

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880010884.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 24 日

[11] 公开号 CN 101678034A

[22] 申请日 2008.3.27

[21] 申请号 200880010884.1

[30] 优先权

[32] 2007. 3.30 [33] EP [31] 07360012.4

[86] 国际申请 PCT/EP2008/002426 2008.3.27

[87] 国际公布 WO2008/119500 英 2008.10.9

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.29

[71] 申请人 佛维雅制药股份有限公司

地址 法国巴黎

共同申请人 康宾纳特克斯公司

[72] 发明人 J-P·康宝 E·拉图尔

P·贝利查德

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 26 页

[54] 发明名称

治疗新血管眼病的方法

[57] 摘要

本发明涉及抑制不希望的眼血管生成的组合物和方法。更特别的是,本发明涉及应用抑制 VEGF 的物质与第二种疗法组合治疗眼新血管生成的组合物和方法。

1. 组合产品, 该组合产品包含治疗有效量的(i)至少一种抗血管生成化合物和(ii)至少一种皮质类固醇, 它们同时或顺序施用或者错开时间交替施用。
2. 权利要求 1 的组合产品, 其中所述的抗血管生成化合物是免疫抑制化合物。
3. 权利要求 2 的组合产品, 其中所述的免疫抑制化合物选自钙依赖磷酸酶抑制剂和 mTOR 抑制剂。
4. 权利要求 1 的组合产品, 其中所述的抗血管生成化合物是抑制 VEGF 的化合物。
5. 权利要求 3 的组合产品, 其中所述的钙依赖磷酸酶抑制剂是环孢菌素 A。
6. 前述权利要求中任意一项的组合产品, 其中所述的组合产品进一步包含眼用可相容的溶剂组分。
7. 权利要求 1 的组合产品, 其中所述的抗血管生成化合物是以小于或等于约 10% 的量存在的。
8. 权利要求 1 的组合产品, 其中所述的抗血管生成化合物是环孢菌素 A 并且其浓度在约 0.001% 至约 0.05% 之间。
9. 权利要求 1 的组合产品, 其中所述的皮质类固醇是以约 0.01% 至约 4% 的量存在的。
10. 权利要求 1 的组合产品, 其包含 0.012% 乙酸泼尼松龙和 0.05% 环孢菌素。
11. 在患者中治疗血管生成介导的眼部疾病或病症的方法, 该方法包括给所述患者施用抑制、减轻或预防血管生成有效量的组合产品, 该组合产品包含(i)至少一种抗血管生成化合物和(ii)至少一种皮质类固醇。
12. 在患者中治疗血管生成介导的眼部疾病或病症的方法, 该方法包括给所述患者施用抑制、减轻或预防血管生成有效量的组合产品, 该组合产品包含(i)至少一种抑制 VEGF 的化合物和(ii)至少一种皮质类固醇。

13. 在患者中治疗血管生成介导的眼部疾病或病症的方法，该方法包括给所述患者施用抑制、减轻或预防血管生成有效量的组合产品，该组合产品包含(i)至少一种钙依赖磷酸酶抑制剂或/和 mTOR 抑制剂和(ii)至少一种皮质类固醇。

14. 在患者中治疗眼新血管疾病的方法，所述方法包括给所述患者施用有效量的组合产品的步骤，该组合产品包含治疗有效量的(i)至少一种环孢菌素和(ii)至少一种皮质类固醇，它们同时或顺序施用或者错开时间交替施用。

15. 权利要求 14 的方法，其中所述的环孢菌素是环孢菌素 A。

治疗新血管眼病的方法

本发明涉及抑制不希望的眼组织血管生成的组合物和方法，并且因此用于预防和/或治疗涉及血管生成过程的眼病。更特别的是，本发明涉及应用抑制 VEGF 的物质与第二种疗法组合预防和/或治疗眼组织的新血管生成的组合物和方法。

血管生成，也称为新血管生成，是新血管藉此形成的基本过程。在正常生理条件下，血管生成受到高度调节，并且在生殖、胚胎发育、组织修复和创伤愈合中是必不可少的(综述参见 Carmeliet, 2005, *Nature*, 438, 932-936)。但是，血管生成也在多种病理条件下发生，所述病理条件包括肿瘤生长和转移；炎症障碍，例如类风湿性关节炎、银屑病、骨关节炎、炎性肠病、克隆病、溃疡性结肠炎以及其它炎症障碍；以及眼新血管生成，例如在糖尿病性视网膜病变、年龄相关的黄斑变性(AMD)以及多种其它眼病中的眼新血管生成(参见例如 Folkman, 1995, *Nat. Med.*, 1, 27-31)。实际上，血管生成是响应于多种前血管生成刺激物而发生的，所述的刺激物例如生长因子、细胞因子和其它生理学分子，以及其它因素例如缺氧和低 pH(Folkman 和 Shing, 1992, *JBC*, 267, 10931)。新血管发育的血管生成的级联需要多种分子的协作，这种作用调节必要的细胞过程例如细胞外基质(ECM)重塑、侵袭、迁移、增殖、分化和小管形成(Brooks, 1996, *Eur. J. Cancer*, 32A, 2423)。在起始相后，前血管生成分子例如 VEGF、bFGF、PDGF 以及其它分子通过刺激它们的细胞表面受体来活化内皮细胞(例如 VEGFR1/Flt-1 和 VEGFR2/FIk-I/KDR；综述见 Ferrara, 2004, *Endocr. Rev.*, 25, 581-611)。这些被活化的细胞经过细胞增殖过程，提高细胞粘附分子的表达，增加蛋白水解酶的分泌，增加细胞迁移和侵袭。许多不同的分子参与了促进增殖和侵袭，包括用于粘附的整联蛋白、选择蛋白和免疫球蛋白基因超家族的成员以及蛋白水解酶类，例如用于降解细胞外基质的基质金属蛋白酶和丝氨酸蛋白酶(Brooks, 1996, *Eur. J. Cancer*, 32A, 2423)。

最终，衍生自细胞表面受体的生化信号的复杂级联与细胞外基质组分和可溶性因子相互作用，导致腔管形成并且分化为成熟的血管。

尽管对脉络膜和/或视网膜新血管生成的分子机制所知甚少，但是已发现所述的特别的血管生成过程是导致 AMD 患者和患有其它视网膜病变例如糖尿病性视网膜病变或早产儿视网膜病变的患者视力严重丧失的主要原因。

年龄相关的黄斑变性是发达国家中致盲的主要原因，在美国有约 1500 万该病患者。AMD 的特征在于进行性的黄斑变性疾病。AMD 有两种形式：新血管和非新血管。AMD 的非新血管形式更为常见，并且导致黄斑缓慢地退化，历经数年逐渐丧失视力。该疾病的新血管形式是引起视力严重丧失的主要原因，并且它是由于视网膜后异常的血管增殖导致出血和纤维化，结果引起视觉异常。目前的治疗尝试和临床试验的主要目的是例如应用血管生成抑制剂、激光光凝术和/或光动力疗法(PDT)，使 AMD 中新血管膜的生长停止(参见例如 WO2004034889)。但是，只有部分眼睛符合此类治疗介入的标准，并且用这些手段治疗复发率高，疗效低下。因此，尽管在治疗上有了进展，AMD 仍然是发达国家视力损伤最常见的原因。

另一个使 20-74 岁的成年人致盲的主要原因是糖尿病性视网膜病变(DR)。美国有 700 万人患有糖尿病。尽管糖尿病性视网膜病变的处理由于里程碑式的临床试验而有了进步，但其并发症例如视敏度丧失、夜间视力丧失和周边视力丧失的风险仍然显著，并且治疗有时失败。糖尿病性视网膜病变的特征在于视网膜脉管系统中异常的新血管生成伴有血-视网膜屏障(BRB)的水肿和破裂，导致出血、黄斑水肿、组织损伤和视网膜瘢痕形成。不幸的是，目前的治疗选择(例如激光光凝术)不能完全令人满意，并且疾病常继续进展。

越来越多的证据显示，抑制血管生成的级联过程中所涉及的不同分子提供了通过阻断疾病进程中关键的介导步骤来治疗这些新血管生成相关障碍、包括肿瘤和眼组织的新血管生成相关障碍的可能的病因的潜力(参见例如 Shibuya, 2003, Nippon Yakurigaku Zasshi, 122, 498-503; Ferrara, 2004, Endocrine Reviews, 25, 581-611; 或 US 20060030529)。血管生成抑制剂的

