

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880009226.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/335 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 38/19 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

[43] 公开日 2010年2月3日

[11] 公开号 CN 101641094A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 27/14 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

[22] 申请日 2008.4.10

[21] 申请号 200880009226.0

[30] 优先权

[32] 2007.4.11 [33] US [31] 60/911,176

[86] 国际申请 PCT/US2008/059885 2008.4.10

[87] 国际公布 WO2008/127975 英 2008.10.23

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.21

[71] 申请人 爱尔康研究有限公司

地址 美国德克萨斯州

[72] 发明人 J·M·扬尼 D·A·盖玛彻

S·T·米勒 C·博勒加德

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书2页 说明书16页

[54] 发明名称

TNF α 抑制剂联合抗组胺药治疗变应性鼻炎
和变应性结膜炎的用途

[57] 摘要

本发明公开了治疗个体变应性结膜炎和变应性鼻炎的方法,包括向个体局部施用包含药用有效量的 H₁拮抗剂和抗 TNF α 化合物的组合物。

1. 治疗人类个体变应性结膜炎或变应性鼻炎的方法，其包括向个体的眼或鼻局部施用包含药用有效量的 H₁ 拮抗剂和药用有效量的抗 TNF α 化合物的组合物。

2. 权利要求 1 所述的方法，其中变应性结膜炎选自季节性变应性结膜炎、常年性变应性结膜炎、巨乳头状结膜炎、春季结膜炎和特应性角结膜炎。

3. 权利要求 1 所述的方法，其中 H₁ 拮抗剂选自西替利嗪、氮萘斯汀、左卡巴斯汀、依美斯汀、奥洛他定、依匹斯汀、贝他斯汀、咪唑斯汀、地氯雷他定、左西替利嗪和二甲茚定。

4. 权利要求 1 所述的方法，其中 H₁ 拮抗剂选自依美斯汀、奥洛他定和依匹斯汀。

5. 权利要求 1 所述的方法，其中抗 TNF α 化合物选自 TNF α 合成的抑制剂和 TNF α 拮抗剂。

6. 权利要求 5 所述的方法，其中抗 TNF α 化合物选自 TNF α 合成的抑制剂。

7. 权利要求 6 所述的方法，其中抗 TNF α 化合物选自 PDE4 抑制剂、JAK3 抑制剂和 p38 激酶抑制剂。

8. 权利要求 7 所述的方法，其中抗 TNF α 化合物选自 PDE4 抑制剂。

9. 权利要求 7 所述的方法，其中抗 TNF α 化合物选自 JAK3 抑制剂。

10. 权利要求 9 所述的方法，其中抗 TNF α 化合物选自他克莫司、CP-690550、WHI-P131、WHIP-97、WHIP-154、AG490、PS-608504、PNU156804、2-(1H-苯并咪唑-1-基)-9-[1(R)-(3-吡啶基)乙基]-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮、2-(1H-苯并咪唑-1-基)-9-[4-氧代-1,2,3,4-四氢萘-1(R)-基]-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮、1-[9-[6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4(R)-基]-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈、1-[9-[7-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4(R)-基]-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈和 2-(1H-

苯并咪唑-1-基)-9-[5,8-二氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4(R)-基]-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮。

11. 权利要求 7 所述的方法, 其中抗 TNF α 化合物选自 p38 激酶抑制剂。

12. 权利要求 5 所述的方法, 其中抗 TNF α 化合物选自 TNF α 拮抗剂。

13. 权利要求 12 所述的方法, 其中抗 TNF α 化合物选自抗 TNF α 抗体。

14. 权利要求 13 所述的方法, 其中抗 TNF α 选自英利昔单抗和阿达木单抗。

15. 权利要求 1 所述的方法, 其中抗 TNF α 化合物是依那西普。

16. 权利要求 1 所述的方法, 其中抗 TNF α 化合物选自依那西普、英利昔单抗和阿达木单抗。

17. 权利要求 1 所述的方法, 其中 H₁ 拮抗剂的药用有效量是 0.001 – 1 % (w/v)。

18. 权利要求 17 所述的方法, 其中 H₁ 拮抗剂的药用有效量是 0.05 – 0.2 % (w/v)。

19. 权利要求 1 所述的方法, 其中抗 TNF α 化合物的药用有效量是 0.1 – 8 % (w/v)。

20. 权利要求 19 所述的方法, 其中抗 TNF α 化合物的药用有效量是 1 – 5 % (w/v)。

TNF α 抑制剂联合抗组胺药治疗变应性鼻炎和变应性结膜炎的用途

发明背景

1.发明领域

概括而言，本发明涉及肿瘤坏死因子 α (TNF α)抑制剂、抗组胺药、药剂学以及变应性结膜炎和变应性鼻炎治疗的领域。更具体而言，本发明涉及治疗或预防个体变应性结膜炎和变应性鼻炎的方法，包括局部施用包含药用有效量的抗 TNF α 剂和抗组胺剂的组合物。

