

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61K 31/56 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780049235.8

[43] 公开日 2010 年 1 月 27 日

[11] 公开号 CN 101636164A

[22] 申请日 2007.12.5

[21] 申请号 200780049235.8

[30] 优先权

[32] 2006.12.5 [33] US [31] 11/634,347

[86] 国际申请 PCT/US2007/086515 2007.12.5

[87] 国际公布 WO2008/070726 英 2008.6.12

[85] 进入国家阶段日期 2009.7.3

[71] 申请人 南方眼睛验光科学院

地址 美国田纳西

[72] 发明人 C·G·康纳 C·海纳

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 韩威威 左 路

权利要求书 6 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

干眼症的治疗

[57] 摘要

本发明包括用于治疗眼病的组合物和方法，其是利用含有治疗有效量的孕激素和药学可接受的载体的组合物来治疗眼病，其中将所述组合物施用于眼睑部和/或眼表面。

1. 用于治疗干眼症的组合物，其包含：  
    治疗有效量的孕激素；和  
    药学可接受的载体；  
    其中所述组合物被施用于眼睑部。
2. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素是孕酮。
3. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素是孕酮衍生物。
4. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素是合成的孕激素。
5. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素是乙酸甲羟孕酮。
6. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素是炔诺酮。
7. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素是乙酸炔诺酮。
8. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素是乙酸甲地孕酮。
9. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素是 17- $\alpha$ -羟基孕酮己酸酯。
10. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素是炔诺孕酮。
11. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的施用量为约 25 mg-约 500 mg。
12. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的施用量为约 100 mg-约 400 mg。
13. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的施用量为约 160 mg。
14. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素的浓度为约 2%-约 30%。
15. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素的浓度为约 10%-约 30%。
16. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素的浓度为约 15%-约 25%。
17. 权利要求 1 的组合物，其中所述孕激素的浓度为约 15%。
18. 权利要求 2 的组合物，其中所述孕酮的浓度为约 2%-约 30%。
19. 权利要求 2 的组合物，其中所述孕酮的浓度为约 10%-约 30%。
20. 权利要求 2 的组合物，其中所述孕酮的浓度为约 15%-约 25%。
21. 权利要求 2 的组合物，其中所述孕酮的浓度为约 15%。
22. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物被每天施用一次。
23. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物被每天至少施用两次。
24. 权利要求 1 的组合物，其中约 50 mg-约 100 mg 的所述组合物被

施用于每只眼睛。

25. 权利要求 1 的组合物，其中约 80 mg 的所述组合物被施用于每只眼睛。

26. 权利要求 1 的组合物，其中所述药学可接受的载体是霜剂。

27. 权利要求 1 的组合物，其中所述药学可接受的载体是软膏剂。

28. 权利要求 1 的组合物，其中所述药学可接受的载体是凝胶剂。

29. 权利要求 1 的组合物，其中所述药学可接受的载体是溶液剂。

30. 权利要求 1 的组合物，其中所述药学可接受的载体是乳剂。

31. 权利要求 1 的组合物，其中所述药学可接受的载体是洗剂。

32. 权利要求 1 的组合物，其中所述药学可接受的载体大体上是封闭性的。

33. 权利要求 1 的组合物，其另外包含渗透促进剂。

34. 权利要求 1 的组合物，其另外包含防晒剂。

35. 权利要求 1 的组合物，其另外包含湿润剂。

36. 权利要求 1 的组合物，其另外包含维生素。

37. 权利要求 1 的组合物，其另外包含植物提取物。

38. 用于治疗干眼症的组合物，其包含：

孕激素，其中治疗量的所述孕激素的浓度为约 2%-约 30%；和  
药学可接受霜剂载体；

其中将所述组合物施用于眼睑部。

39. 权利要求 38 的组合物，其中所述孕激素的浓度为约 10%-约 30%。

40. 权利要求 38 的组合物，其中所述孕激素的浓度为约 15%-约 25%。

41. 权利要求 38 的组合物，其中所述孕激素的浓度为约 15%。

42. 用于治疗干眼症的组合物，其包含：

治疗有效量的孕激素；和  
药学可接受的载体；

其中将所述组合物施用于眼表面。

43. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素是孕酮。

44. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素是孕酮衍生物。

45. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素是合成的孕激素。

46. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素是乙酸甲羟孕酮。

47. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素是炔诺酮。
48. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素是乙酸炔诺酮。
49. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素是乙酸甲地孕酮。
50. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素是 17- $\alpha$ -羟基孕酮己酸酯。
51. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素是炔诺孕酮。
52. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素的浓度为约 0.01%-约 10%。
53. 权利要求 42 的组合物，其中所述孕激素的浓度为约 2%。
54. 权利要求 43 的组合物，其中所述孕酮的浓度为约 0.01%-约 10%。
55. 权利要求 43 的组合物，其中所述孕酮的浓度为约 2%。
56. 权利要求 42 的组合物，其中所述组合物被每天施用一次。
57. 权利要求 42 的组合物，其中所述组合物被每天至少施用两次。
58. 权利要求 42 的组合物，其中所述组合物被每天至少施用约四次。
59. 权利要求 42 的组合物，其中所述组合物被每天施用约 4 次至约 8 次。
60. 权利要求 42 的组合物，其中所述药学可接受的载体是霜剂。
61. 权利要求 42 的组合物，其中所述药学可接受的载体是软膏剂。
62. 权利要求 42 的组合物，其中所述药学可接受的载体是凝胶剂。
63. 权利要求 42 的组合物，其中所述药学可接受的载体是溶液剂。
64. 权利要求 42 的组合物，其中所述药学可接受的载体是乳剂。
65. 权利要求 42 的组合物，其中所述药学可接受的载体是洗剂。
66. 权利要求 42 的组合物，其中所述药学可接受的载体大体上是封闭性的。
67. 权利要求 42 的组合物，其中所述组合物另外包含渗透促进剂。
68. 权利要求 42 的组合物，其中所述组合物另外包含防晒剂。
69. 权利要求 42 的组合物，其中所述组合物另外包含润湿剂。
70. 权利要求 42 的组合物，其中所述组合物另外包含维生素。
71. 权利要求 42 的组合物，其中所述组合物另外包含植物提取物。
72. 用于治疗干眼症的组合物，其包含：  
孕激素，其中治疗量的所述孕激素的浓度为约 0.01%-约 10%；和  
药学可接受的载体；

