



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111295169 A

(43)申请公布日 2020.06.16

(21)申请号 201880061919.8

彼得·A·西蒙斯

(22)申请日 2018.08.17

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

(30)优先权数据

62/547,553 2017.08.18 US

代理人 林斯凯

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.24

(51)Int.Cl.

A61H 35/02(2006.01)

A61K 36/18(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/046918 2018.08.17

A61P 27/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/036625 EN 2019.02.21

(71)申请人 阿克里维斯塔有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 斯科特·怀特卡普

奥雷斯特·欧莱伊尼克

迈克尔·加斯特

权利要求书5页 说明书31页

### (54)发明名称

诊断和治疗干眼综合症的方法和用于治疗人类眼睛的组合物

### (57)摘要

优选地,本发明涉及用于治疗干眼的眼用组合物、用于制备此类组合物的方法以及包含多种不同眼用组合物的套件,所述多种不同眼用组合物各自具有确定的组成。在优选实例中,本发明涉及包含至少一种天然油的组合物,其中所述组合物套件的第一成员有效治疗具有一组特定症状的第一位患者的干燥且所述组合物套件的不同第二成员有效治疗具有一组不同症状的第二位患者的干燥。本发明还涉及制备和使用所述组合物的方法,以及用于眼睛周围、如上眼睑和下眼睑的护肤组合物,其具有包含至少一种天然油的润滑、无刺激性基础组合物。

1. 一种诊断和治疗干眼综合症的方法,其包含:

对患者的泪液进行测试以确定所述患者是否患有干眼综合症并且如果是,则确定在所述患者的一只或两只眼睛中存在的所述干眼综合症的特征;

向所述患者询问关于所述患者具有的会影响打算用于治疗所述患者的所述一只或两只眼睛的所述干眼综合症的药物的选择的敏感程度;以及

基于所述测试和询问,提供用于所述患者的眼睛以治疗所述患者的干眼综合症的治疗组合物,所述治疗组合物选自包含水和天然油组分的一系列不同组合物,所述天然油组分选自由以下组成的群组:荷荷芭油、鳄梨油、茶树油、椰子油、摩洛哥坚果、橄榄苦苷、棉籽油、葵花油、玉米油、亚麻籽油、菜籽油、茶树油、摩洛哥坚果油、蓖麻油、大豆油、葛缕子油、迷迭香油、薄荷油、葵花油、桉树油、佛手柑油、茴香油、芝麻油、薄荷醇油、人参油、枣油、秋葵油;这些油中的一或多种的眼用可接受的衍生物及其混合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述材料油为鳄梨油。

3. 根据权利要求2所述的方法,其进一步包含蓖麻油。

4. 根据任一前述权利要求所述的方法,其包含选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮;表面活性剂,如聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物(例如Polysorbate® 80)、聚烃氧40硬脂酸酯、聚烃氧40氢化蓖麻油、其混合物。

5. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述测试是由医学专业人员(例如医生、由医生或其他医学专业人员训练来进行此类测试的个人)进行。

6. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述测试包括用于确定所述患者的一只或两只眼睛中所述泪液的量和质量的测试;以及之后,确定所述患者的一只或两只眼睛的整体状况,因为此类状况与患有干眼综合症的所述患者相关。

7. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中进行所述测试以确定以下一或多种:所述患者的眼睛中所述泪液的量、所述泪液的张力、所述泪液的pH、所述泪液的粘度、所述泪液中疏水性组分与亲水性组分的比率、所述泪液中蛋白的量、所述泪液中脂质的量、所述泪液的折射率、所述泪液的折射率、泪膜破裂时间、所述泪液的比重以及所述患者的眼睛外观。

8. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述系列组合物包含约五种或更少不同组合物。

9. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述系列组合物的不同组合物各自基于所述患者泪液的组成或所述患者具有的眼敏感程度具有组分的不同组合。

10. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述治疗组合物基本上不含类固醇。

11. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述系列组合物的至少一种组合物包括有效量的类固醇。

12. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述系列组合物的至少一种组合物包括有效的至少帮助治疗干眼综合症量的药物组分。

13. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述系列组合物中的至少一种组合物基本上不含环孢素。

14. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述系列组合物中的至少一种组合物包括约0.05% (w/v) 至约1% (w/v) 浓度的选自由荷荷芭油、荷荷芭油衍生物及其混合物组成的群组的荷荷芭油组分。

15. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述系列组合物中的至少一种组合物包括约0.01% (w/v) 至约2% (w/v) 浓度的选自由鳄梨油、鳄梨油衍生物及其混合物组成的群组的鳄梨油组分。

16. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述系列组合物中的至少一种组合物包括约0.01% (w/v) 至约2% (w/v) 浓度的选自由茶树油、茶树油衍生物及其混合物组成的群组的茶树油组分。

17. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述系列组合物中的至少一种组合物包括约0.01% (w/v) 至约2% (w/v) 浓度的选自由摩洛哥坚果油、摩洛哥坚果油衍生物及其混合物组成的群组的摩洛哥坚果油组分。

18. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述系列组合物中的至少一种组合物包括约0.05% (w/v) 至约1% (w/v) 浓度的选自由橄榄苦苷、橄榄苦苷衍生物及其混合物组成的群组的橄榄苦苷组分。

19. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述治疗组合物包括有效地向提供所述治疗组合物的所述患者提供益处的量的至少一种额外组分。

20. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述至少一种额外组分选自由以下组成的群组: 棉籽油、薄荷油、葵花油、桉树油、佛手柑油、茴香油、芝麻油、薄荷醇油、玉米油、亚麻籽油、菜籽油、大豆油、橄榄油、葛缕子油、迷迭香油、葵花油、当放入所述患者的眼睛中时具有抗微生物作用的一或多种其它天然油, 及其混合物。

21. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中所述系列不同组合物中的每种治疗组合物包含选自由溶液、乳液和微乳液组成的群组的形式。

22. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中如果在提供步骤之后, 未曾向所述患者提供针对所述患者的干眼综合症的有效且令人满意的治疗, 则用所述系列组合物中的不同组合物重复所述提供步骤。

23. 一种用于治疗人类眼睛的组合物, 其包含:

水; 和

疏水性组分, 其选自由以下组成的群组: 荷荷芭油、鳄梨油、茶树油、椰子油、摩洛哥坚果、橄榄苦苷、棉籽油、葵花油、玉米油、亚麻籽油、菜籽油、茶树油、摩洛哥坚果油、蓖麻油、大豆油、葛缕子油、迷迭香油、薄荷油、葵花油、桉树油、佛手柑油、茴香油、芝麻油、薄荷醇油、人参油、枣油、秋葵油; 这些中任一种的衍生物和/或两种或更多种的混合物, 所述疏水性组分以当放入罹患干眼综合症的人类的眼睛中时有效的以有益方式治疗干眼综合症的量存在。

24. 根据权利要求23所述的组合物, 其包含选自由以下组成的群组的组分: 甲基纤维素 (MC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基纤维素 (HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇 (PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚烃氧40硬脂酸酯、聚烃氧40氢化蓖麻油、其混合物。

25. 根据权利要求23或权利要求24所述的组合物, 其基本上不含环孢素组分。

26. 根据权利要求23至25中任一权利要求所述的组合物,其包含溶液、乳液或微乳液。
27. 根据权利要求23至26中任一权利要求所述的组合物,其基本上不含乳液。
28. 根据权利要求23至27中任一权利要求所述的组合物,其中所述疏水性组分是以大于所述组合物约0.25重量%的量存在。
29. 根据权利要求23至28中任一权利要求所述的组合物,其进一步包含有效量的乳化剂组分。
30. 根据权利要求23至29中任一权利要求所述的组合物,其进一步包含有效量的表面活性剂。
31. 根据权利要求23至30中任一权利要求所述的组合物,其进一步包含有效量的张力组分。
32. 根据权利要求23至31中任一权利要求所述的组合物,其中所述张力组分包含有机张力组分。
33. 根据权利要求23至32中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物进一步包含有效使所述组合物稳定的量的聚电解质组分。
34. 根据权利要求23至33中任一权利要求所述的组合物,其pH是约7.0至约8.0。
35. 根据权利要求23至34中任一权利要求所述的组合物,其pH是约7.2至约7.6。
36. 根据权利要求22所述的组合物,其中所述组合物包含具有杀生物活性的天然油。
37. 根据权利要求36所述的组合物,其中所述天然油选自由以下组成的群组:菜籽油、荷荷芭油、茶树油、鳄梨油、摩洛哥坚果油、橄榄苦苷、椰子油、橄榄油及其混合物。
38. 根据权利要求37所述的组合物,其中所述天然油与初级防腐剂组合。
39. 根据权利要求23至35中任一权利要求所述的组合物,其包含鳄梨油和选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚羟氧40硬脂酸酯、聚羟氧40氢化蓖麻油、其混合物。
40. 根据权利要求23至35或39中任一权利要求所述的组合物,其包含荷荷芭油和选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚羟氧40硬脂酸酯、聚羟氧40氢化蓖麻油、其混合物。
41. 根据权利要求23至35或39中任一权利要求所述的组合物,其包含薄荷油和选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚羟氧40硬脂酸酯、聚羟氧40氢化蓖麻油、其混合物。
42. 根据权利要求23至35或39中任一权利要求所述的组合物,其包含桉树油和选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、

透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚炔氧40硬脂酸酯、聚炔氧40氢化蓖麻油、其混合物。

43. 根据权利要求23至35或39中任一权利要求所述的组合物,其包含佛手柑油和选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚炔氧40硬脂酸酯、聚炔氧40氢化蓖麻油、其混合物。

44. 根据权利要求23至35或39中任一权利要求所述的组合物,其包含茴香油和选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚炔氧40硬脂酸酯、聚炔氧40氢化蓖麻油、其混合物。

45. 根据权利要求23至35或39中任一权利要求所述的组合物,其包含芝麻油和选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚炔氧40硬脂酸酯、聚炔氧40氢化蓖麻油、其混合物。

46. 根据权利要求23至35或39中任一权利要求所述的组合物,其包含薄荷醇油和选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚炔氧40硬脂酸酯、聚炔氧40氢化蓖麻油、其混合物。

47. 多种不同组合物,其用于治疗罹患干眼综合症的人类的眼睛,每种组合物包含:  
水;

疏水性组分,其选自由以下组成的群组:荷荷芭油、鳄梨油、茶树油、椰子油、摩洛哥坚果、橄榄苦苷、棉籽油、葵花油、玉米油、亚麻籽油、菜籽油、茶树油、摩洛哥坚果油、蓖麻油、大豆油、葛缕子油、迷迭香油、薄荷油、葵花油、桉树油、佛手柑油、茴香油、芝麻油、薄荷醇油、人参油、枣油、秋葵油;这些中任一种的衍生物和/或两种或更多种的混合物,所述疏水性组分以当放入罹患干眼综合症的人类的眼睛中时有效的以有益方式治疗干眼综合症的量存在。

48. 根据权利要求47所述的多种组合物,其包含约3至约10种不同组合物。

49. 根据权利要求47或48所述的多种组合物,其中每种不同组合物包含:  
水;和

不同疏水性组分和不同量的疏水性组分中的至少一种。

50. 根据权利要求47至49中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种基本上不含环孢素。

51. 根据权利要求47至50中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种基本上不含类固醇。

52. 根据权利要求47至51中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种包含溶液、乳液或微乳液。

53. 根据权利要求47至52中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种基本上不含乳液或微乳液。

54. 根据权利要求47至53中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种包括大于所述组合物的约0.5重量%的量的所述疏水性组分。

55. 根据权利要求47至54中任一权利要求所述的组合物,其中在所述不同组合物中的至少一种中,环孢素组分被溶解于所述组合物中所存在的所述疏水性组分中。

56. 根据权利要求47至55中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种进一步包含有效量的乳化剂组分。

57. 根据权利要求47至56中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种进一步包含有效量的张力组分。

58. 根据权利要求47至57中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种进一步包含有效量的有机张力组分。

59. 根据权利要求47至58中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种包含有效使所述组合物稳定的量的聚电解质组分。

60. 根据权利要求47至59中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种的pH是约7.0至约8.0。

61. 根据权利要求47至60中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种的pH是约7.2至约7.6。

62. 根据权利要求47至61中任一权利要求所述的组合物,其中所述不同组合物中的至少一种包含选自由以下组成的群组的组分:甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物、聚烃氧40硬脂酸酯、聚烃氧40氢化蓖麻油、其混合物。

63. 一种用于治疗人类眼睛的组合物,其包含:

水;

包含鳄梨油的第一疏水性组分,和

选自由以下组成的群组的第二疏水性组分:荷荷芭油、茶树油、椰子油、橄榄苦苷、棉籽油、葵花油、玉米油、亚麻籽油、菜籽油、茶树油、摩洛哥坚果油、蓖麻油、大豆油、葛缕子油、迷迭香油、薄荷油、葵花油、桉树油、佛手柑油、茴香油、芝麻油、薄荷醇油、人参油、枣油、秋葵油;这些中任一种的衍生物和/或两种或更多种的混合物。

64. 根据权利要求63所述的组合物,其中所述第二疏水性组分为蓖麻油。

## 诊断和治疗干眼综合症的方法和用于治疗人类眼睛的组合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请案主张2018年8月18日申请的第62/547,553号临时专利申请案的优先权。

### 背景技术

[0003] 本发明涉及诊断和治疗人类眼睛的干眼综合症的方法,以及设计用于治疗所诊断的干眼综合症的组合物。更具体地说,本发明涉及的方法包括进行测试以确定人类患者是否患有干眼综合症并且如果是,则确定所述患者的一只或两只眼睛中干眼综合症的程度或严重程度;向所述患者询问有关所述患者具有的可能影响药物治疗所述眼睛的干眼综合症的敏感程度和/或其它问题;以及基于所述测试和询问,提供治疗组合物以治疗所述患者的干眼综合症。“治疗组合物”意指开发作为帮助缓解干眼综合症的症状和/或成因的治疗的局部眼用调配物。

[0004] 干眼综合症(也被称为干眼症)是相对常见的人类疾病,且是个体无法产生足量的泪液来润滑和滋养眼睛的一种病况。泪液是维持眼睛前表面健康和提供清晰视力所必需的。随着眼睑每次眨动,泪液会扩散穿过角膜。泪液提供润滑作用,减小眼睛感染的风险,洗掉眼睛中的异物并且保持眼睛表面光滑和清晰。眼睛中多余的泪液流入眼睑内角的小排出管(泪管),排入鼻后部中。

