(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110996904 A
(43)申请公布日 2020.04.10

(21)申请号 201880043925.0

(22)申请日 2018.04.05

(30)优先权数据
62/509,015 2017.05.19 US
62/591,548 2017.11.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.12.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/026342 2018.04.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/212846 EN 2018.11.22

(71)申请人 奥古根有限公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 S·穆苏努里 S·贾因
R·阿鲁姆翰 A·乌帕德亚伊
M·努德尔 G·索马塞克哈尔

(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有限公司 44205
代理人 黄琳娟

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/107(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61K 9/06(2006.01)
A61K 31/00(2006.01)

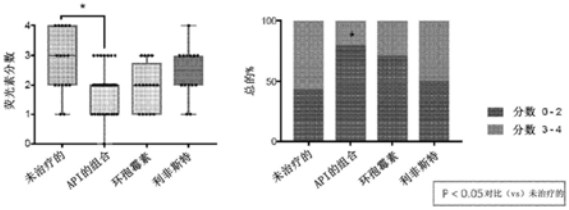
权利要求书2页 说明书26页 附图2页

(54)发明名称

眼用组合物及使用方法

(57)摘要

本发明提供了一种组合物,其包含两种或更多种以下药物活性化合物:(i)α2肾上腺素能激动剂;(ii)皮质类固醇;(iii)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂;(iv)非甾体抗炎药(NSAID);(v)钠通道阻滞剂;和(vi)抗生素,条件是至少一种药物活性化合物选自由(i)α2肾上腺素能激动剂和(ii)皮质类固醇组成的组。本发明还提供了使用这种组合物治疗眼睛疾病的方法,例如干眼症;眼移植物抗宿主病;眼酒渣鼻;过敏性结膜炎;自身免疫性眼表疾病;泰格森浅层点状角膜病;带状疱疹性角膜炎;史蒂文斯-约翰逊综合症;角膜炎;结膜炎;睑炎;眼睑皮肤松弛症;结膜松弛症;睑结膜炎;睑角膜结膜炎;眼部手术后的炎症或疼痛;巩膜炎;巩膜外层炎;前葡萄膜炎;虹膜炎;睫状体炎;眼表血管疾病;溃疡性角膜炎;光性角膜炎;泪囊炎;眼睑障碍;先天性无泪;眼球干燥症;泪腺炎;春季角膜结膜炎;结膜黄斑;和/或化学灼伤、热灼伤或对眼表的物理损伤引起的眼表疾病。



CN 110996904 A

1.一种眼用组合物,其包含:第一眼用化合物和不同于所述第一眼用化合物的第二眼用化合物,其中所述第一眼用化合物选自由α2肾上腺素能激动剂和皮质类固醇组成的组,并且其中所述第二眼用化合物选自由以下组成的组:

(i)α2肾上腺素能激动剂;

(ii)皮质类固醇;

(iii)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂;

(iv)钠通道阻滞剂;

(v)非甾体抗炎药;

(vi)抗生素;及

(vii)它们的两种或更多种的组合。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一眼用化合物是α2肾上腺素能激动剂,该α2肾上腺素能激动剂选自由溴莫尼定、其药学上可接受的盐及它们的组合组成的组。

3.根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一眼用化合物是皮质类固醇,该皮质类固醇选自由依碳酸氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松或它们的组合组成的组。

4.根据权利要求1所述的组合物,其中所述第一眼用化合物是溴莫尼定、其药学上可接受的盐或它们的组合,并且其中所述第二眼用化合物是氯替泼诺、其药学上可接受的盐或它们的组合。

5.根据权利要求4所述的组合物,还包含药学上可接受的赋形剂。

6.根据权利要求5所述的组合物,其中所述第一眼用化合物占总组合物的约0.01%至约0.5%w/w。

7.根据权利要求5所述的组合物,其中所述第二眼用化合物占总组合物的约0.01%至约0.5%w/w。

8.根据权利要求1所述的组合物,其中所述皮质类固醇包含依碳酸氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松或它们的组合。

9.根据权利要求5所述的组合物,其中所述组合物配制成非均质水溶液。

10.根据权利要求10所述的组合物,其中所述非均质水溶液包含乳剂、悬浮液或它们的组合。

11.根据权利要求10所述的组合物,其中所述乳剂是纳米乳剂。

12.根据权利要求10所述的组合物,其中所述非均质水溶液包括乳剂、凝胶或它们的组合。

13.根据权利要求5所述的组合物,其中所述组合物配制成均质水溶液。

14.根据权利要求5所述的组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含乳剂稳定聚合物、水溶性聚合物、表面活性剂、张力调节剂、粘度调节剂、稳定剂或它们的组合。

15.根据权利要求1所述的组合物,其中所述与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂包含N-{[2-(1-苯并呋喃-6-基羰基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢-6-异喹啉基]羰基}-3-(甲磺酰基)-L-苯丙氨酸(即,利非斯特)。

16.根据权利要求1所述的组合物,其中所述钠通道阻滞剂包含阿米洛利、阿米洛利类

似物/衍生物、苯扎米尔、苯扎米尔类似物/衍生物、非那米尔、非那米尔类似物/衍生物、吡嗪酰胍类似物/衍生物。

17.一种治疗眼睛疾病的方法，所述方法包含向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的权利要求1-16中任一项所述的组合物。

18.根据权利要求17所述的方法，其中所述眼睛疾病选自由干眼症；眼移植物抗宿主病；眼酒渣鼻；过敏性结膜炎；自身免疫性眼表疾病；泰格森浅层点状角膜病；带状疱疹性角膜炎；史蒂文斯-约翰逊综合症；角膜炎；结膜炎；睑炎；眼睑皮肤松弛症；结膜松弛症；睑结膜炎；睑角膜结膜炎；眼部手术后的炎症或疼痛；巩膜炎；巩膜外层炎；前葡萄膜炎；虹膜炎；睫状体炎；眼表血管疾病；溃疡性角膜炎；光性角膜炎；泪囊炎；眼睑障碍；先天性无泪；眼球干燥症；泪腺炎；春季角膜结膜炎；结膜黄斑；和化学灼伤、热灼伤或对眼表的物理损伤引起的眼表疾病组成的组。

19.根据权利要求18所述的方法，其中所述干眼症选自由干燥综合征、睑板腺功能异常和角膜结膜炎组成的组。

20.根据权利要求18所述的方法，其中所述眼睑障碍包含眼睑发炎、疼痛和/或水肿。

21.根据权利要求18所述的方法，其中将所述组合物局部施用于所述受试者的眼睛。

眼用组合物及使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年5月19日提交的美国临时申请号62/509,015和2017年11月28日提交的美国临时申请号62/591,548的优先权权益,它们的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种组合物,该组合物包含第一治疗活性化合物和至少一种第二治疗活性化合物,所述第一治疗活性化合物选自由α2肾上腺素能激动剂和皮质类固醇组成的组,其中所述第二治疗活性化合物与第一治疗活性化合物不同。在一些实施方案中,第二治疗活性化合物选自由α2肾上腺素能激动剂、皮质类固醇、与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、非甾体抗炎药、钠通道阻滞剂(即“ENaC抑制剂”或“ENaC阻断剂”)、抗生素及其两种或更多种的组合组成的组。本发明还提供了使用本发明的组合物治疗与眼睛相关的各种临床病症的方法。

背景技术

[0004] 干眼病(DED)是一种常见的眼部疾病,涉及泪膜的异常产生和稳定性,这会导致眼表受损并与眼部不适的症状相关。DED也被认为是干燥性角膜结膜炎(KCS)、干燥综合征、眼球干燥症、干眼综合症(DES)、泪液功能不全综合症(DTS)、眼表疾病(OSD)或干眼症。DED由眼前泪膜的慢性不稳定性引起。泪液产生不充分或泪膜质量差(导致泪液蒸发增加)会触发泪膜不稳定性。此外,干眼症通常分为两类:(i)泪液缺乏性干眼病;和(ii)蒸发性干眼病。

[0005] DED是泪功能单元(LFU)改变的结果。LFU由泪腺、角膜、眼睑、睑板腺、结膜、杯状细胞和眼神经组成。LFU负责持续产生足够的泪膜以持续润滑眼表。LFU的结构变化会引起泪膜不稳定和供血不足,进而导致泪液渗透压过高。来自泪膜的慢性渗透压可激活眼表上皮细胞中与压力相关的途径,从而引发涉及趋化因子、细胞因子和基质金属蛋白酶混合的促炎反应。眼表面上抗原呈递细胞(APC)的随后成熟导致自身反应性T细胞淋巴细胞以及LFU中其他白细胞类别的迁移、激活和扩展。促炎性白细胞不断募集到眼表会以小擦伤和上皮屏障缺陷的形式引起上皮损伤。这些擦伤最终可发展为浅表性点状角膜炎、鳞状化生、细胞外基质沉积、杯状细胞分化减少、上皮细胞更新(上皮病)增加以及明显的眼表神经损伤和神经病变。

[0006] 随着DED的发展,泪腺阻塞、睑板腺孔阻塞、眼睑边缘增厚、浑浊、实心或粒状睑脂分泌、眼睑毛细血管扩张和睑板腺功能异常成为常见的临床特征。在晚期病例中,干眼症会导致角膜和结膜纤维化增厚、丝状角膜炎、粘液样结块、倒睫、睑球粘连、眼睑和睑板腺角化、角膜和结膜糜烂变薄、角膜和结膜新生血管形成、角膜和结膜瘢痕形成、角膜溃疡和角膜穿孔。最重要的是,长时间的眼表炎症可导致睑板腺、泪腺和结膜杯状细胞的中度或绝对丧失/萎缩,并随后导致泪膜产生显著减少和永久性DED发作。

[0007] DED患病率随年龄的增长而增加。引起干眼症的最常见原因是隐形眼镜的使用、自身免疫性疾病、全身性药物作用和屈光手术,特别是在中年和老年人中。女性中DED的发生

率也比男性高，尤其是在进入更年期或怀孕的妇女中；绝经或怀孕期间的激素失衡会导致泪腺和眼表炎症以及泪膜异常。

[0008] 通常，临床医生会提供人工泪液眼药水和局部用药的皮质类固醇激素用于短期缓解DED。抗生素(例如四环素和大环内酯类)、非甾体类抗炎药、自体血清滴剂、ω脂肪酸，粘蛋白促分泌剂、人工泪液和抗炎药也可用于防止DED症状。另外，越来越多规定了也可以用作辅助泪液贮存器的人造巩膜片(即PROSE)以增强慢性DED患者的眼表水合作用。眼睑热敷经常用于治疗睑板腺功能异常(蒸发性干眼病的主要驱动因素)。在DED的晚期情况下，可以安装点胶塞以阻止泪液流失。在严重的干眼症病例中，可能需要睑缘缝合手术、泪管烧灼或羊膜移植以减少泪液蒸发。

[0009] 目前，只有两种药物获得FDA批准用于治疗干眼症：环孢霉素A眼用乳剂(Restasis®)和利非斯特眼用溶液(Xiidra™)。Restasis® 0.05%是一种局部免疫调节剂，适用于增加由于干燥性角膜结膜炎引起的眼部炎症而被认为抑制了泪液产生的患者的泪液产生(Restasis®处方信息)。Xiidra™ 5%是一种淋巴细胞功能相关抗原(LFA-1)拮抗剂，可用于治疗干眼症的体征和症状(Xiidra™处方信息)。考虑到DED的复杂性、严重性和频率，以及考虑到这两种化合物治疗干眼症的作用方式有限，医学上需要其他干眼症疗法，尤其是针对较广泛的干眼症人群具有多种作用方式且对于早期缓解和长期日常使用有效和安全的疗法。

[0010] 此外，Xiidra®和Restasis®均具有抗炎特性，并减少细胞因子释放和T细胞活化。它们通过减少干眼症患者的眼睛炎症而起作用。遗憾的是，没有一致且有效的制剂可以较长时间有效地吸收这些活性药物成分进入眼表组织。因此，这些制剂需要连续施用以有效治疗干眼症。虽然软膏或乳膏制剂可以允许更长的停留时间，但此类制剂会引起不适和视力模糊。

[0011] 因此，需要有效治疗干眼症的组合物和方法，减少或预防当前制剂中所观察到的不希望的局部副作用。

发明内容

[0012] 本发明提供一种眼用组合物，其包含两种或更多种以下药物活性化合物：(i)α2肾上腺素能激动剂、其药学上可接受的盐或它们的组合；(ii)皮质类固醇；(iii)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂；(iv)非甾体抗炎药(NSAID)；(v)钠通道阻滞剂；和(vi)抗生素，条件是至少一种药物活性化合物选自由(i)和(ii)组成的组。

