



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113144203 B

(45) 授权公告日 2025.01.28

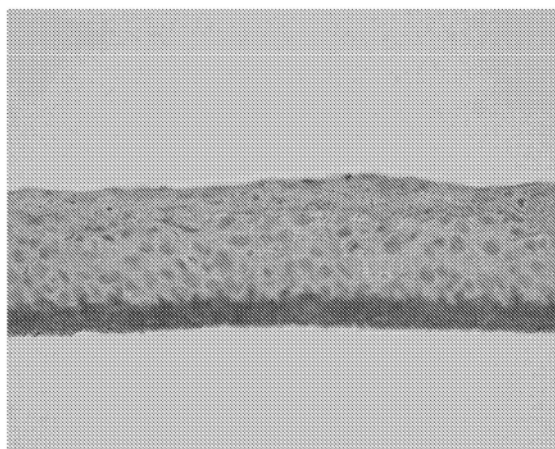
(21) 申请号 202110338196.5	A61K 47/06 (2006.01)
(22) 申请日 2016.09.28	A61K 47/44 (2017.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 113144203 A	A61P 27/02 (2006.01)
(43) 申请公布日 2021.07.23	A61P 43/00 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 31/20 (2006.01)
62/233,906 2015.09.28 US	A61K 33/04 (2006.01)
62/233,941 2015.09.28 US	A61K 31/683 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61K 31/195 (2006.01)
201680069405.8 2016.09.28	A61K 31/095 (2006.01)
(73) 专利权人 阿祖拉眼科有限公司	A61K 31/198 (2006.01)
地址 以色列特拉维夫市	A61K 31/401 (2006.01)
(72) 发明人 希蒙·艾姆萨勒姆	A61K 31/325 (2006.01)
亚伊尔·阿尔斯特	A61K 31/575 (2006.01)
多伦·弗里德曼 奥默·拉法尔里	A61K 31/145 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理 有限公司 11262	A61K 31/19 (2006.01)
专利代理师 韦昌金 武晶晶	(56) 对比文件
(51) Int.Cl.	US 2009238810 A1, 2009.09.24
A61K 45/06 (2006.01)	US 6153607 A, 2000.11.28
	WO 2007070463 A2, 2007.06.21
	审查员 甄静茹
	权利要求书1页 说明书36页 附图6页

(54) 发明名称

用于增加睑板腺脂质分泌物的含硫醇及二硫化物的药剂

(57) 摘要

本文描述了用于增加由睑板腺分泌的脂质的量的组合物和方法。此类组合物和方法可用于治疗睑板腺功能紊乱和由此引发的病症。



1. 包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加所述睑板腺的脂质分泌物的药剂的眼用组合物在制备用于增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药物中的用途,其中所述药物被配制用于局部施用于有需要的患者的眼睑边缘,其中所述药剂选自卡托普利、布西拉明和双硫仑。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述药剂是卡托普利。

3. 如权利要求1所述的用途,其中所述药剂是布西拉明。

4. 如权利要求1所述的用途,其中所述药剂是双硫仑。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述药物呈包含眼科上可接受的载体和有效量的所述至少一种药剂的眼用组合物的形式。

6. 如权利要求5所述的用途,其中所述眼科上可接受的载体包含至少一种眼科上可接受的赋形剂。

7. 包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种药剂的眼用组合物在制备用于治疗睑板腺功能紊乱的药物中的用途,其中所述药物被配制用于局部施用于有需要的患者的眼睑边缘,其中所述药剂选自卡托普利、布西拉明和双硫仑。

8. 如权利要求7所述的用途,其中所述药剂是卡托普利。

9. 如权利要求7所述的用途,其中所述药剂是布西拉明。

10. 如权利要求7所述的用途,其中所述药剂是双硫仑。

11. 如权利要求7-10中任一项所述的用途,其中所述药物呈包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的所述至少一种药剂的眼用组合物的形式。

12. 如权利要求11所述的用途,其中所述眼科上可接受的载体包含至少一种眼科上可接受的赋形剂。

13. 如权利要求7-10中任一项所述的用途,其中所述睑板腺功能紊乱的特征在于睑板腺的阻塞。

14. 如权利要求13所述的用途,其中重复向所述患者的眼睑边缘局部施用所述药物,直至所述睑板腺阻塞得以基本消除。

15. 如权利要求13所述的用途,其中周期性地重复向所述患者的眼睑边缘局部施用所述药物,以防止睑板腺阻塞的形成。

用于增加睑板腺脂质分泌物的含硫醇及二硫化物的药剂

[0001] 本申请是申请日为2016年09月28日、申请号为201680069405.8、发明名称为“用于增加睑板腺脂质分泌物的含硫醇及二硫化物的药剂”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2016年09月28日、申请号为PCT/IB2016/001510)的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求2015年9月28日提交的美国临时申请号62/233,906和2015年9月28日提交的美国临时申请号62/233,941的权益,两份申请均通过引用以其全文并入本文。

背景技术

[0004] 睑板腺是垂直排列在睫毛附近的眼睑内的腺体。眼睑眨眼的力量导致油分泌到后眼睑边缘。这种油是眼泪“保持持久的力量”,其有助于防止眼泪快速蒸发。在患有睑板腺功能紊乱(MGD)的患者中,由于泪膜中的油过多或过少,从而视力受到影响。

[0005] 睑板腺为位于眼睑中的大型皮脂腺,并且其有别于皮肤,未与毛发相连。睑板腺产生泪膜的脂质层,其保护泪膜免于水相的蒸发。睑板腺孔位于眼睑边缘的上皮侧,并且距离粘膜侧只有几百微米。所述腺体位于上眼睑和下眼睑二者上,且上眼睑上腺体的量更多。单个睑板腺由成簇的分泌腺泡组成,这些分泌腺泡在长的中央导管周围呈圆形排列,并通过短的小导管与睑板腺连接。中央导管的末端部分由向内生长的上皮填满,其覆盖了自由眼睑边缘并形成了短的排泄导管,该排泄导管在眼睑边缘的后部恰好在内部眼睑边界附近的粘膜皮肤接合处前方开口呈孔状。由脂质组成的油性分泌物在分泌腺泡中合成。脂质分泌物是接近体温的液体,并且作为清澈流体(称为“睑脂”)递送到眼睑边缘的皮肤。其形成了在上下眼睑边缘上的浅储器,并且由胆固醇、蜡、胆固醇酯、磷脂以及少量的甘油三酯、三酰甘油和烃的复杂混合物组成。单独的睑板腺在上下眼睑中平行排列,且在整个睑板长度上呈单排。腺体的范围大致对应于睑板的尺寸。

[0006] 眼睑边缘是生理上重要的脂质分泌物(睑脂)的来源。眼睑睑板腺分泌物形成泪膜的外层。归因于该泪膜脂质层的功能是:(1)在眨眼过程中促进眼睑运动的润滑剂,(2)防止水性泪液蒸发的屏障,以及(3)阻隔微生物和有机物质如花粉进入的屏障。

[0007] 运动的眼睑将睑脂横跨眼表面予以散布并将其与泪腺产生的泪水(AT)混合。睑脂与AT的混合和扩散产生称为泪膜(TF)的接近连续的结构,其覆盖整个眼表面并且用于多种目的,所述目的包括保护、润滑、营养和抗微生物等等。TF也与视敏度有关,原因在于它提供了更平滑的眼表面,这改善了眼的光学性质。然而,TF不均匀,鉴于脂质不容易形成水溶液并且倾向于通过形成明显疏水的富含脂质的亚相而分离,因此这并不令人惊讶。关于TF结构的经典观点假定了TF的三层组织。由于脂质通常比水密度小,因此它们积聚在水性亚相表面上,从而形成富含脂质的TF最外层(也称为泪膜脂质层或TFLL)。在TFLL下方是富含水溶性蛋白质、碳水化合物、盐和其他或多或少亲水性化合物的更亲水的含水层。据信最接近角膜上皮的是相对亲水的富含粘蛋白的糖萼层,其主要由膜结合的粘蛋白形成。通过使用干涉测定法,TFLL的深度估计为约40-90纳米,而发现含水层更厚为约4微米。重要的是认识到这所有三层都是柔软的动态结构,其中由于许多同时显现的因素而发生变化,例如,眼睑的

机械运动、睑脂、泪水和粘蛋白的持续分泌,以及AT蒸发及通过鼻导管的排出。如果眼睛被迫保持张开不眨眼,人体TF将迅速变差、变薄并破裂-这种现象称为眼泪破裂。

[0008] 以秒为单位测量人的眼泪破裂时间(TBUT)。它一直被认为是评估眼表面健康的重要且客观的诊断参数。TBUT广泛用于眼科诊疗干眼病-一种多因素的病况(或疾病),其发病和进展通常与TF,特别是TFLL的恶化有关。当破裂发生时,角膜暴露于空气中,导致患者不适。TF不完全覆盖眼表面也增加了由于过度脱水、擦伤、刺激、炎症、感染等导致的角膜上皮细胞受损的机会。TF不稳定的另一个原因是睑板腺不能分泌足够的必要质量的睑脂,例如由于与睑板腺炎症和/或阻塞有关的MGD所导致的。

[0009] 由睑板腺产生的脂质是泪膜表面脂质层的主要成分,该脂质保护泪膜免于水相的蒸发,并且也据信通过降低表面张力来使泪膜稳定。正如Heiligenhaus等人(Heiligenhaus等人, Therapie.von **Benetzungstörungen**.Klin.Monatsbl.Augenheilkd.,1994, Vol.204,pages162-168)的一项研究所报道的,相比于分离水相的改变,脂质相的改变更多地指向MGD,其中观察到76.7%的干眼患者出现脂质缺乏,而仅11.1%的患者单单是水相改变。因此,睑脂脂质对维持眼表面健康和完整性至关重要。

[0010] 脂质是睑脂(也称为“睑板腺分泌物”)的主要成分。睑脂的生物化学组成非常复杂并且与皮脂大不相同。普遍认为脂质是人类和动物睑脂的主要成分。对于人类,已经在睑板腺分泌物中鉴定出超过90种不同的蛋白质。大量研究人员已经试图去表征睑脂,并且由研究人员所回收的脂质的量的范围大(表1),可能的原因是使用了不同的收集和分析技术。

[0011] 表1.在睑脂中存在的每种脂质的类型和量。

脂质	极性	量
游离脂肪酸	非极性	0.0-10.4%
蜡酯	非极性	28.0-68.0%
胆固醇酯	非极性	0.0-39.0%
二酯	非极性	2.3-17.6%
游离甾醇	非极性	痕量-30.0%
甘油单酯	非极性	痕量-2.6%
甘油二酯	非极性	痕量-3.3%
甘油三酯	非极性	痕量-9.0%
脂肪酸酰胺	非极性	未知
烃	非极性	痕量-7.5%
磷脂	极性	0.0-14.8%
鞘脂	极性	未知
ω -羟基脂肪酸	极性	未知

[0014] 在未患MGD的受试者中,睑脂脂质为一滩清澈的油。在MGD中,分泌物质的数量、性质和组成发生改变。因此,MGD之的特征在于脂质不足。此外,在MGD中,所挤出的脂质的性质

在外观上从清澈流体变为含有微粒物质的粘性流体及稠密不透明的牙膏样物质。睑板孔可显现出升高至眼睑表面水平之上,称为堵塞或凸起,并且是由末端导管的阻塞和粘度增加的睑板脂质的挤出而引起的。

[0015] 睑脂的脂质缺乏和粘度增加是MGD中重要的致病因素,并且可见于大多数阻塞性MGD病例。因此,强烈期望增强睑板腺的脂肪生成和脂质分泌,以克服脂质缺乏以及降低使得任何睑板腺阻塞溶解的睑脂油状组合物的粘度。

[0016] 正如通过分子生物学和免疫组织化学所证实的,如在制备为涂片的挤出的病理性人睑脂中或在印模细胞学和组织病理学中所见,高粘度睑脂与过角化的细胞材料混合。在动物模型的阻塞腺体内也观察到粘度增加。因此需要软化和溶解阻塞的脂质以疏通导管并恢复排泄出的脂质的正常流动。

[0017] 睑板腺功能紊乱或MGD是干眼综合征的主要病因,并且其特征往往在于睑板腺将不充足的脂质递送至眼睛表面。MGD也被称为后睑缘炎,是眼睑边缘疾病最常见的形式。在早期阶段,患者通常无症状,但如果不加管理,MGD可引起或加重干眼症状和眼睑炎症。腺脂由于分泌物变厚而堵塞。长期堵塞的腺体最终无法分泌油脂,导致泪膜永久变化和干眼症。MGD的症状包括眼睛干燥、灼热感、瘙痒、粘滞、流泪、对光敏感、红眼和视力模糊。

[0018] MGD是干眼综合征的主要病因。干眼综合征的发生是广泛的,并且仅在美国就影响着约两千万名患者。干眼综合征是由眼泪产生不足或水分从眼睛表面过度蒸发引起的眼表面病症。眼泪对于角膜健康至关重要,因为角膜不含血管,而依赖于眼泪来提供氧气和营养物。眼泪和泪膜由脂质、水和粘液组成,并且破坏其中的任何一种都可能引起干眼病。MGD与后睑缘炎不同义,后者描述了后眼睑边缘的炎症状况。MGD可引起后睑缘炎,但MGD可能不总是与炎症或后睑缘炎相关联。MGD的临床体征包括睑板腺脱离(dropout)、睑板腺分泌改变和眼睑形态改变。

[0019] 阻塞性MGD的特征为以下的所有项或部分项:1)慢性眼不适,2)睑板腺孔周围解剖学异常(其为以下一种或多种:血管充血,粘膜皮肤接合的前段或后段移位,眼睑边缘的不规则性),以及3)腺体分泌的阻塞或性质或数量变化(适度的手指压力导致的睑脂挤出物减少)。

[0020] 目前,MGD的标准疗法在某种程度上限于加热眼睑以增加油脂产生并且通过温热的敷布融化已经在腺体中凝固的油,向靠近眼线的眼睑边缘施加轻压,并且手动地移除增厚的分泌物以及药物治疗如抗生素和抗炎剂。然而,这些治疗可能会让患者和眼科医师感到沮丧。按摩眼睑只能部分和暂时性地缓解睑板腺的阻塞,这可能是痛苦的。传统的温热敷布方法将热量施加到眼睑的外表面;因此热量通常效果有限。局部使用抗生素和皮质类固醇抑制与MGD相关的眼睑边缘的细菌定植和炎症已被证明可有效缓解MGD的症状和体征,然而,这种治疗的成功可能与改变的睑脂无关。抗生素,特别是四环素(包括强力霉素、四环素和米诺环素)和阿奇霉素用于抑制细菌定植并减少眼睑边缘炎症;然而,药物不耐性和长期治疗限制了口服抗生素的临床应用。

