



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109157539 A

(43)申请公布日 2019.01.08

(21)申请号 201811311427.8

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.05.03

A61K 31/736(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 9/00(2006.01)

61/642,901 2012.05.04 US

A61K 47/02(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61K 47/10(2006.01)

201380031008.8 2013.05.03

A61K 47/26(2006.01)

(71)申请人 爱尔康研究有限公司

A61P 27/02(2006.01)

地址 美国德克萨斯州

A61K 31/728(2006.01)

(72)发明人 J·W·达维斯 H·A·凯特尔森

E·E·卡姆贝尔 D·L·梅多斯

R·兰加拉詹

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 安佩东 黄革生

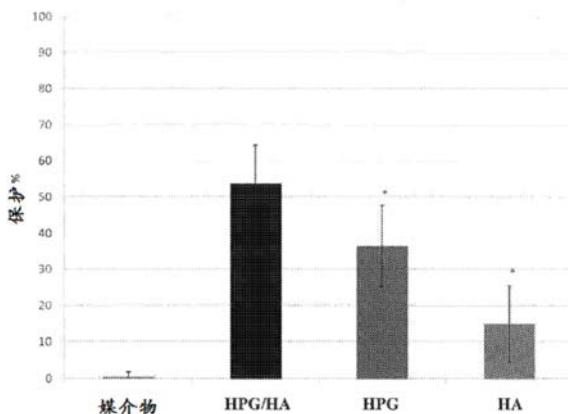
权利要求书1页 说明书8页 附图2页

(54)发明名称

具有改善的干燥保护和保留的眼用组合物

(57)摘要

本发明涉及具有改善的干燥保护和保留的眼用组合物,特别是适合用于药物递送的人工眼泪组合物和眼用组合物。在本发明的一个实施方案中,所述组合物包含半乳甘露聚糖聚合物,诸如瓜尔胶或羟丙基瓜尔胶;透明质酸;以及顺式二醇,诸如山梨糖醇。在一个优选实施方案中,所述组合物还包含硼酸盐化合物。



1. 一种眼用组合物,其包含0.17至0.18w/v%半乳甘露聚糖、0.13至0.17w/v%透明质酸以及1.0至2.0w/v%顺式二醇,和其中所述半乳甘露聚糖是羟丙基瓜尔胶而所述顺式二醇是山梨糖醇。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其包含0.13至0.17w/v%透明质酸钠以及1.4w/v%山梨糖醇。
3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述顺式二醇以约1.4w/v%的浓度存在。
4. 根据权利要求1所述的组合物,其中还包含硼酸盐。
5. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述硼酸盐是硼酸。
6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述硼酸以0.1至1.8w/v%的浓度存在。
7. 根据权利要求1所述的组合物,其进一步包含选自以下的缓和剂:
甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、丙二醇、聚丙烯酸以及其组合。
8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述缓和剂是聚丙二醇或聚乙二醇。
9. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述缓和剂是聚乙二醇和丙二醇。
10. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述聚乙二醇以0.4w/v%的浓度存在。
11. 根据权利要求9所述的组合物,其中所述丙二醇以0.3w/v%的浓度存在。
12. 根据权利要求1所述的组合物,其进一步包含药学活性化合物。
13. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物的同渗质量摩尔浓度是210-320毫渗量/千克 (m0sm/kg)。
14. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物具有6.5至8的pH。
15. 根据权利要求1所述的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗眼部疾病。
16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述眼部疾病是干眼病。

具有改善的干燥保护和保留的眼用组合物

[0001] 本申请为2013年5月3日提交的申请号为PCT/US2013/039487、发明名称为“具有改善的干燥保护和保留的眼用组合物”的国际申请的分案申请，该国际申请于2014年12月12日进入中国国家阶段，申请号为201380031008.8。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请根据35U.S.C. §119要求于2012年5月4日提交的美国临时专利申请No.61/642,901的优先权，该专利的全部内容通过引用并入本文中。

[0004] 发明技术领域

[0005] 本发明涉及人工眼泪组合物和用于眼用药物递送的组合物，并且更具体地涉及包含诸如瓜尔胶的半乳甘露聚糖、透明质酸以及顺式二醇的组合物。

[0006] 发明背景

[0007] 用于局部施加的眼用组合物并且具体地说人工眼泪组合物包含润滑并且保护眼表的化合物。在干眼病症的情形下，人工眼泪组合物可预防诸如疼痛和不适的症状并且可预防生物粘附和由摩擦诱发的组织损伤。可获得大量适合作为润滑剂和眼表保护剂的潜在化合物。举例来说，某些出售的人工眼泪产品含有诸如半乳甘露聚糖的天然聚合物。其它润滑剂和眼表保护剂包括例如羧甲基纤维素、葡甘露聚糖、甘油以及羟丙基甲基纤维素。

