



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105188779 B

(45)授权公告日 2017.12.12

(21)申请号 201480016501.7

C08G 73/02(2006.01)

(22)申请日 2014.01.23

A61K 9/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 47/02(2006.01)

申请公布号 CN 105188779 A

A61K 47/18(2006.01)

(43)申请公布日 2015.12.23

A61K 47/34(2017.01)

(30)优先权数据

A61K 9/08(2006.01)

61/756,206 2013.01.24 US

A61K 47/44(2017.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/14(2006.01)

2015.09.17

A61K 31/785(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/US2014/012676 2014.01.23

US 2005/0202097 A1,2005.09.15,

(87)PCT国际申请的公布数据

US 2010/0086514 A1,2010.04.08,

W02014/116787 EN 2014.07.31

CN 102395378 A,2012.03.28,

(73)专利权人 博士伦公司

CN 102307946 A,2012.01.04,

地址 美国纽约

US 2011/0124725 A1,2011.05.26,

(72)发明人 X·M·刘 K·弗里德曼 夏尔宁

CN 1236385 A,1999.11.24,

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

S.Binman等.Functionalization at the
Double-Bond Region of Jojoba Liquid Wax
to a Polymer Matrix via an Amine
“Spacer”.《Journal of The Americal Oil》

72002

.1996,第73卷(第9期),P1083-1095.

代理人 张晓威

审查员 张晓

(51)Int.Cl.

A61L 12/14(2006.01)

权利要求书2页 说明书13页

(54)发明名称

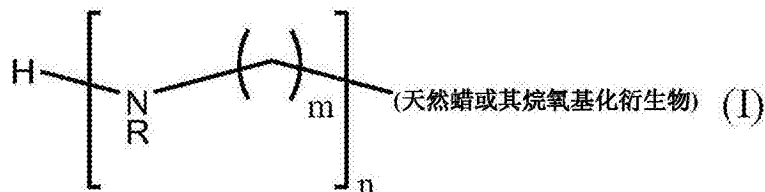
天然蜡的聚(氮/胺)衍生物和眼用组合物

(57)摘要

本发明涉及式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物和眼用组合物以及包含所述式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物的隐形眼镜护理溶液。优选的天然蜡是蜂蜡、羊毛脂、荷荷巴或者PEG化的羊毛脂或荷荷巴。本发明还涉及治疗患有干眼症的患者

的方法,该方法包括指示患者施用一或多滴的包含式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物的眼用组合物的滴眼剂。

1. 眼用组合物水性系溶液, 其包含0.005wt.%至2.0wt.%的式(I)的天然蜡或其烷氧基化衍生物的聚(氮/胺)衍生物,



其中R是-H、-CH₃、-C₂H₅、-OH及-CH₂OH; m是2、3、4、5或6; 若m是2或3, 则n是8至110的整数, 并且若m是4、5或6, 则n是6至60的整数。

2. 权利要求1的组合物, 其中所述天然蜡或其烷氧基化衍生物选自蜂蜡、羊毛脂、PEG羊毛脂、荷荷巴和PEG荷荷巴。

3. 权利要求1或2的组合物, 其还包含0.002wt.%至0.2wt.%的透明质酸或0.05wt.%至0.3wt.%的羟丙基瓜尔胶。

4. 权利要求1或2的组合物, 其中所述天然蜡或其烷氧基化衍生物的聚(氮/胺)衍生物是聚乙烯亚胺羊毛脂, 所述聚乙烯亚胺羊毛脂以0.005wt.%至0.3wt.%存在。

5. 权利要求4的组合物, 其中所述聚乙烯亚胺羊毛脂的重均分子量为600道尔顿至6000道尔顿。

6. 权利要求1或2的组合物, 其中所述天然蜡或其烷氧基化衍生物的聚(氮/胺)衍生物是聚乙烯亚胺荷荷巴, 所述聚乙烯亚胺荷荷巴以0.005wt.%至1.0wt.%存在。

7. 权利要求6的组合物, 其中所述聚乙烯亚胺荷荷巴的重均分子量为600道尔顿至6000道尔顿。

8. 权利要求1或2的组合物, 其中所述组合物还包含药剂。

9. 权利要求1或2的组合物, 其还包含右泛醇、山梨糖醇、木糖醇、乙醇酸、丙二醇、2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇、聚(环氧乙烷-环氧丁烷)或其任意的混合物。

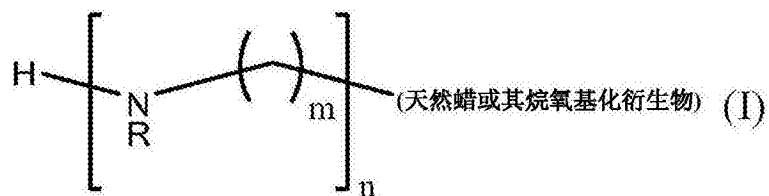
10. 权利要求1或2的组合物, 其还包含一种或多种选自下列的抗菌组分: 以0.5ppm至1.5ppm存在的聚(六亚甲基双胍)、以1ppm至10ppm存在的 α -[4-三(2-羟乙基)-氯化铵-2-丁烯基]聚[1-二甲基氯化铵-2-丁烯基]- ω -三(2-羟乙基)氯化铵以及以1ppm至4ppm存在的阿来西定。

11. 权利要求1或2的组合物, 其还包含0.5ppm至1.5ppm的聚(六亚甲基双胍)或1ppm至4ppm的阿来西定,

其中在将balafilcon A镜片浸泡于所述组合物和无衍生化的天然蜡存在的等同组合物中6小时后, 相对于所述等同组合物, 所述式(I)的天然蜡或其烷氧基化衍生物的聚(氮/胺)衍生物将吸收入所述balafilcon A硅酮水凝胶隐形眼镜的聚(六亚甲基双胍)或阿来西定的量降低至少25%。

12. 权利要求11的组合物, 其还包含以1ppm至3ppm存在的 α -[4-三(2-羟乙基)-氯化铵-2-丁烯基]聚[1-二甲基氯化铵-2-丁烯基]- ω -三(2-羟乙基)氯化铵。

13. 式(I)的天然蜡或其烷氧基化衍生物的聚(氮/胺)衍生物:



其中R是-H、-CH₃、-C₂H₅、-OH及-CH₂OH;m是2、3、4、5或6;若m是2或3,则n是8至110的整数,并且若m是4、5或6,则n是6至60的整数。

14. 权利要求13的聚(氮/胺)衍生物,其数均分子量为600道尔顿至10,000道尔顿。

15. 权利要求13或14的聚(氮/胺)衍生物,其中所述天然蜡或其烷氧基化衍生物选自蜂蜡、羊毛脂、PEG羊毛脂、荷荷巴和PEG荷荷巴。

天然蜡的聚(氮/胺)衍生物和眼用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及天然蜡的聚(氮/胺)衍生物和包含天然蜡的聚(氮/胺)衍生物的眼用组合物。本发明还涉及所述眼用组合物作为隐形眼镜护理溶液或作为治疗眼部病症的滴眼剂的用途。

