

(21) 申請案號：112140586

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 24 日

(51) Int. Cl. : A61K31/10 (2006.01)

A61K31/05 (2006.01)

A61K31/66 (2006.01)

A61P27/00 (2006.01)

(30) 優先權：2023/04/27 中國大陸

2023104764032

(71) 申請人：大陸商維眸生物科技(浙江)有限公司 中國浙江省溫州市甌海區基因藥谷北區 B 幢 4020 室(中國大陸) VIVAVISION BIOTECH LTD. (CN)

(72) 發明人：夏爾寧 XIA, ERNING (US)；韓巧 HAN, QIAO (CN)；沈旺 SHEN, WANG (US)；陸陽清沁 LU, YANGQINGQIN (CA)；高紅妍 GAO, HONGYAN (CN)

(74) 代理人：李宗德

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：1 共 31 頁

(54) 名稱

一種含 VVN001 的眼科組合物

(57) 摘要

本發明提供了一種含 VVN001 的眼科組合物，其包含活性物質和眼科賦形劑，其中，所述活性物質選自式 I 所示的鈉鹽和/或式 I 的游離態酸，藉由活性物質抑制 T 細胞介導的炎症反應，從而降低眼部炎症反應。本發明進一步選擇低濃度的 pH 緩衝劑濃度，使 pH 緩衝劑濃度和淚液中的緩衝能力相匹配，淚液友好且舒適感強，並且使本發明的活性物質的平均駐留時間增加，同時也提高了本發明式 I 所示的活性物質的生物利用度。

指定代表圖：

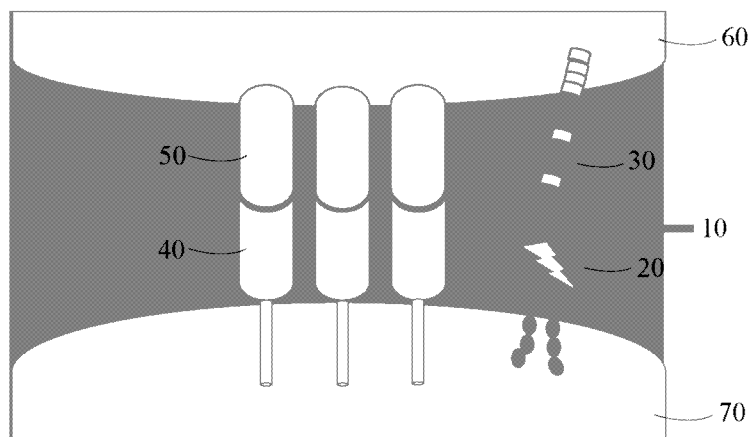
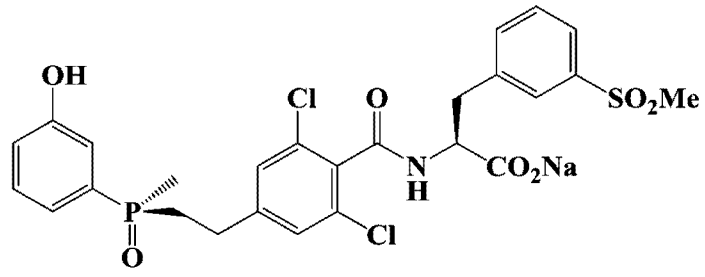


圖 1

特徵化學式：



式I

【發明摘要】

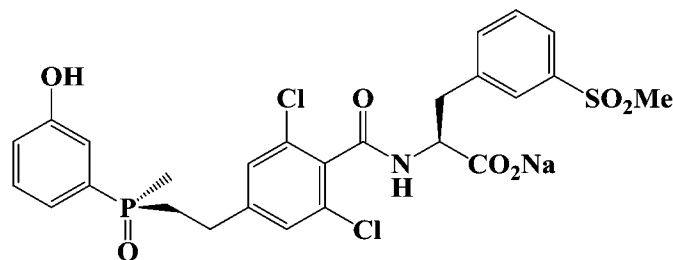
【中文發明名稱】一種含VVN001的眼科組合物

【中文】

本發明提供了一種含 VVN001 的眼科組合物，其包含活性物質和眼科賦形劑，其中，所述活性物質選自式 I 所示的鈉鹽和/或式 I 的游離態酸，藉由活性物質抑制 T 細胞介導的炎症反應，從而降低眼部炎症反應。本發明進一步選擇低濃度的 pH 緩衝劑濃度，使 pH 緩衝劑濃度和淚液中的緩衝能力相匹配，淚液友好且舒適感強，並且使本發明的活性物質的平均駐留時間增加，同時也提高了本發明式 I 所示的活性物質的生物利用度。

【指定代表圖】：圖（ 1 ）。

【特徵化學式】：



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】一種含VVN001的眼科組合物

【技術領域】

【0001】本發明要求於 2023 年 4 月 27 日提交中國專利局、申請號為 202310476403.2、發明名稱為「一種含 VVN001 的眼科組合物」的中國專利申請的優先權，其全部內容藉由引用結合在本發明中。

【0002】本發明涉及醫藥技術領域，特別是涉及一種含 VVN001 的眼科組合物。

【先前技術】

【0003】乾眼症（DED），又稱乾燥性角膜結膜炎，是一種複雜的眼表疾病，其特徵是由於淚膜不完整或不穩定以及淚膜厚度不均勻導致的視覺障礙、眼睛不適和眼乾等症狀。有證據表明 T 細胞在介導炎症中起到一定的作用。T 細胞上的異二聚體受體，稱為整合素，在炎症信號後幫助 T 細胞活化、黏附到細胞外基質、遷移、增殖和分化。而淋巴細胞功能相關抗原-1（LFA-1）/細胞間黏附分子-1（ICAM-1）相互作用導致 T 細胞黏附到內皮細胞，並遷移到更多炎症組織，發生抗原呈遞和識別，從而促進免疫突觸的形成。這些免疫突觸促進下游信號的傳播，導致炎症介質、細胞因子、趨化因子、TNF- α 、IL-1 的釋放，從而進一步加劇和延續眼組織中的炎症。

【0004】因此，針對 LFA-1/ICAM-1 相互作用機制，需要一種包含小分子整合素拮抗劑的眼藥水，藉由阻斷 LFA-1 和 ICAM-1 的結合來抑制 T 細胞介導的炎症反應，從而降低眼部炎症反應，來治療乾眼病和/或其他眼表疾病。

