



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108969482 A

(43)申请公布日 2018.12.11

(21)申请号	201810890387.0	A61K 31/047(2006.01)
(22)申请日	2012.12.07	A61K 31/205(2006.01)
(30)优先权数据		A61K 31/717(2006.01)
61/568,089	2011.12.07 US	A61K 33/22(2006.01)
61/625,401	2012.04.17 US	A61K 36/47(2006.01)
(62)分案原申请数据		A61K 47/10(2006.01)
201280067685.0	2012.12.07	A61K 47/18(2006.01)
(71)申请人	阿勒根公司	A61K 47/26(2006.01)
地址	美国加利福尼亚	A61K 47/38(2006.01)
(72)发明人	J·G·维希格 P·A·西蒙斯	A61K 47/44(2017.01)
(74)专利代理机构	北京北翔知识产权代理有限公司 11285	A61P 27/04(2006.01)
代理人	张广育 姜建成	A61P 27/02(2006.01)
(51)Int.Cl.		
	A61K 9/107(2006.01)	

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

用盐敏性乳液体系对人泪液膜进行有效脂质递送

(57)摘要

本发明公开一种用于治疗干眼病和其它眼部病症的包含蓖麻油而不含橄榄油的无盐乳液,其可延长TBUT并提供优异的舒适性。

1. 一种治疗干眼病或干燥性角膜结膜炎的组合物, 其中所述组合物包含约0.5%w/w聚山梨醇酯80、约0.5%w/w羧甲基纤维素、约1.0%w/w甘油、约0.6%w/w硼酸、约0.1%w/w pemulin、约0.25%w/w蓖麻油、约0.25%w/w赤藓醇、约0.25%w/w左卡尼汀、调节pH至约7.3的氢氧化钠和水, 并且

其中蓖麻油是所述组合物中唯一的油。

2. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述蓖麻油在水相中乳化。

3. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物包含防腐剂。

4. 根据权利要求3所述的组合物, 其中所述防腐剂选自PURITE和苯扎氯铵。

5. 根据权利要求4所述的组合物, 其中所述防腐剂为以约0.01%w/v的浓度存在的Purite®。

6. 一种治疗干眼病的乳液, 其如表1所示。

7. 如表1所示的任一组合物在制备用于治疗干眼病的药剂中的用途。

8. 根据权利要求7所述的用途, 其中所述药剂不含防腐剂。

9. 根据权利要求7所述的用途, 其中应用所述药剂一天至少一次。

10. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述药剂减轻干眼综合征的症状。

11. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述药剂治疗并预防干眼综合征。

用盐敏性乳液体系对人泪液膜进行有效脂质递送

[0001] 本申请是2012年12月7日提交的发明名称为“用盐敏性乳液体系对人泪液膜进行有效脂质递送”的中国发明专利申请第201280067685.0号的分案申请。

[0002] 相关申请案的交叉引用

[0003] 本申请要求2011年12月7日提交的美国临时申请序列号61/568,089和2012年4月17日提交的美国临时申请序列号61/625,401的权益,两者的公开内容据此通过引用整体并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及适合治疗人类或其它哺乳动物的干眼综合征和其它眼部病症的人工泪液。

背景技术

[0005] 角膜结膜炎(keratoconjunctivitis)或干眼病的典型症状包括干涩感、灼烧感和白天会加重的沙-粒入眼感觉。症状也可描述为眼部发痒、瘙痒、刺痛或疲劳。其它症状包括疼痛、发红、拉力感和眼后压迫。由于干眼病对眼表的损伤增加了对强光的不适和敏感性并且通常使双眼都受到影响。