[0005] 罹患干眼的人可能产生过少泪液和/或其泪液可能不具有正常组成,换句话说,例如泪液质量(pH、粘度、张力或蛋白或脂质含量可能与正常值范围不同)。这些变化可能归于年龄、手术、各种医学病况的结果或是作为药物副作用。

[0006] 当泪液的制造和排出不平衡时,会出现干眼;不过,缺乏足量的泪液只是引起干眼病的原因之一。泪液过少也可能是由于暴露于诸如风和干燥气候等环境条件引起的蒸发所致,并且可能由于泪液中缺乏足够的脂质而加剧。炎症或眼睛表面的其它刺激可由慢性干眼症引起或导致干眼病,并且消炎药物和具有消炎活性的药剂也可用来治疗干眼症。

[0007] 泪液由三层组成:外部油层、中间水层和含有粘蛋白(一种泪液蛋白)的内部蛋白层。油层帮助防止水层蒸发,并且内部粘液层上的粘蛋白有助于泪液均匀地分布在角膜上。缺乏这些层中任一层都会导致泪液蒸发过快或无法均匀地跨角膜扩散。当水层不足时,可能出现最常见形式的干眼;此病况称为干燥性角膜结膜炎(keratoconjunctivitis sicca)。

[0008] 干眼是一种常见且通常为慢性的问题,尤其是在老年人中,且可产生相对广泛的眼睛问题。例如,如果未及时治疗,可能出现相对较轻的眼睛刺激,眼睛有沙粒、刮擦或灼热感,泪液分泌增加(对刺激反应),视力模糊以及角膜的永久性损害。

[0009] 干眼症的治疗一般旨在恢复或维持眼睛中正常泪液量,以使干燥和相关不适感降至最低且维持眼睛健康。

[0010] 欧洲专利申请EP 3 266 446 A1;美国专利公开案US 2016/0143977 A1;美国专利第9,314,528 B2号;以及美国专利第8,957,048 B2号描述了眼用组合物。Tiffany, J.M., Arch.Soc.94,ESP Oftalmol,2006;81:363.366描述了泪液的表面张力。

[0011] 由于眼睛不适感相对较常见并且可能由于眼综合症 (DES; 有时也被称为 DED (干眼症)) 以外的病况引起, 故进行测试, 包括评价患者泪液的数量和质量很重要, 用以确定不适感的原因和引起不适感的病况的程度 (或严重程度)。在多数情况下, 此类测试并未实行。通常, 罹患眼睛不适感的个体通过在患病的眼睛中滴注通用人工泪滴眼液进行自我用药治疗。即使人工泪液被标识为可用于治疗干眼症, 但这种通用的人工泪液可能无法有效治疗特定患者和/或可能对特定患者造成刺激、不适和/或无法适当地解决特定患者所需的必要泪液质量。

[0012] 眼用医学界广泛持有的法则是, 建立在病征和症状基础上的患者泪液的可测量参数不能预测干眼综合症的严重程度或对其疗法的反应。因此, 通常的做法是使用“试错”法, 用治疗医务人员指定或推荐的治疗组合物, 如人工泪液调配物或眼睑膏治疗干眼症, 然后在稍晚的日期评估结果并继续使用推荐的所述治疗组合物, 或尝试另一种治疗组合物, 直到观察到或患者报告有益的结果。举例来说, 一般认为患者的干眼症越严重, 则治疗组合物应该越粘稠。因此, 尚无可用的治疗各个患者的干眼症的系统性且合乎逻辑的方法。

[0013] 如本文所述, 申请人已解决此问题, 且现在表明此观点是错误的, 且可至少部分地基于个别患者的症状和泪液质量的评估来治疗干眼症, 且患者的泪液可测量参数如 (但不限于): 折射率、表面张力、比重、粘度、泪膜破裂时间、张力和 pH。本发明部分地用于评估这些参数的预测集, 以及基于患者数据调配组合物, 所述患者数据包括可有效治疗各个患者的特殊化干眼综合症的这些参数。

## 发明内容

[0014] 在本申请案中, 除非另外指明, 否则本说明书中所陈述的值 (浓度、粘度及类似者) 的每种值的范围 (包括权利要求) 旨在专门包括整个范围而不仅包括端点。举例来说, 陈述范围 0 至 10 意图公开在 0 与 10 之间的所有整数数字, 如 1、2、3、4 等; 在 0 与 10 之间精确至三个有效数字的所有小数, 例如 1.5、2.3、4.57 等; 以及端点 0 和 10。另外, 与化学取代基有关的范围, 例如“C1 至 C5 烃”意图特定地包括且公开 C1 和 C5 烃以及 C2、C3 和 C4 烃。

[0015] 已经发现诊断和/治疗干眼综合症 (DES) 的新方法, 和用于治疗罹患干眼综合症的人类的眼睛的人工泪液组合物。此类方法和组合物在提供增加的适合治疗选择的套件并产生更合乎需要的治疗作用方面提供了显著的总体功效。此外, 采用本发明方法和组合物得到了其它重要益处。举例来说, 患者安全性和舒适度增加。

[0016] 确切地说, 本发明方法降低了使用本发明方法的副作用和/或过敏反应。医疗提供者, 如处方医生, 可以从泪液质量不同的一系列以不同方式调配的替代物中有利地选择人工泪液治疗组合物, 并因此, 有较大灵活性指定或提供可用于治疗特定、不同患者和患者亚群的人工泪液组合物。本发明方法可以容易地实践。

[0017] 此外, 本发明组合物宜以具有不同人工泪液调配物选择的套件形式提供, 以允许处方者从这些选择中选出最适合, 例如最有效且相容性最高的组合物供所治疗的特定患者使用。

[0018] 此外, 干眼综合症可能由眼睑病况引起; 诸如由眼睑炎症、鳞屑、刺激或眼睑内部感染引起。因此, 在某些实例中, 本发明涉及一组不同的干眼治疗调配物选择, 以允许处方者根据患者的视力和 DES 症状的评估从这些当中进行选出最适合, 例如最有效且相容性最



高的组合物供所治疗的特定患者使用。在这种情况下,干眼症治疗调配物选择可以不限于“人工泪液”,而是可以包括软膏、洗剂和粘度高于典型人工泪液的其它表面调配物。因此,在一些实例中,可以将粘性较大的眼用软膏、洗剂或类似组合物施用于眼睑。申请人已发现,本发明组合物中的某些粘度增强组分可以明显低于表面眼投与此类组分通常所采用的舒适度或耐受限度的量提供适合粘度。另外,高粘度软膏、洗剂等优选地被调配成具有一定透明度和折射率,以使其在从眼睑扩散至眼表面时较少引起模糊或不引起模糊。优选地,高粘度组合物通过用患者的泪液稀释,或者(在具有温度敏感性粘度增强聚合物组分的组合物中)通过相较于放置在眼睑上或眼睑下方的温度变化,可在眼表面上降低粘度。

[0019] 一些粘度增强组分,如 **Carbopol®** 型聚合物, **Novecon®** 型聚合物和 **Pemulen®** 型聚合物具有负电荷,也使其能很好地粘附在皮肤表面。申请人已发现,这些化合物可以低于许多其它粘度增强组分约5倍的水包油或油包水、或低于约10倍的浓度使用,且乳液中油的浓度低于1% (w/v)、或低于0.5% (w/v)、或低于约0.25% (w/v)、或低于约0.2% (w/v)、或低于约0.15% (w/v)、或低于约0.1% (w/v)、或低于约0.05% (w/v)、或低于约0.02% (w/v)、或低于约0.01% (w/v)。

[0020] 一般来说,人工泪液的粘度优选地在约2厘泊 (cP) 到约8cP范围内,而乳液的粘度典型地在约1.2cP到约250cP或约4cP到约100cP范围内。凝胶和软膏(如可用于眼睑制剂中治疗例如眼睑炎症、鳞屑、睑缘炎或待应用于眼睑上或附近的化妆品制剂中)的粘度可以在约100cP到约2000cP或更高的范围内。

[0021] 简单点说,本发明方法和组合物在鉴别所涉及人类患者的特殊需求和问题;以及通过对每一患者提供特别适合的组合物来解决这些需求和问题方面具有相当高的总体效率。

## 具体实施方式

[0022] 在本发明的一个方面,本发明方法涉及诊断和治疗人类患者的干眼综合症。此类方法包含评估病征和症状。“症状”是受疾病影响的个体主观性经历的现象,而“病征”是除受疾病影响的个体之外的其他人客观检测到的现象。

[0023] 因此,举例来说,测试患者的泪液以确定泪液数量和质量,且特定患者是否具有干眼综合症为评估标志。询问患者关于敏感(例如不适感、过敏等)的存在、程度或程度,和/或患者在治疗干眼综合症时所遇到的一或多种其它问题,例如将滴眼剂(例如药用滴眼剂)滴入患者的眼睛,构成对症状的评估。

[0024] 已论述用于对检测干眼综合症的诊断方法标准化的各种方法。因此,泪膜和眼表面协会(TFOS)干眼工作坊(“DEWS II”)报道了(参见,J.S.Wolffsohn等人,The Ocular Surface xxx 544-579 (2017)),表示干眼症(DED)诊断为多因素的,其中没有一项测试被视为“黄金标准”。申请人认为,干眼症的临床诊断包括症状和病征两者的评估。

[0025] 症状

[0026] 可使用患者调查表(诸如眼表面疾病指数(OSDI®))来评估“症状”,参见Schiffman,R.M.等人,Arch.Ophthalmol.118:615-621 (2000)。OSDI®(版权1995艾尔建公司)是当前最广泛使用的调查表。还可使用其它调查,诸如干眼调查表(DEQ)(参见Begley C.G.,等人,Cornea,21:664-670 (2002)和IDEEL(参见Abetz L.等人,Health Qual.Life

Outcomes, 9:111 (2011), 结合视觉模拟量表, 以测量诸如干燥、沙粒、异物感、畏光等个别症状。大多数调查将这些个别症状中的数种症状评分相加, 得到综合评分。还使用了视觉干扰和视觉功能测试(其可能是更定量的)。

[0027] 尽管通常使用诸如OSDI的调查表来评估患者的症状, 但此类调查表一般具有例如“从1到10的等级, 您的眼睛不适感有多严重?”等问题, 容易受到不同人的不同解释。举例来说, 干眼症通常在晚上最严重, 而在早晨不太严重。因此, 如果所述问题仅在早晨问到, 那么症状可能会被漏报。重要的是, 一些患者可能偶尔出现不适感, 而在其它患者中则可能是持续的。每天都出现中度不适感可能比每几个月一次持续几秒钟的剧烈疼痛更为困扰。这种对问题不同解释的倾向可能导致基于调查表的症状的确定与干眼症存在和严重程度的对应性较低。

[0028] 结果, 申请人认为重要的是, 出于从个体收集症状以便诊断干眼症的存在或严重程度的目的使用的调查和调查表具有时间性组分, 以便确定报告结果何时发生。

[0029] 因此, 理想的调查表可含有例如“您的眼睛受刺激或受扰多久”之类的时间性问题, 或者临床医生或医学专家可通过询问“过去4个小时, 您的眼睛受刺激或受扰程度如何”之类的问题来评估在特定时间段内的症状。

[0030] 可查询特定症状, 例如刺痛、灼烧、感光、沙粒等。然而, 因为症状因不同患者和每小时不同, 因此, 更一般性症状问题(例如“您的眼睛受刺激或受扰程度如何”)可更好地预测疾病的严重程度。

[0031] 时间性症状数据应与非时间性症状数据组合。举例来说, 可将综合非时间性症状数据的总和乘以综合时间性症状数据的总和, 得到综合评分。或者, 且当前优选地, 可将得到的非时间性症状数据的总和与得到的时间性症状数据的总和相加, 得到综合评分。

[0032] 病征

[0033] 病征可选自与存在的DES严重程度相关的多种参数

[0034] 泪膜稳定性可通过泪液裂散时间(TBUT)和泪膜蒸发速率测量。TBUT可通过使用例如微型移液管或荧光素浸染带对荧光素染料进行滴注在视觉上确定。由于控制用带滴注的体积可能具有难度, 因此建议使用窄(1mm)带和使用干燥无菌涂抹器。泪膜稳定性还可通过测量反射图案的失真, 或通过使用能够测量表面形状和高级外部成像的自动化装置(例如, Oculus™装置)确定。

[0035] 尽管有一些直接或间接确定蒸发的相当简单的设备, 但在临床实践中并未以常规方式测量蒸发。举例来说, 泪膜蒸发使得眼表面冷却, 且红外热成像术能够以非侵入性方式测量眼表面温度且提供客观、定量的输出。

[0036] 可使用光学相干断层扫描(OCT)、酚红线程测试或斯戈默(Schirmer)测试的各种版本来评估半月板泪液体积。

[0037] 可使用以下评估泪膜组成:

[0038] a) 确定泪膜重量莫耳渗透浓度, 其通常随着疾病严重程度而增大。

[0039] b) 泪液分泌测试, 其中在玻璃显微镜载片上干燥的泪液形成特征性“蕨状”晶体图案, 其在健康眼睛中为致密密集的, 而患病的眼睛则不存在或不完整。

[0040] c) 评估发炎标记物(MMP-9(基质金属蛋白酶9)、乳铁蛋白、细胞因子和趋化因子、HLA-DR(人类白细胞抗原-抗原D相关))的各种分析方法。

[0041] 眼表面损伤可使用多种不同的活体染料(荧光素、孟加拉玫瑰红、丽丝胺绿)和评分方法(例如DEWS II列出了5种不同染色评分方法)评估。

[0042] 眼睑:评估睑板腺的功能,且可通过多种方法成像。睑板腺功能障碍为干眼症的子集;睑板腺通常分泌睑脂,一种防止泪液蒸发的油性物质。

[0043] 在视觉和眼科研究协会的2018年会议(“ARVO 2018”)上提出了用于诊断和表征DES的额外创新方法。举例来说,Molina等人论述了对健康患者和患有DED患者的眼睛表面上微生物群落进行宏基因组分析。结果能够确定区分健康个体与患有DES个体的微生物群分类差异。Molina等人,“Metagenomic analysis of microbial species (microbiome) on the surface of the eye in DED”,Posterboard B0078,Abstract No.900-B0078 ARVO 2018Meeting,Honolulu,HI, (2018年4月29日)。

[0044] Fortinberry等人报导了在具有调节与干眼症有关的眼表面发炎的可能性的个体的泪液中微RNA与细胞外囊泡的分离和测序。Fortinberry等人,“RNA analysis from microvesicles released from the ocular surface—relating to inflammatory state of the eye”,Posterboard B0088,Abstract No.910-B0088 ARVO 2018Meeting,Honolulu,HI, (2018年4月29日)。