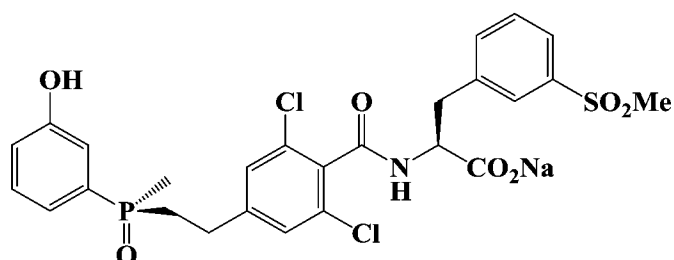
【發明內容】

【0005】本發明的目的在於提供一種淚液友好且舒適的眼科組合物，實現活性組分的最佳生物利用度，降低眼部炎症反應，治療乾眼病和/或其他眼表疾病。具體技術方案如下：

【0006】本發明第一方面提供了一種含 VVN001 的眼科組合物，其包含活性物質和眼科賦形劑，其中，所述活性物質選自式 I 所示的鈉鹽和/或式 I 的游離態酸，所述活性物質在所述眼科組合物中的含量為 0.01~10%W/V，優選為 0.1~7.5%W/V，進一步優選為 1.0~5.0%W/V；

所述眼科賦形劑包含 pH 緩衝劑和滲透壓調節劑；所述 pH 緩衝劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~2.0%W/V，優選為 0.005~1.0%W/V，進一步優選為 0.005~0.5%W/V；

所述眼科組合物的 pH 為 6.5~7.8，優選為 7.0~7.4；滲透壓為 200~400 mOsmol/L，優選為 250~350 mOsmol/L，進一步優選為 280~320mOsmol/L；



式I

【0007】在本發明的一種實施方案中，所述 pH 緩衝劑選自硼酸、硼酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽、乙酸-乙酸钠、三羥甲基胺基甲烷-鹽酸、碳酸氫鈉、磷酸鹽中的任一種；

所述硼酸鹽選自硼酸鈉、硼酸鉀及其水合物中的至少一種；

所述檸檬酸鹽選自自檸檬酸鉀、檸檬酸鈉、檸檬酸氫二鈉、檸檬酸二氫鈉、檸檬酸氫二鉀、檸檬酸二氫鉀及其水合物中的至少一種；

所述磷酸鹽選自磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀及其水合物中的一種或多種。

【0008】 在本發明的一種實施方案中，所述 pH 緩衝劑選自磷酸鹽；所述磷酸鹽在所述眼科水溶液組合物中的含量為 0.001~2.0%W/V，優選為 0.01~1.0%W/V，進一步優選為 0.005~0.5%W/V。

【0009】 在本發明的一種實施方案中，所述滲透壓調節劑選自無機滲透壓調節劑和/或有機滲透壓調節劑；

所述無機滲透壓調節劑選自氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鋅和氯化鎂中的一種或多種；所述無機滲透壓調節劑在所述眼科水溶液組合物中的含量為 0.01~1.5%W/V，優選為 0.2 ~1 %W/V；

所述有機滲透壓調節劑選自赤鮮糖醇、葡萄糖、甘油、丙二醇、甘胺酸、二甘胺酸、丙胺酸、牛磺酸、四氫甲基嘧啶羧酸赤糖醇、甘露醇、山梨醇、左旋肉鹼和海藻糖中的任一種；所述有機滲透壓調節劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~10%W/V，優選為 0.01~5%W/V。

【0010】 在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含表面活性劑，所述表面活性劑選自聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烷三嵌段共聚物、十二烷基硫酸鈉、聚乙氧基化脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烷烷基醚、聚氧乙烷硬脂酸酯、泊洛沙胺、脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚乙氧基化脂肪醇、聚氧乙烷 40 氫化蓖麻油、多庫酯鈉、季銨化合物、C₆-C₂₀ 脂肪酸、脂肪酸糖酯、脂肪酸甘

油酯、聚山梨醇酯、泰羅沙伯中的至少一種，所述表面活性劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001-1%W/V。

【0011】 在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含舒適劑，所述舒適劑選自多元醇、纖維素衍生物、葡聚糖、聚乙二醇、聚山梨醇酯、聚維酮、海藻糖、透明質酸、卡波姆、透明質酸鈉和海藻酸鈉中的至少一種；

所述多元醇選自甘油、丙二醇、聚乙烯醇和甘露醇中的至少一種；

所述纖維素衍生物選自羥丙基甲基纖維素-E4M、羥丙基甲基纖維素-LV、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、甲基纖維素、半纖維素和乙基纖維素中的至少一種；

所述舒適劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~2%W/V。

【0012】 在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含螯合劑，所述螯合劑選自乙二胺四乙酸二鈉、六偏磷酸鹼金屬鹽、硝基三乙酸、乙二胺二琥珀酸、亞胺基二琥珀酸、甲基甘胺酸二乙酸、L-谷胺酸 N,N-二乙酸、乙二胺-N,N'-二谷胺酸、乙二胺-N,N'-雙丙二酸、3-羥基-2,2-亞胺基二琥珀酸、2-羥乙基亞胺基二乙酸、吡啶-2,6-二羧酸、二亞乙基三胺五乙酸、羥乙基二胺三乙酸、1,2-二胺基環己烷四乙酸、羥乙基胺基二乙酸、聚磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽、酒石酸、酒石酸鹽和乙二胺四乙酸中的至少一種；所述螯合劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~1%W/V；

所述檸檬酸鹽選自檸檬酸鉀或檸檬酸鈉及其水合物中的至少一種；所述酒石酸鹽選自酒石酸鈉、酒石酸鉀、酒石酸氫鉀、酒石酸氫鈉及其水合物中的至少一種。

【0013】 在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含抗氧化劑，所述抗氧化劑選自硫代硫酸鈉、焦亞硫酸鈉、*N*-乙醯半胱胺酸、丁基羥基苯甲醚和丁基羥基甲苯中的至少一種；所述抗氧化劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~1.0%W/V。

【0014】 在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含防腐劑，所述防腐劑選自苯扎氯銨、亞氯酸鈉、聚季銨鹽-1、山梨酸、乙二胺四乙酸、硼酸、硼酸鈉、硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、抗壞血酸鹽、過氧化脲、苯扎溴銨中的至少一種；所述防腐劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~0.1%W/V。

【0015】 本發明第二方面提供了上述任一種實施方案所述的眼科組合物在製備用於治療乾眼症的藥物中的用途。

【0016】 本發明有益效果：本發明提供的一種眼科組合物，針對淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1) /細胞間黏附分子-1 (ICAM-1) 的相互作用機制，藉由式 I 所示的小分子整合素拮抗劑，阻斷 LFA-1 和 ICAM-1 的結合來抑制 T 細胞介導的炎症反應，從而降低眼部炎症反應，來治療乾眼病和/或其他眼表疾病。本發明進一步選擇低濃度的 pH 緩衝劑濃度，使 pH 緩衝劑濃度和淚液中的緩衝能力相匹配，淚液友好且舒適感強，並且使本發明的活性物質的平均駐留時間增加，同時也提高了眼科水溶液組合物中的活性物質的生物利用度。

