



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107427459 A

(43)申请公布日 2017.12.01

(21)申请号 201680011749.3

(22)申请日 2016.02.23

(30)优先权数据

62/119,857 2015.02.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.08.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/019207 2016.02.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/138049 EN 2016.09.01

(71)申请人 伊利诺伊大学董事会

地址 美国伊利诺斯州

申请人 奥古根有限公司

(72)发明人 S·贾因 U·B·科姆佩拉

S·穆苏努里

(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

代理人 丁佳佳

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书12页

(54)发明名称

用于治疗干眼病及其他眼科疾病的方法和
组合物

(57)摘要

本发明公开了用于治疗眼科疾病的含有 α 2-肾上腺素能激动剂的药物制剂、制备所述药物制剂的方法、治疗多种眼科疾病(包括干眼综合征和睑板腺功能障碍)的方法,用于向受试者局部施用 α 2-肾上腺素能受体激动剂的涂药器、涂药器包装组件,以及利用所述涂药器治疗眼科疾病的方法。

1. 一种治疗患有干眼综合征的患者的方法,包括:向需要此种治疗的患者的眼睛施用眼科药物制剂,所述眼科药物制剂包含治疗有效剂量的 $\alpha 2$ 肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述 $\alpha 2$ 肾上腺素能激动剂包含溴莫尼定或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述干眼综合征包括睑板腺功能障碍(MGD)。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述制剂直接施用于患者的睑缘。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述干眼综合征为水液缺乏型干眼(ADDE)。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中,所述ADDE为斯耶格伦干眼综合征、眼部移植物抗宿主病(oGVHD)或非斯耶格伦干眼综合征。

7. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述ADDE为oGVHD。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述干眼综合征为蒸发过强型干眼(EDE)。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述干眼综合征是由ADDE和EDE组成的混合型干眼。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述干眼综合征为LASIK屈光手术的并发症,或由选自维生素A缺乏、眼表疾病、过敏、老化、佩戴角膜接触镜、药物使用和眼睑闭合障碍中的一个或多个病因所致。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述眼科药物制剂选自眼用水包油型乳剂、滴眼液、眼用凝胶剂、洗眼杯、眼用洗剂、眼用插入剂、眼用喷雾剂和眼膏剂。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中,所述眼科药物制剂为包含一种或多种油的眼用水包油型乳剂,所述油选自蓖麻油、橄榄油、大豆油、玉米油、矿物油、棉籽油、红花油和芝麻油。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中,所述眼用水包油型乳剂包含 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂,所述 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂包含平均粒度等于或小于 $0.2\mu\text{m}$ 且大于 $0.02\mu\text{m}$ 的颗粒。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述眼科药物制剂为眼用凝胶剂,所述凝胶剂包含选自卡波姆均聚物B型、卡波姆均聚物C型、聚卡波非、透明质酸、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮中的至少一种。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述眼科药物制剂为不含防腐剂的灭菌制剂,并且盛装于供局部使用的一次性单剂量容器中。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中,所述 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂是或包含溴莫尼定或其药学上可接受的盐,所述溴莫尼定或其药学上可接受的盐的重量百分比含量约为所述制剂总重量(w/w)的 $0.5\% \sim 0.0001\%$ 。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂的重量百分比含量不超过 $0.2\% \text{ w/w}$ 。

18. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂的重量百分比含量在 $0.2\% \sim 0.05\% \text{ w/w}$ 范围内。

19. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂的重量百分比含量在 $0.15\% \sim 0.07\% \text{ w/w}$ 范围内。

20. 一种在有治疗需求的受试者中治疗睑板腺功能障碍(MGD)的方法,包括:向受试者

的每只眼睛施用治疗有效剂量的 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中, 所述眼睛包括眼睛内或周围的组织或眼腺, 所述组织或眼腺选自眼组织、受试者的睑缘、眼表面、睑板腺和人类患者的泪腺。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中, 所述 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂为溴莫尼定或其盐。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中, 所述溴莫尼定或其盐直接施用于受试者的睑缘。

24. 一种局部眼用组合物, 包括: $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂和矿物油或矿脂。

25. 根据权利要求24所述的局部眼用组合物, 其中, 所述 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂为溴莫尼定或其药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求24所述的局部眼用组合物, 包括: 溴莫尼定或其药学上可接受的盐与甲泼尼松。

27. 一种治疗患有干眼综合征的患者的方法, 所述方法包括: 向需要此种治疗的患者的眼睛施用眼科药物制剂, 所述眼科药物制剂含有治疗有效剂量的溴莫尼定或其药学上可接受的盐。

28. 根据权利要求27所述的方法, 其中, 所述治疗有效剂量约在0.15%~0.07%w/w范围内。

29. 根据权利要求28所述的方法, 其中, 所述治疗有效量约为0.15%w/w。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中, 所述干眼综合征包括睑板腺功能障碍(MGD)、眼部移植物抗宿主病(oGVHD)、斯耶格伦干眼综合征或非斯耶格伦干眼综合征或LASIK屈光手术并发症。

用于治疗干眼病及其他眼科疾病的方法和组合物

[0001] 本申请要求于2015年2月24日提交的美国临时申请No.62/119,857权益,该美国临时申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种用于治疗眼科疾病的药物制剂,所述药物制剂含有 α 2-肾上腺素能激动剂,制备该药物制剂的方法和治疗多种眼科疾病(包括干眼综合征和睑板腺功能障碍)的方法。本发明还涉及一种用于向受试者局部施用 α 2-肾上腺素能激动剂的涂药器、涂药器包装组件以及利用该涂药器治疗眼科疾病(包括睑板腺功能障碍)的方法。

背景技术

[0003] 干眼(或干眼综合征)主要分为水液缺乏型(ADDE)干眼和蒸发过强型(EDE)干眼两大类。此外,还有混合型干眼(即,同时患有ADDE和EDE两种疾病)。ADDE是由泪液分泌不足引起,并且可进一步分为斯耶格伦综合征干眼(Sjogren syndrome dry eye)(由自身免疫过程(如,类风湿性关节炎)靶向泪腺和唾液腺引起)和非斯耶格伦综合征干眼(由泪腺障碍所致,但斯耶格伦综合征干眼的系统性自身免疫性特征除外,如,年龄相关性干眼)。EDE是在泪液分泌功能正常的情况下,由暴露的眼球表面泪液过量损失引起,其病因可为外因性病因(如,因外露、佩戴角膜接触镜或维生素A缺乏引起的眼表疾病)或内因性病因(如,睑板腺功能障碍和眼睑闭合障碍(disorders of eyelid aperture))。