[0008] 如上文所提到，先前已描述了使用半乳甘露聚糖化合物(诸如瓜尔胶)的眼用组合物。Asgharian的标题为“Ophthalmic compositions containing galactomannan polymers and borate”的美国专利No.6,403,609描述了此类系统并且通过引用以其整体并入本文中。

[0009] 虽然现有人工眼泪组合物已有一些成功，然而在干眼病的治疗中仍存在问题。眼泪替代物的使用虽然暂时有效，但通常需要在患者醒着的时间过程中重复施加。一天当中患者不得不施加人工眼泪溶液十至二十次并不罕见。这种工作不仅繁琐和费时，而且可能非常昂贵。已报导与屈光手术有关的干眼病短暂症状在一些情况下在手术之后持续六周至六个月或更久。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明涉及包含瓜尔胶和透明质酸的眼用干眼病组合物。顺式二醇(诸如山梨糖醇或丙二醇)也存在于组合物中。在某些实施方案中，硼酸盐化合物也存在于组合物中。本发明的组合物提供了改善的干燥保护和保留特征。本发明的组合物还可用作眼用治疗剂的药物递送媒介物。

[0012] 本发明人已发现瓜尔胶与透明质酸的组合在与含有单独任一种聚合物的组合物相比时展示了与干燥保护和眼表保留有关的协同作用。

[0013] 此外，本发明的组合物在经受高温(诸如在诸如高压灭菌的灭菌过程期间遇到的那些高温)时展示了改善的稳定性。

[0014] 前述概要广泛描述了本发明的某些实施方案的特征和技术优势。其它特征和技术优势将描述于以下发明详述中。

[0015] 附图简述

[0016] 可通过参考以下描述结合附图中的图获得对本发明和其优势的更完整理解,在所述图中相似参考数字指示相似特征,并且其中:

[0017] 图1是将包含羟丙基瓜尔胶与透明质酸两者的组合物与包含羟丙基瓜尔胶或透明质酸的组合物的干燥性能相比较的条形图;

[0018] 图2是将包含羟丙基瓜尔胶与透明质酸的组合物与包含单独的羟丙基瓜尔胶和透明质酸的组合物的保留性能相比较的条形图;

[0019] 图3是将荧光标记聚合物组合物的保留相比较的条形图;并且

[0020] 图4是将羟丙基瓜尔胶/透明质酸组合物与透明质酸/羧甲基纤维素组合物的保留相比较的条形图。

[0021] 发明详述

[0022] 本发明的组合物包含半乳甘露聚糖(诸如瓜尔胶)、透明质酸以及顺式二醇。可用于本发明的半乳甘露聚糖的类型典型地衍生自瓜尔胶、刺槐豆胶以及他拉胶(tara gum)。如本文所用,术语“半乳甘露聚糖”是指衍生自以上天然胶或含有甘露糖或半乳糖部分或两者作为主要结构组分的类似天然或合成胶的多糖。本发明的优选半乳甘露聚糖由与 α -D-吡喃半乳糖基单元通过(1-6)键连接的(1-4)- β -D-吡喃甘露糖基单元的直链组成。在优选半乳甘露聚糖情况下,D-半乳糖与D-甘露糖的比率变化,但通常将是约1:2至1:4。D-半乳糖:D-甘露糖比率是约1:2的半乳甘露聚糖是最优选的。另外,多糖的其它化学修饰变型也包括在“半乳甘露聚糖”定义内。举例来说,可对本发明的半乳甘露聚糖进行羟乙基、羟丙基以及羧基甲基羟丙基取代。当需要软凝胶时,半乳甘露聚糖的非离子变型(诸如含有烷氧基和烷基(C1-C6)基团的那些非离子变型)是特别优选的(如羟丙基取代)。在非顺式羟基位置中的取代是最优选的。本发明的半乳甘露聚糖的非离子取代的实例是羟丙基瓜尔胶,其中摩尔取代度是约0.4。还可以对半乳甘露聚糖进行阴离子取代。当需要强反应性凝胶时阴离子取代是特别优选的。半乳甘露聚糖典型地以约0.025至约0.8w/v%、优选地以约0.1w/v%至约0.2w/v%并且更优选地以约0.17至约0.18w/v%的浓度存在于本发明的组合物中。在一个实施方案中,羟丙基瓜尔胶以约0.175w/v%的浓度存在。本发明的优选半乳甘露聚糖是瓜尔胶和羟丙基瓜尔胶。羟丙基瓜尔胶是特别优选的。

