



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108883308 A

(43)申请公布日 2018.11.23

(21)申请号 201780020181.6

(22)申请日 2017.01.26

(30)优先权数据

62/287,391 2016.01.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.09.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/015181 2017.01.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/132410 EN 2017.08.03

(71)申请人 利维申制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 弗兰克·利特瓦克 霍曼·赫马提

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 贺淑东

(51)Int.Cl.

A61P 27/02(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

A61K 31/4174(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61P 21/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书40页

(54)发明名称

α -肾上腺素能药剂的组合物和用途

(57)摘要

本公开内容提供了 α -肾上腺素能药剂的美容组合物和治疗组合物。本公开内容的组合物可用于眼睛或眼睑的局部施用、经皮施用或肠胃外施用。本公开内容的组合物可在美容上用于改善眼睛的外观或在治疗上用于治疗上睑下垂。

1. 一种眼影组合物,其包含皮肤病学上可接受的载体、刺激米勒肌的药剂和至少一种美容赋形剂。

2. 根据权利要求1所述的眼影组合物,其中所述刺激米勒肌的药剂包括 α -肾上腺素能药剂。

3. 根据权利要求2所述的眼影组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自天然存在的或合成的 α -肾上腺素能药剂。

4. 根据权利要求3所述的眼影组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自 α -1激动剂和 α -2激动剂。

5. 根据权利要求4所述的眼影组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自阿米福林、山莨菪碱、樟柳碱、氯乙基可乐定、西拉唑啉、去甲文拉法辛、地匹福林、多巴胺、麻黄碱、肾上腺素、依替福林、乙基去甲肾上腺素、5-氟去甲肾上腺素、6-氟去甲肾上腺素、吲达尼定、左旋异肾上腺素、间羟胺、甲氧胺、甲基多巴、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、章鱼胺、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素、四氢唑啉、赛洛唑啉、6-(5-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、A-61603 (N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)、以上任何一种的盐及其任何组合。

6. 根据权利要求5所述的眼影组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。

7. 根据权利要求6所述的眼影组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉。

8. 根据权利要求2至5中任一项所述的眼影组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂不是羟甲唑啉。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的眼影组合物,其中所述皮肤病学上可接受的载体选自洗剂、油、乳膏、黄油、凝胶、软膏、喷雾剂、牛奶和粉末。

10. 根据权利要求9所述的眼影组合物,其中所述皮肤病学上可接受的载体为粉末。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的眼影组合物,其中所述美容赋形剂选自防晒剂、芳香剂、色素和抗氧化剂。

12. 一种皮肤病学组合物,其包含皮肤病学上可接受的载体 α -肾上腺素能药剂和至少一种渗透增强剂。

13. 根据权利要求12所述的皮肤病学组合物,其中所述渗透增强剂使所述 α -肾上腺素能药剂的皮肤渗透增加约2倍或更多。

14. 根据权利要求13所述的皮肤病学组合物,其中所述渗透增强剂使所述 α -肾上腺素能药剂的皮肤渗透增加约3倍或更多。

15. 根据权利要求12所述的皮肤病学组合物,其中所述渗透增强剂使所述 α -肾上腺素能药剂的皮肤渗透增加约0.5mm或更多。

16. 根据权利要求15所述的皮肤病学组合物,其中所述渗透增强剂使所述 α -肾上腺素能药剂的皮肤渗透增加约1.0mm或更多。

17. 根据权利要求12至16中任一项所述的皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂能渗透通过皮肤和隔膜脂肪垫接触米勒肌。

18. 根据权利要求12至17中任一项所述的皮肤病学组合物,其中所述渗透增强剂选自醇、亚砷、氮酮、吡咯烷酮、脲、烷基-N,N-二取代氨基缩醛、丙二醇、表面活性剂、萜烯、萜类化合物、脂肪酸、酯、环糊精及其任何组合。

19. 根据权利要求18所述的皮肤病学组合物,其中所述渗透增强剂选自乙醇、丙二醇、十二烷基-N,N-二甲基氨基乙酸酯、乙酸乙酯、氮酮、十二烷基硫酸钠、d-柠檬烯、油酸、1,3-二苯基脲、N-甲基-2-吡咯烷酮、 β -环糊精、二甲亚砜及其任何组合。

20. 根据权利要求12至19中任一项所述的皮肤病学组合物,其还包含一种或多种美容赋形剂。

21. 一种皮肤病学组合物,其包含皮肤病学上可接受的载体、 α -肾上腺素能药剂和至少一种选自防晒剂、芳香剂、色素和抗氧化剂的美容赋形剂。

22. 根据权利要求12至21中任一项所述的皮肤病学组合物,其中所述皮肤病学上可接受的载体选自洗剂、油、乳膏、黄油、凝胶、软膏、喷雾剂、牛奶和粉末。

23. 根据权利要求12至22中任一项所述的皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自天然存在的或合成的 α -肾上腺素能药剂。

24. 根据权利要求23所述的皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自 α -1激动剂和 α -2激动剂。

25. 根据权利要求12至24中任一项所述的皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自阿米福林、山莨菪碱、樟柳碱、氯乙基可乐定、西拉唑啉、去甲文拉法辛、地匹福林、多巴胺、麻黄碱、肾上腺素、依替福林、乙基去甲肾上腺素、5-氟去甲肾上腺素、6-氟去甲肾上腺素、吲达尼定、左旋异肾上腺素、间羟胺、甲氧胺、甲基多巴、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、章鱼胺、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素、四氢唑啉、赛洛唑啉、6-(5-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、A-61603 (N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)、以上任何一种的盐及其任何组合。

26. 根据权利要求25所述的皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。

27. 根据权利要求26所述的皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉。

28. 根据权利要求12至27中任一项所述的皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂不是羟甲唑啉。

29. 根据权利要求12至28中任一项所述的皮肤病学组合物,其中所述组合物每剂量包含约0.5 μ g至4mg的所述 α -肾上腺素能药剂。

30. 根据权利要求29所述的皮肤病学组合物,其中所述组合物每剂量包含约0.5 μ g至2mg的所述 α -肾上腺素能药剂。

31. 一种控释皮肤病学组合物,其包含 α -肾上腺素能药剂和控制所述 α -肾上腺素能药剂的释放的递送系统。

32. 根据权利要求31所述的控释皮肤病学组合物,其中所述组合物选自持续释放组合物、延长释放组合物、脉冲释放组合物和延迟释放组合物。

33. 根据权利要求31或32所述的控释皮肤病学组合物,其中所述递送系统选自基于聚合物的系统、多孔基质、水凝胶释放系统、基于肽的系统及其任何组合。

34. 根据权利要求31至33中任一项所述的控释皮肤病学组合物,其中所述组合物为持续释放组合物。

35. 根据权利要求31至34中任一项所述的控释皮肤病学组合物,其中所述组合物被配

制用于施用于眼睑的外表面。

36. 根据权利要求31至35中任一项所述的控释皮肤病学组合物,其中所述组合物每剂量包含约0.2 μ g至约6mg的 α -肾上腺素能药剂。

37. 根据权利要求36所述的控释皮肤病学组合物,其中所述组合物每剂量包含约0.5 μ g至约4mg的 α -肾上腺素能药剂。

38. 根据权利要求37所述的控释皮肤病学组合物,其中所述组合物每剂量包含约0.5 μ g至约3mg的 α -肾上腺素能药剂。

39. 根据权利要求31至38中任一项所述的控释皮肤病学组合物,其中所述组合物被配制为洗剂、乳膏、黄油、凝胶、软膏、喷雾剂、牛奶或粉末。

40. 根据权利要求31至39中任一项所述的控释皮肤病学组合物,其中所述组合物还包含至少一种皮肤病学上可接受的载体。

41. 根据权利要求40所述的控释皮肤病学组合物,其中所述组合物还包含一种或多种选自防晒剂、芳香剂、色素和抗氧化剂的美容赋形剂。

42. 根据权利要求31至41中任一项所述的控释皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自天然存在的或合成的 α -肾上腺素能药剂。

43. 根据权利要求42所述的控释皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自 α -1激动剂和 α -2激动剂。

44. 根据权利要求31至43中任一项所述的控释皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自阿米福林、山莨菪碱、樟柳碱、氯乙基可乐定、西拉唑啉、去甲文拉法辛、地匹福林、多巴胺、麻黄碱、肾上腺素、依替福林、乙基去甲肾上腺素、5-氟去甲肾上腺素、6-氟去甲肾上腺素、吲达尼定、左旋异肾上腺素、间羟胺、甲氧胺、甲基多巴、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、章鱼胺、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素、四氢唑啉、赛洛唑啉、6-(5-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、A-61603 (N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)、以上任何一种的盐及其任何组合。

45. 根据权利要求44所述的控释皮肤病学组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。

46. 一种治疗有需要的受试者的眼睛上睑下垂的方法,其包括将包含 α -肾上腺素能药剂的组合物施用于所述受试者的所述眼睛的眼睑的外表面。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中所述组合物每天施用一次、两次或三次。

48. 根据权利要求46所述的方法,其中每两天施用所述组合物。

49. 根据权利要求46所述的方法,其中每三天施用所述组合物。

50. 根据权利要求46至49中任一项所述的方法,其中所述组合物选自权利要求1至45中的任一项。

51. 一种用于受试者眼睛的美容疗法的方法,其包括将包含 α -肾上腺素能药剂的组合物施用于所述受试者的所述眼睛的眼睑的外表面。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述组合物每天施用一次、两次或三次。

53. 根据权利要求51所述的方法,其中每两天施用所述组合物。

54. 根据权利要求51所述的方法,其中每三天施用所述组合物。

55. 根据权利要求51至54中任一项所述的方法, 其中所述组合物选自权利要求1至45中的任一项。

56. 一种用于增加受试者眼睛的上眼睑和下眼睑的垂直间隔的方法, 其包括将包含有效量的 α -肾上腺素能药剂的组合物施用于所述受试者的所述眼睛的眼睑的外表面。

57. 根据权利要求56所述的方法, 其中相对于所述施用前的上眼睑和下眼睑的间隔, 所述方法使上眼睑和下眼睑的垂直间隔增加约10%或更多。

58. 根据权利要求56或57所述的方法, 其中所述组合物选自权利要求1至45中的任一项。

59. 根据权利要求51至58中任一项所述的方法, 其中所述受试者没有上睑下垂。

60. 根据权利要求51至59中任一项所述的方法, 其中所述组合物不施用于眼球。

α -肾上腺素能药剂的组合物和用途

交叉引用

[0001] 本申请要求于2016年1月26日提交的美国临时申请号62/287,391的权益,该美国临时申请通过引用整体并入。

发明背景

[0002] 眼睑成形术是涉及从受试者的眼睑去除多余的皮肤、肌肉和脂肪的手术程序。眼睑成形术可作为被称为上睑下垂的下垂眼睑的治疗的处方,但也可用于改善视线或改变受试者眼睛的美容外观。根据美国整形外科医师协会2014年的整形外科报告,该手术为美国五大最常用的美容手术之一,2014年进行了超过200,000例手术。

[0003] 眼睑成形术为昂贵的手术,并非所有需要或希望手术来修复上睑下垂或改善视力或改善外观的个体都能够使用。据美国整形外科医师协会报告,2014年美国的眼睑成形术的平均成本约为2900美元。虽然在特定情况下健康保险公司可能会承担费用,但健康保险公司通常不承担整容手术或其并发症的费用。

[0004] 可使用眼睑成形术的非手术替代方案如支柱眼镜或特殊巩膜接触镜来支撑眼睑,然而,这些替代方案佩戴起来很麻烦并且可能无法为受试者提供足够的缓解。可用的手术替代方案也不适合寻求美容改善的个体。因此,仍然需要用于治疗 and 美容用途的眼睑成形术的非手术替代方案。

发明内容

[0005] 本公开内容提供一种眼影组合物,其包含皮肤病学上可接受的载体、刺激米勒肌的药剂和至少一种美容赋形剂。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述刺激米勒肌的药剂包括 α -肾上腺素能药剂。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂选自天然存在的或合成的 α -肾上腺素能药剂。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂选自 α -1激动剂和 α -2激动剂。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂选自阿米福林、山莨菪碱、樟柳碱、氯乙基可乐定、西拉唑啉、去甲文拉法辛、地匹福林、多巴胺、麻黄碱、肾上腺素、依替福林、乙基去甲肾上腺素、5-氟去甲肾上腺素、6-氟去甲肾上腺素、吲达尼定、左旋异肾上腺素、间羟胺、甲氧胺、甲基多巴、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、章鱼胺、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素、四氢唑啉、赛洛唑啉、6-(5-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、A-61603 (N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)、以上任何一种的盐及其任何组合。

[0006] 在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂不是羟甲唑啉。

[0007] 在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述皮肤病学上可接受的载体选自洗剂、油、乳膏、黄油、凝胶、软膏、喷雾剂、牛奶和粉末。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述皮肤病学上可接受的载体为粉末。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述美容赋形

剂选自防晒剂、芳香剂、色素和抗氧化剂。

[0008] 在某些方面,本公开内容提供一种皮肤病学组合物,其包含皮肤病学上可接受的载体、 α -肾上腺素能药剂和至少一种渗透增强剂。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述渗透增强剂使所述 α -肾上腺素能药剂的皮肤渗透增加约2倍或更多。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述渗透增强剂使所述 α -肾上腺素能药剂的皮肤渗透增加约3倍或更多。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述渗透增强剂使所述 α -肾上腺素能药剂的皮肤渗透增加约0.5mm或更多。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述渗透增强剂使所述 α -肾上腺素能药剂的皮肤渗透增加约1.0mm或更多。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能渗透通过皮肤和隔膜脂肪垫接触米勒肌。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述渗透增强剂选自醇、亚砷、氮酮、吡咯烷酮、脲、烷基-N,N-二取代氨基缩醛、丙二醇、表面活性剂、萜烯、萜类化合物、脂肪酸、酯、环糊精及其任何组合。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述渗透增强剂选自乙醇、丙二醇、十二烷基-N,N-二甲基氨基乙酸酯、乙酸乙酯、氮酮、十二烷基硫酸钠、d-柠檬烯、油酸、1,3-二苯基脲、N-甲基-2-吡咯烷酮、 β -环糊精、二甲亚砷及其任何组合。在所述眼影组合物的某些实施方案中,所述组合物还包含一种或多种美容赋形剂。

[0009] 在某些方面,本公开内容提供一种皮肤病学组合物,其包含皮肤病学上可接受的载体 α -肾上腺素能药剂和至少一种选自防晒剂、芳香剂、色素和抗氧化剂的美容赋形剂。在所述皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述皮肤病学上可接受的载体选自洗剂、油、乳膏、黄油、凝胶、软膏、喷雾剂、牛奶和粉末。在所述皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂选自天然存在的或合成的 α -肾上腺素能药剂。在所述皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂选自 α -1激动剂和 α -2激动剂。在所述皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂选自阿米福林、山莨菪碱、樟柳碱、氯乙基可乐定、西拉唑啉、去甲文拉法辛、地匹福林、多巴胺、麻黄碱、肾上腺素、依替福林、乙基去甲肾上腺素、5-氟去甲肾上腺素、6-氟去甲肾上腺素、吲达尼定、左旋异肾上腺素、间羟胺、甲氧胺、甲基多巴、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、章鱼胺、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素、四氢唑啉、赛洛唑啉、6-(5-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-6,7,8-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、A-61603 (N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)、以上任何一种的盐及其任何组合。

[0010] 在所述皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。在所述皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉。在所述皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂不是羟甲唑啉。在所述皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述组合物每剂量包含约0.5 μ g至约4mg的所述 α -肾上腺素能药剂。在所述皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述组合物每剂量包含约0.5 μ g至约2mg的所述 α -肾上腺素能药剂。

[0011] 本文还公开了一种控释皮肤病学组合物,其包含 α -肾上腺素能药剂和控制所述 α -肾上腺素能药剂的释放的递送系统。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述组合物选自持续释放组合物、延长释放组合物、脉冲释放组合物和延迟释放组合物。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述递送系统选自基于聚合物的系统、多孔基质、水凝胶释放系统、基于肽的系统及其任何组合。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方

案中,所述组合物为持续释放组合物。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述组合物被配制用于施用于眼睑的外表面。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述组合物每剂量包含约0.2 μ g至约6mg的 α -肾上腺素能药剂。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述组合物每剂量包含约0.5 μ g至约4mg的 α -肾上腺素能药剂。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述组合物每剂量包含约0.5 μ g至约3mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0012] 在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述组合物被配制为洗剂、乳膏、黄油、凝胶、软膏、喷雾剂、牛奶或粉末。在所述控释眼影组合物的某些实施方案中,所述组合物还包含至少一种皮肤病学上可接受的载体。在所述控释眼影组合物的某些实施方案中,所述组合物还包含一种或多种选自防晒剂、芳香剂、色素和抗氧化剂的美容赋形剂。

