



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I884130 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：108105544

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 20 日

(51)Int. Cl. : A61K9/107 (2006.01)

A61K31/662 (2006.01)

A61K33/22 (2006.01)

A61K31/70 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/21 美國

62/633,359

(71)申請人：瑞士商愛爾康公司 (瑞士) ALCON INC. (CH)

瑞士

(72)發明人：凱特森 浩德 艾倫 KETELSON, HOWARD ALLEN (CA)；戴維斯 詹姆士

W DAVIS, JAMES W. (US)；蘭葛拉珍 瑞卡 RANGARAJAN, REKHA (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 2506830B1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：3 共 26 頁

(54)名稱

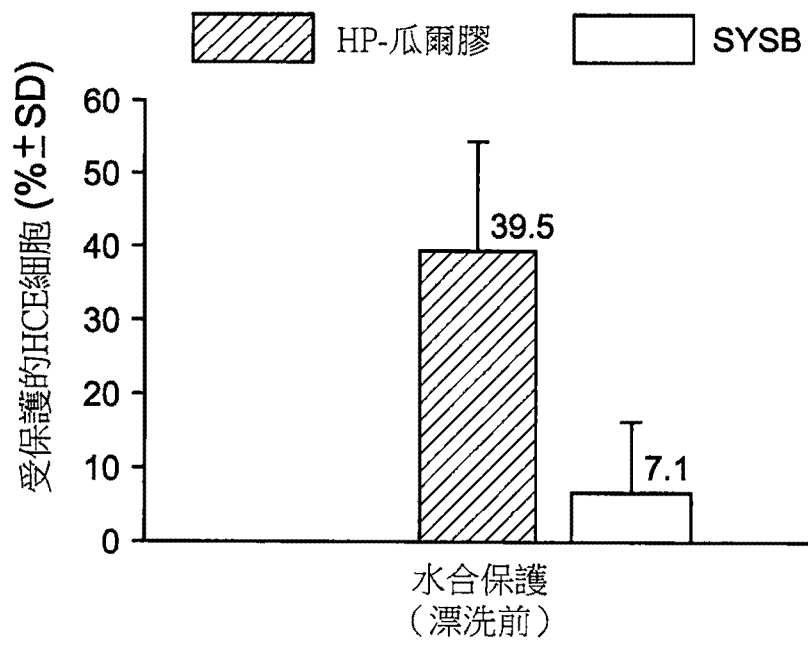
基於脂質的眼用乳劑

(57)摘要

本發明涉及一種基於脂質的眼用乳劑。該乳劑具有增加量的促進針對脫水和水分保留的持久保護的粘膜粘著劑半乳甘露聚糖聚合物。

The present invention is directed to a lipid-based ophthalmic emulsion. The emulsion has an increased amount of a mucoadhesive galactomannan polymer that promotes a long-lasting protection against desiccation and moisture retention.

指定代表圖：



【圖 1】

I884130

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 基於脂質的眼用乳劑**【英文發明名稱】** LIPID- BASED OPHTHALMIC EMULSION**【中文】**

本發明涉及一種基於脂質的眼用乳劑。該乳劑具有增加量的促進針對脫水和水分保留的持久保護的粘膜粘著劑半乳甘露聚糖聚合物。

【英文】

The present invention is directed to a lipid-based ophthalmic emulsion. The emulsion has an increased amount of a mucoadhesive galactomannan polymer that promotes a long-lasting protection against desiccation and moisture retention.

【指定代表圖】 圖1**【代表圖之符號簡單說明】** 無**【特徵化學式】** 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 基於脂質的眼用乳劑

【英文發明名稱】 LIPID- BASED OPHTHALMIC EMULSION

【0001】 本申請根據35 USC § 119 (e)要求於2018年2月21日提交的美國臨時申請號62/633359的權益，該臨時申請藉由引用以其全文結合。

【技術領域】

【0002】 本發明涉及一種基於脂質的眼用乳劑。更具體地，本發明涉及一種基於脂質的眼用乳劑，該眼用乳劑含有可膠凝聚合物羥丙基瓜爾膠和陰離子脂質用於改善脫水保護和保留。

【先前技術】

【0003】 淚膜的完整性對於眼表穩態和功能是必需的。乾眼症係多因素病症，其特徵係淚膜不穩定，並導致眼部不適和視覺障礙，嚴重影響患者的生活品質。由瞼脂形成的淚膜的最外脂質層有助於藉由降低淚液蒸發速率來維持淚膜穩定性。由於瞼脂的品質或數量受損導致的淚液脂質層的改變係蒸發過強型乾眼症的最常見原因之一。局部給予的人工淚液替代品/潤滑劑滴眼液係管理所有類型乾眼症的主要方法，並減輕乾眼症患者的症狀和體征。

【0004】 慢性乾眼症可導致眼表組織脫水和損傷並破壞上皮細胞屏障功能。補充水分和減少摩擦的潤滑人工淚液的滴注係乾眼症管理的主要方法。人工淚液組成物包含潤滑和保護眼表的化合物。在乾眼症的情況下，人工淚液組成物可以預防諸如疼痛和不適的症狀，並且可以防止生物黏附

和由摩擦引起的組織損傷。許多潛在的可用作潤滑劑和眼表保護劑的化合物係可獲得的。例如，某些銷售的人工淚液產品含有天然聚合物，例如半乳甘露聚糖。其他潤滑劑和眼表保護劑包括例如羧甲基纖維素、葡甘露聚糖、甘油和羥丙基甲基纖維素。儘管現有的人工淚液組成物已經取得了一些成功，但仍然存在乾眼症治療中的問題。使用淚液替代品雖然暫時有效，但通常需要在患者清醒的時間期間重複施用。患者在一天中必須施用人工淚液十到二十次並不罕見。這樣的操作不僅麻煩且耗時，而且還可能非常昂貴，經常導致患者依從性問題。此外，含有聚合物羥丙基瓜爾膠、油和陰離子脂質的眼用乳劑可能在眼睛表面上形成油滴。這些油滴很可能導致滴注時的模糊。

【0005】 仍然需要開發更長效製劑，其減少滴注時的模糊並提供增加的針對脫水和表面水合的眼部水合保護。

【發明內容】

【0006】 本發明涉及一種眼用乳劑，該乳劑包含：

形成水相的水；

形成油相的油；

具有從10至18的HLB值的親水性表面活性劑；

具有從1至6的HLB值的疏水性表面活性劑；

帶電荷的磷脂；

硼酸鹽；

黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物；以及

防腐劑；

其中該黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物以至少約0.1 w/v %但不大於0.5 w/v %的濃度存在於該乳劑中；

