннитол), присутствует в композиции в концентрации примерно от 2 до примерно 5 г/л, примерно от 2 до примерно 4,5 г/л, примерно от 2 до примерно 4 г/л, примерно от 2 до примерно 3,5 г/л или примерно от 2 до примерно 3 г/л.

В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий тоничность (например, маннитол), присутствует в композиции в концентрации примерно от 2,5 до

примерно 5 г/л, примерно от 2,5 до примерно 4,5 г/л, примерно от 2,5 до примерно 4 г/л, примерно от 2,5 до примерно 3,5 г/л или примерно от 2,5 до примерно 3 г/л.

В идеале, осмоляльность фармацевтической композиции для офтальмологического применения должна предпочтительно находиться в диапазоне от 200 до 600 мОсм/кг, чтобы не вызывать дискомфорта при нанесении на глаза, хотя значения, несколько выходящие за пределы этого диапазона, могут быть допустимы в случае, если количество композиции, наносимой на глаза, является малым.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет осмоляльность в пределах примерно от 200 до примерно 550 мОсм/кг, примерно от 200 до примерно 500 мОсм/кг, примерно от 200 до примерно 450 мОсм/кг или примерно от 200 до примерно 400 мОсм/кг. /кг, или примерно от 200 до примерно 350 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет осмоляльность в пределах примерно от 300 до примерно 600 мОсм/кг, примерно от 300 до примерно 550 мОсм/кг, примерно от 300 до примерно 500 мОсм/кг, примерно от 300 до примерно 450 мОсм/кг, примерно от 300 до примерно 400 мОсм/кг или примерно от 300 до примерно 350 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет осмоляльность в диапазоне примерно от 400 до примерно 600 мОсм/кг, примерно от 400 до примерно 550 мОсм/кг, примерно от 400 до примерно 500 мОсм/кг или примерно от 400 до примерно 450 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет осмоляльность в пределах примерно от 450 до примерно 600 мОсм/кг, примерно от 450 до примерно 550 мОсм/кг или примерно от 450 до примерно 500 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет осмоляльность в пределах примерно от 500 до примерно 600 мОсм/кг или примерно от 500 до примерно 550 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет осмоляльность в диапазоне примерно от 250 до примерно 500 мОсм/кг, примерно от 250 до примерно 450 мОсм/кг, примерно от 250 до примерно 400 мОсм/кг, примерно от 250 до примерно 375 мОсм/кг, примерно от 250 до примерно 350 мОсм/кг или примерно от 250 до примерно 325 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет осмоляльность в диапазоне примерно от 260 до примерно 375 мОсм/кг, примерно от 270 до примерно 375 мОсм/кг, примерно от 280 до примерно 375 мОсм/кг или примерно от 290 до примерно 375 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет осмоляльность в диапазоне примерно от 260 до примерно 350 мОсм/кг, примерно от 270 до примерно 350 мОсм/кг, примерно от 280 до примерно 350 мОсм/кг или примерно от 290 до примерно 350 мОсм/кг.

В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет осмоляльность в пределах примерно от 260 до примерно 320 мОсм/кг, примерно от 270 до примерно 320 мОсм/кг, или примерно от 280 до примерно 320 мОсм/кг, или примерно от 285 до примерно 315 мОсм/кг, или примерно от 290 до примерно 310 мОсм/кг, или примерно от 295 до примерно 305 мОсм/кг, в частности, примерно 300 мОсм/кг.

Фармацевтически приемлемый увлажнитель

Композиция по изобретению содержит увлажнитель (в данной области техники его также иногда называют «смачивающим агентом»), например, полиол, такой как С3-С6 полиол, например, полиол С3-С5 или полиол С3-С4, такой как сорбитол, ксилитол или глицерин, или смесь одного или нескольких таких полиолов. Предпочтительно увлажнитель содержит глицерин. В некоторых вариантах осуществления увлажнитель представляет собой глицерин.

В некоторых вариантах осуществления увлажнитель (например, глицерин) присутствует в композиции в концентрации примерно от 5 до примерно 50 г/л композиции, примерно от 5 до примерно 45 г/л, примерно от 5 до примерно 40 г/л, примерно от 5 до примерно 35 г/л или примерно от 5 до примерно 30 г/л. В некоторых вариантах осуществления увлажнитель (например, глицерин) присутствует в композиции в концентрации примерно от 10 до примерно 50 г/л, примерно от 10 до примерно 45 г/л, примерно от 10 до примерно 40 г/л, примерно от 10 до примерно 35 г/л, примерно от 10 до примерно 30 г/л, примерно от 10 до примерно 25 г/л или примерно от 10 до примерно 20 г/л. В некоторых вариантах осуществления увлажнитель (например, глицерин) присутствует в композиции в концентрации примерно от 15 до примерно 50 г/л, примерно от 15 до примерно 45 г/л, примерно от 15 до примерно 40 г/л, примерно от 15 до примерно 35 г/л, примерно от 15 до примерно 30 г/л, примерно от 15 до примерно 25 г/л или примерно от 15 до примерно 20 г/л. В некоторых вариантах осуществления увлажнитель присутствует в композиции в концентрации примерно от 16 до примерно 20 г/л, примерно от 16 до примерно 19 г/л или примерно от 16 до примерно 18 г/л, в частности, примерно 17 г/л. В некоторых вариантах осуществления увлажнитель (например, глицерин) присутствует в композиции в концентрации примерно от 20 до примерно 50 г/л, примерно от 20 до примерно 45 г/л, примерно от 20 до примерно 40 г/л, примерно от 20 до примерно 35 г/л или примерно от 20 до примерно 30 г/л.

Фармацевтически приемлемый антиоксидант

В частности, для защиты лаквинимода от химического разложения композиция содержит фармацевтически приемлемый антиоксидант, такой как динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый антиоксидант включает динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый антиоксидант представляет собой динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА).

В некоторых вариантах осуществления концентрация антиоксиданта в композиции находится в диапазоне примерно от 0,1 г/л до примерно 5 г/л, примерно от 0,2 г/л до примерно 5 г/л или примерно от 0,5 г/л до примерно 5 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация антиоксиданта находится в диапазоне примерно от 0,1 г/л до примерно 2 г/л, примерно от 0,2 г/л до примерно 2 г/л или примерно от 0,5 г/л до примерно 2 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация антиоксиданта находится в диапазоне примерно от 0,1 г/л до примерно 1,5 г/л, примерно от 0,2 г/л до примерно 1,5 г/л или примерно от 0,5 г/л до примерно 1,5 г/л.

Количество антиоксиданта, присутствующего в композиции, обычно зависит от количества содержащегося в ней лаквинимода. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать антиоксидант в массовом отношении к лаквинимоду (масса антиоксиданта: масса лаквинимода) в диапазоне примерно от 1:50 до примерно 1:5, примерно от 1:25 до примерно 1:5, примерно от 1:20 до примерно 1:5 или примерно от 1:15 до примерно 1:5; в частности, примерно от 1:50 до примерно 1:8, примерно от 1:25 до примерно 1:8, примерно от 1:20 до примерно 1:8, примерно от 1:15 до примерно 1:8 или примерно от 1:12 до примерно 1:8, в частности, примерно 1:10.

Фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH

Предпочтительно, агент, регулирующий pH, присутствует в композиции в количестве, достаточном для обеспечения pH по меньшей мере 6,8 в композиции. Предложенная здесь композиция предпочтительно имеет pH примерно от 6,8 до примерно 8,5, например, pH от 7 до 8,5 или pH от 7,4 до 8,5 (при измерении при температуре 25°C). В некоторых вариантах осуществления pH составляет не более 8,4. Например, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет pH от 7,0 до 8,4, например, от 7,4 до 8,4 или от 8,0 до 8,4. В некоторых вариантах осуществления pH составляет не более 8,0. Например, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет pH от 7,0 до 8,0, например, от 7,4 до 8,0. В некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция имеет pH в диапазоне от 6,8 до 8,0, например, от 6,8 до 7,9, или от 6,8 до 7,8,

или от 6,8 до 7,7, или от 6,8 до 7,6, или от 6,8 до 7,5, или от 6,8 до 7,4. В некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция имеет рН в диапазоне от 6,9 до 8,0, например, от 6,9 до 7,9, или от 6,9 до 7,8, или от 6,9 до 7,7, или от 6,9 до 7,6, или от 6,9 до 7,5. В некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция имеет рН в диапазоне от 7,0 до 7,9, или от 7,0 до 7,8, или от 7,0 до 7,7, или от 7,0 до 7,6, или от 7,0 до 7,5. В некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция имеет рН в диапазоне от 7,1 до 7,9, или от 7,1 до 7,8, или от 7,1 до 7,7, или от 7,1 до 7,6, или от 7,1 до 7,5. В некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция имеет рН в диапазоне от 7,2 до 7,9, или от 7,2 до 7,8, или от 7,2 до 7,7, или от 7,2 до 7,6, или от 7,2 до 7,5. В некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция имеет рН в диапазоне от 7,3 до 7,9, или от 7,3 до 7,8, или от 7,3 до 7,7, или от 7,3 до 7,6, или от 7,3 до 7,5. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет рН примерно 7,4.

Композиция содержит агент, регулирующий рН, для обеспечения рН в указанных выше диапазонах. Например, композиция может содержать примерно от 1 до примерно 5 г/л агента, регулирующего рН, в частности, примерно от 1 до примерно 2 г/л агента, регулирующего рН.

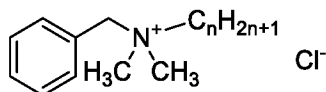
В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий рН, содержит один или несколько буферных агентов рН, например, выбранных из ТРИС (трис(гидроксиметил)аминометана, название IUPAC: 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол) и динатрия гидрофосфата дигидрата. В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий рН, содержит ТРИС. В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий рН, содержит динатрия гидрофосфата дигидрат. В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий рН, представляет собой ТРИС. В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий рН, представляет собой динатрия гидрофосфат дигидрат.

При необходимости рН композиции можно также отрегулировать путем добавления основания или кислоты, например, сильного основания, такого как гидроксид натрия, или сильной кислоты, такой как соляная кислота, и при необходимости поддерживать при нужном значении рН с использованием подходящего буферного агента, например, как упоминалось здесь выше.

Фармацевтически приемлемый консервант

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит эффективное для сохранения АФИ количество фармацевтически приемлемого консерванта. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит консервант, выбранный из бензалкония хлорида и бензетония хлорида (название IUPAC: N-бензил-N,N-диметил-2-{2-[4-(2,4,4-

триметилпентан-2-ил)фенокси]этокси}этанаминия хлорид). В некоторых вариантах осуществления консервант содержит бензалкония хлорид. В некоторых вариантах осуществления консервант представляет собой бензалкония хлорид. Бензалкония хлорид (CAS № 8001-54-5) представляет собой смесь алкилбензилдиметиламмоний хлоридов общей формулы



где n представляет собой целое число в диапазоне от 8 до 16.

Концентрация консерванта обычно может находиться в диапазоне примерно от 0,01 г/л до примерно 0,2 г/л, примерно от 0,02 г/л до примерно 0,2 г/л, примерно от 0,05 г/л до примерно 0,2 г/л или примерно от 0,1 г/л до примерно 0,2 г/л. В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта составляет не более 0,15 г/л. Так, в некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта находится в пределах примерно от 0,01 г/л до примерно 0,15 г/л, примерно от 0,02 г/л до примерно 0,15 г/л, примерно от 0,05 г/л до примерно 0,15 г/л или примерно от 0,1 г/л до примерно 0,15 г/л.

В некоторых вариантах осуществления представленная в настоящей заявке композиция не содержит консервантов. Например, в некоторых вариантах осуществления, когда композиция предоставляется в одноразовом контейнере (например, используется только один раз) или в контейнере для однократной дозы (например, содержит только одну дозу), консервант может отсутствовать. В некоторых из этих вариантов осуществления композиция не содержит консерванта.

Существуют также многодозовые контейнеры, которые устраняют необходимость в консерванте, такие как флакон Novelia® PFMD, продаваемый Nemera (Франция), и аналогичные устройства, такие как многодозовый контейнер, как описано, например, в статье «OPHTHALMIC SQUEEZE DISPENSER – Eliminating the Need for Additives in Multidose Preservative-Free Eyecare Formulations» (Drug Development & Delivery, October 2017, Vol. 17, No. 7, pp. 40-44). Таким образом, в некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция представляет собой композицию без консервантов, поставляемую в многодозовом контейнере, пригодном для дозированной доставки композиций без консервантов в глаза.

Фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество (сурфактант), предпочтительно неионогенное поверхностно-активное вещество. Например, композиция может содержать неионогенное поверхностно-активное вещество, выбранное из полисорбата, такого как полисорбат 80, и

полоксамера, такого как полоксамер 188 или полоксамер 407. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит полисорбат 80 в качестве поверхностно-активного вещества.

В композиции, например, в гелевой композиции, как описано здесь, подходящая концентрация поверхностно-активного вещества может находиться в диапазоне, например, от 0,1 до 5 г/л, от 0,2 до 5 г/л, от 0,5 до 5 г/л, от 0,1 до 4 г/л, от 0,2 до 4 г/л, от 0,5 до 4 г/л, от 0,1 до 3 г/л, от 0,2 до 3 г/л, от 0,5 до 3 г/л, от 0,1 до 2 г/л, от 0,2 до 2 г/л или от 0,5 до 2 г/л. В некоторых вариантах осуществления в композиции, например, гелевой композиции, как описано здесь, подходящая концентрация поверхностно-активного вещества находится в диапазоне от 0,1 до 1,5 г/л, от 0,2 до 1,5 г/л, от 0,5 до 1,5 г/л или от 0,8 до 1,5 г/л; например, в пределах от 0,1 до 1,2 г/л, от 0,2 до 1,2 г/л, от 0,5 до 1,2 г/л или от 0,8 до 1,2 г/л. В некоторых вариантах осуществления подходящая концентрация поверхностно-активного вещества в гелевой композиции, как описано в настоящей заявке, находится в диапазоне от 0,9 до 1,1 г/л, в частности, примерно 1,0 г/л. В некоторых из этих вариантов осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80.

В композиции в форме эмульсии, как описано здесь, концентрация поверхностно-активного вещества обычно выше, чем в гелевой композиции, и подходящая концентрация поверхностно-активного вещества может находиться в диапазоне, например, от 5 до 50 г/л, от 10 до 50 г/л, от 15 до 50 г/л, от 5 до 45 г/л, от 10 до 45 г/л, от 15 до 45 г/л, от 5 до 40 г/л, от 10 до 40 г/л или от 15 до 40 г/л.

В некоторых вариантах осуществления представленная здесь композиция не содержит поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой гелевую композицию, не содержащую поверхностно-активного вещества.

Фармацевтически приемлемый солюбилизирующий агент

В некоторых вариантах осуществления композиция, представленная в настоящей заявке, содержит эффективное солюбилизирующее количество фармацевтически приемлемого солюбилизатора (или солюбилизирующего агента), такого как макрогол-15 гидроксистеарат, полиоксилкастовое масло, поливинилпирролидон или циклодекстрин (например, бета-циклодекстрин).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит циклодекстрин, например, бета-циклодекстрин, например, при концентрации в диапазоне приблизительно от 10 до 100 г/л, например, от 20 до 100 г/л или от 50 до 100 г/л, например, от 70 до 100 г/л или от 80 до 100 г/л.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит макрогол-15 гидроксистеарат, например, при концентрации в диапазоне примерно от 0,5 до 5 г/л, например, от 1 до 4,5 г/л или от 1,5 до 4 г/л, например, от 2 до 3 г/л.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит полиоксилкасторовое масло, например, при концентрации в диапазоне приблизительно от 10 до 100 г/л, например, от 20 до 80 г/л или от 30 до 70 г/л, например, от 40 до 60 г/л.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит полиоксилкасторовое масло, например, при концентрации в диапазоне примерно от 1 до 30 г/л, например, от 2 до 25 г/л или от 4 до 20 г/л, например, от 7 до 15 г/л.

В некоторых вариантах осуществления представленная здесь композиция не содержит никакого солюбилизирующего агента.

Наконец, следует отметить, что некоторые компоненты обладают несколькими функциональными свойствами и, следовательно, могут присутствовать в композиции по изобретению в различных количествах. Например, специалисту в данной области техники известно, что карбомерный сополимер (тип В) использовался в области фармацевтических составов в качестве загустителя, гелеобразователя, стабилизатора и эмульгатора. Точно так же полиоксильное касторовое масло применялось в качестве неионогенного солюбилизатора, а также в качестве эмульгатора масло-в-воде. Другими упомянутыми здесь компонентами, имеющими множество применений, являются, например, макрогол-15 гидроксистеарат (неионогенный солюбилизатор, эмульгатор), поливинилпирролидон (солюбилизатор, усилитель вязкости) и т.д.

Также отмечается, что любой функциональный агент, упомянутый в данной заявке (например, агент, повышающий вязкость, агент, повышающий тоничность, увлажнитель и т.д.), как правило, может включать одно или несколько соединений, обладающих требуемой функциональностью, то есть, если иное не указано или не следует из контекста, функциональный агент может состоять из только одного такого соединения или может включать смесь двух или более таких соединений.

В некоторых вариантах осуществления композиция, представленная в настоящей заявке, не содержит каких-либо необязательных компонентов (vii)-(ix) или, если это гелевая композиция, не содержит каких-либо необязательных компонентов (vii)-(x).

В некоторых дополнительных вариантах осуществления композиция, представленная в настоящей заявке, содержит:

(i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в терапевтически эффективном количестве;

(ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости, например, выбранный из

карбомерного сополимера (например, типа В) и/или производного целлюлозы, такого как карбоксиметилцеллюлоза натрия, в количестве, достаточном для обеспечения вязкости, как определено в настоящей заявке, предпочтительно вязкости примерно от 2 до 50 мПа·с, примерно от 2 до 40 мПа·с, примерно от 2 до 30 мПа·с, примерно от 10 до 50 мПа·с, примерно от 10 до 40 мПа·с, примерно от 10 до 30 мПа·с, примерно от 10 до 25 мПа·с, примерно от 15 до 50 мПа·с, примерно от 15 до 40 мПа·с, примерно от 15 до 30 мПа·с, или примерно от 15 до 25 мПа·с;

(iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, например, неионогенный агент, регулирующий тоничность, такой как маннитол, в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности, как указано в настоящей заявке, предпочтительно примерно от 200 до 400 мОсм/кг или примерно от 250 до 350 мОсм/кг, или примерно от 280 до 320 мОсм/кг;

(iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель, например, полиол, такой как глицерин;

(v) фармацевтически приемлемый антиоксидант, например, Na-ЭДТА; и

(vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, например, щелочной буфер, такой как ТРИС или динатрия гидрофосфат дигидрат, в количестве, достаточном для обеспечения pH по меньшей мере 6,8, в частности, pH примерно от 7 до 8,4, в частности, примерно от 7,4 до 8,4, примерно от 7,4 до 8,0 или примерно от 8,0 до 8,4; и при необходимости один или несколько компонентов, выбранных из:

(vii) фармацевтически приемлемый консервант, например, бензалкония хлорид;

(viii) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, например, полисорбат, такой как полисорбат 80;

(ix) фармацевтически приемлемый солюбилизатор, например, макрогол-15 гидроксистеарат; и

(x) фармацевтически приемлемое масло, например, растительное масло, такое как касторовое масло.

В некоторых вариантах осуществления композиция для глазного применения содержит:

(i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемая соль в качестве активного ингредиента в терапевтически эффективном количестве;

(ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости в количестве, достаточном для обеспечения динамической вязкости от 10 до 45 мПа·с, например, от 15 до 45 мПа·с при измерении при 20°C;

(iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, в количестве,

достаточном для обеспечения осмоляльности от 200 до 400 мОсм/кг, например, от 250 до 375 мОсм/кг;

(iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель;

(v) фармацевтически приемлемый антиоксидант; и

(vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, в количестве, достаточном для обеспечения pH от 6,8 до 8,0.

В некоторых вариантах осуществления композиция для глазного применения содержит:

(i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в терапевтически эффективном количестве;

(ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости в количестве, достаточном для обеспечения динамической вязкости от 10 до 30 мПа·с, измеренной при 20°C;

(iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности от 200 до 400 мОсм/кг;

(iv) глицерин;

(v) фармацевтически приемлемый антиоксидант; и

(vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, в количестве, достаточном для обеспечения pH от 6,8 до 8,5, например, 7,4 до 8,4.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в настоящей заявке композиция имеет вязкость примерно от 2 до 50 мПа·с, примерно от 2 до 45 мПа·с, примерно от 2 до 40 мПа·с, примерно от 2 до 30 мПа·с, примерно от 10 до 50 мПа·с, примерно от 10 до 45 мПа·с, примерно 10 до 40 мПа·с, примерно от 10 до 30 мПа·с, примерно от 15 до 50 мПа·с, примерно от 15 до 45 мПа·с, примерно от 15 до 40 мПа·с или примерно от 15 до 30 мПа·с; осмоляльность примерно от 200 до 400 мОсм/кг, примерно от 250 до 375 мОсм/кг, примерно от 250 до 350 мОсм/кг или примерно от 250 до 320 мОсм/кг; и pH примерно от 6,8 до 8,5, примерно от 6,8 до 8,4, примерно от 6,8 до 8,0, примерно от 7,0 до 8,0, например, приблизительно от 7,4 до 8,0.

В некоторых вариантах осуществления представленная здесь композиция имеет вязкость примерно от 15 до 45 мПа·с; осмоляльность примерно от 250 до 375 мОсм/кг; и pH примерно от 6,8 до 8,0.

В некоторых вариантах осуществления представленная здесь композиция имеет вязкость примерно от 20 до 40 мПа·с; осмоляльность примерно от 280 до 320 мОсм/кг; и pH примерно от 7,0 до 8,0, например, приблизительно 7,4.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит:

(i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного

ингредиента в терапевтически эффективном количестве;

(ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости, например, агент для контроля вязкости, указанный в настоящем описании, в количестве, достаточном для обеспечения вязкости, как определено в настоящей заявке, предпочтительно вязкости примерно от 2 до 50 мПа·с, примерно от 2 до 45 мПа·с, примерно от 2 до 40 мПа·с, примерно от 2 до 35 мПа·с, примерно от 10 до 50 мПа·с, примерно от 10 до 45 мПа·с, примерно от 10 до 40 мПа·с, примерно от 10 до 35 мПа·с, примерно от 15 до 50 мПа·с, примерно от 15 до 45 мПа·с, примерно от 15 до 40 мПа·с или примерно от 15 до 35 мПа·с;

(iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, например, агент, регулирующий тоничность, как указано в настоящей заявке, в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности, как указано в настоящей заявке, предпочтительно осмоляльности примерно от 200 до 400 мОсм/кг, примерно от 250 до 350 мОсм/кг, примерно от 250 до 375 мОсм/кг или примерно от 280 до 320 мОсм/кг;

(iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель, например, увлажнитель, упомянутый в данной заявке, например, глицерин;

(v) фармацевтически приемлемый антиоксидант, например, антиоксидант, упомянутый в данной заявке, например, Na-ЭДТА; и

(vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, например, агент, регулирующий pH, как указано в данной заявке, в количестве, достаточном для обеспечения pH по меньшей мере 6,8, в частности, pH примерно от 6,8 до 8,5, или примерно от 6,8 до 8,0, или примерно от 7,0 до 8,0, в частности, примерно 7,4; и при необходимости один или несколько компонентов, выбранных из:

(vii) фармацевтически приемлемого консерванта;

(viii) фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества;

(ix) фармацевтически приемлемого солюбилизатора; и

(x) фармацевтически приемлемого масла.

Предложенная здесь композиция представляет собой либо гелевую композицию, либо композицию в виде эмульсии, содержащей воду и масло. В некоторых вариантах осуществления композиция в виде эмульсии, содержащей воду и масло, представляет собой эмульсию масло-в-воде. Вода, присутствующая в композиции, должна быть пригодной для фармацевтического применения, например, дистиллированная вода, очищенная вода или вода для инъекций.

Эмульсия, содержащая воду и масло

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой эмульсию, содержащую воду и масло, например, эмульсию масло-в-воде.

В составе эмульсии, содержащей воду и масло, масло представляет собой фармацевтически приемлемое масло, например, масло, выбранное из растительных масел, таких как касторовое масло, кукурузное масло, оливковое масло или масло камелины. В некоторых вариантах осуществления масло представляет собой касторовое масло. В зависимости от того, образует ли масло внешнюю фазу или внутреннюю фазу, доля масла и водной фазы будет варьировать, как легко понять специалисту в данной области техники. Таким образом, в эмульсии вода-в-масле объем масла обычно будет выше, чем объем водной фазы, и наоборот для эмульсии масло-в-воде. Считается, что в эмульсии внутренняя фаза (например, масляная фаза) может присутствовать в количестве, например, от 10 до 100 г/л или от 20 до 80 г/л, например, от 30 до 70 г/л, например, приблизительно от 40 до 60 г/л.

