

一种用于治疗非感染性炎症疾病的眼科组合物

本申请要求于 2023 年 4 月 28 日提交中国专利局、申请号为 202310484101.X 发明名称为“一种用于治疗非感染性炎症疾病的眼科组合物”的中国专利申请的优先权，其全部内容
5 通过引用结合在本申请中。

技术领域

本申请涉及药物技术领域，特别是涉及一种包含 JAK 抑制剂的用于治疗非感染性炎症疾病的眼科组合物。

背景技术

10 眼睛是人体最重要的器官之一，视力出现任何功能障碍时，日常活动和生活都会出现严重的影响。葡萄膜炎是一种会威胁视力的葡萄膜炎症，在世界范围内非常普遍，其中前葡萄膜炎是最常见的眼内炎症之一。复发性或未经治疗的前葡萄膜炎具有潜在的严重后果。前葡萄膜炎是眼睛中层（包括虹膜和相邻的组织）炎症，包括传染性的或非传染性的，可能与自身免疫性疾病或炎症性疾病有关。

15 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 是细胞内非受体酪氨酸激酶家族，共有四个成员：JAK1, JAK2, JAK3 和酪氨酸激酶 2 (Tyrosine-protein kinase 2, TYK2)，介导细胞因子产生的信号，并通过 JAK-信号转导及转录激活蛋白 (Signal transducer and activation of transcription, STAT) 信号通路进行传递，参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。该通路是脊椎动物中常见的一组信号通路，许多重要的细胞因子包括 IL、IFN、
20 粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子、促红细胞生成素和血小板生成素均通过其传递信号。因此，JAK-STAT 通路与血液系统和免疫系统密切相关，在免疫介导的炎症性疾病中发挥重要作用，如特应性皮炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、斑秃、白斑和非感染性葡萄膜炎。因此可通过抑制 JAK 的活性阻断 JAK-STAT 通路，降低促炎细胞因子的表达，从而达到治疗非感染性炎症疾病如非感染性葡萄膜炎的目的。

25 目前慢性葡萄膜炎主要采用外用皮质类固醇滴眼液治疗。皮质类固醇作为葡萄膜炎标准和一线治疗药物，可以通过滴眼或注射的方式眼部给药，旨在减少、控制或减轻炎症。目前已有许多皮质类固醇滴眼液可以选择，例如 0.125% 和 1% 醋酸泼尼松龙，1% 倍他米松，0.1% 地塞米松磷酸钠（也有 0.05% 软膏形式），0.1% 和 0.25% 氟米龙（也有 0.1% 软膏剂型），0.5% 洛替泼诺（也可提供 0.5% 软膏剂型），1% 利美索龙。但长期使用皮质类固醇滴眼液，
30 会大大增加眼内压，持续使用也会增加白内障形成的风险。因此，迫切需要开发一种侵入性更小、副作用或后遗症更少、替代皮质类固醇、对葡萄膜炎等非感染性炎症性疾病更有效的药物。

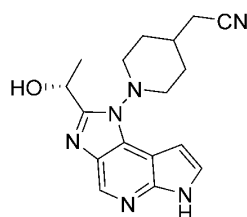
发明内容

本申请的目的在于提供一种与眼部相容且稳定的眼科组合物，局部滴眼给药，以用于
35 治疗非感染性炎症疾病，且效果较好，副作用小。具体技术方案如下：

本申请第一方面提供了一种眼科组合物，其包含活性物质和眼科赋形剂，其中，所述

活性物质为JAK抑制剂，所述JAK抑制剂选自VVN461，托法替尼（tofacitinib），芦可替尼（ruxolitinib），巴瑞替尼（baricitinib），培非替尼（peficitinib），迪高替尼（delgocitinib），乌帕替尼（upadacitinib），非戈替尼（filgotinib），阿布昔替尼（abrocitinib），氘可来昔替尼（deucravacitinib），利特昔替尼（ritlecitinib），布瑞破昔替尼（brepocitinib），杰克替尼（Jaktinib），艾玛昔替尼（SHR0302，ivamacitinib），伊他替尼（IBI-377，itacitinib），戈利昔替尼（AZD4205，Golidocitinib），KL130008，TLL018，LYK01001中的至少一种；优选为VVN461；所述VVN461如式I所示；

所述活性物质在所述眼科组合物中的含量为0.01-5wt%，优选为0.1-2wt%，更优选为0.1-1wt%；



式I；

所述眼科赋形剂包含pH缓冲剂、渗透压调节剂、增溶剂和注射用水；所述pH缓冲剂在所述眼科组合物中的含量为0.001-2.5wt%，优选为0.01-1.5wt%，更优选为0.1-0.25wt%；

所述渗透压调节剂在所述眼科组合物中的含量为0.01-2.5wt%，优选为0.2-2wt%；

所述增溶剂在所述眼科组合物中的含量为0.5-15wt%，优选为1-12wt%；

所述眼科组合物的pH为4-8，优选为5-7；渗透压为200-400mOsmo/Kg，优选为240-380mOsmo/Kg，更优选为240-320mOsmol/Kg。

在本申请的一些实施方式中，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，及其水合物中的至少一种。

在本申请的一些实施方式中，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、氯化镁中的至少一种；

所述有机渗透压调节剂选自葡萄糖、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、海藻糖中的至少一种。

在本申请的一些实施方式中，所述增溶剂为环糊精，选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、磺丁基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精中的至少一种。

