



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114173788 A

(43) 申请公布日 2022.03.11

(21) 申请号 202080055566.8

(22) 申请日 2020.08.06

(30) 优先权数据

2019-145670 2019.08.07 JP

2019-239605 2019.12.27 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/030231 2020.08.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/025129 JA 2021.02.11

(71) 申请人 乐敦制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 高井良宏 黑濑孝弘

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

代理人 张晶 谢顺星

(51) Int.Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

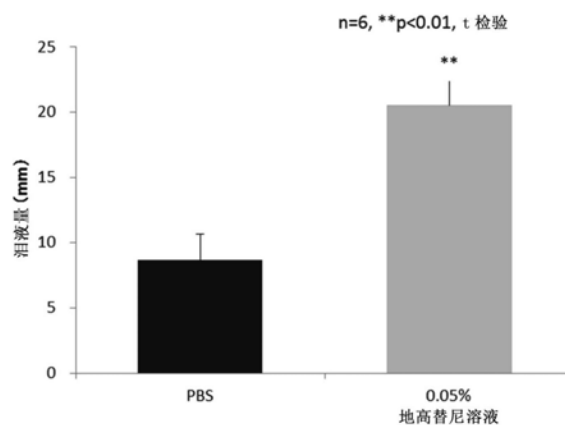
权利要求书1页 说明书6页 附图5页

(54) 发明名称

泪液分泌促进用眼科组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种泪液分泌促进用眼科组合物,其含有3-[(3S,4R) -3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐。



1. 一种泪液分泌促进用眼科组合物,其含有3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐。
2. 根据权利要求1所述的眼科组合物,其用于改善角结膜上皮疾病。
3. 根据权利要求1所述的眼科组合物,其用于改善干眼症。
4. 一种角结膜上皮疾病改善用眼科组合物,其含有3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐。
5. 根据权利要求2或4所述的眼科组合物,其中,角结膜上皮疾病起因于干眼症。
6. 根据权利要求1~5中任一项所述的眼科组合物,其中,以眼科组合物的总量为基准,3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐的含量为0.01质量%~1质量%。
7. 根据权利要求1~6中任一项所述的眼科组合物,其为滴眼剂。

泪液分泌促进用眼科组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种泪液分泌促进用眼科组合物。

背景技术

[0002] 角结膜上皮疾病起因于干眼症等内源性疾病或佩戴隐形眼镜等所导致的外源性疾病而发生,为呈现出流泪、异物感、眼痛、充血等症状的疾病。作为角结膜上皮疾病的治疗剂,含有玻尿酸钠的滴眼剂已在市面贩售,玻尿酸钠具有促进角膜上皮伸展的作用与保持水分的作用。此外,有报告指出,在大鼠的干眼症模型中,作为干眼症治疗剂的地夸磷索四钠(Diquafosol Sodium)促进泪液分泌、改善角膜上皮疾病(例如非专利文献1)。

[0003] 另一方面,詹纳斯激酶(JAK,Janus kinase)为在细胞内的免疫活化信号传递中发挥重要作用的非受体型酪氨酸激酶,期待具有詹纳斯激酶抑制活性的药剂通过抑制免疫反应的过度活化而改善自身免疫疾病或过敏性疾病。此处,作为具有詹纳斯激酶抑制作用的化合物之一,已知有3-[(3S,4R) -3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈(通用名:地高替尼(delgocitinib))(例如专利文献1)。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:国际公开第2017/006968号

[0007] 非专利文献

[0008] 非专利文献1:Diquas滴眼液3%附件(2017年11月修订)

发明内容

[0009] 本发明要解决的技术问题

[0010] 本发明的目的在于提供一种可促进泪液分泌的新型眼科组合物。

[0011] 解决技术问题的技术手段

[0012] 本申请的发明人为了解决上述技术问题进行了深入研究,结果发现,3-[(3S,4R) -3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈竟然促进泪液分泌并且改善角结膜上皮疾病。本发明以该见解为基础,提供以下各个发明。

[0013] [1]

[0014] 一种泪液分泌促进用眼科组合物,其含有3-[(3S,4R) -3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐。

[0015] [2]

[0016] 根据[1]所述的眼科组合物,其用于改善角结膜上皮疾病。

[0017] [3]

[0018] 根据[1]所述的眼科组合物,其用于改善干眼症。

[0019] [4]

[0020] 一种角结膜上皮疾病改善用眼科组合物,其含有3-[(3S,4R) -3-甲基-6-(7H-吡咯

并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐。

[0021] [5]

