



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111050777 B

(45) 授权公告日 2023.05.02

-
- (21) 申请号 201880055514.3
(22) 申请日 2018.08.29
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 111050777 A
(43) 申请公布日 2020.04.21
(30) 优先权数据
 62/552,066 2017.08.30 US
 16/113,073 2018.08.27 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2020.02.26
(86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/IB2018/056592 2018.08.29
(87) PCT国际申请的公布数据
 W02019/043596 EN 2019.03.07
(73) 专利权人 强生消费者公司
 地址 美国新泽西州
(72) 发明人 拜明岐 K·T·霍雷瓦
(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
 司 31100
 专利代理师 张静 余颖
(51) Int.Cl.
 A61K 31/715 (2006.01)
 A61K 9/08 (2006.01)
 A61K 31/728 (2006.01)
 A61K 36/48 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01)
(56) 对比文件
 CN 105342873 A, 2016.02.24
 WO 2009044423 A1, 2009.04.09
 CN 101605531 A, 2009.12.16
 审查员 张茜
-
- 权利要求书2页 说明书21页

(54) 发明名称

提供改善的眼睛舒适度的组合物

(57) 摘要

本发明涉及在施用时为眼睛提供改善的亲
和性、舒适度和/或感觉的组合物。本发明还涉及
包含纤维素衍生物与罗望子籽粒提取物和透明
质酸的组合的组合物,所述罗望子籽粒提取物与
所述透明质酸的比例模拟人眼睛上的眼泪的物
理性质。

1. 一种眼科组合物, 包含:

a) 聚合物混合物, 所述聚合物混合物包含

i. 纤维素衍生物;

ii 罗望子籽粒提取物; 和

iii 透明质酸;

b) 聚季铵盐化合物, 选自聚季铵盐-1、聚季铵盐-10、聚季铵盐-42或它们的混合物;

c) 占总组合物0.4%w/v至1.5%w/v的多元醇;

d) 含水组分, 包含占总组合物大于50重量%的水;

其中纤维素衍生物、罗望子籽粒提取物和透明质酸的所述聚合物混合物的总浓度按重量计占总组合物的0.4%至0.9%, 以及

其中所述纤维素衍生物、所述罗望子籽粒提取物和所述透明质酸以下比例混合: 1至10份纤维素衍生物: 1至4份罗望子籽粒提取物: 1至2份透明质酸, 以形成所述聚合物混合物, 使得所述组合物:

i. 通过AR2000流动测试法测量, 在零剪切下的粘度为30cps至100cps; 和

ii. 通过AR2000流动测试法所测量, 在1/100秒的眨眼剪切速率下的粘度小于30cps, 以及

其中所述组合物被配制为无菌水溶液。

2. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述纤维素衍生物选自以下: 羟烷基纤维素聚合物、烷基羟烷基纤维素聚合物; 甲基纤维素; 甲基纤维素衍生物; 羟甲基纤维素衍生物; 以及它们的混合物。

3. 根据权利要求2所述的组合物, 其中所述羟烷基纤维素聚合物选自以下: 羟乙基纤维素、羟丙基纤维素以及它们的混合物。

4. 根据权利要求2所述的组合物, 其中所述烷基羟烷基纤维素聚合物为鲸蜡基羟乙基纤维素。

5. 根据权利要求2所述的组合物, 其中所述甲基纤维素衍生物选自以下: 羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟甲基纤维素衍生物或它们的混合物。

6. 根据权利要求5所述的组合物, 其中所述羟甲基纤维素衍生物选自以下: 羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素或它们的混合物。

7. 根据权利要求1所述的组合物, 所述组合物的非离子聚合物和阴离子聚合物的总浓度按重量计占总组合物的0.4%至1.0%。

8. 根据权利要求1所述的组合物, 其中通过Rame-Hart-DROPimage高级软件悬滴法测量, 所述组合物的表面张力的范围为40.8达因/厘米至51.9达因/厘米。

9. 根据权利要求1所述的组合物, 其中通过DVS本征测量系统和DVS本征控制软件法测量, 所述组合物在37°C和70%相对湿度下的水分损失速率小于1mg/3分钟。

10. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物的弹性模量G'等于或大于0.70帕斯卡, 并且相角 δ 为40°至65°, 通过Bohlin CVOR流变仪粘弹性性质测试法测量。

11. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物具有:

i. 范围为40.8达因/厘米至51.9达因/厘米的表面张力, 通过Rame-Hart-DROPimage高级软件悬滴法测量;

ii. 在37°C和70%相对湿度下小于1mg/3分钟的水分损失速率,通过DVS本征测量系统和DVS本征控制软件法测量;

iii. 等于或大于0.70帕斯卡的弹性模量 G' 和40°至65°的相角 δ ,通过Bohlin CVOR流变仪粘弹性性质测试法测量。

提供改善的眼睛舒适度的组合物

[0001] 相关专利申请

[0002] 本申请要求2017年8月30日提交的美国临时专利申请62/552,066和2018年8月27日提交的美国专利申请号16/113,073的较早提交日的权益,所述申请的全部内容据此以引用方式并入本文,如本文完全所述。

技术领域

[0003] 本发明涉及在施用时为眼睛提供改善的亲水性、舒适度和/或感觉的组合物。本发明还涉及包含纤维素衍生物与罗望子籽粒提取物和透明质酸的组合的组合物,罗望子籽粒提取物和透明质酸的比例模拟人眼睛上的眼泪的物理性质。

背景技术

[0004] 眼科溶液是用于滴入眼睛中的无菌溶液,其不含或基本上不含异物颗粒和/或微生物。对于某些应用,眼科溶液不包含药物,并且被用作润滑、眼泪替代和洗眼液,和/或包装溶液、多用途和其它用于接触镜片的溶液。眼科溶液还可以包含药理学活性成分,并用于治疗与环境有关的眼部病症(诸如干眼症、过敏)、眼部感染(诸如红眼、轻微的眼部刺激或结膜炎)、或与结构有关的眼部病症诸如青光眼。这些溶液也可由眼科医师在诊断上用作散瞳剂组合物以在眼部检查期间扩张患者的瞳孔。

[0005] 为了避免或减少眼科组合物对眼睛的这种负面影响,诸如眨眼时(此类组合物)在眼睛上的“拖曳”感、施用于眼睛时的模糊感和由于眼睛的不舒服的膜形成引起的(此类组合物的)不适感,提供模拟眼睛中的眼泪的物理性质(即,与眼睛上的眼泪的物理性质相同或相似的物理性质)的眼科组合物是关键的。

[0006] 因此,需要用作眼科溶液的组合物,所述组合物在施用于眼睛时,通过相对于眼睛和眼睑的表面表现出与人眼泪相同或相似的物理性质来提供改善的眼感。该组合物将有助于提高眼泪稳定性、减少眼泪中的水分损失以及保护眼部表面。

发明内容

[0007] 本发明涉及一种组合物,所述组合物包含:

[0008] 聚合物混合物,所述聚合物混合物包含

[0009] i. 纤维素衍生物;

[0010] ii 罗望子籽粒提取物;和

[0011] iii 透明质酸;

[0012] 任选地,油组分;

[0013] 任选地,表面活性剂;以及

[0014] 任选地,含水组分;

[0015] 其中所述纤维素衍生物、所述罗望子籽粒提取物和所述透明质酸以以下比例混合:1至10份纤维素衍生物:1至4份罗望子籽粒提取物:1至2份透明质酸,以形成所述聚合物

混合物。

具体实施方式

[0016] 本发明的组合物和方法可包含本文所述的发明的步骤、要素及限制,或由本文所述的发明的步骤、要素及限制组成,或基本上由本文所述的发明的步骤、要素及限制组成,以及任何本文所述的另外或任意的成分、组分或限制。本文所用的术语“包含(及其语法上的变型)”以“具有”或“包括”的涵括意义而非以“仅包含”的排它意义使用。如本文所用,术语“一种(个)”和“所述(该)”应该理解为涵盖复数形式以及单数形式。

[0017] 除非另有说明,否则所有引用的文档在相关部分均以引用方式并入本文;对任何文档的引用不应该理解为是承认就本发明而言其为现有技术。此外,仅将所有以引用方式全文并入本文的文档以它们与本说明书一致的程度并入本文。

[0018] 在某些实施方案中,如本文所公开的本发明可在不存在本文未具体公开的任何化合物或元素(或者化合物或元素的组)的情况下实施。

[0019] 纤维素衍生物

[0020] 本发明的组合物包含纤维素衍生物。合适的纤维素衍生物包括但不限于:羟烷基纤维素聚合物和烷基羟烷基纤维素聚合物,诸如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、鲸蜡基羟乙基纤维素以及它们的混合物;甲基纤维素;甲基纤维素衍生物,诸如羧甲基纤维素(交联羧甲基纤维素)、羟甲基纤维素、羟甲基纤维素以及它们的混合物;羟甲基纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)和羟丁基甲基纤维素以及它们的混合物;以及任何上述纤维素衍生物的混合物。在某些实施方案中,纤维素衍生物是羟丙基甲基纤维素。

[0021] 在某些实施方案中,本文所用的纤维素衍生物是低粘度等级的纤维素衍生物。术语“低粘度等级”是指粘度为约1cps-100cps(在20℃下,在2%水溶液中)的纤维素衍生物。此类低粘度等级由符号如“E3”指示,如就羟丙甲纤维素E3 2910或羟丙甲纤维素E3 Premium 2910而言,这些化合物的粘度通常为约1cps-10cps(在20℃下,在2%水溶液中)。低粘度等级的羧甲基纤维素(CMC)通常由符号如“L”指示,如就CMC 7L2P钠而言,这些化合物的粘度通常为约25cps-50cps(在20℃下,在2%水溶液中)。

