

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 38/55

A61K 31/4015 A61K 31/407

A61P 27/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02809854.4

[43] 公开日 2004年6月30日

[11] 公开号 CN 1509183A

[22] 申请日 2002.5.17 [21] 申请号 02809854.4

[30] 优先权

[32] 2001.5.21 [33] US [31] 60/292,722

[86] 国际申请 PCT/US2002/015775 2002.5.17

[87] 国际公布 WO2002/094311 英 2002.11.28

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.13

[71] 申请人 爱尔康公司

地址 瑞士哈楠波格

[72] 发明人 P·G·克利姆科

M·R·赫勒贝格

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书3页 说明书12页

[54] 发明名称 蛋白酶体抑制剂在治疗干眼疾病中的用途

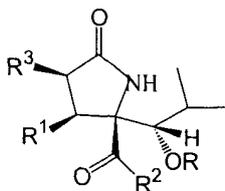
[57] 摘要

蛋白酶体抑制剂可以用于治疗干眼疾病和其他需要湿润眼睛的疾病。

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

1. 一种治疗干眼或其他需要湿润眼睛的疾病的方法,其包括对哺乳动物施用含有药学可接受的载体和一种或多种药用有效量的蛋白酶体抑制剂的组合物。

2. 权利要求1的方法,其中所述蛋白酶体抑制剂为下式化合物:



其中:

R 为 H、烷基或酰基;

R¹ 为 OR⁴, 其中 R⁴ 为氢或酰基; R² 为 SR⁵, 其中 R⁵ 为烷基、环烷基、芳基、链烯基、炔基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基, 所有这些基团都任选含有一个或多个烷基、卤素、氨基、酰氨基、氨酰基、羟基、酰氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷氧羰基或酰基; 或者

R¹ 为 O 且 R² 与 R¹ 结合形成 β-内酯环; 且

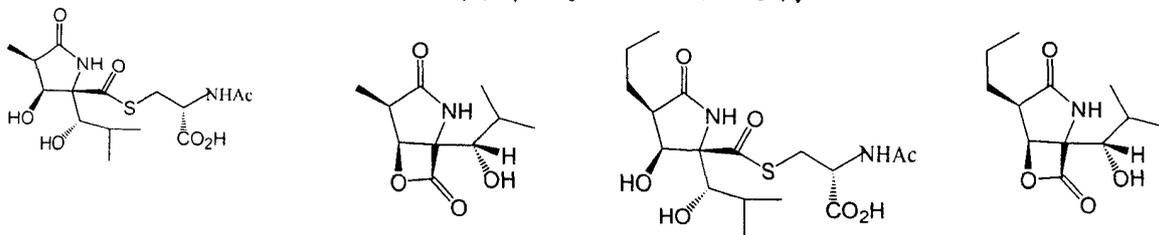
R³ 为 CH₃、C₂H₅、n-或 i-C₃H₇、n-或 i-C₄H₉。

3. 权利要求2的方法,其中对于式I化合物:

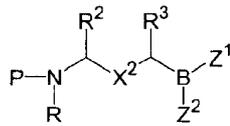
R 为 H、CH₃CO、C₂H₅CO、Me₃CCO 或者 PhCO;

R⁴ 为 H、CH₃CO、C₂H₅CO、Me₃CCO 或 PhCO。

4. 权利要求3的方法,其中式I化合物选自:



5. 权利要求1的方法, 其中所述蛋白酶体抑制剂为下式化合物:



其中:

P 为吗啉基羰基或 2-或 8-喹啉基、2-喹喔啉基、2-或 3-吡啶基、哌嗪基、3-咪喃基或 3-吡咯基羰基或磺酰基;

X² 为 CONH、CH₂NH、CH(OH)CH₂、CH(OH)CH(OH)、CH(OH)CH₂NH; CH:CH、COCH₂、SO₂NH、SO₂CH₂ 或 CH(OH)CH₂CONH;

