



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112996486 A

(43) 申请公布日 2021.06.18

(21) 申请号 201880059888.2

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2018.07.17

A61K 9/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/42 (2017.01)

62/533,231 2017.07.17 US

A61K 47/64 (2017.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 45/00 (2006.01)

2020.03.16

A61K 31/40 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 38/17 (2006.01)

PCT/US2018/042410 2018.07.17

A61K 39/395 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/436 (2006.01)

W02019/018350 EN 2019.01.24

A61K 31/047 (2006.01)

(71) 申请人 K·罗伊兹曼

A61K 31/573 (2006.01)

地址 美国加利福尼亚

A61K 31/7004 (2006.01)

(72) 发明人 K·罗伊兹曼

A61K 31/065 (2006.01)

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

A61K 31/366 (2006.01)

72002

A61P 27/02 (2006.01)

代理人 左路 林晓红

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

(续)

权利要求书2页 说明书106页 附图16页

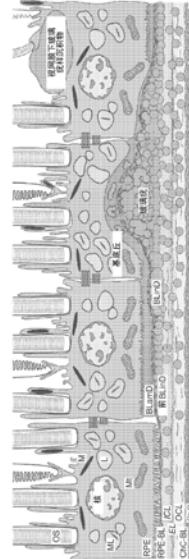
(54) 发明名称

物),以获得膜易位能力。在某些实施方案中,一种或多种治疗剂通过滴眼剂进行施用。

包含细胞穿透肽的治疗剂的局部递送用于治疗年龄相关性黄斑变性及其它眼病

(57) 摘要

本公开内容提供了用于治疗年龄相关性黄斑变性(AMD)及其它眼病症的治疗剂。一种或多种治疗剂可以用于治疗任何阶段(包括早期、中间和晚期阶段)的AMD,以及AMD的任何表型,包括地图状萎缩(包括非中心GA和中心GA)和新生血管形成(包括1、2和3型NV)。在一些实施方案中,一种或多种治疗剂是或包括抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂或抗血管生成剂、或其任何组合。在某些实施方案中,一种或多种治疗剂是或包括抗血脂异常剂(例如载脂蛋白模拟物或/和他汀类)。在一些实施方案中,一种或多种治疗剂与细胞穿透肽(CPP)混合、非共价结合或共价键合,封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中,或进行修饰(例如,装订、异戊二烯化、脂化或偶联至小分子 α -螺旋模拟



[接上页]

(51) Int.Cl.

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

1. 一种经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统(TDS),其包含治疗剂和细胞穿透肽(CPP),其中:

所述治疗剂是抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂或神经保护剂;和

所述TDS能够将所述治疗剂递送到眼内。

2. 权利要求1的TDS,其能够将所述治疗剂递送到眼的后段(例如,玻璃体或/和视网膜)内。

3. 权利要求1或2的TDS,当通过滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)施用时,其能够将所述治疗剂递送到眼内。

4. 前述权利要求中任一项的TDS,其中所述治疗剂是apoA-I模拟物(例如L-4F或D-4F)、apoE模拟物(例如AEM-28-14)或他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)。

5. 前述权利要求中任一项的TDS,其中所述CPP是聚阳离子CPP(例如,用于眼部递送的肽[POD])。

6. 前述权利要求中任一项的TDS,其中所述CPP是富含精氨酸的CPP,例如聚精氨酸(例如六精氨酸或九精氨酸)或TAT相关的CPP[例如TAT(49-57)]。

7. 权利要求1至4中任一项的TDS,其中所述CPP是两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽(penetratin))。

8. 权利要求1至4中任一项的TDS,其中所述CPP是疏水性CPP。

9. 前述权利要求中任一项的TDS,其中所述治疗剂与所述CPP混合或非共价结合。

10. 一种药物组合物,其包含治疗剂、细胞穿透肽(CPP)和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,其中所述治疗剂是抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂或神经保护剂。

11. 权利要求10的药物组合物,其中所述治疗剂是apoA-I模拟物(例如L-4F或D-4F)、apoE模拟物(例如AEM-28-14)或他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)。

12. 权利要求10或11的药物组合物,其中所述CPP是富含精氨酸的CPP{例如聚精氨酸[例如六精氨酸或九精氨酸]或TAT相关的CPP[例如TAT(49-57)]},或两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)。

13. 权利要求10至12中任一项的药物组合物,其中所述治疗剂与所述CPP混合或非共价结合。

14. 权利要求10至13中任一项的药物组合物,其被配制用于通过滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)施用。

15. 权利要求1至9中任一项的经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统(TDS)或权利要求10至14中任一项的药物组合物,用途为治疗眼病症。

16. 用于根据权利要求15的用途的TDS或药物组合物,其中所述眼病症是萎缩性或新生血管性年龄相关性黄斑变性。

17. 用于根据权利要求15或16的用途的TDS或药物组合物,其中所述眼病症的治疗进一步包括一种或多种另外的治疗剂的施用。

18. 一种表1中列出的、用途为治疗眼病症的治疗剂,其中使用细胞穿透肽或/和化学渗透促进剂,将所述治疗剂递送到眼内。

19. 用于根据权利要求18的用途的治疗剂,其中所述治疗剂借助于滴眼剂或接触镜(例

如角膜镜或巩膜镜)递送到眼内。

20. 用于根据权利要求18或19的用途的治疗剂,其中所述眼病症是萎缩性或新生血管性年龄相关性黃斑变性。

21. 用于权利要求18至20中任一项的用途的治疗剂,其中所述眼病症的治疗进一步包括一种或多种另外的治疗剂的施用。

包含细胞穿透肽的治疗剂的局部递送用于治疗年龄相关性黄斑变性及其它眼病

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2017年7月17日提交的美国临时专利申请号62/533,231的优先权和权益,所述美国临时专利申请整体引入本文作为参考用于所有目的。

背景技术

[0003] 年龄相关性黄斑变性(AMD)影响约14-24%的65至74岁的人和约35%的超过75岁的人、以及全球约2亿人,并且是发达国家中的法定盲的主要原因。由于对视网膜的损害,AMD导致视野中心(黄斑)中的视力受损或丧失。AMD的两种主要形式是萎缩性(非渗出性或“干性”)AMD和新生血管性(渗出性或“湿性”)AMD。萎缩性AMD的特征在于在AMD晚期阶段中的黄斑中心处的地图状萎缩(GA),并且由于光感受器的丧失和GA的发展,视力可以经过许多年缓慢恶化。新生血管性AMD是AMD的更严重形式,并且特征在于在AMD的晚期阶段中的新生血管形成(例如脉络膜新生血管形成),其可以快速导致失明。新生血管性AMD感染全世界约3000万患者,并且是60岁或60岁以上的人中的视力丧失的主要原因-如果未治疗,则患者很可能在疾病发作后的24个月内丧失受累眼中的中心视力。约85%的AMD患者具有干燥形式,且约15%发展新生血管性AMD。在美国不存在用于萎缩性AMD的批准治疗,而用于新生血管性AMD的批准治疗(主要是抗血管生成剂)在约50%的新生血管性AMD患者中显示疗效。

发明内容

[0004] 本公开内容提供了在AMD及其它眼病症的治疗中使用细胞穿透肽(CPP)的治疗剂的局部递送。在一些实施方案中,治疗剂是或包括抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂或抗血管生成剂、或其任何组合。在一些实施方案中,治疗剂是或包括抗血脂异常剂。在某些实施方案中,抗血脂异常剂是或包括载脂蛋白(apo)模拟物(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)或/和他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)。治疗剂可以与CPP混合、非共价结合或共价键合,或者可以封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中。在某些实施方案中,治疗剂与CPP混合,无论是否与CPP非共价结合。在进一步的实施方案中,治疗剂与CPP非共价结合或缔合,例如通过静电相互作用、疏水相互作用或氢键合、或其任何组合。治疗剂-CPP混合物、复合物或缀合物,或含有治疗剂的CPP-缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体,可以进入眼的前段和后段,用于治疗AMD及其它眼病症。在某些实施方案中,CPP是聚阳离子、或富含精氨酸的CPP[例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁(例如R₆或R₉),或TAT相关的CPP例如TAT(49-57)]、或两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽(penetratin))。在一些实施方案中,借助于滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜),将治疗剂-CPP混合物、复合物或缀合物,或者含有治疗剂的CPP修饰的纳米颗粒、胶束或脂质体施加于眼的表面。治疗剂(例如抗血脂异常剂)和CPP可以在AMD的任何阶段(包括早期、中期和晚期阶段)施用,以治疗萎缩性AMD或新生血管性AMD,并且也可以在AMD的发展之前施用,以预防或延迟AMD的发作。

[0005] 在一些实施方案中,下述治疗剂中的一种或多种用于治疗AMD或其它眼病症:

[0006] 1) 抗血脂异常剂;

[0007] 2) PPAR- α 激动剂,PPAR- δ 激动剂和PPAR- γ 激动剂;

[0008] 3) 抗淀粉样蛋白剂及其它毒性物质(例如醛)的抑制剂;

[0009] 4) 脂褐素或其组分的抑制剂;

[0010] 5) 视觉/光循环调节剂和暗适应剂;

[0011] 6) 抗氧化剂;

[0012] 7) 神经保护剂(神经保护试剂);

[0013] 8) 细胞凋亡抑制剂和坏死抑制剂;

[0014] 9) C反应蛋白抑制剂;

[0015] 10) 补体系统或其组分(例如蛋白质)的抑制剂;

[0016] 11) 炎性小体的抑制剂;

[0017] 12) 抗炎剂;

[0018] 13) 免疫抑制剂;

[0019] 14) 基质金属蛋白酶的调节剂(抑制剂和激活剂)及细胞迁移的其它抑制剂;

[0020] 15) 抗血管生成剂;

[0021] 16) 低水平光疗法,激光疗法,光动力疗法和放射疗法;

[0022] 17) 保存或改善眼的内皮或/和脉管系统的血流的健康的试剂;和

[0023] 18) 细胞(例如RPE细胞)替代疗法。

[0024] 治疗剂可以局部或全身地且以任何合适的模式,例如局部地(例如通过滴眼剂或接触镜)、经口或肠胃外(例如静脉内或皮下)施用。在一些实施方案中,将治疗剂与CPP混合、非共价结合或共价键合,或者封装在CPP修饰的纳米颗粒、胶束或脂质体中,并且通过滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)施用。

[0025] 在一些实施方案中,抗血脂异常剂(例如,apoA-I模拟物或apoE模拟物,或/和他汀类)与另外的抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂或抗血管生成剂、或其任何组合或全部结合使用,以治疗AMD或另一种眼病症。在某些实施方案中,另外的治疗剂是或包含抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂,例如阿柏西普、贝伐珠单抗、雷珠单抗或溴露珠单抗(brolucizumab))。

[0026] 除AMD之外,可以用本文所述的一种或多种治疗剂(例如抗血脂异常剂,例如apo模拟物,或/和抗血管生成剂,例如抗VEGF/VEGFR剂)治疗的其它眼疾病和病症)包括但不限于黄斑病变(例如,年龄相关性黄斑病变和糖尿病性黄斑病变)、黄斑水肿(例如糖尿病性黄斑水肿[DME]和视网膜静脉阻塞[RVO]后的黄斑水肿)、视网膜病变(例如,糖尿病性视网膜病变[包括患有DME的患者中])、RVO(例如,中央RVO和分支RVO)、Coats'病(渗出性视网膜炎)、葡萄膜炎、视网膜色素上皮脱离、以及与细胞内或细胞外脂质贮积或积累增加相关的疾病加上AMD。

附图说明

[0027] 通过参考下述详细描述以及附图,将获得本公开内容的特点和优点的更好理解,所述详细描述阐述了本公开内容的说明性实施方案。

[0028] 图1示出了涉及AMD病理学的组织层以及脂质积累在AMD发病机制中的作用。OS:光感受器的外节;RPE:视网膜色素上皮;RPE-BL:RPE基底层;ICL:内胶原层;EL:弹性层;OCL:外胶原层;ChC-BL:ChC基底层;ChC:脉络膜毛细血管内皮;BLamD:基底层状沉积物;BLinD:基底线性沉积物;前BLinD:基底前一线性沉积物;L:脂褐素;M:黑素体;ML:黑素脂褐素;Mt:线粒体;圆圈:脂蛋白颗粒。布鲁赫膜(BrM)由ICL、EL和OCL组成。BlamD是RPE-BL的增厚。基底丘是BLamD内的软性玻璃疣(druse)材料。RPE细胞含有黑素体、脂褐素和黑素脂褐素,其提供了用于例如彩色眼底照相术、眼底自发荧光和光学相干断层扫描的信号。

[0029] 图2显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧(fellow)非注射眼中,在布鲁赫膜中和其上的中性脂质由油红O(ORO)的染色的评分。统计分析:1)同一组中的注射眼和非注射眼之间的配对t检验;2)处理(L-4F)组和对照(安慰剂)组中的注射眼之间的未配对t检验。

[0030] 图3显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧非注射眼中,在布鲁赫膜中的酯化胆固醇由菲律宾菌素的染色强度。统计分析:1)同一组中的注射眼和非注射眼之间的配对t检验;2)处理(L-4F)组和对照(安慰剂)组中的注射眼之间的未配对t检验。

[0031] 图4显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧非注射眼中,在布鲁赫膜和脉络膜毛细血管中的膜攻击复合物(MAC,C5b-9)的染色强度。统计分析:1)同一组中的注射眼和非注射眼之间的配对t检验;2)处理(L-4F)组和对照(安慰剂)组中的注射眼之间的未配对t检验。

[0032] 图5显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧非注射眼中,补体因子D的染色强度。统计分析:1)同一组中的注射眼和非注射眼之间的配对t检验;2)处理(L-4F)组和对照(安慰剂)组中的注射眼之间的未配对t检验。

[0033] 图6显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧非注射眼中,在颞外侧黄斑处测量的布鲁赫膜厚度。统计分析:1)同一组中的注射眼和非注射眼之间的配对t检验;2)处理(L-4F)组和对照(安慰剂)组中的注射眼之间的未配对t检验。

[0034] 图7A中的 $559m/z (M^+)$ 处的峰值证实与CPP六精氨酸混合的阿托伐他汀穿过鸡蛋的外壳膜,而图7B中的 $559m/z$ 处的峰值的不存在证实阿托伐他汀在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[0035] 图8显示了 $26 \pm 8\%$ 施加量的与CPP六精氨酸混合的叶黄素穿过鸡蛋的外壳膜,而叶黄素在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[0036] 图9显示了 $15 \pm 5\%$ 施加量的与CPP六精氨酸混合的玉米黄素穿过鸡蛋的外壳膜,而极少量的玉米黄素在不存在六精氨酸的情况下穿过该膜。

[0037] 图10显示了 $21 \pm 6\%$ 施加量的与CPP六精氨酸混合的叶黄素和玉米黄素穿过鸡蛋的外壳膜,而极少量的叶黄素和玉米黄素在不存在六精氨酸的情况下穿过该膜。

[0038] 图11A中的 $415m/z (M+Na)$ 、 $807m/z (2M+Na)$ 和 $1199m/z (3M+Na)$ 处的峰值证实与CPP六精氨酸混合的地塞米松穿过鸡蛋的外壳膜,而图11B中的 $415m/z$ 、 $807m/z$ 或 $1199m/z$ 处的峰值的不存在证实力塞米松在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[0039] 图12A中的826m/z (M+Na) 和842m/z (M+K) 处的峰值证实与CPP六精氨酸混合的他克莫司穿过鸡蛋的外壳膜,而图12B中的826m/z或842m/z处的峰值的不存在证实他克莫司在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[0040] 图13显示了当与CPP六精氨酸混合时,穿过鸡蛋的外壳膜的阿达木单抗的量明显大于不存在六精氨酸的情况下穿过该膜的阿达木单抗的量。

[0041] 图14证实了与CPP六精氨酸混合的葡萄糖穿过鸡蛋的外壳膜(对于葡萄糖+Na为203m/z)。

[0042] 图15显示了23±1%施加量的与CPP六精氨酸混合的脑源性神经营养因子(BDNF)穿过鸡蛋的外壳膜,而BDNF在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[0043] 图16显示了76±40%施加量的与CPP六精氨酸混合的神经胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)穿过鸡蛋的外壳膜,而GDNF在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[0044] 图17显示了74±32%施加量的与CPP六精氨酸混合的成纤维细胞生长因子(FGF)穿过鸡蛋的外壳膜,而FGF在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[0045] 图18显示了当与CPP六精氨酸混合时,显著更多量的L-4F被离体递送到猪眼的后段(玻璃体和视网膜)内。

[0046] 图19显示了与CPP六精氨酸混合的贝伐珠单抗在体内进入治疗的大鼠眼的后段(玻璃体和视网膜)内。在对侧未治疗眼或血流中未检测到贝伐珠单抗。

具体实施方式

[0047] 尽管本文描述了本公开内容的各种实施方案,但对于本领域技术人员显而易见的是,此类实施方案仅提供作为实例。本文描述的实施方案的众多修改和改变以及变化和取代对于本领域技术人员将是显而易见的,而不背离本公开内容。应理解,在实践本公开内容中可以采用本文所述实施方案的各种替代方案。还应理解,本公开内容的每一个实施方案可以任选地与本文所述的和该实施方案一致的其它实施方案中的任何一个或多个组合。

[0048] 当元素以列表格式(例如,以Markush组)呈现时,应理解还公开了元素的每个可能的亚组,并且可以从列表或组中去除任何一个或多个元素。

[0049] 还应理解,除非相反地明确指出,否则在本文描述或请求保护的包括多于一个动作的任何方法中,该方法的动作次序不一定限于其中叙述该方法的动作的次序,但本公开内容涵盖其中次序如此限制的实施方案。

[0050] 还应理解,一般而言,当说明书或权利要求中的实施方案被称为包括一个或多个特点时,本公开内容还涵盖由此类特点组成或基本上由此类特点组成的实施方案。

[0051] 还应理解,本公开内容的任何实施方案,例如,在现有技术内找到的任何实施方案,可以被明确地从权利要求中排除,而不管说明书中是否叙述了特定的排除。

[0052] 还应理解,适当时,本公开内容涵盖本文公开的所有化合物/物质的类似物、衍生物、前药、片段、盐、溶剂化物、水合物、包合物和多晶型物。在本公开内容的某些情况下,关于化合物/物质或一组化合物/物质的“类似物”、“衍生物”、“前药”、“片段”、“盐”、“溶剂化物”、“水合物”、“包合物”或“多晶型物”的具体叙述不应该解释为在本公开内容的其它情况下这些形式中的任一种的预期省略,在所述情况下提及化合物/物质或该组化合物/物质而无这些形式中的任一种的叙述。

[0053] 本文包括标题用于参考并帮助定位某些节段。标题无意限制在那些标题下的节段中描述的实施方案和概念的范围，并且那些实施方案和概念可以在整个公开内容自始至终的其它节段中具有适用性。

[0054] 本文引用的所有专利文献和所有非专利文献整体引入本文作为参考，其程度与每个专利文献或非专利文献具体地且个别地指出整体引入本文作为参考相同。

[0055] I. 定义

[0056] 除非另有定义或通过其在本文中的使用另外明确指出的，否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本申请所属领域的普通技术人员通常理解相同的含义。

[0057] 如说明书和所附权利要求中使用的，除非另有明确规定或上下文另外明确指出的，否则不定冠词“一个”和“一种”以及定冠词“该/所述”可以包括复数指示物以及单数指示物。

[0058] 缩写“又名”表示也被称为。

[0059] 如本文使用的，术语“示例性”意指“充当例子、实例或说明”。在本文中表征为“示例性”的任何实施方案或特点不一定被解释为优选或有利地超过其它实施方案或特点。

[0060] 术语“约”或“大约”意指如由本领域普通技术人员确定的，关于特定值的可接受误差，其部分取决于该值如何测量或确定。在某些实施方案中，术语“约”或“大约”意指在一个标准差内。在一些实施方案中，当未叙述特定的误差界限（例如，图表或数据表中给出的平均值的标准差）时，术语“约”或“大约”意指涵盖所述值的范围，以及考虑到有效数字，通过向上或向下舍入至所述值而包括的范围。在某些实施方案中，术语“约”或“大约”意指在指定值的±20%、15%、10%或5%内。每当术语“约”或“大约”在一系列两个或更多个数值或者一系列两个或更多个数值范围中的第一个数值之前时，术语“约”或“大约”应用于该系列数值或该系列数值范围中的每一个数值。

[0061] 每当术语“至少”或“大于”在一系列两个或更多个数值中的第一个数值之前时，术语“至少”或“大于”应用于该系列数值中的每一个数值。

[0062] 每当术语“不多于”或“小于”在一系列两个或更多个数值中的第一个数值之前时，术语“不多于”或“小于”应用于该系列数值中的每一个数值。

[0063] 符号“ug”和“μg”在本文中可互换使用，以表示微克。类似地，符号“uL”和“μL”在本文中可互换使用，以表示微升。

[0064] 术语“抗氧化剂”包括但不限于抑制其它物质氧化的物质，阻止其它物质通过氧化变质的物质，以及自由基种类、活性氧种类、羟基自由基种类和氧化脂质以及脂质过氧化产物的清除剂。

[0065] 术语“载脂蛋白模拟物”涵盖载脂蛋白肽模拟物和载脂蛋白模拟肽。

[0066] 术语“多肽”涵盖肽和蛋白质。术语“蛋白质”通常指较大的多肽，而术语“肽”通常指较短的多肽。在某些实施方案中，肽含有不多于约50、40或30个氨基酸残基。本文使用常规记号来描绘多肽序列：多肽序列的左手端是氨基(N)末端，而序列的右手端是羧基(C)末端。

[0067] 术语“保守取代”指多肽中的氨基酸被功能、结构或化学上相似的天然或非天然氨基酸取代。在某些实施方案中，下述组各自含有天然氨基酸，其是彼此的保守取代：

[0068] 1) 甘氨酸(Gly/G)，丙氨酸(Ala/A)；

- [0069] 2) 异亮氨酸(Ile/I),亮氨酸(Leu/L),甲硫氨酸(Met/M),缬氨酸(Val/V);
[0070] 3) 苯丙氨酸(Phe/F),酪氨酸(Tyr/Y),色氨酸(Trp/W);
[0071] 4) 丝氨酸(Ser/S),苏氨酸(Thr/T),半胱氨酸(Cys/C);
[0072] 5) 天冬酰胺(Asn/N),谷氨酰胺(Gln/Q);
[0073] 6) 天冬氨酸(Asp/D),谷氨酸(Glu/E);和
[0074] 7) 精氨酸(Arg/R),赖氨酸(Lys/K),组氨酸(His/H)。
- [0075] 在进一步的实施方案中,下述组各自含有天然氨基酸,其是彼此的保守取代:
- [0076] 1) 非极性:Ala、Val、Leu、Ile、Met、Pro(脯氨酸/P)、Phe、Trp;
[0077] 2) 疏水性:Val、Leu、Ile、Phe、Trp;
[0078] 3) 脂肪族:Ala、Val、Leu、Ile;
[0079] 4) 芳香族:Phe、Tyr、Trp、His;
[0080] 5) 不带电荷的极性或亲水性:Gly、Ala、Ser、Thr、Cys、Asn、Gln、Tyr;
[0081] 6) 含羟基或巯基的脂肪族:Ser、Thr、Cys;
[0082] 7) 含酰胺:Asn、Gln;
[0083] 8) 酸性:Asp、Glu;
[0084] 9) 碱性:Lys、Arg、His;和
[0085] 10) 小型:Gly、Ala、Ser、Cys。

[0086] 在其它实施方案中,氨基酸可以如下所述进行分组:

- [0087] 1) 疏水性:Val、Leu、Ile、Met、Phe、Trp;
[0088] 2) 芳香族:Phe、Tyr、Trp、His;
[0089] 3) 中性亲水性:Gly、Ala、Ser、Thr、Cys、Asn、Gln;
[0090] 4) 酸性:Asp、Glu;
[0091] 5) 碱性:Lys、Arg、His;和
[0092] 6) 影响主链取向的残基:Pro、Gly。

[0093] 术语“药学上可接受的”指这样的物质(例如活性成分或赋形剂),其适用于与受试者的组织和器官接触,而无过度刺激、变态反应、免疫原性和毒性,与合理的利益/风险比相称,并且对于其预期用途有效。药物组合物的“药学上可接受的”载体或赋形剂也与组合物的其它成分相容。

[0094] 术语“治疗有效量”指这样的物质量,当施用于受试者时,所述量足以预防待治疗的医学状况、减少发展待治疗的医学状况的风险、延迟待治疗的医学状况的发作、减缓待治疗的医学状况的进展或引起待治疗的医学状况的消退,或者在一定程度上减轻医学状况或者该状况的一种或多种症状或并发症,至少在服用该物质的一小部分的受试者中。术语“治疗有效量”还指这样的物质量,其足以引发由研究者、兽医、医疗医生或临床医生寻求的细胞、组织、器官、系统、动物或人的生物学或医学应答。

[0095] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”包括减轻以下、改善以下、抑制以下的进展、逆转或消除以下:医学状况或者与该状况相关的一种或多种症状或并发症,并且减轻、改善或根除该状况的一种或多种原因。提及医学状况的“治疗”包括状况的预防。术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”包括排除以下、减少发展以下的风险且延迟以下的发作:医学状况或者与该状况相关的一种或多种症

状或并发症。

[0096] 术语“医学状况”包括疾病和病症。术语“疾病”和“病症”在本文中可互换使用。

[0097] 术语“受试者”指动物，包括但不限于哺乳动物，例如灵长类动物(例如人、黑猩猩或猴)、啮齿类动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠、沙鼠或仓鼠)、兔形目动物(例如兔)、牛族动物(例如牛)、猪科动物(例如猪)、山羊科动物(例如绵羊)、马科动物(例如马)、犬科动物(例如犬)或猫科动物(例如猫)。术语“受试者”和“患者”在本文中提及例如哺乳动物受试者，例如人受试者可互换使用。

[0098] II. AMD的发病机制和病理生理学

[0099] 促成年龄相关性黄斑变性(AMD)的发展、对眼的视网膜和脉络膜的年龄相关性改变包括杆光感受器的丧失，脉络膜的变薄，以及脂褐素及其据报道的组分(例如A2E[N-亚视黄基-N-视黄基乙醇胺])在视网膜色素上皮(RPE)中的积累、以及脂质在亚RPE基底层(亚RPE-BL)空间和布鲁赫膜(BrM，其为脉络膜的内壁)中的积累。脂蛋白颗粒和据报道的 β -淀粉样蛋白(A β)积累，以在BrM上形成基底线性沉积物(BLinD)。RPE将异常组成的载脂蛋白B(apoB)-脂蛋白颗粒分泌到BrM内，在其中它们随着年龄而积累，并且最终在BrM上形成脂质壁。BLinD和玻璃疣被认为由此类脂质壁形成。脂质壁和部分起因于调节BrM的蛋白酶解过程中的异常的异常沉积物的积累刺激慢性炎症。与正常细胞外基质(ECM)维持功能的丧失(部分由基质金属蛋白酶[MMP]和MMP的组织抑制剂[TIMP]的比率改变而介导)组合的材料的异常聚集，导致BrM中的改变，伴随BLinD和玻璃疣的因而形成。

[0100] 玻璃疣是富含脂质(例如，酯化胆固醇[EC]和磷脂)和脂蛋白组分(例如，apoB或/apoE)的细胞外沉积物，并且在RPE-BL和BrM的内胶原层之间的RPE-BL间隙下中形成，可能是由于基底外侧富含EC的极低密度脂蛋白(VLDL)的RPE分泌。“硬性”玻璃疣很小，彼此不同且远离，并且可能很长时间不引起视力问题。相比之下，“软性”玻璃疣很大，具有定义不清的边缘，并且更紧密地聚簇在一起。软性玻璃疣比硬性玻璃疣更脆性，由于高脂质构成在解剖时是油性的，并且是关于晚期萎缩性或新生血管性AMD发展的主要危险因素。酯化胆固醇和磷脂(以直径为60-80nm的脂蛋白颗粒的形式)在成年期自始至终在BrM和RPE-BL间隙下中积累，并且最终作为BrinD在BrM上聚集、或在较老的眼的RPE-BL间隙下中作为软性玻璃疣聚集。软性玻璃疣和BLinD是相同的富含脂质的细胞外病变的两种形式(分别为肿块和薄层)，所述细胞外病变含有脂蛋白衍生的碎片，并且对AMD特异性。软性玻璃疣和BLinD的脂质组成成分与活性氧种类相互作用，以形成促炎过氧化脂质(或脂质过氧化物)，其抑制对氧磷脂酶1的活性，激活补体系统并引发脉络膜新生血管形成。此外，玻璃疣含有免疫原性补体组分。由RPE细胞分泌的富含EC的含apoB/apoE的脂蛋白(例如VLDL)被BrM保留，所述BrM随着年龄而逐渐地增厚，直到在BrM上形成油层，伴随脂质的氧化或其它修饰，随后为在一段时间内的各个脂蛋白的融合，以形成BLinD。对积累材料的炎症应答随着补体系统和免疫系统的其它组分的激活而发生。此外，通过改变BrM，伴随着后续钙化和断裂，含脂质材料的积累导致RPE-BL间隙下中的新生血管形成、以及对视网膜下腔(光感受器和RPE之间的潜在空间)的突破。此外，RPE-BL间隙下中富含脂质的玻璃疣和上覆BrM的BLinD阻断氧和营养素(包括维生素A)到达视网膜中的RPE细胞和光感受器(视杆和视锥细胞)，其导致视网膜萎缩/变性和最终的死亡。

[0101] 与AMD相关的其它细胞外病变包括视网膜下玻璃疣样沉积物(SDD)，其在组成上与

玻璃疣不同,含有未酯化(游离)胆固醇(UC),并且在RPE和光感受器之间形成,可能是由于顶端富含UC的脂蛋白的RPE分泌。视网膜下腔中的SDD形成也可以导致后遗症,例如炎症和新生血管形成(例如2型或3型)。

[0102] 图1示出了涉及AMD病理学的组织层以及脂质积累在AMD发病机制中的作用。BrM由三层组成:内胶原层(ICL)、弹性层(EL)和外胶原层(OCL)。在健康的眼中,RPE基底层(RPE-BL)附着至BrM的ICL,并且RPE-BL和ICL之间不存在空间(RPE-BL间隙下是“潜在”空间)。在成年期自始至终,RPE细胞基本上分泌脂蛋白颗粒(图1中的圆圈),所述脂蛋白颗粒分散在BrM的ICL和OCL中(图1中最左侧的小图)。随着更多的脂蛋白颗粒经过多年被分泌且积累,它们在BrM的紧密堆积的ICL上形成前BLinD(图1中从左起的第二个小图)。更多的脂蛋白颗粒经过多年的分泌和积累导致脂蛋白颗粒的聚集,以形成在BrM ICL上的BLinD(层)和软性玻璃疣(肿块)(图1中的两个中间小图)。前BLinD的形成产生了在RPE-BL和BrM ICL之间的空间(RPE-BL间隙下),所述空间随着BLinD和软性玻璃疣的形成以及更大数量的这些而增加。脂质沉积物、BLinD和软性玻璃疣的积累使RPE从BrM ICL处升高(图1中从右起的第二个小图),如果升高(RPE-BL间隙下)足够大,则RPE-BL可以变得从BrM ICL处脱离。例如,由于直径约350微米或更大的软性玻璃疣的形成,可以发生玻璃疣样视网膜色素上皮脱离(PED)。随着玻璃疣在一段时间内增长,RPE细胞变得越来越多地从脉络膜毛细血管中的其营养素和氧来源中去除。在玻璃疣顶部的一些RPE细胞向前迁移到神经感觉视网膜内,以寻找视网膜脉管系统,并且随着RPE细胞死亡,RPE层破裂,导致RPE层的萎缩。RPE细胞的迁移或死亡可以导致玻璃疣的坍塌,因为迁移或死亡的RPE细胞不再分泌供养玻璃疣的脂质。此外,由BLinD和软性玻璃疣产生的脂质屏障阻断脉络膜毛细血管和RPE细胞之间的进入氧和营养素(包括维生素A)与离开废物的交换,其导致RPE细胞萎缩,然后死亡。RPE细胞的萎缩和死亡也导致光感受器的萎缩和死亡,因为RPE细胞不再能够将营养素往返至光感受器。另外,BrM上的BLinD和RPE-BL间隙下中的软性玻璃疣是脂质的丰富来源,所述脂质可以被氧化以形成高度抗炎且因此促血管生成的氧化脂质,例如氧化磷脂。由BLinD和软性玻璃疣产生的生物力学脆性的切割平面易受通过新血管的分流影响,所述新血管源于脉络膜,穿过BrM,并且在1型新生血管形成(NV)中浸润RPE-BL间隙下,并且突破至2型NV中的视网膜下腔,其在下文描述。流体从新生血管渗漏到1型和2型NV的RPE-BL间隙下内,进一步促成RPE-BL间隙下的体积和RPE从BrM处的升高,且从而可以引起PED。

[0103] 针对上述变化的慢性炎症应答包括补体介导的途径、通过循环巨噬细胞的浸润、以及炎性小体和小胶质细胞的活化。补体级联的活化导致中心组分3(C3)的活化和终末途径的起始,伴随组分5(C5)切割成C5a和C5b。通过逐步结合C5b、C6、C7、C8和聚合的C9以在膜的脂质双层中形成孔,终末途径导致膜攻击复合物(MAC)例如在基底RPE膜、BrM或脉络膜毛细血管内皮细胞膜中的组装。MAC可以导致RPE、BrM或/和脉络膜毛细血管内皮的功能障碍和死亡,其中外部视网膜萎缩随着发生。另外,C5a引发促血管生成效应,并且与BrM的钙化和断裂组合,可以促成NV,包括脉络膜NV(CNV)。

[0104] AMD的早期阶段(其为萎缩性AMD)的特征在于存在一些中等大小的玻璃疣和色素异常,例如RPE的色素沉着过度或色素沉着不足。AMD的中间阶段(其为萎缩性AMD)的特征在于存在至少一个大的玻璃疣、众多中等大小的玻璃疣、RPE的色素沉着过度或色素沉着不足、以及未延伸到黄斑中心的地图状萎缩(GA)(非中心[或近中心]GA)。GA代表连续色素层

的不存在以及至少一部分RPE细胞的死亡。非中心GA保留中央凹且因此保存中心视力。然而,具有非中心GA的患者可以经历视觉障碍,例如中心旁暗点,其在昏暗的光线下可以损害视力,降低对比敏感度并且损害阅读能力。亚RPE-BL玻璃疣使RPE从BrM处升高,且从而可以引起轻度视力丧失,包括通过上覆光感受器的干扰和视杆细胞介导的暗适应的减慢的视物变形(其中物体看起来是变形的视力缺陷)。

[0105] 仍然是萎缩性AMD的AMD的晚期阶段的特征在于存在玻璃疣和延伸至黄斑中心的GA(中心GA)。中心GA包括黄斑萎缩。中心GA涉及中央凹,且因此导致中心视力和视敏度的显著丧失。视网膜下方的RPE萎缩,其通过光感受器的死亡引起视力丧失。RPE萎缩可以起因于玻璃疣或/和BLinD的大量积累,其促成上覆RPE的死亡,此时当玻璃疣变厚且RPE远离脉络膜毛细血管。玻璃疣可以包括以羟磷灰石形式的钙化,并且可以进展为完全钙化,在此阶段RPE细胞已死亡。RPE-BL以定型方式(stereotypic manner)增厚,以形成基底层沉积物(BLamD);RPE细胞因此驻留在BLamD的厚层上。正常为六边形的RPE细胞之间的连接可能被扰乱,并且各个RPE细胞可能变圆,堆叠并向前迁移到神经感觉视网膜内,在其中RPE细胞远离其在脉络膜毛细血管中的营养素和氧供应。一旦RPE细胞开始向前迁移,整个RPE层就开始萎缩。

[0106] 变成新生血管性AMD的AMD的晚期阶段的特征在于新生血管形成及其任何潜在后遗症,包括(例如血浆的)渗漏、血浆脂质和脂蛋白沉积,亚RPE-BL、视网膜下和视网膜内积液,出血,纤维蛋白,纤维血管疤痕和RPE脱离。在CNV中,新血管从脉络膜毛细血管中生长出来并通过BrM,其经由上述后遗症引起视力丧失。存在三种类型的新生血管形成(NV)。1型NV在RPE-BL间隙下中发生,并且新血管源于黄斑区域下的脉络膜。2型NV在RPE上方的视网膜下腔中发生,并且新血管源于脉络膜,并且突破到视网膜下腔。在1型和2型NV中,新血管穿过BrM,并且可能在由软性玻璃疣和BLinD产生的促血管生成切割平面中分支。3型NV(视网膜血管瘤样增生)占优势地在视网膜之内(视网膜内)发生,但也可以在视网膜下腔中发生,并且新血管源于视网膜,伴随与脉络膜循环的可能吻合。3型NV是最难诊断的NV亚型,并且在光感受器损害方面具有最破坏性的后果,但3型NV良好响应应用抗VEGF剂的治疗。新生血管性AMD患者还可以具有混合的NV亚型,包括1型加上2型、1型加上3型和2型加上3型。在新近呈现的新生血管性AMD患者中,NV不同亚型的大概发生率是:40%的1型、9%的2型、34%的3型和17%的混合(在混合中,80%的1型加上2型、16%的1型加上3型、以及4%的2型加上3型)。NV的另一种形式是息肉状血管病变,其具有脉络膜起源,并且是亚洲人中最常见的NV形式,其眼一般具有很少的玻璃疣,但可能具有BLinD。在NV的每个亚型中,RPE都可以变得与BrM脱离。例如,流体从新生血管渗漏到1型NV中的RPE-BL间隙下内可以导致色素上皮脱离。通过NV生成的新血管是脆性的,导致黄斑下方的流体、血液和蛋白质渗漏。血液渗漏到视网膜下腔对光感受器是特别毒性的,并且视网膜内积液意味着视力的预后不良。如果未进行治疗,则来自新血管的出血和渗出伴随着后续纤维化,可以引起不可逆转的视网膜损害和快速视力丧失。

[0107] 修饰脂质包括过氧化脂质可以是强促炎的,且因此可以是促血管生成的。因此,脂质的修饰(包括氧化)可以是导致NV包括1型NV发展的重要步骤。例如,修饰的脂质亚油酸氢过氧化物和7-酮胆固醇可以存在于BrM之中和之上,并且可以刺激NV。NV可以被视为炎症后的伤口愈合过程。

[0108] 患有AMD(无论是萎缩的还是新生血管性的)的患者的两只眼,通常均处于患病状态。然而,一只眼通常比另一只眼处于病情更重的状况。

[0109] 关于AMD的不同阶段的描述,参见例如R.Jager等人,N.Engl.J.Med.,358:2606-2617(2008)。年龄相关性眼病研究(AREDS)调查组还已开发了用于AMD的眼底照相严重程度量表。参见例如,M.Davis等人,Arch.Ophthalmol.,123:1484-1498(2005)。

[0110] 关于AMD的发病机制和病理生理学的讨论,参见例如,C.A.Curcio等人,The oil spill in ageing Bruch membrane,Br.J.Ophthalmol.,95(12):1638-1645(2011);J.W.Miller,Age-Related Macular Degeneration Revisited-Piecing the Puzzle,Am.J.Ophthalmol.,155(1):1-35(2013);R.Spaide等人,Choroidal neovascularization in age-related macular degeneration-what is the cause?,Retina,23:595-614(2003);以及S.Bressler等人,Age-Related Macular Degeneration:Non-neovascular Early AMD,Intermediate AMD, and Geographic Atrophy,in Retina,S.Ryan等人,编辑,第1150-1182页,Elsevier(London 2013)。

[0111] III.包含细胞穿透肽的经上皮药物递送系统

[0112] 本公开内容提供了包含治疗剂和细胞穿透肽(CPP)的经上皮、经膜和经粘膜药物递送系统(TDS)。治疗剂的实例包括但不限于本文所述的那些。在一些实施方案中,治疗剂是或包括抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂或抗血管生成剂、或其任何组合。在某些实施方案中,治疗剂是或包括抗血脂异常剂。在一些实施方案中,TDS包含与CPP混合、非共价结合或共价键合,或者封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中的治疗剂。当局部施加于眼的表面时,TDS可以进入眼的前段和后段(包括玻璃体和视网膜),包括通过穿过泪膜(角膜前膜)、角膜和结膜上皮、脉络膜上腔的球形层以及组织屏障例如血视网膜屏障。与CPP的非共价或共价键合,或者封装在CPP修饰的纳米颗粒、胶束或脂质体中,也可以增强治疗剂的稳定性(例如,对蛋白酶的抗性)或/和水溶性。

[0113] 已提议了CPP跨越生物膜或组织屏障易位的各种机制,其可以部分取决于CPP的类型。此类机制包括但不限于直接易位、内吞作用(包括巨胞饮作用、网格蛋白介导的内吞作用、小窝蛋白介导的内吞作用和网格蛋白/小窝蛋白不依赖性内吞作用)、倒转胶束的形成和瞬时孔的形成。不预期受理论的束缚,与CPP混合的治疗剂可以通过经由CPP对膜或屏障的短暂扰动/破坏而穿过生物膜或组织屏障。CPP在例如F.Millett,Drug Disc.Today,17:850-860(2012);F.Heitz等人,Br.J.Pharmacol.,157:195-206(2009);K.Wagstaff和D.Jans,Curr.Med.Chem.,13:1371-1387(2006);以及S.Deshayes等人,Cell.Mol.Life Sci.,62:1839-1849(2005)中综述。

[0114] 在一些实施方案中,抗血脂异常剂是或包括载脂蛋白(apo)模拟物。在某些实施方案中,apo模拟物具有至少一个两亲性 α -螺旋结构域。在一些实施方案中,apo模拟物是apoA-I模拟物。在一些实施方案中,apoA-I模拟物是4F或其变体或盐。在某些实施方案中,apoA-I模拟物是L-4F或D-4F或其盐(例如乙酸盐),各自任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,Ac-DWFKA_FYDKVAEKFKEAF-NH₂)。在其它实施方案中,apo模拟物是apoE模拟物。在某些实施方案中,apoE模拟物是AEM-28-14或其变体或盐。

[0115] 在进一步的实施方案中,抗血脂异常剂是或包括他汀类。他汀类的实例包括但不限于阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、美伐他汀、莫纳可林(例如莫纳可林K[洛伐他

汀])、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀及其类似物、衍生物和盐。在一些实施方案中，他汀类是基本上疏水性/亲脂性他汀类或其盐。基本上疏水性/亲脂性他汀类的实例包括但不限于阿托伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、辛伐他汀及其盐。在某些实施方案中，他汀类是阿托伐他汀或其盐(例如钙盐)或辛伐他汀。

[0116] 在一些实施方案中，治疗剂是多肽(例如，肽或蛋白质)。在其它实施方案中，治疗剂是小分子。在其它实施方案中，治疗剂是多核苷酸(例如质粒DNA、微小RNA、反义多核苷酸或siRNA)或反义肽核酸(PNA)。

[0117] 正电荷可以增加肽的膜易位能力。相应地，在一些实施方案中，CPP包含至少2、3、4、5或6个碱性天然或/和非天然氨基酸残基。在某些实施方案中，CPP包含至少6个碱性天然或/和非天然氨基酸残基。具有一串阳离子残基的肽可以具有比具有相同数量的散布的阳离子残基的肽更好的膜易位能力。相应地，在一些实施方案中，CPP包含至少2、3、4、5或6个连续的碱性天然或/和非天然氨基酸残基。

[0118] 在一些实施方案中，CPP包含选自精氨酸、高精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、组氨酸、



[0120] j是1、2、3、4、5或6；和

[0121] k是2、3、4、5或6。

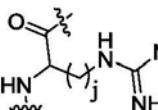
[0122] 在某些实施方案中，CPP包含1、2、3个或更多个精氨酸残基，或/和1、2、3个或更多个赖氨酸残基。

[0123] 在一些实施方案中，CPP是在约7.4的pH下具有至少+3、+4、+5或+6的净正电荷的聚阳离子CPP。在某些实施方案中，CPP是在约7.4的pH下具有至少+5或+6的净正电荷的聚阳离子CPP。除质子化的碱性氨基酸残基外，聚阳离子CPP还可以具有多个阳离子残基，例如锍(sulfonium)阳离子残基或𬭸(phosphonium)阳离子残基。参见例如，J.Kramer等人，ACS Cent.Sci., 1:83-88 (2015)；以及C.Ornelas-Megiatto等人，J.Am.Chem.Soc., 134:1902-1905 (2012)。一些聚阳离子CPP也可以是两亲性CPP。

[0124] 聚阳离子CPP的实例包括但不限于：

- [0125] 1) GGG (ARKKAAKA)₄ (用于眼部递送的肽[POD])，其能够核靶向；
- [0126] 2) CGGG (ARKKAAKA)₄ (加入POD的N末端的半胱氨酸)，其能够核靶向；
- [0127] 3) RLRWR (AIP6)；
- [0128] 4) RRLSYSRRRF (SynB3)；
- [0129] 5) KKLFKKILKKL (BP16)；
- [0130] 6) YKQCHKKGGKKGSG (衍生自响尾蛇胺的NrTP1)，其能够核靶向；
- [0131] 7) CRWRWKCKKK [响尾蛇胺(30-39)]，其不能核靶向；
- [0132] 8) TKRRITPKDVIDVRSVTTRINT {[E148R]Mce1A (130-151)}；

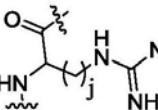
- [0133] 9) TKRRITPKDVIDVRSVTTKINT {[E148K]Mce1A (130-151)} ;
- [0134] 10) TKRRITPKRVIRVRSVTTEINT {[D138R,D141R]Mce1A (130-151)} ;
- [0135] 11) TKRRITPKVIKVRSVTTEINT {[D138K,D141K]Mce1A (130-151)} ;
- [0136] 12) TKRRITPKRVIRVRSVTTRINT {[D138R,D141R,E148R]Mce1A (130-151)} ;
- [0137] 13) TKRRITPKVIKVRSVTTKINT {[D138K,D141K,E148K]Mce1A (130-151)} ;
- [0138] 14) GGSQPKKKRK (Ostacolo pep-6) ;
- [0139] 15) GGKKKRKV (Ostacolo pep-7) ;
- [0140] 16) RKKRRRESRKRRRES (Diatos肽载体3[DPV3]) ;
- [0141] 17) GRPRESGKKRKRLKP (DPV6) ;
- [0142] 18) GKRKKKGKLGKKRDP (DPV7) ;
- [0143] 19) GKRKKKGKLGKKRPRSR (DPV7b) ;
- [0144] 20) RKKRRRESRRARRSPRHL (DPV3/10) ;
- [0145] 21) SRRARRSPRESGKKRK (DPV10/6) ;
- [0146] 22) VKRGLKLRLHVRPRVTRMDV (DPV1047) ,其能够核靶向;
- [0147] 23) SRRARRSPRHLSG (DPV10) ,其能够核靶向;
- [0148] 24) LRRERQSLRERQSR (DPV15) ,其能够核靶向;
- [0149] 25) GAYDLRRRERQSLRRERQSR (DPV15b) ,其能够核靶向;
- [0150] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽;和
- [0151] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽(L-和D-异构体);
- [0152] 其中:
- [0153] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;
- [0154] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂) ;
- [0155] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺(cysteamide)基团;和
- [0156] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和聚乙二醇(PEG)部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。

- [0157] 在一些实施方案中, CPP包含  的6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更多个连续残基,其中:

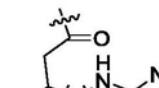
- [0158] j是1、2、3、4、5或6;
- [0159] CPP可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;
- [0160] CPP可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂) ;
- [0161] CPP可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团;和
- [0162] CPP可以任选地具有附着至N末端或/和C末端的疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和聚乙二醇(PEG)部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。

蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元)。

[0163] 在某些实施方案中,j是3(精氨酸)、4(高精氨酸)、5或6。在一些实施方案中,CPP包

含的6、7、8、9、10或11个连续残基。在进一步的实施方案中,CPP具有所有D-

氨基酸残基。在某些实施方案中,CPP具有附着至N末端的疏水基团(例如,硬脂基或硬脂酰基)。在一些实施方案中,CPP是均聚物。

[0164] 在进一步的实施方案中,CPP包含的6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个

或更多个连续残基,其中:

[0165] j是1、2、3、4、5或6;

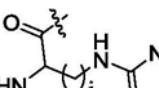
[0166] CPP可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;

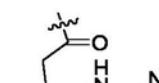
[0167] CPP可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂);

[0168] CPP可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团;和

[0169] CPP可以任选地具有附着至N末端或/和C末端的疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元)。

[0170] 在某些实施方案中,j是3、4、5或6(例如3)。在一些实施方案中,CPP包含

的6、7、8、9、10或11个连续残基。在某些实施方案中,CPP具有附着至N末端的疏水基团(例如,硬脂基或硬脂酰基)。在一些实施方案中,CPP是均聚物。

[0171] 在其它实施方案中,CPP包含的6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更

多个连续残基,其中:

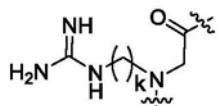
[0172] k是2、3、4、5或6;

[0173] CPP可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂);

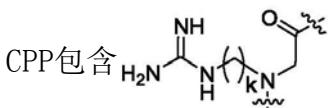
[0174] CPP可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团;和

[0175] CPP可以任选地具有附着至N末端或/和C末端的疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元)。

[0176] 在某些实施方案中,k是3、4、5或6(例如6)。在一些实施方案中,CPP包含



的6、7、8、9、10或11个(例如9个)连续残基。在某些实施方案中,k是6,并且



CPP包含



的9个连续残基。在一些实施方案中, CPP是均聚物。

[0177] 在另外的实施方案中, CPP是包含5、6、7、8个或更多个精氨酸残基的富含精氨酸的CPP。富含精氨酸的CPP可以是聚阳离子CPP的子集。一些富含精氨酸的CPP也可以是两亲性CPP。

[0178] 富含精氨酸的CPP的实例包括但不限于:

[0179] 1) YGRKKRRQRRR[HIV-1TAT (47-57)]和具有所有D-氨基酸的相应异构体,这两者均能够核靶向;

[0180] 2) GRKKRRQRRR[TAT (48-57)]和具有所有D-氨基酸的相应异构体,这两者均能够核靶向;

[0181] 3) RKKRRQRRR[TAT (49-57)]和具有所有D-氨基酸的相应异构体,这两者均能够核靶向;

[0182] 4) GRKKRRQRRRPPQ[TAT (48-60)]和具有所有D-氨基酸的相应异构体,这两者均能够核靶向;

[0183] 5) CGGGGYGRKKRRQRRR[加入TAT (47-57)的N末端的CGGGG],其能够核靶向;

[0184] 6) GRKKRRQRRRCG[加入TAT (48-57)的C末端的CG],其能够核靶向;

[0185] 7) RKKRRQRRRC[加入TAT (49-57) C末端的Cys],其能够核靶向;

[0186] 8) RKKRRARRR {[Q54A] TAT (49-57)};

[0187] 9) YGRRRRRRRRR {[K50R, K51R, Q54R] TAT (47-57)};

[0188] 10) GRKKRRQRRRPWQ {[P59W] TAT (48-60)};

[0189] 11) GRRRRRRRRRPPQ {[K50R, K51R, Q54R] TAT (48-60)};

[0190] 12) RKKRRQRRRKKRRQRRR[TAT (49-57)的二聚体];

[0191] 13) C(YGRKKRRQRRRG)₂₋₄(Rosenecker TAT₂₋₄),其中所述Cys巯基任选地通过二硫代二吡啶反应进行修饰,并且每个寡聚物均能够核靶向;

[0192] 14) C(YGRKERRQERRG)₂(Rosenecker TAT₂-M1),其中所述Cys巯基任选地通过二硫代二吡啶反应进行修饰,并且二聚体不能核靶向;

[0193] 15) RRRQRRKKRGY{以相反次序的TAT (47-57),[Rev-TAT (47-57)]}和具有所有D-氨基酸的相应异构体;

[0194] 16) RRRQRRKKRG{以相反次序的TAT (48-57),[Rev-TAT (48-57)]}和具有所有D-氨基酸的相应异构体;

[0195] 17) RRRQRRKKR{以相反次序的TAT (49-57),[Rev-TAT (49-57)]}和具有所有D-氨基酸的相应异构体;

[0196] 18) QPPRRRQRRKKRG{以相反次序的TAT (48-60),[Rev-TAT (48-60)]}和具有所有D-氨基酸的相应异构体;

[0197] 19) TRQARRNRRLWRERQR[HIV-1Rev (34-50)];

[0198] 20) TRRQRTRRARRNR[HTLV-2Rex (4-16)];

- [0199] 21) RRIPNRRPRR (HRSV衍生肽)；
[0200] 22) KMTRAQRRAAARRNRWTAR [BMV Gag (7-25)]；
[0201] 23) KLTRAQRRAAARKNKRNTR [CCMV Gag (7-25)]；
[0202] 24) RRRRNTRRRNRRRVR [FHV Coat (35-49)]；
[0203] 25) NAKTRRHERRKLAIER [P22 N(14-30)]；
[0204] 26) KRARNTEAARRSRARKLQRMKQ [酵母GCN4 (231-252)]，其能够核靶向；
[0205] 27) RIKAERKMRNRIAASKSRKRKLERIAR [人cJun (252-279)]；
[0206] 28) KRRIRRERNKMAAAKSRSRNRRELTDT [人cFos (139-164)]；
[0207] 29) VSRRRRRRGGRRRR (低分子量鱼精蛋白 [LMWP])；
[0208] 30) RRWRRWNRFNRRRCR (IMT-P8)；
[0209] 31) HWSYILRPRRRRRRK；
[0210] 32) RCGRASRCRVRWMRRRI (BEN_1079)；
[0211] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽；和
[0212] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽 (L- 和 D- 异构体)；
[0213] 其中：
[0214] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基；
[0215] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团 (例如，在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂)；
[0216] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团；和
[0217] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个疏水/亲脂基团 (例如C₈-C₂₀烷基 [例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基 [例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇 [例如胆固醇基]) 或/和PEG部分 (包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。
[0218] 在一些实施方案中，CPP是包含6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更多个连续的精氨酸残基的聚精氨酸，其中：
[0219] 聚精氨酸可以任选地具有一个或多个或所有D-精氨酸残基；
[0220] 聚精氨酸可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团 (例如，在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂)；
[0221] 聚精氨酸可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团；和
[0222] 聚精氨酸可以任选地具有附着至N末端或/和C末端的疏水/亲脂基团 (例如C₈-C₂₀烷基 [例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基 [例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇 [例如胆固醇基]) 或/和PEG部分 (包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。
[0223] 在一些实施方案中，聚精氨酸是均聚物，例如RRRRRR (R₆)、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄或R₁₅。在某些实施方案中，聚精氨酸是R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀或R₁₁ (例如，R₆或R₉)。在一些实施方案中，聚精氨酸具有所有D-精氨酸残基 (例如，D-R₆、D-R₇、D-R₈、D-R₉、D-R₁₀或D-R₁₁)。在进一步的实施方案中，聚精氨酸具有附着至N末端的疏水基团 (例如，硬脂基或硬脂酰基) (例如，在N末端处硬脂化或硬脂酰化的R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀或R₁₁的L-或D-异构体)。在一些实施方案中，聚精氨酸具有在N末端或/和C末端处的一个、两个或更多个色氨酸残基，例如R₆W、R₇W、

R₈W、R₉W、R₁₀W或R₁₁W。在进一步的实施方案中，聚精氨酸具有在N末端或/和C末端处的疏水序列。在某些实施方案中，疏水序列是FFLIPKG (渗透加速序列[Pas])，例如在PasR₆、PasR₇、PasR₈、PasR₉、PasR₁₀或PasR₁₁中。还可以将疏水序列加入其它富含聚阳离子或精氨酸的CPP中，其可以增强CPP的膜易位能力，并且可以生成两亲性CPP。

[0224] 在另外的实施方案中，CPP是两亲性CPP，其包含极性或/和荷电的(例如，碱性或/和酸性)氨基酸残基、以及非极性或疏水性氨基酸残基。例如，两亲性CPP可以包含与疏水性残基交替或散布的亲水性残基、或者一个或多个亲水性区域和一个或多个疏水性区域。两亲性CPP可以是例如具有亲水性区域和疏水性区域的序贯组装的初级两亲性CPP，或者其构象(例如，α-螺旋或β-片层/链)允许将亲水性残基和疏水性残基定位在分子的相对侧上的次级两亲性CPP。常规的右手α-螺旋平均为3.6个残基/转角。富含脯氨酸的肽可以形成左手聚脯氨酸II (PPII) 螺旋，其平均为3.0个残基/转角。一些两亲性CPP也可以是聚阳离子或/和富含精氨酸的CPP。

[0225] 两亲性CPP的例子包括但不限于：

[0226] 1) KETWWETWWTEWSQPKKKRKV (Pep-1)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺，其能够核靶向；

[0227] 2) KETWFETWFTEWSQPKKKRKV (Pep-2)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺，其能够核靶向；

[0228] 3) KWFETWFTEWPKKRK (Pep-3)，任选地在N末端处被乙酰化或聚乙二醇化或/和具有在C末端处的半胱酰胺；

[0229] 4) KATWFETWFTEWSQPKKKRKV (Pep-21)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺，其能够核靶向；

[0230] 5) KETWFETWFAEWSQPKKKRKV (Pep-29)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺，其能够核靶向；

[0231] 6) KETWFETWFTAWSQPKKKRKV (Pep-30)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺，其能够核靶向；

[0232] 7) KETWFETWFTEWAQPKKKRKV (Pep-32)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺，其能够核靶向；

[0233] 8) KETWFETWFTEWSAPKKKRKV (Pep-33)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺，其能够核靶向；

[0234] 9) KETWFETWFTEWSQPKKKRKA (Pep-40)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺；

[0235] 10) KETWFETWFTEWSQPKKKRKV (Pep-43)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺，其能够核靶向；

[0236] 11) GGKETWWETW (Ostacolo pep-2)；

[0237] 12) GGWWETWWTE (Ostacolo pep-3)；

[0238] 13) GGTWWTEWSQ (Ostacolo pep-4)；

[0239] 14) GGTEWSQPKK (Ostacolo pep-5)；

[0240] 15) GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV (又名MPG)，任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺，其能够核靶向；

