[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/23
A61K 7/40
A61F 9/00
A61P 27/04

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00812720.4

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1197566C

[22] 申请日 2000.8.16 [21] 申请号 00812720.4
[30] 优先权
[32] 1999. 8.18 [33] AU [31] PQ2281
[86] 国际申请 PCT/AU2000/000977 2000.8.16
[87] 国际公布 WO2001/012179 英 2001.2.22
[85] 进入国家阶段日期 2002.3.11
[71] 专利权人 普兰德产品有限公司
地址 西澳大利亚澳大利亚
[72] 发明人 A·W·斯莱
审查员 田丽丽

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司
代理人 戈 泊 程 伟

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 眼液

[57] 摘要

一种含有至少一种在化学上与眼基质泪膜的脂质层中自然存在的化合物相似或相容的甘油三酯，甘油二酯或甘油单酯的眼液。 优选的甘油酯来源于在脂肪酸残基的顺式构型上含有至少一个不饱和键的脂肪酸。 该眼液的用途是为眼基质的泪膜提供一种保护膜。 此外，该眼液的用途还有为眼基质泪膜的脂质层和隐形眼镜之间提供一种保护膜。

ISSN1008-4274

1. 一种局部应用到隐形眼镜的眼液，其中的眼液的用途是在眼基质泪膜的脂质层和隐形眼镜之间提供一种保护膜中间体，该眼液包括至少一种通式（Ⅰ）的甘油酯：

$$\begin{array}{l} CH_2\text{-}R^1 \\ | \\ CH\text{-}R^2 \\ | \\ CH_2\text{-}R^3 \end{array} \qquad (Ⅰ)$$

其中 $R^1=R^2=R^3$，是-O-CO-R；或当 R^2 是 OH 时，$R^1=R^3$ 是 O-CO-R；或当 $R^2=R^3=OH$ 时，R^1 是-O-CO-R；当 $R^1=R^3$ 或 $R^1=R^2=R^3$ 时，R 是碳链长度为 16—20 个碳原子并含有至少一个不饱和键的脂肪酸残基，R 可以相同也可以不同。

2. 根据权利要求 1 所述的眼液，其特征在于其顺式构型中的脂肪酸残基含有至少一个不饱和键。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的眼液，其特征在于所述的眼液含有至少一种来源于油酸、亚油酸、亚麻酸、棕榈油酸、花生四烯酸或其混合物的甘油三酯、甘油二酯或甘油单酯。

4. 根据权利要求 1 所述的眼液用于处理隐形眼镜的用途，其中所述的眼液的用途是提供眼基质的泪膜的脂质层和隐形眼镜之间的保护膜中间体。

眼液

发明领域

本发明涉及用于改善隐形眼镜配戴舒适性的眼液。

发明背景

作为外部环境与眼表面之间的接触界面的泪膜有多种不同功能。它在不规则的角膜表面形成光滑的折射表面并润滑眼睑。而且，它为角膜和结膜上皮细胞保持了最佳的细胞外环境，该环境中电解质成分、渗透液、pH、氧和二氧化碳浓度、营养物质和生长因子浓度均在较窄范围内调节。

眼泪稀释和冲洗毒性刺激物。它们还为眼表面提供了抗菌系统，一旦眼表面受到损伤，它们还作为白细胞进入的通道。正因为眼泪具有多变的功能，它们具有复杂的结构以及由几种不同的途径产生就不足为奇了。

泪膜由三层构成。最内的一层是覆盖角膜和结膜的粘膜层。以前曾认为它有 1μm 厚，但最近的证据表明它可能还厚得多。粘膜层包括粘液素、电解质、水、IgA、酶、多糖-蛋白质复合物、微绒毛、免疫球蛋白和糖蛋白质。中间层是水分层，大约有 7μm 厚。该层包括电解质、水、IgA 和蛋白，它们中的许多都是抗菌酶。最外层是脂质层，大约有 0.1μm 厚，浮在水分层上。脂质层是包括碳水化合物、鲨烯、腊酯、胆固醇酯、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、自由脂肪酸、自由胆固醇、磷脂、甾醇酯和极性脂的复杂混合物。每层泪膜是由互不相同的一套眶腺分泌的。