实例、包括其相关受体的抑制剂的实例是本领域公知的，并且包括例如 ZD6474(Tuccillo 等人, 2005, Clin Cancer Res., 11, 1268-1276); 可溶性的 Tie2 和 VEGF-1 受体(分别参见 Hangai 等人, 2001, Hum Gene Ther., 12, 1311-1321 和 Honda 等人, 2000, Gene Ther., 7, 978-985)、血管生成素(特别是 Ang-2)和 PGDF 抑制剂; 色素上皮衍生因子(PEDF)(Rasmussen 等人, 2001, Hum Gene Ther., 12, 2029-2032)、内皮抑制素(Mori 等人, 2001, Am J Pathol., 159, 313-320)和制管张素(Lai 等人, 2001, Invest Ophthalmol Vis Sci., 42, 2401-2407); 金属蛋白酶-3 的组织抑制剂(Takahashi 等人, 2000, Am J Ophthalmol., 130, 774-781); VEGF 抑制性适配体, 例如 Macugen®(培加尼布(pegaptanib), 辉瑞公司(Pfizer)); 抗体或其片段, 例如抗 VEGF 抗体例如贝伐单抗(Avastin®, 基因泰克公司(Genentech)), 或其片段例如雷珠单抗(ranibizumab)(Lucentis®, 基因泰克公司); 可溶性的 fins 样酪氨酸激酶 1(sFlt1)多肽或多核苷酸(Harris 等人, Clin Cancer Res. 2001 年 7 月; 7(7): 1992-7; 美国专利号 5,861,484); PTK/ZK, 其通过阻断酪氨酸激酶抑制 VEGF 信号转导(Maier 等人, 2005, Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 243, 593-600); KRN633(Nakamura 等人, 2004, Mol Cancer Ther., 3, 1639-1649); 整联蛋白抑制剂(例如 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha 5 \beta 1$); VEGF-Trap®(雷杰纳荣公司(Regeneron)); 以及 $\alpha 2$ -抗纤溶酶(Matsuno 等人, Blood 2003; 120: 3621-3628)。这些血管生成抑制剂大多数定向于阻断由血管内皮细胞生长因子(VEGF)诱导的通过最初的生长因子介导的活化步骤。因此, VEGF 已被认为是抗癌治疗的一个有吸引力的靶点, 特别是与化疗、放疗或其它抗血管生成剂组合治疗(参见 Ferrara, 2005, Oncology, 69, 11-16)。类似地, 多项研究表明应用多种类型的抗 VEGF 剂使某些动物模型的多种血管床的新血管生成发生退行或得到预防(例如 Gragoudas 等人, 2004, N. Engl. J. Med., 351, 2805-2816; Rothen 等人, 2005, Ophthalmol Clin North Am., 18, 561-567 或者 Ng 等人, 2006, Nat Rev Drug Discov., 5, 123-132), 说明抗 VEGF 治疗是视网膜和/或脉络膜新血管生成相关障碍例如 CNV、AMD、糖尿病性视网膜病变的有希望的疗法(关于 VEGF 及其抑制剂的综述, 参见例如 Campochiaro, 2004, Expert Opin Biol Ther., 4,

1395-1402; Ferrara, 2004, *Endocr. Rev.*, 25, 581-611; 和 Verheul 和 Pinedo, 2003, *Drugs Today*, 39 增刊 C: 81-93)。

但是, 尽管这些结果十分令人鼓舞, 但目前并没有标准和有效的疗法用于治疗眼组织的新血管生成和血管通透性过高。实际上, 由于对于抗 VEGF 治疗的耐药性的出现, 对于通过抑制血管内皮细胞生长因子(VEGF)通路的抗血管生成疗法来治疗癌症的兴趣已经减弱。

因此, 现有的治疗新血管眼病的方法需要对其抑制或消除多种形式的新血管生成、包括视网膜和/或脉络膜的新血管生成的能力以及治疗相关障碍的能力进行改善。未来努力的目标在于鉴定新的疗法以改善抗血管生成疗法的效能。本发明满足了这些需求, 并且进一步提供了其它相关的优点。

本发明旨在提供应用抑制 VEGF 的化合物与第二种疗法组合治疗眼新血管生成的改善的组合物和方法。在本发明的一方面中, 本发明提供了预防和治疗以下疾病的组合物和方法: 脉络膜和/或视网膜新血管生成及相关的眼部障碍, 并且更特别的是 AMD、CNV、早产儿视网膜病变、外伤性眼损伤、糖尿病性视网膜病变、某些炎性眼部障碍(例如鸟枪视网膜脉络膜病变或多灶性脉络膜炎)等。

根据本发明第一个实施方案, 本发明提供了组合产品, 该组合产品包含治疗有效量的(i)至少一种抗血管生成化合物和(ii)至少一种皮质类固醇, 它们同时或顺序施用或者错开时间交替施用。

本发明的组合产品被特别感兴趣用于治疗 and/或预防与新血管生成有关的眼病。

根据一个特别的实施方案, 所述的组合产品进一步包含眼用可相容的溶剂组分。

除非上下文另有说明, 贯穿本申请通篇所用的术语“一种”的含义是指“至少一种”、“至少第一种”、“一种或多种”或“多种”所述的化合物或步骤。更特别的是, “至少一种”和“一种或多种”是指一或大于一的数, 其特别优选一、二或三。

本文所用的术语“和/或”包括以下含义: “和”、“或”以及“所有或任何其它通过所述术语连接的要素的组合”。

本文所用的术语“约”是指在给定数值或范围的20%以内，优选10%以内并且更优选5%以内。

本文所用的术语“包含”、“包括”，当它们用于定义产品、组合物和方法时，其旨在表示产品、组合物和方法包括所述的化合物或步骤，但并不排除其它化合物或步骤。

术语“患者”指的是脊椎动物，特别是哺乳动物物种成员并且包括但不限于家畜、宠物、灵长类动物，包括人类。术语“患者”绝不限于特别的疾病状态，它包括已经发展为所述疾病的患者和尚未得病的患者。

本文所用的术语“治疗”包括预防和/或治疗。因此，本发明的组合物和方法不限于治疗用途，并且可以用于预防用途。因此，状态、障碍或病症的“治疗”包括：(i)预防或者延迟个体中发展的状态、障碍或病症的临床症状的出现，所述个体可以患有这种状态、障碍或病症，或者易感于这种状态、障碍或病症但还未经历或者显现出这种状态、障碍或病症的临床或亚临床症状，(ii)抑制状态、障碍或病症，即阻止或减少疾病的发展或者至少一种疾病的临床或亚临床症状，或者(iii)减轻疾病，即引起状态、障碍或病症或者至少一种其临床或亚临床症状的消退。

术语“皮质类固醇”指的是任何天然存在或合成的化合物，其特征在于氢化的环戊酰基全氢-菲环系并且具有免疫抑制和/或抗炎活性。天然存在的皮质类固醇通常是由肾上腺皮质产生的。合成的皮质类固醇可以是卤化的。

皮质类固醇的非限制性实例是1'- α ,17- α ,21-三羟基孕-4-烯-3,20-二酮；11- β ,16- α ,17,21-四羟基孕-4-烯-3,20-二酮；11- β ,16- α ,17,21-四羟基孕-1,4-二烯-3,20-二酮；11- β ,17- α ,21-三羟基-6- α -甲基孕-4-烯-3,20-二酮；11-脱氢皮质酮；11-脱氧皮质醇；11-羟基-1,4-雄二烯-3,17-二酮；11-酮基睾酮；14-羟基雄-4-烯-3,6,17-三酮；15,17-二羟基孕酮；16-甲基氢化可的松；17,21-二羟基-16- α -甲基孕-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮；17- α -羟基孕-4-烯-3,20-二酮；17- α -羟基孕烯醇酮；17-羟基-16- β -甲基-5- β -孕-9(11)-烯-3,20-二酮；17-羟基-4,6,8(14)-孕三烯-3,20-二酮；17-羟基孕-4,9(11)-二烯-3,20-二酮；18-羟基皮质酮；18-羟基可的松；18-氧代皮质醇；21-乙酰氧基孕烯醇酮；21-

