

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97119746

※ 申請日期： 97.5.28

※IPC 分類：~~A61K, A61P~~

## 一、發明名稱：(中文/英文)

利用氟基喹啉酮調節炎症之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING  
INFLAMMATION USING FLUOROQUINOLONES

A61K 31/4739 (2006.01),  
A61K 31/55 (2006.01),  
C07D 401/02 (2006.01),  
A61P 27/02 (2006.01),  
A61P 31/00 (2006.01).

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商博士倫公司

BAUSCH & LOMB INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

A 羅伯特 D 貝立

BAILEY, A. ROBERT D.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州羅徹斯特市博士倫廣場1號

ONE BAUSCH & LOMB PLACE, ROCHESTER, N.Y. 14604-2701,  
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 鄭景鐘  
ZHANG, JINZHONG
2. 凱斯 韋恩 華德  
WARD, KEITH WAYNE

國 籍：(中文/英文)

1. 中華人民共和國 P.R.C.
2. 美國 U.S.A.

**四、聲明事項：**

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年06月11日；60/943,154

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於利用氟基喹啉酮調節炎症之組合物及方法。詳言之，本發明係關於利用氟基喹啉酮調節眼睛或眼部炎症之組合物及方法。另外，本發明係關於利用氟基喹啉酮治療、控制、減少或改善眼睛或眼部感染及其引起之炎症的組合物及方法。

### 【先前技術】

身體與其環境之間的界面很大，且因此為環境致病性病原體侵入提供許多潛在機會。眼睛之外部組織構成此界面之部分，且因此，眼睛及其周圍組織亦易受致病性微生物攻擊，其侵入及不受控制之生長引起各種類型之眼部感染，諸如瞼炎、結膜炎、角膜炎或沙眼，若不治療，則可導致嚴重視力損害。引起眼部感染之常見類型之微生物為病毒、細菌及真菌。此等微生物可直接侵襲眼睛之表面，或經由創傷或手術而滲入眼球中，或由於全身性疾病而經由血流或淋巴系統傳輸至眼睛。微生物可侵襲眼睛結構之任何部分，包括結膜、角膜、葡萄膜、玻璃體、視網膜及視神經。眼睛或眼部感染可在眼睛中或眼睛周圍引起嚴重疼痛、腫脹及紅色組織，及視力模糊與視力減退。

在外來病原體侵入開始後不久，活化身體之先天性級聯反應。使白血球(嗜中性白血球、嗜伊紅血球、嗜鹼細胞、單核細胞及巨噬細胞)吸引至感染部位以試圖經由吞噬作用消除該等外來病原體。白血球及一些受感染組織細

胞藉由病原體活化以合成及釋放促炎性細胞因子，諸如 IL-1 $\beta$ 、IL-3、IL-5、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ (腫瘤壞死因子- $\alpha$ )、GM-CSF(顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子)及MCP-1(單核細胞趨化性蛋白-1)。接著此等釋放之細胞因子進一步吸引更多免疫細胞至受感染部位，擴大免疫系統之反應以保護宿主抵禦外來病原體。舉例而言，IL-8及MCP-1分別為嗜中性白血球及單核細胞之有效化學引誘劑及活化劑，而GM-CSF延長此等細胞之存活且增加其對其他促炎性促效劑之反應。TNF- $\alpha$ 可活化兩種類型之細胞且可刺激IL-8及MCP-1自該等細胞進一步釋放。IL-1及TNF- $\alpha$ 為T及B淋巴細胞之有效化學引誘劑，該等淋巴細胞經活化以產生抵抗外來病原體之抗體。

儘管發炎反應對將病原體自感染部位清除必不可少，但長時間或過度活化之發炎反應會破壞周圍組織。舉例而言，炎症引起感染部位之血管擴張以使得向該部位之血流增加。因此，此等擴張之血管變得可滲漏。長時間炎症後，滲漏血管可在周圍組織中產生嚴重水腫及減弱的正常功能(參見例如 V.W.M. van Hinsbergh, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*，第 17 卷，1018 (1997))。另外，在受傷部位處巨噬細胞之持續優勢存在使得繼續由此等細胞產生毒素(諸如反應性氧物質)及基質降解酶(諸如基質金屬蛋白酶)，此對病原體及宿主組織皆有害。因此，應控制長時間或過度活化之炎症以限制對身體不欲之破壞及促進身體之恢復過程。

糖皮質激素(本文中亦稱為"皮質類固醇")代表對各種發炎病狀(包括急性炎症)之最有效臨床治療之一。然而，類固醇藥物會產生威脅患者總體健康之副作用。

已知某些糖皮質激素具有比此種類中其他化合物更高之用於升高眼內壓("IOP")的可能性。舉例而言，已知極有效的眼睛消炎劑潑尼龍(prednisolone)具有比具有中等眼睛消炎活性之氟米龍更高之升高IOP的傾向。亦已知與局部眼部使用糖皮質激素相關之IOP升高之危險隨時間增加。換言之，長期使用此等藥劑增加顯著IOP升高之危險。不同於需要大約數週之短期治療的與眼睛前部之外表面之物理創傷或感染相關的急性眼睛炎症，眼睛後部之感染及炎症可能需要延長時間之治療，通常數月或更久。此長期使用皮質類固醇顯著增加IOP升高之危險。另外，亦已知使用皮質類固醇增加以劑量及持續時間依賴性方式形成白內障之危險。一旦發展成白內障，即使停止皮質類固醇治療，其仍可能進展下去。

長期投與糖皮質激素亦可藉由抑制腸道鈣吸收及抑制骨形成而導致藥物誘導之骨質疏鬆症。長期投與糖皮質激素之其他不良副作用包括高血壓、高血糖症、高脂質血症(三甘油酯含量增加)及高膽固醇血症(膽固醇含量增加)，此係由於此等藥物對身體代謝過程之影響。

因此，仍需要提供用於調節炎症之改良之醫藥化合物、組合物及方法。亦需要提供用於治療、控制、減少或改善感染及其發炎性續發症之醫藥化合物、組合物及方法。詳

言之，亦極其需要提供用於調節眼睛或眼部炎症之該等化合物、組合物及方法。

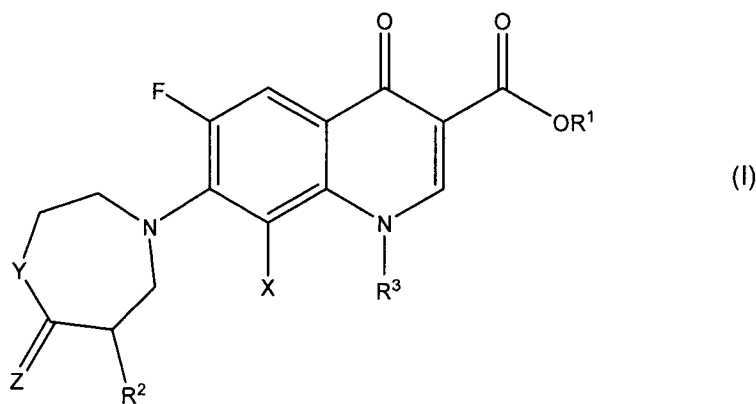
### 【發明內容】

一般而言，本發明提供利用氟基喹啉酮調節炎症之組合物及方法。

在一態樣中，本發明提供利用新穎氟基喹啉酮調節眼睛或眼部炎症之組合物及方法。

在另一態樣中，該炎症為前葡萄膜炎或春季角膜結膜炎。

在另一態樣中，本發明提供包含具有式I之氟基喹啉酮或其鹽的組合物及利用該氟基喹啉酮或其鹽調節眼睛或眼部炎症之方法：



其中R<sup>1</sup>係選自由氫、未經取代之低碳烷基、經取代之低碳烷基、環烷基、未經取代之C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>芳基、經取代之C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>芳基、未經取代之C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>雜芳基、經取代之C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>雜芳基及可在活體中水解之基團組成之群；R<sup>2</sup>係選自由氫、未經取代之胺基及經一或兩個低碳烷基取代之胺基組成之群；R<sup>3</sup>係選自由氫、未經取代之低碳烷基、經取代之低碳烷

基、環烷基、未經取代之低碳烷氧基、經取代之低碳烷氧基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳氧基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳氧基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳氧基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳氧基及可在活體中水解之基團組成之群；X係選自由鹵素原子組成之群；Y係選自由 $CH_2$ 、O、S、SO、 $SO_2$ 及 $NR^4$ 組成之群，其中 $R^4$ 係選自由氫、未經取代之低碳烷基、經取代之低碳烷基及環烷基組成之群；且Z係選自由氧及兩個氫原子組成之群。

在又一態樣中，本發明提供利用具有式I之氟基喹啉酮或其鹽治療、控制、減少或改善個體之眼睛或眼部感染及其發炎性續發症的組合物及方法。

在另一態樣中，該感染係由細菌、病毒、真菌或原生動物引起。

在另一態樣中，該眼部感染係選自由瞼炎、結膜炎、角膜炎、沙眼及其組合組成之群。

在又一態樣中，本發明提供一種用於調節個體之炎症之方法。該方法包含向該個體投與有效量之具有式I之氟基喹啉酮或其鹽以調節該炎症。

在另一態樣中，本發明提供一種用於調節個體之眼睛或眼部炎症之方法。該方法包含向該個體局部或經眼內投與有效量之具有式I之氟基喹啉酮或其鹽以調節該炎症。

本發明之其他特徵及優點將自下列詳細描述及申請專利範圍及附加圖而變得顯而易見。

**【實施方式】**

如本文所使用，術語"低碳烷基"意謂 $C_1-C_{15}$ 直鏈或支鏈飽和脂族烴單價基團，其可未經取代或經取代。該基團可能部分或完全經鹵素原子(F、Cl、Br或I)取代。低碳烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)及其類似基團。其可縮寫為"Alk"。低碳烷基較佳包含1-10個碳原子。低碳烷基更佳包含1-5個碳原子。

如本文所使用，術語"低碳烷氧基"意謂 $C_1-C_{15}$ 直鏈或支鏈飽和脂族烷氧基單價基團，其可未經取代或經取代。該基團可能部分或完全經鹵素原子(F、Cl、Br或I)取代。低碳烷氧基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、正戊氧基、第三丁氧基及其類似基團。低碳烷氧基較佳包含1-10個碳原子。低碳烷氧基更佳包含1-5個碳原子。

術語"環烷基"意謂僅由碳及氫原子組成之穩定脂族飽和3至15員單環或多環單價基團，其可包含一或多個稠環或橋接環，較佳3至7員單環。環烷基之其他例示性實施例包括7至10員雙環。除非另有規定，否則環烷基環可連接於產生穩定結構之任何碳原子處且若經取代，則可於產生穩定結構之任何合適碳原子處經取代。例示性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、降萘基、金剛烷基、四氫萘基(萘滿)、1-十氫萘基、雙環[2.2.2]辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊

基、2-甲基環辛基及其類似基團。

如本文所使用，術語"芳基"意謂芳族碳環單價或二價基團。在一些實施例中，芳基具有5至24個數目之碳原子且具有單環(例如，苯基或伸苯基)、多個稠環(例如，萘基或蒽基)或多個橋接環(例如，聯苯)。除非另有規定，否則芳基環可連接於產生穩定結構之任何碳原子處且若經取代，則可於產生穩定結構之任何合適碳原子處經取代。芳基之非限制性實例包括苯基、萘基、蒽基、菲基、二氫茚基、茚基、聯苯及其類似基團。其可縮寫為"Ar"。芳基較佳包含5-14個碳原子。芳基更佳包含5-10個碳原子。