[0045] Berg等人描述了在提取的“芯片实验室”荧光免疫分析中评估8种样品水平(0、25、409、100、250、500和1000ng/ml)中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)作为干眼患者群体的DES生物标志物的分析性能,其使用荧光免疫分析,样品体积是约100nl。Berg等人,Analytical Performance of a Quantitative MMP-9 Tear Fluid Analysis on a Nanoliter Lab-on-a-Chip Immunoassay Platform,Posterboard B0117,Abstract No.939-B0117 ARVO 2018Meeting,Honolulu,HI, (2018年4月29日)。

[0046] Huang等人描述了测量泪膜中淋巴毒素 $\alpha$ (LTA)水平表明存在DES的方法。Eluang等人,Measurement of lymphotoxin alpha (LTA) in tear film—reduced in DED, Posterboard B0133,Abstract No.955-B0133 ARVO 2018Meeting,Honolulu,HI, (2018年4月29日)。

[0047] Foulks,Gary N.和Pfugfelder,Stephen C.,Am.J.Ophthalmol.157:6 1122-1129 (2014年六月)回顾了识别与DES相关的生物标记物和对治疗反应的新方法,其报导于下表中:

[0048] 中度至高度临床相关性干眼症的生物标记物或对治疗的反应-

	标记物	临床相关性	参考
	HLA-DR	存在 CsA 和 Tofacitinab(Xeljanz®)治疗降低	45, 56
	MMP-9	症状严重程度、角膜荧光素染色、结膜丽丝胺绿染色	31
	泪液 EGF	眼表面孟加拉玫瑰红染色、角膜荧光素染色、结膜丽丝胺绿染色	40, 65
	泪液 IL-6	眼表面孟加拉玫瑰红染色、角膜荧光素染色、结膜丽丝胺绿染色	40, 65
[0049]	泪液 IL-8、MIP-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$	角膜荧光素染色、结膜丽丝胺绿染色,	40
	泪液 CXCL9、CXCL11 (ETAC)	基底泪液分泌、角膜上皮病、杯状细胞密度	66
	泪液蛋白 S100A8 和 A9 乳铁蛋白 Lipocalin	具有 MGD、沙粒、短暂模糊、眼痛和流泪、眼睑沉重的个体中	43
	MUC16 mRNA MUC16 细胞 MUC16 泪液	泪液新月 丽丝胺绿染色; 干眼症状调查表 丽丝胺绿染色,	67

[0050] '相关系数 $\geq 0.35$

[0051] HLA-DR=人类白细胞抗原-抗原DR、CsA=环孢素A、MMP-9=基质金属蛋白酶-9、EGF=表皮生长因子、IL-6=白细胞介素6、IL-1=白细胞介素1、MIP-1 $\alpha$ =巨噬细胞炎症蛋白1、MGD:睑板腺疾病、CXCL9=趋化因子(C-X-C基元)配位体9、MUC=粘蛋白。

[0052] 参考由Foulks, Gary N.和Pfugfelder, Stephen C., Am.J.Ophthalmol.157:61122-1129 (2014年六月)中的脚注编号所报导;与所引用的参考文献中的这些脚注号相关的公开案特此各自以全文引用的方式个别地并入本文中。

[0053] 示例性矩阵

[0054] 粘度为与患者耐受性成反比的泪液(包括人工泪液调配物)的物理特性。粘度较高往往会使视觉模糊,且较高粘度的人工泪液调配物往往会令人感到有不适的“粘稠感”。这两种品质往往会降低专利依从性,无论该调配物在治疗上的功能如何,都会适得其反;如果患者不使用,则其它有效治疗剂的治疗价值无关紧要。

[0055] 申请人还发现,患者对人工泪液的耐受性与其透明度(即,580nm下的光透射率百分比)成正比。与混浊、低透射率乳液(其往往与模糊视觉和视觉障碍有关)相比,接近自然折射率的清晰外观的人工泪液调配物更易于被患者接受。

[0056] 此外,治疗愈合作用与粘度成正比而与表面张力成反比。这是因为具有较高粘度的人工泪液往往会更有效地粘附到眼表面,因此保护眼表面免受干燥作用,并且由此促进愈合。较低的表面张力使得泪液制剂更有效地扩散。增大脂质含量(例如通过添加某些油)可降低表面张力,从而提高泪液的扩散性。当油、油的混合物或其它泪液组分具有消炎作用时,此扩散性提高可由此增强消炎作用。

[0057] 在示例性方法中,可使用标准化量表(例如(或基于)由Bron等人Grading of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of other Dry Eye Tests, Cornea 22 (7) 640-50 (2003)所述的诊断测试和模板)来测量荧光素、孟加拉玫瑰红、丽丝胺绿和/或其它染料的眼表面染色,其中建议等级为1到5)。

[0058] 或者,我们可使用眼表面染色。

[0059] 症状

- [0060] 等级为0到10
- [0061] 您的眼睛受刺激或受扰程度如何？
- [0062] 0=根本不受刺激或受扰
- [0063] 10=严重地受刺激或受扰
- [0064] 等级为0到10
- [0065] 您的眼睛白天和晚上受刺激或受扰程度如何？
- [0066] 0=根本不
- [0067] 10=持续地，一直
- [0068] 症状评分=强度×时间，其中所得评分为0到100
- [0069] 注意：如所论述，遗传测试或对眼表面上疾病标记物和泪液的评估可用于定量病征严重程度。
- [0070] 申请人目前通过评估患者症状和疾病的病征严重程度，利用以独特方式在患者耐受性与愈合可能性平衡的矩阵。将患者的病症评估的结论总和（角膜染色或疾病严重程度的其它客观量度；其可沿矩阵的Y轴列出）表征为低病症严重程度或高病症严重程度，而将患者的症状评估的结论总和（其可沿矩阵的X轴列出）表征为低症状严重程度或高症状严重程度。“结论总和”意指评估多个症状和/或病症并且将其分成疾病严重程度的指标。因此，可呈现所得矩阵；例如如下：

[0071] 矩阵

[0072]		<b>低症状严重程度</b>	<b>高症状严重程度</b>
	<b>低角膜染色或疾病严重程度的其它量度</b>	<b>调配物 A</b> 低粘度 标准油浓度 正常表面张力	<b>调配物 B</b> 高粘度 标准油浓度 正常表面张力
	<b>高角膜染色或疾病严重程度的其它量度</b>	<b>调配物 C</b>	<b>调配物 D</b>
[0073]		低粘度 高油浓度 低表面张力	高粘度 高油浓度 低表面张力

[0074] 因此，可依据这一矩阵制备4种不同的人工泪液调配物：

[0075] a) 调配物A具有低粘度、标准量的油和正常表面张力，以提供舒适性和润滑性。具有低角膜染色的患者具有相对正常、完整的泪膜，其表示泪膜的表面张力相对较低。在Tiffany等人, *CLJRR.Eye Res.*, 8 (5) :507-15 (May 1998) 中发现了干眼和正常眼的表面张力与非侵入性泪液裂散时间(NIBUT)之间的负相关性。在这一研究中，正常眼的泪液的所报导平均(±标准差)表面张力值为43.6±2.7mNewtons (N) /m，干眼的泪液为49.6±2.2mN/m。干眼的泪液的所有NIBUT值低于20秒(8.9±5.1秒，平均±SD, n=35)，而正常眼的值的53%为30秒或更高。

[0076] b) 调配物B为对高症状严重程度和低病症严重程度反应的人工泪液调配物。低病症严重程度表示泪膜保持相对完整。这种调配物具有较高粘度(其可增大NIBUT且通过帮助泪膜粘附到眼表面而增强润滑)、标准量的油和正常表面张力。

[0077] c) 调配物C为对低症状严重程度和高病症严重程度反应的人工泪液调配物。在此

情形下,患者可能不会出现高度的视觉不适感或视觉障碍,但客观病症表明患者罹患DES。调配物具有低粘度、较大的油(以防止泪膜蒸发)和正常表面张力。

[0078] d) 调配物D为对高症状严重程度和高病症严重程度反应的人工泪液调配物,且为具有高粘度、较高量的油和低于正常表面张力的人工泪液。

[0079] e) 另外,对于a) 测量的泪液超重量莫耳渗透浓度大于340mOsm/L,或b) 由临床医师评估泪液裂散时间低于或等于约4秒的患者,可将“调配物E”用作“调配物D”的变型。调配物E为具有高油浓度、高粘度和低表面张力的低渗透剂。另外,调配物E可含有表面保护剂。

[0080] 作为这套治疗性组合物的一个实例,其中透明度(580nm下的投射率百分比)/N为患者耐受性的量度,并且N/ST为治疗性功效的量度,可制备所示治疗调配物套件。

	调配物	粘度 (cP)	表面张力(达 因/cm)	透光率% (580 nm)	透明度/N	N/ST
[0081]	<b>A</b> 低粘度标准油浓度 正常表面张力	5	50	90	18.00	0.10
	<b>B</b>	50	50	90	1.80	1.00
[0082]	高粘度标准油浓度 正常表面张力					
	<b>C</b> 低粘度高油浓度低表面 张力	5	40	30	6.00	0.13
	<b>D</b> 高粘度高油浓度低表面 张力	50	40	30	0.60	1.25
	<b>E</b> 高粘度高油浓度低表面 张力 低重量莫耳渗透浓度 (低于约 300 mOsmol/L)	50	40	30	0.60	1.25

[0083] 重要的是,可将相同的基底调配物A至E制得更为粘稠,以用作治疗眼睑干燥和睑缘炎的局部“眼睑泪液”调配物。举例来说,可将粘度增强剂(例如(但不限于)甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Noveon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐及聚乙烯吡咯烷酮)添加到调配物中为此目的而增大调配物的粘度。

[0084] 这些调配物可施加到眼表面作为眼睑润滑剂,且活性成分在投与时吸收到眼睑中,或由于眼睑变薄通过施加到眼睑的外表面一本申请将允许调配物穿透眼睑且从其内来处理眼表面。

[0085] 另外,可并入调配物A至E(和其更具粘性的版本)作为化妆品的一部分,例如(但不限于)粉底、眼影、眼线膏、睫毛膏等。治疗上有益的组合物将吸收到皮肤(如眼睑、眼周皮肤、结膜等)上,帮助缓解DES的系统和病症。此类化妆品组合物可施加到眼睑的外表面(如在眼影或粉底化妆品中)且准许以此方式穿透眼睑和润滑眼表面。另外,由于眼睛和皮肤化妆品通常可能不经意地进入眼睛,引起眼睛刺激,因此本发明提供含有用于治疗干眼症的治疗性组合物的化妆品组合物,其将减轻一些这种刺激。

[0086] 因此,如使用患者病症和症状的这种示例性矩阵评估可见,使用本发明方法。随后

基于治疗组合物用于患者的眼睛,以治疗患者的特殊干眼综合症和对粘性眼药物的耐受性(例如异物感)。

[0087] 提供给患者的治疗组合物选自一系列不同的组合物。不同组合物中的每一者包含水和疏水性组分,极优选地,所述组分含有天然油组分中的至少一者,当置于人类眼睛中时,所述天然油组分可有利地具有杀生物(抗真菌、抗寄生虫、抗病毒和/或抗微生物)活性。

[0088] 在一个实施例中,疏水性组分选自荷荷芭油、其疏水性衍生物、鳄梨油和其疏水性衍生物、橄榄油和其疏水性衍生物、橄榄苦苷和其疏水性衍生物、茶树油和其疏水性衍生物、棉籽油和其疏水性衍生物、葵花油和其疏水性衍生物、玉米油和其疏水性衍生物、亚麻籽油和其疏水性衍生物、菜籽油和其疏水性衍生物、摩洛哥坚果油和其疏水性衍生物、蓖麻油和其疏水性衍生物、大豆油和其疏水性衍生物、葛缕子油和其疏水性衍生物、迷迭香油和其疏水性衍生物、薄荷油和其疏水性衍生物、葵花油和其疏水性衍生物、桉树油和其疏水性衍生物、佛手柑油和其疏水性衍生物、茴香油和其疏水性衍生物、芝麻油和其疏水性衍生物、人参油和其疏水性衍生物、枣油和其疏水性衍生物、秋葵油和其疏水性衍生物、佛手柑油和其疏水性衍生物、薄荷醇油和其疏水性衍生物、一或多种其它天然油、所述一或多种其它天然油的疏水性衍生物,以及这些油中任一种的混合物。

[0089] “衍生物”意指组成在结构上类似于参考化合物或含有结构上类似于参考化合物的部分的化合物。因此,根据这一定义,“衍生物”在某些情况下可包括参考化合物的合成前体,以及衍生自参考化合物的化合物。

[0090] 优选地,本发明的治疗性组合物包含鳄梨油或其衍生物,单独或与另一种天然油组合。甚至更优选地,治疗性组合物包含鳄梨油与蓖麻油的组合。

[0091] 在另一实施例中,治疗性组合物包含蓖麻油和至少一种额外油,如矿物油或植物类油。

[0092] 在某些实例中,疏水性组分还可有利地具有消炎和其它有益作用,例如

[0093] A) 减少发炎剂诱导的水肿、减少嗜中性白细胞渗透、减少或改善由巴豆油引起的组织病理变化、减少氮氧化物(NO)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )释放。—举例来说,各种研究已表明荷荷芭液体蜡的消炎作用。Habashy等人,Pharm Res.51(2):95-105(2005年二月)。

[0094] B) 在骨关节炎模型中,由白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、TNF- $\alpha$ 、环加氧酶-2(COX-2)和白细胞介素-8(IL-8)的基因表达减少、前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)合成减少,以及在与鳄梨/大豆不可皂化物和表没食子儿茶素没食子酸酯(ECGC)一起培育且随后用TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 活化之后,来自马科动物腕关节的关节软骨细胞中核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)易位抑制所显示的消炎活性,奥比(Ownby)等人,炎症杂志(J.Inflamm.)28(11):8(2014年3月28日);

[0095] C) 以韦斯大鼠(Wistar rat)报导的切口和切除性皮肤创伤模型上鳄梨油的创伤愈合和消炎活性增加。De Oliveira等人,Evid.Based Complement.Internal.Med.,2013:472382(2013);

[0096] D) 加压施加至眼睑的 $\omega$ -3-脂肪酸针对睑板腺功能障碍和干眼病的消炎活性。托德(Thode)等人,药物(Drugs)75(11):177-85(2015年七月);

[0097] E) 据报导,平胸类鸟油(鸵鸟、美洲鸵和鸕鹚)和茶树油可降低血液单核细胞活力并抑制IFN $\gamma$ ,并且看来会减少角质细胞的细胞生长和细胞增殖,并促进创伤愈合。Bennett等人,Pout.Sci.94(9):2288-96(2015年九月);