[0023] 粘多糖(诸如透明质酸)是带负电荷的分子。透明质酸是由通过交替的 β -1,4和 β -1,3糖苷键连接在一起的具有N-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)和葡萄糖醛酸(GlcUA)的重复二糖单元组成的未硫酸化粘多糖。透明质酸也称为玻尿酸(hyaluronan)、透明质酸盐或HA。如本文所用,术语透明质酸还包括由透明质酸的盐形式,诸如透明质酸钠。本发明的组合物包含约0.05至约0.5w/v%透明质酸。在一个优选实施方案中,透明质酸以约0.1至约0.2w/v%的浓度并且更优选地以约0.13至0.17w/v%的浓度存在。在一个实施方案中,透明质酸钠以约0.15w/v%的浓度存在。优选透明质酸是透明质酸钠。用于本发明的组合物中的透明质酸的分子量可不同,但典型地是0.5至2.0M道尔顿。在一个实施方案中,透明质酸的分子量是900,000至1M道尔顿。在另一个实施方案中,透明质酸的分子量是1.9至2.0M道尔顿。

[0024] 可用于本发明的实施方案中的顺式二醇化合物包括但不限于包含顺式二醇基团(连接至相邻碳原子的羟基)的亲水性碳水化合物,诸如山梨糖醇或甘露糖醇。本发明的优选顺式二醇化合物包括聚乙二醇、聚丙二醇以及聚氧化乙烯-聚氧化丁烯嵌段共聚物。特别优选的顺式二醇化合物是山梨糖醇和甘露糖醇。在本发明的组合物中,顺式二醇化合物以

约0.5至5.0w/v%的浓度存在,并且优选地以约1.0至2.0w/v%的浓度存在。在一个实施方案中,山梨糖醇以约1.4%的浓度存在。一般来说,此类顺式二醇化合物的分子量在400g/mol至5,000,000g/mol之间。

[0025] 当存在于本发明的组合物中时,硼酸盐的浓度典型地为约0.1至约1.8w/v%。在一个优选实施方案中,硼酸盐以0.3至0.4w/v%的浓度存在。在本发明的一个实施方案中,硼酸以约0.35w/v%的浓度存在。如本文所用,术语“硼酸盐”是指硼酸盐的所有药学上适合的形式,包括但不限于硼酸和碱金属硼酸盐(诸如硼酸钠和硼酸钾)。硼酸是本发明的实施方案中所用的优选硼酸盐。

[0026] 本发明的组合物可任选地包含一种或多种额外的赋形剂和/或一种或多种额外的活性成分。常用于药物组合物中的赋形剂包括但不限于缓和剂、张力剂、防腐剂、螯合剂、缓冲剂以及表面活性剂。其它赋形剂包括增溶剂、稳定剂、舒适增强剂、聚合物、软化剂、pH调节剂以及/或者润滑剂。多种赋形剂中的任一种均可用于本发明的组合物中,包括水、水与水可混溶溶剂(诸如包含0.5至5%无毒水溶性聚合物的C1-C7烷醇、植物油或矿物油)的混合物;天然产物,诸如海藻酸盐、果胶、黄蓍胶、卡拉亚胶(karaya gum)、黄原胶、角叉菜胶、琼脂以及阿拉伯胶;淀粉衍生物,诸如淀粉乙酸酯和羟丙基淀粉;以及其它合成产物,诸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯甲醚、聚氧化乙烯,优选地是交联聚丙烯酸和那些产物的混合物。

[0027] 本发明的实施方案中所用的缓和剂包括但不限于甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、聚乙二醇、丙二醇以及聚丙烯酸。特别优选的缓和剂是丙二醇和聚乙二醇400。

[0028] 适合的张力调节剂包括但不限于甘露糖醇、氯化钠、甘油等。适合的缓冲剂包括但不限于磷酸盐、乙酸盐等以及氨基醇(诸如2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP))。适合的表面活性剂包括但不限于离子型和非离子型表面活性剂,尽管优选非离子型表面活性剂,RLM 100、POE 20十六基十八基醚(诸如**Procol**[®]CS20)以及泊洛沙姆(诸如**Pluronic**[®]F68)。

[0029] 本文所阐述的组合物可包含一种或多种防腐剂。此类防腐剂的实例包括对羟基苯甲酸酯、高硼酸钠、亚氯酸钠、醇(诸如氯丁醇、苯甲醇或苯基乙醇)、胍衍生物(诸如聚六亚甲基双胍)、高硼酸钠、聚季铵-1或山梨酸。在某些实施方案中,组合物可自身防腐使得不需要防腐剂。

