

一种含 VVN001 的眼科组合物

本申请要求于 2023 年 4 月 27 日提交中国专利局、申请号为 202310476403.2、发明名称为“一种含 VVN001 的眼科组合物”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合
5 在本申请中。

技术领域

本申请涉及医药技术领域，特别是涉及一种含 VVN001 的眼科组合物。

背景技术

干眼症（DED），又称干燥性角膜结膜炎，是一种复杂的眼表疾病，其特征是由于泪
10 膜不完整或不稳定以及泪膜厚度不均匀导致的视觉障碍、眼睛不适和眼干等症状。有证据表明 T 细胞在介导炎症中起到一定的作用。T 细胞上的异二聚体受体，称为整合素，在炎症信号后帮助 T 细胞激活、粘附到细胞外基质、迁移、增殖和分化。而淋巴细胞功能相关抗原-1（LFA-1）/细胞间粘附分子-1（ICAM-1）相互作用导致 T 细胞粘附到内皮细胞，并迁移到更多炎症组织，发生抗原呈递和识别，从而促进免疫突触的形成。这些免疫
15 突触促进下游信号的传播，导致炎症介质、细胞因子、趋化因子、TNF- α 、IL-1 的释放，从而进一步加剧和延续眼组织中的炎症。

因此，针对 LFA-1/ICAM-1 相互作用机制，需要一种包含小分子整合素拮抗剂的眼药水，通过阻断 LFA-1 和 ICAM-1 的结合来抑制 T 细胞介导的炎症反应，从而降低眼部炎症反应，来治疗干眼病和/或其他眼表疾病。

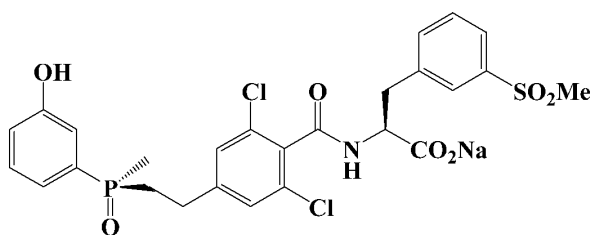
20 发明内容

本申请的目的在于提供一种泪液友好且舒适的眼科组合物，实现活性组分的最佳生物利用度，降低眼部炎症反应，治疗干眼病和/或其他眼表疾病。具体技术方案如下：

本申请第一方面提供了一种含 VVN001 的眼科组合物，其包含活性物质和眼科赋形剂，其中，所述活性物质选自式 I 所示的钠盐和/或式 I 的游离态酸，所述活性物质在所述眼科
25 组合物中的含量为 0.01~10%W/V，优选为 0.1~7.5%W/V，进一步优选为 1.0~5.0%W/V；

所述眼科赋形剂包含 pH 缓冲剂和渗透压调节剂；所述 pH 缓冲剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~2.0%W/V，优选为 0.005~1.0%W/V，进一步优选为 0.005~0.5%W/V；

所述眼科组合物的 pH 为 6.5~7.8，优选为 7.0~7.4；渗透压为 200~400 mOsmol/L，优选为 250~350 mOsmol/L，进一步优选为 280~320mOsmol/L；



式I

在本申请的一种实施方案中,所述 pH 缓冲剂选自硼酸、硼酸盐、柠檬酸、柠檬酸盐、乙酸-乙酸钠、三羟甲基氨基甲烷-盐酸、碳酸氢钠、磷酸盐中的任一种;

所述硼酸盐选自硼酸钠、硼酸钾及其水合物中的至少一种；

5 所述柠檬酸盐选自自柠檬酸钾、柠檬酸钠、柠檬酸氢二钠、柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钾、柠檬酸二氢钾及其水合物中的至少一种；

所述磷酸盐选自磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾及其水合物中的一种或多种。

在本申请的一种实施方案中，所述 pH 缓冲剂选自磷酸盐；所述磷酸盐在所述眼科水溶液组合物中的含量为 0.001~2.0%W/V，优选为 0.01~1.0%W/V，进一步优选为 0.005~0.5%W/V。

在本申请的一种实施方案中，所述渗透压调节剂选自无机渗透压调节剂和/或有机渗透压调节剂；

所述无机渗透压调节剂选自氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化锌和氯化镁中的一种或多
15 种；所述无机渗透压调节剂在所述眼科水溶液组合物中的含量为 0.01~1.5%W/V，优选为
0.2~1 %W/V；

所述有机渗透压调节剂选自赤鲜糖醇、葡萄糖、甘油、丙二醇、甘氨酸、二甘氨酸、丙氨酸、牛磺酸、四氢甲基嘧啶羧酸赤糖醇、甘露醇、山梨醇、左旋肉碱和海藻糖中的任一种；所述有机渗透压调节剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~10%W/V，优选为 0.01~5%W/V。

在本申请的一种实施方案中,所述眼科赋形剂还包含表面活性剂,所述表面活性剂选自聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烷三嵌段共聚物、十二烷基硫酸钠、聚乙氧基化脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烷烷基醚、聚氧乙烷硬脂酸酯、泊洛沙姆、脱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 氢化蓖麻油、多库酯钠、季铵化合物、C6-C20 脂肪酸、脂肪酸糖酯、脂肪酸甘油酯、聚山梨醇酯、泰罗沙伯中的至少一种,所述表面活

性剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001-1%W/V。

在本申请的一种实施方案中，所述眼科赋形剂还包含舒适剂，所述舒适剂选自多元醇、纤维素衍生物、葡聚糖、聚乙二醇、聚山梨醇酯、聚维酮、海藻糖、透明质酸、卡波姆、透明质酸钠和海藻酸钠中的至少一种；

5 所述多元醇选自甘油、丙二醇、聚乙烯醇和甘露醇中的至少一种；

所述纤维素衍生物选自羟丙基甲基纤维素-E4M、羟丙基甲基纤维素-LV、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、甲基纤维素、半纤维素和乙基纤维素中的至少一种；

所述舒适剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~2%W/V。

10 在本申请的一种实施方案中，所述眼科赋形剂还包含螯合剂，所述螯合剂选自乙二胺四乙酸二钠、六偏磷酸碱金属盐、硝基三乙酸、乙二胺二琥珀酸、亚氨基二琥珀酸、甲基甘氨酸二乙酸、L-谷氨酸 N,N-二乙酸、乙二胺-N,N'-二谷氨酸、乙二胺-N,N'-双丙二酸、3-羟基-2,2-亚氨基二琥珀酸、2-羟乙基亚氨基二乙酸、吡啶-2,6-二羧酸、二亚乙基三胺五乙酸、羟乙基二胺三乙酸、1,2-二氨基环己烷四乙酸、羟乙基氨基二乙酸、聚磷酸盐、柠檬酸、柠檬酸盐、酒石酸、酒石酸盐和乙二胺四乙酸中的至少一种；所述螯合剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~1%W/V；

所述柠檬酸盐选自柠檬酸钾或柠檬酸钠及其水合物中的至少一种；所述酒石酸盐选自酒石酸钠、酒石酸钾、酒石酸氢钾、酒石酸氢钠及其水合物中的至少一种。

在本申请的一种实施方案中，所述眼科赋形剂还包含抗氧化剂，所述抗氧化剂选自硫代硫酸钠、焦亚硫酸钠、N-乙酰半胱氨酸、丁基羟基苯甲醚和丁基羟基甲苯中的至少一种；

20 所述抗氧化剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~1.0%W/V。

在本申请的一种实施方案中，所述眼科赋形剂还包含防腐剂，所述防腐剂选自苯扎氯铵、亚氯酸钠、聚季铵盐-1、山梨酸、乙二胺四乙酸、硼酸、硼酸钠、硫酸氢钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸盐、过氧化脲、苯扎溴铵中的至少一种；所述防腐剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~0.1%W/V。

25 本申请第二方面提供了上述任一种实施方案所述的眼科组合物在制备用于治疗干眼症的药物中的用途。

本申请有益效果：

本申请提供的一种眼科组合物，针对淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) /细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 的相互作用机制，通过式 I 所示的小分子整合素拮抗剂，阻断 LFA-1 和
30 ICAM-1 的结合来抑制 T 细胞介导的炎症反应，从而降低眼部炎症反应，来治疗干眼病和

/或其他眼表疾病。本申请进一步选择低浓度的 pH 缓冲剂浓度，使 pH 缓冲剂浓度和泪液中的缓冲能力相匹配，泪液友好且舒适感强，并且使本申请的活性物质的平均驻留时间增加，同时也提高了眼科水溶液组合物中的活性物质的生物利用度。

当然，实施本申请的任一产品或方法并不一定需要同时达到以上所述的所有优点。

5 附图说明

此处所说明的附图用来提供对本申请的进一步理解，构成本申请的一部分，本申请的示意性实施例及其说明用于解释本申请，并不构成对本申请的不当限定。

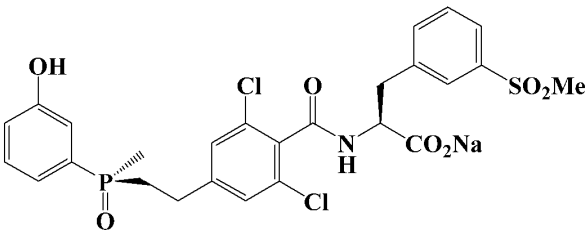
图 1 为本申请眼科组合物中的活性物质治疗干眼症的机理示意图。

具体实施方式

10 为使本发明的目的、技术方案、及优点更加清楚明白，以下参照附图并举实施例，对本发明进一步详细说明。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

需要说明的是，在本文中，术语“包括”、“包含”或者其任何其他变体意在涵盖非排他性的包含，从而使得包括一系列要素的过程、方法或者物品不仅包括那些要素，而且还包括没有明确列出的其他要素，或者是还包括为这种过程、方法或者物品所固有的要素。

本申请第一方面提供了一种含 VVN001 的眼科组合物，其包含活性物质和眼科赋形剂，其中，所述活性物质选自式 I 所示的钠盐和/或式 I 的游离态酸，式 I 所示的钠盐其化学名称为：(S)-2-(2,6-二氯-4-(2-((R)-(3-羟苯基)(甲基)磷酰基)乙烷基)苯甲酰胺基)-3-(3-(甲磺酰)苯基)丙酸钠，分子式：C₂₆H₂₅Cl₂NO₇PSNa，其游离态酸的分子量为 598.4，钠盐的分子量为 620.4；