[0013] 在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂选自天然存在的或合成的 α -肾上腺素能药剂。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂选自 α -1激动剂和 α -2激动剂。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂选自阿米福林、山莨菪碱、樟柳碱、氯乙基可乐定、西拉唑啉、去甲文拉法辛、地匹福林、多巴胺、麻黄碱、肾上腺素、依替福林、乙基去甲肾上腺素、5-氟去甲肾上腺素、6-氟去甲肾上腺素、吲达尼定、左旋异肾上腺素、间羟胺、甲氧胺、甲基多巴、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、章鱼胺、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素、四氢唑啉、赛洛唑啉、6-(5-氟-2-噻啶-5-基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、A-61603 (N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)、以上任何一种的盐及其任何组合。在所述控释皮肤病学组合物的某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。

[0014] 本文还公开了一种治疗有需要的受试者的眼睛上睑下垂的方法,其包括将包含 α -肾上腺素能药剂的组合物施用于所述受试者的所述眼睛的眼睑的外表面。在所述用于治疗上睑下垂的方法的某些实施方案中,所述组合物每天施用一次、两次或三次。在所述用于治疗上睑下垂的方法的某些实施方案中,所述组合物选自本文所述的眼影组合物、皮肤病学组合物或控释皮肤病学组合物中的任何一种。在所述用于治疗上睑下垂的方法的某些实施方案中,所述组合物不施用于眼球。

[0015] 本文还公开了一种用于受试者眼睛的美容疗法的方法,其包括将包含 α -肾上腺素能药剂的组合物施用于所述受试者的所述眼睛的眼睑的外表面。在所述用于美容疗法的方法的某些实施方案中,所述组合物每天施用一次、两次或三次。在所述用于美容疗法的方法的某些实施方案中,所述组合物选自本文所述的眼影组合物、皮肤病学组合物或控释皮肤病学组合物中的任何一种。在所述用于美容疗法的方法的某些实施方案中,所述组合物不施用于眼球。

[0016] 本文还公开了一种用于增加受试者眼睛的上眼睑和下眼睑的垂直间隔的方法,其包括将包含有效量的 α -肾上腺素能药剂的组合物施用于所述受试者的所述眼睛的眼睑的外表面。在所述用于增加上眼睑和下眼睑的垂直间隔的方法的某些实施方案中,相对于所述施用前的上眼睑和下眼睑的间隔,所述方法使上眼睑和下眼睑的垂直间隔增加约10%或更多。在所述用于增加上眼睑和下眼睑的垂直间隔的方法的某些实施方案中,所述组合物选自本文所述的眼影组合物、皮肤病学组合物或控释皮肤病学组合物中的任何一种。在所

述用于增加上眼睑和下眼睑的垂直间隔的方法的某些实施方案中,所述受试者没有上睑下垂。在所述用于增加上眼睑和下眼睑的垂直间隔的方法的某些实施方案中,所述组合物不施用于眼球。

援引并入

[0017] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同具体地和单独地指出每一个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

具体实施方式

[0018] 本公开内容提供了 α -肾上腺素能药剂的组合物和用途。在某些实施方案中,本公开内容的组合物包含 α -肾上腺素能药剂并且适用于局部施用、经皮施用或肠胃外施用。在特定的实施方案中,本公开内容提供用于局部施用、经皮施用或肠胃外施用的 α -肾上腺素能药剂的控释组合物。在特定的实施方案中,该 α -肾上腺素能药剂为 α -肾上腺素能激动剂,诸如羟甲唑啉。

[0019] 本公开内容的组合物可用于治疗受试者的上睑下垂的眼睑成形术的替代方案。在特定的实施方案中,本公开内容的组合物用于增加受试者上眼睑和下眼睑的垂直间隔或改善受试者的视轴而无需侵入性手术程序。在特定的实施方案中,将组合物施用于没有罹患上睑下垂的受试者。本公开内容的组合物可用于美容目的,诸如改善眼睛的外观。

[0020] 在某些实施方案中,本公开内容提供用于局部施用于眼睑外表面或其任何部分的组合物,例如美容组合物,其中该组合物包含刺激米勒肌的药剂。刺激米勒肌的药剂是本领域已知的并且包括例如 α -肾上腺素能药剂。

α -肾上腺素能药剂

[0021] 在某些实施方案中,本公开内容提供 α -肾上腺素能药剂,该 α -肾上腺素能药剂为调节 α -肾上腺素能受体的化合物。本公开内容的 α -肾上腺素能药剂可选自天然存在的或合成的 α -肾上腺素能药剂。在具体实施方案中,本公开内容提供激动一种或多种 α -1和 α -2肾上腺素能受体的 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,该 α -肾上腺素能药剂激动 α -1和 α -2肾上腺素能受体。在具体实施方案中,该 α -肾上腺素能药剂激动 α -1和 α -2肾上腺素能受体,并且选自羟甲唑啉以外的化合物。在具体实施方案中,本公开内容提供拮抗一种或多种 α -1和 α -2肾上腺素能受体的 α -肾上腺素能药剂。

[0022] 在某些实施方案中,所述 α -肾上腺素能药剂激动 α -1肾上腺素能受体。在某些实施方案中,该 α -肾上腺素能药剂选择性地激动 α -1肾上腺素能受体。在某些实施方案中,该 α -肾上腺素能药剂激动 α -2肾上腺素能受体。在某些实施方案中,该 α -肾上腺素能药剂部分地激动 α -1或 α -2肾上腺素能受体。在某些实施方案中,该 α -肾上腺素能激动剂为羟甲唑啉。在具体实施方案中,该 α -肾上腺素能药剂选择性地激动 α -1肾上腺素能受体且部分地激动 α -2肾上腺素能受体,并且选自羟甲唑啉以外的化合物。

[0023] 如本文所用的,术语“激动剂”或“激动”的化合物通常指与特定受体结合并在细胞中引发应答的化合物。激动剂通常模拟与相同受体结合的内源性配体的作用。

[0024] 如本文所用的,术语“拮抗剂”指减少、抑制或防止对激动剂激活的受体的细胞应答的分子,诸如化合物。拮抗剂可包括但不限于竞争性拮抗剂、非竞争性拮抗剂、反竞争性拮抗剂、部分激动剂和反向激动剂。竞争性拮抗剂可在与内源性配体或激动剂相同的结合

位点(活性位点)上可逆地与受体结合,而不必激活该受体。非竞争性拮抗剂(也称为变构拮抗剂)可与同激动剂明显分开的结合位点结合,从而通过其他结合位点对该受体发挥其作用。非竞争性拮抗剂通常不与激动剂竞争结合。非竞争性拮抗剂与受体的结合可导致激动剂对该受体的亲和力降低。或者,非竞争性拮抗剂与受体的结合可防止激动剂介导的受体激活所需的受体的构象变化。非竞争性拮抗剂在其可与分开的变构结合位点结合之前可能需要受体被激动剂激活。

[0025] “部分激动剂”或“部分激动”的化合物是指在给定受体处,在最大受体占据后引发的功能反应的幅度可能不同的化合物。尽管它们是激动剂,但是如果与完全激动剂共同施用,则部分激动剂可充当竞争性拮抗剂,因为该部分激动剂与完全激动剂竞争受体占据,从而在仅用完全激动剂观察到的受体激活方面产生净减少。

[0026] “完全激动剂”或“完全激动” α -肾上腺素能受体的化合物是指激活受体从而在该受体处产生完全功效的化合物。

[0027] 如本文所用的,术语“选择性地”激动是指本文所述化合物以比非靶受体更大的亲和力来激动靶受体的能力。确定化合物是否选择性地激动 α -1或 α -2肾上腺素能受体的方法是公知的(例如,A.Megans等人Eur.J.Pharm.V.129,I.1-2,p 57-64(1996))。

[0028] 在某些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂选自长效 α -肾上腺素能药剂和短效 α -肾上腺素能激动剂。如本文所用的,“长效 α -肾上腺素能激动剂”为在正常成年人中的全身半衰期大于3小时的 α -肾上腺素能激动剂。长效 α -肾上腺素能激动剂包括但不限于羟甲唑啉、甲氧胺、萘甲唑啉、四氢唑啉、赛洛唑啉和阿普可乐定(也称为Iopidine®)。在某些实施方案中,长效 α -肾上腺素能激动剂为经报道的半衰期为5至6小时的羟甲唑啉。在一个实施方案中,长效 α -肾上腺素能激动剂为长效 α -肾上腺素能激动剂的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,长效 α -肾上腺素能激动剂为羟甲唑啉或其药学上可接受的盐,例如盐酸羟甲唑啉。

[0029] 如本文所用的,“短效 α -肾上腺素能激动剂”指在正常成年人中的全身半衰期小于或等于3小时的 α -肾上腺素能激动剂。短效 α -肾上腺素能激动剂包括但不限于去氧肾上腺素和溴莫尼定。在一个实施方案中,短效 α -肾上腺素能激动剂为短效 α -肾上腺素能激动剂的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,短效 α -肾上腺素能激动剂是去氧肾上腺素或其药学上可接受的盐,例如盐酸去氧肾上腺素。

[0030] 在某些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂选择性地激动 α -1A肾上腺素能受体。在某些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂选择性地激动 α -1B肾上腺素能受体。在某些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂选择性地激动 α -1D肾上腺素能受体。在某些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂选择性地激动 α -2A肾上腺素能受体。在某些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂选择性地激动 α -2B肾上腺素能受体。在某些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂选择性地激动 α -2C肾上腺素能受体。

[0031] 在某些实施方案中, α -1肾上腺素能激动剂选自阿米福林、山莨菪碱、樟柳碱、氯乙基可乐定、西拉唑啉、去甲文拉法辛、地匹福林、多巴胺、麻黄碱、肾上腺素、依替福林、乙基去甲肾上腺素、5-氟去甲肾上腺素、6-氟去甲肾上腺素、吲达尼定、左旋异肾上腺素、间羟胺、甲氧胺、甲基多巴、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、章鱼胺、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素、四氢唑啉、赛洛唑啉、6-(5-氟-2-噻啶-5-基-苯基)-6,

7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、A-61603 (N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)、以上任何一种的盐及其任何组合。在某些实施方案中, α -1肾上腺素能激动剂为羟甲唑啉或其盐。

[0032] 在某些实施方案中, α -1肾上腺素能激动剂选自阿米福林、山莨菪碱、樟柳碱、氯乙基可乐定、西拉唑啉、去甲文拉法辛、地匹福林、多巴胺、麻黄碱、肾上腺素、依替福林、乙基去甲肾上腺素、5-氟去甲肾上腺素、6-氟去甲肾上腺素、吲达尼定、左旋异肾上腺素、间羟胺、甲氧胺、甲基多巴、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、章鱼胺、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素、四氢唑啉、赛洛唑啉、6-(5-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、A-61603 (N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)、以上任何一种的盐及其任何组合。

[0033] 在某些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂为选择性 α -1A肾上腺素能受体。在一些实施方案中,选择性 α -1A肾上腺素能激动剂为6-(5-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑或A-61603 (N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)。

[0034] 在某些实施方案中, α -肾上腺素能药剂为 α -2肾上腺素能激动剂。在某些实施方案中, α -2肾上腺素能激动剂选自胍基丁胺、双甲脍、阿普可乐定(lopidine)、溴莫尼定、大麻萜酚、次大麻酚、可乐定、地托咪定、右美托咪定、双氢麦角胺、地匹福林、多巴胺、麻黄碱、麦角胺、肾上腺素、乙硫酰丙嗪、依替福林、乙基去甲肾上腺素、法度咪定、6-氟去甲肾上腺素、胍那苄、胍法辛、胍诺沙苄、左旋异肾上腺素、洛非西定、marsanidine、7-Me-marsanidine、美托咪啉、甲基苯丙胺、甲基多巴、米伐折醇、萘甲唑啉、4-NEMD (4-(1-萘-1-基乙基)-1H-咪唑)、(R)-3-硝基联苯((R)-3-nitrobiphenylene)、去甲肾上腺素、苯丙醇胺、哌罗克生、伪麻黄碱、利美尼定、罗米非定、他利克索、四氢唑啉、替扎尼定、甲氯后定、乌拉地尔、甲苯噻嗪、赛洛唑啉、以上任何一种的盐及其任何组合。

[0035] 本文所述的组合物可包含至少一种游离酸或游离碱形式或药学上可接受的盐形式的作为活性成分的 α -肾上腺素能药剂。本公开内容包括本文 α -肾上腺素能药剂的盐,特别是药学上可接受的盐。具有足够酸性的官能团、足够碱性的官能团或同时具有两类官能团的本公开内容的 α -肾上腺素能药剂可与许多无机碱、无机酸和有机酸中的任何一种反应形成盐。或者,固有带电荷的化合物,诸如具有季氮的化合物,可与适当的抗衡离子形成盐,例如卤化物,诸如溴化物、氯化物或氟化物,特别是溴化物。

[0036] 本文所述的 α -肾上腺素能药剂在一些情况下可以以非对映异构体、对映异构体或其他立体异构形式存在。本文提供的化合物包括所有非对映异构形式、对映异构形式和差向异构形式及其适当的混合物。立体异构体的分离可通过色谱法来进行,或者通过形成非对映异构体并经由重结晶或色谱法或其任何组合分离来进行。(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 对于该公开内容通过引用并入本文)。立体异构体还可通过立体选择性合成而获得。

[0037] 本文所述的方法和组合物包括使用无定形形式以及结晶形式(也称为多晶型物)。具有相同活性类型的这些化合物的活性代谢物包括在本公开内容的范围内。另外,本文所述的化合物可以以非溶剂化形式存在,以及与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化

形式存在。本文提供的 α -肾上腺素能药剂的溶剂化形式也被认为在本文中公开。在一些情况下, α -肾上腺素能药剂可作为互变异构体存在。所有互变异构体都包括在本文提供的化合物的范围内。

[0038] 在某些实施方案中, α -肾上腺素能药剂可以是前药,例如,其中母体化合物中的羟基呈现为酯,或者存在于母体化合物中的碳酸、羧酸呈现为酯。在某些这样的实施方案中,前药在体内代谢成活性母体化合物,例如,酯被水解成相应的羟基或酸。

美容组合物和药物组合物

[0039] 在某些实施方案中,本文提供美容组合物和治疗组合物,该美容组合物和治疗组合物包含刺激米勒肌的药剂,例如 α -肾上腺素能激动剂或美容上或药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、前药、N-氧化物或其异构体,以及赋形剂。在一些实施方案中, α -肾上腺素能药剂被配制成药物组合物或美容组合物。美容组合物或药物组合物可使用一种或多种药学上可接受的非活性成分以常规方式配制,该非活性成分促进将活性化合物加工成可在药学上或美容上使用的制剂。适当的配方取决于选定的施用途径。本公开内容的示例性组合物包括在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.: Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999)中发现的组合物,对于该公开内容将其通过引用并入本文。

[0040] 在某些实施方案中,本文提供药物组合物,其包含如本文所述的 α -肾上腺素能药剂和至少一种美容上或药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述至少一种美容上或药学上可接受的赋形剂选自载体、缓冲剂、粘合剂、填充剂、悬浮剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、稀释剂、增溶剂、增塑剂、稳定剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂、色素或其组合。在某些实施方案中,所述至少一种美容上或药学上可接受的赋形剂为美容赋形剂,诸如本文所述的美容赋形剂。

[0041] 在某些实施方案中,本公开内容的组合物包含两种或更多种 α -肾上腺素能药剂,诸如两种 α -肾上腺素能药剂。

[0042] 通过适当的施用途径将本文所述的组合物施用于受试者,该施用途径包括但不限于肠胃外(例如静脉内、皮下、肌肉内)施用、局部施用或经皮施用途径。本文所述的组合物包括但不限于水性液体分散液、液体、凝胶、浆液、悬浮体、自乳化分散液、固溶体、脂质体分散液、气雾剂、粉末、速释制剂、控释组合物、冻干制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及速释和控释混合组合物。

[0043] 包含本文所述的 α -肾上腺素能药剂的组合物可以以常规方式制备,诸如,仅举例来说,通过常规的混合、溶解、制粒、制糖衣丸、研磨、乳化、包封、包埋或压缩方法制备。