背景技术

[0002] 在正常使用期间,隐形眼镜会被多种可降低镜片表现的化合物弄脏或污染。例如,隐形眼镜会被诸如存在于泪液中并附着于镜片表面的蛋白质或脂质的生物材料弄脏。另外,在处理隐形眼镜时,皮脂(皮肤油)或美容剂或者其他材料可弄脏隐形眼镜。在使用期间和一天结束时,这些生物和外界污染物可影响视敏度及患者的舒适度。因此,用含有一种或多种清洁组分的镜片护理清洁和消毒溶液将任何杂屑从镜片表面移除对于连续舒适使用是重要的。镜片护理清洁和消毒溶液向隐形眼镜使用者提供一定程度的眼部舒适度或水合也可以是重要的,特别是对于被诊断患有干燥性角结膜炎(经常被称作干眼综合征的病况)的使用者。

[0003] 干眼症是影响数百万人的常见眼科病症。患有干眼症的患者可经历烧灼感、干燥的感觉以及持续的刺激。在严重的病例中,干眼症可严重地妨碍患者的视觉。另外,随着人变老,眼中的泪腺可产生较少的眼泪,导致眼变得干燥、发炎、发痒和有砂样感(gritty)。到眼科诊所的总患者中的多于50%报告干眼综合征。老人,特别是70-80%的停经后的妇女由于干眼症遭受眼部不适。虽然似乎干眼症可能是由于多种不相关的病因,所有病况的表现都有相同的特征,即导致暴露在外的眼部表面脱水以及由此的所述症状的角膜前泪液膜的破裂。

[0004] 存在许多治疗干眼症的方法。一种常见的方法是全天使用滴入的人工泪液来补充眼部泪液膜。泪液替代方法的实例包括使用缓冲的、等渗盐水溶液以及包含使得溶液更粘稠并因此更不容易通过泪液的清洗动作而流出的水溶性聚合物的水溶液。参见例如Gressel等人的美国专利5,209,927,Glonek等人的美国专利5,294,607,以及Shively的美国专利4,409,205。

[0005] 天然蜡经常作为甘油三酯油的微量组分而被发现,或可由某些植物和动物来源提取。向日葵和玉米油含有天然蜡,而荷荷巴(jojoba)、巴西棕榈蜡(carnauba)和candelillia是天然发现的更纯形式的蜡的实例。蜂蜡和羊毛脂是昆虫和动物来源的天然蜡的实例。这些示例性蜡涵盖从液体、不饱和的荷荷巴油到几乎完全饱和的向日葵蜡。为了控制或改变天然油和蜡的多种性质(例如水溶性),其可形成烷氧基化衍生物。例如,通过控制可连接至天然蜡的羟基官能团的环氧乙烷(ETO)和/或环氧丙烷(PO)单元的数目,可改变多种性质,诸如溶解度和熔点。已发现一般而言,随着烷氧基化程度的增加,天然油和蜡变得更为水溶性的。被乙氧基化和丙氧基化的化合物变得更为水溶性和醇溶性的。

[0006] 羊毛脂(lanolin)也被称作Adeps Lanae、羊毛蜡或羊毛脂(wool grease),其为由羊的皮脂腺分泌的黄色蜡状物质。羊毛脂还经常被不正确地称作羊毛脂肪(wool wat),即

使公知羊毛脂实质上不含甘油酯,并实际上是蜡而不是脂肪。与许多天然产物类似,羊毛脂具有复杂且可变的组成。例如,代表性的高纯度级别的羊毛脂主要包含长链蜡酯(waxy ester)(约97重量%),其余的为羊毛脂醇、羊毛脂酸和羊毛脂烃。在自然界中,羊毛脂的角色是用于保护羊毛和皮肤免受气候和环境的破坏-其还似乎在体被卫生中发挥作用。因此,羊毛脂及其多种衍生物在设计用于保护、治疗及美化人皮肤的产品中被广泛地使用并不令人意外。

[0007] 聚(乙氧基化)羊毛脂或PEG羊毛脂是市售可得的。PEG羊毛脂是由羊毛脂通过将乙氧基化物连接至羊毛脂的羟基官能度的化学处理得到的。PEG羊毛脂在室温下是片状蜡,其为浅黄色至琥珀色。PEG 75羊毛脂具有平均长度为75个环氧乙烷单元的聚合物链,并且所得的具有羊毛脂核心和聚氧化乙烯链的化合物的重均分子量(MW)为约3500道尔顿。PEG 75羊毛脂是羊毛脂进行乙氧基化所得的水溶性衍生物。周围的聚醚链使得水分子在非极性并且否则实质上是水不溶性的羊毛脂核心周围聚集。所得到的水溶液是澄清的,具有随浓度增加的类似黄色,非离子性的并且与大部分生理电解质(例如氯化钠)相容。

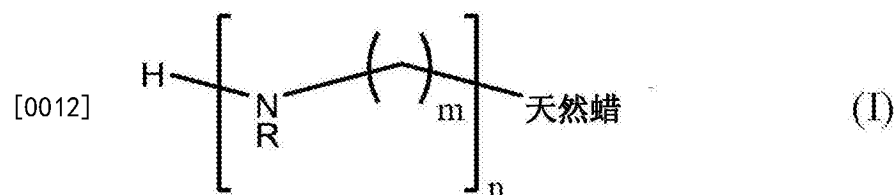
[0008] 荷荷巴是原产于加利福尼亚的亚利桑那和墨西哥的Sonoran和Mojave沙漠的灌木。在商业上种植荷荷巴是为了它的油,其为液体蜡酯,由种子压出。所述油的罕见性在于其为非常长的(C36-C46)直链蜡酯而不是甘油三酯,这使得与传统的植物油相比,荷荷巴及其衍生物荷荷巴酯更类似于人体皮脂和鲸油。荷荷巴油容易被精制为无味、无色且氧化稳定的,并且在美容剂中经常被用作保湿剂,并且作为特定香料的载体油。第20050202097号美国专利公开记载了用于治疗干眼症的症状的制剂,其包含天然荷荷巴蜡或其组分,并且据说其缓解与干眼症相关的眼部刺激和不适。

[0009] 聚(乙氧基化)荷荷巴或PEG荷荷巴作为烷氧基化荷荷巴的市售来源的形式可得。与PEG羊毛脂类似,PEG荷荷巴是由荷荷巴油通过将乙氧基化物加至所述油的羟基官能度的化学处理得到的。PEG荷荷巴在室温下为片状的、灰白色的蜡。PEG 150荷荷巴具有平均长度为150个环氧乙烷单元的聚合物链。PEG荷荷巴是由荷荷巴油的乙氧基化得到的完全水溶性的衍生物。