[0022] 根据[2]或[4]所述的眼科组合物,其中,角结膜上皮疾病起因于干眼症。

[0023] [6]

[0024] 根据[1]~[5]中任一项所述的眼科组合物,其中,以眼科组合物的总量为基准,3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐的含量为0.01质量%~1质量%。

[0025] [7]

[0026] 根据[1]~[6]中任一项所述的眼科组合物,其为滴眼剂。

[0027] [8]

[0028] 一种促进泪液分泌的方法,其中,将含有3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐、或者这两者的眼科组合物施予对象。

[0029] [9]

[0030] 一种改善角结膜上皮疾病的方法,其中,将含有3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐、或者这两者的眼科组合物施予对象。

[0031] [10]

[0032] 根据[9]所述的方法,其中,角结膜上皮疾病起因于干眼症。

[0033] [11]

[0034] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐在制备泪液分泌促进用眼科组合物中的应用。

[0035] [12]

[0036] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐在制备角结膜上皮疾病改善用眼科组合物中的应用。

[0037] [13]

[0038] 根据[12]所述的应用,其中,角结膜上皮疾病起因于干眼症。

[0039] [14]

[0040] 一种用于促进泪液分泌的3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐。

[0041] [15]

[0042] 一种用于改善角结膜上皮疾病的3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐。

[0043] [16]

[0044] 根据[15]所述的化合物或其盐,其中,角结膜上皮疾病起因于干眼症。

[0045] 发明效果

[0046] 根据本发明,可提供一种可促进泪液分泌的眼科组合物。

附图说明

[0047] 图1为示出试验例1中使用正常兔子进行地高替尼的单次滴眼给药而得到的泪液分泌促进作用的图表。

[0048] 图2为示出试验例2中使用正常小鼠进行地高替尼的单次滴眼给药而得到的泪液分泌促进作用的图表。

[0049] 图3的(A)为示出试验例3中使用正常大鼠进行地高替尼的单次滴眼给药而得到的泪液分泌促进作用的图表；(B)为示出试验例3中使用泪腺摘除大鼠进行地高替尼的单次滴眼给药而得到的泪液分泌促进作用的图表。

[0050] 图4为示出试验例4中使用泪腺摘除大鼠进行地高替尼的反复滴眼给药而得到的泪液量增加作用的图表。

[0051] 图5为示出试验例5中使用泪腺摘除大鼠进行地高替尼的反复滴眼给药而得到的角结膜上皮疾病改善作用的图表。

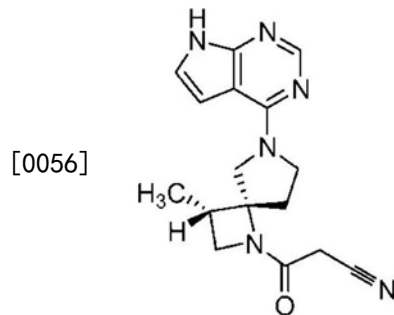
具体实施方式

[0052] 以下,对用于实施本发明的方案进行详细说明。但本发明并不限于以下实施方案。

[0053] 本实施方案的眼科组合物含有3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈或其盐。

[0054] 3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈(通用名:地高替尼)为下式所表示的化合物(以下也将本化合物称为“地高替尼”)。地高替尼或其盐例如能够通过国际公开第2017/006968号、国际公开第2018/117151号中所记载的方法进行制备。

[0055] [化学式1]



[0057] 地高替尼的盐并无特别限制,只要为医药上、药理学上(制药上)或生理学上允许的盐即可。作为这种盐,具体而言,可列举出与无机酸的盐、与有机酸的盐、与无机碱的盐、与有机碱的盐、与酸性氨基酸的盐、与碱性氨基酸的盐等。

[0058] 关于与无机酸的盐,例如可列举出与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等的盐。关于与有机酸的盐,例如可列举出与乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸(mesylic acid)、乙磺酸、对甲苯磺酸等的盐。关于与无机碱的盐,例如可列举出钠盐、钾盐等碱金属盐;钙盐、镁盐等碱土金属盐;铝盐;铵盐等。关于与有机碱的盐,例如可列举出与二乙胺、二乙醇胺、葡甲胺(meglumine)、N,N-二苄基乙二胺等的盐。关于与酸性氨基酸的盐,例如可列举出与天冬氨酸、谷氨酸等的盐。关于与碱性氨基酸的盐,

