



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113227304 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(21) 申请号 201980077116.6

(22) 申请日 2019.09.19

(30) 优先权数据

16/137,738 2018.09.21 US

16/372,582 2019.04.02 US

16/372,596 2019.04.02 US

16/372,625 2019.04.02 US

16/412,943 2019.05.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.05.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/051825 2019.09.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/061249 EN 2020.03.26

(71) 申请人 PS治疗有限公司

地址 巴巴多斯布里奇顿

(72) 发明人 杰拉尔德·霍恩

(74) 专利代理机构 北京聿宏知识产权代理有限公司
11372

代理人 吴大建 王俊杰

(51) Int.Cl.

G09K 3/00 (2006.01)

权利要求书4页 说明书106页 附图4页

(54) 发明名称

人工泪液、隐形眼镜和药物载体组合物及其
使用方法

(57) 摘要

本发明提供一种人工泪液组合物、人工泪液凝胶组合物、隐形眼镜储存组合物、隐形眼镜治疗组合物、眼科药物载体组合物和外用药物载体组合物，其包括一种或多个非离子表面活性剂，一种或多种非牛顿增粘剂，以及一种或多种多元醇或电解质；本发明还提供了它们的使用方法。

1. 一种人工泪液组合物,其包含诱导泪液介质和封存泪液介质。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述组合物不包括镁离子。
3. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述诱导泪液介质选自约5到约6的pH值、萜类和约270到约550毫摩尔的渗透压。
4. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述封存泪液介质包括:约1.5%到约5.9%w/v总体积的一种或多种非离子表面活性剂及一种或多种增粘剂,其中所述一种或多种增粘剂在0剪切至1秒时的粘度为约50到约10,000厘泊。
5. 一种人工泪液组合物,其包括约1.00%到约1.50%w/v聚山梨醇酯80、约0.7%到约1.00%w/v泊洛沙姆407、约0.20%到约1.00%w/v泊洛沙姆188、约0.01%到约0.30%w/v聚氧乙烯蓖麻油、约0.1%到约1.2%w/v羟丙基甲基纤维素,约0.50%w/v聚乙二醇400、约1.00%w/v甘露醇、约0.10%w/v氯化镁、约0.35%到约0.40%w/v氯化钠、约0.01到约0.35毫摩尔薄荷醇和约3到约4毫摩尔选自磷酸盐和柠檬酸盐的缓冲液,其中,w/v表示重量与所述组合物总体积之比。
6. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物还包括约0.1%至约0.11%w/v山梨酸盐。
7. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物还包括约1.5%w/v羟丙基- γ -环糊精。
8. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物还包括约50个国际单位的d- α 生育酚。
9. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述组合物的pH值为约5.7至约8.0。
10. 一种人工泪液组合物,其包括约0.70%w/v聚山梨醇酯80、约0.7%w/v泊洛沙姆407、约0.14%w/v泊洛沙姆188、约0.18%w/v聚氧乙烯蓖麻油、约1.05%w/v羟丙基- γ -环糊精、约0.04%w/v羧甲基纤维素钠、约0.70%w/v聚乙二醇400、约0.53%w/v甘露醇、约0.07%w/v氯化镁、约0.55%w/v氯化钠和约0.12%w/v山梨酸钾,其中,所述组合物的pH值约为7.0,其中,w/v表示重量与所述组合物总体积之比。
11. 一种人工泪液组合物,其包括约1.00%w/v聚山梨醇酯80、约1.00%w/v泊洛沙姆407、约0.20%w/v泊洛沙姆188、约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油、约1.50%w/v羟丙基- γ -环糊精、约1.00%w/v羧甲基纤维素钠、约0.75%w/v聚乙二醇400、约0.50%w/v甘露醇、约0.65%w/v氯化钠、约0.15毫摩尔薄荷醇和约0.12%w/v山梨酸钾,其中,所述组合物的pH值约为6.5,其中,w/v表示重量与所述组合物总体积之比。
12. 根据权利要求11所述的组合物,其中,所述组合物不包括镁离子。
13. 一种人工泪液组合物,其包括约1.00%w/v聚山梨醇酯80、约1.00%w/v泊洛沙姆407、约0.20%w/v泊洛沙姆188、约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油、约1.50%w/v羟丙基- γ -环糊精、约1.25%w/v羧甲基纤维素钠、约0.75%w/v聚乙二醇400、约0.50%w/v甘露醇、约0.70%w/v氯化钠、约2.0毫摩尔薄荷醇和约0.12%w/v山梨酸钾,其中,所述组合物的pH值约为6.0,其中,w/v表示重量与所述组合物总体积之比。
14. 根据权利要求13所述的组合物,其中,所述组合物不包括镁离子。
15. 一种眼科药物组合物,其包括:
任选地,约3.0%到约3.5%w/v的地夸磷索;
约2.0%到约6.0%w/v的一种或多种非离子表面活性剂;优选地,所述一种或多种非离子表面活性剂选自聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油和环糊精;更优选地,选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188,聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精;

约0.5%到约0.75%w/v的、约400至约6,000道尔顿分子量的聚乙二醇；
约0.75%到约3.0%的甘露醇；
约0.1%w/v的氯化镁；
约1.1%到约1.45%w/v羧甲基纤维素；
约0.4%到约1.25%w/v氯化钠；
约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4到约5毫摩尔柠檬酸盐缓冲液、约0.1%至约0.12%w/v山梨酸盐；

任选地，约0.3至约1.0毫摩尔薄荷醇；
任选地，约2.0%w/v羟丙基- γ -环糊精，
其中，所述组合物的pH值为约5.5到约7.0。

16. 根据权利要求15所述的组合物，其包含约3.0%w/v地夸磷索；

约3.00%w/v聚山梨醇酯80；
约0.75%w/v聚乙二醇400；
约1.50%w/v甘露醇；
约1.40%w/v羧甲基纤维素；
约0.90%w/v氯化钠；
约0.5毫摩尔薄荷醇；
约4毫摩尔柠檬酸缓冲液；
约1.0%w/v山梨酸盐；以及约2.0%w/v羟丙基- γ -环糊精。

17. 一种眼科药物组合物，其包括：

任选地，约1.0%到约1.5%w/v海藻糖；
约2.0%到约6.0%w/v的一种或多种非离子表面活性剂；优选地，所述一种或多种非离子表面活性剂选自聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油和环糊精；更优选地，选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188，聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精；

约0.50%到约1.50%w/v的、约400到约20,000道尔顿分子量的聚乙二醇；
约0.50%到约0.75%w/v甘露醇；
约0.07%到约0.10%w/v氯化镁；
约2.5到约6.0毫摩尔柠檬酸盐缓冲液；
任选地，约0.1%到约1.30%w/v羧甲基纤维素；
任选地，约0.4%到约0.65%w/v氯化钠；
任选地，约0.1到约2.5毫摩尔薄荷醇；
任选地，约0.12%w/v山梨酸盐，

其中，所述组合物的pH值为约5.5到约6.5，其中，w/v表示重量与所述组合物总体积之比。

18. 根据权利要求17所述的组合物，其中，所述一种或多种非离子表面活性剂包括约1.00%w/v聚山梨醇酯80、约1.00%w/v泊洛沙姆407、约0.20%w/v泊洛沙姆188及约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油。

19. 一种治疗干眼症的方法，其包括向有需要的受试者施用如权利要求1所述的组合物。

20. 一种局部眼科用利多卡因凝胶组合物,其包括利多卡因或其盐以及氯化镁。

21. 一种局部眼科用利多卡因凝胶组合物,其包含利多卡因或其盐、氯化镁、非离子表面活性剂、聚乙二醇、甘露醇、增粘剂和氯化钠。

22. 一种局部眼科用利多卡因凝胶组合物,其包括:

约3%到约4%w/v盐酸利多卡因;

约3%到约4%w/v聚山梨醇酯80;

约0.25%到约2.5%w/v的、约400至约20,000道尔顿分子量的聚乙二醇;

约0.25%至约1.5%w/v甘露醇;以及

约0.05%到约0.2%w/v氯化镁,

其中,w/v表示重量与所述组合物总体积之比。

23. 一种局部眼科用利多卡因凝胶组合物,其包括:

约3.5%w/v盐酸利多卡因;

约3.5%w/v聚山梨醇酯80;

约0.75%到约1.50%w/v的、约400到20,000道尔顿分子量的聚乙二醇;

约0.75%w/v甘露醇;

约0.1%w/v氯化镁;

约0.9%到约1.25%w/v氯化钠;

约3毫摩尔柠檬酸缓冲液;

约1.25%到约1.50%w/v的羧甲基纤维素;以及

约0.1%w/v山梨酸盐;

其中,w/v表示重量与所述组合物总体积之比。

24. 根据权利要求23所述的组合物,其中:

所述聚乙二醇为浓度为约1.50%w/v的聚乙二醇20000;

氯化钠的浓度为约1.25%w/v;以及

羧甲基纤维素的浓度为约1.50%w/v。

25. 一种使患者眼睛局部麻醉的方法,其包括将权利要求20所述组合物局部施用于患者眼睛。

26. 一种人工泪液组合物,其包括约3.5%w/v聚山梨醇酯80、选自约0.8%到约1.2%羟丙基甲基纤维素和约1%到约1.4%w/v羧甲基纤维素的增粘剂、约0.75%w/v聚乙二醇400、约0.5%到约0.75%w/v甘露醇,约0.6%到约1.25%w/v氯化钠、约0.1到约3.0毫摩尔薄荷醇和约0.1%到约0.12%w/v山梨酸盐,其中,所述组合物的pH值为约6到约6.5,其中,w/v表示重量与所述组合物总体积之比。

27. 根据权利要求26所述的组合物,所述组合物还包括约0.25%w/v聚氧蓖麻油。根据权利要求1所述的组合物,所述组合物还包括约0.5%到约1.5%w/v羟丙基- γ -环糊精。

28. 根据权利要求26所述的组合物,所述组合物还包括约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液。

29. 根据权利要求26所述的组合物,其中,所述薄荷醇的浓度为约0.1到约0.15毫摩尔。

30. 根据权利要求26所述的组合物,其中,所述薄荷醇的浓度为约2.5到约3.0毫摩尔。

31. 一种人工泪液组合物,其包括约1%w/v聚山梨醇酯80,约1%w/v泊洛沙姆407,约0.2%w/v泊洛沙姆188,约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油,约1.5%w/v羟丙基- γ -环糊精,增粘

剂,其选自约0.8%到约1.2%羟丙基甲基纤维素和约1%到约1.4%w/v羧甲基纤维素,约0.75%w/v聚乙二醇400,约0.5%到约0.75%w/v甘露醇,约0.6%到约0.7%w/v氯化钠和约0.1到约3.0毫摩尔薄荷醇,其中,所述组合物的pH值从约6到约6.5,其中,w/v表示重量与所述组合物总体积之比。

32.根据权利要求31所述的组合物,所述组合物还包括约0.1%w/v乙二胺四乙酸。

33.根据权利要求31所述的组合物,所述组合物还包括约0.1%到约0.12%w/v山梨酸盐。

34.根据权利要求31所述的组合物,所述组合物还包括约4毫摩尔磷酸盐缓冲液。

35.根据权利要求31所述的组合物,其中,所述薄荷醇的浓度为约0.1到约0.2毫摩尔。

36.根据权利要求31所述的组合物,其中,所述薄荷醇的浓度为约2.0至约3.0毫摩尔。

37.一种减少生物膜形成的方法,其包括将包含一种或多种非离子表面活性剂和一种或多种增粘剂的组合物施加到隐形眼镜表面。

38.一种减少生物膜形成的方法,其包括在佩戴隐形眼镜之前,将包含一种或多种非离子表面活性剂和一种或多种增粘剂的组合物施用于受试者的眼睛。

人工泪液、隐形眼镜和药物载体组合物及其使用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及轻度干眼症人工泪液组合物、中度干眼症人工泪液组合物、重度干眼症人工泪液组合物、极度干眼症人工泪液组合物；隐形眼镜多用途储存液组合物、隐形眼镜磨损佩戴治疗组合物、隐形眼镜盐水增强泡罩包装存储组合物、和用于眼科和皮肤科的局部药物载体平台组合物。这些组合物包含一种或多种非离子表面活性剂和两种或两种以上赋形剂，所述赋形剂选自非牛顿增粘剂、多元醇和电解质；或低渗电解质/氯化钠浓度；以及任选的眼科抗生素、类固醇、非甾体、免疫抑制剂、青光眼，或其他局部给药到眼睛或进入眼睛的药物。本发明进一步涉及治疗包括但不限于人类或哺乳动物的干眼症在内的一系列眼表疾病上皮病的方法。本发明还涉及隐形眼镜、点状栓塞、丸粒或用于将药物递送到眼睛表面的任何其它装置，其涂覆或注入有本发明的组合物。

背景技术

[0002] 人工泪液

[0003] 眼睛产生的泪液在眨眼的同时散布到眼睛上。眼泪的独特成分结合眨眼的过程，形成了一个由粘液层、水层和脂质层组成的泪膜。该泪膜承受着巨大的压力，这些压力可能会影响薄膜的完整性，包括：1) 蒸发，2) 沿眼表面扩散，这是由高剪切眨眼驱动的；3) 排泪，由眨眼驱动的泪液泵送，以及4) 沿眼睑弯月面的低剪切流。为了维持泪膜，每次眨眼时，薄膜都会不断补充新的泪膜成分，这是由泪液破裂和角膜表面神经兴奋引起的。这种独特的系统在环境和眼睛表面之间形成屏障，并消除任何可能进入眼睛的刺激物。此外，眼泪含有从血浆中提取的关键成分，这些成分被过滤，以滋养眼部，减少感染风险，促进眼部组织的愈合。健康的泪膜对于最佳视力是必要的，就像不健康的泪膜会导致视力和/或锐度下降一样。有几种情况可能导致眼泪数量或质量下降，包括影响眼表的眼内或眼外手术、干眼症、眼部手术后干眼症、药物引起的眼部表面异常和/或防腐剂毒性，以及隐形眼镜溶液和/或隐形眼镜的用法。

[0004] 泪膜是最重要的光学表面。影响角膜上那张膜的质量和持续时间的干扰可以显著改变视觉质量。这些干扰包括Schirmer试验测得的体积减小、泪液破裂时间缩短和泪液棱镜减小（即沿泪液流动的下眼睑测量弯月面）。不幸的是，健康泪膜的真正测量方法：每层的厚度和/或体积、每层内的成分，以及由此产生的流动特性和泪膜的稳定性并不容易测量。泪液异常表现为大范围的泪液缺乏，从一个或多个粘液层、水层和脂质层的成分异常到体积异常，包括一个或多个这些层及其组合的厚度和/或体积减少。

[0005] 干眼症是泪液层厚度或泪液层成分异常的总称。干眼症是一种常见的疾病，是由于眼睛不能在粘液层、水层或脂质层产生足够数量的泪液或保持泪液成分的适当平衡引起的。在任何一种情况下，通常覆盖眼睛的泪膜都会变得不稳定（即不再均匀地覆盖整个眼睛并持续足够的时间）。足够的时间通常约为8秒。泪膜不稳定导致泪液成珠状，留下表面覆盖干斑，同时无法清除刺激物。这些干斑和刺激物会引起许多与干眼症相关的症状，如灼热、刺痛、瘙痒和眼睛疲劳。延长眨眼时间的活动会加重干眼症，例如长时间使用电脑和阅读。

即使是轻微的泪膜降解也可以减少泪液破裂时间(“TBUT”),从而导致过度眨眼。眨眼可以实现完全的短暂且均匀的泪膜覆盖,从而实现视觉优化。然而,这种缓解是偶发的且短暂的,泪膜可能会完全退化,即使频繁眨眼也无效。

[0006] 干眼症通常发生在任何切割或烧蚀角膜神经的手术后,通过减少触发泪液分泌的神经或破坏其外表面,造成异常扩散和干斑升高(dellen)。手术包括:角膜或巩膜眼科手术,包括但不限于白内障切口、角膜移植手术、青光眼滤过手术、以及任何切口或消融性角膜手术。眼部手术后的干眼症会增加患者的疼痛,增加感染风险,降低视力,增加对局部药物和防腐剂的敏感性。这种敏感性增加可能会加重眼表疾病,有类似干眼症的症状,并导致上皮愈合时间延长。

[0007] 目前用于减少或缓解干眼症的人工泪液组合物含有模拟泪膜的粘液层、水层和/或脂质层的聚合物,以维持泪膜的稳定性并防止快速蒸发。高粘度人工泪液组合物保持更持久的泪膜。然而,这些成分会在眨眼时对眼睑造成粘性阻力,产生不舒服的“粘的”感觉,可能难以施用并在眼睑上结痂。这些高粘度成分也会导致视力模糊,通常持续几分钟或更长时间。低粘度组合物不能保持持久的泪膜,部分原因是由于在眨眼动力泵送泪液的辅助下,这些水溶液蒸发和排出的速度更快。

[0008] 目前用于治疗干眼症的人工泪液组合物因许多原因存在不足之处,包括:i)它们仅在短时间内保持稳定的泪膜,通常在15分钟或更短时间后泪液性质恢复到基线;ii)高粘度配方的持续时间仅略长(约25分钟或更少),并且在相当长的一段时间内产生视力模糊(对于Refresh®Celluvisc(400cps)可长达12分钟),经常需要疯狂眨眼,直到它变稀并稳定下来;iii)它们不提供蒸发屏障以减少干燥或它们因添加的脂类或类脂物质而产生人工合成的和/或油性的感觉,这些脂类或类脂物质不能稳定水层;iv)它们不能在眼睑结膜上提供保护性涂层,和/或不能充分溶解睑板腺内的脂类浓缩物,干眼症的这两个特征是睑板腺浓缩和功能障碍(“MGD”);v)它们不能为上皮细胞愈合和保持完整性提供生理增强的环境;vi)它们不能阻止、减少或帮助溶解蛋白质、胆固醇或干燥的粘液,这些物质可能沉积在隐形眼镜表面、角膜上皮或眼睑结膜上,刺激或以其他方式降解这些细胞膜;vii)它们不会显著促进泪液分泌,也不会延长对现有泪液的暴露和保留(处方药如Restasis®或Xidra®试图增加泪液分泌,但只引起很少的增加);以及viii)它们导致较高的渗透压和润湿角,使泪液扩散更加困难和不均匀。

[0009] 创造蒸发屏障以保留水性泪液层的努力,例如添加脂质或磷脂,不仅会受到人工合成的油性非天然感觉的拖累,也会受到水层稳定性差和滴注液持续时间极短或长期模糊的、粘性更强、持续时间更长的人工泪液所拖累。虽然目标是将人工泪液保留在穹窿中,使每次眨眼都能将更多的人工泪液穿过角膜,但通过毛细血管吸引的巨大泪管排出限制了传统泪液制剂的这一优势。市场上最持久的人工泪液使用高浓度的增粘剂。Celluvisc®(Celluvisc是Allergan, Inc.的注册商标),其使用高粘度羧甲基纤维素(“CMC”)1%-约350厘泊(“cps”)的粘度,以及RefreshLiquigel®(Refresh Liquigel是Allergan, Inc.的注册商标),其使用0.35%高粘度CMC和0.65%低粘度CMC的混合物-约70cps,是两种这样的成分。这些高粘度的人工泪液成分持久,但会导致长达10分钟或更长时间的视力明显模糊。

[0010] 人工泪液组合物已取得进展。这一进展是基于改进难以测量的TBUT、增加的浸湿时间、以及与粘度相关的模糊程度和持续时间。第一代人工泪液是一种简单的盐水溶液,其

中添加了其他电解质和某些矿物质,这些物质依然存在现在的滴眼液中,如Theratears®(Theratears是Advanced Vision Research, Inc.的注册商标)。第二代是通过添加天然聚合物和合成聚合物,特别是聚乙烯醇和纤维素衍生物粘度剂来开发的。感觉最自然且因此最受欢迎的第二代配方是Refresh®眼泪(Refresh是Allergan Pharmaceuticals, Inc.的注册商标)。第三代是通过添加透明质酸(透明质酸盐)而发展的。第三代通过提供非牛顿流特性,促进泪道排出速度减慢,并在眼睛上保持更大的保留力。然而,第三代的泪液层稳定性和保留度只有中等。第三代还减少了模糊的持续时间并稳定了泪膜。然而,第三代配方更油,且它们的非自然的“缺水”感觉使其在当今市场上不如第二代产品那么受欢迎。此外,第三代与第二代相比,几乎没有显示出治疗性临床差异。第四代由脂基水包油乳剂(O/W)组成。所述O/W乳液减少了泪膜蒸发,稳定了脂质层且延长了持续时间。这些配方需要添加非离子或阳离子表面活性剂以使其稳定。然而,这些配方不会促进增加的扩散,在眼睛周围提供任何有用的辅助的水层稳定剂,或延缓高剪切眨眼泪液泵送,以达到最低限度的增强保留。由于已知这些配方的毒性在1.0%或更高,其可能受到传统人工泪液中表面活性剂浓度低的限制。此外,与第三代一样,第四代人工泪液具有最小的治疗可检测的临床效益和人工合成的和不太舒适的质量。

[0011] 隐形眼镜溶液

[0012] 隐形眼镜是最有效的,必须每天长时间佩戴,如果可以忍受,可以隔夜佩戴。在此期间,由泪液的大分子成分以及环境中的微粒组成的碎屑堆积在镜片表面,对佩戴者造成刺激并降低其视力。从隐形眼镜表面去除这些碎屑和微粒的传统方法包括单独的清洁和冲洗步骤,这两个步骤都需要从眼睛中去除隐形眼镜。还有可用于清洁和冲洗隐形眼镜的多用途溶液。然而,这些多用途溶液往往在清洁方面做得不好,因为它们在冲洗后放在眼睛里时必须让使用者感到舒适。有效的清洁是很重要的,因为即使是偶发的细菌通过范德华力粘附到隐形眼镜表面,也会形成生物膜。这种生物膜是蛋白质、多糖和脂质的混合物,亲水性和/或疏水性组分的程度各不相同。生物膜降低了抗菌溶液的功效,增加了微生物的附着率。其中最危险的微生物包括棘阿米巴(*Acanthamoeba* spp.)的孢子和镰刀菌(*Fusariumfungi*)的丝。这些病原微生物的附着可能导致严重和难以治疗的角膜炎,可能由于继发感染导致部分甚至完全的视力丧失。许多隐形眼镜在隐形眼镜中加入了抗菌化合物,以抵消这种感染。然而,这些努力并不总是有效的,且长时间佩戴会增加致病性感染的风险。

[0013] 对于长期佩戴的用户,有一些产品,如Alcon Opti-tears Comfort隐形眼镜滴眼液,可在接触眼睛时使用。这些液滴湿润了隐形眼镜,并稍有助于去除碎屑。然而,这些液滴溶解或防止沉积物的能力实际上是不存在的。此外,与多用途或两步溶液相比,这些液滴的清洁能力较差且对许多生物膜的清洁效果甚微。

[0014] 目前可获得的隐形眼镜溶液并不能为隐形眼镜佩戴者提供太多缓解。作为一种人工泪液,这些滴眼液对于眼症的缓解作用非常短暂,临床上几乎没有意义,而且这些滴眼液主要是电解质溶液,对去除沉积物或生物膜没有任何益处。作为存储溶液,这些溶液只给镜片消毒,并保持其形状。然而,戴隐形眼镜的基本挑战是沉积在镜片表面的蛋白质、粘液和脂质或脂质酯。如上所述,这些沉积物形成了一个越来越牢固的基质,与隐形眼镜表面结合。这些沉淀物会刺激上皮细胞,引起微生物进入和感染,并显著降低视力,特别是由沿着

隐形眼镜内表面衍射光线的薄雾引起的中位视力。这些挑战间接与干眼症有关,因为它的水层体积较低,这使得在晶状体表面形成更多的沉积物。

[0015] 药物载体

[0016] 眼科药物疗效严重受限于不依从性。依从性受到舒适度降低、刺激性降低和短暂的视力质量丧失的不利影响,这种情况持续几分钟到几十分钟,这在许多药物中很常见。特别是,这些不良反应是由通常用于高度亲脂性药物的悬浮液或对高度亲水性药物的非常高的局部浓度的要求引起的。

[0017] 眼科给药载体的基本挑战是提高舒适性,尽量减少滴注时的视觉模糊,增加药物溶解度,增加药物滞留时间和通过角膜的渗透,以实现更大的眼内给药,减少全身药物吸收,并造成最小的局部不良影响。不幸的是,不能满足这些目标。

[0018] 目前的人工泪液载体可用于药物溶解,但不能增加药物停留时间或提供其他疗效益处。更粘稠的人工泪液使用高浓度的粘度增强剂,例如 **Celluvisc®** (Celluvisc 是 Allergan, Inc. 的注册商标)、高粘度羧甲基纤维素 (CMC) 1% - 约350厘泊 (cps) 粘度和 **RefreshLiquigel®** (Refresh Liquigel 是 Allergan, Inc. 的注册商标), 0.35% 高粘度 CMC 和 0.65% 低粘度 CMC 的混合物 - 约70cps, 但这些配方延长了视觉模糊时间,可能持续10分钟或更长时间,大大降低了依从性。这些人工泪液载体也不会慢慢地将药物渗出,而是释放出大量的药物用于排出。

[0019] 凝胶剂在增加药物停留时间和提高药物溶解度方面取得了一些成功。根据定义,这种药物以液体形式注入,然后几乎立即触发到凝胶阶段,在凝胶阶段药物停留时间增加,药物释放时间延长。**Timoptic XE®** 凝胶 (结冷胶; Timoptic XE 是 Merck&Co, Inc. 的注册商标)、**AzaSite®** (AzaSite 是 Insite Vision, Inc. 的注册商标) (聚卡波菲, 泊洛沙姆) 和 **Besivance®** (Besivance 是 Bausch&Lomb, Inc. 的注册商标), (聚卡波菲, 泊洛沙姆), 0.3% 海藻酸钠 **Keltrol®** (Keltrol 是 CP Kelco U.S., Inc. 的注册商标) 是此类试剂的示例,其中聚卡波菲-泊洛沙姆凝胶商业上称为 **Durasite®** (Durasite 是 Insite Vision, Inc. 的注册商标)。

[0020] 然而,大多数凝胶剂:1) 滴注时模糊度增加;2) 引起眼睑和睫毛处凝胶残留物的结垢;3) 在滴注时引起刺激/刺痛;4) 大量活性药物系统性释放,可能会产生系统性副作用。对于系统性副作用最小的药物,或仅用于急性使用几天,这些问题有所缓解;但对于系统性效应更高的药物,特别是亲脂药物,尤其是慢性用药,这些问题可能严重影响依从性。

[0021] 凝胶剂经历了一个相变到高粘度状态,通常在转变后达到500-1000cps或更高。通常使用离子、pH和热触发。然而,每次眨眼的高剪切力将这种相变膜分解成离散的颗粒,这些颗粒容易排入鼻泪管至鼻甲,残留药物很容易进入体循环。许多凝胶剂将不同分子量的泊洛沙姆与增粘剂或其他凝胶剂结合,以产生从液体注入到凝胶所需的相变。通常,对于使用不含第二种凝胶剂的泊洛沙姆配方,需要15%或更高的泊洛沙姆浓度,以达到体温 (37 °C) 下的凝胶转变温度。

[0022] 帕特尔 (国际药化学杂志 (Int. J. of Pharm. Chem. Sc.), 第1卷, 2012年10月-12月) 描述了泊洛沙姆和粘度增强剂 - 一种低分子量、低粘度羟丙基甲基纤维素 (HPMC E50LV) 1.5% 与溴莫尼定,并证实了用 HPMC 测试泊洛沙姆的浓度为1%到19%,在体外没有临床有用的凝胶能力低于15%。考虑到泪膜的稀释,这通常需要约21%的泊洛沙姆才能在滴眼时实现向凝胶的相变。例如, Qian (Drug Dev. And Industrial Pharmacy, 2010, 36 (1) :1340-

1347) 描述了甲唑胺(一种碳酸酐酶抑制剂(青光眼))的原位凝胶系统,使用21%泊洛沙姆407和10%泊洛沙姆188实现到优选的相转变为凝胶。高粘度凝胶被描述为具有与原位凝胶相似的局限性,特别是用少量的眼睑和睫毛残留物以及粘性眼睑阻力来权衡最严重的不合规因素,并且具有较少但仍然显著延长的视觉模糊。

[0023] 使用低粘度剂扭转困境。其他组合物试图优化对具有低粘度剂的制剂的适应性,使得舒适性良好、视力良好并且不存在表面残余物。然而,在这种制剂中,泪液几乎直接就被稀释,与原位凝胶或粘性液体凝胶相比,药物停留时间受到严格限制。因此,制剂要么提高依从性,要么提高疗效,但不能两者兼而有之。干眼症载体经常出现这种情况。Refresh Liquigel®在70cps时和Celluvisc®在300cps时是视力模糊被特别提到的示例。

[0024] 因此,本领域对于患有眼表疾病,特别是干眼症的患者,需要一种持久的人工泪液,该人工泪液通过减少泪道排出和创建蒸发屏障促进泪液分泌和/或持久的泪液封存,溶解可能刺激或沉积在眼睛表面或晶状体上的有机微粒基质。这种人工泪液制剂应提供这些优点,而不会造成长期的视力模糊或令人不快的人工合成的和/或油性感觉。此外,通过消除表面活性剂的毒性,这种人工泪液制剂应允许安全使用浓度超过1%的表面活性剂。

[0025] 此外,本领域还需要一种隐形眼镜清洁、储存和/或润湿组合物。该组合物应减少不适,减少碎屑和微粒积聚,并增加佩戴时间,同时使佩戴者感到舒适。特别是,这种组合物应减少生物膜的形成和棘阿米巴孢子和镰刀菌丝的附着。

[0026] 最后,本领域需要一种能够将药物保持在眼睛或皮肤表面的局部药物载体。本载体应使使用者感到舒适,并增加药物在眼睛或皮肤表面的停留时间、吸收性、安全性或有效性。

发明内容

[0027] 人工泪液

[0028] 在某些实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,所述人工泪液组合物包括令人惊讶和意料之外的组合,其中,一种或多种非离子表面活性剂和选自增粘剂、多元醇和电解质的至少一种赋形剂,所述人工泪液组合物赋予增强的改善治疗性泪液的所需特性。

[0029] 在某些实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,其包括诱导泪液介质和封存泪液介质。

[0030] 在优选实施方案中,所述诱导泪液介质选自约5到约6的pH值、萜类和约270到约550毫摩尔的渗透压。

[0031] 在另一优选实施方案中,所述封存泪液介质包括:约1.5%到约5.9%w/v总体积的一种或多种非离子表面活性剂及一种或多种增粘剂,其中所述一种或多种增粘剂在0剪切至1秒时的粘度为约50到约10,000厘泊。

[0032] 在优选实施方案中,一个或多个非离子表面活性剂选自泊洛沙姆、聚山梨醇酯、环糊精(α 、 β 或 γ)、烷基芳基聚醚、聚氧乙二醇烷基醚、泰洛沙伯和聚氧乙烯(polyoxyls)。

[0033] 在另一优选实施方案中,一种或多种增粘剂选自纤维素衍生物、卡波姆、树胶、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇、壳聚糖、透明质酸盐和透明质酸;更优选地,所述纤维素衍生物选自羧甲基纤维素("CMC")高分子量共混物、CMC低分子量共混物、CMC中分子量共混物、甲基纤维素、甲基纤维素4000、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素

(HPC)、羟丙基甲基纤维素(“HPMC”)高分子量共混物、羟丙基甲基纤维素2906、羧丙基甲基纤维素(CPMC)高分子量共混物、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素及其组合。

[0034] 在另一实施方案中,本发明所述人工泪液组合物还包括多元醇,优选选自甘露醇、木糖醇、山梨醇、异山梨醇酯、赤藓糖醇、甘油、麦芽糖醇及其组合。

[0035] 在另一个实施方案中,本发明所述人工泪液组合物还包括一种或多种电解质,优选镁离子、氯化钠、氯化钾及其组合。

[0036] 在另一实施方案中,本发明所述人工泪液组合物不包含包括氯化镁在内的镁离子。

[0037] 在另一实施方案中,本发明所述人工泪液组合物还包括一种或多种脂质,优选 ω -3脂肪酸。

[0038] 在另一优选实施方案中,本发明涉及包括一种或多种非离子表面活性剂和多元醇的人工泪液组合物。

[0039] 在另一优选实施方案中,本发明涉及包括一种或多种非离子表面活性剂和电解质的人工泪液组合物。

[0040] 在另一优选实施方案中,本发明涉及包括一种或多种非离子表面活性剂、多元醇和电解质的人工泪液组合物。

[0041] 在另一优选实施方案中,本发明涉及包括一种或多种非离子表面活性剂、增粘剂和多元醇的人工泪液组合物。

[0042] 在另一优选实施方案中,本发明涉及包括一种或多种非离子表面活性剂、增粘剂和电解质的人工泪液组合物。

[0043] 在另一优选实施方案中,本发明涉及包括一种或多种非离子表面活性剂、增粘剂、多元醇和电解质的人工泪液组合物。

[0044] 在另一优选实施方案中,本发明涉及包括一种或多种非离子表面活性剂、一种或多种增粘剂和诱导泪液介质的人工泪液组合物,所述非离子表面活性剂优选浓度为约1.25%至约10.0%w/v;所述诱导泪液介质包括通过伤害性刺激,优选选自:pH值低于6.0、渗透压小于约250mosm、渗透压大于或等于350mosm、渗透压大于或等于400mosm、渗透压大于或等于450mosm、约0.05至约4.0mM薄荷醇及其组合,优选会导致诱导泪液和长时间封存的组合。

[0045] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,其包括从约1.5%到约5.9%w/v总浓度的一种或多种非离子表面活性剂、一种或多种增粘剂、一种诱导泪液介质,所述诱导泪液介质选自pH低于6.0、渗透压大于或等于350mosm、薄荷醇、及其组合。

[0046] 在另一优选实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,其包括约1.5%到约5.9%w/v总浓度的一种或多种非离子表面活性剂和一种或多种赋形剂,所述赋形剂选自增粘剂、多元醇和电解质。

[0047] 在另一优选实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,其包括:

[0048] 一种或多种非离子表面活性剂,总浓度为约为1.25%到约7.0%w/v,所述非离子表面活性剂选自泊洛沙姆、聚山梨醇酯、环糊精、烷基芳基聚醚、聚氧乙二醇烷基醚、泰洛沙泊和聚氧乙烯;所述非离子表面活性剂优选选自约0.01%到约4.0%w/v的聚山梨醇酯、约0.01%到约3.0%w/v的一种或多种泊洛沙姆、约0.01%到约1.0%w/v的聚氧乙烯、约

0.01%到约5.0%w/v的羟丙基- γ -环糊精;

[0049] 一种增粘剂,所述增粘剂选自纤维素衍生物、卡波姆、树胶、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇、壳聚糖、透明质酸盐、透明质酸及其组合;

[0050] 约0.01%到约3.0%w/v的电解质,所述电解质选自氯化钠、氯化钾、镁离子及其组合;优选地,所述电解质选自约0.01%到约0.90%w/v的镁离子、约0.10%到约2.0%w/v的氯化钠、约0.1%到约0.5%w/v的氯化钾及其组合;

[0051] 约0.1%到约4%w/v的多元醇,优选地,所述多元醇为0.25%到约2.5%w/v的甘露醇,或0.5%到约2.5%w/v的甘油,以及

[0052] 诱导泪液介质,其包括pH低于6.0、渗透压大于或等于350mosm、薄荷醇、及其组合,以及

[0053] 可选地,约0.1%w/v山梨酸盐,

[0054] 优选地,其中,所述增粘剂的浓度为约0.1到约1000厘泊(cps)的组合,并且优选地,其中低剪切粘度为约1到约1000cps,且最终高剪切粘度为小于或等于约30cps。