[0044] 如本领域技术人员所理解的,向受试者施用 α -肾上腺素能药剂的最适当的方法取决于许多因素。在各个实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂局部施用于眼睛或眼睑。在一些实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂局部施用于眼睑,诸如眼睑外表面。在某些实施方案中, α -肾上腺素能药剂被配制用于向眼睑的美容应用,并且可包括另外的药剂,例如防晒剂、维生素、保湿剂(例如,透明质酸)、抗氧化剂、色素、天然油或黄油,或必需脂肪酸。在某些实施方

案中, α -肾上腺素能药剂被配制用于向眼睑外表面局部施用的洗剂或美容制品, 例如眼影或眼线膏。

[0045] 在一些实施方案中, 肠胃外施用 α -肾上腺素能药剂, 诸如注射到眼睑中。 α -肾上腺素能药剂可静脉内注射到眼睑或周围区域, 诸如注射到内眦静脉中。可皮下施用 α -肾上腺素能药剂, 诸如通过皮下注射到眼睑中来施用。在一些实施方案中, 肌肉施用 α -肾上腺素能药剂, 诸如通过注射到眼睑中的米勒肌中。在某些实施方案中, 隔膜前、隔膜后施用 α -肾上腺素能药剂, 或将 α -肾上腺素能药剂施用到隔膜后脂肪垫中。

肠胃外制剂

[0046] 在一些实施方案中, 肠胃外施用 (诸如通过注射) 刺激米勒肌的药剂, 例如 α -肾上腺素能药剂。肠胃外施用可包括快速浓注或连续输注。用于注射的制剂可以以单位剂型呈现于例如添加有防腐剂的安瓿或多剂量容器中。本文所述的药物组合物可以是适合于肠胃外注射的形式, 诸如油性或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳液, 并且可含有另外的药剂, 诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0047] 用于肠胃外施用的制剂包括水溶性形式的 α -肾上腺素能药剂的水溶液。另外, 可将 α -肾上腺素能药剂的悬浮液制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油, 如芝麻油; 合成脂肪酸酯, 如油酸乙酯; 甘油三酯; 或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质, 诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地, 该悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加化合物溶解度的药剂以允许制备高度浓缩的溶液。或者, 活性成分可以是在使用前用合适的媒介物 (例如无菌无热原水) 重建的粉末形式。

在某些实施方案中, 可采用药物化合物的系统, 诸如, 例如脂质体和乳液。

[0048] 适用于肌肉、皮下或静脉内注射的制剂可包括生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液, 以及用于重建成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇 (丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛等)、其合适的混合物、植物油 (诸如橄榄油) 和可注射的有机酯, 诸如油酸乙酯。例如, 可通过使用包衣如卵磷脂、在分散液的情况下通过维持所需的颗粒大小以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0049] 适用于皮下注射的制剂还可含有添加剂, 诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过各种抗菌剂和抗真菌剂可确保防止微生物的生长。可能还需要包括等渗剂, 诸如糖、氯化钠等。通过使用延迟吸收的药剂, 诸如单硬脂酸铝和明胶, 可以实现可注射药物形式的延长吸收。

[0050] 对于静脉内注射, 可将 α -肾上腺素能药剂配制在水溶液中, 优选在生理学上相容的缓冲液中, 诸如Hank溶液、Ringer溶液或生理盐水缓冲液。

[0051] 在各个实施方案中, 可注射组合物每剂量包含约0.1 μ g至约4mg的 α -肾上腺素能药剂。在某个实施方案中, 可注射组合物每剂量包含约0.1mg至约10mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中, 该组合物每剂量包含约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.3mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约1.7mg、约1.8mg、约1.9mg、约2.0mg、约2.1mg、约2.2mg、约2.3mg、约2.4mg、约2.5mg、约2.6mg、约2.7mg、约2.8mg、约2.9mg、约3.0mg、约3.1mg、约3.2mg、约3.3mg、约3.4mg、约3.5mg、约3.6mg、约3.7mg、约3.8mg、约3.9mg、约4.0mg、约4.1mg、约

4.2mg、约4.3mg、约4.4mg、约4.5mg、约4.6mg、约4.7mg、约4.8mg、约4.9mg、约5.0mg、约5.1mg、约5.2mg、约5.3mg、约5.4mg、约5.5mg、约5.6mg、约5.7mg、约5.8mg、约5.9mg、约6.0mg、约6.1mg、约6.2mg、约6.3mg、约6.4mg、约6.5mg、约6.6mg、约6.7mg、约6.8mg、约6.9mg、约7.0mg、约7.1mg、约7.2mg、约7.3mg、约7.4mg、约7.5mg、约7.6mg、约7.7mg、约7.8mg、约7.9mg、约8.0mg、约8.1mg、约8.2mg、约8.3mg、约8.4mg、约8.5mg、约8.6mg、约8.7mg、约8.8mg、约8.9mg、约9.0mg、约9.1mg、约9.2mg、约9.3mg、约9.4mg、约9.5mg、约9.6mg、约9.7mg、约9.8mg、约9.9mg或约10mg的 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,本段中的任何两个剂量可组合形成本公开内容中包括的一系列剂量,例如,可注射组合物每剂量包含约1.0mg至约9.0mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0052] 在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含约0.1mg至约1mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含约0.5mg至约1mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含约1mg至约3mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含约3mg至约5mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0053] 在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含0.5mg或更少,例如,约0.05mg至约0.4mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含1mg或更少,例如,约0.05mg至约0.9mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含2mg或更少,例如,约0.05mg至约1.9mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含4mg或更少,例如,约0.05mg至约3.9mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含至少0.5mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含至少1mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含至少2mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含至少4mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0054] 在一些实施方案中,可注射组合物每剂量包含约0.5 μ g至约1mg的 α -肾上腺素能药剂,例如约0.5 μ g至约10 μ g、约0.5 μ g至约0.1mg、约0.5 μ g至约0.5mg、约10 μ g至约0.1mg、约10 μ g至约0.5mg、约0.1mg至约0.5mg或约0.1mg至约1mg。

[0055] 在各个实施方案中,根据需要每日、每周或每月注射一定剂量的可注射组合物。在一些实施方案中,根据需要,每天一次、每天两次或每天三次注射一定剂量的可注射组合物。在一些实施方案中,每隔一天注射一定剂量的可注射组合物。在某些实施方案中,每三天、每四天或每五天注射一定剂量的可注射组合物。

局部/经皮制剂

[0056] 在一些实施方案中, α -肾上腺素能药剂被配制成局部可施用的组合物。在一些实施方案中,将局部制剂施用于眼睑的外表面。在一些实施方案中, α -肾上腺素能药剂被配制成可经皮施用的组合物。在一些实施方案中,将经皮制剂施用于眼睑的外表面。

局部制剂

[0057] 在某些实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂局部施用于受试者。在某些实施方案中,本公开内容的局部组合物为皮肤病学组合物并且被施加至皮肤表面,例如眼睑(诸如上眼睑)的外表面。在一些实施方案中,局部制剂包含 α -肾上腺素能药剂和一种或多种赋形剂。在一些实施方案中,局部制剂包含皮肤病学上可接受的载体,诸如在美容、药物或皮肤病学领域中常规的皮肤病学上可接受的载体。在某些实施方案中,本公开内容的组合物还包含

至少一种赋形剂。如本文所用,术语“皮肤病学上可接受的载体”指本领域已知的适用于皮肤病学组合物的媒介物、稀释剂和载体。皮肤病学上可接受的载体还可包括增强载体结构和功能的佐剂、添加剂和赋形剂,包括但不限于缓冲液、防腐剂、胶凝剂、流变改性剂和稳定剂、保湿剂和湿润剂。合适的组分为本领域已知的适用于与人的皮肤接触而没有异常毒性、刺激或变态反应的组分。合适的材料可选自2006年2月9日的欧盟委员会决议2006/257/EC中提供的“美容产品中采用的成分清单”。

[0058] 皮肤病学上可接受的载体可为水溶液、水溶液/醇溶液或油溶液;粉末;洗剂或血清型的分散液;无水凝胶或亲脂凝胶;通过将脂肪相分散在水相(O/W)中或反过来(W/O)获得的液体或半液体稠度的乳液;或乳膏型或凝胶型的光滑、半固体或固体稠度的悬浮液或乳液的形式。皮肤病学上可接受的载体可采用液体、洗剂、乳膏、黄油、凝胶、软膏或粉末的物理形式。在某些实施方案中,皮肤病学上可接受的载体选自可接受用于施用于眼睑外表面的载体。

[0059] 洗剂或乳膏形式的含水乳液可允许将有效量的组合物施加至需要治疗的皮肤区域,不会快速干燥,并保持皮肤与 α -肾上腺素能药剂接触很长一段时间。通过保湿和软化角质层,洗剂和乳膏还可以改善 α -肾上腺素能药剂向表皮中的渗透速度。在一些实施方案中,根据本发明的洗剂和乳膏组合物包含水和有效量的乳化剂。

[0060] 在一些实施方案中,所述组合物包含皮肤病学上可接受的油。合适的油在美容领域是公知的,并且包括但不限于葡萄籽油、橄榄油、甜杏仁油、鳄梨油、芝麻油、菜籽油、霍霍巴油等,以及矿物油和合成油,诸如二甲基硅油。在一些实施方案中,该组合物包含半固体甘油三酯,包括但不限于牛油树脂、可可脂、雾冰草脂、芒果脂、鳄梨脂等。在某些实施方案中,该组合物包含硅氧烷。

[0061] 在一些实施方案中,所述组合物包含强化剂,诸如硬脂酸或12-羟基硬脂酸。例如,强化剂的量可根据是否需要洗剂或乳膏而变化。在某些实施方案中,局部组合物包含透明质酸或其盐。

[0062] 在一些实施方案中,所述组合物包含乳化剂以便将水均匀地掺入软膏中,诸如乳化蜡NF、硬脂酸甘油酯、鲸蜡硬脂醇或硬脂酰乳酸钠中的一种或多种。在一些实施方案中,该组合物包含湿润剂,包括但不限于甘油、糖醇或芦荟凝胶。

[0063] 在某些实施方案中,所述载体可包含增稠剂。示例性增稠剂为以商标Carbopol获得的交联聚丙烯酸酯材料。可使用树胶,诸如黄原胶、角叉菜胶、明胶、刺梧桐胶、果胶和刺槐豆胶。在某些情况下,可通过也用作硅氧烷或润肤剂的材料来实现增稠功能。

[0064] 在某些实施方案中,皮肤病学上可接受的载体包含粉末。组合物的粉末可选自白垩、滑石、高岭土、淀粉、云母、蒙脱石粘土、化学修饰的硅酸镁铝、有机修饰的蒙脱石粘土、水合硅酸铝、煅制二氧化硅、淀粉辛烯基琥珀酸铝及其混合物。

[0065] 本发明的组合物可包含在美容、药物或皮肤病学领域常规的添加剂和佐剂,诸如胶凝剂、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、芳香剂、填充剂、杀菌剂、气味吸收剂、防晒剂或色素。这些各种添加剂和助剂的量为本领域常规使用的量,并且,例如,为组合物总重量的约0.01%至约90%。在特定的实施方案中,本公开内容的组合物包含一种或多种适合施用于眼睑外表面的美容赋形剂。

[0066] 在某些实施方案中,本公开内容的组合物包含刺激米勒肌的药剂和至少一种美容

赋形剂。如本文所用的,“美容赋形剂”是指用于增强本文所述的组合物(例如,皮肤病学组合物)的一种或多种美容性质的赋形剂。在某些实施方案中,美容性质为组合物的外观、气味、质地、施用的容易性等。在某些实施方案中,美容性质为组合物的使用效果,诸如改善皮肤的外观或质地、减少皱纹的出现、保护皮肤免受辐射、掩盖皮肤上的痕迹或瑕疵,或其任何组合。

[0067] 如本文所述的,“眼影组合物”是指适合施用于眼睑外表面的组合物。眼影组合物并非旨在限于任何特定类型的组合物或施加方法,并且可包括例如液体、乳膏、粉末等,该眼影组合物适用于施加(例如,使用涂抹器、手指或刷子等)至眼睑的外表面或其任何部分。本公开内容的眼影组合物可包含一种或多种美容赋形剂。

[0068] 在一些实施方案中,所述组合物包含有效量的一种或多种防腐剂,包括但不限于山梨酸钾、柠檬酸、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、二醇、生育酚、重氮烷基脲和咪唑烷基脲。在一些实施方案中,所述组合物包含上述任何油和甘油三酯,并且还可包含烃基质,诸如硬石蜡、软石蜡、微晶蜡或地蜡。在一些实施方案中,还采用非烃基质,如羊毛脂或蜂蜡。

[0069] 在一些实施方案中,所述组合物包含防晒剂。在某些实施方案中,该防晒剂选自氧化锌、二氧化钛、甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯、阿伏苯宗、邻氨基苯甲酸甲酯、西诺沙酯、依茨舒、水杨酸辛酯、甲氧基肉桂酸辛酯、舒利苯酮、氧苯酮及其组合。

[0070] 在某些实施方案中,本公开内容的组合物包含以下一种或多种:云母、PTFE、硬脂酸锌、二氧化硅、异二十烷、聚异丁烯、月桂酰赖氨酸、二甲硅油、氮化硼、聚乙烯、苯氧乙醇、尼龙-12、辛酸/癸酸甘油三酯、山梨酸、脱氢乙酸钠、硬脂酸镁、滑石、棕榈酸乙基己酯、乙烯/丙烯酸共聚物、泊洛沙姆、合成蜡、氧化锡、高岭土、三异辛酸甘油酯、氢化卵磷脂、醋酸生育酚、辛二醇、己二醇、硼硅酸钙钠、乙基己基甘油、合成蓝宝石、硼硅酸铝钙、C13-16异链烷烃、十八烯、硬脂基聚二甲基硅氧烷、二氧化钛CI 77891、铁氧化物CI 77491CI 77492CI 77499、群青CI 77007、胭脂红CI 75470、锰紫CI 77742、黄色5Lake CI 19140、亚铁氰化铁CI 77510、氯氧化铋CI 77163、氢氧化铬绿CI 77289、氧化铬绿色CI 77288、氧化锌、蓝色1Lake CI 42090、亚铁氰化铵CI 77510、青铜粉、DC黑色2号CI 77266和红色40Lake CI 16035。

[0071] 在一些实施方案中, α -肾上腺素能药剂被配制成适合施用于眼睑(例如,上眼睑)外表面的眼影组合物。在一些实施方案中,眼影包含粉末。合适的粉末通常包含干燥的颗粒物,该颗粒物的颗粒大小为约0.02微米至约200微米,优选约0.5微米至约100微米。在一些实施方案中,该颗粒物为有色的。可用于眼影组合物的合适的粉末包括,例如,氯氧化铋、钛酸云母、煅制二氧化硅、球形二氧化硅、聚甲基丙烯酸甲酯、微粉化特氟龙、氮化硼、丙烯酸酯聚合物、硅酸铝、淀粉辛烯基琥珀酸铝、膨润土、硅酸钙、纤维素、白垩、玉米淀粉、硅藻土、漂白土、甘油淀粉、锂蒙脱石、水合二氧化硅、高岭土、硅酸铝镁、碳酸镁、氢氧化镁、氧化镁、硅酸镁、三硅酸镁、麦芽糖糊精、蒙脱石、微晶纤维素、米淀粉、二氧化硅、滑石、云母、二氧化钛、月桂酸锌、肉豆蔻酸锌、新癸酸锌、松香酸锌、硬脂酸锌、聚乙烯、矾土、绿坡缕石、碳酸钙、硅酸钙、葡聚糖、高岭土、尼龙、甲硅烷基硅酸盐、蚕丝粉末、绢云母、大豆粉、氧化锡、氢氧化钛、磷酸三镁、胡桃壳粉末及其混合物。在一些实施方案中,单独或组合用卵磷脂、氨基酸、矿物油、硅油或各种其他药剂对粉末进行表面处理,以涂覆粉末表面并使颗粒在本质上

疏水。

[0072] 在一些实施方案中,本文所述的眼影组合物的粉末包含有机颜料或无机颜料。有机颜料可选自芳香族化合物,包括偶氮、靛青类、三苯基甲烷、蒽醌和被指定为D&C和FD&C蓝色、棕色、绿色、橙色、红色、黄色等的黄嘌呤染料。有机颜料可选自经认证的颜色添加剂的不溶性金属盐,简称Lake。无机颜料包括氧化铁、群青和铬或铬氢氧化物颜料及其混合物。粉末组分中使用的色素的百分比将取决于所配制的美容制品的类型,并且通常为总美容组合物的约5%至约50%。在一些实施方案中,颜料与粉末的重量比为约1:20至约20:1或约1:10至约1:2。