其中所述组合物被施用于眼表面。

73. 权利要求 72 的组合物, 其中所述浓度为约 2%。

74. 用于治疗干眼症的方法, 其包括:

将包含治疗有效量的孕激素和药学可接受的载体的组合物施用于眼睑部。

75. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素是孕酮。

76. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素是孕酮衍生物。

77. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素是合成的孕激素。

78. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素是乙酸甲羟孕酮。

79. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素是炔诺酮。

80. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素是乙酸炔诺酮。

81. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素是乙酸甲地孕酮。

82. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素是 17- $\alpha$ -羟基孕酮己酸酯。

83. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素是炔诺孕酮。

84. 权利要求 74 的方法, 其中所述组合物的施用量为约 25 mg-约 500 mg。

85. 权利要求 74 的方法, 其中所述组合物的施用量为约 100 mg-约 400 mg。

86. 权利要求 74 的方法, 其中所述组合物的施用量为约 160 mg。

87. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 2%-约 30%。

88. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 10%-约 30%。

89. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 15%-约 25%。

90. 权利要求 74 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 15%。

91. 权利要求 75 的方法, 其中所述孕酮的浓度为约 2%-约 30%。

92. 权利要求 75 的方法, 其中所述孕酮的浓度为约 10%-约 30%。

93. 权利要求 75 的方法, 其中所述孕酮的浓度为约 15%-约 25%。

94. 权利要求 75 的方法, 其中所述孕酮的浓度为约 15%。

95. 权利要求 74 的方法, 其中每天施用一次所述组合物。

96. 权利要求 74 的方法, 其中每天至少施用两次所述组合物。

97. 权利要求 74 的方法, 其中将约 50 mg-约 100 mg 的所述组合物施用于每只眼睛。

98. 权利要求 74 的方法, 其中将约 80 mg 的所述组合物施用于每只眼睛。

99. 权利要求 74 的方法, 其中所述的药学可接受的载体是霜剂。

100. 权利要求 74 的方法, 其中所述药学可接受的载体是软膏剂。

101. 权利要求 74 的方法, 其中所述药学可接受的载体是凝胶剂。

102. 权利要求 74 的方法, 其中所述药学可接受的载体是溶液剂。

103. 权利要求 74 的方法, 其中所述药学可接受的载体是乳剂。

104. 权利要求 74 的方法, 其中所述药学可接受的载体是洗剂。

105. 权利要求 74 的方法, 其中所述药学可接受的载体大体上是封闭性的。

106. 权利要求 74 的方法, 其中所述组合物另外包含渗透促进剂。

107. 权利要求 74 的方法, 其中所述组合物另外包含防晒剂。

108. 权利要求 74 的方法, 其中所述组合物另外包含润湿剂。

109. 权利要求 74 的方法, 其中所述组合物另外包含维生素。

110. 权利要求 74 的方法, 其中所述组合物另外包含植物提取物。

111. 用于治疗干眼症的方法, 其包括:

施用包含孕激素和药学可接受霜剂载体的组合物,

其中所述孕激素的浓度为约 2%-约 30%, 并且其中将所述组合物施用于眼睑部。

112. 权利要求 111 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 10%-约 30%。

113. 权利要求 111 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 15%-约 25%。

114. 权利要求 111 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 15%。

115. 用于治疗眼病的方法, 其包括:

将包含治疗有效量的孕激素和药学可接受的载体的组合物施用于眼表面。

116. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素是孕酮。

117. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素是孕酮衍生物。

118. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素是合成的孕激素。

119. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素是乙酸甲羟孕酮。

120. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素是炔诺酮。

121. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素是乙酸炔诺酮。

122. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素是乙酸甲地孕酮。
123. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素是 17- $\alpha$ -羟基孕酮己酸酯。
124. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素是快诺孕酮。
125. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 0.01%-约 10%。
126. 权利要求 115 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 2%。
127. 权利要求 116 的方法, 其中所述孕酮的浓度为约 0.01%-约 10%。
128. 权利要求 116 的方法, 其中所述孕酮的浓度为约 2%。
129. 权利要求 115 的方法, 其中每天施用一次所述组合物。
130. 权利要求 115 的方法, 其中每天至少施用两次所述组合物。
131. 权利要求 115 的方法, 其中每天至少施用约四次所述组合物。
132. 权利要求 115 的方法, 其中每天施用约 4 次至约 8 次所述组合物。
133. 权利要求 115 的方法, 其中所述药学可接受的载体是霜剂。
134. 权利要求 115 的方法, 其中所述药学可接受的载体是软膏剂。
135. 权利要求 115 的方法, 其中所述药学可接受的载体是凝胶剂。
136. 权利要求 115 的方法, 其中所述药学可接受的载体是溶液剂。
137. 权利要求 115 的方法, 其中所述药学可接受的载体是乳剂。
138. 权利要求 115 的方法, 其中所述药学可接受的载体是洗剂。
139. 权利要求 115 的方法, 其中所述药学可接受的载体大体上是封闭性的。
140. 权利要求 115 的方法, 其中所述组合物另外包含渗透促进剂。
141. 权利要求 115 的方法, 其中所述组合物另外包含防晒剂。
142. 权利要求 115 的方法, 其中所述组合物另外包含润湿剂。
143. 权利要求 115 的方法, 其中所述组合物另外包含维生素。
144. 权利要求 115 的方法, 其中所述组合物另外包含植物提取物。
145. 用于治疗眼病的方法, 其包括:
  - 施用包含孕激素和药学可接受霜剂载体的组合物,
  - 其中所述孕激素的浓度为约 0.1%-约 10%, 并且其中将所述组合物施用于眼表面。
146. 权利要求 145 的方法, 其中所述孕激素的浓度为约 2%。

## 干眼症的治疗

### 技术领域

概括而言，本发明涉及用于治疗眼病的组合物和方法，具体而言，用孕激素(progestagen)治疗干眼症，其中将所述组合物施用于眼睑部和/或眼表面。

### 背景技术

干眼症，也被称为干性角膜结膜炎(“KCS”)，是一种其中浸润眼睛的眼泪的质量和/或数量降低的疾病。干眼症患者可能经历炎症、干燥和/或在眼结膜区的异物感、光过敏、痒感、灼痛或刺痛、砂涩感、眼疲劳、不耐隐形眼镜和视力模糊。几乎所有的干眼症都是泪膜失水所致。泪膜失水可能是由泪液生成减少和/或泪液蒸发增加(其可能是泪膜中的粘蛋白或脂质组分异常所致)引起的。这些现象可能同时发生，但是二者一般都导致由正常限值 311 mOsm/L 增大的重量克分子渗透压浓度并且可能最终导致杯状细胞密度的降低。杯状细胞密度的降低影响粘液(其是泪膜中的主要润滑剂)的生成。T 细胞活化加重和/或引起炎症，致使释放炎性细胞因子。

也已证明慢性干眼症患者一般经历增强的 T 细胞活化作用。这些 T 细胞释放的细胞因子可以产生：(1)神经化学物质至泪腺，其扰乱天然泪液的生成而导致产生的泪液减少；(2)在泪腺和/或眼球表面的组织损伤；(3)募集更多的 T 细胞；和/或(4)炎性细胞因子生成增加。

可能引起干眼症的疾病包括，但不局限于：斯耶格伦综合征、睑缘炎、睑板腺病、HIV、带状疱疹、自身免疫疾病、自然老化过程、糖尿病、长期配戴隐形眼镜、环境干燥、角膜切开或角膜神经切除手术、药物、眨眼减少、不可闭合的眼睑、妊娠、多囊卵巢综合征、红斑痤疮、狼疮、硬皮病、肉样瘤病、史蒂文斯-约翰逊综合征、帕金森症、吸烟、放射治疗、维生素 A 缺乏症和绝经。这种诱发因素的广泛差异使得成功治疗干眼症的方法特别难以成型。

一般而言，泪膜由三层组成：(1)最内层的亲水性粘蛋白层，其由结膜



杯状细胞和眼表面上皮细胞生成，并且用于固定泪膜以帮助它附着在眼上；(2)由泪腺产生的水样中间厚层；以及(3)由睑板腺产生的表面脂质薄层，其有助于泪液的均匀铺展并且减缓泪液的蒸发。这种三层结构稳定泪膜并且使泪膜能够保持眼睛湿润、形成光滑表面使光线穿过眼睛、滋养眼的前部以及提供保护使免受损伤和感染。对于这种保护性和稳定化结构，干眼症患者的泪液质量一般是不足的。

有几种用于诊断和评价患者干眼症严重程度的方法，其包括眼表面疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)问卷调查、泪膜破裂时间(Tear Break-up Time)、泪液染色法(tear staining)、泪膜高度和席尔梅氏试验。见，Milder, B, The Lacrimal System, Appleton-Century-Crofts, Chapter 8, 1993 和 Schirmer, O Studien Zur Physiologie and Pathologie der Tranenabsonderung und Tranenabfuhr, Arch klin ophthalmol, 1903; 56:197-291，将各篇文献以其全部并入本文中。每项测试提供关于患者泪膜的不同信息。

用标准化的 OSDI 问卷调查表可以记录患者对症状的严重性的主观评价。主观评价可以由客观指数如泪膜破裂时间(TBUT)试验和席尔梅氏试验来验证。TBUT 试验测量三层泪膜分离所需时间。缩短的 TBUT 试验时间表明泪液质量下降并且是干眼症症状。见，Lemp 等，Factors Affecting Tear Film Break Up in Normal Eyes, Arch Ophthalmol 1973; 89:103-105，通过引用的方式将其全部并入本文中。席尔梅氏试验测量产生的泪液体积，通过将滤纸小条置于每只眼睛的下眼睑(结膜囊)内几分钟以使泪液通过毛细作用吸入滤纸内而进行测试。然后除去滤纸，以毫米数测量水分量。通常，在 5 分钟内测量值小于 10 mm 表明患有干眼症。见，Schirmer, O Studien zur physiologie and pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr, Arch klin ophthalmol, 1903; 56:197-291。