在本申请的一些实施方式中，所述眼科赋形剂还包含粘膜粘附剂；所述粘膜粘附剂选

自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)、透明质酸钠、海藻酸钠、聚乙二醇(PEG)、硫醇化聚丙烯酸(PAA-SH)、泊洛沙姆、泊洛沙明、Mrij(油酸聚氧乙烯醚酯)、Brij(聚氧乙烯脂肪醇醚)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、羟乙基纤维素(HEC)、聚(酰胺胺)树枝状大分子(PAMAM)、聚(二甲基硅氧烷)

5 (PDMS)、羟丙基瓜尔胶(HP-Guar)中的至少一种;

所述粘膜粘附剂在所述眼科组合物中的含量为0.001-15wt%，优选为0.005-10wt%，更优选为0.01-5wt%。

在本申请的一些实施方式中，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、泊洛沙姆、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0.01-5wt%。

在本申请的一些实施方式中，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、透明质酸钠、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、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、乙基纤维素中的至少一种；

20 所述舒适剂在所述眼科组合物中的含量为0.001-15wt%，优选为0.01-5wt%。

在本申请的一些实施方式中，所述眼科赋形剂还包含防腐剂；所述防腐剂选自苯扎氯胺、山梨酸、乙二胺四乙酸二钠、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、亚氯酸钠和聚季铵盐-1中的至少一种；

所述防腐剂在所述眼科组合物中的含量为0.01-0.05wt%。

25 在本申请的一些实施方式中，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)、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0.01-5wt%，优选为0.1-0.5%。

30 在本申请的一些实施方式中，所述眼科赋形剂还包含螯合剂；所述螯合剂选自硝基三乙酸、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、柠檬酸及柠檬酸盐、酒石酸及酒石酸盐、乙二胺四乙酸和乙二胺四乙酸二钠、六偏磷酸碱金属盐中的至少一种；

35 所述螯合剂在所述眼科组合物中的含量为0.001-1wt%，优选为0.1-0.25wt%。

本申请第二方面提供了根据本申请第一方面提供的眼科组合物在制备用于治疗非感

染性炎症疾病的药物中的用途。

在本申请的一些实施方式中，所述非感染性炎症疾病包括葡萄膜炎；所述葡萄膜炎选自前葡萄膜炎、脉络膜炎、虹膜睫状体炎、中葡萄膜炎、虹膜炎、全葡萄膜炎、睫状体平坦部炎、后葡萄膜炎、视网膜炎中的至少一种。

5 本申请提供了一种包含JAK抑制剂的用于治疗非感染性炎症疾病的眼科组合物，采用本申请组成及含量的眼科组合物，用于局部滴眼给药，与眼部相容且稳定，对泪液友好且舒适，能够提高眼科组合物中活性物质的生物利用度，可用于治疗非感染性炎症疾病，并具有较好的治疗效果，且侵入性小、副作用小，同时其生产工艺简单，便于大规模生产。

附图说明

10 为了更清楚地说明本申请实施例或现有技术中的技术方案，下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本申请的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，还可以根据这些附图获得其他的实施例。

图1为本申请眼科组合物滴眼给药后，实验性前葡萄膜炎模型中前房炎症细胞评分结果；

15 图2为本申请眼科组合物滴眼给药后，实验性前葡萄膜炎模型中结膜充血评分结果；

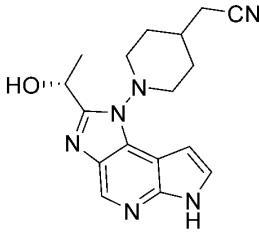
图3为VVN461治疗非感染性炎症疾病的作用机制图。

具体实施方式

下面将结合本申请实施例中的附图，对本申请实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本申请一部分实施例，而不是全部的实施例。本领域普通技术人员基于本申请所获得的所有其他实施例，都属于本申请保护的范围。

20 本申请第一方面提供了一种眼科组合物，其包含活性物质和眼科赋形剂，其中，所述活性物质为JAK抑制剂，所述JAK抑制剂选自但不限于VVN461，托法替尼，芦可替尼，巴瑞替尼，培非替尼，迪高替尼，乌帕替尼，非戈替尼，阿布昔替尼，氩可来昔替尼，利特昔替尼，布瑞破昔替尼，杰克替尼，艾玛昔替尼，伊他替尼，戈利昔替尼，KL130008，TLL018，
25 LYK01001等化合物中的至少一种；优选为JAK1/TYK2双重抑制剂VVN461；所述VVN461如式I所示；

所述活性物质在所述眼科组合物中的含量为0.01-5wt%，优选为0.1-2wt%，更优选为0.1-1wt%；



式I:

30 所述眼科赋形剂包含pH缓冲剂、渗透压调节剂、增溶剂和注射用水；所述pH缓冲剂在

所述眼科组合物中的含量为0.001-2.5wt%，优选为0.01-1.5wt%，更优选为0.1-0.25wt%；

所述渗透压调节剂在所述眼科组合物中的含量为0.01-2.5wt%，优选为0.2-2wt%；

所述增溶剂在所述眼科组合物中的含量为0.5-15wt%，优选为1-12wt%；

所述眼科组合物的pH为4-8，优选为5-7；渗透压为200-400mOsmo/Kg，优选为
5 240-380mOsmo/Kg，更优选为240-320mOsmol/Kg。

在本申请中，所述如式I所示的化合物VVN461，其分子量：324.38，化学名称：
(R)-2-(1-(2-(1-羟乙基)咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-4-基)乙腈，性状：白
色至淡黄色固体或粉末，熔点：225.6-228.9°C（差示扫描量热-起始点(DSC onset)值），溶
解度：在水中几乎不溶；本申请对所述化合物VVN461的晶型没有特别的限定，只要能够
10 实现本申请的目的即可，例如所述化合物VVN461为晶型A（X射线粉末衍射(XRDP)方法）。

