



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111557899 B

(45) 授权公告日 2023.02.21

(21) 申请号 202010365700.6

A61K 31/513 (2006.01)

(22) 申请日 2020.04.30

A61K 47/38 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 27/02 (2006.01)

申请公布号 CN 111557899 A

A61P 31/22 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.08.21

(56) 对比文件

(73) 专利权人 北华大学

WO 2010111436 A2, 2010.09.30

地址 132012 吉林省吉林市解放大路12号

CN 102596932 A, 2012.07.18

(72) 发明人 张达宁 李相军 刘祥龙 白丹
孟昱君 卢亦安 王敬怡 张富程
邵东 冷瀛

CN 1726018 A, 2006.01.25

US 2006211720 A1, 2006.09.21

审查员 张婷

(74) 专利代理机构 北京辰权知识产权代理有限公司 11619

专利代理师 董李欣

(51) Int. Cl.

A61K 9/06 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

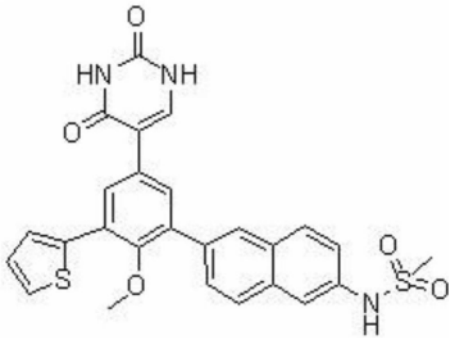
(54) 发明名称

一种治疗角膜炎的药物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗角膜炎的药物及其制备方法。特别地,本发明提供的治疗角膜炎的药物是以N-(6-(5-(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)萘-2-基)甲磺酰胺为活性成分制成的眼用即型凝胶。本发明还涉及所述药物的制备方法以及所述药物在制备用于治疗角膜炎的医药配制品中的用途。

1. 一种治疗角膜炎的药物,其特征在于所述药物呈眼用即型凝胶的形式,所述眼用即型凝胶由式I的化合物、泊洛沙姆188、羧甲基纤维素钠、透明质酸钠、枸橼酸、枸橼酸钠、尼泊金甲酯、乙二胺四乙酸二钠和注射用水制成



I

其中所述角膜炎是单纯疱疹病毒感染引起的病毒性角膜炎。

2. 根据权利要求1所述的药物,其中在每1000mL所述眼用即型凝胶中含有式I的化合物0.1-0.4g、泊洛沙姆188 4-16g、羧甲基纤维素钠2.5-10g、透明质酸钠5-20g、枸橼酸1-4g、枸橼酸钠2.25-9g、尼泊金甲酯0.4-1.6g、乙二胺四乙酸二钠0.5-2g,余量为注射用水。

3. 根据权利要求2所述的药物,其中在每1000mL所述眼用即型凝胶中含有式I的化合物0.1-0.4g、泊洛沙姆188 8g、羧甲基纤维素钠5g、透明质酸钠10g、枸橼酸2g、枸橼酸钠4.5g、尼泊金甲酯0.8g、乙二胺四乙酸二钠1g,余量为注射用水。

4. 根据权利要求1-3中的任一项所述的药物,其中所述透明质酸钠的相对分子质量为 $1-1.5 \times 10^6$ 。

5. 根据权利要求1-4中的任一项所述的药物的制备方法,其包括如下步骤:

(1) 称取泊洛沙姆188、羧甲基纤维素钠和透明质酸钠,加入适量注射用水中,在搅拌下加热煮沸10-30分钟;

(2) 将步骤(1)得到的混合物冷却至75-85℃,在搅拌下加入枸橼酸、枸橼酸钠和乙二胺四乙酸二钠,混匀后,再加入式I的化合物,然后在搅拌下降温至55-65℃,再加入尼泊金甲酯,混匀;

(3) 将步骤(2)得到的混合物过滤,加入注射用水至足量,通过0.22微米微孔滤膜,无菌分装至适当容量的无菌容器中,即得。

6. 根据权利要求1-4中的任一项所述的药物在制备用于治疗角膜炎的医药配制品中的用途,其中所述角膜炎是单纯疱疹病毒感染引起的病毒性角膜炎。

一种治疗角膜炎的药物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物领域,具体涉及一种治疗角膜炎的药物及其制备方法。

