

(19)中华人民共和国国家知识产权局



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105188708 B

(45)授权公告日 2019.06.28

(21)申请号 201480024402.3

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

(22)申请日 2014.03.14

公司 11021

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 吴胜周

申请公布号 CN 105188708 A

(51)Int.Cl.

A61K 31/57(2006.01)

(43)申请公布日 2015.12.23

A61K 9/08(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 27/02(2006.01)

61/790,120 2013.03.15 US

A61P 27/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(56)对比文件

2015.10.30

CN 101636164 A,2010.01.27,

(86)PCT国际申请的申请数据

CN 101636165 A,2010.01.27,

PCT/US2014/027280 2014.03.14

HOLZER G.等.Effects and side-effects
of 2% progesterone cream on the skin of
peri- and postmenopausal women: results
from a double-blind, vehicle-controlled,
randomized study.《British Journal of
Dermatology》.2005,第153卷

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/152385 EN 2014.09.25

审查员 张茜

(73)专利权人 格利亚有限责任公司

权利要求书1页 说明书23页

地址 美国马萨诸塞州

(54)发明名称

颅部的药物递送

(57)摘要

一种快速递送活性化合物,以激活个体的颅部神经的方法。还提供一种通过局部施用数量可有效治疗疾病或病况的药学组合物,至除了眼睛的眼睑部分外的颜面部,来治疗该疾病或病况的方法。

1. 黄体激素在制备用于治疗隐形眼镜不适的局部药物中的用途,其中所述局部药物局部投与至前额。
2. 黄体激素在制备用于治疗医源性原因产生的眼睛不适的局部药物中的用途,其中所述局部药物局部投与至前额。
3. 黄体激素在制备用于治疗眼科疾病或病况的局部药物中的用途,其中所述局部药物局部投与至前额并且所述眼科疾病或病况选自于由下列所构成的群组:因眼睛手术或眼睛治疗所产生的眼睛不适、睫毛以及眉毛变短和稀疏以及眼睑痉挛。

颅部的药物递送

[0001] 发明背景

[0002] 最常用于投与药物的途径是经口、肌肉、皮下、静脉以及经皮投与。每个途径各自有自身的缺点。例如,经口投与的药物会经历严酷的条件,包括曝露于胃酸以及消化酵素中,甚至在其进入血流之前,还需经过肠道、肝门静脉系统以及肝。消化系统以及首度代谢可能会大幅地减低药物的活性。结果,需服用更高剂量的药物,导致不期望的副作用。即使服用高剂量的药物,但在许多情况下,药物可能仍无法达到标的组织,诸如脑、头以及颈。眼睛内部以及后面的区域,也是身体中药物效力难以到达的区域的例子。

[0003] 典型地,眼药水或软膏形式的眼科药物施用于眼睛前面,其设计成使眼睛免受外来物质之害。以此方法投与的药物不会到达眼睛的内部或后面。更重要地,其它典型的药物递送途径,无法让药物在标的腺体或组织中,引起所期望的治疗效果。

[0004] 注射药物可立即进入循环,但可能会有不期望的全身性作用。

[0005] 穿皮的递送方法容许药物直接透过皮肤吸收。凝胶、乳液、乳霜以及贴片方便使用,且可有效的用于药物的穿皮递送。然而,目前的穿皮递送途径,不是用于递送药物至引发局部作用,就是进入血液循环。

[0006] 经由以上所述的所有途径投与的药物,均是进入血流中。此外,循环中的药物不总是可到达身体的所有的区域。例如,许多药物无法通过血-脑障壁。也很难递送药物至身体中血管不丰富的区域。

[0007] 需要有新的药物投与途径,其容许投与较低的剂量,且容许药物进入身体中不易治疗的区域,诸如脑、眼睛以及其它头颈区域。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明的一方面涉及一种递送药物的方法,其可快速地作用在个体的颅部神经。该方法包括下列步骤:获得包括该药物以及药学上可接受的赋形剂的局部组合物,以及施用该局部组合物至该个体的不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。

[0010] 在一具体实施方案中,提供一种通过投与大麻素至该个体,来治疗口咽吞咽困难的方法。该大麻素局部投与至该个体的不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。

[0011] 还提供一种用于治疗具有由亲神经性微生物(如,病毒、细胞、真菌或霉菌)介导的疾病的方法。在此方法中,抗微生物制剂,如抗病毒、抗细菌或抗真菌,局部投与至该个体的不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。

[0012] 在另外的方面,公开一种用于治疗眼科疾病或病况的方法。该方法的进行,是通过局部投与有效量的药物组合物至需要治疗的个体,将其施用在不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。可治疗的眼科疾病或病况是青光眼、过敏性结膜炎、眼睛型酒渣鼻、视网膜血管炎、大疱性类天疱疮、黏膜的天疱疮样、修格连氏症候群、表层巩膜炎、巩膜炎、眼色素层炎、视神经炎、缺血性视神经病变、疼痛、干眼症、黄斑部退化、糖尿病视网膜病变、单纯疱疹性角膜炎或眼内炎。

[0013] 还提供的是一种用于治疗口咽性吞咽困难的局部药学组合物。该组合物包括大麻素以及药学上可接受的赋形剂,其中该组合物提供大麻素的剂量从0.1mg至20mg。

[0014] 一个或多个具体实施方案的详细内容述于下列的描述以及实施例中。在数个具体实施方案的详细的说明以及权利要求后,其它的特征、目的以及优点将显而易见。

[0015] 详细描述

[0016] 在此公开一种创新的颅部药物递送途径,其中局部、鼻、皮内或皮下药物递送,会激活颅部神经,如三叉神经以及颜面神经,提供一种用于治疗或可能治愈无法轻易地透过血管系统治疗的疾病以及病况的新的用药程序。该局部组合物可含有浓度从约0.01重量%至约80重量%的活性药物。任何以下所述的药物,均可用业界已知的适当的赋形剂配制。配方可为,如,液体或半固体、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳霜、洗剂、软膏或贴片。递送可为简单的,或由电流或其它电物理装置积极辅助的。该药品的投与,可通过将其施用在前额。在替代具体实施方案中,该药品可经电离子透入法,或经皮下或皮内注射至前额投与。

[0017] 本发明的组合物可局部施用于颜面部,眼睛的眼睑部分外的区域。眼睛的眼睑部分意指与眼轮匝肌群的眼睑组成相关联的眼睛周围区域。眼睑的肌肉组成,从眼睑韧带开始,往眼睛之上以及下绕,至眼睛的外侧角,形成绕着眼睛的同心圆。眼睛的眼睑部分因此意指眼睛四周的颜面表面,其对应于位在颜面皮肤下面的眼轮匝肌的眼睑组成的位置。这些区域的非限制例子包括,例如,眉毛以上的前额;眉毛终端与发线间的颞区,包括颞区、上脸颊或鼻侧或鼻梁。在一具体实施方案中,本发明的组合物施用于前额。在另一具体实施方案中,该组合物施用于一或二个颞区。在另外的具体实施方案中,该组合物施用于上脸颊。在另一具体实施方案中,该组合物施用于一或二边鼻侧或鼻梁。在一具体实施方案中,该组合物同时或依序(时间上相近或相隔较远)施用于颜面上的一或二个区域。例如,该组合物可施用于前额,同时或在下个指示时间另外施用于颞区,不管此下个指示时间是同一天还是不同天。在一具体实施方案中,该组合物每次施用时,均施用于相同的颜面区域。在另一具体实施方案中,该组合物施用于颅骨,除了眼睛的眼睑部分之外的任何区域。在另外的具体实施方案中,该组合物可经鼻内,施用于鼻子内侧的黏膜上。

[0018] 不期望受理论的限制,一般认为局部施用药物或其它化合物至前额以及颞区,可产生快速的递送和/或作用,即,在10分钟的内,透过脑神经,包括第V对(三叉神经)、第VII对(颜面神经)、第I对、第II对、第III对、第IV对、第VI对、第VIII对、第IX对、第X对、第XI对以及第XII对脑神经,或快速的进入血管系统的微循环。一般还认为,经颅部递送的药物快速的作用,归因于药物透过前额的皮肤吸收,经属于皮肤中神经终端的受体摄入,然后引发脑中的信号传递。之后脑会因应该药物,送出适当的信息至标的肌肉、腺体以及器官。递送至脑神经的药物,可在由该神经支配的器官或腺体上发挥其作用。因观察到受损、切断或受病毒,如,亲神经性病毒,感染的神经,可用以上所述的方法治疗,证实了此药物递送途径的另一优点。此外,与全身性递送所需的剂量相比,小很多的剂量即可产生效力,因此提高了安全性。

[0019] 颅部药物递送方法可有利地用于治疗包括,但不限于下列的疾病以及病况:CNS疾病,诸如创伤性脑部损伤以及神经退化性疾病;疼痛,特别是无法有效地用目前的疼痛药物治疗的神经性疼痛;眼睛疾病以及病况;以及亲神经性微生物的感染。在此使用的微生物意指病毒、细菌、真菌或霉菌。该方法当在哺乳动物,包括,但不限于,狗以及人类,上实施时,特别有效。