В некоторых вариантах осуществления композиция, представленная в настоящей заявке, представляет собой эмульсию, содержащую воду и масло, предпочтительно эмульсию типа «масло в воде», включающую:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль;
- агент вязкости, такой как карбомерный сополимер и/или карбоксиметилцеллюлоза натрия, в концентрации, достаточной для обеспечения вязкости в указанном здесь диапазоне;
- агент, регулирующий тоничность, такой как маннитол;
- увлажнитель, такой как глицерин;
- антиоксидант, такой как Na-ЭДТА;
- рН-буферный агент, обеспечивающий рН в диапазоне от 6,8 до 8,5, или от 7,0 до 8,5, или от 7,4 до 8,4, или от 8,0 до 8,4, например, рН-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС;
- при необходимости консервант, такой как бензалкония хлорид;
- при необходимости поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат (например, полисорбат 80) и/или полоксамер (например, полоксамер 407);
- при необходимости солюбилизатор (или эмульгатор), такой как макрогол-15 гидроксистеарат или полиоксилкасторовое масло; и
- растительное масло, такое как касторовое масло.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия, содержащая воду и масло (предпочтительно эмульсия масло-в-воде), включает:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль;
- агент вязкости, такой как карбомерный сополимер и/или карбоксиметилцеллюлоза натрия, в концентрации, достаточной для обеспечения вязкости

в указанном здесь диапазоне;

- агент, регулирующий тоничность, такой как маннитол;
- увлажнитель, такой как глицерин;
- антиоксидант, такой как Na-ЭДТА;
- pH-буферный агент, обеспечивающий pH в диапазоне от 6,8 до 8,5, или от 7,0 до 8,5, или от 7,4 до 8,4, или от 8,0 до 8,4, например, pH-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС;
- консервант, такой как бензалкония хлорид;
- поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат (например, полисорбат 80) и/или полоксамер (например, полоксамер 407);
- солюбилизатор (или эмульгатор), такой как макрогол-15 гидроксистеарат или полиоксилкастовое масло; и
- растительное масло, такое как касторовое масло.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия, содержащая воду и масло (предпочтительно эмульсия масло-в-воде), включает:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 5 до примерно 100 г/л, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 20 до 80 г/л или примерно 50 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли;
- примерно от 2 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 3 до примерно 8 г/л или примерно от 4 до примерно 6 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия, и/или примерно от 0,2 до 1 г/л, в частности, примерно от 0,3 до примерно 0,8, в частности, примерно 0,5 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);
- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, в частности, примерно 2,7 г/л маннитола;
- примерно от 10 до 40 г/л, например, приблизительно от 20 до 30 г/л, например, приблизительно 25 г/л глицерина;
- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;
- pH-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения pH от 7,0 до 8,5, например, pH от 7,4 до 8,4 или pH от 8,0 до 8,4, в частности, pH примерно 8,4, например, pH-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС (например, ТРИС в количестве примерно 1-1,5 г/л);
- необязательно примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до примерно 0,15 г/л бензалкония хлорида;

- необязательно примерно от 10 до примерно 50 г/л, в частности, примерно от 20 до примерно 40 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат и/или полоксамер, например, полисорбат 80 и/или полоксамер 407;

- необязательно примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3,5 г/л, в частности, примерно 2,5 г/л макрогола-15 гидроксистеарата, или примерно от 30 до примерно 70 г/л, в частности, примерно от 40 до 60 г/л, в частности, примерно 50 г/л полиоксилкасторового масла (например, полиоксил-35 касторового масла); и

- примерно от 20 до примерно 100 г/л, в частности, примерно от 30 до примерно 70 г/л, в частности, примерно 50 г/л растительного масла, такого как касторовое масло.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия, содержащая воду и масло (предпочтительно эмульсия масло-в-воде), включает:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 5 до примерно 100 г/л, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 20 до 80 г/л или примерно 50 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли;

- примерно от 2 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 3 до примерно 8 г/л или примерно от 4 до примерно 6 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или примерно от 0,2 до 1 г/л, в частности, примерно от 0,3 до примерно 0,8, в частности, примерно 0,5 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, в частности, примерно 2,7 г/л маннитола;

- примерно от 10 до 40 г/л, в частности, примерно от 20 до примерно 30 г/л, в частности, примерно 25 г/л глицерина;

- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 7,0 до 8,5, например, рН от 7,4 до 8,4 или рН от 8,0 до 8,4, в частности, рН примерно 8,4, например, рН-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС (например, ТРИС в количестве примерно 1-1,5 г/л);

- примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до примерно 0,15 г/л бензалкония хлорида;

- примерно от 10 до примерно 50 г/л, в частности, примерно от 20 до примерно 40 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-

активного вещества, такого как полисорбат и/или полоксамер, например, полисорбат 80 и/или полоксамер 407;

- примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3,5 г/л, в частности, примерно 2,5 г/л макрогала-15 гидроксистеарата, или примерно от 30 до примерно 70 г/л, в частности, примерно от 40 до примерно 60 г/л, в частности, примерно 50 г/л полиоксилкасторового масла (например, полиоксилкасторового масла 35); и

- примерно от 20 до примерно 100 г/л, в частности, примерно от 30 до 70 г/л, в частности, примерно 50 г/л растительного масла, такого как касторовое масло.

Некоторые дополнительные составы эмульсий, представленные в настоящей заявке, указаны в таблицах 1-12.

Таблица 1

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбомерный сополимер (тип В)	0,3-0,7
Полисорбат 80	30-60
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий рН приблизительно 7,4, например, динатрия гидрофосфат дигидрат	
Очищенная вода	

Таблица 2

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбомерный сополимер (тип В)	0,3-0,7
Полисорбат 80	30-60
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий рН приблизительно 8,4, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 3

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-7
Карбомерный сополимер (тип В)	0,3-0,7
Полисорбат 80	30-50
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий рН приблизительно 8,4, например, ТРИС	

Очищенная вода

Таблица 4

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-6
Макрогол-15 гидроксистеарат	2-3
Полисорбат 80	20-30
Полоксамер 407	10-20
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий pH приблизительно 8,4, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 5

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-6
Полиоксил-касторовое масло	30-70
Полисорбат 80	20-30
Полоксамер 407	10-20
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий pH приблизительно 8,4, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 6

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-6
Полиоксил-касторовое масло	30-70
Полоксамер 407	15-25
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий pH приблизительно 8,4, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 7

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбомерный сополимер (тип В)	0,3-0,7
Полисорбат 80	30-60
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60

Буферный агент, обеспечивающий pH приблизительно 7,4, например, динатрия гидрофосфат дигидрат

Очищенная вода

Таблица 8

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбомерный сополимер (тип В)	0,3-0,7
Полисорбат 80	30-60
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий pH приблизительно 8,4, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 9

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	2-4
Карбомерный сополимер (тип В)	0,3-0,7
Полисорбат 80	30-50
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий pH приблизительно 8,4, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 10

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	2-4
Макрогол-15 гидроксистеарат	2-3
Полисорбат 80	20-30
Полоксамер 407	10-20
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий pH приблизительно 8,4, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 11

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	2-4
Полиоксил-касторовое масло	30-70
Полисорбат 80	20-30
Полоксамер 407	10-20
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5

Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий pH приблизительно 8,4, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 12

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	2-4
Полиоксил-касторовое масло	30-70
Полоксамер 407	15-25
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Касторовое масло	40-60
Буферный агент, обеспечивающий pH приблизительно 8,4, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Гелевая композиция

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой гелевую композицию. В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль;
- агент вязкости, такой как карбомерный сополимер, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт и/или карбоксиметилцеллюлоза натрия в концентрации, достаточной для обеспечения вязкости в пределах указанного здесь диапазона;
- агент, регулирующий тоничность, такой как маннитол;
- увлажнитель, такой как глицерин;
- антиоксидант, такой как Na-ЭДТА;
- pH-буферный агент, обеспечивающий pH в диапазоне от 6,8 до 8,5, от 7,0 до 8,5, от 7,4 до 8,4, от 7,4 до 8,0 или от 8,0 до 8,4, например, pH-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС;
- необязательно консервант, такой как бензалкония хлорид;
- необязательно поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат (например, полисорбат 80) и/или полоксамер (например, полоксамер 188 или полоксамер 407); и
- необязательно солюбилизатор, такой как макрогол-15 гидроксистеарат, поливинилпирролидон.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль;
- агент вязкости, такой как карбомерный сополимер, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт и/или карбоксиметилцеллюлоза натрия, в концентрации, достаточной для обеспечения вязкости в пределах указанного

здесь диапазона;

- агент, регулирующий тоничность, такой как маннитол;
- увлажнитель, такой как глицерин;
- антиоксидант, такой как Na-ЭДТА;
- консервант, такой как бензалкония хлорид;
- pH-буферный агент, обеспечивающий pH в диапазоне от 6,8 до 8,5, от 7,0 до 8,5, от 7,4 до 8,4, от 7,4 до 8,0 или от 8,0 до 8,4, например, pH-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС;
- поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат (например, полисорбат 80) и/или полоксамер (например, полоксамер 188 или полоксамер 407); и
- необязательно солюбилизатор, такой как макрогол-15 гидроксистеарат, поливинилпирролидон или полиоксилкасторовое масло.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 20 до примерно 80 г/л или примерно 50 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли;
- примерно от 1 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 2 до примерно 8 г/л или примерно от 3 до примерно 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В), или примерно от 2 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 3 до примерно 7 г/л, в частности, примерно 5 г/л, гидроксипропилметилцеллюлозы или примерно от 20 до примерно 60 г/л, в частности, примерно от 30 до 50 г/л, в частности, примерно 40 г/л поливинилового спирта;
- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, в частности, примерно 2,7 г/л маннитола;
- примерно от 10 до 40 г/л, в частности, примерно от 20 до 30 г/л, в частности, примерно 25 г/л глицерина;
- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;
- pH-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения pH от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, pH от 7,4 до 8,4, pH от 7,4 до 8,0 или pH от 8,0 до 8,4, в частности, pH примерно 8,0, например, pH-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС (например, ТРИС в количестве примерно 1-1,5 г/л);

- необязательно примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до примерно 0,15 г/л бензалкония хлорида;

- необязательно примерно от 0,1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 0,2 до примерно 3 г/л или примерно от 0,5 до примерно 2 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат и/или полоксамер, например, полисорбат 80 и/или полоксамер 407 или полоксамер 188; и

- необязательно примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3,5 г/л, в частности, примерно 2,5 г/л макрогола-15 гидроксистеарата, или примерно от 30 до примерно 70 г/л, в частности, примерно от 40 до примерно 60 г/л, в частности, примерно 50 г/л полиоксилкасторового масла (например, полиоксил 35 касторового масла), или примерно от 5 до примерно 20 г/л, в частности, примерно от 8 до примерно 15 г/л, в частности, примерно 10 г/л поливинилпирролидона.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до 100 г/л, примерно от 20 до 80 г/л или примерно 50 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 2 до примерно 8 г/л или примерно от 3 до 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В), или примерно от 2 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 3 до примерно 7 г/л, в частности, примерно 5 г/л, гидроксипропилметилцеллюлозы или примерно от 20 до примерно 60 г/л, в частности, примерно от 30 до примерно 50 г/л, в частности, примерно 40 г/л поливинилового спирта;

- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, в частности, примерно 2,7 г/л маннитола;

- примерно от 10 до 40 г/л, в частности, примерно от 20 до 30 г/л, в частности, примерно 25 г/л глицерина;

- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, рН от 7,4 до 8,4, рН от 7,4 до 8,0 или рН от 8,0 до 8,4, в частности, рН примерно 8,0, например, рН-буферный агент, выбранный из динатрия

гидрофосфата дигидрата и ТРИС (например, ТРИС в количестве приблизительно 1-1,5 г/л);

- примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до 0,15 г/л бензалкония хлорида;

- необязательно примерно от 0,1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 0,2 до примерно 3 г/л или примерно от 0,5 до примерно 2 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат и/или полоксамер, например, полисорбат 80 и/или полоксамер 407 или полоксамер 188; и

- необязательно примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3,5 г/л, в частности, примерно 2,5 г/л макрогала-15 гидроксистеарата, или примерно от 30 до примерно 70 г/л, в частности, примерно от 40 до примерно 60 г/л, в частности, примерно 50 г/л полиоксилкасторового масла (например, полиоксил-35-касторового масла), или примерно от 5 до примерно 20 г/л, в частности, примерно от 8 до примерно 15 г/л, в частности, примерно 10 г/л поливинилпирролидона.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве;

- карбоксиметилцеллюлозу натрия и/или карбомерный сополимер (например, полимер карбомера типа В);

- агент, регулирующий тоничность;

- увлажнитель;

- антиоксидант;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, рН от 7,4 до 8,4, рН от 7,4 до 8,0 или рН от 8,0 до 8,4, в частности, рН примерно 8,0;

- консервант;

- необязательно поверхностно-активное вещество, например, неионогенное поверхностно-активное вещество; и

- необязательно макрогол-15 гидроксистеарат, полиоксилкасторовое масло (например, полиоксил-35 касторовое масло) или поливинилпирролидон.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, в частности, примерно от 20 до примерно 80 г/л или примерно 50 г/л лаквинимода или

соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 2 до примерно 8 г/л или примерно от 3 до примерно 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- агент, регулирующий тоничность;

- увлажнитель;

- антиоксидант;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, рН от 7,4 до 8,4, рН от 7,4 до 8,0 или рН от 8,0 до 8,4, в частности, рН примерно 8,0;

- консервант;

- необязательно поверхностно-активное вещество, например, неионогенное поверхностно-активное вещество; и

- необязательно примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3,5 г/л, в частности, примерно 2,5 г/л макрогола-15 гидроксистеарата, или примерно от 30 до примерно 70 г/л, в частности, примерно от 40 до примерно 60 г/л, в частности, примерно 50 г/л полиоксилкасторового масла (например, полиоксил-35 касторового масла), или примерно от 5 до примерно 20 г/л, в частности, примерно от 8 до примерно 15 г/л, в частности, примерно 10 г/л поливинилпирролидона.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до 100 г/л;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- агент, контролирующий тоничность;

- увлажнитель;

- антиоксидант;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, рН от 7,4 до 8,4, рН от 7,4 до 8,0 или рН от 8,0 до 8,4, в частности, рН примерно 8,0;

- консервант;

- необязательно поверхностно-активное вещество, например, неионогенное поверхностно-активное вещество; и

- необязательно примерно от 1 до примерно 5 г/л макрогола-15 гидроксистеарата, или примерно от 30 до примерно 70 г/л полиоксилкасторового масла (например, полиоксил-35 касторового масла), или примерно от 5 до примерно 20 г/л поливинилпирролидона.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до 100 г/л;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- примерно от 1,5 до 4 г/л маннитола;

- примерно от 10 до 40 г/л глицерина;

- примерно от 0,2 до 2 г/л Na-ЭДТА;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, рН от 7,4 до 8,4, рН от 7,4 до 8,0 или рН от 8,0 до 8,4, в частности, рН примерно 8,0;

- примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л бензалкония хлорида;

- необязательно поверхностно-активное вещество, например, неионогенное поверхностно-активное вещество, в частности, примерно от 0,1 до примерно 5 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-активного вещества; и

- необязательно примерно от 1 до примерно 5 г/л макрогола-15 гидроксистеарата или примерно от 30 до примерно 70 г/л полиоксилкасторового масла (например, полиоксил-35 касторового масла) или примерно от 5 до примерно 20 г/л поливинилпирролидона.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 20 до 80 г/л или примерно 50 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 2 до примерно 8 г/л или примерно от 3 до примерно 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, в частности,

примерно 2,7 г/л маннитола;

- примерно от 10 до 40 г/л, в частности, примерно от 20 до примерно 30 г/л, в частности, примерно 25 г/л глицерина;

- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, рН от 7,4 до 8,4, рН от 7,4 до 8,0 или рН от 8,0 до 8,4, в частности, рН примерно 8,0, например, рН-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС (например, ТРИС в количестве примерно 1-1,5 г/л);

- примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до примерно 0,15 г/л бензалкония хлорида;

- необязательно поверхностно-активное вещество, например, неионогенное поверхностно-активное вещество, в частности, примерно от 0,1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 0,2 до примерно 3 г/л или примерно от 0,5 до примерно 2 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат и/или полуксамер, например, полисорбат 80 или полуксамер 407; и

- примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3,5 г/л, в частности, примерно 2,5 г/л макрогала-15 гидроксистеарата, или примерно от 30 до примерно 70 г/л, в частности, примерно от 40 до примерно 60 г/л, в частности, примерно 50 г/л полиоксилкасторового масла (например, полиоксил 35 касторового масла), или примерно от 5 до примерно 20 г/л, в частности, примерно от 8 до примерно 15 г/л, в частности, примерно 10 г/л поливинилпирролидона.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 20 до примерно 80 г/л или примерно от 20 до 50 г/л лаквинимода или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 2 до примерно 8 г/л или примерно от 3 до примерно 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, в частности, примерно 2,7 г/л маннитола;

- примерно от 10 до 40 г/л, в частности, примерно от 20 до примерно 30 г/л, например, примерно 25 г/л глицерина;

- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;

- pH-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения pH от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, pH от 7,4 до 8,4, pH от 7,4 до 8,0 или pH от 8,0 до 8,4, в частности, pH примерно 8,0, например, pH-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС (например, ТРИС в количестве примерно 1-1,5 г/л или динатрия гидрофосфата дигидрата в количестве примерно от 1,5 до 2 г/л);

и необязательно один или несколько компонентов, выбранных из:

- фармацевтически приемлемого консерванта, например, примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до примерно 0,15 г/л бензалкония хлорида;

- фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, например, неионогенного поверхностно-активного вещества, в частности, примерно от 0,1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 0,2 до примерно 3 г/л или примерно от 0,5 до примерно 2 г/л, в частности, примерно 1 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат, например, полисорбат 80; и

- фармацевтически приемлемого солюбилизатора, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3,5 г/л, в частности, примерно 2,5 г/л макрогола-15 гидроксистеарата.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 20 до 80 г/л или примерно от 20 до примерно 50 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 2 до примерно 8 г/л или примерно от 3 до примерно 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, в частности, примерно 2,7 г/л маннитола;

- примерно от 10 до 40 г/л, в частности, примерно от 20 до примерно 30 г/л, в частности, примерно 25 г/л глицерина;

- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, рН от 7,4 до 8,4, рН от 7,4 до 8,0 или рН от 8,0 до 8,4, в частности, рН примерно 8,0, например, рН-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС (например, ТРИС в количестве примерно 1-1,5 г/л);

и необязательно один или несколько компонентов, выбранных из:

- фармацевтически приемлемого консерванта, в частности, примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до примерно 0,15 г/л бензалкония хлорида;

и

- фармацевтически приемлемого солубилизатора, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3,5 г/л, в частности, примерно 2,5 г/л макрогола-15 гидроксистеарата.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 20 до 80 г/л или примерно от 20 до примерно 50 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 2 до 8 г/л или примерно от 3 до 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, в частности, примерно 2,7 г/л маннитола;

- примерно от 10 до 40 г/л, в частности, примерно от 20 до примерно 30 г/л, в частности, примерно 25 г/л глицерина;

- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 7,0 до 8,5, например, рН от 7,4 до 8,4, рН от 7,4 до 8,0 или рН от 8,0 до 8,4, в частности, рН примерно 8,0, например, рН-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС (например, ТРИС в количестве примерно 1-1,5 г/л);

и при необходимости один или несколько компонентов, выбранных из:

- фармацевтически приемлемого консерванта, в частности, примерно от 0,05 до

примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до примерно 0,15 г/л бензалкония хлорида;
и

- фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, например, неионогенного поверхностно-активного вещества, в частности, примерно от 0,1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 0,2 до примерно 3 г/л или примерно от 0,5 до примерно 2 г/л, в частности, примерно 1 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат, например, полисорбат 80.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 10 до 80 г/л, примерно от 10 до примерно 50 г/л или примерно от 10 до примерно 20 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например, натриевой соли лаквинимода;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 2 до примерно 8 г/л или примерно от 3 до примерно 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или примерно от 0,5 до примерно 6 г/л, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, например, примерно 2,7 г/л маннитола;

- примерно от 10 до 40 г/л, в частности, примерно от 10 до примерно 30 г/л или примерно от 15 до примерно 20 г/л глицерина;

- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 6,8 до 8,0, например, рН от 7,0 до 8,0 или рН от 7,4 до 8,0, в частности, рН примерно 7,4, например, рН-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС (в частности, ТРИС в количестве примерно 1-1,5 г/л или динатрия гидрофосфата дигидрата в количестве примерно от 1,5 до 2 г/л);

и необязательно один или несколько компонентов, выбранных из:

- фармацевтически приемлемого консерванта, в частности, примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до 0,15 г/л бензалкония хлорида; и

- фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, например, неионогенного поверхностно-активного вещества, в частности, примерно от 0,1 до

примерно 5 г/л, в частности, примерно от 0,2 до примерно 3 г/л или примерно от 0,5 до примерно 2 г/л, в частности, примерно 1 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-активного вещества, такого как полисорбат, например, полисорбат 80.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 10 до 80 г/л, примерно от 10 до примерно 50 г/л или примерно от 10 до примерно 20 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например, натриевой соли лаквинимода;

- примерно от 1 до примерно 10 г/л, в частности, примерно от 2 до примерно 8 г/л или примерно от 3 до примерно 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и примерно от 0,5 до примерно 6 г/л, в частности, примерно от 1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 1,5 до примерно 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- примерно от 1,5 до 4 г/л, в частности, примерно от 2,5 до 3 г/л, в частности, примерно 2,7 г/л маннитола;

- примерно от 10 до 40 г/л, в частности, примерно от 10 до примерно 30 г/л или примерно от 15 до примерно 20 г/л глицерина;

- примерно от 0,2 до 2 г/л, в частности, примерно от 0,5 до 1,5 г/л или примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,5 или от 6,8 до 8,0, например, рН от 7,0 до 8,0 или рН от 7,4 до 8,0, в частности, рН примерно 7,4, например, рН-буферный агент, выбранный из динатрия гидрофосфата дигидрата и ТРИС (в частности, ТРИС в количестве примерно 1-1,5 г/л или динатрия гидрофосфата дигидрата в количестве примерно 1,5-2 г/л);

и необязательно один или несколько компонентов, выбранных из:

- фармацевтически приемлемого консерванта, в частности, примерно от 0,05 до примерно 0,2 г/л, в частности, примерно от 0,1 до примерно 0,15 г/л бензалкония хлорида;

и

- фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, например, неионогенного поверхностно-активного вещества, в частности, примерно от 0,1 до примерно 5 г/л, в частности, примерно от 0,2 до примерно 3 г/л или примерно от 0,5 до примерно 2 г/л, в частности, примерно 1 г/л поверхностно-активного вещества, предпочтительно неионогенного поверхностно-активного вещества, такого как

полисорбат, например, полисорбат 80.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

- лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, в частности, примерно от 10 до примерно 100 г/л, примерно от 10 до 80 г/л, примерно от 10 до примерно 50 г/л или примерно от 10 до примерно 20 г/л лаквинимода или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например, натриевой соли лаквинимода;

- примерно от 3 до примерно 5 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и примерно от 1,5 до примерно 3 г/л карбомерного сополимера (например, карбомерного полимера типа В);

- примерно от 2,5 до 3 г/л маннитола;

- примерно от 15 до примерно 20 г/л глицерина;

- примерно от 0,8 до 1,2 г/л Na-ЭДТА;

- рН-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения рН от 6,8 до 8,0, в частности, рН примерно 7,4 (например, динатрия гидрофосфата дигидрата в количестве примерно от 1,5 до 2 г/л);

и предпочтительно один или более (например, оба) компонентов, выбранных из:

- примерно от 0,1 до примерно 0,15 г/л бензалкония хлорида; и

- примерно от 0,5 до примерно 1,5 г/л полисорбата 80.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

(i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента в терапевтически эффективном количестве;

(ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости, например, выбранный из карбомерного сополимера (например, типа В) и/или производного целлюлозы, такого как карбоксиметилцеллюлоза натрия, в количестве, достаточном для обеспечения вязкости, как определено в настоящей заявке, предпочтительно вязкости примерно от 2 до 50 мПа·с, примерно от 2 до 40 мПа·с, примерно от 2 до 30 мПа·с, примерно от 10 до 50 мПа·с, примерно от 10 до 40 мПа·с, примерно от 10 до 30 мПа·с, примерно от 10 до примерно 25 мПа·с, примерно от 15 до 50 мПа·с, примерно от 15 до 45 мПа·с, примерно от 15 до 40 мПа·с, примерно от 15 до 35 мПа·с, примерно 15 до 30 мПа·с или примерно от 15 до примерно 25 мПа·с;

(iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, например, неионный агент, регулирующий тоничность, такой как маннитол, в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности, как указано в настоящей заявке, предпочтительно примерно от 200 до 400 мОсм/кг, примерно от 250 до 375 мОсм/кг, или

примерно от 250 до 350 мОсм/кг, или примерно от 280 до 320 мОсм/кг;

(iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель, например, полиол, такой как глицерин;

(v) фармацевтически приемлемый антиоксидант, например, Na-ЭДТА; и

(vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, например, щелочной буфер, такой как ТРИС или динатрия гидрофосфат дигидрат, в количестве, достаточном для обеспечения pH по меньшей мере 6,8, в частности, pH примерно от 6,8 до примерно 8,4, примерно от 7,0 до примерно 8,4, в частности, примерно от 7,4 до примерно 8,4, от 6,8 до примерно 8,0, примерно от 7,0 до примерно 8,0, примерно от 7,4 до примерно 8,0 или примерно от 8,0 до 8,4; и необязательно один или несколько компонентов, выбранных из:

(vii) фармацевтически приемлемого консерванта, например, бензалкония хлорида;

(viii) фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, например, полисорбата, такого как полисорбат 80; и

(ix) фармацевтически приемлемого солюбилизатора, например, макрогола-15 гидроксистеарата.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

(i) от 10 до 100 г/л лаквинимода или соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли лаквинимода;

(ii) от 1 до 10 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или от 0,5 до примерно 6 г/л карбомерного сополимера;

(iii) от 1,5 до 4 г/л маннитола;

(iv) от 10 до 40 г/л глицерина;

(v) от 0,2 до 2 г/л Na-ЭДТА; и

(vi) агент, регулирующий pH, в количестве, эффективном для обеспечения pH от 6,8 до 8,4, например, от 7,4 до 8,4.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция для глазного применения, например, местного глазного применения, включает:

(i) от 10 до 12 г/л лаквинимода или соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли лаквинимода, например, натриевой соли лаквинимода;

(ii) от 2 до 4 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и от 1 до 2 г/л карбомерного сополимера;

(iii) от 2 до 3 г/л маннитола;

(iv) от 15 до 20 г/л глицерина;

(v) от 0,5 до 1,5 г/л Na-ЭДТА; и

(vi) агент, регулирующий pH, в количестве, эффективном для обеспечения pH в диапазоне от 6,8 до 8,0, например, приблизительно 7,4.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция в дополнение к компонентам (i)-(vi) дополнительно содержит:

(vii) фармацевтически приемлемый консервант; и

(viii) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (сурфактант).

