

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 59/42

C07C 59/90 C07C 59/58

A61K 31/202 A61P 27/02

A61P 27/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00815336.1

[43] 公开日 2002 年 12 月 25 日

[11] 公开号 CN 1387502A

[22] 申请日 2000.10.23 [21] 申请号 00815336.1

[30] 优先权

[32] 1999.11.9 [33] US [31] 60/164,376

[86] 国际申请 PCT/US00/29256 2000.10.23

[87] 国际公布 WO01/34547 英 2001.5.17

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.8

[71] 申请人 爱尔康公司

地址 瑞士哈楠波格

[72] 发明人 M·R·赫勒贝格 J·M·亚妮

G·格雷福 D·A·格玛施

P·G·科林米克

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 林柏楠

权利要求书 6 页 说明书 19 页

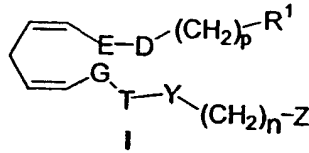
[54] 发明名称 15-羟基二十碳四烯酸相关性化合物和使用方法

[57] 摘要

公开了 HETE 衍生物和它们用于治疗干眼病的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种用于治疗干眼病和需要润湿眼睛的其它疾病的组合物，包括可药用载体和药物有效量的一种或多种下式 I 的化合物：



其中：

R^1 是 CO_2R , $CONR^2R^3$, CH_2OR^4 , $CH_2NR^5R^6$, CH_2N_3 , CH_2Hal , CH_2NO_2 , CH_2SR^{20} , $COSR^{21}$, 或 2,3,4,5-四唑-1-基，其中：

R 是 H，或 CO_2R 形成可药用盐或可药用酯；

NR^2R^3 和 NR^5R^6 是相同或不同的，包括游离或官能化改性氨基；

OR^4 包括游离或官能化改性羟基；

Hal 是 F、Cl、Br 或 I；

SR^{20} 包括游离或官能化改性硫醇基团；

R^{21} 是 H，或 $COSR^{21}$ 形成可药用盐或可药用硫酸酯；

$E-D$ 是 $CH_2CH_2CH_2$ 或顺式- $CH_2CH=CH$ ；或 E 是反式- $CH=CH$ 和 D 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$ ，其中 OH 是游离或官能化改性的；或 E 是 CH_2CH_2 和 D 是直接键；

当 $E-D$ 是 $CH_2CH_2CH_2$ 或顺式- $CH_2CH=CH$ 时，或者当 E 是反式- $CH=CH$ 和 D 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$ 时，其中 OH 是游离或官能化改性的， p 是 1 或 3；或者当 E 是 CH_2CH_2 和 D 是直接键时， p 是 0；

$G-T$ 是 CH_2CH_2 , $CH(SR^7)CH_2$ 或反式- $CH=CH$ ；

R^7 是 H，烷基，芳基，芳烷基，环烷基或酰基；

Y 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$ ，其中 OH 没有官能化改性，或者 $C=O$ ；

n 是 0、2 或 4；和

Z 是 CH_3 , CO_2R , $CONR^2R^3$, 或 CH_2OR^4 ；前提条件是，排除包含所

有以下取代基的化合物:

R^1 是 CO_2R 或 $CONHR^2$; E-D 是顺式- $CH_2CH=CH$; p 是 3; G-T 是反式- $CH=CH$; Y 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$, 其中 OH 基团是游离的或酰化形成 $OC(O)R$, 其中 R 是 H, 取代或未取代的烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳基, 或芳烷基, 其中取代基是选自以下的结构部分: 烷基, 卤素, 以及游离或官能化改性羟基; 和 Z 是 CH_3 。

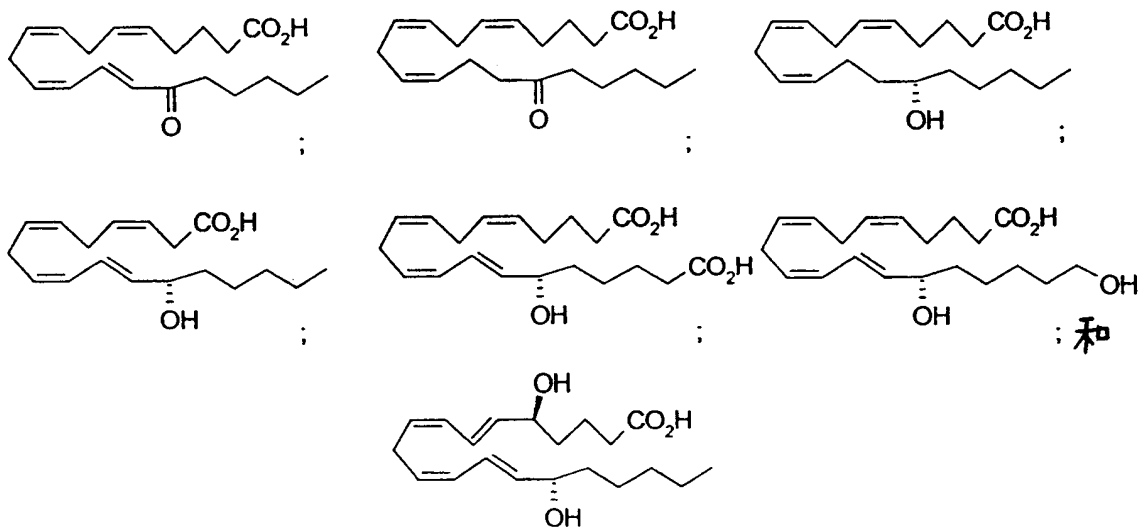
2、权利要求 1 的组合物, 其中对于式 I 的化合物:

R^1 是 CO_2R , 其中 R 是 H, 或 CO_2R 形成可眼用盐或可眼用酯;

n 是 4; 和

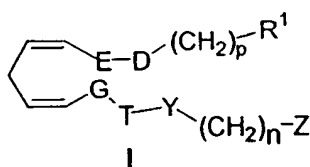
Z 是 CH_3 , CH_2OH , 或 CO_2R , 其中 R 是 H, 或 CO_2R 形成可眼用盐或可眼用酯。

3、权利要求 1 的组合物, 其中式(I)的化合物选自以下化合物:



4、权利要求 1 的组合物, 其中组合物是局部眼用制剂。

5、一种治疗干眼病和需要润湿眼睛的其它疾病的方法, 该方法包括将含有可药用载体和药物有效量的一种或多种下式 I 的化合物的组合物给药于哺乳动物:



其中:

R^1 是 CO_2R , $CONR^2R^3$, CH_2OR^4 , $CH_2NR^5R^6$, CH_2N_3 , CH_2Hal , CH_2NO_2 , CH_2SR^{20} , $COSR^{21}$, 或 2,3,4,5-四唑-1-基, 其中:

R 是 H, 或 CO_2R 形成可药用盐或可药用酯;

NR^2R^3 和 NR^5R^6 是相同或不同的, 包括游离或官能化改性氨基;

OR^4 包括游离或官能化改性羟基;

Hal 是 F、Cl、Br 或 I;

SR^{20} 包括游离或官能化改性硫醇基团;

R^{21} 是 H, 或 $COSR^{21}$ 形成可药用盐或可药用硫酸酯;

$E-D$ 是 $CH_2CH_2CH_2$ 或顺式- $CH_2CH=CH$; 或 E 是反式- $CH=CH$ 和 D 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$, 其中 OH 是游离或官能化改性的; 或 E 是 CH_2CH_2 和 D 是直接键;

当 $E-D$ 是 $CH_2CH_2CH_2$ 或顺式- $CH_2CH=CH$ 时, 或者当 E 是反式- $CH=CH$ 和 D 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$ 时, 其中 OH 是游离或官能化改性的, p 是 1 或 3; 或者当 E 是 CH_2CH_2 和 D 是直接键时, p 是 0;

