

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102046150 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 24

(21) 申请号 200980118962. 4

A61K 47/10(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 04. 24

A61K 47/36(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/048, 175 2008. 04. 26 US

(56) 对比文件

CN 1544092 A, 2004. 11. 10, 实施例 4, 说明书第 6 页第 2 段, 第 7 页第 3 段.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2010. 11. 24

WO 2008036855 A2, 2008. 03. 27, 说明书第

13 页 8-19 行.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2009/041699 2009. 04. 24

审查员 陈欢

(87) PCT 申请的公布数据

W02009/132294 EN 2009. 10. 29

(73) 专利权人 爱尔康研究有限公司

地址 美国得克萨斯

(72) 发明人 H·A·科特爾森 J·W·戴維斯

D·L·米多韦斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 47/02(2006. 01)

权利要求书1页 说明书10页 附图6页

(54) 发明名称

聚合人工泪液系统

(57) 摘要

本发明涉及人工泪液制品及其适合于药物递送的眼科制剂。这些制剂包含半乳甘露聚糖例如瓜尔胶或羟丙基瓜尔胶和硼酸化物源例如硼酸。这些制剂还包含干扰半乳甘露聚糖和硼酸化物交联的顺式-二醇例如山梨醇。任选地, 这些制剂任选基本上不含二价阳离子。

1. 眼科制剂, 包含半乳甘露聚糖、硼酸化和顺式 - 二醇, 其中所述制剂不含二价阳离子, 其中所述半乳甘露聚糖的存在浓度为 $0.16\text{w/v}\%$ - $0.19\text{w/v}\%$ 和所述硼酸化物的存在浓度为 $0.7\text{w/v}\%$, 所述顺式 - 二醇是山梨醇, 所述顺式 - 二醇的存在浓度为 $1.4\text{w/v}\%$ 。
2. 权利要求 1 的制剂, 其中所述半乳甘露聚糖选自瓜尔胶, 羟丙基瓜尔胶及其组合。
3. 权利要求 1 的制剂, 其中所述硼酸化物是硼酸。
4. 权利要求 1 的制剂, 还包含选自甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、丙二醇、聚丙烯酸及其组合的缓和剂。
5. 权利要求 4 的制剂, 其中所述缓和剂是丙二醇或聚乙二醇。
6. 包含半乳甘露聚糖和硼酸化物的眼科制剂, 其改进包括添加顺式 - 二醇以防止半乳甘露聚糖和硼酸化物交联, 所述制剂不含二价阳离子, 由此降低制剂的粘度, 其中所述半乳甘露聚糖的存在浓度为 $0.16\text{w/v}\%$ - $0.19\text{w/v}\%$ 和所述硼酸化物的存在浓度为 $0.7\text{w/v}\%$, 所述顺式 - 二醇是山梨醇, 所述顺式 - 二醇的存在浓度为 $1.4\text{w/v}\%$ 。
7. 权利要求 1 的制剂在制备用于润滑眼的组合物中的用途。
8. 权利要求 7 的用途, 其中所述制剂还包含药理学活性剂。
9. 改进的眼科制剂, 包含半乳甘露聚糖和硼酸化物, 所述制剂包含顺式 - 二醇, 当在眼内滴注该制剂时, 所述顺式 - 二醇从泪膜中比所述半乳甘露聚糖更快速地消除, 所述制剂不含二价阳离子, 由此降低制剂的粘度, 其中所述半乳甘露聚糖的存在浓度为 $0.16\text{w/v}\%$ - $0.19\text{w/v}\%$ 和所述硼酸化物的存在浓度为 $0.7\text{w/v}\%$, 所述顺式 - 二醇是山梨醇, 所述顺式 - 二醇的存在浓度为 $1.4\text{w/v}\%$ 。
10. 权利要求 9 的改进的眼科制剂, 其中所述半乳甘露聚糖选自瓜尔胶、羟丙基瓜尔胶及其组合。
11. 权利要求 9 的改进的眼科制剂, 所述制剂还包含选自甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、丙二醇、聚丙烯酸及其组合的缓和剂。

聚合人工泪液系统

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2008 年 4 月 26 日提交的 35 U. S. C. § 119 的美国临时专利申请号 61/048, 175 的优先权, 将该文献的全部内容引入本文参考。

[0003] 本发明的技术领域

[0004] 本发明涉及人工泪液制品和适合于眼科药物递送的制剂, 更具体地说, 本发明涉及包含顺式 - 二醇的半乳甘露聚糖 - 硼酸化物聚合物系统。

[0005] 发明背景

[0006] 许多眼科制剂包含提供润滑性和其他期望特性的化合物。当将这些制剂滴注于眼内时, 这种化合物的特性可以防止不期望的问题例如生物粘附和形成摩擦诱导的组织损伤并且促进天然愈合和恢复预先受损的组织。

[0007] 许多销售的人工泪液产品包含展示出触变和粘弹性的聚合物。一些这些聚合物包括羟丙基甲基纤维素、半乳甘露聚糖例如瓜尔胶和羟丙基瓜尔胶、羧甲基纤维素、透明质酸和藻酸钠。聚合物的剪切稀化和粘弹性在与泪膜混合时起重要作用。

[0008] 人工泪液产品中的聚合物的保留性、润滑性和伪黏膜特性可以通过辅助稳定泪膜和为具有干眼病的患者提供改善的舒适性起重要作用。例如, Paugh 等人 (2008) 已经报道了包含羟丙基瓜尔胶和活性成分聚乙二醇 400 和丙二醇的产品 **Systane**[®] (Alcon, Inc.) 在消除眼不舒适性方面比类似的粘度促进聚合物例如羧甲基纤维素更有效。

[0009] 用于人工泪液的聚物体流变学 (bulk rheology) 通常的特征在于稳态剪切 (剪切稀化) 和动态振荡试验 (粘弹性)。尽管这些试验有价值, 但是体流变学实验不可能完全表征这种聚合物的界面特性。对聚合物界面特性的理解是关键, 因为这些特性在与角膜 / 泪膜界面和泪膜 / 空气界面上的泪膜成分的相互作用方面可能起重要作用。可以有助于理解用于人工泪液聚合物的动态和界面特性的另一种流变学试验是本文所述的振荡滴液实验。

[0010] 已经预先描述了使用半乳甘露聚糖 - 硼酸化物胶凝系统的眼科制剂。Asgharian 的标题为 " 包含半乳甘露聚糖聚合物和硼酸化物的眼科组合物 (Ophthalmic compositions containing galactomannan polymers and borate) " 的美国专利 US 6, 403, 609 描述了这种系统并且将其完整引入本文参考。半乳甘露聚糖和硼酸化物交联负责所述制剂的凝胶形成特性。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明一般涉及包含半乳甘露聚糖包括半乳甘露聚糖 (例如瓜尔胶或羟丙基瓜尔胶) 的眼科制剂。本发明的制剂还包含硼酸化物源例如硼酸。顺式 - 二醇例如山梨醇或丙二醇存在于制剂中并且干扰半乳甘露聚糖和硼酸化物交联。基于相对于半乳甘露聚糖的扩散特性选择顺式 - 二醇。典型地, 本发明的眼科制剂包含相对小分子的顺式 - 二醇, 这种小分子例如山梨醇比半乳甘露聚糖更快速地在眼泪膜中扩散。在滴注于眼内时, 顺式 - 二醇的浓度以不同于半乳甘露聚糖的速率降低, 从而使得半乳甘露聚糖和硼酸化物在原位交联成有结构的聚合物网络结构。因此, 通过选择顺式 - 二醇控制滴注于眼内后制剂的胶凝