[0073] 在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含约0.1 μ g至约5mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含约0.5 μ g至约4mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含约1 μ g至约3mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含约3 μ g至约5mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0074] 在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含约0.5 μ g至约1mg的 α -肾上腺素能药剂,例如每剂量包含约0.5 μ g至约10 μ g、约0.5 μ g至约0.1mg、约0.5 μ g至约0.5mg、约10 μ g至约0.1mg、约10 μ g至约0.5mg、约0.1mg至约0.5mg或约0.1mg至约1mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0075] 在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含约0.5mg或更少,例如,约0.05 μ g至约0.4mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含约1mg或更少,例如,约0.05 μ g至约0.9mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部/经皮组合物每剂量包含约2mg或更少,例如,约0.05 μ g至约1.9mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含约4mg或更少,例如,约0.05 μ g至约3.9mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0076] 在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含至少约0.5 μ g的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含至少约1 μ g的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含至少约2 μ g的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部组合物每剂量包含至少约4 μ g的 α -肾上腺素能药剂。

[0077] 在各个实施方案中,根据需要将一定剂量的局部组合物施用于受试者的眼睑的外表面。在一些实施方案中,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天七次、每天八次、每天九次或每天十次施加一定剂量的局部组合物。可将一定剂量的局部组合物每天一次至十次施加至受试者的眼睑,诸如每天一次至五次。在某些实施方案中,每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次或甚至每七天一次施加一定剂量的局部组合物。

[0078] 在某些实施方案中,局部组合物提供 α -肾上腺素能药剂的持续释放。在某些实施方案中,局部组合物包含控制 α -肾上腺素能药剂向受试者释放的递送系统。在各个实施方案中, α -肾上腺素能药剂的释放在施加后持续4小时或更长时间、5小时或更长时间、6小时或更长时间、7小时或更长时间、8小时或更长时间、9小时或更长时间、10小时或更长时间、11小时或更长时间、12小时或更长时间、14小时或更长时间、16小时或更长时间、18小时或更长时间、20小时或更长时间、22小时或更长时间或甚至24小时或更长时间。

经皮制剂

[0079] 在一些实施方案中,经由经皮制剂施用 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,本公开内容的经皮制剂为如先前部分所述的具有一种或多种促进穿过皮肤转运的额外赋形

剂的局部制剂。本文所述的经皮制剂可使用多种装置来施用,该装置包括但不限于美国专利号3,598,122、3,598,123、3,710,795、3,731,683、3,742,951、3,814,097、3,921,636、3,972,995、3,993,072、3,993,073、3,996,934、4,031,894、4,060,084、4,069,307、4,077,407、4,201,211、4,230,105、4,292,299、4,292,303、5,336,168、5,665,378、5,837,280、5,869,090、6,923,983、6,929,801和6,946,144。

[0080] 本文所述的经皮剂型包含某些本领域常规的药学上可接受的赋形剂。本公开内容的经皮制剂可包含先前部分中讨论的一种或多种载体、赋形剂和添加剂。在一个实施方案中,本文所述的经皮制剂包含 α -肾上腺素能药剂和渗透增强剂。另外,经皮制剂可包含其他组分,诸如但不限于水性佐剂、胶凝剂、乳膏和软膏基质等。在一些实施方案中,经皮制剂还可包含织造或非织造背衬材料以增强经皮制剂的吸收并防止经皮制剂从皮肤上去除。在其他实施方案中,本文所述的经皮制剂可维持饱和或过饱和状态以促进向皮肤中的扩散。

[0081] 术语“渗透增强剂”是指用于修饰、通常用于提高组合物中 α -肾上腺素能药剂通过皮肤或其他身体组织的渗透速率的物质。大多数已知的渗透增强剂分为以下类别:醇类(乙醇、戊醇、苯甲醇、月桂醇、丙二醇和甘油)、脂肪酸(油酸、亚油酸、戊酸和月桂酸)、胺类(二乙醇胺和三乙醇胺)、酯类(棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯和乙酸乙酯)、酰胺(1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮[Azone®]、尿素、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺和吡咯烷酮衍生物)、烃类(烷烃和角鲨烯)、表面活性剂(月桂酸钠、十六烷基三甲基溴化铵、Brij®、Tween®和胆酸钠)、萜类(D-柠檬烯、香芹酮和茴香油)、亚砷(二甲基亚砷)和磷脂(卵磷脂)。渗透增强剂的其他实例包括氧化胺、不饱和脂肪酸、 α -萜品醇和脱水山梨糖醇单油酸酯。胺氧化物包括,例如,月桂胺氧化物和2-十六烷基二甲基氧化胺。不饱和脂肪酸包括,例如,油酸、亚油酸和亚麻酸。脱水山梨糖醇酯包括,例如,脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇月桂酸酯和脱水山梨糖醇硬脂酸酯。肉豆蔻酸异丙酯和月桂二醇也适合用作渗透增强剂。在一些实施方案中,本文所述组合物的渗透增强剂增强 α -肾上腺素能药剂向健康皮肤中的渗透,例如不受诸如红斑痤疮、湿疹、痤疮、银屑病等疾病或病况影响的皮肤。通常,健康皮肤形成阻止药物剂如 α -肾上腺素能药剂进入的强大屏障,而不健康的皮肤对这样的药剂而言更具渗透性。可增强 α -肾上腺素能药剂向不健康皮肤中的渗透的渗透增强剂可能不足以影响这类药剂的渗透,或这类药剂向健康皮肤中相同深度的渗透。在某些实施方案中,本文所述组合物的渗透增强剂的特征可在于 α -肾上腺素能药剂向健康皮肤中的显著渗透,例如相对于没有渗透增强剂的这类试剂的渗透,约2倍或更多、约3倍或更多、约4倍或更多、约5倍或更多、约6倍或更多的渗透。在某些实施方案中,本文所述组合物的渗透增强剂可允许通过角质层和隔膜脂肪垫渗透以接触米勒肌。在某些实施方案中,本文所述组合物的渗透增强剂能够使 α -肾上腺素能药剂(例如,羟甲唑啉或其盐)渗透到健康皮肤中至多约3mm深,诸如至多约2.5mm深,诸如至多约2mm深。

[0082] 在某些实施方案中,相对于在用于不健康皮肤的组合物中使用的量,本公开内容组合物中的渗透增强剂的量减少。例如,相比在不健康皮肤中将相同药剂渗透到相同深度所需的渗透增强剂的量,本公开内容的组合物可以低至多约10%、至多约20%、至多约30%、至多约40%、至多约50%、至多约60%、至多约70%或甚至至多约80%。

[0083] 渗透促进剂的实例可见于Pathan等人(“Chemical Penetration Enhancers for

Transdermal Drug Delivery Systems”Tropical Journal of Pharmaceutical Research, April 2009; 8(2):173-179); Som等人 (“Status of Surfactants as Penetration Enhancers in Transdermal Drug Delivery”J Pharm Bioallied Sci. 2012; 4(1):2-9); 以及 Trommer等人 (“Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration”Skin Pharmacol Physiol 2006; 19:106-121), 其全部通过引用整体并入。在某些实施方案中, 如 Franz TJ “Percutaneous absorption. On the relevance of in vitro data”J. Invest. Dermatol 1975, 64:190-195 中所示测量皮肤渗透, 其通过引用整体并入。在用于测量皮肤渗透的实验配置中, 将一片皮肤 (面积约 $2.5\text{cm} \times 2.5\text{cm}$) 安装在受体孔上, 用溶剂完全填充以确保与皮肤片的下侧均匀接触。夹在皮肤片上方的是引入了测试制剂的供体孔。可在给定的时间间隔从受体中提取流体样品, 然后分析其活性剂浓度。然后测量活性剂在皮肤中或在单独的表皮和真皮皮肤隔室中的保留。利用猪皮的动物模型被用于测量活性剂的渗透 (参见例如: Barbero 等人 2009 “Pig and guinea pig skin as surrogates for human in vitro penetration studies: a quantitative review”Toxicol. In Vitro 23, 1-13; Godin 等人 2007 “Transdermal skin delivery: predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models”Adv. Drug Deliv. Rev. 59, 1152-1161; Mahl 等人 2006 “The minipig in dermatotoxicology: methods and challenges”Exp. Toxicol. Pathol. 57, 341-345; Yu 等人 2013 “Topical skin targeting effect of penetration modifiers on hairless mouse skin, pig abdominal skin and pig ear skin”Drug Delivery Vol. 22, Iss. 8, 2015; 以及 Simon 等人 “The pig as an experimental animal model of per-cutaneous permeation in man: qualitative and quantitative observations - an overview”Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 200, 13, 229-234; 其全部通过引用整体并入)。

[0084] 渗透增强剂应以足以允许足够量的 α -肾上腺素能药剂渗透经过皮肤从而具有所需治疗效果的量存在。渗透增强剂的量通常小于总组合物的约40重量%, 或小于总组合物的约39重量%、小于约38重量%、小于约37重量%、小于约36重量%、小于约35重量%、小于约34重量%、小于约33重量%、小于约32重量%、小于约31重量%、小于约30重量%、小于约29重量%、小于约28重量%、小于约27重量%、小于约26重量%、小于约25重量%、小于约24重量%、小于约23重量%、小于约22重量%、小于约21重量%、小于约20重量%、小于约19重量%、小于约18重量%、小于约17重量%、小于约16重量%、小于约15重量%、小于约14重量%、小于约13重量%、小于约12重量%、小于约11重量%或小于约10重量%。

[0085] 在一些实施方案中, 适用于 α -肾上腺素能药剂的经皮施用的制剂采用经皮递送装置和经皮递送贴剂。这样的贴剂可构建用于连续、脉冲或按需递送药剂。通过使用速率控制膜或通过将化合物捕获在聚合物基质或凝胶内, 可减慢吸收速率。例如, 经皮装置为绷带形式, 该绷带包含背衬部件、含有任选具有载体的化合物的储存器、可选的速率控制屏障, 以在长时间内以受控和预定的速率将化合物递送至宿主的皮肤, 并且意味着将设备固定到皮肤上。

[0086] 在一些实施方案中, 将包含 α -肾上腺素能药剂的经皮组合物掺入不同的化妆品, 诸如化妆粉底、流体粉底和紧致粉底、卸妆洗剂、卸妆乳、眼影和粉末。

[0087] 在一些实施方案中, 经皮组合物每剂量包含约 $0.1\mu\text{g}$ 至约 1mg 的 α -肾上腺素能药

剂。在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含约0.5 μ g至约1mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含约1 μ g至约3mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含约3 μ g至约5mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0088] 在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含约0.5 μ g至约1mg的 α -肾上腺素能药剂,例如约0.5 μ g至约10 μ g、约0.5 μ g至约0.1mg、约0.5 μ g至约0.5mg、约10 μ g至约0.1mg、约10 μ g至约0.5mg、约0.1mg至约0.5mg或约0.1mg至约1mg。

[0089] 在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含约0.5mg或更少,例如,约0.5 μ g至约0.4mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含约1mg或更少,例如,约0.5 μ g至约0.9mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部/经皮组合物每剂量包含约2mg或更少,例如,约0.5 μ g至约1.9mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含约4mg或更少,例如,约0.5 μ g至约3.9mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0090] 在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含至少约0.5 μ g的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含至少约1 μ g的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,经皮组合物每剂量包含至少约2 μ g的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,局部/经皮组合物每剂量包含至少约4 μ g的 α -肾上腺素能药剂。

[0091] 在各个实施方案中,根据需要将一定剂量的经皮组合物施用于受试者的眼睑的外表面。在一些实施方案中,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天七次、每天八次、每天九次或每天十次施加一定剂量的经皮组合物。可将一定剂量的局部/经皮组合物每天一次至十次施加至受试者的眼睑,诸如每天一次至五次。在某些实施方案中,每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次或甚至每七天一次施加一定剂量的经皮组合物。

[0092] 在某些实施方案中,经皮组合物提供 α -肾上腺素能药剂的持续释放。在某些实施方案中,经皮组合物包含控制 α -肾上腺素能药剂向受试者释放的递送系统。在各个实施方案中, α -肾上腺素能药剂的释放在施加后持续4小时或更长时间、5小时或更长时间、6小时或更长时间、7小时或更长时间、8小时或更长时间、9小时或更长时间、10小时或更长时间、11小时或更长时间、12小时或更长时间、14小时或更长时间、16小时或更长时间、18小时或更长时间、20小时或更长时间、22小时或更长时间或甚至24小时或更长时间。

控释组合物

[0093] 在一些实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂以控释组合物的形式施用于受试者。在某些实施方案中,控释组合物包含 α -肾上腺素能药剂和控制 α -肾上腺素能药剂释放的递送系统。在某些实施方案中,控释组合物包含递送系统和本文所述的任何 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,控释组合物包含先前部分中描述的局部或经皮制剂。递送系统的实例包括,例如,基于聚合物的系统,诸如植入物或插入物;多孔基质;水凝胶释放系统;经皮贴剂;基于肽的系统;以及接触镜。

[0094] 在一些实施方案中,递送系统为基于聚合物的植入物。可将基于聚合物的植入物如可生物蚀解的植入物植入眼睑或周围区域中,并且该基于聚合物的植入物在一段时间内提供 α -肾上腺素能药剂的控制释放。在一些实施方案中,通过手术植入基于聚合物的植入物。在一些实施方案中,注射植入物而无需手术。可皮下或肌肉内植入基于聚合物的植入物。在某些实施方案中,基于聚合物的植入物可紧邻米勒肌植入,诸如在米勒肌的约1毫米内、

约2毫米内、约3毫米内、约4毫米内或约5毫米内。

[0095] 在某些实施方案中,控释组合物的递送系统包含PLGA微粒。PLGA为可用来包封用于持续释放施用的化合物的生物相容的、可生物降解的聚合物。在一些实施方案中,乳酸-乙醇酸共聚物为PLGA-PEG-PLGA三嵌段共聚物。制备PLGA微粒和在微粒内包封化合物的方法是本领域公知的(例如,M.H.Lee等人,Biomaterials Research (2009) 13 (1):11-15)。

[0096] 通常,水溶性形式的 α -肾上腺素能药剂将比较低水溶性形式的相同药物更快地从递送系统中洗脱出来。在某些实施方案中,本公开内容提供了允许调节 α -肾上腺素能药剂从递送系统的体内局部递送速率的组合物。具体地,可通过控制较慢速洗脱形式的 α -肾上腺素能药剂与较快速洗脱形式的 α -肾上腺素能药剂的相对比例来调节局部递送速率。可通过多种方式实现待递送药剂的水溶性的控制,诸如通过使用盐或非盐形式的 α -肾上腺素能药剂。为了控制 α -肾上腺素能药剂从递送系统的释放动力学,可以以选定比例组合两种或更多种形式的具有不同溶解度的 α -肾上腺素能药剂以获得所需的动力学曲线。

[0097] 为了增加 α -肾上腺素能药剂的水溶性,可将药剂从中性或非盐形式转化为盐形式。 α -肾上腺素能药剂的盐形式可能将比相同 α -肾上腺素能药剂的非盐或中性形式更易溶于水。通常,可溶性盐形式的 α -肾上腺素能药剂将以比中性形式的 α -肾上腺素能药剂更快的速率从本公开内容的递送系统中洗脱出来。通过控制本公开内容的递送系统中盐和非盐形式的 α -肾上腺素能药剂的相对比例,可控制从递送系统递送药物的速率和持续时间。

[0098] 除了通过盐和非盐形式的 α -肾上腺素能药剂的组合来控制释放的想法之外, α -肾上腺素能药剂的溶解度也可通过选择盐形式的 α -肾上腺素能药剂的抗衡离子来调节。具有较大亲水性的抗衡离子通常将会增加洗脱速率,而较高疏水性的抗衡离子将会降低洗脱速率。例如,碱金属抗衡离子可能将比季铵抗衡离子赋予更大的水溶性和更快的洗脱速率。

[0099] 在某些实施方案中,本公开内容的递送系统,诸如基于聚合物的植入物,具有有助于延迟非盐形式的 α -肾上腺素能药剂从递送系统中洗脱的性质。通常,非盐形式的 α -肾上腺素能药剂将对递送系统的聚合物材料具有更强的分子间吸引力,从而减慢非盐形式的 α -肾上腺素能药剂从递送系统的洗脱速率。