背景技术

[0002] 角膜是位于眼睛最前端的一层完全透明的薄膜,主要由无血管的结缔组织构成,约厚1mm。为了保持透明,角膜没有血管,因而其容易受到各种外界因素刺激而发生炎症反应,导致角膜炎的发生。

[0003] 角膜炎是临床上十分常见的眼科疾病。按其致病原因分类,角膜炎可分为感染性角膜炎和非感染性角膜炎,前者又可根据致病的病原体不同而分为细菌性角膜炎、真菌性角膜炎、病毒性角膜炎、棘阿米巴角膜炎等。其中感染性角膜炎是世界上常见的致盲性眼病,据统计大约有20%的失明患者是因角膜感染所引起的。

[0004] 病毒性角膜炎是角膜受病毒感染而引起的炎症,此病愈后易复发,并常可伴有葡萄膜反应,甚至出现虹膜睫状体炎或继发青光眼,是临床上较为常见的致盲眼病之一。临床上常见的病毒性角膜炎有单纯疱疹病毒性角膜炎、牛痘性角膜炎、带状疱疹性角膜炎等。在我国,单纯疱疹病毒性角膜炎具有很高的发病率。此病毒感染可以导致角膜混浊、角膜结构损伤和瘢痕形成,以致视力损失。目前,临床上常用阿昔洛韦的眼用剂型治疗单纯疱疹病毒性角膜炎,但是治疗效果有限,无法满足临床用药的需求。因此,开发新的治疗角膜炎,特别是单纯疱疹病毒性角膜炎的药物对于眼科学领域具有重大的临床意义。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是提供一种治疗角膜炎的药物及其制备方法,以丰富角膜炎,特别是病毒性角膜炎的临床用药选择。特别地,本发明提供的治疗角膜炎的药物是以N-(6-(5-(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)萘-2-基)甲磺酰胺(以下简称为“式I的化合物”)为活性成分制成的眼用即型凝胶。

[0006] 据此,在一个实施方案中,本发明提供一种治疗角膜炎的药物,其特征在于所述药物呈眼用即型凝胶的形式,所述眼用即型凝胶由式I的化合物、泊洛沙姆188、羧甲基纤维素钠、透明质酸钠、枸橼酸、枸橼酸钠、尼泊金甲酯、乙二胺四乙酸二钠和注射用水制成。

[0007] 所谓“眼用即型凝胶”是一种在非生理状态下时呈自由流动的液态,但是在滴入眼内后在眼部的生理状态下形成凝胶的凝胶剂。眼用即型凝胶可以延长其中所含的活性成分在眼内的滞留时间,从而提高活性成分的生物利用度。

[0008] 优选地,在每1000mL所述眼用即型凝胶中含有式I的化合物0.1-0.4g、泊洛沙姆1884-16g、羧甲基纤维素钠2.5-10g、透明质酸钠5-20g、枸橼酸1-4g、枸橼酸钠2.25-9g、尼泊金甲酯0.4-1.6g、乙二胺四乙酸二钠0.5-2g,余量为注射用水。

[0009] 例如,在一个实施方案中,在每1000mL所述眼用即型凝胶中含有式I的化合物0.1-0.4g(例如0.2g)、泊洛沙姆188 8g、羧甲基纤维素钠5g、透明质酸钠10g、枸橼酸2g、枸橼酸钠4.5g、尼泊金甲酯0.8g、乙二胺四乙酸二钠1g,余量为注射用水。

[0010] 优选地,所述透明质酸钠的相对分子质量为 $1-1.5 \times 10^6$ 。

[0011] 在一个实施方案中,本发明还提供所述治疗角膜炎的药物的制备方法,其包括如下步骤:

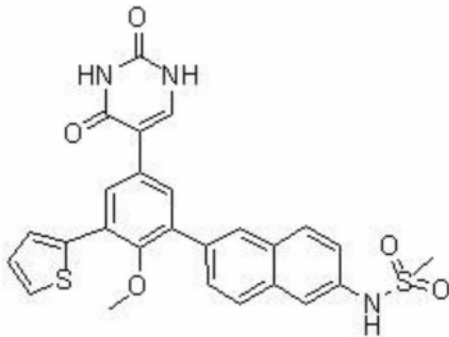
[0012] (1) 称取泊洛沙姆188、羧甲基纤维素钠和透明质酸钠,加入适量注射用水中,在搅拌下加热煮沸10-30分钟;