行为和流变学特性。

[0013] 本发明的制剂基本上不含可以强化半乳甘露聚糖和硼酸化物交联的二价阳离子例如镁、锌和钙。一旦将制剂滴注于眼内，则存在于泪膜中的二价阳离子就促进有结构的半乳甘露聚糖 - 硼酸化物聚合物网络结构形成。

[0014] 本发明的制剂还用作用于眼科治疗剂的药物递送载体。在将制剂滴注于眼内时，形成半乳甘露聚糖 - 硼酸化物聚合物网络结构；这种网络结构能够将各种治疗剂保持在眼上，包括缓和剂。

[0015] 上述简单概述广泛描述了本发明一些实施方案的特征和技术优势。在如下本发明的详细描述中描述其他特征和技术优势。

[0016] 附图简述

[0017] 可以通过参照如下描述并且结合附图得到对本发明及其优点的更完整的理解，在附图中，类似的参考序号表示类似的特征，且其中：

[0018] 图 1 是硼酸化物和半乳甘露聚糖交联性质的示意图；

[0019] 图 2 是显示 pH 7.9 和 7.6 下作为半乳甘露聚糖 - 硼酸化物制剂的剪切速率函数的稳态流 (SSF) 粘度的示意图；

[0020] 图 3 是显示作为包含 0.0w/v%、0.5w/v%、1.0w/v% 和 1.4w/v% 山梨醇的制剂的剪切速率函数的稳态流 (SSF) 与粘度关系的示意图；

[0021] 图 4 是显示 pH 7.9 和 7.6 下作为制剂滴落振幅的函数的振荡滴液振幅摆荡弹性模量 ($Re|E1^*|$) 的示意图；

[0022] 图 5 是显示作为包含 0.0w/v%、0.5w/v%、1.0w/v% 和 1.4w/v% 山梨醇的制剂的转矩函数的压力摆荡 $\tan(\delta)$ 的示意图；

[0023] 图 6 是显示作为包含 0.0w/v% 和 1.4w/v% 山梨醇的制剂的滴落振幅函数的振荡滴液振幅摆荡弹性模量 ($Re|E1^*|$) 的示意图；

[0024] 图 7 是显示 pH 7.6 下盐水对照品、OPTIVE[®]、blink Tears[®] 和无山梨醇的半乳甘露聚糖 - 硼酸化物制剂（在将制剂施用于眼后模拟条件）在摩擦筛选模型中施用于组织后 1 和 2 分钟的平均摩擦系数的示意图；

[0025] 图 8 盐水对照品、OPTIVE[®]、blink Tears[®] 和在 pH 7.6 和无山梨醇的半乳甘露聚糖 - 硼酸化物制剂在施用制剂后 1&2 分钟时和 3 个斑点 / Unisol[®] 各施用（后冲洗 1、2 和 3）后与基线（Unisol[®]，盐水对照品）相比测试制剂的摩擦系数降低的平均%；

[0026] 图 9 是 Unisol[®] 盐水对照品与本发明半乳甘露聚糖 - 硼酸化物人工泪液制剂的平均保留时间相比的棒形图；且

[0027] 图 10 是概述 Optive[®]（基于羧甲基纤维素 (CMC) 和甘油的人工泪液）与本发明半乳甘露聚糖 - 硼酸化物人工泪液制剂相比的研究结果的棒形图。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明的制剂使用在水溶液中的半乳甘露聚糖 - 硼酸化物系统。硼酸化物阴离子会集中在半乳甘露聚糖分子的顺式 - 二醇基团上并且可以如图 1 所示与第二个半乳甘露聚糖分子交联。硼酸化物和半乳甘露聚糖的交联受例如 pH 等因素影响并且这种交联由此影响溶液粘度。本发明涉及顺式 - 二醇类例如山梨醇和丙二醇在干扰眼科制剂中硼酸化物和

半乳甘露聚糖交联中的应用,由此影响制剂的胶凝和其他流变学特征。在顺式-二醇类的存在下,硼酸化和半乳甘露聚糖显示水溶液中降低的交联性质,从而产生较低的溶液粘度。当用于可滴注的眼科制剂时,低粘度溶液具有的对视力导致的不需要的效果例如模糊的可能性降低。

[0030] 在本发明优选的实施方案中,顺式-二醇山梨醇用于包含半乳甘露聚糖和硼酸化物的制剂。山梨醇以抑制半乳甘露聚糖和硼酸化物交联的第一种浓度存在。一旦滴注于眼内,则山梨醇被天然泪膜稀释,从而使得半乳甘露聚糖和硼酸化物的交联逐步增加且相应的粘度和弹性逐步增加。这种粘度、交联和弹性的逐步增加能够在接触时有效扩散和减少模糊,而仍然提供持久的润滑和角膜表面保护作用。

[0031] 二价阳离子例如钙一般干扰半乳甘露聚糖和硼酸化物以强化交联性质。当存在于包含半乳甘露聚糖-和硼酸化物的制剂中时,二价阳离子可以增加这种制剂的总体粘度。本发明的制剂基本上不含另外促成不需要的半乳甘露聚糖-硼酸化物交联变化的二价阳离子和由此的制剂粘度。二价阳离子包括、但不限于氯化镁和锌阳离子。本文所用的术语“基本上不含二价阳离子”意指制剂包含不干扰制剂中半乳甘露聚糖-硼酸化物聚合物系统交联的二价阳离子。一般而言,二价阳离子的浓度应低于百万分之5份以避免干扰半乳甘露聚糖-硼酸化物聚合物系统。

[0032] 可以用于本发明的半乳甘露聚糖的类型典型地衍生自瓜尔胶、洋槐豆胶和他拉胶。本文所用的术语“半乳甘露聚糖”意指衍生自上述天然树胶或包含甘露糖或半乳糖部分或两种基团作为主要结构成分类似天然或缓冲树胶。本发明优选的半乳甘露聚糖由通过(1-6)键连接的(1-4)- β -D-吡喃甘露糖基单元与 α -D-吡喃半乳糖基单元直链构成。使用优选的半乳甘露聚糖,D-半乳糖与D-甘露糖之比可变,但一般在约1:2-1:4。最优选具有D-半乳糖:D-甘露糖之比约1:2的半乳甘露聚糖。另外,多糖类的其他化学修饰变化形式也包括在“半乳甘露聚糖”定义内。例如可以对本发明的半乳甘露聚糖进行羟乙基、羟丙基和羧甲基羟丙基取代。半乳甘露聚糖的非离子型变化形式,例如在期望软胶囊时特别优选包含烷氧基和烷基(C1-C6)的那些(例如羟丙基取代)。最优选非-顺式羟基位置上的取代。本发明半乳甘露聚糖非离子型的取代的实例是具有摩尔取代约0.4的羟丙基瓜尔胶。还可以对半乳甘露聚糖进行阴离子型取代。当期望强烈响应的凝胶时,特别优选阴离子型取代。半乳甘露聚糖典型地在本发明制剂中的存在浓度约0.01-约10w/v%,优选约0.1w/v%-约2.0w/v%,最优选约0.16-约0.19w/v%。本发明优选的半乳甘露聚糖是瓜尔胶和羟丙基瓜尔胶。

[0033] 可以用于本发明实施方案的顺式-二醇化合物包括、但不限于包含顺式-二醇基团(与相邻碳原子连接的羟基)的亲水性碳水化合物,例如山梨醇或甘露糖醇。本发明优选的顺式-二醇化合物包括聚乙二醇类、聚丙二醇类、和聚环氧乙烷-聚环氧丁烷嵌段共聚物。特别优选的顺式-二醇化合物是山梨醇和甘露糖醇。顺式-二醇化合物在本发明制剂中的存在浓度约0.5-5.0w/v%,且优选存在浓度约1.4%。选择顺式-二醇化合物的分子量以确保顺式-二醇扩散并且以快于半乳甘露聚糖的速率从泪膜中消除,从而使得半乳甘露聚糖-硼酸化物交联增加。一般而言,这种顺式-二醇化合物的分子量在400g/mol-5百万g/mol。