[0100] 在某些实施方案中,本公开内容的控释组合物包含递送系统、游离碱或游离酸形式的第一 α -肾上腺素能药剂和盐形式的第二 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,第一 α -肾上腺素能药剂为 α -肾上腺素能激动剂。在某些实施方案中,第二 α -肾上腺素能药剂为 α -肾上腺素能激动剂。在某些实施方案中,第一 α -肾上腺素能药剂为第二 α -肾上腺素能药剂的非盐形式,例如,游离碱或游离酸。例如,第一 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉,而第二 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉的盐。或者,第二 α -肾上腺素能药剂可为与第一 α -肾上腺素能药剂不同的 α -肾上腺素能药剂的盐。例如,第一 α -肾上腺素能药剂可为羟甲唑啉,而第二 α -肾上腺素能药剂可为去氧肾上腺素的盐。

[0101] 在某些实施方案中,所述组合物包含重量比为约95:5至约30:70,诸如约95:5至约50:50,诸如约95:5至约60:40的非盐形式的第一 α -肾上腺素能药剂和盐形式的第二 α -肾上腺素能药剂。

[0102] 控制 α -肾上腺素能药剂从递送系统的洗脱速率的其他方式包括,例如,使用在体内降解时释放 α -肾上腺素能药剂的可生物降解的递送系统、使用组合物中的包合复合物、使用组合物中的增溶剂,并为组合物选择结晶或无定形形式的 α -肾上腺素能药剂。

A. 基于聚合物的植入物

[0103] 在一些实施方案中,基于聚合物的植入物为固体聚合物植入物。在某些实施方案中,基于聚合物的植入物为原位固化(例如,注射到组织中后)从而形成植入物的液体或半固体。通过手术植入或通过注射可将基于聚合物的植入物植入眼睑或周围区域。

[0104] 在某些实施方案中,植入基于聚合物的植入物后, α -肾上腺素能药剂的释放持续超过规定的时间量。在各个实施方案中, α -肾上腺素能药剂的释放在植入后持续至多一天、至多两天、至多三天、至多四天、至多五天、至多六天、至多七天、至多一周、至多两周、至多三周、至多四周、至多一个月、至多两个月、至多三个月、至多四个月、至多五个月、至多六个月、至多七个月、至多八个月、至多九个月、至多十个月、至多11个月、至多12个月或至多1年。

[0105] 在各个实施方案中,所述植入物包含约0.1mg至约10mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.3mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约1.7mg、约1.8mg、约1.9mg、约2.0mg、约2.1mg、约2.2mg、约2.3mg、约2.4mg、约2.5mg、约2.6mg、约2.7mg、约2.8mg、约2.9mg、约3.0mg、约3.1mg、约3.2mg、约3.3mg、约3.4mg、约3.5mg、约3.6mg、约3.7mg、约3.8mg、约3.9mg、约4.0mg、约4.1mg、约4.2mg、约4.3mg、约4.4mg、约4.5mg、约4.6mg、约4.7mg、约4.8mg、约4.9mg、约5.0mg、约5.1mg、约5.2mg、约5.3mg、约5.4mg、约5.5mg、约5.6mg、约5.7mg、约5.8mg、约5.9mg、约6.0mg、约6.1mg、约6.2mg、约6.3mg、约6.4mg、约6.5mg、约6.6mg、约6.7mg、约6.8mg、约6.9mg、约7.0mg、约7.1mg、约7.2mg、约7.3mg、约7.4mg、约7.5mg、约7.6mg、约7.7mg、约7.8mg、约7.9mg、约8.0mg、约8.1mg、约8.2mg、约8.3mg、约8.4mg、约8.5mg、约8.6mg、约8.7mg、约8.8mg、约8.9mg、约9.0mg、约9.1mg、约9.2mg、约9.3mg、约9.4mg、约9.5mg、约9.6mg、约9.7mg、约9.8mg、约9.9mg、约10mg的 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,本段中的任何两个剂量可组合形成本公开内容中包括的一系列剂量,例如,所述植入物包含约1.0mg至约8.0mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0106] 在一些实施方案中,所述植入物包含约0.1mg至约10mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含约0.5mg至约8mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含约2mg至约5mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含约3mg至约5mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0107] 在一些实施方案中,所述植入物包含约10mg或更少的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含约8mg或更少的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含约6mg或更少的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含约4mg或更少的 α -肾上腺素能药剂。

[0108] 在一些实施方案中,所述植入物包含至少约1mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含至少约2mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含至少约3mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,所述植入物包含至少约4mg的 α -肾上腺素能药剂。

1. 固体聚合物植入物

[0109] 在某些实施方案中,固体的基于聚合物的植入物用于施用 α -肾上腺素能药剂。在

一些实施方案中,通过手术将固体的基于聚合物的植入物植入眼睑中,诸如植入紧邻米勒肌的眼睑中。在一些实施方案中,基于聚合物的植入物包含 α -肾上腺素能药剂。

[0110] 在各个实施方案中,基于聚合物的植入物的聚合物选自适合于植入动物中的任何聚合物。在某些实施方案中,基于聚合物的植入物包含可生物降解的聚合物。“可生物降解的”用于指可由细菌或其他活生物体分解的任何物质或物体。在一些实施方案中,该聚合物是生物相容性聚合物。当与聚合物相关使用时,术语“生物相容性聚合物”和“生物相容性”是本领域公认的。例如,生物相容性聚合物包括既对宿主(例如,细胞、动物或人)无毒,也不会以在宿主中产生毒性浓度的单体亚基或寡聚亚基或其他副产物的速率降解(如果聚合物降解)的聚合物。

[0111] 在某些实施方案中,可在一次或多次毒性分析后确定旨在用于细胞内或体内使用(诸如植入或注射到患者体内)的可生物降解聚合物的毒理学。任何主题组合物都不必具有被认为是生物相容的100%的纯度。因此,主题组合物可包含99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%或甚至更少的生物相容性聚合物,例如包括本文所述的聚合物和其他材料和赋形剂,并且仍然是生物相容的。可在基于聚合物的植入物中使用的示例性聚合物包括:聚(己内酯)(PCL)、乙烯醋酸乙烯酯聚合物(EVA)、聚(乳酸)(PLA)、聚(L-乳酸)(PLLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚(L-乳酸-共-乙醇酸)(PLLGA)、聚(D,L-丙交酯)(PDLA)、聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯)、聚(D,L-丙交酯-共-己内酯-共-乙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PEO-共-D,L-丙交酯)、聚(D,L-丙交酯-共-PPO-共-D,L-丙交酯)、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚氨酯、聚-L-赖氨酸(PLL)、甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)、聚乙二醇、聚-L-谷氨酸、聚(羟基酸)、聚酸酐、聚原酸酯、聚(酯酰胺)、聚酰胺、聚(酯醚)、聚碳酸酯、硅氧烷、聚烯如聚乙烯、聚丙烯和聚四氟乙烯、聚亚烷基二醇如聚(乙二醇)(PEG)、聚亚烷基氧化物(PEO)、聚对苯二甲酸亚烷基酯如聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醚、聚乙烯酯如聚(乙酸乙烯酯)、聚乙烯基卤化物如聚(氯乙烯)(PVC)、聚乙烯吡咯烷酮、聚硅氧烷、聚苯乙烯(PS)、聚氨酯、衍生化纤维素如烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、丙烯酸聚合物,诸如聚((甲基)丙烯酸甲酯)(PMMA)、聚((甲基)丙烯酸乙酯)、聚((甲基)丙烯酸丁酯)、聚((甲基)丙烯酸异丁酯)、聚((甲基)丙烯酸己酯)、聚((甲基)丙烯酸异癸酯)、聚((甲基)丙烯酸月桂酯)、聚((甲基)丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八烷基酯)(在此统称为“聚丙烯酸”)及其共聚物和混合物、聚二噁烷酮及其共聚物、聚羟基脂肪酸酯、聚(丙烯酸富马酸酯)、聚甲醛、泊洛沙姆、聚原酸酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己内酯)、三亚甲基碳酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚氰基丙烯酸烷基酯、聚乙烯亚胺、二油酰基三甲基铵丙烷/二油酰基-sn-甘油基磷酸乙醇胺、聚癸二酸酐、聚氨酯、尼龙或其共聚物,以及在Shieh等人,1994,J.Biomed.Mater.Res.,28,1465-1475中和在美国专利号4,757,128,Hubbell等人,美国专利号5,654,381;5,627,233;5,628,863;5,567,440;以及5,567,435中描述的聚合物。其他合适的聚合物包括聚原酸酯(例如,如Heller等人,2000,Eur.J.Pharm.Biopharm.,50:121-128中所公开的)、聚磷腈(例如,如Vandorpe等人,1997,Biomaterials,18:1147-1152中所公开的)和聚磷酸酯(例如,如Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,pp.45-60,Ed.E.Mathiowitz,John Wiley& Sons,Inc.New York,1999中所公开的),以及两种或更多种这样的聚合物的掺和物和/或嵌

段共聚物。含有丙交酯和乙交酯的聚合物的羧基末端可任选地被封端,例如通过酯化,并且羟基末端可任选地被封端,例如通过醚化或酯化。在某些实施方案中,所述聚合物包含或基本上由聚氯乙烯(PVC)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)和甲基丙烯酸癸酯或其共聚物或其任何组合组成。在包含乳酸单体的聚合物中,乳酸可以为D-异构体、L-异构体或D-异构体和L-异构体的任何混合物。

[0112] 基于聚合物的植入物的聚合物可包含增塑剂,诸如癸二酸二辛酯(DOS)、邻硝基苯基-辛基醚、邻苯二甲酸二甲酯、二辛基苯基磷酸酯、邻苯二甲酸二丁酯、六甲基磷酰胺、己二酸二丁酯、邻苯二甲酸二辛酯、邻苯二甲酸十一烷酯、己二酸二辛酯、癸二酸二辛酯或其他合适的增塑剂。在某些实施方案中,增塑剂为聚(癸二酸甘油酯)(PGS)。在某些实施方案中,增塑剂包括美国专利号2,784,127和4,444,933中公开的那些增塑剂。

2. 可注射的聚合物植入物

[0113] 本公开内容的可注射聚合物植入物是指液体聚合物递送系统,该液体聚合物递送系统可注射到眼中,在那里其形成以受控方式释放 α -肾上腺素能药剂的固体或半固体植入物。在某些实施方案中,由液体聚合物递送系统形成的固体或半固体植入物是可生物降解的。在某些实施方案中,该液体聚合物系统选自溶解在生物相容性溶剂中的热塑性聚合物和无需使用溶剂而为液体的热固性聚合物。热固性和热塑性制剂结合了植入物的优点,同时避免了对植入物植入的手术需要。

a. 热塑性系统

[0114] 在某些实施方案中,液体聚合物递送系统为热塑性系统。当固体线性链聚合物溶解在生物相容性溶剂中以形成液体时,可获得热塑性体系,然后可将其与 α -肾上腺素能药剂组合并经由注射器施用。在某些实施方案中,该热塑性体系由具有一种或多种聚合物的制剂制备。在某些实施方案中,该聚合物包含可生物降解的聚合物。可用于本申请的可生物降解的聚合物的实例为聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚酐、聚酰胺、聚氨酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二噁烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚亚烷基草酸酯、聚亚烷基琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、甲壳质、壳聚糖和共聚物、三元共聚物或上述材料的组合或混合物。在一些实施方案中,该聚合物具有更低的结晶度并且更具疏水性。与也具有高度氢键键合的高度结晶的聚合物如聚乙交酯和几丁质相比,这些聚合物和共聚物可更易溶于生物相容性溶剂。在一些实施方案中,该聚合物为聚丙交酯、聚己内酯及其与乙交酯的共聚物,其中存在更多的无定形区域以增强溶解性。

[0115] 在一些实施方案中,所述聚合物的溶剂是无毒的、水混溶的,并且另外是生物相容的。溶剂还必须是生物相容的,以便其不会在植入部位引起严重的组织刺激或坏死。此外,溶剂应该是水混溶性的,以便其迅速扩散到体液中并允许水渗透到聚合物溶液中并引起该聚合物溶液凝结或凝固。这样的溶剂的实例包括但不限于N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、乙醇、丙二醇、丙酮、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基乙基酮、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、四氢呋喃、己内酰胺、癸基甲基亚砷、油酸和1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮。在一些实施方案中,该溶剂为N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、二甲基亚砷或丙酮,这是由于它们的溶剂化能力和它们的相容性。

[0116] 聚合物在各种溶剂中的溶解度将根据其结晶度、亲水性、氢键键合和分子量而不

同。因此,并非所有聚合物都将溶于相同的溶剂,但每种聚合物或共聚物都应具有其最佳溶剂。与高分子量聚合物相比,较低分子量的聚合物可更容易地溶解在溶剂中。结果,溶解在各种溶剂中的聚合物的浓度将根据聚合物的类型和其分子量而不同。相反地,较高分子量的聚合物可能倾向于比分子量非常低的聚合物更容易凝结或凝固。此外,较高分子量的聚合物将倾向于提供比低分子量材料更高的溶液粘度。因此,为了最佳的注入效率,应该控制溶剂中聚合物的分子量和浓度。

[0117] 例如,通过乳酸缩合形成的低分子量聚乳酸将溶解在N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中以提供73重量%的仍然容易流过23号注射器针头的溶液,而通过DL-丙交酯的额外聚合形成的较高分子量的聚(DL-丙交酯)(DL-PLA)在仅以50重量%溶解于NMP中时提供相同的溶液粘度。较高分子量的聚合物溶液在置于水中时立即凝结。虽然低分子量聚合物溶液更浓,但在置于水中时倾向于非常缓慢地凝结。

[0118] 对于倾向于缓慢凝结的聚合物,可使用溶剂混合物来提高凝结速率。例如,混合物的一种液体组分可为聚合物的良好溶剂,而另一种组分为较差的溶剂或非溶剂。这两种液体可以以使得聚合物仍然可溶但随着非溶剂(例如生理环境中的水)的量的最微小增加而沉淀的比例混合。必要时,溶剂体系必须可与聚合物和水混溶。这样的二元溶剂体系的实例为用于低分子量DL-PLA的NMP和乙醇。向NMP/聚合物溶液中添加乙醇显著增加了其凝结速率。

[0119] 还发现含有浓度非常高的高分子量聚合物的溶液有时比更稀的溶液更慢地凝结或凝固。怀疑高浓度的聚合物阻止溶剂从聚合物基质内扩散并因此防止水渗透到其可沉淀聚合物链的基质中。

[0120] 在一些实施方案中,所述聚合物包含嵌段共聚物。在一些实施方案中,该嵌段共聚物包含亲水性聚(环氧乙烷)嵌段和疏水性聚(环氧丙烷)嵌段。在一些实施方案中,该嵌段共聚物为聚(环氧乙烷)-聚(环氧丙烷)-聚(环氧乙烷)三嵌段(以Pluronic™或Poloxamer™商品名销售)。在一些实施方案中,这种三嵌段共聚物溶解在水溶液中。在一些实施方案中,该三嵌段共聚物吸收水以形成凝胶。在一些实施方案中,该嵌段共聚物表现出反向热胶凝行为并具有药物释放特性的表面活性嵌段共聚物。

[0121] 当溶液的温度升高到临界温度(胶凝温度)以上时,Pluronic™、Poloxamer™型三嵌段共聚物经历固化或胶凝。这些聚合物以低浓度形成胶束(包含水的微观球体),并在高浓度和高温(约30℃)下变成浓稠的连续凝胶。

[0122] 在一些实施方案中,所述聚合物包含乳酸-乙醇酸共聚物。在一些实施方案中,该乳酸-乙醇酸共聚物为PLGA-PEG-PLGA三嵌段共聚物。合适的PLGA-PEG-PLGA三嵌段共聚物可从印第安纳州西拉法叶市的PolySciTech(Akina, Inc.的部门)商购获得。热敏PLGA-PEG-PLGA三嵌段共聚物在本领域中详细描述。这些聚合物可具有约2000Da至约40,000Da的分子量,但如果其具有所需的反向热敏性质则可具有任何分子量。在一些实施方案中,PLGA-PEG-PLGA三嵌段共聚物可具有约30,000Da的分子量。在一些其他实施方案中,PLGA-PEG-PLGA三嵌段共聚物可具有约4000Da的分子量。在一些其他实施方案中,PLGA-PEG-PLGA三嵌段共聚物可具有1500:1000:1500的分子量分布,但如本领域普通技术人员应当理解的,其他分子量分布也是可能的并且在本公开内容的范围内。如果聚合物具有所需的热敏性质,则聚合物的PLGA区段中乳酸与乙醇酸之比可能并不重要。在一些实施方案中,共聚物的