发明人发现，通过调控活性物质的含量在上述范围内，调控pH缓冲剂在上述低浓度范
围内，可以使本申请所述眼科组合物的缓冲能力和泪液的缓冲能力相匹配，泪液友好且舒
适感强，而且可使本申请活性物质的平均驻留时间增加，同时也提高了所述活性物质的生
物利用度。

15 本申请中，通过调控所述渗透压调节剂的含量在上述范围内，使用量相当于0.9%的氯
化钠溶液或2.7%的甘油溶液，使得本申请所述眼科组合物的渗透压接近正常泪液的渗透压
(270-310mOsmol/Kg)，从而大大降低患者使用眼科组合物时的不适感。本申请中，如果简
单地使用注射用水配制该眼科组合物而不添加渗透压调节剂，会造成低渗，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
20 溶液还会引起刺痛、眼睛刺激和眼表干燥等。

本申请提供的包含JAK抑制剂的眼科组合物，用于局部滴眼给药，与眼部相容且稳定，
对泪液友好且舒适，能够提高眼科组合物中活性物质的生物利用度，在用于治疗非感染性
炎症疾病时具有较好的治疗效果，且眼表滴入给药，对眼部组织无破坏和侵入，侵入性小、
副作用小。

25 在本申请的一些实施方式中，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，及其任何合适的水合物中的至少一种，其中，示例
性地，所述水合物如五水硼酸钠或十水硼酸钠；

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
30 钾、柠檬酸二氢钾，及其任何合适的水合物中的至少一种，其中，示例性地，所述水合物
如二水柠檬酸钠或三水柠檬酸钠；

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，及其任何合适
的水合物中的至少一种，其中，示例性地，所述水合物如七水磷酸氢二钠或十二水磷酸氢
二钠。

35 其中，所述柠檬酸、柠檬酸盐既可以作为pH缓冲剂，也可以作为螯合剂进行使用，其
在本申请眼科组合物中的具体作用可以根据具体配方进行确定。

在本申请的一些实施方式中，所述pH缓冲剂选自柠檬酸-柠檬酸盐；所述柠檬酸盐可以是任何已知的柠檬酸盐；所述柠檬酸-柠檬酸盐在所述眼科组合物中的含量为0.001-2.5wt%，优选为0.01-1.5wt%，更优选为0.1-0.25wt%。发明人发现，通过选用柠檬酸-柠檬酸盐缓冲体系，并调控所述柠檬酸-柠檬酸盐的含量在上述范围内，使柠檬酸-柠檬酸盐浓度和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，同时，所述柠檬酸-柠檬酸盐缓冲体系具有较高的离子强度，可以提高本申请活性物质在眼科组合物中的溶解度，使得本申请所述眼科组合物具有更好的稳定性。

在本申请的一些实施方式中，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；

- 10 所述无机渗透压调节剂选自氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化锌、氯化镁中的至少一种；
所述有机渗透压调节剂选自葡萄糖、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、海藻糖中的至少一种。

其中，所述甘油、丙二醇、甘露醇、海藻糖既可以作为渗透压调节剂，也可以作为舒适剂进行使用，其在本申请眼科组合物中的作用可以根据具体配方进行确定。

- 15 在本申请的一些实施方式中，所述增溶剂为环糊精，选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、磺丁基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精中的至少一种。

- 发明人发现，所述活性物质中，如化合物VVN461，为亲脂性分子，水溶性低，通过采用本申请的增溶剂，并控制所述增溶剂的含量在上述范围内，能够提高所述眼科组合物的渗透性，并增加所述眼科组合物在眼表的平均停留时间，提高所述活性物质的生物利用度，确保足够且稳定的活性物质溶解在泪液中并通过泪膜屏障，从而发挥更好的治疗效果。当所述增溶剂的含量过低或过高，均会限制本申请活性物质的渗透性；发明人发现，当本申请所述增溶剂的含量满足上述范围时，本申请所述眼科组合物具有较好的渗透性。
- 20

- 在本申请的一些实施方式中，所述眼科赋形剂还包含粘膜粘附剂；所述粘膜粘附剂为粘膜粘附聚合物，可选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、不同分子量的羧甲基纤维素、不同分子量的透明质酸钠、海藻酸钠、聚乙二醇、硫酸化聚丙烯酸、泊洛沙姆、泊洛沙明、Mrij、Brij、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟乙基纤维素、聚(酰胺胺)树枝状大分子、聚(二甲基硅氧烷)、羟丙基瓜尔胶中的至少一种；
- 25

所述粘膜粘附剂在所述眼科组合物中的含量为0.001-15wt%，优选为0.005-10wt%，更优选为0.01-5wt%。

- 30 其中，所述泊洛沙姆既可以作为粘膜粘附剂，也可以作为表面活性剂进行使用；所述羧甲基纤维素、透明质酸钠、海藻酸钠、羟乙基纤维素既可以作为粘膜粘附剂，也可以作为舒适剂进行使用；所述聚乙二醇既可以作为粘膜粘附剂，也可以作为表面活性剂进行使用，还可以作为舒适剂进行使用；各物质在本申请眼科组合物中的作用可以根据具体配方进行确定。

- 35 发明人发现，通过采用本申请的粘膜粘附剂，并控制所述粘膜粘附剂在所述眼科组合物中的含量在上述范围内时，可以减少人泪膜的中断和眼部刺激，能够增加眼部给药系统