[0055] 在另一优选实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,其包括:

[0056] 一种或多种非离子表面活性剂,总浓度从约为1.25%到约7.0%w/v,所述非离子表面活性剂选自泊洛沙姆、聚山梨醇酯、环糊精、烷基芳基聚醚、聚氧乙二醇烷基醚、泰洛沙泊和聚氧乙烯;优选地,所述非离子表面活性剂选自约0.01%至约4.0%w/v的聚山梨醇酯、约0.01%到约3.0%w/v的一种或多种泊洛沙姆、约0.01%到约1.0%w/v的聚氧乙烯,以及可选地,约0.01%至约5.0%w/v羟丙基- γ -环糊精;可选地,约0.1%到约0.75%w/v氯化钠;

[0057] 约0.01mM到约0.50mM的薄荷醇;

[0058] 可选地,约0.1%到约4%w/v的多元醇,优选地,所述多元醇为约1.0%到约2.5%w/v浓度的甘露醇或甘油;

[0059] 粘度剂,所述粘度剂选自纤维素衍生物、卡波姆、树胶、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇、壳聚糖、透明质酸盐、透明质酸及其组合;优选地,其中,所述组合物的粘度为约1到约1,000厘泊;以及

[0060] 可选地,约0.01%到约0.90%w/v的镁离子。

[0061] 在一优选实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,其包括:

[0062] 约2.0%至约4.0%w/v的一种或多种非离子表面活性剂,所述非离子表面活性剂选自聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油、环糊精及其组合;

[0063] 约0.5%到2.0%w/v的增粘剂,所述增粘剂选自羧甲基纤维素和卡波姆940;

[0064] 约1.0%到约5.0%w/v的甘露醇;

[0065] 约0.5%到约1.0%w/v的聚乙二醇,其分子量为约400到约20,000道尔顿,优选选自聚乙二醇400、聚乙二醇6000、聚乙二醇10000、聚乙二醇20000及其组合;

[0066] 约0.1%到约2.0%w/v的氯化钠;以及

[0067] 约0.1%到约0.12%w/v的山梨酸盐;

[0068] 约3.0到约10.0毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液,

[0069] 其中,w/v表示重量/所述组合物的总体积,且其中,所述组合物的pH值为约5.0到约7.4,优选为约5.0到约6.0。

[0070] 在另一优选实施方案中,本发明还涉及治疗干眼症的方法,包括向需要本发明组合物的受试者施用本发明组合物。

[0071] 在另一优选实施方案中,本发明还涉及治疗眼表缺陷、不足和疾病的方法,所述疾病选自浅表点状角膜炎,上皮擦伤,术后眼表面异常例如青光眼后分流术、白内障后、屈光手术后,干眼综合征、干燥性角膜结膜炎、切口或消融手术后的干眼症如角膜/青光眼手术、白内障切口、角膜移植、青光眼手术滤过泡、药物、防腐剂、隐形眼镜溶液和隐形眼镜使用或治疗眼内炎的方法引起的眼表异常。

[0072] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及治疗眼痛的方法,所述方法包括向需要本发明组合物的受试者施用本发明组合物。

[0073] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及增强角膜手术后伤口愈合的方法,包括向需要本发明组合物的受试者施用本发明组合物。

[0074] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及治疗睑板腺功能障碍的方法,包括向需要本发明组合物的受试者施用本发明组合物。

[0075] 在另一优选实施方案中,本发明还涉及一种人工泪液组合物,其包括一种或多种非离子表面活性剂、一种或多种增粘剂、多元醇、一种或多种电解质和薄荷醇。

[0076] 在另一优选实施方案中,所述一种或多种非离子表面活性剂为聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188和聚氧乙烯蓖麻油。

[0077] 在另一优选实施方案中,所述一种或多种增粘剂选自纤维素衍生物。

[0078] 在另一优选实施方案中,所述多元醇为甘露醇。

[0079] 在另一优选实施方案中,所述一种或多种电解质为氯化镁和氯化钠。

[0080] 在另一优选实施方案中,所述一种或多种非离子表面活性剂为聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精。

[0081] 在另一优选实施方案中,本发明所述人工泪液组合物进一步包括聚乙二醇。

[0082] 在另一优选实施方案中,聚乙二醇为聚乙二醇400。

[0083] 在另一优选实施方案中,本发明所述人工泪液组合物进一步包括抗坏血酸或d- α 生育酚。

[0084] 在另一优选实施方案中,所述纤维素衍生物的浓度相当于羟丙基甲基纤维素的粘度,浓度为约0.01%到约2.5%w/v,更优选为约0.01%到约1.5%w/v,或高分子量羧甲基纤维素的浓度为约0.01%到约1.5%w/v,其中,“高分子量”为大于或等于3,500cps。

[0085] 在另一优选实施方案中,所述薄荷醇的浓度为约0.01到约4.0毫摩尔,更优选地,约0.01至约0.50毫摩尔,甚至更优选约0.01到约0.40毫摩尔。

[0086] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其包括约0.5%到约1.5%w/v的聚山梨醇酯80,优选约1.00%到约1.50%w/v的聚山梨醇酯80;约0.5%到约1.5%w/v的泊洛沙姆407,优选约0.7%到约1.00%w/v的泊洛沙姆407;约0.20%到约1.00%w/v的洛沙姆188;约0.01%到约0.50%w/v的聚氧乙烯蓖麻油,优选约0.01%到约0.30%w/v的聚氧乙烯蓖麻油;约0.1%到约2.0%w/v的羧甲基纤维素,优选约0.1%到约1.5%w/v的羧甲基纤维素和约0.01到约0.50毫摩尔的薄荷醇,优选约0.01到约0.40毫摩尔是薄荷醇,以及任选地,约0.1%到约1.5%w/v的聚乙二醇400,优选约0.50%w/v的聚乙二醇400、约0.5%到约1.5%的甘露醇,优选约0.75%或约1.00%w/v的甘露醇、约0.10%w/v

的氯化镁、约0.35%到约0.45%w/v的氯化钠和约3到约4毫摩尔的选自磷酸盐和柠檬酸盐的缓冲液。

[0087] 在另一优选实施方案中,本发明所述人工泪液组合物进一步包括约0.1%到约0.15%w/v的山梨酸盐,优选约0.11%到约0.12%w/v的山梨酸盐。

[0088] 在另一优选实施方案中,本发明所述人工泪液组合物进一步包括大于0.1%w/v的山梨酸盐,优选0.11%到约10.0%w/v的山梨酸盐。

[0089] 在另一优选实施方案中,本发明所述人工泪液组合物进一步包括从约0.25%到约5.5%w/v的羟丙基- γ -环糊精,优选为约1.5%到约2.0%w/v。

[0090] 在另一优选实施方案中,本发明所述人工泪液组合物进一步包括约1到约200国际单位的d- α 生育酚,优选为约30到约50国际单位。

[0091] 在另一优选实施方案中,本发明所述人工泪液组合物的pH为约5.7到约8.0,优选为约5.7到约6.5。

[0092] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其包括约0.5%到约1.5%w/v的聚山梨醇酯80,优选约1.00%到约1.50%w/v的聚山梨醇酯80;约0.5%到约1.5%w/v的泊洛沙姆407,优选约0.7%到约1.00%w/v的泊洛沙姆407;约0.20%到约1.00%w/v的泊洛沙姆188;约0.01%到约0.50%w/v的聚氧乙烯蓖麻油,优选约0.01%到约0.30%w/v的聚氧乙烯蓖麻油;约0.1%到约2.0%w/v的羟丙基甲基纤维素,优选约0.1%到约1.2%w/v的羟丙基甲基纤维素;约0.1%到约1.5%w/v的聚乙二醇400,优选约0.50%w/v的聚乙二醇400;约0.5%到约1.5%的甘露醇,优选约0.75%或约1.00%w/v的甘露醇;约0.10%w/v的氯化镁和约0.35%至约0.45%的氯化钠;约0.1%到约0.11%w/v的山梨酸盐;约1.5%到约2.5%w/v的羟丙基- γ -环糊精;约10到约200国际单位的d- α 生育酚;其中所述组合物的pH值为约5.7到约8.0。

[0093] 一种人工泪液组合物,其包括约3.5%w/v的聚山梨醇酯80、选自约0.8%到约1.2%的羟丙基甲基纤维素和约1%到约1.4%w/v的羧甲基纤维素的增粘剂、约0.75%w/v的聚乙二醇400、约0.5%到约0.75%w/v的甘露醇、约0.6%到约1.25%w/v氯化钠、约0.1到约3.0毫摩尔的薄荷醇和约0.1%到约0.12%w/v的山梨酸盐,其中,所述组合物的pH值为约6到约6.5。

[0094] 一种人工泪液组合物,其包含约1%w/v的聚山梨醇酯80、约1%w/v的泊洛沙姆407、约0.2%w/v的泊洛沙姆188、约0.25%w/v的聚氧乙烯蓖麻油、约1.5%w/v的羟丙基- γ -环糊精、增粘剂(所述增粘剂选自约0.8%到约1.2%的羟丙基甲基纤维素和约1%到约1.4%w/v的羧甲基纤维素)、约0.75%w/v的聚乙二醇400、约0.5%到约0.75%w/v的甘露醇、约0.6%到约0.7%w/v的氯化钠、约0.1到约3.0毫摩尔的薄荷醇,其中,所述组合物的pH值为约6到约6.5。

[0095] 隐形眼镜组合物

[0096] 在一个实施方案中,本发明的所有人工泪液组合物能够用作隐形眼镜组合物。

[0097] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及一种隐形眼镜存储组合物,其包括:

[0098] 一种或多种非离子表面活性剂,总浓度为约1.5%到约5.9%w/v,所述非离子表面活性剂选自聚山梨醇酯、聚氧乙烯(polyoxyls)、环糊精、泊洛沙姆、烷基芳基聚醚和聚氧乙二醇烷基醚;

[0099] 氯化钠;

[0100] 任选地,多元醇;和

[0101] 任选地,粘度剂。

[0102] 在另一个优选实施方案中,本发明进一步涉及一种点状栓塞或丸粒,该点状栓塞或丸粒被涂覆或注入一种或多种非离子表面活性剂,总浓度为约1.25%到约7.0%w/v,优选地,所述一种或多种非离子表面活性剂选自泊洛沙姆、聚山梨醇酯、环糊精,烷基芳基聚醚、聚氧乙二醇烷基醚和聚氧乙烯。

[0103] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及一种增加隐形眼镜佩戴时间的方法,包括向需要本发明组合物的受试者施用本发明组合物。

[0104] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及一种减少隐形眼镜上棘阿米巴(*Acanthamoeba* spp.) 囊肿数量的方法,包括向需要本发明组合物的受试者施用本发明组合物。

[0105] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及一种治疗干眼症的方法,包括将本发明所述人工泪液组合物应用于隐形眼镜的表面;任选地,所述应用是隔夜储存或在受试者将隐形眼镜嵌入眼睛之前,优先直接将其灌注到隐形眼镜上,然后将所述隐形眼镜嵌入受试者的眼睛;以及任选地,在佩戴所述隐形眼镜之前向所述受试者的眼睛施用本发明的组合物。

[0106] 在另一个优选实施方案中,本发明还涉及一种减少隐形眼镜沉积物的方法,包括将本发明的隐形眼镜组合物应用于隐形眼镜表面以及可选地应用于嵌入隐形眼镜的眼睛。

[0107] 药物载体

[0108] 在一个实施方案中,本发明的所有人工泪液组合物能够用作药物载体。

[0109] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及一种眼科药物组合物,其包含一种封存泪液介质和一种眼科药物,所述眼科药物优选选自海藻糖、环孢素(环孢素是Restasis®中的活性成分,可从注册商标为Allergan, Inc.的公司获得;Cequa®可从注册商标为Sun Pharma Global FZE的公司获得)、利非斯特(lifitegrast)(利非斯特是Xidra®中的活性成分,可从注册商标为SARcode Bioscience Inc.的公司获得),地夸磷索(diquafosol)(地夸磷索是Diquas®中的活性成分,可从注册商标为Santen Pharmaceutical Co., Ltd.的公司获得)、拉克鲁丁(lacritin)的C-末端25个氨基酸片段(称为Lacripeg®,可从注册商标为TearSolutions, LLC的公司获得)、拉克鲁丁, KPI-121(KPI-121是Inveltys™中的活性成分,可从Kala Pharmaceuticals获得)、tivanisiran(SYL1001)(tivanisiran是Sylentis®中的活性成分,可从注册商标为Sylentis, S.a.U.的公司获得)、 ω -3脂肪酸、抗生素、类固醇抗炎剂、非甾体抗炎剂、青光眼药、前列腺素、毒蕈碱受体激动剂、消炎药、已知引起干眼症的药物,例如局部抗组胺药和 α -2激动剂(溴莫尼定)及其组合。

[0110] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及一种眼科药物载体组合物,其包括眼科药物和一种或多种非离子表面活性剂以及至少一种赋形剂,所述赋形剂选自增粘剂、多元醇和电解质,优选地,所述眼科药物选自地夸磷索、环孢菌素、前列腺素、抗生素、毒蕈碱受体激动剂、非甾体抗炎剂、甾体抗炎剂、GLC、乙酰水杨酸、水杨酸及其组合。

[0111] 在另一实施方案中,本发明的组合物能够溶解或封装眼科药物并使其长时间暴露在眼睛表面。这种长时间的暴露可使药物的作用时间更长,并使渗透到眼睛的药物增加。适

用于本发明的眼科药物包括但不限于地夸磷索、环孢菌素、前列腺素、抗生素、非甾体抗炎剂、甾体抗炎剂或其组合。

[0112] 在另一优选实施方案中,本发明涉及一种眼科药物递送介质,所述介质优选选自涂覆或灌注本发明所述组合物的隐形眼镜、点状栓塞和丸粒。

[0113] 在另一实施方案中,本发明所述眼科药物组合物包括标准滴管瓶、多剂量无防腐剂瓶和单位剂量递送。

[0114] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及增加药物在眼睛表面停留时间的方法,包括以下步骤:

[0115] 将眼科药物悬浮或溶解在本发明的组合物中,以制备眼科药物组合物;以及

[0116] 将所述眼科药物组合物滴注到有需要的受试者的眼睛中。

[0117] 在一优选实施方案中,用于治疗干眼症的活性剂通过停留时间和渗透实现更大的功效;通过诱导泪液的载体封存实现更大的功效。

[0118] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及减少眼部感染的方法,包括将本发明的组合物滴注到有需要的受试者的眼睛中。

[0119] 在另一个优选实施方案中,本发明进一步涉及治疗干性年龄相关性黄斑变性、湿性年龄相关性黄斑变性或糖尿病的方法,包括向有需要的受试者施用本发明的眼科药物载体。

[0120] 在另一优选实施方案中,本发明进一步涉及一种局部药物载体组合物,其包括局部药物和一种或多种非离子表面活性剂以及至少一种赋形剂,所述赋形剂选自增粘剂、多元醇和电解质,优选地,所述眼科药物选自环孢菌素、前列腺素、抗生素、非甾体抗炎剂、甾体抗炎剂、GLC及其组合。

[0121] 利多卡因凝胶组合物

[0122] 在一个实施方案中,本发明涉及局部眼科用利多卡因凝胶组合物,其包括利多卡因或其盐和氯化镁。

[0123] 在一个优选实施方案中,本发明涉及局部眼科用利多卡因凝胶组合物,其包括利多卡因或其盐、氯化镁、非离子表面活性剂、聚乙二醇、甘露醇、增粘剂和氯化钠。

[0124] 在另一优选实施方案中,本发明涉及局部眼科用利多卡因凝胶组合物,其包括:

[0125] 约3%到约4%w/v的盐酸利多卡因;

[0126] 约3%到约4%w/v的聚山梨醇酯80;

[0127] 约0.25%到约2.5%w/v的聚乙二醇,所述聚乙二醇分子量为约400至约20,000道尔顿;

[0128] 约0.25%到约1.5%w/v的甘露醇;以及

[0129] 约0.05%到约0.2%w/v的氯化镁。

[0130] 在另一优选实施方案中,本发明涉及局部眼科用利多卡因凝胶组合物,其包括:

[0131] 约3.5%w/v的盐酸利多卡因;

[0132] 约3.5%w/v的聚山梨醇酯80;

[0133] 约0.75%到约1.50%w/v的聚乙二醇,所述聚乙二醇的分子量为约400到约20,000道尔顿;

[0134] 约0.75%w/v的甘露醇;

- [0135] 约0.1%w/v的氯化镁；
- [0136] 约0.9%到约1.25%w/v的氯化钠；
- [0137] 约3毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液；
- [0138] 约1.25%到约1.50%w/v的羧甲基纤维素；以及
- [0139] 约0.1%w/v的山梨酸盐。
- [0140] 在另一个实施方案中，本发明涉及一种诱导患者眼睛局部麻醉的方法，包括将本发明的组合物局部应用于患者的眼睛。

附图说明

- [0141] 本专利或申请文件至少包括一幅彩图。经要求并支付必要费用后，专利局将提供本专利或专利申请出版物的彩图副本。
- [0142] 图1. Moisture-Lock™指数与非离子表面活性剂浓度曲线图，Moisture-Lock是PS治疗有限公司的商标。
- [0143] 图2. 不同%w/v非离子表面活性剂浓度随时间变化的Moisture-Lock™效应值曲线图。
- [0144] 图3. 将储存在盐水/Refresh®CL中的隐形眼镜嵌入眼睛后泪液破裂(百分比vs. 时间)。
- [0145] 图4. 将储存在本发明组合物Y中的隐形眼镜嵌入眼睛后的泪液破裂(百分比vs. 时间)。
- [0146] 图5. 图3和图4中的泪液破裂的曲线下面积(百分比×秒)。
- [0147] 图6. 在本发明所述组合物中储存后的隐形眼镜。
- [0148] 图7. 含有5.0%w/v泊洛沙姆407和0.75%w/v高分子量羧甲基纤维素的组合物的剪切速率。
- [0149] 图8. 滴注组合物#C12和Restasis®后的泪液体积的Schirmer试验。
- [0150] 图9. 组合物#C12, A样本和Restasis®, B样本的平均胶束尺寸。

具体实施方式

[0151] 本发现的发现

[0152] 人工泪液

[0153] 本发明涉及令人惊讶的发现，人工泪液可以配制成覆盖眼睛的足够表面积而形成蒸发式泪罩，该蒸发式泪罩可以在不添加脂质的情况下使泪膜的水层和脂质层稳定。特别令人惊讶的发现是，非离子表面活性剂的总浓度可以在本发明组合物存在下增加到远高于1.0%w/v，这在现有技术的眼科制剂中已被证明是有毒的。更令人惊讶的是，本发明的非离子表面活性剂总浓度高达7.0%w/v的组合物可以常规滴注在眼睛中而没有毒性。此外，本发明的组合物令人惊讶地导致蒸发式泪罩的形成，并且可以将本发明组合物配制成诱导自然泪液并将其保持在该蒸发式泪罩下。这种组合物的这一发现是很新颖的，因为目前包含脂质的人造眼泪不会产生蒸发式泪罩，并留下油性、不自然的感觉。此外，本发明的人工泪液组合物使所述泪膜的脂质层稳定且使所述水层稳定和铺展。这三层泪膜的成分对成功发挥泪液功能至关重要。最后，本发明的人工泪液组合物形成的纳米胶束的形状通过覆盖

眼睛的大部分表面,提供了改进的蒸发屏障。这些纳米胶束的直径可为约12至约20纳米、约12至约14纳米、约15至约20纳米或约19纳米。

[0154] 具体地说,纳米胶束层的存在是由非离子表面活性剂在特定浓度范围内形成的,它由非极性表面和极性表面组成。这种双表面使得本发明的组合物不仅使泪膜的天然脂质层和水层稳定,而且还形成蒸发式泪罩。当纳米胶束层沿着界面扩散到任何疏水表面时,它会找到其首选的最低能级。眼睛的疏水表面包括原始泪液脂质层和空气-泪液界面。也许最重要的是这些特定的相互作用所提供的效果。具体而言,由本发明组合物提供的1) 非极性密封,2) 脂质层和水层的极性和非极性稳定,3) 每次眨眼改善的铺展性,以及4) 由本发明组合物提供的更大的泪膜棱镜,其产生所谓的Moisture-Lock™效应。Moisture-Lock™效应可以通过Schirmer条带测量或苯酚线的泪液体积分析进行一定程度的量化。然而,由于许多环境变量(包括可能影响这些测量的反射泪膜)这些测试是出了名的难以准确使用。一个更准确的表示所述效果的方法是定性地测量增加的润湿感的持续时间。已发现其对本发明的非离子表面活性剂组分的特定组合特别敏感,且更具体地对非离子表面活性剂的总浓度特别敏感。此外,对于需要定制这些变量的一系列条件,所述组合物和附加赋形剂的粘度在本发明中起着重要作用。然而,通过固定这些变量来分析Moisture-Lock™效应会产生了明确定义的范围,在这个范围内会发生Moisture-Lock™效应。参见下面的示例1。

[0155] Moisture-Lock™效应是由泪液成分的某一自然分泌产生的,特别是封闭在由本发明组合物形成的纳米胶束层下的水性成分。这种封存造成了关键水性因素的长期接触,从而产生很大的治疗性和舒适性优势,很像血清滴眼液的应用。人们发现,一种温和到极端程度的Moisture-Lock™效应甚至可以通过产生轻微的泪膜来触发,例如通过调节pH值或渗透压,然后通过本发明的泪液封存特性来放大。

[0156] 同样重要的是,本发明人工泪液组合物中使用的特定非离子表面活性剂的浓度范围和独特组合溶解脂质,否则这些脂质会堵塞睑板管(Meibomian)。睑板管负责分泌天然泪液成分,减少泪液蒸发。这种被称为睑板腺功能障碍的临床症状不仅困扰着许多干眼症患者,也是青光眼患者和其他必须持续使用眼药水的患者的常见病。

[0157] 本发明的人工泪液组合物也刺激自然泪液的水性成分的分泌。然后,所产生的蒸发屏障阻止自然水层的蒸发,患者会感觉到Moisture-Lock™效应。相比于处方药,如Restasis®和Xidra®(Restasis是Allergan的注册商标,Xidra是SARcode Bioscience Inc.的注册商标),刺激自然泪液的净效应,加上封存自然泪液的能力,可能会使眼睛更多地暴露于自然泪液元素。在临床研究中,Restasis®和Xiidra®在治疗干眼症方面的临床效果参差不齐(即50%或更少的益处需要数月,且通常与传统人工泪液相比没有或只有轻微的临床意义)。

[0158] 本发明的组合物提供一种广泛的屏蔽,该屏蔽通过所发现的泪液封存介质来密封自然泪液产生。即使是最轻微的自然泪液的诱发(可由pH值的调整、渗透压的调整或添加诸如薄荷醇的组分引起),也可通过使眼睛暴露于更大量的自然泪液而产生本发明的放大益处。这种泪液暴露量大于Restasis®或Xiidra®提供的泪液量,后者仅通过自然泪液分泌增加泪液量。此外,这些局部用药的性质是处方药且极其昂贵,高达每月300美元。然而,本发明发现了结合通常被认为是安全的成分来制备人工泪液组合物的新方法,与这些现有技术的制剂相比具有真正令人惊讶和意想不到的结果。

[0159] 人工泪液传统上是眼部润滑的外部来源。然而,本发明的人工泪液组合物进一步密封在天然泪液中,用于眼睛表面的长时接触和湿润,使眼睛暴露于生长因子、溶菌酶和其他有助于治愈和保护眼睛的泪液成分中。不希望被某一特定的理论所束缚,本发明人工泪液组合物提供的防护罩通过形成密封整个表面积的大紧密堆积的纳米胶束结构来减小泪液润湿角,且提供意料之外的Moisture-Lock™效应。这种效应在上一代人工泪液中是不可能产生的。Moisture-Lock™效应相当于长时间触发自然泪液合成,可能比堵塞泪点导管更为重要。与本发明的组合物相比,点状导管堵塞封存干眼症患者释放的任何泪液频率较低或效果较差。此外,本发明的组合物名义上仅以零到数十秒的视觉模糊来触发、封存和限制眼睛中的泪液排出,即使对于最极端的粘度也是如此,这仅对于最极端的治疗需要是必需的。这与现有技术的配方形形成鲜明对比,例如在400厘泊时,需要10分钟或更长时间的视觉模糊来稳定。

[0160] 在一优选实施方案中,本发明涉及包含一种或多种非离子表面活性剂和电解质的人工泪液组合物,使得所述组合物获得期望的流体流动和非牛顿(非线性vs.眼睑剪切)粘度特性,所述粘度特性显著地受电解质浓度影响并随着电解质浓度而优化,优选低渗透摩尔浓度。

[0161] 在另一优选实施例中,本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其能够增加人工泪液组合物在眼睛上的持续时间并使天然水层和脂质层稳定。优选地,该组合物进一步增加眼睛暴露于包括生长因子、抗菌因子以及其他蛋白质和营养元素的稳定的自然水层的持续时间。

[0162] 这种长期暴露于水层的益处目前只能通过降低血液速度,储存血浆或富含血小板的血浆,然后局部滴注到眼睛中。这种长时间暴露于自然水层的益处,一部分可以通过测量泪液破裂时间来评估。然而,泪液破裂时间是一个量化泪液功能的陈旧方法,与角膜上皮暴露于营养丰富的水层的实际数量和持续时间相比,其临床相关性较小。商业上,领先的市场主导配方(Allergan® Refresh®产品线)证实了添加了水分是最清爽的感觉,而不宜人工合成的油性的感觉。在本发明中,由以下实施例1描述的“Moisture-Lock™指数”与这一重要感觉的程度和持续时间有更好的相关性,以使人工泪液最能被接受和期待。

[0163] 在另一优选实施例中,本发明进一步涉及一种治疗干眼症的方法,包括向有需要的受试者的眼中施用本发明组合物,其中,给药提供了在非离子表面活性剂层下的泪液层封存;优选地,其中,所述非离子表面活性剂层促使通过与所述疏水脂质层或空气对齐的疏水外层保留所述水层。这一层不透水,并提供亲水的相对表面。该相对表面使水层稳定,并产生正常的和诱导泪液的水性成分,以及本发明的治疗成分,例如多元醇和电解质,以保持与眼睛的长时接触。

[0164] 本发明的另一个优点是,令人惊讶地发现添加增粘剂,特别是纤维素衍生物、卡波姆、树胶、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇、壳聚糖、透明质酸盐和透明质酸。在眨眼的间歇提供低剪切非牛顿高粘度,且在眨眼期间提供高剪切低粘度。眨眼间歇的低剪切粘度有助于将本发明的人工泪液组合物扩散到眼睛上,同时在眨眼期间的高剪切粘度可防止蒸发屏障破裂和排出。因此,粘度变化的能力有助于通过强烈抑制泪液蒸发和排出而扩大Moisture-Lock™效应。此外,本发明的特定粘度剂的添加在滴注时提供300-400厘泊(“cps”)的粘度,还在60秒内不再导致视觉模糊。此外,这些粘度剂在眨眼间歇(低

剪切条件下)具有约70cps的差别,且在每一次眨眼期间(高剪切条件下)具有低于30cps的差别,优选地,低于20cps。这比类似粘度的常规滴眼液(例如RefreshCelluvisc®)的视力恢复快约十倍。

[0165] 本发明的另一项发现是多元醇和电解质的加入可保护眼睛表面并促进愈合。这些额外的赋形剂还可以降低其他处方滴眼液(如抗生素、类固醇、非甾体类药剂和/或青光眼滴剂)的防腐剂毒性。本发明发现多元醇的浓度高于约0.5%w/v且尤其高于约1.25%w/v是优选的。

[0166] 总而言之,本发明组合物的惊人发现包括:

[0167] i) 通过利用高于 10^{-3} mol/L到 10^{-4} mol/L(从约1.5%到约7.0%w/v,且优选小于约5.5%w/v)的临界胶束浓度的非离子表面活性剂浓度,创建具有足够表面覆盖度的纳米胶束层,以提供一定程度的蒸发屏蔽;

[0168] ii) 通过添加大于约0.005%w/v但小于约0.20%w/v,且更优选地从约0.01%到约0.10%w/v的聚氧乙烯,且最优选地添加聚氧乙烯蓖麻油,溶解眼睛或隐形眼镜表面的脂质和/或脂质沉积;

[0169] iii) 提供具有高粘度的组合物,该组合物在滴注时迅速平衡至正常泪液粘度,然后在分别在眨眼间歇和眨眼期间的正常粘度和高粘度之间波动,方法是通过添加特定的粘度剂,从而减少视觉模糊,且延长组合物在眼睛上的持续时间;以及

[0170] iv) 提供额外的好处,包括通过加入多元醇和以盐的形式添加镁离子来改善神经再生和上皮愈合。

[0171] 在本发明之前,非离子表面活性剂以非常低的浓度用于人工泪液或作为隐形眼镜的存储/浸泡溶液。人们认为,非离子表面活性剂在本发明的浓度范围内的使用对于外用来说毒性太大。本发明发现了一个独特组合物,其包括总浓度约1.25%到约7.0%w/v,优选约1.5%到约6.0%w/v,约2.8%到约5.9%w/v,约2.0%到约4.0%w/v,以及约3.0%到约3.5%w/v的非离子表面活性剂,浓度大于或等于约0.5%的多元醇,以及提供大于或等于10cps粘度的粘度剂,所述组合物能够防止中毒。

[0172] 一些非处方(“OTC”)滴剂提供了天然泪液的脂质成分的外部来源。这些滴剂包括:Soothe®XP(Soothe由Bausch&Lomb公司制造,可从Bausch&Lomb公司购买,是Bausch&Lomb公司的注册商标)和Retaine®(Retaine由OcuSoft公司制造,可从其获得,是OcuSoft公司的注册商标),它们都含有轻矿物油和矿物油;SystaneBalance®(Systane Balance由Alcon公司制造,可从其获得,是Alcon公司的注册商标),其含有丙二醇;以及RefreshOptive®Advanced(Refresh Optive由Allergan公司制造,可从其获得,是Allergan公司的注册商标),其含有羧甲基纤维素钠、甘油和聚山梨醇酯80。

[0173] 这些OTC泪液配方的缺点是:1)天然脂质层的最小的非离子表面活性剂稳定性;2)由润湿角减少而加强的水层扩散最小;3)非离子型表面活性剂不用于改善纳米胶束几何结构已发现的优点;以及4)用于蒸发屏障保护所需的表面积覆盖。

[0174] 令人惊讶地发现,本发明的组合物会在很长一段时间内产生“热泪盈眶”,这反映在沿下眼睑边缘形成的大泪滴棱镜厚度。不希望拘谨于某一特定理论,人们认为,天然的和在某些成分诱导的泪液仍然被封存在一个低蒸发的纳米胶束坚固的防护罩下,从而增加了水层厚度和稳定脂质层。本发明的大多数组合物通过非线性(非牛顿)粘度进一步加强了这

一感觉,所述非线性粘度伴随有增加的间隙厚度和非常低的润湿角,使得尽管沿着眼睑边缘有较大的泪液棱镜,但是眼泪往往不会穿过疏水性空气界面或沿着脸颊流下。

[0175] 传统泪液可以产生一些额外的舒适感和10-20分钟的润滑作用,已披露的发明公开了会产生一个小时或更长时间的新奇的感觉。这种新奇的感觉是一种俘获泪液的感觉,这是由于两层眼睑内壁都充满了水分,直到水分溢出到眼睑边缘长达60分钟造成的。结果,产生了一种长时间俘获泪液独特现象,具有很好的治疗效果和令人耳目一新的感觉,从而使干眼症患者“泪如泉涌”。这种现象,下文称为Moisture-Lock™效应,是通过Moisture-Lock™指数来测量的。

[0176] 人们认为,非离子表面活性剂的总浓度范围会产生一个胶束层,它会充分堆积,以显著覆盖眼表,并以极低的润湿角扩散,就像脂质和水稳定剂一样。这一层也沿空气或脂类疏水界面扩散,使非极性端对齐,以产生一个坚固的非蒸发表面。令人惊讶地发现,在临界浓度高于加入的非离子表面活性剂(s)的临界胶束浓度(“CMC”)时,在其中产生了胶束浓度触发(“CMT”),它触发沿眼表的汇合或接近汇合,且减少蒸发,而不需要添加产生合成油性感觉的脂质。此外,令人惊讶的是,这种CMT发生在一个范围内,大约是每一种非离子表面活性剂(s)的CMC的15到600倍以上,导致发现了非蒸发屏蔽和由此产生的Moisture-Lock™效应。这种效应在这个范围内保持在一个峰值,并在浓度上限(“CUL”)开始具有表面毒性和抑制作用。这种减少的影响可能是胶束层(s)几何构型改变的结果。

[0177] 据悉,位于或高于CMT的胶束层提供了一个浓度范围,其中CUL为其上限,在该范围内,涂层/屏蔽效应产生两种或两种以上观察到的新特性:

[0178] i) 产生蒸发屏蔽,导致泪液层蒸发减少,以及对湿度、泪液体积或泪液破裂时间的敏感性降低(泪液破裂时间由泪液化学驱动的串珠与时间决定,并且由于受到刺激和其他因素的影响,因此难以准确测量);

[0179] ii) 提供极低的表面张力,以最直接地覆盖角膜表面和任何角膜凹陷(即沿角膜上皮形成干斑的不规则地貌);

[0180] iii) 非牛顿流体流动导致眨眼间歇的实质性的停滞和眨眼期间的易流动,主要沿着该眨眼的高剪切垂直分量,从而使泪液排出最小化,并优化沿角膜表面的泪膜覆盖,每次眨眼时循环使用,直到眼睑穹窿储存的新的泪液填充慢慢耗尽;

[0181] iv) 在较低粘度下不模糊,即使在高达400cps的粘度下,也仅在约15秒或更短时间内有轻微模糊,而传统的泪液产品(Liquigel®150cps, Celluvisc®400cps)分别导致约10到20分钟范围内的视觉模糊,因此,提供了极低粘稠的传统泪液的舒适性和视觉效果,其益处超越了传统泪液制剂的非常粘稠的泪液替代品;

[0182] v) 封存,这意味着在非蒸发屏蔽层下产生的明显的泪液“滞留”,与传统泪液不同,传统泪液会导致沿眼睑边缘的“涌出”效应持续数十分钟,并且在添加粘性剂的条件下,非线性非牛顿剪切效应增强达一小时或更长,使人类泪液成分与角膜上皮的长间接接触;

[0183] vi) 如上文所述封存诱导的自然泪液,特别是在优选实施方案中,低pH值、改变渗透压或添加赋形剂(如薄荷醇)导致这种诱导和长时间滞留;

[0184] vii) 通过添加多元醇和/或镁离子形式的赋形剂,增加舒适度、上皮保护以及增强再生上皮表面的完整性;

[0185] viii) 在佩戴隐形眼镜之前即刻将涂层置于隐形眼镜上,可提供持久的涂层效果,

从而减少隐形眼镜表面的沉积物,增强滴入时的视觉效果,并有助于在佩戴期间提高舒适度,尤其是滴注后至少16小时,从而减少上皮病,与8秒时正常的泪液破裂相比,令人惊奇地发现最小的泪液分散至少持续24秒;

[0186] ix) 防止皂化,如睑板腺功能障碍,减少粘附在眼睑结膜上且难以清除的脂质斑块的积聚,以及泪膜内的刺激性部分,包括但不限于胆固醇酯、其他滴眼液中用于治疗其他疾病的处方药或必需药物可能伴随的防腐剂,特别是抗生素、非甾体类剂、类固醇和青光眼局部用药;以及

