

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101443004 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 06

(21) 申请号 200780009946. 2

A61P 27/02(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 03. 23

A61P 31/16(2006. 01)

A61P 43/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

60/785, 814 2006. 03. 23 US

(56) 对比文件

US 5527907 A, 1996. 06. 18, 说明书第 89 栏,

权利要求 1-31.

WO 2005094279 A, 2005. 10. 13, 31.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 09. 23

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2007/007353 2007. 03. 23

审查员 修文

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/112052 EN 2007. 10. 04

(73) 专利权人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 D·M·克兰曼 T·尼瓦焦利

M·谢列臣 D·A·韦伯

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 邓琪

(51) Int. Cl.

A61K 31/436(2006. 01)

A61P 7/10(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

A61P 11/00(2006. 01)

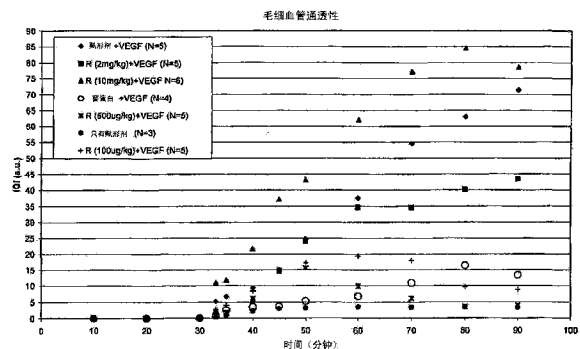
权利要求书 2 页 说明书 42 页 附图 2 页

(54) 发明名称

用于与血管通透性有关的疾病或病症的制剂

(57) 摘要

本文中描述了用于治疗、抑制、预防与血管通透性有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的制剂和方法。



1. 抗通透性有效量的治疗剂在制备用以治疗、预防、抑制与血管通透性增强有关的疾病或病症、推迟所述的疾病或病症发作或引起所述的疾病或病症消退的制剂中的用途，

其中所述疾病或病症选自：视网膜水肿、林-希疾病、低钠血性脑水肿、中风或颅外损伤后的脑水肿、角膜水肿、糖尿病性黄斑水肿、囊状黄斑水肿、静脉阻塞引起的黄斑水肿、肺水肿、巩膜炎、视网膜静脉阻塞、视网膜中央静脉阻塞、旁支视网膜动脉闭塞和渗出性视网膜脱离；

以及其中所述治疗剂是雷帕霉素或其可药用的盐或酯。

2. 权利要求 1 所述的用途，其中所述治疗剂是雷帕霉素。

3. 权利要求 2 所述的用途，其中所述制剂含有 2% w/w 的雷帕霉素、4% w/w 的乙醇和 94% w/w 的 PEG 400。

4. 权利要求 1 所述的用途，其中所述疾病或病症是肺水肿，并且其中所述肺水肿选自：高原性肺水肿 (HAPE) 和哮喘引起的肺水肿。

5. 权利要求 1 至 3 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症选自：视网膜水肿、林-希疾病、低钠血性脑水肿、中风或颅外损伤后的脑水肿和角膜水肿。

6. 权利要求 1 至 3 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病状选自视网膜水肿、林-希疾病和角膜水肿。

7. 权利要求 1 至 3 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病状选自糖尿病性黄斑水肿、囊状黄斑水肿、静脉阻塞引起的黄斑水肿、肺水肿、巩膜炎和渗出性视网膜脱离。

8. 权利要求 1 至 3 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病状选自糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、视网膜中央静脉阻塞和旁支视网膜动脉闭塞。

9. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的用途，其中所述治疗剂的抗通透性有效量不大于与 2mg/kg 的雷帕霉素等效的量。

10. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的用途，其中所述治疗剂的抗通透性有效量不大于与 0.5mg/kg 的雷帕霉素等效的量。

11. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的用途，其中所述治疗剂的抗通透性有效量不大于与 0.27mg/kg 的雷帕霉素等效的量。

12. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的用途，其中所述治疗剂的抗通透性有效量不大于与 0.07mg/kg 的雷帕霉素等效的量。

13. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的用途，其中所述治疗剂的抗通透性有效量不大于与 0.014mg/kg 的雷帕霉素等效的量。

14. 权利要求 2 或 3 所述的用途，其中雷帕霉素的抗通透性有效量为 0.1mg/kg 至 2.0mg/kg。

15. 抗通透性有效量的治疗剂在制备用以治疗、预防、抑制需要的受试者中的与血管通透性有关的疾病或病症、推迟所述疾病或病症发作或引起所述疾病或病症消退的制剂中的用途，