術語"雜芳基"意謂穩定芳族單環或多環單價或二價基團，其可包含一或多個稠環或橋接環。在一些實施例中，雜芳基具有5-24員，較佳為5至7員單環或7至10員雙環基團。雜芳基在環中可具有一至四個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，其中任何硫雜原子可視情況經氧化且任何氮雜原子可視情況經氧化或經季銨化。除非另有規定，否則雜芳環可連接於產生穩定結構之任何合適雜原子或碳原子處，且若經取代，則可於產生穩定結構之任何合適雜原子或碳原子處經取代。雜芳基之非限制性實例為呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡嗪基、氮雜吡嗪基、吡嗪基、氮雜吡嗪基、二氮雜吡嗪基、二氮吡嗪基、二氮氮雜吡嗪基、異吡嗪基、氮雜異吡嗪



細胞核，在細胞核中其藉由正性(轉錄激活)或負性(轉錄抑制)調節方式來調節基因轉錄。不斷有證據表明GC治療之有益及不良效應皆為此兩種機制之無差別表現程度之結果；換言之，其於相似效能程度下進行。儘管尚不能確定GC在慢性發炎性疾病中之作用之最關鍵態樣，但有證據表明GC對細胞因子合成之抑制效應很可能尤其重要。GC經由轉錄抑制機制來抑制與發炎性疾病有關的若干細胞因子之轉錄，包括IL-1 $\beta$ (介白素-1 $\beta$ )、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、TNF- $\alpha$ (腫瘤壞死因子)、GM-CSF(顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子)及吸引發炎性細胞至炎症部位之趨化因子，包括IL-8、RANTES、MCP-1(單核細胞趨化性蛋白-1)、MCP-3、MCP-4、MIP-1 $\alpha$ (巨噬細胞-發炎蛋白-1 $\alpha$ )及嗜酸性粒細胞趨化因子。P.J. Barnes, *Clin. Sci.*, 第94卷, 557-572 (1998)。另一方面，有令人信服之證據表明GC增加I $\kappa$ B激酶(其為對NF- $\kappa$ B促炎性轉錄因子具有抑制效應之蛋白質)之合成。此等促炎性轉錄因子調節編碼諸如細胞因子、發炎性酶、黏著分子及發炎性受體之許多發炎性蛋白之基因的表現。S. Wissink等人, *Mol. Endocrinol.*, 第12卷, 第3期, 354-363 (1998); P.J. Barnes及M. Karin, *New Engl. J. Med.*, 第336卷, 1066-1077 (1997)。因此，針對不同基因之GC之轉錄抑制及轉錄激活功能產生發炎抑制之有利效應。另一方面，類固醇誘導之糖尿病及青光眼似乎由GC對造成此等疾病之基因之轉錄激活作用而產生。H. Schäcke等人, *Pharmacol. Ther.*, 第96卷, 23-43

(2002)。因此，當由GC對某些基因之轉錄激活產生有益效應時，由同一GC對其他基因之轉錄激活可產生不當副作用。因此，極其需要提供用於調節炎症而無GC治療之不當副作用之醫藥化合物、組合物及方法。

一般而言，本發明提供利用氟基喹啉酮調節炎症之組合物及方法。

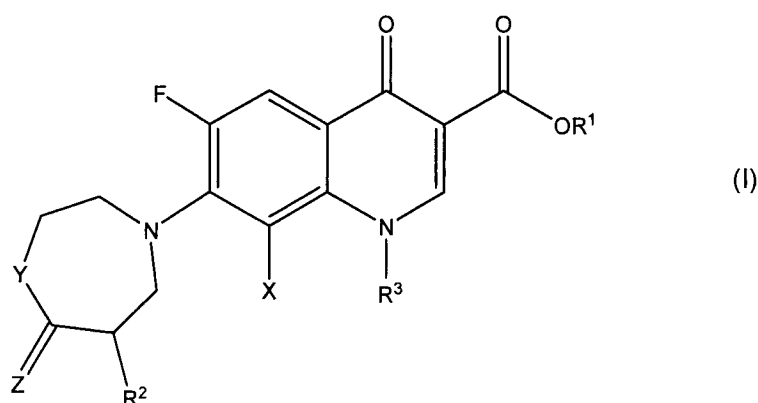
在一態樣中，本發明提供利用新穎氟基喹啉酮調節眼睛或眼部炎症之組合物及方法。

在另一態樣中，該炎症為前葡萄膜炎或春季角膜結膜炎。

在又一態樣中，該炎症為中間葡萄膜炎、後葡萄膜炎、全葡萄膜炎或繼發性葡萄膜炎。

在又一態樣中，該炎症為急性前葡萄膜炎。

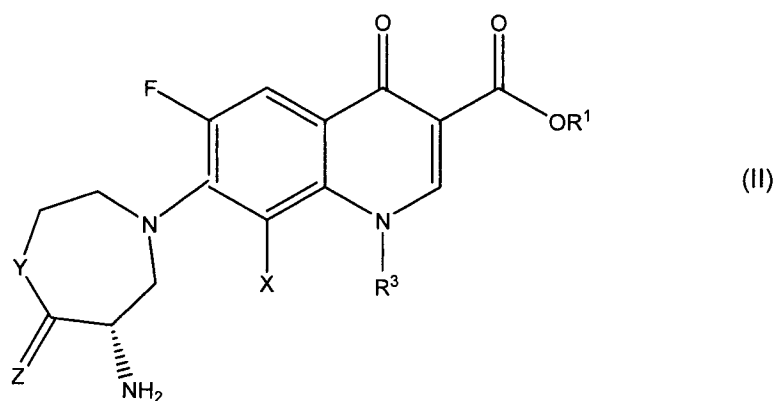
在另一態樣中，本發明提供包含具有式I之氟基喹啉酮或其鹽的組合物及利用該氟基喹啉酮或其鹽調節眼睛或眼部炎症之方法：



其中R<sup>1</sup>係選自由氫、未經取代之低碳烷基、經取代之低碳烷基、環烷基、未經取代之C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>芳基、經取代之C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>

芳基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基及可在活體中水解之基團組成之群； $R^2$ 係選自由氫、未經取代之胺基及經一或兩個低碳烷基取代之胺基組成之群； $R^3$ 係選自由氫、未經取代之低碳烷基、經取代之低碳烷基、環烷基、未經取代之低碳烷氧基、經取代之低碳烷氧基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳氧基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳氧基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳氧基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳氧基及可在活體中水解之基團組成之群；X係選自由鹵素原子組成之群；Y係選自由 $CH_2$ 、O、S、SO、 $SO_2$ 及 $NR^4$ 組成之群，其中 $R^4$ 係選自由氫、未經取代之低碳烷基、經取代之低碳烷基及環烷基組成之群；且Z係選自由氧及兩個氫原子組成之群。

在又一態樣中，用於調節炎症之本發明之組合物包含具有式II之氟基喹啉酮或其鹽之家族的成員，



其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、X、Y及Z具有如上文所揭示之含義；及使用該氟基喹啉酮調節炎症之本發明之方法。

在又一態樣中，本發明提供包含具有式I或II之氟基喹啉

酮或其鹽的組合物及利用該氟基喹啉酮或其鹽治療、控制、減少或改善個體之眼睛或眼部感染及其發炎性續發症的方法。

在一態樣中， $R^1$ 係選自由氫、 $C_1-C_5$ (或者， $C_1-C_3$ )經取代及未經取代之烷基、 $C_3-C_{10}$ (或者， $C_3-C_5$ )環烷基、 $C_5-C_{14}$ (或者， $C_6-C_{14}$ 或 $C_5-C_{10}$ 或 $C_6-C_{10}$ )經取代及未經取代之芳基、 $C_5-C_{14}$ (或者， $C_6-C_{14}$ 或 $C_5-C_{10}$ 或 $C_6-C_{10}$ )經取代及未經取代之雜芳基及可在活體中水解之基團組成之群。在一實施例中， $R^1$ 係選自由 $C_1-C_5$ (或者， $C_1-C_3$ )經取代及未經取代之烷基組成之群。

在另一態樣中， $R^2$ 係選自由未經取代之胺基及經一或兩個 $C_1-C_5$ (或者， $C_1-C_3$ )烷基取代之胺基組成之群。

在又一態樣中， $R^3$ 係選自由氫、 $C_1-C_5$ (或者， $C_1-C_3$ )經取代及未經取代之烷基、 $C_3-C_{10}$ (或者， $C_3-C_5$ )環烷基、 $C_1-C_5$ (或者， $C_1-C_3$ )經取代及未經取代之烷氧基、 $C_5-C_{14}$ (或者， $C_6-C_{14}$ 或 $C_5-C_{10}$ 或 $C_6-C_{10}$ )經取代及未經取代之芳基、 $C_5-C_{14}$ (或者， $C_6-C_{14}$ 或 $C_5-C_{10}$ 或 $C_6-C_{10}$ )經取代及未經取代之雜芳基及 $C_5-C_{14}$ (或者， $C_6-C_{14}$ 或 $C_5-C_{10}$ 或 $C_6-C_{10}$ )經取代及未經取代之芳氧基組成之群。在一實施例中， $R^3$ 係選自由 $C_3-C_{10}$ (或者， $C_3-C_5$ )環烷基組成之群。

在另一態樣中， $X$ 係選自由Cl、F及Br組成之群。在一實施例中， $X$ 為Cl。在另一實施例中， $X$ 為F。

在另一態樣中， $Y$ 為 $CH_2$ 。在又一態樣中， $Z$ 包含兩個氫原子。

在又一態樣中，Y為NH，Z為O，且X為Cl。

在另一態樣中，本發明之組合物進一步包含醫藥學上可接受之載劑。

具有式I之化合物之家族的一些非限制性成員在表1中展示。表1中未列出之家族之其他化合物亦適合於所選情形。

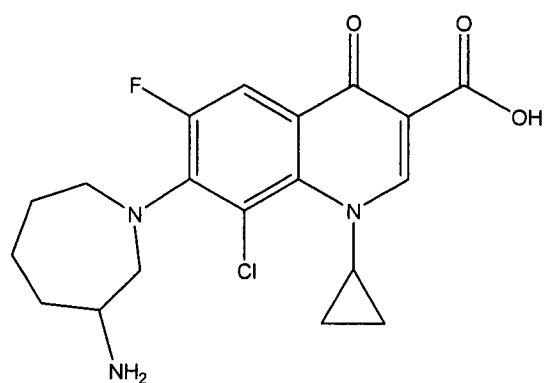
表1

一些所選氟基喹啉酮

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z
1	H	H	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub>	2H
2	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub>	2H
3	H	NH <sub>2</sub>	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	2H
4	H	NH(CH <sub>3</sub> )	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	2H
5	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	2H
6	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	2H
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	2H
8	H	NH <sub>2</sub>	環丙基	F	CH <sub>2</sub>	2H
9	H	NH <sub>2</sub>	環丙基	Br	CH <sub>2</sub>	2H
10	H	NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	2H
11	H	NH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	環丙基	F	CH <sub>2</sub>	2H
12	H	NH <sub>2</sub>	環戊基	Cl	CH <sub>2</sub>	2H
13	H	NH <sub>2</sub>	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	O
14	H	NH <sub>2</sub>	環丙基	F	CH <sub>2</sub>	O
15	H	NH <sub>2</sub>	環丙基	Br	CH <sub>2</sub>	O
16	H	NH <sub>2</sub>	環丙基	Cl	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	O
17	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	O
18	CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>3</sub> )	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	O
19	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	O
20	CH <sub>3</sub>	NH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	O
21	CH <sub>3</sub>	NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	O
22	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	環丙基	Cl	CH <sub>2</sub>	O
23	H	NH <sub>2</sub>	環丙基	Cl	NH	O
24	CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>3</sub> )	環丙基	Cl	NH	O
25	H	2H	環丙基	Cl	NH	O

