

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780031963.6

[51] Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 1 月 27 日

[11] 公开号 CN 101636146A

[22] 申请日 2007.8.24

[21] 申请号 200780031963.6

[30] 优先权

[32] 2006.8.30 [33] US [31] 60/841,036

[86] 国际申请 PCT/US2007/076700 2007.8.24

[87] 国际公布 WO2008/027793 英 2008.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2009.2.27

[71] 申请人 博士伦公司

地址 美国纽约

[72] 发明人 夏尔宁

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 3 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

眼科药物组合物及其用途

[57] 摘要

用于缓解眼睛不适的组合物包含药学上可接受载体和使所述组合物在眼睛环境中保留延长的时间段的材料,所述材料优选选自含羧基的聚合物。所述组合物还可以包含选自抗过敏剂、抗炎剂、抗感染剂和它们的组合的活性成分。

1、组合物，其包含能使所述组合物在所述组合物被施用到眼睛环境后在所述眼睛环境中保留延长的时间段的材料，其中所述组合物具有约200-260 mOsm/kg 的重量克分子渗透浓度和约 6.5-7.5 的 pH 值。

2、权利要求 1 的组合物，其中所述材料包括含羧基的聚合物。

3、权利要求 2 的组合物，其中所述含羧基的聚合物按重量计构成所述组合物的约 0.01%-约 5%。

4、权利要求 3 的组合物，其中所述聚合物包括聚丙烯酸。

5、权利要求 4 的组合物，其中所述组合物不含引起所述眼睛的其他不适的防腐剂。

6、权利要求 1 的组合物，其还包含粘度调节化合物。

7、权利要求 6 的组合物，其中所述粘度调节化合物选自甘油、纤维素衍生物和它们的组合。

8、权利要求 7 的组合物，其中所述组合物不含引起所述眼睛的其他不适的防腐剂。

9、权利要求 2 的组合物，其还包含粘度调节化合物。

10、权利要求 2 的组合物，其还包含选自抗过敏剂、抗炎剂、抗感染剂和它们的组合的活性成分。

11、权利要求 6 的组合物，其还包含选自抗过敏剂、抗炎剂、抗感染

剂和它们的组合的活性成分。

12、用于缓解眼睛不适的方法，所述方法包括以足以提供所述缓解的量和频率向患眼的环境施用组合物，所述组合物包含能使所述组合物在所述组合物被施用到眼睛环境后在所述眼睛环境中保留延长的时间段的材料，其中所述组合物具有约 200-260 mOsm/kg 的重量克分子渗透浓度和约 6.5-7.5 的 pH 值。

13、权利要求 12 的方法，其中所述含羧基的聚合物按重量计构成所述组合物的约 0.01%-约 5%。

14、权利要求 13 的方法，其中所述聚合物包括聚丙烯酸。

15、权利要求 12 的方法，其还包含粘度调节化合物。

16、权利要求 15 的方法，其中所述粘度调节化合物选自甘油、纤维素衍生物和它们的组合。

17、用于制备能够缓解眼睛不适的组合物的方法，所述方法包括将药学上可接受载体与能使所述组合物在所述组合物被施用到眼睛环境后在所述眼睛环境中保留延长的时间段的材料混合来制备所述组合物，其中所述组合物具有约 200-260 mOsm/kg 的重量克分子渗透浓度和约 6.5-7.5 的 pH 值。

