



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101674807 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 20

(21) 申请号 200880014766. 8

A61K 9/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 05. 01

A61K 47/36 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 27/04 (2006. 01)

60/916, 046 2007. 05. 04 US

审查员 孔越

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 11. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/062141 2008. 05. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02008/137496 EN 2008. 11. 13

(73) 专利权人 博士伦公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 夏尔宁 A·K·多比 T·J·克莱伯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊 过晓东

(51) Int. Cl.

A61K 31/734 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的组合物
及其制备和使用方法

(57) 摘要

用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的组合物包括海藻酸盐、多羟基化合物以及至少两种有机酸或其盐的组合,其中所述组合物的 pH 在约 5 至约 7.5 的范围内,所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 在约 6 至约 10 的范围内。在一些实施方案中,第二种有机酸或其盐的 pKa 比所述 pH 低不多于 1.5 个单位。

1. 眼科组合物,其包括:(a) 海藻酸盐;(b) 至少两种有机酸或其盐的组合;以及(c) 具有 2 至 18 个碳原子的多羟基化合物;其中

(1) 所述组合物的 pH 在 5 至 7.5 的范围内,所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 在 6 至 10 的范围内,所述有机酸或其盐中的第二种的 pKa 在 4 至 10 的范围内,所述有机酸中的每一种的浓度为全部组合物的 0.01 至 2 重量%;

(2) 所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 比所述 pH 高至少半个单位,且另一种有机酸或其盐的 pKa 比所述 pH 低不多于 1.5 个单位;

(3) 所述有机酸或其盐中的至少一种选自乙二胺四乙酸(“EDTA”)、六亚甲基二胺四乙酸(“HMEDTA”)、N-(2-羟基乙基)乙二胺-N,N',N'-三乙酸(“HEEDTA 或 HEDTA”)、羟基甲基乙二胺三乙酸(“HMEDTA”)、1,3-二氨基-2-丙醇-N,N,N',N'-四乙酸、1,3-二氨基-2-丙烷-N,N,N',N'-四乙酸、乙二醇-双(2-氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸、乙二胺-N,N-二乙酸(“EDDA”)、烟酸、脱氧麦根酸(“DMA”)、二亚乙基三胺五乙酸(“DTPA”)、3,6,9-三氮杂-12-氧杂-3,6,9-三羧基亚甲基-10-羧基-13-苯基-三癸酸(“B-19036”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(“DOTA”)、对异硫氰基苄基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(“p-SCN-Bz-DOTA”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N''-三乙酸(“D03A”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(2-丙酸)(“DOTMA”)、1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三乙酸(“NOTA”)、1,4,8,11-四氮杂环十四烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(“TETA”)、三亚乙基四胺六乙酸(“TTHA”)、反-1,2-二氨基己烷四乙酸(“CYDTA”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-羟基丙基)-4,7,10-三乙酸(“HP-D03A”)、反-环己烷二胺四乙酸(“CDTA”)、反(1,2)-环己烷二亚乙基三胺五乙酸(“CDTPA”)、1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-N,N',N''-三乙酸(“OTTA”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四{3-(4-羧基)-丁酸}、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(乙酸甲酰胺)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(亚甲基膦酸)、亚氨基二乙酸、2-甲氧基乙基亚氨基二乙酸、2-甲基硫乙基亚氨基二乙酸、N-2-磺乙基亚氨基二乙酸、N-(氨基甲酰基甲基)亚氨基二乙酸、其盐、及其组合;以及

(4) 所述第二种有机酸或其盐选自山梨酸、乙酸、脱氢乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、己酸(羊油酸)、庚酸(葡萄花酸)、辛酸(羊脂酸)、壬酸(天竺葵酸)、癸酸(羊蜡酸)、(+)-樟脑酸、过氧乙酸、n-过氧丁酸、过氧甲酸、过氧丙酸、丙二酸、二甲基丙二酸、琥珀酸、戊二酸、β-甲基戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、1,1-环戊烷二乙酸、1,2-反-环戊烷二羧酸、1,3-反-环戊烷二羧酸、1,3-反-环己烷二羧酸、1,4-顺-环己烷二羧酸、环己烷羧酸、苯甲酸、甲氧基苯甲酸、对-n-丙氧基苯甲酸、对-n-丁氧基苯甲酸、其盐、及其组合。

2. 如权利要求 1 所述的眼科组合物,其中所述 pH 在 5.5 至 6.5 的范围内。

3. 如权利要求 1 所述的眼科组合物,其中所述有机酸或其盐中的至少一种选自 EDTA、EDDA、DTPA、烟酸、HEEDTA、DOTA、D03A、OTTA、其盐、及其组合。

4. 如权利要求 1 所述的眼科组合物,其中所述第二种有机酸或其盐选自山梨酸、乙酸、脱氢乙酸、丙酸、过氧乙酸、过氧丙酸、其盐、及其组合。

5. 如权利要求 1 所述的眼科组合物,其中所述多羟基化合物选自甘油、乙二醇、丙二醇、山梨醇、甘露醇、木糖醇及其组合。

6. 如权利要求 5 所述的眼科组合物,其中所述 pH 在 5.5 至 6.8 的范围内。

7. 如权利要求 1 所述的眼科组合物,其中所述第二种有机酸的 pKa 比所述组合物的 pH 低不多于 1 个单位。

8. 用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的权利要求 1 的眼科组合物,其中所述组合物基本上由以下组成:(a) 浓度为全部组合物的 0.01 至 2 重量%的海藻酸盐;(b) 至少两种有机酸或其盐,每种浓度为全部组合物的 0.05 至 0.5 重量%;(c) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的甘油;以及(d) 水;其中所述组合物的 pH 为 5.5 至 6.5,所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值比所述 pH 高至少半个单位,所述有机酸或其盐中的至少第二种的 pKa 值比所述 pH 低不多于 1.5 个单位。

9. 如权利要求 8 所述的眼科组合物,其中所述海藻酸盐的浓度在全部组合物的 0.1 至 1 重量%的范围内。

10. 用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的权利要求 1 的眼科组合物,其中所述组合物基本上由以下组成:(a) 浓度为全部组合物的 0.1 至 0.5 重量%的海藻酸盐;(b) 至少两种有机酸或其盐,每种浓度为全部组合物的 0.05 至 0.5 重量%;(c) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的甘油;(d) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的丙二醇;(e) 缓冲体系或缓冲剂;以及(f) 水;其中所述组合物的 pH 为 5.5 至 6.5;所述有机酸或其盐中至少一种的 pKa 值比所述 pH 高至少半个单位;且第二种有机酸或其盐的 pKa 比所述 pH 低不多于 1.5 个单位。