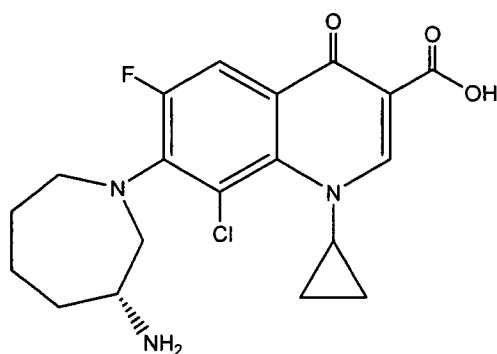
在一實施例中，組合物中所包括且用於本發明之方法中

的氟基喹啉酮甲酸具有式 III。

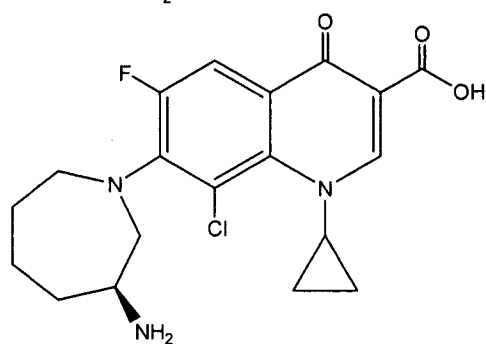


(III)

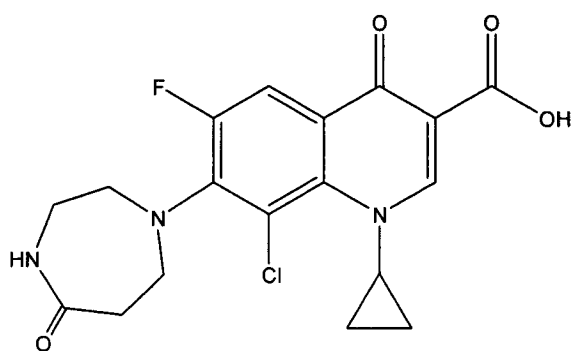
在另一實施例中，組合物中所包括且用於本發明之方中的氟基喹啉酮甲酸具有式 IV、V 或 VI。



(IV)

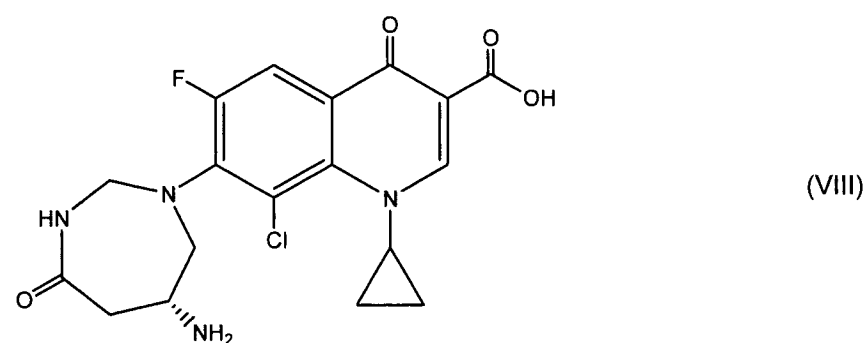
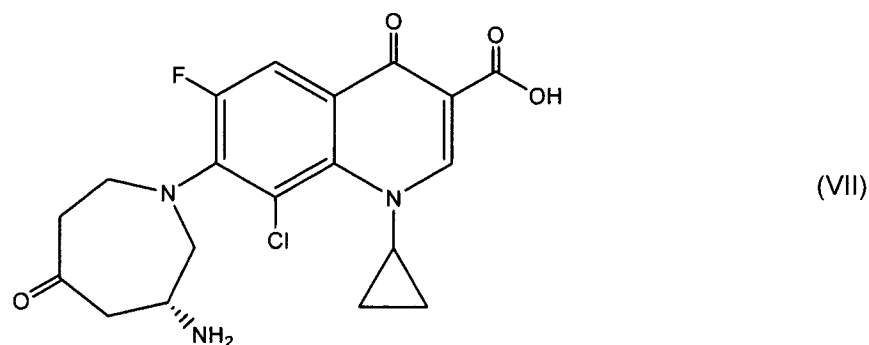


(V)



(VI)

在其他實施例中，組合物中所包括且用於本發明之方法中的氟基喹啉酮甲酸具有式VII或VIII。



在又一態樣中，本發明之組合物包含具有式I、II或III之化合物之一者的對映異構體，且本發明之方法使用一或多種該等化合物。

在又一態樣中，本發明之組合物包含具有式I、II或III之化合物之一者的對映異構體之混合物，且本發明之方法使用該混合物。

本文所揭示之氟基喹啉酮可藉由美國專利5,447,926及5,385,900中所揭示之方法來製備，該案以引用的方式併入本文中。

在另一態樣中，本發明提供一種用於調節個體之炎症之方法。該方法包含向該個體投與有效量之具有式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII之氟基喹啉酮或其鹽以調節該

炎症。

在又一態樣中，本發明提供一種用於治療、控制、減少或改善個體之感染及其發炎性續發症之方法。該方法包含向該個體投與有效量之具有式 I、II、III、IV、V、VI、VII 或 VIII 之氟基喹啉酮或其鹽以治療、控制、減少或改善該感染及其發炎性續發症。

在另一態樣中，該感染係由細菌、病毒、真菌、原生動物或其組合引起。

在又一態樣中，該感染為眼睛或眼部感染。

在又一態樣中，該眼睛或眼部感染係選自由瞼炎、結膜炎、角膜炎、沙眼及其組合組成之群。在一實施例中，該感染係選自由前瞼炎、後瞼炎、單純疱疹性角膜炎、帶狀疱疹性角膜炎、細菌性角膜炎、真菌性角膜炎(諸如鐮菌性角膜炎)、棘狀變形蟲性角膜炎、細胞巨大病毒性視網膜炎、弓蟲性視網膜炎、帶狀疱疹性結膜炎、細菌性結膜炎、水狀液及玻璃狀液之細菌性感染、內眼炎、全眼球炎、沙眼及其組合組成之群。

在另一態樣中，本發明提供用於調節伴隨角膜浸潤之發炎反應的組合物及方法，其中該組合物包含具有式 I、II、III、IV、V、VI、VII 或 VIII 之氟基喹啉酮之一者，且該方法利用該組合物。術語"角膜浸潤"係指免疫系統的發炎細胞因應諸如毒素、眼睛刺激物或不適於眼睛環境之其他物質的應激物而進入角膜。角膜浸潤通常包含多型核白血球(嗜中性白血球)，但亦可含有淋巴細胞及巨噬細胞。浸潤

性細胞可因應來自環境之抗原及毒素(包括來自微生物有機體之組份)所誘導局部組織損傷及趨化因子，而自邊緣脈管系統或自淚膜遷移。在一實施例中，角膜浸潤為隱形眼鏡相關性角膜浸潤("CLACI")。與使用隱形眼鏡相關之多重機械性、低氧性、有毒或刺激性刺激之任一者或組合可誘發導致發炎細胞浸潤至角膜中之促炎性反應。在一態樣中，角膜浸潤可能與眼睛表面上存在之微生物有關。此等微生物不能直接引起組織損傷(感染)，但可藉由釋放諸如內毒素、細胞壁物質或核酸之細胞組份而引發先天性免疫反應。M.W. Robboy等人，*Eye & Contact Lens*，第29卷，第3期，146 (2003)。

在另一態樣中，本發明提供用於治療、控制、減少、改善或減輕個體之炎症或感染及其發炎性續發症之組合物及方法，該等組合物及方法比至少包含先前技術上用於治療、控制、減少或改善相同病狀(該炎症或感染及其發炎性續發症)之糖皮質激素更低度的至少一種不良副作用程度。

在一態樣中，在活體內或活體外測定該至少一種不良副作用之程度。舉例而言，藉由執行細胞培養及測定與該副作用相關之生物標誌物之含量，在活體外測定該至少一種不良副作用之程度。該生物標記物可包括參與導致不良副作用之生物化學級聯反應或為生物化學級聯反應之產物的蛋白質(例如，酶)、脂質、糖及其衍生物。代表性活體外測試方法進一步揭示在下文中。

在又一態樣中，該至少一種不良副作用係選自由青光眼、白內障、高血壓、高血糖症、高脂質血症(三甘油酯含量增加)及高膽固醇血症(膽固醇含量增加)組成之群。

在另一實施例中，在向該個體首次投與該組合物且其存在於個體體內後約一天，測定該至少不良副作用之程度。在另一實施例中，在向該個體首次投與該組合物且其存在於個體體內後約14天，測定該至少不良副作用之程度。在又一實施例中，在向該個體首次投與該組合物且其存在於個體體內後約30天，測定該至少不良副作用之程度。或者，在向該個體首次投與該化合物或組合物且其存在於個體體內後約2、3、4、5或6個月，測定該至少一種不良副作用之程度。

在另一態樣中，向該個體以足以在大致相同觀測時間後對該病狀產生與本發明之組合物相同之有益效應的劑量及頻率投與該用於治療、控制、減少或改善相同病狀之至少一種先前技術糖皮質激素。

在又一態樣中，該至少一種先前技術糖皮質激素係選自由下列各物組成之群：21-乙醯氧孕烯醇酮(21-acetoxypregnenolone)、阿氣米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氣米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯潑尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質甾酮

(corticosterone) 、 可 的 松 (cortisone) 、 可 的 伐 唑 (cortivazol) 、 地 夫 可 特 (deflazacort) 、 地 奈 德 (desonide) 、 去 羥 米 松 (desoximetasone) 、 地 塞 米 松 (dexamethasone) 、 二 氟 拉 松 (diflorasone) 、 二 氟 可 龍 (diflucortolone) 、 二 氟 潑 尼 酯 (difluprednate) 、 甘 草 次 酸 (enoxolone) 、 氟 紫 可 特 (fluazacort) 、 氟 氯 奈 德 (flucloronide) 、 氟 米 松 (flumethasone) 、 氟 尼 縮 松 (flunisolide) 、 醋 酸 氟 輕 鬆 (fluocinolone acetonide) 、 氟 輕 鬆 (fluocinonide) 、 氟 考 丁 酯 (fluocortin butyl) 、 氟 可 龍 (fluocortolone) 、 氟 米 龍 (fluorometholone) 、 醋 酸 氟 培 龍 (fluperolone acetate) 、 醋 酸 氟 潑 尼 定 (fluprednidene acetate) 、 氟 潑 尼 龍 (fluprednisolone) 、 氟 氫 縮 松 (flurandrenolide) 、 丙 酸 氟 替 卡 松 (fluticasone propionate) 、 福 莫 可 他 (formocortal) 、 哈 西 奈 德 (halcinonide) 、 丙 酸 鹵 貝 他 索 (halobetasol propionate) 、 鹵 米 松 (halometasone) 、 乙 酸 鹵 潑 尼 松 (halopredone acetate) 、 氫 化 可 他 奈 特 (hydrocortarnate) 、 氫 化 可 的 松 (hydrocortisone) 、 氣 替 潑 諾 (loteprednol etabonate) 、 馬 潑 尼 酮 (mazipredone) 、 甲 羥 松 (medrysone) 、 甲 潑 尼 松 (meprednisone) 、 甲 潑 尼 龍 (methylprednisolone) 、 糠 酸 莫 米 他 松 (mometasone furoate) 、 帕 拉 米 松 (paramethasone) 、 潑 尼 卡 酯 (prednicarbate) 、 潑 尼 龍 (prednisolone) 、 潑 尼 龍 25-二 乙 基 胺 基 -乙 酸 鹽 (prednisolone 25-diethylamino-acetate) 、 潑 尼 龍 磷 酸 鈉 (prednisolone sodium phosphate) 、 潑 尼 松