18、权利要求 17 的方法，其中所述含羧基的聚合物按重量计构成所述组合物的约 0.01%-约 5%。

19、权利要求 18 的方法，其中所述聚合物包括聚丙烯酸。

20、权利要求 17 的方法，其还包括在所述组合物中包含粘度调节化合

物。

21、权利要求 20 的方法，其中所述粘度调节化合物选自甘油、纤维素衍生物和它们的组合。

眼科药物组合物及其用途

交叉引用

本申请要求2006年8月30日提交的临时专利申请60/841036的利益，其通过引用结合于此。

发明背景

本发明涉及眼科药物组合物以及它们缓解眼睛病症的用途。

很多环境因素会负面地影响眼睛健康。例如，变应原、刺激物（例如化学试剂）、病毒以及细菌可导致结膜的发红、刺激或炎症。身体其他部位的疾病也可影响眼睛。干眼（也称为干燥性角膜结膜炎（“KCS”））是表现为泪膜不足以润滑眼睛表面的病症，其可能是环境因素或疾病的结果。干眼每年影响数百万人。炎症可能是KCS发病机理中的重要因素的证据越来越多。例如，泪腺和睑板腺的炎症能抑制眼泪的产生。另外，在罹患全身性自身免疫性疾病例如干燥综合征的患者的结膜组织中，已检测到水平升高的促炎症反应介质，包括IL-1。干燥综合征是其中白细胞攻击水分生产腺例如泪腺以及唾液腺的慢性病症。干眼可能使个体产生不同严重程度痛苦。在轻微的情况下，患者可能经受灼烧、干涩感，以及其他眼睛不适症状。在严重的情况下，视力可能受到相当的损伤。虽然干眼可能有多种互不相干的发病原因，但它们都共同参与了破坏眼睛泪膜的影响，使暴露的眼睛外表面脱水进而受到损害。

这些疾病情况产生了显著的眼睛不适，例如瘙痒或灼烧感，这些可以受益于姑息剂的缓解。很多这类药剂已具有不同的成功。它们提供的缓解通常是短暂的。因此，仍有必要提供更好的用于缓解眼睛不适的眼科组合物。另外，非常需要提供这样的组合物以长期缓解眼睛不适。

发明概述

大体上, 本发明提供用于缓解眼睛不适的眼科药物组合物。

一方面, 这种不适由眼睛病症例如变态反应、感染、炎症或干眼综合征引起。

另一方面, 这种不适可能是由治疗另一种眼睛病症例如眼外科手术(例如青光眼手术、白内障手术或治疗眼底病症的手术)引起的。

再一方面, 本发明的眼科药物组合物包含使所述组合物在眼睛表面保留延长的时间段的材料。

再一方面, 本发明的眼科药物组合物包含缓和剂。

再一方面, 本发明的眼科药物组合物不含能引起眼睛不适的防腐剂。

另一方面, 本发明的眼科药物组合物不含防腐剂。

再一方面, 本发明提供用于缓解眼睛不适的方法, 所述方法包括向患眼施用组合物, 所述组合物包含使所述组合物在眼睛表面保留延长的时间段的材料, 并且不含能引起所述眼睛的其他不适的防腐剂。

本发明的其他特征和优点通过下述的详细说明和权利要求会变得明显。

详细说明

一方面, 本发明的组合物包含在以下说明书中所示的成分并依照在以下说明书中所示的方法制备。

实施例 1: Bausch & Lomb 缓解增强型无防腐剂产品 BL-700-DDE03 说明书

高级眼睛缓解增强型无防腐剂 (BL-700-DDE03) 的配方和配制步骤 材料和设备

- 预过滤器

=> Sartorius 20 μ m Sartopure PP2

- 过滤消毒器

=> Sartorius 0.2 μ m Sartopore 2

- 增泽过滤器

=> Millipore CR75

配方

规格号	成分、组分或中间体产物	mg/gm	% w/w
ER-5272	Carbopol 980NF	0.620	0.0620
RM-1972	丙三醇	2.000	0.2000
ER-5275	山梨醇	36.660	3.6660
RM-1816	氢氧化钠 NF 小球	0.157	0.0157
RM-1806	净化水	适量至 1gm	适量至 100%

设备准备

使用经验证的循环，对主批料槽（main batch tank）、20 μm 预过滤器、0.2 μm 过滤消毒器以及无菌输送线进行原位蒸汽灭菌。主批料槽应该具有容纳全部批料重量的容量。