11. 用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的权利要求 1 的眼科组合物,其中所述组合物基本上由以下组成:(a) 浓度为全部组合物的 0.1 至 0.5 重量%的海藻酸盐;(b) 至少两种有机酸或其盐,每种浓度为全部组合物的 0.05 至 0.5 重量%;(c) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的甘油;(d) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的丙二醇;(e) 缓冲体系或缓冲剂;以及(f) 水;其中所述组合物的 pH 为 5.5 至 6.5;所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值比所述 pH 高至少半个单位,且第二种有机酸或其盐的 pKa 值高于 4.5。

12. 如权利要求 11 所述的眼科组合物,其中所述组合物为溶液剂、乳剂、分散体、可形成凝胶剂的组合物或凝胶剂。

13. 用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的权利要求 1 的眼科组合物,其中所述组合物基本上由以下组成:(a) 浓度为全部组合物的 0.1 至 0.5 重量%的海藻酸盐;(b) 两种有机酸或其盐,每种浓度为全部组合物的 0.05 至 0.5 重量%;(c) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的甘油;(d) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的丙二醇;(e) 缓冲体系或缓冲剂;以及(f) 水;其中所述组合物的 pH 为 5.5 至 6.5,所述有机酸或其盐中的一种为 EDTA 或其盐;且第二种有机酸或其盐为山梨酸或其盐。

14. 组合物在制备用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的药物中的应用,其中所述组合物包括:(a) 海藻酸盐;和(b) 至少两种有机酸或其盐的组合;其中

(1) 所述组合物的 pH 在 5 至 7.5 的范围内,所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 在 6 至 10 的范围内,所述有机酸或其盐中的第二种的 pKa 在 4 至 10 的范围内,所述有机酸中的每一种的浓度为全部组合物的 0.01 至 2 重量%;

(2) 所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 比所述 pH 高至少半个单位,且另一种有机酸或其盐的 pKa 比所述 pH 低不多于 1.5 个单位;

(3) 所述有机酸或其盐中的至少一种选自乙二胺四乙酸 (“EDTA”)、六亚甲基二胺四乙酸 (“HMEDTA”)、N-(2-羟基乙基)乙二胺-N,N',N'-三乙酸 (“HEEDTA 或 HEDTA”)、羟基甲基乙二胺三乙酸 (“HMEDTA”)、1,3-二氨基-2-丙醇-N,N,N',N'-四乙酸、1,3-二氨基-2-丙烷-N,N,N',N'-四乙酸、乙二醇-双(2-氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸、乙二胺-N,N-二乙酸 (“EDDA”)、烟酸、脱氧麦根酸 (“DMA”)、二亚乙基三胺五乙酸 (“DTPA”)、3,6,9-三氮杂-12-氧杂-3,6,9-三羧基亚甲基-10-羧基-13-苯基-三癸酸 (“B-19036”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸 (“DOTA”)、对异硫氰基苄基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (“p-SCN-Bz-DOTA”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N''-三乙酸 (“DO3A”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(2-丙酸) (“DOTMA”)、1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三乙酸 (“NOTA”)、1,4,8,11-四氮杂环十四烷-N,N',N'',N'''-四乙酸 (“TETA”)、三亚乙基四胺六乙酸 (“TTHA”)、反-1,2-二氨基己烷四乙酸 (“CYDTA”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-羟基丙基)-4,7,10-三乙酸 (“HP-DO3A”)、反-环己烷二胺四乙酸 (“CDTA”)、反(1,2)-环己烷二亚乙基三胺五乙酸 (“CDTPA”)、1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-N,N',N''-三乙酸 (“OTTA”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四{3-(4-羧基)-丁酸}、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(乙酸甲酰胺)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(亚甲基膦酸)、亚氨基二乙酸、2-甲氧基乙基亚氨基二乙酸、2-甲基硫乙基亚氨基二乙酸、N-2-磺乙基亚氨基二乙酸、N-(氨基甲酰基甲基)亚氨基二乙酸、其盐、及其组合；以及

(4) 所述第二种有机酸或其盐选自山梨酸、乙酸、脱氢乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、己酸(羊油酸)、庚酸(葡萄花酸)、辛酸(羊脂酸)、壬酸(天竺葵酸)、癸酸(羊蜡酸)、(+)-樟脑酸、过氧乙酸、n-过氧丁酸、过氧甲酸、过氧丙酸、丙二酸、二甲基丙二酸、琥珀酸、戊二酸、β-甲基戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、1,1-环戊烷二乙酸、1,2-反-环戊烷二羧酸、1,3-反-环戊烷二羧酸、1,3-反-环己烷二羧酸、1,4-顺-环己烷二羧酸、环己烷羧酸、苯甲酸、甲氧基苯甲酸、对-n-丙氧基苯甲酸、对-n-丁氧基苯甲酸、其盐、及其组合。

15. 如权利要求 14 所述的应用，其中所述组合物基本上由以下组成：

(a) 浓度为全部组合物的 0.1 至 0.5 重量%的海藻酸盐；(b) 至少两种有机酸或其盐，每种的浓度为全部组合物的 0.05 至 0.5 重量%；(c) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的甘油；(d) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的丙二醇；(e) 缓冲体系或缓冲剂；以及(f) 水；其中所述组合物的 pH 为 5.5 至 6.5；所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值比所述 pH 高至少半个单位；第二种有机酸或其盐的 pKa 比所述 pH 低不多于 1.5 个单位。

16. 如权利要求 14 所述的应用，其中所述组合物基本上由以下组成：

(a) 浓度为全部组合物的 0.1 至 0.5 重量%的海藻酸盐；(b) 至少两种有机酸或其盐，每种的浓度为全部组合物的 0.05 至 0.5 重量%；(c) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的甘油；(d) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的丙二醇；(e) 缓冲体系或缓冲剂；以及(f) 水；其中所述组合物的 pH 为 5.5 至 6.5；所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值比所述 pH 高至少半个单位，且第二种有机酸或其盐的 pKa 高于 4.5。

17. 如权利要求 14 所述的应用，其中所述组合物基本上由以下组成：(a) 浓度为全部组合物的 0.1 至 0.5 重量%的海藻酸盐；(b) 两种有机酸或其盐，每种的浓度为全部组合物的

0.05 至 0.5 重量%;(c) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的甘油;(d) 浓度为全部组合物的 0.1 至 1 重量%的丙二醇;(e) 缓冲体系或缓冲剂;以及(f) 水;其中所述组合物的 pH 为 5.5 至 6.5,所述有机酸或其盐中的一种为 EDTA 或其盐;且第二种有机酸或其盐为山梨酸或其盐。

用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的组合物及其制备和使用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于缓解、改善、治疗或预防干眼症 (condition of dry eye) 的组合物及制备和使用所述组合物方法。具体而言,本发明涉及用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的不适的组合物及方法。

