



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116077665 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 09

(21) 申请号	202310101659.5	A61K 9/00 (2006.01)
(22) 申请日	2015.05.08	A61K 47/10 (2017.01)
(30) 优先权数据		A61K 47/32 (2006.01)
14167490.3	2014.05.08 EP	A61K 47/38 (2006.01)
14170616.8	2014.05.30 EP	A61K 31/196 (2006.01)
(62) 分案原申请数据		A61K 31/277 (2006.01)
201580036856.7	2015.05.08	A61K 31/341 (2006.01)
(71) 申请人	奇奥拉制药股份有限公司	A61K 31/381 (2006.01)
地址	奥地利维也纳	A61K 31/42 (2006.01)
(72) 发明人	S·施佩尔 F·奥伯迈尔	A61K 31/44 (2006.01)
(74) 专利代理机构	广州嘉权专利商标事务所有 限公司 44205	A61K 31/4418 (2006.01)
专利代理师	黄琳娟	A61K 31/47 (2006.01)
(51) Int. Cl.		A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 45/00	(2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)

权利要求书5页 说明书22页 附图4页

(54) 发明名称

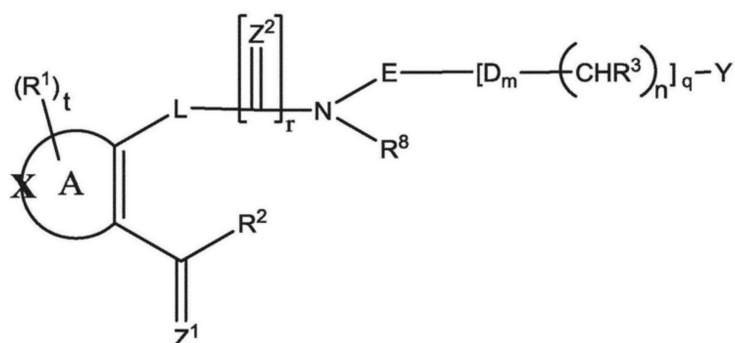
用于治疗眼科疾病和障碍的化合物

(57) 摘要

本发明大体涉及眼部治疗领域及其在人类或动物中的应用的发展。更具体的是,它涉及DHODH抑制剂化合物及其用于治疗眼科疾病和障碍的用途。本发明还涉及这种眼科组合物的给药,特别是它们的玻璃体内给药。本发明还涉及治疗活性剂的控制释放制剂,特别是眼内给药的DHODH抑制剂化合物,特别是在眼睛的后段。

1. 一种DHODH抑制剂化合物,其在用于治疗眼部疾病的方法中以眼局部途径给药方式使用。

2. 根据权利要求1使用的化合物,其中所述化合物选自由来氟米特、特立氟胺、氟达莫司、布喹那或通式I的化合物组成的组,



其中,

A是芳香族或非芳香族的5-或6-元环,其中任选地一个或多个碳原子被基团X取代,其中X独立地选自由S、O、N、NR⁴、SO₂和SO组成的组;

L是单键或NH;

D是O、S、SO₂、NR⁴或CH₂;

Z¹是O、S或NR⁵;

Z²是O、S或NR⁵;

R¹独立地表示H、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、-CO₂R^{''}、-SO₃H、-OH、-CONR^{*}R^{''}、-CR^{''}O、-SO₂-NR^{*}R^{''}、-NO₂、-SO₂-R^{''}、-SO-R^{*}、-CN、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、芳基、-NR^{''}-CO₂-R[']、-NR^{''}-CO-R^{*}、-NR^{''}-SO₂-R[']、-OCO-R^{*}、-O-CO₂-R^{*}、-O-CO-NR^{*}R^{''}、环烷基、杂环烷基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、羟基烷基氨基、羟基烯基氨基、羟基炔基氨基、-SH、杂芳基、烷基、烯基或炔基;

R^{*}独立地表示H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、氨基烷基、氨基烯基、氨基炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、-OH、-SH、烷硫基、烯硫基、炔硫基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、芳基或杂芳基;

R[']独立地表示H、-CO₂R^{''}、-CONR^{''}R^{''}、-CR^{''}O、-SO₂NR^{''}、-NR^{''}-CO-卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、-NO₂、-NR^{''}-SO₂-卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、-NR^{''}-SO₂-烷基、-NR^{''}-SO₂-烯基、-NR^{''}-SO₂-炔基、-SO₂-烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-炔基、-NR^{''}-CO-烷基、-NR^{''}-CO-烯基、-NR^{''}-CO-炔基、-CN、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、氨基烷基、氨基烯基、氨基炔基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、-OH、-SH、烷硫基、烯硫基、炔硫基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、羟基烷基氨基、羟基烯基氨基、羟基炔基氨基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、芳基、芳烷基或杂芳基;

R^{''}独立地表示氢、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、氨基烷基、氨基烯基或氨基炔基;

R^{''}独立地表示H或烷基;

R²是H或OR⁶、NHR⁷、NR⁷OR⁷;

或R²与连接至R⁸的氮原子一起形成5至7元杂环,优选是5或6元杂环,其中R²是-[CH₂]_s且

R^8 不存在；

R^3 是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、-O-芳基、-O-环烷基、-O-杂环烷基、卤素、氨基烷基、氨基烯基、氨基炔基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、羟基氨基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、杂芳基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、-S-芳基、-S-环烷基、-S-杂环烷基、芳烷基、卤代烷基、卤代烯基或卤代炔基；

R^4 是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R^5 是H、OH、烷氧基、烯氧基、炔氧基、O-芳基、烷基、烯基、炔基或芳基；

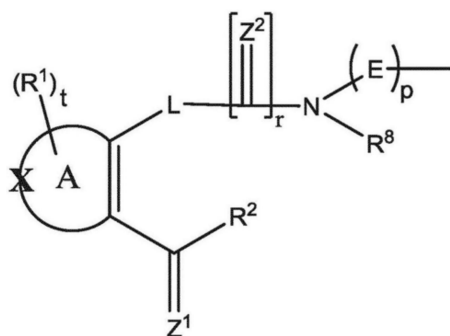
R^6 是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、烷氧基炔基、烯氧基烷基、烯氧基烯基、烯氧基炔基、炔氧基烷基、炔氧基烯基、炔氧基炔基、酰基烷基、(酰氧基)烷基、(酰氧基)烯基、(酰氧基)炔基酰基、非对称(酰氧基)烷基二酯、非对称(酰氧基)烯基二酯、非对称(酰氧基)炔基二酯，或二烷基磷酸酯、二烯基磷酸酯或二炔基磷酸酯；

R^7 是H、OH、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、-O-芳基、环烷基、杂环烷基、-O-环烷基或-O-杂环烷基；

R^8 是H、烷基、烯基或炔基；

E是烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基或稠合的双环或三环体系，其中一个苯环与一个或两个单环环烷基或杂环烷基环或一个双环环烷基或杂环烷基环稠合，或其中两个苯环与单环环烷基或杂环烷基环稠合，其中单环和双环环烷基和杂环烷基环如本文所定义，且其中所有上述基团可以任选被一个或多个取代基 R' 取代；

Y是H、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基或稠合的双环或三环体系，其中一个苯环与一个或两个单环环烷基或杂环烷基环或一个双环环烷基或杂环烷基环稠合，或其中两个苯环与单环环烷基或杂环烷基环稠合，及其中所有上述基团可任选被一个或多个取代基 R' 取代，或Y是



其中 R^1 、X、A、 Z^1 、 Z^2 、 R^8 、 R^2 、E和p如本文所定义；

m是0或1；

n是0或1；

p是0或1；

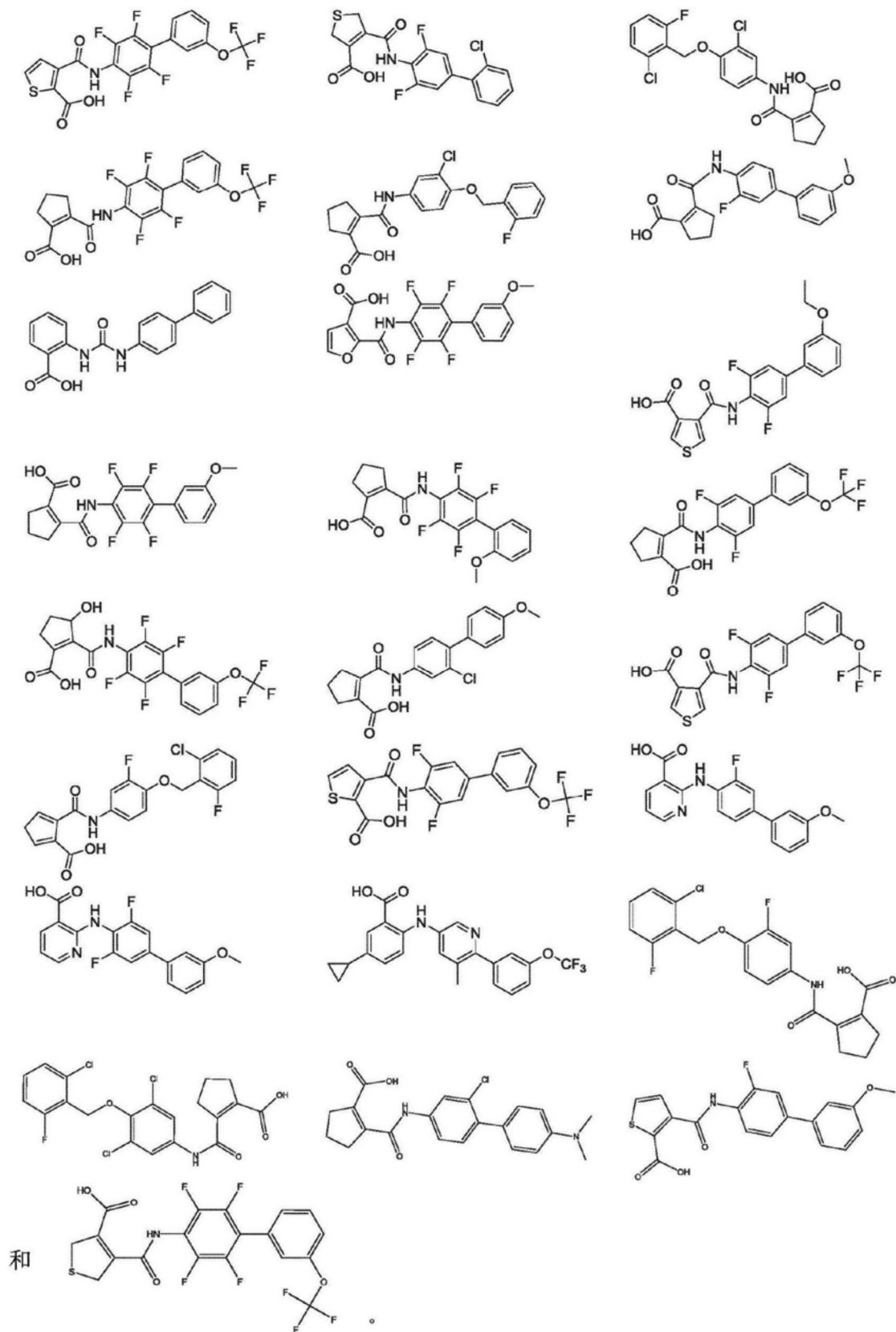
q是0或1；

r是0或1；

s是0至2；及

t是0至3。

3. 根据权利要求2使用的化合物,其中所述化合物选自以下所列:



4. 根据权利要求3使用的化合物,其中所述化合物是



5. 根据权利要求1至4中任一项使用的化合物,其中所述眼部疾病是葡萄膜炎、干眼症、年龄相关的黄斑变性(AMD)、视神经炎、球后视神经炎、使用隐形眼镜引起或与其相关的眼部炎症或不适或创伤,屈光手术引起或与其相关的眼部炎症、不适或创伤,睑炎、视神经疾病或障碍,或结膜炎病症。

6. 根据权利要求5使用的化合物, 其中受试者患有葡萄膜炎、干眼症、年龄相关的黄斑变性 (AMD)、结膜炎、角膜炎、角膜结膜炎、春季角膜结膜炎 (VKC) 和特应性角膜结膜炎 (AKC)。

7. 根据权利要求6使用的化合物, 其中所述受试者患有葡萄膜炎、干眼症、年龄相关的黄斑变性 (AMD) 或结膜炎。

8. 根据权利要求7使用的化合物, 其中所述受试者患有年龄相关的黄斑变性 (AMD)。

9. 根据权利要求1至4中任一项使用的化合物, 其中所述眼部疾病由腺病毒引起。

10. 根据权利要求1至9中任一项使用的化合物, 其中所述化合物以治疗有效量施用给所述受试者。

11. 根据权利要求1至10中任一项使用的化合物,其中所述化合物至少每天一次施用给所述受试者。

12. 根据权利要求1至10中任一项使用的化合物, 其中所述化合物作为缓释制剂给药, 至少每月一次, 或至少每两个月一次, 或至少每三个月一次, 优选是至少每六个月一次。