- [0241] 16) GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKSKRKV {又名MPG Δ^{NLS} (在核定位序列[NLS]中具有突变的MPG)} ,任选地具有在N末端处的乙酰基或具有在C末端处的半胱酰胺,其不能核靶向;
- [0242] 17) RRRRRRRRGALFLAFLAAALSLMG (R9- Δ MPG [附着至MPG变体的R₉]);
- [0243] 18) MGLGLHLLVLAAAALQGAWSQPKKKRKV (P1) ,其能够核靶向;
- [0244] 19) GLWRALWRLLRSLWRLLWRA (又名CADY-R) ,任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺;
- [0245] 20) GLWRALWRLLRSLWRLLWKA (又名CADY-K) ,任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺;
- [0246] 21) GLFKALLKLLKSLWKLLLKA (ppTG1) ;
- [0247] 22) GLFRALLRLLRSLWRLLLRA (ppTG20) ;
- [0248] 23) GLFEALLELLESWLLEA (JTS1) ;
- [0249] 24) GLFEALLELLESWLLEACCYKAKKKKKKKKKWKKKQS (JTS1-K13) ;
- [0250] 25) WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKACEA (又名KALA) ;
- [0251] 26) WEAALAEALAEALAEHLAEALAEALAA (又名GALA) ;
- [0252] 27) GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL (transportan[TP]) ;
- [0253] 28) LNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL (TP7) ;
- [0254] 29) GWTLNSAGYLLGKLKALAALAKKIL (TP9) ;
- [0255] 30) AGYLLGKINLKALAALAKKIL (TP10) ,任选地具有在N末端处的硬脂基或硬脂酰基;
- [0256] 31) AGYLLGKINLKPLAALAKKIL (TP10-2) ;
- [0257] 32) LNSAGYLLGKALAALAKKIL (TP13) ;
- [0258] 33) AGYLLGKLLOOLAAAALOOLL (PepFect 14[PF14]) ,任选地具有在N末端处的硬脂基或硬脂酰基,其中“O”为鸟氨酸;
- [0259] 34) KWKLFFKKIGAVLKVLTTG (CM₁₈-Tat₁₁) ;
- [0260] 35) KLALKALKALKALKLA (模型两亲肽[MAP]) ;
- [0261] 36) QLALQLALQALQAALQLA [MAP17或MAP (Q)] ;
- [0262] 37) LKLTETLKELTCTLTEL (MAP12) ;
- [0263] 38) KALAKALAKALA (MAP类似物) ;
- [0264] 39) RRWWRRWRR (又名W/R) ;
- [0265] 40) WLRRRIKAWLRRRIKAWLRRRIKA (又名WLR或W3) ;
- [0266] 41) YARAARQARA (又名YARA或PTD4) ;
- [0267] 42) VRLPPPVRLLPPPVRLLPPP (芳香箭头肽(sweet arrow peptide) [SAP]) ;
- [0268] 43) VKLPPPVKLPPPVKLPPP [SAP (K)] ;
- [0269] 44) VELPPPVELPPPVELPPP [SAP (E)] ;
- [0270] 45) (PPR)₃₋₆;
- [0271] 46) (PRR)₃₋₆;
- [0272] 47) GPSQPTYPGDDAPVRDLIRFYRDLQRYLNVVTRHRY (aPP4R1) ;
- [0273] 48) GPSQPTYPGDDAPVRDLIRFYRDLRRLYLNVVTRHRY (aPP5R1) ;
- [0274] 49) GPSQPTYPGDDAPVRDLRRFYRDLRRLYLNVVTRHRY (aPP6R1) ;
- [0275] 50) GSPWGLQHHPPRT (439A) ;

- [0276] 51) RLSGMNEVLSFRWL (SG3) ;
[0277] 52) KLWMRWYSPTTRRYG (IVV-14) ;
[0278] 53) PYSPRHQLWYPNRECSRSLIRSLGP (BEN_0805) ;
[0279] 54) YTAIAWKAFIRKLK (YTA2) ;
[0280] 55) IAWVKAFIRKLKGPLG (YTA4) ;
[0281] 56) FKIYDKKVRTRVVKH (SVM1,由支持向量机模型预测且显示为CPP的CPP) ;
[0282] 57) RASKRDGSWVKKLHRILE (SVM2) ;
[0283] 58) KGYTYKKKLMRIPLKGT (SVM3) ;
[0284] 59) LYKKGPAAKKGRPPLRGWFH (SVM4) ;
[0285] 60) 指定为P11的螺旋聚精氨酸模拟物 (HPRM) [H. Tang等人,Chem. Sci.,4:3839-3844 (2013)] ;
[0286] 61) 指定为P13的HPRM[Tang (同上)] ;
[0287] 62) 指定为P14的HPRM[Tang (同上)] ;
[0288] 63) DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVE [HSV-1VP22 (267-301)],其能够核靶向;
[0289] 64) PLSSIFSRIGDP [HBV PreS2 (41-52)] ;
[0290] 65) DPKGDPKGTVT VTVTGTGKDPKPD (VT5) ;
[0291] 66) YLLDGMTNTIENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK [瘟病毒包膜糖蛋白E^{rns} (181-220)],其能够核靶向;
[0292] 67) DGMTNTIENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSKTW [E^{rns} (184-223)],其能够核靶向;
[0293] 68) ENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSKTWFGAYA [E^{rns} (191-227)],其能够核靶向;
[0294] 69) ENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSKTW [E^{rns} (191-223)],其能够核靶向;
[0295] 70) ENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK [E^{rns} (191-220)],其能够核靶向;
[0296] 71) RQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK [E^{rns} (194-220)],其能够核靶向;
[0297] 72) RQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGR [E^{rns} (194-218)],其能够核靶向;
[0298] 73) GNGKLIKGRTPIKFGKADCDRPPKHSQNGMGK {核糖毒素2L3环 (57-89) [R2L3 (57-89)]},其能够核靶向;
[0299] 74) KLIKGRTPIKFGKADCDRPPKHSQNGMGK [R2L3 (60-89)],其能够核靶向;
[0300] 75) KLIKGRTPIKFGK [R2L3 (60-73)] ;
[0301] 76) RGGRRLSYSRRRFSTSTGR (SynB1) ;
[0302] 77) ALWKTLLKKVLKAPKKRKV (S4₁₃-PV_{rev}),任选地具有在N末端处的乙酰基或在C末端处的-NH₂,其能够核靶向;
[0303] 78) ALWKTLLKKVLKA {[不含NLS的[M4K]dermaseptin S4 (1-13)} ;
[0304] 79) GIGKFLHSACKFGKAFVGEIMNS (magainin 2) ;
[0305] 80) GIGKWLHSACKFGKAFVGEIMNS ([F5W] magainin 2) ;
[0306] 81) GIGKFLHSACKWGKAFVGQIMNC ([F12W,E19Q,S23C] magainin 2) ;
[0307] 82) VLTTGLPALISWIRRHHRRHC (p5RHH,蜂毒肽变体) ;
[0308] 83) TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK [buforin 2 (BUF2)],其能够核靶向;

- [0309] 84) RAGLQFPVGRVHRLLRK [BUF2 (5-21)] ;
- [0310] 85) AGLQFPVGRVHRLLRK [BUF2 (6-21)] ;
- [0311] 86) GLQFPVGRVHRLLRK [BUF2 (7-21)] ;
- [0312] 87) LQFPVGRVHRLLRK [BUF2 (8-21)] ;
- [0313] 88) QFPVGRVHRLLRK [BUF2 (9-21)] ;
- [0314] 89) FPVGRVHRLLRK [BUF2 (10-21)] ;
- [0315] 90) PVGRVHRLLRK [BUF2 (11-21)] ;
- [0316] 91) LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES (人cathelicidin LL-37) ;
- [0317] 92) KCFQWQRNMRKVRGPPVSCIKR {人乳铁蛋白 (38-59) [hLF (38-59)]} ,任选地具有在两个末端半胱氨酸残基之间的分子内二硫桥,其能够核靶向;
- [0318] 93) KCFQWQRNMRKVRGPPVSC [hLF (38-56)] ,任选地具有在两个末端半胱氨酸残基之间的分子内二硫桥;
- [0319] 94) RRIRPRPPRPLPRPRPRLPFPFPRPG (bactenecin 7[Bac7]) ;
- [0320] 95) RRIRPRP [Bac7 (1-7)] ;
- [0321] 96) PRPLPFPBP [Bac7 (15-24)] ;
- [0322] 97) VDKGSYLPRTPPPPIYNRN (红蜻素 (pyrrhocoricin)) ;
- [0323] 98) LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP {人降钙素 (9-32) [hCT (9-32)]} ;
- [0324] 99) LGTYTQDFNKFHTFAQTAIGVGAP {[P23A] hCT (9-32)} ;
- [0325] 100) LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVWAP {[G30W] hCT (9-32)} ;
- [0326] 101) KFHTFPQTAIGVGAP [hCT (18-32)] ;
- [0327] 102) MVRRFLVTLRIRRACGPPRVRV [p14ARF (1-22)] ;
- [0328] 103) MVTVLFRRLRIRRACGPPRVRV [p14ARF (1-22) 的M918倒转位置3-8] ;
- [0329] 104) RLVSYNGIIFFLK (CD44结合肽 [CD44BP]) ;
- [0330] 105) FNLLPLPSRPLL (通过噬菌体展示发现的与CD44结合的肽) ;
- [0331] 106) MASIWVGHRG (AA3H [膜联蛋白A同种型的N末端]) ;
- [0332] 107) LLIILRRRIRKQAHHSK (鼠肽血管内皮钙粘蛋白 [pVEC]) ,其能够核靶向;
- [0333] 108) LSTAADMQGVVTDGMASG [天青蛋白 (50-67) ,又名p18] ;
- [0334] 109) RQIKIWFQNRRMKWKK [穿膜肽或触角足同源结构域-/AntpHD- (43-58)] 和具有所有D-氨基酸的相应异构体,这两者均能够核靶向;
- [0335] 110) RQIKIWFQNRRMKWKK {[Q50P] AntpHD (43-58)} ;
- [0336] 111) RQPKIWFQNRRKPWKK {[I45P, Q50P, M54K, K55P] AntpHD (43-58)} ;
- [0337] 112) RQIRIWFQNRRMRWRR (穿膜肽-Arg,其中所有Lys残基都替换为Arg) ;
- [0338] 113) RQIKIWFQKNRRMKWKK (Lys插入在穿膜肽的位置9处) ;
- [0339] 114) LIRLWSHLIHIWFQNRRLKWKKK (EB1,穿膜肽变体) ;
- [0340] 115) RHIFIWFQNRRMKWKK (PDX-1,其为[Q2H]穿膜肽),其能够核靶向;
- [0341] 116) RVIRVWFQNKRKCKDKK (Islet-1同源结构域第三螺旋),其能够核靶向;
- [0342] 117) SQIKIWFQNKRAKIKK (Engrailed-2同源结构域第三螺旋),其能够核靶向;
- [0343] 118) RQVTIWFQNRRVKEKK (HoxA-13同源结构域第三螺旋),其能够核靶向;
- [0344] 119) KQINNWFINQRKRWK (Knotted-1同源结构域第三螺旋),其能够核靶向;

- [0345] 120) AAVALLPAVLLALLAPVQRKRQKLMP (MTS信号肽加上NF- κ B p50的NLS), 其能够核靶向;
- [0346] 第121) AAVALLPAVLLALLAKNNLKDCGLF;
- [0347] 第122) AAVALLPAVLLALLAKNNLKECGLY;
- [0348] 123) MGLGLHLLVLAALQGAKKKRKV [Ig (v)], 其能够核靶向;
- [0349] 124) MVKS KIGSWILVLFVAMWS DVG LCKRPKP {牛朊病毒蛋白(1-30) [bPrPp(1-30)]}, 其能够核靶向;
- [0350] 125) MANLG YWLLALFVTMWT DVGLCKRPKP {鼠朊病毒蛋白(1-28) [mPrPp(1-28)]}, 其能够核靶向;
- [0351] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽; 和
- [0352] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽(L-和D-异构体);
- [0353] 其中:
- [0354] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;
- [0355] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如, 在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂);
- [0356] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团; 和
- [0357] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。
- [0358] 在其它实施方案中, CPP是富含非极性或疏水氨基酸残基的疏水性CPP, 其中所述疏水性CPP可以任选地具有低净电荷(例如, 在约7.4的pH下+/-1或+/-2的净电荷)。正净电荷可以增加CPP的膜易位能力。
- [0359] 疏水性CPP的实例包括但不限于:
- [0360] 1) GALFLGFLGAAGSTMGA (不含NLS和接头的MPG);
- [0361] 2) AAVALLPAVLLALLAP (衍生自Kaposi成纤维细胞生长因子[K-FGF]的信号肽的疏水性H区的膜易位序列肽[MTS]);
- [0362] 3) AA VALLPAVLLKLLAP ([A12K]MTS);
- [0363] 4) AAVLLPVLLAAP (MTS变体);
- [0364] 5) PIEVC MYREP (FGF12);
- [0365] 6) VTVLAL GALAGVG VG (整联蛋白 β 3信号肽);
- [0366] 7) CSIPPEVKFNKPFVYLI (C105Y);
- [0367] 8) PFVYLI (C105Y的最小细胞穿透序列);
- [0368] 9) SDLWE MMMVSLACQY (Janda pep7);
- [0369] 10) GPFHFYQFLFPPV (435B);
- [0370] 11) PLILLRLLR, 任选地具有加入C末端的GQF;
- [0371] 12) PLIYLRLLR, 任选地具有加入C末端的GQF;
- [0372] 13) PLILLFKLL, 任选地具有加入C末端的GQF;
- [0373] 14) PLGYLFLLR, 任选地具有加入C末端的GQF;

- [0374] 15) PLIYPFLRL,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0375] 16) VPTLK (Bax抑制肽[BIP]) ;
- [0376] 17) VPTLE (BIP) ;
- [0377] 18) VPTLQ (BIP) ;
- [0378] 19) VPALK (BIP) ;
- [0379] 20) VPALR (BIP) ;
- [0380] 21) VPMIK (BIP) ;
- [0381] 22) VPMLK (BIP) ;
- [0382] 23) VSALK (BIP) ;
- [0383] 24) IPALK (BIP) ;
- [0384] 25) IPMLK (BIP) ;
- [0385] 26) PMLKE (BIP) ;
- [0386] 27) KLPVT (BIP) ;
- [0387] 28) KLGVM (BIP) ;
- [0388] 29) ELPVM (BIP) ;
- [0389] 30) QLPVM (BIP) ;
- [0390] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽;和
- [0391] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽(L-和D-异构体);
- [0392] 其中:
- [0393] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;
- [0394] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂);
- [0395] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团;和
- [0396] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。
- [0397] CPP可能不完全符合聚阳离子CPP、富含精氨酸的CPP、两亲性CPP或疏水性CPP的类别。在一些实施方案中, CPP选自:
- [0398] 1) TKRRITPKDVIDVRSVTTEINT [Mce1A (130-151), 又名Inv3];
- [0399] 2) RLIYLRLLR,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0400] 3) PLRLLRLLR,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0401] 4) RKILLRLLR,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0402] 5) PLRLRFLLR,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0403] 6) RLIRLFLLR,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0404] 7) RLILLFRLR,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0405] 8) RRILLQLLR,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0406] 9) PLGRPQLRR,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0407] 10) DDILLQLLD,任选地具有加入C末端的GQF;
- [0408] 11) VSLKK (BIP) ;
- [0409] 12) VSGKK (BIP) ;

- [0410] 13) 50% M^{Gal}₁₀ [J.Kramer等人,ACS Cent.Sci.,1:83-88 (2015)] ;
- [0411] 14) 50% M^{Glc}₁₀ [Kramer (同上)] ;
- [0412] 15) CC12 [C.Chen等人,Biomaterials,112:218-233 (2017)] ;
- [0413] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽;和
- [0414] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽(L-和D-异构体);
- [0415] 其中:
- [0416] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;
- [0417] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂);
- [0418] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团;和
- [0419] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。
- [0420] 在一些实施方案中,CPP,无论是聚阳离子CPP、富含精氨酸的CPP、两亲性CPP、疏水性CPP还是某种其它类型的CPP,都含有不多于约50、45、40、35、30、25、20、15或10个天然或/和非天然氨基酸残基。在某些实施方案中,CPP具有不多于约30、25、20、15或10个天然或/和非天然氨基酸残基。在进一步的实施方案中,CPP含有至少约5个天然或/和非天然氨基酸残基。在某些实施方案中,CPP具有约5-30、5-25、5-20、5-15或5-10个天然或/和非天然氨基酸残基。
- [0421] 在一些实施方案中,治疗剂(例如抗血脂异常剂,例如apo模拟物[例如L-4F或AEM-28-14]或他汀类[例如阿托伐他汀或辛伐他汀])与CPP混合,无论治疗剂是否与CPP非共价结合。
- [0422] 在进一步的实施方案中,治疗剂(例如抗血脂异常剂,例如apo模拟物[例如L-4F或AEM-28-14]或他汀类[例如阿托伐他汀或辛伐他汀])与CPP非共价结合或缔合。在某些实施方案中,治疗剂和CPP彼此形成复合物(例如稳定的复合物)。非共价结合超过共价键合的优点是前者不需要从CPP中切割治疗剂,并且不涉及附着至CPP的治疗剂是否保留完整的药理活性的问题。
- [0423] 在一些实施方案中,治疗剂和CPP形成具有净电荷的荷电复合物,或者治疗剂和CPP形成复合物,或者经由治疗剂和CPP之间的基于电荷的相互作用或静电相互作用或/和氢键合,彼此非共价结合。在某些实施方案中,CPP是聚阳离子CPP、富含精氨酸的CPP[例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁(例如R₆或R₉),或TAT相关的CPP例如TAT (49-57)]、或两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)。
- [0424] 在进一步的实施方案中,治疗剂和CPP形成复合物,或者经由治疗剂和CPP之间的疏水相互作用或/和氢键合,彼此非共价结合。在某些实施方案中,CPP是两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)或疏水性CPP。
- [0425] 在另外的实施方案中,治疗剂和CPP形成复合物,或者经由治疗剂和CPP之间的静电相互作用和疏水相互作用以及任选地氢键合,彼此非共价结合。在某些实施方案中,CPP是两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)。

[0426] 在一些实施方案中, CPP-治疗剂(例如抗血脂异常剂)复合物以约1:1至约20:1、30:1、40:1、50:1或100:1的CPP与治疗剂的摩尔比形成。在某些实施方案中,复合物以1:1至约10:1(例如,约1:1至约5:1或约5:1至约10:1)、或约10:1至约20:1(例如,约10:1至约15:1、或约15:1至约20:1)的CPP与治疗剂的摩尔比形成。在某些实施方案中,复合物以约1:1至约5:1,例如约1:1、2:1或3:1的CPP与治疗剂的摩尔比形成。

[0427] 当治疗剂与CPP混合或非共价结合且治疗剂为多肽、多核苷酸或肽核酸时,在一些实施方案中, CPP是聚阳离子CPP、富含精氨酸的CPP[例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁(例如R₆或R₉),或TAT相关的CPP例如TAT(49-57)]、或两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)。当治疗剂是基本上疏水的多肽或小分子时,在一些实施方案中, CPP是两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)或疏水性CPP。小分子治疗剂也可以与另一种类型的CPP,例如聚阳离子CPP或富含精氨酸的CPP(例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁(例如R₆或R₉)混合或非共价结合。

[0428] 在一些实施方案中, CPP和治疗剂(例如,抗血脂异常剂)形成纳米颗粒(例如,稳定的纳米颗粒),其包含围绕或封装治疗剂的一个或多个分子的CPP分子。在某些实施方案中,纳米颗粒具有不多于约500nm、400nm、300nm、200nm或100nm(例如不多于约200nm、150nm或100nm)的平均直径。在一些实施方案中,纳米颗粒以约10:1至约20:1、30:1、40:1、50:1或100:1的CPP与治疗剂的摩尔比形成。在某些实施方案中,纳米颗粒以约10:1至约20:1(例如,约10:1至约15:1、或约15:1至约20:1)的CPP与治疗剂的摩尔比形成。

[0429] 在某些实施方案中,形成含有治疗剂的纳米颗粒的CPP是两亲性CPP(例如Pep-1)、聚阳离子CPP(例如POD)、或富含精氨酸的CPP(例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁[例如R₆或R₉]。作为实例,Pep-1分子围绕肽和蛋白质形成稳定的纳米颗粒。在CPP的C末端处的半胱酰胺基团促进稳定纳米颗粒的形成以及跨细胞膜的易位。纳米颗粒的稳定性减少了CPP的任何毒性。作为一个实例,与PEG缀合的POD可以形成含有质粒DNA的纳米颗粒,当递送到RPE细胞内时,所述质粒DNA表达神经营养因子,例如神经胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)。

[0430] 在其它实施方案中,治疗剂(例如抗血脂异常剂,例如apo模拟物[例如L-4F或AEM-28-14]或他汀类[例如阿托伐他汀或辛伐他汀])与CPP共价键合,其中:

[0431] 如果治疗剂是多肽,则治疗剂可以在治疗剂的N末端、C末端或侧链处与CPP键合;和

[0432] CPP可以在CPP的N末端、C末端或侧链处与治疗剂键合。

[0433] 在一些实施方案中,治疗剂和CPP之间的键,无论是直接键还是间接键(例如,经由接头),都是可切割的(例如,可化学或酶促切割的)。

[0434] 在一些实施方案中,治疗剂经由二硫键、酰胺键、酯键、腙键(例如 $\text{H}-\text{N}=\text{S}$)、肟键

(例如 $\text{O}-\text{N}=\text{S}$)、噻唑烷键(例如 $\text{S}-\text{C}_2=\text{N}-\text{C}_3=\text{S}$)、硫醚键或琥珀酰亚胺-硫醚键($\text{C}_2=\text{N}-\text{C}_3=\text{S}-\text{C}_4=\text{O}$)与

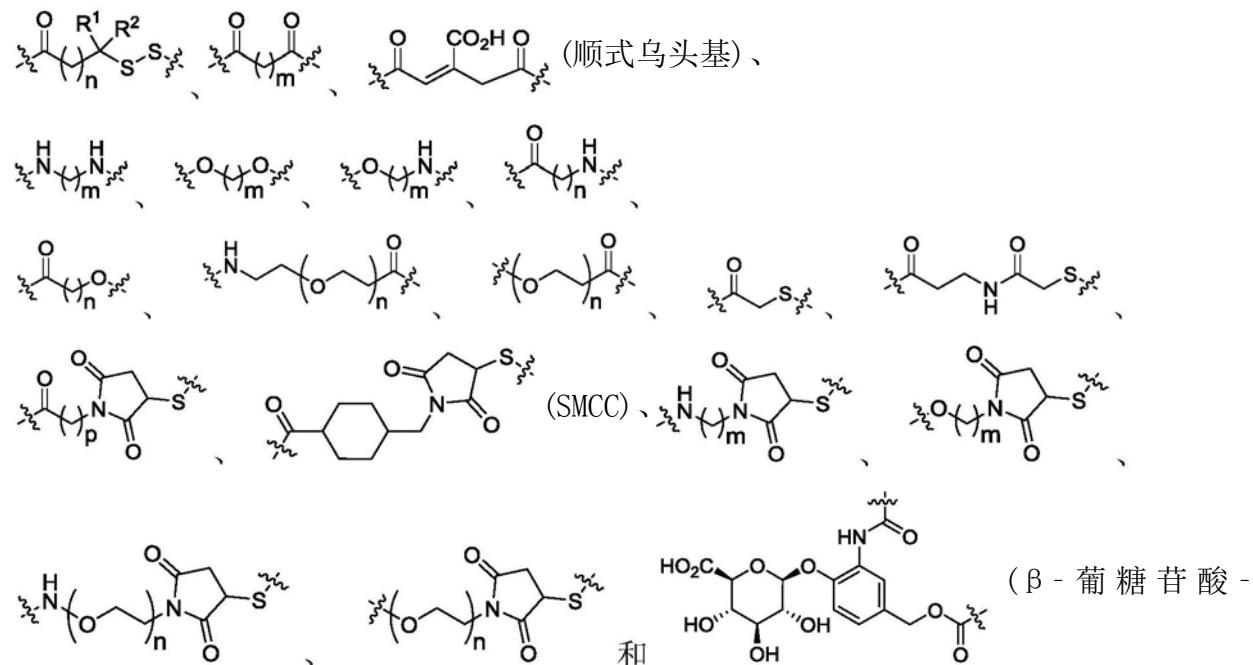
CPP直接或间接键合。在某些实施方案中,治疗剂经由与CPP直接或间接键合。二硫键、腙键、肟键和噻唑烷键是例如可化学切割的。酰胺键和酯键是例如可酶促切割的。

[0435] 在穿过上皮(例如,角膜或结膜上皮)或组织屏障(例如,血视网膜屏障)时,治疗剂-CPP缀合物可以进入上皮或组织屏障的细胞,无论是通过细胞易位、内吞作用还是另一种机制。在二硫键异构酶和硫醇辅因子(例如谷胱甘肽)的存在下,二硫键可以在细胞溶质

的还原环境中被切割。酰胺键可以被例如细胞质中的酰胺酶切割,而酯键可以被例如酯酶切割。如果治疗剂-CPP缀合物通过内吞作用进入细胞,则它可以终止于内体(pH约5.0-6.5)或溶酶体(pH约4.5-5.0),在其中酸不稳定键例如腙键、肟键或噻唑烷键可以被切割。在酸性条件下,顺式乌头基接头(下文)的羧酸基团促进附近酰胺或酯键的水解。肽接头(下文)可以设计为被存在于例如溶酶体或细胞质中的选择性或非选择性蛋白酶切割。含有PAB部分(下文)的肽接头可以设计为被存在于例如溶酶体或细胞质中的选择性或非选择性肽酶切割,随后为所得到的对氨基苄基(PAB)碳酸酯或氨基甲酸酯部分的自我牺牲(self-immolation),以释放治疗剂。类似地, β -葡萄糖苷酸-MAB接头(下文)的糖苷键可以被例如溶酶体中的 β -葡萄糖醛酸糖苷酶切割,随后为所得到的间酰胺-对羟基苄基(MAB)碳酸酯或氨基甲酸酯部分的自我牺牲,以释放治疗剂。如果治疗剂经由名义上或基本上不可切割的键,例如硫醚键(例如,琥珀酰亚胺-硫醚键)与CPP直接或间接缀合,则治疗剂仍可以从CPP中释放。例如,如果CPP经由硫醚键在接头的一个末端处与治疗剂缀合,而接头的另一个末端经由例如酯或酰胺键与治疗剂偶联,则酯或酰胺键的切割释放治疗剂。

[0436] 在某些实施方案中,治疗剂与CPP直接键合。在其它实施方案中,治疗剂经由可切割或不可切割的接头与CPP间接键合。在某些实施方案中,接头是可切割的(例如可化学或酶促切割的)。接头,无论是非肽接头还是肽接头,都可以与多肽类药物或非肽(例如,小分子)药物偶联。

[0437] 在一些实施方案中,接头是非肽接头。非肽接头的实例包括但不限于



MAB),其中:

[0438] m是2、3、4、5或6(例如2);

[0439] n是1、2、3、4、5或6(例如1或2);

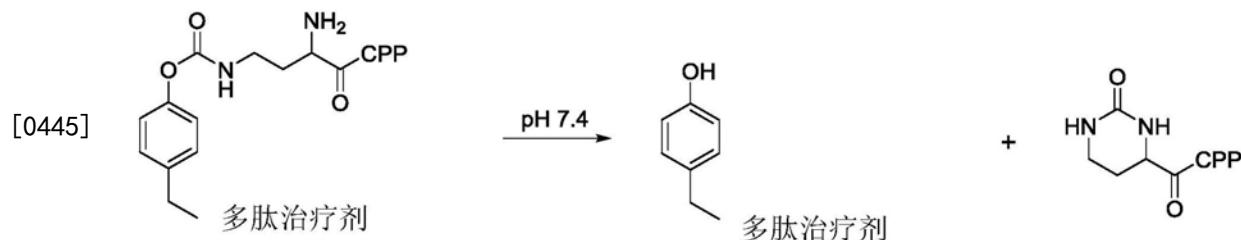
[0440] p是2、3、4、5或6(例如3或5);

[0441] 紧靠波浪线的S可以是例如半胱氨酸、-SCH₂CH₂NHC(=O)-(半胱酰胺)或-SCH₂CH₂C(=O)-基团的硫原子;和

[0442] R¹和R²独立地是氢或-CH₃(即,R¹=R²=H,或R¹=H和R²=-CH₃,或R¹=R²=-CH₃)。

[0443] 在其它实施方案中,接头是包含至少2、3、4、5或6个天然或/和非天然氨基酸残基、以及任选地一个或多个非肽部分的肽接头。在一些实施方案中,肽接头是可切割的。在某些实施方案中,肽接头是可化学切割的。US 2016/0158375公开了众多自切割二肽,其可以经由酰胺键偶联至治疗剂,并且可以在暴露于生理条件的预定时间后自发切割,以受控方式释放治疗剂。二肽-治疗剂缀合物具有通式A-B-Q,其中A是氨基酸或羟基酸,B是N-烷基化氨基酸,并且Q是荷有伯胺或仲胺的治疗剂,其可以是例如多肽或小分子。部分(例如CPP)可以直接或间接地附着至A或B的侧链。取决于A-B二肽的化学不稳定性,暴露于生理条件预定的时间段导致分子内化学反应,其从治疗剂中切割A-B二肽,生成二酮哌嗪或二酮吗啉并释放治疗剂。A或/和B可以是非编码或非天然氨基酸,例如D-氨基酸,以抑制二肽的酶促裂解。

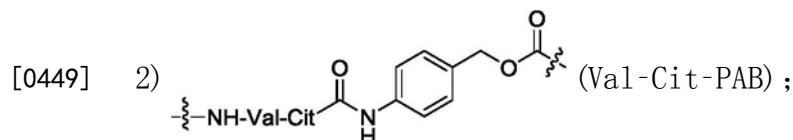
[0444] US 9,315,543描述了基于酪氨酸的接头,其在暴露于在pH约7.4下的生理条件下一段时间后可以自发切割,以生成环状脲衍生物并以受控方式释放多肽治疗剂。酪氨酸残基可以是多肽治疗剂的天然残基,或者可以引入多肽治疗剂内(例如,在N末端或C末端处),并且多肽治疗剂经由酪氨酸残基的侧链羟基附着至接头。经由可化学切割的基于酪氨酸的接头与CPP偶联的多肽治疗剂的一般实例是:



[0446] CPP可以直接附着至2,4-二氨基丁酸(如上文实例中所示),或者可以经由间隔物基团附着至其。也可以将酪氨酸残基引入小分子药物内,使得在生理条件下基于酪氨酸的接头的自切割释放小分子药物。例如,酪氨酸残基可以经由酰胺键与阿托伐他汀的羧基偶联,使得阿托伐他汀可以经由基于自切割的基于酪氨酸的接头与CPP缀合。

[0447] 在进一步的实施方案中,肽接头是酶可切割的。酶可切割的肽接头的非限制性实例包括:

[0448] 1) Val-Cit,其中Cit是瓜氨酸;



[0450] 3) Gly-Gly-Gly-Val-Cit-PAB;

[0451] 4) Phe-Lys;

[0452] 5) Phe-Lys-PAB;

[0453] 6) Ala-Ala-Asn-PAB;

[0454] 7) GFLG;

[0455] 8) ALAL;

[0456] 9) GKPILFFRLKr,任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu,其中小写字母“r”表示D-Arg;

[0457] 10) GKPILFFRLK-Cit,任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu,其中Cit

为瓜氨酸；

[0458] 11) GSKPILFFRLKr,任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu,其中小写字母“r”表示D-Arg;

[0459] 12) PILFFRLGK,任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu;和

[0460] 13) GSPILFFRLGK,任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu。

[0461] 在一些实施方案中,治疗剂与聚精氨酸CPP(例如,R₆、R₇、R₈或R₉)共价键合。在一些实施方案中,治疗剂是多肽,并且聚精氨酸CPP与治疗剂的N末端、C末端或侧链直接或间接地(例如,经由接头)键合。在某些实施方案中,聚精氨酸CPP与治疗剂的N末端直接键合。在一些实施方案中,治疗性多肽是抗血脂异常剂,例如apo模拟物(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)。

[0462] 通过本领域已知的任何合适的重组融合或化学缀合方法,CPP可以直接或间接地(例如,经由接头)附着至治疗性多肽(包括肽或蛋白质)的N末端、C末端或侧链。在一些实施方案中,CPP经由可切割的(例如,可化学或酶促切割的)肽接头重组融合至治疗性多肽的N末端、C末端或侧链。类似地,CPP可以通过本领域已知的任何合适的化学缀合方法,直接或间接地(例如,经由接头)附着至非肽(例如,小分子)药物。

[0463] 代替与CPP缀合,治疗剂(例如抗血脂异常剂,例如apo模拟物[例如L-4F或AEM-28-14]或他汀类[例如阿托伐他汀或辛伐他汀])可以附着至小分子α-螺旋模拟物。M.Okuyama等人,Nature Methods,4:153-159(2007)公开了α-螺旋蛋白转导结构域的小分子模拟物,其可以经由可切割或不可切割的接头直接或间接地偶联至生物分子(例如肽或蛋白质)或小分子药物,包括二胍2G-SMoC和四胍4G-SMoC,其中术语“SMoC”表示小分子载体。

[0464] 在一些实施方案中,TDS是封装治疗剂(例如抗血脂异常剂,例如apo模拟物[例如L-4F或AEM-28-14]或他汀类[例如阿托伐他汀或辛伐他汀])的多个分子的纳米颗粒、胶束或脂质体,其中CPP的多个分子直接或间接地(例如,经由接头)缀合至纳米颗粒、胶束或脂质体的表面。在某些实施方案中,多个聚(乙二醇)部分直接或间接地(例如,经由接头)缀合至纳米颗粒、胶束或脂质体的表面。例如脂质体表面的PEG化可以增加脂质体的稳定性和半衰期。在一些实施方案中,CPP修饰的纳米颗粒、胶束或脂质体具有不多于约500nm、400nm、300nm、200nm或100nm(例如不多于约200nm、150nm或100nm)的平均直径。CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体可以提供治疗剂的受控和持续释放。

[0465] CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体可以由一种物质或材料组成,或者可以是由两种或更多种物质或材料组成的混合的纳米颗粒、胶束或脂质体。在一些实施方案中,CPP修饰的纳米颗粒、胶束或脂质体由以下组成:一种或多种可生物降解的聚合物、一种或多种多糖(例如壳聚糖)、或者一种或多种脂质(例如固体脂质,例如山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、或棕榈酸十六酯蜡,以及任选的液体脂质,例如中链甘油三酯[例如,Miglyol®812])、以及任选的表面活性剂(例如,用于稳定脂质纳米颗粒)。在某些实施方案中,CPP修饰的纳米颗粒或胶束由可生物降解的聚合物(例如,天然均聚物、合成均聚物、天然共聚物或合成共聚物、或其任何组合或共混物)组成。可生物降解的聚合物的实例在本文其它地方描述。在一些实施方案中,CPP修饰的纳米颗粒由聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、或聚(ε-己内酯)(PCL)、或其共聚物[例如聚(乳酸共乙醇酸)(PLGA)]、或其与聚乙二醇的共聚物(例如PLGA-PEG)组成。在某些实施方案中,CPP修饰的纳米颗粒由PLGA或PLGA-PEG组成。在

进一步的实施方案中, CPP修饰的胶束由两亲性嵌段共聚物组成, 例如由例如三个聚(肌氨酸)嵌段和聚(乳酸)嵌段组成的乳糖体。乳酸可以是L-乳酸、D-乳酸或D,L-乳酸。在其它实施方案中, CPP修饰的胶束由一种或多种表面活性剂或磷脂组成。在另外的实施方案中, CPP修饰的脂质体由一种或多种磷脂组成。磷脂的实例在本文其它地方描述。在某些实施方案中, CPP修饰的脂质体由一种或多种磷脂酰胆碱(例如Phospholipon[®] 90G)组成。

[0466] 在某些实施方案中, 缀合至纳米颗粒、胶束或脂质体表面的CPP是或包含聚阳离子CPP(例如POD)、富含精氨酸的CPP[例如聚精氨酸, 例如R₆-R₁₁(例如R₆、R₉或R₁₁), 或TAT相关的CPP(例如TAT(49-57)或TAT(47-57)]、或两亲性CPP(例如Pep-1、穿膜肽或EB1)或其任何组合。

[0467] 作为治疗性多肽(例如抗血脂异常的多肽, 例如apo模拟物[例如L-4F或AEM-28-14])与CPP非共价或共价键合的替代方案, 治疗性多肽本身可以进行修饰以获得膜易位能力。例如, 该多肽可以是通过例如关环烯烃复分解形成的装订多肽(stapled polypeptide)。通过使多肽结构刚性化且使螺旋结构稳定, 装订多肽可以赋予膜易位能力并增加多肽的α-螺旋性。此外, 装订多肽可以具有增加的对蛋白酶的抗性和血液中的稳定性。可以例如通过掺入含有荷有烯烃的系链的非天然氨基酸, 并且通过钉催化的烯烃复分解生成烃钉来制备装订多肽。不预期受理论的束缚, 具有增加的亲脂性和α-螺旋性的烃装订的多肽可以对细胞膜具有增强的亲和力和相互作用, 并且从而能够跨细胞膜易位。装订肽一般是膜易位的, 而不管其肽序列如何。装订多肽可以保留完整的生物活性, 或者可以具有增强的生物活性。

[0468] 可以对治疗剂(例如抗血脂异常剂, 例如apo模拟物[例如L-4F或AEM-28-14]或他汀类[例如阿托伐他汀或辛伐他汀])赋予膜易位能力的另一种修饰是异戊二烯化。荷有含异戊二烯基的部分(例如, 香叶基、法呢基或香叶基香叶基)的肽和蛋白质可以以能量非依赖性, 非内吞的方式穿过细胞膜。含异戊二烯基团的部分将荷有其的蛋白质或肽导向细胞膜。在一些实施方案中, 肽或蛋白质在C末端附近或在C末端处的半胱氨酸残基处被异戊二烯化。如果肽或蛋白质不具有在C末端附近或在C末端处的半胱氨酸残基, 则可以在C末端附近或在C末端处掺入半胱氨酸残基用于异戊二烯化。不管其肽序列如何, 异戊二烯化的肽一般都是膜易位的, 并且短至两个氨基酸的异戊二烯化的肽可以跨细胞膜易位。异戊二烯化的多肽可以具有的膜易位效率与缀合至CPP例如穿膜肽的多肽的那种可比较或更大。小分子也可以通过与含有异戊二烯基的部分附着或通过被修饰为具有异戊二烯基[-CH₂(H)C=C(CH₃)₂]进行异戊二烯化。

[0469] 类似于异戊二烯化, 治疗剂(例如抗血脂异常剂, 例如apo模拟物[例如L-4F或AEM-28-14]或他汀类)的脂质化可以赋予膜易位能力。多肽可以在N末端、C末端或/和侧链处附着至一个、两个或更多个亲脂基团(例如,C₈-C₂₀烷基或/和C₈-C₂₀酰基)。C₈-C₂₀烷基的实例包括但不限于辛基、癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基和花生四烯基, 并且C₈-C₂₀酰基的实例包括但不限于辛酰基、癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基和花生酰基。在一些实施方案中, 多肽在N末端处用脂肪酸(例如C₁₀-C₂₀脂肪酸, 例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基或花生酰基)脂化。脂化的多肽(或小分子)可以具有增强的对细胞膜的亲和力。

[0470] 除了抗血脂异常剂之外, 本文所述的任何其它种类的治疗剂, 无论是肽、蛋白质、

多核苷酸还是小分子,都可以与CPP混合、非共价结合或共价附着,封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中,与小分子 α -螺旋模拟物(例如2G-SMoC或4G-SMoC)偶联,或进行修饰(例如装订、异戊二烯化或脂化),以获得穿过上皮、组织屏障或细胞膜的能力。此类治疗剂包括但不限于抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂和抗血管生成剂。在一些实施方案中,抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂,例如阿柏西普、溴露珠单抗、贝伐珠单抗或雷珠单抗)与CPP{例如聚阳离子CPP、富含精氨酸的CPP(例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁[例如R₆或R₉])、或两亲性CPP(例如Pep-1)}混合或非共价结合。

[0471] 包含治疗剂和CPP(例如与CPP混合、非共价结合或共价键合,或者封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中的抗血脂异常剂)、或修饰的(例如装订的、异戊二烯化的、脂化的或偶联至小分子 α -螺旋模拟物)治疗剂(例如抗血脂异常剂)的经上皮、经膜或经粘膜的药物递送系统(TDS),可以通过任何合适的途径施用于受试者,用于治疗眼病(例如萎缩性或新生血管性AMD)。在一些实施方案中,借助于滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜),将TDS或修饰的治疗剂施加于眼的表面。通过滴眼剂或接触镜的局部施用是非侵入性或最低限度侵入性的,增加患者依从性,并且避免了关于局部施用的替代程序例如玻璃体内注射的潜在副作用,包括眼内压升高、细菌性和无菌性眼内炎、白内障形成、玻璃体出血和视网膜脱离、以及通过重复玻璃体内注射可能引起的视网膜变薄和地图状萎缩。此外,TDS或修饰的治疗剂通过滴眼剂或接触镜的施用可以将治疗有效量的治疗剂递送至眼中的靶位点(例如,眼的前段或/和后段中),其剂量比不使用CPP或赋予膜易位修饰的治疗剂的全身(例如经口或肠胃外)施用小得多,并且因此可以避免或减少治疗剂的高剂量的潜在副作用。

[0472] 在一些实施方案中,通过滴眼剂或接触镜施用的TDS的治疗剂(如果是多肽的话)或/和CPP、或修饰的多肽治疗剂具有一个或多个或所有D-氨基酸残基,用于增强对蛋白酶解的抗性。眼表面含有肽酶/蛋白酶。此外,在穿过上皮(例如,角膜或结膜上皮)或组织屏障(例如,血视网膜屏障)时,TDS或修饰的多肽治疗剂可以进入其中存在蛋白酶的上皮细胞的细胞质、内体或溶酶体或者组织屏障。

[0473] IV. 包含细胞穿透肽的药物组合物

[0474] 本公开内容进一步提供了药物组合物,其包含治疗剂和细胞穿透肽(CPP)、或修饰的(例如,装订的、异戊二烯化的、脂化的或偶联至小分子 α -螺旋模拟物)治疗剂、以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。治疗剂和CPP的实例包括但不限于本文所述的那些。在一些实施方案中,治疗剂是或包括抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂或抗血管生成剂、或其任何组合。在某些实施方案中,治疗剂是或包括抗血脂异常剂。在一些实施方案中,抗血脂异常剂是或包括载脂蛋白(apo)模拟物(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)或/和他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)。apo模拟物和他汀类的使用均可以具有协同效应。在另外的实施方案中,治疗剂是或包括抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂,例如阿柏西普、溴露珠单抗、贝伐珠单抗或雷珠单抗)。

[0475] 药学上可接受的载体和赋形剂的实例包括但不限于本文其它地方描述的那些。在某些实施方案中,一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂是或包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在进一步的实施方案中,含有多肽治疗剂和CPP、或修饰的(例如,装订的、异戊二烯化的、脂化的或偶联至小分子 α -螺旋模拟物)多肽治疗剂的药物组合物,包含增加肽/蛋白

质溶解度、抑制肽/蛋白质聚集、减少溶液粘度或增加肽/蛋白质稳定性、或其任何组合或全部的一种或多种赋形剂。此类赋形剂的实例包括但不限于本文其它地方描述的那些。

[0476] 作为CPP的替代或补充,药物组合物可以包含一种或多种化学渗透增强剂(CPE),其增强大分子(例如多肽)或小分子跨越上皮、组织屏障或细胞膜的渗透。CPE的非限制性实例包括烃(例如烷烃和烯烃[例如角鲨烯]);萜烯和萜类化合物(例如D-柠檬烯、香芹酮、桉叶油醇、薄荷醇、薄荷酮和橙花叔醇);精油/挥发性油(例如茴香油、葛缕子油、小豆蔻油、土荆芥油、桉树油和柠檬油);醚和脂肪醚(例如2-正-壬基-1,3-二氧戊环);酚类(例如丁香酚);醇和脂肪醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、戊醇、月桂醇、油醇、苄醇、二甘醇单乙醚、丙二醇、二丙二醇、聚乙二醇和甘油);苯甲酸(例如水杨酸和乙酰水杨酸);脂肪酸(例如癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、油酸、亚油酸和亚麻酸);酯、脂肪醇酯和脂肪酸酯(例如乙酸乙酯、月桂酸甲酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、油酸甲酯、油酸乙酯、丙二醇单油酸酯、甘油单油酸酯、三醋精和十五内酯);含羟基的酯、脂肪醇酯和脂肪酸酯(例如乳酸月桂酯、甘油基/甘油单月桂酸酯、甘油单油酸酯[单油精]、脱水山梨糖醇油酸酯和水杨酸辛酯);胺(例如二乙醇胺和三乙醇胺);酰胺、脂肪胺酰胺和脂肪酸酰胺(例如尿素、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二乙基乙酰胺、二乙基甲苯酰胺、N-月桂酰肌氨酸、1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮[月桂氮卓酮或Azone[®]]、月桂氮酮相关的化合物和吡咯烷酮化合物[例如2-吡咯烷酮和N-甲基-2-吡咯烷酮]);离子和非离子表面活性剂(例如十六烷基三甲基溴化铵、月桂酸钠、十二烷基聚氧乙醚硫酸钠[月桂基醚硫酸钠]、胆酸钠、月桂酰肌氨酸钠、N-月桂酰肌氨酸、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、Brij[®]表面活性剂、Pluronic[®]表面活性剂、Tween[®]表面活性剂、皂昔、烷基糖昔、以及脂肪醚和脂肪酯糖);磷脂(例如卵磷脂);有机亚砜(例如二甲基亚砜和癸基甲基亚砜);以及人参皂昔。US 2007/0269379提供了广泛的CPE列表。在某些实施方案中,CPE是或包括皂昔、烷基糖昔(例如1-O或S-C₈-C₂₀烷基糖昔,例如相应的葡糖昔、半乳糖昔、甘露糖昔、乳糖昔、麦芽糖昔[例如十二烷基、十三烷基或十四烷基麦芽糖昔]、蜜二糖昔或蔗糖昔[例如十二烷基蔗糖])、或者脂肪醚或脂肪酯糖(例如C₈-C₂₀烷基醚或C₈-C₂₀脂肪酸酯糖,例如相应的葡糖昔、半乳糖昔、甘露糖昔、乳糖昔、麦芽糖昔、蜜二糖昔、蔗糖昔[例如蔗糖单十二烷酸酯]或海藻糖昔)、或其任何组合。

[0477] 在一些实施方案中,药物组合物包含以约1:1至约20:1、30:1、40:1、50:1或100:1摩尔比的CPP和治疗剂(例如抗血脂异常剂)。在某些实施方案中,CPP与治疗剂的摩尔比为约1:1至约20:1、1:1至约10:1(例如,约1:1至约5:1或约5:1至约10:1)、或约10:1至约20:1(例如,约10:1至约15:1、或约15:1至约20:1)。在某些实施方案中,CPP与治疗剂的摩尔比为约1:1至约3:1或5:1,例如约1:1、2:1或3:1。含有30个或更少氨基酸的大多数CPP在对于膜易位有关的浓度下对眼或身体的其它部分的细胞和组织是无毒的,因此大量摩尔过量的CPP不呈现毒性问题。

[0478] 在一些实施方案中,药物组合物包含与CPP混合的治疗剂,无论该治疗剂是否与CPP非共价结合。在进一步的实施方案中,药物组合物包含与CPP非共价结合的治疗剂。在其它实施方案中,药物组合物包含与CPP共价键合的治疗剂。在另外其它实施方案中,药物组合物包含封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中的治疗剂。在另外的实施方案中,药物组合物含有任何经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统,其包含本文所述的治疗剂和CPP。

[0479] 药物组合物可以配制用于任何合适的施用模式。在一些实施方案中，药物组合物配制为滴眼剂。在其它实施方案中，药物组合物配制用于通过接触镜（例如角膜镜或巩膜镜）递送。

[0480] V. 载脂蛋白模拟物

[0481] 如上所述，年龄相关性黄斑变性（AMD）是具有各种潜在因素的病症。AMD的三个主要因素是视网膜、视网膜下腔、RPE-BL间隙下和BrM中的富含脂质的沉积物的形成、炎症和新生血管形成。含脂质沉积物的形成是导致后遗症的最初主要因素之一，所述后遗症例如慢性炎症、视网膜的非中心或/和中心地图状萎缩（GA）、新生血管形成（包括CNV）、以及最终的中心视力丧失或法定盲。还具有其它有益特性，例如抗氧化、抗炎和抗血管生成特性的清除脂质的载脂蛋白模拟物，可以用于治疗AMD及其并发症。

[0482] 载脂蛋白（apo）模拟肽可以有效减少眼中的富含脂质的沉积物的积累。apo模拟物可以调节（例如抑制）脂蛋白（例如VLDL）的产生，调节（例如抑制）血浆脂质（例如胆固醇）和脂蛋白（例如VLDL）的细胞摄取，介导脂质（例如胆固醇和氧化脂质，例如氧化固醇）和脂蛋白（例如VLDL）及其残余物（例如低密度脂蛋白[LDL]和乳糜微粒残余物）的清除率或清除，并且抑制含脂质病变的形成。例如，apoE模拟物增强前βHDL样、含apoA-I颗粒的分泌，改善HDL功能，诱导脂质（例如胆固醇）外排（例如经由ATP结合盒转运蛋白，例如ABCA1）和胆固醇逆向转运，经由VLDL-甘油三酯（TG）和LDL-胆固醇的肝摄取，介导脂质（例如甘油三酯和胆固醇）和促炎的含apoB脂蛋白（例如VLDL、LDL和乳糜微粒）的清除率，降低含脂质病变的形成，具有抗氧化特性（例如，增加对氧磷酶1[PON-1]的活性，其尤其预防LDL氧化，并且催化氧化磷脂和脂质氢过氧化物的水解，并且降低髓过氧化物酶的活性，其生成活性氧种类和次氯酸，并且其apoA-I的氧化减少HDL介导的炎症和细胞凋亡的抑制），具有抗炎特性（例如，降低促炎细胞因子例如TNF-α和IL-6的表达），并且具有抗血管生成特性（例如，抑制血管平滑肌细胞的增殖）。作为另一个实例，apoA-I模拟物诱导新生的前βHDL颗粒的形成，增强HDL的功能，促进脂质（例如胆固醇）外排（例如经由ABC转运蛋白，例如ABCA1）和胆固醇逆向转运，减少含脂质病变（在眼和动脉内膜中）的形成，具有抗氧化特性（例如，刺激PON-1活性并抑制LDL氧化），并且具有抗炎特性（例如，抑制促炎细胞因子例如TNF-α和IL-1β以及细胞粘附分子（例如CD11b和VCAM-1的表达）。作为进一步的实例，apoA-V模拟物降低VLDL-TG产生，并且刺激脂蛋白脂肪酶介导的VLDL-TG的脂解。作为另外的实例，apoC-II模拟物增加脂质（例如胆固醇）外排，并且激活脂蛋白脂肪酶介导的脂蛋白脂解。脂蛋白脂肪酶介导的脂蛋白脂解增加的有益效应可以是例如饮食衍生的脂质的组织可用性减少，其可以影响分泌到BrM、RPE-BL间隙下和视网膜下腔内的RPE衍生的脂蛋白的上游来源。

[0483] 作为说明性实例，apoA-I模拟物例如本文所述的那些（例如L-4F和D-4F）可以溶解，动员并且去除眼中积累的细胞外和潜在的细胞内脂质沉积物。例如L-4F和D-4F可能能够通过形成前βHDL颗粒，经由LDL受体去除细胞内脂质。BrM上的脂质沉积物形成脂质壁，其充当RPE和脉络膜毛细血管之间的扩散屏障，促进基底线性沉积物（BLinD）和软性玻璃疣的形成，并且牵涉局部炎症和氧化应激。apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）可以清除来自BrM的脂质沉积物，从而将BrM结构重塑到正常或健康状态，并恢复BrM功能，包括减少的水力阻力以及在脉络膜毛细血管和RPE之间增加的代谢产物和微量营养素交换，其改善RPE健康。此外，apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）可以促进脂质（例如胆固醇和磷脂）、脂蛋白和脂蛋白

组分经由BrM进入脉络膜毛细血管和体循环内，并且最终到达肝用于其代谢和排泄到胆汁内的外排和清除率。

[0484] 另外，apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）具有与其脂质清除能力有关，并且不依赖于其脂质清除能力的抗氧化和抗炎特性。例如，通过清除来自BrM、BLinD和软性玻璃疣的脂质沉积物，apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）可以减少局部炎症和氧化应激。此外，apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）抑制脂质和LDL的氧化，并且因此抑制促炎性氧化脂质和LDL的形成，从LDL中清除脂质氢过氧化物，并且促进现有氧化脂质的破坏（例如，通过增强PON-1活性）。例如，apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）可以通过结合促炎氧化磷脂形成所需的种子分子来保护磷脂免于氧化，所述种子分子例如Ox-PAPC（PAPC为L- α -1-棕榈酰基-2-花生四烯酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱）、POVPC（1-棕榈酰基-2-[5-氧代戊酰基]-sn-甘油-3-磷酸胆碱）、PGPC（1-棕榈酰基-2-戊二酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱）、以及PEIPC（1-棕榈酰基-2-[5,6-环氧异前列腺烷E₂]-sn-甘油-3-磷酸胆碱）。apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）还对于促炎性氧化脂质（例如磷脂、固醇和脂肪酸）以及未修饰的脂质具有高亲和力，并且介导氧化脂质和未修饰的脂质的去除。此外，通过降低促炎细胞因子例如IL-1 β 和TNF- α 的产生，并且增加血红素氧合酶1（HMOX1）的表达，且从而上调抗炎IL-10和IL-1受体拮抗剂（IL-1RA）的表达，apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）具有有力的抗炎效应。此外，apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）增加抗氧化酶超氧化物歧化酶的表达，并且刺激具有抗血脂异常、抗氧化和抗炎特性的对氧磷脂（例如PON-1）的活性。另外，apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）具有抗血管生成特性（例如，抑制血管平滑肌细胞的增殖）和抗细胞凋亡特性（例如，抑制半胱天冬酶的表达）。

[0485] 大多数AMD相关的脂质沉积物是细胞外的，并且是脂质清除apoA-I模拟物可接近的。另外，细胞内脂质沉积物对于apo模拟物（其与CPP混合、非共价结合或共价键合，或者封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中）、或修饰的（例如装订的、异戊二烯化的、脂化的或偶联至小分子 α -螺旋模拟物）的apo模拟物是可接近的。因此，apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）可以在AMD的任何阶段使用，包括从早期阶段到晚期阶段的AMD，以治疗AMD的重要上游因素-脂质沉积物的积累如在BrM上的BLinD和在RPE-BL间隙下中的软性玻璃疣-并且通过此类沉积物的去除，抑制或减少AMD的下游因素，例如局部炎症和氧化应激。另外，清除脂质的apoA-I模拟物（例如L-4F和D-4F）可以在AMD发展之前使用，以预防或延迟AMD的发作。

[0486] 在一些实施方案中，载脂蛋白模拟物包括载脂蛋白的两亲性 α -螺旋结构域，其与脂质（例如胆固醇）或脂质复合物（例如VLDL-胆固醇和LDL-胆固醇）结合/缔合，并且能够去除/清除脂质或脂质复合物。在某些实施方案中，载脂蛋白的脂质结合的两亲性 α -螺旋结构域包括：

[0487] 1) 来自野生型(wt)人apoA-I(hApoA-I)的约氨基酸(aa)209至约aa 219的序列、约aa 220至约aa 241的序列、以及约aa 209至约aa 241的序列，重叠、涵盖或在那些范围内的序列及其变体；

[0488] 2) 来自wt人apoA-II(hApoA-II)的约aa 39或40至约aa 50的序列、约aa 51至约aa 71或77的序列、约aa 39或40至约aa 71的序列、以及约aa 39或40至约aa 77的序列，重叠、涵盖或在那些范围内的序列及其变体；

[0489] 3) 来自wt人apoC-I(hApoC-I)的约aa 7至约aa 32的序列、约aa 33至约aa 53的序

列、以及约aa 7至约aa 53的序列,重叠、涵盖或在那些范围内的序列及其变体;

[0490] 4) 来自wt人apoC-II (hApoC-II) 的约aa 43至约aa 55的序列,重叠、涵盖或在该范围内的序列及其变体;

[0491] 5) 来自wt人apoC-III (hApoC-III) 的约aa 40至约aa 67的序列,重叠、涵盖或在该范围内的序列及其变体;和

[0492] 6) 来自wt人apoE (hApoE) 的约aa 203至约aa 266的序列、约aa 244至约aa 272的序列,重叠、涵盖或在那些范围内的序列(例如,残基约234-254) 及其变体。

[0493] 在一些实施方案中,apo模拟物包含经由含有一个或多个氨基酸残基的接头或间隔物基团、或者具有多个(例如两个、三个或更多个)附着点例如以三星构型的基团,直接或间接地彼此线性(或逐步串联)或非线性地附着的两个、三个或更多个脂质结合的两亲性 α -螺旋结构域。例如,与仅具有一个脂质结合的两亲性 α -螺旋结构域的相应的apo模拟物相比,此类apo模拟物可以具有增加的脂质亲和力和诱导胆固醇外排的能力。为了促进脂质的清除(例如,经由含脂质的脂蛋白如VLDL和LDL的肝摄取),在一些实施方案中,apo模拟物包含与脂蛋白受体结合区,例如LDL受体结合区(例如wt hApoE的残基约130-169,重叠、涵盖或在该范围内的序列[例如,残基约131-162或141-150]或其变体)直接或间接地(例如,经由接头)连接的一个或多个脂质结合的两亲性 α -螺旋结构域。在进一步的实施方案中,apo模拟物包括多肽(包括融合蛋白和嵌合体),其包含任选地连接至LDL受体结合区的载脂蛋白的脂质结合的两亲性 α -螺旋结构域或其变体。