[0030] 本发明的组合物在眼科上适合用于施加到受试者的眼睛上。术语“水性”典型地表示其中以水的重量计赋形剂>50%、更优选地>75%并且具体地说>90%的水性组合物。这些液滴可由单次剂量安瓿递送,所述安瓿可优选地是无菌的并且因此使得组合物中抑细菌组分是不必要的。或者,液滴可由多剂量瓶递送,该多剂量瓶可优选地包含当递送组合物时从组合物中提取任何防腐剂的装置,此类装置是本领域中已知的。

[0031] 本发明的组合物优选地是等张的,或略微低张的,以便对抗由蒸发和/或疾病所引起的眼泪的任何高张性。这可能需要张力剂使得组合物的渗透压达到等于或接近210-320毫渗量/千克(mOsm/kg)的水平。本发明的组合物的渗透压通常在220-320mOsm/kg范围内,并且优选地渗透压在235-300mOsm/kg范围内。通常将眼用组合物配制成无菌水溶液。

[0032] 本发明的组合物还可以用于施用药学活性化合物,用于治疗例如眼部疾病,诸如青光眼、黄斑变性;以及眼部感染。此类化合物包括但不限于青光眼治疗剂、止痛药、消炎和抗敏药物以及抗微生物剂。药学活性化合物的更具体实例包括倍他索洛尔(betaxolol)、噻

吗洛尔、匹鲁卡品 (pilocarpine)、碳酸酐酶抑制剂以及前列腺素；多巴胺能拮抗剂；手术后抗高血压剂，诸如对氨基可乐定 (阿可乐定)；抗感染剂，诸如环丙沙星、莫西沙星以及妥布霉素；非甾体和甾体抗炎剂，诸如萘普生、双氯芬酸、奈帕芬胺、舒洛芬、酮咯酸、四氢皮质醇以及地塞米松；干眼病治疗剂，诸如PDE4抑制剂；以及抗敏药物，诸如H1/H4抑制剂、H4抑制剂以及奥洛他定。

[0033] 还预期构成本发明的组合物的成分的浓度可不同。本领域的普通技术人员将了解浓度可取决于给定组合物中成分的添加、替换和/或扣除而不同。

[0034] 优选的组合物是使用使组合物维持在约6.5的pH至约8.0的pH下的缓冲系统来制备。生理pH值与将施加或分配组合物的组织相匹配的局部用组合物 (特别是如上文所提到的局部用眼用组合物) 是优选的。

[0035] 在特定实施方案中，本发明的组合物每天施用一次。然而，组合物还可以被配制以用于以任何施用频率施用，包括每周一次、每5天一次、每3天一次、每2天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天八次、每小时一次或更高频率。另外，这种给药频率根据治疗方案维持不同持续时间。特定治疗方案的持续时间可从一次性给药变化到延续数月或数年的方案。本领域的普通技术人员将精通于针对特定适应症确定治疗方案。

[0036] 呈现以下实施例以进一步说明本发明的所选实施方案。

[0037] 实施例1

[0038]

成分	%W/V
羟丙基瓜尔胶	0.025至0.8
透明质酸钠	0.13至0.17
硼酸	0.35
山梨糖醇	1.4
PEG 400	0.4
EDTA钠	0.025
丙二醇	0.3
氯化钾	0.12
氯化钠	0.1
聚季铵-1	0.001+10%过量
2-氨基-2-甲基丙醇	0.27
氢氧化钠/盐酸	q.s. pH 7.9
纯化水	q.s. 100%

[0039] 实施例2

[0040] 将本发明的瓜尔胶和透明质酸盐组合物在标准条件下高压灭菌。如下在表1中所示，包含山梨糖醇的组合物与不含山梨糖醇的组合物相比具有稳定分子量。

[0041] 表1

[0042]

透明质酸钠	[HA]粉末	单独[HA]	[HA]加上山梨糖醇
初始(粉末, 1×10^6 g/mol)	1.7 (PD=1.5)	-	-
高压灭菌之前的分子量 (1×10^6 g/mol)	-	1.9 (PD=1.4)	1.9 (PD=1.5)
高压灭菌之后的分子量 (1×10^6 g/mol)	-	0.4 (PD=1.6)	1.4 (PD=1.3)
高压灭菌之前的pH	-	7.0	7.0
高压灭菌之后的pH	-	6.5	6.8
高压灭菌之前在 0.1 s^{-1} 下的粘度	-	241	249
高压灭菌之后在 10 s^{-1} 下的粘度	-	24	96