13. 根据权利要求1至10中任一项使用的化合物,其用于通过以每月不超过一次注射的注射频率将所述化合物注射到玻璃体中以治疗眼部疾病的方法。

14. 一种药物组合物, 包括治疗有效量的根据权利要求1至4中任一项所述的至少一种DHODH抑制剂, 其用于眼部疾病的治疗。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物, 包括根据权利要求1至4中任一项所述的化合物和其药学上可接受的赋形剂。

16. 根据权利要求15所述的药物组合物, 其中所述赋形剂选自亲水性聚合物赋形剂、张度剂、缓冲剂、糖(例如海藻糖、甘露糖、D-半乳糖和乳糖)、防腐剂、共溶剂或抗氧化剂。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述的药物组合物,其配制用于眼局部途径给药,例如玻璃体内的、局部的、眼周的注射(结膜下、眼球周、眼球侧、眼球后、眼筋膜囊内、脉络膜上)眼内或眼周植入物(巩膜内、围巩膜、巩膜上)、玻璃体内植入物或脉络膜上植入物或颗粒或聚合组合物,或任何释放体系,如乳剂、固体生物不可降解的或可降解的植入物或片剂、微型泵或任何局部制剂。

18. 根据权利要求14至17中任一项所述的药物组合物,其是无菌滴眼剂制剂、悬浮液、乳剂、微球制剂或用于玻璃体内注射的无菌溶液。

19. 根据权利要求14至18中任一项所述的药物组合物的眼科制剂。

20. 根据第19权利要求的制剂,其为无菌滴眼剂制剂或用于玻璃体内注射的无菌溶液。

21. 根据权利要求19或20所述的制剂, 其中给药频率是每天一次, 或在每天大约一次至大约八次的范围内、每周一次、每月一次、每两个月一次或每三个月一次或每六个月一次。

22. 根据权利要求19至21中任一项所述的制剂, 其中治疗有效量的所述化合物到达眼睛的后段。

用于治疗眼科疾病和障碍的化合物

[0001] 分案申请

[0002] 本申请为申请号201580036856.7、申请日为2015年05月08日、标题为“用于治疗眼科疾病和障碍的化合物”的分案申请。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及眼部治疗及其在人类或动物中的应用的的发展领域。更具体的是,它涉及DHODH抑制剂化合物及其用于治疗眼科疾病和障碍的用途。

[0004] 本发明还涉及这种眼科组合物的给药,用于局部治疗或特别是针对它们的玻璃体内给药。本发明还涉及治疗活性剂的控制释放,特别是眼内DHODH抑制剂化合物,特别是在眼睛的后段。

背景技术

[0005] 眼表疾病包括多种具有导致常见的后遗症的重叠症状的病理:眼部泪膜和/或眼表完整性的功能障碍。眼表完全受感觉神经的神经支配,因此,任何影响这些组织的刺激会导致各种症状。从轻微不适到沙粒感、异物感、刺激,乃至干涩,影响着数百万人的生活质量。此外,炎症会对眼部表面的各种结构造成损伤:即在结膜上皮细胞下的组织瘢痕,以及引起干眼症和/或导致角膜表面的不规则(这可能会引起眩光)的比彻细胞(Becher-cells)的破坏。在严重的情况下,当病症是慢性的,具有表面损伤,其可能会导致轻度至深度的视力降低,如在严重的干眼综合征、春季角结膜炎或感染性疾病(如沙眼)中出现的。

[0006] 葡萄膜炎是影响眼睛的葡萄膜、中间色素层的眼睛炎症和慢性疾病。除了皮质激素和免疫抑制,目前没有可用的治疗方法。当需要治疗慢性葡萄膜炎,已知这两类药物在长期使用时会引起严重的副作用。这些副作用包括骨质疏松症、体重极度增加、糖尿病等。自身免疫性葡萄膜炎与由辅助T细胞(Th1和Th17)对人视网膜或交叉反应蛋白的免疫应答有关。这些自身反应辅助T细胞迁移和渗入眼睛,这是眼睛的炎症的主要原因。已经在动物模型和人体中显示,中和这些失调的T细胞(标记细胞因子:IFN- γ 针对Th1, IL-17针对Th17)会引起临床葡萄膜炎的改善。

[0007] 葡萄膜炎是世界范围内眼盲症的主要原因之一并且在西方世界是第四主要原因,数百万的患者患有任何形式的可以在任何年龄范围内发生的葡萄膜炎。

[0008] 结膜炎(通常称为“红眼病”)是结膜炎症,其是覆盖眼睛的白色部分和眼睑内侧的黏膜。

[0009] 结膜炎的最常见形式是由腺病毒感染引起的。这种类型的结膜炎也可能会扩散至影响角膜(角膜炎),并可能持续几周并导致视力模糊。由于该疾病实际上通常是流行性的,因此它被称为流行性角膜结膜炎(EKC)。EKC是一种严重的和传染性的结膜炎(结膜和角膜)。

[0010] EKC的症状包括出现流泪发红、异物感和严重疼痛的急性发作、视力下降、流泪和对光的敏感性。在大约20-50%的患者中,观察到导致视力退化的角膜基质的免疫T细胞介

导渗透。数百万的患者患有可以在任何年龄范围内发生的病毒性结膜炎。目前还没有可用的抗病毒治疗方法。

[0011] 治疗眼部病症的治疗剂是已知的,但通常那些药剂会伴随发生一种或多种副作用。例如,眼部皮质激素治疗(泼尼松龙或地塞米松)会诱导不希望的眼内压增加或前列腺素治疗,(例如,PGF₂)会诱导充血。

[0012] W02007038687公开了通过将所述药剂直接施用于患有或有患眼部疾病风险的受试者的眼睛内,从而最小化节制激素免疫抑制剂的全身暴露的方法。EP0413329描述了来氟米特对具有免疫病原的眼部疾病治疗的用途。

[0013] DHODH抑制剂(如来氟米特和特立氟胺)被用于疾病的全身治疗,如类风湿性关节炎和多发性硬化症。Fang等人描述了在大鼠中全身性使用来氟米特以治疗实验性的自身免疫性葡萄膜炎(Fang CB, et al. (2013) Amelioration of Experimental Autoimmune Uveitis by Leflunomide in Lewis Rats. PLoS ONE 8(4):e62071)。然而,由于活性的血眼屏障,治疗眼睛葡萄膜炎病需要高的全身性药物暴露。由于已知来氟米特可能会引起严重的肝毒性,这种方法将具有低的风险-收益比。此外,为了治疗局部的眼睛疾病,避免全身性药物暴露和潜在的全身性副作用通常是有利的。

[0014] 由于现有疗法的低安全性,对于治疗眼部疾病,特别是治疗葡萄膜炎和/或结膜炎的新型、更安全种类的药物存在高度未满足的医疗需要。

发明内容

[0015] 该问题通过本发明来解决。发明人惊奇地发现,DHODH抑制剂化合物是高度有效的和耐受良好的,通过局部施用于眼睛来治疗眼睛疾病。

[0016] 本发明提供了一种治疗眼部疾病或病症的方法,其中将有效量的DHODH抑制剂化合物局部施用于有需要的受试者的眼睛。具体地,该方法涉及在治疗眼部疾病的方法中用于局部药物递送的DHODH抑制剂化合物。

[0017] 所要治疗的眼部疾病或病症可以是葡萄膜炎、视神经炎、球后视神经炎、使用隐形眼镜引起的或与其相关的眼部炎症或不适或创伤,由屈光手术引起的或与其相关的眼部炎症、干眼症、不适或创伤,黄斑变性、任意的放射状角膜切开术或散光性角膜切开术、睑炎,视神经疾病或障碍、任意的视神经乳头水肿或结膜炎病症、任意的变应性结膜炎、红眼病、巨乳头状结膜炎、传染性结膜炎或化学性结膜炎。

附图说明

[0018] 图1示出了在大鼠中没有治疗EAU时(安慰剂对照)的复发(示出一只动物的左眼和右眼的葡萄膜炎评分)和通过采用DHODH抑制剂PP-001治疗有效预防复发的典型例子。在免疫后第17天开始采用安慰剂或PP-001治疗。

[0019] 图2描述了在采用安慰剂和PP-001单次玻璃体内注射后,EAU大鼠中葡萄膜炎复发的百分比。

[0020] 图3描述了在EAU大鼠模型中,PP-001治疗对脉络膜新生血管形成的影响。在免疫后第9天(炎症发作)或第15天(炎症峰值)开始治疗。

[0021] 图4描述了PP-001对血管内皮生长因子(VEGF)的浓度依赖性抑制。

[0022] 图5示出了PP-001滴眼剂在动物模型中的抗病毒功效。治疗过程中的病毒滴度以噬菌斑形成单位表示。

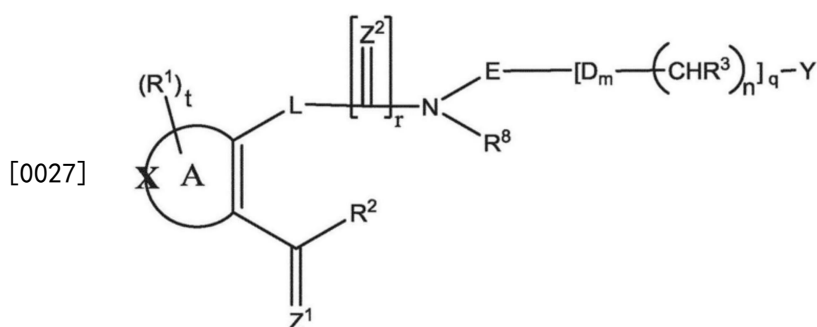
[0023] 图6示出了在干眼症的受控环境室的鼠科动物模型中局部施用PP-001的功效。

具体实施方式

[0024] 发明人惊奇地发现,DHODH抑制剂化合物通过改善炎症和/或通过加强受伤的眼组织或细胞的愈合或修复有效治疗眼部疾病、病症或与眼有关的症状。增强的细胞或组织修复将减缓眼部疾病发展,增强恢复或使现有疾病(通常是轻度至中度)变成亚临床或近亚临床。

[0025] 因此,本发明涉及以局部药物递送治疗眼部疾病的DHODH抑制剂化合物。

[0026] DHODH抑制剂化合物选自由来氟米特、特立氟胺、氟达莫司(vidofludimus)、布喹那、ASLAN003或通式I的化合物组成的组,



[0028] 其中，

[0029] A是芳香族的或非芳香族的5-或6-元烃环,其中任选地一个或多个碳原子被X基团取代,其中X独立地选自S、O、N、NR⁴、SO₂和SO组成的组;

[0030] L是单键或NH:

[0031] D是O、S、SO₂、NR⁴或CH₂;

[0032] Z^1 是 0、S 或 NR^5 ;

[0033] Z^2 是0、S或NR⁵;

[0034] R^1 独立地表示H、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、 $-CO_2R''$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^*R''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2-NR^*R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2-R''$ 、 $-SO-R^*$ 、 $-CN$ 、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、芳基、 $-NR''-CO_2-R'$ 、 $-NR''-CO-R^*$ 、 $-NR''-SO_2-R'$ 、 $-O-CO-R^*$ 、 $-O-CO_2-R^*$ 、 $-O-CO-NR^*R''$ 、环烷基、杂环烷基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、羟基烷基氨基、羟基烯基氨基、羟基炔基氨基、 $-SH$ 、杂芳基、烷基、烯基或炔基；

[0035] R*独立地表示H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、氨基烷基、氨基烯基、氨基炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、-OH、-SH、烷硫基、烯硫基、炔硫基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、芳基或杂芳基；

[0036] R'独立地表示H、-CO₂R''、-CONR''R'''、-CR''O、-SO₂NR''、-NR''-CO-、-CO-卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、-NO₂、-NR''-SO₂-卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、-NR''-SO₂-烷基、-NR''-SO₂-烯基、-NR''-SO₂-炔基、-SO₂-烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-炔基、-NR''-CO-烷基、-NR''-CO-烯基、-NR''-CO-炔基、-CN、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、氨基烷基、氨基烯基、氨基炔基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、-OH、-SH、烷硫基、烯

硫基、炔硫基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、羟基烷基氨基、羟基烯基氨基、羟基炔基氨基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、芳基、芳烷基或杂芳基；

[0037] R''独立地表示氢、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、氨基烷基、氨基烯基或氨基炔基；

[0038] R'''独立地表示H或烷基；

[0039] R²是H或OR⁶、NHR⁷、NR⁷OR⁷；

[0040] 或R²与连接至R⁸的氮原子一起形成5至7元杂环，优选是5或6元杂环，其中R²是-[CH₂]_s且R⁸不存在；

[0041] R³是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、-O-芳基、-O-环烷基、-O-杂环烷基、卤素、氨基烷基、氨基烯基、氨基炔基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、羟基氨基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、杂芳基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、-S-芳基、-S-环烷基、-S-杂环烷基、芳烷基、卤代烷基、卤代烯基或卤代炔基；

[0042] R⁴是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0043] R⁵是H、OH、烷氧基、烯氧基、炔氧基、O-芳基、烷基、烯基、炔基或芳基；