[0098] F) 橄榄苦苷的抗氧化剂、消炎、抗微生物和抗病毒活性。Syed Haris Omar, Sci.Pharm.78 (2) :133-154 (2010年4月至6月)。

[0099] 所述测试(或评估)优选地由医学专业人员,例如医师、验光师、眼科技师、护士、执业护士、医师助理或其他医学专业人员或受过同等训练的个体进行或在其监督下进行。

[0100] 所述测试可以有利地包括一或多个测试,用以确定患者是否患有干眼综合症、所检查的患者存在的干眼综合症的特征,以及患者所患所述综合症有多重度或严重。此类治疗还可以鉴别可以适合于治疗所检查的患者的一或多种治疗组合物、例如软膏、乳液或人工泪液调配物。

[0101] 测试可以包括关于患者一只或两只眼睛中泪液的数量和/或质量以及这些泪液对患者眼睛的影响的至少一种确定,并且优选地多种确定。举例来说,可以进行测试以确定以下一或多种、或两种或更多种、或三种或更多种:粘度、pH、张力和/或重量摩尔渗透浓度、蛋白(例如粘蛋白)含量、折射率、比重以及患者眼睛中的泪液的其它一或多种特性。这种测试可以包括角膜染色、确定泪液裂散时间、结膜发红程度的确定和希尔默氏测试(Schirmer's test),以及帮助确定患者泪液的量和特性的一或多种其它测试。此外,所述测试优选地包括对患者眼睛的视觉评价,用以定性评价患者眼睛的干眼综合症的严重程度或严重性(严重程度)。

[0102] 询问患者,例如,通过使用面诊和/或患者填写的检查表,询问患者具有的可能影响患者的干眼综合症的治疗过程的敏感和/或其它病况和/或问题的程度(如果有的话),以及患者过去使用的任何人工泪产品的适合性或其缺乏性。举例来说(但不限于),可以询问患者过敏的存在、过去患者眼睛对滴眼剂的敏感、药物不良反应,例如对预期用于治疗患者DES的一或多种组合物中的一或多种组分的任何不良反应。

[0103] 测试和询问的结果优选地由医学专业人员视为治疗计划的一部分。基于测试和询问,提供用于患者眼睛的治疗组合物来治疗患者的DES。

[0104] 这一治疗组合物是基于折射率、透明度、表面张力、比重、pH、张力和/或重量摩尔渗透浓度、蛋白(例如粘蛋白)含量以及患者眼睛中泪液的任何其它一或多种特性,从一系列或多种不同的表面眼用组合物中选出。换句话说,患者的干眼综合症的状态以及个别或特定敏感性、状况和/或可能影响患者眼睛的治疗的患者的其它问题(例如患者眼睛对某些滴眼剂或药物治疗的敏感性)都考虑在内,并且形成从多种治疗组合物中提供特定治疗组合物以治疗患者的DES的至少一个重要部分或甚至基本上整个基础。

[0105] 在本发明的一个实例中,用于治疗人类眼睛的治疗组合物包含水以及选自由以下组成的群组的一或多种疏水性组分:荷荷芭油、荷荷芭油衍生物、鳄梨油、鳄梨油衍生物、橄榄油及其混合物、蓖麻油及其衍生物,所述疏水性组分是以放入罹患干眼综合症的人类的眼睛中时有效的以有益方式治疗干眼综合症的量存在。

[0106] 此类组合物对于治疗干眼综合症特别有效。重要的是,已发现一系列相对较少的此类组合物可有效治疗宽范围的人类患者,这些患者所患DES的严重程度差异很大,并且具有有可能会影响干眼综合症的治疗的多种其它问题,如关于所述治疗方案的舒适性且因此患者顺应性的问题。

[0107] 换句话说,已发现可根据本发明调配一套或一系列约4或约5、或约6、或约7、或约8、或约9、或约10种不同的局部眼用人工泪液治疗组合物,其至少一种将有效且舒适地治疗



约90%或约95%或约98%患有干眼综合症的患者。

[0108] 在包含高分子量聚丙烯酸聚合物的某些调配物(在本文中提及并以商品名 **Carbopol®**、**Novcon®**和**Pemulin®**销售;但这些名称还意图包括(除非另作明确指示)以其它商品名作为通用乳液稳定剂销售的相同或相似化合物)中,出乎意料地发现,制备含有约0.1% (w/v) 至约0.5%天然油的干眼症治疗调配物需要的 **Pemulin®**比在干眼症治疗调配物(如滴眼剂、眼用乳液,如眼用或眼睑用乳液)中原本预期的少约10倍。

[0109] 所述系列治疗组合物中的每种不同组合物随组合物而具有不同组分的组合,例如不同的组分和/或相同组分的不同浓度。组合物中存在的不同组分的组合是取决于患者的干眼综合症的严重程度以及患者例如关于患者在患者的眼睛中具有滴眼剂所具有的敏感性和/或不适感和/或一或多个其它问题的存在而提供。

[0110] 所述系列治疗组合物中的一或多种或全部可以基本上不含类固醇。“基本上不含类固醇”意指不含类固醇,或具有类固醇的量对于干眼病无明显治疗作用。在另一实例中,一或多种或全部组合物可以包括有用或有效量的类固醇。在一些实例中,所述治疗组合物可以不含任何额外治疗性组分(美国食品和药物管理局(U.S. Food and Drug Administration)所管制的任何药物)。在其它实例中,本发明的治疗组合物可以包含一或多种治疗性组合物。

[0111] 在一个实例中,所述系列组合物中的一或多种或全部可以包括有效地至少帮助治疗投与所述组合物的患者的干眼综合症的量的环孢素,例如环孢素A。一系列组合物中的一或多种或全部组合物可以基本上不含环孢素。“基本上不含环孢素”意指不含环孢素,或具有环孢素的量对于干眼病无明显治疗作用。在某些实例中,在至少一种本发明组合物中存在的环孢素,例如环孢素A的量(如果有的话)以重量计可以在约0.05%至约2.0%、或约0.05%至约1.5%、或约0.1%至约1.0%、或约0.2%至约1%范围内。

[0112] 如上所述,一或多种组合物可以包括一定量的荷荷芭油组分,意指包括荷荷芭油(液体荷荷芭蜡)、荷荷芭油衍生物,例如疏水性荷荷芭油衍生物,及其两种或更多种的混合物。荷荷芭油组分可以作为唯一油或与一或多种额外油组合存在于所述系列组合物中的一或多种或全部中,其范围是约0.05% (w/v) 至约1.0% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.75% (w/v) 或约0.1% (w/v) 至约0.5% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.25% (w/v)。如果存在,则荷荷芭油组分的浓度在所述系列组合物中的每种组合物中可以是变化或相同的。这些组合物中的一或多种可不含荷荷芭油组分。

[0113] 如上所述,一或多种组合物可以包括一定量的鳄梨油组分,意指包括鳄梨油、鳄梨油衍生物,例如疏水性鳄梨油衍生物,及其两种或更多种的混合物。鳄梨油组分可以作为唯一油或与一或多种额外油组合存在于所述系列组合物中的一或多种或全部中,其范围是约0.05% (w/v) 至约1.0% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.75% (w/v) 或约0.1% (w/v) 至约0.5% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.25% (w/v)。如果存在,则鳄梨油组分的浓度在所述系列组合物中的每种组合物中可以是变化或相同的。这些组合物中的一或多种可不含鳄梨油组分。

[0114] 如上所述,一或多种组合物可以包括一定量的茶树油组分,意指包括茶树油、茶树油衍生物,例如疏水性茶树油衍生物,及其两种或更多种的混合物。茶树油组分可以作为唯一油或与一或多种额外油组合存在于所述系列组合物中的一或多种或全部中,其范围是约

0.05% (w/v) 至约1.0% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.75% (w/v) 或约0.1% (w/v) 至约0.5% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.25% (w/v)。如果存在,则茶树油组分的浓度在所述系列组合物中的每种组合物中可以是变化或相同的。这些组合物中的一或多种可不含茶树油组分。

[0115] 如上所述,一或多种组合物可以包括一定量的摩洛哥坚果油组分,意指包括摩洛哥坚果油、摩洛哥坚果油衍生物,例如疏水性摩洛哥坚果油衍生物,及其两种或更多种的混合物。摩洛哥坚果油组分可以作为唯一油或与一或多种额外油组合存在于所述系列组合物中的一或多种或全部中,其范围是约0.05% (w/v) 至约1.0% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.75% (w/v) 或约0.1% (w/v) 至约0.5% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.25% (w/v)。如果存在,则摩洛哥坚果油组分的浓度在所述系列组合物中的每种组合物中可以是变化或相同的。这些组合物中的一或多种可不含摩洛哥坚果油组分。

[0116] 如上所述,一或多种组合物可以包括一定量的橄榄苦苷组分,意指包括橄榄苦苷、橄榄苦苷衍生物,例如疏水性橄榄苦苷衍生物,及其两种或更多种的混合物。橄榄苦苷组分可以作为唯一油或与一或多种额外油组合存在于所述系列组合物中的一或多种或全部中,其范围是约0.05% (w/v) 至约1.0% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.75% (w/v) 或约0.1% (w/v) 至约0.5% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.25% (w/v)。如果存在,则橄榄苦苷组分的浓度在所述系列组合物中的每种组合物中可以是变化或相同的。这些组合物中的一或多种可不含橄榄苦苷组分。

[0117] 如上所述,组合物中的一或多种可包括一定量的蓖麻油,意味着包括蓖麻油衍生物,例如疏水性蓖麻油衍生物,及其两种或更多种的混合物。蓖麻油组分可以作为唯一油或与一或多种额外油组合存在于所述系列组合物中的一或多种或全部中,其范围是约0.05% (w/v) 至约1.0% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.75% (w/v) 或约0.1% (w/v) 至约0.5% (w/v)、或约0.1% (w/v) 至约0.25% (w/v)。如果存在,则蓖麻油组分的浓度在所述系列组合物中的每种组合物中可以是变化或相同的。这些组合物中的一或多种可不含蓖麻油组分。

[0118] 一般来说,天然泪液的pH是约7.4,但可以耐受略呈酸性的pH值。尽管通常会混淆张力和容积渗透浓度,但张力是二种溶液之间渗透压梯度的量度,并因此仅受不能穿过半透膜的溶质影响,因为这些溶质是在平衡时影响渗透压梯度的唯一溶质。天然泪液的容积渗透浓度是约290mOsm(对应于约0.9% (w/v) 的氯化钠溶液;外角膜可以耐受相当于范围自约0.5%至约1.8%氯化钠 (w/v) 的溶液)。在干眼综合症的一些情况下,泪液可能为高张的,并且存在低张泪液高渗透压,且当容积渗透浓度等于或大于约340mOsm/L时可能需要补救。低渗透体积摩尔浓度治疗组合物(例如低于约300mOsm/L)可用于抵消此条件。

[0119] 在优选实施例中,由于人工泪液组合物不含蛋白,故当需要通常由粘蛋白提供粘度时,可以添加粘度增强组分。添加粘度增强组分的一个优点是人工泪液治疗组合物在角膜表面上保留的时间可以长于在没有粘度增强组分的情况下保留的时间。所述治疗组合物的粘度可以在约1.0至约100cP范围内;优选在大于1cP至约60cP范围内;更优选在约1.1cP至约55cP范围内;更优选在约1.2cP至约50cP范围内。在某些实例中,所述治疗组合物可包含粘度在约1cP与约3cP之间的滴眼剂或人工泪液。低粘度为低于约15cP,而高粘度为大于或等于约15cP。正常表面张力大于约40达因/cm。低表面张力低于或等于约40达因/cm。

[0120] 治疗组合物可以包括有效地向提供所述治疗组合物的患者提供益处的量的至少一种额外组分。在此类实例中,在一或多种本发明组合物中可以包括任何眼用可接受的组分以向所述组合物和/或向患者提供所需益处。

[0121] 举例来说,所述治疗组合物可以包含一或多种有机或无机溶质作为张力剂(如钠或钾的氯化物盐、透明质酸盐、丙烯酸盐、甘油等);缓冲剂,如金属硼酸盐或磷酸盐,用以将pH维持在生理学上可接受的范围内;粘度增强剂(如(但不限于)甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、Carbopol®、Pemulin®、Novecon®、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇(PEPPG)、透明质酸盐(如透明质酸钠),以及聚乙烯吡咯烷酮);表面活性剂,如聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯和其衍生物(例如Polysorbate®80)、聚羟氧40硬脂酸酯、聚羟氧40氢化蓖麻油、其混合物等。这些试剂中有一些可以在本申请的治疗组合物中具有超过一种的功能;例如,所有溶质都促成液体的总张力,并且如CMC、H1PMC、Pemulin®和Carbopol®等试剂是粘度增强剂,但也可用作乳液稳定剂。

[0122] 在某些实例中,本发明的治疗组合物可以含有杀生物剂作为防腐剂,如苯扎氯铵(benzalkonium chloride,BAK)、苄索氯铵(benzethonium chloride)或另一种季铵防腐剂、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸乙酯、苯基汞盐如乙酸苯汞和硝酸苯汞、过硼酸钠、氯丁醇、海克替啶(hexetidine)、稳定的氧氯复合物(Purite®)和稳定的硫柳汞。然而,在其它实施例中,本发明的治疗组合物可以是不含防腐剂的调配物,例如可以无菌单位剂量或无菌多剂量调配物形式使用,其中涂药器被设计成尽可能地保持无菌。

[0123] 研究证明,即使是在传统上使用的低浓度下,杀生物剂在重复使用时也可能对角膜细胞具有细胞毒性。因此,BAK,作为眼用制剂中最常用的杀生物剂,可以在所用浓度(在约0.004%至约0.02%(w/v)范围内)下导致角膜上皮分离。尽管它对一些病毒、真菌和原生动物有效,但它对所有可能存在的污染物无效,最值得注意的是绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的菌株。可以添加螯合剂如乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetracetic acid,EDTA)来克服绿脓杆菌抗性,但EDTA本身对角膜组织有害。其它杀生物剂,如Purite®或过氯酸盐,对眼组织的危害要低得多,但杀生物活性较低。