(prednisone)、潑尼凡(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)、其生理學上可接受之鹽、其組合及其混合物。在一實施例中，該至少一種先前技術糖皮質激素係選自由地塞米松、潑尼松、潑尼龍、甲潑尼龍、甲羥松、曲安西龍、氣替潑諾、其生理學上可接受之鹽、其組合及其混合物組成之群。在另一實施例中，該至少一種先前技術糖皮質激素可為眼部使用所接收。

藉由具有式IV之化合物及莫西沙星(moxifloxacin)對人類THP-1單核細胞中LPS誘導之細胞因子表現的抑制之測試

#### 實驗方法

人類THP-1單核細胞(ATCC TIB 202)係購自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection)(Manassas, Virginia)且將其於37°C、5% CO<sub>2</sub>下保存在濕潤恆溫箱中之補充有10%胎牛血清("FBS", Invitrogen, Carlsbad, California)、100 U/mL青黴素(Invitrogen, Carlsbad, California)及100 µg/mL鏈黴素(Invitrogen, Carlsbad, California)之RPMI 1640培養基(Invitrogen, Carlsbad, California)中。將THP-1細胞預先培養於含有10%透析血清之RPMI 1640培養基中歷時24 h。將細胞接種於24孔培養

盤中之含有2%透析血清(購自Hyclone, Loga, Utah)的RPMI 1640培養基中且用媒劑(DMSO, 二甲亞砜), 10 µg/ml LPS(Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri), 0.1、1、10或30 µg/ml莫西沙星(Neuland實驗室, Hyderabad, India), 0.1、1、10或30 µg/ml具有式IV之化合物(Bausch & Lomb Incorporated, Rochester, New York), 10 µg/ml LPS+0.1、1、10或30 µg/ml莫西沙星, 或10 µg/ml LPS+0.1、1、10或30 µg/ml具有式IV之化合物處理18小時。各處理重複執行三次。

#### 多重Luminex(Multiplex Luminex)

利用多重珠粒技術分析樣品, 該技術利用微球體作為免疫檢定之固體支撐物且允許分析來自各樣品之所有細胞因子(D.A. Vignali, *J. Immunol. Methods*, 第243卷, 243-255 (2000))。根據製造商說明書量測十六種細胞因子。簡言之, 於4°C下將50 µL培養基樣品與塗有抗體之捕捉珠粒一起培養隔夜。於室溫下將洗滌之珠粒進一步與生物素標記之抗人類細胞因子抗體一起培養2 h, 接著與抗生蛋白鏈菌素-藻紅素一起培養30 min。利用Luminex 200™ (Luminex, Austin, Texas)及Beadview軟體v1.0(Upstate Cell Signaling Solutions, Temecula, California)分析樣品。使用已知濃度之重組人類細胞因子之標準曲線將螢光單位(中值螢光強度)轉化為以pg/mL計之細胞因子濃度。僅使用標準曲線之線性部分來量化細胞因子濃度, 且在螢光讀取超過標準曲線之線性範圍的情況下, 執行適當稀釋以確保濃

度在曲線之線性部分內。

#### 細胞代謝功能

藉由 AlamarBlue 檢定測定細胞代謝能力 (J. O'Brien 等人, *FEBS J.*, 第 267 卷, 5421-5426 (2000))。簡言之, 移除培養基後, 於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下將細胞與 1:10 稀釋之 AlamarBlue 溶液 (Biosource, Camarillo, California) 一起於濕潤恆溫箱中培養 3 小時。藉由於 530-560 nm 下激發且於 590 nm 下發射來用螢光計讀取培養盤。使用相對螢光單位 ("RFU") 測定細胞存活力。

#### 資料分析及統計

所有細胞因子濃度 (pg/mL) 均表示為平均值 ± 標準偏差。利用單向 ANOVA 及鄧恩後設多重比較分析法 (Dunnett's post-hoc comparison test), 使用媒劑對照或 LPS 治療作為參考來執行比較組間治療之效應之統計分析。對於所有檢定而言, 預定  $p \leq 0.05$  作為統計有效性之標準。

#### 結果

如 AlamarBlue 檢定所量測 (資料未圖示), 在任何情況下任何治療均不產生對細胞代謝活性之統計顯著效應。測定來自此等各種治療組之培養基中之細胞因子含量的研究之總體結果總結於表 2 中。在該檢定中 16 種細胞因子中之 14 種之大體含量可在來自 THP-1 單核細胞之培養基中偵測到, 而所有細胞因子, 除 EGF 及 IL-7 外均受影響。使 THP-1 單核細胞暴露於 10 µg/mL LPS 歷時 18 小時導致 14 種可偵測細胞因子中之 13 種顯著增加; THP-1 單核細胞培養基中

VEGF之量亦增加，但該增加並不達到統計顯著性。

表 2

在人類 THP-1 單核細胞中藉由莫西沙星及具有式 IV 之化合物對 LPS 刺激之細胞因子產生的抑制之總結

細胞因子	藉由以 $\mu\text{g/mL}$ 計之莫西沙星抑制				藉由以 $\mu\text{g/mL}$ 計之具有式 IV 之化合物抑制			
	0.1	1	10	30	0.1	1	10	30
弗拉塔凱 (Fractalkine)								
G-CSF				X		X	X	X
GM-CSF				X				X
IL-12p40		X	X	X				X
IL-1 $\alpha$				X	X	X	X	X
IL-1 $\beta$				X				X
IL-1ra			X	X		X	X	X
IL-6			X			X	X	X
IL-8				X				X
IP-10				X				X
MCP-1								X
MIP-1 $\alpha$				X				X
RANTES								
VEGF				X			X	X

注意："X"表示於特定濃度下之顯著抑制。

莫西沙星及具有式 IV 之化合物皆顯著抑制 THP-1 單核細胞中 LPS 誘導之細胞因子產生。對於莫西沙星而言，對於 IL-12p40 於 1  $\mu\text{g/ml}$  下，對於 IL-1ra 及 IL-6 於 10  $\mu\text{g/ml}$  下，及對於 G-CSF、GM-CSF、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、IP-10 及 MIP-1 $\alpha$  於 30  $\mu\text{g/ml}$  下觀察到顯著抑制效應(表 1)。對於具有式 IV 之化合物而言，對於 IL-1 $\alpha$  於 0.1  $\mu\text{g/ml}$  下，對於 G-CSF、IL-1ra 及 IL-6 於 1  $\mu\text{g/ml}$  下，及對於 GM-CSF、IL-12p40、IL-1 $\beta$ 、IL-1ra、IL-8、IP-10、MCP-1 及 MIP-1 $\alpha$  於 30  $\mu\text{g/ml}$  下觀察到顯著抑制效應(表 2)。莫西沙星及具有式 IV 之化

合物皆不改變LPS刺激之RANTES或弗拉塔凱的產生。

此研究中偵測之細胞因子可分成四個不同反應組。第一組包括此等氟基喹啉酮無顯著功效之彼等細胞因子(RANTES及弗拉塔凱)。第二組細胞因子包括GM-CSF、IL-1 $\beta$ 、IL-8、IP-10、MCP-1及MIP-1 $\alpha$ 。對於此等細胞因子而言，莫西沙星及具有式IV之化合物(在圖中以BOL-303224-A作標記)在LPS刺激後皆具有相當效應(圖1)。第三組細胞因子，包括G-CSF、IL-1 $\alpha$ 、IL-1ra、IL-6及VEGF為證明具有式IV之化合物比莫西沙星效力更好之彼等細胞因子(圖2)。最後，第四組細胞因子為莫西沙星比具有式IV之化合物更有效之彼等細胞因子，且僅由IL-12p40組成(圖3)。

在具有式IV之化合物的情況下，於極低濃度下觀察到顯著細胞因子抑制效應。舉例而言，對於IL-1 $\alpha$ 於低至100 ng/mL下及對於G-CSF、IL-1ra及IL-6於1000 ng/mL下看到具有式IV之化合物之顯著抑制效應。在局部投藥後，此等濃度大大低於所預測之眼睛濃度(K.W. Ward等人，*J. Ocul. Pharmacol. Ther.*，第23卷，243-256 (2007))。因此，可獲得由此細胞因子抑制概況得到之臨床益處。

本文所揭示之氟基喹啉酮化合物可經調配至用於局部、經口、皮下或全身性投與之醫藥組合物中以調節炎症或治療、減少或改善感染及其發炎性續發症。該組合物包含具有式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII之氟基喹啉酮化合物或其鹽及用於投藥之醫藥學上可接受之載劑，此可藉由

熟習醫藥調配技術者來判定。舉例而言，此項技術中已知之各種醫藥學上可接受之載劑可用於調配溶液、乳液、懸浮液、分散液、軟膏、凝膠、膠囊或錠劑。具有式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII之氟基喹啉酮化合物或其鹽尤其適合於治療、減少、改善或預防由微生物引起之耳朵、眼睛或上呼吸道之一部分的感染。將該氟基喹啉酮或其鹽調配至溶液、軟膏、懸浮液、分散液或凝膠中。

在一實施例中，本發明之局部組合物包含水溶液或懸浮液。通常，使用純水或去離子水。藉由添加任何生理學上可接受之調整pH值的酸、鹼或緩衝劑來將組合物之pH值調整在約3至約8.5(或者，或約4至約7.5，或約4至約6.5，或約5至約6.5)之範圍內。酸之實例包括乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸、鹽酸及其類似物，且鹼之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、緩血酸胺、THAM(參羥基甲基胺基甲烷)及其類似物。鹽及緩衝劑包括檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉、氯化銨及上述酸與鹼之混合物。將pH值緩衝劑引入組合物中以維持穩定pH值及改善使用者對產物之耐受性。在一些實施例中，pH值在約4至約7.5之範圍內。用於各種pH值之生物學緩衝劑係例如購自Sigma-Aldrich。本發明之組合物可具有在約5厘泊至約100,000厘泊("cp")或mPa.s(或者，約10 cp至約50,000 cp、或約10 cp至約20,000 cp、或約10 cp至約10,000 cp、或約10 cp至約1,000 cp、或約100 cp至約10,000 cp、或約100 cp至約20,000 cp、或約100 cp至約50,000 cp、或約500 cp至約10,000 cp、或約500 cp至

約 20,000 cp)之範圍內的黏度。

在另一實施例中，本發明之局部組合物包含軟膏、乳液或乳膏(諸如水包油乳液)或凝膠。

軟膏通常使用下列主劑來製備：(1)油性主劑；亦即，由不揮發性油類或烴組成之主劑，諸如白色石蠟油或礦物油；或(2)吸收性主劑；亦即，由無水物質或可吸水之物質組成之主劑，例如無水羊毛脂。通常，形成主劑後，不管為油性或吸收性主劑，添加活性成份(化合物)至得到所需濃度之量。

乳膏為油/水乳液。其係由通常包含不揮發性油類、烴及其類似物(諸如蠟、石蠟油、礦物油及其類似物)之油相(內相)及包含水及任何水溶性物質(諸如所添加之鹽)之水相(連續相)組成。藉由使用以下乳化劑而使兩個相穩定：例如表面活性劑，諸如月桂基硫酸鈉；親水性膠體，諸如阿拉伯膠、膠質黏土、維格姆(veegum)及其類似物。形成乳液後，通常以達成所需濃度之量添加活性成份(化合物)。

凝膠包含選自油性主劑、水或乳液-懸浮液主劑之主劑。向該主劑中添加於主劑中形成基質之膠凝劑，從而增加其黏度。膠凝劑之實例為羥丙基纖維素、丙烯酸聚合物及其類似物。通常，在添加膠凝劑執行之時，將活性成份(化合物)以所需濃度添加至調配物中。