[0021] 眼睑保健被认为是用于MGD的主要治疗方法,并且由三个部分组成:1)施加热量;2)眼睑的机械按摩;以及3)清洁眼睑。眼睑加温过程通过融化病理上改变的睑板脂质而改善睑板腺分泌。通过温热的敷布或装置达到加温。机械眼睑保健包括使用擦拭、机械挤压和用多种眼睫毛和眼睑边缘溶液清洁。任选地,还用低变应性条皂、稀释的婴儿洗发液或商购

眼睑擦拭物清洁眼睑边缘。睑板腺的物理挤压在医师诊室中进行或由患者在家中进行。该技术从抵靠眼球轻柔按摩眼睑到有力地将眼睑相互推挤或在眼睑内表面上的刚性物体与手指、拇指或眼睑外表面上的刚性物体(诸如玻璃棒、棉签(Q-tip)或金属浆)之间推挤而不同。在挤压期间,眼睑内表面上的刚性物体保护眼球免遭通过眼睑传递的力的伤害,并且提供稳定的抵抗力,以增加施加于腺体的力量。

[0022] 眼睑加温具有局限性,因为加温融化脂质,但不能应对角质化物质的移动。此外,由于角膜变形,眼睑加温引起短暂的视觉退化。机械眼睑保健也具有局限性,因为去除阻塞所需的力可能较大,导致患者的明显疼痛。机械眼睑保健的有效性受到该过程期间患者忍受相关疼痛的能力的限制。其他用于MGD的治疗也具有局限性。

[0023] 通过睑板腺挤压进行的睑板腺阻塞的物理疏通是改善睑板腺分泌和干眼综合征的可接受的方法。另外,睑板腺管道的探通已经用于疏通阻塞的管道。然而,这两种方法(挤压和探通)均受到该过程引起的疼痛、对腺体和管道结构可能的物理损害和它们估计为数天和数周的短暂效果的限制。

[0024] 总之,这些治疗中的每一种均具有不同的缺点,并且MGD的治疗仍具挑战性。因此,需要方法来改善患者的舒适性,其将不对睑板腺和管道引起伤害,将降低对频繁去往诊所的依赖性并改善睑脂的分泌。

[0025] 新出现的MGD疗法包括使用粘液溶解剂和/或角质溶解剂。粘液溶解疗法的目标是通过优化粘液的粘弹性来促进生理清除,而角质溶解疗法旨在软化角蛋白(皮肤的主要成分)。

[0026] 乙酰半胱氨酸,也称为N-乙酰半胱氨酸或N-乙酰-L-半胱氨酸(缩写为NAC),是主要用作粘液溶解剂的药物和营养补充剂。乙酰半胱氨酸是L-半胱氨酸的乙酰化衍生物,其中乙酰基团附接到已知具有粘液溶解、抗溶胶原和抗氧化性质的氮原子上。它被用作止咳药,因为它断裂粘液中的二硫键并使其液化,使其更容易咳出。也是破坏二硫键的作用使其可用于稀疏囊性和肺纤维化患者中异常增厚的粘液。Akyol-Salman等人(J.Ocul.Pharmacol.Ther.,2010,Vol.26(4),第329-33页)评价了N-乙酰半胱氨酸(NAC)疗法对患有睑板腺功能紊乱(MGD)的患者的局部功效。Qiao和Yan(Clinical Ophthalmology 2013,Vol.7,pages 1797-1803)评述了MGD的几种新兴治疗选择,包括NAC。

[0027] 尽管有可能的MGD治疗选项,但仍然很难获得体征和症状的完全缓解。

发明内容

[0028] 本发明提供了用于增加来自眼睑的睑板腺的脂肪生成和/或脂质分泌物的方法。不希望受到任何理论或机制束缚,据推测,作为睑脂主要成分的天然脂质对眼睑边缘的润滑增强将改善MGD和/或相关症状。

[0029] 本发明基于意想不到的发现,包括含硫醇、含-SeH和/或含二硫化物的药物能够增加睑板腺中的脂质产生和/或增加来自眼睑的睑板腺的脂质分泌物。这种能力可以有效预防、治疗并且/或者改善某些不良眼睑病况,如MGD。

[0030] 在一方面,本发明提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中所述

药剂包含巯基基团或二硫化物。

[0031] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于治疗睑板腺功能紊乱(MGD)的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种药剂的眼用组合物,其中所述药剂选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、谷胱甘肽(Gluthathione)、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A(Ovothiol A)、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇(Mycothiols)、辅酶A和辅酶B,或者其中所述药剂包含二硫化物。

[0032] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于降低由睑板腺分泌的脂质的熔点的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,所述眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中所述药剂包含巯基基团或二硫化物。

[0033] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于降低由睑板腺分泌的脂质的粘度的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,所述眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中所述药剂包含巯基基团或二硫化物。

[0034] 在某些实施方案中,所述药剂包含硫醇基团。在某些实施方案中,该药剂选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、L-半胱氨酸、硒代半胱氨酸、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇(Ovothiol)A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B。在某些实施方案中,该药剂选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B。每种可能性均代表本发明的单独实施方案。

[0035] 在某些实施方案中,该药剂包含二硫键。在某些实施方案中,该药剂选自双硫仑、Psammaplin A、二黄原酸、泛硫乙胺、呋喃硫胺、奥托硫胺、舒布硫胺、丙舒硫胺、福美双、硫辛酸、香菇香精、阿交烯、蒜素、Gemopatrilat和Sulfanegen。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0036] 在某些实施方案中,所述眼科上可接受的载体包含至少一种眼科上可接受的赋形剂。

[0037] 在某些实施方案中,上述方法进一步包括向患者施用角质溶解剂的步骤。在某些实施方案中,该角质溶解剂选自过氧化苯甲酰、煤焦油、地蒽酚、水杨酸、二硫化硒、 α -羟基酸、尿素、硼酸、视黄酸、乳酸、巯基乙酸钠或尿囊素。

[0038] 在某些实施方案中,睑板腺功能紊乱的特征在于睑板腺的阻塞。在某些实施方案中,重复向患者的眼睑边缘局部施用所述药剂,直至睑板腺阻塞得以基本消除。在某些实施方案中,周期性地重复向患者的眼睑边缘局部施用所述药剂,以防止睑板腺阻塞的形成。

附图说明

[0039] 本发明的新颖特征在所附权利要求中具体阐述。通过参考以下对利用了本发明原

理的说明性实施方案加以阐述的详细描述及附图,将会获得对本发明的特征和优点的更好的理解,在附图中:

[0040] 图1为对照的3D皮脂细胞上皮细胞中油红-0染色的图示。

[0041] 图2为针对1.0微摩尔12-巯基十二烷酸在3D皮脂细胞上皮细胞中油红-0染色的图示。

[0042] 图3为针对0.1微摩尔12-巯基十二烷酸在3D皮脂细胞上皮细胞中油红-0染色的图示。

[0043] 图4提供了制备本文所述方法中使用的含硫醇和二硫化物的脂质的说明性合成方法。

[0044] 图5提供了制备本文所述方法中使用的含硫醇和二硫化物的脂质的说明性合成方法。

[0045] 图6提供了制备本文所述方法中使用的含硫醇和二硫化物的脂质的说明性合成方法。

[0046] 图7提供了制备本文所述方法中使用的含硫醇和二硫化物的脂质的说明性合成方法。

[0047] 图8提供了制备本文所述方法中使用的含硫醇和二硫化物的脂质的说明性合成方法。

具体实施方式

[0048] 本发明首次提供了用于增强体内睑脂脂质分泌的非激素药剂。

[0049] 更具体而言,本文描述了通过施用增加睑板腺中脂质产生,增加由睑板腺分泌的脂质的量,和/或改变由睑板腺分泌的脂质的组成的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药剂来增强脂肪生成和/或脂质分泌的方法。本文所述的药剂包括由例如医师或其他训练有素的专业人员使用的用于急性治疗的药剂,以及由例如医师或其他训练有素的专业人员或由患者使用的用于慢性治疗的药剂。本文描述了某些增强脂肪生成和脂质分泌的药剂;本文进一步提供了用于制备包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药剂的组合物的方法以及它们在治疗患者的方法中的用途。

[0050] 本文可互换使用的术语“睑板腺功能紊乱”和“MGD”是指睑板腺的慢性、弥漫性异常,其特征为末端导管阻塞或腺分泌的性质或数量变化,或其两者。MGD可导致泪膜粘度改变、眼刺激症状、炎症或眼表面疾病。MGD最突出的方面是睑板腺孔和末端导管的阻塞以及睑板腺分泌物的改变。MGD也涉及睑板腺的功能异常,而“睑板腺疾病”描述了广泛的睑板腺病症,包括瘤形成和先天性疾病。

[0051] 根据本发明的原理,可以使用诱导脂肪生成和睑脂脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药剂,例如通过硫醇介导的脂质过度分泌机制治疗MGD。根据本发明的原理,含二硫化物的药物如双硫仑的二硫键一旦通过酶或化学反应在体内断开,则其提供硫醇或巯基基团。

[0052] 因此细胞脂肪生成的药物诱导激活表示了通过增强胆固醇合成和增加脂肪酸和甘油三酯的产生来治疗性处理睑板腺功能紊乱的新方法,这通过降低睑脂脂质的熔点和粘度而导致睑脂脂质组成的改变,从而导致睑脂脂质更具流体外观。

[0053] 本文所述的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药剂作为急性治疗(例如,通过训练有素的专业人员或医师)或作为慢性治疗(例如,由患者掌控,或者通过训练有素的专业人员或医师)都有用。在某些实施方案中,使用本文所述的测定和方法来测试药剂(例如,如实施例所述)。

[0054] 先前已报道具有硫醇基团或巯基基团的药物会导致皮脂过量产生。据报道,含有硫醇基团或巯基基团的药物也会引起天疱疮,这是一种类似脂溢性皮炎的皮肤病,其特征在于油性皮肤。黄嘌呤氧化还原酶(XOR)是乳脂滴分泌的必需酶,已知存在两种不同的、可互换的酶形式,硫醇还原形式(XD)和硫醇氧化形式(XO),它们的酶特性和构象不同。已显示乳腺组织和乳脂肪球膜(MFGM)含有能够将XD转化为XO的硫醇氧化酶。XOR与顶端质膜之间的关联由硫醇依赖性过程所介导,该过程涉及与嗜乳脂蛋白(乳腺中脂滴分泌所必需的MFGM中最丰富的蛋白质)、ADPH或其他膜蛋白形成二硫键交联,和/或XOR的构象变化。XOR的表达水平和顶端膜定位是分泌乳腺上皮细胞的关键性质,并且XOR的膜结合在脂质分泌期间调节细胞质脂滴与顶端质膜的偶联。

[0055] 在一方面,本发明提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物。

[0056] 在一方面,本发明提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物。

[0057] 在一方面,本发明提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物由眼科上可接受的载体和治疗有效量的增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂所组成,其中该药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物。

[0058] 在一方面,本发明提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物由眼科上可接受的载体和治疗有效量的增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂所组成,其中该药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物,并且其中该眼科上可接受的载体包含至少一种眼科上可接受的赋形剂。

[0059] 在一方面,本发明提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物由眼科上可接受的载体和治疗有效量的增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂所组成,其中该药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物,并且其中该眼科上可接受的载体包含不超过两种眼科上可接受的赋形剂。

[0060] 在一方面,本发明提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物由眼科上可接受的载体和治疗有效量的增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂所组成,其中该药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物,并且其中该眼科上可接受的载体包含不超过三种眼科

上可接受的赋形剂。

[0061] 在一方面,本发明提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物由眼科上可接受的载体和治疗有效量的增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂所组成,其中该药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物,并且其中该眼科上可接受的载体包含不超过四种眼科上可接受的赋形剂。

[0062] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于治疗睑板腺功能紊乱(MGD)的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种药剂的眼用组合物,其中该药剂选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B,或者其中该药剂包含二硫化物。

[0063] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于降低由睑板腺分泌的脂质的熔点的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物。

[0064] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于降低由睑板腺分泌的脂质的粘度的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物。

[0065] 在某些实施方案中,该药剂包含硫醇基团或-SeH基团。在某些实施方案中,该药剂选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、L-半胱氨酸、硒代半胱氨酸、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B。在某些实施方案中,该药剂选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0066] 在某些实施方案中,该药剂为含有-SH或-SeH的氨基酸、肽或模拟肽。在某些实施方案中,含有-SH或-SeH的氨基酸、肽或模拟肽选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、L-半胱氨酸、硒代半胱氨酸、谷胱甘肽、塞奥芬、布西拉明、奥马曲拉、泛酰巯基乙胺或真菌硫醇。

[0067] 在某些实施方案中,该药剂为含有-SH或-SeH的芳基或杂芳基化合物。在某些实施方案中,含-SH或-SeH的芳基或杂芳基化合物选自呋喃-2-基甲硫醇、卵硫醇A、伦唑普利或硫代水杨酸。

[0068] 在某些实施方案中,该药剂包含二硫键。在某些实施方案中,该药剂选自双硫仑、Psammalin A、二黄原酸、泛硫乙胺、呋喃硫胺、奥托硫胺、舒布硫胺、丙舒硫胺、福美双、硫辛酸、香菇香精、阿交烯、蒜素、Gemopatrilat和Sulfanegen。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0069] 在某些实施方案中,所述眼科上可接受的载体包含至少一种眼科上可接受的赋形剂。

[0070] 在某些实施方案中,上述方法进一步包括向患者施用角质溶解剂的步骤。在某些实施方案中,该角质溶解剂选自过氧化苯甲酰、煤焦油、地蒽酚、水杨酸、二硫化硒、 α -羟基酸、尿素、硼酸、视黄酸、乳酸、巯基乙酸钠或尿囊素。

[0071] 在某些实施方案中,睑板腺功能紊乱的特征在于睑板腺的阻塞。在某些实施方案中,重复向患者的眼睑边缘局部施用所述药剂,直至睑板腺阻塞得以基本消除。在某些实施方案中,周期性地重复向患者的眼睑边缘局部施用所述药剂,以防止睑板腺阻塞的形成。

[0072] 在某些实施方案中,上述方法导致由睑板腺产生的脂质的量的治疗有效增加。在某些实施方案中,上述方法导致由睑板腺分泌的脂质的量的治疗有效增加。在某些实施方案中,上述方法导致由睑板腺分泌的脂质组成的改变。在某些实施方案中,上述方法导致由睑板腺分泌的脂质粘度的改变,优选降低。

[0073] 在一些实施方案中,配制并涂敷活性剂,使得它们对眼睛表面是可接受的(即,不会对眼睛上皮表面引起过度刺激或破坏),并且不破坏与所述组合物接触的脂质生成细胞。

[0074] 在一些实施方案中,以对施用所述药剂的医师或患者而言可接受且实用的持续时间和频次来涂敷所述组合物。例如,医师每周一次或每周两次涂敷本文所述的组合物持续数周以诱导由睑板腺分泌的脂质的量的增加,并且所述患者每天涂敷不同的组合物,或所述患者每天使用更强效的组合物持续数周,并随后,在之后每天使用效力较弱的组合物。在一些实施方案中,所述患者每天一次或数次涂敷该组合物。

