



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02817374.0

[43] 公开日 2004年12月1日

[11] 公开号 CN 1551773A

[22] 申请日 2002.9.3 [21] 申请号 02817374.0

[30] 优先权

[32] 2001.9.5 [33] US [31] 60/317,225

[86] 国际申请 PCT/US2002/027969 2002.9.3

[87] 国际公布 WO2003/020284 英 2003.3.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.5

[71] 申请人 爱尔康公司

地址 瑞士洪恩伯格

[72] 发明人 彭玉豪 A·F·克拉克

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书1页 说明书14页

[54] 发明名称 非女性化雌激素作为视网膜保护剂
在治疗青光眼中的应用

[57] 摘要

本发明提供了含有非女性化雌激素的药物组合
物和使用这些组合物预防或改善与青光眼相关的视
网膜和视神经损伤的方法。

1. 治疗患者与青光眼相关的视网膜或视神经损伤的方法，所述的方法包括对此需要的患者给予治疗有效量的包括至少一种非女性化雌激素化合物或其类似物的组合物的步骤。

2. 权利要求1所述的方法，其中所述的青光眼是原发性开角型青光眼。

3. 权利要求1所述的方法，其中所述的青光眼是正常眼压性青光眼(也称作低眼压性青光眼)。

4. 权利要求1所述的方法，其中所述的非女性化雌激素化合物是包括至少第一个环和第二个环且带有末端酚基的多环化合物，其中所述的多环化合物具有小于1000道尔顿的分子量。

5. 权利要求1所述的方法，其中所述的非女性化雌激素化合物选自雌三烯-3-醇、3,17 α -雌二醇、雌酮、雌三醇及其类似物。

6. 权利要求1所述的方法，其中将所述的非女性化雌激素与一种或多种降IOP的药物活性剂同时或依次给予。

7. 权利要求1所述的方法，其中将所述的非女性化雌激素与一种或多种降IOP手术同时或依次给予。

8. 权利要求1所述的方法，其中将所述的非女性化雌激素与一种或多种视网膜保护剂同时或依次给予。

非女性化雌激素作为视网膜保护剂 在治疗青光眼中的应用

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及青光眼领域。更具体的说，本发明提供了使用包括至少一种非女性化雌激素的组合物防止青光眼性视网膜病的方法。

2. 相关领域的描述

“青光眼”是一组属于在美国和其它发达国家中可预防的失明的主要原因的衰弱性眼病。原发性开角型青光眼(POAG)是最常见形式的青光眼。该病的特征在于小梁网状组织(TM)变性，导致房水离开眼的正常能力受到阻碍而不能关闭虹膜与角膜之间的空间(例如“角”) (Langham (1979); Segawa (1979); Rohen (1983))。这种疾病中的这类阻塞的特征在于眼内压(IOP)升高，如果不适当和以及时方式加以治疗，那么会导致进行性视觉下降和失明。据估计这种疾病影响了全部40岁以上成年人中的0.4% - 3.3%(Leske 等(1994, 1997, 2001); Bengtsson (1989); Strong (1992))。此外，这种疾病在那些75岁或75岁以上的人中的患病率随年龄的增长上升至6%以上(Strong (1992))。

POAG的另一种形式正常眼压性青光眼的特征在于在没有异常高的IOP存在的情况下出现严重的视神经病变。患有正常眼压性青光眼的患者具有正常范围内的眼压，不过，通常处于高正常范围(Tanna & Jampel (2000))。

因为IOP升高是易于测量的青光眼特征，所以对该病的诊断主要基于一般由眼压测量法估计的IOP升高(Strong (1992); Greve & Chisholm (1993))。令人遗憾的是，正如显然可以从正常眼压性青光

眼中观察到的,青光眼性视网膜病和视神经损伤可以在没有异常高 IOP 的存在的情况下发生(Yamamoto & Kitazawa (1998); Tanna & Jampel (2000))。相反,高眼压并非始终直接导致视网膜或视神经损伤。约 5 百万美国人患有升高的 IOP 而没有视神经损伤或视野下降。因为压力与视神经和视网膜损伤之间的相关性并没有必然的直接联系,所以目前认为高 OP 仅是危害因素而不是必不可少的疾病特征。由于这一原因,所以通常实施诸如直接检查视盘和测量患者视野下降的程度这样的其它方法来改善诊断的准确度(Greve & Chisholm (1993))。还是由于相同的原因,所以青光眼疗法的最终目的在于通过防止视网膜和视神经的病理性改变来保护视力。