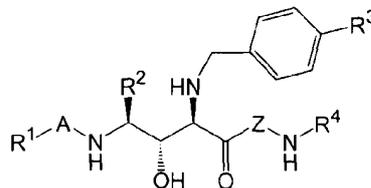
R 为 H 或烷基;

R₂ 和 R₃ 相同或不同, 为 H、烷基、环烷基、芳基、杂环基、CH₂R⁵ 或烷基-硫属元素;

R⁵ 为芳基、芳烷基、烷芳基、环烷基或杂环基; 且

Z¹ 和 Z² 相同或不同, 为烷基、羟基、烷氧基或芳氧基。

6. 权利要求1的方法, 其中所述蛋白酶体抑制剂为下式化合物:



其中:

A 和 Z 代表键或任选取代的氨基酸部分;

R¹ 为 H、氨基保护基团(如叔-丁氧羰基或 9-芴基甲基羰基)或基团 R⁵Y, 其中 R⁵ 为 H 或杂环烷基, Y 为 CO、NHCO、NHCS、SO₂、OCO 或 OCS;

R² 代表天然氨基酸的侧链或为烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、三甲硅烷基甲基、2-噻吩基甲基或苯乙烯基甲基;

R³ 为卤素、烷基、烷氧基或羟基烷氧基; 且

R⁴ 为(2R)-羟基茚满-(1S)基、(S)-2-羟基-1-苯乙基或 2-羟基苜基, 每个苯环任选在 4-位被甲氧基取代。

7. 权利要求 1-6 中任何一项的方法, 其中的组合物局部眼科施用于哺

乳动物。

8. 权利要求 7 的方法，其中蛋白酶体抑制剂的药用有效量为 0.0001-1% w/v。

9. 权利要求 1 的方法，其中所述干眼或其他需要湿润眼睛的疾病为与屈光手术相关的干眼症状。

蛋白酶体抑制剂在治疗干眼疾病中的用途

5 本发明涉及干眼疾病的治疗。具体而言，本发明涉及蛋白酶体抑制剂在治疗哺乳动物中的干眼和其他需要湿润眼睛的疾病中的用途。

发明背景

干眼，通常也被称作干燥性角结膜炎(*keratoconjunctivitis sicca*)，是一种常见的眼科疾病，每年侵袭数百万美国人。由于绝经后妇女不再具有生殖力导致激素的改变，在她们中间该种病症特别广泛。干眼可以以不同的严重性折磨患者。对于较轻的病例，患者可能经历烧灼一样的干燥感和持续的刺激，如由小物体进入眼睑和眼球表面引起的刺激感。在严重的病例中，视力可以被严重损害。其他疾病，如 Sjogren 病和疤痕性类天疱疮
15 (*cicatricial pemphigoid*)是干眼并发症。

尽管干眼似乎产生自许多不相关的病因，但是其并发症的所有表现形式都有共同的结果，即眼前泪膜(*pre-ocular tear film*)的破坏，从而导致暴露的外表面的脱水和上面列出的许多症状(Lemp, *Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes, The CLAO*
20 *Journal*, 第 21 卷, 第 4 期, 第 221-231 页 (1995))。

执业医师已经采用了多种方法治疗干眼。一种常用的方法是用所谓的人造眼泪全天灌注以补充和稳定眼的泪膜。其他方法包括使用眼睛插入物以提供眼泪替代物或者刺激内源的眼泪产生。

眼泪替代物的例子包括使用缓冲等渗盐溶液、水性溶液，该水性溶液含有水溶性聚合物以使得溶液更加粘，这样不容易从眼睛中流出。通过提供
25 一种或多种泪膜组分如磷脂和油，也尝试了眼泪重构。已经证明磷脂组合物对治疗干眼有效；见例如 McCulley 和 Shine, *Tear film structure and*

dry eye, Contactologia, 第 20 卷 (4), 第 145-49 页 (1998); 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)。治疗干眼的磷脂组合物的例子在美国专利 4,131,651 (Shah 等)、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)、5,278,151 (Korb 等)、5,294,607(Glonek 等)、5,371,108 (Korb 等) 和 5,578,586(Glonek 等)中公开。美国专利号 5,174,988 (Mautone 等) 公开了包括磷脂、抛射剂和活性物质的磷脂药物递送系统。