[0013] 本发明的一些方面提供了一种组合物，该组合物包含(a)第一治疗活性化合物，该第一治疗活性化合物选自由α2肾上腺素能激动剂、其药学上可接受的盐或它们的组合组成的组和皮质类固醇，和(b)第二治疗活性化合物，其中所述第二治疗活性化合物与第一治疗活性化合物不同，并且选自由(i)α2肾上腺素能激动剂、其药学上可接受的盐或它们的组合；(ii)皮质类固醇，(iii)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂，(iv)非甾体抗炎药(NSAID)，(v)钠通道阻滞剂，(vi)抗生素，和(vii)它们的两种或更多种的组合组成的组。在一些实施方案中，本发明的组合物包含(a)α2肾上腺素能激动剂、其药学上可接受的盐或它们的组合；和(b)皮质类固醇。在又一个实施方案中，本发明的组合物包含α2肾上腺素能激动剂、其药学上可接受的盐或它们的组合，和(b)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂。在再

一个实施方案中，本发明的组合物包含(a)α2肾上腺素能激动剂、其药学上可接受的盐或它们的组合；和(b)钠通道阻滞剂。在另一个实施方案中，本发明的组合物包含(a)α2肾上腺素能激动剂、其药学上可接受的盐或它们的组合；和(b)非甾体抗炎药。在再一个实施方案中，本发明的组合物包含(a)α2肾上腺素能激动剂、其药学上可接受的盐或它们的组合；和(b)抗生素。在又一些实施方案中，本发明的组合物包含(a)皮质类固醇；和(b)钠通道阻滞剂。在再一个实施方案中，本发明的组合物包含(a)皮质类固醇；和(b)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂。在另一个实施方案中，本发明的组合物包含(a)皮质类固醇；和(b)α2肾上腺素能激动剂。在又一个实施方案中，本发明的组合物包含(a)皮质类固醇；和(b)抗生素。在另一个实施方案中，本发明的组合物包含(a)皮质类固醇和(b)非甾体抗炎药。

[0014] 在一个特定的实施方案中，皮质类固醇包含依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)。

[0015] 在另一个特定的实施方案中，α2肾上腺素能激动剂包含溴莫尼定、其药学上可接受的盐或它们的组合。

[0016] 在又一个实施方案中，与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂包含利非斯特(lifitegrast)。

[0017] 本发明的另一方面提供了包含本发明的组合物的眼用水溶液。如本文所用，术语“眼用溶液”和“水溶液”包括均质溶液或非均质溶液。非均质溶液包括但不限于分散体(例如，在水溶液中的油分散体(例如乳剂))、悬浮液及它们的组合，包括其他非均质溶液，其中溶液中存在两种或更多种明显不同的物质或相。在一个特定的实施方案中，眼用水溶液包含(a)α2肾上腺素能激动剂；(b)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、皮质类固醇、钠通道阻滞剂、抗生素、非甾体抗炎药或它们的组合；(c)水包油型乳剂；(d)药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂包括：(i)乳剂稳定聚合物，(ii)表面活性剂，(iii)张力调节剂或稳定剂，选自由多元醇、非还原性二糖及其组合组成的组，或(iv)它们的组合。在另一个特定的实施方案中，眼用水溶液包含(a)皮质类固醇；(b)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、钠通道阻滞剂、抗生素、非甾体抗炎药、α2肾上腺素能激动剂或它们的组合；(c)水包油型乳剂；和(d)药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂包含：(i)乳剂稳定聚合物，(ii)表面活性剂，(iii)张力调节剂或稳定剂，选自由多元醇、非还原性二糖及其组合组成的组，或(iv)它们的组合。

[0018] 本发明的另一方面提供了含有本发明的组合物的眼用水溶液。如上所述，眼用水溶液可以是均质水溶液，也可以是非均质溶液，例如水性悬浮液、水性分散体或两者的组合。优选地，眼用水溶液含有(a)第一治疗活性化合物，该第一治疗活性化合物选自由α2肾上腺素能激动剂、其药学上可接受的盐、皮质类固醇及它们的组合组成的组；(b)第二治疗活性化合物，该第二治疗活性化合物选自由与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、钠通道阻滞剂、抗生素、非甾体抗炎药及它们的组合组成的组；和(c)药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂包含：(i)水溶性聚合物，(ii)表面活性剂，(iii)张力调节剂或稳定剂，选自由多元醇、非还原性二糖和及其组合组成的组，或(iv)它们的组合。

[0019] 本发明的另一方面提供了用于治疗与眼睛相关的临床病症的方法，所述方法包含向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本发明的组合物。在一些实施方案中，与眼睛相关的临床病症选自干眼综合征(干燥性角膜结膜炎(keratoconjunctivitis sicca))、干

燥综合征(sjogren's syndrome)、先天性无泪(congenital alacrima)、眼球干燥症(维生素A缺乏引起的干眼)、角膜软化症、甲状腺眼病、眼酒渣鼻、眼睑障碍、睑板腺疾病、睑板腺功能异常、睑外翻、睑炎、眼睑皮肤松弛症(blepharochalasis)、结节病、麦粒肿(stye)、睑腺炎、睑板腺囊肿、上睑下垂(ptosis)、翼状胬肉、眼睑浮肿、眼睑皮炎、倒睫症、睫毛脱落、泪腺炎、史蒂文斯-约翰逊综合症(stevens-johnson syndrome)、眼移植物抗宿主病(ocular graft versus host disease)、泪囊炎、结膜炎、角膜结膜炎、睑结膜炎、睑角膜结膜炎(blepharokeratoconjunctivitis)、过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis)、春季结膜炎、结膜充血(conjunctival suffusion)、结膜松弛症(conjunctivochalasis)、结膜下出血、翼状胬肉、结膜黄斑、球结膜水肿、虹膜炎、虹膜睫状体炎、前葡萄膜炎、青光眼、红眼、角膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、边缘溃疡性角膜炎、神经营养性角膜炎、神经营养性眼病、角膜溃疡、溃疡性角膜炎、角膜擦伤(corneal abrasion)、光性角膜炎、紫外性角膜炎(ultraviolet keratitis)、暴露性角膜炎(exposure keratitis)、浅层点状角膜炎、泰格森浅层点状角膜病(thygeson's superficial punctuate keratopathy)、带状疱疹性角膜炎(herpes zoster keratitis)、痤疮酒渣鼻、角膜新生血管形成、角膜营养不良、上皮基底膜营养不良、角膜内皮营养不良(fuch's dystrophy)、多形性角膜后层营养不良、斑状角膜营养不良、睫状体炎、葡萄膜炎、虹膜炎、眼部手术后的手术性炎症(即眼睑手术、白内障手术、角膜手术、包括光性屈光性角膜切削术、青光眼手术、泪腺手术、结膜手术、眼部肌肉手术的屈光手术),化学灼伤、热灼伤或物理损伤引起的眼表疾病,由以下自身免疫或血管疾病引起的眼部疾病:类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、赖特综合征(reiter's syndrome)、肠病性关节炎、银屑病关节炎、盘状和系统性红斑狼疮、多发性硬化症、格雷斯氏病(graves'disease)、抗磷脂综合症、结节病、韦格内肉芽肿病(wegner's granulomatosis)、贝赫切特综合征(behcet's syndrome)、结节性多动脉炎、大动脉炎(takayasu's arteritis)、皮肌炎、牛皮癣、复发性多发性软骨炎、血管炎、镰状细胞性贫血、II型糖尿病、糖尿病性视网膜病,及它们的组合。

[0020] 特别优选的组合物含有眼用活性的皮质类固醇(例如氯替泼诺)和至少一种其他治疗活性化合物。所述一种其他治疗活性化合物或第二治疗活性化合物可以是α2肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐、与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、钠通道阻滞剂、非甾体抗炎药或抗生素。α2肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐可以是α-2A或α-2B肾上腺素能激动剂。可以将组合物配制成非均质水溶液(例如纳米乳剂或悬浮液或其组合)或均质水溶液。可以通过使用例如蓖麻油、玉米油、橄榄油、油酸或这些成分的组合来制备非均质溶液。所述组合物通常包含药学上可接受的赋形剂,包括乳剂稳定聚合物、水溶性聚合物、表面活性剂、张力调节剂或稳定剂、聚山梨酯80、Pemulen®、多元醇、粘度调节剂或本领域技术人员已知的其他药学上可接受的赋形剂,或这些的任意组合。在一些实施方案中,所述组合物是氯替泼诺与药学上可接受的赋形剂中的α2A或2B肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐、利非斯特和钠通道阻滞剂中的至少一种的组合(以单一或分开的剂型)。在某些组合物中,可以存在任何其他第二治疗活性化合物,例如非甾体抗炎药(NSAID);抗生素。

[0021] 本发明的组合物也可以配制成眼用水溶液。在一些实施方案中,本发明的组合物含有眼用活性的皮质类固醇、a2肾上腺素能激动剂、与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、钠通道阻滞剂、非甾体抗炎药(NSAID)、抗生素或这些化合物的组合;油和药学上可接受的赋

形剂。在一种特定的组合物中，眼用活性的皮质类固醇是氯替泼诺。在另一组合物中，眼用活性α2A激动剂是溴莫尼定。这些组合物(配制成均质眼用水性制剂、非均质眼用水溶液、水凝胶或眼霜)中的任何一种可以含有药学上可接受的赋形剂，包括乳化稳定剂、水溶性聚合物、表面活性剂、张力调节剂或稳定剂(例如，多元醇、非还原性二糖及其组合、或这些的组合。所述非均质眼用水溶液可以是乳剂、悬浮液，或乳剂和悬浮液的组合。本发明的一种特定的组合物具有在药学上可接受的赋形剂中的含有氯替泼诺的皮质类固醇和利非斯特。另一优选的组合物具有含有氯替泼诺的皮质类固醇和钠通道阻滞剂。另一优选的组合物具有含有溴莫尼定的α2肾上腺素能激动剂和钠通道阻滞剂。还提供了通过向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的任何所述组合物(优选以纳米乳剂或水溶液的形式)来治疗眼睛疾病的方法。这种眼睛疾病可以是干眼症。优选地，将组合物局部施用于受试者的眼睛。

[0022] 本发明的一个特定方面提供了包含两种或更多种以下药物活性化合物的组合物：(i)α2肾上腺素能激动剂；(ii)皮质类固醇；(iii)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂；(iv)钠通道阻滞剂；(v)非甾体抗炎药；和(vi)抗生素，条件是该组合物包含所述α2肾上腺素能激动剂或所述皮质类固醇中的至少一种。在一个实施方案中，所述α2肾上腺素能激动剂包含溴莫尼定或其药学上可接受的盐，或它们的组合。在另一个实施方案中，所述皮质类固醇包含依碳酸氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松(prednisone acetate)、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松(triamcinolone)、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松或它们的组合。

[0023] 本发明的一个特定方面提供了一种眼用组合物，该眼用组合物包含：第一眼用化合物和不同于所述第一眼用化合物的第二眼用化合物，其中所述第一眼用化合物选自由α2肾上腺素能激动剂和皮质类固醇组成的组，并且其中所述第二眼用化合物选自由：(i)α2肾上腺素能激动剂；(ii)皮质类固醇(iii)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂；(iv)钠通道阻滞剂；(v)非甾体抗炎药；(vi)抗生素；和(vii)它们的两种或更多种的组合组成的组。在一些实施方案中，所述第一眼用化合物是α2肾上腺素能激动剂，选自由溴莫尼定、其药学上可接受的盐及它们的组合组成的组。在其他实施方案中，所述第一眼用化合物是皮质类固醇，该皮质类固醇选自由：依碳酸氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松或它们的组合组成的组。在一个特定的实施方案中，所述第一眼用化合物是溴莫尼定、其药学上可接受的盐或它们的组合，并且其中所述第二眼用化合物是氯替泼诺、其药学上可接受的盐或它们的组合。仍在其他实施方案中，组合物还包含药学上可接受的赋形剂。在另一个特定的实施方案中，所述第一眼用化合物占总组合物的约0.01％至约0.5％w/w。在另一个特定的实施方案中，所述第二眼用化合物占总组合物的约0.01％至约0.5％w/w。仍在其他实施方案中，所述皮质类固醇包括依碳酸氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松或它们的组合。在另一个实施方案中，将组合物配制为非均质水溶液。仍在另一个实施方案中，非均质水溶液包含乳剂、悬浮液或其组合。在一个特定实例中，所述乳剂是纳米乳剂。在另一个实施方案中，非均质水溶液包含乳剂、凝胶或其组合。仍在另一个实施方案中，所述组合物配制成均质水溶液。在另一个实施方案中，所述药学上可接受的赋形剂包含乳剂稳定聚合物、水溶性聚合物、表面活性剂、张力调节剂、粘度调节剂、稳定剂或它们的组合。在一个特定的实施方案中，所述与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂包含N-{[2-(1-苯并呋喃-6-基羰基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢-6-异喹啉基]羰基}-3-(甲磺酰基)-L-

苯丙氨酸(即,利非斯特)。仍在另一个实施方案中,所述钠通道阻滞剂包含阿米洛利、阿米洛利类似物/衍生物、苯扎米尔(benzamil)、苯扎米尔类似物/衍生物、非那米尔(phenamil)、非那米尔类似物/衍生物、吡嗪酰胍(pyrazinoylguanidine)类似物/衍生物。