脂质层主要由位于上下眼睑软骨盘的睑板腺分泌。这些腺体在上下眼睑缘排成一排，它们的开口直接开在眼睑的内缘。在上眼睑大约有 30 至 40 个睑板腺，而在下眼睑大约有 20 至 30 个较小的腺体。每一腺体在眼睑软骨“灰线”和粘膜与皮肤交接处之间的睑缘处都有开口。位于睑板的睑缘的 Zeis 皮脂腺和位于每一睫毛的根部的 Moll

aprocine 腺也可以分泌脂质，混合进入泪膜。

皮质，也叫 meibum，是睑板腺的分泌物，它增加了泪膜的表面张力，降低了它的蒸发率。正常泪膜的蒸发率较低是由于脂质层的保护作用。大约所有分泌出来的眼泪的 10%至 20%（0.085μL/分钟）是通过蒸发丧失的。在缺少保护性脂质层的情况下，蒸发率增加了 10 至 20 倍（1.7μL/分钟）。

睑板腺的分泌物有利于形成稳定的泪膜。睑板腺功能障碍会导致干眼综合征、角结膜炎以及隐形眼镜的不耐受，大概是由于睑板腺功能障碍本身引发了泪膜不足或泪膜受损。睑板腺功能障碍可能由于配戴软隐形眼镜引发，而睑板腺炎则可能由于配戴硬隐形眼镜引发。

干眼综合征有两种主要类型。水缺乏干眼综合征主要由泪腺分泌的眼泪缺乏所致，而蒸发性干眼综合征主要由脂质缺乏所致，脂质缺乏与睑板腺功能障碍有关。这两种症状经常共同存在。有人认为睑板腺功能障碍是由雄性激素水平下降引起的。人的泪腺、睑板腺和其他眼组织有雄性激素受体。在眼基质上，睑板腺似乎尤其表现出是雄性激素活性的首要的靶区域。雄性激素似乎能刺激睑板腺细胞产生脂质，而脂质能保持泪膜的稳定性，抑制泪膜蒸发。男性激素水平下降常常伴随着更年期、妊娠、哺乳期以及使用口服避孕药的激素波动。它常常与男性和女性的老化有关。自体免疫性疾病如斯耶格伦综合征、类风湿性关节炎、糖尿病、甲状腺功能异常、哮喘、白内障、青光眼和狼疮似乎与睑板腺功能障碍和蒸发性干眼综合征有关。

某些药物如抗抑郁病药、解充血药、利尿剂、溃疡药、镇静药和β阻滞剂可以降低机体的产生润滑性脂质的能力。

使用抗雄性激素药物治疗前列腺增生或癌似乎也与睑板腺功能障碍和蒸发性干眼综合征有关。

蒸发性干眼综合征也可以由环境条件如烟雾、荧光、空气污染、风、加热器、空调和干燥气候刺激引起。

类似的，行为状态，尤其是视频显示装置使用者倾向于避免正常的眨眼过程，也可以妨碍眼泪的分泌。

隐形眼镜配戴者似乎特别易患蒸发性干眼综合征。目前的隐形镜片主要有两种类型：刚性气体可穿透镜片（硬）和包括 30%至超过 85%

之间的水合水的水凝胶镜片（软）。刚性气体可穿透镜片通常由甲基丙烯酸脂和硅的共聚物，也叫硅氧烷丙烯酸脂构成。

据报道眼睛泪膜的厚度厚达 10 微米，在眨眼之间降至 4-5 微米。当与任何隐形眼镜厚度相比时，泪膜相对更薄一些，隐形眼镜的厚度从最低 30 微米至平均 60-120 微米，而且超过 250 微米的透镜被认为有相当大的光学能力。因此，任何隐形眼镜都可能损伤了泪膜的特殊功能，包括：冲洗作用、抑制眼组织干燥、润滑眼和眼睑表面、形成有利于视觉的光滑的弧度表面、转运氧气和二氧化碳的工具、以及抵御创伤、感染或疾病对角膜的损伤。脂质层抑制蒸发的作用与配戴隐形眼镜有关。如果睑板腺受阻，尤其是减少了脂质层，蒸发率会明显增加 10 至 20 倍。