[0020] 与典型的方法相比,所公开的颅部药物递送方法的优点中之一是,较低剂量的药

物即可产生治疗效果,从而使副作用降至最低。还发现,以全身性方式投与没有效力的药物剂量,以颅部方式施用时却有效。该递送途径很方便,可投与至无法口服药物的人。其还比注射简单,且可精确地投药。与全身性投药相比,经颅部递送的药物的作用较快,使得药物半衰期较不相关。该方法还使能够免除玻璃体内注射,这很痛且危险。

[0021] 该颅部递送方法,还容许投与较大弹性的药物组合。例如,典型地在一天的不同时间服用的药物,可同时经由颅部递送方法投与。更明确地说,必须在空腹时服用的药物,可与必须在饭用服用的药物一起投与。此外,多种药物疗程的药物,可简单地经颅部方式一起投与。例如,许多被指示多种药物的年纪大的病人,会忘记服用一或多个所指示的药物。颅部递送方法可用于一次递送所指示的药物组合,因此避免意外的遗漏。提供单一药物组合,还可避免药物混乱。颅部递送还可避免药物刺激的问题,如与典型的递送方法相关的胃痛。

[0022] 如上所提及的颅部递送方法,具有快速以及同时递送药物的优点。此优点可开发用于治疗成瘾或用于逐渐递减药物剂量。例如,接受高剂量地塞米松(dexamethasone)治疗的病人,常无法在没有于低剂量下遭受严重副作用的情况下,戒断该药物。可经颅部一起施用剂量逐渐递减的地塞米松以及剂量渐增的氢皮质酮,来缓减逐渐递减的副作用。在另一例子方面,可于对药物,如鸦片,成瘾的个体,颅部投与剂量渐减的丁丙诺非(buprenorphine),直到完全脱离戒断。

[0023] 许多难以治疗或的前无法治疗的病况,可有利的用在此所述的方法治疗。

[0024] 例如,可经颅部投与黄体激素或合成黄体激素,来控制疼痛、发炎以及淤青。还可经颅部的方法递送黄体激素,来治疗干眼症。黄体激素还可减少与载隐形眼镜相关的不适、发红以及刺激感。经颅部投与的黄体激素可预防或降少载隐形眼镜所导致的细胞受损以及发展成干眼症的风险。黄体激素的作用还可使载隐形眼镜的人,增加载隐形眼镜的持续时间。

[0025] 黄体激素可经颅部的方法递送,来刺激审美目的的睫毛以及眉毛的生长,以及用于治疗睫毛脱落,即,与身体状况或药物治疗相关的掉眉毛或睫毛。

[0026] 睫毛脱落视病因而定,可为疤痕型或非疤痕型。疤痕型睫毛脱落典型是以毛囊单元移植治疗。局部黄体激素组合物的颅部施用,可减少或排除此手术介入的必要。

[0027] 与睫毛脱落相关的病况包括,但不限于,异位性皮肤炎、脂漏性皮肤炎、层状鱼鳞癣、牛皮癣、额纤维化秃发、眉疤痕性红斑、玫瑰痤疮、休止期脱发、毛囊性黏蛋白病、皮肤类肉状瘤症、圆形秃、盘状红斑性狼疮、额顶部带状硬皮症、Graham-Little二氏症候群、柏罗氏综合症(Parry-Romberg syndrome)、原田氏症候群(VogtKoyanagi Harada syndrome)、麻疯病;二期梅毒、病毒感染、真菌感染、毛囊虫症、眼睑虱病、拔毛癖、肿瘤、全身性肥大细胞增生症、皮肤T细胞淋巴瘤以及trichodysplasia spinulosa(一种皮肤病)。

[0028] 睫毛脱落还可由眼部肿瘤的放射治疗、可待因成瘾以及药物治疗(如,类维生素A、肝素、抗痉挛药、血管收缩素转换酵素抑制剂、雄性激素、缩瞳剂、抗凝血剂、降胆固醇药、抗甲状腺药、心得安(propranolol)、丙戊酸、硼酸、溴麦角环肽(bromocriptine)以及化疗药物)、维生素A过多症、铊中毒以及汞中毒所引起。

[0029] 黄体激素以及雌二醇以及睾固酮可经由以上所述的方法递送,进行荷尔蒙取代疗法。经颅部投与这些荷尔蒙的荷尔蒙取代疗法,具有可使用比一般所指示的荷尔蒙剂量低很多的剂量进行的优点,且可在更短的时间内达到阳性结果。黄体激素或睾固酮可经该方

法递送,用来治疗勃起功能障碍。黄体激素、雌二醇以及睾固酮可经由以上所述的方法递送,来管理变性的情况。黄体激素的颅部应用可改善表面眼疾病,即,因疱疹性角膜炎引起的角膜损害以及变薄,还可用于治疗三叉神经痛。此外,颅部递送黄体激素可有效的用于治疗阅读障碍导致的症状,包括,但不限于,视力变差、阅读流畅度差、朗读困难、晚上开车期间的头灯眩光。经颅部递送黄体激素,还可大幅地改善创伤性脑损伤的症状。黄体激素的前趋物,妊娠醇酮,或代谢物,诸如别孕烯醇酮以及孕烷醇酮,还可相似地经颅部递送,用来治疗以上所提及的疾病或病况。

[0030] 经颅部施用的抗病毒药物更昔洛韦(ganciclovir),可用来治疗眼部或颜面部的带状疱疹或HSV-1,活动性或亚临床的。经颅部施用更昔洛韦、喷西洛维(penciclovir)或阿昔洛维(acyclovir),还可治疗颅部带状疱疹以及HSV-1。

[0031] 此外,大麻素,如-9-四氢大麻酚,其可为(6aR-反式)-6a,7,8,10a-四氢-6,6,9-三甲基-3-戊基-6H-二苯并[b,d]吡喃-1-醇(“屈大麻酚(dronabinol)”),经颅部递送,可用于治疗因化疗引起的厌食症、用于治疗恶心以及可阻断因抗忧郁症药引起的厌食症。屈大麻酚还可经由施用于前额来提高血压。

[0032] 在特别的具体实施方案中,屈大麻酚可用于治疗口咽性吞咽困难。可治疗的口咽性吞咽困难可能是因下列原因而起:(i)医源性的原因(如,医疗、化疗、抗精神病药、手术后肌肉或神经性原因以及放射线引起的副作用);(ii)感染(如,白喉、肉毒杆菌中毒、莱姆病、梅毒、小儿麻痹、小儿麻痹后症候群、疱疹、巨细胞病毒以及念珠菌属);(iii)代谢性(如,类淀粉变性症、库兴氏症候群(Cushing's syndrome)、甲状腺中毒症以及威尔森氏症(Wilson's disease));(iv)肌病的:(如,结缔组织疾病、重迭症候群、皮肌炎、重症肌无力症、肌僵直性营养不良、眼咽肌型肌营养不良、多发性肌炎、类肉状瘤症以及肿瘤相关症候群);以及(v)神经性(如,脑干肿瘤、头部外伤、中风、脑性麻痹、格巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、杭丁顿氏病、多发性硬化症、迟发性运动障碍、代谢性脑病、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症;帕金森氏症以及失智症)。

[0033] 经颅部递送屈大麻酚至患有失智症,如,阿兹海默症的个体,除了其它症状之外,还可减缓焦虑躁动、攻击行为、睡不安稳以及定向障碍、精神恍惚、定向障碍、妄想、忧郁以及失眠。

[0034] 如以上所提及的,供颅部应用的局部组合物可含有活性药物的浓度从0.01重量%至约80重量%。例如,活性药物的浓度可为0.01%、0.05%、0.1%、0.25%、0.5%、1%、2.5%、5%、10%、20%、25%、50%、75%以及80%。可以此方法施用的活性药物的剂量范围可从0.01mg至100mg。例如,施用的活性药物的剂量可为0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、50mg、75mg、80mg、90mg以及100mg。

[0035] 在一具体实施方案中,局部更昔洛韦组合物可施用的浓度为该组合物的0.05-2重量%,剂量0.05至2mg,一天二至四次。例如,可经颅部投与,每次施用0.15mg,每天四次。

[0036] 在另一具体实施方案中,可经颅部施用0.1重量%至20重量%的黄体激素配方,黄体激素的剂量0.1至20mg。例如,如上所述,可局部施用0.25%至1%的黄体激素(如,0.25mg至1mg)至前额。在另一实施例中,施用低剂量黄体激素凝胶(0.25%至1%)至前额,可有效地增加睫毛的长度、强度、密度、厚度以及卷曲,以及透过预处理基线而加深其等的外观。

[0037] 本发明的局部颅部药物递送方法可用于治疗因感染引起的颜面麻痹,包括伯耳氏

瘫。还可治疗感染，包括，但不限于，外耳炎、中耳炎、乳突炎、水痘、白喉、头带状疱疹 (Ramsey Hunt症候群)、脑炎、小儿麻痹症(第1类)、腮腺炎、单核细胞增多症、麻疯病、流行性感冒、克沙奇病毒、疟疾、梅毒、破伤风、肺结核、肉毒杆菌中毒、急性出血性结膜炎(肠病毒70)、颤口线虫病、毛霉菌病、莱姆病、猫抓病以及HIV。