其中該防腐劑基本上不含氯化卞二甲胺；並且

其中該眼用乳劑具有比對照乳劑高至少10%的針對脫水的水合保護，其中該對照乳劑具有該眼用乳劑的相同組成，除了含有0.05 w/v %的該眼用乳劑中使用的相同半乳甘露聚糖聚合物。

【圖式簡單說明】

【0007】 藉由參考以下描述，結合附圖的圖形，可以獲得對本發明及其優點的更完全的理解，在附圖中相同的附圖標記表示相同的特徵，並且其中：

[圖1]係比較包含0.05%羥丙基瓜爾膠和0.15%羥丙基瓜爾膠的組成物的脫水性能之條形圖；

[圖2]係比較包含0.05%羥丙基瓜爾膠和0.15%羥丙基瓜爾膠的組成物的保留性能之條形圖；並且

[圖3]係比較包含0.05%羥丙基瓜爾膠和0.15%羥丙基瓜爾膠的組成物的聚合物長絲斷裂時間性能之條形圖。

【實施方式】

【0008】 除非另外定義，否則在此使用的所有技術和科學術語具有與由本發明所屬領域的熟悉該項技術者通常所理解的相同的含義。總體上，在此使用的命名法和實驗室程序係本領域眾所周知的且常用的。將常規的方法用於這些程序，如在本領域和各種通用參考文獻中提供的那些。當以單

數提供術語時，諸位發明人也考慮了該術語的複數。在此使用的命名法和以下描述的實驗室程序係本領域眾所周知的且常用的那些。

【0009】 如在此所用，“液滴尺寸 D_{90} ”係指對應于按體積計90%的累積尺寸過小分佈（cumulative undersize distribution）的液滴直徑，即90%的分佈低於 D_{90} 。根據本發明，顆粒或液滴尺寸分析儀用於測定乳劑油滴尺寸。Microtrac S3500細微性分析儀（軟體版本10.3.1）係可用於測量乳劑油滴尺寸的三雷射細微性分析儀。該特定分析儀測量從流動流中的顆粒（例如，液滴）衍射（散射）的雷射。藉由兩個光學檢測器測量散射光的強度和方向。藉由軟體對衍射圖案進行數學分析產生液滴尺寸的體積分佈。使用對應于按體積計90%的累積尺寸過小分佈的液滴直徑。

【0010】 如在此所用，“針對脫水的水合保護的百分比”係指在用測試製劑預處理的培養的人角膜上皮（HCE）細胞中在脫水之後%細胞活力的平均值（樣品量 n 為至少20）。根據本發明，單層FTT（14-3-3）人角膜上皮（HCE）細胞在含有鈣並補充有人角膜生長補充劑的EpiLife®培養基中在膠原IV塗覆的48孔板上生長至匯合持續約48小時。然後將細胞用150 μ L測試製劑（HP-瓜爾膠乳劑，或SYSB）在37°C下培育30分鐘。為了測量針對脫水的細胞水合保護，輕輕地移除測試製劑，並將細胞在37°C和45%相對濕度下脫水30分鐘。為了測量脫水後的水合保留，輕輕地移除測試製劑，並將細胞用培養基（具有鈣的EpiLife®培養基）漂洗三次並且然後如上所述脫水。

【0011】 脫水後，使用MTS測定法（普洛麥格公司（Promega），麥迪森，威斯康辛州，美國）測量細胞活力。相對於未脫水的培養基對照物計算%活力（測試樣品的吸光度/未脫水的培養基對照物的吸光度 x 100）。

保護率(%)計算為測試製劑相對於脫水的培養基對照物的活力(測試樣品的%活力 - 脫水的培養基對照物的%活力)。

【0012】 本發明涉及一種眼用乳劑。本發明的乳劑係包含分散在水中的油滴的兩相系統。液滴尺寸 D_{90} 典型地小於700 nm但典型地大於10 nm。保持此種液滴尺寸係困難的，因為乳劑典型地是熱力學或以其他方式不穩定的，並且需要一種或多種賦形劑以賦予乳劑穩定性並防止油滴聚結。乳劑的去乳化需要在動力學上受到阻礙，特別是在惡化的條件下，例如在高環境溫度下儲存乳劑(例如，在夏季的倉庫，特別是在熱帶或中部大陸或地中海氣候中)，或者藉由其中使製劑經受循環加熱和冷卻的溫度循環。另外，水相中高離子強度的存在可導致去乳化。

【0013】 雖然對於簡單的乳劑來說難以保持小的液滴尺寸，但是當乳劑中包含額外的成分時，液滴尺寸保持可能是顯著更加複雜的(參見Surface properties and emulsification activity of galactomannans [半乳甘露聚糖的表面特性和乳化活性]，Food Hydrocolloids [食品膠體]，第8卷，第2期，1994年5月，第155-173頁，Nissim Garti，Dov Reichman)。對於眼用乳劑，可能特別難以將黏膜黏著劑材料，特別是黏膜黏著劑聚合物整合到乳劑中而不會引起乳劑油滴尺寸的不希望的不穩定性。希望提供一種能夠保持小液滴的乳劑，並且特別希望能夠在黏膜黏著劑聚合物的存在下保持小液滴。

【0014】 本發明涉及一種眼用乳劑，該乳劑包含：

形成水相的水；

形成油相的油；

具有從10至18的HLB值的親水性表面活性劑；

具有從1至6的HLB值的疏水性表面活性劑；

帶電荷的磷脂；

硼酸鹽；

黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物；以及

防腐劑；

其中該黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物以至少約0.1 w/v %但不大於0.5 w/v %的濃度存在於該乳劑中；

其中該防腐劑基本上不含氯化苄二甲胺；並且

其中該眼用乳劑具有比對照乳劑高至少10%的針對脫水的水合保護，其中該對照乳劑具有該眼用乳劑的相同組成，除了含有0.05 w/v %的該眼用乳劑中使用的相同半乳甘露聚糖聚合物。

【0015】 本發明部分基於以下發現：眼用乳劑中黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物濃度的增加可以改善針對脫水的水合保護和眼表水合保留保護，同時保持眼用乳劑中磷脂和油的均勻性。

【0016】 眾所周知的是，淚膜由三層組成，從後到前係黏液層、水層和脂質或油層。黏液層係淚膜的最裡面且最薄的層。它由結膜杯狀細胞和曼茨（Manz）腺分泌的黏蛋白組成，並將疏水性角膜表面轉化為親水性角膜表面。中間水層形成淚膜的大部分並且由主淚腺和副淚腺分泌的淚液組成。脂質或油層係淚膜的最外層並且在空氣-淚液介面處由瞼板腺（Meibomian gland）、蔡氏腺（Zeis gland）和莫氏腺（Moll gland）的分泌物形成。這個層防止眼淚溢出，減緩其蒸發並在眼瞼滑過眼表面時潤滑眼瞼。

