



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201628633 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21) 申請案號：104136496

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 05 日

(51) Int. Cl. :

*A61K35/50 (2015.01)**A61K35/51 (2015.01)**C12N5/073 (2010.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2014/11/05

美國

62/075,444

(71) 申請人：組織科技股份有限公司 (美國) TISSUETECH, INC. (US)

美國

(72) 發明人：曾 雪佛 TSENG, SCHEFFER (US)

(74) 代理人：惲軼群

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：4 共 67 頁

(54) 名稱

用於促進神經生長及再生之組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHOD FOR PROMOTING NERVE GROWTH AND REGENERATION

(57) 摘要

本發明一般有關生物學及健康科學之領域。更具體地，本發明有關使用可以在羊膜組織與臍帶組織製備物中發現之化合物的組合，用於調節細胞生理學及病理進程的組成物及方法。

The invention relates generally to the fields of biology and health sciences. More particularly, the invention relates to compositions and methods for modulating cellular physiology and pathological processing using a combination of compounds that can be found in amniotic membrane tissue and umbilical cord tissue preparations

## 發明摘要

※ 申請案號：104136496

※ 申請日：104.11.05

※IPC 分類：  
A61K  $\frac{35}{50}, \frac{35}{51}$  (2015.01)  
C12N  $\frac{5}{63}$  (2010.01)  
A61P  $\frac{25}{60}$  (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於促進神經生長及再生之組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHOD FOR PROMOTING NERVE  
GROWTH AND REGENERATION

【中文】

本發明一般有關生物學及健康科學之領域。更具體地，本發明有關使用可以在羊膜組織與臍帶組織製備物中發現之化合物的組合，用於調節細胞生理學及病理進程的組成物及方法。

【英文】

The invention relates generally to the fields of biology and health sciences. More particularly, the invention relates to compositions and methods for modulating cellular physiology and pathological processing using a combination of compounds that can be found in amniotic membrane tissue and umbilical cord tissue preparations

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第( )圖。(無)

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

(無)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

用於促進神經生長及再生之組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHOD FOR PROMOTING  
NERVE GROWTH AND REGENERATION

## 【技術領域】

發明領域

[0001]本發明一般有關生物學及健康科學之領域。更具體地，本發明有關使用可以在羊膜組織與臍帶組織製備物中發現之化合物的組合，用於調節細胞生理學及病理進程的組成物及方法。

## 【先前技術】

發明背景

[0002]角膜是身體中神經分佈最密集的組織，具皮膚300-600倍之一神經密度。這些神經在調控角膜上皮維護、淚液產生及感覺功能中扮演一重要角色。近來，已收集的數據顯示角膜神經密度的損失與乾眼症嚴重性之間的相關性，暗示基下層(sub-basal)角膜神經可以監測作為衡量乾眼症嚴重性及改善的方式。因此，體內共軛焦顯微鏡(IVCM)，一種非侵入性成像工具，已用於監測神經並定量其之密度、寬度、分枝模式、念珠狀結構(beads)之數目、曲折度(tortuosity)、反射度(reflectivity)及/或方向。先前研究亦已使用IVCM偵測乾眼症患者眼表面上皮、免疫及發炎細胞、角膜基質細胞(keratocytes)、及間質的變化。最

值得注意的是，相較於健康對照組，在乾眼症患者中上皮樹突細胞密度中已經顯示了劇烈的提高，而這些角膜形態特性與角膜敏感性具有一直接關係。總的來說，這些結果證明IVCM為一強大的平台，可以用於偵測角膜中的變化，並監測對DED治療的臨床療效。

[0003]藉由眼瞼的每一眨眼，淚液係跨越眼睛的前表面(稱為角膜)散佈。淚液提供潤滑，降低眼睛感染的風險，洗去眼睛中的外來物質，並保持眼睛表面平滑及清澈。眼睛中過量的淚液流入在眼瞼內角的小引流管(drainage ducts)，排入鼻子的背面。

[0004]乾眼症可以為淚液產生及排出不適當平衡的結果。

[0005]淚液是由眼瞼中及周圍的數個腺體產生。淚液產生趨向於隨著年齡減小，因為各種醫學情況，或因為某些醫藥的副作用。諸如風力及乾燥氣候的環境條件亦可以藉由提高的淚液蒸發而影響淚液體積。當淚液產生的正常數量減少或淚液從眼中過快地蒸發，乾眼症症狀可以形成。

[0006]淚液係由三層構成：油、水及黏液。每一組分在保護及滋養眼睛前表面中發揮一作用。一平滑油層有助於防止水層蒸發，而該黏蛋白層作用在均勻地散佈淚液於眼睛表面上。假若淚液蒸發太快或不均勻地散佈在角膜上，歸因於缺乏該三個淚液層之任一者，乾眼症症狀可以形成。

[0007]乾眼症最常見的形式係歸因於淚液水層的數量不足。這種情況下，稱為乾性角膜結膜炎(KCS)，亦意指為乾眼症候群。

[0008]具有乾眼症的人們可能會感到刺激、有沙礫的、發癢、或眼睛灼熱的症狀，感覺東西在眼中、噴水過量、及歸因於角膜中神經損失或神經損害的視力模糊。後段的乾眼症可能損害眼睛前表面並削弱視力。

[0009]目前對於乾眼症的治療目標在恢復或維持眼睛中正常數量的淚液，以最少化乾燥與有關的不適，並保持眼睛健康。所需要的是，可以在患有乾眼症的患者中提高角膜感覺、提高神經生長或再生，並降低發炎反應的治療。

## 【發明內容】

### 發明概要

[0010]在第一實施例中，本申請案描述一種組成物，用於促進神經生長、促進神經再生、或其之組合，該組成物包含下列至少一者：a)一醫療有效量的羊膜組織；及b)一醫療有效量的臍帶組織。額外實施例存在，其中該羊膜組織與該臍帶組織可能在從分別約0.000：100.000 w/w%至約100.000：0.000 w/w%的羊膜組織比臍帶組織之任何比率存在的。額外實施例存在，其中該組成物包含存活細胞。額外實施例存在，其中該組成物係調配成選自由下列所組成之該群組的一劑型：固體、軟膏、乳膏、漿料、注射液、微粉化粉末、凍乾固體及液體。額外實施例

存在，其中該劑型可能包裝於選自下列所組成之該群組的一容器中：小袋、罐子、瓶子、管子、安瓿及預填充注射器。額外實施例存在，其中該羊膜組織及該臍帶組織之天然生物活性在最初獲取後基本上至少保存15天。額外實施例存在，其中該組成物提高了角膜感覺。額外實施例存在，其中該組成物係抗發炎的，當與一外源性活細胞接觸時。額外實施例存在，其中該組成物係抗發炎的，當與一內源性活細胞接觸時。額外實施例存在，其中基本上所有紅血球細胞已從該羊膜組織及該臍帶組織移除。額外實施例存在，其中基本上所有絨毛膜組織已從該羊膜組織及該臍帶組織移除。額外實施例存在，其中至少一些絨毛膜組織與該羊膜組織及該臍帶組織一起餘留。額外實施例存在，其中該組成物亦包含羊水。額外實施例存在，其中該組成物係冷凍保存、凍乾、脫水、或其之組合。額外實施例存在，其中該組成物進一步包含至少一種藥學上可接受的載劑或稀釋劑，該等係選自由下列所組成之該群組：阿拉伯膠、明膠、膠體二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糖糊精、甘油、矽酸鎂、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、膽固醇、膽固醇酯、酪蛋白酸鈉、大豆卵磷脂、牛磺膽酸、磷脂醯膽鹼、磷酸三鈣、磷酸二鉀、纖維素及纖維素共軛物、糖硬脂醯乳酸鈉(sugars sodium stearoyl lactylate)、鹿角菜膠、甘油一酯、甘油二酯、預膠凝澱粉、乳糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纖維素、磷酸氫鈣、磷酸二鈣二水合物；磷酸三鈣、磷酸鈣；無水乳糖、

噴霧乾燥的乳糖、可壓縮糖、羥丙基甲基纖維素、醋酸羥丙基甲基纖維素硬脂酸酯、蔗糖、糖粉；二氫硫酸鈣單水合物、硫酸鈣二水合物；乳酸鈣三水合物、葡萄糖結合劑(dextrates)；穀類水解固形物、直鏈澱粉；粉狀纖維素、碳酸鈣；甘胺酸、高嶺土、肌醇及膨潤土。額外實施例存在，其中該組成物進一步包含至少一種額外類型的細胞，該細胞係選自由下列所組成之該群組：輪部上皮幹細胞(limbal epithelial stem cells)、角膜基質細胞、輪部間質肺泡細胞(limbal stromal niche cells)、人類臍靜脈內皮細胞、間葉幹細胞、衍自脂肪之幹細胞、內皮幹細胞及牙髓幹細胞。額外實施例存在，其中該組成物係為一均質物。

[0011]在另一實施例中，本申請案描述了一種方法，用於製備根據本申請案之一組成物，該方法包含：a)獲得一醫療有效量的羊膜組織，其係選自由下列所組成之該群組：新鮮羊膜組織、冷凍羊膜組織、及其組合；b)獲得一醫療有效量的臍帶組織，其係選自由下列所組成之該群組：新鮮臍帶組織、冷凍臍帶組織及其組合；c)混合一醫療有效量的羊膜組織與一醫療有效量的臍帶組織，在從分別約0.000：100.000 w/w%至約100.00：0.000 w/w%的羊膜組織比臍帶組織之任何比率。額外實施例存在，其中該混合係以選自由下列所組成之該群組中的一工具實現：組織研磨機、超音波震盪器、珠磨式攪打器(bread beater)、冷凍/研磨機、攪拌器、研鉢與杵、直尺與手術刀。額外實施例存在，其中該方法進一步包含：d)包裝該組成物於選

自由下列所組成之該群組的一容器中：小袋、罐子、瓶子、管子及安瓿。額外實施例存在，其中該經分離的羊膜組織及該臍帶組織之天然生物活性在最初獲取後基本上至少保存15天。額外實施例存在，其中該臍帶係從人類、非人類靈長類動物、牛或豬獲得的。額外實施例存在，其中該羊膜組織及該臍帶組織組成物促進神經生長、促進神經再生、促進抗發炎反應、或其之組合，當與一外源性活細胞接觸時。額外實施例存在，其中該羊膜組織及該臍帶組織組成物促進神經生長、促進神經再生、促進抗發炎反應、或其之組合，當與一內源性活細胞接觸時。額外實施例存在，其中該羊膜組織及該臍帶組織基本上係與所有絨毛膜組織分開。額外實施例存在，其中該羊膜組織及該臍帶組織係與臍靜脈及臍動脈及至少部分的花頓氏膠(Wharton's Jelly)分開。額外實施例存在，其中該方法進一步包含抑制基本上所有在該羊膜組織及該臍帶組織上發現之細胞的代謝活性，藉由冷凍或乾燥該臍帶。額外實施例存在，其中該方法進一步包含在移除花頓氏膠、臍靜脈及臍動脈之前從臍帶排出血液。額外實施例存在，其中該方法進一步包含從該羊膜組織及該臍帶組織基本上移除所有的紅血球細胞。額外實施例存在，其中該方法進一步包含凍乾、冷凍保存、或最終滅菌該羊膜組織與該臍帶組織。

[0012]在另一實施例中，本申請案描述了一種用於治療乾眼症的方法，其中該方法包含：投藥一醫療有效量之如本申請案之組成物至需要其的患者。

[0013]在另一實施例中，本申請案描述根據本申請案之組成物的用途，以促進組織感覺中的一提高。

[0014]在另一實施例中，本申請案描述了根據本申請案之組成物的用途，以誘發患者更頻繁地眨眼及流淚，以預防乾眼症。

[0015]在另一實施例中，本申請案描述根據本申請案之組成物的用途，以在一接觸的組織中促進神經生長、促進神經再生、或其之組合。額外實施例存在，其中該神經生長中的提高係於約10%及約100%之間。額外實施例存在，其中該神經再生中的提高係於約10%至約100%之間。

[0016]在另一實施例中，本申請案描述根據本申請案之組成物的用途，以降低在一接觸組織中的發炎反應。

[0017]在另一實施例中，本申請案描述根據本申請案之組成物的用途，以提高患有乾眼症疾病患者的淚膜破裂時間(Tear Breakup Time)。

[0018]在另一實施例中，本申請案描述根據本申請案之組成物的用途，以提高患有乾眼症疾病患者的淚液滲透度。

[0019]在另一實施例中，本申請案描述根據本申請案之組成物的用途，以減少患有乾眼症疾病患者的角膜疲勞(Corneal straining)。

[0020]在另一實施例中，本申請案描述根據本申請案之組成物的用途，以提高患有乾眼症疾病患者之淚液分泌測試(Schirmer's test)上的分數。

**【圖式簡單說明】**

[0021] 圖1-患有乾眼症的時間長度。

[0022] 圖2-先前的乾眼症治療形式。

[0023] 圖3-患者治療後的反應。

[0024] 圖4-關聯於治療的止痛。

[0025] 圖5-在以本申請案之一組成物治療一個月之前及之後之一患者眼睛的體內共軛焦顯微鏡。

**【實施方式】**

較佳實施例之詳細說明

[0026] 胎盤為在妊娠期間包圍胎兒的一臨時器官。胎盤允許氣體與營養物的運輸，且亦提供了其它代謝與內分泌功能。胎盤係由幾種組織類型構成。臍帶(UC)連接胎盤到胎兒，並運輸氧氣給胎兒。臍帶具有兩個動脈及一靜脈。花頓氏膠，一種特異化的凝膠狀結締組織物質，係於臍帶內，且保護並隔離該臍動脈與靜脈。該羊膜囊之最外層係稱為“絨毛膜”。胎盤大部分係由絨毛膜絨毛構成，該者係為絨毛膜絨毛樹之延伸。透過這些結構，胎兒營養交換發生。羊膜(AM)係為充滿羊水之一無血管膜囊。此膜係為該最裡面的膜，其包圍羊膜腔中的胎兒。此組織由上皮層及一次相鄰無血管間質層組成。