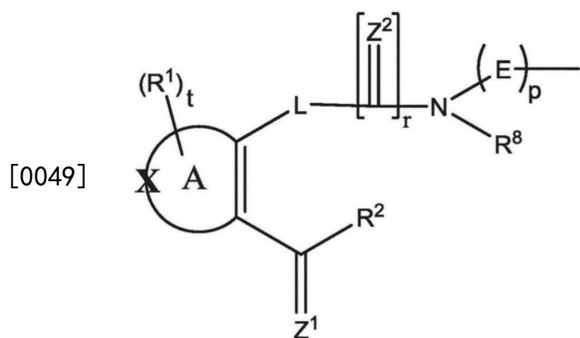
[0044] R⁶是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、烷氧基炔基、烯氧基烷基、烯氧基烯基、烯氧基炔基、炔氧基烷基、炔氧基烯基、炔氧基炔基、酰基烷基、(酰氧基)烷基、(酰氧基)烯基、(酰氧基)炔基酰基、非对称(酰氧基)烷基二酯、非对称(酰氧基)烯基二酯、非对称(酰氧基)炔基二酯、或二烷基磷酸酯、二烯基磷酸酯或二炔基磷酸酯；

[0045] R⁷是H、OH、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、-O-芳基、环烷基、杂环烷基、-O-环烷基或-O-杂环烷基；

[0046] R⁸是H、烷基、烯基或炔基；

[0047] E是烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基或稠合的双环或三环体系，其中一个苯环与一个或两个单环环烷基或杂环烷基环或一个双环环烷基或杂环烷基环稠合，或其中两个苯环与单环环烷基或杂环烷基环稠合，其中单环和双环环烷基和杂环烷基环如本文所定义，及其中所有上述基团可以任选被一个或多个取代基R'取代；

[0048] Y是H、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基或稠合的双环或三环体系，其中一个苯环与一个或两个单环环烷基或杂环烷基环或一个双环环烷基或杂环烷基环稠合，或其中两个苯环与单环环烷基或杂环烷基环稠合，及其中所有上述基团可任选被一个或多个取代基R'取代，或Y是



[0050] 其中R¹、X、A、Z¹、Z²、R⁸、R²、E和p如本文所定义；

[0051] M是0或1；

[0052] N是0或1；

[0053] p是0或1；

[0054] q是0或1；

[0055] r是0或1；

[0056] s是0至2及

[0057] t是0至3。

[0058] 具体地，根据本发明的DHODH抑制剂化合物是通式I的化合物，其中A是咪唑、噻吩、吡啶基、苯基、二氢噻吩、环戊烯基或环戊二烯基，其它残基定义如上。

[0059] 本发明的进一步的实施例是通式I的DHODH抑制剂化合物，其中A是噻吩，其它残基定义如上。

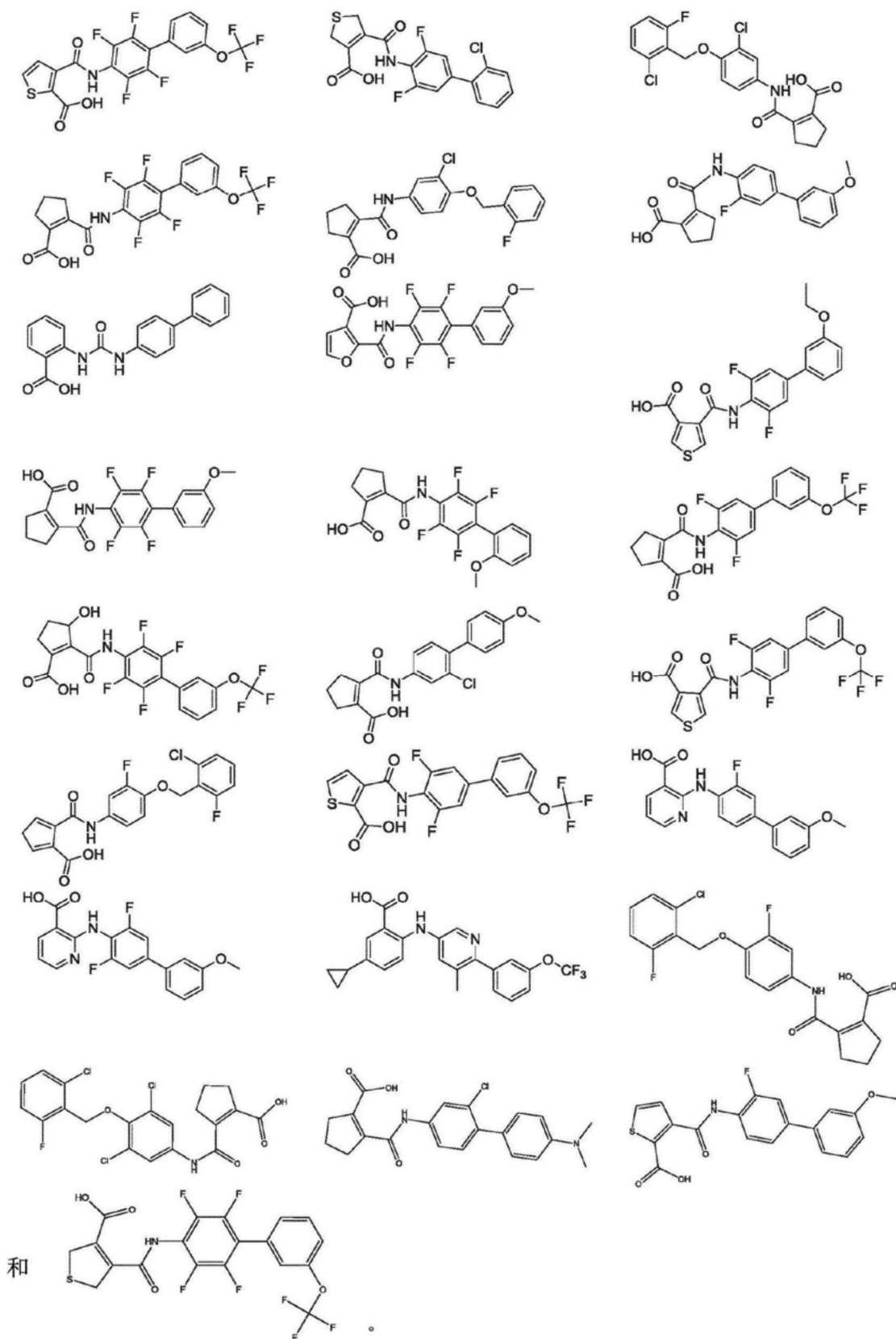
[0060] 本发明的进一步的实施例是通式I的DHODH抑制剂化合物，其中Z¹和Z²是O。

[0061] 本发明的进一步的实施例是通式I的DHODH抑制剂化合物，其中E是任选被R'取代的苯基，其它残基定义如上。

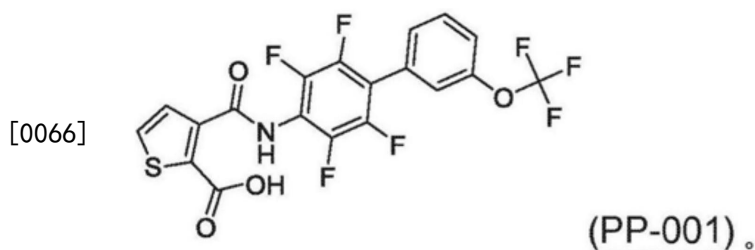
[0062] 本发明的进一步的实施例是通式I的DHODH抑制剂化合物，其中Y是任选被R'取代的苯基，其它残基定义如上。

[0063] 本发明的进一步的实施例是选自以下所列的DHODH抑制剂化合物：

[0064]



[0065] 根据本发明的进一步的实施例是如上文描述的所使用的DHODH抑制剂化合物,其中所述化合物是



[0067] PP-001 (3-(2,3,5,6-四氟-3'-三氟甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-噻吩-2-羧酸) 具有显著的抗病毒活性。

[0068] 来氟米特 (5-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-异恶唑-4-甲酰胺) 是用于活性中度至严重的类风湿性关节炎和牛皮癣性关节炎的免疫抑制的疾病缓解抗风湿药 (DMARD)。

[0069] 特立氟胺 ((2Z)-2-氰基-3-羟基-N-[4-(三氟甲基)苯基]丁-2-烯酰胺) 是来氟米特的活性代谢物, 是用于治疗多发性硬化 (MS) 的疾病缓解剂。

[0070] 布喹那 (6-氟-2-(2'-氟-1,1'-联苯-4-基)-3-甲基-4-喹啉-羧酸钠盐) 最初被研制作作为用于癌症治疗的抗增生的药剂。

[0071] 氟达伦 (2-(3-氟-3'-甲氧基联苯-4-基氨基甲酰基)-环戊-1-烯羧酸在关节炎、多发性硬化、牛皮癣和全身性红斑狼疮的啮齿动物模型中显示是有活性的。已经显示其在治疗类风湿性关节炎 (RA) 和炎性肠疾病 (IBD) 的临床阶段的两个研究中是有活性的。

[0072] 其他DHODH抑制剂描述于, 例如, W02004056747、W02004056797、W02009021696和W02011138665中。

[0073] 除非另有说明, 术语烷基 (单独使用或与其它基团或原子结合使用时) 指完全由1至6个氢取代碳原子组成的饱和直链或支链, 包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、1-甲基丙基、异丁基、叔丁基、2,2-二甲基丁基、正戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、正己基等。

[0074] 除非另有说明, 术语烯基指含有至少一个双键的完全由2至6个氢取代碳原子组成的部分不饱和直链或支链, 包括乙烯基、烯丙基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,3-二烯基、戊-2,4-二烯基、2-甲基丁-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基、4-甲基戊-1-烯基、4-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1,3-二烯基、己烯-1-基等。

[0075] 除非另有说明, 术语炔基指含有至少一个三键的完全由2至8个氢取代碳原子组成的部分不饱和直链或支链, 包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-甲基丙-1-炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1,3-丁二炔基、3-甲基丁-1-炔基、4-甲基丁-炔基、4-甲基丁-2-炔基、2-甲基丁-1-炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、3-甲基戊-1-炔基、4-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-己炔基等。

[0076] 除非另有说明, 术语环烷基 (单独使用或与其它基团或原子结合使用时) 指完全由3至8个碳原子组成的饱和或不饱和环, 其可任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代, 适当地是1-3个取代基, 所述取代基独立地选自C₁₋₄烷基、氟取代的C₁₋₄烷基、卤素、OC₁₋₄烷基、氟取代的OC₁₋₄烷基、NH₂、NH(烷基)、N(烷基)₂、CO₂H、CO₂(烷基)、NO₂和CN。

[0077] 环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。

[0078] 杂环烷基表示含有3至8个碳原子,优选是4至8个碳原子,的单环非芳香族烃环,或含有7至10个碳原子,优选是8至10个碳原子,的双环非芳香族烃环体系。其中在杂环烷基中,烃环或环体系中的一个或多个碳原子被选自-N(Ra)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-的基团所取代;其中所述杂环烷基任选地包括一个或多个双键,其中所述杂环烷基任选被一个或多个如上文所定义的残基R'取代,其中在杂环烷基中,一个或两个亚甲基可以被C=O或C=NRa基团取代。

[0079] 杂环烷基的非限制性实例是氮杂环庚烷-1-基、哌啶基(尤其是哌啶-1-基和哌啶-4-基)、哌嗪基(尤其是N-哌嗪基和1-烷基哌嗪-4-基)、吗啉-4-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢噻吩、环丁砜基、环丁烯砜基、恶唑啉基、异恶唑啉基、恶唑烷基、恶唑烷酮基,其中在上述提及的基团中,任选地一个或多个氢原子被上文定义的残基Ra取代。

[0080] 除非另有说明,术语芳基指含有6至14个碳原子的芳香族单环或双环基团,其可任选地与完全或部分饱和或不饱和的碳环稠合,且可任选地被一个或多个相同的或不同的取代基取代,适当地是1-3个取代基,所述取代基独立地选自C₁₋₄烷基、氟取代的C₁₋₄烷基、卤素、-OC₁₋₄烷基、氟取代的OC₁₋₄烷基、NH₂、NH(烷基)、N(烷基)₂、CO₂H、CO₂(烷基)、NO₂和CN。

[0081] 芳基的实例包括苯基、萘基、茚满基等。

[0082] 除非另有说明,术语杂芳基是指含有5至14个碳原子的芳香族单环或双环基团,其中一至五个碳原子被选自N、S和O的杂原子替代,其可任选地被还原为非芳香族杂环且可以任选被一个或多个相同的或不同的取代基取代,适当地是1-3个取代基,所述取代基独立地选自C₁₋₄烷基、氟取代的C₁₋₄烷基、卤素、OC₁₋₄烷基、氟取代的OC₁₋₄烷基、NH₂、NH(烷基)、N(烷基)₂、CO₂H、CO₂(烷基)、NO₂和CN。