[0038] 以上所述的颅部投与方法，还可治疗颅面疼痛。下列非限制例子可用本发明的方法治疗。痛性感觉缺失、中枢性中风后疼痛、归因于多发性硬化症的颜面疼痛、持续性自发性颜面疼痛、口腔灼痛症候群、舌咽神经痛、中间神经神经痛、枕神经痛、疱疹后神经痛、雷德氏副三叉神经症候群、喉上神经痛、三叉神经痛、cluster-tic症候群、癌症疼痛、牙痛、巨细胞动脉炎、创伤后以及手术后疼痛、原发性头痛以及颞下颌关节机能障碍症候群。颅部递送方法还可用于治疗眼睛疾病，包括但不限于，青光眼、过敏性结膜炎、眼睛型酒渣鼻、视网膜血管炎、大疱性类天疱疮、黏膜的天疱疮样、修格连氏症候群、表层巩膜炎、巩膜炎、眼色素层炎、视神经炎、缺血性视神经病变、疼痛、干眼症、黄斑部退化、糖尿病视网膜病变、单纯疱疹性角膜炎或眼内炎。

[0039] 颅部递送黄体激素可有效的用于治疗医源性原因导致的眼睛不适，包括但不限于，药物使用(如，抗组织胺、青光眼用药、诸如环孢霉素的免疫抑制剂)以及外科治疗(如，眼睛雷射手术、白内障手术以及角膜移植)。

[0040] 经颅部施用的黄体激素可有效的用于治疗眼部组织损伤，诸如上皮缺损；诸如该等因季节、反复发生、动物、昆虫或其它环境过敏原引起的眼睛过敏；以及因眼睛疲劳或刺激引起的眼睛发红，其可为结膜发红。

[0041] 如上所提及的，颅部递送可容许药物到达以其它投药方法无法到达的身体区域，诸如眼睛后方。因此，本发明的范畴包含至少二个药物的结合疗法，一个经颅部投与，而一个直接投与至眼睛前面。例如，黄体激素、更昔洛韦，或二者，可经颅部投与，伴随投与至眼睛前面，用于治疗眼睛疾病的抗生素。

[0042] 后天神经退化疾病还可用上述的方法治疗。例如，该方法可用于治疗肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、进行性核上性麻痹(PSP)、帕金森氏症、多系统萎缩症、皮质基底质变性(CBD)、阿兹海默症、路易氏小体失智症、额颞失智症以及中风后失智症。

[0043] 还可经颅部药物递送治疗的是后天免疫或发炎性病症，诸如与感染相关的周围神经病变：伯氏疏螺旋菌(Borellia burgdorferi)(莱姆病)、南美锥虫病、麻疯病(汉生氏病)、狂犬病病毒、发炎性神经病变、格巴二氏症候群(GBS)、慢性发炎症、脱髓鞘性多神经病(CIDP)、修格连氏症候群、全身性红斑性狼疮以及多发性硬化症。

[0044] 某些具体实施方案于下提出。

[0045] 所公开的是局部黄体激素组合物用来治疗隐形眼镜导致的不适、医源性导致的眼睛不适、眼睛过敏、眼睛组织受损、眼睛发红、眼睛的发炎病况、睑炎、睑板腺囊肿、眼色素层炎、点状角膜炎、视网膜炎、阅读障碍、疼痛、神经痛、眼睑痉挛以及颜面神经麻痹的用途，其中该组合物投与至不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。该不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域可为前额、颞区、上脸颊或鼻梁。

[0046] 还公开的是局部黄体激素组合物用来刺激眼睫毛以及眉毛生长的用途，其中该组合物投与至不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。该不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域可为前额、颞区、上脸颊或鼻梁。

[0047] 另外公开的是局部大麻素组合物用来降低与失智症相关的行为以及精神症状,以及用于治疗手术引起认知以及语言障碍、脑性麻痹、厌食症、恶心以及口咽性吞咽困难的用途,其中该组合物投与至不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。该不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域可为前额、颞区、上脸颊或鼻梁。可投与的大麻素剂量从0.1mg至20mg。大麻素可为屈大麻酚。口咽性吞咽困难可能是因外伤、感染以及代谢病况、自体免疫病况、神经病况、结构缺陷或医疗引起。

[0048] 还提供的是局部抗焦虑药组合物用来缓解焦虑的用途,其中该组合物投与至不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。

[0049] 另外提供的是抗微生物剂用来治疗由亲神经性微生物介导的疾病或病况的用途,其中该组合物投与至不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。该不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域可为前额、颞区、上脸颊或鼻梁。该亲神经性微生物可为亲神经性病毒,而该抗微生物剂可为更昔洛韦、阿昔洛维、缬更昔洛维(valganciclovir)、利巴韦林(ribavirin)、泛昔洛韦(famciclovir)、奥司他维(oseltamivir)、二十二醇、喷西洛维、西多福维(cidofovir)、金刚烷乙胺、扎那米维(zanamivir)或膦甲酸。由亲神经性微生物介导的病况可为眼表疾病。该亲神经性微生物可为水痘带状疱疹病毒(Varicella zoster)或单纯疱疹病毒(Herpes simplex)。由亲神经性微生物介导的疾病可为疱疹性角膜炎。

[0050] 额外提供的是一种用于治疗眼科疾病或病况的方法,该方法包含:识别具有疾病或病况的个体,然后局部投与局部黄体激素组合物至该个体的不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域,其中该眼科疾病或病况选自于由下列所构成的群组:隐形眼镜不适、眼睛过敏、眼睛组织损伤、眼睛发红、过敏性结膜炎、角膜损伤、因眼睛手术或眼睛治疗所产生的眼睛不适、睑炎、睑板腺囊肿、眼色素层炎、点状角膜炎、视网膜炎、与阅读障碍有关的视力问题、因疱疹性角膜炎产生的角膜损害以及变薄、睫毛以及眉毛变短以及稀疏、青光眼、眼睛型酒渣鼻、视网膜血管炎、眼睛型酒渣鼻、大疱性类天疱疮、黏膜的天疱疮样、修格连氏症候群、表层巩膜炎、巩膜炎、视神经炎、缺血性视神经病变、眼睛疼痛、黄斑部退化、糖尿病视网膜病变、单纯疱疹性角膜炎以及眼内炎。

[0051] 还公开的是黄体激素于制造供局部投与至不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域的局部药剂,来治疗选自于由下列所构成的群组的眼睛疾病或病况的用途:隐形眼镜不适、眼睛过敏、眼睛组织损伤、眼睛发红、过敏性结膜炎、角膜损伤、因眼睛手术或眼睛治疗所产生的眼睛不适、睑炎、睑板腺囊肿、眼色素层炎、点状角膜炎、视网膜炎、与阅读障碍有关的视力问题、因疱疹性角膜炎产生的角膜损害以及变薄、睫毛以及眉毛变短以及稀疏、青光眼、眼睛型酒渣鼻、视网膜血管炎、眼睛型酒渣鼻、大疱性类天疱疮、黏膜的天疱疮样、修格连氏症候群、表层巩膜炎、巩膜炎、视神经炎、缺血性视神经病变、眼睛疼痛、黄斑部退化、糖尿病视网膜病变、单纯疱疹性角膜炎以及眼内炎。

[0052] 另外提供的是一种用于治疗口咽性吞咽困难的方法,该方法包含:识别具有口咽性吞咽困难的个体,然后局部投与局部大麻素组合物,至该个体的不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域。该口咽性吞咽困难与下列的副作用有关:药物治疗、抗精神病药、手术后肌肉或神经性原因、放射线、白喉、肉毒杆菌中毒、莱姆病、梅毒、小儿麻痹、小儿麻痹后症候群、疱疹、巨细胞病毒、念珠菌属、类淀粉变性症、库兴氏症候群、甲状腺中毒症、威尔森氏症、重症肌无力症、肌僵直性营养不良、眼咽肌型肌营养不良、多发性肌炎、

类肉状瘤症、肿瘤相关症候群、脑干肿瘤、头部外伤、中风、脑性麻痹、格巴二氏症候群、杭丁顿氏舞蹈症(Huntington's disease)、多发性硬化症、迟发性运动障碍、代谢性脑病、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、帕金森氏症、弛缓不能或失智症。

[0053] 额外提供的是大麻素于制造供局部投与至不包括眼睛的眼睑部分的颜面区域的局部药剂,来治疗口咽性吞咽困难的用途。

[0054] 颅部递送精神作用化合物

[0055] 局部投药至前额,是一种新颖且方便递送作用在中枢神经系统上的药学化合物的方式。这些包括,如,兴奋剂、抗精神病药、抗焦虑药、苯二氮平类(benzodiazepines)、抗忧郁剂、抗嗜睡症、肌肉松弛剂、抗痉挛药、止痛剂。其它可以此方法递送的药物包括,但不限于,该等用于治疗躁郁症、失眠、失智症、纤维肌痛、多发性硬化症、神经肌肉失调、帕金森氏症、过动症(ADHD)、嗜睡症、阿兹海默症、痉挛疾病的药物。更完整的列示于下列表1中。