[0027] 臍帶(UC)與羊膜(AM)富含幹細胞，而該所得到的UCAM組成物所以將滿足乾眼症治療領域中未填滿的需要。

[0028] 雖然類似於或等效於於此描述者的組成物、材

料及方法可以在本發明之實踐或測試中使用，適合的製備物、方法及材料係於此描述。於此提及的所有出版物係以其整體併入以做為參考。在衝突狀況下，本說明書，包括定義將操縱。此外，下文討論的特定實施例係僅僅例示的，而非意欲限制。

#### 一些定義

[0029]術語“可接受的”相對於一調配物、組合物或成分，如於此所使用，意謂在被治療之受試者的一般健康上沒有持久的傷害效應。

[0030]如於此所使用，術語“有效量”或“醫療有效量”，意指被投藥藥劑或化合物的一充份數量，該者在治療之疾病或病症之一或多種症狀將某種程度上減輕。其結果可以為降低及/或緩和疾病之徵兆、症狀，或病因，或生物系統的任何其它所欲的改變。舉例而言，用於醫療用途的“有效量”係為包括如於此所揭露之一化合物的該組成物在疾病症狀中提供臨床顯著下降而沒有過度不良副作用所要求的數量。在任何個別事例中，一適當的“有效量”可能使用諸如劑量增量研究的技術而確定。術語“醫療有效量”包括，舉例而言，一預防性有效量。於此揭露化合物之“有效量”，係為有效以達到一所欲的效應或醫療改善而沒有過度不良副作用的數量。其係理解的是，“一有效量”或“一醫療有效量”可以在受試者間變異，歸因於組成物代謝、受試者年齡、體重、一般情況中的變異，所治療的病症，所治療病症的嚴重性，及處方醫師的判斷。

[0031]於此所使用，術語“增強”或“增強的”，意謂提高或延長一所欲效應的效力或持續時間。因此，就增強醫療劑的效應，該術語“增強的”意指提高或延長，無論是在效力或持續時間中，其它醫療劑在系統上效應的能力。如於此所使用，“增強有效量”，意指足以增強另一醫療劑在一所欲系統中之效應的數量。

[0032]術語“試劑盒”與“製造物品”係做為同義詞使用。

[0033]如於此所使用，“藥學上可接受的”意指一物質，諸如載劑或稀釋劑，其不消除該化合物之生物活性或性質，且係相對無毒的，意即該物質可能投藥至一個體而不造成非所欲的生物學效應或不與該組成物所含有的任何組分在一有害方式中交互作用。

[0034]如於此所使用，術語“藥學組合物”意謂得自於一種以上活性成分之混合或組合的一種產品，且包括該等活性成分之固定與非固定組合兩者。術語“固定組合”意謂該等活性成分，例如於此描述之該UCAM組成物及一助劑，兩者係以單一實體或劑量之形式同時投藥至一患者。術語“非固定組合”意謂該等活性成分，例如於此描述之該UCAM組成物及一助劑，係以分開實體同時、共同或依序而無特定間隔時間限制投藥至一患者，其中這類投藥提供該兩種化合物在患者身體中的有效水平。後者亦應用於雞尾酒療法，例如三種或更多種活性成分的投藥。

[0035]如於此所使用，術語“蛋白質”可以為全長聚胜

肽，或一聚胜肽之片段或段，且可以包括該全長聚胜肽之至少約8個胺基酸之胺基酸殘基的一個拉伸(stretch)，一般至少10個胺基酸，更普遍地至少20個胺基酸，常常至少30個胺基酸，更經常地至少50個胺基酸或更多。

[0036]如於此所使用，術語“受試者”係用於意謂一動物，較佳地一哺乳動物，包括人類或非人類。術語患者與受試者可能交互使用。

[0037]如於此所使用，術語“治療(treat)”、“治療(treating)”或“治療(treatment)”包括緩和、減緩或改善疾病或病症症狀，預防額外症狀，改善或預防症狀之潛在代謝原因，抑制疾病或病症，例如阻止疾病或病症的發展，減輕疾病或病症，造成疾病或病症消退，減輕由疾病或病症造成之情況，或預防性地及/或醫療性地停止疾病或病症之症狀。

#### 討論

[0038]在一實施例中，本發明描述了對促進神經生長、促進神經再生及其組合為有用的組成物。這些組成物包含羊膜組織、臍帶組織或在從分別約0.000：100.000 w/w%至約100.000：0.000 w/w%的羊膜組織比臍帶組織之任何比率的組合中至少一者。該羊膜組織及該臍帶組織可能以長度、寬度及厚度從約0.1 mm至約10.0 cm任何大小的顆粒存在於該組成物中。

[0039]在一特定實施例中，本發明描述一種組成物，其中該組成物包含UCAM組織或AM組織單獨或UC組織單

獨緊固至一裝置或撐體，該者可能，舉例而言，以安裝好覆蓋部分的角膜表面、角膜表面或整個眼表面之一構形物 (conformer) 形式。該撐體可能為環狀。具羊膜附著其上的撐體可能用作臨時貼劑，以提高角膜感覺，提高神經分佈及/或降低在接觸組織中的發炎反應，因此恢復舒適及視力。

[0040] 在一額外實施例中，本發明描述了用於製備對促進神經生長、促進神經再生及其組合有用的組成物的方法。這些組成物包含羊膜組織、臍帶組織或在從分別約 0.000 : 100.000 w/w% 至約 100.000 : 0.000 w/w% 的羊膜組織比臍帶組織之任何比率的組合中至少一者。該羊膜組織及該臍帶組織可能以長度、寬度及厚度從約 0.1 mm 至約 3.0 cm 任何大小的顆粒存在於該組成物中。

#### 結果

[0041] 本發明之該組成物對乾眼症之治療係有用的。本發明之一組成物，其包含緊固於一環形撐體上 AM 組織，以安裝好覆蓋該角膜表面之一構形物，係於一臨床研究中使用，以確定本發明之該組成物在治療乾眼症的療效。

[0042] 一臨床研究係執行，以確定本發明該組成物的療效。該臨床研究招募患有乾眼症的患者，且在以本發明之該組成物治療後，他們係被調查，以確定結果。一百六十(160)位患者完成本治療調查。

[0043] 六十八(68)百分比的患者為女性，而三十二(32)

百分比的患者為女性，且六十六(66)百分比的患者年齡超過55歲。該等患者從下列分類中選擇他們已經患有多久的乾眼症：0-2年；3-5年；6-10年；及10年以上。七十五(75)百分比的患者已患有乾眼症達3年或更長。(圖1)。額外地，該等患者從下列分類中選擇在之前的三十(30)天期間他們已使用了什麼形式的治療來治療其之乾眼症：眼藥水/人工淚液；抗生素眼藥水；類固醇眼藥水；及其它。(圖2)。九十三(93)百分比的患者說在以該組成物治療後他們感覺好多了。(圖3)。額外地，八十九(89)百分比的患者說與乾眼症關聯的疼痛係緩和的。(圖4)。

[0044]一第二臨床研究係執行以確定本發明該組成物之療效，其中20位病人，男性或女性，年齡21歲或更大，患有中度至嚴重DED者，係招募的。該等患者讓一隻眼睛以本發明之一調配物以及非防腐性人工淚液治療；而，該對照眼僅接受非防腐性人工淚液。在三(3)個月追蹤期間，患者係使用IVCM評估的。IVCM係為在活人類及動物中的一非侵入性角膜檢查方法。對評估角膜神經其係特別有價值的，歸因於其在調控上皮完整性、增殖及傷口癒合中的重要角色。患有乾眼症的患者展示角膜神經分佈之一損失，而使用IVCM將允許治療期間評估。IVCM亦可以在乾眼症患者中用於評估眼表面上皮、免疫與發炎細胞、樹突細胞、角膜基質細胞及間質。

[0045]在一名患者中觀察到(圖5)，在一(1)個月後，於一幀IVCM中可見的神經總數目已經從4提高到17，總神經

長度已經從509 $\mu\text{m}$ 提高至2,179  $\mu\text{m}$ ，而神經密度已經從3,181  $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ 提高至13,618  $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ 。

#### 組成物

[0046]於此描述的係為在哺乳動物細胞及完整的哺乳動物組織中施加眾多生理顯著效應的組成物。該等組成物包含下列至少一種：羊膜組織和臍帶組織。

[0047]於此描述該組成物之任何或所有組分可以從人類羊膜材料或人類臍帶材料(如於此所描述)製備，前者包括人類羊膜膠(amniotic jelly)製備物與萃取物(如於此所描述)、人類羊膜製備物與萃取物(如於此所描述)、及人類羊膜間質製備物與萃取物(如於此所描述)，後者包括人類花頓氏膠製備物與萃取物(如於此所描述)。

[0048]這兩種組分可以壓制TGF  $\beta$ 啓動子活性；提高巨噬細胞凋亡；減少增殖、減少遷移、並提高人類血管內皮細胞凋亡；減少人類纖維母細胞存活力；減少發炎；並防止曝露於儲存與損傷的上皮細胞之凋亡。

[0049]這些組分可以從任何適合的來源獲得。舉例而言，該等組分中至少一者可以從人類組織獲得，諸如羊膜、羊膜膠、羊膜間質、羊水、或其組合。該等組分中至少一者可以從商業來源獲得。該等組分中至少一者可以從一轉基因生物體中分離出。該蛋白質序列可以對人類蛋白質序列具有至少90%、93%、95%、97%、99%或99.5%的相似性。該等組分可以為純化的、基本上純化的、部分純化的、或非純化的。該等組分亦可以從哺乳動物羊膜組織

製備，因為該等組分每一者係存在於羊膜組織中。

[0050]人類胎盤材料可以獲得的，舉例而言，從諸如Bio-Tissue公司(Miami, Fla.)及Baptist Hospital (Miami, Fla.) (在IRB批准下)。該組織典型地係於新鮮或冷凍兩者任一之狀態下獲得。該組織可以洗滌以移除過量的貯存緩衝液、血液或污染物。過量的液體可以被移除，舉例而言，使用一短暫的離心步驟，或藉由其它手段。該組織可以被冷凍，舉例而言，使用液態氮或其它冷卻手段，以促使隨後的均質化。該UCAM組織的來源可以為人類。然而，其它的UCAM組織來源，諸如牛或豬UCAM組織，可以使用的。

[0051]從0.001：99.999 w/w%至99.999：0.001 w/w%任意比率之羊膜組織與臍帶組織的一混合物可以透過使用該項技藝者已知的任何工具從新鮮或冷凍任一之組織製備，諸如，舉例而言，組織研磨機、超音波震盪器、珠磨式攪打器、冷凍/研磨機、攪拌器、研鉢/杵、Roto-stator、廚房切碎器、擦碎機(*grater*)、直尺與手術刀，以產生長度、寬度或厚度從約0.1 mm至約3.0 cm大小範圍的組織。任選地，該所得到的組織可能經均質化，以產生一致大小的組織。該所得到的組織可能藉由該項技藝者已知的任何手段濕式、部分脫水或實質上脫水使用，諸如，舉例而言，離心或凍乾。該所得到的組成物可能立即使用或為了以後使用儲存於該項技藝者已知的任何類型容器中，諸如，舉例而言，小袋、罐子、瓶子、管子、安瓿、及預填充注射器

袋。最後，該組成物可能藉由該項技藝者已知的任何方法滅菌，諸如，舉例而言， $\gamma$ 輻射。

[0052]胎盤可以用來製備該組成物。UCAM製備物可以包括從完整胎盤萃取的組分或部分。假若所欲的話，UCAM製備物的某些組分可以於該製程期間任何時間從該製備物分離開。該製備物可以被乾燥，假若所欲的話。

[0053]先於該製程之前，該組織可以被凍結。冷凍步驟可以藉由任何適合的冷卻方法發生。舉例而言，該組織可以使用液態氮快速冷凍。或者，該材料可以放置在異丙醇/乾冰浴中，或可以在其它冷卻劑中快速冷凍。市售的速凍方法可以使用的。此外，該材料可放置於一冷凍機中並允許其更慢地平衡至該儲存溫度，而非快速冷凍。該組織可以儲存在任何所欲的溫度。例如， $-20^{\circ}\text{C}$  或  $-80^{\circ}\text{C}$ ，或其它可用於儲存的溫度。

[0054]冷凍時同時製備組織，而非先於冷凍前製備組織，是用於製備該組織的一種任選方法。或者，新鮮的、部分解凍、或解凍組織可以使用的。該組織(新鮮、冷凍或解凍)然後可以藉由一適合的裝置，諸如手術刀，切成所欲大小之碎片，並以諸如一實驗室攪拌器的均質化裝置，在適合的溶液中均質化。示範性溶液包括但不限於磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)、DMEM、NaCl溶液及水。該溶液的pH值可以根據需要調整。在一些實施例中，pH範圍係從約5.5或6.0至約8.5。在一些實施例中，該冷凍組織係於具有約6.3、約6.6、或約7.0至約7.4、約7.6或約7.8之間之