[0083] 杂芳基的实例包括吡咯基、二氢吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基、咪唑并(1,2-a)吡啶基、吡唑基、嘌呤基、吡咯并(2,3-c)吡啶基、吡咯并(3,2-c)吡啶基、吡咯并(2,3-b)吡啶基、吡唑并(1,5-a)吡啶基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、1,3,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、噻唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯硫基、二氢苯硫基、四氢噻吩基、苯并噻吩基、苯并异噻吩基、吡啶基、哌啶基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡喃基、四氢吡喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、色烯基、吗啉基、二氮杂基、苯并二氮杂基等。

[0084] 卤素残基是氯、溴、氟或碘,优选是氟。

[0085] 眼部疾病是例如葡萄膜炎、视神经炎、眼球后神经炎、使用隐形眼镜引起的或与其相关的眼部炎症或不适或创伤,由屈光手术引起或与其相关的眼部炎症、干眼综合征、不适或创伤,例如放射状角膜切开术或散光角膜切开术、黄斑变性、睑炎,视神经疾病或障碍,例如视神经乳头水肿或结膜炎病症,例如变应性结膜炎、红眼病、巨乳头性结膜炎、传染性结膜炎或化学性结膜炎。

[0086] 葡萄膜炎是影响眼睛的葡萄膜、中部色素层的眼睛炎症性和慢性疾病。葡萄膜包括三部分:虹膜(决定了颜色)、睫状体(位于虹膜后面并决定了眼睛的润滑)和脉络膜(视网膜下面的血管内膜组织)。除了皮质激素和免疫抑制剂,目前没有针对这种疾病的治疗。当

需要治疗慢性葡萄膜炎,已知这两类的药物在长期使用时会引起严重的副作用。这种副作用包括骨质疏松症、体重极度增加、糖尿病等。自身免疫性葡萄膜炎与辅助T细胞(Th1和Th17)对人视网膜或交叉反应蛋白的免疫应答有关。这些自身反应性辅助T细胞迁移和渗入眼睛,是眼睛炎症的主要原因。在动物模型和人类中已经显示出,中和这些失调的T细胞(标记细胞因子:IFN- γ 针对Th1和IL-17针对Th17)会引起临床葡萄膜炎的改善。

[0087] 一些已知的DHODH抑制剂已经被用于治疗炎症性疾病,例如Arava®治疗类风湿性关节炎或Aubagio®治疗多发性硬化。然而,这些药物均是以片剂或静脉注射提供,且通过对全身具有全身效应而获得治疗活性。前述Fang CB等人(2013)的研究也已经显示,DHODH抑制剂来氟米特的全身给药能有效治疗大鼠模型中的实验性自身免疫性葡萄膜炎。然而,由于眼-血屏障,需要非常高的全身性血液水平的来氟米特来达到眼睛中有效治疗药物水平。

[0088] 当治疗眼睛疾病时,这种高血液水平的免疫抑制药物可能导致不适当的全身性副作用。

[0089] 本发明人惊奇地发现,当通过局部施用至眼睛用于治疗眼睛疾病时,DHODH抑制剂化合物是高度有效的和耐受良好的。

[0090] 因此,本发明的进一步实施例涉及用于治疗葡萄膜炎的DHODH抑制剂化合物。

[0091] 最常见形式的结膜炎是由腺病毒感染引起的。这种类型的结膜炎也可能会扩散至影响角膜(角膜炎),且可能持续几周并导致视力模糊。由于该疾病在自然界中经常是流行性的,因此它也被称为流行性角膜结膜炎(EKC),EKC是结膜炎(结膜和角膜)的严重的、传染性形式。2012年12月,在德国北部最近爆发的腺病毒结膜炎是每日新闻中的一个主要话题。EKC的大多数病例被认为是由选择种类的腺病毒引起,包括Ad8、Ad19和Ad37。

[0092] 因此,本发明的进一步实施例涉及用于治疗结膜炎的DHODH抑制剂化合物。

[0093] 已知腺病毒会引起上呼吸道和下呼吸道感染、几种类型的病毒性结膜炎(包括角膜结膜炎),和胃肠炎和出血性囊肿,不过只有某些血清型与每种相关。就眼部感染来说,腺病毒具有严重的公共健康风险,并且是全世界65至90%的病毒性结膜炎和15至70%的所有类型的感染性结膜炎的原因。

[0094] 因此,本发明的进一步实施例涉及用于治疗由腺病毒引起的眼部疾病的DHODH抑制剂化合物。

[0095] 干性角膜结膜炎(KCS),也称为干性角膜炎、干眼病或干眼综合征(DES),是由眼干涩引起的眼睛疾病,其反过来也由泪液产生减少或泪膜蒸发增加引起。其在人类和一些动物中被发现。KCS是最常见的眼睛疾病,影响5-6%的人群。

[0096] 因此,本发明的进一步实施例涉及用于治疗干眼综合征的DHODH抑制剂化合物。

[0097] 年龄相关的黄斑变性(AMD)是通常影响老年人的医学病症,并且由于视网膜的损伤导致视野中心(黄斑)的视力损伤。它以“干性”和“湿性”形式出现。它是中老年人(>50岁)失明和视力损伤的主要原因。在更严重的湿性形式(湿性AMD)中,血管从视网膜后面的脉络膜长出,且视网膜会脱落。湿性AMD在人群中的患病率大约为1.5%。

[0098] 因此,本发明进一步的实施例涉及用于治疗湿性年龄相关的黄斑变性的DHODH抑制剂化合物。

[0099] 本发明进一步的实施例涉及以治疗有效量施用给受试者的DHODH抑制剂化合物。

[0100] 本文所使用的术语“受试者”可以是任何单数或复数个受试者,包括但不限于人和动物,例如哺乳动物或鸟类,具体来讲是马、家禽、猪、牛、啮齿动物和宠物。所述受试者可以是健康受试者或患有或将患有眼部疾病的任何受试者。

[0101] 本文所使用的术语“治疗有效量”或“有效量”指给予生物学的或有意义的受试者益处所需的药物量,例如医师或其它医学专业人员所寻求的生物学的或医学的响应或改善。在一个方面,术语“治疗有效量”或“有效量”意指将在受试者的眼部障碍、症状或疾病带来生物学上有意义的改善的药物量。优选是表现出较大治疗指数的剂量。正如本领域技术人员所公认的,有效量可以根据例如给药途径、剂型、附加活性剂的加入以及受试者的年龄、体重、敏感性和健康状况而变化。

[0102] 用于眼部疾病的治疗方案可以根据受试者的特殊需要而变化。例如,DHODH抑制剂化合物的给药剂量和频率可部分取决于受试者的年龄、眼部疾病的严重程度和给药途径。以非限制性说明的方式,DHODH抑制剂可以在每天一次和多达每天八次之间局部施用(例如,以滴眼剂的形式)。一些患者可受益于制剂的定期施用,例如至少大约3天,在另一方面至少大约10天,在进一步的方面至少大约1个月,而在又一方面至少大约3个月。如果需要,可以使用更短或更长的治疗方案。

[0103] 以非限制性说明的方式,DHODH抑制剂也可以施用于眼睛中,例如作为玻璃体内注射剂或植入物。与局部滴眼剂相比,注射施用的频率显著减少。

[0104] 眼睛后段的疾病通常是难治的,且迫切需要开发有效的药物疗法。然而,药物几乎不能递送到眼睛的后段。即使药物被递送到眼睛的后段,也很难在那些组织中保持药物浓度。

[0105] 针对眼睛后段的疾病,尝试采用静脉注射、口服给药或玻璃体内注射施用药物。然而,静脉注射和口服给药仅可以将非常少量的药物递送到作为靶位的眼睛后段,且有时会引起药物的意想不到的强烈的全身性作用(副作用)。

[0106] 在玻璃体内注射的情况下,由于药物直接注射至眼睛中,所以递送到眼睛后段的药物量大于静脉注射和口服给药的药物量。

[0107] 理想地,用于玻璃体内注射的制剂在较长一段时间内以一释放速率连续释放药物,其确保在DHODH抑制剂的理想作用部位有连续的治疗浓度。这种制剂的实例是PLGA纳米球或PLGA微球。在这种制剂中,DHODH抑制剂被包埋在PLGA聚合物的小球中,并在PLGA降解时缓慢释放到眼睛内。根据乳酸和乙醇酸的比例和聚合物的交联度,且根据球体的制造工艺,整个药物可以在1周至1个月内释放,优选是6个月内,更优选是12个月内或更长的周期。在玻璃体内注射后,从制剂中缓慢释放治疗活性量的DHODH抑制剂的目的在于减少向眼睛内单次注射之间的间隔。采用植入物可以获得相似的结果。

[0108] 本发明的活性成分(例如DHODH抑制剂化合物)可以与药学上可接受的赋形剂和任选的持续释放基质(例如可生物降解的聚合物)结合以形成药物组合物。

[0109] 本发明的活性成分可局部施用至待治疗的受试者的眼睛,以避免在体循环中给药的潜在的负面作用。

[0110] 因此,本发明的药物组合物配制用于眼局部途径给药,例如玻璃体内的、局部的、眼周的注射(结膜下、眼周、眼球侧(laterobulbar)、眼球后、眼筋膜囊内(subtenon)、脉络膜上),眼内的或眼周的植入物(巩膜内、围巩膜、巩膜外层),玻璃体内植入物或脉络膜上植

入物或颗粒或聚合组合物,或任何释放体系,例如乳液、固体不可生物降解或可降解的植入物或片剂、微型泵或任何局部制剂。

[0111] 优选地,药物组合物含有载体(vehicle),该载体对于能够注射入眼睛的制剂是药学上可接受的。这些可以具体是等渗的、无菌的盐溶液(磷酸二氢钠或磷酸氢二钠,钠、钾、钙或镁的氯化物等或这些盐的混合物)或干燥的,特别是冷冻干燥的组合物,根据具体情况,一旦添加无菌水或生理盐水,所述组合物能够形成可注射的溶液。

[0112] 适合眼睛内可注射使用的药物组合物包括无菌的水溶液或分散体;制剂,包括芝麻油、花生油或含水丙二醇;和用于临时制备无菌的可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,其形式必须是无菌的且必须是达到可注射(syringability)程度的流体。其在制造和储存条件下必须是稳定的,且是防腐的,以防止微生物(例如细菌、病毒和真菌)的污染作用。

[0113] 包含作为游离碱或药学上可接受的盐的本发明的DHODH抑制剂化合物的溶液可以在适当混合有表面活性剂(例如羟丙基纤维素)的水中制备。分散体也可以在甘油、液体聚乙二醇,及其混合物,和油中制备。在普通的储存和使用条件下,这些制剂可以含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0114] 运载体(carrier)也可以是溶剂或分散介质,该溶剂或分散介质含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),及其合适的混合物,和植物油。可以保持适当的流动性,例如,通过使用包衣(例如卵磷脂),通过在分散体的情况下保持所需的粒度和通过使用表面活性剂。微生物作用的预防可以通过利用各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵等实现。在许多情况下,优选包含等渗剂,例如糖或氯化钠。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中使用延迟吸收剂(例如单硬脂酸铝和明胶)实现。

[0115] 根据需要,通过将所需量的本发明的活性成分掺入具有上文列举的各种其它成分的合适溶剂中,接着过滤灭菌,制备用于眼睛的无菌可注射溶液。一般地,通过将各种无菌的活性成分掺入无菌的载体中制备分散体,所述无菌的载体含有基本分散介质和来自上面列举的那些所需的其它成分。在用无菌粉末制备无菌可注射溶液的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,从其先前无菌过滤的溶液生成含有活性成分加上任何附加的所需成分的粉末。

[0116] 一经配制,采用与剂量制剂相容的方式和治疗有效的量施用溶液。所述制剂容易以多种剂量形式施用,例如上文描述的可注射溶液的类型,但也可以使用药物释放胶囊等。

[0117] 活性成分还可以通过眼部组织注射,例如眼周、结膜、眼筋膜囊内(subtenon)、前眼房(intracameral)、玻璃体内、眼内、视网膜下、结膜下、眼球后、脉络膜上或小管内注射直接递送到眼睛;通过使用导管或其他放置装置,例如视网膜小球、眼内插入物、栓剂或包含多孔、无孔或凝胶材料的植入物直接施用到眼睛;通过局部滴眼剂或软膏;或通过在结膜穹窿中或在邻近巩膜(经巩膜)或在巩膜(巩膜内)或脉络膜上或在眼睛内植入的缓慢释放装置。前眼房注射可以通过角膜进入前房,以允许药剂到达小梁网。前眼房注射可以进入静脉集液管引流施累姆氏管(venous collector channels draining Schlemm's canal)或进入施累姆氏管。

[0118] 对于眼科递送,活性成分可以与眼科上可接受的防腐剂、共溶剂、表面活性剂、粘

度增强剂、渗透增强剂、缓冲剂、氯化钠或水结合以形成水性无菌的眼科悬浮液或溶液。溶液制剂可以通过将活性成分溶解于生理学上可接受的等渗的水性缓冲液中而制备。此外，溶液可以包括可接受的表面活性剂以帮助溶解活性成分。可以在本发明的组合物中加入粘度构建剂，例如，羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、透明质酸或类似物质以提高化合物的固定。