[0075] 在一些实施方案中,涂敷方法根据药剂的浓度和/或脂质的缺乏程度而变化。在其他实施方案中,涂敷所述组合物的方法经调整来增加在目标组织上的渗透或停留时间以增强治疗效果。在其他实施方案中,改变涂敷所述组合物的方法以增加在目标组织上的渗透或停留时间以使必需的涂敷时间量最小化。在其他实施方案中,调配该组合物(例如,通过调节粘度和/或皮肤粘附性)以增加与目标组织的接触,同时使与非目标组织(包括眼睛)的接触最小化,并因此限制或减少任何不期望的附带活性。

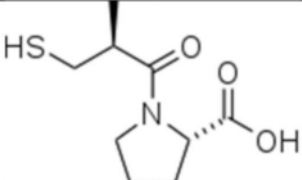
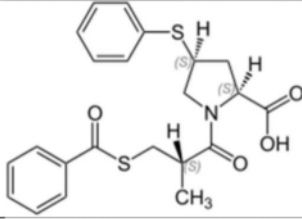
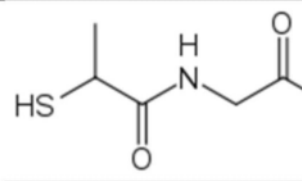
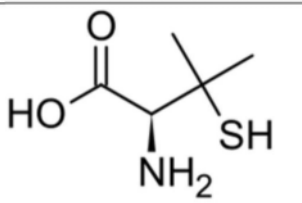
[0076] 在某些实施方案中,对所述药剂和赋形剂的浓度进行优化,以递送最低有效浓度的药剂以达到治疗益处,同时使任何眼刺激或破坏或者对眼组织周围的刺激或破坏最小化。

[0077] 本文所述的方法和组合物是用于增加由睑板腺分泌的脂质的量,改变由睑板腺分泌的脂质组成,并且/或者降低由睑板腺分泌的脂质粘度的手段,从而增强任何睑板腺阻塞的溶解并改善泪膜破裂时间(TBUT)。

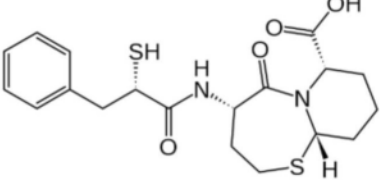
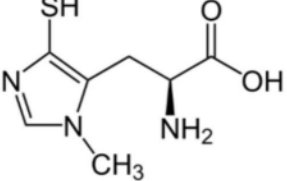
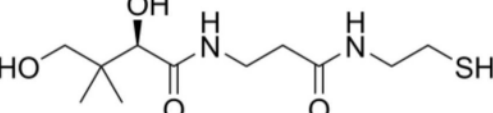
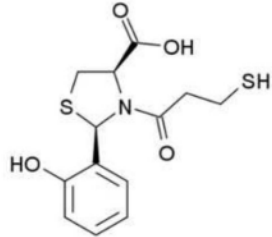
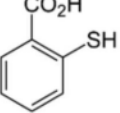
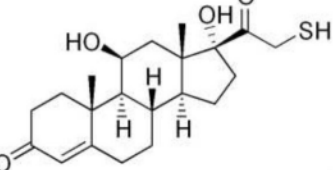
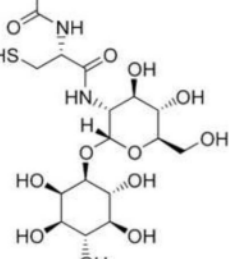
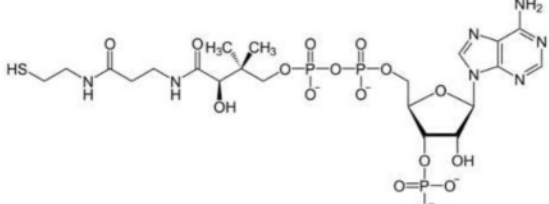
[0078] 用于本发明方法中的组合物包括至少一种增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药剂。在一些实施方案中,该药剂是引起睑脂产生增加的含硫醇、含-SeH的药物。在一些实施方案中,该药剂为含硫醇、含-SeH的药物,如卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、L-半胱氨酸、硒代半胱氨酸、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B。它们的化学结构列于表2。

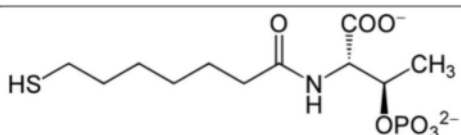
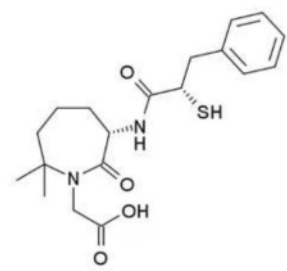
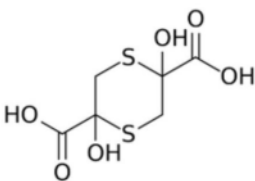
[0079] 表2. 某些含硫醇或含-SeH的药物的化学结构。

[0080]

卡托普利	 <p>Chemical structure of Captopril: A proline ring with a methyl group on the alpha carbon, a carboxylic acid group on the beta carbon, and a propionyl side chain on the nitrogen atom. The propionyl side chain has a thiol group (-SH) on the beta carbon.</p>
佐芬普利	 <p>Chemical structure of Zofenopril: A proline ring with a methyl group on the alpha carbon, a carboxylic acid group on the beta carbon, and a propionyl side chain on the nitrogen atom. The propionyl side chain has a thiol group (-SH) on the beta carbon. The proline ring is substituted with a phenyl group on the nitrogen atom.</p>
硫普罗宁	 <p>Chemical structure of Thiopronin: A proline ring with a methyl group on the alpha carbon, a carboxylic acid group on the beta carbon, and a propionyl side chain on the nitrogen atom. The propionyl side chain has a thiol group (-SH) on the beta carbon.</p>
青霉胺	 <p>Chemical structure of Penicillamine: A proline ring with a methyl group on the alpha carbon, a carboxylic acid group on the beta carbon, and a propionyl side chain on the nitrogen atom. The propionyl side chain has a thiol group (-SH) on the beta carbon.</p>

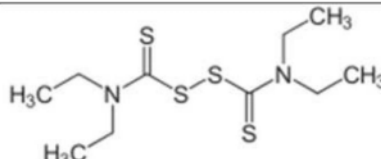
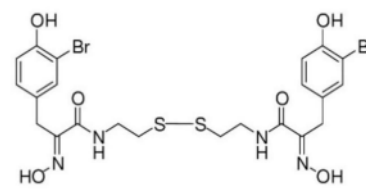
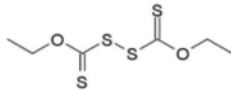
硒代半胱氨酸	
L-半胱氨酸	
谷胱甘肽	
二硫苏糖醇	
塞奥芬	
[0081] 半胱胺	
布西拉明	
2,3-二巯基丙醇	
1,1-乙二硫醇	
二巯基琥珀酸	
呋喃-2-基甲硫醇	

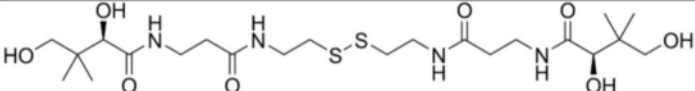
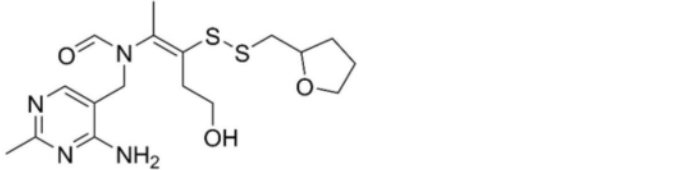
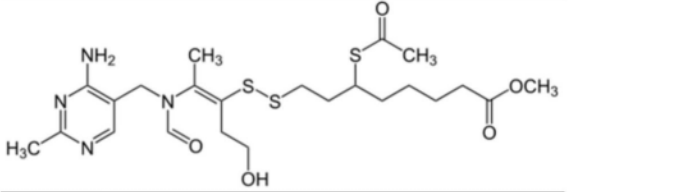
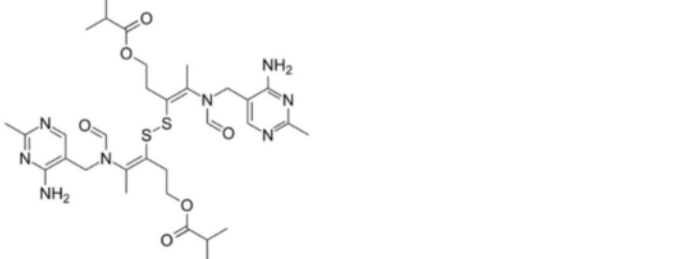
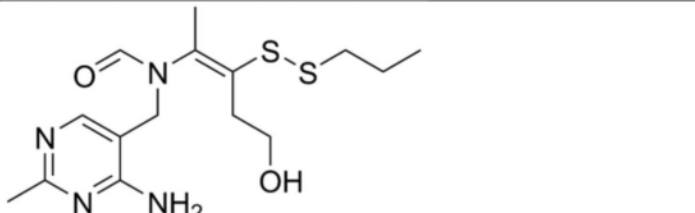

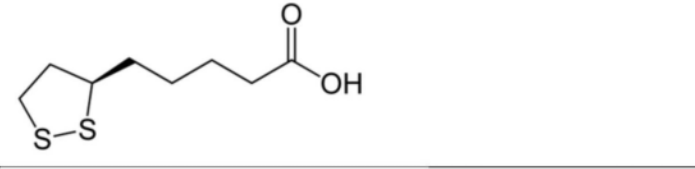



奥马曲拉	
卵硫醇 A	
泛酰巯基乙胺	
伦唑普利	
[0082] 硫代水杨酸	
硫氢可的松	
真菌硫醇	
辅酶 A	

辅酶 B	
[0083] Gemopatrilat	
Sulfanegen	
硒 D-甲硫氨酸	

[0084] 在某些实施方案中,该药剂为含有二硫化物的药物,如双硫仑、Psammaplin A、二黄原酸、泛硫乙胺、吠喃硫胺、奥托硫胺、舒布硫胺、丙舒硫胺、福美双、硫辛酸、香菇香精、阿交烯、蒜素、Gemopatrilat和Sulfanegen。它们的化学结构列于表3

[0085] 表3. 含二硫化物的药物的化学结构。

[0086] 双硫仑	
[0086] Psammaplin A	
二黄原酸	

泛硫乙胺	
呋喃硫胺	
奥托硫胺	
舒布硫胺	
丙舒硫胺	
[0087] 福美双	
硫辛酸	
香菇香精	
阿交烯	
蒜素	

[0088] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为卡托普利。

[0089] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为佐芬普利。

[0090] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为硫普罗宁。

[0091] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为青霉胺。

[0092] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为L-半胱氨酸。

[0093] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为硒代半胱氨酸。

[0094] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为谷胱甘肽。

[0095] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为二硫苏糖醇。

[0096] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为塞奥芬。

[0097] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为半胱胺。

[0098] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为布西拉明。

[0099] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为2,3-二巯基丙醇。

[0100] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为1,1-乙二硫醇。

[0101] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为二巯基琥珀酸。

[0102] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为呋喃-2-基甲硫醇。

[0103] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为奥马曲拉。

[0104] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为卵硫醇A。

[0105] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为泛酰巯基乙胺。

[0106] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为伦唑普利。

[0107] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为硫代水杨酸。

[0108] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为硫氢可的松。

[0109] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为真菌硫醇。

[0110] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为辅酶A。

[0111] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为辅酶B。

[0112] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为Gemopatrilat。

[0113] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为Sulfanegen。

[0114] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为硒D-甲硫氨酸。

[0115] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为双硫仑。

[0116] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为Psammaphin A。

[0117] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为二黄原酸。

[0118] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为泛硫乙胺。

[0119] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为呋喃硫胺。

[0120] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为奥托硫胺。

[0121] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为舒布硫胺。

[0122] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为丙舒硫胺。

[0123] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为福美双。

[0124] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为硫辛酸。

[0125] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为香菇香精。

[0126] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为阿交烯。

[0127] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为蒜素。

[0128] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为Gemopatrilat。

[0129] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为Sulfanegen。

[0130] 本发明首次提供了用于增强体内睑脂脂质的分泌以及用于治疗睑板腺功能紊乱(MGD)的含巯基基团和/或含二硫化物的脂质衍生物。

[0131] 具体而言,本文还描述了通过施用含硫醇或含二硫化物的脂质衍生物来增强睑板腺中脂肪生成、降低由睑板腺分泌的脂质熔点、降低由睑板腺分泌的脂质粘度和降低眼睑边缘中的脂质粘度的方法。本文所述的脂质衍生物包括例如由医师或其他训练有素的专业人员所使用的用于急性治疗的脂质衍生物,以及例如由医师或其他训练有素的专业人员或由患者所使用的用于慢性治疗的脂质衍生物。本文描述了某些脂质衍生物;本文进一步提供了制备脂质衍生物的方法以及它们在治疗患者的方法中的用途。

[0132] 根据本发明的原理,可以使用诱导脂肪生成和睑脂脂质分泌的含硫醇或含二硫化物的脂质衍生物,例如通过硫醇介导的脂质过度分泌机制治疗MGD。进一步根据本发明的原理,含二硫化物的脂质衍生物的二硫键一旦通过酶或化学反应在体内断开,则其提供硫醇或巯基基团。

[0133] 因此细胞脂肪生成的脂质衍生物诱导激活表示通过提高胆固醇合成和增加脂肪酸及甘油三酯的产生来治疗MGD的新方法,这通过降低睑脂脂质的熔点和粘度而导致睑脂脂质组成的改变,从而导致睑脂脂质更具流体外观。

[0134] 本文所述的增强脂肪生成和脂质分泌的脂质衍生物作为急性治疗(例如,通过训练有素的专业人员或医师)或作为慢性治疗(例如,由患者掌控,或者通过训练有素的专业人员或医师)都有用。在某些实施方案中,使用本文所述的测定和方法来测试药剂(例如,如实施例中所述)。

[0135] 在一方面,本发明提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物。

[0136] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于治疗MGD的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物。

[0137] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于增加睑板腺中的脂质产生的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种包含巯基基团或二硫化物的脂质衍生物。

[0138] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于降低由睑板腺分泌的脂质的熔点的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物。

[0139] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于降低由睑板腺分泌的脂质的粘度的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可

接受的载体和有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物。

[0140] 在另一方面,本发明进一步提供了一种用于降低眼睑边缘中脂质粘度的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物。

[0141] 在某些实施方案中,该脂质衍生物为选自脂肪酸、甘油酯、甘油磷脂、鞘脂、甾醇脂质、孕烯醇酮脂(prenol lipid)、糖脂质、聚酯化合物及其任何组合的脂质的衍生物。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。在某些实施方案中,该脂质衍生物为天然存在于睑脂中的脂质衍生物。

[0142] 在一些实施方案中,脂质衍生物是含有-S-H或二硫化物的脂质,如硫代磷脂、硫代胆固醇、12-巯基十二烷酸或23-(9-巯基壬基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三酸。