【0017】 基於含有脂質的淚膜外層的知識，熟悉該項技術者將增加眼用乳劑中的脂質和/或油的濃度而不是黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物的濃度，以便增加針對脫水的水合保護和表面水合保留二者。

【0018】 本發明還部分地基於以下發現：眼用乳劑中黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物的濃度增加可增加聚合物長絲斷裂時間。這些數據表明，在眨眼間隔期間眼內膜穩定性將比對比物（comparator）更大。

【0019】 本發明進一步部分地基於以下發現：減小尺寸的油滴允許增加眼用乳劑中黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物的濃度，並且還使眼用乳劑較不透明，這減少了滴注時的模糊。

【0020】 本發明涉及一種基於脂質的眼用水包油乳劑，其中該眼用乳劑具有非常小的油滴尺寸。該眼用乳劑將典型地是水性的並包含大量的水。該眼用乳劑還將典型地包括陰離子磷脂、親水性表面活性劑（高HLB）和疏水性（低HLB）表面活性劑。另外，該眼用乳劑將典型地包括一種或多種黏膜黏著劑成分（例如，半乳甘露聚糖聚合物），以幫助將乳劑保持在眼睛的角膜表面上和/或幫助將一種或多種親脂性化合物遞送至角膜表面。最希望將本發明的眼用乳劑用於乾眼症治療。然而，非限制性地，還預期該眼用乳劑可用於藥物遞送、維生素遞送、植物性藥物遞送、隱形眼鏡潤濕和隱形眼鏡潤滑。

【0021】 除非另有特別說明，否則所有乳劑成分的量或百分比均為重量體積百分比（w/v %）。

【0022】 乳劑的油作為顯著不同且分開的小液滴分散在整個連續水或水相中。應當理解，如在此所用，相不同且分開意指在任何給定時間點，液滴係不同的且分開的。然而，乳劑的液滴可以隨時間結合並分開，同時保持小的液滴尺寸分佈。本發明的乳劑的液滴典型地具有不大於約700奈米（nm）、更典型地不大於約500 nm並且還更典型地不大於約300 nm的液滴尺寸D₉₀直徑。這些液滴還典型地具有典型地至少10 nm、更典型地至少30 nm並且還更典型地至少50 nm的液滴尺寸D₉₀直徑。

【0023】 顆粒或液滴尺寸分析儀可用於測定乳劑油滴尺寸。例如，Microtrac S3500細微性分析儀（軟體版本10.3.1）係可用於測量乳劑油滴尺寸的三雷射細微性分析儀。該特定分析儀測量從流動流中的顆粒（例如，液滴）衍射（散射）的雷射。藉由兩個光學檢測器測量散射光的強度和方向。藉由軟體對衍射圖案進行數學分析產生液滴尺寸的體積分佈。使用對應于按體積計90%的累積尺寸過小分佈的液滴直徑。

【0024】 本發明的乳劑係水包油乳劑。油可以是許多礦物、植物和合成物質和/或動物和植物脂肪中的任一種或油的任何組合。油可溶於各種有機溶劑，如醚，但不溶于水。如果需要，油相可包含液烴，例如礦物油、石蠟油、凡士林油或烴油。礦物油係特別較佳的。也可以使用矽油。油相可另外包括含蠟烴，例如石蠟，氫化蓖麻油，Synchrowax HRC、Carnabau、蜂蠟、改性蜂蠟、微晶蠟和聚乙烯蠟。油典型地為乳劑的至少0.01 w/v%、更典型地至少0.1 w/v%並且甚至更典型地0.8 w/v%。油還典型地為乳劑的不大於約20 w/v%、更典型地不大於約5 w/v%並且甚至更典型地不大於約3 w/v%或甚至1.5 w/v%

【0025】 本發明的乳劑還典型地結合兩種或更多種表面活性劑，這些表面活性劑充當乳化劑，有助於乳劑的乳化。典型地，這些表面活性劑係非離子的。乳劑中乳化表面活性劑的濃度經常在從0.1% w/v至10% w/v，並且在許多情況下從0.5% w/v至5% w/v的範圍內選擇。較佳的是選擇至少一種親水性並且具有至少8並且經常至少10（例如，10至18）的HLB值的乳化劑/表面活性劑。進一步較佳的是選擇至少一種疏水性並且具有低於8並且特別是從1至6的HLB值的乳化劑/表面活性劑。藉由以適當比率一起採用這兩種表面活性劑/乳化劑，可以容易地獲得促進乳劑形成的加權平均

HLB值。對於大多數根據本發明的乳劑，平均HLB值在約6至12，並且對於許多從7至11的範圍內選擇。

【0026】 例如，示例性表面活性劑和礦物油的HLB值如下：疏水性表面活性劑（2.1）、親水性表面活性劑（16.9）和礦物油（10.5）。基於這些計算，示例性乳劑中使用的疏水性表面活性劑和親水性表面活性劑的濃度為0.38%和0.29%。

$$.29/.67 = 0.43 \text{ 和 } .38/.67 = 0.57$$

$$\text{疏水性表面活性劑 } 2.1 \times 0.43 = 0.90$$

$$\text{親水性表面活性劑 } 16.9 \times 0.57 = \frac{9.63}{10.53}$$

【0027】 疏水性表面活性劑與親水性表面活性劑之間的比率等於1.32，其可用於選擇這兩種表面活性劑要使用的適當濃度比率。基於這些計算，示例性乳劑中使用的疏水性表面活性劑和親水性表面活性劑的濃度為0.38%和0.29%。

【0028】 親水性表面活性劑典型地以至少約0.01 w/v%、更典型地至少約0.08 w/v%並且甚至更典型地至少約0.14 w/v%的量存在於乳劑中。親水性表面活性劑典型地以不大於約1.5 w/v%、更典型地不大於約0.8 w/v%並且甚至更典型地不大於約0.44 w/v%的量存在於乳劑中。

【0029】 親水性表面活性劑可以是脂肪酸、酯、醚、酸或其任何組合。親水性表面活性劑可以是離子的或非離子的，但較佳的是非離子的。許多合適的表面活性劑/乳化劑係非離子酯或醚乳化劑，其包含聚氧化烯部分，尤其係聚氧乙烯部分，經常含有從約2至80，並且尤其係5至60個氧乙烯單元，和/或含有多羥基化合物如甘油或山梨糖醇或其他糖醇作為親水性部分。該親水性部分可含有聚氧丙烯。乳化劑另外含有疏水烷基、烯基

