

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
A61K 31/70
A61K 31/60 A61K 31/495
A61K 31/40 A61K 31/195
A61K 31/19 A61K 31/17

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00807107.1

[43] 公开日 2002 年 10 月 30 日

[11] 公开号 CN 1377272A

[22] 申请日 2000.3.2 [21] 申请号 00807107.1
[30] 优先权
[32] 1999.3.2 [33] US [31] 60/122,503
[86] 国际申请 PCT/US00/05587 2000.3.2
[87] 国际公布 WO00/51620 英 2000.9.8
[85] 进入国家阶段日期 2001.11.2
[71] 申请人 透明视网膜技术公司
地址 美国加利福尼亚州
[72] 发明人 D·卡斯蒂莱约斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 姜建成

权利要求书 5 页 说明书 16 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 玻璃体内给药的用于治疗或预防眼科疾病的药剂

[57] 摘要

本发明涉及治疗眼科疾病和/或引起后玻璃体分离或剥离的方法和制剂。制剂含有 a) 豚, b) 豚类衍生物 (例如羟基豚、硫豚), c) 非甾类抗炎剂, d) 抗代谢物, e) 豚、豚类衍生物, 非酶蛋白、核苷、核苷酸及其衍生物 (例如腺嘌呤、腺苷、胞嘧啶、胞他啶、鸟嘌呤、鸟他啶、胍盐、胸苷、胸他啶、乌拉啶、尿嘧啶、胱氨酸)、尿酸、阿司匹林钙、硫酸铵或其它能够引起玻璃体膜非酶促溶解的化合物, 或 e) 其任何可能的联合形式; 该制剂以治疗有效量给药至眼内。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1.一种方法，用于 i)治疗或预防眼内成纤维细胞的增殖； ii)治疗或
5 预防眼组织的新血管形成； iii)加速出血从玻璃体液的澄清； iv)引起玻
璃体界面的非酶促溶解和/或 iv)使后玻璃体脱离或剥离，该方法包括步
骤：

A.向眼的后段中给予治疗有效量的选自下列的试剂：

10 脉；
脉类衍生物；
非甾类抗炎剂；
抗代谢物；
能够引起玻璃体膜非酶促溶解的化合物； 和，
它们可能的联合形式。

15

2.按照权利要求 1 的方法，其中所述试剂通过玻璃体内注射给药至
眼的后段。

3.按照权利要求 1 的方法，其中步骤 A 中给予的试剂含有选自下列
20 的脉类衍生物：

羟基脉；
硫脉； 和，
其可能的联合形式。

25 4.按照权利要求 1 的方法，其中步骤 A 中给予的试剂是能够引起玻
璃体膜非酶促溶解的试剂，该试剂选自：

30 脉；
脉类衍生物；
羟基脉；
硫脉；
非酶蛋白；
核苷类化合物；
核苷酸类化合物；
腺嘌呤；

20 6.按照权利要求5的方法,其中步骤A中给予的溶液含有约300微克的脲/50微升溶液。

25

30 脲;
羟基脲;
硫脲;
丝裂霉素 C;和,

氟比洛芬。

9.按照权利要求1的方法,其中步骤A包括向眼的后段中给予治疗有效量的溶液,该溶液含有 i)豚和/或豚类衍生物或其混合物,和 ii)至少一种非甾类抗炎剂。

10.按照权利要求 9 的方法，其中含在溶液中的非甾类抗炎剂选自：
 氟比洛芬；
 双氯芬酸；和，
 痛力克。

11.按照权利要求 1 的方法, 其中步骤 A 包括向眼睛的后段中给予治疗有效量的溶液, 该溶液含有 i) 脲和/或脲类衍生物或其混合物和 ii) 至少一种抗代谢物。

12.按照权利要求1的方法，其中所述试剂是选自下列的抗代谢物：

丝裂霉素 C；

甲氨蝶呤；

6-巯基嘌呤；

硫鸟嘌呤；

5-氟尿嘧啶；

阿糖胞苷；

5-氮胞苷；

羟基脲；

硫脲；和，

其可能的联合形式。

13.按照权利要求 1 的方法,其中步骤 A 给予的试剂在每 50 微升溶液中含有 2000 微克的脲和 2000 微克的抗代谢物羟基脲,或 5.0 微克的丝裂霉素 C。