[0004] 睑板内的睑板腺、皮脂腺,由多个向中央导管排泄的腺泡组成,开口正好位于皮肤粘膜交界处前的睑缘表面。睑缘的大部分均被皮肤所覆盖。睑缘的角质化皮肤型上皮在睑板腺导管开口之后突变为非角化上皮(PMID:21413985)。血管和神经分布于皮肤较深层和固有层内。

[0005] 睑板腺分泌形成泪膜外层的脂质及其他组分的混合物。该脂质层用于减少泪膜蒸发。睑板腺功能障碍(MGD)可导致蒸发性干眼病。在裂隙灯显微镜下,观察获得的典型MGD结果包括:睑缘毛细血管扩张、粘膜皮肤交界处血管吻合、睑板腺分泌物的数字压力表达不良、睑板腺脂质粘稠度增加(呈膏状糊剂)、睑板腺腺体缺失和睑板腺导管开口阻塞。MGD中获广泛认可的一项临床发现为睑缘处存在许多扩张的毛细血管。MGD还伴有泪液缺乏型干眼病,如,眼部移植物抗宿主病(oGVHD)和斯耶格伦干眼综合征。因此,通过局部施用治疗剂治疗睑板腺功能障碍可以为蒸发过强型干眼病和混合型干眼病提供极具吸引力的治疗。

[0006] 传统地,干眼综合征一直通过保持眼睑卫生、局部施用抗生素(红霉素或杆菌肽软膏),以及口服四环素类(四环素、多四环素或米诺环素)、抗炎化合物(环孢菌素)和皮质类固醇进行治疗,这通常耗时、令患者沮丧,并且常常没有疗效或疗效不稳定。此外,软膏剂和乳膏剂等可能不会破坏包括粘膜层、粘膜皮肤层和角膜层(皮肤表面角质层)在内的皮肤屏障,也无法到达眼睑组织较深处的血管和神经。因此,现在亟需可提高靶组织(血管和神经)附近药物生物利用率的方法和组合物。此外,在美国,环孢素-A(Restasis®)是唯一批准用于治疗干眼综合征的药物,但是该药仅适用于部分因患有与干燥性角膜结膜炎相关联的眼部

炎症而抑制泪液生成的干眼症患者。尽管干眼病及其他眼病的发病率高,但是,目前对于这些疾病仍无持续有效的治疗方法,其治疗仍属一项难题。因此,需要新的方法来治疗包括MGD和干眼综合征在内的眼科疾病。

发明内容

[0007] 现已发现,含有 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂的药物制剂在治疗眼病(尤其是干眼病)方面具有非常好的效果,并且还具有其他有益特性。本发明是基于以下发现:MGD的病理生理学具有神经血管基础,并且采用神经肽抑制剂进行治疗可提供有益的治疗效果;以及在治疗MGD时,向患有严重混合型眼病(泪液严重缺乏型MGD)患者的眼睛或睑缘局部施用含有 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂(如,溴莫尼定)的药物制剂,可降低神经肽(如,CGRP)的释放与合成,减少血管收缩引发的水肿和睑板腺中的皮脂蠕形螨。

[0008] 因此,一方面,本发明提供了含有 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂的眼科药物制剂。例如,这些制剂是眼用水包油型乳剂、滴眼液和眼用凝胶剂。

[0009] 另一方面,本发明提供了一种治疗受试者(患有眼睛疾病的人类患者)的眼睛疾病(包括干眼综合征和MGD)的方法。该方法包括步骤:向受试者的眼睛施用含有治疗有效剂量的 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂或其药学上可接受的盐的眼用药物制剂/组合物。向眼睛(包括向眼内、眼睛上或眼睛四周)施用本发明的眼用制剂。在某些实施例中,向眼内、眼睛上或眼睛四周施用药物包括施用到眼组织、眼睑、睑缘、眼表面、睑板腺和/或泪腺。在某一实施例中,本发明的眼用制剂被直接局部施用于受试者的睑缘。在一实施例中,提供了一种治疗患有眼睛疾病的人类患者的方法。该方法包括步骤:向患者眼睛施用含有治疗有效剂量的溴莫尼定或其药学上可接受的盐的眼用药物制剂/组合物,其中,溴莫尼定或其药学上可接受的盐的重量百分比含量为向人类患者每只眼睛施用的制剂总重量(w/w)的0.15%~0.07%。眼科疾病是MGD或干眼综合征,如,眼部移植抗宿主病(oGVHD)、斯耶格伦干眼综合征/非斯耶格伦干眼综合征。在一个实施例中,干眼综合征归因于LASIK屈光手术或为LASIK屈光手术并发症。

[0010] 另一方面,本发明为包括有吸收性涂药头部和细长手柄部的涂药器,其中,含有 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂的受控量组合物被吸收到或粘附至头部。

具体实施方式

[0011] 本发明提供了含有 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂的眼用制剂,用于治疗眼睛疾病(包括睑板腺功能障碍MGD和干眼综合征)。

[0012] 代表性的 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂包括4-NEMD、7-甲基-麻噻尼定(7-Me-marsanidine)、胍丁胺、阿可乐定、溴莫尼定、大麻萜酚、可乐定、地托咪定、右美托咪啶、法度咪定(Fadolmidine)、氯苄氨胍、胍法辛、洛非西定、麻噻尼定(Marsanidine)、美托咪定、甲基苯丙胺、米伐西醇、利美尼定、罗米非啶、他利克索、替扎尼定、托洛尼定、噻拉嗪及噻洛啉以及包括它们药学上可接受的盐。在一实施例中, $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂为溴莫尼定(5-溴-N-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-6-喹喔啉胺)及其盐。

[0013] 在其他实施例中,所述 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体激动剂可单独使用,或者与非 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体激动剂(如,皮质类固醇(例如甲基泼尼松龙、氢化可的松、倍他米松和地塞米

松)、CRGP受体拮抗剂或抗CGRP受体单克隆抗体组合使用。其他组合物可包括肾上腺髓质素、血清素、抗菌肽及神经肽类(如, NPY)的抑制剂。

[0014] 在一实施例中, 组合物包含约0.001~5mg/ml溶于水介质中的溴莫尼定。在另一实施例中, 组合物包含约0.15mg/ml溶于水溶液中的溴莫尼定。特定组合物包含约0.15mg/ml的溴莫尼定和约0.5mg/ml的甲基泼尼松龙的水溶液。