例如可列举出与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐。

[0059] 地高替尼或其盐发挥促进泪液分泌的效果。因此,作为本发明的一个实施方案,提供一种含有地高替尼或其盐的泪液分泌促进用眼科组合物。此外,认为泪液分泌的促进为角结膜上皮疾病得到改善的一个主要原因。因此,作为本发明的一个实施方案,提供一种含有地高替尼或其盐的角结膜上皮疾病改善用眼科组合物。另外,关于通过抑制詹纳斯激酶而促进泪液分泌,迄今为止尚无任何报告。

[0060] 本实施方案的眼科组合物既可用于起因于干眼症(眼球干燥综合征)、舍格伦综合征、Stevens-Johnson综合征等内源性疾病的角结膜上皮疾病;也可用于起因于术后、药物性、外伤、佩戴隐形眼镜等所导致的外源性疾病的角结膜上皮疾病。其中,本实施方案的眼科组合物通过含有地高替尼或其盐而促进泪液分泌,因此优选用于改善起因于内源性因素的角结膜上皮疾病,更优选用于改善起因于干眼症的角结膜上皮疾病。造成角结膜上皮疾病的干眼症可为舍格伦综合征等起因于自身免疫疾病的干眼症,也可为起因于除自身免疫疾病以外的因素的干眼症。

[0061] 此外,本实施方案的眼科组合物通过含有地高替尼或其盐而促进泪液分泌,因此也可用于改善干眼症。干眼症可为舍格伦综合征等起因于自身免疫疾病的干眼症,也可为起因于除自身免疫疾病以外的因素的干眼症。

[0062] 本实施方案的眼科组合物中的地高替尼或其盐的含量并无特别限定,可根据其他掺合成分的种类及含量、制剂形态等来适当设定。作为(A)成分的含量,就更显著地发挥本发明的效果的角度出发,例如以本实施方案的眼科组合物的总量为基准,地高替尼或其盐的总含量可为0.001质量%~10质量%、0.001质量%~5质量%、0.003质量%~3质量%、0.005质量%~1质量%、0.01质量%~0.5质量%、0.015质量%~0.4质量%、0.02质量%~0.3质量%或0.03质量%~0.3质量%。

[0063] 在本实施方案的眼科组合物中,若在不损害本发明的效果的范围内,则可根据其制剂形态,按照常规方法适当选择各种添加物,使用一种或同时使用一种以上而含有适量的添加物。

[0064] 本实施方案的眼科组合物的pH并无特别限定,只要在医药上、药理学上(制药上)或生理学上允许的范围内即可。

[0065] 本实施方案的眼科组合物例如可通过将地高替尼或其盐及根据需要的其他含有成分以成为所需含量的方式进行添加及混合来制备。具体而言,例如可通过如下方式来制备,即,利用纯化水使上述成分溶解或悬浮并通过过滤灭菌等进行灭菌处理。

[0066] 本实施方案的眼科组合物可根据目的采取各种剂型,例如可列举出液体制剂、凝胶剂、半固体制剂(软膏等)等。其中,优选液体制剂,更优选水性液体制剂。

[0067] 本实施方案的眼科组合物例如可用作滴眼剂(也称为滴眼液或滴眼药;且滴眼剂包括人工泪液、佩戴隐形眼镜时能够滴眼的滴眼剂)。

[0068] 当本实施方案的眼科组合物为滴眼剂时,作为其用法、用量,只要为发挥效果且副作用较少的用法、用量,则并无特别限定。

[0069] 作为本发明的一个实施方案,提供一种促进泪液分泌的方法,其中,将含有地高替尼或其盐、或者这两者的眼科组合物施予对象。此外,作为本发明的一个实施方案,提供一种改善角结膜上皮疾病的方法,其中,将含有地高替尼或其盐、或者这两者的眼科组合物施

予对象。

[0070] 作为本发明的一个实施方案,提供地高替尼或其盐在制备泪液分泌促进用眼科组合物中的应用。此外,作为本发明的一个实施方案,提供地高替尼或其盐在制备角结膜上皮疾病改善用眼科组合物中的应用。

[0071] 作为本发明的一个实施方案,提供一种用于促进泪液分泌的地高替尼或其盐。此外,作为本发明的一个实施方案,提供一种用于改善角结膜上皮疾病的地高替尼或其盐。

[0072] 实施例

[0073] 以下,基于试验例对本发明进行具体说明,但本发明并不限于此。另外,在以下试验例中,只要没有特别记载,则含量的单位“%”是指“w/v%”,与“g/100mL”同义。