[0056] 表1,可局部投与至前额的神经作用药物,以药物类型或病况分群。

ADHD

右旋苯丙胺
安非他命
哌醋甲酯(Methylphenidate)
右哌甲酯(Dexmethylphenidate)
阿托西汀(Atomoxetine)
脉法辛(Guanfacine)
赖 胺 酸 安 非 他 命 (Lisdexamfetamine)
可尼丁
甲基安非他命

抗精神病药, 第1代

氯丙嗪
氟非那嗪(Fluphenazine)
氟哌啶醇(Haloperidol)
羟哌氯丙嗪(Perphenazine)
三氟拉嗪(Trifluoperazine)
洛克塞平(Loxapine)
哌迷清(Pimozide)
硫利达井(Thioridazine)
甲哌硫丙硫蒽(Thiothixene)

[0057]

抗精神病药, 第2代

阿立哌唑(Aripiprazole)
氯氮平(Clozapine)
奥氮平(Olanzapine)
奎硫平(Quetiapine)
利培酮(Risperidone)
帕潘立酮(Paliperidone)
齐拉西酮(Ziprasidone)
伊潘立酮(Iloperidone)
阿塞那平(Aseinapine)

抗焦虑药

丁螺环酮(Buspirone)
羟嗪(Hydroxyzine)
美普巴(Meprobamate)

苯二氮平类, 短效

三氮二氮平(Alprazolam)
咪哒唑伦(Midazolam)
去甲羟基安定(Oxazepam)

苯二氮平类, 中效

氯羟去甲安定(Lorazepam)

苯二氮平类, 长效

氯二氮平(Chlordiazepoxide)

二氮平(Diazepam)

氯氮(Clorazepate)

躁郁症

阿立哌唑(Aripiprazole)

卡巴咪嗪(Carbamazepine)

锂

奥氮平

失眠

羟嗪

氯羟去甲安定

多虑平(Doxepin)

单胺氧化酶抑制剂

苯乙肼(Phenelzine)

丙炔苯丙胺(Selegiline)

强 内 心 百 乐 明 (Tranylcypromine)

血清素及正肾上腺素再吸收抑制剂

度洛西汀(Duloxetine)

文拉法辛(Venlafaxine)

去甲文拉法辛(Desvenlafaxine)

选择性血清素再吸收抑制剂

西酞普兰(Citalopram)

艾司西酞普兰(Escitalopram)

氟西汀(Fluoxetine)

帕罗西汀(Paroxetine)

舍曲林(Sertraline)

氟伏沙明(Fluvoxamine)

维拉佐酮(Vilazodone)

三环抗抑郁剂

阿米替林(Amitriptyline)

氯丙咪嗪(Clomipramine)

去霉敏(Desipramine)

多虑平(Doxepin)
丙咪嗪(Imipramine)
去甲替林(Nortriptyline)
普罗替林(Protriptyline)
三甲丙咪嗪(Trimipramine)

其它抗忧郁剂

丁胺苯丙酮(Bupropion)
米氮平(Mirtazapine)
曲唑酮(Trazodone)
萘法唑酮(Nefazodone)
维拉唑酮(Vilazodone)

嗜睡症

莫达非尼(Modafinil)
阿莫达非尼(Armodafinil)
咖啡因

其它

鲁拉西酮(Lurasidone)
马普替林(Maprotiline)

[0058]

神经失调

阿兹海默症/失智症

多奈哌齐(Donepezil)
美金刚(Memantine)
卡巴拉汀(Rivastigmine)
加兰他敏(Galantamine)

纤维肌痛

米那普伦(Milnacipran)
普瑞巴林(Pregabalin)
磷苯妥因(Fosphenytoin)

多发性硬化症

格拉默(Glatiramer)

神经肌肉失调

吡斯的明氢氧化物
新斯的明(Neostigmine)
利鲁唑(Riluzole)

帕金森氏症

卡巴咪嗪(Carbamazepine)

卡比多巴(Carbidopa)
左旋多巴(Levodopa)
阿朴吗啡(Apomorphine)
溴麦角环肽(Bromocriptine)
普拉克索(Pramipexole)
罗替戈汀(Rotigotine)
罗匹尼罗(Ropinirole)
丙炔苯丙胺(Selegiline)

痉挛疾病

卢非酰胺(Rufinamide)
双丙戊酸钠(Divalproex)
苯妥英(Phenytoin)
左乙拉西坦(Levetiracetam)
拉莫三嗪(Lamotrigine)
胺己烯酸(Vigabatrin)
乙琥胺(Ethosuximide)
普里米酮(Primidone)
丙戊酸
托吡酯(Topiramate)
拉科酰胺(Lacosamide)
唑尼沙胺(Zonisamide)
加巴喷丁(Gabapentin)
非尔胺酯(Felbamate)
噻加宾(Tiagabine)
奥卡西平(Oxcarbazepine)

其它

四苯喹嗪(Tetrabenazine)
加巴喷丁缓释片(Gabapentin Enacarbil)
恩他卡朋(Entacapone)
雷沙吉兰(Rasagiline)
胺吡啶(Fampridine)
A型肉毒杆菌毒素
苄托品(Benztropine)
金刚胺(Amantadine)
右美沙芬(Dextromethorphan)
奎尼丁(Quinidine)
托卡朋(Tolcapone)
肉毒杆菌抗毒素B
三己芬迪(Trihexyphenidyl)
甲琥胺(Methsuximide)
乙妥英(Ethotoin)

[0059]

辣椒素
普环定(Procyclidine)
毒扁豆碱
右泛醇
安具氯铵(Ambenonium)
胍
氨甲酰甲胆碱(Bethanechol)

止痛剂

鸦片类

丁丙诺啡(Buprenorphine)
布托啡诺(Butorphanol)
可待因
可待因
二氢可待因
芬太尼(Fentanyl)
氢可酮(Hydrocodone)
双氢吗啡酮(Hydromorphone)
左啡诺(Levorphanol)
哌替啶(Meperidine)
美沙酮(Methadone)
吗啡
纳布啡(Nalbuphine)
氧可酮(Oxycodone)
氧化吗啡酮(Oxymorphone)
镇痛新(Pentazocine)
他喷他多(Tapentadol)
曲马朵(Tramadol)
鸦片
丙氧芬(Propoxyphene)

其它止痛剂

利扎曲坦(Rizatriptan)
依立曲坦(Eletriptan)
佐米曲坦(Zolmitriptan)
布他比妥(Butalbital)
苯海拉明(Diphenhydramine)
大罗曲坦(Frovatriptan)
阿莫曲坦(Almotriptan)
双氢麦角胺
那拉曲坦(Naratriptan)
纳洛酮(Naloxone)
环丙甲羟二羟吗啡酮

(Naltrexone)
双水杨酸
二氟尼柳(Diflunisal)
麦角胺
异美汀(Isometheptene)
苯托沙敏(Phenyltoloxamine)
氯压定(Clonidine)
薄荷脑
樟脑
柏马溴(Pamabrom)
美普巴(Meprobamate)
噻毗二胺(Methapyrilene)
苯巴比妥(Phenobarbital)
苯肾上腺素(Phenylephrine)
异丙嗪(Promethazine)
舒马曲坦(Sumatriptan)

肌肉松弛剂

环苯扎林(Cyclobenzaprine)
卡利普多(Carisoprodol)
丹曲林(Dantrolene)
巴氯芬(Baclofen)
氯唑沙宗(Chlorzoxazone)
氯唑沙宗
邻甲苯海明(Orphenadrine)
美索巴莫(Methocarbamol)
替扎尼定(Tizanidine)
唑来膦酸(Zoledronic Acid)
雷洛昔芬(Raloxifene)
特立帕肽(Teriparatide)
美他沙酮(Metaxalone)
顺阿屈库铵(Cisatracurium)
胆骨化醇(Colecalciferol)
罗库溴铵(Rocuronium)
奎宁
维库溴铵(Vecuronium)
琥珀酰胆碱
帕米膦酸(Pamidronate)
阿曲库铵(Atracurium)
咖啡因
依替膦酸(Etidronate)
钙化醇(Ergocalciferol)
溴化双哌雄双酯(Pancuronium)

[0060]

替鲁膦酸盐(Tiludronate)
苯托沙敏(Phenyltoloxamine)
荷尔蒙
睪固酮
生长激素
雌激素替代品，共轭
雌二醇
倍他米松(Betamethasone)
氯倍他索(Clobetasol)
甲基强的松龙(Methylprednisolone)
氢化可体松(Hydrocortisone)
曲安奈德 (Triamcinolone Acetonide)
黄体激素
甲羟黄体激素
炔诺酮(Norethindrone)
钙泊三醇(Calcipotriene)
去胺加压素(Desmopressin)
去羟米松(Desoximetasone)
地奈德(Desonide)
氟轻松醋酸酯(Fluocinonide)
地诺前列酮(Dinoprostone)
地塞米松(Dexamethasone)
氢化泼尼松(Prednisolone)
氟替卡松(Fluticasone)
炔雌醇(Ethinylestradiol)
促肾上腺皮质激素
强的松(Prednisone)
氟轻松 (Fluocinolone Acetonide)
甲基睪固酮
莫米松(Mometasone)
双氟拉松(Diflorasone)
兰瑞肽(Lanreotide)
氟氢可体松(Fludrocortisone)
氧雄龙(Oxandrolone)
氟氢缩松(Flurandrenolide)
醋酸替莫瑞林 (Tesamorelin Acetate)
卤贝他索(Halobetasol)
美卡舍明(Mecasermin)
左炔诺孕酮(Levonorgestrel)