【0017】 當然，實施本發明的任一產品或方法並不一定需要同時達到以上所述的所有優點。

【圖式簡單說明】

【0018】 此處所說明的附圖用來提供對本發明的進一步理解，構成本發明的一部分，本發明的示意性實施例及其說明用於解釋本發明，並不構成對本發明的不當限定。

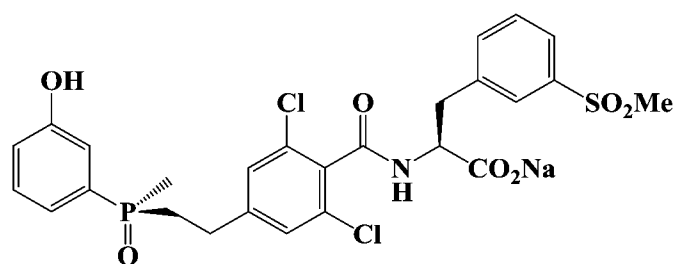
【0019】 圖 1 為本發明眼科組合物中的活性物質治療乾眼症的機理示意圖。

【實施方式】

【0020】 為使本發明的目的、技術方案、及優點更加清楚明白，以下參照附圖並舉實施例，對本發明進一步詳細說明。顯然，所描述的實施例僅僅是本發明一部分實施例，而不是全部的實施例。基於本發明中的實施例，本領域普通技術人員所獲得的所有其他實施例，都屬本發明保護的範圍。

【0021】 需要說明的是，在本文中，術語「包括」、「包含」或者其任何其他變體意在涵蓋非排他性的包含，從而使得包括一系列要素的過程、方法或者物品不僅包括那些要素，而且還包括沒有明確列出的其他要素，或者是還包括為這種過程、方法或者物品所固有的要素。

【0022】 本發明第一方面提供了一種含 VVN001 的眼科組合物，其包含活性物質和眼科賦形劑，其中，所述活性物質選自式 I 所示的鈉鹽和/或式 I 的游離態酸，式 I 所示的鈉鹽其化學名稱為：(S)-2-(2,6-二氯-4-(2-((R)-(3-羥苯基)(甲基)磷醯基)乙烷基)苯甲醯胺基)-3-(3-(甲磺醯)苯基)丙酸鈉，分子式： $C_{26}H_{25}Cl_2NO_7PSNa$ ，其游離態酸的分子量為 598.4，鈉鹽的分子量為 620.4；



式I

【0023】 所述活性物質在所述眼科組合物中的含量為 0.01~10%W/V，優選為 0.1~7.5%W/V，進一步優選為 1.0~5.0%W/V；例如 所述活性物質在所述眼科水溶液組合物中的含量可以為 0.01%W/V、0.025%W/V、0.05 %W/V、0.10 %W/V、0.25 %W/V、0.50 %W/V、1.0 %W/V、2.0 %W/V、3.0 %W/V、4.0 %W/V、5.0 %W/V、6.0 %W/V、7.0 %W/V、8.0 %W/V、9.0 %W/V、10.0 %W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。在本發明中「W/V」的單位為 g/ml。

【0024】 所述眼科賦形劑包含 pH 緩衝劑和滲透壓調節劑；所述 pH 緩衝劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~2.0%W/V，優選為 0.005~1.0%W/V，進一步優選為 0.005~0.5%W/V 0.5%W/V；例如，pH 緩衝劑在所述眼科組合物中的含量可以為 0.001%W/V、0.005%W/V、0.01%W/V、0.025%W/V、0.05 %W/V、0.10 %W/V、0.25 %W/V、0.50 %W/V、1.0 %W/V、1.5 %W/V、2.0 %W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。

【0025】 所述眼科組合物的 pH 為 6.5~7.8，優選為 7.0~7.4；滲透壓為 200~400 mOsmol/L，優選為 250~350 mOsmol/L，進一步優選為 280~320mOsmol/L。例如，眼科組合物的 pH 可以為 6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.6、7.8 或為其間任意兩個數值組成的範圍，眼科水性組合物的滲透壓可以為 200 mOsmol/L、220 mOsmol/L、250 mOsmol/L、260 mOsmol/L、270 mOsmol/L、

280 mOsmol/L、290 mOsmol/L、300 mOsmol/L、320 mOsmol/L、350 mOsmol/L、380 mOsmol/L、400 mOsmol/L 或為其間任意兩個數值組成的範圍。

【0026】發明人發現，如圖 1 所示，淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1) 20 與細胞間黏附分子-1 (ICAM-1) 30 相互作用，VVN001 作為活性物質 10 且是小分子整合素拮抗劑，能夠阻斷淋巴細胞功能相關抗原-1 (LFA-1) 20 和細胞間黏附分子-1 (ICAM-1) 30 的結合，抑制 T 細胞受體 (TCR) 40 與抗原提呈細胞 (APC) 60 膜中的主要組織相容性複合體 (MHC) 50 結合，從而抑制 T 細胞 (T-Cell) 70 和抗原提呈細胞 (APC) 60 膜之間形成免疫突觸，進而降低眼部炎症反應，達到治療乾眼病和/或其他眼表疾病的效果。發明人又發現，藉由調控活性物質的含量在上述範圍內，並且調控 pH 緩衝劑在上述的低濃度範圍內，可以使 pH 緩衝劑濃度和淚液 (pH 為 7.0~7.4) 中的緩衝能力相匹配，淚液友好且舒適感強，並且使本發明的活性物質的平均駐留時間增加，同時也提高了上述活性物質的生物利用度。在本發明中，VVN001 是指 I 所示的鈉鹽和/或式 I 的游離態酸。

【0027】在本發明的一種實施方案中，所述 pH 緩衝劑選自硼酸、硼酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽、乙酸-乙酸钠、三羥甲基胺基甲烷-鹽酸、碳酸氫鈉、磷酸鹽中的任一種；所述硼酸鹽選自硼酸鈉、硼酸鉀及其水合物中的至少一種；所述檸檬酸鹽選自檸檬酸鉀、檸檬酸鈉、檸檬酸氫二鈉、檸檬酸二氫鈉、檸檬酸氫二鉀、檸檬酸二氫鉀及其水合物中的至少一種；所述磷酸鹽選自磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀及其水合物中的一種或多種。本發明對 pH 緩衝劑的製備方法沒有特別限制，可以採用本發明已知的方法進行配置，只要能實現本發明的目的即可。其中，檸檬酸和檸檬酸鹽可以作為 pH 緩衝劑，也

