[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02815467.3

[45] 授权公告日 2006 年 10 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1281211C

[22] 申请日 2002.9.11 [21] 申请号 02815467.3

[30] 优先权

[32] 2001.9.14 [33] US [31] 60/322,153

[32] 2001.9.14 [33] US [31] 60/322,115

[86] 国际申请 PCT/US2002/025977 2002.9.11

[87] 国际公布 WO2003/024528 英 2003.3.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.6

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 J·G·斯拉特

审查员 李 昶

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 1 页 说明书 9 页

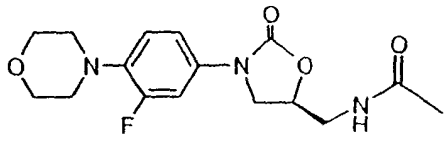
[54] 发明名称

噁唑烷酮类物质在制备治疗哺乳动物眼部感染的药物中的用途

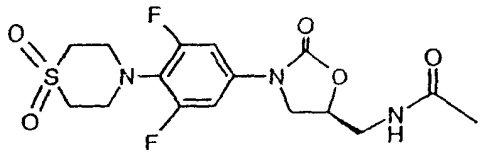
[57] 摘要

本发明提供了一种治疗眼部感染例如眼内炎的方法。

1. 治疗有效量的式 I 或式 II 化合物、或其混合物、或其药学上可接受的盐用于制备治疗哺乳动物眼部感染的药物的用途:



式 I



式 II

2. 如权利要求 1 所述的用途，其中式 I 或式 II 化合物、或其混合物、或其药学上可接受的盐是药物组合物的成分之一。

3. 如权利要求 2 所述的用途，其中所述的药物中含有 0.5%到 90%重量百分数的式 I 或式 II 化合物、或其混合物、或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求 2 所述的用途，其中所述的药物中含有 1mg 到 1000mg 的式 I 或式 II 化合物、或其混合物、或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求 4 所述的用途，其中所述的药物中含有 200mg 到 800mg 的式 I 或式 II 化合物、或其混合物、或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求 5 所述的用途，其中所述的药物中含有 600mg 的式 I 或式 II 化合物、或其混合物、或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的药物是片剂或胶囊剂。

8. 如权利要求 1 所述的用途，其中的眼部感染为眼内炎。

9. 如权利要求 1 所述的用途，其中的化合物是式 I 化合物。

10. 如权利要求 3 所述的用途，其中的化合物是式 I 化合物。

11. 如权利要求 6 所述的用途，其中的化合物是式 I 化合物。

噁唑烷酮类物质在制备治疗哺乳动物眼部感染的药物中的用途

发明领域

本发明涉及一种眼部感染的治疗方法，尤其涉及对眼内炎的治疗。

背景技术

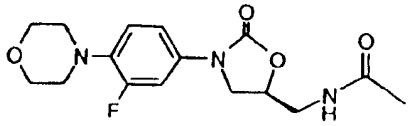
眼内炎包括通常由感染引起的眼内腔炎症。非感染性（无菌）眼内炎可能是镜片材料以及毒性试剂的残留所致。全眼球炎是包括眼内结构在内的所有眼部膜的炎症。眼内炎虽然较少见，但是一旦发生，即便进行适当的治疗，其对视力的影响也还是很严重的。

眼内炎分为两种类型：内源性（例如转移性）眼内炎和外源性眼内炎。内源性眼内炎是由远端来源的感染（例如，心内膜炎）在机体内经血扩散所致。作为眼外科手术、异物、钝性或锐性眼外伤的并发症，外源性眼内炎是由有机体（例如，葛兰氏阳性凝固酶阴性球菌，包括表皮葡萄球菌和金黄色酿脓葡萄球菌）直接感染所致。

外源性眼内炎通常发生在内障摘除术后。内障摘除术在美国是最普通的手术之一，每年大约进行一百五十万次。一份 1994 年的 meta 分析文献表明，在美国，实行内障摘除术后出现将近 2，000 例眼内炎病例，发生的总百分比为 0.13%（评判方法是：使用样本大小，当相关的时候，使用单独研究的质量分值，但并不调整随后的期间变化）。

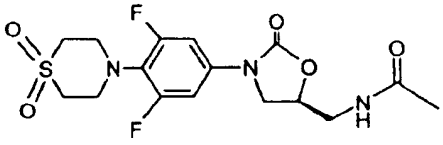
发明总述

概括的说，本发明提供了一种通过全身给予治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐来治疗眼部感染例如眼内炎的方法。式 I 化合物可以是药物组合物的成分之一。



式 I

另一方面，本发明提供了一种通过全身给予治疗有效量的式 II 化合物或其药学上可接受的盐来治疗眼部感染例如眼内炎的方法。式 II 化合物可以是药物组合物的成分之一。