[0022] 纤维素衍生物可以以总组合物的约0.1%w/v至约2.5%w/v、任选地约0.2%w/v至约1.0%w/v或任选地约0.2%w/v至约0.5%w/v的浓度存在于本发明的组合物中。

[0023] 罗望子籽粒提取物

[0024] 本发明的组合物还包含罗望子籽粒提取物。罗望子树广泛分布于印度、非洲和东南亚。在中东国家,来自罗望子果实的罗望子汁可以通过浸泡干燥的罗望子果肉制成的饮料。罗望子还可以用于食物产品的防腐和食谱中的调味料。

[0025] 罗望子籽粒一旦研磨成粉末形式(被称为“罗望子胶”或“罗望子果仁粉”),就会有多种应用。可商购获得的罗望子果仁粉可在纺织和造纸工业中用作增稠剂和胶粘剂;以及在食品和制药工业中用作增稠剂、胶凝剂、稳定剂和粘合剂。

[0026] 罗望子果仁粉和罗望子籽粒多糖的一般性质、化学组成和化学结构可参见:Gupta V,Puri R,Gupta S,Jain S,Rao GK.;Tamarind kernel gum:an upcoming natural polysaccharide.Syst Rev Pharm;2010;1:50-4。

[0027] 罗望子籽粒多糖或提取物(TSP)是非离子型中性支链多糖,其包含被木糖(a 1→

6) 和半乳糖 ($\beta 1 \rightarrow 2$) 木糖 ($\alpha 1 \rightarrow 6$) 取代基取代的纤维素样主链 (Lang P. 等人, *Macromolecules*, 1993, 26, 3992-3998)。

[0028] 如本领域技术人员已知的,从罗望子籽粒中提取的罗望子籽粒多糖已被描述为显示出粘液、粘膜粘附和生物粘附活性的增粘剂。几个特征使得TSP作为眼科药剂的载体成为引人注目的候选物,因为它(i)完全没有眼毒性;(ii)由于其在预防称为干燥性角膜结膜炎的角膜表面改变方面的活性而作为眼泪替代品在市场上出售;以及(iii)当以0.25%至1%的浓度使用时,增加角膜伤口愈合速率。

[0029] 罗望子籽粒提取物可以以总组合物的约0.05%w/v至约2%w/v、任选地约0.1%w/v至约1%w/v或任选地约0.2%w/v至约0.5%w/v的浓度存在于本发明的组合物中。

[0030] 透明质酸

[0031] 透明质酸在文献中用于表示具有不同分子量的酸性多糖,所述酸性多糖由天然存在于细胞表面、脊椎动物的结缔组织的碱性细胞外物质、关节滑液、眼玻璃体液、人脐带组织和鸡冠中的D-葡萄糖醛酸和N-乙酰基-D-葡萄糖胺残基构成。

[0032] 作为治疗剂,透明质酸及其盐已特别用于关节病的治疗,诸如在兽医学中用于治疗马的关节炎[*Acta Vet.Scand.*167,379(1976)]。透明质酸及其分子级分和及其盐已作为天然组织和器官的辅助和替代治疗剂用于眼科手术中(参见例如Balazs等人, *Modern Problems in Ophthalmology*, 第10卷,1970,第3页--E.B.Strieff, S.Karger eds., Basel; *Viscosurgery and the Use of Sodium Hyaluronate During Intraocular Lens Implantation*, 在the International Congress and First Film Festival on Intraocular Implantation上的论文, Cannes, 1979; 美国专利4,328,803, 其中涉及HY在眼科中的用途的文献综述; 以及美国专利4,141,973。

[0033] 在某些实施方案中,HA的分子量在约500,000道尔顿至约4,000,000道尔顿之间,或任选地,在约1,000,000道尔顿至约2,000,000道尔顿之间,或任选地,在约1,200,000道尔顿至约1,800,000道尔顿之间。本发明的某些实施方案包含约0.1%至约0.5%的HA,或任选地约0.2%至约0.4%的HA,或任选地约0.2%的HA。HA的更详细的讨论可以在美国专利公布20060094643和美国专利3,396,081、3,862,003、4,141,973、4,517,296、4,851,521、4,965,353、5,202,431、5,316,926、6,090,596、和6,339,074中找到,这些专利中的每一篇以引用方式全文并入本文。

[0034] 透明质酸可以以总组合物的约0.05%w/v至约1%w/v、任选地约0.075%w/v至约0.5%w/v或任选地约0.1%w/v至约0.4%w/v的浓度存在于本发明的组合物中。

[0035] 在一个实施方案中,将纤维素衍生物与罗望子籽粒提取物和透明质酸混合以形成聚合物混合物,所述聚合物混合物用于改善眼科组合物的物理性质以模拟眼泪的物理性质,即以便改善眼科组合物的如下物理性质:表面张力、保湿性、剪切稀化、弹性模量和相角。

[0036] 表面张力性质

[0037] 单滴眼科组合物的典型体积(约40微升-50微升)通常超过施用前眼部表面上的总眼泪体积。由滴眼剂产生的这种体积激增可能超过眼睛的眼泪“保持能力”,从而导致过量的组合物溢出眼睑或从鼻或颞眼角流出。分泌的人眼泪的表面张力为约40达因/厘米,其低于水(约70达因/厘米),使得眼泪能够有效地润湿眼部表面。此外,这种低表面张力允许眼

泪有效地润湿眼周皮肤,这导致眼泪的可见引流或眼泪从眼部表面流到皮肤上。

[0038] 在某些实施方案中,掺入纤维素衍生物、罗望子籽粒提取物和透明质酸聚合物混合物,使得组合物的表面张力在约40.8达因/厘米至51.9达因/厘米、任选地约42达因/厘米至约48达因/厘米、或任选地约44达因/厘米至约46达因/厘米的范围内。表面张力可以利用Rame-Hart接触角测角仪(型号100-00系列)和微型注射器(带有22号针头)的悬滴法以及DROPIimage高级软件(版本2.7)来测量,每者均由Rame-Hart Instrument Co. (Netcong,NJ)提供。DROPIimage高级软件捕获并分析液滴尺寸和轮廓特征,以便利用基于Young La-Place方程的内置计算来精确计算液体的表面张力。

[0039] Rame-Hart-DROPIimage高级软件悬滴法

[0040] 测试设备:

[0041] • Rame-Hart型号100-00系列接触角测角仪

[0042] • Stocker and Yale Image Lite(型号20,由Stocker and Yale,Inc.提供)

[0043] • Rame-Hart成像系统U1系列摄像机

[0044] • DROPIimage高级2.7软件

[0045] • 带有22号针头的微型注射器(由Gilmont提供)

[0046] 过程:

[0047] Rame-Hart-DROPIimage高级软件悬滴法的程序步骤如下(以与Rame-Hart测角仪和DROPIimage软件提供的方案一致的方式执行):

[0048] a.) 将测试样品吸入所提供的带有针头的微型注射器中;

[0049] b.) 访问Dropimage软件并打开程序(以显示测角仪的数字摄像机捕获的实时视频);将图像灯切换到“开”位置;以及将摄像机聚焦,以确保在实时视频的顶部可以看到装有样品的注射器针头;

[0050] c.) 从软件程序文件菜单中,使用“表面张力-悬滴”选择实验的性能;

[0051] d.) 输入实验的相数据:

[0052] i. 液滴相输入:水;

[0053] ii. 外部相输入:空气,以及

[0054] iii. 固相:钢;

[0055] e.) 输入实验定时数据:测量的总数:10;每次测量的时间间隔:1秒;

[0056] f.) 缓慢地顺时针旋转微型注射器的圆筒,将测试样品的悬滴悬挂于微型注射器的针头上;

[0057] g.) 使用Stocker和Yale Image Lite来改善液滴的清晰度和聚焦度(测量应在暗室中以最小限度的振动执行);

[0058] h.) 当液滴的清晰度和聚焦度已达到时(即,液滴的轮廓是深色且清晰的),会向软件程序发出信号以运行实验;

[0059] i.) 将拍摄液滴的照片,并将其显示在屏幕的左侧;

[0060] j.) 移动放置在照片上的十字线以从其上肩捕获整个液滴而不包括针头,并且向软件程序发出信号以在摄像机滚动1秒时以0至1秒的0.1秒间隔获取从针头悬挂的液滴的测量结果和图像;

[0061] k.) 将生成报告,指示液滴的“ γ ”(即,表面张力);平均值“ γ ”和测量的标准偏差。

[0062] 水分保持性质

[0063] 水分保持率是指在将组合物施用于眼睛后,在给定的温度和相对湿度(RH)下,水分随时间从组合物中损失的速率,如配备有DVS-本征控制软件(版本1.0.5.1)的动态蒸气吸附(DVS)本征-1序列号P14F0068所测量的。DVS本征控制软件利用专有技术精确称量固定量组合物的质量,同时根据选择严格控制时间步长、起始和结束相对湿度以及起始和结束温度。尽管该系统通常通过在湿度增加或降低时插入等温线步骤而用于吸附和解吸曲线,但是该系统仍可用于本应用程序,以通过使每种组合物经受固定的温度和相对湿度一段时间并比较重量或水损失来比较组合物的水损失。

[0064] 在某些实施方案中,掺入纤维素衍生物、罗望子籽粒提取物和透明质酸聚合物混合物,使得组合物在37°C和70%相对湿度下的水分损失速率小于1mg/3分钟。

[0065] DVS本征测量系统和DVS本征控制软件法

[0066] 测试设备:

[0067] • 由Dynamic Vapor Sorption Measuring Systems,LTD提供的动态蒸气吸附本征-1序列号P14F0068仪器

[0068] • CO₂气体源

[0069] • 由Dynamic Vapor Sorption Measuring Systems,LTD提供的DVS本征控制软件版本1.0.5.1,包括SMS DVS Std Macros附加程序