配制步骤

第 1 阶段

1) 在清洁和核准的槽中装入总批料重量 40-50% 的净化水。调节温度至 15-25 $^{\circ}\text{C}$ 。

2) 当初始的第 1 阶段装填完毕（用流量计核实）时，打开搅拌器。

3) 按照所列顺序缓慢添加和分散以下成分。可使用机械分散装置例如 In-line SLIM 或 Eductor 或等效物来提高材料的添加速率和分散。当添加结束后，开始批料再循环。

=> Carbopol 980 NF

4) 混合分散体不少于 30 分钟。

5) 目测检查所述分散体以确定没有凝块或附聚物。

6) 紧闭混合槽的入口并关闭所有的槽顶空间放气阀。

7) 开始加热产物。

8) 当溶液温度到达 115 $^{\circ}\text{C}$ 时，打开所述槽的放气阀以及蒸汽注射阀，开始对顶部空间进行蒸汽注射。

9) 在高压灭菌阶段，维持槽顶部空间的蒸汽注射压力 15-27 磅/平方英寸。

10) 继续加强顺序(ramp up sequence)进入产物灭菌阶段。灭菌应该在

121°C-124°C进行 30-40 分钟。

注意：将灭菌温度维持在（第 1 阶段，步骤 10）所述的参数范围内。
整个灭菌时间一定不能超过 40 分钟。

11) 当灭菌周期完成时，开始批料冷却，关闭槽放气阀(bleeds)，停止蒸汽注射。

12) 将产物冷却至 20°C-30°C 并保持，同时维持搅拌。

注意：在冷却、储存和填充活动中，必须用无菌空气使槽维持在正压力下。

13) 将第 1 阶段的卡波姆材料通过无菌输送线和 20 µm Sartorius 5592520P1 PP2 澄清过滤器过滤到主混合槽。

第 2 阶段

1) 在干净和核准的槽中装入总批料重量 40-50%的净化水。调节温度至 40°C +/- 3°C

2) 开始搅拌，然后将以下原料添加到所列的批料中，使各种原料视觉观察完全溶解，然后添加下一种成分：

=> 山梨醇

=> 丙三醇

3) 充分混合溶液不少于 20 分钟

4) 调节溶液温度至 25°C +/- 3°C。将混合溶液经无菌输送线和 0.22 µm Sartorius PES 5442507H1 无菌附加过滤器无菌转移到主混合槽。

第 3 阶段

注意：当操作腐蚀性材料时注意减少喷溅。穿着适当的个人防护装备。

1) 在适当大小的 316 不锈钢容器中装入适量的占总批料重量 3-5%的净化水，使批料量达到最终批料重量。调节净化水温度至 20-25°C。

2) 开始搅拌，然后添加：

=> 氢氧化钠小球

3) 使氢氧化钠完全溶解。

4) 经无菌输送线和 0.22 µm Sartorius PES 5442507H1 无菌附加过滤

器将氢氧化钠溶液无菌转移到主混合槽。

5) 充分混合溶液不少于 30 分钟。最终产物批料温度必须 $\leq 30^{\circ}\text{C}$ 。

6) 经无菌输送线和无菌 75 μm Millipore CR75 聚丙烯增泽过滤器无菌转移最终溶液。在转移过程中和在增泽过滤器之后，无菌提取最少 300 ml 样本并提交到质量控制用于过程中检验。

取样和过程中检验

1) 必须无菌提取最少 300 ml 样本（严格确定的）并提交到质量控制用于检验。

检验	检验方法学	检验接受标准
25 $^{\circ}\text{C}$ 时的 pH	TP-7801	6.6-7.4
颜色	TP-8090	0-30 APHA
澄清度	TP-8158	透明
比重	TP-7875	约 1.014
重量克分子渗透浓度	TP-7803	220-260 mOsm/kg