可以作為螯合劑，檸檬酸和檸檬酸鹽在眼科組合物中的作用可以根據具體配方進行確定。在本發明中，上述「硼酸鹽選自硼酸鈉、硼酸鉀及其水合物中的至少一種」是指硼酸鹽可以選自硼酸鈉、硼酸鉀、硼酸鈉的水合物、硼酸鉀的水合物中的至少一種，其它類似表述以此類推理解。本發明對各物質的水合物沒有特別限制，可以是本領域已知的常規水合物，只要能實現本發明的目的即可。

【0028】 在本發明的一種實施方案中，所述 pH 緩衝劑選自磷酸鹽；所述磷酸鹽在所述眼科組合物中的含量為 0.001~2.0%W/V，優選為 0.005~1.0%W/V，進一步優選為 0.005 ~0.5%W/V。例如，磷酸鹽在所述眼科組合物中的含量可以為 0.001%W/V、0.005%W/V、0.01%W/V、0.025%W/V、0.05 %W/V、0.10 %W/V、0.25 %W/V、0.50 %W/V、1.5 %W/V、2.0 %W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。發明人發現，藉由選用磷酸鹽緩衝體系，並調控磷酸鹽的含量在上述範圍內，使磷酸鹽濃度與淚液中的緩衝能力相匹配，從而儘量減少來自較高離子強度緩衝體系帶來的刺激和/或不適體驗。

【0029】 在本發明的一種實施方案中，所述 pH 緩衝劑選自硼酸、硼酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽、乙酸-乙酸钠、三羥甲基胺基甲烷-鹽酸、碳酸氫鈉中的任一種，pH 緩衝劑所述眼科組合物中的含量為 0.001~2.0%W/V，優選為 0.005~1.0%W/V，進一步優選為 0.005%W/V~0.5%W/V。

【0030】 在本發明的一種實施方案中，所述滲透壓調節劑選自無機滲透壓調節劑和/或有機滲透壓調節劑；

所述無機滲透壓調節劑選自氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鋅和氯化鎂中的一種或多種；所述無機滲透壓調節劑在所述眼科組合物中的含量為 0.01~1.5 %W/V，優選為 0.2 ~1 %W/V；例如，無機滲透壓調節劑在所述眼科組合物中的

含量可以為 0.01%W/V、0.025%W/V L、0.05 %W/V、0.10 %W/V、0.25 %W/V、0.50 %W/V、1.0 %W/V、1.5 %W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。

【0031】 所述有機滲透壓調節劑選自赤鮮糖醇、葡萄糖、甘油、丙二醇、左旋肉鹼和海藻糖中的任一種；所述有機滲透壓調節劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~10.0 %W/V，優選為 0.01~5.0 %W/V。例如，有機滲透壓調節劑在所述眼科水溶液組合物中的含量可以為 0.001%W/V、0.01%W/V、0.05 %W/V、0.10 %W/V、0.25 g/%W/V、0.50 %W/V、1.0%W/V、5.0 %W/V、10.0 %W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。其中，甘油和丙二醇可以作為有機滲透壓調節劑，也可以作為舒適劑，甘油和丙二醇在眼科組合物中的作用可以根據具體配方進行確定。發明人發現，藉由選用上述有機滲透壓調節劑和/或無機滲透壓調節劑物質，並調控上述有機滲透壓調節劑和/或無機滲透壓調節劑在上述各自的範圍內，使所述眼科組合物的滲透壓為 280~320mOsmol/L，接近正常淚液的滲透壓（270~310mOsmol/L），從而大大降低患者使用所述眼科組合物時的不適感。當所述有機滲透壓調節劑和/或所述無機滲透壓調節劑的含量過低時，會導致眼科組合物的滲透壓過低，而過量的滲透壓調節劑可能形成高滲溶液，低滲或高滲均會使得晶體失去其所需的光學參數。並且高滲溶液還會引起刺痛、眼睛刺激和眼表乾燥等。在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含表面活性劑，所述表面活性劑選自聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物、十二烷基硫酸鈉、聚乙氧基化脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙胺、脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚乙氧基化脂肪醇、聚氧乙烯 40 氫化蓖麻油、多庫酯鈉、季銨化合物、C₆-C₂₀ 脂肪酸、脂肪酸糖酯、脂肪酸甘油酯、聚山梨醇酯、泰羅沙伯中的至少一種，所述表面活性劑

在所述眼科組合物中的含量為 0.001~1.0 %W/V。例如，表面活性劑在所述眼科組合物中的含量可以為 0.001%W/V、0.01%W/V、0.05%W/V、0.10 %W/V、0.25 %W/V、0.50 %W/V、1.0%W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。

【0032】 在本發明中，所述聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙炔三嵌段共聚物是以普朗尼克（Pluronic）為商標的一類特定的嵌段共聚物，普朗尼克（Pluronic）也稱為泊洛沙姆。其中，以 **a** 代表嵌段共聚物中親水性的聚氧乙烯單元（PEO）水性基團的數量，**b** 代表嵌段共聚物中疏水性聚氧丙烯單元（PPO）的數量，則 **a/b** 越大，所述聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙炔三嵌段共聚物的親水親油平衡 HLB（等於 **a/b**）越大，其越親水。在本發明中，所述聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙炔三嵌段共聚物，即普朗尼克的 HLB >10。

【0033】 在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含舒適劑，所述舒適劑選自多元醇、纖維素衍生物、葡聚糖、聚乙二醇、聚山梨醇酯、聚維酮、海藻糖、透明質酸、卡波姆、透明質酸鈉和海藻酸鈉中的至少一種；所述多元醇選自甘油、丙二醇、聚乙烯醇和甘露醇中的至少一種；所述纖維素衍生物選自羥丙基甲基纖維素-E4M（HPMC-E4M）、羥丙基甲基纖維素-LV（HPMC-LV）、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、甲基纖維素、半纖維素和乙基纖維素中的至少一種；所述舒適劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~2.0 %W/V。例如，舒適劑在所述眼科水溶液組合物中的含量可以為 0.001%W/V、0.01%W/V、0.05 %W/V、0.10 %W/V、0.25 %W/V、0.50 %W/V、1.0 %W/V、2.0 %W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。