[0006] 因为眨闭为眼睛涂上泪液,所以由于长时间用眼引起眨眼率降低的活动使症状恶化。这些活动包括长时间阅读、使用电脑、驾驶或看电视。在有风、有尘或有烟区、干燥环境、高海拔地区(包括飞机),在湿度低的日子和正在使用空调、风扇或加热器的区域中症状加重。在凉爽、有雨或有雾的天气和在湿润的地方症状没那么严重。有干眼病的大多数人体验到轻微刺激,没有长期影响。然而,如果任所述病症不治疗或变严重,可产生可引起眼损伤的并发症,导致视力下降或者可能导致失明。

[0007] 长期患干眼病可导致眼表微小的磨损。在晚期,上皮遭受病理变化,即鳞状上皮化生和有时由于对杯状细胞作用的T细胞激活引起的杯状细胞损失。一些严重的情况导致角膜表面加厚、角膜糜烂、点状角膜病、上皮缺损、角膜溃疡、角膜新生血管形成、角膜瘢痕、角膜变薄和甚至角膜穿孔。产生不稳定泪液膜的3个泪液层中任一层的异常都可导致干燥性角膜炎的症状。

[0008] 干燥性角膜结膜炎通常是由于泪液生产不足。含水泪液层受影响,导致含水泪液缺乏或泪腺分泌不足。泪腺未产生足够泪液保持整个结膜和角膜覆盖有完整的一层。这通常在其它方面健康的人中出现。年龄增加伴有流泪减少。这是在绝经后妇女中发现的最常见的类型。原因包括特发性、先天性无泪、眼球干燥症、泪腺切除和感觉性去神经支配。很少情况下,可能是胶原血管病的症状,包括类风湿性关节炎、韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)和全身性红斑狼疮。肖格伦综合征(Sjögren's syndrome)和与肖格伦综合征相关的自身免疫性疾病也是与含水泪液缺乏相关的病症。药物例如异维甲酸、镇静剂、利尿剂、三环抗抑郁药、抗高血压药、口服避孕药、抗组胺药、鼻充血抑制剂、 β -阻滞剂、吩噻嗪、阿托品(atropine)和镇痛鸦片剂例如吗啡可引起或加重这种病症。肉样瘤或肿瘤浸润

泪腺或泪腺的放射后纤维化也可引起这种病症。

[0009] 干燥性角膜结膜炎也可由导致泪液快速蒸发或过早破坏的异常泪液组成引起。由快速蒸发引起时,称为蒸发过强型干眼病。在这种情况下,虽然泪腺产生足够量的泪液,但是泪液的蒸发速度太快。水从泪液中损失导致泪液过“具盐分(salty)”或高渗。因此,在某些活动期间或在某些环境中不能保持整个结膜和角膜覆盖有完整的一层泪液。

[0010] 衰老是最常见的干眼病原因。这是由于泪液产生随年龄减少这一事实。可能由热或化学烧伤,或由腺病毒引起。糖尿病患者干眼病风险也增加。

[0011] 眼损伤或眼或眼睑的其它问题,例如眼凸或眼睑下垂,可引起干燥性角膜结膜炎。眼睑的病症可削弱涂布泪液所需的复杂眨眼运动。

[0012] 戴隐形眼镜的所有人约一半患有干眼病。这是因为浮在覆盖角膜的泪液膜上的软性隐形眼镜吸收眼中的泪液。因为角膜神经刺激泪液分泌,所以在角膜瓣产生期间切除角膜神经的屈光手术后也出现干眼病或变得更糟。这些过程引起的干眼病通常在几个月后消失。

[0013] 睑炎和红斑痤疮引起的脂质泪液层的异常和微生物A缺乏、沙眼、白喉性角膜结膜炎、粘膜皮肤病和某些局部药剂引起的粘蛋白泪液层异常可引起眼干症或干燥性角膜结膜炎。

[0014] 通常可通过症状单独诊断干眼病。试验可测定泪液的量和质量。可进行裂隙灯检查以诊断干眼病并证明对眼睛的任何损害。希尔默试验(Schirmer's test)可测量浸泡眼睛的水分的量。该试验对确定所述病症的严重程度有用。