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция содержит:

(i) от 10 до 12 г/л лаквинимода или соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли лаквинимода, например, натриевой соли лаквинимода;

(ii) от 2 до 4 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и от 1 до 2 г/л карбомерного сополимера;

(iii) от 2 до 3 г/л маннитола;

(iv) от 15 до 20 г/л глицерина;

(v) от 0,5 до 1,5 г/л Na-ЭДТА;

(vi) агент, регулирующий pH, в количестве, эффективном для обеспечения pH в диапазоне от 6,8 до 8,0, например, приблизительно 7,4;

(vii) 0,05-0,1 г/л бензалкония хлорида; и

(viii) 0,5-1,5 г/л полисорбата 80.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция, представленная в настоящей заявке, не содержит поверхностно-активного вещества.

В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция, предложенная в настоящей заявке, не содержит никакого солюбилизующего агента. В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция, предложенная в настоящей заявке, не содержит никаких консервантов. В некоторых вариантах осуществления гелевая композиция, представленная в настоящей заявке, не содержит каких-либо необязательных компонентов (vii)-(ix).

Некоторые дополнительные гелевые композиции, представленные в настоящей заявке, указаны в таблицах 13-37.

Таблица 13

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбомерный сополимер (тип В)	1-2
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-5
Полисорбат 80	0,5-1,5
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,05-0,15

Буферный агент, обеспечивающий pH примерно 7,4, например, Na_2HPO_4 в количестве 1,5-2,5 г/л

Очищенная вода

Таблица 14

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбомерный сополимер (тип В)	1,5-2
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 15

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбомерный сополимер (тип В)	1,5-2
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 16

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	2-4
Карбомерный сополимер (тип В)	1,5-2
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 17

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-5
Карбомерный сополимер (тип В)	2-4
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 18

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	2-4
Макрогол-15 гидроксистеарат	2-3
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20

Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 19

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-5
Полиоксил-касторовое масло	40-60
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 20

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10-15
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	2-4
Поливинилпирролидон	5-15
Маннитол	2,5-3
Глицерин	15-20
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 21

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-5
Карбомерный сополимер (тип В)	1,5-2
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 22

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-5
Карбомерный сополимер (тип В)	3-6
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 23

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-5

Макрогол-15 гидроксистеарат	2-3
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 24

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-5
Полиоксил-касторовое масло	40-60
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 25

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-5
Поливинилпирролидон	5-15
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 26

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-4
Карбомерный сополимер (тип В)	1,5-2
Полоксамер 407	1-3
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 27

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-4
Карбомерный сополимер (тип В)	1,5-2
Полисорбат (например, полисорбат 80)	0,3-0,7
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	

Очищенная вода

Таблица 28

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-4
Макрогол-15 гидроксистеарат	2-3
Полоксамер 407	1,5-2-5
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 29

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-4
Полиоксил-касторовое масло	40-60
Полоксамер 407	1,5-2-5
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 30

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-4
Поливинилпирролидон	5-15
Полоксамер 407	1,5-2-5
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной буферный агент, обеспечивающий pH примерно 8,0, например, ТРИС	
Очищенная вода	

Таблица 31

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбомерный сополимер (тип В)	1-2
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Щелочной агент, обеспечивающий pH в диапазоне 6,8-7,4, примерно, 7,4, например, Na ₂ HPO ₄	
Очищенная вода	

Таблица 32

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбомерный сополимер (тип В)	1-2

Бета-циклодекстрин	70-100
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Буферный агент, обеспечивающий pH примерно 7,4, например, динатрия гидрофосфат дигидрат	
Очищенная вода	

Таблица 33

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3-7
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Буферный агент, обеспечивающий pH примерно 7,4, например, динатрия гидрофосфат дигидрат	
Очищенная вода	

Таблица 34

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Поливиниловый спирт	30-50
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Буферный агент, обеспечивающий pH примерно 7,4, например, динатрия гидрофосфат дигидрат	
Очищенная вода	

Таблица 35

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбомерный сополимер (тип В)	1-2
Полисорбат 80	0,5-1,5
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Буферный агент, обеспечивающий pH примерно 7,4, например, динатрия гидрофосфат дигидрат	
Очищенная вода	

Таблица 36

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбомерный сополимер (тип В)	1-2
Полоксамер 188	0,5-1,5
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Буферный агент, обеспечивающий pH примерно 7,4, например, динатрия гидрофосфат дигидрат	

Очищенная вода

Таблица 37

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	40-60
Карбомерный сополимер (тип В)	1-2
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3-5
Полисорбат 80	0,5-1,5
Маннитол	2,5-3
Глицерин	20-30
Na-ЭДТА	0,5-1,5
Бензалкония хлорид	0,1-0,15
Буферный агент, обеспечивающий pH примерно 7,4, например, динатрия гидрофосфат дигидрат	
Очищенная вода	

Способ приготовления

В настоящей заявке также предложен способ приготовления композиций по изобретению, включающий общие стадии:

- (1) смешивание эксципиентов, отличных от агентов вязкости, с водой для получения водного раствора;
- (2) смешивание агента (агентов) вязкости с водным раствором и перемешивание в течение 8-12 часов при охлаждении;
- (3) добавление подходящего агента, регулирующего pH, к вязкому раствору, например, щелочного буфера;
- (4) необязательно, регулирование объема вязкого раствора путем добавления дополнительного количества воды;
- (5) смешивание лаквинимода с вязким раствором, при необходимости с механическим диспергированием;
- (6) и, для эмульсии масло-в-воде: необязательно дальнейшее регулирование объема водной фазы и смешивание фармацевтически приемлемого масла с водной фазой.

Применение композиции

Предложенная в настоящей заявке композиция будет вводиться локально, предпочтительно местно, в глаз пациента, например, из дозирочного контейнера, позволяющего вводить небольшой объем состава в глаз, чтобы можно было ввести в глаз, например, 1-10 капель объемом 10-100 мкл, или 10-50 мкл, или 10-40 мкл, например, 20-40 мкл. В некоторых вариантах осуществления композицию наносят из однократного контейнера или одноразового контейнера. В некоторых вариантах осуществления композицию наносят из многоразового контейнера, включающего технологию PureFlow®, как технология многоразовой глазной пипетки Novelia®, продаваемой Nemera (Франция).

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления композицию по настоящему изобретению, преимущественно не содержащую консервантов, поставляют в

многодозовом контейнере, имеющем клапанную конструкцию, обеспечивающую эффективную защиту композиции от микробного загрязнения, например, в многодозовой глазной пипетке Novelia®.

Терапевтически эффективное количество лаквинимода может составлять от 0,05 до 4,0 мг на введение (или эквивалентное количество фармацевтически приемлемой соли лаквинимода). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество лаквинимода составляет 0,05-2,0 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество лаквинимода составляет примерно 0,05 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество лаквинимода составляет примерно 0,1 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет примерно 0,5 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество лаквинимода составляет по меньшей мере 0,05 мг/день.

Предпочтительно композицию, представленную в настоящей заявке, будут вводить периодически 1-6 раз в день, например, 1-5 раз в день, 1-3 раза в день или 1-2 раза в день. В некоторых вариантах осуществления периодическое введение осуществляют один раз в день. В некоторых вариантах осуществления периодическое введение осуществляют два раза в день. В некоторых вариантах осуществления периодическое введение составляет три раза в день. В некоторых вариантах осуществления периодическое введение осуществляют один раз каждые 2 дня. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят один раз в день в течение периода от 2 до 14 дней или в течение более длительного периода, например, на срок от 1 месяца до 6 месяцев, 2-6 месяцев или 3-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят один раз в день в течение 3 дней. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят один раз в день в течение периода от 5 до 14 дней. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят один раз в день в течение периода от 10 до 14 дней. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят один раз в день в течение примерно 7 дней. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в течение периода 1-12 месяцев, или в течение периода 1-6 месяцев, или в течение периода 1-3 месяцев, например, 1 раз в неделю в течение 3-6 месяцев. Однако точный режим дозирования и продолжительность периода лечения обычно определяются лечащим врачом.

Дополнительным аспектом изобретения является дозировочный контейнер,

содержащий композицию лаквинимода, представленную в настоящей заявке. Озирочный контейнер может включать встроенные средства, позволяющие вводить подходящую дозу композиции в глаз пациента, или такие средства могут быть предоставлены отдельно. В некоторых вариантах осуществления дозировочный контейнер представляет собой многодозовый контейнер, позволяющий вводить соответствующие дозы композиции в глаз пациента. Например, в некоторых вариантах осуществления дозировочный контейнер представляет собой флакон типа, продаваемого Nemea. В некоторых вариантах осуществления дозировочный контейнер представляет собой флакон Novelia® PFMD или флакон аналогичного типа. В некоторых из этих вариантов осуществления представленная здесь композиция не содержит консервантов.

Дополнительным аспектом является набор (который также может называться набором частей), содержащий дозировочный контейнер, как раскрыто в настоящей заявке, и инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления такой набор также включает один или несколько дополнительных контейнеров, содержащих дополнительные приспособления или материалы, полезные в связи с введением композиции, такие как ополаскиватели, салфетки, отдельные средства дозирования и т.д.

Описанная здесь офтальмологическая композиция полезна для лечения глазных заболеваний, при которых лаквинимод обеспечивает терапевтически полезный эффект, таких как глаукома, глазное воспалительное заболевание (ВЗГ) заболевание, связанное с чрезмерной васкуляризацией глаза. В некоторых вариантах осуществления ВЗГ представляет собой заболевание, поражающее промежуточные или задние отделы глаза.

Терапевтическая активность лаквинимода при лечении таких заболеваний была описана в патентных документах, упомянутых здесь выше, содержание которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание представляет собой глазное воспалительное заболевание (ВЗГ). В некоторых вариантах осуществления ВЗГ выбрано из увеита, бактериального конъюнктивита, вирусного конъюнктивита или воспаления ткани орбиты, слезного аппарата, века, роговицы, сетчатки или зрительного пути.

В некоторых вариантах осуществления ВЗГ выбрано из увеита, острого конъюнктивита, вирусного конъюнктивита, негонококкового бактериального конъюнктивита, гонококкового конъюнктивита взрослых, конъюнктивита с включениями, сезонного аллергического конъюнктивита, хронического конъюнктивита, зернистого конъюнктивита, круглогодичного аллергического конъюнктивита, эписклерита, склерита, атопического кератоконъюнктивита и весеннего кератоконъюнктивита.

В некоторых вариантах осуществления ВЗГ представляет собой увеит. Увеит — это воспаление сосудистой оболочки или увеального тракта, включающего радужную оболочку, цилиарное тело и сосудистую оболочку глаза. Воспаление вышележащей сетчатки, называемое ретинитом, или зрительного нерва, называемое невритом зрительного нерва, может сопровождаться или не сопровождаться увеитом. Анатомически увеит может быть классифицирован как передний, промежуточный, задний или диффузный, в зависимости от пораженной части увеального тракта. Передний увеит локализуется преимущественно в переднем сегменте глаза и включает ирит и иридоциклит. Промежуточный увеит, также называемый периферическим увеитом, локализуется в области непосредственно за радужной оболочкой и хрусталиком в области цилиарного тела и его плоской части, отсюда и альтернативные термины «циклит» и «парспланит». Задний увеит означает любое из ряда форм ретинита, хориоидита или оптического неврита. Диффузный увеит подразумевает воспаление, затрагивающее все части глаза, включая передние, промежуточные и задние структуры (The Merck Manual, 1999). Воспаление от увеита может привести к целому ряду других заболеваний глаз, включая глаукому, катаракту и кистозный макулярный отек, и в конечном итоге может привести к необратимой потере зрения.

В некоторых вариантах осуществления увеит представляет собой промежуточный, задний или диффузный увеит. В некоторых вариантах осуществления увеит представляет собой задний или диффузный увеит. В некоторых вариантах осуществления увеит включает задний увеит. В некоторых вариантах осуществления увеит представляет собой задний увеит. В некоторых вариантах осуществления увеит представляет собой диффузный увеит.

В некоторых вариантах осуществления ВЗГ представляет собой конъюнктивит. В некоторых вариантах осуществления ВЗГ связано с аутоиммунным заболеванием, таким как рассеянный склероз, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный увеоретинит, болезнь Крона, хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура, колит, болезнь контактной чувствительности, сахарный диабет, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, идиопатическая микседема, тяжелая миастения, псориаз, вульгарная пузырчатка, ревматоидный артрит или системная красная волчанка. В некоторых вариантах осуществления ВЗГ связано с болезнью Крона.

В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание связано с чрезмерной (или вредной) васкуляризацией глаза, например, в ответ на внешние раздражители глаза или как естественный результат старения. Глаз состоит из множества различных тканей,

таких как роговица, радужка, цилиарное тело, сосудистая оболочка, сетчатка и макула, ткани которых могут подвергаться вредной васкуляризации. В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание связано с чрезмерной васкуляризацией роговицы, радужной оболочки, цилиарного тела, сосудистой оболочки, сетчатки и/или желтого пятна. В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание связано с чрезмерной васкуляризацией ткани в передней части глаза, такой как роговица, радужная оболочка или цилиарное тело.

В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание выбрано из группы, состоящей из неоваскуляризации роговицы, неоваскуляризации радужной оболочки, неоваскуляризации цилиарного тела, паннуса роговицы, неоваскуляризации хориоидеи, неоваскуляризации сетчатки, гипертонической ретинопатии, влажной возрастной макулярной дегенерации, пролиферативной диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных и ишемической ретинопатии.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления глазное заболевание связано с чрезмерной васкуляризацией ткани в задней части глаза, такой как сосудистая оболочка, сетчатка или макула.

В некоторых вариантах осуществления глазное заболевание, связанное с чрезмерной васкуляризацией, представляет собой неоваскуляризацию сетчатки. В некоторых дополнительных вариантах осуществления глазное заболевание, связанное с чрезмерной васкуляризацией, представляет собой васкуляризацию желтого пятна, также известную как влажная возрастная макулярная дегенерация.

Примеры

Ниже могут быть использованы следующие сокращения:

Бета-ЦД	Бета-циклодекстрин
Евр.Фарм.	Европейская Фармакопея
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГПМЦ	Гидроксипропилметилцеллюлоза
кДа	килоДальтон (кг/моль)
MFI	Микропотоковая визуализация
Na-КМЦ	Карбоксиметилцеллюлоза натрия
д.а.	Для анализа
ПВС	Поливиниловый спирт
ПВДФ	Поливинилиденфторид
гН/РН	Относительная влажность
ОФ-ВЭЖХ	Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

КТ	Комнатная температура
SD	Стандартное отклонение
SVP	Частицы, невидимые невооруженным глазом
Фарм. США	Фармакопея США
ВДИ	Вода для инъекций

Материалы

Все эксципиенты, используемые для композиций, были получены с качеством, соответствующим Фармакопее США (Фарм. США) и/или Европейской фармакопее (Евр. Фарм.). Эксципиенты были выбраны для глазного введения. Все химические вещества, используемые для аналитических методов, были получены с качеством, подходящим для конкретного метода (например, для анализа).

Приготовление гелевых и эмульсионных композиций

Композиции готовили следующим образом: взвешивание эксципиентов, растворение в воде для инъекций (ВДИ) в течение ночи при 2-8°C на магнитной мешалке в количестве примерно 80% от конечного объема, корректировка pH в препаратах, доведенных до 23-25°C, наполнение до конечного объема и растворение лаквинимода. Коррекцию pH высоковязких композиций проводили на 2-й день, аликвотирование композиций и начало ускоренного испытания старения проводили на 3-й день.

Взвешивание эксципиентов проводили в порядке, зависящем от растворимости, что означает, что легко растворяющиеся эксципиенты вещества вводили в композицию первыми, а эксципиенты с низкой растворимостью, например, гелеобразователи, добавляли последними. Подробно этот процесс выглядел следующим образом: обеспечение ~80% конечного объема водой (Aqua B. Braun, Braun) в нестерильных полипропиленовых стаканах вместимостью 0,5 л (Sarstedt), поэтапное добавление эксципиентов, как описано выше, при перемешивании композиции между этапами приготовления с магнитной мешалкой (CIMARECi Poly, Thermo Scientific).

Коррекция pH требовала полного растворения всех эксципиентов, что не было легко достигнуто для каждой композиции даже после перемешивания в течение ночи из-за присутствия эксципиентов с низкой растворимостью, таких как карбомер типа B, в некоторых композициях. Таким образом, композиции проверяли на глаз после ночного перемешивания и, если обнаруживалось неполное растворение эксципиентов, использовали высокопроизводительный стержневой диспергатор (T18 digital ULTRA-TURRAX®, IKA), оснащенный приспособлением для диспергирования (S18N-19G, IKA).

Для образцов плацебо сохраняли достаточный объем композиции, а лаквинимод растворяли в гелевых композициях в концентрации 50 мг/мл с использованием

диспергатора с сосудом (ULTRA-TURRAX® Tube Drive P control, IKA), оснащенного одноразовыми сосудами для смешивания (DIS -300-C-M.10, ИКА). Лаквинимод и композицию объединяли в сосуде для смешивания, скорость диспергатора устанавливали на 950 об/мин и композицию перемешивали в течение по меньшей мере 5 минут или до тех пор, пока лаквинимод полностью не растворился, что определялось визуально.

В случае эмульсионных композиций водную фазу композиции смешивали с масляной фазой, например, касторовое масло добавляли после растворения лаквинимода в водной фазе. Следовательно, объем водной фазы был скорректирован на объем масла перед растворением лаквинимода, как описано выше. Эмульгирование было достигнуто с помощью диспергатора, настроенного на скорость перемешивания, создающую вихрь между мешалкой и поверхностью жидкости (1200 об/мин для 100 мл композиции, 750 об/мин для 50 мл плацебо). Перемешивание проводили в течение 2 минут, при этом масло медленно добавляли к водному раствору в течение ~20 секунд с использованием метода обратного пипетирования для учета высокой вязкости масла (пипетка 500-5000 мкл, Eppendorf).

Коррекция pH

Коррекцию конечного pH всех композиций и буферов, а также измерение pH полученных композиций проводили с помощью калиброванного pH-электрода (VWR), подключенного к pH-метру SevenEasy (Mettler Toledo) при температуре от 23°C до 25°C (соответствует как Евр.Фарм., так и Фарм. США).

Розлив во флаконы

Процедуру розлива вручную выполняли с использованием стандартных лабораторных пипеток и стерильных наконечников. Перед розливом композиции перемешивали и эмульгировали, чтобы убедиться, что составы являются гомогенными, и 3 мл каждого состава переносили в стерильные, не содержащие частиц 2R-флаконы (Adelphi) под ламинарным воздушным потоком. Флаконы закрывали стерильными хлорбутиловыми пробками с покрытием FlugoTec (этилентетрафторэтилен; ЭТФЭ) (13 мм; Adelphi) и герметизировали подходящими алюминиевыми крышками.

Высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ)

Анализ с помощью ОФ-ВЭЖХ был применен к EpiQMmax с параметрами, показанными в таблице 38.

Таблица 38

Хроматографические параметры для ОФ-ВЭЖХ анализа	
Колонка	Инертсил ODS-3V, 5 мкм, 4,6×250 мм, GL Sciences Inc.
Детекция	УФ при 240 нм
Скорость потока	1,0 мл/мин
Буфер	Ацетонитрил: Буфер, 7,0; 30:70 (Буфер 7,0; 50 мМ ацетат аммония; pH 7,0)
Градиент	Изократическая элюция в течение 30 минут
Вводимый объем	50 мкл
Концентрация вводимого образца	90 мкг/мл для стандарта, примерно 100 мкг/мл для образцов
Температура печи колонки	45°C
Температура устройства для отбора пробы	5°C

Определение осмоляльности

Осмоляльность определяли по понижению температуры замерзания на осмометре (Osmomat 3000, Gonotec). Общая осмоляльность водных растворов определяется сравнительными измерениями температуры замерзания чистой воды и растворов. Каждое измерение выполняли с аликвотами по 50 мкл после калибровки стандартом хлорида натрия (600 мОсм/кг) и очищенной водой. Гели и эмульсии измеряли в 2 повторах и 3 повторах, если отклонение между повторными измерениями составляло >10%. После этого рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Измерение размера частиц

Размеры частиц определяли с помощью анализа визуализации потока с использованием системы FlowCam 8100 с объективом 10x (ANASYSTA) с ручной загрузкой образцов. Измерение размера частиц проводили для составов, содержащих лаквинимод (в качестве АФИ) в концентрации 50 мг/мл. Критерии приемлемости для определения частиц, не видимых невооруженным глазом (SVP) определены следующим образом: на каждые 10 мкг лаквинимода не более 20 частиц >25 мкм; не более 2 частиц >50 мкм; нет частиц >90 мкм (монография PhEur «Глазные препараты», монография по лекарственным формам № 1163, версия 01/2008). Результаты были представлены как количество частиц/10 мкг лаквинимода для каждой из описанных групп фильтров для частиц.

Подготовка образцов для измерения размера частиц включала разведение образцов в соотношении 1:10 буферным раствором с таким же pH, перенасыщенным лаквинимодом. Были приготовлены натрий-фосфатные буферы со значениями pH 6,8 и 7,4 и Трис-буферы со значениями pH 8,0 и 8,4, и был добавлен лаквинимод до точки перенасыщения перед центрифугированием при 2000×g в течение 3 минут и использованием надосадочной жидкости для разбавления образца. Перед разбавлением

образцов подходящее количество буфера фильтровали с помощью шприцевого фильтра (мембрана из оксида алюминия 0,02 мкм). Систему FlowCam 8100 промывали водой (Aqua В Braun) между повторными измерениями и дополнительно 4% поверхностно-активным веществом (Hellmanex®, Hellma Analytics) для предотвращения перекрестного загрязнения и обеспечения воспроизводимости между измерениями.