[0034] 硼酸化物的典型存在浓度约0.2-约2.0w/v%,且优选约0.7w/v%。本文所用的

术语“硼氧化物”意指硼酸的所有药学适合的形式,包括、但不限于硼酸和碱金属硼酸盐例如硼酸钠和硼酸钾。硼酸是用于本发明实施方案的优选硼氧化物。

[0035] 可以用于本发明组合物的硼氧化物化合物是硼酸和其他药学可接受的盐例如硼酸钠(硼砂)和硼酸钾。本文所用的术语“硼氧化物”意指硼酸的所有药学适合的形式。硼氧化物是眼科制剂中常用的赋形剂,这是因为在生理 pH 下良好的缓冲容量和众所周知的安全性和与广泛药物和防腐剂的相容性。硼氧化物还具有内在抑制细菌和抑制真菌特性且由此有助于组合物防腐。

[0036] 本发明的制剂可以任选包含一种或多种其他赋形剂和/或其他活性成分。常用于药物制剂的赋形剂包括、但不限于缓和剂、张度剂、防腐剂、螯合剂、缓冲剂和表面活性剂。其他赋形剂包含增溶剂、稳定剂、舒适促进剂、聚合物、软化剂、pH-调节剂和/或润滑剂。任意各种赋形剂可以用于本发明的制剂包括水、水与水混溶的溶剂例如 C1-C7-链烷醇类的混合物、包含 0.5-5% 无毒性水溶性聚合物的植物油或矿物油、天然产物,例如藻酸盐、果胶、黄耆胶、刺梧桐树胶、黄原胶、角叉菜胶、琼脂和阿拉伯胶、淀粉衍生物,例如淀粉醋酸酯和羟丙基淀粉,和其他合成产品例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯基甲基醚、聚环氧乙烷,优选交联聚丙烯酸和那些产品的混合物。

[0037] 用于本发明实施方案的缓和剂包括、但不限于甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、聚乙二醇、丙二醇和聚丙烯酸。特别优选的缓和剂是丙二醇和聚乙二醇 400。

[0038] 适合的张度调节剂包括、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、乙酸盐等和氨基醇类例如 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,不过优选非离子型表面活性剂 RLM 100、POE 20 鲸蜡基十八烷基醚类,例如 Procol[®] CS20 和泊洛沙姆,例如 Pluronic[®] F68。

[0039] 本文举出的制剂可以包含一种或多种防腐剂。这种防腐剂的实例包括对-羟基苯甲酸酯、过硼酸钠、亚氯酸钠、醇类例如三氯叔丁醇、苄醇或苯乙醇、胍衍生物例如聚六亚甲基双胍、过硼酸钠、聚季铵盐-1 或山梨酸。在一些实施方案中,制剂可以是自我防腐的,从而无需防腐剂。

[0040] 本发明的制剂在眼科学上适合于施用于受试者眼。术语“含水”典型地表示含水制剂,其中赋形剂 > 50%、更优选 > 75% 且特别是 > 90% 重量的水。这些滴剂可以从单剂量安瓿中递送,所述安瓿可以优选是无菌的且由此不一定提供制菌性制剂成分。或者,可以从多剂量瓶中递送滴剂,所述多剂量瓶可以优选包含可以在递送时从制剂中提取任意防腐剂的装置,这种装置是本领域公知的。

[0041] 本发明的制剂优选是等渗的或稍低渗以抗击任何因蒸发和/或疾病导致的泪液高渗性。这可能需张度剂以使制剂的重量摩尔渗透压浓度达到或接近 210-320 毫渗摩尔/千克(mOsm/kg)的水平。本发明的制剂一般具有 220-320mOsm/kg 范围的范围重量摩尔渗透压浓度且优选具有 235-300mOsm/kg 范围的范围重量摩尔渗透压浓度。一般将这些眼科制剂配制成无菌水溶液。

[0042] 本发明的组合物还可以用于给予药学活性化合物。这种化合物包括、但不限于青光眼治疗剂、疼痛缓解剂、抗炎药和抗过敏药和抗微生物药。药学活性化合物的更具体的实例包括倍他洛尔、噻吗洛尔、匹鲁卡品、碳酸酐酶抑制剂和前列腺素;多巴胺拮抗剂;术

后抗高血压药例如对-氨基可乐定（安普乐定）；抗感染药例如环丙沙星、莫西沙星和妥布霉素；非类固醇和类固醇抗炎药例如萘普生、双氯芬酸、奈帕芬胺、舒洛芬、酮咯酸、四氢可的索和地塞米松；干眼治疗剂例如 PDE4 抑制剂；和抗过敏药例如 H1/H4 抑制剂、H4 抑制剂和奥洛他定。

[0043] 还关注本发明制剂包含的浓度的成分可以改变。本领域技术人员可以理解浓度可以随指定制剂中成分的添加、取代和 / 或减少的不同而改变。

[0044] 使用将维持制剂 pH 在约 6.5-pH 约 8.0 的缓冲系统制备优选的制剂。优选局部用制剂（特别是如上所述的局部用眼科制剂），它们具有与制剂所施用或分配的组织相匹配的生理 pH。

[0045] 在具体的实施方案中，将本发明的制剂每天给予一次。然而，还可以以任何给药频度给药配制制剂，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、每小时一次或更多频度。还可以根据治疗方案的不同将这种给药频度维持可变时间期限。具体治疗方案的期限可以从一次给药到延长数月或数年的方案之间改变。本领域技术人员熟知为具体适应征确定治疗方案。

[0046] 提供下列实施例是为了示例本发明选择的实施方案。

实施例

[0047] 实施例 1 是本发明实施方案的制剂。实施例 2 和 3 概述了对本发明实施方案的制剂进行的研究。

[0048] 实施例 1

[0049]

成分	% w/v
羟丙基瓜尔胶	0.16-0.19
硼酸	0.7
山梨醇	1.4
聚乙二醇	0.4
丙二醇	0.3
氯化钾	0.12
氯化钠	0.1
聚季铵盐 -1	0.001+10%过量
2-氨基-2-甲基丙醇	0.57
氢氧化钠 / 盐酸	适量至 pH 7.9

纯水	适量至 100%
----	----------

[0050] 实施例 2

[0051] 包含羟丙基瓜尔胶、硼酸化和山梨醇的不同溶液的特征在于体外研究顺式 - 二醇例如山梨醇如何在改变羟丙基瓜尔胶 - 硼酸化物制剂的体流变学、界面流变学和润滑特性方面应用。所进行的实验显示山梨醇在 pH 7.9 制剂包含半乳甘露聚糖 - 硼酸化物交联系统的作用,并且模拟这种制剂以低 pH(7.6) 导入眼。羟丙基瓜尔胶 ($M_n = 3 \times 10^6 \text{g/mol}$, 多分散性比 (PD) = 2-3) 用于制备用于这些实验的人工泪液 (ATDS)。用于这些实验的 ATDS 是上述实施例 1 的制剂,其 pH 调节至 7.9 或 7.6,并且具有可变浓度的山梨醇。