14.按照权利要求 1 的方法，其中步骤 A 中给予的试剂在酶 50 微升溶液中含有约 300 微克的脲和约 2000 微克的羟基脲，或 10 微克的丝裂霉素 C。

5 15.按照权利要求 1 的方法，其中步骤 A 重复多次并且步骤 A 的每次实施给予 2000 微克剂量的脲和 5.0 微克剂量的抗代谢物丝裂霉素 C 或抗代谢物。

16.按照权利要求 1 的方法，其中实施该方法的目的选自：

10 诱发后玻璃体脱离和/或玻璃体从视网膜和上玻璃体膜的剥离(此后称作“PVD”)；

引起玻璃体膜的非酶促溶解；

诱导玻璃体液的液化；

15 使对视网膜有害或致病的物质(例如血管生成因子)扩散或防止其在接近视网膜处的局部浓度的蓄积；

引发玻璃体内凝块(可能在玻璃体内出血后继发)的溶解；

对成纤维细胞产生溶剂作用；

抑制成纤维细胞；

抑制或防止与玻璃体血红素的存在有关的纤维变性；

20 抑制眼组织中成纤维细胞的增殖；

治疗(例如预防、制止、中止、治愈或减缓进程)糖尿病型视网膜病；

治疗玻璃体内出血并加快玻璃体液出血的澄清；

25 在进行玻璃体摘出术之前诱发 PVD 和/或玻璃体的液化，由此限制可能的视网膜脱离、视网膜断裂、视网膜出血的再刺激或其它玻璃体摘出术的并发症；

治疗与斑孔有关的玻璃体牵引；

治疗斑变性；

治疗视网膜炎眼点；

30 预防视网膜脱离高危患者(例如高度近视)的视网膜脱离；

治疗视网膜前和视网膜下膜；

- 治疗囊样斑状水肿;
- 在眼创伤外科治疗中眼的术前准备;
- 某些类型的青光眼手术(例如那些为治疗新血管青光眼实施的手术)之前的术前治疗;
- 5 治疗中央视网膜静脉或中央视网膜动脉的闭塞;
- 治疗与新血管形成有关的病症, 例如新血管虹膜和新血管青光眼;
- 治疗眼局部缺血综合征;
- 治疗与后眼炎症有关的病症, 例如 VKH、pars planitis、弓形体病
- 10 等; 和,
- 提高经视网膜内给药药物的视网膜和其它组织的转运和生物利用度。
- 15 17.按照权利要求 1 的方法, 其中所述试剂被给药至眼的后段, 其首先通过将足以使治疗量的试剂分配在眼的后段的形式和剂量给药至眼的前端。

5

发明领域

本发明广义上涉及药物制剂和医学治疗方法，特别是单独或彼此(或与其它药剂)合用的用于治疗或预防某些眼科疾病的药剂(即脉或脉类衍生物、非甾类抗炎药(NSAIDS)和抗代谢药物)。

10

发明背景

A.新血管形成

新血管形成(或血管发生)是机体组织内形成新血管的一种过程。正常的新血管形成是机体生成和维持循环系统的小血管的生理过程。然而，病理性或医源性新血管形成是非生理学过程，通过该过程在机体组织内或肿瘤内形成异常的血管网络，导致某些疾病、创伤或其它外科病。

眼组织内发生病理性新血管形成是某些眼科疾病造成的，例如糖尿病型视网膜病、增生性玻璃体-视网膜病、角膜新血管形成、虹膜发红和眼组织局部缺血引起的疾病(例如中央视网膜静脉的闭塞、中央视网膜动脉的闭塞、某些炎症等)。另外，在那些中断了眼组织的正常供血或引起称为“成纤维细胞”的细胞局部增生的眼科外科手术后可能会发生医源性新血管形成。与不期望的术后新血管形成有关的眼科手术的实例包括青光眼过滤手术和移植术。

多种药物和药剂(例如甾类、非甾类抗炎药(NSAIDS)、肝素、鱼精蛋白、骨化三醇、抗生素、血小板反应蛋白片段、成纤维细胞生长因子的单克隆抗体)均可用来治疗或预防眼的前段的新血管形成。迄今为止没有利用非甾类抗炎药治疗眼的后段的新血管形成。