目前用于治疗干眼症的方法包括用来施用于眼表面的人造眼泪和/或软膏剂和凝胶剂。这些为眼表面提供基本的润滑作用。据说 Restasis®滴眼剂(在蓖麻油基质中的环孢素)有助于眼睛增加眼泪的生成。其它治疗方法包括暂时和永久性的点封闭(punctal occlusion)、局部雄激素滴眼剂、局部抗生素和用多不饱和脂肪酸的口服治疗。例如，U.S. 6,659,985，通过引用的方式将其全部并入本文中，其中公开通过将组合物施用于眼睛附件用雄激素来治疗干眼症。

目前干眼症的治疗方法存在有弊端。例如, 据说 Restasis®起始作用缓慢, 似乎仅有助于约 20%的患者, 对于严重的干眼症例似乎不产生效果, 并且具有副作用如在滴注时的灼痛。用点塞(punctal plug)时, 可能发生感染并且其可能需要用手术摘除。局部给药甾类可能具有不良效果, 例如眼内压增加、青光眼、白内障和角膜感染恶化。见, Butcher,等, *Bilateral Cataracts and Glaucoma Induced by Long Term Use of Steroid Eye Drops*, *BMJ*, 1994; 309:43, 通过引用的方式将其全部并入本文中。

有三类性甾类激素: 雄激素、雌激素和孕激素。孕激素是具有促孕活性的激素, 即产生相似于孕酮(仅有的天然孕激素)的效果, 例如通过使子宫内膜由增殖转变为分泌状态而使子宫准备接纳和发育受精卵, 并且维护最佳子宫内环境以支持妊娠。孕酮既是甾类激素途径的最终产物, 也是合成皮质醇中的中间体。此途径在男性和女性中都存在。在女性体内, 孕酮是在卵巢的黄体 and 胎盘内产生的。它也在两种性别的肾上腺皮质内产生。与雌激素相比, 在人体中孕酮被稍微分解代谢, 并且可以将其视为平衡雌激素的作用。孕酮的生物作用是不同的并且经常是相反的。它对于靶组织的效应由孕酮受体调节, 该受体作为配体活化转录因子调节特定靶基因组的表达。孕酮受体属于核受体大家族, 其所包括的受体如下: (i) 甾类激素(雌激素、孕酮、糖皮质激素、雄激素和盐皮质激素); (ii) 其它亲脂性激素和配体(甲状腺激素、维生素 A 酸、9-顺维生素 A 酸、维生素 D<sup>3</sup>、类花生酸、脂肪酸和脂类); 和 (iii) 没有已知配体的孤独受体。孕酮受体和皮质甾类受体共有高度同源性的区域, 尤其是在甾类激素受体家族的 DNA 结合结构域内, 由此导致交叉反应。由于它们与其它核受体如糖皮质激素、盐皮质激素和雄激素受体发生交叉反应的可能性, 难以说明孕激素的准确生理效应。

孕激素可能与其它性激素发生交叉反应例如通过作用于不同类型的受体, 但是对于本发明, 孕激素是那些主要具有促孕活性的分子。

目前孕激素用于: (1)预防流产; (2) 治疗各种癌症, 如乳腺癌、肾癌和子宫癌; (3) 治疗月经不调和其它妇科疾病; (4) 作为口服避孕药; (5) 全身性激素替代治疗(HRT); (6) 治疗由 AIDS 和/或癌症引起食欲丧失和严重的体重和/或肌肉减少; 及(7) 作为抗雄激素。在治疗这些疾病时, 可以以许多剂型使用孕激素, 例如丸剂、注射剂、阴道栓剂和皮肤霜剂。

但是, 孕激素尚未被用于治疗干眼症, 直至本发明。此外, 目前不存

在将含有至少一种孕激素的组合物施用于眼睑部和/或眼表面来治疗干眼症疗法。我们已发现在减轻某些眼病，尤其是干眼症方面，用治疗有效量的孕酮透皮治疗眼睛出人意料地有效。虽然不希望受限于任何现有的对作用模式的理解，相信此效应大体上与全身性激素作用无关。因此，用低水平的激素可以得到出人意料的有效结果。该免疫内分泌相互作用的目的是：(a) 减少淋巴细胞渗入邻近泪腺组织而由此减轻免疫调节的损害，和减轻淋巴细胞压迫腺泡及管细胞；(b) 使得副泪腺和/或眼睑泪腺分泌基础泪液量；及(c) 避免相当于全身性接受这些激素而产生的副作用。实际上，组合物透皮疗法可以产生泪腺组织功能区，由此增加泪液产量并且医治某些眼病，尤其是治疗干眼症。

## 发明内容

本发明涉及用于治疗眼病、特别是干眼症的组合物的递送选择和方法，其中该组合物包含治疗有效量的孕激素和至少一种药学可接受的载体。这些疾病也可以包括由激光或其它类型眼外科导致的眼病。

本发明的目的是按配方配制组合物以减至最低或避免用孕激素进行个体的全身疗法。此外，孕激素的新给药方法避免口服给药的缺点，例如，药物被存在于胃肠道中的液体降解和/或在肝脏中首过失活。

