



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114423432 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 29

(21) 申请号 202080063801.6

T • 斯特雷耶夫斯基

(22) 申请日 2020.09.11

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
11287

(30) 优先权数据

代理人 林斯凯

62/900,060 2019.09.13 US

63/044,288 2020.06.25 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.11

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/050565 2020.09.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/051003 EN 2021.03.18

(71) 申请人 奥尔德拉医疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 D • 埃利奥特 S • G • 马哈塔
P • 萨尔波特达

权利要求书4页 说明书19页 附图1页

(54) 发明名称

甲氨蝶呤的眼用制剂

(57) 摘要

本公开提供了用于眼部施用(包括玻璃体内施用)的甲氨蝶呤制剂,以及所述制剂用于治疗增殖性玻璃体视网膜病(PVR)、眼内淋巴瘤(例如PVRL)和眼内炎症的用途。

1. 一种用于玻璃体内施用的组合物, 包含:
甲氨蝶呤和密度增强剂, 其中所述组合物在1mL粘度为至少1000厘沱且深度为1cm的硅油(SiO)中的通过速率小于10分钟。
2. 根据权利要求1所述的组合物, 其中所述通过速率小于8分钟。
3. 根据权利要求1或2所述的组合物, 其中所述SiO是聚二甲基硅氧烷5000厘沱油或聚二甲基硅氧烷1000厘沱油。
4. 根据权利要求1至3中任一权利要求所述的组合物, 其中甲氨蝶呤的浓度为约2mg/mL至约20mg/mL。
5. 根据权利要求4所述的组合物, 其中所述甲氨蝶呤的浓度为约8mg/mL。
6. 根据权利要求1至5中任一权利要求所述的组合物, 其中所述组合物的密度在20℃下为约1.0g/cm³至约1.20g/cm³。
7. 根据权利要求6所述的组合物, 其中所述组合物的密度在20℃下为至少约1.03g/cm³。
8. 根据权利要求1至7中任一权利要求所述的组合物, 其中所述密度增强剂包含蔗糖、海藻糖、葡萄糖、卡波姆、聚醋酸乙烯酯、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇(PEG)、甘油、聚(丙交酯)(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚乙交酯(PGA)、聚羟基丁酸、聚己内酯、聚戊内酯、聚磷腈、聚原酸酯、环糊精或它们的混合物。
9. 根据权利要求8所述的组合物, 其中所述密度增强剂包含蔗糖。
10. 根据权利要求9所述的组合物, 其中所述蔗糖的浓度为约0.5%w/v至约20%w/v。
11. 根据权利要求10所述的组合物, 其中所述蔗糖的浓度为约7.5%w/v。
12. 根据权利要求8所述的组合物, 其中所述密度增强剂是PEG。
13. 根据权利要求12所述的组合物, 其中所述PEG是PEG 4000。
14. 根据权利要求13所述的组合物, 其中所述PEG 4000的浓度为约5%至10%w/v。
15. 根据权利要求14所述的组合物, 其中所述PEG 4000为约7.5%w/v。
16. 根据权利要求1至15中任一权利要求所述的组合物, 还包含表面活性剂。
17. 根据权利要求16所述的组合物, 其中所述表面活性剂包含非离子表面活性剂。
18. 根据权利要求16所述的组合物, 其中所述表面活性剂选自聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单棕榈酸酯(吐温40)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单硬脂酸酯(吐温60)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯(吐温80)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三硬脂酸酯(吐温65)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三油酸酯(吐温85)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘40)、失水山梨糖醇单硬脂酸酯(司盘60)、失水山梨糖醇单油酸酯(司盘80)、失水山梨糖醇三硬脂酸酯(司盘65)和失水山梨糖醇三油酸酯(司盘85)。
19. 根据权利要求18所述的组合物, 其中所述表面活性剂是聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20)或聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯(吐温80)。
20. 根据权利要求17至19中任一权利要求所述的组合物, 其中所述表面活性剂以0.0015%w/v至约0.05%w/v的浓度存在。
21. 根据权利要求1至20中任一权利要求所述的组合物, 还包含缓冲剂。
22. 根据权利要求21所述的组合物, 其中所述缓冲剂选自硼酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、碳

酸盐、柠檬酸盐、四硼酸盐、磷酸氢盐、氨基丁三醇、羟乙基吗啉和THAM(三羟甲基氨基甲烷)。

23. 根据权利要求1至22中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物的pH为约5.5至约8.5。

24. 根据权利要求23所述的组合物,其中所述pH为约6.5至约7.5。

25. 根据权利要求1所述的组合物,包含

8mg/mL甲氨蝶呤;和

7.5%w/v蔗糖。

26. 根据权利要求25所述的组合物,还包含表面活性剂。

27. 根据权利要求26所述的组合物,其中所述表面活性剂为非离子表面活性剂。

28. 根据权利要求26所述的组合物,其中所述表面活性剂选自聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单棕榈酸酯(吐温40)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单硬脂酸酯(吐温60)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯(吐温80)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三硬脂酸酯(吐温65)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三油酸酯(吐温85)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘40)、失水山梨糖醇单硬脂酸酯(司盘60)、失水山梨糖醇单油酸酯(司盘80)、失水山梨糖醇三硬脂酸酯(司盘65)和失水山梨糖醇三油酸酯(司盘85)。

29. 根据权利要求28所述的组合物,其中所述表面活性剂是吐温20或吐温80。

30. 根据权利要求26至29中任一权利要求所述的组合物,其中所述表面活性剂以0.0015%w/v至约0.05%w/v的浓度存在。

31. 根据权利要求25至30中任一权利要求所述的组合物,还包含缓冲剂。

32. 根据权利要求31所述的组合物,其中所述缓冲剂选自硼酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、柠檬酸盐、四硼酸盐、磷酸氢盐、氨基丁三醇、羟乙基吗啉和THAM(三羟甲基氨基甲烷)。

33. 根据权利要求32所述的组合物,其中所述缓冲剂是磷酸盐。

34. 根据权利要求25至33中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物的pH为约5.5至约8.5。

35. 根据权利要求34所述的组合物,其中所述pH为约6.5至约7.5。

36. 根据权利要求1所述的组合物,包含

8mg/mL甲氨蝶呤;

7.5%w/v蔗糖;和

0.142w/v磷酸氢二钠二水合物,其中所述组合物的pH为约6至8。

37. 根据权利要求1所述的组合物,包含

8mg/mL甲氨蝶呤;

7.5%PEG 4000;和

0.142w/v磷酸氢二钠二水合物,其中所述组合物的pH为约6至8。

38. 一种预防增生性玻璃体视网膜病变(PVR)或降低PVR风险或治疗PVR的方法,包含向需要其的受试者的眼睛玻璃体内施用治疗有效量的权利要求1至37中任一权利要求所述的组合物。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中所述受试者已患有眼外伤。

40. 根据权利要求38的所述方法,其中所述受试者的眼睛已患有视网膜脱离。
41. 根据权利要求38至40中任一权利要求所述的方法,其中所述受试者的眼睛已接受所述视网膜脱离的玻璃体视网膜手术。
42. 根据权利要求38至41中任一权利要求所述的方法,其中所述视网膜脱离是原发性视网膜脱离。
43. 根据权利要求42所述的方法,其中所述原发性视网膜脱离是孔源性视网膜脱离。
44. 根据权利要求38至41中任一权利要求所述的方法,其中所述视网膜脱离是继发性视网膜脱离。
45. 根据权利要求44所述的方法,其中所述继发性视网膜脱离是孔源性视网膜脱离、牵拉性视网膜脱离或组合牵拉性-孔源性视网膜脱离。
46. 根据权利要求38至45中任一权利要求所述的方法,其中所述眼睛通过或已通过向所述后段施用硅油(SiO)进行治疗。
47. 根据权利要求46所述的方法,其中所述SiO作为术后填塞物施用。
48. 根据权利要求46或47所述的方法,其中所述组合物通过玻璃体内注射到所述SiO中施用。
49. 根据权利要求46或47所述的方法,其中所述组合物与所述SiO共同施用。
50. 根据权利要求46至49中任一权利要求所述的方法,其中所述SiO是粘度为至少1000厘沱的SiO。
51. 根据权利要求50所述的方法,其中所述SiO是粘度为约1000厘沱的聚二甲基硅氧烷。
52. 根据权利要求46至49中任一权利要求所述的方法,其中所述SiO是粘度为约5000厘沱的SiO。
53. 根据权利要求52所述的方法,其中所述SiO是粘度为约5000厘沱的聚二甲基硅氧烷。
54. 根据权利要求38至53中任一权利要求所述的方法,其中所述甲氨蝶呤的施用剂量为每次施用约50 μ g至约600 μ g。
55. 根据权利要求54所述的方法,其中所述甲氨蝶呤的所述施用剂量为每次施用约400 μ g。
56. 根据权利要求38至55中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物在视网膜损伤后每天施用于所述眼睛至少一次,持续至少5天。
57. 根据权利要求38至55中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物在治疗视网膜损伤后每天施用于所述眼睛至少一次,持续至少5天。
58. 根据权利要求38至55中任一权利要求所述的方法,其中所述组合物每周或每两周施用于所述眼睛一次。
59. 根据权利要求38至58中任一权利要求所述的方法,其中所述治疗持续至少1周。
60. 根据权利要求59所述的方法,其中所述治疗持续至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月或至少1年。
61. 根据权利要求38至60中任一权利要求所述的方法,其中所述受试者具有一或多种

PVR发展的风险因素。

62. 根据权利要求61所述的方法, 其中所述受试者具有以下病状中的一或多种病状的既往史: 慢性眼部炎症、感染性视网膜炎、多发性视网膜脱离、大面积视网膜破裂或巨大视网膜撕裂、多发性视网膜破裂、眼外伤、与玻璃体出血相关联的视网膜脱离、脉络膜脱离以及它们的组合。