或芳烷基部分，通常含有從約8至50個碳並且特別是從10至30個碳。親水性表面活性劑/乳化劑的實例包括鯨蠟硬脂醇聚醚-10至-25、鯨蠟醇聚醚-10-25、硬脂醇聚醚-10-25和PEG-15-25硬脂酸酯或二硬脂酸酯。其他合適的實例包括C10-C20脂肪酸單、二或三-甘油酯。另外的實例包括聚環氧乙烷（8至12個EO）的C18-C22脂肪醇醚。一種特別較佳的親水性表面活性劑係聚氧乙烯-40-硬脂酸酯，其以商品名MYRJ-52出售，其從日光化學公司（Nikko Chemicals）可商購。

【0030】 疏水性表面活性劑典型地以至少約0.01 w/v%、更典型地至少約0.11 w/v%並且甚至更典型地至少約0.16 w/v%的量存在於乳劑中。疏水性表面活性劑典型地以不大於約10.0 w/v%、更典型地不大於約2.0 w/v%並且甚至更典型地不大於約0.62 w/v%的量存在於乳劑中。

【0031】 疏水性表面活性劑可以是脂肪酸、酯、醚、酸或其任何組合。疏水性表面活性劑可以是離子的或非離子的，但較佳的是非離子的。該疏水性表面活性劑將典型地包括疏水性部分。該疏水性部分可以是直鏈或支鏈的並且經常係飽和的，儘管它可以是不飽和的，並係是視情況氟化的。該疏水性部分可包含鏈長度的混合物，例如衍生自牛油、豬油、棕櫚油、葵花籽油或大豆油的那些。此類非離子表面活性劑也可以衍生自多羥基化合物，例如甘油或山梨糖醇或其他糖醇。疏水性表面活性劑的實例包括但不限於脫水山梨糖醇脂肪酸酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯、脫水山梨糖醇單異硬脂酸酯、脫水山梨糖醇三油酸酯、脫水山梨糖醇三硬脂酸酯、脫水山梨糖醇倍半油酸酯、脫水山梨糖醇倍半硬脂酸酯、其組合等。一種特別較佳的疏水性表面活性劑係以商品名SPAN-65出售的脫水山梨糖醇三硬脂酸酯，其從禾大全球公司（Croda Worldwide）可商購。

【0032】 可用于本發明中的半乳甘露聚糖類型典型地衍生自瓜爾膠、刺槐豆膠和塔拉膠。如在此所用，術語“半乳甘露聚糖”係指衍生自上述天然膠或類似的天然或合成膠的多糖，其含有甘露糖或半乳糖部分或兩種基團作為主要結構組分。本發明的較佳的半乳甘露聚糖由藉由(1-6)連接鍵附接的(1-4)- β -D-呋喃甘露糖基單元與 α -D-呋喃半乳糖基單元的直鏈構成。對於較佳的半乳甘露聚糖，D-半乳糖與D-甘露糖的比率變化，但總體上將為從約1:2至1:4。具有約1:2的D-半乳糖:D-甘露糖比率的半乳甘露聚糖係最較佳的。另外，該多糖的其他化學改性的變體也包括在“半乳甘露聚糖”定義中。例如，可以對本發明的半乳甘露聚糖進行羥乙基、羥丙基以及羧甲基羥丙基取代。當希望軟凝膠時，半乳甘露聚糖的非離子變體，例如含有烷氧基和烷基(C1-C6)基團的那些係特別較佳的(例如，羥丙基取代)。非順式羥基位置的取代係最較佳的。本發明的半乳甘露聚糖的非離子取代的實例係羥丙基瓜爾膠，具有約0.4的莫耳取代度。也可以對半乳甘露聚糖進行陰離子取代。當希望強回應的凝膠時，陰離子取代係特別較佳的。半乳甘露聚糖典型地以至少約0.1 w/v %、更典型地至少約0.12 w/v %並且甚至更典型地至少約0.14 w/v %，但典型地不大於約0.5 w/v %、更典型地不大於約0.4 w/v %、還更典型地不大於約0.3 w/v %，並且在其他實施例中不大於約0.2 w/v %的濃度存在于本發明的製劑中。本發明的較佳的半乳甘露聚糖係瓜爾膠和羥丙基瓜爾膠。

【0033】 乳劑可包括另外的或可替代的聚合物成分和/或黏度劑。實例包括但不限於羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧乙烯基聚合物、黃原膠、透明質酸、其任何組合等。

【0034】 本發明的乳劑包括至少一種磷脂，用於幫助保持乳劑的穩定性和減小油的液滴尺寸。已知複合磷脂在其分子結構的一端可含有極性基團

並且在其分子結構的另一端可含有非極性基團。磷脂的討論可以在 Lehninger, Biochemistry [生物化學], 第2版, Worth Publishers [沃茨出版社], 紐約, 第279-306頁中找到, 出於所有目的將其藉由引用結合在此。

【0035】 許多複合磷脂係本領域已知的。它們在尺寸、形狀和它們的極性頭部基團的電荷方面不同。磷酸甘油酯係其中甘油的一個伯羥基被酯化至磷酸, 而另外兩個羥基用脂肪酸酯化的化合物。因此, 該系列的母體化合物係甘油的磷酸酯。這種化合物具有不對稱碳原子, 並且因此, 術語磷酸甘油酯包括立體異構物。所有磷酸甘油酯在pH 7下在磷酸酯基團處具有負電荷, 並且這個基團的 pK_a 在1至2的範圍內。磷脂醯肌醇、磷脂醯甘油 (包括二磷脂醯甘油 (具有通用名稱心磷脂)) 和磷脂醯糖的頭部基團沒有電荷, 並且由於它們的高羥基含量, 全部都是極性的。由於磷酸酯基團的負電荷並且在頭部基團上不存在電荷, 因此這些材料中的每一種的淨電荷係負的, 並且這些材料係在本發明的範圍內。合適的磷脂係在使用條件下攜帶淨正電荷或負電荷的那些。較佳的材料係攜帶淨負電荷的那些, 因為帶負電荷的材料將被帶負電荷的眼表面排斥, 由此允許在施用到眼睛上時保持相對厚的水層。最較佳的磷脂係稱為二肉豆蔻醯磷脂醯甘油 (DMPG) 的陰離子磷脂, 其係具有淨負電荷的多元醇。磷脂醯甘油或磷脂醯肌醇係其他實例。合適的磷脂添加劑在上面引用的美國專利案號 4,914,088 中揭露, 出於所有目的將該專利藉由引用完全結合在此。

【0036】 大多數磷脂係不溶于水的。然而, 為了施用到眼睛上, 希望磷脂均勻地分佈在整個水性介質中。對於用作處理組成物的具有在有用濃度範圍內的溶解度的那些少數磷脂, 磷脂在鹽水中的簡單水溶液係令人滿意的。對於基本上不溶于水的那些磷脂, 可以使用呈乳劑形式的水性組成