[0015] 可选地, 本发明的任意组合物中还可含有一定量的渗透剂, 以帮助活性组分渗入和渗透皮肤或眼睑皮肤, 如, 脂族醇、脂肪酸及其盐、脂肪酸酯、多元醇烷基醚、聚氧乙烯烷基醚、甘油酯、多元醇中链脂肪酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、乳酸烷基酯、萜烯和有机胺。更具体地, 经皮渗透剂可以是乙醇、甘油、二乙二醇(diethylene glycol)、丙二醇、聚乙二醇和高碳脂肪醇(具有12~22个碳原子的饱和或不饱和高碳脂肪醇, 如, 油醇、月桂醇和硬脂醇)、癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、异硬脂酸、油酸、亚油酸和亚麻酸, 及其盐(如, 钠盐、钾盐、镁盐、钙盐和铝盐), 包括脂肪酸的酯(所述脂肪酸如, 肉豆蔻酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、异硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、特戊酸、己酸、庚酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、巴豆酸, 山梨酸、马来酸、富马酸和具有低碳脂肪醇的癸二酸(所述低碳脂肪醇如, 甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、戊醇、己醇、庚醇和辛醇)、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、己二酸二异丙酯和癸二酸二乙酯、多元醇的酯(所述多元醇如甘油、乙二醇、丙二醇、1-3-丁二醇、双甘油、聚甘油、二乙二醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、脱水山梨糖醇、山梨糖醇、甲基葡糖苷、寡糖和带烷基醇的还原型寡糖)、聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯十六烷基醚、聚氧乙烯硬脂醚和聚氧乙烯基油醚、具有6至18个碳原子的脂肪酸甘油酯(如, 甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯及其混合物)、甘油单月桂酸酯、甘油单肉豆蔻酸酯、甘油单硬脂酸酯、甘油单油酸酯、甘油二月桂酸酯、甘油二肉豆蔻酸酯、甘油二硬脂酸酯、甘油三月桂酸酯、甘油三肉豆蔻酸酯和甘油三硬脂酸酯、乙二醇单辛酸酯、丙二醇单己酸酯、甘油单辛酸酯、单2-乙二醇乙基己酸酯、单2-丙二醇乙基己酸酯、二(2-丙二醇)乙二醇乙基己酸酯、丙二醇、二辛酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、乳酸甲酯、乳酸乙酯、2-甲氧基丙酸甲酯和2-甲氧基丙酸乙酯、单乙醇胺、三乙醇胺、肌酸酐和葡甲胺。在本发明的某些实施例中, 该组合物中包含脂肪酸酯、聚氧乙烯、肉豆蔻酸异丙酯和聚氧乙烯油基醚中的一种或多种。在本发明的其他实施例中, 可以将渗透剂或如下药剂的组合加入组合物中, 所述药剂为1-酰基-氮杂环庚烷-2-酮(氮酮)、1-酰基-葡萄糖苷、1-酰基-聚(氧乙烯)、1-酰基-糖、2-(n-酰基)-环己酮、1-链烷醇、1-链烷酸、2-(n-酰基)-1,3-多酚(SEP A)、1,2,3-三酰基甘油酯、1-烷基乙酸酯、烷基硫酸盐、二烷基硫酸盐及苯烷基胺类。

[0016] 另可选地, 本发明的任意组合物还可包含一定量的保湿剂, 如, 透明质酸、盐水溶液和/或聚乙烯吡咯烷酮。为了穿透屏障, 本发明的眼用组合物通常(但并非一定)包含一定量的保湿剂, 使治疗剂穿透屏障的细胞或交界, 其中的屏障包括粘膜层、粘膜皮肤层和角质层。

[0017] 本发明组合物中含有渗透剂时, 渗透剂在组合物中的重量百分比含量通常为0.01%~50%; 在一些实施例中, 渗透剂在组合物中的重量百分比含量约为0.1%~40%或1%~35%; 在其他实施例中, 渗透剂在组合物中的重量百分比含量约为5%~30%, 并且保湿剂在组合物中的重量百分比含量约为0.001%~30%, 在其他实施例中, 为0.01%~

25%，同样地，在其他实施例中，为0.1%~10%。

[0018] 除上述组分外，还可将通常用于制备所需药物形式的任意组分加入本发明的组合中(若需要)。此类组分实例包括贴附制剂的基质、软膏剂基质、凝胶基质、溶剂、油、交联剂、表面活性剂、胶体、树脂、pH调节剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、紫外线吸收剂和润湿剂。如果需要，还可添加经皮吸收促进剂。

[0019] 本发明组合中可含有促进制剂组分溶解和/或吸收的表面活性剂，包括阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂和两性表面活性剂。有效表面活性剂包括脂肪酸盐、烷基硫酸盐、聚氧乙烯烷基硫酸盐、烷基羧酸磺酸盐、烷基醚羧酸盐、胺盐、季铵盐、聚山梨酯80、泊洛沙姆、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、烷基甜菜碱、烷基二甲基甘氨酸和卵磷脂。

[0020] 如果需要，本发明组合中可含有胶剂和/或树脂，如包括聚丙烯酸钠、纤维素醚、藻酸钙、聚羧乙烯、乙烯-丙烯酸共聚物、乙烯基吡咯烷酮聚合物、乙烯醇-乙烯基吡咯烷酮共聚物、氮取代丙烯酰胺聚合物、聚丙烯酰胺、阳离子聚合物(如，阳离子瓜尔胶)、二甲基丙烯酸铵聚合物、丙烯酸-甲基丙烯酸共聚物、聚氧乙烯-聚丙烯共聚物、聚乙烯醇、支链淀粉、琼脂、明胶、壳聚糖、罗望子多糖、黄原胶、卡拉胶、高甲氧基果胶、低甲氧基果胶、瓜尔豆胶、阿拉伯树胶、微晶纤维素、阿拉伯半乳聚糖、刺梧桐树胶、黄蓍胶、藻酸盐、白蛋白、酪蛋白、凝胶多糖、结冷胶、葡聚糖、纤维素、聚乙烯亚胺、高聚合聚乙二醇、阳离子硅氧烷聚合物、合成胶乳、丙烯酸硅氧烷、三甲基硅氧乙烯硅酸酯和氟化硅树脂。