63. 根据权利要求61所述的方法, 其中所述受试者已有玻璃体或视网膜下出血、过度冷疗、内引流术期间的色素释放或它们的组合。

64. 一种治疗眼内淋巴瘤或眼内炎症的方法, 包含向需要其的受试者的眼睛玻璃体内施用治疗有效量的权利要求1至37中任一权利要求所述的组合物。

65. 根据权利要求64所述的方法, 其中所述受试者接受眼内淋巴瘤治疗。

66. 根据权利要求65所述的方法, 其中所述眼内淋巴瘤是原发性玻璃体视网膜淋巴瘤(PVRL)。

67. 根据权利要求65至66中任一权利要求所述的方法, 其中所述受试者还患有脑神经系统淋巴瘤(PCNSL)。

68. 根据权利要求65所述的方法, 其中所述淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤。

69. 根据权利要求64所述的方法, 其中所述受试者接受眼内炎症治疗。

70. 根据权利要求69所述的方法, 其中所述眼内炎症选自葡萄膜炎; 黄斑囊样水肿(CME); 黄斑水肿或糖尿病性黄斑水肿; 脉络膜新生血管; 和假体膜病变。

71. 根据权利要求64至70中任一权利要求所述的方法, 其中所述甲氨蝶呤的施用剂量为100 μ g至800 μ g, 或100 μ g/0.1mL至800 μ g/0.1mL。

72. 根据权利要求71所述的方法, 其中所述甲氨蝶呤的所述施用剂量为400 μ g或400 μ g/0.1mL。

73. 根据权利要求64至72中任一权利要求所述的方法, 其中所述组合物每4周(月)施用一次、每两周施用一次、每周施用一次、每周施用两次、每周施用三次或每周施用四次。

74. 根据权利要求64至73中任一权利要求所述的方法, 其中所述治疗包括诱导期和任选的巩固期和/或维持期。

75. 根据权利要求74所述的方法, 其中所述诱导期是所述组合物每周施用两次或每周施用至多四次。

76. 根据权利要求74至75中任一权利要求所述的方法, 其中所述巩固期, 存在时, 包含每周施用一次或每两周施用一次。

77. 根据权利要求74至76中任一权利要求所述的方法, 其中所述维持期, 存在时, 包含每两周施用一次或每月施用一次。

甲氨蝶呤的眼用制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求于2019年9月13日提交的美国临时申请序列号62/900,060和于2020年6月25日提交的美国临时申请序列号63/044,288的权益,其全部公开内容通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 增生性玻璃体视网膜病变(PVR)是在孔源性视网膜脱离后发生的临床综合征,孔源性视网膜脱离是诸如由视网膜破裂(例如视网膜撕裂或视网膜裂孔)及其手术修复引起。PVR的发病机理涉及细胞释放到玻璃体腔(视网膜外细胞)中,在那里这些细胞进行复制并在视网膜的内表面和/或外表面上形成视网膜周围纤维细胞膜,从而引起视网膜缩短和视网膜牵引。PVR的特征在于视网膜内纤维化和弹性降低,导致视网膜的牵引性抬高和随后出现的新的视网膜破裂和复发性视网膜脱离。PVR可能发生在未经治疗的视网膜脱离的眼睛中或诸如视网膜冷凝术、激光视网膜固定术、充气性视网膜固定术、巩膜扣带术和/或玻璃体切除术等视网膜手术后。PVR的患病率变化很大,但估计占有孔源性视网膜脱离病例的约5%至12%(权(Kwon)等人,眼科学的发展(Dev Ophthalmol.),2016;55:154-62)。PVR及其相关联的视网膜牵引是最初成功修复视网膜脱离失败(即复发性视网膜脱离)的主要原因之一,并且存在于大约75%失败的视网膜脱离修复中(萨达卡(Sadaka)等人,临床眼科学(Clinical Ophthalmology),2016;10:1811-1817)。

[0004] 视网膜脱离手术可包括巩膜扣带术、充气性视网膜固定术和玻璃体切除术(PPV)。充气性视网膜固定术涉及将气体注射到玻璃体腔中,而视网膜脱离的PPV涉及玻璃体摘除并且用填塞剂,诸如硅油或气体,替换玻璃体。填塞剂提供横跨视网膜破裂的表面张力,防止流体进一步流入视网膜下腔,直到视网膜固定术(光凝固术或冷凝术)提供永久性密封。对于涉及PVR的复杂脱离,经常使用硅油。常用硅油的粘度包括1,000厘沱和5,000厘沱。硅油的比重(0.97g/mL)低于玻璃体(1.005g/mL至1.008g/mL),因此它们会漂浮在玻璃体腔中。同样,由于气体的比重很低(约0.001g/mL),因此它们也会漂浮在玻璃体腔中,并且比硅油具有更大的浮力。较重的硅油(HSO)和全氟化碳液体已被用于下视网膜破裂,因为较轻的硅油和气体对于这些位置处的视网膜破裂可能是不太有效的填塞物。考虑到视网膜脱离和视网膜脱离手术后PVR的患病率,已施用抗炎剂和免疫抑制剂以控制PVR并且降低PPV的失败率。使用抗炎药或免疫抑制剂可能对PVR风险较高的受试者有益。

[0005] 甲氨蝶呤(MTX)是具有免疫抑制特性的抗肿瘤抗代谢物,并且抑制需要叶酸作为辅因子的酶,包括参与DNA复制所必需的核苷酸生物合成的酶。MTX已用于治疗慢性炎性和纤维化病状。在眼科学中,MTX已被用于治疗葡萄膜炎、类天疱疮、巩膜炎和巩膜外层炎、以及原发性眼内淋巴瘤。视网膜复位手术后玻璃体腔内施用MTX的研究表明有希望降低手术后视网膜脱离的发生率(本纳(Benner)等人,英国医学杂志开放眼科学(BMJ open ophth.),2019;4:e000293;萨达卡等人,临床眼科学,2016;10:1811-1817)。期望的是用于治疗视网膜脱离后PVR的MTX的制剂,特别是对于硅油用作优选的填塞剂的情况,以及用于

治疗适合用MTX治疗的诸如眼内淋巴瘤和眼内炎性病状等其他眼部病状的MTX的制剂。

发明内容

[0006] 本公开提供了一种组合物,其包含甲氨蝶呤(MTX)和密度增强剂。在一些实施例中,组合物的特征在于通过深度为1cm的硅油(SiO)的通过时间小于10分钟。在一些实施例中,SiO是用于治疗视网膜脱离的SiO。在一些实施例中,SiO是粘度为至少1000厘沱的SiO,例如粘度为1000厘沱的聚二甲基硅氧烷。在一些实施例中,SiO是粘度为约5000厘沱的SiO。在一些实施例中,SiO是粘度为约5000厘沱的聚二甲基硅氧烷。

[0007] 在一些实施例中,密度增强剂选自蔗糖、海藻糖、葡萄糖、卡波姆、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇(PEG)、甘油、聚(丙交酯)(PLA)、聚(丙交酯-乙交酯)(PLGA)、聚乙交酯(PGA)、聚羟基丁酸、聚己内酯、聚戊内酯、聚磷腈、聚原酸酯、环糊精以及它们的混合物。在一些实施例中,密度增强剂以适当的量使用以提供期望的密度。在一些实施例中,组合物的密度为 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 或更大。在一些实施例中,组合物的密度为约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.08\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0008] 在一些实施例中,组合物还包含表面活性剂。在一些实施例中,表面活性剂为非离子表面活性剂。在一些实施例中,表面活性剂可增强MTX在水相中的分散。在一些实施例中,表面活性剂选自聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单棕榈酸酯(吐温40)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单硬脂酸酯(吐温60)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯(吐温80)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三硬脂酸酯(吐温65)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三油酸酯(吐温85)、失水山梨糖醇三油酸酯(司盘85)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘40)、失水山梨糖醇单硬脂酸酯(司盘60)、失水山梨糖醇单油酸酯(司盘80)和失水山梨糖醇三硬脂酸酯(司盘65)。在一些实施例中,表面活性剂是吐温20(聚山梨酯20)或吐温80(聚山梨酯80)。在一些实施例中,表面活性剂以约0.001%w/v至约0.05%w/v存在。

[0009] 在一些实施例中,组合物包括缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂是药学上可接受的缓冲剂,特别是用于玻璃体内施用。在一些实施例中,缓冲剂是硼酸盐、磷酸酯、碳酸氢盐、碳酸盐、柠檬酸盐、四硼酸盐、磷酸氢盐、氨丁三醇、羟乙基吗啉或THAM(三羟甲基氨基甲烷)。

[0010] 在一些实施例中,组合物的pH为约6至8。在一些实施例中,组合物的pH为约6.5至约7.5。在一些实施例中,组合物的pH适于玻璃体内施用。

[0011] 在一些实施例中,组合物具有浓度为约2mg/mL至约20mg/mL的MTX或其药用盐。在一些实施例中,MTX或其药用盐的浓度为约5mg/mL至约15mg/mL。

[0012] 在另一方面,MTX组合物用于预防增生性玻璃体视网膜病变(PVR)或降低其风险或治疗PVR。在一些实施例中,一种预防PVR或降低其风险或治疗PVR的方法包含向需要其的受试者的眼睛施用治疗有效量的本文所述的组合物。在一些实施例中,组合物玻璃体内施用。

[0013] 在一些实施例中,接受组合物治疗的受试者已患有眼外伤。在一些实施例中,受试者已患有视网膜脱离。在一些实施例中,接受治疗的受试者的眼睛已用视网膜脱离的玻璃体视网膜手术进行治疗。在一些实施例中,视网膜脱离是原发性视网膜脱离或继发性视网

膜脱离。在一些实施例中，视网膜脱离是孔源性视网膜脱离。

[0014] 在一些实施例中，接受治疗的受试者的眼睛通过或已通过向后段施用硅油 (SiO)，诸如用于视网膜脱离的填塞物，进行治疗。在一些实施例中，MTX组合物通过玻璃体内注射到玻璃体腔中的SiO中施用。在一些实施例中，MTX组合物与所施用的SiO共同施用以治疗视网膜脱离。在一些实施例中，SiO的粘度为至少1000厘沱。在一些实施例中，SiO的粘度为约1000厘沱或约5000厘沱。

[0015] 在一些实施例中，MTX的施用剂量是在一定频率和持续时间下的治疗有效量以预防PVR或降低其风险或治疗PVR。在一些实施例中，MTX的施用剂量为约50g至约600g。在一些实施例中，MTX的施用剂量为约400g。在一些实施例中，组合物每天施用一次、每周施用两次或每周施用一次。