[0015] 可采用多种方法治疗,例如:避免恶化因素、泪液刺激和补充、增加泪液保持力和眼睑清洁以及治疗眼部发炎。对于轻度和中度情况,补充性润滑法是治疗最重要的部分。每几小时施用人工泪液可提供暂时的缓解。

[0016] 可在白天使用润滑性泪液软膏,但是由于施用后视力变差,一般在睡前使用。所述润滑性泪液软膏包含白凡士林、矿物油和类似的润滑剂。它们用作润滑剂和润肤剂。根据症状的严重程度,软膏可每小时施用至仅在睡前施用。在戴隐形眼镜时不应使用软膏。响应于泪液膜高渗的炎症可通过温和的局部类固醇或用局部免疫抑制剂例如环孢霉素(cyclosporine)抑制。

发明内容

[0017] 本发明由以下配方的人工泪液乳液构成:

[0018] 表I

[0019]

[1] 聚山梨醇酯 等级: NF Ph Eur	0.5	% w/w	活性剂
[2] 羧甲基纤维素钠(低粘度 7LFPH) 等级: Ph Eur USP	0.5	% w/w	活性剂
[3] 甘油 等级: Ph Eur USP	1.0	% w/w	活性剂
[4] PURITE 等级:	0.01	% w/w	防腐剂
硼酸 等级: NF Ph Eur	0.6	% w/w	缓冲液
[5] PEMULEN TR-2 等级: NF	0.1	% w/w	稳定剂
[6] 蓖麻油 等级: Eur Ph USP	0.25	% w/w	赋形剂
赤藓醇 等级: NF Ph Eur	0.25	% w/w	赋形剂
左卡尼汀 等级: Ph Eur USP	0.25	% w/w	赋形剂
[7] 氢氧化钠 等级: NF Ph Eur	7.3	pH	pH调节剂
[8] 注射用水/纯净水 等级: USP	100	% w/w	QS调节剂
[1] PM#12783。来自CRODA的超精制聚山梨醇酯 80。主乳化剂和缓和剂。			
[2] 缓和剂			
[3] 缓和剂和张度剂			
[4] 稳定的氧氯复合物(Purite)。按测定值添加。			
[5] Pemulen TR-2NF(A型碳共聚物, 经测试为Ph Eur)。辅乳化剂。			
[6] 亲脂性媒介物			
[7] pH目标7.3			
[8] 亲水性媒介物			

[0020] 表I配方包括如以上公开的活性剂和/或赋形剂的浓度,所述活性剂和/或赋形剂的浓度可与以上规定浓度不同。不同可为使得所述量为“大约”以上规定的量,只要管理机构例如FDA或EMA发现所述量生物等效即可。

[0021] 所述配方可为经防腐的或未经防腐的(不含Purite®),例如单位剂量形式。这种形式除不含Purite®外与表1中的形式相同。

[0022] 以下段落中包括本发明的一些实施方案:

[0023] 1) 一种可用作人工泪液的组合物,其为包含蓖麻油的无盐乳液并且明确排除橄榄油且包含选自聚山梨醇酯、羧甲基纤维素和甘油的至少一种活性剂。

[0024] 2) 根据段落1所述的组合物,其中所述混合物包含0.1%-0.5%w/w蓖麻油。

[0025] 3) 根据段落1-2所述的组合物,其中蓖麻油是所述乳液中唯一的油。

- [0026] 4) 根据段落1-3所述的组合物,其中所述蓖麻油在水相中乳化。
- [0027] 5) 根据段落4所述的组合物,其中所述蓖麻油存在约0.25%w/w。
- [0028] 6) 根据段落4-5所述的组合物,其进一步包含主乳化剂和辅乳化剂。
- [0029] 7) 根据段落1-6所述的组合物,其中所述组合物包含防腐剂。
- [0030] 8) 根据段落7所述的组合物,其中所述防腐剂选自PURITE和苯扎氯铵。
- [0031] 11. 根据段落8所述的组合物,其中所述防腐剂为以约0.01%w/v的浓度存在的PURITE。
- [0032] 12. 一种用于治疗干眼病的乳液,其中所述乳液无盐并且包含蓖麻油、聚山梨醇酯80、羧甲基纤维素和甘油。
- [0033] 13. 根据段落12所述的组合物,其中所述乳液还包含乳化剂pemulin。
- [0034] 14. 根据段落12-13所述的乳液,其进一步包含赤藓醇和左卡尼汀。
- [0035] 15. 一种治疗干眼病的乳液,其如表1所示。
- [0036] 16. 一种治疗干眼病的方法,其包括施用根据段落1-15所述的任一组合物或乳液。
- [0037] 17. 一种治疗干眼病或干燥性角膜结膜炎的组合物,其中所述组合物包含约0.5%w/w聚山梨醇酯80、约0.5%w/w羧甲基纤维素、约1.0%w/w甘油、约0.6%w/w硼酸、约0.1%w/w pemulin、约0.25%w/w蓖麻油、约0.25%w/w赤藓醇、约0.25%w/w左卡尼汀、调节pH至约7.3的氢氧化钠和水。
- [0038] 18. 根据权利要求17所述的组合物,其进一步包含0.01%Purite®。
- [0039] 19. 根据权利要求17所述的组合物,其中向患有干眼病的眼睛局部施用所述组合物。
- [0040] 20. 根据权利要求17所述的组合物,其中向眼睛局部施用所述组合物以减轻干眼病的症状。
- [0041] 21. 根据权利要求17所述的组合物,其中向眼睛局部施用所述组合物以预防干眼综合征。
- [0042] 如本文所使用,术语“有效量”或“有效剂量”指足以在所述过程或条件下达到预期结果的量,并且相应地将取决于成分和预期结果。尽管如此,一旦预期结果已知,测定有效量就在本领域技术人员的技术范围之内。
- [0043] 如本文所使用的“配方”、“组合物”和“制剂”是指适合药用(即,产生疗效以及具有可接受的药代动力学和毒理学性质)的物质组合物的等效术语。
- [0044] 如本文所使用的术语“预防”指减少患者中皮肤病学症状(例如,荨麻疹风团)的出现。预防可为完全(即,没有可检症状)或部分,以致观察到比没有治疗可能出现的更少的症状。
- [0045] 如本文所使用,术语“有效量”和“治疗”并非旨在为绝对性术语。治疗可指任何延迟发作,例如降低症状的频率或严重程度、改善症状、患者舒适度提高、干眼病症状减少等。治疗效果可与未接收指定治疗的个体或个体群比较,或与治疗之前或停止治疗之后的相同患者比较。
- [0046] 如本文所使用的术语“治疗有效量”指组合物或组合物中的试剂足以改善所述病症的一个或多个方面的量。
- [0047] 疗效也可表示为增加或减少“-倍数”。例如,治疗有效量可具有高于对照至少1.2

倍、1.5倍、2倍、5倍或更多的效果。

[0048] 如本文所使用的“治疗”包括疾病的任何治愈、改善或预防。治疗可预防疾病发生；抑制疾病传播；缓解疾病症状；完全或部分消除疾病的根本原因，缩短疾病的持续时间或以上的组合。如本文所使用的（并且如本领域充分理解）的“治疗”还广泛地包括在受试者的状况中获得有益或预期结果，包括临床的任何方法。有益或预期临床结果可包括但不限于减轻或缓解一种或多种症状或病症、降低疾病程度、稳定（即，不恶化）疾病状态、预防疾病传染或传播、延迟或减缓疾病进展、缓解或缓和疾病状态、减少疾病复发和康复，无论部分还是全部和无论可检测还是不可检测。