物。乳劑提供了其中含磷脂組分的相均勻地分佈在整個水性媒介物中的處理組成物。

【0037】 該處理組成物中的磷脂的濃度可在寬範圍內變化。含有低至0.01重量百分比的量的複合磷脂的處理組成物提供了一些益處。當該處理組成物係呈乳劑形式時，含有升高濃度（接近使乳劑瓦解成分開的水相和磷脂相）的磷脂的組成物係可能的。磷脂在其媒介物中的臨床實際濃度範圍按重量計從約0.1 w/v%至7.0 w/v%磷脂變化，並且更較佳的是從約0.1 w/v%至5.0 w/v%變化。應該注意的是，水性組成物中的磷脂的最希望濃度將因個體而變化。

【0038】 磷脂處理組成物中可以存在其他添加劑，包括中性脂質，例如一種或多種甘油三酯、膽固醇酯、天然蠟和膽固醇；較高分子量的類異戊二烯；穩定劑；防腐劑；提供較佳的是具有在約6與8之間並且更較佳的是在約7.0與7.4之間的pH的組成物的pH調節劑；處於足以形成等滲組成物的濃度的鹽；藥物；等。

【0039】 如上所指示的，本發明的乳劑可包括硼酸鹽或硼酸鹽/多元醇緩衝系統。如在此所用，術語“硼酸鹽”包括硼酸、硼酸的鹽、其他藥學上可接受的硼酸鹽、以及其組合。以下硼酸鹽係特別較佳的：硼酸、硼酸鈉、硼酸鉀、硼酸鈣、硼酸鎂、硼酸錳和其他此類硼酸鹽。

【0040】 如在此所用，術語“多元醇”包括在相對於彼此不處於反式構型的兩個相鄰碳原子的每一個上具有至少一個羥基的任何化合物。該等多元醇可為直鏈的或環狀的、取代或未取代的、或其混合物，只要所得的複合物係水溶性的且藥學上可接受的。此類化合物的實例包括：糖、糖醇、糖酸和糖醛酸。較佳的多元醇係糖、糖醇和糖酸，包括但不限於：甘露

醇、甘油、木糖醇和山梨糖醇。尤其較佳的多元醇係甘露醇和山梨糖醇；最較佳的是山梨糖醇。

【0041】 在眼用組成物中使用硼酸鹽-多元醇複合物描述於美國專利案號 6,503,497 (Chowhan) 中；其全部內容特此藉由引用結合在本說明書中。本發明的乳劑較佳的是含有一種或多種硼酸鹽，其濃度為至少約0.01% w/v、更典型地至少約0.3% w/v並且甚至更典型地至少約0.8% w/v，但是典型地不大於約5.0% w/v、更典型地不大於約2.0% w/v並且甚至更典型地不大於約1.2% w/v。通常希望該一種或多種硼酸鹽的量足以允許形成硼酸鹽/多元醇複合物，並且當希望時，有助於在將乳劑施用于眼睛上時膠凝化半乳甘露聚糖聚合物。

【0042】 本發明的組成物典型地包括防腐劑。潛在的防腐劑包括但不限於過氧化氫、含氯的防腐劑例如氯化卞二甲胺銨或其他。根據較佳的方面，然而，本發明的眼用乳劑基本上不含氯化卞二甲胺銨。包括在眼用組成物中的最較佳的防腐劑係聚合季銨化合物。

【0043】 如在此所用，短語“基本上不含”當它係指眼用組成物的成分時，意指預期眼用溶液可完全沒有該特定成分或僅包含標稱量的該特定成分。

【0044】 可用于本發明的組成物中的聚合季銨化合物係具有抗微生物作用並且眼用可接受的那些。較佳的這種類型的化合物描述於美國專利案號 3,931,319；4,027,020；4,407,791；4,525,346；4,836,986；5,037,647和 5,300,287；以及PCT申請WO 91/09523 (Dziabo等人) 中。最較佳的聚合銨化合物係聚季銨鹽1，另外稱為POLYQUAD®或ONAMERM®，具有在 2,000至30,000之間的數目平均分子量。較佳的是，該數目平均分子量在 3,000至14,000之間。

【0045】 聚合季銨化合物通常以眼用組成物的大於約0.00001 w/v %、更典型地大於約0.0003 w/v %並且甚至更典型地大於約0.0007 w/v %的量用於本發明的組成物中。此外，聚合季銨化合物通常以眼用組成物的小於約3 w/v %、更典型地小於約0.003 w/v %並且甚至更典型地小於約0.0015 w/v %的量用於本發明的組成物中。

【0046】 本發明的乳劑可包括眾多眼用治療劑中的任一種。用於本發明的潛在眼用治療劑的非限制性實例包括：抗青光眼劑，抗血管生成劑；抗感染劑；抗炎劑；生長因子；免疫抑制劑；以及抗過敏劑。抗青光眼劑包括β-阻滯劑，例如倍他洛爾和左倍他洛爾；碳酸酐酶抑制劑，例如布林佐胺（brinzolamide）和多佐胺（dorzolamide）；前列腺素，例如曲伏前列素（travoprost）、比馬前列素（bimatoprost）和拉坦前列素（latanoprost）；5-羥色胺能（serotonergics）；毒蕈鹼（muscarinics）；多巴胺能激動劑。抗血管生成劑包括醋酸阿奈可他（anecortave）（RETAANE™，德克薩斯州沃思堡市Alcon™實驗室公司（Alcon™ Laboratories, Inc.））和受體酪氨酸激酶抑制劑（RTKi）。抗炎劑包括甾族和甾族抗炎劑，例如去炎舒松（triamcinolone actinide）、舒洛芬（suprofen）、雙氯芬酸（diclofenac）、酮咯酸（ketorolac）、奈帕芬胺（nepafenac）、利美索龍（rimexolone）和四氫可的索（tetrahydrocortisol）。生長因子包括EGF或VEGF。抗過敏劑包括奧洛他定（olopatadine）和依匹斯汀（epinastine）。眼用藥物可以以藥學上可接受的鹽的形式存在。

【0047】 本發明可特別用於遞送緩解乾眼病症症狀的治療劑。實例包括但不限於甾族和/或非甾族抗炎劑；選擇性PDE IV抑制劑，例如西洛司特（cilomilast）、環孢菌素（cyclosporins）、其組合等。本發明的乳劑還可

以用於其他領域，例如遞送冷卻劑，遞送抗氧化劑（ ω -3和 ω -6脂肪酸）和眼用的其他生物活性物。例如，營養藥如維生素A（視黃醇）、維生素D（鈣化醇）、維生素E、生育酚、維生素K（醌）、 β -胡蘿蔔素（維生素A原）及其組合。