2.相关技术描述

在工业化国家，超过 10-15%的人口患有变应性鼻炎和/或结膜炎。变应性鼻炎和/或结膜炎是由 IgE 抗体介导的 I 型变态反应。IgE 作为对抗体的变态反应的一部分产生，其通过对 IgE 特异的高亲和力的 Fc 受体结合至肥大细胞和嗜碱性粒细胞的表面。抗原交联 IgE 分子导致细胞反应，包括释放预形成的介质(如组胺)、脂类介质的形成和释放以及细胞因子的产生。肥大细胞及其介质可被认为是启动和介导变应性炎症的中心。

变应性鼻炎的临床症状包括打喷嚏、鼻充血、鼻痒和鼻漏。变应性结膜炎的临床症状包括水状排出物、发红和眼睑水肿。这些症状在强度上可从令人不愉快的水平变化到使人衰弱的水平。

变应性鼻炎经常与变应性结膜炎以及其他障碍或病症共存，例如哮喘、鼻窦炎、特应性皮炎和鼻息肉的存在。所有这些可经常导致生活质量的严重损害。

组胺与变应性鼻炎和变应性结膜炎有关。组胺是一种从位于鼻粘膜壁的肥大细胞释放的重要的介质。当释放时，已知组胺竞争性结合于局部组胺 H₁ 受体并引起打喷嚏、鼻痒和鼻粘膜的肿胀。抗组胺药的主要作用涉及其竞争性结合靶器官位点上的 H₁ 组胺受体的能力，因而阻断组胺与这些受

体结合的能力。已发现与组胺受体结合的抗组胺化合物可用于治疗这些病症的体征和症状。多数这些药物是在结构上与组胺相关，并与其受体结合，因而阻碍组胺与其受体的相互作用的化合物。

常规的 H₁ 受体拮抗剂(“H₁ 拮抗剂”)作为抗组胺剂广泛用于治疗变应性结膜炎和变应性鼻炎。H₁ 拮抗剂以与这些病症有关的某些体征和症状包括发痒、打喷嚏和炎症为目标。H₁ 受体拮抗剂的一个局限是其仅抗组胺，主要提供短期的症状缓解。

用于变应性鼻炎的其它疗法包括白三烯受体拮抗剂、减充血剂、鼻皮质类固醇类、鼻内抗组胺药、鼻内色甘酸类和鼻内抗胆碱剂。但是，这些疗法具有缺点，包括类固醇相关的副作用(鼻皮质类固醇类)和缺少直接的抗组胺效应(鼻内色甘酸类、白三烯拮抗剂和鼻内抗胆碱剂)。

肿瘤坏死因子 α (TNF α)是已被证明在免疫和炎症反应，包括变应性鼻炎和结膜炎中发挥关键作用的细胞因子。TNF α 是具有 17 kD 蛋白亚基可溶性同源三聚体(Smith, 1987)。TNF α 来自单核细胞和巨噬细胞以及其他的细胞类型。已建议将调节 TNF α 作为变应性结膜炎和其他与 TNF α 活化相关病症的治疗策略。

变应性结膜炎和变应性鼻炎广泛的发病率意味着继续需要探索有效改善所述病症的体征和症状的治疗方法。

发明概述

本发明通过为变应性结膜炎和变应性鼻炎的治疗提供新颖的制剂和方法来克服现有技术的缺陷。特别是，发明人已发现用 H₁ 拮抗剂和抗 TNF α 化合物的组合治疗变应性鼻炎或变应性结膜炎提供了即刻和长期的缓解。

变应性结膜炎可以是季节性变应性结膜炎、常年性变应性结膜炎、春季结膜炎、巨乳头状结膜炎或特应性角结膜炎。

在特定的实施方案中，待治疗或预防的疾病是变应性结膜炎，且施用是局部用于个体的眼表面或眼睑的眼周皮肤。另一个特定的实施方案中，待治疗或预防的疾病是变应性鼻炎，治疗剂局部施用于鼻，例如通过滴剂

或气雾剂。

虽然种类繁多的治疗可用于变应性鼻炎和变应性结膜炎，但许多具有显著的局限性或副作用。例如，抗组胺产品仅仅抗组胺，并不能解决变态反应的炎症成分，而鼻皮质类固醇类与类固醇副作用密切相关。变应性结膜炎和变应性鼻炎需要更有效的治疗方法。

发明人已发现用于治疗或预防个体变应性结膜炎或变应性鼻炎的新颖的方法，包括向个体施用药用有效量的包含抗组胺剂和抗 TNF α 化合物的组合物。

虽然不希望被限于任何理论，但相信 H₁ 拮抗剂和抗 TNF α 化合物的组合由于 H₁ 拮抗剂提供即时缓解急性变态反应效应例如打喷嚏、水肿、鼻痒和鼻漏，并且由于抗 TNF α 化合物提供对变应性炎症和充血的保护。本发明的组合产物避免了类固醇诱导的副作用的风险。