[0049] 如本文所使用的“治疗”可包括预防性治疗。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的活性剂。所述施用步骤可由单次施用组成或可包括一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素，例如病症的严重程度、患者的年龄、活性剂的浓度、用于治疗的组合物的活性或其组合。还应认识到，用于治疗或预防的试剂的有效剂量可在特定治疗或预防方案过程中增加或减小。通过本领域已知的标准诊断测定可产生剂量的变化并且变得显而易见。在一些情况下，可能需要长期施用。例如，向受试者施用一定量的组合物，持续时间足以治疗患者。

具体实施方式

[0050] 向人泪液膜递送脂质以补充和加强由于睑板腺功能障碍和其它原因常常缺乏的天然脂质层，是治疗干眼病的体征和症状的公认策略。这理论上在低湿度下或其它内在/外在因素增加泪液膜蒸发时特别有益。从泪液膜过度失水引起盐浓度增加并且对眼表细胞引起高渗应激。

[0051] 天然脂质层非常薄并且脂质的总体积为泪液膜总体积的一小部分。要通过局部施用含脂质的滴剂加强脂质层的结构和功能，只需递送一小体积的油；过量脂质将取代并破坏水总体积，最大的泪液组分。局部滴眼剂短暂接触期间，快速递送脂质也有必要。最后，递送的脂质需要在空气界面处确立为天然脂质层的一部分。

[0052] 已经通过使用大量脂质（1-5%）和/或建立易于分离的乳液体系应对了脂质从乳液释放的挑战。这种方法的缺点包括：产品需要摇振，乳液的透明度大大降低，递送到眼部的脂质总体积可能很大并且变量和耐受性可低于完全含水滴眼剂。

[0053] 脂质释放的替代方式包括在旨在局部使用，很大程度上无盐的产品中使用盐敏感性乳液体系。这种体系使用表面活性剂和增粘聚合物将脂质（例如，蓖麻油）保留在稳定的亚微乳液中。与人泪液混合时，由于对聚合物结构的作用，天然盐含量（常常在干眼病中进一步升高）足以迅速引起产品粘度降低。这种粘度损失使得在明显更高的程度上且更快地发生脂质释放。

[0054] 脂质递送的效率可定义为在标准试验条件下随时间推移，从乳液释放的脂质的量，占脂质总含量的比例。

[0055] 例如，使用简单的实验室方法支持在盐的存在下脂质递送的效率。具体地，用水稀释时，这种体系显示出与添加的水体积成比例的粘度损失。通过甚至与弱盐溶液（30mOsm）1:1混合暴露于盐（NaCl）时，出现高于60%的粘度损失，与水混合时为50%。盐强度越高（高达约600mOsm）引起明显越大粘度损失，确认了盐对聚合物结构的作用。

[0056] 使用带有实时集成光学探测器 (Lumisizer) 的控制离心机证明脂质的释放。2min 的 4000RPM 应力期间, 通过离心样品架从下到上的等效光传输确认全强度和水稀释产品的乳液均匀性。然而, 用盐水稀释产品 (眼部使用时体积和浓度相同) 显示出清晰而明显的产品均匀性变化, 与脂质释放并移动到样品架顶部一致, 与“浮”到空气界面一致。令人惊讶和有益的是, 这可能出现而没有聚结 (平均脂质小滴尺寸没有增加), 使脂质更加有效地混入天然层中。添加盐水时 (Horiba) 未改变平均粒径 (脂质小滴尺寸)。

[0057] 临床结果已经确认新的脂质乳液体系在延迟 TBUT (泪液膜破裂时间) 上作用有效, 还证明与更优化用于药物递送的乳液相比, 耐受性和舒适度改善。

[0058] 使用如表 I 所示很大程度上无盐的盐敏感性乳液体系的有益效果包括但不限于:

[0059] 1) 不需要摇振产品-瓶稳定性和均匀性优异;

[0060] 2) 由于盐诱导的粘度降低和乳液结构失稳使得脂质释放更加有效, 从而对眼部进行有效的脂质递送;