2) 如果有任何检验是可疑的或者对溶液进行了任何调整，应提交第二份样本用于检验（经插塞 1（per bullet 1））

产品填充

1) 待填充的产品的温度应该在 20 $^{\circ}$ -30 $^{\circ}\text{C}$ 。

2) 在 100 级条件下无菌填充适当的初级包装结构。

产品标签要求

成分	% w/w
丙三醇	0.20

合同厂商责任

如果厂商考虑进行任何原料或者加工方法的改变，厂商必须在实施改变之前通知 Bausch & Lomb，并且未经质量部门书面许可不能做任何改变。

不合格产品的控制以及纠正行为

参照 BL-POL-1301，“Handling Deviations and Variances”关于如何处理不符合规格的产品的具体信息。

实施例 2: Bausch & Lomb 高级眼睛缓解长效 (无防腐剂)产品 BL-700-DDE09

说明书

高级眼睛缓解长效产品(BL-700-DDE09)是无菌的、缓冲的、无防腐剂的低渗溶液,旨在用作人工泪液以及为干燥刺激的眼睛提供缓解治疗的润滑剂。该溶液是不模糊、低粘度的液体,其含有丙二醇和丙三醇作为润滑和缓和受刺激的角膜上皮的缓和剂。所述溶液还含有藻酸盐、水胶体,其用来与泪膜内的粘蛋白层相互作用并在长时间内保湿。这有助于保持泪膜完整并对干眼提供长期缓解。

该产品是作为单一阶段加工制备的,并通过 0.22 μm 无菌单元批量转移到无菌半球。该产品经成形-填充-密封(form-fill-seal)过程包装在单剂量单位结构中。

材料和设备

过滤消毒器: Millipore CVGL71TP3 (0.22 微米)亲水性过滤器。

配方: (No. BL-700-DDE09)

规格号	成分、组分或中间体产物	mg/gm	% w/w
RM-3647	Protanal LF200M 藻酸盐, 中等粘度	2.50	0.25
RM-1972	丙三醇	6.00	0.600
RM-3001	丙二醇	6.00	0.600
RM-1804	硼砂	0.14	0.014
RM-1812	硼酸	5.00	0.500
RM-3240	HAP (30%) (羟基烷基膦酸盐)	0.50	0.050
RM-1806	净化水, USP	适量至 1000.0 mg	适量至 100% w/w

配制步骤

1) 将净化水(40°-45℃)添加到适当大小的装配搅拌器的316不锈钢加套混合容器中。其量应该足够没过搅拌刀片但不多于批料重量要求。记

录水的用量。

2) 开始搅拌。注意：最好使用最少的净化水量以实现最大限度的搅拌。将搅拌器设置在不引起飞溅的最大设置。

3) 按照所列顺序将下列原料缓慢添加到批料中，使各种原料溶解或分散，然后添加下一种成分。

=> RM-3240, HAP 30%

=> RM-1972, 丙三醇

=> RM-3001, 丙二醇

4) 混合溶液至少 30 分钟。维持温度不超过 45℃。

5) 将下列成分一起干混至少 15 分钟。混合物不应含有凝块。

=> RM-1812, 硼酸

=> RM-1804, 硼砂

=> RM-3647, Protanal LF200M 藻酸盐, 中等粘度

6) 加入混合物并继续混合溶液。

7) 用净化水使批料达到最终重量。水温不应超过 45℃。记录水的用量。

8) 继续混合溶液至少 60 分钟。维持温度在 40℃-45℃。

9) 降低温度至 20℃-25℃。继续混合溶液至少 20 分钟。

10) 由取样和过程中检测部门对批料进行取样并提交质量控制。

11) 经无菌 0.22 微米过滤器将溶液无菌转移至无菌半球。参照 MAP-6013, General Procedure for Solutions Sterilized by Filtration 关于加工和记录的要求。

取样和过程中检测

检测所述样本的以下方面：

检测	检测方法学	接受标准
25℃时的 pH	TP-7801	6.7-7.1
重量克分子渗透浓度	TP-7803	200-260 mOsm/kg
颜色	TP-8090	0-50 APHA
澄清度	TP-8158	透明