本发明的其它目标、特点和优势从下面的详述中显而易见。然而，应该理解，当说明本发明的优选实施方案时，详述和特定实施例仅仅是以示例性的方式给出，因为对本领域技术人员而言，在本发明的主旨和范围内的各种变化和改进从本详述中是显而易见的。

示例性实施方案的描述

如本说明书中所使用的，“一个”或“一种”可表示一个/种或多个/种。如本文权利要求中使用的，当与词语“包含/括”一起使用时，词语“一个”或“一种”可表示一个/种或一个/种以上。如本文中使用的“另外的”可表示至少第二个/种或更多个/种。

A. H₁ 拮抗剂

已知当组胺释放时，其与局部的组胺 H₁ 受体竞争性结合，并引起打喷嚏、鼻痒和鼻粘膜肿胀。“第一代抗组胺药”指竞争性结合至靶器官位点上的 H₁ 组胺受体，从而阻断组胺结合至这些受体的能力的活性剂。这些所谓的第一代抗组胺药的实例包括溴苯那敏、苯海拉明、异丙嗪和羟嗪。

已证明第一代抗组胺药可有效用于预防和缓解早期变态反应的打喷嚏

嚏、发痒和其它症状，但尚未发现对作为变应性鼻炎的典型症状的鼻充血有非常有效的缓解。

抗组胺药的镇静副作用促进了所谓的第二代抗组胺药的开发和销售。实例包括氯雷他定、西替利嗪、特非那定、阿司咪唑、氮萘斯汀、非索非那定。这些活性剂亲脂性小于第一代抗组胺药，使其通过血脑屏障而因此引起镇静的能力降低。其中某些第二代抗组胺药抗胆碱作用随之减弱，从而降低控制鼻漏的效力。

第三代抗组胺药包括作为第二代抗组胺药的代谢物或异构体的活性剂。实例包括地氯雷他定和左西替利嗪。它们与第二代抗组胺药相比优点是改进了安全性和降低了抗毒蕈碱/抗胆碱能作用。

局部(鼻)组胺 H_1 受体拮抗剂、氮萘斯汀、左卡巴斯汀和二甲茛定是确认的抗鼻炎疗法。氮萘斯汀是药理作用独特的具有广谱抗变态反应活性的组胺 H_1 -受体拮抗剂。氮萘斯汀和左卡巴斯汀是现已在全球上市的鼻喷雾制剂并已批准用于治疗变应性鼻炎；在美国氮萘斯汀也可用于治疗非变态反应性血管运动性鼻炎。

优选的 H_1 受体拮抗剂包括西替利嗪、氮萘斯汀、左卡巴斯汀、依美斯汀、奥洛他定、依匹斯汀、贝他斯汀、咪唑斯汀、地氯雷他定、左西替利嗪和二甲茛定。最优选的是依美斯汀、依匹斯汀和奥洛他定。

B. 抗 TNF

本文定义的“抗 TNF 化合物”是指在体内或体外减少、阻断、抑制、消除或干扰 TNF 活性的活性剂。因此，例如，抗 $TNF\alpha$ 是阻断、削弱或抑制 $TNF\alpha$ 作用的活性剂。例如，抗 $TNF\alpha$ 可以是 $TNF\alpha$ 合成的抑制剂(如 PDE4 抑制剂、JAK3 抑制剂或 p38 激酶抑制剂)， $TNF\alpha$ 拮抗剂(如小分子)，如抑制 $TNF\alpha$ 与 TNF 受体结合的活性剂，抗体(如抗 TNF 抗体或抗 TNF 受体抗体)，或 $TNF\alpha$ 吸收库(sink)(如可溶性受体)。一般而言，抗 $TNF\alpha$ 可以是小分子、肽、蛋白质、抗体、DNA、RNA (如 siRNA 或 mRNA)或寡核苷酸。本领域普通技术人员应熟悉这类活性剂。

肿瘤坏死因子(TNF)是由活化的巨噬细胞($TNF-\alpha$)、肥大细胞和某些 T

细胞(TNF- β)产生的细胞因子,其引起广泛的生物学活性,包括炎症、免疫调节、增殖、细胞毒和抗病毒活性。本文使用的术语“人 TNF α ”是指以 17 kD 分泌型和 26 kD 跨膜型存在的人细胞因子,其生物活性形式是由非共价结合的 17 kD 分子的三聚体组成。人 TNF α 的结构在 Pennica 等(1984)、Davis 等(1987)和 Jones 等(1989)的文献中进一步描述。

例如“抗 TNF α ”包括可结合 TNF α 的活性剂,如抗 TNF α 抗体。抗 TNF α 还包括特异结合 TNF α 的受体分子。抗 TNF α 还包括可防止或抑制 TNF α 合成和/或 TNF α 释放的活性剂。