[0074] [试验例1:使用正常兔子进行地高替尼的单次滴眼给药而得到的泪液分泌促进作用]

[0075] 使用正常兔子,对地高替尼的泪液分泌促进作用进行评价。

[0076] 使地高替尼溶解于PBS (Phosphate buffered saline,磷酸盐缓冲溶液) (Kohjin-Bio Co.,Ltd.) 中并进行搅拌,从而制备0.05%地高替尼溶液。将雄性日本白色兔子 (Oriental Yeast Co.,ltd.) 放入束缚管中后,将PBS或0.05%地高替尼溶液以50 μ L/眼 (eye) 的用量滴入眼中。15分钟后将Schirmer试纸插入外眼角侧的结膜囊中。1分钟后拔出试纸,对试纸的濡湿部分的长度进行测定,将所测得的值作为泪液量。将结果示于图1。

[0077] 如图1所示,与PBS组相比,在地高替尼溶液组中泪液量显著上升 (t检验)。

[0078] [试验例2:使用正常小鼠进行地高替尼的单次滴眼给药而得到的泪液分泌促进作用]

[0079] 使用正常小鼠,对地高替尼的泪液分泌促进作用进行评价。

[0080] 使地高替尼溶解于PBS (Kohjin-Bio Co.,Ltd.) 中并进行搅拌,从而制备各浓度的地高替尼溶液 (0.0125%、0.05%及0.2%)。对雌性C57BL/6J小鼠 (Japan SLC,Inc.) 进行束缚,将PBS或各浓度的地高替尼溶液以3 μ L/眼的用量滴入眼中。15分钟后将酚红棉线 (ZONE-QUICK,AYUMI Pharmaceutical Corporation) 插入外眼角侧的结膜囊中。15秒钟后拔出酚红棉线,对酚红棉线的濡湿部分的长度进行测定,将该测定值作为泪液量。将结果示于图2中。

[0081] 如图2所示,与PBS组相比,在各浓度的地高替尼溶液组中泪液量上升,尤其是在0.05%及0.2%组中确认到了显著的上升 (Dunnett检验)。

[0082] [试验例3:使用正常大鼠及泪腺摘除大鼠进行地高替尼的单次滴眼给药而得到的泪液分泌促进作用]

[0083] 使用正常大鼠及泪腺摘除大鼠,对地高替尼的泪液分泌促进作用进行评价。

[0084] 制备0.05%地高替尼溶液 (向纯化水中掺合作为有效成分的地高替尼、作为添加物的氯化钠、氯化钾、氢氧化钠、硼酸及葡萄糖酸氯己定并进行溶解搅拌而得到的溶液) 作为受试物质。作为对照物质,使盐酸毛果芸香碱 (Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.) 溶解于生理盐水 (Otsuka Normal Saline,Otsuka Pharmaceutical Factory,Inc.) 中并进行搅拌,从而制备3%毛果芸香碱溶液。

[0085] 将生理盐水、Diquas滴眼液3% (Santen Pharmaceutical Co.,Ltd.)、3%毛果芸香碱溶液或0.05%地高替尼溶液以5 μ L/眼的用量滴入正常的雄性Sprague-Dawley (SD) 大

鼠 (Japan SLC, Inc.) 以及摘除主泪腺及副泪腺并经过一周后的SD大鼠的眼中。10分钟后使用戊巴比妥钠 (Kyoritsu Seiyaku Corporation) 进行麻醉导入, 进一步在5分钟后将Schirmer试纸插入外眼角侧的结膜囊中。1分钟后拔出试纸, 对试纸的濡湿部分的长度进行测定, 将该测定值作为泪液量。将结果示于图3。

[0086] 如图3所示, 正常大鼠中, 与生理盐水组相比, 在Diquas滴眼液3%组、3%毛果芸香碱溶液组及0.05%地高替尼溶液组中泪液量均显著上升 (曼-惠特尼U检验)。另一方面, 泪腺摘除大鼠中, 与生理盐水组相比, 仅在Diquas滴眼液3%组及0.05%地高替尼溶液组中泪液量显著上升 (曼-惠特尼U检验)。

[0087] [试验例4: 使用泪腺摘除大鼠进行地高替尼的反复滴眼给药而得到的泪液量增加作用]