一pH的溶液中製備。

[0055]UCAM製備物可以於液體、懸浮液、或凍乾形式中。抗微生物劑諸如抗生素或抗真菌劑可能加入的。該材料可以包裝並在使用前儲存，舉例而言，於室溫，或舉例而言，於-20°C或-80°C。

[0056]在一些實施例中，該製備物係以乾燥調配物呈現。一乾燥調配物可以在一較小體積中儲存，且可能不要相同的低溫儲存要求以避免該調配物隨著時間降解。一乾燥調配物可以儲存並在使用前重製。該乾燥調配物可以製備，舉例而言，藉由如於此所描述，製備該冷凍微小顆粒化UCAM組織，然後移除該組成物中至少一部分的水。過量的水可以藉由任何適合的手段從該製備物移除。移除水的一示範性方法係為藉由使用市售的凍乾機或冷凍乾燥機使用凍乾。適合的設備可以找到，舉例而言，透過Virtis, Gardiner, N.Y.; FTS Systems, Stone Ridge, N.Y.; 及SpeedVac (Savant Instruments Inc., Farmingdale, N.Y.)。移除的水數量可以從約5%、10%、20%、30%至約60、70、80、90、95或99%或更多。在一些實施例中，基本上所有的過量水係移除。該凍乾組成物然後可以被儲存。該儲存溫度可以變異的，從低於約-196°C、-80°C、-50°C、或-20°C，至高於約23°C。假若所欲的話，該組成物先於儲存前可以表徵化(重量、蛋白質含量……等等)。

[0057]該凍乾組成物可以在使用前於一適合的溶液或緩衝液中重製。示範性溶液包括但不限於PBS、DMEM及

BSS。該溶液的pH值可根據需要調整。該UCAM之濃度可以根據需要變異。在一些程序中一更濃縮的製備物為有用的，而在其它程序中，具低濃度UCAM的溶液為有用的。額外的化合物可以添加到該組成物。可以添加至該重製調配物的示範性化合物包括但不限於pH修飾劑、緩衝液、膠原蛋白、透明質酸(HA)、抗生素、界面活性劑、安定劑、蛋白質、及之類。該凍乾UCAM組成物亦可加入到一經製備的乳膏、軟膏或洗劑以引致所欲的濃度。

[0058]下列程序代表用於製備於此描述及使用之該UCAM組成物的例示性方法。

#### 防腐性人類UCAM之製備

[0059]人類胎盤係於選擇性剖腹生產收集(Heiligenhaus 等人於 "Invest Ophthalmol Vis Sci. 42:1969-1974, 2001", Lee及Tseng於 "Am J Ophthalmol. 123:303-312, 1997", Prabhasawat等人於 "Ophthalmology, 104:974-985, 1997", Tseng 等人於 "Arch Ophthalmol. 116:431-441, 1998")。該UCAM係攤平坦於硝化纖維素紙上(Hybond N+, Amersham, England)，伴隨該上皮細胞表面向上。該UCAM樣品係在DMEM/甘油1:2(v/v)中儲存於-80℃，直到使用。

#### UCAM組成物

[0060]爲了投藥目的，UCAM組成物可以調配爲非固體劑型，舉例而言，藉由與一遞送載體組合以創建組成物，諸如溶液、滴劑、懸浮液、糊劑、噴霧劑、軟膏、油

劑、乳劑、氣霧劑、經塗覆繃帶、貼劑、乳膏、洗劑、凝膠劑、及之類。所使用的調配物將取決於特定的應用。凝膠對投藥該組成物係為有用的，因為它們允許活性成分於引入位點一較佳的保留，允許該活性成分在該活性成分清除之前施加其效果達一段較長時間。示範性藥學上可接受的載劑或載體及稀釋劑，以及藥物調配物的描述，係於此提供了，且亦可以在本領域之一標準教科書”Remington's Pharmaceutical Sciences”，並在USP/NF中找到。

[0061]組成物可能在一常規方式中使用一或多種生理學可接受的載劑，包括賦形劑及促使該等活性化合物加工成可用於藥學之製備物的輔助劑，而調配。適當的調配物取決於所抉擇的投藥途徑。任何眾所周知的技術、載劑及賦形劑可能使用，只要如該技藝所理解般適合的。於此描述之藥學組成物之一概述可以發現於，舉例而言：第十九版的”Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)”；Hoover, John E. 之”Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975”；Lieberman, H. A. 與 Lachman, L. 編輯之”Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980”；及第七版的”Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, (Lippincott Williams & Wilkins; 1999)”，於此係以其整體併入以做為參考。

[0062]在某些實施例中，該組成物包括一藥學上可接

受的稀釋劑(等)、賦形劑(等)或載劑(等)。此外，於此描述之該UCAM組成物可以以組成物投藥，其中於此描述之UCAM組成物係與其它活性成分混合，如在組合療法中。在一些實施例中，該組成物可能包括其它醫學或藥學劑、載劑、諸如防腐劑、安定劑、潤濕劑或乳化劑、溶液促進劑之佐劑，用於調控滲透壓的鹽類，及/或緩衝液。此外，該組成物亦可以含有其它醫療上有效的物質。

[0063]如於此所使用，一組成物意指於此描述之一UCAM組成物與其它化學組分，諸如載劑、安定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑之一混合物。該組成物促使該化合物至一生物體之投藥。在實踐於此提供之治療或用途的方法中，治療有效量的於此描述之UCAM組成物係投藥至具有待治療之一疾病、失調、或病症的哺乳動物。在一些實施例中，該哺乳動物為人類。一醫療有效量可以廣泛地變異，取決於疾病嚴重性、受試者的年齡與相對健康、所用化合物之效力及其它因素。該化合物可以單獨使用或做為混合物之組分與一或多種醫療劑組合使用。

#### 眼用調配物

[0064]除非使用之預期目的不利地受到影響，否則本發明之眼用調配物可能進一步包含一或多種額外的醫療活性劑。特定的醫療活性劑包括，但不限於：抗細菌性抗生素、合成性抗細菌劑、抗真菌性抗生素、合成性抗真菌劑、抗腫瘤劑、固醇類抗發炎劑、非固醇類抗發炎劑、抗

過敏劑、青光眼治療劑、抗病毒劑、及抗黴菌劑。進一步預期的係為該等醫療活性劑之任何衍生物，該者可能包括，但不限於：源自本發明藥劑之類似物、鹽類、酯類、胺類、醯胺類、醇類及酸類，且可能替代藥劑本身來使用。

[0065] 抗細菌性抗生素之例子包括但不限於：胺基糖苷類(例如，阿米卡星(amikacin)、安普黴素(apramycin)、阿貝卡星(arbekacin)、班貝黴素類(bambermycin)、丁醯苷菌素(butirosin)、地貝卡星(dibekacin)、雙氫鏈黴素(dihydrostreptomycin)、福提黴素(fortimicin)、建它黴素(gentamicin)、異帕米星(isepamicin)、康黴素(kanamycin)、小諾米星(micronomicin)、新黴素(neomycin)、新黴素十一碳烯(neomycin undecylenate)、奈替米星(netilmicin)、巴龍黴素(paromomycin)、核糖黴素(ribostamycin)、西索米星(sisomicin)、大觀黴素(spectinomycin)、鏈黴素(streptomycin)、妥布黴素(tobramycin)、丙大觀黴素(trospectomycin)；醯胺醇類(amphenicol)(例如，疊氮氨黴素(azidamfenicol)、氯黴素(chloramphenicol)、氟洛芬(florfenicol)、甲磺氨黴素(thiamphenicol)；裨黴素類(ansamycin)(例如，利福米特(rifamide)、利福平(rifampin)、利福黴素sv(rifamycin sv)、利福噴汀(rifapentine)、利福昔明(rifaximin)； $\beta$ -內醯胺類(例如，碳頭孢烯類(carbacephem)(例如，氯碳頭孢(loracarbef))，碳青黴烯類(carbapenem)(例如，比阿培南

(biapenem) 、 亞 胺 培 南 (imipenem) 、 美 羅 培 南 (meropenem) 、 帕 尼 培 南 (panipenem) ) ， 頭 孢 菌 素 類 (cephalosporin)(例 如 ， 頭 孢 克 洛 (cefaclor) 、 頭 孢 羥 胺 苄 (cefadroxil) 、 頭 孢 孟 多 (cefamandole) 、 頭 孢 曲 秦 (cefatrizine) 、 頭 孢 西 酮 (cefazedone) 、 頭 孢 唑 林 (cefazolin) 、 頭 孢 卡 品 酯 (cefcape pivoxil) 、 頭 孢 克 定 (cefclidin) 、 頭 孢 地 尼 (cefdinir) 、 頭 孢 托 倫 (cefditoren) 、 頭 孢 吡 肟 (cefepime) 、 頭 孢 他 美 (cefetamet) 、 頭 孢 克 肟 (cefixime) 、 頭 孢 甲 肟 (cefinenoxime) 、 頭 孢 地 秦 (cefodizime) 、 頭 孢 尼 西 (cefonicid) 、 頭 孢 哌 酮 (cefoperazone) 、 頭 孢 雷 特 (ceforanide) 、 頭 孢 噻 肟 (cefotaxime) 、 頭 孢 替 安 (cefotiam) 、 頭 孢 唑 蘭 (cefozopran) 、 頭 孢 咪 唑 (cefpimizole) 、 頭 孢 匹 胺 (cefpiramide) 、 頭 孢 匹 羅 (cefprome) 、 頭 孢 泊 肟 酯 (cefpodoxime proxetil) 、 頭 孢 丙 烯 (cefprozil) 、 頭 孢 沙 定 (cefroxadine) 、 頭 孢 磺 啶 (cefsulodin) 、 頭 孢 他 啶 (ceftazidime) 、 頭 孢 特 倫 (cefteram) 、 頭 孢 替 唑 (ceftezole) 、 頭 孢 布 烯 (ceftibuten) 、 頭 孢 唑 肟 (ceftizoxime) 、 頭 孢 曲 松 (ceftriaxone) 、 頭 孢 呋 辛 (cefuroxime) 、 頭 孢 唑 南 (cefuzonam) 、 頭 孢 乙 腭 鈉 (cephacetrile sodium) 、 頭 孢 胺 苄 (cephalexin) 、 頭 孢 來 星 (cephaloglycin) 、 頭 孢 噻 啶 (cephaloridine) 、 頭 孢 菌 素 (cephalosporin) 、 頭 孢 噻 吩 (cephalothin) 、 頭 孢 匹 林 鈉 (cephapirin sodium) 、 頭 孢 拉 定 (cephradine) 、 頭 孢 法 新 (pivcefalexin) ) ， 頭 黴 素 類

(cephamycin)(例如，頭孢拉宗(cefbuperazone)、頭孢美他唑(cefinetazole)、頭孢尼諾(cefininox)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢西丁(cefoxitin))，單環 $\beta$ -內醯胺類(例如，胺曲南(aztreonam)、卡蘆莫南(carumonam)、替吉莫南(tigemonam))，氧頭孢烯類、氟氧頭孢(flomoxef)、拉氧頭孢(moxalactam)；盤尼西林類(penicillins)(例如，美西林(amdinocillin)、匹美西林(amdinocillin pivoxil)、阿莫西林(amoxicillin)、安比西林(ampicillin)、阿帕西林(apalcillin)、阿撲西林(aspoxicillin)、阿度西林(azidocillin)、阿洛西林(azlocillin)、巴胺西林(bacampicillin)、苄基盤尼西林酸(benzylpenicillinic acid)、苄基盤尼西林鈉(benzylpenicillin sodium)、羧苄西林(carbenicillin)、卡茆西林(carindacillin)、氯甲西林(clometocillin)、氯唑西林(cloxacillin)、環己西林(cyclacillin)、雙氯西林(dicloxacillin)、依匹西林(epicillin)、芬貝西林(fenbenicillin)、氟氯西林(floxacillin)、海他西林(hetacillin)、侖胺西林(lenampicillin)、美坦西林(metampicillin)、甲氧西林鈉(methicillin sodium)、美洛西林(mezlocillin)、萘夫西林鈉(nafcillin sodium)、苯唑西林(oxacillin)、培那西林(penamecillin)、噴沙西林氫碘化物(penethamate hydriodide)、苯明盤尼西林g、苄星盤尼西林g、二苯甲胺盤尼西林g、盤尼西林鈣g、海巴盤尼西林g、盤尼西林鉀g、普魯卡因盤尼西林g、盤尼西林n、盤尼西林o、盤尼西

林 v、苜星盤尼西林 v、海巴盤尼西林 v、青哌環素 (penimepicycline)、非奈西林鉀 (phenethicillin potassium)、哌拉西林 (piperacillin)、匹胺西林 (pivampicillin)、丙匹西林 (propicillin)、喹那西林 (quinacillin)、磺苄西林 (sulbenicillin)、舒他西林 (sultamicillin)、酞胺西林 (talampicillin)、替莫西林 (temocillin)、替卡西林 (ticarcillin)；其它(例如利替培南 (ritipenem))；林可醯胺類 (lincosamide)(例如，克林黴素 (clindamycin)；林可黴素 (lincomycin))；大環內酯類 (例如，阿奇黴素 (azithromycin)、卡波黴素 (carbomycin)、克拉黴素 (clarithromycin)、地紅黴素 (dirithromycin)、紅黴素 (erythromycin)、醋硬脂紅黴素 (erythromycin acistrate)、依託紅黴素 (erythromycin estolate)、葡萄糖酸紅黴素 (erythromycin glucoheptonate)、乳糖酸紅黴素 (erythromycin lactobionate)、丙酸紅黴素 (erythromycin propionate)、硬脂酸紅黴素 (erythromycin stearate)、交沙黴素 (josamycin)、白黴素 (leucomycin)、麥迪黴素 (midecamycin)、麥卡黴素 (miokamycin)、竹桃黴素 (oleandomycin)、普利黴素 (primycin)、羅他黴素 (rokitamycin)、羅沙米星 (rosaramicin)、羅紅黴素 (roxithromycin)、螺旋黴素 (spiramycin)、醋竹桃黴素 (troleandomycin))；多肽類 (例如，兩性黴素 (amphomycin)、枯草菌素、卷麩黴素 (capreomycin)、黏菌素 (colistin)、持久殺菌素 (enduracidin)、恩維黴素