[0061] 3) 通过降低脂质总含量提高耐受性;

[0062] 4) 有效稳定和补充天然脂质层; 和

[0063] 5) 可在具有较高泪液含盐量的患者中更多地递送有益脂质, 所谓的“强力 (smart)”媒介物。

[0064] 掺入渗透保护剂 (1-肉毒碱和赤藓醇) 和湿润剂/润滑剂 (甘油和羧甲基纤维素) 增加了该产品对于比针对脂质缺乏或睑板腺功能障碍的其它乳液体系更广范围的干眼病患者的临床有用性。

[0065] 实施例 1-评价单剂量滴眼剂配方在有干眼病的受试者中的安全性、功效和可接受性的对研究者保密的多中心随机 4 臂平行组研究

[0066] 研究的目的是评价表 1 中但是不含 **Purite®**, 称为下一代单位剂量乳液 (“NGE UD”) 的配方在有干眼病体征和症状的受试者中的安全性、功效和可接受性。

[0067] 方法

[0068] 这是对研究者保密的多中心随机活性对照 4 臂平行组研究, 其设计用于比较 NGE UD 与市场上可买到的 OPTIVE™ 无敏感防腐剂的单位剂量润滑滴眼剂 (“OPTIVE UD”)、NGE UD 与下一代多剂量乳液 (“NGE MD”) (与表 1 相同的配方, 但含有 **Purite®**) 和 NGE MD 与 OPTIVE™ 多剂量润滑滴眼剂 (“OPTIVE MD”) 的安全性、功效和可接受性。

[0069] 计划研究持续时间为每位受试者 30 天并且有多达 3 次预定访视组成 (第 1 天 [基线], 第 7 天和第 30 天 [退出])。第 1 天, 根据 2:2:1:1 治疗分配比例指定有干眼病体征和症状的合格受试者分别使用 NGE UD、OPTIVE UD、NGE MD 或 OPTIVE MD。按眼表疾病指数 ©(OSDI) 基线得分为研究随机化分层 (轻/中度症状 = 18-32 分; 重度症状 = >32-65 分)。在美国 13-14 个地点招募约 300 名受试者以便假定中途退出率为约 5%, 还有 288 名完成的受试者。指导受试者根据需要在每只眼睛滴注 1-2 滴他们的指定研究产品, 但每天 2 至少次, 持续 30 天。

[0070] 受试者数量 (计划和招募)

[0071] 计划在此次研究中招募约 300 名受试者。总共招募了 315 名受试者。

[0072] 诊断和主要资格标准

[0073] 诊断/有干眼病体征和症状的受试者

[0074] 关键入选标准:

[0075] 至少18岁、基线(第1天)OSDI得分 ≥ 18 和 ≤ 65 (基于0-100标度)的男性或女性受试者有资格加入。受试者必须平均在基线之前至少3个月已经在使用局部眼用滴剂治疗干眼病,至少每天两次。如果每天使用**RESTASIS®**环孢霉素眼用乳液,必须已经使用 ≥ 6 个月。需要在基线时至少1只眼的三次连续泪液膜破裂时间(TBUT)试验 ≤ 10 s。使用改进的国家眼科研究所(NEI)表格,所有受试者必须在角膜5个区中的至少一个或在结膜6个区中的至少一个至少有1级染色,这与基线时至少1只眼睛的干眼病有关。

[0076] 关键排除标准:

[0077] 关键排除标准包括基线时对任一只眼的希尔默试验(经麻醉) ≤ 2 mm;在基线时任一只眼的5个角膜区或6个结膜区中的任一个中角膜或结膜染色得分为5(改进的NEI表格);使用可能会影响干眼状况或视力的系统性药剂,除非已经在研究加入之前在相同剂量下使用了所述药剂至少3个月并且预计所述剂量在研究期间不会变化;在基线前12个月内可能会影响角膜感受性的前段手术或创伤史(例如,白内障手术、激光原位角膜磨镶术[LASIK]、屈光性角膜切除术或牵涉缘或角膜切口的任何手术);和目前使用和/或在基线前2周内使用和/或在研究期间可能使用任何局部眼用药剂(例如,局部眼用类固醇、青光眼滴剂、除**Restasis®**外的任何局部环孢霉素产品)。从研究中排除在基线前少于3个月停止每天使用**Restasis®**的受试者。