此外，激光外科术业已被用于切除或破坏视网膜或视网膜上膜中发育的新血管网络。然而，这些眼部新血管的现有疗法却很少完全有效和/或与副作用有关。例如，利用糖皮质激素或其它制管甾类化合物治疗前房(例如角膜新血管形成、虹膜发红)和/或其它眼组织的新血管形成，但这种甾类化合物疗法与副作用有关，例如眼内压升高。参见：Kitazawa, Increased Intraocular Pressure Induced by Corticosteroids,

B.玻璃体内出血和玻璃体液化和/或玻璃体摘出术之前后玻璃体剥离或脱离的需要:

5 在包括人体的许多哺乳动物中,“玻璃体”是指眼的后部并且占晶状体后眼球腔的约五分之四。玻璃体是由凝胶状物质形成,称作玻璃体液。正常人眼的玻璃体液是由约 99%的水和 1%大分子组成;所述大分子包括胶原、透明质酸、可溶性糖蛋白、糖和其它低分子量代谢产物。

10 视网膜基本上是一个神经组织层,其覆盖在一部分的后段内壁上一与玻璃体的后面对合。视网膜被称作脉络层的细胞包绕。视网膜可以分为 a)视觉部分,参与视觉机理,和 b)非视觉部分,其不参与视觉机理。视网膜的视觉部分包含视网膜杆和视网膜锥,它们是视觉的有效器官。许多动脉和静脉从其中央进入视网膜,并且向表面展开以便提
15 供视网膜的血液循环。

 玻璃体的后部分直接接触视网膜。原纤维条的网络从视网膜伸出并且散布或插入到玻璃体内,由此使玻璃体附着于视网膜。

 糖尿病型视网膜病、创伤和其它眼科疾病有时会导致视网膜血管的破裂或泄漏,致使血流到眼睛的玻璃体液中(即“玻璃体内出血”)。这种
20 种玻璃体内出血通常表现为玻璃体液的模糊或浑浊化。

 玻璃体内出血有时但不总是伴随着视网膜断裂或脱离。在玻璃体内出血伴随视网膜撕裂或脱离的情况中,重要的是应迅速诊断和手术修复这种视网膜断裂或脱离。迅速诊断出和修复视网膜断裂或脱离的失败可能导致断裂或脱离区域中的视网膜的光感受器细胞坏死。这种视
25 网膜的光感受器细胞的坏死导致视觉的丧失。此外,长时间持续不修复视网膜的脱离可能进一步造成视网膜内持续和/或出血位置的纤维性组织形成。

 修复视网膜断裂或脱离所采用的典型外科手术需要外科医生能够透过玻璃体液看见视网膜的损伤区域(即“视网膜的穿玻璃体观察”)。
30 当发生玻璃体内出血时,玻璃体内存在的出血可以导致玻璃体变浑浊,妨碍外科医生透过玻璃体看见视网膜。这种玻璃体的出血性浑浊可能

需要 6-12 个月或更长的时间才能够充分澄清，容许视网膜的穿玻璃体观察。然而，鉴于可能导致视网膜撕裂或脱离的诊断或治疗延迟的潜在并发症，一般不希望等候到发生出血的自然澄清。

此外，甚至当玻璃体内出血未伴随视网膜撕裂或脱离时，常常难以
5 查证未出现视网膜撕裂或脱离，因为玻璃体的出现性浑浊妨碍内科医生进行视网膜的常规眼底镜检查。此外，玻璃体内出现的存在可以显著损害患者感染眼睛的视觉，并且将持续如此直至持续基本上或完全澄清。

所以，玻璃体内出血从存在引起多种临床问题，包括 a)无法目测检
10 查和诊断出出血的位点和/或任何伴随的视网膜撕裂或脱离，b)完全或部分感染眼睛的视觉和 c)损害或妨碍了那种常用于修复出血位点和/或修复任何伴随性视网膜撕裂或脱离的透玻璃体外科手术的。在玻璃体内出血业已造成玻璃体的严重浑浊或模糊的情况中，主治医生可能不得不选择进行称作玻璃体摘出术(vitreotomy)的手术，其中摘出
15 眼内的全部(或一部分的)玻璃体，并且用澄清液体或其它代替。这种玻