[0024] 本发明的另一个特定方面提供了治疗眼睛疾病的方法,所述方法包含向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本文公开的任何组合物。在一个特定的实施方案中,所述眼睛疾病选自由干眼症;眼移植物抗宿主病;眼酒渣鼻;过敏性结膜炎;自身免疫性眼表疾病;泰格森浅层点状角膜病;带状疱疹性角膜炎;史蒂文斯-约翰逊综合症;角膜炎;结膜炎;睑炎;眼睑皮肤松弛症;结膜松弛症;睑结膜炎;睑角膜结膜炎;眼部手术后的炎症或疼痛;巩膜炎;巩膜外层炎;前葡萄膜炎;虹膜炎;睫状体炎;眼表血管疾病;溃疡性角膜炎;光性角膜炎;泪囊炎;眼睑障碍;先天性无泪;眼球干燥症;泪腺炎;春季角膜结膜炎;结膜黄斑;和化学灼伤、热灼伤或对眼表的物理损伤引起的眼表疾病组成的组。在另一个实施方案中,所述干眼综合症选自由干燥综合征、睑板腺功能异常和角膜结膜炎组成的组。仍在另一个实施方案中,所述眼睑障碍包含眼睑发炎、疼痛和/或水肿。在某些情况下,将所述组合物局部施用于所述受试者的眼睛。

[0025] 令人惊讶并且意外的是,在一些实施方案中,使用两种或更多种单一制剂的API显示出具有协同效应。与单独使用这种API相比,这种协同效应允许使用更少量的每种API。在其他实施方案中,使用两种或更多种单一制剂的API显著降低了副作用。在一些实施方案中,统计学显著量显示副作用的发生率降低(例如,统计p值≤0.1,通常≤0.05,经常≤0.01)。

附图说明

[0026] 图1A显示了用安慰剂、两种市售产品(环孢霉素和利非斯特)和本发明的眼用组合物治疗的小鼠干眼病模型的荧光素染色。

[0027] 图1B是显示用安慰剂、两种市售产品(环孢霉素和利非斯特)和本发明的眼用组合物治疗的小鼠干眼病模型的角膜炎症结果的图。

具体实施方案

[0028] 本发明的一个方面提供了一种组合物,其包含(i)第一治疗活性化合物(即,第一眼用化合物,选自由α2肾上腺素能受体激动剂和皮质类固醇组成的组)和(ii)第二治疗活性化合物(即第二眼用化合物),该第二治疗活性化合物选自由α2肾上腺素能受体激动剂、皮质类固醇、与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、钠通道阻滞剂、非甾体抗炎药(NSAID)、抗生素和它们的组合。在本发明的组合物中,第一眼用化合物不同于第二眼用化合物。例如,如果第一眼用化合物是α2肾上腺素受体激动剂,那么第二眼用化合物不可以是α2肾上腺素受体激动剂。类似地,如果第一眼用化合物是皮质类固醇,则第二眼用化合物不可以是皮质类固醇。

[0029] 在一个特定的实施方案中,第一治疗活性化合物是α2肾上腺素能受体激动剂,第二治疗剂包含皮质类固醇、与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、钠通道阻滞剂、非甾体抗炎药(NSAID)、抗生素,或它们的两种或更多种的组合。

[0030] 本发明的另一个实施方案提供了一种组合物,其包含皮质类固醇与一种或多种第

二治疗剂(例如与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、钠通道阻滞剂、α2肾上腺素能激动剂、非甾体抗炎药(NSAID)和抗生素)的组合。本发明的另一方面提供了一种组合物,其包含α2肾上腺素能受体激动剂与一种或多种以下组分的组合:(i)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂;(ii)包含氯替泼诺的皮质类固醇);(iii)钠通道阻滞剂;(iv)非甾体抗炎药(NSAID);和(v)抗生素。

[0031] 在一些实施方案中,本发明的组合物是非均质溶液制剂(例如,纳米乳剂),在制剂中含体育治疗有效量的活性药物组分的组合。在其他实施方案中,本发明的组合物是水性制剂,在制剂中含有治疗有效量的活性药物成分的组合。如本文所用,术语“纳米乳剂”是指水包油型乳剂,其粒度或直径为约250nm或更小,通常为约220nm或更小,并且经常为约200nm或更小。在其他实施方案中,这样的小尺寸纳米乳剂制剂还导致去除在制造过程中可能存在的任何微生物。例如,这可以通过在生产过程中使用0.22微米无菌滤膜过滤乳剂来实现。一旦制造纳米乳剂制剂,将所得产品作为无菌产品存储和维护,例如,在一次性容器中,例如吹气密封(BFS)容器中,或在无防腐剂的多剂量容器中,例如Aptar或Nemera容器/密闭容器中。

[0032] 在一个实施方案中,本发明的制剂仅包含两种活性成分或多于两种活性成分,条件是该活性成分中的至少一种是α2肾上腺素能受体激动剂和/或皮质类固醇。

[0033] 本发明的一个特定方面提供了一种组合物,其包含两种或更多种以下药物活性化合物:(i)α2肾上腺素能激动剂;(ii)皮质类固醇;(iii)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂;(iv)钠通道阻滞剂;(v)非甾体抗炎药;和(vi)抗生素,条件是所述组合物包含所述α2肾上腺素能激动剂或所述皮质类固醇中的至少一种。在一个特定的实施方案中,所述α2肾上腺素能激动剂包括溴莫尼定或其药学上可接受的盐,或它们的组合。在另一个实施方案中,所述皮质类固醇包括依碳酸氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松或它们的组合。

[0034] 本发明的另一方面提供了一种组合物,其包含:(a)α2肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐;和(b)第二治疗活性化合物,该第二治疗活性化合物选自以下组成的组:(i)皮质类固醇,该皮质类固醇包含依碳酸氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松;(ii)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂;(iii)钠通道阻滞剂;(iv)非甾体抗炎药;(v)抗生素;和(iv)它们的两种或更多种的组合。在一些实施方案中,所述组合物配制为非均质水溶液。在其他实施方案中,非均质水溶液包含乳剂。仍在其他实施方案中,非均质水溶液包含乳剂和悬浮液。在其他实施方案中,非均质水溶液包含乳剂和凝胶。仍在其他实施方案中,非均质水溶液包含悬浮液。在其他实施方案中,非均质水溶液包含凝胶。在其他实施方案中,所述组合物配制成均质水溶液。组合物可以进一步包含药学上可接受的赋形剂。典型的药学上可接受的赋形剂包含乳剂稳定聚合物、水溶性聚合物、表面活性剂、张力调节剂或稳定剂、粘度调节剂(例如卡波姆),或它们的组合。在某些情况下,所述药学上可接受的赋形剂包含聚山梨酯80、Pemulen®、多元醇或其它们的组合。在其他情况下,所述张力调节剂或稳定剂选自多元醇、非还原性二糖及其组合组成的组。在其他实施方案中,所述与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂包含N-{[2-(1-苯并呋喃-6-基羰基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢-6-异喹啉基]羰基}-3-(甲磺酰基)-L-苯丙氨酸(即,利非斯特)。在其他实施方案中,所述α2肾上腺素能激动剂包

含溴莫尼定、其药学上可接受的盐或它们的组合。仍在其他实施方案中，所述皮质类固醇包含依碳酸氯替泼诺。仍在其他实施方案中，所述NSAID包括酮咯酸、双氯芬酸、氟比洛芬、溴芬酸、奈帕芬胺(nepafenac)。仍在其他实施方案中，所述钠通道阻滞剂包含阿米洛利、阿米洛利类似物/衍生物、苯扎米尔、苯扎米尔类似物/衍生物、非那米尔、非那米尔类似物/衍生物、吡嗪酰胍类似物/衍生物。在其他实施方案中，所述非均质溶液包含蓖麻油、玉米油、橄榄油、油酸或其组合。在进一步的实施方案中，所述第二治疗活性化合物选自由钠通道阻滞剂、皮质类固醇、与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、NSAID、抗生素及它们的两种或更多种的组合组成的组。仍在其他实施方案中，所述第二治疗活性化合物选自由依碳酸氯替泼诺、利非斯特、钠通道阻滞剂、NSAID、抗生素及它们的两种或更多种的组合组成的组。

[0035] 本发明的又一方面提供了一种眼用水溶液，其包含：(a)a2肾上腺素能激动剂；(b)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂；(c)油；和(d)药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述药学上可接受的赋形剂包含：(i)乳剂稳定聚合物，(ii)表面活性剂，(iii)张力调节剂或稳定剂，选自由多元醇、非还原性二糖及其组合组成的组，或(iv)其组合。组合物还可以包含粘度调节剂。在一个特定的实施方案中，所述与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂是利非斯特。在其他实施方案中，所述α2肾上腺素能激动剂包含溴莫尼定、其药学上可接受的盐或它们的组合。

[0036] 本发明的另一方面提供了一种组合物，其包含：(a)皮质类固醇；和(b)第二治疗活性化合物，该第二治疗活性化合物选自由(i)α2肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐；(ii)与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂；(iii)钠通道阻滞剂；(iv)非甾体抗炎药；(v)抗生素；和(vi)它们的两种或更多种的组合组成的组。在一些实施方案中，皮质类固醇包含依碳酸氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松或它们的组合。在其他实施方案中，助剂组合物配制为非均质水溶液或均质水溶液。仍在其他实施方案中，组合物还包含药学上可接受的赋形剂。在一个特定的实施方案中，组合物包含氯替泼诺和α2肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐和钠通道阻断剂中的至少一种。合适的药学上可接受的赋形剂包括乳剂稳定聚合物、水溶性聚合物、表面活性剂、张力调节剂或稳定剂、粘度调节剂或其组合。在一个特定的实施方案中，所述药学上可接受的赋形剂包含聚山梨酯80、Pemulen®、多元醇或它们的组合。在某些情况下，所述张力调节剂或稳定剂选自由多元醇、非还原性二糖及其组合组成的组。在其他情况下，与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂包含N-{[2-(1-苯并呋喃-6-基羰基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢-6-异喹啉基]羰基}-3-(甲磺酰基)-L-苯丙氨酸(利非斯特)。在另一个实施方案中，α2肾上腺素激动剂是α-2B肾上腺素激动剂。在某些情况下，与其对α-2B受体亚型的活性相比，所述α2肾上腺素能激动剂对α-2A肾上腺素能受体的活性更高。在另一个特定的实施方案中，所述α2肾上腺素能激动剂包括溴莫尼定、其药学上可接受的盐或它们的组合。在一个特定的实施方案中，钠通道阻滞剂包括阿米洛利、阿米洛利类似物/衍生物、苯扎米尔、苯扎米尔类似物/衍生物、非那米尔、非那米尔类似物/衍生物、吡嗪酰胍类似物/衍生物。仍在另一个实施方案中，所述非均质溶液包含蓖麻油、玉米油、橄榄油、油酸或其组合。在另一个实施方案中，所述第二治疗活性化合物包含钠通道阻滞剂。仍在另一个实施方案中，至少一种其他治疗活性化合物包含α2肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中，所述第二治疗活性化合物包含溴莫尼定，其中所述组合物包含纳米乳剂。

[0037] 本发明的又一个方面提供了一种眼用水溶液，其包含：(a)皮质类固醇；和(b)α2肾上腺素能激动剂、与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、NSAID、抗生素或钠通道阻滞剂或它们的组合；(c)油；和(d)药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中，所述药学上可接受的赋形剂包括：(i)乳剂稳定聚合物，(ii)表面活性剂，(iii)张力调节剂或稳定剂，选自由多元醇、非还原性二糖及其组合组成的组，或和(iv)它们的组合。在又一个实施方案中，皮质类固醇包含氯替泼诺，并且与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂是利非斯特。仍在另一个实施方案中，α2肾上腺素能激动剂包括溴莫尼定、其药学上可接受的盐或它们的组合。

[0038] 本发明的又一方面提供了一种眼用组合物，其包含α2肾上腺素能激动剂和皮质类固醇的组合。在一个特定的实施方案中，所述α2肾上腺素能激动剂包括酒石酸溴莫尼定。在另一个实施方案中，所述皮质类固醇包含依碳酸氯替泼诺。仍在另一个实施方案中，所述组合物是水性制剂。在某些情况下，所述水性制剂包含纳米乳剂。在其他实施方案中，所述水性制剂包含悬浮液或α2肾上腺素能激动剂。在一个特定的实施方案中，所述组合物中酒石酸溴莫尼定的量为0.01％至0.5％w/w。在另一个实施方案中，所述组合物中依碳酸氯替泼诺的量为0.01％至0.5％w/w。