[0021] 可使用pH调节剂，将组合物的pH值调节至所需范围(如，pH 4~10或pH 5~8)或任意范围(即可使组合物中的特定药物最大限度地渗透皮肤)。pH调节可使用多种化学物质实现，如，盐酸、柠檬酸、柠檬酸钠、乙酸、乙酸钠、乙酸铵、琥珀酸、酒石酸、L-酒石酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、乳酸、乳酸钙、乳酸钠、富马酸钠、丙酸钠、硼酸、硼酸铵、马来酸、磷酸、磷酸氢钠、DL-苹果酸、己二酸、三乙醇胺、二异丙醇胺、葡甲胺、单乙醇胺、硫酸和硫酸铝钾等。

[0022] 可选地，本发明组合中可包含稳定剂。例如，有效稳定剂包括亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、甲醛次硫酸钠、L-抗坏血酸、抗坏血酸、L-半胱氨酸、硫代甘油、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BUT)、没食子酸丙酯、抗坏血酸棕榈酸酯、DL- α -生育酚、去甲二氢愈创木酸、1-羟基乙叉-1,1-二膦酸、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸四钠(tetrasodium edetate dehydrate)、柠檬酸钠、多磷酸钠、偏磷酸钠、葡萄糖酸、磷酸、柠檬酸、抗坏血酸和/或琥珀酸。

[0023] 组合物中的其他可选组分包括：润湿剂(如甘油、聚乙二醇、山梨醇、甘露糖醇、丙二醇、1,3-丁二醇和氢化麦芽糖浆)；抗氧化剂(如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、甲醛次硫酸氢钠、L-抗坏血酸、异抗坏血酸、L-半胱氨酸、硫代甘油、丁基羟基茴香醚(BHA)、二丁基羟基甲苯(BHT)、没食子酸丙酯、抗坏血酸、棕榈酸酯、DL- α -生育酚和去甲二氢愈创木酸)；防腐剂(如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、苯扎氯铵、苯酚、甲酚、硫柳汞、脱氢乙酸和山梨酸)；以及紫外线吸收剂(如甲氧基肉桂酸辛酯、单辛酸甘油酯、二对甲氧基肉桂酸酯、2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮、对氨基苯甲酸、对氨基苯甲酸甘油酯、N,N-二丙氧基对氨基苯甲酸乙酯、N,N-二乙氧基对氨基苯甲酸乙酯、N,N-二甲基对氨基苯甲酸乙酯、N,N-二甲基对氨基苯甲酸丁酯、N-乙酰基邻氨基苯甲酸甲酯、水杨酸戊酯、

水杨酸薄荷酯、水杨酸辛酯、水杨酸辛酯、水杨酸苄酯和水杨酸对异丙基苯酯)。

[0024] 该制剂不限剂型,例如,可包括脂质体及其他囊泡(如,传递体),其包括:表面活性剂,特别适用于大分子(如,肽和蛋白质)的透皮给药;以及其是乙醇脂质体,即含有乙醇的脂质体,可用作渗透促进剂。

[0025] 在一实施例中,液体组合物的制备可利用生理盐水作为主要载体。优选地,生理盐水的pH值应通过适合的缓冲液系统保持在4.5~8.0范围内,优选中性pH值(但并非必须)。该制剂还可含有常规药学上可接受的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0026] 优选地,可在本发明药物组合物中使用的防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞和硝酸苯汞、聚季铵盐-1或各组分混合物。例如,优选的表面活性剂为吐温80。同样地,本发明眼用制剂中可使用多种优选载体。这些载体包括但不限于聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素环糊精和纯净水(水)。

[0027] 可根据需要或适当添加张力调节剂,其包括但不限于盐(尤其是氯化钠、氯化钾)、甘露醇、甘油或眼科可接受的任何其他适合的张力调节剂。

[0028] 只要最终制备获得的制剂是眼科可接受的,那么可采用多种缓冲液和方式调节其pH值。因此,缓冲液包括乙酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液和硼酸盐缓冲液。可根据需要,使用酸或碱调制剂pH值。

[0029] 同样地,本发明中使用的眼科可接受的抗氧化剂包括但不限于焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基羟基茴香醚和二丁基羟基甲苯。

[0030] 眼用制剂中可包含的其他辅料成分为螯合剂和抗生素。虽然可用其他代替或与其联合使用,但是,优选地,螯合剂为乙二胺四乙酸二钠。本发明中可用抗生素的非限制性实施例包括硫酸甲氧苄啶/硫酸多粘菌素B、加替沙星、盐酸莫西沙星、妥布霉素、替考拉宁、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素、阿莫西林、青霉素、氨苄青霉素、羧苄青霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素和链霉素。

[0031] 成分用量通常如下(成分含量%w/v):活性成分约0.001~5;防腐剂0~0.10;载体0~40;张力调节剂0~10;缓冲液0.01~10;pH调节剂适量(pH 4.5~8.0);抗氧化剂(若需要);表面活性剂(若需要);并根据需要加纯净水制成100%。

[0032] 因此,一方面,本发明通常涉及含有 α 2-肾上腺素能激动剂及上述列举的多种组分(非 α 2-肾上腺素能激动剂的活性剂,如,类固醇及其他活性剂、渗透促进剂、保湿剂、表面活性剂、树胶、树脂、pH调节剂、稳定剂、润湿剂和/或张力调节剂)的眼科组合物或制剂,其中的组合物或制剂用于制备药物制剂,如,液体,乳剂或悬浮液、软膏剂、凝胶剂、气雾剂、雾剂、聚合物、膜剂或糊剂。含水眼科制剂的剂型包括眼用水包油型乳剂、眼用凝胶剂、滴眼液、洗眼杯、眼用洗剂、眼用插入剂、眼膏剂、眼用喷雾剂和眼内用制剂。本发明的此类制剂包含约0.01~5mg/ml(约0.001%~0.5%)溴莫尼定,优选地,0.2%或更低(如,0.05%~0.2%),优选地,0.07%~0.15%或其盐(如,酒石酸溴莫尼定)。成分含量单位以重量体积比(%w/v)或重量比(%w/w)表示。

[0033] 如上所述,如果需要,可通过添加酸或碱调节日用制剂,使其pH值与眼内流体的pH值基本对应或达到眼部生理可接受的pH值。因此,眼用制剂的pH值约在6.8~8范围内,优选地,约在7.4~8.0范围内,或者眼用制剂的pH值基本与人眼中的液体pH值一致。为了使眼用制剂达到所需pH值,可将有效量的至少一种缓冲液(本文中也称作为缓冲组分)加入该眼用