【0048】 通常，當使用時，治療劑的量可以根據所用的一種或多種試劑而變化很大。如此，治療劑的濃度可以是至少約0.005 w/v %、更典型地至少約0.01 w/v %並且甚至更典型地至少約0.1 w/v %，但典型地不大於約10 w/v %、更典型地不大於約4.0 w/v %、還更典型地不大於約2.0 w/v %。

【0049】 本發明的乳劑可視情況包含一種或多種另外的賦形劑和/或一種或多種另外的活性成分。可能用於眼用乳劑中的賦形劑包括但不限於緩和劑、張度劑、防腐劑、螯合劑、緩衝劑和表面活性劑。其他賦形劑包括增溶劑、穩定劑、舒適增強劑（comfort-enhancing agent）、聚合物、軟化劑、pH調節劑和/或潤滑劑。

【0050】 乳劑典型地是水性的，並且因此包括大量的水（其典型地是純化的）。乳劑典型地包括至少約50 w/v %、更典型地至少約85 w/v %並且甚至更典型地至少約93 w/v %，但典型地不大於約99.99 w/v %、更典型地不大於約99.0 w/v %、還更典型地不大於約0.3 w/v %並且甚至還更典型地不大於約98 w/v %濃度的水。

【0051】 本發明的乳劑可以使用熟悉該項技術者已知的各種組合和混合方案和技術形成。然而，根據一個較佳的實施例，根據具體方案將成分混合並組合。在此種方案中，形成多種混合物並將這些混合物組合以形成乳劑。藉由在升高的溫度下混合油和表面活性劑來形成第一混合物以形成油相混合物。在升高的溫度下將陰離子磷脂混合到純淨水中來形成第二混合物以形成水相混合物。此後，將該油相混合物和該水相混合物在升高的溫

度下混合並且隨後使用均化器均化以形成初始乳劑。藉由將半乳甘露聚糖聚合物與水混合並根據需要調節pH來形成第三混合物以形成半乳甘露聚糖聚合物漿料。然後將該半乳甘露聚糖聚合物漿料與初始乳劑混合並形成聚合物增強乳劑。藉由混合以下項的任何組合來形成第四混合物以形成鹽溶液：硼酸鹽、多元醇、防腐劑和任何其他成分。然後將該鹽溶液和該增強乳劑混合，然後加入足量（Q.S.）的水並進行pH調節。

【0052】 該乳劑可用作眼睛潤滑劑、藥物遞送媒介物等。然而，已發現特別希望用作乾眼症治療。如此，被診斷患有或經歷乾眼症症狀的個體可以將乳劑分配到該個體的眼睛以減輕那些乾眼症症狀。典型地，乳劑在滴眼管中提供，使得個體可以定期或根據需要將一滴、兩滴或更多滴滴注到其一只或兩隻眼睛中。在滴注時，乳劑將典型地在眼睛的角膜表面上膠凝，從而允許更顯著的治療效果，例如幫助將脂質遞送到眼表面。

【0053】 有利地，本發明的水包油乳劑的穩定性可以促進潤滑和/或將脂質（例如，脂質治療劑）遞送到眼表面。這些脂質可有助於穩定淚膜和/或可為眼睛提供替代的治療優勢。此外，黏膜黏著劑聚合物可有助於乳劑在眼睛上的停留時間，使得乳劑可以更有效。

製劑

【0054】 本發明的乳劑製劑包括：水相中的HP-瓜爾膠、硼酸、丙二醇（緩和劑）、乙二胺四乙酸二鈉、山梨糖醇和polyquad（防腐劑），以及油相中的礦物油、陰離子磷脂（二肉豆蔻醯磷脂醯甘油）和脫水山梨糖醇三硬脂酸酯和聚氧乙烯40硬脂酸脂（乳化劑）。本發明的乳劑（表示為HP-瓜耳膠乳劑）和對比物乳劑（表示為SYSB乳劑）具有相同的一般組成，但在液滴尺寸方面和在HP-瓜爾膠的濃度方面不同，如表1中所示。

[表1]

第17頁，共 21 頁(發明說明書)

組分	濃度 百分比，W/V (HP-瓜耳膠，本發明)	濃度 百分比，W/V (SYSB對比物)
聚季銨鹽-1	0.001+10%*	0.001+10%*
HP-瓜耳膠	0.15	0.05
礦物油	1.0	1.0
硼酸	1.0	1.0
陰離子磷脂	0.005	0.005
聚氧乙烯40硬脂酸脂	0.38	0.38
脫水山梨糖醇三硬脂酸酯	0.29	0.29
丙二醇	0.6	0.6
山梨糖醇	0.7	0.7
乙二胺四乙酸二鈉	0.025	0.025
氫氧化鈉	將pH調節至7.0	將pH調節至7.0
鹽酸	將pH調節至7.0	將pH調節至7.0
純淨水	QS 100	QS 100
鹽酸	將pH調節至7.0	將pH調節至7.0
純淨水	QS 100	QS 100
脫水保護率 (%)	39.5 ± 14.6	7.1 ± 10.0
保留保護率 (%)	32.6 ± 13.6	11.0 ± 8.5

【0055】 上表1示出了根據本發明的HP-瓜爾膠乳劑的例如一種製劑和SYSB對比物乳劑的製劑。與SYSB對比物相比，HP-瓜耳膠乳劑藉由使用高壓均化器具有從480 nm至150 nm的D₉₀液滴尺寸的降低。液滴尺寸的減小允許HP-瓜耳膠濃度的增加，同時保持良好的物理穩定性。

[表2]

組分	用於測試的典型 濃度範圍
聚季銨鹽-1	0%-0.001%
礦物油	1
HP-瓜耳膠	0.15-0.5
聚氧乙烯-40硬脂酸脂	0.19-0.38
脫水山梨糖醇三硬脂酸酯	0.15-0.29
陰離子磷脂	0-0.1
硼酸	1.0

山梨糖醇	0.7
丙二醇	0.6
ZnCl ₂	0-0.0015

上表2示出了根據本發明的典型濃度範圍。

材料和方法

細胞水合和表面保留測定

【0056】 單層FTT（14-3-3）人角膜上皮（HCE）細胞在含有鈣並補充有人角膜生長補充劑的EpiLife®培養基中在膠原IV塗覆的48孔板上生長至匯合持續約48小時。然後將細胞用150 μL測試製劑（HP-瓜爾膠乳劑、SYSB或媒介物）在37°C下培育30分鐘。為了測量針對脫水的細胞水合保護，輕輕地移除測試製劑，並將細胞在37°C和45%相對濕度下脫水30分鐘。為了測量脫水後的水合保留，輕輕地移除測試製劑，並將細胞用培養基（具有鈣的EpiLife®培養基）漂洗三次並且然後如上該脫水。