[0088] 使用可用作干眼症模型的泪腺摘除大鼠, 对地高替尼的泪液量增加作用进行评价。

[0089] 使地高替尼溶解于PBS (Kohjin-Bio Co., Ltd.) 中并进行搅拌, 从而制备各浓度的地高替尼溶液 (0.0125%、0.05% 及 0.2%)。

[0090] 将PBS或各浓度的地高替尼溶液以1天4次、5 μ L/眼的用量反复滴入正常的雄性Sprague-Dawley (SD) 大鼠 (Japan SLC, Inc.) 及摘除主泪腺并经过一周后的SD大鼠的眼中。于滴眼开始4周后, 将PBS或各浓度的地高替尼溶液以5 μ L/眼的用量滴入眼中, 10分钟后使用戊巴比妥钠 (Kyoritsu Seiyaku Corporation) 进行麻醉导入, 进一步在5分钟后将Schirmer试纸插入外眼角侧的结膜囊中。1分钟后拔出试纸, 对试纸濡湿部分的长度进行测定, 将该测定值设为泪液量。将结果示于图4。

[0091] 如图4所示, 与PBS组相比, 在各浓度的地高替尼溶液组中, 泪液量显著上升 (Steel检验)。

[0092] [试验例5: 使用泪腺摘除大鼠进行地高替尼的反复滴眼给药而得到的角结膜上皮疾病改善作用]

[0093] 使用可用作干眼症模型的泪腺摘除大鼠, 对地高替尼的角膜上皮疾病改善作用进行评价。

[0094] 使荧光素钠 (Sigma-Aldrich Japan) 溶解于Otsuka Normal Saline (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) 中而制备10mg/mL的荧光素染色液。

[0095] 使地高替尼溶解于PBS (Kohjin-Bio Co., Ltd.) 中并进行搅拌, 从而制备各浓度的地高替尼溶液 (0.0125%、0.05% 及 0.2%)。

[0096] 将PBS或各浓度的地高替尼溶液以1天4次、5 μ L/眼的用量反复滴入摘除主泪腺并经过一周后的雄性SD大鼠 (Japan SLC, Inc.) 的眼中。于滴眼开始4周后, 将10mg/mL的荧光素染色液以1 μ L/眼的用量滴入眼中。利用异氟醚吸入麻醉液 (Pfizer Inc.) 进行麻醉导入后, 利用荧光显微镜 (Leica Microsystems) 进行照片拍摄。将照片中拍出的角膜分割为四部分, 并以0~5分对各部位的染色分数进行打分, 将4处分数的合计值作为该眼的角膜上皮疾病分数。将结果示于图5。