[0052] 使用受控压力流变仪 (AR 2000ex, TA Instruments, Inc.) 进行体流变学实验。该测定系统是 40mm 丙烯酸 2° 圆锥体和具有 0.58mL 样品容积的平板。维持温度 $25^\circ\text{C} \pm 0.1^\circ\text{C}$ 并且将覆盖罩置于测定系统上以防止溶液蒸发。为了进行定态流 (SSF) 实验,仪器应用受控压力,由此得到作为粘度与剪切速率之间关系的结果。进行两种动态试验:振荡压力扫描和振荡频率扫描。振荡压力扫描保持溶液频率恒定,同时测定压力范围。振荡频率扫描测定 G' (弹性/储能模量) 和 G'' (粘性,损耗模量)。从这一信息中可以确定线性粘弹性区 (LVR)。LVR 是获自 G' 的压力扫描中的区域,其中溶液在一定压力范围内保持其弹性 G' 。相对弹性测量值 $\tan(\delta) = G''/G'$ 获自这些实验。振荡压力扫描在 LVR 内保持压力恒定,同时测定了频率范围。这一测量结果还可以确定 G' 、 G'' 和 $\tan(\delta)$ 。振荡频率扫描显示溶液如何很好地维持其结构。

[0053] 使用安装了压电装置和控制滴液振荡的放大器的光学振荡滴液发生装置 (OCA20, Dataphysics Instruments) 进行界面流变学实验。使用 CCD 照相机 (768x576 像素) 以 500 张影像/秒观察在一定温度和湿度受控池中 1.65mm 外径不锈钢针头尖部混悬的滴液。振荡滴液发生器 (ODG) 技术的特征在于通过分析一定振幅范围内的一组频率下的滴液形状形成的薄膜的机械强度 (参见 Li 等人 (1999); Padday, 等人 (1969); Miano 等人 (2006); 和 Miano 等人 (2005))。振幅改变滴液的体积和形状和由此的表面积。

[0054] 通过分析滴液形状特性确定动态界面张力。重力 g 下悬挂滴液密度 ρ 的 Young-Laplace 模型得到表面张力 γ 如下:

$$[0055] \quad \lambda = \left(\frac{\rho g D_1^2}{H(s)} \right), s = \frac{D_1}{D_2}$$

[0056] 一旦滴液平衡,则滴液体积在一组频率下以正弦曲线形式改变,同时振荡振幅改变。这种技术推定滴液的表面张力在其表面动态变化过程中的滴液表面上保持均匀。从其中能够根据 Gibbs 等式确定界面膨胀模量 E^* :

$$[0057] \quad E^* = - \frac{d\lambda}{d \ln(A)} = \text{Re} | E1^* | + \text{Im} | E1^* |$$

[0058] 其中 $\text{Re} | E1^* |$ 是界面的弹性模量。界面的弹性模量显示界面结构的重要性并且表示界面弹性。 $\text{Im} | E1^* |$ 是界面的损耗模量。

[0059] 使用销盘滑动磨损试验摩擦计 (pin-on-disc tribometer) 与组织 - 组织 (心包 - 心包) 底物 (tissue-on-tissue (pericardium-on-pericardium) substrates)、应用

Meyer 等人 (2006) 的方法进行摩擦筛选实验。对用于本研究的全部新溶液使用新的组织 - 组织。所用溶液包括 **Unisol**[®] 盐水对照品 (Alcon, Inc.)、**OPTIVE**[®] (Allergan, Inc.)、**blink**[®] Tears (Abbott Medical Optics, Inc.) 和 ATDS 以模拟眼内条件 (不含山梨醇和在 pH 7.6)。在 4 种测试溶液中, 仅 ATDS 在施用于眼时显示胶凝行为。将仪器条件设定在就眨眼速率而言 30 个完整循环 / 分钟、就眨眼速度而言 2.5cm/ 秒和就眨眼压力而言 8kPa。摩擦筛选方案包括下列步骤。首先进行使用 50 μ l **Unisol**[®] 盐水对照品的基线测定。接下来通过将 50 μ l 的测试制剂施用于组织在冲洗和眨眼前对眼进行溶液扩散、湿润和最初保留的模拟。然后将组织对返回进行接触。在施用后 1 和 2 分钟时取测量值, 并且接下来对用 50 μ l **Unisol**[®] 三次组织冲洗中的每一个取测量值。

[0060] 结果

[0061] 图 2 是显示 pH 7.9 和 7.6 下作为 ATDS 剪切速率函数的稳态减缓 (SSF) 粘度的示意图。SSF 数据显示当 pH 从 7.9 降至 7.6 时粘度下降且 ATDS 在 pH 7.6 和 7.9 时显示一定的剪切稀化特性。因此, 在 pH 7.9 的 ATDS 在与泪膜混合时剪切稀化并且通过调整至较低 pH 7.6 在接触时有效扩散且模糊程度较低。

[0062] 图 3 是显示作为使用 0.0w/v%、0.5w/v%、1.0w/v% 和 1.4w/v% 山梨醇的 ATDS 剪切速率函数的定态流 (SSF) 粘度的示意图。SSF 数据显示山梨醇对 ATDS 的 SSF 流动特性的调节效果和山梨醇浓度降低导致粘度增加。图 3 显示当半乳甘露聚糖和硼酸化物溶液的山梨醇浓度增加时, 该溶液的测定粘度下降。

[0063] 图 4 是显示在 pH 7.9 和 7.6 作为 ATDS 的滴液振幅函数的振荡滴液振幅压力扫描弹性模量 ($Re|E1^*|$) 的示意图。在这些实验中, 高弹性模量与水 / 空气界面上的更大结构关联。压力扫描数据显示 ATDS 在水 / 空气界面上的弹性贡献的重要性。在 pH 7.9 和 pH 7.6, ATDS 在界面上是弹性占优的。该数据显示尽管图 2 中存在的数据显示了其稀化和扩散特性, 但是 ATDS 仍然保持弹性结构。

[0064] 图 5 是显示作为使用 0.0w/v%、0.5w/v%、1.0w/v% 和 1.4w/v% 山梨醇的 ATDS 的转矩函数的压力扫描 $\tan(\delta)$ 的示意图。低 $\tan(\delta)$ 与更大弹性相关。山梨醇减少增加了 ATDS 的弹性。不含山梨醇的制剂具有最大的弹性和最低级的 (δ)。本实验显示半乳甘露聚糖硼酸化物溶液的聚合物结构通过稀释山梨醇增加, 这反映出更多硼酸化物可利用于半乳甘露聚糖 - 硼酸化物交联。

[0065] 图 6 是作为使用 0.0w/v% 和 1.4w/v% 山梨醇的 ATDS 的滴液振幅函数的振荡滴液振幅扫描弹性模量 ($Re|E1^*|$) 的示意图。与图 3 数据一样, 高弹性模量与界面上更大的结构相关。本实验显示稀释山梨醇增加了 ATDS 的表面弹性。此外, ODG 数据显示两个 ATDS' s 弹性占优并且在水 / 空气界面上具有凝胶样特性。

[0066] 图 7 是显示在摩擦筛选模型中将测试溶液施用于组织后 1 和 2 分钟平均摩擦系数 (Cof) 的示意图。所用测试溶液是盐水对照品、**Optive**[®]、**blink Tears**[®] 和在眼模拟溶液中的 ATDS (不含山梨醇, pH 7.6)。Cof 数据显示在时间 $t = 1\text{min}$ 和 $t = 2\text{min}$ 测定后测试溶液之间的显著性差异。盐水对照品对 $t = 1\text{min}$ 和 $t = 2\text{min}$ 都具有最高的 Cof, 然后是 **blink Tears**[®] 和 **Optive**[®]。包含活性成分聚乙二醇 400 和丙二醇与羟丙基瓜尔胶的 ATDS 显示最低的测试溶液 Cof。