[0010] 于2009年10月1日提交的第12/571,465系列号美国专利申请涉及含有阳离子抗菌组分和低分子量的阳离子或氮/胺系低聚物的隐形眼镜护理溶液。所述阳离子或氮/胺系低聚物的数均分子量为500道尔顿至15,000道尔顿,并且被认为可以与阳离子抗菌组分竞争隐形眼镜材料的孔隙或者表面位置。结果是隐形眼镜护理溶液具有随时间改善的杀生物功效以及对于患者改善的舒适度。

发明内容

[0011] 本发明涉及式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物,



[0013] 其中R是-H、-CH₃、-C₂H₅、-OH及-CH₂OH;m是2、3、4、5或6;若m是2或3,则n是8至110的

整数,并且若m是4、5或6,则n是6至60的整数。一些更优选的天然蜡包括蜂蜡、羊毛脂、PEG羊毛脂、荷荷巴和PEG荷荷巴。

[0014] 本发明还涉及眼用组合物,其包含0.005wt.%至2.0wt.%的式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物。一些更优选的天然蜡包括蜂蜡、羊毛脂、PEG羊毛脂、荷荷巴和PEG荷荷巴。另外,在一些选择的实施方案中,所述眼用组合物还包含0.002w.%至0.2wt.%的透明质酸或0.05w.%至0.5wt.%的羟丙基瓜尔胶。本发明还涉及治疗患有干眼症的患者方法,所述方法包括指示患者施用一或多滴的包含式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物的眼用组合物的滴眼剂。

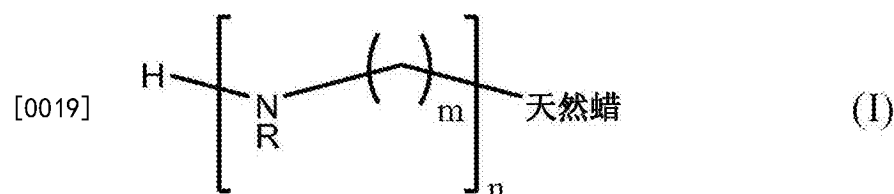
[0015] 本发明还涉及隐形眼镜护理溶液,其包含0.005wt.%至2.0wt.%的式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物。另外,一些优选的天然蜡选自蜂蜡、羊毛脂、PEG羊毛脂、荷荷巴和PEG荷荷巴。在一些选择的实施方案中,所述隐形眼镜护理溶液还包含0.002w.%至0.04wt.%的透明质酸或0.005w.%至0.1wt.%的羟丙基瓜尔胶,以及一种或多种选自下列的抗菌组分:以0.5ppm至1.5ppm存在的聚(六亚甲基双胍)、以1ppm至10ppm存在的 α -[4-三(2-羟乙基)-氯化铵-2-丁烯基]聚[1-二甲基氯化铵-2-丁烯基]- ω -三(2-羟乙基)氯化铵以及以1ppm至4ppm存在的阿来西定。

具体实施方式

[0016] 术语“隐形眼镜护理溶液”是指可用于清洁和消毒隐形眼镜(特别是指示为周用、双周用或月用的归类为硅水凝胶镜片)的水性系、眼用可接受的组合物、与隐形眼镜一起使用的再润湿或舒适溶液以及镜片包装溶液。术语“眼用组合物”是眼用可接受的组合物,其包括隐形眼镜护理溶液和为了治疗眼相关病况(例如干眼症)、为了缓解过敏相关的症状特备配制的组合物,以及其它眼舒适制剂和眼用药物制剂。

[0017] 术语“天然蜡”是指一种或多种在自然环境(例如植物、种子和谷物)中发现的或者源自动物或昆虫(例如羊或蜜蜂)的长链脂肪酯化合物。术语“天然蜡”还指在自然环境(例如植物、种子和谷物)中发现的或者源自动物或昆虫的一种或多种长链脂肪酯化合物的烷氧化衍生物。

[0018] 本发明涉及式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物,



[0020] 其中R是-H、-CH₃、-C₂H₅、-OH及-CH₂OH;m是2、3、4、5或6;若m是2或3,则n是8至110的整数,并且若m是4、5或6,则n是6至60的整数。

[0021] 一些更优选的天然蜡包括蜂蜡、羊毛脂、PEG羊毛脂、荷荷巴和PEG荷荷巴。所述聚(氮/胺)衍生物为数均分子量很可能为600道尔顿至10,000道尔顿或者1200道尔顿至6000道尔顿。

[0022] 本发明涉及包括隐形眼镜护理溶液的眼用组合物,其包含有效量的式(I)的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物。在一个实施方案中,所述天然蜡选自蜂蜡、羊毛脂、PEG羊毛脂、荷荷

巴和PEG荷荷巴。所述聚(氮/胺)衍生物为数均分子量可为600道尔顿至10,000道尔顿或者1200道尔顿至6000道尔顿。

[0023] 所述式I的聚(氮/胺)衍生物可通过使聚乙二醇羊毛脂(PEG羊毛脂)或聚乙二醇荷荷巴(PEG荷荷巴)与聚阳离子氮/胺低聚物反应来制备。所述PEG羊毛脂与PEG荷荷巴是市售可得的。参见实施例1和2。类似地,所述式I的聚(氮/胺)衍生物可通过使市售可得的羊毛脂或市售可得的荷荷巴与聚阳离子氮/胺低聚物反应来制备。参见实施例3与4。

[0024] 就隐形眼镜护理溶液而言,所述溶液中式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物的重量浓度应该是阳离子抗菌组分的重量浓度的10至1,000倍。另外,式I的天然蜡的聚(氮/胺)衍生物为数均分子量应该与所述抗菌组分的数均分子量相似。因此,聚(氮/胺)天然蜡的数均分子量(M_{NW})与抗菌组分的数均分子量(M_{NA})的比率为5:1至1:5或者3:1至1:3。

[0025] 羊毛脂或荷荷巴的聚(氮/胺)衍生物以0.0001wt.%至2wt.%、0.001wt.%至0.5wt.%或0.01wt.%至0.1wt.%存在于隐形眼镜护理溶液中。如所预期,加入所述溶液中的式I的衍生化天然蜡的量会取决于多种不同的因素,例如存在于溶液中的阳离子抗菌组分的类型及其各自的浓度。在大多数情况中,溶液中所述衍生化天然蜡的重量浓度会比所述阳离子抗菌组分的重量浓度高至少十(10)倍。通常,所述镜片护理溶液的衍生化天然蜡的重量浓度是所述阳离子抗菌组分的重量浓度的10至400倍。

[0026] 在许多实施方案中,羊毛脂的衍生化氮/胺以0.005wt.%至0.8wt.%、0.005wt.%至0.4wt.%和0.005wt.%至0.1wt.%的优选浓度存在于所述眼用组合物中。