10 美国专利号 3,991,759 (Urquhart)公开了眼睛插入物在治疗干眼中的用途。其他半固体治疗包括角叉藻聚糖的施用(美国专利号 5,403,841, Lang), 角叉藻聚糖和天然存在的泪膜接触即形成凝胶。

另一个方法包括提供润滑物质以替代人造眼泪。例如美国专利号 4,818,537 (Guo)公开了润滑的、基于脂质体的组合物的应用, 美国专利号 15 5,800,807 (Hu 等)公开了含有甘油和丙二醇的治疗干眼的组合物。

除了主要致力于减轻干眼相关症状的努力外, 人们还从事了治疗干眼病症的方法和组合物的研究。例如, 美国专利号 5,041,434 (Lubkin)公开了性类固醇(如甾合雌激素)在治疗绝经后妇女的干眼病症中的用途。美国专利号 5,290,572(MacKeen)微粉化钙离子组合物在刺激眼前泪膜产生中的用途; 和美国专利号 4,966,773(Gressel 等)公开了一种或多种视黄醛的微粉颗粒在使进行眼组织的正常化中的用途。

25 尽管这些方法已经取得了一定的成功, 但在治疗干眼中仍然存在许多问题。尽管暂时可能有效, 但是眼泪替代物的使用, 通常需要患者在醒着的期间内反复施用。患者不得不日间施用人工眼泪溶液 10 到 20 次, 这并不罕见。这种使用方法不但麻烦和耗时, 而且可能非常昂贵。已经报道和屈光手术相关的干眼短期症状在一些病例中手术后持续 6 周到 6 个月或更长。

同样, 眼插入物也存在问题。除了费用之外, 它们通常难以控制且不

舒服。此外，由于外来物导入眼睛，它们可能是导致感染的污染源。在插入物自身不产生和递送泪膜的情况下，仍然需要有规律的、经常性的递送人工眼泪。

20S 蛋白酶体是一种多种酶的复合物，其起着降解某些细胞蛋白的功能。除了参与去除错误折叠或其他异常蛋白外，所述蛋白酶体还构成几种信号机制的一个整体部分。这些途径之一包括由核转录因子 NF- κ B 介导的炎症反应。NF- κ B 在其静止状态时是作为和蛋白 I κ -B α 的异源二聚体存在，该异源二聚体掩盖了核定位信号和 NF- κ B 的 DNA 结合域。在炎症情况下，I κ -B α 被磷酸化，导致构象改变而被多拷贝的泛素蛋白标记。泛酸化的 I κ -B α 被蛋白酶体识别并降解而释放出 NF- κ B。该游离蛋白被转移到核，在核中其结合合适的 DNA 序列并上调几种炎症介质，如 COX-2、iNOS、IL-1 和 TNF- α 的产生。因此，抑制蛋白酶体的活性可能代表一种减少过度炎症的有潜力的策略。

一些最近的文献报道表明，患干眼综合症的患者不成比例的显示出在相关眼组织，如泪腺和睑板腺中过度炎症的特点。已经公开了下面类型的药物活性化合物在治疗干眼患者中的用途：类固醇 [例如美国专利号 5,958,912; Marsh, 等, *Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome*, Ophthalmology, 106 (4): 811-816 (1999); Pflugfelder 等, 美国专利号 6,153,607], 细胞因子释放抑制剂 (Yanni, J. M.; 等 WO 0003705 A1), 环孢素 A [Tauber, J. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998, 438 (Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2), 969], 和 15-HETE (Yanni 等, 美国专利号 5,696,166)。此外，尽管已经公开蛋白酶体抑制剂可以作为治疗各种非眼科(例如脓毒性休克、缺血再灌注、癌和移植排斥反应; 见美国专利 6,083,903、WO 0043000、WO 0064863、WO 9922729、WO 9915183、WO 9835691 和 WO 9632105)和眼科疾病(眼科手术引起的青光眼和损害; 见 Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 10036289 A2, 化学摘要目录号 128: 226254)的消炎剂，但是使用蛋白酶体抑制剂以治疗干眼综合症先前还没有被建议或公开过。