如果有任何检测是可疑的，或者如果对溶液进行了任何调整，应该提交第二份样本用于检测（由取样和过程中检测部门）。

产品标签要求

成分	% w/w
丙三醇	0.6
丙二醇	0.6

填充

在经质量控制核准之后，在 100 级条件下将产品无菌填充至单剂量单位的小瓶中。填充单剂量单位小瓶不少于 0.80 ml。

附加要求

如果厂商考虑进行任何原料或者加工方法的改变，厂商必须在实施改变之前通知 Bausch & Lomb, 并且未经质量部门书面许可不能做任何改变。

合同厂商责任

如果厂商考虑进行任何原料或者加工方法的改变，厂商必须在实施改变之前通知 Bausch & Lomb, 并且未经质量部门书面许可不能做任何改变。

不合格产品的控制以及纠正行为

参照 BL-POL-1301, “Handling Deviations and Variances” 关于如何处理不符合规格的产品的具体信息。

参考文献

BL-POL-901, Master Records and Production History Records.

7026-FDP-163 (rev 0), Formulation Development Procedure for Drop Dry Eye

另一方面，能使所述组合物在所述组合物被施用于眼睛表面之后在所述眼睛表面保留延长的时间段的材料可以是缓和剂。如本文所用的，短语“延长的时间段”表示至少 1 小时的时间段。缓和剂可以是水溶性的、在水中微溶的或充分溶解的材料。在水中微溶的或基本上不溶的缓和剂并且仍然吸水。在一个实施方案中，这种材料选自在水中基本不溶或者

仅仅微溶的轻度交联的、含羧基的聚合物。在另一个实施方案中，所述材料选自纤维素衍生物（例如羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或甲基纤维素）、右旋糖酐 70、明胶、聚乙二醇、丙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、它们的组合及它们的混合物。优选的材料包括 Carbopol 聚合物，例如 Carbopol 980 或 Carbopol 976。其他适合的材料包括，但不限于，乙基丙烯酸（ethacrylic acid）、 β -甲基丙烯酸（巴豆酸）、顺式- α -甲基巴豆酸（当归酸）、反式- α -甲基巴豆酸（惕各酸）、 α -丁基巴豆酸、 α -苯基丙烯酸、 α -苯甲基丙烯酸、 α -环己基丙烯酸、 β -苯基丙烯酸（肉桂酸）、香豆酸（邻羟基肉桂酸）、繖形酸（对羟基香豆酸）等等，并且可以加上或替代丙烯酸使用。

这种聚合物可以通过多官能交联剂、优选双官能交联剂交联。交联剂的量应该足以形成在水中基本不溶或微溶的聚合物。典型地，所述聚合物仅仅是轻度交联的。优选地，以存在的单体的总重量计，所述交联剂的用量是约 0.01%-约 5%，优选约 0.1%-约 2%，更优选约 0.2%-约 1%。包括在内的这类交联剂是非聚链烯基聚醚双官能交联单体，例如二乙烯基乙二醇；2,3-二羟基己-1,5-二烯；2,5-二甲基-1,5-己二烯；二乙烯苯基；N,N-二烯丙基丙烯酰胺；N,N-二烯丙基甲基丙烯酰胺等等。还包括每分子含有两个或更多个链烯基醚基的聚链烯基聚醚交联剂，优选含有末端 $\text{H}_2\text{C}=\text{C}<$ 基的链烯基醚基，所述交联剂通过用卤代烯烃例如丙烯基溴化物等醚化含有至少四个碳原子和至少三个羟基的多元醇来制备；例如聚烯丙基蔗糖、聚烯丙基季戊四醇等；参见例如 Brown 美国专利 2798053，该专利以其全部通过引用结合于此。具有约 400-约 8000 分子量的双烯烃非亲水性大分子单体交联剂，例如二醇和多元醇的水不溶的二和聚丙烯酸酯和异丁烯酸酯，衍生自聚酯二醇、聚醚二醇或聚硅氧烷二醇的异氰酸酯封端预聚物与羟烷基异丁烯酸酯的二异氰酸酯-羟烷基丙烯酸酯或异丁烯酸酯反应产物等也可以用作交联剂；参见例如 Mueller 等美国专利 4192827 和 4136250，每篇专利以其全部通过引用结合于此。