[0187] x) 上述两种或两种以上特征的组合所产生的累积效应,可改善角膜表面的舒适度和健康度,使泪液中的生长因子为各种与外表面相关的生理应激和疾病状态提供长期有益的保护和愈合益处。

[0188] 不希望被持有一个特定的理论,相信大多数可用于眼科用途的、浓度范围约为1.5%到约5.5%w/v的且临界胶束阈值为约 1×10^{-3} M到 1×10^{-4} M的非离子表面活性剂已被发现具有如下所示的重要性质,所述非离子表面活性剂包括但不限于聚山梨醇酯20、60和80,泰洛沙泊,泊洛沙姆188和407,聚氧乙烯30和40蓖麻油,环糊精包括羟丙基- γ -环糊精, γ -环糊精,Brij®35、78、98和700(聚氧乙烯乙二醇烷基醚,Brij是Uniqema Americas LLC的注册商标),Span®20、40、60和80(山梨醇酐单月桂酸酯、山梨醇酐单棕榈酸酯、山梨醇酐单硬脂酸酯和山梨醇酐单油酸酯;Span是Uniqema Americas公司的注册商标),或其组合;

[0189] i) 由于疏水表面在滴注到眼睛上时并置,通过分层形成最低能量的几何结构-离眼表最近到最远的是上皮、脂质层和空气界面。

[0190] ii) 通过分层形成的最低能量几何体,由于在滴入眼睛时与一个或多个疏水表面并置,这些几何体可能暴露在眼睛上,包括:角膜和结膜上皮、天然脂类泪膜层和空气界面,或类似地变得紧密填充,从而有效地起到保护屏障或涂层的作用;

[0191] iii) 在优选浓度范围内的足够密度,当在水层顶部分层或紧密填充时,会显著延缓蒸发;

[0192] iv) 平滑脂质层以保持更光滑更均匀的表面,溶解睑板腺脂质以进一步增加其厚度;

[0193] v) 由于低表面张力和润湿角以及每次高剪切眨眼时上皮表面的涂层,特别是角膜凹陷(泪膜的升高区域可能不会均匀或完全覆盖),因此具有优越的铺展性;

[0194] vi) 提供一种或多种非离子表面活性剂,其中上述每种功能可由不同的表面活性剂促进,并且浓度范围为约1.5%到约5.5%w/v表示单个表面活性剂浓度的总和;以及

[0195] vii) 聚氧化物,特别是聚氧乙烯蓖麻油可优先溶解睑板腺分泌物。

[0196] 在本发明的组合物中包含羟丙基- γ -环糊精,尤其会导致更持久的泪液封存。

[0197] 本发明的另一个令人惊讶的发现是延长了轻微的高渗透的Moisture-Lock™效应,例如通过将电解质浓度增加到约0.20%w/v或更高来实现。为实现这一目的,尤其优选氯化钠。据信,由高渗透性泪液引起的非常温和但轻微的刺激会触发泪液的初始增加,泪液被“锁定”在胶束层下。这种泪液分泌被非牛顿流体特性进一步封闭,为眼睛表面提供有价值的肌力生长因子和其他营养物质及生理成分。这些非牛顿流体特性通过在眨眼间歇的低切变时增加粘度来限制泪液排出,同时通过眨眼间歇的高切变时触发的低粘度来提高视力,从而实现密封。

[0198] 另一个令人惊讶的发现是,新发现的多元醇,特别是甘露醇和/或镁离子,且特别是它们的组合,可以保护角膜表面免受上皮病变的影响,包括但不限于防腐剂和/或抗氧化剂的影响。

[0199] 另一个意想不到的发现是,添加抗氧化剂增加了效果的持续时间。这一发现令人惊讶,因为长期以来,泪液配方抗氧化剂,特别是乙二胺四乙酸(“EDTA”)会引起上皮细胞毒性。

[0200] a) 浓度,特别是粘度剂的浓度,b) 上皮保护性赋形剂,如多元醇,如甘露醇,以及c) 电解质的添加,特别是镁离子和氯化钠,以上因素的变化提供了滴定润湿效应持续时间的方法(即Moisture-Lock™效应),初始模糊度(即从0到15秒),以及一系列其他效果,包括保护性的和治疗性的效果。本发明组合物的这种可变性使其能够处理一系列情况。

[0201] 某些情况,如睑板腺功能障碍(“MGD”)可能受益于眼睑按摩和油脂表达技术,如沿着眼睑边缘的棉球滚动。对于非离子表面活性剂总浓度(即,从约1.5%到约5.9%w/v,更优选从约2.5%到约4.0%w/v)而言,这些条件还可受益于在CMT范围内产生的坚固的非离子表面活性剂表面层。其中,特定非离子表面活性剂(例如聚氧乙烯、优选聚氧乙烯蓖麻油及最优选聚氧乙烯30或40蓖麻油)的浓度从约0.001%至约2.0%w/v且更优选从约0.010%至约1.0%w/v,可进一步增强这种用于治疗MGD的制剂。另外还发现,添加聚乙二醇可增强所述组合物的稳定性。

[0202] 本发明结合了高度的粘液粘附性和眨眼期间的流变性能的温度敏感性变化。这些流变性能使生理性眨眼不模糊,并且在平衡后,在大约15到60秒内(取决于所选择的实施例)产生大约5-10μm的薄泪膜。令人惊讶的是,本发明:

[0203] a) 产生了延长的湿润和水合作用,通常为约1小时或更长时间;

[0204] b) 在滴入数十秒(通常为30秒或更短)时产生了最小的模糊(见上表2);

[0205] c) 不产生眼睑或睫毛结痂,只有沿眼睑边缘的持久的润湿感;

[0206] d) 使在极低(小于4)或高(大于7)pH下舒适滴注;

[0207] e) 通过非离子表面活性剂层坚固的疏水屏障提供延长的泪液隔离和暴露于诱导的(Moisture-Lock™效应)和自然泪液(见表12和图1和图2);以及

[0208] f) 提供与当前一代处方干眼症产品Restasis®和/或Xidra®相同或更大的眼表泪液增量暴露的可能性,后者仅显示泪液分泌的边际增量增加。

[0209] 本发明可降低上皮毒性的赋形剂包括一种或多种多元醇和电解质,其中令人惊讶地发现,本发明的非离子表面活性剂的组合由约0.10%到约0.90%w/v NaCl进一步增强,更优选约0.20%到约0.200%w/v,及最优选约0.25%至约2.00%w/v。正常等渗溶液通常需要2.00%w/vNaCl。优选实施方案中的第二电解质是镁离子。在更优选的实施例中,镁离子源是MgCl₂。在更优选实施方案中,MgCl₂的浓度为约0.01%至约0.25%w/v,更优选为约0.05%至约0.15%w/v,且最优选约0.07%至约0.125%w/v。所述多元醇优选甘露醇且更优选甘露醇的浓度为从约0.25%至约4.0%w/v,甚至更优选地,约0.75%到约4.0%w/v,并且更优选地,约1.5%到约4.0%w/v。不必拘泥于特定理论,相信这些赋形剂单独或组合可增强上皮愈合、损伤神经元成分的恢复、减轻疼痛、促进上皮表面更快平滑和健康,减少或消除浅表点状角膜病变。浅表点状角膜病是一种常见的眼表异常暴露于刺激物的疾病。这些刺激物尤其是大多数滴眼液中的防腐剂,包括抗生素、类固醇、非甾体类和青光眼药物。考

虑到由于这些刺激物引起的白内障手术后的毒性以及那些治疗慢性眼病(例如青光眼)的药物的毒性,本发明的组合物可显著减轻相关症状。

[0210] 本发明得益于至少1.0%w/v、优选约1.0%至约10%w/v、更优选约1.0%至约5.9%w/v、甚至更优选约1.5%至约5.9%w/v、甚至更优选约2.5%至约5.5%w/v、且最优选从约3.0%至约5.0%w/v的总表面活性剂浓度,其中非离子表面活性剂或非离子表面活性剂的临界胶束浓度(胶束形成和表面张力不再降低的浓度)在 10^{-3} 至 10^{-4} M范围内。非离子表面活性剂可包含一种或多种环糊精(其中羟丙基- γ -环糊精, γ -环糊精和 β -环糊精是最优选的);聚氧乙烯山梨醇酯,包括所有Tween®的山梨醇酯(聚山梨醇酯;Tween是Uniqema Americas,LLC的注册商标),包括Tween®80、60、40或20;其他聚氧乙烯(最优选的是聚氧乙烯蓖麻油和聚氧乙烯硬脂酸酯);烷基芳基聚醚(最优选为泰洛沙伯);烷基醚包括所有的Brij®烷基醚,最优选为Brij®35、78、98和700;Span®20、40、60和80(山梨醇酐单月桂酸酯、山梨醇酐单棕榈酸酯、山梨醇酐单硬脂酸酯和山梨醇酐单油酸酯)和生育酚(维生素E)。

[0211] 非牛顿粘度组分与干眼症或干眼症相关疾病的临床治疗需求成比例变得越来越重要。在没有包括隐形眼镜和点状栓塞在内的嵌入式装置的情况下,非牛顿粘度成分尤其重要。当粘度大于约30cps、优选约35至约50cps,且最优选约70至约400cps时,非牛顿粘度组分减少眨眼间歇泪液的排出;并且在每次眨眼期间小于约30cps、优选小于约25cps且最优选约20cps或更少。在优选实施方案中,非线性剪切粘度比为约5:1到约10:1。令人惊讶的是,优选范围内的非离子表面活性剂和低粘度的粘度剂(小于约20cps或高达约500cps)的组合在高粘度下产生了令人惊讶的视觉平衡并改善了流动特性。如图4所示,对于组合物#64,从下表3中可以看出,其初始配方为400cps,并在50秒内达到视觉平衡,从而获得极好的视觉效果。商业的高粘度泪液配方,如RefreshCelluvise®,也在400cps,在许多研究中显示,需要10-15分钟才能平衡到正常视力,比本发明在10cps和500cps之间发现的优选非离子表面活性剂和粘度剂的惊人发现长10倍以上。用于本发明优选实施方案的粘度剂包括但不限于纤维素衍生物,例如HPMC、HPC、HPEC和CMC,Carbopol®化合物,例如Carbopol®90和940,透明质酸,以及树胶,例如瓜尔胶和刺槐胶。

[0212] 本发明的一个令人惊讶的发现是,优选实施方案的应用,特别是利用聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯或环糊精单独或彼此组合的制剂和/或其他非离子表面活性剂具有优化泪膜保湿的性质。见图1。更出乎意料的是,使用粘度剂,特别是纤维素剂和/或其衍生物,更具体地说,羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素或卡波姆940可显著增强泪膜的保湿性,即使在静止状态下,其包装输送瓶或单位剂量管中的低剪切粘度高达200-400cps,也只有几秒到30秒以下的短暂模糊。这种泪膜的水分保持在这里被称为Moisture Lock™。更令人惊讶的是,将软性隐形眼镜(包括但不限于由硅氧烷和/或水凝胶聚合物组成的隐形眼镜)储存在泡罩包装或其他保持液体的包装中,使用本发明的组合物可使组合物大量的粘附在隐形眼镜表面,从而减少沉积物。一旦将存储在本发明组合物中的这些接触物放置在受试者的眼睛上,该组合物就极大地增加了泪液破裂时间,同时减少了泪液分散。这种粘附创造了一个强大的结合非蒸发涂层,稳定泪膜,增加舒适度,并提供了可选的干眼症治疗,即使是对于隐形眼镜不耐受的受试者也是如此。如下面的实施例5所述,如图3所示,在佩戴前向隐形眼镜和眼睛施用生理盐水导致泪液从8秒开始破裂,并在20秒时达到40%的分散度。用下表3的组合物#64代替生理盐水,20秒时出现0%的分散,24秒时仅出现8%的分散。此外,中

间视敏度明显提高,隐形眼积明显减少。见图6B。

[0213] 隐形眼镜佩戴者最严重的并发症之一是严重的角膜炎,特别是假单胞菌、棘阿米巴和镰刀菌感染,这些感染可能导致严重的视力丧失。参见,Simmons PA等,《患者佩戴和蛋白质沉积程度对五种水凝胶隐形眼镜对棘阿米巴吸附的影响》(Effect of patient wear and extent of protein deposition on adsorption of acanthamoeba to five types of hydrogel contact lenses),Optom Vis Sci,1996年6月,73(6),362-368和Miller MJ等,《铜绿假单胞菌对亲水性隐形眼镜和其他基质的粘附》(Adherence of Pseudomonas aeruginosa to hydrophilic contact lenses and other substrata),临床微生物学杂志,1987年8月,25(8),1392-1397。在实施例5中所述和图6B中所示的应用本发明的优选实施方案之后,与减少的隐形眼镜沉积物相关联的显著降低的生物负载是一个令人惊讶和意外的发现,其显著降低了隐形眼镜佩戴者中发生严重细菌和/或真菌性角膜炎的风险。这种在镜片佩戴前的应用,在佩戴过程中有或没有额外的滴落,可防止通过长期涂层沉积,和/或在嵌入前或佩戴过程中使用时溶解沉积。沉积物的减少有可能减少细菌和/或真菌的生物负担。

[0214] 相对于表2中1-35的人工泪液组合物,表2中36-57和表3-8中58-89的人工泪液组合物提供了优异的润湿性和Moisture-Lock™效应。这种优异的效果被假设是由非离子表面活性剂的独特组合和浓度引起的。此外,相对于不含多元醇和镁离子的组合物,假设在组合物36-57中添加多元醇和镁离子,会进一步增强润湿性和Moisture-Lock™效应。

[0215] 本发明的组合、浓度和比率显然有令人惊讶的效果。特别是非离子表面活性剂的范围和组合,在粘度方面、电解质和保护性赋形剂(如多元醇和镁离子)提供了令人惊讶的效果。特别令人惊讶的是电解质与最终粘度、模糊或缺乏电解质的关系以及舒适性。优选实施方案可提高泪膜稳定性,延长Moisture-Lock™效应且从几十分钟到一个小时内一滴一滴地涌上水层。相对于粘度,与目前人工泪液相比,视力模糊时间缩短,在各种情况下效果更为延长,临床效果也得到了改善。

[0216] 隐形眼镜成分

[0217] 已进一步发现,由本发明组合物提供的新型泪液隔离介质可应用于隐形眼镜表面。应用于隐形眼镜的产生了坚固的密封层,允许干眼症、隐形眼镜不耐受的患者通过在包装或滴注时简单地覆盖隐形眼镜来实现治疗性隐形眼镜的效果和治疗方式。进一步发现,由本发明组合物提供的新型泪液隔离介质可应用于点状栓塞或丸粒的表面。

[0218] 进一步发现,在将隐形眼镜嵌入眼睛之前,将隐形眼镜浸泡或施用总浓度为约1.5%至约5.9%w/v、优选约2.5%至约3.5%w/v、并且最优选约3.0%w/v的一种或多种非离子表面活性剂的本发明组合物,可显著缩短泪液破裂时间("TBUT")和泪液分散在盐水和和其他商用隐形眼镜舒适外用配方。见下面的实施例8-11。隐形眼镜行业一直未能找到一个解决办法,即隐形眼镜耐受性的丧失与全天佩戴的持续时间或累计佩戴时间一致。具体而言,在本发明的组合物之前,未发现既安全又有效的添加剂。

[0219] 当隐形眼镜被制造出来时,最终的产品被抛光,以产生尽可能光滑的表面,以帮助矫正视力。然而,目前生产的隐形眼镜没有完全光滑的表面。已经发现由本发明组合物形成的纳米胶束渗透并粘附在隐形眼镜上,并且在Snellen表上将镜片的视力矫正能力提高约1行。不希望拘泥于某一特定理论,这种视觉改善可能是由于本发明的纳米胶束将水结合并

将其保持在镜片表面,从而形成更平滑的镜片表面,从而提供改进的透光性和减少沉积。此外,在非处方隐形眼镜溶液中稀释本发明的组合物不会降低纳米胶束平滑镜片的能力。

[0220] 优选实施例还增加了上皮安全性,这是本发明的一个优点,无论是局部还是作为用于泡罩包装中的隐形眼镜储存和保质期的组合物应用。首先,粘度剂,包括纤维素衍生物、卡波姆、树胶、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇、壳聚糖和透明质酸盐、透明质酸及其组合,进一步降低非离子表面活性剂的轻微上皮毒性,否则随浓度增加。就毒性而言,以下顺序似乎是从最高毒性到最低毒性:**Brij®**、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆、聚氧乙烯芳基醚和聚氧乙烯蓖麻油。第二,多元醇,如甘露醇进一步降低上皮毒性。用作隐形眼镜储存组合物或在使用隐形眼镜时用作局部滴剂的本发明优选实施方案包含导致5至25cps低剪切粘度的粘度剂和优选浓度为约0.50%至约2.5%w/v的多元醇,例如甘露醇。本发明的另一个优点是令人惊讶的发现,当用作隐形眼镜存储组合物时,该组合物可以被重新激活,从而只需添加不含防腐剂的0.09%盐溶液,即可提供该组合物的所有原有优点。

[0221] 眼科药物载体

[0222] 本发明的另一个令人惊讶的发现是,添加到本发明中的眼科药物增加了药物在眼睛表面的持续时间,增加了穿过角膜的渗透性,并减少了系统吸收,为药物输送创造一个理想的平台载体,同时减少干眼症状和刺激,否则可能会发生许多此类活性剂,如非甾体类药物、抗生素和青光眼药物。这种药物载体可能特别有助于提高目前在**Restasis®**中发现的环孢素-A的治疗持续时间和疗效。这些组合物可以能够配制高达0.09%和约0.05%到约0.09%的环孢素-A,而无需产生乳液。在优选实施方案中,本发明的环孢素-A药物载体可不包含乳化剂。本发明的环孢素-A药物载体提供约12至约20纳米直径的纳米胶束。此外,本发明的环孢素-A药物载体可提供长达60分钟的泪液灌注。

[0223] 本发明的另一个令人惊讶的发现是,在本发明存在的情况下,抑制由一种或多种防腐剂,特别是治疗性赋形剂(例如多元醇和/或镁离子)产生的防腐剂毒性效应。这一发现令人惊讶,因为长期坚持的信条是泪液配方防腐剂会引起上皮细胞毒性,并且可能具有重要意义,因为许多长期使用的眼科药物,如青光眼或炎症,由于诱导上皮细胞毒性的累积效应而受到损害,通常会限制其使用时间。

[0224] 本发明的另一个令人惊讶的发现是药物的持续释放。药物的峰值浓度可在持续时间内增加约50%(例如从2小时增加到4小时)。

[0225] 皮肤成分和药物载体

[0226] 进一步发现,本发明的组合物可用于麻醉凝胶、作为防止瘢痕形成的抗粘连剂、植入式装置、缓释浸渍绷带、肠胃外注射、吸入器、喷雾剂、局部洗剂、局部凝胶、局部液体,在抗老化皮肤产品(如日夜产品和眼部产品)、防晒霜、沐浴露、治疗性洗发水、止汗剂、妊娠纹、剃须膏、刀片滑动涂层、OTC利多卡因成分、OTC可的松成分、**Ben-Gay®**类产品(包括**Ben-Gay®**)中,用于治疗痤疮,在胶原基产品中,在视网膜基产品中,用于治疗皮肤干燥、皮炎、牛皮癣、减少或消除疤痕或斑痣、促进头发生长、作为无刺激性染发剂和面部消瘦疾病。

[0227] 出乎意料的是,本发明的眼科组合物可用于预防、治疗和最小化或消除皮肤中的老化和其他缺陷。然而,如本文所公开的,施用和使用生理学基础pH值的纳米胶束非离子表面活性剂组合物,具有对面部组织提供清洁、温和去角质和修复性保湿效果的益处。基于一

个被禁止的治疗方案,这种效果可以在处理皮肤上的细到中度皱纹、减轻和减少阳光、年龄和/或肝斑等方面带来明显的改善。

[0228] 渗透到皮肤表层的长期保湿效果也可以为皮肤提供长期的水分,从而保持皮肤的色调和质地。进一步考虑的是消除常见的瑕疵,减少皮肤厚度(随着时间的推移支持疤痕去除),改善皮肤干燥以及弹性和胶原蛋白。作为本发明组合物的用途,进一步设想维持正常孔径以及增加水合作用,这也可以增加面部皮肤的紧致度,从而改善整体平滑度。

[0229] 本发明的组合物可包含液滴,并且这些液滴可包含水相、至少一种油、四种或四种以上非离子表面活性剂的混合物,在特定浓度范围内,以局部施用的洗液或其他相容且医药上可接受的形式存在。在温和的情况下,该碱组合物可用作皮肤的唯一治疗方法。然而,在更严重的情况下,高度相容的基础配方可以与任何已知的活性药物,如Botox®、维甲酸和任何其他经证实的局部治疗相结合。具体来说,这种特殊的非离子纳米颗粒可以促进皮肤表层的渗透,从而提高功效。

[0230] 在液体清洁剂类别中,刺激性最小的清洁剂将包含非离子/硅氧烷表面活性剂和保湿剂,因为它们对皮肤水分屏障和正常皮肤菌群的破坏最小。虽然这描述了清洁剂的质量,这些相同的好处,再加上一些新的发现,表明使用后,清洁提供了有益的病人的皮肤状况,当按指示使用时,可以有效地解决一系列皮肤病,而这些皮肤病会对自尊和社会接受度产生负面影响。本发明的一项发现是,围绕老化皮肤的大多数问题可以通过非离子表面活性剂单独或与皮肤上使用的特定活性药物治疗相结合来有效地解决。

[0231] 定义

[0232] 在本发明中,术语“组合物”意欲包含规定量的规定成分的产品,以及直接或间接由规定量的规定成分的组合产生的任何产品。

[0233] 在本发明中,所有与量、重量等有关的数,定义为“大约”,每个特定值为加减10%。例如,短语“约5%w/v”应理解为“4.5%到5.5%w/v”。因此,在权利要求书中10%范围内的数值包含在权利要求范围内。

[0234] 在本发明中,“%w/v”是指组合物总的重量百分比。

[0235] 在本发明中,术语“受试者”指但不限于人或动物。

[0236] 在整个申请中,单数形式“一个”和“所述”包括复数引用,除非上下文另有明确规定。

[0237] 在本发明中,术语“多元醇”是指具有可用于有机反应的多羟基官能团的化合物,例如单体多元醇,例如甘油、季戊四醇、乙二醇和蔗糖。此外,多元醇可指包括甘油、季戊四醇、乙二醇和蔗糖在内的与环氧丙烷或环氧乙烷反应的聚合多元醇。

[0238] 在本发明中,短语“诱导眼泪的介质”包括在应用本发明组合物的对象中诱导产生天然泪液的任何介质。优选地,可通过将组合物的pH调节至约5.0至约6.0范围、将组合物的渗透压调节至约350至约550毫渗透摩尔范围和/或包括萜类化合物(例如薄荷醇)来诱导泪液。在本发明中,短语“用于封存眼泪的介质”包括可将由本发明组合物和本发明人工泪液组合物诱导的自然泪液封存在眼睛上的任何介质。优选地,使用特定浓度和类型的非离子表面活性剂和特定浓度和类型的增粘剂的组合作为封存泪液的介质。

[0239] 本发明的成分

[0240] 根据本发明使用的非离子表面活性剂,包括但不限于泊洛沙姆、聚山梨醇酯、环糊

精、烷基芳基聚醚、聚氧乙二醇烷基醚、泰洛沙伯和聚氧乙烯。泊洛沙姆是一种非离子型三嵌段共聚物,由聚氧丙烯(聚丙烯氧化物)的中心疏水链和聚氧乙烯(聚乙烯氧化物)的两条亲水链组成。聚山梨醇酯是由脂肪酸酯化的乙氧基化山梨醇酐制成的油状液体。环糊精由5个或更多的 α -D-吡喃葡萄糖苷单元组成,这些单元在位置1和4处连接在一起。聚氧化物是硬脂酸单酯和双酯与聚氧乙二醇的混合物。优选的实施方案包括但不限于泊洛沙姆、泊洛沙姆188和泊洛沙姆407,聚山梨醇酯,聚山梨醇酯20,聚山梨醇酯60,聚山梨醇酯80,泰洛沙伯, Brij®35, Brij®78, Brij®98和Brij®700, Span®20, Span®40, Span®60, Span®80, 环糊精-2-HP-环糊精,离子带电(例如阴离子) β -环糊精有或没有丁酸盐(Captisol®;磺基丁基醚 β -环糊精, Captisol是Cydex制药公司的注册商标),羟丙基- γ -环糊精, γ -环糊精以及聚氧乙烯-聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯30蓖麻油、聚氧乙烯35蓖麻油和聚氧乙烯40氢化蓖麻油或其组合。多元醇不包括在术语“非离子表面活性剂”中。本发明的非离子表面活性剂总浓度为约1.0%至约7.0%w/v,优选约1.5%至约7.0%w/v,优选约1.5%至约6.0%w/v,更优选约1.5%至约5.9%w/v,更优选约1.5%至约5.5%w/v,更优选约2.0%w/v以上且小于6.0%w/v,约2%至约4%w/v,更优选约2.5%至小于约5.9%w/v,更优选约2.5%至约5.5%w/v,更优选约2.5%至约3.5%w/v,更优选约2.8%至约5.9%w/v、更优选约3%至约5%w/v,更优选约3%至约3.5%w/v。

[0241] 在其他优选实施方案中,所述一种或多种非离子表面活性剂包括泊洛沙姆,例如泊洛沙姆188和/或泊洛沙姆407,聚氧化物,例如聚氧乙烯蓖麻油,包括聚氧乙烯35蓖麻油或聚氧乙烯40氢化蓖麻油,环糊精,例如羟丙基- γ -环糊精和泰洛沙伯。

[0242] 在其它优选实施例中,所述一种或多种非离子表面活性剂包括约0.01%至约3.5%w/v的聚山梨醇酯20,优选约0.2%至约3.5%w/v,优选约0.1%、0.2%、0.7%、1%、3%和3.5%w/v。

[0243] 在其他优选实施方案中,所述一种或多种非离子表面活性剂包括从约0.01%至约3.5%w/v的泊洛沙姆407,优选约0.2%至约3.5%w/v,优选约0.1%、0.2%、0.7%、1%、3%和3.5%w/v。

[0244] 在其他优选实施方案中,所述一种或多种非离子表面活性剂包括约0.01%至约3%w/v的泊洛沙姆188,优选约0.1%w/v至约1%w/v,优选约0.01%、0.1%、0.14%、0.2%、0.4%、0.5%和0.75%w/v。

[0245] 在其他优选实施方案中,所述一种或多种非离子表面活性剂包括约0.001%至约2.0%w/v的聚氧乙烯蓖麻油,优选约0.005%至约0.25%w/v,优选约0.01%w/v至约1%w/v,优选约0.01%至约0.1%w/v,优选约0.15%至约0.25%w/v,优选约0.001%、0.01%、0.1%、0.15%、0.18%、0.25%、0.5%和1%w/v。

[0246] 在其他更优选实施方案中,所述一种或多种非离子表面活性剂包括约0.01%至约5%w/v的羟丙基- γ -环糊精,优选约0.5%至约5%w/v,优选约1.5%至约3.0%w/v,优选约0.25%、0.5%、0.7%、0.75%、1%、1.05%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%和5%w/v。

[0247] 在其他优选实施方案中,0.005%至4.0%w/v的泰洛沙伯或约1.75%至约3.00%w/v的山梨醇可组合添加或作为一种或多种非离子表面活性剂的替代物,使得表面活性剂总浓度不超过7%w/v。

[0248] 在其它优选实施方案中,所述一种或多种非离子表面活性剂可包括聚氧乙烯35蓖

麻油,其量为约0.25%至约5.00%w/v,优选约0.15%至约0.25%w/v。

[0249] 可根据本发明使用的增粘剂是非牛顿增粘剂,其包括但不限于纤维素衍生物、卡波姆(Carbopol®)、树胶和透明质酸(透明质酸盐)、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇以及壳聚糖;其中对于纤维素衍生物,特别优选羧甲基纤维素(“CMC”)高分子量混合物、CMC低分子量混合物、CMC中分子量混合物、CMC钠、甲基纤维素、甲基纤维素4000、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素(“HPC”)中的一种或多种、羟丙基甲基纤维素高分子量混合物(“HPMC”)、羟丙基甲基纤维素2906、羧丙基甲基纤维素高分子量混合物(“CPMC”)、羟乙基纤维素或羟乙基纤维素和透明质酸,使得累积浓度不会产生到原位凝胶的相转变。由这类增粘剂提供给本发明组合物的非牛顿性质可以在图7中看到,图7展示了眨眼期间和眨眼间歇粘度的差异。这种粘度可以针对特定的临床治疗进行调整。特定粘度和粘度增强剂可实现约30cps或更小、更优选约25cps或更小、且最优选约20cps或更小的眨眼(高剪切速率)粘度。特定的临床治疗可使用以下眨眼(低剪切速率)粘度:

[0250] i. 隐形眼镜使用:约1到约5cps;

[0251] ii. 人工泪液轻中度干眼症:约5cps至约100cps;

[0252] iii. 人工泪液中重度干眼症:约100cps到约250cps;以及

[0253] iv. 人工泪液重度干眼症:约250到约5000cps。

[0254] 在优选实施方案中,增粘赋形剂选自CMC钠、CMC低分子量混合物、CMC中分子量混合物、CPMC、HPC、HPMC和卡波姆940或其组合。

[0255] 在更优选实施方案中,CMC的量为约0.01%至约1.75%w/v,包括0.05%w/v、0.10%w/v、0.20%w/v、0.25%w/v、0.3%w/v、0.4%w/v、0.5%w/v、0.55%w/v、0.62%w/v、0.65%w/v、0.75%w/v、1.0%w/v、1.25%w/v、1.35%w/v、1.38%w/v、1.40%w/v和1.45%w/v。

[0256] 在另一个更优选的实施方案中,CMC钠的量为约0.01%至约1.5%w/v,更优选约0.04%至约1.25%w/v且最优选约0.04%、约1.00%及约1.25%w/v。

[0257] 在其他更优选实施方案中,HPC的量为约0.10%至约1.75%w/v,包括1.0%w/v、1.25%w/v、1.40%w/v、1.50%w/v或1.75%w/v。

[0258] 在其他更优选实施方案中,HPMC的量基于Methocell®(道康宁)的分子量,约0.10%到约1.75%w/v,优选约0.1%到约1.5%w/v,约0.5%到约1.25%w/v,约0.65%到约1.0%w/v,约1%到约1.35%w/v,约1.25%到约1.35%w/v,约1.35%到约1.5%w/v、约1.35%到约1.45%w/v、优选约0.10%w/v、0.20%w/v、0.25%w/v、0.3%w/v、0.4%w/v、0.5%w/v、0.55%w/v、0.62%w/v、0.65%w/v、0.75%w/v、0.85%w/v、1.0%w/v、1.25%w/v、1.3%w/v、1.35%w/v、1.38%w/v、1.40%w/v、1.45%w/v和1.48%w/v。

[0259] 在更优选实施方案中,卡波姆940的量为约0.01%至约2.0%w/v、优选约0.8%至约1.3%w/v且更优选约0.01%、0.8%、0.9%、1.1%、1.2%或1.3%w/v。

[0260] 在某些实施方案中,聚乙烯醇(“PVA”)可用作本发明组合物中的增粘剂。优选地,PVA的浓度为约0.1%至约0.5%w/v。

[0261] 在其它实施方案中,本发明进一步包含约0.05%至约2.0%w/v,优选约0.1%至约0.4%w/v的甘油。

[0262] 适用于本发明的多元醇包括但不限于甘露醇、甘油、赤藓糖醇、乳糖醇、木糖醇、山

梨醇、异山梨醇酯和麦芽糖醇。在更优选的实施方案中，多元醇是甘露醇。在另一较佳实施方案中，多元醇的浓度为约0.1%至约4%w/v、约0.25%至约5.5%w/v、约0.25%至约4.0%w/v、约0.25%至约2.5%w/v、约1%至约4%w/v、约1%至约2.5%w/v、约1.5%至约3.0%w/v、约1.5%至约2.5%w/v、约2%到约2.5%w/v以及约1%和2.5%w/v。

[0263] 适用于本发明的电解质包括但不限于镁离子、氯化钠(“NaCl”)、氯化钾(“KCl”)及其组合。在更优选的实施方案中，镁离子衍生自氯化镁。在另一较佳实施方案中，总电解质浓度为约0.01%至约2.0%w/v。在优选实施方案中，镁离子浓度为约0.01%至约0.90%w/v($MgCl_2$)，优选约0.05%至约0.15%w/v及约0.075%至约0.125%w/v，所述NaCl的浓度为约0.01%至约2.0%w/v，优选为约0.1%至约2.0%w/v，约0.2%至约2.0%w/v，约0.25%至约2.0%w/v，更优选为约0.01%，0.07%，0.2%，0.25%，0.3%，0.35%，0.37%，0.4%，0.5%，0.62%，0.7%，0.75%，1.0%，1.25%，1.5%，1.75%和2.0%w/v，并且所述KCl的浓度为约0.1%至约0.5%w/v。在另一实施方案中，本发明的人工泪液组合物不包含镁离子，包括氯化镁。

[0264] 适用于本发明的防腐剂包括但不限于苯扎氯铵(“BAK”)、山梨酸盐、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸聚丙酯、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞、过硼酸酯、硝酸苯汞及其组合。在优选实施方案中，防腐剂是BAK、山梨酸盐或其组合。在优选实施方案中，防腐剂的浓度为约0.005%至约0.15%w/v。在更优选实施例中，BAK的浓度为约0.005%至约0.02%w/v，山梨酸盐的浓度为约0.015%至约0.15%w/v。

[0265] 适用于本发明的抗氧化剂包括但不限于柠檬酸盐、EDTA、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基羟基茴香醚和丁基羟基甲苯及其组合。在优选实施方案中，防腐剂的浓度为约0.05%至约0.2%w/v。

[0266] 在某些实施方案中，萜类化合物可用于本发明的组合物中。在优选实施方案中，萜类化合物包括但不限于柠檬醛、WS-12、冰毒碱和薄荷醇。

[0267] 在某些实施方案中，薄荷醇可用于本发明的组合物中。优选地，薄荷醇的浓度为约0.01至约4.00mM、约0.01至约2.5mM、约0.01至约2.0mM、约0.025至约0.07mM、约0.07至约0.3mM、约0.07至约0.1mM、约0.1至约0.40mM、约0.1至约0.2mM、约0.15至约0.25mM，约0.02至约1.5mM，约0.25至约2.0mM和约0.01、0.07、0.1、0.14、0.15、0.2、0.27、0.30、0.32、0.34、0.36、0.37、0.38、0.40、0.42、0.44、0.46、0.48、0.5、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、1.0、1.2、1.5、1.75、2.0或4.0mM。

[0268] 可根据本发明使用的缓冲剂和pH调节剂包括但不限于醋酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂和硼酸盐缓冲剂。在优选实施方案中，缓冲剂和pH调节剂的浓度为约1至约100毫摩尔、更优选约3至约10毫摩尔且最优选约3、4、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10毫摩尔。应理解，可根据需要使用各种酸或碱来调节组合物的pH。pH调节剂包括但不限于氢氧化钠和盐酸。令人惊讶的是，还没有发现pH值改变人工泪液成分的舒适性。组合物的pH值可为4.0至8.0、更优选约5.0至约8.0、约5.0至约6.0以及小于6.0。

[0269] 本发明的组合物

[0270] 本发明发现在非离子表面活性剂浓度的窄治疗范围内所需的非牛顿粘度赋形剂、电解质或其他赋形剂，能提供更好的上皮保护和愈合，定期使用，甚至一次滴注，舒适性和疗效都得到改善。本文所表示的组合物的成分和浓度是最为人所知的实施例，但并非旨在