背景技术

[0002] 干眼也被称为干燥性角膜结膜炎或异常泪液 (dyslacrima), 其是影响数百万人的常见眼科疾病。患有干眼的患者可能经受灼热, 干燥感和持续的刺激。在严重的情况下, 干眼会严重损害人的视觉, 并因此妨碍患者的活动如驾驶。某些疾病如干燥症 (Sjogren's disease) 表现出干眼的症状。此外, 随着人的衰老, 眼睛的泪腺产生的湿润减少, 导致眼睛变干、红肿、发痒以及沙砾感 (gritty)。

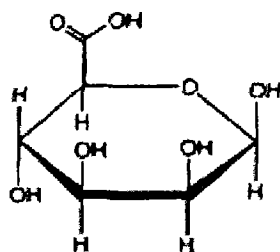
[0003] 虽然似乎干眼可能由多种不相干的病因引起, 但是该疾病的所有表现都有一个共同的特点, 即角膜前泪液膜破裂, 这种破裂通常导致裸露的外眼表脱水并因而导致上述症状。

[0004] 治疗干眼的方法有多种。一种常用的方法是全天内滴注人造泪液来补充眼部泪膜。泪液替代方法的实例包括使用缓冲的等渗盐水溶液和含有水溶性聚合物的水溶液, 所述水溶性聚合物使溶液更具粘性并因此使其在泪液的清洗作用下更不容易从眼睛流出。参见例如 Gressel 等的美国专利 5, 209, 927 ; Glonek 等的美国专利 5, 294, 607 ; 和 Shively 的美国专利 4, 409, 205。

[0005] 虽然这些方法在某些情况下取得了一些成功, 然而在干眼的治疗方面仍然存在重大的挑战。存在的问题包括使用泪液替代品虽然暂时有效, 但在患者醒着的时候通常需要重复使用, 一天中使用十次或更多次是很普遍的。对患者来说这种方法是不方便的。虽然增加干眼产品的粘度可以延长该产品在眼睛中的持续时间, 但是增加粘度仅仅在有限的程度内对延长持续时间有效。由于他们会感觉眼睛里发粘, 因此粘性滴眼剂有时不可取。此外, 非常期望延长产品的持续时间。

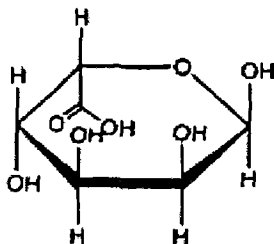
[0006] 为了这种应用的目的海藻酸盐是一种多糖, 其包含 β -D- 甘露糖醛酸和 α -L- 古罗糖醛酸的单体单元、或其盐、或所述酸或盐的衍生物。

[0007]



[0008] β -D- 甘露糖醛酸 (“M”)

[0009]



[0010] α -L- 古罗糖醛酸 (“G”)

[0011] 一些海藻酸盐聚合物是古罗糖醛酸 (或其盐) 单体单元嵌段与甘露糖醛酸 (或其盐) 单体单元嵌段交替形成的嵌段共聚物。另一些海藻酸盐分子具有交替的单个古罗糖醛酸 (或其盐) 与单个甘露糖醛酸 (或其盐) 的单体单元。M 和 G 成分的比率和分布以及平均分子量影响共聚物的物理性质和化学性质。参见 A. Haug 等, *Acta Chem Scand*, Vol. 20, 183-190 (1996)。海藻酸盐聚合物具有粘弹流变性质和使其适用于某些医学应用的其他性质。参见 G. Klock 等, “Biocompatibility of Mannuronic Acid-Rich Alginates”, *Biomaterials*, Vol. 18, No. 10, 707-713 (1997)。

[0012] 在美国专利 6, 528, 465 和美国专利申请公开 2003/0232089 中公开了海藻酸盐作为用于局部眼部应用的增稠剂的应用。美国专利 5, 776, 445 公开了海藻酸盐作为局部施用于眼部的药物递送剂 (drug delivery agent) 的应用。特别地, 教导了在海藻酸盐中古罗糖醛酸的含量超过 50%。

[0013] 美国专利申请公开 2003/0232089 教导了包含包括海藻酸盐在内的两种聚合物成份的干眼制剂。

[0014] 眼科组合物通常包括提供附加性质的其他成分。例如, 已知多羟基化合物 (polyol) (如甘油) 在眼科制剂 (包括用于递送活性药物成分的制剂) 中作为缓和剂和张力调节剂。参见例如美国专利 5, 075, 104 和 5, 209, 927, 其教导了将多羟基化合物与卡波姆聚合物一起使用。

[0015] 另外, 药物组合物 (包括用于眼部应用的那些药物组合物) 通常包括具有多重作用的抗微生物防腐剂。已在眼科制剂中使用的一些普通防腐剂包括苯扎氯铵、氯丁醇、阿来西定、氯己啶、六亚甲基双胍、季铵化合物以及对羟基苯甲酸酯。参见例如美国专利 6, 833, 358 ; 6, 852, 311 ; 6, 960, 575 以及 7, 105, 473。然而, 对于敏感的患者, 尤其是那些已经患有干眼症的患者, 这些防腐剂可能会导致一些不适。

[0016] 因此, 鉴于现有技术组合物的缺陷, 还需要提供用于缓解、改善、治疗或预防由于干眼症导致的不适的改进的组合物。还期望提供对眼表温和的这种组合物。

发明内容

[0017] 总体而言, 本发明提供能够缓解、改善、治疗或预防由于干眼症导致的不适的组合物。

[0018] 一方面, 所述组合物引入不期望的外源性副作用如不期望的感觉的风险较低。或者说, 该组合物对眼表是温和的。

[0019] 另一方面, 本发明的组合物包括: (a) 海藻酸盐; 和 (b) 至少两种有机酸或其盐的组合; 其中所述组合物的 pH 在约 5 至约 7.5 的范围内。

- [0020] 另一方面,所述两种有机酸或其盐中至少一种的 pKa 值在约 6 至约 10 的范围内。
- [0021] 另一方面,所述两种有机酸或其盐中的每一种的 pKa 值在约 4 至约 10 的范围内,且至少一种有机酸或其盐的 pKa 值在约 6 至约 10 的范围内。
- [0022] 另一方面,所述两种羧酸或其盐之一为氨基酸或亚氨基酸或其盐。
- [0023] 另一方面,本发明的组合物进一步包括多羟基化合物。
- [0024] 另一方面,所述多羟基化合物具有 2 至 18(或可选的,2 至 12、或 2 至 10、或 2 至 6、或 2 至 4) 个碳原子。
- [0025] 另一方面,本发明还提供了用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的方法。该方法包括向患有所述疾病的对象的眼睛给药本文公开的组合物之一。
- [0026] 另一方面,所述组合物包括溶液剂、分散体、乳剂(例如水包油乳剂)、可形成凝胶剂的组合物或凝胶剂。
- [0027] 另一方面,本发明提供了用于制备药物组合物的方法。该方法包括将海藻酸盐、至少两种有机酸或其盐、以及药学上可接受的载体组合以形成 pH 在约 5 至约 7.5 的范围内的混合物;其中有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值在约 5 至约 10 的范围内。
- [0028] 从下面的详细说明和权利要求书中将明确本发明的其他特征和优点。