[0067] 图 8 是显示在施用制剂后 1&2 分钟和各 3 点 / **Unisol**[®] 施用 (冲洗 1、2 和 3 后) 盐水对照品、**Optive**[®]、**blink Tears**[®] 和不含山梨醇的 ATDS 后与基线 (**Unisol**[®], 盐水对照品) 相比摩擦系数百分比降低的示意图。摩擦系数 (Cof) 是表面上制剂平滑性的测量值。Cof 数据显示冲洗循环后测试溶液之间的显著性差异并且显示 ATDS 通过冲洗循环维持低摩擦系数的能力。例如 ATDS 在 $t = 1\text{min}$ 、 $t = 2\text{min}$ 、冲洗 1 后和冲洗 3 后的 % Cof 数据分别是 82%、83%、85% 和 75%。冲洗 3 后时间点盐水对照品、**blink Tears**[®]、**Optive**[®] 和 ATDS 的平均 % Cof 分别是 3%、6%、11% 和 75%。ATDS 对心包组织底物维持测试溶液的最低 Cof。认为将 ATDS 施用于组织底物时的低 Cof 数据和冲洗循环后的低 Cof 数据的持久性反映出如图 2-6 所示的 ATDS 的体流变性和界面流变性。

[0068] 实施例 3

[0069] 将实施例 1 的 ATDS 制剂在两种体内研究与盐水对照品溶液(**Unisol**[®])和羧甲基纤维素 / 甘油制剂**Optive**[®]比较。

[0070] 保留时间研究

[0071] 润滑剂滴眼液的重要测量值是对眼表面保留或膨胀时间的评价。使用荧光光度计技术将本发明半乳甘露聚糖 - 硼酸化物溶液 (实施例 1 的 ATDS 制剂) 的平均保留时间与盐水对照品溶液(**Unisol**[®])比较。简言之, 向每一测试制剂中加入 0.1w/v% 浓度的约 70kD (Molecular Probes, Eugene, Oregon) 的荧光蛋白标记的葡聚糖跟踪物。扫描荧光光度计 (Ocumetrics, Mountain View, California) 用于监测相当于制剂消除的信号衰减。研究 25 个干眼患者, 并且在施用测试制剂后大约每隔 2 分钟取一次测量值。

[0072] 如 Lane 等人 (2009) 报道的研究结果显示 ATDS 制剂的保留明显长于盐水对照品溶液 (平均保留时间为 31 分钟 vs. 对照品的 22 分钟)。这种统计学显著性 ($p = 0.0003$) 数据与上述体外研究一致。例如, 图 8 显示, 尽管几次洗涤模拟了眨眼的效果, 但是 ATDS 比其他溶液 (包括**Unisol**[®]和**Optive**[®]) 在体外维持较低的摩擦系数。因此, ATDS 溶液的流变性施用于眼时显示产生优良的保留时间。

[0073] 眨眼间隔视敏度衰减

[0074] 通过使用实时测量眨眼之间的视敏度降级测试眨眼间隔视敏度衰减 (IVAD) 来评价干眼对视觉功能的影响。图 10 是概述比较**Optive**[®] (基于羧甲基纤维素 (CMC) 和甘油的人工泪液) 和实施例 1 的 ATDS 制剂的研究结果的棒形图。

[0075] 在本研究中, 48 位干眼患者以随机方式接受两种产品, 期限之间 7- 天清除期。进行 IVAD 基线测量, 记录作为患者可以在眨眼间隔期内维持最佳校正视力 (BCA) 的时间 (秒)。在单滴测试溶液后, 在 15、45 和 90 分钟时重复 IVAD 测量。

[0076] 正如 Torkildsen 等人 (2009) 报道的, 用 ATDS 制剂处理的患者具有的在达到滴注后 90 分钟的 BCVA 一线损耗 (one-line loss) 的中值时间明显比**Optive**[®]制剂延长。ATDS 制剂能够在眨眼间隔期限内使得 BCVA 时的时间比基线增加 58% 并且明显长于 (33%) CMC/甘油**Optive**[®]制剂。

[0077] 已经详细描述了本发明及其实施方案。然而, 本发明的范围不限于本说明书中所述的任意方法、制备、物质组合物、化合物、方式、方法和 / 或步骤的具体实施方案。可以在

不脱离本发明精神和 / 或主要特征下对公开的信息进行各种变型、取代和改变。因此,本领域技术人员从公开的内容易于理解可以根据这种本发明相关的实施方案利用能够实施基本上与本文所述实施方案功能相同或实现基本上相同结果的随后的变型、取代和 / 或改变。因此,意欲如下权利要求包括在对本文公开的方法、制备、物质组合物、化合物、方式、方法和 / 或步骤的它们的变型、取代和改变的范围內。

[0078] 参考文献

[0079] 将如下公开文献完整引入本文参考:

[0080] Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G, “Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye”, *Br J Ophthalmology*, Vol. 86 :181-184, 2002.

[0081] Cheng Y, Brown K, Prud'homme R, “Characterization and Intermolecular Interactions of Hydroxypropyl Guar Solutions”, *Biomacromolecules*, Vol. 3 :456-461, 2002.

[0082] Christensen M, Stein J, Stone R, Meadows D, “Evaluation of the effect on tear film break-up time extension by artificial tears in dry eye patients”, Presented at :23rd Biennial Cornea Research Conference ;October 3-4, 2003 ; Boston, Mass.

[0083] D'Arienzo P, Ousler G, Schindelar M, “A comparison of two marketed artificial tears in improvement of tear film stability as measured by tear film break-up time (TFBUT) and ocular protection index (OPI)”, Poster presentation, Tear Film and Ocular Surface Society Meeting 2007, Taormina, Sicily.

[0084] Gifford P, Evans B, Morris J, “A clinical evaluation of Systane”, *Contact Lens and Anterior Eye*, Vol. 29 :31-40, 2006.

[0085] Kasvan S, Prud'homme R, “Rheology of guar and HP-guar crosslinked by borate”, *Macromolecules*, Vol. 25 :2026-2032, 1992.

[0086] Li J, Kretzschmar G, Miller R, Mohwald H, *Colloids and Surfaces A*, Vol. 149 :491, 1999.

[0087] Lane S, Webb J, Paugh J, Christensen M, “An evaluation of the in vivo retention time of a novel artificial tear as compared to a placebo control”, Poster Presentation, Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting (ARVO) 2009.

[0088] Lemp M, Goldberg M, Roddy M, “The effect of tear substitutes on tear film break-up time”, *IOVS*, Vol. 14 :255-258, 1975.

[0089] Meyer A, Baier R, Chen H, Chowhan M, “Tissue-on-Tissue Testing of Dry Eye Formulations for Reduction of Bioadhesion”, *J Adhesion*, Vol. 82 :607-627, 2006.

[0090] Miano F, Winlove C, Lambusta D, Marletta G, “Viscoelastic properties of insoluble amphiphiles at the air/water interface”, *J. Colloid Interface Sci.*, Vol. 296 :269-275, 2006.

[0091] Miano F, Calcara M, Millar T, Enea V, “Insertion of tear proteins into a

meibomian lipids film”, Colloids and Surfaces B:Biointerfaces, Vol.44 :49-55, 2005.

[0092] Nally L, Ousler G, Abelson M, “Ocular discomfort and tear film break-up time in dry eye patients :a correlation”, IOVS, Vol. 41(4) :1436. 2000 ARVO Abstract

[0093] Ousler G, Michaelson C, Christensen M, “An Evaluation of Tear Film Break-up Time Extension and Ocular Protection Index Scores between Three Marketed Lubricant Eye Drops”, Cornea, Vol. 26(8) :949-952, 2007.

[0094] Padday J, Matijevec E, (Ed.), Surface and Colloid Science, Vol.1 :101, Wiley-Interscience, New York, 1969.