併入本發明之組合物中的本文所揭示之氟基喹啉酮化合物之量並不重要；濃度應在足以允許調配物以將所需量之

化合物傳遞至所需治療部位及提供所需治療效應的量預備應用於受感染之組織區域的範圍內。在本發明之一些實施例中，組合物包含濃度在約0.0001重量%至10重量%(或者，約0.001重量%至約5重量%、或約0.01重量%至約5重量%、或約0.01重量%至約2重量%、或約0.01重量%至約1重量%、或約0.01重量%至約0.7重量%、或約0.01重量%至約0.5重量%)之範圍內的氟基喹啉酮。

此外，本發明之局部組合物可含有下列一或多者：防腐劑、界面活性劑、包括其他藥物之佐劑、抗氧化劑、張力調節劑、黏度調節劑及其類似物。

當將防腐劑分配於單劑量或多劑量容器中時，其可用於抑制產物之微生物污染，且可包括：第四銨衍生物、(氯化苯甲煙銨、氯化苜基銨、溴化十六烷基甲基銨、氯化十六烷基吡啶)、苜索氯銨、有機汞化合物(硫柳汞、乙酸苯汞、硝酸苯汞)、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、 $\beta$ 苯乙醇、苜醇、苯乙醇、苜氧乙醇及其混合物。此等化合物係於有效濃度下使用，通常約0.005%至約5%(以重量計)，此視所選防腐劑而定。所用防腐劑之量應足以使溶液在物理上穩定(亦即，不形成沈澱物)，且有效抗菌。

本發明組合物之包括具有式I、II、III、IV、V、VI、VII或VIII之氟基喹啉酮的組份之溶解度可藉由組合物中之界面活性劑或其他適當共溶劑或增溶劑來提高，該等增溶劑如環糊精，諸如 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精及 $\gamma$ -環糊精之羥基

丙基、羥基乙基、葡糖基、麥芽糖基及麥芽三糖基衍生物。在一實施例中，該組合物包含0.1%至20%羥基丙基- $\beta$ -環糊精；或者，1%至15%(或2%至10%)羥基丙基- $\beta$ -環糊精。共溶劑包括聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20、60及80)、聚氧乙烯/聚氧丙烯界面活性劑(例如，Pluronic<sup>®</sup>F68、F84、F127及P103)、環糊精、脂肪酸三甘油酯、甘油、聚乙二醇、諸如辛苯昔醇40(octoxynol 40)及泰洛沙泊(tyloxapol)之其他溶解度試劑或熟習此項技術者已知之其他試劑及其混合物。所用增溶劑之量將視組合物中氟基喹啉酮之量而定，所用增溶劑愈多，氟基喹啉酮之量愈高。通常，增溶劑係以0.01重量%至20重量%(或者，0.1重量%至5重量%或0.1重量%至2重量%)之含量使用，此視成份而定。

可能需要使用黏度增強劑來提供黏度大於簡單水溶液之黏度的本發明之組合物以增加靶組織對活性化合物之吸收或增加其中之滯留時間。該等黏度增強劑包括(例如)聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素或熟習此項技術者已知之其他試劑。該等試劑通常以0.01重量%至10重量%(或者，0.1重量%至5重量%或0.1重量%至2重量%)之量使用。

合適之界面活性劑包括聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、聚乙二醇、乙二醇及丙二醇。其他界面活性劑為聚山梨醇酯(諸如聚山梨醇酯80(聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)、聚

山梨醇酯 60(聚氧乙烯脫水山梨糖醇單硬脂酸酯)、聚山梨醇酯 20(聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯)，通常已知其商品名為 Tween<sup>®</sup> 80、Tween<sup>®</sup> 60、Tween<sup>®</sup> 20)，泊洛沙姆 (poloxamer)(氧化乙烯與氧化丙烯之合成嵌段聚合物，諸如通常已知其商品名為 Pluronic<sup>®</sup> 之彼等者；例如，Pluronic<sup>®</sup> F127或Pluronic<sup>®</sup> F108)，或針酸胺(poloxamine)(連接於乙二胺之氧化乙烯與氧化丙烯之合成嵌段聚合物，諸如通常已知其商品名為 Tetronic<sup>®</sup> 之彼等者；例如，Tetronic<sup>®</sup> 1508或Tetronic<sup>®</sup> 908等)，其他非離子界面活性劑，諸如 Brij<sup>®</sup>、Myrj<sup>®</sup>及具有約 12個或 12個以上碳原子(例如，約 12至約 24個碳原子)之碳鏈的長鏈脂肪醇(亦即，油醇、十八醇、十四醇、二十二碳己醯醇等)。界面活性劑有助於局部調配物擴散至窄通道之表面上。

在一態樣中，可能需要本發明之組合物中包括至少另一種消炎劑。較佳消炎劑包括熟知的非類固醇消炎藥 ("NSAID")。

NSAID之非限制性實例：胺基芳基羧酸衍生物(例如，恩芬那酸(enfenamic acid)、依託芬那酯(etofenamate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、異尼辛(isonixin)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、尼氟酸(niflumic acid)、他尼氟酯(talniflumate)、特羅芬那酯(terofenamate)、托芬那酸(tolfenamic acid))、芳基乙酸衍生物(例如，醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、胺芬酸(amfenac)、

哌胺托美丁 (amtolmetin guacil)、溴芬酸 (bromfenac)、丁苯羧酸 (bufexamac)、桂美辛 (cinmetacin)、氯吡酸 (clopirac)、雙氯芬酸鈉 (diclofenac sodium)、依託度酸 (etodolac)、聯苯乙酸 (felbinac)、芬克洛酸 (fenclozic acid)、芬替酸 (fentiazac)、葡美辛 (glucametacin)、異丁芬酸 (ibufenac)、吲哚美辛 (indomethacin)、三苯唑酸 (isofezolac)、伊索克酸 (isoxepac)、氯那唑酸 (lonazolac)、甲嗪酸 (metiazinic acid)、莫苯唑酸 (mofezolac)、奧沙美辛 (oxametacine)、吡拉唑酸 (pirazolac)、丙谷美辛 (proglumetacin)、舒林酸 (sulindac)、噻拉米特 (tiaramide)、托美丁 (tolmetin)、托普辛 (tropesin)、佐美酸 (zomepirac)、芳基丁酸衍生物 (例如，布馬地宗 (bumadizon)、布替布芬 (butibufen)、芬布芬 (fenbufen)、聯苯丁酸 (xenbucin)、芳基羧酸 (例如，環氯節酸 (clidanac)、酮咯酸 (ketorolac)、替諾立定 (tinoridine)、芳基丙酸衍生物 (例如，阿明洛芬 (alminoprofen)、苯惡洛芬 (benoxaprofen)、柏莫洛芬 (bermoprofen)、布氯酸 (bucloxic acid)、卡洛芬 (carprofen)、非諾洛芬 (fenoprofen)、氟諾洛芬 (flunoxaprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、布洛芬 (ibuprofen)、異丁普生 (ibuproxam)、吲哚洛芬 (indoprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、洛索洛芬 (loxoprofen)、萘普生 (naproxen)、噁丙嗪 (oxaprozin)、吡酮洛芬 (piketoprofen)、吡洛芬 (pirprofen)、普拉洛芬 (pranoprofen)、丙替嗪酸 (protizinic acid)、舒洛芬

(suprofen)、噻洛芬酸 (tiaprofenic acid)、希莫洛芬 (ximoprofen)、紫托洛芬 (zaltoprofen)、吡唑 (例如，二苯米唑 (difenamizole)、依匹唑 (epirizole))、二氫吡唑酮 (例如，炎爽痛 (apazone)、苯哌龍 (benzpiperylon)、非普拉宗 (feprazone)、莫非布宗 (mofebutazone)、嗎拉宗 (morazone)、羥布宗 (oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮 (phenylbutazone)、哌布宗 (pipebuzone)、異丙安替比林 (propyphenazone)、雷米那酮 (ramifenazone)、琥布宗 (suxibuzone)、噻唑啉布宗 (thiazolinobutazone))、水楊酸衍生物 (例如，醋胺沙洛 (acetaminosalol)、阿司匹林 (aspirin)、貝諾酯 (benorylate)、溴水楊醇 (bromosaligenin)、乙醯水楊酸鈣、二氟尼柳 (diflunisal)、依特柳酯 (etersalate)、芬度柳 (fendosal)、龍膽酸、乙二醇水楊酸酯、水楊酸咪唑、離胺酸乙醯水楊酸鹽、美沙拉嗪 (mesalamine)、水楊酸嗎啉、水楊酸 1-萘基酯、奧色拉秦 (olsalazine)、帕沙米特 (parsalmide)、乙醯水楊酸苯酯、水楊酸苯酯、醋水楊胺 (salacetamide)、鄰乙酸水楊醯胺、水楊硫酸、雙水楊酯、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine))、噻嗪甲醯胺 (例如，安吡昔康 (amproxicam)、屈噁昔康 (droxicam)、伊索昔康 (isoxicam)、氯諾昔康 (lornoxicam)、吡羅昔康 (piroxicam)、替諾昔康 (tenoxicam))、 $\epsilon$ -乙醯胺基己酸、S-(5'-腺苷)-L-甲硫胺酸、3-胺基-4-羥基丁酸、阿米西群 (amixetrine)、苜達酸 (bendazac)、苜達明 (benzydamine)、 $\alpha$ -沒藥醇 (bisabolol)、

布可隆(bucolome)、聯苯吡胺(difenpiramide)、雙苯唑醇(ditazol)、依莫法宗(emorfazone)、非普地醇(fepradinol)、瓜甘菊萹(guaiazulene)、萘丁美酮(nabumetone)、尼美舒利(nimesulide)、奧沙西羅(oxaceprol)、瑞尼托林(paranyline)、哌立索唑(perisoxal)、普羅喹宗(proquazone)、超氧化歧化酶、替尼達普(tenidap)、齊留通(zileuton)、其生理學上可接受之鹽、其組合及其混合物。在一實施例中，NSAID為雙氯芬酸、氟比洛芬(furbiprofen)或酮咯酸。

其他非類固醇消炎劑包括環加氧酶II型選擇性抑制劑，諸如塞來昔布(celecoxib)及依託度酸；PAF(血小板活化因子)拮抗劑，諸如阿帕泛(apafant)、貝帕泛(bepafant)、米諾帕泛(minopafant)、紐帕泛(nupafant)及莫地帕泛(modipafant)；PDE(磷酸二酯酶)IV抑制劑，諸如阿里氟洛(ariflo)、托巴茶鹼(torbafylline)、咯利普蘭(rolipram)、非明司特(filaminast)、吡拉米司特(piclamilast)、西潘茶鹼(cipamfylline)及羅氟司特(roflumilast)；細胞因子產生抑制劑，諸如NF- $\kappa$ B轉錄因子之抑制劑；或熟習此項技術者已知之其他消炎劑。在一實施例中，非類固醇消炎劑為塞來昔布。

本發明之組合物中所含之消炎劑的濃度將基於所選試劑及所治療之炎症類型而變化。濃度將足以在將本發明之組合物應用於靶組織後減少、治療或預防彼等組織之炎症。該等濃度通常在約0.0001重量%至約3重量%(或者，約0.01

重量%至約2重量%、或約0.05重量%至約1重量%、或約0.01重量%至約0.5重量%)之範圍內。

提供下列實例以進一步說明本發明之用於治療、減少、改善或預防感染及其發炎性續發症的非限制性組合物，及製備該等組合物之方法。

實例1：溶液

成份	量(重量%)
具有式IV之化合物	0.2
羥丙基甲基纖維素("HPMC")	0.5
氯化苯甲烴銨("BAK")	0.01
Pluronic® F127	0.1
EDTA	0.1
NaCl	0.25
磷酸鹽緩衝劑(0.05 M, pH=5.0)	足量至100