脱氧醛固酮; 21-脱氧可的松; 2-脱氧蜕皮激素; 2-甲基可的松; 3-脱氢蜕皮激素; 4-孕烯-17- α ,20- β ,21-三醇-3,11-二酮; 6,17,20-三羟基孕-4-烯-3-酮; 6- α -羟基皮质醇; 6- α -氟泼尼松龙、6- α -甲基泼尼松龙、6- α -甲基泼尼松龙 21-乙酸酯、6- α -甲基泼尼松龙 21-半琥珀酸钠盐、6- β -羟基皮质醇、6- α ,9- α -二氟泼尼松龙 21-乙酸酯 17-丁酸酯、6-羟基皮质酮; 6-羟基地塞米松; 6-羟基泼尼松龙; 9-氟可的松; 二丙酸阿氯米松; 醛固酮; 阿尔孕酮; alphaderm; 阿马地酮; 安西奈德; 阿那孕酮; 雄烯二酮; 乙酸阿奈可他; 倍氯米松; 丙酸倍氯米松; 倍他米松 17-戊酸酯; 倍他米松乙酸钠; 倍他米松磷酸钠; 戊酸倍他米松; 勃拉睾酮; 布地奈德; 卡普睾酮; 氯地孕酮; 氯泼尼松; 乙酸氯泼尼松; 胆固醇; 环索奈德; 氯倍他索; 丙酸氯倍他索; 氯倍他松; 氯可托龙; 新戊酸氯可托龙; 氯孕酮; 氯泼尼醇; 皮质酮; 皮质醇; 乙酸皮质醇; 丁酸皮质醇; 环戊丙酸皮质醇; 辛酸皮质醇; 皮质醇磷酸钠; 皮质醇琥珀酸钠; 戊酸皮质醇; 可的松; 乙酸可的松; 可的伐唑; 可托多松; 曼陀罗菧醇酮(daturaolone); 地夫可特、21-脱氧皮质醇、脱氢表雄酮; 地马孕酮; 脱氧皮质酮; 地泼罗酮; 地西龙; 地奈德; 去羟米松; dexafen; 地塞米松; 地塞米松 21-乙酸酯; 乙酸地塞米松; 地塞米松磷酸钠; 二氯松; 二氟拉松; 二乙酸二氟拉松; 二氟可龙; 二氟泼尼酯; dihydroelatericina; 多泼尼酯; 多倍他索; 蜕皮激素; 蜕皮甾酮; emoxolone; 恩甲羟松; 甘草次酸; 氟扎可特; flucinolone; 氟氯奈德; 氟氢可的松; 乙酸氟氢可的松; 氟孕酮; 氟米松; 新戊酸氟米松; 氟莫奈德; 氟尼缩松; 肤轻松; 氟轻松; 乙酸氟轻松; 氟可丁酯; 9-氟可的松; 氟可龙; 氟羟基雄烯二酮; 氟米龙; 乙酸氟米龙; 氟甲睾酮; 乙酸氟培龙; 氟泼尼定; 氟泼尼龙; 氟氢缩松; 氟替卡松; 丙酸氟替卡松; 甲酰勃龙; 福美坦; 福莫可他; 孕诺酮; glyderinine; 哈西奈德; 丙酸卤倍他索; 卤米松; 卤泼尼松; 卤孕酮; 氢可他酯; 环戊丙酸氢化可的松; 氢化可的松; 氢化可的松 21-丁酸酯; 乙丙酸氢化可的松; 乙酸氢化可的松; 丁丙酸氢化可的松; 丁酸氢化可的松; 环戊丙酸氢化可的松; 半琥珀酸氢化可的松; 丙丁酸(probutate)氢化可的松; 氢化可的松磷酸钠; 氢化可的松琥珀酸钠; 戊酸氢化可的松; 羟基孕酮; 牛膝甾酮; 异氟泼尼龙; 乙酸异氟泼尼龙; 异泼

尼定；氯替泼诺碳酸乙酯；甲氯松；强的松龙特戊酸酯(mecortolon)；美屈孕酮；甲羟孕酮；甲羟松；甲地孕酮；乙酸甲地孕酮；美仑孕酮；甲泼尼松；美雄酮；甲泼尼龙；乙丙酸甲泼尼龙；乙酸甲泼尼龙；半琥珀酸甲泼尼龙；甲泼尼龙琥珀酸钠；甲睾酮；美曲勃龙；莫米松；糠酸莫米松；一水合糠酸莫米松；nisone；诺美孕酮；诺孕美特；诺乙烯酮；羟甲睾酮；帕拉米松；乙酸帕拉米松；松甾酮(ponasterone)；泼尼卡酯；泼尼索酯；泼尼松龙；泼尼松龙 21-二乙基氨基乙酸酯；泼尼松龙 21-半琥珀酸酯；乙酸泼尼松龙；法呢酸泼尼松龙；半琥珀酸泼尼松龙；泼尼松龙-21(β -D-葡萄糖苷酸)；甲磺酰基苯甲酸泼尼松龙；泼尼松龙磷酸钠；司替泼尼松龙；泼尼松龙叔丁乙酯；泼尼松龙四氢邻苯二甲酸酯；泼尼松；强的松龙戊酸酯；泼尼立定；孕烯醇酮；普西奈德；曲洛奈德；孕酮；普美孕酮；漏芦甾酮(rhapontisterone)；利美索龙；罗昔勃龙；红苋甾酮(rubrosterone)；stizophyllin；替可的松；托普雄酮；曲安西龙；曲安奈德；曲安奈德 21-棕榈酸酯；苯曲安奈德；二乙酸曲安西龙；己曲安奈德；曲美孕酮；土克甾酮；和渥曼青霉素。

本文可以互换应用的术语“抗血管生成化合物”、“血管生成抑制剂”指的是抑制血管生成(即新血管生长)的化合物。

根据一个特别的实施方案，所述的抗血管生成化合物是免疫抑制化合物。

根据一个优选的实施方案，所述的免疫抑制化合物选自钙依赖磷酸酶抑制剂和 mTOR 抑制剂。

根据另一个特别的实施方案，所述的抗血管生成化合物是抑制 VEGF 的化合物。

本文所用的“化合物”指的是任何物质、化学物质或底物，不管它是有机的还是无机的，或者任何蛋白质，包括抗体及其功能性片段、肽、多肽、类肽、核酸、寡核苷酸等。本发明应用的化合物包括在本文中以任何它们的可药用形式描述的那些化合物，所述的可药用形式包括其异构体例如非对映异构体和对映异构体、盐、酯、溶剂化物和晶型物，以及外消旋体混合物和本文描述的化合物的纯异构体。

本文所用的“抑制 VEGF 的化合物”指的是抑制血管内皮细胞生长因子(VEGF)的活性或生成的化合物。其涉及例如能够结合 VEGF 的化合物,包括对 VEGF 有特异性的有机小分子、抗体或抗体片段,在核酸水平抑制 VEGF 表达的肽、环肽、核酸、反义核酸、RNAi 和核酶。抑制 VEGF 的化合物的实例是 VEGF 的核酸配体,例如 US 6,168,778 或 US 6,147,204 中描述的那些化合物, EYE001(以前被称为 NX1838),它是与主要的可溶性人 VEGF 同种型以高亲和力结合的经过修饰的聚乙二醇化的适配体; VEGF 多肽(例如 US 6,270,933 和 WO 99/47677); 在核酸水平抑制 VEGF 表达的寡核苷酸,例如反义 RNA(例如 US 5,710,136; US 5,661,135; US 5,641,756; US 5,639,872 和 US 5,639,736)。其它本领域已知的 VEGF 信号抑制剂的实例(参见对本发明的介绍)包括,例如 ZD6474(Tuccillo 等人, 2005, Clin Cancer Res., 11, 1268-76); COX-2 抑制剂、Tie2 受体抑制剂、血管生成素抑制剂和神经毡蛋白抑制剂; 色素上皮细胞衍生因子(PEDF)、内皮抑制素和制管张素、可溶性的 fins 样酪氨酸激酶 1(sFlt1)多肽或多核苷酸(Harris 等人, 2001, Clin Cancer Res., 7, 1992-1997; US 5,861, 484); PTK787/ZK222 584; KRN633(Maier 等人, 2004, Mol Cancer Ther., 3, 1639-1649); VEGF-Trap®(雷杰纳荣公司); 以及 α 2-抗纤溶酶(Matsuno 等人, 2003, Blood, 120, 3621-3628)。VEGF 及其抑制剂的综述参见例如 Campochiaro, 2004, Expert Opin Biol Ther., 4, 1395-1402; Ferrara, 2004, Endocr. Rev., 25, 581-611; 将其内容并入本文作为参考。根据优选的实施方案,抑制 VEGF 的化合物是 VEGF 或者相关的家族成员例如(VEGF B, I, C, D; PDGF)的抗体或其抗体片段或适配体。优选的实例是抗 VEGF 抗体,例如 Avastin™(也称为贝伐单抗, 基因泰克公司)或其片段,例如 Lucentis™(也称为 rhuFab V2 或 AMD-Fab; 雷珠单抗, 基因泰克公司)和其它抗 VEGF 化合物,例如 VEGF 抑制性适配体,例如 Macugen™(也称为培加尼布钠, 抗 VEGF 适配体或 EYE001, 辉瑞公司)。根据更优选的实施方案,抑制 VEGF 的化合物可以进一步是免疫抑制化合物,并且更优选选自钙依赖磷酸酶抑制剂和 mTOR 抑制剂。