具体实施方式

- [0029] 总体而言,本发明提供能够缓解、改善、治疗或预防由于眼症导致的不适的组合物。
- [0030] 一方面,所述组合物引入不期望的外源性副作用如不期望的刺激、灼热或刺痛感的风险较低。或者说,该组合物对眼表是温和的。
- [0031] 另一方面,本发明的组合物包括:(a) 海藻酸盐;(b) 至少两种有机酸或其盐的组合;和(c) 药学上可接受的载体;其中所述组合物的 pH 在约 5 至约 7.5 的范围内。在一个实施方案中,所述组合物的 pH 在约 5.5 至约 7.5 的范围内。在另一个实施方案中,所述组合物的 pH 在约 6 至约 7.5(或可选的,约 6 至约 7、或约 5.5 至约 7、或约 5.5 至约 6.5、或约 5 至约 6.8、或约 5.5 至约 6.8) 的范围内。
- [0032] 另一方面,所述海藻酸盐的量为全部组合物的约 0.01 至约 2 重量%。可选地,所述海藻酸盐的量为全部组合物的约 0.01 至约 1 重量%(或约 0.01 至约 0.5、或约 0.1 至约 1、或约 0.1 至约 0.5、或约 0.1 至约 0.3 重量%)。
- [0033] 在一个实施方案中,所述海藻酸盐包括交替的均聚物嵌段,每个嵌段包含甘露糖醛酸(或其盐)(“M”)或古罗糖醛酸(或其盐)(“G”)的单体单元或由甘露糖醛酸(或其盐)(“M”)或古罗糖醛酸(或其盐)(“G”)的单体单元组成。在另一个实施方案中,所述海藻酸盐包括交替的单个 M 和 G 单元。
- [0034] 在某些实施方案中,所述海藻酸盐的分子量在约 50kDa 至约 5000kDa 的范围内。可选地,所述海藻酸盐的分子量在约 50kDa 至约 2000kDa(或约 50kDa 至约 1000kDa、或约 50kDa 至约 700kDa、约 50kDa 至约 500kDa、或约 50kDa 至约 100kDa、或约 100kDa 至约 2000kDa、或约 100kDa 至约 1000kDa、或约 100kDa 至约 500kDa、或约 500kDa 至约 2000kDa、或约 500kDa 至约 1000kDa) 的范围内。已知可获自 FMC BioPolymer, Philadelphia, Pennsylvania 的商品名为 Protanal 的适合的海藻酸盐。

[0035] 在一个优选的实施方案中,所述分子量为约 200-300kDa。

[0036] 在适用于本发明的组合物的海藻酸盐分子中 G 单体单元的比例可以为海藻酸盐分子的总单体单元数的约 10%至约 90%。可选地,所述比例可以为海藻酸盐分子的总单体单元数的约 20%至约 75(或 30%至约 60%、或约 25%至约 50%、或约 20%至约 50%、或约 10%至约 30%)。在一个实施方案中,所述比例为约 35-45%。

[0037] 另一方面,包括在所述组合物中的所述至少两种有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值在约 5 至约 10(或可选地,约 6 至约 8.5) 的范围内。

[0038] 另一方面,所述至少两种有机酸或其盐中的每一种的 pKa 值在约 4 至约 10 的范围内,并且至少一种有机酸或其盐的 pKa 值在约 5 至约 10(或可选地,约 5.5 至约 9、或约 6 至约 10、或约 6 至约 9、或约 6 至约 8.5) 的范围内。在一个实施方案中,所述两种有机酸中的至少一种的 pKa 高于所述组合物的 pH。在另一个实施方案中,所述两种有机酸中的至少一种的 pKa 比所述组合物的 pH 的高至少半个单位(halfunit)。在另一个实施方案中,所述两种有机酸中的至少一种的 pKa 比所述组合物的 pH 高至少 1 个单位。应注意聚羧酸具有多个 pKa 值,所述 pKa 值中的一个或多个需要高于所述组合物的 pH。优选地,所述聚羧酸的多个 pKa 值高于所述组合物的 pH。更优选地,所述聚羧酸的大多数 pKa 值高于所述组合物的 pH。最优选地,所述聚羧酸的所有 pKa 值都高于所述组合物的 pH。

[0039] 另一方面,所述两种羧酸中的第一种为氨基酸或亚氨基酸。

[0040] 氨基酸的非限定性实例包括乙二胺四乙酸(“EDTA”, pKa 为 1.70、2.60、6.30 和 10.60)、六亚甲基二胺四乙酸(“HMDTA”)、N-(2-羟基乙基)乙二胺-N, N', N'-三乙酸(“HEEDTA 或 HEDTA”)、羟基甲基乙二胺三乙酸(“HMEDTA”)、1,3-二氨基-2-丙醇-N, N', N'-四乙酸、1,3-二氨基-2-丙烷-N, N', N'-四乙酸、乙二醇-双(2-氨基乙醚)-N, N, N', N'-四乙酸、乙二胺-N, N-二乙酸(“EDDA”, pKa 为 5.58 和 11.05)、烟酸(pKa 值为 10.09、9.14、6.92、和 2.86)、脱氧麦根酸(“DMA”, pKa 值为 9.55、7.78、3.40、和 2.72)、二亚乙基三胺五乙酸(“DTPA”, 两个 pKa 值大于或等于 6.30)、3,6,9-三氮杂-12-氧杂-3,6,9-三羧基亚甲基-10-羧基-13-苯基-三癸酸(“B-19036”)及其组合。氨基酸的其它非限定性的实例包括环状化合物,如 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N, N', N", N'''-四乙酸(“DOTA”)、对异硫氰基苄基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(“p-SCN-Bz-DOTA”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N, N', N"-三乙酸(“DO3A”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(2-丙酸)(“DOTMA”)、1,4,7-三氮杂环壬烷-N, N', N"-三乙酸(“NOTA”)、1,4,8,11-四氮杂环十四烷-N, N', N", N'''-四乙酸(“TETA”)、三亚乙基四胺六乙酸(“TTHA”)、反-1,2-二氨基己烷四乙酸(“CYDTA”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-(2-羟基丙基)-4,7,10-三乙酸(“HP-DO3A”)、反-环己烷二胺四乙酸(“CDTA”)、反(1,2)-环己烷二亚乙基三胺五乙酸(“CDTPA”)、1-氧杂-4,7,10-三氮杂环十二烷-N, N', N"-三乙酸(“OTTA”)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四{3-(4-羧基)-丁酸}、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(乙酸-甲酰胺)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(亚甲基膦酸)及其衍生物中的一种或其组合。期望这些氨基聚羧酸的至少一个 pKa 在约 5 至约 10 的范围内。