PLGA区段具有约1:1的乳酸与乙醇酸之比,并且在一些其他实施方案中,共聚物的PLGA区段具有约3:1的乳酸与乙醇酸之比。

[0123] 在一些实施方案中,注射前将本文所述的 α -肾上腺素能药剂添加到聚合物溶液中,然后将聚合物/溶剂/药剂混合物注射到眼睑中。在一些实施方案中,皮内、皮下、隔膜前、隔膜后、肌肉注射制剂或将制剂注射到隔膜后脂肪垫中。在一些情况下, α -肾上腺素能药剂可溶于溶剂,并且聚合物和 α -肾上腺素能药剂的均匀溶液可用于注射。在其他情况下, α -肾上腺素能药剂不溶于溶剂,并且将产生药剂的悬浮液或分散液。在一些实施方案中,将悬浮液或分散液注射到眼睑中。在某些实施方案中,注射后,溶剂将消散,而聚合物将固化并将 α -肾上腺素能药剂捕获或包裹在固体或半固体基质内。从这些固体或半固体原位形成植入物中释放药剂可遵循从整体聚合物装置中释放药剂的相同一般规则。药物的释放可受到植入物的大小和形状、植入物内药物的负载、涉及药物和特定聚合物的渗透性因素以及聚合物降解的影响。

[0124] 掺入可注射的原位固体形成植入物中的 α -肾上腺素能药剂的量取决于所需的释放曲线、生物效应所需的药物浓度以及必须释放药物进行治疗的时间长度。掺入递送系统中的 α -肾上腺素能药剂的下限取决于 α -肾上腺素能药剂的活性和治疗所需的时间长度。

B. 热固性系统

[0125] 在某些实施方案中,所述液体聚合物递送系统为热固性系统。在某些实施方案中,该热固性系统包含一种或多种生物相容性聚合物。在一些实施方案中,该热固性系统包含可通过使用固化剂原位形成和固化的可交联聚合物。聚合物可如下形成:首先使用多元醇引发剂和催化剂形成多元醇封端的预聚物,该多元醇封端的预聚物进一步转化为丙烯酸酯封端的预聚物。就在注射前,将固化剂如过氧化苯甲酰或偶氮二异丁腈添加到丙烯酸预聚物溶液中。一旦注入,交联反应就会进行直到获得足够的分子量以引起聚合物固化。在一些实施方案中,固化反应是快速的,并且注射必须在添加固化剂后几乎立即进行。可主要通过可生物降解的疏水性聚丙交酯、聚乙交酯、聚己内酯等的聚合或共聚来形成这些聚合物。在一些实施方案中,可生物降解的系统包含由双官能链引发剂如乙二醇合成的双官能聚酯。在一些实施方案中,可生物降解的系统包含由三官能引发剂如三羟甲基丙烷合成的三官能聚酯。链引发剂的量可决定聚合物或共聚物的所得分子量。在某些实施方案中,凝胶基质一旦形成,将以受控方式释放药剂并且降解成易于代谢和排泄的产物。

[0126] 在一些实施方案中,在可注射聚合物溶液内形成的固体植入物将在体内缓慢生物降解,并允许天然组织生长并在植入物消失时替代植入物。在一些实施方案中,由可注射系统形成的固体植入物将以受控速率释放其基质中包含的 α -肾上腺素能药剂直至药物耗尽。在一些实施方案中,聚合物将在药物完全释放后降解。在一些其他实施方案中,仅在聚合物已降解至非扩散药物已经暴露于体液的点之后,药物才将会完全释放。

[0127] 在各个实施方案中,聚合物的选择决定 α -肾上腺素能药剂的释放速率。

微针

[0128] 在一些实施方案中, α -肾上腺素能药剂包装在微针内或微针上。微针是通常微米到毫米大小的结构,并且设计用于刺穿皮肤并将组合物递送至受试者的表皮或真皮。在一些实施方案中,被微针刺穿的皮肤为眼睑或眼睑周围。与传统的皮下或肌肉注射相比,微针具有一些优势。首先,施用所需的 α -肾上腺素能药剂的量可以更小,从而减少生产成本和时

间。其次,微针可自施用。第三,可将 α -肾上腺素能药剂干燥到微针上,这大大增加了组合物在室温下的稳定性。此外,微针施用通常是无痛的,这可使其成为更易接受的施用形式。

[0129] 微针通常是实心或中空结构。当用作固体支持物时,用于递送的 α -肾上腺素能药剂可涂覆微针(通常作为干燥形式)或可通过中空结构释放(例如,将液体组合物注射或输入皮肤)。组合物可在微针上(例如,在形成后被涂覆到微针的表面上),或在微针中(例如,形成微针本身的一部分,诸如通过沉积到微针的内部,或通过包含在用于形成微针的混合物中)。在一些实施方案中, α -肾上腺素能药剂溶解于皮肤隔室中或被注入皮肤。微针通常以阵列形式形成,包括多个针状结构,诸如在贴剂上。在一些实施方案中,然后将微针阵列直接施加到皮肤以用于皮内施用组合物。

[0130] 在一些实施方案中,微针阵列贴剂被设计成任何形状或大小。例如,为了美容目的而递送 α -肾上腺素能药剂的微针阵列贴剂可被塑形以模仿面部特征,例如眼睑。在一些实施方案中,微针阵列贴剂具有任何大小,但将优选为可允许递送选定量的 α -肾上腺素能药剂的最小大小。

[0131] 微针的大小和形状也可随着需要而变化。在一些实施方案中,微针包括圆柱形部分,在该圆柱形部分上定位具有尖端的锥形部分。在一些其他实施方案中,微针具有整体金字塔形状或整体圆锥形状。通常,微针通常包括基部和尖端。在一些实施方案中,该尖端具有小于或等于约1微米的半径。微针通常具有足以穿透角质层并进入表皮或真皮的长度。在某些实施方案中,微针具有约0.1微米至约5毫米的长度(从其尖端到其基部),例如约5毫米或更小、4毫米或更小、约1毫米至约4毫米、约500微米至约1毫米、约10微米至约500微米、约30微米至约200微米或约250微米至约1500微米。

[0132] 在一些实施方案中,根据所需的靶向深度、避免特定组织类型破裂的针的强度要求等来优化各个微针的大小。在一些实施方案中,经皮微针的横截面尺寸为约10nm至约1mm,或约1微米至约200微米,或约10微米至约100微米。外径可为约10微米至约100微米,并且中空针的内径可为约3微米至约80微米。

[0133] 在一些实施方案中,微针以各种图案排列在基底上,并且这样的图案被设计用于特定用途。在一些实施方案中,微针以统一的方式间隔开,诸如以矩形或正方形网格的方式或以同心圆的方式。间距可取决于许多因素,包括微针的高度和宽度、待施加于微针表面的膜的特性以及旨在通过微针移动的物质和类型。微针的示例排列为微针之间约50微米或更大的“端头到端头”间距,在一些实施方案中为约100微米到约800微米,而在一些实施方案中为约200微米到约600微米。

[0134] 在一些实施方案中,微针组合物由任何合适的材料形成。示例材料包括金属、陶瓷、半导体、有机物、聚合物和复合材料。在一些实施方案中,构造材料包括医药级不锈钢、金、钛、镍、铁、金、锡、铬、铜、这些或其他金属的合金、硅、二氧化硅以及聚合物。代表性的可生物降解的聚合物包括羟基酸的聚合物,诸如乳酸和乙醇酸聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙交酯-共-乙交酯以及与PEG的共聚物、聚酸酐、聚(原酸)酯、聚氨酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)和聚(丙交酯-共-己内酯)。代表性的不可生物降解的聚合物包括聚碳酸酯、聚甲基丙烯酸、乙烯-乙酸乙烯酯、聚四氟乙烯和聚酯。在一些实施方案中,微针为可溶解的、生物可溶的或可生物降解的或其组合。可使用多种可溶解的和/或生物可溶的微针。(参见例如US20140200509和W02009021048,其通过引用整体并入本文)。简言之,可溶解的微针可由水

溶性材料组成。举例来说,这些材料可包括壳聚糖、胶原、明胶、麦芽糖、右旋糖、半乳糖、海藻酸盐、琼脂糖、纤维素如羧甲基纤维素或羟丙基纤维素、淀粉和透明质酸。通常,选定的材料的弹性将足以允许皮肤渗透。优选地,可溶解的微针将在几秒内溶解在皮肤中,诸如在约5、10、15、20、25、30、45、50、60、120、180秒或更多秒内溶解;或在几分钟内溶解,诸如在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、60、120分钟或更多分钟内溶解。可溶解的微针可包括整个微针,使得整个微针结构将溶解在皮肤中,或者可在不可溶解的支撑结构上形成可溶解的涂层,使得仅有涂层将溶解在皮肤中。可用可溶解的、可生物降解的、生物可溶的聚合物或其组合涂覆微针。

[0135] 在一些实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂组合物涂覆在可溶解的微针上或包含在可溶解的微针本身内(例如,通过形成可溶解的聚合物基质的一部分)。在一些实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂组合物直接涂覆在微针结构上,或者在微针结构的模塑和聚合之前将 α -肾上腺素能药剂组合物与聚合物基质混合。

[0136] 关于可生物降解的微针的实例,参见例如W0200801068和US6334856,其各自通过引用并入本文。

[0137] 可使用多种合适的制造微针的方法(参见例如US6312612、US6334856、US7182747、US7226439和W02013137831)。在一些实施方案中,使用多种方法制造微针,所述方法包括但不限于:模塑(例如,自模塑、微模塑、微压纹、微注射等)、浇铸(例如,压铸)、蚀刻(例如,软微光刻技术)等。所用的制造方法通常取决于所用的材料。

[0138] 在一些实施方案中,微针组合物包含一种或四种 α -肾上腺素能药剂。

[0139] 在各个实施方案中, α -肾上腺素能药剂的释放持续超过规定的时间量。在各个实施方案中, α -肾上腺素能药剂的释放持续4小时或更长时间。在各个实施方案中, α -肾上腺素能药剂的释放持续8小时或更长时间。在各个实施方案中, α -肾上腺素能药剂的释放持续12小时或更长时间。在各个实施方案中, α -肾上腺素能药剂的释放持续至多一天、至多两天、至多三天、至多四天、至多五天、至多六天、至多七天、至多一周、至多两周、至多三周、至多四周、至多一个月或至多两个月。

[0140] 在各个实施方案中,微针阵列包含约0.1mg至约10mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1.0mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.3mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约1.7mg、约1.8mg、约1.9mg、约2.0mg、约2.1mg、约2.2mg、约2.3mg、约2.4mg、约2.5mg、约2.6mg、约2.7mg、约2.8mg、约2.9mg、约3.0mg、约3.1mg、约3.2mg、约3.3mg、约3.4mg、约3.5mg、约3.6mg、约3.7mg、约3.8mg、约3.9mg、约4.0mg、约4.1mg、约4.2mg、约4.3mg、约4.4mg、约4.5mg、约4.6mg、约4.7mg、约4.8mg、约4.9mg、约5.0mg、约5.1mg、约5.2mg、约5.3mg、约5.4mg、约5.5mg、约5.6mg、约5.7mg、约5.8mg、约5.9mg、约6.0mg、约6.1mg、约6.2mg、约6.3mg、约6.4mg、约6.5mg、约6.6mg、约6.7mg、约6.8mg、约6.9mg、约7.0mg、约7.1mg、约7.2mg、约7.3mg、约7.4mg、约7.5mg、约7.6mg、约7.7mg、约7.8mg、约7.9mg、约8.0mg、约8.1mg、约8.2mg、约8.3mg、约8.4mg、约8.5mg、约8.6mg、约8.7mg、约8.8mg、约8.9mg、约9.0mg、约9.1mg、约9.2mg、约9.3mg、约9.4mg、约9.5mg、约9.6mg、约9.7mg、约9.8mg、约9.9mg、约10mg的 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,本段中的任何两个剂量可组合形成本公开内容中包括的一系列剂量,例如,微针阵列包含约1.0mg至约

8.0mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0141] 在一些实施方案中,微针阵列包含约0.1mg至约10mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含约0.5mg至约8mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含约2mg至约5mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含约3mg至约5mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0142] 在一些实施方案中,微针阵列包含约10mg或更少的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含约8mg或更少的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含约6mg或更少的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含约4mg或更少的 α -肾上腺素能药剂。

[0143] 在一些实施方案中,微针阵列包含至少约1mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含至少约2mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含至少约3mg的 α -肾上腺素能药剂。在一些实施方案中,微针阵列包含至少约4mg的 α -肾上腺素能药剂。

使用方法

[0144] 在某些方面,本文所述的任何组合物可用于治疗上睑下垂,用于眼睑的美容改变或其他相关用途。本公开内容的组合物优选局部施用于眼睛或眼睑,注射到眼睑中,或从眼睑中的植入物或眼睑附近的插入物中释放。在某些实施方案中,本公开内容的控释组合物用于治疗上睑下垂或眼睑的美容改变或其他相关用途。在本文所述方法中使用的组合物可选自肠胃外组合物、局部组合物、控释组合物、微针、经皮制剂和本文所述的任何其他组合物中的任何一种。在某些实施方案中,本文所述方法的 α -肾上腺素能药剂为 α -肾上腺素能激动剂,诸如羟甲唑啉或其盐。

[0145] 如本文所用的,术语“治疗”或“处理”在本文中可互换使用。这些术语是指用于获得有益的或期望的结果的方法,该有益的或期望的结果包括但不限于治疗益处、美容益处和/或预防益处。治疗益处可意味着根除或改善所治疗的潜在病症。另外,治疗益处也可以如下实现:根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理症状,使得在受试者中观察到改善,虽然受试者仍可能仍然患有潜在病症。预防效果包括延迟或消除疾病或病况的出现,延迟或消除疾病或病症的症状的发作,减缓、停止或逆转疾病或病况的进展,或其任何组合。对于预防益处,可将组合物施用于有发生特定疾病的风险的受试者,或施用于报告有疾病的一种或多种生理症状的受试者,即使可能尚未对该疾病作出诊断。美容益处可意味着影响受试者的身体变化,这是受试者所期望的。

[0146] 如本文所用的,术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以影响预期应用的化合物的量,该预期应用包括但不限于如下定义的美容治疗和疾病治疗。治疗有效量可根据预期的治疗应用(体内),或所治疗的受试者和疾病状况,例如疾病状况的严重程度、施用方式等而变化,该治疗有效量可由本领域普通技术人员容易地确定。该术语还适用于将在靶细胞中诱导特定响应的剂量。具体剂量将根据所选择的具体化合物、要遵循的给药方案、是否与其他化合物联合施用、施用时机、被施用的组织以及携带该剂量的物理输送系统而变化。

[0147] 在某些方面,本公开内容提供了用于治疗受试者的上睑下垂的方法,其包括将有效量的 α -肾上腺素能药剂施用到受试者的眼睑中,诸如通过注射到眼睑中来施用。在某些实施方案中,皮内、皮下、隔膜前、隔膜后、肌肉施用注射或将注射施用到隔膜后脂肪垫中。

在特定的实施方案中,将注射肌内施用到米勒肌或提肌或两者中。在某些实施方案中,邻近米勒肌或提肌皮下施用注射。

[0148] 在某些实施方案中,所述用于治疗受试者的上睑下垂的方法包括将控释组合物施用到受试者的眼睑中。可通过手术植入将控释组合物施用到眼睑中,或者可通过注射将控释组合物施用到眼睑中。在某些实施方案中,将控释植入物注射到受试者的眼睑中。例如,可将固体的基于聚合物的植入物注射到受试者的眼睑中。

[0149] 在某些实施方案中,在注射可注射聚合物组合物(例如,热固性或热塑性组合物)后形成控释植入物。在某些这样的实施方案中,可注射的聚合物组合物一旦注射到受试者的组织中就形成固体或半固体植入物。

[0150] 在某些实施方案中,本公开内容提供了治疗受试者的上睑下垂的方法,其包括使眼睑中的一种或多种肌肉与有效量的 α -肾上腺素能药剂接触。在某些实施方案中,所述治疗受试者的上睑下垂的方法包括接触上睑板肌、眶肌和上睑提肌中的任何一种或多种。在某些实施方案中,该方法包括通过例如将 α -肾上腺素能组合物注射到眼睑中或将含有 α -肾上腺素能药剂的植入物植入眼睑中来直接接触眼睑中的肌肉。该方法可包括通过例如施加渗透眼睑皮肤的局部组合物间接接触眼睑中的肌肉。在某些这样的实施方案中,局部组合物可为经皮制剂。

[0151] 在某些实施方案中,本公开内容的方法包括使受试者的米勒肌和/或提肌与有效量的 α -肾上腺素能药剂接触。米勒肌,也称为眶肌,是从眶下沟和蝶枕裂穿过并与眼眶骨膜紧密结合的平滑肌。米勒肌位于眼眶后部并横跨眶下裂。