$G-T$ 是 CH_2CH_2 , $CH(SR^7)CH_2$ 或 反式- $CH=CH$;

R^7 是 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基或酰基;

Y 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$, 其中 OH 没有官能化改性, 或者 $C=O$;

n 是 0、2 或 4; 和

Z 是 CH_3 , CO_2R , $CONR^2R^3$, 或 CH_2OR^4 ; 前提条件是, 排除包含所有以下取代基的化合物:

R^1 是 CO_2R 或 $CONHR^2$; $E-D$ 是顺式- $CH_2CH=CH$; p 是 3; $G-T$ 是反式- $CH=CH$; Y 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$, 其中 OH 基团是游离的或酰化形成 $OC(O)R$, 其中 R 是 H, 取代或未取代的烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳基, 或芳烷基, 其中取代基是选自以下的结构部分: 烷基, 卤素, 以及游离或官能化改性羟基; 和 Z 是 CH_3 。

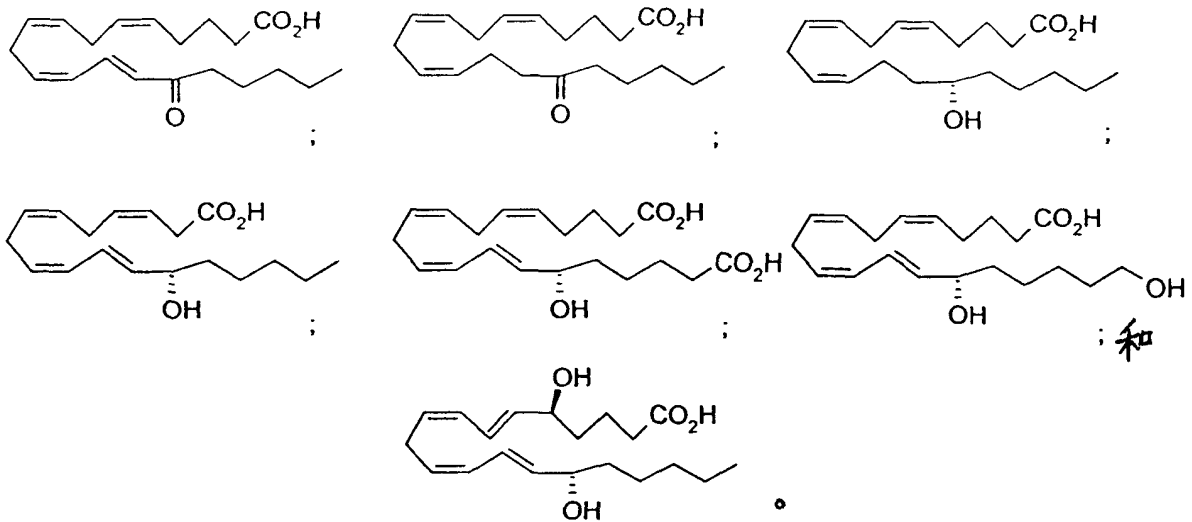
6、权利要求 5 的方法, 其中对于式 I 的化合物:

R^1 是 CO_2R , 其中 R 是 H, 或 CO_2R 形成可药用盐或可药用酯;

n 是 4; 和

Z 是 CH₃, CH₂OH, 或 CO₂R, 其中 R 是 H, 或 CO₂R 形成可眼用盐或可眼用酯。

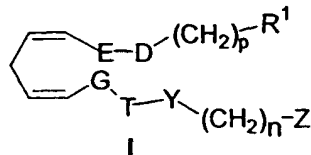
7、权利要求 5 的方法, 其中式(I)的化合物选自以下化合物:



8、权利要求 5 的方法, 其中组合物是局部眼用制剂。

9、权利要求 5 的方法, 其中干眼病和需要润湿眼睛的其它疾病是与屈光外科手术有关的干眼病的症状。

10、式 I 的化合物:



其中:

R¹ 是 CO₂R, CONR²R³, CH₂OR⁴, CH₂NR⁵R⁶, CH₂N₃, CH₂Hal, CH₂NO₂, CH₂SR²⁰, COSR²¹, 或 2,3,4,5-四唑-1-基, 其中:

R 是 H, 或 CO₂R 形成可药用盐或可药用酯;

NR²R³ 和 NR⁵R⁶ 是相同或不同的, 包括游离或官能化改性氨基;

OR⁴ 包括游离或官能化改性羟基;

Hal 是 F、Cl、Br 或 I;

SR²⁰ 包括游离或官能化改性硫醇基团;

R²¹ 是 H, 或 COSR²¹ 形成可药用盐或可药用硫酸酯;

E-D 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或顺式- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$; 或 E 是反式- $\text{CH}=\text{CH}$ 和 D 是以两种构型中任一种存在的 $\text{CH}(\text{OH})$, 其中 OH 是游离或官能化改性的; 或 E 是 CH_2CH_2 和 D 是直接键;

当 E-D 是 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或顺式- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ 时, 或者当 E 是反式- $\text{CH}=\text{CH}$ 和 D 是以两种构型中任一种存在的 $\text{CH}(\text{OH})$ 时, 其中 OH 是游离或官能化改性的, p 是 1 或 3; 或者当 E 是 CH_2CH_2 和 D 是直接键时, p 是 0;

G-T 是 CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{SR}^7)\text{CH}_2$ 或反式- $\text{CH}=\text{CH}$;

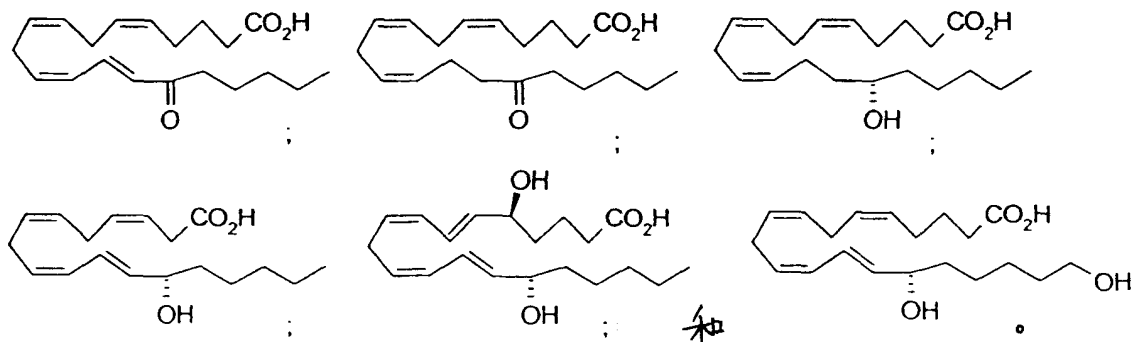
R^7 是 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基或酰基;

Y 是以两种构型中任一种存在的 $\text{CH}(\text{OH})$, 其中 OH 没有官能化改性, 或者 $\text{C}=\text{O}$;

n 是 0、2 或 4; 和

Z 是 CH_3 , CO_2R , CONR^2R^3 , 或 CH_2OR^4 ; 前提条件是, 排除包含所有以下取代基的化合物:

R^1 是 CO_2R 或 CONHR^2 ; E-D 是顺式- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$; p 是 3; G-T 是反式- $\text{CH}=\text{CH}$; Y 是以两种构型中任一种存在的 $\text{CH}(\text{OH})$, 其中 OH 基团是游离的或酰化形成 $\text{OC}(\text{O})\text{R}$, 其中 R 是 H, 取代或未取代的烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳基, 或芳烷基, 其中取代基是选自以下的结构部分: 烷基, 卤素, 以及游离或官能化改性羟基; 和 Z 是 CH_3 ; 以及进一步的前提条件是, 排除以下化合物:



11、权利要求 10 的化合物, 其中:

R^1 是 CO_2R , 其中 R 是 H, 或 CO_2R 形成可眼用盐或可眼用酯;

n 是 4; 和

Z 是 CH_3 , CH_2OH , 或 CO_2R , 其中 R 是 H, 或 CO_2R 形成可眼用盐或可眼用酯。

15-羟基二十碳四烯酸相关性化合物和使用方法

本发明涉及羟基二十碳四烯酸相关性化合物，组合物和使用方法。这些化合物尤其可用于治疗干眼病（dry eye）。

发明背景

干眼病，在类属上还称为干燥性角结膜炎，是每年困扰数百万美国人的常见眼科疾病。这种情况由于生育能力终止后激素的变化在绝经后妇女中特别普遍。干眼病可以不同的严重程度侵害个人。在轻度的情况下，病人会有烧灼感，干燥感，以及如经常由在眼睑和眼表面之间的小物体附着引起的持续刺激。在严重的情况下，视力可以显著被损害。其它疾病，如干燥综合症和瘢痕性类天疱疮表现出干眼病并发症。

虽然干眼病似乎可以由许多不相关的致病原因导致，但所有该并发症的表现形式都具有一共同现象，即眼前泪膜的毁坏，这导致了暴露的外表面的失水和以上列举的许多症状(Lemp, Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes, The CLAO Journal, 第 21 卷, 第 4 期, 第 221-231 页(1995))。

医生已经采取了几种方法来治疗干眼病。一种普通的方法是使用所谓的人工眼泪（artificial tears）整天滴注来补充和稳定眼睛泪膜。其他方法包括使用提供眼泪代替物的眼插件或刺激内源性眼泪产生。

眼泪替代方法的实例包括使用缓冲的等渗盐水溶液，含有水溶性聚合物使得溶液更有粘稠和因此不大易于由眼睛流出的水溶液。还通过提供泪膜的一种或多种组分如磷脂和油尝试了眼泪的重新构成。磷脂组合物已经表明可用于治疗干眼病；例如参阅 McCulley 和 Shine, 泪膜结构和干眼病, Contactologia, 第 20 卷(4), 第 145-49 页(1998); 以及 Shine 和 McCulley, Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality, Archives of Ophthalmology, 第 116 卷(7), 第 849-52 页(1998)。

用于治疗干眼病的磷脂组合物的实例公开在美国专利 4,131,651(Shah 等人), 4,370,325(Packman), 4,409,205(Shively), 4,744,980 和 4,883,658(Holly), 4,914,088(Glonek), 5,075,104(Gressel 等人), 5,278,151(Korb 等人), 5,294,607(Glonek 等人), 5,371,108(Korb 等人)和 5,578,586(Glonek 等人)中。美国专利 5,174,988 (Mautone 等人)公开了包括磷脂、推进剂和活性物质的磷脂给药体系。

美国专利 3,991,759(Urquhart)公开了眼插件在干眼病治疗中的用途。其它半固体治疗包括使用角叉菜胶(美国专利 5,403,841, Lang), 其在与天然形成的泪膜接触时胶凝。

另一方法涉及提供润滑物质代替人工眼泪。例如, 美国专利 4,818,537 (Guo) 公开了润滑性脂质体基组合物的用途, 以及美国专利 5,800,807(Hu 等人)公开了用于治疗干眼病的含有甘油和丙二醇的组合物。

除了主要针对减轻与干眼病有关的症状的上述努力以外, 还探寻了针对治疗干眼病状况的方法和组合物。例如, 美国专利 5,041,434(Lubkin)公开了性类固醇, 如缀合雌激素用于治疗绝经后妇女干眼病状况的用途; 美国专利 5,290,572(MacKeen)公开了细碎钙离子组合物用于刺激眼前泪膜产生的用途; 和美国专利 4,966,773(Gressel 等人)公开了一种或多种视黄醛衍生物的微细颗粒用于眼组织正常化的用途。

虽然这些方法已经获得了一些成功, 然而在干眼病治疗中的问题依然存在。使用眼泪代替物, 虽然暂时有效, 但一般需要在病人觉醒的时间内重复应用。通常需要病人在一天的过程中施用人工眼泪溶液 10-20 次。这种做法是不仅是麻烦和耗时的, 而且也可能是非常昂贵的。已经报道了与屈光外科手术相关的一过性干眼病症状在一些情况下在手术后可持续 6 周至 6 个月或者更长时间。

眼插件的使用也是成问题的。除了成本以外, 它们常常是难以处理和不舒适的。此外, 作为在眼睛中引入的外来物体, 它们可能是导致感染的污染源。在其中该插件本身不产生和输送泪膜的情况下, 仍然必需按规律和频繁给予人工眼泪。

粘蛋白是用葡糖胺基结构部分大量糖基化的蛋白。粘蛋白为上皮细胞,

尤其粘膜上皮细胞提供了保护和润滑作用。已经表明粘蛋白由囊泡分泌，在人眼结膜上皮的表面上排出(Greiner 等人，接触透镜配戴者的结膜上皮细胞中的粘液分泌囊泡，Archives of Ophthalmology，第 98 卷，第 1843-1846 页(1980)；和 Dilly 等人，Surface Changes in the Anaesthetic Conjunctiva in Man，with Special Reference to the Production of Mucus from a Non-Goblet-Cell Source，British Journal of Ophthalmology，第 65 卷，第 833-842 页(1981))。已经发现和克隆了存在于顶端和近顶端角膜上皮的许多人来源的粘蛋白 (Watanabe 等人，Human Corneal and conjunctival Epithelia Produce a Mucin-Like Glycoprotein for the Apical Surface，Investigative Ophthalmology and Visual Science，第 36 卷，第 2 期，第 337-344 页(1995))。最近，Watanabe 发现了由人眼的角膜顶端和近顶端细胞以及结膜上皮分泌的新粘蛋白(Watanabe 等人，IOVS，第 36 卷，第 2 期，第 337-344 页(1995))。这些粘蛋白提供了润滑作用，并另外吸引和保持用于润滑和光的角膜屈光的水分和皮脂物质。

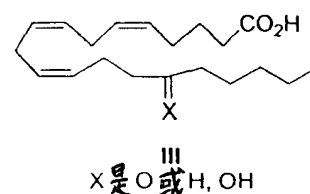
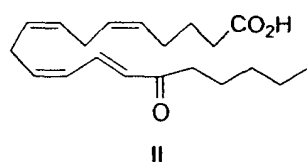
在包括肺气道通道的人体其它部分，和更尤其来自散布在气管/支气管上皮细胞之间的杯状细胞也产生和分泌粘蛋白。某些花生四烯酸代谢产物已经表明可刺激这些细胞中的粘蛋白产生。Yanni 报道了用羟基二十碳四烯酸 (“HETE”) 衍生物增加大鼠肺的粘膜糖蛋白的分泌(Yanni 等人，Effect of Intravenously Administered Lipoxygenase Metabolites on Rat Tracheal Mucous Gel Layer Thickness，International Archives of Allergy and Applied Immunology，第 90 卷，第 307-309 页(1989))。类似地，Marom 报道了用 HETE 衍生物在人肺中产生粘膜糖蛋白 (Marom 等人，Human Airway Monohydroxy-eicosatetraenoic Acid Generation and Mucous Release，Journal of Clinical Investigation，第 72 卷，第 122-127 页(1983))。