[0041] 亚氨基酸的非限定性实例包括亚氨基二乙酸(pKa 为 2.98 和 9.89)、2-甲氧基乙基亚氨基二乙酸(pKa 为 2.2 和 8.96)、2-甲基硫代乙基亚氨基二乙酸(pKa 为 2.1 和

8.91)、N-2-磺乙基亚氨基二乙酸 (pKa 为 1.92、2.28 和 8.16)、N-(氨基甲酰基甲基)亚氨基二乙酸 (pKa 为 2.30 和 6.60) 及其组合。

[0042] 在一个实施方案中,两种有机酸或其盐中的第一种为 EDTA 或其盐。

[0043] 另一方面,第二种有机酸的非限定性实例包括山梨酸、乙酸、脱氢乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、己酸(羊油酸)、庚酸(葡萄花酸)、辛酸(羊脂酸)、壬酸(天竺葵酸)、癸酸(羊蜡酸)、(+)-樟脑酸、过氧乙酸、n-过氧丁酸、过氧甲酸、过氧丙酸、丙二酸、二甲基丙二酸、琥珀酸、戊二酸、 β -甲基戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、1,1-环戊烷二乙酸、1,2-反-环戊烷二羧酸、1,3-反-环戊烷二羧酸、1,3-反-环己烷二羧酸、1,4-顺-环己烷二羧酸、环己烷羧酸、苯甲酸、甲氧基苯甲酸、对-n-丙氧基苯甲酸、对-n-丁氧基苯甲酸及其组合。它们的 pKa 值如表 1 所示。

[0044] 表 1 一些有机酸的 pKa

[0045]

酸的名称	pKa
山梨酸	4.8
乙酸	4.76
脱氢乙酸	5.40
丙酸	4.87
丁酸	4.85
异丁酸	4.84
戊酸	4.85
己酸	4.8
庚酸	4.89
辛酸	4.89
壬酸	4.95
癸酸	4.9
(+)-樟脑酸	4.72
过氧乙酸	8.2
n-过氧丁酸	8.2

过氧甲酸	7.1
过氧丙酸	8.1
丙二酸	2.83、5.69
二甲基丙二酸	3.17、6.06
琥珀酸	4.19、5.48
戊二酸	4.34、5.42
β -甲基戊二酸	4.25、6.22
己二酸	4.42、5.41
庚二酸	4.48、5.42
辛二酸	4.52、5.4
壬二酸	4.55、5.41
1,1-环戊烷二乙酸	3.82、6.70
1,2-反-环戊烷二羧酸	3.89、5.91
1,3-反-环戊烷二羧酸	4.40、5.45
1,3-反-环己烷二羧酸	4.18、5.93
1,4-顺-环己烷二羧酸	4.44、5.79
环己烷羧酸	4.90
苯甲酸	4.21
对甲氧基苯甲酸	4.47
对-n-丙氧基苯甲酸	4.46
对-n-丁氧基苯甲酸	4.53

[0046] 在一些实施方案中,所述两种有机酸中的第二种选自山梨酸、乙酸、丙酸、过氧乙酸、过氧丙酸、过氧甲酸、环己烷羧酸及其组合。

[0047] 在一些其它实施方案中,所述两种有机酸中的第二种选自山梨酸、乙酸、脱氢乙酸、丙酸、过氧乙酸、过氧丙酸及其组合。

[0048] 在一些其它实施方案中,所述两种有机酸中的第二种选自琥珀酸、戊二酸、 β -甲

基戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、1,1-环戊烷二乙酸、1,2-反-环戊烷二羧酸、1,3-反-环戊烷二羧酸、1,3-反-环己烷二羧酸、1,4-顺-环己烷二羧酸及其组合。

[0049] 另一方面,所述至少两种有机酸或其盐的组合包括三种、四种、五种或更多种有机酸或其盐。

[0050] 另一方面,本发明组合物中的两种有机酸中的每一种的浓度为全部组合物的约 0.01 至约 2 重量%。可选地,本发明组合物中的两种有机酸中的每一种的浓度为全部组合物的约 0.01 至约 1 重量% (或约 0.01% 至约 0.5%、或约 0.05% 至约 0.5%、或约 0.05% 至约 0.3%、或约 0.1% 至约 0.5%、或约 0.1% 至约 0.3%)。

[0051] 另一方面,所述两种有机酸中的第二种酸的 pKa 比所述组合物的 pH 低不多于约 1.5 个单位。可选地,所述 pKa 比所述组合物的 pH 低不多于约 1 个单位。在另一个实施方案中,所述 pKa 比所述组合物的 pH 低不多于约 0.5 个单位。在一个实施方案中,所述第二种有机酸为一元羧酸。

[0052] 另一方面,本发明的组合物进一步包括多羟基化合物。

[0053] 适合用于本发明的组合物的多羟基化合物包括那些具有 2 至 18 (或可选地,2 至 12、或 2 至 10、或 2 至 6、或 2 至 4) 个碳原子的多羟基化合物。在一个实施方案中,所述多羟基化合物包含 2 至 6 个碳原子。在另一个实施方案中,所述多羟基化合物包含 2 至 6 个碳原子。适合的多羟基化合物的非限定性实例包括甘油、乙二醇、丙二醇、山梨醇、甘露醇、木糖醇、单糖、二糖、三糖及其组合。在一个实施方案中,所述多羟基化合物选自甘油、乙二醇、丙二醇、山梨醇、甘露醇、木糖醇、单糖及其组合。在另一个实施方案中,所述多羟基化合物选自二糖。在一个优选的实施方案中,所述多羟基化合物为甘油与丙二醇的组合。

[0054] 本发明组合物中包括的多羟基化合物的浓度为全部组合物的约 0.01 至约 5 重量%。可选地,多羟基化合物的浓度为全部组合物的约 0.01 至约 2 重量% (或约 0.01% 至约 1%、或约 0.01% 至约 0.5%、或约 0.05% 至约 1%、或约 0.05% 至约 0.5%、或约 0.1% 至约 1%、或约 0.1% 至约 0.5%、或约 0.1% 至约 0.3%、或约 0.2% 至约 1%)。

[0055] 另一方面,海藻酸盐与多羟基化合物的比例在约 1 : 20 至约 20 : 1 的范围内。可选地,所述比例在约 1 : 10 至约 10 : 1、或约 1 : 7 至约 7 : 1、或约 1 : 5 至约 5 : 1、或约 1 : 3 至约 3 : 1 的范围内。