本文陈述的方法中包括的特定 TNF α 拮抗剂包括依那西普(由 Wyeth-Ayerst Laboratories/Immunex 以 ENBREL (RTM)销售); 英利昔单抗(由 Centocor 以 REMICADE (RTM)销售的抗 TNF 嵌合单抗); D2E7 人单抗(剑桥抗体技术公司); 阿达木单抗(由雅培以 HUMIRA (RTM)销售)、CDP-870、CDP-571、Humicade, 其是在美国第 5,994,510 号专利中描述的人源化单抗(Celltech); 聚乙二醇修饰的可溶性 TNF α 受体-1 (Amgen); 作为 TNF 结合蛋白的 TBP-1 (Ares Serono); 作为抗 TNF α 多克隆抗体的 PASSTNF- α (RTM) (Verigen); 作为 TNF 受体-免疫球蛋白融合蛋白的艾那西普(ienercept) (由罗氏以 TENEFUSE (RTM)销售); CytoTab (RTM) (Protherics); 作为小分子 TNF α 转化酶抑制剂的 TACE (Immunex); 小分子 TNF mRNA 合成抑制剂(Nereus); 聚乙二醇修饰的 p75 TNF 受体 Fc 突变蛋白质(Immunex)和 TNF α 反义抑制剂。

本领域普通技术人员应熟悉可归类于抗 TNF α 的活性剂类。更多关于抗 TNF α 的实例的详细内容陈述如下。

1. TNF α 合成的抑制剂

a. PDE4 抑制剂

环核苷酸特异的磷酸二酯酶(PDE)代表催化多种环核苷一磷酸(包括 cAMP 和 cGMP)水解的酶家族。根据其对水解 cAMP 或 cGMP 的特异性、其通过钙、钙调蛋白或 cGMP 调节的敏感性和其被多种化合物的选择性抑制, PDE 酶可分成七个家族。PDE4 是 cAMP 特异的,其抑制引起气道松

弛、抗炎和抗抑郁活性。PDE4 酶家族由四个基因组成，产生 PDE4 酶的 4 个亚型，命名为 PDE4A、PDE4B、PDE4C 和 PDE4D (Wang 等, 1997)。磷酸二酯酶(PDE)抑制剂是抑制 TNF α 合成的一类活性剂。

PDE4 同工酶定位于细胞的胞浆中，并与任何已知的膜结构无关。PDE4 同工酶通过催化 cAMP 水解成腺苷 5'-单磷酸(AMP)使其灭活。cAMP 活性的调节在许多生物过程中是重要的，包括炎症和记忆。

PDE4 同工酶抑制剂，如咯利普兰、吡拉米司特、CDP-840 和 Ariflo 是强效的抑制 TNF α 合成的抗炎剂。除了如咯利普兰的这些化合物之外，黄嘌呤衍生物如己酮可可碱、登布茶碱和茶碱也抑制 PDE4。

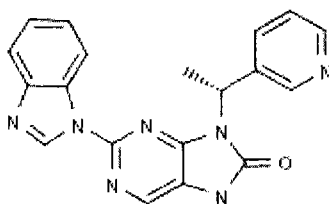
本文陈述的方法中预期包括的另外的 PDE4 抑制剂包括 N-取代的二芳基胺化合物的吡啶 N-氧化物类似物(在美国专利 7,087,625 中描述)、取代的 8-芳基喹啉磷酸二酯酶-4 抑制剂(在美国专利 6,740,666 中描述)、炔-芳基磷酸二酯酶-4 抑制剂(在美国专利 6,743,802 中描述)、1-芳基-1,8-萘啶-4-酮磷酸二酯酶抑制剂(在美国专利 6,677,351 和 6,541,480 中描述)、羟基吲哚类(在美国专利 RE38,624、6,613,794 和 6,602,890 中描述)、酞嗪衍生物(在美国专利 6,589,951 专利中描述)、三环酞嗪衍生物(在美国专利 6,525,055 专利中描述)、氮萘衍生物(在美国专利 6,358,973 中描述)、具有四氢咪喃基氧基取代基的苯甲酰胺类(美国专利 6,303,789 专利)、二氮杂萆并吲哚酮类(diazepinoindolone) (在美国专利 6,239,130 专利中描述)、1-氧代-1,3-取代的苯基-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺磷酸二酯酶-4 抑制剂(在公开号 20060058316 的美国专利申请中描述)、N-取代的二芳基胺(在公开号 20050222207 的美国专利申请中描述)、炔-芳基磷酸二酯酶-4 抑制剂(在公开号 20050070569 的美国专利申请中描述)和萘啶衍生物(在公开号 20040254212 的美国专利申请中描述)。将本段中陈述的每个专利和专利申请的全部内容在此特别引入作为参考。