[0016] 在一些实施例中，受试者用组合物治疗至少一周、至少两周、至少三周、至少一个月、至少6个月、至少9个月或1年。在一些受试者已用气体或SiO作为填塞物治疗的实施例中，在眼部用气体治疗期间或在去除SiO之前，受试者用组合物进行治疗。

[0017] 在一些实施例中，接受组合物治疗的受试者具有一或多种PVR发展的风险因素。在一些实施例中，接受治疗的受试者具有以下病状中的一或多种病状的既往史：慢性眼部炎症、感染性视网膜炎、多发性视网膜脱离、大面积视网膜破裂或巨大视网膜撕裂、多发性视网膜破裂、眼外伤、与玻璃体出血相关联的视网膜脱离、脉络膜脱离以及它们的组合。在一些实施例中，接受治疗的受试者已有玻璃体或视网膜下出血、过度冷疗、内引流术期间的色素释放或它们的组合。

[0018] 在一些实施例中，本文的组合物还可用于治疗将受益于甲氨蝶呤的玻璃体内施用的其它疾病、病症或病状。

[0019] 在一些实施例中，本文的组合物用于治疗眼内淋巴瘤。在一些实施例中，一种治疗眼内淋巴瘤的方法包含向患有眼内淋巴瘤的受试者的眼睛玻璃体内施用治疗有效量的本文公开的组合物，包括本文公开的示例性制剂。

[0020] 在一些实施例中，待治疗的眼内淋巴瘤是原发性玻璃体视网膜淋巴瘤 (PVRL)。在一些实施例中，眼内淋巴瘤 (例如PVRL) 伴有脑神经系统淋巴瘤 (PCNSL)。在一些实施例中，眼内淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0021] 在一些实施例中，本文的组合物用于治疗眼内炎症。在一些实施例中，一种治疗眼内炎症的方法包含向患有眼内炎症的受试者玻璃体内施用治疗有效量的本文公开的组合物。在一些实施例中，用本文的MTX组合物治疗的炎性疾病、病症或病状尤其包括葡萄膜炎，例如全葡萄膜炎、中间葡萄膜炎和后葡萄膜炎，特别是非感染性后葡萄膜炎；黄斑囊样水肿 (CME)；黄斑水肿，例如伴葡萄膜炎或糖尿病性黄斑水肿；脉络膜新生血管；和假体膜病变。

[0022] 在一些实施例中，MTX的施用剂量是在一定频率和持续时间下的治疗有效量以预防眼内淋巴瘤或降低其风险或治疗眼内淋巴瘤或预防眼内炎症或降低其风险或治疗眼内炎症。

[0023] 在一些治疗眼内淋巴瘤或眼内炎症的实施例中，MTX组合物每4周 (月) 施用一次、每两周施用一次、每周施用一次、每周施用两次、每周施用三次或每周施用四次以治疗眼内淋巴瘤或眼内炎症。

[0024] 在一些治疗眼内淋巴瘤或眼内炎症的实施例中，治疗方案包括诱导期和任选地巩

固期和/或维持期。

[0025] 在一些实施例中,诱导期是MTX组合物每周施用两次、每周施用三次、每周施用至多四次。

[0026] 在一些实施例中,巩固期,存在时,包含每周施用一次或每周施用两次。

[0027] 在一些实施例中,维持期,存在时,包含每两周施用一次、每三周施用一次或每月施用一次。

[0028] 在另一方面,本公开提供了试剂盒,其包含本文所述的MTX组合物。在一些试剂盒的实施例中,MTX组合物可以作为多剂量小瓶或单剂量小瓶提供。在一些实施例中,MTX组合物可以是干燥形式,其用合适的溶剂进行复原以制备用于施用的组合物。

附图说明

[0029] 图1示出了制剂F1、F2和F3在通过聚二甲基硅氧烷5000厘沱油到达不可混溶的硅油/缓冲液混合物的硅油层,即油-缓冲液界面,底部时的性质。

具体实施方式

[0030] 甲氨蝶呤组合物

[0031] 本公开提供甲氨蝶呤(MTX)的组合物或其药学上可接受的盐,用于预防增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、眼内淋巴瘤或眼内炎症、降低其风险或治疗PVR、眼内淋巴瘤或眼内炎症。

[0032] 在一些实施例中,MTX的组合物用作预防PVR,诸如视网膜脱离手术后PVR。在一些实施例中,本组合物提供足够的通过用于视网膜脱离手术的硅油(SiO)的速率,以递送治疗有效量的MTX以预防PVR、降低其风险或治疗PVR。

[0033] 在一些实施例中,MTX的组合物用于治疗眼内淋巴瘤,诸如原发性玻璃体视网膜淋巴瘤(PVRL)。

[0034] 在一些实施例中,MTX的组合物用于治疗眼内炎症,诸如葡萄膜炎;黄斑囊状水肿(CME)或糖尿病性黄斑水肿;脉络膜新生血管;或假体膜病变。

[0035] 参考本公开和随后的详细描述,除非上下文另有明确指示,否则单数形式“一个(a/an)”和“所述(the)”包括复数指代物。因此,例如,“化合物”指代的是不止一种化合物。

[0036] 另外,除非另外说明,否则“或”的使用意指“和/或”。类似地,“包含(comprise/comprises/comprising)”、“包括(include/includes和including)”是可互换的并且不旨在是限制性的。

[0037] 还应当理解,在对各种实施例的描述使用术语“包含(comprising)”的情况下,本领域技术人员将理解,在一些特定情况下,可以使用“基本上由…组成”或“由…组成”的语言来替代地描述实施例。

[0038] 如本文所用,术语“治疗(treating或treatment)”如本文所用的疾病、病症或综合征包括(i)预防该疾病、病症或综合征在受试者中发生,即使该疾病、病症或综合征的临床症状不在可能暴露于或易患该疾病、病症或综合征但尚未经历或表现出该疾病、病症或综合征的症状的动物中发展;(ii)抑制疾病、病症或综合征,即阻止其发展;以及(iii)缓解疾病、病症或综合征,即引起该疾病、病症或综合征的消退。如本领域已知的,对于全身与局部

递送、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、药物相互作用和病状严重程度的调整可能是必要的,并且可由本领域普通技术人员确定。

[0039] 如本文所用,术语“预防性治疗”是指出于减少、预防或降低疾病、病理或医学病症发展的风险的目的向未表现出该疾病、病理或医学病症的体征或症状或仅表现出该疾病、病理或医学病状的早期体征或症状的受试者施用的治疗。预防性治疗用作针对疾病或病症的预防性治疗。

[0040] 如本文所用,术语“治疗有效量”意指与未接受此量的相应受试者相比导致疾病或病症的改进治疗、治愈、预防或改善,或疾病或病症的进展速率降低的任何量,并且还包括有效增强正常生理功能的量。

[0041] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指那些化合物、生物剂、材料、组合物和/或剂型,其在合理的医学判断范围内适用于施用至受试者,例如哺乳动物或人,而没有过度毒性、刺激性过敏反应和其它与合理的益处/风险比相称的问题并发症。

[0042] 在一个方面,本公开提供了一种组合物,其包含MTX或其药学上可接受的盐和密度增强剂。在一些实施例中,密度增强剂以有效提供在1ml硅油(SiO)中小于10分钟的通过速率的量存在。如本文所用,“通过速率”是指MTX组合物施加到与不可混溶的水层,优选磷酸盐缓冲盐水(PBS),分离的SiO层时,MTX组合物到达SiO和水层的界面的时间。在一些实施例中,在组合物的密度高于SiO的密度的情况下,通过速率可称为“渗入速率”。在一些实施例中,组合物的通过速率或渗入速率在1ml深度为1cm的SiO中小于10分钟、小于8分钟、小于7分钟、小于6分钟或小于5分钟。在一些实施例中,组合物的通过速率或渗入速率以用作治疗视网膜脱离的填塞物的SiO进行测量。

[0043] 在一些实施例中,SiO的密度低于水。在这些SiO中,SiO层漂浮在水层的顶部,MTX组合物渗入SiO到SiO和水层的界面。

[0044] 在一些实施例中,通过速率或渗入速率以粘度为至少1000厘沱的SiO计。在一些实施例中,SiO的粘度为约1000厘沱。在一些实施例中,粘度为1000厘沱的SiO为聚二甲基硅氧烷1000厘沱油。

[0045] 在一些实施例中,通过速率或渗入速率以粘度为至少5000厘沱的SiO计。在一些实施例中,粘度为5000厘沱的SiO为聚二甲基硅氧烷5000厘沱油。

[0046] 在一些实施例中,MTX组合物的密度高于SiO的密度以提供合适的通过速率或渗入速率。在一些实施例中,组合物的密度在20℃下为至少约1.01g/cm³、至少约1.02g/cm³、至少约1.03g/cm³、至少约1.04g/cm³、至少约1.05g/cm³、至少约1.06g/cm³、至少约1.07g/cm³、至少约1.08g/cm³、至少约1.09g/cm³、至少约1.10g/cm³、至少约1.11g/cm³、至少约1.12g/cm³、至少约1.13g/cm³、至少约1.14g/cm³、至少约1.15g/cm³、至少约1.20g/cm³或至少约1.25g/cm³。

[0047] 在一些实施例中,MTX组合物的密度在20℃下为约1.01g/cm³至约1.2g/cm³、约1.02g/cm³至约1.2g/cm³、约1.03g/cm³至约1.2g/cm³、约1.04g/cm³至约1.2g/cm³、约1.05g/cm³至约1.2g/cm³、约1.06g/cm³至约1.2g/cm³、约1.07g/cm³至约1.2g/cm³、约1.08g/cm³至约1.2g/cm³、约1.09g/cm³至约1.2g/cm³、约1.10g/cm³至约1.2g/cm³、约1.11g/cm³至约1.2g/cm³、约1.12g/cm³至约1.2g/cm³、约1.13g/cm³至约1.2g/cm³、约1.14g/cm³至约1.2g/cm³、约1.15g/cm³至约1.2g/cm³、约1.16g/cm³至约1.2g/cm³、约1.17g/cm³至约1.2g/cm³、约1.18g/cm³至约1.2g/cm³。

cm^3 至约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $1.19\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施例中,组合物的密度在 20°C 下为约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.08\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0048] 在一些实施例中,组合物的密度在 20°C 下为约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.25\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施例中,组合物的密度在 20°C 下为约 $1.02\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施例中,组合物的密度在 20°C 下为约 $1.03\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.15\text{g}/\text{cm}^3$ 。在一些实施例中,组合物的密度在 20°C 下为约 $1.04\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.1\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0049] 在一些实施例中,组合物的密度在 20°C 下为约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.02\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.03\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.04\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.05\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.06\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.07\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.08\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.09\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.10\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.11\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.12\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.13\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.14\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.15\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.16\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.17\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.18\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.19\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.21\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.22\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.23\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.24\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $1.25\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0050] 在一些实施例中, SiO 是重硅油(HSO),其是指密度高于水的 SiO 。在此些实施例中,水层漂浮在HSO层的顶部。在一些实施例中,MTX组合物被配制成密度低于HSO,因此让MTX组合物从 SiO 漂浮到 SiO 和水层的界面。在一些实施例中,MTX组合物在1ml深度为1cm的HSO中的通过速率小于10分钟。在一些实施例中,MTX组合物在1ml深度为1cm的HSO中的通过速率小于8分钟、小于7分钟、小于6分钟或小于5分钟。在一些实施例中,将MTX组合物施加到距离HSO和水层的界面1cm的 SiO 层的底部以评估通过速率。