羟黄体激素
氯可托龙(Clocortolone)
屈螺酮(Drospirenone)
哈西奈德(Halcinonide)
加压素
催产素
甲基麦角新碱
达那唑(Danazol)
克罗米酚(Clomiphene)
阿氯米松(Alclometasone)
西曲瑞克(Cetrorelix)
诺孕酯(Norgestimate)
那法瑞林(Nafarelin)
羟甲烯龙(Oxymetholone)
雌酮硫酸酯哌嗪(Estropipate)
己曲安奈德 (Triamcinolone Hexacetonide)
安西奈德(Amcinonide)
氟羟甲基睪酮(Fluoxymesterone)
可体松

对头颈以及中枢神经系统有效的抗病毒剂

Valacyclovir
阿昔洛维(Acyclovir)
缬更昔洛维(Valganciclovir)
利巴韦林(Ribavirin)
泛昔洛韦(Famciclovir)
奥司他维(Oseltamavir)
二十二醇
喷西洛维(Penciclovir)
更昔洛韦
西多福维(Cidofovir)
金刚烷乙胺
扎那米维(Zanamivir)
膦甲酸

对头颈以及中枢神经系统有效的抗感染剂

二甲胺四环素
(Minocycline)

多四环素(Doxycycline)
万古霉素
阿奇霉素(Azithromycin)
克林霉素(Clindamycin)
倍能(Meropenem)
头孢曲松钠(Ceftriaxone)
克拉霉素(Clarithromycin)
头孢吡肟(Cefepime)
红霉素
头孢泊肟酯(Cefpodoxime Proxetil)
甲硝唑(Metronidazole)
阿米卡星(Amikacin)
四环霉素

-肾上腺素同效剂
溴莫尼定(Brimonidine)
阿普尼定(Apraclonidine)
苯肾上腺素(Phenylephrine)

阻断剂
噻吗心安(Timolol)
美替洛尔(Metipranolol)
倍他洛尔(Betaxolol)
左布诺洛尔(Levobunolol)
卡替洛尔(Carteolol)

-1同效剂以及部分 -2同效剂
氧甲唑啉(Oxymetazoline)

[0061]

对头颈以及中枢神经系统有作用的抗真菌剂

伏立康唑(Voriconazole)
米卡芬净(Micafungin)
两性霉素B(Amphotericin B)
依曲康唑(Itraconazole)
酮康唑(Ketoconazole)
卡泊芬净(Caspofungin)
泊沙康唑(Posaconazole)
氟康唑(Fluconazole)
氟胞嘧啶(Flucytosine)

免疫制剂

他克莫司(Tacrolimus)
来那度胺(Lenalidomide)
西罗莫司(Sirolimus)
萨力多胺(Thalidomide)
环孢霉素
依维莫司(Everolimus)

眼科制剂

前列腺素
曲伏前列素(Travoprost)
比马前列素(Bimatoprost)
拉坦前列素(Latanoprost)

钙依赖磷酸酶抑制剂

环孢霉素(Cyclosporine)

类固醇

地塞米松(Dexamethasone)
依碳氯替泼诺 (Loteprednol Etabonate)
氢化波尼松(Prednisolone)
氢化可体松
氟米龙(Fluorometholone)
醋酸丁酸二氟强的松龙 (Difluprednate)
Rimeloxone
氟轻松 (Fluocinolone Acetonide)
曲安奈德 (Triamcinolone Acetonide)

碳酸酐酶抑制剂

多佐胺(Dorzolamide)
布尔佐胺(Brzolamide)
乙酰唑胺(Acetazolamide)

NSAIDs

溴芬酸(Bromfenac)
奈帕芬胺(Nepafenac)
氟比洛芬(Flurbiprofen)
酮咯酸(Ketorolac)
双氯芬酸(Diclofenac)

[0062]

黄斑部退化

维替泊芬(Verteporfin)

麻醉药

丙美卡因(Proparacaine)

丁卡因(Tetracaine)

利多卡因(Lidocaine)

抗胆碱药

托品酰胺(Tropicamide)

后马托品(Homatropine)

青光眼试剂

卡巴可(Carbachol)

碘依可酯(Ecothiopate)

醋甲唑胺(Methazolamide)

肥大细胞安定剂

奈多罗米(Nedocromil)

洛度沙胺(Lodoxamide)

色甘酸(Cromolyn)

吡 噪 司 特 钾 (Pemirolast Potassium)

其它

莨菪碱

匹鲁卡品(Pilocarpine)

氢氧化乙酰胆碱

抗-VEGF

哌加他尼(Pegaptanib)

拟交感神经药

羟 基 苯 丙 胺
(Hydroxyamphetamine)

除抗毒外的抗感染剂

莫西沙星(Moxifloxacin)

妥布霉素(Tobramycin)

加替沙星(Gatifloxacin)

多粘菌素B

红霉素

阿奇霉素(Azithromycin)

新霉素(Neomycin)

枯草杆菌素

正大霉素(Gentamicin)

更昔洛韦

氧氟沙星(Ofloxacin)

贝西沙星(Besifloxacin)

甲 氧 芍 氨 噻 喹
(Trimethoprim)

磺胺醋酰

环丙沙星(Ciprofloxacin)

三氟尿苷(Trifluridine)

左氧氟沙星(Levofloxacin)

短杆菌肽(Gramicidin)

游霉素(Natamycin)

氧四环素(Oxytetracycline)

抗组织胺

贝托斯汀(Bepotastine)

氮卓斯汀(Azelastine)

非尼拉敏(Pheniramine)

依匹斯汀(Epinastine)

阿卡他定(Alcaftadine)

酮替芬(Ketotifen)

依美斯汀(Emedastine)

奥洛他定(Olopatadine)

安他唑啉(Antazoline)

地匹福林(Dipivefrine)

性功能失调

西地那非(Sildenafil)

他达拉非(Tadalafil)

伐地那非(Vardenafil)

前列地尔(Alprostadil)

苯坐卡因(Benzocaine)

非药物成份

镇静催眠药

唑吡坦(Zolpidem)

右旋左匹克隆(Eszopiclone)

羟基安定(Temazepam)

雷美替胺(Ramelteon)

戊巴比妥(Pentobarbital)

苯巴比妥(Phenobarbital)

多虑平(Doxepin)

扎来普隆(Zaleplon)
苯海拉明(Diphenhydramine)
多西拉敏(Doxylamine)
三唑伦(Triazolam)
甲 苯 比 妥 (Methylphenobarbital)
司可巴比妥(Secobarbital)
褪黑激素
艾司唑伦(Estazolam)
三氯乙醛水合物
仲丁巴比妥(Butabarbital)
氟胺安定(Flurazepam)
异戊巴比妥(Amobarbital)
噻毗二胺(Methapyrilene)
茛菪碱N-氧化物
茶苯海明(Dimenhydrinate)
夸西洋(Quazepam)
茛菪碱

强心药物

[0063]

肾上腺素
雷诺嗪(Ranolazine)
决奈达隆(Dronedarone)
硝化甘油
丙胺苯丙酮(Propafenone)
5-单硝酸异山梨酯
毛地黄
奈西立肽(Nesiritide)
胺碘酮(Amiodarone)
米多君(Midodrine)
异山梨醇硝醇酯
氟卡尼(Flecainide)
甲磺胺心定(Sotalol)
米利酮(Milrinone)
茚甲辛(Indometacin)
肼苯哒嗪(Hydralazine)
多非利特(Dofetilide)
丙吡胺(Disopyramide)
多巴酚丁胺(Dobutamine)
多巴胺
异丙肾上腺素(Isoproterenol)
普鲁卡因酰胺(Procainamide)
奎尼丁(Quinidine)

依布利特(Ibutilide)
美西律(Mexiletine)
亚硝酸戊酯
辅酶Q (Ubiquinones)
氨利酮(Amrinone)
莫雷西嗪(Moricizine)

抗恶心剂

帕洛诺司琼(Palonosetron)
福沙匹坦(Fosaprepitant)
屈大麻酚
昂丹司琼(Ondansetron)
阿瑞匹坦(Aprepitant)
茛菪碱
异丙嗪(Promethazine)
氯苯甲嗪(Meclizine)
格拉司琼(Granisetron)
普鲁氯嗪(Prochlorperazine)
三甲氧苯酰胺 (Trimethobenzamide)
茶苯海明(Dimenhydrinate)
多拉司琼(Dolasetron)
大麻隆(Nabilone)
赛克利嗪(Cyclizine)