另外的 PDE4 抑制剂可使用本领域普通技术人员已知的任意方法鉴定。所述方法的实例包括在美国专利 6,909,002 和公开号 20060019981 的美国专利申请中陈述的那些方法，其各自的全部内容在本文中引入作为参考。

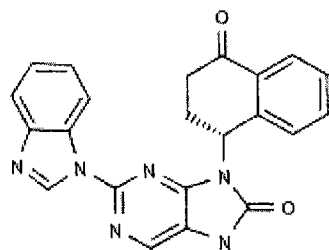
b. JAK3 抑制剂

另一类抑制 TNF α 产生的活性剂包括 Janus 激酶 3 (JAK3) 抑制剂。JAK3 使用共同链(γ)介导来自细胞因子受体的信号转导。编码 γ 链或 JAK3 的基因突变导致免疫缺陷。Janus 激酶 3 (Jak3) 是造血细胞中表达的与共同 γ 链相关的酪氨酸激酶, 并且是细胞因子家族包括白细胞介素-2 (IL-2)、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21 信号需要的; Jak3 或共同 γ 链的缺陷导致严重联合免疫缺陷(SCID)。已发现 JAK3 负性调节树枝状细胞细胞因子的产生和存活(Yamaoka 等, 2005)。

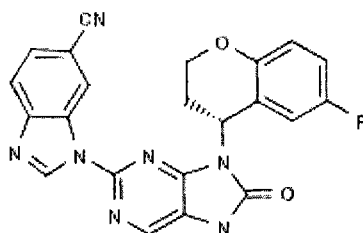
示例性 JAK3 抑制剂包括他克莫司、CP-690550、WHI-P131、WHIP-97、WHIP-154、AG490、PS-608504 和 PNU156804。另外的示例性 JAK3 抑制剂包括:



2-(1H-苯并咪唑-1-基)-9-[1(R)-(3-吡啶基)乙基]-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮;

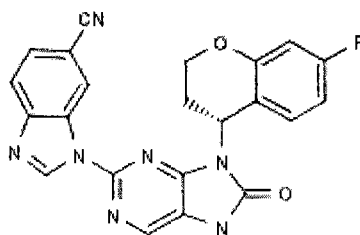


2-(1H-苯并咪唑-1-基)-9-[4-氧代-1,2,3,4-四氢萘-1(R)-基]-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮;

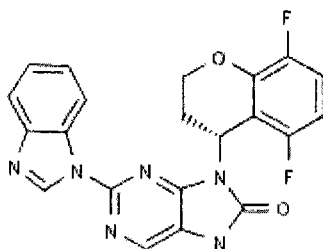


1-[9-[6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4(R)-基]-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤

-2-基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈;



1-[9-[7-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4(R)-基]-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈; 和



2-(1H-苯并咪唑-1-基)-9-[5,8-二氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4(R)-基]-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮。

c. p38 激酶抑制剂

p38 激酶抑制剂是已知的一类化合物。适合的 p38 激酶抑制剂包括 3(5)-杂芳基取代的吡唑类(美国专利 5,932,425)。另外的 p38 激酶抑制剂包括 1-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]脲(BIRB 796)、SB202190、SB203580、VX-745 和 VX-702。其它 p38 激酶抑制剂包括在以下美国专利中公开的那些：7,189,731、7,183,287、7,173,129、7,135,575、7,067,540、6,979,693、6,696,471、6,630,485、6,579,874、6,479,507、6,444,696 和 6,316,464, 将其各自的全部内容特别引入作为参考。

2. TNF 拮抗剂

本文定义的“TNF 拮抗剂”是指抑制或削弱 TNF 与 TNF 受体结合的活性剂。例如, 该活性剂可以是小分子、肽、蛋白质、抗体、DNA 或 RNA。

a. 抗体

在特定的实施例中, TNF α 拮抗剂是抗体。本文定义的术语“抗体”包括多克隆抗体、单克隆抗体(mAb)、嵌合抗体、可以以可溶型或结合型标记的抗体的抗独特型(抗-Id)抗体, 及其片段、区域或衍生物, 它们通

过任意已知的技术来提供，如不局限于酶解、肽合成或重组技术的技术。抗 TNF 抗体包括能结合部分 TNF 或 TNF 受体的抗体，以至于抑制 TNF 与 TNF 受体的结合。抗 TNF α 抗体指能结合部分 TNF α 或 TNF α 受体的抗体，以至于抑制 TNF α 与 TNF α 受体的结合。

本文定义的“多克隆抗体”是指来自以抗原免疫的动物的血清的异质抗体分子群体。“单克隆抗体”包括对抗原特异的基本上均一的抗体群体，该群体包括基本相同的表位结合位点。单抗可通过本领域技术人员已知的方法得到。见例如 Kohler 和 Milstein, 1975; 美国专利 4,376,110; Ausubel 等, 1992; Harlow 和 Lane, 1988; Colligan 等, 1993, 将其各自的内容在此特别引入作为参考。这些抗体可以是任何免疫球蛋白类包括 IgG、IgM、IgE、IgA、GILD 及其任何亚类。本发明产生单抗的杂交瘤可在体外、原位或体内培养。体内或原位高效价单抗的产生使其成为目前优选的生产方法。