[0143] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为硫代磷脂。

[0144] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为硫代胆固醇。

[0145] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为12-巯基十二烷酸。

[0146] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为23-(9-巯基壬基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三酸。

[0147] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为硫代乙醇。

[0148] 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中该药剂为二硫化硒。

[0149] 在某些实施方案中,该脂质选自脂肪酸、蜡酯、胆固醇酯、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、磷脂、二酯、脂肪酸酰胺、角鲨烯、神经酰胺、鞘脂、 ω -羟基脂肪酸、胆固醇及其环氧化物。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0150] 在某些实施方案中,该脂肪酸具有选自以下项的分子式:(i) $C_nH_{2n}O_2$,其中n为选自12、14-18和20-29的任意整数;(ii) $C_nH_{2n-2}O_2$,其中n为选自16-18、20、22、24、26、28、30和32的任意整数;以及(iii) $C_nH_{2n-4}O_2$,其中n为18。在某些实施方案中,该脂肪酸选自肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0151] 在某些实施方案中,该蜡酯为饱和 C_{18-30} 脂肪酸的油酸酯。在某些实施方案中,该胆固醇酯为 C_{16-34} 脂肪酸的胆固醇酯。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0152] 在某些实施方案中,该甘油三酯具有选自以下项的分子式:(i) $C_nH_{2n-8}O_6$,其中n为

选自55和57的任意整数；(ii) $C_nH_{2n-10}O_6$ ，其中n为选自55和57的任意整数；以及(iii)与甘油三酯相关的脂肪酸链：C14:0、C15:0、C16:0、C16:1、C17:0、C18:0、C18:1、C18:2.9。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0153] 在某些实施方案中，该磷脂选自磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、烷基酰基磷脂酰胆碱、鞘磷脂、二氢鞘磷脂、二甲基磷脂酰乙醇胺、双磷脂酰甘油(心磷脂)、乙醇胺缩醛磷脂、溶血乙醇胺缩醛磷脂、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰丝氨酸、磷脂酸、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇和磷脂酰丝氨酸。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0154] 在某些实施方案中，该脂肪酸酰胺选自油酰胺、肉豆蔻酰胺、棕榈酰胺、硬脂酰胺和芥酸酰胺。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0155] 在某些实施方案中，该 ω -羟基脂肪酸具有选自以下项的分子式：(i) $C_nH_{2n-7}O_4$ ，其中n为选自46-52的任意整数；(ii) $C_nH_{2n-4}O_4$ ，其中n为选自42-50的任意整数；(iii) $C_nH_{2n-6}O_4$ ，其中n为选自42、44、46和48-52的任意整数；(iv) $C_nH_{2n-8}O_4$ ，其中n为选自48、50和52的任意整数；以及(v) $C_nH_{2n-10}O_4$ ，其中n为选自50和52的任意整数。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0156] 在某些实施方案中，该脂质衍生物是极性的。在某些实施方案中，该脂质衍生物是非极性的。在某些实施方案中，该脂质衍生物包含巯基基团。在某些实施方案中，该脂质衍生物包含二硫化物。

[0157] 在某些实施方案中，上述方法进一步包括向患者施用角质溶解剂的步骤。在某些实施方案中，该角质溶解剂选自过氧化苯甲酰、煤焦油、地蒽酚、水杨酸、二硫化硒、 α -羟基酸、尿素、硼酸、视黄酸、乳酸、巯基乙酸钠或尿囊素。每种可能方案均代表本发明的单独实施方案。

[0158] 在某些实施方案中，睑板腺功能紊乱的特征在于睑板腺的阻塞。在某些实施方案中，重复向患者的眼睑边缘局部施用所述脂质衍生物，直至睑板腺阻塞得以基本消除。在某些实施方案中，周期性地重复向患者的眼睑边缘局部施用所述脂质衍生物，以防止睑板腺阻塞的形成。

[0159] 一个实施方案提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物，该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物。

[0160] 另一个实施方案提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质衍生物为选自脂肪酸、甘油酯、甘油磷脂、鞘脂、甾醇脂质、孕烯醇酮脂、糖脂质、聚酮化合物及其任何组合的脂质的衍生物。

[0161] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质衍生物为天然存在于睑脂中的脂质衍生物。

[0162] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质选自脂肪酸、蜡酯、胆固醇酯、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、磷脂、二酯、脂肪酸酰胺、角鲨烯、神经酰胺、鞘脂、 ω -羟基脂肪酸、胆固醇及其环氧化物。

[0163] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质为脂肪酸，并且该脂肪酸具有选自以下项的分子式：(i) $C_nH_{2n}O_2$ ，其中n为选自12、14-18和20-29的

任意整数；(ii) $C_nH_{2n-2}O_2$ ，其中n为选自16-18、20、22、24、26、28、30和32的任意整数；以及(iii) $C_nH_{2n-4}O_2$ ，其中n为18。

[0164] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质为脂肪酸，并且该脂肪酸选自肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸。

[0165] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质为蜡酯，并且该蜡酯为饱和 C_{18-30} 脂肪酸的油酸酯。

[0166] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质为胆固醇酯，并且该胆固醇酯为 C_{16-34} 脂肪酸的胆固醇酯。

[0167] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质为甘油三酯，并且该甘油三酯具有选自以下项的分子式：(i) $C_nH_{2n-8}O_6$ ，其中n为选自55和57的任意整数；(ii) $C_nH_{2n-10}O_6$ ，其中n为选自55和57的任意整数；以及(iii) 与甘油三酯相关的脂肪酸链：C14:0、C15:0、C16:0、C16:1、C17:0、C18:0、C18:1、C18:2.9。

[0168] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质为磷脂，并且该磷脂选自磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、烷基酰基磷脂酰胆碱、鞘磷脂、二氢鞘磷脂、二甲基磷脂酰乙醇胺、双磷脂酰甘油(心磷脂)、乙醇胺缩醛磷脂、溶血乙醇胺缩醛磷脂、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰丝氨酸、磷脂酸、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇和磷脂酰丝氨酸。

[0169] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质为脂肪酸酰胺，并且该脂肪酸酰胺选自油酰胺、肉豆蔻酰胺、棕榈酰胺、硬脂酰胺、芥酸酰胺和神经酰胺。

[0170] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中脂质为 ω -羟基脂肪酸，并且该 ω -羟基脂肪酸具有选自以下项的分子式：(i) $C_nH_{2n-7}O_4$ ，其中n为选自46-52的任意整数；(ii) $C_nH_{2n-4}O_4$ ，其中n为选自42-50的任意整数；(iii) $C_nH_{2n-6}O_4$ ，其中n为选自42、44、46和48-52的任意整数；(iv) $C_nH_{2n-8}O_4$ ，其中n为选自48、50和52的任意整数；以及(v) $C_nH_{2n-10}O_4$ ，其中n为选自50和52的任意整数。

[0171] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中该脂质衍生物是极性的。另一个实施方案提供了这样的方法，其中该脂质衍生物是非极性的。另一个实施方案提供了这样的方法，其中该脂质衍生物包含巯基基团。另一个实施方案提供了这样的方法，其中该脂质衍生物包含二硫化物。

[0172] 另一个实施方案提供了用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其中眼科上可接受的载体包含至少一种眼科上可接受的赋形剂。

[0173] 一个实施方案提供了一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法，其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物，该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物，其中该方法进一步包括向该患者施用角质溶解剂的步骤。另一个实施方案提供了这样的方法，其中该角质溶解剂选自硫化硒、地蒎酚、过氧化苯甲酰、尿素、水杨酸、硼酸、乳酸、视黄酸和 α -羟基酸。

[0174] 一个实施方案提供了一种用于治疗睑板腺功能紊乱(MGD)的方法，其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物，该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物。

[0175] 另一个实施方案提供了用于治疗睑板腺功能紊乱 (MGD) 的方法, 其中脂质衍生物为选自脂肪酸、甘油酯、甘油磷脂、鞘脂、甾醇脂质、孕烯醇酮脂、糖脂质、聚酮化合物及其任何组合的脂质的衍生物。

[0176] 另一个实施方案提供了用于治疗睑板腺功能紊乱 (MGD) 的方法, 其中脂质衍生物为天然存在于睑脂中的脂质衍生物。

[0177] 一个实施方案提供了一种用于治疗睑板腺功能紊乱 (MGD) 的方法, 其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物, 该眼用组合物包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物, 其中该方法进一步包括向该患者施用角质溶解剂的步骤。一个实施方案提供了一种用于治疗睑板腺功能紊乱 (MGD) 的方法, 其中角质溶解剂选自硫化硒、地萘酚、过氧化苯甲酰、尿素、水杨酸、硼酸、乳酸、视黄酸和 α -羟基酸。另一个实施方案提供了用于治疗睑板腺功能紊乱 (MGD) 的方法, 其中睑板腺功能紊乱的特征在于睑板腺的阻塞。另一个实施方案提供了用于治疗睑板腺功能紊乱 (MGD) 的方法, 其中重复向患者的眼睑边缘局部施用脂质衍生物, 直至睑板腺阻塞得以基本消除。另一个实施方案提供了用于治疗睑板腺功能紊乱 (MGD) 的方法, 其中周期性地重复向患者的眼睑边缘局部施用脂质衍生物, 以防止睑板腺阻塞的形成。另一个实施方案提供了用于治疗睑板腺功能紊乱 (MGD) 的方法, 其中眼科上可接受的载体包含至少一种眼科上可接受的赋形剂。

[0178] 在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺产生的脂质的量的显著增加, 优选统计学上的显著增加。在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺分泌的脂质的量的显著增加, 优选统计学上的显著增加。在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺分泌的脂质组成的显著改变, 优选统计学上的显著改变。在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺分泌的脂质熔点的显著改变, 优选统计学上的显著改变, 优选降低。在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺分泌的脂质粘度的显著改变, 优选统计学上的显著改变, 优选降低。在某些实施方案中, 上述方法导致眼睑边缘中脂质粘度的显著改变, 优选统计学上的显著改变, 优选降低。

[0179] 在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺产生的脂质的量的治疗有效增加。在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺分泌的脂质的量的治疗有效增加。在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺分泌的脂质组成的治疗有效改变。在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺分泌的脂质熔点的治疗有效改变, 优选降低。在某些实施方案中, 上述方法导致由睑板腺分泌的脂质粘度的治疗有效改变, 优选降低。在某些实施方案中, 上述方法导致眼睑边缘中脂质粘度的治疗有效改变, 优选降低。

[0180] 在一些实施方案中, 配制并涂敷活性剂, 使得它们对眼睛表面是可接受的 (即, 不会对眼睛上皮表面引起过度刺激或破坏), 并且不破坏与所述组合物接触的脂质生成细胞。

[0181] 在一些实施方案中, 以对施用所述药剂的医师或患者而言可接受且实用的持续时间和频次来涂敷所述组合物。例如, 医师每周一次或每周两次涂敷本文所述的组合物持续数周以诱导由睑板腺分泌的脂质的量的增加, 并且所述患者每天涂敷不同的组合物, 或所述患者每天使用较强效的组合物持续数周, 并随后, 在之后每天使用效力较弱的组合物。在一些实施方案中, 所述患者每天一次或数次涂敷该组合物。

[0182] 在一些实施方案中, 涂敷方法根据脂质衍生物的浓度和/或脂质的缺乏程度而变

化。在其他实施方案中,涂敷所述组合物的方法经调节以提高在目标组织上的渗透或停留时间以增强治疗效果。在其他实施方案中,改变涂敷所述组合物的方法以增加在目标组织上的渗透或停留时间以使必需的涂敷时间的量最小化。在其他实施方案中,(例如,通过调节粘度和/或皮肤粘附性)调配该组合物以增加与目标组织的接触,同时使与非目标组织(包括眼睛)的接触最小化,并因此限制或减少任何不期望的附带活性。

[0183] 在某些实施方案中,对所述脂质衍生物和赋形剂的浓度进行优化,以递送最低有效浓度的脂质衍生物以达到治疗益处,同时使任何眼刺激或破坏或者对周围眼组织的刺激或破坏最小化。

[0184] 本文所述的方法和组合物是用于增加由睑板腺分泌的脂质的量、改变由睑板腺分泌的脂质组成,并且/或者降低由睑板腺分泌的脂质粘度的手段,从而增强任何睑板腺阻塞的溶解并改善泪膜破裂时间(TBUT)。

[0185] 在一些实施方案中,至少一种脂质衍生物的局部施用每周进行两次。在一些实施方案中,至少一种脂质衍生物的局部施用每隔一天进行一次。在一些实施方案中,至少一种脂质衍生物的局部施用每天进行一次。在一些实施方案中,至少一种脂质衍生物的局部施用每天进行若干次。

[0186] 在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为液体或半固体。在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为半固体乳液。在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为乳膏。在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为软膏。在一些实施方案中,脂质衍生物悬浮或分散在组合物内。在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为洗液。在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为凝胶。

[0187] 一个实施方案提供了通过局部施用包含至少一种脂质衍生物的组合物来治疗有需要的患者的MGD的方法,其中所述治疗导致由睑板腺产生的脂质的量的治疗相关增加。一个实施方案提供了通过局部施用包含至少一种脂质衍生物的组合物来治疗有需要的患者的MGD的方法,其中所述治疗导致由睑板腺分泌的脂质的量的治疗相关增加。另一个实施方案提供了通过局部施用包含脂质衍生物的组合物来治疗有需要的患者的MGD的方法,其中所述治疗导致睑脂产生的治疗相关增加。另一个实施方案提供了通过局部施用包含脂质衍生物的组合物来治疗有需要的患者的MGD的方法,其中所述治疗导致睑脂脂质组合物的治疗相关变化。另一个实施方案提供了通过局部施用包含脂质衍生物的组合物来治疗有需要的患者的MGD的方法,其中所述治疗导致由睑板腺分泌的脂质熔点的治疗相关降低。另一个实施方案提供了通过局部施用包含脂质衍生物的组合物来治疗有需要的患者的MGD的方法,其中所述治疗导致由睑板腺分泌的脂质粘度的治疗相关降低。另一个实施方案提供了通过局部施用包含脂质衍生物的组合物来治疗有需要的患者的MGD的方法,其中所述治疗导致眼睑边缘中脂质粘度的治疗相关降低。

[0188] 在任何上述实施方案中,该组合物进一步包含眼科上可接受的载体。在一个进一步的实施方案中,该眼科上可接受的载体包含眼科上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,该眼科上可接受的载体包含多种眼科上可接受的赋形剂。例如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版, Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) 中描述了此类赋形剂。

[0189] 一个实施方案提供了通过施用包含脂质衍生物的局部用组合物来增强有需要的

患者的睑板腺的脂肪生成和脂质分泌的方法,其中该组合物包含0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.5%、5%或10%的脂质衍生物。在一些实施方案中,该组合物被配制为悬浮液、乳液、乳膏、洗液、凝胶或软膏。在一些实施方案中,该组合物作为薄层涂敷于干净的皮肤,最初每隔一天一次,然后随着耐受性发展逐渐增加到最多每天两次。在一些实施方案中,该组合物是软膏或糊剂。在一些实施方案中,该组合物开始为0.1%软膏。在7天后,浓度可增加至0.25%,随后每周倍增(必要时)至最大强度2%。在一些实施方案中,将软膏薄层每天一次涂敷于患处,持续2-4周。在一些实施方案中,将软膏在适当位置保留10-20分钟,之后彻底冲洗该区域。在一些实施方案中,增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇或含二硫化物的药物或药用剂的浓度逐渐增加至最大5%,并且只要需要,治疗将持续进行。