甲状腺治疗剂

左旋甲状腺素 (Levothyroxine)
碘塞罗宁(Liothyronine)
甲硫咪唑
丙基硫氧嘧啶

戒烟剂

伐尼克兰(Varenicline)
尼古丁
丁胺苯丙酮(Bupropion)
可拉明(Nikethamide)

咳嗽/感冒/流感制剂

右美沙芬(Dextromethorphan)
氯苯吡胺(Chlorpheniramine)
愈创木酚甘油醚 (Guaifenesin)
苯肾上腺素

	假麻黄碱
	多西拉敏(Doxylamine)
	溴苯那敏(Brompheniramine)
	后马托品(Homatropine)
	异丙嗪(Promethazine)
	苯佐那酯(Benzonatate)
	喷托维林(Carbetapentane)
	吡拉明(Pyrilamine)
	苯海拉明(Diphenhydramine)
	氯苯达诺(Chlophedianol)
[0064]	右旋氯苯吡胺 (Dexchlorpheniramine)
	麻黄素
	愈创木酚磺酸酯 (Guaiacolsulfonate)
	氯环嗪(Chlorcyclizine)
	右旋溴苯吡胺 (Dexbrompheniramine)
	氯苯达诺那可丁(Clofedanol Noscapine)
	苯吡胺(Pheniramine)
	苯丙烯啶(Triprolidine)
	溴苯海拉明 (Bromodiphenhydramine)
	卡比沙明(Carbinoxamine)
	甲基东莨菪碱 (Methscopolamine)
	苯茚胺(Phenindamine)

[0065] 一般认为,本领域技术人员可在不用刻意推敲详述的情况下,依照在此的公开内容,充分的利用本发明的公开内容至其最大限度。因此,下列特定的实施例应解释为仅仅是描述性的,且无论如何都不会以任何方式限制该公开内容的剩余部分。在此引述的所有的申请案以及专利文件,均并入本案以为参考。

[0066] 实施例1:治疗药物引起的厌食以及口咽性吞咽困难

[0067] 在手术、放疗以及化疗后,病人已经接受地塞米松治疗20个月。在地塞米松从每天16mg递减至每天1.5mg后,病人没有办法吞咽以及食欲不振。于该病人的前额,每天投与屈大麻酚一次,每剂量2.5mg。在第一次投药24个小时内,发现吞咽以及食欲改善。在局部施用屈大麻酚4周后,病人报告食欲良好且无吞咽问题。

[0068] 在漏掉一天的屈大麻酚治疗后,病人报告食欲减低,且液体吞咽困难。恢复颅部屈大麻酚治疗一天后,食欲以及吞咽正常。持续屈大麻酚治疗3周后,再次停止用药24个小时,同样产生食欲减退以及吞咽困难。病人报告在单一剂屈大麻酚施用于其前额后,约2个小时内症状完全翻转。

[0069] 测试以经口投与屈大麻酚,代替以上所述的局部投与途径,历经另外二周后的效

果。在开始经口投与2.5mg屈大麻酚后一天内,病人吞咽以及咀嚼困难。再次经颅部施用单一剂解救病人,目前饮食正常,可吞咽以及咀嚼。典型的膳食包括牛排、肉丸三明治以及果汁。

[0070] 在包括数次挑战停止以及重新颅部药物投与的持续治疗一年后,证实为了持续的有效果,每天的投药是必需的。剂量不需增加。病人也很早就停止地塞米松的投药。

[0071] 实施例2:治疗手术引起认知缺陷

[0072] 实施例1中所述的病人,由于手术移除额叶多形性胶质母细胞瘤,而罹患认知损害的合并病况。认知损害在手术后持续2年,此时开始用颅部递送屈大麻酚治疗。病人的医师注意到,自从颅部递送屈大麻酚疗法开始后,认知功能显著的改善,以及影像检测显示,手术区域周围的疤痕组织明显的减少。

[0073] 实施例3:治疗三叉神经痛以及颜面神经麻痹

[0074] 一个体出现左侧三叉神经痛以及左侧颜面下垂10年的时间。

[0075] 开始于病人的前额局部施用黄体激素(1重量%),相当于1mg,每天4次进行治疗。接着施用0.15g的更昔洛韦(如0.15重量%的配方),每天最高5次。

[0076] 此治疗使得在疱疹病毒感染后已经收缩10年的颜面肌肉产生松弛。

[0077] 实施例4:治疗疱疹性角膜炎

[0078] 一名67岁年长的男性,56岁时遭遇第一次活跃性角膜带状疱疹发作。他出现典型的带状疱疹症状,包括前额、鼻梁区以及鼻子下方不包括嘴唇的左半球单侧皮肤损伤;左侧角膜树突、角膜炎以及水肿;视觉功能丧失,眼内压高至42mm Hg,结膜刺激发红以及角膜感觉丧失。还有一般的身体流感症状。该个体小时候有发水痘以及单核白血球增多症的病史。

[0079] 开始用眼科去氢皮质醇醋酸盐1%治疗病人,每天达5次,于眼睛投与眼睛抗生素、非处方眼睛湿润剂以及润滑剂凝胶。额外的药物治疗包括每天高至2g的全身性口服伐昔洛韦(valcyclovir)以及用以减低眼内压的药剂。

[0080] 该治疗没有产生视力功能回复的结果。尽管有该治疗,但过去10年,症状发作频繁,如2周至1个月一次。虽然眼内压回到正常范围,但因长时间使用皮质类固醇而导致白内障。

[0081] 角膜开始显示出表面变薄,失去上皮细胞。角膜表面外形变形愈来愈严重,具显著的脊。有微血管侵入,横过结膜进入角膜,表面上以及深处均有。透过淋洗过程的磷脂的沉积堵塞角膜,灰色沉积物沉积在其50%的表面。

[0082] 眼科检验显示出水肿以及大面积的磷脂沉积。角膜变薄进展成接近穿孔的程度,需要准备进行角膜修复手术。

[0083] 这时候,先投与1%局部黄体激素(约1mg的黄体激素),此用于防止角膜穿孔以及保持泪液膜完整的方法。该药物与局部抗生素以及皮质类固醇一起施用于前额,每天4次。进一步的角膜恶化停止了,且逐渐地停止除了局部黄体激素外的所有其它的药物。在前额每天2或3次1mg黄体激素的一年的治疗期间(无其它药物),角膜保持无穿孔。

[0084] 在稳定角膜后,开始抗病毒治疗,以更昔洛韦凝胶(0.15%;0.15mg的药物),每天于前额上施用5次,以及每天一次的黄体激素(1%;1mg的药物)以及每天晚上滴眼睛抗生素。在开始更昔洛韦治疗时,测量的眼内压为18mm Hg。

[0085] 病人报告因泪液膜改善导致眼睛疲劳减少。用该二种药物治疗1周后,较不会发

炎,且视力稍微改善,特别是接近对象的高对比度视野。又经过二周后,发炎进一步减少,且仰起头时,视力稍微增加。在第一个月完整的治疗期间,受疾病侵袭的眼睛整体而言感觉舒适。没有感染,且一些视力回到功能门坎。眼内压维持在16mm Hg的正常范围。

[0086] 检验显示,特别区域事实上更清澈,且没有进一步变薄。在读视力检查表时有温和的改善,且使因缺陷的角膜染色最小。在此期间,二眼的眼内压仍维持正常,在约16mm Hg。磷脂沉积的密度进一步减低,且开始出现浓度较低的区域。通过将头往后仰,透过角膜中心看,可达到几乎有功能的视觉。剩余清澈区的角膜变得更多,且发炎变少。在第二个月结束后,角膜的改善加速。瞳孔现在清晰可见,且更多的光线可进入眼睛。第三个月后,脂质部分明显地减少,且获得一些视力。

[0087] 该病人定期接受眼科医生的检验,在三个半月的治疗后,眼内压12mm Hg,正常。患病的眼睛看起来稳定且正常。眼内压减低,证明发炎减少。眼内压维持在相同范围超过一年。

[0088] 实施例5:治疗阅读障碍以及因创伤性脑部损害加重脑部执行功能受损

[0089] 一位52岁年长男性病人在孩提时被诊断出阅读障碍。症状包括阅读时双眼无法稳定的固定,无法找到一行的结束,以及下一行的开始,以及二行印刷重迭的感觉。他还无法流畅的大声朗读。

[0090] 于该个体的前额区域施用含有4重量%黄体激素(4mg的药物)的局部凝胶。病人报告在60秒内,他的眼睛放松对齐,且作用持续数小时。

[0091] 在往后几天重复此施药二次,病人自我测验阅读文字。病人报告阅读以及行的追踪稍微变好以及变容易。治疗效果持续约四个小时。

[0092] 以4%黄体激素凝胶施用于前额定期治疗,持续10周,一天二次。病人报告在52年的阅读障碍岁月中,他从未经验过他的视觉系统能像治疗后这样的压力放松。其能够在不用尺的帮助下,从文章的一行结束,跟至下一行的开始。他能够较流畅的朗读。