[0039] 本发明的组合物可用于治疗各种眼睛疾病，包括但不限于干眼综合征(干燥性角膜结膜炎)、干燥综合征、先天性无泪、眼球干燥症(维生素A缺乏引起的干眼)、角膜软化症、甲状腺眼病、眼酒渣鼻、眼睑障碍、睑板腺疾病、睑板腺功能异常、睑外翻、睑炎、眼睑皮肤松弛症、结节病、麦粒肿(stye)、睑腺炎、睑板腺囊肿、上睑下垂、翼状胬肉、眼睑浮肿、眼睑皮炎、倒睫症、睫毛脱落、泪腺炎、史蒂文斯-约翰逊综合症、眼移植物抗宿主病、泪囊炎、结膜炎、角膜结膜炎、睑结膜炎、睑角膜结膜炎、过敏性结膜炎、春季结膜炎、结膜充血、结膜松弛症、结膜下出血、翼状胬肉、结膜黄斑、球结膜水肿、虹膜炎、虹膜睫状体炎、前葡萄膜炎、青光眼、红眼、角膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、边缘溃疡性角膜炎、神经营养性角膜炎、神经营养性眼病、角膜溃疡、溃疡性角膜炎、角膜擦伤、光性角膜炎、紫外性角膜炎、暴露性角膜炎、浅层点状角膜炎、泰格森浅层点状角膜病、带状疱疹性角膜炎、痤疮酒渣鼻、角膜新生血管形成、角膜营养不良、上皮基底膜营养不良、角膜内皮营养不良、多形性角膜后层营养不良、斑状角膜营养不良、睫状体炎、葡萄膜炎、虹膜炎、眼部手术后的手术性炎症(即眼睑手术、白内障手术、角膜手术、包括光性屈光性角膜切削术、青光眼手术、泪腺手术、结膜手术、眼部肌肉手术的屈光手术)，化学灼伤、热灼伤或物理损伤引起的眼表疾病，由以下自身免疫或血管疾病引起的眼部疾病：类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、赖特综合征、肠病性关节炎、银屑病关节炎、盘状和系统性红斑狼疮、多发性硬化症、格雷斯氏病、抗磷脂综合症、结节病、韦格内肉芽肿病、贝赫切特综合征、结节性多动脉炎、大动脉炎、皮肌炎、牛皮癣、复发性多发性软骨炎、血管炎、镰状细胞性贫血、II型糖尿病、糖尿病性视网膜病，及它们的组合。

[0040] 本发明的一些方面提供了使用本文公开的组合物治疗干眼综合征的方法。干眼综合征主要分为两类：(i)泪液缺乏性干眼(ADDE)和(ii)蒸发性干眼(EDE)。也有混合机制干眼症(即ADDE和EDE两者)的情况。ADDE主要是由于泪液分泌失败导致。ADDE可以进一步细分为干燥综合征干眼(通过自身免疫过程(如类风湿性关节炎)靶向泪腺和唾液腺)和非干燥综合征干眼(泪腺功能障碍，但不包括干燥综合征的全身性自身免疫特征，例如，与年龄相关的干眼症)。相反，EDE主要是由于在正常的泪液分泌功能存在下从暴露的眼表过度流失

水分导致。其原因可以是外在的(例如,由于一些外在的暴露,穿戴隐形眼镜或维生素A缺乏导致的眼表疾病)或内在的(例如,睑板腺功能异常和眼睑光圈异常)。睑板腺分泌脂质和其他成分的混合物,形成眼前泪膜的外层。该脂质层起到减少泪膜蒸发的作用。睑板腺功能异常(MGD)导致蒸发性干眼病。MGD中最广为人知的临床发现之一是眼睑边缘有许多毛细血管扩张血管。MGD还可以伴有泪液缺乏性干眼病,如眼移植物抗宿主病(oGVHD)所示。可以使用本发明的组合物治疗的其他特定的干眼症,包括角膜结膜炎、由结膜炎引起的干眼症、由过敏性结膜炎引起的干眼症、由睑缘炎引起的干眼症、由角膜炎引起的干眼症、由泪腺炎引起的干眼症、由眼酒糟鼻引起的干眼症、由波孟综合征(boehm syndrome)引起的干眼症、由结膜松弛症引起的干眼症、由睑结膜炎引起的干眼症、由睑角膜结膜炎引起的干眼症、由浅层点状角膜炎引起的干眼症、由泰格森浅层点状角膜病引起的干眼症、由oGVHD、干燥综合征引起的干眼症、由史蒂文斯-约翰逊综合症、MGD引起的干眼症、由睑板腺疾病引起的干眼症、由维生素A缺乏引起的干眼症、药理性引起的干眼症(即激素替代疗法、降压药、抗组胺药、抗抑郁药、抗胆碱药、青光眼药、抗高血压药、利尿药、镇静药、异维甲酸、鼻充血减轻剂、口服避孕药、β-受体阻滞剂、吩噻嗪类、阿托品、减轻疼痛的阿片类药物)、怀孕引起的干眼症、LASIK手术或屈光手术引起的干眼症、由胶原蛋白血管疾病(即系统性红斑狼疮、韦格氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、类风湿性关节炎、复发性软骨炎)引起的干眼症、由肿瘤或结节病引起的泪腺浸润引起的干眼症、由产泪腺的放射后纤维变性引起的干眼症、由泪腺、睑板腺或杯状细胞(goblet cell)切除(ablation)引起的干眼症、由感觉性去神经支配(sensory denervation)引起的干眼症、由热或化学灼伤引起的干眼症、由糖尿病引起的干眼症、由病毒、真菌或细菌感染引起的干眼症、由长期使用隐形眼镜引起的干眼症、眼睑疾病或眼睑受伤(例如,眼胀、睑下垂)引起的干眼症、由角膜营养不良引起的干眼症、由自身免疫性疾病引起的干眼症、年龄诱发的干眼症,及它们的组合。

[0041] 在一些实施方案中,用于治疗干眼症的方法包含治疗需要治疗睑板腺功能异常(MGD)的患者。在其他实施方案中,用于治疗干眼综合症的方法包含治疗需要治疗泪液缺乏性干眼(ADDE)的患者。在一些情况下,用于治疗ADDE的方法包含治疗需要治疗干燥综合征、眼移植物抗宿主疾病(oGVHD)或非干燥综合征的患者。在其他实施方案中,用于治疗干眼综合征的方法包含治疗需要治疗蒸发性干眼(EDE)的患者。仍在其他实施方案中,本发明的方法包含治疗需要治疗由ADDE和EDE组成的混合机制干眼症的患者。仍然在其他实施方案中,本发明的方法包含治疗患有由于屈光眼手术的并发症或由于以下一种或多种原因而导致干眼症的患者:维生素A缺乏症、眼表疾病、过敏、老化、隐形眼镜使用、药物使用或眼睑疾病。

[0042] 在本发明的一个特定方面,提供了用于治疗眼睛疾病的方法,所述方法包含向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本文公开的任何组合物中的组合物。在一个实施方案中,所述眼睛疾病选自由干眼症;眼移植物抗宿主病;眼酒渣鼻;过敏性结膜炎;自身免疫性眼表疾病;泰格森浅层点状角膜病;带状疱疹性角膜炎;史蒂文斯-约翰逊综合症;角膜炎;结膜炎;睑炎;眼睑皮肤松弛症;结膜松弛症;睑结膜炎;睑角膜结膜炎;眼部手术后的炎症或疼痛;巩膜炎;巩膜外层炎;前葡萄膜炎;虹膜炎;睫状体炎;眼表血管疾病;溃疡性角膜炎;光性角膜炎;泪囊炎;眼睑障碍;先天性无泪;眼球干燥症;泪腺炎;春季角膜结膜炎;结膜黄斑;和化学灼伤、热灼伤或对眼表的物理损伤引起的眼表疾病组成的组。在一些实施方

案中，所述干眼综合症选自由干燥综合征、睑板腺功能异常和角膜结膜炎组成的组。在某些情况下，所述眼睑障碍包括眼睑发炎、疼痛和/或水肿。仍在其他实施方案中，将所述组合物局部施用于所述受试者的眼睛。

[0043] 可用于本发明的示例性α2肾上腺素能受体激动剂包括但不限于溴莫尼定、4-EMD、7-甲基-麻噻尼定(7-Me-marsanidine)、胍丁胺、阿可乐定、大麻萜酚、可乐定、杜托咪定、右美托咪定、法多咪定(fadolmidine)、氯苄氨胍、胍法辛、洛非西定、麻噻尼定(marsanidine)、美托咪定、甲基苯丙胺、米伐折醇(mivazerol)、利美尼定、罗米非定、他利克索、替扎尼定、托洛尼定、甲苯噻嗪、赛洛唑啉，等等，包括其药学上可接受的盐。在本发明的一种特定组合物中，α2肾上腺素能受体激动剂是溴莫尼定(5-溴-N-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)喹喔啉-6-胺)、其药学上可接受的盐或它们的组合。化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并且具有母体化合物的所需药理活性的盐。这些盐包括：(1)酸加成盐，与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的；或与有机酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸，1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、己二烯二酸等形成的；或(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代时形成的盐；或与诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡糖胺等的有机碱配位。溴莫尼定的药学上可接受的盐的具体实例包括但不限于酒石酸盐、三氟乙酸盐、盐酸盐、乙酸盐、草酸盐以及本文公开的和/或本领域技术人员已知的其他盐。

[0044] α-2肾上腺素能受体激动剂是激活α-2肾上腺素能受体的那些化合物。该受体有三种亚型，称为A、B和C。可以激活任何或所有这些受体亚型的α-2肾上腺素能受体激动剂可用于本发明。但是，在本发明的一些实施方案中，制剂中使用了α2肾上腺素受体激动剂，与对α-2B受体亚型(例如，溴莫尼定及其盐)相比，该α2肾上腺素受体激动剂对α-2A肾上腺素受体亚型具有更高的活性或功效。在一些实施方案中，与α2B激动剂活性相比，本发明的组合物中的α2肾上腺素能激动剂具有更高的α2A激动剂活性。在一些情况下，α2肾上腺素能激动剂的α2A激动剂活性比其α2B激动剂活性大至少约10％，通常大至少约20％，经常大至少约30％。如在本发明的上下文中使用的，术语“约”在指代数值时是指数值的±20％，通常为±10％，经常为±5％，最经常为±2％。在本发明的一些优选的组合物中，α-2肾上腺素能激动剂是α2B肾上腺素能激动剂。通常，α2B肾上腺素能激动剂与其α2A激动剂活性相比具有更高的α2B激动剂活性。在一些情况下，α2肾上腺素能激动剂的α2B激动剂活性比其α2A激动剂活性大至少约10％，通常大至少约20％，经常至少约30％。缺乏α2a肾上腺素能激动剂活性的合适的α2B肾上腺素能激动剂是本领域技术人员已知的。用于本发明的合适的α2B肾上腺素能激动剂的具体实例包括但不限于美国专利号6,787,517、7,345,065、8,575,207、9,193,690、9,522,150、9,289,420、9,545,394和9,555,021中公开的那些，它们的全部内容以及本领域技术人员已知那些通过引用并入本文。

[0045] 本发明的组合物还包括与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂。与淋巴细胞功能相关的抗原(LFA)-1/细胞间的粘附分子(ICAM)-1的相互作用介导了免疫应答进化中的几个重

要步骤。示例性的与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂包括但不限于利非斯特(即,(S)-2-(2-(苯并呋喃-6-羰基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酰胺基)-3-(3-(甲磺酰基)苯基)丙酸),是一种水溶性药物,可阻断LFA-1与ICAM-1结合,以及本领域技术人员已知的其他与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂。任何与淋巴细胞功能相关的抗原均可用于本发明的组合物中。

[0046] 在一些实施方案中,本发明的组合物配制成水溶液,其可以是均质或非均质溶液。在这样的实施方案中,本发明的组合物包含至少两种活性成分。在一个特定的实施方案中,所述制剂包含至少一种水溶性的活性成分和至少一种其他的亲脂性活性成分。仍在其他实施方案中,本发明的组合物配制成眼用水溶液。如上所述,眼用水溶液可以是均质的或非均质的,并且可以包括水性悬浮液或分散液,其中至少一些活性成分在水溶液中以悬浮液或分散液的形式存在。眼用水溶液可以是基本上均质水溶液,其中基本上所有(即,≥85%,通常≥90%,经常>95%,并且最经常>99%)活性成分溶解在水溶液中。

[0047] 在一个特定的实施方案中,活性成分之一是溴莫尼定、其药学上可接受的盐或它们的组合。组合物包括第二活性成分,所述第二活性成分可以是利非斯特。如本文所用,术语“活性成分”是指主要用于治疗眼睛疾病例如干眼综合症的化合物。因此,尽管水和油可以以某些制剂形式存在,但它们并非主要用于治疗眼睛疾病,而是用作携带活性成分的载体。在一些实施方案中,术语“活性成分”是指:α2肾上腺素能激动剂;与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂;皮质类固醇;和/或钠通道阻滞剂。可以存在于本发明的制剂/组合物中的其他成分主要用作药学上可接受的赋形剂或媒介物,例如pH调节剂、张力调节剂或稳定剂、表面活性剂、乳剂稳定剂等。