“嵌合抗体”是其不同部分来自不同动物物种的分子，例如具有来自鼠单抗的可变区和人免疫球蛋白恒定区的那些，其主要用于在使用中降低免疫原性和在生产中增加产量。嵌合抗体及其生产方法在本领域内是已知的。示例性生产方法在 Cabilly 等, 1984; Boulianne 等, 1984 和 Neuberger 等, 1985 中描述，将其各自的全部内容在此引入作为参考。

“抗独特型抗体”(抗 Id)是识别一般与抗体的抗原结合位点相关的独特决定簇的抗体。Id 抗体可通过用制备抗 Id 所针对的单抗免疫与所述单抗来源的种属和遗传类型相同的动物(如小鼠品系)来制备。免疫的动物将通过产生针对这些独特型决定簇的抗体(抗 Id 抗体)识别并应答免疫抗体的独特型决定簇。生产这种抗体的示例性方法可在美国专利 4,699,880 中找到，将其全部内容在此引入作为参考。

本发明的抗 TNF 抗体可包括至少一个重链恒定区、重链可变区、轻链可变区和轻链恒定区，其中多克隆抗体、单克隆抗体、其片段和/或区域包括至少一个结合部分 TNF 并抑制和/或中和至少一种 TNF 生物学活性的重链可变区或轻链可变区。

抗 TNF 抗体包括高亲和力人-鼠嵌合抗 TNF 抗体及其片段或区域，它们在体内对人 TNF α 具有有效的抑制和/或中和活性。这些抗体和嵌合抗体可包括通过使用纯化重组人 TNF α 或其肽片段免疫而产生的那些。

关于抗 TNF 抗体和生产抗 TNF 抗体的方法的其他信息，包括抗 TNF α 抗体和其生产方法的信息，可在公开号 20060153846 的美国专利申请、公开号 20060140949 的美国专利申请、公开号 20060121037 的美国专利申请、公开号 20060024310 的美国专利申请、公开号 20060024308 的美国专利申请、公开号 20060018907 的美国专利申请、公开号 20050123541 的美国专利申请、美国专利 7,101,674、美国专利 7,060,800、美国专利 7,057,022、美国专利 6,991,791、美国专利 6,835,823、美国专利 6,790,444、美国专利 6,277,969 和美国专利 6,270,766 中找到，将其各自的全部内容在此引入作为参考。

优选的抗体是重组人抗体。最优选的是英利昔单抗(REMICADE (RTM)中的活性成分)和阿达木单抗(HUMIRA (RTM)中的活性成分)。

b. 其它 TNF α 拮抗剂

其它 TNF α 拮抗剂可通过干扰 TNF 的成熟起作用。已报道抑制 TNF 转化酶(TACE)活性的金属蛋白酶抑制剂干扰 TNF 成熟。这些抑制剂的实例在美国专利 5,872,146 中陈述，在本文中引入其作为参考。本文中引入作为参考的美国专利 5,981,701 和 5,695,953，描述能与 TNF 相互作用来抑制 TNF 与细胞结合的非蛋白水解型肽。

TNF α 拮抗剂还包括竞争性抑制 TNF 与其细胞结合受体结合的可溶性 TNF 受体。例如依那西普(由华盛顿西雅图 Immunex 公司以 ENBREL (RTM)销售)与 TNF 特异性结合，阻断其与细胞表面 TNF 受体的相互作用。TNFR1 (p55)和 TNFR2 (p75)的可溶性的、细胞外部分自然结合 TNF α ，并可单独或与另一个分子结合作为此处陈述的另一个 TNF α 拮抗剂来使用。含有这些受体的一个或两个中的可溶性片段的 TNF α 拮抗剂在美国专利 5,482,130 和 5,514,582 中述及，两者都引入本文作为参考。

TNF α 拮抗剂还包括抑制 TNF 信号传导的化合物。例如这些可包括抑

制与 TNF 受体细胞内结构域结合并因而抑制或调节受体信号转导的多肽。这些抑制剂在美国专利 5,948,638、5,891,675、5,852,173、5,849,501、5,843,675、5,712,381、5,563,039、5,789,550 和 5,708,142 中述及，其各自引入本文作为参考。

其他适合的 TNF α 拮抗剂包括降低组织中 TNF α 水平的活性剂，并包括在美国专利 5,994,620、5,981,701、5,594,106、5,336,603 和 4,565,397 中描述的化合物，其各自引入本文作为参考。