式 II

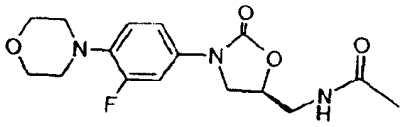
药物组合物的全身给药实例包括口服和静脉内途径给药，其中组合物含有一种或两种式 I 和式 II 化合物。例如，药物组合物可以片剂或胶囊的口服形式给予，其中组合物含有治疗有效量的一种或两种式 I 和式 II 化合物或其混合物。在其它情况下，药物组合物可通过静脉注射或经皮的非胃肠途径施予，例如让一种或两种式 I 和式 II 化合物通过吸收进入血流。药物组合物可以包含约 0.5% 至约 90% 重量百分比的式 I 或式 II 化合物或其混合物。例如，组合物可以包含约 1mg 到约 1000mg 的式 I 或式 II 化合物或其混合物。典型的，药物组合物含有约 200 到约 800mg，例如约 600mg 的式 I 或式 II 化合物或其混合物。通常，以每天约 0.1 至约 100mg/kg 体重的剂量给予哺乳动物（例如人或动物）一种或两种式 I 和式 II 化合物。

有利的是，当全身给药时，式 I 或式 II 化合物或其混合物出乎意料地出现眼内渗透，例如通过血－房水和血－视网膜屏障进入房水液和玻璃体内。典型、确定和演绎的是，不论是否是特异性药物，要出现眼内渗透都是不容易的，因为通过血－房水和血－视网膜屏障的渗透是完全不可预见的。令人惊奇的是，在全身给药后，式 I 化合物不仅进入了房水液和玻璃体，而且达到了足以治疗细菌感染的浓度。全

身给予一种或两种式 I 和式 II 化合物可以导致其在房水液和玻璃体内的浓度要比在眼局部施用一种或两种式 I 或 II 化合物的浓度高得多，例如，在房水液中的浓度高 10 倍，在玻璃体内的浓度高 100 倍。

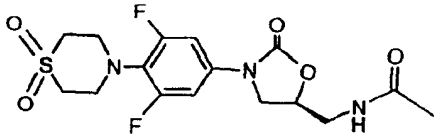
发明详述

化合物，



式 I

即，linezolid，和



式 II

是一类新型抗生素中的抗菌剂—噁唑烷酮类物质。噁唑烷酮通过一种新的作用机制抑制细菌蛋白质合成，从而在治疗需氧性葛兰氏阳性菌感染中发挥有效的治疗作用。

概括的说，本发明涉及一种通过全身给予哺乳动物（例如人或动物）一种药物组合物来治疗眼部感染（例如眼内炎）的方法，其中组合物含有治疗有效量的一种或两种式 I 和式 II 化合物或其药学上可接受的盐。

令人惊奇的是，当全身给予式 I 或式 II 化合物或其混合物时，其通过血－房水和血－视网膜屏障进入房水和玻璃体内，表现出极好的眼部渗透性。全身给药后，式 I 或式 II 化合物或其混合物在房水和玻璃体内的浓度，能够达到足以治疗细菌性感染的水平。式 I 或式 II 化合物或其混合物在房水和玻璃体内的实际浓度依赖于全身给药量。在一些实施方案中，口服含有 600mg 式 I 或式 II 化合物或其混合物的药

物组合物后，其在房水和玻璃体内的含量就能够达到足以治疗细菌感染的浓度。治疗细菌感染的准确浓度依赖于抗菌剂的种类和菌种。通常，在房水和玻璃体内，式 I 或式 II 化合物或其混合物达到足够治疗细菌感染的浓度大约是 4μg/ml。

式 I 或式 II 化合物或其混合物的浓度低于 4μg/ml 时也能够有效的治疗特定的细菌感染。

不希望受到任何特定理论的束缚，一种关于式 I 或式 II 化合物或其混合物能够在房水和玻璃体内积聚到充足水平的假设包括：血－房水和血－视网膜屏障的渗透，并通过例如 p－糖蛋白泵（PGP）来降低或限制式 I 或式 II 化合物或其混合物的外流泵出。在房水和玻璃体这些眼部区域的泵出或排出，能够降低化合物（例如抗菌剂）在该区域的浓度。

式 I 或式 II 化合物或其混合物可以形成药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒性碱，包括无机碱和有机碱制备而成，也可以是由无机酸和有机酸制备的盐。由无机碱制备的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐及其类似物。由药学上可接受的有机无毒碱制备的盐包括伯、仲和叔胺盐，取代胺包括天然形成的取代胺，环酰胺，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2－二乙基氨基乙醇、2－二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、hydrabamine、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺及其类似物。由无机酸制备的盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、亚磷酸盐及其类似物。由药学上可接受的有机无毒酸制备的盐包括 C_{1-6} 烷基羧酸盐、二－羧酸盐以及三羧酸盐，例如醋酸、丙酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、马来酸、己二酸和柠檬酸，以及芳香基和烷基磺酸，例如甲苯磺酸及其类似物。