[0093] 治疗8周后,要求该个体朗读他的计算机屏幕中8个句子的复杂段落。他的发音精准且流畅,仅掉了一个字。

[0094] 10周后中断治疗,以便测定效果的持续时间。10天后,个体报告效果持续,仅稍微退步。

[0095] 在开始黄体激素局部治疗前7年,该病人在一次车祸中脑部遭到外伤(TBI)。他报告其的视力问题因车祸而恶化。

[0096] 治疗后,除了以上所述的改善阅读能力外,其感受到常因TBI造成损害的执行功能改善了。其报告压力降低非常多。在撞车后,他罹患因巨大声响而触发的创伤后压力症候群。病人甚至无法听音乐,因为其可能会引起恶心。在开始黄体激素治疗后二个月,他重新获得良好的社交适应力,其组织思考的能力改善,不连接的思绪不见了且能够连贯的书写。其还报告可在其脑中计算简单的数学,在治疗之前,已有7年多的时间无法完成此任务。

[0097] 一位51岁年长的女性,其在三年级时被诊断有严重的阅读问题,后来确认为具有阅读障碍。她的阅读障碍在1980年18岁时,因发生车祸昏迷6个月而加重。一般而言,阅读是一种杂事。然而,她非常努力学习阅读,从儿童书开始,现在能够读一般的印刷品。阅读问题的例子是需要放一把尺在每一行的下方,这样她才能够跟着该行,然后找到下一行,以及倒着看字母。她完全无法读小的印刷品。约4年前,她的视力变差。医师指示她要戴眼镜,她在

视力比平常差的时候使用,不管距离是近、中间或是远。

[0098] 在她的前额施用1% 黄体激素局部组合物。约5分钟过后,她能够“感觉头脑变清楚”。她能够在不使用尺或眼镜的情况下阅读。其远距视力也改善了。当天晚上开车时,她不再受到迎面而来的车子的头灯刺眼的困扰。此效果从约晚上7:30施用时,至约晚上11上床时。隔天早上再施用,恢复视力改善。

[0099] 实施例6:治疗与阿兹海默症相关的症状

[0100] 一位84岁年长的女性,其在5年前因极端激动、攻击行为以及夜间燥动不安以及迷失方向发作,使得照顾者很难照顾她,而被诊断出罹患晚期阿兹海默症。于她的前额,经颅部递送约2mg的屈大麻酚。

[0101] 在施用屈大麻酚2个小时后,可观察到她的症状改善,包括夜间干扰频率较低。持续每天投与,获得额外非常显著的症状改善。

[0102] 实施例7:治疗与干眼症以及隐形眼镜相关的眼睛不适

[0103] 在26个诊断有因干眼症导致眼睛不适的病人的前额,施用局部黄体激素(0.5%-1重量%,相当于每一次施用约1-4mg的黄体激素),一天治疗一或二次。

[0104] 在所有的案例中均可见到改善。大部分的病人能够停止的前的治疗,包括滴眼药水以及人工泪液。临床结果的总结示于以下表2中。

[0105] 表2,经颅部施用局部黄体激素治疗干眼症

[0106]

实验对象	性别	McMonnies'得分*	使用的黄体激素配方	结果
1	F	27	0.5-1% 在前额, 一天一次。	诊断患有修格连氏症候群。 施用数分钟后, 眼睛湿润以及有眼泪流出。停掉所有的辅助滴眼液。 延长使用后, 不再需要。
2	F	17	1% 黄体激素 BID	在眉毛上方施用后数分钟, 开始有眼泪流出。
3	F	12	1% 黄体激素 BID	在眉毛上方施用后数分钟, 开始有眼泪流出。可停止使用滴眼液。
4	F	9	1% 黄体激素	没有明显立即的作用,但在 10 分钟后感觉眼睛湿润; 使用数周后,长时间使用计算机, 无的前所遇到的发红或尖锐感的问题。
5	M	未测定	1% 黄体激素	74 岁年长男性具有 30 年的泪液过多的问题, 包括黏液分泌、光敏感以及痒感。由于眩光, 晚上无法开车。一天使用产品二次, 3 个月后, 所有的问题, 包括痒感, 均解决了。可再在晚上开车。
6	F	14	1% 黄体激素	的前: 一天结束时, 眼睛充血以及敏锐度减低, 早上有分泌物。开始在睡前使用产品-阻止了早上的分泌物以及一天结束时的发红以及敏锐度。
7	F	28	1% 黄体激素 BID	的前, 干眼症, 有黏液分泌物。使用后

[0107]

				第一天，分泌物减少的后停止。持续使用产品 2 个月，直到产品用完-停止使用时，又出现黄色分泌物。
8	F	12	1% 黄体激素	增加泪液产生、视敏度，阻止黏液分泌以及发红。
9	F	14	1% 黄体激素 ON	患有很严重的干眼症，晚上在没有干扰的情况下会醒来。已有使用凡士林。在眉毛上方的前额施用。同样有效。通常仅每天晚上使用。
10	F	18	1% 黄体激素 BID	病人有很严重的眼睛问题，其会影响她的视力。最近诊断为 Fuch 营养不良，一种遗传疾病，大约在一周的前，进行部分角膜移植。手术后眼睛不适。一天使用 2-3 次的黄体激素治疗后，报告有缓解。
11	F	22	1% 黄体激素 BID	病人具有严重的干眼症。的前的治疗：至少 2 年，早上以及晚上施用 Restasis TM 。睡前使用眼药膏。每天早上 4-5 点时滴“油性”滴眼液。病人施用 1% 黄体激素。第 2 周，她报告很少的结果，但第 3 周，她感到 1% 黄体激素足够取代所有的前的治疗。
12	F	17	1% 黄体激素	报告“沙粒感”“明显的减少”
13	M	11	1% 黄体激素	报告产品有作用，阻止“黏黏的”分泌物以及眼睛疲劳。
14	F	未测定	1% 黄体激素	在飞机上超过 6-7 个小时的空服员，一天使用二次，提供舒服感以及防止眼睛发红。
15	F	21	1% 黄体激素	数秒内泪液产生。发红消失。
16	F	22	1% 黄体激素 BID	第一次投药物，极度泪液过多的现象舒缓，且刺激感以及隔天早上的眼睛干燥减少。第三天，泪液过多的现象完全停止。3 周后，抗组织胺使用引起稍微暂时的反转。
17	F	未测定	1% 黄体激素 TID	停止使用润滑滴眼液。发红、发痒以及眼睑积垢消失。的前接受多次的眼睛手术，一次是移除钙沈积。还做了青光眼治疗。
18	F	未测定	1% 黄体激素	开始使用 2-3 次/天。使用 2 天后，眼睑不再黏黏的。数分钟后，慢性口干不再。TBUT 从 2 增加至 8。长期改善，仅偶发“眼睑黏黏的”。
19	F	未测定	0.75%或 1%黄体激素 BID	眼睛感觉“早上比较不会干干的”。的前眼睛有沙粒感以及灼热感。的前做过雷射视力矫正手术；同时发生甲状腺疾病以及服用抗组织胺。
20	F	未测定	0.75%或 1%黄体激素 BID	马上产生泪液，以及眼睛在早上不再干燥。的前在早上醒来时，有眼睛干燥、砂粒感、眼睛刺激感，经常使用人工泪液，有甲状腺疾病。

[0108]

21	F	未测定	0.75%或 1%黄体激素 BID	较为舒服、较不会发红。的前的慢性眼干、灼热、刺激感，使用人工泪液仅稍微改善。
22	F	未测定	0.75%或 1%黄体激素 BID	二个小时内，较为舒服、较不会光敏感以及较不会发红。
23	F	未测定	0.75%或 1%黄体激素 BID	半小时内改善眼睛舒适度以及眼睛湿润。在眼皮边缘较少睑板腺囊肿。
24	F	未测定	0.75%或 1%黄体激素 BID	20 分钟内视力增加，较不会眩光；晕以及光敏感性。的前晚上会眩光以及视力减少，驾车问题。泪管栓塞症状减轻。
25	F	未测定	0.75%或 1%黄体激素 BID	感觉更舒服以及较多的泪液产生，较不会发红。的前有抱怨“砂砾感”。
26	F	未测定	0.75%或 1%黄体激素 BID	半小时内感觉更舒服以及湿润。
27	F	未测定	0.75%或 1%黄体激素 BID	眼泪、湿润以及舒适感的质量改善。

[0109] *得分超过20代表有干眼症，而总得分介于10至20的间为可能患干眼疾病的边缘。

[0110] 用局部黄体激素(0.25%-1重量%，相当于每次投与大约1-4mg的黄体激素)施用于描述因穿载隐形眼镜而导致眼睛不适的个体的前额，一天一次或二次。所有的个体报告不适、刺激、发红、沙粒感以及灼热感均消除了。此外，个体能够载隐形眼镜的时间比治疗的前的时间长。个体也报告较容易载上以及拿下眼镜。也有报告视力改善。临床结果的总结示于表3中。