[0095] Paugh J, Nguyen A, Ketelson H, Christensen M, Meadows D, “Thepre-corneal residence time of artificial tears measured in dryeye subjects”, Optometry of Vision Science, Vol. 85(8) :725-731, 2008.

[0096] Pezron E, Ricard A, Lafuma F, Audebert R, “Reversible gelformation induced by ion complexation. 1. Borax-galactomannan interaction”, Macromolecules, Vol. 21 : 1121-1125, 1988.

[0097] Pezron E, Ricard A, Leibler L, “Rheology of Galactomannan-Borax Gels”, Journal of Poly. Science :Part B :Poly. Phys. , Vol. 28 :2445-2461, 1990.

[0098] Pollard S, Stone R, Christensen M, Ousler G, Abelson M, “Extension in tear film break-up time after instillation of HP-guar artificial tear substitute”, IOVS, Vol. 44, 2003[E-Abstract 2489].

[0099] Torkildsen G, Martin A, Tudor M, Griffin J, Ousler G, Welch D, Abelson M, “Evaluation of functional visual performance using the IVAD method with currently marketed artificial tear products”, Poster Presentation, Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting (ARVO) 2009.

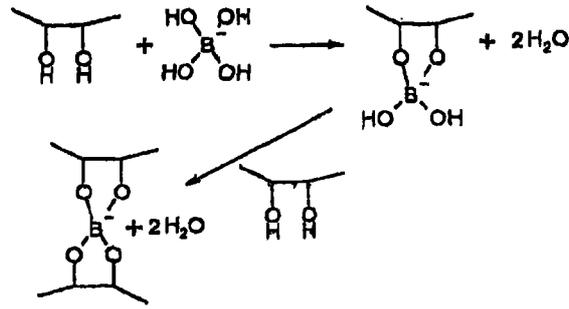


图 1

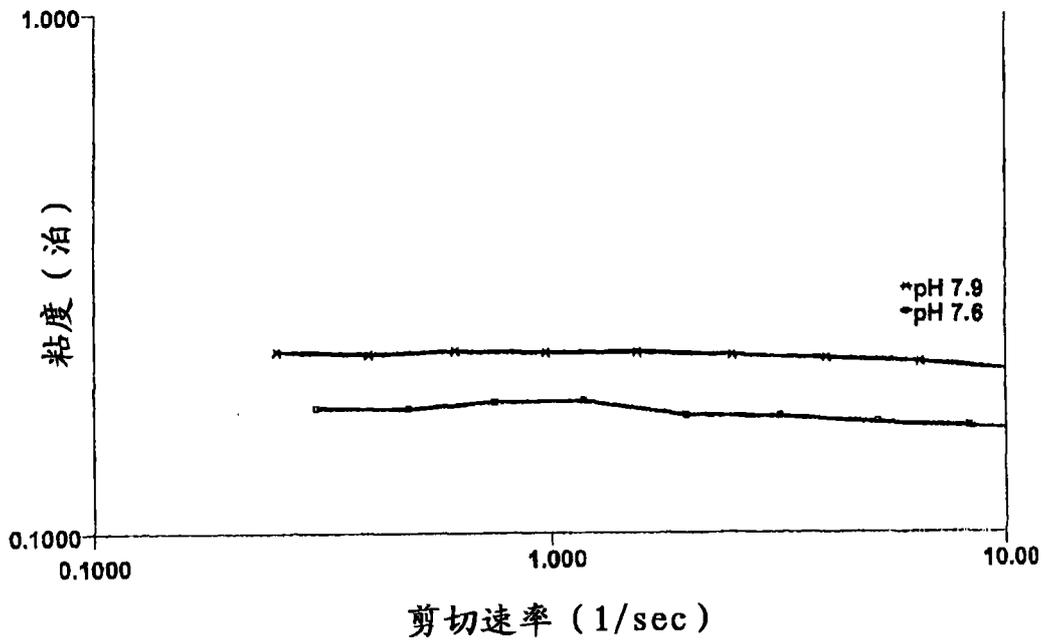


图 2

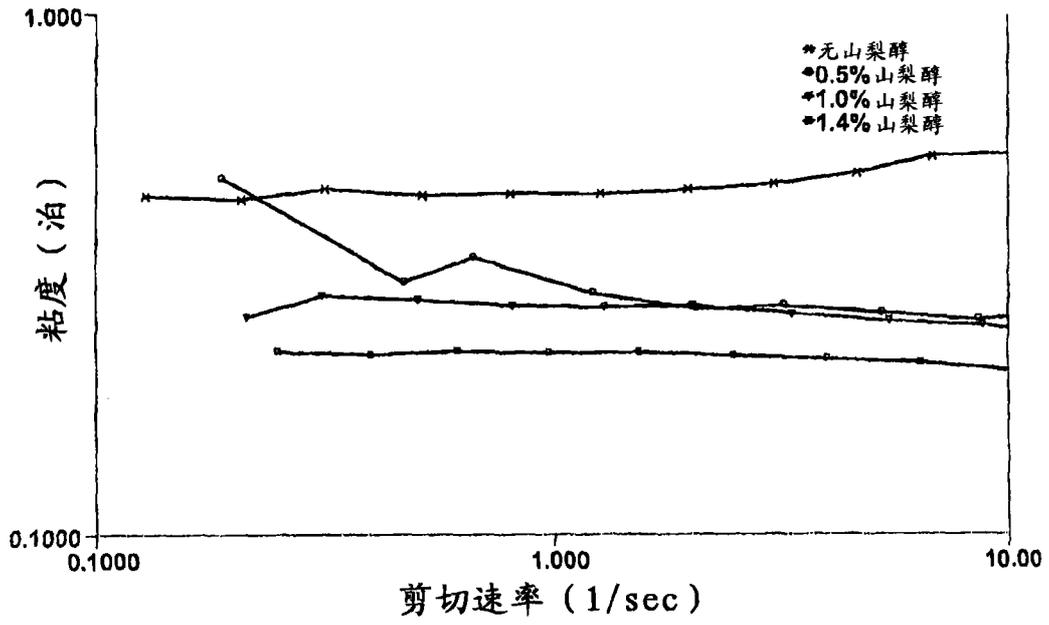


图 3

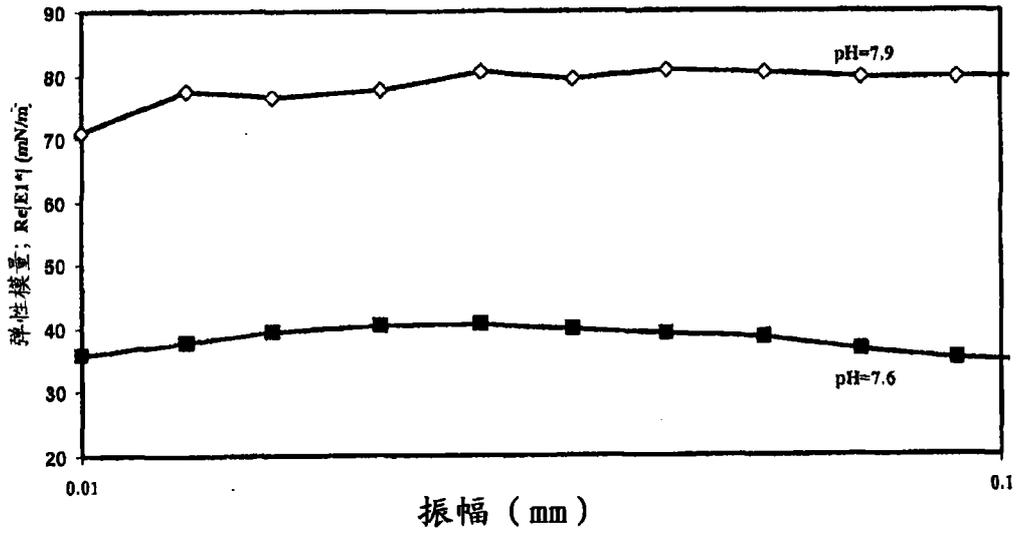


图 4

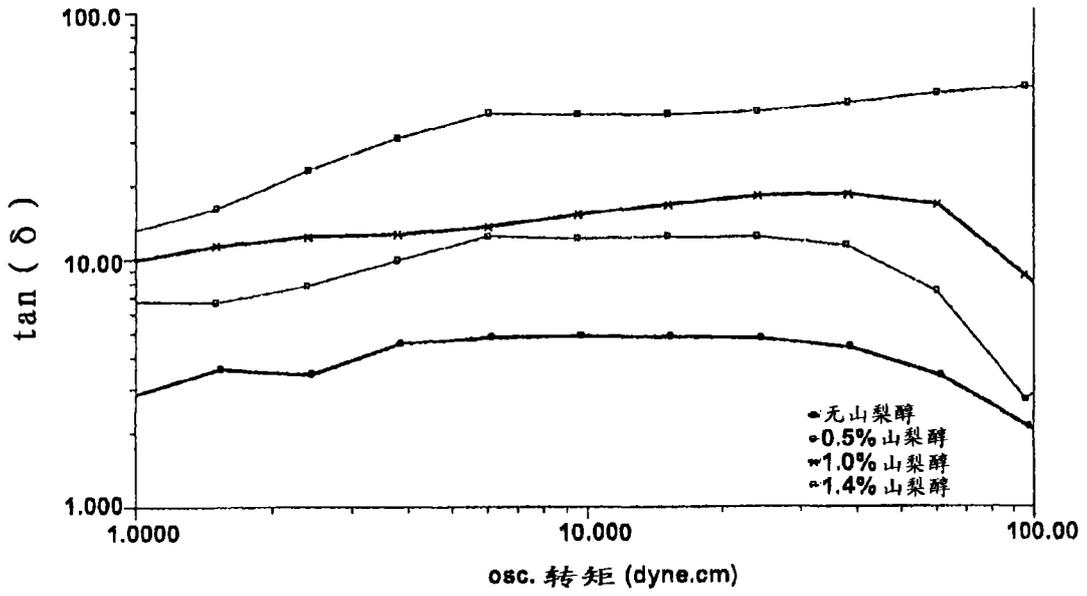


图 5

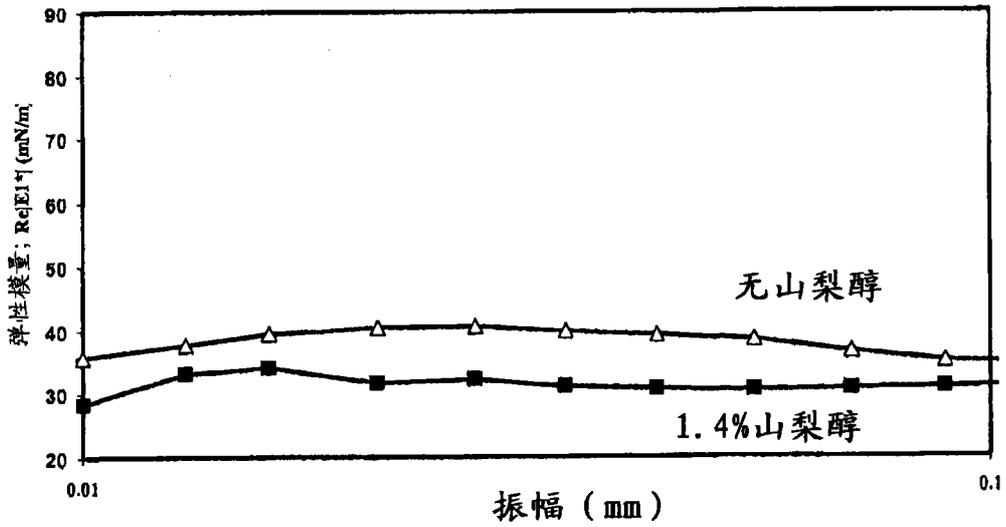


图 6

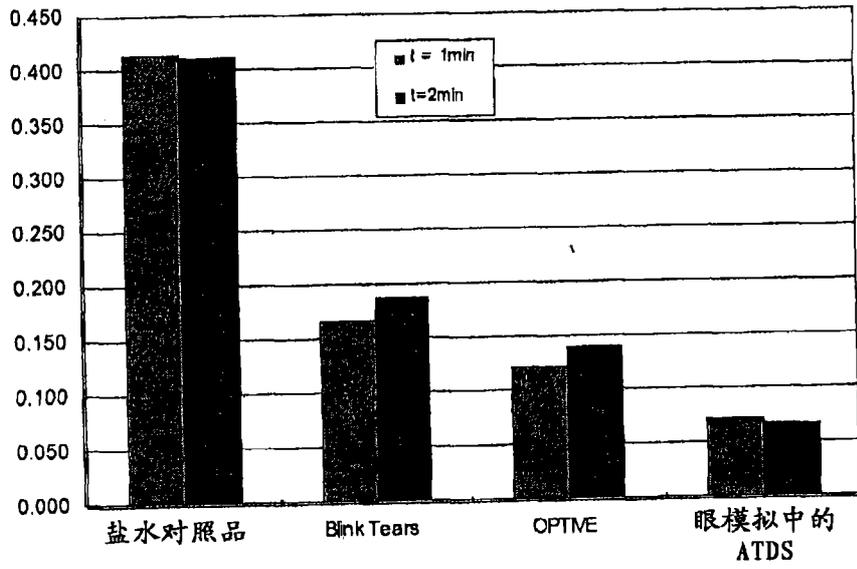


图 7

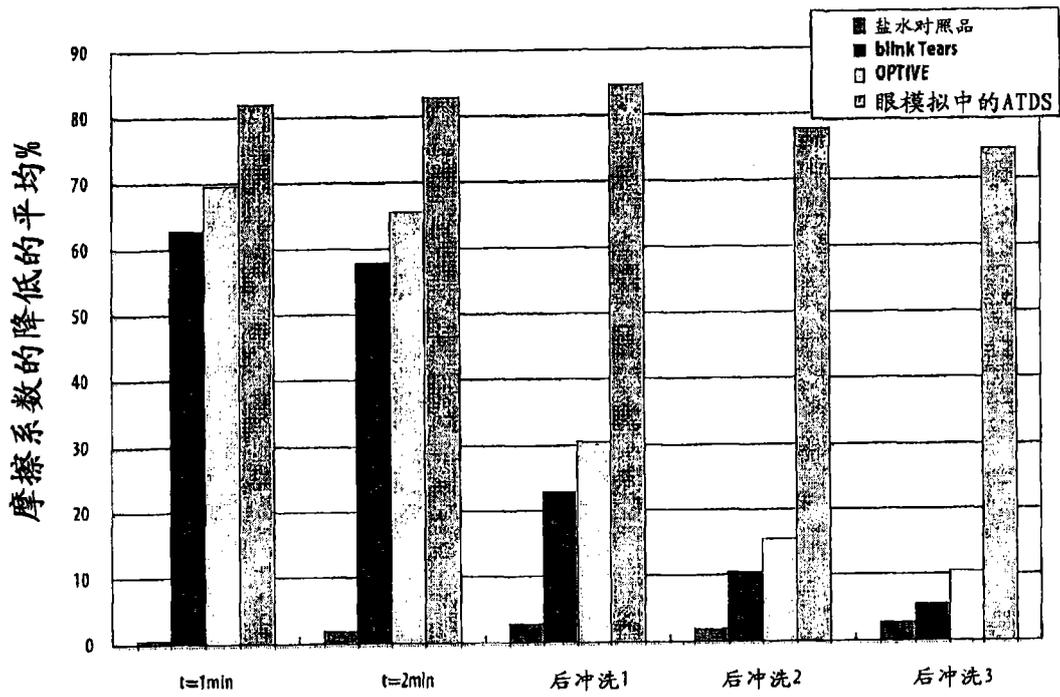


图 8

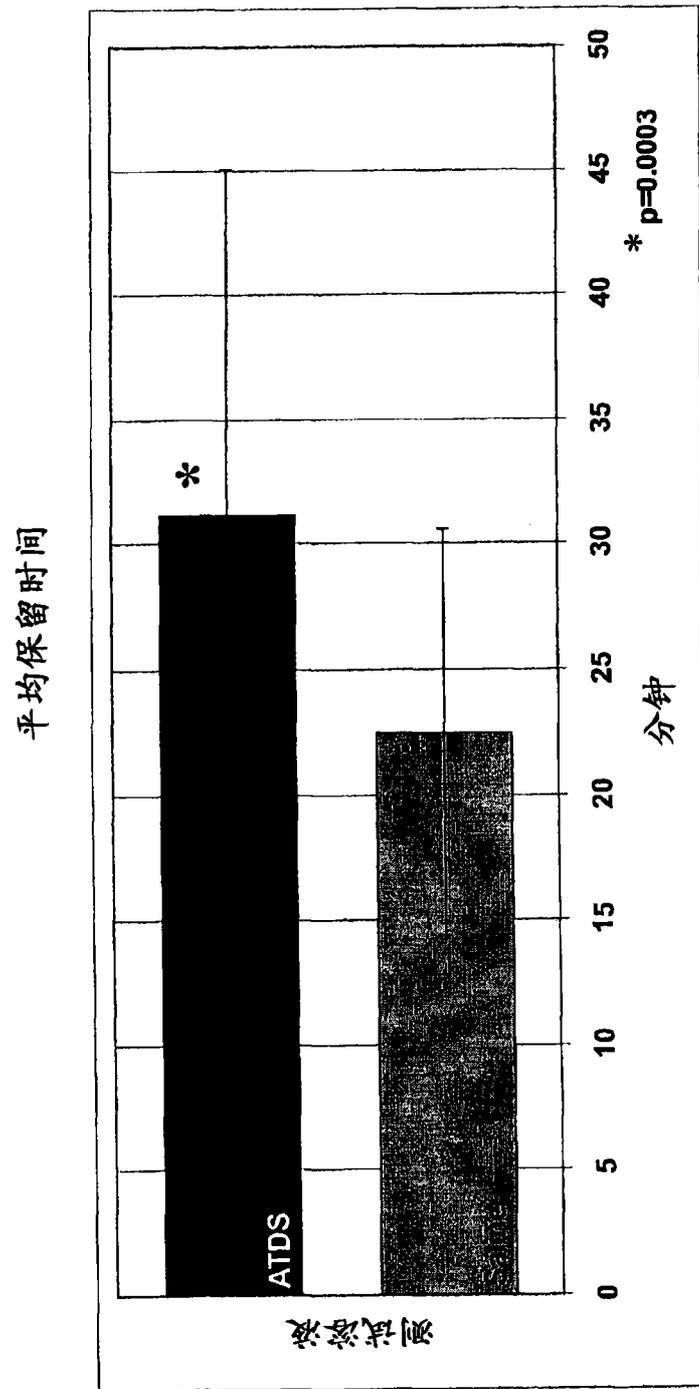


图 9

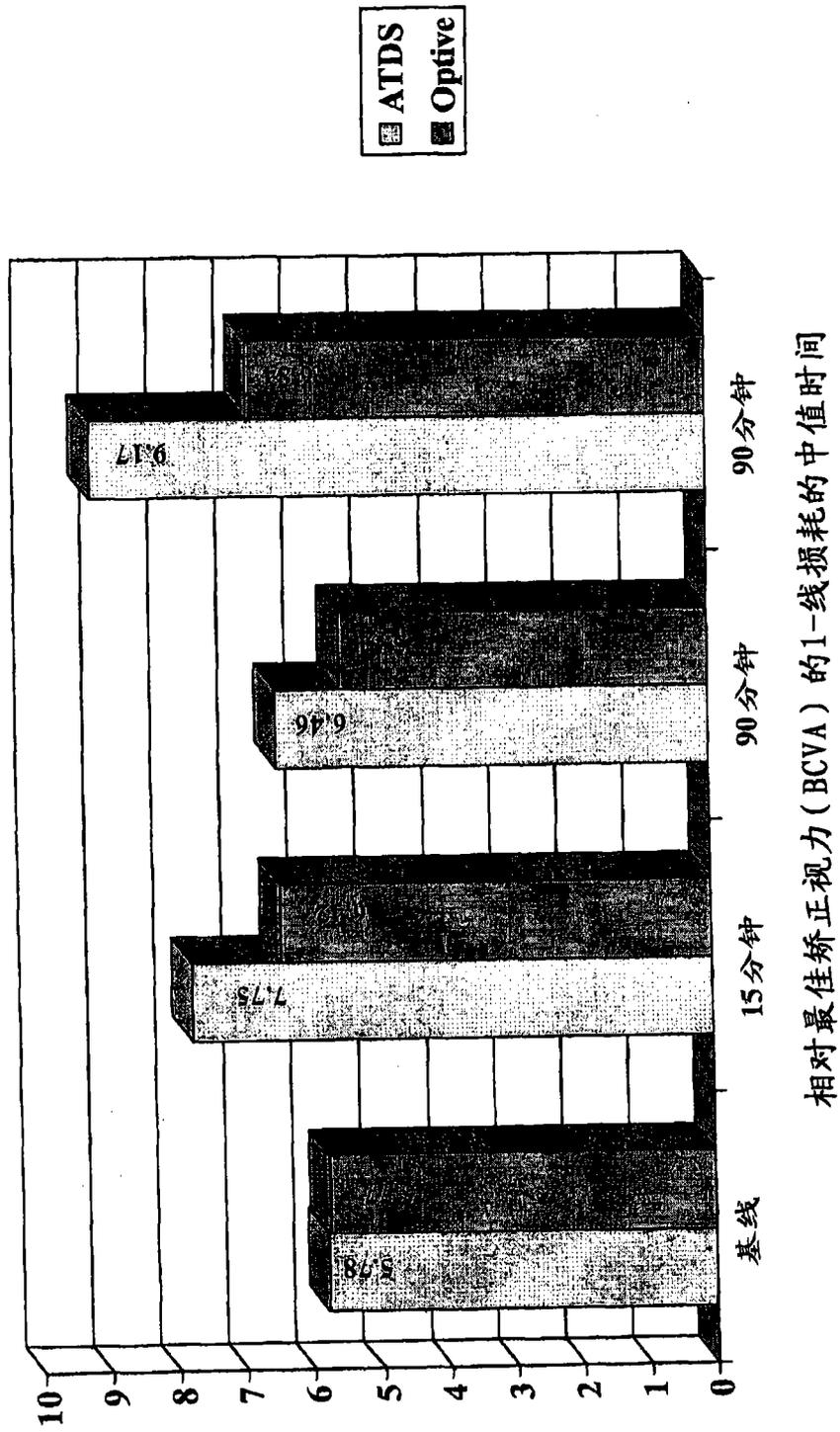


图 10