[0070] • 用于DVS本征-1序列号P14F0068的装载盘

[0071] • Mettler Toledo分析天平(型号XS205DU,由Mettler Toledo提供)

[0072] 过程:

[0073] DVS本征测量系统和DVS本征控制软件法的程序步骤如下(以与DVS本征测量系统和DVS本征控制软件系统提供的任何方案信息一致的方式执行):

[0074] a.) 访问DVS-本征控制软件并打开程序;

[0075] b.) 从软件程序的文件菜单中,使用“插入等温线步骤”方法创建实验方法;

[0076] c.) 输入以下参数:

[0077] i. 800分钟的单次输入时间,

[0078] ii. 70%RH的起始湿度,

[0079] iii. 70%RH的停止湿度,

[0080] iv. 37°C的起始温度,以及

[0081] v. 37°C的停止温度;

[0082] d.) 向软件程序发出信号以存储该方法;

[0083] e.) 然后加载方法,使用软件程序显示的“仪器数据”选项卡验证37°C的目标温度和70%RH。

[0084] f.) 将测试样品数据加载到软件程序中;

[0085] g.) 用镊子将秤盘放在系统腔室中的导丝上,以使干净的秤盘去皮平衡,并紧紧关闭腔室;

[0086] h.) 给予仪器时间以在37°C和70%RH下达到平衡;

[0087] i.) 秤盘去皮后,将出现三个绿灯,指示去皮过程完成。

[0088] j.) 立即向软件程序发出信号以完成去皮过程,打开腔室并从悬挂在导丝上的位

置快速移除装载秤盘；

[0089] k.) 立即在去皮秤盘中称量140mg的测试样品；

[0090] l.) 将装有测试样品的秤盘放回腔室中，并紧紧关闭腔室；

[0091] m.) 当软件程序显示质量读数为140mg时，向软件程序发出信号以运行该方法；

[0092] n.) 该方法在所有所需的测试样品上运行后，将通过名为SMS DVS Std Macros的宏附加程序对数据进行分析 and 比较。DVS分析套件从Microsoft Excel内运行，以提供使用导出数据功能将DVS数据导出到excel电子表格中的数据绘制环境。

[0093] 剪切稀化性质

[0094] 剪切稀化描述了在经受剪切应变时粘度降低的非牛顿流体的性质。如本文所用，本发明的组合物的“剪切稀化”性质是指组合物的流变学性质，所述性质使得组合物在被施加剪切应力(例如，来自于制造或配送/施用组合物期间的泵送、滴落或倾倒、分配过程)时粘度改变、稠度变小并且更像水一样流动。在某些实施方案中，掺入纤维素衍生物、罗望子籽粒提取物和透明质酸，使得本发明的组合物在零剪切(或静止)下的粘度为约30至100、任选地约50至80厘泊(cps)，能够滴入并保持独立存在予眼睛。在某些实施方案中，掺入纤维素衍生物、罗望子籽粒提取物和透明质酸聚合物混合物，使得所述组合物在眨眼的剪切速率(1/100秒)下的粘度小于30cps；眨眼时的这种较低的粘度防止或减少了眼睛与眼睑之间的厚液滴(即，如上所述粘度为30cps至100cps的滴)的拖曳感。该聚合物混合物优选地具有明显的剪切稀化，使得静止时30cps至100cps的粘度理想地降低至在眨眼的剪切速率(1/100秒)下的眼泪的粘度(4.4cps至8.3cps)。

[0095] 为了确定相对于静止(即，零剪切)时聚合物组合物的剪切稀化程度与眨眼的剪切速率(即1/100秒)之间的方向差异，可以使用TA Instruments AR2000流变仪来测试流动、蠕变和振荡模式。使用流变仪的阶跃斜流动模式，可以通过选择恒定温度下的剪切速率范围来确定多种剪切应力和剪切速率下的流动行为。可以比较所得的流动曲线来确定多种组合物的粘度作为剪切速率的函数。粘度降低速率越大，表明材料的剪切稀化(即，假塑性)行为越大。

[0096] AR2000流动测试法：

[0097] 测试设备：

[0098] • AR2000流变仪(由TA Instruments提供)

[0099] • Thermo Cube固态冷却系统(型号10-300-ICL-IFN-HT-CT)

[0100] • 钢4cm平板(40mm)锥板几何结构，序列号951103

[0101] 过程：

[0102] AR2000流动测试法的程序步骤如下(以与AR2000流变仪提供的任何方案信息一致的方式执行)：

[0103] a) 将流变仪和冷却系统均切换为“打开”；

[0104] b) 移除流变仪驱动轴上的防护罩；

[0105] c) 选择软件程序显示的“TA流变学优势”图标；

[0106] d) 将几何结构拧到流变仪的驱动轴上；

[0107] e) 从软件程序显示的工具栏中选择几何结构选项卡，并从下拉菜单中选择“40mm钢板几何结构(951193)”作为几何结构；

[0108] f) 选择几何结构后, 软件程序将显示“映射几何结构”, 并且将给予流变仪时间以映射几何结构。

[0109] g) 选择软件程序显示的顶部工具栏上的仪器选项卡, 并选择“零间隙”选项卡以将在步骤e) 中选择的该几何结构的间隙归零, 并且使用软件程序显示的向上和向下箭头, 使几何结构更靠近AR2000的底部珀尔帖板而不接触该板。

[0110] h) 间隙归零后, 允许该几何结构增加到40,000 μm , 以准备装载测试样品 (通过选择软件程序显示的“后退”选项卡)。

[0111] i) 装载测试样品, 使得其覆盖几何结构圆周以下的整个区域; (应从测试样品中除去多余的气泡。)

[0112] j) 选择软件程序显示的“仪器状态”图标, 然后选择软件程序显示的“间隙”图标, 并将间隙调整为1000 μm 。

[0113] k) 然后选择软件程序显示的“发送”图标, 以将几何结构降低到测试样品上。

[0114] l) 在没有预剪切的情况下, 输入1分钟的调节步长, 25 $^{\circ}\text{C}$, 对于流动步骤, 则为斜率类型的稳态流动, 输入0 s^{-1} 的起始控制变量至200 s^{-1} 的最终变量;

[0115] m) 开始实验, 并使用AR2000数据分析程序检索生成的数据, 该AR2000数据分析程序将“眨眼”和“静止” (即, 零剪切) 数据的生成粘度传输到Excel程序 (电子表格生成器) 以进行比较。

[0116] 组合物还可以通过三个参数来表征, 即弹性模量 G' 、粘性模量 G'' 及其相角 δ 。 G' 指示经受应变的组合物的弹性 (即, 其屈服前的变形弹性)。因此, 弹性组合物在分解之前将能够在更大范围的剪切应力下吸收所施加的能量。当绘制为幅度扫描曲线时, 通常由接近水平的 G' 指示。增稠基质的分解由 G' 下降的点指示。发生这种情况的剪切应力是临界剪切应力, 并且数值越小, 组合物的弹性越小。类似地, G'' 是组合物的粘性性质的量度, 即, 由于施加的剪切其将流动多少。一些组合物是刚性的, 并且它们抵抗流动直到分解。其它组合物则在所有剪切下流动。高 G' 和低 G'' 表示刚性的厚凝胶, 而低 G' 和高 G'' 表示松软的、高度可流动的组合物。

[0117] G' 与 G'' 之间的比率是 δ , 并且给出了组合物的相对“固体”与“流体”性质的量度。接近零的相角表示接近于固体的行为, 而接近90 $^{\circ}$ 的相角表示接近于液体的行为。

[0118] 在某些实施方案中, 掺入纤维素衍生物、罗望子籽粒提取物和透明质酸以形成具有以下特征的粘弹性组合物:

[0119] i. 在0至0.85的应变下, 弹性模量 G' 大于0.70 (或约0.70) 帕斯卡、任选地约0.70 (或约0.70) 至约0.80 (或约0.80)、任选地0.73 (或约0.73) 至0.78 (或约0.78) 帕斯卡; 以及

[0120] ii. 相角 δ 为约40 $^{\circ}$ 至约65 $^{\circ}$, 或任选地约50 $^{\circ}$ 至约60 $^{\circ}$, 从而提供一种具有在眼睛中更小的流动性、更小的变形性和更大的保留性的组合物。

[0121] 弹性模量 G' 及其相角 δ 的参数可以通过使用Bohlin CVOR流变仪的振荡测试模式和60mm丙烯酸平行板几何结构进行0.1至10的应变的幅度扫描来测量。

[0122] Bohlin CVOR流变仪粘弹性性质测试法:

[0123] 测试设备:

[0124] • Bohlin流变仪 (型号C-VOR-150-900; 由Malvern Instruments, Inc. 提供)

[0125] • Neslab水浴, 型号100-00

[0126] • Acrylic 60mm平行板几何结构

[0127] 过程:

[0128] Bohlin CVOR流变仪粘弹性性质测试法的程序步骤如下(以与Bohlin CVOR流变仪测试法提供的任何方案信息一致的方式执行):

[0129] a) 将流变仪和水浴均切换为“打开”;

[0130] b) 解锁流变仪驱动轴上的锁;

[0131] c) 根据软件程序所显示的,依次选择“Bohlin流变仪”图标、振荡模式和幅度扫描;

[0132] d) 将几何结构(即,丙烯酸60mm平行板)拧到流变仪的驱动轴上;

[0133] e) 选择零间隙以确保软件程序显示正确的几何结构。流变仪发出间隙已归零的信号后,选择软件程序显示的向上箭头,以将间隙升高到足以装载测试样品的高度。

[0134] f) 将测试样品装载到流变仪的珀尔帖板上,使得其覆盖几何结构圆周以下的整个区域;(应从测试样品中除去多余的气泡。)