[0111] 表3,经颅部施用局部黄体激素的隐形眼镜不适的治疗

实验对象	性别	McMonnies' 得分*	所使用的黄体激素配方	结果
1	F	13	1%黄体激素	施用于眼睛上或眉毛上方的后数分钟，有眼泪流出。对发红有帮助。空调非常刺激。报告为 1%黄体激素是有效的。报告产品对季节性以及猫科过敏有帮助。
2	F	14	1%黄体激素	的前：一天结束时，眼睛充血以及敏锐度减低，早上时有分泌物。睡前开始使用产品-防止早上的分泌物以及一天结束时的敏锐度以及发红。隐形眼镜使用 1 周感觉像新的。
3	F	24	1%黄体激素 BID	产品会消除因穿载隐形眼镜产生的不适、刺激以及灼热感。
4	F	未测定	1%黄体激素	产品对眼睛有很好的作用。延长载隐形眼镜的时间以及舒适感。患有

[0112]

				湿性黃斑部退化，接受雷珠单抗(Luentis)的治疗。
[0113]	5	F	未测定	1%黃体激素 BID 2011年四月诊断。隐形眼镜穿载超过6个小时：视力模糊、黏黏的、刺激感。在一天结束时很难拿掉软性隐形眼镜。一天更新4次仅缓解黏黏的感觉。治疗开始数分钟内，眼睛潮湿。数天内，刺激感以及视力模糊改善。停止使用时，症状又出现。2013年12月开始，重新每晚以0.25%治疗。能够戴软性隐形眼镜长达12小时/天，没有刺激感、易于戴上以及拿掉隐形眼镜。
	6	M	未测定	0.5%黃体激素 因戴隐形眼镜出现发红，施用后马上解决。
	7	F	未测定	0.75%或1%黃体激素 BID 半小时内湿度以及眼泪产生增加。改善眼睛舒适感、光敏感性、发红以及沙粒感。早上不再眼睛睁不开。可戴着隐形眼镜一整天，直到就寝，比的前戴的时间长很多。
	8	F	未测定	0.75%或1%黃体激素 BID 仅左眼施用，但二眼均在3-4分钟内改善。视力改善。早上较少分泌物。隐形眼镜“感觉像新的”。
	9	F	未测定	0.75%或1%黃体激素 BID 有隐形眼镜耐受性的问题。施用20分钟内，眼镜湿润，40分钟内更舒服。可戴隐形眼镜更长的时间。
	10	F	未测定	0.75%或1%黃体激素 BID 增加戴隐形眼镜的耐受性以及一般的眼睛舒适感。

[0114] *得分超过20代表有干眼症，而总得分介于10至20的间为可能患干眼疾病的边缘。

[0115] 实施例8：治疗眼睑痉挛

[0116] 一名58岁年长的女性，其每分钟眨眼平均73次。在于额头局部施用1%黃体激素凝胶14天后，重新检查眼睛，眨眼率减至每分钟18次。

[0117] 实施例9：治疗药物引起的眼睛刺激

[0118] 于一名68岁年长男性以及68岁年长女性的前额滴上三滴0.05%环孢霉素乳状液，引起眼睛刺激。五分钟内，眼睛感到刺激以及刺痛，且眼皮变重。没有液体产生。不适感随时间推移愈来愈严重。十分钟后，清除额头上残留的药物，然后施用1%的黃体激素。二分钟内，刺激以及刺痛开始消退。

[0119] 实施例10：刺激睫毛以及眉毛的生长

[0120] 一名67岁年长已停经女性的睫毛，在化疗后全部掉光，且在治疗终止之后9年，没有自然重新长出。开始每天一次的颅部投与1%的黃体激素凝胶(1mg)。二周后，其上与下睫毛开始显著的长出。其睫毛在停止黃体激素投与后掉光。在每天至少1%黃体激素的再投与时，眼睫毛重新开始生长。其上下眼睑的眼睫毛的出现以及消失一致。

[0121] 一位45岁年长女性报告，眉毛在施用0.75%至1%黃体激素至前额数天后长出。

[0122] 一位62岁年长女性报告，眼睫毛以及眉毛在施用1%黃体激素至前额3周后长出。

[0123] 一位在前额，每天施用1%黃体激素(1mg)的67岁年长男性，其上下眼睫毛一起显

著的生长。在一周一次或二次断断续续的施用黄体激素凝胶一年后，其眼睫毛的柄变厚，且从眼睛自然的长出且卷翘。因为开始黄体激素的治疗，其任一眼脸上的落睫毛的情况为最低限度。已达到任一特别睫毛的生长外缘，且睫毛持续一致的变长。睫毛成列填满眼睑的边缘，在此没有特别明显，且密度明显地增加。施用黄体激素还导致眉毛生长。

[0124] 一位74岁年长男性因桥本氏甲状腺炎而掉光其眉毛。每天施用1%黄体激素，在使用的前二周内，眉毛即开始生长。

[0125] 实施例11：治疗驯养动物的干眼症

[0126] 一只眼睛出现黏性分泌物的巴格鲁。在狗的前额施用黄体激素，在24小时内产生改善。在每天局部前额治疗4天后，此问题不再发生。小狗主人叙述狗在春天以及秋天会有此问题，此显示出其为季节性过敏性鼻炎。此报告的使用，发生在秋天。

[0127] 一只诊断有Sjogren氏症的牛头犬，从眼睛排出黏液。直接于眼睛中施用他克莫司(tacrolimus)来治疗该狗，无法完全停止排出。局部施用黄体激素，在24小时内即产生效果，黏液停止排出。

[0128] 实施例12：眼睛不适的治疗以及促进眼睛健康

[0129] 在一位68岁年长男性以及一位介于25以及45岁的间的男性的前额上，施用含有维生素A、1mg玉米黄素(xeaxanthin)以及5mg叶黄素的溶液。在15分钟内，感受到眼睛因润滑而舒适、较少的眼睑摩擦以及较少眨眼。

[0130] 实施例13：治疗手术后病人以及正在进行青光眼药物治疗的病人的眼睛不适以及发红

[0131] 一位年纪大于80岁，经历四次眼睛手术以及接受一天二次的二种青光眼药水(多佐胺-噻吗心安(dozolamide-timolol)结合剂以及曲沃前列素(travaprost))以及润滑眼睛凝胶治疗的女性。在每天三次于前额施用1%黄体激素一个月内，个体能够停止使用润滑滴剂。发红现象消失。

[0132] 一位年纪大于70岁的女性，经历多次手术且被诊断患有Fuch氏角膜营养不良以及狭角型青光眼。在最近的手术的前，其几乎为法定盲人，她开始于其前额上施用1%黄体激素，一天2-3次，的后降低施用频率至一天一次。产品帮助减轻刺激、眼睑黏黏的以及发红，其等有些与手术、青光眼滴剂以及类固醇滴液相关。

[0133] 实施例14：治疗药物引起的厌食症

[0134] 一名67岁年长的男性，其在过去的十年当中，一年经口服用一次至二次，7至10天短期的20mg盐酸度洛西汀(duloxetine HC1) (CYMBALTATM)，在药物治疗期间，出现药物引起的厌食症。此情况在第二次每日投药时非常明显，在第三次投药时完全失去食欲。此反应在每一次的治疗时发生。

[0135] 每天局部施用2mg的屈大麻酚于该个体的前额，以及口服CYMBALTATM。局部屈大麻酚可预防在治疗的2周期间，CYMBALTATM引起的食欲丧失。

[0136] 实施例15：快速抗焦虑的治疗

[0137] 在三个不同的时机，于一位67岁年长的男性的前额施用1mg的咪哒唑伦(midazolam)。每次施用，均在5分钟内，非常快速的反应发展成轻微镇定以抗焦虑的状态。这些效果在药物施用后持续4至6个小时。

[0138] 实施例16：疼痛的治疗

[0139] 一名67岁年长女性的左侧桡骨远程以及尺骨茎突遭受腕骨骨折,的后有严重的疼痛。于前额局部施用约4mg的黄体激素,在施用15分钟内,疼痛显著的降低。

[0140] 一名51岁年长女性,十年前,其右手腕被诊断患有关节炎,手以及手腕会疼痛、无力以及动作受到限制。其剪头发或打开瓶盖的能力(其需要扭转)大幅地降低。从其第一次确诊后,病况愈来愈严重。该个体定期接受类固醇注射的治疗。在其前额施用1%黄体激素五天后,她感受到手腕的疼痛显著的减少,且活动力以及强度增加。她能够转开紧密的容器。此外,不再出现骨头嘎嘎的声音以及感觉。

[0141] 其它具体实施方案

[0142] 在此说明书中所公开的所有的特征,可以任何组合的方式组合。在此说明书中公开的每一个特征,可用提供相同、相等或相似目的的替代特征取代。因此,除非明白地说明,否则所公开的每一个特征仅为一系列相等或相似特征的例子。

[0143] 从以上的说明书,本领域技术人员可轻易地探知本公开内容的基本特征,且可在不背离其精神和范围的情况下,针对本公开内容做出各种改变以及修饰,以便使其适应各种用途以及情况。因此,其它具体实施方案也落在本申请权利要求的范围内。