[0051] 在一些实施例中,HSO为Oxane HD (5700厘沱 SiO 和RMN-3 (即一种部分氟化的烯烃)的混合物;密度为 $1.02\text{g}/\text{cm}^3$ 并且在 25°C 下粘度为3,300mPas至3,500mPas)、Densiron 68 (全氟己基辛烷(F6H8)和5,000厘沱硅油的混合物;密度为 $1.06\text{g}/\text{cm}^3$;在 25°C 下粘度为1400mPas)或HSV-45 3000。在一些实施例中,HSO是全氟化碳液体(PFCL)或半氟化烷烃,诸如全氟己基辛烷(F6H8;密度为 $1.331\text{g}/\text{cm}^3$)。PFCL包括全氟正辛烷(C_8F_{18} ;密度为 $1.759\text{g}/\text{cm}^3$)和全氟萘烷($\text{C}_{10}\text{F}_{18}$)。这些 SiO 的比重范围可以从 $1.7\text{g}/\text{mL}$ 至大于 $2.0\text{g}/\text{mL}$ 。

[0052] 在一些使用HSO的实施例中,MTX组合物的密度低于HSO的密度。在一些实施例中,组合物的密度小于约 $2.0\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.8\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.6\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.4\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.3\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.19\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.18\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.17\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.16\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.15\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.14\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.13\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.12\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.11\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.10\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.09\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.08\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.07\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.06\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.05\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.04\text{g}/\text{cm}^3$ 、小于约 $1.03\text{g}/\text{cm}^3$ 或小于约 $1.02\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0053] 在一些实施例中,组合物的密度为约 $2.0\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.8\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.6\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.4\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.3\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.19\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.18\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.17\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.16\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.15\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.14\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.13\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.12\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.11\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.10\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.09\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.08\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.07\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.06\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.05\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $1.04\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $1.03\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.01\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0054] 在一些实施例中,在密度低于水的油和密度高于水的油的组合用作填塞物的情况下,MTX组合物的密度高于密度低于水的油并且低于密度高于水的油。可以基于本文提供的指导选择密度适当的MTX组合物。在一些实施例中,可以使用在上述适用范围内密度适当的组合物。

[0055] 在某些实施例中,组合物包含密度增强剂以提供适当的密度以赋予期望的通过速率或渗入速率。在一些实施例中,密度增强剂是蔗糖、海藻糖、葡萄糖、卡波姆、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇(PEG)、甘油、聚(丙交酯)(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚乙交酯(PGA)、聚羟基丁酸、聚己内酯、聚戊内酯、聚磷腈、聚原酸酯、环糊精或它们的混合物。在一些实施例中,优选的密度增强剂是蔗糖或PEG4000。

[0056] 在一些实施例中,密度增强剂包含蔗糖。在一些实施例中,组合物包含浓度为约0.5%w/v至约20%w/v、约1%w/v至约20%w/v、2%w/v至约20%w/v、约3%w/v至约20%w/v、约4%w/v至约20%w/v、约5%w/v至约20%w/v、约6%w/v至约20%w/v、约7%w/v至约20%w/v、约8%w/v至约20%w/v、约9%w/v至约20%w/v、约10%w/v至约20%w/v、约11%w/v至约20%w/v、约12%w/v至约20%w/v、约13%w/v至约20%w/v、约14%w/v至约20%w/v、约15%w/v至约20%w/v、或约16%w/v至约20%w/v的蔗糖。

[0057] 在一些实施例中,组合物包含浓度为约0.5%w/v至约18%w/v、约1%w/v至约17%w/v、2%w/v至约16%w/v、约3%w/v至约15%w/v、约4%w/v至约14%w/v、约5%w/v至约13%w/v、约6%w/v至约12%w/v、约7%w/v至约11%w/v的蔗糖。在一些实施例中,组合物包含浓度为约7%w/v至约9%w/v,优选约7.7%w/v的蔗糖。

[0058] 在一些实施例中,所述组合物包含浓度为约0.5%w/v、约0.6%w/v、约0.7%w/v、约0.8%w/v、约0.9%w/v、约1%w/v、约2%w/v、约3%w/v、约4%w/v、约5%w/v、约6%w/v、约7%w/v、约8%w/v、约9%w/v、约10%w/v、约11%w/v、约12%w/v、约13%w/v、约14%w/v、约15%w/v、约16%w/v、约17%w/v、约18%w/v、约19%w/v或约20%w/v的蔗糖。在一些实施例中,组合物具有浓度为约7.5%w/v、约8.5%w/v或约9.5%w/v的蔗糖。

[0059] 在一些实施例中,密度增强剂包含聚乙二醇(PEG)。在一些实施例中,PEG是PEG 400至PEG 20000。在一些实施例中,PEG是PEG 400、PEG 500、PEG 600、PEG 700、PEG 800、PEG 900、PEG 1000、PEG 1100、PEG 1200、PEG 1300、PEG 1400、PEG 1450、PEG 1500、PEG 1600、PEG 1700、PEG 1800、PEG 1900、PEG 2000、PEG 2100、PEG 2200、PEG 2300、PEG 2400、PEG 2500、PEG 2600、PEG 2700、PEG 2800、PEG 2900、PEG 3000、PEG 3250、PEG 3350、PEG 3500、PEG 3750、PEG 4000、PEG 4250、PEG 4500、PEG 4750、PEG 5000、PEG 5500、PEG 6000、PEG 6500、PEG 7000、PEG 7500、PEG 8000或它们的混合物。在一些实施例中,PEG是PEG 9000、PEG 10000、PEG 11000、PEG 12000、PEG 13000、PEG 14000、PEG 15000、PEG 16000、PEG 17000、PEG 18000、PEG 19000、PEG 20000或它们的混合物。在优选的实施例中,PEG是PEG 4000。

[0060] 在一些实施例中,组合物包含一定浓度的PEG以为组合物提供足够的密度而具有本文所述的通过速率或渗入速率。不同分子量的PEG溶液的密度在本领域是可获得的(参见,例如冈萨雷斯-泰洛(Gonzalez-Tello)等人,化学与工程数据杂志(J chem eng data),1994;39:611-614;雷格帕蒂(Regupahti)等人,化学与工程数据杂志,2009;54(3):1100-

1106;通过引用并入本文的出版物)。例如,在水中50%w/v的PEG 4000在20℃下密度为约1.13g/cm³。

[0061] 在一些实施例中,组合物包含浓度为约1%w/v至约60%w/v、约1%w/v至约60%w/v、约2%w/v至约60%w/v、约3%w/v至约60%w/v、约4%w/v至约60%w/v、约5%w/v至约60%w/v、约6%w/v至约60%w/v、约7%w/v至约60%w/v、约8%w/v至约60%w/v、约9%w/v至约60%w/v、约10%w/v至约60%w/v、约15%w/v至约60%w/v、约20%w/v至约60%w/v、约25%w/v至约60%w/v、约30%w/v至约60%w/v、约35%w/v至约60%w/v、约40%w/v至约60%w/v、约45%w/v至约60%w/v、约50%w/v至约60%w/v或约55%w/v至约60%w/v的PEG 4000。

[0062] 在一些实施例中,组合物包含浓度为约1%w/v至约60%w/v、约1%w/v至约55%w/v、约2%w/v至约50%w/v、约3%w/v至约45%w/v、约4%w/v至约40%w/v、约5%w/v至约35%w/v、约6%w/v至约30%w/v、约7%w/v至约28%w/v、约8%w/v至约26%w/v、约9%w/v至约24%w/v、约10%w/v至约22%w/v或约15%w/v至约20%w/v的PEG 4000。在一些实施例中,组合物包含浓度为约1%w/v至约15%w/v、12%w/v至约14%w/v、3%w/v至约13%w/v、4%w/v至约12%w/v、5%w/v至约11%w/v、6%w/v至约10%w/v、或7%w/v至约9%w/v的PEG 4000。

[0063] 在一些实施例中,组合物包含浓度为约1%w/v、约2%w/v、约3%w/v、约4%w/v、约5%w/v、约6%w/v、约7%w/v、约8%w/v、约9%w/v、约10%w/v、约11%w/v、约12%w/v、约13%w/v、约14%w/v、约15%w/v、约16%w/v、约17%w/v、约18%w/v、约19%w/v、约20%w/v、约25%w/v、约30%w/v、约35%w/v、约40%w/v、约45%w/v、约50%w/v、约55%w/v或约60%w/v的PEG 4000。

[0064] 应当理解,虽然本文对MTX组合物的描述使用蔗糖或PEG 4000作为示例性密度增强剂,但鉴于本领域对本文所述的各种密度增强剂的密度的了解,可使用适当浓度的其它密度增强剂以实现期望的通过速率或渗入速率和/或期望的密度。

[0065] 在一些实施例中,MTX组合物还包含一或多种表面活性剂。在一些实施例中,表面活性剂为非离子表面活性剂。在一些实施例中,表面活性剂适于玻璃体内施用。在一些实施例中,表面活性剂是聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单棕榈酸酯(吐温40)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单硬脂酸酯(吐温60)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯(吐温80)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三硬脂酸酯(吐温65)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三油酸酯(吐温85)、失水山梨糖醇三油酸酯(司盘85)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘40)、失水山梨糖醇单硬脂酸酯(司盘60)、失水山梨糖醇单油酸酯(司盘80)和失水山梨糖醇三硬脂酸酯(司盘65)或它们的组合。在一些实施例中,表面活性剂是吐温20(聚山梨酯20)或吐温80(聚山梨酯80)。