视网膜检查和/或出血和任何视网膜撕裂或脱离的外科修复。然而，这种玻璃体摘出术技术性非常强，同时与若干明显的缺点、危险和并发症有关。在这些缺点、危险和并发症中，摘出玻璃体的行为可能将进
20 一步引起视网膜的脱离或撕裂和/或玻璃体的这种摘出将进一步造成已经脆弱的血管的出血。微量减小玻璃体摘出术中对视网膜的牵引应力并且帮助玻璃体的摘出，有时希望在玻璃体摘出术之前玻璃体内注射一定的物质，该物质应使玻璃体液化和/或玻璃体液从相邻的视网膜组织和上视网膜剥离/脱离。声称能够液化和/或后玻璃体剥离/脱离的物
25 质的实例参见美国专利 4,820,516(Sawyer)、5292,509(Hageman)和 5,866,120 (Karageozian 等)。

C.豚和豚衍生物的现有眼科应用：

美国专利 5,629,344(Charlton 等)描述了豚和/或豚衍生物在角膜或眼
30 “表面”用于治疗眼部疾病的局部用途，例如干眼、非传染性角膜炎、角膜或结膜上皮的不规则、眼部瘢痕形成和“主观刺激”并且抑制不

期望的成纤维细胞形成和/或增强青光眼、白内障和角膜手术后的愈合。

D.非甾类抗炎剂的现有眼科应用:

迄今已知有若干种 NSAIDS 口服给药和/或眼部局部涂敷，目的在于
5 于治疗眼部炎症和/或术后疼痛和眼前段的炎症。目前眼部局部涂敷所
利用的 NSAIDS 的实例包括双氯芬酸(Cataflam)、氟比洛芬(Ansaid)、痛
力克(Toradol, Acular)。目前，眼用 NSAID 制剂主要用于治疗角膜和眼
前段的炎症。在施用眼用 NSAIDS 治疗眼后段的疾病的情况中，首先
10 将 NSAID 施用于眼的前段，使有效量的 NSAID 从前段分配到希望治
疗效果的眼后段。例如，Acular(痛力克)滴剂局部涂布在眼的前段(即角
膜)用于治疗囊样斑状水肿——一种眼后段的疾病。

E.抗代谢物的现有眼科应用:

早有报导称当施用于眼的前段时 5-氟尿嘧啶和丝裂霉素 C 可以用
15 来抑制或治疗某些以不期望的组织增生为特征的眼前段的病症，例如
结膜的良性维管组织损害，称作翼状胬肉。

发明概述

本发明的方法一般性地包括眼内给予(例如通过玻璃体内注射或眼
20 后段的滴注)治疗有效量的选自以下药剂的步骤:

- a)脲;
- b)脲类衍生物(例如羟基脲、硫脲);
- c)非甾类抗炎剂;
- d)抗代谢物;
- 25 e)脲、脲衍生物、非酶蛋白脲、核苷、核苷酸及其衍生物(例如
腺嘌呤、腺苷、胞嘧啶、胞他啶(cytadine)、鸟嘌呤、鸟他啶(guanitadine)、
胍𬀿盐(guanidinium)、胸苷、胸他啶(thimitadine)、乌拉啶(uradine)、
尿嘧啶、胱氨酸)、尿酸、阿司匹林钙(calcium acetal salicylate)、硫酸铵
或能够引起玻璃样膜的非酶促溶解的化合物; 和
- 30 f)其任何可能的联合形式。

实施本发明的方法的目的在于产生一种或多种下列效应:

- 导致玻璃体界面(即玻璃体膜)或其它负责保持哺乳动物眼的玻璃体和视网膜之间的接合的蛋白质或氨基酸的非酶促溶解, 或另外诱发后玻璃体脱离和/或玻璃体从视网膜和上玻璃体膜的剥离(此后称作“PVD”);
- 5 · 引起玻璃体液的液化;
- 使对视网膜有害或致病的物质(例如血管生成因子)扩散或防止其在接近视网膜处的局部浓度的蓄积;
- 引发玻璃体内凝块(可能在玻璃体内出血后继发)的溶解;
- 对成纤维细胞产生溶剂作用;
- 10 · 抑制成纤维细胞;
- 抑制或防止与玻璃体血红素的存在有关的纤维变性;
- 抑制眼组织中成纤维细胞的增殖; 和
- 诱导失活神经或神经纤维(例如视神经)的再活化(例如更新、再生、兴奋、增量调节或提高神经传递)。
- 15 通过一种或多种上述效应, 或通过其它机理, 本发明的方法可以用于多种治疗和/或预防性应用, 包括但不限于:
- 治疗(例如此处所用的“治疗”是指预防、制止、中止、治愈或减缓进程)糖尿病型视网膜病;
- 治疗玻璃体内出血并加快玻璃体液出血血液的澄清;
- 20 · 在进行玻璃体摘出术之前诱发 PVD 和/或玻璃体的液化, 由此限制可能的视网膜脱离、视网膜断裂、视网膜出血的再刺激或其它玻璃体摘出术的并发症;
- 治疗与斑孔有关的玻璃体牵引;
- 治疗斑变性;
- 25 · 治疗视网膜炎眼点;
- 预防视网膜脱离高危患者(例如高度近视)的视网膜脱离;
- 治疗视网膜前和视网膜下膜;
- 治疗囊样斑状水肿;
- 在眼创伤外科治疗中眼的术前准备;
- 30 · 某些类型的青光眼手术(例如那些为治疗新血管青光眼实施的手术)之前的术前治疗;