此外，本发明涉及组合物和用于透皮治疗干眼症的方法，其中该组合物含有治疗有效量的孕酮。根据所需治疗量、眼病的严重性和组合物配方中所用的载体，改变孕激素的用量。此外，该药学可接受的载体可以包括任何本领域已知的用于局部施用至皮肤和透皮释药或者已知适用于释药至结膜的载体。施用孕酮于眼睑部可以直接作用于副泪腺和主泪腺组织并且抑制这些组织中的腺体炎症。

本发明某些实施方案的目的是配制用于治疗干眼症的组合物，其中该组合物含有治疗有效量的孕酮。

在一实施方案中，组合物包含治疗有效量的孕激素以及至少一种药学可接受的载体并且是为透皮施用而开发的。组合物是施用于眼睑部的透皮制剂，眼睑部包括上、下眼睑和内眦和外眦。优选透皮施用于眼睑部，由于孕激素似乎易于透过皮肤吸收而后可以与靶腺体相互作用。

在另一实施方案中，组合物包含治疗有效量的孕激素以及至少一种药

学可接受的载体并且配制用来施用于眼表面、包括结膜。

在又一实施方案中，组合物包含治疗有效量的孕激素、至少一种药学可接受的载体和至少一种雌激素，并且是为透皮施用而开发的。

在一实施方案中，组合物包含治疗有效量的孕激素、至少一种药学可接受的载体和至少一种雌激素，并且是为施用于眼表面而开发的。

### 具体实施方式

现详述本发明实施方案。尽管是结合实施方案来说明本发明，但是应理解它们的用意并不是将本发明限制于那些实施方案。相反地，本发明意图包含可选方案、修改方案和等效方案，其可以包括在由所附权利要求定义的本发明的精神和范围内。

本文中所提及的术语“孕激素”包括但不限于，天然的和合成的孕酮、天然的和合成的孕激素(在本领域中有时被称为“孕酮”)、乙酸甲羟孕酮(甲羟松)、炔诺酮(norethindrone 或 norethisterone)、乙酸炔诺酮、乙酸甲地孕酮、17- $\alpha$ -羟基孕酮己酸酯和炔诺孕酮及其衍生物。天然孕酮不具有任何严重的临床副作用，也尚未鉴定出任何致毒水平。此外，孕激素包括被 U.S. Pharmacopoeia 公认的三种形式的孕酮，即孕酮 USP 微粒子、孕酮 USP 可湿性微晶和孕酮 USP 研磨粒。这些形式各个都可以用于本发明，优选孕酮 USP 研磨粒。

如本文中使用的术语“雌激素”(estrogen 和 estrogenic hormone)是指主要通过结合雌激素受体而发挥生物学或药理学作用的任何天然的或合成的物质。其实例包括但不限于 17- $\beta$ -雌二醇、17- $\alpha$ -雌二醇、雌三醇、雌酮和植物雌激素。这些雌激素可以被衍生化或修饰而形成例如，结合马雌激素、酯化雌激素、乙炔雌二醇等。酯化雌激素的实例包括但不限于：雌二醇-3,17-二乙酸酯、雌二醇-3-乙酸酯、雌二醇-17-乙酸酯、雌二醇-3,17-二戊酸酯、雌二醇-3-戊酸酯、雌二醇-17-戊酸酯。也包括选择性雌激素受体调节剂(SERMS)，例如可得的以 Evista®为商品名的来自 Eli Lilly 的雷洛昔芬等。雌激素也可以盐如雌激素硫酸钠盐、异构体或药物前体的形式存在。

如本文中使用的术语“眼睑部”是上下眼睑的外部 and 内眦和外眦。

如本文中使用的“给药(administration)”和“给药(administering)”可以互换使用，并且是指向对象给予、施用或输入药物以达到所需的生理反应

的行为。

如本文中使用的“载体”和“药学可接受的载体”可以互换使用，并且是指适合用于与动物或人类活组织接触而不引起有害的生理反应的，并且其不与组合物中其它组分有害地相互作用的任何液体剂、凝胶剂、油膏剂、溶剂、液体剂、稀释剂、流体软膏基、脂质体、胶束、巨胶束等。许多载体配料已知用于配制局部制剂，例如明胶、聚合物、脂肪和油、卵磷脂、胶原、醇、水等。

如本文中使用的“疾病”和“病”可以互换使用，并且是指标示疾病、缺乏或其它健康异常状态的一种或多种身体或心理征兆、症状或实验室结果。

术语“制剂”和“组合物”在本文中可互换使用，并且可以是任何对医师而言可用的形式，包括凝胶剂、霜剂、洗剂、溶液剂或软膏剂。

如在本文中使用的“皮肤”、“皮肤表面”、“皮肤(derma)”、“表皮”及相似的术语此中可互换使用，并且是指接受治疗者眼睑部的仅外部皮肤包括表皮。

如本文中使用的“有效量”或“药学上有有效量”是指足以达到预期目的或效果的物质的数量。各种生物学因素可能影响被递送物质完成预期任务的能力。因此，“有效量”可能取决于这些生物学因素。这些因素包括使用的载体、对有效成分的耐受量、引发的反应和预期使用的单位剂量服用次数、接受者的年龄、大小和性别，以及接受者使用的其它药物。测定有效量恰在本领域普通技术人员的知识和技能的范围內。