目前的青光眼疗法涉及降 IOP。已经提出了作为具有降低升高的 IOP 的能力的各种治疗剂。这些疗法可降低 IOP,但它们并不直接针对到视网膜和视神经上出现的致病机制,而疾病会持续发展。此外,这些活性剂中的许多通常伴有不良作用。目前没有一般可接受的控制青光眼性视网膜病和视神经病变的治疗方法。提供视网膜保护作用特性的活性剂是理想的。

发明概述

本发明通过提供包括至少一种非女性化雌激素或其类似物的组合物和它们在治疗青光眼性视网膜病中的使用方法而克服了现有技术中的这些和其它缺陷。本发明特别提供了视网膜保护方法,该方法通过对需要治疗的患者给予治疗有效量的包括至少一种非女性化雌激素化合物或其类似物的组合物来进行。本文所用的术语“非女性化雌激素化合物”指的是几乎没有或不具有女性化或与性别相关的活性的化合物。

注意到实际上任意非女性化雌激素化合物都可应用于本发明的方法。一般来说,应用于本发明方法中的非女性化雌激素化合物是含有末端酚基的多环化合物,它在结构中含有至少第二个环,具有小于 1000 道尔顿的分子量。这类化合物的实例包括、但不限于雌三烯-3-醇、3,17 α -雌二醇、雌酮、雌三醇及其类似物。最优选所述的非女性化雌

激素化合物是雌三烯-3-醇。

优选实施方案的详细描述

已知在绝经期中高眼压和原发性开角型青光眼的发生率增加 (Qureshi (1996); Worda & Sator (2000)), 这可能与绝经后女性体内雌激素的循环浓度突然下降有关。经证实给予雌激素与孕激素可以降低 IOP (Meyer 等 (1966); Caramazza 等 (1968); Treister & Mannor (1970); Sator 等 (1998))。Treister 和 Mannor 还观察到了单独给予雌激素的降 IOP 作用 (1970)。雌激素-诱发的 IOP 下降与房水流畅增加有关。然而, 已经证实雌激素可以防止大脑中的各种损伤而与降 IOP-作用无关 (Cyr 等 (2000); Emilien 等 (2000); Granholm (2000); Green 等 (2000); Henderson (1997); McMillan & Dorsa (1999); Monk & Brodaty (2000); Simpkins 等 (2000); Woolly (1999))。已经在视网膜中发现了雌激素受体 (Kobayashi 等 (1998); Ogueta 等 (1999); Wickham 等 (2000)) 和雌激素-结合蛋白 (Rao (1998))。可能雌激素受体涉及视网膜中影响视力的疾病。本发明者首次注意到雌激素用于预防、治疗或减少与青光眼相关的视网膜和视神经损伤而与其对 IOP 的作用无关。

传统的雌激素或其代谢物实际上不作为治疗视网膜疾病的治疗剂, 这是因为它们的女性化作用对许多患者而言是不可接受的。非女性化雌激素化合物是对受治疗者基本上不具有与性别相关的作用的雌激素-相关化合物。Simpkins 等 (美国专利 US6, 197, 833; 美国专利 US5, 877, 169; 美国专利 US5, 843, 934, 将所有这些文献引入本文作为参考) 探讨了这类化合物在治疗患有许多变性疾病或因大脑局部缺血性损伤导致的疾病的患者中的应用。Simpkins 等没有探讨所述化合物在治疗与眼相关的疾病中的应用。

雌激素以至少两种异构体形式出现, 包括 α 雌激素和 β 雌激素。 β 雌激素是具有许多生物活性的多营养 (pleiotrophic) 分子。临床应用包括治疗骨质疏松症、绝经期症状和控制生育。与 β 雌激素相比, 一般