[0124] 因此,在本发明的一些实例中,需要添加包含一或多种天然油或类似物质(在本文中全部称为“油”)作为具有杀生物或抗微生物活性的次级杀生物剂的疏水性组分,如(但不限于)荷荷芭油、鳄梨油、茶树油、椰子油、摩洛哥坚果、橄榄苦苷、棉籽油、葵花油、玉米油、亚麻籽油、菜籽油、茶树油、摩洛哥坚果油、蓖麻油、大豆油、葛缕子油、迷迭香油、薄荷油、葵花油、桉树油、佛手柑油、茴香油、芝麻油、薄荷醇油、人参油、大枣油、秋葵油;含有萜类化合物的适合于眼用的油(除以上列出的那些外)或橄榄油。此类试剂可以降低初级杀生物剂和/或螯合剂(如BAK与EDTA的组合)的浓度。

[0125] 在其它实施例中,本发明的治疗组合物可以非防腐组合物形式提供于无菌单位剂型中。

[0126] 在本发明的又其它实例中,本文所公开的治疗组合物可以提供载剂或媒剂调配物,用于包括供表面递送至眼睛的活性治疗剂。举例来说,归因于多种特征中的一或多种,包括优选的油或液体蜡与药物部分的独特相互作用、这些调配物的新颖眼舒适度特征以及所述调配物所提供的有利药物递送平台,故当调配本发明调配物时,有多种药物可能具有

新颖的作用。

[0127] 此类药物可以包括(但不限于)消炎药,特别是在此类调配物(例如包含自身具有消炎活性的油和/或蜡)可以加强消炎作用和/或改善所述药物的递送和耐受性的情况下。有益的消炎药:甲氨蝶呤(methotrexate);立他司特(lifitegrast);非类固醇消炎药,如双氯芬酸钠(diclofenac sodium)、氟比洛芬钠(flubiprofen sodium)、酮咯酸氨丁三醇(ketorolac tromethanimne)、溴芬酸(bromfenac)以及阿普拉芬(aprafenac);抗过敏药,如酮替芬(ketotifen)、氮卓斯汀(azalastine)、依匹斯汀(epinastine)、奥拉他定(olapatadine)以及阿卡他定(alcaftidine);皮质类固醇,如二氟泼尼酯(difluprednate)、乙酸泼尼松龙(prednisolone acetate)、氯替泼诺(loteprednol)、氟米龙(fluoromethalone)和地塞米松(dexamethasone);钙调神经磷酸酶抑制剂,如他克莫司(tacrolimus)和环孢菌素(cyclosporine);以及其它消炎药,如甲氨蝶呤和雷帕霉素(rapamycin)。

[0128] 本发明调配物还可用于调配大分子蛋白生物剂,其中油乳液可以改善蛋白稳定性。考虑到油会引起聚集,即蛋白不稳定性,这将是特别新颖的。我们使用的油是专用于眼睛的,并且在比现有调配物低的浓度下是有用的。这些油连同其它成分一起具有令人意外的稳定影响。这可用于改善蛋白的吸收和递送,如英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)、贝伐单抗(bevacizumab)、雷巴珠单抗(ranabizumab)以及阿柏西普(aflibercept)。

[0129] 此外,本发明调配物的舒缓特性可以有利地用于抵消所报导的作为一些表面眼治疗剂的特性的刺激作用。举例来说,含或不含防腐剂的此类调配物可用于药物调配物中,如溴莫尼定(brimonidine)、布林佐胺(brinzolamide)、匹鲁卡品(pilocarpine)、曲伏前列素(travaprost)、拉坦前列素(latanoprost)、比马前列素(bimatoprost)、他氟前列素(tafluprost)、聚维酮碘(povidone iodine)以及硝酸银。

[0130] 可以单独或与其它油组合用于本发明的治疗组合物中的油的其它具体实例包括鳄梨油、棉籽油、葵花油、玉米油、亚麻籽油、菜籽油、茶树油、摩洛哥坚果油、蓖麻油、大豆油、葛缕子油、迷迭香油、薄荷油、葵花油、桉树油、佛手柑油、茴香油、芝麻油、人参油、枣油、秋葵油和/或当放入患者的眼睛中时具有抗微生物作用的一或多种其它油,如天然油。

[0131] 所述治疗组合物可以任何适合形式,例如溶液、混合物、乳液一微乳液形式提供。

[0132] 在一个实例中,本发明涉及测试患者DES的病征和症状的存在,如通过测试患者的泪液进行测试;采访患者;从一套4至7种不同治疗组合物中选出适合的人工泪液治疗组合物;以及向患者提供至少部分由测试和评估的结果选出的适合人工泪、软膏或乳液治疗组合物。

[0133] 可测试的泪液特性包括折射率(RI)、表面张力(ST)、比重(SG)、粘度、蛋白含量、脂质浓度、重量莫耳渗透浓度、泪液裂散时间及张力。还可以通过测量临床症状和患者症状,包括角膜染色、结膜充血、结膜染色、泪液产生、泪膜破裂时间以及症状的严重程度,包括疼痛、不适感、视力模糊和眼表面疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)来检查患者,以评估DES。另外,也可评估眼睑炎症并评分。这些参数可与正常值相比较,并用于制备本发明的治疗组合物。

[0134] 各患者在DES的严重程度和特征方面存在显著变化。个别患者可以得益于不同的

治疗和泪液替代疗法。值得注意的是,本发明人已发现透明度(“C”;580nm下的投射率百分比)和SG可用于根据治疗可能性表征表面眼用调配物的组成。人工泪液的折射率应优选地类似于正常泪膜的折射率:例如约1.337。除泪液替代疗法对眼表面的长期治疗作用之外,还必须考虑泪液调配物对视力的不良影响。使用光谱仪、折射计和比重瓶确定的这些值促成表征这种调配物的眼表面愈合作用和视觉模糊可能性的一种新颖方式,因为其获得了来自包括含油制剂的所有成分的贡献并且RI可以帮助定义一种制剂的光学透明度。通过使用如多相制剂的折射率匹配或微乳液的制备之类技术获得光学透明度,此方法可以有助于在安装治疗组合物时使视觉模糊减到最轻和/或向患者提供其最优的“光学定制”产品。

[0135] 应理解,虽然泪液调配物的粘度增加可增大其愈合可能性,但此类粘度增加可同时降低患者对组合物的耐受能力。

[0136] 理解这种关系允许本发明人选择具有与个别患者疾病标准匹配的不同特性的一系列调配物,同时使每种调配物对视力的影响减到最小。

[0137] 在一些情况下,如果在提供步骤之后,治疗组合物被证明作为患者干眼综合症的治疗是无效的和/或不令人满意的,则可以通过重新评估患者特异性参数并使用所提供的不同治疗组合物套件或系列中不同的一种治疗组合物来改进提供步骤。必要时,可以重复这一步骤,直至向患者提供可从所述套件中获得的对于患者的干眼综合症有效并且最令人满意的人工泪液治疗组合物。

[0138] 在本发明方法的一个实施例中,可依次使用两种或更多种组合物来解决患者的干眼综合症。举例来说,在白天的一段时间内,患者的眼睛可能暴露于苛刻的条件,这需要使用干眼症治疗组合物来缓解这些苛刻的条件,以便有效地控制由此引起的患者眼睛的相对较严重的干眼综合症。在压力较小的时间期间,例如,在晚间和/或准备睡眠期间,干眼综合症可能不太严重。患者在这些时间所经历的干眼综合症可能基本上较轻。在这些时间,可以使用较温和的人工泪液治疗组合物来缓解患者的干眼综合症,同时使患者更舒适地使用,由此可以治愈干眼综合症。

[0139] 更广泛地说,当一只或两只眼睛经历不同的条件时,可以使用从由4至约10种人工泪液治疗组合物构成的套件中选出的不同人工泪液治疗组合物。能够使用超过一种治疗组合物的灵活性取决于例如眼睛暴露的环境并且允许患者有效地控制他或她正在经历的干眼综合症,而不管眼睛可能暴露的变化的条件以及患者眼睛的干眼综合症的严重程度如何。

[0140] 优选地,疏水性组分包含一或多种天然植物类油、其疏水性衍生物等。有用的油材料的实例包括(但不限于)植物类油、动物油、矿物油、合成油等及其混合物。疏水性组分可以包含一或多种高级脂肪酸甘油酯。极优选地,至少一种油选自植物类油。当疏水性组分选自由以下组成的群组时得到极佳结果:荷荷芭油、荷荷芭油的疏水性衍生物、蓖麻油、蓖麻油的疏水性衍生物、鳄梨油、鳄梨油的疏水性衍生物及其混合物。本发明的极优选实施例包括鳄梨油。其它优选实施例包含蓖麻油和至少一种额外油,最优选地额外油为植物来源的。

[0141] 在本发明的治疗组合物中可以采用有效地发挥目前有用的组合物的两种或更多种功能的组分。举例来说,如上文所指出,羧甲基纤维素(CMC)、HPMC、Pemulin®和Carbopol®是粘度增强剂,而且还可以用作乳液稳定剂。举例来说,可以采用有效作为乳化剂和表面活性剂的组分,和/或可以采用有效作为聚电解质组分和粘度诱导组分的组分。选

择用于治疗本发明中给定患者的特定治疗组合物宜考虑即将进行的具体应用中存在的各种因素,例如打算实现的患者干眼综合症的期望治疗、打算采用的组合物的期望特性,例如考虑打算投与所述组合物的患者的敏感等因素进行选择。

[0142] 在某些实例中,本发明的治疗组合物可以单独用作皮肤治疗,或作为皮肤治疗的基底,如用于眼睛附近的保湿剂或化妆品。与如普通眼影或眼线膏之类化妆品不同,本发明组合物对眼睛具有润滑作用,并因此,使用这种组合物制成的皮肤治疗和化妆品在化妆品无意中进入眼睛的情况下引起较少眼刺激。当患者患有共存的干眼症时,这可能为特别有益的,因为施用到眼睑的成分可能穿透眼睑到达眼睛。

[0143] 此外,本发明组合物可用于治疗眼睑外部,作为皮肤保湿助剂,与其它产品不同,它不会堵塞毛孔或腺体。此类组合物也可以含有抗菌组分,以治疗或预防感染,如睑缘炎。

[0144] 目前有用的组合物宜为眼用可接受的。目前有用的组合物中的组分或材料各自优选地在目前有用的组合物中使用的浓度下是眼用可接受的。当组合物、组分或材料与眼组织相容时,其是眼用可接受的,也就是说,当与眼组织接触时,它不会引起显著或过度的有害作用。

[0145] 此类组合物的pH在约6至约10范围内,优选在约7.0至约8.0范围内,并且更优选在约7.2至约7.6范围内,或是约7.4等。

[0146] 本方法优选提供投与步骤,其包含将一种目前有用的组合物表面投与人类患者的一只或两只眼睛的角膜表面。投与范围可为滴注到使用棉签或手指。

[0147] 本文描述的每个特征,以及这些特征中的两个或超过两个的每个组合都包括在本发明的范围内,只要这种组合中包括的特征不是相互矛盾的。

[0148] 目前有用的组合物可以包括一或多种其它组分,其量足以促进本发明方法和/或目前有用的组合物的有用性和有效性。此类一或多种其它组分的实例包括(但不限于)乳化剂组分、表面活性剂组分、张力组分、聚电解质组分、乳液稳定性组分、粘度诱导组分、缓和剂组分、抗氧化组分、用以调节组合物的pH的酸和/或碱、缓冲组分、防腐剂组分等。眼用无活性成分清单可见于美国食品和药物管理局网站的cder无活性成分数据库,所述数据库可通过链接[www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductandsandtobacco/cder/ucml35691.pdf](http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductandsandtobacco/cder/ucml35691.pdf)访问。此无活性成分清单是以引用的方式并入本文中。

[0149] 在一个实施例中,目前有用的组合物基本上不含防腐剂。因此,目前有用的组合物可以在使用前灭菌并保持无菌条件,例如,提供于密封包装中或以其它方式维持基本上无菌的条件。

[0150] 任何适合的乳化剂组分均可用于目前有用的组合物中,只要这种乳化剂组分可有效地形成和/或维持乳液或微乳液,同时在储存或使用过程中对组合物没有显著或过度的有害作用或影响。

[0151] 此外,目前有用的组合物以及组合物中存在的浓度的本发明组合物的每种组分宜为眼用可接受的。

[0152] 有用的乳化剂组分可选自常规使用且本领域众所周知的这种组分。此类乳化剂组分的实例包括(但不限于)表面活性组分或表面活性剂组分,其可以是阴离子性、阳离子性、非离子性或两性的。一般来说,乳化剂组分包括疏水性组分和亲水性组分。有利的是,乳化

剂组分在目前有用的组合物中是水溶性的。优选地,乳化剂组分是非离子性的。适合乳化剂组分的具体实例包括(但不限于) Polysorbate® 80、聚氧化烯亚烷基醚、烷基醇的聚氧化烯醚、烷基酚的聚氧化烯醚、可用于眼用组合物中的其它乳化剂/表面活性剂,优选非离子性乳化剂/表面活性剂等及其混合物。

[0153] 乳化剂组分是以有效形成乳液和/或将疏水性组分与水或含水组分保持在乳液中的量存在。在一个优选实施例中,乳化剂组分以本发明有用的组合物的约0.01重量%到约5重量%,更优选约0.02重量%到约2重量%且再更优选约0.05重量%到约1.5重量%的重量百分比范围存在。优选地,表面活性剂组分如果存在,则是非离子性的且仅以足以乳化亲水相和疏水相的浓度存在。

[0154] 在目前有用组合物中可以包括聚电解质或乳液稳定组分。此类组分可有效地维持目前有用的乳液中的电解质平衡,由此使乳液稳定并防止乳液在使用前分解。在一个实施例中,目前有用的组合物包括有效作为乳液稳定组分的聚阴离子组分。可用于目前有用的组合物中的适合聚阴离子组分的实例包括(但不限于)阴离子性纤维素衍生物、阴离子性含丙烯酸聚合物、阴离子性含甲基丙烯酸聚合物、阴离子性含氨基酸聚合物等及其混合物。

[0155] 一类有用的聚阴离子组分包括一或多种具有多个阴离子电荷的聚合物材料。实例包括(但不限于):

- [0156] 金属羧甲基纤维素
- [0157] 金属羧烷基甲基纤维素
- [0158] 金属羧甲基羟甲基纤维素
- [0159] 金属羧甲基淀粉
- [0160] 金属羧甲基羟乙基淀粉
- [0161] 水解聚丙烯酰胺和聚丙烯腈肝素
- [0162] 糖胺聚糖
- [0163] 玻糖醛酸
- [0164] 硫酸软骨素
- [0165] 硫酸皮肤素
- [0166] 肽和多肽
- [0167] 海藻酸
- [0168] 金属海藻酸盐
- [0169] 以下一或多种的均聚物和共聚物:
  - [0170] 丙烯酸和甲基丙烯酸
  - [0171] 金属丙烯酸盐和甲基丙烯酸盐
  - [0172] 乙烯基磺酸
  - [0173] 金属乙烯基磺酸盐
  - [0174] 氨基酸,如天冬氨酸、谷氨酸等
  - [0175] 氨基酸的金属盐
  - [0176] 对苯乙烯磺酸
  - [0177] 金属对苯乙烯磺酸盐
  - [0178] 2-甲基丙烯酰基氧基乙基磺酸