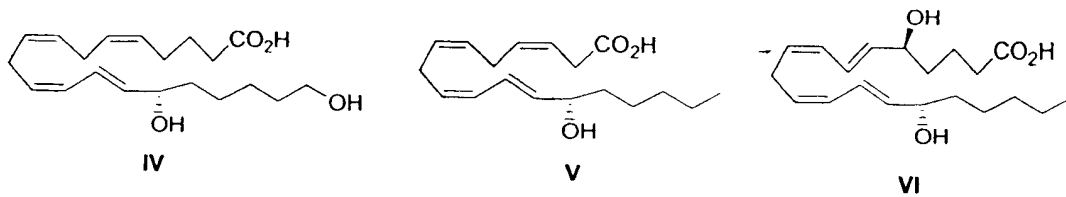
宣称用于增加眼粘蛋白和/或眼泪产生的药剂包括血管活性肠肽 (Dartt 等人，Vasoactive intestinal peptide-stimulated glycoconjugate secretion from conjunctival goblet cells，Experimental Eye Research，第 63 卷，第 27-34 页(1996))，金合欢乙酸香叶醇酯(Nakamura 等人，Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and

protects corneal epithelium from dessication in vivo, Experimental Eye Research, 第 65 卷, 第 569-574 页(1997)), 脂质体(美国专利 4,818,537), 雄激素(美国专利 5,620,921), 促黑激素(美国专利 4,868,154), 磷酸二酯酶抑制剂(美国专利 4,753,945), 和视黄醛衍生物(美国专利 5,455,265)。然而, 这些化合物或治疗方法中的许多缺乏特异性, 效力和效能, 这些试剂没有一个已经上市作为用于治疗干眼病和相关眼表面疾病的治疗有效产品。

美国专利 5,696,166(Yanni 等人)公开了含有天然形成的 HETE 或它们的衍生物的组合物, 以及用于治疗干眼病的方法。Yanni 等人发现, 当给药于病人时, 包括 HETE 的组合物增加了眼粘蛋白分泌, 并因此可用于治疗干眼病。

从花生四烯酸生物合成的化合物, 如前列腺素和某些 HETE 的代谢已知用于产生改性, 如碳 15 上的羟基(前列腺素和 HETE 编号方式)氧化成酮, 13,14-烯烃的饱和, 碳 20 的羟基化, 和羧酸链 β -氧化成少两个碳的新羧酸 (Granstrom, E.; Kumlin, M. Metabolism of prostaglandins and lipoxygenase products : relevance for eicosanoid bioassay. In Prostaglandins and Related Substances , a Practical Approach ; Benedetto, C., McDonald-Gibson, R.G., Nigam, S.和 Slater, T. F., Eds.; IRL Press: Oxford, UK, 1987; 第 2 章, pp. 5-27)。在文献中已经报道了式(II-VI)的化合物, 或者它们可以商购: (1) 式(II): Haviv 等人, *J. Med. Chem.*, 第 30 卷, 第 254-263 页(1987); (2) 式(III): Van Wauwe 等人, *Eicosanoids*, 第 5 卷, 第 141-146 页(1992); (3) 式(IV): Lumin 等人, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 第 5 卷, 第 389-390 页(1987); 和(4) 式(V): Hadjiagapiou 等人, *J. Biol. Chem.*, 第 265 卷, 第 4369-4373 页(1990); 和式(VI): 从 Cayman Chemical Co., Sigma Chemical Co.和 Biomol Inc. 商购。





然而，据我们所知，这些化合物没有一个与治疗干眼病有关。

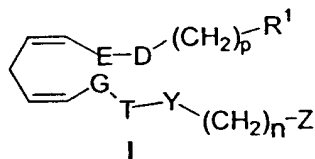
鉴于前面所述，依然需要能够减轻症状，以及治疗干眼病的潜在身体和生理缺陷的有效且方便的干眼病治疗方法。

本发明的概述

本发明涉及化合物，组合物和使用方法。本发明尤其涉及治疗干眼病和需要润湿眼睛的其它疾病，包括与屈光外科手术如 LASIK 手术相关的干眼病的症状的组合物和方法。更具体地说，本发明公开了 (5Z,8Z,11Z,13E)-15-羟基二十碳-5,8,11,13-四烯酸(15-HETE)相关性分子，组合物和使用方法。该组合物优选局部给药于眼睛。

本发明的详细描述

本发明涉及 15-HETE 衍生物的代谢产物，组合物和使用方法。据信，除了其它功用以外，化合物在眼局部应用后刺激眼部粘蛋白产生和/或分泌，因此据信可用于治疗干眼病。这些化合物具有结构式 I:



其中:

R^1 是 CO_2R , $CONR^2R^3$, CH_2OR^4 , $CH_2NR^5R^6$, CH_2N_3 , CH_2Hal , CH_2NO_2 , CH_2SR^{20} , $COSR^{21}$, 或 2,3,4,5-四唑-1-基, 其中:

R 是 H, 或 CO_2R 形成可药用盐或可药用酯;

NR^2R^3 和 NR^5R^6 是相同或不同的, 包括游离或官能化改性氨基, 例如, R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 是相同或不同的, 是 H、烷基、环烷基、芳烷基、芳基、OH、或烷氧基, 前提条件是 R^2 和 R^3 中至多仅一个是 OH 或烷氧基及 R^5

和 R^6 中至多仅一个是 OH 或烷氧基;

OR^4 包括游离或官能化改性羟基, 例如 R^4 是 H、酰基、烷基、环烷基、芳烷基或芳基;

Hal 是 F、Cl、Br 或 I;

SR^{20} 包括游离或官能化改性硫醇基团;

R^{21} 是 H, 或 $COSR^{21}$ 形成可药用盐或可药用硫酸酯;

E-D 是 $CH_2CH_2CH_2$ 或顺式- $CH_2CH=CH$; 或 E 是反式- $CH=CH$ 和 D 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$, 其中 OH 是游离或官能化改性的; 或 E 是 CH_2CH_2 和 D 是直接键;

当 E-D 是 $CH_2CH_2CH_2$ 或顺式- $CH_2CH=CH$ 时, 或者当 E 是反式- $CH=CH$ 和 D 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$ 时, 其中 OH 是游离或官能化改性的, p 是 1 或 3; 或者当 E 是 CH_2CH_2 和 D 是直接键时, p 是 0;

G-T 是 CH_2CH_2 , $CH(SR^7)CH_2$ 或反式- $CH=CH$;

R^7 是 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基或酰基;

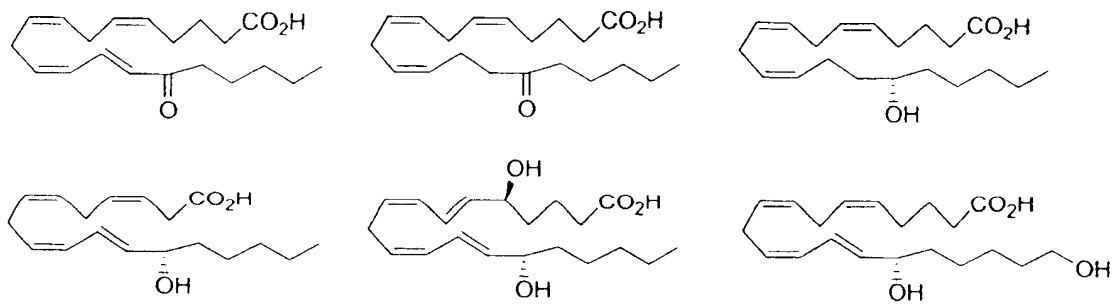
Y 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$, 其中 OH 没有官能化改性, 或者 $C=O$ (即羰基);

n 是 0、2 或 4; 和

Z 是 CH_3 , CO_2R , $CONR^2R^3$, 或 CH_2OR^4 ; 前提条件是, 包含所有以下取代基的化合物从这里所要求的治疗干眼病类疾病和障碍的方法、组合物和物质组成 (即化合物本身) 中排除:

R^1 是 CO_2R 或 $CONHR^2$; E-D 是顺式- $CH_2CH=CH$; p 是 3; G-T 是反式- $CH=CH$; Y 是以两种构型中任一种存在的 $CH(OH)$, 其中 OH 基团是游离的或酰化形成 $OC(O)R$, 其中 R 是 H, 取代或未取代的烷基, 环烷基, (环烷基)烷基, 芳基, 或芳烷基, 其中取代基是选自以下的结构部分: 烷基, 卤素, 以及游离或官能化改性羟基; 和 Z 是 CH_3 ;

和进一步的前提条件是, 以下化合物从这里所要求的物质组成 (即化合物本身) 中排除:



式(I)的化合物还可以作为甘油酯或神经鞘磷脂酰胺引入到磷脂中。式(I)化合物的磷脂神经鞘磷脂酰胺一般包括由其碳1羧酸酯酰胺化至神经鞘磷脂骨架的氨基上的式(I)化合物。磷脂式(I)酯包括各种磷脂。式(I)化合物的磷脂酯一般包括由其碳1羧酸酯酯化至磷脂的甘油骨架的 sn-1 或 sn-2 位醇或者这二者之上的式(I)化合物。如果甘油酯类的 sn-1 或 sn-2 位不含有式(I)化合物的酯,那么甘油骨架的这些碳位将包括连接于取代或未取代的 C₁₂₋₃₀ 烷基或链烯基(含一个或多个双键的链烯基); 烷基(环烷基)烷基; 烷基(环烷基); 烷基(杂芳基); 烷基(杂芳基)烷基; 或烷基-M-Q 的亚甲基, 醚或酯结构部分; 其中取代基是烷基, 卤素, 羟基, 或官能化改性羟基; M 是 O 或 S; 和 Q 是 H, 烷基, 烷基(环烷基)烷基, 烷基(环烷基), 烷基(杂芳基)或烷基(杂芳基)烷基。然而, 甘油骨架的 sn-1 或 sn-2 位醇的至少一个必须与式(I)的化合物经后者的碳1羧酸酯形成酯。优选的磷脂-式(I)酯将是磷脂酰乙醇胺, 磷脂酰胆碱, 磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇类。最优的磷脂-式(I)酯将包括由其碳1羧酸酯酯化至磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺或磷脂酰肌醇的 sn-2 位的醇上的式(I)化合物。磷脂-式(I)酯和神经鞘磷脂酰胺可以使用本领域中已知的各种磷脂合成方法来合成; 例如参阅 Tsai 等人, Biochemistry, 第 27 卷, 第 4619 页(1988); 和 Dennis 等人, Biochemistry, 第 32 卷, 第 10185 页(1993)。

本发明化合物的单一对映体以及它们的外消旋和非外消旋混合物包括在本发明的范围内。单一对映体能够从适当的对映体纯或富含对映体的起始原料通过如下所述那些的方式来对映选择性合成。另外, 它们可以从外消旋/非外消旋或非手性起始原料来进行对映选择性合成。(Asymmetric Synthesis; J. D. Morrison 和 J. W. Scott, Eds.; Academic Press Publishers: 纽约, 1983-1985, 第 1-5 卷; Principles of Asymmetric Synthesis; R. E.

Gawley 和 J. Aube, Eds.; Elsevier Publishers: 阿姆斯特丹, 1996)。它们还可以通过许多已知方法, 例如通过用手性 HPLC 纯化样品(A Practical Guide to Chiral Separations by HPLC; G. Subramanian, Ed.; VCH Publishers: 纽约, 1994; Chiral Separations by HPLC; A.M. Krstulovic, Ed.; Ellis Horwood Ltd. Publishers, 1989), 或者通过用酶对映选择性水解羧酸酯样品(Ohno, M.; Otsuka, M. Organic Reactions, 第 37 卷, 第 1 页(1989))来从外消旋和非外消旋混合物中分离。本领域熟练技术人员清楚, 外消旋和非外消旋混合物可以通过几种方式获得, 不带限制地包括非对映选择性合成, 部分拆分, 乃至混合具有不同对映体比率的样品。在附带权利要求书的范围内, 可以从这些细节做出变更, 而不偏离本发明的原则和不牺牲其优点。还包括在本发明范围内的是基本不含它们各自的对映体的单一异构体。

这里所使用的术语“可药用盐”、“可药用酯”和“可药用硫酸酯”分别指适于通过任何常用方法治疗给药于病人而没有明显有害健康后果的任何盐、酯或硫酸酯; 以及“可眼用盐”、“可眼用酯”和“可眼用硫酸酯”分别指适于眼部应用, 即无毒和无刺激性的任何可药用盐、酯或硫酸酯。

术语“游离羟基”是指 OH。术语“官能化改性羟基”是指已经被官能化形成以下基团的 OH: 醚, 其中烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、链烯基、环烯基、杂环烯基、炔基或杂芳基取代了氢; 酯, 其中酰基取代了氢; 氨基甲酸酯, 其中氨基羰基取代了氢; 或碳酸酯, 其中芳氧基-、杂芳氧基-、烷氧基-、环烷氧基-、杂环烷氧基-、链烯基氧基-、环烯基氧基-、杂环烯基氧基-或炔基氧基-羰基取代了氢。优选的结构部分包括 OH, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 和 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$ 。

术语“游离氨基”是指 NH_2 。术语“官能化改性氨基”是指已经被官能化形成以下基团的 NH_2 : 芳氧基-, 杂芳氧基-, 烷氧基-, 环烷氧基-, 杂环烷氧基-, 链烯基-, 环烯基-, 杂环烯基-, 炔基-, 或羟基-氨基, 其中适当的基团取代了一个氢; 和芳基-, 杂芳基-, 烷基-, 环烷基-, 杂环烷基-, 链烯基-, 环烯基-, 杂环烯基-或炔基-氨基, 其中适宜基团取代了一个或两

个氢；酰胺，其中酰基取代一个氢；氨基甲酸酯，其中芳氧基-，杂芳氧基-，烷氧基-，环烷氧基-，杂环烷氧基-，链烯基-，环烯基-，杂环烯基-，或炔基-羰基取代了一个氢；或脲，其中氨基羰基取代了一个氢。这些取代方式的结合，例如，其中一个氢被烷基取代和另一个氢被烷氧基羰基取代的 NH_2 也落在官能化改性氨基的定义下，并且包括在本发明的范围内。优选的结构部分包括 NH_2 ， NHCH_3 ， NHC_2H_5 ， $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ， $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ， NHOH ，和 $\text{NH}(\text{OCH}_3)$ 。

术语“游离硫醇基团”是指 SH 。术语“官能化改性硫醇基团”是指已经被官能化形成以下基团的 SH ：硫醚，其中烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、链烯基、环烯基、杂环烯基、炔基或杂芳基取代了氢；或硫酸酯，其中酰基取代了氢。优选的结构部分包括 SH ， $\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$ ， SCH_3 ， SC_2H_5 ， $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$ 和 $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

术语“酰基”表示用具有连接于氧原子的双键和连接于另一碳原子的单键的碳原子连接的基团。

术语“烷基”包括饱和的和具有1-15个碳原子的直链或支链脂族烷基。烷基中可以插入一个或多个杂原子，如氧、氮或硫，还可以被其它基团，如卤素、羟基、芳基、环烷基、芳氧基或烷氧基取代。优选的直链或支链烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