认为在雌激素活性上 α 雌激素的功效至少低100-1000倍。文献中已经报导了大量实例证实 β 雌激素的生物作用并不为 α 异构体所共有。实际上,在本领域中, α 雌激素一般用作 β 雌二醇的阴性对照。

Simpkins等(美国专利US5,843,934,引入本文作为参考)证实 α 雌激素与 β 雌激素在神经保护作用方面具有相差无几的活性。这种活性在治疗变性疾病、创伤和与中枢神经系统相关的老化方面为 α 雌激素提供了超过 β 雌激素的许多优点。这些优点在需要治疗但避免女性化特征发展的男性和治疗受治疗者对子宫内膜癌、乳腺癌和宫颈癌具有的易感性增加的女性的情况中尤其明显。本发明者首次证实非女性化雌激素用于治疗青光眼性视网膜病。

美国专利5,521,168中探讨了雌激素代谢物在降低眼内压中的应用。该专利中公开的化合物是雌激素代谢物,它们中的某些可能不具有与性别相关的药理作用。然而,美国专利5,521,168中没有探讨这些雌激素代谢物或任意非女性化雌激素在治疗与青光眼相关的视网膜和视神经损伤中的应用。

注意到实际上任意非女性化雌激素化合物可应用于本发明的方法。一般来说,应用于本发明方法中的非女性化雌激素化合物是含有末端酚基的多环化合物,它在结构中含有至少第二个环,具有小于1000道尔顿的分子量。这类化合物的实例包括、但不限于雌三烯-3-醇、 $3,17\alpha$ -雌二醇、雌酮、雌三醇及其类似物。最优选所述的非女性化雌激素化合物是雌三烯-3-醇。

实施例

下列实施例涉及证实本发明的优选实施方案。本领域技术人员应理解实施例中公开的技术代表本发明者发现在实施本发明中起充分作用的技术且由此可以认为是构成其实施的优选方式。不过,本领域技术人员应理解可以根据本说明书的公开内容在所公开的具体实施方案中进行许多改变且仍然可以获得相似或类似的结果而不会脱离本发明的实质和范围。

本发明的组合物包括一种或多种非女性化雌激素和可药用载体。本文所用的术语“可药用载体”指的是任意可接受的、即安全的并为有效量的一种或多种非女性化雌激素提供所需给药途径的适当转运的制品。可以按照各种不同方式给予本发明的组合物，包括全身(例如口服给药、肌肉注射、皮下注射、静脉内注射、经皮给药和跨粘膜给药)、局部和通过眼内注射、眼内灌注、眼周注射或球后(眼球筋膜下(sub-tenon))注射。

非女性化雌激素的确切剂量可以改变，但由本领域中富有经验的临床医师来决定。影响剂量的各种因素包括所治疗的实际疾病、疾病的严重程度、患者的健康情况、非女性化雌激素的药力和特定功效等。不过，给药量应有效预防、治疗或改善眼部疾病或疾患，例如本文所述的那些疾病；这类用量在本文中称作“有效量”。一般来说，非女性化雌激素的每日剂量为约 0.001 - 100 毫克/千克体重/天(mg/kg/天)的范围且优选约 0.01 - 5.0 mg/kg/天。

可以按照本领域技术人员所公知的配制技术使本发明的非女性化雌激素包含在各种类型的眼用组合物中。例如，所述化合物可以包括在溶液、混悬液和其它适合于局部、玻璃体内或前房内应用的剂型中。

基于制剂的便利性和生理相容性，一般优选含水组合物。不过，本发明的非女性化雌激素也易于掺入到其它类型的组合物中，诸如用于局部或球后注射的混悬液和粘性或半粘性凝胶或其它类型的固体或半固体组合物。本发明的眼用组合物还可以包括各种其它组分，诸如缓冲剂、防腐剂、助溶剂和粘度增效剂。

可以加入适宜的缓冲系统(例如磷酸钠、乙酸钠或硼酸钠)以防止在储存条件下 pH 变化。

一般以多剂量形式包装局部眼用产品。由此需要防腐剂以便防止应用过程中的微生物污染。合适的防腐剂包括：苯扎氯铵、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯乙醇、乙二胺四乙酸二钠、山梨酸、Polyquaternium-1 或其它本领域技术人员所公知的试剂。然而，这些防腐剂中的某些可能不适合于特定的应用(例如苯扎氯