[0027] 在许多实施方案中,衍生化氮/胺荷荷巴以0.005wt.%至2.0wt.%、0.005wt.%至1.0wt.%和0.06wt.%至0.4wt.%的优选浓度存在于所述眼用组合物中。

[0028] 透明质酸是由重复的二糖单元形成的线性多糖(长链生物聚合物),所述二糖单元由通过 β (1-3)和 β (1-4)糖苷键连接的D-葡萄糖醛酸和N-乙酰基-D-葡萄糖胺组成。由于透明质酸没有共价连接至蛋白质和磺酸基,透明质酸与其他糖胺聚糖有显著区别。透明质酸在动物中普遍存在,最高浓度在软结缔组织内发现。它在体内对于机械和运输的目的发挥重要作用,例如它给予关节弹性和椎间盘(vertebrate disks)刚性,并且它还是眼的玻璃体的重要组分。

[0029] 透明质酸是眼科团体接受的可保护生物组织或细胞免受压缩力的化合物。因此,已提议将透明质酸作为用于白内障手术的粘弹性眼用组合物的一种组分。透明质酸的粘弹性质(即在静态下是硬弹性,但在小剪切力下较不粘稠)使得透明质酸能够基本上作为细胞和组织的减震剂起作用。透明质酸还具有相对大的吸水和储水能力。透明质酸的所述性质取决于分子量、溶液浓度和生理pH。在低浓度时,独立的链缠绕并且在溶液中形成连续的网状构造,这赋予系统有趣的性质,例如显著的粘弹性及假塑性,这对于低浓度的水溶性聚合物而言是独特的。

[0030] 通常,在配制用于通过滴剂直接分配至眼的眼用组合物中,透明质酸以0.02wt.%至0.2wt.%存在于所述组合物中。通常,在配制用于分配入隐形眼镜盒的隐形眼镜清洁和消毒溶液中,透明质酸以0.002wt.%至0.02wt.%存在于所述组合物中。

[0031] 瓜尔胶是Cyamopsis tetragonolobus(L.) Taub的磨碎胚乳。水溶性部分(85%)被称作“半乳甘露聚糖”(guaran)(分子量220,000),其是由通过(1-6)键连接的(1-4)- β -D-吡喃甘露糖基(mannopyranosyl)单元与 α -D-吡喃半乳糖基(galactopyranosyl)单元的直

链组成。半乳甘露聚糖中D-半乳糖与D-甘露糖的比率为约1:2。所述胶由于其增稠性质主要用于食品和个人护理产品中,且其增稠能力是淀粉的五至八倍。瓜尔胶可例如由Rhône-Poulenc (Cranbury, N.J.) 获得。也可将瓜尔胶衍生化以改变其性质,诸如包含羟丙基或羟丙基三甲基氯化铵(hydroxypropyltrimonium chloride)取代的瓜尔胶衍生物数十年来是市售可得的。不同取代程度的衍生化瓜尔胶也是从Rhône-Poulenc市售可得的。羟丙基瓜尔胶(hydroxypropyl guar) (优选具有低摩尔取代(例如低于0.6))是在本文中所述的眼用组合合物中特别受关注的。

[0032] 通常,在配制用于通过滴剂直接分配至眼的眼用组合物中,羟丙基瓜尔胶以0.05wt.%至0.5wt.%存在于所述组合物中。通常,在配制用于分配入隐形眼镜盒的隐形眼镜清洁和消毒溶液中,羟丙基瓜尔胶以0.005wt.%至0.06wt.%存在于所述组合物中。

[0033] 如所述,干眼综合征通常定义为其中患者可感觉到烧灼、干燥的感觉或持续的刺激或眼流泪的眼部病况。许多人怀疑,干眼症是源自对睑间的眼表造成损伤的泪液缺乏或者过度的泪液蒸发。泪液膜有覆盖水层的薄的脂质层(在健康眼中厚度为约70nm)。所述脂质层被认为使下水相(aqueous sub-phase)变厚、延缓蒸发、为角膜提供光滑的光学表面、提供针对外界颗粒(包括微生物)的屏障,并且在长期关闭时密封眼睑边缘。配制用于稳定所述脂质层的滴眼剂可有助于缓解干眼症的症状。

[0034] 衍生的氮/胺天然蜡的组合(特别是与透明质酸或羟丙基瓜尔胶的组合)可用于稳定泪液膜的脂质的薄层,并从而最小化水分从眼表面的蒸发损失。在该方面,本发明的一个实施方案涉及眼用组合物,其包含0.005wt.%至2.0wt.%的式I的衍生的氮/胺天然蜡与0.002wt.%至0.2wt.%的透明质酸或0.05wt.%至0.5wt.%的羟丙基瓜尔胶的组合。在许多实例中,如果所述衍生的氮/胺天然蜡得自羊毛脂,则衍生的羊毛脂在眼用组合物中以0.005wt.%至0.8wt.%、0.005wt.%至0.4wt.%和0.005wt.%至0.1wt.%的优选浓度存在。在许多实例中,如果所述衍生的氮/胺天然蜡得自荷荷巴,则衍生的荷荷巴在眼用组合物中以0.005wt.%至2.0wt.%、0.005wt.%至1.0wt.%和0.06wt.%至0.4wt.%的优选浓度存在。

[0035] 软性可抛式隐形眼镜通常在可抛式包装中销售。用于可抛式镜片(月抛、双周抛和日抛)的泡罩包装由被密封膜加盖的用于镜片的塑料容器(以下称作“舟皿”(boat))组成。所述舟皿填充有合适的存储溶液,优选盐水,并且包含原位的单个镜片。然后将泡罩包装使用蒸汽和压力进行高压灭菌,以达到无菌。在一些实例中,存储溶液会包含一种或多种选自聚乙烯醇及其衍生物、多糖及其衍生物以及纤维素衍生物的聚合物。除了上述一种或多种聚合物,所述溶液还可包含已知存在于天然泪液中的其它组分,例如钙、钾和/或镁离子。

[0036] 本文中所述的衍生的氮/胺天然蜡还是隐形眼镜包装溶液中的非常有效的组分。这对于由Bausch+Lomb以PureVision®长戴型镜片销售的balafilcon A隐形眼镜是特别正确的。Balafilcon A被归类为离子型、硅水凝胶隐形眼镜材料,并且已知所述材料与阳离子低聚物或聚合物剧烈地相互作用。式I的衍生的氮/胺天然蜡在化学上被设计为与balafilcon A镜片形成剧烈的表面相互作用。衍生的天然蜡的聚阳离子尾部与镜片的阴离子表面区域剧烈地相互作用,并且基本上将天然蜡锚定于镜片的表面。因此,所述衍生的氮/胺天然蜡被集中在镜片的表面。首先,被锚定的天然蜡使在延长的配戴时间期间沉积于镜片表面的变性脂质最少化。其次,被锚定的天然蜡使吸收入镜片的隐形眼镜护理溶液的