[0494] apoA-I模拟物的非限制性实例包括2F、3F、3F-1、3F-2、3F-14、4F(例如L-4F和D-4F)、4F-P-4F、4F-IHS-4F、4F2、5F、6F、7F、18F、5A、5A-C1、5A-CH1、5A-CH2、5A-H1、18A、37pA(18A-P-18A)、ELK(名称)、ELK-1A、ELK-1F、ELK-1K1A1E、ELK-1L1K、ELK-1W、ELK-2A、ELK-2A2K2E(或ELK-2K2A2E)、ELK-2E2K、ELK-2F、ELK-3E3EK、ELK-3E3K3A、ELK-3E3LK、ELK-PA、ELK-P2A、ELKA(名称)、ELKA-CH2、ATI-5261、CS-6253、ETC-642、FAMP(Fukuoka University apoA-I模拟肽)、FREL、KRES、ApoJ(113-122)、ApoA-I Milano ([R173C]hApoA-I)、ApoA-I Paris ([R151C]hApoA-I),

[0495] CGVLESFKASFLSALEEWTKKLQ(单体、二聚体和三聚体),

[0496] DWLKAFYDKVAEKLKE(单体、二聚体和三聚体),

[0497] DWFKAFYDKVAEKFKE(单体、二聚体和三聚体),

[0498] DWFKAFYDKVAEKFKEAF(4F)(单体、二聚体和三聚体),

[0499] DWLKAFYDKVAEKLKEAFPDWLKAFYDKVAEKLKEAF、DWLKAFYDKVAEKLKEEFFPDWLKAFYDKVAEKLKEFF、DWFKAFYDKVAEKLKEAFPDWFKAFYDKVAEKLKEAF、DKLKAFYDKVFEWAKEAFPDKLKAFYDKVFEWLKEAF、DKWKAVYDKFAEAFKEFLPDWKAVYDKFAEAFKEFL、DWFKAFYDKVAEKFKEAFPDWFKAFYDKVAEKFKEAF(4F-P-4F),和

[0500] 具有一个或多个或所有D-氨基酸(例如,具有所有D-氨基酸的D-4F)或/和氨基酸序列的相反次序(例如,Rev-L-4F和Rev-D-4F)的相应apoA-I模拟物。

[0501] apoE模拟物的非限制性实例包括Ac-hE18A-NH₂(AEM-28,其含有LDL受体/肝素结合结构域[apoE模拟物]和脂质结合结构域[apoA-I模拟物])、Ac-[R]hE18A-NH₂、AEM-28-14、EpK、hEp、mR18L、COG-112、COG-133、COG-1410、hApoE(130-149)单体和二聚体(包括N-乙酰化的二聚体),hApoE(130-159)单体和二聚体(包括N-乙酰化的二聚体),hApoE(141-155)

单体和二聚体(包括N-乙酰化的二聚体),Ac-Y-hApoE(141-155)₂-C₂、hApoE(202-223)、hApoE(239-252)、hApoE(245-266)、hApoE(263-286)和hApoE(268-289)。apoC-II模拟物的实例包括但不限于C-II-a。

[0502] 本公开内容涵盖下述载脂蛋白模拟肽:

[0503] 1) 其中所有氨基酸残基都具有L-立体化学的apo模拟物;

[0504] 2) 其中一个或多个或所有氨基酸残基具有D-立体化学的apo模拟物;

[0505] 3) 具有氨基酸的相反次序,并且其中所有氨基酸残基都具有L-立体化学的apo模拟物;

[0506] 4) 具有氨基酸的相反次序,并且其中一个或多个或所有氨基酸残基具有D-立体化学的apo模拟物;和

[0507] 5) apo模拟物的多聚体(包括二聚体和三聚体),其中apo模拟物的两个、三个或更多个单元直接或间接地彼此线性或非线性地附着,包括其中apo模拟物的两个、三个或更多个单元经由含有一个或多个氨基酸残基的接头或间隔物基团、或者具有多个(例如两个、三个或更多个)附着点例如以三星构型的基团,间接地彼此线性或非线性地附着的串联重复和多聚体,并且包括其中apo模拟物的两个或三个单元经由含有1-3或1-6个(例如一个)脯氨酸残基的接头或间隔物基团彼此线性附着的二聚体和三聚体;

[0508] 6) apo模拟物,其包含相同载脂蛋白(例如apoA-I或apoE)或不同载脂蛋白(例如apoA-I和apoE)的两个、三个或更多个不同的野生型结构域/区域或其变体,其中两个或更多个不同的结构域/区域可以介导载脂蛋白(例如,apoA-I或/和apoE)的两种或更多种不同的功能,并且可以与上文对于apo模拟物的多聚体所述相似的方式彼此附着;和

[0509] 7) 在一种化合物中包含相同类别(例如,apoA-I模拟物或apoE模拟物)或不同类别[例如,apoA-I模拟物和apoE模拟物]的两种、三种或更多种不同apo模拟物的apo模拟物,其中两种或更多种不同的apo模拟物可以模拟载脂蛋白(例如,apoA-I或/和apoE)的不同功能或/和结构方面,并且可以与上文对于apo模拟物的多聚体所述相似的方式彼此附着。

[0510] 本文所述的载脂蛋白模拟物可以具有在N末端或/和C末端处的保护基团。在一些实施方案中,apo模拟物具有N末端保护基团,其为未取代或取代的C₂-C₂₀或C₂-C₁₀酰基(例如,乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、辛酰基、癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基或花生酰基)、未取代或取代的苯甲酰基、苄氧羰基、N-保护的(例如N-甲基)邻苯二甲酰基(anthraniyl),或者一个或两个未取代或取代的C₁-C₂₀或C₁-C₁₀烷基(例如,一个或两个甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、辛基、癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基或花生四烯基)。此类基团也可以附着至C末端或/和一条或多条侧链。此外,apo模拟物可以具有在C末端处的除-CO₂H外的官能团,例如-C(O)NH₂或-C(O)NR¹R²酰胺基,其中R¹和R²独立地为氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,或者R¹和R²以及它们与之连接的氮原子形成杂环或杂芳基环。在C末端处的酰胺基可以被视为在C末端处的保护基团。因此,本公开内容涵盖具有例如在N末端处的乙酰基以及在C末端处的-C(O)NH₂基团两者的apo模拟物。然而,可以通过活生物(例如转基因番茄)来生产关于其稳定性或活性不需要N末端或/和C末端的保护的apo模拟物(例如L-6F),这可以显著降低其以大规模生产的成本。

[0511] 本公开内容还涵盖了本文所述的载脂蛋白模拟物的变体,其中所述apo模拟物的变体可以包含一个或多个氨基酸添加/插入、缺失或/和取代。换言之,本公开内容涵盖了这

样的变体,其中一个或多个天然或/和非天然氨基酸加入或插入本文描述的任何apo模拟物中,一个或多个氨基酸残基从本文描述的任何apo模拟物中缺失,或者一个或多个天然或/和非天然氨基酸取代本文描述的任何apo模拟物的一个或多个氨基酸残基(保守或/和非保守取代),或其任何组合或全部。非天然氨基酸可以具有与配对的天然氨基酸相同的化学结构,但具有D-立体化学,或者它可以具有不同的化学结构以及D-或L-立体化学。可以利用非天然氨基酸,以例如促进 α -螺旋形成或/和增加肽的稳定性(例如抵抗蛋白酶解降解)。例如,D-4F对肠肽酶是抗性的,并且因此适合于经口使用。非天然氨基酸的实例包括但不限于丙氨酸类似物(例如, α -乙基Gly[α -氨基丁酸或Abu]、 α -正丙基Gly[α -氨基戊酸、正缬氨酸或Nva]、 α -叔丁基Gly[Tbg]、 α -乙烯基Gly[Vg或V1g]、 α -烯丙基Gly[Alg]、 α -炔丙基Gly[Prg]、3-环丙基Ala[Cpa]和 α -氨基异丁酸[Aib])、亮氨酸类似物(例如,正亮氨酸[Nle])、脯氨酸类似物(例如,CMePro[α -MePro])、苯丙氨酸类似物{例如2FPhe[Phe(2-F)]、2MePhe[Phe(2-Me)]、(2,4,6-三甲基苯基)丙氨酸[Tmp]、联苯丙氨酸[Bip]、Bip2EtMeO[Bip(2'-Et-4'-OMe)]、1-萘丙氨酸[Na1(1)]、2-萘丙氨酸[Na1(2)]、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸[Tic]、CMePhe[α -MePhe]、CMe2FPhe[α -MePhe(2-F)]和CMe2MePhe[α -MePhe(2-Me)]}、酪氨酸类似物(例如,Tyr(2,6-diMe)[Dmt]和CMeTyr[α -MeTyr])、丝氨酸类似物(例如,高丝氨酸[异苏氨酸或hSer])、谷氨酰胺类似物(例如,瓜氨酸[Cit])、精氨酸类似物(例如,高精氨酸[hArg])、赖氨酸类似物(例如,高赖氨酸[hLys]、鸟氨酸[Orn]和CMeLys[α -MeLys])、 α 、 α -二取代氨基酸(例如,Aib、 α , α -二乙基Gly[Deg]、 α -环己基Ala[2-Cha]、1-氨基环丙烷-1-羧酸[Acp、Acpr或Ac3c]、1-氨基环丁烷-1-羧酸[Acb或Ac4c]、1-氨基环戊烷-1-羧酸[Acpe或Ac5c]、和1-氨基环己烷-1-羧酸[Ach、Acx或Ac6c])、以及公开于W0 2015/184177A1和A.Santoprete等人,J.Pept.Sci.,17:270-280(2011)中的其它非天然氨基酸。一个或多个拟肽部分也可以用于添加或/和取代中。变体可以具有在N末端或/和C末端处的保护基团,例如在N末端处的酰基(例如乙酰基)或/和在C末端处的酰胺基[例如,-C(O)NH₂]。在一些实施方案中,apo模拟物的变体的生物活性或药理活性相对于具有天然氨基酸序列的apo模拟物的那种是增强的、或基本上类似的(例如,相对于其缩减不多于约10%、20%或30%)。作为非限制性实例,本公开内容涵盖了称为4F2的4F的变体,其具有序列DWFKAFYDKV-Aib-EKFKE-Aib-F,其中A¹¹和A¹⁷被 α -氨基异丁酸(Aib)取代。在某些实施方案中,4F2具有结构Ac-DWFKAFYDKV-Aib-EKFKE-Aib-F-NH₂,其中所有氨基酸残基都具有L-形式(L-4F2),或者一个或多个或所有氨基酸残基具有D-形式(例如,具有所有D-氨基酸残基的D-4F2)。

[0512] 本文描述的载脂蛋白模拟物的变体还包括apo模拟物的类似物和衍生物,其具有一种或多种其它种类的修饰,作为一个或多个氨基酸添加/插入、缺失或/和取代的替代或补充。例如apo模拟物的变体包括融合蛋白和嵌合体,其包含载脂蛋白的脂质结合的两亲性螺旋结构域、或者其直接或间接地(例如,经由接头)附着至异源多肽的变体(例如4F)。异源多肽可以赋予有益的特性,例如增加的半衰期。例如,异源多肽可以是免疫球蛋白(例如,IgG1、IgG2或IgG4)的Fc结构域,或者是免疫球蛋白的修饰的Fc结构域,其具有例如改变(例如,减少)Fc结构域的效应子功能的一个或多个氨基酸取代或突变。可以修饰Fc结构域以具有减少的能力,例如与Fc受体结合,激活补体系统,刺激通过吞噬细胞的攻击,或干扰视网膜细胞的生理代谢或功能,或其任何组合或全部。在融合蛋白或嵌合体中包括Fc结构域可以允许融合蛋白或嵌合体的二聚化(例如,经由两个Fc结构域之间的分子间二硫键形成),

其可以增强融合蛋白或嵌合体的生物活性或药理活性。可替代地，寿命增强异源多肽可以是例如人血清白蛋白 (HSA) 或衍生自人绒毛膜促性腺激素β链的羧基末端肽 (CTP)，例如如 WO 2014/159813 中公开的 CTP-001、CTP-002 或 CTP-003。作为另一个实例，apo 模拟物，例如 apoA-I 模拟物 (例如 L-4F) 或 apoE 模拟物 (例如 AEM-28-14)，可以直接或间接地 (例如，经由接头) 附着至 N 末端、C 末端或/和一条或多条侧链处的天然或合成聚合物 (例如，聚乙二醇 [PEG])。具有总计例如约 1-5kDa、5-10kDa 或 10-20kDa 的一个或多个 PEG 部分的 apo 模拟物的 PEG 化可以增加 apo 模拟物的蛋白酶抗性、稳定性和半衰期，减少其聚集并增加其溶解度。作为进一步的实例，apo 模拟物可以在一个或多个位置处用例如寡糖或多糖进行糖基化，例如含有一个或多个唾液酸残基的 apoC-III 模拟物。作为再进一步的实例，apo 模拟物可以进行磷酸化。作为另外的例子，apo 模拟物可以与磷脂复合 (例如，与 DMPC[1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱] 或 POPC[1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱] 复合的 L-4F)。

[0513] 抗血脂异常剂还包括与一种或多种磷脂复合的重构的高密度脂蛋白 (rHDL) 模拟物，包含 hApoA-I 或其变体 (例如，其突变体或/和缩短的构建体)，或 apoA-I 模拟物。apoA-I 是 HDL 颗粒的主要蛋白质组分。此类重构的 HDL 模拟物可以模拟初生的前 βHDL 并且执行 HDL 的生物学功能，包括促进胆固醇从细胞外排 (例如经由 ATP 结合盒转运蛋白，例如 ABCA1、ABCG1 和 ABCG4)，胆固醇掺入 HDL 颗粒内，以及胆固醇从周围组织反向转运到肝，用于胆固醇的代谢和胆汁排泄。HDL 还促进氧化脂质的清除率和破坏 (例如，通过将其转运至肝用于代谢和排泄，以及通过增强 PON-1 活性)，并且具有其它抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡特性。因此，重构的 HDL 模拟物可以清除且破坏氧化的脂质，并且抑制例如活性氧种类的产生、LDL 的氧化、促炎细胞因子和细胞粘附分子的表达、以及细胞凋亡。重构的 HDL 模拟物还可以包含 hApoA-II 或其变体 (例如，其突变体或/和缩短的构建体) 或者作为 hApoA-I 或其变体的替代或补充的 apoA-II 模拟物，或者 apoA-I 模拟物。apoA-II 是 HDL 颗粒中第二丰富的蛋白质。在某些实施方案中，重构的 HDL 模拟物是盘状或盘形的。去往肝的成熟 HDL 颗粒是球形的，并且通过形成中间盘状 HDL 颗粒或贫脂的前 βHDL 颗粒而发展，其经由 apoA-I 与 ABC 转运蛋白如 ABCA1 的相互作用，在诱导胆固醇外排方面特别有效，并且是来自周围细胞的胆固醇的主要受体。磷脂的非限制性实例包括本文其它地方描述的那些。在某些实施方案中，一种或多种磷脂是或包括一种或多种磷脂酰胆碱，例如 DMPC (1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)、PLPC (1-棕榈酰基-2-亚油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)、或 POPC (1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)、或其任何组合或全部。重构的 HDL 模拟物的实例包括但不限于 4F/磷脂复合物 (例如 4F/DMPC 复合物、4F/PLPC 复合物和 4F/POPC 复合物)、5A/磷脂复合物 [例如 5A/DMPC 复合物、5A/PLPC 复合物、5AP (5A/POPC 复合物) 和 含 5A/鞘磷脂的磷脂复合物)、5A-CH1/POPC 复合物、37pA/磷脂复合物、ELK-2A/DMPC 复合物、ELK-2A/POPC 复合物、ELK-2A2K2E/POPC 复合物、ELKA-CH2/POPC 复合物、ETC-642 (与 鞘磷脂 [SM] 和 1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱 [DPPC] 复合的 ESP-2418)、hApoA-I/磷脂复合物、hApoA-I/POPC 盘状复合物、CER-001 (与 鞘磷脂 和 二棕榈酰磷脂酰甘油 [DPPG] 复合的 重组 hApoA-I)、CSL-111 (hApoA-I/大豆磷脂酰胆碱复合物)、CSL-112 (hApoA-I/磷脂酰胆碱复合物)、ApoA-I Milano/磷脂复合物 (例如 ETC-216 [MDCO-216、ApoA-I Milano/POPC 复合物])、以及 ApoA-I Paris/磷脂复合物 (例如，ApoA-I Paris/POPC 复合物)。在某些实施方案中，重构的 HDL 模拟物是 CSL-112。

[0514] 作为使用载脂蛋白模拟物的补充或替代,可以使用例如通过刺激载脂蛋白(例如apoE、apoA-I、apoA-V或apoC-II)的生产来增加其水平的试剂。例如,作为使用apoA-I模拟物的补充或替代,可以施用增加apoA-I水平的试剂(例如1,2-二肉豆蔻酰基- α -甘油-3-磷酸胆碱[DMPC])。

[0515] 关于载脂蛋白模拟肽的讨论,包括其生物学特性、功能和作用,参见例如,G.Anantharamaiah等人,Protein Pept.Lett.,23:1024-1031(2016);W.D'Souza等人,Circ.Res.,107:217-227(2010);Y.Ikenaga等人,J.Atheroscler.Thromb.,23:385-394(2016);C.Recio等人,Front.Pharmacol.,7:526(2017);S.Reddy等人,Curr.Opin.Lipidol.,25:304-308(2014);O.Sharifov等人,Am.J.Cardiovasc.Drugs,11:371-381(2011);R.Stoekenbroek等人,Handb.Exp.Pharmacol.,224:631-648(2015);Y.Uehara等人,Circ.J.,79:2523-2528(2015);以及C.White等人,J.Lipid Res.,55:2007-2021(2014)。

[0516] 载脂蛋白模拟肽和本文描述的其它肽(包括细胞穿透肽)可以根据本领域技术人员已知的程序来制备。作为非限制性实例,可以通过本领域已知的方法,通过在合适的树脂载体上序贯地缩合受保护的氨基酸,并且去除保护基团,去除树脂载体,并且纯化产物,来制备apo模拟物及其盐。肽及其盐的固相合成可以通过使用例如微波来促进,并且可以通过使用商购可得的肽合成仪来自动化。肽及其盐的固相合成在例如J.M.Palomo,RSC Adv.,4:32658-32672(2014);M.Amblard等人,Mol.Biotechnol.,33(3):239-254(2006);以及M.Stawikowski和G.B.Fields,Curr.Protoc.Protein Sci.,Unit 18.1:Introduction to Peptide Synthesis(2012)中描述。适合于合成肽及其盐的保护基团在例如P.Wuts和T.Greene,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,John Wiley and Sons(New York 2006)描述。用于纯化肽及其盐的方法包括但不限于结晶、柱(例如硅胶)层析、高压液相层析(包括反相HPLC)、疏水吸附层析、硅胶吸附层析、分配层析、超临界流体层析、逆流分布、离子交换层析、以及使用碱性和酸性树脂的离子交换。

[0517] apo模拟物和本文所述的其它肽(包括CPP)或其盐以基本上纯的形式使用。在某些实施方案中,肽或其盐具有至少约90%、95%、96%、97%、98%或99%(例如,至少约95%或98%)的纯度。肽或其盐可以是纯化的-即,基本上不含起因于其制备或分离的不需要的化学或生物化学组分(其不适用于药物制剂),或者具有足够低的此类不需要的化学或生物化学组分的水平,以便阻止肽或其盐在药物制剂中的使用。

[0518] VI.apoA-I模拟物4F

[0519] apoA-I模拟物4F包括L-4F和D-4F具有抗血脂异常的特性。例如L-4F能够以比apoA-I本身更大的亲和力结合氧化脂质和未氧化脂质两者,并且减少例如在RPE-BL间隙下和在布鲁赫膜(BrM)上的脂质沉积物。L-4F是有力的脂质受体和清除剂,其从例如BrM和RPE-BL间隙下去除细胞外脂质(和潜在的细胞内脂质),包括中性脂质、酯化胆固醇和磷脂,从而改善例如BrM结构(例如,减少BrM的厚度并使其层排列正常化)和BrM功能(例如,降低BrM的水力阻力,并且增加RPE和脉络膜毛细血管之间的代谢产物和微量营养素交换,包括促进携带此类营养素的多分子复合物)。在例如BrM处的细胞外的年龄相关性脂质沉积物形成疏水扩散屏障,其在例如RPE和视网膜中引起氧化应激和炎症,并且此类脂质沉积物通过L-4F的去除减少此类氧化应激和炎症。

[0520] L-4F具有另外的有益特性。例如L-4F显示出强抗炎特性,这部分是由于其与促炎性氧化脂质(例如,氧化磷脂)和脂肪酸氢过氧化物的高亲和力结合、以及其对此类氧化脂质的清除率。L-4F还可以增强HDL-胆固醇保护LDL-胆固醇免于氧化的能力,从而减少促炎性氧化脂质的形成。此外,L-4F抑制补体激活并且减少补体因子D和膜攻击复合物的水平,这可能是关于其抗氧化和抗炎特性的另外原因,并且可以起因于其抑制脂质沉积的下游效应。另外,L-4F具有抗血管生成特性。RPE-BL间隙下中的细胞外富含脂质的沉积物提供了生物力学脆性的促炎环境,新血管可以进入其内并扩散,而不受RPE基底层与BrM的剩余部分的连接的阻碍。此类脂质沉积物通过L-4F的去除可以关闭或显著减少这种促血管生成的切割平面。

[0521] 在对人早期AMD的猕猴模型进行且在下文所述的研究中,L-4F证实清除中性脂质和酯化胆固醇,使BrM再生/正常化,以及减少脂质沉积的下游效应例如补体激活和局部炎症的有效能力。L-4F似乎也有效清除磷脂,促炎性氧化脂质的主要来源,尽管该研究中并未进行对于磷脂的染色。猕猴研究的结果预期可转变为人的所有阶段和形式的AMD,其中细胞外脂质沉积发挥病理作用,包括早期AMD、中期AMD和晚期AMD,并且包括萎缩性AMD和新生血管性AMD。在人中,油红O结合的中性脂质在成年期自始至终在黄斑BrM和RPE-BL间隙下中大量积累,且是玻璃疣的组分,并且酯化胆固醇和磷脂(以60-80nm直径的脂蛋白颗粒的形式)也在成年期自始至终在黄斑BrM和RPE-BL间隙下中大量积累,并且最终作为在较老的眼中的BrM上的BrinD或在RPE-BL间隙下中的软性玻璃疣聚集。玻璃疣富含酯化的胆固醇和磷脂,分别归于RPE分泌的脂蛋白的核心和表面。此外,因为玻璃疣中的脂蛋白(天然的和修饰的两者)不与结构性胶原和弹性蛋白原纤维结合,所以与BrM中的脂蛋白不同,前者比后者更松散地结合,且因此更易于去除。因此,在猕猴研究中,菲律宾菌素结合的酯化胆固醇和油红O结合的中性脂质从BrM中的极大减少,证实L-4F从眼组织包括BrM中有效地减少软性玻璃疣且清除脂质包括中性脂质和酯化胆固醇的能力。尽管RPE具有活性蛋白酶,但在猕猴研究中,玻璃体内注射的L-4F容易地穿过RPE并达到BrM,并且从BrM中有效地去除脂质沉积物。脂质沉积物通过L-4F从BrM中的去除使BrM的结构和功能正常化。另外,通过L-4F减少玻璃疣体积可以降低RPE层从BrM处的升高,且从而可以减少视物变形,并且可以预防非中心或中心地图状萎缩(GA)、延迟其发作或减缓其进展,并且从而可以改善视力。使用频域光学相干断层扫描(SDOCT)和商购可得的软件,可以容易地定量人中的玻璃疣体积的减少。

[0522] 通过减少脂质沉积物,L-4F可以维持或改善RPE的健康,并且从而可以预防或预先阻止包括在非中心和中心GA中的RPE萎缩。因为RPE细胞继续分泌脂蛋白,因此软性玻璃疣和玻璃疣样色素上皮脱离(PED)随着时间过去增长。玻璃疣和玻璃疣样PED上的RPE层随着时间过去变粗糙,并且RPE细胞迁移出RPE层且向前迁移到神经感觉视网膜内,优先在顶点之上,其中RPE细胞远离脉络膜毛细血管,且因此从视网膜循环中寻找氧。通过从玻璃疣中去除天然和修饰的脂质,L-4F可以预防RPE细胞向前迁移,且从而可以保持RPE细胞充分接近于脉络膜毛细血管,使得RPE细胞不在能量和代谢上失代偿,且因此不萎缩。此外,脂质沉积物从BrM中的去除改善脉络膜毛细血管和RPE之间的进入氧和营养素(包括维生素A)与离开废物的转运。通过减少玻璃疣且从BrM中去除脂质沉积物,L-4F可以维持RPE健康并且预先阻止RPE萎缩,且从而可以保存光感受器和视力。上覆玻璃疣的RPE的健康可以通过黄斑的SDOCT进行监测。

[0523] 脂质沉积物的减少在猕猴研究中具有下游益处,包括BrM和脉络膜毛细血管中存在的膜攻击复合物(MAC)数目中的极大降低。MAC(C5b-9)是补体系统激活的最终产物,并且在人的一生中(从儿童期开始)在BrM-脉络膜毛细血管复合物中累积。通过降低MAC的水平,L-4F可以改善BrM和脉络膜毛细血管内皮的健康状况,并且从而可以改善对外层视网膜的血液供应、以及脉络膜毛细血管和RPE之间的氧和微量营养素交换,并且可以促进由RPE分泌到体循环内的脂蛋白颗粒的清除。

[0524] 另外,通过去除脂质L-4F可以预防或预先阻止新生血管形成(NV)。基底线性沉积物和软性玻璃疣是RPE-BL间隙下中潜在的促炎脂质的主要来源,其中发生1型NV,最常见的NV类型。如猕猴研究中证实的,天然脂质,包括脂蛋白沉积物中的酯化胆固醇通过L-4F从眼组织中的去除,减少可用于修饰例如过氧化的天然脂质的量。修饰脂质包括过氧化脂质可以是强促炎的,并且因此可以刺激NV。L-4F还可以清除形成的任何过氧化脂质及其它修饰的脂质。此外,通过减少玻璃疣的体积大小,L-4F可以预防RPE细胞迁移远离氧和营养素转运的脉络膜毛细血管,并且因此预防其分泌损坏诱导的VEGF,NV的有力刺激。此外,由于通过L-4F从BrM中去除脂质沉积物的BrM正常化,通过强化脉络膜毛细血管和RPE-BL间隙下之间的天然屏障来压制脉络膜NV。因此,通过其清除天然脂质和修饰的(例如氧化的)脂质的能力,L-4F可以预防或减少NV包括1型NV,并且可以改善新生血管性AMD的治疗,并且减少用抗血管生成剂包括玻璃体内注射的抗VEGF剂的治疗负担。

[0525] 本公开内容提供了4F或其变体或药学上可接受的盐(例如乙酸盐)在预防或治疗AMD中的用途,所述AMD包括前AMD,AMD的早期阶段、中期阶段和晚期阶段,以及萎缩性AMD和新生血管性AMD。在一些实施方案中,4F的所有氨基酸残基都具有L-立体化学(L-4F)。在其它实施方案中,4F的一个或多个或所有氨基酸残基具有D-立体化学(例如,具有所有D-氨基酸的D-4F)。在另外其它实施方案中,4F变体具有4F的氨基酸序列的相反次序(例如,Rev-L-4F或Rev-D-4F)。4F或其变体可以具有在N末端或/和C末端处的保护基团,例如在N末端处的酰基(例如乙酰基)或/和在C末端处的酰胺基(例如-C(O)NH₂)。在某些实施方案中,L-4F或D-4F具有结构Ac-DWFKAFYDKVAEKFKEAF-NH₂。当折叠成适当的二级结构时,L-4F是两亲性α-螺旋,其具有相对的极性面和疏水面,并且模拟apoA-I,HDL的占优势的载脂蛋白。

[0526] 在一些实施方案中,4F(例如L-4F或D-4F)或其变体或盐与细胞穿透肽混合、非共价结合或共价键合,封装在CPP-缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中,或与小分子α-螺旋模拟物(例如2G-SMoC或4G-SMoC)偶联。在其它实施方案中,4F(例如L-4F或D-4F)或其变体或盐具有赋予膜易位的修饰(例如,装订、异戊二烯化或脂质化)。

[0527] VII. 他汀类

[0528] 如同载脂蛋白模拟物,他汀类是抗血脂异常剂。他汀类抑制HMG-CoA还原酶(催化胆固醇生物合成中的限速步骤的酶),且从而抑制眼组织(例如RPE)及其它组织(例如肝)中的胆固醇生物合成,所述其它组织是眼中的胆固醇的潜在来源。另外,他汀类减少apoB的合成和分泌,降低含有apoB的VLDL和LDL的产生,增加肝LDL受体的水平,并且降低可用于摄入到眼内的脂质(例如LDL-胆固醇)的血浆水平。由于玻璃疣是富含脂质(包括酯化胆固醇[EC])和脂蛋白组分(包括apoB)的细胞外沉积物,并且可能是由于基底外侧富含EC的VLDL的RPE分泌,而在RPE-BL间隙下中形成,他汀类可以减少玻璃疣(包括大的软性玻璃疣)沉积物,并且从而可以预防或解决玻璃疣样色素上皮脱离(PED)。玻璃疣是易于氧化的脂质的丰

富来源，并且氧化的脂质可能是高度促炎的，且因此是促血管生成的。此外，汇合的软性玻璃疣形成疏水扩散屏障，其阻碍脉络膜毛细血管和RPE细胞之间的进入氧和营养素以及离开废物的交换，这可以导致RPE细胞和光感受器的萎缩和死亡。另外，胆固醇晶体和氧化LDL损害RPE细胞的吞噬功能，并且诱导来自RPE细胞的促炎IL-6和IL-8分泌。因此，通过解决AMD的重要上游原因，脂质积累，他汀类可以预防或减少后遗症，例如炎症、地图状萎缩和新生血管形成，且从而可以改善视力(例如视敏度)。不依赖于或可能部分由于其降脂特性，他汀类增加RPE细胞的吞噬功能(例如，通过增加RPE细胞的细胞膜流动性)，并且具有抗氧化特性(例如，减少氧化应激诱导的对RPE细胞的损伤)、抗炎特性(例如，降低促炎IL-6和IL-8的水平)、以及抗血管生成特性(例如，下调VEGF表达并减少激光诱导的脉络膜新生血管形成)。

[0529] 本公开内容提供了他汀类或其药学上可接受的盐在预防或治疗AMD中的用途，所述AMD包括前AMD，AMD的早期阶段、中期阶段和晚期阶段，以及萎缩性AMD和新生血管性AMD。如同用apo模拟物(例如，apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)治疗，用他汀类治疗的有益效应包括但不限于以下：

[0530] 1) 减少玻璃疣(包括软性玻璃疣)的大小(例如直径或体积)、数目或量(例如至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%)；

[0531] 2) 预防或解决玻璃疣样PED(例如，促进RPE-BL与BrM ICL的重新附着，或使PED变平或降低脱离的RPE-BL与BrM ICL之间的分离/距离至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%)；

[0532] 3) 增强RPE细胞的吞噬功能(例如，玻璃疣及其它不需要的物质的吞噬)(例如，吞噬性RPE细胞的百分比增加至少约33%、50%、66%、80%或100%)；

[0533] 4) 预防或减少RPE细胞和光感受器的萎缩和死亡(例如，使非中心或/和中心地图状萎缩的面积减少至少约30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)；

[0534] 5) 预防或预先阻止中间萎缩性AMD、晚期萎缩性AMD或新生血管性AMD的进展或发展；

[0535] 6) 预防或减少视力丧失[例如，使视敏度丧失减少不多于约5、4、3、2或1个字母]；和

[0536] 7) 改善视敏度(例如至少约3、6、9或12个字母)。

[0537] 他汀类的实例包括但不限于阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、美伐他汀、莫纳可林(例如莫纳可林K[洛伐他汀])、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀及其类似物、衍生物和盐。在一些实施方案中，他汀类是基本上疏水性/亲脂性他汀类或其盐。基本上疏水性/亲脂性他汀类的实例包括但不限于阿托伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀和辛伐他汀。在某些实施方案中，他汀类是阿托伐他汀或其盐(例如钙盐)或辛伐他汀。

[0538] 在一些实施方案中，他汀类与细胞穿透肽混合、非共价结合或共价键合，封装在CPP修饰的纳米颗粒、胶束或脂质体中，或与小分子 α -螺旋模拟物(例如2G-SMoC或4G-SMoC)缀合。在其它实施方案中，他汀类具有赋予膜易位的修饰(例如，异戊二烯化或脂质化)。

[0539] VIII. 治疗剂

[0540] 如上所述，AMD具有各种潜在因素，包括富含脂质的沉积物的形成、毒性副产物的形成、氧化、炎症、新生血管形成和细胞死亡。靶向AMD的一种或多种潜在因子或具有不同作

用机制的一种或多种治疗剂可以用于AMD的治疗。可以任选地与载脂蛋白模拟物或/和他汀类组合使用的,用于治疗AMD的治疗剂包括但不限于:

- [0541] 1) 抗血脂异常剂;
 - [0542] 2) PPAR- α 激动剂,PPAR- δ 激动剂和PPAR- γ 激动剂;
 - [0543] 3) 抗淀粉样蛋白剂及其它毒性物质(例如醛)的抑制剂;
 - [0544] 4) 脂褐素或其组分的抑制剂;
 - [0545] 5) 视觉/光循环调节剂和暗适应剂;
 - [0546] 6) 抗氧化剂;
 - [0547] 7) 神经保护剂(神经保护试剂);
 - [0548] 8) 细胞凋亡抑制剂和坏死抑制剂;
 - [0549] 9) C反应蛋白(CRP)抑制剂;
 - [0550] 10) 补体系统或其组分(例如蛋白质)的抑制剂;
 - [0551] 11) 炎性小体的抑制剂;
 - [0552] 12) 抗炎剂;
 - [0553] 13) 免疫抑制剂;
 - [0554] 14) 基质金属蛋白酶(MMP)的调节剂(抑制剂和激活剂)及细胞迁移的其它抑制剂;
 - [0555] 15) 抗血管生成剂;
 - [0556] 16) 低水平光疗法,激光疗法,光动力疗法和放射疗法;
 - [0557] 17) 保存或改善眼的内皮或/和脉管系统的血流的健康的试剂;和
 - [0558] 18) 细胞(例如RPE细胞)替代疗法。
- [0559] 特定的治疗剂可以发挥多于一种生物效应或药理效应,并且可以分类在多于一个类别中。

[0560] 治疗剂以治疗有效量使用。当与另一种治疗剂(例如载脂蛋白模拟物或他汀类)组合使用时,治疗剂可以与其它治疗剂基本上同时施用(例如在同一医生就诊期间、或在彼此约30或60分钟内)、或者在其它治疗剂的施用之前或之后。当与另一种治疗剂同时施用时,治疗剂可以在与其它治疗剂相同的制剂或分开的制剂中施用。

[0561] 富含脂质的沉积物的形成是AMD的重要上游原因,其导致并发症如非中心和中心地图状萎缩以及新生血管形成。预防或最小化富含脂质的材料积累的一种多管齐下的方法是抑制通过RPE细胞的脂质(例如胆固醇和脂肪酸)和脂蛋白(例如VLDL)生产,以抑制血浆脂质(例如胆固醇和脂肪酸)和脂蛋白(例如VLDL)通过RPE细胞的摄取,以抑制脂质(例如胆固醇和脂肪酸)和脂蛋白(例如VLDL)及其组分(例如apoB和apoE)通过RPE细胞分泌到BrM、RPE-BL间隙下和视网膜下腔内,并且从BrM、RPE-BL间隙下和视网膜下腔中清除脂质(例如胆固醇和氧化脂质)和脂蛋白(例如VLDL)及其组分(例如apoB和apoE)。例如,apoB涉及至少肝VLDL的形成,所述肝VLDL是至少血浆LDL的母体。通过RPE细胞的apoB生产的抑制以及可用于脂化apoB的脂肪酸通过RPE细胞的摄取的抑制,可以减少通过RPE细胞的VLDL生产,以及因此可能的LDL生产。

[0562] 抗血脂异常剂尤其调节脂质、脂蛋白及其它物质的产生、摄取和清除,所述脂质、脂蛋白及其它物质在视网膜、视网膜下腔、RPE-BL间隙下、以及脉络膜(例如BrM)中的含脂质沉积物的形成中起作用。上文描述了抗血脂异常的载脂蛋白模拟物和他汀类。另一类抗

血脂异常剂是贝特类,其激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α)。贝特类是降血脂药,其减少脂肪酸和甘油三酯产生,诱导脂蛋白脂解,但刺激高密度脂蛋白(HDL,其介导胆固醇逆向转运)的产生,增加VLDL和LDL从血浆中的去除,并且刺激从周围细胞或组织到循环和最后的肝的胆固醇逆向转运,胆固醇在所述肝中被代谢并排泄到胆汁内。贝特类的实例包括但不限于苯扎贝特、环丙贝特、克利贝特、氯贝酸、氯贝丁酯、氯贝酸铝(alfibrate)、氯贝胺、依托贝特、非诺贝酸、非诺贝特、吉非贝齐、氯烟贝特、双贝特及其类似物、衍生物和盐。其它降甘油三酯剂包括 ω -3脂肪酸(例如二十二碳六烯酸[DHA]、二十二碳五烯酸[DPA]、二十碳五烯酸[EPA]、 α -亚麻酸[ALA]和鱼油[其含有例如DHA和EPA])及其酯(例如甘油酯和乙酯)。 ω -3脂肪酸及其酯也是抗炎的(例如,它们抑制环氧合酶和5-脂氧合酶,且从而分别抑制前列腺素和白三烯的合成,并且它们抑制NF- κ B的活化,并且因此抑制促炎细胞因子例如IL-6和TNF- α 的表达)。

[0563] 降脂剂进一步包括蛋白原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂。PCSK9抑制剂通过增强LDL受体再循环到肝细胞的细胞膜表面,来增加LDL受体在肝细胞上的表达,在所述细胞膜表面中,LDL受体与LDL颗粒转运脂质例如胆固醇结合并起始其摄入。PCSK9抑制剂的实例包括但不限于小檗碱(其降低PCSK9水平)、膜联蛋白A2(其抑制PCSK9活性)、抗PCSK9单克隆抗体(例如阿利珠单抗、bococizumab、依洛尤单抗、LGT-209、LY3015014和RG7652)、模拟与PCSK9结合的LDL受体的表皮生长因子-A(EGF-A)结构域的肽、结合PCSK9的adnectin(例如BMS-962476)、靶向关于PCSK9的mRNA的反义多核苷酸和反义肽核酸(PNA)、以及靶向PCSK9的siRNA(例如普利西兰[ALN-PCS]和ALN-PCS02)。

[0564] 反义多核苷酸和反义PNA是单链的、高度特异性的互补序列，其与靶mRNA结合，并且因此促进通过RNA酶H的mRNA降解。小干扰RNA(siRNA)是相对短的双链RNA段，其掺入存在于细胞的细胞质中的RNA诱导沉默复合物(RISC)内，并且与靶mRNA结合，从而通过RISC依赖性机制导致mRNA的降解。siRNA与靶mRNA之间的互补性长度越大，siRNA对于靶mRNA的特异性就越大。

[0565] 胆固醇也可以通过例如经由肠的HDL-胆固醇酯去除得到清除。卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT),由例如载脂蛋白A-I激活的血浆酶,将游离胆固醇转换成胆固醇酯,其随后螯合到HDL颗粒的核内。因此,LCAT激活剂增加HDL-胆固醇酯水平,并且是抗血脂异常的。载脂蛋白A-I和E是LCAT的主要生理激活剂。因此,LCAT激活剂包括但不限于apoA-I和apoE及其衍生物、片段和类似物,包括apoA-I模拟物和apoE模拟物。

[0566] 乙酰CoA羧化酶(ACC)抑制剂也可以用作抗血脂异常剂。ACC抑制剂抑制脂肪酸和甘油三酯(TG)的合成，并且降低VLDL-TG的分泌。ACC抑制剂的非限制性实例包括花青素苷、燕麦曲菌素、苯并二恶英{例如，7-(4-丙氧基-苯基乙炔基)-3,3-二甲基-3,4二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷}、苯并噻吩[例如，N-乙基-N'-(3-{[4-(3,3-二甲基-1-氧代-2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)哌啶-1-基]-羰基}-1-苯并噻吩-2-基)脲]、双哌啶基甲酰胺(例如CP-640186)、氯乙酰化生物素、环草酮(cyclodim)、禾草灵、haloxyfop、联苯-和3-苯基吡啶、苯氧基噻唑{例如5-(3-乙酰氨基丁-1-炔基)-2-(4-丙氧基苯氧基)噻唑}、哌嗪噁二唑、(4-哌啶基)-哌嗪、索拉芬(例如，索拉芬A_{1a})、螺-哌啶、螺-吡唑烷二酮、螺[色满-2,4'-哌啶]-4-酮、5-(十四烷基氧基)-2-呋喃甲酸(TOFA)、噻唑基苯基醚、噻吩[例如，1-{[4-(3,3-二甲基-1-氧代-2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸-7-基)哌啶-1-基]-羰基}-5-(吡啶-

2-基)-2-噻吩基)-3-乙基脲]及其类似物、衍生物和盐。

[0567] 抗血脂异常剂还包括酰基-CoA胆固醇酰基转移酶(ACAT)(也称为固醇O-酰基转移酶[SOAT])的抑制剂,包括ACAT1(SOAT1)和ACAT2(SOAT2)。ACAT抑制剂抑制胆固醇酯化,降低VLDL和LDL apoB的产生和分泌(或含有apoB的VLDL和LDL的产生和分泌),并且刺激HDL介导的胆固醇从细胞的外排。ACAT抑制剂的实例包括但不限于阿伐麦布、辛米贝特、帕替麦布、墙草碱、terpendole C及其类似物、衍生物和盐。

[0568] 其它抗血脂异常剂包括硬脂酰-CoA去饱和酶-1(SCD-1)(也称为硬脂酰-CoA δ -9去饱和酶)的抑制剂。SCD-1是内质网酶,其催化硬脂酰-CoA和棕榈酰-CoA中的双键形成,分别由硬脂酰-CoA和棕榈酰-CoA形成单不饱和脂肪酸油酸酯和棕榈酸酯中的限速步骤。油酸酯和棕榈酸酯是胆固醇酯、烷基二酰基甘油和磷脂的主要组分。SCD-1活性或表达的抑制剂的实例包括CAY-10566、CVT-11127、苯并咪唑甲酰胺(例如SAR-224)、六氢吡咯并吡咯(例如SAR-707)、3-(2-羟基乙氧基)-N-(5-苄基噻唑-2-基)-苯甲酰胺{例如3-(2-羟基乙氧基)-4-甲氧基-N-[5-(3-三氟甲基苄基)噻唑-2-基]苯甲酰胺和4-乙氨基-3-(2-羟基乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基苄基)噻唑-2-基]苯甲酰胺}、基于哌嗪-1-基哒嗪的化合物(例如XEN-103)、基于螺哌啶的化合物{例如1'-{6-[5-(5-吡啶-3-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)-3,4-二氢螺[色烯-2,4'-哌啶]和5-氟-1'-{6-[5-(吡啶-3-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哒嗪-3-基}-3,4-二氢螺[色烯-2,4'-哌啶]}、基于5-烷基-4,5-二氢-3H-螺[1,5-苯并氧氮杂卓(benzoxazepine)-2,4'-哌啶]的化合物{例如6-[5-(环丙基甲基)-4,5-二氢-1'H,3H-螺[1,5-苯并氧氮杂卓-2,4'-哌啶]-1'-酰基]-N-(2-羟基-2-吡啶-3-基乙基)哒嗪-3-甲酰胺}、基于苯甲酰哌啶的化合物{例如6-[4-(2-甲基苯甲酰基)哌啶-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-羟基-2-吡啶-3-基乙基)酰胺}、基于哌啶-芳基脲的化合物{例如4-(2-氯苯氧基)-N-[3-(甲基氨基甲酰基)苯基]哌啶-1-甲酰胺}、基于1-(4-苯氧基哌啶-1-基)-2-芳基氨基乙酮的化合物、缀合亚油酸的顺式-9,反式-11异构体和反式-10,顺式-12异构体、WO 2009/129625A1中公开的取代的杂芳族化合物、靶向SCD-1的反义多核苷酸和肽核酸、靶向SCD-1的siRNA及其类似物、衍生物和盐。

[0569] 另一类抗血脂异常剂是胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂。GLP-1受体激动剂减少apoB和VLDL颗粒的产生,且因此减少VLDL-apoB和VLDL-TG的产生,降低胆固醇和甘油三酯的细胞含量,并且通过降低肝脂肪生成来减少或逆转肝脂肪变性(脂肪肝)。GLP-1受体激动剂的非限制性实例包括exendin-4、阿必鲁肽、度拉鲁肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、利西那肽、索马鲁肽、他司鲁肽、CNT0736、CNT03649、HM11260C(LAPS-Exendin)、NN9926(OG9S7GT)、TT401、ZY0G1及其类似物、衍生物和盐。因为GLP-1受体的内源性配体GLP-1被二肽基肽酶4(DPP-4)快速降解,所以使用DPP-4抑制剂可以达到与GLP-1受体激动剂的那些相似的抗血脂异常效应,尽管具有潜在更低的潜力。DPP-4抑制剂的非限制性实例包括阿格列汀、阿拉格列汀、度格列汀、依格列汀、吉格列汀、戈塞列汀、利拉列汀、奥格列汀、沙格列汀、septagliptin、西格列汀、替格列汀、曲格列汀、维格列汀、小檗碱、羽扇豆醇及其类似物、衍生物和盐。

[0570] 另外的抗血脂异常剂包括微粒体甘油三酯转移蛋白(MTTP)的抑制剂,其占优势地在肝细胞和肠细胞中表达,但也在RPE细胞中表达。MTTP催化胆固醇、甘油三酯和apoB组装成乳糜微粒和VLDL。MTTP抑制剂抑制含apoB的乳糜微粒和VLDL的合成和分泌。MTTP抑制剂

的实例包括但不限于微小RNA(例如miRNA-30c)、靶向MTTP的反义多核苷酸和反义PNA、英普他派、洛美他派、地洛他派、米特他派、CP-346086、JTT-130、SLx-4090及其类似物、衍生物和盐。MTTP抑制剂的全身施用可以导致肝脂肪变性(例如,肝中的甘油三酯积累),其可以通过例如以下得到避免:MTTP抑制剂的局部施用、并非全身吸收的MTTP抑制剂(例如SLx-4090)的使用、或GLP-1受体激动剂的共施用、或其任何组合或全部。用于避免肝脂肪变性的另一种选项是使用miRNA-30c。miRNA-30c序列的一个区域降低MTTP表达和apoB分泌,而另一个区域降低脂肪酸合成,而对肝无有害效应。

[0571] 微小RNA是相对短的非编码RNA,其靶向相同途径或不同生物学途径中的一种或多种mRNA,并且使mRNA沉默。微小RNA类似RNA干扰(RNAi)途径的siRNA,不同之处在于miRNA衍生在其自身上向后折叠以形成短发夹的RNA转录物区域,而siRNA衍生自双链RNA的较长区域。尽管由RNase III酶Dicer形成的miRNA双链体的任一链均可以潜在地充当功能性miRNA,但通常仅一条链掺入RISC内。成熟miRNA变成活性RISC的部分,所述活性RISC含有Dicer和许多相关蛋白包括Argonaute蛋白(例如Ago1/2)。Argonaute蛋白对于miRNA诱导的沉默很重要,并且结合成熟miRNA并使其定向用于与靶mRNA相互作用。某些Argonaute蛋白(例如Ago2)直接切割mRNA。成熟miRNA与靶mRNA结合,导致经由mRNA切割的mRNA沉默、通过缩短其聚(A)尾部使mRNA不稳定、或/和mRNA通过核糖体较不有效地翻译成蛋白质。

[0572] 其它种类的抗血脂异常剂包括靶向关于apoB包括apoB48和apoB100的mRNA的反义多核苷酸和反义肽核酸(PNA)。apoB在VLDL和随后的LDL的形成中很重要。与关于apoB的mRNA全部或部分(例如,至少约50%、60%、70%、80%、90%或95%)互补的反义多核苷酸或PNA的使用,阻断apoB的翻译表达并因此阻断VLDL和LDL的产生。靶向关于apoB的mRNA的反义多核苷酸的实例包括但不限于米泊美生。反义多核苷酸和反义PNA也可以靶向关于apoC-III的mRNA。apoC-III是VLDL的组分,抑制脂蛋白脂酶和肝脂酶,并且作用于减少甘油三酯的肝摄取,从而引起高甘油三酯血症。

[0573] 反义多核苷酸和反义PNA可以通过靶向miRNA以及mRNA来调节基因表达。例如,miRNA-33a和miRNA-33b阻遏ATP结合盒转运蛋白ABCA1(胆固醇外排调节蛋白[CERP])的表达,所述ABCA1介导胆固醇和磷脂的外排。与miRNA-33a或/和miRNA-33b全部或部分(例如,至少约50%、60%、70%、80%、90%或95%)互补的反义多核苷酸或PNA的使用增加胆固醇逆向转运和HDL生产,并且降低VLDL-TG生产、脂肪酸生产和氧化。增加的ABCA1表达也保护不受AMD中的血管生成。作为另一个实例,miRNA-122的过表达增加胆固醇合成,并且因此靶向miRNA-122的反义多核苷酸或PNA的使用降低包括在肝中的胆固醇合成。

[0574] 肽核酸呈现作为反义DNA或RNA模拟物的优点。除以序列特异性的方式以高亲和力结合RNA或DNA靶之外,PNA还可以具有高稳定性以及对于核酸酶和蛋白酶的抗性。

[0575] 此外,胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂可以用作抗血脂异常剂。CETP将胆固醇从HDL转移到VLDL和LDL。CETP抑制剂增加HDL-胆固醇水平,降低VLDL-胆固醇和LDL-胆固醇水平,并且增加从周围细胞或组织到循环和最后的肝的胆固醇逆向转运,胆固醇在所述肝中被代谢并排泄到胆汁内。CETP抑制剂的实例包括但不限于安塞曲匹、达塞曲匹、依塞曲匹、托塞曲匹、AMG 899(TA-8995)及其类似物、衍生物和盐。

[0576] 增加细胞脂质(例如胆固醇)外排的其它抗血脂异常剂包括肝X受体(LXR)激动剂和类视黄醇X受体(RXR)激动剂。LXR与专性配偶体RXR异源二聚体化。LXR/RXR异源二聚体可

以用LXR激动剂或RXR激动剂来激活。LXR/RXR异源二聚体的激活降低脂肪酸合成,增加HDL-胆固醇水平,并且增加脂质(例如胆固醇)从细胞到循环和最终的肝的外排,脂质在所述肝中被代谢并排泄到胆汁内。LXR激动剂的非限制性实例包括内源性配体,例如氧化固醇{例如22(R)-羟基胆固醇、24(S)-羟基胆固醇、27-羟基胆固醇和胆固醇烯酸(cholestenoic acid)}、合成激动剂例如乙酰-罗汉松二聚体、次胆酰胺(hypocholamide)、N,N-二甲基-3β-羟基-胆碱酰胺(cholenamide)(DMHCA)、GW3965、T0901317及其类似物、衍生物和盐。RXR激动剂的非限制性实例包括内源性配体例如9-顺式-视黄酸,以及合成激动剂例如贝沙罗汀、AGN 191659、AGN 191701、AGN 192849、BMS649、LG100268、LG100754、LGD346及其类似物、衍生物和盐。

[0577] PPAR- α 激动剂和PPAR- γ 激动剂也可以用于治疗AMD。上文描述了PPAR- α 活性贝特类的降血脂效应。纤维蛋白还降低血管内皮生长因子(VEGF)和VEGF受体2(VEGFR2)的表达,其在新生血管形成包括CNV的发展中起重要作用。PPAR- α 激动剂的实例包括但不限于贝特类和全氟链烷酸(例如,全氟辛酸和全氟壬酸)。PPAR- γ 活性噻唑烷二酮也具有抗血脂异常效应。如同LXR, PPAR- γ 与RXR异源二聚体化。噻唑烷二酮降低脂质(例如,脂肪酸和甘油三酯)的水平,增加HDL(其调节胆固醇逆向转运)的水平,并且增加脂质(例如,胆固醇)从细胞到循环和最终的肝的外排,脂质在所述肝中被代谢并排泄到胆汁内。如同贝特类,噻唑烷二酮也抑制VEGF诱导的血管生成。PPAR- γ 激动剂的实例包括但不限于噻唑烷二酮(例如,巴格列酮、环格列酮、达格列酮、恩格列酮、洛贝格列酮、萘格列酮、吡格列酮、利格列酮、罗格列酮和曲格列酮)、罗丹宁、小檗碱、和厚朴酚、全氟链烷酸及其类似物、衍生物和盐。

[0578] 其它抗血脂异常的PPAR调节剂包括PPAR- δ 激动剂。PPAR- δ 激动剂增加HDL水平,减少VLDL水平并增加胆固醇外排转运蛋白(例如ABCA1)的表达。PPAR- δ 激动剂的非限制性实例包括GFT505(双重PPAR- α / δ 激动剂)、GW0742、GW501516、索格列扎(GW677954)、MBX-8025及其类似物、衍生物和盐。

[0579] 抗血脂异常剂还包括溴结构域和额外终端结构域(BET)蛋白的抑制剂,例如BRD2、BRD3、BRD4和BRDT。BET(即BRD4)抑制剂的非限制性实例是阿帕贝隆(apabetalone)(RVX-208),其增加HDL和HDL-胆固醇水平,增加胆固醇外排和胆固醇逆向转运,刺激apoA-I(HDL的主要蛋白质组分)的产生,并且也是抗炎的。

[0580] 增加胆固醇从细胞中的外排的另一种方法是增加线粒体内膜中的心磷脂水平。增加的心磷脂含量还可以预防或减少线粒体功能障碍。增加线粒体内膜中的心磷脂水平的试剂的非限制性实例是埃拉米肽(elamipretide)(MTP-131),心磷脂过氧化物酶抑制剂和靶向线粒体的肽。

[0581] 如果增加脂质外排(例如,胆固醇逆向转运)的脂质调节酶的抑制剂或抗血脂异常剂的全身施用导致肝脂肪变性或血液中的脂质水平异常、或这样做的风险,则可以通过例如以下避免或治疗肝脂肪变性或血液中的脂质水平异常:酶抑制剂或抗血脂异常剂对眼的局部施用、减少或逆转肝脂肪变性的试剂的共同使用、或降低血液中的脂质水平的试剂的共同使用、或其任何组合或全部。减少或逆转肝脂肪变性的试剂的实例包括但不限于,减少肝脂肪生成的试剂,例如GLP-1受体激动剂,其可以例如为此目的全身施用。降低血液中的脂质水平的试剂的非限制性实例是他汀类,其可以为此目的全身施用。

[0582] 也可以使用结合并中和或/和促进脂质和毒性脂质副产物(例如氧化脂质)清除的

其它化合物。例如,环糊精具有亲水性外部但具有疏水性内部,并且因此可以与疏水性分子形成水溶性复合物。因此,环糊精包括 α -环糊精(6元糖环分子)、 β -环糊精(7元糖环分子)、 γ -环糊精(8元糖环分子)及其衍生物(例如,甲基- β -环糊精),可以与脂质(例如胆固醇)和毒性脂质副产物(例如氧化脂质)形成水溶性包合物,且从而可以中和其效应或/和促进其去除。

[0583] 另一个种类的抗血脂异常剂是恢复适当的ER功能的内质网(ER)调节剂,包括但不限于偶氮酰胺(azoramide)。ER在脂质代谢中起重要作用。ER功能障碍和慢性ER应激与许多病理状况,包括肥胖和炎症有关。偶氮酰胺改善ER蛋白的折叠能力,并且激活ER分子伴侣能力,以保护细胞不受ER胁迫。

[0584] 据报道,AMD与apoE和淀粉样蛋白 β (A β)包括在玻璃疣中的细胞外沉积相关。据报道,A β 沉积物涉及炎症事件。例如,据报道,淀粉样蛋白 β 诱导通过巨噬细胞和小胶质细胞的促炎细胞因子IL-1 β 和TNF- α 产生,其可以增加RPE细胞中的补体因子B表达并且可以促成AMD进展。相应地,抗淀粉样蛋白剂(例如,A β 形成或聚集成斑块/沉积物的抑制剂以及A β 清除率的促进剂)可以潜在地用于治疗AMD。抗淀粉样蛋白剂(例如抗A β 剂)的实例包括但不限于抗A β 抗体(例如巴匹珠单抗、苏兰珠单抗、GSK-933776[它也减少BrM中的补体C3a沉积物]、RN6G[PF4382923]、AN-1792、2H6和脱糖基化的2H6)、抗apoE抗体(例如HJ6.3)、apoE模拟物(例如AEM-28)、胱抑素C、小檗碱、L-3-正丁基苯酞、T0901317及其类似物、衍生物、片段及其盐。

[0585] 其它毒性副产物的水平升高也与AMD有关。例如,升高水平的毒性醛例如4-羟基壬烯醛(HNE)和丙二醛(MDA)存在于患有AMD,特别是萎缩性AMD的患者中。抑制毒性醛的形成,与其结合并降低其水平,或促进其分解或清除的试剂例如醛陷阱NS2,可以用于治疗AMD。