其中，所述治疗剂是雷帕霉素或其可药用的盐或酯，

并且其中所述治疗剂的抗通透性有效剂量不大于与 2mg/kg 的雷帕霉素等效的量，

以及其中所述疾病或病症选自：糖尿病性黄斑水肿、囊状黄斑水肿、静脉阻塞引起的黄斑水肿、肺水肿、巩膜炎和渗出性视网膜脱离。

16. 权利要求 15 所述的用途,其中所述血管通透性是血管内皮生长因子 (VEGF) 诱导的通透性或血小板活化因子 (PAF) 诱导的通透性。

17. 权利要求 15 所述的用途,其中所述治疗剂是雷帕霉素。

18. 权利要求 16 所述的用途,其中所述制剂含有 2% w/w 的雷帕霉素、4% w/w 的乙醇和 94% w/w 的 PEG 400。

19. 权利要求 15 至 18 中任一项所述的用途,其中所述治疗剂的抗通透性有效量不大于与 0.5mg/kg 的雷帕霉素等效的量。

20. 权利要求 15 至 18 中任一项所述的用途,其中所述治疗剂的抗通透性有效量不大于与 0.27mg/kg 的雷帕霉素等效的量。

21. 权利要求 17 或 18 所述的用途,其中雷帕霉素的抗通透性有效量为 0.1mg/kg 至 2.0mg/kg。

用于与血管通透性有关的疾病或病症的制剂

技术领域

[0001] 本文中描述了通过将包含治疗剂的制剂递送至需要的受试者（包括但不限于人受试者）来治疗、预防、抑制与血管通透性有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的制剂和方法。在某些变化形式中，治疗剂包括莫司化合物和抑免蛋白结合的化合物，所述治疗剂包括但不限于雷帕霉素（西罗莫司）。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请涉及并要求 2006 年 3 月 23 日申请的、标题为“Formulations And Methods For Vascular Permeability-related Diseases Or Conditions”的美国临时专利申请序列号 60/785,814 的优先权，其以引用的方式全部并入本文以用于所有目的。

背景技术

[0004] 血管的生成和成熟源于促血管生成调节因子和抗血管生成调节因子的复杂的相互作用。人们认为这些因子之间的平衡的调节异常导致病理性血管的形成，例如血管通透性增强的血管 (Bergers & Benjamin, Nat. Rev. Cancer 3 :401-410 (2003))。增强的血管通透性涉及许多疾病；非限制性实例包括：眼部的血管疾病和紊乱、糖尿病、癌症、肺高血压和各种水肿。

[0005] 作为一个非限制性实例，考虑眼。眼含有紧密并列的高度血管化的组织和完全无血管的组织。这种分化的解剖形式需要调节血管静止和血管生长之间的平衡 (Schlingemann 等人, Br. J. Ophthalmol. 81 :501-51 (1991))。在与血管生成和血管通透性有关的眼部疾病中，这种精妙的平衡被破坏。严重的视觉损失和失明的一些主要原因就是与眼有关的紊乱，其中眼的血管结构被破坏或被不充分地调节。具有血管通透性要素的与眼有关的疾病包括（例如）：渗出性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、角膜新血管形成、脉络膜新血管形成、新生血管性青光眼、睫状体炎、希-林病、早产儿视网膜病、翼状胬肉、网状内皮细胞真菌病、虹膜新血管形成、黄斑水肿、与青光眼有关的新血管形成等。视觉损失可由血管通透性增加引起，或者血管通透性增加可与一种或多种损害眼的功能进而带来不便或引起患者不适的症状有关。作为非限制性实例，液体在眼和玻璃体腔内的积累可以引起视网膜脱离、眼的感觉细胞劣化、眼内压增大和炎症，所有这些都对眼的视觉和总的健康产生不利的影响。

[0006] 作为另一个非限制性实例，存在两种糖尿病性视网膜病变。第一种是非增生性视网膜病变，其是由毛细血管通透性增强、微动脉瘤、出血、渗出液和水肿所表征的疾病的初级阶段。在该阶段，大部分视觉损失是由在黄斑（由血管渗漏引起）中积累的液体引起的。这种液体的积累被称为黄斑水肿，其可以引起暂时性或永久性视觉下降。长时期的血管渗漏可最终导致基膜变厚以及软渗出液和硬渗出物的形成。第二种糖尿病性视网膜病变称为增生性视网膜病变，其特征在于在玻璃体表面上生长或延伸到玻璃体腔中的异常新血管的形成。这些新形成的视网膜或脉络膜的血管通常是可通透的，这允许血管液体渗漏到周围组织中并形成纤维化组织和瘢痕。物质从血管结构渗漏到眼的组织中并形成瘢痕可导致视

觉损失。

[0007] 对于许多与眼有关的紊乱（包括视网膜、脉络膜和黄斑水肿）而言，目前没有有效地治疗方法可供选择。人们采用激光光凝法来进行激光灼烧。例如，聚焦黄斑激光光凝法被用于治疗黄斑之外的血管渗漏区域 (Murphy, Amer. Family Physician 51(4) : 785-796 (1995))。晚期增生性视网膜病变通常使用散射或全视网膜激光光凝法来治疗。激光治疗法可引起与治疗区域相对应的永久性盲点。激光治疗法还可引起永久性或复发性出血，这引起新血管形成或纤维化，或者增加了视网膜脱离的风险。另外，一些患者并不适用于激光治疗法。