[0119] 为了制备无菌眼科软膏制剂，将活性成分与防腐剂在合适的载体（例如矿物油、液体羊毛脂或白凡士林）中结合。根据本领域已知的方法，无菌眼科凝胶制剂可以通过将活性成分悬浮在由例如**CARBOPOL®-940** (BF Goodrich, Charlotte, NC) 或类似物质的结合制备成的亲水性基质中来制备。例如，可以使用**VISCOAT®** (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX) 用于眼内注射。如果活性成分在眼睛中不易渗透，本发明的其它组合物可以含有渗透增强剂，例如，克列莫佛 (cremophor) 和**TWEEN® 80** (聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)。

[0120] 在一个具体的实施例中，本发明的药物组合物是眼科滴剂制剂。滴眼剂以通常使用的任意制剂提供，例如以水性滴眼剂的形式，比如水性滴眼液、水性滴眼悬浮液、粘性滴眼液、溶解的滴眼液等，或以无水滴眼剂的形式，比如无水滴眼液、无水滴眼悬浮液等。当本发明的组合物制备为水性滴眼剂时，其优选包含通常用于水性滴眼剂的添加剂。这种添加剂的实例包括防腐剂、等渗剂、缓冲剂、稳定剂、pH调节剂或类似物质。

[0121] 在另一个具体实施例中，本发明的活性成分通过可生物降解的眼部植入物递送。

[0122] 植入物可以以活性成分均匀分布或分散在可生物降解的聚合物基体各处的方式形成。另外，植入物可以形成以在不同时间段将活性成分释放到眼睛的眼部区。因此，活性成分可以从根据本发明制备的植入物中释放一段时间，例如30-200天。

[0123] 活性成分可以包括植入物重量的大约10%至大约90%。在一个变型中，活性剂占植入物重量的大约40%至大约80%。在优选的变型中，活性剂包括植入物重量的大约60%。

[0124] 在具体实施例中，活性成分可以均匀地分散在植入物的可生物降解的聚合物中。植入物可以，例如通过顺序的或双挤出法制备。使用的生物可降解聚合物的选择可以随着所需的释放动力学、受试者耐受性、待治疗的疾病的性质等而变化。所考虑的聚合物特性包括但不限于植入部位的生物相容性和生物降解性、与目标活性成分的相容性，以及加工温度。可生物降解的聚合物基体通常包括植入物的至少大约10重量%、至少大约20重量%、至少大约30重量%、至少大约40重量%、至少大约50重量%、至少大约60重量%、至少大约70重量%、至少大约80重量%或至少大约90重量%。在一个变型中，可生物降解的聚合物基体包括植入物重量的大约40%至50%。

[0125] 可以使用的可生物降解的聚合物包括但不限于由单体（如有机酯或醚）制成的聚合物，其在降解时产生生理学上可接受的降解产物。也可以使用酐、酰胺、原酸酯或类似物质，利用它们本身或与其它单体的结合。聚合物通常是缩聚物。聚合物可以是交联的或非交联的。如果是交联的，它们通常不超过轻度交联，并且交联度小于5%，通常小于1%。特别有用的是羟基脂肪族羧酸的聚合物（均聚物或共聚物），和多糖。有用的聚酯中包含的有D-乳酸、L-乳酸、外消旋乳酸、乙醇酸、己内酯及其组合的均聚物或共聚物。乙醇酸和乳酸的共聚物是尤其有用的，其中生物降解速率由乙醇酸与乳酸的比例控制。聚（乳酸-共-乙醇酸）

(PLGA) 共聚物中的每种单体的百分比可以是0-100%，大约15-85%，大约25-75%或大约35-65%。在某些变型中，使用25/75PLGA和/或50/50PLGA共聚物。在其它变型中，PLGA共聚物与聚丙交酯聚合物或聚氨酯联合使用。

[0126] 出于多种目的，所述制剂中可以使用其它试剂。例如，可以采用缓冲剂和防腐剂。可以使用的防腐剂包括但不限于亚硫酸氢钠、硫酸氢钠、硫代硫酸钠、苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞、硝酸苯汞、对羟基苯甲酸甲酯、聚乙烯醇和苯乙醇。可以采用的缓冲剂的实例包括但不限于由FDA批准用于所需的给药途径的碳酸钠、硼酸钠、磷酸钠、乙酸钠、碳酸氢钠等。制剂中也可以包含电解质，如氯化钠和氯化钾。

[0127] 根据本发明的制剂可以进一步包括消炎剂或抗生素剂，如阿奇霉素，特别是具有附加的抗炎性质的药剂，特别是组胺拮抗剂或非甾类抗炎药。

[0128] 本发明的制剂还可以配制为提供连续或延长给药的长效制剂。

[0129] 根据本发明的进一步实施例，所述制剂可用于预防受试者的眼部感染的复发。

[0130] 根据本发明的进一步实施方案，所述制剂可用于预防受试者的眼部炎症的复发。

[0131] 优选地，本发明的制剂在较宽温度范围内是稳定的。

[0132] 本发明还提供将包装在密封容器中，例如指示制剂量的安瓿或小袋的制剂。

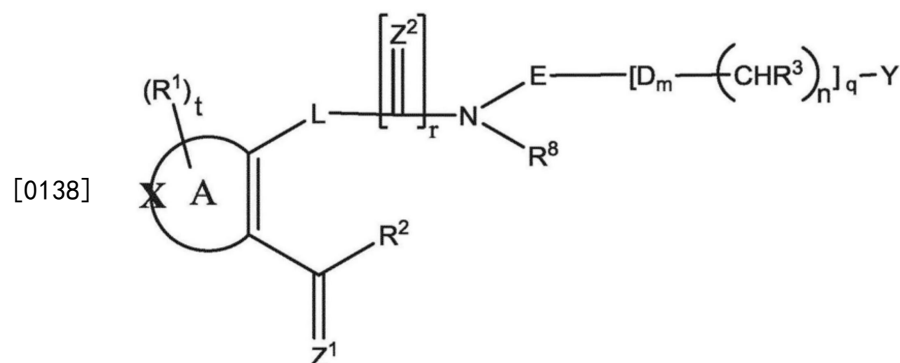
[0133] 在一个实施例中，制剂放置在密封容器中作为液体提供，在另一个实施例中，作为干燥的无菌冻干粉末或无水浓缩物提供，或作为含有PLGA共聚物的药物的干燥和无菌的纳米或微球体提供，并可以例如采用水或盐水重建至适当浓度，施用给受试者。

[0134] 在替换实施例中，组合物在指示组合物的量和浓度的密封容器中以液体形式提供。

[0135] 本发明还包括以下项：

[0136] 1. 在用于治疗眼部疾病的方法中以局部药物递送方式使用的DHODH抑制剂化合物。

[0137] 2. 根据项1使用的化合物，其中所述化合物选自由来氟米特、特立氟胺、氟达莫司(vidofludimus)、布喹那、ASLAN003或通式I的化合物组成的组，



[0139] 其中，

[0140] A是芳香族或非芳香族的5-或6-元杂环，其中任选地一个或多个碳原子被基团X取代，其中X独立地选自S、O、N、NR⁴、SO₂和SO组成的组；

[0141] L是单键或NH；

[0142] D是O、S、SO₂、NR⁴或CH₂；

[0143] Z¹是O、S或NR⁵；

[0144] Z^2 是O、S或 NR^5 ;

[0145] R^1 独立地表示H、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、 $-CO_2R''$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^*R''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2-NR^*R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2-R''$ 、 $-SO-R^*$ 、 $-CN$ 、烷基、烯基、炔基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、芳基、 $-NR''-CO_2-R'$ 、 $-NR''-CO-R^*$ 、 $-NR''-SO_2-R'$ 、 $-O-CO-R^*$ 、 $-O-CO_2-R^*$ 、 $-O-CO-NR^*R''$ 、环烷基、杂环烷基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、羟基烷基氨基、羟基烯基氨基、羟基炔基氨基、 $-SH$ 、杂芳基、烷基、烯基或炔基;

[0146] R^* 独立地表示H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、氨基烷基、氨基烯基、氨基炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、烷硫基、烯硫基、炔硫基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、芳基或杂芳基;

[0147] R' 独立地表示H、 $-CO_2R''$ 、 $-CONR''R''$ 、 $-CR''O$ 、 $-SO_2NR''$ 、 $-NR''-CO$ -卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、 $-NO_2$ 、 $-NR''-SO_2$ -卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、 $-NR''-SO_2$ -烷基、 $-NR''-SO_2$ -烯基、 $-NR''-SO_2$ -炔基、 $-SO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -烯基、 $-SO_2$ -炔基、 $-NR''-CO$ -烷基、 $-NR''-CO$ -烯基、 $-NR''-CO$ -炔基、 $-CN$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、氨基烷基、氨基烯基、氨基炔基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、烷硫基、烯硫基、炔硫基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、羟基烷基氨基、羟基烯基氨基、羟基炔基氨基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、芳基、芳烷基或杂芳基;

[0148] R'' 独立地表示氢、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、氨基烷基、氨基烯基或氨基炔基;

[0149] R''' 独立地表示H或烷基;

[0150] R^2 是H或 OR^6 、 NHR^7 、 NR^7OR^7 ;

[0151] 或 R^2 与连接至 R^8 的氮原子一起形成5至7元杂环,优选5或6元杂环,其中 R^2 是 $-[CH_2]_s$ 且 R^8 不存在;

[0152] R^3 是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -环烷基、 $-O$ -杂环烷基、卤素、氨基烷基、氨基烯基、氨基炔基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、羟基氨基、羟基烷基、羟基烯基、羟基炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、杂芳基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、 $-S$ -芳基、 $-S$ -环烷基、 $-S$ -杂环烷基、芳烷基、卤代烷基、卤代烯基或卤代炔基;

[0153] R^4 是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0154] R^5 是H、 OH 、烷氧基、烯氧基、炔氧基、 O -芳基、烷基、烯基、炔基或芳基;

[0155] R^6 是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、烷氧基炔基、烯氧基烷基、烯氧基烯基、烯氧基炔基、炔氧基烷基、炔氧基烯基、炔氧基炔基、酰基烷基、(酰氧基)烷基、(酰氧基)烯基、(酰氧基)炔基酰基、非对称(酰氧基)烷基二酯、非对称(酰氧基)烯基二酯、非对称(酰氧基)炔基二酯、或二烷基磷酸酯、二烯基磷酸酯或二炔基磷酸酯;

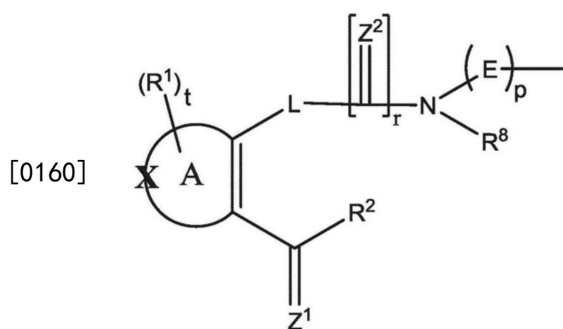
[0156] R^7 是H、 OH 、烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、 $-O$ -芳基、环烷基、杂环烷基、 $-O$ -环烷基或 $-O$ -杂环烷基;

[0157] R^8 是H、烷基、烯基或炔基;

[0158] E是烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基或稠合的双环或三环体系,

其中一个苯环与一个或两个单环烷基或杂环烷基环或一个双环烷基或杂环烷基环稠合,或其中两个苯环与单环烷基或杂环烷基环稠合,其中单环和双环烷基和杂环烷基环如本文所定义,且其中所有上述基团可以任选被一个或多个取代基R'取代;

[0159] Y是H、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基或稠合的双环或三环体系,其中一个苯环与一个或两个单环烷基或杂环烷基环或一个双环烷基或杂环烷基环稠合,或其中两个苯环与单环烷基或杂环烷基环稠合,及其中所有上述基团可任选被一个或多个取代基R'取代,或Y是



[0161] 其中 R^1 、 X 、 A 、 Z^1 、 Z^2 、 R^8 、 R^2 、 E 和 p 如本文所定义;

[0162] m 是0或1;

[0163] n 是0或1;

[0164] p 是0或1;

[0165] q 是0或1;