[0078] 治疗持续时间:每位受试者对研究产品(滴剂)的暴露总持续时间为30天。访视时程表由一次基线访视(第1天)和在第7天(± 3 天)和第30天/早期退出(± 7 天)时的2次随访组成。

[0079] 功效和安全性测量

[0080] 功效:主要-OSDI问卷得分

[0081] 次要-TBUT(用荧光素)、角膜染色(改进的NEI表格,用荧光素)、结膜染色(改进的NEI表格,用丽丝胺绿)和希尔默试验(经麻醉)

[0082] 其它-可接受性问卷和研究产品使用情况问卷

[0083] 安全性:

[0084] 安全测量为不良事件、活组织显微镜检查和辨距视敏度。

[0085] 统计方法:

[0086] 意向治疗(ITT)群体由所有随机受试者组成并且用于基于随机治疗分析功效数据。安全群体由治疗的所有受试者组成并且用于基于受到的实际治疗分析所有安全性数据。符合方案(PP)群体由在数据库锁定前确定没有违反主要方案的随机受试者组成。

[0087] 主要功效变量是第30天在ITT群体中OSDI得分从基线的变化。通过双因素方差分析(ANOVA)模型,用治疗和基线OSDI分层作为主要影响,对第30天OSDI得分从基线的变化进行主要功效分析。

[0088] 用末次观测值结转法(LOCF)推定漏失数据。使用双侧置信区间(CI)检验非劣效性。根据ANOVA模型计算第30天的NGE UD与OPTIVE UD之间(NGE UD减去OPTIVE UD)的治疗差异和OSDI得分从基线变化的95%CI。如果95%CI的上限低于预定边际值7.3,则确定非劣效性。

[0089] 次要功效测量包括TBUT、角膜染色、结膜染色和希尔默试验。对ITT群体汇总了这些测量的原始值,在每次预定随访时使用LOCF推定漏失数据。计算治疗差异和治疗间比较的95%CI。还分析了第30天的NGE UD与NGE MD之间、NGE MD与OPTIVE MD之间的治疗差异和OSDI得分从基线变化的95%CI作为次要功效变量。

[0090] 使用可接受性问卷测量可接受性,并且使用研究产品使用情况问卷测量产品使用情况。使用ANOVA模型,用治疗和基线OSDI分层作为主要影响进行跨组比较。

[0091] 安全性变量包括不良事件、活组织显微镜检查和辨距视敏度。因为双眼均受治疗,所有将双眼包括在安全性分析中。用药事管理医学词典(MedDRA)命名法为不良事件编码。将一次或多次访视时任一一只眼中有临床上显著的活组织显微镜检查发现的受试者的数量和百分比制成表格。使用皮尔森卡方检验(Pearson's chi-square test)分析总体频率分布。对于治疗组中发病率 $\geq 5\%$ 的临床上显著的活组织显微镜检查发现(从基线增加1个以上的严重度等级[恶化]),在每次预定访视汇总平均严重度等级和严重度得分的频率分布。

[0092] 将来自预定访视时严重度最糟的眼睛的数据制成表格。对于辨距视敏度数据,基于每次预定访视时从基线变得更糟的眼睛汇总正确读取的字母的总数。使用皮尔森卡方检验分析频率分布。