[0190] 在一些实施方案中,包含脂质衍生物的组合物局部施用每周进行一次。在一些实施方案中,包含脂质衍生物的组合物局部施用每周进行两次。在一些实施方案中,包含脂质衍生物的组合物局部施用每隔一天进行一次。在一些实施方案中,包含脂质衍生物的组合物局部施用每天进行一次。在一些实施方案中,包含脂质衍生物的组合物局部施用每天进行若干次。

[0191] 在一些实施方案中,所述方法包括在急性治疗情景中的治疗。在另一个实施方案中,所述方法包括对无治疗经历的患者进行类似或相同的治疗。在另一个实施方案中,所述方法包括在慢性治疗情景中的治疗。在另一个实施方案中,所述方法包括在维持治疗情景中的治疗。在急性治疗情景中,脂质衍生物的施用剂量可比在慢性治疗情景或维持治疗情景中使用的脂质衍生物的施用剂量更高。在急性治疗情景中,脂质衍生物可与在慢性治疗情景中使用的脂质衍生物不同。在一些实施方案中,疗程在治疗初始阶段以急性治疗情景开始,随后过渡到慢性治疗情景或维持治疗情景。

[0192] 在一些实施方案中,所述药剂是用于增加由睑板腺分泌的脂质的量、改变由睑板腺分泌的脂质组成、并且/或者降低由睑板腺分泌的脂质粘度的活性剂,从而增强任何睑板腺阻塞的溶解。

[0193] 在一些实施方案中,至少一种药剂的局部施用每周进行两次。在一些实施方案中,至少一种药剂的局部施用每隔一天进行一次。在一些实施方案中,至少一种药剂的局部施用每天进行一次。在一些实施方案中,至少一种药剂的局部施用每天进行若干次。

[0194] 在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为液体或半固体。在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为半固体乳液。在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为乳膏。在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为软膏。在一些实施方案中,药剂悬浮或分散在组合物内。在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为洗液。

[0195] 在一些实施方案中,所述用于局部施用的组合物为凝胶。

[0196] 制备含有增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的药学上可接受的局部用组合物。凝胶主要是亲水性的,并且任选地含有眼用制剂所需的可接受浓度的悬浮剂、分散剂、增溶剂、乳化剂、增稠剂、防腐剂、抗氧化剂。眼用软膏主要是无水的,并含有矿物油和白凡士林作为基础成分。通过添加羊毛脂,凡士林基料可以与水性组分更容易混溶。本文所述的示例性增强脂肪生成和脂质分泌的制剂还包含悬浮剂、乳

化剂、增溶剂或增稠剂。

[0197] 悬浮剂:悬浮剂有助于降低悬浮颗粒的沉降速率。这些是分散在液体媒介物中的不溶性颗粒。悬浮剂通过增加液体媒介物的粘度而起作用,从而根据斯托克斯定律(Stokes Law)减缓沉降。大多数悬浮剂行使两项功能。除了充当悬浮剂外,它们还赋予溶液粘度。悬浮剂在颗粒周围形成薄膜并降低颗粒间吸引力。悬浮剂也可作为增稠剂。它们增加了溶液的粘度,这是防止悬浮颗粒沉降并因此使颗粒聚集或结块所必需的。悬浮剂的实例是纤维素衍生物(CMC、HPMC、HEC)、卡波姆(卡波姆, polycarophil)、树胶、海藻酸盐、明胶或胶体二氧化硅。

[0198] 乳化剂:乳化剂有助于保持细分的液滴在液体媒介物中的分散。乳液由两种或多种不混溶的液体如水和油组成,其可以是液体或半固体,如乳膏或洗液。乳化剂可以是天然来源如卵磷脂(磷脂)或合成来源如离子型(SLS)或非离子型表面活性剂(聚氧乙烯蓖麻油、聚山梨酸酯、泊洛沙姆)。

[0199] 增溶剂:增溶剂用于提高微溶药物的溶解度并增加其生物利用度。增溶剂可以是水溶性的醇溶剂(如聚乙二醇、丙二醇、甘油)、络合剂如环糊精或水溶性合成聚合物如聚维酮(PVP)或聚乙烯醇(PVA)。

[0200] 增稠剂:添加增稠剂以增加悬浮液的粘度。通过机械摇动混合所有成分以在悬浮剂、增溶剂、乳化剂或增稠剂的辅助下获得软膏或凝胶中的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的活性药物或药用剂的稳定均匀的分散体/悬浮液/溶液。

[0201] 本文所述的药物组合物包含约0.2%至约10%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约0.2%至约1.0%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约1.0%至约3.0%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约3.0%至约5.0%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约5.0%至约10.0%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约1.0%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约1.5%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇基、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约2.0%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约2.5%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约3.0%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约3.5%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约4.0%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约4.5%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含约5.0%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、

含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。

[0202] 一个实施方案提供了通过局部施用包含至少一种增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗有需要的患者的睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂导致由睑板腺分泌的脂质的量的治疗相关增加。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗有需要的患者的睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂为包含硫化硒的药物组合物。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂的组合物来治疗有需要的患者的睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂为包含含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物的药物组合物。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗有需要的患者的睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂导致睑脂产生增加。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗有需要的患者的睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂能够增加由睑板腺分泌的睑脂脂质的量并改变睑脂脂质组成,从而使睑板腺阻塞溶解。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗有需要的患者的睑板腺功能紊乱的方法,其中由于增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂在涂敷于眼睑边缘时与睑板腺孔的内容物相接触而能够增加由睑板腺分泌的睑脂脂质的量。

[0203] 一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂为其中至少一种药剂能够增加由睑板腺分泌的睑脂脂质的量的药物组合物。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂的组合物来治疗有需要的患者的睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂为包含硫化硒的药物组合物。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂的组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂为这样的药物组合物,其中能够增加由睑板腺分泌的睑脂脂质的量的至少一种药剂为含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂为这样的药物组合物,其中能够增加由睑板腺分泌的睑脂脂质的量的至少一种药剂引起皮质过度产生。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂为这样

的药物组合物,其中能够增加由睑板腺分泌的睑脂脂质的量的至少一种药剂为引起天疱疮的药剂。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂为这样的药物组合物,其中能够增加由睑板腺分泌的睑脂脂质的量的至少一种药剂降低了睑脂脂质的熔点,从而使睑脂脂质的粘度降低并允许任何睑板腺阻塞的溶解。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂为这样的药物组合物,其中由于至少一种药剂在施用于眼睑边缘时与睑板腺孔的内容物相接触而能够增加由睑板腺分泌的睑脂脂质的量。

[0204] 一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂的组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法,其中增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂为包含硫醇或二硫化物基团的药物。另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂的组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法,其中含硫醇的药物选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、L-半胱氨酸、硒代半胱氨酸、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B。

[0205] 另一个实施方案提供了通过局部施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂的组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法,其中含二硫化物的药物选自双硫仑、Psammaplin A、二黄原酸、泛硫乙胺、呋喃硫胺、奥托硫胺、舒布硫胺、丙舒硫胺、福美双、硫辛酸、香菇香精、阿交烯、蒜素、Gemopatrilat和Sulfanegen。

[0206] 在任何上述实施方案中,该组合物进一步包含眼科上可接受的载体。在一个进一步的实施方案中,该眼科上可接受的载体包含眼科上可接受的赋形剂。

[0207] 在某些实施方案中,用于本文所述的方法和组合物的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂任选地用于维持治疗环境。在某些实施方案中,用于维持治疗环境的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂包括低浓度的增强脂肪生成和脂质分泌的药用剂。

[0208] 术语“维持治疗”或“维持剂量方案”是指针对诊断患有病症/疾病(例如MGD)的受试者或患者的治疗方案,以使其能够维持在给定状态下的健康,例如,缓解。

[0209] 在一个实施方案中,用于维持治疗环境的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH的药物或药用剂选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、L-半胱氨酸、硒代半胱氨酸、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B。

[0210] 在一个实施方案中,用于维持治疗环境的增强脂肪生成和脂质分泌的含二硫化物的药物或药用剂选自双硫仑、Psammaplin A、二黄原酸、泛硫乙胺、呋喃硫胺、奥托硫胺、舒布硫胺、丙舒硫胺、福美双、硫辛酸、香菇香精、阿交烯、蒜素、Gemopatrilat和Sulfanegen。

[0211] 一个实施方案提供了通过施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的局部用组合物来增强有需要的患者的睑板腺的脂肪生成和

脂质分泌的方法,其中该组合物包含0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.5%、5%或10%的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。在一些实施方案中,该组合物被配制为悬浮液、乳液、乳膏、洗液、凝胶或软膏。在一些实施方案中,该组合物作为薄层涂敷于干净的皮肤,最初每隔一天一次,然后随着耐受性发展逐渐增加到最多每天两次。在一些实施方案中,该组合物为软膏或糊剂。在一些实施方案中,该组合物起始为0.1%软膏。在7天后,浓度可增加到0.25%,随后每周加倍(必要时)至最大强度2%。在一些实施方案中,将软膏薄层每天一次涂敷于患处,持续2-4周。在一些实施方案中,将软膏在适当位置保留10-20分钟,之后彻底冲洗该区域。在一些实施方案中,增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的浓度逐渐增加至最大5%,并且只要需要,治疗将持续进行。

[0212] 在其它实施方案中,本文所述的局部用组合物与药学上合适或可接受的载体(例如,药学上合适(或可接受)的赋形剂,生理上合适(或可接受)的赋形剂或生理上合适(或可接受)的载体)相组合。例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中描述了示例性赋形剂。

[0213] 一个实施方案提供了通过施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的局部用组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法。一个实施方案提供了通过施用包含与角质溶解剂组合的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的局部用组合物来治疗睑板腺功能紊乱的方法。

[0214] 在一些实施方案中,包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物的局部施用每周进行一次。在一些实施方案中,包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物的局部施用每周进行两次。在一些实施方案中,包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物的局部施用每隔一天进行一次。在一些实施方案中,包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物的局部施用每天进行一次。在一些实施方案中,包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物的局部施用每天进行若干次。

[0215] 在一些实施方案中,所述方法包括在急性治疗情景中的治疗。在另一个实施方案中,所述方法包括对无治疗经历的患者进行类似或相同的治疗。在另一个实施方案中,所述方法包括在慢性治疗情景中的治疗。在另一个实施方案中,所述方法包括在维持治疗情景中的治疗。在急性治疗情景中,增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的施用剂量可比在慢性治疗情景或维持治疗情景中使用的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的施用剂量更高。在急性治疗情景中,增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂可与在慢性治疗情景中使用的增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂不同。在一些实施方案中,疗程在治疗初始阶段以急性治疗情景开始,随后过渡为慢性治疗情景或维持治疗情景。

[0216] 在某些临床表现中,患者可能需要由医师或医疗保健专业人员通过放置本文所述的一种治疗剂的更高浓度组合物而施用的初始治疗。在需要更高浓度组合物的情况下,其

涂敷可能需要眼部防护或其他措施以使眼表面或周围组织的刺激或破坏的影响最小化。在这样的过程后,可给予患者带回家的活性剂的不同组合物,以周期性涂敷于眼睑边缘以维持睑板腺的通畅。根据组合物活性和期望的治疗结果概况,这样的涂敷可每天两次、每天一次、每周一次或每月一次进行。

[0217] 本文所述的治疗方法的一个方面是组合物局部施用的位置。在一个实施方案中,包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物的施用不对眼产生刺激。在一个实施方案中,包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物施用于眼睑边缘。

[0218] 本文所述的治疗方法的另外一个实施方案为,使用为眼提供的保护性元件来避免对眼的刺激。虽然本文所述的组合物通常为非刺激性的,但在一些实施方案中(例如,高浓度药剂或当用于敏感的眼睛时),保护性元件为患者提供了附加的安全层和舒适性。在一个实施方案中,在施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物的同时,将眼防护物放置在眼上,以减少药剂与角膜和/或结膜的接触,以便对眼发生的刺激减小。在一些实施方案中,眼防护物为隐形眼镜或眼遮盖物。在一些实施方案中,该眼遮盖物包含自粘附物。在一个实施方案中,在施用包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的组合物的同时,将眼睑拉离眼球,以减少药剂与角膜和/或结膜的接触,以便减少发生对眼的刺激。

[0219] 如本文中所述的,除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包含复数指代物。因此,例如,提及“药剂”包含多种这样的药剂,并且提及“该细胞”包含提及一个或多个细胞(或多种细胞)以及本领域技术人员已知的其等同物等。当本文针对物理性质如分子量,或化学性质如化学式使用某范围时,意在包括该范围及其中具体实施方案的所有组合和子组合。当术语“约”涉及数值或数值范围时,其意指所提及的数值或数值范围是在实验可变性内(或在统计学实验误差内)的近似值,因此数值或数值范围可在规定数值或数值范围的1%至15%之间变化。术语“包含”(及相关术语,诸如“含有”或“具有”或“包括”并非意在排除以下情形:在其他某些实施方案中,例如,本文所述的物质、组合物、方法或过程等的任意部分的实施方案可“由所述特征组成”或“基本由所述特征组成”。

[0220] 如本文所用的,术语“眼科上可接受的载体”是指当根据本发明的教导涂敷时不会对生物体的眼睛造成显著刺激并且不消除由其承载的药剂的药理活性和性质的载体。

[0221] 眼科上可接受的载体通常是无菌的,基本上不含异物粒子,并且pH通常在5-8的范围内。优选地,pH尽可能接近泪液的pH(7.4)。眼科上可接受的载体例如是无菌的等渗溶液,如等渗氯化钠或硼酸溶液。这类载体通常是含有氯化钠或硼酸的水溶液。也可用磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液。

[0222] 如本文所用的,术语“有效量”是指达到特定病况,如增加睑板腺的脂质分泌物、降低由睑板腺分泌的脂质熔点或降低由睑板腺分泌的脂质粘度所需的量。

[0223] 如本文所用的,术语“治疗有效量”是指有效治疗、预防、缓解或改善疾病症状的治疗有效的化合物或其药学上可接受的盐的量。术语“治疗有效的化合物”是指有效治疗、预防、缓解或改善疾病症状的化合物。

[0224] 如本文所用的,术语“巯基基团”是指-SH官能团。

[0225] 如本文所用的,术语“硫醇基团”是指-C-SH或R-SH基团,其中R代表烷烃、烯烃或其

他含碳的原子之基团。

[0226] 如本文所用的,术语“二硫化物”是指连接的一对硫原子。

[0227] 如本文所用的,术语“二硫键”是指共价键,通常由两个硫醇基团偶联得到,因此总体连接为-S-S-。该连接也称为SS键或二硫桥。

[0228] 如本文所用的,术语“眼科上可接受的赋形剂”是指当根据本发明的教导涂敷时不会对生物体的眼睛造成显著刺激并且不消除由其承载的药剂的药理活性和性质的载体。