【0057】 脫水後，使用MTS測定法（普洛麥格公司（Promega），麥迪森，威斯康辛州，美國）測量細胞活力。相對於未脫水的培養基對照物計算%活力（測試樣品的吸光度/未脫水的培養基對照物的吸光度 x 100）。保護率（%）計算為測試製劑相對於脫水的培養基對照物的活力（測試樣品的%活力 - 脫水的培養基對照物的%活力）。

彈性長絲強度

【0058】 使用拉伸流變儀HAAKE CaBER1（賽默科技公司（Thermo Scientific））來表徵每種測試製劑的聚合物長絲斷裂時間（PFBUT）。將測試製劑裝載在流變儀的兩個板之間。頂板延伸至8.00 mm的距離，上眼瞼與下眼瞼之間的平均距離。使用高精度雷射測微計測量作為時間的函數的細化長絲的直徑。將製劑在兩個板之間斷裂所花費的時間記錄為PFBUT。

結果：

細胞水合保留和水合保護：

【0059】 與SYSB對比物相比，HP-瓜爾膠乳劑在脫水後表現出顯著更大的水合保護。在用測試製劑預處理的培養的HCE細胞中脫水後的%細胞活力（平均值 $\pm$ SD）對於本發明的HP-瓜爾膠乳劑係 39.5 ± 14.6 （樣品量， $n = 33$ ），對於SYSB對比物係 7.1 ± 10.0 （樣品量， $n = 63$ ）（圖1）。在用脫水的培養基對照物（與HP-瓜爾膠乳劑相同的製劑，但沒有任何HP-瓜爾膠乳劑）預處理的培養的HCE細胞中脫水後的%細胞活力（平均值 $\pm$ SD）為 -0.1 ± 0.9 （樣品量， $n = 38$ ）。

【0060】 與SYSB對比物相比，用本發明的HP-瓜爾膠乳劑，在漂洗製劑後針對脫水的水合保留保護也顯著更大，並且當與SYSB對比物相比時，HP-瓜耳膠乳劑處理的細胞在數值上更高（圖2）。在分別用本發明的HP-瓜爾膠乳劑和SYSB對比物預處理的樣品中，漂洗後的%細胞活力為 32.6 ± 13.6 （樣品量， $n = 33$ ）， 11.0 ± 8.5 （樣品量， $n = 63$ ）。對於脫水的培養基對照物（與HP-瓜爾膠乳劑相同的製劑，但沒有任何HP-瓜爾膠乳劑）漂洗後的%細胞活力為 1.2 ± 0.6 （樣品量， $n = 63$ ）。

【0061】 用本發明的HP-瓜爾膠乳劑處理的角膜上皮細胞相對於SYSB對比物展示出增加的針對脫水的水合保護和保留。相對於SYSB對比物，用本發明的HP-瓜爾膠乳劑的脫水保護高約3倍，表明本發明的HP-瓜爾膠乳劑製劑還提供比SYSB對比物更長的水分保留和水合效果。

彈性長絲強度：

【0062】 與SYSB對比物製劑相比，本發明的HP-瓜爾膠乳劑顯示出彈性長絲強度的顯著增加（ $p < 0.05$ ）。在剪切速率 10^{-1} s下的PFBUT（平均值 $\pm$ SD）對於本發明的HP-瓜爾膠乳劑為 0.031 ± 0.008 s，對於SYSB對比物

為 0.016 ± 0.005 s (圖3)。在剪切速率 10^{-1} s下的PFBUT (平均值 $\pm$ SD) 對於培養基對照物 (與HP-瓜爾膠乳劑相同的製劑, 但沒有任何HP-瓜爾膠乳劑) 為 0.017 ± 0.001 s。

【0063】 結果證明, 本發明的HP-瓜爾膠乳劑製劑和SYSB對比物分別具有0.031秒和0.016秒的長絲斷裂時間, 並且差異係靜態顯著的 ($p < 0.05$)。因此, 本發明的HP-瓜爾膠乳劑製劑的應用應該允許患有蒸發過強型乾眼症的患者降低淚液蒸發的速率。此外, 本發明的HP-瓜爾膠乳劑製劑的應用還應該允許患有含水不足的乾眼症的患者 (由於水性組分的產量不足而具有低淚液體積) 足夠地水合眼表面。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種眼用乳劑，該乳劑包含：

形成水相的水；

形成油相的油；

具有從10至18的HLB值的親水性表面活性劑；

具有從1至6的HLB值的疏水性表面活性劑；

帶電荷的磷脂；

硼酸鹽；

黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物；以及

防腐劑；

其中該黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物以至少約0.14 w/v %但不大於0.3 w/v %的濃度存在於該乳劑中；

其中該帶電荷的磷脂以從約0.13至0.3重量百分比的濃度存在於該乳劑中；

其中該防腐劑不含氯化二甲胺；並且

其中該眼用乳劑具有比對照乳劑高至少10%的針對脫水的水合保護，其中該對照乳劑具有該眼用乳劑的相同組成，除了含有0.05 w/v %的該眼用乳劑中使用的相同半乳甘露聚糖聚合物。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述之乳劑，其中，該油係選自礦物油、石蠟油和凡士林油的烴。