阳离子抗菌组分的量最少化。第三,被锚定的天然蜡被认为稳定化泪液膜,并由此向患者提供舒适的隐形眼镜佩戴的延长窗口。

[0037] 包含本文中所述衍生的氮/胺天然蜡的包装溶液经常基于隐形眼镜制备领域公知的缓冲盐水溶液。在隐形眼镜已被处理以移除化学杂质后,将包装溶液在接近生产线的末端时加入隐形眼镜包装中。然后将溶液包装的镜片在衍生的氮/胺天然蜡的存在下密封和灭菌。

[0038] 申请人以及Bausch&Lomb的其他人研发并测试了多种用作隐形眼镜护理溶液的眼用组合物。镜片护理溶液必须满足多个功能特征。首先,所述溶液必须具有清洁能力以移除变性的泪液蛋白质和泪液脂质以及其他外部污染物。其次,所述溶液必须具有针对多种不同的细菌和真菌菌株的显著的消毒能力。第三,所述溶液必须保持隐形眼镜患者的舒适(具有最小的刺痛),并且提供向眼部表面提供额外的舒适性或保护的平台。最后,所述溶液必须对多种不同的隐形眼镜材料不造成显著的收缩或溶胀,所述收缩或溶胀反而可导致视敏度的损失以及不期望的或明显的镜片移动。此外,泪液膜的稳定或维持不仅对治疗干眼综合征是重要的,其对于改善配戴隐形眼镜的患者的舒适性和水合的感觉也是重要的。大部分本文中所述镜片护理溶液满足上述各个功能特征。

[0039] 隐形眼镜清洁和消毒溶液还包含一种或多种选自聚(六亚甲基双胍)(PHMB或PAPB)、 α -[4-三(2-羟乙基)-氯化铵-2-丁烯基]聚[1-二甲基氯化铵-2-丁烯基]- ω -三(2-羟乙基)氯化铵(聚季铵盐(polyquaternium)-1)和1,1'-六亚甲基双[5-(2-乙基己基)双胍](本领域中称作阿来西定)的抗菌组分。PHMB的商业来源可得自Arch Chemicals, Inc., Norwalk, CT, 商标为Cosmocil™ CQ。PHMB以0.2ppm至2ppm或0.5ppm至1.5ppm存在于所述组合物中。聚季铵盐-1以1ppm至10ppm或1ppm至3ppm存在于所述组合物中。阿来西定以0.5ppm至5ppm或0.5ppm至2ppm存在于所述组合物中。

[0040] 本领域技术人员应理解,所述组合物可包含一种或多种上述抗抗菌组分。例如,在一个实施方案中,隐形眼镜护理溶液可包含聚季铵盐-1与诸如聚(六亚甲基双胍)或阿来西定的双胍抗菌组分的组合。相对于在Opti-Free®Express和Opti-Free®Replenish两者中所报道的聚季铵盐-1的浓度,聚季铵盐-1以相对较低的浓度(即0.5ppm至3ppm)存在。申请人认为,聚季铵盐-1和双胍的组合可增强所述溶液的杀生物的性质。

[0041] 聚季铵盐-42是另一种已知的抗菌组分,并且以5ppm至50ppm存在于所述眼用组合物中。聚季铵盐-42常与PHMB、聚季铵盐-1或阿来西定组合使用,或者与稳定形式的氯化物(例如金属亚氯酸盐)组合使用。

[0042] 所述隐形眼镜护理溶液或眼用组合物可能会包含缓冲剂系统。术语“缓冲剂”或“缓冲剂系统”意指通常与至少一种其它化合物组合的化合物,其提供溶液中的表现缓冲能力(即在限度内,在初始pH的变化相对较小或没有变化下,中和酸或碱的能力)的缓冲剂系统。通常,缓冲组分以0.05%至2.5%(w/v)或0.1%至1.5%(w/v)存在。

[0043] 术语“缓冲能力”定义为意指当加入到1升(标准单位)缓冲溶液中时,pH变化一个单位所需的强酸或碱(或相应的氢离子或氢氧根离子)的毫摩尔(mM)。缓冲能力会取决于缓冲剂组分的种类和浓度。缓冲能力从6至8,优选从7.4至8.4的起始pH测量。

[0044] 硼酸盐缓冲剂包括例如硼酸及其盐,例如硼酸钠或硼酸钾。硼酸盐缓冲剂还包括在溶液中产生硼酸或其盐的化合物,诸如四硼酸钾或偏硼酸钾。已知硼酸盐缓冲剂用于增

强某些聚合双胍的效力。例如, Ogunbiyi 等人的第 4,758,595 号美国专利描述了含有 PHMB 的隐形眼镜溶液如果与硼酸盐缓冲剂组合可表现出增强的效力。

[0045] 磷酸盐缓冲剂系统优选包含一种或多种磷酸二氢盐、磷酸一氢盐等。特别有用的磷酸盐缓冲剂是选自碱金属和/或碱土金属的磷酸盐的那些。合适的磷酸盐缓冲剂的实例包括磷酸一氢钠 (Na_2HPO_4)、磷酸二氢钠 (NaH_2PO_4) 和磷酸二氢钾 (KH_2PO_4) 中的一种或多种。以磷酸根离子计, 磷酸盐缓冲剂组分通常以 0.01% 或至 0.5% (w/v) 的量使用。

[0046] 可向所述镜片护理组合物中任选地加入其它已知的缓冲剂化合物, 例如柠檬酸盐、柠檬酸、碳酸氢钠、TRIS 等。溶液中的其它成分 (例如丙二醇或甘油) 在具有其它功能的同时也可能影响缓冲能力。

[0047] 优选的缓冲剂系统基于硼酸/硼酸盐、磷酸二氢盐和/或磷酸一氢盐/磷酸或者组合的含硼 (boric) /磷酸盐缓冲剂系统。例如组合的含硼/磷酸盐缓冲剂系统可由硼酸/硼酸钠和磷酸二氢盐/磷酸一氢盐的混合物来配制。在组合的含硼/磷酸盐缓冲剂系统中, 所述磷酸盐缓冲剂 (总计) 以 0.004–0.2M (摩尔), 优选 0.04–0.1M 的浓度使用。所述硼酸盐缓冲剂 (总量) 以 0.02–0.8M, 优选 0.07–0.2M 的浓度使用。

[0048] 所述镜片护理溶液还可包含有效量的表面活性剂组分、粘度引发或增稠组分、螯合剂或多价螯合剂 (sequestering) 组分或张力组分。一种或多种附加组分可选自己知在隐形眼镜护理溶液中有用的材料, 并以有效量包含以提供期望的功能特征。