[0008] 有害的副作用降低的、用于治疗眼部疾病或病症和其他类型的与通透性有关的疾病或病症的方法是有利的。

[0009] 血管通透性增强所表征的另一种疾病或紊乱是肺高血压。肺高血压是罕见的肺部血管紊乱（其中肺动脉（由心脏引出至肺部的血管）中的压力升至高于正常水平）并且可以是危机生命的。肺高血压的一种病因是肺泡缺氧，这源于良好灌注的肺气泡的局部不充分的通气或肺气泡通气的一般性的降低。肺高血压也是与血管通透性有关的疾病。从历史上看，肺高血压是慢性和难治愈的，并且存活率较低。肺高血压的治疗通常涉及连续地使用氧气。已经证实肺部血管扩张剂（例如胍苯哒嗪、钙阻滞剂、氮氧化物、环前列腺素）是无效的，对于对治疗无响应的患者而言，通常需要进行肺部移植。

[0010] 尽管上面描述了示意性的眼部紊乱和肺高血压，但它们仅是可由血管通透性增强引起的一些类型的疾病的非限制性实例。除了眼部疾病和紊乱以及肺高血压以外，还发现血管通透性增强在一些其他的疾病和紊乱的病理生理学中起到重要的作用。

[0011] 尽管与血管通透性有关的紊乱很普遍，但仍需要更好治疗其的方法。

[0012] 发明概述

[0013] 本文中描述了治疗、抑制、预防与血管通透性有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的方法，其中该方法包括将包含治疗剂的有效量的制剂递送至需要的受试者，其中所述治疗剂是莫司化合物或其可药用的前药、类似物、盐、酯或衍生物。

[0014] 本文中描述了治疗、抑制、预防与血管通透性有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的方法，其中该方法包括将包含治疗剂的有效量的制剂递送至需要的受试者，其中所述治疗剂是抑免蛋白结合的化合物或其可药用的前药、类似物、盐、酯或衍生物。

[0015] 在某些变化形式中，所述治疗剂是莫司化合物或其可药用的盐或酯。

[0016] 在某些变化形式中，所述治疗剂是抑免蛋白结合的化合物或其可药用的盐或酯。

[0017] 本文中描述了治疗、抑制、预防与血管通透性有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的方法，其中该方法包括将包含治疗剂的有效量的制剂递送至需要的受试者，其中所述治疗剂选自：雷帕霉素、SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779、AP23841、ABT-578、Tafa-93、RAD-001、坦西莫司 (temsirolimus)、AP23573、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-脱甲氧-雷帕霉素、32-脱甲氧-雷帕霉素、2-去甲基-雷帕霉素、雷帕霉素的单酯衍生物、雷帕霉素的二酯衍生物、雷帕霉素的 27-肟、雷帕霉素的 42-氧代类似物、双环雷帕霉素、雷帕霉素二聚体、雷帕霉素的甲硅烷基醚、雷帕霉素芳基磺酸盐、雷帕霉素氨基磺酸盐、在 31 和 42 位置的单酯、在 31 和 42 位置的二酯、30-脱甲氧雷帕霉素、及其可药用的盐和酯。

[0018] 在某些变化形式中,所述治疗剂选自:雷帕霉素、SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779、AP23841、ABT-578、及其可药用的盐和酯。

[0019] 在某些变化形式中,制剂中治疗剂的量等效于 20 μ g 和 4mg 之间的雷帕霉素。

[0020] 在某些变化形式中,与血管通透性有关的疾病或病症选自:与毛细血管渗漏有关的水肿、与毛细血管通透性有关的水肿、以水肿作为并发症的疾病、与静脉阻塞有关的水肿、与淋巴阻塞有关的水肿、与肺病有关的水肿、与感染性病症有关的水肿、与炎症、非感染性病症或自身免疫性病症有关的水肿、与神经性病症有关的水肿、与赘生物或肿瘤有关的水肿、与皮肤疾病或病症有关的水肿、与遗传学、先天性或囊性异常有关的水肿、因环境或其他暴露引起的水肿、由急性创伤或损伤引起的水肿、与栓塞和局部缺血 - 再灌注有关的水肿、混合原因引起的水肿、或与系统病症有关的水肿。