[0097] 如图5所示, 与PBS组相比, 在各浓度的地高替尼溶液组中, 角膜上皮疾病分数显著降低 (Steel检验)。

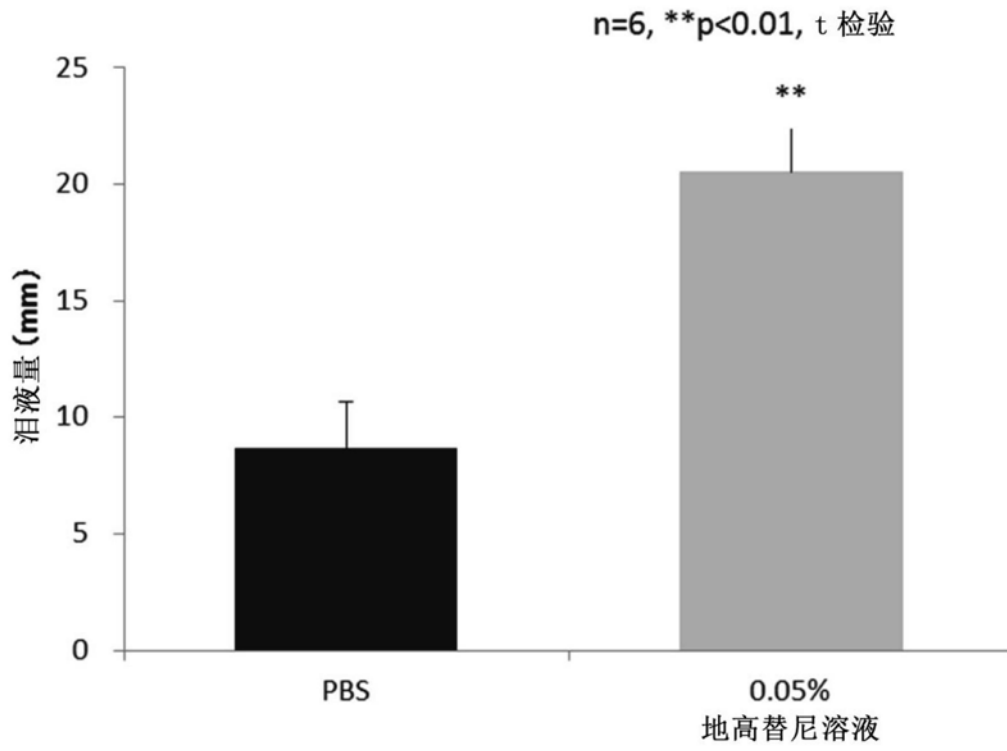