术语“环烷基”包括连接成一个或多个环的直链或支链、饱和或不饱和脂族烷基，环可以是稠合或孤立的。这些环可以被其它基团，如卤素、羟基、芳基、芳氧基、烷氧基或低级烷基取代。优选的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语“杂环烷基”是指在环中含有至少一个杂原子如O、S或N的环烷基环，并且能够是稠合或孤立的。环可以被其它基团，如卤素、羟基、芳基、芳氧基、烷氧基或低级烷基取代。优选的杂环烷基包括吡咯烷基，四氢呋喃基，哌嗪基和四氢吡喃基。

术语“链烯基”包括具有1-15个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烷基，该链中可任选插入一个或多个杂原子。链中的氢可以被其它基团，如卤素所取代。优选的直链或支链链烯基包括烯丙基，1-丁烯基，

1-甲基-2-丙烯基和 4-戊烯基。

术语“环烯基”包括连接成一个或多个含碳-碳双键的非芳族环的直链或支链、饱和或不饱和脂族烃基，所述环可以是稠合或孤立的。这些环可以被其它基团，如卤素、羟基、烷氧基或低级烷基所取代。优选的环烯基包括环戊烯基和环己烯基。

术语“杂环烯基”是指在环中含有一个或多个杂原子如 O、N 或 S 的环烯基环，并且能够是稠合或孤立的。这些环可以被其它基团，如卤素、羟基、芳基、芳氧基、烷氧基或低级烷基所取代。优选的杂环烯基包括吡咯烷基、二氢吡喃基和二氢呋喃基。

术语“羰基”表示双键连接于氧原子的碳原子，其中该碳原子具有两个游离价键。

术语“氨基羰基”表示由其氮原子键接于羰基的碳原子的游离或官能化改性氨基，羰基本身通过其碳原子键接于另一原子。

术语“低级烷基”表示含 1-6 个碳原子(C₁-C₆)的烷基。

术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

术语“芳基”是指呈芳香性的碳基环。环可以是孤立的，如苯基，或稠合的，如萘基。环中的氢可以被其它基团，如低级烷基、卤素、游离或官能化羟基、三卤代甲基等取代。优选的芳基包括苯基，3-(三氟甲基)苯基，3-氟苯基和 4-氟苯基。

术语“杂芳基”是指在环中含有至少一个杂原子如 O、S 和 N 的芳族烃环。杂芳基环可以是孤立的，具有 5-6 个环原子，或稠合的，具有 8-10 个原子。杂芳基环的氢或具有开放价键的杂原子可以被其它基团，如低级烷基或卤素所取代。杂芳基的实例包括咪唑，吡啶，吡咯，喹啉，呋喃，噻吩，吡咯，四氢喹啉，二氢苯并呋喃和二氢苯并吡咯。

术语“芳氧基”，“杂芳氧基”，“烷氧基”，“环烷氧基”，“杂环烷氧基”，“链烯氧基”，“环烯氧基”，“杂环烯氧基”和“炔氧基”分别表示通过氧连接基连接的芳基，杂芳基，烷基，环烷基，杂环烷基，链烯基，环烯基，杂环烯基，或炔基。

术语“烷氧基羰基”，“芳氧基羰基”，“杂芳氧基羰基”，“环烷

氧基羰基”，“杂环烷氧基羰基”，“链烯氧基羰基”，“环烯氧基羰基”，“杂环烯氧基羰基”和“炔氧基羰基”分别表示由其氧原子键接于羰基的碳的烷氧基，芳氧基，杂芳氧基，环烷氧基，杂环烷氧基，链烯氧基，环烯氧基，杂环烯氧基，或者炔氧基，羰基本身通过其碳原子键接于另一原子。

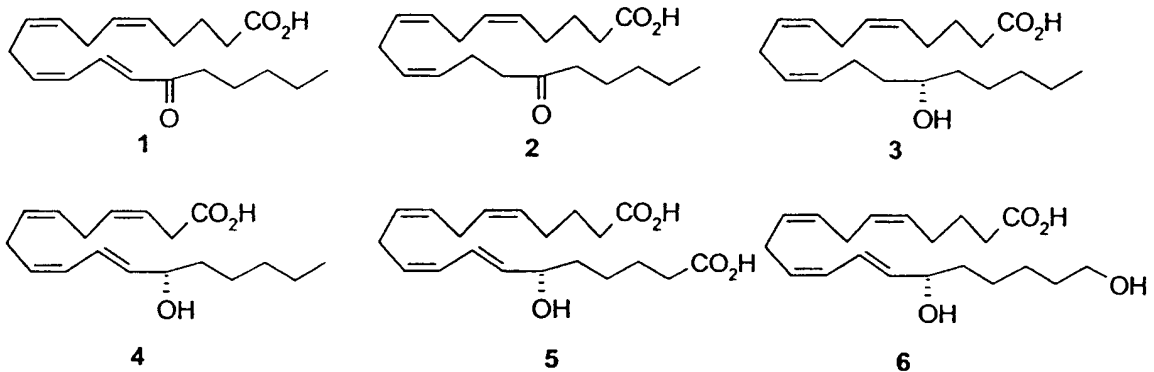
本发明的优选化合物是其中各基团具有以下定义的那些：

R^1 是 CO_2R ，其中 R 是 H ，或 CO_2R 形成可眼用盐或可眼用酯；

n 是 4；和

Z 是 CH_3 ， CH_2OH ，或 CO_2R ，其中 R 是 H ，或 CO_2R 形成可眼用盐或可眼用酯。

以下化合物 1-6 是特别优选的本发明化合物：



式 (I) 化合物的盐形式是优选的，因为据信纯盐比相应的纯酸更稳定。本发明的优选盐是其中式 (I) 的端部羧酸酯（即，其中 R^1 是 CO_2R ）与选自以下的阳离子形成盐的那些： Na^+ ， K^+ ， NH_4^+ ，苄基三甲基铵离子，四丁基铵离子和苯基三甲基铵离子。

下文所使用的术语“式 (I) 的化合物”是指式 (I) 的化合物，和/或上述磷脂-式 (I) 酯或酰胺。本发明的组合物包括一种或多种式 (I) 的化合物和可药用载体。组合物根据本领域中已知用于预防、治疗或改善所要治疗的特定疾病或障碍所需的特定给药途径的方法配制。在用于制备本发明的药物制剂的 HETE 衍生物原料中过氧化物的水平可能会对 HETE 衍生物的生物活性具有影响。虽然还没有确定精确的关系，但优选使用过氧化物水平不高于大约 0.3ppm 的 HETE 衍生物原料供料。测定过氧化物水平的方法在本领域中是已知的（例如，European Pharmacopoeia 1997 3rd Ed.，

Method 2.5.5-Peroxide Value)。

这里所使用的术语“可药用载体”是指安全的，并且提供了用于有效量的一种或多种式(I)化合物的适宜给药以便预防、治疗或改善目标疾病或障碍的任何配制料。

这里所使用的术语“药物有效量”是指当给药于病人时，预防、治疗或改善疾病或障碍，或它们的相关状况的一种或多种式(I)化合物的量。这里所使用的“眼用有效量”是指当给药于病人时，预防、治疗或改善眼科疾病或障碍，或它们的相关状况的一种或多种式(I)化合物的量。对于干眼病的治疗，当给药于眼睛时，这种有效量应刺激眼中粘蛋白的分泌和因此可消除或改进干眼病状况。这里所使用的“治疗干眼病的有效量”是指当给药于病人时，预防、治疗或改善干眼病疾病或障碍，或它们的相关状况的一种或多种式(I)化合物的量。一般而言，式(I)的化合物以大约0.00001-10%重量/体积(“%w/v”)的浓度范围含于本发明的组合物中。优选的眼用(包括干眼病治疗)组合物以大约0.00001-0.01%w/v的浓度含有一种或多种式(I)的化合物。