如本文中使用的“%重量”和“% w/w”是指指定组分的重量相对于该组分为其一部分的整个组合物的重量的份额。例如，孕酮量 20% w/w 是指孕酮重量为含有孕酮的整个制剂重量的 20%。

术语“局部制剂”和“透皮制剂”是指组合物，其中可以配制孕激素以直接施用于皮肤表面并且从其中释放出有效量的孕激素至皮肤表面。局部制剂的实例包括但不局限于软膏剂、霜剂、凝胶剂、透皮贴片、喷雾剂和糊剂。

术语“透皮”是指给药途径，其有助于透过受透皮组合物给药的皮肤表面处的皮肤表面转运孕激素。透皮给药可以通过敷、涂、滚涂、贴、喷、按压、摩擦等动作将透皮制剂给药至皮肤表面。

如本文中使用的“治疗效果”是指在某种程度上取得预期的效果。

浓度、量、溶解度和其它数值数据可能在本文中以范围形式给出。应理解使用这样的范围形式仅仅是为了方便和简洁，并且应灵活地解释为不仅包括明确列举作范围界限的数值，而且如同明确列出每个数值和子范围一般，包括该范围内包含的所有各个数值或子范围。

### 优选实施方案

本发明涉及组合物的配制和使用方法，该组合物含有治疗有效量的孕激素以及药学可接受的载体。根据优选实施方案，该组合物用于治疗干眼症。一实施方案涉及组合物及其治疗干眼症的用途，其中该组合物包含治疗有效量的孕激素以及药学可接受的载体。在优选实施方案中，组合物是为透皮使用而配制的。在另一优选实施方案中，组合物是为局部施用于眼表面而配制的。

### 激素

孕激素的给药量取决于患者的年龄、病况的持续时间、欲治疗的具体病况、给药频率和给药途径。

此外，视使用的药学可接受的载体和递送给接受治疗的患者的所需浓度而改变组合物中孕激素的量。

包含孕激素的组合物的透皮释放和局部应用具有很少或没有一般由口服和/或注射甾类激素而引起的全身性副作用。含有孕激素的组合物的浓度应足够高以作用于施用组合物的部位和眼部的靶结构，而足够低以避免与全身性激素治疗相关的典型副作用。

在一实施方案中，当施用于眼睑区域，组合物中孕激素的量可以为约2%-约30%。在另一实施方案中，组合物中孕激素的量可以为约10%-约20%。在又一实施方案中，组合物中孕激素的量可以为约12%-约18%。在另一实施方案中，组合物中孕激素的量可以为约10%-约30%。在又一实施方案中，组合物中孕激素的量可以为约15%-约25%。在又一实施方案中，组合物中孕激素的量可以为约15%。

当施用于眼表面时，组合物中孕激素的量可以为约0.001%-20%重量。在一实施方案中，用于施用于眼表面的组合物中孕激素的量可以为约0.1%-约10%重量，优选约0.4%-约6%重量，更优选约0.8%-约5%重量。在又

一实施方案中，用于施用于眼表面的组合物中孕激素的量可以为约 2%。在又一实施方案中，用于施用于眼表面的组合物中孕激素的量可以为约 5%。

可以每天施用组合物一次或多次，取决于，但不局限于，患者的需要和/或病情的严重性。在一实施方案中，每天施用组合物一次。在另一实施方案中，每天施用组合物两次。取决于但不局限于干眼症的严重性和/或施用次数而改变每天在每只眼上施用的含有孕激素的组合物量。在一实施方案中，每天在每只眼上施用的含有孕激素的组合物量为约 25 mg – 约 500 mg。在可选实施方案中，每天在每只眼上施用的含有孕激素的组合物量为约 100 mg – 约 400 mg。在又一可选实施方案中，每天在每只眼上施用的含有孕激素的组合物量优选为约 160 mg。

本发明也可以和其它皮肤处理组分组合使用，例如，但不局限于防晒剂、维生素、植物提取物和润湿剂。

通过使用脂质体或微乳剂，可以配制孕激素以加入本发明的组合物。可以将孕激素装入脂质体胶囊，由此产生吸收速率恒定的递送载体。微乳剂也可以用作孕酮的递送载体。见，Paul,等，Curr. Sci., April 25, 2001, 80(8):990-1001，通过引用的方式将其全部并入本文中。

在一实施方案中，组合物进一步包含至少一种雌激素。雌激素的给药量可取决于患者的年龄、病况的持续时间、欲治疗的具体病况、给药频率和给药途径。此外，视使用的药学可接受的载体和递送给接受治疗的患者的所需浓度而改变组合物中雌激素的量。在一实施方案中，雌激素的量非常低或最低(di minimus)。在一实施方案中，组合物中雌激素的量可以为约 0.01% - 约 30%。在一实施方案中，组合物中雌激素的量可以为约 0.25% - 约 10%。在一实施方案中，组合物中雌激素的量可以为约 0.25% - 约 5%。在一实施方案中，组合物中的雌激素量为约 0.25%。

### 药学可接受的载体

用于本发明制剂的药学可接受的载体是化妆品和药学领域中熟知的载体，且包括但不限于这些载体，例如水、有机溶剂、醇、易于从皮肤蒸发的低级醇、乙醇、乙二醇、甘油、脂肪醇、水和有机溶剂的混合物、水和醇的混合物、有机溶剂如醇和甘油的混合物、基于脂质的物质如脂肪酸、酰基甘油、油、矿物油、天然源或合成源的脂肪、磷酸甘油酯、鞘脂、蜡、DMSO、基于蛋白质的材料如胶原和明胶、挥发性和/或非挥发性基于硅的