[0056] 在另一个实施方案中,所述包含海藻酸盐的组合物的特征在于其 Mark-Houwink 数最低为约 0.6。通常,理想的 Mark-Houwink 数在约 0.6 至约 1.2 的范围内。在一个实施方案中,所述 Mark-Houwink 数约为 1。

[0057] 利用具有三重检波的体积排阻色谱 (SEC) 分析组合物。具体而言,进行了光散射、粘度测定法痕量测定 (viscometry trace) 以及折射率检测分析。采用在 "Introduction to Physical Polymer Science" Third Edition, L. H. Sperling, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001 中公开的数学方法,由获自三重检波 SEC 方法的数据计算 Mark-Houwink 数。所述组合物中海藻酸盐颗粒的形状可以从表 2 所示的 Mark-Houwink 数推断出。

[0058] 表 2 Mark-Houwink 数的值

[0059]

Mark-Houwink 数	解释
0	球形
0.5-0.8	无规卷曲
1.0	刚性卷曲
2.0	棒状

[0060] 另一方面,本发明的组合物不含阿来西定、氯己啶、对羟基苯甲酸酯、苯扎氯铵、聚合季铵化合物及其衍生物。

[0061] 本发明中采用的水溶液可包含一种或多种通常存在于眼科溶液中的附加成分,例如张力调节剂、缓冲剂、抗氧化剂、粘度调节剂、表面活性剂、稳定剂、螯合剂等等,其有助于使眼科组合物对使用者而言更为舒适。

[0062] 可以用张力调节剂将本发明的组合物调节到接近正常泪液的张力,其相当于 0.9 重量%的氯化钠溶液或 2.8 重量%的甘油溶液。本发明的组合物的理想的同渗质量摩尔浓度在约 200mOsm/kg 至约 400mOsm/kg 的范围内。可选地,所述同渗质量摩尔浓度在约 220 至约 360mOsm/kg(或约 220 至约 320mOsm/kg,或约 240 至约 300mOsm/kg,或约 240 至约 280mOsm/kg,或约 220 至约 280mOsm/kg,或约 220 至约 260mOsm/kg) 的范围内。

[0063] 另一方面,本发明的组合物可包括缓冲剂或缓冲体系。适用于本发明组合物中的缓冲剂包括 Good's 缓冲剂。缓冲剂的非限定性实例包括在 25°C 下 pKa 为 6.1 且 pH 在约 5.5-6.7 的范围内的 MES(2-(N-吗啉代)乙磺酸半钠盐);在 25°C 下 pKa 为 7.5 且 pH 在约 6.8-8.2 的范围内的 HEPES(N-{2-羟基乙基}哌嗪-N'-{2-乙磺酸});在 25°C 下 pKa 为 7.1 且 pH 在约 6.4-7.8 的范围内的 BES(N,N-双{2-羟基乙基}2-氨基乙磺酸);在 25°C 下 pKa 为 7.2 且 pH 在约 6.5-7.9 的范围内的 MOPS(3-{N-吗啉代}丙磺酸);在 25°C 下 pKa 为 6.5 且 pH 在约 5.8-7.2 的范围内的 BIS-TRIS(双(2-羟基乙基)氨基-三(羟基甲基)甲烷);柠檬酸盐缓冲剂(pH 在约 5.5-7.2 的范围内);马来酸盐缓冲剂(pH 在约 5.5-7.2 的范围内);琥珀酸盐缓冲剂(pH 在约 5.5-6.5 的范围内);以及苹果酸盐缓冲剂(pH 在约 4-6 的范围内)。也可以使用其他可提供在约 5-7.5 的范围内的 pH 的药理学上可接受的缓冲剂。

[0064] 本发明的组合物的粘度可以在约 5 至约 100,000 厘泊("cP")或 mPa.s(或可选地,约 10 至约 50,000、或约 10 至约 20,000、或约 10 至约 10,000、或约 10 至约 1,000、或约 100 至约 10,000、或约 100 至约 20,000、或约 100 至约 50,000、或约 500 至约 10,000、或约 500 至约 20,000cP 或 mPa.s) 的范围内。

[0065] 可以期望使用使本发明组合物的粘度大于单纯水溶液的粘度的增粘剂以延长在眼中的停留时间。所述增粘剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素或本领域技术人员公知的其他试剂。这些试剂通常以 0.01 至 10 重量%(可选地,0.1 至 5 重量%、或 0.1 至 2 重量%)的水平使用。

[0066] 适宜的表面活性剂包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇、乙二醇及丙二醇。

其他表面活性剂为聚山梨醇酯（如聚山梨醇酯 80（聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯）、聚山梨醇酯 60（聚氧乙烯失水山梨醇单硬脂酸酯）、聚山梨醇酯 20（聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯），它们通常以其商品名 **Tween®** 80、**Tween®** 60、**Tween®** 20 为人所知）、泊洛沙姆（环氧乙烷和环氧丙烷的合成嵌段聚合物，例如以其商品名 **Pluronic®** 为人所知的那些；如 **Pluronic®** F127 或 **Pluronic®** F108）、或泊洛沙胺（与乙二胺连接的环氧乙烷和环氧丙烷的合成嵌段聚合物，例如通常以其商品名 **Tetronic®** 为人所知的那些；如 **Tetronic®** 1508 或 **Tetronic®** 908 等、其他非离子表面活性剂如 **Brij®**、**Myrj®**、以及具有包含 12 个或更多个碳原子（如约 12 至约 24 个碳原子）的碳链的长链脂肪醇（即油醇、硬脂醇、肉豆蔻醇、二十二碳六烯醇等）。表面活性剂有助于局部制剂在眼表扩散。

[0067] 适宜的抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢钠、丁羟甲苯、丁羟茴醚、生育酚及其组合。抗氧化剂在本发明组合物中的用量在约 0.005 至约 0.05 重量%（或可选地，约 0.005 至约 0.02 重量%、或约 0.005 至约 0.01 重量%）的范围内。

[0068] 本发明还提供了改善、缓解、治疗或预防干眼症的方法。该方法包括向患眼给药包括以下成分的组合物：(a) 海藻酸盐；(b) 至少两种有机酸或其盐的组合；以及 (c) 药学上可接受的载体；其中所述组合物的 pH 在约 5 至约 7.5 的范围内。在一个实施方案中，所述组合物的 pH 在约 5.5 至约 7.5 的范围内。在另一个实施方案中，所述组合物的 pH 在约 6 至约 7.5（或可选地，约 6 至约 7、或约 5.5 至约 7、或约 5.5 至约 6.5）的范围内。