[0048] 本领域的技术人员可以容易地确定本发明的组合物中活性成分的治疗有效量。在一些实施方案中,本发明的组合物配制为非均质水溶液。在一个特定的实施方案中,本发明的组合物包括约0.01至约5mg/mL(约0.001%至约0.5%w/v),通常约0.2%w/v或更少(例如0.05-0.2%,经常为0.07-0.15%)的溴莫尼定或其盐(例如酒石酸溴莫尼定和羟基溴莫尼定三氟乙酸盐)。成分量以%重量/体积(%w/v)或重量/重量(%w/w)的单位表示。在一个特定的实施方案中,酒石酸溴莫尼定用作α2肾上腺素能激动剂。在一个实施方案中,组合物中存在的酒石酸溴莫尼定的量为约0.01%w/w至约1%w/w,通常为0.01%w/w至约0.7%w/w,经常为约0.02%至约0.5%w/w。在一个特定的实施方案中,组合物中存在的酒石酸溴莫尼定的量为约0.05%w/w/至约0.5%w/w。

[0049] 仍在另一个实施方案中,用于本发明的组合物中的与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂是利非斯特。在一些实施方案中,本发明的组合物中存在的利非斯特的量为约0.1%w/w至约20%w/w,通常为约0.2%w/w至约15%w/w,并且通常为约0.3%w/w至约10%w/w。

[0050] 在一些实施方案中,本发明的组合物还包含皮质类固醇。示例性的皮质类固醇包括但不限于甲基泼尼松龙、氢化可的松、倍他米松、地塞米松和依碳酸氯替泼诺。在一个特定的实施方案中,用于本发明的组合物中的皮质类固醇是依碳酸氯替泼诺。在一些实施方案中,本发明的组合物中存在的依碳酸氯替泼诺的量为约0.01%w/w至2%w/w;通常为约0.05%w/w至1%,经常为约0.1%至约0.3%。

[0051] 本发明的组合物还可包括钠通道阻滞剂和/或粘液溶解剂。用于治疗眼睛疾病的合适的钠通道阻滞剂和/或粘液溶解剂是本领域技术人员已知的,以及包括例如在美国专

利号9,655,896、9,586,911、9,346,753、8,980,898、8,673,340、8,058,278、7,875,619、7,868,010、7,842,697、7,820,678、7,807,834、7,410,968、7,399,766、7,388,013、7,375,107、7,368,451、7,368,450、7,368,447、7,375,107、7,368,451、7,368,450、7,368,447、7,345,044、7,332,496、7,317,013、7,247,637、7,247,636、7,241,766、7,192,960、7,192,959、7,192,958、7,189,719、7,186,833、7,064,129、7,030,177、7,026,325、6,995,160、6,903,105、6,858,615和6,858,614和,PCT公布号WO2003/070182、WO2003/070184、WO2004/0732629、WO2005/025496、WO2005/016879、WO2005/018644、WO2006/022935、WO2006023573、WO2006/023617、WO2007/018640、WO2007/146869、WO2008/031028和WO2008/031048中公开的那些,它们的全部内容通过引用并入本文。用于本发明的合适的钠通道阻滞剂的具体实例包括但不限于阿米洛利、苯扎米尔、非那米尔和阿米洛利类似物,例如美国专利号9,655,896、9,586,911、9,346,753、8,980,898、8,673,340、8,058,278、7,875,619、7,868,010,7,842,697、7,820,678、7,807,834、7,410,968、7,399,766、7,388,013、7,375,107、7,368,451、7,368,450、7,368,447、7,375,107、7,368,451、7,368,450、7,368,447、7,345,044、7,332,496、7,317,013、7,247,637、7,247,636、7,241,766、7,192,960、7,192,959、7,192,958、7,189,719、7,186,833、7,064,129、7,030,177、7,026,325、6,995,160、6,903,105、6,858,615和6,858,614和,PCT公布号WO2003/070182、WO2003/070184、WO2004/0732629、WO2005/025496、WO2005/016879、WO2005/018644、WO2006/022935、WO2006023573、WO2006/023617、WO2007/018640、WO2007/146869、WO2008/031028和WO2008/031048中所示例的。

[0052] 在另一个实施方案中,本发明的组合物还可以包括非甾体抗炎药(即NSAID)。适用于治疗眼睛疾病的非甾体抗炎药包括酮咯酸(0.05至0.3%)、双氯芬酸(0.01至1%)、氟比洛芬(0.01至1%)、溴芬酸(0.01至0.5%)、奈帕芬胺(0.05至0.5%),等等。这些中的一些市售可得,例如安贺拉(Acular)、安贺拉PF和安贺拉LS(酮咯酸氨丁三醇,艾尔建(Allergan))、欧可芬(Ocufen)(氟比洛芬钠,艾尔建)、扶他林(Voltaren)(双氯芬酸钠,诺华)、溴芬酸钠(Xibrom)(溴芬酸眼药水,Ista制药)、溴芬酸钠(Prolensa)(溴芬酸眼药水,博士伦(Bausch&Lomb)和奈帕芬胺(Nevanac)(奈帕芬胺(nepafenac),爱尔康(Alcon))。

[0053] 在一些实施方案中,本发明的组合物用作眼用制剂。这样的眼用制剂可以是均质的或非均质的制剂。在这样的实施方案中,配制的组合物含有油或脂肪酸酯。脂肪酸酯具有本领域中通常理解的含义,是在醇和脂肪酸之间形成的酯。可用于本发明制剂的示例性脂肪酸酯包括但不限于通常被称为植物油的甘油三酸酯、脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯、脂肪酸甲基酯以及本领域技术人员已知的其他脂肪酸酯。应当理解,脂肪酸酯可以是几种化合物的混合物或基本上纯的化合物。通常,脂肪酸酯是植物油。可以使用的植物油的具体实例包括但不限于蓖麻油、芝麻油、大豆油、棉籽油、橄榄油、花生油、红花油、向日葵油、棕榈油、棕榈仁油、菜籽油和Miglyol oil®。在一个特定的实施方案中,脂肪酸酯是蓖麻油。

[0054] 各种媒介物可用于本发明的眼用制剂中。这些媒介物包括但不限于纯化水(水)、聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、环糊精及它们的两种或更多种的混合物。在制剂中以所需的量使用媒介物以提供本文公开的活性化合物的浓度。在一个特定实施方案中,媒介物包含水。

[0055] 在本发明的一些实施方案中,使用乳剂稳定聚合物。尽管不旨在限制本发明的范围,但是乳剂稳定化聚合物通常含有亲水基团,例如纤维素、糖、环氧乙烷、氢氧化物、羧酸

或其他聚电解质。不受任何理论的束缚，人们相信这些聚合物通过增加制剂的粘度以及降低界面张力来帮助稳定乳剂。可用于本发明的乳剂稳定聚合物的一些实例包括但不限于卡波姆、Pemulen®、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、聚乙烯醇、聚乙二醇及它们的两种或更多种的混合物。

[0056] 在一个特定的实施方案中，将Pemulen® (B.F.古德里奇(B.F.Goodrich)，克利夫兰，OH)用作基于聚合物的稳定剂。Pemulen®是丙烯酸酯/C_{10-30}丙烯酸烷基酯交联聚合物。

[0057] 在本发明的另一个实施方案中，制剂包含表面活性剂。不受任何理论的束缚，使用表面活性剂来帮助促进乳剂的形成并改善其稳定性。可以使用任何类型的表面活性剂，包括阴离子、阳离子、两性、两性离子、非离子表面活性剂，以及它们的两种或更多种的混合物。在一个特定的实施方案中，本发明的制剂包含非离子表面活性剂。示例性的非离子表面活性剂包括但不限于聚山梨酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯醚、乙二醇-丙二醇嵌段共聚物、脂肪酸酰胺、烷基酚乙氧基化物、磷脂，以及它们的两种或混合物。在一个特定的实施方案中，表面活性剂是聚山梨酯80(美洲ICI公司公司，威明顿市，DE)。

[0058] 可以使用缓冲剂调节pH的缓冲剂和手段，只要所得制剂是眼用可接受的。因此，有用的缓冲剂包括但不限于乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂和硼酸盐缓冲剂。在一个特定的实施方案中，使用缓冲剂将pH维持在pH 4-10，通常为约pH 5-8，经常为pH6.5-8.0，更经常为7.0-8.0，最经常的pH范围为7.2-7.6的治疗上有用的范围内。但是，应当理解，本发明的范围不限于这些特定的pH范围。通常，可以使用任何pH范围，该pH范围提供通过眼睛的合适的活性成分渗透。通常，使用本领域技术人员已知的缓冲剂，包括但不限于乙酸盐、硼酸盐、三羟甲基氨基甲烷(tris)、碳酸盐、柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐和磷酸盐。在一个特定的实施方案中，缓冲剂包含硼酸。在另一个实施方案中，缓冲剂包含柠檬酸钠。

[0059] 如上所述，为了使眼用制剂的pH基本对应于眼液的pH或在可接受的生理pH下，可以通过添加足够量的酸或碱来调节眼用制剂的pH，以达到所需的pH。可以通过使用各种化学品(例如盐酸、氢氧化钠、柠檬酸、柠檬酸钠、乙酸、乙酸钠、乙酸铵、琥珀酸、乳酸、乳酸钙、乳酸钠、富马酸钠、丙酸钠、硼酸、tris碱、硼酸铵、马来酸、磷酸、硫酸和硫酸铝钾等)来实现pH调节。可以用于调节水性缓冲眼用制剂的pH的酸的具体实例是1N盐酸。可用于调节水性缓冲眼用制剂的pH的碱的具体实例是1N氢氧化钠。但是，应当理解，本发明的范围不限于该特定的酸和碱。通常，任何药学上可接受的酸和碱均可用于调节pH。在一个特定的实施方案中，本发明的眼用制剂含有二元和一元磷酸盐或硼酸与硼酸钠的组合作为缓冲剂。例如，制剂含有足以在6.5-8.0或7.5-8.0的pH范围内缓冲制剂的硼酸和硼酸钠的量或足以在6.5-8.0或7.0-8.0或7.5-8.0的pH范围缓冲制剂的二元和一元磷酸盐。

[0060] 在另一个实施方案中，使用张力剂(张力调节剂)将制剂的组成调节至所需的等渗范围。张力调节剂可以是多元醇或包括非还原性二糖的二糖。此类张力剂是本领域技术人员已知的，并且包括但不限于甘油、甘露糖醇、山梨糖醇、海藻糖、木糖醇、氯化钠和其他电解质。在一个特定的实施方案中，张力剂是甘油。

[0061] 如果需要，胶和/或树脂可以包括在本发明的制剂中，包括例如聚丙烯酸钠、纤维素醚、藻酸钙、聚羧乙烯、乙烯-丙烯酸共聚物、乙烯基吡咯烷酮聚合物、乙烯醇-乙烯基吡咯烷酮共聚物、氮取代丙烯酰胺聚合物、聚丙烯酰胺、阳离子聚合物如阳离子瓜尔胶、二甲基

丙烯酸铵聚合物、丙烯酸-甲基丙烯酸共聚物、聚氧乙烯-聚丙烯共聚物、聚乙烯醇、支链淀粉、琼脂、明胶、壳聚糖、罗望子多糖、黄原胶、卡拉胶、高甲氧基果胶、低甲氧基果胶、瓜尔胶、阿拉伯树胶、微晶纤维素、阿拉伯半乳聚糖、刺梧桐树胶、黄蓍胶、藻酸盐、白蛋白、酪蛋白、凝胶多糖、结冷胶、葡聚糖、纤维素、聚乙烯亚胺、高聚合聚乙二醇、阳离子硅氧烷聚合物、合成胶乳、丙烯酸硅氧烷、三甲基硅氧乙烯硅酸酯和氟化硅树脂。

[0062] 在一些实施方案中，所述制剂是不含防腐剂的。在其他实施方案中，使用防腐剂。防腐剂例如用于防止多次使用的眼用制剂中的细菌污染。示例性的防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、稳定的氧氯配合物(oxychloro complexes)(也称为Purite®)、乙酸苯汞、氯丁醇、苄醇、对羟基苯甲酸酯和硫柳汞。在一个特定的实施方案中，防腐剂是Purite®。

[0063] 也可以包括在本发明的眼用制剂中的其他赋形剂组分或成分是螯合剂和抗生素。合适的螯合剂是本领域已知的。有用的螯合剂的具体实例包括但不限于乙二胺四乙酸盐，例如乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸三钠和乙二胺四乙酸二钾。在一个特定实施方案中，螯合剂是乙二胺四乙酸二钠。应当理解，也可以使用其他螯合剂代替乙二胺四乙酸二钠或与乙二胺四乙酸二钠结合使用。可以包括在本发明制剂中的抗生素的一些实例包括但不限于硫酸甲氧苄啶/硫酸多粘菌素B、加替沙星、盐酸莫西沙星、妥布霉素、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、阿莫西林、青霉素、氨苄青霉素、羧苄青霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素和链霉素。