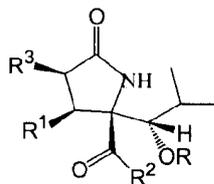
发明概述

本发明涉及治疗干眼和其他需要湿润眼睛的疾病(包括和屈光手术如 LASIK 手术相关的干眼症状)的方法。根据本发明的方法,对患干眼或其他需要湿润眼睛的疾病的患者施用蛋白酶体抑制剂。优选将蛋白酶体抑制剂局部施用于眼。

发明详述

已知许多蛋白酶体抑制剂。在本发明方法中有用的蛋白酶体抑制剂为式(I)-(III)的蛋白酶体抑制剂。

式(I):



I

其中:

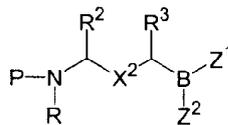
R 为 H、烷基或酰基;

R¹ 为 OR⁴, 其中 R⁴ 为氢或酰基, R² 为 SR⁵, 其中 R⁵ 为烷基、环烷基、芳基、链烯基、炔基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基, 所有这些基团任选含有一个或多个下列基团: 烷基、卤素、氨基、酰氨基、氨酰基、羟基、酰氧基、烷氧基、芳氧基、羧基、烷氧羰基或酰基; 或者

R¹ 为 O 且 R² 与 R¹ 结合形成 β-内酯环; 且

R³ 为 CH₃、C₂H₅、n-或 i-C₃H₇、n-或 i-C₄H₉。

式(II):



II

25

其中:

P 为吗啉基羰基或 2-或 8-喹啉基、2-喹喔啉基、2-或 3-吡啶基、哌嗪基、3-咪唑基或 3-吡咯基羰基或磺酰基;

X^2 为 CONH、 CH_2NH 、 $CH(OH)CH_2$ 、 $CH(OH)CH(OH)$ 、 $CH(OH)CH_2NH$ 、
5 $CH:CH$ 、 $COCH_2$ 、 SO_2NH 、 SO_2CH_2 或 $CH(OH)CH_2CONH$;

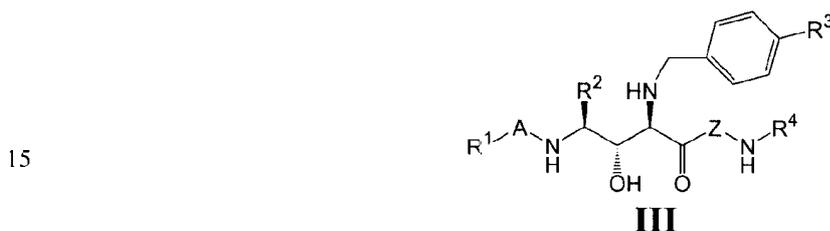
R 为 H 或烷基;

R_2 和 R_3 相同或不同, 为 H、烷基、环烷基、芳基、杂环基、 CH_2R^5 或烷基-硫属元素;

R^5 为芳基、芳烷基、烷芳基、环烷基或杂环基; 且

10 Z^1 和 Z^2 相同或不同, 为烷基、羟基、烷氧基或芳氧基。

式(III):



A 和 Z 代表键或任选取代的氨基酸部分;

R^1 为 H、氨基保护基团(如叔-丁氧羰基或 9-芴基甲基羰基)或基团 R^5Y , 其中 R^5 为 H 或杂环烷基, Y 为 CO、NHCO、NHCS、 SO_2 、OCO 或 OCS;