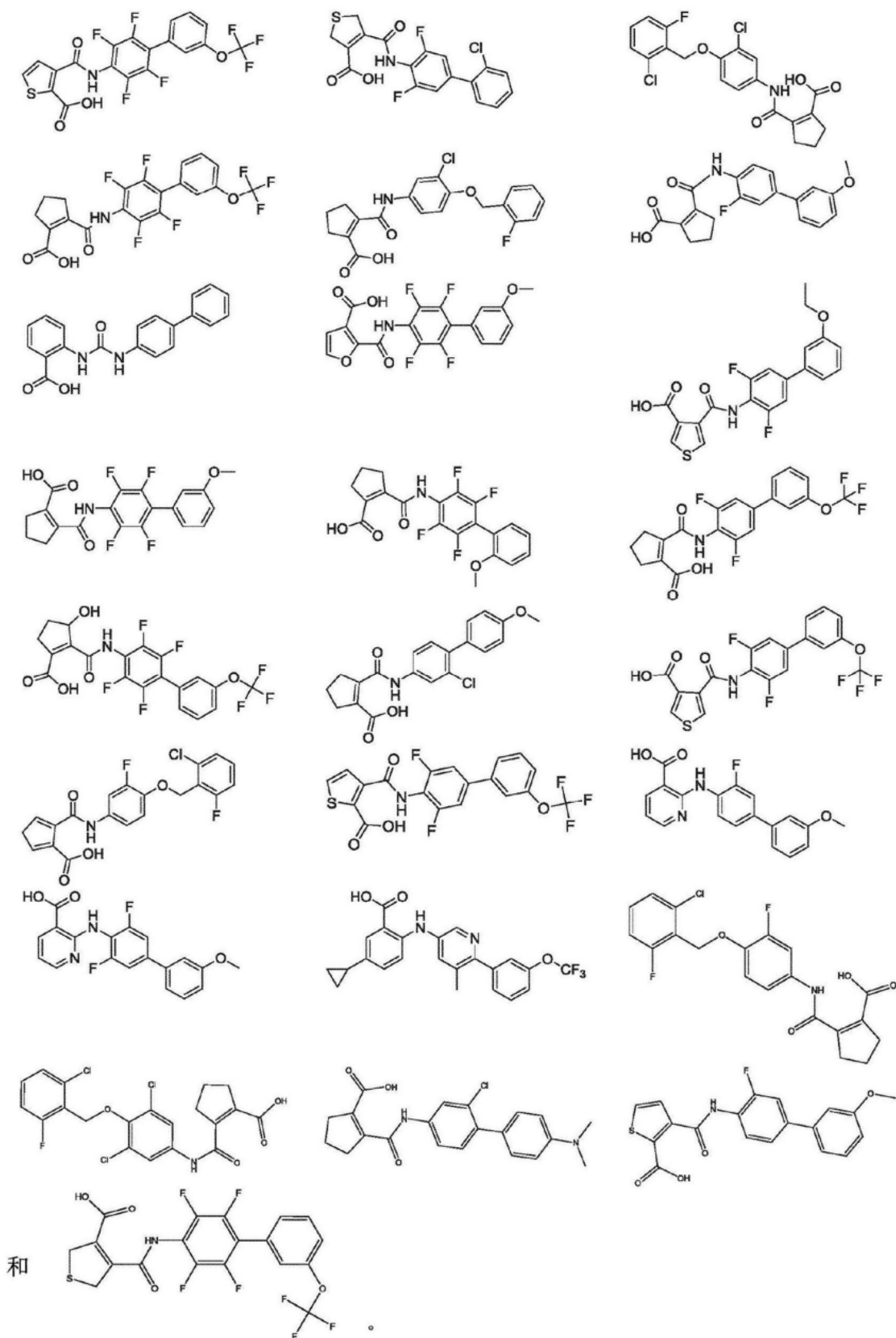
[0166] r 是0或1;

[0167] s 是0至2;及

[0168] t 是0至3。

[0169] 3. 根据项2使用的化合物,其中所述化合物选自以下所列:

[0170]



[0171] 4. 根据项3使用的化合物,其中所述化合物是

[0172]



[0173] 5. 根据项1至4中任一项使用的化合物,其中所述眼部疾病是葡萄膜炎、视神经炎、球后视神经炎、使用隐形眼镜引起或与其相关的眼部炎症或不适或创伤、由屈光手术引起或与其相关的眼部炎症、不适或创伤,睑炎、视神经疾病或障碍,或结膜炎病症。

[0174] 6. 根据项5使用的化合物,其中所述受试者患有葡萄膜炎、干眼症、年龄相关的黄斑变性(AMD)、结膜炎(红眼病)、角膜炎、角膜结膜炎、春季角膜结膜炎(VKC)或特应性角膜结膜炎(AKC)。

[0175] 7. 根据项6使用的化合物,其中所述眼部疾病是葡萄膜炎、干眼症、年龄相关的黄斑变性(AMD)或结膜炎。

[0176] 8. 根据权利要求7使用的化合物,其中所述受试者患有年龄相关的黄斑变性(AMD)。

[0177] 9. 根据项1至4中任一项使用的化合物,其中所述眼部疾病由腺病毒引起。

[0178] 10. 根据项1至9中任一项使用的化合物,其中所述DHODH抑制剂化合物以治疗有效量施用给所述受试者。

[0179] 11. 根据项1至10中任一项使用的化合物,其中所述化合物每天至少给药一次。

[0180] 12. 根据项1至10中任一项使用的化合物,其中所述化合物作为缓释制剂给药,至少每月一次,或至少每两个月一次,或至少每三个月一次,优选是至少每六个月一次。

[0181] 13. 根据项1至10中任一项使用的化合物,其用于通过以每月不超过一次注射的注射频率将所述化合物注射到玻璃体中以治疗眼部疾病的方法。

[0182] 14. 一种药物组合物,包括治疗有效量的根据项1至4中任一项所述的至少一种DHODH抑制剂,其用于眼部疾病的治疗。

[0183] 15. 根据项14所述的药物组合物,包括根据项1至4中任一项所述的化合物和其药学上可接受的赋形剂。

[0184] 16. 根据项15所述的药物组合物,其中所述赋形剂选自亲水性聚合物赋形剂、张度剂、缓冲剂、糖(例如海藻糖、甘露糖、D-半乳糖和乳糖)、防腐剂、共溶剂或抗氧化剂。

[0185] 17. 根据项14至16中任一项所述的药物组合物,其配制用于眼局部途径给药,例如玻璃体内的、局部的、眼周的注射(结膜下、眼球周、眼球侧、眼球后、眼筋膜囊内、脉络膜上)、眼内或眼周植入物(巩膜内、围巩膜、巩膜上)、玻璃体内植入物或脉络膜上植入物或颗粒或聚合组合物,或任何释放体系,如乳液、固体生物不可降解的或可降解的植入物或片剂,微型泵或任何局部制剂。

[0186] 18. 根据项14至17中任一项所述的药物组合物,其是无菌滴眼剂制剂、悬浮液、乳剂、微球制剂或用于玻璃体内注射的无菌溶液。

[0187] 19. 根据项14至18中任一项所述的药物组合物的眼科制剂。

[0188] 20. 根据第19项的制剂,其为无菌滴眼剂制剂或用于玻璃体内注射的无菌溶液。

[0189] 21. 根据项19或20所述的制剂,其中给药频率是每天一次或每天大约一次至大约八次的范围内、每周一次、每月一次、每两个月一次或每三个月一次或每六个月一次。

[0190] 22. 根据项19至21中任一项所述的制剂,其中治疗有效量的所述化合物到达眼睛的后段。

[0191] 本文所描述的实施例是对本发明的说明,而不是对其进行的限制。本发明的不同实施例已经根据本发明进行了描述。在不脱离本发明的精神和范围下,可以对本文所描述和阐述的技术进行许多修改和变化。因此,应当理解的是,实施例仅是说明性的,而不限本发明的范围。

[0192] 实施例

[0193] 下面的实施例用于帮助理解本发明,但不打算且不应被解释为以任何方式限制本发明的范围。实施例不包括常规方法的详细描述,例如在微生物宿主细胞中克隆、转染和用于超表达蛋白质的方法的基本方面。这样的方法是本领域普通技术人员熟知的。

[0194] 实施例1:PP-001的玻璃体内注射的局部耐受性

[0195] 眼内(=局部)施用用于葡萄膜炎的药物是避免全身性治疗的治疗理想方式,全身性治疗通常具有严重的副作用。

[0196] 为了这个目的,将溶于磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的三种不同剂量的PP-001和仅含有PBS的载体对照注射到大鼠眼睛的眼后房(=玻璃体)中。每天用检眼镜检查眼睛(眼前房),8天后结束实验,并处理后的眼睛用于组织学分析(冷冻切片)。

[0197] 使用0.5mg/kg美托咪定皮下麻醉8只路易鼠(7-8周龄)。施用0.4%的奥布卡因滴眼剂进行附加的局部麻醉。在眼内注射后,皮下注射2.5mg/kg阿替美唑抗镇静。

[0198] 在手术显微镜下进行监控,使用30G针将10 μ l溶液注射到双眼的玻璃体中。垂直注射穿透角膜,且不应该接触晶状体或视网膜。注射后,将抗生素软膏施用于眼睛以避免感染。

[0199] 将PP-001溶解在PBS中并以3种不同的浓度在玻璃体内施用。

[0200] 分组名称:

[0201] 组1,大鼠1-1和1-2:10 μ l PBS(载体对照)

[0202] 组2,大鼠2-1和2-2:10 μ l PP-001:1.5 μ g/ml

[0203] 组3,大鼠3-1和3-2:10 μ l PP-001:1.5 μ g/ml

[0204] 组4,大鼠4-1和4-2:10 μ l PP-001:150 μ g/ml

[0205] 由于是眼内注射,而不管物质(仅PBS或PP-001)或剂量,所有临床上可见的异常都可以通过组织学观察确认。角膜和视网膜中的组织学发现仅为病灶性的且可以作为注射的部位。由于载体注射组与接受各种剂量的PP-001的组之间不存在差异,且由于高剂量PP-001的4只眼中的2只是完全正常的,我们假设PP-001的眼内施用对眼内组织没有毒性作用。

[0206] 从我们8天观察的主要结果,我们可以推断眼内PP-001是安全的。

[0207] 实施例2:通过玻璃体内注射PP-001预防大鼠模型实验性自身免疫葡萄膜炎的复发

[0208] 路易鼠的实验性自身免疫性葡萄膜炎(EAU)是人内源性葡萄膜炎的模型。该疾病由辅助T细胞1(Th1)和Th17亚型的CD4⁺T淋巴细胞介导。在路易鼠中,通过采用视网膜抗原,例如感光细胞间维生素A类结合蛋白(IRBP)和佐剂,对动物进行免疫以诱导疾病。IRBP也被

认为是人的自身抗原。

[0209] 肽R14, 来自IRBP的23聚体, 是路易鼠的最致病的表位。用在完全弗氏佐剂(CFA)中乳化的这些肽进行免疫引起眼睛前房的严重炎症和视网膜结构的破坏。

[0210] R14引起复发缓解型疾病, 其具有早发性(大约第7天), EAU峰值在第10-14天之间, 在第17/18天左右缓解。

[0211] 20只大鼠采用在完全弗氏佐剂中乳化的15 μ g IRBP-肽R14进行免疫。初次发病后, 在第18天, 在10只动物的双眼中玻璃体内注射PP-001 (6 μ l = 3 μ g PP-001)。这组中的一只眼睛由于在注射期间穿透眼睛而脱落。

[0212] 将双眼中玻璃体内接受6 μ l PBS的10只动物作为对照组。每天测定眼前房中的炎症的临床级别。

[0213] PP-001使复发的数量减少>50%。

[0214] 此外, 施用DHODH抑制剂后, 不仅复发的数量被抑制, 而且与安慰剂组相比, 治疗组中出现第一次复发的时间被延迟。图1显示出了采用安慰剂或PP-001单次玻璃体内治疗后的复发百分比。

[0215] 实施例3: 脉络膜新生血管形成的抑制

[0216] 脉络膜新生血管形成是后部葡萄膜炎的已知特征, 且是视网膜破坏和损伤的主要原因。为了监测PP-001对新血管形成的影响, 使用路易鼠中的EAU模型。

[0217] 在路易鼠中, 通过采用视网膜抗原PDSAg (源自S-Ag的14聚体) 对动物进行免疫以诱导疾病。用在完全弗氏佐剂(CFA)中乳化的肽进行免疫引起眼睛前房的严重炎症和视网膜结构和脉络膜新生血管形成的破坏。

[0218] 具有PDSAg的诱导引起单相疾病, 该单相疾病在免疫后第8-12天之间观察到炎症的第一临床症状, 并在第14-18天之间达到疾病的峰值。眼前房中的炎症直到免疫后第21-22天才消退。长期的效果, 例如, 在疾病的后期, 在眼前房的炎症消退后可以看到脉络膜新生血管形成。18只路易鼠用PDSAg免疫。从疾病的开端(免疫后第9天)开始, 采用PP-001处理的6只动物, 用载体对照处理6只动物。从第15天(疾病的峰值)开始, 用PP-001处理6只附加的动物。25天后停止实验, 采用组织学分析每个治疗组的12只眼睛的脉络膜新生血管形成的存在。

[0219] 当在葡萄膜炎的开端(第9天)开始治疗时, PP-001将脉络膜新生血管形成的数量减少了3倍 ($p < 0.005$)。当在第15天开始治疗时, PP-001将脉络膜新生血管形成的平均数目从6减少到3 ($p < 0.05$)。