当与不配戴隐形眼镜的角膜脂质层作比较时，所有隐形眼镜表面的脂质层都受到不同程度的损伤。十分适合的隐形眼镜必须被放置在位于镜片和上皮之间的连续的水状眼泪层内，并且不得不被仅有表面脂质层的连续泪膜覆盖。然而，所有目前的隐形眼镜都不能够模仿眼表面的特性，因此在隐形眼镜表面不能形成对等的泪膜。

硬镜片上不能形成脂质层。关于软镜片上形成脂质层的存在和/或特性有许多不一致的报道。有些认为完全不应该有脂质层存在，而另外一些则认为应该有脂质层存在，但应该较薄，其厚度依赖于镜片的含水量。

临床实践表明无干眼他觉征或主观症状的个体在配戴隐形眼镜时可能会有典型的干眼症状。当将隐形眼镜配戴至眼睛上时，镜片改变了泪膜的正常结构，影响了它的蒸发率。通常认为脂质层受到损害会加速水状层脱水，使眼泪浸软皮肤。

本发明意在寻求克服至少一些上述的缺点。

发明概述

根据本发明的一个方面提供了一种眼液，该眼液可以用于为眼基质的泪膜提供保护膜，该眼液包括至少一种通式 I 的甘油酯：

$$\begin{array}{l} CH_2\text{-}R^1 \\ | \\ CH\text{-}R^2 \\ | \\ CH_2\text{-}R^3 \end{array} \qquad (I)$$

其中 $R^1=R^2=R^3$，是-O-CO-R；或当 R^2 是 OH 时，$R^1=R^3$ 是 O-CO-R；或当 $R^2=R^3=OH$ 时，R^1 是-O-CO-R；当 $R^1=R^3$ 或 $R^1=R^2=R^3$ 时，R 是含有至少一个不饱和键的脂肪酸残基，R 可以相同也可以不同。

发明详述

本发明的眼液包含含有至少一个不饱和键的脂肪酸的至少一种甘油三酯，甘油二酯或甘油单酯，该甘油酯在化学上与眼泪膜的脂质层中自然存在的化合物相似。或者，本发明的眼液包含含有至少一个不饱和键的脂肪酸的至少一种甘油三酯，甘油二酯或甘油单酯，该甘油酯在化学上与眼泪膜的脂质层中自然存在的化合物相容。更适宜地说，本发明眼液含有在生理上模仿至少一种眼睛泪膜的脂质层成分的化合物。也可以理解为该眼液可能含有上述提及的成分的混合物。而且，在甘油二酯或甘油三酯上含有的脂肪酸残基可以相同或不同。

恰当地说，该眼液含有至少一种来源于在脂肪酸残基的顺式构型上含有至少一个不饱和键的脂肪酸的甘油三酯、甘油二酯或甘油单酯。然而，来源于在脂肪酸残基的反式构型上含有至少一个不饱和键的脂肪酸的甘油酯也是合适的。设想脂肪酸残基的碳链长度范围是从 16 个碳原子至 20 个碳原子。然而，为了处理或应用的目的，如果甘油三酯、甘油二酯或甘油单酯的熔点足够低的话，碳链的长度是可以变化的。确切而言，该眼液含有至少一种来源于油酸、亚油酸、亚麻酸、棕榈酸、花生四烯酸或其混合物的甘油三酯、甘油二酯或甘油单酯。

虽然单独应用通式 I 的甘油酯的脂肪酸是可以的，也可以将本发明的甘油酯作为药剂学成分局部外用于眼基质。本发明的药剂学成分包括至少一种如上述限定的甘油酯与一种或多种合适的载体或稀释剂或其他治疗成分混合使用。载体和稀释剂必须是“合适的”，其意思是与配方的其他成分相容，对使用者无害。