材料、环甲基硅酮、demethiconol、二甲硅油共聚醇(dimethicone copolyol)(Dow Corning)、基于烃的物质如凡士林和角鲨烷、缓释载体如微海绵体(microsponges)和聚合物基质、助悬剂、乳化剂和其它载体以及适合用于皮肤给药的载体组分,及上述局部用载体混合物组分的混合物或本领域已知的其它载体。

药学可接受的载体也可以是本领域已知的商业上可得的中性基质。中性基质其本身不具有显著的治疗效果。它仅仅是转运有效药学配料,尽管有些载体可以比其它的更容易或更有效。中性基质可以是在化妆品中用于软化和/或清洁皮肤的霜剂。其实例包括 Eucerin® (Beiersdorf Aktiengesellschaft Corp., Hamburg, Germany)、Aquaphor® (Beiersdorf Aktiengesellschaft Corp., Hamburg, Germany)和脂质体载体。优选中性基质是 Vanicream® (Pharmaceutical Specialties, Inc., Rochester, MN)。Vanicream®是由净化水、白凡士林、鲸蜡硬脂醇和鲸蜡硬脂醇聚醚-20、山梨糖醇溶液、丙二醇、西甲硅油、甘油单硬脂酸酯、聚乙二醇单硬脂酸酯、山梨酸和叔丁对甲酚(BHT)。

药学可接受的载体可以是透皮凝胶剂,例如 Pluronic Lecithin Organogel (PLO), 见, Murdan, A Review of Pluronic Lecithin Organogel as a Topical and Transdermal Drug Delivery System, Hospital Pharmacist, July/August 2005, Vol. 12, pp. 267-270, 通过引用的方式将其全部并入本文中。

在一些实施方案中,药学可接受的载体也包括至少一种表面活性剂。该表面活性剂可以选自,但不局限于阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性表面活性剂、两性离子表面活性剂和非离子型表面活性剂。如果表面活性剂是非离子型的,它可以选自聚山梨醇酯、泊洛沙姆、脂肪醇乙氧基化物、乙二醇-丙二醇嵌段共聚物、脂肪酸酰胺、烷基酚乙氧基化物或磷脂。

在一些实施方案中,药学可接受的载体也包括螯合剂,螯合剂包括但不限于依地酸盐,如依地酸二钠、依地酸钙二钠、依地酸钠、依地酸三钠和依地酸二钾。

在一些实施方案中,药学可接受的载体也包括粘度增强剂以延迟洗出或洗净,例如甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚环氧乙烷和葡聚糖。



在一实施方案中,本发明的组合物可以包含一种或多种渗透促进剂。渗透促进剂类型包括但不限于磷脂、萜烯、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性离子表面活性剂、非离子表面活性剂、脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪胺、类氮酮化合物(azone-like compound)、脂肪酸钠盐、聚乙二醇单月桂酸酯("PEGML")、甘油单月桂酸酯、卵磷脂、1-取代的氮杂环庚烷-2-酮、特别是1-正十二烷基氮杂-环庚烷-2-酮(dodecylcyclaza-cycloheptan-2-one)(可得到商标名为 Azone ®来自 Nelson Research & Development Co., Irvine, Calif.)、低级烷醇(如乙醇)、SEPA ®、胆酸、牛磺胆酸、胆盐型促进剂,以及表面活性剂例如 Tergitol ®、Nonoxynol-9 ®和 TWEEN-80 ®。

一些实施方案中进一步包括在所述组合物中使用一种或多种防腐剂。许多原因使得可能需要防腐剂,包括延长保存期限、防止组合物发生化学变化和/或保护组合物免受微生物作用。术语防腐剂具有在眼科领域通常所理解的含义。防腐剂可以用于预防在多次使用的眼药制剂中发生细菌污染,并且其实例包括但不限于苯扎氯胺、稳定化的氧氯复合物(oxychloro complex,另称为 Purite ®)、乙酸苯汞、三氯叔丁醇、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯类、抗氧化剂、抗微生物剂、抗真菌剂和硫柳汞。

药学可接受的载体可以进一步包含适用于改善施用制剂的稳定性或有效性的组分,例如防腐剂、抗氧化剂、皮肤渗透促进剂、缓释材料等。这些载体和载体组分的实例是本领域所熟知的。

### 使用方法

将本发明的含有孕激素的组合物局部施用于眼睑部使得易于施用,并且使得有效成分透皮递送至作用部位。作用部位可以包括,但不限于眼表面,它包括角膜和结膜;泪腺和泪腺副腺;以及睑板腺。这种形式的透皮递送提供有效的治疗而不带有由全身性使用药物引起的副作用。这些由全身性使用孕酮引起的副作用包括但不限于胃部不适、痉挛、乳房触痛、困倦、眩晕、头痛、偏头痛、呕吐、腹泻、便秘、疲倦、皮疹和较低水平的高密度脂蛋白(HDL)。

局部用的本发明组合物也可以施用于眼表面(以区别于眼睑区域),其包括角膜和结膜。在这种情况下,组合物一般是滴剂或软膏剂的形式。根据,但不限于,患者的需要和/或病情的严重性,可以在眼表面进行本发明的