[0135] g) 选择软件程序显示的“实验图”图标,然后选择0.01至10之间“应变斜率”。

[0136] h) 开始实验,随着实验过程完成,生成幅度扫描和随附的数据表;

[0137] i) 从曲线可以识别和比较线性粘弹性区域。在应变为0.85的情况下,记录每个测试样品的相应弹性模量 G' 和相角 δ 。

[0138] 在某些实施方案中,当纤维素衍生物与罗望子籽粒提取物和透明质酸以如下比例混合以形成聚合物混合物时,本发明的组合物表现出上述流变学性质:1至10、任选地1至5、或任选地1.5至3份纤维素衍生物:1至4份罗望子籽粒提取物:1至2份透明质酸;并且,在某些实施方案中,其中纤维素衍生物、罗望子籽粒提取物和透明质酸的聚合物混合物的总浓度按重量计占本发明的总组合物的大于0.4%(或约0.4%)至0.9%(或约0.9%)、任选地0.45%(或约0.45%)至0.55%(或约0.55%)。在某些实施方案中,纤维素衍生物为羟丙基甲基纤维素。

[0139] 在某些实施方案中,所述组合物的任何非离子聚合物和/或阴离子聚合物的总浓度按重量计占本发明的总组合物的(或大于)0.4%(或约0.4%)至约1.0%(或约1.0%)。

[0140] 任选组分

[0141] 聚季铵盐化合物

[0142] 在某些实施方案中,本发明的组合物包含聚季铵盐化合物。聚季铵盐是用于个人护理行业的几种聚阳离子聚合物的化妆品原料命名的国际名称。这些聚合物具有季铵中心。INCI已经在聚季铵盐名下批准了至少37种不同聚合物。它们均为阳离子分子。其中一些具有抗微生物性质,并且在调理剂、洗发剂、发用摩丝、发胶、染发剂、接触镜片包装溶液和接触镜片溶液(包括眼睛润滑剂、再润湿溶液、冲洗溶液等)中有特定应用。不同的聚合物的区别在于“聚季铵盐”这个词之后的数值。这些数字按注册顺序分配,而不是由于其化学结构。一些较常见的季铵化合物包括本领域通称为聚季铵盐的化合物。

[0143] 在一些实施方案中,组合物将包含一种或多种重均分子量为约150道尔顿至约15,000道尔顿、任选地约200道尔顿至约13,500道尔顿、或任选地约250道尔顿至约12,000道尔顿的聚季铵盐化合物,其含量占总组合物的约0.0005%w/v至约0.1000%w/v、或约0.0010%w/v至约0.0200%w/v、或约0.0010%w/v至约0.0050%w/v。

[0144] 合适的聚季铵盐化合物的示例包括但不限于聚季铵盐-1、聚季铵盐-10、聚季铵

盐-42或它们的混合物。在本发明的一个实施方案中,聚季铵盐化合物是聚季铵盐-42。

[0145] 聚季铵盐-1也称为2,2',2''-次氨基三乙醇,具有1,4-二氯-2-丁烯和N,N,N',N'-四甲基-2-丁烯-1,4-二胺的聚合物。聚季铵盐-10也称为季铵化羟乙基纤维素。聚季铵盐-42也称为聚[氧乙烯(二甲亚氨)乙烯(二甲亚氨)二氯乙烯]。

[0146] 硼酸盐

[0147] 在某些实施方案中,本发明的组合物包含硼酸盐。如本文所用,术语“硼酸盐”应指硼酸、硼酸的盐和其它药学上可接受的硼酸盐或它们的组合。合适的硼酸盐包括但不限于硼酸;碱金属盐,诸如硼酸钠、硼酸钾;碱土金属盐,诸如硼酸钙、硼酸镁;过渡金属盐,诸如硼酸锰;以及它们的混合物。

[0148] 硼酸盐化合物可以以总组合物的约0.004%w/v至约1.5%w/v、任选地约0.01%w/v至约1.2%w/v或任选地约0.06%w/v至约1.0%w/v的浓度存在于本发明的组合物中。

[0149] 抗微生物混合物

[0150] 在某些实施方案中,本发明的组合物包含抗微生物混合物,所述抗微生物混合物包含一种或多种营养物质和任选地一种或多种电解质。

[0151] 可用于本发明的抗微生物混合物的营养物质包括但不限于乳酸盐(诸如乳酸钠或乳酸钾)、磷酸盐(诸如磷酸钠、磷酸二钠和磷酸钾)、单糖(诸如葡萄糖、果糖或半乳糖)、二糖、柠檬酸盐(诸如柠檬酸、柠檬酸钠、柠檬酸钾)以及它们的混合物。

[0152] 在某些实施方案中,营养物质包括以下项(选自以下项或选自由以下项构成的组):乳酸盐、葡萄糖以及它们的混合物。本发明人已经观察到葡萄糖为抗微生物混合物的抗真菌活性提供了重要的贡献。乳酸盐在其对抗微生物混合物的抗真菌活性的贡献的重要性方面仅次于葡萄糖。并且,在某些实施方案中,当与葡萄糖混合时,与单独的葡萄糖相比,乳酸盐/葡萄糖组合提供更高程度的抗真菌活性。

[0153] 虽然观察到柠檬酸盐、抗坏血酸或甘氨酸单独地对抗微生物混合物的抗真菌活性贡献最小,但发现观察到柠檬酸盐、乳酸盐和甘氨酸的组合改善了葡萄糖或乳酸盐中的每一种对抗微生物混合物的抗真菌贡献,其中当葡萄糖和乳酸盐与柠檬酸盐、抗坏血酸和甘氨酸组合时观察到最大的改善。

[0154] 在某些实施方案中,抗微生物混合物还包含可用于本发明的抗微生物混合物的电解质,所述电解质包括但不限于碱土金属盐,诸如碱土金属无机盐,以及它们的混合物。合适的示例包括:钾盐(诸如氯化钾和磷酸钾)、镁盐(诸如氯化镁)、钠盐(诸如氯化钠);抗衡阴离子(诸如氯离子)以及它们的混合物。

[0155] 在某些实施方案中,营养物质和电解质存在于抗微生物混合物中,使得当掺入以形成本发明的组合物时:i)在本发明的总组合物中,总营养物质浓度占组合物的约1.0mMol/L至约4.0mMol/L、任选地约2.0mMol/L至约3.0mMol/L、或任选地约2.8mMol/L至约3.0mMol/L;并且,当掺入时,ii)在本发明的总组合物中,总电解质浓度占组合物的约20mMol/L至约80.0mMol/L、任选地约30mMol/L至约70mMol/L、或任选地约40mMol/L至约60mMol/L。

[0156] 在某些实施方案中,一种或多种、任选地两种或更多种、任选地三种或更多种、任选地四种或更多种营养物质和任选地一种或多种、任选地两种或更多种、任选地三种或更多种、任选地四种或更多种电解质存在于抗微生物混合物中,使得:

[0157] A. 本发明的组合中总营养物质浓度包括以下浓度的各种营养物质:

[0158] i) 占总组合物的约0mMol/L至约10.0mMol/L、任选地约1.0mMol/L至约6.0mMol/L、或任选地2.0mMol/L至约3.0mMol/L的乳酸盐浓度;

[0159] ii) 占总组合物的约0mMol/L至约0.5mMol/L、任选地约0.01mMol/L至约0.10mMol/L、或任选地0.025mMol/L至约0.050mMol/L的柠檬酸盐浓度;

[0160] iii) 占总组合物的约0mMol/L至约10mMol/L、任选地约1mMol/L至约5mMol/L、或任选地1.5mMol/L至约2.5mMol/L的磷酸盐浓度;

[0161] iv) 占总组合物的约0.1mMol/L至约25mMol/L、任选地约0.1mMol/L至约10mMol/L、或任选地0.1mMol/L至约0.4mMol/L的葡萄糖浓度;

[0162] 并且

[0163] B. 任选地, 本发明的总组合中总电解质浓度包括以下浓度的各种电解质:

[0164] i) 占总组合物的约24mMol/L至约28mMol/L的钾浓度;

[0165] ii) 占总组合物的约5mMol/L至约10mMol/L的钠浓度;

[0166] iii) 占总组合物的约0.50mMol/L至约0.80mMol/L的镁浓度;

[0167] iv) 占总组合物的约23mMol/L至约28mMol/L的氯化物浓度。

[0168] 在某些实施方案中, 抗坏血酸以不超过总组合物的0.001% w/v、任选地约0.00002% w/v至约0.0001% w/v、或任选地约0.00001% w/v至约0.00002% w/v的浓度存在。

[0169] 在某些实施方案中, 抗微生物混合物不含或基本上不含钙、碳酸氢盐、低分子量氨基酸和/或锌离子。如本文所用, 术语“基本上不含”是指浓度小于1% (或约1%)、任性地小于0.1% (或约0.1%)、任选地小于0.01% (或约0.01%)、任选地小于0.001% (或约0.0001%)、或任选地小于0.0001% (或约0.0001%)。低分子量氨基酸的示例包括但不限于L-丙氨酸、β-丙氨酸、α-氨基己二酸、α-氨基丁酸、γ-氨基丁酸、α-氨基异丁酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、瓜氨酸、肌酸、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、半胱氨酸、亮氨酸、赖氨酸、正亮氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、磷酸丝氨酸、肌氨酸、苏氨酸和缬氨酸。

[0170] 在某些实施方案中, 甘氨酸以不超过总组合物的0.0010% w/v、任选地约0.00001% w/v至约0.0002% w/v、或任选地约0.00002% w/v至约0.0001% w/v的浓度存在。

[0171] 发明人还观察到单糖和二糖诸如葡萄糖实际上改善了聚季铵盐化合物诸如聚季铵盐42的抗真菌活性。这是令人惊讶的, 因为葡萄糖琼脂培养基被规定用于预培养真菌以用于防腐功效测试。