[0229] 如本文所用的,术语“角质溶解剂”是指松弛和去除皮肤角质层或改变皮肤角质蛋白层结构的化合物。

[0230] 如本文所用的术语“治疗”或“处理”包括在慢性或急性治疗情景中降低、缓解、减退、改善、减轻或减少与MGD相关的症状。在一个实施方案中,治疗包括增加脂质产生。在一个实施方案中,治疗包括增加脂质分泌。在一个实施方案中,治疗包括降低所分泌脂质的粘度。

[0231] 术语“复发”或“减少复发”是指在慢性治疗情景中MGD症状的回复。

[0232] 术语“疏通”是指(至少部分)疏通阻塞的睑板腺管道或孔以及/或者维持睑板腺管道或孔的通畅。

[0233] 如本文所用的,术语“增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂”是指导致睑脂细胞分化增加或睑脂细胞增殖增加或增加由睑板腺分泌的脂质的量或改变睑脂脂质组成的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂。

[0234] 如本文所用的,术语“睑脂脂质”是指由睑板腺分泌的脂质。

[0235] 术语“洗液”描述了乳液液体剂型。该剂型通常用于外部涂敷于皮肤(US FDA Drug Nomenclature Monograph,编号C-DRG-00201)。

[0236] 术语“乳膏”描述了乳液半固体剂型,通常含有>20%的水和挥发物和/或<50%的烃、蜡或多元醇作为媒介物。乳膏比洗液更有粘性。该剂型通常用于外部涂敷于皮肤(US FDA Drug Nomenclature Monograph,编号C-DRG-00201)。

[0237] 术语“软膏”描述了半固体剂型,通常含有<20%的水和挥发物和/或>50%的烃、蜡或多元醇作为媒介物。该剂型通常用于外部涂敷于皮肤或粘膜(US FDA Drug Nomenclature Monograph,编号C-DRG-00201)。

[0238] 术语“溶液”描述了清澈、均质的液体剂型,其含有溶解于溶剂或相互混溶的溶剂混合物中的一种或多种化学物质(US FDA Drug Nomenclature Monograph,编号C-DRG-00201)。

[0239] 术语“悬浮液”是指含有大到足以沉降的固体颗粒的非均质混合物。

[0240] 如本文所用的,术语“脂质衍生物”通常是指包含至少一个巯基基团或至少一种二硫化物的疏水性或两亲性分子。术语“脂质衍生物”进一步指包含至少一个巯基基团和至少一种二硫化物的疏水性或两亲性分子。术语“脂质衍生物”进一步指脂质衍生物的组合和混合物。

[0241] 本发明描述的含硫醇和/或含二硫化物的脂质或“脂质衍生物”在结构和衍生水平方面是高度多样化的。例如,诸如胆固醇的脂质可具有多种不同的含硫醇衍生物(图4)。先前描述了合成脂肪硫醇化合物的方法(J.Org.Chem.,1958,Vol.23,第525-1530页),产生多种由二硫键连接的脂质(图5)。前文还描述了合成含二硫化物的脂质的方法(图6)以及合成

含多个硫醇的脂质如角鲨烯的方法(图7)。甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯也被转化为它们的含硫醇衍生物(图8)。总之,脂质可以衍化以通过本领域公知的方法来产生多种含硫醇和/或含二硫化物的衍生物。

[0242] 本发明提供了包括但不限于以下实施方案:

[0243] 1.一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,所述眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加所述睑板腺中脂肪生成或增加所述睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中所述药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物。

[0244] 2.如实施方案1所述的方法,其中所述药剂包含巯基基团。

[0245] 3.如实施方案1或实施方案2所述的方法,其中所述药剂选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、L-半胱氨酸、硒代半胱氨酸、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B。

[0246] 4.如实施方案1所述的方法,其中所述药剂包含二硫键。

[0247] 5.如实施方案1或实施方案4所述的方法,其中所述药剂选自双硫仑、Psammaplin A、二黄原酸、泛硫乙胺、呋喃硫胺、奥托硫胺、舒布硫胺、丙舒硫胺、福美双、硫辛酸、香菇香精、阿交烯、蒜素、Gemopatrilat和Sulfanegen。

[0248] 6.如实施方案1-5中任一项所述的方法,其中所述眼科上可接受的载体包含至少一种眼科上可接受的赋形剂。

[0249] 7.如实施方案1-6中任一项所述的方法,其进一步包括向所述患者施用角质溶解剂的步骤。

[0250] 8.如实施方案7所述的方法,其中所述角质溶解剂选自过氧化苯甲酰、煤焦油、地蒎酚、水杨酸、二硫化硒、 α -羟基酸、尿素、硼酸、视黄酸、乳酸、巯基乙酸钠或尿囊素。

[0251] 9.一种用于治疗睑板腺功能紊乱(MGD)的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用包含眼科上可接受的载体和治疗有效量的至少一种药剂的眼用组合物,其中所述药剂选自卡托普利、佐芬普利、硫普罗宁、青霉胺、谷胱甘肽、二硫苏糖醇、塞奥芬、半胱胺、布西拉明、2,3-二巯基丙醇、1,1-乙二硫醇、二巯基琥珀酸、呋喃-2-基甲硫醇、奥马曲拉、卵硫醇A、泛酰巯基乙胺、伦唑普利、硫代水杨酸、硫氢可的松、真菌硫醇、辅酶A和辅酶B,或者其中所述药剂包含二硫化物。

[0252] 10.如实施方案9所述的方法,其中所述药剂包含二硫键。

[0253] 11.如实施方案9或10所述的方法,其中所述药剂选自双硫仑、Psammaplin A、二黄原酸、泛硫乙胺、呋喃硫胺、奥托硫胺、舒布硫胺、丙舒硫胺、福美双、硫辛酸、香菇香精、阿交烯、蒜素、Gemopatrilat和Sulfanegen。

[0254] 12.如实施方案9-11中任一项所述的方法,其中所述眼科上可接受的载体包含至少一种眼科上可接受的赋形剂。

[0255] 13.如实施方案9-11中任一项所述的方法,其进一步包括向所述患者施用角质溶解剂的步骤。

[0256] 14.如实施方案13所述的方法,其中所述角质溶解剂选自过氧化苯甲酰、煤焦油、地蒎酚、水杨酸、二硫化硒、 α -羟基酸、尿素、硼酸、视黄酸、乳酸、巯基乙酸钠或尿囊素。

[0257] 15. 如实施方案9-11中任一项所述的方法,其中所述睑板腺功能紊乱的特征在于睑板腺的阻塞。

[0258] 16. 如实施方案15所述的方法,其中重复向所述患者的眼睑边缘局部施用所述药剂,直至所述睑板腺阻塞得以基本消除。

[0259] 17. 如实施方案15所述的方法,其中周期性地重复向所述患者的眼睑边缘局部施用所述药剂,以防止睑板腺阻塞的形成。

[0260] 18. 一种用于降低由睑板腺分泌的脂质的熔点的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,所述眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中所述药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物。

[0261] 19. 一种用于降低由睑板腺分泌的脂质的粘度的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,所述眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种增加睑板腺中脂肪生成或增加睑板腺的脂质分泌物的药剂,其中所述药剂包含巯基基团、-SeH基团或二硫化物。

[0262] 20. 一种用于增加睑板腺的脂质分泌物的方法,其包括向有需要的患者的眼睑边缘局部施用眼用组合物,所述眼用组合物包含眼科上可接受的载体和有效量的至少一种含有巯基基团或二硫化物的脂质衍生物。

[0263] 21. 如实施方案20所述的方法,其中所述脂质衍生物为选自脂肪酸、甘油酯、甘油磷脂、鞘脂、甾醇脂质、孕烯醇酮脂、糖脂质、聚酮化合物及其任何组合的脂质的衍生物。

[0264] 22. 如实施方案20所述的方法,其中所述脂质选自脂肪酸、蜡酯、胆固醇酯、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、磷脂、二酯、脂肪酸酰胺、角鲨烯、神经酰胺、鞘脂、 ω -羟基脂肪酸、胆固醇及其环氧化物。

[0265] 23. 如实施方案21或22所述的方法,其中所述脂肪酸具有选自以下项的分子式:
(i) $C_nH_{2n}O_2$,其中n为选自12、14-18和20-29的任意整数;(ii) $C_nH_{2n-2}O_2$,其中n为选自16-18、20、22、24、26、28、30和32的任意整数;以及(iii) $C_nH_{2n-4}O_2$,其中n为18。

[0266] 24. 如实施方案21所述的方法,其中所述脂肪酸选自肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸。

[0267] 25. 如实施方案22所述的方法,其中所述蜡酯为饱和 C_{18-30} 脂肪酸的油酸酯。

[0268] 26. 如实施方案22所述的方法,其中所述胆固醇酯为 C_{16-34} 脂肪酸的胆固醇酯。

[0269] 27. 如实施方案22所述的方法,其中所述甘油三酯具有选自以下项的分子式:(i) $C_nH_{2n-8}O_6$,其中n为选自55和57的任意整数;(ii) $C_nH_{2n-10}O_6$,其中n为选自55和57的任意整数;以及(iii)与甘油三酯相关的脂肪酸链:C14:0、C15:0、C16:0、C16:1、C17:0、C18:0、C18:1、C18:2.9。

[0270] 28. 如实施方案22所述的方法,其中所述磷脂选自磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、烷基酰基磷脂酰胆碱、鞘磷脂、二氢鞘磷脂、二甲基磷脂酰乙醇胺、双磷脂酰甘油(心磷脂)、乙醇胺缩醛磷脂、溶血乙醇胺缩醛磷脂、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰丝氨酸、磷脂酸、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇和磷脂酰丝氨酸。

[0271] 29. 如实施方案22的方法,其中所述脂肪酸酰胺选自油酰胺、肉豆蔻酰胺、棕榈酰胺、硬脂酰胺、芥酸酰胺和神经酰胺。

[0272] 30.如实施方案22所述的方法,其中所述 ω -羟基脂肪酸具有选自以下项的分子式:(i) $C_nH_{2n-7}O_4$,其中n为选自46-52的任意整数;(ii) $C_nH_{2n-4}O_4$,其中n为选自42-50的任意整数;(iii) $C_nH_{2n-6}O_4$,其中n为选自42、44、46和48-52的任意整数;(iv) $C_nH_{2n-8}O_4$,其中n为选自48、50和52的任意整数;以及(v) $C_nH_{2n-10}O_4$,其中n为选自50和52的任意整数。

[0273] 实施例

[0274] 实施例1:在皮脂细胞的3D模型培养物中体内评估含硫醇或二硫化物的化合物对脂质合成的影响。

[0275] 由于睑板腺的分泌细胞(睑脂细胞)与皮脂腺的分泌细胞(皮脂细胞)具有相似性,这可从它们的类似结构、类似功能及其联合胚胎发育(Knop 2011_I0VS)上得到验证,则含硫醇脂质对脂质产生的影响可以在皮脂细胞的3D模型培养物中进行评估。另见:Barrault2012,Immortalized sebocytes can spontaneously differentiate into a sebaceous-like phenotype when cultured as a 3D epithelium,Exp.Derm,21:299-319。

[0276] 在皮脂细胞的3D模型培养物中评估不同化合物对脂质合成的影响。候选药物是含有S-H或二硫化物的药物:二硫化硒(分散在羧甲基纤维素-CMC中的SeS₂)作为阳性对照、硒代半胱氨酸、卡托普利、双硫仑和含有S-H或二硫化物的脂质:硫代乙醇,12-巯基十二烷酸。由于皮脂细胞分化与脂质合成及积聚增加相关,因此通过量化3D皮脂细胞培养物(人细胞系-SEB0662)中的脂质积聚来评估增殖和分化。通过油红染色进行脂质染色来评估脂质积聚。

[0277] 将皮脂细胞SEB0662培养成三维(3D)上皮细胞并分化成皮脂样表型。用测试化合物处理或不处理(对照)皮脂细胞并温育14天。所有实验进行3次。温育后,将组织速冻。使用油红-O溶液对甲醛固定的冷冻切片进行染色并使用苏木精进行复染。对于每种测试条件,使用配备有照相机的光学显微镜观察切片。重复拍摄5张照片,每个处理条件下获得15个值。通过计算脂滴表面积来对每个样品中的脂质含量进行量化。对测试化合物与对照的脂滴表面积之间的所有数据点进行定量比较。

[0278] 结果:

[0279] 图1为对照的3D皮脂细胞上皮细胞中油红-O染色的图示。

[0280] 图2为针对1.0微摩尔12-巯基十二烷酸在3D皮脂细胞上皮细胞中油红-O染色的图示。

[0281] 图3为针对0.1微摩尔12-巯基十二烷酸在3D皮脂细胞上皮细胞中油红-O染色的图示。

[0282] 定量比较

[0283] 在两种测试浓度下,0.01 μ M和0.1 μ M的二硫化硒(SeS₂)在3D皮脂细胞的上部区域诱导脂质积聚呈统计学显著提高(分别为对照的282%和348%)。

[0284] 硒代半胱氨酸,在1 μ M和10 μ M条件下测试。在浓度为1 μ M时,该化合物在3D皮脂细胞中诱导脂质积聚呈统计学显著提高(为对照的296%)。在10 μ M时,未发现刺激作用。

[0285] 在1.0 μ M和10 μ M条件下测试,卡托普利诱导脂质积聚在两种测试浓度下均呈统计学显著提高(分别为对照的240%和173%)。

[0286] 双硫仑,在100 μ M和1000 μ M条件下测试。在浓度为100 μ M时,其在3D皮脂细胞中刺激

脂质积聚的统计学显著提高(为对照的199%)。在1000 μ M时,未发现刺激作用。

[0287] 在0.1 μ M和1 μ M条件下测试,硫代乙醇刺激脂质积聚在两种测试浓度下均呈统计学显著提高(分别为对照的251%和228%)。

[0288] 在0.1 μ M和1 μ M条件下测试,12-巯基十二烷酸在3D皮脂细胞中诱导脂质积聚呈统计学显著提高。这两种浓度下的效果相似(相对于对照,分别为385%和349%)

[0289] 结论:

[0290] 二硫化硒、硒代半胱氨酸、硫代乙醇、卡托普利、双硫仑和12-巯基十二烷酸(它们是含有S-H或二硫化物的化合物)在3D皮脂细胞模型中对脂质合成具有显著的刺激作用。

[0291] 实施例2:包含增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂的药物组合物的制备。

[0292] 将2.5克12-巯基十二烷酸与10克液体石蜡及87.5克白色软凡士林混合并在不断搅拌下加热至约60 $^{\circ}$ C直至获得均匀混合物并将其冷却至室温。