[0066] 在一些实施例中,组合物包含浓度为约0.001%w/v至约0.5%w/v、约0.002%w/v至约0.5%w/v、约0.004%w/v至约0.5%w/v、约0.006%w/v至约0.5%w/v、约0.008%w/v至约0.5%w/v、约0.010%w/v至约0.5%w/v、约0.012%w/v至约0.5%w/v、约0.014%w/v至约0.5%w/v、约0.016%w/v至约0.5%w/v、约0.018%w/v至约0.5%w/v、约0.02%w/v至约0.5%w/v、约0.03%w/v至约0.5%w/v、约0.04%w/v至约0.5%w/v、约0.05%w/v至约0.5%w/v、约0.06%w/v至约0.5%w/v、约0.07%w/v至约0.5%w/v、约0.08%w/v至约0.5%w/v、

约0.1%w/v至约0.5%w/v、约0.12%w/v至约0.5%w/v、约0.14%w/v至约0.5%w/v、约0.16%w/v至约0.5%w/v、约0.18%w/v至约0.5%w/v、约0.2%w/v至约0.5%w/v、约0.3%w/v至约0.5%w/v或约0.4%w/v至约0.5%w/v的表面活性剂。在一些实施例中,表面活性剂以0.0015%w/v至约0.05%w/v存在。在一些实施例中,表面活性剂以0.01%w/v至0.05%w/v存在。在一些实施例中,表面活性剂以0.015%w/v至约0.03%w/v存在。

[0067] 在一些实施例中,组合物具有浓度为0.001%w/v、约0.002%w/v、约0.004%w/v、约0.006%w/v、约0.008%w/v、约0.010%w/v、约0.012%w/v、约0.014%w/v、约0.016%w/v、约0.018%w/v、约0.02%w/v、约0.03%w/v、约0.04%w/v、约0.05%w/v、约0.06%w/v、约0.07%w/v、约0.08%w/v、约0.1%w/v、约0.12%w/v、约0.14%w/v、约0.16%w/v、约0.18%w/v、约0.2%w/v、约0.22%w/v、约0.24%w/v、约0.26%w/v、约0.28%w/v、约0.3%w/v、约0.32%w/v、约0.34%w/v、约0.36%w/v、约0.38%w/v、约0.4%w/v、约0.42%w/v、约0.44%w/v、约0.46%w/v、约0.48%w/v或约0.5%w/v的表面活性剂。

[0068] 在一些实施例中,所述组合物包括防腐剂,特别是用于玻璃体内注射的药学上可接受的防腐剂。在一些实施例中,防腐剂是苯甲醇。在一些实施例中,组合物不含防腐剂。

[0069] 在一些实施例中,组合物还包含缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂是药学上可接受的缓冲剂,特别是适合于玻璃体内施用的缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂是硼酸盐、磷酸酯、碳酸氢盐、碳酸盐、柠檬酸盐、四硼酸盐、磷酸氢盐、氨丁三醇、羟乙基吗啉或THAM(三羟甲基氨基甲烷)。在一些实施例中,缓冲剂是磷酸盐。

[0070] 在一些实施例中,缓冲剂以足以为组合物提供缓冲能力的量存在。在一些实施例中,缓冲剂以约0.005mM至约5mM、约0.01mM至约4mM、约0.02mM至约3mM、约0.03mM至约2mM、约0.04mM至约1.5mM、约0.05mM至约1mM或约0.1mM至约0.8mM的浓度存在。

[0071] 在一些实施例中,根据需要,缓冲剂以约0.005mM、0.01mM、0.02mM、0.03mM、0.04mM、0.05mM、0.1mM、0.2mM、0.3mM、0.4mM、0.5mM、0.6mM、0.7mM、0.8mM、0.9mM、1mM、2mM、3mM、4mM、5mM或更高的浓度存在。

[0072] 在一些实施例中,组合物的pH为约5.5至约8.5。在一些实施例中,pH为约6至约8或约6.5至约7.5。在一些实施例中,组合物的pH为约5.5、约6.0、约6.5、约7、约7.5或约8。优选地,组合物的pH近似于眼睛中玻璃体的pH。

[0073] 在一些实施例中,MTX以当施用足以防本文公开的疾病、病症或病状或降低其风险或治疗疾病、病症或病状的浓度存在于组合物中。在一些实施例中,MTX以足以防PVR或降低其风险或治疗PVR的浓度存在于组合物中。在一些实施例中,MTX以足以防眼内淋巴瘤或降低其风险或治疗眼内淋巴瘤的浓度存在于组合物中。在一些实施例中,MTX以足以防眼内炎症或降低其风险或治疗眼内炎症的浓度存在于组合物中。甲氨蝶呤也以其化学名称N-[4-[[(2,4-二氨基-6-蝶啶基) 甲基] 甲基氨基] 苯甲酰基]-L-谷氨酸和4-氨基-10-甲基叶酸而闻名。在一些实施例中,组合物中MTX以使得玻璃体内施用提供治疗有效剂量,包括预防有效剂量的量存在。

[0074] 在一些实施例中,MTX或其药学上可接受的盐以约2mg/mL至约20mg/mL存在。在一些实施例中,MTX或其药学上可接受的盐以约3mg/mL至约20mg/mL、约4mg/mL至约20mg/mL、约5mg/mL至约20mg/mL、约6mg/mL至约20mg/mL、约7mg/mL至约20mg/mL、约8mg/mL至约20mg/mL、约9mg/mL至约20mg/mL、约10mg/mL至约20mg/mL、约11mg/mL至约20mg/mL、约12mg/mL至

约20mg/mL、约13mg/mL至约20mg/mL、约14mg/mL至约20mg/mL、约15mg/mL至约20mg/mL、约16mg/mL至约20mg/mL或约18mg/mL至约20mg/mL存在。

[0075] 在一些实施例中,MTX或其药学上可接受的盐以约2mg/mL至约19mg/mL、约3mg/mL至约18mg/mL、约4mg/mL至约18mg/mL、约5mg/mL至约17mg/mL、约6mg/mL至约16mg/mL、约7mg/mL至约15mg/mL、约8mg/mL至约14mg/mL、约9mg/mL至约13mg/mL、约10mg/mL至约12mg/mL存在。在一些实施例中,MTX或其药学上可接受的盐以约5mg/mL至约12mg/mL、6mg/mL至约11mg/mL或约7mg/mL至约10mg/mL存在。

[0076] 在一些实施例中,MTX或其药学上可接受的盐以约2mg/mL、约3mg/mL、约4mg/mL、约5mg/mL、约6mg/mL、约7mg/mL、约8mg/mL、约9mg/mL、约10mg/mL、约11mg/mL、约12mg/mL、约13mg/mL、约14mg/mL、约15mg/mL、约16mg/mL、约18mg/mL或约20mg/mL存在。优选地,MTX以约8mg/mL存在。

[0077] 在一些实施例中,MTX作为其药学上可接受的盐或酯存在于组合物中。药学上可接受的盐可以选自,但不限于,碱金属盐诸如钠盐或钾盐、碱土金属盐或铵盐(所有这些在本文中被称为药学上可接受的盐)。在一些实施例中,甲氨蝶呤是指甲氨蝶呤二钠。甲氨蝶呤还包括乙酰化形式、二苯甲基-亚磺酰基乙酸形式、砒形式、羟基化形式、多晶型物、类似物、衍生物、共生体、前药、代谢酸和由它们的混合物制成的化合物。在一些实施例中,甲氨蝶呤还包括甲氨蝶呤的单独对映异构体或外消旋混合物。

[0078] 在一些实施例中,组合物的渗透压与其在治疗本文公开的疾病、病症或病状中的用途相容。在一些实施例中,组合物的渗透压与玻璃体内使用相容。在一些实施例中,组合物的渗透压为约200mOsm/L至约1000mOsm/L或约200mOsm/L至约500mOsm/L、或所述范围内的任何特定值,例如,200mOsm/L、210mOsm/L、220mOsm/L、230mOsm/L、240mOsm/L、250mOsm/L、260mOsm/L、270mOsm/L、280mOsm/L、290mOsm/L、300mOsm/L、310mOsm/L、320mOsm/L、330mOsm/L、340mOsm/L、350mOsm/L、360mOsm/L、370mOsm/L、380mOsm/L、390mOsm/L或400mOsm/L。在一个具体实施例中,眼用制剂用张度剂调节至渗透压在约250mOsm/L至约450mOsm/L或约300mOsm/L至约400mOsm/L范围内。优选地,组合物的渗透压为约350±50mOsm/L。

[0079] 在一些实施例中,组合物可具有一或多种张度剂,其可用于调节组合物的张力,例如调节至适于玻璃体内使用的张力。合适的张度剂包括,例如但不限于,葡聚糖(例如葡聚糖40或70)、右旋糖、甘油、氯化钾、丙二醇和氯化钠。也可使用等量的一或多种由诸如钾、铵等阳离子和诸如氯化物、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、硫代硫酸盐、硫酸氢盐等阴离子组成的盐,和硫酸氢钠和硫酸铵盐等盐。张度剂的量可以变化,取决于要添加的具体试剂。

[0080] 在一些实施例中,MTX组合物包含:

[0081] 甲氨蝶呤:2mg/mL至约20mg/mL;和

[0082] 蔗糖:0.5%w/v至约20%w/v。

[0083] 在一些实施例中,MTX组合物包含:

[0084] 甲氨蝶呤:5mg/mL至约15mg/mL;和

[0085] 蔗糖:4%w/v至约15%w/v。

[0086] 在一些实施例中,MTX组合物包含:

- [0087] 甲氨蝶呤:2mg/mL至约20mg/mL;和
- [0088] PEG 4000:1%w/v至约60%w/v。
- [0089] 在一些实施例中,MTX组合物包含:
- [0090] 甲氨蝶呤:5mg/mL至约15mg/mL;和
- [0091] PEG 4000:4%w/v至约15%w/v。
- [0092] 在一些实施例中,上述组合物中的每种组合物还包括表面活性剂。在一些实施例中,可以使用本文公开的任何表面活性剂。在一些实施例中,表面活性剂是聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单棕榈酸酯(吐温40)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单硬脂酸酯(吐温60)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯(吐温80)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三硬脂酸酯(吐温65)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇三油酸酯(吐温85)和失水山梨糖醇三油酸酯(司盘85)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘40)、失水山梨糖醇单硬脂酸酯(司盘60)、失水山梨糖醇单油酸酯(司盘80)或失水山梨糖醇三硬脂酸酯(司盘65)。在一些实施例中,表面活性剂是吐温20或吐温80。
- [0093] 在一些实施例中,MTX组合物包含:
- [0094] 甲氨蝶呤:2mg/mL至约20mg/mL;
- [0095] 蔗糖:0.5%w/v至约20%w/v;和
- [0096] 表面活性剂:0.001%w/v至约0.5%w/v。
- [0097] 在一些实施例中,MTX组合物包含:
- [0098] 甲氨蝶呤:5mg/mL至约15mg/mL;
- [0099] 蔗糖:4%w/v至约15%w/v;
- [0100] 表面活性剂:0.01%w/v至约0.05%w/v。
- [0101] 在一些实施例中,MTX组合物包含:
- [0102] 甲氨蝶呤:2mg/mL至约20mg/mL;和
- [0103] PEG 4000:1%w/v至约60%w/v;和
- [0104] 表面活性剂:0.001%w/v至约0.5%w/v。
- [0105] 在一些实施例中,MTX组合物包含:
- [0106] 甲氨蝶呤:5mg/mL至约15mg/mL;
- [0107] PEG 4000:4%w/v至约15%w/v;和
- [0108] 表面活性剂:0.01%w/v至约0.05%w/v。
- [0109] 在一些实施例中,上述实施例中的表面活性剂是吐温20,也称为聚山梨醇酯20。在一些实施例中,上述实施例中的表面活性剂是吐温80,也称为聚山梨醇酯80。
- [0110] 在一些实施例中,MTX组合物具有以下制剂(F1):

[0111]

组分	浓度
甲氨蝶呤	8mg/mL
蔗糖	8%w/v
磷酸氢二钠二水物	0.142%w/v
1M NaOH/HCl	pH调节至7.4±0.2
最终体积	1mL

- [0112] 在一些实施例中,MTX组合物具有以下制剂(F2):

[0113]	组分	浓度
	甲氨蝶呤	8mg/mL
	聚乙二醇4000	7.5%w/v
	磷酸氢二钠二水物	0.142%w/v
	1M NaOH/HCl	pH调节至7.4±0.2
	最终体积	1mL

[0114] 在一些实施例中,MTX组合物具有以下制剂(F3):

[0115]	组分	浓度
	甲氨蝶呤	8mg/mL
	NaCl	0.9%w/v
	最终体积	1mL

[0116] 在一些实施例中,MTX组合物具有以下制剂(F4):

[0117]	组分	浓度
	甲氨蝶呤	8mg/mL
	蔗糖	8%w/v
	吐温20	0.015%w/v
	磷酸氢二钠二水物	0.142%w/v
	1M NaOH/HCl	pH调节至7.4±0.2
	最终体积	1mL

[0118] 在一些实施例中,MTX组合物具有以下制剂(F5):

[0119]	组分	浓度
	甲氨蝶呤	8mg/mL
	蔗糖	8%w/v
	吐温20	0.03%w/v
	磷酸氢二钠二水物	0.142%w/v
	1M NaOH/HCl	pH调节至7.4±0.2
	最终体积	1mL

[0120] 在一些实施例中,MTX组合物具有以下制剂(F6):

[0121]	组分	浓度
	甲氨蝶呤	8mg/mL
	蔗糖	8%w/v
	吐温80	0.015%w/v
	磷酸氢二钠二水物	0.142%w/v
	1M NaOH/HCl	pH调节至7.4±0.2
	最终体积	1mL

[0122] 在一些实施例中,MTX组合物具有以下制剂(F7):

[0123]	组分	浓度
	甲氨蝶呤	8mg/mL

蔗糖	7.5%w/v
磷酸氢二钠二水物	0.142%w/v
1M NaOH/HCl	pH调节至7.4±0.2
最终体积	1mL

[0124] 在一些实施例中,MTX组合物具有以下制剂(F8):

组分	浓度
甲氨蝶呤	8mg/mL
蔗糖	75mg/mL
磷酸氢二钠二水物	0.113mg/mL
1M NaOH/HCl	根据需要
最终体积	根据QS的需要

[0126] 应理解,可根据本文提供的指导制备上述具体实施例的变型。

[0127] 用途和方法

[0128] 在另一方面,本公开提供了MTX组合物用于预防PVR、眼内淋巴瘤或眼内炎症或降低其风险或治疗PVR、眼内淋巴瘤或眼内炎症的用途。

[0129] 在一些实施例中,本公开提供了MTX组合物用于预防PVR或降低其风险或治疗PVR的用途。在一些实施例中,预防PVR或降低其风险或治疗PVR的方法包含向需要其的受试者施用治疗有效量的本文所述的MTX组合物。在一些实施例中,MTX组合物玻璃体内施用。

[0130] 在一些实施例中,本公开提供MTX在制备用于治疗PVR、眼内淋巴瘤或眼内炎症的药剂中的用途,其中该药剂包含任何上述组合物。在一些实施例中,药剂包含MTX和密度增强剂,如本文所述。在一些实施例中,药剂包含MTX、密度增强剂和表面活性剂,如本文所述。

[0131] 在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者具有视网膜损伤,例如视网膜中的撕裂或裂孔,但未导致视网膜脱离。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已接受激光手术(例如光凝固术)以治疗视网膜撕裂或裂孔。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已接受冷凝术以治疗视网膜撕裂或裂孔。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已接受视网膜撕裂或裂孔的治疗并且具有一或多种PVR风险因素,如下文进一步讨论的。在一些实施例中,方法包含向已接受激光手术(例如激光视网膜固定术)或冷凝术以治疗视网膜撕裂或裂孔的受试者的眼睛施用治疗有效量的本公开的MTX组合物。

[0132] 在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已患有视网膜损伤,其为视网膜脱离。在一些实施例中,接受组合物治疗的受试者已患有原发性视网膜脱离。在一些实施例中,接受治疗的受试者有原发性视网膜脱离,其为孔源性视网膜脱离。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已患有继发性视网膜脱离。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已患有孔源性视网膜脱离、牵拉性视网膜脱离或组合牵拉性-孔源性视网膜脱离。

[0133] 在一些实施例中,视网膜脱离是局部视网膜脱离,并且在一些实施例中,视网膜脱离是完全视网膜脱离。在一些实施例中,方法包含向患有视网膜脱离的受试者的眼睛施用治疗有效量的本公开的MTX组合物。

[0134] 在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已接受视网膜脱离的治疗。在一些实施例中,方法包含向治疗视网膜脱离的受试者的眼睛施用治疗有效量的本公开的MTX组

合物。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已接受激光手术(例如光凝术、激光视网膜固定术等)以治疗与视网膜脱离相关联的视网膜撕裂或裂孔。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已接受冷凝术以治疗与视网膜脱离相关联的视网膜撕裂或裂孔。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已接受充气性视网膜固定术以治疗视网膜脱离。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已接受巩膜扣带术以治疗视网膜脱离。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者已接受玻璃体切除术以治疗视网膜脱离,例如用诸如气体或硅油等眼内填塞物的玻璃体切除术(PPV)。

[0135] 在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者在受影响的眼睛中玻璃体内施用或已玻璃体内施用SiO₂,诸如用于治疗视网膜脱离的填塞物。在一些实施例中,所施用的SiO₂是粘度为至少1000厘沱的SiO₂。在一些实施例中,所施用的SiO₂的粘度为约1000至约5000厘沱。在一些实施例中,所施用的SiO₂是1000厘沱油,特别是聚二甲基硅氧烷1000厘沱油。在一些实施例中,所施用的SiO₂是5000厘沱油,特别是聚二甲基硅氧烷5000厘沱油。

[0136] 在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者玻璃体内施用或已玻璃体内施用重硅油(HSO),诸如用于治疗下视网膜脱离的填塞物。在一些实施例中,HSO是Oxane HD、Densiron 68或HSV-45 3000。在一些实施例中,向接受治疗的受试者的眼睛玻璃体内施用或已玻璃体内施用全氟化碳液体(PFCL)或半氟化烷烃,诸如全氟己基辛烷(F6H8)。PFCL包括全氟正辛烷(C8F18)和全氟萘烷(C10F18)。

[0137] 在一些实施例中,MTX组合物通过玻璃体内注射施用到已用玻璃体内SiO₂治疗的受试者的SiO₂中。在一些实施例中,MTX组合物与施用到用SiO₂和MTX组合物治疗的眼睛的SiO₂共同施用。在一些实施例中,当将SiO₂施用到后段中时,组合物存在于SiO₂中。

[0138] 在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者具有一或多种孔源性视网膜脱离风险因素。在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者具有以下病状中的一种或多种病状的既往史:慢性眼部炎症、感染性视网膜炎、多发性视网膜脱离、大面积视网膜破裂或巨大视网膜撕裂、多发性视网膜破裂、眼外伤、与玻璃体出血相关的视网膜脱离、脉络膜脱离以及它们的组合。

[0139] 在一些实施例中,接受MTX组合物治疗的受试者的特征在于玻璃体或视网膜下出血、过度冷疗、内引流术期间的色素释放或它们的组合。

[0140] 在一些实施例中,本文所述的组合物可用于治疗将受益于用甲氨蝶呤治疗的其它眼部疾病、病症或病状。

[0141] 在一些实施例中,本文的组合物用于治疗眼内淋巴瘤。在一些实施例中,一种治疗眼内淋巴瘤的方法包含向患有眼内淋巴瘤的受试者的眼睛玻璃体内施用治疗有效量的本文公开的组合物,包括本文公开的示例性制剂。

[0142] 在一些实施例中,所治疗的眼内淋巴瘤是原发性玻璃体视网膜淋巴瘤(PVRL)。因此,受试者患有或被诊断为PVRL。在一些实施例中,眼内淋巴瘤(例如PVRL)伴有脑神经系统淋巴瘤(PCNSL)。在一些实施例中,眼内淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0143] 本文更详细地提供了用于治疗眼内淋巴瘤的施用和剂量。