- 治疗中央视网膜静脉或中央视网膜动脉的闭塞;
- 治疗与新血管形成有关的病症, 例如新血管虹膜和新血管青光眼;
- 治疗眼局部缺血综合征;
- 5 · 治疗与后眼炎症有关的病症, 例如 VKH、pars planitis、弓形体病等; 和,
- 提高经视网膜内给药药物的视网膜和其它组织的转运合生物利用度;
- 治疗翼状胬肉(例如斜翅胬肉(loxopterygium)、脂肪性翼状胬肉、翼状睑球粘连);
- 10 · 治疗基质-角膜新血管形成;
- 治疗青光眼疱;
- 治疗视神经萎缩或任何原因的被损害视神经活动; 和,
- 治疗青光眼诱发的视神经的杯状陷凹形成。

15

基脲和硫脲。

另外按照本发明, 本发明的药剂可以通过注射给药到眼内(例如玻璃体内、基质内(intrastromal)或结膜下注射)。

- 20 进一步按照本发明, 最适合本发明方法的非甾类抗炎药包括杂芳基乙酸类化合物(例如托美丁、双氯芬酸、痛力克)和芳基丙酸类化合物(例如布洛芬、萘普生、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、噻丙嗪)。NSAID 和脲或含脲化合物的联合形式特别适用于治疗后炎症, 例如 VKH、pars planitis、弓形体病等。

- 25 进一步按照本发明, 可用于所述方法的抗代谢化合物包括: 丝裂霉素 C、甲氨蝶呤、硫脲、羟基脲、6-巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷和 5-氮胞苷。(硫脲和羟基脲是抗代谢物和脲类衍生物)。其它抗肿瘤化合物如放线菌素 D、柔红霉素、阿霉素、伊达比星、博莱霉素或普卡霉素也可以和这些抗代谢剂联合使用。这些抗代谢剂(或其它抗肿瘤药)和脲或含脲化合物的联合形式特别适用于治疗眼内肿瘤、后
- 30 眼色素层炎、湿斑变性、衰老有关的斑点变性(干型)、视网膜炎眼点、早熟的视网膜(ROP)、视网膜结节性脉管炎(例如继发的伊耳斯氏病、

狼疮视网膜病、肉样瘤病等)、新血管青光眼、phacomorphic 反应和交感神经性眼炎。

仍然按照本发明,通过给予(例如玻璃体内注射)治疗有效量的一种或多种能够引起玻璃体膜或玻璃体界面的非酶促溶解的试剂可以诱导 PVD。这种玻璃体溶解的结果是,玻璃体将自视网膜脱离或剥离下来,由此允许实施玻璃体摘出术,修复视网膜撕裂,或实施其它诱发视网膜撕裂或视网膜出血机会很小的手术。例如,在许多传统玻璃体摘出手术中,牵引或切断玻璃体可以导致视网膜撕裂或损伤,因为玻璃体界面仍然保持。另外,在用玻璃体摘出手术刀摘出大部分玻璃体后,医生必然(在多数情况中)震响保留的玻璃体界面脱离视网膜。这种玻璃体从视网膜的震离可以进一步引起视网膜撕裂或损伤。所以,通过给予一种或多种能够引起玻璃体膜非酶促溶解的化合物,可以诱发 PVD 并且减小这种医源性损伤的可能性。可以经玻璃体内注射给药引起上述玻璃体膜的非酶促溶解的试剂的实例包括:脲、脲类衍生物、非酶蛋白质、核苷、核苷酸及其衍生物(例如腺嘌呤、腺苷、胞嘧啶、胞他啶、鸟嘌呤、鸟他啶、胍盐、胸苷、胸他啶、乌拉啶、尿嘧啶、胱氨酸)、尿酸、阿司匹林钙和硫酸铵。