本文所用的“抗体”包括多克隆和单克隆抗体制剂、CDR-移植抗体制

剂以及与抗体的母体分子显示免疫结合性质的包括杂交抗体、改造抗体、 $F(AB)'_2$ 片段、 $F(AB)$ 分子、 Fv 片段、单域抗体、嵌合抗体及其功能性片段的制剂。抗体也可以被人源化。术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。术语“单克隆抗体”指衍生自单一克隆(包括任何真核、原核或噬菌体的克隆)的抗体或其功能性片段和不通过所述方法产生的抗体或其功能性片段。

钙依赖磷酸酶抑制剂的非限制性实例是他克莫司(也称为 FK-506-藤泽制药公司(Fujisawa Pharma, co))、LX211(也称为 ISAtx247-Iso Teknika, Inc)、子囊霉素、吡美莫司和环孢菌素及其衍生物, 包括在以上化合物定义中列出的那些。根据最优化的实施方案, 本发明的钙依赖磷酸酶抑制剂是环孢菌素 A。参见例如 Wilasrusmee 等人, 2005(Int. Angiol.; 24, 372-379)说明了环孢菌素的抗血管生成性质。

mTOR 抑制剂的非限制性实例是雷帕霉素(也称为西罗莫司, 惠氏公司)、坦西莫司(temsirolimus)(CCI-779, 惠氏公司)、依维莫司(RAD001, 诺华制药公司)和 AP23573(Ariad 制药公司)以及它们的衍生物, 包括在以上化合物定义中列出的那些。

根据另一个实施方案, 所述的组合产品进一步包含有效量的生物可相容的聚合物或纤维蛋白胶组分, 以使所述的抑制 VEGF 的化合物和/或所述皮质类固醇延迟释放, 特别是当该组合产品施用于眼内之后能延迟释放进入眼内部。根据另一个特别的实施方案, 所述组合产品进一步包含有效量的眼用可相容的溶剂组分, 以溶解所述聚合物或纤维蛋白胶组分, 当组合产品被施用于眼内后, 可以有效地使所述抑制 VEGF 的化合物和/或所述皮质类固醇相对于不含聚合物或纤维蛋白胶组分的基本相同的组合物的眼内施用而言形成在眼中的延迟释放。

在本发明的另一方面, 本发明的组合产品可以进一步包含选自下列的化合物: 雌激素(例如雌二醇)、雄激素(例如睾酮)、视黄酸衍生物(例如 9-顺式-视黄酸、13-反式-视黄酸、全-反式-视黄酸)、维生素 D 衍生物(例如卡泊三醇、卡泊三烯)、非甾体抗炎药、选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI; 例如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀)、三环抗抑郁药(TCA; 例如马普替林、

阿莫沙平)、苯氧基苯酚(例如三氯生)、抗组胺药(例如氯雷他定、依匹斯汀)、磷酸二酯酶抑制剂(例如异丁司特)、抗感染药、蛋白激酶 C 抑制剂、MAP 激酶抑制剂、抗凋亡药、生长因子、营养性维生素、不饱和脂肪酸和/或眼用抗感染药,用于治疗本文所述的眼障碍(参见例如 US 2003/0119786; WO 2004/073614; WO 2005/051293; US 2004/0220153; WO 2005/027839; WO 2005/037203; WO 03/0060026 公开的化合物)。在本发明另一个实施方案中,可以应用这些药物的混合物。可以应用的眼用抗感染药包括但不限于青霉素类(氨苄西林、阿洛西林、羧苄西林、双氯西林、甲氧西林、萘夫西林、苯唑西林、青霉素 G、哌拉西林和替卡西林),头孢菌素类(头孢孟多、头孢唑林、头孢噻肟、头孢磺啉、头孢他啶、头孢曲松、头孢噻吩和拉氧头孢),氨基糖苷类(阿米卡星、庆大霉素、奈替米星、妥布霉素和新霉素),其它药物例如氨基曲南、杆菌肽、环丙沙星、克林霉素、氯霉素、复方新诺明、夫西地酸、亚胺培南、甲硝唑、替考拉宁和万古霉素),抗真菌药(两性霉素 B、克霉唑、益康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、伊曲康唑、酮康唑、咪康唑、那他霉素、奥昔康唑和特康唑),抗病毒药(阿昔洛韦、乙基脱氧尿苷、膦甲酸、更昔洛韦、碘苷、曲氟尿苷、阿糖腺苷和(S)-1-(3-羟基-2-膦酰基甲氧基丙基)胞嘧啶(HPMPC)),抗肿瘤药(细胞周期非特异性药,例如烷化剂类(苯丁酸氮芥、环磷酰胺、氮芥、美法仑和白消安)、蒽环类抗生素(多柔比星、道诺霉素和放线菌素 D)、顺铂和亚硝基脲),抗代谢药例如抗嘧啶药(阿糖胞苷、氟尿嘧啶和 5-氮杂胞苷),抗叶酸药(甲氨蝶呤),抗嘌呤药(巯嘌呤和巯鸟嘌呤),博来霉素,长春花生物碱类(长春新碱和长春碱),鬼臼毒素类(依托泊苷(VP-16))和亚硝基脲类(卡莫司汀, (BCNU)),和蛋白水解酶抑制剂例如纤溶酶原激活物的抑制剂。以上药物的局部施用和结膜下施用的剂量以及玻璃体内的剂量和玻璃体内半衰期可以查阅 *Intravitreal Surgery Principles and Practice*(玻璃体内手术原理和实践), Peyman G A 和 Shulman, J 编辑, 第二版, 1994, Appleton-Longe, 其相关章节特别并入本文用作参考。

根据另一个实施方案,所述的组合产品进一步包含可药用载体。此类药用载体可以是无菌的液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成

来源的油，例如花生油、豆油、矿物油等。盐水溶液和葡萄糖水溶液、聚乙二醇(PEG)水溶液和甘油水溶液也可以用作液体载体，特别是用于可注射的溶液。适合的药用赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、甘油、丙二醇、水等。如果需要的话，组合产品还可以包含少量润湿剂或乳化剂或 pH 缓冲剂或增粘剂。适合的药用载体的实例在 E. W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药理学)”中描述。在优选的实施方案中，组合产品根据适用于注射入眼内的药物组合物的常规方法进行配制。典型的是，用于注射的组合产品是在无菌等渗水性缓冲液中的溶液。在必要时，组合产品还可以包含增溶剂。通常，成分可以单独地或者以在单位剂型中混合的方式提供，例如，采用在密闭容器例如标有活性剂定量的安瓿或者小药囊中的冻干粉末或无水浓缩物的方式提供。当组合产品用于通过输注施用，可以将其用包含无菌的药用级的水或盐水的输注瓶分装。当组合产品通过注射施用，可以提供注射用无菌水或盐水的安瓿，以便在施用前可以混合成分。

根据本发明，在组合产品中抑制 VEGF 的化合物(例如环孢菌素 A)以小于或等于约 10%、优选小于或等于约 5%、更优选小于或等于约 2%、甚至更优选小于或等于约 1%的量存在。在有利的实施方案中，其为小于或等于约 0.5%、优选小于或等于约 0.1%、更优选小于或等于约 0.05%并且甚至更优选小于或等于 0.01%。根据特别的实施方案，抑制 VEGF 的化合物是环孢菌素 A 并且其在组合产品中的浓度在约 0.001%至约 0.05%之间(例如 0.049%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%和 0.001%)。

根据本发明，当施用组合产品用于治疗眼前部疾病时，组合产品中皮质类固醇以约 0.01%至约 4%的量存在，更优选的是其以约 0.01%至约 1.0%(例如 1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%)的量存在。在特别的实施方案中，其以约 0.01%至约 0.12%的量存在。在有利的实施方案中，其是约 0.012%。