包括一切。

[0271] 在某些实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,包括诱导泪液介质和封存泪液介质。

[0272] 在优选实施方案中,诱导泪液介质选自pH值为约5至约6、萜类化合物和渗透压为约270至约550毫欧,优选为约350至约350毫欧。

[0273] 在另一优选实施方案中,用于隔离泪液的介质包括约1.5%到约5.9%w/v总体积的一种或多种非离子表面活性剂和一种或多种增粘剂,其中所述一种或多种增粘剂在0剪切到1秒时提供约50到约10000厘泊的粘度。

[0274] 在更优选实施方案中,所述一种或多种非离子表面活性剂选自聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油、环糊精及其组合。

[0275] 在另一更优选实施方案中,所述一种或多种增粘剂选自纤维素衍生物、卡波姆、树胶和透明质酸、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇、壳聚糖及其组合,甚至更优选所述一种或多种增粘剂选自纤维素衍生物、卡波姆、聚乙烯醇、聚乙二醇及其组合。

[0276] 在另一实施方案中,本发明的人工泪液组合物进一步包括多元醇,优选选自甘露醇、木糖醇、山梨醇、异山梨醇酯、赤藓糖醇、甘油、麦芽糖醇及其组合。

[0277] 在另一实施方案中,本发明的人工泪液组合物进一步包括一种或多种电解质,优选选自镁离子、氯化钠、氯化钾及其组合。

[0278] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其包括:

[0279] 一种或多种非离子表面活性剂,其选自泊洛沙姆、聚山梨醇酯、环糊精、烷基芳基聚醚、聚氧乙二醇烷基醚、泰洛沙伯和聚氧乙烯,总浓度约为1.5%至6.0%w/v,优选地,所述一种或多种非离子表面活性剂选自约0.01%至约4.0%w/v的聚山梨醇酯,约0.01%至约3.5%w/v的泊洛沙姆,约0.01%至约2.0%w/v的聚氧乙烯,约0.01%至约5.0%w/v的羟丙基- γ -环糊精;

[0280] 一种或多种增粘剂,其选自纤维素衍生物、卡波姆、树胶、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇、壳聚糖、透明质酸盐和透明质酸;

[0281] 约0.01%到约2.0%w/v的一种或多种电解质,其选自氯化钠、氯化钾和镁离子的从,优选地,所述一种或多种电解质选自约0.01%到约0.25%w/v的镁离子,约0.10%至约2.0%w/v的氯化钠和约0.1%至约0.5%w/v的氯化钾;

[0282] 任选地,约0.1%到约4%w/v的多元醇,所述多元醇优选选自0.25%到约4.0%w/v的甘露醇或甘油;

[0283] 任选地,约0.01%到约2.0%w/v的聚乙二醇,其选自聚乙二醇400、聚乙二醇6000、聚乙二醇10000、聚乙二醇20000及其组合;

[0284] 任选地,约0.01至约4.0mM的薄荷醇和/或约0.1%至约0.12%w/v的山梨酸盐;

[0285] 任选地,约3至约10毫摩尔柠檬酸盐缓冲液或磷酸盐缓冲液,其中增粘剂的浓度使其具有约0.1至约1000厘泊(cps)粘度的组合物,优选其中低剪切粘度为1至1000cps且最终高剪切粘度为30cps或更小。

[0286] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其包括:

[0287] 一种或多种非离子表面活性剂,选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、

聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精,总浓度为约0.1%至约1.0%w/v或1.0%至约5.9%w/v,其中所述上限对更严重的干眼症提供更大的泪液保湿和治疗效果;

[0288] 约0.1%到约2.0%w/v的羟丙基甲基纤维素或纤维素衍生物的浓度,其产生的组合物的总粘度等于由约0.1%到约1.5%w/v羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度,优选约0.1%到约1.35%w/v,包括约0.9%到约1.45%w/v的羧甲基纤维素或卡波姆940;

[0289] 约0.1%到约2.0%w/v的氯化钠,优选从约0.25%到约1.0%w/v;

[0290] 约0.05%至约0.1%w/v的氯化镁;

[0291] 任选地,约0.25%至约4.0%w/v的甘露醇,优选约0.75%至约2.5%w/v;

[0292] 任选地,约0.1%到约0.75%w/v的聚乙二醇400或聚乙二醇20000;

[0293] 任选地,约4至约8毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液或磷酸盐缓冲液;

[0294] 任选地,薄荷醇,优选为约0.1至约1.75毫摩尔,更优选约1.0至约1.75毫摩尔;及

[0295] 任选地,山梨酸盐,优选为0.1%或0.12%w/v,

[0296] 其中,任选地,所述组合物的pH值为约5.0到约7.0。

[0297] 在优选实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,其包括:

[0298] 约2.0%至约4.0%w/v的一种或多种非离子表面活性剂,其选自聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油及其组合;

[0299] 约0.5%到约2.0%w/v的增粘剂,其选自羧甲基纤维素和卡波姆940;

[0300] 约1.0%至5.0%w/v的甘露醇;

[0301] 约0.5%至约1.0%w/v的聚乙二醇,其分子量为约400至约20,000道尔顿,优选地选自聚乙二醇400、聚乙二醇6000、聚乙二醇10000、聚乙二醇20000及其组合;

[0302] 约0.1%到约2.0%w/v的氯化钠;

[0303] 约0.1%到约0.12%w/v的山梨酸盐;

[0304] 约3.0至约10.0毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液,

[0305] 其中,w/v表示该组分的重量与所述组合物的总体积之比,并且其中所述组合物的pH值为约5.0至约7.4,优选约5.0至约6.0。

[0306] 在另一实施方案中,所述聚氧乙烯蓖麻油具有至少30摩尔的环氧乙烷,优选约30摩尔到约40摩尔的环氧乙烷。

[0307] 在本发明的另一实施方案中,本发明的人工泪液组合物进一步包括约0.25至约4.00毫摩尔的薄荷醇。

[0308] 在另一实施方案中,本发明的人工泪液组合物进一步包括约0.1%w/v的氯化镁。

[0309] 在另一实施方案中,本发明的人工泪液组合物进一步包括选自约0.1%w/v的乙二胺四乙酸、0.5%w/v的聚乙烯醇及其组合的赋形剂。

[0310] 在更优选的实施方案中,本发明涉及人工泪液组合物,其包括:

[0311] 一种表面活性剂,其选自约3.5%w/v的泊洛沙姆407或约0.25%w/v的泊洛沙姆407和1.75%w/v的山梨醇;

[0312] 约0.25%w/v的聚氧乙烯40蓖麻油;

[0313] 约0.75%w/v的分子量约为400至20,000道尔顿的聚乙二醇;

[0314] 约1.00%w/v的甘露醇;

[0315] 约0.45%到约0.75%的氯化钠;

- [0316] 约0.90%到约1.20%w/v的卡波姆940；
- [0317] 约0.4至约2.75毫摩尔的薄荷醇；
- [0318] 约4.00毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液；
- [0319] 约0.10%w/v的乙二胺四乙酸；
- [0320] 约0.10%w/v的聚乙烯醇；以及
- [0321] 约0.12%w/v的山梨酸盐。
- [0322] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物，其包括：
- [0323] 约0%到约3.5%w/v的聚山梨酸盐80；
- [0324] 约0%到约2.75%w/v的泊洛沙姆407；
- [0325] 约0%到约2.75%w/v的泊洛沙姆188；
- [0326] 约0%到约2.0%w/v的聚氧乙烯蓖麻油；
- [0327] 约0.1%到约2.0%w/v的羟丙基甲基纤维素；
- [0328] 约0%到约2.0%w/v的聚乙二醇400；
- [0329] 约0%到约3.0%w/v的甘露醇；
- [0330] 约0%到约0.90%w/v的氯化钠；
- [0331] 约0.04至0.50毫摩尔的薄荷醇；
- [0332] 约4毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液；以及
- [0333] 任选地，约0.1%w/v的山梨酸盐，
- [0334] 其中，所述组合物的pH值约为7.0，并且其中所述非离子表面活性剂总浓度为约1.5%至约5.0%w/v。
- [0335] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物，其包括：
- [0336] 两种或两种以上非离子表面活性剂，其选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精，总浓度为约1.5%至约5.9%w/v；
- [0337] 约1%w/v的甘露醇；
- [0338] 约0.1%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素，其产生的组合物的总粘度等于由约0.1%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度；
- [0339] 约0.1%到约0.75%w/v的氯化钠，优选约0.3%到约0.4%w/v；
- [0340] 约0.1%w/v的氯化镁；
- [0341] 任选地，约3毫摩尔的磷酸盐缓冲液或pH小于6.0的柠檬酸盐缓冲液；
- [0342] 任选地，约0.1至约0.50毫摩尔的薄荷醇；及
- [0343] 任选地，约0.1%w/v的山梨酸盐，
- [0344] 其中，任选地，所述组合物的pH值为约5.0到约7.0。
- [0345] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物，其包括：
- [0346] 两种或两种以上非离子表面活性剂，其选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精，总浓度为约1.5%至约5.9%w/v；
- [0347] 约1.0到2.5%w/v的甘露醇；
- [0348] 约0.10%到约1.5%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素，其产生的组合物的总粘度等于由约0.1%到约1.5%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度；

- [0349] 从约0.1%到约0.5%w/v的氯化钠,优选约0.2%到约0.4%w/v;
- [0350] 约0.1%w/v的氯化镁;
- [0351] 任选地,约3毫摩尔的磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液;
- [0352] 任选地,约0.1至约0.50毫摩尔的薄荷醇;
- [0353] 任选地,约0.1%w/v的山梨酸盐,
- [0354] 其中,任选地,所述组合物的pH值为从约5.0到约7.0。
- [0355] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其包括:
- [0356] 两种或两种以上非离子表面活性剂,其选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精,总浓度为约1.5%至约5.9%w/v;
- [0357] 约2.5%w/v的甘露醇;
- [0358] 约0.65%到约1.0%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素,其产生的组合物的总粘度等于由约0.65%到约1.0%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度;
- [0359] 约0.1%到约0.75%w/v的氯化钠,优选约0.3%到约0.4%w/v;
- [0360] 约0.1%w/v的氯化镁;
- [0361] 任选地,约3毫摩尔的磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液;
- [0362] 任选地,约0.1至约0.50毫摩尔的薄荷醇;
- [0363] 任选地,约0.1%w/v的山梨酸盐,
- [0364] 其中,任选地,所述组合物的pH值为从约5.5至约7.0。
- [0365] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其包括:
- [0366] 两种或两种以上非离子表面活性剂,其选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精,总浓度约为1.5%至5.9%w/v;
- [0367] 约2.5%w/v的甘露醇;
- [0368] 约1.0%到约1.35%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素,其产生的组合物的总粘度等于由从约1.0%到约1.35%w/v羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度;
- [0369] 约0.1%到约0.75%w/v的氯化钠,优选约0.3%到约0.4%w/v;
- [0370] 约0.1%w/v的氯化镁;
- [0371] 任选地,约3毫摩尔的磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液;
- [0372] 任选地,约0.1至约0.50毫摩尔的薄荷醇;
- [0373] 任选地,约0.1%w/v的山梨酸盐,
- [0374] 其中,任选地,所述组合物的pH值为约5.5到约7.0。
- [0375] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其包括:
- [0376] 两种或两种以上非离子表面活性剂,其选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精,总浓度约为1.0%至5.9%w/v;
- [0377] 约2.5%w/v的甘露醇;
- [0378] 约1.35%到约1.45%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素,其产生的组合物的总粘度等于由约1.35%到约1.45%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度;

- [0379] 约0.1%到约0.75%w/v的氯化钠,优选约0.3%到约0.4%w/v;
- [0380] 约0.1%w/v的氯化镁;
- [0381] 任选地,约3毫摩尔的磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液;
- [0382] 任选地,约0.1至约0.50毫摩尔的薄荷醇;
- [0383] 任选地,约0.1%w/v的山梨酸盐,
- [0384] 其中,任选地,所述组合物的pH值为约5.5至约7.0。
- [0385] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其包括:
- [0386] 两种或两种以上非离子表面活性剂,其选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精,总浓度为约1.5%至约5.9%w/v,其中,两种或两种以上非离子表面活性剂中的一种为约0.25%至约1.0%w/v的聚氧乙烯蓖麻油;
- [0387] 约2.5%w/v的甘露醇;
- [0388] 约1.25%到约1.35%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素,其产生的组合物的总粘度等于由从约1.25%到约1.35%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度;
- [0389] 约0.1%到约0.75%w/v氯化钠,优选从约0.3%到约0.4%w/v;
- [0390] 约0.1%w/v的氯化镁;
- [0391] 任选地,约3毫摩尔的磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液;
- [0392] 任选地,约0.1至约0.50毫摩尔的薄荷醇;
- [0393] 任选地,约0.1%w/v的山梨酸盐,
- [0394] 其中,任选地,所述组合物的pH值为约5.0到约7.0。
- [0395] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物,其包括:
- [0396] 约2.0%w/v的聚山梨醇酯80;
- [0397] 约0.2%w/v的泊洛沙姆407;
- [0398] 约0.5%w/v的泊洛沙姆188;
- [0399] 约1.0%w/v的羟丙基- γ -环糊精;
- [0400] 约0.5%至约1.25%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素,其产生的组合物的总粘度等于由从约0.5%至约1.25%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度;
- [0401] 约0.20%至约0.75%w/v的氯化钠;
- [0402] 约0.1%w/v的氯化镁;以及
- [0403] 约0.025至约0.07毫摩尔的薄荷醇。
- [0404] 本发明进一步涉及一种用于严重干眼症的人工泪液组合物,其包括:
- [0405] 约2.0%w/v的聚山梨醇酯80;
- [0406] 约0.2%w/v的泊洛沙姆407;
- [0407] 约0.5%w/v的泊洛沙姆188;
- [0408] 约1.0%w/v的羟丙基- γ -环糊精;
- [0409] 约1.25%至约1.35%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素,其产生的组合物的总粘度等于由从约1.25%至约1.35%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度;

- [0410] 约0.25%到约0.75%w/v的氯化钠；
- [0411] 约0.1%w/v的氯化镁；以及
- [0412] 约0.07至约0.1毫摩尔的薄荷醇。
- [0413] 本发明进一步涉及一种用于严重干眼症的人工泪液组合物，其包括：
- [0414] 约2.0%w/v的聚山梨醇酯80；
- [0415] 约0.2%w/v的泊洛沙姆407；
- [0416] 约0.5%w/v的泊洛沙姆188；
- [0417] 约1.0%w/v的羟丙基- γ -环糊精；
- [0418] 约1.35%至约1.5%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素，其产生的组合物的总粘度等于由约1.35%至约1.5%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度；
- [0419] 约0.25%至约0.75%w/v的氯化钠；
- [0420] 约0.1%w/v的氯化镁；以及
- [0421] 约0.1至约0.20毫摩尔的薄荷醇。
- [0422] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物，其包括：
- [0423] 约3.5%w/v的聚山梨醇酯80；
- [0424] 约0.7%w/v的泊洛沙姆407；
- [0425] 约1.0%w/v的泊洛沙姆188；
- [0426] 约0.01%w/v的聚氧乙烯蓖麻油；
- [0427] 约0.85%w/v的羟丙基甲基纤维素；
- [0428] 约2.5%w/v的甘露醇；
- [0429] 约0.1%w/v的氯化镁；
- [0430] 约0.25%w/v的氯化钠；
- [0431] 约0.07至约0.50毫摩尔的薄荷醇，优选0.07、0.10、0.14、0.20或0.40毫摩尔的薄荷醇；
- [0432] 任选地，约0.1%w/v的山梨酸盐；和
- [0433] 约3毫摩尔的磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液，
- [0434] 其中，该组合物的pH值约为7.0。
- [0435] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物，其包括：
- [0436] 约3.5%w/v的聚山梨醇酯80；
- [0437] 约0.2%w/v的泊洛沙姆407；
- [0438] 约0.2%w/v的泊洛沙姆188；
- [0439] 约0.01%w/v的聚氧乙烯蓖麻油；
- [0440] 约0.70%至约0.80%w/v的羟丙基甲基纤维素，优选0.70%、0.75%或0.80%w/v；
- [0441] 约2.5%w/v的甘露醇；
- [0442] 约0.1%w/v的氯化镁；
- [0443] 约0.25%至约0.35%w/v的氯化钠，优选0.25%、0.30%或0.35%w/v；约0.07至约0.14毫摩尔的薄荷醇，优选0.07、0.10或毫摩尔的薄荷醇；
- [0444] 任选地，约0.1%w/v的山梨酸盐；和

- [0445] 约3毫摩尔的磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔的柠檬酸盐缓冲液，
- [0446] 其中，该组合物的pH值约为7.0。
- [0447] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物，其包括：
- [0448] 约2.0%w/v的聚山梨醇酯80；
- [0449] 约0.2%w/v的泊洛沙姆407；
- [0450] 约0.5%w/v的泊洛沙姆188；
- [0451] 约1.0%w/v的羟丙基- γ -环糊精；
- [0452] 约0.5%到约1.25%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素，其产生的组合物的总粘度等于由从约0.5%到约1.25%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度；
- [0453] 约0.2%至约0.75%w/v的氯化钠；
- [0454] 约0.1%w/v的氯化镁；以及
- [0455] 约0.025至约0.07毫摩尔的薄荷醇。
- [0456] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物，其包括：
- [0457] 约2.0%w/v的聚山梨醇酯80；
- [0458] 约0.2%w/v的泊洛沙姆407；
- [0459] 约0.5%w/v的泊洛沙姆188；
- [0460] 约1.0%w/v的羟丙基- γ -环糊精；
- [0461] 约1.25%至约1.35%w/v的羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素，其产生的组合物的总粘度等于由约1.25%到约1.35%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度；
- [0462] 约0.25%至约0.75%w/v的氯化钠；
- [0463] 约0.1%w/v的氯化镁；以及
- [0464] 约0.07至约0.1毫摩尔的薄荷醇。
- [0465] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物，其包括：
- [0466] 约3.0%w/v的聚山梨醇酯；
- [0467] 约0.10%w/v的泊洛沙姆188；
- [0468] 约0.01%w/v的聚氧乙烯蓖麻油；
- [0469] 约0.0%到约2.0%w/v的羟丙基甲基纤维素；
- [0470] 约0.5%到约2.5%w/v的甘露醇；
- [0471] 约0.10%w/v的镁离子；
- [0472] 约0.0%到约0.75%w/v的NaCl；以及
- [0473] 一种缓冲液，其浓度在约1mM到约100mM，其中，所述组合物的pH值为约5.5到约8.0，并且其中，所述粘度小于或等于500厘泊。
- [0474] 本发明进一步涉及一种人工泪液组合物，其包括：
- [0475] 约4.0%w/v的Captisol®；
- [0476] 约1.35%w/v的HPMC；
- [0477] 约0.02%w/v的BAK；
- [0478] 约0.10%w/v的山梨酸盐；

[0479] 约0.10%w/v的EDTA;

[0480] 约3mM的柠檬酸盐缓冲液;以及

[0481] 约0.3%至约0.5%w/v的NaCl,

[0482] 其中,所述组合物的pH值约为6.0。

[0483] 一种人工泪液组合物,其包括约0.70%w/v聚山梨醇酯80、约0.7%w/v泊洛沙姆407、约0.14%w/v泊洛沙姆188、约0.18%w/v聚氧乙烯蓖麻油、约1.05%w/v羟丙基- γ -环糊精、约0.04%w/v羧甲基纤维素钠、约0.70%w/v聚乙二醇400、约0.53%w/v甘露醇、约0.07%w/v氯化镁、约0.55%w/v氯化钠、约0.12%w/v山梨酸钾和3mM磷酸盐缓冲液,其中,所述组合物的pH值约为7。

[0484] 一种人工泪液组合物,其包括约1.00%w/v聚山梨醇酯80、约1.00%w/v泊洛沙姆407、约0.20%w/v泊洛沙姆188、约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油、约1.50%w/v羟丙基- γ -环糊精、约1.00%w/v羧甲基纤维素钠、约0.75%w/v聚乙二醇400、约0.50%w/v甘露醇、约0.65%w/v氯化钠、约0.15毫摩尔薄荷醇、约0.12%w/v山梨酸钾和约4.5mM柠檬酸盐缓冲液,其中,所述组合物的pH值约为6.5。

[0485] 一种人工泪液组合物,其包括约1.00%w/v聚山梨醇酯80、约1.00%w/v泊洛沙姆407、约0.20%w/v泊洛沙姆188、约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油、约1.50%w/v羟丙基- γ -环糊精、约1.25%w/v羧甲基纤维素钠、约0.75%w/v聚乙二醇400、约0.50%w/v甘露醇、约0.70%w/v氯化钠、约2.0毫摩尔薄荷醇、约0.12%w/v山梨酸钾和约2.0mM薄荷醇,其中,所述组合物的pH值约为6.0。

[0486] 一种人工泪液组合物,其包括约3.5%w/v聚山梨醇酯80,增粘剂(选自约0.8%至约1.2%的羟丙基甲基纤维素和约1%至约1.4%w/v羧甲基纤维素),约0.75%w/v聚乙二醇400,约0.5%至约0.75%w/v的甘露醇,约0.6%至约1.25%w/v的氯化钠,约0.1至约3.0毫摩尔的薄荷醇、优选约0.1至约0.15毫摩尔或约2.5至约3.0毫摩尔,及约0.1%至约0.12%w/v的山梨酸盐,任选地,约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油,任选地,约0.5%至约1.5%w/v的羟丙基- γ -环糊精,和任选地,约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液,其中,所述组合物的pH值为约6至约6.5。

[0487] 一种人工泪液组合物,其包括约1%w/v聚山梨醇酯80,约1%w/v泊洛沙姆407,约0.2%w/v泊洛沙姆188,约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油、约1.5%w/v羟丙基- γ -环糊精,增粘剂(选自约0.8%至约1.2%的羟丙基甲基纤维素和约1%至约1.4%w/v的羧甲基纤维素),约0.75%w/v聚乙二醇400,约0.5%至约0.75%w/v的甘露醇,约0.6%至约0.7%w/v的氯化钠和约0.1至约3.0毫摩尔的薄荷醇、优选从约0.1至约0.2毫摩尔或约2.0至约3.0毫摩尔,且任选地,约0.1%w/v乙二胺四乙酸,任选地,约0.1%w/v乙二胺四乙酸,任选地,约0.1%至约0.12%w/v的山梨酸盐,及任选地,约4毫摩尔磷酸盐缓冲液,其中,所述组合物的pH值为从约6到约6.5。

[0488] 表1.人工泪液组合物

[0489]

(% w/v)	A	B	C	D	E	F	G	H
聚山梨醇酯 80	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	2.50%	1.50%	1.50%	3.00%
泊洛沙姆 407	-	-	-	-	0.20%	0.20%	0.20%	-
泊洛沙姆 188	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	-
聚氧乙烯蓖麻油	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	-	-	-	0.10%
羟丙基- γ -环糊精	-	-	-	-	1.00%	2.00%	1.00%	-
甘露醇	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%
HPMC	0.10%	0.65%	1.00%	1.35%	1.30%	1.40%	1.45%	1.25%
NaCl	0.20%	0.75%	0.75%	0.75%	0.30%	0.40%	0.35%	0.30%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
薄荷醇(mM)	-	-	-	-	0.07	0.1	0.1	-
磷酸盐缓冲液或柠檬酸盐缓冲液(mM)	3	3	3	3	3	3	3	3
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	5.5	5.5	5.5	-

[0490] 表1.人工泪液组合物(续)

[0491]

(% w/v)	I	J	K	L	M	N	O	P
聚山梨醇酯 80	1.50%	1.50%	1.50%	3.00%	1.50%	1.50%	3.50%	1.50%
泊洛沙姆 407	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.70%	0.20%
泊洛沙姆 188	1.00%	1.00%	0.50%	0.10%	0.75%	0.75%	1.00%	0.50%
聚氧乙烯蓖麻油	0.10%	0.10%	1.00%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	1.00%
羟丙基- γ -环糊精	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	1.50%	1.50%	-	0.50%
甘露醇	2.50%	2.50%	2.50%	1.00%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%
HPMC	1.25%	1.35%	1.35%	0.10%	1.35%	1.45%	0.85%	1.25%
NaCl	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.40%	0.25%	0.25%	0.30%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
薄荷醇(mM)	-	-	-	-	0.15	0.15-0.25	0.07-0.2	-
磷酸盐缓冲液或柠檬酸盐缓冲液(mM)	3	3	3	3	3	3	3	3
pH	-	-	-	7.0	5.5	5.5	7	-

[0492] 表1.人工泪液组合物(续)

[0493]

(% w/v)	Q	R	S	T	U	V	W
聚山梨醇酯 80	1.00%	3.00%	1.00%	1.50%	1.50%	2.00%	3.00%
泊洛沙姆 407	0.20%	-	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆 188	0.10%	-	0.10%	0.10%	0.10%	0.50%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	-	-	-	-	-	-	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	-	-	0.50%	1.00%	1.00%	1.00%	-
甘露醇	1.00%	1.00%	1.00%	2.50%	2.50%	-	1.00%
HPMC	0.10%	0.10%	0.10%	1.30%	1.40%	-	0.10%
NaCl	0.40%	0.40%	0.40%	0.30%	0.30%	0.75%	0.30%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
薄荷醇(mM)	-	-	-	0.07	0.1	0.1-0.2	-
磷酸盐缓冲液或柠檬酸盐缓冲液(mM)	3	3	3	3	3	3	3
pH	-	-	-	5.5	5.5	-	7.0

[0494]

表2. 更多人工泪液组合物

[0495]

(% w/v)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
聚氧乙烯40 硬脂酸酯	4.50%	5.00%	5.50%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	3.70%	3.70%	4.75%	
泊洛沙姆407	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%			0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	
泊洛沙姆188				0.10%	0.10%	0.10%			0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	
聚山梨醇酯80										1.00%	1.00%	1.00%				1.00%	1.00%	1.00%	
聚山梨醇酯20																		0.05%	
聚氧乙烯35蓖麻油																			
CMC	0.55%	0.55%	0.55%	0.55%			0.55%		0.25%	0.25%	0.55%			0.75%	0.62%				
HPC																1.25%	1.75%	1.40%	
HPMC					0.40%	0.62%		0.55%	0.25%	0.25%		0.55%	0.75%						
甘油																			
NaCl 0.25%	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
BAK 0.01%	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
视觉模糊 (sec)	30-60	30-60	30-60	30-60	10	20-30	30-60		10	10				30-40	90-180	60-90	5	30	10-20

[0496]

表2. 更多人工泪液成分 (续)

[0497]

(% w/v)	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
聚氧乙烯40硬脂醇醚	5.00%	5.00%			5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%			5.00%			5.00%	5.00%	5.00%
泊洛沙姆407	0.20%	0.20%	0.20%		0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	5.00%	0.20%	0.20%	5.00%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆188	0.10%	0.10%	0.10%		0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%		0.10%	0.10%		0.10%	0.10%	0.10%
聚山梨醇酯80				5.00%									1.00%				
聚山梨醇酯20																	
聚氧乙烯35蓖麻油															0.25%	1.00%	1.50%
CMC	0.50%				0.75%					0.50%			0.50%				
HPC				1.50%							1.75%			1.00%			
HPMC			0.30%		0.30%	0.50%	0.10%	0.20%	0.30%			0.30%			0.30%	0.30%	0.30%
甘油												0.30%					
NaCl 0.25%	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
BAK 0.01%	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
视觉模糊	45	2	5	20	30	15	3.5	5	5	45	40	7	15	20	0	1	1
视觉恢复 (min)	90	30	30	60	90	45	45	45	45	30	60	45	60	60	90	180	180
舒适度 (4是最好)	3.5	3.5	3.0	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.0	3.5	3.7	3.5	3.5	4.0	4.0	4.0
视觉质量 (4是最好)	3.7	3.7	3.5	3.5	3.5	3.8	3.7	3.8	3.8	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.9	4.0	4.0
整体表现	2.0	3.0	3.0	3.0	3.1	3.1	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.5	3.5	3.5	3.8	4.0	4.0

[0498]

表2. 更多人工泪液成分 (续)

[0499]

(%w/v)	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
聚山梨醇酯80	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
泊洛沙姆188	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
甘露醇	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%
HPMC	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.65%	0.75%
NaCl	0.20%	0.25%	0.50%	0.75%	0.00%	0.20%	0.50%	0.50%	0.75%	0.20%	0.00%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
甘油	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	1.00%	0.00%	0.00%	0.00%
磷酸盐缓冲液 (mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
渗透压 (mOsm)			284	369			32		39		10 (d)
剪切速率			10-1000	10-1000			10-1000		10-1000		10-1000
粘度 (cps)			72	100			100		110		147

[0500]

表2. 更多人工泪液组合物 (续)

[0501]

(%w/v)	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
聚山梨醇酯80	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	5.00%	7.00%	3.00%	3.00%	3.00%
泊洛沙姆188	0.01%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.00%	0.0001%	0.001%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
甘露醇	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%
HPMC	0.75%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.35%	1.48%	1.48%
NaCl	0.20%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.20%	0.20%	0.20%	0.50%	0.50%	0.70%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
甘油	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
磷酸盐缓冲液 (mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
渗透压 (mOsm)	15 (d)	15 (d)	12 (d)	12 (d)	16 (d)						
剪切速率	10-1000	10-1000	10-1000	10-1000	10-1000						
粘度 (cps)	164	214	181	233	192						

[0502]

(d) 表示稀释10倍

[0503]

AQuS™ CL-Tears可表示为具有以下成分和浓度的组合物:

- [0504] 3.0%聚山梨醇酯80
- [0505] 0.10%泊洛沙姆188
- [0506] 0.01%聚氧乙烯蓖麻油
- [0507] 0.50%HPMC
- [0508] 0.5%至2.5%甘露醇(优选1.0%)
- [0509] 0.10%MgCl₂
- [0510] 0.1%至0.75%NaCl,优选0.2%至0.5%
- [0511] 可选地,1.0%甘油
- [0512] 2-3mM磷酸盐缓冲液
- [0513] pH值7.0
- [0514] AQuS™ CL-Tears也可表示为具有以下成分和浓度的组合物:
- [0515] 0.0%至1.5%聚山梨醇酯80
- [0516] 0.10%泊洛沙姆188
- [0517] 0.01%聚氧乙烯蓖麻油
- [0518] 1.5%至3.0%羟丙基- γ -环糊精
- [0519] 0.50%HPMC
- [0520] 0%至2.5%甘露醇(优选1.0%)
- [0521] 0%至0.10%MgCl₂
- [0522] 0.1%至0.75%NaCl,优选0.2%至0.5%
- [0523] 可选地,1.0%甘油
- [0524] 2-3mM磷酸盐缓冲液
- [0525] pH值7.0
- [0526] AQuS™ CL-Tears也可表示为具有表3所示组合物的组合物。
- [0527] 表3.AQuS™ CL-Tears组合物

[0528]

(% w/v)	58	59	60	61	62	63	64	65	66
聚山梨醇酯 80	3.00%	3.00%	3.00%	2.50%	2.00%	1.50%	1.50%	1.50%	1.00%
泊洛沙姆 407	-	0.20%	0.20%	0.10%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆 188	0.10%	0.10%	0.10%	1.00%	0.50%	1.00%	0.10%	1.00%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	-	-	0.50%	0.25%	1.00%	0.50%	1.50%	1.00%	1.50%
HPMC	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	-	-	0.10%	-
CMC (%HPMC 当量)	-	-	-	-	-	0.10%	0.10%		0.10%
PEG400	-	-	-	0.50%	0.25%	-	-		-
甘露醇	1.00%	1.00%	1.00%	2.50%	1.00%	-	1.00%	1.00%	-
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.40%	0.40%	0.40%	0.30%
磷酸盐缓冲液(mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00

[0529]

薄荷醇(mM)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
粘度 (cps)	2.00	2.00	2.00	>100	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00

[0530] 表3.AqusTM CL-Tears组合物(续)

[0531]

(%w/v)	67	68	69	70	71	72	73	74	75
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	0.50%	0.50%	1.50%
泊洛沙姆407	0.20%	0.20%	0.20%	1.00%	1.00%	1.00%	-	-	0.20%
泊洛沙姆188	0.10%	0.50%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.50%	0.10%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	1.00%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	-	-	-	250%	300%	0.50%
HPMC	0.10%	0.10%	-	0.10%	-	0.10%	0.10%	0.10%	-
CMC (%HPMC当量)			0.10%	-	0.10%	-	-	-	-
PEG400	-	-	-	-	-	-	-	-	1.00%
甘露醇	-	-	-	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	-
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
磷酸盐缓冲液 (mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.0
薄荷醇 (mM)	0.05	-	-	-	-	-	-	-	-
粘度 (cps)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00

[0532] 表3.AqusTM CL-Tears组合物(续)

[0533]

(% w/v)	76	77	78	79	80	81	82	83	84
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
泊洛沙姆 407	0.50%	0.50%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
泊洛沙姆 188	1.00%	1.00%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
HPMC	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
PEG400	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%

[0534]

甘露醇	0.25%	0.25%	0.25%	0.20%	0.25%	1.00%	0.25%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.30%	0.30%	0.25%	0.25%	0.25%	0.35%	0.25%	0.40%	0.40%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	-	-	-	-	-	-
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
薄荷醇(mM)	0.04	0.04	0.02	0.02	-	0.08	0.08	0.12	0.13
山梨酸盐	-	0.10%	0.10%	0.10%	-	-	-	-	-

[0535] 表3.AqusTMCL-Tears组合物(续)

[0536]

(% w/v)	85	86	87	88	89	90	91	92	93
聚山梨醇酯80	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
泊洛沙姆407	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
泊洛沙姆188	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
HPMC	0.50%	0.50%	0.50%	0.20%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
PEG400	0.25%	0.25%	0.25%	0.20%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
甘露醇	0.50%	0.50%	0.50%	0.20%	0.25%	1.00%	0.25%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.40%	0.40%	0.40%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.40%	0.40%
柠檬酸缓冲液 (mM)	-	-	-	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
薄荷醇 (mM)	0.14	0.15	0.16	-	-	0.08	0.08	0.12	0.13
山梨酸盐	-	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
EDTA	-	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

[0537] 表3.AqusTMCL-Tears组合物(续)

[0538]

(% w/v)	94	95	96
聚山梨醇酯 80	2.00%	2.00%	2.00%
泊洛沙姆 407	0.10%	0.10%	0.10%

[0539]

泊洛沙姆 188	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%
HPMC	0.50%	0.50%	0.50%
PEG400	0.25%	0.25%	0.25%
甘露醇	0.50%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.40%	0.40%	0.40%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00
pH	7.00	7.00	7.00
薄荷醇(mM)	0.14	0.15	0.16
山梨酸盐	0.1	0.1	0.1
EDTA	0.1	0.1	0.1

[0540] *NaCl的浓度可为0.1%至0.75%，优选为0.2%至0.5%

[0541] “%HPMC当量”表示如果使用给定的HPMC的%w/v，则产生与达到的最终粘度相等的最终粘度所需的CMC量。

[0542] AqusTM Tears Plus可通过表4的组合物表示。

[0543] 表4.AqusTM Tears Plus组合物

[0544]

(% w/v)	97	98	99	100	101	102	103	104
聚山梨醇酯 80	3.50%	3.00%	3.00%	3.00%	2.75%	2.00%	2.00%	1.50%
泊洛沙姆 407	0.20%	0.10%	0.10%	-	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆 188	0.10%	0.50%	0.10%	-	0.10%	0.50%	0.10%	0.75%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	-	0.25%	0.70%	-	0.75%	1.00%	1.50%	1.50%
HPMC	0.85%	1.25%	1.00%	0.65%	1.00%	1.25%	1.25%	1.00%
CMC (%HPMC 当量)	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG400	-	0.25%	-	-	-	-	-	-
甘露醇	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.25%	0.30%	0.30%	0.30%	0.40%	0.25%	0.30%	0.30%