自然存在的蔬菜油，如葡萄种子油，含有来源于亚油酸的甘油酯，也可以用作根据本发明的眼液，特别是如果该油的物理特性是形成油

滴涂布在隐形眼镜的内表面时，所述油成分的化学特性是诸如被眼基质表面识别作为眼泪膜的脂质层成分。

甘油酯一般形成油状滴。将本发明的眼液用于隐形眼镜的内表面，甘油酯分子结合在一起就会在隐形眼镜内表面盖上一层甘油酯膜。

甘油酯膜有两个目的，其中一个是隐藏隐形眼镜对眼基质的外源属性。甘油酯膜包括化学上与眼泪膜脂质层中自然存在的化合物相似的甘油酯。以这种方式，眼基质将有涂层的隐形眼镜表面识别为眼睛自然产生的物质，因此降低了眼睛对外源物质的排异反应。

泪膜脂质层的目的是为对抗由于脱水和皮肤浸软而致的眼泪丧失提供一种有效的保护屏障。当脂质层由于眼基质配戴隐形眼镜而受到损伤时，泪膜的蒸发率上升。隐形眼镜配戴者经常感觉不舒服及干眼综合征症状。隐形眼镜内表面甘油酯膜的第二个目的是由此增强泪膜的脂质层。通过应用由眼睛自然分泌和产生的物质以形成泪膜脂质层的甘油酯，受损伤的脂质层被有效重建和加强。

眼睛会对所致的眼泪丧失减少和最小限度的脂质层瓦解有反应，因为通常与配戴隐形眼镜相关的刺激症状减少了。所以，隐形眼镜配戴者会感觉配戴更舒适了。

本发明眼液适于应用气体可穿透（硬）隐形眼镜或水凝胶（软）隐形眼镜。使用时，将本发明眼液 2-3 滴滴至隐形眼镜的内表面，通过用手指或其他合适物品将眼液涂布到镜片，眼液会完全均匀地覆盖分布在隐形眼镜的内表面。可以设想眼液在生物学上是无菌的。

患干眼综合征和睑板腺功能障碍的患者的泪膜脂质层也受到损伤。本发明眼液具有增强泪膜脂质层的作用，因为其成分与泪膜脂质层自然产生的至少一种成分或者化学上相似，化学和/或生理上相容，或者在生理上模仿该成分。因此，本发明眼液适于制备预防和治疗干眼综合征的药物。本发明眼液适于制备治疗睑板腺功能障碍的药物。

通过以下实施例进一步阐述了本发明。

用 2-3 滴本发明眼液涂布隐形眼镜的内表面，用常规方法给受试者配戴。受试者汇报了与硬和软隐形眼镜相比，配戴有涂层的隐形眼镜时感觉上的容易程度，受试者对涂布镜片的感觉反应以及因此产生的视力。

实施例 1

三油酸甘油酯（1,2,3-三（顺-9-十八烯酰甘油）(Sigma Chemicals, 99%)。

受试者汇报在戴入三油酸甘油酯涂布的气体可穿透（硬）镜片时非常舒适，镜片的边缘似乎非常光滑，以致于能降低通常戴入硬镜片时伴随的不舒服感，但并不能完全消除不舒服感。一旦戴入后，受试者感觉不到涂布镜片的存在。透过涂布的镜片受试者的视觉持续的非常模糊。多余的甘油三酯不能流入泪腺管，必需用物理方法去除。

受试者汇报在戴入三油酸甘油酯涂布的水凝胶（软）镜片时非常困难，并且不能显著减轻通常戴入软镜片时伴随的不舒服感。透过涂布的镜片受试者的视觉非常清晰。

实施例 2

三亚油酸甘油酯（1,2,3-三（顺,顺-9,12-十八二烯酰）甘油）(Sigma Chemicals, 99%)。

受试者汇报在戴入三亚油酸甘油酯涂布的气体可穿透（硬）镜片时非常舒适。然而，三亚油酸甘油酯涂布的硬镜片配戴者的眼睛对镜片边缘的感觉并没有降低至与戴入三油酸甘油酯涂布的硬镜片相比同样的程度。一旦戴入后，受试者感觉不到涂布镜片的存在。受试者最初感觉视觉模糊，大约 60 秒后变得清晰。多余的甘油三酯流入泪腺管，残留物并不在眼球表面或眼睑存留。受试者汇报并没有眼泪溢出。