[0152] 在某些实施方案中,通过肠胃外施用 α -肾上腺素能药剂,诸如通过将 α -肾上腺素能药剂注射到受试者的眼睑中,进行受试者的肌肉(诸如米勒肌)的接触。在某些实施方案中,肠胃外施用是将 α -肾上腺素能药剂注射到脸上与眼睑相邻的区域中,诸如注射到内眦静脉中。

[0153] 在某些实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂以控释组合物的形式施用。在某些实施方案中,通过从植入受试者眼睑中的控释组合物(例如本文所述的基于聚合物的植入物)释放 α -肾上腺素能药剂进行受试者的肌肉(诸如米勒肌)的接触。在某些实施方案中,通过从位于眼睑下方或与受试者的眼睑接触的插入物释放 α -肾上腺素能药剂进行受试者的肌肉(例如米勒肌)的接触。

[0154] 在某些方面,本公开内容提供了用于治疗受试者的上睑下垂的方法,其包括将控释组合物施用到眼睑中、与眼睑接触或紧邻受试者的眼睑,其中该控释组合物向受试者释放治疗有效量的 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,该控释组合物选自本文所述的任何控释组合物。在特定的实施方案中,该方法包括将控释组合物作为植入物施用于受试者的眼睑中。在特定的实施方案中,该植入物在体内是可生物降解的。在特定的实施方案中,该方法包括将有效量的 α -肾上腺素能药剂的控释组合物作为可注射的聚合物植入物施用于受试者。在特定的实施方案中,该方法的 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。

[0155] 在某些方面,本公开内容提供了用于受试者的美容治疗的方法,其包括将有效量的 α -肾上腺素能药剂施用到受试者的眼睑中,诸如通过注射到眼睑中来施用。在某些实施方案中,皮内、皮下、隔膜前、隔膜后、肌肉施用注射或将注射施用到隔膜后脂肪垫中。在特定的实施方案中,将注射肌内施用到米勒肌或提肌或两者中。在某些实施方案中,邻近米勒

肌或提肌皮下施用注射。

[0156] 在某些实施方案中,所述用于受试者的美容治疗的方法包括将控释组合物施用到受试者的眼睑中。可通过手术植入将控释组合物施用到眼睑中,或者可通过注射将控释组合物施用到眼睑中。在某些实施方案中,将控释植入物注射到受试者的眼睑中。例如,可将固体的基于聚合物的植入物注射到受试者的眼睑中。

[0157] 在某些实施方案中,在注射可注射聚合物组合物(例如,热固性或热塑性组合物)后形成美容方法的控释植入物。在某些这样的实施方案中,可注射的聚合物组合物一旦注射到受试者的组织中就形成固体或半固体植入物。

[0158] 在某些实施方案中,本公开内容提供了受试者的美容疗法的方法,其包括使眼睑中的一种或多种肌肉与有效量的 α -肾上腺素能药剂接触。在某些实施方案中,所述受试者的美容疗法的方法包括接触上睑板肌、眶肌和上睑提肌中的任何一种或多种。在某些实施方案中,该方法包括通过例如将 α -肾上腺素能组合物注射到眼睑中或将含有 α -肾上腺素能药剂的植入物植入眼睑中来直接接触眼睑中的肌肉。该方法可包括通过例如施加渗透眼睑皮肤的局部组合物间接接触眼睑中的肌肉。在某些这样的实施方案中,局部组合物可为经皮制剂。

[0159] 在某些实施方案中,本公开内容的美容疗法的方法包括使受试者的米勒肌和/或提肌与有效量的 α -肾上腺素能药剂接触。在某些实施方案中,通过肠胃外施用 α -肾上腺素能药剂,诸如通过将 α -肾上腺素能药剂注射到受试者的眼睑中,进行受试者的肌肉(诸如米勒肌)的接触。在某些实施方案中,肠胃外施用是将 α -肾上腺素能药剂注射到脸上与眼睑相邻的区域中,诸如注射到内眦静脉中。

[0160] 在某些实施方案中,所述受试者的美容治疗的方法包括以控释组合物的形式施用 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,通过从植入受试者眼睑中的控释组合物(例如本文所述的基于聚合物的植入物)释放 α -肾上腺素能药剂进行受试者的肌肉(诸如米勒肌)的直接接触。在某些实施方案中,通过从位于眼睑下方或与受试者的眼睑接触的插入物释放 α -肾上腺素能药剂进行受试者的肌肉(例如米勒肌)的间接接触。

[0161] 在某些方面,本公开内容提供了受试者的美容疗法的方法,其包括将控释组合物施用到眼睑中、与眼睑接触或紧邻受试者的眼睑,其中该控释组合物向受试者释放治疗有效量的 α -肾上腺素能药剂。在某些实施方案中,该控释组合物选自本文所述的任何控释组合物。在特定的实施方案中,所述美容疗法的方法包括将控释组合物作为植入物施用于受试者的眼睑中。在特定的实施方案中,该植入物在体内是可生物降解的。在特定的实施方案中,该方法包括将有效量的 α -肾上腺素能药剂的控释组合物作为可注射的聚合物植入物施用于受试者。在特定的实施方案中,该方法的 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。

[0162] 在某些实施方案中,本公开内容的控释组合物在两周或更长时间内提供 α -肾上腺素能药剂的持续释放,诸如三周或更长时间、诸如四周或更长时间、诸如五周或更长时间、诸如六周或更长时间、诸如七周或更长时间、诸如八周或更长时间、诸如九周或更长时间、诸如十周或更长时间、诸如十一周或更长时间、诸如十二周或更长时间、诸如十三周或更长时间、诸如十四周或更长时间、诸如十五周或更长时间或甚至诸如十六周或更长时间。

[0163] 在某些实施方案中,本公开内容的控释组合物在约两周、约三周、约四周、约两周、约五周、约六周、约七周、约八周、约九周、约十周、约十一周、约十二周、约十三周、约十四

周、约十五周或甚至约十六周的时间内提供 α -肾上腺素能药剂的持续释放。在某些实施方案中,本公开内容的控释组合物在约一个月、约两个月、约三个月、约四个月、约五个月、约六个月、约七个月、约八个月、约九个月、约十个月、约十一个月、约十二个月的时间内提供 α -肾上腺素能药剂的持续释放。在某些实施方案中,本段中的任何两个时间框架可组合形成本公开内容中包括的一系列时间范围,例如,本公开内容的控释组合物在约三周至约四个月的时间内提供 α -肾上腺素能药剂的持续释放。

[0164] 如本文所用的,术语“控释”是指预定量的 α -肾上腺素能药剂在指定时间段内向体内的释放。控释组合物包括持续释放组合物、延迟释放组合物、靶向释放药物产品等。如本文所用的,术语“持续释放”是指以预定速率释放 α -肾上腺素能药剂,以在一段时间内保持恒定或接近恒定的药物浓度。

[0165] 在某些方面,本公开内容提供了相对于治疗前的间隔增加受试者的上眼睑和下眼睑的垂直间隔的方法,其包括向受试者的眼睛或眼睑施用有效量的 α -肾上腺素能药剂。在特定的实施方案中,受试者没有上睑下垂。在某些实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂以控释组合物的形式施用。在某些实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂局部施用于眼睛或眼睑。在特定的实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂施用于受试者的眼睑,诸如施用到受试者的眼睑中。在某些实施方案中,相对于治疗前的间隔,上眼睑和下眼睑的垂直间隔增加10%或更多。

[0166] 在某些实施方案中,相对于上眼睑和下眼睑的治疗前垂直间隔,本公开内容的方法将上眼睑和下眼睑的垂直间隔增加约1%或更多、约2%或更多、约3%或更多、约4%或更多、约5%或更多、约6%或更多、约7%或更多、约8%或更多、约9%或更多、约10%或更多、约11%或更多、约12%或更多、约13%或更多、约14%或更多、约15%或更多、约16%或更多、约17%或更多、约18%或更多、约19%或更多、约20%或更多、约21%或更多、约22%或更多、约23%或更多、约24%或更多、约25%或更多、约26%或更多、约27%或更多、约28%或更多、约29%或更多、约30%或更多、约31%或更多、约32%或更多、约33%或更多、约34%或更多、约35%或更多、约36%或更多、约37%或更多、约38%或更多、约39%或更多、约40%或更多、约41%或更多、约42%或更多、约43%或更多、约44%或更多、约45%或更多、约46%或更多、约47%或更多、约48%或更多、约49%或更多、约50%或更多。

[0167] 在某些实施方案中,本公开内容的方法增加上眼睑与瞳孔中间的距离。下垂的眼睑或上睑下垂所致的眼睑可具有约2mm或更小的上眼睑和瞳孔中间之间的距离。在某些实施方案中,相对于上眼睑与瞳孔之间的治疗前距离,本公开内容的方法将上眼睑和瞳孔中间之间的距离增加至约2mm或更多、约2.1mm或更多、约2.2mm或更多、约2.3mm或更多、约2.4mm或更多、约2.5mm或更多、约2.6mm或更多、约2.7mm或更多、约2.8mm或更多、约2.9mm或更多、约3.0mm或更多、约3.1mm或更多、约3.2mm或更多、约3.3mm或更多、约3.4mm或更多、约3.5mm或更多、约3.6mm或更多、约3.7mm或更多、约3.8mm或更多、约3.9mm或更多或甚至约4.0mm或更多。

[0168] 在某些实施例中,本公开内容的方法减少了两个上眼睑之间的不对称性。

[0169] 在某些实施方案中,本公开内容提供了改变受试者的视轴位置的方法,其包括将有效量的 α -肾上腺素能药剂施用于受试者的眼睛或施用到受试者的眼睑中。在特定的实施方案中,受试者没有上睑下垂。在某些实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂以控释组合物的形式施用。在某些实施方案中,将 α -肾上腺素能局部施用于眼睛或眼睑。在特定的实施方案

中,将 α -肾上腺素能药剂施用于受试者的眼睑,诸如施用到受试者的眼睑中。在某些实施方案中,改变视轴的位置改善了受试者的视力。改善受试者的视力可包括以下任何一项:改善视敏度,改善对比敏感度,减少眩光和晕圈,以及增加受试者具有良好视力的孔径量。

诊断方法

[0170] 在某些实施方案中,本公开内容提供了使用 α -肾上腺素能药剂筛选将受益于本文公开的方法的受试者的方法。在具体的实施方案中,将 α -肾上腺素能药剂作为筛选剂量局部施用于受试者的眼睛或眼睑,以确定受试者的眼睑是否响应于 α -肾上腺素能药剂的施用。在某些实施方案中,如果受试者的眼睑响应于 α -肾上腺素能药剂的局部施用,则可以以局部或肠胃外施用的形式向受试者施用 α -肾上腺素能药剂的治疗方案。在特定的实施方案中,向受试者施用局部 α -肾上腺素能药剂,并且如果眼睑响应于该施用,则如本文公开的方法中所述,通过注射到眼睑中向受试者施用一剂或多剂 α -肾上腺素能药剂。

[0171] 在某些实施方案中,眼睑通过回缩来响应于施用,使得所治疗的眼睛的下眼睑和上眼睑的垂直间隔增加。例如,向受试者施用局部 α -肾上腺素能药剂,例如眼内的羟甲唑啉滴眼剂,并且所述眼睛的上眼睑向上回缩,使得下眼睑和上眼睑的垂直间隔增加约0.5mm或更多,诸如约1mm或更多或甚至约2mm或更多。

[0172] 如果用 α -肾上腺素能药剂治疗的眼睛的上眼睑响应于筛选剂量,则可对受试者使用先前部分中描述的任何使用方法。例如,如果用 α -肾上腺素能药剂治疗的受试者眼睛的上眼睑响应于筛选施用,则受试者可接受 α -肾上腺素能药剂的注射,受试者可将 α -肾上腺素能药剂的局部组合物施加到眼睛中或眼睑上或其任何组合。

[0173] 在某些实施方案中,所述筛选方法提供关于 α -肾上腺素能药剂的合适剂量和施用方法的信息。例如,施用 α -肾上腺素能药剂的筛选剂量后,受试者的眼睑可能不回缩或最小程度地回缩。如本文所用的,“最小程度地回缩”可指相对于施用 α -肾上腺素能药剂之前眼睑的位置,上眼睑和下眼睑的垂直间隔增加小于2mm,诸如约0.1mm至约2mm、约0.1mm至约1.5mm、约0.1mm至约1mm、约0.1mm至约0.8mm或甚至约0.1mm至约0.5mm。当施用局部 α -肾上腺素能药剂的筛选剂量后受试者的眼睑不回缩或最小程度地回缩时,受试者可接受高于第一筛选剂量的第二筛选剂量,以确定受试者的眼睑是否响应于更高的剂量。

[0174] 在某些实施方案中,受试者对 α -肾上腺素能药剂的局部筛选剂量的响应可用于确定施用于受试者的 α -肾上腺素能药剂的施用剂量或施用频率。例如,施用局部筛选剂量后受试者的眼睑显示出较大的回缩响应,因此可向受试者开具低剂量的 α -肾上腺素能药剂。或者,施用筛选剂量后受试者的眼睑可显示出较小的回缩响应,因此可向受试者开具高剂量的 α -肾上腺素能药剂。

[0175] 在某些实施方案中,可基于受试者对筛选剂量的响应来开具 α -肾上腺素能药剂的施用方法。例如,施用局部筛选剂量后受试者的眼睑显示出较大的回缩响应,因此可向受试者开具局部治疗方案。或者,施用筛选剂量后受试者的眼睑可显示出较小的回缩响应,因此可单独向受试者开具肠胃外治疗方案或向受试者开具与局部治疗方案组合的肠胃外治疗方案。

[0176] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同具体地和单独地指出每一个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

[0177] 通过参考以下实例进一步详细描述本发明。提供这些实例仅仅是为了说明的目的

的,除非另有说明,否则并非旨在限制。因此,本发明绝不应被解释为限于以下实例,而是应该被解释为包括由于本文提供的教导而变得明显的任何和所有变化。

[0178] 本文考虑的实施方案包括实施方案P1至P48。

[0179] 实施方案P1.一种控释组合物,其包含 α -肾上腺素能药剂和控制所述 α -肾上腺素能药剂的释放的递送系统。

[0180] 实施方案P2.根据实施方案P1所述的控释组合物,其中所述组合物选自持续释放组合物、延长释放组合物、脉冲释放组合物和延迟释放组合物。

[0181] 实施方案P3.根据实施方案P1或P2所述的控释组合物,其中所述递送系统选自基于聚合物的系统、多孔基质、水凝胶释放系统以及基于肽的系统。

[0182] 实施方案P4.根据实施方案P1至P3中任一项所述的控释组合物,其中所述组合物为持续释放组合物。

[0183] 实施方案P5.根据实施方案P4所述的控释组合物,其中所述持续释放组合物被配制用于注射。

[0184] 实施方案P6.根据实施方案P6所述的控释组合物,其中所述组合物被配制用于皮内、皮下、隔膜前、隔膜后、肌内注射或注射到隔膜后脂肪垫中。

[0185] 实施方案P7.根据实施方案P1至P6中任一项所述的控释组合物,其中所述组合物包含0.2mg至10mg的所述 α -肾上腺素能药剂。

[0186] 实施方案P8.根据实施方案P7所述的控释组合物,其中所述组合物包含0.5mg至8mg的所述 α -肾上腺素能药剂。

[0187] 实施方案P9.根据实施方案P7所述的控释组合物,其中所述组合物包含0.5mg至3mg的所述 α -肾上腺素能药剂。

[0188] 实施方案P10.根据实施方案P7所述的控释组合物,其中所述组合物包含3mg至6mg的所述 α -肾上腺素能药剂。

[0189] 实施方案P11.根据实施方案P4所述的控释组合物,其中所述持续释放组合物被配制用于局部施用。

[0190] 实施方案P12.根据实施方案P1所述的控释组合物,其中所述组合物被配制用于施用于眼睑。

[0191] 实施方案P13.根据实施方案P11或P12所述的控释组合物,其中所述组合物每剂量包含0.2mg至6mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0192] 实施方案P14.根据实施方案P13所述的控释组合物,其中所述组合物每剂量包含0.5mg至4mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0193] 实施方案P15.根据实施方案P14所述的控释组合物,其中所述组合物每剂量包含0.5mg至3mg的 α -肾上腺素能药剂。

[0194] 实施方案P16.根据实施方案P1至P15中任一项所述的控释组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自天然存在的或合成的 α -肾上腺素能药剂。

[0195] 实施方案P17.根据实施方案P1至P16中任一项所述的控释组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自 α -1激动剂和 α -2激动剂。