图1

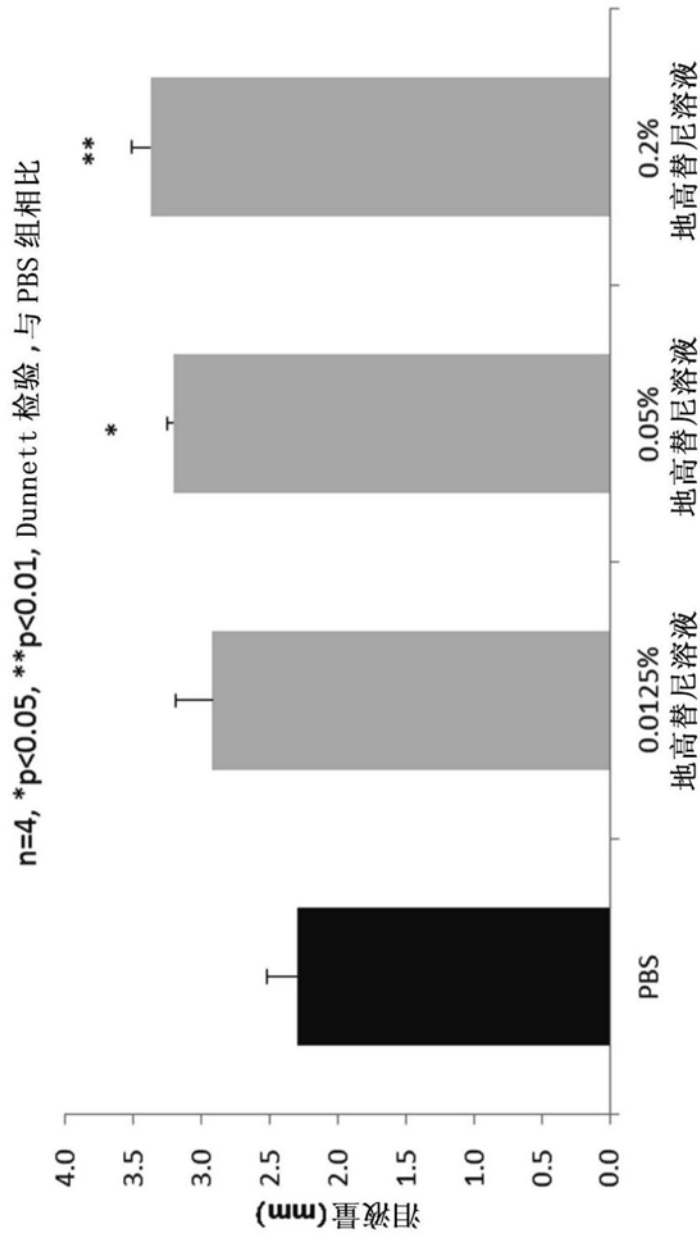


图2

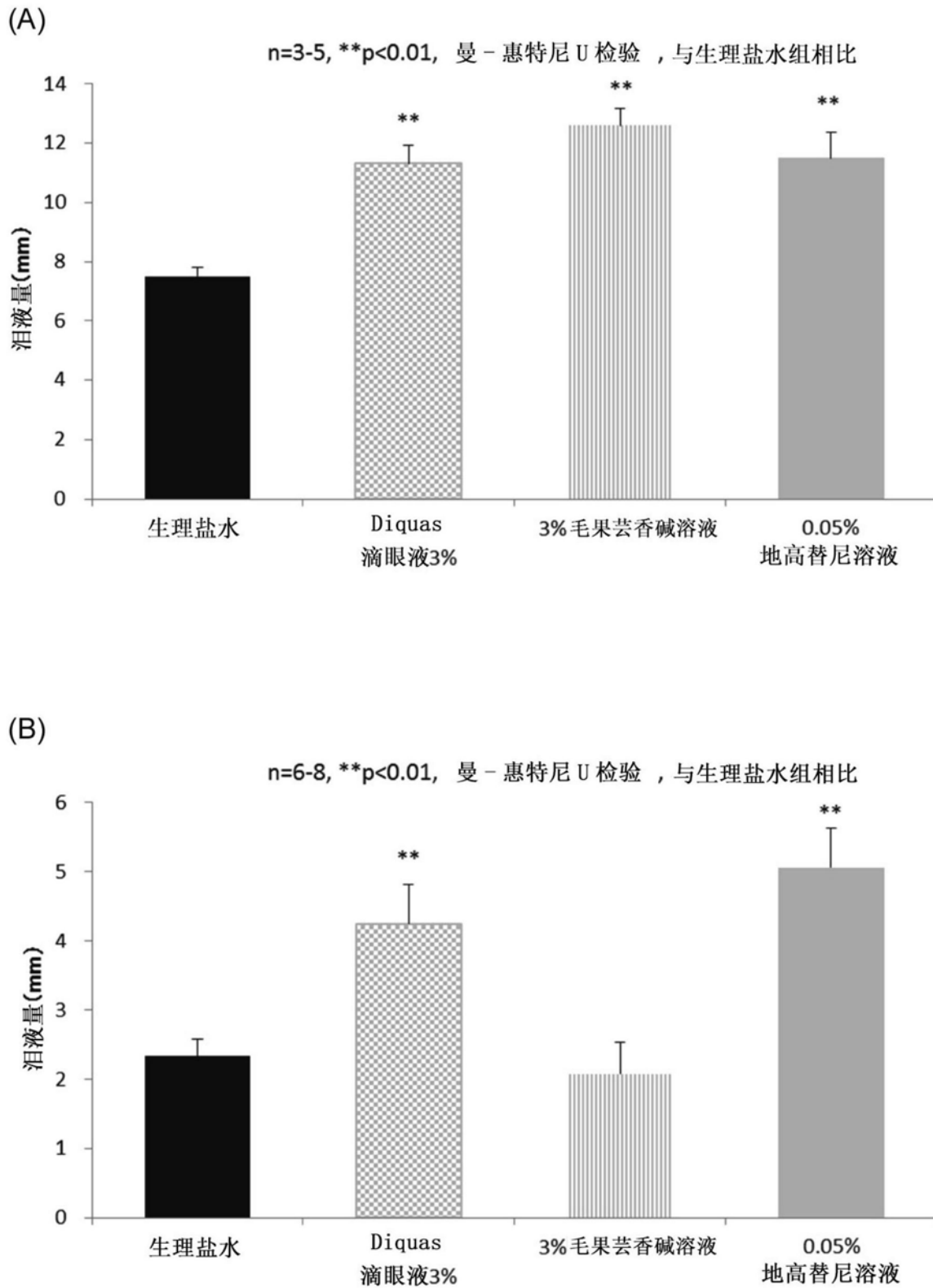