C. 疾病治疗

1. 定义

“治疗”指为了获得疾病或健康相关情况的治疗利益，向个体施用或应用治疗剂或对个体施行某种方法或方式。治疗包括抑制状态、病症或状况，即阻止或降低疾病的发展或其至少一种临床或亚临床症状，或缓解疾病，即引起状态、病症或状况或其至少一种临床或亚临床症状的消退。对所治疗的个体的利益是具有统计学意义或至少对患者或医生是可感知的。例如，在本发明的背景下，变应性结膜炎可通过在眼表面局部使用药用有效量的抗组胺剂和抗 TNF 剂治疗以减轻结膜发痒、发红和刺激来治疗。

本申请中通篇使用的术语“治疗利益”或“治疗有效”指就药物治疗个体的病症而言促进或增强其健康的任何情况。这包括但不限于减少疾病体征或症状的频率或严重性。例如，就变应性鼻炎的治疗而言，当减少鼻漏时，获得了治疗利益。

“药用有效量”意思是当施用于哺乳动物用于治疗状态、病症或状况时，化合物的量足以实现所述治疗。“药用有效量”将根据化合物、疾病及其严重性和待治疗的哺乳动物的年龄、体重、身体状况和反应性而变化。

2. 治疗的疾病

本文中陈述的方法可在变应性结膜炎或变应性鼻炎的治疗中使用。结膜炎是影响个体一只或两只眼结膜的炎症性疾病。症状和体征包括眼发红、流泪、排出物、刺激和发痒。变应性结膜炎可以是季节性变应性结膜炎、常年性变应性结膜炎、巨乳头状结膜炎、特应性角结膜炎或春季结膜炎。

鼻炎是鼻腔内部炎症，其可由变态反应或其它因素引起，如香烟烟雾、温度的变化、运动和应激。症状包括打喷嚏、鼻充血、鼻痒和鼻漏。

D. 药物组合物和施用途径

本发明一个实施例包括通过向个体施用药用有效量的包含 H_1 拮抗剂和抗 $TNF\alpha$ 化合物的组合物来治疗变应性结膜炎或变应性鼻炎的方法。所述施用是局部用于眼或鼻。本文提到的局部施用于眼包括局部滴加组合物或放在眼上或放在眼睑下面，以及将组合物应用于眼周皮肤和眼睑表面。本文提到的局部施用于鼻包括逐滴递送组合物或将其喷入鼻孔和鼻腔。

组合物中包含的或本文陈述的方法中使用的药物的量将无论数量多少是药用有效的，并将取决于多种因素，包括所选药物本身和效能。本领域普通技术人员应熟悉涉及决定药物的药用有效剂量的因素。

在特定的实施方案中，制剂中治疗剂(抗 $TNF\alpha$ 和/或抗组胺剂)的总浓度大约是 5 % (w/v) 或更少。一般来说，本发明组合物中 H_1 拮抗剂的浓度将是 0.0001 % 至 0.5 % (w/v)，优选 0.01 至 0.2 % (w/v)，最优选 0.05 至 0.2 % (w/v)，而抗 $TNF\alpha$ 化合物的浓度将是 0.0001 至 5 % (w/v)，优选 0.001 至 1 % (w/v)，最优选 0.01 至 0.5 % (w/v)。

1. 眼用制剂

在特定的实施方案中，组合物适合局部用于哺乳动物眼睛。例如，用于眼科施用，制剂可以是溶液剂、混悬剂、凝胶剂或软膏剂。优选将组合物配制为滴剂形式的含水溶液用于局部应用于眼睛。术语“含水的”通常表示含水组合物，其中载体在一定程度上是以重量计 >50%、更优选 >75%、特别是 >90% 的水。这些滴剂可从单剂量安瓿递送，其优选是无菌的，并因而使得制剂不需要的抑菌成分。滴剂也可从多剂量容器递送，特别是当组合物包含防腐剂成分时。或者，滴剂可从多剂量瓶递送，所述的瓶可以优选包含在递送时从制剂中提取防腐剂的装置，这种装置在本领域中是已知的。

另一方面，本发明组分可以以形成放置在眼睑下的可溶性插入物的浓缩凝胶或相似的载体递送至眼睛。

另外，组分可以以皮肤霜剂、凝胶剂、软膏剂或洗剂置于眼睑外部和眼周皮肤上。

除了活性成分之外，本发明组合物可包含赋形剂。例如，组合物可包含一种或更多种可药用缓冲剂、防腐剂(包括防腐附加剂)、渗透压调节剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、舒适增强剂、聚合物、软化剂、pH调节剂和/或润滑剂。