於50至60°C範圍內之溫度下將適當比例(上表中所示)之Pluronic® F127添加至裝備有攪拌機械之滅菌不鏽鋼夾套式容器之磷酸鹽緩衝劑中。將所得緩衝溶液加熱至61至75°C。於約66°C之溫度下，將適量BAK添加至緩衝溶液中，同時混合三至十分鐘。於75°C之溫度下，經三至五分鐘之時間將適量具有式IV之化合物添加至容器之內容物中，同時繼續混合。接著於75°C下將EDTA及NaCl添加至混合物中，同時再繼續混合五分鐘。將所得混合物冷卻至25至30°C。將最終組合物包裝於適當容器中。

## 實例 2：溶液

使用類似於實例 1 之程序來製備此溶液。

成份	量(重量%)
具有式IV之化合物	0.35
甘露糖醇	4.5
氯化苯甲煙銨("BAK")	0.005
聚山梨醇酯80	0.1
EDTA	0.05
乙酸鈉	0.03
乙酸	0.04
純水	足量至100

## 實例 3：溶液

使用類似於實例 1 之程序來製備此具有下列組成之溶液。

成份	量(重量%)
具有式IV之化合物	0.2
地塞米松	0.1
羥丙基甲基纖維素("HPMC")	0.5
阿來西定(Alexidine)	0.01
Brij®界面活性劑	0.1
EDTA	0.1
檸檬酸鹽緩衝劑(0.02 M檸檬酸 鈉，pH=5.0)	足量至100

## 實例 4：溶液

使用類似於實例 1 之程序來製備此具有下列組成之溶液。

成份	量(重量%)
表1之化合物8	0.3
塞內昔布(Colecoxib)	0.15
丙二醇	0.5
阿來西定	0.01
泰洛沙泊	0.1
EDTA	0.1
檸檬酸鹽緩衝劑(0.02 M檸檬酸鈉， pH=5)	足量至100

## 實例 5：懸浮液

使用類似於實例 1 之程序來製備此具有下列組成之溶液。

成份	量(重量%)
具有式IV之化合物	0.3
曲安西龍，微米尺寸化之USP	0.2
羥乙基纖維素	0.25
BAK	0.01
泰洛沙泊	0.05
EDTA	0.01
NaCl	0.3
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1.2
硫酸及/或NaOH	足量以將pH值調整至5.5
檸檬酸鹽緩衝劑(0.02 M檸檬酸鈉， pH=5.0)	足量至100

## 實例 6：乳液

使用實例 1 之程序之修改來製備此具有下表中所示之組

成的乳液。

於50°C至60°C之溫度下將聚山梨酸酯60(Tween® 60)以對應於下表中所示之比例的量添加至裝備有攪拌機械之第一滅菌不鏽鋼夾套式容器之水中。將所得水溶液加熱至61°C至75°C。於66°C之溫度下，將苜醇(防腐劑)添加至水溶液中，同時混合三至十分鐘。於75°C之溫度下，經三至五分鐘之時間將適量具有式IV之化合物及氯替潑諾添加至亦裝備有攪拌機械之第二滅菌容器之Miglyol油中，同時繼續攪拌。將脫水山梨糖醇單硬脂酸酯及十六醇十八醇添加至油混合物中。將所得油混合物加熱至在62°C至75°C之範圍內的溫度。接著於66°C之溫度下經三至五分鐘之時間在有力混合下將油混合物添加至第一容器之水溶液中。將硫酸鈉及硫酸和/或氫氧化鈉添加至混合物中以將pH值調整至5.5。將所得組合物冷卻至35°C至45°C且藉由與高剪切乳化劑混合或使其穿過均質器來均質化。將該組合物進一步冷卻至25°C至30°C。將最終組合物包裝於適當容器中。

成份	量(重量%)
具有式IV之化合物	0.5
氯替潑諾	0.2
聚山梨酸酯60	1
脫水山梨糖醇單硬脂酸酯(乳化劑)	1.5
十六醇十八醇(乳液穩定劑)	1.5
苜醇	0.5
Miglyol油	14.5
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1.2
硫酸和/或NaOH	足量以將pH值調整至5.5
純水	足量至100

通常，用於乳液中之油為無刺激性潤膚油。其說明性、但非限制性實例包括礦物油、植物油及已知組成之重組植物油。油之更特定、但非限制性實例可選自由花生油、芝麻油、棉籽油及中鏈(C<sub>6</sub>至C<sub>12</sub>)三甘油酯(例如，Miglyol中性油 810、812、818、829、840等，可得自Huls America Inc.)組成之群。所用之典型乳化劑可選自由脫水山梨糖醇單硬脂酸酯及聚山梨醇酯組成之群。乳化劑較佳為非離子性的。乳化劑可以組合物之1.5重量%至6.5重量%且較佳組合物之3重量%至5重量%的量使用。乳液之疏水相可為組合物之15重量%至25重量%且較佳組合物之18重量%至22重量%的量。

#### 實例7：乳液

使用類似於實例6之程序來製備此具有下列組成之乳液。

成份	量(重量%)
表1之化合物13	0.5
曲安西龍，微米尺寸化之USP	0.2
聚山梨醇酯60	1
脫水山梨糖醇單硬脂酸酯	1.5
十六醇十八醇	1.5
苜醇	0.5
Miglyol油	14.5
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1.2
硫酸及/或NaOH	足量以將pH值調整至5.5
純水	足量至100

#### 實例8：軟膏

使用類似於實例1之程序來之嗶此具有下列組成之溶

液。

成份	量(重量%)
具有式IV之化合物	0.3
白色石蠟油USP	50
丙二醇	5
甘油	5
Tween® 20	2
維生素E	1
BAK	0.1
礦物油	足量至100

#### 實例9：軟膏

使用類似於實例1之程序來製備此具有下列組成之溶液。

成份	量(重量%)
具有式VI之化合物	0.3
地塞米松	0.15
白色石蠟油USP	50
丙二醇	5
甘油	5
Tween® 20	2
維生素E	1
維生素D	0.5
BAK	0.1
礦物油	足量至100

#### 實例10：錠劑

將下表中所示之成份於諸如帶式摻合器之摻合機中摻合在一起。亦可使用熟習粉末混合技術者所熟知之其他類型之摻合機。於適於製造醫藥錠劑之條件下將混合物饋入通過製錠機。

成份	量(重量%)
具有式IV之化合物	0.3
微晶纖維素	20
硬脂酸鎂	2
甘露糖醇	65
澱粉	足量至100

在一實施例中，本發明提供一種用於治療、減少或改善眼睛、耳朵或呼吸系統之感染的方法，其中該感染伴隨有所述組織之炎症。在一態樣中，該方法包括向具有感染適應症或顯示有感染危險之個體之眼睛、耳道、鼻腔或咽喉後部投與一滴或多滴本發明之組合物。本發明之組合物亦可經調配成噴霧，其可投與至該個體之耳腔或鼻腔中。

#### 糖皮質激素及本發明之氟基喹啉酮之副作用的比較

糖皮質激素療法之最常見不良作用之一為類固醇糖尿病。此不良病狀之病因係藉由誘導涉及於葡糖新生及蛋白質降解(糖皮質激素之分解代謝作用)所產生之游離胺基酸之代謝中的肝酶之轉錄而刺激肝中之葡糖新生。肝中分解代謝之關鍵酶為酪胺酸轉胺酶("TAT")。此酶之活性可自所治療之大鼠肝癌細胞之細胞培養物用光度計來測定。因此，藉由量測此酶之活性可將藉由糖皮質激素之葡糖新生與本文所揭示之氟基喹啉酮進行比較。舉例而言，在一種程序中，用測試物質(氟基喹啉酮或糖皮質激素)處理細胞24小時，且接著量測TAT活性。接著比較所選氟基喹啉酮與糖皮質激素之TAT活性。可使用其他肝酶以替代TAT，

諸如磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、葡萄糖-6-磷酸酯酶或果糖-2,6-二磷酸酯酶。或者，可直接量測動物模型中血糖之含量且對於用糖皮質激素治療所選病狀之個體及用氟基喹啉酮治療同一病狀之彼等個體進行比較。

糖皮質激素療法之另一不良結果為GC誘導之白內障。化合物或組合物之致白內障可能性可藉由在活體外量化該化合物或組合物對鉀離子流出晶狀體細胞之膜(諸如哺乳動物晶狀體上皮細胞)的效應來測定。該離子流可藉由例如電生理學技術或離子流成像技術(諸如借助於螢光染料)來測定。用於測定化合物或組合物之致白內障可能性的例示性活體外方法係於美國專利申請公開案2004/0219512中揭示，該案以引用的方式併入本文中。