(enviomycin)、鑷孢真菌素(fusafungine)、短桿菌肽(sgramicidin s)、短桿菌肽(等)、米卡黴素(mikamycin)、多黏菌素(polymyxin)、普那黴素(pristinamycin)、利黴素(ristocetin)、替考拉寧(teicoplanin)、硫鏈絲菌肽(thiostrepton)、結核放線菌素(tuberactinomycin)、短桿菌酪肽(tyrocidine)、短桿菌素(tyrothricin)、萬古黴素(vancomycin)、紫黴素(viomycin)、維吉黴素(virginiamycin)、枯草菌素鋅))；四環素類(tetracycline)(例如，阿哌環素(apicycline)、金黴素(chlortetracycline)、氯莫環素(clomocycline)、地美環素(demeclocycline)、多西環素(doxycycline)、胍甲環素(guamecycline)、離甲環素(lymecycline)、甲氯環素(meclocycline)、甲烯土黴素(methacycline)、米諾環素(minocycline)、土黴素(oxytetracycline)、青哌環素(penimepicycline)、匹哌環素(pipacycline)、羅利環素(rolitetracycline)、山環素(sancycline)、四環素(tetracycline))，及其它(例如環絲胺酸、莫匹羅星(mupirocin)及抗結核菌素(tuberin))。

[0066]合成性抗細菌劑之例子包括，但不限於：2,4-二胺基嘧啶類(例如，溴莫普林(brodimoprim)、四氧普林(tetroxoprim)、甲氧苄啶(trimethoprim))、硝基呋喃類(例如，呋喃它酮(furaltadone)、呋唑氯銨(furazolium chloride)、硝呋拉定(nifuradene)、硝呋太爾(nifuratel)、硝呋複林(nifurfoline)、硝呋吡醇(nifurpirinol)、硝呋拉嗪(nifurprazine)、硝呋妥因醇(nifurtoinol)、硝呋安通

(nitrofurantoin))；喹啉酮及其類似物(例如，西諾沙星(cinoxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、克林沙星(clinafloxacin)、二氟沙星(difloxacin)、依諾沙星(enoxacin)、氟羅沙星(leroxacin)、氟甲喹(flumequine)、格帕沙星(grepafloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、米洛沙星(miloxacin)、那氟沙星(nadifloxacin)、萘啶酸(nalidixic acid)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、奧索利酸(oxolinic acid)、帕珠沙星(pazufloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、吡哌酸(pipemidic acid)、吡咯米酸(piromidic acid)、囉索沙星(rosoxacin)、蘆氟沙星(rufloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替馬沙星(temafloxacin)、托氟沙星(tosufloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin))；磺醯胺類(例如，乙醯基磺胺甲氧基吡嗪、苄基磺醯胺、氯胺-b、氯胺-t、二氯胺t、N<sub>2</sub>-甲醯基磺胺二甲異嘧啶、N<sub>4</sub>-β-d-葡萄糖基對胺苯磺醯胺、磺胺米隆(mafenide)、4'-(甲基胺磺醯基)對胺基苯磺醯基苯胺、諾丙磺胺(noprylsulfamide)、酞磺醯胺(phthalylsulfacetamide)、酞磺胺噻唑(phthalylsulfathiazole)、水楊酸偶氮磺胺二甲嘧啶(salazosulfadimidine)、琥珀磺胺噻唑(succinylsulfathiazole)、磺胺苯醯(sulfabenzamide)、磺胺醯(sulfacetamide)、磺胺氯嘧啶(sulfachlorpyridazine)、磺胺柯定(sulfachrysoidine)、磺胺西汀(sulfacytine)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、磺胺戊烯(sulfadicramide)、磺胺地索辛(sulfadimethoxine)、磺胺多辛(sulfadoxine)、磺胺乙二唑

(sulfaethidole)、磺胺胍(sulfaguanidine)、磺胺二甲噁唑脒(sulfaguanol)、磺胺林(sulfalene)、磺胺洛西酸(sulfaloxic acid)、磺胺甲嘧啶(sulfamerazine)、磺胺對甲氧嘧啶(sulfameter)、磺胺二甲嘧啶(sulfamethazine)、磺胺甲二唑(sulfamethizole)、磺胺甲氧甲嘧啶(sulfamethomidine)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、磺胺甲氧基噻嗪(sulfamethoxypyridazine)、磺胺美曲(sulfametrole)、磺胺米柯定(sulfamidochrysoidine)、磺胺噁唑(sulfamoxole)、對胺苯磺醯胺(sulfanilamide)、4-對胺苯磺醯胺基水楊酸、N<sub>4</sub>-對胺苯磺醯基對胺苯磺醯胺、對胺苯磺醯基脒、n-對胺苯磺醯基-3,4-丙穀胺、磺胺硝苯(sulfanitran)、磺胺哌丙(sulfaperine)、磺胺苯吡唑(sulfaphenazole)、磺胺普羅林(sulfaproxyline)、磺胺吡嗪(sulfapyrazine)、磺胺吡啶(sulfapyridine)、磺胺異噻唑(sulfasomizole)、磺胺均三嗪(sulfasymazine)、磺胺噻唑(sulfathiazole)、磺胺硫脒(sulfathiourea)、磺胺托拉米(sulfatolamide)、磺胺二甲異嘧啶(sulfisomidine)、磺胺異噁唑(sulfisoxazole)；磺類(例如，二乙醯胺苯磺(acedapsone)、醋地磺(acediasulfone)、磺胺苯磺鈉(acetosulfone sodium)、胺苯磺(dapsone)、地百里磺(diathymosulfone)、葡胺苯磺鈉(glucosulfone sodium)、苯丙磺(solasulfone)、琥珀胺苯磺(succisulfone)、對胺基苯磺酸、對胺苯磺醯基苄基胺、阿地磺鈉(sulfoxone sodium)、磺基噻唑(thiazolsulfone)；及其它(例如氯福克酚(clofoctol)、海克西定(hexedine)、六亞

甲基四胺(methenamine)、脫水亞甲基檸檬酸六亞甲基四胺、馬尿酸六亞甲基四胺、扁桃酸六亞甲基四胺、磺基水楊酸環六亞甲基四胺、硝脛啞啉(nitroxoline)、滔羅定(taurolidine)、西波莫(xibomol)。

[0067]抗真菌性抗生素之例子包括，但不限於多烯類(例如，兩性黴素 B(amphotericin B)、克念菌素(candicidin)、當諾斯汀(dennostatin)、菲律賓菌素(filipin)、製黴色基素(fungichromin)、曲古黴素(hachimycin)、哈黴素(hamycin)、光明黴素(lucensomycin)、美帕曲星(mepartricin)、那他黴素(natamycin)、製黴菌素(nystatin)、培西洛星(pecilocin)、表黴素(perimycin)；其它(例如偶氮絲胺酸、灰黃黴素(griseofulvin)、寡黴素(oligomycin)、新黴素十一碳烯、硝吡咯菌素(pyrrolnitrin)、西卡寧(siccanin)、殺結核菌素(tubercidin)及綠膠黴素(viridin)。

[0068]合成性抗真菌劑之例子包括，但不限於：烯丙胺類(例如，布替萘芬(butenafine)、萘替芬(naftifine)、特比萘芬(terbinafine))，咪唑類(例如，聯苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazole)、氯登妥因(chlordantoin)、氯咪唑(chlormidazole)、克黴唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、恩康唑(enilconazole)、芬替康唑(fenticonazole)、氟曲馬唑(flutrimazole)、異康唑(isoconazole)、酮康唑(ketoconazole)、拉諾康唑(lanoconazole)、咪康唑

(miconazole)、奧莫康唑(omoconazole)、硝酸奧昔康唑(oxiconazole nitrate)、舍他康唑(sertaconazole)、硫康唑(sulconazole)、噻康唑(tioconazole)；硫代胺基甲酸酯類(例如，托西拉酯(tolciclate)、托林達酯(tolindate)、托萘酯(tolnaftate))、三唑類(例如，氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、沙康唑(saperconazole)、特康唑(terconazole))；其它(例如吡啶瑣辛(acrisorcin)、阿莫羅芬(amorolfine)、珍尼柳酯(biphenamine)、溴柳氯苯胺(bromosalicylchloranilide)、丁氯柳胺(buclosamide)、丙酸鈣、氯苯甘油醚(chlorphenesin)、環吡酮(ciclopirox)、氯羧喹(cloxyquin)、共石蠟酯(coparaffinate)、二鹽酸地馬唑(diamthazole dihydrochloride)、依沙醯胺(exalamide)、氟胞嘧啶(flucytosine)、哈利他唑(halethazole)、海克替啶(hexetidine)、氯氟卡班(loflucarban)、硝呋太爾(nifuratel)、碘化鉀、丙酸、吡啶硫酮(pyrrithione)、水楊醯苯胺、丙酸鈉、舒苯汀(sulbentine)、替諾尼唑(tenonitroazole)、三乙酸甘油酯(triacetin)、優特恩(ujothion)、十一碳烯酸、丙酸鋅)。

[0069] 抗腫瘤劑之例子包括，但不限於：抗癌抗生素及類似物(例如阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安曲霉素(anthramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carubicin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素

D(dactinomycin)、紅必黴素(daunorubicin)、6-二偶氮-5-氧代-L-正白胺酸(6-diazo-5-oxo-L-norleucine)、阿黴素(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、艾達魯比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、寡霉素(olivomycine)、培洛黴素(peplomycin)、畢拉魯比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、紫菜黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin))；由葉酸類似物例示之抗代謝物(例如胺基二甲葉酸(denopterin)、依達曲沙(edatrexate)、胺甲葉酸(methotrexate)、吡曲克辛(piritrexim)、蝶羅呤(pteropterin)、TOMUDEX®、三甲曲沙(trimetrexate))；嘌呤類似物(例如拉曲濱(cladribine)、氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤(6-mercaptopurine)、硝咪硫鳥嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine))；嘧啶類似物(例如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-阿扎胞苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、乙嘧替氟(emitofur)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、呋喃脲嘧啶(tagafur)。

[0070]固醇類抗發炎劑之例子包括，但不限於：21-乙

醯氧基孕烯醇酮、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯潑尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質固醇(corticosterone)、可體松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龍(diflucortolone)、二氟潑尼酯(difluprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟紮可特(fluzacort)、氟氯奈德(flucoronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、丙酮化氟新龍(flucinolone acetonide)、氟欣諾能(Fluocinonide)、氟可丁酯(flucortin butyl)、氟可龍(flucortolone)、氟米龍(flucrometholone)、乙酸氟培龍(fluperolone acetate)、乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)、氟潑尼龍(fluprednisolone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、鹵米松(halometasone)、乙酸鹵潑尼松(halopredone acetate)、氫化可他酯(hydrocortarnate)、氫化可體松(hydrocortisone)、氯替潑諾(loteprednol etabonate)、馬潑尼酮(mazipredone)、甲羥松(medrysone)、

甲潑尼松(meprednisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼卡酯(prednicarbate)、潑尼龍、潑尼龍 2,5-二乙基胺基-乙酸酯(prednisolone 25-diethylamino-acetate)、潑尼龍磷酸鈉、潑尼松(prednisone)、潑尼瓦(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)及己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)。

[0071]非固醇類抗發炎劑之例子包括，但不限於：胺基芳基甲酸衍生物(例如，恩芬那酸(enfenamic acid)、依託芬那酯(etofenamate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、異尼辛(isonixin)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、氟尼酸(niflumic acid)、他尼氟酯(talniflumate)、特羅芬那酯(terofenamate)、托芬那酸(tolfenamic acid))；芳基乙酸衍生物(例如，醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、胺芬酸(amfenac)、哌胺托美丁(amtolmetin guacil)、溴芬酸(bromfenac)、丁苯羥酸(bufexamac)、桂美辛(cinmetacin)、氯吡酸(clopirac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、依託度酸(etodolac)、聯苯乙酸(felbinac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、葡美辛(glucametacin)、異丁芬酸(ibufenac)、吲哚美辛

(indomethacin)、三苯唑酸(isofezolac)、伊索克酸(isoxepac)、氯那唑酸(lonazolac)、甲嗪酸(metiazinic acid)、莫苯唑酸(mofezolac)、奧沙美辛(oxametacine)、吡拉唑酸(pirazolac)、丙穀美辛(proglumetacin)、舒林酸(sulindac)、噻拉米特(tiaramide)、托美汀(tolmetin)、特洛皮辛(tropesin)、佐美酸(zomepirac)；芳基丁酸衍生物(例如，丁丙二苯肼(bumadizon)、布替布芬(butibufen)、芬布芬(fenbufen)、聯苯丁酸(xenbucin)，芳基甲酸類(例如，環氯茛酸(clidanac)、酮咯酸(ketorolac)、替諾立定(tinoridine)；芳基丙酸衍生物(例如，阿明洛芬(alminoprofen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、柏莫洛芬(bermoprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟諾洛芬(flunoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、異丁普生(ibuproxam)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、噁丙嗪(oxaprozin)、吡酮洛芬(piketoprolen)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、丙替嗪酸(protizinic acid)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、希莫洛芬(ximoprofen)、紮托洛芬(zaltoprofen)；吡唑類(例如，二苯咪唑(difenamizole)、甲噻啉唑(epirizole)；吡唑酮類(例如，阿紮丙宗(apazone)、苾哌立隆(benzpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、嗎拉宗

(morazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、哌布宗(pipebuzone)、異丙安替比林(propyphenazone)、雷米那酮(ramifenazone)、琥布宗(suxibuzone)、噻唑啉布宗(thiazolinobutazone)；水楊酸衍生物(例如，乙胺沙羅(acetaminosalol)、阿斯匹林(aspirin)、貝諾酯(benorylate)、溴水楊醇(bromosaligenin)、乙醯水楊酸鈣(calcium acetylsalicylate)、二氟尼柳(diflunisal)、依特柳酯(etersalate)、芬度柳(fendosal)、龍膽酸(gentisic acid)、水楊酸乙二醇酯、水楊酸咪唑、乙醯水楊酸離胺酸酯、美沙拉嗪(mesalamine)、水楊酸嗎啉、水楊酸1-萘酯、奧沙拉秦(olsalazine)、帕沙米特(parsalmide)、乙醯水楊酸苯酯、水楊酸苯酯、醋水楊胺(salacetamide)、水楊醯胺鄰乙酸、水楊基硫酸、雙水楊酸酯、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；噻嗪羧醯胺類(例如，匹洛西卡(ampiroxicam)、屈噁昔康(droxicam)、伊索昔康(isoxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)；E-乙醯胺基己酸、S-腺苷基甲硫胺酸、3-胺基-4-羥基丁酸、阿米曲林(amixetrine)、苳達酸(bendazac)、苳達明(benzydamine)、 $\alpha$ -甜沒藥萜醇( $\alpha$ -bisabolol)、布可隆(bucolome)、聯苯吡胺(difenpiramide)、雙苯唑醇(ditazol)、依莫法宗(emorfazone)、非普地醇(fepradinol)、愈創藍油烴(guaiazulene)、萘丁美酮(nabumetone)、尼美舒利

(nimesulide)、奧沙西羅(oxaceprol)、瑞尼托林(paranyline)、哌立索啞(perisoxal)、普羅喹宗(proquazone)、超氧化物歧化酶、替尼達普(tenidap)及齊留通(zileuton)。

[0072] 抗過敏劑之例子包括，但不限於：曲尼司特(tranilast)、富馬酸酮替酚(ketotifen fumarate)、非尼拉敏(pheniramine)、苯海拉明鹽酸鹽(diphenhydramine hydrochloride)及色甘酸鈉(sodium cromoglicate)。

[0073] 青光眼治療劑之例子包括，但不限於：毛果雲香鹼鹽酸鹽(pilocarpine hydrochloride)、拉坦前列腺素(latanoprost)、添慕寧(timolol)、及異丙烏諾前列酮(isopropylunoprostone)。

[0074] 抗病毒劑之例子包括，但不限於：碘苷(idoxuridine)、艾賽可威(acyclovir)、及三氟哩啉(trifluorouridine)。

[0075] 抗黴菌劑之例子包括，但不限於：鏈黴菌素(pimaricin)、氟康啞(fluconazole)、咪康啞(miconazole)、兩性黴素B(amphotericin B)、氟胞嘧啶(flucytosine)、及伊曲康啞(itraconazole)。

#### 眼用組合物

[0076] 除非使用之預期目的不利地受到影響，否則本發明之眼用調配物可能與一或多種醫療活性劑同時投藥。特定的醫療活性劑包括，但不限於：抗細菌性抗生素、合成性抗細菌劑、抗真菌性抗生素、合成性抗真菌劑、抗腫

瘤劑、固醇類抗發炎劑、非固醇類抗發炎劑、抗過敏劑、青光眼治療劑、抗病毒劑、及抗黴菌劑。進一步預期的係為該等醫療活性劑之任何衍生物，該者可能包括，但不限於：衍自本發明藥劑之類似物、鹽類、酯類、胺類、醯胺類、醇類及酸類，且可能替代藥劑本身來使用。

[0077] 抗細菌性抗生素之例子包括，但不限於：胺基糖苷類（例如，阿米卡星 (amikacin)、安普黴素 (apramycin)、阿貝卡星 (arbekacin)、班貝黴素類 (bambermycin)、丁醯苷菌素 (butirosin)、地貝卡星 (dibekacin)、雙氫鏈黴素 (dihydrostreptomycin)、福提黴素 (fortimicin)、建它黴素 (gentamicin)、異帕米星 (isepamicin)、康黴素 (kanamycin)、小諾米星 (micronomicin)、新黴素 (neomycin)、新黴素十一碳烯 (neomycin undecylenate)、奈替米星 (netilmicin)、巴龍黴素 (paromomycin)、核糖黴素 (ribostamycin)、西索米星 (sisomicin)、大觀黴素 (spectinomycin)、鏈黴素 (streptomycin)、妥布黴素 (tobramycin)、丙大觀黴素 (trospetomycin)；醯胺醇類 (amphenicol) (例如，疊氮氨黴素 (azidamfenicol)、氯黴素 (chloramphenicol)、氟洛芬 (florfenicol)、甲磺氨黴素 (thiamphenicol)；裨黴素類 (ansamycin) (例如，利福米特 (rifamide)、利福平 (rifampin)、利福黴素 sv (rifamycin sv)、利福噴汀 (rifapentine)、利福昔明 (rifaximin)； $\beta$ -內醯胺類 (例如，碳頭孢烯類 (carbacephem) (例如，氯碳頭孢 (loracarbef)，

碳青黴烯類(carbapenem)(例如，比阿培南(biapenem)、亞胺培南(imipenem)、美羅培南(meropenem)、帕尼培南(panipenem))，頭孢菌素類(cephalosporin)(例如，頭孢克洛(cefaclor)、頭孢羥胺苄(cefadroxil)、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢曲秦(cefatrizine)、頭孢西酮(cefazedone)、頭孢唑林(cefazolin)、頭孢卡品酯(cefcape pivoxil)、頭孢克定(cefclidin)、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢托侖(cefditoren)、頭孢吡肅(cefepime)、頭孢他美(cefetamet)、頭孢克肅(cefixime)、頭孢甲肅(cefinenoxime)、頭孢地秦(cefodizime)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢雷特(ceforanide)、頭孢噻肅(cefotaxime)、頭孢替安(cefotiam)、頭孢唑蘭(cefzopran)、頭孢咪唑(cefimizole)、頭孢匹胺(cefpiramide)、頭孢匹羅(cefpirome)、頭孢泊肅酯(cefpodoxime proxetil)、頭孢丙烯(cefprozil)、頭孢沙定(cefroxadine)、頭孢磺啶(cefsulodin)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢特侖(cefteram)、頭孢替唑(ceftezole)、頭孢布烯(ceftibuten)、頭孢唑肅(ceftizoxime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢唑南(cefuzonam)、頭孢乙腓鈉(cephacetrile sodium)、頭孢胺苄(cephalexin)、頭孢來星(cephaloglycin)、頭孢噻啶(cephaloridine)、頭孢菌素(cephalosporin)、頭孢噻吩(cephalothin)、頭孢匹林鈉(cephapirin sodium)、頭孢拉定(cephradine)、頭孢法新

(pivcefalexin))，頭黴素類(cephamycin)(例如，頭孢拉宗(cefbuperazone)、頭孢美他唑(cefinetazole)、頭孢尼諾(cefininox)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢西丁(cefoxitin))，單環 $\beta$ -內醯胺類(例如，胺曲南(aztreonam)、卡蘆莫南(carumonam)、替吉莫南(tigemonam))，氧頭孢烯類、氟氧頭孢(flomoxef)、拉氧頭孢(moxalactam)；盤尼西林類(penicillins)(例如，美西林(amdinocillin)、匹美西林(amdinocillin pivoxil)、阿莫西林(amoxicillin)、安比西林(ampicillin)、阿帕西林(apalcillin)、阿撲西林(aspoxicillin)、阿度西林(azidocillin)、阿洛西林(azlocillin)、巴胺西林(bacampicillin)、苄基盤尼西林酸(benzylpenicillinic acid)、苄基盤尼西林鈉(benzylpenicillin sodium)、羧苄西林(carbenicillin)、卡茆西林(carindacillin)、氯甲西林(clometocillin)、氯唑西林(cloxacillin)、環己西林(cyclacillin)、雙氯西林(dicloxacillin)、依匹西林(epicillin)、芬貝西林(fenbenicillin)、氟氯西林(floxacillin)、海他西林(hetacillin)、侖胺西林(lenampicillin)、美坦西林(metampicillin)、甲氧西林鈉(methicillin sodium)、美洛西林(mezlocillin)、萘夫西林鈉(nafcillin sodium)、苯唑西林(oxacillin)、培那西林(penamecillin)、噴沙西林氫碘化物(penethamate hydriodide)、苯明盤尼西林g、苄星盤尼西林g、二苯甲胺盤尼西林g、盤尼西林鈣g、海巴盤尼西林g、盤尼西林鉀g、普魯卡因盤尼西林g、盤尼西林n、盤尼西

林o、盤尼西林v、苜星盤尼西林v、海巴盤尼西林v、青哌環素 (penimepicycline)、非奈西林鉀 (phenethicillin potassium)、哌拉西林 (piperacillin)、匹胺西林 (pivampicillin)、丙匹西林 (propicillin)、喹那西林 (quinacillin)、磺苜西林 (sulbenicillin)、舒他西林 (sultamicillin)、酞胺西林 (talampicillin)、替莫西林 (temocillin)、替卡西林 (ticarcillin)；其它(例如利替培南 (ritipenem))；林可醯胺類 (lincosamide)(例如，克林黴素 (clindamycin)；林可黴素 (lincomycin)；大環內酯類(例如，阿奇黴素 (azithromycin)、卡波黴素 (carbomycin)、克拉黴素 (clarithromycin)、地紅黴素 (dirithromycin)、紅黴素 (erythromycin)、醋硬脂紅黴素 (erythromycin acistrate)、依託紅黴素 (erythromycin estolate)、葡萄糖酸紅黴素 (erythromycin glucoheptonate)、乳糖酸紅黴素 (erythromycin lactobionate)、丙酸紅黴素 (erythromycin propionate)、硬脂酸紅黴素 (erythromycin stearate)、交沙黴素 (josamycin)、白黴素 (leucomycin)、麥迪黴素 (midecamycin)、麥卡黴素 (miokamycin)、竹桃黴素 (oleandomycin)、普利黴素 (primycin)、羅他黴素 (rokitamycin)、羅沙米星 (rosaramicin)、羅紅黴素 (roxithromycin)、螺旋黴素 (spiramycin)、醋竹桃黴素 (troleandomycin))；多肽類(例如，兩性黴素 (amphomycin)、枯草菌素、卷麩黴素 (capreomycin)、黏菌素 (colistin)、持久殺菌素 (enduracidin)、恩維黴素

(enviomycin)、鐮孢真菌素(fusafungine)、短桿菌肽(sgramicidin s)、短桿菌肽(等)、米卡黴素(mikamycin)、多黏菌素(polymyxin)、普那黴素(pristinamycin)、利黴素(ristocetin)、替考拉寧(teicoplanin)、硫鏈絲菌肽(thiostrepton)、結核放線菌素(tuberactinomycin)、短桿菌酪肽(tyrocidine)、短桿菌素(tyrothricin)、萬古黴素(vancomycin)、紫黴素(viomycin)、維吉黴素(virginiamycin)、枯草菌素鋅))；四環素類(tetracycline)(例如，阿哌環素(apicycline)、金黴素(chlortetracycline)、氯莫環素(clomocycline)、地美環素(demeclocycline)、多西環素(doxycycline)、胍甲環素(guamecycline)、離甲環素(lymecycline)、甲氯環素(meclocycline)、甲烯土黴素(methacycline)、米諾環素(minocycline)、土黴素(oxytetracycline)、青哌環素(penimepicycline)、匹哌環素(pipacycline)、羅利環素(rolitetracycline)、山環素(sancycline)、四環素(tetracycline))，及其它(例如環絲胺酸、莫匹羅星(mupirocin)及抗結核菌素(tuberin))。

[0078]合成性抗細菌劑之例子包括，但不限於：2,4-二胺基嘧啶類(例如，溴莫普林(brodimoprim)、四氧普林(tetroxoprim)、甲氧苄啶(trimethoprim))、硝基呋喃類(例如，呋喃它酮(furaltadone)、呋唑氯鉍(furazolium chloride)、硝呋拉定(nifuradene)、硝呋太爾(nifuratel)、硝呋複林(nifurfoline)、硝呋吡醇(nifurpirinol)、硝呋拉嗪(nifurprazine)、硝呋妥因醇(nifurtoinol)、硝呋安通