【0034】 在本發明中，藉由添加上述舒適劑，且調控舒適劑的含量在上述範圍內，進一步患者在使用所述眼科組合物時的舒適感。

【0035】 在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含螯合劑，所述螯合劑選自乙二胺四乙酸二鈉（EDTA）、六偏磷酸鹼金屬鹽、硝基三乙酸、乙二胺二琥珀酸、亞胺基二琥珀酸、甲基甘胺酸二乙酸、L-谷胺酸 N,N-二乙酸、乙二胺-N,N'-二谷胺酸、乙二胺-N,N'-雙丙二酸、3-羥基-2,2-亞胺基二琥珀酸、2-羥乙基亞胺基二乙酸、吡啶-2,6-二羧酸、二亞乙基三胺五乙酸、羥乙基二胺三乙酸、1,2-二胺基環己烷四乙酸、羥乙基胺基二乙酸、聚磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽、酒石酸、酒石酸鹽和乙二胺四乙酸中的至少一種；檸檬酸鹽選自檸檬酸鉀或檸檬酸鈉及其水合物中的至少一種；酒石酸鹽選自酒石酸鈉、酒石酸鉀、酒石酸氫鉀、酒石酸氫鈉及其水合物中的至少一種。所述螯合劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~1.0 %W/V。例如，螯合劑在所述眼科水溶液組合物中的含量可以為 0.001%W/V、0.005%W/V、0.01%W/V、0.025%W/V、0.05 %W/V、0.10 %W/V、0.25 %W/V、0.50 %W/V、1.0 %W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。上述「酒石酸鹽選自酒石酸鈉、酒石酸鉀、酒石酸氫鉀、酒石酸氫鈉及其水合物中的至少一種」是指酒石酸鹽選自酒石酸鈉、酒石酸鉀、酒石酸氫鉀、酒石酸氫鈉以及上述鹽的水合物中的至少一種，上述鹽的水合物為對應鹽已知的常規水合物。

【0036】 在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含抗氧化劑，所述抗氧化劑選自硫代硫酸鈉、焦亞硫酸鈉、N-乙醯半胱胺酸、丁基羥基苯甲醚（BHA）和丁基羥基甲苯（BHT）中的至少一種；所述抗氧化劑在所述眼科組合物中的含量為 0.001~1.0 %W/V。例如，抗氧化劑在所述眼科組合物中的含量可以為 0.001%W/V、0.005%W/V、0.01%W/V、0.025%W/V、0.05 %W/V、0.10 %W/V、0.25 %W/V、0.50 %W/V、1.0 %W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。

【0037】 在本發明的一種實施方案中，所述眼科賦形劑還包含防腐劑，所述防腐劑選自苯扎氯銨（BAK）、亞氯酸鈉、聚季銨鹽-1、山梨酸、乙二胺四乙酸、硼酸、硼酸鈉、硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、抗壞血酸鹽、過氧化脲、苯扎溴銨中的至少一種；所述防腐劑在所述眼科組合物中的含量為0.001~0.1 %W/V。例如，防腐劑在所述眼科組合物中的含量可以為0.001%W/V、0.005%W/V、0.01%W/V、0.025%W/V、0.05 %W/V、0.10 %W/V 或為其間任意兩個數值組成的範圍。

【0038】 在本發明的一種實施方案中，所述活性物質選自式I所示的鈉鹽，所述眼科組合物的製備方法包括以下步驟：

向容器中加入所述眼科組合物總體積的85~90%的注射用水。不斷攪拌並依次慢慢加入以下物料：pH緩衝劑、滲透壓調節劑和眼科賦形劑，然後攪拌不少於10 min；

在上述所得溶液中，加入式I所示的鈉鹽作為活性物質，攪拌不少於20 min，再用1 N NaOH或1N HCl調節溶液的pH為6.5 ~ 7.8；

加入注射用水進行定容，使溶液體積至眼科組合物總體積的100%，繼續攪拌不少於15min；將所得溶液除菌後，得到所述含VVN001的眼科組合物。

【0039】 在本發明的一種實施方案中，所述活性物質選自式I的游離態酸，所述含VVN001的眼科組合物的製備方法包括以下步驟：

向容器中加入眼科組合物總體積的40~50%的注射用水。攪拌並加入氫氧化鈉，攪拌不少於15min。然後在上述溶液中加入式I的游離態酸，攪拌至溶解。

再次加入注射用水，使溶液體積至眼科組合物總體積的 85~90%。依次慢慢加入以下物料：pH 緩衝劑、滲透壓調節劑和眼科賦形劑，然後攪拌不少於 10 min；

在上述所得溶液中，用 1 N NaOH 或 1N HCl 調節溶液的 pH 為 6.5 ~ 7.8；

加入注射用水，進行定容，使溶液體積至眼科組合物總體積的 100%。定容完成後繼續攪拌不少於 15min；將所得溶液除菌後，得到所述含 VVN001 的眼科組合物。

【0040】 本發明的製備方法實現所述含 VVN001 的眼科組合物的無菌性、理想的穩定性和極低的總雜質含量。

【0041】 在本發明中，上述製備方法中的除菌方式沒有特別限制，只要能實現本發明的目的即可，例如，可以藉由終端加熱滅菌、過濾滅菌、電子束滅菌、紫外光系統等方式進行除菌，具體地，例如，可以採用 0.22 μm 無菌過濾器進行過濾除菌，或者在 121 $^{\circ}\text{C}$ 下進行不少於 30min 的加熱滅菌。

【0042】 在本發明中，所述含 VVN001 的眼科組合物的罐裝方式沒有特別限制，只要能實現本發明的目的即可，例如，可以為傳統多劑量瓶和 BFS（吹-灌-封）一次性瓶或多劑量瓶。

【0043】 本發明第二方面提供了上述任一種實施方案所述的含 VVN001 的眼科組合物在製備用於治療乾眼症的藥物中的用途。發明人發現，所述的含 VVN001 的眼科組合物中的活性物質，即式 I 所示的鈉鹽和/或式 I 的游離態酸，該活性物質為小分子整合素拮抗劑，可以阻斷 LFA-1 和 ICAM-1 的結合，抑制 T 細胞介導的炎症反應，從而降低眼部炎症反應，來治療乾眼病和/或其他眼表疾病。

【0044】 在本發明中，所述眼科組合物的使用方法及用量為每日一次或兩次滴眼，一次一滴/眼。

【0045】 在本發明中，所述含 VVN001 的眼科組合物在眼睛、耳朵和鼻子等局部均可使用。

【0046】 實施例：

實施例 1：含 VVN001 的眼科組合物的製備。

【0047】 向不銹鋼混合容器中，加入眼科組合物總體積的 85% 注射用水。不斷攪拌並依次慢慢加入以下眼科賦形劑：磷酸二氫鈉一水合物、氯化鈉、硫代硫酸鈉五水合物，然後攪拌溶液 20min。在上述所得溶液中，加入式 I 所示的鈉鹽，攪拌 30min。用 1 N NaOH 或 1N HCl 調節溶液的 pH 為 7.2。加入注射用水進行定容，繼續攪拌 20min，經 0.22 μm 無菌過濾器過濾除菌，得到眼科組合物。