Оценка внешнего вида

Образцы контролировали визуально на предмет изменений во время хранения. Оценку проводили с использованием смотрового короба с подсветкой, оснащенного немерцающими люминесцентными лампами и черно-белой фоновой пластиной. Образцы оценивали в течение 5 секунд без увеличения.

Хранение образцов

Во время анализа характеристик все образцы (дубликаты) хранили до двух недель при 5°C, 25°C, 30°C и 40°C в защищенном от света месте, а в последующем эксперименте при 5°C, 30°C и 40°C. Образцы, хранившиеся при температуре 5±3°C, держали в холодильнике при внешнем контроле температуры. Образцы, подвергнутые ускоренному старению, хранили в шкафах (Mettler) с регулируемой влажностью при 25±2°C/60±5% относительной влажности (RH), при 30±2°C/65±5% RH и при 40±2°C/75±5% относительной влажности (рекомендация ICH1), соответственно. Температуру контролировали на протяжении всего периода хранения.

Измерение плотности

Плотность образца измеряли с помощью пикнометра Гей-Люссака (Carl Roth) при объеме образца 1,103 мл при комнатной температуре (КТ). Пикнометр взвешивали на аналитических весах (SECURA 124-1S, Sartorius).

Измерение вязкости

Динамическую вязкость образцов измеряли вискозиметром с падающим шариком Microviscometer Lovis 2000 ME (Anton Paar) при 20°C или при 20°C и 37°C, соответственно, с использованием капилляров разного диаметра. Динамическую вязкость η соответствующих образцов рассчитывали на основе известной плотности шарика ($\rho_b = 7,66 \text{ г/см}^3$) и измеренной плотности образца (ρ_s), а также характеристической константы капилляра (C1), согласно уравнению:

$$\eta = C1 * t1 * (\rho_b - \rho_s).$$

Время падения ($t1$) усредняли по последним шести индивидуальным измерениям при угле капилляра 70°. Всего было проведено двенадцать измерений, при этом отдельные времена падения достигли равновесия в течение первых шести циклов измерения из-за полимерной природы образцов.

Материал	Поставщик	Артикул №
Карбомерный сополимер (Тип В) Pemulen™ Tr-1 NF	Lubrizol/IMCD	PEM1005A
(Гидроксипропил)метилцеллюлоза, Гипромеллоза, соответствует спецификациям анализа Фарм. США	Sigma-Aldrich	H3785-25G
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	Sigma	419311
Kolliphor HS15 (Полиоксил-35 гидроксистеарат)	BASF	50259817
Kolliphor® ELP (Полиоксил-касторовое масло)	BASF	50259800
Kollidon® 17 PF (Поливинилпирролидон)	BASF	50348142
Поливиниловый спирт 4-88; EMPROVE® ESSENTIAL Евр.Фарм., Фарм. США, JPE	Merck	1.41350.1000
Бета-циклодекстрин (Kleptose HPB biopharma)	Roquette	346113101A
Полисорбат 80 HP-LQ-(МН), высокочистый (Евр.Фарм., Фарм. США/НФ, Яп.Фарм.)	Croda	SR48833
Kolliphor® P188 (Полоксамер 188)	BASF	50424518
Kolliphor® P 407 (Полоксамер 407)	BASF	50424592
Маннитол, EMPROVE® ESSENTIAL, Евр.Фарм., Бр.Фарм., Фарм.США, Яп.Фарм., FCC, E421, SAFC®	Merck	1.05980.2500
Глицерин 85% (Евр.Фарм., Фарм. США)	Merck	1.04091.1000
Na-ЭДТА, Titriplex® III EMPROVE® ESSENTIAL, Евр.Фарм., Бр.Фарм., Кит.Фарм., Яп.Фарм., Фарм. США	Merck	1.08421.1000
Бензалкония хлорид 50% (м/о)	Caelo	7088
Ди-натрия гидрофосфат дигидрат; EMPROVE® ESSENTIAL, Евр.Фарм., Бр.Фарм., Фарм.США	Merck	1.06576.1000
ТРИС, Трис(гидроксиметил)аминометан; (Трометамол) EMPROVE® ESSENTIAL, Евр.Фарм., Бр.Фарм., Кит.Фарм., Яп.Фарм., Фарм.США	Merck	1.08386.1000
Касторовое масло, испытано по Евр.Фарм.	Sigma	83912
DPBS, без кальция, без магния	Thermo Fisher	14190342

Десять различных композиций, а именно 2 эмульсии (E1 и E2) и 8 гелей (от S1 до S8) были приготовлены с использованием способа, описанного здесь выше. Ингредиенты композиций показаны в таблице 40.

[illegible]

Бета-циклодекстрин						85,0				
Бензалкония хлорид	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Динатрия гидрофосфат дигидрат	1,78		1,78	1,78		1,78	1,78	1,78	1,78	1,78
ТРИС		1,21			1,21					
Касторовое масло	50,0	50,0								

Химическая стабильность

Анализ ОФ-ВЭЖХ проводили через одну и две недели хранения при 30°C и через 2 недели при 40°C, соответственно. Через две недели при 30°C наблюдалась очень низкая деградация 0,03% (в среднем), тогда как при 40°C деградация была немного выше (в среднем 0,34%). Наибольшая деградация (на основе площади пика ОФ-ВЭЖХ) наблюдалась в эмульсионных композициях E1 и E2 с уменьшением относительной площади основного пика на 0,9% или выше по сравнению с исходной концентрацией (t=0) (таблица 41).

Таблица 41

Композиция	Главный пик (%), 0 недель	Главный пик (%), 1 неделя, 30°C	Главный пик (%), 2 недели, 30°C	Главный пик (%), 2 недели, 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 %

Устойчивость композиций к образованию частиц, осаждению и расслоению

Для некоторых композиций наблюдали некоторую седиментацию, и профиль седиментации определяли с помощью ОФ-ВЭЖХ. Для этого образцы были взяты на разной высоте (фиг. 1) до и после ресуспендирования. Сравнивали абсолютную площадь пика образцов (после идентичного разбавления) (таблица 42).

Таблица 42

Композиция	Площадь пика (mAU*мин)			
	Дно	Середина	Верх	После ресуспендирования
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

Как видно из таблицы 42, абсолютные площади главного пика всех образцов были одинаковыми до и после повторного суспендирования. Это указывает на то, что видимые

частицы представляют собой лишь очень небольшую часть общего количества лаквинимода в составах. Поэтому был сделан вывод, что лаквинимод в надосадочной жидкости должен либо раствориться, либо взвешенные частицы лаквинимода достаточно малы, чтобы не подвергаться седиментации. Предполагалось, что осадок является результатом взаимодействия карбомера и лаквинимода и на него влияет pH. После титрования композиции S1 от pH 7,4 до pH 8,0 осадок очищался, что подтверждало предположение о pH-зависимом взаимодействии карбомера и лаквинимода.

Образцы визуально проверяли в каждый момент времени (фиг. 2-4). При $t = 0$ все гелевые композиции без лаквинимода были оптически прозрачными, тогда как эмульсионные композиции были слегка мутными. После добавления лаквинимода все гелевые композиции, кроме S3, были мутными. pH композиции S3 составлял 8,0, что приводило к полному растворению лаквинимода. В композиции S8 даже при $t=0$ наблюдалось легкое осаждение.

Во время хранения эмульсионные композиции демонстрировали расслоение при 5°C и 25°C, в то время как при 30°C и 40°C эмульсии разрушались (30°C: состав E1; 40°C: обе композиции, E1 и E2). После ресуспендирования все эмульсии снова стали визуально гомогенными.

Во всех гелевых композициях, кроме S3, наблюдали седиментацию. S1 показала самый большой осадок, за ним следуют S2 и S8. Только небольшой осадок наблюдался в композициях S4, S5, S6 и S7. В композициях S5 и S6 осадок не удалось полностью ресуспендировать, в то время как другие гелевые композиции были гомогенными после повторного суспендирования. В композициях S4 и S7 практически не наблюдалось осадка, что позволяет предположить, что бета-циклодекстрин в композиции S4 и полисорбат в композиции S7, по-видимому, оказывают стабилизирующее действие на лаквинимод.

В соответствии с Евр. Фарм. 10.0 «Глазные препараты», размер частиц измеряли в классах >25 мкм, >50 мкм и >90 мкм. В каждом классе количество частиц рассчитывали на 10 мкг лаквинимода. Частицы были обнаружены в композициях E1, E2, S1, S2 и S8. В суспензиях (гелях) были обнаружены цилиндрические частицы, в то время как в эмульсиях в основном были обнаружены капли масла (фиг. 5). Было отмечено, что увеличение pH приводит к меньшему количеству частиц.

Осмоляльность

Измеряли осмоляльность композиций E1, E2 и S1-S8, а также, для сравнения, аналогичных композиций, не содержащих лаквинимода («плацебо» композиций). Теоретическая и измеренная осмоляльность этих композиций и «плацебо» композиций, не содержащих лаквинимода, показаны в таблице 43.

Таблица 43

Компо-зиция	Осмоляльность (мОсм/кг)		Осмоляльность (мОсм/кг) (плацебо)	
	Теоретическая	Измеренная $\pm$ SD	Теоретическая	Измеренная $\pm$ 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

Вязкость

Для оценки оптимальной концентрации агентов для вязкости были протестированы различные концентрации в композициях «плацебо» (например, не содержащих лаквинимод) с заданной вязкостью 15 мПа·с. После добавления лаквинимода вязкость сильно уменьшилась. Это указывает на взаимодействие лаквинимода с агентами, повышающими вязкость. Все композиции имели аналогичный диапазон вязкости, за исключением композиции S5, которая содержала ГПМЦ. Вязкость различных композиций регулировали с использованием различных агентов для контроля вязкости. Количество агентов, повышающих вязкость, определяли по композициям плацебо. Вязкости композиций E1-S8, измеренные при 20°C, указаны в таблице 44, в которой также указаны тип и концентрация используемого агента для контроля вязкости.

Таблица 44

Композиция	Агент вязкости	Концентрация (г/л)	Вязкость (мПа·с)
E1	Карбомерный сополимер	1,65	2,2 $\pm$ 0,2
E2	Карбомерный сополимер	1,65	2,4 $\pm$ 0
S1	Карбомерный сополимер	1,65	3,0 $\pm$ 0
S2	Карбомерный сополимер	1,65	2,8 $\pm$ 0
S3	Карбомерный сополимер	1,65	3,1 $\pm$ 0,1
S4	Карбомерный сополимер	1,65	3,7 $\pm$ 0
S5	ГПМЦ	3,8	25,3 $\pm$ 0,7
S6	ПВС	20	5,4 $\pm$ 0
S7	Карбомерный сополимер	1,65	2,8 $\pm$ 0
S8	Карбомерный сополимер	1,65	2,8 $\pm$ 0

Пример 2

Композиции E2 (переименованная в E2-0) и S3 (переименованная в S3-0) были выбраны в качестве отправной точки для дальнейших композиций, а именно, эмульсионных композиций от E2-1 до E2-4 и гелевых композиций от S3-1 до S3-10. В композициях обоих типов, имеющих pH по меньшей мере 8, лаквинимод полностью растворялся.

Поскольку отмечалась существенная разница в вязкости композиций плацебо и

композиций, содержащих лаквинимод, вязкость композиций, содержащих лаквинимод, от E2-1 до E2-4 и от S3-1 до S3-10 регулировали добавлением карбоксиметилцеллюлозы натрия.

Ингредиенты эмульсионных композиций показаны в таблице 45, а ингредиенты гелевых композиций показаны в таблице 46.

Таблица 45

Название	E2-0	E2-1	E2-2	E2-3	E2-4
pH	8,4	8,4	8,4	8,4	8,4
Концентрация (г/л)					
Лаквинимод	50	50	50	50	50
Карбоксиметилцеллюлоза натрия		5,00	4,50	4,50	4,50
Карбомерный сополимер (Тип В)	0,50	0,50			
Kolliphor® HS15 (Макрогол-15 гидроксистеарат)			2,50		
Kolliphor® ELP (Поликосил-касторовое масло)				50,0	50,0
Полисорбат 80	40,0	40,0	25,0	25,0	
Полоксамер 407			15,0	15,0	20,0
Маннитол	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70
Глицерин	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Na-ЭДТА	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Бензалкония хлорид	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
ТРИС	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21
Касторовое масло	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21

Таблица 46

Название	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
Концентрация (г/л)											
Лаквинимод	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Карбокси-метил-целлюлоза натрия		4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	3,50	4,00	3,50	3,50	3,50
Карбомерный сополимер (Тип В)	1,65	1,65	4,50				1,65	1,65			
Kolliphor® HS15 (Макрогол- 15 гидроксистеарат)				2,50					2,50		
Kolliphor® ELP (Полиоксил-касторовое масло)					50,0					50,0	
Kollidon® 17 PF (Поливинил-пирролидон)						10,0					10,0
Полисорбат 80								0,50			
Полоксамер 407							2,00		2,00	2,00	2,00

Маннитол	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70
Глицерин	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Na-ЭДТА	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Бензалкония хлорид	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
ТРИС	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21

Химическая стабильность лаквинимода

Образцы всех композиций хранили до 2 недель при 5°C, 30°C и 40°C, а затем анализировали с помощью ОФ-ВЭЖХ. При хранении при 5°C и 30°C существенного уменьшения относительной площади главного пика обнаружено не было, но было небольшое уменьшение после 2 недель хранения при 40°C. Результаты анализов ОФ-ВЭЖХ показаны в таблицах 47 и 48.

Таблица 47

Композиция	t = 0	t = 1 неделя		
		5°C	30°C	40°C
	Главный пик (%) (среднее $\pm$ SD)			
E2-0	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,93 $\pm$ 0,00	99,76 $\pm$ 0,03
E2-1	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,93 $\pm$ 0,00	99,73 $\pm$ 0,01
E2-2	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,94 $\pm$ 0,00	99,80 $\pm$ 0,03
E2-3	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,94 $\pm$ 0,00	99,74 $\pm$ 0,02
E2-4	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,94 $\pm$ 0,00	99,76 $\pm$ 0,01
S3-0	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,92 $\pm$ 0,00
S3-1	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,87 $\pm$ 0,11	99,93 $\pm$ 0,00
S3-2	99,95 $\pm$ 0,00	99,89 $\pm$ 0,09	99,95 $\pm$ 0,00	99,93 $\pm$ 0,00
S3-3	99,95 $\pm$ 0,00	99,94 $\pm$ 0,02	99,95 $\pm$ 0,00	99,88 $\pm$ 0,08
S3-4	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,94 $\pm$ 0,01	99,74 $\pm$ 0,01
S3-5	99,95 $\pm$ 0,00	*	*	*
S3-6	99,95 $\pm$ 0,00	99,91 $\pm$ 0,00	99,93 $\pm$ 0,03	99,89 $\pm$ 0,01
S3-7	99,95 $\pm$ 0,00	99,88 $\pm$ 0,11	99,94 $\pm$ 0,02	99,91 $\pm$ 0,00
S3-8	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,92 $\pm$ 0,03
S3-9	99,96 $\pm$ 0,01	99,96 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,01	99,73 $\pm$ 0,01
S3-10	99,95 $\pm$ 0,00	*	*	*

Таблица 48

Композиция	t=0	t = 2 недели		
		5 °C	30 °C	40 °C
	Главный пик (%) (среднее $\pm$ SD)			
E2-0	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,91 $\pm$ 0,00	99,55 $\pm$ 0,04
E2-1	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,91 $\pm$ 0,00	99,49 $\pm$ 0,01
E2-2	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,92 $\pm$ 0,00	99,67 $\pm$ 0,00
E2-3	99,95 $\pm$ 0,00	99,96 $\pm$ 0,00	99,92 $\pm$ 0,00	99,51 $\pm$ 0,01
E2-4	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,92 $\pm$ 0,00	99,56 $\pm$ 0,01
S3-0	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,94 $\pm$ 0,00	99,88 $\pm$ 0,02
S3-1	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,94 $\pm$ 0,00	99,89 $\pm$ 0,02
S3-2	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,94 $\pm$ 0,00	99,88 $\pm$ 0,02
S3-3	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,90 $\pm$ 0,03
S3-4	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,91 $\pm$ 0,02	99,54 $\pm$ 0,01
S3-5	99,95 $\pm$ 0,00	*	*	*
S3-6	99,95 $\pm$ 0,00	99,92 $\pm$ 0,03	99,94 $\pm$ 0,00	99,86 $\pm$ 0,00
S3-7	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,89 $\pm$ 0,01
S3-8	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,95 $\pm$ 0,00	99,88 $\pm$ 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	*	*	*

Устойчивость композиций к образованию частиц, осаждению и расслоению

Внешний вид образцов всех композиций после старения исследовали так же, как описано для Примера 1, и были получены аналогичные результаты.

Осмоляльность

Измеряли осмоляльность композиций от E2-0 до E2-4 и от S3-0 до S3-10, как и для аналогичных композиций, за исключением того, что они не содержали никакого лаквинимода («плацебо» композиции).

Теоретическая и измеренная осмоляльность этих композиций показана в таблице 49.

Таблица 49

Композиция	Осмоляльность (мОсм/кг)		Осмоляльность (мОсм/кг) (плацебо)	
	Теоретическая	Измеренная ± SD	Теоретическая	Измеренная ± 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
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
S3-9	588	565 ± 18,2	307	341 ± 0,7
S3-10	589	515 ± 0	308	300 ± 0,7

Вязкость

Вязкость некоторых композиций, содержащих лаквинимод и карбомер, регулировали с помощью карбоксиметилцеллюлозы натрия. Композиции, содержащие Kolliphor® HS15, Kolliphor® ELP или Kollidon® 17PF, имели более низкую вязкость.

В дополнение к измерению при 20°C вязкость измеряли при 37°C, чтобы имитировать условия в глазу. Результаты представлены в таблице 50.

Таблица 50

Композиция	Без лаквинимода		С лаквинимодом	
	Вязкость (мПа·с) при 20°C	Вязкость (мПа·с) при 37°C	Вязкость (мПа·с) при 20°C	Вязкость (мПа·с) при 37°C
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

* Анализ невозможен из-за высокой вязкости пробы.

Пример 3

Другую гелевую композицию, S7-1, готовили, исходя из композиции S7, но с добавлением дополнительного агента вязкости. Содержание композиции S7 (для сравнения) и S7-1 показано в таблице 51.

Таблица 51

Название	S7	S7-1
pH	7,4	7,4
Концентрация (г/л)		
Лаквинимод	50	50
Карбомерный сополимер (Тип В)	1,65	1,65
Карбоксиметилцеллюлоза натрия		4,0
Полисорбат 80	1,0	1,0
Маннитол	2,7	2,7
Глицерин	25,0	25,0
Na-ЭДТА	1,0	1,0
Бензалкония хлорид	0,12	0,12
Динатрия гидрофосфат дигидрат	1,78	1,78

При использовании той же системы для определения вязкости, которая описана здесь выше, вязкость композиции S7-1 при 20°C составила 17,6 мПа·с.

Пример 4

Проникновение в глаз лаквинимода в композициях по изобретению исследовали с использованием бычьей роговицы.

Материал

В анализе использовали три композиции по изобретению (S3, S4 и S7), содержащие лаквинимод в концентрации 50 мг/мл. В качестве эталона использовали композицию лаквинимода (50 мг/мл) в физиологическом растворе (0,9% масс./об.). Композиции хранили в холодильнике, установленном на поддержание +4°C.

Бычьи глаза поставлялись компанией ABP, Ruthvenfield Road, Inveralmond Industrial Estate, Perth, PH1 3XB, UK. Глаза были взяты у только что забитого крупного рогатого скота и помещены в контейнер, содержащий холодный сбалансированный солевой раствор Хэнкса (HBSS). Глаза охлаждали с помощью охлаждающих пакетов во

время транспортировки в испытательный центр.

Рецепторной жидкостью для анализа проникновения лекарственного средства был раствор HEPES (0,1 М, рН $7,4 \pm 0,1$, содержащий 0,01% масс./об. ЭДТА).

Резюме экспериментального дизайна

Шесть (6) повторов обрабатывали каждой композицией в течение 4-часового периода воздействия. Пробы для анализа проникновения собирали только с роговицы, обработанной испытуемым образцом, непосредственно перед введением дозы и с получасовыми интервалами после введения дозы. Финальную пробу брали через 4 часа после введения дозы (всего было собрано 9 проб на роговицу). Непрозрачность роговицы измеряли до введения дозы и после окончательного отбора проб для анализа проникновения. Концентрацию лаквинимода в образцах пермеата измеряли в течение всего периода воздействия.

Настройка испытательной системы

Из свежеполученных глаз вырезали роговицу. По прибытии глаза промывали HBSS, а затем исследовали на наличие явных дефектов или признаков повреждения (например, царапин, помутнений или неоваскуляризации). Роговицы неповрежденных глаз удаляли, оставляя край склеры примерно 3 мм. Собранные роговицы помещали эпителиальной стороной вниз в HBSS при температуре окружающей среды до анализа. Затем роговицы устанавливали эпителиальной стороной вперед в специально разработанные держатели роговицы, полученные от Duratec Analysentechnik GmbH, Rheinauer Strasse 4, D-68766 Hockenheim, Германия. Эти держатели состоят из переднего и заднего отсеков, которые обеспечивают доступ к эпителиальной и эндотелиальной сторонам роговицы, соответственно.

После установки обе камеры каждого держателя роговицы заполняли предварительно подогретой минимальной эссенциальной средой (MEM) без фенолового красного. Заднюю камеру заполняли первой, чтобы стимулировать возвращение роговицы к ее первоначальной кривизне, и принимали меры, чтобы избежать попадания пузырьков в среду. Затем держатели уравнивали в течение ≥ 1 часа в инкубаторе, установленном для поддержания температуры 32°C перед введением дозы.

По окончании периода уравнивания среду в обеих камерах заменяли свежей предварительно подогретой средой MEM без фенолового красного. Затем были сняты исходные показания непрозрачности, и поврежденные роговицы или роговицы с непрозрачностью >7 единиц непрозрачности были отклонены от дальнейшего использования. Роговицы, прошедшие эти проверки, были отнесены к опытным группам лечения. MEM в задней камере заменяли предварительно подогретой рецепторной

жидкостью с помощью шприца, чтобы можно было измерить объем жидкости, добавленной в камеру. Регистрировали объем задней камеры.

Предварительная обработка до введения дозы

МЕМ в передней камере удаляли непосредственно перед введением дозы. Образец рецепторной жидкости перед введением дозы собирали из каждой роговицы, обработанной тестируемым образцом. Образцы рецепторной жидкости не собирали с роговицы при обработке контрольным носителем. Порты доступа к задней камере были заклеены лентой, чтобы предотвратить утечку во время инкубационного периода.

Введение дозы

Композиции с лаквинимодом и контрольный физиологический раствор применяли в неразбавленном виде. Перед дозированием держатели роговицы наклоняли вперед, чтобы избежать контакта дозируемого раствора с эпителием роговицы. Дозу (примерно 750 мкл) вводили через порты доступа в переднюю камеру с помощью шприца. Каждую дозу наносили на роговицы в шести (6) повторностях в течение 4 часов. Перед набором дозы из флакона композицию ресуспендировали путем осторожного переворачивания флакона.

Экспозиция

После введения дозы держатели роговицы наклоняли в горизонтальное положение, чтобы начать экспозицию, стараясь покрыть эпителиальную поверхность каждой роговицы тестируемым образцом. Роговицы подвергали воздействию испытуемых образцов или контрольного носителя в течение 4 часов в инкубаторе, установленном для поддержания температуры 32°C.

Отбор проб рецепторной жидкости

Образцы рецепторной жидкости (примерно 1 мл) брали из задней камеры роговицы, обработанной каждым испытуемым образцом, перед введением дозы и с получасовыми интервалами после введения дозы. Окончательный образец рецепторной жидкости брали через 4 часа после введения дозы. Сразу же после отбора проб удаленную рецепторную жидкость заменяли свежей, предварительно подогретой рецепторной жидкостью, а заднюю камеру повторно закрывали, стараясь не потерять образец и не ввести пузырьки воздуха. Собранные образцы рецепторной жидкости хранили в морозильной камере для поддержания температуры -20 °C до проведения анализа.

Промывание

После окончательного сбора рецепторной жидкости дозируемые растворы удаляли из передних камер и роговицы промывали МЕМ с феноловым красным (примерно 5 мл на промывку). Роговицы промывали не менее 3 раз как для передней, так и для задней

камеры или до тех пор, пока не исчезали визуальные признаки остаточного испытуемого образца. После завершения промывания было проведено одно дополнительное промывание средой MEM без фенолового красного для удаления фенолового красного во избежание каких-либо помех последующим оптическим измерениям. Затем обе камеры снова заполняли MEM без фенолового красного, до продолжения испытания.