[0049] 合适的表面活性剂可以是阳离子的或非离子的, 且通常以高达 1.4% w/v 的量 (单独地或组合地) 存在。一类优选的表面活性剂是非离子型表面活性剂。表面活性剂应当可溶于镜片护理溶液且不刺激眼组织。许多非离子型表面活性剂包含一个或多个链或聚合物组分, 其具有氧亚烷基 (—O—R—) 重复单元, 其中 R 具有 2–6 个碳原子。优选的非离子型表面活性剂包含两个或更多个不同种类的氧亚烷基重复单元的嵌段聚合物, 其中不同重复单元的比率决定了表面活性剂的 HLB。令人满意的非离子型表面活性剂包括脂肪酸的聚乙二醇酯, 例如椰子油、聚山梨酯、高级烷烃 (C_{12} – C_{18}) 的聚氧乙烯或聚氧丙烯醚。该类的实例包括聚山梨酯 20 (以商标 **Tween®** 20 可得)、聚氧乙烯 (23) 月桂基醚 (**Brij®** 35)、聚氧乙烯 (40) 硬脂酸酯 (**Myrj®** 52)、聚氧乙烯 (25) 丙二醇硬脂酸酯 (**Atlas®** G 2612)。另一优选的表面活性剂为泰洛沙泊。

[0050] 已发现特定的非离子型表面活性剂特别有利地适于在清洁和调理柔软和坚硬的隐形眼镜中使用, 所述非离子型表面活性剂由分子量为约 6,000 到约 24,000 道尔顿的乙二胺的聚 (氧化丙烯)–聚 (氧化乙烯) 加合物组成, 其中至少 40 重量% 的所述加合物是聚 (氧化乙烯)。该组表面活性剂的 CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary 的采用名称为泊洛沙胺 (poloxamine)。这样的表面活性剂可以 **Tetronic®** 从 BASF Wyandotte Corp., Wyandotte, Mich. 购得。用泊洛沙胺 1107 或泊洛沙胺 1304 获得特别好的结果。上述聚 (氧化乙烯) 聚 (氧化丙烯) 嵌段聚合物表面活性剂通常会以 0.0–2% w/v、0.1% w/v 或 0.2–0.8% w/v 的总量存在。

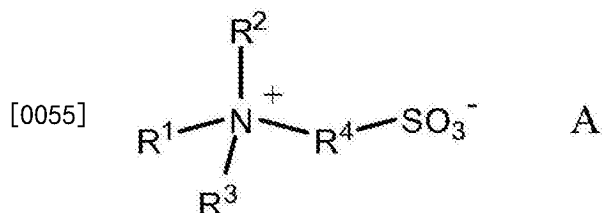
[0051] 用于镜片护理组合物的表面活性剂的类似系列是泊洛沙姆系列, 其是以 **Pluronic®** (可从 BASF 商购得到) 可得的聚 (氧化乙烯) 聚 (氧化丙烯) 嵌段聚合物。根据镜片护理组合物的一个实施方案, 所述聚 (氧化乙烯)–聚 (氧化丙烯) 嵌段共聚物的分子量会是 2500–13,000 道尔顿或 6000–约 12,000 道尔顿。令人满意的表面活性剂的具体实例包括: 泊

洛沙姆108、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆238、泊洛沙姆288和泊洛沙姆407。用泊洛沙姆237或泊洛沙姆407获得特别好的结果。上述聚(氧化乙烯)聚(氧化丙烯)嵌段聚合物表面活性剂通常会以0.0-2%w/v、0.-1%w/v或0.2-0.8%w/v的总量存在。

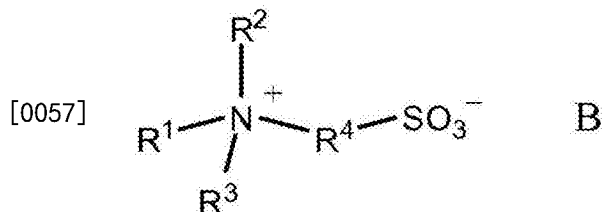
[0052] 另一关注的泊洛沙姆型系列的表面活性剂称作式(EO)_m(BO)_n的环氧乙烷-环氧丁烷(EO-BO)嵌段共聚物,其中m是平均值为10到1000的整数并且n是平均值为5到1000的整数。据认为,所述环氧乙烷环氧丁烷嵌段共聚物与透明质酸在水性镜片护理组合物中相互作用。包含EO-BO共聚物的水性组合物通常具有牛顿行为,并且这样的组合物中以相对低浓度存在的EO-BO共聚物对这样的组合物的粘度贡献很小。然而,相对于包含单独的透明质酸或EO-BO的组合物而言,透明质酸和EO-BO共聚物在粘度上协同增加。含有透明质酸和EO-BO组分的组合物具有期望的粘弹性和界面性质,这使得它们非常适合于隐形眼镜护理应用,诸如隐形眼镜的消毒和再润湿。

[0053] 与以商标Pluronic®和Tetronics®销售的相应环氧乙烷-环氧丙烷共聚物相比,EO-BO嵌段共聚物在水溶液中具有有些大的疏水性。式(EO)_m(BO)_n的优选共聚物是EO比BO链节(segment)多的那些。即,在上述式中的变量“m”优选大于变量“n”。所述EO-BO嵌段共聚物会优选具有约2:1至约10:1的EO与BO链节的比率,约3:1至约6:1的比率是最优选的。在空气-水的界面处,这些非离子型表面活性剂形成弹性层,当在眼用溶液中使用其可对隐形眼镜提供缓冲作用。在一优选的实施方案中,本文中所述的组合物包含EO-BO嵌段共聚物和透明质酸。这样的组合物的一些眼科应用包括隐形眼镜消毒溶液、干眼以及人工泪液组合物。所述EO-BO共聚物可以0.001重量%至0.6%重量%,或者0.05重量%至0.2重量%的浓度存在。

[0054] 在另一实施方案中,所述表面活性剂是通式A的两性表面活性剂:



[0056] 其中R¹是R或-(CH₂)_n-NHC(O)R,其中R是任选地被羟基取代的C₈-C₁₆烷基并且n是2、3或4;R²和R³各自独立地选自甲基、乙基、丙基或异丙基;并且R⁴是任选地被羟基取代的C₂-C₈亚烷基。作为另外的选择,可以使用通式B的羟基磺基甜菜碱(hydroxysulfobetaine):