糖皮質激素療法之又一不良結果為高血壓。可直接量測接受糖皮質激素及用於發炎病狀之本發明之氟基喹啉酮治療的類似配對個體之血壓且將其進行比較。

糖皮質激素療法之另一不良結果為個體之眼內壓("IOP")升高。可直接量測用糖皮質激素及用於病狀之本發明之氟基喹啉酮治療的類似匹配個體之IOP且將其進行比較。

雖然上文已描述本發明之特定實施例，但熟習此項技術者應瞭解可在不偏離如隨附申請專利範圍中所定義之本發明之精神及範疇的情況下對其作出許多等效處理、修改、替代及變更。

### 【圖式簡單說明】

圖1展示莫西沙星及具有式IV之化合物("BOL-303224-

A")對THP-1單核細胞中之LPS刺激的GM-CSF、IL-1 $\beta$ 及IL-8、IP-10、MCP-1及MIP-1 $\alpha$ 產生之影響。

圖2展示莫西沙星及具有式IV之化合物對THP-1單核細胞中LPS刺激的G-CSF、IL- $\alpha$ 、IL-1ra、IL-6及VEGF產生之影響。

圖3展示莫西沙星及具有式IV之化合物對THP-1單核細胞中LPS刺激的IL-12p40產生之影響。

## 五、中文發明摘要：

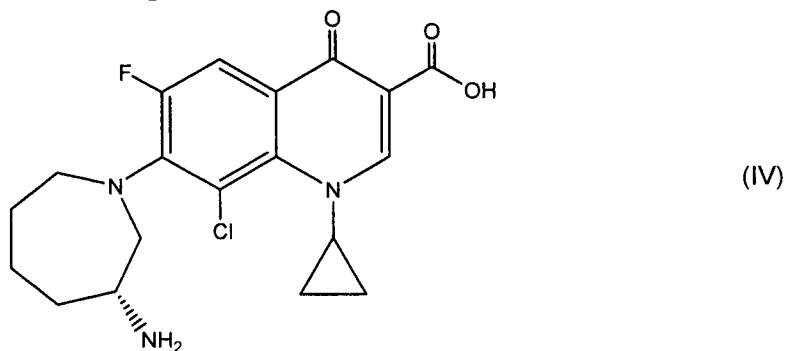
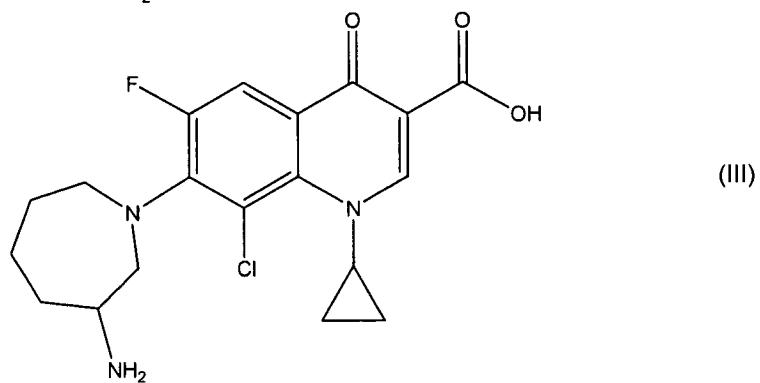
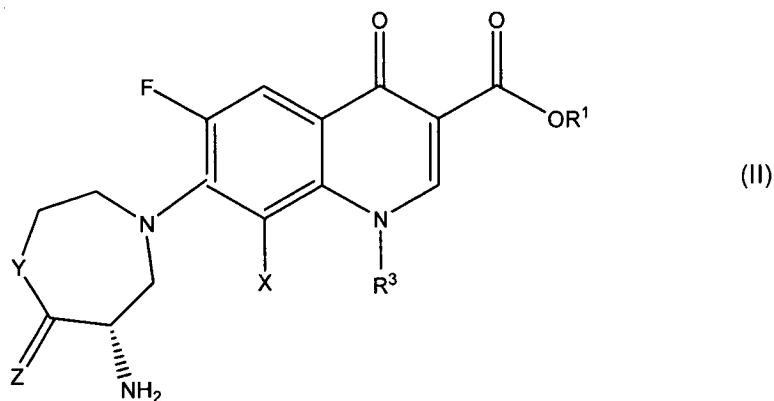
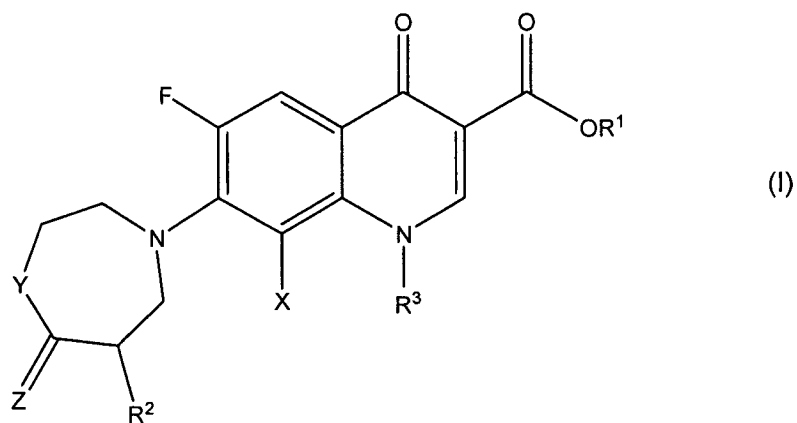
本發明提供用於調節炎症之組合物，其包含具有式 I-VIII 之一者之氟基喹啉酮。本發明提供用於調節炎症之方法，其包括向有此需要之個體投與該等組合物。該等組合物及方法適於調節眼睛或眼部炎症，包括葡萄膜炎、春季角膜結膜炎或與隱形眼鏡相關性角膜浸潤相關之炎症。

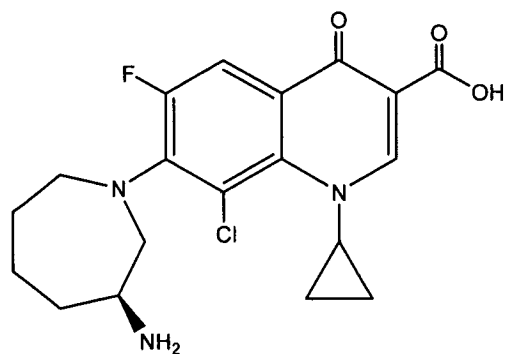
## 六、英文發明摘要：

Compositions for modulating an inflammation comprise a fluoroquinolone having one of Formulae I-VIII. Methods for modulating an inflammation comprise administering such compositions to a subject in need thereof. The compositions and methods are suitable for modulating an ocular or ophthalmic inflammation, including uveitis, vernal keratoconjunctivitis, or inflammation associated with contact lens-associated corneal infiltrates.

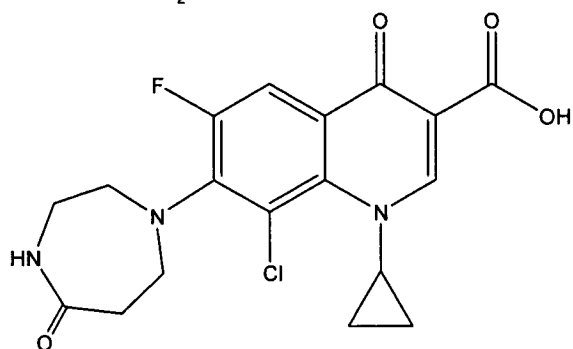
## 十、申請專利範圍：

1. 一種包含有效量之具有式 I、II、III、IV、V、VI、VII 或 VIII 之氟基喹啉酮或其鹽的組合物之用途，其係用於製造供調節個體之炎症用的藥物，

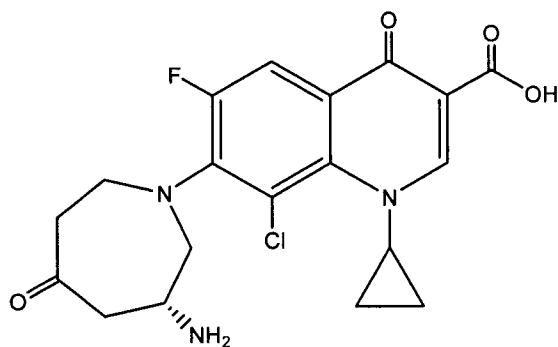




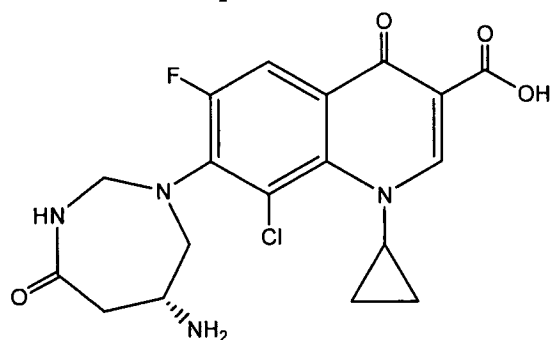
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

其中 $R^1$ 係選自由氫、未經取代之低碳烷基、經取代之低碳烷基、環烷基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基及可在活體中水解之基團組成之群；

$R^2$ 係選自由氫、未經取代之胺基及經一或兩個低碳烷基取代之胺基組成之群；

$R^3$ 係選自由氫、未經取代之低碳烷基、經取代之低碳烷基、環烷基、未經取代之低碳烷氧基、經取代之低碳烷氧基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳氧基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 芳氧基、未經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳氧基、經取代之 $C_5-C_{24}$ 雜芳氧基及可在活體中水解之基團組成之群；

X係選自由鹵素原子組成之群；

Y係選自由 $CH_2$ 、O、S、SO、 $SO_2$ 及 $NR^4$ 組成之群，其中 $R^4$ 係選自由氫、未經取代之低碳烷基、經取代之低碳烷基及環烷基組成之群；且

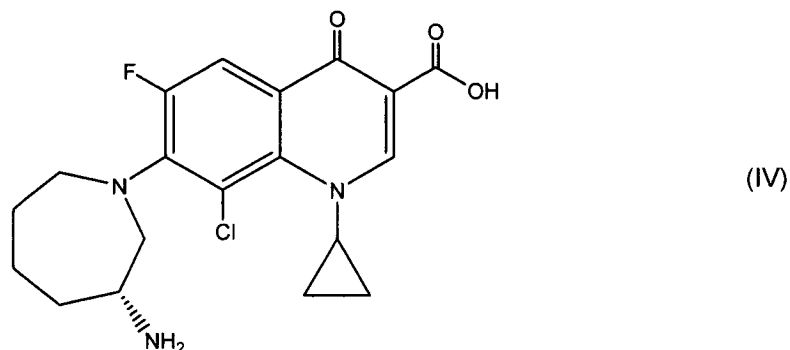
Z係選自由氧及兩個氫原子組成之群。

2. 如請求項1之用途，其中該炎症係選自由葡萄膜炎、春季角膜結膜炎或與隱形眼鏡相關性角膜浸潤相關之炎症組成之群。
3. 如請求項1之用途，其中該炎症包含感染之續發症。
4. 如請求項3之用途，其中該感染包含眼睛或眼部感染。
5. 如請求項1之用途，其中 $R^1$ 係選自由氫、 $C_1-C_5$ 經取代及未經取代之烷基、 $C_3-C_{10}$ 環烷基、 $C_5-C_{14}$ 經取代及未經取代之芳基、 $C_5-C_{14}$ 經取代及未經取代之雜芳基及可在活體內水解之基團組成之群，在一實施例中， $R^1$ 係選自由 $C_1-C_5$ 經取代及未經取代之烷基組成之群。
6. 如請求項1之用途，其中 $R^2$ 係選自由未經取代之胺基及經一或兩個 $C_1-C_5$ 烷基取代之胺基組成之群。

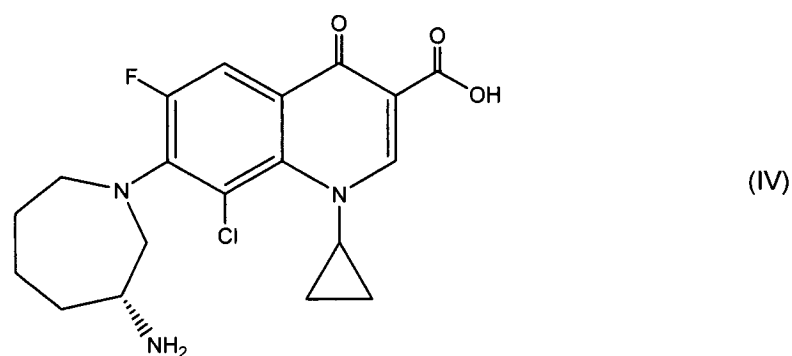
7. 如請求項1之用途，其中 $R^3$ 係選自由氫、 $C_1-C_5$ 經取代及未經取代之烷基、 $C_3-C_{10}$ 環烷基、 $C_1-C_5$ 經取代及未經取代之烷氧基、 $C_5-C_{14}$ 經取代及未經取代之芳基、 $C_5-C_{14}$ 經取代及未經取代之雜芳基及 $C_5-C_{14}$ 經取代及未經取代之芳氧基組成之群。
8. 如請求項1之用途，其中 $R^3$ 係選自由 $C_3-C_{10}$ 環烷基組成之群。
9. 如請求項1之用途，其中X係選自由Cl、F及Br組成之群。
10. 如請求項1之用途，其中X為Cl。
11. 如請求項5之用途，其中X為F。
12. 如請求項10之用途，其中Y為 $CH_2$ 。
13. 如請求項10之用途，其中Z包含兩個氫原子。
14. 如請求項1之用途，其中Y為NH，Z為O，且X為Cl。
15. 如請求項1之用途，其中該藥物係用於局部、經口、皮下或全身性投與該個體體內。
16. 如請求項1之用途，其中該組合物包含溶液、乳液、分散液、懸浮液、軟膏或凝膠。
17. 如請求項16之用途，其中該氟基喹啉酮或其鹽之含量占該組合物約0.0001重量%至10重量%。
18. 如請求項17之用途，其中該組合物進一步包含載劑及選自由防腐劑、界面活性劑、佐劑、抗氧化劑、張力調節劑、黏度調節劑、增溶劑及其組合組成之群的物質。
19. 如請求項17之用途，其中該組合物進一步包含非類固醇