20 R^2 代表天然氨基酸的侧链或为烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、三甲硅烷基甲基、2-噻吩甲基或苯乙烯基甲基;

R^3 为卤素、烷基、烷氧基或羟基烷氧基; 且

R^4 为(2R)-羟基茛满-(1S)基、(S)-2-羟基-1-苯乙基或 2-羟基苜基, 每个苯环任选在 4-位被甲氧基取代。

25 式(I)到(III)的化合物是已知的, 且可以用已知的方法制备。例如, 包括在式(I)中的化合物的合成方法公开于 Adams 等, *J. Am. Chem. Soc.*, 121: 9967 (1999)中。包括在式(II)中的化合物的合成方法公开于美国专利号 6,083,903 中。包括在式(III)中的化合物的合成方法公开于 WO 0064863 中。

包括在本发明范围内的是本发明化合物的各单独的对映体及它们的外消旋的和非外消旋的混合物。各单独的对映体可以从合适的对映异构纯或富集的起始物质通过如下面描述的方法经对映选择地合成获得。或者，它们可以从外消旋/非外消旋的或非手性物质对映选择地合成(*Asymmetric*
5 *Synthesis*; J. D. Morrison 和 J. W. Scott, Eds.; Academic Press Publishers : New York, 1983-1985, 第 1-5 卷; *Principles of Asymmetric Synthesis* ; R. E. Gawley 和 J. Aube, Eds.; Elsevier Publishers : Amsterdam, 1996)。也可以用许多已知的方法例如，通过手性 HPLC 纯化样品(*A Practical Guide to Chiral Separations by HPLC*; G. Subramanian, Ed.; VCH Publishers : New
10 York, 1994; *Chiral Separations by HPLC*; A. M. Krstulovic, Ed.; Ellis Horwood Ltd. Publishers, 1989)或用酶对映选择的水解羧酸酯样品(Ohno, M.; Otsuka, M. Organic Reactions, 第 37 卷, 第 1 页(1989)), 将它们从外消旋或非外消旋混合物中分离出来。本领域技术人员可以理解, 可通过几种方法得到外消旋和非外消旋混合物, 这些方法包括但不限于, 非对映选
15 择合成、部分拆分或甚至将具有不同对映体比例的样品混合。可以在所附的权利要求书的范围内对这些细节作一些修改而不脱离本发明原理且不牺牲其优点。还包括在本发明的范围内的是几乎不含它们各自的对映体的单独的同分异构体。

术语“酰基”代表被碳原子连接的基团, 该碳原子有一个连接到氧原子的双键和连接到另一个碳原子的单键。
20

术语“烷基”包括直链或支链脂族烃基团, 这些基团是饱和的且有 1 到 10 个碳原子。烷基可以被一个或多个杂原子如氧、氮或硫间隔, 并且可以被其他基团, 如卤素、羟基、芳基、环烷基、芳氧基或烷氧基取代。优选的直的或分支的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

术语“环烷基”包括直的或支链的、饱和的或不饱和的脂族烃基团, 这些基团连接以形成一个或多个环, 这些环可以是稠合的或独立的。这些环可以被其他基团, 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。
25

术语“杂环烷基”指在环中含有至少一个杂原子如 O、S 或 N 的环烷基环，这些环可以是稠合的或独立的。这些环可以被其他基团，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。

5 术语“链烯基”包括具有至少一个碳-碳双键的含有 1 到 10 个碳原子的直链或支链烃基团，该链任选被一个或多个杂原子间隔。链氢原子可以被其他基团，如卤素取代。优选的支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。

10 术语“环烯基”包括直或支链的、饱和的或不饱和的脂族碳烃基团，其连接形成一个或多个非芳族、含有一个碳-碳双键的环，这些环可以是稠合的或独立的。这些环可以被其他基团如卤素、羟基、烷氧基或低级烷基取代。优选的环烯基包括环戊烯基和环己烯基。