另一方面,本发明的目的和优越性对于阅读和理解了本发明下列详细说明和具体实施例的所属领域技术人员来说是显而易见的。

发明详述

如上面的概述,本发明提供可单独注射到眼内的含脲溶液(即含有脲、脲类衍生物(如羟基脲)和/或其混合物的溶液)、单独注射到眼内的非甾类抗炎药(NSAIDS)和单独注射到眼内的抗代谢药物。另外,一些本发明的含脲或可注射溶液可以进一步含有非甾类抗炎剂(如氟比洛芬、双氯芬酸、痛力克)和/或抗代谢药(如丝裂霉素 C、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷和 5-氮胞苷)。

当以 50-100 微升的注射体积/次注射和 33 - 5000 微克脲/次注射的剂量经玻璃体内、结膜下或基质内注射一、二或多次时, pH 调节至约 4.0 至 7.0 的脲或羟基脲的溶液大体上无毒并且很好耐受。

A. 豚制剂

下面是可用于本发明的含豚溶液的实例:

实施例 1

豚 USP/NF	4.0%
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	适量(Q.S.)100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

实施例 2

豚 USP/NF	4.0%
柠檬酸 USP/NF	0.00007-0.02%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

5 实施例 3

豚 USP/NF	0.01%-15.0%
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(pH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 4

豚 USP/NF	4.0%
二碱价磷酸钾 USP/NF	5.0mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 5

脲 USP/NF	4.0%
二碱价磷酸钾 USP/NF	50.0mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 6 (冷冻干燥粉末)

脲 USP/NF	0.01%-15.0%
山梨糖醇 USP/NF	0.10%-0.50%
柠檬酸 USP/NF	0.00007-0.02%
终溶解的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 7

脲 USP/NF	4.0%
山梨糖醇 USP/NF	0.10%
柠檬酸 USP/NF	0.00007-0.02%
终溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

5 柠檬酸盐或磷酸盐缓冲液液可以用于上述实施例 1-7 的制剂。另外，氯化钠和葡萄糖液是增量剂，可以用于实施例 6 的冻干制剂。

B.脲 - 酶溶液

下列是脲和另一种试剂如酶合用的制剂的实例。

10 **实施例 8**

脲 USP/NF	4.0%
透明质酸酶	1.0IU-100IU
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

实施例 9

脲 USP/NF	0.01%-15.0%
透明质酸酶	1.0IU-100IU
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 10

脲 USP/NF	0.01%-15.0%
尿激酶	1.0IU-50IU
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 11

脲 USP/NF	0.01%-15.0%
软骨素酶(Chondroitinase)A B C	1.0IU-30IU
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

5 **实施例 12**

羟基脲	0.01%-15.0%
透明质酸酶.	1.0IU-100IU
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

C.羟基脲溶液

下面是可用于本发明的含羟基脲的制剂。

实施例 13

羟基脲	4.0%
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 14

羟基脲	4.0%
柠檬酸 USP/NF	0.00007-0.02%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 15

羟基脲	0.01%-15.0%
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

5 **实施例 16**

羟基脲	4.0%
二碱价磷酸钾 USP/NF	5.0mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

实施例 17

羟基脲	4.0%
二碱价磷酸钾 USP/NF	50.0mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

实施例 18(冻干粉末)

羧基脲	0.01%-15.0%
山梨糖醇 USP/NF	0.10%-0.50%
柠檬酸 USP/NF	0.00007-0.02%
终溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

实施例 19

羧基脲	4.0%
山梨糖醇 USP/NF	0.10%
柠檬酸 USP/NF	0.00007-0.02%
终溶液的 pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

D.脲-NSAID 和羧基脲-NSAID 溶液

- 5 下面是可用于本发明的脲-NSAID 和羧基脲-NSAID 溶液的制剂的实例。

实施例 20

氟比洛芬钠	0.03%
氯化钠 USP/NF	0.70%
柠檬酸盐缓冲液	5.0-50.0mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