根据本发明，当施用组合产品用于治疗眼后部疾病时，组合产品中皮

质类固醇以 0.05 mg 至约 2 mg、更特别的是约 0.05 mg 至约 1 mg 并且甚至更特别的是约 0.05 至约 0.5 mg 的量存在。

对于皮质类固醇的剂量，推荐的剂量如下：

眼用皮质类固醇	对于眼部施用的 最低批准浓度	最低标准推荐剂量
戊酸氯可托龙	0.1%	N/A
氢化可的松	1.0%	0.5 µg/每天 3 次
地塞米松	0.1%	0.05 µg/每天 4-6 次
氟米龙	0.1%	0.05 µg/每天 2-4 次
氯替泼诺碳酸乙酯	0.2%	0.1 µg/每天 4 次
甲羟松	1.0%	0.5 µg/至多每 4 小时
乙酸泼尼松龙	0.12%	0.06 µg/每天 2-4 次
利美索龙	1.0%	0.5 µg/每天 4 次

(N/A = 不可用)

对于皮质类固醇，例如在 Merck Manual of Diagnosis & Therapy(第 17 版, MH Beers 等人, Merck & Co.)和 Physicians' Desk Reference 2003(第 57 版, Medical Economics Staff 等人, Medical Economics Co., 2002)中提供了其它标准推荐剂量。在一个实施方案中，施用的皮质类固醇的剂量是等价于如本文定义的泼尼松龙剂量的剂量。例如皮质类固醇的低剂量可以考虑为等价于泼尼松龙的低剂量的剂量。

根据本发明，皮质类固醇的浓度可以是最低批准浓度(参见上表)或者是最低批准浓度的 95%或更低。例如，本发明的皮质类固醇的低浓度可以是最低批准浓度的 90%、85%、80%、70%、60%、50%、25%、10%、5%、2%、1%、0.5%或 0.1%。

例如，对于眼部施用，戊酸氯可托龙的低浓度在 0.01%至 0.1%之间(例如 0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%)，氢化可的松的低浓度在 0.01%和 1.0%之间(例如 1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%)，地塞米松的低浓度在 0.01%和 0.1%之间(例如 0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、

0.06%、0.05%和 0.01%), 氟米龙的低浓度在 0.01%和 0.1%之间(例如 0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%), 氯替泼诺碳酸乙酯的低浓度在 0.01%和 0.2%之间(例如 0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%), 甲羟松的低浓度在 0.01%和 1.0%之间(例如 1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%), 利美索龙的低浓度在 0.01%和 1.0%之间(例如 1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%), 并且泼尼松龙的低浓度在 0.01%和 0.12%之间(例如 0.12%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%和 0.01%)。

根据一个特别的实施方案, 本发明的组合产品包含 0.012%的乙酸泼尼松龙和 0.05%环孢菌素。

根据另一个实施方案, 本发明涉及在需要该治疗的患者中抑制、治疗或预防眼组织的新血管生成和相关疾病或病症的方法, 该方法包括给所述患者施用本发明的组合产品的步骤。

根据一个实施方案, 施用(i)至少一种抗血管生成化合物和(ii)至少一种皮质类固醇, 能够对抑制、治疗或预防眼组织的新血管生成及相关障碍产生协同作用。

根据一个特别的实施方案, 施用(i)至少一种抑制 VEGF 的化合物和(ii)至少一种皮质类固醇, 能够对抑制、治疗或预防眼组织的新血管生成及相关障碍产生协同作用。

根据另一个特别的实施方案, 施用(i)至少一种钙依赖磷酸酶抑制剂或/和 mTOR 抑制剂和(ii)至少一种皮质类固醇, 能够对抑制、治疗或预防眼组织的新血管生成及相关障碍产生协同作用。

根据一个优选的实施方案, 施用(i)至少一种环孢菌素、甚至更优选环孢菌素 A, 和(ii)至少一种皮质类固醇, 能够对抑制、治疗或预防眼组织的新血管生成及相关障碍产生协同作用。

本文所用的“患者”指的是任何具有可能患有新血管生成的眼组织的动物。优选的动物是哺乳动物, 包括但不限于人和其它灵长类。该术语还包括家畜, 例如牛、猪、绵羊、马、狗和猫。术语“患者”绝不限于特定

的疾病状态，它包括已经发展为所述疾病的患者和尚未得病的患者。根据本发明特别的实施方案，用本发明的组合产品治疗的患者不经历细胞移植，并且更特别的是不患有移植物抗宿主病(GVHD)。

根据本发明，该方法可以用于抑制、预防和治疗特征为产生眼新血管生成及相关障碍的多种疾病和障碍。根据本发明，眼新血管生成及其相关障碍(或疾病或病症)是例如黄斑水肿、缺血性视网膜病变、眼内新血管生成、年龄相关的黄斑变性(AMD)(并且更特别的是渗出性 AMD)、角膜新血管生成、视网膜新血管生成、脉络膜新血管生成、早产儿视网膜病变、外伤性眼损伤、糖尿病性黄斑水肿、糖尿病视网膜缺血、糖尿病视网膜水肿、增殖性糖尿病性视网膜病变、乌枪疾病、多灶性脉络膜炎以及与任何眼的病理状态有关的任何新血管生成。

根据本发明，施用组合产品的化合物(i)和化合物(ii)可以同时或顺序施用或错开时间交替施用。同时施用指共同施用。在这种情况下，这两种必要的化合物[(i)和(ii)]可以在施用前混合以形成组合物，或者可以同时施用于患者。也可能顺序施用它们，即一个接着另一个，而不考虑本发明的组合产品中何种组分在先施用。最后，也可能应用错开时间交替施用或者在一定时间间隔下停止和重新开始的间歇施用的模式，所述的时间间隔可以是规律或不规律的。已经指出了这两种组分的施用途径和位点可以不同。施用的时间间隔并不关键，而且可以由技术人员定义。可能推荐的间隔为10分钟至72小时，有利的是30分钟至48小时，优选1至24小时并且非常优选1至6小时；但间隔也可以更长并且超过一个月。

用于眼部应用的组合产品的施用优选通过眼内注射进行，但其它施用方式也可以是有有效的。典型的是，眼用组合物是通过眼内(通过化学递送系统或侵入性装置)递送至个体。但是，本发明并不局限于眼内递送，还包括局部施用(眼外应用)或全身施用(例如通过口服或者其它非肠道途径，例如皮下施用)。非肠道施用在对于医师而言很明确的适宜情况下应用。优选的是，眼用组合物以适合于单次施用精确剂量的单位剂量形式施用。

如上文所述，向眼内区域的原位递送可以通过注射、插管或者其它侵入性装置来完成，所述装置被设计为向眼内特别腔室或组织(例如后房或视

网膜)导入精确计量的所需眼用组合物的形式。可以眼内注射至玻璃体(玻璃体内)或结膜下(结膜下),或在眼后(眼球后)进入巩膜内,或在眼球筋膜囊下(sub-Tenon),并且可以是贮库形式。还可以预期其它眼内施用的途径以及注射位点和形式,它们都涵盖于本发明范围内。在优选的实施方案中,本发明的组合产品通过视网膜下注射递送。

在一个实施方案中,眼用组合物通过眼内注射的(例如注射入玻璃体或视网膜下)以治疗或预防眼部病症。当眼用组合物通过眼内注射施用,活性成分应当浓缩以使注射体积最小化。例如,这种体积可能要求玻璃体液发生代偿性地排出,以防止眼内压升高和注射液通过递送用针形成的开放区泄漏。更优选的是,注射体积在约 1.0 mL 和 0.05 mL 之间。最优选的是,注射体积为约 0.1 mL。

对于注射,小于约 20 mg/mL 的浓度可以注射,并且任何量都可能有效,这取决于上述因素。优选施用剂量为约 10 mg/mL。样品浓度包括但不限于约 5 µg/mL 至约 50 µg/mL; 约 25 µg/mL 至约 100 µg/mL; 约 100 µg/mL 至约 200 µg/mL; 约 200 µg/mL 至约 500 µg/mL; 约 500 µg/mL 至约 750 µg/mL; 约 500 µg/mL 至至多 1 mg/mL 等。优选 50 mg/mL。对于一种所述组合产品,化合物(i)和(ii)的浓度可以进一步不同。在优选的实施方案中,施用最多 100 微克化合物(ii)。

眼内注射可以通过本领域众所周知的多种方法进行。例如,可以用例如 Betadine® 的无菌药物清洗眼睛,并且将在适合的载体中的本发明化合物用精确规格的针(例如 27 号针)在眼内某位置进行注射,以使化合物置于朝向腹面的后极处。可能有必要在注射前应用正压以使眼睛准备注射。在某些情况中,有必要预先进行玻璃体切割术。局部麻醉或者全身麻醉可能是有必要的。