Измерение непрозрачности

После промывания измеряли непрозрачность всех роговиц с помощью опациметра, поставляемого Duratec Analysentechnik GmbH, путем помещения каждого держателя роговицы в опациметр и регистрации последующего показания в люксах.

Анализ проникновения образцов

Образцы хранили в морозильной камере для поддержания температуры -20°C до проведения анализа. Аликвоту 10 мкл калибровочных стандартов (в диапазоне 50,0 – 25000 нг/мл), контрольных или испытуемых образцов переносили в 96-луночный круглый планшет и в каждую лунку добавляли 10 мкл внутреннего стандарта. Затем в лунки добавляли 200 мкл метанола и 200 мкл 0,1% трифторуксусной кислоты. Затем 96-луночный планшет закрывали крышками, перемешивали на вортексе и центрифугировали при температуре 4°C в течение 5 минут при 2400 g. Затем образцы вводили в масс-спектрометр Sciex API4000TM, соединенный с системой Waters Acquity UPLC®, для получения известных концентраций лаквинимода.

Образцы для исследования извлекали и анализировали партиями вместе с калибровочными стандартами и образцами для контроля качества (КК) с использованием установленного метода. Калибровочные образцы были использованы в двух повторностях.

Отклики детектора были нанесены на график в зависимости от концентрации лаквинимода для получения калибровочной кривой, исключая исходные данные из регрессионного анализа. Определенная концентрация для каждого приготовленного стандарта, используемого для построения калибровочной кривой, должна быть в пределах $100 \pm 20\%$ от номинальной концентрации. Не менее 75% (и не менее 6) калибровочных стандартов должны соответствовать вышеуказанным критериям. Определенные концентрации по меньшей мере 67% обрамляющих образцов для контроля качества должны быть в пределах $100 \pm 20\%$ от номинальных концентраций, и по меньшей мере 50% на каждом уровне концентрации должны соответствовать этому критерию.

Исследуемые образцы, в которых определенная концентрация превышала аналитический диапазон испытания, подвергали повторному анализу после разбавления. Исследуемые образцы, в которых определенная концентрация была ниже аналитического

диапазона, регистрировали как <ПКО (ниже предела количественного определения).

Сбор данных проводили с использованием программного обеспечения Analyst® от Applied Biosystems. Статистический анализ, включая регрессионный анализ и описательную статистику, включая средние арифметические и стандартные отклонения, точность и прецизионность, выполняли с использованием системы управления лабораторной информацией Watson (Watson LIMSTM) и Microsoft® Excel®.

Хранение образцов

Образцы рецепторной жидкости до проведения анализа хранили в морозильной камере при температуре -20 °С.

Компьютеризированные системы

Компьютеризированные системы, использованные в исследовании, и данные, собранные и/или проанализированные этими системами, указаны в таблице 52.

Таблица 52

Системное наименование	Собранные и/или анализированные данные
Analyst	Данные, собранные от ЖХ/МС-МС
Watson	Статистический анализ
Microsoft Excel	Статистический анализ

Результаты

Статистический анализ ограничивался получением средних значений, стандартных отклонений и коэффициентов вариации, где это уместно.

Непрозрачность

Непрозрачность рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Непрозрачность} = \frac{\left(\frac{I_2}{I_1}\right) - 0,9849}{0,0251}$$

где:

I_0 = показание опацитометра (люкс) для держателя роговицы, содержащего только МЕМ, и

I = показание (люкс) для держателя, содержащего роговицу (исходный уровень или после применения препарата).

Изменение непрозрачности и скорректированное изменение непрозрачности рассчитывали, как:

Изменение непрозрачности = непрозрачность после введения дозы - исходная непрозрачность; и

Скорректированное изменение непрозрачности = изменение непрозрачности (опытный образец) - изменение непрозрачности (физиологический раствор).

В таблице 53 перечислены результаты измерений непрозрачности до и после

введения дозы.

Таблица 53

Обработка	№ роговицы	Непрозрачность до применения препарата (люкс)	Непрозрачность после применения препарат (люкс)	Изменение непрозрачности* (люкс)	Среднее значение* (люкс)	SD (люкс)
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		
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		
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		
Физиологический раствор	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		

* Скорректированное по отрицательному контролю изменение непрозрачности

** Роговицу 24 не учитывали, так как предполагалось, что она имела незначительное повреждение в начале эксперимента, несмотря на достижение критериев непрозрачности до применения препарата.

Обработка композициями S3 или S4 практически не вызывала изменения непрозрачности, в то время как обработка композицией S7 вызывала некоторое увеличение непрозрачности.

Проникновение лаквинимода

Общее проникновение лаквинимода рассчитывали на основе результатов анализа ЖХ-МС/МС.

Результаты анализа проникновения с точки зрения кумулятивной абсорбции лаквинимода (мкг/см^2) через роговицу крупного рогатого скота ($n = 6$) после воздействия композиций S3, S4 и S7, соответственно, перечислены в таблицах 54–56 и проиллюстрированы на фиг. 6–8.

Таблица 54

Кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см^2) после применения S3								
Время (мин)	Роговица 1	Роговица 2	Роговица 3	Роговица 4	Роговица 5	Роговица 6	Среднее значение	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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые ($<50 \text{ нг/мл}$)

Таблица 55

Кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см^2) после применения S4								
Время (мин)	Роговица 7	Роговица 8	Роговица 9	Роговица 10	Роговица 11	Роговица 12	Среднее значение	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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые ($<50 \text{ нг/мл}$)

Таблица 56

Кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см^2) после применения S7								
Время (мин)	Роговица 13	Роговица 14	Роговица 15	Роговица 16	Роговица 17	Роговица 18	Среднее значение	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
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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые ($<50 \text{ нг/мл}$)

Кумулятивная абсорбция лаквинимода увеличивалась на протяжении всего периода воздействия для каждой композиции по изобретению. Результаты всех трех обработок композицией были одинаковыми и следовали одной и той же общей схеме. Композиция S4 приводила к наименьшему проникновению лаквинимода и была наиболее однородной между различными роговицами. Композиции S3 и S7 приводили к более высокому проникновению лаквинимода, но результаты были более вариабельными между роговицами.

Пример 5

Были приготовлены композиции E2-2A, S3-3A и S3-8A, имеющие значения pH и составы, как описано в таблице 57.

Таблица 57

Название	E2-2A	S3-3A	S3-8A
pH	8,4	8,0	8,0
Концентрация (г/л)			
Лаквинимод	50	50	50
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	5,50	8,00	8,00
Карбомерный сополимер (Тип В)			
Kolliphor® HS15 (Макрогол-15 гидроксистеарат)	2,50	2,50	2,50
Полисорбат 80	25,00		
Полоксамер 407	15,00		2,00
Маннитол	2,70	2,70	2,70
Глицерин	25,0	25,0	25,0
Na-ЭДТА	1,00	1,00	1,00
Бензалкония хлорид	0,12	0,12	0,12
ТРИС	1,21	1,21	1,21
Касторовое масло	50,00		

Было обнаружено, что вязкость композиций E2-2A, S3-3A и S3-8A, измеренная при 20°C с использованием описанного выше метода, составляет 15,7 мПа·с, 21,5 мПа·с и 23,7 мПа·с, соответственно.

Пример 6

Используя ту же тестовую систему и протокол, что и в Примере 4, определяли изменение непрозрачности и проницаемости роговицы для композиций E2-2A, S3-1, S3-3A, S3-6, S3-7 и S3-8A. В таблице 58 приведены результаты измерений непрозрачности до и после применения различных композиций и контрольного физиологического раствора.

Таблица 58

Обработка	№ роговицы	Непрозрачность до применения препарата (люкс)	Непрозрачность после применения препарата (люкс)	Изменение непрозрачности* (люкс)	Среднее значение* (люкс)	SD (люкс)
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		
	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		
Физиологический раствор	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		

* Изменение непрозрачности, скорректированное по отрицательному контролю (среднее значение = 1,57)

Как можно видеть из данных в таблице 58, все обработки практически не вызывали

изменения непрозрачности; результаты были аналогичны результатам контрольной группы. В роговицах, обработанных любой из этих композиций, практически не было обнаружено признаков повреждения. Композиция S3-6 обеспечивала самое высокое увеличение непрозрачности ($2,74 \pm 2,36$), однако эта опытная группа также показала наибольшую вариацию изменения непрозрачности после введения дозы в пределах от 0,71 до 6,93.

Результаты проницаемости с точки зрения кумулятивной абсорбции лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) через роговицу крупного рогатого скота ($n = 6$) после воздействия композиций E2-2A, S3-1, S3-3A, S3-6, S3-7 и S3-8A, соответственно, перечислены в таблицах 59-64 и представлены на фиг. 9-14.

Таблица 59

Кумулятивная абсорбция лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) после применения E2-2A								
Время (мин)	Роговица 1	Роговица 2	Роговица 3	Роговица 4	Роговица 5	Роговица 6	Среднее значение	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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые ($<50 \text{ нг}/\text{мл}$)

Таблица 60

Кумулятивная абсорбция лаквинимода ($\text{мкг}/\text{см}^2$) после применения S3-1								
Время (мин)	Роговица 7	Роговица 8	Роговица 9	Роговица 10	Роговица 11	Роговица 12	Среднее значение	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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые ($<50 \text{ нг}/\text{мл}$)

Таблица 61

Кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см ²) после применения S3-3A								
Время (мин)	Роговица 13	Роговица 14	Роговица 15	Роговица 16	Роговица 17	Роговица 18	Среднее значение	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
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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые (<50 нг/мл)

Таблица 62

Кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см ²) после применения S3-6								
Время (мин)	Роговица 19	Роговица 20	Роговица 21	Роговица 22	Роговица 23	Роговица 24	Среднее значение	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,247	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0411	0,0919
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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые (<50 нг/мл)

Таблица 63

Кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см ²) после применения S3-7								
Время (мин)	Роговица 25	Роговица 26	Роговица 27	Роговица 28	Роговица 29	Роговица 30	Среднее значение	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	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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые (<50 нг/мл)

Таблица 64

Кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см ²) после применения S3-8A								
Время (мин)	Роговица 31	Роговица 32	Роговица 33	Роговица 34	Роговица 35	Роговица 36	Среднее значение	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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые (<50 нг/мл)

Пример 7

Используя ту же тест-систему и протокол, что и в Примере 4, определяли изменение непрозрачности роговицы и проникновение через роговицу крупного рогатого скота для композиций S3-3A и S7-1, а также для лаквинимода 50 мг/мл в физиологическом растворе (ФБР) при pH 8, in vitro, после однократного 4-часового воздействия.

Каждой композицией или физиологическим раствором (отрицательный контроль) обрабатывали роговицу в шести повторах в течение 4-часового периода воздействия. Образцы проницаемости собирали только из роговицы, обработанной испытуемым раствором, непосредственно перед введением дозы и с получасовыми интервалами после введения дозы. Окончательный образец был собран через 4 часа после введения дозы (всего было собрано 9 образцов на роговицу). Непрозрачность роговицы измеряли до введения дозы и после окончательного отбора проб проницаемости. Концентрацию активного ингредиента измеряли в образцах проникновения, собранных в течение всего периода воздействия, с помощью ЖХ-МС/МС. Результаты измерений непрозрачности до и после введения дозы показаны в таблице 65.

Таблица 65

Обработка	Номер роговицы	Непрозрачность до применения препарата	Непрозрачность после применения препарата	Скорректированное изменение непрозрачности*	Среднее значение	SD
Лаквинимод в ФБР	1	5,87	7,94	-0,60	-2,20	0,85
	2	5,62	5,70	-2,59		
	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		
Физиологический раствор	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		

* Изменение непрозрачности, скорректированное по отрицательному контролю (среднее значение = 2,67)

Результаты, представленные в таблице 65, показывают, что все обработки практически не вызвали изменения непрозрачности.

Результаты проницаемости с точки зрения кумулятивной абсорбции лаквинимода (мкг/см^2) через роговицу крупного рогатого скота ($n = 6$) после воздействия композиций S3-3A и S71 и лаквинимода в физиологическом растворе, соответственно, перечислены в таблицах 66–69 и показаны на фиг. 15-18.

Таблица 66

Кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см^2) после обработки лаквинимодом в ФБР								
Время (ч)	Роговица 1	Роговица 2	Роговица 3	Роговица 4	Роговица 5	Роговица 6	Среднее значение	SD
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые ($<50 \text{ нг/мл}$)

Таблица 67

Кумулятивная абсорбция (мкг/см ²) после обработки S3-3A								
Время (ч)	Роговица 7	Роговица 8	Роговица 9	Роговица 10	Роговица 11	Роговица 12	Среднее значение	SD
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые (<50 нг/мл)

Таблица 68

Кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см ²) после обработки S7-1								
Время (ч)	Роговица а 13	Роговица 14	Роговица 15	Роговица 16	Роговица 17	Роговица 18	Среднее значение	SD
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,463	0,337	0,865	0,269	0,738	0,164	0,473	0,276
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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые (<50 нг/мл)

Таблица 69

Средняя кумулятивная абсорбция лаквинимода (мкг/см ²) после обработки ФБР, S3-3A и S7-1						
Время (ч)	Композиция в ФБР		Композиция S3-3A		Композиция S7-1	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	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

Значения, выделенные курсивом, были ниже ПКО, поэтому были указаны как нулевые (<50 нг/мл)

Результаты, представленные в таблицах 66-69, показывают, что кумулятивная абсорбция лаквинимода увеличивалась в течение всего периода воздействия для каждой композиции. Через 4 часа после введения дозы композиции можно расположить в следующем порядке от наибольшей до наименьшей проникающей способности: композиция S7-1 > композиция S3-3A > лаквинимод в ФБР.

Пример 8

Эффективность композиции по изобретению тестировали *in vivo* на мышинной модели увеита.

Условия эксперимента

Самок мышей B10.RIII (возраст ~6 недель в начале исследования) иммунизировали эмульсией, содержащей пептид 161-180 межфоторецепторного ретиноид-связывающего белка (IRBP 161-180) в неполном адьюванте Фрейнда (IFA) с добавлением *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra, в День 0.

Пероральный лаквинимод готовили в солевом растворе. Офтальмологическую композицию давали в виде глазных капель. Офтальмологическая композиция представляла собой S3-3A (содержащую 50 мг/мл лаквинимода), а соответствующий контрольный носитель представлял собой композицию S3-3A без лаквинимода. Лечение проводили в соответствии со схемой, показанной в таблице 70.

Таблица 70

Группы		Виды лечения		
		Доза	Путь введения	Режим
1 (n = 10)	Контрольный носитель	Н/П	Оба глаза: Местно S3-3A (без лаквинимода)	BID, День 0 - 21
2 (n = 9)	Контрольный носитель через ПО зонд (вода)	Н/П	ПО зонд (без лаквинимода)	SID, День 0 - 21
3 (n = 8)	Лаквинимод	25 мг/кг	ПО зонд	SID, День 0 - 21
4 (n = 10)	Лаквинимод	10 мг/кг	Оба глаза: местно S3-3A	BID, День 0 - 21
5 (n = 9)	Лаквинимод	10 мг/кг 25 мг/кг	Оба глаза: местно S3-3A ПО зонд	BID, День 0 - 21 SID, День 0 - 21

ПО – пероральный; SID – один раз в день; BID – два раза в день

Начиная с Дня 0 и до конца эксперимента, животных еженедельно оценивали на наличие клинических признаков увеита. Изображения сетчатки получали с помощью топической эндоскопии глазного дна (TEFI) у неанестезированных, но обездвиженных животных после расширения зрачка с помощью тропикамида, а затем фенилэфрина гидрохлорида.

Изображения сетчатки оценивали с использованием системы оценки, описанной в таблице 71, с максимально возможным количеством баллов 20 для каждого глаза.

Таблица 71

Показатель	Критерии
	Диск зрительного нерва
1	Минимальное воспаление
2	Легкое воспаление
3	Умеренное воспаление

4	Сильное воспаление
5	Не видно (белое пятно или сильное отслоение)
	Сосуды сетчатки
1	1-4 легких инфильтратов
2	> 4 легких инфильтратов или 1-3 умеренных инфильтрата
3	>3 умеренных инфильтратов
4	>1 сильного инфильтрата
5	Не видно (белое пятно или сильное отслоение)
	Инфильтрация тканей сетчатки
1	1-4 небольших поражений или 1 линейный разрыв
2	5-10 небольших поражений или 2-3 линейных разрыва
3	>10 небольших поражений или >3 линейных разрывов
4	Сливающийся линейный разрыв
5	Не видно (белое пятно или сильное отслоение)
	Структурные повреждения
1	Повреждение или атрофия сетчатки, занимающая от $\frac{1}{4}$ до $\frac{3}{4}$ площади сетчатки.
2	Панретиальная атрофия с множественными мелкими поражениями (рубцами) или ≤ 3 линейными разрывами (рубцами)
3	Панретиальная атрофия с >3 линейных разрывов или сливными разрывами (рубцами)
4	Отслойка сетчатки со складками
5	Не видно (белое пятно или сильное отслоение)

Полученные результаты

Анализ общих клинических признаков заднего увеита, полученных путем суммирования клинических баллов, наблюдаемых в левом (Л) и правом (П) глазу каждого животного в каждой экспериментальной группе, выявил значительное влияние времени, тем самым подтвердив успешность индукции заболевания, и общий эффект всех обработок по сравнению с двумя группами, получавшими контрольный носитель.

Учитывая наличие двух контрольных носителей в дизайне исследования, был проведен тест множественного сравнения Даннета с контрольным носителем при местном применении и с контрольным носителем при пероральном применении. Рассчитанные значения p на 14, 17 и 20 дни лечения (D14, D17 и D20) представлены в таблице 72.

Таблица 72

Тест Даннета (против контрольного носителя, местное введение)	p-значение		
	D14	D17	D20
Контрольный носитель (местно) против лаквинимода (местно)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Контрольный носитель (местно) против лаквинимода (местно + перорально)	<0,0001	<0,0001	0,0001
Тест Даннета (против контрольного носителя, перорально)	p-значение		
	D14	D17	D20
Контрольный носитель (перорально) против лаквинимода (перорально - 25 мг/кг)	0,0030	0,0012	0,0035
Контрольный носитель (перорально) против лаквинимода (местно + перорально)	0,0031	0,0013	0,0038

Различий между двумя группами контрольных носителей не наблюдалось. Введение офтальмологической композиции лаквинимода в глаз значительно тормозило

течение заболевания по сравнению с контрольными животными, которым вводили только контрольный носитель (фиг. 19).

Пример 9

Готовили гелевую композицию (общий объем серии 50,0 л), содержащую 10,62 г/л лаквинимода натрия (10 г/л основания лаквинимода) и вспомогательные вещества, указанные в таблице 73.

Таблица 73

Поставщик	Код поставщика	Компонент	Концентрация (г/л)
Lubrizol	PEM1005A	Карбомерный сополимер (тип В) Remulen™ TR-1	1,65
Ashland	Aqualon CMC 7MF PH BET	Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3,00
Croda	SR48833	Полисорбат 80	1,00
Roquette	450001 D-Pearlitol 160C	Маннитол	2,70
Brenntag Quimica	Edenor 99,8PH 10103102 G	Глицерин	17,05
Merck	1,37004	Динатрия эдетат	1,00
Merck	1,37124	Раствор бензалкония хлорида (50% м/о)	0,12
Merck	1,37036	Динатрия гидрофосфат дигидрат	1,78
Panreac	192415	Натрия гидроксид 1Н	Достаточное количество до pH 7,4 (17,50-22,50)
НП	НП	Вода для инъекций	Достаточное количество до 1 литра

НП = не применяется

Полученная композиция представляла собой опалесцирующий гель, который тестировали на осмоляльность, pH, вязкость и относительную плотность. Методы и результаты представлены в таблице 74.

Таблица 74

Тестируемое свойство	Метод испытания	Результат
Осмоляльность	Евр. Фарм. 2.2.35	315 мОсм/кг
pH	Евр. Фарм. 2.2.3	7,41
Вязкость	Евр. Фарм. 2.2.8	№0 мПа·с
Относительная плотность	Евр. Фарм. 2.2.5	1,015

При анализе размера капель были получены капли объемом примерно 34 мкл.

Пример 10

Композицию из Примера 9 помещали в 5-мл флаконы (бутылки из ПЭНП от Nemera La Verpilliera, (кат. номер 20059681), снабженные носиком и крышкой Pureflow® 200 (кат. номер 20060322), для дозирования в виде глазных капель. Всего было приготовлено 130 флаконов, каждый из которых содержал 5 мл композиции.

Пример 11

Композицию из Примера 9 подвергали испытанию на стабильность в соответствии с руководством ICH Q1A (R2) в условиях, установленных для лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры, при этом условия длительного хранения представляли от 2°C до 8°C, а ускоренные условия - 25°C/40% относительной влажности. Результаты по объему капель, осмоляльности, pH, вязкости и анализу лаквинимода после времени хранения t, равного 0, 2, 3 и 6 месяцам, представлены в таблицах 75 и 76.

Таблица 75

Условия хранения: 2-8°C				
Тестируемая характеристика	t = 0 месяцев	t = 2 месяца	t = 3 месяца	t = 6 месяцев
Объем капли (мкл)	34	35	32	33
Осмоляльность (мОсм/кг/kg)	315	298	292	298
pH	7,41	7,46	7,39	7,33
Вязкость (мПа·с)	30	24	24	25
Количественное содержание лаквинимода (%)	99,0	100,7	99,9	101,4

Таблица 76

Условия хранения: 25±2°C / 40±5% RH				
Тестируемая характеристика	t = 0 месяцев	t = 2 месяца	t = 3 месяца	t = 6 месяцев
Объем капли (мкл)	34	36	32	33
Осмоляльность (мОсм/кг/kg)	315	302	302	298
pH	7,41	7,37	7,38	7,33
Вязкость (мПа·с)	30	24	23	25
Количественное содержание лаквинимода (%)	99,0	101,2	100,9	101,4

Композицию визуально оценивали в разные моменты времени, и она оставалась опалесцирующим гелем на протяжении всего периода испытаний. Как видно из вышеприведенных таблиц 75 и 76, композиция по изобретению не показывает значительных изменений ни по одному из протестированных признаков ни в одном из исследуемых условий. Таким образом, на основании полученных данных о стабильности предполагается срок годности по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 8 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере 9 месяцев и наиболее предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев для композиции по изобретению при хранении от 2°C до 8°C.

Пример 12

Готовили гелевую композицию с pH 7,4 и ингредиентами, указанными в таблице 77.

Таблица 77

Ингредиент	г/л
Лаквинимод	10
Карбомерный сополимер (Тип В)	1,65
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	3,00
Полисорбат 80	1,0
Маннитол	2,7
Глицерин	25,0
Na-ЭДТА	1,0
Бензалкония хлорид	0,12
Динатрия гидрофосфат дигидрат	1,78

Вязкость композиции, представленной в таблице 77, измеряли при 20°C с использованием метода, описанного здесь выше, и она оказалась равной 17,3 мПа·с.

Пример 13

Используя композицию из Примера 12, проводили исследование для определения распределения лаквинимода в глазу после местного глазного введения кроликам после однократного и повторного введения. Вкратце, исследование проводили в течение 10-дневного тестового периода с использованием 7 самцов новозеландских белых кроликов, с массой тела приблизительно 2,3-3,0 кг на момент введения дозы. Животных содержали в соответствии с установленными процедурами, и они имели свободный доступ к водопроводной воде и рациону Teklad Irradiated Certified Global Rabbit Diet® (Envigo, UK) на протяжении всего исследования. Испытуемую композицию хранили при 4°C до использования.

Из 7 подопытных животных 6 давали композицию из Примера 12, а 1 животному давали такое же количество плацебо-композиции, имеющей тот же состав, что и композиция из Примера 12, за исключением отсутствия лаквинимода. Каждое животное лечили следующим образом: в день 1 в оба глаза вводили одну местную глазную дозу; на 2 и 3 дни дозу не вводили; в дни 4-9 в каждый глаз вводили три дозы для местного применения с интервалом 2 часа; и на 10 день в каждый глаз вводили по одной глазной дозе. Для дозирования животных вынимали из их клеток и соответствующим образом фиксировали. Затем с помощью пипетки глазную дозу для местного применения вводили непосредственно на роговицу каждого глаза каждого животного. Доза составляла 30 мкл на каждый глаз при каждом сеансе дозирования. После дозирования животных возвращали в их клетки. Детали исследования обобщены в таблице 78.