[0545]

磷酸盐缓冲液(mM)	3.00	3.00	-	3.00	3.00	-	-	-
柠檬酸缓冲液(mM)	-	-	3.00	-	-	3.00	3.00	3.00
pH	7.00	7.00	5.50	7.00	7.00	5.50	6.00	5.50
薄荷醇(mM)	0.07	0.12	0.07	-	0.15	0.17	0.15	0.15
山梨酸盐	-	-	0.10%	-	-	-	-	-

[0546] 表4 AQuS™ Tears Plus组合物(续)

[0547]

(%w/v)	105	106	107	108	109	110	111	112
聚山梨醇酯80	1.50%	1.50%	1.00%	1.00%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
泊洛沙姆407	0.20%	0.20%	1.00%	-	-	-	-	-
泊洛沙姆188	0.50%	0.10%	1.00%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	-	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	-	2.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
HPMC	1.35%	-	0.65%	0.75%	0.75%	-	0.75%	0.75%
CMC(%HPMC当量)	-	1.00%	-	-	-	0.75%	-	-
PEG400	-	-	-	-	-	-	-	-
甘露醇	1.00%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.40%	0.30%	0.30%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
磷酸盐缓冲液(mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
柠檬酸缓冲液(mM)	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	7.00	6.00	7.00	7.00	6.00	6.00	6.00	6.00
薄荷醇(mM)	0.12	0.10	-	-	0.10	0.10	-	-
山梨酸盐	-	-	-	-	-	-	0.10%	-

[0548] 表4.AQuS™ Tears Plus组合物(续)

[0549]

(% w/v)	113	114	115	115B	115C	115D	115E
聚山梨醇酯 80	1.5%	1.5%	3.0%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	0.7%	0.7%	0.1%	0.50%	0.50%	1.00%	1.00%

[0550]

泊洛沙姆 188	1.0%	1.0%	0.1%	1.00%	1.00%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	-	-	-	-	-	1.50%	1.50%
HPMC	0.95%	0.95%	0.95%	0.50%	0.50%	0.20%	0.20%
CMC (%HPMC 当量)	-	-	-	-	-	-	-
PEG400	1.0%	1.0%	2.0%	0.25%	0.25%	0.50%	0.50%
甘露醇	0.5%	0.5%	0.5%	0.25%	0.25%	1.00%	1.00%
MgCl ₂	0.10%	0.1%	0.1%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.35%	0.35%	0.40%	0.30%	0.30%	0.35%	0.40%
磷酸盐缓冲液(mM)	-	-	-	-	-	3.00	3.00
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	-	-
pH	7	7	7	7.00	7.00	7.0	7.0
薄荷醇(mM)	0.09	0.09	0.09	0.02	0.02	0.10	0.01
山梨酸盐	-	0.1%	0.1%	-	0.1%	-	-

[0551] *NaCl的浓度可为0.1%至0.75%，优选为0.2%至0.5%

[0552] “%HPMC当量”表示如果使用给定的HPMC%w/v，则产生与达到的最终粘度相等的最终粘度所需的CMC量

[0553] AqusTM Tears Advanced可由表5所示组合物表示。[0554] 表5.AqusTM Tears Advanced组合物

[0555]

(% w/v)	116	117	118	119	120	121	122	123
聚山梨醇酯 80	3.50%	3.00%	2.75%	2.00%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
泊洛沙姆 407	0.20%	0.10%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆 188	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.75%	0.50%	0.50%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	-	0.70%	0.75%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	2.00%
HPMC	1.25%	1.40%	1.25%	1.30%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%
CMC (%HPMC 当量)	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG400	-	-	-	-	-	0.25%	-	-
甘露醇	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%

[0556]

MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.25%	0.30%	0.25%	0.30%	0.40%	0.40%	0.40%	0.25%
柠檬酸缓冲液(mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
pH	5.50	5.00	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.00
薄荷醇(mM)	0.15	0.20	0.15	0.17	0.15	0.17	0.15	0.17
山梨酸盐	-	-	-	-	-	-	0.10%	-

[0557] 表5.Aqus™ Tears Advanced组合物(续)

[0558]

(%w/v)	124	125	126	127	128	129	130
聚山梨醇酯80	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	2.00%	0.50%
泊洛沙姆407	-	-	-	-	-	0.20%	-
泊洛沙姆188	-	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	-	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基-γ-环糊精	3.50%	3.50%	4.00%	4.00%	4.00%	1.50%	4.00%
HPMC	1.00%	1.00%	1.25%	-	1.25%	-	1.25%
CMC (%HPMC当量)	-	-	-	1.25%	-	1.30%	-
甘露醇	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%
PEG400	-	-	-	-	-	0.25%	-
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.30%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.30%	0.40%
柠檬酸缓冲液 (mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
pH	6.00	7.00	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50
薄荷醇 (mM)	-	-	0.10	0.10	-	0.10	-
山梨酸盐	-	-	v	-	0.10%	0.10%	-

[0559] 表5.Aqus™ Tears Advanced组合物(续)

[0560]

(% w/v)	131B	131C	131D	131E	131F	131G
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	1.00%	1.00%

[0561]

泊洛沙姆 188	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.5%	0.5%	0.01%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	-	-	-	-	1.50%	1.50%
HPMC	0.50%	0.50%	0.85%	0.85%	0.75%	1.00%
甘露醇	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	1.00%	1.00%
PEG400	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.35%	0.35%
磷酸盐缓冲液(mM)	-	-	-	-	4.00	4.00
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	-	-
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	6.0	6.2
薄荷醇(mM)	0.04	0.04	0.06	0.06	0.30	0.27
山梨酸盐	-	0.10%	-	0.10%	0.11%	0.10%

[0562] *NaCl的浓度可为0.1%至0.75%，优选为0.2%至0.5%

[0563] “%HPMC当量”表示如果使用给定的HPMC%w/v，则产生与达到的最终粘度相等的最终粘度所需的CMC量

[0564] AqusTM Tears Advanced Plus或AqusTM Tears Extreme可由表6所示的组分表示。[0565] 表6.AqusTM Tears Advanced Plus和AqusTM Tears Extreme组合物

[0566]

(% w/v)	131	132	133	134	135	136	137	138
聚山梨醇酯 80	3.50%	2.75%	2.00%	2.00%	1.50%	1.50%	0.50%	0.50%
泊洛沙姆 407	0.20%	0.10%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	-	-
泊洛沙姆 188	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.75%	0.10%	0.40%	0.40%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	-	0.75%	1.50%	1.50%	1.50%	2.00%	4.50%	4.50%
HPMC	1.40%	1.40%	1.40%	-	1.45%	1.40%	1.35%	1.40%
CMC (%HPMC 当量)	-	-	-	1.40%	-	-	-	-
PEG400	-	-	-	-	-	0.25%	-	-
甘露醇	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%

[0567]

MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.25%	0.25%	0.40%	0.30%	0.25%	0.35%	0.40%	0.40%
柠檬酸缓冲液(mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
pH	5.00	5.00	5.00	5.50	5.00	5.00	7.00	5.50
薄荷醇(mM)	0.15	0.17	0.25	0.15	0.25	0.20	-	0.10
山梨酸盐	-	-	-	-	0.10%	-	-	-

[0568] 表6.AqusTM Tears Advanced Plus和AqusTM Tears Extreme组合物(续)

[0569]

(%w/v)	139	140	141	142	143	144	145
聚山梨醇酯80	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	1.75%	1.75%	3.5%
泊洛沙姆407	-	-	-	-	0.75%	0.75%	0.1%
泊洛沙姆188	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	1.25%	1.25%	0.1%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	-	-	-
HPMC	1.40%	1.45%	-	1.40%	1.1%	1.1%	1.1%
CMC (%HPMC当量)	-	-	1.40%	-	-	-	-
PEG400	-	-	-	-	0.25%	0.25%	2.5%
甘露醇	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	0.75%	0.75%	1.0%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.05%	0.05%	0.10%
NaCl*	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
柠檬酸缓冲液 (mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	4.00	4.00	4.00
pH	7.00	5.50	5.50	5.50	7	7	7
薄荷醇 (mM)	-	0.15	0.15	0.15	0.12	0.12	0.12
山梨酸盐	-	0.10%	-	-	-	0.1%	0.1%

[0570] 表6.AqusTM Tears Advanced Plus和Aqus^{Tw} Tears Extreme组合物(续)

[0571]

(% w/v)	145B	145C	145D	145E	145F	145G	145H	145I
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%

[0572]

泊洛沙姆 188	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
HPMC	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	1.1%	1.1%	1.2%
甘露醇	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
PEG400	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
薄荷醇(mM)	0.06	0.09	0.09	0.12	0.15	0.09	0.09	0.09
山梨酸盐	-	-	0.10%	-	-	-	0.10%	-

[0573] 表6.AqusTM Tears Advanced Plus和AqusTM Tears Extreme组合物(续)

[0574]

(%w/v)	145J	145K	145L	145M	145N	145O	145P
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.50%	1.50%	1.50%	1.00%
泊洛沙姆407	0.50%	0.50%	0.50%	0.70%	0.70%	0.70%	1.00%
泊洛沙姆188	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.75%	0.75%	0.25%	0.25%	0.25%	0.15%
羟丙基- γ -环糊精	-	-	-	-	-	-	1.50%
HPMC	1.2%	1.15%	1.15%	1.10%	1.10%	1.10%	1.00%
甘露醇	0.25%	1.75%	1.75%	2.50%	2.50%	2.50%	1.00%
PEG400	0.25%	0.25%	0.25%	-	-	-	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.05%	0.05%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.30%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.35%
柠檬酸缓冲液 (mM)	4.00	4.00	4.00	-	-	-	4.00
磷酸盐缓冲液 (mM)	-	-	-	3.00	3.00	3.00	-
pH	7.00	7.00	7.00	5.7	5.7	5.7	5.7
薄荷醇 (mM)	0.09	0.09	0.09	-	0.20	0.25	0.30
山梨酸盐	0.10%	-	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.11%

[0575] 表6.AqusTM Tears Advanced Plus和AqusTM Tears Extreme组合物(续)

[0576]

(%w/v)	145Q	145R	145S	145T	145U	145V	145W
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.30%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
HPMC	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%

甘露醇	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
PEG400	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.05%	0.05%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%
磷酸盐缓冲液 (mM)	3.00	4.00	3.00	4.00	3.00	4.00	3.00
pH	5.7	5.7	6.0	6.0	6.2	6.2	6.2
薄荷醇 (mM)	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27
山梨酸盐	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0577] 表6.AqusTM Tears Advanced Plus和AqusTM Tears Extreme组合物(续)

(% w/v)	145X	145Y	145Z	145AA	145AB	145AC	145AD
聚山梨醇酯 80	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
泊洛沙姆 407	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%
泊洛沙姆 188	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.30%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
HPMC	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%
甘露醇	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
PEG400	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0578]

NaCl*	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%
磷酸盐缓冲液(mM)	3.00	4.00	3.00	4.00	3.00	4.00	4.00
pH	5.7	5.7	6.0	6.0	6.2	6.2	6.2
薄荷醇(mM)	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27
山梨酸盐	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.11%

[0579]

[0580] 表6.AqusTM Tears Advanced Plus和AqusTM Tears Extreme组合物(续)

[0581]

(% w/v)	145AE	145AF	145AG	145AH	145AI	145AJ	145AK
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.30%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
HPMC	-	-	0.20%	1.00%	1.20%	0.20%	0.70%
甘露醇	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
PEG400	0.50%	0.50%	0.50%	1.00%	0.50%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.45%	0.45%
磷酸盐缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	3.00	-	-
柠檬酸缓冲液(mM)	-	-	-	-	-	3.00	3.00
pH	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	7.0	7.0
薄荷醇(mM)	0.15	0.25	0.01	0.37	0.01	0.10	0.27
维生素 E (α -生育酚)	-	-	-	-	129.1	-	10
国际单位							
山梨酸盐	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	-	0.10%

[0582] 表6.AqusTM Tears Advanced Plus和AqusTM Tears Extreme组合物(续)

[0583]

(% w/v)	145AL	145AM	145AN	145AO	145AP	145AQ	145AR
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%

[0584]

泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.01%	0.25%	0.25%	0.25%	0.30%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
HPMC	0.85%	0.50%	0.20%	1.00%	1.20%	0.50%	1.10%
甘露醇	1.00%	0.75%	1.00%	1.00%	1.00%	0.75%	0.75%
PEG400	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.45%	0.35%	0.40%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%
磷酸盐缓冲液(mM)	-	-	3.00	4.00	4.00	4.00	4.00
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	3.00	-	-	-	3.00	3.00
pH	6.5	7.0	7.0	6.2	6.2	7.0	7.0
薄荷醇(mM)	0.32	0.32	0.01	0.27	0.27	0.30	0.30
维生素 E (α -生育酚) 国际单位	15	35	-	-	-	-	-
山梨酸盐	0.10%	0.10%	-	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0585] 表6AqusTM Tears Advanced Plus和AqusTM Tears Extreme组合物(续)

[0586]

(% w/v)	145AS	145AT	145AU	145AV	145AW	145AX	145AY
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
HPMC	0.85%	0.50%	-	-	-	-	-
CMC	-	-	0.80%	0.80%	1.00%	1.10%	1.20%
甘露醇	1.00%	1.00%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
PEG400	0.50%	0.50%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0587]

NaCl*	0.45%	0.45%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	6.5	6.5	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
薄荷醇(mM)	0.32	0.36	0.38	0.32	0.32	0.30	0.30
维生素 E (α -生育酚)	15	35	30	-	-	-	-
国际单位							
山梨酸盐	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0588] 表6.AqusTM Tears Advanced Plus和AqusTM Tears Extreme组合物(续)

[0589]

(% w/v)	145AZ	145BA	145BB	145BC	145BD
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
CMC	0.80%	1.40%	1.45%	1.40%	1.45%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl*	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
薄荷醇(mM)	0.38	0.32	0.34	0.30	0.34
维生素 E (α -生育酚)	30	-	-	-	-
国际单位					
山梨酸盐	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.11%

[0590] *NaCl的浓度可为0.1%至0.75%，优选为0.2%至0.5%

[0591] “%HPMC当量”表示如果使用给定的HPMC w/v,则产生与达到的最终粘度相等的最终粘度所需的CMC量

[0592] AqusTM Tears MGD可由表7的组合物表示。[0593] 表7.AqusTM Tears MGD组合物

[0594]

(%w/v)	146	147	148	149	150	151	152	153
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	0.50%	0.50%	0.50%	1.00%

泊洛沙姆407	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	-	-	-	0.50%
泊洛沙姆188	1.00%	0.50%	0.50%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	1.00%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.50%	0.01%	1.00%	0.25%	0.25%	0.25%	0.50%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	3.00%	3.00%	3.50%	-
HPMC	0.75%	1.25%	0.65%	-	1.35%	-	1.35%	0.50%
CMC (%HPMC当量)	-	-	-	1.25%	-	1.25%	-	0.25%
PEG400	0.10%	0.50%	0.10%	-	-	-	-	0.25%
甘露醇	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	0.1%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.30%
NaCl	0.40%	0.40%	0.50%	0.30%	0.40%	0.40%	0.40%	4.00
磷酸盐缓冲液 (mM)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	-
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
薄荷醇 (mM)	0.15	0.17	-	-	-	-	-	0.06
山梨酸盐	-	-	-	-	-	-	0.10%	-

[0595] 表7.AqusTM Tears MGD组合物 (续)

(% w/v)	154	155	156	157	158	159	160	161
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.50%	1.50%	1.50%	1.00%
泊洛沙姆 407	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.70%	0.70%	0.70%	1.00%
泊洛沙姆 188	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.01%	0.01%	0.01%	0.15%
HPMC	0.50%	0.50%	0.50%	1.35%	1.30%	1.30%	1.30%	0.90%
PEG400	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	-	-	-	0.50%
甘露醇	0.25%	0.25%	0.25%	1.75%	2.50%	2.50%	2.50%	1.00%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.05%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0596]

NaCl*	0.30%	0.30%	0.30%	0.25%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	-	-	-	-
磷酸盐缓冲液(mM)	-	-	-	-	3.00	3.00	3.00	4.00
pH	7.00	7.00	7.00	7.00	5.5	5.5	5.5	6.5
薄荷醇(mM)	0.09	0.12	0.15	0.09	-	0.20	0.25	0.30
山梨酸盐	-	-	-	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.11%

[0597]

[0598] 表7.AqusTM Tears MGD组合物 (续)

[0599]

(%w/v)	162	163	164	165	166	167
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%

泊洛沙姆188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.15%	0.15%	0.15%	0.15%	0.15%	0.25%
HPMC	0.90%	0.90%	1.00%	1.00%	1.00%	1.20%
PEG400	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
甘露醇	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%
柠檬酸缓冲液 (mM)	-	-	-	-	-	-
磷酸盐缓冲液 (mM)	3.00	3.00	4.00	4.00	3.00	4.00
pH	6.0	6.5	6.0	5.7	6.5	6.2
薄荷醇 (mM)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.27
山梨酸盐	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
d-α生育酚 (IU)	-	-	-	-	-	50

[0600] *NaCl的浓度可为0.1%至0.75%，优选为0.2%至0.5%

[0601] “%HPMC当量”表示如果使用给定的HPMC%w/v，则产生与达到的最终粘度相等的最终粘度所需的CMC量。

[0602] 表8.附加AQuS™Tears组合物

[0603]

(% w/v)	168	169	170	171	172	173	174	175
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%

[0604]

泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基-γ-环糊精	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.35%	0.90%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	6.0
薄荷醇(mM)	0.32	0.34	0.36	0.38	0.40	0.42	0.44	0.36
山梨酸盐	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0605] 表8.附加AQuS™Tears组合物 (续)

[0606]

(% w/v)	176	177	178	179	180	181	182	183
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	1.25%	1.50%	1.75%	1.50%	1.75%	2.00%	2.00%	2.00%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.5	5.5
薄荷醇(mM)	0.36	0.36	0.36	0.38	0.38	0.38	0.38	0.40

[0607]

山梨酸盐	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

[0608] 表8. 附加AQus™ Tears组合物 (续)

[0609]

(% w/v)	184	185	186	187	188	189	190	191
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.35%	0.35%	0.35%	1.25%	1.50%	200%	0.35%	1.50%
柠檬酸缓冲液 (mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	7.0	7.0	7.0	6.0	6.0	5.5	7.0	6.0
薄荷醇 (mM)	0.34	0.40	0.44	0.36	0.38	0.40	0.38	0.38
山梨酸盐	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
樟脑 (mM)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	-	-
α -亚麻酸	-	-	-	-	-	-	0.1%	0.1%

[0610] 表8. 附加AQus™ Tears组合物 (续)

[0611]

(% w/v)	192	193	194	195	196	197	198	199
聚山梨醇酯 80	1.00%	3.50%	3.50%	3.50%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	-	-	-	-	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	-	-	-	-	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	-	-	-	-	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	2.00%	-	-	-	-	2.00%	2.00%	2.00%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%

[0612]

PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
pH	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
薄荷醇(mM)	0.50	0.50	0.44	0.46	0.48	0.48	0.20	0.34
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

[0613] 表8.附加AQuS™ Tears组合物(续)

[0614]

(% w/v)	200	201	202	203	204	205	206	207
聚山梨醇酯80	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%
柠檬酸缓冲液 (mM)	4.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
pH	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
薄荷醇 (mM)	0.5	-	1.2	2.0	4.0	0.75	0.4	0.2
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

[0615] 表8.附加AQuS™ Tears组合物(续)

[0616]

(% w/v)	208	209	210	211	212	213	214	215
聚山梨醇酯 80	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0617]

NaCl	-	0.90%	1.75%	1.25%	1.50%	1.75%	2.00%	2.00%
柠檬酸缓冲液(mM)	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
pH	5.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
薄荷醇(mM)	-	1.0	0.75	2.0	4.0	1.75	0.4	0.2
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

[0618] 表8. 附加AqusTM Tears组合物 (续)

[0619]

(% w/v)	216	217	218	219	220	221	222	223
聚山梨醇酯80	-	-	-	-	4.00%	-	-	-
泊洛沙姆407	-	-	-	-	-	2.00%	-	-
泊洛沙姆188	-	-	-	-	-	-	2.00%	-
聚氧乙烯蓖麻油	-	-	-	-	-	-	-	2.00%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%
油酸	-	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
PEG400	-	-	2.00%	-	-	-	-	-
PEG20000	-	-	-	2.00%	-	-	-	-
甘露醇	-	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.05%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
硫酸锌	-	0.10%	0.15%	0.20%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
柠檬酸缓冲液 (mM)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
BAK	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

[0620] 表8. 附加AqusTM Tears组合物 (续)

[0621]

(% w/v)	224	225	226	227	228	229	230	231
聚山梨醇酯 80	-	1.00%	1.00%	1.00%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%
泊洛沙姆 407	-	1.00%	1.00%	1.00%	-	-	-	-

[0622]

泊洛沙姆 188	-	1.00%	1.00%	1.00%	-	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻油	-	1.00%	1.00%	1.00%	-	-	-	-
羟丙基- γ -环糊精	4.00%	1.00%	1.00%	1.00%	-	-	-	-
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%
油酸	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	-	-	-	-
PEG400	-	-	-	2.00%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
PEG20000	-	-	2.00%	-	-	-	-	-
甘露醇	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%
薄荷醇(mM)	-	-	-	-	0.5	0.55	0.6	0.65
硫酸锌	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	-	-	-	-
柠檬酸缓冲液(mM)	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	6.0	6.0	6.0	6.0
BAK	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	-	-	-	-
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

[0623] 表8. 附加AQuS™ Tears组合物 (续)

[0624]

(% w/v)	232	233	234	235	236	237	238	239
聚山梨醇酯 80	3.50%	3.50%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	-	-	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	-	-	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	-	-	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%
薄荷醇(mM)	0.7	0.75	0.5	0.6	0.65	0.7	0.85	1.0

[0625]

柠檬酸缓冲液(mM)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

[0626] 表8.附加AQuS™ Tears组合物(续)

[0627]

(%w/v)	240	241	242	243	244	245	246	247
聚山梨醇酯80	3.50%	3.50%	-	-	-	-	-	-
泊洛沙姆407	-	-	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.45%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	-	-	-	-	-	4.00%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.90%	1.25%	-	-	-	0.25%	0.25%	-
柠檬酸缓冲液(mM)	4.0	4.0	6.0	8.0	10.0	6.0	8.0	10.0
pH	6.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
薄荷醇(mM)	1.2	-	-	-	-	-	-	-
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

[0628] 表8.附加AQuS™ Tears组合物(续)

[0629]

(% w/v)	248	249	250	251	252	253	254	255
泊洛沙姆 407	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
CMC	1.45%	1.45%	1.40%	1.45%	1.45%	1.45%	-	-
卡波姆®940	-	-	-	-	-	-	0.80%	1.00%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	4.00%	4.00%	4.00%	4.00%	4.00%	4.00%	4.00%	4.00%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	-	0.25%	-	0.25%	-	1.00%	1.00%	1.00%
柠檬酸缓冲液(mM)	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

[0630]

薄荷醇(mM)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8	0.4
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

[0631] 表8.附加AQuS™ Tears组合物(续)

[0632]

(% w/v)	256	257	258	259	260	261	262	263
聚山梨醇酯 80	-	-	3.50%	3.00%	-	3.00%	-	-
泊洛沙姆 407	3.00%	3.00%	-	-	3.00%	-	3.00%	3.00%
CMC	-	-	-	1.40%	1.40%	1.45%	1.45%	-
卡波姆®940	1.20%	0.80%	-	-	-	-	-	0.01%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	-	0.01%
PEG20000	-	-	-	-	-	-	0.75%	-
甘露醇	4.00%	4.00%	0.75%	1.50%	1.50%	2.50%	2.50%	0.04%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.05%	0.10%	0.10%	0.10%	-
NaCl	1.00%	1.00%	1.25%	0.25%	0.25%	0.50%	0.62%	0.01%
柠檬酸缓冲液(mM)	8.0	8.0	4.0	7.0	7.50	5.50	5.00	5.00
pH	5.0	5.0	6.00	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
薄荷醇 (mM)	0.8	1.5	-	-	-	1.2	1.5	1.0
山梨酸盐	0.1%	0.1%	-	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0633] 表8.附加Aqus™ Tears组合物 (续)

[0634]

(% w/v)	264	265	266	267	268	269	270	271
聚山梨醇酯 80	-	-	-	3.00%	3.00%	-	-	-
泊洛沙姆 407	3.00%	3.50%	3.00%	-	-	3.00%	3.00%	3.00%
CMC	-	-	1.40%	1.40%	1.45%	1.45%	-	-
卡波姆®940	0.90%	1.20%	-	-	-	-	1.00%	1.00%
PEG400	0.01%	0.01%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.03%	0.02%	1.50%	1.50%	4.00%	4.00%	4.00%	2.50%
MgCl ₂	-	-	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.01%	0.01%	-	-	0.75%	0.75%	0.75%	0.65%

[0635]

柠檬酸缓冲液(mM)	5.50	5.50	6.0	6.0	8.0	8.0	8.0	7.0
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
薄荷醇 (mM)	1.2	1.0	-	-	-	-	1.0	1.0
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

[0636] 表8.附加Aqus™ Tears组合物 (续)

[0637]

(% w/v)	272	273	274	275	276	277	278	279
聚山梨醇酯 80	-	3.00%	-	3.50%	-	-	-	-
泊洛沙姆 407	3.00%	-	3.00%	-	3.00%	3.50%	3.50%	3.50%
聚氧乙烯蓖麻油	0.15%	0.15%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
CMC	-	1.40%	1.40%	1.45%	1.45%	-	-	-
卡波姆®940	1.00%	-	-	-	-	0.90%	1.10%	1.20%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	-	0.75%	0.75%	-
PEG20000	-	-	-	-	0.75%	-	0.75%	0.75%
甘露醇	2.00%	1.50%	1.50%	2.50%	2.50%	4.00%	3.00%	2.00%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	-	-	-
NaCl	0.50%	0.25%	0.25%	0.50%	0.50%	0.25%	0.37%	0.50%
EDTA	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
PVA	-	-	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
柠檬酸缓冲液(mM)	6.0	7.0	7.5	5.5	5.0	5.5	5.5	5.5
pH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
薄荷醇 (mM)	1.0	-	-	1.2	1.5	1.0	1.5	1.75
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.12%	0.12%	0.12%

[0638]

表8. 附加AQuS™ Tears组合物 (续)

[0639]

(% w/v)	280	281	282	283	284	285	286	287
聚山梨醇酯 80	-	-	-	-	-	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	0.25%	3.50%	3.50%	3.50%	0.25%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188						0.20%	0.20%	0.20%

[0640]

聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
山梨醇	3.00%	-	-	-	1.75%	-	-	-
CMC	-	-	-	-	-	-	-	0.05%
卡波姆®940	1.20%	0.90%	1.00%	1.20%	1.20%	-	-	-
PEG400	-	0.75%	0.75%			0.75%	0.75%	-
PEG6000	-	-	-	-	-	-	-	0.75%
PEG20000	0.75%	-	0.75%	0.75%	0.75%	-	-	-
甘露醇	2.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	-	-	-	-	-	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.50%	0.75%	0.65%	0.70%	0.45%	0.40%	0.40%	0.40%
EDTA	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	-	-	-
PVA	0.50%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	-	-	-
柠檬酸缓冲液(mM)	5.5	4.0	4.0	4.0	4.0	2.5	2.5	2.5
pH	5.0	5.5	6.0	6.0	6.0	6.5	6.5	6.5
薄荷醇 (mM)	1.75	0.40	1.00	1.25	1.75	-	-	-
山梨酸盐	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%

[0641] 表8. 附加Aqus™ Tears组合物 (续)

[0642]

(% w/v)	288	289	290	291	292	293	294	295
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基-γ-环糊精	-	-	-	1.00%	1.25%	1.50%	1.75%	2.00%
CMC	0.05%	0.05%	0.10%	0.50%	0.75%	1.00%	1.10%	1.20%
PEG400	-	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	-	-
PEG6000	-	-	-	-	-	-	0.75%	-
PEG20000	0.75%	0.75%	-	-	-	-	-	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%

[0643]

MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.40%	0.40%	0.60%	0.70%	0.75%	0.65%	0.85%	0.85%
柠檬酸缓冲液(mM)	2.5	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5
pH	6.5	6.5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
薄荷醇 (mM)	-	-	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.40
山梨酸盐	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%

[0644] 表8.附加AQuTM Tears组合物(续)

[0645]

(% w/v)	296	297	298	299	300	301	302	303
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	0.60%	0.75%	0.75%	0.65%	-	-	-	-
CMC	1.30%	1.40%	1.50%	1.60%	-	0.1%	1.2%	1.2%
PEG400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	-	-	-	-
PEG6000	-	0.75%	-	-	-	0.50%	0.50%	0.50%
PEG20000	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	-	-	-
甘露醇	0.70%	0.75%	0.75%	0.75%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.07%	0.07%	0.07%	0.07%
NaCl	0.60%	0.85%	0.85%	0.85%	-	-	-	-
柠檬酸缓冲液 (mM)	6.0	6.5	7.0	7.5	2.5	3.5	4.0	3.5
pH	6.0	5.5	5.5	5.0	6.5	6.0	6.0	5.5
薄荷醇 (mM)	0.45	0.75	1.00	1.50	-	0.1	0.2	0.4
山梨酸盐	-	-	-	-	-	-	-	-

[0646] 表8.附加AQuTM Tears组合物(续)

[0647]

(% w/v)	304	305	306	307	308	309	310	311
聚山梨醇酯 80	1.00%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%

[0648]

泊洛沙姆 407	1.00%	-	-	-	-	-	-	-
泊洛沙姆 188	0.20%	-	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	-	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	-	-	0.50%	0.50%	0.50%	1.00%	1.50%	1.50%
HPMC		-	-	1.20%	-	1.20%	-	1.20%
CMC	1.30%	1.40%	1.40%	-	1.40%	-	1.40%	-
PEG400	-	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
PEG6000	0.50%	-	-	-	-	-	-	-
PEG20000	-	-	-	-	-	-	-	-
甘露醇	0.50%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.07%	-	-	-	-	-	-	-
NaCl	-	1.25%	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%	0.70%
柠檬酸缓冲液(mM)	4.0	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	5.5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
薄荷醇 (mM)	0.6	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	3.00	3.00
山梨酸盐	-	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%
渗透压	-	541	374	373	374	377	380	380

[0649] 表8.附加AQuSTMTears组合物(续)

[0650]

(% w/v)	312	313	314	315	316	317	318	319
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
HPMC	-	-	-	1.20%	1.20%	1.20%	-	-
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	-	-	-	1.40%	1.40%
PEG-400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%

[0651]

NaCl	0.60%	0.65%	0.70%	0.60%	0.65%	0.70%	0.60%	0.65%
EDTA	-	-	-	-	-	-	0.10%	0.10%
磷酸盐缓冲液(mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
薄荷醇 (mM)	2.00	2.50	3.00	2.00	2.50	3.00	2.00	2.50
山梨酸盐	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%
渗透压	342	360	378	329	360	378	332	364

[0652] 表8.附加AQusTMTears组合物(续)

[0653]

(%w/v)	320	321	322	323	324	325	326	327
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
HPMC	-	1.20%	1.20%	1.20%	-	-	-	1.20%
CMC	1.40%	-	-	-	1.40%	1.40%	1.40%	-
PEG-400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.50%	0.75%	0.75%	0.50%	0.75%	0.75%	0.50%
NaCl	0.70%	0.60%	0.65%	0.70%	0.60%	0.65%	0.70%	0.60%
EDTA	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	-	-	-	-
磷酸盐缓冲液 (mM)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
薄荷醇 (mM)	3.00	2.00	2.50	3.00	2.00	2.50	3.00	2.00
山梨酸盐	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	-	-	-	-
渗透压	381	332	363	381	313	344	362	313

[0654] 表8.附加AQusTMTears组合物(续)

[0655]

(% w/v)	328	329	330	331	332	333	334	335
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0656]

聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	-	-	-	-	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	-	-	-	-	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	-	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	-	0.50%	0.50%	0.50%	1.50%	1.50%
HPMC	1.20%	1.20%	-	0.80%	-	0.80%	-	0.80%
CMC	1.40%	1.40%	1.00%	-	1.00%	-	1.00%	-
PEG-400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
NaCl	0.65%	0.70%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%
磷酸盐缓冲液(mM)	4.00	4.00	-	-	-	-	-	-
pH	6.0	6.0	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
薄荷醇 (mM)	2.50	3.00	0.10	.010	0.15	0.15	0.10	0.10
山梨酸盐	-	-	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%
渗透压	344	362	294	316	316	316	323	323

[0657] 表8.附加AQuS™ Tears组合物 (续)

[0658]

(% w/v)	336	337	338	339	340	341	342	343
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
HPMC	-	0.80%	0.80%	0.80%	-	0.90%	-	0.90%
CMC	1.00%	-	-	-	1.00%	-	1.00%	-
PEG-400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
NaCl	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%
EDTA	-	-	-	-	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%

[0659]

pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
薄荷醇 (mM)	0.15	0.15	0.17	0.20	0.10	0.10	0.15	0.15
山梨酸盐	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%
渗透压	323	323	323	323	326	326	326	326

[0660] 表8.附加AQuS™ Tears组合物(续)

[0661]

(%w/v)	344	345	346	347	348	349	350
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
HPMC	-	-	0.90%	-	0.90%	-	-
CMC	1.00%	1.00%	-	1.00%	-	1.00%	1.00%
PEG-400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
NaCl	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%
EDTA	-	-	-	-	-	-	-
磷酸盐缓冲液 (mM)	-	-	-	-	-	-	-
柠檬酸缓冲液 (mM)	-	-	-	-	-	-	-
pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
薄荷醇 (mM)	0.20	0.10	0.10	0.15	0.15	0.12	0.20
山梨酸盐	0.12%	-	-	-	-	-	-
渗透压	323	307	307	307	307	307	307

[0662] 在优选实施方案中,本发明的人工泪液组合物不包含诸如Pemulen®的聚丙烯酸酯(Pemulen是B.F.Goodrich公司的注册商标,用于聚合乳化剂,现在由Lubrizol Advanced Materials公司持有,并可从其获得)。Pemulen®材料,包括丙烯酸酯/C10-30烷基丙烯酸酯交联聚合物或丙烯酸的高分子量共聚合物和与季戊四醇烯丙基醚交联的长链甲基丙烯酸烷基酯。

[0663] 隐形眼镜组合物

[0664] 在一个实施例中,本发明的所有人工泪液组合物能够用作隐形眼镜组合物。

[0665] 本发明的隐形眼镜组合物包括隐形眼镜储存组合物、隐形眼镜灌注组合物和隐形眼镜湿润溶液。

[0666] 在另一优选实施方案中,本发明的隐形眼镜储存组合物可与可用的隐形眼镜浸泡溶液组合或用作增强剂,其包括但不限于Optifree PureMoist®、Optifree Replenish®和Complete MoisturePlus®、Renu、ClearCare®、Biotrue®、Suaflon®One Step、All Comfort Formula®、Purecon®Puresoft、MembersMark®Multi-Purpose Solution和Aquify®Multi-Purpose Solution。这些组合物可用于泡罩包装。