[0021] 在某些变化形式中,与血管通透性有关的疾病或病症选自:心肌病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、充血性心力衰竭、丝虫病、肾功能衰竭、淋巴水肿、先兆子痫、惊厥、甲状腺病、精索、静脉曲张、主动脉缩窄、肺原性心脏病、渗出性皮炎、霍奇金氏病、心包炎、肾源性肺水肿、血栓性静脉炎、血栓症、赘生物、精索、动静脉瘘、淋巴结肿块、动脉瘤、丝虫病、蜂窝织炎、赘生物、手术切除、肺水肿、慢性阻塞性肺疾病、胸腔积液、吸入性肺炎、哮喘引起的水肿、羊水栓塞、疔疮、疖、脓肿、丹毒、骨髓炎、气性坏疽、丹毒、炭疽热、路德维格氏咽峡炎、寄生虫感染、旋毛虫病、病毒性脑炎、AIDS、单纯疱疹病毒感染、带状疱疹病毒感染、结核病(播散型肺结核、粟粒型肺结核等)、神经梅毒、朊病毒病、脑膜炎、肺炎球菌脑膜炎、狂犬病、视神经视网膜炎、炭疽热暴露、内毒素引起的水肿、韦格纳肉芽肿病、舍格伦综合征、硬皮病、系统性红斑狼疮、肉状瘤病、多发性硬化、赖特尔综合征、化脓性肉芽肿、血管炎、脱髓鞘病、良性颅内高压症、视神经乳头水肿、视神经炎、多发性梗死性痴呆、阿尔兹海默氏病、淀粉样沉积病、中毒性代谢性脑水肿、脑淀粉样血管病、发作后状态(post-ictal state)、血脑屏障功能障碍、伏格特 - 小柳 - 原田综合征、颈动脉内膜切除术中预防剂使用(prophylactic use in carotid endarterectomy)、血管源性脑水肿、脉络膜黑色素瘤、脉络膜痣、黑色素瘤、神经瘤、上皮瘤、淋巴管瘤、粘液瘤、纤维瘤、纤维肌瘤、骨瘤、软骨瘤、血管肿瘤(angioloma)、血管肉瘤、肿瘤周围的脑水肿、血管瘤(hemangioma)、类癌(carcinoid)、多发性内分泌腺瘤、迟发性皮肤卟啉症、类天疱疮、疱疹样皮炎、天疱疮、empitigo、多形红斑、渗出性皮炎、大疱性表皮松解症、接触性皮炎、光线性皮炎、中毒性红斑、皮炎、湿疹、中毒性表皮坏死松解症、着色性干皮病、水疝(hydrocoele)、皮样囊肿、卵巢囊肿、羊膜带、动静脉瘘、脑脊膜膨出、脑积水、遗传性血管神经性水肿、神经纤维瘤病、林 - 希疾病、结节性硬化症、急性肾炎、血管神经性水肿、硬皮病、超敏反应、输血反应、急性高原病、高原性肺水肿(HAPE)、高原性脑水肿(HACE)、热水肿(tropical edema)、冻疮、药物中毒、中毒、因烟吸入、一氧化碳中毒或濒临溺死引起的缺氧症、暴露于有毒气体、有毒常春藤、有毒橡树、有毒漆树或暴露于荨麻、类乙酰胆碱能药物中毒、源于系统类固醇治疗的水肿、乙醇引起的脑损伤、低钠血性脑水肿、源于骨骼、关节、软组织或器官损伤的急性外伤、预防性治疗以预防健身或运动活动中的肿胀、擦伤、撞伤、韧带扭伤或肌腱拉伤、滑囊炎、关节损伤、骨折、昆虫咬伤、蛇咬伤、昆虫多处咬伤、由海绵、珊瑚、海葵、海胆、海鹦鱼、魷鱼或水母蛰伤引起的海洋生物中毒或毒液螫入、暴露于刺激物或腐蚀物、冻伤、烧伤、阳光灼伤、电损伤、外伤性脑损伤、脊髓损伤、外伤性视神经病、硬膜下血肿、蛛网膜下血肿、颈动脉

海绵窦瘘、中风、心肌梗塞、动脉闭塞、动脉破口、需要重新移植的末端切除、中央视网膜动脉闭塞、旁支视网膜动脉闭塞、前部或后部缺血性视神经病、缺血引起的水肿、痛风、血管神经性水肿、米尔罗伊疾病、角膜水肿、巩膜外层炎、巩膜炎、脉络膜渗出、结膜水肿、渗出性视网膜脱离、连接脑室与腹膜的支路功能障碍、脑脊液引流障碍、口腔溃疡、粘膜白斑病、会厌炎、细胞毒性水肿、喉部水肿、慢性咳嗽、扁平苔藓、胰腺炎、睑炎、眼睑肿胀、多肌炎、过敏性休克、休克、脓血症、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、重度护理患者、心肺分流引起的脑水肿、感冒引起的脑水肿、肝功能衰竭引起的脑水肿、交感性眼炎、肉瘤、高原性视网膜出血、眼睛和眼窝的钝伤和刺伤、高血压性视网膜病、黄斑星状渗出液 (macular star)、眶蜂窝织炎、脉络膜梗塞、霜样树枝状视网膜血管炎、镰刀形红细胞病、乳头状瘤、角膜炎、泪腺炎、泪小管炎、泪囊炎、隐形眼镜引起的结膜炎、间质性角膜炎、木样结膜炎、结膜黄斑、翼状胬肉、角膜滴状变性、腺瘤、毛细血管瘤、海绵状血管瘤、血管内皮瘤、血管外皮细胞瘤、卡波西肉瘤、迷芽瘤、良性反应性淋巴组织增生、淋巴瘤形成、睑腺炎、睑板腺囊肿、黄瘤、角膜移植性水肿、和与屈光术有关的角膜水肿、以及下垂症。

[0022] 在某些变化形式中,所述疾病或病症是下列疾病中的一种:蜂窝织炎、眼睑水肿、赘生物、单纯疱疹病毒感染、带状疱疹病毒感染、结核病、神经梅毒、韦格纳肉芽肿病、舍格伦综合征、硬皮病、系统性红斑狼疮、肉状瘤病、多发性硬化、赖特尔综合征、化脓性肉芽肿、血管炎、或脱髓鞘病、视神经水肿 (pappiledema)、视神经炎、淀粉样沉积病、伏格特-小柳-原田综合征、脉络膜黑色素瘤、脉络膜痣、黑色素瘤、神经瘤、上皮瘤、淋巴管瘤、粘液瘤、纤维瘤、纤维肌瘤、骨瘤、软骨瘤、血管瘤、红斑痤疮、皮炎、类天疱疮、多形红斑、神经纤维瘤病、林-希疾病、或结节性硬化症、超敏反应、药物中毒、急性外伤、昆虫咬伤、烧伤、外伤性视神经病、颈动脉海绵窦瘘、中央视网膜动脉闭塞、旁支视网膜动脉闭塞、前部或后部缺血性视神经病、或缺血引起的水肿、角膜水肿、巩膜外层炎、巩膜炎、脉络膜渗出、结膜水肿、渗出性视网膜脱离、连接脑室与腹膜的支路功能障碍、脑脊液引流障碍、睑炎、眼睑肿胀。