Таблица 78

Количество животных	Исследуемый препарат	Доза (мг/глаз)	Концентрация (мг/мл)	Объем (мл/глаз)
6	Пример 12	0,3	10	0,030
1	Плацебо	0	0	0,030

На 10-й день животных подвергали эвтаназии через 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа и 8 часов, соответственно после последнего местного введения в глаза, и сразу же после этого глаза быстро энуклеировали вместе с окружающей тканью века, заливая в трагакантовой камеди и мгновенно замораживают в изопентане, охлажденном на сухом льду. Полученные изолированные глаза хранили в морозильной камере для поддержания температуры $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

Для исследования распределения из глаза (правый глаз от каждого животного) готовили срезы с помощью криостата при температуре -20°C . Для каждой ткани были собраны срезы толщиной 10 мкм на предметных стеклах, покрытых оксидом индия и олова (ИТО), для визуализации посредством масс-спектрометрии (MSI). Анализы проводили с использованием матричной лазерной десорбции/ионизации с ионно-циклотронным резонансом с преобразованием Фурье (MALDI-FTICR) на масс-спектрометре Solarix от Bruker Daltonix. Все анализы проводили с пространственным разрешением 60 мкм и с использованием следующих параметров масс-спектрометра:

- Режим: CASI (непрерывное накопление выбранных ионов)
- Ионизация: положительная
- Диапазон масс: 0-1000 Дальтон
- Частота лазера: 2000 Гц
- Режим калибровки: 2

Контролируемое значение m/z для лаквинимода составило 357,10 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$).

Результаты суммированы в таблице 79.

Таблица 79

Время отбора образца	Интересующая область	QMSI (мкг/г)	QMSI (мкМ)
30 минут	Сетчатка/Хориоидея	BLOD	BLOD
	Склера	BLOD	BLOD
	Роговица	87,04	243,93
	Другая ткань	27,94	78,32
1 час	Сетчатка/Хориоидея	BLOD	BLOD
	Склера	BLOD	BLOD
	Роговица	10,84	30,37
	Другая ткань	8,04	22,53
2 часа	Сетчатка/Хориоидея	BLOD	BLOD
	Склера	BLOD	BLOD
	Роговица	BLLOQ	BLLOQ
	Другая ткань	BLLOQ	BLLOQ
4 часа	Сетчатка/Хориоидея	3,70	10,37
	Склера	BLLOQ	BLLOQ
	Роговица	4,82	13,5
	Другая ткань	4,17	11,7
8 часов	Сетчатка/Хориоидея	3,52	9,87
	Склера	4,99	13,99
	Роговица	5,81	16,30

	Другая ткань	8,59	24,07
--	--------------	------	-------

QMSI – количественная масс-спектрометрическая визуализация, LOD – предельный уровень обнаружения (1,23 мкМ), BLOD – ниже предельного уровня обнаружения, LLOQ – нижний предел количественного определения (3,9 мкМ), BLLOQ – (ниже предельного уровня количественного определения)

Результаты в таблице 79 показывают, что после местного лечения глаз композицией из Примера 12 лаквинимод был обнаружен в высокой концентрации в роговице и наружных тканях через 30 минут. Концентрация лаквинимода в роговице и наружных тканях через 4 и 8 часов была ниже, тогда как в эти более поздние сроки лаквинимод можно было обнаружить в задних отделах глаза, например, сетчатке/сосудистой оболочке и склере.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для глазного применения, содержащая в водной фазе:

(i) лаквинимод или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента,

(ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости,

(iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность,

(iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель,

(v) фармацевтически приемлемый антиоксидант и

(vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH.

2. Композиция по п. 1, в которой фармацевтически приемлемый агент вязкости присутствует в количестве, достаточном для обеспечения динамической вязкости от 2 до 200 мПа·с при измерении при 20°C.

3. Композиция по п. 2, в которой фармацевтически приемлемый агент вязкости присутствует в количестве, достаточном для обеспечения динамической вязкости от 15 до 45 мПа·с при измерении при 20°C.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, в которой фармацевтически приемлемый агент вязкости включает одно или несколько веществ из группы, состоящей из поливинилового спирта, гомо- или сополимеров (карбомеров) поли(акриловой кислоты), поливинилпирролидона и производных целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, в которой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности от 200 до 600 мОсм/кг.

6. Композиция по п. 5, в которой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности от 250 до 375 мОсм/кг.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, в которой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, представляет собой неионный агент, регулирующий тоничность.

8. Композиция по п. 7, в которой неионный агент, регулирующий тоничность, представляет собой маннитол.

9. Композиция по любому из пп. 1-8, в которой фармацевтически приемлемый увлажнитель представляет собой неионный полиол.

10. Композиция по п. 9, в которой неионным полиолом является глицерин.

11. Композиция по любому из пп. 1-10, в которой фармацевтически приемлемый

агент, регулирующий pH, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения pH в диапазоне от 6,8 до 8,5.

12. Композиция по п. 11, в которой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения pH в диапазоне от 6,8 до 8,0.

13. Композиция по любому из пп. 1-12, дополнительно содержащая (vii) фармацевтически приемлемый консервант.

14. Композиция по п. 13, в которой фармацевтически приемлемый консервант представляет собой бензалкония хлорид.

15. Композиция по любому из пп. 1-14, дополнительно содержащая (viii) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

16. Композиция по п. 15, в которой фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество.

17. Композиция по любому из пп. 1-16, дополнительно содержащая (ix) фармацевтически приемлемый солюбилизующий агент.

18. Композиция по любому из пп. 1-17 в форме геля.

19. Композиция по п. 18, содержащая:

(i) от 5 до 100 г/л лаквинимода или соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли лаквинимода;

(ii) от 1 до 10 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или от 0,5 до 6 г/л карбомерного сополимера;

(iii) от 1,5 до 4 г/л маннитола;

(iv) от 10 до 40 г/л глицерина;

(v) от 0,2 до 2 г/л Na-ЭДТА; и

(vi) pH-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения pH в диапазоне от 6,8 до 8,5, предпочтительно в диапазоне от 6,8 до 8,0.

20. Композиция по п. 19, дополнительно содержащая от 0,1 до 5 г/л полисорбата.

21. Композиция по любому из пп. 1-17 в форме эмульсии, содержащей воду и масло, предпочтительно эмульсии масло-в-воде.

22. Композиция по любому из пп. 1-21, где глазное применение представляет собой местное глазное применение.

23. Композиция по любому из пп. 1-22 для применения при лечении глазного заболевания.

24. Композиция по п. 23, где глазное заболевание выбрано из глаукомы, глазного воспалительного заболевания и заболевания, связанного с чрезмерной васкуляризацией

глаза.

25. Дозировочный контейнер, содержащий композицию по любому из пп. 1-24.

26. Применение композиции по любому из пп. 1-22 при производстве лекарственного средства для лечения глазного заболевания.

27. Применение по п. 26, где глазное заболевание выбрано из глаукомы, глазного воспалительного заболевания и заболевания, связанного с чрезмерной васкуляризацией глаза.

28. Способ лечения глазного заболевания путем введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-22.

29. Способ по п. 28, где глазное заболевание выбрано из глаукомы, глазного воспалительного заболевания и заболевания, связанного с чрезмерной васкуляризацией глаза.

ИЗМЕНЕННАЯ ПО СТ. 34 ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ К РАССМОТРЕНИЮ

1. Композиция для глазного применения, содержащая в водной фазе:

- (i) терапевтически эффективное количество лаквинимода или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента,
- (ii) фармацевтически приемлемый агент вязкости в количестве, достаточном для обеспечения динамической вязкости от 2 до 200 мПа·с при измерении при 20°C,
- (iii) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности от 200 до 600 мОсм/кг,
- (iv) фармацевтически приемлемый увлажнитель,
- (v) фармацевтически приемлемый антиоксидант и
- (vi) фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH.

2. Композиция по п. 1, в которой фармацевтически приемлемый агент вязкости присутствует в количестве, достаточном для обеспечения динамической вязкости от 5 до 100 мПа·с при измерении при 20°C.

3. Композиция по п. 2, в которой фармацевтически приемлемый агент вязкости присутствует в количестве, достаточном для обеспечения динамической вязкости от 10 до 50 мПа·с, такой как от 15 до 45 мПа·с при измерении при 20°C.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, в которой фармацевтически приемлемый агент вязкости включает одно или несколько веществ из группы, состоящей из поливинилового спирта, гомо- или сополимеров (карбомеров) поли(акриловой кислоты), поливинилпирролидона и производных целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, в которой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности от 200 до 500 мОсм/кг.

6. Композиция по п. 5, в которой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности от 200 до 400 мОсм/кг, такой как от 250 до 375 мОсм/кг.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, в которой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, представляет собой неионный агент, регулирующий тоничность.

8. Композиция по п. 7, в которой неионный агент, регулирующий тоничность, представляет собой маннитол.

9. Композиция по любому из пп. 1-8, в которой фармацевтически приемлемый

увлажнитель представляет собой полиол.

10. Композиция по п. 9, в которой полиолом является С3-С6 полиол, предпочтительно глицерин.

11. Композиция по любому из пп. 1-10, в которой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения pH в диапазоне от 6,8 до 8,5.

12. Композиция по п. 11, в которой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения pH в диапазоне от 6,8 до 8,0.

13. Композиция по любому из пп. 1-12, дополнительно содержащая (vii) фармацевтически приемлемый консервант.

14. Композиция по п. 13, в которой фармацевтически приемлемый консервант представляет собой бензалкония хлорид.

15. Композиция по любому из пп. 1-14, дополнительно содержащая (viii) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

16. Композиция по п. 15, в которой фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество.

17. Композиция по любому из пп. 1-16, дополнительно содержащая (ix) фармацевтически приемлемый солюбилизующий агент.

18. Композиция по любому из пп. 1-17, в которой фармацевтически приемлемый агент вязкости присутствует в количестве, достаточном для обеспечения динамической вязкости от 10 до 45 мПа·с при измерении при 20°C,

фармацевтически приемлемый агент, регулирующий тоничность, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения осмоляльности от 200 до 400 мОсм/кг, и

фармацевтически приемлемый агент, регулирующий pH, присутствует в количестве, достаточном для обеспечения pH в диапазоне от 6,8 до 8,0.

19. Композиция по любому из пп. 1-18 в форме геля.

20. Композиция по п. 19, содержащая:

(i) от 5 до 100 г/л лаквинимода или соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли лаквинимода;

(ii) от 1 до 10 г/л карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или от 0,5 до 6 г/л карбомерного сополимера;

(iii) от 1,5 до 4 г/л маннитола;

(iv) от 10 до 40 г/л глицерина;

(v) от 0,2 до 2 г/л Na-ЭДТА; и

(vi) pH-буферный агент в количестве, эффективном для обеспечения pH в диапазоне от 6,8 до 8,0.

21. Композиция по п. 20, дополнительно содержащая от 0,1 до 5 г/л полисорбата.

22. Композиция по любому из пп. 1-18 в форме эмульсии, содержащей воду и масло, предпочтительно эмульсии масло-в-воде.

23. Композиция по любому из пп. 1-22, где глазное применение представляет собой местное глазное применение.

24. Композиция по любому из пп. 1-23 для применения при лечении глазного заболевания.

25. Композиция по п. 24, где глазное заболевание выбрано из глаукомы, глазного воспалительного заболевания и заболевания, связанного с чрезмерной васкуляризацией глаза.

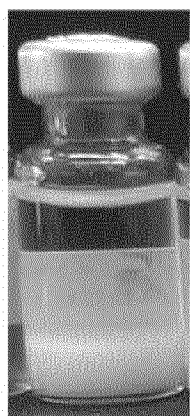
26. Дозировочный контейнер, содержащий композицию по любому из пп. 1-25.

27. Применение композиции по любому из пп. 1-23 при производстве лекарственного средства для лечения глазного заболевания.

28. Применение по п. 27, где глазное заболевание выбрано из глаукомы, глазного воспалительного заболевания и заболевания, связанного с чрезмерной васкуляризацией глаза.

29. Способ лечения глазного заболевания путем введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-23.

30. Способ по п. 29, где глазное заболевание выбрано из глаукомы, глазного воспалительного заболевания и заболевания, связанного с чрезмерной васкуляризацией глаза.