式I

所述活性物质在所述眼科组合物中的含量为 0.01~10%W/V，优选为 0.1~7.5%W/V，进一步优选为 1.0~5.0%W/V；例如 所述活性物质在所述眼科水溶液组合物中的含量可以为 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 或为其间任意两个数值组成的范围。在本申请中“W/V”的单位为 g/ml。

所述眼科赋形剂包含 pH 缓冲剂和渗透压调节剂；所述 pH 缓冲剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~2.0%W/V，优选为 0.005~1.0%W/V，进一步优选为 0.005~0.5%W/V、0.5%W/V；例如，pH 缓冲剂在所述眼科组合物中的含量可以为 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 或为其间任意两个数值组成的范围。

所述眼科组合物的 pH 为 6.5~7.8，优选为 7.0~7.4；渗透压为 200~400 mOsmol/L，优选为 250~350 mOsmol/L，进一步优选为 280~320mOsmol/L。例如，眼科组合物的 pH 可以为 6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.6、7.8 或为其间任意两个数值组成的范围，眼科水性组合物的渗透压可以为 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 或为其间任意两个数值组成的范围。

发明人发现，如图 1 所示，淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) 20 与细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 30 相互作用，VVN001 作为活性物质 10 且是小分子整合素拮抗剂，能够阻断淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) 20 和细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 30 的结合，抑制 T 细胞受体 (TCR) 40 与抗原提呈细胞 (APC) 60 膜中的主要组织相容性复合体 (MHC) 50 结合，从而抑制 T 细胞 (T-Cell) 70 和抗原提呈细胞 (APC) 60 膜之间形成免疫突触，进而降低眼部炎症反应，达到治疗干眼病和/或其他眼表疾病的效果。发明人又发现，通过调控活性物质的含量在上述范围内，并且调控 pH 缓冲剂在上述的低浓度范围内，可以使 pH 缓冲剂浓度和泪液 (pH 为 7.0~7.4) 中的缓冲能力相匹配，泪液友好且舒适感强，并且使本申请的活性物质的平均驻留时间增加，同时也提高了上述活性物质的生物利用度。在本申请中，VVN001 是指 I 所示的钠盐和/或式 I 的游离态酸。

在本申请的一种实施方案中，所述 pH 缓冲剂选自硼酸、硼酸盐、柠檬酸、柠檬酸盐、乙酸-乙酸钠、三羟甲基氨基甲烷-盐酸、碳酸氢钠、磷酸盐中的任一种；所述硼酸盐选自硼酸钠、硼酸钾及其水合物中的至少一种；所述柠檬酸盐选自柠檬酸钾、柠檬酸钠、柠檬酸氢二钠、柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钾、柠檬酸二氢钾及其水合物中的至少一种；所述磷酸盐选自磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾及其水合物中的一种或多种。本申请对 pH 缓冲剂的制备方法没有特别限制，可以采用本申请已知的方法进行配置，

只要能够实现本申请的目的即可。其中，柠檬酸和柠檬酸盐可以作为 pH 缓冲剂，也可以作为螯合剂，柠檬酸和柠檬酸盐在眼科组合物中的作用可以根据具体配方进行确定。在本申请中，上述“硼酸盐选自硼酸钠、硼酸钾及其水合物中的至少一种”是指硼酸盐可以选自硼酸钠、硼酸钾、硼酸钠的水合物、硼酸钾的水合物中的至少一种，其它类似表述以此类推理解。本申请对各物质的水合物没有特别限制，可以是本领域已知的常规水合物，只要能够实现本申请的目的即可。

在本申请的一种实施方案中，所述 pH 缓冲剂选自磷酸盐；所述磷酸盐在所述眼科组合物中的含量为 0.001~2.0%W/V，优选为 0.005~1.0%W/V，进一步优选为 0.005~0.5%W/V。例如，磷酸盐在所述眼科组合物中的含量可以为 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 或其任意两个数值组成的范围。发明人发现，通过选用磷酸盐缓冲体系，并调控磷酸盐的含量在上述范围内，使磷酸盐浓度与泪液中的缓冲能力相匹配，从而尽量减少来自较高离子强度缓冲体系带来的刺激和/或不适体验。

在本申请的一种实施方案中，所述 pH 缓冲剂选自硼酸、硼酸盐、柠檬酸、柠檬酸盐、乙酸-乙酸钠、三羟甲基氨基甲烷-盐酸、碳酸氢钠中的任一种，pH 缓冲剂所述眼科组合物中的含量为 0.001~2.0%W/V，优选为 0.005~1.0%W/V，进一步优选为 0.005%W/V~0.5%W/V。

在本申请的一种实施方案中，所述渗透压调节剂选自无机渗透压调节剂和/或有机渗透压调节剂；

所述无机渗透压调节剂选自氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化锌和氯化镁中的一种或多种；所述无机渗透压调节剂在所述眼科组合物中的含量为 0.01~1.5 %W/V，优选为 0.2~1 %W/V；例如，无机渗透压调节剂在所述眼科组合物中的含量可以为 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 或其任意两个数值组成的范围。

所述有机渗透压调节剂选自赤鲜糖醇、葡萄糖、甘油、丙二醇、左旋肉碱和海藻糖中的任一种；所述有机渗透压调节剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~10.0 %W/V，优选为 0.01~5.0 %W/V。例如，有机渗透压调节剂在所述眼科水溶液组合物中的含量可以为 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 或其任意两个数值组成的范围。其中，甘油和丙二醇可以作为有机渗透压调节剂，也可以作为舒适剂，甘油和丙二醇在眼科组合物中的作用可以根据具体配方进行确定。发明人发现，通过选用上述有机渗透压调节剂和/或无机渗透压调节剂物