[0667] 如本文所用,“可用的隐形眼镜浸泡液”是指可由最终用户购买的隐形眼镜浸泡液。

[0668] 当可用的隐形眼镜浸泡液(例如PureMoist®或Replenish®)用作载体时,本发明的隐形眼镜储存组合物可排除添加氯化钠和磷酸盐缓冲液。

[0669] 当可用的隐形眼镜浸泡液如PureMoist®或如果将REFUNCE®用作本发明隐形眼镜储存组合物的载体,则该载体可进一步在0.9%氯化钠中稀释。在优选实施方案中,所述载体包含约45%至约55%的可用隐形眼镜浸泡液,优选约45%或约55%,以及约45%至约55%的0.9%氯化钠,优选约45%或约55%。

[0670] 在另一个实施方案中,本发明的隐形眼镜储存组合物可以用0.9%的氯化钠稀释,优选稀释度为约45%至约55%的本发明隐形眼镜储存组合物,优选约45%或约55%,以及约45%至约55%的0.9%氯化钠,优选约45%或约55%。

[0671] 在优选实施方案中,隐形眼镜储存组合物包括:

[0672] 2.0%w/v聚山梨醇酯80;

[0673] 0.2%w/v泊洛沙姆407;

[0674] 0.1%w/v泊洛沙姆188;

[0675] 0.5%w/v羟丙基- γ -环糊精;

[0676] 1.0%w/v甘露醇;

[0677] 0.1%或0.2%w/v羟丙基甲基纤维素;

[0678] 0.1%w/v氯化镁;

[0679] 0.35%w/v氯化钠;以及

[0680] 3mM磷酸盐缓冲液,

[0681] 其中,所述组合物用于浸泡以商品名Oasys®Accuvue®或AirOptix®Aqua出售的隐形眼镜。

[0682] 在优选实施方案中,隐形眼镜储存组合物包括:

[0683] 3.0%w/v聚山梨醇酯80;

[0684] 0.2%w/v泊洛沙姆407;

[0685] 0.1或0.2%w/v泊洛沙姆188;

[0686] 0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油;

[0687] 1.0%w/v甘露醇;

[0688] 0.1%或0.2%w/v羟丙基甲基纤维素;

[0689] 0.1%w/v氯化镁;以及

[0690] 0.3%w/v氯化钠,

[0691] 其中,所述组合物还包括商标为Puremoist®或Replenish®的隐形眼镜浸泡溶液。

[0692] 在另一实施方案中,本发明涉及一种提高隐形眼镜佩戴者远距离视觉的方法,其包括以下步骤:

[0693] 将单视隐形眼镜浸泡在本发明组合物中;以及

[0694] 将所述单视隐形眼镜嵌入所述隐形眼镜佩戴者的眼睛中,

[0695] 其中,与隐形眼镜佩戴者嵌入未浸泡在本发明组合物中的单视隐形眼镜的远距离视觉相比,该单视隐形眼镜佩戴者的远距离视觉得到改善。

[0696] 此处所用的OptifreePureMoist®是指一种无菌缓冲水溶液,其含有柠檬酸钠、氯化钠、硼酸、山梨醇、氨甲基丙醇、EDTA二钠的无菌、两种润湿剂(TETRONIC®1304和HydraGlyde Moisture Matrix[E0B0-41-聚氧乙烯-聚氧丁烯])与POLYQETAD(聚季铵盐-1) 0.001%和ALDOX(肉豆醇酰胺丙基二甲胺) 0.0006%防腐剂。HydraGlyde Moisture Matrix是一种专有的多功能嵌段共聚物,主要设计用于润湿和润滑硅胶水凝胶镜片。

[0697] 此处所使用的OptifreeRequire®,是指一种无菌缓冲等渗水溶液,其含有柠檬酸钠、氯化钠、硼酸钠、丙二醇、TEARGLYDE专有双作用修复系统(TETRONIC®1304,壬酰乙二胺三乙酸),含POLYQETAD(聚季铵盐-1) 0.001%和ALDOX(肉豆醇酰胺丙基二甲胺) 0.0005%防腐剂的。

[0698] 如本文所用,Renu ClearCare®是指一种无菌水溶液,其含有微滤过氧化氢3%、氯化钠0.79%,使用磷酸、磷酸盐缓冲系统和PLLTRONIC 17R4稳定。

[0699] 如本文所用,Biotruc®是指一种无菌等渗溶液,其含有透明质酸、磺基甜菜碱、泊洛沙姆、硼酸、硼酸钠、乙二胺四乙酸二钠和氯化钠,并用0.00013%的双消毒系统(聚氨丙基双胍)和0.0001%的聚季铵盐保存。

[0700] 如本文所用,Complete®是指用一种无菌等渗缓冲水溶液,用聚六亚甲基双胍(0.0001%)、磷酸盐缓冲液、泊洛沙姆237、EDTA二钠、氯化钠、氯化钾和纯净水保存。

[0701] 在另一个更优选的实施方案中,本文所述的人工泪液组合物还包括隐形眼镜清洁能力。

[0702] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜储存组合物,其包括:两种或多种非离子表面活性剂,选自聚山梨醇酯80、聚氧乙烯、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油、羟丙基- γ -环糊精,总浓度为约1.5%至约5.9%w/v;

[0703] 约0.1%到约0.4%w/v的多元醇;

[0704] 一种粘度剂,选自纤维素衍生物、卡波姆、树胶、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇、壳聚糖、透明质酸盐和透明质酸,其中所述组合物具有约5厘泊到约500厘泊的粘度。

[0705] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜存储组合物,其包括:

[0706] 两种或多种非离子表面活性剂,其选自聚山梨醇酯80、聚氧乙烯、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油、羟丙基- γ -环糊精,总浓度为约1.5%至5.9%w/v,两种或多种非离子表面活性剂优选选自约0.01%到约4.0%w/v的聚山梨醇酯80、约0.01%w/v至约3.0%w/v的泊洛沙姆407、约0.01%w/v至约3.0%w/v的泊洛沙姆188、约0.01%w/v至约0.25%w/v的聚氧乙烯蓖麻油、约0.01%w/v至约5.0%w/v的羟丙基- γ -环糊精;

[0707] 约0.5%到约2.5%的甘露醇;

[0708] 约0.05%至约1.5%w/v的纤维素衍生物,优选约0.05%至约0.37%w/v的羧甲基纤维素;

[0709] 约0.1%到约0.75%w/v的氯化钠;以及

[0710] 约0.1%w/v的氯化镁。

[0711] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜存储组合物,其包括:

[0712] 约3.0%w/v聚山梨醇酯80;

[0713] 约0.2%w/v泊洛沙姆407;

- [0714] 约0.1%w/v泊洛沙姆188;
- [0715] 约1.0%w/v甘露醇;
- [0716] 约0.1%w/v氯化镁;
- [0717] 约0.25%至约0.4%w/v氯化钠;
- [0718] 约0.1%至约0.25%w/v的羟丙基甲基纤维素或纤维素衍生物的浓度,其产生的组合总粘度等于由从约0.1%至约1.5%w/v羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度;以及
- [0719] 3毫摩尔磷酸盐缓冲液。
- [0720] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜涂层组合物,包括:
- [0721] 两种或多种非离子表面活性剂,选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精,总浓度为从约1.5%至5.9%w/v;
- [0722] 从约0.1%至约2.0%w/v纤维素衍生物,优选从约0.05%至约0.37%w/v羧甲基纤维素;
- [0723] 从约3.0至约5.5毫摩尔磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液;
- [0724] 任选地,从约0.1%到约0.3%w/v氯化镁;
- [0725] 任选地,从约0.25%至约5.0%w/v聚乙二醇、丙二醇或其组合;
- [0726] 任选地,从约0.1%到约0.75%w/v氯化钠;和
- [0727] 任选地,从约0.1%到约0.12%w/v山梨酸盐。
- [0728] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜存储组合物,包括:
- [0729] 两种或多种非离子表面活性剂,选自从约2.0%至约3.5%w/v聚山梨醇酯80、从约0.1%至约0.2%w/v泊洛沙姆407、从约0.1%至约0.5%w/v泊洛沙姆188,约0.01%w/v聚氧蓖麻油和从约0.25%w/v至约1.5%w/v羟丙基- γ -环糊精,总浓度从约1.5%至约5.9%w/v;
- [0730] 从约3.0至5.5毫摩尔磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液;
- [0731] 从约0.1%到约2.5%甘露醇;
- [0732] 约0.1%w/v氯化镁;
- [0733] 任选地,从约0.25%至约0.45%w/v氯化钠;从约0.1%至约0.75%w/v纤维素衍生物,优选从约0.05%至约0.37%w/v羧甲基纤维素;和
- [0734] 任选地,约0.1%w/v山梨酸盐。
- [0735] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜存储组合物,其包括:
- [0736] 约3.0%w/v聚山梨醇酯80;
- [0737] 约0.2%w/v泊洛沙姆407;
- [0738] 约0.2%w/v泊洛沙姆188;
- [0739] 约0.01%w/v聚氧蓖麻油;
- [0740] 约1.0%w/v甘露醇;
- [0741] 约0.1%w/v氯化镁;
- [0742] 约0.3%w/v氯化钠;
- [0743] 约0.1%或0.2%w/v羟丙基甲基纤维素或某一浓度的纤维素衍生物,其产生等于由约0.1%w/v至约1.5%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度的羧甲基纤维素

的浓度;和

[0744] 3毫摩尔的磷酸盐缓冲液。

[0745] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜包膜组合物,其包括:

[0746] 两种或多种非离子表面活性剂,选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基 γ -环糊精,总浓度约1.5%至约5.9%w/v;

[0747] 约0.1%到约2.5%甘露醇;

[0748] 约0.1%到约2.0%w/v的纤维素衍生物,优选约0.05%至约0.37%w/v的羧甲基纤维素;

[0749] 约3.0至5.5毫摩尔的磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液;

[0750] 任选地,约0.1%到约0.3%w/v的氯化镁;

[0751] 任选地,约0.25%到约5.0%w/v的聚乙二醇、丙二醇或其组合;

[0752] 任选地,约0.1%到约0.75%w/v的氯化钠;以及

[0753] 任选地,约0.1%到约0.12%w/v的山梨酸盐。

[0754] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜储存组合物,其包括:

[0755] 两种或多种非离子表面活性剂,选自约2.0%至约3.5%w/v的聚山梨醇酯80、约0.1%至约0.2%w/v的泊洛沙姆407、约0.1%至约0.5%w/v的泊洛沙姆188,约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油和约0.25%w/v至约1.5%w/v的羟丙基 γ -环糊精,总浓度约1.5%至约5.9%w/v;

[0756] 约3.0至约5.5毫摩尔的磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液;

[0757] 约0.1%到约2.5%的甘露醇;

[0758] 约0.1%w/v氯化镁;

[0759] 任选地,约0.25%到约0.45%w/v的氯化钠;

[0760] 约0.1%至约0.75%w/v的纤维素衍生物,优选约0.05%至约0.37%w/v的羧甲基纤维素;以及

[0761] 任选地,约0.1%w/v山梨酸盐。

[0762] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜储存组合物,其包括:

[0763] 约3.0%w/v聚山梨醇酯80;

[0764] 约0.2%w/v泊洛沙姆407;

[0765] 约0.2%w/v泊洛沙姆188;

[0766] 约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油;

[0767] 约1.0%w/v甘露醇;

[0768] 约0.1%w/v氯化镁;

[0769] 约0.3%w/v氯化钠;

[0770] 约0.1%或0.2%w/v的羟丙基甲基纤维素或纤维素衍生物的浓度,其产生的组合物的总粘度等于由约0.1%w/v羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度;以及

[0771] 3毫摩尔磷酸盐缓冲液。

[0772] 本发明进一步涉及一种隐形眼镜存储组合物,其包括:

[0773] 约1.0w/v聚山梨醇酯80;

[0774] 约1.0%w/v泊洛沙姆407;

- [0775] 约0.2%w/v泊洛沙姆188；
 [0776] 约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油；
 [0777] 约0.05%到0.37%w/v的羧甲基纤维素；
 [0778] 约0.5%到约1.75%w/v的聚乙二醇，其选自聚乙二醇400、聚乙二醇6000、聚乙二醇10000、聚乙二醇20000及其组合；
 [0779] 约0.75%w/v甘露醇；
 [0780] 约0.1%w/v氯化镁；
 [0781] 约0.4%至约0.9%w/v的氯化钠；
 [0782] 3毫摩尔磷酸盐缓冲液；
 [0783] 任选地，约1.5%w/v羟丙基- γ -环糊精；以及
 [0784] 任选地，约0.1至约0.2毫摩尔薄荷醇。
 [0785] 表9. 隐形眼镜存储组合物

[0786]

%w/v	CL1	CL2	CL3	CL4	CL5	CL6	CL7	CL8
聚山梨醇酯80	3.00%	0.50%	1.00%	1.00%	2.50%	3.00%	1.50%	3.50%
泊洛沙姆407	-	-	1.00%	0.20%	0.20%	-	0.20%	0.20%
泊洛沙姆188	0.10%	0.10%	1.00%	0.10%	1.00%	-	1.00%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	-	-	-	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	-	2.50%	-	1.50%	0.50%	-	0.50%	-
HPMC*	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	-	0.10%	0.10%	0.75%
PEG-400	-	-	-	-	-	-	-	-
甘露醇	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	-	1.00%	2.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.30%	0.30%	0.40%	0.30%	0.40%	0.40%	0.40%	0.25%
磷酸盐缓冲液 (mM)	3	3	3	3	3	3	3	3.00
柠檬酸缓冲液 (mM)	-	-	-	-	-	-	-	-
山梨酸盐	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	7	7	7	7	-	-	-	7

- [0787] 表9 (续) . 隐形眼镜存储组合物

[0788]

% w/v	CL9	CL10	CL11	CL12	CL13	CL14	CL15	CL16
聚山梨醇酯 80	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	2.00%	3.00%	3.00%	2.00%
泊洛沙姆 407	0.10%	0.10%	—	—	0.20%	0.10%	—	0.20%
泊洛沙姆 188	0.50%	0.10%	—	—	0.10%	0.50%	—	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	0.25%	0.70%	—	—	1.50%	0.25%	—	1.50%
HPMC*	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.10%	0.10%	0.10%
PEG-400	0.25%	—	2.50%	—	2.50%	0.25%	2.50%	2.50%
甘露醇	2.50%	2.50%	0.10%	2.50%	0.10%	2.50%	0.10%	0.10%
MgCl ₂	0.1%	0.10%	0.30%	0.10%	0.10%	0.10%	0.30%	0.10%

[0789]

NaCl	0.3%	0.30%	—	0.45%	—	0.30%	—	—
磷酸盐缓冲液(mM)	3.00	—	—	3.00	3.00	3.00	—	3.00
柠檬酸缓冲液(mM) [¥]	—	3.00	3.00	—	5.50	—	3.00	5.50
山梨酸盐	—	0.10%	—	—	—	—	—	—
pH	7	7	7	7	7	7	7	7

[0790] 表9(续). 隐形眼镜存储组合物

[0791]

% w/v	CL17	CL18	CL19	CL21	CL22	CL23	CL24	CL25
聚山梨醇酯80	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%
泊洛沙姆407	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆188	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
HPMC*	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
PEG-400	1.5%	2.5%	2.5%	—	—	—	—	—
PEG-3350	—	—	—	0.25%	0.35%	0.50%	—	—
PEG-8000	—	—	—	—	—	—	0.15%	0.30%
甘露醇	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
MgCl ₂	0.10%	0.30%	—	0.30%	—	0.30%	0.30%	0.30%
NaCl	0.40%	0.15%	—	—	—	0.20%	—	—
柠檬酸缓冲液 (mM) [¥]	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	7	7	7	7	7	7	7	7

[0792] 表9(续). 隐形眼镜存储组合物

[0793]

% w/v	CL17	CL18	CL19	CL21	CL22	CL23	CL24	CL25
聚山梨醇酯 80	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%
泊洛沙姆 407	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆 188	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
HPMC*	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%

[0794]

丙二醇	-	-	-	-	2.5%	1.00%	1.00%	1.00%
PEG-400	-	-	-	-	2.5%	-	-	-
PEG-3350	-	-	-	-	-	-	-	0.35%
PEG-8000	0.50%	-	-	-	-	-	0.30%	-
PEG-12000	-	0.10%	0.30%	0.40%	-	-	-	-
甘露醇	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
MgCl ₂	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	0.30%	-	0.30%
NaCl	0.10%	-	-	0.10%	0.15%	0.15%	-	-
柠檬酸缓冲液(mM) [¥]	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	7	7	7	7	7	7	7	7

[0795]

表9(续). 隐形眼镜存储组合物

[0796]

% w/v	CL26	CL27	CL28	CL29	CL30	CL31	CL32	CL33
聚山梨醇酯80	3.50%	3.50%	3.50%	1.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
泊洛沙姆407	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆188	0.10%	0.10%	0.10%	1.00%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
HPMC*	0.20%	0.20%	0.20%	0.10%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
丙二醇	1.00%	1.00%	2.00%	-	-	-	-	-
PEG-400	-	-	-	0.10%	-	-	1.00%	2.50%
PEG-3350	0.30%	-	-	-	-	-	-	-
PEG-12000	-	0.10%	0.10%	-	-	-	-	-
甘露醇	0.10%	0.10%	0.10%	1.00%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
MgCl ₂	0.30%	0.30%	0.30%	0.10%	-	-	-	-
NaCl	0.20%	-	-	0.40%	-	-	-	-
柠檬酸缓冲液 (mM) [¥]	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	5.00	-	-
pH	7	7	7	7	7	8	7	7

[0797]

表9(续). 隐形眼镜存储组合物

[0798]

% w/v	CL34	CL35	CL36	CI37	CI38	CL39	CL40	CL41
-------	------	------	------	------	------	------	------	------

聚山梨醇酯80	2.00%	3.00%	2.00%	3.00%	3.00%	2.00%	3.00%	3.00%
泊洛沙姆407	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	1.00%	-	1.00%	-	-	1.00%	-	-
HPMC*	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
丙二醇	-	-	-	1.00%	2.00%	1.00%	1.00%	2.00%
PEG-400	2.50%	-	-	2.50%	2.50%	2.50%	-	-
PEG-6000	-	2.50%	2.50%	-	-	-	2.50%	2.50%
甘露醇	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
MgCl ₂	-	-	-	-	-	-	-	-
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-
柠檬酸缓冲液 (mM) [¥]	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	7	7	7	7	7	7	7	7

[0799] 表9(续). 隐形眼镜存储组合物

% w/v	CL42	CL43	CL44	CL45	CL46	CL47	CL48	CL49
聚山梨醇酯 80	2.00%	1.00%	3.00%	1.00%	1.00%	1.00%	2.00%	3.00%
泊洛沙姆 407	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆 188	0.20%	1.00%	0.20%	1.00%	1.00%	1.00%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	1.00%	1.50%	-	1.50%	1.50%	1.50%	1.00%	-
HPMC*	0.20%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.20%	0.20%
丙二醇	1.00%	1.00%	-	-	1.00%	-	-	-
PEG-400	-	2.50%	0.10%	0.10%	0.25%	0.50%	2.50%	-
PEG-6000	2.50%	-	-	-	-	-	-	1.00%
甘露醇	0.10%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	0.10%	0.10%
MgCl ₂	-	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	-	-

[0800]

NaCl	-	0.40%	0.40%	0.40%	0.35%	0.40%	-	-
磷酸盐缓冲液(mM) [¥]	-	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
pH	7	7 或 7.1	7	7	7	7	7	7

[0801]

[0802] 表9(续). 隐形眼镜存储组合物

[0803]

% w/v	CL50	CL51	CL52	CL53	CL54	CL55	CL56	CL57
聚山梨醇酯80	3.00%	2.00%	3.00%	3.00%	2.00%	3.00%	3.00%	2.00%
泊洛沙姆407	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
泊洛沙姆188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%

聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
羟丙基- γ -环糊精	-	1.00%	-	-	1.00%	-	-	1.00%
HPMC*	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
丙二醇	-	-	1.00%	2.00%	1.00%	1.00%	2.00%	1.00%
PEG-400	-	-	250%	2.50%	2.50%	-	-	-
PEG-6000	2.50%	2.50%	-	-	-	1.00%	2.50%	2.50%
甘露醇	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
MgCl ₂	-	-	-	-	-	-	-	-
NaCl	-	-	-	-	-	-	-	-
柠檬酸缓冲液 (mM) [¥]	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
pH	7	7	7	7	7	7	7	7

[0804] 表9(续). 隐形眼镜存储组合物

% w/v	CL58	CL59	CL60	CL61
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.00%
HPMC*	0.10%	0.20%	0.10%	0.10%

[0805]

PEG-400	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
甘露醇	1.00%	1.00%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
磷酸盐缓冲液(mM) [¥]	3.00	3.00	3.00	3.00
薄荷醇(mM)	-	0.01	-	-
pH	7	7	7	7
山梨酸盐	-	-	0.10%	0.10%
聚维酮	-	-	-	1.00%
0.9%生理盐水 (与剩余成分混合时占总成分的%)	-	-	30%	30%

[0806]

[0807] *所有HPMC浓度也可能为0.2%w/v

[0808] [¥] 4.00mM柠檬酸盐缓冲液和3.00mM磷酸盐缓冲液可互换

[0809] 表9(续). 隐形眼镜存储组合物

[0810]

% w/v	CL62	CL63	CL64	CL65	CL66	CL67	CL68	CL69
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
CMC	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.25%	0.37%	0.05%	0.05%
PEG-400	0.50%	1.00%	-	-	0.50%	0.50%	-	-
PEG-6000	-	-	0.50%	1.00%	-	-	-	-
PEG-10000	-	-	-	-	-	-	0.50%	1.00%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
磷酸盐缓冲液(mM) [¥]	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
薄荷醇(mM)	-	-	-	-	0.1	0.2	-	-

[0811]

pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0812] 表9(续). 隐形眼镜存储组合物

[0813]

% w/v	CL70	CL71	CL72	CL73	CL74	CL75	CL76
聚山梨醇酯80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	1.50%	1.50%	-	-	-	1.50%	1.50%
CMC	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%
PEG-400	0.50%	1.00%	0.75%	0.75%	0.75%	-	-
PEG-6000	-	-	-	1.00%	-	1.00%	-
PEG-20000	-	-	-	-	1.00%	-	1.00%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
NaCl	0.40%	0.40%	0.90%	0.40%	0.40%	0.40%	0.40%
磷酸盐缓冲液 (mM)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
薄荷醇 (mM)	-	-	-	-	-	-	-
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

[0814] 本发明的所有隐形眼镜和人工泪液组合物可包括3毫摩尔磷酸盐缓冲液或4毫摩

尔柠檬酸盐缓冲液和0.1%w/v山梨酸盐。

[0815] 在一个优选的实施方案中,本发明的隐形眼镜组合物不包含聚丙烯酸酯,例如包括丙烯酸酯/C10-30烷基丙烯酸酯交联聚合物的Pemulen®材料,或与季戊四醇烯丙基醚交联的丙烯酸和甲基丙烯酸长链烷基酯的高分子量共聚合物。

[0816] 药物载体

[0817] 在一个实施方案中,本发明的所有人工泪液组合物能够用作药物载体组合物。

[0818] 本发明进一步涉及药物载体组合物,其包括:

[0819] 一种活性剂,优选地选自地夸磷索、抗生素、甾体抗炎剂、非甾体抗炎剂、青光眼药物、前列腺素、毒蕈碱受体激动剂、缩瞳剂、乙酰水杨酸(“ASA”)及其组合;更优选地,所述活性剂选自地夸磷索、比马前列素、环孢素-A、GLC、泼尼松龙、酮咯酸、庆大霉素、Polytrim、环丙沙星、莫西沙星、加替沙星、利非斯特(lifitegrast)、贝西沙星、毛果芸香碱、溴莫尼定、噻吗洛尔、右旋美托咪定、噻吗心安、多佐胺、拉坦前列素及其组合;约2.0%w/v聚山梨醇酯80;

[0820] 约1.0%w/v泊洛沙姆188;

[0821] 约1.0%w/v羟丙基- γ -环糊精;

[0822] 约1.35%w/v HPMC;

[0823] 约2.5%w/v甘露醇;

[0824] 约0.10%w/v氯化镁;

[0825] 约0.30%w/v氯化钠;以及

[0826] 约3毫摩尔柠檬酸盐缓冲液和一种或多种可选防腐剂组合:约0.005%至0.02% BAK、0.10%EDTA和0.10%山梨酸盐。

[0827] 其中,所述组合物的pH值约为5.0。后一种防腐剂和抗氧化剂的组合已经证明,在某些情况下,可以增强眼球前房的渗透性和持续时间,从而获得更大的临床效益。

[0828] 本发明进一步涉及一种药物载体凝胶组合物,其包括:

[0829] 一种活性剂;

[0830] 一种或多种非离子表面活性剂,其选自泊洛沙姆、聚山梨醇酯、环糊精、烷基芳基聚醚、聚氧乙二醇烷基醚、泰洛沙伯和聚氧乙烯,总浓度为约1.5%至约5.9%w/v;约0.5%至约5%w/v羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)或一定量的粘度剂,其选自纤维素衍生物、卡波姆、树胶、葡聚糖、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚维酮、聚乙二醇、丙二醇、壳聚糖、透明质酸盐和透明质酸,其产生等于由约0.5%w/v至约5%w/v的羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度;约2.5%w/v甘露醇;

[0831] 约0.10%w/v氯化镁;

[0832] 约0.20%至约0.30%w/v氯化钠;

[0833] 约3毫摩尔柠檬酸盐或磷酸盐缓冲液;和

[0834] 任选地,约0.07毫摩尔到约0.2毫摩尔的薄荷醇,

[0835] 其中,所述组合物的pH值至少为5.0。

[0836] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:

[0837] 约0.05%到约2.0%w/v的环孢素-A,优选地,约0.05%到约0.09%w/v;

[0838] 约1%至约5%w/v的Captisol®、 β -环糊精或Tween® β -环糊精,优选约3%至约4%

w/v;

[0839] 任选地,约0.25%w/v聚氧乙烯40蓖麻油;

[0840] 任选地,约0.1%到约1%w/v醇,优选地,约0.5%到约1%w/v,并且优选地,所述醇选自聚乙烯醇、糖原质、辛醇40及其组合;

[0841] 任选地,约0.5%到约1.25%羟丙基甲基纤维素或某一浓度的羧甲基纤维素,其产生等于由约0.5%到约1.25%w/v羟丙基甲基纤维素提供的组合物的总粘度的羧甲基纤维素的浓度;

[0842] 任选地,约0.1%至约0.9%w/v氯化钠,优选约0.3%w/v;

[0843] 任选地,约0.5%到约2.5%w/v甘露醇;

[0844] 任选地,约0.1%氯化镁,

[0845] 任选地,约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液;

[0846] 任选地,约0.1%w/v山梨酸盐;和

[0847] 任选地,约0.1毫摩尔薄荷醇,

[0848] 其中,任选地,所述组合物的pH值约为7.0。

[0849] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:

[0850] 约0.09%w/v环孢素-A;

[0851] 约3.0%至4.0%w/v泊洛沙姆407,

[0852] 约0.25%w/v氯化钠;

[0853] 约0.2%或约0.75%w/v羟丙基甲基纤维素;

[0854] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液;

[0855] 任选地,约1.0%w/v聚山梨醇酯80;

[0856] 任选地,约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油;

[0857] 任选地,约0.1%w/v山梨酸盐;

[0858] 任选地,约0.1毫摩尔薄荷醇,

[0859] 其中,所述组合物的pH值约为7.0。

[0860] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:

[0861] 约0.01%到约2.0%w/v环孢素-A,优选约0.05%到约0.09%w/v,更优选约0.05%、约0.075%或约0.09%w/v;

[0862] 约1.0%到约5.0%w/v聚山梨醇酯80,优选约1.0%到约4.0%w/v,更优选约1.0%到约1.5%w/v;

[0863] 约0.1%至约2.0%w/v泊洛沙姆407,优选约0.5%至约0.7%w/v,更优选从约0.5%或约0.7%w/v;

[0864] 约0.1%至约2.0%w/v泊洛沙姆188,优选约0.5%至约1.5%w/v,更优选约1.0%w/v;

[0865] 约0.001%至约1.0%w/v聚氧乙烯蓖麻油,优选约0.005%至约0.01%w/v,甚至更优选约0.01%w/v;

[0866] 约0.5%至约4.0%w/v甘露醇,优选约0.5%至约3.0%w/v,更优选约0.5%至约2.5%w/v;

[0867] 约0.05%到约0.1%w/v氯化镁,更优选约0.05%w/v;

- [0868] 约0.1%至约2.0%w/v羟丙基甲基纤维素,优选约0.5%至约1.35%w/v;
- [0869] 约0.1%到约0.5%w/v聚乙二醇400(“PEG-400”),优选约0.25%w/v;
- [0870] 约0.0%到约0.9%w/v氯化钠,优选约0.1%到约0.40%w/v;
- [0871] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液;
- [0872] 约0.05%到约2%w/v山梨酸盐,优选约0.10%w/v,
- [0873] 任选地,约0.07至约0.3毫摩尔薄荷醇;及
- [0874] 任选地,一种或多种防腐剂的组合:
- [0875] 约0.005%至0.02%BAK和0.10%EDTA
- [0876] 其中,所述组合物的pH值约为7.0。
- [0877] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:
- [0878] 任选地,从约3.0%到约3.5%w/v地夸磷索,优选约3.0%或约3.37%w/v;
- [0879] 约2.0%到约6.0%w/v的一种或多种非离子表面活性剂,优选地,所述一种或多种非离子表面活性剂选自聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油和环糊精,更优选地选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精;
- [0880] 约0.5%至约0.75%w/v、分子量为约400至20,000道尔顿的聚乙二醇;
- [0881] 约0.75%到约3.0%甘露醇;
- [0882] 约0.1%w/v氯化镁;
- [0883] 约1.1%到约1.45%w/v羧甲基纤维素;
- [0884] 约0.4%到约1.25%w/v氯化钠;
- [0885] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4至约5毫摩尔柠檬酸盐缓冲液;约0.1%至约0.12%w/v山梨酸盐;
- [0886] 任选地,约0.1至约5.0毫摩尔薄荷醇,优选约0.2至约2.5毫摩尔,更优选约0.2至约1.6毫摩尔,且最优选约0.1至约0.45毫摩尔;及
- [0887] 任选地,约2.0%w/v羟丙基- γ -环糊精,
- [0888] 其中,所述组合物的pH值为约5.5到约7.0。
- [0889] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:
- [0890] 约3.0%w/v地夸磷索;
- [0891] 约3.00%w/v聚山梨醇酯80;
- [0892] 约0.75%w/v聚乙二醇400;
- [0893] 约1.50%w/v甘露醇;
- [0894] 约0.1%w/v氯化镁;
- [0895] 约1.40%w/v羧甲基纤维素;
- [0896] 约0.90%w/v氯化钠;
- [0897] 约0.5毫摩尔薄荷醇;
- [0898] 约4毫摩尔柠檬酸缓冲液;
- [0899] 约1.0%w/v山梨酸盐;以及
- [0900] 约2.0%w/v羟丙基- γ -环糊精。
- [0901] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:
- [0902] 任选地,约1.0%到约1.5%w/v海藻糖;

[0903] 从约2.0%到约6.0%w/v的一种或多种非离子表面活性剂,优选地,所述一种或多种非离子表面活性剂选自聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油和环糊精,更优选地选自聚山梨醇酯80、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188、聚氧乙烯蓖麻油和羟丙基- γ -环糊精,优选包含约1.00%w/v聚山梨醇酯80、约1.00%w/v泊洛沙姆407、约0.20%w/v泊洛沙姆188和约0.25%w/v聚氧乙烯蓖麻油;

[0904] 约0.50%至约1.50%w/v、分子量约400至约20,000道尔顿的聚乙二醇;

[0905] 约0.50%到约0.75%甘露醇;

[0906] 约0.07%到约0.10%w/v氯化镁;

[0907] 约2.5至6.0毫摩尔柠檬酸盐缓冲液;

[0908] 任选地,约0.1%到约1.30%w/v羧甲基纤维素;

[0909] 任选地,约0.4%到约0.65%w/v氯化钠;

[0910] 任选地,约0.1至约0.45毫摩尔薄荷醇;

[0911] 任选地,约0.12%w/v山梨酸盐,

[0912] 其中,所述组合物的pH值为约5.5至约6.5。

[0913] 表10.环孢素-A药物载体

[0914]

配方	#C1	#C2	#C3	#C4	#C5	#C6	#C7	#C8	#C9	#C10	#C11	#C12
环孢素 -A	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.075%	0.075%	0.075%	0.075%	0.09%	0.09%	0.09%	0.09%
聚山梨 醇酯 80	1.0%	1.5%	1.5%	1.5%	1.0%	1.5%	1.5%	1.5%	1.0%	1.5%	1.5%	1.5%
泊洛沙 姆 407	0.5%	0.5%	0.7%	0.7%	0.5%	0.5%	0.7%	0.7%	0.5%	0.5%	0.7%	0.7%
泊洛沙 姆 188	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
聚氧乙 烯蓖麻 油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
HPMC	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%
PEG-400	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
甘露醇	1.75%	1.25%	2.5%	0.5%	1.75%	1.25%	1.50%	0.5%	1.75%	1.25%	1.5%	0.5%
MgCl ₂	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%
NaCl	0.25%	0.35%	0.25%	0.1%	0.25%	0.35%	0.4%	0.1%	0.25%	0.35%	0.4%	0.1%
柠檬酸 缓冲液	4 mM	4 mM	4 mM	4 mM	4 mM	4 mM	4 mM	4 mM	4 mM	4 mM	4 mM	4 mM
山梨酸 盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

[0915] 表10. 环孢素-A药物载体 (续)

[0916]

配方	#C13	#C14	#C15	#C16	#C17	#C18	#C19	#C20	#C21
环孢素-A	0.09%	0.05%	0.05%	0.09%	0.09%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%
聚山梨醇酯 80	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.75%	1.75%
泊洛沙姆 407	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	-	-	-	0.7%
泊洛沙姆 188	1%	1%	1%	1%	1%	-	-	0.7%	1%
聚氧乙烯蓖麻油	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	1.25%	1.25%	1.25%
HPMC	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.35%	1.3%	1.3%	1.3%	1.3%
甘露醇	2.5%	2.5%	2.5%	1.75%	1.75%	-	-	-	-
MgCl ₂	0.1%	0.1%	0.1%	0.05%	0.05%	-	-	-	-
NaCl	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.9%	0.75%	0.9%	0.9%
磷酸盐缓冲液	3 mM	3 mM	3 mM	-	-	3 mM	3 mM	3 mM	3 mM
山梨酸盐	-	-	0.1%	-	0.1%	-	-	-	-
甘油	-	-	-	-	-	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	6.5	6.5	6.5	6.5

[0917]

表11.地夸磷索药物载体

[0918]

配方	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8
地夸磷索	-	3.00%	-	3.00%	-	3.00%	-	-
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	3.00%	3.50%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	-	-
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	-	-
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	-	-
羟丙基- γ -环糊精	2.00%	2.00%	-	-	1.50%	1.50%	2.00%	2.00%
PEG-400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.50%	0.50%	0.75%	0.75%
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	1.50%	3.00%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
CMC	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.10%	1.10%	1.40%	1.45%

[0919]

NaCl	0.90%	0.90%	0.90%	0.90%	0.40%	0.40%	0.90%	1.25%
薄荷醇 (mM)	0.36	0.36	0.36	0.36	-	-	0.5	1.0
载体	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas
柠檬酸缓冲液 (mM)	4.0	4.0	4.0	4.0	-	-	4.0	5.0
磷酸盐缓冲液 (mM)	-	-	-	-	3.0	3.0	-	-
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
pH	6.00	6.00	6.00	6.00	7.00	7.00	5.5	5.5