[0064] 本发明的制剂可以以局部眼用领域中已知的各种包装形式包装。在一个实施方案中，将制剂包装在无菌、无防腐剂的一次性包装或小瓶或容器(即单位剂量小瓶)中。每个小瓶，例如小至0.9mL，可以由低密度聚乙烯制成，以包含少量的制剂，例如，单次使用为0.2-0.4mL。这样，在将药物组合物灭菌并以滴剂形式局部使用的一次性单剂量容器中的情况下，可以将一组30个小瓶、60个小瓶等形式的多个小瓶包装在带盖的托盘中，例如带有可剥去铝盖的聚丙烯托盘。每个托盘的全部内容物可以完整分配，每次使用一个小瓶或一包，每次使用后立即丢弃。例如，可以使用吹填密封(BFS)技术来制造塑料安瓿瓶或小瓶或容器。BFS方法可以在一个顺序操作中涉及塑料挤出、模制、无菌填充和气密密封，并且那些方法是本领域已知的。在另一个实施方案中，将制剂包装在多剂量小瓶中，使得可以使用保持无菌完整性的专用容器/封闭物每次以无菌方式分配材料。在另一个实施方案中，将制剂包装在常规小瓶/容器中作为无菌产品。

[0065] 在一些实施方案中，本发明的剂型是非均质水溶液的滴眼剂、含有两种或更多种活性成分的滴眼剂制剂，其中第一活性成分是α2肾上腺素能受体激动剂，第二活性成分选自由与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、皮质类固醇、钠通道阻滞剂、非甾体抗炎药、抗生素及它们的两种或更多种的组合组成的组。例如，滴眼剂制剂可以含有溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定和氯替泼诺，或溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定和利非格列斯特，或溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定和钠通道阻滞剂，或溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定和NSAID，或溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定和抗生素。在又一些实施方案中，本发明的剂型是非均质水溶液的滴眼剂、含有两种或更多种活性成分的滴眼剂制剂，其中第一活性成分是皮质类固醇，第二活性成分选自由与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、α2肾上腺素能激动剂、钠通道阻滞剂、NSAID、抗生素及它们的两种或更多种的组合组成的组。例如，滴眼剂制剂可以含有氯替泼诺和溴莫尼定

或酒石酸溴莫尼定，或氯替泼诺和利非斯特，或氯替泼诺和钠通道阻滞剂，或氯替泼诺和NSAID，或氯替泼诺和抗生素。根据本发明，滴眼剂通常含有在药学上可接受的载体和/或赋形剂中的活性成分的水性/油性悬浮液。在一些实施方案中，所使用的活性成分的平均粒度为约20μm或更小，通常为10μm或更小，经常为1μm或更小，更经常为0.5μm或更小，再更经常为0.2μm或更小，最经常为0.15μm或更小。

[0066] 在另一方面，本发明涉及通过向患者的眼睛施用本文公开的眼用制剂来治疗患有眼睛疾病(例如，干眼症)的受试者或人类患者的方法。在一些实施方案中，用于治疗眼睛疾病的制剂含有(i)溴莫尼定或其药学上可接受的盐(例如，酒石酸溴莫尼定)和利非斯特，(ii)溴莫尼定或其药学上可接受的盐(例如，酒石酸溴莫尼定)和氯替泼诺(iii)皮质类固醇(例如，氯替泼诺)和钠通道阻滞剂，(iv)溴莫尼定或其药学上可接受的盐(例如，酒石酸溴莫尼定)和钠通道阻滞剂，(v)皮质类固醇(例如，氯替泼诺)和利非斯特，(vi)皮质类固醇(例如，氯替泼诺)和NSAID，(vii)皮质类固醇(例如，氯替泼诺)和抗生素，(viii)溴莫尼定或其药学上可接受的盐(例如，酒石酸溴莫尼定)和NSAID，或者(viii)溴莫尼定或其药学上可接受的盐(例如，酒石酸溴莫尼定)和抗生素。在一个特定的实施方案中，本发明的组合物包括溴莫尼定或其药学上可接受的盐和氯替泼诺；溴莫尼定或其药学上可接受的盐与钠通道阻滞剂的组合；溴莫尼定或其药学上可接受的盐与利非斯特的组合；氯替泼诺和钠通道阻滞剂的组合；氯替泼诺和利非斯特的组合；氯替泼诺和抗生素的组合；或氯替泼诺和NSAID的组合。

[0067] 活性成分以有效的量存在以给患有眼睛疾病且施用组合物的患者提供所需的治疗益处。治疗有效量应足以在治疗后缓解眼睛疾病。受试者或人类患者的眼睛可以是整个眼睛结构或眼睛内部或周围的组织或腺体，例如受试者的眼组织、眼睑、眼睑的边缘、眼表面。眼用药物制剂可局部给药和/或在眼内、眼上或眼周围给药。干眼综合征可以是泪液缺乏性干眼(ADDE)或蒸发性干眼(EDE)或由ADDE和EDE组成(混合机制干眼症)。ADDE可能是干燥综合征干眼(其中自身免疫过程(例如风湿性关节炎)靶向泪腺和唾液腺)和非干燥综合征干眼(泪腺功能异常，但不包括干燥综合征的全身自身免疫特征，例如与年龄相关的干眼症)。本发明活性化合物的实际剂量取决于具体的化合物，以及要治疗的病症。合适剂量的选择完全在技术人员的知识范围内。

[0068] 优选的组合物含有眼用活性的皮质类固醇(例如，氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松和这些化合物的组合)和至少一种其他治疗活性化合物。第二治疗活性化合物可以是α2肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐，与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂或钠通道阻滞剂，和/或粘液溶解剂。合适的钠通道阻滞剂和/或粘液溶解剂是本领域技术人员已知的。可以用于本发明的组合物的合适的钠通道阻滞剂的实例是阿米洛利、阿米洛利类似物/衍生物、苯扎米尔、苯扎米尔类似物/衍生物、非那米尔、非那米尔类似物/衍生物、吡嗪酰胍类似物/衍生物)。可用于本发明组合物中的与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂的实例是N-{[2-(1-苯并呋喃-6-基羰基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢-6-异喹啉基]羰基}-3-(甲磺酰基)-L-苯丙氨酸(利非斯特)。α2肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐可以是α-2A或α-2B肾上腺素能激动剂，本文已经举例说明了该激动剂。本发明的组合物可以包括本领域技术人员已知的其他第二治疗活性化合物，例如非甾体抗炎药(NSAID)，包括酮咯酸、双氯芬酸、氟比洛芬、溴

芬酸、奈帕芬胺;抗生素包括硫酸甲氧苄啶/硫酸多粘菌素B、多粘菌素B/杆菌肽、多粘菌素B/新霉素/短杆菌肽、多粘菌素B/新霉素/杆菌肽、加替沙星、盐酸莫西沙星、妥布霉素、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、阿莫西林、青霉素、氨苄青霉素、羧苄青霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素和链霉素、贝西沙星、环丙沙星、莫西沙星、氧氟沙星、加替沙星、红霉素、杆菌肽。可以将组合物配制成非均质水溶液(例如纳米乳剂)或均质水溶液。非均质溶液优选含有蓖麻油、玉米油、橄榄油、油酸或这些成分的组合。组合物可以含有药学上可接受的赋形剂,其包括乳剂稳定聚合物、水溶性聚合物、表面活性剂、张力调节剂或稳定剂、聚山梨酯80、Pemulen®、多元醇、粘度调节剂或它们的组合。应当理解,在某些情况下,特定的赋形剂可以具有一种或多种用途。例如,粘度调节剂还可以具有张力调节性能、张力稳定性能、乳剂稳定性,或它们的组合。优选地,组合物在药学上可接受的赋形剂中包含氯替泼诺,和α2A或2B肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐、利非斯特和钠通道阻滞剂中的至少一种。

[0069] 本发明的另一种优选的组合物是水性眼用溶液,该水性眼用溶液含有眼用活性的皮质类固醇(例如,氯替泼诺、二氟泼尼酯、醋酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟羟氢化泼尼松、氟轻松、氟米龙、倍他米松、甲羟松或这些化合物的组合)、α2肾上腺素能激动剂、与淋巴细胞功能相关的抗原拮抗剂、钠通道阻滞剂、NSAID、抗生素或这些化合物的组合、油和药学上可接受的赋形剂。在一种组合物中,眼用活性的皮质类固醇仅限于氯替泼诺。这些组合物(配制成均质眼用水性制剂、非均质眼用水溶液、水凝胶或眼霜)中的任何一种都可以含有药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂可包括乳剂稳定聚合物、表面活性剂、张力调节剂或稳定剂(例如多元醇、非还原性二糖或两者)和/或粘度调节剂中的任何一种或组合。非均质眼用水溶液可以是乳剂(例如,纳米乳剂)、悬浮液或乳剂和悬浮液的组合。仍在其他实施方案中,组合物具有在药学上可接受的赋形剂中的含有氯替泼诺的皮质类固醇和利非斯特。可以通过向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本文所述的任何组合物,优选纳米乳剂或水溶液,来在受试者(例如,人类患者)中治疗本文指明的任何眼睛疾病。

[0070] 如本文所述,通过向需要这种治疗的受试者(例如人类患者)施用治疗有效量的给定组合物,优选纳米乳剂或水溶液,上述任何一种组合物均可用于治疗本文指明的眼睛疾病。优选用于治疗的眼睛疾病包括干眼综合征(例如,干燥综合征、睑板腺功能异常和角膜结膜炎);眼移植物抗宿主病;眼酒渣鼻;过敏性结膜炎;自身免疫性眼表疾病;泰格森浅层点状角膜病;带状疱疹性角膜炎;史蒂文斯-约翰逊综合症;角膜炎;结膜炎;睑炎;眼睑皮肤松弛症;结膜松弛症;睑结膜炎;睑角膜结膜炎;眼部手术后的炎症或疼痛;巩膜炎;巩膜外层炎;前葡萄膜炎;虹膜炎;睫状体炎;眼表血管疾病;溃疡性角膜炎;光性角膜炎;泪囊炎;眼睑障碍;先天性无泪;眼球干燥症;泪腺炎;春季角膜结膜炎;结膜黄斑;和化学灼伤、热灼伤或对眼表的物理损伤引起的眼表疾病,眼睑发炎、疼痛和/或水肿。优选地,将组合物局部施用于所述受试者的眼睛。组合物配制成均质的眼用水性制剂、非均质的眼用水溶液、水凝胶或眼霜。

[0071] 通过审查以下实施例,本发明的其他目的、优点和新颖特征对于本领域技术人员而言将变得显而易见,而这些实施例并非旨在进行限制。在实施例中,以现在时描述了构造上简化为实践的程序,并且以过去时阐述了在实验室中已经执行的程序。

[0072] 实施例

[0073] 如本文中所使用的，术语“约”并非旨在限制本发明的范围，而是涵盖指定的材料、参数或步骤以及不实质上影响本发明的基础和新颖特征的那些。当涉及数值时，如本文所用，术语“约”或“大约”是指在本领域普通技术人员所确定的特定值的可接受的误差范围内，这将部分取决于数值是如何测量或确定的，即测量系统的限制，即特定目的所需的精确度。例如，根据本领域的实践，术语“约”可以表示在1个或大于1个标准偏差之内。可替代地，当涉及数值时，术语“约”可以指数值的±20％，通常为±10％，经常为±5％，更经常为±1％。但是，通常，在本申请和权利要求书中描述了特定值的情况下，除非另有说明，否则术语“约”表示特定值的可接受的误差范围内。此外，根据本领域的实践，任何数值应被理解为在一个标准偏差单位内。

[0074] 具有其各种组分(w/w)的可用于治疗眼睛疾病(例如，干眼综合症)的局部非均质眼用溶液的实例如下：含量为0.02％至0.2％(按重量计)的酒石酸溴莫尼定、约0.02％-2％(按重量计)的表面活性剂(如聚山梨酯80)或约0.1％和0.25％(按重量计)的泊洛沙姆/泰洛沙泊；约0.05％(按重量计)的卡波姆共聚物(A型或B型)；张力剂(甘油或包含约2.2％(按重量)的甘油；pH 6.0-8.0的柠檬酸盐/tris缓冲液；含量约为0.02％或更少(按重量计)的EDTA钠；含量为约1.25％(按重量计)的油(例如蓖麻油)。或者，用于油相的油是0.5-4％，通常约2％的中链甘油三酸酯。为了制备该制剂，可以添加所有水溶性组分并加热(约60-70℃)以使水与缓冲液成为相。使用亲脂性溶剂(例如，蓖麻油)并加热至约60-70℃来制备亲脂性溶液。通过将亲脂性溶液快速添加至水相中，然后进行高剪切混合来形成非均质溶液。最终溶液通过0.22微米过滤器灭菌。或者，也可以通过在约121℃高压灭菌20分钟来完成灭菌。或者，也可以通过伽马射线或电子束辐照进行灭菌。通过BFS技术等将灭菌的非均质溶液填充到单剂量一次性管中或多剂量容器/密闭容器中。