质，并调控上述有机渗透压调节剂和/或无机渗透压调节剂在上述各自的范围内，使所述眼科组合物的渗透压为 280~320mOsmol/L，接近正常泪液的渗透压（270~310mOsmol/L），从而大大降低患者使用所述眼科组合物时的不适感。当所述有机渗透压调节剂和/或所述无机渗透压调节剂的含量过低时，会导致眼科组合物的渗透压过低，而过量的渗透压调节剂可能形成高渗溶液，低渗或高渗均会使得晶体失去其所需的光学参数。并且高渗溶液还会引起刺痛、眼睛刺激和眼表干燥等。在本申请的一种实施方案中，所述眼科赋形剂还包含表面活性剂，所述表面活性剂选自聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物、十二烷基硫酸钠、聚乙氧基化脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙胺、脱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 氢化蓖麻油、多库酯钠、季铵化合物、C6-C20 脂肪酸、脂肪酸糖酯、脂肪酸甘油酯、聚山梨醇酯、泰罗沙伯中的至少一种，所述表面活性剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~1.0 %W/V。例如，表面活性剂在所述眼科组合物中的含量可以为 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 或为其间任意两个数值组成的范围。

在本申请中，所述聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物是以普朗尼克（Pluronic）为商标的一类特定的嵌段共聚物，普朗尼克（Pluronic）也称为泊洛沙姆。其中，以 a 代表嵌段共聚物中亲水性的聚氧乙烯单元（PEO）水性基团的数量，b 代表嵌段共聚物中疏水性聚氧丙烯单元（PPO）的数量，则 a/b 越大，所述聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物的亲水亲油平衡 HLB（等于 a/b）越大，其越亲水。在本申请中，所述聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物，即普朗尼克的 HLB >10。

在本申请的一种实施方案中，所述眼科赋形剂还包含舒适剂，所述舒适剂选自多元醇、纤维素衍生物、葡聚糖、聚乙二醇、聚山梨醇酯、聚维酮、海藻糖、透明质酸、卡波姆、透明质酸钠和海藻酸钠中的至少一种；所述多元醇选自甘油、丙二醇、聚乙烯醇和甘露醇中的至少一种；所述纤维素衍生物选自羟丙基甲基纤维素-E4M（HPMC-E4M）、羟丙基甲基纤维素-LV（HPMC-LV）、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、甲基纤维素、半纤维素和乙基纤维素中的至少一种；所述舒适剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~2.0 %W/V。例如，舒适剂在所述眼科水溶液组合物中的含量可以为 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 或为其间任意两个数值组成的范围。

在本申请中，通过添加上述舒适剂，且调控舒适剂的含量在上述范围内，进一步患者在使用所述眼科组合物时的舒适感。

在本申请的一种实施方案中，所述眼科赋形剂还包含螯合剂，所述螯合剂选自乙二胺四乙酸二钠（EDTA）、六偏磷酸碱金属盐、硝基三乙酸、乙二胺二琥珀酸、亚氨基二琥珀酸、甲基甘氨酸二乙酸、L-谷氨酸 N,N-二乙酸、乙二胺-N,N'-二谷氨酸、乙二胺-N,N'-双丙二酸、3-羟基-2,2-亚氨基二琥珀酸、2-羟乙基亚氨基二乙酸、吡啶-2,6-二羧酸、二亚乙基三胺五乙酸、羟乙基二胺三乙酸、1,2-二氨基环己烷四乙酸、羟乙基氨基二乙酸、聚磷酸盐、柠檬酸、柠檬酸盐、酒石酸、酒石酸盐和乙二胺四乙酸中的至少一种；柠檬酸盐选自柠檬酸钾或柠檬酸钠及其水合物中的至少一种；酒石酸盐选自酒石酸钠、酒石酸钾、酒石酸氢钾、酒石酸氢钠及其水合物中的至少一种。所述螯合剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~1.0 %W/V。例如，螯合剂在所述眼科水溶液组合物中的含量可以为 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 或其间任意两个数值组成的范围。上述“酒石酸盐选自酒石酸钠、酒石酸钾、酒石酸氢钾、酒石酸氢钠及其水合物中的至少一种”是指酒石酸盐选自酒石酸钠、酒石酸钾、酒石酸氢钾、酒石酸氢钠以及上述盐的水合物中的至少一种，上述盐的水合物为对应盐已知的常规水合物。

在本申请的一种实施方案中，所述眼科赋形剂还包含抗氧化剂，所述抗氧化剂选自硫代硫酸钠、焦亚硫酸钠、N-乙酰半胱氨酸、丁基羟基苯甲醚(BHA)和丁基羟基甲苯(BHT)中的至少一种；所述抗氧化剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~1.0 %W/V。例如，抗氧化剂在所述眼科组合物中的含量可以为 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 或其间任意两个数值组成的范围。

在本申请的一种实施方案中，所述眼科赋形剂还包含防腐剂，所述防腐剂选自苯扎氯铵（BAK）、亚氯酸钠、聚季铵盐-1、山梨酸、乙二胺四乙酸、硼酸、硼酸钠、硫酸氢钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸盐、过氧化脲、苯扎溴铵中的至少一种；所述防腐剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~0.1 %W/V。例如，防腐剂在所述眼科组合物中的含量可以为 0.001%W/V、0.005%W/V、0.01%W/V、0.025%W/V、0.05 %W/V、0.10 %W/V 或其间任意两个数值组成的范围。