[0920] 表11.地夸磷索药物载体(续)

[0921]

配方	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16
地夸磷索	3.00%	3.00%	-	3.00%	-	3.37%	-	3.37%
聚山梨醇酯 80	3.00%	3.50%	1.00%	1.00%	-	-	-	-
泊洛沙姆 407	-	-	1.00%	1.00%	3.50%	3.50%	3.50%	3.50%
泊洛沙姆 188	-	-	0.20%	0.20%	-	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻油	-	-	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	2.00%	2.00%	-	-	-	-	-	-
PEG-400	0.75%	0.75%	0.50%	0.50%	-	-	-	-
PEG-6000	-	-	-	-	0.75%	0.75%	-	-
PEG-20000	-	-	-	-	-	-	0.75%	0.75%
甘露醇	1.50%	3.00%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
CMC	1.40%	1.45%	1.10%	1.10%	1.25%	1.25%	1.40%	1.40%
NaCl	0.90%	1.25%	0.90%	0.90%	0.90%	0.80%	0.90%	0.80%
薄荷醇 (mM)	0.5	1.0	0.60	0.60	-	0.8	-	0.8
载体	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas	Diquas
柠檬酸缓冲液 (mM)	4.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.5	4.5
磷酸盐缓冲液	-	-	-	-	-	-	-	-

[0922]

(mM)								
山梨酸盐	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.12%	0.12%	0.12%	0.12%
pH	5.5	5.5	7.0	7.0	6.0	6.0	6.0	5.5

[0923] 表11.地夸磷索药物载体 (续)

配方	D10
地夸磷索	3.00%
聚山梨醇酯 80	3.50%
泊洛沙姆 407	-
泊洛沙姆 188	-
聚氧乙烯蓖麻油	-
羟丙基- γ -环糊精	-
PEG-400	0.75%
PEG-6000	-
PEG-20000	-
甘露醇	0.75%
MgCl ₂	0.10%
CMC	1.40%
NaCl	-
薄荷醇 (mM)	-
载体	Diquas
柠檬酸缓冲液 (mM)	5.0
磷酸盐缓冲液 (mM)	-
山梨酸盐	0.1%
pH	5.0

[0924]

[0925] 表12.海藻糖药物载体

[0926]

配方	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
----	----	----	----	----	----	----	----	----

[0927]

海藻糖	1.50%	1.50%	1.50%	1.00%	-	-	-	-
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	-	-	1.50%	0.60%	-	-	-	-
PEG-400	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	-	-	-	-
PEG-6000	-	-	-	-	0.75%	0.50%	-	0.50%
PEG-20000	-	-	-	0.75%	0.75%	-	0.75%	-
甘露醇	0.75%	0.75%	0.75%	0.70%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.07%	0.07%	0.07%	0.07%
CMC	-	0.10%	1.00%	1.30%	-	0.10%	-	1.20%
NaCl	0.40%	0.60%	0.65%	0.60%	-	-	-	-
薄荷醇 (mM)	-	0.10	0.25	0.45	-	0.10	-	0.20
柠檬酸缓冲液 (mM)	2.5	3.0	4.5	6.0	2.5	3.5	2.5	4.00
山梨酸盐	0.12%	0.12%	0.12%	-	-	-	-	-
pH	6.5	6.0	6.0	6.0	6.5	6.5	6.5	6.0

[0928] 表12.海藻糖药物载体 (续)

[0929]

配方	T9	T10	T11	T12
海藻糖	-	-	-	1.50%
聚山梨醇酯 80	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 407	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
泊洛沙姆 188	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
聚氧乙烯蓖麻油	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
羟丙基- γ -环糊精	-	-	1.25%	1.50%
PEG-400	-	-	0.75%	0.75%
PEG-6000	0.50%	0.50%	-	-

[0930]

PEG-20000	-	-	-	-
甘露醇	0.50%	0.50%	0.75%	0.75%
MgCl ₂	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
CMC	1.20%	1.30%	0.75%	1.00%
NaCl	-	-	0.75%	0.65%
薄荷醇 (mM)	0.4	0.6	0.20	0.35
柠檬酸缓冲液 (mM)	3.5	4.0	4.0	4.5
山梨酸盐	-	-	-	-
pH	5.5	5.5	-	-

[0931] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:

[0932] 约0.05%到约0.09%w/v环孢素-A,优选0.05%、0.075%或0.09%w/v;

[0933] 约1.0%至约3.5%w/v聚山梨醇酯80,优选1.5%或3.5%w/v;

[0934] 约0.5%到约0.7%w/v泊洛沙姆407,优选约0.7%w/v;

[0935] 约1.0%w/v泊洛沙姆188;

[0936] 约0.01%至约0.75%聚氧乙烯蓖麻油,优选约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油;

[0937] 约1.75%到2.5%甘露醇;

[0938] 约0.05%至约0.1%w/v氯化镁;

[0939] 约0.5%至约1.35%w/v羟丙基甲基纤维素,优选约1.25%至约1.35%w/v,更优选约0.5%、0.75%、0.85%、1.0%、1.25%或1.35%w/v;

[0940] 约0.25%w/v氯化钠;

[0941] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液;

[0942] 任选地,约0.02至约0.09毫摩尔薄荷醇,优选约0.02、0.04、0.06或0.09;以及

[0943] 任选地,一种或多种防腐剂的组合:

[0944] 约0.005%至0.02%BAK、0.10%EDTA和0.10%山梨酸盐,

[0945] 其中,所述组合物的pH值约为7.0。

[0946] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:

[0947] 约0.1%到约1%w/v的酮咯酸氨丁三醇,优选0.5%w/v;

[0948] 约1.0%至约3.5%w/v聚山梨醇酯80,优选1.5%或3.5%w/v;

[0949] 约0.5%到约0.7%w/v泊洛沙姆407,优选约0.7%w/v;

[0950] 约1.0%w/v泊洛沙姆188;

[0951] 约0.01%至约0.75%聚氧乙烯蓖麻油,优选约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油;

[0952] 约1.75%到2.5%甘露醇;

[0953] 约0.05%至约0.1%w/v氯化镁;

[0954] 约0.5%至约1.35%w/v羟丙基甲基纤维素,优选约1.25%至约1.35%w/v,更优选约0.5%、0.75%、0.85%、1.0%、1.25%或1.35%w/v;

- [0955] 约0.25%w/v氯化钠；
- [0956] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液；
- [0957] 任选地，约0.02至约0.09毫摩尔薄荷醇，优选约0.02、0.04、0.06或0.09；和
- [0958] 任选地，一种或多种防腐剂的组合：
- [0959] 约0.005%至0.02%BAK、0.10%EDTA和0.10%山梨酸盐，
- [0960] 其中，所述组合物的pH值约为7.0。
- [0961] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物，其包括：
- [0962] 约0.09%w/v环孢素-A；
- [0963] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80；
- [0964] 约0.25%w/v氯化钠；
- [0965] 任选地，约0.7%w/v泊洛沙姆407；
- [0966] 任选地，约1.0%w/v泊洛沙姆188；
- [0967] 任选地，约2.5%w/v甘露醇；
- [0968] 任选地，约0.5%w/v羟丙基甲基纤维素；
- [0969] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液；
- [0970] 任选地，约0.07毫摩尔薄荷醇；和
- [0971] 任选地，一种或多种防腐剂的组合：
- [0972] 约0.005%至0.02%BAK、0.10%EDTA和0.10%山梨酸盐，
- [0973] 其中，所述组合物的pH值约为7.0。
- [0974] 在优选的实施方案中，环孢素-A与聚氧乙烯蓖麻油的比率大于0.08:1，更优选约10:1至约9:1，甚至更优选约5:1至约9:1。
- [0975] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物，其包括：
- [0976] 约0.06%w/v右旋美托咪定；
- [0977] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80；
- [0978] 约0.7%w/v泊洛沙姆407；
- [0979] 约1.0%w/v泊洛沙姆188；
- [0980] 约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油；
- [0981] 约2.5%w/v甘露醇；
- [0982] 约0.1%w/v氯化镁；
- [0983] 约为1.25%w/v羟丙基甲基纤维素；
- [0984] 约0.25%w/v氯化钠；以及
- [0985] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液，
- [0986] 其中，所述组合物的pH值约为7.0。
- [0987] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物，其包括：
- [0988] 有效量的利非斯特；
- [0989] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80；
- [0990] 约0.7%w/v泊洛沙姆407；
- [0991] 约1.0%w/v泊洛沙姆188；
- [0992] 约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油；

- [0993] 约0.65%至约1.25%w/v羟丙基甲基纤维素,优选0.65%、0.85%、1.0%或1.25%w/v;
- [0994] 约2.5%w/v甘露醇;
- [0995] 约0.1%w/v氯化镁;以及
- [0996] 约3mM磷酸盐缓冲液;
- [0997] 其中该组合物的pH值约为7.0。
- [0998] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:
- [0999] 约0.09%w/v环孢素-A;
- [1000] 约4%w/v聚山梨醇酯80;和
- [1001] 约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油。
- [1002] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:
- [1003] 约0.09%w/v环孢素-A;
- [1004] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80;
- [1005] 约4.0%w/v泊洛沙姆407;以及
- [1006] 约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油。
- [1007] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:
- [1008] 约0.09%w/v环孢素-A;和
- [1009] 大约0.5%的糖原质(glycofurol)。
- [1010] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:
- [1011] 约1.0%w/vASA;
- [1012] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80;
- [1013] 约0.7%w/v泊洛沙姆407;
- [1014] 约1.0%w/v泊洛沙姆188;
- [1015] 约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油;
- [1016] 约2.5%w/v甘露醇;
- [1017] 约0.25%w/v氯化钠;
- [1018] 约0.1%w/v氯化镁;
- [1019] 约1.25%w/v羟丙基甲基纤维素;
- [1020] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液;
- [1021] 约1.0%w/v聚乙二醇400;以及
- [1022] 约0.12%w/v山梨酸盐,
- [1023] 其中,所述组合物的pH值为约7.0,并且其中,任选地,所述组合物用于MGD或过敏。
- [1024] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物,其包括:
- [1025] 约5.0%w/vASA;
- [1026] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80;
- [1027] 约0.7%w/v泊洛沙姆407;
- [1028] 约1.0%w/v泊洛沙姆188;
- [1029] 约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油;
- [1030] 约2.5%w/v甘露醇;

- [1031] 约0.25%w/v氯化钠；
- [1032] 约0.1%w/v氯化镁；
- [1033] 约1.25%w/v羟丙基甲基纤维素；
- [1034] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液；
- [1035] 约1.0%w/v聚乙二醇400；以及
- [1036] 约0.12%w/v山梨酸盐，
- [1037] 其中所述组合物的pH值约为7.0，并且其中，任选地，所述组合物用于痤疮。
- [1038] 本发明进一步涉及一种药物载体组合物，其包括本发明组合物中约5.0%至约10%w/v ASA，且任选地包含从约1%至约10%w/v过氧化苯甲酰或辛醇（包括辛醇11或309）。
- [1039] 本发明进一步涉及一种药物载体凝胶组合物，其包括：
- [1040] 一种活性剂，优选选自地夸磷索、类固醇抗炎剂、非甾体抗炎剂、青光眼药物、前列腺素、毒蕈碱受体激动剂、缩瞳剂、乙酰水杨酸及其组合，更优选地，所述活性剂选自比马前列素、环孢素-A、GLC、泼尼松龙、酮咯酸、庆大霉素、polytrim、环丙沙星、莫西沙星、加替沙星、利非斯特、贝西沙星、毛果芸香碱、溴莫尼定、噻吗洛尔、右旋美托咪定、噻吗心安、多佐胺、拉坦前列素及其组合；
- [1041] 一种或多种非离子表面活性剂，其选自泊洛沙姆、聚山梨醇酯、环糊精、烷基芳基聚醚、聚氧乙二醇烷基醚、泰洛沙伯和聚氧乙烯，总浓度为约1.5%至约5.9%w/v，优选约2.0%w/v聚山梨醇酯80，约1.0%w/v泊洛沙姆188和约1.0%w/v羟丙基- γ -环糊精；
- [1042] 从约0.5%至约20%w/v HPMC，优选约0.5%至约10%w/v，且更优选约0.5%至约5.0%w/v；
- [1043] 约2.5%w/v甘露醇；
- [1044] 约0.10%w/v氯化镁；
- [1045] 约0.2%到约0.30%w/v氯化钠；
- [1046] 约3毫摩尔柠檬酸盐或磷酸盐缓冲液；及
- [1047] 任选一种或多种赋形剂，其选自约0.01%至约0.12%w/v山梨酸盐、约0.01%至约0.12%w/v EDTA，及约0.005%至约0.02%苯扎氯铵，
- [1048] 其中，所述组合物的pH值约为5.0。
- [1049] 本发明进一步涉及一种载药凝胶组合物，其包括约0.0075%至约0.02%w/v、优选约0.015%至约0.02%w/v的溴莫尼定和一种或多种非离子表面活性剂，其选自泊洛沙姆、聚山梨醇酯、环糊精、烷基芳基聚醚、聚氧乙二醇烷基醚、泰洛沙伯和聚氧乙烯，总浓度为约1.5%至约5.9%w/v；优选约2.0%w/v聚山梨醇酯80、约1.0%w/v泊洛沙姆188及约1.0%w/v羟丙基- γ -环糊精。
- [1050] 本发明进一步涉及一种组合物，其包括一种或多种非离子表面活性剂和至少一种赋形剂，所述赋形剂选自一种或多种增粘剂、多元醇和电解质，其中，形成平均直径为从约12至约20纳米的胶束，优选从约15至约20纳米，且更优选约16纳米。
- [1051] 本发明进一步涉及一种组合物，其包括一种活性剂，其选自比马前列素、环孢素-A、GLC、泼尼松龙、酮咯酸、庆大霉素、Polytrim、环丙沙星、莫西沙星、加替沙星、利非斯特、贝西沙星、毛果芸香碱、溴莫尼定、噻吗洛尔、右旋美托咪定、噻吗心安、多佐胺、拉坦前列

素、乙酰水杨酸及其组合,优选环孢素-A、一种或多种非离子表面活性剂和至少一种赋形剂,所述赋形剂选自一种或多种增粘剂、多元醇和电解质,其中,形成平均直径为约12至约20纳米的胶束,优选为约15至约20纳米,且更优选约16纳米。

[1052] 在优选实施例中,本发明的药物载体组合物不包含聚丙烯酸酯,例如Pemulen®材料,包括丙烯酸酯/C10-30烷基丙烯酸酯交联聚合物,或高分子量丙烯酸共聚物与季戊四醇烯丙基醚交联的长链甲基丙烯酸烷基酯。

[1053] 利多卡因凝胶组合物

[1054] 在一个实施例中,本发明涉及包含一种局部眼科利多卡因凝胶组合物,包括利多卡因或其盐及氯化镁。

[1055] 在优选实施方案中,利多卡因为盐酸利多卡因。

[1056] 在另一优选实施方案中,利多卡因或其盐的浓度为约1%至约5%w/v。

[1057] 在另一优选实施方案中,本发明还包含一种或多种赋形剂,选自非离子表面活性剂、聚乙二醇、甘露醇、羧甲基纤维素和氯化钠。

[1058] 在另一优选实施方案中,氯化镁为约0.01%至约0.5%w/v。

[1059] 在另一优选实施方案中,非离子表面活性剂为聚山梨醇酯80。

[1060] 在另一优选实施方案中,聚山梨醇酯80的浓度为约1.5%至约5.9%w/v。

[1061] 在另一优选实施方案中,分子量为约400至约20,000道尔顿的聚乙二醇包括聚乙二醇400和聚乙二醇20000。优选地,聚乙二醇的浓度为约0.1%到约5%w/v。

[1062] 在另一优选实施方案中,甘露醇的浓度为约0.1%至约5%w/v。

[1063] 在另一优选实施方案中,羧甲基纤维素的浓度为约1%至约5%w/v。

[1064] 在另一优选实施方案中,氯化钠的浓度为约0.1%至2%w/v。

[1065] 在优选实施方案中,本发明涉及局部眼科利多卡因凝胶组合物,其包含利多卡因或其盐、氯化镁、非离子表面活性剂、聚乙二醇、甘露醇、增粘剂和氯化钠。

[1066] 在另一优选实施方案中,本发明涉及局部眼科利多卡因凝胶组合物,其包含:

[1067] 约3%到约4%w/v盐酸利多卡因;

[1068] 约3%至约4%w/v聚山梨醇酯80;

[1069] 约0.25%至约2.5%w/v聚乙二醇,其分子量为约400至约20,000道尔顿;

[1070] 约0.25%至约1.5%w/v甘露醇;以及

[1071] 从约0.05%到约0.2%w/v氯化镁。

[1072] 在另一优选实施方案中,本发明涉及一种局部眼科利多卡因凝胶组合物,其包含:

[1073] 约3.5%w/v盐酸利多卡因;

[1074] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80;

[1075] 约0.75%至约1.50%w/v、分子量为约400至约20,000道尔顿的聚乙二醇;

[1076] 约0.75%w/v甘露醇;

[1077] 约0.1%w/v氯化镁;

[1078] 约0.9%到1.25%w/v氯化钠;

[1079] 约3毫摩尔柠檬酸缓冲液;

[1080] 约1.25%至约1.50%w/v羧甲基纤维素;及

[1081] 约0.1%w/v山梨酸盐。

[1082] 在另一优选实施方案中,本发明涉及局部眼科利多卡因凝胶组合物,其包括:

[1083] 约3.5%w/v盐酸利多卡因;

[1084] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80;

[1085] 约0.75%w/v聚乙二醇400;

[1086] 约0.75%w/v甘露醇;

[1087] 约0.1%w/v氯化镁;

[1088] 约0.9%w/v氯化钠;

[1089] 约3毫摩尔柠檬酸缓冲液;

[1090] 约1.25%w/v羧甲基纤维素;以及

[1091] 约0.1%w/v山梨酸盐。

[1092] 在另一优选实施方案中,本发明涉及一种局部眼科利多卡因凝胶组合物,其包括:

[1093] 约3.5%w/v盐酸利多卡因;

[1094] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80;

[1095] 约0.75%w/v聚乙二醇400;

[1096] 约0.75%w/v甘露醇;

[1097] 约0.1%w/v氯化镁;

[1098] 约1.25%w/v氯化钠;

[1099] 约3毫摩尔柠檬酸缓冲液;

[1100] 约1.40%w/v羧甲基纤维素;以及

[1101] 约0.1%w/v山梨酸盐。

[1102] 在另一优选实施方案中,本发明涉及局部眼科利多卡因凝胶组合物,其包括:

[1103] 约3.5%w/v盐酸利多卡因;

[1104] 约3.5%w/v聚山梨醇酯80;

[1105] 约1.5%w/v聚乙二醇20000;

[1106] 约0.75%w/v甘露醇;

[1107] 约0.1%w/v氯化镁;

[1108] 约1.25%w/v氯化钠;

[1109] 约3毫摩尔柠檬酸缓冲液;

[1110] 约1.50%w/v羧甲基纤维素;以及

[1111] 约0.1%w/v山梨酸盐。

[1112] 在另一实施方案中,本发明涉及在患者眼睛中诱导局部麻醉的方法,其包括将本发明组合物局部施用于患者眼睛。

[1113] 本发明的方法

[1114] Moisture-LockTM效应蒸发屏蔽的范围(从约1.5%到约5.5%w/v)由于上皮毒性风险增加被限制在上限的情况可以通过结合发现的胶束非离子表面活性剂的范围处理。在这一临界范围内,随着粘度、电解质和优选赋形剂的变化,可获得适合不同治疗机会的广泛特性。这些治疗的机会范围从加强水分和保护到以更有效的潜在治疗严重的眼病不等。更多和更长时间地暴露于本发明发现所锁定的天然泪液中,以及长期暴露于对角膜上皮具有保护作用的赋形剂中,可能会增强目前对表面眼病的不充分治疗,尤其与角膜刺激和泪液功

能和/或容量不足有关。

[1115] 自体血清常用于治疗严重干眼症,其疗效优于迄今为止的任何其他药物。自体血清包括旋转血液和去除局部应用的血清。这种血浆被认为含有许多生长因子,有助于优化治疗效果,特别是对眼表和角膜上皮。由本发明所发现的制剂特性触发的诱导血浆的隔离与通过TPV刺激触发三叉神经(如萜类)相结合,提供了具有巨大潜在治疗益处的替代自体血清。诱导血浆可比自体血清在表面维持更长的时间,并且比自体血清成本更低且更实用。泪液隔离和主要由血浆组成的泪液诱导的联合发现带来的额外好处是产生替代自体血清效应。

[1116] 本发明进一步涉及一种治疗眼睛不适的方法,其包括施用人工泪液组合物,所述人工泪液组合物包括:

[1117] 1) 0.2%到7.0%w/v的至少一种非离子表面活性剂;以及

[1118] 2) 一种或多种高分子量混合物的非牛顿增粘赋形剂,在1%27℃时具有约0.1厘泊(cps)到约3,000cps的粘度;给需要该赋形剂的受试者。

[1119] 本发明的人工泪液组合物适于每天给有需要的受试者施用两次、三次或四次。

[1120] 表13.通过商用组合物处理后的情况

[1121]

所有产品线	AQus™ CL-Tears	AQus™ Tears Plus	AQus™ Tears Advanced
基础:			
结合专有 NIS 混合物+V+ 电解质+上皮保护剂	0.10%	0.50%	1.00%
DEWS 分类	I, II	II+	III
视觉模糊			
持续时间			
条件			
CL	CL 嵌入涂层检查		
	CL pre, 佩戴增强		

[1122]

	期间		
电脑	+, ++	++, +++	+++, ++++
化妆品防护罩	+, ++	++, +++	+++, ++++
环境的	+, ++	++, +++	+++, ++++
过敏	+, ++	++, +++	+++, ++++
防腐罩	+, ++	++, +++	+++, ++++
干眼症治疗	+, ++	++, +++	+++, ++++
SPK 疗法	+, ++	++, +++	+++, ++++
MGD 疗法	+, ++	++, +++	+++, ++++
青光眼滴眼耐受性	+, ++	++, +++	+++, ++++
外科手术	-	开始:	
青光眼手术 准分子激光角膜磨镶术	-	++, +++	+++, ++++
PRK	-	++, +++	+++, ++++
角膜移植	-	++, +++	+++, ++++
白内障手术	-	++, +++	+++, ++++

[1123] 表13. 通过商用组合物处理后的情况 (续)

[1124]

所有产品线	AQus™ Tears Advanced Plus	AQus™ Tears Extreme
基础:		
结合专有 NIS 混合物 +V+电解质+上皮保护剂	1.35%	粘度至 350
DEWS 分类	III+, IV	V
视觉模糊		
持续时间		
条件		
CL		

[1125]

电脑		
化妆品防护罩		
环境的		
过敏	++++, +++++	
防腐罩	++++, +++++	
干眼症治疗	++++, +++++	+++++ I
SPK 疗法	++++, +++++	+++++ I
MGD 疗法	++++, +++++	+++++ I
青光眼滴眼耐受性	++++, +++++	+++++ I
外科手术		
青光眼手术	++++, +++++	+++++ I
准分子激光角膜磨镶术		
PRK	++++, +++++	+++++ I
角膜移植	++++, +++++	+++++ I
白内障手术	++++, +++++	+++++ I

[1126] 每个+表示疾病状态：早期(1)、中度(2)、中度-重度(3)、重度(4)、极端严重(5或5!)。

[1127] 如表13所示,改变增粘剂和多元醇的浓度可提供不同用途的不同成分。例如,浓度为0.10%w/v的增粘剂和浓度为1.00%w/v的多元醇最适合用于国际DEWS分类系统分类为I或II干眼症。此外,患有已达到严重状态的疾病的受试者可受益于包含Captisol®或羟丙基- γ -环糊精的本发明组合物。

[1128] AQuS™ CL-Tears可用于治疗轻度干眼症和/或隐形眼镜干燥。AQuS™ CL-Tears对国际干眼症研讨会(“DEWS”)的I类和II类干眼症特别有用。另外,AQuS™ CL-Tears的渗透压小于约320渗透摩尔,且滴入时不会造成视觉模糊。

[1129] AQuS™ Tears plus加可以用来治疗中度干眼症。AQuS™ CL-Tears对DEWS III类干眼症特别有用。另外,AQuS™ CL-Tears的渗透压小于340渗透摩尔,且滴入后会导致5秒左右的视觉模糊。

[1130] AQuS™ Tears Advanced可用于治疗中度至重度干眼症。AQuS™ Tears Advanced对DEWS的IV类干眼症特别有效。另外,AQuS™ Tears Advanced的渗透压小于360渗透摩尔,且滴入后会导致15-30秒的视觉模糊。

[1131] AQuS™ Tears Advanced Plus和AQuS™ Tears Extreme可用于治疗中度至重度干眼症。AQuS™ Tears Advanced Plus和AQuS™ Tears Extreme对DEWS的V类干眼症特别有效。另外,AQuS™ Tears Advanced Plus和AQuS™ Tears Extreme的渗透压大于360渗透摩

尔,且滴入后会造成30-60秒的视觉模糊。

[1132] AQuTM Tears MGD可用于治疗睑板腺功能障碍(“MGD”)。AQuTM Tears MGD对DEWS的I-IV类干眼症特别有用。另外,AQuTM Tears MGD的渗透压约为300至360渗透摩尔,且滴入后会造成约10-15秒的视觉模糊。最后,用于治疗DEWS III-IV类干眼症的AQuTM制剂也可用于治疗MGD。

[1133] AQu是PS Theraphies公司所持有的商标。

[1134] 实施例

[1135] 实施例1-Moisture-LockTM作为非离子表面活性剂浓度的函数效应

[1136] Moisture-LockTM由Moisture-LockTM指数定义。Moisture-LockTM指数的计算方法是在以相等增量取样的特定时间内,将湿润效应的持续时间(以分钟为单位)乘以沿着下眼睑泪液半月板感觉到的定性湿润度,最大值为0到4.0。或者,它可以通过将湿润效应的持续时间乘以泪液棱镜(单位:毫米)来计算,被称为Moisture-LockTM指数2。与定量方法相比,定性方法的价值在于水分的感受。潮湿正是干旱的必然结果,仅美国就有1000万人因此而受苦。在大多数干眼综合征的病例中,最常见的衰弱症状是干眼症和相关的灼热和刺激感。其他症状包括对比度锐度降低、Snellen锐度、日益严重的不适和明显的疼痛。Moisture-LockTM指数的下限表示Moisture-LockTM效应是10。例如,对于以10分钟为增量采样的40分钟持续时间,Moisture-LockTM指数从10到20表示轻微的Moisture-LockTM效应,从21到75表示中度的Moisture-LockTM效应,从76到100表示较高的Moisture-LockTM效应,大于100表示非常高的Moisture-LockTM效应。表12所示为Moisture-LockTM指数非离子表面活性剂总量增量指标(“NIS”)浓度从0.0%w/v到7%w/v。

[1137] 表14.Moisture-LockTM效应作为非离子表面活性剂浓度的一种性质

[1138]	NIS(% w/v)	持续时间 (分钟)	湿度等级(0 到 4; 4.0 最大)	Moisture-Lock TM 指数	类型
--------	------------	--------------	------------------------	-----------------------------------	----

[1139]

0%	1	1.5	1.5	
	10	0.5	5	
	20	0	0	
	30	0	0	
	40	0	0	
合计			6.5	无 ML
1%	1	2.0	2	
	10	1.5	15	
	20	0.5	10	
	30	0	0	
	40	0	0	
合计			27	中度 ML
3%	1	3.25	3.25	
	10	2.5	25	
	20	1.5	30	
	30	0.75	22.5	
	40	0.5	20	
合计			100.75	较高 ML
5%	1	4	4	
	10	3.75	37.5	
	20	1.5	30	
	30	0.75	22.5	
	40	0.5	20	
合计			114	非常高 ML
7%	1	3.5	3.5	
	10	3	30	
	20	1.25	25	
	30	0.5	15	

[1140]		40	0.25	10	
	合计			83.5	高 ML

[1141] “无ML”表示没有Moisture-Lock™效应

[1142] “中度ML”表示中度的Moisture-Lock™效应

[1143] “较高ML”表示较高的Moisture-Lock™效应

[1144] “非常高ML”表示非常高的Moisture-Lock™效应

[1145] “NIS”表示非离子表面活性剂

[1146] 如表14和图1所示,Moisture-Lock™效应峰值约为5.0%w/v非离子表面活性剂总浓度,正态分布如图1中的钟形曲线所示。此外,如表14和图2所示,使用约5.0%w/v的总非离子表面活性剂可产生最大的Moisture-Lock™效应。

[1147] 实施例2-诱导泪液后的Moisture-Lock™效应

[1148] 下面的实验是为了测试增强型Moisture-Lock™效应诱导泪液的本发明组合物的作用。Moisture-Lock™效应是以感觉湿度增加的持续时间来衡量的,并与人工泪液(Nanotears®XP)对照组进行比较。两滴本发明的组合物,其包含聚山梨醇酯1.5%w/v、泊洛沙姆4070.20%w/v、泊洛沙姆1881.0%w/v、羟丙基- γ -环糊精1.0%w/v、甘露醇2.5%w/v、MgCl₂0.10%w/v、羟丙基甲基纤维素1.30%w/v、NaCl 0.45%w/v、柠檬酸盐缓冲液3mM;将pH值为5.5的0.07mM薄荷醇(“组合物S2-2”)滴注入第一位患者的一只眼睛。将两滴Nanotears®XP滴注入另一名患者的一只眼。水分从1-4定量,每隔5分钟测量一次,从5分钟到50分钟。结果见下表15。

[1149] 表15. 本发明组合物滴注后的润湿感

[1150]	时间(秒)	组合物 S-2	Nanotears®XP
	5	4	4
	10	4	3.5
	15	3.5	2
	20	2.75	1
	25	2.5	0
	30	2	-
	35	1.5	-
[1151]	40	1	-
	45	0.5	-
	50	0	-

[1152] 如表15所示,组合物S2-2保持水分的时间至少是Nanotears®XP的两倍。

[1153] 实施例3-增强的舒适性和初始滴注质量

[1154] 组合物X:

- [1155] 3.00% 聚山梨醇酯80
- [1156] 0.10% 泊洛沙姆188
- [1157] 0.01% 聚氧乙烯蓖麻油
- [1158] 0.50% HPMC
- [1159] 2.50% 甘露醇
- [1160] 0.10% MgCl_2
- [1161] 0.75% NaCl
- [1162] 3mM 磷酸盐缓冲液
- [1163] pH值7.00
- [1164] 方法

[1165] 一滴组合物X用于右眼上,一滴RefreshLiquigel®用于左眼上。30分钟后,计算定性的泪液破裂时间。定性试验被认为在评估临床益处方面更有意义,因为观察和测量数量通常需要添加染色剂,如荧光素。此外,测量泪液破裂时间的目的是评估泪膜何时破裂和角膜干斑(dellen)(干斑)开始形成。这项测试是基于a) 刺痛的发作和b) 反射性泪液发作与不眨眼时间的对比。滴注后的视觉模糊被评估为在40厘米处读取4号字体所需的时间,该时间可以保持两个眨眼周期(最初眨眼可能导致粘性膜重铺表面)。

[1166] 结果

[1167] 右眼的视觉模糊持续了15秒,而左眼则持续了90秒。这六倍的视觉模糊减少是出乎意料的超过了商用RefreshLiquigel®。与RefreshLiquigel®的8秒相比,RefreshLiquigel®的刺痛发作延迟了4秒,组合物X直到滴注后12秒才引起刺痛。最后,反射泪液开始时间也比RefreshLiquigel®延迟了4秒,因为与RefreshLiquigel®的16秒相比,组合物X直到滴注入后20秒才诱发反射泪液。

[1168] 实施例4-(假说)眼睑湿巾

[1169] 优选实施例的应用是用于眼睑湿巾,特别是上面表4中的组合物86、87和88。优选地,使用者首先用一个保温包装或以某种方式加热眼睑湿巾,然后沿着睑板腺区域的眼缘大力擦拭。在用本发明的组合物用力擦拭眼睑之后,以卷曲的Q-tip®的形式进行眼睑按摩可能是有益的。结果是,如果采取预防性措施,其发病率大大降低,对睑板腺功能障碍(MGD)患者有很大的治疗效果。本发明的应用增加了脂质沉积的溶解,减少阻塞的泪道。

[1170] 实施例5-隐形眼镜沉积的减少

[1171] 在右眼嵌入隐形眼镜之前,将表2中的一滴组合物#36放置在AirOptix®Night and Day®隐形眼镜表面上,并放置在眼睛内(Air Optix和Night and Day是Novartis AG公司的注册商标)。隐形眼镜在储存液中浸泡过夜后用盐水冲洗。然后,将隐形眼镜放入受试者的左眼。

[1172] 结果

[1173] 如下面表16所示,上面表2中的组合物#36比储存液更有效地减少了隐形眼镜表面的沉积物。具体而言,使用组合物#36导致4分之0.75的沉积分数,其中其中4分是最高沉积水平,相比之下,储存液的沉积分数为4分之2.5。见图3。此外,组合物#36不产生刺痛、灼热或干眼症。最后,组合物#36在减少眩光光晕方面的效果是储存液的四倍。

[1174] 表16. 隐形眼镜沉积减少

[1175]		嵌入后 的时间	刺痛或灼伤感 0-4 (最差)	眩光晕或夜视锐度 降低 0-4 (最差)	镜片表面沉积物 分级 0-4 (最差)	干眼症 0-4 (最差)
	组合物#36	15 小时	0	0.5	0.75	0
	储存液	15 小时	1.75	2.0	2.5	2

[1176] 实施例6-AQuS™ Thera-lens™干眼症隐形眼镜治疗

[1177] 将组合物#36应用于Night and Day® plano (非处方) 隐形眼镜表面和患有中度干眼症的64岁受试者的右眼。左眼仅滴注Blink®人工泪液 (Blink是Abbott Medical Optics公司的注册商标)。将隐形眼镜放在右眼上并用双眼眼镜完全矫正远视的情况下进行视力测试。Thera-lens是PS Theraphies公司的商标。

[1178] 结果

[1179] 表17. 组合物#36与Blink®人工眼泪

[1180]	眼睛	嵌入后 的时间	刺痛或灼伤感 0-4 (最差)	双眼近视力平均 矫正老视	眩光光晕前照灯/红 绿灯 0-4 (最差)	干眼症 0-4 (最差)
	组合物#36	15 小时	0	4 号	0.75	0
	Blink®人 工泪液	15 小时	1.0	6 号	1.0	1.25

[1181] 在滴注前将表2的组合物#36应用在隐形眼镜表面比单独使用人工泪液能更好地缓解干眼症。虽然隐形眼镜可能缓慢释放主要的非离子制剂,但如实施例5所述,沉积物的缺乏/减少表明透镜表面上的保护涂层允许透镜充当更永久的蒸发屏蔽,同时促进泪液稳定性,尤其是隐形眼镜最表面暴露的脂质表面泪液层。