(nitrofurantoin))；喹啉酮及其類似物(例如，西諾沙星(cinoxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、克林沙星(clinafloxacin)、二氟沙星(difloxacin)、依諾沙星(enoxacin)、氟羅沙星(fleroxacin)、氟甲喹(flumequine)、格帕沙星(grepafloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、米洛沙星(miloxacin)、那氟沙星(nadifloxacin)、萘啶酸(nalidixic acid)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、奧索利酸(oxolinic acid)、帕珠沙星(pazufloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、吡哌酸(pipemidic acid)、吡咯米酸(piromidic acid)、囉索沙星(rosoxacin)、蘆氟沙星(rufloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替馬沙星(temafloxacin)、托氟沙星(tosufloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin))；磺醯胺類(例如，乙醯基磺胺甲氧基吡嗪、苄基磺醯胺、氯胺-b、氯胺-t、二氯胺t、N<sub>2</sub>-甲醯基磺胺二甲異嘧啶、N<sub>4</sub>-β-d-葡萄糖基對胺基苯磺醯胺、磺胺米隆(mafenide)、4'-(甲基胺磺醯基)對胺基苯磺醯基苯胺、諾丙磺胺(noprylsulfamide)、酞磺醯胺(phthalylsulfacetamide)、酞磺胺噻唑(phthalylsulfathiazole)、水楊酸偶氮磺胺二甲嘧啶(salazosulfadimidine)、琥珀磺胺噻唑(succinylsulfathiazole)、磺胺苯醯(sulfabenzamide)、磺胺醯(sulfacetamide)、磺胺氯嘧啶(sulfachlorpyridazine)、磺胺柯定(sulfachrysoidine)、磺胺西汀(sulfacytine)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、磺胺戊烯(sulfadicramide)、磺胺地索辛(sulfadimethoxine)、磺胺多辛(sulfadoxine)、磺胺乙二唑

(sulfaethidole)、磺胺胍(sulfaguanidine)、磺胺二甲噁唑脒(sulfaguanol)、磺胺林(sulfalene)、磺胺洛西酸(sulfaloxic acid)、磺胺甲嘧啶(sulfamerazine)、磺胺對甲氧嘧啶(sulfameter)、磺胺二甲嘧啶(sulfamethazine)、磺胺甲二唑(sulfamethizole)、磺胺甲氧甲嘧啶(sulfamethomidine)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、磺胺甲氧基噻嗪(sulfamethoxypyridazine)、磺胺美曲(sulfametrole)、磺胺米柯定(sulfamidochrysoidine)、磺胺噁唑(sulfamoxole)、對胺苯磺醯胺(sulfanilamide)、4-對胺苯磺醯胺基水楊酸、N<sub>4</sub>-對胺苯磺醯基對胺苯磺醯胺、對胺苯磺醯基脲、n-對胺苯磺醯基-3,4-丙穀胺、磺胺硝苯(sulfanitran)、磺胺哌芮(sulfaperine)、磺胺苯吡唑(sulfaphenazole)、磺胺普羅林(sulfaproxyline)、磺胺吡嗪(sulfapyrazine)、磺胺吡啶(sulfapyridine)、磺胺異噻唑(sulfasomizole)、磺胺均三嗪(sulfasymazine)、磺胺噻唑(sulfathiazole)、磺胺硫脲(sulfathiourea)、磺胺托拉米(sulfatolamide)、磺胺二甲異嘧啶(sulfisomidine)、磺胺異噁唑(sulfisoxazole)；磺類(例如，二乙醯胺苯磺(acedapsone)、醋地磺(acediasulfone)、磺胺苯磺鈉(acetosulfone sodium)、胺苯磺(dapsone)、地百里磺(diathymosulfone)、葡胺苯磺鈉(glucosulfone sodium)、苯丙磺(solasulfone)、琥珀胺苯磺(succisulfone)、對胺基苯磺酸、對胺苯磺醯基苄基胺、阿地磺鈉(sulfoxone sodium)、磺基噻唑(thiazolsulfone)；及其它(例如氯福克酚(clofoctol)、海克西定(hexedine)、六亞

甲基四胺(methenamine)、脫水亞甲基檸檬酸六亞甲基四胺、馬尿酸六亞甲基四胺、扁桃酸六亞甲基四胺、磺基水楊酸環六亞甲基四胺、硝脛喹啉(nitroxoline)、滔羅定(taurolidine)、西波莫(xibomol)。

[0079]抗真菌性抗生素之例子包括，但不限於多烯類(例如，兩性黴素 B(amphotericin B)、克念菌素(candicidin)、當諾斯汀(dennostatin)、菲律賓菌素(filipin)、製黴色基素(fungichromin)、曲古黴素(hachimycin)、哈黴素(hamycin)、光明黴素(lucensomycin)、美帕曲星(mepartricin)、那他黴素(natamycin)、製黴菌素(nystatin)、培西洛星(pecilocin)、表黴素(perimycin))；其它(例如偶氮絲胺酸、灰黃黴素(griseofulvin)、寡黴素(oligomycin)、新黴素十一碳烯、硝吡咯菌素(pyrrolnitrin)、西卡寧(siccanin)、殺結核菌素(tubercidin)及綠膠黴素(viridin))。

[0080]合成性抗真菌劑之例子包括，但不限於：烯丙胺類(例如，布替萘芬(butenafine)、萘替芬(naftifine)、特比萘芬(terbinafine))，咪唑類(例如，聯苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazole)、氯登妥因(chlordantoin)、氯咪唑(chlormidazole)、克黴唑(clotrimazole))、益康唑(econazole)、恩康唑(enilconazole)、芬替康唑(fenticonazole)、氟曲馬唑(flutrimazole)、異康唑(isoconazole)、酮康唑(ketoconazole)、拉諾康唑(lanoconazole)、咪康唑

(miconazole)、奧莫康唑(omoconazole)、硝酸奧昔康唑(oxiconazole nitrate)、舍他康唑(sertaconazole)、硫康唑(sulconazole)、噻康唑(tioconazole)；硫代胺基甲酸酯類(例如，托西拉酯(tolciclate)、托林達酯(tolindate)、托萘酯(tolnaftate))、三唑類(例如，氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、沙康唑(saperconazole)、特康唑(terconazole))；其它(例如吡啶瑣辛(acrisorcin)、阿莫羅芬(amorolfine)、珍尼柳酯(biphenamine)、溴柳氯苯胺(bromosalicylchloranilide)、丁氯柳胺(buclosamide)、丙酸鈣、氯苯甘油醚(chlorphenesin)、環吡酮(ciclopirox)、氯羥喹(cloxyquin)、共石蠟酯(coparaffinate)、二鹽酸地馬唑(diamthazole dihydrochloride)、依沙醯胺(exalamide)、氟胞嘧啶(flucytosine)、哈利他唑(halethazole)、海克替啶(hexetidine)、氯氟卡班(loflucarban)、硝呋太爾(nifuratel)、碘化鉀、丙酸、吡啶硫酮(pyrrithione)、水楊醯苯胺、丙酸鈉、舒苯汀(sulbentine)、替諾尼唑(tenonitrozole)、三乙酸甘油酯(triacetin)、優特恩(ujothion)、十一碳烯酸、丙酸鋅)。

[0081]抗腫瘤劑之例子包括，但不限於：抗癌抗生素及類似物(例如阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安曲霉素(anthramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carubicin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素

D(dactinomycin)、紅必黴素(daunorubicin)、6-二偶氮-5-氧代-L-正白胺酸(6-diazo-5-oxo-L-norleucine)、阿黴素(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、艾達魯比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、寡霉素(olivomycine)、培洛黴素(peplomycin)、畢拉魯比星(pirarubicin)、普卡黴素(plicamycin)、紫菜黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin))；由葉酸類似物例示之抗代謝物(例如胺基二甲葉酸(denopterin)、依達曲沙(edatrexate)、胺甲葉酸(methotrexate)、吡曲克辛(piritrexim)、蝶羅呤(pteropterin)、TOMUDEX®、三甲曲沙(trimetrexate))；嘌呤類似物(例如拉曲濱(cladribine)、氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、硝咪硫鳥嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine))；嘧啶類似物(例如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-阿扎胞苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、乙嘧替氟(emitofur)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、呋喃脲嘧啶(tagafur)。

[0082] 固醇類抗發炎劑之例子包括，但不限於：21-乙

醯氧基孕烯醇酮、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯潑尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質固醇(corticosterone)、可體松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龍(diflucortolone)、二氟潑尼酯(difluprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟紮可特(fluzacort)、氟氯奈德(flucoronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、丙酮化氟新龍(flucinolone acetonide)、氟欣諾能(Fluocinonide)、氟可丁酯(flucortin butyl)、氟可龍(flucortolone)、氟米龍(flucrometholone)、乙酸氟培龍(fluperolone acetate)、乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)、氟潑尼龍(fluprednisolone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、鹵米松(halometasone)、乙酸鹵潑尼松(halopredone acetate)、氫化可他酯(hydrocortarnate)、氫化可體松(hydrocortisone)、氯替潑諾(loteprednol etabonate)、馬潑尼酮(mazipredone)、甲羥松(medrysone)、

甲潑尼松(meprednisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼卡酯(prednicarbate)、潑尼龍、潑尼龍 2,5-二乙基胺基-乙酸酯(prednisolone 25-diethylamino-acetate)、潑尼龍磷酸鈉、潑尼松(prednisone)、潑尼瓦(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)及己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)。

[0083]非固醇類抗發炎劑之例子包括，但不限於：胺基芳基甲酸衍生物(例如，恩芬那酸(enfenamic acid)、依託芬那酯(etofenamate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、異尼辛(isonixin)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、氟尼酸(niflumic acid)、他尼氟酯(talniflumate)、特羅芬那酯(terofenamate)、托芬那酸(tolfenamic acid))；芳基乙酸衍生物(例如，醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、胺芬酸(amfenac)、哌胺托美丁(amtolmetin guacil)、溴芬酸(bromfenac)、丁苯羥酸(bufexamac)、桂美辛(cinmetacin)、氯吡酸(clopirac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、依託度酸(etodolac)、聯苯乙酸(felbinac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、葡美辛(glucametacin)、異丁芬酸(ibufenac)、吡啶美辛

(indomethacin)、三苯唑酸(isofezolac)、伊索克酸(isoxepac)、氯那唑酸(lonazolac)、甲嗪酸(metiazinic acid)、莫苯唑酸(mofezolac)、奧沙美辛(oxametacine)、吡拉唑酸(pirazolac)、丙穀美辛(proglumetacin)、舒林酸(sulindac)、噻拉米特(tiaramide)、托美汀(tolmetin)、特洛皮辛(tropesin)、佐美酸(zomepirac)；芳基丁酸衍生物(例如，丁丙二苯肼(bumadizon)、布替布芬(butibufen)、芬布芬(fenbufen)、聯苯丁酸(xenbucin)，芳基甲酸類(例如，環氯茛酸(clidanac)、酮咯酸(ketorolac)、替諾立定(tinoridine)；芳基丙酸衍生物(例如，阿明洛芬(alminoprofen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、柏莫洛芬(bermoprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟諾洛芬(flunoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、異丁普生(ibuproxam)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、噁丙嗪(oxaprozin)、吡酮洛芬(piketoprolen)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、丙替嗪酸(protizinic acid)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、希莫洛芬(ximoprofen)、紮托洛芬(zaltoprofen)；吡唑類(例如，二苯咪唑(difenamizole)、甲嘧啶唑(epirizole)；吡唑酮類(例如，阿紮丙宗(apazone)、苄哌立隆(benzpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、嗎拉宗

(morazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、哌布宗(pipebuzone)、異丙安替比林(propyphenazone)、雷米那酮(ramifenazone)、琥布宗(suxibuzone)、噻唑啉布宗(thiazolinobutazone)；水楊酸衍生物(例如，乙胺沙羅(acetaminosalol)、阿斯匹林(aspirin)、貝諾酯(benorylate)、溴水楊醇(bromosaligenin)、乙醯水楊酸鈣(calcium acetylsalicylate)、二氟尼柳(diflunisal)、依特柳酯(etersalate)、芬度柳(fendosal)、龍膽酸(gentisic acid)、水楊酸乙二醇酯、水楊酸咪唑、乙醯水楊酸離胺酸酯、美沙拉嗪(mesalamine)、水楊酸嗎啉、水楊酸1-萘酯、奧沙拉秦(olsalazine)、帕沙米特(parsalmide)、乙醯水楊酸苯酯、水楊酸苯酯、醋水楊胺(salacetamide)、水楊醯胺鄰乙酸、水楊基硫酸、雙水楊酸酯、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；噻嗪羧醯胺類(例如，匹洛西卡(ampiroxicam)、屈噁昔康(droxicam)、伊索昔康(isoxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)；E-乙醯胺基己酸、S-腺苷基甲硫胺酸、3-胺基-4-羥基丁酸、阿米曲林(amixetrine)、苜達酸(bendazac)、苜達明(benzydamine)、 $\alpha$ -甜沒藥萆醇( $\alpha$ -bisabolol)、布可隆(bucolome)、聯苯吡胺(difenpiramide)、雙苯唑醇(ditazol)、依莫法宗(emorfazone)、非普地醇(fepradinol)、愈創藍油烴(guaiazulene)、萘丁美酮(nabumetone)、尼美舒利

(nimesulide)、奧沙西羅(oxaceprol)、瑞尼托林(paranyline)、哌立索啞(perisoxal)、普羅喹宗(proquazone)、超氧化物歧化酶、替尼達普(tenidap)及齊留通(zileuton)。

[0084]抗過敏劑之例子包括，但不限於：曲尼司特(tranilast)、富馬酸酮替酚(ketotifen fumarate)、非尼拉敏(pheniramine)、苯海拉明鹽酸鹽(diphenhydramine hydrochloride)及色甘酸鈉(sodium cromoglicate)。