【第3項】 如申請專利範圍第1項所述之乳劑，其中，該油占該乳劑的至少0.1 w/v%並且不大於3 w/v%。

【第4項】 如申請專利範圍第3項所述之乳劑，其中，該親水性表面活性劑以至少0.08 w/v%並且不大於約0.8 w/v%的量存在於該乳劑中。

【第5項】如申請專利範圍第4項所述之乳劑，其中，該親水性表面活性劑係聚氧乙烯-40-硬脂酸脂。

【第6項】如申請專利範圍第4項所述之乳劑，其中，該疏水性表面活性劑係至少約0.01 w/v%並且不大於2.0 w/v%。

【第7項】如申請專利範圍第6項所述之乳劑，其中，該疏水性表面活性劑係脫水山梨糖醇三硬脂酸酯。

【第8項】如申請專利範圍第1項所述之乳劑，其中，該黏膜黏著劑半乳甘露聚糖聚合物選自由瓜耳膠和羥丙基瓜爾膠組成之群。

【第9項】如申請專利範圍第8項所述之乳劑，其中，該帶電荷的磷脂係稱為二肉豆蔻醯磷脂醯甘油的陰離子磷脂。

【第10項】如申請專利範圍第1項所述之乳劑，進一步包含硼酸鹽/多元醇緩衝系統。

【第11項】如申請專利範圍第10項所述之乳劑，其中，該防腐劑係聚合季銨化合物。

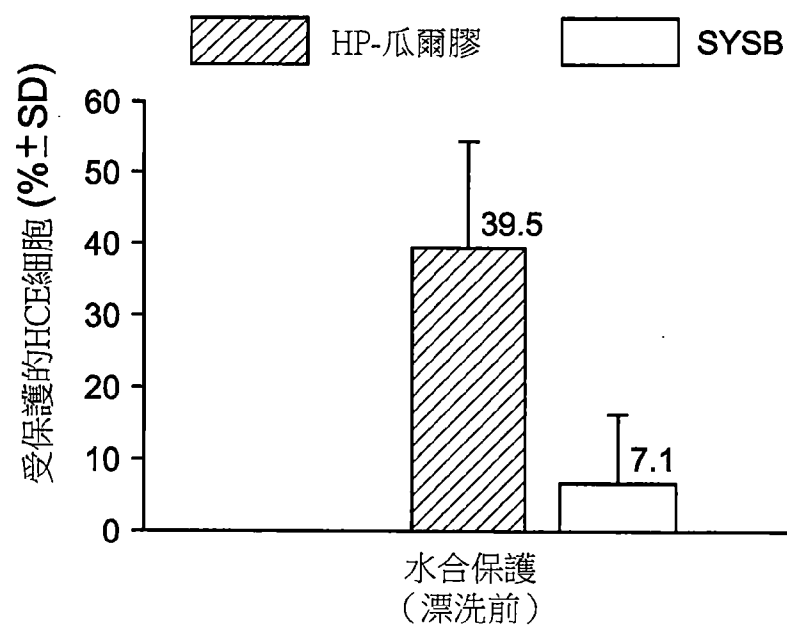
【第12項】如申請專利範圍第1項所述之乳劑，其中：

- i. 該油相呈該水相內的液滴形式並且該等液滴具有不大於約700 nm但至少10 nm的D₉₀直徑；並且
- ii. 在將該乳劑滴注到個體的眼睛中時，該硼酸鹽和半乳甘露聚糖聚合物協作地起作用形成凝膠。

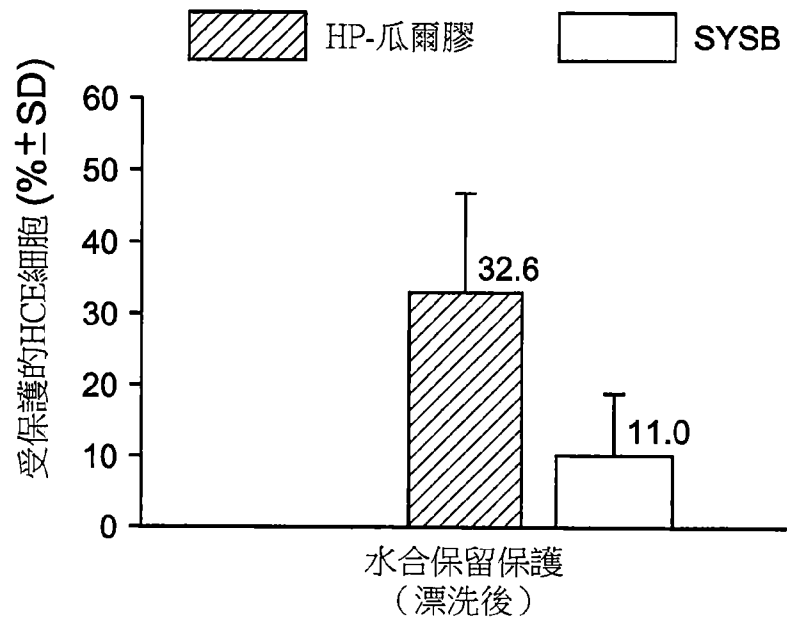
【第13項】如申請專利範圍第12項所述之乳劑，其中，該油相呈該水相內的液滴形式並且該等液滴具有不大於約500 nm但至少30 nm的D₉₀直徑。

【第14項】如申請專利範圍第13項所述之乳劑，其中，該油相呈該水相內的液滴形式並且該等液滴具有不大於約300 nm但至少50 nm的D₉₀直徑。

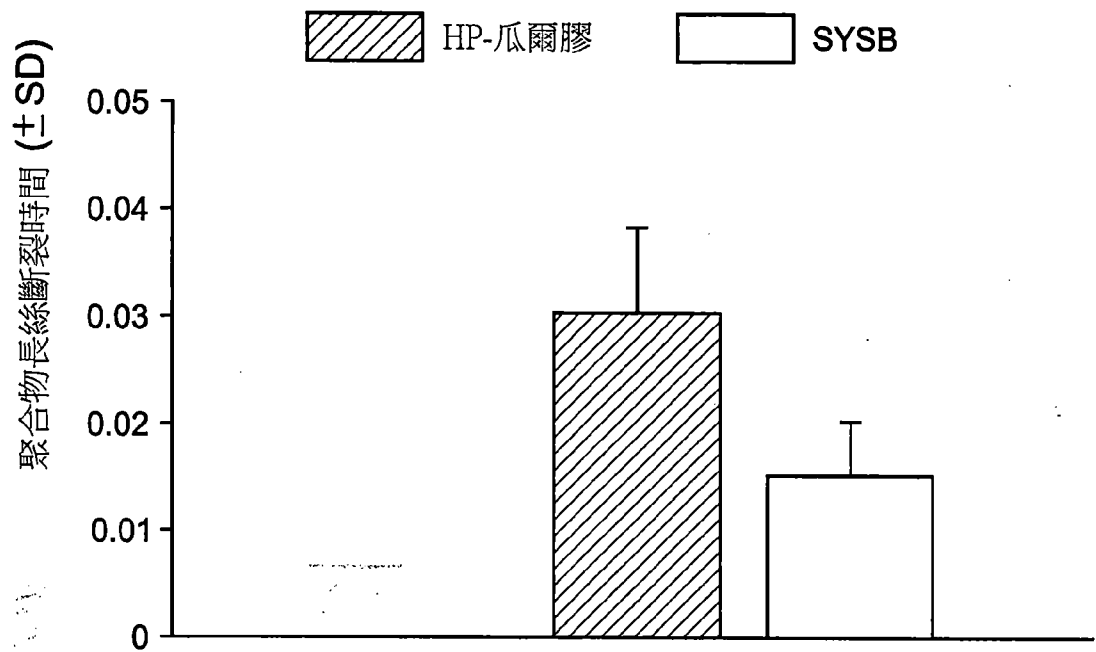
【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】



【圖 3】