[0023] 本文中描述了治疗本文中描述的疾病或病症的方法。

[0024] 本文中描述了预防所述疾病或病症的方法。

[0025] 在某些变化形式中,包含治疗剂的制剂通过下列途径施用:直肠、阴道、输注、肌内、腹膜内、动脉内、鞘内、支气管内、池内、表皮、皮下、皮内、经皮、静脉内、子宫颈内、腹内、颅内、眼内、眼周、肺内、胸内、气管内、鼻、颊、舌下、口服、胃肠外、局部、通过植入、作为栓塞过程的一部分、透皮、直接进入神经、直接进入视神经、直接注入视神经头、透视网膜、通过巩膜进入流出或渗出区域、或者在雾化或粉雾化后吸入。

[0026] 本文中描述了这样的治疗方法,该方法包括施用包含有效量的莫司化合物的制剂以治疗、预防、抑制下列疾病或病症中的任意一种或多种、推迟其发作或引起其消退:心脏病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、充血性心力衰竭、丝虫病、肾功能衰竭、淋巴水肿、先兆子痫、惊厥、甲状腺病、精索、静脉曲张、主动脉缩窄、肺原性心脏病、渗出性皮炎、霍奇金氏病、心包炎、肾源性肺水肿、精索、动静脉瘘、淋巴结肿块、动脉瘤、丝虫病、赘生物、手术切除、肺水肿、慢性阻塞性肺疾病、胸腔积液、吸入性肺炎、哮喘引起的水肿、羊水栓塞、疔疮、疖、脓肿、丹毒、骨髓炎、气性坏疽、丹毒、炭疽热、路德维格氏咽峡炎、寄生虫感染、旋毛虫病、病毒性脑炎、AIDS、单纯疱疹病毒感染、朊病毒病、狂犬病、视神经视网膜炎、炭疽

热暴露、内毒素引起的水肿、韦格纳肉芽肿病、舍格伦综合征、硬皮病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、化脓性肉芽肿、血管炎、脱髓鞘病、良性颅内高压症、多发性梗死性痴呆、阿尔兹海默氏病、淀粉样沉积病、中毒性代谢性脑水肿、脑淀粉样血管病、发作后状态、血脑屏障功能障碍、颈动脉内膜切除术中预防剂使用、血管源性脑水肿、脉络膜痣、神经瘤、上皮瘤、淋巴管瘤、粘液瘤、纤维瘤、纤维肌瘤、骨瘤、软骨瘤、血管肿瘤、血管肉瘤、肿瘤周围的脑水肿、血管瘤、类癌、多发性内分泌腺瘤、迟发性皮肤卟啉症、类天疱疮、疱疹性皮炎、天疱疮、empitigo、多形红斑、渗出性皮炎、大疱性表皮松解症、接触性皮炎、光线性皮炎、中毒性红斑、皮炎、湿疹、中毒性表皮坏死松解症、着色性干皮病、水系腔、皮样囊肿、卵巢囊肿、羊膜带、动静脉瘘、脑脊膜膨出、脑积水、遗传性血管神经性水肿、神经纤维瘤病、林-希疾病、结节性硬化症、急性肾炎、血管神经性水肿、硬皮病、超敏反应、输血反应、急性高原病、高原性肺水肿 (HAPE)、高原性脑水肿 (RACE)、热水肿、冻疮、药物中毒、中毒、因烟吸入、一氧化碳中毒或濒临溺死引起的缺氧症、暴露于有毒气体、有毒常春藤、有毒橡树、有毒漆树或暴露于荨麻、类乙酰胆碱能药物中毒、源于系统类固醇治疗的水肿、乙醇引起的脑损伤、低钠血性脑水肿、源于骨骼、关节、软组织或器官损伤的急性外伤、预防性治疗以预防健身或运动活动中的肿胀、擦伤、撞伤、韧带扭伤或肌腱拉伤、滑囊炎、关节损伤、骨折、昆虫咬伤、蛇咬伤、昆虫多处咬伤、由海绵、珊瑚、海葵、海胆、海鳗鱼、鲑鱼或水母蛰伤引起的海洋生物中毒或毒液螫入、冻伤、电损伤、外伤性脑损伤、脊髓损伤、外伤性视神经病、硬膜下血肿、蛛网膜下血肿、颈动脉海绵窦瘘、中风、心肌梗塞、动脉闭塞、动脉破口、需要重新移植的末端切除、痛风、血管神经性水肿、米尔罗伊疾病、角膜水肿、脉络膜渗出、结膜水肿、连接脑室与腹膜的支路功能障碍、脑脊液引流障碍、口腔溃疡、粘膜白斑病、会厌炎、细胞毒性水肿、喉部水肿、慢性咳嗽、扁平苔藓、胰腺炎、多肌炎、过敏性休克、休克、脓血症、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、重度护理患者、心肺分流引起的脑水肿、感冒引起的脑水肿、肝功能衰竭引起的脑水肿、高原性视网膜出血、黄斑星状渗出液、脉络膜梗塞、霜样树枝状视网膜血管炎、乳头状瘤、泪腺炎、泪小管炎、角膜滴状变性、腺瘤、毛细血管瘤、海绵状血管瘤、血管内皮瘤、血管外皮细胞瘤、迷芽瘤、良性反应性淋巴组织增生、淋巴瘤形成、角膜移植性水肿、以及与屈光术有关的角膜水肿。