[0013] (2) 将步骤(1)得到的混合物冷却至 $75-85^{\circ}\text{C}$,在搅拌下加入枸橼酸、枸橼酸钠和乙二胺四乙酸二钠,混匀后,再加入式I的化合物,然后在搅拌下降温至 $55-65^{\circ}\text{C}$,再加入尼泊金甲酯,混匀;

[0014] (3) 将步骤(2)得到的混合物过滤,加入注射用水至足量,通过0.22微米微孔滤膜,无菌分装至适当容量的无菌容器中,即得。

[0015] 本发明的用于治疗角膜炎的药物中的活性成分N-(6-(5-(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯基)萘-2-基)甲磺酰胺(即“式I的化合物”)的结构式如下:

[0016]



I。

[0017] 式I的化合物作为丙型肝炎病毒(HCV)抑制剂化合物的实例公开于国际专利公开号W02010/111436(其合成方法参见实施例39)中。该专利文献通过HCV聚合酶抑制检验、HCV聚合酶复制子试验等实验验证了所述化合物具有抑制HCV聚合酶的作用,从而可以用作HCV抑制剂来治疗HCV感染等疾病。但是,该专利文献未提及所述化合物具有治疗病毒性角膜炎的用途,而本发明的发明人意外地发现,包含式I的化合物的本发明的药物能够有效地治疗单纯疱疹病毒感染引起的病毒性角膜炎,因此可以预期其在治疗角膜炎,特别是单纯疱疹病毒感染引起的病毒性角膜炎中是有利的。

[0018] 本发明还提供一种上述药物在制备用于治疗角膜炎的医药配制品中的用途。

[0019] 在一个实施方案中,所述角膜炎是病毒性角膜炎,特别是单纯疱疹病毒(例如I型单纯疱疹病毒)感染引起的病毒性角膜炎。

[0020] 以下将结合具体实施例对本发明的药物的制备方法及其效果进行描述。但是,应当理解,这些描述只是用于示例性的目的,而绝非对本发明的保护范围构成任何限制。本发明的保护范围仅由权利要求所限定。

具体实施方式

[0021] 实施例1

[0022] 眼用即型凝胶1

[0023] 本实施例所述的药物的处方如下表中所示：

| 组分 | 用量 |
|--|-----------|
| 式 I 的化合物 | 0.1g |
| 泊洛沙姆 188 | 8g |
| 羧甲基纤维素钠 | 5g |
| 透明质酸钠（相对分子质量为 1-1.5×10 ⁶ ） | 10g |
| 枸橼酸 | 2g |
| 枸橼酸钠 | 4.5g |
| 尼泊金甲酯 | 0.8g |
| 乙二胺四乙酸二钠 | 1g |
| 注射用水 | 加至 1000ml |

[0024] 其制备方法为：

[0025] (1) 称取泊洛沙姆188、羧甲基纤维素钠和透明质酸钠，加入500mL注射用水中，在搅拌下加热煮沸20分钟；

[0026] (2) 将步骤(1)得到的混合物冷却至80℃，在搅拌下加入枸橼酸、枸橼酸钠和乙二胺四乙酸二钠，混匀后，再加入式I的化合物，然后在搅拌下降温至60℃，再加入尼泊金甲酯，混匀；

[0027] (3) 将步骤(2)得到的混合物过滤，加入注射用水至1000mL，通过0.22微米微孔滤膜，无菌分装至无菌小瓶中（每支容量为5mL），即得。

[0028] 实施例2

[0029] 眼用即型凝胶2

[0030] 本实施例所述的药物的处方如下表中所示：

| 组分 | 用量 |
|--|-----------|
| 式 I 的化合物 | 0.2g |
| 泊洛沙姆 188 | 8g |
| 羧甲基纤维素钠 | 5g |
| 透明质酸钠（相对分子质量为 1-1.5×10 ⁶ ） | 10g |
| 枸橼酸 | 2g |
| 枸橼酸钠 | 4.5g |
| 尼泊金甲酯 | 0.8g |
| 乙二胺四乙酸二钠 | 1g |
| 注射用水 | 加至 1000ml |