这种聚合物在本发明的组合物中以约 0.01%-约 5%（重量）的量存在。或者，这种聚合物以约 0.01%-约 2%、或约 0.01%-约 1%、或约 0.01%-

约 0.5%、或约 0.01%-约 0.2%、或约 0.01%-约 0.1%（重量）的量存在。

在一个实施方案中，本发明的组合物是混悬剂或分散剂形式。在另一个实施方案中，所述混悬剂或分散剂基于含水溶液。例如，本发明组合物可以包含无菌盐水溶液。在又一个实施方案中，所述混悬剂或分散剂是油系制剂。例如，所述制剂可以包含选自植物油、花生油、橄榄油、椰子油、芝麻油、棉籽油、玉米油、葵花籽油、鱼肝油、花生油、液体石蜡及其混合物的油。

另一方面，本发明组合物可以进一步包含非离子型表面活性剂，例如聚山梨酯（例如聚山梨酯 80（聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯）、聚山梨酯 60（聚氧乙烯山梨糖醇酐单硬脂酸酯）、聚山梨酯 20（聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯），它们公知的商品名为 Tween® 80、Tween® 60、Tween® 20）、泊洛沙姆（环氧乙烷和环氧丙烷的合成嵌段聚合物，例如以它们的商品名 Pluronic® 公知的那些；例如 Pluronic® F127 或 Pluronic® F 108））、或泊洛沙胺（poloxamine）（环氧乙烷和与乙二胺连接的环氧丙烷的合成嵌段聚合物，例如以它们的商品名 Tetronic® 公知的那些；例如 Tetronic® 1508 或 Tetronic® 908 等等，其他非离子型表面活性剂例如 Brij®、Myrj®，以及包含具有约 12 个或更多碳原子的碳链（例如约 12-约 24 个碳原子）的长链脂肪醇（即油醇、十八烷醇、肉豆蔻醇、docosohexanoyl 醇，等等）。这样的化合物在 Martindale, 第 34 版, pp 1411-1416 (Martindale, "The Complete Drug Reference," S. C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Press, London, 2005) 和 Remington, "The Science and Practice of Pharmacy," 第 21 版, p. 291 和 Lippincott Williams 和 Wilkins, New York, 2006 第 22 章的内容)中有描绘；这些部分的内容通过引用结合于此。当存在时，非离子型表面活性剂在本发明组合物中的浓度可以是约 0.001-约 5 重量百分比（或可选择地，约 0.01-约 4、或约 0.01-约 2、或约 0.01-约 1 重量百分比）。

另外，本发明组合物可以含有添加剂，例如缓冲剂、稀释剂、载体、辅剂或赋形剂。可以使用任何药学上可接受的适合眼睛施用的缓冲剂。为了多种目的，可以在所述组合物中使用其他物质。例如，可以使用缓

冲剂、共溶剂、湿润剂、软化剂、稳定剂或抗氧化剂。可以使用的适合的水溶性缓冲剂是碳酸钠、硼砂、磷酸钠、乙酸钠、碳酸氢钠等，如经美国食品和药品监督管理局("US FDA")批准用于期望的给药途径的那些。这些药剂可以足以维持系统 pH 值在约 2-约 11 之间的量存在。因此，所述缓冲剂可以是基于总组合物的约 5% (重量/重量)。所述制剂中也可以包含电解质，例如但不限于氯化钠和氯化钾。