制剂中。用于缓冲、保持或稳定眼用制剂pH值的缓冲组分的有效量可变化,并且在很大程度上取决于是否使用的是特定缓冲组分以及眼用制剂的化学成分。当确定缓冲后的含水眼用制剂仍未达到所需pH值时,可通过添加酸或碱对其进行pH调节,其中的酸或碱添加量应足以调节该制剂至所需pH值。可用于调节含水缓冲眼用制剂的pH值的酸的实例为1N盐酸,而可用于调节含水缓冲眼用制剂的pH值的碱实例为1N氢氧化钠。然而,在本发明的一个实施例中,本发明的眼用制剂含有以二碱式磷酸盐与单碱式磷酸盐的组合物或硼酸与硼酸钠的组合物作为缓冲液的。该制剂中的硼酸和硼酸钠含量足以将制剂的pH值缓冲至7.5~8.0,或者二碱式磷酸盐和单碱式磷酸盐的含量足以将制剂的pH值缓冲至7.5~8.0。此外,本领域中已知的硼酸及其眼科可接受的酸加成盐和硼酸-多元醇复合物可有助于维持防腐效果。

[0034] 眼用制剂的渗透压或张力至少约为200mOsmol/kg,优选地,约在200mOsmol/kg~350mOsmol/kg范围内或400mOsmol/kg。在优选实施例中,制剂的渗透压或张力基本上与眼内流体(尤其是人眼)的张力一致。在一个实施例中,张力调节剂选自氯化钠、氯化钾、氯化钙和氯化镁等无机盐及它们的混合物。

[0035] 一般来说,当眼科制剂以例如滴剂或软膏剂形式局部施用于角膜时,剂型将迅速散入泪膜并流入泪液引流系统,从而降低活性成分的眼部生物利用度。在实施本发明时,本领域技术人员可通过调整给药方案(如,每日一次,每日两次或每日四次等)和/或根据MGD或干眼病的治疗需求,利用软性角膜接触镜、胶原罩和角巩膜镜等药物递送系统向眼睛前房递送药物,以增加 α 2-肾上腺素能激动剂在角膜前区和眼表、睑缘、角膜的生物利用度。该递送系统及其制造在本领域中为已知的。

[0036] 本发明制剂可以以眼科局部用药领域已知的形式进行包装。在某一实施例中,制剂采用无菌、无防腐剂一次性包装或小瓶或容器(如,单位剂量小瓶)盛装。例如,每个小瓶(例如小至0.9mL)均用低密度聚乙烯制成,以盛装少量制剂(如,0.4mL)直到使用。在这种情况下,当药物组合物灭菌并盛装在供局部滴用的一次性单剂量容器中时,多个小瓶可以以30个、60个或其他数量为一组包装在具有盖子的托盘中,如,带易撕铝盖的聚丙烯托盘。每个托盘中的全部内容物均可被完全使用,并且每次使用一个小瓶或一个包装,每次使用后应立即丢弃。例如,塑料安瓿瓶、小瓶或容器可使用吹填密封(BFS)技术生产。BFS工艺的一次连续操作可涉及挤塑、成型、无菌填料和气密包装,而这些工艺在本领域中均为已知的。

[0037] 在优选实施例中,本发明的剂型为水包油型乳剂滴眼液或含有溴莫尼定活性成分或其盐溶液的滴眼液。优选地,根据本发明,滴眼液在其医学可接受的载体和/或辅料中含有活性成分的水性或油性悬液。因此,所用活性成分的粒度优选低于0.22 μ m。

[0038] 可用于治疗人类患者的眼科疾病(如,干眼综合征或MGD)的局部眼用液体制剂的多种组分(w/w)的实施例如下:重量百分比含量为0.01%~0.2%的酒石酸溴莫尼定,优选约为0.075%;5mM磷酸盐缓冲液(二碱式和单碱式磷酸盐组合物),其pH在7.4~8.0范围内,优选pH 8.0,可使溴莫尼定更多为非离子型,其pKa超过7.8;含有5%w/w(2%~5%w/w)甘露醇的张力剂;重量百分比含量约为0.02%或更低的乙二胺四乙酸钠;少量增稠剂,如,羧基甲基纤维素钠、UPMC或透明质酸钠。可首先通过制备pH值稳定(如,稳定在7.8~8.0范围之内)的磷酸盐缓冲液,然后将酒石酸溴莫尼定充分混入溶解于缓冲液中制得该制剂。然后,将剩余辅料加入并充分混合到溶液中。用0.22 μ m过滤器无菌过滤最终溶液,并利用如

BFS工艺等将最终溶液填装入一次性单剂量管内。

[0039] 可用于治疗眼睛疾病的含多种成分(w/w)的局部眼用水包油型乳剂的实施例如下:重量百分比含量为0.02%~0.2%的酒石酸溴莫尼定,优选约为0.075%;表面活性剂,如,重量百分比含量约为0.02%~2%的聚山梨酸酯80,或重量百分比含量约为0.1%和0.25%的泊洛沙姆/泰洛沙泊;重量百分比含量约为0.05%的卡波姆共聚物(A型或B型);张力剂(甘油或含约2.2%w/w的甘油);磷酸盐缓冲液(二碱式和单碱式磷酸盐组合物):pH在7.4~8.0范围内,优选为pH 8.0,使溴莫尼定更多为非离子型,其pKa超过7.8;重量百分比含量约为0.02%或更低的乙二胺四乙酸钠;重量百分比含量约为1.25%的油(如,蓖麻油)。或者,油相的油为0.5%~4%的中链甘油三酸酯,优选为2%。为了制备该制剂,可在所有水溶性组分(溴莫尼定除外)中加入缓冲液并加热至约60~70℃,以制成水相。加热油相(即油,如,蓖麻油)至约60~70℃,并将酒石酸溴莫尼定溶解或散入其中。将油快速加入水相中,高剪切混合制成粗乳状液。利用高压乳匀法在适合设备(如,微射流机)内多次连续循环获得液滴粒度小于200nm的最终乳液。然后,通过0.22μm过滤器无菌过滤最终乳液。或者,通过高压灭菌法在121℃下灭菌20分钟。最后,通过BFS等技术将灭菌后的乳液填装入一次性单剂量管中。