用于实现本发明方法的适合注射器可以装配 21-40 号的针,并且优选小容量的,例如 1.5 mL 或者更优选 0.1 mL。尽管针和注射器可以是针可从注射器上分离的类型,优选的配置是注射器/针为整体的结构。这显然将限制针从注射器脱离的可能性。也优选防拆封的类型。因此,本发明的组合产品可以以单个单位剂量的形式提供,或者以分别含有组合产品的一部

分的分开的单位剂量的形式提供，二者都装在预先制备好的可直接施用的注射器中。

适合的注射器类型例如由 Becton Dickinson and Company 生产的商品名为 Uniject® 的注射器。在这种注射器类型中，物质受到施加在带有针的柔韧储器壁上压力的压迫而不是通过活塞压迫，从而通过针进入眼内。正如其名称所示，储器和针的结构形成了单一的单位。

用于治疗或预防眼部障碍的局部应用的本发明的眼用组合产品可以是软膏剂、凝胶剂或滴眼剂。局部眼用组合物进一步可以是能够在原位发生胶凝的水性制剂。这种制剂包含一定浓度的凝胶剂，当与眼或眼外的泪液接触时该浓度能够有效地促进胶凝作用。适合的胶凝剂包括但不限于热固性聚合物，例如环氧乙烷和环氧丙烷的四取代乙二胺嵌段共聚物(例如泊洛沙姆)；聚卡波非；和多糖类，例如胶凝糖、角叉菜胶(例如 κ-角叉菜胶和 ι-角叉菜胶)、壳聚糖和藻酸盐树胶。

本文所用的短语“能够在原位发生胶凝”不仅包括与眼或眼外泪液接触后形成凝胶的低粘度液体，还包括粘度更大的液体，例如半流体和触变凝胶，当其施用于眼时表现出显著增大的粘度或凝胶劲度(stiffness)。

为了制备用于治疗眼部障碍的局部眼用组合物，将治疗有效量的本发明的组合产品按本领域已知的技术置于眼用载体中，例如，US 5,041,434 公开了包含甾体的局部眼用制剂，而 US 4,271,143 和 US 4,407,792 描述了用于形成高粘度凝胶的眼用药物和高分子量聚合物的缓释眼用制剂。另外 GB 2007091 描述了凝胶形式的眼用组合物，该组合物包含羧基乙烯基聚合物的水溶液、水溶性碱性物质和眼用药物。可选择的是，US 4,615,697 公开了基于生物粘附剂和治疗剂例如抗炎剂的控释组合物和应用方法。

本方法中所用的组合产品的施用量和局部眼用组合产品中化合物的浓度取决于稀释剂、递送系统或装置、患者的临床状况、制剂中的化合物的副作用和稳定性。因此，医师根据对于所述患者或相似患者的临床经验应用包含适合浓度的化合物(i)和/或(ii)的适合制剂并且选择施用制剂的量。

由于该组合产品包含两种或多种活性剂，这些活性剂可以作为混合物施用，在同一眼用组合物中的混合物，单独的制剂、缓释制剂、脂质体、

微囊或任何前述实施方案。

组合产品也可以按照本领域技术人员已知的治疗或预防眼部障碍的方法，以缓释制剂(应用载体制剂例如微球、微囊、脂质体等)、局部施用的软膏剂或溶液剂、静脉内溶液剂或混悬剂或者眼内注射剂的形式施用。“缓释”、“定时释放”或“控释”指的是治疗活性组分以控制的速率从制剂中释放出来，以便保持历经一段时间范围例如约 12 至约 24 小时保持组分的治疗有益水平(但是低于毒性水平)，从而提供例如 12 小时或 24 小时的剂型。可以眼内施用定时释放药物递送系统，以取得组合产品历经一段时间缓释的效果。组合产品可以是载体的形式，例如微囊或巨大囊或生物可相容的聚合物基质，所述的聚合物例如聚己酸内酯、聚羟基乙酸、聚乳酸、聚酐、聚乳酸-共-乙醇酸交酯、聚氨基酸、聚环氧乙烷、丙烯酸封端聚环氧乙烷、聚酰胺、聚乙烯、聚丙烯腈、聚磷腈、聚原酸酯、乙酸异丁酸蔗糖酯(SAIB)，以及其它聚合物，例如美国专利号 6,667,371; 6,613,355; 6,596,296; 6,413,536; 5,968,543; 4,079,038; 4,093,709; 4,131,648; 4,138,344; 4,180,646; 4,304,767; 4,946,931 所公开的那些，将其全部内容并入本文用作参考，或者是可以配制成微球或脂质体的脂类。显微的或肉眼可见的眼用组合物可以通过针施用，或者可以通过眼内缝合例如玻璃体腔内或视网膜下腔缝合植入。缓释的性质可以通过多种载体制剂来提供(包衣或者未包衣的微球、包衣或者未包衣的胶囊、脂类或聚合物组分、单室或多室结构以及上述的组合等)。微球、微囊、脂质体等的配制和装载及其眼内植入都是本领域技术人员已知的标准技术。

本发明还提供了治疗或预防与新血管生成有关的眼部障碍的方法，所述的方法包括施用本发明的组合产品的步骤，所述组合产品在生物可相容的、生物可降解的基质中，例如凝胶或者聚合物的形式，其优选适合于插入视网膜或眼睛的前部或后部的空腔内，作为植入物。在组合产品作为植入物递送的情形中，其可以作为液体加入至任何已知的生物可相容的、生物可降解的基质中，或者形成例如微团(应用已知的化学方法)或者微粒的形式。

缓释递送系统包括任何一种生物聚合物(基于生物学的体系)、应用脂

质体、胶体、树脂的体系和其它聚合物递送体系或者有分室的储库，其可以与本文所述的组合物一起应用以提供持续的或长期的治疗性化合物的来源。

在所制备的任何缓释装置中，所述化合物(i)和/或(ii)优选以占植入物重量的约10%至90%的量存在。更优选的是，所述化合物(i)和/或(ii)占植入物重量的约50%至约80%。在优选的实施方案中，所述化合物(i)和/或(ii)占植入物重量的约50%。在特别优选的实施方案中，所述化合物(i)和/或(ii)占植入物重量的约70%。

在一种形式中，用包埋于生物可溶蚀的聚合物基质中的化合物(i)和/或(ii)来配制本发明方法中所有的植入物。化合物的释放是通过以下过程实现的：聚合物溶蚀，继而原先包埋的化合物暴露于玻璃体，然后化合物溶解并且释放。通过该形式的药物释放获得的释放动力学与通过聚合物溶胀释放药物的制剂(例如水凝胶，例如甲基纤维素)获得的不同。在后者的情况中，活性化合物不通过聚合物的溶蚀释放，而是通过聚合物的溶胀，将活性化合物从暴露的通路中以液体扩散进行释放。决定释放动力学的参数包括活性化合物颗粒的大小、活性化合物的水溶性、活性化合物与聚合物的比例、制备方法、暴露的表面积以及聚合物的溶蚀速率。

示例性的特别引人注意的生物可相容的、非生物可降解的聚合物包括聚氨基甲酸酯或聚脲类、特别是聚氨基甲酸酯，可以通过交联产生非生物可降解的聚合物的聚合物例如交联聚乙酸乙烯酯等。乙烯-乙烯基酯共聚物也特别引人注意，其酯含量为4%至80%，例如乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)共聚物、乙烯-己酸乙烯酯共聚物、乙烯-丙酸乙烯酯共聚物、乙烯-丁酸乙烯酯共聚物、乙烯-戊酸乙烯酯共聚物、乙烯-三甲基乙酸乙烯酯共聚物、乙烯-二乙基乙酸乙烯酯共聚物、乙烯-3-甲基丁酸乙烯酯共聚物、乙烯-3,3-二甲基丁酸乙烯酯共聚物和乙烯-苯甲酸乙烯酯共聚物。

其它示例性的天然存在的或合成的非生物可降解的聚合材料包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑的聚氯乙烯、增塑的聚酰胺、增塑的聚酰胺纤维、增塑的软聚酰胺纤维、增塑的聚对苯二甲酸亚乙酯、天然橡胶、硅酮、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、聚四氟乙烯、

聚二氯乙烯、聚丙烯腈、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚(三氟氯乙烯)、氯化聚乙烯、聚(4,4'-异亚丙基二亚苯基碳酸酯)、二氯乙烯-丙烯腈共聚物、氯乙烯富马酸二乙酯共聚物、硅酮、硅橡胶(特别是药用级)、聚二甲基硅氧烷、乙烯-丙烯橡胶、硅酮-碳酸酯共聚物、二氯乙烯-氯乙烯共聚物、氯乙烯-丙烯腈共聚物、二氯乙烯-丙烯腈共聚物、聚烯烃、聚(乙烯基-烯烃)、聚苯乙烯、聚(卤烯烃)、乙烯类聚合物、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚氧化物、聚酯、聚酰胺和聚碳酸酯。