本发明尤其涉及用于治疗干眼病的组合物。优选的是，这些组合物作为溶液、悬浮液和用于局部给药的其它剂型配制。根据配制的容易性、生物相容性(尤其就所要治疗的疾病，例如干眼病类疾病和障碍来说)以及患者通过在被感染眼中滴注1-2滴溶液易于给入这种组合物的能力，水溶液一般是优选的。然而，组合物还可以是悬浮液，粘稠或半粘稠凝胶，或其它类型的固体或半固体组合物。悬浮液对于不太溶于水中的式(I)化合物来说是优选的。

优选的是，本发明的眼用组合物还含有乙醇。这里使用的“有效浓度的乙醇”是指在体内增强式(I)组合物生物效力的浓度。一般而言，增强式(I)化合物效力所必需的乙醇浓度据信在某种程度上与式(I)化合物给药的浓度成正比。如果给予相对高浓度的式(I)化合物，例如在0.01%w/v以上，乙醇在这种组合物中的浓度可以按比例低于含有较低浓度的式(I)化合物的类似组合物。然而，一般来说，在本发明眼用组合物中含有的乙醇浓度在大约0.001-2%w/v的范围内。含有浓度大约0.00001-0.02%w/v

的式 (I) 化合物的组合物优选含有浓度大约 0.005 - 0.2%w/v, 最优选大约 0.02 - 0.10%w/v 的乙醇。

优选的是, 本发明组合物还含有表面活性剂。可以使用用于局部眼用制剂的各种表面活性剂。表面活性剂可以提供式 (I) 化合物的附加化学稳定作用和可以进一步提供化合物的物理稳定性。换句话说, 表面活性剂可以有助于防止式 (I) 化合物的化学降解和还可以防止化合物粘结于包装其组合物的容器。这里所使用的“有效浓度的表面活性剂”是指增强式 (I) 化合物的化学和物理稳定性的浓度。表面活性剂的实例包括但不限于: Cremophor® EL, 聚羟氧基 (polyoxyl) 20 鲸蜡基硬脂基醚, 聚羟氧基 40 氢化蓖麻油, 聚羟氧基 23 月桂基醚和聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物 (poloxamer) 407, 它们可以用于本发明的组合物中。优选的表面活性剂是聚羟氧基 40 硬脂酸酯。表面活性剂的浓度将根据存在于制剂中的式 (I) 化合物和任选的乙醇的浓度来变化。然而, 表面活性剂浓度一般是大约 0.001 - 2.0%w/v。本发明的优选组合物含有大约 0.1%w/v 的聚羟氧基 40 硬脂酸酯。

本发明的组合物还可以包括各种其它成分, 如渗透压调节剂 (tonicity agents), 缓冲剂, 防腐剂, 助溶剂和粘度增强剂。

可以使用各种渗透压调节剂来调节组合物的渗透压 (tonicity), 优选将眼用组合物调节至天然眼泪 (natural tears) 的渗透压。例如, 可以将氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、葡萄糖和/或甘露糖醇加入到组合物中, 达到接近生理渗透压。这种渗透压调节剂的量将根据所加入的特定试剂来变化。然而, 一般组合物具有浓度为大约 0.1 - 1.5%w/v 的渗透压调节剂。0.75%w/v 量的氯化钠是优选的。

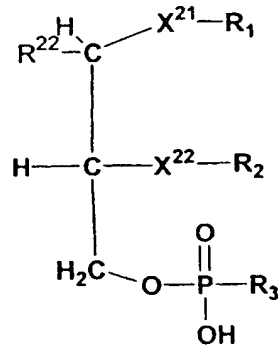
可以将适宜的缓冲体系 (例如, 磷酸钠, 乙酸钠, 柠檬酸钠, 硼酸钠或硼酸) 加入到组合物中, 以防止 pH 在储存条件下偏移。具体浓度将根据所用试剂来变化。然而, 这种浓度一般是在大约 0.02 - 2.0%w/v 的范围内。优选的组合物将含有大约 0.25%w/v 的硼酸。

可以将抗氧化剂加入到本发明组合物中, 以保护式 (I) 化合物在储存过程中不被氧化。这些抗氧化剂的实例包括但不限于维生素 E 及其类似物,

抗坏血酸和衍生物，以及丁基化羟基茴香醚（BHA）。

配制用来治疗干眼病类疾病和障碍的组合物还可以包括设计用于提供干眼病类疾病即时、短期缓解的水性载体。这些载体能够作为磷脂载体或人工眼泪载体或二者的混合物来配制。在本段落和下一段落中使用的术语“磷脂”仅仅是指磷脂载体的磷脂，而不是指式（I）的化合物，而且本身不含有式（I）的化合物。这里使用的“磷脂载体”和“人工眼泪载体”是指具有以下特征的水性组合物：(i) 包括在眼部给药时，润滑，“润湿”，接近内源性眼泪的稠度，有助于天然眼泪生成，或另外提供干眼病症状和病情的暂时缓解的一种或多种磷脂（在磷脂载体的情况下）或其它化合物；(ii)是安全的；和(iii)提供了用于有效量的一种或多种式（I）化合物的局部给药的合适输送载体。用作人工眼泪载体的人工眼泪组合物的实例包括但不限于商购产品，如 Tears Naturale®，Tears Naturale II®，Tears Naturale Free®，和 Bion Tears® (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas)。磷脂载体制剂的实例包括在美国专利 4,804,539(Guo 等人)，4,883,658 (Holly)，4,914,088(Glonek)，5,075,104(Gressel 等人)，5,278,151(Korb 等人)，5,294,607(Glonek 等人)，5,371,108(Korb 等人)，5,578,586(Glonek 等人)中公开的那些；前述专利在这里以它们公开的磷脂组合物可用作本发明的磷脂载体的程度引入供参考。

可用于磷脂载体的磷脂是包括甘油-磷酸酯或神经鞘磷脂骨架的任何天然或合成磷脂化合物。用于本发明中的磷脂的实例包括式（VI）的那些：



(VI)

其中 X^{21} 和 X^{22} 是相同或不同的，并且是 O，NH(C=O)，O(C=O)，或直接键；

R^{22} 是 H 或 $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$ ；

$X^{21}-R^1$ 是 OH, 或 R^1 是 C_{12-26} 取代的或未取代的烷基或链烯基;
 R^2 是 C_{12-26} 取代的或未取代的烷基或链烯基; 和
 R^3 是 H, OH, $OCH_2CH(NH_3^+)COO^-$, $OCH_2CH_2NH_3^+$, $OCH_2CH_2N^+(CH_3)_3$, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 和 O-肌醇。

磷脂可以作为外消旋或非外消旋化合物存在。优选的磷脂是其中 $X^{21}-R^1$ 和/或 $X^{22}-R^2$ 包括脂肪酸酯或酰胺的那些。天然脂肪酸是饱和的、单不饱和的或多不饱和的。脂肪酸残基的实例包括但不限于月桂酸酯, 肉豆蔻酸酯, 棕榈酸酯, 棕榈油酸酯, 硬脂酸酯, 油酸酯, 亚油酸酯, 亚麻酸酯, 二十烷酸酯, 二十二烷酸酯, 和二十四烷酸酯。优选的磷脂类型是磷脂酰乙醇胺, 磷脂酰胆碱, 磷脂酰丝氨酸, 磷脂酰肌醇和神经鞘磷脂。具体磷脂的实例包括: 1,2-二棕榈酰基磷脂酰胆碱 (“DPPC”), 1,2-二棕榈基磷脂酰甘油 (“DPPG”), N-硬脂基神经鞘磷脂, N-棕榈基神经鞘磷脂, N-油基神经鞘磷脂, 1,2-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺 (“DSPE”), 1,2-二硬脂酰基磷脂酰肌醇 (“DSPI”), 1-硬脂酰基-2-棕榈酰基磷脂酰乙醇胺 (“SPPE”), 1-硬脂酰基-2-棕榈酰基磷脂酰胆碱 (“SPPC”), 1,2-二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺 (“DPPE”), 1,2-二油酰基磷脂酰乙醇胺 (“DOPE”), 1,2-二油酰基磷脂酰丝氨酸 (“DOPS”), 和 1,2-二棕榈酰基磷脂酰丝氨酸 (“DPPS”)。最优选的磷脂载体是磷脂酰乙醇胺和神经鞘磷脂。磷脂可以从各种天然来源获得, 也可以通过本领域中已知的方法合成; 例如参阅, Tsai 等人, Biochemistry, 第 27 卷, 第 4619 页(1988); 和 Dennis 等人, Biochemistry, 第 32 卷, 10185 页(1993)。