[0196] 实施方案P18.根据实施方案P1至P17中任一项所述的控释组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂选自阿米福林、山莨菪碱、樟柳碱、氯乙基可乐定、西拉唑啉、去甲文拉法辛、

地匹福林、多巴胺、麻黄碱、肾上腺素、依替福林、乙基去甲肾上腺素、5-氟去甲肾上腺素、6-氟去甲肾上腺素、吡达尼定、左旋异肾上腺素、间羟胺、甲氧胺、甲基多巴、米多君、萘甲唑啉、去甲肾上腺素、章鱼胺、羟甲唑啉、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、脱氧肾上腺素、四氢唑啉、赛洛唑啉、6-(5-氟-2-嘧啶-5-基-苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、A-61603(N-[5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-基]甲磺酰胺)及其任何一种的盐。

[0197] 实施方案P19.根据实施方案P18所述的控释组合物,其中所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。

[0198] 实施方案P20.一种用于治疗受试者的上睑下垂的方法,其包括将治疗有效量的 α -肾上腺素能药剂注射到受试者的眼睑中。

[0199] 实施方案P21.一种用于受试者的美容疗法的方法,其包括将治疗有效量的 α -肾上腺素能药剂注射到受试者的眼睑中。

[0200] 实施方案P22.根据实施方案P20或P21所述的方法,其中皮内、皮下、隔膜前、隔膜后、肌肉施用所述注射或将所述注射施用到隔膜后脂肪垫中。

[0201] 实施方案P23.根据实施方案P22所述的方法,其中肌肉施用所述 α -肾上腺素能药剂。

[0202] 实施方案P24.根据实施方案P23所述的方法,其中将所述肌肉注射施用到米勒肌或提肌或两者中。

[0203] 实施方案P25.根据实施方案P21所述的方法,其中邻近米勒肌或提肌或两者施用所述注射。

[0204] 实施方案P26.根据实施方案P20至P25中任一项所述的方法,其中所述 α -肾上腺素能药剂被配制为实施方案P1至P20中任一项所述的控释组合物。

[0205] 实施方案P27.根据实施方案P20至P26中任一项所述的方法,其中所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。

[0206] 实施方案P28.一种用于治疗受试者的上睑下垂的方法,其包括使米勒肌与有效量的 α -肾上腺素能药剂直接接触。

[0207] 实施方案P29.一种用于受试者的美容疗法的方法,其包括使米勒肌与有效量的 α -肾上腺素能药剂直接接触。

[0208] 实施方案P30.根据实施方案P28或P29所述的方法,其中通过从所述受试者的眼睑中的植入物释放 α -肾上腺素能药剂进行所述直接接触。

[0209] 实施方案P31.根据实施方案P28或P29所述的方法,其中通过将所述 α -肾上腺素能药剂注射到米勒肌中进行所述直接接触。

[0210] 实施方案P32.根据实施方案P28至P31中任一项所述的方法,其中所述 α -肾上腺素能药剂被配制为实施方案P1至P10中任一项所述的控释组合物。

[0211] 实施方案P33.根据实施方案P28至P32中任一项所述的方法,其中所述 α -肾上腺素能药剂为羟甲唑啉或其盐。

[0212] 实施方案P34.一种用于治疗受试者的上睑下垂的方法,其包括将 α -肾上腺素能药剂的控释组合物施用于所述受试者的眼睑,其中所述控释组合物在一段时间内向所述受试者释放有效量的 α -肾上腺素能药剂。

[0213] 实施方案P35.一种用于受试者的美容疗法的方法,其包括将 α -肾上腺素能药剂的控释组合物施用于所述受试者的眼睑,其中所述控释组合物在一段时间内向所述受试者释放有效量的 α -肾上腺素能药剂。

[0214] 实施方案P36.根据实施方案P34或P35所述的方法,其中所述控释组合物选自实施方案P1或P19中的任一项。

[0215] 实施方案P37.根据实施方案P35所述的方法,其中将所述控释组合物局部施用于所述眼睑。

[0216] 实施方案P38.根据实施方案P37所述的方法,其中所述控释组合物在6小时或更长的时间内向所述受试者释放有效量的 α -肾上腺素能药剂。

[0217] 实施方案P39.根据实施方案P35所述的方法,其中将所述控释组合物通过注射施用到所述眼睑中。

[0218] 实施方案P40.根据实施方案P39所述的方法,其中将所述控释组合物作为可注射聚合物植入物施用。

[0219] 实施方案P41.根据实施方案P39或P40所述的方法,其中所述控释组合物在2周或更长的时间内向所述受试者释放有效量的 α -肾上腺素能药剂。

[0220] 实施方案P42.一种用于增加受试者的上眼睑和下眼睑的垂直间隔的方法,其包括向受试者的眼睛或眼睑施用有效量的 α -肾上腺素能药剂。

[0221] 实施方案P43.根据实施方案P42所述的方法,其中所述受试者没有上睑下垂。

[0222] 实施方案P44.根据实施方案P42或P43所述的方法,其中将所述 α -肾上腺素能药剂作为选自实施方案P1至P14中任一项所述的控释组合物来施用。

[0223] 实施方案P45.根据实施方案P42或P43所述的方法,其中将所述 α -肾上腺素能药剂局部施用于所述眼睛或眼睑。

[0224] 实施方案P46.根据实施方案P45所述的方法,其中将所述 α -肾上腺素能药剂施用于所述受试者的所述眼睑。

[0225] 实施方案P47.根据实施方案P42或P43所述的方法,其中将所述 α -肾上腺素能药剂注射到所述受试者的所述眼睑中。

[0226] 实施方案P48.根据实施方案P42至P47中任一项所述的方法,其中相对于上眼睑和下眼睑的治疗前间隔,上眼睑和下眼睑的垂直间隔增加10%或更多。

实施例

实施例1.向兔施用羟甲唑啉溶液后对眼睑回缩的影响的评价

[0227] 没有眼病理学的兔通过眼部注射接受羟甲唑啉溶液。在术后、施用羟甲唑啉溶液后1、2、3、7、10和14天对进展进行测试。在实验结束时通过组织学来分析眼睑。终点包括炎症、纤维化、隔膜前和隔膜后脂肪、提肌和米勒肌的状态、眼睑组织血管损伤或坏死或缺血性损伤的存在。

材料

动物:雌性新西兰兔(2.5-3kg)

镇静:硫酸阿托品和咪达唑仑IV(耳静脉)

麻醉:耳静脉用异丙酚1%(10mg/kg)诱导

用异氟醚维持(吸入麻醉)

羟甲唑啉溶液

裂隙灯

方法

基线措施(第1阶段)

I. 动物 (n=2) ; 2.5-3kg 新西兰兔

II. 没有镇静和麻醉

III. 带标尺(作为距离的标准量度)的照片记录。在弱光下每次测量拍摄三组照片,以防止兔眯眼

IV. 将50 μ l的10%去氧肾上腺素经由局部施用于右眼(RE)

V. 带标尺的照片记录。每次测量三组照片。给药后20-30分钟后。

VI. 动物回到动物房。

测试物品(羟甲唑啉溶液)(第2阶段)

I. 动物 (n=3/每组) ; 2.5-3kg 新西兰兔

II. 带标尺(作为距离的标准量度)的照片记录。在弱光下每次测量拍摄三组照片,以防止兔眯眼。

III. 用硫酸阿托品和咪达唑仑镇静

IV. 用异丙酚诱导

V. 用异氟醚维持

VI. 羟甲唑啉溶液或PBS(磷酸盐缓冲盐水)的眼部注射

a. A组: PBS (RE) 中的羟甲唑啉1mg/ml 和PBS (LE)

b. B组: PBS (RE) 中的羟甲唑啉3mg/ml 和PBS (LE)

c. C组: PBS (RE) 中的羟甲唑啉10mg/ml 和PBS (LE)

在第0天,经由向隔膜后脂肪垫中的注射,邻近两个眼睑的米勒肌,向所有动物施用100 μ l (0.1ml) 羟甲唑啉溶液 (RE) 或PBS媒介物对照 (LE)。对于这种注射,使用30G针头;远离针入口部位至少4mm施用测试物品,以防止流体通过孔回流。

VII. 跟进

VIII. 在注射羟甲唑啉溶液14天后将动物施以安乐死以处理眼睑组织。

a. 从每只动物收获两个眼睑并储存在福尔马林中

b. 组织学 (H/E 染色)

跟进

跟进包括:

- 眼睑回缩/上睑下垂测量和眼睛直接面对相机并且照片框架中有使距离标准化的标尺的数码照片。在弱光下每次测量拍摄三组照片,以防止兔眯眼。

- 裂隙灯生物显微术

- 每天的总体健康观察

- 给药前和处死前的体重

研究变量

I. 睑裂距离

II. 边缘反射距离1

结果

A组 (1mg/ml)

备注:

预注射。进行羟甲唑啉 (oxy) 注射而没有发生事故;

第2天:施加压力以使右眼中的眼睑闭合 (注射后3h)。动物显示出眼部不适

第3天上午:施加压力以使右眼中的眼睑闭合

		#1 (雄性, 2.8 Kg) /#2 (雄性, 3 Kg) /#3 (雄性, 3 Kg)	
		右眼 (RE)	左眼 (LE)
第 2 天	结膜充血	+/+/+	+/+/+
	结膜水肿	+/+/+	+/+/+
	发红	+/+/+	+/+/+
	威胁测试	消除/消除/消除	延迟/+/延迟
	眼睑反射	消除/消除/消除	+/+/+
第 3 天 上午	结膜充血	+/+/+	-/-/-
	结膜水肿	+/+/+	-/-/-

		#1 (雄性, 2.8 Kg) /#2 (雄性, 3 Kg) /#3 (雄性, 3 Kg)	
		右眼 (RE)	左眼 (LE)
	发红	+/+/+	+/+/+
	威胁测试	消除/消除/消除	+/+/+
	眼睑反射	延迟/延迟/延迟	+/+/+
第 3 天 下午	结膜充血	+/+/+	-/-/-
	结膜水肿	-/-/-	-/-/-
	发红	-/-/-	-/-/-
	威胁测试	延迟/延迟/延迟	+/+/+
	眼睑反射	+/+/+	+/+/+
第 4 天 上午	结膜充血	+/+/+	-/-/-
	结膜水肿	-/-/-	-/-/-
	发红	-/-/-	-/-/-
	威胁测试	延迟/延迟/延迟	+/+/+
	眼睑反射	+/+/+	+/+/+
第 4 天 下午	结膜充血	+/+/+	-/-/-
	结膜水肿	-/-/-	-/-/-
	发红	-/-/-	-/-/-
	威胁测试	延迟/延迟/延迟	+/+/+

		#1 (雄性, 2.8 Kg) / #2 (雄性, 3 Kg) / #3 (雄性, 3 Kg)	
		右眼 (RE)	左眼 (LE)
	眼睑反射	+/+/+	+/+/+
第 5 天	结膜充血	-/-/-	-/-/-
	结膜水肿	-/-/-	-/-/-
	发红	-/-/-	-/-/-
	威胁测试	+/+/+	+/+/+
	眼睑反射	+/+/+	+/+/+
第 6 天	结膜充血	-/-/-	-/-/-
	结膜水肿	-/-/-	-/-/-
	发红	-/-/-	-/-/-
	威胁测试	+/+/+	+/+/+
	眼睑反射	+/+/+	+/+/+
第 7 天	结膜充血	-/-/-	-/-/-
	结膜水肿	-/-/-	-/-/-
	发红	-/-/-	-/-/-
	威胁测试	+/+/+	+/+/+
	眼睑反射	+/+/+	+/+/+

		#1 (雄性, 2.8 Kg) /#2 (雄性, 3 Kg) /#3 (雄性, 3 Kg)	
		右眼 (RE)	左眼 (LE)
第 8 天	结膜充血	-/-/-	-/-/-
	结膜水肿	-/-/-	-/-/-
	发红	-/-/-	-/-/-
	威胁测试	+/+/+	+/+/+
	眼睑反射	+/+/+	+/+/+

B组 (3mg/ml)

备注:

预注射。进行羟甲唑啉注射而没有发生事故;

第2天:施加压力以使右眼中的眼睑闭合(注射后3h)。动物显示出眼部不适

第3天上午:施加压力以使右眼中的眼睑闭合

第3天下午:施加压力以使右眼中的眼睑闭合

第4天上午:施加压力以使右眼中的眼睑闭合

		#1 (雄性, 3 Kg) /#2 (雄性, 2.9 Kg)	
		右眼 (RE)	左眼 (LE)
第 2 天	结膜充血	+/+	+/+
	结膜水肿	+/+	+/+

		#1 (雄性, 3 Kg) / #2 (雄性, 2.9 Kg)	
		右眼 (RE)	左眼 (LE)
	发红	+/+	+/+
	威胁测试	消除/消除	延迟/+/延迟
	眼睑反射	消除/消除	+/+
第 3 天 上午	结膜充血	+/+	-/-
	结膜水肿	+/+	-/-
	发红	+/+	+/+
	威胁测试	消除/消除	+/+
	眼睑反射	延迟/延迟	+/+
第 3 天 下午	结膜充血	+/+	-/-
	结膜水肿	-/+	-/-
	发红	-/-	-/-
	威胁测试	消除/消除	+/+
	眼睑反射	延迟/延迟	+/+
第 4 天 上午	结膜充血	+/+	-/-
	结膜水肿	-/-	-/-
	发红	-/-	-/-
	威胁测试	延迟/延迟	+/+

		#1 (雄性, 3 Kg) / #2 (雄性, 2.9 Kg)	
		右眼 (RE)	左眼 (LE)
	眼睑反射	延迟/延迟	+/+
第 4 天 下午	结膜充血	+/+	-/-
	结膜水肿	-/-	-/-
	发红	-/-	-/-
	威胁测试	延迟/延迟	+/+
	眼睑反射	+/+	+/+
第 5 天	结膜充血	-/-	-/-
	结膜水肿	-/-	-/-
	发红	-/-	-/-
	威胁测试	延迟/	+/+
	眼睑反射	+/+	+/+
第 6 天	结膜充血	-/-	-/-
	结膜水肿	-/-	-/-
	发红	-/-	-/-
	威胁测试	+/+	+/+
	眼睑反射	+/+	+/+
第 7 天	结膜充血	-/-	-/-

		#1 (雄性, 3 Kg) / #2 (雄性, 2.9 Kg)	
		右眼 (RE)	左眼 (LE)
	结膜水肿	-/-	-/-
	发红	-/-	-/-
	威胁测试	+/+	+/+
	眼睑反射	+/+	+/+
第 8 天	结膜充血	-/-	-/-
	结膜水肿	-/-	-/-
	发红	-/-	-/-
	威胁测试	+/+	+/+
	眼睑反射	+/+	+/+

实施例2. 诊断方法

[0228] 将一滴2.5%或10%的去氧肾上腺素施用于患有上睑下垂的受试者的眼睛或为了美容目的或其他目的而想要提升上眼睑的受试者。观察经治疗的眼睛以观察眼睑如何响应于施用。眼睑对去氧肾上腺素的响应可用于确定患者是否将响应于对用于治疗上睑下垂或为了美容目的或其他目的提升上眼睑的 α -肾上腺素能药剂的治疗。还可以确定用于治疗上睑下垂或为了美容目的或其他目的提升上眼睑的 α -肾上腺素能药剂的施用剂量、频率和方法。

实施例3. 上睑下垂的治疗

[0229] 将羟甲唑啉的持续释放组合物, 例如约0.5mg至约4mg, 注射到患有上睑下垂的受试者的一个眼睑 (对于单侧上睑下垂) 或两个眼睑 (对于双侧上睑下垂)。受试者接受注射作为治疗方案的一部分, 该治疗方案包括每两周、每月或每两月注射羟甲唑啉。受试者还可根据需要施加羟甲唑啉的局部药物组合物, 例如, 每剂量0.5mg至2mg。

实施例4: 通过注射进行美容治疗

[0230] 为了美容目的, 将羟甲唑啉的持续释放组合物, 例如约0.5mg至约4mg, 注射到受试者的眼睑中。受试者接受注射作为治疗方案的一部分, 该治疗方案包括每两周、每月或每两月注射羟甲唑啉。受试者还可根据需要施加羟甲唑啉的局部药物组合物。

实施例5: 通过局部施用于眼睑外表面进行美容治疗

[0231] 配制用于施用于上眼睑外表面的羟甲唑啉的皮肤病学组合物被施加至有需要的受试者的眼睑。该组合物可被配制成洗剂、乳膏或化妆品, 诸如眼影或眼线膏。受试者根据

需要施加组合物,诸如每天一次或两次。