[0032] 其制备方法为：

[0034] (1) 称取泊洛沙姆188、羧甲基纤维素钠和透明质酸钠，加入500mL注射用水中，在搅拌下加热煮沸20分钟；

[0035] (2) 将步骤(1)得到的混合物冷却至80℃，在搅拌下加入枸橼酸、枸橼酸钠和乙二胺四乙酸二钠，混匀后，再加入式I的化合物，然后在搅拌下降温至60℃，再加入尼泊金甲酯，混匀；

[0036] (3) 将步骤(2)得到的混合物过滤，加入注射用水至1000mL，通过0.22微米微孔滤膜，无菌分装至无菌小瓶中（每支容量为5mL），即得。

[0037] 实施例3

[0038] 眼用即型凝胶3

[0039] 本实施例所述的药物的处方如下表中所示：

| 组分 | 用量 |
|--|-----------|
| 式 I 的化合物 | 0.4g |
| 泊洛沙姆 188 | 8g |
| 羧甲基纤维素钠 | 5g |
| 透明质酸钠（相对分子质量为 1-1.5×10 ⁶ ） | 10g |
| 枸橼酸 | 2g |
| 枸橼酸钠 | 4.5g |
| 尼泊金甲酯 | 0.8g |
| 乙二胺四乙酸二钠 | 1g |
| 注射用水 | 加至 1000ml |

[0041] 其制备方法为：

[0042] (1) 称取泊洛沙姆188、羧甲基纤维素钠和透明质酸钠，加入500mL注射用水中，在搅拌下加热煮沸20分钟；

[0043] (2) 将步骤(1)得到的混合物冷却至80℃，在搅拌下加入枸橼酸、枸橼酸钠和乙二胺四乙酸二钠，混匀后，再加入式I的化合物，然后在搅拌下降温至60℃，再加入尼泊金甲酯，混匀；

[0044] (3) 将步骤(2)得到的混合物过滤，加入注射用水至1000mL，通过0.22微米微孔滤膜，无菌分装至无菌小瓶中（每支容量为5mL），即得。

[0045] 对比例1

[0046] 阿昔洛韦眼用即型凝胶

[0047] 本对比例所述的药物的处方如下表中所示：

| 组分 | 用量 |
|--|-----------|
| 阿昔洛韦 | 0.2g |
| 泊洛沙姆 188 | 8g |
| 羧甲基纤维素钠 | 5g |
| 透明质酸钠（相对分子质量为 1-1.5×10 ⁶ ） | 10g |
| 枸橼酸 | 2g |
| 枸橼酸钠 | 4.5g |
| 尼泊金甲酯 | 0.8g |
| 乙二胺四乙酸二钠 | 1g |
| 注射用水 | 加至 1000ml |

[0048] 其制备方法为：

[0050] (1) 称取泊洛沙姆188、羧甲基纤维素钠和透明质酸钠，加入500mL注射用水中，在搅拌下加热煮沸20分钟；

[0051] (2) 将步骤(1)得到的混合物冷却至80℃，在搅拌下加入枸橼酸、枸橼酸钠和乙二胺四乙酸二钠，混匀后，再加入阿昔洛韦，然后在搅拌下降温至60℃，再加入尼泊金甲酯，混匀；

[0052] (3) 将步骤(2)得到的混合物过滤，加入注射用水至1000mL，通过0.22微米微孔滤膜，无菌分装至无菌小瓶中（每支容量为5mL），即得。

[0053] 实验例药效学考察

[0054] 本实验采用新西兰兔实验性单纯疱疹病毒角膜炎模型来验证根据本发明实施例制得的眼用即型凝胶是否具有期望的治疗效力。

[0055] 1、实验材料：

[0056] 1.1动物本实验采用30只体重在2.0-3.0kg之间的健康新西兰白兔，雌雄各半。将动物单笼饲养在环境温度为25±0.5℃，湿度为55±5%，每12h昼夜更替，并可自由摄取食物和饮用水的环境下适应环境7天。所述实验动物在实验前24小时经裂隙灯显微镜下检查，确定双眼前节无明显疾病后方可进行实验。

[0057] 1.2病毒和细胞本实验采用I型单纯疱疹病毒(HSV-I SM₄₄株)作为新西兰兔实验性单纯疱疹病毒角膜炎模型的病原体，并使用非洲绿猴肾细胞(Vero细胞)作为培养病毒的细胞宿主。该病毒的半数细胞感染剂量(TCID₅₀)为10⁻²/L。