[0586] 另外,据报道,脂褐素及其组分(例如A2E)随着年龄作为视觉循环的副产物在RPE中积累。脂褐素是促炎的,并且据报道,脂褐素双类视黄醇A2E抑制RPE中的溶酶体降解功能和胆固醇代谢,诱导补体系统并介导蓝光诱导的细胞凋亡,且因此已牵涉RPE细胞的萎缩和细胞死亡。相应地,脂褐素或其组分(例如A2E)的抑制剂,包括其形成或积累的抑制剂以及其分解或清除的促进剂,可能潜在地对于治疗AMD有用。脂褐素或其组分(例如A2E)的抑制剂的实例包括但不限于异维A酸,其抑制脂褐素和A2E的形成以及脂褐素色素的积累;索雷普兰(soraprazan),其促进脂褐素从RPE细胞中的释放;以及视黄醇结合蛋白4(RBP4)拮抗剂(例如,A1120、LBS-008和化合物43[环戊基稠合的吡咯烷]),其抑制脂褐素双类视黄醇例如A2E的形成。

[0587] 预防或减少脂褐素双类视黄醇(例如A2E)积累的另一种潜在方法是干扰光感受器中的视觉/光循环。例如,视觉/光循环调节剂芬维A胺减少视黄醇和RBP4的血清水平,并且抑制视黄醇与RBP4的结合,其降低光循环类视黄醇的水平,并停止脂褐素双类视黄醇(例如A2E)的积累。其它视觉/光循环调节剂包括但不限于反式至顺式-视黄醇异构酶RPE65的抑制剂(例如,依米司他[ACU-4429]和视黄胺(retinylamine)),其通过抑制RPE中的全反式视黄醇至11-顺式视黄醇转换,减少可用的视黄醇及其下游副产物A2E的量。如同芬维A胺,依米司他减少脂蛋白和A2E在RPE中的积累。用光循环调节剂的治疗可以减慢患者的视杆介导的暗适应的速率。为了加快暗适应的速率,可以施用暗适应剂。暗适应剂的非限制性实例包括类胡萝卜素(例如胡萝卜素,例如 β -胡萝卜素)、类视黄醇(例如全反式视黄醇[维生素A]、

11-顺式视黄醇、全反式视黄醛[维生素A醛]、11-顺式视黄醛、全反式视黄酸[维A酸]及其酯、9-顺式视黄酸[阿利维A酸]及其酯、11-顺式视黄酸及其酯、13-顺式视黄酸[异维A酸]及其酯、阿维A酯、阿维A、阿达帕林、贝沙罗汀和他扎罗汀)及其类似物、衍生物和盐。

[0588] 氧化事件在AMD的发病机制中起重要作用。例如,过氧化脂质的积累可以导致炎症和新生血管形成。此外,氧化应激可以损害通过RPE细胞的补体系统调节(补体系统在下文讨论)。为了预防AMD、延迟其发作或减缓其进展,可以施用抗氧化剂。另外,通过预防或减少视网膜中的毒性,并且干扰细胞死亡途径,抗氧化剂可以是神经保护性的。例如,靶向线粒体的电子清除剂XJB-5-131抑制心磷脂的氧化,所述心磷脂是线粒体特异性的多不饱和磷脂,从而减少了包括在脑中的细胞死亡。作为另一个实例,藏花红素和藏花红酸(藏红花中发现的类胡萝卜素)可以保护细胞免于凋亡。作为再一个实例,黄叶素(例如,叶黄素和玉米黄素)可以保护不受在RPE处的玻璃疣样病变的发展、黄斑色素的丧失和光诱导的光感受器凋亡。作为另外一个实例,鼠尾草酸(在迷迭香和鼠尾草中发现的苯二酚松香烷二萜),可以上调抗氧化酶,保护视网膜细胞免于过氧化氢的毒性,并且增加外核层的厚度。作为进一步的实例,姜黄中发现的姜黄素类(例如姜黄素)可以上调血红素氧合酶-1,从而保护RPE细胞免于过氧化氢诱导的细胞凋亡。作为再进一步的实例,锌增加过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,从而保护RPE细胞和光感受器免于过氧化氢和叔丁基过氧化氢,并且保护光感受器及其它视网膜细胞免于半胱天冬酶介导的细胞死亡。作为再进一步的实例,环戊烯酮前列腺素(例如,环戊烯酮15-脱氧- Δ -前列腺素J₂[15d-PGJ₂] ,PPAR- γ 的配体)可以通过例如上调抗氧化剂谷胱甘肽的合成,保护RPE细胞免于氧化损伤。环戊烯酮前列腺素还具有抗炎特性。作为另外的实例,N-乙酰肌肽清除眼中的脂质过氧化自由基,从而减少细胞损害。

[0589] 抗氧化剂包括但不限于:

[0590] 维生素及其类似物,包括维生素A、维生素B₁(硫胺素)、维生素B₂(核黄素)、维生素B₃(例如尼克酸[烟酸]和烟酰胺)、维生素B₆(例如吡哆醛、吡哆胺、4-吡哆酸和吡哆醇)、维生素B₉(叶酸)、维生素B₁₂(钴胺素)、维生素C(抗坏血酸)、维生素E(包括生育酚[例如 α -生育酚]和生育三烯酚)和维生素E类似物(例如trolox[水溶性]) ;

[0591] 类胡萝卜素,包括胡萝卜素(例如 β -胡萝卜素)、黄叶素(例如叶黄素、玉米黄素和内消旋玉米黄素)、以及藏红花中的类胡萝卜素(例如藏红花素和藏红花酸) ;

[0592] 含硫的抗氧化剂,包括谷胱甘肽(GSH)、N-乙酰基-L-半胱氨酸(NAC)、布西拉明、S-亚硝基-N-乙酰基-L-半胱氨酸(SNAC)、S-烯丙基-L-半胱氨酸(SAC)、S-腺苷-L-甲硫氨酸(SAM)、 α -硫辛酸和牛磺酸;

[0593] 自由基、活性氧种类(ROS)和活性氮种类(RNS)的清除剂,包括肌肽、N-乙酰肌肽、姜黄素类(例如姜黄素、去甲氧基姜黄素和四氢姜黄素)、依布硒、谷胱甘肽、羟基肉桂酸及其衍生物(例如酯和酰胺)(例如咖啡酸、迷迭香酸和曲尼司特)、褪黑激素及其代谢产物、硝酮(例如,地舒芬通钠[NXY-059])、氮氧化物(例如,XJB-5-131)、多酚(例如,类黄酮[例如,芹菜素、染料木黄酮、木犀草素、柚皮素和槲皮素]、超氧化物歧化酶模拟物(下文)、替拉扎特、维生素C和维生素E及其类似物(例如, α -生育酚和trolox)) ;

[0594] 产生ROS的酶的抑制剂,包括NADPH氧化酶(NOX)抑制剂(例如,夹竹桃麻素、紫花前胡素和紫花前胡醇当归酸酯[两者均抑制NOX-1、-2和-4的活性和表达])、二亚苯基碘鎓和

GKT-831[以前的GKT-137831,双重NOX1/4抑制剂])、NADH:泛醌氧化还原酶(复合物I)抑制剂(例如二甲双胍和鱼藤酮)和髓过氧化物酶抑制剂(例如叠氮化物,4-氨基苯甲酸酰肼和apoE模拟物[例如,AEM-28和AEM-28-14])；

[0595] 模拟或增加抗氧化酶活性或产生的物质,包括超氧化物歧化酶(SOD){例如SOD模拟物,例如锰(III)-和锌(III)-卟啉络合物(例如MnTBAP、MnTMAP和ZnTBAP)、锰(II)五氮杂大环络合物(例如M40401和M40403)、锰(III)salen络合物(例如US 7,122,537中公开的那些)和OT-551(坦波尔(tempol)羟胺的环丙基酯前药)、以及白藜芦醇和apoA-I模拟物例如4F(两者均增加表达)}、过氧化氢酶(例如过氧化氢酶模拟物,例如锰(III)-salen络合物(例如US 7,122,537中公开的那些)、以及锌[增加活性])、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)(例如阿扑吗啡和锌[两者均增加活性]、以及β-连环蛋白、依托泊苷和白藜芦醇[所有三种都增加表达])、谷胱甘肽还原酶(例如4-叔丁基儿茶酚和氧化还原辅因子,例如黄素腺嘌呤二核苷酸[FAD]和NADPH[所有三种都增强活性])、谷胱甘肽S-转移酶(GST)(例如异硫氰酸苯烷基酯-半胱氨酸缀合物{例如S-[N-苄基(硫代氨基甲酰基)]-L-半胱氨酸}、苯巴比妥、迷迭香提取物和鼠尾草酚[全部都增强活性])、硫氧还蛋白(Trx)(例如香叶基香叶基丙酮、前列腺素E₁和萝卜硫素[全部都增加表达])、NADPH-醌氧化还原酶1(NQO1){例如黄酮[例如β-萘黄酮(5,6-苯并黄酮)]和三萜类化合物[例如齐墩果酸类似物,例如公开于A.Dinkova-Kostova等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,102:4584-4589(2005)中的TP-151(CDDO)、TP-155(CDDO甲酯)、TP-190、TP-218、TP-222、TP-223(CDDO甲酰胺)、TP-224(CDDO单甲基酰胺)、TP-225、TP-226(CDDO二甲基酰胺)、TP-230、TP-235(CDDO咪唑啉)、TP-241、CDDO单乙基酰胺、CDDO单(三氟乙基)酰胺和(+)-TBE-B],所有这些都通过激活Nrf2来增加表达}、血红素氧合酶1(HO-1){例如姜黄素类(例如姜黄素)、三萜类化合物(例如齐墩果酸类似物[同上,(例如TP-225])和apoA-I模拟物(同上,例如4F),所有这些都增加表达}、以及对氧磷酶1(PON-1)(例如apoE模拟物[同上,例如AEM-28和AEM-28-14]和apoA-I模拟物[同上,例如4F],两种类型均增加活性)；

[0596] 上调抗氧化酶表达的转录因子激活剂,包括核因子(网织红细胞衍生2)样2的激活剂(NFE2L2或Nrf2)激活剂{例如甲基巴多索隆、OT-551、富马酸酯(例如富马酸二甲酯和富马酸一甲酯)、二硫代硫酮(例如奥替普拉)、黄酮(例如β-萘黄酮)、异黄酮(例如染料木黄酮)、萝卜硫素、曲古抑菌素A、三萜类化合物(例如齐墩果酸类似物[同上,例如TP-225])和褪黑激素(增加Nrf2表达)}；

[0597] 靶向线粒体的抗氧化剂,包括MitoE、MitoQ和心磷脂过氧化抑制剂(例如埃拉米肽、SkQ1和XJB-5-131)；

[0598] 其它种类的抗氧化剂,包括花青素、苯二酚松香烷二萜(例如鼠尾草酸)、环戊烯酮前列腺素(例如15d-PGJ₂[增加GSH合成])、类黄酮{例如银杏(Ginkgo biloba)中的类黄酮(例如杨梅素和槲皮素[增加GSH、SOD、过氧化氢酶、GPx和GST的水平])、异戊二烯类黄酮(例如异黄腐醇)、黄酮(例如芹菜素)、异黄酮(例如染料木黄酮)、黄烷酮(例如柚皮素)和黄烷醇(例如儿茶素和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯)}、ω-3脂肪酸及其酯(同上)、苯乙醇(例如酪醇和羟基酪醇)、类视黄醇(例如全反式视黄醇[维生素A])、芪类化合物(例如白藜芦醇)、尿酸、apoA-I模拟物(例如4F)、apoE模拟物(例如AEM-28和AEM-28-14)、以及矿物质(例如硒和锌[例如单半胱氨酸锌])；和

[0599] 其类似物、衍生物和盐。

[0600] 抗氧化剂可以通过例如膳食补充剂例如AREDS或AREDS2制剂、ICAPS[®]制剂、Ocuvite[®]制剂、Saffron 2020TM或Phototrop[®]来提供。如果补充剂含有相对大量的锌(例如乙酸锌、氧化锌或硫酸锌),则铜(例如氧化铜或硫酸铜)可以任选地与锌共施用,以预防与高锌摄入相关的缺铜性贫血。Saffron 2020TM含有藏红花,白藜芦醇,叶黄素,玉米黄素,维生素A、B₂、C和E,锌和铜。Phototrop[®]包含乙酰基-L-肉碱、ω-3脂肪酸和辅酶Q₁₀。示例性的年龄有关性眼病研究(AREDS)制剂包括β-胡萝卜素、维生素C、维生素E、锌(例如氧化锌)和铜(例如氧化铜)。示例性AREDS2制剂含有:

[0601] 1) β-胡萝卜素、维生素C、维生素E和锌;或

[0602] 2) 维生素C、维生素E、锌和铜;或

[0603] 3) 维生素C、维生素E和锌;或

[0604] 4) β-胡萝卜素、维生素C、维生素E、ω-3脂肪酸(DHA和EPA)、锌和铜;或

[0605] 5) β-胡萝卜素、维生素C、维生素E、叶黄素、玉米黄素、锌和铜;或

[0606] 6) β-胡萝卜素、维生素C、维生素E、叶黄素、玉米黄素、ω-3脂肪酸(DHA和EPA)、锌和铜。

[0607] 示例性ICAPS[®]制剂包括:

[0608] 1) 维生素A、维生素C、维生素E、锌和铜;或

[0609] 2) 维生素A、维生素B₂、维生素C、维生素E、叶黄素、玉米黄素、锌、铜和硒。

[0610] 示例性Ocuvite[®]制剂含有:

[0611] 1) 维生素C、维生素E、叶黄素、玉米黄素、锌和铜;或

[0612] 2) 维生素C、维生素E、叶黄素、玉米黄素、ω-3脂肪酸、锌和铜;或

[0613] 3) 维生素A、维生素C、维生素E、叶黄素、玉米黄素、锌、铜和硒。

[0614] 作为抗氧化剂的替代或补充,可以施用其它神经保护剂(神经保护试剂)来治疗AMD。神经保护剂可以用于例如促进视网膜中的细胞健康或/和生长,或/和预防细胞死亡,而不管起始事件如何。例如,睫状神经营养因子(CNTF)援救光感受器免于变性。同样地,溴莫尼定保护视网膜神经节细胞、双极细胞和光感受器免于变性。作为另一个实例,乙酸格拉替雷减少视网膜小胶质细胞毒性(以及炎症和玻璃疣大小)。神经保护剂的实例包括但不限于小檗碱、乙酸格拉替雷、葡萄糖、apoE模拟物(例如CN-105)、α₂-肾上腺素能受体激动剂(例如阿可乐定和溴莫尼定)、5-羟色胺5-HT_{1A}受体激动剂(例如AL-8309B和阿扎哌隆[例如丁螺环酮、吉哌隆和坦度螺酮]、神经保护素(例如神经保护素A、B和D1)、内源性神经保护剂{例如肌肽、FGF、CNTF、神经胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)家族(例如GDNF、artemin、neurturin和persephin)、以及神经营养因子(例如脑源性神经营养因子[BDNF]、神经生长因子[NGF]、神经营养因子3[NT-3]和神经营养因子4[NT-4])}、前列腺素类似物(例如,异丙基鸟诺前列酮;UF-021]及其类似物、衍生物、片段和盐。

[0615] 此外,可以用于治疗AMD的其它神经保护剂包括这样的试剂,其通过细胞凋亡(程序性细胞死亡)或/和坏死(特征在于细胞肿胀和破裂),来预防视网膜相关细胞(例如RPE细胞和光感受器)死亡。例如,核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)经由抑制P2X7介导的半胱天冬酶-1的NLRP3炎性小体激活,来阻断RPE细胞的死亡,并且减少地图状萎缩和CNV。作为另一个实

例,第一凋亡信号(Fas)受体抑制剂ONL-1204保护视网膜细胞包括光感受器免于凋亡。如果细胞凋亡减少(例如通过半胱天冬酶的抑制),则坏死可能增加以补偿细胞凋亡中的减少,因此用于预防或减少视网膜相关细胞死亡的有效策略可以涉及细胞凋亡和坏死两者的抑制。

[0616] 细胞凋亡抑制剂的实例包括但不限于第一凋亡信号(Fas)受体抑制剂(例如ONL-1204)、心磷脂过氧化抑制剂(例如埃拉米肽、SkQ1和XJB-5-131)、组织因子(TF)抑制剂(例如抗TF抗体及其片段及其融合蛋白[例如ICON-1])、炎症小体的抑制剂、P2X7介导的半胱天冬酶-1的NLRP3激活的抑制剂(例如NRTI,例如阿巴卡韦[ABC]、拉米夫定[3TC]、司他夫定[d4T]、me-d4T和齐多夫定[AZT])、ATP嘌呤受体P2X7的抑制剂(例如AZD9056、CE-224535和GSK1482169)、含有半胱天冬酶招募结构域的细胞凋亡相关斑点样蛋白(ASC)的抑制剂{例如半胱氨酰白三烯受体拮抗剂,例如cysLTR1拮抗剂(例如西那司特、吉鲁司特[双重cysLTR1/cysLTR2拮抗剂]、伊拉司特、孟鲁司特、普鲁司特、托鲁司特、维鲁司特、扎鲁司特、CP-195494、CP-199330、ICI-198615、MK-571和脂氧素[例如LXA4和15-epi-LXA4])和cysLTR2拮抗剂(例如HAMI-3379)}、半胱天冬酶-1的NLRP3激活的其它抑制剂(例如粘液瘤病毒M013蛋白)、神经保护素、Bcl-2家族成员(例如Bcl-2、Bcl-XL和Bcl-w)、细胞凋亡蛋白抑制剂(IAP)家族成员(例如细胞IAP 1[cIAP1]、cIAP2、X连锁IAP[XIAP]、NLR家族细胞凋亡抑制蛋白[NAIP]和存活素)及其类似物、衍生物、片段和盐。

[0617] 细胞凋亡抑制剂还包括半胱天冬酶的抑制剂,包括但不限于:

[0618] 半胱天冬酶家族的抑制剂(泛半胱天冬酶抑制剂),例如喹啉-2-羧基-Val-Asp(OMe)-2,6-二氟苯氧基甲基酮(也被Milpitas, California的BioVision, Inc.称为Q-VD(OMe)-OPh)、叔丁氧羰基-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Boc-D-FMK)、苄氧羰基-Val-Ala-Asp(OMe)-NH₂(又名Z-VAD)和苄氧羰基-Val-Ala-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-VAD-FMK);

[0619] 半胱天冬酶-1的抑制剂,例如贝那卡森(belnacasan)(VX-765)、普那卡生(VX-740)、小白菊内酯、细胞因子应答修饰蛋白A(crmA)和苄氧羰基-Tyr-Val-Ala-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-YVAD-FMK);

[0620] 半胱天冬酶-2的抑制剂,例如苄氧羰基-Val-Asp(OMe)-Val-Ala-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-VDVAD-FMK);

[0621] 半胱天冬酶-3的抑制剂,例如XIAP、存活素、喹啉-2-羧基-Asp(OMe)-Glu(OMe)-Val-Asp(OMe)-2,6-二氟苯氧基甲基酮(又名Q-DEVD-OP h)、苄氧羰基-Asp(OMe)-Glu(OMe)-Val-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-DEVD-FMK)、以及苄氧羰基-Asp(OMe)-Gln-Met-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-DQMD-FMK);

[0622] 半胱天冬酶-4的抑制剂,例如苄氧羰基-Leu-Glu(OMe)-Val-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-LEVD-FMK);

[0623] 半胱天冬酶-5的抑制剂,例如苄氧羰基-Trp-Glu(OMe)-His-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-WEHD-FMK);

[0624] 半胱天冬酶-6的抑制剂,例如crmA和苄氧羰基-Val-Glu(OMe)-Ile-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-VEID-FMK);

[0625] 半胱天冬酶-7的抑制剂,例如XIAP和存活素;

[0626] 半胱天冬酶-8的抑制剂,例如crmA、喹啉-2-羧基-Ile-Glu(OMe)-Thr-Asp(OMe)-

2,6-二氟苯氧基甲基酮(又名Q-IETD-OPh)、以及苄氧羰基-Ile-Glu(OMe)-Thr-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-IETD-FMK)；

[0627] 半胱天冬酶-9的抑制剂,例如cIAP2、XIAP、喹啉-2-羧基-Leu-Glu(OMe)-His-Asp(OMe)-2,6-二氟苯氧基甲基酮(又名Q-LEHD-OPh)和苄氧羰基-Leu-Glu(OMe)-His-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-LEHD-FMK)；

[0628] 半胱天冬酶-10的抑制剂,例如苄氧羰基-Ala-Glu(OMe)-Val-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名AEVD-FMK或Z-AEVD-FMK)；

[0629] 半胱天冬酶-12的抑制剂,例如苄氧羰基-Ala-Thr-Ala-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名Z-ATAD-FMK)；

[0630] 半胱天冬酶-13的抑制剂,例如苄氧羰基-Leu-Glu(OMe)-Glu(OMe)-Asp(OMe)-氟甲基酮(又名LEED-FMK或Z-LEED-FMK)；和

[0631] 其类似物、衍生物、片段和盐。

[0632] 坏死抑制剂的实例包括但不限于半胱天冬酶抑制剂、受体相互作用蛋白(RIP)激酶的抑制剂(例如坏死他汀,例如坏死他汀1、5和7)、Necrox化合物(例如Necrox-2和Necrox-5)、Nec-1及其类似物、衍生物和盐。

[0633] 在AMD患者的血液和眼中发现升高水平的C反应蛋白(CRP)。升高的CRP水平可以增加VEGF产生,且从而导致新生血管形成。另外,CRP牵涉炎症的发病机制,并且通过下调胆固醇外排蛋白ABCA1和ABCG1来抑制胆固醇外排。此外,单体CRP可以与补体蛋白C1q结合并随后激活经典补体途径,其与旁路补体途径串联可以导致膜攻击复合物(MAC)的形成和最终的细胞裂解。相应地,减少CRP的水平(例如,经由降低的产生或增加的分解或清除)或活性的CRP抑制剂可以用于治疗AMD。CRP抑制剂的实例包括但不限于DPP-4抑制剂、噻唑烷二酮、芪类化合物、他汀类、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、CRP-i2、靶向CRP的反义多核苷酸和反义PNA及其类似物、衍生物和盐。

[0634] 先天性免疫系统的补体系统牵涉AMD的发病机制。例如,导致缺陷或缺损补体因子H(CFH)的CFH变体与关于AMD的风险强关。进一步地,旁路补体途径可以通过载脂蛋白(例如apoE)和脂褐素或其组分(例如A2E)的积累而激活。另外,膜攻击复合物(MAC,C5b-9)已在脉络膜血管、布鲁赫膜(BrM)和RPE上得到记录,并且与异常的RPE细胞有关,提示补体介导的细胞裂解可能加速AMD中的RPE功能障碍和死亡。此外,存在MAC在衰老的黄斑的BrM和脉络膜毛细血管内皮中的显著积累。补体系统还在炎症和氧化事件中起重要作用。作为一个实例,过敏毒素C3a、C4a和C5a促进炎症和细胞毒性氧自由基的生成,并且增加血管渗透性。例如,C3a和C5a分别与C3a和C5a受体的结合导致炎症应答,例如通过经由组胺释放刺激肥大细胞介导的炎症。补体级联的激活和局部炎症牵涉例如玻璃疣形成,萎缩性AMD的标志,所述萎缩性AMD可以导致新生血管性AMD。另外,补体系统牵涉新生血管形成包括CNV。例如,补体系统的激活可以导致脉络膜毛细血管内皮中的MAC形成,其通过MAC的分解可以导致缺氧和因此的CNV。此外,某些补体组分(例如C5a)显示出促血管生成特性-例如,C5a受体介导RPE细胞中增加的VEGF分泌。此外,MAC释放促血管生成分子(例如PDGF和VEGF)。

[0635] 作为旁路补体途径的抑制的替代或补充,凝集素补体途径(或/和经典补体途径)的抑制在萎缩性AMD或/和新生血管性AMD的治疗中可以是有益的。例如,使用例如抗体或其片段(例如OMS721,抗MASP-2抗体)抑制甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶(或甘露糖相关

丝氨酸蛋白酶[MASP]) (例如, MASP-1、-2或-3), 可以阻止补体激活的扩增及其后遗症例如炎症。在凝集素途径中, MASP切割C2和C4, 以形成C3a转化酶C2aC4b。在凝集素和旁路途径的边界处, C3转化酶将C3切割成C3a和C3b。C3b与C2aC4b结合, 以形成C5转化酶, 其将C5切割成C5a和C5b。C5b、C6、C7、C8和C9一起形成膜攻击复合物(MAC), 其可以经由细胞肿胀和破裂导致细胞裂解。补体因子H和I使C3b失活, 并且下调旁路途径, 从而例如压制炎症。通过抑制C3转化酶C2aC4b的形成, MASP抑制剂可以用于治疗萎缩性AMD或/和新生血管性AMD。

[0636] 相应地, 可以使用补体系统或其组分(例如, 蛋白质和因子) {例如CFB、CFD、C2、C2a、C2b、C3、C3a、C3b、C3[H₂O]、C3a受体、C4、C4a、C4b、C3转化酶(例如C2aC4b、C3[H₂O]Bb和C3bBb)、C5转化酶(例如C2aC4bC3b和C3bBbC3b)、C5、C5a、C5b、C5a受体、C6、C7、C8、C9和MAC(C5b-9)} 的抑制剂来治疗AMD。作为说明性实例, 坎普他汀通过与所有三个补体激活途径的会聚蛋白C3结合, 并且抑制通过C3转化酶对C3至C3a和C3b的切割来抑制补体系统的激活。

[0637] 补体因子D(CFD)是涉及旁路补体途径(ACP)激活的限速酶。ACP的过度活跃牵涉AMD的发展, 包括地图状萎缩(GA)。CFD将沉积在细胞的表面上的与C3b结合的CFB切割成Ba和Bb。Bb仍与C3b结合, 以形成ACP的C3转化酶C3bBb。如果C3的分子通过C3bBb的Bb亚基切割成C3a和C3b, 导致C3b分子在细胞表面上的簇, 则形成ACP的C5转化酶C3bBbC3b。C5转化酶将C5切割成有力的过敏毒素C5a和C5b。C5b与C6到C9组装在一起, 以在细胞表面上形成MAC(C5b-9)。根据细胞表面上的MAC数目, MAC的形成可以导致细胞的亚裂解损伤或裂解。

[0638] 兰帕珠单抗是靶向CFD的人源化单克隆抗体的抗原结合片段(F_{ab})。兰帕珠单抗抑制补体激活和炎症, 并且可以用于治疗或减缓AMD包括GA的进展。在补体因子I(CFI)中具有突变的萎缩性AMD患者似乎显示出对兰帕珠单抗治疗更积极的应答。在MAHALO II期试验中, 与接受安慰剂的患者相比, 根据眼底自发荧光, 在一只眼中每月接受10mg兰帕珠单抗的玻璃体内注射共18个月的患者, 显示出在注射眼中约20%的GA扩大速率中的减少, 以及因此GA面积的减少。与安慰剂相比, 对于CFI突变阳性并且每月接受10mg兰帕珠单抗的玻璃体内注射共18个月的患者亚组, 显示出约44%的GA增长率中的增强减少, 以及因此GA面积的增强减少。CFI, C3b/C4b灭活剂, 通过切割细胞结合或液相C3b和C4b来调节补体激活。

[0639] 补体系统或其组分的抑制剂的非限制性实例包括抗C1s抗体及其片段(例如TNT-009)、其它C1s抑制剂(例如BCX-1470、奈莫司他和丝氨酸蛋白酶抑制剂1[又名C1抑制剂, 例如阿法可奈司他])、抗补体因子B(CFB)抗体及其片段(例如比卡西单抗(bikacimab)和TA106)、抗CFD抗体及其片段(例如兰帕珠单抗)、其它CFD抑制剂(例如ACH-4471、BCX-1470和奈莫司他)、CFP(备解素)抑制剂(例如CLG561和抗CFP抗体及其片段[例如NM9401])、C3bBb和C2aC4b C3转化酶解离启动子或形成抑制剂{例如CFH及其片段(例如Mini-FH和AMY-201)、可溶性补体受体1(sCR1, 例如CDX-1135和TP10)及其片段(例如米考西普(mirococept))、C4b结合蛋白(C4BP)、可溶性衰变加速因子(sDAF)、以及坎普他汀及其类似物和衍生物(例如POT-4[AL-78898A]、以及公开于R.Gorham等人, Exp.Eye Res., 116:96-108[2013]中的肽I到IX)}、C3bBb C3转化酶抑制剂(例如TT30)、抗C3抗体及其片段、其它C3抑制剂(例如CB-2782、坎普他汀及其类似物和衍生物[例如AMY-101、APL-1、APL-2、Cp40和POT-4]、霉酚酸-葡萄糖胺缀合物[下调C3]和神经妥乐平)、抗C3a抗体及其片段(例如H453和H454)、抗C3b/iC3b抗体及其片段(例如3E7)、其它C3b抑制剂(例如TT30)、C3b和C4b切割的启动子(例如CFI、CFH、C4BP、sCR1和可溶性膜辅因子蛋白[sMCP])、C5转化酶抑制剂(例如

CFH相关蛋白1[CFHR1])、抗C5抗体及其片段(例如依库珠单抗、培克珠单抗、特斯多鲁单抗(tesidolumab)[LFG316]、Ergidina、Mubodina、ABP959、ALXN1210、MEDI-7814和R07112689[SKY59])、抗C5适体(例如ARC1905[avacincaptad pegol或ZIMURA[®]])、其它C5抑制剂(例如RA101495、Coversin和C5靶向siRNA[例如ALN-CC5])、抗C5a抗体及其片段(例如IFX-1[CaCP-29]和MEDI-7814)、抗C5a适体(例如NOX-D19)、C5a受体拮抗剂{例如ADC-1004、CCX-168、JPE-1375、JSM-7717、PMX-025、Ac-F[OPdChaWR](PMX-53)和PMX-205、以及抗C5aR抗体及其片段(例如诺他珠单抗(neutrazimab)、NN8209、NN8210和S5/1)}、旁路补体途径的其它抑制剂(例如KSI-401和锌)、经典补体途径的其它抑制剂(例如丝氨酸蛋白酶抑制剂1和弹性蛋白酶抗性丝氨酸蛋白酶抑制剂1突变体[抑制C1r和C1s])、凝集素补体途径的抑制剂{例如甘露糖相关丝氨酸蛋白酶(MASP)的抑制剂,例如抗MASP抗体及其片段(例如抗MASP-2抗体[例如OMS721])和丝氨酸蛋白酶抑制剂1(抑制MASP-1和MASP-2)}、MAC形成的其它抑制剂(例如锌、可溶性CD59[保护素]和具有糖脂锚的修饰CD59)及其类似物、衍生物、片段和盐。

[0640] 炎症也是导致AMD发病机制的重要贡献者,并且AMD与RPE、BrM和脉络膜区域中的慢性炎症相关。例如,炎症应答可能涉及玻璃疣形成,并且可以上调VEGF和引起新生血管形成包括CNV的其它促血管生成因子的表达。炎症可以由细胞免疫系统(例如树突状细胞)或/和体液免疫系统(例如补体系统)介导。炎症也可以由炎症小体介导,所述炎症小体是先天性免疫系统的组分。例如,BrM中的材料(例如脂蛋白样颗粒、脂质和可能的脂褐素或其组分[例如A2E])积累可以激活NLRP3炎性小体,导致慢性炎症应答。另外,响应细胞应激信号的炎症小体(例如NLRP3)的组装激活半胱天冬酶(例如半胱天冬酶-1),其导致炎症(例如经由促炎IL-1 β 的产生)以及最终的(例如,RPE细胞的)细胞死亡。

[0641] 除对于其描述的一种或多种特性之外,本公开内容中提及的许多物质还具有抗炎特性。其它抗炎剂包括但不限于羟氯喹、皮质类固醇(例如乙酸氟轻松和曲安奈德)、具有很少糖皮质激素活性的类固醇(例如阿奈可他[乙酸阿奈可他])、非甾体抗炎药(例如非选择性环氧合酶[COX]1/COX-2抑制剂(例如阿司匹林和溴芬酸)和选择性COX-2抑制剂(例如昔布类)、肥大细胞稳定剂和炎症小体抑制剂。

[0642] 炎性小体的抑制剂(例如其组装或功能的抑制剂)的实例包括但不限于NLRP3(NALP3)抑制剂{例如IL-4、粘液瘤病毒M013蛋白、 ω -3脂肪酸、蒽醌[例如大黄酚]、倍半萜内酯[例如小白菊内酯]、三萜类化合物[例如积雪草酸]、磺酰胺[例如CAS编号16673-34-0]、磺酰脲类[例如格列本脲]和乙烯基砜[例如Bay 11-7082]}、NLRP3/AIM2抑制剂(例如二芳基磺酰脲类[例如CP-456,773])、NLRP1抑制剂(例如Bc1-2、Bc1-2的环区域和Bc1-X[L])、NLRP1B抑制剂(例如金诺芬)及其类似物、衍生物、片段和盐。肽5(PeptagonTM)衍生自人连接蛋白43(Cx43)的第二个细胞外环。肽5阻断病理性Cx43半通道,从而抑制ATP的释放和炎症的炎症小体途径的激活。炎症的炎性小体途径的抑制减少炎性细胞因子的释放,并且减少组织/细胞损害,并且因此,肽5也充当视网膜细胞的神经保护剂。

[0643] 皮质类固醇(包括糖皮质激素,但不包括盐皮质激素)的非限制性实例包括氢化可的松类型(例如,可的松、氢化可的松[皮质醇]、泼尼松龙、甲泼尼龙、泼尼松和替可的松)、倍他米松类型(例如,倍他米松、地塞米松和氟可龙)、卤代类固醇(例如,阿氯米松、倍氯米松、二丙酸倍氯米松[例如,AGN-208397]、氯倍他索、氯倍他松、去羟米松、二氟拉松、二氟可

龙、氟泼尼定、氟替卡松、卤倍他索[乌倍他索]、卤米松和莫米松)、丙酮化合物和相关物质(例如安西奈德、布地奈德、环索奈德、地奈德、氟轻松、乙酸氟轻松、丙酮缩氟氢羟龙[氟氢缩松]、哈西奈德、曲安奈德和曲安西龙)、碳酸盐(例如泼尼卡酯.)及其类似物、衍生物和盐。

[0644] 糖皮质激素的抗炎效应的主要机制是膜联蛋白(脂皮素)包括膜联蛋白A1的合成和功能的刺激。膜联蛋白,包括膜联蛋白A1,压制白细胞炎性事件(包括上皮粘连、迁移、趋化性、吞噬作用和呼吸爆发),并且抑制磷脂酶A2,其产生有力的促炎介质前列腺素和白三烯。因此,抗炎剂包括膜联蛋白(例如膜联蛋白A1)、膜联蛋白模拟肽(例如膜联蛋白A1模拟物,例如Ac2-26和CGEN-855A)及其类似物、衍生物、片段和盐。类似于NSAID,糖皮质激素也抑制通过COX-1和COX-2的前列腺素合成。

[0645] 非甾体抗炎药(NSAID)的实例包括但不限于:

[0646] 乙酸衍生物,例如醋氯芬酸、溴芬酸、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、酮咯酸、萘丁美酮、舒林酸、硫化舒林酸、舒林酸砜和托美丁;

[0647] 邻氨基苯甲酸衍生物(芬那酸),例如氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸和托芬那酸;

[0648] 烯醇酸衍生物(昔康类),例如屈噁昔康(droxicam)、伊索昔康、氯诺昔康、美洛昔康、吡罗昔康和替诺昔康;

[0649] 丙酸衍生物,例如非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、右布洛芬、酮洛芬、右酮洛芬、洛索洛芬、萘普生和奥沙普嗪;

[0650] 水杨酸盐,例如二氟尼柳、水杨酸、乙酰水杨酸(阿司匹林)、三水杨酸胆碱镁、水杨酸盐和美沙拉嗪;

[0651] 选择性COX-2抑制剂,例如阿利考昔、塞来考昔、艾托考昔、非罗考昔、氟考昔布(例如氟考昔布AC)、罗美昔布、马伐考昔(mavacoxib)、帕瑞考昔、罗非昔布、替马考昔(JTE-522)、伐地考昔、4-O-甲基和厚朴酚、尼氟灭酸,DuP-697、CG100649、GW406381、NS-398、SC-58125、苯并噻吩[3,2-d]嘧啶-4-酮磺酰胺硫代衍生物、以及衍生自蒺藜(Tribulus terrestris)的COX-2抑制剂;

[0652] 其它种类的NSAID,例如单萜类化合物(例如桉叶油醇和苯酚[例如香芹酚])、苯胺吡啶羧酸(例如氯尼辛)、磺酰苯胺(例如尼美舒利)、以及脂氧合酶(例如5-LOX)和环氧合酶(例如COX-2)的双重抑制剂(例如诃子鞣酸、利克非隆、2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-(N-甲基吲哚-3-基)噻吩、以及基于二叔丁基苯酚的化合物[例如DTPBHZ、DTPINH、DTPNHZ和DTPSAL]) ;和

[0653] 其类似物、衍生物和盐。

[0654] 在非中心和中心地图状萎缩中,肥大细胞在脉络膜中脱颗粒,释放组胺以及炎症的其它介质。肥大细胞稳定剂阻断肥大细胞脱颗粒所必需的钙通道,稳定肥大细胞,且从而预防组胺及其它炎症介质的释放。肥大细胞稳定剂的实例包括但不限于 β_2 -肾上腺素能受体激动剂、色甘酸、酮替芬、甲基黄嘌呤、奈多罗米、奥洛他定、奥马珠单抗、毗嘧司特、槲皮素、曲尼司特及其类似物、衍生物和盐。短效 β_2 -肾上腺素能激动剂的实例包括但不限于比托特罗、非诺特罗、异丙肾(异丙肾上腺素)、左沙丁胺醇(左旋沙丁胺醇)、奥西那林(奥西普那林)、毗布特罗、丙卡特罗、利托君、舒喘宁(沙丁胺醇)、特布他林及其类似物、衍生物和

盐。长效 β_2 -肾上腺素能激动剂的非限制性实例包括阿福特罗、班布特罗、克仑特罗、福莫特罗、沙美特罗及其类似物、衍生物和盐。超长效 β_2 -肾上腺素能激动剂的实例包括但不限于卡莫特罗、茚达特罗、米维特罗、奥达特罗、维兰特罗及其类似物、衍生物和盐。

[0655] 总之，抗炎剂的实例包括但不限于羟氯喹、抗淀粉样蛋白剂、抗氧化剂、载脂蛋白模拟物(例如apoA-I模拟物和apoE模拟物)、C反应蛋白抑制剂、补体抑制剂、炎性小体抑制剂、神经保护剂(例如乙酸格拉替雷)、皮质类固醇/糖皮质激素、具有很少糖皮质激素活性的类固醇(例如阿奈可他)、膜联蛋白(例如膜联蛋白A1)及其模拟肽、非甾体抗炎药(NSAID)、四环素(例如多西环素和米诺环素)、肥大细胞稳定剂、 ω -3脂肪酸及其酯、环戊烯酮前列腺素、抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂、组织因子抑制剂和激肽释放酶抑制剂)、促炎细胞因子的抑制剂(例如IL-2、IL-6、IL-8和TNF- α)、信号转导子及转录激活子(STAT)蛋白或其激活的抑制剂{例如细胞因子信号传导抑制蛋白(SOCS)模拟肽(例如SOCS1模拟物[例如SOCS1-KIR、NewSOCS1-KIR、PS-5和Tkip]和SOCS3模拟物}、以及免疫抑制剂。

[0656] 与AMD的发展和进展相关的促炎细胞因子包括但不限于IL-6和IL-8。因此，IL-6和IL-8的信号传导、产生或分泌的抑制剂可以用于治疗萎缩性AMD或/和新生血管性AMD。IL-6的抑制剂包括但不限于克拉扎珠单抗、艾西莫单抗、奥洛珠单抗、司妥昔单抗和西鲁单抗，并且IL-6受体(IL-6R)的抑制剂包括但不限于sarilumab和托珠单抗。IL-6产生的抑制剂包括但不限于藜莫司他、小白菊内酯、曲尼司特、L-肉碱、牛磺酸、类黄酮(例如表没食子儿茶素-3-没食子酸酯[EGCG]、柚皮素和槲皮素)、M013蛋白、apoE模拟物(例如AEM-28和hEp)、 ω -3脂肪酸及其酯、糖皮质激素、免疫调节性酰亚胺(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺和阿普司特)、前列环素及其类似物(例如，阿前列素、贝前列素[例如依巴前列素]、碳环素、异碳环素、西前列烯、依他前列素、西卡前列素、伊洛前列素、他前列烯、曲前列尼尔和5,6,7-trinor-4,8-中间-间-亚苯基-9-氟-PGI2)和TNF- α 抑制剂(下文)。IL-8产生的抑制剂包括但不限于阿来法赛、糖皮质激素和四环素(例如多西环素、米诺环素和四环素)。另外，他汀类抑制来自例如RPE细胞的IL-6和IL-8分泌。

[0657] 可以用于治疗萎缩性AMD或/和新生血管性AMD的其它治疗剂包括免疫抑制剂。免疫抑制剂可以具有抗炎特性。免疫抑制剂的实例包括但不限于乙酸格拉替雷，白介素2(IL-2)信号传导、产生或分泌的抑制剂(例如，IL-2受体 α 亚基的拮抗剂[例如，巴利昔单抗和达利珠单抗]、糖皮质激素、mTOR抑制剂[例如雷帕霉素(西罗莫司)、地弗莫司(地磷莫司)、依维莫司、替西罗莫司、乌米莫司(拜耳莫司(biolimus)A9)和唑他莫司]和钙调磷酸酶抑制剂[例如环孢菌素、吡美莫司和他克莫司])，以及肿瘤坏死因子(例如TNF- α)的抑制剂(例如，阿达木单抗、培塞利珠单抗、戈利木单抗、英夫利昔单抗、依那西普、安非他酮、ART-621、酰亚胺[例如，沙利度胺、来那度胺、泊马度胺和阿普斯特]、以及黄嘌呤衍生物[例如，利索茶碱、己酮可可碱和丙戊茶碱])。免疫抑制剂还包括压制与炎性M1巨噬细胞有关的基因转录的试剂，例如TMi-018。

[0658] 炎症是NV的刺激，并且因此抗炎剂或免疫抑制剂可以压制NV。在其它有益用途中，抗炎剂(例如NSAID，例如溴芬酸，或皮质类固醇，例如曲安奈德)或免疫抑制剂(例如IL-2抑制剂，例如达克珠单抗或雷帕霉素，或TNF- α 抑制剂，例如英夫利昔单抗)可以用于预防或治疗新生血管性AMD，或/和减少抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂)在新生血管性AMD的治疗中的施用(例如注射)次数或频率。

[0659] 基质金属蛋白酶(MMP)降解细胞外基质(ECM)蛋白，并且在细胞迁移(分散和粘附)、细胞增殖、细胞分化、血管生成和细胞凋亡中起重要作用。例如，随着AMD进展为晚期阶段，升高水平的MMP可以降解布鲁赫膜(BrM)、ECM和脉络膜的部分。内皮细胞沿着ECM迁移至损伤部位，增殖，形成内皮管，并且成熟为新血管，其起于脉络膜中的毛细血管，并且穿过破裂的BrM生长。此外，BrM中的破坏可以允许内皮细胞迁移到RPE-BL间隙下内，并且形成不成熟的血管，其是易漏且弯曲的，并且可以延伸到视网膜下腔。净结果是新生血管形成(包括CNV)和新生血管性AMD的发展。MMP还可以切割细胞表面受体的肽键，释放促细胞凋亡配体例如FAS。MMP抑制剂可以用于例如抑制血管生成和细胞凋亡，并且用于治疗新生血管性AMD(包括1、2或/和3型新生血管形成)或萎缩性AMD(包括非中心或/和中心地图状萎缩)。例如，多西环素减少光感受器的损失。MMP抑制剂的非限制性实例包括金属蛋白酶的组织抑制剂(例如TIMP 1、2、3和4)、四环素(例如多西环素、incyclinide和米诺环素[例如NM108])、二氯亚甲基二膦酸、巴马司他、西马司他、伊洛马司他、马立马司他、普琳司他、瑞马司他、坦诺司他、ABT-770、MMI-166、MMI-270、Ro 28-2653、RS-130830、CAS登记号(CRN)239796-97-5、CRN 420121-84-2、CRN 544678-85-5、CRN 556052-30-3、CRN 582311-81-7、CRN 848773-43-3、CRN 868368-30-3及其类似物、衍生物、片段和盐。

[0660] 作为MMP抑制剂的替代或补充，还可以利用其它种类的细胞迁移抑制剂。例如，rho激酶(ROCK)抑制剂，包括ROCK1和ROCK2抑制剂，在新生血管形成的早期阶段阻断细胞迁移，包括内皮细胞迁移。ROCK抑制剂的实例包括但不限于法舒地尔、奈他地尔、利舒地尔、AMA-0428、GSK-429286A、RKI-1447、Y-27632和Y-30141。

[0661] 在一些情况下，可能需要使用MMP激活剂而不是MMP抑制剂。BrM经历由MMP和TIMP介导的恒定周转。BrM随着年龄而逐渐增厚，部分原因是TIMP的水平增加和所得到的ECM周转减少。BrM中ECM随着年龄的增厚可以导致由RPE分泌的脂蛋白的BrM保留，最终导致BLinD和玻璃疣的形成。富含脂质的BLinD和基底层沉积物(BLamD，其是增厚的RPE-BL中过量的细胞外基质)的积累延长了脉络膜毛细血管和RPE之间的扩散距离。MMP激活剂可以用于实现更大的BrM周转和更少的BrM增厚，但不能达到BrM变得如此降解使得新血管可以穿过BrM生长的程度。MMP激活剂的实例包括但不限于basigin(细胞外基质金属蛋白酶诱导剂[EMMPRIN]或CD147)、伴刀豆球蛋白A、细胞松弛素D及其类似物、衍生物、片段和盐。类似地，MMP激活剂或基质金属蛋白酶可以用于减少在BrM上持续的BLM的厚度。

[0662] 血管生成是新生血管形成(包括1、2和3型)的潜在机制，其可以在AMD的晚期阶段发生，以导致新生血管性AMD和严重的视力丧失(如果未进行治疗)。新生血管性AMD的特征在于脉络膜、RPE-BL间隙下、视网膜下腔和神经视网膜中的血管生长和流体渗漏。与新血管的生长相比，来自血管的渗漏更可能负责与新生血管性AMD相关的视力丧失。血管内皮生长因子(VEGF)在新生血管性AMD的发病机制中是关键的。VEGF是有力的分泌性内皮细胞有丝分裂原，其刺激内皮细胞的迁移和增殖，并且增加新血管的渗透性，导致流体、血液和蛋白质从其中渗漏。另外，VEGF增加MMP的水平，其进一步降解ECM。此外，VEGF增强炎症应答。然而，VEGF或其受体不是抗血管生成剂的唯一潜在靶。例如，使用整联蛋白抑制剂(例如，ALG-1001[LUMINATE[®]])靶向与受体酪氨酸激酶相关的整联蛋白抑制了新血管的产生和生长，并且减少了血管的渗透性(渗漏)。血管生成也可以通过抑制其它靶得到抑制，所述其它靶包括但不限于激酶(例如酪氨酸激酶，例如受体酪氨酸激酶)和磷酸酶(例如酪氨酸磷酸酶，

例如受体酪氨酸磷酸酶)。

[0663] 抗血管生成剂可以用于预防或减少新生血管形成(包括1、2和3型)、并且减少血管的渗透/渗漏。例如,IL-18消除来自眼的VEGF,从而抑制视网膜后的受损血管的形成。抗血管生成剂的非限制性实例包括VEGF的抑制剂{例如角鲨胺、ACU-6151、LHA-510、PAN-90806、核心蛋白聚糖、抗VEGF抗体及其片段(例如贝伐珠单抗[AVASTIN[®]]、雷珠单抗[LUCENTIS[®]]、溴露珠单抗[RTH258]、ENV1305、ESBA903和ESBA1008)、抗VEGF免疫缀合物(例如KSI-301)、抗VEGF适体(例如,哌加他尼[MACUGEN[®]])、抗VEGF设计的锚蛋白重复蛋白(DARPin)(例如,abicipar pegol[AGN-150998或MP0112])、可溶性VEGFR(例如,sVEGFR1)、以及包含一种或多种VEGFR(例如VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3)的一个或多个细胞外结构域的可溶性融合蛋白(例如,阿柏西普[EYLEA[®]]、康柏西普和OPT-302)}、关于VEGF的受体(例如VEGFR1和VEGFR2)的抑制剂(例如,阿昔替尼、氟喹替尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼[例如GB-102]、替沃扎尼、异黄腐醇、扁塑藤素、KPI-285、PF-337210、PP1、TG100572、X-82、D-(LPR)、核心蛋白聚糖和抗VEGFR抗体及其片段[例如雷莫芦单抗])、血小板衍生生长因子(PDGF){例如角鲨胺、PP1、核心蛋白聚糖、抗PDGF适体(例如E10030[FOVISTA[®]]和培格列尼(pegpleranib))、抗PDGF抗体及其片段(例如鲁那珠单抗(rinucumab))以及可溶性PDGFR}或关于其的受体(PDGFR)的抑制剂(例如,阿昔替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、X-82、以及抗PDGFR抗体及其片段[例如REGN2176-3])、成纤维细胞生长因子(FGF)(例如角鲨胺、核心蛋白聚糖、抗FGF抗体及其片段、抗FGF适体和可溶性FGFR)或关于其的受体(FGFR)的抑制剂(例如,帕唑帕尼以及抗FGFR抗体及其片段)、血管生成素(例如核心蛋白聚糖、抗血管生成素抗体及其片段,例如耐西维单抗(nesvacumab)[REGN910]和REGN910-3、以及可溶性血管生成素受体)或关于其的受体的抑制剂(例如,针对血管生成素受体的抗体及其片段)、双特异性抗VEGF/抗血管生成素抗体及其片段(例如,抗VEGF/抗血管生成素2抗体,例如ABP-201和RG7716)、整联蛋白的抑制剂(例如,ALG-1001[LUMINATE[®]]、JSM-6427、SF0166、以及抗整联蛋白抗体及其片段)、组织因子(TF)抑制剂(例如抗TF抗体及其片段及其融合蛋白[例如ICON-1])、激肽释放酶抑制剂(例如阿伏司他[BCX4161]、BCX7353、艾卡拉肽[DX-88]、KVD001、以及抗激肽释放酶抗体及其片段[例如DX-2930]、丝氨酸/精氨酸蛋白激酶1(SRPK1)抑制剂(例如SPHINX31)、Src激酶抑制剂(例如SKI-606和TG100572)、阿奈可他(乙酸阿奈可他)、血管抑素(例如血管抑素K1-3)、 $\alpha_v\beta_3$ 抑制剂(例如埃达珠单抗)、apoA-I模拟物(例如L-4F和L-5F)、apoE模拟物(例如apoEdp)、azurin(50-77)(p28)、小檗碱、博来霉素、疏螺旋体素、羧基酰氨基三唑、软骨衍生的血管生成抑制剂(例如软骨调节素I和肌钙蛋白I)、粟精胺、CM101、补体系统的抑制剂、皮质类固醇(包括糖皮质激素)、环丙烯脂肪酸(例如苹婆酸)、 α -二氟甲基鸟氨酸、内皮抑素、依维莫司、烟曲霉素、染料木黄酮、肝素、干扰素- α 、白介素-12、白介素-18、伊曲康唑、KV11、利诺胺、MMP抑制剂、2-甲氧基雌二醇、色素上皮衍生因子(PEDF)、血小板因子-4、PPAR- α 激动剂(例如贝特类)、PPAR- γ 激动剂(例如噻唑烷二酮)、催乳素、雷帕霉素(西罗莫司)、抗血管生成siRNA、1-磷酸鞘氨醇抑制剂(例如索耐珠单抗(sonepcizumab))、角鲨烯、星状孢子素、血管抑制性类固醇(例如四氢皮质醇)加上肝素、芪类化合物、苏拉明、SU5416、他喹莫德、替可加兰、四

硫代钼酸盐、沙利度胺及其衍生物(例如来那度胺和泊马度胺)、噻苯达唑、凝血酶敏感蛋白(例如,凝血酶敏感蛋白1)、TNP-470、曲尼司特、三萜类化合物(例如,齐墩果酸类似物[同上,例如TP-225])、肿瘤抑素及其融合蛋白(例如,OCU200)、血管抑制素、血管抑制素48、醉茄素A及其类似物、衍生物、片段和盐。

[0664] 可以在适当的时间施用一种或多种抗血管生成剂,以预防或减少发展可以导致严重视力丧失的病理状况的风险。在某些实施方案中,在疤痕形成(纤维化)或其基本量发生之前,施用一种或多种抗血管生成剂。

[0665] 本文所述的抗血管生成剂可以具有另外的有益特性。例如,抗PDGF抗体E10030还可以通过减少视网膜下纤维化而具有抗纤维化效应,所述视网膜下纤维化可以导致约10-15%的患有新生血管性AMD的人中的中心视力丧失。作为另一个实例,核心蛋白聚糖具有抗疤痕形成和抗纤维化特性(例如,通过抑制转化生长因子- β [TGF- β]和结缔组织生长因子[CTGF])、以及抗炎特性(例如,通过抑制补体成分C1q),加上其抗血管生成特性(例如,通过抑制VEGF、VEGFR、PDGF和FGF,并且下调VEGF、血管生成素和单核细胞趋化蛋白1[MCP-1]的表达)。

[0666] 在一些实施方案中,靶向血管生成的不同机制的两种或更多种抗血管生成剂用于抑制新生血管形成(包括1、2和3型),降低血管的渗透性/渗漏,并且治疗新生血管性AMD。在某些实施方案中,两种或更多种抗血管生成剂包含抗VEGF/VEGFR试剂(例如,阿柏西普、溴露珠单抗、贝伐珠单抗或雷珠单抗)和靶向血管生成的不同机制的试剂。在一些实施方案中,两种或更多种抗血管生成剂包含抗VEGF/VEGFR剂和抗PDGF/PDGFR剂,例如贝伐珠单抗或雷珠单抗和E10030、或阿柏西普和REGN2176-3。E10030阻断PDGF-B与其在周细胞上的天然受体结合,导致周细胞从新近形成的异常血管中剥离。如果不加以保护,则内皮细胞高度易受抗VEGF剂的影响。由于这种剥离周细胞的能力,E10030可能在疾病过程的稍后阶段对未成熟血管和更成熟血管两者具有作用。在进一步的实施方案中,两种或更多种抗血管生成剂包括抗VEGF/VEGFR剂和抗血管生成素/血管生成素受体剂,例如阿柏西普和耐西维单抗或REGN910-3。

[0667] 可替代地,靶向血管生成的不同机制的抗血管生成剂可以用于治疗例如新生血管性AMD。例如,可以使用靶向VEGF/VEGFR和PDGF/PDGFR的双特异性抗体或DARPin、或靶向VEGF/VEGFR和血管生成素/血管生成素受体的双特异性抗体或DARPin(例如,双特异性抗VEGF/抗血管生成素2抗体,例如ABP-201或RG7716)。

[0668] AMD还可以用其它种类的疗法来治疗,包括低水平光疗法(LLLT)、激光光凝疗法(LPT)、光动力疗法(PDT)和放射疗法(RT)。LLLT,也称为光生物调节,使用通过激光或非相干光源(例如发光二极管(LED))产生的低水平可见光或近红外线,以刺激通过光感受器的细胞功能和过程,用于治疗萎缩性和新生血管性AMD、糖尿病性视网膜病变及其他眼病。LPT采用例如氩(Ar)激光器、微脉冲激光器或纳秒激光器或其任何组合,并且可以减少或消除患有萎缩性AMD或新生血管性AMD的患者中的玻璃疣。激光手术也可以用于破坏眼中的异常血管,并且如果异常血管的生长不太广泛并且异常血管不靠近中央凹,则一般是合适的。PDT利用与化合物(例如维替泊芬)组合的激光,所述化合物在被特定波长的光激活后,损伤靶细胞而不是正常细胞。类固醇可以任选地在PDT中施用。PDT经常用于治疗息肉样新生血管病变,亚洲人群中常见形式的新生血管形成。RT的实例包括但不限于外部束照射、聚焦

辐射(例如,经由玻璃体内、经玻璃体或经瞳孔递送)(例如,以15Gy或24Gy剂量的锶90[⁹⁰Sr]X射线的经玻璃体递送)、以及与抗VEGF/VEGFR试剂组合的放射(例如,以与贝伐珠单抗组合的单个24Gy剂量的⁹⁰Sr X射线、或与雷珠单抗组合的16Gy X射线的经玻璃体递送)。可以提供PDT或RT以减少新生血管性AMD患者中的新生血管形成(例如CNV),并且限制视力丧失或改善视敏度。在一些实施方案中,将LLLT、LPT、PDT或RT或其任何组合或全部提供给新生血管性AMD患者,其无法充分地响应应用抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂)的治疗。

[0669] 干细胞衍生的视网膜色素上皮(RPE)细胞和光感受器可以援救视网膜,替换丧失的视网膜神经元,并且恢复或改善视力。干细胞衍生的RPE细胞产生神经营养因子,其促进光感受器的存活。因此,细胞替代疗法和基于干细胞的疗法,例如干细胞衍生的RPE细胞和光感受器,可以用于治疗AMD。作为说明性实例,载脂蛋白模拟物[例如,apoA-I模拟物(例如L-4F)或/和apoE模拟物(例如AEM-28-14)]可以与RPE细胞替换组合使用,以治疗例如晚期阶段的AMD,包括中心地图状萎缩和新生血管性AMD。由于在RPE-BL间隙下中以及在BrM上猖獗的脂质沉积物,RPE细胞可能萎缩并死亡。从RPE-BL间隙下和BrM中清除脂质沉积物正常化BrM的结构和功能,并且改善脉络膜毛细血管和RPE之间的进入氧和营养素(包括维生素A)与离开废物的转运,并且从而改善RPE细胞的健康。因此,晚期阶段的AMD患者可以首先用清除脂质的apo模拟物[例如,apoA-I模拟物(例如L-4F)或/和apoE模拟物(例如AEM-28-14)]治疗,然后接受RPE细胞替换(例如,经由一次或多次注射或植入例如视网膜下方的空间内)。新的RPE细胞可以通过替换死亡和垂死的RPE细胞来预防疾病进展。RPE细胞可以是例如衍生自干细胞(例如,人胚胎干细胞[hESC]、人神经干细胞[hNSC]、人中枢神经系统干细胞[hCNS-SC]、骨髓干细胞[BMSC]、间充质干细胞[MSC,例如其为同种异体RPE祖细胞的缺血耐受MSC]和诱导多能干细胞[iPSC],包括自体干细胞和衍生自供体细胞的干细胞)的RPE细胞,或者从全层厚度的视网膜的易位获得的RPE细胞。在某些实施方案中,RPE细胞衍生自人胚胎干细胞(例如,CPCB-RPE1细胞、MA09-hRPE细胞或OPREGEN[®]细胞)或诱导多能干细胞。也可以植入或注射(例如,玻璃体内)人视网膜祖细胞(例如,jCe11细胞),以援救且重新激活患病的光感受器,或替换死亡的光感受器,用于AMD(和色素性视网膜炎)的治疗。通过apo模拟物去除眼中的脂质沉积物可以导致有益效应,例如减少局部炎症、氧化应激和补体激活,其可以帮助预防或预先阻止RPE细胞萎缩和死亡。