[0027] 本文中描述了这样的治疗方法，该方法包括施用包含有效量的抑免蛋白结合的化合物的制剂以治疗、预防、抑制下列疾病或病症中的任意一种或多种、推迟其发作或引起其消退：心肌病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、充血性心力衰竭、丝虫病、肾功能衰竭、淋巴水肿、先兆子痫、惊厥、甲状腺病、精索、静脉曲张、主动脉缩窄、肺原性心脏病、渗出性皮炎、霍奇金氏病、心包炎、肾源性肺水肿、精索、动静脉瘘、淋巴结肿块、动脉瘤、丝虫病、赘生物、手术切除、肺水肿、慢性阻塞性肺疾病、胸腔积液、吸入性肺炎、哮喘引起的水肿、羊水栓塞、疔疮、疖、脓肿、丹毒、骨髓炎、气性坏疽、丹毒、炭疽热、路德维格氏咽峡炎、寄生虫感染、旋毛虫病、病毒性脑炎、AIDS、单纯疱疹病毒感染、朊病毒病、狂犬病、视神经视网膜炎、炭疽热暴露、内毒素引起的水肿、韦格纳肉芽肿病、舍格伦综合征、硬皮病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、化脓性肉芽肿、血管炎、脱髓鞘病、良性颅内高压症、多发性梗死性痴呆、阿尔兹海默氏病、淀粉样沉积病、中毒性代谢性脑水肿、脑淀粉样血管病、发作后状态、血脑屏障功能障碍、颈动脉内膜切除术中预防剂使用、血管源性脑水肿、脉络膜痣、神经瘤、上皮瘤、淋巴管瘤、粘液瘤、纤维瘤、纤维肌瘤、骨瘤、软骨瘤、血管肿瘤、血管肉瘤、肿瘤周围

的脑水肿、血管瘤、类癌、多发性内分泌腺癌、迟发性皮肤卟啉症、类天疱疮、疱疹样皮炎、天疱疮、empitigo、多形红斑、渗出性皮炎、大疱性表皮松解症、接触性皮炎、光线性皮炎、中毒性红斑、皮炎、湿疹、中毒性表皮坏死松解症、着色性干皮病、水系腔、皮样囊肿、卵巢囊肿、羊膜带、动静脉瘘、脑脊膜膨出、脑积水、遗传性血管神经性水肿、神经纤维瘤病、林-希疾病、结节性硬化症、急性肾炎、血管神经性水肿、硬皮病、超敏反应、输血反应、急性高原病、高原性肺水肿 (HAPE)、高原性脑水肿 (HACE)、热水肿、冻疮、药物中毒、中毒、因烟吸入、一氧化碳中毒或濒临溺死引起的缺氧症、暴露于有毒气体、有毒常春藤、有毒橡树、有毒漆树或暴露于荨麻、类乙酰胆碱能药物中毒、源于系统类固醇治疗的水肿、乙醇引起的脑损伤、低钠血性脑水肿、源于骨骼、关节、软组织或器官损伤的急性外伤、预防性治疗以预防健身或运动活动中的肿胀、擦伤、撞伤、韧带扭伤或肌腱拉伤、滑囊炎、关节损伤、骨折、昆虫咬伤、蛇咬伤、昆虫多处咬伤、由海绵、珊瑚、海葵、海胆、海鹞鱼、魷鱼或水母蛰伤引起的海洋生物中毒或毒液螫入、冻伤、电损伤、外伤性脑损伤、脊髓损伤、外伤性视神经病、硬膜下血肿、蛛网膜下血肿、颈动脉海绵窦瘘、中风、心肌梗塞、动脉闭塞、动脉破口、需要重新移植的末端切除、痛风、血管神经性水肿、米尔罗伊疾病、角膜水肿、脉络膜渗出、结膜水肿、连接脑室与腹膜的支路功能障碍、脑脊液引流障碍、口腔溃疡、粘膜白斑病、会厌炎、细胞毒性水肿、喉部水肿、慢性咳嗽、扁平苔藓、胰腺炎、多肌炎、过敏性休克、休克、脓血症、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、重度护理患者、心肺分流引起的脑水肿、感冒引起的脑水肿、肝功能衰竭引起的脑水肿、高原性视网膜出血、黄斑星状渗出液、脉络膜梗塞、霜样树枝状视网膜血管炎、乳头状瘤、泪腺炎、泪小管炎、角膜滴状变性、腺瘤、毛细血管瘤、海绵状血管瘤、血管内皮瘤、血管外皮细胞瘤、迷芽瘤、良性反应性淋巴组织增生、淋巴瘤形成、角膜移植性水肿、以及与屈光术有关的角膜水肿。