[0043] 实施例3

[0044] 如下评估了本发明的组合物使人上皮细胞不受干燥应力影响的能力。将人类转化角膜上皮细胞以 0.09×10^6 个细胞/mL涂铺到胶原涂布型48孔板(BD Biosciences#35-4505)上,并且使其在补充有人类角膜生长补充物(HCGS Invitrogen#S0095)的EpiLife培养基(Invitrogen#MEPI500CA)中生长至汇合持续48小时。在37°C下将细胞用测试溶液处理30分钟,接着用无补充物的培养基冲洗1X(250μL)。轻轻去除所有溶液并且在干燥室(Caron Environmental Chamber 6010系列)中在45%湿度、37°C下对细胞进行干燥30分钟。使用MTS测试(Promega#G5421)测定细胞活力,以计算相对于培养基对照的保护%。通过借由在30分钟测试溶液孵育之后进行的五次“培养基洗涤”改进以上干燥实验来对溶液细胞表面保留进行评估。在测试溶液之中有羟丙基瓜尔胶组合物(HPG)、透明质酸组合物(HA)以及本发明的包含羟丙基瓜尔胶与透明质酸两者的组合物(HPG/HA)。

[0045] 参考图1以及以下表2和3,DPS组合物展示比HPG溶液或HA溶液明显更大的干燥保护。如图2和表3中所示,HPG/HA溶液在上皮表面上还展示比HPG溶液或HA溶液更佳的保留。注意到与HPG/HA溶液的干燥保护和保留行为有关的协同作用。

[0046] 表2

成分	羟丙基瓜尔胶 (HPG) (%W/V)	透明质酸 (HA) (%W/V)	羟丙基瓜尔胶/透明质 酸(HPG/HA) (%W/V)
羟丙基瓜尔胶	0.175	-	0.175
透明质酸钠	-	0.15	0.15
二水合柠檬酸钠	0.6	0.6	0.6
山梨糖醇	1.4	1.4	1.4
聚乙二醇400	0.4	0.4	0.4
丙二醇	0.3	0.3	0.3
AMP-Ultra	0.27	0.27	0.27
硼酸	0.18	0.18	0.18
十水合硼酸钠	0.262	0.262	0.262
氯化钠	0.07	0.07	0.07
EDTA二钠	0.025	0.025	0.025
氯化钾	0.12	0.12	0.12
聚季铵-1	0.001	0.001	0.001
pH	7.9	7.9	7.9
纯化水	QS	QS	QS
干燥保护(%)	47 ± 12	5 ± 5	56 ± 13 ^a
保留保护(%)	36 ± 12	5 ± 9	43 ± 12 ^b

^{a,b}p<0.05: 基于单因素ANOVA相对于单独的HPG和HA的统计显著性。

[0049] 表3

成分	硼酸盐缓冲	
	羟丙基瓜尔胶 (HPG) (W/V%)	羟丙基瓜尔胶/透明质酸 (HPG/HA) (W/V%)
羟丙基瓜尔胶	0.17	0.17
透明质酸	-	0.15
氯化钠	0.66	0.66
无水磷酸氢二钠	-	-
氯化钾	-	-
硼酸	0.5	0.5
十水合硼酸钠	0.052	0.052
纯化水	QS	QS
pH	7.5	7.5
干燥保护(%)	64.8 ± 7.0	77.0 ± 6.2 ^c
保留保护(%)	52.9 ± 13.3	56.3 ± 13.4 ^d

[0051] ^{c,d}p<0.05: 基于单因素ANOVA相对于单独的HPG的统计显著性。

[0052] 将本发明组合物的平均保留时间与其单独组分相比较。简言之,将约70kD荧光素标记的右旋糖酐示踪剂(Molecular Probes, Eugene, Oregon)以0.1w/v%的浓度添加到各测试制剂中。使用扫描荧光光度计(Ocumetrics, Mountain View, California)来监测信号衰减,其对应于制剂的消除。如下图3和表4中所示,对HPG/HA溶液的聚合物组分的个别荧光标记表明当聚合物羟丙基瓜尔胶与透明质酸组合时结合于上皮表面的聚合物的量增加。图4以及表5表明在包含透明质酸和羧甲基纤维素的双聚合物制剂(HA/CMC)中未注意到此改善的保留作用。

[0053] 表4

[0054]

组合物	荧光标记	保留的荧光%
透明质酸(HA)	荧光素钠	5.46±1.46
羟丙基瓜尔胶/透明质酸(HPG/HA)	荧光素钠	11.03±2.85 ^e
羟丙基瓜尔胶(HPG)	得克萨斯红	8.58±2.69
羟丙基瓜尔胶/透明质酸(HPG/HA)	得克萨斯红	11.60±3.96