[0179] 金属2-甲基丙烯酰氧基乙基磺酸酯

[0180] 3-甲基丙烯酰氧基-2-羟丙基磺酸

[0181] 金属3-甲基丙烯酰氧基-2-羟丙基磺酸酯

[0182] 2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸

[0183] 金属2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸酯

[0184] 烯丙基磺酸

[0185] 金属烯丙基磺酸盐等。

[0186] 一种特别有用的乳液稳定组分包括交联聚丙烯酸酯,如卡波姆(carbomer)和 **Pemulen®**材料。**Pemulen®**为B.F的注册商标。古德里奇用于聚合乳化剂。**Pemulen®**材料包括丙烯酸酯/丙烯酸C10-30烷酯交联聚合物,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物。卡波姆包括各种分子量的聚丙烯酸酯聚合物。

[0187] 目前有用的聚阴离子组分还可用于使目前有用的组合物具有适合粘度。因此,聚阴离子组分可用于使目前有用的乳液稳定并使目前有用的组合物具有适合的粘度。

[0188] 聚电解质或乳液稳定组分宜以至少帮助使呈乳液形式的组合物稳定的有效量存在。举例来说,聚电解质/乳液稳定组分可以在约0.01重量%或更低重量百分比至约1重量%或更高重量百分比,优选约0.02重量%至约0.5重量%范围内的量存在于所述组合物中。申请人已发现,在某些乳液稳定组分(如**Pemulen®**)中,可以出人意料地低浓度,如低于0.2重量%(w)或低于0.1重量%使用,以向治疗性组合物提供适当的高粘度。

[0189] 适用于非处方表面眼科使用的增溶表面活性剂可以包括 **Polysorbate® 80**、聚氧乙烯氢化蓖麻油60(又称为PEG 60氢化蓖麻油)、泰洛沙泊(tyloxapol)、聚乙二醇单硬脂酸酯,以及PEG 40氢化蓖麻油,和丙烯酸酯/丙烯酸C10-30烷酯交联聚合物(例如**Pemulin®**)。

[0190] 根据本发明可以采用任何适合的张力组分。可以采用有机或无机张力组分。有用的有机张力组分或试剂包括(但不限于)甘油、甘露糖醇、山梨糖醇等及其混合物。有用的无机张力组分可以包括盐,例如阴离子如柠檬酸根、氯酸根、硼酸根、磷酸根和透明质酸根的碱金属盐。目前有用的组合物,例如乳液或微乳液,优选可以在等渗的±约20%或约10%的范围内;然而,在其它实施例中,所述套治疗组合物中的一或多种分别可以是低渗或高渗的,以便使患者的高渗或低渗性泪液原位恢复成基本上等渗的条件。

[0191] 因此,所述多种组合物中一或多种组合物的张力可以变化以促进一或多种组合物可用于一个特定群组或种类的专利。

[0192] 在目前有用的组合物中可以包括有效量的眼用缓和剂组分。举例来说,可以将眼用缓和剂组分,如羧甲基纤维素、其它纤维素聚合物、葡聚糖70、明胶、甘油、聚乙二醇(例如PEG 300和PEG 400)、**Polysorbate® 80**、丙二醇、聚乙烯醇、聚维酮等及其混合物,用于可用于治疗干眼症的本发明眼用组合物中。

[0193] 缓和剂组分优选以有效增强目前有用的组合物的润滑性的量存在于治疗性组合物,例如人工泪液组合物中。本发明组合物中的缓和剂组分的量可在组合物的至少约0.01重量%或约0.02重量%到约0.5重量%或约1.0重量%的范围内,部分取决于所使用的特定缓和剂(或缓和剂的组合)。

[0194] 许多目前有用的聚电解质/乳液稳定组分也可有效作为缓和剂组分,且反之亦然。



乳化剂/表面活性剂组分也可有效作为缓和剂组分,且反之亦然。

[0195] 目前有用的组合物可以包括有效量的防腐剂组分。可以采用任何适合的防腐剂或防腐剂组合。适合防腐剂的实例包括(但不限于)苯扎氯铵(BAK)、苄索氯铵或另一种季铵防腐剂、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸乙酯、苯基汞盐如乙酸苯基汞和硝酸苯汞、过硼酸钠、氯丁醇、海克替啶、稳定的氧氯复合物(Purite®)、稳定的硫柳汞等及其混合物。本发明组合物中所包括的防腐剂组分的量可有效地保存所述组合物,并且可以根据所用具体防腐剂组分、所涉及的具体组合物、所涉及的具体应用等因素而变化。防腐剂浓度通常在所述组合物的约0.00001%至约0.05%或约0.1%(w/v)范围内,不过也可以采用其它浓度的某些防腐剂。一般来说,需要利用能够提供所需防腐剂功效的最低浓度的防腐剂(或防腐剂混合物),因为许多防腐剂在较高浓度下可能具有细胞毒性。与BAK和其它季铵盐相比,基于氯和硼的防腐剂的细胞毒性较低。

[0196] 本发明中的防腐剂组分的极有用实例包括(但不限于)亚氯酸盐组分。根据本发明,可用作防腐剂的亚氯酸盐组分的具体实例包括稳定的二氧化氯(SCD)、金属亚氯酸盐如碱金属和碱土金属亚氯酸盐等及其混合物。工业级(或USP级)亚氯酸钠是极有用的防腐剂组分。许多亚氯酸盐组分,例如SCD的准确化学组成尚未完全了解。某些亚氯酸盐组分的制造或生产描述于麦克尼可拉斯(McNicholas)的美国专利3,278,447中,所述专利以引用的方式整体并入本文中。有用SCD产品的具体实例包括瑞奥林达化学有限公司(Rio Linda Chemical Company, Inc.)以商标DuraKlor®销售的产品,以及国际二氧化物有限公司(International Dioxide, Inc.)以商标AnthiumDioxide®销售的产品。尤其有用的SCD是拜尔赛德国际有限公司(Bio-Cide International, Inc.)以商标Bio-Cide®销售的产品,以及艾尔建有限公司(Allergan, Inc.)标识为商标 Purite®的产品。

[0197] 其它有用的防腐剂包括抗微生物肽。可以采用的抗微生物肽包括(但不限于)防御素(defensin)、防御素相关肽、天蚕素(cecropin)、天蚕素相关肽、爪蟾抗菌肽(magainin)和爪蟾抗菌肽相关肽以及具有抗细菌、抗真菌和/或抗病毒活性的其它氨基酸聚合物。抗微生物肽混合物或抗微生物肽与其它防腐剂的混合物也包括在本发明的范围内。

[0198] 抗微生物活性也可以是组合物中一或多种油、蜡或其它疏水组分的生物活性所固有的,或者可以包含在特别为此目的而包括的试剂中。在这种情况下,可以将疏水性组分视为次级防腐剂或抗微生物剂,并因此降低初级抗微生物剂或防腐剂的浓度(和不良细胞毒性作用的可能性)。

[0199] 另外或替代地,在一些实例中,在本发明组合物中包括具有消炎活性的组分是特别合乎需要的。这种消炎活性可以是组合物中一或多种油、蜡或其它疏水性组分的生物活性所固有的,或者可以包含在特别为此目的而包括的试剂中。

[0200] 在一些实例中,本发明的组合物可以不含防腐剂的组合物形式提供于例如无菌的一次性容器中。在其它实例中,防腐剂(如果存在的话)的类型和/或量在所述系列组合物中可以是不同的。构成所述系列组合物的这种灵活性可用于为个别患者选择正确或最佳的治疗组合物。

[0201] 本发明的组合物可以包括粘度调节剂或组分,如纤维素聚合物,包括羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、乙基羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素和羧甲

基纤维素;卡波姆(例如Carbopol®等);聚乙烯醇;聚乙烯吡咯烷酮;海藻酸盐;角叉菜胶;以及瓜尔豆胶、刺梧桐树胶、琼脂糖、刺槐豆胶、黄芪胶和黄原胶。此类粘度调节组分的用量(如果有的话)可有效使本发明组合物具有所需粘度。此类粘度调节剂的浓度通常将在总组合物的约0.01%至约5%w/v之间变化,不过,也可以采用其它浓度的某些粘度调节组分。

[0202] 目前有用的组合物可以使用可用于生产眼用产品的常规且众所周知的方法生产,例如溶液、水包油乳液等。

[0203] 在一个实例中,乳液的油相可以与油性材料相中的任何其它疏水性组分组合。油相和水可以分别加热至适当温度。在两种情况下,此温度可能相同,通常比油相中乳化剂组分在固体或半固体油相的情况下具有最高熔点的成分的熔融温度低几度到约10℃。当油相在室温下是液体时,可以通过常规实验确定用于制备组合物的适合温度,在所述常规实验中测定除油相之外的成分的熔点。在油相或水相的所有组分在室温下都可溶的情况下,可能不需要加热。将水溶性的非乳化剂溶解于水中,并将包括表面活性剂组分的油性组分溶解于油相中。

[0204] 在一个实例中,制备水包油乳液如下:将最终的油相轻柔地混合至中间相,优选去离子水中,或最终水相中,以产生适合的分散体,并在搅拌或不搅拌的情况下,使产物冷却。在最终的油相先轻柔地混合至中间水相中的情况下,然后将所得乳液浓缩物与最终的水相以适当比例混合。在这种情况下,乳液浓缩物和最终的水相可能不在同一温度或被加热至高于室温,因为此时乳液可能已经形成。

[0205] 通过对不混溶流体的混合物施加能量来形成和分散稳定的乳液。稳定的乳液意指疏水相和亲水相在一段时间内,如30天内,或更优选60天内,或更优选90天内,或更优选6个月内,或更优选一年或更长时间内基本上不分离的乳液。

[0206] 如上文所描述,轻柔混合涉及施加相对较低量的能量。当使用具有相对高分子量(MW)的材料时,这是有利的,因为轻柔混合产生相当小且相对较弱的剪切力,由此破坏这些大MW分子。

[0207] 取决于多种因素,包括乳液组分的粘度和所形成的乳液的粘度,以及这些组分的化学和物理特征(除粘度外还包括:分子量、极性、电荷、疏水性/亲水性/两性等),可能需要较大的能量来形成稳定的乳液,其中所有组分均匀地分散于稳定乳液中。

[0208] 高能量方法包括高能、高剪切混合(例如使用希文思顿混合器(Silverston mixer))、微流体化(施加高压以产生高剪切力)和超声波处理方法。这些方法可用于减小乳液中的小球尺寸(即,水包油乳液中的油滴尺寸),并确保成分在乳液中的均匀分散。高剪切力还可能导致大分子和高分子量聚合物如Pemulin®以及一些纤维素和纤维素衍生物的剪切,由此降低其粘度。

[0209] 本发明的水包油乳液可以在制备后使用加热灭菌,例如高压釜蒸汽灭菌,或者可以使用例如0.22微米的无菌过滤器进行无菌过滤。当乳液滴(或小球或粒子)的尺寸和特性允许时,可以使用以灭菌过滤器进行的灭菌。乳液的液滴尺寸分布不必完全低于待进行无菌过滤的0.22微米无菌过滤膜的粒度截止值。在乳液的液滴尺寸分布高于0.22微米无菌过滤膜的粒度截止值的情况下,乳液需要能够在穿过所述过滤膜时变形或变化,且然后在穿过后再重新形成。通过常规测试乳液液滴的尺寸分布和过滤前后组合物中总油的百分比,可以容易地确定此特性。或者,可以接受少量较大液滴尺寸材料的损失。

[0210] 水包油乳液优选是热力学稳定的。在一些实例中,乳液可能不是各向同性透明组合物,如微乳液或折射率匹配的乳液。在其它当前优选的实例中,乳液是透明或半透明的。本发明的乳液在室温下有利地具有超过30天,或更优选60天,或更优选90天,或更优选6个月,或更优选一年或更长的保存期限。

[0211] 在其它实例中,本发明的组合物可以是微乳液。微乳液是水性和非水性相在表面活性剂和辅助表面活性剂存在下的分散体,其方式是降低在各相之间界面处的表面张力。这些乳液可以具有高稳定性、小液滴尺寸(例如约100nm或更小直径)和透明外观。相较于普通乳液,微乳液可以在简单地混合各组分时形成,并且不需要一般用于形成普通乳液的高剪切条件。微乳液的三种基本类型是正相(油分散于水中,o/w)、反相(水分散于油中,w/o)和双连续的。水相可以含有盐,而疏水相可以包含超过一种油。

[0212] 举例来说,油可以包含一或多种天然存在的蜡或油。在特别优选的实例中,乳液或微乳液的疏水相包含荷荷芭“油”,这种油实际是由长链蜡酯构成的液体蜡;或鳄梨油。这些油中的任一者可作为仅有的油存在于治疗性组合物中,或可与一或多种额外(优选植物类)油组合。

[0213] 荷荷芭蜡酯的组分包括用总计具有38至44个碳原子的长链脂肪酸酯化的长链醇。示例性长链脂肪酸包括鳕油酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、二十烷酸、亚麻酸、二十碳烯酸、二十二烷酸、芥子酸、二十四烷酸、乳酸、十酸、乙酸以及肉豆蔻脂肪酸。脂肪酸通常具有C<sub>12</sub>至C<sub>30</sub>碳链,具有或不具有各种饱和度或不饱和度。蜡酯的醇组分含有C<sub>16</sub>与C<sub>32</sub>之间的碳链,具有或不具有不同的饱和度或不饱和度。醇组分可以是二十碳-11-烯醇、二十二碳-13-烯醇、二十四碳-15-烯醇、肉豆蔻醇、辛基十二烷基硬脂醇或鲸蜡醇。荷荷芭油已被鉴别为在化学上类似于抹香鲸油,并具有针对包膜病毒、霉菌、真菌和细菌的抗微生物活性。参见例如美国专利第4,585,656号和第6,559,182号,各自以引用的方式并入本文中。