[0040] 可用于治疗眼睛疾病(如,干眼综合征或MGD)的含多种组分(w/w)的局部眼用水包油型乳剂的另一实施例如下:该乳剂含有平均粒度等于或小于0.2μm且大于0.02μm的胶体颗粒,且该胶体颗粒具有被界面膜包围的油核。胶质颗粒的粒径呈单峰分布。该乳剂在任何时候都包含占其总重量(w/w)0.05%~0.2%(如,0.075%)的α2-肾上腺素能受体激动剂(如,溴莫尼定或其盐)、0.5%~4%w/w(如,2%w/w)中链甘油三酯、0.02%w/w苯扎氯铵或单剂量无菌容器中不含苄烷铵,以及表面活性剂。例如,表面活性剂由0.3%w/w泰洛沙泊和0.1%w/w泊洛沙姆的混合物组成。眼用水包油型乳剂可包含橄榄油、大豆油、玉米油、矿物油、棉籽油、红花油和芝麻油中的一种或多种的油。乳剂中不可含有可生成负电荷和/或磷脂质的物质。眼用水包油型乳剂可用于治疗干眼综合征或MGD。

[0041] 可用于治疗眼睛疾病的含多种组分(w/w)的局部眼用水包油型乳剂的又一个实施例如下:该乳剂含有约0.05%的α2-肾上腺素能受体激动剂、聚山梨醇酯80(如,约1.0%w/w)、丙烯酸酯/C10-30烷基丙烯酸酯交联共聚物(约0.05%w/w)、适量水以及约1.25%w/w蓖麻油。α2-肾上腺素能受体激动剂是局部眼用乳剂中存在的唯一活性剂,但α2-肾上腺素能受体激动剂含有张力剂或缓和剂成分(如,约2.2%w/w的甘油)及缓冲液。局部眼用乳剂的pH值范围可在7.4~8.0之间。该局部眼用乳剂在增加泪液产生方面具有疗效。

[0042] 可用于治疗眼睛疾病的含多种组分(w/w)的局部眼用水包油型乳剂的又一个实施例如下:该乳剂含有α2-肾上腺素能受体激动剂酒石酸溴莫尼定约0.2%(优选0.075%);聚山梨醇酯80(如,约4%w/w);甘油约2.2%、约0.05%卡波姆共聚物B型(烯丙基季戊四醇交联)或卡波姆;乙酸钠0.05%;硼酸约0.1%;乙二胺四乙酸钠约0.02%;山梨酸约0.1%;蓖麻油约5%;适量水至20ml(20gms),优选地,作为适用于本实施例及本文中所述的其他非限制性实施例的缓冲液(硼酸/乙酸钠缓冲液可用二碱式/单碱式磷酸盐缓冲液代替)的一部分;适量氢氧化钠(0.1N)是pH为7.4~8.0;以及适量水至20ml(20gms)。该局部眼用乳剂在治疗眼睛疾病方面具有疗效。

[0043] 含多种组分(w/w)的局部眼用水包油型乳剂的又一个实施例如下:该乳剂含有

酒石酸溴莫尼定约0.01%~0.5%，优选地，0.075%；卡波姆均聚物B型0.2%~0.6%，优选地，约0.4%或0.25%；和/或卡波姆均聚物C型0.4%~5%，优选地，约4%或2.5%；和/或聚卡波非0.2%~0.5%，优选地，约0.4%或0.2%；甘油0.5%~1%，优选地，约0.9%；苯扎氯铵0.003%~0.01%，优选地，约0.007%；乙二胺四乙酸四钠0.03%~0.07%，优选地，约0.05%；氯化钠约0.09%，优选地，约0.06%，或适量等渗氯化钠或适量等渗甘露醇或不含氯化钠及甘露醇等渗调节剂；丙二醇0.3%~0.6%，优选地，约0.5%；适量水至100克；以及适量氢氧化钠或盐酸调节pH至7.8。该局部眼用乳剂在治疗眼睛疾病方面具有疗效。虽然在非限制性实施例中本发明制剂可使用诸如苯扎氯铵等防腐剂，但是，优选地，应不含防腐剂。

[0044] 可用于治疗眼睛疾病的含有多种组分(w/w) (含有凝胶基质) 的局部眼用制剂的实施例如下：该制剂含有 α 2-肾上腺素能受体激动剂和水凝胶。水凝胶可为透明质酸、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮。

[0045] 本文中所述的这些局部眼用组合物的实施例旨在说明，而非限制本发明。

[0046] 本发明进一步涉及一种密封包装件，其中密封有一个或多个预包装的一次性涂药棒。该涂药棒包括细长手柄部分和含有受控量组合物及细长手柄部分的吸收性涂药头部，所述组合物含有 α 2-肾上腺素能激动剂(代表性 α 2-肾上腺素能激动剂已在本文其他地方做说明)。因此，提供了一种包括有吸附性头部和细长手柄部分的药用涂药棒的实施例，其中，含有 α 2-肾上腺素能受体激动剂的受控量组合物被吸收到或粘附至头部。该涂药棒为一次性涂药棒。此类一次性涂药棒可从市场上购得。一次性涂药棒可由临床医生从密封包装中取出，并直接将治疗有效剂量的 α 2-肾上腺素能激动剂施用至需要接受睑板腺功能障碍治疗的受试者的睑缘。

[0047] 适合采用本发明涂药棒进行涂敷的组合物包括可由涂药棒吸附性头部吸收的液体组合物或可粘附至涂药棒吸附性头部的软膏剂。其中的液体组合物通常为 α 2-肾上腺素能受体激动剂的水溶液，而软膏剂通常为矿物油或矿脂中的 α 2-肾上腺素能激动剂悬浮液。

[0048] 关于本发明的涂药器方面，术语“受控量的组合物”是指预定量的含有 α 2肾上腺素能激动剂的组合物，其被吸收到或粘附至涂药棒的吸附性头部。该受控量易于通过基于组合物和吸附性头部材料的特征的常规性实验进行确定。例如，在液体组合物的情况下，预定量是指液体组合物在涂药棒吸附性头部上恰好或几乎完全饱和的量，而非过饱和量。这可避免液体组合物在存放时汇集入包装内，或在包装倾斜时向下流入涂药棒。

[0049] 涂药棒的液体吸附性涂药头部通常包括固定至涂药棒一端的吸附纤维。该吸附纤维可由任何天然或合成纤维制成，所述天然或合成纤维能吸附受控量液体组合物并在接触受试者睑缘时以受控方式释放。在某些实施例中，所述吸附纤维包括织造或非织造棉纤维。在其他实施例中，吸附纤维可包括吸收性泡沫，如，聚氨酯泡沫。该吸附纤维可粘附至涂药棒端部。所述涂药棒可采用任何常用于制造药物涂抹器械的材料制成，如，木材、纸、塑料等。在一实施例中，涂药棒为可从市场上购得的、用于施用液体型材料的棉签。