[0172] 适合单独或作为抗微生物混合物的一部分与聚季铵盐化合物一起使用的单糖包括但不限于(或选自以下项或选自由以下项构成的组): 葡萄糖、果糖、半乳糖、它们的异构体和它们的混合物。

[0173] 适合单独或作为抗微生物混合物的一部分与聚季铵盐化合物一起使用的二糖包括但不限于(或选自以下项或选自由以下项构成的组): 蔗糖、乳果糖、乳糖、麦芽糖、α, α-海藻糖、β, β-海藻糖、α, β-海藻糖、纤维二糖、壳二糖、曲二糖、黑曲霉糖、异麦芽糖、槐糖、昆布二糖、龙胆二糖、松二糖、麦芽酮糖、帕拉金糖、龙胆二酮糖、甘露二糖、蜜二糖、蜜二酮糖、芦丁二糖、芦丁二酮糖、木乙糖、它们的异构体以及它们的混合物。

[0174] 在某些实施方案中, 单糖和/或二糖以总组合物的约0.002% w/v至1% (或约1%) w/v、任选地约0.002% w/v至约0.8% w/v、或任选地约0.003% w/v至约0.4% w/v的浓度存在

于含有聚季铵盐化合物的组合物中。

[0175] 多元醇

[0176] 在某些实施方案中,本发明的组合物还可包含多元醇或多元醇的组合。在某些实施方案中,附加组分诸如药物活性化合物的存在可能需要添加多元醇或多元醇的组合。如本文所用,除非另有说明,否则术语“多元醇”是指具有至少两个-OH基团的任何化合物。多元醇可以是线性或环状的、取代的或未取代的或它们的混合物,只要所得的复合物是水溶性的并且是药学上可接受的。此类多元醇化合物包括糖、糖醇、糖酸、糖醛酸以及它们的混合物。在某些实施方案中,多元醇是糖、糖醇和糖酸,包括但不限于:甘露醇、甘油(丙三醇)、丙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇以及它们的混合物。在某些实施方案中,多元醇是聚山梨酸酯80、甘露糖醇、山梨糖醇、丙二醇、聚乙二醇、甘油或它们的混合物。在某些实施方案中,多元醇是甘油。在其它实施方案中,多元醇是多元醇诸如甘油和丙二醇或甘油和山梨糖醇的组合。

[0177] 多元醇(或其组合)可以任选地以总组合物的约0.2%w/v至约2.0%w/v、任选地约0.2%w/v至约1.7%w/v或任选地约0.4%w/v至约1.5%w/v的浓度存在于本发明的组合物中。

[0178] 任选组分

[0179] 本发明的组合物还可任选地包含一种或多种附加的赋形剂和/或一种或多种附加的活性成分。通常使用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(不是本发明的有机酸且除其以外)和表面活性剂。其它赋形剂包括增溶剂,稳定剂、舒适增强剂、聚合物、润肤剂、pH调节剂(不是本发明的有机酸且除其以外)和/或润滑剂。多种赋形剂中的任何一种都可以用于本发明的组合物中,包括水、水和水混溶性溶剂的混合物,诸如包含0.5%至5%的无毒水溶性聚合物的植物油或矿物油、天然产物诸如琼脂和阿拉伯树胶、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、聚乙烯基甲醚、聚环氧乙烷,以及优选地交联聚丙烯酸以及它们的混合物。

[0180] 除纤维素衍生物之外,与本发明的实施方案一起使用的缓和剂或抚慰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。在某些实施方案中,丙二醇和聚乙二醇400为缓和剂。在某些实施方案中,除用作张度调节剂之外,甘油还可以用作缓和剂。

[0181] 张度调节剂也可以任选地用于本发明的组合物中。合适的张度调节剂包括但不限于甘露糖醇、氯化钠、甘油等。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐、硼酸盐、乙酸盐等,以及氨基醇诸如2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)、任何上述的盐和任何上述试剂的混合物。

[0182] 合适的表面活性剂包括但不限于:离子和非离子表面活性剂(尽管优选非离子表面活性剂);RLM 100;POE 20鲸蜡硬脂醚,诸如Procol[®] CS20;泊洛沙姆,诸如Pluronic F68;以及嵌段共聚物,诸如2007年12月10日提交的题为“Use of PEO-PBO Block Copolymers in Ophthalmic Compositions”的美国专利申请公开2008/0138310(该出版物通以引用方式并入本文)中示出的聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)化合物。

[0183] 在本文中还有用的是分类为PEG-2至PEG-200蓖麻油的聚乙氧基化蓖麻油化合物,以及分类为PEG-5至PEG-200氢化蓖麻油的那些。此类聚乙氧基化蓖麻油包括由Rhone-

Poulenc (Cranbury, N.J.) 以 Alkamuls[®] 品牌生产的那些、由BASF (Parsippany, N.J.) 以 Cremophor[®] 品牌生产的那些、以及由Nikko Chemical Co., Ltd. (Tokyo, Japan) 以Nikkol 品牌生产的那些。在某些实施方案中, 聚乙氧基化蓖麻油是那些分类为PEG-15至PEG-50蓖麻油或任选地PEG-30至PEG-35蓖麻油。在一些实施方案中, 使用被称为 Cremophor[®] EL和 Alkamuls[®] EL-620的聚乙氧基化蓖麻油。在其它实施方案中, 使用分类为PEG-25至PEG-55氢化蓖麻油的聚乙氧基化氢化蓖麻油。在一个实施方案中, 聚乙氧基化氢化蓖麻油是由 VANTAGE (GURNEE, IL, USA) 以Lumulse GRH-40提供的PEG-40氢化蓖麻油。

[0184] 一般来讲, 本发明可包括含量为总组合物的约0.02重量%至约20重量% (wt%) 的一种或多种聚乙氧基化蓖麻油。在某些实施方案中, 一种或多种聚乙氧基化蓖麻油可以以总组合物的约0.05重量%至约5重量%、或任选地约0.1重量%至约2重量%的量使用。还可以使用以上任何聚乙氧基化蓖麻油和聚乙氧基化氢化蓖麻油的混合物。

[0185] 本发明的组合物在眼科上适合施用于受试者的眼睛。术语“含水的”用于描述含水制剂或总组合物的含水组分, 其中赋形剂是大于约50重量%、任选地大于约75重量%、或任选地大于约90重量%的水。这些滴剂可以用优选为无菌的单剂量安瓿输送, 因此制剂中无需杀微生物或抑菌/抑真菌组分。或者, 滴剂可以用多剂量瓶递送, 该多剂量瓶可以优选地包括在组合物递送时从组合物中提取任何防腐剂的装置, 这样的装置为本领域已知。

[0186] 在某些实施方案中, 为了对抗由蒸发和/或疾病引起的眼泪的高渗性, 本发明的组合物是等渗的或略微低渗的。这可能需要张度剂使制剂的渗透度达到或接近210-320毫摩尔每千克 (mOsm/kg) 的水平。本发明的组合物通常具有220-320mOsm/kg范围内的渗透度, 或者任选地具有235-300mOsm/kg范围内的渗透度。眼科组合物通常将配制成无菌水溶液。

[0187] 在有用的实施方案中, 本发明的组合物包含疏水性组分。在本发明中可以采用任何合适的疏水性组分。在一个实施方案中, 疏水性组分可被认为包含本发明的组合物中的不连续相, 例如水包油乳液。

[0188] 疏水性组分可以以有效量存在, 例如以占总组合物的至多约1.0重量%或约1.5重量%的量存在。

[0189] 在某些实施方案中, 疏水性组分包含一种或多种油性物质。有用的油物质的示例包括但不限于植物油、动物油、矿物油、合成油等以及它们的混合物。在一个实施方案中, 疏水性组分包含一种或多种高级脂肪酸甘油酯。在另一个实施方案中, 疏水性组分包含蓖麻油。在其它实施方案中, 在含水制剂中油组分与上述表面活性剂(例如, 在某些实施方案中, 聚乙氧基化蓖麻油和/或聚乙氧基化氢化蓖麻油表面活性剂)混合以形成乳液。

[0190] 在一个实施方案中, 目前有用的组合物是自乳化的, 当其暴露于含水介质中时, 在很少或没有搅拌的情况下形成细小的水包油乳液。另外, 乳液可以通过将自乳化的预浓缩物与含水介质混合来制备。先前公开的自乳化体系包括那些包含以下项的混合物: (i) 中链甘油三酯和非离子表面活性剂, (ii) 植物油和偏甘油酯, 诸如聚乙二醇化甘油酯或中链甘油单酯和甘油二酯, 或 (iii) 植物油和非离子表面活性剂, 诸如聚山梨酸酯80、PEG-25甘油三油酸酯、聚乙氧基化蓖麻油和/或聚乙氧基化氢化蓖麻油。

[0191] 本发明的组合物也可用于施用药物活性化合物。此类化合物包括但不限于(或选

自以下项或选自由以下项构成的组):青光眼治疗剂、疼痛缓解剂、抗炎剂、血管收缩剂、干眼缓解剂和抗过敏药剂,以及抗感染药。药物活性化合物的更具体的示例包括倍他洛尔、噻吗洛尔、毛果芸香碱或其药学上可接受的盐;碳酸酐酶抑制剂或其药学上可接受的盐;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(阿拉可乐定)或其药学上可接受的盐;抗感染药,诸如环丙沙星、莫西沙星、妥布霉素或其药学上可接受的盐;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、地塞米松或其药学上可接受的盐;干眼治疗药或其药学上可接受的盐,诸如PDE4抑制剂;血管收缩剂,诸如四氢唑啉、萘甲唑啉、羟甲唑啉、麻黄碱、去氧肾上腺素或其药学上可接受的盐;抗过敏药物或其药学上可接受的盐,诸如H1/H4抑制剂、H4抑制剂、奥洛他定;以及干眼缓解剂,诸如罗望子籽粒提取物、透明质酸和瓜尔胶(包括高性能瓜尔胶);或上述任何活性物质或活性物质类别的混合物。