【0048】 實施例 1 所得眼科組合物的產品參數（包括成分、含量、pH 和滲透壓）如表 1 所示。

【0049】 實施例 2：除如表 2 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0050】 實施例 3：除如表 3 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0051】 實施例 4：除如表 4 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0052】 實施例 5：除如表 5 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0053】 實施例 6：除如表 6 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0054】 實施例 7：除如表 7 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0055】 實施例 8：除如表 8 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0056】 實施例 9：除如表 9 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0057】 實施例 10：除如表 10 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0058】 實施例 11：除如表 11 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0059】 實施例 12：除如表 12 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0060】 實施例 13：除如表 13 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0061】 實施例 14：除如表 14 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0062】 實施例 15：除如表 15 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0063】 實施例 16：除如表 16 所示調整產品參數外，其餘與實施例 1 相同。

【0064】 實施例 17：向不銹鋼混合容器中，加入眼科組合物總體積的 40% 的注射用水。攪拌並加入氫氧化鈉，攪拌 20min。然後在上述溶液中加入活性物質選自式 I 所示的游離態酸，攪拌至溶解。

【0065】 再次加入注射用水，使溶液體積至眼科組合物總體積的 85%。依次慢慢加入以下物料：磷酸二氫鈉一水合物、氯化鈉、五水合硫代硫酸鈉、苯扎氯銨。攪拌溶液 20min，用 1 N NaOH 或 1N HCl 調節溶液的 pH 值為 7.2。加入注射用水進行定容。定容完成後繼續攪拌 20min。經 0.22 μm 無菌過濾器過濾

除菌後，得到含 VVN001 的眼科組合物。實施例 17 所得眼科組合物的產品參數（包括成分、含量、pH 和滲透壓）如表 17 所示。

表 1

成分	含量 (%W/V)	IID 含量標準 (%W/V)	用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	-	活性物質
磷酸二氫鈉一水合物	0.02	0.041-1.3	pH 緩衝劑
氯化鈉	0.4	0.65-0.9	無機滲透壓調節劑
硫代硫酸鈉五水合物	0.4	0.2-0.31	抗氧劑
苯扎氯銨	0.02	0.005-1.0	防腐劑
注射用水	溶劑		
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2		
滲透壓	300±20 mOsmol/L		

注：表 1 中的「IID 含量標準」是指美國 FDA 非活性成分數據庫中的含量標準。

表 2

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
檸檬酸	0.01	pH 緩衝劑/螯合劑
氯化鈉	0.35	無機滲透壓調節劑
硫代硫酸鈉五水合物	0.4	抗氧劑
苯扎氯銨	0.02	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 3

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
磷酸二氫鈉一水合物	0.5	pH 緩衝劑
甘油	1.3	有機滲透壓調節劑

硫代硫酸鈉五水合物	0.3	抗氧劑
苯扎氯銨	0.01	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 4

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	3.0	活性物質
磷酸二氫鈉一水合物	0.02	pH 緩衝劑
丙二醇	1.4	有機滲透壓調節劑
硫代硫酸鈉五水合物	0.4	抗氧劑
苯扎氯銨	0.015	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 5

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
磷酸二氫鈉一水合物	0.02	pH 緩衝劑
丙二醇	1.1	有機滲透壓調節劑
亞氯酸鈉	0.01	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20mOsmol/L	

表 6

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
磷酸二氫鈉一水合物	0.02	pH 緩衝劑
甘油	1.3	有機滲透壓調節劑
硫代硫酸鈉五水合物	0.3	抗氧劑
聚季銨鹽-1	0.001	防腐劑

注射用水	溶劑
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2
滲透壓	300 ±20mOsmol/L

表 7

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
磷酸二氫鈉一水合物	0.02	pH 緩衝劑
氯化鉀	0.1	無機滲透壓調節劑
氯化鈉	0.4	
硫代硫酸鈉五水合物	0.3	抗氧劑
聚季銨鹽-1	0.001	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 8

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
硼酸	0.35	pH 緩衝劑
硼酸鈉	0.08	pH 緩衝劑
海藻糖	2.0	有機滲透壓調節劑
赤鮮糖醇- NF	2.0	
聚季銨鹽-1	0.005	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 9

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
硼酸	0.35	pH 緩衝劑
硼酸鈉	0.08	
左旋肉鹼	3.0	有機滲透壓調節劑
硫代硫酸鈉五水合物	0.3	抗氧劑
亞氯酸鈉	0.02	防腐劑
注射用水	溶劑	

pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2
滲透壓	300±20mOsmol/L

表 10

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
硼酸	0.35	pH 緩衝劑
硼酸鈉	0.08	
甘油	0.3	有機滲透壓調節劑
丙二醇	0.1	
海藻酸鈉	0.50	舒適劑
亞氯酸鈉	0.01	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 11

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
硼酸	0.35	pH 緩衝劑
硼酸鈉	0.08	
氯化鈉	0.28	無機滲透壓調節劑
透明質酸鈉 (重均分子量 80 -120 萬)	0.15	舒適劑
亞氯酸鈉	0.005	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 12

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
硼酸	0.35	pH 緩衝劑
硼酸鈉	0.08	
氯化鈉	0.28	無機滲透壓調節劑
透明質酸鈉 (重均分子量	0.10	舒適劑

120 萬)		
透明質酸鈉 (重均分子量 80 萬)	0.10	
亞氯酸鈉	0.005	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 13

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
硼酸	0.35	pH 緩衝劑
硼酸鈉	0.08	
氯化鉀	0.4	無機滲透壓調節劑
羧甲基纖維素 (重均分子量 40 -60 萬)	0.25	舒適劑
亞氯酸鈉	0.005	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調 節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 14

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
硼酸	0.35	pH 緩衝劑
硼酸鈉	0.08	
氯化鉀	0.4	無機滲透壓調節劑
羧甲基纖維素 (重均分子量 40 -60 萬)	0.25	舒適劑
普朗尼克-F127	0.02	表面活性劑
亞氯酸鈉	0.01	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調 節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20mOsmol/L	

表 15

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	5.0	活性物質
硼酸	0.35	pH 緩衝劑
硼酸鈉	0.08	
氯化鉀	0.4	無機滲透壓調節劑
透明質酸	0.2	舒適劑
羧甲基纖維素 (重均分子量 40 -60 萬)	0.25	舒適劑
普朗尼克-F127	0.02	表面活性劑
亞氯酸鈉	0.01	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調 節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 16

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的鈉鹽	10.0	活性物質
磷酸二氫鈉一水合物	0.02	pH 緩衝劑
氯化鈉	0.1	無機滲透壓調節劑
硫代硫酸鈉五水合物	0.3	抗氧劑
苯扎氯銨	0.02	防腐劑
注射用水	溶劑	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2	
滲透壓	300±20 mOsmol/L	