[0069] 在一个实施方案中，所述组合物进一步包括多羟基化合物。

[0070] 一方面，所述组合物的不同成分以本文公开的含量存在。

[0071] 另一方面，根据需要，所述组合物可每天一次、每天二次或每天三次或更多次施用一滴或多滴到眼表。

[0072] 另一方面，所述的方法缓解了由于干眼症导致的眼部不适。

[0073] 另一方面，在所述组合物中包括的所述至少两种有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值在约 6 至约 8.5 的范围内。

[0074] 另一方面，所述的至少两种有机酸或其盐中的每一种的 pKa 值在约 4 至约 10 的范围内，并且至少一种有机酸或其盐的 pKa 值在约 5 至约 10（或可选地，约 5.5 至约 9、或约 6 至约 9、或约 6 至约 8.5）的范围内。在一个实施方案中，所述两种有机酸中的至少一种的 pKa 高于所述组合物的 pH。在另一个实施方案中，所述两种有机酸中的至少一种的 pKa 比所述组合物的 pH 高至少半个单位。在另一个实施方案中，所述两种有机酸中的至少一种的 pKa 比所述组合物的 pH 高至少 1 个单位。应当注意的是聚羧酸具有多个 pKa 值，所述 pKa 值中的一个或多个需要高于所述组合物的 pH。优选地，所述聚羧酸的多个 pKa 值高于所述组合物的 pH。更优选地，所述聚羧酸的大多数 pKa 值高于所述组合物的 pH。最优选地，所述聚羧酸的所有 pKa 值都高于所述组合物的 pH。

[0075] 另一方面，本发明提供了制备用于改善、缓解、治疗或预防干眼症的组合物的方法。该方法包括将：(1) 海藻酸盐；(2) 至少两种有机酸或其盐的组合；以及 (3) 药学上可接受的载体组合以形成混合物以制备所述组合物；其中所述混合物的 pH 在约 5 至约 7.5（或可选地，约 5 至约 7、或约 5.5 至 7、或约 5 至 6、或约 5.5 至 6.5）的范围内。

[0076] 另一方面，组合步骤进一步包括向所述混合物中添加多羟基化合物。适宜的多羟基化合物及它们的浓度已在前面公开。

[0077] 另一方面,该方法还包括:(b) 调节所述混合物的 pH 值至所述 pH 范围内。

[0078] 另一方面,该方法还包括:(c) 对所述混合物进行灭菌过程。在一个实施方案中,所述灭菌过程可以包括将所述混合物暴露于 α 、 β 或 γ 射线辐射;将所述混合物高压灭菌;或将混合物加热至约 100 至约 125℃ 的温度范围内,持续 10 分钟或更长时间,但不超过会导致海藻酸盐降解的时间。

[0079] 本发明的组合物可以封装于单剂量(用于单次使用)或多剂量(用于多次使用)容器中。

[0080] 表 3 显示经制备和试验的示例性的本发明的组合物。

[0081] 表 3 用于干眼症的一些组合物

[0082]

成分	实施例				
	1	2	3	4	5
硼酸 NF(重量%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
硼酸钠 NF(重量%)	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34
海藻酸盐 ⁽¹⁾ (重量%)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
甘油(重量%)	1	0.6	1	1	1
丙二醇(重量%)	0	0.6	0	0	0
山梨酸 NF(重量%)	0.2	0.2	0.2	0.15	0.15
EDTA USP(重量%)	0.2	0.15	0.1	0.15	0.2
纯化水	q.s.100	q.s.100	q.s.100	q.s.100	q.s.100
pH	6.00	6.18	6.34	7.04	6.85
同渗质量摩尔浓度(mOsm/kg)	240	272	231	227	231
防腐功效 ⁽²⁾	通过	通过	通过	失败	失败

[0083] 注释:(1)Protanal LF200M,海藻酸钠

[0084] (2) 试验所述组合物对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠埃希氏菌、人白色念珠菌、及黑曲霉的生长或存活的抑制。当 7 天后,存活细菌的浓度比初始计算量降低不少于 1.0log,14 天后,存活细菌的浓度比初始计算量降低不少于 3.0log,且 28 天后,与 14 天起的量相比没有增加;第 7、14 和 28 天后,存活酵母和霉菌浓度比初始计算量没有增加时,认为组合物通过防腐功效检测。“没有增加”的定义为比先前测量的数值高不大于 0.5log 单位。

[0085] 表 3 (续表)用于干眼症的一些组合物

[0086]

成分	实施例				
	6	7	8	9	10
硼酸 NF(重量%)	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2
硼酸钠 NF(重量%)	0.34	0.34	0.34	0.24	0.24
海藻酸盐 ⁽¹⁾ (重量%)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
甘油(重量%)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
丙二醇(重量%)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
山梨酸 NF(重量%)	0.2	0.2	0.2	0.15	0.15
EDTA USP(重量%)	0.2	0.15	0.1	0.15	0.2
纯化水	q.s.100	q.s.100	q.s.100	q.s.100	q.s.100
pH	5.91	6.01	6.16	5.75	5.68
同渗质量摩尔浓度(mOsm/kg)	255	251	246	243	250
防腐功效 ⁽²⁾	通过	通过	通过	通过	通过

[0087] 注释:(1)和(2)参见上述。

[0088] 表3 (续表)用于干眼症的一些组合物

[0089]

成分	实施例				
	11	12	13	14	15
硼酸 NF(重量%)	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2
硼酸钠 NF(重量%)	0.41	0.41	0.38	0.31	0.34
海藻酸盐 ⁽¹⁾ (重量%)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
甘油(重量%)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
丙二醇(重量%)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
山梨酸 NF(重量%)	0.2	0.2	0.2	0.15	0.15
EDTA USP(重量%)	0.2	0.15	0.1	0.15	0.2
纯化水	q.s.100	q.s.100	q.s.100	q.s.100	q.s.100
pH	6.63	6.89	6.86	6.61	6.75
同渗质量摩尔浓度(mOsm/kg)	265	260	251	252	263
防腐功效 ⁽²⁾	失败	失败	失败	失败	失败

[0090] 注释:(1)和(2)参见上述。

[0091] 虽然一些组合物可能未通过长期(28天)防腐功效试验,但是仍可将其灭菌并封装于用于单剂量使用的灭菌容器内。

[0092] 表4显示处于本发明范围内的一些其他还未实验制备的示例性组合物。这些组合物预期在缓解干眼症中具有效果。

[0093] 表4 用于干眼症的其它一些组合物

[0094]