[0192] 在某些实施方案中,本发明的组合物还包括一种或多种类视黄醇。类视黄醇包括维生素A(视黄醇)、视黄酸和棕榈酸视黄酯以及合成的或天然存在的细胞组分或代谢物的相关化合物。RA和合成衍生物的作用由两类核受体介导,即属于erbA相关类固醇/甲状腺核受体超家族的视黄酸受体和也属于相同的类固醇/甲状腺激素超家族的类视黄醇X受体(Gorodeski, et al., Am. J. Physiol.《细胞》(Cell), Physiol. 275, 758-765 (1998))。

[0193] 维生素A和相关的类视黄醇通过控制上皮细胞的增殖和分化而参与粘膜的维持。类视黄醇的缺乏导致眼粘膜逐渐变成非分泌性角化上皮。(Kobayashi等人, Ophthalmologica, 211, 358-361 (1997))。视黄酸在细胞增殖和细胞分化中起着基本作用,它还可以防止恶性转化(Darmon, 1991, Sem. Dev. Biol. 2:219)。

[0194] 类视黄醇已被用于治疗许多涉及上皮组织角化的病症,包括:寻常痤疮、牛皮癣、伤口愈合和癌前病变(Kligman, A., Cutis, 39, 486-488 (1987))。含有类视黄醇的制剂也已被用于治疗涉及上皮的眼部疾病,诸如干眼症、史蒂文斯-约翰逊综合征(Kobayashi等人, Ophthalmologica, 211, 358-361 (1997); Selek等人, Eur. J. Ophthalmol, 10, 121-127 (2000)以及Kim等人, Amer. J. Oph, 147, 206-213. e3 (2009))。局部类视黄醇制剂包括软膏剂和液体制剂,其可以每天施用2-4次,持续一个或多个个月。在局部类视黄醇治疗后,已注意到眼粘膜组织中杯状细胞密度、眼泪分解时间和Schirmer评分测量的增加。

[0195] 在某些实施方案中,本发明的组合物还包含一种或多种脂肪酸酯,诸如以下物质的1-3个碳的一元醇酯或4-10个碳的多元醇酯: α -亚麻酸酯、二高 γ -亚麻酸、 γ -亚麻酸酯、二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸(例如, α -亚麻酸乙酯或 γ -亚麻酸乙酯)。任何此类脂肪酸酯的混合物也可用于本发明。合适的一元和/或多元醇脂肪酸酯在美国专利公布US20130005805A1和US20140364400A1中有详细描述,这两篇文献中的每一篇以其整体并入本文。

[0196] 还设想包含本发明制剂的浓度的浓度可以改变。本领域普通技术人员将理解,浓度可以根据给定配方中成分的添加、替换和/或减少而变化。

[0197] 在某些实施方案中,使用缓冲剂缓冲本发明的组合物,使得组合物的pH保持在约5.0至约8.0,任选地pH在约6.5至约8.0。具有与将要施用或分配制剂的组织相匹配的生理pH的局部制剂(特别是局部眼科制剂,如上文所示)是优选的。

[0198] 在某些实施方案中,本发明的组合物是滴眼剂溶液、眼部清洗溶液、接触镜片包装

溶液、接触镜片润滑、再润湿和/或冲洗溶液、喷雾、薄雾或任何其它将组合物施用于眼睛的形式。

[0199] 在具体实施方案中,本发明的组合物被配制为以任何施用频率施用,包括每周一次、每五天一次、每三天一次、每两天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天八次、每小时或更高的频率。根据用户的治疗需要,也在可变的持续时间维持这种给药频率。具体治疗方案的持续时间可在单次给药到持续数月或数年的方案之间变化。本领域普通技术人员将会熟知确定具体指示的治疗方案。

[0200] 实施例

[0201] 下列实施例中描述的本发明的组合物示出了本发明的组合物的具体实施方案,但非意图对其进行限制。在不背离本发明实质和范围的情况下,技术人员可进行其它修改。

[0202] 表1:本发明的组合物的比较例和发明例

成分	1A (比较例) 干眼组合物		1B (比较例) 干眼组合物		1C (发明例) 对于缓解干眼刺激 (带或不带接触 镜片)有用		1D (发明例) 对于缓解干眼刺 激(带或不带接 触镜片)有用		1E (发明例) 对于缓解干眼刺激 (带或不带接触 镜片)有用	
	重量/ 重量%	每批的 量(gm)	重量/ 重量%	每批的 量(gm)	重量/ 重量%	每批的 量(gm)	重量/ 重量%	每批的 量(gm)	重量/ 重量%	每批的 量(gm)
透明质酸钠 ¹	0.25	1.25	0.1	0.2	0.10	1.00	0.120	1.20	0.120	0.60
罗望子籽粒 多糖 ²	0.25	1.25			0.10	1.00	0.200	2.00	0.200	1.00
聚乙二醇 400 ³							1.118	11.18	1.118	5.59
甘油							0.2502	2.502	0.2502	1.251
羟丙甲纤维 素 E3 2910 ⁴			0.3	0.6	0.30	3.0	0.198	1.98	0.198	0.99
硼酸 ⁵							0.80	8.0	0.80	4.0
硼酸钠 ⁶							0.045	0.45		
磷酸二钠 ⁷							0.027	0.27	0.027	0.135
柠檬酸钠二 水合物 ⁸							0.20	2.0	0.20	1.0
氯化钠 ⁹	0.87	4.35	0.87	1.74	0.88	8.8				
氯化钾 ¹⁰							0.10	1.0	0.179	0.895
50%乳酸钠 水溶液 ¹¹							0.057	0.57	0.057	0.285
氯化镁 ¹²							0.013	0.13	0.013	0.065
葡萄糖 ¹³							0.0036	0.036	0.0036	0.018
甘氨酸 ¹⁴							0.00002	0.0002	0.00002	0.0001
抗坏血酸 ¹⁵							0.00001	0.0001	0.00001	0.00005
1N 氢氧化 钠 ¹⁶	0.003	0.015	0.003	0.006	0.001	0.01				
依地酸二钠 ¹⁷							0.01	0.1	0.05	0.25
聚季铵盐 42 ¹⁸									0.0030	0.015
纯化水	98.627	493.135	98.727	197.454	98.619	986.20	96.8517	968.52	96.78117	483.91
总计	100.00 %	500.00 g	100.00 %	200.00 g	100.00 %	1000.00 g	100.00 %	1000.00 g	100.00% %	500.00 g

[0203]

[0204] ¹由LIFECORE (CHASKA, MINNESOTA, US) 提供的研究级HA15M

[0205] ²由FARMIGEA (OSPEDALETTO, ITALY) 提供

[0206] ³由Clariant Produkte (BURGKIRCHEN, GERMANY) 提供

[0207] ⁴由DOW CHEMICAL (PLAQUEMINE, LOUISIANA, USA) 提供的羟丙基甲基纤维素

[0208] ⁵由Merck KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供

- [0209] ⁶由Merck KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供
- [0210] ⁷由Merck KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供
- [0211] ⁸由Merck KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供
- [0212] ⁹由Caldic (DUSSELDORF, GERMANY) 提供
- [0213] ¹⁰氯化钾由KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供
- [0214] ¹¹由Merck KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供为乳酸钠 (50%水溶液)
- [0215] ¹²由KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供
- [0216] ¹³由Roquette Freres (LASTREM, FRANCE) 提供
- [0217] ¹⁴由Merck KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供
- [0218] ¹⁵由DSM NUTRITIONAL Products (DRAKEMYRE, SCOTLAND, UK) 提供
- [0219] ¹⁶由VWR (RADNER, PA) 提供
- [0220] ¹⁷由Merck NV/SA (OVERIJSE, BELGIUM) 提供
- [0221] ¹⁸由DSM BIOMEDICAL (BERKELEY, CA) 提供为聚季铵盐42 (33%水溶液)
- [0222] 制备溶液1A的过程如下:
- [0223] 1. 向800ml烧杯中添加450克纯化水USP。
- [0224] 2. 向步骤1的组合物中添加1.25g透明质酸钠。混合溶液直至透明质酸钠溶解。
- [0225] 3. 向步骤2的溶液中添加1.25g罗望子籽粒多糖。混合溶液直至罗望子籽粒多糖溶解。
- [0226] 4. 接下来,向步骤3的溶液中添加4.35g氯化钠。混合溶液直至所有氯化钠溶解。
- [0227] 5. 向步骤4的溶液中添加0.15克1克1N氢氧化钠溶液在9克纯化水中的预混合溶液。
- [0228] 6. 将附加的水添加到步骤5的溶液中,以使溶液的重量达到总计500.00克,并将溶液再混合10分钟。
- [0229] 结果:所述溶液的表面张力为68.06,如通过上述Rame-Hart-DROPimage高级软件悬滴法所测量的,其大于本发明的约40.8达因/厘米至51.9达因/厘米,并且由于这种高表面张力,预期不会快速且广泛地再润湿眼睛。
- [0230] 制备溶液1B的过程如下:
- [0231] 1. 向500ml烧杯中添加160克纯化水USP。
- [0232] 2. 向步骤1的组合物中添加0.2g透明质酸钠。混合溶液直至透明质酸钠溶解。
- [0233] 3. 向步骤2的溶液中添加0.6g羟丙甲纤维素E3 Premium。混合溶液直至羟丙甲纤维素E3 Premium溶解。
- [0234] 4. 接下来,向步骤3的溶液中添加1.74g氯化钠。混合溶液直至所有氯化钠溶解。
- [0235] 5. 向步骤4的溶液中添加0.06克1克1N氢氧化钠溶液在9克纯化水中的预混合溶液。
- [0236] 6. 将附加的水添加到步骤6的溶液中,以使溶液的重量达到总计200.00克,并将溶液再混合10分钟。
- [0237] 结果:所述溶液的粘度为24cps,如通过上述AR2000流动测试法测量的,其落在本发明的约50cps至约100cps粘度范围之外,并且预期不具有足够的亲和性和/或润湿性以允许保留在眼部表面上以用于改善干眼症缓解的眼泪稳定性。