表 17

成分	含量 (%W/V)	IID 含量標準 (%W/V)	作用
式 I 所示的游離態酸	5.0	-	活性物質
NaOH	0.5	0.4-1.85-	-
磷酸二氫鈉一水合物	0.02	0.041-1.3-	pH 緩衝劑
氯化鈉	0.4	0.65-0.9-	無機滲透壓調 節劑
硫代硫酸鈉五水合物	0.3	0.2-0.31-	抗氧劑
苯扎氯銨	0.01	0.005-1.0-	防腐劑
注射用水	溶劑		

pH (1 N NaOH 或 1N HCl 調節後)	7.2±0.2
滲透壓	300±20 mOsmo/L

注：表 17 中的「IID 含量標準」是指美國 FDA 非活性成分數據庫中的含量標準。

【0066】穩定性測試：將實施例 1 製備的含 VVN001 的眼科組合物分別罐裝在多劑量瓶（0.5 mL）、多劑量瓶（1 mL）、多劑量瓶（2 mL）中，並在環境溫度為 40°C，濕度為 75%RH 的條件下進行保存。保存 1 個月後和保存 3 個月後，對上述多劑量瓶（0.5 mL）、多劑量瓶（1 mL）、多劑量瓶（2 mL）中的含 VVN001 的眼科組合物進行穩定性測試，其結果如表 17 所示。其中，採用高效液相色譜（HPLC）法，測試不同保存時間的含 VVN001 的眼科組合物的單雜含量。表 18 至表 20 分別示出了保存 1 個月和保存 3 個月後的含 VVN001 的眼科組合物的單雜含量。

表 18

穩定性測試	穩定性標準	多劑量瓶（0.5 mL）	多劑量瓶（1 mL）	多劑量瓶（2 mL）	多劑量瓶（0.5 mL）	多劑量瓶（1 mL）	多劑量瓶（2 mL）
保存時長	-	1 個月	1 個月	1 個月	3 個月	3 個月	3 個月
性狀	-	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液
無菌測試	應無菌	無菌生長	無菌生長	無菌生長	無菌生長	無菌生長	無菌生長
pH 值	7.0 -7.4	7.01	7.13	7.20	7.11	7.11	7.07
滲透壓值（m Osmol/L）	280-320	320	313	313	317	301	314

總雜質含量 (%)	-	1.68	1.70	1.72	1.31	1.23	1.34
-----------	---	------	------	------	------	------	------

注：表 18 中的「-」表示不存在對應的參數。

表 19

單雜	多劑量瓶 (0.5 mL)		多劑量瓶 (1 mL)		多劑量瓶 (2 mL)	
	相對保留時間	峰面積 (%)	相對保留時間	峰面積 (%)	相對保留時間	峰面積 (%)
1	0.90	0.22	0.90	0.23	0.90	0.23
2	0.92	0.08	0.92	0.08	0.92	0.08
3	0.95	0.36	0.95	0.37	0.95	0.37
4	1.02	0.13	1.02	0.12	1.02	0.13
5	1.06	0.09	1.06	0.10	1.06	0.11
6	1.07	0.07	1.07	0.07	1.07	0.07
7	1.10	0.32	1.10	0.32	1.10	0.32
8	1.15	0.41	1.15	0.41	1.15	0.41
總雜質含量	-	1.68		1.70	-	1.72

注：表 19 中的「-」表示不存在對應的參數。

表 20

單雜	多劑量瓶 (0.5 mL)		多劑量瓶 (1 mL)		多劑量瓶 (2 mL)	
	相對保留時間	峰面積 (%)	相對保留時間	峰面積 (%)	相對保留時間	峰面積 (%)
1	0.89	0.05	0.89	0.04	0.89	0.04
2	0.92	0.09	0.92	0.06	0.92	0.13
3	0.95	0.07	0.95	0.06	0.95	0.05
4	0.95	0.20	0.95	0.20	0.95	0.17
5	1.02	0.11	1.02	0.12	1.02	0.15
6	1.06	0.09	1.06	0.09	1.06	0.10
7	1.10	0.28	1.10	0.26	1.10	0.29
8	1.14	0.42	1.15	0.41	1.14	0.41
總雜質含量	-	1.31	-	1.23	-	1.34

注：表 20 中的「-」表示不存在對應的參數。

【0067】 從表 18 至表 20 穩定性數據可以看出，本發明的製備方法製備的眼科組合物，在環境溫度為 40°C，濕度為 75%RH 的條件下，保存長達 3 個月後，單劑量瓶（0.5 mL）、多劑量瓶（1 mL）和多劑量瓶（2 mL）容器內儲藏的眼科組合物都具有良好的無菌性、良好的穩定性和極低雜質含量。其中，表 19 和表 20 中單雜的相對保留時間為單雜的保留時間與 I 所示的鈉鹽的保留時間的比值。

【0068】 臨床測試：將本發明提供的 VVN001 含量為 5%W/V 的眼科組合物用於臨床測試，受試者為中重度乾眼病，藉由滴眼給藥，一天兩次，受試者的乾眼症改善總趨勢非常明顯，多個角膜區域，包括總角膜染色在 84 天達到明顯統計學意義（ $p < 0.05$ ）；受試者的眼淚分泌增加趨勢也明顯優於空白溶劑對照。其中，空白溶劑對照是指受試者所用的眼科組合物中不包含 VVN001。

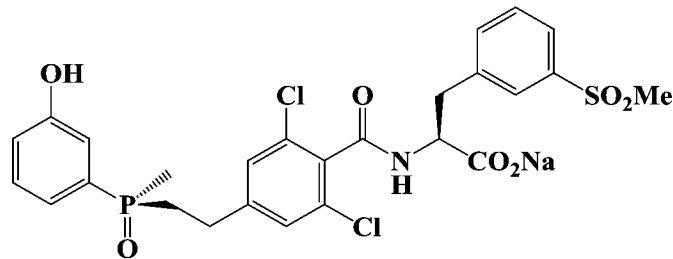
【0069】 以上所述僅為本發明的較佳實施例，並非用於限定本發明的保護範圍。凡在本發明的精神和原則之內所作的任何修改、等同替換、改進等，均包含在本發明的保護範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種含 VVN001 的眼科組合物，其包含活性物質和眼科賦形劑，其中，該活性物質選自式 I 所示的鈉鹽和/或式 I 的游離態酸，該活性物質在該眼科組合物中的含量為 0.01~10%W/V，優選為 0.1~7.5%W/V，進一步優選為 1.0~5.0%W/V；

該眼科賦形劑包含 pH 緩衝劑和滲透壓調節劑；該 pH 緩衝劑在該眼科組合物中的含量為 0.001~2.0%W/V，優選為 0.005~1.0%W/V，進一步優選為 0.005~0.5%W/V；

該眼科組合物的 pH 為 6.5~7.8，優選為 7.0~7.4；滲透壓為 200~400 mOsmol/L，優選為 250~350 mOsmol/L，進一步優選為 280~320mOsmol/L；