中的药物在角膜前停留时间并提高活性物质的生物利用度，同时可减少眼睛刺激和干燥。

在本申请的一些实施方式中，所述眼科赋形剂还包含表面活性剂；所述表面活性剂可选自十二烷基硫酸钠、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、聚乙氧基化脂肪醇、聚氧乙烯40
5 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、泊洛沙姆、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0.01-5wt%。

本申请中，所述表面活性剂可以是对眼睛有益的表面活性剂，所述表面活性剂可将所述眼科组合物的表面张力降低到低于50dynes/cm²。

10 在本申请的一些实施方式中，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、透明质酸钠、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、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
15 素、羟甲基纤维素、甲基纤维素、半纤维素、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0.001-15wt%，优选为0.01-5wt%。

本申请中，通过添加上述舒适剂，并调控所述舒适剂的含量在上述范围内，能够进一步提高患者在使用本申请所述眼科组合物时的舒适感。

20 本申请中，所述眼科组合物可以包含或不包含防腐剂；在本申请的一些实施方式中，所述眼科赋形剂还包含防腐剂；所述防腐剂选自苯扎氯胺、山梨酸、乙二胺四乙酸二钠、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、亚氯酸钠和聚季铵盐-1中的至少一种；所述防腐剂在所述眼科组合物中的含量为0.01-0.05wt%。

在本申请的一些实施方式中，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、丁基羟基甲苯中的至少一种；

25 所述抗氧化剂在所述眼科组合物中的含量为0.01-5wt%，优选为0.1-0.5%。

在本申请的一些实施方式中，所述眼科赋形剂还包含螯合剂；优选地，所述螯合剂对眼表友好且可生物降解，示例性地，所述螯合剂选自硝基三乙酸、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、
30 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、柠檬酸及柠檬酸盐、酒石酸及酒石酸盐、乙二胺四乙酸和乙二胺四乙酸二钠、六偏磷酸碱金属盐中的至少一种；所述螯合剂在所述眼科组合物中的含量为0.001-1wt%，优选为0.1-0.25wt%。

在本申请的一些实施方式中，所述眼科组合物的制备方法包括以下步骤：

35 向容器中加入所述眼科组合物总含量的75-85%的注射用水；不断搅拌并加入增溶剂，搅拌至完全溶解，将混合溶液加热至65-75℃，加入JAK抑制剂，搅拌不少于2h，降温至

20-30℃，并依次慢慢加入其他眼科赋形剂，然后搅拌不少于10min；加入注射用水进行定容，继续搅拌不少于15min；将所得溶液除菌后，得到本申请所述包含JAK抑制剂的眼科组合物。

在本申请的一些实施方式中，所述眼科组合物的制备方法包括以下步骤：

5 向容器中加入所述眼科组合物总含量的75-85%的注射用水；不断搅拌并加入增溶剂和粘膜粘附剂，搅拌至完全溶解，将混合溶液加热至65-75℃，加入JAK抑制剂，搅拌不少于2h，降温至20-30℃，并依次慢慢加入其他眼科赋形剂，然后搅拌不少于10min；加入注射用水进行定容，继续搅拌不少于15min；将所得溶液除菌后，得到本申请所述包含JAK抑制剂的眼科组合物。

10 本申请的制备方法实现所述包含JAK抑制剂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，例如可采用0.22 μm灭菌过滤器一步冷过滤进行过滤除菌。

15 在本申请中，所述包含JAK抑制剂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吹-灌-封(BFS)一次性瓶或多剂量瓶。

在本申请中，对各聚合物的聚合度或分子量没有特别的限定，只要能够实现本申请的目的即可；示例性地，所述聚乙烯吡咯烷酮可以为PVP K30，所述羟丙基甲基纤维素可以为HPMC E4M或HPMC LV，所述聚乙二醇可以为PEG300或PEG400，所述泊洛沙姆可以为泊洛沙姆407或泊洛沙姆188，所述羧甲基纤维素重均分子量为40-60万，所述透明质酸钠重均分子量为80-120万。

20 本申请第二方面提供了根据本申请第一方面提供的眼科组合物在制备用于治疗非感染性炎症疾病的药物中的用途。发明人发现，本申请所述JAK抑制剂作为活性物质，能够通过抑制JAK的活性阻断JAK-STAT通路，降低促炎细胞因子的表达，从而使本申请所述眼科组合物可用于治疗非感染性炎症疾病；优选地，所述JAK抑制剂包含VVN461，包含VVN461的眼科组合物，其中VVN461作为活性物质，具有双重JAK1/TYK2抑制作用，能够靶向JAK/TYK依赖性细胞因子，抑制JAK/STAT通路，从而可用于治疗非感染性炎症疾病。

25 在本申请的一些实施方式中，所述非感染性炎症疾病包括葡萄膜炎；所述葡萄膜炎选自前葡萄膜炎、脉络膜炎、虹膜睫状体炎、中葡萄膜炎、虹膜炎、全葡萄膜炎、睫状体平坦部炎、后葡萄膜炎、视网膜炎中的至少一种。