- [0238] 制备溶液1C的过程如下：
- [0239] 1. 向1500ml烧杯中添加900克纯化水USP。
- [0240] 2. 向步骤1的组合物中添加0.1g透明质酸钠。混合溶液直至透明质酸钠溶解。
- [0241] 3. 向步骤2的溶液中添加0.1g罗望子籽粒多糖。混合溶液直至罗望子籽粒多糖溶解。
- [0242] 4. 向步骤3的溶液中添加0.3g羟丙甲纤维素E3 Premium。混合溶液直至羟丙甲纤维素E3 Premium溶解。
- [0243] 5. 接下来,向步骤4的溶液中添加8.8g氯化钠。混合溶液直至所有氯化钠溶解。
- [0244] 6. 向步骤5的溶液中添加0.10克1克1N氢氧化钠溶于9克纯化水中的预混合溶液。
- [0245] 7. 将附加的水添加到步骤6的溶液中,以使溶液的重量达到总计1000.00克,并将溶液再混合10分钟。
- [0246] 结果:所述溶液的粘度为86.0cps,如通过上述AR2000流动测试法测量的,其落在本发明的约50cps至约100cps粘度范围之内,并且预期具有足够的亲和性和/或润湿性以允许保留在眼部表面上以用于改善干眼症缓解的眼泪稳定性。
- [0247] 制备溶液1D的过程如下：
- [0248] 1. 向1500ml烧杯中添加800克纯化水USP。
- [0249] 2. 向步骤1的烧杯中添加1.2g透明质酸钠。混合溶液直至透明质酸钠溶解。
- [0250] 3. 向步骤2的溶液中添加0.2g罗望子籽粒多糖。混合溶液直至罗望子籽粒多糖溶解。
- [0251] 4. 向步骤3的溶液中添加1.98g羟丙甲纤维素E3 Premium。混合溶液直至羟丙甲纤维素E3 Premium溶解。
- [0252] 5. 向单独的150ml烧杯中添加95g纯化水。
- [0253] 6. 向步骤5的烧杯中添加0.02克甘氨酸和0.01克抗坏血酸。混合溶液直至甘氨酸和抗坏血酸溶解。
- [0254] 7. 将附加的4.97克水添加到步骤6的溶液中,并混合直至溶液变得均匀。
- [0255] 8. 向步骤4的溶液中添加2.0克柠檬酸钠。将柠檬酸钠混合到溶液中至少10分钟,直至溶解。
- [0256] 9. 在混合的同时,向步骤8的溶液中添加以下成分,在添加下一种之前留出时间使各成分完全溶解:0.27克磷酸二钠、0.13克氯化镁、1.0克氯化钾、0.036克葡萄糖和0.45克硼酸钠,在添加下一种之前使各成分混合。
- [0257] 10. 在混合的同时,向步骤9的溶液中缓慢添加2.5克甘油和11.18克聚乙二醇400,在添加下一种成分之前使各成分完全溶解。
- [0258] 11. 在混合的同时,向步骤10的溶液中缓慢添加8.0克硼酸和0.57g乳酸钠,并混合直至完全溶解。
- [0259] 12. 向步骤11的溶液中添加1.0克在步骤7中制备的溶液。
- [0260] 13. 向步骤12的溶液中添加0.1克乙二胺四乙酸二钠。
- [0261] 14. 混合步骤13的溶液直至完全分散。
- [0262] 15. 将足够的水添加到步骤14的溶液中,以使步骤13的溶液的重量达到1000.00克,并将溶液再混合10分钟。

[0263] 结果:所述溶液的粘度为72.2cps,如通过上述AR2000流动测试法测量的,其落在本发明的约50cps至约100cps粘度范围之内,并且预期具有足够的亲和性和/或润湿性以允许保留在眼部表面上以用于改善干眼症缓解的眼泪稳定性。

[0264] 制备溶液1E的过程如下:

[0265] 1.向1000ml烧杯中添加400克纯化水USP。

[0266] 2.向步骤1的烧杯中添加0.6g透明质酸钠。混合溶液直至透明质酸钠溶解。

[0267] 3.向步骤2的溶液中添加0.1g罗望子籽粒多糖。混合溶液直至罗望子籽粒多糖溶解。

[0268] 4.向步骤3的溶液中添加0.99g羟丙甲纤维素E3 Premium。混合溶液直至羟丙甲纤维素E3 Premium溶解。

[0269] 5.向单独的150ml烧杯中添加95g纯化水。

[0270] 6.向步骤5的烧杯中添加0.01克甘氨酸和0.005克抗坏血酸。混合溶液直至甘氨酸和抗坏血酸溶解。

[0271] 7.将附加的4.97克水添加到步骤6的溶液中,并混合直至溶液变得均匀。

[0272] 8.向步骤4的溶液中添加1.0克柠檬酸钠。将柠檬酸钠混合到溶液中至少10分钟,直至溶解。

[0273] 9.在混合的同时,向步骤8的溶液中添加以下成分,在添加下一种之前留出时间使各成分完全溶解:0.135克磷酸二钠、0.065克氯化镁、0.895克氯化钾和0.018克葡萄糖,在添加下一种之前使各成分混合。

[0274] 10.在混合的同时,向步骤9的溶液中缓慢添加1.25克甘油和5.59克聚乙二醇400,在添加下一种成分之前使各成分完全溶解。

[0275] 11.在混合的同时,向步骤10的溶液中缓慢添加4.0克硼酸和0.285g乳酸钠,并混合直至完全溶解。

[0276] 12.向步骤11的溶液中添加1.0克在步骤7中制备的溶液。

[0277] 13.向步骤12的溶液中添加0.25克乙二胺四乙酸二钠。

[0278] 14.混合步骤13的溶液直至完全分散。

[0279] 15.向步骤14的溶液中添加0.045克33%的聚季铵盐42水溶液。

[0280] 16.将足够的水添加到步骤15的溶液中,以使步骤15的溶液的重量达到500.00克,并将溶液再混合10分钟。

[0281] 结果:所述溶液的粘度为68.6cps,如通过上述AR2000流动测试法测量的,其在本发明的约50cps至约100cps粘度范围之内,并且预期具有足够的亲和性和/或润湿性以允许保留在眼部表面上以用于改善干眼症缓解的眼泪稳定性。

[0282] 表2:本发明的组合物的假想例

成分	2A 对于缓解干眼刺激 有用		2B 对于缓解干眼刺激 有用		2C 对于缓解干眼刺激 有用	
	重量/重量%	每批的量(gm)	重量/重量%	每批的量(gm)	重量/重量%	每批的量(gm)
透明质酸钠	0.10	1.0	0.10	1.0	0.10	1.0
罗望子籽粒多糖	0.10	1.0	0.20	2.0	0.10	1.0
羟丙甲纤维素 2910	0.30	3.0	0.30	3.0	0.30	3.0
聚乙二醇 400	0.25	2.5	0.25	2.5	0.25	2.5
硼酸	0.60	6.0	0.60	6.0	0.60	6.0
硼酸钠	0.035	0.35	0.05	0.50	0.05	0.50
氯化钠	0.05	0.50	0.05	0.50	0.05	0.50
[0283] 氯化钙	0.006	0.060	0	0	0	0
氯化镁	0.006	0.060	0	0	0	0
氯化钾	0.14	1.40	0	0	0	0
柠檬酸钠二水合物	0	0	0.65	6.50	0.65	6.50
超精制蓖麻油	0.625	6.25	0.625	6.25	0.625	6.25
Lumulse GRH-40	0.50	5.0	0.50	5.0	0.50	5.0
亚油酸乙酯	0	0	0.0502	0.502	0.0502	0.502
棕榈酸视黄酯	0	0	0.0502	0.502	0.0502	0.502
亚氯酸钠	0.014	0.140	0	0	0	0
聚季铵盐 42 (33% 水溶液)	0	0	0.0090	0.090	0	0
纯化水*						
总计	100.00%	1000.0g	100.00%	1000.0g	100.00%	1000.0g

[0284] *q.s至100%w/w

[0285] 对于实施例2A-2C:透明质酸钠可以由CONTIPRO A.S. (DOLNI, DOBROUC, CZECH REPUBLIC) 提供。

[0286] 对于实施例2A-2C:罗望子籽粒提取物可以由INDENA (MILAN, ITALY) 提供。

[0287] 对于实施例2A-2C:羟丙甲纤维素2910是HPMC E3 Premium,可以由DOW CHEMICAL (PLAQUAMINE, LOUISIANA, USA) 提供。

[0288] 对于实施例2A-2C:聚乙二醇400可以由Clariant Produkte (BURGKIRCHEN, GERMANY) 提供。

[0289] 对于实施例2A-2C:硼酸可以由Merck KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供。

[0290] 对于实施例2A-2C:硼酸钠可以由Merck KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供。

[0291] 对于实施例2A-2C:氯化钠可以由Caldic (DUSSELDORF, GERMANY) . 提供。

[0292] 对于实施例2A:二水氯化钙可以由Merck KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供。