[0293] 将2.5克12-巯基十二烷酸与2.5克胆固醇、10克液体凡士林及85克矿脂混合。在混合状态下将该混合物加热直到所有成分在约80 $^{\circ}$ C熔化并获得均匀性,然后冷却至室温。

[0294] 将2.5克12-巯基十二烷酸与5克角鲨烯及97.5克矿脂混合并在混合状态下加热至约60 $^{\circ}$ C以获得均匀性,然后冷却至室温。

[0295] 将2.5克12-巯基十二烷酸与10克矿物油、10克角鲨烯、10克癸酸/辛酸甘油三酯、10克微晶蜡、10克氢化植物油以及3克的羊毛脂加上矿脂共100克进行混合。在混合状态下将该混合物加热至约80 $^{\circ}$ C-90 $^{\circ}$ C,直至获得均匀性并冷却至室温。

[0296] 将2.5克硫代胆固醇与10克矿物油、10克角鲨烯、10克癸酸/辛酸甘油三酯、10克微晶蜡、10克氢化植物油以及3克的羊毛脂加上矿脂共100克进行混合。在混合状态下将该混合物加热至约80 $^{\circ}$ C-90 $^{\circ}$ C,直至获得均匀性并冷却至室温。

[0297] 将2.5克硫代磷脂与10克矿物油、10克角鲨烯、10克癸酸/辛酸甘油三酯、10克微晶蜡、10克氢化植物油以及3克的羊毛脂加上矿脂共100克进行混合。在混合状态下将该混合物加热至约80 $^{\circ}$ C-90 $^{\circ}$ C,直至获得均匀性并冷却至室温。

[0298] 将2.5克23-(9-巯基壬基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三酸与10克矿物油、10克角鲨烯、10克癸酸/辛酸甘油三酯、10克微晶蜡、

[0299] 10克氢化植物油以及3克的羊毛脂加上矿脂共100克进行混合。在混合状态下将该混合物加热至约80 $^{\circ}$ C-90 $^{\circ}$ C,直至获得均匀性并冷却至室温。

[0300] 将2.5克双硫仑与10克矿物油、10克角鲨烯、10克癸酸/辛酸甘油三酯、10克微晶蜡、10克氢化植物油以及3克的羊毛脂加上矿脂共100克进行混合。在混合状态下将该混合物加热至约80 $^{\circ}$ C-90 $^{\circ}$ C,直至获得均匀性并冷却至室温。

[0301] 将2.5克硫代磷脂与3克胆固醇和10克磷脂混合并溶于乙醇丙酮混合物中。该混合物在真空下干燥并在剧烈搅拌条件下与1000ml盐溶液混合,之后高压均质以产生非常精细的脂质体分散体。

[0302] 将2.5克双硫仑与5克氢化植物油和5克矿物油混合并在搅拌条件下加热至约80 $^{\circ}$ C,直到所有成分均熔化。在剧烈混合和高剪切均质化条件下加入87.5克预热至80 $^{\circ}$ C的水溶液,其包含1%的吐温80和2%的磷脂。在剧烈混合下加入0.8克黄原胶(Xantural

[0303] 3000TM),并将混合物冷却至室温以获得固体脂质分散体。

[0304] 将2.5克卡托普利溶解于注射用无菌水,加入1.2克黄原胶和0.8克氯化钠,并搅拌该混合物以产生透明凝胶。

[0305] 实施例3:增加睑板腺中的脂质产生。

[0306] 该研究目的是评估增强脂肪生成和脂质分泌的制剂对增加由睑板腺产生的脂质的量的影响。

[0307] 将增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药剂的淡层涂敷于受试者的下眼睑,并且在涂敷该药物或药剂之前和之后测定由睑板腺产生的脂质的量。确定睑板腺中脂质产生水平的示例性方法是用或不用含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药用剂培养人睑板上皮细胞,持续1天、3天、5天和7天,然后通过用LipidTOX绿色中性脂质染料和LysoTracker®红色DND-99(设计用于标记溶酶体的荧光技术)对细胞进行染色来确定细胞脂质和溶酶体体积聚的量级。另外,检查含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物是否增加人睑板上皮细胞中极性和中性脂质物质的合成,在具有或不具有含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物的培养基中培养细胞,持续7天,然后处理细胞以鉴定磷脂,以及蜡酯和胆固醇酯。后两种是人睑脂中的主要脂质。分析包括使用高性能薄层色谱法和以ImageJ染料定量染色强度。另一种已知的替代方法利用油红O和尼罗红染色。通过使用尼罗红染料确定脂质积聚的程度。该染料将产生与已经积聚的脂质的量成比例的荧光信号。

[0308] 实施例4:增加睑板腺的脂质分泌物。

[0309] 该研究目的是评估增强脂肪生成和脂质分泌的制剂对增加由睑板腺分泌的脂质的量的影响。

[0310] 将增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药剂的淡层涂敷于受试者的下眼睑,并且在涂敷该药物或药剂之前和之后测定由睑板腺分泌的脂质的量。确定睑板腺的脂质分泌水平的示例性方法是使用“睑板腺测定(meibometry)”仪器来量化眼睑边缘上的睑板脂质,它是一种光学分光光度计,它具有贴在眼睑边缘上的胶带以测量所分泌睑脂的量(Chew等人,Current Eye Research,Vol.12(3),pages 247-254,1993)。

[0311] 实施例5:降低由睑板腺分泌的脂质熔点。

[0312] 该研究目的是评估增强脂肪生成和脂质分泌的制剂对降低由睑板腺分泌的脂质熔点的影响。

[0313] 将增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药剂的淡层涂敷于受试者的下眼睑,并且在涂敷该药物或药剂之前和之后测定由睑板腺分泌的脂质熔点。测定睑板腺的脂质分泌物的熔点的示例性方法是称量100毫克的睑脂脂质并将其溶解于氯仿-甲醇(3:1)溶剂混合物中。取出上述混合物的小部分并放在预先称重的差示扫描量热计(DSC)盘上。随后,在氮气流下蒸发溶剂以获得均匀混合的样品。再次称量DSC盘以确定脂质的准确重量。然后使用DSC分析样品,一式三份,并以5°C/分钟的速率从-50°C运行至100°C。单组分也在类似的条件下运行作为参照,以便从混合物中鉴定它们。单独组分按原样运行,以及在溶解于氯仿-甲醇混合物之后和在溶剂蒸发之后运行。熔点记录为DSC热分析图中的峰。

[0314] 实施例6:降低由睑板腺分泌的脂质粘度。

[0315] 该研究目的是评估增强脂肪生成和脂质分泌的制剂对降低由睑板腺分泌的脂质粘度的影响。

[0316] 将增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药剂的淡层涂敷于受试者的下眼睑,并且在涂敷该药物或药剂之前和之后测定由睑板腺分泌的脂质粘度。测定睑板腺脂质分泌物的粘度的示例性方法是通过使用具有特殊几何结构的布氏锥板(Brookfield Cone/Plate)粘度计为研究人员提供一种用于常规测定小样品量流体的绝对粘度的复杂仪器。布氏锥板粘度计提供多个剪切速率和粘度范围,其可通过使用可互换的锥轴进一步扩展。可以选择不同模型以满足所需粘度和剪切速率的特定范围。所需的小样品量允许在样品可得性受限的材料(如生物液体和睑脂样品)上进行流变学评估。

[0317] 实施例7:MGD患者的治疗。

[0318] 该研究目的是评估增强脂肪生成和脂质分泌的制剂对治疗MGD或其至少一种症状的作用。

[0319] 将增强脂肪生成和脂质分泌的含硫醇、含-SeH或含二硫化物的药物或药剂的淡层涂敷于MGD患者的下眼睑,并且在涂敷该药物或药剂之前和之后测定MGD或其至少一种症状的严重性。用于评估和监测MGD或其至少一种症状的严重性的示例性方法包括但不限于患者问卷、睑板腺挤压、眼泪稳定性破裂时间以及确定通过手指挤压可见的明显(patent)腺体的数目。用于评估MGD症状的其他方法包括但不限于Shirmer试验、眼表面染色、眼睑形态学分析、睑板腺成像、睑板腺测定法(meibometry)、干涉测定法、蒸发测定法、泪液脂质组成分析、荧光光度测定法、meiscometry、容量摩尔渗透压浓度分析、泪液膜动力学指数、蒸发和泪液流通量(tear turnover)。