[0085]青光眼治療劑之例子包括，但不限於；毛果雲香鹼鹽酸鹽(pilocarpine hydrochloride)、拉坦前列腺素(latanoprost)、添慕寧(timolol)、及異丙烏諾前列酮(isopropylunoprostone)。

[0086]抗病毒劑之例子包括，但不限於：碘苷(idoxuridine)、艾賽可威(acyclovir)、及三氟哩啉(trifluorouridine)。

[0087]抗黴菌劑之例子包括，但不限於：鏈黴菌素(pimaricin)、氟康啞(fluconazole)、咪康啞(miconazole)、兩性黴素B(amphotericin B)、氟胞嘧啶(flucytosine)、及伊曲康啞(itraconazole)。

黏度/滲透壓/pH

[0088]除了上文所列舉之藥劑外，當在水性或非水性形式時，該眼用調配物亦可能含有，但不限於：懸浮劑(例如聚乙烯吡咯烷酮、單硬脂酸甘油酯、山梨糖醇酯、羊毛醇)及分散劑(例如諸如四丁酚醇及聚山梨醇酯80之界

面活性劑，諸如褐藻酸鈉之離子性聚合物)，以確保該眼用調配物係符合要求地分散在均勻微粒懸浮液中。

[0089]當該眼用調配物係於水性懸浮液或溶液、非水性混懸液或溶液、或凝膠劑或軟膏劑之一形式中時，其係較佳的是使用pH修飾劑以使該調配物具有約4及8之間之一pH，更佳地約6.8至約7.5之間。一較佳的pH修飾劑為鹽酸、硫酸、硼酸、氫氧化鈉、或任何其它眼用可接受的pH修飾劑。

[0090]根據本發明之一進一步層面，一局部眼用可接受的調配物，其包含生理水平血清電解質組合一醫療有效量的眼用活性抗微生物劑與眼用活性抗發炎劑或固醇類藥劑，以治療眼部疾病、受傷或失調，該調配物可能進一步包含一眼用可接受的賦形劑，其調節該調配物之滲透壓從約200至約500 mOsm/Kg，較佳地從約250至約400 mOsm/Kg，且更佳地從約280至約320 mOsm/Kg。滲透壓賦形劑之例子包括，但不限於：右旋糖、氯化鈉、氯化鉀、甘油、各種緩衝液及之類。

賦形劑

[0091]該調配物可能含有各種平常併入之賦形劑，諸如緩衝劑(例如磷酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑、胺基酸、醋酸鈉、檸檬酸鈉及之類)、等張劑(例如醣類，諸如山梨醇、葡萄糖及甘露糖醇；多元醇類，諸如甘油、濃縮甘油、聚乙二醇及丙二醇；鹽類，諸如氯化鈉)、防腐劑或消毒劑

(例如氯化苯二甲烴銨、氯化苄氧乙銨(benzethonium chloride)、對氧基苯甲酸酯(諸如對氧基苯甲酸甲酯或對氧基苯甲酸乙酯)、苯甲醇、苯乙醇、山梨酸或其鹽、硫柳汞(thimerosal)、氯丁醇、其它四級胺及之類)、助溶劑或安定劑(例如環糊精及其衍生物；水溶性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮、或卡波姆(carbomer)；界面活性劑，諸如聚山梨醇酯80(Tween 80))、pH修飾劑(例如鹽酸、醋酸、磷酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨及之類)、增稠劑(例如羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、及其鹽)、螯合劑(例如乙二胺四乙酸鈉、檸檬酸鈉、縮合磷酸鈉(condensed sodium phosphate))、及之類。在標準眼用調配物中使用之化合物的說明可能於，舉例而言Mack出版公司(賓州伊斯頓)最新出版的”Remington's Pharmaceutical Sciences”中發現。

[0092] 預期賦形劑之非限制性例子包括緩衝劑、滲透劑、緩和劑、界面活性劑、軟化劑、張力劑及/或防腐劑組分。

#### 製備物

[0093] 根據本發明針對眼用情況之該調配物可以與眼用可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑混合，且藉由一已知方法調配成各種劑型之組成物或調配物，諸如注射溶液、眼部滴劑、及眼用凝膠或軟膏，且其係特別較佳的是，在局部劑型中使用，較佳地呈溶液或懸浮液形式之眼部滴劑調配物或眼用凝膠或軟膏。

[0094]該眼用調配物舉例而言可能為水性調配物，諸如水性眼部滴劑、水性懸浮液眼部滴劑、黏性眼部滴劑及可溶性眼部滴劑，以及非水性調配物，諸如非水性眼部滴劑及非水性懸浮液眼部滴劑，或眼用凝膠或軟膏。

[0095]於水性懸浮液形式之該眼部滴劑調配物較佳地含有檸檬酸鈉作為緩衝劑，甘油及/或丙二醇作為等張劑，及聚乙烯吡咯烷酮作為懸浮劑。

[0096]該眼用軟膏可能採用本質已知的軟膏基質，諸如純化羊毛脂、凡士林、樹脂基質、液體石蠟、聚乙二醇及之類。

[0097]在本發明之另一層面，該眼用調配物可能併入於一載劑系統中，該系統可能為水、凝膠或軟膏基質。在本發明之還另一層面，該載劑系統係為一透明且安定的藥學製備物，適合用於眼部治療。

眼用插入物

[0098]在本發明之另一層面，UCAM組織或AM組織單獨或UC組織單獨係緊固至一裝置或撐體，該者可能，舉例而言，以安裝好覆蓋部分的角膜表面、角膜表面或整個眼表面之一構形物形式。該撐體可能為環狀。具UCAM、AM或UC組織附著其上的撐體可能用作臨時貼劑，以提高角膜感覺，提高神經分佈及/或降低在該接觸組織中的發炎反應，因此恢復舒適及視力。

[0099]在本發明之另一層面，UCAM組織或AM組織單獨或UC組織單獨係緊固至一裝置或撐體，該者可能，舉

例而言，以安裝好覆蓋部分的角膜表面、角膜表面或整個眼表面之一構形物形式。該撐體可能為環狀。

[0100]UCAM組織或AM組織單獨或UC組織單獨的一調配物首先係施用至患有DED之患者的角膜。其次，具UCAM、AM或UC組織附著其上的撐體可能用作臨時貼劑，以提高角膜感覺，提高神經分佈及/或降低在該接觸組織中的發炎反應，因此恢復舒適及視力。

例子

例子1：

[0101]羊膜組織係獲得並攤平於一硝酸纖維素紙上，以上皮細胞表面向上。一外科皮刀係使用，以製備厚約50  $\mu\text{m}$ 及約100  $\mu\text{m}$ 之間的羊膜組織片。該羊膜組織片然後係切割以安裝到一15 mm內直徑的環狀撐體內，該者係設計用來覆蓋需要其之患者的角膜。該羊膜組織係裝配在該環狀撐體中，使得該所得到的眼用裝置可能放置在需要治療的患者之眼睛中。

[0102]儘管本揭露內容已藉由參照其之某些較佳形式相當詳細地說明，其它形式為可能的。所以，本申請案之精神及發明範圍不應受限於在此描述之該等較佳形式的說明。

[0103]在本說明書(包括摘要及圖式)中揭露的所有特徵，及在揭露之任何方法或製程的所有步驟，可能於任何組合中組合的，除了其中至少一些此種特徵及/或步驟係互相排斥的組合之外。在本說明書中(包括摘要及圖式)中

揭露的每一特徵，可以被用於相同、等效或類似目的的可選特徵代替，除非另有明確聲明。因此，除非另有明確聲明，每一揭露的特徵僅為一般系列之等效或類似特徵的一個例子。本申請案之各種修飾，除了於此描述之哪些者，從前述的說明中對熟習該項技藝者將為顯而易見的。此類修飾亦意欲落入所附請求項之發明範圍內。

**【符號說明】**

(無)

## 申請專利範圍

1. 一種用於促進神經生長、促進神經再生、或其組合之組成物，其包含下列至少一者：
  - a) 一醫療有效量的羊膜組織；及
  - b) 一醫療有效量的臍帶組織。
2. 如請求項1之組成物，其中該羊膜組織與該臍帶組織可分別以自約0.000：100.000 w/w%至約100.00：0.000 w/w%的羊膜組織比臍帶組織之任何比率存在。
3. 如請求項1之組成物，其中該組成物包含存活細胞。
4. 如請求項1之組成物，其中該組成物包含非存活細胞。
5. 如請求項1之組成物，其中該組成物係調配成選自由下列所組成之該群組中的一劑型：固體、軟膏、乳膏、注射液、微粉化粉末、凍乾固體、凝膠、漿料及液體。
6. 如請求項5之組成物，其中該劑型可能包裝於選自由下列所組成之該群組中的一容器：小袋、罐子、瓶子、管子、安瓿、眼部滴管(eyedropper)及預填充注射器。
7. 如請求項1之組成物，其中該羊膜組織及該臍帶組織之天然生物活性基本上在最初獲取後至少保存15天。
8. 如請求項1之組成物，其中該組成物進一步提高了角膜感覺。
9. 如請求項1之組成物，其中當與一外源性活細胞接觸時該組成物係抗發炎的。
10. 如請求項1之組成物，其中當與一內源性活細胞接觸時

該組成物係抗發炎的。

11. 如請求項1之組成物，其中基本上所有紅血球細胞已從該羊膜組織及該臍帶組織移除。
12. 如請求項1之組成物，其中基本上所有絨毛膜組織已從該羊膜組織及該臍帶組織移除。
13. 如請求項1之組成物，其中至少一些絨毛膜組織與該羊膜組織及該臍帶組織一起餘留。
14. 如請求項1之組成物，額外地包含羊水。
15. 如請求項1之組成物，其中該組成物係冷凍保存、凍乾、脫水、或其組合。
16. 如請求項1之組成物，其中該組成物進一步包含至少一種選自由下列所組成之該群組之藥學上可接受的載劑或稀釋劑：水、磷酸鹽緩衝食鹽水、聚乙二醇、丙二醇、礦物油、阿拉伯膠、明膠、膠體二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糖糊精、甘油、矽酸鎂、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、膽固醇、膽固醇酯、酪蛋白酸鈉、大豆卵磷脂、牛磺膽酸、磷脂醯膽鹼、磷酸三鈣、磷酸二鉀、纖維素及纖維素共軛物、糖硬脂醯乳酸鈉 (sugars sodium stearoyl lactylate)、鹿角菜膠、甘油一酯、甘油二酯、預膠凝澱粉、乳糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纖維素、磷酸氫鈣、磷酸二鈣二水合物；磷酸三鈣、磷酸鈣；無水乳糖、噴霧乾燥的乳糖、可壓縮糖、羥丙基甲基纖維素、醋酸羥丙基甲基纖維素硬脂酸酯、蔗糖、糖粉；二氫硫酸鈣單水合物、硫酸鈣二水合物；

乳酸鈣三水合物、葡萄糖結合劑(dextrates)；穀類水解固形物、直鏈澱粉；粉狀纖維素、碳酸鈣；甘胺酸、高嶺土；肌醇及膨潤土。

17. 如請求項1之組成物，其中該組成物進一步包含至少一種額外類型的細胞，該細胞係選自由下列所組成之該群組：輪部上皮幹細胞(limbal epithelial stem cells)、輪部間質肺泡細胞(limbal stromal niche cells)、角膜基質細胞(keratocytes)、人類臍靜脈內皮細胞、間葉幹細胞、衍自脂肪之幹細胞、內皮幹細胞及牙髓幹細胞。
18. 如請求項1之組成物，其中該組成物係為一均質物。
19. 如請求項1之組成物，進一步包含至少一種額外的醫療劑，該醫療劑選自由下列所組成之該群組：抗細菌性抗生素、合成性抗細菌劑、抗真菌性抗生素、合成性抗真菌劑、抗腫瘤劑、固醇類抗發炎劑、非固醇類抗發炎劑、抗過敏劑、青光眼治療劑、抗病毒劑、及抗黴菌劑。
20. 如請求項1之組成物，其中該組成物在一外源性組織中促進神經生長、促進再生、或其之組合。
21. 如請求項1之組成物，其中該組成物在一內源性組織中促進神經生長、促進再生、或其組合。
22. 一種用於製備如請求項1之組成物的方法，其包含：
  - a) 獲得一醫療有效量的羊膜組織，其係選自由下列所組成之該群組：新鮮羊膜組織、冷凍羊膜組織、及其組合；
  - b) 獲得一醫療有效量的臍帶組織，其係選自由下列所

組成之該群組：新鮮臍帶組織、冷凍臍帶組織及其組合；

c) 分別以自約0.000:100.000 w/w%至約100.000:0.000 w/w%的羊膜組織比臍帶組織之任何比率混合一醫療有效量的羊膜組織與一醫療有效量的臍帶組織。

23. 如請求項22之方法，其中該混合係以選自由下列所組成之該群組中的一工具實現：組織研磨機、超音波震盪器、珠磨式攪打器(bread beater)、冷凍/研磨機、攪拌器、研鉢與杵、直尺與手術刀。