在本申请的一种实施方案中，所述活性物质选自式 I 所示的钠盐，所述眼科组合物的制备方法包括以下步骤：

向容器中加入所述眼科组合物总体积的 85~90%的注射用水。不断搅拌并依次慢慢加入以下物料：pH 缓冲剂、渗透压调节剂和眼科赋形剂，然后搅拌不少于 10 min；

在上述所得溶液中，加入式 I 所示的钠盐作为活性物质，搅拌不少于 20 min，再用 1 N NaOH 或 1N HCl 调节溶液的 pH 为 6.5 ~ 7.8；

加入注射用水进行定容，使溶液体积至眼科组合物总体积的 100%，继续搅拌不少于 15min；将所得溶液除菌后，得到所述含 VVN001 的眼科组合物。

5 在本申请的一种实施方案中，所述活性物质选自式 I 的游离态酸，所述含 VVN001 的眼科组合物的制备方法包括以下步骤：

向容器中加入眼科组合物总体积的 40~50%的注射用水。搅拌并加入氢氧化钠，搅拌不少于 15min。然后在上述溶液中加入式 I 的游离态酸，搅拌至溶解。

10 再次加入注射用水，使溶液体积至眼科组合物总体积的 85~90%。依次慢慢加入以下物料：pH 缓冲剂、渗透压调节剂和眼科赋形剂，然后搅拌不少于 10 min；

在上述所得溶液中，用 1 N NaOH 或 1N HCl 调节溶液的 pH 为 6.5 ~ 7.8；

加入注射用水，进行定容，使溶液体积至眼科组合物总体积的 100%。定容完成后继续搅拌不少于 15min；将所得溶液除菌后，得到所述含 VVN001 的眼科组合物。

15 本申请的制备方法实现所述含 VVN001 的眼科组合物的无菌性、理想的稳定性和极低的总杂质含量。

在本申请中，上述制备方法中的除菌方式没有特别限制，只要能够实现本申请的目的即可，例如，可以通过终端加热灭菌、过滤灭菌、电子束灭菌、紫外光系统等方式进行除菌，具体地，例如，可以采用 0.22 μm 无菌过滤器进行过滤除菌，或者在 121℃下进行不少于 30min 的加热灭菌。

20 在本申请中，所述含 VVN001 的眼科组合物的罐装方式没有特别限制，只要能够实现本申请的目的即可，例如，可以为传统多剂量瓶和 BFS(吹-灌-封)一次性瓶或多剂量瓶。

本申请第二方面提供了上述任一种实施方案所述的含 VVN001 的眼科组合物在制备用于治疗干眼症的药物中的用途。发明人发现，所述的含 VVN001 的眼科组合物中的活性物质，即式 I 所示的钠盐和/或式 I 的游离态酸，该活性物质为小分子整合素拮抗剂，可以阻
25 断 LFA-1 和 ICAM-1 的结合，抑制 T 细胞介导的炎症反应，从而降低眼部炎症反应，来治疗干眼病和/或其他眼表疾病。

在本申请中，所述眼科组合物的使用方法及用量为每日一次或两次滴眼，一次一滴/眼。

在本申请中，所述含 VVN001 的眼科组合物在眼睛、耳朵和鼻子等局部均可使用。

30 实施例

实施例 1

含 VVN001 的眼科组合物的制备

向不锈钢混合容器中，加入眼科组合物总体积的 85%注射用水。不断搅拌并依次慢慢加入以下眼科赋形剂：磷酸二氢钠一水合物、氯化钠、硫代硫酸钠五水合物，然后搅拌溶液 20min。在上述所得溶液中，加入式 I 所示的钠盐，搅拌 30min。用 1 N NaOH 或 1N HCl 调节溶液的 pH 为 7.2。加入注射用水进行定容，继续搅拌 20min，经 0.22 μm 无菌过滤器过滤除菌，得到眼科组合物。

实施例 1 所得眼科组合物的产品参数（包括成分、含量、pH 和渗透压）如表 1 所示。

实施例 2

除如表 2 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 3

除如表 3 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 4

除如表 4 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 5

除如表 5 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 6

除如表 6 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 7

除如表 7 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 8

除如表 8 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 9

除如表 9 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 10

除如表 10 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 11

除如表 11 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 12

除如表 12 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 13

除如表 13 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 14

除如表 14 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

5 实施例 15

除如表 15 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

实施例 16

除如表 16 所示调整产品参数外，其余与实施例 1 相同。

10 实施例 17

向不锈钢混合容器中，加入眼科组合物总体积的 40% 的注射用水。搅拌并加入氢氧化钠，搅拌 20min。然后在上述溶液中加入活性物质选自式 I 所示的游离态酸，搅拌至溶解。

再次加入注射用水，使溶液体积至眼科组合物总体积的 85%。依次慢慢加入以下物料：磷酸二氢钠一水合物、氯化钠、五水合硫代硫酸钠、苯扎氯铵。搅拌溶液 20min，用 1 N NaOH 或 1N HCl 调节溶液的 pH 值为 7.2。加入注射用水进行定容。定容完成后继续搅拌