[1182] 实施例7-用粘结到材料上的非离子表面活性剂制备隐形眼镜

[1183] 通过滴注或包覆有本发明的组合物或通过独特的组合物和一定浓度范围的本发明的非离子表面活性剂来制备隐形眼镜。可以使用本领域已知的方法来完成滴注或包覆。

[1184] 实施例8-嵌入眼睛前并应用于隐形眼镜后增强泪膜稳定性

[1185] 组合物Y

[1186] 3.00% 聚山梨醇酯80

[1187] 0.10% 泊洛沙姆188

[1188] 0.01% 聚氧乙烯蓖麻油

[1189] 0.10% HPMC

[1190] 2.50% 甘露醇

[1191] 0.10% MgCl₂

[1192] 0.30% NaCl

[1193] 3mM 磷酸盐缓冲液

[1194] pH值7.00

[1195] 方法

[1196] 第1天上午8点,将盐溶液用于日常佩戴的双周抛的隐形眼镜 (Alcon Aqua Air

Optix®镜片)表面和64岁中度干眼症患者的眼睛上。然后将隐形眼镜嵌入眼睛,一整天都不使用其他滴眼液。佩戴5小时后,使用Oculus Keratograph®泪液分析仪分析隐形眼镜的泪膜分散率(即泪液破裂时间“TBUT”)。第12小时,对两只眼睛的刺激程度按0-4分进行测定,其中4分表示最严重的刺激。在第14小时的佩戴时间中视敏度进行了0-4级的分析,其中4级是最差的视敏度。在第2天,除了用组合物N代替盐溶液外,采用相同的步骤。

[1197] 结果

[1198] 泪液破裂时间发生在使用盐溶液8秒后,对于组合物Y泪液破裂时间在19到22秒之间。比较图3(盐水/Refresh®CL)和图4(组合物Y)。对于盐水/Refresh®CL,曲线下面积(“AUC”(绘制泪液弥散百分比与时间(秒))的测量值为576%秒,对于组合物Y,测量值为53.7%秒。因此,见图5,与Refresh®CL相比,成分Y显示出10.72倍的泪液分散性。第12小时,盐水对双眼的平均刺激为1.5+,组合物Y为0.25。第14小时,盐水对双眼的视敏度为1.5眩光/光晕,组合物Y为0.5眩光/光晕。盐溶液导致高沉积负荷,而组合物N导致低沉积负荷。用盐溶液镜片能够佩戴13.5小时,用组合物Y镜片能够佩戴18.0小时。因此,在应用本发明优选实施例后,镜片佩戴持续时间显著增加,隐形眼镜沉积减少,症状减轻。

[1199] 实施例9-嵌入眼睛前并应用于隐形眼镜后增强泪膜稳定性

[1200] 将Vistakon®隐形眼镜浸入上表3的组合物#74B中5分钟。然后将隐形眼镜嵌入受试者的眼睛。在嵌入隐形眼镜5小时后,在20秒以上测量TBUT。

[1201] 实施例10-隐形眼镜储存组合物

[1202] 方法

[1203] 将隐形眼镜储存在上述表9的各组分CL1-CL4中过夜。第二天早上,在佩戴隐形眼镜之前,向佩戴者的每只眼睛滴入1滴生理盐水。这一天的其他时间里没有使用滴剂。

[1204] 结果

[1205] 令人惊讶地发现,在将隐形眼镜嵌入佩戴者的眼睛之前,将隐形眼镜放置在填充有CL1-CL4任一组合物的泡罩包装中过夜,会导致泪液破裂时间延长,脂质沉积减少或消失。值得注意的是,对于每种组合物CL1-CL4,在16-17小时后,移除镜片时没有任何摩擦,并且没有隐形眼镜沉积物。见下表16。此外,图6B显示,在组合物59中过夜储存后,全天使用后,脂质沉积减少。

[1206] 表18.组合物CL1-CL4作为过夜储存液使用后的功效

组合物	初始模糊(秒)	刺痛感(0-4)	平均泪液破裂时间(秒)					
			基线	1 小时	3 小时	5 小时	12 小时	16-17 小时
CL1	0	0.5	8	11	15	20	20	20
CL2	0	0	8	10	14	19	21	22
CL3	0	0	8	10	16	20	21	24
CL4	0	0	8	9	11	12	15	15

[1208] 实施例11-隐形眼镜组合物的泪膜破裂时间

[1209] 方法

[1210] 进行以下实验以评估本发明组合物作为隐形眼镜溶液相对于盐溶液减少泪液破

裂时间的能力。首先,一个Air Optix™ Aqua-Alcon隐形眼镜用0.9%w/v氯化钠盐溶液冲洗,并嵌入一只眼睛。接下来是Air Optix™ Aqua-Alcon隐形眼镜在组合物59中清洗并嵌入对侧眼睛。然后通过1米远处第一次出现异常光衍射的LED二极管来间接评估测定泪液破裂时间(“TBEGT”)。

[1211] 表19.隐形眼镜嵌入后泪液破裂时间

	嵌入后小时	盐水 (0.9% w/v NaCl)	组合物#59
[1212]	1	8	8
	2	8	8
[1213]	3	8	15
	5	8	19
	10	8	19
	15	6	19
	17	5	19

[1214] 结果

[1215] 组合物#59表明,长期佩戴隐形眼镜后,与生理盐水相比,TBUT有所改善。具体来说,在嵌入眼睛之前清洗组合物#59的隐形眼镜,在嵌入17小时后,TBUT增加350%。这些结果表明,随着水性泪膜的减少,本发明的包膜的结合增加,从而提供了额外的非蒸发屏蔽和角膜表面保护。

[1216] 此外,连续佩戴24小时后,Air Optix™ Aqua-Alcon隐形眼镜在嵌入眼睛之前在盐水中清洗,其表面有一层不规则的不透明包膜,如图6A所示。相反,连续佩戴24小时后,Air Optix™ Aqua-Alcon隐形眼镜在嵌入眼睛之前在Air Optix™ Aqua-Alcon中清洗,具有如图6B所示的几乎透明的镜片表面。这证明了本发明组合物减少生物膜形成的能力。

[1217] 实施例12-隐形眼镜储存溶液

[1218] 方法

[1219] 戴隐形眼镜的受试者被用来测定将Air-Optix™ Aqua隐形眼镜(-5.25右眼和-2.75左眼)嵌入受试者的眼睛后的泪液破裂时间(TBUT)基线。在不眨眼的情况下,分别在立即、15分钟后和14小时后使用单缝试验测定TBUT。分别记录每只眼睛的退化时间。

[1220] 两天后,新的一套完全相同的隐形眼镜被打开。当隐形眼镜保留在包装中时,包装溶液被替换为OPTI-FREE® Puremoist®多用途隐形眼镜溶液或OPTI-FREE® Replenish®多用途隐形眼镜溶液中的以下本发明组合物,并浸泡过夜:

[1221] 约3.0%w/v聚山梨醇酯80;

[1222] 约0.2%w/v泊洛沙姆407;

[1223] 约0.2%w/v泊洛沙姆188;

[1224] 约0.01%w/v聚氧乙烯蓖麻油;

[1225] 约0.1%w/v羟丙基甲基纤维素;

[1226] 约1.0%w/v甘露醇;

[1227] 约0.3%w/v氯化钠;

[1228] 约0.1%w/v氯化镁;

[1229] 任选地,约0.1%w/v山梨酸盐;和

[1230] 约3毫摩尔磷酸盐缓冲液或约4毫摩尔柠檬酸盐缓冲液,

[1231] 其中,所述组合物的pH值约为7.0。

[1232] OPTI-FREE® Replenish®多功能隐形眼镜溶液可从Alcon公司获得,是一种无菌缓冲等渗的水溶液,含有柠檬酸钠、氯化钠、硼酸钠、丙二醇、TEARGLYDE®专有双作用修复系统(TETRONIC®1304,壬酰乙二胺三乙酸),含0.001%的POLYQUAD®(聚季铵盐-1)和0.0005%的ALDOX®(肉豆醇酰胺丙基二甲胺)防腐剂。OPTI-FREE® Puremoist®多用途隐形眼镜溶液可从Alcon公司获得,是一种无菌缓冲水溶液,含有柠檬酸钠、氯化钠、硼酸、山梨醇、氨甲基丙醇、EDTA二钠,两种润湿剂(TETRONIC®1304和HydraGlyde®水分基质[E0B0-41©-聚氧乙烯-聚氧丁烯]),含POLYQUAD(R)(聚季铵盐-1)0.001%和ALDOX®(肉豆醇酰胺丙基二甲胺)0.0006%防腐剂。第二天早上,戴上隐形眼镜。在嵌入后15分钟和14小时立即测定TBUT。

[1233] 结果

[1234] 在Air-Optix™ Aqua隐形眼镜包装液存储后所有TBUT测试时间均为8秒。用本发明的上述组合物替换Air-Optix™ Aqua隐形眼镜包装溶液,TBUT在嵌入后立即测试为8秒、嵌入后15分钟测试为15秒、嵌入后14小时测试为约20秒。因此,使用本发明的组合物作为隐形眼镜储存液导致延迟的TBUT。与用商业包装溶液记录的2-3+/4.0密度相比,储存在本发明组合物中的隐形眼镜上未发现沉积物。

[1235] 实施例13-附加隐形眼镜组合物的泪液破裂时间

[1236] 戴隐形眼镜的受试者用于确定佩戴Air-Optix™ Hydraglyde和Johnson&Johnson Vistakon® Accuvue®Moist隐形眼镜后,受试者的眼睛嵌入后的不同时间内泪液破裂时间(“TBUT”)基线的结果。在不眨眼的情况下,使用单缝试验立即测定TBUT。然后用上表9中的成分CL11清洗每个隐形眼镜。隐形眼镜在不同的时间嵌入受试者的眼睛。

[1237] 组合物CL11在长期佩戴隐形眼镜后显示出比生理盐水更好的TBUT。具体而言,在将组合物CL11中的隐形眼镜嵌入眼睛之前清洗隐形眼镜导致TBUT增大750%。具体来说,用生理盐水冲洗每个隐形眼镜,受试者TBUT为8秒。在清洗组合物CL11中的隐形眼镜并将其嵌入受试者眼睛之后,受试者TBUT出乎意料地至少持续1分钟。这些结果表明,随着水性泪膜的减少,本发明所述包膜的结合增加,从而提供了额外的非蒸发屏蔽和角膜表面保护。

[1238] 实施例14-附加隐形眼镜组合物的泪液破裂时间

[1239] 每天早晨将Alcon Dailies®AquaComfort®PLUS隐形眼镜嵌入受试者眼睛内,3天后,测定佩戴隐形眼镜的受试者确定TBUT基线结果。在不眨眼的情况下,使用单缝试验立即测定TBUT。然后用上面表9中的成分CL29清洗每个隐形眼镜,并再次测定TBUT。

[1240] 组合物CL29在长期佩戴隐形眼镜后显示出比泡罩包装溶液更好的TBUT。具体而言,在嵌入眼睛之前清洗组合物CL29中的接触镜导致TBUT增大750%。具体来说,用生理盐水冲洗每个隐形眼镜,受试者TBUT为8秒。在清洗组合物CL29中的隐形眼镜并将其嵌入受试者眼睛之后,受试者TBUT出乎意料地至少持续1分钟。使用成分CL29时未发生刺痛。这些结果表明,随着水性泪膜的减少,本发明所属包膜的结合增加,从而提供了额外的非蒸发屏蔽

和角膜表面保护。

[1241] 此外,与泡罩包装溶液相比,组合物CL29表现出更好的视觉质量。具体而言,当隐形眼镜在泡罩包装溶液中储存后嵌入时,单眼视力从-4.50提高到在组合物CL29中洗涤隐形眼镜时的-2.75。

[1242] 实施例15-单眼隐形眼镜佩戴者的远视力改善

[1243] 组合物AA-

[1244] 2.0%w/v聚山梨醇酯80;

[1245] 0.2%w/v泊洛沙姆407;

[1246] 1.0%w/v泊洛沙姆188;

[1247] 0.5%w/v羟丙基- γ -环糊精;

[1248] 1.0%w/v甘露醇;

[1249] 0.1%或0.2%w/v羟丙基甲基纤维素;

[1250] 0.1%w/v氯化镁;

[1251] 0.35%w/v氯化钠;以及

[1252] 3mM磷酸盐缓冲液,

[1253] 其中,所述组合物用于浸泡以该商标出售的隐形眼镜Oasys®Accuvue®或Air Optix®Aqua。

[1254] 嵌入患者眼睛前,将用+1.5-单眼处方的单眼隐形眼镜浸泡在组合物AA中。嵌入后,患者立即获得清晰的视力。此外,泪液破裂时间延长到3小时以上。最后,令人惊讶的是,患者获得了20.25的远视力。这些结果令人惊讶,因为它们远远超过了隐形眼镜在嵌入前用生理盐水浸泡的结果。

[1255] 实施例16-人工泪液凝胶

[1256] 人工泪液凝胶实际上是为了延长表面接触,增加一些初始模糊。这些人工泪液凝胶可以在初始模糊没有问题的時候使用,比如睡觉前嵌入。出于治疗目的,所述凝胶可具有或不具有活性药物。下文描述了本发明的人工泪液凝胶的实施例,包括活性成分和不含活性成分。

[1257] 人工泪液凝胶

[1258] 2.0%聚山梨醇酯80

[1259] 1.0%泊洛沙姆188

[1260] 1.0%羟丙基- γ -环糊精

[1261] 1.5%至20%羟丙基甲基纤维素(优选1.7%至2.5%)

[1262] 2.5%甘露醇

[1263] 0.10%氯化镁

[1264] 0.75%氯化钠

[1265] 柠檬酸盐缓冲液至pH 5.0

[1266] 0.10毫摩尔薄荷醇

[1267] 利多卡因泪液凝胶

[1268] 1.0%利多卡因

[1269] 2.0%聚山梨醇酯80

- [1270] 1.0%泊洛沙姆188
- [1271] 1.0%羟丙基- γ -环糊精
- [1272] 1.5%至20%羟丙基甲基纤维素(优选1.7%至2.5%)
- [1273] 2.5%甘露醇
- [1274] 0.10%氯化镁
- [1275] 0.75%氯化钠
- [1276] 3mM磷酸盐缓冲液
- [1277] pH值6.0
- [1278] 环孢素-A泪液凝胶
- [1279] 环孢素-A1.0%
- [1280] 2.0%聚山梨醇酯80
- [1281] 1.0%泊洛沙姆188
- [1282] 1.0%羟丙基- γ -环糊精
- [1283] 1.5%至20%羟丙基甲基纤维素(优选1.7%至2.5%)
- [1284] 2.5%甘露醇
- [1285] 0.10%氯化镁
- [1286] 0.75%氯化钠
- [1287] 柠檬酸盐缓冲液至pH 5.0
- [1288] 0.15mM薄荷醇
- [1289] 这些泪液凝胶组合物的优点是延长持续时间和最小化模糊。低剪切时的粘度约为500cps至10,000cps。视觉模糊小于5分钟。产生最大保湿功能。
- [1290] 实施例17-夜视组合物(虚拟)
- [1291] 本发明的组合物可用作药物载体。作为药物载体的一个实例是毛果芸香碱作为瞳孔缩小的诱导剂。将0.075%w/v毛果芸香碱悬浮于盐水(0.9%w/v NaCl)中并悬浮于下文详述的本发明组合物中。然后将这两种毛果芸香碱组合物分次滴入受试者的眼睛中,两次滴入之间有足够的冲洗时间。滴注后1小时测量瞳孔大小。
- [1292] 毛果芸香碱人工增强泪液
- [1293] 0.075%毛果芸香碱
- [1294] 2.0%聚山梨醇酯80
- [1295] 1.0%泊洛沙姆188
- [1296] 1.0%羟丙基- γ -环糊精
- [1297] 1.30%羟丙基甲基纤维素
- [1298] 2.5%甘露醇
- [1299] 0.10%氯化镁
- [1300] 0.30%氯化钠
- [1301] 磷酸盐缓冲液至pH 7.0
- [1302] 结果
- [1303] 在人工增强泪液组合物中滴注毛果芸香碱1小时后,瞳孔大小将减小1.5mm,而在生理盐水组合物中滴注毛果芸香碱1小时后瞳孔大小将减小0.5mm。

[1304] 实施例18- (假说) 环孢素-A药物载体

[1305] 以约0.05%至约2.0%w/v、更优选约0.075%至约1.5%w/v,且最优选约0.09%至约0.125%w/v的浓度将环孢素-A添加至本发明组合物。其中,所述组合物包含一种或多种浓度为约1.5%至约4.9%w/v、更优选约2.5%至约4.0%w/v的非离子表面活性剂、粘度剂、优选纤维素衍生物和最优选50cps至500cps、更优选100cps到400cps的低剪切链间粘度下的HPMC或CMC,任选地,约0.01到约20mM薄荷醇,优选地,约0.07到约12mM,并且任选地,降低pH值、低渗透压和/或高渗透压。当药物载体与环孢素-A联合使用时,环孢素-A对泪腺和副泪腺的分泌粘蛋白细胞和其他泪腺分泌腺的抗炎作用的持续时间和有效性增强。此外,所述药物载体增强所述组合物对眼睑边缘的一般抗炎作用。

[1306] 实施例19-右旋美托咪定药物载体

[1307] 在第一位患者的一只眼睛中滴入两滴含有0.075%w/v右旋美托咪定、4.0%w/v聚山梨醇酯、1.35%w/v羟丙基甲基纤维素、0.10%w/v山梨酸盐,0.02%w/v BAK,0.10%w/v EDTA,以及pH为6.0的磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液(“AQuS™ Dex”)的组合物,并在第二位患者的一只眼睛中滴入两滴组合物,该组合物含有盐水中0.07%w/v的右旋美托咪定和pH值为6.0的和磷酸盐缓冲液(“盐水Dex”)的。对每位患者的双眼进行眼内压(“IOP”)测试,其中未滴入的对侧眼将作为全身吸收的测量。在基线检查时(下午1点)测量眼压,隔天上午8点滴眼液,下午1点(滴眼后5小时)检查。

[1308] 结果

[1309] 两位患者的基线眼压均为18.25mm Hg。滴注盐水Dex组合物5小时后,双眼压力降至13.5mm汞柱。相反,在注入AQuS™ Dex组合物5小时后,治疗眼和未治疗眼的压力分别降至12.0mm Hg和16.5mm Hg。

[1310] 这些结果表明,本发明的组合物是有效的药物载体,可减少活性成分的全身吸收,从而产生更有效的应用,减少全身副作用。

[1311] 实施例20-氯孢素-A的增溶

[1312] 方法

[1313] 将0.09%环孢素-A添加到几种组合物中以提供稳定透明的溶液。具体来说,这些成分如下:1) 4% Captisol®, 2) 0.5%糖原质, 3) 0.25%聚氧基35蓖麻油, 4) 4%g-环糊精, 5) 4%泊洛沙姆407, 6) 1%聚山梨醇酯80, 7) 4% Captisol®和0.5%糖原质, 8) 4%环糊精、0.5%糖原质和0.25%聚氧乙烯40蓖麻油, 9) 4%泊洛沙姆188、0.5%糖原质和0.02%BAK、10) 2%聚山梨醇酯80、11) 3%聚山梨醇酯80, 12) 3.5%聚山梨醇酯80, 13) 4%聚山梨醇酯80和0.01%聚氧乙烯蓖麻油和14) 3.5%聚山梨醇酯80, 4.0%泊洛沙姆407和0.01%聚氧乙烯蓖麻油。

[1314] 结果

[1315] 组合物1)、4-6)和12)不溶解环孢素-A。组合物3)、10)和11)微溶性环孢素-A。组合物7-9)导致沉淀形成。组合物12)可溶性环孢素-A,但不稳定或不清晰。组合物2)、13)和14)溶解的环孢素-A,并得到稳定和透明的溶液。

[1316] 实施例21-使用环孢素A组合物增加泪液量

[1317] 将上面表10中的组合物#C12滴注入到受试者的每只眼睛,通过Schirmer实验用苯酚线每隔5分钟至45分钟测量泪液量。用生理盐水清洁受试者的眼睛后,将Restasis®滴注入

到同一受试者的每只眼睛里。通过Schirmer实验用苯酚线每隔5分钟至45分钟测量泪液量。实验结果如图8所示。具体而言,组合物#C12滴注后15分钟泪液量从8.5毫米增加到约10毫米,滴注后20分钟泪液量增加到15毫米,滴注后30分钟泪液量在20毫米达到峰值。30分钟后,受试者的泪液量在45分钟时缓慢下降至9.0。相比之下,当在受试者的眼睛中安装Restasis®时,所有时间点的泪液量均减少,包括在15分钟和30分钟时的峰值减少到约6毫米。此外,受试者报告,滴入Restasis®后5分钟,眼睑边缘仅感到轻微湿润,滴入后10分钟感到干燥。相比之下,受试者在滴入组合物#C12后的5分钟和10分钟后都有眼泪沿着眼睑边缘涌出。湿润的感觉持续了20分钟,到滴注后30分钟略有湿润。受试者进一步报告说,Restasis®略微有刺痛感且组合物#C12无刺痛感。最后,受试者只报告了每一次Restasis®的最小的模糊持续15秒,以及

[1318] 实施例22-环孢素-A组合物的纳米胶束大小分布

[1319] 测量了组合物#C12和Restasis®的纳米胶束尺寸分布。见图9。如图9所示,本发明组合物#C12的纳米胶束的平均直径为16.3纳米,标准偏差为5.55纳米。Restasis®的平均尺寸为135.1纳米,标准偏差为77.81纳米。

[1320] 实施例24-使用全GRAS人工泪液组合物增强泪液(虚拟)

[1321] 方法

[1322] GRAS组合物-

[1323] 2.0%w/v聚山梨醇酯80

[1324] 1.45%w/v羧甲基纤维素(高分子量2%=3,500cps)

[1325] 0.34mM薄荷醇

[1326] 0.10%w/v山梨酸盐

[1327] Q.S.无菌生理盐水

[1328] 7.0pH(调整的)

[1329] 使用多酚类物质线(ZoneQuick®)提供Schirmer实验的泪液体积测试。在施用上述制剂之前,将该线施用于外眦,并且在下文所示的时间增量处再次施用于外眦。给受试者的右眼(“OD”)施用该制剂,并将受试者的左眼(“OS”)用作对照。实验结果见下表17。

[1330] 结果

[1331] 表19

[1332]

时间(最小值)	OD (mm)	OS (mm)
-1	9.5	9

[1333]

5	30+	8.5-9.5
10	22	8.5-9.5
15	17	8.5-9.5
30	17	8.5-9.5
45	12	8.5-9.5
60	12	8.5-9.5
75	10	8.5-9.5

[1334] 表17的结果表明,受试者在滴注GRAS组合物之前患有干眼症。滴注后,受试者的泪液量至少增加1小时。

[1335] 实施例25-山梨酸盐浓度对泪液产生的影响(虚拟)

[1336] 方法

[1337] 向上述实施例5的干眼症受试者施用实施例5的GRAS组合物,其包括0.10%w/v山梨酸盐,以及GRS组合物的另外两个修改版本,包括无山梨酸盐组合物和0.12%w/v山梨酸盐组合物。

[1338] 结果

[1339] 5-15分钟泪液:

[1340] 受试者在给药后5分钟的泪液试验中未发现3种成分之间的差异。然而,受试者在施用0.12%w/v山梨酸盐组合物后,至少10-15分钟的泪液感增强,滴注后感觉更敏锐。

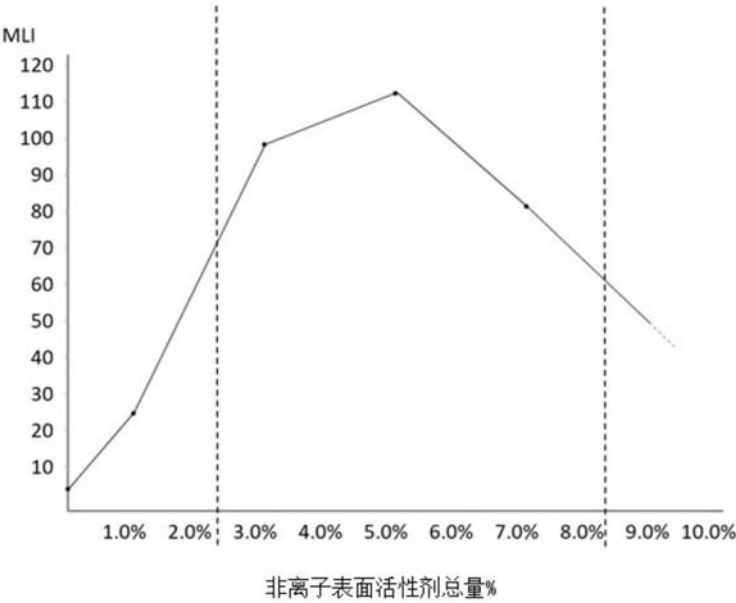


图1

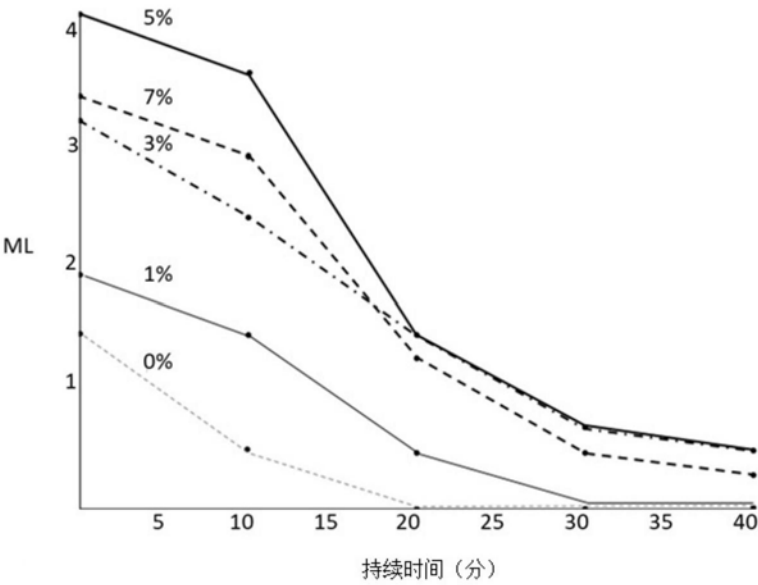


图2

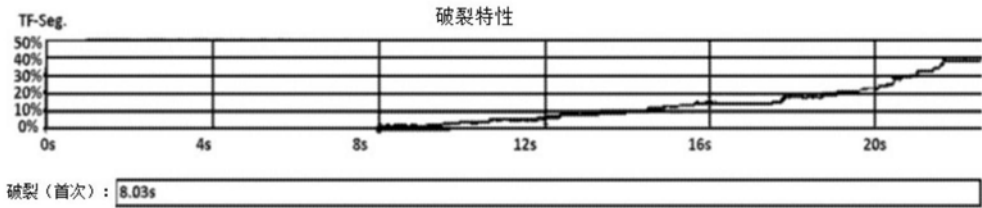


图3



图4

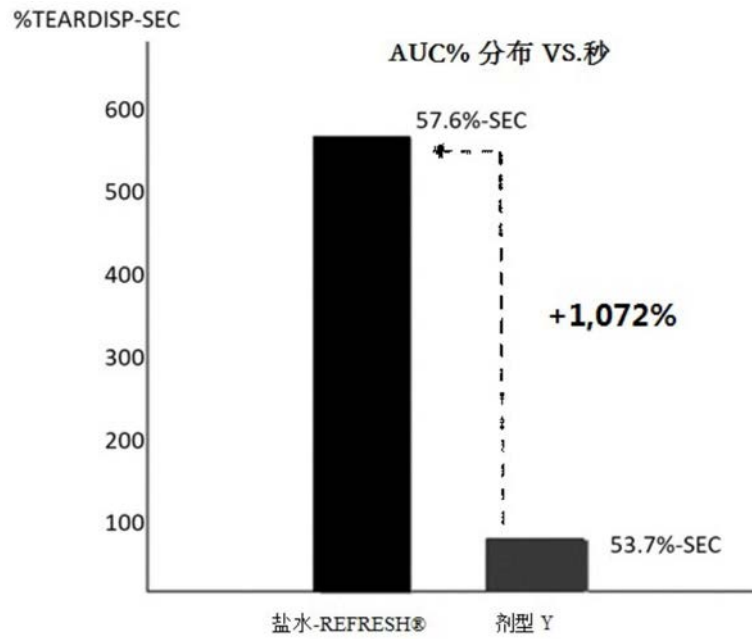


图5



图6

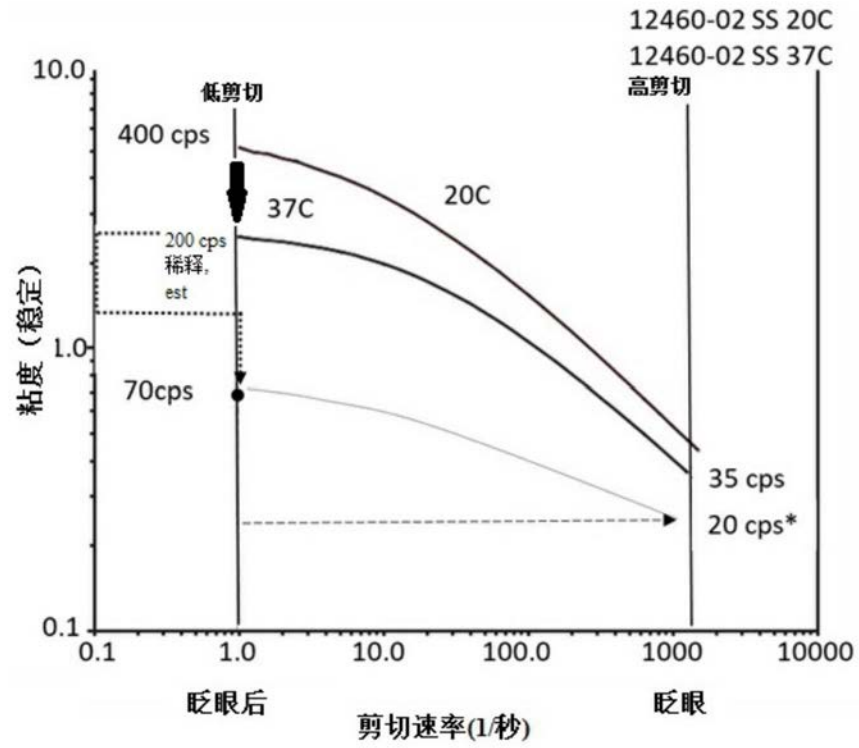


图7

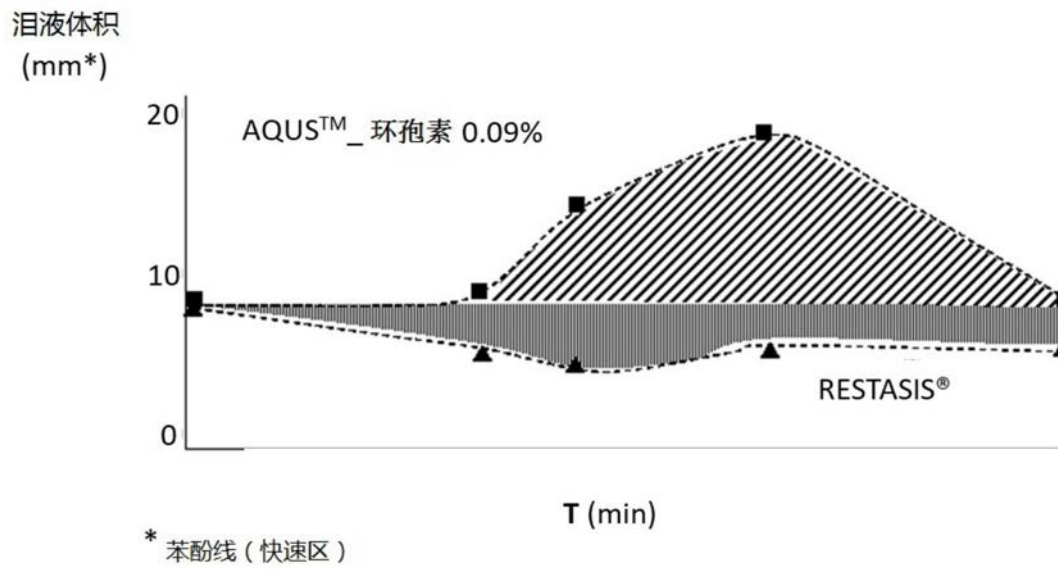


图8

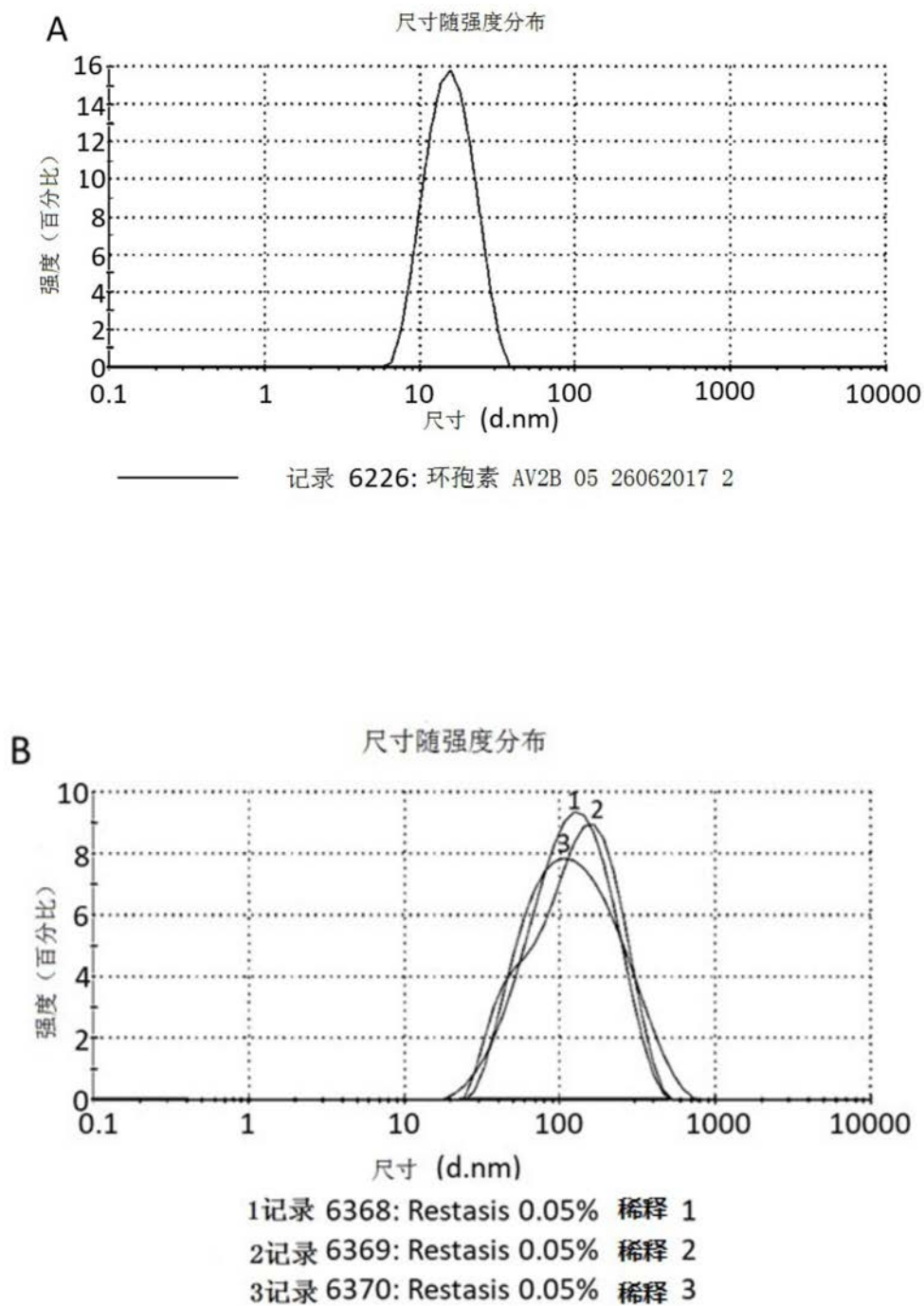


图9