式I

【請求項2】 如請求項1所述的眼科組合物，其中，該 pH 緩衝劑選自硼酸、硼酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽、乙酸-乙酸钠、三羥甲基胺基甲烷-鹽酸、碳酸氫鈉、磷酸鹽中的任一種；

該硼酸鹽選自硼酸鈉、硼酸鉀及其水合物中的至少一種；

該檸檬酸鹽選自檸檬酸鉀、檸檬酸鈉、檸檬酸氫二鈉、檸檬酸二氫鈉、檸檬酸氫二鉀、檸檬酸二氫鉀及其水合物中的至少一種；

該磷酸鹽選自磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀及其水合物中的一種或多種。

【請求項3】 如請求項 2 所述的眼科組合物，其中，該 pH 緩衝劑選自磷酸鹽；該磷酸鹽在該眼科組合物中的含量為 0.001~2.0%W/V，優選為 0.01~1.0%W/V，進一步優選為 0.005~0.5%W/V。

【請求項4】 如請求項 1 所述的眼科組合物，其中，該滲透壓調節劑選自無機滲透壓調節劑和/或有機滲透壓調節劑；

該無機滲透壓調節劑選自氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鋅和氯化鎂中的一種或多種；該無機滲透壓調節劑在該眼科水溶液組合物中的含量為 0.01~1.5%W/V，優選為 0.2 ~1 %W/V；

該有機滲透壓調節劑選自赤鮮糖醇、葡萄糖、甘油、丙二醇、甘胺酸、二甘胺酸、丙胺酸、牛磺酸、四氫甲基嘧啶羧酸赤糖醇、甘露醇、山梨醇、左旋肉鹼和海藻糖中的任一種；該有機滲透壓調節劑在該眼科組合物中的含量為 0.001~10%W/V，優選為 0.01~5%W/V。

【請求項5】 如請求項 1 所述的眼科組合物，其中，該眼科賦形劑還包含表面活性劑，該表面活性劑選自聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烷三嵌段共聚物、十二烷基硫酸鈉、聚乙氧基化脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烷烷基醚、聚氧乙烷硬脂酸酯、泊洛沙胺、脫水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚乙氧基化脂肪醇、聚氧乙烷 40 氫化蓖麻油、多庫酯鈉、季銨化合物、C₆-C₂₀ 脂肪酸、脂肪酸糖酯、脂肪酸甘油酯、聚山梨醇酯、泰羅沙伯中的至少一種，該表面活性劑在該眼科水溶液組合物中的含量為 0.001-1%W/V。

【請求項6】如請求項 1 所述的眼科組合物，其中，該眼科賦形劑還包含舒適劑，該舒適劑選自多元醇、纖維素衍生物、葡聚糖、聚乙二醇、聚山梨醇酯、聚維酮、海藻糖、透明質酸、卡波姆、透明質酸鈉和海藻酸鈉中的至少一種；

該多元醇選自甘油、丙二醇、聚乙烯醇和甘露醇中的至少一種；

該纖維素衍生物選自羥丙基甲基纖維素-E4M、羥丙基甲基纖維素-LV、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、甲基纖維素、半纖維素和乙基纖維素中的至少一種；

該舒適劑在該眼科組合物中的含量為 0.001~2%W/V。

【請求項7】如請求項 1 所述的眼科組合物，其中，該眼科賦形劑還包含螯合劑，該螯合劑選自乙二胺四乙酸二鈉、六偏磷酸鹼金屬鹽、硝基三乙酸、乙二胺二琥珀酸、亞胺基二琥珀酸、甲基甘胺酸二乙酸、L-谷胺酸 N,N-二乙酸、乙二胺-N,N'-二谷胺酸、乙二胺-N,N'-雙丙二酸、3-羥基-2,2-亞胺基二琥珀酸、2-羥乙基亞胺基二乙酸、吡啶-2,6-二羧酸、二亞乙基三胺五乙酸、羥乙基二胺三乙酸、1,2-二胺基環己烷四乙酸、羥乙基胺基二乙酸、聚磷酸鹽、檸檬酸、檸檬酸鹽、酒石酸、酒石酸鹽和乙二胺四乙酸中的至少一種；該螯合劑在該眼科水溶液組合物中的含量為 0.001~1%W/V；

該檸檬酸鹽選自檸檬酸鉀或檸檬酸鈉及其水合物中的至少一種；該酒石酸鹽選自酒石酸鈉、酒石酸鉀、酒石酸氫鉀、酒石酸氫鈉及其水合物中的至少一種。

【請求項8】如請求項 1 所述的眼科組合物，其中，該眼科賦形劑還包含抗氧化劑，該抗氧化劑選自硫代硫酸鈉、焦亞硫酸鈉、N-乙醯半胱胺酸、丁基

經基苯甲醚和丁基羥基甲苯中的至少一種；該抗氧化劑在該眼科組合物中的含量為 0.001~1%W/V。

【請求項9】 如請求項 1 所述的眼科組合物，其中，該眼科賦形劑還包含防腐劑，該防腐劑選自苯扎氯銨、亞氯酸鈉、聚季銨鹽-1、山梨酸、乙二胺四乙酸、硼酸、硼酸鈉、硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、抗壞血酸鹽、過氧化脲、苯扎溴銨中的至少一種；該防腐劑在該眼科組合物中的含量為 0.001~0.1%W/V。

【請求項10】 如請求項 1~9 中任一項所述的眼科組合物在製備用於治療乾眼症的藥物中的用途。

(發明圖式)

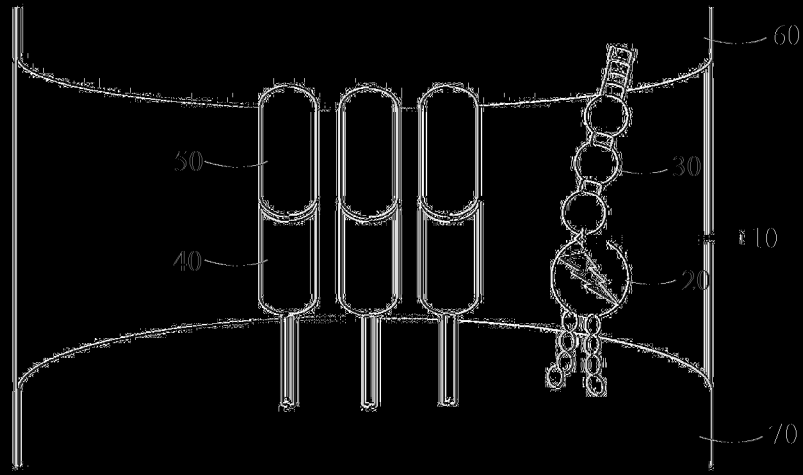


圖 1