24. 如請求項22之方法，其中該方法進一步包含：

d) 將該組成物包裝於選自由下列所組成之該群組的一容器中：小袋、罐子、瓶子、管子、注射器、眼部滴管及安瓿。

25. 如請求項22之方法，其中該經分離的羊膜組織及該臍帶組織之天然生物活性在該最初獲取後基本上至少保存15天。

26. 如請求項22之方法，其中該臍帶係從人類、非人類靈長類動物、牛或豬獲得的。

27. 如請求項22之方法，其中當與一外源性活細胞接觸時，該羊膜組織及該臍帶組織組成物促進神經生長、促進神經再生、促進抗發炎反應、或其組合。

28. 如請求項22之方法，其中當與一內源性活細胞接觸時該羊膜組織及該臍帶組織組成物促進神經生長、促進神經再生、促進抗發炎反應、或其之組合。

29. 如請求項22之方法，其中該羊膜組織及該臍帶組織基本上係與所有絨毛膜組織分開。
30. 如請求項22之方法，其中該羊膜組織及該臍帶組織係與臍靜脈及臍動脈以及至少一部分的花頓氏膠(Wharton's Jelly)分開。
31. 如請求項22之方法，進一步包含抑制基本上所有在該羊膜組織及該臍帶組織上發現之細胞的代謝活性，藉由冷凍或乾燥該臍帶。
32. 如請求項22之方法，進一步包含在移除花頓氏膠、臍靜脈及臍動脈之前從臍帶排出血液。
33. 如請求項22之方法，進一步包含從該羊膜組織及該臍帶組織移除基本上所有的紅血球細胞。
34. 如請求項22之方法，進一步包含凍乾、冷凍保存、或最終滅菌該羊膜組織與該臍帶組織。
35. 一種用於治療乾眼症的方法，其中該方法包含：投藥一醫療有效量之如請求項1之組成物至對其有需要的患者。
36. 一種如請求項1之組成物的用途，以促進組織感覺之提升。
37. 一種如請求項1之組成物的用途，以誘發患者更頻繁地眨眼及流淚以預防乾眼症。
38. 一種如請求項1之組成物的用途，以在一接觸的組織中促進神經生長、促進神經再生、或其組合。
39. 如請求項38之用途，其中該神經生長中的提高係於約

10%及約100%之間。

40. 如請求項38之用途，其中該神經再生中的提高係於約10%至約100%之間。
41. 一種如請求項1之組成物的用途，以降低在一接觸組織中的發炎反應。
42. 一種如請求項1之組成物的用途，以提高患有乾眼症疾病患者的淚膜破裂時間(Tear Breakup Time)。
43. 一種如請求項1之組成物的用途，以提高患有乾眼症疾病患者的淚液滲透度。
44. 一種如請求項1之組成物的用途，以減少患有乾眼症疾病患者的角膜疲勞(Corneal straining)。
45. 一種如請求項1之組成物的用途，以提高患有乾眼症疾病患者之淚液分泌測試(Schirmer's test)上的分數。

# 圖式

患有乾眼症的時間長度  
(年)

反應

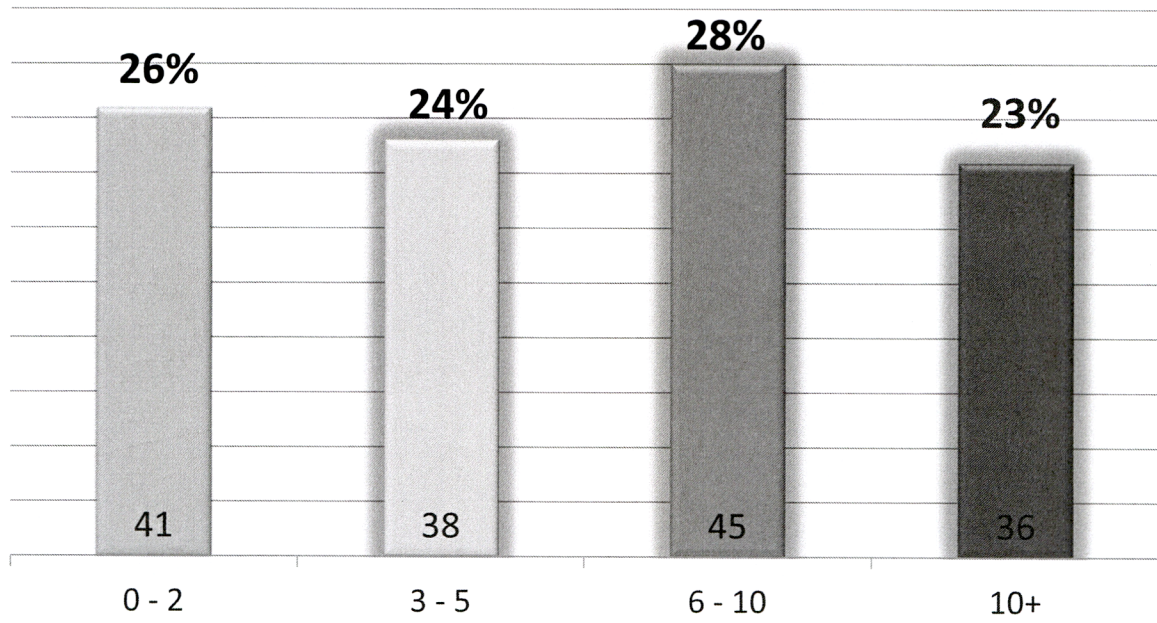


圖 1

之前的三十(30)天期間所使用之乾眼症治療

- 眼藥水 / 人工淚液
- 類固醇(眼藥水)
- 抗生素(眼藥水)
- 其它

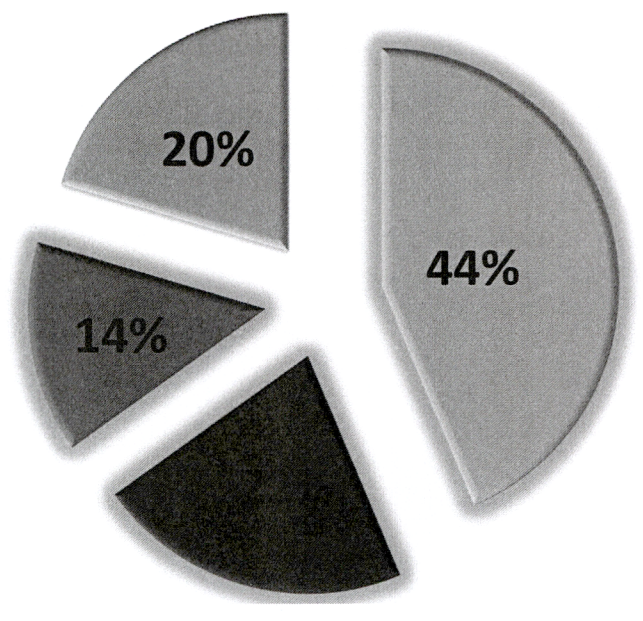


圖 2

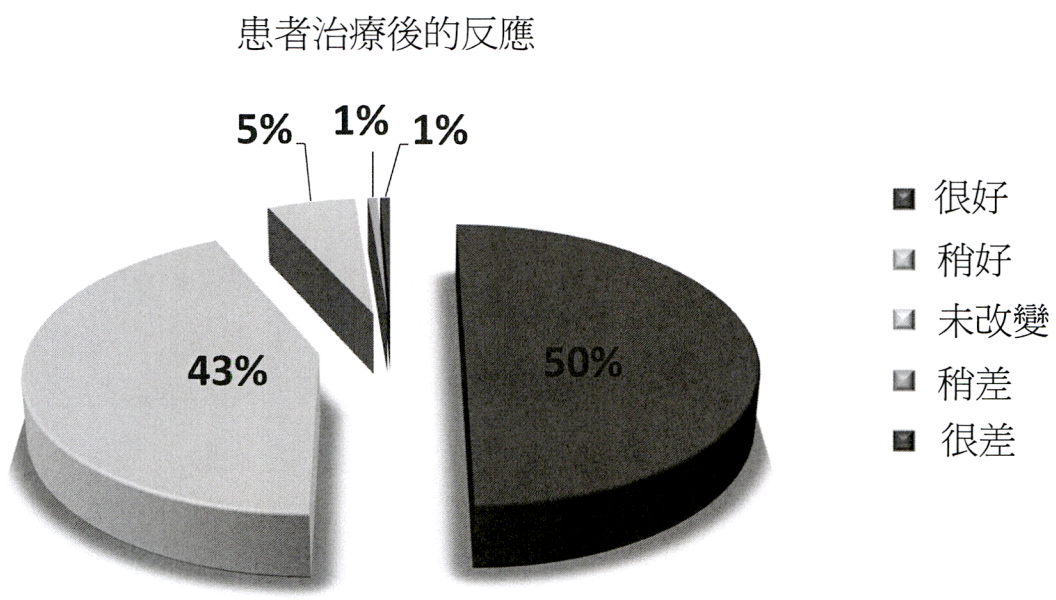


圖 3

關聯於治療的止痛

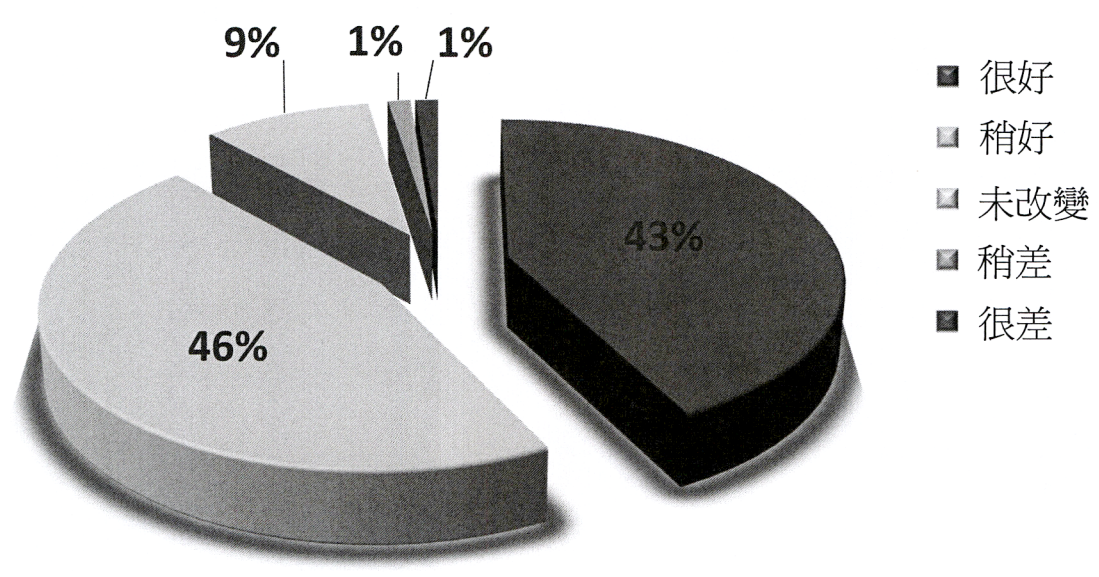


圖 4

一個月後的神經再生

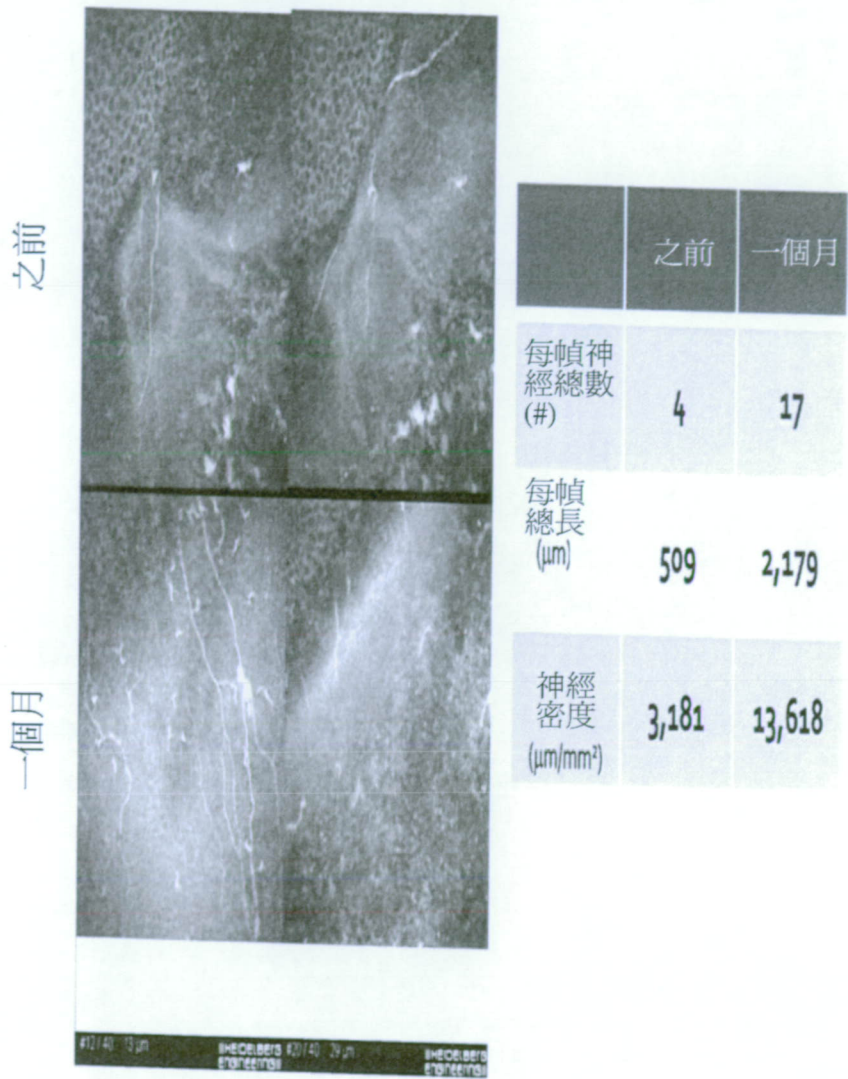


圖 5