一方面，所述组合物的 pH 值为约 4.5-约 11。可选择地，所述组合物的 pH 值为约 6-约 9、或约 6.5-约 8。另一方面，所述组合物包含具有上述 pH 值范围之一的 pH 值的缓冲剂。

另一方面，所述组合物具有约 7 的 pH 值。可选择地，所述组合物具有约 7-约 7.5 的 pH 值。

又一方面，所述组合物具有约 7.4 的 pH 值。

另一方面，为治疗干眼型疾病和病症而配制的本发明组合物还可以包含设计用于提供立即、短期地缓解干眼型病症的载体。所述载体可以配制成磷脂载体或人工泪液载体、或两者的混合物。磷脂载体包含一种或多种磷脂，所述磷脂润滑、湿润、接近内源性泪液的稠度、帮助天然泪液生成，要不然就是在施用到眼睛时提供暂时地缓解干眼症状和病症。磷脂载体配方的非限制性例子包括在美国专利 4804539、4883658、4914088、5075104、5278151、5294607、5371108、5578586 中公开的那些；前述专利通过引用到它们公开可用作本发明的磷脂载体的磷脂组合物的程度而结合于此。

再一方面，组合物还可以包含粘度调节化合物，其设计用于润滑、湿润、接近内源性泪液的稠度、帮助天然泪液生成、或在施用到眼睛时另外提供暂时地缓解干眼症状和病症。所述化合物可以提高所述组合物的粘度，包括但不限于：单体多元醇，例如甘油、丙二醇、乙二醇；多聚多元醇，例如聚乙二醇；纤维素家族的各种聚合物，例如羟丙基甲基纤维素("HPMC")、羧甲基纤维素("CMC")钠、羟丙纤维素("HPC")；多糖，例如透明质酸及其盐、硫酸软骨素及其盐，葡聚糖，例如右旋糖酐 70；水溶性蛋白质，例如明胶；乙烯基聚合物，例如聚乙烯醇、聚乙

烯吡咯烷酮、聚维酮；卡波姆，例如卡波姆 934P、卡波姆 941、卡波姆 940 或卡波姆 974P；以及丙烯酸聚合物。一般而言，期望的粘度可以是约 1-约 400 厘泊（“cps”）、约 1-约 200 厘泊或约 1-约 100 厘泊。在一个实施方案中，粘度调节化合物是水溶性的。

再一方面，用于制备本发明组合物的方法包括将至少一种使所述组合物在眼睛环境（例如在眼睛表面）中保留延长的时间段的材料与药学上可接受的载体混合。在一个实施方案中，所述载体可以是无菌盐水溶液或生理学上可接受的缓冲剂。

生理学上可接受的缓冲剂包括但不限于磷酸盐缓冲剂或 Tris-HCl 缓冲剂（包含三(羟甲基)氨基甲烷和 HCl）。例如，具有 7.4 pH 值的 Tris-HCl 缓冲剂包含 3 g/l 的三(羟甲基)氨基甲烷和 0.76 g/l 的 HCl。再一方面，所述缓冲剂是 10X 磷酸盐缓冲液（“PBS”）或 5X PBS 溶液。