[0058] 2、建模方法：

[0059] 将新西兰兔固定在手术台上,将5g/L的丁卡因以2-3滴局部滴眼进行表面麻醉。然后,将兔的角膜平面分成4个象限,用直径为3毫米的角膜环钻损伤每个象限居中的部分,用针尖做一深入至前弹力层的“#”字型划痕,于结膜囊内接种20 μ L HSV-I SM₄₄标准毒株,闭合眼睑轻轻按摩30秒。双眼分别接种后,将其送回实验动物房中以单笼方式继续饲养。

[0060] 3、给药方案:

[0061] 将所有30只兔随机分为5组,每组6只(相当于12只眼),即分别为模型对照组、阳性对照组和实施例1、2、3组。各个实验组的供试品如下:

[0062] 模型对照组:无菌生理盐水(0.9%的氯化钠水溶液)。

[0063] 阳性对照组:对比例1的眼用即型凝胶。

[0064] 实施例1组:实施例1的眼用即型凝胶。

[0065] 实施例2组:实施例2的眼用即型凝胶。

[0066] 实施例3组:实施例3的眼用即型凝胶。

[0067] 各个实验组的给药于接种病毒后24小时开始,每次给药时分别于左、右眼滴眼2滴(每滴约0.05mL,滴眼后闭合眼睑30秒),每日3次,共持续14天。

[0068] 4、药效评价方法(Trousdale评分):

[0069] 分别于接种病毒后第1、4、7、11、14天对兔的病眼进行观察并进行Trousdale评分(具体参见:Trousdale M D, Law J D, Yarber F A, Watanabe KA, Fox JJ. Evaluation of 1-(2'-deoxy-2'-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-5-ethyluracil in a rabbit model of herpetic keratitis[J]. Antiviral Res 1992;17:157-167;标准:病变面积小于角膜面积的25%为1分;26%~50%为2分;51%~75%为3分;76%~100%为4分)。

[0070] 5、实验结果及讨论:

[0071] 具体实验结果见表1。

[0072] 表1各实验组的角膜Trousdale评分

| 实验组名称 | 接种病毒后不同天数的角膜 Trousdale 评分 | | | | |
|---------|---------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| | 第 1 天 | 第 4 天 | 第 7 天 | 第 11 天 | 第 14 天 |
| 模型对照组 | 0.92 \pm 0.13 | 1.61 \pm 0.51 | 2.36 \pm 0.89 | 2.03 \pm 0.46 | 1.76 \pm 0.44 |
| 阳性对照组 | 0.98 \pm 0.19 | 1.29 \pm 0.46 | 1.19 \pm 0.63 | 1.06 \pm 0.39* | 0.95 \pm 0.31* |
| 实施例 1 组 | 0.93 \pm 0.08 | 1.31 \pm 0.36 | 1.16 \pm 0.59 | 0.98 \pm 0.43* | 0.84 \pm 0.29* |
| 实施例 2 组 | 0.96 \pm 0.12 | 1.15 \pm 0.39 | 1.03 \pm 0.47* | 0.92 \pm 0.34* | 0.81 \pm 0.31* |
| 实施例 3 组 | 0.91 \pm 0.21 | 0.94 \pm 0.37 | 0.86 \pm 0.43* | 0.81 \pm 0.40* | 0.76 \pm 0.32* |

[0075] 注:结果表示为均值 \pm 标准差;*表示与空白对照组比较:P<0.05。

[0076] 本实验的各组新西兰兔的角膜炎发病率为100%,并均在接种病毒后1天左右发病,呈现出短线形或点状的不典型病变。随着时间的推移,病变形态趋于典型,呈现出树枝样或地图样溃疡,或者向基质层进展,产生基质层浸润、水肿。病变在一周左右出现高峰,随即出现消退。

[0077] 从各实验组的角膜Trousdale评分结果可以看出,施用实施例1-3的眼用即型凝胶

能够大幅度地降低新西兰兔的角膜Trousdale评分,并使得病变角膜更早地愈合,其效果与阳性对照药阿昔洛韦大致相当(参见实施例1组的数据)或好于阿昔洛韦(参见实施例2或3组的数据)。由此可见,本发明的药物对于单纯疱疹病毒感染引起的角膜炎有治疗和加速愈合的作用,从而具有进一步在临床中治疗病毒性角膜炎的潜力。