15 20min。经 0.22 μm 无菌过滤器过滤除菌后，得到含 VVN001 的眼科组合物。实施例 17 所得眼科组合物的产品参数（包括成分、含量、pH 和渗透压）如表 17 所示。

表 1

成分	含量 (%W/V)	IID 含量标准 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	-	活性物质
磷酸二氢钠一水合物	0.02	0.041-1.3	pH 缓冲剂
氯化钠	0.4	0.65-0.9	无机渗透压调节剂
硫代硫酸钠五水合物	0.4	0.2-0.31	抗氧化剂
苯扎氯铵	0.02	0.005-1.0	防腐剂
注射用水	溶剂		
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2		
渗透压	300±20 mOsmol/L		

注：表 1 中的“IID 含量标准”是指美国 FDA 非活性成分数据库中的含量标准。

表 2

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
柠檬酸	0.01	pH 缓冲剂/螯合剂
氯化钠	0.35	无机渗透压调节剂

硫代硫酸钠五水合物	0.4	抗氧化剂
苯扎氯铵	0.02	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 3

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
磷酸二氢钠一水合物	0.5	pH 缓冲剂
甘油	1.3	有机渗透压调节剂
硫代硫酸钠五水合物	0.3	抗氧化剂
苯扎氯铵	0.01	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 4

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	3.0	活性物质
磷酸二氢钠一水合物	0.02	pH 缓冲剂
丙二醇	1.4	有机渗透压调节剂
硫代硫酸钠五水合物	0.4	抗氧化剂
苯扎氯铵	0.015	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 5

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
磷酸二氢钠一水合物	0.02	pH 缓冲剂
丙二醇	1.1	有机渗透压调节剂
亚氯酸钠	0.01	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20mOsmol/L	

表 6

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
磷酸二氢钠一水合物	0.02	pH 缓冲剂
甘油	1.3	有机渗透压调节剂
硫代硫酸钠五水合物	0.3	抗氧化剂
聚季铵盐-1	0.001	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300 ±20mOsmol/L	

表 7

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
磷酸二氢钠一水合物	0.02	pH 缓冲剂
氯化钾	0.1	无机渗透压调节剂
氯化钠	0.4	
硫代硫酸钠五水合物	0.3	抗氧化剂
聚季铵盐-1	0.001	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 8

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
硼酸	0.35	pH 缓冲剂
硼酸钠	0.08	pH 缓冲剂
海藻糖	2.0	有机渗透压调节剂
赤鲜糖醇- NF	2.0	
聚季铵盐-1	0.005	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 9

成分	含量 (%W/V)	作用
----	-----------	----

式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
硼酸	0.35	pH 缓冲剂
硼酸钠	0.08	
左旋肉碱	3.0	有机渗透压调节剂
硫代硫酸钠五水合物	0.3	抗氧化剂
亚氯酸钠	0.02	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20mOsmol/L	

表 10

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
硼酸	0.35	pH 缓冲剂
硼酸钠	0.08	
甘油	0.3	有机渗透压调节剂
丙二醇	0.1	
海藻酸钠	0.50	舒适剂
亚氯酸钠	0.01	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 11

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
硼酸	0.35	pH 缓冲剂
硼酸钠	0.08	
氯化钠	0.28	无机渗透压调节剂
透明质酸钠（重均分子量 80 -120 万）	0.15	舒适剂
亚氯酸钠	0.005	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 12

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质

硼酸	0.35	pH 缓冲剂
硼酸钠	0.08	
氯化钠	0.28	无机渗透压调节剂
透明质酸钠（重均分子量 120 万）	0.10	舒适剂
透明质酸钠（重均分子量 80 万）	0.10	
亚氯酸钠	0.005	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 13

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
硼酸	0.35	pH 缓冲剂
硼酸钠	0.08	
氯化钾	0.4	无机渗透压调节剂
羧甲基纤维素(重均分子量 40 -60 万)	0.25	舒适剂
亚氯酸钠	0.005	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 14

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质
硼酸	0.35	pH 缓冲剂
硼酸钠	0.08	
氯化钾	0.4	无机渗透压调节剂
羧甲基纤维素(重均分子量 40 -60 万)	0.25	舒适剂
普朗尼克-F127	0.02	表面活性剂
亚氯酸钠	0.01	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20mOsmol/L	

表 15

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	5.0	活性物质

硼酸	0.35	pH 缓冲剂
硼酸钠	0.08	
氯化钾	0.4	无机渗透压调节剂
透明质酸	0.2	舒适剂
羧甲基纤维素(重均分子量 40 -60 万)	0.25	舒适剂
普朗尼克-F127	0.02	表面活性剂
亚氯酸钠	0.01	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 16

成分	含量 (%W/V)	作用
式 I 所示的钠盐	10.0	活性物质
磷酸二氢钠一水合物	0.02	pH 缓冲剂
氯化钠	0.1	无机渗透压调节剂
硫代硫酸钠五水合物	0.3	抗氧剂
苯扎氯铵	0.02	防腐剂
注射用水	溶剂	
pH(1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2	
渗透压	300±20 mOsmol/L	