15 术语“杂环链基”指环中含有一个或多个杂原子如 O、N 或 S 的环烯基环，这些环可以是稠合的或独立的。这些环可以被其他基团如卤素、羟基、芳基、芳氧基、烷氧基或低级烷基取代。优选的杂环烯基包括吡咯烷基、二氢吡喃基和二氢呋喃基。

术语“羰基”代表与氧原子以双键相连的碳原子，其中碳原子有两个自由价。

20 术语“氨基羰基”代表从其氮原子键向羰基的碳原子的游离的或官能性修饰的氨基，通过其碳原子，该羰基本身与另一个原子连接。

术语“低级烷基”代表含有 1 到 6 个碳(C₁-C₆)的烷基。

术语“卤代”或“卤素”代表氟、氯、溴或碘。

25 术语“芳基”指芳族碳环。这些环可以是独立的，如苯基，或稠合的，如萘基。环中氢可以被其他基团如低级烷基、卤素、游离的或官能化的羟基、三卤甲基等取代。优选的芳基包括苯基、3-(三氟甲基)苯基、3-氯苯基和 4-氟苯基。

术语“杂芳基”指在环中含有至少一个杂原子如 O、S 或 N 的芳族烃环。杂芳基环可以是独立的，具有 5 到 6 个环原子，或者是稠合的，具有

8 到 10 个原子。具有开放价(open valency)的杂芳基环氢或杂原子可以被其他基团, 如低级烷基或卤素取代。杂芳基的例子包括咪唑、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”分别代表通过氧连接的芳基、杂芳基、烷基、环烷基、杂环烷基、烯链基、环链基、杂环烯基和炔基。

术语“烷氧羰基”、“芳氧羰基”、“杂芳氧羰基”、“环烷氧羰基”、“杂环烷氧羰基”、“链烯氧基羰基”、“环烯氧基羰基”、“杂环烯氧基羰基”和“炔氧羰基”分别代表从氧原子键向羰基的烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、链烯氧基、环烯氧基、杂环烯氧基和炔氧基, 该羰基本身通过其碳原子与另一个原子连接。

本发明优选如下定义的式 I 化合物, 其中

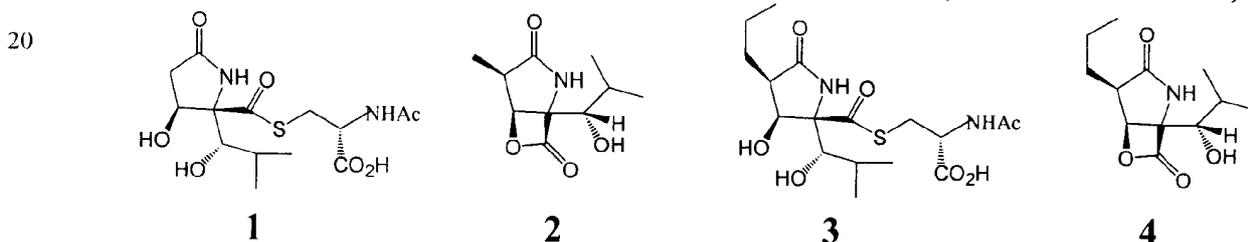
R 为 H、CH₃CO、C₂H₅CO、Me₃CCO 或者 PhCO;

R¹ 为 OR⁴, 其中 R⁴ 为 H、CH₃CO、C₂H₅CO、Me₃CCO 或 PhCO, R² 为 SR⁵, 其中 R⁵ 定义如上; 或者

R¹ 为 O 且 R² 与 R¹ 连接形成 β-内酯环; 且

R³ 为 CH₃、C₂H₅、n-或 i-C₃H₇ 或者 n-或 i-C₄H₉。

本发明最优的化合物中包括下面的化合物 1-4(其中 Ac = 乙酰基):



这些化合物的合成方法公开于 Corey 等, *Total Synthesis and Biological Activity of Lactacystin, Omuralide, and Analogs*. Chem. Pharm. Bull., 第 47 卷, 第 1-10 页(1999) 和 Adams 等, *A Novel and Efficient Synthesis of a Highly Active Analogue of clasto Lactacystin β-Lactone*. J. Am. Chem. Soc., 第 121 卷, 第 9967-9976 页(1999)。