适合的缓冲剂包括磷酸盐、硼酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐等。防腐剂的实例包括季铵化合物，如苯扎氯铵、苯度溴铵或聚季铵盐-1。防腐剂其它实例包括过硼酸钠、亚氯酸钠、对羟基苯甲酸酯类，例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯，醇类，例如三氯叔丁醇、苯甲醇或苯乙醇，胍衍生物，例如氯己啶或聚六亚甲基双胍，过硼酸钠或山梨酸。适合的渗透压调节剂包括甘露醇、氯化钠、甘油、山梨醇等。适合的表面活性剂包括离子型和非离子型表面活性剂，但非离子型表面活性剂是优选的，如聚山梨醇酯、聚乙氧基化蓖麻油衍生物和氧乙基化叔辛基酚甲醛聚合物(泰洛沙泊)。适合的螯合剂包括乙二胺四乙酸钠等。适合的抗氧化剂包括亚硫酸盐/酯、抗坏血酸盐/酯、BHA和BHT。

局部眼用组合物优选是等渗的或为了对抗因蒸发和/或疾病造成的任何眼泪的高渗而略微低渗。本发明组合物一般具有在220-320 mOsm/kg范围内的重量摩尔渗透压浓度，优选具有在235-260 mOsm/kg范围内的重量摩尔渗透压浓度。本发明组合物具有在5-9范围内的pH，优选6.5-7.5，最优选6.8-7.4。

在某些实施方案中，治疗剂以包含一种或两种泪液代用品的组合物来配制。各种泪液代用品在本领域内是已知的，并且包括但不限于：单体多元醇，如甘油、丙二醇和乙二醇；聚合物多元醇类如聚乙二醇；纤维素酯类如羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素；右旋糖酐类如右旋糖酐70；水溶性蛋白质如明胶；乙烯聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和聚维酮；和卡波姆类如卡波姆934P、卡波姆941、卡波姆940和卡波姆974P。本发明制剂可与隐形眼镜或其它眼用产品一起使用。

2. 鼻用制剂

在特定的实施方案中，本发明组合物局部施用于鼻。局部鼻用组合物是已知的，并且包括气雾剂和含水喷雾剂或烟雾剂。如眼用组合物，鼻用组合物可包含赋形剂。例如，所述组合物可包含一种或多种可药用缓冲剂、防腐剂(包括防腐附加剂)、渗透压调节剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、舒适增强剂、聚合物、软化剂、pH调节剂和/或润滑剂。

E. 实施例

包括下列实施例来证明本发明优选的实施方案。本领域技术人员应当明白，以下实施例中公开的技术代表发明人发现的技术，其在本发明的实践中运行良好，并因而认为其构成了用于实践的优选模式。但是，鉴于本发明的公开，本领域技术人员应当明白，可以在公开的特定的实施方案中做出多种改变，并且仍获得类似或相似结果而没有背离本发明的主旨和范围。

实施例 1-局部眼用组合物

成分	量(% w/v)
依美斯汀	0.05
依那西普	5.0
磷酸氢二钠或氨丁三醇	0.01-0.5
氯化钠	0.1-0.8
甘露醇或蔗糖	1-5
聚山梨酯 80	0.01-0.5
NaOH 和/或 HCl	调节 pH 7±2
Polyquad*	0-0.005
纯净水	适量至 100

*如果将包装组合物用于多剂量使用。

实施例 2-局部鼻用组合物

成分	量(% w/v)
奥洛他定	0.1
阿达木单抗	5.0
磷酸氢二钠	0.01-0.5
氯化钠	0.1-0.8
甘露醇或蔗糖	1-5
聚山梨酯 80	0.01-0.5
NaOH 和/或 HCl	调节 pH 5.5±2
苯扎氯铵*	0-0.02
纯净水	适量至 100

*如果将包装组合物用于多剂量使用。

实施例 3-软膏剂组合物

成分	量(% w/v)
奥洛他定	0.1
依那西普	5.0
矿物油	0.1-0.5
凡士林	适量至 100

实施例 4-洗剂组合物

成分	量(% w/v)
奥洛他定	0.1
依那西普	5.0
鲸蜡醇	2.6
硬脂醇	0.26
对羟基苯甲酸丙酯	0.05

对羟基苯甲酸甲酯	0.1
丙二醇	2.0
月桂基硫酸钠	0.25
NaOH/HCl	适量至 pH 5.5-7.5
纯净水	适量至 100

实施例 5-水凝胶组合物

成分	量(% w/v)
奥洛他定	0.1
依那西普	5.0
卡波姆	0.2 - 0.5
苯扎氯铵	0.01
甘露醇	4.0
NaOH/HCl	适量至 pH 5.5-7.5
纯净水	适量至 100

本文所有公开和要求的方法根据本发明公开情况无需过度实验就能够实施。而本发明方法已以优选实施方案的方式进行了描述，对本领域技术人员显而易见地是各种变型可应用于本文描述的方法的步骤中或步骤顺序中而不背离本发明的概念、主旨和范围。更具体地说，显而易见地是：当可得到相同或相似的结果时，化学上和生理学上都相关的某些活性剂可替代本文描述的活性剂。认为所有这些对本领域技术人员而言显而易见的相似的替代和变型在如所附的权利要求书定义的本发明的主旨、范围和概念之内。