铵可能不适合于眼内注射)。这类防腐剂的使用浓度一般为 0.001 - 1.0%重量/体积("% w/v")。

就局部给予非女性化雌激素而言,局部剂量范围一般为对眼部给予约 1-2 滴组合物,每天 1-4 次,该组合物包括 0.001 - 5%重量/体积("w/v")且优选 0.1 - 1% (w/v)的一种或多种非女性化雌激素。优选溶液、混悬液、软膏、凝胶、胶冻剂和其它适合于局部给药的剂型。另外,可以通过使用接触透镜在一定时间内将非女性化雌激素缓慢转运至眼的患病组织。该方案一般通过首先将透镜浸入非女性化雌激素溶液且然后将接触透镜施加在眼上用于正常配戴的步骤来进行。

在下列制剂实施例中进一步解释本发明的组合物,本发明的非女性化雌激素在这些实施例中表示为"非女性化雌激素"。

实施例 1

用于治疗视网膜血管疾病的局部眼用组合物:

组分	浓度(% w/v)
非女性化雌激素	0.1
磷酸二钠	0.2
HPMC	0.5
聚山梨醇酯 80	0.05
苯扎氯铵	0.01
氯化钠	0.75
乙二胺四乙酸二钠	0.01
NaOH/HCl	足量至 pH 7.4
纯水	足量至 100%

实施例 2

用于治疗视网膜血管疾病的无菌眼内注射溶液：

组分	浓度 (% w/v)
非女性化雌激素	0.05-5.0
Cremophor EL®	10
氨丁三醇	0.12
甘露糖醇	4.6
EDTA 二钠	0.1
盐酸或氢氧化钠	足量至 pH 7.4
注射用水	足量至 100%

实施例 3

适合于口服给药且用于治疗视网膜血管疾病的片剂：

组分	用量/片 (mg)
非女性化雌激素	200
玉米淀粉	50
乳糖	145
硬脂酸镁	5

实施例 4

用于治疗视网膜血管疾病的可全身注射的溶液：

组分	用量
非女性化雌激素	200mg
0.4 M KH_2PO_4 溶液	2ml
1 N KOH 溶液	足量至 pH 7.0
注射用水	足量至 20ml

根据本说明书公开的内容可以不必进行过多实验来实施和完成本文公开和要求保护的所有组合物和/或方法。尽管根据优选实施方案描

述了本发明的组合物和方法，但是本领域技术人员显然可以对所述组合物和/或方法进行改变且按照本文所述的步骤或步骤顺序不会脱离本发明的观念、实质和范围。更具体的说，显然可以用在化学上和结构上相关的某些活性剂替代本文所述的活性剂而达到相似的效果。认为本领域技术人员所作的所有这类替换和修改均属于作为待批权利要求所定义的本发明实质、范围和观念范围内。

参考文献

特别将下列参考文献引入本文作为参考，其引入的程度为它们对本文所列的内容提供典型过程或其它具体的补充。

美国专利

美国专利 US5, 521, 168

美国专利 US5, 843, 934

美国专利 US5, 877, 169

美国专利 US6, 197, 833

参考书

Green 和 Simpkins: “酚 A 环雌激素的神经保护作用” (“Neuroprotective effectives of phenolic A ring oestrogens”) - 《雌激素的神经元和认知作用》(NEURONAL AND COGNITIVE EFFECTS OF OESTROGENS), Wiley & Sons, new York, pp 202-220 (2000).

Langham ME, “眼内压的生理学和病理学” (“The physiology and pathology of the intraocular pressure,”) - 《青光眼: 当代国际观点》(GLAUCOMA: CONTEMPORARY INTERNATIONAL CONCEPTS), Ed. Bellows, JG, Masson Publishing, New York, pp 24-48 (1979).