根据本发明方法，用于局部眼科施用或植入结膜囊或眼前房的含有一种或多种蛋白酶体抑制剂和药学上可接受的载体的组合物被施用于需要组合物的哺乳动物。根据本领域已知的方法，制备这些组合物以适于所需的特定的给药途径。

- 5 根据本发明，所施用的组合物含有药用有效量的一种或多种蛋白酶体抑制剂。此处所用的“药用有效量”为足够减轻或消除干眼或其他需要湿润眼睛的疾病的迹象或症状的量。通常而言，对于以眼药水或眼药膏的形式局部施用于眼的组合物，其中的蛋白酶体抑制剂总量将为约 0.0001 到 10 % 重量/体积(“% w/v”)。对于优选的局部施用的眼科组合物，其中的蛋白酶体抑制剂的总量将为约 0.001-1% w/v。

- 10 本发明特别涉及用于治疗干眼的组合物。优选将这些组合物配制成溶液、混悬液和其他局部施用的剂型。考虑到易于制备以及患者可以通过滴加(如 1 到 2 滴)溶液到受侵袭的眼中而容易的施用，通常优选这些组合物为水性溶液。然而，这些组合物也可以是混悬液、粘或半粘的凝胶或其他类型的固态或半固态组合物。由于蛋白酶体抑制剂难溶于水，所以对蛋白酶体抑制剂而言，优选混悬液。

- 20 本发明组合物还可以含有表面活性剂。可以使用可用于局部眼科制剂中的各种表面活性剂。表面活性剂还可以使式(I)-(III)化合物具有化学稳定性，并且还使这些化合物具有物理稳定性。换句话说，表面活性剂可以有助于防止式(I)-(III)化合物的化学降解，还可以防止这些化合物结合到其包装容器上。此处所用的“有效浓度的表面活性剂”指增强式(I)-(III)化合物的化学和物理稳定性的浓度。表面活性剂的例子包括，但不限于：Cremophor[®] EL、聚氧乙烯 20 十六十八烷基醚、聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 23 十二烷基醚和泊洛沙姆 407 可用于组合物中。优选的表面活性剂为聚氧乙烯 40 硬脂酸酯。表面活性剂的浓度将依赖于(I)-(III)化合物的浓度和制剂中任选存在的乙醇而改变。然而，通常而言，表面活性剂浓度将为约 0.001 到 2.0% w/v。优选的本发明组合物将含有约 0.1% w/v 的聚氧乙烯 40 硬脂酸酯。

本发明组合物也可以包括各种其他成分，如张力剂、缓冲剂、防腐剂、共溶剂和粘度增加剂。

各种张力剂可用于调节组合物的张力，对于眼科组合物优选调节到天然眼泪的张力。例如，可以将氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、右旋糖和/或甘露糖醇加入到组合物中到接近生理张力。张力剂的量将依赖于所加
5 的特定药物而变化。然而，通常而言，组合物将含有这样的量的张力剂，即其量足以使最终组合物具有眼科可接受的同渗浓度(通常约为 150-450 mOsm, 优选 250-350 mOsm)。

可向组合物中加入合适的缓冲系统(例如，磷酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、
10 硼酸钠或硼酸)以防止在储藏条件下 pH 发生变化。特定浓度将取决于所用的药物。然而，优选对缓冲剂加以选择使目的 pH 保持在 6-7.5 的范围内。

可向本发明组合物中加入抗氧化剂以保护蛋白酶体抑制剂化合物在储藏时不被氧化。这些抗氧化剂的例子包括，但不限于维生素 E 及其类似物、抗坏血酸及其衍生物和丁基化羟基苯甲醚(BHA)。