此处的术语“有效量”意指无毒但能够达到预期治疗效果的化合物

的充足剂量。如下所指出，所需的准确剂量随治疗者的不同而不同，其依赖于治疗者的人种、年龄以及基本身体状况，受治疾病的严重程度，特定化合物的使用，给药方式等。因此，不可能确定准确的“有效量”。然而，适宜的有效量可以由本领域普通技术人员通过常规实验确定。

式 I 或式 II 化合物或其混合物的治疗有效量，以及式 I 或式 II 化合物或其混合物和／或含有式 I 或式 II 化合物或其混合物的组合物用以治疗疾病的剂量方案依赖于多种因素，其中包括治疗者的年龄、体重、性别以及生理状况，疾病的严重程度，给药途径和频率，以及特定化合物的使用，因此其影响因素是十分广泛的。给予哺乳动物式 I 或式 II 化合物或其混合物的剂量可以在每天约 0.001 到约 100mg/kg 体重之间。通常，linezolid 是药物组合物的成分之一。药物组合物包含添加在式 I 或式 II 化合物或其混合物中的公知载体和赋形剂。药物组合物中式 I 或式 II 化合物或其混合物的含量范围在约 1 到约 1000mg 之间，优选在约 200 到约 800mg 之间。典型的，药物组合物中含有约 600mg 的式 I 或式 II 化合物或其混合物。药物组合物一般含有约 0.5％到约 90％重量百分数的式 I 或式 II 化合物或其混合物。适合成人服用的式 I 或式 II 化合物或其混合物的剂量为：日服用总剂量在约 1 至 1000mg 之间。日剂量可在一天内分一至四次给病人服用。

所需剂量可以方便地分为单剂量，或相应于给药时间间隔分为多个剂量，例如每日分为两次、三次、四次或更多的子剂量。子剂量本身还可进一步分割，例如分成许多离散、松散间隔的给药剂量。

同时也很容易理解的是，初始给药量可以提高到高于最高剂量水平，以便迅速的达到所需的血药浓度。另一方面，初始剂量可以小于最佳值，同时在治疗过程中可以随受治者的特定身体状况而逐渐提高每日的剂量。

全身给药可以水溶液和混悬液的方式来进行，此外还可以固体片剂和胶囊的形式给予。水溶液和混悬液可以由无菌粉末或颗粒制备，其中粉末或颗粒含有适宜口服给药的一种或多种所述载体或稀释剂。化

合物可以溶解在水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苄醇、氯化钠和／或各种缓冲液中。其它辅料均是药学领域所公知和常用的物质。例如，组合物可经血管内、腹膜内、皮下或肌肉内等非肠道途径给药。适宜胃肠道外给药的载体可以是生理盐水、葡萄糖溶液或水。胃肠道外的给药形式可以是含水或不含水的等渗灭菌注射液或混悬液。

仅含有式 I 或式 II 化合物或其混合物的药物组合物，或是联合有其它抗菌剂的药物组合物可以经本领域公知的方法制备，例如常规混合、溶解、制粒、糖锭剂制备、研磨、乳化、包囊、截留（entrapping）、冻干或喷雾干燥等方法。

用于本发明所述的药物组合物可以经常规方法用一种或多种生理可接受的载体制备，所述载体包括可药用的赋形剂和助剂，这些载体能够易于使活性成分加工成可被药用的制剂。适宜的制剂形式取决于给药途径的选择。

就全身给药来讲，化合物还能够联合本领域公知的药学上可接受的载体和活性化合物一同制备。所述载体能够与本发明化合物制成例如片剂、丸剂、锭剂、糖锭剂、胶囊、液体、溶液、乳剂、凝胶、糖浆、浆液、混悬液等用于患者口服。

除式 I 或式 II 化合物或其混合物之外，治疗用的药物组合物还可以含有一种或多种无毒且药学上可接受的载体材料或赋形剂。此处术语“载体”材料或“赋形剂”是指本身为非治疗剂的任何可作为载体和／或稀释剂和／或助剂的物质，或是用于输送治疗剂到患处的赋形剂，或是加入到药物组合物中用以提高其可处理性或贮藏性质的物质，或是能够或易于使组合物形成例如胶囊或片剂等分散的适于口服给药剂量单元的物质。赋形剂可以包括但不限于稀释剂、崩解剂、粘合剂、粘附剂、润湿剂、聚合物、润滑剂、助流剂、加入以用于掩盖或抵消不良味道或气味的物质、调味剂、色素、香料和加入以用于改善组合物外观的物质。可接受的赋形剂包括硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐及钙盐、碳酸镁、滑石粉、明胶、阿拉伯胶、海藻酸