活性化合物(i)和/或(ii)从植入物中的扩散还可以通过植入物的结构控制。例如,化合物(i)和/或(ii)从植入物中的扩散可以通过附着于包含药物的聚合物层上的膜来控制。该膜层位于包含化合物(i)和/或(ii)的聚合物层和预期的治疗位点之间。该膜可以包含任何上述生物可相容的材料、除聚合物中存在的化合物(i)和/或(ii)以外的其它物质、包含化合物(i)和/或(ii)的聚合物的组合物、预期的扩散速率等。

本领域技术人员应当理解,本发明的方法中应用的任何眼用组合产品在眼内环境中的停留时间取决于特别是以下因素:制剂中所用的化合物的物理化学和/或药理学性质、所用化合物的浓度、化合物的生物利用度、所治疗的疾病、施用方式和优选的治疗时间。通常根据眼内所需的作用时间和所治疗的疾病而打破这种平衡。

根据本发明的方法,治疗频率根据被治疗的疾病、化合物(i)和/或(ii)的可递送浓度以及递送方法确定。如果通过玻璃体内注射递送组合产品,剂量的频率可以为每月一次。优选的剂量频率是每三个月一次。剂量频率还可以通过观察确定,当前一次递送的组合产品明显清除后再递送下一剂量。通常,化合物的有效量是提供主观症状的减轻或客观上可鉴定的改善的量,所述的客观改善是能被临床医生或者其它合格的观察者所注意到的。

为了在预防或治疗眼部障碍的本发明方法中应用而制备的眼用组合产品优选具有的停留时间为数小时至数月甚至可能是数年,但停留时间为后者时,需要特别的递送系统以达到所述的持续时间,和/或可选择的是需要反复施用。最优选的用于本发明方法的组合产品的停留时间(即在眼内的持续时间)为数小时(即1至24小时)、数天(即1、2、3、4、5、6或7天)或

数周(即 1、2、3、4 周)。可选择的是,组合产品的停留时间为至少数月,例如 1 个月、2 个月、3 个月,停留时间也可达到 4、5、6、7 至 12 个月以上。

如果需要,本发明的方法或用途可以单独进行或者与一种或多种常规的治疗(例如光动力学疗法、激光手术、激光光凝术或者一种或多种生物学或药理学治疗方法。这些方法是本领域技术人员众所周知的,并且在文献中广泛公开)联合进行。多种治疗方法的应用提供给患者广泛基础的干涉。在一个实施方案中,本发明的方法可以在外科干涉之前或之后进行。在另一个实施方案中,其可以在光动力学疗法、激光手术、激光光凝术之前或之后进行。那些本领域技术人员可以容易地配制适合的治疗方案和可以应用的参数。

本发明进一步涉及改善经历一种或多种以上列出的常规治疗的患者的治疗的方法,该方法包括与本发明的组合产品共同治疗所述患者。

根据另一个实施方案,本发明涉及在患者中抑制、治疗或者预防血管生成介导的眼部疾病或病症的方法,该方法包括给所述患者施用抑制、减轻或预防血管生成的有效量的组合产品,所述的组合产品包含(i)至少一种抗血管生成化合物和(ii)至少一种皮质类固醇。

根据另一个实施方案,本发明涉及在患者中抑制、治疗或者预防血管生成介导的眼部疾病或病症的方法,该方法包括给所述患者施用抑制、减轻或预防血管生成的有效量的组合产品,所述的组合产品包含(i)至少一种抑制 VEGF 的化合物和(ii)至少一种皮质类固醇。

根据另一个实施方案,本发明涉及在患者中抑制、治疗或者预防血管生成介导的眼部疾病或病症的方法,该方法包括给所述患者施用抑制、减轻或预防血管生成的有效量的组合产品,所述的组合产品包含(i)至少一种钙依赖磷酸酶抑制剂或/和 mTOR 抑制剂和(ii)至少一种皮质类固醇。

根据一个优选的实施方案,本发明涉及在患者中抑制、治疗或者预防血管生成介导的眼部疾病或病症的方法,该方法包括给所述患者施用抑制、减轻或预防血管生成的有效量的组合产品,所述的组合产品包含(i)至少一种环孢菌素、甚至更优选环孢菌素 A,和(ii)至少一种皮质类固醇。

根据另一个实施方案，本发明涉及在患者中抑制、治疗或者预防血管生成介导的眼部疾病或病症的方法，该方法包括给所述患者共施用抑制、减轻或预防血管生成的有效量的(i)至少一种抗血管生成化合物和(ii)至少一种皮质类固醇。

根据另一个实施方案，本发明涉及在患者中抑制、治疗或者预防血管生成介导的眼部疾病或病症的方法，该方法包括给所述患者共施用抑制、减轻或预防血管生成的有效量的(i)至少一种抑制 VEGF 的化合物和(ii)至少一种引起过量聚集的基质降解增强的物质。

根据另一个实施方案，本发明涉及在患者中抑制、治疗或者预防血管生成介导的眼部疾病或病症的方法，该方法包括给所述患者共施用抑制、减轻或预防血管生成的有效量的(i)至少一种钙依赖磷酸酶抑制剂或/和 mTOR 抑制剂和(ii)至少一种皮质类固醇。

根据一个优选的实施方案，本发明涉及在患者中抑制、治疗或者预防血管生成介导的眼部疾病或病症的方法，该方法包括给所述患者共施用抑制、减轻或预防血管生成的有效量的(i)至少一种环孢菌素、甚至更优选环孢菌素 A，和(ii)至少一种皮质类固醇。

根据另一个实施方案，本发明涉及在患者中引起新血管生成消退的方法，该方法包括给所述患者施用有效量的组合产品，所述的组合产品包含(i)至少一种抗血管生成化合物和(ii)至少一种引起过量聚集的基质降解增强的物质。

根据另一个实施方案，本发明涉及在患者中引起新血管生成消退的方法，该方法包括给所述患者施用有效量的组合产品，所述的组合产品包含(i)至少一种抑制 VEGF 的化合物和(ii)至少一种引起过量聚集的基质降解增强的物质。

根据另一个实施方案，本发明涉及在患者中引起新血管生成消退的方法，该方法包括给所述患者施用有效量的组合产品，所述的组合产品包含(i)至少一种钙依赖磷酸酶抑制剂或/和 mTOR 抑制剂和(ii)至少一种引起过量聚集的基质降解增强的物质。

根据一个优选的实施方案，本发明涉及在患者中引起新血管生成消退

的方法，该方法包括给所述患者施用有效量的组合产品，所述的组合产品包含(i)至少一种环孢菌素、甚至更优选环孢菌素 A，和(ii)至少一种引起过量聚集的基质降解增强的物质。

根据另一个实施方案，本发明涉及在患者中引起新血管生成消退的方法，该方法包括给所述患者共施用(i)至少一种抗血管生成化合物和(ii)至少一种引起过量聚集的基质降解增强的物质。

根据另一个实施方案，本发明涉及在患者中引起新血管生成消退的方法，该方法包括给所述患者共施用(i)至少一种抑制 VEGF 的化合物和(ii)至少一种引起过量聚集的基质降解增强的物质。

根据另一个实施方案，本发明涉及在患者中引起新血管生成消退的方法，该方法包括给所述患者共施用(i)至少一种钙依赖磷酸酶抑制剂或/和 mTOR 抑制剂和(ii)至少一种引起过量聚集的基质降解增强的物质。

根据一个优选的实施方案，本发明涉及在患者中引起新血管生成消退的方法，该方法包括给所述患者共施用(i)至少一种环孢菌素、甚至更优选环孢菌素 A，和(ii)至少一种引起过量聚集的基质降解增强的物质。

本文所用的“引起新血管生成消退”指的是在患有新血管疾病、特别是以上定义的眼新血管疾病的个体中降低新血管系统的量，特别是眼中的新血管系统的量。

根据另一个实施方案，本发明涉及(i)至少一种抗血管生成化合物和(ii)至少一种皮质类固醇在制备用于在患者中预防性或治疗性治疗眼新血管生成及其相关障碍并且更特别的是那些以上提及的障碍的组合物中的用途。

根据另一个实施方案，本发明涉及(i)至少一种抑制 VEGF 的化合物和(ii)至少一种皮质类固醇在制备用于在患者中预防性或治疗性治疗眼新血管生成及其相关障碍并且更特别的是那些以上提及的障碍的组合物中的用途。