[0028] 本文中描述了这样的治疗方法,该方法包括施用包含有效量的治疗剂的制剂以治疗、预防、抑制下列疾病或病症中的任意一种或多种、推迟其发作或引起其消退:心肌病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、充血性心力衰竭、丝虫病、肾功能衰竭、淋巴水肿、先兆子痫、惊厥、甲状腺病、精索、静脉曲张、主动脉缩窄、肺原性心脏病、渗出性皮炎、霍奇金氏病、心包炎、肾源性肺水肿、精索、动静脉瘘、淋巴结肿块、动脉瘤、丝虫病、赘生物、手术切除、肺水肿、慢性阻塞性肺疾病、胸腔积液、吸入性肺炎、哮喘引起的水肿、羊水栓塞、疔疮、疖、脓肿、丹毒、骨髓炎、气性坏疽、丹毒、炭疽热、路德维格氏咽峡炎、寄生虫感染、旋毛虫病、病毒性脑炎、AIDS、单纯疱疹病毒感染、朊病毒病、狂犬病、视神经视网膜炎、炭疽热暴露、内毒素引起的水肿、韦格纳肉芽肿病、舍格伦综合征、硬皮病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、化脓性肉芽肿、血管炎、脱髓鞘病、良性颅内高压症、多发性梗死性痴呆、阿尔兹海默氏病、淀粉样沉积病、中毒性代谢性脑水肿、脑淀粉样血管病、发作后状态、血脑屏障功能障碍、颈动脉内膜切除术中预防剂使用、血管源性脑水肿、脉络膜痣、神经瘤、上皮瘤、淋巴管瘤、粘液瘤、纤维瘤、纤维肌瘤、骨瘤、软骨瘤、血管肿瘤、血管肉瘤、肿瘤周围的脑水肿、血管瘤、类癌、多发性内分泌腺癌、迟发性皮肤卟啉症、类天疱疮、疱疹样皮炎、天疱疮、empitigo、多形红斑、渗出性皮炎、大疱性表皮松解症、接触性皮炎、光线性皮炎、中毒性红斑、皮炎、湿疹、中毒性表皮坏死松解症、着色性干皮病、水系腔、皮样囊肿、卵巢囊肿、羊膜带、动静脉瘘、脑脊膜膨出、脑积水、遗传性血管神经性水肿、神经纤维瘤病、林-希疾病、结节性硬化症、急性肾炎、血管神经性水肿、硬皮病、超敏反应、输血反应、急性高原病、高原

性肺水肿 (HAPE)、高原性脑水肿 (HACE)、热水肿、冻疮、药物中毒、中毒、因烟吸入、一氧化碳中毒或濒临溺死引起的缺氧症、暴露于有毒气体、有毒常春藤、有毒橡树、有毒漆树或暴露于荨麻、类乙酰胆碱能药物中毒、源于系统类固醇治疗的水肿、乙醇引起的脑损伤、低钠血性脑水肿、源于骨骼、关节、软组织或器官损伤的急性外伤、预防性治疗以预防健身或运动活动中的肿胀、擦伤、撞伤、韧带扭伤或肌腱拉伤、滑囊炎、关节损伤、骨折、昆虫咬伤、蛇咬伤、昆虫多处咬伤、由海绵、珊瑚、海葵、海胆、海鹞鱼、鲑鱼或水母蛰伤引起的海洋生物中毒或毒液螫入、冻伤、电损伤、外伤性脑损伤、脊髓损伤、外伤性视神经病、硬膜下血肿、蛛网膜下血肿、颈动脉海绵窦瘘、中风、心肌梗塞、动脉闭塞、动脉破口、需要重新移植的末端切除、痛风、血管神经性水肿、米尔罗伊疾病、角膜水肿、脉络膜渗出、结膜水肿、连接脑室与腹膜的支路功能障碍、脑脊液引流障碍、口腔溃疡、粘膜白斑病、会厌炎、细胞毒性水肿、喉部水肿、慢性咳嗽、扁平苔藓、胰腺炎、多肌炎、过敏性休克、休克、脓血症、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、重度护理患者、心肺分流引起的脑水肿、感冒引起的脑水肿、肝功能衰竭引起的脑水肿、高原性视网膜出血、黄斑星状渗出液、脉络膜梗塞、霜样树枝状视网膜血管炎、乳头状瘤、泪腺炎、泪小管炎、角膜滴状变性、腺瘤、毛细血管瘤、海绵状血管瘤、血管内皮瘤、血管外皮细胞瘤、迷芽瘤、良性反应性淋巴组织增生、淋巴瘤形成、角膜移植性水肿、以及与屈光术有关的角膜水肿,其中治疗剂选自:雷帕霉素、SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779、AP23841、ABT-578、Tafa-93、RAD-001、坦西莫司、AP23573、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-脱甲氧-雷帕霉素、32-脱甲氧-雷帕霉素、2-去甲基-雷帕霉素、雷帕霉素的单酯衍生物、雷帕霉素的二酯衍生物、雷帕霉素的 27-肟、雷帕霉素的 42-氧代类似物、双环雷帕霉素、雷帕霉素二聚体、雷帕霉素的甲硅烷基醚、雷帕霉素芳基磺酸盐、雷帕霉素氨基磺酸盐、在 31 和 42 位置的单酯、在 31 和 42 位置的二酯、30-脱甲氧雷帕霉素、以及它们可药用的盐和酯。