实施例 21

氟比洛芬钠	0.03%
脲 USP/NF	4.0%
柠檬酸盐缓冲液	5.0-50.0mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 22

氟比洛芬钠	0.03%
羟基脲	4.0%
柠檬酸盐缓冲液	5.0-50.0mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 23

氟比洛芬钠	0.01%-0.03%
脲	0.01%-15.0%
柠檬酸盐缓冲液	5.0-50.0mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

实施例 24

氟比洛芬钠	0.01%-0.03%
羟基脲	0.01%-15.0%
柠檬酸盐缓冲液	5.0-50.0mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸/0.1N 氢氧化钠调节)	

- 5 应理解，上述任何溶液可以经玻璃体内注射或可以注射到眼睛的其它部分，以发挥本发明的治疗性处理。

E.抗代谢物制剂：

下面是可用于本发明的抗代谢物溶液的制剂的实例。

实施例 25

羟基脲	0.01%-15.0%
NaClUSP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
pH	5.0-7.0
(PH 用 0.1N 盐酸 0.1 氢氧化钠调节)	

实施例 26

丝裂霉素 C	200μg-200mg
NaCl USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水	Q.S.100%
pH	5.5-7.5
(PH 用 0.1N 盐酸 0.1 氢氧化钠调节)	
(化合后冷冻, 稳定达 3 天)	

实施例 27

丝裂霉素 C	200μg-200mg
山梨糖醇 USP/NF	0.1-0.5%
NaCl	0.2%
(冻干粉末)	

实施例 28

硫脲	0.01%-10.0%
NaCl USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水	Q.S.100%
pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸 0.1 氢氧化钠调节)	

5

F.NSAID 制剂:

下面是可用于本发明的 NSAID 溶液的制剂的实例。

实施例 29

氟比洛芬钠	0.03%
NaCl USP/NF	至多 0.9%
柠檬酸盐缓冲液	5mmol-50mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸 0.1 氢氧化钠调节)	

10

实施例 30

氟比洛芬	0.01%-0.5%
NaCl USP/NF	至多 0.9%
柠檬酸盐缓冲液	5mmol-50mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸 0.1 氢氧化钠调节)	

实施例 31

布洛芬	0.01%-0.5%
NaCl	0.7%
柠檬酸盐缓冲液	5mmol-50mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸 0.1 氢氧化钠调节)	

实施例 32

痛力克	0.01%-0.5%
NaCl	0.7%
柠檬酸盐缓冲液	5mmol-50mmol
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
pH	4.0-6.0
(PH 用 0.1N 盐酸 0.1 氢氧化钠调节)	

5 **G.玻璃体界面的非酶促溶解的其它试剂:**

如上概述,任何上述含有脲或脲类衍生物可以以治疗浓度通过玻璃体内注射给药或分配进入眼睛的玻璃体或后段,引发玻璃体膜的非酶促溶解,由此诱导 PVD。另外,或与脲或脲类衍生物合用,这些制剂可以含有其它能够引起玻璃体膜的非酶促溶解的化合物,例如非酶蛋白、核苷、核苷酸及其衍生物(例如腺嘌呤、腺苷、胞嘧啶、胞他啶、鸟嘌呤、鸟他啶、胍盐、胸苷、胸他啶、乌拉啶、尿嘧啶、胱氨酸)、尿酸、阿司匹林钙和硫酸铵。例如,下面配方的胍盐制剂通过玻璃体内注射给药,释放出约 30 μ g-5mg 的剂量,优选约 2mg。每个上述玻璃

体内剂量的注射体积优选是约 50ml/次注射。所以，这种胍盐制剂的一次或多次玻璃体内注射后，玻璃体膜将基本上溶解，由此引起实质上 PVD。

5 **实施例 33**

盐酸胍	0.01%-15.0%
氯化钠 USP/NF	至多 0.9%
注射用灭菌水 USP	Q.S.100%
溶液的 pH	5.0-7.0
(PH用 0.1N 盐酸/0.1 氢氧化钠调节)	

应理解，本发明上文仅仅参照某些优选实施方式和实施例进行了说明，而没有详尽地描述全部可能的实施方式和实施例，其中含胍溶液(例如胍或羟基胍溶液)和/或含有能够引发玻璃体膜的非酶促溶解的化合物的溶液按照本发明应用。此类溶液的所有可能实施方式和实施例及其上述应用属于下面权利要求书的范围内。