在某些情况下，其他缓冲剂也可能是适合或期望的，例如基于 HEPES（N-{2-羟基乙基}哌嗪-N'-{2-乙磺酸}）的、在 25℃ 具有 7.5 的 pK_a 以及约 6.8-8.2 的 pH 值的缓冲剂；基于 BES（N,N-二{2-羟基乙基}2-氨基乙磺酸）的、在 25℃ 具有 7.1 的 pK_a 以及约 6.4-7.8 的 pH 值的缓冲剂；基于 MOPS（3-{N-吗啉代}丙磺酸）的、在 25℃ 具有 7.2 的 pK_a 以及约 6.5-7.9 的 pH 值的缓冲剂；基于 TES（N-三{羟甲基}-甲基-2-氨基乙磺酸）的、在 25℃ 具有 7.4 的 pK_a 以及约 6.8-8.2 的 pH 值的缓冲剂；基于 MOBS（4-{N-吗啉代}丁磺酸）的、在 25℃ 具有 7.6 的 pK_a 以及约 6.9-8.3 的 pH 值的缓冲剂；基于 DIPSO（3-(N,N-二{2-羟基乙基}氨基)-2-羟基丙烷）的、在 25℃ 具有 7.52 的 pK_a 以及约 7-8.2 的 pH 值的缓冲剂；基于 TAPSO（2-羟基-3{三(羟甲基)甲氨基}-1-丙磺酸）的、在 25℃ 具有 7.61 的 pK_a 以及约 7-8.2 的 pH 值的缓冲剂；基于 TAPS（{(2-羟基-1,1-二(羟甲基)乙基)氨基}-1-丙磺酸）的、在 25℃ 具有 8.4 的 pK_a 以及约 7.7-9.1 的 pH 值的缓冲剂；基于 TABS（N-三(羟甲基)甲基-4-氨基丁磺酸）的、在 25℃ 具有 8.9 的 pK_a 以及约 8.2-9.6 的 pH 值的缓冲剂；基于 AMPSO（N-(1,1-二甲基-2-羟基乙基)-3-氨基-2-羟基丙磺酸）的、在 25℃ 具有 9.0 的 pK_a 以及约 8.3-9.7 的 pH 值的缓冲剂；基于 CHES（2-环己基氨基)乙磺酸）

的、在 25℃ 具有 9.5 的 pK_a 以及约 8.6-10.0 的 pH 值的缓冲剂；基于 CAPSO (3-(环己基氨基)-2-羟基-1-丙磺酸) 的、在 25℃ 具有 9.6 的 pK_a 以及约 8.9-10.3 的 pH 值的缓冲剂；或基于 CAPS ((3-(环己基氨基)-1-丙磺酸) 的、在 25℃ 具有 10.4 的 pK_a 以及约 9.7-11.1 的 pH 值的缓冲剂。

在某些实施方案中，本发明组合物在具有轻度酸性 pH 值（例如约 6-约 6.8）的缓冲剂中配制。在这些实施方案中，所述组合物的缓冲容量期望地使所述组合物在向患者给药之后快速达到生理学 pH 值。可选择地，本发明组合物具有约 6.5-约 7.5 的 pH 值。

再一方面，提供用于缓解眼睛不适的方法，其包括：(a)提供包含使组合物在眼睛环境中（例如在眼睛表面上）保留延长的时间段的材料组合物；和(b)以足以缓解所述眼睛的不适的量和频率向所述眼睛施用所述组合物。

另一方面，本发明组合物局部施用在个体的眼睑下或其眼睛表面。再一方面，本发明组合物注射入所述个体的结膜组织。

再一方面，根据缓解所述眼睛的不适的需要，本发明组合物每日一次、每日多次、隔日一次、或每周一次局部施用。

另一方面，本发明组合物可以包含选自抗过敏剂、抗炎剂、抗感染剂的活性成分。这些活性成分可以约 0.001%-约 2%（按重量）（或约 0.001%-约 1%、或约 0.01%-约 0.5%、或约 0.01%-约 0.2%、或约 0.01%-约 0.1%（按重量））的量存在。

抗过敏剂的非限制性例子包括抗组胺剂、肥大细胞稳定剂和它们的组合。

抗感染剂的非限制性例子包括抗细菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗原虫剂和它们的组合。

抗炎剂的非限制性例子包括非甾体抗炎药（“NSAID”）、糖皮质激素、促炎细胞因子拮抗剂或抑制剂和它们的组合。

这些活性成分的例子可以在“Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,” L.L. Brunton 等(编著)，第 11 版，McGraw-Hill Publ., New York, New York (2006)中找到。

虽然前面已描述了本发明特定实施方案，但是本领域技术人员会理解，可以再不脱离在附加的权利要求中所定义的本发明的精神和范围的情况下对其做出很多等同、修改、替换和改变。