钠、果胶、糊精、甘露醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、淀粉、明胶、纤维素类物质例如链烷酸纤维素酯和纤维素烷基酯、低熔点蜡、椰子油或粉末、聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇和聚乙二醇，以及其它药学上可接受的物质。药物组合物的成分可以制成用于常规给药的胶囊或片剂。

对于口服给药来讲，药物组合物可以制成例如片剂、胶囊、混悬液或液体等形式。需要的话，还可以在组合物中加入其它活性成分。

糖锭剂心要带有适宜的包衣。出于这个目的，我们可以使用浓缩的糖溶液，其中可任选的包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和／或二氧化钛、漆溶液，和适宜的有机溶剂或溶剂混合物。在片剂或糖锭剂包衣中加入染料或色素，用以识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

用于口服的药物组合物可以包括由明胶制备的推入式（push-fit）胶囊，也可以包括由明胶和增塑剂（例如甘油或山梨醇）制备的密封软胶囊。推入式胶囊中含有活性成分，并混以填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉、和／或润滑剂例如滑石粉或硬脂酸镁，以及任意的稳定剂。在软胶囊中，活性成分可以溶解或混悬在适宜的溶液中，例如脂肪油、液体石蜡、液体聚乙二醇、聚乙二醇类化合物、cremophor、capmul、中等链或长链单、双或三甘油酯。也可以在这些制剂中加入稳定剂。

液体形式的组合物包括溶液、混悬液和乳液。例如，本发明的化合物可以溶解在水、水－丙二醇和水－聚乙二醇的体系中形成溶液，且可选择的包含适宜的常规着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。

换句话说，式Ⅰ或式Ⅱ化合物或其混合物在使用前可以是粉末形式，使用时与适宜的载体例如无菌无热原的水混合。

对于栓剂给药形式来讲，化合物可以与适宜的非刺激性赋形剂混合制成组合物，此赋形剂在室温下呈固态，而在直肠温度条件下呈液态，从而能够在直肠中熔化并释放药物。这类物质包括椰子油、蜂蜡和其它的甘油酯。

在一些实施方案中，式 I 或式 II 化合物或其混合物可以通过吸入的方式给药，从而使化合物吸收入血。例如，含有式 I（如 linezolid）或式 II 化合物或其混合物的药物组合物可以溶液、干粉或乳膏气雾剂的形式进行常规给药。气雾剂中可以使用增压部件或雾化器以及适宜的推进剂。就增压气雾剂来说，其可以通过阀门来控制并输送计量量的药物。例如吸入用的明胶胶囊和药筒可以与粉末基质（如乳糖或淀粉）一同来配制。

此外，式 I 或式 II 化合物或其混合物可以通过持续释放系统给药。各种持续释放材料均是本领域技术人员认可和公知的物质。持续释放胶囊可以在 24 小时到几天的时间内持续释放化合物，这取决于它们的化学性质。也可以根据治疗试剂的化学性质和生物稳定性实施额外的蛋白质稳定方案。

式 I 或式 II 化合物或其混合物也可以通过控释形式给药，其中活性成分分散在羟丙甲基纤维素中，或是以本领域公知的其它方法来制备。

药物组合物也可以作为联合治疗的一部分。在联合治疗中，式 I 或式 II 化合物或其混合物以及其它的药物（例如其它抗菌剂、抗炎剂和疼痛缓解剂）可以同时或以独立的时间间隔给药。当同时给予式 I 或式 II 化合物或其混合物以及其它药物时，可以将这些物质合并制成单一的药物组合物，也可以分别形成独立的药物组合物，例如将式 I 或式 II 化合物或其混合物制成一个药物组合物，将其它药物制成另一个组合物。每一个组合物都可以与常规的赋形剂、稀释剂或载体混合，以制成片剂、酏剂或溶液剂。化合物可以制成持续释放剂型或类似的剂型。

当独立给药时，治疗有效量的式 I 或式 II 化合物或其混合物以及其它药物以不同的时间给药。只要两次给药的间隔时间不超过治疗有效的时间间隔，那么就可以在另一次给药之前进行给药。治疗的有效时间间隔是指从给予哺乳动物（a）式 I 或式 II 化合物或其混合物或（b）其它药物之一时开始，到（a）和(b)的组合的眼部感染治疗产生

极限有益效果为止的一段时间。

式 I 或式 II 化合物或其混合物也可以同时或一起给药。

根据前面的描述，本领域技术人员无需进一步的钻研就能够完全实施本发明。先前的详细描述仅是给出了对本发明的清楚理解，因此并不用理解为对发明的不必要的限制，本领域技术人员在本发明的范围内进行的改进均是显而易见的。