图3

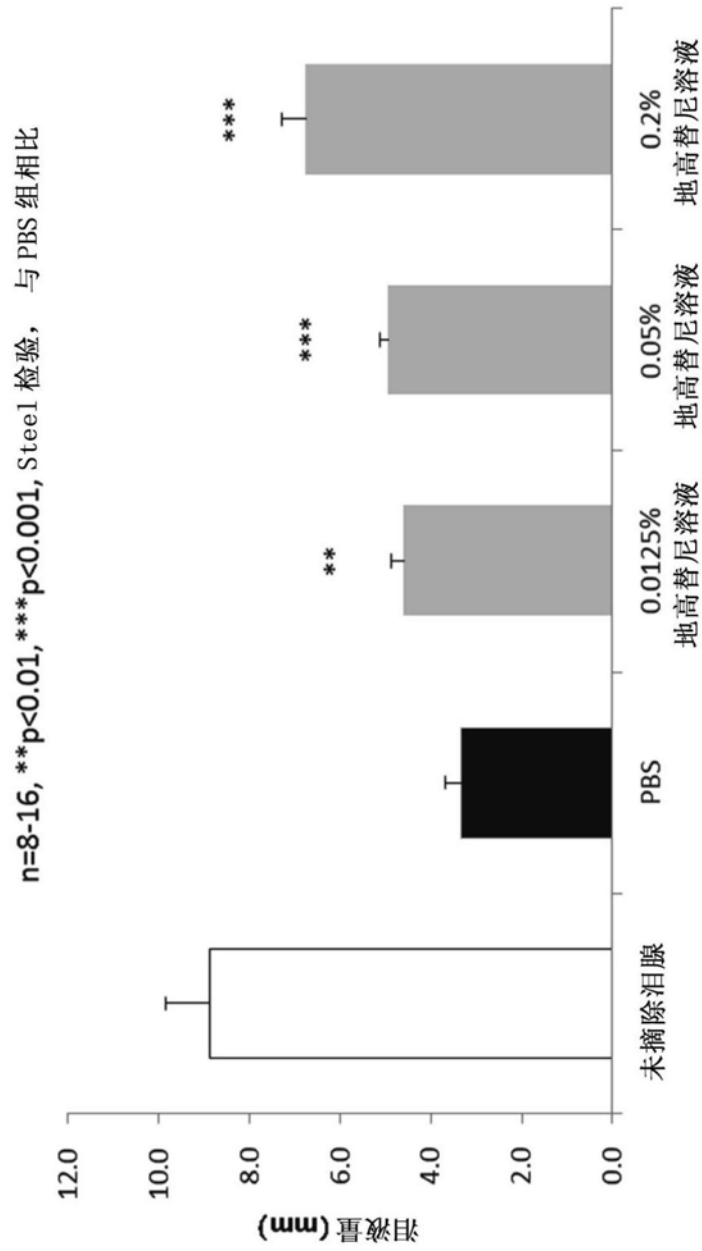


图4

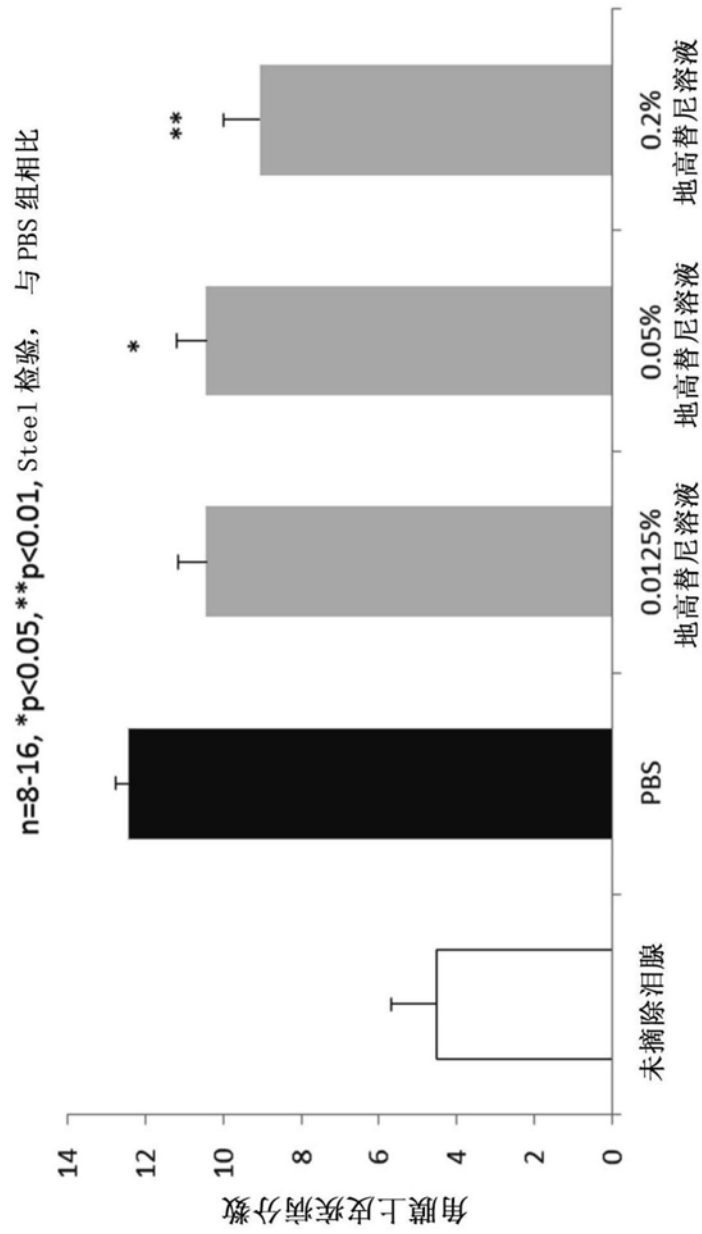


图5