[0075] 下面描述用于制备包含本发明的组合物的非均质水溶液的一个特定实施方案：

[0076] 1.混合油相：将适量的蓖麻油和聚山梨酯80混合，直到达到均匀；

[0077] 2.混合水相：将所需量的Pemulen、水和甘油混合，直至达到均匀

[0078] 3.对步骤1和2中的油相和水相混合物进行初级混合；

[0079] 4.对步骤3中的混合物进行高剪切混合和均质化；

[0080] 5.通过流程测试确认眼用溶液的性质

[0081] 还可以如下所述制备具有其各种组分(w/w)的可用于治疗眼睛疾病(例如干眼综合症)的局部眼用水溶液。在该特定方法中，所得制剂通常含有平均粒径等于或小于0.2μm和大于0.02μm的胶体颗粒，并且具有被界面膜包围的油性核。胶体颗粒的尺寸总体分布可以是单峰的。溶液含有相对于眼用溶液总重量(w/w)的0.05％至0.2％(例如0.075％)的α2肾上腺素能受体激动剂(例如溴莫尼定或其盐)、0.5％至4％％w/w(例如2％w/w)的中链甘油三酸酯、0.02％w/w苯扎氯铵或无苯扎氯铵(不含防腐剂)用于单剂量无菌容器，和表面活性剂。表面活性剂例如由0.3％w/w的泰洛沙泊和0.1％w/w的泊洛沙姆的混合物组成。眼用溶液可以包括一种或多种选自蓖麻、橄榄、大豆、玉米、矿物、棉籽、红花和芝麻的油。溶液不含有任何显著量(≤1％，通常≤0.5％，经常≤0.1％，最经常≤0.01％)的能够产生负电荷和/或磷脂的物质。眼用非均质溶液可用于治疗干眼综合症。

[0082] 制备具有其各种组分(w/w)的可用于治疗眼睛疾病的局部眼用水溶液的另一方法描述如下。在该特定方法中，制剂含有的酒石酸溴莫尼定的量为约0.02％；利非斯特0.3％

至10％(按重量计)，优选3％(按重量计)；聚山梨酯80(例如约1.0％，按重量计)；丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷基酯交联聚合物(约0.05％，按重量计)；足量(q.s.)水；和蓖麻油的量为约1.25％(按重量计)。α2肾上腺素能受体激动剂和利非斯特是这种特定的局部眼用溶液中仅有的药物活性剂。但是，该制剂还包括张力剂或缓和剂组分(例如甘油，其含量可以为约2.2％(按重量计))、缓冲剂。该局部眼用溶液的pH可以在约6.0至约8.0的范围内。局部眼用溶液在增加泪液产生方面是治疗有效的。

[0083] 具有其各种组分(w/w)的局部眼用溶液的又一个实例如下。该特定制剂包括酒石酸溴莫尼定的量为约0.01％至约0.5％(按重量计)，典型地为约0.075％(按重量计)；利非斯特为0.3％至10％(按重量计)，通常为3％(按重量计)，B型卡波姆均聚物的量为约0.2至约0.6％，通常为约0.4％或约0.25％，和/或C型卡波姆均聚物的量通常为约0.4％至约5％，通常为约4％或约2.5％，和/或聚卡波非的量为约0.2％至约0.5％，通常为约0.4％或约0.2％；甘油的量为约0.5％至约1％，通常为约0.9％；苯扎氯铵的量为约0.003％至约0.01％，通常为约0.007％；乙二胺四乙酸钠的量为约0.03％至约0.07％，通常为约0.05％；氯化钠的量最多为约0.09％，通常为约0.06％或足量(q.s.)至等渗性，或足量甘露醇至等渗性，或不使用等渗调节剂的氯化钠和甘露醇；丙二醇的量为约0.3％至约0.6％，通常为约0.5％；足量水至100克，并且足量氢氧化钠或盐酸将pH调节至7.8。局部眼用溶液在治疗干眼综合症方面是治疗有效的。如非限制性实施例中所述，尽管防腐剂例如苯扎氯铵可以用于本发明的制剂中，但是制剂通常不含防腐剂。

[0084] 具有其各种组分(w/w)的可用于治疗眼部疾病(例如，干眼综合症)的局部眼用制剂的另一个实例如下：酒石酸溴莫尼定的量为0.01％至0.5％(按重量计)，通常为约0.1％至0.3％(按重量计)，和依碳酸氯替泼诺0.01至0.2％(按重量计)，通常约0.04至0.06％，表面活性剂(如聚山梨酯80)约0.02％-2％(按重量计)，或泊洛沙姆/泰洛沙泊约0.1％和0.25％(按重量计)；卡波姆共聚物(A型或B型)约0.05％(按重量计)；张力剂(甘油或包括约2.2％(按重量计)的甘油；柠檬酸钠和pH 6.0-8.0的tris缓冲剂，EDTA钠的量为约0.02％或更少(按重量计)；油(例如，蓖麻油)的量为约1.25％(按重量计)。

[0085] 具有其各种组分(w/w)的可用于治疗眼睛疾病(例如，干眼综合症)的局部眼用组合制剂的另一个实例如下：酒石酸溴莫尼定的量为0.01％至0.5％(按重量计)，通常为约0.1至约0.2％(按重量计)和依碳酸氯替泼诺0.01至0.3％(按重量计)，通常约0.15至0.2％(按重量计)，表面活性剂(如聚山梨酯80)约0.02％-2％(按重量计)，通常约0.75至1.5％；卡波姆(A型或B型)的共聚物或组合为约0.05-0.1％(按重量计)；张力剂(例如甘油)约2.2％(按重量计)；缓冲溶液(例如柠檬酸钠和/或tris缓冲液)来调节最终pH为6.0-8.0，优选为pH 6.0-pH7.0；和油(例如蓖麻油)的量约为1.25％(按重量计)；酸或碱来调节pH。

[0086] 具有其各种组分(w/w)的可用于治疗眼睛疾病(例如干眼综合症)的局部眼用组合制剂的又一个实例如下：酒石酸溴莫尼定的量为0.01％至0.5％(按重量计)，优选约0.1％至0.2％(按重量计)和依碳酸氯替泼诺0.01％至0.5％(按重量计)，优选约0.1％至0.3％，卡波姆971(约0.1％至0.4％(按重量计)，泊洛沙姆/泰洛沙泊为约0.1％和0.3％(按重量计)；张力剂(甘油或包括约1％至3％(按重量计)的甘油；柠檬酸钠和pH 6.0-8.0的tris缓冲液；EDTA钠的量约为0.02％或更少(按重量计)。

[0087] 具有其各种组分(w/w)的可用于治疗眼睛疾病(例如干眼综合症)的局部用非均质

眼用乳剂和/或悬浮液的实例如下：酒石酸溴莫尼定的量为0.05％至0.2％(按重量计)；依碳酸氯替泼诺的量为0.05％至0.25％(按重量计)；表面活性剂(如聚山梨酯80)为约0.5％-1％(按重量计)；卡波姆共聚物为约0.05％至0.6％(按重量计)；张力剂(例如甘油)约2.2％(按重量计)；缓冲溶液(例如柠檬酸盐和/或tris缓冲液)以保持pH约6.0至pH约8.0；油(例如蓖麻油)的量为约1.25％(按重量计)；剩下的为水。或者，油可以是0.5-4％范围内，通常为约2％(按重量计)的中链甘油三酸酯。为了制备该制剂，加入所有水溶性组分并加热(约60-70℃)。使用亲脂性溶剂(例如，蓖麻油)并加热至约60-70℃，制备亲脂性溶液。通过将亲脂性溶液快速添加至水相中，然后进行高剪切混合，形成非均质溶液。将其他赋形剂和API混合在一起，制成非均质乳剂或悬浮液。可以通过BFS技术等将灭菌的非均质溶液填充到单剂量一次性管中，或者填充到多剂量容器/密闭容器中。

[0088] 具有其各种组分(w/w)的可用于治疗眼睛疾病(例如，干眼综合症)的局部眼用组合制剂的另一个实例如下：酒石酸溴莫尼定的量为0.01％至0.5％(按重量计)，优选为约0.1至0.2％，和依碳酸氯替泼诺0.01至0.5％(按重量计)，优选约0.1至0.3％，聚维酮约0.6％(按重量计)，泊洛沙姆/泰洛沙泊约0.1％和0.25％(按重量计)；张力剂(甘油或包括约1至3％(按重量计)的甘油；柠檬酸钠和pH 6.0-8.0的tris缓冲液；EDTA钠的量约为0.02％或更少(按重量计)。

[0089] 也可以用下表中所示的组合物配制眼用药物组合物。可以根据以下描述的方法制备非均质溶液制剂，其中在将油相引入水相之前，将不溶于水的活性物加入到油相(例如蓖麻油)中。

[0090] 可以用下表中所示的组合物配制眼用药物组合物。可以根据以下描述的方法制备非均质溶液制剂，其中在形成作为分散液或悬浮液的非均质溶液之后，添加不溶于水的活性物。

[0091] 示例性的非均质溶液制剂的工艺流程(工艺I)：

[0092] 1.油相：将适量的蓖麻油和聚山梨酯80混合，直至达到均匀；

[0093] 2.水相：将所需量的Pemulen、水和甘油混合，直至达到均匀

[0094] 3.对步骤1和2中的油相和水相混合物进行初步混合；

[0095] 4.进行高剪切混合，从步骤3开始形成非均质溶液；

[0096] 5.通过流程测试确认非均质溶液的性质

[0097] 工艺流程的上述步骤不必以相同的顺序执行。下表提供了每种成分的使用量。

[0098]

成分	范围每 g	其他替代物	功能
溴莫尼定 酒石酸盐 利非斯特 依碳酸氯替泼诺	0.2 至 5 mg 0.1 至 3 mg 3 至 100 mg 0.1 至 20 mg		活性药物成分*
蓖麻油	5-100 mg	橄榄油、油酸	油相
聚山梨酯 80	0.1 至 40 mg	聚山梨酯-20、泊洛沙姆 188	有助于促进非均质混合物的形成和增加其稳定性的组分
Pemulen TR-2	0.1 至 2 mg	N/A	乳剂稳定剂
甘油	0-100 mg	海藻糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇	张力调节剂
柠檬酸钠二水合物	0-20 mg	磷酸盐、三羟甲基氨基甲烷、组氨酸、醋酸盐、琥珀酸盐	维持 pH
Tris 碱	0-15 mg		维持 pH
防腐剂	可选	苯扎氯铵(BAK)、稳定的氧氯配合物(Purite)	用于多剂量和未灭菌的产品
用于 pH 的碱		pH 5 至 8	维持 pH
用于 pH 的酸		pH 5 至 8	维持 pH
注射用水			媒介物

[0099] *乳剂制剂含有至少两种活性成分，其中至少一种活性成分是水溶性的。例如，含有活性成分的不同组合的制剂是：溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定+利非斯特，或溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定与氯替泼诺或依碳酸氯替泼诺。

[0100] 示例性的非均质溶液制剂的工艺流程(工艺II)：

[0101] 1.油相：将适量的蓖麻油和聚山梨酯80混合，直至达到均匀；

[0102] 2.水相：将所需量的Pemulen、水和甘油混合，直至达到均匀；

[0103] 3.对步骤1和2中的油相和水相混合物进行初步混合；

[0104] 4.进行高剪切混合，从步骤3开始形成非均质溶液；

[0105] 5.混合其他赋形剂和API。

[0106] 6.通过流程测试确认非均质溶液/乳剂/悬浮液的性质

[0107] 工艺流程(II)的上述步骤无需以相同的顺序执行。下表提供了每种成分的使用

量。

[0108]

成分	范围每 g	其他替代物	功能
溴莫尼定 酒石酸盐 利非斯特 依碳酸氯替泼诺	0.2 至 5 mg 0.1 至 3 mg 3 至 100 mg 0.1 至 20 mg		活性药物成分*
蓖麻油	5-100 mg	橄榄油、油酸	油相
聚山梨酯 80	0.1 至 40 mg	聚山梨酯-20、泊洛沙姆 188	有助于促进非均质混合物的形成和增加其稳定性的组分
Pemulen TR-2	0.1 至 2 mg	N/A	乳剂稳定剂
卡波姆 974P	1 至 10 mg	A 型和 B 型卡波姆	粘度调节剂
甘油	0-100 mg	海藻糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇	张力调节剂
柠檬酸钠二水合物	0-20 mg	磷酸盐、三羟甲基氨基甲烷、组氨酸、醋酸盐、琥珀酸盐	维持 pH
Tris 碱	0-15 mg		维持 pH
防腐剂	可选	苯扎氯铵(BAK)、稳定的氧氯配合物(Purite)	用于多剂量和未灭菌的产品

[0109]

用于 pH 的碱		pH 5 至 8	维持 pH
用于 pH 的酸		pH 5 至 8	维持 pH
注射用水			媒介物

[0110] *乳剂制剂含有至少两种活性成分，其中至少一种活性成分是水溶性的。例如，含有活性成分的不同组合的制剂是：溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定+利非斯特，或溴莫尼定或酒石酸溴莫尼定与氯替泼诺或依碳酸氯替泼诺。

[0111] 眼用悬浮液：下面提供了眼用悬浮液制剂中酒石酸溴莫尼定和依碳酸氯替泼诺的组合产物的实例：

[0112]

成分	含量(mg)/g

酒石酸溴莫尼定	0.5-3mg
依碳酸氯替泼诺	0.2-3mg
泰洛沙泊,USP	1.5-4mg
泊洛沙姆188,NF	0.5-2mg
卡波姆971NF	1.5-4mg
甘油,USP	15-30mg
柠檬酸钠二水合物,USP	1-2mg
氢氧化钠,USP	pH 6-7.5
注射用水,USP	pH 6-7.5