[0055] ^ep<0.05:基于单因素ANOVA相对于单独的HA的统计显著性。

[0056] 表5

[0057]

组合物	荧光标记	保留的荧光%
透明质酸(HA)	荧光素钠	3.25±0.91
羟丙基瓜尔胶/透明质酸(HPG/HA)	荧光素钠	7.85±1.94 ^f
透明质酸/羧甲基纤维素(HA/CMC)	荧光素钠	3.17±0.78

[0058] ^fp<0.05:基于单因素ANOVA相对于单独的HA和HA/CMC组合物的统计显著性。

[0059] 参考呈现了将市面上包含透明质酸的干眼病组合物的干燥和保留性能相比较的数据的表6,HPG/HA组合物展示相对于所测试的当前市面上的HA产品显著更佳的干燥保护和保留。

[0060] 表6

[0061]

制剂	干燥保护(%)	保留保护(%)
冰蓝润眼液	10±7	3±7
冰蓝凝胶润眼液	25±8	7±10
HPG/HA	57±13 ^g	43±12 ^h

[0062] ^{g,h}p<0.05:基于单因素ANOVA相对于市面上的HA产品的统计显著性。

[0063] 表7呈现了透明质酸剂量响应研究的结果,其将具有单独透明质酸的组合物的干燥保护与包含透明质酸和羟丙基瓜尔胶的组合物的干燥保护相比较。

[0064] 表7

[0065]

成分	羟丙基瓜尔胶/透明质酸 (W/V%)			透明质酸(W/V%)		
	0.175	0.175	0.175	-	-	-
羟丙基瓜尔胶(HPG)	0.175	0.175	0.175	-	-	-
透明质酸钠	0.01	0.05	0.15	0.01	0.05	0.15
柠檬酸钠	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
AMP-Ultra	0.27	0.27	0.57	0.27	0.27	0.57
山梨糖醇	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
硼酸	0.35	0.35	0.7	0.35	0.35	0.7
PEG 400	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
丙二醇	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
氯化钾	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
氯化钠	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2
EDTA	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
聚季铵-1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
纯化水	QS	QS	QS	QS	QS	QS
pH	7.89	7.91	7.90	7.92	7.88	7.89
干燥保护(%)	39.49 ± 8.53 ⁱ	40.28 ± 7.77 ⁱ	45.33 ± 9.02 ⁱ	0.89 ± 2.34	0.83 ± 3.31	2.38 ± 3.61

[0066] ⁱp<0.05:基于单因素ANOVA相对于单独的HA的统计显著性。

[0067] 已详细描述了本发明和其实施方案。然而,本发明范围不旨在限于本说明书中所描述的任何过程、制造、物质组合物、化合物、方式、方法和/或步骤的特定实施方案。可对所公开的材料作出各种改进、替换以及变化,而不脱离本发明的精神和/或基本特征。因此,本领域的普通技术人员从本公开将容易地了解,可根据本发明的此类相关实施方案,利用与本文所描述的实施方案一样执行基本上相同的功能或实现基本上相同的结果的后期修饰、替换和/或变型。因此,以下权利要求旨在于其范围内涵盖本文所公开的过程、制造、物质组合物、化合物、方式、方法和/或步骤的改进、替换以及变型。