局部施用每天一次或更多次。在一实施方案中，每天在眼表面局部施用约2次-约3次。在另一实施方案中，每天在眼表面局部施用约4次-约8次。当需要时，在每次施用时可以将几滴含有孕激素的组合物施用于眼表面。

不局限于任何具体理论，相信局部施用含有孕激素的组合物于眼睑部使得有效成分透皮递送至受干眼症影响的部位，包括但不限于泪腺和副泪腺。此外，孕激素可以作用于位于泪腺和泪腺辅助腺体及眼睛其它区域中的孕酮受体。另外，由于细胞凋亡，孕激素可以减少存活的T细胞，这又减轻眼表面和/或眼睑的炎性状态。

一般在治疗开始约3-7天内，患者体验到他们干眼症症状的改善，并在约7天内达到稳定状态。但是，改善状况要取决于激素使用量和施用频率。

在一些实施方案中，组合物包含一种或多种次要治疗活性剂。所述次要治疗活性剂可以是任何有助于治疗干眼症症状或治疗其任何潜在病因的药物。另外，所述次要治疗活性剂可以是有助于预防或治疗可能与干眼症同时发生的疾病(无论该疾病是否与干眼症有关)的药物。本发明的另一有用方面，所述次要治疗活性剂可以是用于局部眼药组合物中的药物，使用此眼药组合物作为副作用可能引起、促发或加剧干眼症。在此方面，本发明可用于减轻或消除上述副作用。

一种或多种次要治疗活性剂可以选自但不限于核苷酸嘌呤能受体激动剂如尿苷5'-三磷酸酯、二核苷酸、胞苷5'-二磷酸酯、腺苷5'-二磷酸酯、P1-(胞苷5')-P-(尿苷5')四磷酸酯、P1, P4-二(尿苷5')-四磷酸酯，或者它们的治疗有效类似物或衍生物，它们可以影响泪液分泌，尤其是泪液的粘液层，因而具有治疗干眼症的潜力。

一种或多种次要治疗活性剂可以选自但不限于，烟碱受体激动剂如烟碱及其类似物、反式位变异烟碱(trans-metanicotine)及其类似物、地棘蛙素及其类似物、吡啶酚衍生物、哌啶生物碱如洛贝林及其类似物、某些对烷基苯硫酚衍生物，以及咪唑胺及其类似物，据信它们刺激结膜杯形细胞分泌粘蛋白因而可用于治疗干眼症。

一种或多种次要治疗活性剂可以选自但不限于，四环素、四环素衍生物或类似物、或经化学修饰的四环素，据信它们有助于矫正延时的泪液清除。

一种或多种次要治疗活性剂可以选自但不限于皮质激素如甲氢泼尼

松琥珀酸钠、乙酸泼尼松、泼尼松龙磷酸钠、氟甲孕松、乙酸氟甲孕松、地塞米松磷酸钠、羟甲基孕酮、rimexolane、布地缩松和 tixocortol pivalatein, 据信它们可用于治疗干眼症。

一种或多种次要治疗活性剂可以选自但不限于人类泪腺腺泡上皮的产物如生长因子或细胞因子包括转化生长因子 $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 它们可能可用于治疗干眼症。

一种或多种次要治疗活性剂可以选自但不限于环孢霉素和环孢霉素衍生物, 例如环孢多肽 A、环孢多肽 B、环孢多肽 C、环孢多肽 D 和环孢多肽 G。

虽然本发明已从具体实施方案角度进行说明, 但是在不背离仅由权利要求范围所意图定义的本发明范围的情况下, 可以进行变化和修改。

### 实施例 1

用泪膜破裂时间试验和席尔梅氏试验, 在麻醉剂作用下, 测定有干眼症症状的三十位(30)患者以测定孕酮组合物的有效性。患者还要完成 OSDI 问卷调查以评估患者对于干眼症严重性的认知。在施用孕酮组合物之前和之后, 也要测定每位患者的眼内压。孕酮组合物是在 Vanicream®中含有 15% 孕酮。

指示每位患者在施用孕酮组合物之前清洗他们的眼睑。将少量的约 50 mg -约 100 mg 的霜剂施用于每只眼睛的上下眼睑直至霜剂不再可见。每天施用霜剂两次, 早晚各一次。

平均基线测试评分如下:

| 进行的试验     | 平均评分  |
|-----------|-------|
| 泪膜破裂时间试验* | 5.69  |
| 席尔梅氏试验*   | 11.90 |
| 眼内压*      | 14.20 |
| OSDI      | 28.0  |

将左眼和右眼的评分平均得到每位患者的一个评分值。

治疗三周后测试评分如下：

| 进行的试验     | 平均评分  |
|-----------|-------|
| 泪膜破裂时间试验* | 8.0   |
| 席尔梅氏试验*   | 14.20 |
| 眼内压*      | 13.86 |
| OSDI      | 22.0  |

将左眼和右眼的评分平均得到每位患者的一个评分值。

TBUT 试验显示在治疗三周后有显著性(p-值为 0.01)改善。席尔梅氏试验显示接近改善的正趋势，但是没有达到显著性水平。眼内压测试显示无眼内压变化。在使用孕酮霜剂后，患者报告(OSDI)对他们干眼症症状的知觉改善，治疗三周后，以 p-值 0.05 为检验标准，21%的症状有改善。

没有患者报告由使用孕酮霜剂而引起的任何副作用并且也没有过敏反应报告。