消炎藥。

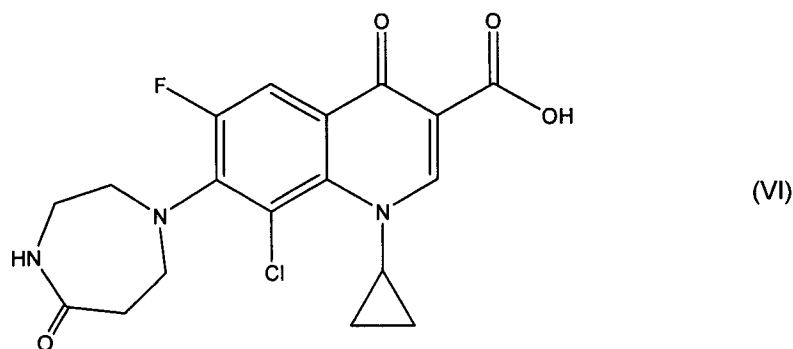
20. 一種包含有效量之具有式IV之氟基喹啉酮或其鹽的組合物之用途，其係用於製造供調節個體之炎症用的藥物，



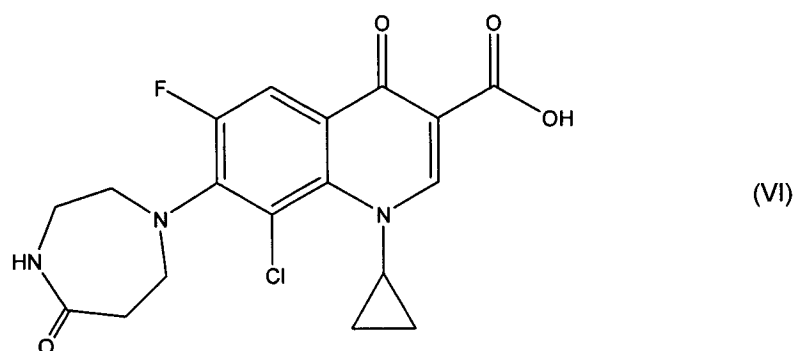
21. 如請求項20之用途，其中該炎症包含眼睛或眼部炎症。
22. 如請求項21之用途，其中該藥物係用於局部或眼內投藥。
23. 如請求項21之用途，其中該炎症包含感染之續發症。
24. 一種包含有效量之式IV之氟基喹啉酮或其鹽的組合物之用途，其係用於製造供治療、控制、減少或改善個體之眼睛或眼部感染及其發炎性續發症用的藥物，



25. 一種包含有效量之式VI之氟基喹啉酮或其鹽的組合物之用途，其係用於製造供調節個體之炎症用的藥物，



26. 一種包含有效量之式 VI 之氟基喹啉酮或其鹽的組合物之用途，其係用於製造供治療、控制、減少或改善個體之眼睛或眼部感染及其發炎性續發症用的藥物，



27. 一種具有式 I、II、III、IV、V、VI、VII 或 VIII 之氟基喹啉酮的用途，其係用於製備用於調節個體之炎症的藥物。
28. 一種包含具有式 I、II、III、IV、V、VI、VII 或 VIII 之氟基喹啉酮之醫藥組合物，其中該氟基喹啉酮係以有效調節炎症之量存在。
29. 如請求項 28 之醫藥組合物，其中該炎症包含感染之續發症。
30. 如請求項 29 之醫藥組合物，其中該感染包含眼睛或眼部感染。

十一、圖式：

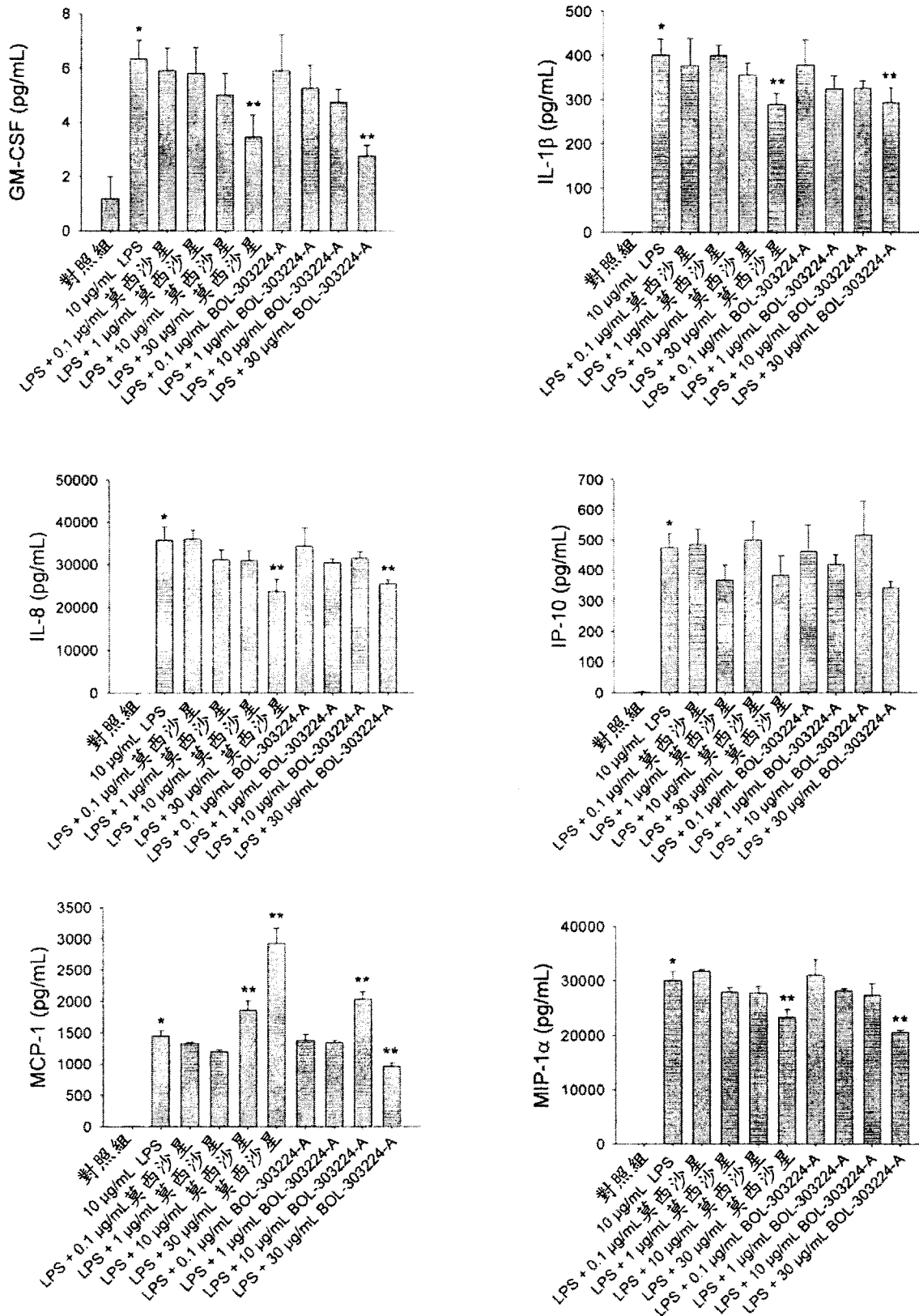


圖 1

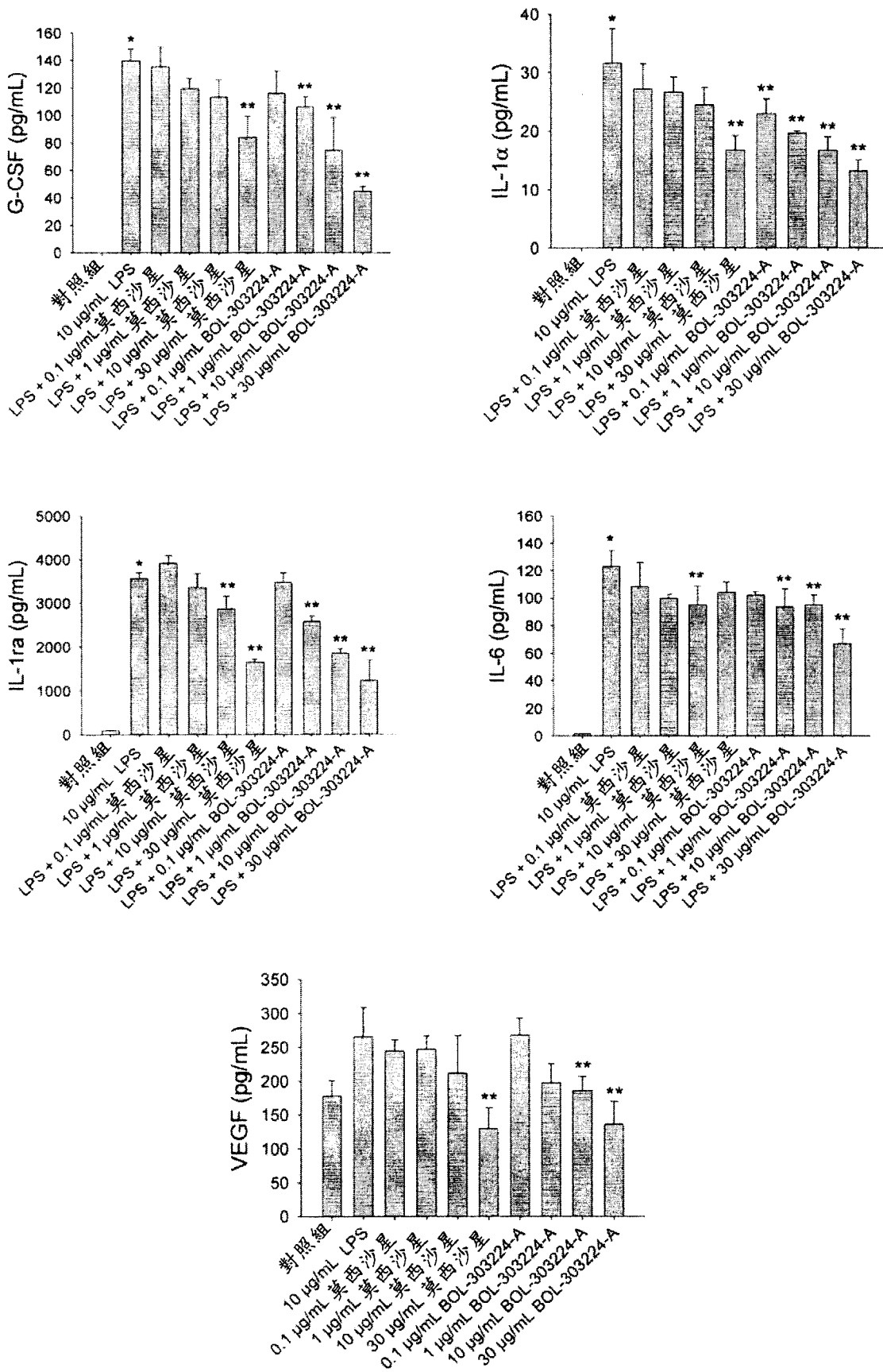


圖 2

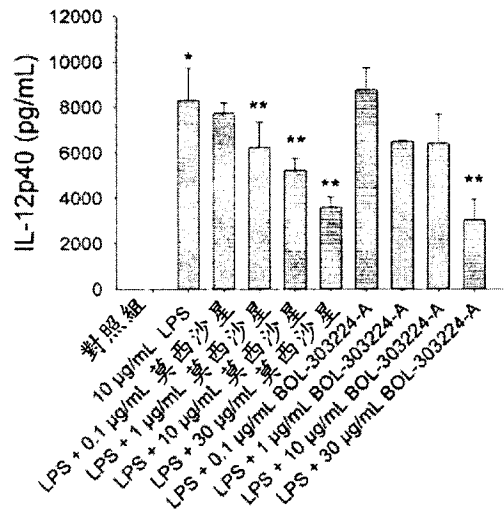


圖3

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**