表 17

成分	含量 (%W/V)	IID 含量标准(%W/V)	作用
式 I 所示的游离态酸	5.0	-	活性物质
NaOH	0.5	0.4-1.85-	-
磷酸二氢钠一水合物	0.02	0.041-1.3-	pH 缓冲剂
氯化钠	0.4	0.65-0.9-	无机渗透压调节剂
硫代硫酸钠五水合物	0.3	0.2-0.31-	抗氧剂
苯扎氯铵	0.01	0.005-1.0-	防腐剂
注射用水	溶剂		
pH (1 N NaOH 或 1N HCl 调节后)	7.2±0.2		
渗透压	300±20 mOsmo/L		

注：表 17 中的“IID 含量标准”是指美国 FDA 非活性成分数据库中的含量标准。

稳定性测试：

5 将实施例 1 制备的含 VVN001 的眼科组合物分别罐装在多剂量瓶（0.5 mL）、多剂量

瓶（1 mL）、多剂量瓶（2 mL）中，并在环境温度为 40℃，湿度为 75%RH 的条件下进行保存。保存 1 个月后和保存 3 个月后，对上述多剂量瓶（0.5 mL）、多剂量瓶（1 mL）、多剂量瓶（2 mL）中的含 VVN001 的眼科组合物进行稳定性测试，其结果如表 17 所示。

其中，采用高效液相色谱（HPLC）法，测试不同保存时间的含 VVN001 的眼科组合物的单杂含量。表 18 至表 20 分别示出了保存 1 个月和保存 3 个月后的含 VVN001 的眼科组合物的单杂含量。

表 18

稳定性测试	稳定性标准	多剂量瓶（0.5 mL）	多剂量瓶（1 mL）	多剂量瓶（2 mL）	多剂量瓶（0.5 mL）	多剂量瓶（1 mL）	多剂量瓶（2 mL）
保存时长	-	1 个月	1 个月	1 个月	3 个月	3 个月	3 个月
性状	-	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液
无菌测试	应无菌	无菌生长	无菌生长	无菌生长	无菌生长	无菌生长	无菌生长
pH 值	7.0-7.4	7.01	7.13	7.20	7.11	7.11	7.07
渗透压值（mOsmol/L）	280-320	320	313	313	317	301	314
总杂质含量（%）	-	1.68	1.70	1.72	1.31	1.23	1.34

注：表 18 中的“-”表示不存在对应的参数。

表 19

单杂	多剂量瓶（0.5 mL）		多剂量瓶（1 mL）		多剂量瓶（2 mL）	
	相对保留时间	峰面积（%）	相对保留时间	峰面积（%）	相对保留时间	峰面积（%）
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
总杂质含量	-	1.68		1.70	-	1.72

注：表 19 中的“-”表示不存在对应的参数。

表 20

单杂	多剂量瓶（0.5 mL）		多剂量瓶（1 mL）		多剂量瓶（2 mL）	
	相对保留时间	峰面积（%）	相对保留时间	峰面积（%）	相对保留时间	峰面积（%）
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
总杂质含量	-	1.31	-	1.23	-	1.34

注：表 20 中的“-”表示不存在对应的参数。

从表 18 至表 20 稳定性数据可以看出，本申请的制备方法制备的眼科组合物，在环境温度为 40℃，湿度为 75%RH 的条件下，保存长达 3 个月后，单剂量瓶（0.5 mL）、多剂量瓶（1 mL）和多剂量瓶（2 mL）容器内储藏的眼科组合物都具有良好的无菌性、良好的稳定性和极低杂质含量。其中，表 19 和表 20 中单杂的相对保留时间为单杂的保留时间与 I 所示的钠盐的保留时间的比值。

临床测试：

将本申请提供的 VVN001 含量为 5%W/V 的眼科组合物用于临床测试，受试者为中重度干眼病，通过滴眼给药，一天两次，受试者的干眼症改善总趋势非常明显，多个角膜区域，包括总角膜染色在 84 天达到明显统计学意义 ($p < 0.05$)；受试者的眼泪分泌增加趋势也明显优于空白溶媒对照。其中，空白溶媒对照是指受试者所用的眼科组合物中不包含 VVN001。

以上所述仅为本申请的较佳实施例，并非用于限定本申请的保护范围。凡在本申请的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换、改进等，均包含在本申请的保护范围内。

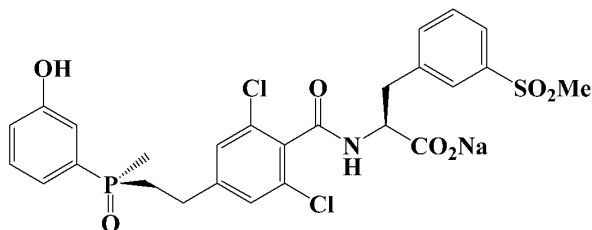
以上所述仅为本发明的较佳实施例，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明保护的范围之内。

权 利 要 求

1. 一种含 VVN001 的眼科组合物，其包含活性物质和眼科赋形剂，其中，所述活性物质选自式 I 所示的钠盐和/或式 I 的游离态酸，所述活性物质在所述眼科组合物中的含量为 0.01~10%W/V，优选为 0.1~7.5%W/V，进一步优选为 1.0~5.0%W/V；

5 所述眼科赋形剂包含 pH 缓冲剂和渗透压调节剂；所述 pH 缓冲剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~2.0%W/V，优选为 0.005~1.0%W/V，进一步优选为 0.005~0.5%W/V；