[0050] 一次性涂药棒包装系统在本领域中是已知的。在一实施例中，根据本发明的一根或多根涂药棒可密封入由适当的柔性材料(如，箔)制成的袋中。因此，一个涂药器方面的实施例为涂药器及其密封包装组件的组合。该组合具有至少一个含液体吸收性头部和细长手

柄部的涂药器,以及密闭所述至少一个涂药器的密封包装。

[0051] 在这方面,通常受控量的含有 $\alpha 2$ 肾上腺素能激动剂(如,溴莫尼定水溶液或溴莫尼定在矿物油或矿脂内的悬浮液)的组合物被吸收到或粘附至头部。所述液体组合物包含0.001mg/ml~5mg/ml溴莫尼定或溴莫尼定及可选的皮质类固醇(如,甲基泼尼松)CRGP受体抗原肽或抗CRGP受体的单克隆抗体、肾上腺髓质素抑制剂、血清素抑制剂、抗菌肽抑制剂或神经肽。

[0052] 在另一实施例中,涂药棒可包装在由模制合成塑料材料制成的刚性托盘中,该托盘包括具有凹陷的托盘状主体,该凹陷可使涂药棒头部上的外部挤压力不会从其中挤压液体。在另一实施例中,刚性托盘可具有可分隔部分,每部分含有易于取出所需数量的一根或多根涂药棒。刚性托盘上密封固定有可解除的柔性透气覆盖膜,该覆盖膜对托盘或所涉托盘部分形成气密密封,并完成对井字形凹陷的密封。优选地,该覆盖膜包括由纸状材料制成的上层,并且上层的外表面上印有所涉涂药器的类型识别信息、施用在头部的药物材料信息以及产品制造商的商标或标志。

[0053] 在另一实施例中,包装组件包括具有井状凹陷的托盘状主体和支承台肩形凸起,该支承台肩形凸起的形状和布置分别与涂药棒的头部及手柄配合,将涂药棒头部定位在手柄下方和头部保护井内,并且使手柄部分可被倾斜抓握和/或向上间隔抓握,从而避免接触托盘的任何底面。在这种情况下,可更方便地抓握棉签或涂药棒。该包装组件配备有柔性透气覆盖膜(如上所述)。

[0054] 本发明涂药器具有两种基本不同的重要包装形式。在一种包装形式中,每个棉签或涂药棒密封在包装组件的托盘状主体的可分隔部分中。在另一种包装形式中,包装组件的托盘状主体为不可分隔主体,并且支持单隔室或多隔室容置多根棉签或涂药棒;在单隔室情况下,移除单个非分隔的覆盖膜同时,将使全部棉签或涂药棒可见,优选地,一次性抓取;在多隔室情况下,剥离覆盖在包装组件顶部的覆盖膜的可分离部分时,每个隔室单独外露。本发明的涂药棒的涂药头部包含受控量液体组合物(含有 $\alpha 2$ 肾上腺素能激动剂)。

[0055] 另一方面,本发明涉及通过向人类患者的眼睛施用含有治疗有效剂量的 $\alpha 2$ 肾上腺素能激动剂或其药学可接受的盐的眼科药物制剂来治疗患有眼睛疾病的受试者或人类患者的方法。 $\alpha 2$ 肾上腺素能激动剂或其混合物的含量应足以施用了该组合物的患有眼睛疾病的患者提供期望的治疗效果。治疗有效剂量应足以在患者接受治疗后,使其眼睛疾病得到缓解。

[0056] 在某一实施例中,所述 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂是或包含溴莫尼定或其药学上可接受的盐。受试者或人类患者的眼睛可以是整个眼部构造或眼睛内或周围的组织或眼腺,如,眼组织、眼睑、受试者睑缘、眼表面、睑板腺和/或人类患者泪腺。眼科药物制剂可局部施用和/或施用在眼内、眼上或眼睛周围。在本发明的一个实施例中,眼睛疾病为干眼综合征或MGD。干眼综合征可以是水液缺乏型(ADDE)干眼或蒸发过强型(EDE)干眼或由ADDE和EDE两种组成的干眼(混合型干眼)。在某个优选实施例中,根据本发明,利用本文所述的涂药器将治疗有效剂量的 $\alpha 2$ -肾上腺素能激动剂直接施用到受试者睑缘来治疗MGD。利用一次性无菌涂药器将液体组合物施用至睫毛根部的上、下睑缘皮肤。在向下睑缘用药时,下拉眼睑并涂药。在向上睑缘用药时,闭合眼睑并涂药。

[0057] 本发明活性化合物的实际剂量取决于具体的化合物以及需要治疗的病症。本领域

技术人员可在其知识范围内正确选用适合剂量。

[0058] 本说明书中述及的所有出版物、专利和专利申请代表了本发明所属领域的技术人员的水平。本说明书中述及的所有出版物、专利和专利申请均引入本文作为参考,其引用程度与单独且具体地指出每个单独的出版物或专利申请通过引用本文作为参考的程度相同。

[0059] 试验实施例

[0060] 以下试验实施例对本发明做了进一步说明。除非另有详细说明,以下实施例采用标准临床程序和本领域技术人员熟知的常规技术进行。提供这些实施例的目的旨在对本发明进行说明,而非限制本发明。

[0061] 实施例1:混合型干眼病(泪液严重缺乏型睑板腺功能障碍(MGD))的治疗

[0062] 对于患有严重混合型干眼病(泪液严重缺乏型睑板腺功能障碍(MGD))的患者,每日两次向每只眼睛的睫毛及睑缘区域施用含0.15%的溴莫尼定的水溶液。在施用溴莫尼定前,可观察到结膜及睑缘广泛性发红。在施用溴莫尼定15分钟后(患者接受治疗前和治疗后的眼部照片未示出),可观察到结膜及睑缘的发红范围明显减少。患者报告称,施用溴莫尼定后,眼部不适症状减轻。

[0063] 实施例2:患有睑板腺功能障碍的眼GVHD患者的治疗

[0064] 提供该试验实施例是为了证明,向患有慢性眼部移植物抗宿主病(oGVHD)的患者施用0.15%酒石酸溴莫尼定滴眼液(ALPHAGAN®P)可提高其眼部舒适度(缓解),并减轻睑板腺功能障碍。