根据另一个实施方案，本发明涉及(i)至少一种钙依赖磷酸酶抑制剂或/和 mTOR 抑制剂和(ii)至少一种皮质类固醇在制备用于在患者中预防性或治疗性治疗眼新血管生成及其相关障碍并且更特别的是那些以上提及的障碍的组合物中的用途。

根据一个优选的实施方案，本发明涉及(i)至少一种环孢菌素、甚至更优选环孢菌素 A，和(ii)至少一种皮质类固醇在制备用于在患者中预防性或治疗性治疗眼新血管生成及其相关障碍并且更特别的是那些以上提及的障碍的组合物中的用途。

另一方面，本发明涉及药盒。本发明的一种药盒包含含有(i)至少一种抗血管生成化合物的容器和含有(ii)至少一种皮质类固醇的容器，以及用于为化合物的施用安排时间的说明书。本发明的另一种药盒包含用于制备的含有(i)至少一种抑制 VEGF 的化合物的容器和含有(ii)至少一种皮质类固醇的容器，以及用于为化合物的施用安排时间的说明书。本发明的另一种药盒包含用于制备的含有(i)至少一种钙依赖磷酸酶抑制剂或/和 mTOR 抑制剂的容器和含有(ii)至少一种皮质类固醇的容器，以及用于为化合物的施用安排时间的说明书。本发明优选的药盒包含用于制备的含有(i)至少一种环孢菌素、甚至更优选环孢菌素 A 的容器和含有(ii)至少一种皮质类固醇的容器，以及用于为化合物的施用安排时间的说明书。该容器可以是一起容纳化合物(i)和(ii)的单个容器，或者其可以是容纳分剂量的化合物(i)和(ii)的多个容器或室，例如泡罩包装。药盒还具有用于为组合产品的施用安排时间的说明书。说明书将指示个体在适合的时间摄入组合产品或分开的化合物。例如，适合递送组合产品的时间可以是当症状发生时。可选择的是，适合施用组合产品的时间可以是常规流程，例如每月一次或每年一次。化合物(i)和(ii)可以同时施用或它们以间隔足够接近产生协同响应的的时间分别施用。

本领域技术人员应当理解，本文所述的发明容许除了那些特别的描述外可以进行变通和修改。本发明包括了所有此类变通和修改。本发明还包括说明书中所涉及或陈述的所有单独的或以集合形式存在的步骤、特征、制剂和化合物，以及任何两种或多种步骤或特征的任意和全部的组合。

本文所引用的每篇文件、参考文献、专利申请或专利都以其全部内容并入本文作为参考，这意味着读者应当将上述文献作为本文的一部分来阅读和考虑。仅仅为了本文简明的原因，本文所引用的文件、参考文献、专利申请或专利都不再在本文中重复。

本发明并不限于本文所述的仅用于示例目的的特别实施方案的范围内。功能上等价的产品、制剂和方法显然涵盖在本文所述发明的范围之内。

本文所述的发明可以包括一个或多个数值范围(例如大小、浓度等)。数值的范围应当被理解为包括在范围内的所有数值,其包括限定此范围的数值以及接近此范围的数值,所述的接近此范围的数值可导致与非常接近于定义此范围边界的数值相同或基本相同的结果。

实施例:

在兔的血-视网膜屏障破坏模型中评价本发明的组合产品对 VEGF 诱导的血管渗漏的作用。

该研究的目的是在兔的 VEGF 诱导的血-视网膜屏障破坏模型中确定本发明的组合产品(以多种浓度进行试验)在降低血管渗漏中的作用(Edelman 等人, 2005, *Experimental Eye Research*, 80, 249-258)。

试验的组合是曲安奈德(TA)和环孢菌素 A(CsA)的混合物。

应用约 4 个月龄并且体重为 2.0 kg 至 2.5 kg 之间的雄性 Fauve de Bourgogne(着色的)兔(CEGAV-FR-61350 Saint Mars-d' Egrenne)。

研究设计

将 72(56)只着色的兔随机分为 7(7)组(每组 8 只动物)。

第 0 天,通过单玻璃体内注射将试验组合和对照(50 μ L)施用至右眼(左眼用作对照并且保持未处理)。

第 5 天,通过单玻璃体内注射 500 ng rhVEGF165(50 μ L)至右眼(试验和对照组)处理动物。

第 7 天,

- 在 VEGF 挑战 47 小时后,静脉内注射荧光素钠;
- 荧光素注射 1 小时后,应用无侵害的扫描眼部荧光光度测定法测定双眼玻璃体视网膜部分的荧光素渗漏;
- 右侧处理的眼和左侧未处理的眼之间玻璃体视网膜荧光素含量的比例 Rt 用于评价血-视网膜屏障的通透性的改变。

施用途径和方法

施用在第 0 天在所有组中进行。通过肌肉注射赛拉嗪(7.5 mg/kg)和氯

胺酮(32 mg/kg)将动物麻醉。应用适合的针(26-G 针)将试验组合和对照(50 μ L)注射入右眼的中玻璃体中。用聚维酮碘清洗每只眼后,在眼的颞上象限的边缘后约 3 mm 处注射。玻璃体内注射在操作显微镜下在扩大的眼(1 滴 Neosynephrine®; 去氧肾上腺素 10%和 1 滴 Mydriaticum®; 托吡卡胺 0.5%)上进行,在注射前滴注 15-20 分钟,应用接触镜。

血管渗漏的诱导

在第 5 天,通过用 100- μ L Hamilton 注射器,将具有载体蛋白(在 PBS 中稀释)的 500 ng rhVEGF₁₆₅ 单 50 μ L 玻璃体内注射至所有组的处理的眼中来诱导视网膜血管通透性的增加(Edelman 等人, ARVO meeting 2003, Fort Lauderdale, FL-USA. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44: ARVO e-abstract No. 328)。该注射是在通过肌内注射赛拉嗪(7.5 mg/kg)和氯胺酮(32 mg/kg)的混合物而麻醉的动物上在显微镜下进行的。瞳孔在之前(约 15-20 分钟)用一滴 Neosynephrine®和一滴 Mydriaticum®扩大(参见上述)。

血管渗漏的定量

在第 7 天,诱导 47 小时后,通过清醒状态的动物的耳缘静脉注射荧光素钠(10%在 0.9%盐水溶液中, 50 mg/kg)。注射荧光素 1 小时后,用 FM-2 Fluorotron Master 眼部光度计在双眼上测量眼部荧光素。在试验前 20 分钟,将兔用肌内注射 32 mg/kg 氯胺酮、7.5 mg/kg 赛拉嗪麻醉并且用一滴 Neosynephrine®和一滴 Mydriaticum®扩大瞳孔(参见上述)。沿着光学轴从角膜至视网膜进行一系列 148 步扫描(步大小为 0.25 mm)。

研究终止

在评价期结束时(第 7 天),通过静脉内注射过量的 Dolethal®将动物处死。

七个处理组(每组 8 只兔)如下(提供了剂量和百分比):

- 对照, 即单独载体
- TA 400 μ G(即 TA 0.8%)
- TA 135 μ G(即 TA 0.27%)
- TA 75 μ G(即 TA 0.15%)
- CsA 15 μ G(即 CsA 0.03%)

- TA 75 μ G + CsA 15 μ G(比例 5)(即 TA 0.15%/CsA 0.03%)
- TA 135 μ G + CsA 1.5 μ G(比例 90)(即 TA 0.27%/CsA 0.003%)

获得的结果在下表中概述:

处理	视网膜血管渗漏的抑制
CsA 15 μ g	无
TA 75 μ g	13%
TA 135 μ g	27%
TA 75 μ g + CsA 15 μ g	50%
TA 135 μ g + CsA 1.5 μ g	73%
TA 400 μ g	96%

因此, 本发明人已经显示:

- 玻璃体内注射曲安奈德诱导 VEGF 诱导的视网膜血管渗漏的剂量依赖性抑制; 在 400 μ g TA 剂量处观察到了显著的并且几乎完全的保护作用;
- CsA 无任何显著作用;
- 低亚治疗剂量的曲安奈德(即 75 μ g 和 135 μ g)联合 CsA 以特定的比例(即 5 和 90, 分别相应于 CsA 剂量为 15 μ g 和 1.5 μ g)比单独的 TA 显示出更大的作用。

类似地, 在一个分开的研究中, 75 μ g 曲安奈德联合 CsA 以比例为 100(即相应于 CsA 剂量为 0.75 μ g)比单独的 TA 显示出更大的作用(分别是 44%对 10%抑制 VEGF 诱导的视网膜血管渗漏)。