受试者汇报在戴入三亚油酸甘油酯涂布的水凝胶（软）镜片时非常容易，并且显著缓解了通常戴入软镜片时伴随的不舒服感。一旦戴入后，受试者感觉不到涂布镜片的存在。透过涂布的镜片受试者的视觉立即清晰。多余的甘油三酯流入泪腺管，残留物并不在眼球表面或眼睑存留。受试者汇报并没有眼泪溢出。

实施例 3

甘油三棕榈酸酯（tripalmitolein）（1,2,3-三（顺-9-十六酰（hexadecenoyl）甘油）(Sigma Chemicals, 98%)。

受试者汇报在戴入甘油三棕榈酸酯（tripalmitolein）涂布的气体可穿透（硬）镜片时非常舒适。然而，甘油三棕榈酸酯（tripalmitolein）涂布的硬镜片配戴者的眼睛对镜片边缘的感觉并没有降低至与戴入三

油酸甘油酯涂布的硬镜片相比同样的程度。一旦戴入后，受试者感觉不到涂布镜片的存在。透过涂布的镜片受试者的视觉非常模糊。多余的甘油三棕榈酸酯（tripalmitolein）不能流入泪腺管，必需用物理方法去除。

受试者汇报在戴入甘油三棕榈酸酯（tripalmitolein）涂布的水凝胶（软）镜片时非常困难，因为涂布液体的镜片与手指的粘性比它与实际的眼基质的粘性更大。然而，一旦镜片戴入眼睛，受试者发现涂布甘油三棕榈酸酯（tripalmitolein）的软镜片很舒适。透过涂布的镜片受试者的视觉是模糊的。

实施例 4

甘油三亚麻酸酯（1,2,3-三（顺,顺,顺-9,12,15-十八三烯酰）甘油）(Sigma Chemicals, 98%)。

受试者汇报虽然甘油三亚麻酸酯涂布的气体可穿透（硬）镜片非常容易戴入，受试者却感觉非常刺激，伴随有眼泪生成增加，浸软眼基质。透过涂布的镜片受试者的视觉是模糊的。

受试者汇报甘油三亚麻酸酯涂布的水凝胶（软）镜片非常难戴入，镜片变得非常油腻而不容易操作。然而，一旦甘油三亚麻酸酯涂布的软镜片戴入眼基质，配戴涂布镜片就非常舒适。受试者起初感觉视觉模糊，2 分钟后变得清晰。

实施例 5

甘油三花生四烯酸酯（1,2,3-三（顺,顺,顺,顺-5,8,11,14-二十四烯酰）甘油）(Sigma Chemicals, 98%)。

受试者汇报甘油三花生四烯酸酯涂布的气体可穿透（硬）镜片容易戴入，没有多余油腻感觉。一旦戴入后，涂布镜片配戴起来很舒适。受试者并不产生眼泪或皮肤浸软。透过涂布的镜片受试者的视觉持续非常模糊。

受试者汇报甘油三花生四烯酸酯涂布的水凝胶（软）镜片容易戴入，没有多余油腻感觉。然而，甘油三花生四烯酸酯涂布的软镜片在配戴者的舒适度上并不产生任何显著的改善。在戴入软镜片时，受试者的眼泪产生增加，但没有皮肤浸软。受试者的视觉很清晰。

受试者发现在将甘油三花生四烯酸酯涂到软镜片表面时，软镜片

变得阴暗且变得灰白。

实施例 6

红花油（梅尔罗斯，有机未精炼的，冷定型）

成分		（每 100 克）
饱和物	棕榈酸	7 克
	硬脂酸	2 克
不饱和物单体	油酸	12 克
不饱和物多体	亚油酸	78 克

受试者汇报戴入红花油涂布的气体可穿透（硬）镜片时非常困难，有明显的残存油腻感觉。受试者在将涂布镜片戴入眼基质时感觉有针刺样疼痛，伴随着皮肤浸软。通过涂布镜片受试者的视觉持续非常模糊。