[0220] 实施例4: 葡萄膜炎的EAU大鼠模型中PP-001对血管内皮生长因子的细胞蛋白质表达的影响的分析

[0221] 采用如前文描述的25 μ g相应的肽对大鼠进行免疫。

[0222] 10至12天后, 收集腭的、腹股沟的和主动脉旁(para-aortal)的淋巴结(LN), 采用相应的抗原肽刺激单细胞悬浮液, 所述抗原肽的最终浓度为10 μ g/ml RPMI1640, 补充有青霉素/链霉素、L-谷氨酰胺、必需和非必需氨基酸(所有4种均来自PAA, 科莱比(Colebee), 德国)、12.5 μ M MeOH和1%正常大鼠血清。3天后, 将细胞在补充有10%的脾脏条件培养基(来自伴刀豆蛋白A刺激的大鼠脾脏细胞)和5%的胎牛血清(FCS)的培养基中扩增4天。

[0223] 为了再刺激, 采用作为抗原提呈细胞(APC)的受辐射的(8Gy)大鼠胸腺细胞(超出T

细胞3-10倍)和如描述的在第一次刺激时培养基中的10 μ g/ml特异性抗原肽培养0.5-2 \times 10⁶T细胞/ml。培养两天后,如上所述,采用条件培养基将细胞扩增5天,接着进行再刺激和扩增的另一循环。

[0224] 为了在体外测定PP-001对细胞因子(例如VEGF)的蛋白质表达的影响,在用所需抗原进行的第一、第二和第三刺激期间(第一次刺激:2 \times 10⁶个LN细胞,不需要添加抗原提呈细胞(APC);第2/第3次再刺激:每毫升0.5 \times 10⁶T细胞和2.5 \times 10⁶个受辐射的胸腺细胞,20 μ g相应的抗原肽/ml),将测试物质添加到培养物中。

[0225] 将溶解在DMSO中的PP-001添加至最终浓度为3 μ M、10 μ M和30 μ M的三份100 μ l(最终体积)的微孔培养物中。24小时后,收集上清液,并使用Luminex平台将上清液进行市面有售的大鼠多重细胞因子检测。

[0226] 所有浓度的PP-001都减少了VEGF的蛋白质表达。

[0227] 实施例5:PP-001滴眼剂在新西兰白兔的实验性腺病毒眼部感染中的体内功效

[0228] 采用氯胺酮和甲苯噻嗪进行全身麻醉,采用丙美卡因进行局部麻醉和采用50 μ l的3.0 \times 10⁷PFU/ml(1.5 \times 10⁶PFU/眼睛)的Ad5 McEwen(存货1/17/08,4.08 \times 10⁸PFU/ml)的角膜划痕(#25针的12个交叉阴影线的划痕)后,将25只新西兰白兔的双眼接种。将眼睛闭上并轻轻摩擦5秒钟以确保病毒接触所有眼部的表面。

[0229] 接种至少3小时后,所有眼睛进行病毒培养。在用丙美卡因进行局部麻醉后,将单个棉花头拭子置于每只眼睛的下穹窿中,在角膜上滚动至上穹窿,以从泪膜和角膜和结膜表面回收腺病毒。将来自每只眼睛的拭子单独置于含有1ml生长培养基的管中,并在-70 $^{\circ}$ C冷冻,等待噬菌斑试验。

[0230] 在第1天,将兔子分成5个治疗组,如下表所示。五个治疗组由载体对照、0.16% PP-001(每天8次、每天6次和每天4次,持续10天),和阳性抗病毒对照0.5%西多福韦(CDV)组成。

[0231] 表1

[0232]

组别	药物	治疗方案	n兔子	n眼睛	兔子数量
PP-001-3	0.16%PP-001	每天8次,持续10天	5	10	1-5
PP-001-2	0.16%PP-001	每天6次,持续10天	5	10	6-10
PP-001-1	0.16%PP-001	每天4次,持续10天	5	10	11-15
载体	安慰剂	每天8次,持续10天	5	10	16-20
CDV	0.5%西多福韦	每天2次,持续7天	5	10	21-25

[0233] 在第1天开始治疗。在滴剂之间以至少45分钟的间隔施用滴剂。在上文描述的治疗的最终剂量后至少1小时,所有组的所有眼睛在第1、3、4、5、7、9、11和14天腹膜内注射进行病毒培养。在实验过程中的不同时期,采用标准的噬菌斑试验测定在A549细胞单层上的Ad5滴定度。将待滴定的眼部培养物解冻,稀释(1:10)并接种到A549单层上。吸附病毒3小时。吸附后,在每个孔中加入1ml培养基+0.5%甲基纤维素,并将平皿在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂-水蒸气气氛中温育。温育7天后,用0.5%龙胆紫将细胞染色,并在解剖显微镜(25X)下计数斑块的数量。接着计算病毒滴度,并表示为每毫升噬菌斑形成单位(PFU/ml)。

[0234] 滴眼剂的制备:

[0235] 载体对照滴眼剂:调节至pH 7的含有20mg/ml聚乙烯吡咯烷酮、10mg/ml 85%甘

油、2mg/ml羟丙基甲基纤维素的磷酸钠缓冲液的溶液。

[0236] PP-001滴眼剂:调节至pH 7的含有1.6mg/ml PP-001、20mg/ml 聚乙烯吡咯烷酮、10mg/ml 85%甘油、2mg/ml羟丙基甲基纤维素的磷酸钠缓冲液的溶液。

[0237] 阳性对照西多福韦滴眼剂:将450 μ l (33.75mg) 的75mg/ml西多福韦注射液(迈兰学会有限责任公司,罗克福德,IL批号#130628,有效期05/2015) (Mylan Institutional LLC, Rockford, IL Lot#130628, Exp.05/2015) 加入6.3ml的0.9%氯化物注射液USP(巴克斯特医疗保健公司,迪尔菲尔德,IL) (Deerfield Baxter Healthcare Corp.Deerfield, IL),以生成6.75ml的0.5%西多福韦。

[0238] 在目前的研究中,证明了0.16%PP-001在Ad5/NZW兔子眼部模型中是安全和有效的局部抗病毒剂。

[0239] 每天滴8次和6次的0.16% PP-001,持续10天,其抗病毒效力类似于阳性抗病毒对照0.5%西多福韦,每天滴两次,持续7天。(参见图5)。

[0240] 存在0.16%PP-001的剂量响应,每天滴8次和6次的0.16% PP-001,持续10天,比每天滴4次的0.16%PP-001,持续10天更有效。

[0241] 实施例6:在干眼症的受控环境室鼠科动物模型中局部施用PP-001的评价

[0242] 该研究的目的是评价PP-001在干眼综合征的小鼠模型中的耐受性和治疗潜力。

[0243] 通过将它们暴露于受控环境(相对湿度<25%,空气流量15L/min,温度20-22°C)和全身性莨菪碱给药(0.5mg/72h) 10天,在四十(40)只染色C57BL/6N小鼠中诱导干眼症状。

[0244] 将小鼠随机分成4组,每组10只,采用PP-001、安慰剂治疗,第四组仍是未治疗。

[0245] 在第3、7和10天评价泪液产生和角膜缺陷,在四组中的每组中采用酚红棉线和荧光染色。

[0246] 滴眼液的制备:

[0247] 安慰剂滴眼剂:调节至pH 7的含有20mg/ml聚乙烯吡咯烷酮、10mg/ml 85%甘油、2mg/ml羟丙基甲基纤维素的磷酸钠缓冲液的溶液。

[0248] PP-001滴眼剂:调节至pH 7的含有1.6mg/ml PP-001、20mg/ml 聚乙烯吡咯烷酮、10mg/ml85%甘油、2mg/ml羟丙基甲基纤维素的磷酸钠缓冲液的溶液。

[0249] 阳性对照:Restasis®(来自Allergan的环孢菌素眼科乳剂)

[0250] 所有治疗都是耐受良好的,并且没有观察到体重的变化。

[0251] 在所有动物组中,与基准值相比,在第3天、第7天和第10天角膜染色的评分和泪液产生显著改变,即角膜染色增加和泪液产生减少,除了安慰剂组在第7天时泪液产生以外。

[0252] 与诱导的未治疗组相比,在第7天和第10天,多次滴注Restasis®0.05%显著减少了角膜染色。

[0253] 与诱导的未治疗组相比,在第10天,多次滴注PP-001显著减少了角膜染色。

[0254] 当与安慰剂治疗相比时,在第10天,PP-001和Restasis®0.05%减少了角膜染色。

[0255] 在所述实验条件下,1.6mg/mL PP-001的多次局部给药是耐受良好的,且显示出与Restasis®可比较的减少的角膜表面损伤(参见图6)。

[0256] 实施例7:在荷兰带式兔(Dutch Belted rabbits)中玻璃体内注射PP-001溶液的
药物代谢动力学和耐受性

[0257] 将36只雄性荷兰带式兔分成4组：在第1组和第2组中的16只动物中的每只动物的每只眼睛接受0.0625mg和0.125mg PP-001, 4只动物仅施用剂量载体(蔗糖溶液)。在规定的时点, 将动物处死, 从每只动物的双眼中收集玻璃体液、视网膜和脉络膜并称重。使用特定的HPLC/MS/MS分析方法分析样品的PP-001浓度, 并使用具有稀疏取样的非房室模型, 用Phoenix WinNonlin软件(v6.3)计算PK参数。

[0258] 表2

	组别	剂量途径 (OU)	测试物品	剂量	剂量浓度	剂量体积	剂量载体	结束时间点
[0259]	1	IVT	PP-001	0.0625 mg/眼睛	2.5mg/ml	25 μ l 每只眼睛	蔗糖溶液 (270 mOsm, pH 7-8)	给药 1、2、4、8、12、24、48 和 96 h 后
	2	IVT	PP-001	0.125 mg/眼睛	5mg/ml	25 μ l 每只眼睛	蔗糖溶液 (270 mOsm, pH 7-8)	给药 1、2、4、8、12、24、48 和 96 h 后

[0260] 注射程序采用肌肉注射盐酸氯胺酮(30mg/kg)和甲苯噻嗪(5mg/kg)以麻醉动物。

[0261] 研究主管在双眼 (OU) 中进行IVT注射。根据ASI SOP使用眼局部麻醉剂。

[0262] 清洁眼睛和周围的组织, 并用2%聚烯吡酮磺(betadine)眼科溶液消毒, 接着用碱性盐溶液(BSS)冲洗。使用长度不超过5/8英寸的30号针, 从角膜缘(角膜与巩膜相交处)5至7mm处注射。一旦插入, 每只眼睛注射25 μ L体积的PP-001或载体对照。然后取出针并用BSS冲洗眼睛。

[0263] 通过玻璃体内注射在36只雄性荷兰带式兔的双眼中成功地施用PP-001。在研究期间没有注意到一般的健康观察结果。

[0264] 总的来说, PP-001看起来耐受良好, 并且在本研究的条件下对视网膜和脉络膜组织没有任何显著影响。

[0265] 在规定的时点, 从每只动物的双眼收集玻璃体液和脉络膜/巩膜/视网膜, 并使用特定的HPLC/MS/MS分析方法分析PP-001浓度。

[0266] 在雄性荷兰带式兔中玻璃体内给药之后, 在玻璃体液和脉络膜中的PP-001的药物动力学参数

[0267] 表3

药物动力学参数	组 1 (0.0625mg/眼睛)		组 2 (0.125mg/眼睛)	
	玻璃体液	脉络膜	玻璃体液	脉络膜
[0268] C_{\max} (μ g/g)	25.7	33.2	61.5	56.9
$t_{1/2}$ (h)	14.3	14.5	21.4	13.1
AUC_{∞} (h $\cdot\mu$ g/g)	294	270	802	1010

[0269] C_{\max} : 最大血浆浓度;

[0270] $t_{1/2}$: 半衰期;