[0293] 对于实施例2A:氯化镁可以由KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供。

[0294] 对于实施例2A:氯化钾可以由KGaA (DARMSTADT, GERMANY) 提供。

[0295] 对于实施例2A:二水亚氯酸钠可以由Oxychem (WICHITA, KS, USA) 提供。

[0296] 对于实施例2B:聚季铵盐-42 (33%水溶液) 可以由DSM BIOMEDICAL (BERKELEY, CA, USA) 提供。

[0297] 对于示例2A-2C:Lumulse GRH-40可以由VANTAGE (GURNEE, IL, USA) 提供。

- [0298] 对于实施例2A-2C:超精制蓖麻油可以由CRODA (EDISON,NJ,USA) 提供。
- [0299] 对于实施例2B-2C:亚麻酸乙酯可以由SIGMA-ALDRICH(ST.LOUIS,MO,USA) 提供。
- [0300] 对于实施例2B-2C:棕榈酸视黄酯可以由SIGMA-ALDRICH(ST.LOUIS,MO,USA) 提供。
- [0301] 对于实施例2B-2C:柠檬酸钠二水合物可以由Merck KGaA (DARMSTADT,GERMANY) 提供。
- [0302] 制备溶液2A的过程可以如下:
- [0303] 1.向50ml烧杯中添加5.0克Lumuluse GRH-40。
- [0304] 2.在混合的同时,添加6.25克超精制蓖麻油。
- [0305] 3.混合以上溶液直至均匀。
- [0306] 4.向单独的1500ml烧杯中添加900克纯化水。
- [0307] 5.向上述溶液中添加1.0克透明质酸钠。混合溶液以完全溶解透明质酸钠。
- [0308] 6.向上述溶液中添加1.0克罗望子籽粒多糖。混合溶液直至罗望子籽粒多糖完全溶解。
- [0309] 7.接下来向上述溶液中添加3.0克羟丙甲纤维素2910E3 Premium。
- [0310] 8.混合溶液直至完全溶解。
- [0311] 9.接下来依次添加以下成分,在添加以下成分之前使各成分溶解:2.5克聚乙二醇400、6.0克硼酸、0.035克硼酸钠、0.5克氯化钠、0.06克氯化钙、0.06克氯化镁和1.40克氯化钾。
- [0312] 10.添加步骤3的内容物并使用匀化器混合直至均匀。
- [0313] 11.接下来添加0.14克亚氯酸钠。
- [0314] 12.使用纯化水USP将溶液调至1000.0克,并混合10分钟使其完全均匀。
- [0315] 13.使用0.22微米的亲水性过滤器过滤溶液。
- [0316] 制备溶液2B的过程如下:
- [0317] 1.向50ml烧杯中添加5.0克Lumuluse GRH-40。
- [0318] 2.在混合的同时,添加6.25克超精制蓖麻油。
- [0319] 3.向上述溶液中添加0.502克亚油酸乙酯和0.502克棕榈酸视黄酯。
- [0320] 4.将均匀溶液放置一边以备将来使用。
- [0321] 5.向单独的1500ml烧杯中添加900克纯化水。
- [0322] 6.向上述溶液中添加1.0克透明质酸钠。混合溶液以完全溶解透明质酸钠。
- [0323] 7.接下来,添加2.0克罗望子籽粒多糖。混合溶液以完全溶解罗望子籽粒多糖。
- [0324] 8.向上述溶液中添加3.0克羟丙甲纤维素2910E3 Premium。
- [0325] 9.混合溶液以完全溶解HPMC。
- [0326] 10.接下来依次添加以下成分,在添加以下成分之前使各成分溶解:2.5克聚乙二醇400、6.0克硼酸、0.5克硼酸钠、0.5克氯化钠、6.50克柠檬酸钠二水合物和0.090克聚季铵盐-42(33%水溶液)。
- [0327] 11.添加步骤3的内容物并使用匀化器混合直至均匀。
- [0328] 12.使用纯化水USP将溶液调至1000.0克,并混合10分钟使其完全均匀。
- [0329] 13.使用0.22微米的过滤器过滤溶液。
- [0330] 制备溶液2C的过程如下:

- [0331] 1. 向50ml烧杯中添加5.0克Lumuluse GRH-40。
- [0332] 2. 在混合的同时,添加6.25克超精制蓖麻油。
- [0333] 3. 向上述溶液中添加0.502克亚油酸乙酯和0.502克棕榈酸视黄酯。
- [0334] 4. 将均匀溶液放置一边以备将来使用。
- [0335] 5. 向单独的1500ml烧杯中添加900克纯化水。
- [0336] 6. 向上述溶液中添加1.0克透明质酸钠。混合溶液以完全溶解透明质酸钠。
- [0337] 7. 接下来,添加1.0克罗望子籽粒多糖。混合溶液以完全溶解罗望子籽粒多糖。
- [0338] 8. 向上述溶液中添加3.0克羟丙甲纤维素2910E3 Premium。
- [0339] 9. 混合溶液以完全溶解HPMC。
- [0340] 10. 接下来依次添加以下成分,在添加以下成分之前使各成分溶解:2.5克聚乙二醇400、6.0克硼酸、0.5克硼酸钠、0.5克氯化钠和6.50克柠檬酸钠二水合物。
- [0341] 11. 添加步骤3的内容物并使用匀化器混合直至均匀。
- [0342] 12. 使用纯化水USP将溶液调至1000.0克,并混合10分钟使其完全均匀。
- [0343] 13. 使用0.22微米的过滤器过滤溶液。
- [0344] 本发明的实施方案:
- [0345] 1. 一种组合物,包含:
- [0346] 聚合物混合物,所述聚合物混合物包含
- [0347] i. 纤维素衍生物;
- [0348] ii 罗望子籽粒提取物;和
- [0349] iii透明质酸;
- [0350] 任选地,油组分;
- [0351] 任选地,表面活性剂;以及
- [0352] 任选地,含水组分;
- [0353] 其中所述纤维素衍生物、所述罗望子籽粒提取物和所述透明质酸以以下比例混合:1至10份纤维素衍生物:1至4份罗望子籽粒提取物:1至2份透明质酸,以形成所述聚合物混合物。
- [0354] 2. 根据实施方案1所述的组合物,其中所述纤维素衍生物选自以下项(或选自由以下项构成的组):羟烷基纤维素聚合物、烷基羟烷基纤维素聚合物;甲基纤维素;甲基纤维素衍生物;羟甲基纤维素衍生物;以及它们的混合物。
- [0355] 3. 根据实施方案1和2中任一项或其组合所述的组合物,其中所述羟烷基纤维素聚合物选自以下项(或选自由以下项构成的组):羟乙基纤维素、羟丙基纤维素以及它们的混合物。
- [0356] 4. 根据实施方案1至3中任一项或其组合所述的组合物,其中所述烷基羟烷基纤维素聚合物为鲸蜡基羟乙基纤维素。
- [0357] 5. 根据实施方案1至4中任一项或其组合所述的组合物,其中所述甲基纤维素衍生物选自以下项(或选自由以下项构成的组):羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟甲基纤维素衍生物或它们的混合物。
- [0358] 6. 根据实施方案1至5中任一项或其组合所述的组合物,其中所述羟甲基纤维素衍生物选自以下项(或选自由以下项构成的组):羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素或它

们的混合物。

[0359] 7. 根据实施方案1至6中任一项或其组合所述的组合物,其中纤维素衍生物、罗望子籽粒提取物和透明质酸的所述聚合物混合物的总浓度按重量计占本发明的总组合物的大于约0.4%至约0.9%。

[0360] 8. 根据实施方案1至7中任一项或其组合所述的组合物,所述组合物的非离子聚合物和阴离子聚合物的总浓度按重量计占本发明的总组合物的(或大于)0.4%(或约0.4%)至约1.0%(或约1.0%)。

[0361] 9. 根据实施方案1至8中任一项或其组合所述的组合物,其中所述组合物的表面张力的范围为约40.8达因/厘米至51.9达因/厘米,如通过本说明书中描述的Rame-Hart-DROPimage高级软件悬滴法所测量的。

[0362] 10. 根据实施方案1至9中任一项或其组合所述的组合物,其中所述组合物在37°C和70%相对湿度下的水分损失速率小于1mg/3分钟,如通过本说明书中描述的DVS本征测量系统和DVS本征控制软件法所测量的。

[0363] 11. 根据实施方案1至10中任一项或其组合所述的组合物,其中所述组合物在零剪切下的粘度为约30cps至100cps,如通过本说明书中描述的AR2000流动测试法所测量的。

[0364] 12. 根据实施方案1至11中任一项或其组合所述的组合物,其中所述组合物在眨眼的剪切速率(1/100秒)下的粘度小于30cps,如通过本说明书中描述的AR2000流动测试法所测量的。

[0365] 13. 根据实施方案1至12中任一项或其组合所述的组合物,其中所述组合物的弹性模量 G' 大于0.70(或约0.70)帕斯卡,并且相角 δ 为约40°至约65°,如通过本说明书中描述的Bohlin CVOR流变仪粘弹性性质测试法所测量的。

[0366] 14. 根据实施方案1至13中任一项或其组合所述的组合物,其中所述组合物具有:

[0367] i. 范围为约40.8达因/厘米至51.9达因/厘米的表面张力,如通过本说明书中描述的Rame-Hart-DROPimage高级软件悬滴法所测量的;

[0368] ii. 在37°C和70%相对湿度下小于1mg/3分钟的水分损失速率,如通过本说明书中描述的DVS本征测量系统和DVS本征控制软件法所测量的;

[0369] iii. 在零剪切下约30cps至100cps的粘度和在眨眼的剪切速率(1/100秒)下小于30cps的粘度,如通过本说明书中描述的AR2000流动测试法所测量的;以及

[0370] iv. 大于0.70(或约0.70)帕斯卡的弹性模量 G' 和约40°至约65°的相角 δ ,如通过本说明书中描述的Bohlin CVOR流变仪粘弹性性质测试法所测量的。