受试者汇报红花油涂布的水凝胶（软）镜片非常难戴入，镜片变得非常油腻而不容易操作。受试者在将涂布镜片戴入眼基质时感觉有针刺样疼痛。通过涂布镜片受试者的视觉是模糊的。多余的油不能排进泪腺管，必需用物理方法去除。

实施例 7

胡桃油（英格兰油有限公司）

成分：

饱和物	棕榈酸	8-11%
不饱和物单体	油酸	15-18%
不饱和物多体	亚油酸	51-62%
	亚麻酸	10-19%

受试者汇报戴入胡桃油涂布的气体可穿透（硬）镜片时非常困难，有明显的残存油腻感觉。涂布镜片配戴起来很舒适，唯一的不舒服来自镜片的边缘。通过涂布镜片受试者的视觉是持续模糊的。

受试者汇报胡桃油涂布的水凝胶（软）镜片非常难戴入，镜片变得非常油腻而不容易操作。受试者在将涂布镜片戴入眼基质时感觉持续疼痛刺激。涂布镜片还导致过多的眼泪产生。通过涂布镜片受试者的视觉是模糊的。多余的油不能排进泪腺管，必需用物理方法去除。

实施例 8

低芥酸菜子油（梅尔罗斯，有机未精炼的）

成分		（每 100 克）
饱和物	棕榈酸	7.0 克
	硬脂酸	7.0 克
不饱和物单体	未定	64.0 克
不饱和物多体	亚油酸	19.5 克
	亚麻酸	9.5 克

受试者汇报戴入低芥酸菜子油涂布的气体可穿透（硬）镜片时非常困难，有明显的残存油腻感觉。在将涂布镜片戴入眼基质时，受试者感觉极其不舒服并有刺激症状，伴随着皮肤浸软和过多的眼泪产生。通过涂布镜片受试者的视觉持续非常模糊。

受试者汇报低芥酸菜子油涂布的水凝胶（软）镜片非常难戴入，镜片变得非常油腻而不容易操作。受试者在将涂布镜片戴入眼基质时感觉疼痛的刺激，伴随着皮肤浸软和过多的眼泪产生。通过涂布镜片受试者的视觉是模糊的。

实施例 9

葡萄种子油（Aurora）

成分：

饱和物	未定	7-8%
不饱和物单体		痕量
不饱和物多体	亚油酸	72-75%
	亚麻酸	痕量

受试者汇报葡萄种子油涂布的气体可穿透（硬）镜片非常容易戴入，配戴时非常舒适。受试者注意到与眼睛对镜片边缘相关的轻度不适感觉并没有降低至与戴入三油酸甘油酯涂布的硬镜片相比同样的程度。受试者最初感觉视觉模糊，大约 30 秒后变得清晰。油状残留物并不存留在眼睛表面或眼睑。受试者汇报并没有眼泪溢出。

受试者汇报在戴入葡萄种子油涂布的水凝胶（软）镜片时非常容易，并且显著缓解了通常戴入软镜片时伴随的不舒服感。一旦戴入后，受试者感觉不到涂布镜片的存在。透过涂布的镜片受试者的视觉最初模糊，30 秒后变清晰。

多余的葡萄种子油流入泪腺管，残留物并不在眼球表面或眼睑存留。受试者汇报并没有眼泪溢出或皮肤浸软。

按照实施例 1-9 的结果，可以认为本发明眼液含有来源于油酸的甘油酯以及来源于亚油酸的甘油酯。来源于油酸的甘油酯使眼液具有一种特性，即硬镜片的边缘似乎是光滑的，以致于降低了通常配戴硬镜片时伴随的不舒服感，同时来源于亚油酸的甘油酯明显改善了镜片配戴的舒适性及透过镜片的清晰视觉。

本技术领域显而易见的修改也被认为在本发明的范围之内。