Segawa K, (1979): “原发性开角型青光眼中小梁组织的电子显微镜改变” (“Electron microscopic changes in the trabecular tissue in primary open angle glaucoma”) - 《青光眼: 当代国际观点》(GLAUCOMA: CONTEMPORARY INTERNATIONAL CONCEPTS), Ed. Bellows JG, Masson Publishing, New York, pp 17-23 (1979).

Simpkins JW, Green PS, Gridley KE, Shi J, Monck EK, “雌激素

的神经保护作用” (“Neuroprotective effects of estrogens”) - 《绝经期生物学》 (BIOLOGY OF MENOPAUSE), Ed. Bellino FL, Springer-Verlag, New York, pp 103-111 (2000).

其它公开文献

Bengtsson, “明显性青光眼发生率” (“Incidence of manifest glaucoma,”) - 《英国眼科学杂志》 (BR J OPHTHALMOL), vol 73, pp 483-487 (1989).

Caramazza 等, “雌激素-孕激素联用诱发单纯性青光眼房水骤然减少的改变” (“Le modificazioni indotte da una associazione estrogeno-progestinica sulla dinamica dell'umor acqueo nel glaucoma semplice”) ANN OTTAL, vol 94, pp 299-311 (1968).

Cyr 等, “具有雌激素样功效和大脑活性的药物: 用于 CNS 的潜在治疗应用” (“Drugs with estrogen-like potency and brain activity: Potential therapeutic application for the CNS,”) - 《最新药物设计》 (CURR PHARM DESIGN), vol 6, pp 1287-1312 (2000).

Emilien 等, 《阿尔茨海默病中药物干预的展望》 (“Prospects for pharmacological intervention in Alzheimer disease”) - 《神经病学档案》 (ARCH NEUROL), vol 57, pp 454-459 (2000).

Granholt, “雌激素和神经生长因子 - 阿尔茨海默病中的神经保护和修复” (“Oestrogen and nerve growth factor-Neuroptrotection and repair in Alzheimer disease”) - 《药物经验研究观点》 (EXPERT OPIN INVEST DRUGS), vol 9, pp 685-694 (2000).

Greve 和 Chisholm, “眼动学视野检查青光眼筛选仪与两种类型的视野

分析仪的比较” (“Comparison of the oculokinetic perimetry glaucoma screener with two types of visual field analyser”) - 《加拿大眼科学杂志》(CAN J OPHTHALMOL), vol 28, pp 201-6 (1993).

Henderson, “用于预防和治疗阿尔茨海默病的雌激素替代疗法” (“Estrogen replacement therapy for the prevention and treatment of Alzheimer’s disease”) - 《CNS 药物》(CNS DRUGS), vol 8, pp 343-351 (1997).

Kobayashi 等, “牛和大鼠视网膜中的雌激素受体表达” (“Estrogen receptor expression in bovine and rat retinas”) - 《眼视觉科学研究》(INVEST OPHTHALMOL VIS SCI), vol 39, pp 2105-2110 (1998).

Leske 等, “巴巴多斯眼科研究。开角型青光眼的患病率” (“The Barbados eye study. Prevalence of open angle glaucoma”) - 《眼科学档案》(ARCH OPHTHALMOL), vol 112, pp 821-829 (1994).

Leske 等, “眼内压分布。巴巴多斯眼科研究。” (“Distrubution of intracular pressure. The Barbados Eye Study.”) 《眼科学档案》(ARCH OPHTHALMOL), vol 115, pp 1051-1057 (1997).

Leske 等, “开角型青光眼的发生率。巴巴多斯眼科研究。” (“Distrubution of intracular pressure. The Barbados Eye Study.”) 《眼科学档案》(ARCH OPHTHALMOL), vol 119, pp 89-95 (2001).