在本申请中，所述眼科组合物的使用方法及用量为每日4-6次滴眼，一次一滴/眼。

在本申请中，所述包含JAK抑制剂的眼科组合物在眼睛、耳朵和鼻子等局部均可使用。

以下，举出实施例对本申请的实施方式进行更具体地说明。

35 **实施例1**

包含VVN461的眼科组合物的制备

- 向容器中加入所述眼科组合物总含量的80%的注射用水；不断搅拌并加入磺丁基-β-环糊精，搅拌至完全溶解，将混合溶液加热至70℃，加入式I所示的VVN461，搅拌不少于2h，降温至25℃，并依次慢慢加入其他眼科赋形剂，然后搅拌不少于10min，加入注射用水进行定容，继续搅拌20min，经0.22 μm灭菌过滤器一步冷过滤进行过滤除菌，得到眼科组合物。
- 5 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1所示调整产品参数外，其余与实施例1相同。
- 实施例3-4**
- 10 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5-11**
- 包含VVN461的眼科组合物的制备
- 向容器中加入所述眼科组合物总含量的80%的注射用水；不断搅拌并加入羟丙基-β-环糊精和PEG400，搅拌至完全溶解，将混合溶液加热至70℃，加入式I所示的VVN461，搅拌
- 15 不少于2h，降温至25℃，并依次慢慢加入其他眼科赋形剂，然后搅拌不少于10min，加入注射用水进行定容，继续搅拌20min，经0.22 μm灭菌过滤器一步冷过滤进行过滤除菌，得到眼科组合物。
- 实施例5-11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3所示。
- 实施例12-17**
- 20 除如表4所示调整产品参数外，其余与实施例5相同。
- 实施例18-23**
- 除如表5所示调整产品参数外，其余与实施例5相同。
- 实施例24-29**
- 除如表6所示调整产品参数外，其余与实施例5相同。
- 25 **实施例30-35**
- 除如表7所示调整产品参数外，其余与实施例5相同。
- 实施例36-39**
- 包含VVN461的眼科组合物的制备
- 向容器中加入所述眼科组合物总含量的80%的注射用水；不断搅拌并加入磺丁基-β-环糊精、羟丙基-γ-环糊精、泊洛沙姆407、PVP K90，搅拌至完全溶解，将混合溶液加热至70℃，
- 30 加入式I所示的VVN461，搅拌不少于2h，降温至25℃，并依次慢慢加入其他眼科赋形剂，然后搅拌不少于10min，加入注射用水进行定容，继续搅拌20min，经0.22 μm灭菌过滤器一步冷过滤进行过滤除菌，得到眼科组合物。
- 实施例36-39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8所示。
- 35 **实施例40**
- 包含VVN461的眼科组合物的制备

- 向容器中加入所述眼科组合物总含量的80%的注射用水；不断搅拌并加入羟丙基-β-环糊精、泊洛沙姆407和PEG400，搅拌至完全溶解，将混合溶液加热至70℃，加入式I所示的VVN461，搅拌不少于2h，降温至25℃，并依次慢慢加入其他眼科赋形剂，然后搅拌不少于10min，加入注射用水进行定容，继续搅拌20min，经0.22 μm灭菌过滤器一步冷过滤进行过滤除菌，得到眼科组合物。
- 5 实施例40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9所示。
- 实施例41
- 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42-64
- 10 包含VVN461的眼科组合物的制备
- 向容器中加入所述眼科组合物总含量的80%的注射用水；不断搅拌并加入羟丙基-β-环糊精，目视溶解之后，分别加入泊洛沙姆188、聚乙烯醇、PVP K30、PEG400、CMC，搅拌至完全溶解，将混合溶液加热至70℃，加入式I所示的VVN461，搅拌不少于2h，降温至25℃，并依次慢慢加入其他眼科赋形剂，然后搅拌不少于10min，加入注射用水进行定容，
- 15 继续搅拌20min，经0.22 μm灭菌过滤器一步冷过滤进行过滤除菌，得到眼科组合物。
- 其中，所述CMC为1wt%CMC的水溶液，配置方法为：加入400mL的注射用水，开启搅拌，并加热至85℃，缓慢加入5gCMC（重均分子量约为250000），搅拌至无白色颗粒且呈透明状，冷却至室温直至完全溶解，补加注射用水至500mL，搅拌均匀。
- 实施例42-64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11所示。
- 20 示。

表1

成分	实施例1	实施例2	作用
	含量(wt%)	含量(wt%)	
VVN461	0.1	0.5	活性物质
磺丁基-β-环糊精	1.5	7.5	增溶剂
硼酸	0.1	0.2	pH缓冲剂
硼酸钠	0.005	0.002	
甘油	1.92	0.4	有机渗透压调节剂
注射用水	定容至100	定容至100	溶剂
pH	6.6±0.2	6.6±0.2	
渗透压(mOsmol/Kg)	270±30	270±30	

表2

成分	实施例3	实施例4	作用
	含量(wt%)	含量(wt%)	

VVN461	0.5	1	活性物质
羟丙基-β-环糊精	5.6	11	增溶剂
柠檬酸	0.02	0.02	pH缓冲剂
柠檬酸钠	0.1	0.1	
氯化钠	0.68	0.5	无机渗透压调节剂
苯扎氯铵	0.02	0.02	防腐剂
注射用水	定容至100	定容至100	溶剂
pH	5.6±0.2	5.6±0.2	
渗透压(mOsmol/Kg)	270±30	270±30	

表3

成分	实施例5	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	实施例10	实施例11	作用
	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	
VVN461	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	活性物质
羟丙基-β-环糊精	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	增溶剂
柠檬酸	0.2	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	pH缓冲剂/螯合剂
柠檬酸钠	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
氯化钠	0.50	0.77	0.77	0.77	0.77	0.77	0.77	无机渗透压调节剂
苯扎氯铵	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	防腐剂
PEG 400	0	0.01	0.05	0.1	0.25	0.5	1.0	粘膜粘附剂/舒适剂/表面活性剂
注射用水	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	溶剂
pH	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	
渗透压 (mOsmol/Kg)	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	

表4

成分	实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17	作用
	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	