15 制备的用于治疗干眼型疾病和紊乱的组合物还可以含有设计的以提供立即的、短期减轻干眼型状况的水性载体。这些载体可以制备成磷脂载体或人造眼泪载体或它们的混合物。此处所用的“磷脂载体”和“人造眼泪载体”指水性组合物，其(i)含有一种或多种磷脂(对于磷脂载体)或其他化合物，在对眼施用
20 时，这些化合物润滑、“湿润”、使接近内源眼泪的稠度、帮助天然眼泪积累或者提供干眼症状或状况的短暂减轻；(ii)是安全的；并且(iii)提供局部施用有效量的一种或多种蛋白酶体抑制剂的合适的递送载体。用作人造眼泪载体的例子或人工眼泪组合物包括，但不限于，商业产品，如 Tears Naturale®、Tears Naturale II®、Tears Naturale Free®和 Bion Tears® (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas)。磷脂载体制剂
25 的例子包括美国专利号 4,804,539 (Guo 等)、4,883,658 (Holly)、4,914,088 (Glonek)、5,075,104(Gressel 等)、5,278,151 (Korb 等)、5,294,607 (Glonek 等)、5,371,108 (Korb 等)、5,578,586 (Glonek 等)所公开的那些；在此引用前述专利公开的内容用作本发明磷脂载体的磷脂组合物的部分作为参考。

其他当施用于眼时可以润滑、“湿润”、使接近内源泪水的稠度、帮助天然泪水积聚或者提供眼干症状或状况的暂时减轻的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(“HPMC”)、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；和烯类聚合物，如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮和卡波姆，如卡波姆 934P、卡波姆 941、卡波姆 940、卡波姆 974P。

也可以向本发明眼科组合物中加入其他化合物以增加载体的粘度。粘度增加剂的例子包括，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；烯类聚合物和丙烯酸聚合物。通常而言，磷脂载体或人工泪水载体组合物的粘度为 1 到 400 厘泊(“cps”)。

局部眼科产品通常以多剂量形式包装。因此需要加入防腐剂以防止使用期间的微生物污染。合适的防腐剂包括：苯扎氯铵、氯代丁醇、苯度溴铵、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯乙醇、乙二胺四乙酸二钠、山梨酸、polyquaternium-1 或其他本领域技术人员已知的试剂。这些防腐剂通常以 0.001 到 1.0% w/v 的浓度使用。本发明单位剂量组合物将是无菌的，但通常不保存。因此，这些组合物通常不含防腐剂。

优选将本发明的组合物施用于患干眼或有干眼症状的人类患者。优选将这些组合物局部施用。通常而言，用于上面描述的目的的剂量会发生变化，但是将是使眼中的粘蛋白产生增加的有效剂量，由此消除或改善干眼状况。通常而言，对于治疗干眼或其他眼科疾病或紊乱，每天施用 1-10 次、每次 1-2 滴这样的组合物。优选每天施用 1-4 次、每次 1-2 滴该组合物。

下面的实施例 1 提供了代表性的眼药水制剂配方。

实施例 1

成分	用量(%w/v)
式(I)-(III)化合物	0.0001-0.1
聚氧乙烯 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
polyquaternium-1	0.001
NaOH/HCl	q.s., pH=7.4
纯化水	q.s. 100%

通过下面的方法制备上面的组合物。称量批量的硼酸、氯化钠、乙二胺四乙酸二钠和 polyquaternium-1 并通过搅拌溶于 90% 的批量纯化水，用 NaOH 和/或 HCl 调节 pH 到 7.4 ± 0.1 。在黄光或弱光照下测量并加入批量的作为储液的式(I)-(III)化合物。加入纯化水到 q.s.到 100%。搅拌混合物 5 分钟使其均匀然后通过除菌滤膜过滤到无菌容器内。

已经通过引用某些优选的实施方案对本发明进行了描述；然而，应该理解，可以以其他特定形式或进行某些变化来实施而不脱离其特定的或本质的特征。因此，上面描述的实施方案是用于说明本发明，而非用于限制本发明，本发明的范围由所附的权利要求加以限定而不是由前面的描述加以限定。