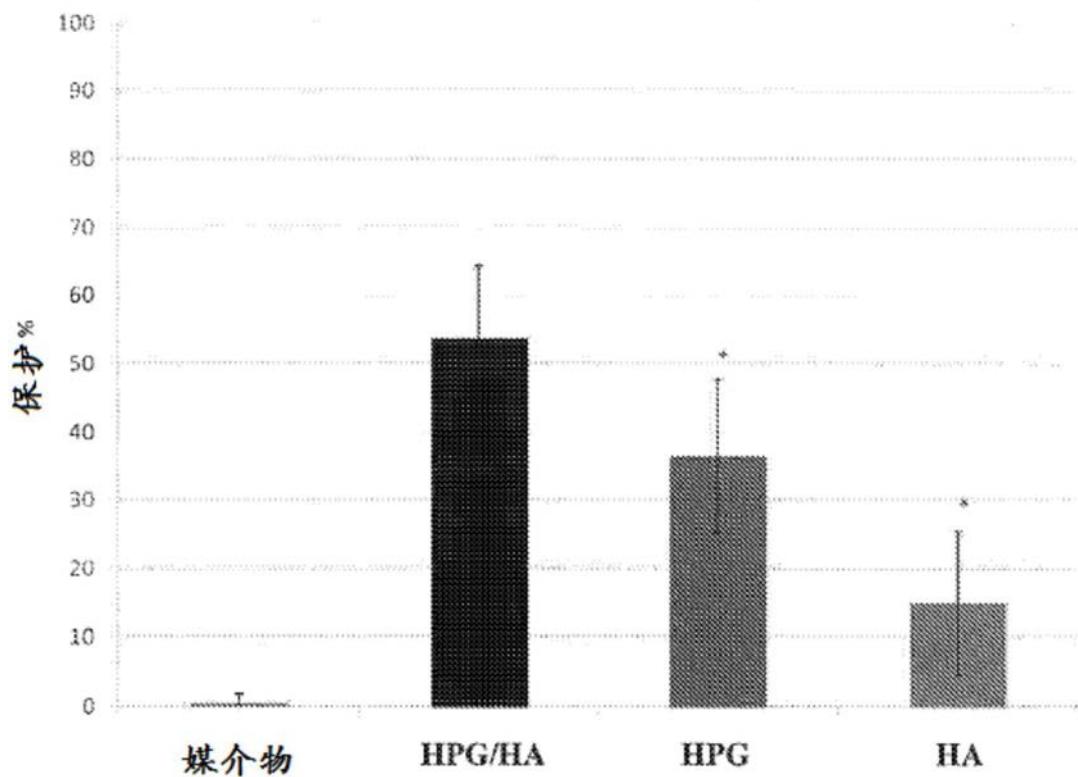


图1

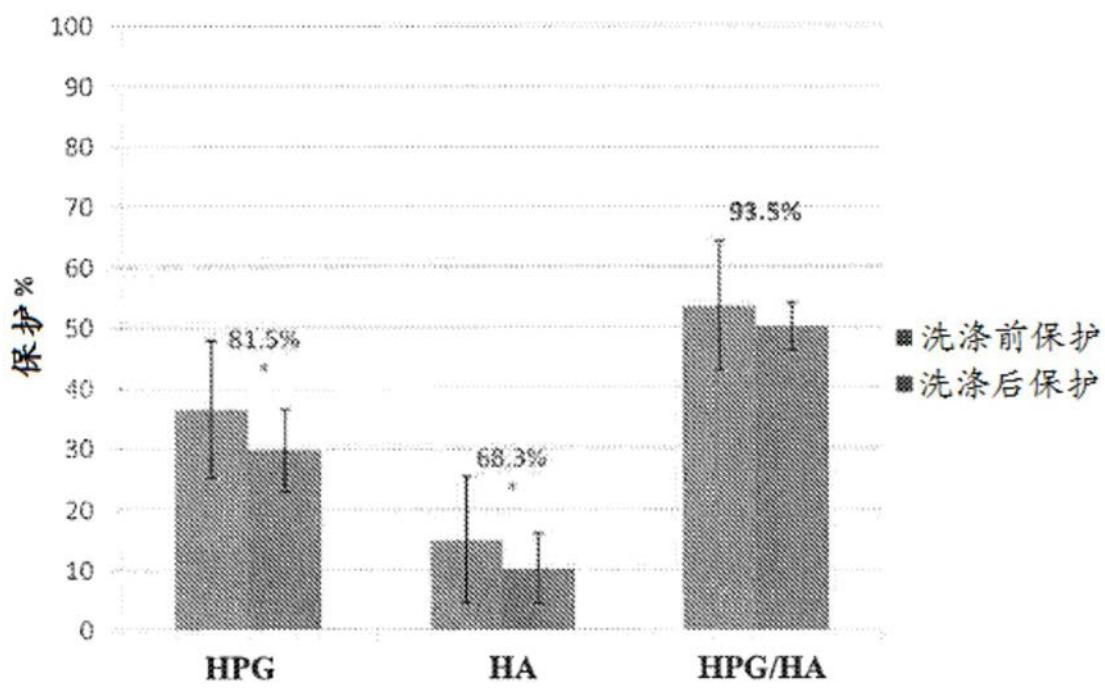


图2