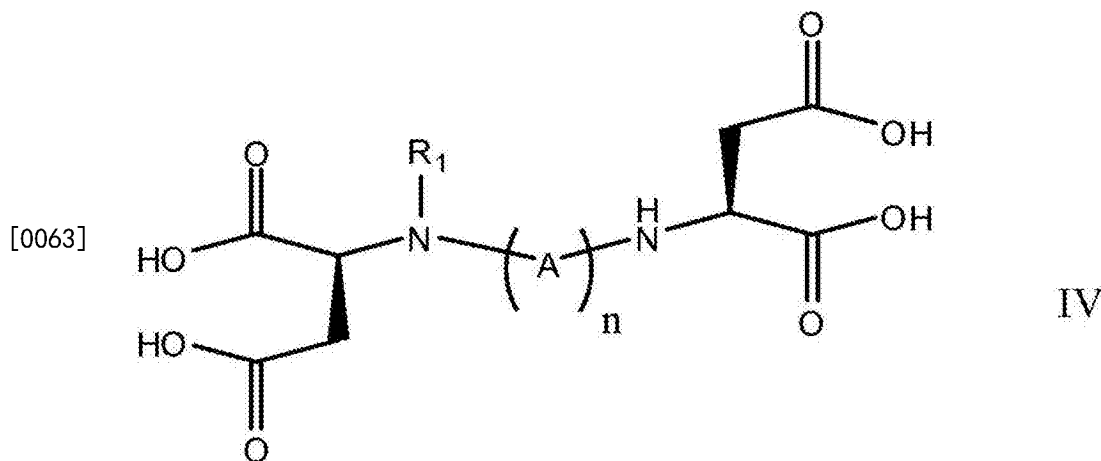
[0058] 其中R¹是被至少一个羟基取代的C₈-C₁₆烷基;R²及R³各自独立地选自甲基、乙基、丙基或异丙基;并且R⁴是被至少一个羟基取代的C₂-C₈亚烷基。

[0059] 所述镜片护理溶液可包含右泛醇,其为泛酸的醇类,又被称作原维生素B5、D-右旋泛酰醇或D-泛醇。已说明右泛醇对于在眼上放置隐形眼镜后可在眼表面的泪液膜的稳定化中发挥作用。右泛醇优选以0.2-5%/v、0.5-3%w/v或1-2%w/v的量存在于所述溶液中。

[0060] 隐形眼镜护理溶液还可以包含糖醇,例如山梨糖醇或木糖醇。通常,将右泛醇与糖醇组合使用。糖醇以0.4-5%w/v或0.8-3%w/v的量存在于所述镜片护理组合物中。如第6,172,017号美国专利所教导,糖醇的存在可以协助从软性隐形眼镜表面上移除蛋白质沉积物。

[0061] 镜片护理溶液还可以包含一种或多种整合组分,以协助在每日使用后从镜片表面上移除脂质和蛋白质沉积物。通常,眼用组合物会包含相对少量(例如0.005%至0.05%(w/v))的乙二胺四乙酸(EDTA)或其相应的金属盐,例如二钠盐(Na_2EDTA)。

[0062] 一种对于整合剂 Na_2EDTA 的可能的另外选择或者与 Na_2EDTA 的可能组合是如下式IV二琥珀酸根或其相应的盐:



[0064] 其中 R_1 选自氢、烷基或-C(O)烷基,所述烷基具有1至12个碳和任选存在地一个或多个氧原子,A是亚甲基或氧亚烷基,并且n是2至8。在一个实施方案中,所述二琥珀酸根是S,S-乙二胺二琥珀酸根(S,S-EDDS)或其相应的盐。S,S-EDDS的一个商业来源是由Octaquest®E30代表,其可从Octel市售得到。S,S-EDDS的三钠盐的化学结构如下所示。所述盐还可包含碱土金属,例如钙或镁。所述二琥珀酸根的锌或银盐也可用于眼用组合物中。

[0065] 另一类整合剂包括乙二胺三乙酸烷基酯,例如乙二胺三乙酸壬基酯。对于这样的物质的更完整的描述请参见第6,995,123号美国专利。

[0066] 通常,所述镜片护理溶液会包含有效量的张力调节组分。可以使用的适合的张力调节组分是常规用于隐形眼镜护理产品的那些,诸如多种无机盐。氯化钠和/或氯化钾等是非常有用的张力组分。张力调节组分的量向所述溶液有效提供期望的张力程度。

[0067] 通常,所述镜片护理溶液的重量克摩尔渗透压浓度为至少约200mOsmol/kg,例如约300或约350至约400mOsmol/kg。所述镜片护理溶液基本上为等渗或高渗的(例如略微渗的),并且是眼科可接受的。

[0068] 用表1中各自列出的组分和量制备一个示例性隐形眼镜护理溶液。

[0069] 表1.

[0070]

组分	最小量(wt.%)	最大量(wt.%)	优选量(wt.%)
硼酸	0.10	1.0	0.64
硼酸钠	0.01	0.20	0.09
氯化钠	0.05	1.0	0.4

PEI 荷荷巴或 PEI 羊毛脂	0.005	1.0	0.1
泊洛沙胺或泊洛沙姆	0.05	1.0	0.6
PHMB	0.5ppm	2ppm	1.1ppm
聚季铵盐-1	0.5ppm	5ppm	1ppm

[0071] 另一隐形眼镜护理溶液包含表2中列出的下述成分。

[0072] 表2.

[0073]

组分	最小量 (wt. %)	最大量 (wt. %)	优选量 (wt. %)
右泛醇	0.3	3.0	1.5
泊洛沙胺或泊洛沙姆	0.05	1.0	0.1
TRIS	0.10	0.8	0.46
PEI 荷荷巴或 PEI 羊毛脂	0.005	1.0	0.1

[0074]

PHMB	0.5ppm	2ppm	1ppm
聚季铵盐-1	1ppm	3ppm	1ppm

[0075] 另一隐形眼镜护理溶液包含表3中列出的下述成分。

[0076] 表3.

[0077]

组分	最小量(wt.%)	最大量(wt.%)	优选量(wt.%)
Tetronics® 1304	0.01	0.2	0.05
硼酸	0.1	1.0	0.6
柠檬酸钠	0.01	0.4	0.15
PEI 荷荷巴或 PEI 羊毛脂	0.02	0.6	0.08
聚季铵盐-1	2 ppm	10 ppm	5 ppm

[0078] 另一隐形眼镜护理溶液包含表4中列出的下述成分。

[0079] 表4.

[0080]

组分	最小量 (wt. %)	最大量 (wt. %)	优选量 (wt. %)
泊洛沙胺或泊洛沙姆	0.05	1.0	0.10
硼酸	0.10	1.0	0.6
PEI 荷荷巴或 PEI 羊毛脂	0.005	1.0	0.1
阿来西定	1ppm	4ppm	3ppm
聚季铵盐-1	1ppm	4ppm	2ppm

[0081] 如所述,所述眼用组合物可作为每日的护理方案来用于将隐形眼镜清洁及消毒。

方法包括将隐形眼镜从眼移除,向各侧镜片中加入数滴所述溶液,然后在人的手指间轻轻揉搓表面大约3至10秒,将两侧镜片用数毫升的溶液冲洗,并将镜片放置在镜片储存盒中。然后将镜片浸入新鲜的溶液持续至少2小时。然后将镜片从盒中取出,任选地用更多的溶液冲洗,并再放置于眼上。