VVN461	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	活性物质
羟丙基-β-环糊精	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	增溶剂
柠檬酸	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	pH缓冲剂/螯合剂
柠檬酸钠	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
氯化钠	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72	无机渗透压调节剂
苯扎氯铵	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	防腐剂
PEG 400	0	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	粘膜粘附剂/舒适剂/表面活性剂
注射用水	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	溶剂
pH	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	
渗透压(mOsmol/Kg)	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	

表5

成分	实施例18	实施例19	实施例20	实施例21	实施例22	实施例23	作用
	含量(wt%)	含量(wt%)	含量(wt%)	含量(wt%)	含量(wt%)	含量(wt%)	
VVN461	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	活性物质
羟丙基-β-环糊精	6	6	6	6	6	6	增溶剂
柠檬酸	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	pH缓冲剂/螯合剂
柠檬酸钠	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	
氯化钠	0.61	0.61	0.61	0.61	0.61	0.61	无机渗透压调节剂
苯扎氯铵	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	防腐剂
PEG 400	0	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	粘膜粘附剂/舒适剂/表面活性剂
注射用水	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	定容至100	溶剂
pH	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	
渗透压(mOsmol/Kg)	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	

表6

成分	实施例 24	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28	实施例 29	作用
	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	
VVN461	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	活性物质
羟丙基-β-环糊精	9.2	9.2	9.2	9.2	9.2	9.2	增溶剂
柠檬酸	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	pH缓冲剂/螯合剂
柠檬酸钠	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	
氯化钠	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	无机渗透压调节剂
苯扎氯铵	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	防腐剂
PEG 400	0	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	粘膜粘附剂/舒适剂/ 表面活性剂
注射用水	定容至 100	定容至 100	定容至 100	定容至 100	定容至 100	定容至 100	溶剂
pH	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	
渗透压 (mOsmol/Kg)	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	

表7

成分	实施例 30	实施例 31	实施例 32	实施例 33	实施例 34	实施例 35	作用
	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	含量 (wt%)	
VVN461	1	1	1	1	1	1	活性物质
羟丙基-β-环糊精	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	增溶剂
柠檬酸	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	pH缓冲剂/螯合剂
柠檬酸钠	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	
氯化钠	0.436	0.436	0.436	0.436	0.436	0.436	无机渗透压调节剂
苯扎氯铵	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	防腐剂
PEG 400	0	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	粘膜粘附剂/舒适剂/ 表面活性剂
注射用水	定容至 100	定容至 100	定容至 100	定容至 100	定容至 100	定容至 100	溶剂
pH	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2	

渗透压 (mOsmol/Kg)	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30	270±30
--------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

表8

成分	实施例36	实施例37	实施例38	实施例39	作用
	含量(wt%)	含量(wt%)	含量(wt%)	含量(wt%)	
VVN461	0.5	0.5	0.5	0.6	活性物质
磺丁基-β-环糊精	7.5	7.5	7.5	7.5	增溶剂
羟丙基-γ-环糊精	0	0	0	1.5	
硼酸	0.1	0.2	0.1	0.1	pH缓冲剂
硼酸钠	0.001	0.002	0.001	0.001	
甘油	0.4	0.4	0.4	0.3	有机渗透压调节剂
丙二醇	0	0.1	0	0	
泊洛沙姆 407	0.2	0.2	0.2	0.2	粘膜粘附剂
PVP K90	1.0	0	0	1.25	
泰罗沙伯	0.05	0.05	0.05	0.05	表面活性剂
苯扎氯铵	0.02	0.02	0.02	0.02	防腐剂
注射用水	定容至 100	定容至 100	定容至 100	定容至 100	溶剂
pH	6.6±0.2	6.6±0.2	6.6±0.2	6.6±0.2	
渗透压(mOsmol/Kg)	270±30	270±30	270±30	270±30	

表9

成分	实施例40	作用
	含量(wt%)	
VVN461	1	活性物质
羟丙基-β-环糊精	8.8	增溶剂
柠檬酸	0.05	pH缓冲剂/螯合剂
柠檬酸钠	0.6	
甘油	1	有机渗透压调节剂
泊洛沙姆 407	0.2	粘膜粘附剂/表面活性剂
PEG 400	2	
苯扎氯铵	0.02	防腐剂
注射用水	定容至100	溶剂
pH	5.6±0.2	
渗透压(mOsmol/Kg)	270±30	

表10

成分	实施例41	作用
	含量(wt%)	
VVN461	0.8	活性物质
羟丙基-β-环糊精	9.2	增溶剂
柠檬酸	0.03	pH缓冲剂/螯合剂
柠檬酸钠	0.08	
氯化钠	0.5	无机渗透压调节剂
苯扎氯铵	0.02	防腐剂
硫代硫酸钠	0.3	抗氧化剂
注射用水	定容至100	溶剂
pH	5.6±0.2	
渗透压(mOsmol/Kg)	270±30	

表11

作用成分	活性物质	增溶剂	pH缓冲剂		无机渗透压调节剂	防腐剂	粘膜粘附剂/表面活性剂	粘膜粘附剂	粘膜粘附剂/表面活性剂	粘膜粘附剂	pH	渗透压(mOsmol/Kg)
			柠檬酸	柠檬酸钠								
实施例42	VVN4 61	羟丙基-β-环糊精	0.02	0.1	氯化钠	苯扎氯铵	泊洛沙姆188	聚乙烯醇	PVP K30	PEG 400	-	-
实施例43	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	0.05	-	-	-	-	-
实施例44	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	0.1	-	-	-	-	-
实施例45	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	0.01	-	-	-	-
实施例46	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	0.05	-	-	-	-
实施例47	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	0.1	-	-	-	-
实施例48	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	0.5	-	-	-	-
实施例49	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	1.4	-	-	-	-
实施例50	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	0.01	-	5.6±0.2	270±30
实施例51	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	0.05	-	-	-
实施例52	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	0.1	-	-	-
实施例53	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	0.5	-	-	-
实施例54	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	2.0	-	-	-
实施例55	1	11	0.02	0.1	0.40	0.02	-	-	8	-	-	-
实施例56	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	-	0.01	-	-
实施例57	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	-	0.05	-	-
实施例58	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	-	0.1	-	-