设计用于在眼部给药时润滑、“润湿”、接近内源性眼泪的稠度、有助于天然眼泪生成或另外提供干眼病症状和病情的暂时缓解的其它化合物在本领域中是已知的。这些化合物可以提高组合物的粘度, 包括但不限于: 单体多元醇, 如甘油, 丙二醇, 乙二醇, 聚合多元醇如聚乙二醇, 羟丙基甲基纤维素 (“HMPC”), 羧甲基纤维素钠, 羟丙基纤维素 (“HPC”), 葡聚糖, 如葡聚糖 70; 水溶性蛋白, 如明胶; 和乙烯基聚合物, 如聚乙烯醇, 聚乙烯基吡咯烷酮, 聚乙烯吡咯酮和聚羧乙烯(carbomer), 如聚羧乙烯 934P, 聚羧乙烯 941, 聚羧乙烯 940, 聚羧乙烯 974P。

还可以将其它化合物加入到本发明的眼用组合物中以增加载体的粘度。粘度增强剂的实例包括但不限于：多糖，如透明质酸及其盐，硫酸软骨素及其盐，葡聚糖，纤维素家族的各种聚合物；乙烯基聚合物；和丙烯酸聚合物。一般而言，磷脂载体或人工眼泪载体组合物表现出 1 - 400 厘泊（“cps”）的粘度。优选的含人工眼泪或磷脂载体的组合物显示出大约 25cps 的粘度。

局部眼用产品一般包装成多剂量形式。因此需要防腐剂以防止在使用过程中微生物的污染。适宜的防腐剂包括：洁尔灭，三氯叔丁醇，溴化苄基十二烷基二甲基铵，羟苯甲酸甲酯，羟苯甲酸丙酯，苯乙醇，乙二胺四乙酸二钠，山梨酸，聚季盐（polyquaternium）-1，或本领域中那些熟练人员已知的其它试剂。这些防腐剂一般以 0.001 - 1.0%w/v 的水平使用。本发明的单位剂量组合物应是无菌的，但一般是未防腐的。因此，这些组合物一般不含有防腐剂。

本发明的优选组合物意欲用于给药于患有干眼病或干眼病症状的病人。优选的是，这些组合物局部给药。一般而言，用于上述目的的剂量可以变化，但应以有效增加眼中粘蛋白产生和因此消除或改进干眼病病情的量。通常，对于治疗干眼病或其它眼科疾病或障碍，每日给药 1 - 10 次，每次 1 - 2 滴这种组合物。优选组合物每日给药 1 - 4 次，每次 1 - 2 滴。

本发明还涉及包括一种或多种式 (I) 化合物和乙醇的稳定储备组合物。发明人相信，与类似水性组合物或纯式 (I) 化合物组合物相比，在乙醇溶液中储存式 (I) 的化合物提供了式 (I) 化合物更高的稳定性。这些组合物包括一种或多种式 (I) 的化合物和用于在溶液中溶解式 (I) 化合物的一定量乙醇。优选的是，乙醇储备溶液含有无水乙醇，但乙醇水溶液也可在本发明中使用。一般而言，储备溶液含有浓度为大约 25 - 100% 体积/体积 (“v/v”) 的乙醇。通常，这些储备溶液含有高浓度的式 (I) 化合物，相对于本发明的药物组合物。

以下实施例 1 - 5 描述了本发明的优选组合物。组合物的实际 pH 可以变化（例如在 6 - 8 之间），以及在示例组合物中包括的各种成分的浓度可以变化，但以所示近似量包括在组合物中。

实施例 1

成分	量(%w/v)
式(I)化合物	0.00001-0.01
乙醇	0.0505
聚炔氧基 40 硬脂酸酯	0.1
硼酸	0.25
氯化钠	0.75
乙二胺四乙酸二钠	0.01
聚季盐-1	0.001
NaOH/HCl	足量至 pH=7.5
净化水	足量至 100%

通过以下方法制备以上组合物。称量批量的聚炔氧基 40 硬脂酸酯，硼酸，氯化钠，乙二胺四乙酸二钠，和聚季盐-1，并通过搅拌溶解在 90% 批量的净化水中。用 NaOH 和/或 HCl 调 pH 至 7.5 ± 0.1 。在黄光或降低的照明下，测定和加入作为在乙醇中的储备溶液的批量化合物 1 和用于该批料所必需的附加量的乙醇。加入净化水，足量至 100%。混合物搅拌 5 分钟以匀化，然后用无菌过滤膜过滤到无菌容器中。

优选的是，以上方法使用玻璃、塑料或其它非金属容器或衬有这些材料的容器进行。

实施例 2

成分	量(%w/v)
式 (I) 化合物	0.00001-0.01
乙醇	0.005 - 0.2
聚炔氧基 40 硬脂酸酯	0.1
硼酸	0.25
氯化钠	0.75
乙二胺四乙酸二钠	0.01
聚季盐-1	0.001
NaOH/HCl	足量至 pH=7.5
净化水	足量至 100%

可以通过类似于实施例 1 中所述方法的方法来制备以上制剂。

实施例 3

成分	量(%w/v)
式(I)化合物	0.00001-0.01
聚羟基 40 硬脂酸酯	0.1
乙醇	0.005 - 0.2
硼酸	0.25
氯化钠	0.75
NaOH/HCl	足量至 pH=7.5
净化水	足量至 100%

可以通过类似于实施例 1 中所述方法的方法来制备以上制剂。

实施例 4

以下是本发明的人工眼泪载体组合物的实例：

成分	量(%w/v)
式(I)化合物	0.00001-0.01
HPMC	0.3
葡聚糖 70	0.1
氯化钠	0.8
氯化钾	0.12
磷酸氢二钠	0.025
乙二胺四乙酸二钠	0.01
聚季盐-1	0.001+10%过量
净化水	足量
NaOH/HCl	足量至 pH=6 - 8

可以通过类似于实施例 1 中所述方法的方法来制备以上制剂。

实施例 5

以下是本发明的磷脂载体组合物的实例：

成分	量(%w/v)
式(I)化合物	0.00001-0.01
乙醇	0.005 - 0.2
聚羟基 40 硬脂酸酯	0.1
DPPC	0.05
DPPE	0.05
氯化钠	0.8
氯化钾	0.12
磷酸氢二钠	0.025
乙二胺四乙酸二钠	0.01
聚季盐-1	0.001+10%过量
净化水	足量
NaOH/HCl	足量至 pH=6 - 8

可以通过类似于实施例 1 中所述方法的方法来制备以上制剂。

本发明不限于上述具体细节，而是在更宽的范围中。在不偏离本发明原则和牺牲其优点的情况下，在所附权利要求书的范围内从这些细节可以做出许多变更。