[0214] 鳄梨油是约71% (w) 单饱和脂肪酸、13% 多不饱和脂肪酸和16% 饱和脂肪酸并且含有棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、亚油酸和亚麻酸脂肪酸以及少量的菜油固醇、 $\beta$ -谷固醇和豆固醇以及生物活性植物化学物质,包括萜类化合物、谷胱甘肽、类胡萝卜素、酚类、单宁、卵磷脂、固醇苷、D-甘露庚酮糖及普塞隆(persenone) A和B。应理解,这些百分比可基于可包括所使用的多种鳄梨、所使用的药用级鳄梨油和提取方法的因素而在某种程度上不同。临床研究显示,与高碳水化合物饮食或没有鳄梨的其它饮食相比,富含鳄梨的饮食在高胆固醇血症患者中减少LDL-胆固醇和甘油三酯,并增加HDL-胆固醇。

[0215] 制备微乳液的方法是本领域中众所周知的;一些方法公开于以下出版物中。吉贝西亚(Gerbacia)和罗萨诺(Rosano),胶体与界面科学杂志(J.Coll.&Interface Sci.) (44), 242-248;罗萨诺,美国专利第4,146,499号;艾维兹(Evitts),欧洲专利公开EP 0480690 A1;以及川岛(Kawashima)等人,美国专利第6,582,718号各自以引用的方式并入本文中。

[0216] 以下非限制性实例说明本发明的某些方面。

[0217] 实例1

[0218] 制备一系列不同的人工泪液治疗组合物。根据本发明的治疗组合物各自适用于治疗人类的干眼综合症。

[0219] \_\_\_\_\_

[0220] 表1

[0221] 组合物w/v%

[0222]

组分	G	H	I	J	K	L	M	N
荷荷芭油	0.1	-	-	-	0.25	-	0.1	0.1
鳄梨油	-	0.1	-	-	-	0.25	0.1	0.1
张力 NaCl (或 q.s. ad 280 至 320 mOmol	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68
Polysorbate 80	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
丙三醇	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Pemulen®	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.01	0.01	0.01
Carbopol® 980	-	-	-	-	-	-	-	0.25
HPMC	0.1	0.1	-	-	0.25	0.25	0.25	-
天然油：摩洛哥坚果或橄榄苦苷	-	-	-	-	0.1	-	0.1	0.1
PEG 400	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
NaOH/HCl	将 pH 调节到 7.3 (光谱 7.2-7.4)							
硼酸	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
十水合硼酸钠	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
BAK	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	-
亚氯酸钠	-	-	-	-	-	-	-	0.005

[0223]

纯化水(或 WFI)

q.s.ad 100

[0224] 从以上可以看出,在某些举例说明的组合物(例如组合物G、H和L)中,使用单一油,而在其它组合物(组合物K、M和N)中使用超过一种油,且在又其它组合物(组合物I和J)中,不使用油。因此,可制备多种干眼治疗性组合物,各自适合一组不同的患者症状和泪液特性。尽管此处举例说明的所有组合物都含有抗微生物剂(BAK或亚氯酸钠),但应理解,也可以制备这些或其它组合物的不含防腐剂(例如无菌)形式。视需要,粘度诱导组分(在此情况下是化合物如 Carbopol®、Pemulin®、HPMC和PEG)的浓度可以变化。

[0225] 尽管本发明的组合物不限于此,但在优选实例中,所述系列治疗性组合物的粘度范围是约3、5、7、10、15和20厘泊(cP),所述组合物中的每一者的比重在约0.7与约1.1之间;所述组合物中的每一者的折射率在约1.20与约1.8之间,最优选的范围是约1.33至约1.57。

[0226] 实例2

[0227] 组合一组患者,选择用于测试以确定存在或不存在干眼综合症,每个患者指示他/她正经历一定程度的眼睛不适感。

[0228] 测试是由在识别患者眼睛中干眼综合症的存在和严重程度方面经验丰富的合格医务人员进行。收集泪液,确定泪液的量,并针对pH、重量摩尔渗透浓度、蛋白含量、疏水性/亲水性平衡和粘度分析泪液的质量,并且与未感染干眼综合症的个体的平均值相比较。

[0229] 这一测试的结果是,确定一些人未患干眼综合症,而其他人确实患有干眼综合症。确切地说,在鉴别为患有干眼综合症的人中,可以鉴别亚组。

[0230] 亚组A的患者具有低于正常数量的泪液,但蛋白水平正常,表明泪液的粘液(粘性)层是完整的,重量摩尔渗透浓度在正常范围内,泪液中疏水性与亲水性组分的比率正常,并且pH是约7.4。基于这些发现,从有效治疗和患者舒适度的观点看,初步推断出具有天然泪

液的近似pH、重量摩尔渗透浓度、疏水性与亲水性组分比率以及粘度的人工泪液治疗组合物可能是最佳的。

[0231] 亚组B患者的泪液和蛋白数量低于正常量,并且泪液粘度低于正常值。泪液的重量摩尔渗透浓度在正常范围内,并且泪液中疏水性与亲水性组分的比率正常,且pH是约7.4。患者报告眼睛有异物感。基于这些发现,从有效治疗和患者舒适度的观点看,初步推断出具有天然泪液的近似pH、重量摩尔渗透浓度、疏水性与亲水性组分比率并且粘度相较于正常泪液增加(由此允许泪液更均匀地扩散穿过角膜)的人工泪液治疗组合物可能是最佳的。

[0232] 亚组C患者具有低于正常的泪液量。泪液的蛋白和粘度也是正常的。泪液的重量摩尔渗透浓度相当于约1.8% (w/v) 氯化钠(高渗的)。泪液中疏水性与亲水性组分比率正常;但泪液的pH是约6.2。患者报告眼睛有刺痛感。基于这些发现,从有效治疗和患者舒适度的观点看,初步推断出缓冲至生理pH(约7.4)并且具有与天然泪液近似的疏水性与亲水性组分比率且相较于正常泪液略微低渗(例如相当于约0.5% (w/v) 氯化钠)的人工泪液治疗组合物可能是最佳的。

[0233] 亚组D患者具有正常的泪液量。泪液的蛋白和粘度也是正常的。泪液的重量摩尔渗透浓度相当于约0.5% (w/v) 氯化钠(低渗的)。泪液中疏水性与亲水性组分比率高于正常值;泪液的pH是约7.4。患者报告眼睛有刺痛感。基于这些发现,从有效治疗和患者舒适度的观点看,初步推断出具有天然泪液的正常疏水性与亲水性组分比率且相较于正常泪液略微高渗(例如相当于约1.8%氯化钠)的人工泪液治疗组合物可能是最佳的。

[0234] 亚组E患者具有正常的泪液量。泪液的蛋白和粘度是次佳的。泪液的重量摩尔渗透浓度相当于约0.5% (w/v) 氯化钠(低渗的)。泪液中疏水性与亲水性组分比率高于正常值;泪液的pH是约7.4。患者报告眼睛有刺痛感、烧灼感。基于这些发现,从有效治疗和患者舒适度的观点看,初步推断出具有略高于正常值的粘度、天然泪液的正常疏水性与亲水性组分比率且相较于正常泪液略微高渗(例如相当于约1.8%氯化钠)的人工泪液治疗组合物可能是最佳的。

[0235] 干眼综合症阳性患者群组的每个成员都会接受关于其眼睛的访谈,特别是其眼睛是否对任何东西敏感,包括放入眼睛中的药物和滴眼液、是否已知可能会影响治疗干眼综合症的治疗方法的任何过敏和/或其它敏感。

[0236] 这些询问足够详细,由此鉴别出在治疗个人的干眼综合症期间可能出现或变得明显的任何特定问题。通过以这种方式询问人们,将每个人鉴别为:(a)眼睛中有滴眼液时只有轻微或无舒适度问题的人;(b)眼睛中有滴眼液时有明显舒适度问题的人。

[0237] 作为上述测试和询问的结果,如上所述,基于测试和询问的结果向经过测试和询问的每个人提供组合物A至E之一者。

[0238] 使用这种测试/询问方法,结合不同治疗组合物,例如组合物A-E来治疗干眼综合症,提供了一种治疗干眼综合症的高效方法,其方式是个别地选择以治疗干眼症系统,同时考虑所治疗的个人的舒适度和安全性问题。

[0239] 实例3

[0240] 制备下表所示的一组不同的眼皮肤护理基础组合物O至Y。每种眼皮肤护理基础组合物可单独地使用以调理和保湿皮肤,或替代地,作为添加化妆品添加剂如眼影或眼线颜料和其它成分的基础,适用于患有干眼综合症的患者或预防眼睛刺激。

[0241]

[0242] 表2

[0243] 组合物眼/皮肤w/v%

[0244]

组分	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y
荷荷芭油	0.25	-	-	0.25	0.25	-	0.1	0.1	-	-	-
鳄梨油	-	0.25	-	0.25	-	0.25	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
天然油：摩洛哥坚果或橄榄苦苷	-	-	0.25	0.25	0.1	-	0.1	0.1	-	-	-
Simulgel®或*Carbopol® 980	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	0.5	0.25	0.25			
Polysorbate® 80	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
丙三醇	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
*Pemulen®	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-	-	-
*HPMC	0.1	0.1	-	-	0.25	0.25	-	-	0.1	0.25	-
*CMC	-	-	-	-	-	-	0.25	0.25	-	-	-
PEG 400	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	-	0.5
NaOH/HCl	将 pH 调节到 7.3 (光谱 7.2 - 7.4)										
硼酸	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
十水合硼酸钠	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
BAK	0.005	0.005	0.005	0.010	0.005	0.005	0.01	-	0.010	0.010	0.010
亚氯酸钠	-	-	-	-	-	-	-	0.01	-	-	-
张力 NaCl (或 q.s. ad 280 至 320 mOsmol)	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68
NaOH/HCl	将 pH 调节到 7.3 (光谱 7.2 - 7.4)										
纯化水(或 WFI)	q.s.ad 100										
粘度	3 — 50 cP (q.s. HPMC/CMC/Carbopol® 980 (必要时))										

[0245] 在本实例中, Simulgel® (一组丙烯酸酯聚合物) 制剂含有 Polysorbate®80。如果使用 Sumulgel®, 则只有在必要时添加额外的 Polysorbate®80 才能达到 0.25% (w/v) 的最终浓度。另外, 在这些实例中, 应将增稠剂 Simulgel®或 Carbopol®, Pemulin®, HPMC、CMC (羧甲基纤维素) 以此处给出的各别比例彼此调节, 以达到所希望的粘度。

[0246] 实例4

[0247] 为了确定适合的调配物参数, 制备出具有以下最终组成的三种表面眼调配物:

[0248] 表3

[0249]

组分	A % (w/v)	B % (w/v)	C % (w/v)	D % (w/v)	E % (w/v)	F % (w/v)
鳄梨油	0.100	0.300	0.500			
荷荷芭油				0.100	0.300	0.500
丙三醇	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Polysorbate® 80	0.050	0.075	0.100	0.050	0.075	0.100
Pemulen® TR-2 NF	0.100	0.200	0.300	0.100	0.200	0.300
硼酸	0.600	0.600	0.600	0.600	0.600	0.600
BAK	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
EDTA	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100
0.1 N NaOH	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4
水	QS	QS	QS	QS	QS	QS

[0250] 调配物制备如下：在室温下，将1.00g甘油添加至80g水中并在烧杯中用磁力搅拌棒混合。添加Pemulen® (调配物A和D:100mg；调配物B和E:200mg；调配物C和F:300mg)，同时继续混合。

[0251] 添加 Polysorbate® 80 (调配物A和D:50mg；调配物B和E:75mg；调配物C和F:100mg)，同时继续混合并加热15分钟，接着冷却。将鳄梨油添加至调配物A (100mg)、B (300mg) 和C (500mg) 中并将荷荷芭油添加至调配物D (100mg)、E (300mg) 和F (500mg) 中，同时继续混合。

[0252] 在混合下，添加20μl的50% (w/v) BAK溶液，随后添加100mg乙二胺四乙酸二钠，同时继续混合。添加0.1N NaOH以使调配物的pH达到7.4+0.3。最后，接着添加水以使总体积达到100ml。

[0253] 发现调配物B、C、E和F非常粘，形成内部夹带气泡的不可倾倒的凝胶或糊浆。调配物A和D是浅灰色的不透明粘性液体。

[0254] 实例5

[0255] 实例4中调配物A-F的高粘度是出人意料的，特别是在低 Pemulin®浓度情况下；制备含有较少量 Pemulin®并变化各组分添加次序的一组新调配物。此外，使用IKA顶置式混合器而非通过使用磁性搅拌板和搅拌棒进行混合。

[0256] 使用先前的调配物A和D作为起始点，制备三种调配物 (G、G1和H)。调配物G和G1含有相等量的鳄梨油和其它成分，但 Pemulen®的添加次序不同。调配物H含有荷荷芭油。

[0257] 表4

[0258]

组分	G % (w/v)	G1 % (w/v)	F % (w/v)
鳄梨油	0.100	0.100	
荷荷芭油			0.1
丙三醇	1.00	1.00	1.00
Polysorbate® 80	0.05	0.05	0.05
Pemulen® TR-2 NF	0.01	0.01	0.01
硼酸	0.60	0.60	0.60
BAK	0.01	0.01	0.01
EDTA	0.10	0.10	0.10
0.1 N NaOH	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4
水	QS	QS	QS

[0259] 所有调配物都是在烧杯中用800g水起始。将IKA混合器转轴和叶轮插入样品中并

将混合速度调整至375rpm(足以拉动表面下的漂浮材料而不引起飞溅,同时使引入混合物中的空气的量减到最少)。

[0260] 对于调配物G,成分次序是:甘油、Polysorbate®80、鳄梨油、硼酸、BAK、EDTA和调至pH 7.4的1N NaOH;在混合下添加所有成分。接着添加 Pemulen® (10ml的1mg/ml于水中的溶液)。接着,添加水达到1000ml最终体积。

[0261] 调配物G1是以与调配物G1相同的方式制备,不过 Pemulen®是在添加EDTA之后添加;接着用1N NaOH将混合物的pH调至pH 7.2并用水达到体积(1000ml)。

[0262] 调配物H是以与调配物G相同的方式制备,不过用荷荷芭油替代鳄梨油。

[0263] 一旦混合,调配物G1看来是最均匀的分散液,没有观察到如在调配物G和H中所见的未溶解的粒子或固体。配制品G1的粘度为1.1cP,表面张力为31达因/厘米且在580nm下的透射率百分比为4.4。

[0264] 将样品分成等分试样并在25℃和40℃下温育2周,并且在时间0、一周和2周时进行观察。在两种温度下,所有样品的pH、重量摩尔渗透浓度和粘度都保持不变。