[0670] 作为RPE细胞替代疗法的一个实例,RPE细胞可以作为片层引入聚合物或其它合适的载体材料上,所述聚合物或其它合适的载体材料允许细胞与剩余的光感受器相互交错,并且尤其恢复重要的吞噬作用和维生素A转移功能。清除脂质的apo模拟物[例如apoA-I模拟物(例如L-4F)或/和apoE模拟物(例如AEM-28-14)]改善跨越BrM的进入氧和营养素以及离开废物的运输,且从而改善周围区域中的细胞的健康。任选地与减少在BrM上持续的基底层沉积物(BLamD)的厚度的试剂(例如,MMP激活剂或基质金属蛋白酶)组合,apo模拟物帮助制备用于RPE细胞的片层的移植床,其获益于从脉络膜毛细血管到移植支架的畅通路径。

[0671] 作为RPE细胞替代疗法的另一个实例,可以通过非手术方法将细胞引入眼内。骨髓细胞可以进行重编程,以驻留在RPE层上,并且在天然RPE细胞中占据住处。任选地与减少在BrM上持续的BLamD的厚度的试剂(例如,MMP激活剂或基质金属蛋白酶)组合,apo模拟物[例如apoA-I模拟物(例如L-4F)或/和apoE模拟物(例如AEM-28-14)],增加跨越BrM的进入氧和营养素以及离开废物的转运,且从而改善RPE层中的细胞的健康。

[0672] 也可以实践RPE再生。例如,可以注射自由漂浮的细胞(例如脐带细胞),以对现有细胞(例如神经元细胞和RPE细胞)提供营养支持。清除脂质的apo模拟物[例如apoA-I模拟物(例如L-4F)或/和apoE模拟物(例如AEM-28-14)]改善跨越BrM的进入氧和营养素以及离开废物的运输,且从而改善分水岭的脉络膜区域中的细胞的健康。任选地与减少在BrM上持续的BLamD的厚度的试剂(例如,MMP激活剂或基质金属蛋白酶)组合,apo模拟物帮助制备用于所注射细胞的合适分散床。

[0673] 另外,可以通过用于脉络膜毛细血管的细胞替代疗法来治疗AMD。例如,脉络膜毛细血管内皮可以替换为干细胞衍生的脉络膜毛细血管内皮细胞。

[0674] 此外,可以通过基因疗法来治疗AMD。例如,基因疗法(例如,RST-001)可以采用光敏性基因光敏感通道蛋白2,以在视网膜神经节细胞中产生新的光感受器。清除脂质的apo模拟物[例如apoA-I模拟物(例如L-4F)或/和apoE模拟物(例如AEM-28-14)]增加跨越BrM的进入氧和营养素以及离开废物的转运,且从而改善RPE和光感受器的健康。

[0675] 脉络膜血流量(CBF)随着年龄而降低,可能是由于脉络膜毛细血管直径和密度中的降低。脉络膜毛细血管血管脱落/丢失和减少的CBF可以在AMD的发病机制中早期发生。在早期AMD中,脉络膜毛细血管的血管密度与亚RPE-BL沉积物(例如玻璃疣和BLinD)的密度呈负相关,并且“幽灵”血管的数量(先前健康的毛细血管的残余物)与亚RPE-BL沉积物密度呈正相关。此外,降低的CBF与眼底发现呈正相关,所述眼底发现与脉络膜新生血管形成(例如玻璃疣和色素改变)的风险增加相关。血管内皮细胞丧失可能起因于补体系统的激活和脉络膜毛细血管中的MAC形成,其可以通过使用补体抑制剂(例如MAC形成、沉积或功能的抑制剂)得到抑制。内皮功能障碍也可以通过以下引起:1)减少量的一氧化氮,其可能是由于高水平的二甲基精氨酸(其干扰L-精氨酸刺激的一氧化氮合成),并且可以通过使用增加一氧化氮的水平的试剂(例如,一氧化氮合成的刺激物或二甲基精氨酸形成的抑制剂)得到纠正;2)活性氧种类中的增加,其可以损害一氧化氮的合成和活性,并且可以通过使用抗氧化剂(例如,活性氧种类的清除剂)得到抑制;以及3)炎症事件,其可以通过抑制内皮炎症事件的试剂(例如apoA-I模拟物,例如Rev-D-4F)得到抑制。低CBF可以通过以下得到增加:使用血管扩张剂(例如前列环素类似物(同上))、可溶性鸟苷酸环化酶的激活剂(例如西那西呱或利奥西呱)、有机硝酸盐(例如,单硝酸异山梨醇酯、二硝酸异山梨醇酯或硝酸甘油,其各自在体内转换为一氧化氮)、MC-1101(其增加一氧化氮的生成,并且还具有抗炎和抗氧化特性)、5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂(例如,阿伐那非、本扎那非、达生他非、地那非、洛地那非、米罗那非、西地那非、他达拉非、乌地那非或伐地那非)、钙通道阻滞剂(例如氨氯地平、左氨氯地平、西尼地平、氯维地平、非洛地平、伊拉地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平或尼群地平)、选择性内皮素A型受体(ET_A)拮抗剂(例如安立生坦、阿曲生坦、艾多南坦、司他生坦或齐泊腾坦)、双重ET_A/ET_B受体拮抗剂(例如波生坦、马西替坦或替唑生坦)、α-肾上腺素能受体拮抗剂(例如多沙唑嗪、吲哚拉明、尼麦角林、酚苄明、酚妥拉明、哌唑嗪、特拉唑嗪或妥拉唑林)、或引起平滑肌收缩的补体组分(例如C3a、C4a或C5a)的抑制剂、或其任何组合。增加CBF可以预防BrM的破裂。为了治疗血管丧失或/和降低的CBF,可以至少在早期AMD中施用保存或改善眼的内皮或/和血管系统的血流健康的一种或多种治疗剂,包括本文所述的治疗剂。。

[0676] 一种或多种治疗剂可以在AMD的早期阶段、中间阶段或晚期阶段(萎缩性或/和新

生血管)、或在AMD发生之前、或其任何组合或全部中施用,以治疗或减慢AMD的进程,或预防或延迟AMD的下一阶段的发作,或预防或延迟AMD的发作。

[0677] IX. 使用治疗剂和细胞穿透肽治疗AMD

[0678] 本公开内容提供了使用包含治疗剂和细胞穿透肽(CPP)的经上皮、经膜和经粘膜药物递送系统(TDS)来治疗眼病症的方法。治疗剂和CPP的实例包括但不限于本文所述的那些。在一些实施方案中,治疗剂是或包括抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂或抗血管生成剂、或其任何组合。当治疗剂是多肽、多核苷酸或肽核酸时,在一些实施方案中,CPP是聚阳离子CPP、富含精氨酸的CPP[例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁(例如R₆或R₉),或TAT相关的CPP例如TAT(49-57)]、或两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)。当治疗剂是基本上疏水的多肽或小分子时,在一些实施方案中,CPP是两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)或疏水性CPP。也可以使用另一种类型的CPP,例如聚阳离子CPP或富含精氨酸的CPP(例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁(例如R₆或R₉),将小分子治疗剂递送到眼内。

[0679] TDS可以是本文所述的任何含CPP的TDS,包括其中治疗剂与CPP混合、非共价结合或共价键合,或者封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中的TDS。可替代地,治疗剂可以与小分子α-螺旋模拟物(例如2G-SMoC或4G-SMoC)偶联,或进行修饰(例如装订、异戊二烯化或脂化),以获得膜易位能力。

[0680] 眼病症的实例包括但不限于本文所述的那些。在某些实施方案中,眼病症是年龄相关性黄斑变性(AMD),包括萎缩性(干性)AMD(包括地图状萎缩[GA])和新生血管性(湿性)AMD。

[0681] 含脂质的材料(例如脂质、脂蛋白和载脂蛋白)的积累在AMD(特别是萎缩性AMD)的发病机制中早期发生,并且导致后遗症例如炎症和新生血管形成。相应地,在一些实施方案中,治疗剂是或包括抗血脂异常剂。抗血脂异常剂的实例包括但不限于本文所述的那些。在某些实施方案中,抗血脂异常剂是或包括载脂蛋白(apo)模拟物(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)。在一些实施方案中,单个apo模拟物用于治疗干性或湿性AMD。单个apo模拟物可以介导两种或更多种不同的功能,例如减少脂质沉积并抑制氧化和炎症。在其它实施方案中,相同类别(例如,apoA-I模拟物或apoE模拟物)或不同类别[例如,apoA-I模拟物和apoE模拟物]的两种、三种或更多种不同apo模拟物的组合,用于治疗干性或湿性AMD。两种或更多种不同的apo模拟物可以介导两种或更多种不同的功能,例如减少脂质沉积并抑制氧化和炎症。

[0682] 在进一步的实施方案中,抗血脂异常剂是或包括他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)。在某些实施方案中,他汀类用于具有危险性补体因子H基因型CC(Y402H)的受试者中。在另外的实施方案中,抗血脂异常剂包括apo模拟物(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)和他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)。apo模拟物例如4F可以增强他汀类的活性,或反之亦然,或者两者的使用可以具有协同效应。

[0683] 在一些实施方案中,在AMD(例如萎缩性AMD)的发展或体征之前施用包含抗血脂异常剂和CPP的TDS,以预防或延迟AMD(例如萎缩性AMD)的发作。在进一步的实施方案中,至少在AMD的早期阶段施用TDS(例如,以预防或延迟非中心GA的发作)。在再进一步的实施方案中,至少在AMD的中间阶段施用TDS(例如,以治疗非中心GA、或/和预防或延迟中心GA或/和新生血管性AMD的发作)。在再进一步的实施方案中,至少在萎缩性AMD的晚期阶段施用TDS

(例如,以治疗中心GA、或/和预防或延迟新生血管性AMD的发作)。在另外的实施方案中,至少在新生血管性AMD中施用TDS,以治疗新生血管性AMD,包括1、2或/和3型新生血管形成(NV)。此类实施方案还适用于其它种类的治疗剂的使用,伴随或不伴随CPP(或赋予膜易位的修饰)或/和化学渗透促进剂的帮助,以预防或治疗AMD。

[0684] 中间AMD的特征在于大量的汇合软性玻璃疣,其可以主要包含酯化胆固醇和磷脂。使用抗血脂异常剂减少中间AMD的汇合软性玻璃疣,可以导致厚度中的降低(“变薄”)和布鲁赫膜的正常化,以及由于脉络膜毛细血管和RPE之间改善的氧、微量营养素和代谢产物交换,上覆RPE细胞层的更新。可以通过非侵入性技术例如SDOCT观察到汇合软性玻璃疣的减少。

[0685] 抗血脂异常剂无需从眼中消除或去除全部或大部分异常脂质沉积物,以在AMD中具有治疗或预防效应。如果从眼中清除阈值量的异常脂质,则天然转运机制包括脉络膜毛细血管内皮和RPE层之间的运输,可以再次适当地工作,并且可以从眼中清除剩余的异常脂质。此外,脂质在几年的时期内缓慢地在眼中积累(尽管在较短时帧中的玻璃疣体积中的波动是可检测的)。

[0686] 氧化事件促成AMD的发病机制,包括细胞损伤和炎症。因此,在一些实施方案中,治疗剂是或包括抗氧化剂。除其减少氧化应激的能力之外,抗氧化剂还可以具有其它有益的特性。例如,藏红花类胡萝卜素具有抗炎和细胞保护效应、以及抗氧化剂效应。抗氧化剂的实例包括但不限于本文所述的那些。在某些实施方案中,抗氧化剂选自褪黑激素、维生素(例如维生素B₆、维生素C和维生素E[例如α-生育酚])、类胡萝卜素(例如黄叶素[例如叶黄素、玉米黄素和内消旋玉米黄素]、以及藏红花中的类胡萝卜素[例如藏红花素和藏红花酸])、矿物质(例如锌和硒)及其组合。在一些实施方案中,在AMD(例如萎缩性AMD)发展之前施用抗氧化剂。在进一步的实施方案中,至少在AMD的早期阶段施用抗氧化剂。在再进一步的实施方案中,至少在AMD的中间阶段施用抗氧化剂。在再进一步的实施方案中,至少在萎缩性AMD的晚期阶段施用抗氧化剂。在另外的实施方案中,至少在新生血管性AMD中施用抗氧化剂。抗氧化剂的使用可以抑制氧化脂质的形成,所述氧化脂质可以是强促炎的和因此促血管生成的。

[0687] 炎症事件也促成AMD包括萎缩性AMD和新生血管性AMD的发病机制。因此,在一些实施方案中,治疗剂是或包括抗炎剂。抗炎剂的实例包括但不限于本文所述的那些。在一些实施方案中,抗炎剂选自NSAID(例如溴芬酸和昔布类)、免疫抑制剂(例如乙酸格拉替雷、IL-2或IL-2R抑制剂和TNF-α抑制剂)、糖皮质激素(例如地塞米松、乙酸氟轻松和曲安奈德)、CRP抑制剂、炎性小体抑制剂、补体抑制剂、apo模拟物(例如apoA-I模拟物,例如L-4F和D-4F)及其组合。在某些实施方案中,抗炎剂是或包括NSAID(例如溴芬酸或其盐[例如钠盐]或昔布类)或/和免疫抑制剂(例如乙酸格拉替雷)。在一些实施方案中,在AMD(例如萎缩性AMD)发展之前施用抗炎剂。在进一步的实施方案中,至少在AMD的早期阶段施用抗炎剂。在再进一步的实施方案中,至少在AMD的中间阶段施用抗炎剂。在再进一步的实施方案中,至少在萎缩性AMD的晚期阶段施用抗炎剂。在另外的实施方案中,至少在新生血管性AMD中施用抗炎剂。炎症是NV的刺激,且因此抗炎剂可以压制NV。

[0688] 补体系统的活化可以导致炎症、氧化、新生血管形成和细胞裂解。因此,在一些实施方案中,治疗剂是或包括补体抑制剂。补体抑制剂的实例包括但不限于本文所述的那些。

在一些实施方案中,补体抑制剂是或包括补体因子D抑制剂(例如兰帕珠单抗或ACH-4471)、C3抑制剂(例如CB-2782)或C5抑制剂(例如ARC1905[ZIMURA[®]]、特斯多鲁单抗[LFG316]或RA101495)、或其任何组合或全部。在某些实施方案中,兰帕珠单抗用于在编码补体因子I的基因中具有突变的受试者中,所述补体因子I可以是关于对用兰帕珠单抗的治疗的更阳性应答的生物标记物。在一些实施方案中,至少在AMD的早期阶段施用包含补体抑制剂和CPP的TDS(例如,以预防或延迟非中心GA的发作)。在进一步的实施方案中,至少在AMD的中间阶段施用TDS(例如,以治疗非中心GA、或/和预防或延迟中心GA或/和新生血管性AMD的发作)。在再进一步的实施方案中,至少在萎缩性AMD的晚期阶段施用TDS(例如,以治疗中心GA、或/和预防或延迟新生血管性AMD的发作)。在另外的实施方案中,至少在新生血管性AMD中施用TDS,以治疗新生血管性AMD,包括1、2或/和3型NV。

[0689] RPE细胞和视网膜细胞(例如,光感受器)通过细胞凋亡、坏死、细胞裂解或任何其它机制的死亡可以导致RPE和视网膜变性和萎缩。因此,在一些实施方案中,治疗剂是或包括神经保护剂。神经保护剂的实例包括但不限于本文所述的那些。在一些实施方案中,神经保护剂选自乙酸格拉替雷、神经营养因子、细胞凋亡抑制剂、坏死抑制剂、补体抑制剂、抗氧化剂及其组合。在某些实施方案中,神经保护剂是或包括乙酸格拉替雷或/和神经营养因子(例如,CNTF、BDNF或GDNF)。在一些实施方案中,至少在AMD的早期阶段施用包含神经保护剂和CPP的TDS。在进一步的实施方案中,至少在AMD的中间阶段施用TDS。在再进一步的实施方案中,至少在萎缩性AMD的晚期阶段施用TDS。在另外的实施方案中,至少在新生血管性AMD中施用TDS。

[0690] 如果未进行治疗,则在1、2或3型NV中的新血管生长和由此的血管渗漏可以导致在疾病发作的24个月内的中心视力丧失。因此,在一些实施方案中,治疗剂是或包括抗血管生成剂。抗血管生成剂的实例包括但不限于本文所述的那些。在某些实施方案中,抗血管生成剂是或包括抑制血管内皮生长因子(例如VEGF-A、VEGF-B或胎盘生长因子)或关于其的受体的作用的试剂(例如阿柏西普[EYLEA[®]]、溴露珠单抗、贝伐珠单抗[AVASTIN[®]]或雷珠单抗[LUCENTIS[®]])、或/和抑制血小板衍生生长因子(例如PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C、PDGF-D或PDGF-A/B)或关于其的受体的作用的试剂(例如E10030[FOVISTA[®]]或REGN2176-3)。在一些实施方案中,至少在新生血管性AMD中施用包含抗血管生成剂和CPP的TDS,以治疗新生血管性AMD,包括1、2或/和3型NV。在另外的实施方案中,在活跃新生血管形成的体征之前(例如,在干性AMD的晚期或中间阶段或更早)施用TDS,以预防或延迟新生血管性AMD,包括1、2或/和3型NV的发作。可以通过技术如OCT-荧光素血管造影术来检测亚RPE-BL、视网膜下或视网膜内积液的存在,其可以表示活跃的新生血管形成和来自新血管的流体渗漏。

[0691] 包含特定种类的治疗剂的特定治疗剂的TDS可以用于治疗AMD。例如apo模拟物(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)或他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀),可以用作抗血脂异常剂以治疗AMD。此外,包含特定类别的治疗剂的两种或更多种不同治疗剂,例如具有不同作用机制或不同生物学靶的那些的单个TDS、或者两个或更多个TDS,可以用于治疗AMD。例如apo模拟物(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)和他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀),可以用作抗血脂异常剂以治疗AMD。作为另一个实例,抗VEGF/VEGFR剂(例如阿柏西普、溴露珠单抗、贝伐珠单抗

或雷珠单抗)和抗PDGF/PDGFR剂(例如E10030或REGN2176-3),可以用作抗血脂异常剂以治疗新生血管性AMD。

[0692] 另外,包含两种或更多种不同类别的治疗剂,例如靶向AMD的不同潜在因子的那些的单个TDS、或者两个或更多个TDS,可以用于治疗AMD。例如包含抗血脂异常剂(例如apo模拟物,例如apoA-I模拟物[例如L-4F或D-4F]或apoE模拟物[例如AEM-28-14],或他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)的TDS,可以与以下结合使用:包含抗炎剂(例如免疫抑制剂,例如乙酸格拉替雷或糖皮质激素)的TDS、包含补体抑制剂(例如,CFD抑制剂例如兰帕珠单抗或ACH-4471,C3抑制剂例如CB-2782,或C5抑制剂例如ARC1905,LFG316或RA101495)的TDS、包含神经保护剂(例如神经营养因子,例如CNTF、BDNF或GDNF)的TDS、或包含抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂,例如阿柏西普、溴露珠单抗、贝伐珠单抗或雷珠单抗)的TDS、或其任何组合或全部,以治疗萎缩性AMD或/和新生血管性AMD。作为另一个实例,包含抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR试剂,例如阿柏西普、溴露珠单抗、贝伐珠单抗或雷珠单抗)的TDS可以与以下组合使用:包含抗炎剂(例如补体抑制剂,例如C5抑制剂[例如ARC1905或LFG316])的TDS、或包含免疫抑制剂(例如IL-2受体拮抗剂,例如巴利昔单抗或达克珠单抗,或TNF- α 抑制剂例如阿达木单抗或英夫利昔单抗)的TDS,以治疗新生血管性AMD。炎症是NV的刺激,并且因此抗炎剂或免疫抑制剂可以压制NV。

[0693] 可替代地,包含一种或多种不同治疗剂的一个或多个含CPP的TDS、或者具有赋予膜易位的修饰的一种或多种治疗剂,可以与一种或多种其它治疗剂组合使用,而无需CPP或赋予膜易位的修饰的帮助来预防或治疗AMD。例如,他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)可以经口或通过滴眼剂施用,而无需CPP或赋予膜易位的修饰,用于预防或治疗AMD(例如萎缩性或/和新生血管性AMD)。作为另一个实例,抗氧化剂(例如褪黑激素、维生素[例如维生素E]、类胡萝卜素[例如藏红花类胡萝卜素]、锌或OT-551,或其任何组合)可以经口或通过滴眼剂施用,而无需CPP或赋予膜易位的修饰,用于预防或治疗AMD(例如萎缩性AMD)。例如,可以经口服用AREDS或AREDS2制剂、ICAPS[®]制剂、Ocuvite[®]制剂或Saffron 2020TM中的抗氧化剂。作为进一步的实例,NSAID(例如,溴芬酸或其盐[例如钠盐]或昔布类)可以通过滴眼剂或经口施用,而无需CPP或赋予膜易位的修饰,用于预防或治疗AMD(例如萎缩性或/和新生血管性AMD)。作为另外的实例,脉络膜血流量增强剂(例如,MC-1101)可以通过滴眼剂施用,而无需CPP或赋予膜易位的修饰,例如,在AMD发展之前或在早期AMD中,以预防或治疗萎缩性AMD。化学渗透促进剂(CPE)可以任选地用于增强治疗剂通过例如滴眼剂或接触镜递送到眼内。

[0694] 可以通过任何合适的模式施用包含治疗剂和CPP的TDS、或修饰的(例如,装订的、异戊二烯化的、脂化的或偶联至小分子 α -螺旋模拟物)治疗剂。在一些实施方案中,TDS或修饰的治疗剂通过滴眼剂施用。在进一步的实施方案中,TDS或修饰的治疗剂的1、2、3、4种或更多种(例如1或2种)滴眼剂每天施用1、2、3、4次或更多次(例如两次或三次),共至少约1周、2周、3周、1个月、6周、2个月、10周、3个月、4个月、5个月、6个月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年或更长时间,或者直到疾病根据选择的结果量度已成功得到治疗,或者可以由治疗医生确定的时间段。每天局部施加的次数可以基于例如治疗剂从眼组织中的清除速率。因为封装治疗剂的CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体可以以受控和持续的方式释放治疗剂,所以此类TDS可以通过滴眼剂施用,例如每天一次、每2天或3天一次、每周两次或可能每周

一次。所有前述实施方案也适用于包含治疗剂和CPE连同或不连同CPP的组合物。

[0695] 在其它实施方案中,借助于接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)施用含CPP的TDS、修饰的治疗剂、或包含治疗剂和CPE连同或不连同CPP的组合物。接触镜可以设计为在一定时间段内,例如至少约1天、2天、3天、1周或更长时间,将治疗剂递送到眼内。

[0696] 还可以按需(根据需要)使用TDS或修饰的治疗剂。例如,可以通过滴眼剂或接触镜施用TDS或修饰的治疗剂,直到达到选择的结果量度(例如,所有或大多数软性玻璃疣的消除、或者软性玻璃疣体积减少到一定水平),此时可以任选地停止治疗剂的使用。可以通过非侵入性技术例如SDOCT来定量玻璃疣体积。如果监测显示疾病已复发(例如,少数中等大小的玻璃疣的存在或大玻璃疣的存在),则可以重新开始TDS或修饰的治疗剂通过滴眼剂或接触镜的施加。这同样也适用于包含治疗剂和CPE,连同或不连同CPP的组合物的使用。

[0697] 在AMD的较早阶段施用一种或多种治疗剂有利于预防或减慢疾病发展为更严重形式的AMD(例如非中心GA、中心GA或新生血管性AMD)的速度,并且有助于预防或最小化其并发症,例如视力受损或丧失。细胞穿透肽、化学渗透促进剂或赋予膜易位的修饰(例如,装订、异戊二烯化、脂化或偶联至小分子 α -螺旋模拟物)的使用,允许在早期AMD中或甚至在AMD(例如萎缩性AMD)的体征之前,通过滴眼剂或接触镜非侵入性地施用治疗剂。

[0698] X. AMD及其它眼病的治疗

[0699] 本文所述的一种或多种治疗剂(例如抗血脂异常剂,例如apoA-I或apoE模拟物或/和他汀类,任选地与一种或多种其它治疗剂组合),可以用于治疗年龄相关性黄斑变性(AMD)以及与AMD相关的任何症状或并发症。此类症状和并发症的实例包括但不限于脂质(包括中性脂质和修饰脂质)在BrM上的积累,BrM的增厚,富含脂质的碎片的积累,富含脂质的碎片在RPE-BL和BrM ICL之间的沉积(包括基底线性沉积物和玻璃疣),扩散屏障在RPE和脉络膜毛细血管之间的形成,光感受器的变性,地图状萎缩(包括非中心和中心GA),RPE萎缩,新生血管形成(包括1型、2型和3型NV),眼中的渗漏、出血和瘢痕形成,以及视力损害和丧失。

[0700] 作为非限制性实例,抗血脂异常剂(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14、或/和他汀类例如阿托伐他汀或辛伐他汀),可以用于预防与AMD相关的视力受损或丧失、延迟其发作,减缓其进展或减少其程度,或者改善患有AMD的受试者中的视力(例如,视敏度)。可以任选地使用一种或多种其它治疗剂。视力受损或丧失可以与萎缩性AMD(包括非中心或/和中心GA)或新生血管性AMD(包括1、2型或/3NV)相关,或者视力改善可以在患有萎缩性AMD或新生血管性AMD的受试者中发生。

[0701] 除AMD之外,本文描述的一种或多种治疗剂还可以用于治疗其它眼病和病症。可以用本文所述的一种或多种治疗剂治疗的其它眼病和病症的非限制性实例包括青少年黄斑变性(例如斯塔加特病)、黄斑毛细血管扩张、黄斑病变(例如年龄相关性黄斑病变[ARM]和糖尿病性黄斑病变[DMP][包括部分缺血性DMP])、黄斑水肿(例如糖尿病性黄斑水肿[DME,包括临幊上显著的DME、局灶性DME和弥漫性DME]、伊-加二氏综合征[术后黄斑水肿]和RVO[包括中央RVO和分支RVO])后黄斑水肿、视网膜病变(例如糖尿病性视网膜病变[DR,包括在DME患者中]、增生性玻璃体视网膜病变[PVR]、Purtscher视网膜病变和放射性视网膜病变)、视网膜动脉阻塞(RAO,例如中央和分支RAO)、视网膜静脉阻塞(RVO,例如中央RVO[包括伴有囊样黄斑水肿{CME}的中央RVO]和分支RVO[包括伴有CME的分支RVO])、青光眼(包括低眼压

性、正常眼压性和高眼压性青光眼)、高眼压、视网膜炎(例如科茨氏病[渗出性视网膜炎]和色素性视网膜炎[RP])、脉络膜视网膜炎、脉络膜炎(例如匍行性脉络膜炎)、葡萄膜炎(包括前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、伴有或不伴有CME的后葡萄膜炎、全葡萄膜炎和非感染性葡萄膜炎)、视网膜脱离(例如在希林二氏病中)、视网膜色素上皮(RPE)脱离、视杆或/和视锥营养不良、以及除AMD外与增加的细胞内或细胞外脂质贮存或积累相关的疾病。

[0702] 表1提供了可以用于治疗AMD及其它眼病症的治疗剂的非限制性实例。在一些实施方案中,表1中列出的每种治疗剂单独用于治疗AMD或另一种眼病症。在其它实施方案中,表1中列出的每种治疗剂与本文所述的一种或多种其它治疗剂,例如表1中列出的一种或多种其它治疗剂组合使用,以治疗AMD或另一种眼病症。在某些实施方案中,表1中列出的每种治疗剂与apo模拟物(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)或/和他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)组合使用,以来治疗AMD或另一种眼病症。在一些实施方案中,借助于例如滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜),在细胞穿透肽(CPP)或/和化学渗透促进剂(CPE)的帮助下,将表1中列出的每种治疗剂递送到眼内。在进一步的实施方案中,借助于例如滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜),在CPP或/和CPE的帮助下,将apo模拟物(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)或/和他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)递送到眼内。在一些实施方案中,通过含有CPP的TDS施用其为肽或蛋白质的治疗剂。非多肽(例如小分子)治疗剂也可以在CPP(或/和CPE)的帮助下递送到眼内。在某些实施方案中,治疗剂与CPP或/和CPE在眼科制剂中混合。在一些实施方案中,CPP是聚阳离子CPP(例如POD)、富含精氨酸的CPP[例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁(例如R₆或R₉),或TAT相关的CPP例如TAT(49-57)]、或两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)。在某些实施方案中,CPE是或包括表面活性剂,例如非离子表面活性剂(例如皂昔或烷基糖昔,例如1-O-十四烷基-β-D-麦芽糖昔)。在一些实施方案中,将表1中列出的每种治疗剂与聚精氨酸CPP(例如R₆或R₉)和任选的CPE混合,并且借助于例如滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)递送到眼内。

[0703] 表1. 单独或者与一种或多种其它治疗剂(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14、或/和他汀类例如阿托伐他汀或辛伐他汀)组合用于治疗AMD或其它眼病症的治疗剂

功能	示例性活性剂	示例性眼病症
抗血脂异常	ω-3 脂肪酸	干性和湿性 AMD、黄斑水肿
HMG-CoA 还原酶抑制剂	阿托伐他汀	干性 AMD（包括 GA）和湿性 AMD
HMG-CoA 还原酶抑制剂	辛伐他汀	干性 AMD（包括 GA）和湿性 AMD
CETP 抑制剂	安塞曲匹	AMD（包括干性 AMD）
ApoA-I 模拟物	L-4F 或 D-4F	干性 AMD（包括 GA）和湿性 AMD
ApoE 模拟物	AEM-28-14	干性 AMD（包括 GA）和湿性 AMD
重构的 HDL 模拟物	CSL-112	干性和湿性 AMD
<hr/>		
抗氧化剂		
类胡萝卜素	藏红花素或/和藏红花酸	AMD（包括干性 AMD 和 GA）
类胡萝卜素	叶黄素或/和玉米黄素	AMD（包括干性 AMD 和 GA）
ROS 和自由基清除剂	维生素 E(例如 α-生育酚) 或/和维生素 C	AMD（包括干性 AMD 和 GA）
ROS 和自由基清除剂	褪黑激素	AMD（包括干性 AMD 和 GA）
心磷脂过氧化抑制剂 (CPI)	埃拉米肽	AMD（包括干性 AMD）、线粒体眼病（例如莱伯氏遗传性视神经病变）
CPI	SkQ1	AMD（包括干性 AMD）、葡萄膜炎、青光眼、干眼
NADPH 氧化酶抑制剂	GKT-831	干性 AMD（包括 GA）、湿性 AMD、DR、DME、RVO、葡萄膜炎、过敏性结膜炎、干眼
NADH: 泛醌氧化还原酶抑制剂	二甲双胍	AMD（包括干性 AMD 和 GA）
<hr/>		
抗炎		
COX-2 抑制剂	溴芬酸	干性 AMD（包括 GA）、湿性 AMD、ME、眼部炎症（例如葡萄膜炎）
连接蛋白 43 半通道阻滞剂	肽 5 (Peptagon™)	湿性 AMD、DR、ME、DME、
补体抑制剂		
	KSI-401	AMD（包括干性 AMD 和 GA）

[0704]

功能	示例性活性剂	示例性眼病症
CFD 抑制剂	ACH-4471	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
CFD 抑制剂	兰帕珠单抗	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
CFP (备解素) 抑制剂	CLG561	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
C3 抑制剂	APL-2	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
C3 抑制剂	CB-2782	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
C5 抑制剂	ARC1905 (avacincaptad pegol 或 Zimura [®])	干性 AMD (包括 GA)、湿性 AMD、斯塔加特病、非感染性葡萄膜炎、希林二氏病
C5 抑制剂	特斯多鲁单抗 (LFG316)	干性 AMD (包括 GA)、湿性 AMD、葡萄膜炎
C5 抑制剂	RA101495	干性 AMD (包括 GA)、湿性 AMD、葡萄膜炎
免疫抑制剂		
糖皮质激素	地塞米松 (例如 EGP-437、Ozurdex [®] 、Dextenza TM 或 DSP-Visulex)	干性和湿性 AMD、ME、DME、RVO、葡萄膜炎、眼内炎、白内障术后炎症
糖皮质激素	乙酸氟轻松 (例如 Iluvien [®])	干性和湿性 AMD、DME、葡萄膜炎
TNF- α 抑制剂	阿达木单抗	干性和湿性 AMD、葡萄膜炎
钙调磷酸酶抑制剂	他克莫司	干性和湿性 AMD、葡萄膜炎
mTOR 抑制剂	雷帕霉素 (西罗莫司)	干性和湿性 AMD、葡萄膜炎
M1 相关转录的抑制子	TMi-018	干性 AMD (包括 GA)、DR
抗炎和神经保护		
	乙酸格拉替雷	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
	多西环素	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
	米诺环素	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
PDE 抑制剂	异丁司特	干性 AMD (包括 GA)、湿性 AMD、过敏性结膜炎
神经保护剂		
	溴莫尼定	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
	葡萄糖	干性 AMD (包括 GA)、湿性 AMD、色素性视网膜炎 (RP)
	睫状神经营养因子 (CNTF)	干性 AMD (包括 GA)、湿性 AMD、RP、DR、黄斑毛细血管扩张 (MT)
	NT-501 (CNTF 释放细胞)	干性 AMD (包括 GA)、湿性 AMD、RP、DR、MT
	脑源性神经营养因子 (BDNF)	干性 AMD (包括 GA)、湿性 AMD、RP、DR、MT
	神经胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF)	干性 AMD (包括 GA)、湿性 AMD、RP、DR、MT
细胞凋亡/Fas 抑制剂	ONL-1204	干性和湿性 AMD、视网膜脱离、RP
视觉周期调节剂		
RBP4 抑制剂	LBS-008	AMD (包括干性 AMD)、斯塔加特病
RPE65 抑制剂	依米司他	AMD (包括干性 AMD)、DR (例如 增殖性 DR)、斯塔加特病
抗血管生成		
VEGF 抑制剂	Abicipar pegol	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF 抑制剂	阿柏西普 (例如 Eylea [®] 或 OTX-IVT)	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF 抑制剂	Conbercept	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF 抑制剂	OPT-302	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME

[0705]

功能	示例性活性剂	示例性眼病症
VEGF 抑制剂	贝伐珠单抗 (Avastin®)	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF 抑制剂	溴露珠单抗	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF 抑制剂	雷珠单抗 (例如 Lucentis® 或 TransCon 雷珠单抗)	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF 抑制剂	ENV1305	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF 抑制剂	KSI-301	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF 抑制剂	ACU-6151	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME、干性 AMD (包括 GA)
VEGF/PDGF 抑制剂	角鲨胺	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF/PDGF/FGF 抑制剂	核心蛋白聚糖	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME、RP
VEGF 信号传导抑制剂	OCU200	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGFR 酪氨酸激酶 (TK) 抑制剂	KPI-285	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGFR/PDGFR TK 抑制剂	舒尼替尼 (例如 GB-102)	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGFR/PDGFR TK 抑制剂	X-82	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGFR/PDGFR/FGFR TK 抑制剂	帕唑帕尼	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
PDGF 抑制剂	E10030 [Fovista®]	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF/ 血管生成素 -2 (ANG-2) 抑制剂	ABP-201	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
VEGF/ANG-2 抑制剂	RG7716	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
整联蛋白抑制剂	ALG-1001 (Luminate®)	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
整联蛋白抑制剂	SF0166	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
MMP 抑制剂	米诺环素 (例如 NM108)	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME、葡萄膜炎
组织因子抑制剂	ICON-1	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
SRPK1 抑制剂	SPHINX31	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
激肽释放酶抑制剂	KVD001	湿性 AMD、DR、DME、RVO 后 ME
抗纤维化/抗瘢痕形成		
TGF-β 抑制剂	核心蛋白聚糖	PVR
TGF-β 抑制剂	IL-10	PVR
抗增殖	5-氟尿嘧啶 (5-FU)	PVR
VE-PTP 抑制剂	AKB-9778	DR (包括非增殖性 DR)
血管调节剂		
血管扩张剂	MC-1101	AMD (包括干性 AMD)
α_2 -肾上腺素能受体激动剂	溴莫尼定	青光眼
未知	RO7171009	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
晶体蛋白稳定剂	VP1-001	晶状体病症 (例如白内障和老花眼)
细胞替换		
hESC 衍生的 RPE 细胞	OpRegen® 细胞	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
hESC 衍生的 RPE 细胞	CPCB-RPE1 细胞	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
hESC 衍生的 RPE 细胞	MA09-hRPE 细胞	AMD (包括干性 AMD 和 GA)
人视网膜祖细胞	jCell 细胞	AMD (包括干性 AMD 和 GA)、RP
人脐带组织衍生的细胞	帕卢考尔 (Palucorcel) (CNTO 2476)	AMD (包括干性 AMD 和 GA)、RP

[0706]

[0707] 作为说明性实例,葡萄糖可以用于治疗特征在于视锥光感受器功能丧失的眼病症,例如色素性视网膜炎 (RP)、干性AMD (包括GA) 或湿性AMD。RP和AMD中的视杆光感受器的变性或死亡预防来自RPE细胞的葡萄糖释放。葡萄糖饥饿的视锥光感受器具有受损的功能,并且不再能够合成视觉上富含色素的视锥外节 (COS),导致COS丧失和中心视力降低或丧

失,尽管仍然存在活的视锥核。葡萄糖疗法重新激活变性或休眠视锥细胞,并且恢复视锥细胞功能和COS合成,从而改善RP和AMD中的中心视力。参见例如W.Wang等人,Cell Reports,15:372-385(2016),以及H.Kaplan等人,Trans.Vis.Sci.Tech.,6:5(2017)。葡萄糖可以单独使用或者与本文所述的一种或多种其它治疗剂(例如,神经营养因子例如CNTF、BDNF或GDNF,抗炎剂例如NSAID[例如溴芬酸]、或抗血脂异常剂例如apoA-I模拟物[例如L-4F或D-4F]或apoE模拟物[例如AEM-28-14],或/和他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀)组合使用,以治疗特征在于视锥功能丧失的眼病症,例如RP或AMD。在一些实施方案中,借助于例如滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜),在CPP或/和CPE的帮助下,将葡萄糖和任选地另外的治疗剂(例如神经营养因子、抗炎剂或抗血脂异常剂)递送到眼内。在某些实施方案中,借助于例如滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜),在CPP或/和CPE的帮助下,将相同制剂中的葡萄糖和另外的治疗剂(例如神经营养因子、抗炎剂或抗血脂异常剂)递送到眼内。

[0708] 作为另一个实例,一种或多种治疗剂可以用于治疗增生性玻璃体视网膜病变(PVR)。在一些实施方案中,一种或多种治疗剂选自TGF- β 1抑制剂(例如核心蛋白聚糖、tranlisat和IL-10)、PDGF抑制剂、PDGFR激酶抑制剂(例如、AG1295)、抗增殖剂(例如烷基磷酸胆碱、柔红霉素、依托泊昔、5-氟尿嘧啶、氨基葡萄糖、金丝桃素、视黄酸、他克莫司和紫杉醇)、细胞迁移抑制剂(例如rho激酶[ROCK]抑制剂,例如法舒地尔)、抗炎剂(例如TNF- α 抑制剂、IL-6抑制剂和糖皮质激素[例如曲安奈德]、及其组合。在某些实施方案中,借助于例如滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜),使用CPP或/和CPE,将一种或多种治疗剂递送到眼内。

[0709] 在一些实施方案中,抗血脂异常剂(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14、或/和他汀类例如阿托伐他汀或辛伐他汀),单独或者与一种或多种其它治疗剂组合用于治疗除AMD外的眼病症。在某些实施方案中,具有抗炎特性的抗血脂异常剂(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14),单独或与另一种治疗剂组合用于治疗炎性眼病症,例如葡萄膜炎。在这种情况下,apo模拟物(例如L-4F、D-4F或AEM-28-14)充当抗炎剂,并且可以代替例如甾体或非甾体抗炎药利用。在进一步的实施方案中,抗血脂异常剂(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14),与抗VEGF/VEGFR剂、神经保护剂、激酶抑制剂或c-肽(连接肽)或其任何组合或全部结合,用于治疗糖尿病性视网膜病变。

[0710] 在另外的实施方案中,抗血脂异常剂(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14、或/和他汀类例如阿托伐他汀或辛伐他汀)与抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR试剂,例如阿柏西普、溴露珠单抗、贝伐珠单抗或雷珠单抗,或/和抗PDGF/PDGFR试剂,例如E10030或REGN2176-3)组合使用,以治疗除AMD之外的其它眼病症。可以用此类组合治疗的其它眼病症的实例包括但不限于DMP(包括部分缺血性DMP)、DME(包括临上显著的DME、局灶性DME和弥散性DME)、糖尿病性视网膜病变(包括在DME患者中)、RVO(包括中央RVO[例如伴有CME的中央RVO]和分支RVO[例如伴有CME的分支RVO])、RVO(包括中央RVO和RVO分支)后的黄斑水肿、伊-加二氏综合征(术后黄斑水肿)、以及葡萄膜炎包括伴有CME的后葡萄膜炎)。抗血脂异常剂(例如apo模拟物或他汀类)的有益特性,例如apoA-I模拟物和apoE模拟物的强抗炎特性以及他汀类的抗氧化特性,可以增加抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂或抗PDGF/PDGFR剂)在此类眼病症的治疗中的有效性。

[0711] 在进一步的实施方案中,神经保护剂,任选地与一种或多种其它治疗剂组合,用于治疗变性(例如神经变性)眼病症。神经保护剂的实例包括但不限于本文所述的那些。在一些实施方案中,神经保护剂是或包括神经营养因子。神经营养因子的实例包括但不限于本文所述的那些。在某些实施方案中,神经营养因子是或包括CNTF、GDNF、BDNF或NGF或其任何组合。变性(例如神经变性)眼病症的实例包括但不限于本文所述的那些。在某些实施方案中,变性(例如神经变性)眼病症是AMD(萎缩性或新生血管性)、糖尿病性视网膜病变、色素性视网膜炎或视杆或/和视锥营养不良。

[0712] 与使用一种或多种治疗剂(例如抗血脂异常剂,例如apoA-I或apoE模拟物或/和他汀类,任选地与一种或多种其它治疗剂组合)治疗AMD有关,并且在本文其它地方描述的实施方案,也适用于使用一种或多种此类治疗剂治疗其它眼病症。此类实施方案包括但不限于涉及与以下有关的实施方案:与细胞穿透肽混合、非共价结合或共价键合的治疗剂,封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中的治疗剂,与小分子 α -螺旋模拟物偶联的治疗剂,以及修饰的(例如,装订的、异戊二烯化的或脂化的)治疗剂,其中每一种都可以通过任何合适的模式,例如通过滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)施用。

[0713] XI. 治疗剂的施用

[0714] 本文所述的治疗剂可以通过任何合适的方法,包括用于局部或全身施用的任何合适的手段,施用于受试者。在某些实施方案中,通过滴眼剂、接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)、玻璃体内注射或植入、结膜下注射或植入、视网膜下注射或植入、球筋膜下注射或植入、眼球周注射、经口摄入、静脉内注射或输注、或者皮下注射或输注施用治疗剂。

[0715] 在一些实施方案中,一种或多种或所有治疗剂是局部施用的。治疗剂的局部施用可以更有效地将试剂递送至靶位点,避免首过代谢,并且需要试剂的较低施用剂量,并且从而可以减少由试剂引起的任何副作用。随着AMD或另一种眼病症的病理事件在眼中发生,用于治疗AMD或另一种眼病症的治疗剂可以局部施用于眼,用于更有效的治疗。例如,在布鲁赫膜(BrM)、RPE-BL间隙下和视网膜下腔中积累的含脂质材料(例如脂质、脂蛋白和载脂蛋白)似乎具有眼内起源(例如由视网膜色素上皮[RPE]细胞分泌)。因此,此类物质的积累中的更有效减少可以涉及将一种或多种抗血脂异常剂局部施用至眼中的靶部位。

[0716] 局部施用的潜在途径/模式包括但不限于房水内(房水)、眼球周、眼球后、脉络膜上、结膜下、眼内、眼周、视网膜下、巩膜内、后巩膜旁(posterior juxtascleral)、经巩膜、球筋膜下、玻璃体内和经玻璃体。视网膜下施用在视网膜下方施用治疗剂,所述视网膜下方例如视网膜下腔、RPE、RPE-BL间隙下或脉络膜、或其任何组合或全部。局部施用的潜在部位包括但不限于眼的前房(房水)和后房、玻璃体液(玻璃体)、视网膜(包括黄斑或/和光感受器层)、视网膜下腔、RPE、RPE-BL间隙下、脉络膜(包括BrM和脉络膜毛细血管内皮)、巩膜和球筋膜囊/腔下。

[0717] 在一些实施方案中,治疗剂跨越巩膜和脉络膜递送至玻璃体液,它可以由其扩散到靶组织,例如视网膜(例如光感受器)、视网膜下腔、RPE、RPE-BL间隙下或BrM、或其任何组合或全部。在其它实施方案中,治疗剂跨越巩膜和脉络膜递送至靶组织,例如视网膜(例如光感受器)、视网膜下腔、RPE或/和RPE-BL间隙下,如果BrM是靶组织,则它可以由其扩散到BrM。在进一步的实施方案中,例如,将治疗剂眼内施用到眼的前房或后房、玻璃体液、视网膜或视网膜下腔内。

[0718] 局部施用的潜在手段包括但不限于注射、植入和用于局部施用于眼的手段,例如滴眼剂和接触镜(例如角膜镜和巩膜镜)。在一些实施方案中,一种或多种治疗剂通过玻璃体内(例如微玻璃体内)、结膜下、视网膜下或球筋膜下注射或植入来施用。例如,可以将载脂蛋白模拟物(例如apoA-I模拟物,例如L-4F,或apoE模拟物,例如AEM-28-14)注射到眼的玻璃体液内、结膜之下、视网膜下方或球筋膜囊下,每1个月、6周、2个月、10周或3个月一次,共由治疗医生确定的时间段(例如,至少约6个月、12个月、18个月、24个月或更长时间),以治疗例如萎缩性AMD(包括非中心或/和中心地图状萎缩)或/和新生血管性AMD。作为另一个实例,可以玻璃体内注射抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂,例如阿柏西普、溴露珠单抗、贝伐珠单抗或雷珠单抗),每1个月、6周、2个月、10周或3个月一次,共由治疗医生确定的时间段(例如,至少约6个月、12个月、18个月、24个月或更长时间),以治疗例如新生血管性AMD。

[0719] 可以比玻璃体内注射更不频繁地施用治疗剂的方法是后巩膜旁储库。例如,Retaane[®]是钝圆的、有色的、后巩膜旁储库插管,其将一定量(例如约15mg)的乙酸阿奈可他递送到直接在黄斑后面的巩膜上,同时保持眼球完整。与雷珠单抗、阿柏西普或溴露珠单抗分别为每月、两个月或三个月一次的玻璃体内注射相比,乙酸阿奈可他可以使用这种递送方法每6个月施用一次。此外,后巩膜旁储库极大降低了伴随频繁玻璃体内注射可能发生的眼内感染、眼内炎和视网膜脱离的风险。

[0720] 尽管将治疗剂局部施用于眼用于治疗AMD或另一种眼病症可能具有优点如更大的功效和减少的副作用,但在某些情况下可能需要治疗剂的全身施用。例如,如果例如无法对于该治疗剂开发用于局部递送的局部制剂(例如滴眼剂或接触镜),则由于易于使用和非侵入性,治疗剂的经口施用可以增加患者的依从性。作为另一个实例,AMD的病理事件可能具有非局部组分。例如,RPE细胞分泌到BrM、RPE-BL间隙下和视网膜下腔内的含脂质材料的量可能部分受到血浆脂质(例如胆固醇和脂肪酸)和脂蛋白(例如LDL)由RPE细胞摄取的影响。在这种情况下,可能期望全身施用一种或多种抗血脂异常剂,其降低此类肝脂质和脂蛋白由肝的产生。

[0721] 在一些实施方案中,一种或多种治疗剂是全身施用的。全身施用的潜在途径包括但不限于经口、肠胃外(例如,皮内、皮下、肌内、血管内、静脉内、动脉内、腹膜内、髓内、鞘内和局部)、腔内和局部(例如,经皮、经粘膜、鼻内[例如,通过鼻喷雾剂或滴剂]、肺[例如,通过经口或鼻吸入]、颊、舌下、直肠[例如,通过栓剂]和阴道[例如,通过栓剂])。

[0722] 在某些实施方案中,一种或多种抗血脂异常剂是全身施用的。例如,在某些实施方案中,他汀类或/和贝特类是经口施用的,或/和GLP-1受体激动剂是皮下施用的。在进一步的实施方案中,一种或多种抗氧化剂是全身施用的。例如,在某些实施方案中,维生素(例如维生素C和维生素E)、类胡萝卜素(例如β-胡萝卜素、藏红花类胡萝卜素和黄叶素)或/和锌是经口施用的。在再进一步的实施方案中,一种或多种抗炎剂是全身施用的。例如,在某些实施方案中,NSAID(例如昔布类)是经口施用的,或/和补体抑制剂(例如抗C5抗体,例如LFG316)是静脉内施用的。

[0723] 在一些实施方案中,借助于表达多肽治疗剂的病毒(例如,腺病毒或慢病毒)载体,施用一种或多种多肽治疗剂(例如内源性血管生成抑制剂,例如可溶性VEGFR[例如VEGFR1]、或血管抑素或/和内皮抑素)。例如,AVA-101包含腺相关病毒2(AAV2)载体,其含有

编码可溶性VEGFR1 (FLT-1) 的基因。将AVA-101局部施用到眼(例如RPE或脉络膜毛细血管内皮)内,导致通过宿主视网膜细胞的可溶性VEGFR1表达。可溶性VEGFR1蛋白在细胞外间隙与VEGF结合,其预防VEGF与膜结合的VEGFR结合,且从而抑制血管生成。AVA-101可以作为例如单次视网膜下注射施用,用于治疗例如新生血管性AMD(包括1、2或/和3型新生血管形成),其排除了关于多次或频繁注射的需要。

[0724] 在另外的实施方案中,借助于产生多肽治疗剂,并且封装在聚合物颗粒或聚合物植入物内的基因工程细胞(例如NTC-201细胞),施用一种或多种多肽治疗剂(例如神经保护剂[例如睫状神经营养因子]或抗血管生成剂[例如抗VEGF剂,例如可溶性VEGFR])。例如,将含有编码睫状神经营养因子(CNTF)的基因的表达载体转染到RPE细胞内,以产生基因工程的NTC-201细胞。将NTC-201细胞封装在例如半透性中空纤维膜胶囊中,所述胶囊包含在六股聚对苯二甲酸乙二醇酯纱线的支架中。胶囊和支架维持细胞(例如,生长支持和营养素的递送)。在将基于封装细胞的药物递送系统植入例如玻璃体腔中之后(例如,通过巩膜接近),NTC-201细胞穿过半透性胶囊产生并分泌CNTF。此类封装的细胞技术(例如,NT-501)提供了CNTF的受控、连续和持续递送,并且将CNTF的半衰期从约1-3分钟延长到约20-50个月。CNTF使用此类封装的细胞技术的眼内递送可以例如减少与视网膜细胞变性相关的光感受器丧失,并且因此可以用于预防以下、延迟以下的发作或减缓以下的进展:例如地图状萎缩(包括中心GA)、新生血管性AMD或/和视力丧失。

[0725] 一种或多种多肽治疗剂也可以经由施用产生且释放此类多肽的天然存在的细胞来递送。例如,据报道,通过产生和释放神经保护剂如神经营养因子,衍生自脐带组织的细胞可以援救光感受器和视觉功能。

[0726] 用于治疗AMD或另一种眼病的特定治疗剂的治疗有效量和施用频率、以及治疗长度可以取决于各种因素,包括眼病,疾病的严重程度,治疗剂的效力,施用模式,受试者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食,以及受试者对治疗的应答,并且可以由治疗医生确定。在一些实施方案中,一种或多种治疗剂的给药方案包括一个或多个负荷剂量,随后为一个或多个维持剂量。一个或多个负荷剂量被设计为更快速地在靶位点处建立治疗剂的治疗有效水平,而一个或多个维持剂量被设计为建立用于治疗期的治疗剂的治疗有效水平。可以例如通过施用比维持剂量更大(例如,大2、3、4或5倍)的剂量,或者通过在治疗开始时更频繁地(例如,2、3、4或5倍更频繁地)施用与维持剂量基本上相似的剂量来提供负荷剂量。例如,为了治疗新生血管性AMD(包括1、2或/和3型新生血管形成),在某些实施方案中,通过玻璃体内注射(每月一次约2mg,共3个月)施用抗血管生成剂阿柏西普的三个负荷剂量,随后为每2个月一次的维持剂量(约2mg),共如由主治医生确定的时间段。

[0727] 在AMD的早期、中期和晚期阶段,以及在萎缩性AMD和新生血管性AMD中,可以使用本领域已知的各种方法(为了简便起见,在本文中称为“诊断”方法)来监测AMD的进展和治疗。此类方法包括但不限于结构性SDOCT(其揭示玻璃疣和RPE,并且可以定量玻璃疣总体积并监测疾病的进展)、高光谱自发荧光(其可以检测玻璃疣和基底线性沉积物特有的荧光团)、彩色眼底照相术、定量眼底自发荧光(qAF)和OCT-荧光素血管造影术(FA),并且可以检查参数如视锥介导的视力(例如,最佳矫正视力[BCVA,其持续直到疾病晚期]、用早期治疗糖尿病视网膜病变研究(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)(ETDRS)视力表或斯内伦视力表的视力、用Pelli-Robson视力表的对比敏感度、低亮度视敏度[用中性密度

滤光片以减少视网膜照度测量的视敏度]、以及视物变形的发展)、以及视杆介导的视力(例如,暗适应动力学[其为跟踪疾病进展的黄斑功能的灵敏量度])。例如,预期治疗保持稳定或改善由视锥光感受器介导的明(白昼)视觉、以及由视杆光感受器介导的暗(夜间)视觉。作为另一个实例,可以用qAF评价RPE细胞的健康,其中qAF强度的中稳定性或增加可以指示稳定或改善的RPE健康,因为qAF强度中的减少可以表明RPE细胞的变性。qAF可以用于定量地图状萎缩的面积或大小,并且因此监测非中心GA或中心GA的进展,如关于兰帕珠单抗的MAHALO II期研究中完成的。RPE细胞的健康也可以用SDOCT进行评价,其中视网膜内的玻璃疣垂直上方的超反射灶的存在指示迁移性RPE细胞,其表明RPE层即将在RPE细胞和光感受器萎缩之前崩解。弱RPE健康可以是萎缩性AMD和新生血管性AMD中的弱视觉结果的指标。作为进一步的实例,OCT-FA可以检测到RPE-BL下、视网膜下或视网膜内积液的存在,其可以表明活跃的新生血管形成和来自新血管的流体渗漏。

[0728] 诊断方法的采用允许使用一种或多种治疗剂(例如抗血脂异常剂,例如apo模拟物或他汀类、抗血管生成剂或补体抑制剂、或其任何组合或全部),监测且调整早期、中期或晚期AMD,或者萎缩性AMD或新生血管性AMD的治疗过程。例如,抗血脂异常剂(例如apo模拟物,例如apoA-I模拟物[例如L-4F]或apoE模拟物[例如AEM-28-14])可以通过注射(例如,玻璃体内、结膜下、视网膜下或球筋膜下注射)进行施用,用于治疗早期、中期或晚期AMD,或者萎缩性AMD或新生血管性AMD。在治疗的初始阶段过程中,抗血脂异常剂可以以一定的注射频率和一定剂量/注射进行施用。如果一种或多种诊断方法显示疾病中的基本改善、或在显著治疗长度后疾病中的稳定性(例如,SDOCT显示软性玻璃疣体积的基本减少、或在显著治疗长度后软性玻璃疣体积中的稳定性),则抗血脂异常剂可以更不频繁地或/和以更低的剂量/注射进行注射,或者抗血脂异常剂可以更不频繁地和以更高的剂量/注射进行注射,使得在一定时间段内施用基本上相似的总剂量。另一方面,如果一种或多种诊断方法显示在治疗的初始阶段后疾病的恶化、或疾病中无变化(特别是以疾病的更严重形式,例如非中心或中心地图状萎缩或者新生血管性AMD)(例如,SDOCT显示在治疗的初始阶段后软性玻璃疣体积中的增加、或软性玻璃疣体积中无变化),则抗血脂异常剂可以更频繁地或/和以更高的剂量/注射进行注射。如果一种或多种诊断方法显示疾病中的明显改善(例如,SDOCT显示所有或大多数软性玻璃疣的消除),则可以暂停或停止用抗血脂异常剂的治疗。然而,如果一种或多种诊断方法显示在一定时间段后的疾病复发(例如,SDOCT显示可观或显著量的软性玻璃疣),则可以重新开始用抗血脂异常剂的治疗,例如已导致明显改善的治疗方案。可以使用诊断方法监测AMD的进展和治疗,以相应地调整治疗。此类治疗方案可以被称为“根据需要”或“按需”方案。根据需要的方案涉及常规的临床就诊(例如,每4、6、8周一次),使得可以执行一种或多种诊断方法,以监测AMD的进展和治疗,尽管根据诊断测试的结果,在临床就诊期间可能不施用治疗剂。