所述眼科组合物的 pH 为 6.5~7.8，优选为 7.0~7.4；渗透压为 200~400 mOsmol/L，优选为 250~350 mOsmol/L，进一步优选为 280~320mOsmol/L；



式I

10 2. 根据权利要求 1 所述的眼科组合物，其中，所述 pH 缓冲剂选自硼酸、硼酸盐、柠檬酸、柠檬酸盐、乙酸-乙酸钠、三羟甲基氨基甲烷-盐酸、碳酸氢钠、磷酸盐中的任一种；

所述硼酸盐选自硼酸钠、硼酸钾及其水合物中的至少一种；

所述柠檬酸盐选自柠檬酸钾、柠檬酸钠、柠檬酸氢二钠、柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钾、柠檬酸二氢钾及其水合物中的至少一种；

15 所述磷酸盐选自磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾及其水合物中的一种或多种。

3. 根据权利要求 2 所述的眼科组合物，其中，所述 pH 缓冲剂选自磷酸盐；所述磷酸盐在所述眼科组合物中的含量为 0.001~2.0%W/V，优选为 0.01~1.0%W/V，进一步优选为 0.005~0.5%W/V。

20 4. 根据权利要求 1 所述的眼科组合物，其中，所述渗透压调节剂选自无机渗透压调节剂和/或有机渗透压调节剂；

所述无机渗透压调节剂选自氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化锌和氯化镁中的一种或多种；所述无机渗透压调节剂在所述眼科水溶液组合物中的含量为 0.01~1.5%W/V，优选为 0.2~1 %W/V；

25 所述有机渗透压调节剂选自赤鲜糖醇、葡萄糖、甘油、丙二醇、甘氨酸、二甘氨酸、

丙氨酸、牛磺酸、四氢甲基嘧啶羧酸赤糖醇、甘露醇、山梨醇、左旋肉碱和海藻糖中的任一种；所述有机渗透压调节剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~10%W/V，优选为 0.01~5%W/V。

5 5. 根据权利要求 1 所述的眼科组合物，其中，所述眼科赋形剂还包含表面活性剂，所述表面活性剂选自聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯三嵌段共聚物、十二烷基硫酸钠、聚氧基化脱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、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚氧基化脂肪醇、聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油、多库酯钠、季铵化合物、C6-C20 脂肪酸、脂肪酸糖酯、脂肪酸甘油酯、聚山梨醇酯、泰罗沙伯中的至少一种，所述表面活性剂在所述眼科水溶液组合物中的含量为 0.001-1%W/V。

10 6. 根据权利要求 1 所述的眼科组合物，其中，所述眼科赋形剂还包含舒适剂，所述舒适剂选自多元醇、纤维素衍生物、葡聚糖、聚乙二醇、聚山梨醇酯、聚维酮、海藻糖、透明质酸、卡波姆、透明质酸钠和海藻酸钠中的至少一种；

所述多元醇选自甘油、丙二醇、聚乙烯醇和甘露醇中的至少一种；

15 所述纤维素衍生物选自羟丙基甲基纤维素-E4M、羟丙基甲基纤维素-LV、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、甲基纤维素、半纤维素和乙基纤维素中的至少一种；

所述舒适剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~2%W/V。

20 7. 根据权利要求 1 所述的眼科组合物，其中，所述眼科赋形剂还包含螯合剂，所述螯合剂选自乙二胺四乙酸二钠、六偏磷酸碱金属盐、硝基三乙酸、乙二胺二琥珀酸、亚氨基二琥珀酸、甲基甘氨酸二乙酸、L-谷氨酸 N,N'-二乙酸、乙二胺-N,N'-二谷氨酸、乙二胺-N,N'-双丙二酸、3-羟基-2,2-亚氨基二琥珀酸、2-羟乙基亚氨基二乙酸、吡啶-2,6-二羧酸、二亚乙基三胺五乙酸、羟乙基二胺三乙酸、1,2-二氨基环己烷四乙酸、羟乙基氨基二乙酸、聚磷酸盐、柠檬酸、柠檬酸盐、酒石酸、酒石酸盐和乙二胺四乙酸中的至少一种；所述螯合剂在所述眼科水溶液组合物中的含量为 0.001~1%W/V；

25 所述柠檬酸盐选自柠檬酸钾或柠檬酸钠及其水合物中的至少一种；所述酒石酸盐选自酒石酸钠、酒石酸钾、酒石酸氢钾、酒石酸氢钠及其水合物中的至少一种。

8. 根据权利要求 1 所述的眼科组合物，其中，所述眼科赋形剂还包含抗氧化剂，所述抗氧化剂选自硫代硫酸钠、焦亚硫酸钠、N-乙酰半胱氨酸、丁基羟基苯甲醚和丁基羟基甲苯中的至少一种；所述抗氧化剂在所述眼科组合物中的含量为 0.001~1%W/V。

30 9. 根据权利要求 1 所述的眼科组合物，其中，所述眼科赋形剂还包含防腐剂，所述防腐剂选自苯扎氯铵、亚氯酸钠、聚季铵盐-1、山梨酸、乙二胺四乙酸、硼酸、硼酸钠、硫

酸氢钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸盐、过氧化脲、苯扎溴铵中的至少一种；所述防腐剂在上述眼科组合物中的含量为 0.001~0.1%W/V。

10. 权利要求 1~9 中任一项所述的眼科组合物在制备用于治疗干眼症的药物中的用途。