[0093] 总共315名受试者被招募到研究中并且包括在ITT群体中;NGE UD组105名受试者,OPTIVE UD组103名受试者,NGE MD组51名受试者和OPTIVE MD组56名受试者。总的来说,ITT群体中310名(98.4%)受试者完成研究。在符合方案群体中包括的受试者中,99.3%(303/305)完成研究,而安全群体中98.4%(310/315)的受试者完成研究。总共筛选了384名受试者,其中69名受试者筛选失败。

[0094] 在ITT群体中,所有受试者的平均年龄为54.8岁(标准偏差14.33),83.2%(262/315)受试者在 >40 岁年龄组。另外,所有受试者的81.0%(255/315)为女性并且84.4%(266/315)为白种人。

[0095] 功效:

[0096] • 达到主要疗效终点。在第30天,在ITT群体中,NGE UD与OPTIVE UD组之间OSDI得分从基线的平均变化上(95%置信区间 $[-5.42, 2.51]$)未观察到统计上的显著差异。通过OSDI得分从基线的变化测量,在降低干燥症状的严重程度,NGE UD配方不次于OPTIVE UD配方。

[0097] • 与ITT群体类似,在第30天OSDI得分从基线的平均变化上,PP群体的NGE UD与OPTIVE UD组之间没有统计上的显著差异。第30天访视的95%置信区间为 $(-5.72, 2.37)$;上限低于临床上相关的边际值7.3。

[0098] • 在所有4个治疗组中,对于ITT和PP群体而言,第7天和第30天访视时OSDI得分从基线的平均变化有统计上的显著差异($p < 0.001$)。

[0099] • 在第30天OSDI得分从基线的平均变化上,NGE UD组不次于NGE MD组。

[0100] • 在TBUT、角膜染色、结膜染色和希尔默试验的次要功效测量上,NGE UD组不次于OPTIVE UD和NGE MD组。

[0101] • 总的来说,在NGE UD与OPTIVE UD组、NGE UD与NGE MD组或NGE MD与OPTIVE MD组之间,在第7天和第30天访视时可接受性问卷每个问题的平均值(除第7天NGE MD与OPTIVE MD比较和第30天NGE UD与NGE MD比较中第5个问题外)以及第7天和第30天访视前

一周每天使用研究产品的平均次数没有统计上的显著差异。

[0102] 安全性:

[0103] • 在NGE UD、OPTIVE UD、NGE MD和OPTIVE MD组中分别11.4%、15.5%、13.7%和10.7%的受试者中报道了至少一次任何因果性的治疗引发的不良事件 (TEAE)。

[0104] • 研究中未报道死亡。报道了两次严重不良事件 (胆管结石 [NGE UD组] 和踝关节骨折 [OPTIVE MD组]), 据研究人员的观点均与治疗无关。

[0105] 总共3名受试者由于不良事件停止研究, NGE UD、NGE MD和OPTIVE MD组各1名受试者。

[0106] • 在NGE UD、OPTIVE UD、NGE MD和OPTIVE MD组分别4.8%、8.7%、7.8%和5.4%的受试者中报道了治疗相关TEAE。治疗组间最常见的治疗相关不良事件 (优选术语) 为滴注部位疼痛和视力模糊; NGE UD (3.8%、2.9%)、OPTIVE UD (3.9%、2.9%)、NGE MD (3.9%、0.0%) 和OPTIVE MD (3.6%、1.8%)。

[0107] • 在大多数受试者中, 对于所有4个治疗组, 未在第30天观察到辨距视敏度的变化。

[0108] 结论

[0109] 功效: 这项研究的结果证明在降低有轻度至重度干眼病的受试者干燥症状的严重程度, NGE UD配方不次于OPTIVE UD配方。

[0110] 安全性: 研究期间NGE UD似乎耐受良好。最常报道的治疗相关不良事件为滴注部位疼痛和视力模糊。整个研究期间, 没有治疗相关的严重不良事件。安全性特征与OPTIVE UD、OPTIVE MD和NGE MD一致。这支持NGE UD配方在临床使用中的安全性, 并且确认了NGE MD配方的安全性。