[0113]

成分	含量(mg)/g
酒石酸溴莫尼定	0.5-3mg
依碳酸氯替泼诺	0.2-3mg
泰洛沙泊,USP	1.5-4mg
卡波姆971NF	1.5-4mg
甘油,USP	15-30mg
柠檬酸钠二水合物,USP	1-2mg
氢氧化钠,USP	pH 6-7.5
注射用水,USP	pH 6-7.5

[0114] 可以监测这些示例性非均质制剂的物理稳定性。例如,使非均质溶液在20至25℃下静置一段时间(例如6个月),并测量非均质尺寸。实验误差范围内的非均质性尺寸应在测试期末与在制备非均质溶液后立即测量的尺寸相同,表明不存在明显的非均质性凝聚。此外,不应有活性物质的沉淀。这样的结果表明,如此制备的非均质制剂具有优异的物理稳定性。

[0115] 下面提供了生产本发明组合物的水性制剂的一般方法。简言之,对于最终制剂的X体积(V)-完成以下步骤:

[0116] 1(a).在X/4V的水中混合羧甲基纤维素钠

[0117] 1(b).在X/2V的水中混合聚山梨酯、API(酒石酸溴莫尼定和利非斯特)和稳定剂(海藻糖/甘露醇)

[0118] 2.将1(a)和1(b)的混合物混合在一起,直到形成均质或非均质溶液。

[0119] 3.向步骤2的最终混合物中加入10X缓冲液储备液(X/10 V)。

[0120] 4.通过将NaCl储备液添加到步骤3的混合物中调节渗透压。

[0121] 5.通过向步骤4的混合物中添加HCl/NaOH调节pH。

[0122] 6.向步骤5的混合物中加水使最终体积达到V。

[0123] 7.进行过滤器灭菌。

[0124] 8.灌装(BFS)。

[0125] 组合的水性制剂:酒石酸溴莫尼定与利非斯特的水性制剂组合产品的实例:

[0126]

水性制剂	范围	第 1 列的替代物
羧甲基纤维素钠	0.1 至 0.5%	聚维酮、PEG 400、葡聚糖、明胶、羟丙基甲基纤维素、乙烯基聚合物
海藻糖	1 至 12%	甘油、蔗糖、甘露醇
聚山梨酯- 80	0.01 至 4%	泰洛沙泊、pluronic F-68、泊洛沙姆
柠檬酸盐、三羟甲基氨基甲烷	1 mM 至 100mM	磷酸盐、醋酸盐、硼酸盐、组氨酸、琥珀酸盐
氯化钠	0-140 mM	氯化镁、氯化钙、氯化钾等
根据需要的 NaOH/HCl	N/A	N/A
pH	pH 5 至 8	N/A
渗透压	200-400 mOSm	N/A

[0127] 眼用凝胶制剂:眼用凝胶制剂中酒石酸溴莫尼定和依碳酸氯替泼诺的组合产品的实例:

[0128]

成分	含量(mg)/g
酒石酸溴莫尼定	0.5-3mg
依碳酸氯替泼诺	0.2-3mg
泰洛沙泊,USP	1.5-4mg
泊洛沙姆188,NF	0.5-2mg
卡波姆980,NF	2-6mg
甘油,USP	15-30mg
柠檬酸钠二水合物,USP	1-2mg
氢氧化钠,USP	pH 6-7.5
注射用水,USP	pH 6-7.5

[0129]

成分	含量(mg)/g
酒石酸溴莫尼定	0.5-3mg
依碳酸氯替泼诺	0.2-3mg
泰洛沙泊,USP	1.5-4mg
泊洛沙姆188,NF	0.5-2mg
聚卡波非	2-6mg
甘油,USP	15-30mg
柠檬酸钠二水合物,USP	1-2mg
氢氧化钠,USP	pH 6-7.5
注射用水,USP	pH 6-7.5

[0130]

成分	含量 (mg) /g
酒石酸溴莫尼定	0.5-3 mg
依碳酸氯替泼诺	0.2-3 mg
泰洛沙泊，USP	1.5-4 mg
泊洛沙姆 188，NF	0.5-2 mg
卡波姆 980， NF	2-4 mg

[0131]

聚卡波非	1-4 mg
甘油，USP	15-30 mg
柠檬酸钠二水合物，USP	1-2 mg
氢氧化钠，USP	pH 6 -7.5
注射用水，USP	pH 6 - 7.5

[0132]

成分	量 (mg) /g
酒石酸溴莫尼定	0.5-3 mg
依碳酸氯替泼诺	0.2-3 mg
泰洛沙泊，USP	1.5-4 mg
泊洛沙姆 188，NF	0.5-2 mg
羧甲基纤维素	1-6 mg
甘油，USP	15-30 mg
柠檬酸钠二水合物，USP	1-2 mg
氢氧化钠，USP	pH 6 -7.5
注射用水，USP	pH 6 - 7.5

[0133] 治疗实施例:将数滴本文举例说明的给定制剂施用于患有干眼综合症的患者的眼睛。在合理的时间内,症状的减轻变得明显。病情持续时,每天重复治疗一次或多次。

[0134] 联合治疗方法:将小鼠暴露于干燥环境中,结合经皮给药莨菪碱治疗两周。通过对荧光素染色评分来评估角膜表面炎症和损伤。参见图3A。组合API制剂具有以下组成(所有单位均基于1Kg的总组成):约2-3g卡波姆、约20-25g甘油、约0.1-1g pemulen TR-2、约10-15g蓖麻油、约10g聚山梨酯80,酒石酸溴莫尼定和依碳酸氯替泼诺的含量如本文所述,适量的柠檬酸钠和tris缓冲液,适量的氢氧化钠和盐酸以将pH调节至所需水平以及适量的水作为载体。

[0135] 结果&结论：如图3A和3B所示，具有上述成分的组合API制剂导致统计学上显著减少的角膜荧光素染色，表明角膜表面炎症减少。还将该组合产品与含有环孢霉素和利非斯特的两种批准的市售产品进行了比较。图3B。可以看出，与安慰剂和两种当前被FDA批准的药物环孢霉素和利非斯特相比，本发明的组合产品提供了更好的结果。

[0136] 已经出于说明和描述的目的给出了本发明的前述讨论。前述内容并不旨在将本发明限制为本文公开的一种或多种形式。尽管本发明的描述已经包括了对一个或多个实施例和某些变型和修改的描述，但是在理解本发明之后，其他的变型和修改也在本发明的范围内，例如，在本领域技术人员的技术和知识范围之内的。旨在获得在允许的范围内包括替代的实施例的权利，包括与所要求保护的那些替代、互换和/或等效的结构、功能、范围或步骤，无论这种替代、互换和/或等效的结构、功能、范围或步骤是否被本文所公开，并不旨在公开致力于任何专利性的主题。本文引用的包括专利和出版物在内的所有参考文献通过引用整体并入本文。

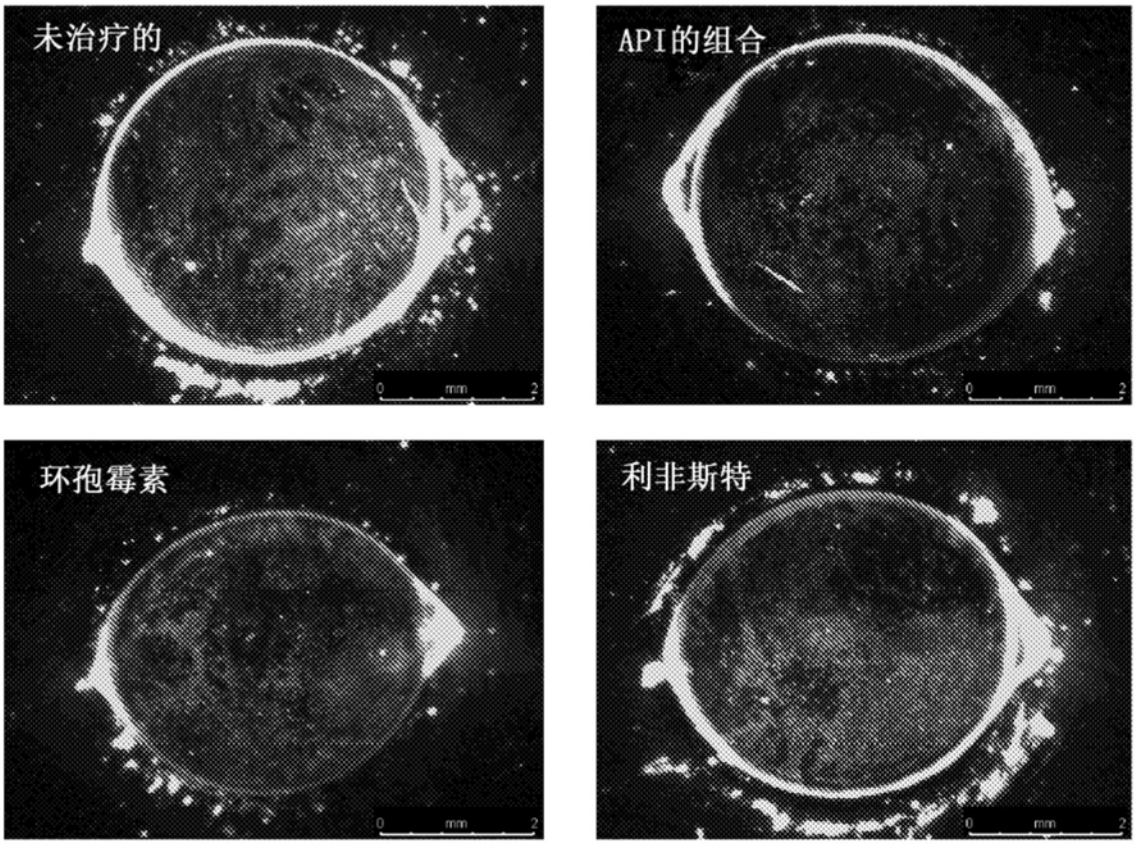


图1A

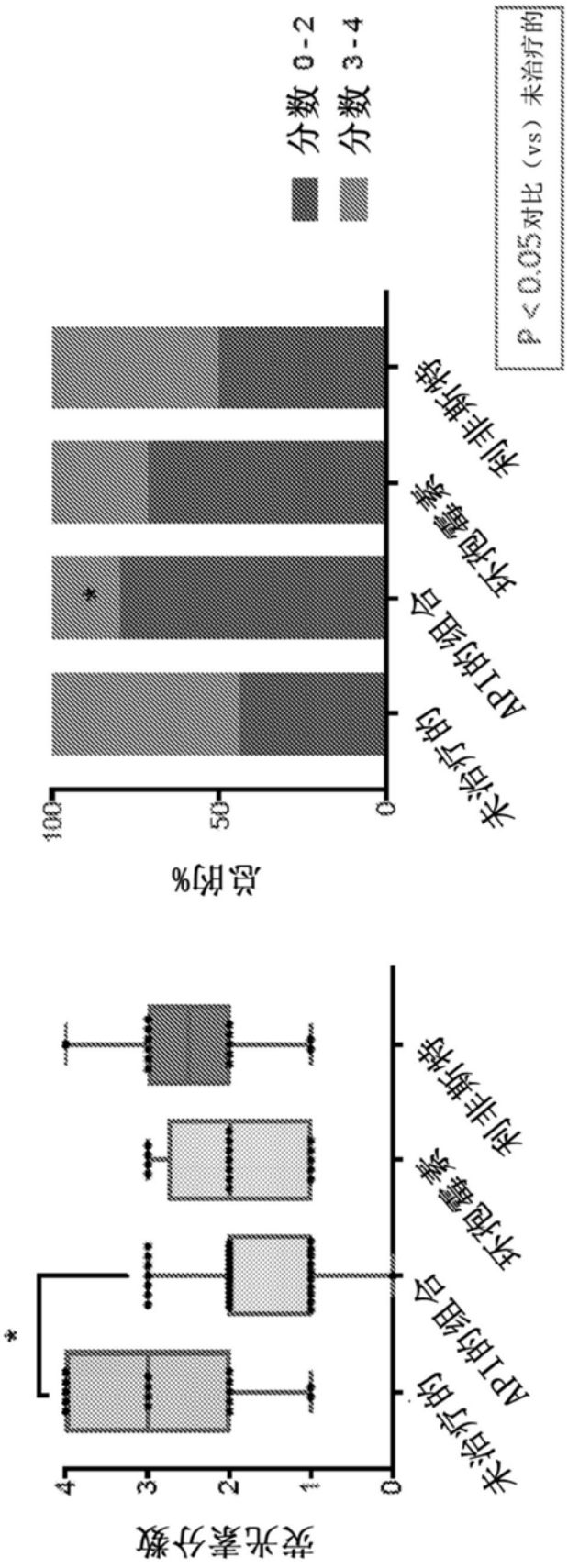

荧光素分数
4
3
2
1
0
*
未治疗的
API的组合
环孢霉素
利非斯特
总的%
100
50
0
分数 0-2
分数 3-4
P < 0.05对比（vs）未治疗的

图1B