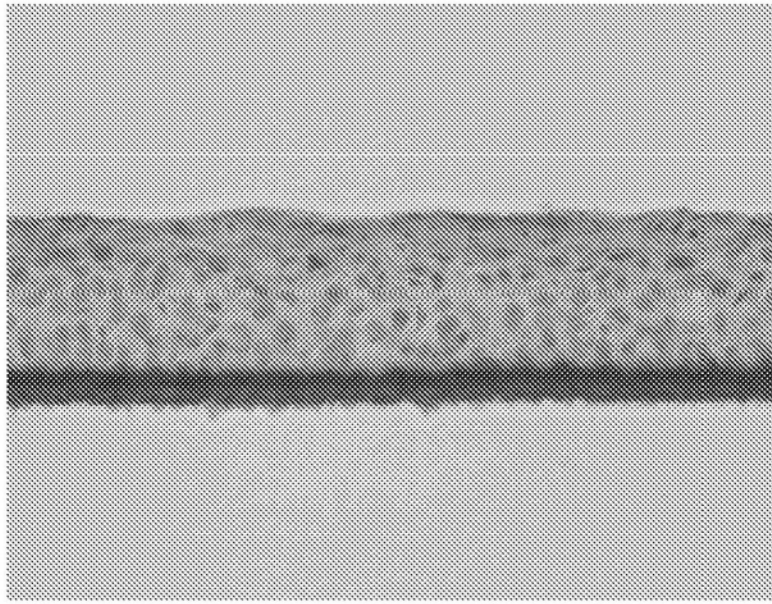


图1

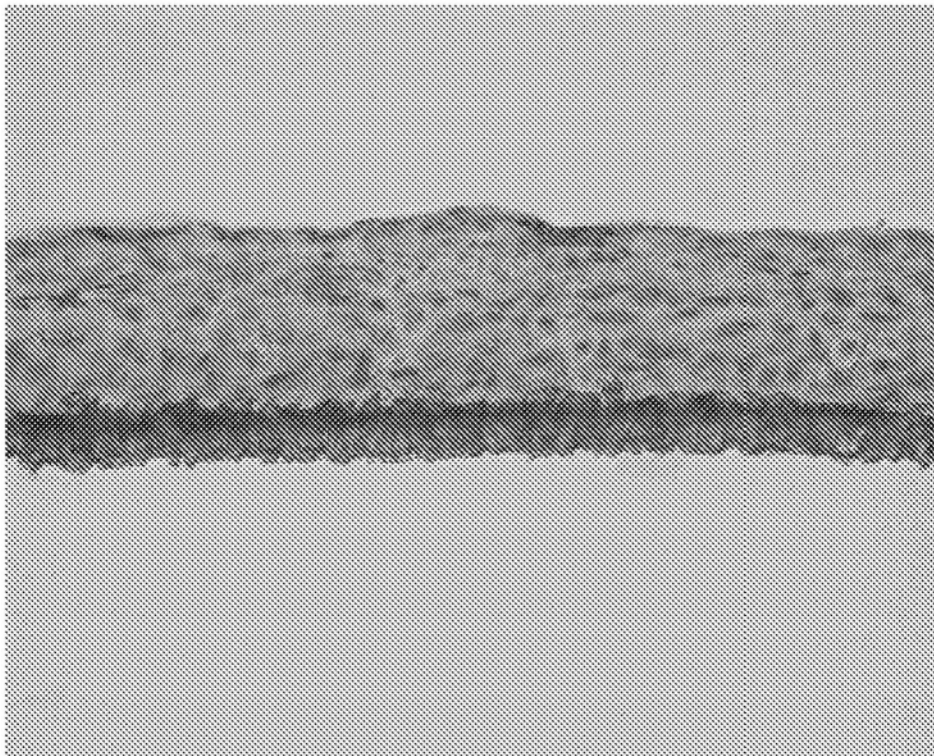


图2

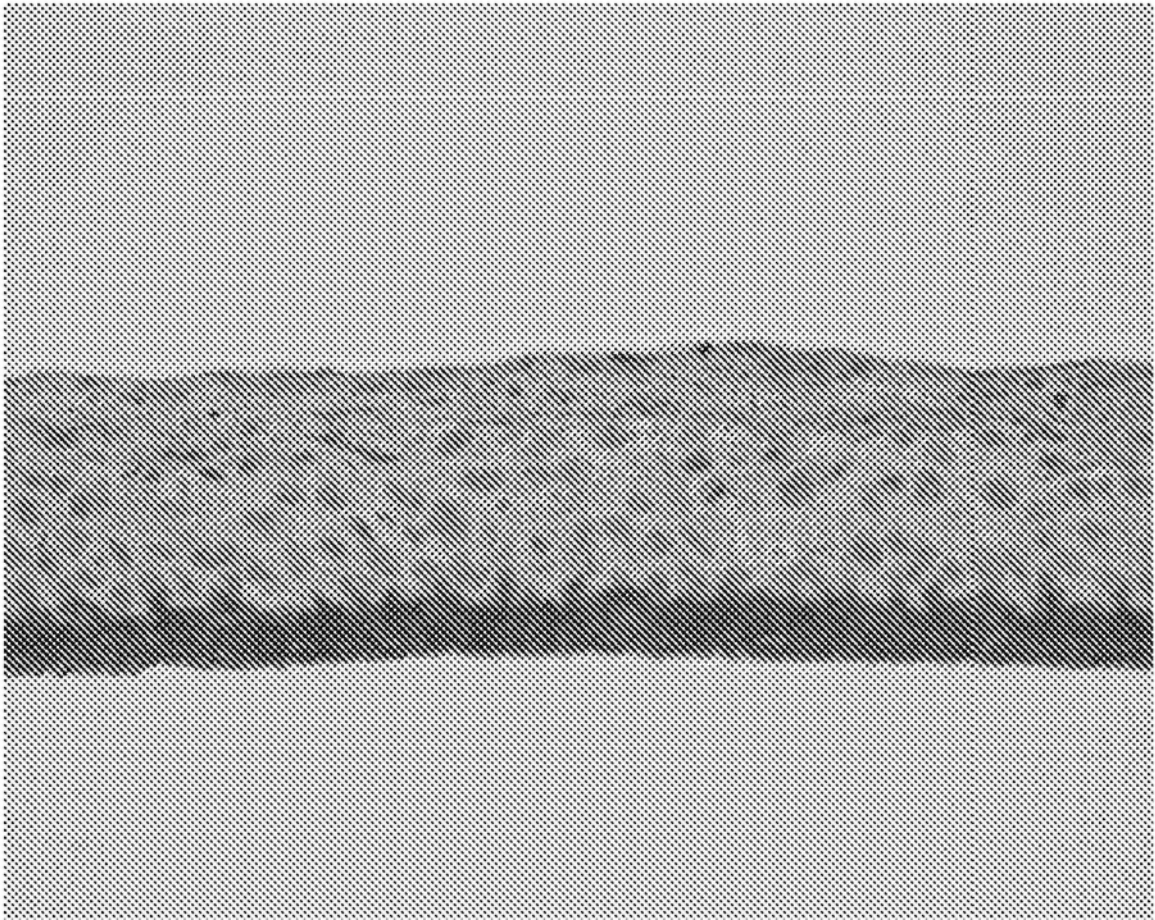


图3

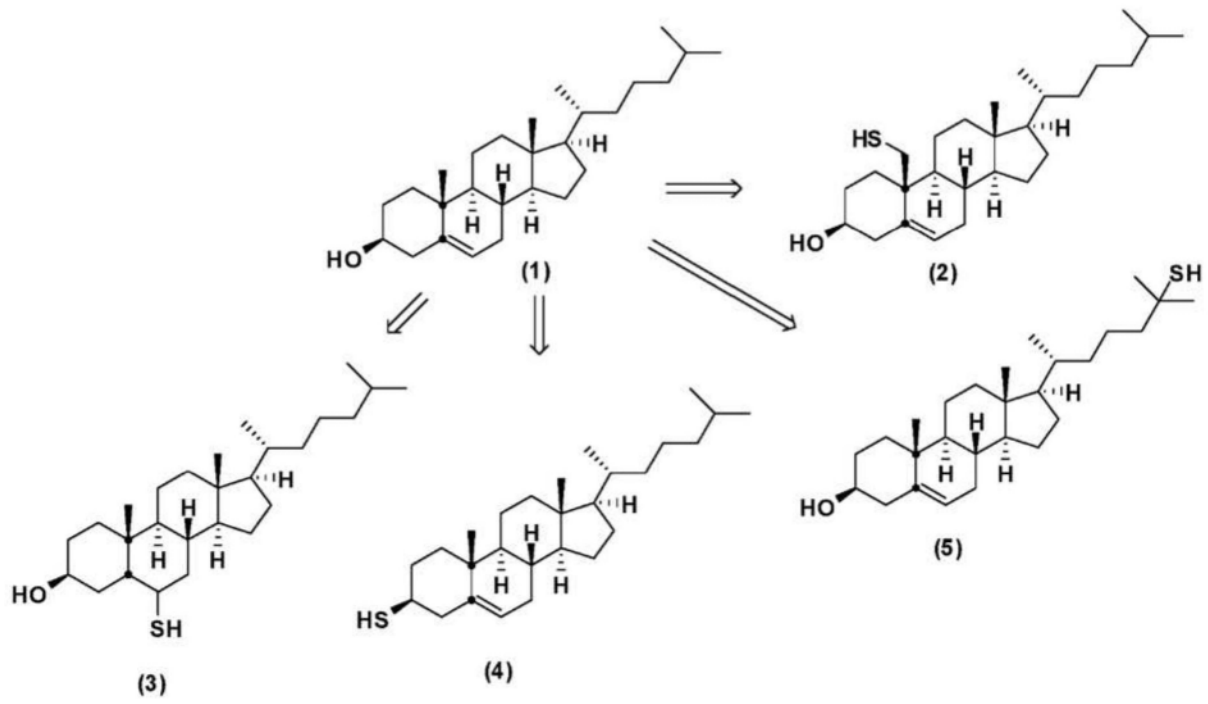


图4

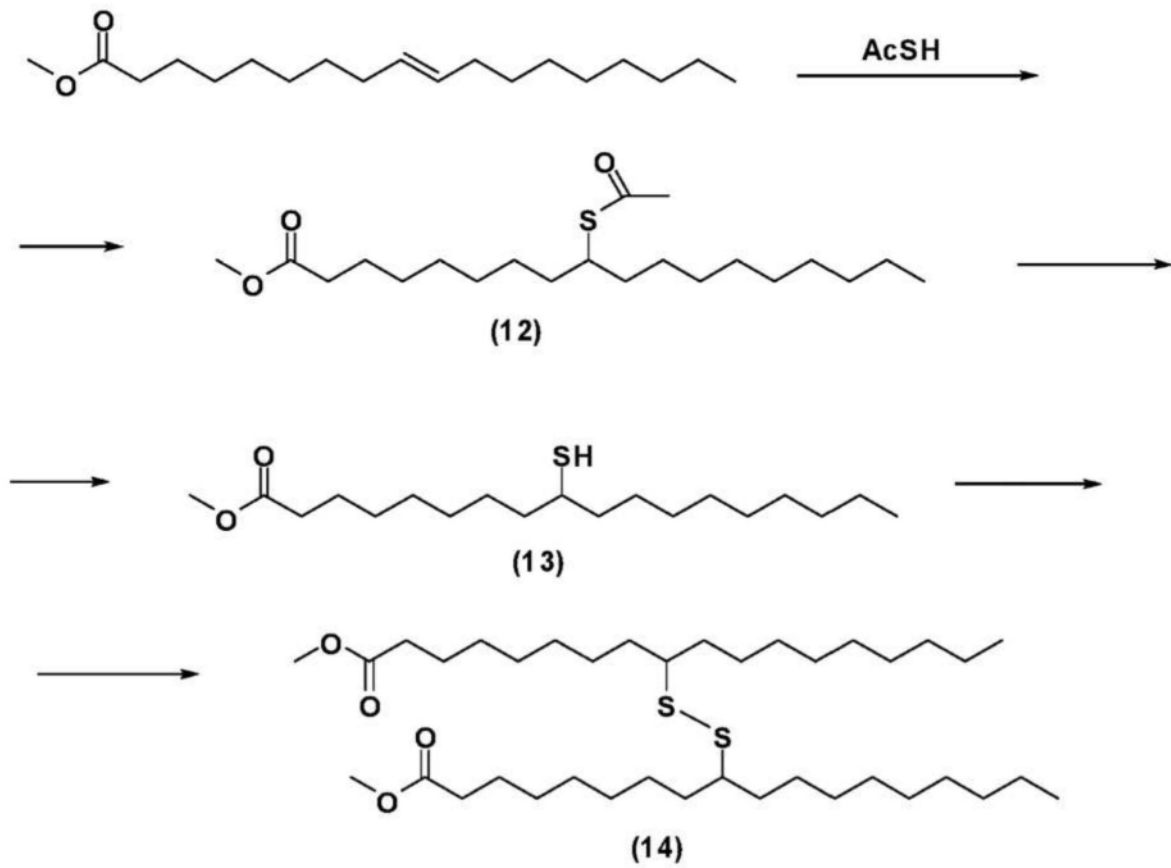


图5

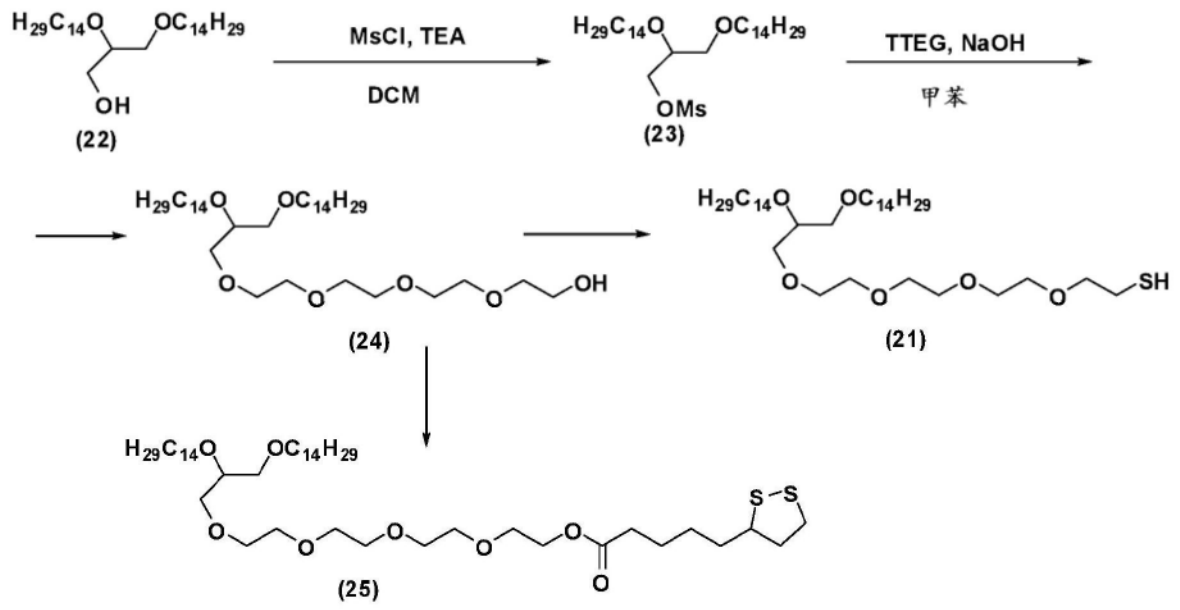


图6

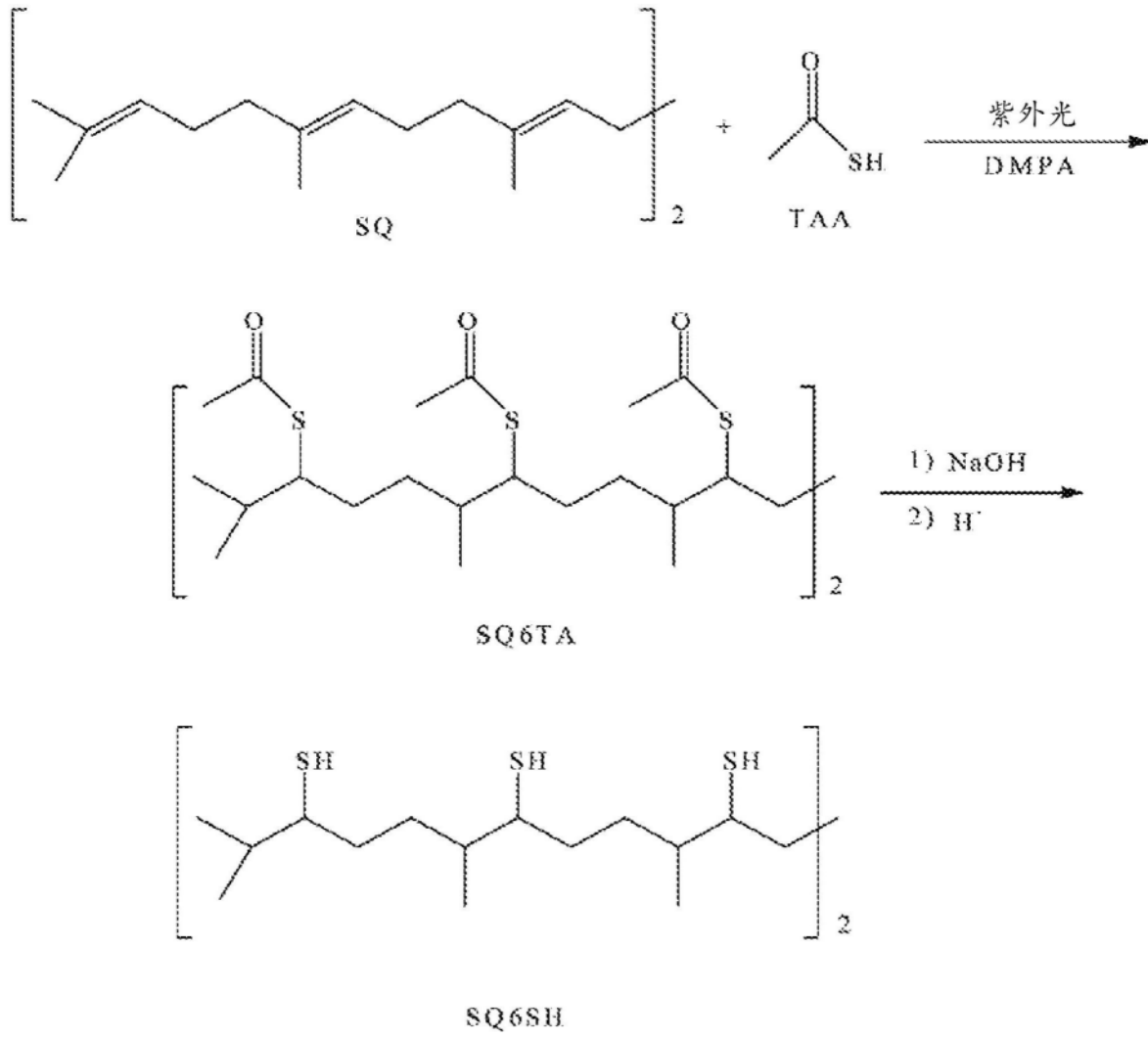


图7

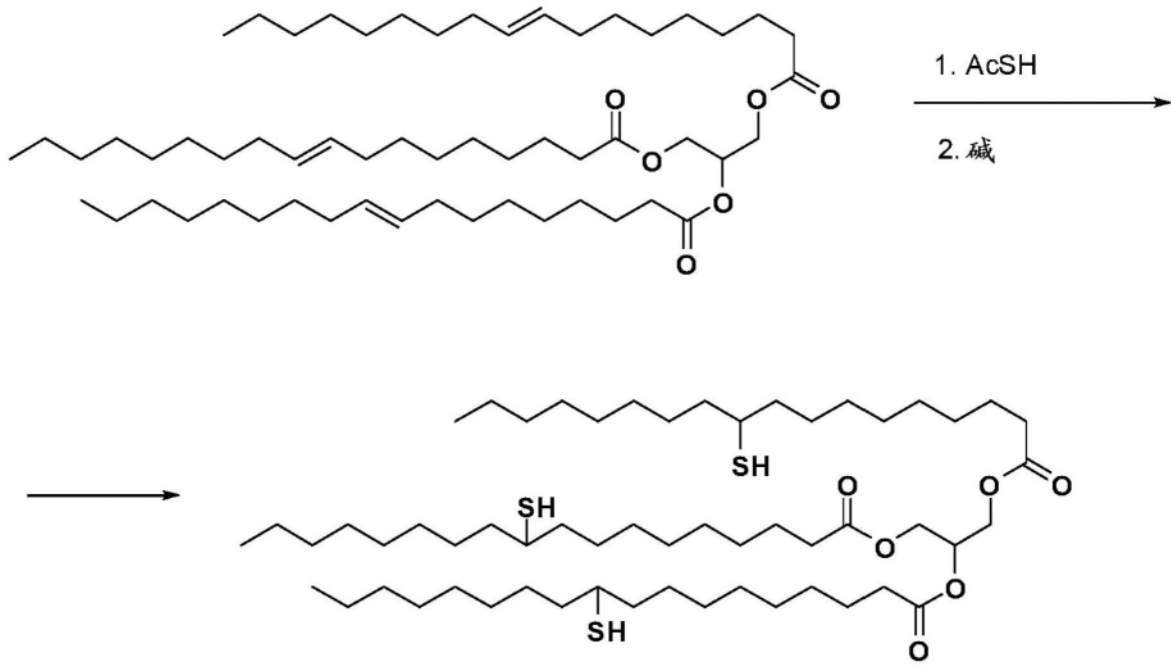


图8