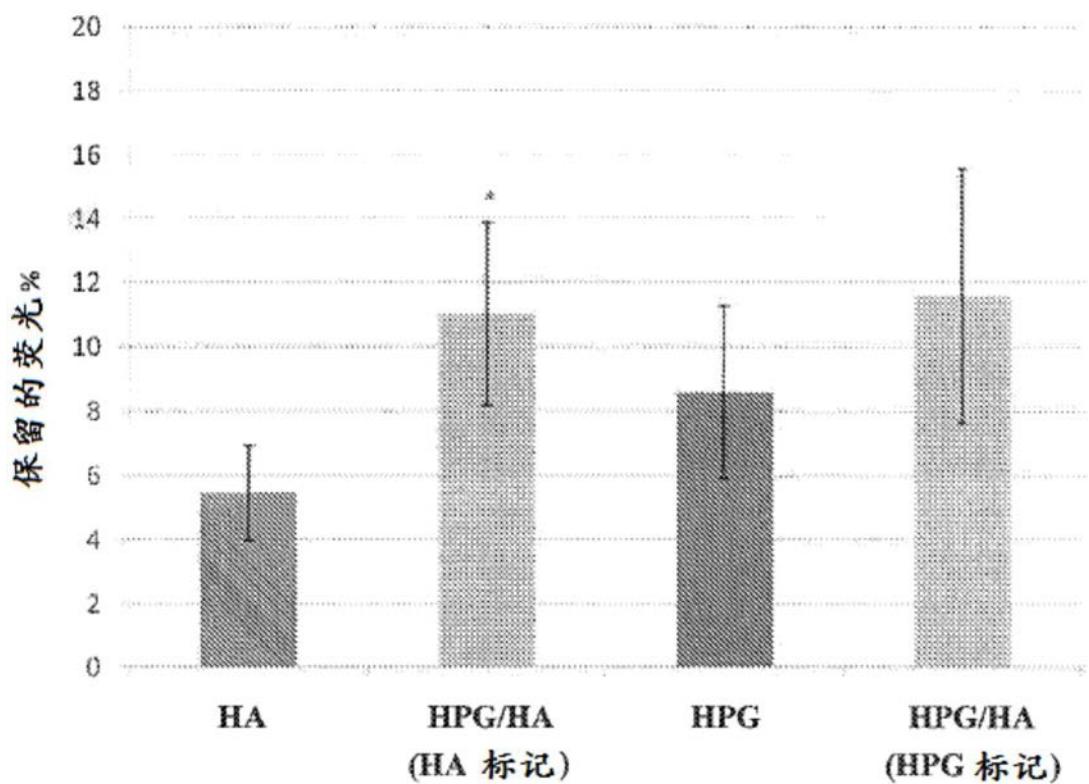


图3

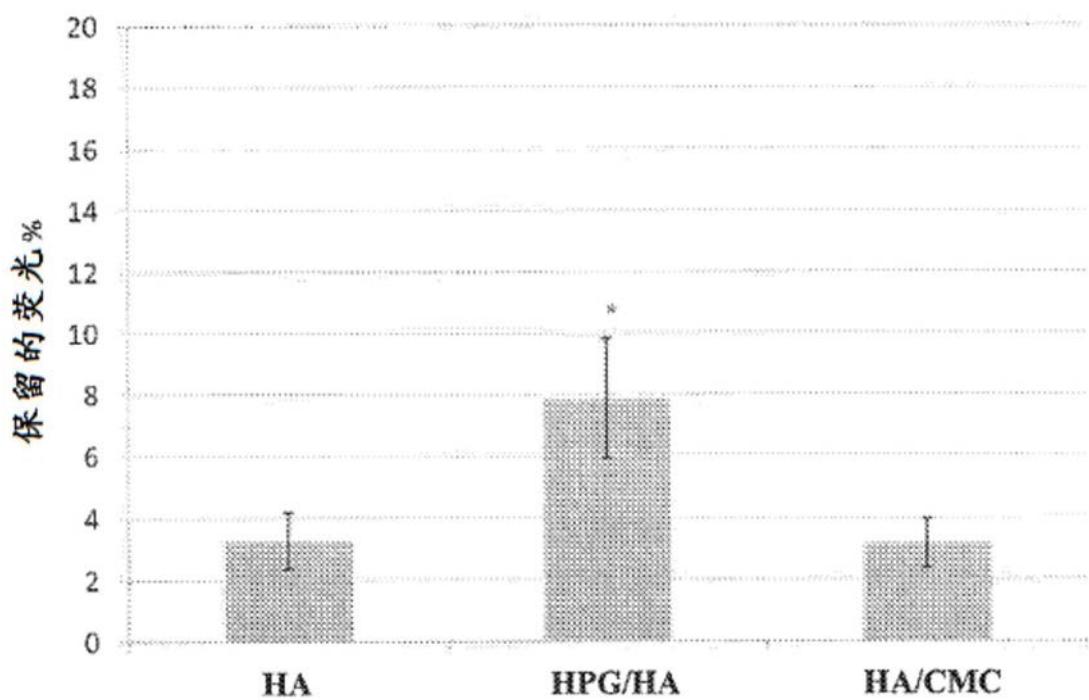


图4