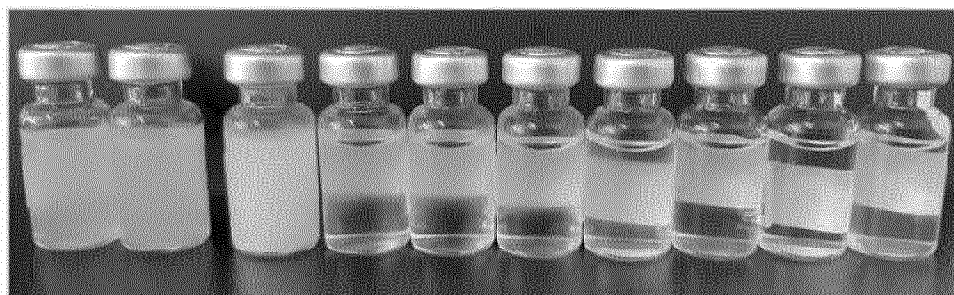


Точка отбора пробы

← Верх
← Середина
← Дно

Фиг. 1

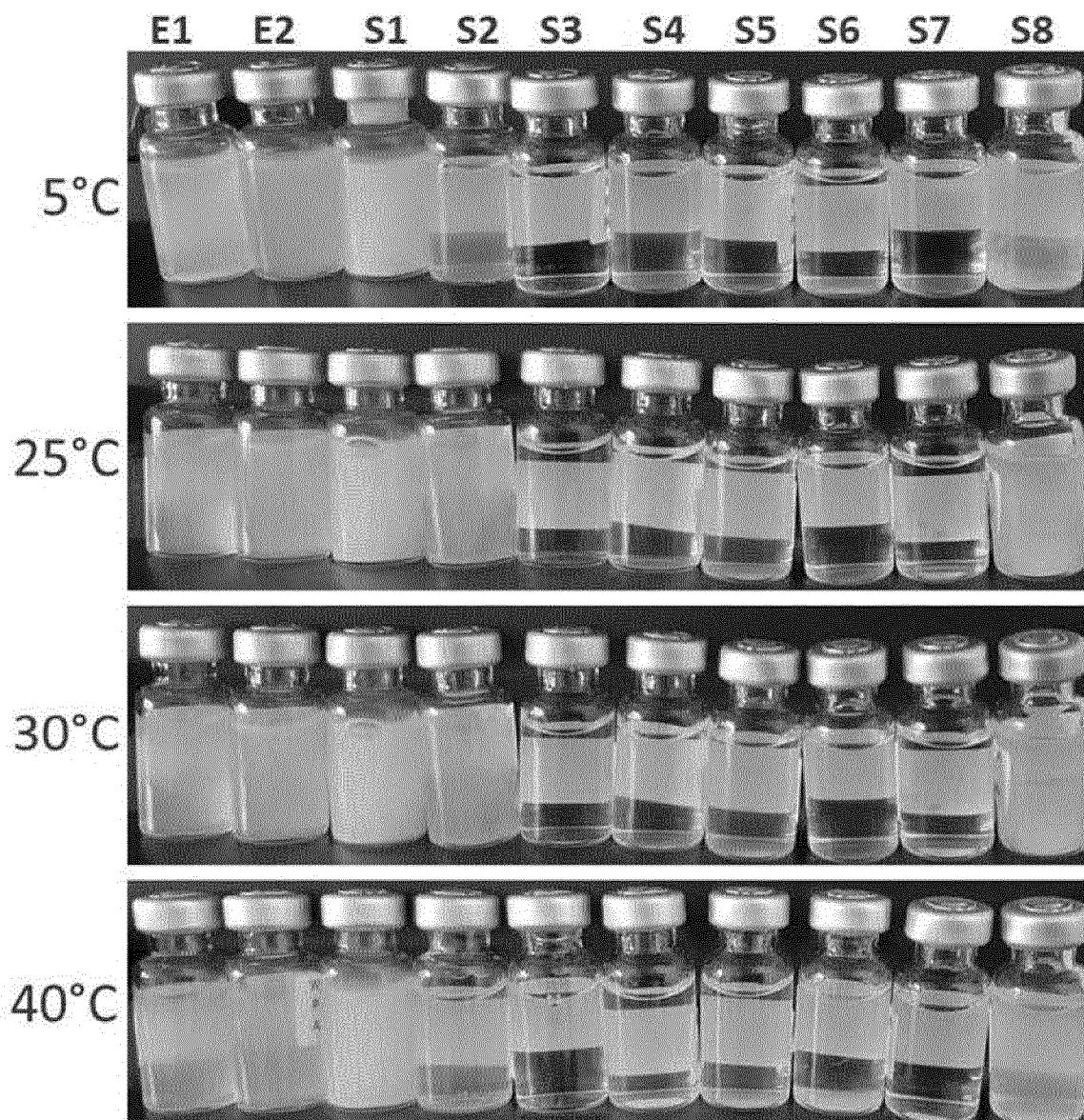
E1 E2 S1 S2 S3 S4 S5 S6 S7 S8
с АФИ



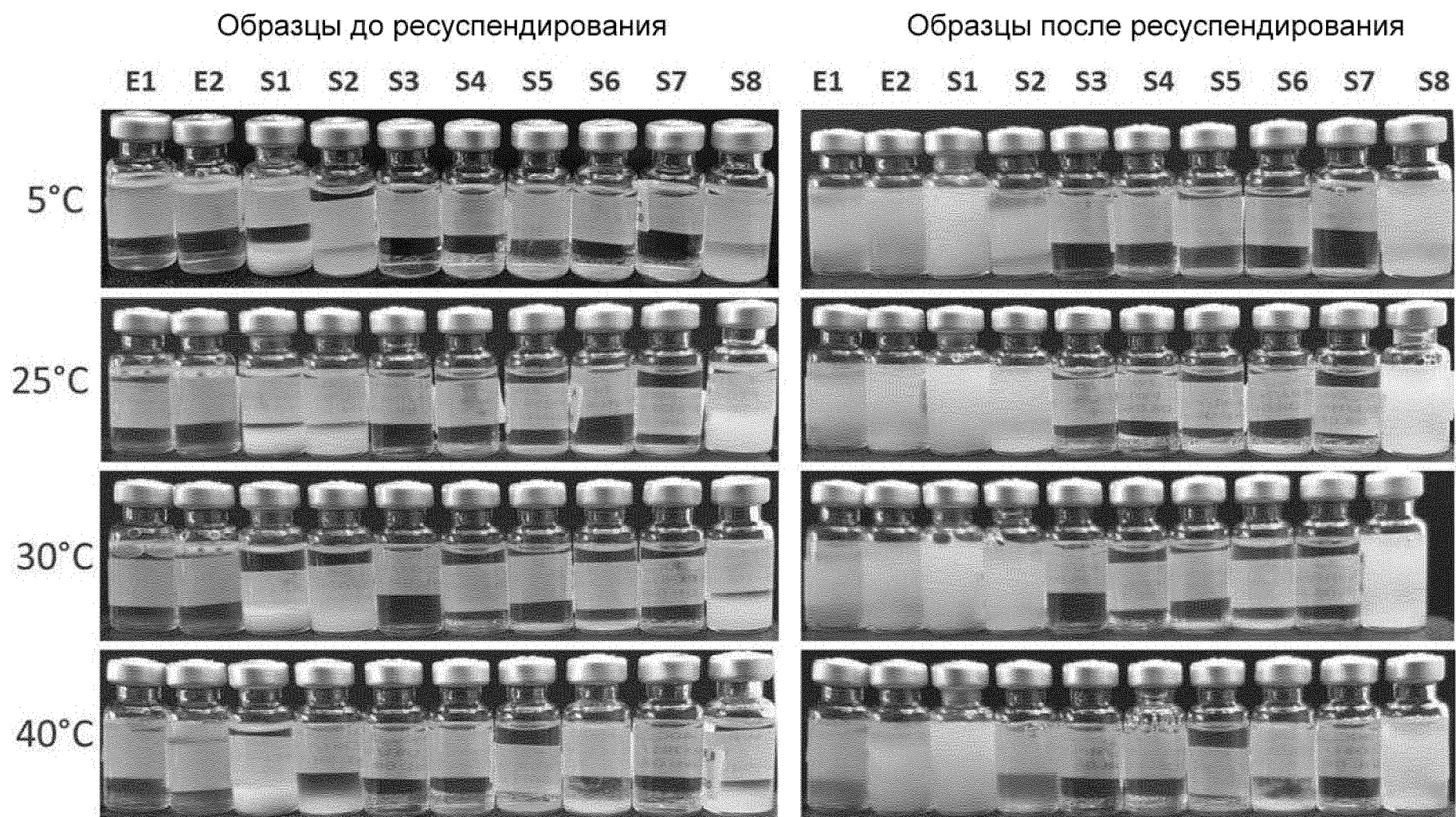
Без АФИ



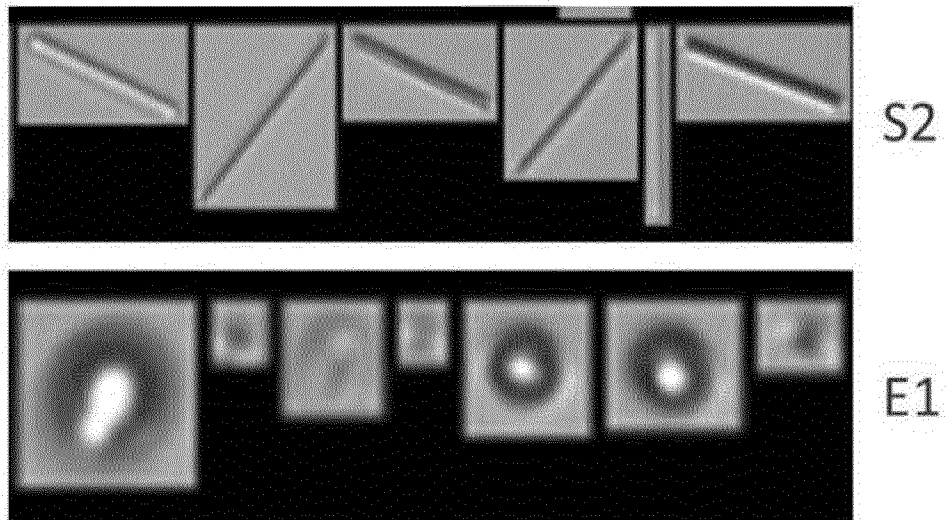
Фиг. 2



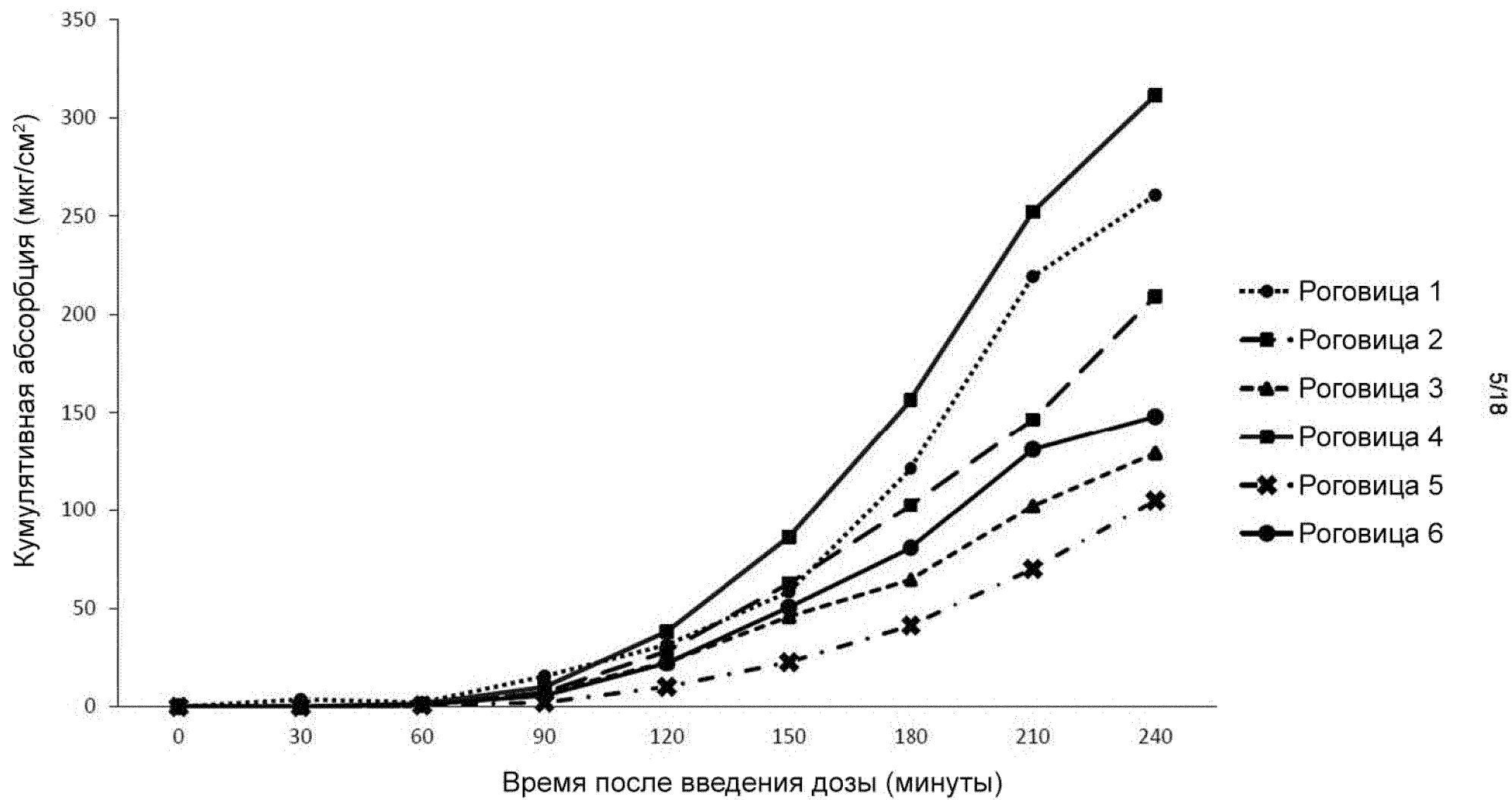
Фиг. 3



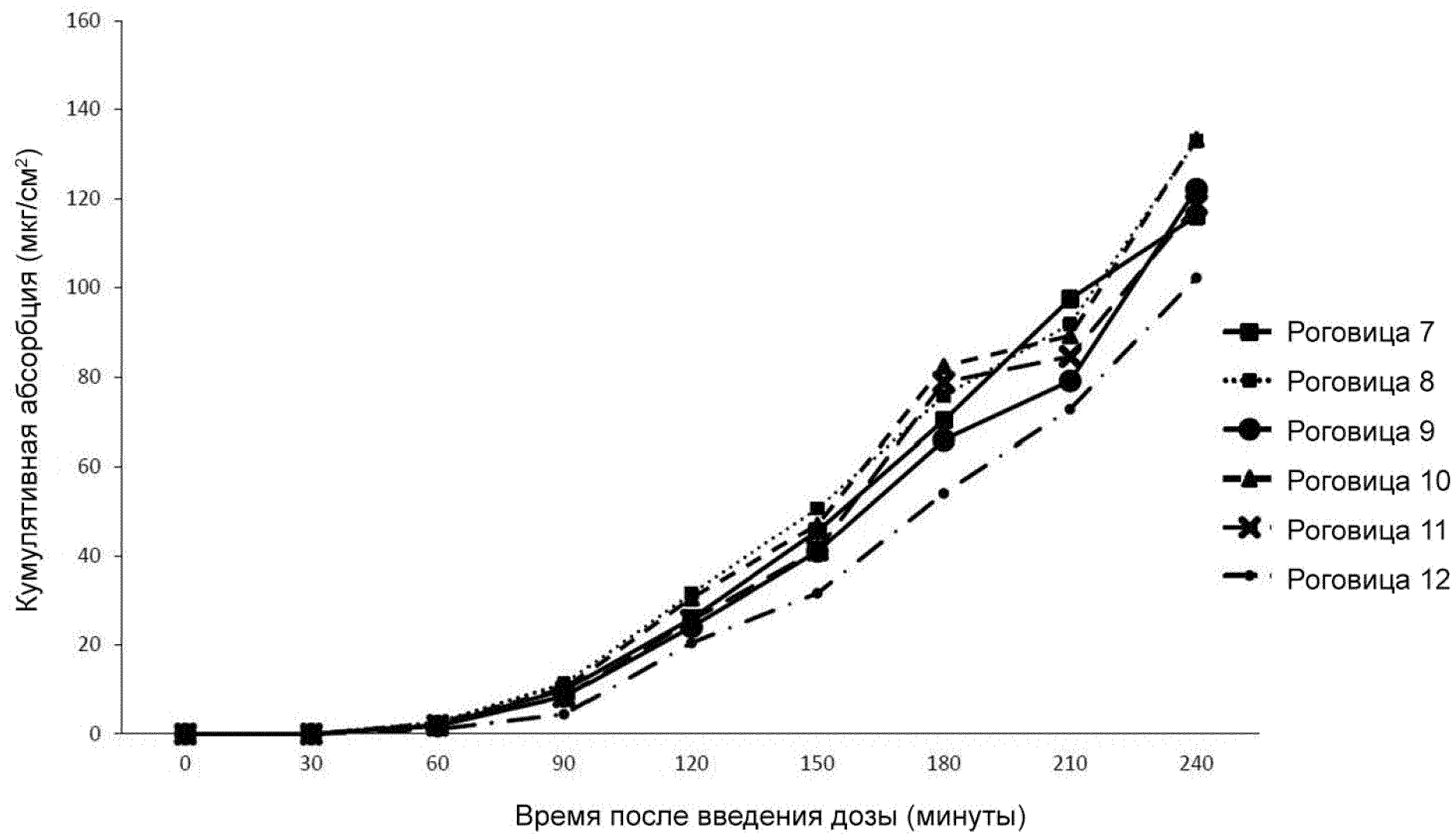
Фиг. 4



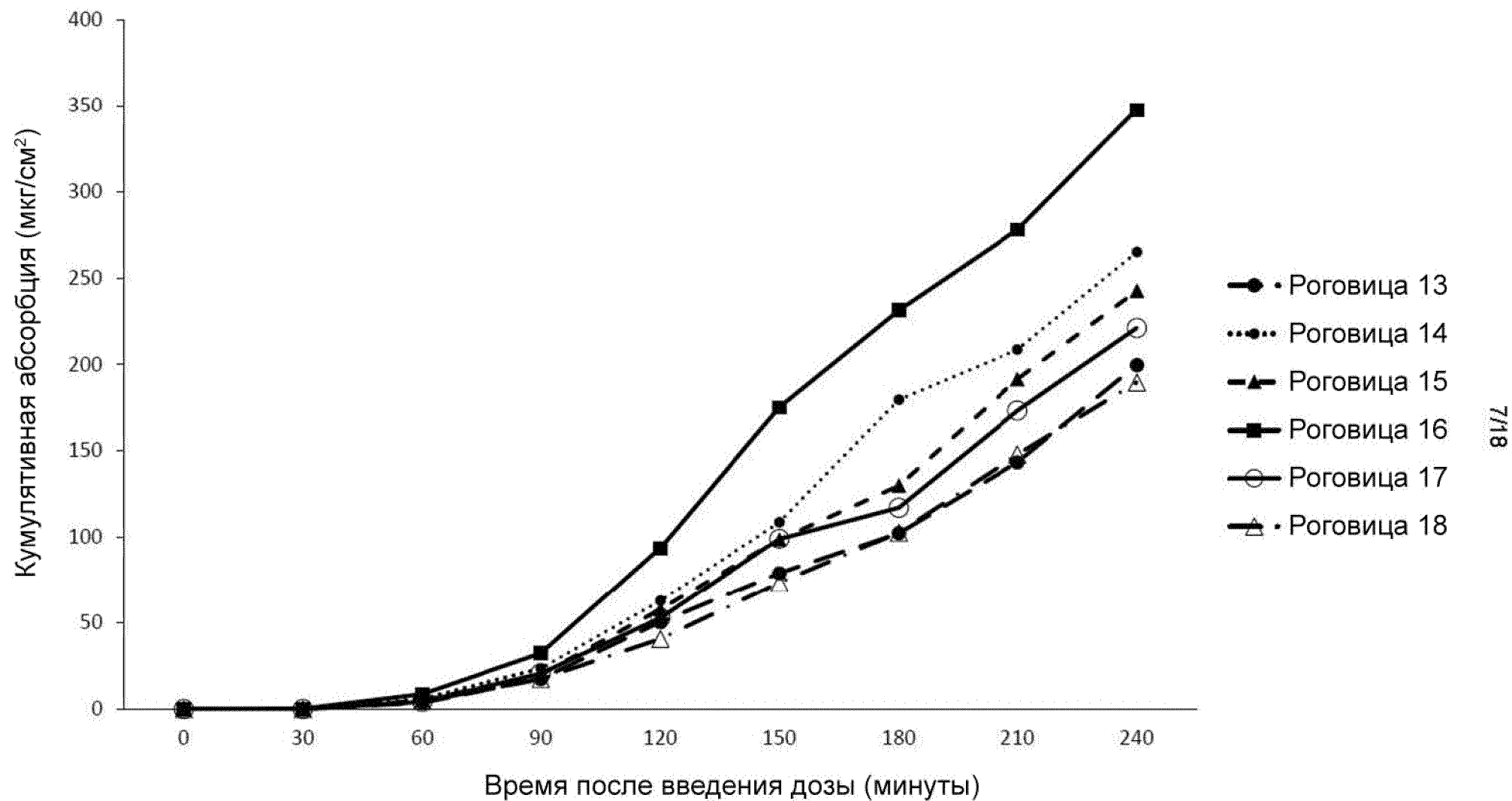
Фиг. 5



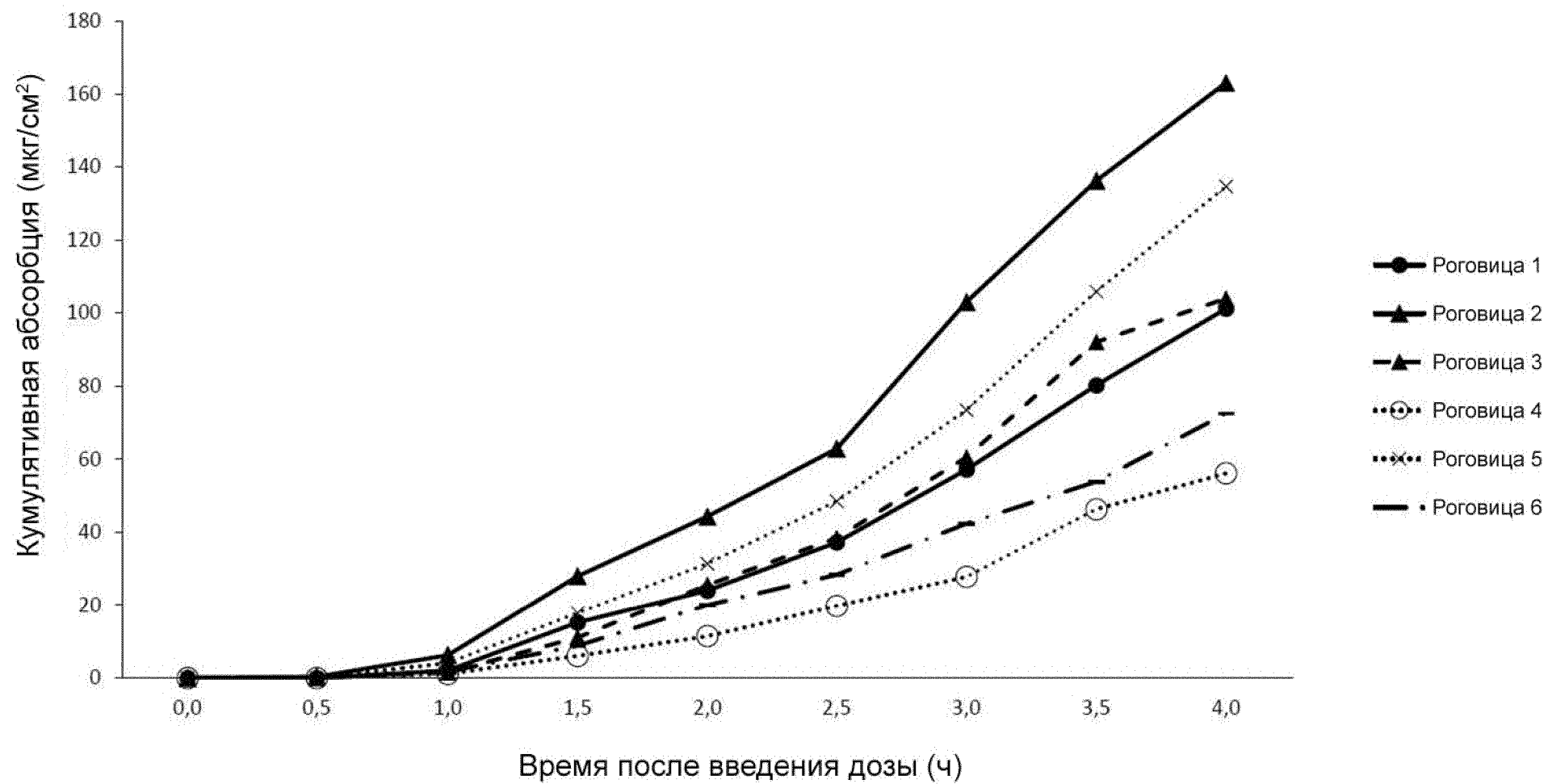
Фиг. 6



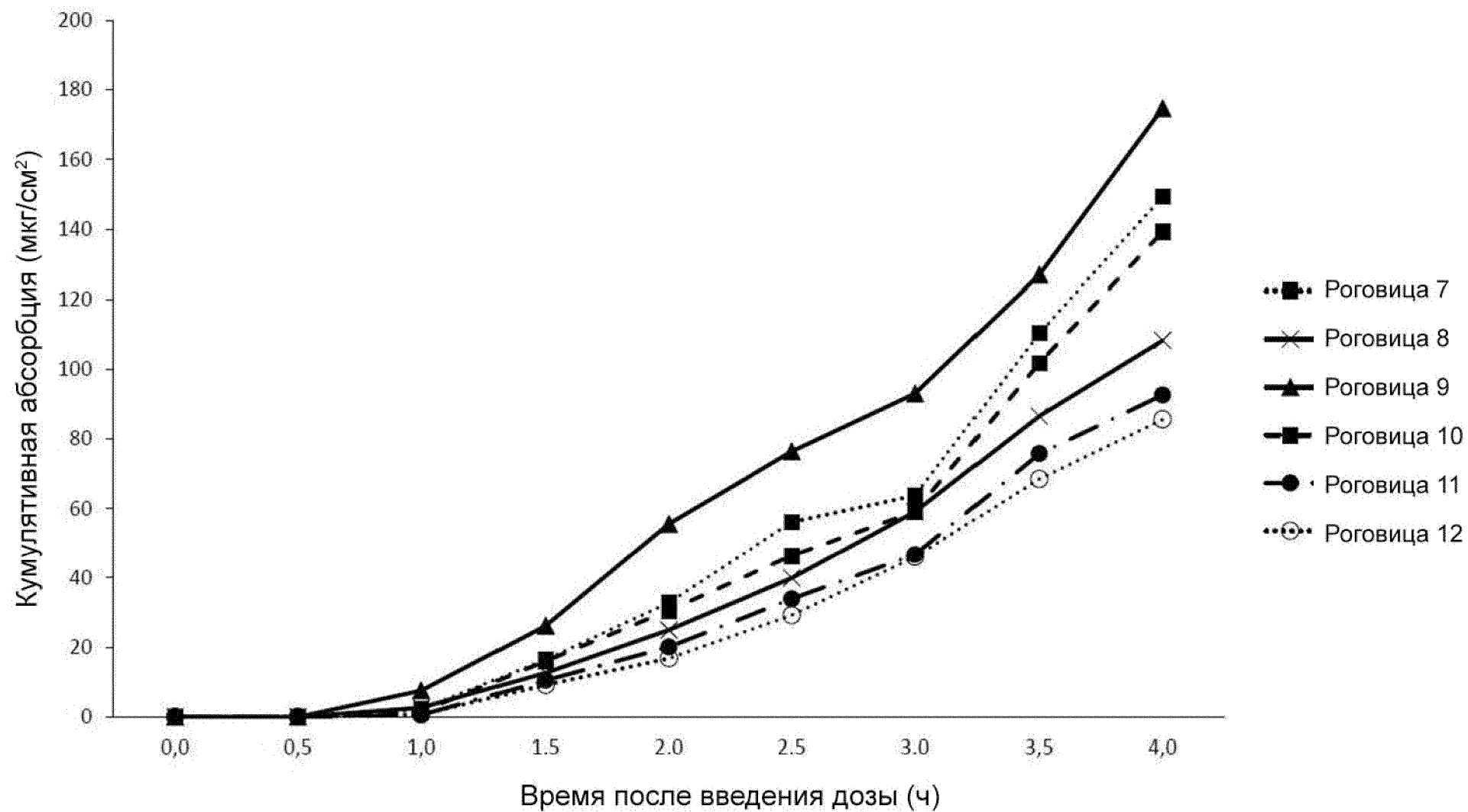