McMillan 和 Dorsa, “中枢神经系统中的雌激素作用” (“Estrogen

actions in the central nervous system”) - 《糖尿病内分泌学最新观点》(CURR OPIN ENDOCRINOL DIABETES), vol 6, pp 33-37 (1999)。

Meyer 等, “异炔诺酮与美雌醇对青光眼眼内压的影响”(“Influence of norethynodrel with mestranol an intracular pressure in glaucoma”) - 《眼科学档案》(ARCH OPHTHALMOL), vol 75, pp 157-161 (1996)。

Monk 和 Brodaty, “雌激素在预防和治疗阿尔茨海默病中的应用”(“Use of estrogens for the prevention and treatment of Alzheimer’s disease”) - 《老年性认知痴呆病》(DEMENTIA GERIATR COGN DISORD), vol 11, pp 1-10 (2000)。

Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, Farber DB, “人眼中的雌激素受体: 影响性别与年龄的基因表达”(“Estrogen receptor in the human eye : influence of gender and age an gene expression”) - 《眼视觉科学研究》(INVEST OPHTHALMOL VIS SCI) vol 40, pp 1906-1911 (1999)。

Qureshi, “伴有和不伴有系统性高血压的绝经期高眼压作用”(“Ocular hypertensive effect of menopause with and without systemic hypertension”) - 《斯堪迪纳维亚妇产科学报》(ACTA OBSTET GYNECOL SCAND), vol 75, pp 266-269 (1996)。

Rao, “可以整合非生殖器官中雌激素作用的过多的雌激素结合蛋白的分离和表征”(“Isolation and characterization of an estrogen binding protein which may integrate the plethora of estrogenic actions in non-reproductive organs”) - 《类固醇生物化学与分

子生物学杂志》(J STEROID BIOCHEM MOL BIOL), vol 65, pp 3-41 (1998).

Rohen, “为什么慢性单纯性青光眼中眼内压升高? 解剖学观点” “Why is intraocular pressure elevated in chronic simple glaucoma? Anatomical considerations” - 《眼科学》(OPHTHALMOLOGY), vol 90, pp 758-765 (1983).

Sator 等, “进行雌激素替代疗法的青光眼患者的眼内压下降” (“Reuction of intraocular pressure in a glaucoma patient undergoing hormone replacement therapy”) - 《发育》(MATURITAS) vol 29, pp 93-95 (1998).

Strong, “验光师如何筛选青光眼: 一种检查” (“How optometrists screen for glaucoma : a survey”) - 《眼部生理学和光学》(OPHTHALMIC PHYSIOL OPT), vol 12, pp 3-7 (1992).

Tanna 和 Jampel, “正常眼压性青光眼”(“Normal-tension glaucoma”) - 《北美眼科临床》(OPHTHALMOL CLINICS NORTH AM), vol 13, pp 455-464 (2000).

Treister 和 Mannor, “眼内压和流畅 - 雌激素与雌激素-孕激素联合疗法在正常人眼中的作用” (“Intraocular pressure and outflow facility-effect of estrogen and combined estrogen-progestin treatment in normal human eyes”) - 《眼科学档案》(ARCH OPHTHALMOL), vol 83, pp 311-318 (1970).

Wang 等, “雌激素通过不依赖于灌注的机理在大鼠中提供了暂时性前脑缺血的神经保护作用” (“Estrogen provides neuroprotection in

transient forebrain ischemia through perfusion-independent mechanisms in rats”) - 《中风》《STROKE》, vol 30, pp 630-637 (1999).

Wickham 等, “眼内雄激素、雌激素和黄体酮受体 mRNAs 的鉴定” (“Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye”) - 《斯堪迪纳维亚妇产科学报》(ACTA OBSTET GYNECOL SCAND), vol 78, pp 146-153 (2000).

Woolley, “雌激素对神经元功能的电生理和细胞作用” (“Electrophysiological and cellular effects of estrogen on neuronal function”) - 《神经生物学标准回顾》(CRIT REV NEUROBIOL), 13 : 1-20 (1999).

Worda & Sator, “激素特定疗法及其对眼的作用” (“Hormone replacement therapy and its effect on the eye”) - 《绝经杂志》(J MENOPAUSE), vol 3, pp 24-27 (1999).

Yamamoto 和 Kitazawa, “正常眼压性青光眼的血管致病因素: 青光眼性视神经病变的非眼内压的可能致病因素” (“Vascular pathogenesis of normal-tension glaucoma : a possible pathogenetic factor, other than intraocular pressure, of glaucomatous optic neuropathy”) - 《眼视网膜研究进展》(PROG RETIN EYE RES), vol 17, pp 127-43 (1998).