[0729] 作为用通过注射(例如玻璃体内、结膜下、视网膜下或球筋膜下注射)施用的抗血脂异常剂(例如apo模拟物,例如apoA-I模拟物[例如L-4F]或apoE模拟物[例如AEM-28-14])治疗早期、中期或晚期AMD,或者萎缩性AMD或新生血管性AMD的另一个实例,抗血脂异常剂可以在治疗的初始阶段过程中以一定的注射频率(例如每月一次)和以一定剂量/注射进行施用。在治疗的第二阶段过程中,抗血脂异常剂可以更不频繁地(例如,每6或8周一次)、以及以与初始剂量/注射相同的剂量/注射或以更高的剂量/注射进行注射,使得在一定时间

段内施用基本上相似的总剂量。治疗的第二阶段可以持续选择的时间段。在任选的治疗的第三阶段过程中,抗血脂异常剂可以甚至更不频繁地(例如,每10或12周一次)、以及以与初始剂量/注射相同的剂量/注射或以更高的剂量/注射进行注射,使得在一定时间段内施用基本上相似的总剂量。任选的治疗的第三阶段可以持续选择的时间段。以此类推。此类治疗方案可以被称为“治疗和扩展”方案。在治疗的初始/第一阶段、第二阶段、任选的第三阶段以及任何另外的任选阶段,可以执行一种或多种诊断方法,以监测AMD的进展和治疗,并且可能根据诊断测试的结果来调整治疗。例如,如果一种或多种诊断方法显示疾病的恶化(例如,SDOCT显示软性玻璃疣体积中的增加),则抗血脂异常剂可以更频繁地或/和以更高的剂量/注射进行注射。相比之下,如果一种或多种诊断方法显示疾病中的稳定性或改善(例如,SDOCT显示软性玻璃疣体积的稳定性或减少),则抗血脂异常剂可以更不频繁地或/和以更低的剂量/注射进行注射,或者抗血脂异常剂可以更不频繁地和以更高的剂量/注射进行注射,使得在一定时间段内施用基本上相似的总剂量。与根据需要的方案不同,治疗和扩展方案不涉及常规的诊断就诊,但在常规的治疗就诊中施用治疗剂(其频率在治疗的第二阶段和任选的第三阶段中降低),即使施用的治疗剂或剂量在那个时间可能不是医学上需要的。频繁的临床就诊(无论是用于监测或/和治疗)和频繁的(例如每月一次)注射可以具有负面影响,例如降低的患者依从性、不利的医学效应(例如快速耐受性)和增加的卫生保健成本。治疗和扩展方案超过根据需要的方案的潜在优点在于,它可以降低对于监测和治疗进行的临床就诊的总数目。

[0730] 作为治疗和扩展方案的说明性实例,对于新生血管性AMD的治疗,抗血管生成剂(例如抗VEGF剂,例如贝伐珠单抗、雷珠单抗或阿柏西普),无论是单独还是与一种或多种其它治疗剂(例如,抗炎剂或/和抗血脂异常剂)组合,可以每4、6或8周(例如,玻璃体内)注射一次,直至达到最大效应,例如视网膜下积液或/和视网膜内积液的基本上完全消退,而无新的视网膜出血,或者在不存在新的视网膜出血的情况下,对于至少两次连续的临床就诊,OCT-FA中没有视网膜下积液或/和视网膜内积液的进一步减少。在这种情况下,抗血管生成剂可以更不频繁地进行注射(注射之间的间隔可以延长例如约2或4周)。如果疾病保持稳定,则注射之间的间隔可以每次延长例如约2或4周,并且总的延长期可以高达例如约3、4、5或6个月。如果患者显示疾病中的相对轻度的恶化(例如,相对少量的视网膜下积液或/和视网膜内积液的再次出现或者其量中的相对较小的增加),则抗血管生成剂的注射之间的间隔可以缩短例如约1或2周。如果疾病恶化很严重,则可以重新开始抗血管生成剂的频繁注射(例如,每4、6或8周一次)。类似的原则也适用于用任何其它种类的治疗剂用于治疗萎缩性AMD或新生血管性AMD的治疗和扩展方案,所述治疗剂包括但不限于抗血脂异常剂(例如apo模拟物,例如apoA-I模拟物[例如L-4F]或apoE模拟物[例如AEM-28-14]、以及补体抑制剂(例如,补体因子D抑制剂例如兰帕珠单抗、C3抑制剂例如CB-2782、或者C5抑制剂例如ARC1905或LFG316)。

[0731] 作为用于治疗早期、中期或晚期AMD,或者萎缩性AMD或新生血管性AMD的根据需要的方案或治疗和扩展方案的替代,治疗剂(例如抗血脂异常剂、抗血管生成剂或补体抑制剂)可以以基本上相同的施用频率和基本上相同的剂量/施用进行施用,用于由治疗医生选择的基本上整个治疗长度,或者直至一种或多种诊断方法指示该疾病根据任何选择的结果量度已成功治疗。此类治疗方案可以被称为“固定常规”方案。

[0732] XII. 药物组合物、递送系统和试剂盒

[0733] 本公开内容提供了药物组合物，其包含本文所述的一种或多种治疗剂或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。药物组合物一般含有治疗有效量的治疗剂，但可以含有其适当的级分。如果两种或更多种治疗剂用于治疗眼病症（例如，AMD），则治疗剂可以包含在相同的药物组合物或不同的组合物中。

[0734] 药物组合物含有以基本上纯的形式的治疗剂。在一些实施方案中，大分子（例如，肽、蛋白质、多核苷酸或肽核酸）治疗剂的纯度为至少约90%、95%、96%、97%、98%或99%（例如，至少约95%或98%）。在进一步的实施方案中，小分子治疗剂的纯度为至少约95%、96%、97%、98%或99%（例如，至少约98%或99%）。

[0735] 药物组合物/制剂可以以无菌形式进行制备。例如，用于通过注射或输注肠胃外施用的组合物/制剂一般是无菌的。通过滴眼剂或注射用于施用到眼内的组合物/制剂也可以以无菌形式进行制备。根据本领域技术人员已知的药物级灭菌标准，例如在美国药典第797、1072和1211章以及美国联邦法规（Code of Federal Regulations）211的第21篇中公开或要求的那些，来配制或制造无菌组合物/制剂。

[0736] 药学上可接受的载体和赋形剂包括药学上可接受的媒介物、物质和材料。赋形剂类型的非限制性实例包括液体和固体填料、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、表面活性剂、分散剂、崩解剂、乳化剂、湿润剂、悬浮剂、增稠剂、溶剂、等渗/等渗剂、缓冲剂、pH调节剂、吸收延迟剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、抗微生物剂、抗菌剂、抗真菌剂、螯合剂、佐剂、甜味剂、调味剂、着色剂、封装材料和包衣材料。此类赋形剂在药物制剂中的使用是本领域已知的。例如，常规的媒介物和载体包括但不限于水性溶剂{例如，盐水、缓冲盐水（例如，磷酸盐缓冲盐水[PBS]）和等渗溶液（例如，林格氏溶液）}、有机溶剂（例如，二甲基亚砜[DMSO]）和醇（例如乙醇、甘油和丙二醇）、以及油（例如植物油，例如橄榄油和芝麻油）。除非任何常规载体或赋形剂与治疗剂不相容，否则本公开内容涵盖常规载体和赋形剂在含有本文所述治疗剂的制剂中的用途。参见例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams&Wilkins (Philadelphia, Pennsylvania) (2005); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第5版, Rowe等人, 编辑, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association (2005); Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版, Ash和Ash编辑, Gower Publishing Co. (2007); 以及Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson, 编辑, CRC Press LLC (Boca Raton, Florida) (2004)。

[0737] 作为说明性实例，一种或多种治疗剂可以配制用于递送到眼内（例如，通过滴眼剂，接触镜，或者玻璃体内、结膜下、视网膜下或球筋膜下注射）。可以用于制备此类制剂的载体和赋形剂包括但不限于溶剂（例如水性溶剂，例如水、盐水和PBS）、等渗/等渗剂（例如NaCl和糖[例如，蔗糖]）、pH调节剂（例如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠）、以及乳化剂（例如非离子表面活性剂，例如聚山梨醇酯[例如聚山梨醇酯20]）。

[0738] 为了增强治疗剂递送到眼内，在一些实施方案中，药物组合物包含与治疗剂混合的一种或多种细胞穿透肽（CPP）或/和一种或多种化学渗透促进剂（CPE）。CPP的使用还可以允许治疗剂递送到眼的靶细胞内，例如表达神经营养因子的质粒DNA递送到RPE细胞内。在进一步的实施方案中，药物组合物包含本文所述的任何含CPP的经上皮、经膜或经粘膜药物

递送系统(TDS)。

[0739] 如果治疗剂是肽或蛋白质,则制剂可以含有一种或多种物质,其增加肽/蛋白质溶解性、抑制肽/蛋白质聚集、减少溶液粘度或增加肽/蛋白质稳定性的、或其任何组合或全部。此类物质的实例包括但不限于亲水性或极性氨基酸(例如精氨酸和组氨酸)、多元醇(例如肌醇、甘露醇和山梨糖醇)、糖类{例如葡萄糖(包括D-葡萄糖[右旋糖])、乳糖、蔗糖和海藻糖}、渗透物(例如海藻糖、牛磺酸、氨基酸[例如甘氨酸、肌氨酸、丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、 β -丙氨酸和 γ -氨基丁酸]、以及甜菜碱[例如三甲基甘氨酸和三甲胺N-氧化物])、以及非离子表面活性剂{例如烷基多糖昔、ProTek[®]烷基糖(例如与长链脂肪酸或相应的长链醇偶联的单糖[例如葡萄糖]或二糖[例如麦芽糖或蔗糖])、以及聚丙二醇/聚乙二醇嵌段共聚物(例如泊洛沙姆[例如PluronicTM F-68]和Genapol[®] PF-10及其变体)}。由于此类物质增加肽/蛋白质的溶解度,因此它们可以用于增加肽/蛋白质的浓度,且因此降低施用给定量的肽或蛋白质所需的体积,其可以具有有益效应,例如降低的眼压(例如,在玻璃体内注射中)。另外,在冻干的肽和蛋白质的制备、贮存和重构过程中,此类物质可以用于稳定肽和蛋白质。

[0740] 在一些实施方案中,借助于滴眼剂施用治疗剂,无论是小分子还是大分子。在其它实施方案中,借助于接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)施用小分子或大分子治疗剂。如本文其它地方所述,可以通过使用CPP或/和CPE来帮助治疗剂递送到眼内。

[0741] 在进一步的实施方案中,借助于Visulex-P眼涂药器系统,将小分子药物被动递送到眼内。在其它实施方案中,借助于Visulex-I眼涂药器系统,将大分子药物主动递送到眼内,所述Visulex-I眼涂药器系统使用离子电渗疗法来诱导电渗透。两种Visulex系统均为非侵入性的、经巩膜、巩膜镜样药物递送系统,其将药物局部施加到眼的巩膜表面上,并且在约5-10分钟内,药物通过经巩膜途径从眼的前部扩散到眼的后部。在渗透通过例如结膜和巩膜孔时,药物穿过眼的脉络膜上腔的高渗透性球形层。

[0742] 在一些实施方案中,一种或多种治疗剂独立地从持续释放组合物中递送。如本文使用的,术语“持续释放组合物”涵盖持续释放、延长释放、延长的释放、缓慢释放、延迟释放和控制释放的组合物、系统和装置。持续释放组合物的使用可以具有益处,例如在一段时间内递送至靶部位的药物量的改善概况,以及由于对于药物施用执行的较少侵入性的程序(例如,注射到眼内),改善的患者依从性和健康。在一些实施方案中,持续释放组合物是药物封装系统,例如纳米颗粒、微粒、由例如可生物降解的聚合物或/和水凝胶制成的圆柱体或胶囊。在某些实施方案中,持续释放组合物包含水凝胶。水凝胶可以由其组成的聚合物的非限制性实例包括聚乙烯醇,丙烯酸酯聚合物(例如聚丙烯酸钠),以及具有相对大量的亲水基团(例如羟基或/和羧酸根基团)的其它均聚物和共聚物。在其它实施方案中,持续释放药物封装系统包含膜包围的储存器,其中所述储存器含有药物并且该膜对药物可渗透。

[0743] 在某些实施方案中,持续释放组合物由水凝胶组成,所述水凝胶通过组合纤维素聚合物(例如,羟丙基甲基纤维素或其衍生物)和聚苯乙烯纳米颗粒而形成。此类水凝胶可以通过例如滴眼剂、注射或植入而局部施用于眼。纤维素聚合物和聚苯乙烯纳米颗粒的聚合物链可以在压力下形成松弛键,其允许水凝胶在推动通过针时易于流动,但可以在压力释放的几秒钟内形成固化键,其允许水凝胶在眼中转化成药物携带胶囊。在某些实施方案

中,水凝胶装载有肽或蛋白质,例如载脂蛋白模拟物或抗VEGF/VEGFR剂。随着水凝胶的边缘通过暴露于眼中的水逐渐侵蚀,肽或蛋白质可以从水凝胶中释放,其允许肽或蛋白质经过数月且可能数年的过程从水凝胶中释放。

[0744] OTX-TKI是持续释放植入物,其由生物可吸收的水凝胶组成,并且在可注射纤维中含有受体酪氨酸激酶抑制剂(例如用于治疗例如湿性AMD的VEGFR TKI)的颗粒。OTX-TKI可以通过例如玻璃体内注射来植入,并且可以经过约6个月的时期,将药物递送至靶组织。类似地,OTX-IVT是持续释放的玻璃体内植入物,其设计为经过约4-6个月的时期递送抗VEGF剂(例如阿柏西普)。OTX-TKI或OTX-IVT持续释放植入物可以适于递送作为TKI或抗VEGF剂的替代或补充的其它种类的治疗剂,例如抗血脂异常剂(例如apo模拟物,例如apoA-I模拟物[例如L-4F或D-4F]、或apoE模拟物[例如AEM-28-14],或他汀类[例如阿托伐他汀或辛伐他汀])。

[0745] 在一些实施方案中,持续释放组合物是聚合物植入物(例如,圆柱体、胶囊或任何其它合适的形式)或聚合物纳米颗粒或微粒,其中所述聚合物颗粒可以例如通过滴眼剂或注射或者由植入物进行递送。在一些实施方案中,聚合物植入物或者聚合物纳米颗粒或微粒由可生物降解的聚合物(一种或多种可生物降解的均聚物、一种或多种可生物降解的共聚物或其混合物)组成。在某些实施方案中,可生物降解的聚合物包含乳酸或/和乙醇酸[例如基于L-乳酸的共聚物,例如聚(L-丙交酯-共-乙交酯)或聚(L-乳酸-共-D,L-2-羟基辛酸)]。可以选择聚合物植入物或者聚合物纳米颗粒或微粒的可生物降解的聚合物,使得聚合物在治疗期预期结束时基本上完全降解,并且使得如同聚合物,聚合物降解的副产物是生物相容的。

[0746] 可生物降解的聚合物的非限制性实例包括聚酯、聚(α -羟基酸)、聚丙交酯、聚乙交酯、聚(ϵ -己内酯)、聚二噁烷酮、聚(羟基烷酸酯)、聚(羟基丙酸酯)、聚(3-羟基丙酸酯)、聚(羟基丁酸酯)、聚(3-羟基丁酸酯)、聚(4-羟基丁酸酯)、聚(羟基戊酸酯)、聚(3-羟基戊酸酯)、聚(羟基缬氨酸酯)、聚(3-羟基缬氨酸酯)、聚(4-羟基缬氨酸酯)、聚(羟基辛酸酯)、聚(2-羟基辛酸酯)、聚(3-羟基辛酸酯)、聚水杨酸酯/聚水杨酸、聚碳酸酯、聚(三亚甲基碳酸酯)、聚(碳酸乙烯酯)、聚(碳酸丙烯酯)、酪氨酸衍生的聚碳酸酯、L-酪氨酸衍生的聚碳酸酯、聚亚氨基碳酸酯、聚(DTH亚氨基碳酸酯)、聚(双酚A亚氨基碳酸酯)、聚(氨基酸)、聚(谷氨酸乙酯)、聚(富马酸丙烯酯)、聚酐、聚原酸酯、聚(DETOSU-1,6HD)、聚(DETOSU-t-CDM)、聚氨基甲酸酯、聚磷腈、聚酰亚胺、聚酰胺、尼龙、尼龙12、聚氧乙烯化蓖麻油、聚(乙二醇)、聚乙烯吡咯烷酮、聚(L-丙交酯-共-D-丙交酯)、聚(L-丙交酯-共-D,L-丙交酯)、聚(D-丙交酯-共-D,L-丙交酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(丙交酯-共- ϵ -己内酯)、聚(乙交酯-共- ϵ -己内酯)、聚(丙交酯-共-二噁烷酮)、聚(乙交酯-共-二噁烷酮)、聚(丙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)、聚(乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)、聚(丙交酯-共-碳酸乙烯酯)、聚(乙交酯-共-碳酸乙酯)、聚(丙交酯-共-碳酸丙烯酯)、聚(乙交酯-共-碳酸丙烯酯)、聚(丙交酯-共-2-甲基-2-羧基-碳酸丙烯酯)、聚(乙交酯-共-2-甲基-2-羧基-碳酸丙烯酯)、聚(丙交酯-共-羟基丁酸酯)、聚(丙交酯-共-3-羟基丁酸酯)、聚(丙交酯-共-4-羟基丁酸酯)、聚(乙交酯-共-羟基丁酸酯)、聚(乙交酯-共-3-羟基丁酸酯)、聚(乙交酯-共-4-羟基丁酸酯)、聚(丙交酯-共-羟基缬氨酸酯)、聚(丙交酯-共-3-羟基缬氨酸酯)、聚(丙交酯-共-4-羟基缬氨酸酯)、聚(乙交酯-共-羟基缬氨酸酯)、聚(乙交酯-共-3-羟基缬氨酸酯)、聚(乙交酯-共-4-羟基缬氨酸酯)

酯)、聚(3-羟基丁酸酯-共-4-羟基丁酸酯)、聚(羟基丁酸酯-共-羟基缬氨酸酯)、聚(3-羟基丁酸酯-共-3-羟基缬氨酸酯)、聚(3-羟基丁酸酯-共-4-羟基缬氨酸酯)、聚(4-羟基丁酸酯-共-3-羟基缬氨酸酯)、聚(4-羟基丁酸酯-共-4-羟基缬氨酸酯)、聚(ϵ -己内酯-共-富马酸酯)、聚(ϵ -己内酯-富马酸丙烯酯)、聚(酯-共-醚)、聚(丙交酯-共-乙二醇)、聚(乙交酯-共-乙二醇)、聚(ϵ -己内酯-共-乙二醇)、聚(酯-共-酰胺)、聚(DETOSU-1,6HD-共-DETOSU-t-CDM)、聚(丙交酯-共-纤维素酯)、聚(丙交酯-共-乙酸纤维素)、聚(丙交酯-共-丁酸纤维素)、聚(丙交酯-共-乙酸丁酸纤维素)、聚(丙交酯-共-丙酸纤维素)、聚(乙交酯-共-纤维素酯)、聚(乙交酯-共-乙酸纤维素)、聚(乙交酯-共-丁酸纤维素)、聚(乙交酯-共-乙酸丁酸纤维素)、聚(乙交酯-共-丙酸纤维素)、聚(丙交酯-共-乙交酯-共- ϵ -己内酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯-共-三亚甲基碳酸酯)、聚(丙交酯-共- ϵ -己内酯-共-三亚甲基碳酸酯)、聚(乙交酯-共- ϵ -己内酯-共-三亚甲基碳酸酯)、聚(3-羟基丁酸酯-共-3-羟基缬氨酸酯-共-4-羟基丁酸酯)、聚(3-羟基丁酸酯-共-4-羟基缬氨酸酯-共-4-羟基丁酸酯)、胶原蛋白、酪蛋白、多糖、纤维素、纤维素酯、乙酸纤维素、丁酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、丙酸纤维素、壳多糖、壳聚糖、葡聚糖、淀粉、改性淀粉以及其共聚物和共混物，其中丙交酯包括L-丙交酯、D-丙交酯和D,L-丙交酯。

[0747] 作为说明性实例，包含一种或多种肽或蛋白质(例如载脂蛋白模拟物[例如apoA-I或apoE模拟物]或/和抗体或其片段[例如抗-VEGF抗体或其片段])用于注射(例如，玻璃体内、结膜下、视网膜下或球筋膜下注射)的持续释放组合物，可以由一种或多种可生物降解的聚合物例如己基取代的聚乳酸(hexPLA)组成。hexPLA是具有半固体聚集状态的疏水性聚酯，其促进配制。肽/蛋白质可以进行微粉化，并且通过冷冻研磨掺入液体hexPLA聚合物基质内，形成均质且可注射的悬浮液。肽/蛋白质可以具有与hexPLA聚合物良好的相容性，良好的贮存稳定性(例如，在约4℃下的延长时期[例如，约3个月或更长时间])，以及在与周围水性介质隔离时在聚合物内部更好的稳定性。具有hexPLA的肽/蛋白质的制剂可以具有例如约1-5%或5-10%的药物负荷，并且hexPLA可以具有例如约1000-2000g/mol、2000-3000g/mol或3000-4000g/mol的分子量(MW)。制剂可以在水性介质(例如缓冲液)中形成球形储库，并且将肽/蛋白质释放延长时期(例如约1、2、3、4、5或6个月)。肽/蛋白质的释放速率可能受到基于聚合物MW的聚合物粘度的影响，并且受到较小程度的药物负荷的影响，其允许药物释放概况的微调。肽/蛋白质在掺入聚合物基质内时可以维持其结构，并且在从聚合物基质中释放后可以维持其生物活性(例如，对于其生物学靶的高亲和力)。

[0748] 作为从聚合物纳米颗粒或微粒中释放的替代，固体治疗剂可以以主要包含治疗剂、或基本上由治疗剂组成的纳米颗粒或微粒的形式施用。与在施用后基本上完全溶解在水性介质中的治疗剂相比，以此类纳米颗粒或微粒形式的治疗剂在施用后的一段时间内基本上完全溶解，并且从而具有更长的作用持续时间，且需要更少的施用(例如，注射)。此外，此类纳米颗粒或微粒可以形成用于治疗剂的延长递送的储库。此类纳米颗粒或微粒可以任选地含有相对少量的一种或多种赋形剂。可以通过例如注射(例如玻璃体内、结膜下、视网膜下或球筋膜下注射)、滴眼剂或植入物(例如玻璃体内、视网膜下或球筋膜下的植入物)，来局部施用主要包含治疗剂或基本上由治疗剂组成的纳米颗粒或微粒。

[0749] 在一些实施方案中，持续释放的组合物经过约1周、2周、3周、1个月、6周、2个月、3个月、6个月、1年、1.5年、2年、3年或更长时间的时期释放低剂量或相对低但治疗上有效剂

量的一种或多种治疗剂。

[0750] 持续释放的聚合物植入物的一个实例是 ILUVIEN[®]。ILUVIEN[®]是以细管形式的玻璃体内植入物,其由聚酰亚胺制成,并且在一端上用硅酮粘合剂密封,且在另一端上用聚乙烯醇密封,并且释放极少量的皮质类固醇乙酸氟轻松高达3年。持续释放的聚合物植入物的另一个实例是 OZURDEX[®]。OZURDEX[®]是可生物降解的玻璃体内植入物,其使用 NOVADUR[®]固体聚合物递送系统,递送皮质类固醇地塞米松的延长释放。可以经由持续释放的、可生物降解的玻璃体内植入物递送的其它治疗剂包括但不限于神经保护剂溴莫尼定。

[0751] 持续释放的眼部药物递送系统的进一步实例是通过Guo等人在美国专利6,375,972中描述的那种。Guo的系统包括含有药物的内部药物核心、以及对于药物通过不渗透性的内管,其中所述内管具有第一端和第二端,并且覆盖内部药物核心的至少一部分,并且内管具有这样的尺寸且由这样的材料形成,使得内管在尺寸上稳定以接受内部药物核心而不改变形状。不渗透性构件位于内管的第一端处,且防止药物通过内管的第一端离开内部药物核心。可渗透性构件位于内管的第二端处,并且允许药物通过内管的第二端扩散离开内部药物核心。例如,Guo的持续释放系统可以通过注射或植入玻璃体液、视网膜之下或巩膜上进行施加。

[0752] 控制释放的眼部药物递送系统的另外实例是通过Yaacobi在美国专利6,413,540中描述的那种。Yaacobi的系统包括具有巩膜表面用于放置在巩膜附近的主体,以及具有对巩膜表面的开口和含有药物的内部核心的孔。该系统通过巩膜或通过脉络膜且对视网膜以受控的速率递送药物。

[0753] 另一种示例性的眼部药物递送装置是渗透泵,例如由Ambati等人描述的那种。Ambati的渗透泵将IgG和抗ICAM-1单克隆抗体分别跨越巩膜递送到脉络膜和视网膜,伴随可忽略不计的全身吸收。J. Ambati等人, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 41:1186-1191 (2000)。

[0754] 在M.Bhattacharya等人,J. Controlled Release,251:37-48 (2017) 中描述了用于将药物控制递送到眼的后段的另一种系统。基于肽的可切割接头(PCL)的N末端与细胞穿透肽(例如,荷电肽)缀合,并且PCL的C末端与肽类药物缀合。肽类药物可以是例如apo模拟物,例如apoA-I模拟物(例如L-4F或D-4F)或apoE模拟物(例如AEM-28-14)。为了增加对蛋白酶解的抗性,肽类药物的一个或多个或所有氨基酸残基可以具有D-立体化学(例如,具有所有D-氨基酸的D-4F)。PCL对在靶细胞(例如RPE细胞)中以相对高水平表达的酶(例如组织蛋白酶D)敏感。CPP-PCL-肽类药物缀合物可以是例如玻璃体内注射的,并且经由内吞作用被靶RPE细胞吸收。在RPE细胞的溶酶体中,组织蛋白酶D切割PCL,从而在RPE细胞中释放肽类药物。PCL的氨基酸序列控制肽类药物的切割/释放速率。RPE细胞充当细胞内药物储库,其以受控和持续的方式将肽类药物递送到周围组织,包括神经视网膜和布鲁赫膜。作为肽类药物的替代,PCL可以与任何种类的药物(例如小分子,例如他汀类)缀合,所述药物可以附着至氨基酸。此外,CPP或另一种细胞靶向部分可以被设计为靶向不同类型的细胞。可替代地,不需要采用CPP或细胞靶向部分,并且PCL可以缀合至例如可生物降解的聚合物,例如聚合物植入物或者聚合物纳米颗粒或微粒,其中PCL的氨基酸序列可以被设计为控制肽或非肽

类药物在靶组织或环境中的酶促帮助的释放。

[0755] 洗脱药物的接触镜(例如角膜镜和巩膜镜)也可以用作持续释放的药物递送系统。此类接触镜可以被视为可植入装置或用于局部施用的组合物。可以通过例如分子印迹、屏障或纳米颗粒/微粒的分散、药物与聚合物的结合增加、或将聚合物[例如,聚(丙交酯-共-乙交酯)]层夹在镜中、或其任何组合或全部,来增加药物洗脱的接触镜的释放持续时间。接触镜可以根据需要提供延长的药物释放时间,例如数小时至数天,并且由于其易于使用和最低限度的侵入性,可以增加患者的依从性。

[0756] 在一些实施方案中,脂质体或胶束中独立地包含一种或多种治疗剂(无论是大分子[例如,多肽、多核苷酸或肽核酸]还是小分子)。在某些实施方案中,脂质体或胶束由一种或多种磷脂组成。磷脂的非限制性实例包括磷脂酸(例如DEPA、DLPA、DMPA、DOPA、DPPA和DSPA),磷脂酰胆碱(例如DDPC、DEPC、DLPC、DLOPC、DMPC、DOPC、DPPC、DSPC、MPPC、MSPC、PLPC、PMPC、POPC、PSPC、SMPC、SOPC和SPPC),磷脂酰乙醇胺(例如DEPE、DLPE、DMPE、DOPE、DPPE、DSPE和POPE),磷脂酰甘油(例如DEPG、DLPG、DMPG、DOPG、DPPG、DSPG和POPG),磷脂酰丝氨酸(例如DLPS、DMPS、DOPS、DPPS和DSPS)及其盐(例如钠盐和铵盐)。在某些实施方案中,脂质体或胶束由一种或多种磷脂酰胆碱组成。脂质体具有亲水性核心,因此脂质体特别适合于亲水性治疗剂的递送,而胶束具有疏水性核心,因此胶束特别适合于疏水性治疗剂的递送。脂质体和胶束可以跨越生物膜渗透。为了增强脂质体和胶束跨越上皮、膜和组织屏障的渗透,脂质体和胶束可以与细胞穿透肽的分子缀合,如本文其它地方所述。由致融合脂质(例如,DPPG)组成的脂质体和胶束可以与细胞的质膜融合,并且从而将治疗剂递送到这些细胞内。脂质体和胶束可以部分地基于脂质体和胶束的降解速率来提供治疗剂的持续释放。脂质体和胶束可以局部或全身(例如,经口或肠胃外)施用。在某些实施方案中,脂质体和胶束,无论是否与CPP缀合,通过滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)进行施用。

[0757] 在一些实施方案中,抗血管生成剂(例如抗VEGF/VEGFR剂)和抗炎剂(例如载脂蛋白模拟物[例如apoA-I模拟物]、CRP抑制剂、补体抑制剂、炎性小体抑制剂、皮质类固醇或NSAID或其任何组合)包含在相同或不同的脂质体或胶束、或者由可生物降解的聚合物组成的纳米颗粒或微粒中,并且施用用于治疗例如新生血管性AMD(包括1、2或/和3型新生血管形成)。在某些实施方案中,脂质体、胶束、纳米颗粒或微粒通过如滴眼剂或注射(例如玻璃体内、结膜下、视网膜下或球筋膜下注射)局部施用。

[0758] 包含一种或多种治疗剂的药物组合物可以以单位剂量型作为单一剂量存在,其中所有活性成分和非活性成分在合适的系统中组合,并且组分无需混合以形成待施用的组合物。单位剂量型一般含有治疗有效剂量的治疗剂,但可以含有其适当的级分。单位剂量型的实例包括用于经口施用的片剂、胶囊或丸剂,接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)和滴眼剂制剂,其中一种、两种或更多种滴眼剂可以被设计为提供治疗有效剂量的治疗剂。单位剂量型的另一个实例是包括预填充注射器的一次性使用的笔,所述预填充注射器含有溶解或悬浮在合适载体(例如,缓冲盐水)中的一种或多种治疗剂和赋形剂、用于肠胃外(例如,静脉内或皮下)注射或局部(例如,玻璃体内)注射到眼内的针和针盖。

[0759] 可替代地,包含一种或多种治疗剂的药物组合物可以作为试剂盒呈现,其中一种或多种治疗剂、赋形剂和载体(例如溶剂)在两个或更多个分开的容器(例如安瓿、小瓶、管、瓶子或注射器)中提供,并且需要组合以制备待施用的组合物。在一些实施方案中,两种或

更多种治疗剂(例如,apoA-I模拟物或apoE模拟物加上抗血管生成剂、神经保护剂、抗炎剂、补体抑制剂、抗氧化剂或减少脂质产生的试剂),在该制剂(例如通过注射)施用之前不久、或紧在该制剂(例如通过注射)施用之前在同一制剂中组合。一种或多种治疗剂可以以任何合适的形式(例如在稳定的介质中或冻干的)提供。该试剂盒可以含有用于施用该组合物的工具(例如,用于注射溶液或悬浮液的注射器、过滤器或过滤器针、以及注射针)。该试剂盒还可以含有用于贮存试剂盒的内容物,以及关于制备且施用组合物的说明书。

[0760] 试剂盒可以含有以单位剂量的所有活性和非活性成分、或者在两个或更多个分开的容器中的活性成分和非活性成分,并且可以含有关于施用或使用药物组合物以治疗AMD或另一种眼病症的说明书。

[0761] 在一些实施方案中,试剂盒含有TDS或包含一种或多种治疗剂和CPP的药物组合物、以及关于施用或使用TDS或药物组合物以治疗AMD或另一种眼病症的说明书。在某些实施方案中,TDS或药物组合物通过滴眼剂施用。在其它实施方案中,TDS或药物组合物通过接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)施用。

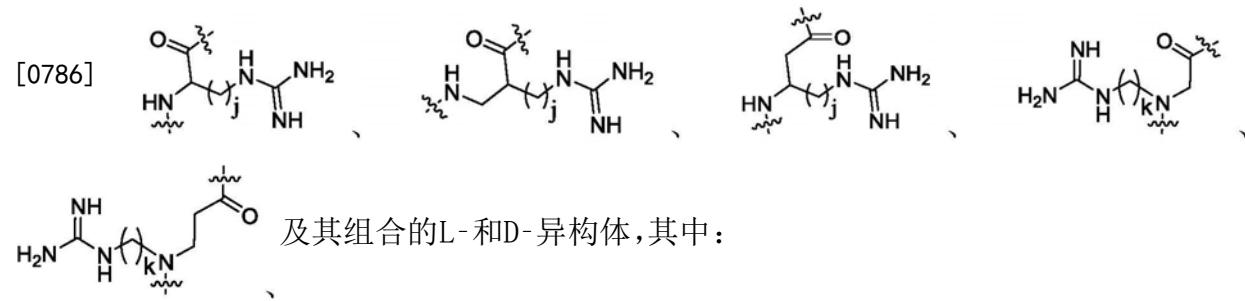
[0762] XIII. 盐形式

[0763] 化合物/分子(例如载脂蛋白模拟物,例如L-4F和AEM-28-14,以及他汀类,例如阿托伐他汀)可以以非盐形式(例如,游离碱或游离酸,或者不具有碱性或酸性原子或官能团),或作为盐(如果它们可以形成盐的话)存在。可以形成盐的化合物可以以非盐形式或以药学上可接受的盐形式使用。如果化合物具有例如碱性氮原子,则该化合物可以与酸(例如矿物酸[例如HCl、HBr、HI、硝酸、磷酸或硫酸]或有机酸[例如羧酸或磺酸])形成加成盐。用于制备药学上可接受的盐的合适的酸包括但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、环己氨磺酸、十二烷基硫酸、乙烷1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡萄糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧化戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(\pm)-DL-乳酸、(+)-L-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(\pm)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、丙酸、L-焦谷氨酸、丙酮酸、糖二酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(\pm)-DL-酒石酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一烯酸和缬草酸。

[0764] 如果化合物具有酸性基团(例如羧基),则该化合物可以与碱形成加成盐。药学上可接受的碱加成盐可以由例如金属(例如碱金属或碱土金属)或胺(例如有机胺)形成。用作阳离子的金属的非限制性实例包括碱金属(例如锂、钠、钾和铯)、碱土金属(例如镁和钙)、铝和锌。金属阳离子可以通过例如无机碱例如氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐来提供。可用于形成碱加成盐的有机胺的非限制性实例包括氯普鲁卡因、胆碱、环己胺、二苯胺、N,N'-二苯基乙二胺、二环己胺、二乙醇胺、乙二胺、N-乙基哌啶、组氨酸、异丙胺、N-甲基葡萄糖胺、普鲁卡因、吡嗪、三乙胺和三甲胺。药学上可接受的盐在Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, P. Stahl and C. Wermuth编辑,Wiley-VCH (2011) 中详细讨论。

[0765] XIV. 代表性实施方案

- [0766] 本公开内容的下述实施方案仅提供作为实例提供：
- [0767] 1. 一种经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统 (TDS) , 其包含治疗剂和细胞穿透肽 (CPP) 。
- [0768] 2. 实施方案1的TDS, 其中所述治疗剂是或包含抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂或抗血管生成剂、或其任何组合。
- [0769] 3. 实施方案2的TDS, 其中所述治疗剂是或包含抗血脂异常剂。
- [0770] 4. 实施方案3的TDS, 其中所述抗血脂异常剂是或包含载脂蛋白 (apo) 模拟物。
- [0771] 5. 实施方案4的TDS, 其中所述apo模拟物包含至少一个两亲性 α -螺旋结构域。
- [0772] 6. 实施方案4或5的TDS, 其中所述apo模拟物是apoA-I模拟物。
- [0773] 7. 实施方案6的TDS, 其中所述apoA-I模拟物是4F或其变体或盐。
- [0774] 8. 实施方案7的TDS, 其中所述apoA-I模拟物是L-4F或D-4F或其盐, 其各自任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团 (例如Ac-DWFKA^FYDKVAEKFKEAF-NH₂) 。
- [0775] 9. 实施方案4或5的TDS, 其中所述apo模拟物是apoE模拟物。
- [0776] 10. 实施方案9的TDS, 其中所述apoE模拟物是AEM-28-14或其变体或盐。
- [0777] 11. 实施方案3至10中任何一个的TDS, 其中所述抗血脂异常剂是或包含他汀类。
- [0778] 12. 实施方案11的TDS, 其中所述他汀类是阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、美伐他汀、莫纳可林 (例如莫纳可林K [洛伐他汀]) 、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀、或其类似物、衍生物和盐。
- [0779] 13. 实施方案11或12的TDS, 其中所述他汀类是基本上疏水性/亲脂性他汀类。
- [0780] 14. 实施方案11至13中任何一个的TDS, 其中所述他汀类是阿托伐他汀或辛伐他汀或其盐。
- [0781] 15. 前述实施方案中任何一个的TDS, 其中所述治疗剂是多肽 (例如肽或蛋白质) 、小分子、多核苷酸 (例如质粒DNA、微小RNA、反义多核苷酸或siRNA) 或反义肽核酸 (PNA) 。
- [0782] 16. 前述实施方案中任何一个的TDS, 其中所述CPP包含至少2、3、4、5或6个碱性天然或/和非天然氨基酸残基。
- [0783] 17. 实施方案16的TDS, 其中所述CPP包含至少6个碱性天然或/和非天然氨基酸残基。
- [0784] 18. 实施方案16或17的TDS, 其中所述CPP包含至少2、3、4、5或6个连续的碱性天然或/和非天然氨基酸残基。
- [0785] 19. 实施方案16至18中任何一个的TDS, 其中所述碱性天然和非天然氨基酸残基选自精氨酸、高精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、组氨酸、

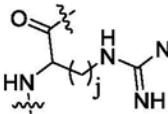


- [0787] j是1、2、3、4、5或6; 和

- [0788] k是2、3、4、5或6。
- [0789] 20.实施方案19的TDS,其中所述碱性氨基酸残基是或包含精氨酸或/和赖氨酸。
- [0790] 21.实施方案16至20中任何一个的TDS,其中所述CPP是在约7.4的pH下具有至少+3、+4、+5或+6的净正电荷的聚阳离子CPP。
- [0791] 22.实施方案21的TDS,其中所述聚阳离子CPP选自:
- [0792] 1) GGG (ARKKAAKA)₄ (用于眼部递送的肽[POD]) ,其能够核靶向;
- [0793] 2) CGGG (ARKKAAKA)₄ (加入POD的N末端的半胱氨酸) ,其能够核靶向;
- [0794] 3) RLRWR (AIP6) ;
- [0795] 4) RRLSYSRRRF (SynB3) ;
- [0796] 5) KKLFKKILKKL (BP16) ;
- [0797] 6) YKQCHKKGGKKGSG (衍生自响尾蛇胺的NrTP1) ,其能够核靶向;
- [0798] 7) CRWRWKCCKK [响尾蛇胺(30-39)] ,其不能核靶向;
- [0799] 8) TKRRITPKDVIDVRSVTTRINT {[E148R]Mce1A (130-151)} ;
- [0800] 9) TKRRITPKDVIDVRSVTTKINT {[E148K]Mce1A (130-151)} ;
- [0801] 10) TKRRITPKRVIRVRSVTTEINT {[D138R,D141R]Mce1A (130-151)} ;
- [0802] 11) TKRRITPKKVIKVRSVTTEINT {[D138K,D141K]Mce1A (130-151)} ;
- [0803] 12) TKRRITPKRVIRVRSVTTRINT {[D138R,D141R,E148R]Mce1A (130-151)} ;
- [0804] 13) TKRRITPKKVIKVRSVTTKINT {[D138K,D141K,E148K]Mce1A (130-151)} ;
- [0805] 14) GGSQPKKKRK (Ostacolo pep-6) ;
- [0806] 15) GGKKKRKV (Ostacolo pep-7) ;
- [0807] 16) RKKRRRESRKRRRES (Diatos肽载体3[DPV3]) ;
- [0808] 17) GRPRESGKKRKRKRLKP (DPV6) ;
- [0809] 18) GKRKKKGKLGKKRDP (DPV7) ;
- [0810] 19) GKRKKKGKLGKKRPRSR (DPV7b) ;
- [0811] 20) RKKRRRESRRARRSPRHL (DPV3/10) ;
- [0812] 21) SRRARRSPRESGKKRKRKR (DPV10/6) ;
- [0813] 22) VKGLKLRHVRPRVTRMDV (DPV1047) ,其能够核靶向;
- [0814] 23) SRRARRSPRHLSG (DPV10) ,其能够核靶向;
- [0815] 24) LRRERQSLRERQSR (DPV15) ,其能够核靶向;
- [0816] 25) GAYDLRRERQSLRRERQSR (DPV15b) ,其能够核靶向;
- [0817] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽;和
- [0818] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽(L-和D-异构体);
- [0819] 其中:
- [0820] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;
- [0821] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂) ;
- [0822] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团;和
- [0823] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基

[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和聚乙二醇(PEG)部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。

[0824] 23. 实施方案16至21中任何一个的TDS, 其中所述CPP包含



9、10、11、12、13、14、15个或更多个连续残基, 并且其中:

[0825] j是1、2、3、4、5或6;

[0826] 所述CPP可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;

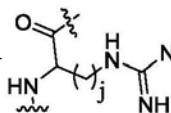
[0827] 所述CPP可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如, 在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂);

[0828] 所述CPP可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团; 和

[0829] 所述CPP可以任选地具有附着至N末端或/和C末端的疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元)。

[0830] 24. 实施方案23的TDS, 其中j是3(精氨酸)、4(高精氨酸)、5或6。

[0831] 25. 实施方案23或24的TDS, 其中所述CPP包含



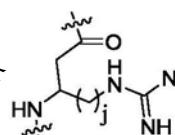
连续残基。

[0832] 26. 实施方案23至25中任何一个的TDS, 其中所述CPP具有所有D-氨基酸残基。

[0833] 27. 实施方案23至26中任何一个的TDS, 其中所述CPP具有连接至N末端的疏水基团(例如, 硬脂基或硬脂酰基)。

[0834] 28. 实施方案23至27中任何一个的TDS, 其中所述CPP是均聚物。

[0835] 29. 实施方案16至21中任何一个的TDS, 其中所述CPP包含



9、10、11、12、13、14、15个或更多个连续残基, 并且其中:

[0836] j是1、2、3、4、5或6;

[0837] 所述CPP可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;

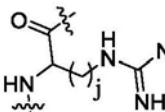
[0838] 所述CPP可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如, 在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂);

[0839] 所述CPP可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团; 和

[0840] 所述CPP可以任选地具有附着至N末端或/和C末端的疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元)。

[0841] 30. 实施方案29的TDS, 其中j为3、4、5或6(例如3)。

[0842] 31. 实施方案29或30的TDS, 其中所述CPP包含

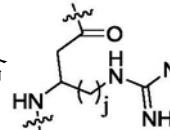


的6、7、8、9、10或11个连续残基。

[0843] 32. 实施方案29至31中任何一个的TDS, 其中所述CPP具有附着至N末端的疏水基团(例如,硬脂基或硬脂酰基)。

[0844] 33. 实施方案29至32中任何一个的TDS, 其中所述CPP是均聚物。

[0845] 34. 实施方案16至21中任何一个的TDS, 其中所述CPP包含



的6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更多个连续残基, 并且其中:

[0846] k是2、3、4、5或6;

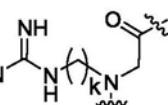
[0847] 所述CPP可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂);

[0848] 所述CPP可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团;和

[0849] 所述CPP可以任选地具有附着至N末端或/和C末端的疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元)。

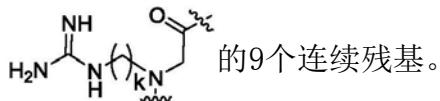
[0850] 35. 实施方案34的TDS, 其中k是3、4、5或6(例如6)。

[0851] 36. 实施方案34或35的TDS, 其中所述CPP包含



的6、7、8、9、10或11个(例如9个)连续残基。

[0852] 37. 实施方案34至36中任何一个的TDS, 其中k是6, 并且所述CPP包含



[0853] 38. 实施方案34至37中任何一个的TDS, 其中所述CPP是均聚物。

[0854] 39. 实施方案16至21中任何一个的TDS, 其中所述CPP是包含5、6、7、8个或更多个精氨酸残基的富含精氨酸的CPP。

[0855] 40. 实施方案39的TDS, 其中所述富含精氨酸的CPP是包含6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更多个连续的精氨酸残基的聚精氨酸, 并且其中:

[0856] 所述聚精氨酸可以任选地具有一个或多个或所有D-精氨酸残基;

[0857] 所述聚精氨酸可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如,在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂);

[0858] 所述聚精氨酸可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团;和

[0859] 所述聚精氨酸可以任选地具有附着至N末端或/和C末端的疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂

酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元)。

[0860] 41. 实施方案40的TDS, 其中所述聚精氨酸是均聚物, 例如RRRRRR (R₆)、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄或R₁₅。

[0861] 42. 实施方案41的TDS, 其中所述聚精氨酸是R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀或R₁₁(例如,R₆或R₉)。

[0862] 43. 实施方案40至42中任何一个的TDS, 其中所述聚精氨酸具有所有D-精氨酸残基(例如,D-R₆、D-R₇、D-R₈、D-R₉、D-R₁₀或D-R₁₁)。

[0863] 44. 实施方案40至43中任何一个的TDS, 其中所述聚精氨酸具有附着至N末端的疏水基团(例如,硬脂基或硬脂酰基)(例如,在N末端处硬脂化或硬脂酰化的R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀或R₁₁的L-或D-异构体)。

[0864] 45. 实施方案40、43和44中任何一个的TDS, 其中所述聚精氨酸具有在N末端或/和C末端处的一个、两个或更多个色氨酸残基, 例如R₆W、R₇W、R₈W、R₉W、R₁₀W或R₁₁W。

[0865] 46. 实施方案40和43至45中任何一个的TDS, 其中所述聚精氨酸具有在N末端或/和C末端处的疏水序列。

[0866] 47. 实施方案46的TDS, 其中所述疏水序列是FFLIPKG(渗透加速序列[Pas]), 例如在PasR₆、PasR₇、PasR₈、PasR₉、PasR₁₀或PasR₁₁中。

[0867] 48. 实施方案39的TDS, 其中所述富含精氨酸的CPP选自:

[0868] 1) YGRKKRRQRRR[HIV-1TAT (47-57)]和具有所有D-氨基酸的相应异构体, 这两者均能够核靶向;

[0869] 2) GRKKRRQRRR[TAT (48-57)]和具有所有D-氨基酸的相应异构体, 这两者均能够核靶向;

[0870] 3) RKKRRQRRR[TAT (49-57)]和具有所有D-氨基酸的相应异构体, 这两者均能够核靶向;

[0871] 4) GRKKRRQRRRPPQ[TAT (48-60)]和具有所有D-氨基酸的相应异构体, 这两者均能够核靶向;

[0872] 5) CGGGGYGRKKRRQRRR[加入TAT (47-57)的N末端的CGGGG], 其能够核靶向;

[0873] 6) GRKKRRQRRRCG[加入TAT (48-57)的C末端的CG], 其能够核靶向;

[0874] 7) RKKRRQRRRC[加入TAT (49-57) C末端的Cys], 其能够核靶向;

[0875] 8) RKKRRARRR {[Q54A]TAT (49-57)};

[0876] 9) YGRRRRRRRRR {[K50R,K51R,Q54R]TAT (47-57)};

[0877] 10) GRKKRRQRRRPWQ {[P59W]TAT (48-60)};

[0878] 11) GRRRRRRRRRPPQ {[K50R,K51R,Q54R]TAT (48-60)};

[0879] 12) RKKRRQRRRKRRQRRR[TAT (49-57)的二聚体];

[0880] 13) C(YGRKKRRQRRRG)₂₋₄ (Rosenecker TAT₂₋₄), 其中所述Cys巯基任选地通过二硫代二吡啶反应进行修饰, 并且每个寡聚物均能够核靶向;

[0881] 14) C(YGRKERRQERRG)₂ (Rosenecker TAT₂-M1), 其中所述Cys巯基任选地通过二硫代二吡啶反应进行修饰, 并且二聚体不能核靶向;

[0882] 15) RRRQRRKKRGY{以相反次序的TAT (47-57), [Rev-TAT (47-57)]}和具有所有D-氨基酸的相应异构体;

- [0883] 16) RRRQRRKKRG {以相反次序的TAT (48-57) , [Rev-TAT (48-57)]} 和具有所有D-氨基酸的相应异构体；
- [0884] 17) RRRQRRKKR {以相反次序的TAT (49-57) , [Rev-TAT (49-57)]} 和具有所有D-氨基酸的相应异构体；
- [0885] 18) QPPRRRQRRKKRG {以相反次序的TAT (48-60) , [Rev-TAT (48-60)]} 和具有所有D-氨基酸的相应异构体；
- [0886] 19) TRQARRNRRLWRERQR [HIV-1Rev (34-50)] ;
- [0887] 20) TRRQRTRRARRNR [HTLV-2Rex (4-16)] ;
- [0888] 21) RRIPNRRP (HRSV衍生肽) ;
- [0889] 22) KMTRAQRAAARRNRWTAR [BMV Gag (7-25)] ;
- [0890] 23) KLTRAQRAAARKNKRNR [CCMV Gag (7-25)] ;
- [0891] 24) RRRRNTRRNRRV [FHV Coat (35-49)] ;
- [0892] 25) NAKTRRHERRRKLAIER [P22 N (14-30)] ;
- [0893] 26) KRARNTEAARRSRARKLQRMKQ [酵母GCN4 (231-252)] , 其能够核靶向；
- [0894] 27) RIKAERKMRNRIAASKSRKRKLERIAR [人cJun (252-279)] ;
- [0895] 28) KRRIRRERNKMAAAKSRSRNRRELTDT [人cFos (139-164)] ;
- [0896] 29) VSRRRRRRGGRRRR (低分子量鱼精蛋白 [LMWP]) ;
- [0897] 30) RRWRRWNRFNRRRCR (IMT-P8) ;
- [0898] 31) HWSYILRPRRRRRK ;
- [0899] 32) RCGRASRCRVWMRRRI (BEN_1079) ;
- [0900] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽；和
- [0901] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽 (L- 和 D- 异构体) ；
- [0902] 其中：
- [0903] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基；
- [0904] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团 (例如，在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂) ；
- [0905] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团；和
- [0906] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个疏水/亲脂基团 (例如C₈-C₂₀烷基 [例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基 [例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇 [例如胆固醇基]) 或/和PEG部分 (包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些) 。
- [0907] 49. 实施方案1至21中任何一个的TDS, 其中所述CPP是两亲性CPP, 其包含极性或/和荷电的 (例如, 碱性或/和酸性) 氨基酸残基、以及非极性或疏水性氨基酸残基 (例如, 包含与疏水性残基交替或散布的亲水性残基、或者一个或多个亲水性区域和一个或多个疏水性区域) 。
- [0908] 50. 实施方案49的TDS, 其中所述两亲性CPP选自：
- [0909] 1) KETWWETWWTEWSQPKKKRKV (Pep-1) , 任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺, 其能够核靶向；
- [0910] 2) KETWFETWFTEWSQPKKKRKV (Pep-2) , 任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末

端处的半胱酰胺,其能够核靶向;

[0911] 3) KWFETWFTEWPKKRK (Pep-3),任选地在N末端处被乙酰化或聚乙二醇化或/和具有在C末端处的半胱酰胺;

[0912] 4) KATWFETWFTEWSQPKKKRKV (Pep-21),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺,其能够核靶向;

[0913] 5) KETWFETWFAEWSQPKKKRKV (Pep-29),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺,其能够核靶向;

[0914] 6) KETWFETWFTEAWSQPKKKRKV (Pep-30),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺,其能够核靶向;

[0915] 7) KETWFETWFTEWAQPKKKRKV (Pep-32),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺,其能够核靶向;

[0916] 8) KETWFETWFTEWSAPKKKRKV (Pep-33),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺,其能够核靶向;

[0917] 9) KETWFETWFTEWSQPKKKRKKA (Pep-40),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺;

[0918] 10) KETWFETWFTEWSQPKKKRKV (Pep-43),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺,其能够核靶向;

[0919] 11) GGKETWWETW (Ostacolo pep-2);

[0920] 12) GGWWETWWTE (Ostacolo pep-3);

[0921] 13) GGTWWTEWSQ (Ostacolo pep-4);

[0922] 14) GGTEWSQPKK (Ostacolo pep-5);

[0923] 15) GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV (又名MPG),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺,其能够核靶向;

[0924] 16) GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKSKRKV {又名MPG Δ^{NLS} (在核定位序列[NLS]中具有突变的MPG)},任选地具有在N末端处的乙酰基或具有在C末端处的半胱酰胺,其不能核靶向;

[0925] 17) RRRRRRRRRGALFLAFLAAALSLMG (R9- Δ MPG [附着至MPG变体的R₉]);

[0926] 18) MGLGLHLLVLAAALQGAWSQPKKKRKV (P1),其能够核靶向;

[0927] 19) GLWRALWRLLRSLWRLLWRA (又名CADY-R),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺;

[0928] 20) GLWRALWRLLRSLWRLLWKA (又名CADY-K),任选地具有在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的半胱酰胺;

[0929] 21) GLFKALLKLLKSLWKLLLKA (ppTG1);

[0930] 22) GLFRALLRLLRSLWRLLLRA (ppTG20);

[0931] 23) GLFEALLELLESWLLEA (JTS1);

[0932] 24) GLFEALLELLESWLLEACCYAKKKKKKKKKWKKKKQS (JTS1-K13);

[0933] 25) WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKACEA (又名KALA);

[0934] 26) WEAALAEALAEALAEHLAEALAEALEALAA (又名GALA);

[0935] 27) GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL (transportan[TP]);

[0936] 28) LNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL (TP7);

- [0937] 29) GWTLNSAGYLLGKLKALAALAKKIL (TP9) ;
[0938] 30) AGYLLGKINLKALAALAKKIL (TP10) ,任选地具有在N末端处的硬脂基或硬脂酰基;
[0939] 31) AGYLLGKINLKPLAALAKKIL (TP10-2) ;
[0940] 32) LNSAGYLLGKALAALAKKIL (TP13) ;
[0941] 33) AGYLLGKLL00LAAAALOOLL (PepFect 14 [PF14]) ,任选地具有在N末端处的硬脂基或硬脂酰基,其中“0”为鸟氨酸;
[0942] 34) KWKLFFKKIGAVLKVLTTG (CM₁₈-Tat₁₁) ;
[0943] 35) KLALKLALKALKAAALKLA (模型两亲肽[MAP]) ;
[0944] 36) QLALQLALQALQAALQLA [MAP17或MAP (Q)] ;
[0945] 37) LKLTETLKELTCTLTEL (MAP12) ;
[0946] 38) KALAKALAKALA (MAP类似物) ;
[0947] 39) RRWWRRWRR (又名W/R) ;
[0948] 40) WLRRRIKAWLRRRIKAWLRRRIKA (又名WLR或W3) ;
[0949] 41) YARAARQARA (又名YARA或PTD4) ;
[0950] 42) VRLPPPVRLLPPPVRLLPPP (芳香箭头肽(sweet arrow peptide) [SAP]) ;
[0951] 43) VKLPPPVLKLPVVKLPPP [SAP (K)] ;
[0952] 44) VELPPPVELPPPVELPPP [SAP (E)] ;
[0953] 45) (PPR)₃₋₆ ;
[0954] 46) (PRR)₃₋₆ ;
[0955] 47) GPSQPTYPGDDAPVRDLIRFYRDLQRQLNVVTRHRY (aPP4R1) ;
[0956] 48) GPSQPTYPGDDAPVRDLIRFYRDLRRYLNVTRHRY (aPP5R1) ;
[0957] 49) GPSQPTYPGDDAPVRDLRRFYRDLRRYLNVTRHRY (aPP6R1) ;
[0958] 50) GSPWGLQHHPPRT (439A) ;
[0959] 51) RLSGMNEVLSFRWL (SG3) ;
[0960] 52) KLWMRWYSPTTRRYG (IVV-14) ;
[0961] 53) PYSRPHVQLWYPNRECSRSLIRSLGP (BEN_0805) ;
[0962] 54) YTAIAWVKAFIRKLKR (YTA2) ;
[0963] 55) IAWVKAFIRKLKGPLG (YTA4) ;
[0964] 56) FKIYDKKVRTRVVKH (SVM1,由支持向量机模型预测且显示为CPP的CPP) ;
[0965] 57) RASKRDGSWVKKLHRILE (SVM2) ;
[0966] 58) KGYKQKLMRIPLKGT (SVM3) ;
[0967] 59) LYKKGPAKKGRPPLRGWFH (SVM4) ;
[0968] 60) 指定为P11的螺旋聚精氨酸模拟物(HPRM) [H.Tang等人,Chem.Sci.,4:3839-3844 (2013)] ;
[0969] 61) 指定为P13的HPRM[Tang (同上)] ;
[0970] 62) 指定为P14的HPRM[Tang (同上)] ;
[0971] 63) DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVE [HSV-1VP22 (267-301)] ,其能够核靶向;
[0972] 64) PLSSIFSRIGDP [HBV PreS2 (41-52)] ;