实施例59	1	11	0.02	0.1	0.40	0.02	-	-	-	-	-	0.5	-	
实施例60	1	11	0.02	0.1	0.23	0.02	-	-	-	-	-	2.5	-	
实施例61	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	-	-	-	-	0.01	
实施例62	1	11	0.02	0.1	0.43	0.02	-	-	-	-	-	-	0.05	
实施例63	1	11	0.025	0.1	0.43	0.02	-	-	-	-	-	-	0.1	
实施例64	1	11	0.03	0.1	0.43	0.02	-	-	-	-	-	-	0.5	

注：表 11 中“-”表示未添加对应的物质。

稳定性测试：

将制备的包含VVN461的眼科组合物罐装于多剂量瓶（5mL）中，并分别在25℃±2℃/40%±5%RH和40℃±2℃/25%±5%RH条件下进行保存，保存1个月和11个月后，对眼科组合物进行稳定性测试，结果如表12所示，其中眼科组合物的总杂含量为采用高效液相色谱（HPLC）法测试眼科组合物得到的杂质含量的总和。

5

表12

稳定性测试		稳定性标准	实施例 29			
保存时长		-	1 个月		11 个月	
放置条件		-	25℃±2℃/40%±5%RH	40℃±2℃/25%±5%RH	25℃±2℃/40%±5%RH	40℃±2℃/25%±5%RH
性状		无色至淡黄色澄清溶液	无色澄清溶液	淡黄色澄清溶液	无色澄清溶液	淡黄色澄清溶液
pH 值		4.5~6.5	5.60	5.61	5.54	5.56
渗透压值 (mOsmol/Kg)		250~380	270	272	275	298*
有 关 物 质	单杂 (%)	-	RRT 1.49=0.37	RRT 1.49=0.33	RRT 0.17=0.05 RRT 0.96=0.06 RRT 1.57=0.19	RRT 0.17=0.05 RRT 0.96=0.25 RRT 1.23=0.06 RRT 1.57=0.08
	总杂 (%)	-	0.37	0.33	0.30	0.44
含量 (%)		-	106.0	107.1	100.3	107.7

注：表 12 中的“-”表示不存在对应的参数。

*：因滴眼瓶为低密度聚乙烯瓶，为半透性材料，40℃条件放置 11 个月，存在失水行为，因此渗透压会变高。

10 从表11的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25℃±2℃/40%±5%RH和40℃±2℃/25%±5%RH条件下进行保存长达11个月后，依然具有良好的稳定性和极低的杂质含量。其中，表12中单杂的相对保留时间（RRT）为单杂的保留时间与式I所示的VVN461的保留时间的比值。

15 眼科组合物对实验性自身免疫性葡萄膜炎的作用

建立前葡萄膜炎荷兰兔模型，以评价眼科组合物的有效性和安全性，然后将实施例1的眼科组合物、实施例2的眼科组合物、普拉洛芬滴眼液和妥布霉素地塞米松滴眼液分别在每只动物的一只眼睛上进行局部给药（滴眼），每日给药6次，连续给药21天；另一只眼不接受治疗作为对照。并于给药第1、3、7、14、21天分别进行前房炎症细胞评分和结膜

充血评分。前房炎症细胞评分标准见表13，结膜充血评分标准见表14，得到前房炎症细胞评分结果如图1所示，结膜充血评分结果如图2所示，根据图1和图2结果可知，本申请包含VVN461的眼科组合物用于治疗实验性自身免疫性葡萄膜炎的效果较好（前房炎症细胞明显减少），且副作用小（结膜充血评分明显降低），其效果与妥布霉素地塞米松相当，较普拉洛芬效果更好。上述结果表明采用本申请组成及含量的包含JAK抑制剂的眼科组合物，具有替代皮质类固醇的潜力，能够用于治疗非感染性炎症疾病如前葡萄膜炎，并具有较好的治疗效果，且副作用小。

表13 前房炎症细胞评分标准

评分	严重性
0	无炎症细胞
½	1-5 个炎症细胞
1	6-15 个炎症细胞
2	16-25 个炎症细胞
3	26-50 个炎症细胞
4	>50 个炎症细胞

表14 结膜充血评分标准

评分	指标
0	无充血
1	非常轻微
2	轻微
3	中等
4	严重

10

VVN461治疗非感染性炎症疾病的作用机制

发明人对VVN461的作用机制进行研究，发现VVN461是一种具有双重作用模式的小分子药物，为双重JAK1/TYK2抑制剂；JAK或TYK依赖性细胞因子与非感染性炎症疾病（如葡萄膜炎或其他眼部疾病）有关，是免疫介导的葡萄膜炎的潜在治疗靶点，VVN461既可以靶向Janus激酶1(JAK1)又可以靶向酪氨酸激酶2(TYK2)，靶向JAK/TYK依赖性细胞因子，抑制Janus激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)通路，从而可用于治疗如葡萄膜炎等非感染性炎症疾病。具体如图3所示，促炎细胞因子会通过 JAK/STAT通路发出信号，当细胞因子(Cytokine)与其受体(Cytokine Receptor)结合，受体紧密靠近，JAK被磷酸化（in close proximity, the JAKs become phosphorylated），进而细胞因子受体胞内结构域上的酪氨酸残基发生磷酸化，这些磷酸化的受体残基作为STAT蛋白的结合位点，被JAK磷酸化激活，使STAT二聚化并移位至细胞核(Nucleus)，从而与特定的DNA位点结合，调节基因表达，进而导致