[0144] 除了病症或PVR和眼内淋巴瘤之外,本文公开的MTX组合物还可用于治疗眼睛的炎性疾病、病症或病状,特别是眼内炎症。在一些实施例中,治疗眼内炎症的方法包含向患有眼内炎症的受试者的眼睛玻璃体内施用治疗有效量的本文公开的组合物,包括本文公开的

示例性制剂。

[0145] 在一些实施例中,用本文的MTX组合物治疗的炎性疾病、病症或病状尤其包括葡萄膜炎,例如全葡萄膜炎、中间葡萄膜炎和后葡萄膜炎,特别是非感染性后葡萄膜炎;黄斑囊样水肿(CME);黄斑水肿,例如伴葡萄膜炎或糖尿病性黄斑水肿;脉络膜新生血管;和假体膜病变。

[0146] 本文更详细地提供了用于治疗眼内炎症的施用和剂量。

[0147] 施用和剂量

[0148] 在一些实施例中,本文所述的方法或用途包括使用“治疗有效量”的本文所述的MTX组合物。“治疗有效量”是指足以实现有益或期望结果的量。

[0149] 在一些实施例中,向需要其的受试者的眼睛施用治疗有效量的本公开的MTX组合物,其包括预防有效量的本公开的MTX组合物,该MTX组合物预防PVR或降低PVR发展的风险。在一些实施例中,向需要其的受试者的眼睛施用治疗有效量的本公开的MTX组合物以治疗PVR。

[0150] 在一些实施例中,向需要其的受试者的眼睛施用治疗有效量的本公开的MTX组合物以治疗眼内淋巴瘤。在一些实施例中,向需要其的受试者的眼睛施用治疗有效量的本公开的MTX组合物以治疗PVRL。

[0151] 在一些实施例中,向需要其的受试者的眼睛施用治疗有效量的本公开的MTX组合物以预防眼内炎症、降低其风险或治疗眼内炎症。在一些实施例中,向需要其的受试者的眼睛施用治疗有效量的本公开的MTX组合物以治疗眼内炎症。

[0152] MTX的施用量尤其可以考虑所治疗的疾病、病症或病状的类型(例如眼损伤的性质或位置;眼内淋巴瘤的程度;或眼内炎症的类型)、受试者的年龄和性别、存在风险因素和给予受试者以治疗眼睛的治疗类型等。

[0153] 治疗有效量可以按一或多种施用方案、应用方式或剂量施用。在一些实施例中,向受试者的眼睛施用足以递送剂量为约25 μ g至约600 μ g的MTX的本文所述的MTX组合物。在一些实施例中,向受试者的眼睛施用剂量为约30 μ g至约580 μ g、约35 μ g至约560 μ g、约40 μ g至约540 μ g、约45 μ g至约520 μ g、约50 μ g至约500 μ g、约60 μ g至约480 μ g、约70 μ g至约460 μ g、约80 μ g至约440 μ g、约90 μ g至约430 μ g、约100 μ g至约420 μ g、约120 μ g至约400 μ g、约140 μ g至约380 μ g、约160 μ g至约360 μ g、约180 μ g至约340 μ g、或约200 μ g至约320 μ g的MTX。在一些实施例中,MTX的剂量为约200 μ g至约600 μ g或约300 μ g至约500 μ g。

[0154] 在一些实施例中,向受试者的眼睛施用剂量为约25 μ g、约30 μ g、约35 μ g、约40 μ g、约45 μ g、约50 μ g、约60 μ g、约65 μ g、约70 μ g、约75 μ g、约80 μ g、约85 μ g、约90 μ g、约95 μ g、约100 μ g、约110 μ g、约120 μ g、约130 μ g、约140 μ g、约150 μ g、约160 μ g、约170 μ g、约180 μ g、约190 μ g、约200 μ g、约210 μ g、约220 μ g、230 μ g、240 μ g、250 μ g、260 μ g、270 μ g、280 μ g、290 μ g、约300 μ g、约320 μ g、约340 μ g、约360 μ g、约300 μ g、约350 μ g、约400 μ g、约450 μ g、约500 μ g、约550 μ g或约600 μ g的MTX。优选地,MTX的剂量为约200 μ g、300 μ g、400 μ g或约500 μ g。

[0155] 在一些玻璃体内施用的实施例中,组合物的施用体积适于玻璃体内施用。通过实例而非限制的方式,如果玻璃体内施用到充满气体或SiO₂的眼睛中,则可以调节体积。在一些实施例中,组合物的施用体积为约20 μ l至约300 μ l、约25 μ l至约200 μ l、约30 μ l至约190 μ l、约35 μ l至约180 μ l、约40 μ l至约170 μ l、约45 μ l至约150 μ l、约50 μ l至约140 μ l、约55 μ l至约130

μl 、约60 μl 至约120 μl 、约70 μl 至约110 μl 或约80 μl 至约100 μl 。

[0156] 在一些玻璃体内施用的实施例中,组合物的施用体积为约25 μl 、约30 μl 、约35 μl 、约40 μl 、约45 μl 、约50 μl 、约60 μl 、约70 μl 、约80 μl 、约90 μl 、约100 μl 、约120 μl 、约140 μl 、约160 μl 、约180 μl 、约200 μl 、约220 μl 、约240 μl 、约260 μl 、约280 μl 或约300 μl 。玻璃体内施用的示例性体积为100 μl 。

[0157] 在一些实施例中,以一定频率和持续时间施用MTX组合物以提供预防作用或治疗本文公开的受影响的眼睛中的疾病、病症或病状。

[0158] 在一些实施例中,MTX组合物以一定频率和持续时间使用后以提供预防效果或治疗PVR。

[0159] 在一些治疗PVR的实施例中,考虑到诸如视网膜损伤的程度、视网膜损伤的位置、用于治疗眼损伤的手术类型、受试者的年龄和性别、用气体或SiO所需的填塞的持续时间、存在一或多种PVR风险因素等因素,可以调整剂量、频率和持续时间。在一些实施例中,MTX组合物每天施用一次、每两天施用一次、每三天施用一次、每四天施用一次、每五天施用一次、每六天施用一次或每七天施用一次。在一些实施例中,MTX组合物每周施用一次、或每2周施用一次、每三周施用一次或每月施用一次。

[0160] 在一些实施例中,以下用于治疗PVR。在一些实施例中,MTX组合物每天施用一次以上,例如每天两次或每天三次。在一些实施例中,受试者在手术后每天施用MTX组合物两次或三次,例如在手术完成的当天,和/或手术治疗后1天、2天、3天或4天。

[0161] 在一些实施例中,MTX组合物可以在最初的视网膜损伤和/或术后手术后每天施用至少一次,持续3、4、5、6或7天,随后以较低的频率施用。在一些实施例中,MTX组合物每天至少施用一次,持续至少两周,随后以较低的频率施用。

[0162] 在一些实施例中,治疗的持续时间为至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少一周、至少两周、至少3周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月或至少12个月(即一年)。在一些实施例中,在治疗涉及气体或SiO的情况下,例如作为填塞物,治疗的持续时间分别是直到完成用气体的治疗或去除SiO。在一些实施例中,例如在受试者具有一或多种PVR风险因素的情况下,在完成用气体的治疗或去除SiO后,继续进行用MTX组合物的治疗。

[0163] 在一些实施例中,用于治疗本文所述的疾病、病症或病状的MTX组合物的玻璃体内施用根据本领域中使用的标准方法进行。在一些实施例中,在向结膜囊局部应用麻醉剂和防腐剂(例如5%聚维酮碘)后,在无菌条件下进行玻璃体内施用。在一些实施例中,对受试者的眼睛进行玻璃体内注射MTX组合物,例如用30号针头。

[0164] 在一些治疗PVR的实施例中,将MTX组合物玻璃体内施用到眼睛中的SiO中的情况下,在施用SiO后受试者保持在适当的体位(例如面朝上躺着),以使MTX组合物通过SiO,以及在一些实施例中,允许有足够的时间通过SiO并且MTX组合物分散在水相中,以吸附到视网膜组织中,特别是在后极上。在一些实施例中,患者可以保持在其它体位(例如,侧卧)以将甲氨蝶呤引导至特定区域。在一些实施例中,在将MTX组合物施用到SiO中后,受试者适当保持至少30分钟、至少25分钟、至少20分钟、至少15分钟、至少10分钟或至少5分钟。

[0165] 在一些实施例中,MTX组合物以有效治疗眼内淋巴瘤,例如PVRL,的频率和持续时间施用。

[0166] 在一些治疗眼内淋巴瘤的实施例 中,考虑到诸如眼内淋巴瘤的严重程度或阶段和诸如存在或不存在伴随 PCNSL 的其它病状等因素,可以调整剂量、频率和持续时间。在一些实施例中,MTX 组合物每 4 周(月)施用一次、每两周施用一次、每周施用一次、每周施用两次、每周施用三次或每周施用四次以治疗眼内淋巴瘤。

[0167] 在一些治疗眼内淋巴瘤的实施例 中,治疗方案包括诱导期和任选的巩固期和/或维持期。

[0168] 在一些实施例中,诱导期是 MTX 组合物每周施用两次、每周施用至多四次。

[0169] 在一些实施例中,巩固期,存在时,包含每周施用一次或每周施用两次。

[0170] 在一些实施例中,维持期,存在时,包含每两周施用一次或每月施用一次。

[0171] 在一些治疗眼内淋巴瘤的实施例 中,施用剂量足以提供治疗效果。在一些实施例中,以上公开的剂量中的任何一种剂量都可以以治疗眼内淋巴瘤的有效量使用。在一些实施例中,MTX 的施用剂量为约 100 至 800 μ g、约 200 至 600 μ g 或约 300 至 500 μ g。

[0172] 在一些实施例中,用于治疗眼内淋巴瘤的 MTX 的施用剂量为约 100 μ g、约 200 μ g、约 300 μ g、约 400 μ g、约 500 μ g、约 600 μ g、约 700 μ g 或约 800 μ g。在优选的实施例中,MTX 的施用剂量为约 200 μ g、约 300 μ g、约 400 μ g 或约 500 μ g。在一些实施例中,MTX 的施用剂量为约 400 μ g。