- [0973] 65) DPKGDPKGVTVTVTGKDPKPD (VT5) ;
- [0974] 66) YLLDGMTNTIENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK [瘟病毒包膜糖蛋白E^{rns} (181-220)] ,其能够核靶向;
- [0975] 67) DGMTNTIENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSKTWF [E^{rns} (184-223)] ,其能够核靶向;
- [0976] 68) ENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSKTWFGAYA [E^{rns} (191-227)] ,其能够核靶向;
- [0977] 69) ENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSKTWF [E^{rns} (191-223)] ,其能够核靶向;
- [0978] 70) ENARQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK [E^{rns} (191-220)] ,其能够核靶向;
- [0979] 71) RQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGRSK [E^{rns} (194-220)] ,其能够核靶向;
- [0980] 72) RQGAARVTSWLGRQLRIAGKRLEGR [E^{rns} (194-218)] ,其能够核靶向;
- [0981] 73) GNGKLIKGRTPIKFGKACDRPPKHSQNGMGK {核糖毒素2L3环 (57-89) [R2L3 (57-89)]} ,其能够核靶向;
- [0982] 74) KLIKGRTPIKFGKACDRPPKHSQNGMGK [R2L3 (60-89)] ,其能够核靶向;
- [0983] 75) KLIKGRTPIKFGK [R2L3 (60-73)] ;
- [0984] 76) RGGRLSYSRRRFSTSTGR (SynB1) ;
- [0985] 77) ALWKTLLKKVLKAPKKRKV (S4₁₃-PV_{rev}) ,任选地具有在N末端处的乙酰基或在C末端处的-NH₂,其能够核靶向;
- [0986] 78) ALWKTLLKKVLKA {[不含NLS的[M4K]dermaseptin S4 (1-13)} ;
- [0987] 79) GIGKFLHSACKFGKAFVGEIMNS (magainin 2) ;
- [0988] 80) GIGKWLHSACKFGKAFVGEIMNS ([F5W] magainin 2) ;
- [0989] 81) GIGKFLHSACKWGKAFVGQIMNC ([F12W, E19Q, S23C] magainin 2) ;
- [0990] 82) VLTTGLPALISWIRRHHRRHC (p5RHH, 蜂毒肽变体) ;
- [0991] 83) TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK [buforin 2 (BUF2)] ,其能够核靶向;
- [0992] 84) RAGLQFPVGRVHRLLRK [BUF2 (5-21)] ;
- [0993] 85) AGLQFPVGRVHRLLRK [BUF2 (6-21)] ;
- [0994] 86) GLQFPVGRVHRLLRK [BUF2 (7-21)] ;
- [0995] 87) LQFPVGRVHRLLRK [BUF2 (8-21)] ;
- [0996] 88) QFPVGRVHRLLRK [BUF2 (9-21)] ;
- [0997] 89) FPVGRVHRLLRK [BUF2 (10-21)] ;
- [0998] 90) PVGRVHRLLRK [BUF2 (11-21)] ;
- [0999] 91) LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES (人cathelicidin LL-37) ;
- [1000] 92) KCFQWQRNMRKVRGPPVSCIKR {人乳铁蛋白 (38-59) [hLF (38-59)]} ,任选地具有在两个末端半胱氨酸残基之间的分子内二硫桥,其能够核靶向;
- [1001] 93) KCFQWQRNMRKVRGPPVSC [hLF (38-56)] ,任选地具有在两个末端半胱氨酸残基之间的分子内二硫桥;
- [1002] 94) RRIRPRPPRLPRPRPRLPFPRPG (bactenecin 7[Bac7]) ;
- [1003] 95) RRIRPRP [Bac7 (1-7)] ;
- [1004] 96) PRPLPFPRP [Bac7 (15-24)] ;
- [1005] 97) VDKGSYLPRTPPRPIYNRN (红蜻素) ;

- [1006] 98) LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP {人降钙素 (9-32) [hCT (9-32)]} ;
[1007] 99) LGTYTQDFNKFHTFAQTAIGVGAP {[P23A] hCT (9-32) } ;
[1008] 100) LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVWAP {[G30W] hCT (9-32) } ;
[1009] 101) KFHTFPQTAIGVGAP [hCT (18-32)] ;
[1010] 102) MVRRLFLVTLRIRRAACGPPRVRV [p14ARF (1-22)] ;
[1011] 103) MVTVLFRRLRIRRAACGPPRVRV [p14ARF (1-22) 的M918倒转位置3-8] ;
[1012] 104) RLVSYNGIIFFLK (CD44结合肽 [CD44BP]) ;
[1013] 105) FNLLPLPSRPLL (通过噬菌体展示发现的与CD44结合的肽) ;
[1014] 106) MASIWVGHRG (AA3H [膜联蛋白A同种型的N末端]) ;
[1015] 107) LLILRRRIRKQAHHSK (鼠肽血管内皮钙粘蛋白 [pVEC]) , 其能够核靶向;
[1016] 108) LSTAADMQGVVTDGMASG [天青蛋白 (50-67) , 又名p18] ;
[1017] 109) RQIKIWFQNRRMKWKK [穿膜肽或触角足同源结构域-/AntpHD- (43-58)] 和具有所有D-氨基酸的相应异构体,这两者均能够核靶向;
[1018] 110) RQIKIWFQNRRMKWKK {[Q50P] AntpHD (43-58) } ;
[1019] 111) RQPKIWFQNRRKPWKK {[I45P, Q50P, M54K, K55P] AntpHD (43-58) } ;
[1020] 112) RQIRIWFQNRRMRWRR (穿膜肽-Arg, 其中所有Lys残基都替换为Arg) ;
[1021] 113) RQIKIWFQKNRRMKWKK (Lys插入在穿膜肽的位置9处) ;
[1022] 114) LIRLWSHLIHIWFQNRRLKWKKK (EB1, 穿膜肽变体) ;
[1023] 115) RHIFIWFQNRRMKWKK (PDX-1, 其为 [Q2H] 穿膜肽) , 其能够核靶向;
[1024] 116) RVIRVWFQNKRCKDKK (Islet-1同源结构域第三螺旋) , 其能够核靶向;
[1025] 117) SQIKIWFQNKRRAKIKK (Engrailed-2同源结构域第三螺旋) , 其能够核靶向;
[1026] 118) RQVTIWFQNRRVKEKK (HoxA-13同源结构域第三螺旋) , 其能够核靶向;
[1027] 119) KQINNWFINQRKRHWK (Knotted-1同源结构域第三螺旋) , 其能够核靶向;
[1028] 120) AAVALLPAVLLALLAPVQRKRQKLMP (MTS信号肽加上NF-κB p50的NLS) , 其能够核靶向;
[1029] 第121) AAVALLPAVLLALLAKNNLKDCGLF;
[1030] 第122) AAVALLPAVLLALLAKNNLKECGLY;
[1031] 123) MGLGLHLLVLAALQGAKKKRKV [Ig (v)] , 其能够核靶向;
[1032] 124) MVKSIGSWILVLFVAMWSDVGLCKRPKP {牛朊病毒蛋白 (1-30) [bPrPp (1-30)]} , 其能够核靶向;
[1033] 125) MANLGWLLALFVTMWTDVGLCKRPKP [鼠朊病毒蛋白 (1-28) [mPrPp (1-28)]} , 其能够核靶向;
[1034] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽;和
[1035] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽 (L-和D-异构体) ;
[1036] 其中:
[1037] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基;
[1038] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团 (例如, 在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂) ;
[1039] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团;和

[1040] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。

[1041] 51.实施方案1至15中任何一个的TDS,其中所述CPP是富含非极性或疏水氨基酸残基的疏水性CPP,并且其中所述疏水性CPP可以任选地具有低净电荷(例如,在约7.4的pH下+/-1或+/-2的净电荷)。

[1042] 52.实施方案51的TDS,其中所述疏水性CPP选自:

[1043] 1) GALFLGFLGAAGSTMGA(不含NLS和接头的MPG);

[1044] 2) AAVALLPAVLLALLAP(衍生自Kaposi成纤维细胞生长因子[K-FGF]的信号肽的疏水性H区的膜易位序列肽[MTS]);

[1045] 3) AAVALLPAVLLKLLAP([A12K]MTS);

[1046] 4) AAVLLPVLLAAP(MTS变体);

[1047] 5) PIEVC MYREP(FGF12);

[1048] 6) VTVLALGALAGVGVG(整联蛋白β3信号肽);

[1049] 7) CSIPPEVKFNKPFVYLI(C105Y);

[1050] 8) PFVYLI(C105Y的最小细胞穿透序列);

[1051] 9) SDLWEMMMVSLACQY(Janda pep7);

[1052] 10) GPFHFYQQLFPPV(435B);

[1053] 11) PLILLRLLR,任选地具有加入C末端的GQF;

[1054] 12) PLIYLRLLR,任选地具有加入C末端的GQF;

[1055] 13) PLILLFKLL,任选地具有加入C末端的GQF;

[1056] 14) PLGYLFLLR,任选地具有加入C末端的GQF;

[1057] 15) PLIYPFLRL,任选地具有加入C末端的GQF;

[1058] 16) VPTLK(Bax抑制肽[BIP]);

[1059] 17) VPTLE(BIP);

[1060] 18) VPTLQ(BIP);

[1061] 19) VPALK(BIP);

[1062] 20) VPALR(BIP);

[1063] 21) VPMIK(BIP);

[1064] 22) VPMLK(BIP);

[1065] 23) VSALK(BIP);

[1066] 24) IPALK(BIP);

[1067] 25) IPMLK(BIP);

[1068] 26) PMLKE(BIP);

[1069] 27) KLPVT(BIP);

[1070] 28) KLGVM(BIP);

[1071] 29) ELPVM(BIP);

[1072] 30) QLPVM(BIP);

- [1073] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽；和
- [1074] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽(L-和D-异构体)；
- [1075] 其中：
- [1076] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基；
- [1077] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如，在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂)；
- [1078] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团；和
- [1079] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。
- [1080] 53.实施方案1至15中任何一个的TDS，其中所述CPP选自：
- [1081] 1) TKRRITPKDVIDVRSVTTEINT [Mce1A (130-151)，又名Inv3]；
- [1082] 2) RLIYLRLLR，任选地具有加入C末端的GQF；
- [1083] 3) PLRLLRLLR，任选地具有加入C末端的GQF；
- [1084] 4) RKILLRLLR，任选地具有加入C末端的GQF；
- [1085] 5) PLRLRFLLR，任选地具有加入C末端的GQF；
- [1086] 6) RLIRLFLLR，任选地具有加入C末端的GQF；
- [1087] 7) RLILLFRLR，任选地具有加入C末端的GQF；
- [1088] 8) RRILLQLLR，任选地具有加入C末端的GQF；
- [1089] 9) PLGRPQLRR，任选地具有加入C末端的GQF；
- [1090] 10) DDILLQLLD，任选地具有加入C末端的GQF；
- [1091] 11) VSLKK (BIP)；
- [1092] 12) VSGKK (BIP)；
- [1093] 13) 50% M^{Gal}₁₀ [J.Kramer等人, ACS Cent.Sci., 1:83-88 (2015)]；
- [1094] 14) 50% M^{Glc}₁₀ [Kramer (同上)]；
- [1095] 15) CC12 [C.Chen等人, Biomaterials, 112:218-233 (2017)]；
- [1096] 具有所有D-氨基酸残基的相应肽；和
- [1097] 具有氨基酸序列的相反次序的相应肽(L-和D-异构体)；
- [1098] 其中：
- [1099] 每种肽可以任选地具有一个或多个或所有D-氨基酸残基；
- [1100] 每种肽可以任选地具有在N末端或/和C末端处的保护基团(例如，在N末端处的乙酰基或/和在C末端处的-NH₂)；
- [1101] 每种肽可以任选地具有在C末端处的半胱酰胺基团；和
- [1102] 每种肽可以任选地具有附着至N末端、C末端或/和侧链的一个、两个或更多个疏水/亲脂基团(例如C₈-C₂₀烷基[例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基或硬脂基]、C₈-C₂₀酰基[例如癸酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基]、或类固醇[例如胆固醇基])或/和PEG部分(包含例如约2-20或2-10个PEG单元的那些)。
- [1103] 54.前述实施方案中任何一个的TDS，其中所述治疗剂与所述CPP混合。
- [1104] 55.前述实施方案中任何一个的TDS，其中所述治疗剂与所述CPP非共价结合或缔合。

[1105] 56. 实施方案55的TDS, 其是所述治疗剂和所述CPP之间的复合物(例如稳定的复合物)。

[1106] 57. 实施方案55或56的TDS, 其中所述治疗剂和所述CPP形成具有净电荷的荷电复合物, 或者所述治疗剂和所述CPP形成复合物, 或者经由治疗剂和CPP之间的基于电荷的相互作用或静电相互作用或/和氢键合, 彼此非共价结合。

[1107] 58. 实施方案57的TDS, 其中所述CPP是聚阳离子CPP、富含精氨酸的CPP[例如聚精氨酸, 例如R₆-R₁₁(例如R₆或R₉), 或TAT相关的CPP例如TAT (49-57)]、或两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)。

[1108] 59. 实施方案55或56的TDS, 其中所述治疗剂和所述CPP形成复合物, 或者经由治疗剂和CPP之间的疏水相互作用或/和氢键合, 彼此非共价结合。

[1109] 60. 实施方案59的TDS, 其中所述CPP是两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)或疏水性CPP。

[1110] 61. 实施方案55至60中任何一个的TDS, 其中所述治疗剂和所述CPP治疗剂和CPP形成复合物, 或者经由治疗剂和CPP之间的静电相互作用和疏水相互作用以及任选地氢键合, 彼此非共价结合。

[1111] 62. 实施方案61的TDS, 其中所述CPP是两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)。

[1112] 63. 实施方案56至62中任何一个的TDS, 其中所述复合物以约1:1至约20:1(例如, 约1:1至约5:1, 例如约1:1、2:1或3:1)的CPP与治疗剂的摩尔比形成。

[1113] 64. 实施方案54至63中任何一个的TDS, 其为包含围绕治疗剂的一个或多个分子的CPP分子的纳米颗粒(例如, 稳定的纳米颗粒)形式。

[1114] 65. 实施方案64的TDS, 其中形成含有治疗剂的纳米颗粒的所述CPP是两亲性CPP(例如Pep-1)、聚阳离子CPP(例如POD)、或富含精氨酸的CPP(例如聚精氨酸, 例如R₆-R₁₁[例如R₆或R₉])。

[1115] 66. 实施方案64或65的TDS, 其中所述纳米颗粒以约10:1至约20:1(例如, 约10:1至约15:1、或约15:1至约20:1)的CPP与治疗剂的摩尔比形成。

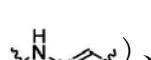
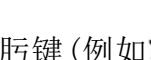
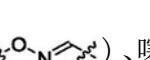
[1116] 67. 实施方案1至53中任何一个的TDS, 其中所述治疗剂与CPP共价键合, 并且其中:

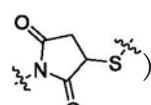
[1117] 如果所述治疗剂是多肽, 则所述治疗剂可以在治疗剂的N末端、C末端或侧链处与CPP键合; 和

[1118] 所述CPP可以在CPP的N末端、C末端或侧链处与所述治疗剂键合。

[1119] 68. 实施方案67的TDS, 其中所述治疗剂和所述CPP之间的键, 无论是直接键还是间接键(例如, 经由接头), 都是可切割的(例如, 可化学或酶促切割的)。

[1120] 69. 实施方案67或68的TDS, 其中所述治疗剂经由二硫键、酰胺键、酯键、腙键(例如

、肟键(例如)、噻唑烷键(例如)、硫醚键或琥珀酰亚胺-硫醚键(

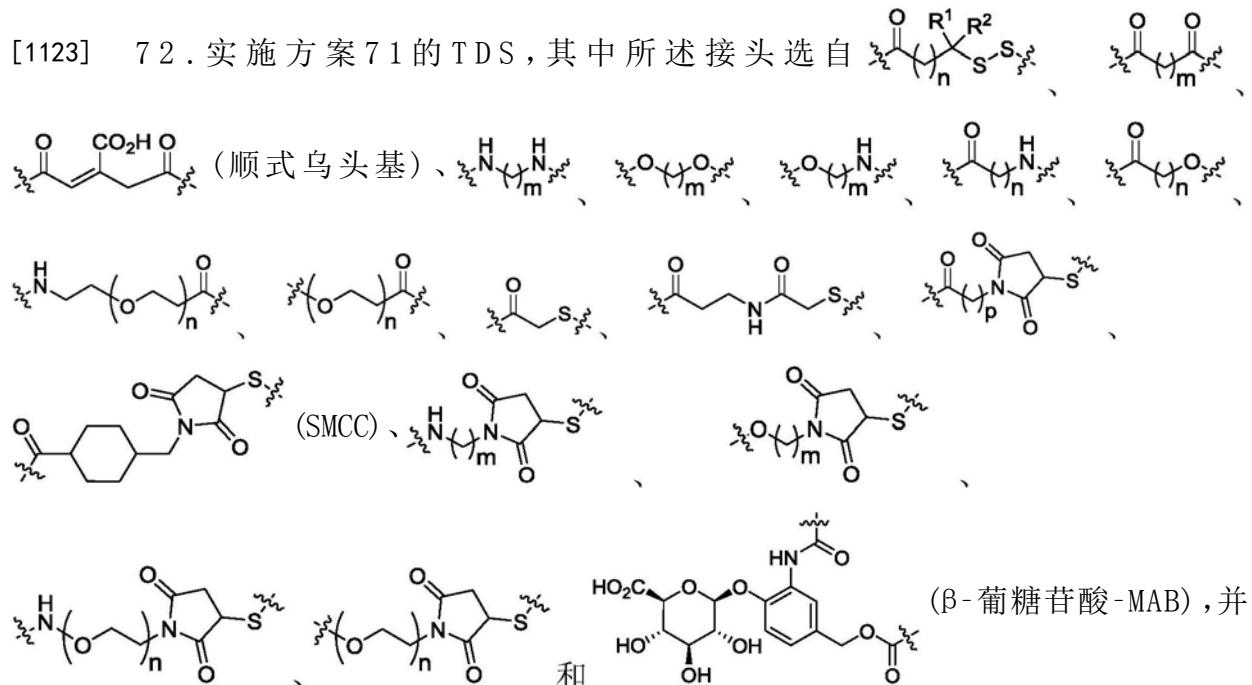


与所述CPP直接或间接键合。

[1121] 70. 实施方案67至69中任何一个的TDS, 其中所述治疗剂与所述CPP直接键合。

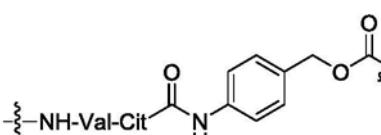
[1122] 71. 实施方案67至69中任何一个的TDS, 其中所述治疗剂经由可切割或不可切割的

接头与所述CPP间接键合。



且其中：

- [1124] m是2、3、4、5或6(例如2)；
 [1125] n是1、2、3、4、5或6(例如1或2)；
 [1126] p是2、3、4、5或6(例如3或5)；
 [1127] 紧靠波浪线的S可以是例如半胱氨酸、-SCH₂CH₂NHC(=O)- (半胱酰胺)或-SCH₂CH₂C(=O)-基团的硫原子；和
 [1128] R¹和R²独立地是氢或-CH₃(即,R¹=R²=H,或R¹=H和R²=-CH₃,或R¹=R²=-CH₃)。
 [1129] 73. 实施方案71的TDS，其中所述接头是包含至少2、3、4、5或6个天然或/和非天然氨基酸残基、以及任选地一个或多个非肽部分的肽接头。
 [1130] 74. 实施方案73的TDS，其中所述肽接头是可酶促切割的肽接头。
 [1131] 75. 实施方案74的TDS，其中所述可酶促切割的肽接头选自：
 [1132] 1) Val-Cit, 其中Cit是瓜氨酸；

- [1133] 2)  (Val-Cit-PAB)；
 [1134] 3) Gly-Gly-Gly-Val-Cit-PAB；
 [1135] 4) Phe-Lys；
 [1136] 5) Phe-Lys-PAB；
 [1137] 6) Ala-Ala-Asn-PAB；
 [1138] 7) GFLG；
 [1139] 8) ALAL；
 [1140] 9) GKPILFFRLKr, 任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu, 其中小写字母“r”表示D-Arg；

[1141] 10) GKPILFFRLK-Cit,任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu,其中Cit为瓜氨酸;

[1142] 11) GSKPILFFRLKr,任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu,其中小写字母“r”表示D-Arg;

[1143] 12) PILFFRLGK,任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu;和

[1144] 13) GSPILFFRLGK,任选地具有加入N末端的Lys或/和加入C末端的Glu。

[1145] 76.实施方案67至75中任何一个的TDS,其中所述治疗剂是多肽(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14),并且所述CPP是聚精氨酸(例如,R₆、R₇、R₈或R₉),并且所述CPP与所述治疗剂的N末端、C末端或侧链直接或间接地(例如,经由接头)键合。

[1146] 77.实施方案76的TDS,其中所述CPP与所述治疗剂的N末端直接键合。

[1147] 78.实施方案1至53中任何一个的TDS,其是封装治疗剂的多个分子的纳米颗粒、胶束或脂质体,其中所述CPP的多个分子直接或间接地(例如,经由接头)附着至所述纳米颗粒、胶束或脂质体的表面。

[1148] 79.实施方案78的TDS,其中多个聚(乙二醇)部分直接或间接地(例如,经由接头)附着至所述纳米颗粒、胶束或脂质体的表面。

[1149] 80.实施方案78或79的TDS,其中所述纳米颗粒、胶束或脂质体由以下组成:一种或多种可生物降解的聚合物、一种或多种多糖(例如壳聚糖)、或者一种或多种脂质(例如固体脂质,例如山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、或棕榈酸十六酯蜡,以及任选的液体脂质,例如中链甘油三酯[例如,Miglyol® 812])、以及任选的表面活性剂(例如,用于稳定脂质纳米颗粒)。

[1150] 81.实施方案78至80中任何一个的TDS,其是由可生物降解的聚合物(例如,天然均聚物、合成均聚物、天然共聚物或合成共聚物、或其任何组合或共混物)组成的纳米颗粒或胶束。

[1151] 82.实施方案81的TDS,其中所述纳米颗粒由聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、或聚(ϵ -己内酯)(PCL)、或其共聚物[例如聚(乳酸共乙醇酸)(PLGA)]、或其与聚乙二醇的共聚物(例如PLGA-PEG)组成,其中乳酸是L-乳酸、D-乳酸或D,L-乳酸。

[1152] 83.实施方案81的TDS,其中所述胶束由两亲性嵌段共聚物组成,例如由例如三个聚(肌氨酸)嵌段和聚(乳酸)嵌段组成的乳糖体,其中乳酸是L-乳酸、D-乳酸或D,L-乳酸。

[1153] 84.实施方案78至80中任何一个的TDS,其是由一种或多种表面活性剂或磷脂组成的胶束。

[1154] 85.实施方案78至80中任何一个的TDS,其是由一种或多种磷脂(例如,一种或多种磷脂酰胆碱)组成的脂质体。

[1155] 86.实施方案78至85中任何一个的TDS,其中所述CPP是或包含聚阳离子CPP(例如POD)、富含精氨酸的CPP[例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁(例如R₆、R₉或R₁₁),或TAT相关的CPP(例如TAT(49-57)或TAT(47-57)])、或两亲性CPP(例如Pep-1、穿膜肽或EB1)或其任何组合。

[1156] 87.前述实施方案中任何一个的TDS,其能够将所述治疗剂递送到眼内。

[1157] 88.实施方案87的TDS,其能够将所述治疗剂递送到眼的后段(例如,玻璃体或/和视网膜)内。

[1158] 89. 实施方案87或88的TDS,当通过滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)施用时,其能够将所述治疗剂递送到眼内。

[1159] 90. 一种药物组合物,其包含治疗剂和细胞穿透肽(CPP)、以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[1160] 91. 实施方案90的组合物,其中所述治疗剂是或包含抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂或抗血管生成剂、或其任何组合。

[1161] 92. 实施方案91的组合物,其中所述治疗剂是或包含抗血脂异常剂。

[1162] 93. 实施方案92的组合物,其中所述抗血脂异常剂是或包含载脂蛋白(apo)模拟物(例如apoA-I模拟物,例如L-4F或D-4F或其盐,或apoE模拟物,例如AEM-28-14或其盐)。

[1163] 94. 实施方案92或93的组合物,其中所述抗血脂异常剂是或包含他汀类(例如阿托伐他汀或辛伐他汀或其盐)。

[1164] 95. 实施方案90至94中任何一个的组合物,其中所述CPP与所述治疗剂的摩尔比为约1:1至约20:1。

[1165] 96. 实施方案95的组合物,其中所述CPP与所述治疗剂的摩尔比为约1:1至约5:1或约1:1至约3:1,或为约1:1、2:1或3:1(例如约1:1)。

[1166] 97. 实施方案95的组合物,其中所述CPP与所述治疗剂的摩尔比为约10:1至约20:1(例如,约10:1至约15:1、或约15:1至约20:1)。

[1167] 98. 实施方案90至97中任何一个的组合物,其包含实施方案1至89中任何一个的经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统(TDS)。

[1168] 99. 实施方案90至98中任何一个的组合物,其被配制为滴眼剂。

[1169] 100. 实施方案90至98中任何一个的组合物,其被配制用于通过接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)施用。

[1170] 101. 一种治疗眼病症的方法,其包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的实施方案1至89中任何一个的经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统(TDS),或者实施方案90至100中的任何一个的药物组合物。

[1171] 102. 实施方案101的方法,其中所述眼病症是年龄相关性黄斑变性(AMD)。

[1172] 103. 实施方案102的方法,其中在AMD发展之前施用所述TDS或所述组合物,以预防或延迟AMD的发作。

[1173] 104. 实施方案102或103的方法,其中至少在AMD的早期阶段施用所述TDS或所述组合物(例如,以预防或延迟非中心地图状萎缩[GA]的发作)。

[1174] 105. 实施方案102至104中任何一个的方法,其中至少在AMD的中间阶段施用所述TDS或所述组合物(例如,以治疗非中心GA、或/和预防或延迟中心GA或/和新生血管性AMD的发作)。

[1175] 106. 实施方案102至105中任何一个的方法,其中至少在萎缩性AMD的晚期阶段施用所述TDS或所述组合物(例如,以治疗中心GA、或/和预防或延迟新生血管性AMD的发作)。

[1176] 107. 实施方案102至106中任何一个的方法,其中至少在新生血管性AMD中施用所述TDS或所述组合物,以治疗新生血管性AMD。

[1177] 108. 实施方案101至107中任何一个的方法,其中所述TDS或所述组合物作为滴眼剂或借助于滴眼剂进行施用。

[1178] 109.实施方案101至107中任何一个的方法,其中所述TDS或所述组合物借助于接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)进行施用。

[1179] 110.实施方案101至109中任何一个的方法,其进一步包括施用一种或多种另外的治疗剂。

[1180] 111.实施方案110的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自抗血脂异常剂;或/和PPAR- α 激动剂、PPAR- δ 激动剂和PPAR- γ 激动剂;抗淀粉样蛋白剂及其它毒性物质(例如醛)的抑制剂;脂褐素或其组分的抑制剂;抗氧化剂;神经保护剂(神经保护试剂);细胞凋亡抑制剂和坏死抑制剂;C反应蛋白抑制剂;补体系统或其组分(例如蛋白质)的抑制剂;炎性小体的抑制剂;抗炎剂;免疫抑制剂;基质金属蛋白酶的调节剂(抑制剂和激活剂)及细胞迁移的其它抑制剂;抗血管生成剂;低水平光疗法,激光疗法,光动力疗法和放射疗法;保存或改善眼的内皮或/和脉管系统的血流的健康的试剂;细胞(例如RPE细胞)替代疗法;及其组合。

[1181] 112.实施方案111的方法,其中一种或多种其它治疗剂包含抗血脂异常剂、抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂或抗血管生成剂、或其任何组合或全部。

[1182] 113.实施方案110至112中任何一个的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂通过滴眼剂、接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)、注射(例如玻璃体内、结膜下、视网膜下或球筋膜下注射)、或植入物(例如玻璃体内、房水内、视网膜下或球筋膜下的植入物),局部施用于眼、眼内、眼中或眼周围。

[1183] 114.实施方案113的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂与细胞穿透肽(CPP)混合、非共价结合或共价键合,或者封装在CPP修饰的纳米颗粒、胶束或脂质体中,并且通过滴眼剂或接触镜施用。

[1184] 115.实施方案114的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂是或包含抗血管生成剂(例如,阿柏西普[EYLEA[®]]、贝伐珠单抗[AVASTIN[®]]、雷珠单抗[LUCENTIS[®]]或溴露珠单抗),并且其中所述抗血管生成剂与CPP{例如,聚阳离子CPP、富含精氨酸的CPP(例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁[例如R₆或R₉])、或两亲性CPP(例如Pep-1)}混合或非共价结合,并且通过滴眼剂施用。

[1185] 116.实施方案1至89中任何一个的经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统(TDS),或者实施方案90至100中任何一个的药物组合物,其用于治疗眼病症,任选地与另外的治疗剂组合。

[1186] 117.实施方案1至89中任何一个的经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统(TDS),或治疗剂和细胞穿透肽在制备用于治疗眼病症的药剂中的用途,任选地与另外的治疗剂组合。

[1187] 118.用于根据实施方案116使用的TDS或药物组合物、或实施方案117的用途,其中所述眼病症是萎缩性或新生血管性AMD。

[1188] 119.一种治疗眼病症的方法,其包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的表1中列出的治疗剂。

[1189] 120.实施方案119的方法,其进一步包括施用另外的治疗剂。

[1190] 121.实施方案120的方法,其中所述另外的治疗剂是或包含载脂蛋白模拟肽(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、或apoE模拟物例如AEM-28-14)或/和他汀类(例如阿托

伐他汀或辛伐他汀)。

[1191] 122. 实施方案119至121中任何一个的方法,其中借助于例如滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜),在细胞渗透肽(CPP)或/和化学渗透促进剂(CPE)的帮助下,将表1中列出的治疗剂递送到眼内。

[1192] 123. 实施方案120至122中任何一个的方法,其中借助于例如滴眼剂或接触镜(例如角膜镜或巩膜镜),在CPP或/和CPE的帮助下,将所述另外的治疗剂递送到眼内。

[1193] 124. 实施方案122或123的方法,其中表1中列出的治疗剂或另外的治疗剂是多肽(例如,肽或蛋白质),并且所述多肽通过含有CPP的经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统(TDS)施用。

[1194] 125. 实施方案122至124中任何一个的方法,其中表1中列出的治疗剂或另外的治疗剂与CPP或/和CPE在眼科制剂中混合。

[1195] 126. 实施方案122至125中任何一个所述的方法,其中所述CPP是聚阳离子CPP(例如POD)、富含精氨酸的CPP[例如聚精氨酸,例如R₆-R₁₁(例如R₆或R₉),或TAT相关的CPP例如TAT(49-57)]、或两亲性CPP(例如Pep-1或穿膜肽)。

[1196] 127. 实施方案122至126中任何一个的方法,其中所述CPE是或包含表面活性剂,例如非离子表面活性剂(例如皂昔或烷基糖昔,例如1-O-十四烷基-β-D-麦芽糖昔)。

[1197] 128. 实施方案119至127中任何一个的方法,其中所述眼病症是萎缩性或新生血管性AMD。

[1198] 129. 一种试剂盒,其包括:

[1199] 实施方案1至89中任何一个的经上皮、经膜或经粘膜药物递送系统(TDS),或者实施方案90至100中任何一个的药物组合物;和

[1200] 关于使用或施用TDS或组合物以治疗眼病症的说明书。

[1201] 130. 实施方案129的试剂盒,其中所述TDS或所述组合物作为滴眼剂或借助于滴眼剂进行施用。

[1202] 131. 实施方案129的试剂盒,其中所述TDS或所述组合物借助于接触镜(例如角膜镜或巩膜镜)进行施用。

[1203] 132. 实施方案129至131中任何一个的试剂盒,其中所述眼病症是萎缩性或新生血管性AMD。

[1204] XV. 实施例

[1205] 下述实施例仅预期说明本公开内容。其它测定、研究、程序、方法、材料、试剂和条件也可以可替代地在适当时使用或进行。

[1206] 实施例1. 通过L-4F减少老年猴中来自布鲁赫膜的脂质沉积物

[1207] 猕猴研究根据公认的指南进行。具有天然存在的年龄相关性黄斑病变的九只雌性老年猕猴(食蟹猴(Macaca fascicularis,全部超过20岁)(显示出类似人中的早期AMD的年龄相关性玻璃疣样黄斑变化/黄斑病变),用apoA-I模拟L-4F,Ac-DWFKAFYDKVAEKFKEAF-NH₂乙酸盐(n=7),或安慰剂(具有相同氨基酸,但以非功能次序的乱序L-4F[sL-4F]的无菌BSS)(n=2)进行玻璃体内注射。每只动物的一只眼接受以50μL体积的相同递增剂量L-4F或乱序L-4F(总共625μg)每6个月一次的注射。每只动物的第二只眼不进行注射,并且仅进行观察。在基线时,每只动物的注射眼显示出比非注射眼更糟的玻璃疣样变化。表2显示了猕

猴研究中使用的给药方案。

[1208] 表2

	天	注射的量 (μg)	浓度 (mg/mL)	注射的体积
[1209]	安慰剂 (乱序 L-4F) (n = 2)	1	25	50 μL 仅一只眼
		29	50	
		57	100	
		85	125	
		113	150	
		141	175	
[1210]	L-4F (n = 7)	1	25	50 μL 仅一只眼
		29	50	
		57	100	
		85	125	
		113	150	
		141	175	3.5

[1211] 进行了临床实验室检查包括血清学、血象和肝酶，并且还执行了眼科检查，包括眼底照相、光学相干断层扫描(OCT)、眼内压检查和血液采样。7个月后，处死所有动物并且眼立即准备用于组织学。组织化学对于中性脂质用油红O执行，并且对于酯化胆固醇用菲律宾菌素进行。针对补体因子D(CFD)和膜攻击复合物(MAC,C5b-9)执行免疫组织化学，两者均为旁路补体途径的激活标记物。

[1212] 对于用油红O(ORO)的染色，样本在室温(RT)下用0.3%的油红O(Sigma-Aldrich Biochemie GmbH, Hamburg, 德国)溶液(在99%异丙醇中)处理30分钟，随后浸入60%异丙醇溶液中12分钟。在样本用去离子水洗涤3分钟后，用苏木精(Carl Roth GmbH, Karlsruhe, 德国)进行复染。然后将样本用固定液(来自Merck Millipore, Darmstadt, 德国的Aquatech)固定，用玻璃盖玻片覆盖(Menzel-Graeser GmbH)，并且使用用于生命科学的全自动倒置光学显微镜(来自Leica Microsystems Wetzlar, 德国的DMI 6000)进行检查。根据来自每只眼的两个分开切片的四个不同区域(来自每只眼的总共8个不同区域)中评价的定性评估，通过对布鲁赫膜(BrM)的ORO染色(红色)强度进行分级(其中得分范围为0至4)执行图像分析。在BrM和脉络膜处的定性ORO染色得分：0=无染色；1=+；2=++；3=+++；4=++++。

[1213] 对于用菲律宾菌素的染色，样本用去离子水洗涤一次共5分钟，然后用70%乙醇处理45分钟。用去离子水洗涤5分钟后，样本用在0.1M磷酸钾缓冲液(PPB, pH 7.4)中稀释的胆固醇酯酶(8.12单位/mL)在37°C下处理3.5小时。样本然后用PPB和磷酸盐缓冲盐水(PBS)序贯洗涤两次共3分钟，随后用冷(4°C)PBS洗涤过夜。然后用在N,N-二甲基甲酰胺(Merck Millipore, Darmstadt, 德国)中稀释的250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 菲律宾菌素(Sigma-Aldrich Biochemie GmbH, Hamburg, 德国)执行菲律宾菌素染色，在RT下伴随光屏蔽共60分钟。然后将样本用PBS和去离子水序贯洗涤，用固定液(Mowiol®, Carl Roth GmbH, Karlsruhe, 德国)固定，用玻璃盖玻片覆盖，并且通过使用倒置荧光显微镜(来自Leica Microsystems, Wetzlar, 德国的DMI 6000)进行检查。使用紫外滤光片组($\lambda_{\text{ex}}/\lambda_{\text{em}}=350\text{nm}/455\text{nm}$)观察菲律宾菌素荧光。作为阴性对照，胆固醇酯酶替换为PBS，其阻止胆固醇从胆固醇酯中释放以及随后由菲律宾菌素结合。在来自同一只眼的三个不同载玻片(来自每只眼的总共9个不同区域)上，完成在BrM的三个分开区域处的菲律宾菌素荧光强度的半定量分析。

[1214] 关于膜攻击复合物(MAC,C5b-9)和补体因子D(CFD)的免疫组织化学的测定相同地执行,除了采用对于每种补体组分特异性的单克隆抗体之外。样本用PBS中的10 μ g/mL蛋白酶K(Sigma-Aldrich Biochemie GmbH,Hamburg,德国)在RT下关于抗原回收处理30分钟。随后,将切片用山羊血清(在PBS中的5%山羊血清,0.3%TritonX-100)的溶液在RT下封闭60分钟。然后使样本与针对C5b-9(在PBS中1:30稀释,小鼠单克隆抗体,Dako Deutschland GmbH,Hamburg,德国)、或补体因子D(在PBS中1:200稀释,小鼠单克隆抗体,Santa Cruz Biotechnology,Dallas,Texas,USA)的第一抗体在4°C下反应过夜。在用PBS洗涤后,使样本与第二抗体(在PBS中1:200稀释,Alexa Fluor 488抗小鼠,Life Technologies Deutschland GmbH,Darmstadt,德国)在37°C下反应1小时。在用PBS洗涤样品3次后,用DAPI(1 μ g/mL,Life Technologies GmbH,Darmstadt,德国)进行核染色10分钟。然后将样本用PBS洗涤3次,用抗褪色溶液(Mowiol®,Carl Roth GmbH,Karlsruhe,德国)固定,并且用玻璃盖玻片覆盖用于显微镜检查。使用倒置荧光显微镜(来自Leica Microsystems,Wetzlar,德国的DMI6000)和关于 $\lambda_{\text{ex}}/\lambda_{\text{em}}=470\text{nm}/525\text{nm}$ 的滤光片组进行荧光显微镜检查。对于C5b-9的荧光强度的半定量分析,对于来自每只眼的3个不同载玻片分析了一个载玻片中的3-5个不同区域(来自每只眼总共9-15个不同区域)。对于补体因子D的荧光强度的半定量分析,评估了关于每只眼的3个不同区域。

[1215] 用安慰剂(乱序L-4F)注射的两只对照动物均显示出在两只眼中的布鲁赫膜(BrM)和脉络膜毛细血管的强烈和特异性染色,其中油红O用于中性脂质,而菲律宾菌素用于酯化胆固醇。例如,用油红O染色显示,在两只对照动物中,BrM之中和之上存在大量脂质。相比之下,与用安慰剂注射的眼相比,在用油红O染色时,用L-4F注射的眼显示出在6个月后来自BrM的脂质沉积物的约56%减少。图2显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧非注射眼中,在布鲁赫膜中和其上的中性脂质由油红O(ORO)的染色的评分。菲律宾菌素荧光的定量评估揭示,与安慰剂注射的眼相比,用L-4F注射的眼中的BrM中的酯化胆固醇的约68%减少。图3显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧非注射眼中,在布鲁赫膜中的酯化胆固醇由菲律宾菌素的染色强度。

[1216] 通过分别的特异性抗体的荧光强度的半定量分析,与用乱序肽注射的眼相比,用L-4F注射的眼显示出在BrM和脉络膜毛细血管中约58%的MAC(C5b-9)水平降低、以及约41%的补体因子D水平降低。图4显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧非注射眼中,在布鲁赫膜和脉络膜毛细血管中的膜攻击复合物(MAC,C5b-9)的染色强度。图5显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧非注射眼中,补体因子D的染色强度。

[1217] 在布鲁赫膜中的脂质沉积物促成BrM的增厚。通过死后的电子显微镜检查来检查摘除眼的额外侧黄斑处的布鲁赫膜厚度。与用安慰剂注射的眼($1.73\mu\text{m}\pm 0.02$)相比,用L-4F注射的眼显示出约24%的BrM厚度($1.31\mu\text{m}\pm 0.11$)减少。图6显示了接受L-4F或安慰剂(乱序L-4F)的6次每月一次的玻璃体内注射的猕猴的注射眼和对侧非注射眼中,在额外侧黄斑处测量的布鲁赫膜厚度。

[1218] 在6次每月一次的玻璃体内注射后,L-4F对于对侧非注射眼具有与注射眼相似的作用(参见图2-6)。不预期受理论的束缚,玻璃体内注射到一只眼内的L-4F到达BrM,并且从

那里可以进入脉络膜毛细血管,且因此进入体循环,且最终进入对侧非注射眼。另外,不预期受理论的束缚,L-4F在对侧非注射眼中的治疗效应的量级可能部分是由于相对于猕猴的眼大小和主要素食的饮食,猕猴相对小的体重,其没有显示出动脉粥样硬化,体循环中关于L-4F的潜在靶。

[1219] L-4F在所有猕猴中都是良好耐受的,因为用L-4F玻璃体内注射的猕猴无一经历任何明显的不良事件或副作用。例如,与在L-4F的第一次注射前一天的hsCRP血液水平相比,L-4F的6次每月一次的玻璃体内注射不增加高敏感性C反应蛋白(hsCRP)的血液水平。主要在肝中产生的循环hsCRP是关于全身炎症的非特异性标记物。

[1220] 总之,在年龄相关性黄斑病变的猴模型中,apoA-I模拟物L-4F充当有效的脂质清除剂,并且从BrM中去除脂质沉积物。如通过电子显微镜检查进行检查的,从BrM中去除脂质沉积物恢复BrM完整性。另外,脂质沉积的下游效应(如局部炎症)也是减少的,如通过用L-4F注射的眼中的补体激活的显著减少所证实的。

[1221] 实施例2.抗血脂异常剂连同或不连同细胞穿透肽一起离体递送到猪眼内

[1222] 成年猪眼得自当地屠宰场,贮存于冰上,并且在动物死亡的3小时内使用。用PBS冲洗眼,然后将大约50 μ L滴眼剂施加到角膜。滴眼剂含有抗血脂异常剂(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F,apoE模拟物例如AEM-28-14,或者他汀类例如阿托伐他汀或辛伐他汀),其单独在PBS中,或者与细胞穿透肽(例如富含精氨酸的CPP,例如聚精氨酸[例如R₆或R₉],或两亲性CPP[例如Pep-1或穿膜肽])混合、非共价结合或共价键合。如果不存在商购可得的用于对抗血脂异常剂执行ELISA的抗体,则该抗血脂异常剂附着至荧光标签(例如荧光素)。在室温下温育约45分钟后,用PBS洗涤眼3次,然后取出玻璃体和视网膜。将玻璃体冻融并匀浆化,然后将视网膜组织冻融并在约100 μ L无菌PBS中匀浆化。通过荧光感测或ELISA测量玻璃体和视网膜匀浆物各自中的抗血脂异常剂的水平。

[1223] 可以进行类似的离体测定,以评估不同的抗血脂异常剂,不同的CPP,其它种类的治疗剂(例如抗氧化剂、抗炎剂、补体抑制剂、神经保护剂和抗血管生成剂),封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中的治疗剂,与小分子 α -螺旋模拟物(例如2G-SMoC或4G-SMoC)偶联的治疗剂,以及修饰的(例如装订的、异戊二烯化的或脂质化的)治疗剂。

[1224] 实施例3.连同或不连同细胞穿透肽,抗血脂异常剂在早期AMD的小鼠模型中的评估

[1225] apoE^{null}小鼠在布鲁赫膜(BrM)中积累酯化胆固醇(EC)。在小鼠和人中,EC仅局限于BrM。因为BrM中的EC是AMD病变的重要前体,所以apoE^{null}小鼠是用于AMD相关的脂质积累的有用模型。雌性apoE^{null}小鼠发展比雄性小鼠更多的脂质沉积物。

[1226] 在C57BL/6J背景上且约10-11月龄的雌性apoE^{null}小鼠(Jackson Laboratory,Bar Harbor,Maine)进行随机分配,以接受以下滴眼剂:1)仅无菌PBS;2)与细胞穿透肽(例如,富含精氨酸的CPP例如聚精氨酸[例如R₆或R₉]、或两亲性CPP[例如Pep-1或穿膜肽])混合、共价缔合或共价结合的抗血脂异常剂(例如,apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F,apoE模拟物例如AEM-28-14、或者他汀类例如阿托伐他汀或辛伐他汀);3)仅在无菌PBS中的抗血脂异常剂;或4)仅在无菌PBS中的CPP。每组具有至少六只小鼠(n \geq 6)。每只小鼠的一只眼接受每天两次(相隔约12个小时,并且每天在相同的时间局部施加)约5 μ L的一种滴眼剂共30天。抗血脂异常剂附着至荧光标签(例如,荧光素)。每只小鼠的另一只眼充当对照。在30天后,对小鼠

实施安乐死，并且立即摘除每只小鼠的两只眼，并准备用于组织学。通过荧光测量全标本包埋的BrM中的EC水平，并且通过透射电子显微镜检查评估BrM超微结构。

[1227] 可以进行类似的研究，以评估与CPP混合、非共价结合或共价键合的抗血脂异常剂的不同剂量（考虑到例如抗血脂异常剂和CPP在滴眼剂中的浓度、滴眼剂的体积和每天施加的滴眼剂次数），不同的治疗时间长度（例如2个月、3个月或6个月），不同的抗血脂异常剂，不同的CPP，封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中的抗血脂异常剂，与小分子 α -螺旋模拟物（例如2G-SMoC或4G-SMoC）偶联的抗血脂异常剂，以及修饰的（例如装订的、异戊二烯化的或脂质化的）抗血脂异常剂。

[1228] 实施例4. 具有细胞穿透肽的抗血脂异常剂的I/II期安全性/功效研究

[1229] 进行了随机化、开放标签、剂量递增的I/II期研究，以评估抗血脂异常剂的安全性、耐受性、药代动力学和有效剂量，所述抗血脂异常剂与细胞穿透性肽混合、非共价结合或共价键合，并且通过滴眼剂施用于患有AMD（例如，中间阶段AMD）的受试者。软性玻璃疣是关于AMD进展的高危因素，并且是临幊上公认的富含脂质的RPE-BL下沉积物，其是关于AMD的标志。直到玻璃疣减少至一定水平之前，抗血脂异常剂的累积剂量以及最大耐受剂量提供关于其它研究中的抗血脂异常剂的最佳剂量的重要信息，包括其中抗血脂异常剂与一种或多种其它治疗剂（例如，抗炎剂、神经保护剂或抗血管生成剂）组合施用，用于治疗萎缩性AMD或新生血管性AMD的研究。

[1230] 在I/II期研究中，与细胞穿透肽（例如，富含精氨酸的CPP例如聚精氨酸[例如R₆或R₉]、或两亲性CPP[例如Pep-1或穿膜肽]）混合、共价结合或共价结合的抗血脂异常剂（例如，apoA-I模拟物例如L-4F或D-4F、apoE模拟物例如AEM-28-14、或者他汀类例如阿托伐他汀或辛伐他汀）的一种、两种或更多种50 μ L滴眼剂（例如，单一滴眼剂），每天一次、两次或更多次（例如两次）施用于一只眼的表面，共例如约6或12个月。另一只眼不接受任何滴眼剂，且充当个体内的对照眼。主要结果量度包括例如通过光谱域光学相干断层扫描（SDOCT）定量的软性玻璃疣减少（例如，约30%的总玻璃疣体积减少），以及定量眼底自发荧光（qAF）强度中的稳定性或增加。次要结果量度包括例如视力的稳定性或改善，例如视物变形、暗适应测定和距离基线的最佳矫正视力（BCVA）。测量/监测在治疗期结束时和直至例如治疗期结束后约3或6个月采取/完成，并且也可以在治疗期过程中，例如在治疗期过程中每1个月、2个月或3个月采取/完成。

[1231] 可以进行类似的研究，以评估与CPP混合、非共价结合或共价键合的抗血脂异常剂的不同剂量（考虑到例如抗血脂异常剂和CPP在滴眼剂中的浓度、滴眼剂的体积和每天施加的滴眼剂次数），不同的治疗时间长度（例如18个月或24个月），不同的抗血脂异常剂，不同的CPP，封装在CPP缀合的纳米颗粒、胶束或脂质体中的抗血脂异常剂，与小分子 α -螺旋模拟物（例如2G-SMoC或4G-SMoC）偶联的抗血脂异常剂，以及修饰的（例如装订的、异戊二烯化的或脂质化的）抗血脂异常剂。

[1232] 实施例5.CPP辅助的阿托伐他汀跨越蛋壳膜的递送

[1233] 将阿托伐他汀溶解于DMSO中并且滴定到水内。CPP六精氨酸（5mg/mL）和阿托伐他汀通过涡旋在水中混合30秒，而单独的阿托伐他汀通过涡旋在水中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50 μ L阿托伐他汀加上六精氨酸或单独的阿托伐他汀施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在水中穿过该膜的材料。通过电喷

雾质谱法检测阿托伐他汀的存在。图7A中的 $559m/z (M^+)$ 处的峰证实阿托伐他汀在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜，而图7B中的 $559m/z$ 处的峰值的不存在证实阿托伐他汀在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[1234] 实施例6.CPP辅助的叶黄素跨越蛋壳膜的递送

[1235] 将叶黄素溶于DMSO (10mg/mL) 中并且滴定到水内。CPP六精氨酸 (5mg/mL) 和叶黄素通过涡旋在水中混合30秒，而单独的叶黄素通过涡旋在水中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50μL叶黄素加上六精氨酸或单独的叶黄素施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在水中穿过该膜的材料。叶黄素水平通过吸光度进行测量。实验进行三次 (n=3)。 $26 \pm 8\%$ 施加量的叶黄素在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜，而叶黄素在无六精氨酸的情况下没有穿过该膜(图8)。

[1236] 实施例7.CPP辅助的玉米黄素跨越蛋壳膜的递送

[1237] 将玉米黄素溶于DMF (10mg/mL) 中并且滴定到水内。CPP六精氨酸 (5mg/mL) 和玉米黄素通过涡旋在水中混合30秒，而单独的玉米黄素通过涡旋在水中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50μL玉米黄素加上六精氨酸或单独的玉米黄素施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在水中穿过该膜的材料。玉米黄素水平通过吸光度进行测量。实验进行三次 (n=3)。 $15 \pm 5\%$ 施加量的玉米黄素在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜，而极少量的玉米黄素在不存在六精氨酸的情况下穿过该膜(图9)。

[1238] 实施例8.CPP辅助的叶黄素和玉米黄素跨越蛋壳膜的递送

[1239] 将叶黄素溶解于DMSO (10mg/mL) 中并且滴定到水内，将玉米黄素溶解于DMF (10mg/mL) 中并且滴定到水内，然后将叶黄素和玉米黄素以1:1的比例混合。CPP六精氨酸 (5mg/mL) 、叶黄素和玉米黄素通过涡旋在水中混合30秒，而不含CPP的叶黄素和玉米黄素通过涡旋在水中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50μL叶黄素和玉米黄素加上六精氨酸、或不含CPP的叶黄素和玉米黄素，施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在水中穿过该膜的材料。叶黄素和玉米黄素的水平通过吸光度进行测量。实验进行三次 (n=3)。 $21 \pm 6\%$ 施加量的叶黄素和玉米黄素在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜，而极少量的叶黄素和玉米黄素在不存在六精氨酸的情况下穿过该膜(图10)。

[1240] 实施例9.CPP辅助的地塞米松跨越蛋壳膜的递送

[1241] 将地塞米松溶解于DMSO中并且滴定到水内。CPP六精氨酸 (5mg/mL) 和地塞米松通过涡旋在水中混合30秒，而单独的地塞米松通过涡旋在水中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50μL地塞米松加上六精氨酸或单独的地塞米松施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在水中穿过该膜的材料。通过电喷雾质谱法检测地塞米松的存在。通过电喷雾质谱法检测地塞米松的存在。图11A中的 $415m/z (M+Na)$ 、 $807m/z (2M+Na)$ 和 $1199m/z (3M+Na)$ 处的峰值证实力塞米松在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜，而图11B中的 $415m/z$ 、 $807m/z$ 或 $1199m/z$ 处的峰值的不存在证实力塞米松在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[1242] 实施例10.CPP辅助的他克莫司跨越蛋壳膜的递送

[1243] 将他克莫司溶解于DMSO中并且滴定到水内。CPP六精氨酸 (5mg/mL) 和他克莫司通过涡旋在水中混合30秒，而单独的他克莫司通过涡旋在水中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50μL他克莫司加上六精氨酸或单独的他克莫司施加

于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在水中穿过该膜的材料。通过电喷雾质谱法检测他克莫司的存在。图12A中的 $826m/z$ ($M+Na$) 和 $842m/z$ ($M+K$) 处的峰值证实他克莫司在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜，而图12B中的 $826m/z$ 或 $842m/z$ 处的峰值的不存在证实他克莫司在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜。

[1244] 实施例11.CPP辅助的阿达木单抗跨越蛋壳膜的递送

[1245] 将阿达木单抗加上荧光标签并纯化。CPP六精氨酸 (5mg/mL) 和阿达木单抗 (333 μ g/mL) 通过涡旋在PBS中混合30秒，而单独的阿达木单抗通过涡旋在PBS中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50 μ L阿达木单抗加上六精氨酸或单独的阿达木单抗施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在PBS中穿过该膜的材料。阿达木单抗的水平通过荧光进行测量。实验进行三次 ($n=3$)。图13显示了在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜的阿达木单抗的量 (6071 ± 1241 的荧光) 明显大于在不存在六精氨酸的情况下穿过该膜的阿达木单抗的量 (1359 ± 3 的荧光)。

[1246] 实施例12.CPP辅助的葡萄糖跨越蛋壳膜的递送

[1247] CPP六精氨酸 (5mg/mL) 和葡萄糖通过涡旋在水中混合30秒，而单独的葡萄糖通过涡旋在水中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50 μ L葡萄糖加上六精氨酸或单独的葡萄糖施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在水中穿过该膜的材料。通过电喷雾质谱法检测葡萄糖的存在。图14中的 $203m/z$ ($M+Na$) 处的峰值证实葡萄糖在六精氨酸的存在下穿过蛋壳膜。当将不含六精氨酸的葡萄糖施加于膜时，在 $203m/z$ 处的峰值在质谱中 (未显示) 也存在。然而，关于葡萄糖加上六精氨酸的 $203m/z$ 峰值的面积显著大于关于不含六精氨酸的葡萄糖的 $203m/z$ 峰值的面积 (523, 483相对于57, 172)，指示显著更多量的葡萄糖在六精氨酸的存在下穿过该膜。

[1248] 实施例13.CPP辅助的BDNF跨越蛋壳膜的递送

[1249] CPP六精氨酸 (5mg/mL) 和脑源性神经营养因子 (BDNF, 20 μ g/mL) 通过涡旋在PBS中混合30秒，而单独的BDNF通过涡旋在PBS中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50 μ L BDNF加上六精氨酸或单独的BDNF施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在PBS中穿过该膜的材料。BDNF的水平通过ELISA进行测量。实验进行三次 ($n=3$)。 $23\pm 1\%$ 施加量的BDNF在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜，而BDNF在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜 (图15)。

[1250] 实施例14.CPP辅助的GDNF跨越蛋壳膜的递送

[1251] CPP六精氨酸 (5mg/mL) 和神经胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF, 33 μ g/mL) 通过涡旋在PBS中混合30秒，而单独的GDNF通过涡旋在PBS中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50 μ L GDNF加上六精氨酸或单独的GDNF施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在2分钟后收集在PBS中穿过该膜的材料。GDNF的水平通过ELISA进行测量。实验进行三次 ($n=3$)。 $76\pm 40\%$ 施加量的GDNF在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜，而GDNF在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜 (图16)。

[1252] 实施例15.CPP辅助的FGF跨越蛋壳膜的递

[1253] CPP六精氨酸 (5mg/mL) 和成纤维细胞生长因子 (FGF, 20 μ g/mL) 通过涡旋在PBS中混合30秒，而单独的FGF通过涡旋在PBS中混合30秒作为对照。作为通过滴眼剂用于局部递送到眼内的替代，将50 μ L FGF加上六精氨酸或单独的FGF施加于鸡蛋的外壳膜的一侧，并且在

2分钟后收集在PBS中穿过该膜的材料。FGF的水平通过ELISA进行测量。实验进行三次($n=3$)。 $74\pm32\%$ 施加量的FGF在六精氨酸的帮助下穿过蛋壳膜,而FGF在不存在六精氨酸的情况下没有穿过该膜(图17)。

[1254] 实施例16.CPP辅助的L-4F离体递送到猪眼内

[1255] 将apoA-I模拟物L-4F加上荧光标签并纯化。CPP六精氨酸(5mg/mL)和L-4F(1.25mg/mL)通过涡旋在PBS中混合30秒,而单独的L-4F(1.25mg/mL)和单独的六精氨酸(5mg/mL)分别通过涡旋在PBS中混合30秒作为对照。将50 μ L L-4F加上六精氨酸、或单独的L-4F、或单独的六精氨酸或单独的PBS滴眼剂局部施加于离体猪眼的前部,然后在局部施加后10分钟解剖眼。通过荧光测量眼的后段(玻璃体和视网膜)中的L-4F水平。图18显示了与不含CPP相比,在六精氨酸的帮助下,显著更多量的L-4F被离体递送到猪眼的后段内。

[1256] 实施例17.CPP辅助的贝伐珠单抗体内递送到大鼠眼内

[1257] CPP六精氨酸(5mg/mL)和贝伐珠单抗(25mg/mL)通过涡旋在PBS中混合30秒。将50 μ L贝伐珠单抗加上六精氨酸的滴眼剂局部施加于活大鼠的一只眼的前部,然后在局部施加后60分钟处死大鼠。通过人IgG ELISA法测量处理眼的后段(玻璃体和视网膜)中的贝伐珠单抗水平,以及对侧未处理的眼中的贝伐珠单抗水平。图19显示了贝伐珠单抗在六精氨酸的帮助下在体内被递送到处理的大鼠眼的后段。在未处理的眼或血流中未检测到贝伐珠单抗,其证实贝伐珠单抗经由局部施加而不是经由体循环间接地进入处理的眼的后段内。