15

20

炎症；而本申请VVN461能够靶向JAK/TYK依赖性细胞因子，抑制JAK/STAT通路，从而可用于治疗如葡萄膜炎等非感染性炎症疾病。

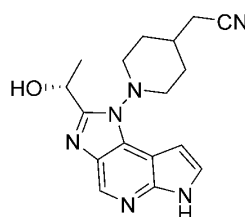
- 需要说明的是，在本文中，术语“包括”、“包含”或者其任何其他变体意在涵盖非排他性的包含，从而使得包括一系列要素的过程、方法或者物品不仅包括那些要素，而且还包括没有明确列出的其他要素，或者是还包括为这种过程、方法或者物品所固有的要素。
- 5

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。

权 利 要 求

- 1、一种眼科组合物，其包含活性物质和眼科赋形剂，其中，所述活性物质为JAK抑制剂，所述JAK抑制剂选自VVN461，托法替尼，芦可替尼，巴瑞替尼，培非替尼，迪高替尼，乌帕替尼，非戈替尼，阿布昔替尼，氩可来昔替尼，利特昔替尼，布瑞破昔替尼，杰克替尼，艾玛昔替尼，伊他替尼，戈利昔替尼，KL130008，TLL018，LNK01001中的至少一种；优选为VVN461；所述VVN461如式I所示；

所述活性物质在所述眼科组合物中的含量为0.01-5wt%，优选为0.1-2wt%，更优选为0.1-1wt%；



式I；

10

所述眼科赋形剂包含pH缓冲剂、渗透压调节剂、增溶剂和注射用水；所述pH缓冲剂在所述眼科组合物中的含量为0.001-2.5wt%，优选为0.01-1.5wt%，更优选为0.1-0.25wt%；

所述渗透压调节剂在所述眼科组合物中的含量为0.01-2.5wt%，优选为0.2-2wt%；

所述增溶剂在所述眼科组合物中的含量为0.5-15wt%，优选为1-12wt%；

- 15 所述眼科组合物的pH为4-8，优选为5-7；渗透压为200-400mOsmo/Kg，优选为240-380mOsmo/Kg，更优选为240-320mOsmol/Kg。

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；

- 20 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，及其水合物的至少一种。

- 25 3、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、氯化镁中的至少一种；

所述有机渗透压调节剂选自葡萄糖、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、海藻糖中的至少一种。

- 30 4、根据权利要求1所述的眼科组合物，其中，所述增溶剂为环糊精，选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、磺丁基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精中的至少一种。

5、根据权利要求1-4中任一项所述的眼科组合物，其中，所述眼科赋形剂还包含粘膜粘附剂；所述粘膜粘附剂选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维

素、羧甲基纤维素、透明质酸钠、海藻酸钠、聚乙二醇、硫醇化聚丙烯酸、泊洛沙姆、泊洛沙明、Mrij、Brij、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟乙基纤维素、聚(酰胺胺)树枝状大分子、聚(二甲基硅氧烷)、羟丙基瓜尔胶中的至少一种；

5 所述粘膜粘附剂在所述眼科组合物中的含量为0.001-15wt%，优选为0.005-10wt%，更优选为0.01-5wt%。

6、根据权利要求1-4中任一项所述的眼科组合物，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、泊洛沙姆、泰罗沙伯中的至少一种；

10 所述表面活性剂在所述眼科组合物中的含量为0.01-5wt%。

7、根据权利要求1-4中任一项所述的眼科组合物，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、透明质酸钠、海藻酸钠中的至少一种；

15 所述多元醇选自甘油、丙二醇、聚乙烯醇、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、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0.001-15wt%，优选为0.01-5wt%。

8、根据权利要求1-4中任一项所述的眼科组合物，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胺、山梨酸、乙二胺四乙酸二钠、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、亚氯酸钠和聚季铵盐-1中的至少一种；

20 所述防腐剂在所述眼科组合物中的含量为0.01-0.05wt%。

9、根据权利要求1-4中任一项所述的眼科组合物，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、丁基羟基甲苯中的至少一种；

25 所述抗氧化剂在所述眼科组合物中的含量为0.01-5wt%，优选为0.1-0.5%。

10、根据权利要求1-4中任一项所述的眼科组合物，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、柠檬酸及柠檬酸盐、酒石酸及酒石酸盐、乙二胺四乙酸和乙二胺四乙酸二钠、六偏磷酸碱金属盐中的至少一种；

30 所述螯合剂在所述眼科组合物中的含量为0.001-1wt%，优选为0.1-0.25wt%。

11、根据权利要求1-10中任一项所述的眼科组合物在制备用于治疗非感染性炎症疾病的药物中的用途。

12、根据权利要求11所述的用途，其中，所述非感染性炎症疾病包括葡萄膜炎；所述

葡萄膜炎选自前葡萄膜炎、脉络膜炎、虹膜睫状体炎、中葡萄膜炎、虹膜炎、全葡萄膜炎、睫状体平坦部炎、后葡萄膜炎、视网膜炎中的至少一种。