成分类型	实施例			
	16		17	
	成分	(重量%)	成分	(重量%)
缓冲剂	MES	1	琥珀酸盐	1
海藻酸盐	Protanal LF 240D ⁽³⁾	0.3	Protanal LF 240D ⁽³⁾	0.4
多羟基化合物	甘油	0.6	甘油	1
其它多羟基化合物	丙二醇	0.6	无	0
第一有机酸	DTPA	0.2	烟酸	0.3
第二有机酸	脱氢乙酸	0.15	过氧乙酸	0.2
pH 调节剂	HCl 或 NaOH	q.s.用于 pH 调节	HCl 或 NaOH	q.s.用于 pH 调节
纯化水	q.s.100	q.s.100	q.s.100	q.s.100
pH	-	6.5	-	6.3

[0095] 注释:(3) 海藻酸钠获自 FMC BioPolymer, G/M 比率为 30-35/65-70, 粘度为 7-150mPa. s。

[0096] 表 4 (续表) 用于干眼症的其它一些组合物

[0097]

成分类型	实施例			
	18		19	
	成分	(重量%)	成分	(重量%)
缓冲剂	柠檬酸盐	0.75	琥珀酸盐	1
海藻酸盐	Protanal LF 120M ⁽⁴⁾	0.3	Protanal LF 12M ⁽⁴⁾	0.4
多羟基化合物	甘油	0.6	甘油	1
其它多羟基化合物	甘露醇	0.4	木糖醇	0.2
第一有机酸	DTPA	0.2	NOTA	0.3
第二有机酸	脱氢乙酸	0.15	甲基戊二酸	0.15
pH 调节剂	HCl 或 NaOH	q.s.用于 pH 调节	HCl 或 NaOH	q.s.用于 pH 调节
纯化水	q.s.100	q.s.100	q.s.100	q.s.100
pH	-	6.5	-	6.7

[0098] 注释:(4) 海藻酸钠获自 FMC BioPolymer, G/M 比率为 35-45/55-65, 粘度为 7-150mPa. s。

[0099] 表 4 (续表) 用于干眼症的其它一些组合物

[0100]

成分类型	实施例			
	20		21	
	成分	(重量%)	成分	(重量%)
缓冲剂	马来酸盐	1	磷酸盐	1
海藻酸盐	Protanal LF 120M ⁽⁴⁾	0.3	Protanal LF 12M ⁽⁴⁾	0.4
多羟基化合物	甘油	0.6	甘油	1
其它多羟基化合物	山梨醇	0.4	木糖醇	0.2
第一有机酸	DO3A	0.2	NOTA	0.3
第二有机酸	丙酸	0.2	过氧甲酸	0.15
pH 调节剂	HCl 或 NaOH	q.s.用于 pH 调节	HCl 或 NaOH	q.s.用于 pH 调节
纯化水	q.s.100	q.s.100	q.s.100	q.s.100
pH	-	6.3	-	6.6

[0101] 注释：(4) 参见上述。

[0102] 在一个实施方案中,用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的组合物基本上由以下组成:(a) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 0.5 重量%的海藻酸盐;(b) 至少两种有机酸或其盐,每种浓度为全部组合物的约 0.05 至约 0.5 重量%;(c) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 1 重量%的甘油;以及(d) 水;其中所述组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5,所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值比所述 pH 高至少半个单位。在一个实施方案中,第二种有机酸或其盐的 pKa 比所述组合物的 pH 低不多于 1.5 个单位。在另一个实施方案中,第二种有机酸或其盐的 pKa 比所述组合物的 pH 低不多于 1 个单位。在另一个实施方案中,所述缓冲体系或缓冲剂为硼酸 / 硼酸盐缓冲剂。

[0103] 在另一个实施方案中,用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的组合物基本上由以下组成:(a) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 0.5 重量%的海藻酸盐;(b) 至少两种有机酸或其盐,每种浓度为全部组合物的约 0.05 到至约 0.5 重量%;(c) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 1 重量%的甘油;(d) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 1 重量%的丙二醇;(e) 缓冲体系或缓冲剂;以及(f) 水;其中所述组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5;所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值比所述 pH 高至少半个单位。在一个实施方案中,第二种有机酸的 pKa 比所述组合物的 pH 低不多于 1.5 个单位。在另一个实施方案中,所述缓冲体系或缓冲剂为硼酸 / 硼酸盐缓冲剂。

[0104] 在另一个实施方案中,用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的组合物基本上由以下组成:(a) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 0.5 重量%的海藻酸盐;(b) 至少两种有机酸或其盐,每种浓度为全部组合物的约 0.05 至约 0.5 重量%;(c) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 1 重量%的甘油;(d) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 1 重量%的丙二醇;(e) 缓冲体系或缓冲剂;以及(f) 水;其中所述组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5;所述有机酸或其盐中的至少一种的 pKa 值比所述 pH 高至少半个单位;且第二种有机酸或其盐的 pKa 值高于约 4.5。

在一个实施方案中,第二种有机酸或其盐的 pKa 比所述组合物的 pH 低不多于 1.5 个单位。在另一个实施方案中,所述缓冲体系或缓冲剂为硼酸 / 硼酸盐缓冲剂。

[0105] 在另一个实施方案中,用于缓解、改善、治疗或预防干眼症的组合物基本上由以下组成:(a) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 0.5 重量%的海藻酸盐;(b) 至少两种有机酸或其盐,每种浓度为全部组合物的约 0.05 至约 0.5 重量%;(c) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 1 重量%的甘油;(d) 浓度为全部组合物的约 0.1 至约 1 重量%的丙二醇;(e) 缓冲体系或缓冲剂;以及(f) 水;其中所述组合物的 pH 为约 5.5 至约 6.5;所述有机酸或其盐中的一种为 EDTA 或其盐;且第二种有机酸或其盐为山梨酸或其盐。在一个实施方案中,第二种有机酸的 pKa 比所述组合物的 pH 低不多于 1.5 个单位。在另一个实施方案中,所述缓冲体系或缓冲剂为硼酸 / 硼酸盐缓冲剂。

[0106] 另一方面,本发明的组合物之一可以形成溶液剂、乳剂(如水包油乳剂)、分散体、可形成凝胶剂的组合物或凝胶剂。

[0107] 在本发明组合物的典型制备过程中,将相当于总原料重量的约 85 至约 90%的体积的纯化水(在加入其它成分之前,纯化水的温度应当低于 40℃)加入到配有搅拌机械的灭菌不锈钢混合容器中。在不断的搅拌下缓慢加入海藻酸盐,之后混合至少 30 分钟。在约 30 分钟的时期内将其它成分缓慢加入到所述容器中。再进一步将容器内的内容物混合 15 分钟,然后通过任何公知的可用于药物组合物的灭菌的方法对其进行灭菌。将所述组合物准备用于包装、贮存及应用。

[0108] 虽然在前面已经描述了本发明的特定实施方案,但本领域技术人员应理解可以在其上进行许多等价、修改、替代及变化而不脱离所附权利要求限定的本发明的精神和范围。