[0065] 共计18例慢性眼部GVHD患者(眼睛数=36只)接受了主观终点研究。全部患者均存在睑缘毛细管扩张、睑缘表皮剥脱、角质化以及在数字压力计下睑板腺分泌不佳或无表达的症状。向患者每只眼睛的眼表滴入溴莫尼定溶液,每天两次,每次一滴,并让患者立即轻轻闭合眼睑。用手指将溢出眼睑/睫毛的滴眼液涂抹到睑缘上。患者需随访6个月或以上。在随访中,患者需要对舒适度及MGD体征(睑缘发红)的总体变化做基线评估。该主观综合性评估(SGA)执行如下:提问(对患者):与使用溴莫尼定前相比,您现在的眼睛整体舒适度及睑缘/眼部发红状况如何?患者答复采用五分制,如下:更严重、严重、基本无变化、改善和很大改善。在每次随访中,医生(医学博士桑迪普·贾恩)都将通过临床评估(结合全部体征和症状)对患者的MGD症状和体征的变化做综合性评估。临床总体印象(CGI)反馈采用七分制,如下:明显恶化、中度恶化、最小程度恶化、无变化、最小程度改善、中度改善和明显改善。

[0066] CGI(SGA)评分与临床终点(眼表疾病指数OSDI的平均得分变化)之间的关联涉及主要疗效终点。在丽眼达(Restasis)关于泪液缓解干眼的疗效与安全性评估(RESTORE)的研究中,确定了用于眼表疾病指数(一份由12项患者报告结果组成的问卷调查,设计用于量化干眼病导致的眼部伤残)(PMID:20065224)的最小临床意义变化值(MCID)。临床总体印象(CGI)和主观综合性评估(SGA)作为评估MCID的效标,用于评估OSDI总得分(分值范围:0~100分)。根据OSDI总得分,可对眼表疾病进行定义:正常(0~12分)、轻度(13~22分)、中度(23~32分)或严重(33~100分)。CGI和SGA与OSDI所有类别疾病的得分变化相关联。

[0067] SGA平均得分($\pm$ SD)为 4.4 ± 0.69 时表明,大多数患者报告在使用溴莫尼定后有主观效益。无患者报告症状或体征恶化。在受试患者中,11%的患者(患者人数=2)报告无任何变化。33%的患者(患者人数=6)报告有改善,其中,55%的患者(患者人数=10)报告有较大改善。CGI平均得分($\pm$ SD)为 6.2 ± 0.88 时表明,大多数患者使用溴莫尼定后可获得临

床效益。无患者报告出现临床恶化。83%的患者(患者人数=15)在CGI中获得中度至明显改善。该滴眼液易于耐受。报告的主观有益效果为:睑缘及眼表发红症状减轻、人工泪液滴眼液伴同治疗需求减少、眼睑不适减少以及清晨更容易睁开眼睛。观察到的临床有益效果为:睑缘毛细血管扩张减轻、睑缘表皮剥脱减轻以及睑板腺分泌在数字压力计下的表达得到改善。

[0068] 因此,实验已证明,溴莫尼定对约90%的眼部GVHD受试患者的睑板腺功能障碍具有有益疗效,且无明显副作用。

[0069] 实施例3:诊断患有斯耶格伦综合征干眼的患者的治疗

[0070] 本例患者为一名斯耶格伦综合征病史的52岁女性患者。患者之前曾接受了类固醇滴眼液、绷带式角膜接触镜、系统性多西环素、西维美林及眼表广泛性润滑治疗。即使进行了此类积极性治疗,患者的体征和症状也几乎没有得到改善。一段时间后,患者接受了治疗前检查,并随后根据本发明进行了治疗。检查中发现,患者存在眼部严重不适症状、严重泪液缺乏(基础泪液分泌试验结果:右眼4mm;左眼3mm)、广泛性眼表病变(双眼角膜孟加拉玫瑰红染色3级)以及双眼睑板腺功能障碍。患者双眼每天接受两次0.15%的溴莫尼定治疗。患者被告知将溴莫尼定滴于眼表,并闭合眼睑,将多余药物涂抹于双眼睑缘之上。患者报告称,使用溴莫尼定后症状及发红均有改善。

[0071] 实施例4:诊断患有非干燥干眼综合征(非因眼部GVHD引起的MGD)的患者的治疗

[0072] 本例接受治疗的患者为一名59岁的女性,主诉双眼持续发红、刺激、灼热和刺痛。治疗前检查发现患者水液生成正常(基础泪液分泌试验结果:右眼16mm;左眼13mm)。患者睑缘毛细血管大量扩张,并伴有睑板腺腺体缺失和数字压力计下油流不足。患者无任何自身免疫性疾病。确诊为睑板腺功能障碍(MGD)。患者在接受包括类固醇滴眼液和系统性多西环素丸用药在内的积极治疗后,体征和症状都几乎无改善。为了根据本发明证明本说明书中所述的功效,患者每天接受两次0.15%溴莫尼定的治疗。患者双眼滴用溴莫尼定滴眼液,并涂抹于双眼上、下眼睑上。在最近的随访中,患者报告称,干涩和灼热症状减轻,双眼发红减少,并将继续使用溴莫尼定。该滴眼液无副作用报告,且耐受性良好。患者希望继续使用溴莫尼定。

[0073] 实施例5:诊断患有LASIK屈光手术引发的蒸发过强型干眼(EDE)的患者的治疗

[0074] 本例接受治疗的患者为一名眼部出现严重不适症状的55岁女性患者。患者的双眼均进行过LASIK屈光手术。患者之前的治疗史包括服用多西环素丸、热敷、涂抹红霉素软膏以及间歇滴用类固醇滴眼液。患者的体征及症状都几乎无改善。在根据本发明接受本说明书中所述的治疗之前的检查发现,患者存在边缘性泪液缺乏(基础泪液分泌试验结果:右眼10mm;左眼11mm)、轻度角膜荧光素染色和双眼角膜知觉减退。患者双眼睑缘毛细血管明显扩张,且患有睑板腺功能障碍(MGD)。为了根据本发明证明本说明书中所述的功效,患者双眼滴用0.15%溴莫尼定滴眼液。患者将滴眼液滴用至眼表,并将多余滴眼液涂抹至双眼眼睑缘。在最近的随访中,患者报告称,自从开始使用溴莫尼定后,症状改善了90%,并希望继续使用这些滴眼液。

[0075] 上述说明书教导了本发明的原理,描述了优选实施例,提供了说明性实施例,使本领域任何技术人员可制备和使用本发明。可对这些实施例进行各种修改对本领域技术人员是显而易见的,并且本说明书中定义的通用原理可应用于其他实施例,而无需运用创造性

能力。因此,本发明并非旨在限制本说明书中所述的实施例,而是旨授予与本说明书和所附权利要求及其等效物中公开的原理和新颖特征相一致的最大范围。