[0265] 实例6

[0266] 针对外观和粘度,获得调配物G1作为实例5中优良的候选人工泪液调配物。基于实例5的结果制备另外两种调配物G2和I;这些调配物是用鳄梨油制成,以保持实验的严谨性和与实例5的一致性;然而,申请人相信使用其它油,利用极少或无需额外的实验可以获得类似的结果。与实例5中相同,使用IKA顶置式混合器而非通过使用磁性搅拌板和搅拌棒进行混合。

[0267] 在1升烧杯(“水相”烧杯A)中制备调配物G2;添加700g水。在348rpm混合下,添加硼酸和EDTA;接着用1N NaOH将混合物的pH调至pH 7.4。

[0268] 在一个单独的烧杯(“油相”烧杯B)中,将500mg Polysorbate 80添加至100g水中并混合直至溶解。在348rpm混合下,添加10mg Pemulen®;当Pemulen®溶解时,在混合下添加200μl的50% (w) BAK的水溶液,随后添加10g甘油和1g鳄梨油。

[0269] 在380rpm混合下,将烧杯B的内含物添加至烧杯A中,并在室温下继续混合过夜。通过添加1N NaOH调整pH,测得pH是7.37,接着将混合物转移至量瓶中并添加水达到1升。

[0270] 调配物I制备如下:

[0271] 制备1mg/g Pemulen溶液。将约80g水添加至烧杯中并添加100mg Pemulen,并且使用磁力搅拌棒混合直至溶解,接着用水使其达到100g。

[0272] 在一个单独的烧杯中,将500mg Polysorbate®80添加至约25g水中并用搅拌棒混合,以便将空气掺入溶液中。

[0273] 用搅拌棒将10g Pemulen®溶液转移至小烧杯中,并搅拌溶液,同时添加250μl (250mg)的18%NaOH。在此阶段,将Pemulen®添加至NaOH中以试图引起Pemulen®的部分限制性水解,以便在掺入油相中之前在某种程度上减小溶液的粘度。在不混合的情况下,在此阶段未获得均质混合物。接着,在加热下混合溶液90分钟。将溶液维持在约40℃。使一克鳄梨油平缓地升温至约30℃,接着在混合下,将其添加至 Pemulen®溶液中。继续混合,直至形成匀和的均质溶液。温度维持在25℃至30℃。

[0274] 通过将800g水添加至1升烧杯中,制备出硼酸缓冲液,接着按顺序添加以下成分:



1g甘油、6g硼酸、1g EDTA、用于将pH调至7.39的1N NaOH。接着在混合下，添加全部的Polysorbate®溶液。接着，在适度搅动下，将温热的Pemulen®/油混合物添加至缓冲溶液中，并用所述缓冲溶液冲洗烧杯。最后，添加来自50%BAK储备溶液的100mg BAK，并确定最终pH是7.59。各成分的最终浓度如表5中所述。

[0275] 表5

	成分	调配物 G-2 (%w/v)	调配物 I (%w/v)
[0276]	鳄梨油	0.1	0.1
	丙三醇	1	1
	Polysorbate 80	0.05	0.05
	Pemulen TR-2 NF	0.01	0.01
	硼酸	0.6	0.6
	BAK	0.01	0.01
	EDTA、二钠、二水合物	0.1	0.1
[0277]	NaOH	--	0.0045
	1 N NaOH	至 pH 7.4	至 pH 7.4
	水	QS	QS

[0278] 调配物G2和I的外观是类似的。二者都是具有未溶解的白色粒子的浅灰色混浊溶液。在这二种调配物中，调配物I含有较小粒子，而调配物G2同时含有较大和较小粒子。

[0279] 实例7

[0280] 根据评估，用调配物G2和I获得的结果表明BAK浓度可能降低，并且可以有助于调配物稳定性。另外，通过制备Pemulen®于硼酸盐缓冲液中的储备溶液以添加至其它成分中来改变各组分的添加次序，并且使用带有乳液筛网的希尔森高速混合器(Silverson high speed mixer)混合组分以帮助乳化程序。

[0281] 六升的0.6% (w) 硼酸盐缓冲液制备如下。在搅拌下，将36g硼酸添加至4.8升水中，并使用1N NaOH将pH调至约7.3。接着，再用水使缓冲液达到6升。

[0282] 制备调配物J

[0283] 向4升烧杯中添加1.6g的0.6% (w) 硼酸盐缓冲液并使用磁力搅拌棒与20g甘油混合。在持续混合下，添加1g Polysorbate®80。在混合下，添加2g二水合乙二胺四乙酸二钠。当目测所有组分都溶解时，取出磁力搅拌器，并将希尔森混合器的乳液混合筛网插入所述溶液中。调整希尔森混合器的速度以便拉动在表面下的漂浮材料，而不引起飞溅，并且使引入水中的空气减到最少。

[0284] 接着，在混合下添加二克鳄梨油。使用400g的0.6% (w) 硼酸盐缓冲液溶解10g Pemulen®，制得Pemulen®溶液(0.02g/g)，接着使用0.6% (w) 硼酸盐缓冲液使所述溶液达到500g。在混合下，将十克的0.02% (w) Pemulen®溶液添加至其它成分的混合物中。

[0285] 将0.2ml的50% (w) BAK溶液添加至所述混合物中，达到0.005% (w) 的最终BAK浓度。接着，使用0.6% (w) 硼酸盐缓冲液使混合物达到2升。

[0286] 制备调配物K

[0287] 如关于调配物J所描述，调配物K是以与调配物J相同的方式制备，不过，在混合下，

将30g的0.02% (w) Pemulen®硼酸盐缓冲溶液添加至水、甘油、EDTA、Polysorbate® 80和鳄梨油的混合物中。将0.2ml的50% (w) BAK溶液添加至此混合物中,达到0.005% (w)的最终BAK浓度。接着,使用0.6% (w) 硼酸盐缓冲液使混合物达到2升。

[0288] 制备调配物L

[0289] 如关于调配物J所描述,调配物L是以与样品J相同的方式制备,不过,在混合下,将50g的0.02% (w) Pemulen®硼酸盐缓冲溶液添加至水、甘油、EDTA、Polysorbate® 80和鳄梨油的混合物中。接着,将0.2ml的50% (w) BAK溶液添加至此混合物中,达到0.005% (w)的最终BAK浓度。使用0.6% (w) 硼酸盐缓冲液使混合物达到2升。

[0290] 各成分的最终浓度如表6中所述。

[0291] 表6

成分	调配物 J (%w/v)	调配物 K (%w/v)	调配物 L (%w/v)
鳄梨油	0.1	0.1	0.1
丙三醇	1	1	1
Polysorbate 80	0.05	0.05	0.05
Pemulen TR-2 NF	0.01	0.03	0.05
硼酸	0.6	0.6	0.6
BAK	0.005	0.005	0.005
EDTA、二钠、二水合物	0.1	0.1	0.1
1 N NaOH	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4
水	QS	QS	QS

[0293] 接着,在时间0以及之后一周和二周,在25℃和40℃下测试这些调配物的稳定性。

[0294] 实例8

[0295] 基本上如实例7中所述,制备下表7中所列的示例性调配物并混合:

[0296] 表7

成分	调配物 1 (%w/v)	调配物 2 (%w/v)	调配物 3 (%w/v)	调配物 4 (%w/v)	调配物 5 (%w/v)	调配物 6 (%w/v)	调配物 7 (%w/v)
薄荷醇油	0.1						
桉树油		0.1					
茴香油			0.1				
香精油				0.1			
芝麻油					0.1		
薄荷油						0.1	
薄荷芭油							0.1
丙三醇	1	1	1	1	1	1	1
Polysorbate 80	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Pemulen TR-2 NF	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
硼酸	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
BAK	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
EDTA、二钠、二水合物	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
1 N NaOH	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4
水	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS

[0298]

## [0299] 实例9

[0300] 通过将聚合物并入热去离子水中来制备0.04%mg/ml Pemulen™和8mg/ml Hypromellose™(羟基丙基甲基纤维素)的储备溶液。接着在5℃下将储备溶液储存过夜。

[0301] 通过在55℃到65℃下将油与热聚山梨醇酯80混合来制备调配物T和调配物U的油相。随后使用Silverson高剪切混合器在55℃到65℃下将油相用40mg/ml丙三醇水性溶液乳化约1小时,得到均质乳液。通过混合到均相乳液中,添加剩余的水性组分和Pemulen™和Hypromellose™,形成调配物T和调配物U。含有鳄梨油作为唯一油的调配物T为在顶部表面上具有白色泡沫的均匀不透明乳液。含有鳄梨油和蓖麻油的调配物U为无表面泡沫的均匀半透明乳液。

[0302]

[0303] 表8

[0304]

成分	调配物 M %w/ V	调配物 N %w/ V	调配物 O %w/ V	调配物 P %w/ V	调配物 Q %w/ V	调配物 R %w/ V	调配物 T %w/ V	调配物 U %w/ V
鳄梨油	0.1				0.1	0.1	0.1	0.05
荷荷芭油		0.1						
蓖麻油		0.1	0.1	0.1				0.05
丙三醇	1	1	1	1	1	1	1	1
Polysorbate 80	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.4	0.4
Pemulen TR- 2 NF	0.01	0.03	0.05	0.05	0.002	0.002	0.01	0.01
Hypromellose					0.2	0.2	0.2	0.2
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1
过硼酸钠单水合物					0.02	0.02	0.02	0.02
BAK	0.005	0.005	0.005	0.005			0	0
EDTA、二钠、二水合物	0.1	0.1	0.1	0.1			0.1	0.1
1 N NaOH	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4	至 pH 7.4
水	QS 至 2 L	QS 至 2 L	QS 至 2 L	QS 至 2 L	QS 至 2 L	QS 至 2 L	QS 至 2 L	QS 至 2 L

[0305] 测试这些调配物的pH、重量莫耳渗透浓度、表面张力和透射率%(透明度),且结果概述于下文中。

[0306]

测试	调配物 M	调配物 N	调配物 O	调配物 P	调配物 Q	调配物 R	调配物 T	调配物 U
pH	7.4	7.4	7.4	7.4	7.1 7.1	7.2 7.2	7.7 7.7	7.7 7.7
重量莫耳渗透浓度(mOsm/kg)	N/A	N/A	N/A	N/A	293	294	2.86	287
粘度(cP)	1.30	1.33	1.36	1.40	4.74	4.70	4.6	4.35
578 nm 下的投射率%	13.5	10.3	11.3	10.3	4.2	5.9	3.8	97.9
表面张力	40.3	37.2	36.3	36.6	48.3	49.3	46.2	45.9

[0307] 因此,与调配物T相比,调配物U的透明度不仅极大地增大,但当在其它方面相同的

调配物U中用0.05%鳄梨油和0.05%蓖麻油替换0.1%鳄梨油时,粘度稍微减小。另外,两种调配物的测试的生理化学特征类似。

[0308] 另外,与单一油调配物M、Q和R相比,蓖麻油(例如,调配物O)的存在降低了表面张力。有趣的是,添加蓖麻油作为第二油组分(即,也含有荷荷芭油的调配物N)类似地降低了表面张力。值得注意的是,调配物O(仅蓖麻油)和N(具有蓖麻油的荷荷脂)的表面张力数据降低了等效表面张力,且表明添加蓖麻油可能对表面张力起主要的控制作用,无论是单独使用还是与其它油(例如鳄梨油和荷荷芭油等植物类油)组合使用。

#### [0309] 实例10

[0310] 作为待与本发明方法一起使用的治疗性组合物的预期套组的模型,将使用所选择的测试治疗性组合物G-1、M、N、O、P、Q、R、T和U获得的结果与针对这些组合物确定的粘度(N)、表面张力(ST)和透明度(580nm下透射率百分比)参数制成表格。如上文详细解释,患者耐受性确定为与透明度/N成比例,而治疗愈合作用确定为与N/ST成比例。

	调配物(和油类型)	粘度(cP)	表面张力(达因/cm)	透明度(580 nm 下透射率百分比)
[0311]	G-1 (荷荷芭)	1.1	31	4.4
	M (鳄梨)	1.3	40.3	13.5
	N (荷荷芭, 蓖麻)	1.33	37.2	10.3
	O (蓖麻)	1.36	36.3	11.3
	P (蓖麻)	1.4	36.6	10.3
	Q (avo)	4.74	48.3	4.2
	R (avo)	4.7	49.3	5.9
	T (avo)	4.6	46.5	3.8
	U (avo + 蓖麻)	4.35	46.5	97

[0312] 因此,在这些调配物中,均为低粘度(低于约15cP),使得其仅基于粘度将其制成调配物A或调配物C。

[0313] 调配物G-1、N、O和P都具有较低的表面张力。因此,这些调配物基于低表面张力和低黏度属于矩阵调配物C。调配物M在正常表面张力与低表面张力的边缘上。

[0314] 调配物Q、R、T和U都高于正常表面张力,且将倾向于基于正常表面张力和低粘度而属于矩阵调配物A内。

[0315] 这些调配物(G-1、M、N、O、P、Q R、T和U)可进一步更改以通过增加粘度和/或减小表面张力(例如通过增加调配物的油浓度)来治疗其症状和病征将其最优治疗性调配物置于矩阵象限B或D内的患者。泪液的表面张力有助于液滴在眼表面上的扩散性,且增加泪液裂散时间。

[0316] 前述实例仅出于说明并入本说明书中所公开的成分的各种实例的目的。就本文中公开多个发明而言,任何此类发明都应当被理解为在本文中单独公开,结合本文所公开的其它特征或发明,或者缺少未明确公开为所述发明必不可少的任何一个或多个特征。举例来说,本说明书中描述的发明可以在本文所描述的其它任何特征、要素、方法或结构的要素内或与其组合实施。另外,本文中示出的存在于一个特定实例中的特征预期在本发明的其它实例中明确地不存在于本发明中,或者可与本专利申请中其他地方描述的特征组合,其方式未在本专利申请中另外说明或存在于所述特定实例中。本发明的范围应仅由权利要求书的语言决定。

[0317] 因此,本文提供的本发明各种描述说明本发明目前优选的实例;然而,应理解,本

发明不限于所提供的实例,或特定配置、形状和要素关联,除非权利要求书另外具体地指示。基于本公开,本领域的普通技术人员将立即想到所给出的具体实例的其它替代方案,由此本公开应被理解为提供对每个此类替代方案的完整书面描述,如同具体地描述每个替代方案一样。

[0318] 权利要求术语不仅应由本说明书中的具体定义固有地定义,而且还应参照本领域普通技术人员根据本公开所理解的附图来定义。

[0319] 本文引用的每个出版物和专利文献各自个别地以全文引用的方式并入本文中用于所有目的,其引用程度就如同个别地指示个别地指示每一出版物和专利文献。