[1258] 应理解,尽管已示出且描述了特定实施例,但可以对其进行各种修改并且在本文中加以考虑。还应理解,本公开内容不受本文提供的具体实例的限制。本文中公开内容的实施方案和实施例的描述和示出并不预期以限制性的意义来解释。进一步应理解,本公开内容的方面并不限于本文阐述的具体描述、配置或相对比例,其可以取决于各种条件和变量。本公开内容的实施方案和实施例的形式和细节中的各种修改和变化对于本领域技术人员将是显而易见的。因此考虑本公开内容还涵盖任何和所有此类修改、变化和等价物。

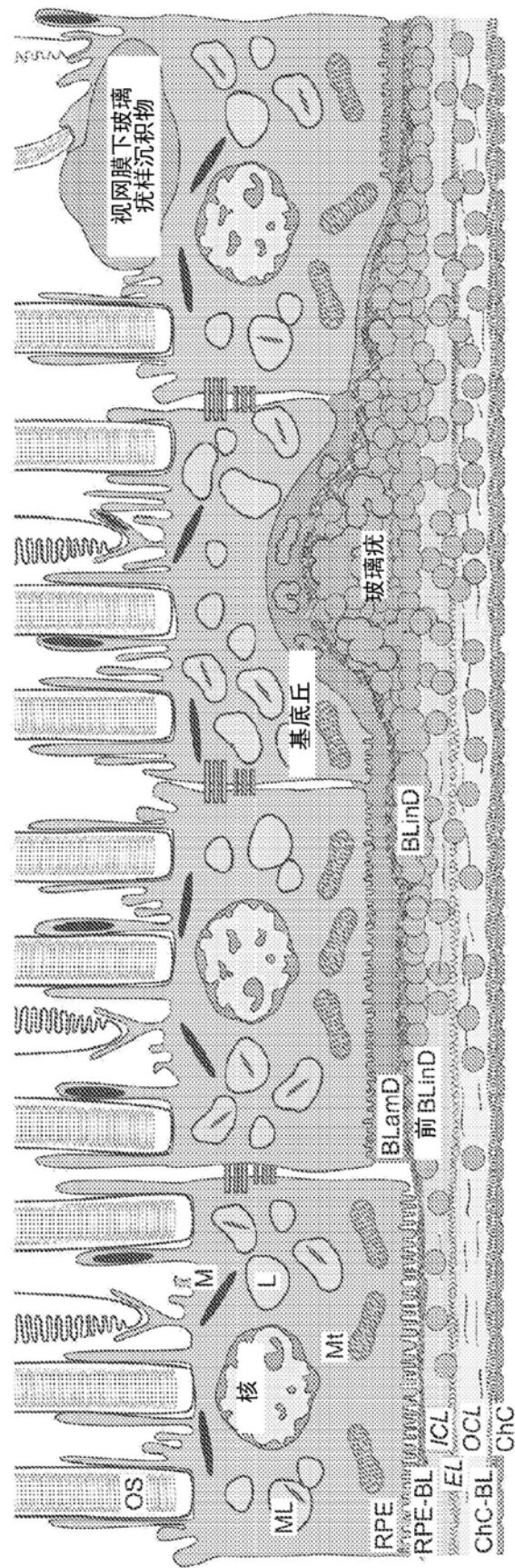


图1

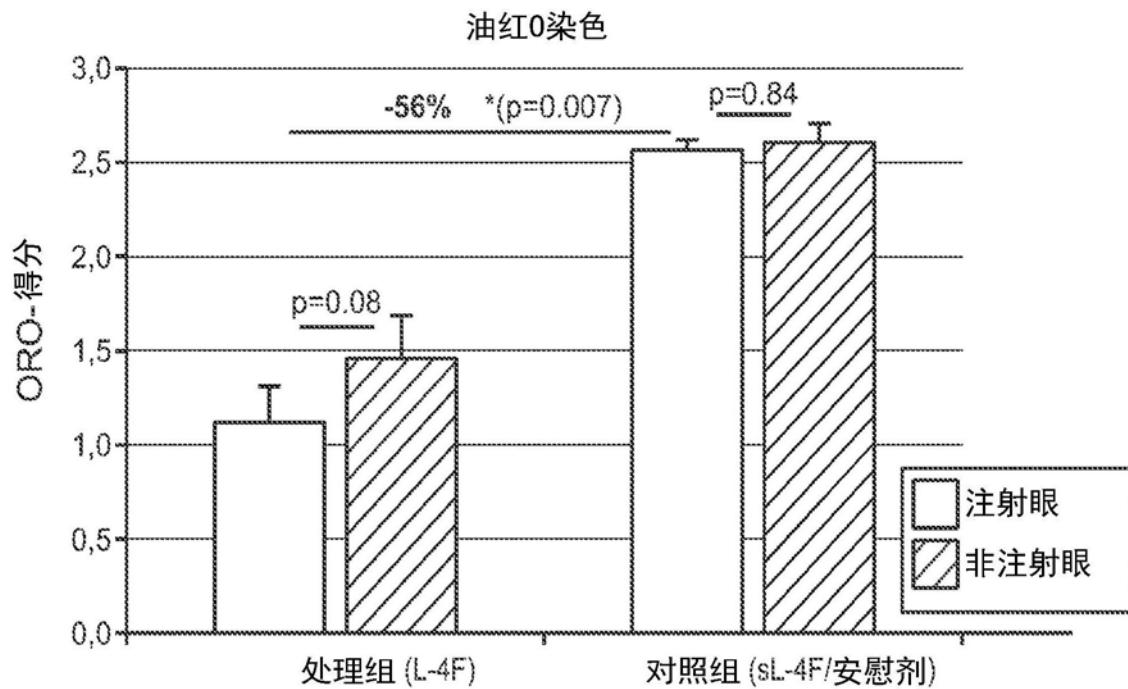


图2

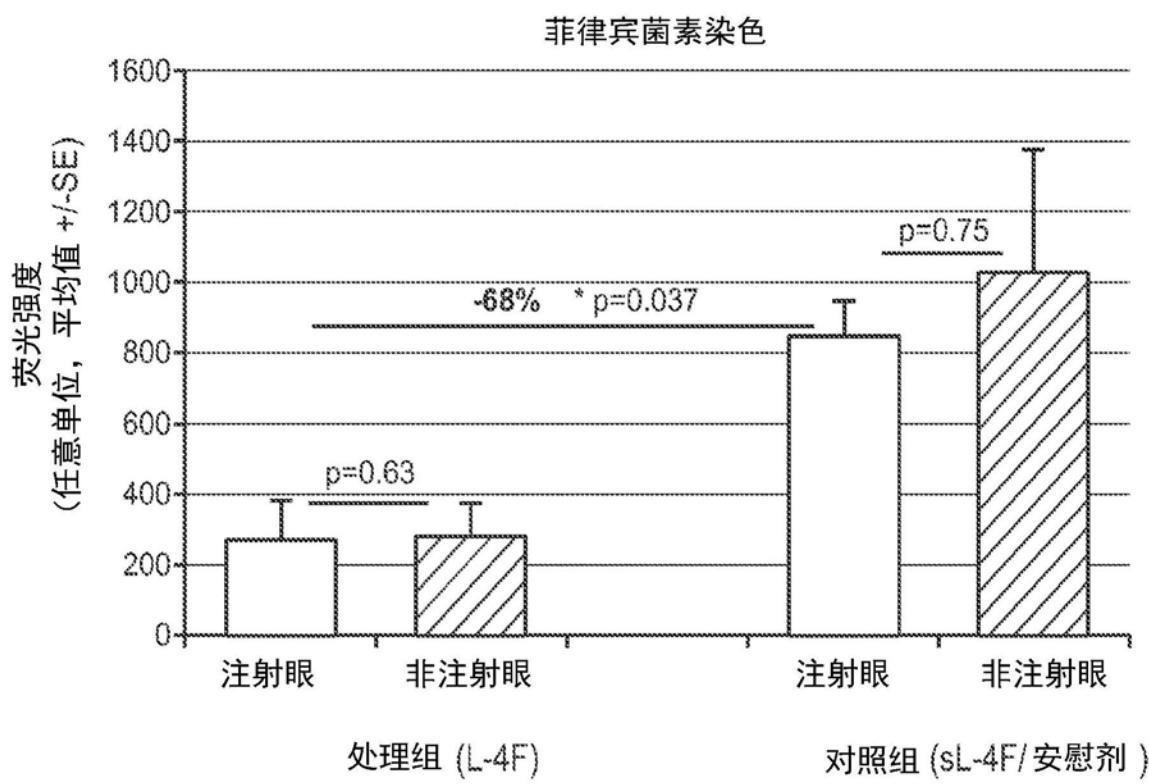


图3

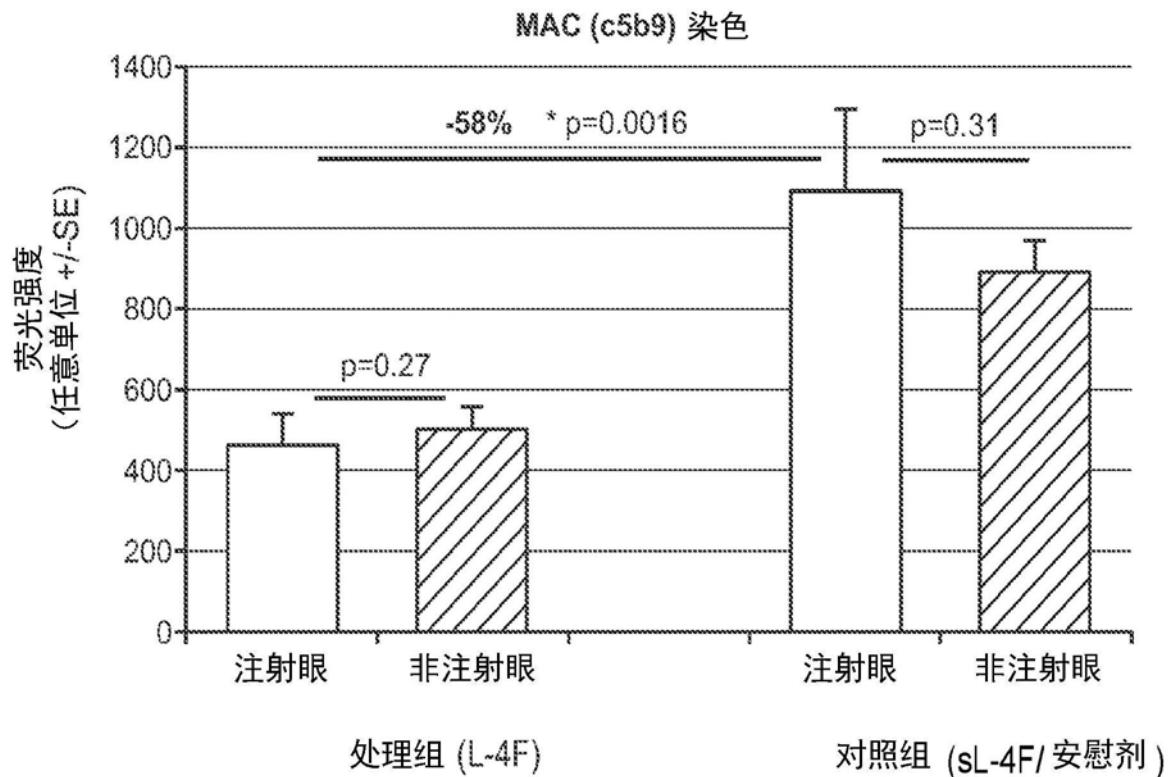


图4

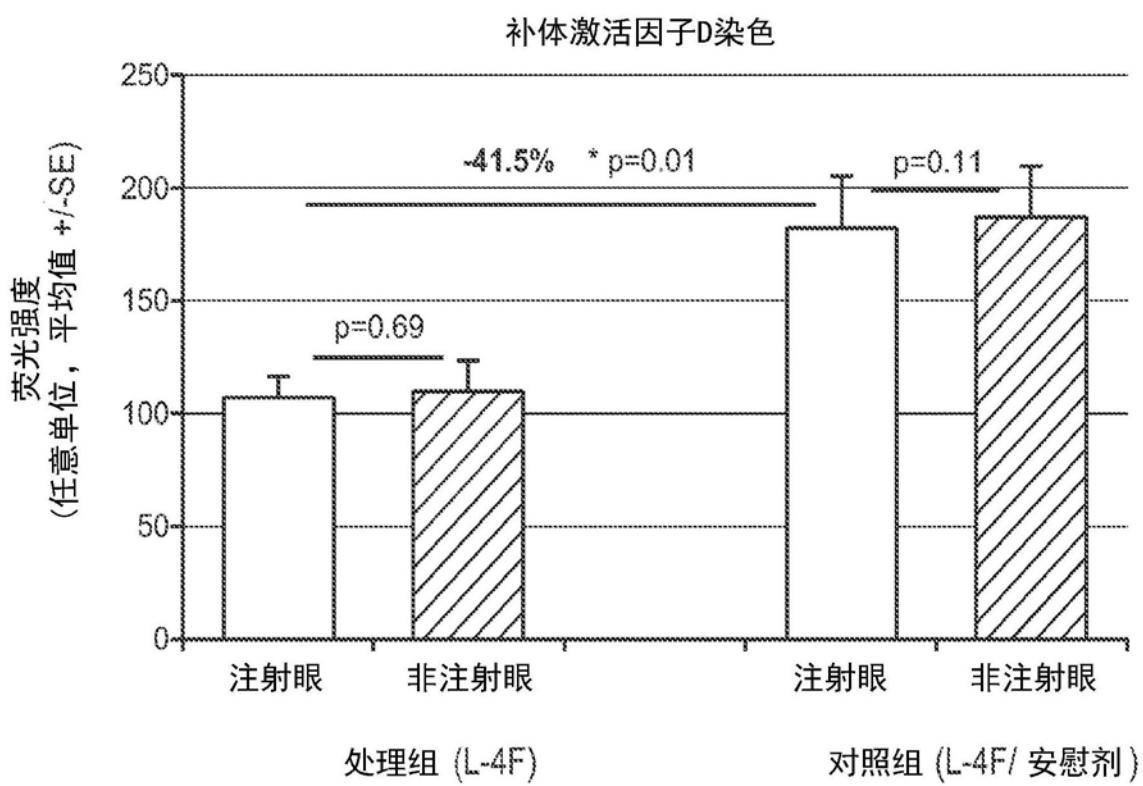


图5

TEM中的布鲁赫膜厚度

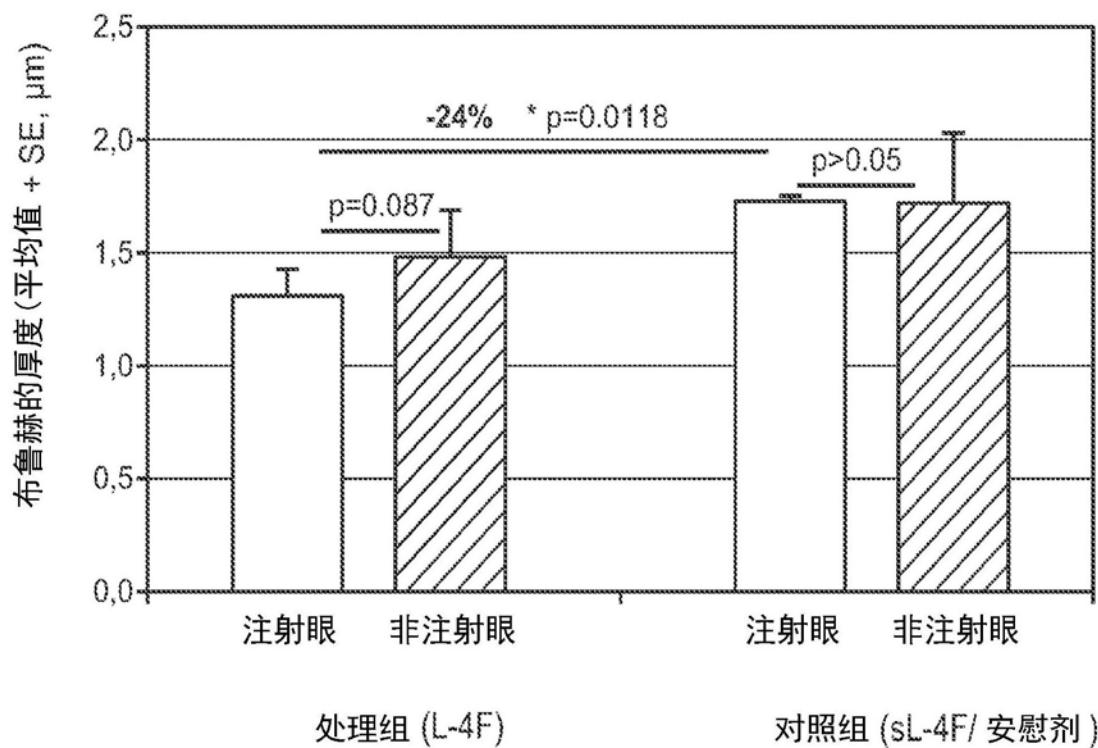


图6

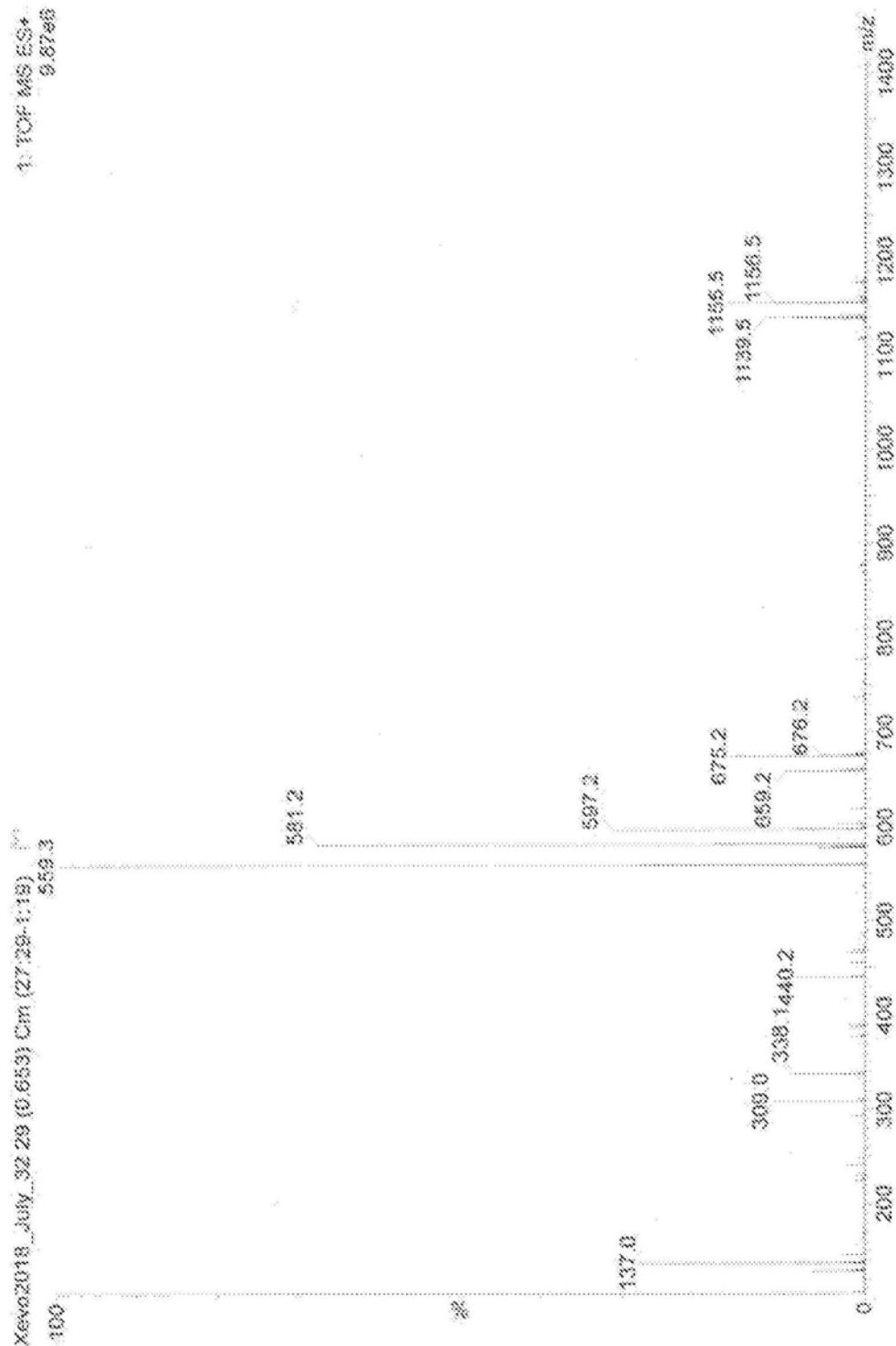


图7A

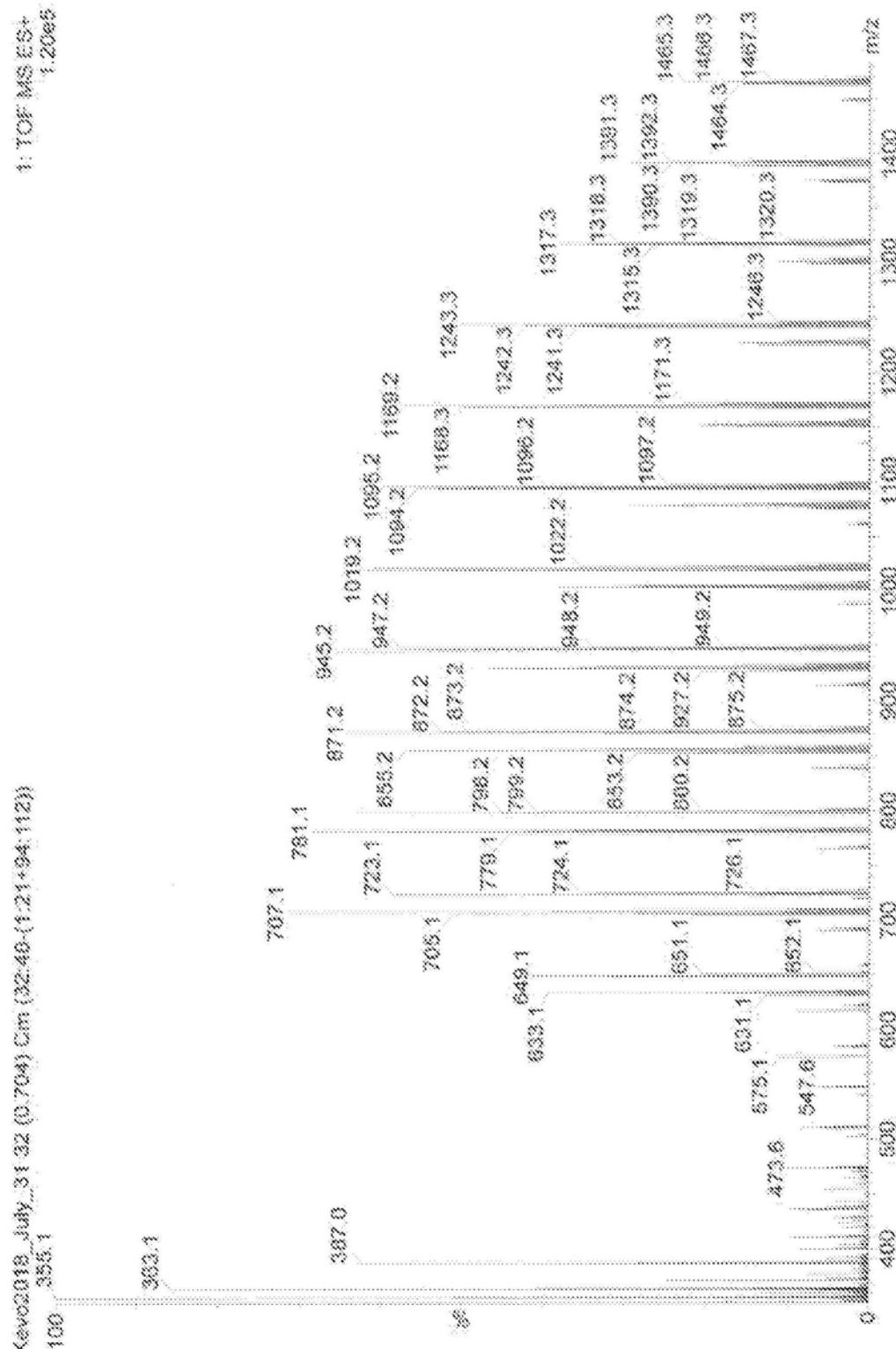


图 7B

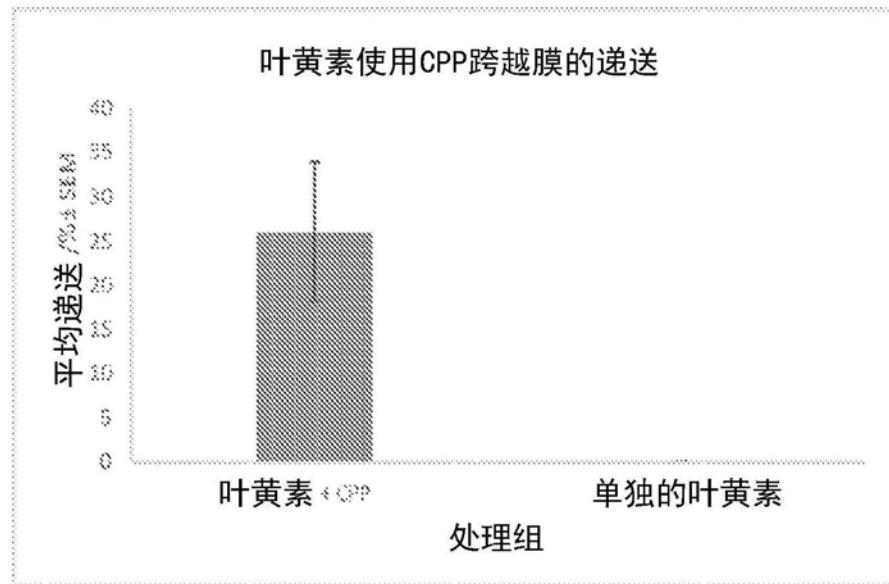


图8

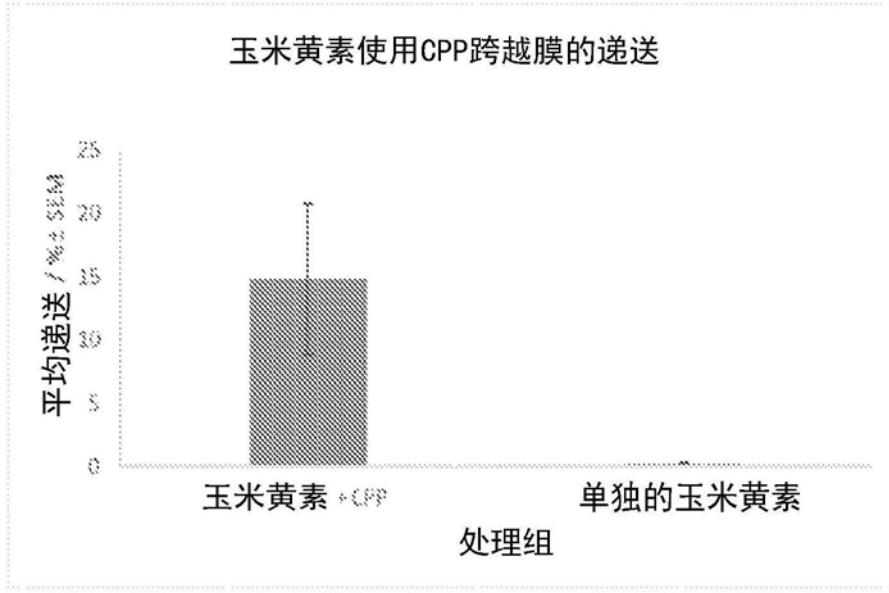


图9

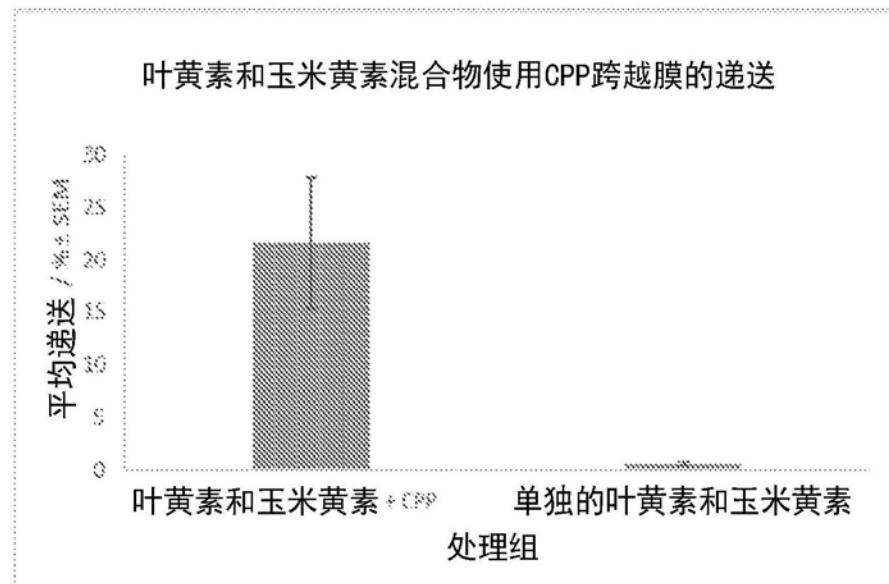


图10

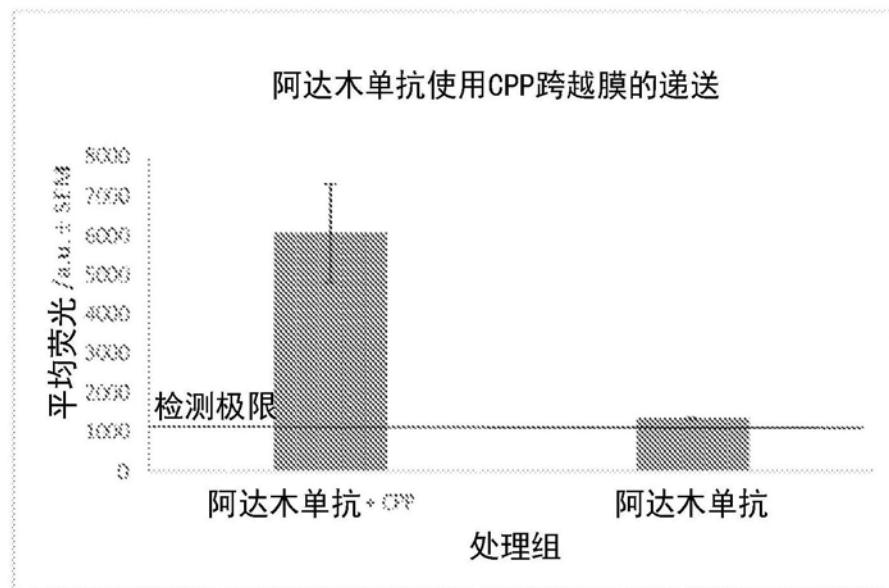


图13

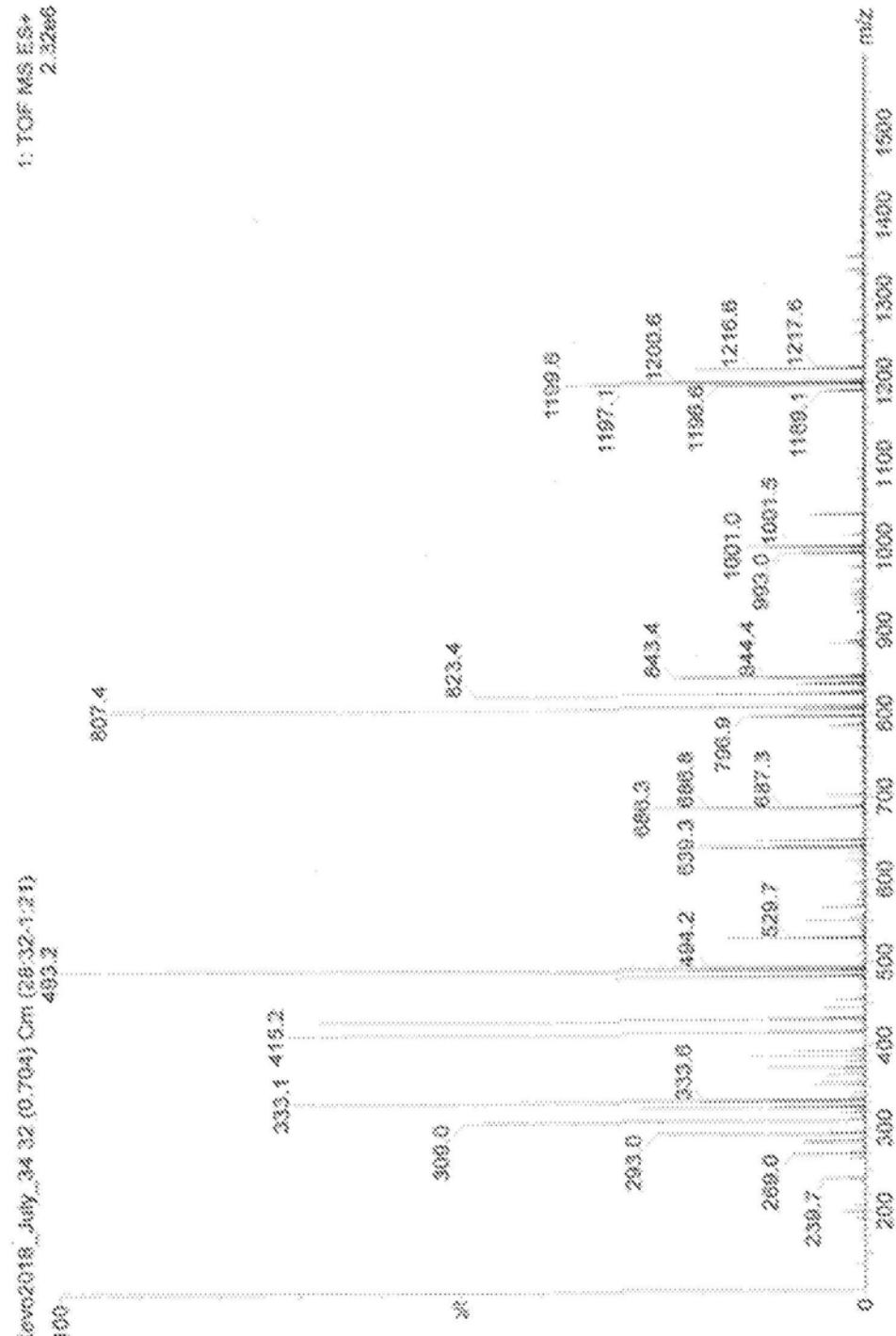


图11A

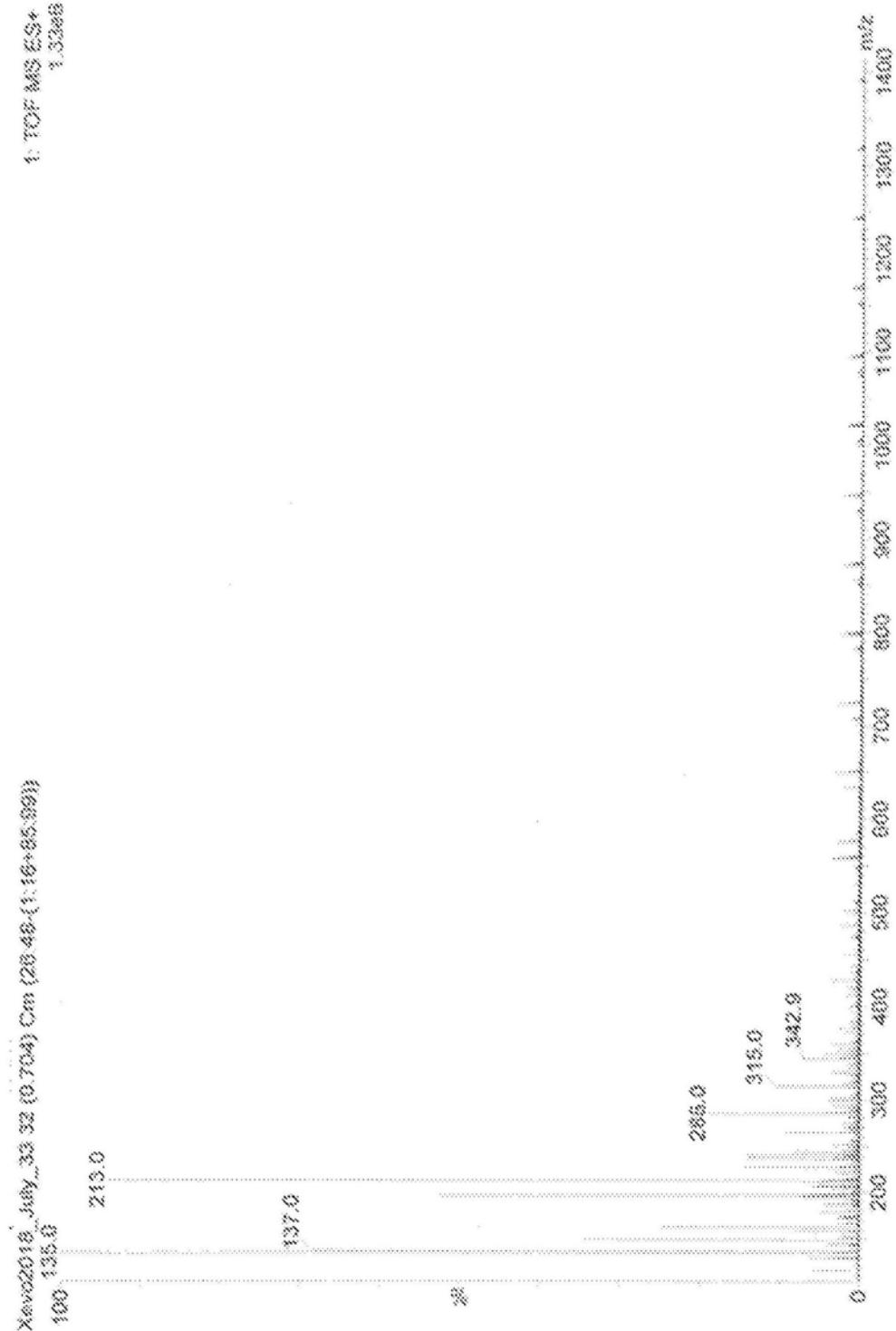


图11B

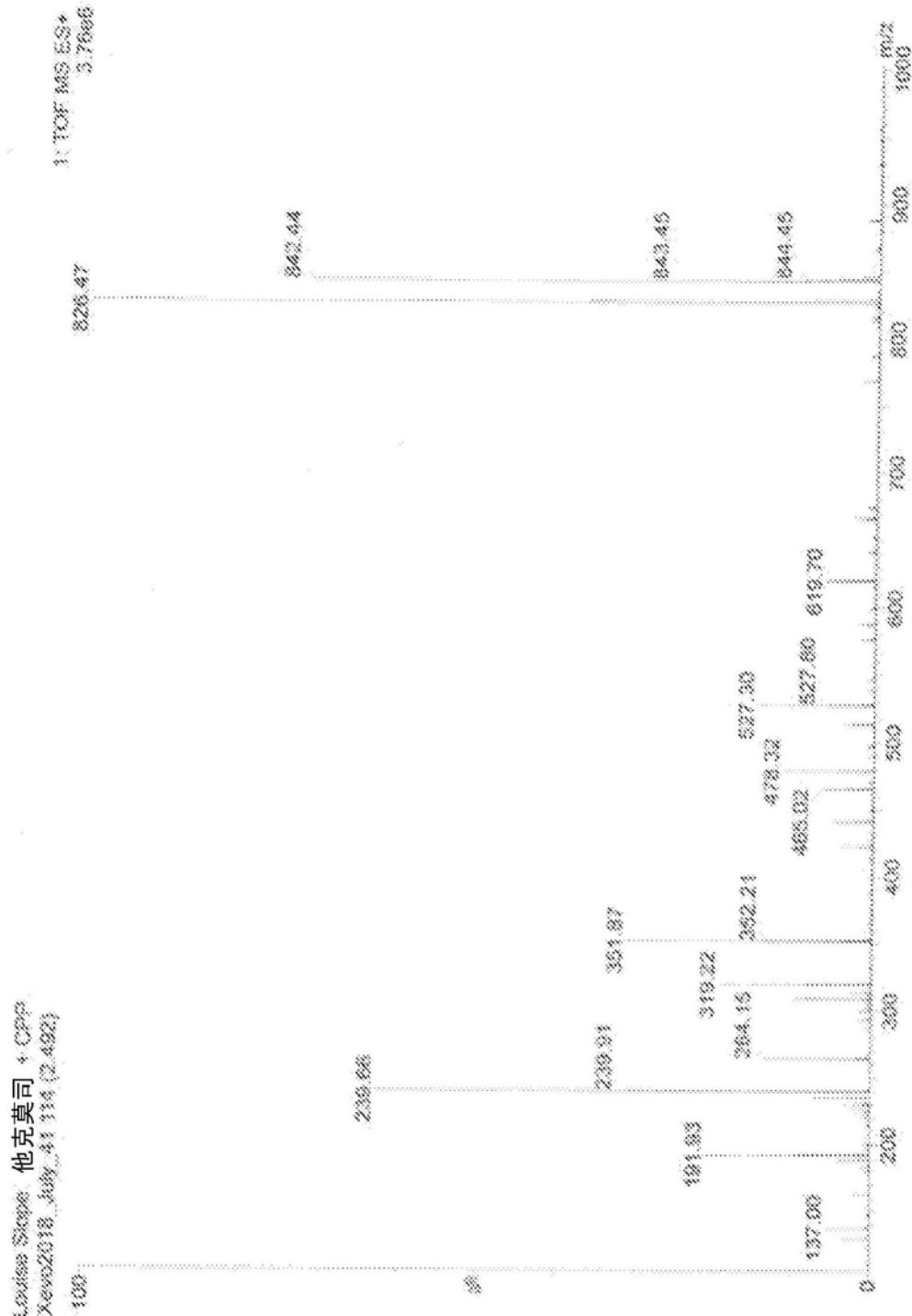


图12A

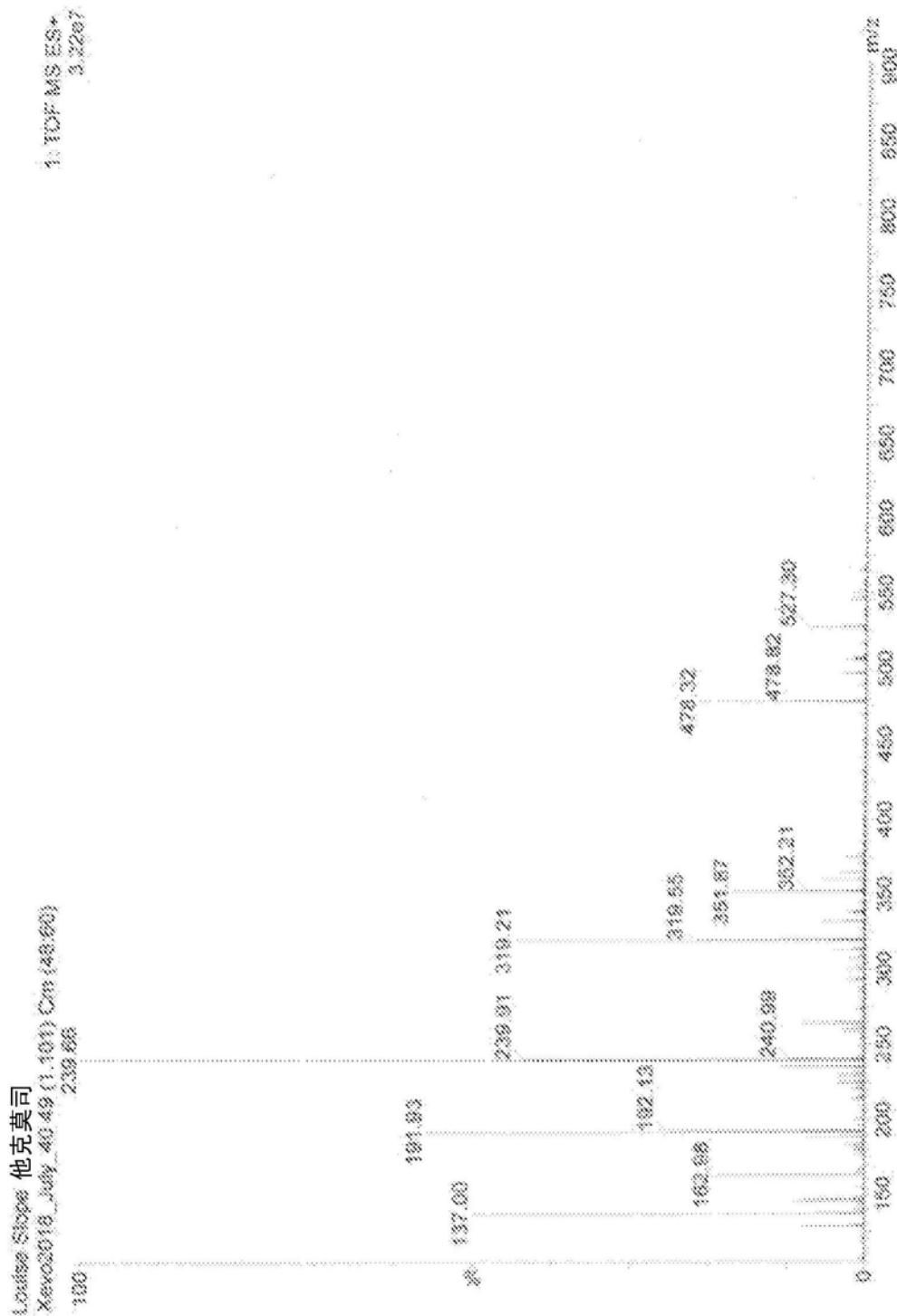


图12B

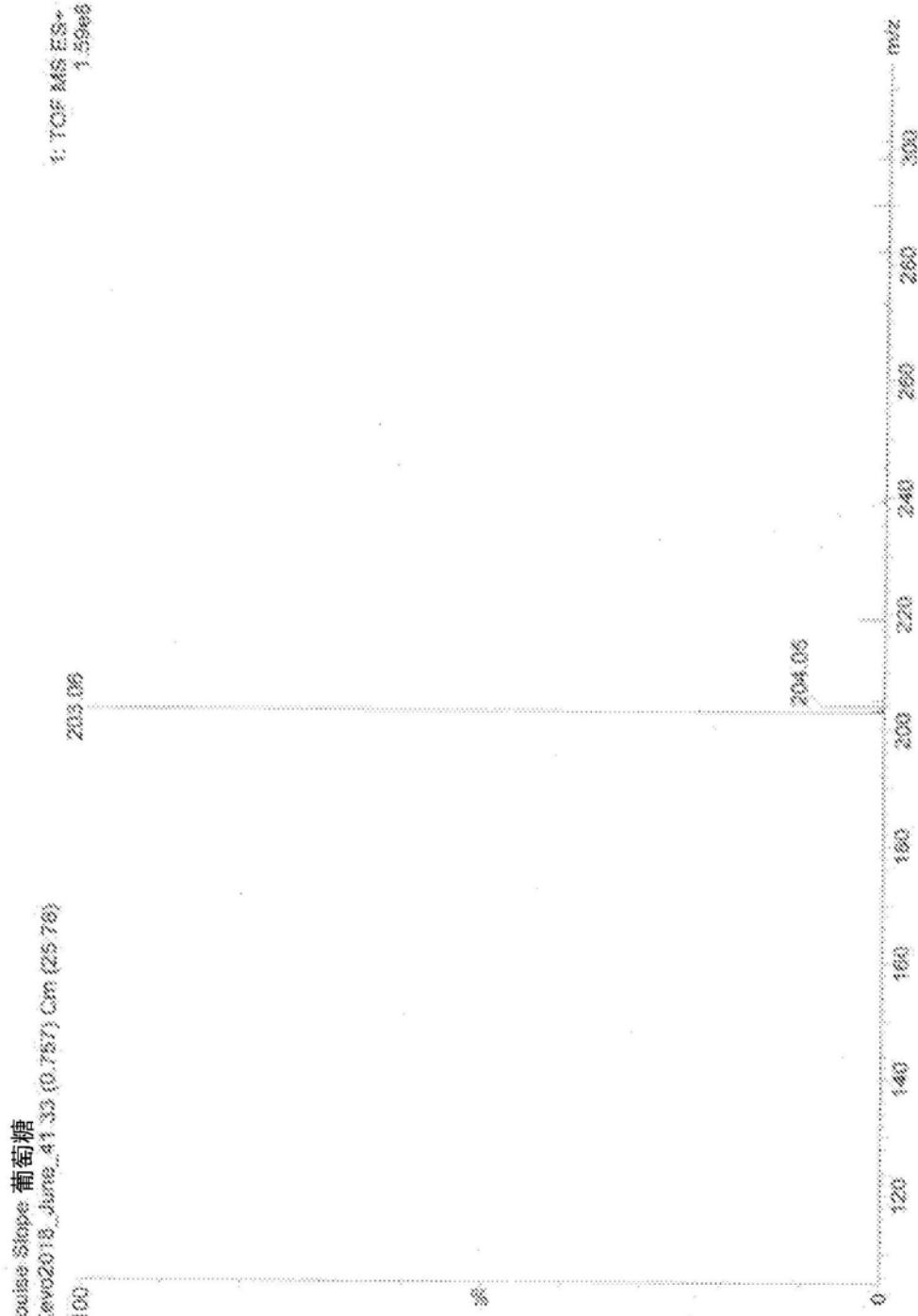


图14

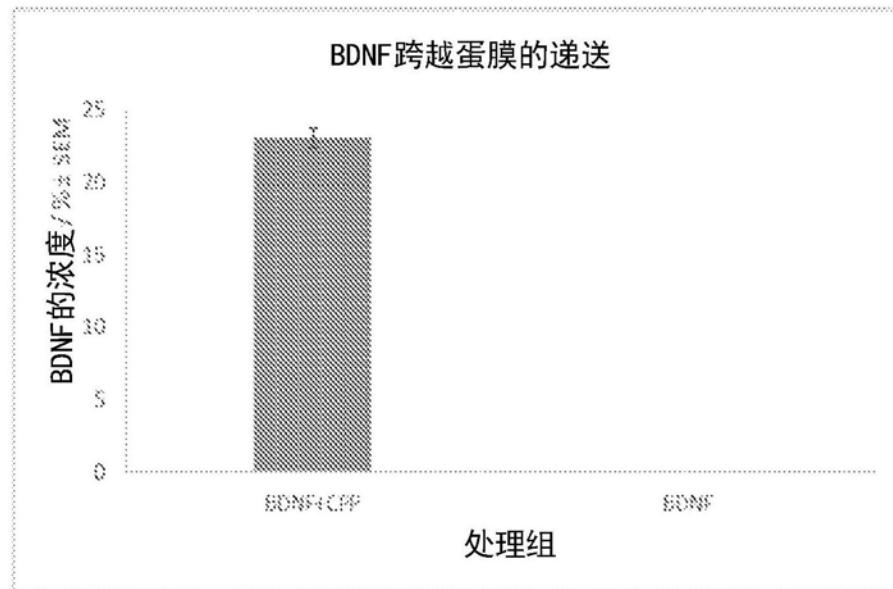


图15

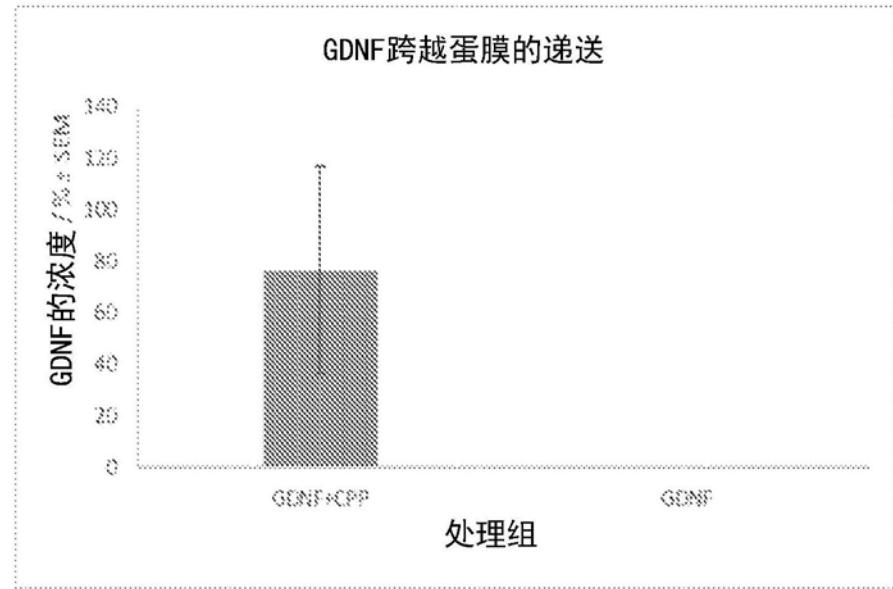


图16

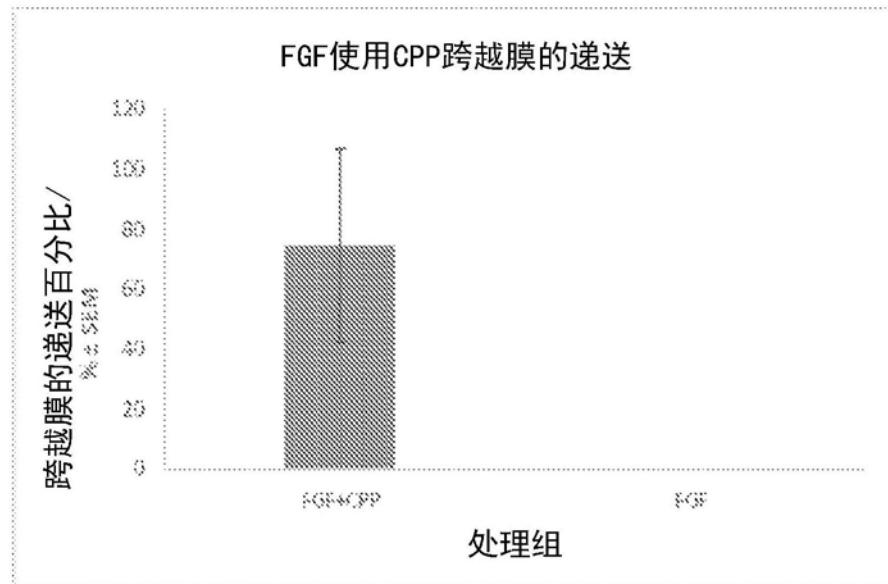


图17

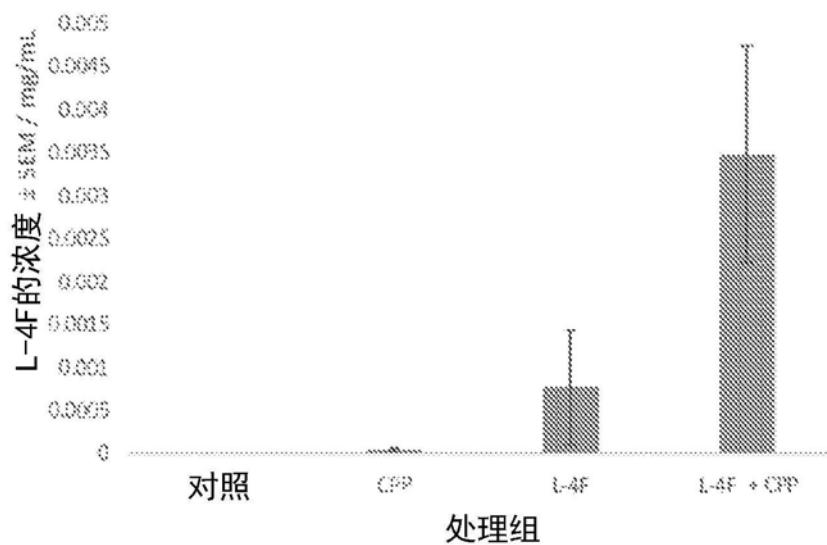


图18

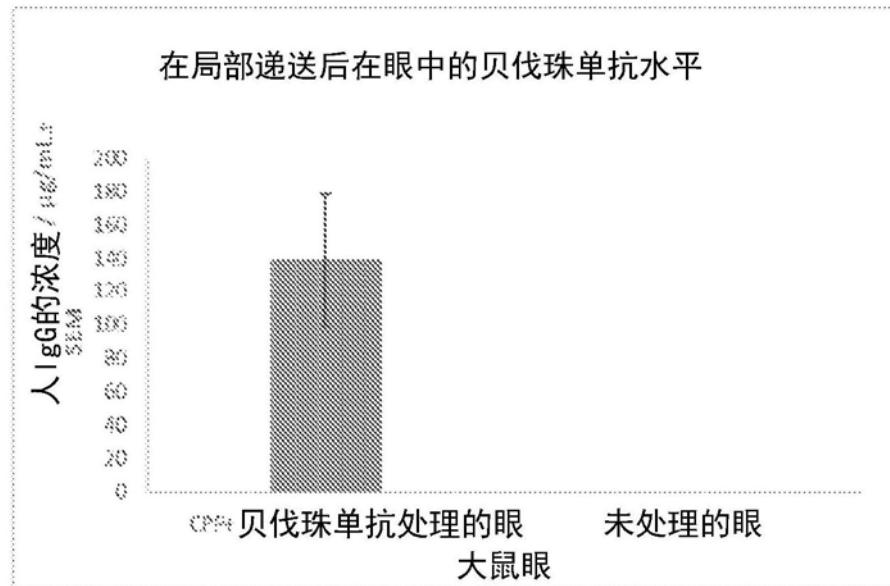


图19