[0271] AUC_{∞} : 曲线下的面积, 外推至无穷大。

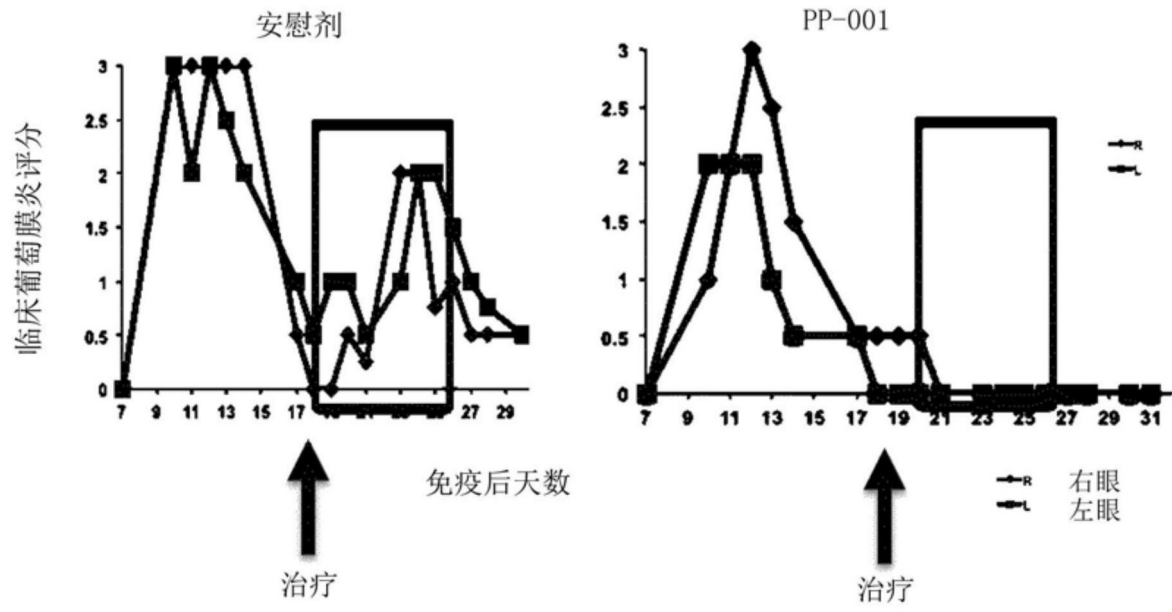


图1

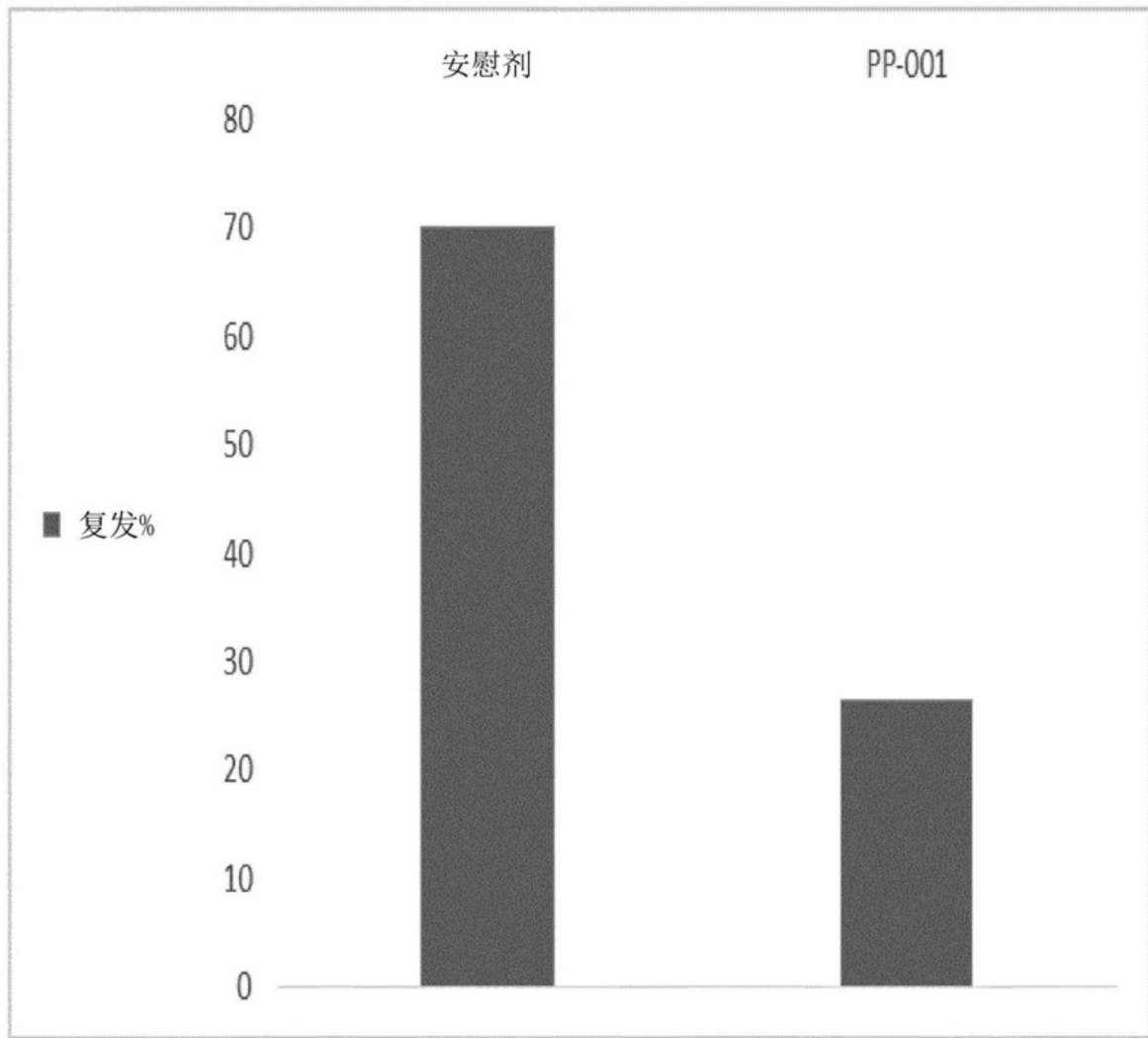


图2

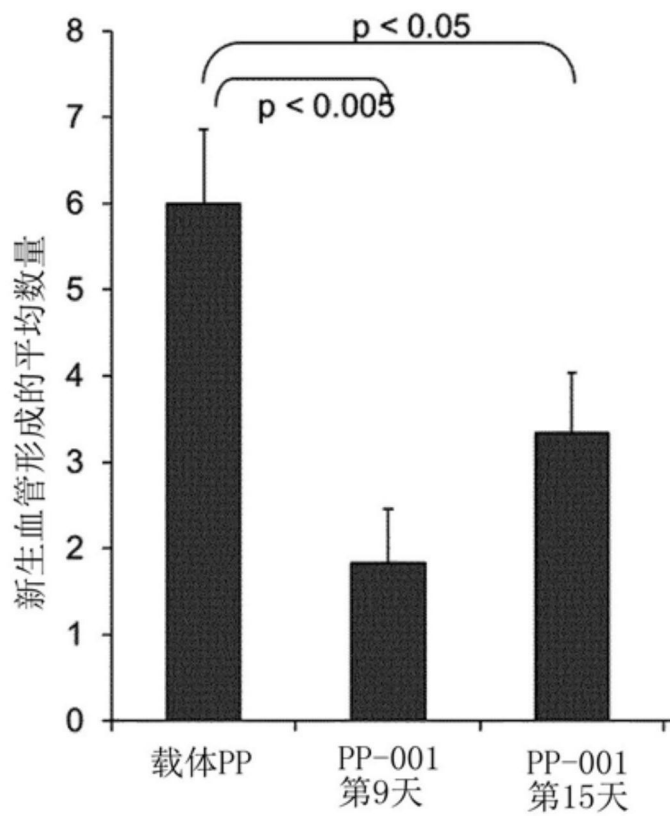


图3

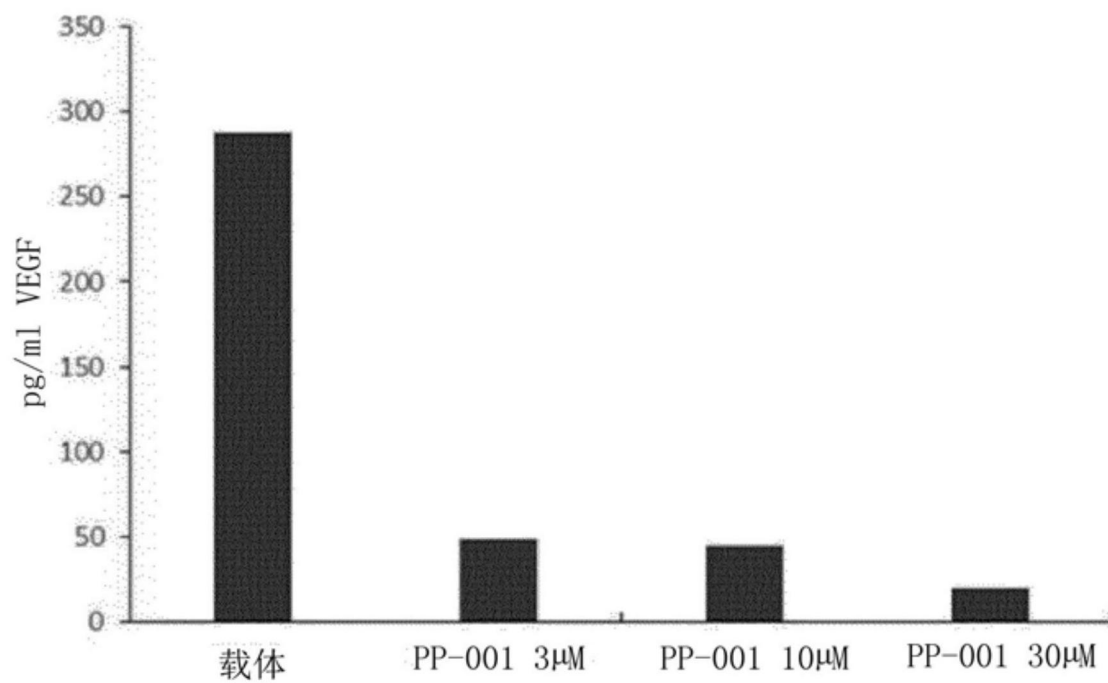


图4

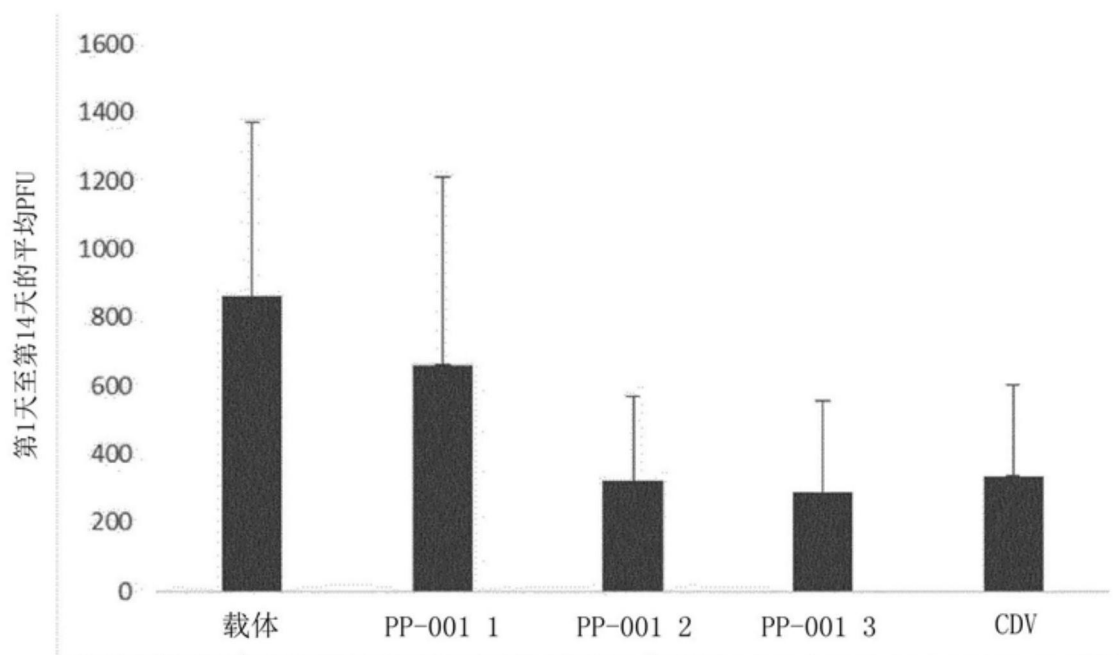


图5

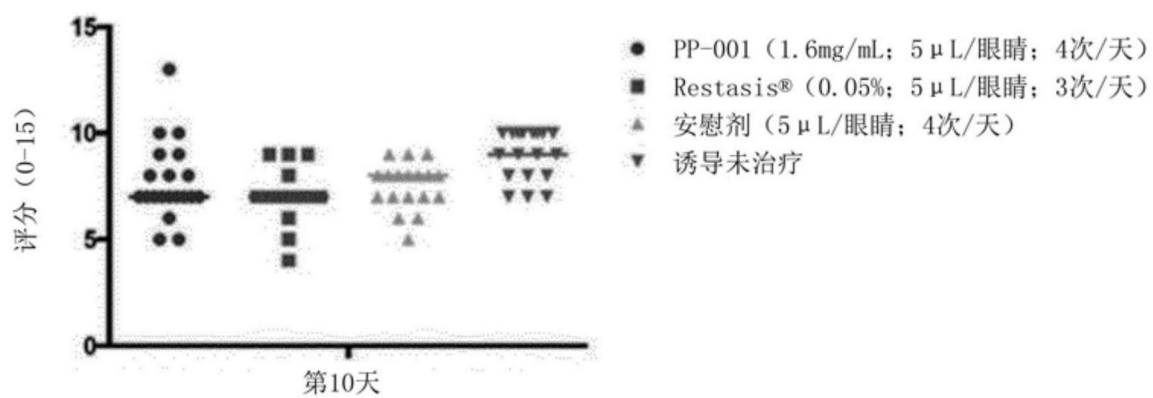


图6