[0082] 所述眼用组合物可以与许多不同种类的隐形眼镜使用,其包括:(1)由通过丙烯酸酯的聚合制备的材料形成的硬性镜片,例如聚(甲基丙烯酸甲酯)(PMMA), (2)由硅酮丙烯酸酯和氟硅酮丙烯酸甲基酯形成的刚性透气(RGP)镜片, (3)软性、水凝胶镜片,以及(4)非水凝胶弹性体镜片。

[0083] 还可将眼用组合物配制成隐形眼镜的再湿润滴眼剂溶液。举例来说,再湿润滴剂可根据上表1至3的前述制剂中的任一个配制。作为另外的选择,可通过增加表面活性剂的量;通过减少抗菌剂的量至防腐剂的量和/或通过加入湿润剂和/或缓和剂来改变所述制剂。

[0084] 所述眼用组合物可用于治疗患有干眼症或其他眼部病症的患者的制剂中的防腐剂。在这样的方法中,将所述眼用组合物施用于患者的眼、眼睑或患者眼周围的皮肤。不论隐形眼镜是否存在于患者的眼中,都可向眼施用所述组合物。例如,许多人遭受暂时或慢性的眼部病况,其中眼的泪液系统不能提供对于移除刺激性的环境污染物(例如粉尘、花粉等)所需的足够泪液量或者泪液膜稳定性。

[0085] 在许多实例中,所述眼用组合物会包含一种或多种活性药剂。一般而言,所述活性药剂是一种或多种眼部药物,其包括但不限于抗炎剂、抗生素、免疫抑制剂、抗病毒剂、抗真菌剂、麻醉剂和止痛药、抗癌药、抗青光眼药、肽和蛋白质、抗过敏剂。通常,在眼用组合物中使用月桂基胺氧化物(lauramine oxide)作为第二防腐剂会是有益的。

[0086] 天然蜡的聚(乙烯亚胺)衍生物的制备

[0087] 制备分子量 $M_w=1,300$ 的支化的聚(乙烯亚胺)(PEI, BASF-SE)的水溶液。一般而言,支化的PEI包含比率为1:2:1的一级、二级和三级基团,并且其支化位点主要通过二级胺基团分离(在线性链中,每3-3.5个N原子有一个分支)。

[0088] 作为另外的选择,线性聚(乙烯亚胺)可用作氮/胺低聚物的来源。线性聚(乙烯亚胺)使用R. Hoogenboom, *Macromolecules* 2010, 43, 927-33中所记载的方法制备。Hoogenboom的文章描述了数均分子量为约2500道尔顿至14,000道尔顿的聚(乙烯亚胺)的合成。

[0089] 制备聚(醚)的水溶液。在一实例中,所述聚(醚)是也可由BASF获得的相对低分子量的泊洛沙姆。所使用的泊洛沙姆的平均分子量通常为1000至5000。在另一实例中,所述聚(醚)是具有1000至6000的相对低分子量的聚乙二醇。在另一实例中,所述聚(醚)是选自于羊毛脂或荷荷巴的天然蜡的聚氧化乙烯衍生物-在本领域中常被分别称作PEG-羊毛脂和PEG-荷荷巴。PEG 75-羊毛脂可以从Kao Chemicals获得。PEG 150-荷荷巴可由Floritech[®] Americas获得。

[0090] 实施例1.

[0091] 聚(乙烯亚胺)-PEG-羊毛脂的合成。首先,将PEG 75-羊毛脂的聚醚链的游离羟基通过与1,1'-羰基二咪唑反应来活化。然后将活化的PEG 75-羊毛脂与聚(乙烯亚胺)的游离氨基连接以形成期望的PEI-PEG-羊毛脂。

[0092] 实施例2.

[0093] 聚(乙烯亚胺)-PEG-荷荷巴的合成。首先,将PEG 150-荷荷巴的聚醚链的游离羟基通过与1,1'-羰基二咪唑反应来活化。然后将活化的PEG 150-荷荷巴与聚(乙烯亚胺)的游离氨基连接以形成期望的PEI-PEG-荷荷巴。

[0094] 实施例3.

[0095] PEI-羊毛脂的合成。首先,将天然蜡羊毛脂的游离酸基通过与1,1'-羰基二咪唑反应来活化。然后将活化的羊毛脂与聚(乙烯亚胺)的游离氨基连接以形成期望的PEI-羊毛脂。

[0096] 实施例4.

[0097] PEI-荷荷巴的合成。首先,将天然蜡荷荷巴的游离酸基通过与1,1'-羰基二咪唑反应来活化。然后将活化的荷荷巴与聚(乙烯亚胺)的游离氨基连接以形成期望的PEI-荷荷巴。

[0098] 实施例5至9.

[0099] 使用以下方法制备表4中第5至10号实施例的隐形眼镜护理溶液(组分以wt.%列出,除非标明ppm)。将相当于总批次重量的70-90%的量的纯化水加入不锈钢混合容器中。在搅拌下,以所列出的顺序将下列批次量的组分加入水中:氯化钠、乙二胺四乙酸二钠、硼酸、硼酸钠、聚(乙烯亚胺)羊毛脂。将溶液混合(搅拌)不短于10分钟,以确保各组分完全溶解。如果要加入透明质酸钠,则将溶液的温度温热到不低于70°C的温度,然后加入透明质酸钠。将温热的溶液搅拌至少20分钟,直到透明质酸钠似乎完全溶解。在室温下测量所得溶液的pH,并且如果需要,则用1N NaOH或1N HCl来调节pH(目标pH=7.5)。在第二个不锈钢容器内,将对于批次所需的测量量的PHMB加入给定量的纯化水中,并将所述溶液搅拌至少10分钟。

[0100] 表4.

[0101]

实施例	5	6	7	8	9
硼酸	0.60	0.55	0.64	0.65	0.64
硼酸钠	0.105	0.11	0.12	0.09	0.09
氯化钠	0.50	0.45	0.50	0.40	0.5
Na ₂ EDTA	0.08	0.08	0.06	0.05	0.05
透明质酸钠	--	--	0.01	0.01	--
实施例 3, PEI-羊毛脂	0.03	0.02	0.03	0.02	0.03
PHMB (ppm)	1.3	1.3	--	--	--
聚季铵盐-1	--	1.0	2.0	2.0	10
月桂基胺氧化物	--	--	80	--	--
阿来西定	--	--	--	3.0	--

[0102] 实施例10至14.

[0103] 根据实施例5至9中所使用的方法和组分浓度制备实施例10至14,除了用实施例4的PEI-荷荷巴代替PEI-羊毛脂。

[0104] 实施例15至19.

[0105] 根据实施例5至9中所使用的方法和组分浓度制备实施例15至19,除了用实施例1的PEI-PEG 75-羊毛脂代替PEI-羊毛脂。

[0106] 实施例20至24.

[0107] 根据实施例5至9中所使用的方法和组分浓度制备实施例20至24,除了用实施例2的PEI-PEG 150-荷荷巴代替PEI-羊毛脂。