[0173] 在一些治疗眼内淋巴瘤的实施例 中,施用剂量足以提供治疗效果。在一些实施例中,MTX 的施用剂量为约 100 至 800 μ g/0.1mL、约 200 至 600 μ g/0.1mL 或约 300 至 500 μ g/0.1mL。

[0174] 在一些实施例中,用于治疗眼内淋巴瘤的 MTX 的施用剂量为约 100 μ g/0.1mL、约 200 μ g/0.1mL、约 300 μ g/0.1mL、约 400 μ g/0.1mL、约 500 μ g/0.1mL、约 600 μ g/0.1mL、约 700 μ g/0.1mL 或约 800 μ g/0.1mL。在优选的实施例中,MTX 的施用剂量为约 200 μ g/0.1mL、约 300 μ g/0.1mL、约 400 μ g/0.1mL 或约 500 μ g/0.1mL。在一些实施例中,MTX 的施用剂量为约 400 μ g/0.1mL。

[0175] 在一些治疗眼内淋巴瘤的实施例 中,用 MTX 的治疗与有效治疗淋巴瘤的第二治疗剂联合使用。在一些实施例中,与 MTX 联合施用的第二治疗药物是抗 CD20 抗体。在一些实施例中,抗 CD20 抗体选自利妥昔单抗(rituximab)、奥瑞组单抗(ocrelizumab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)和奥法木单抗(ofatumumab)。

[0176] 在一些实施例中,MTX 组合物以有效治疗眼内炎症的频率和持续时间施用。在一些实施例中,接受治疗的眼内炎症是葡萄膜炎、例如全葡萄膜炎、中间葡萄膜炎或后葡萄膜炎,特别是非感染性后葡萄膜炎;黄斑囊样水肿(CME);黄斑水肿,例如伴随葡萄膜炎或糖尿病性黄斑水肿;脉络膜新生血管;和假体膜病变。

[0177] 在一些治疗眼内炎症的实施例 中,考虑到诸如眼内炎症的类型和眼内炎症的严重程度或阶段等因素,可以调整剂量、频率和持续时间。在一些实施例中,MTX 组合物每 4 周(月)施用一次、每两周施用一次、每周施用一次、每周施用两次、每周施用三次或每周施用四次以治疗眼内炎症。

[0178] 在一些治疗眼内炎症的实施例 中,治疗方案包括诱导阶段和任选的巩固阶段和/或维持阶段。

[0179] 在一些实施例中,诱导期是 MTX 组合物每周施用两次、每周施用至多四次。

[0180] 在一些实施例中,巩固期,存在时,包含每周施用一次或每周施用两次。

[0181] 在一些实施例中,维持期,存在时,包含每两周施用一次或每月施用一次。

[0182] 在一些用于治疗眼内炎症的实施例中,施用剂量足以提供治疗效果。在一些实施例中,以上公开的剂量中的任何一种剂量都可以以治疗眼内炎症的有效量使用。在一些实施例中,MTX的施用剂量为约100至800 μ g、约200至600 μ g或约300至500 μ g。

[0183] 在一些实施例中,用于治疗眼内炎症的MTX的施用剂量为约100 μ g、约200 μ g、约300 μ g、约400 μ g、约500 μ g、约600 μ g、约700 μ g或约800 μ g。在优选的实施例中,MTX的施用剂量为约200 μ g、约300 μ g、约400 μ g或约500 μ g。在一些实施例中,MTX施用剂量为400 μ g。

[0184] 在一些用于治疗眼内炎症的实施例中,施用剂量足以提供治疗效果。在一些实施例中,MTX的施用剂量为约100至800 μ g/0.1mL、约200至600 μ g/0.1mL或约300至500 μ g/0.1mL。

[0185] 在一些实施例中,用于治疗眼内炎症的MTX的施用剂量为约100 μ g/0.1mL、约200 μ g/0.1mL、约300 μ g/0.1mL、约400 μ g/0.1mL、约500 μ g/0.1mL、约600 μ g/0.1mL、约700 μ g/0.1mL或约800 μ g/0.1mL。在优选的实施例中,MTX的施用剂量为约200 μ g/0.1mL、约300 μ g/0.1mL、约400 μ g/0.1mL或约500 μ g/0.1mL。在一些实施例中,MTX的施用剂量为约400 μ g/0.1mL。

[0186] 试剂盒

[0187] 另一方面,MTX组合物以试剂盒的形式提供。在一些实施例中,试剂盒中的MTX组合物提供于多剂量小瓶中。在一些实施例中,试剂盒中的MTX组合物作为一次性小瓶提供。在一些实施例中,试剂盒包含MTX组合物的一或多个一次性小瓶。在一些实施例中,MTX组合物以干组合物的形式提供,该干组合物用诸如无热原的无菌水或缓冲液等合适的溶剂进行复原。在一些实施例中,当作为干组合物提供时,试剂盒包括一小瓶用于复原注射用MTX溶液的溶剂。

[0188] 在一些实施例中,试剂盒还包含用于注射MTX组合物的注射器。在一些实施例中,试剂盒包括一或多个用于注射MTX组合物的注射器。在一些实施例中,MTX组合物提供在预填充注射器中,用于施用到受试者的眼睛中。

[0189] 在某些实施例中,试剂盒还包括正确使用组合物的处方信息。该信息可以是印刷材料的形式或在计算机可读介质上。

[0190] 提供以下实例以进一步说明本公开的实施例。所描述的实例仅是说明性的,并不旨在以任何方式限制本发明的范围。

[0191] 实例

[0192] 实例1:组合物的制备和通过硅油的评估

[0193] 将水置于合适的容器中,加入适于制剂的每种成分,例如表面活性剂、缓冲剂、增密剂、甲氨蝶呤等,并且一次一种地溶解于溶液中。通过添加1M氢氧化钠或HCl将pH调节至 7.4 ± 0.2 。添加水以补足至所需的最终体积。

[0194] 使用两种等级的硅油:聚二甲基硅氧烷1,000cps(西格玛奥德里奇,英国(Sigma Aldrich,UK))和5,000cps(密斯特拉尔工业化学品,英国(Mistral industrial chemicals,UK))研究制剂组成对甲氨蝶呤通过不同粘度和量的有机硅层的行进时间的影响。

[0195] 1.测试两种高度的硅油:将0.5cm或1cm的油置于2mLPBS缓冲液的顶部以确认使用的最佳高度。

[0196] 2.将一滴制剂(~ 50 mg)置于有机硅层的顶部。

[0197] 监测API (制剂液滴, 黄色) 行进所用的时间 (cm/分钟), 以及目视观察制剂相在行进通过有机硅相后在水相中的分布, 例如自发的、缓慢的等。

[0198] 图1提供了几种不同的所检验的制剂的通过时间。

[0199] 还评估了几种制剂在2小时内通过油界面的次数。每种制剂最多测量2小时, 并且结果表示在评估时间段内制剂通过硅油-PBS缓冲液界面的次数。在两种高度和两种粘度下的总次数 (在9次测试中) 和%提供于下表中。

[0200] 表1

[0201]

	硅油				
制剂	1000 厘沱		5000 厘沱		通过界面的次数(%)
	0.5 mL	1 mL	0.5 mL	1 mL	
F1	1	0	1	1	3/12 (25%)
F4	1	2	2	2	7/12 (58%)
F5	1	2	3	3	9/12 (75%)
F6	2	2	3	2	9/12 (75%)

[0202] 本申请案中所引用的所有出版物、专利、专利申请案和其它文献都通过整体引用并入于此以用于所有目的, 其程度就如同单独指示各个出版物、专利、专利申请案或其它文献通过引用并入以用于所有目的。

[0203] 虽然已示出并描述了多个特定实施例, 但应了解可以进行各种改变, 而不偏离本发明的精神和范围。

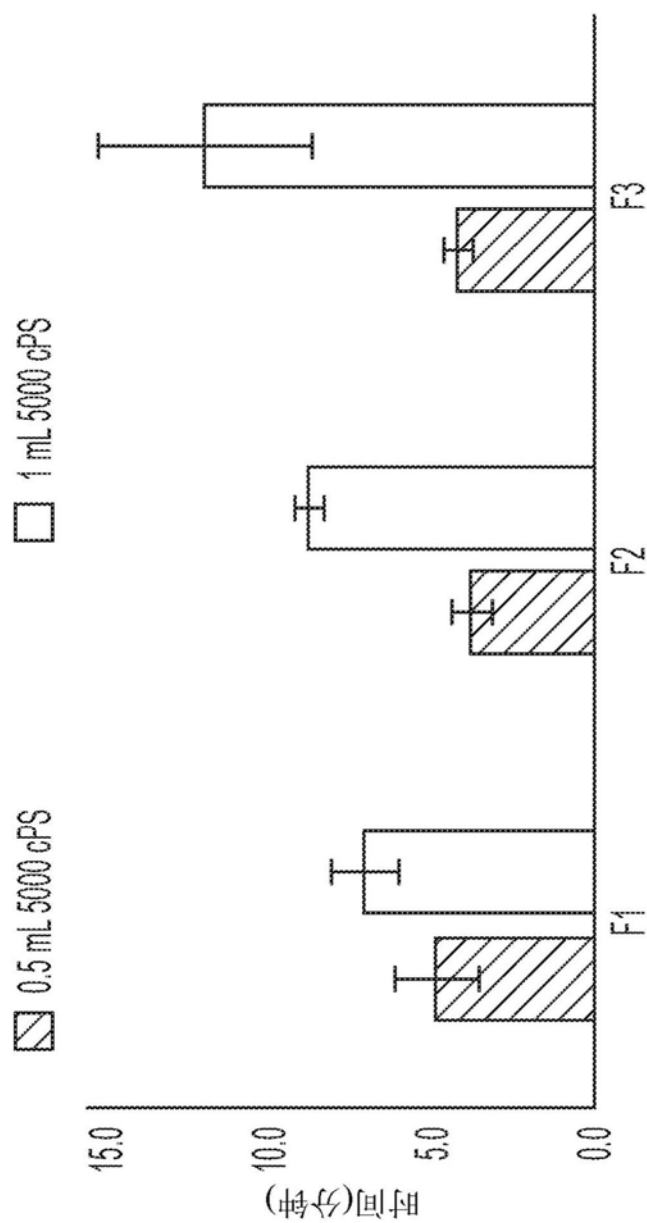


图1