Фиг. 7



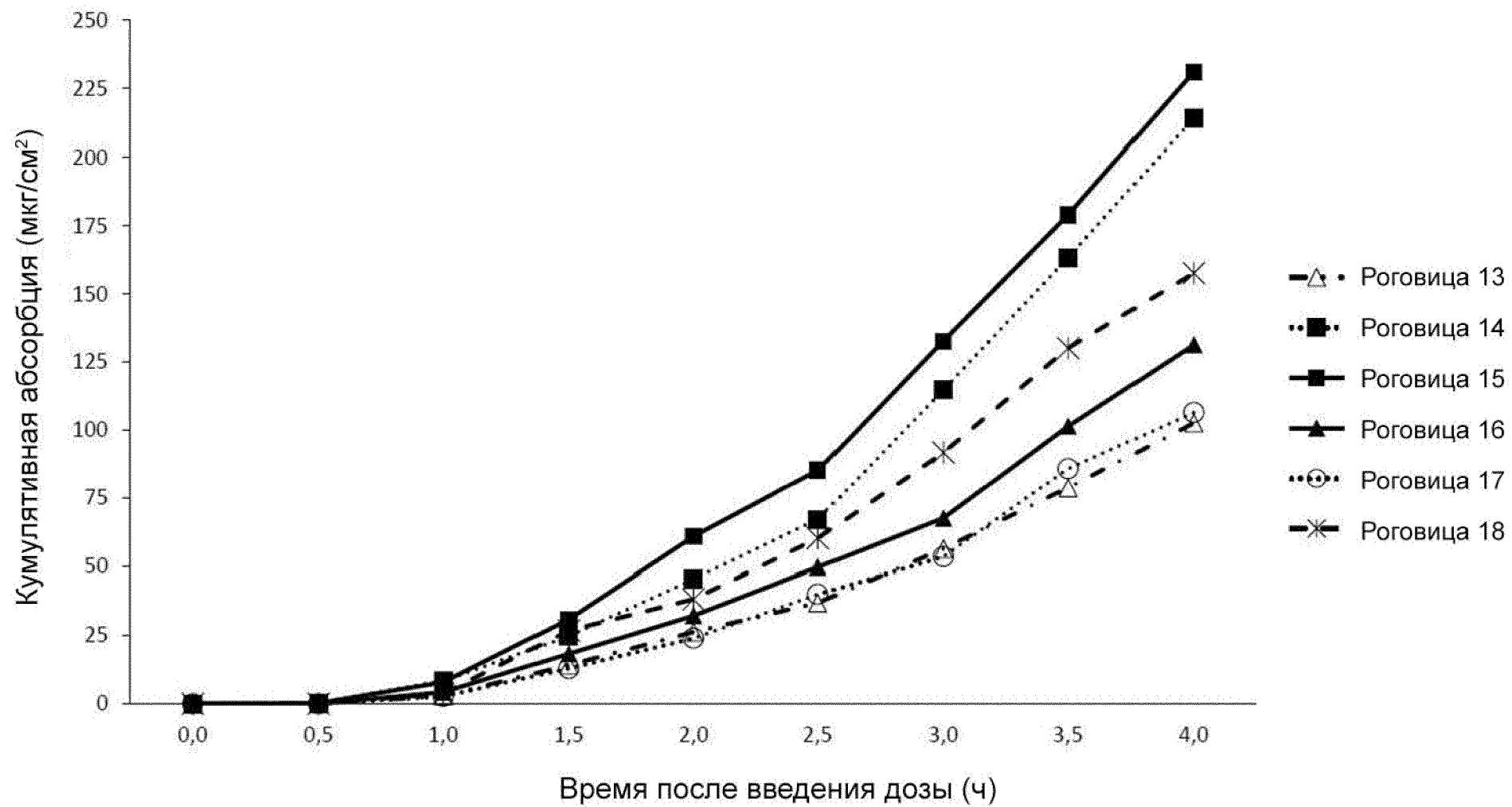
Фиг. 8



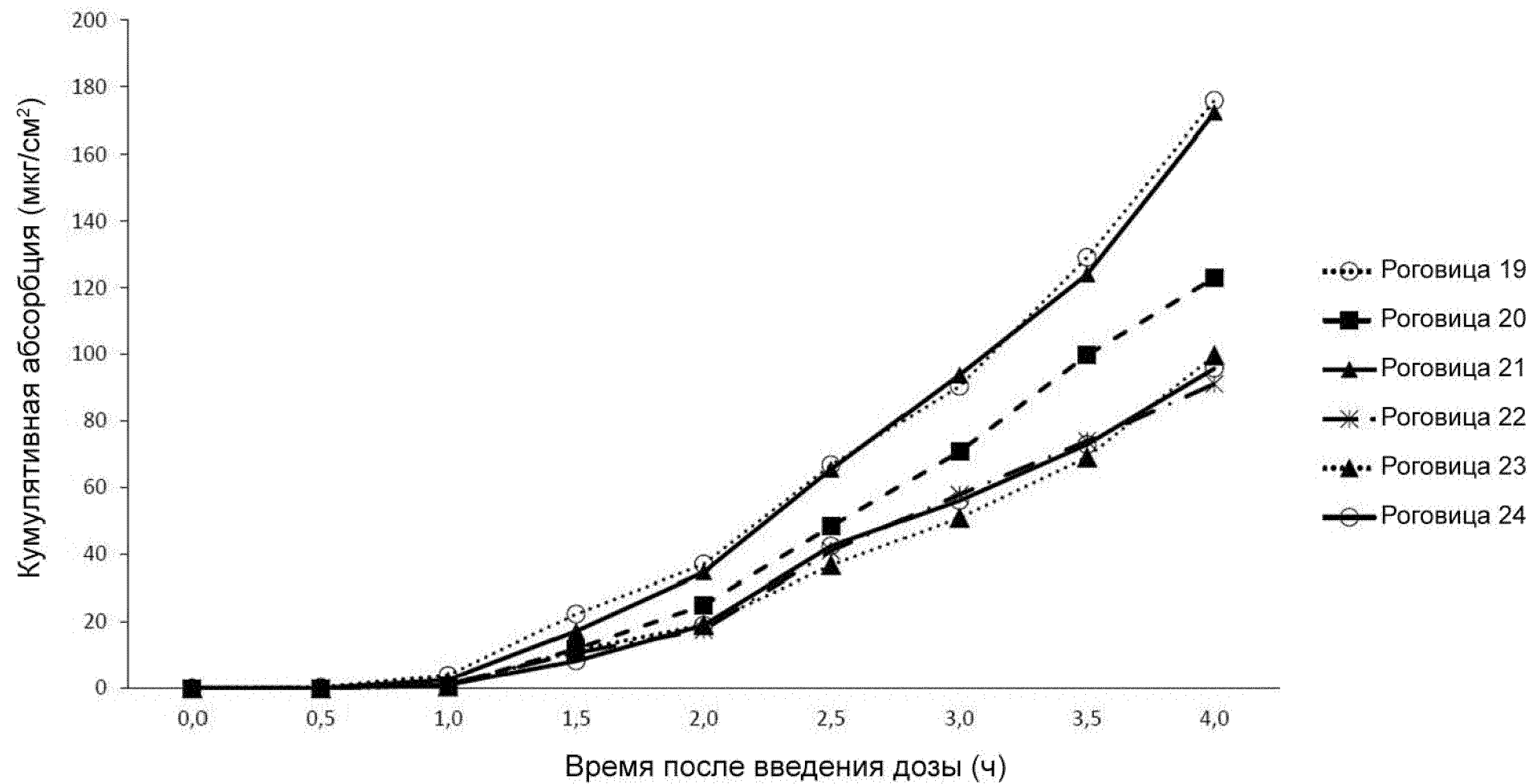
Фиг. 9



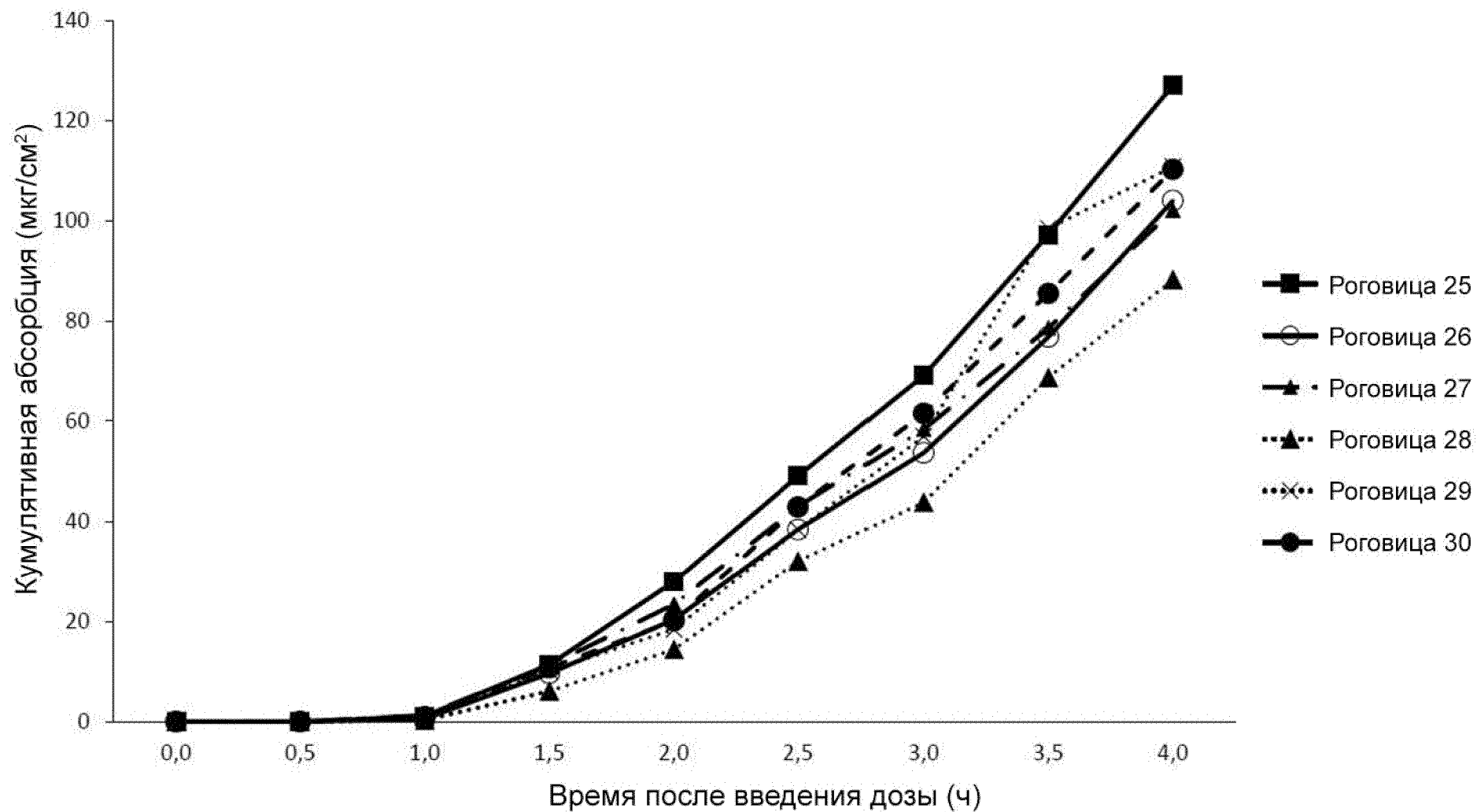
Фиг. 10



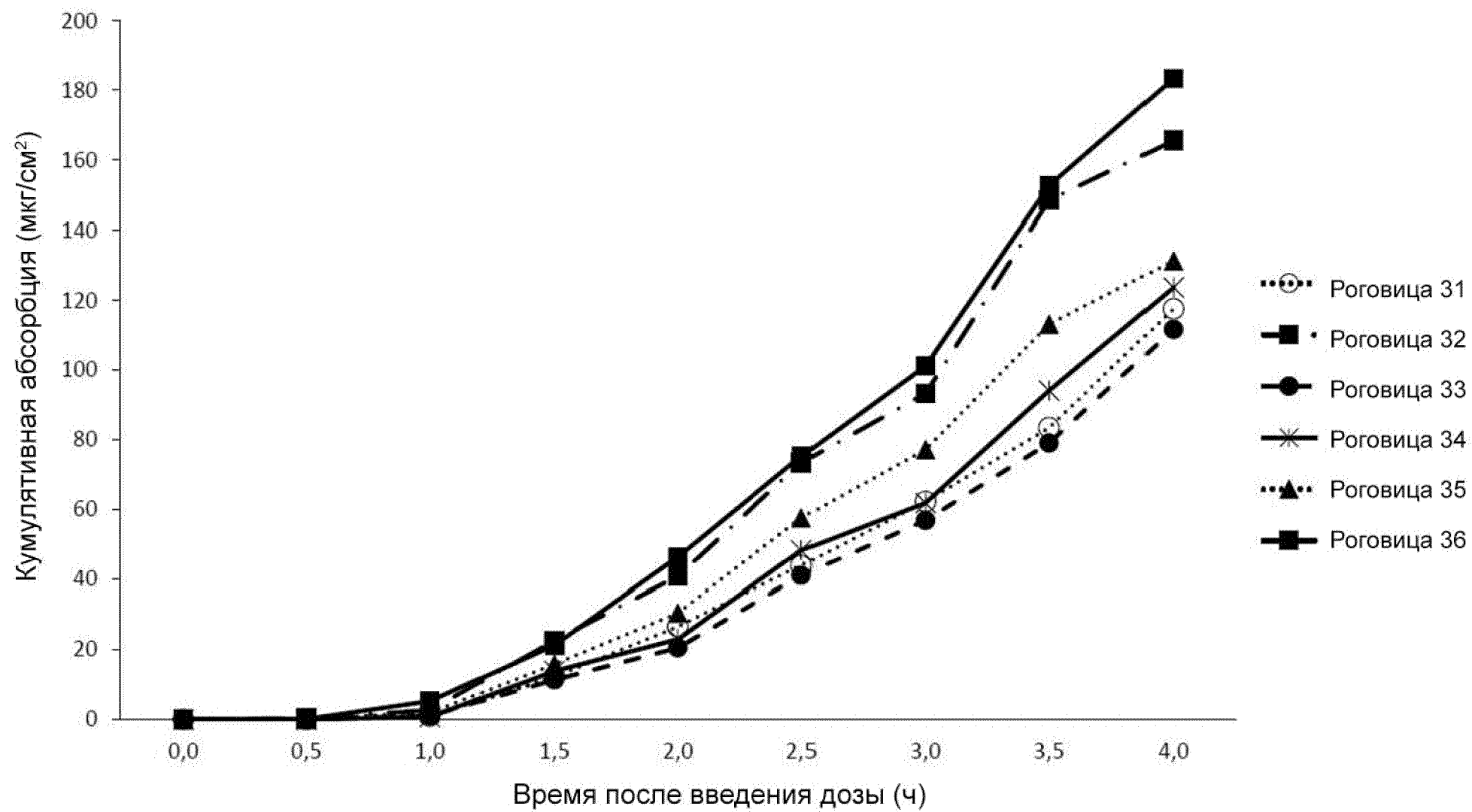
Фиг. 11



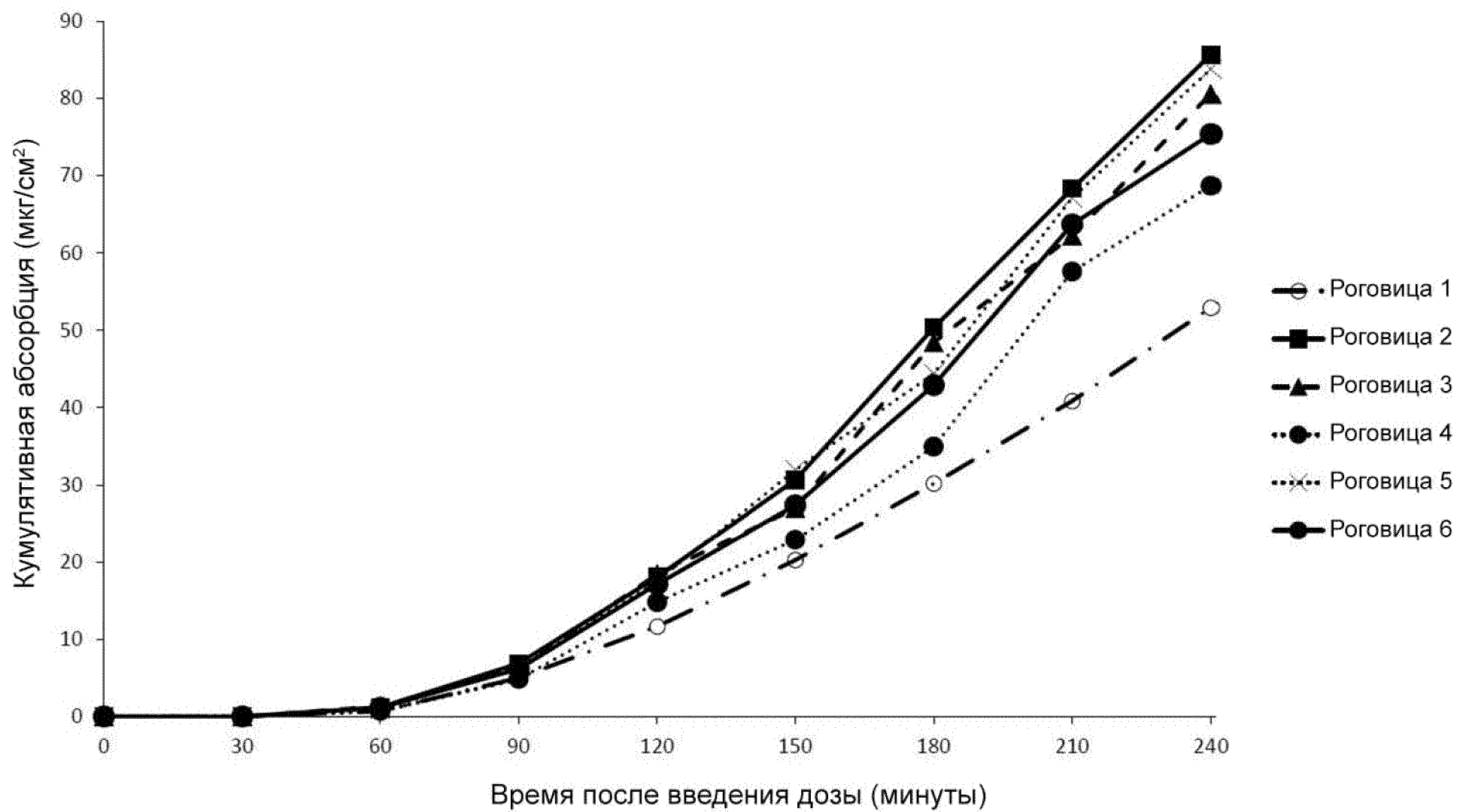
Фиг. 12



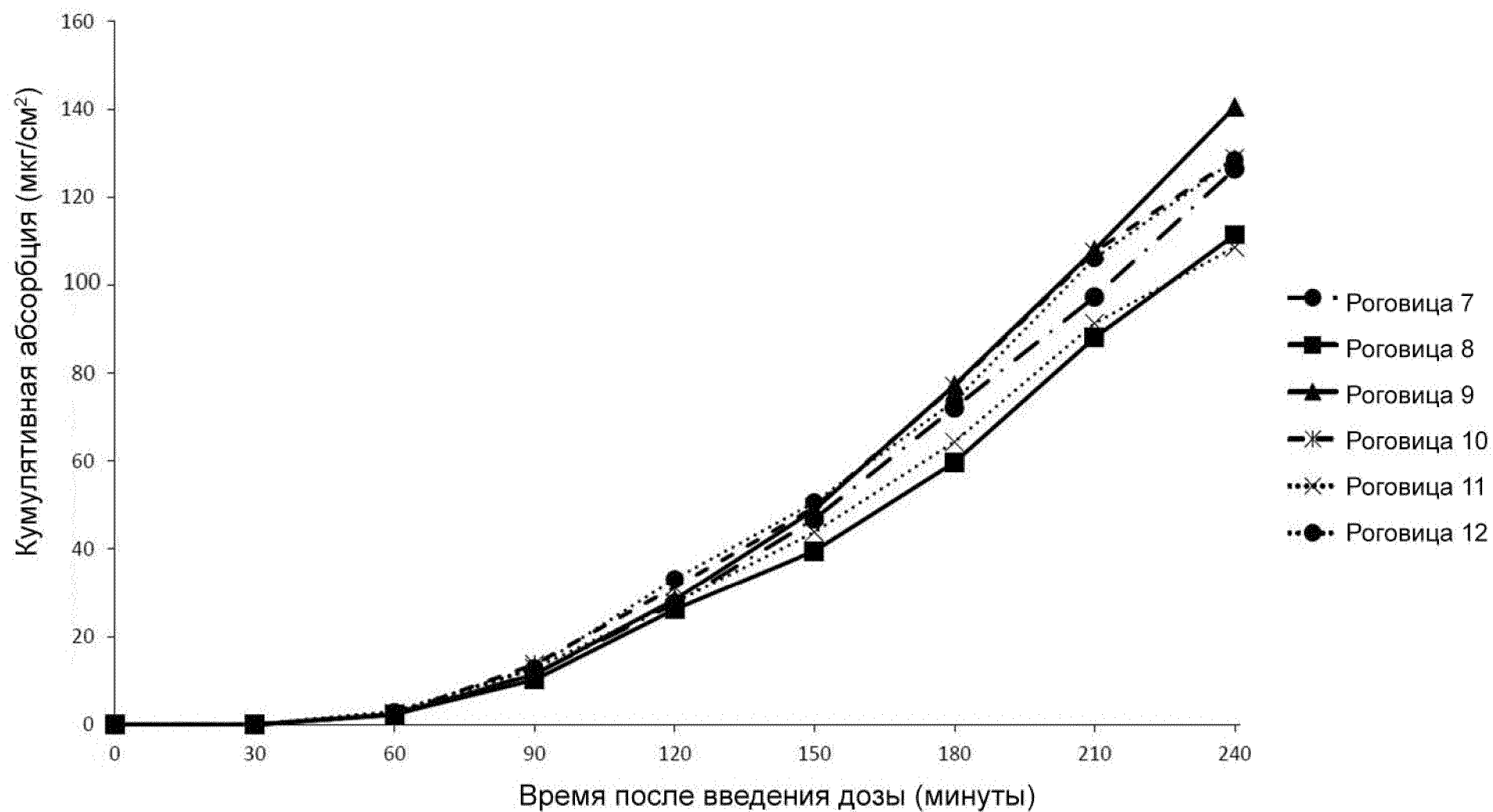
Фиг. 13



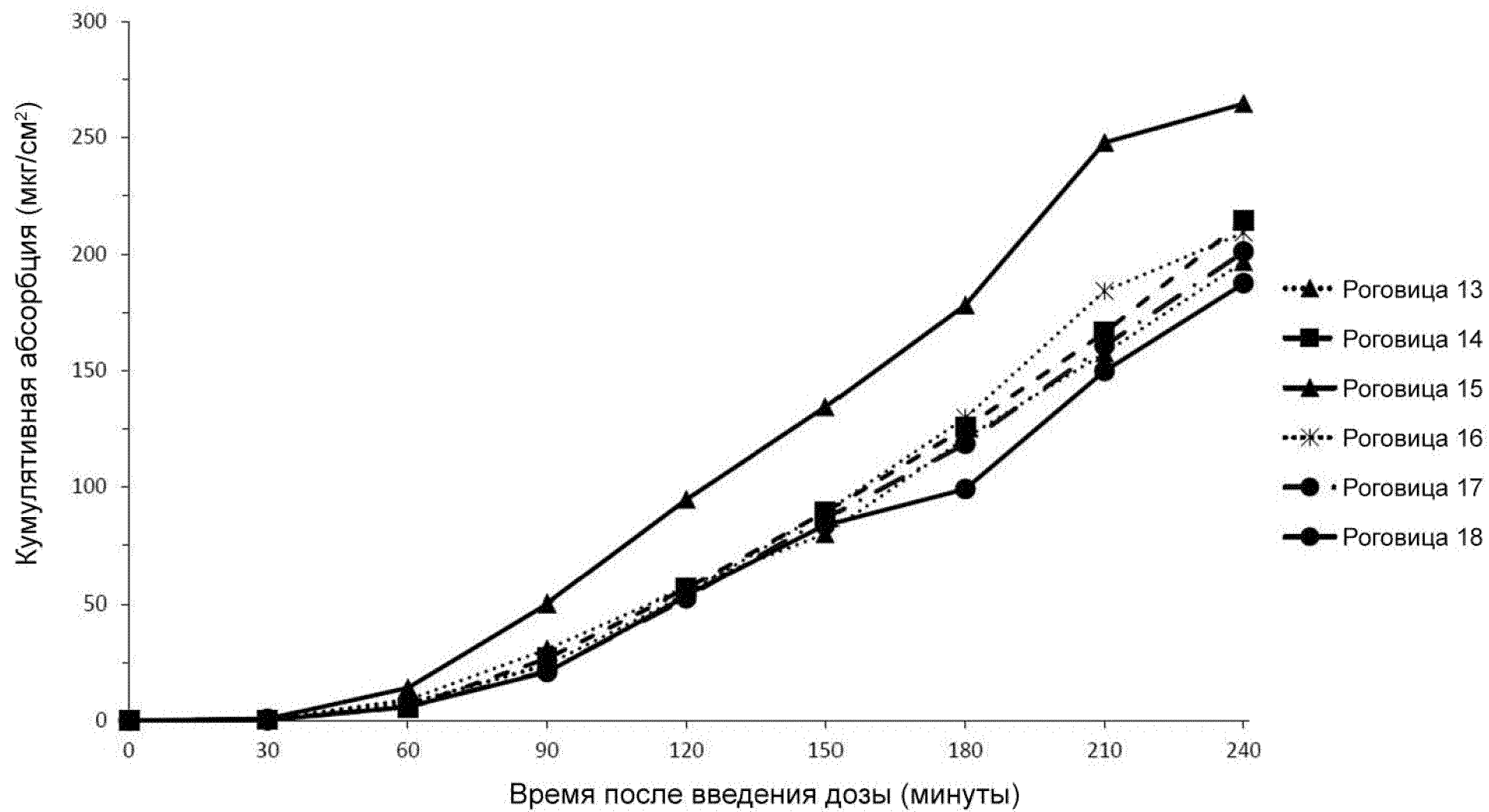
Фиг. 14



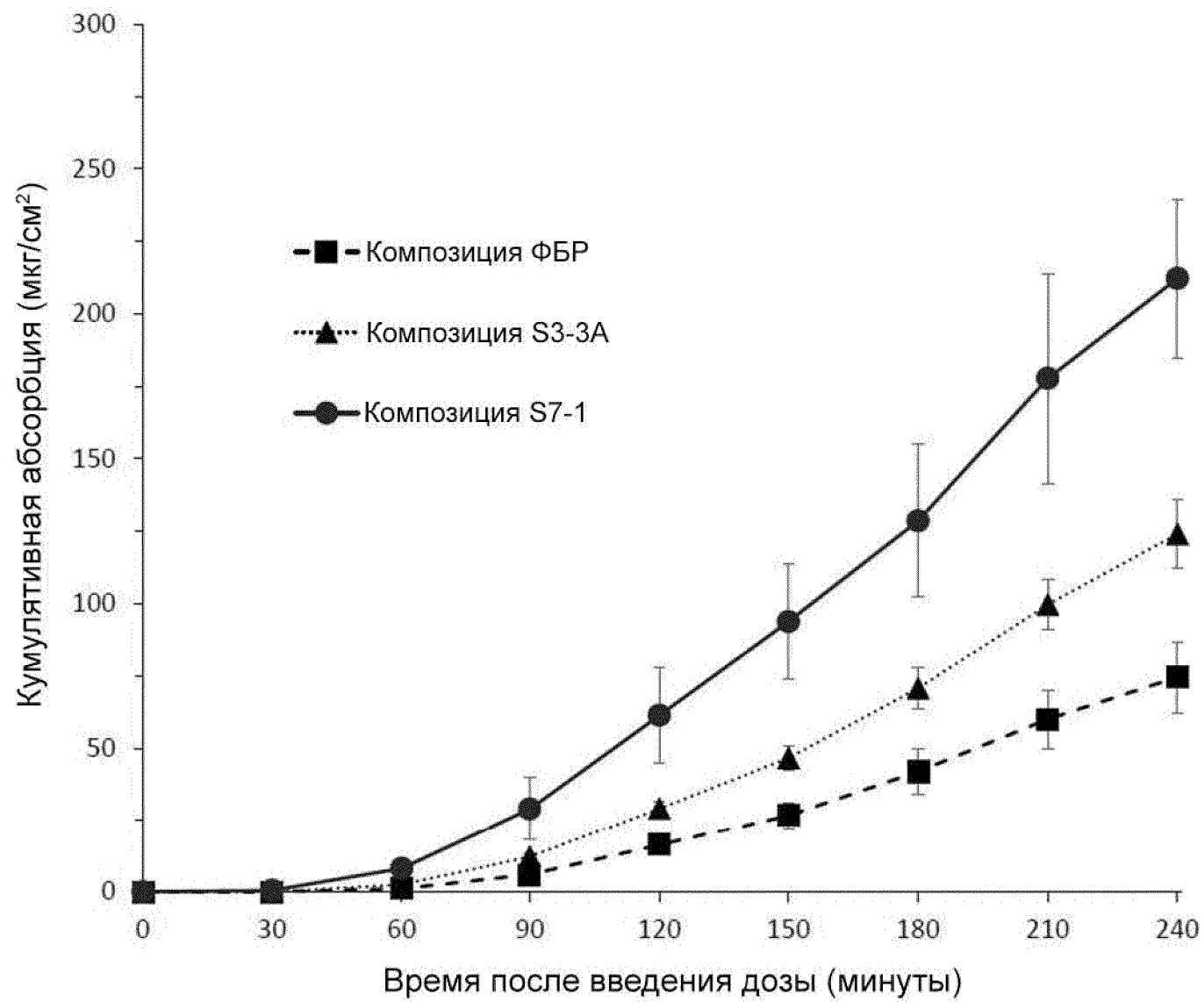
Фиг. 15



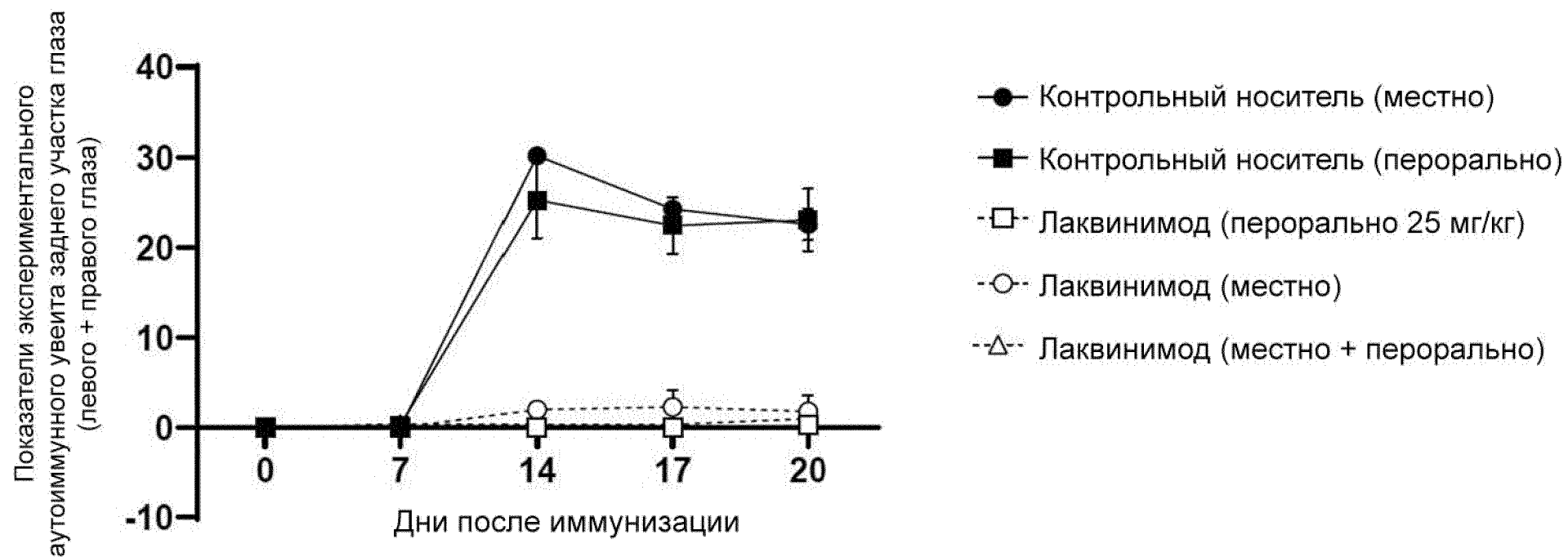
Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19