[0029] 本文中描述了用于治疗、抑制、预防疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的方法,该方法包括将抗通透性有效量的治疗剂施用至需要的受试者,其中所述疾病或病症选自:视网膜水肿、流感、病毒性脑炎、视神经视网膜炎、内毒素引起的水肿、血管炎、中毒性代谢性脑水肿、血管瘤、林-希疾病、血管神经性水肿、蛇咬伤、高原性脑水肿 (HACE)、高原性肺水肿 (HAPE)、与烟吸入有关的肺水肿、与缺氧症有关的肺水肿、低钠血性脑水肿、与钝伤有关的水肿、中风或颅外损伤后的脑水肿和角膜水肿。

[0030] 本文中描述了用于治疗、抑制、预防疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的方法,该方法包括将抗通透性有效量的治疗剂施用至需要的受试者,其中所述治疗剂以这样的剂量施用至需要的受试者,该剂量不大于与 2mg/kg 的雷帕霉素等效的量,并且疾病或病症选自:糖尿病性黄斑水肿、囊状黄斑水肿、静脉阻塞引起的黄斑水肿、充血性心力衰竭、肺水肿、ARDS、哮喘引起的肺水肿、成血管细胞瘤、天疱疮、结节性硬化症、继发于咬或叮的水肿、伏格特-小柳-原田病、巩膜炎和渗出性视网膜脱离。

[0031] 在某些变化形式中,治疗剂是莫司化合物或其类似物、衍生物、盐、或酯。在某些变化形式中,治疗剂是抑免蛋白结合的化合物或其类似物、衍生物、盐或酯。在某些变化形式中,治疗剂选自:雷帕霉素、SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779、AP23841、ABT-578、Tafa-93、RAD-001、坦西莫司、AP23573、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-脱甲氧-雷帕霉素、32-脱

甲氧-雷帕霉素、2-去甲基-雷帕霉素、雷帕霉素的单酯衍生物、雷帕霉素的二酯衍生物、雷帕霉素的 27-肟、雷帕霉素的 42-氧代类似物、双环雷帕霉素、雷帕霉素二聚体、雷帕霉素的甲硅烷基醚、雷帕霉素芳基磺酸盐、雷帕霉素氨基磺酸盐、在 31 和 42 位置的单酯、在 31 和 42 位置的二酯、30-脱甲氧雷帕霉素、及其可药用的盐和酯。在某些变化形式中,治疗剂选自:雷帕霉素、SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779、AP23841、ABT-578、及其可药用的盐和酯。在某些变化形式中,治疗剂是雷帕霉素或其可药用的盐或酯。在某些变化形式中,治疗剂是雷帕霉素。

[0032] 本文中描述了这样的方法,其中施用的治疗剂的量使得治疗剂在与所述疾病或病症有关的组织中的浓度不大于与 41ng/g 的雷帕霉素等效的量、不大于与 11ng/g 的雷帕霉素等效的量、或者不大于与 7ng/g 的雷帕霉素等效的量。

[0033] 本文中描述了这样的方法,其中治疗剂以这样的剂量施用至需要的受试者,该剂量不大于与 2mg/kg 的雷帕霉素等效的量、不大于与 0.5mg/kg 的雷帕霉素等效的量、不大于与 0.27mg/kg 的雷帕霉素等效的量、不大于与 0.07mg/kg 的雷帕霉素等效的量、或者不大于与 0.014mg/kg 的雷帕霉素等效的量。

[0034] 本文中描述了治疗所述疾病或病症的方法。本文中描述了预防所述疾病或病症的方法。

[0035] 本文中描述了这样的方法,其中治疗剂是雷帕霉素,并且雷帕霉素以含有约 2% w/w 的雷帕霉素、约 4% w/w 的乙醇和约 94% w/w 的 PEG400 的制剂的形式施用。

[0036] 附图简要说明

[0037] 图 1 示出了雷帕霉素在仓鼠颊囊模型中响应 VEGF 和多种对照处理的血管抗通透性的作用。

[0038] 图 2 示出了雷帕霉素在仓鼠颊囊模型中响应 PAF 和多种对照处理的血管抗通透性的作用。图 2 是异硫氰酸荧光素-葡聚糖 70 (FITC-Dx70) 的积分光强度 (IOI) 的时间进程。在测定基线值后,在箭头所示的时间处施加 10^{-7} M 的 PAF。在施加 PAF 前 24 小时腹膜内施加、并在施加 PAF 前 1 小时再次腹膜内施加雷帕霉素或雷帕霉素的赋形剂。数据为平均值 \pm 平均值标准偏差。R.:雷帕霉素。

[0039] 图 3 示出了雷帕霉素在仓鼠颊囊模型中的动脉扩张作用。图 3 是相对小动脉直径的时间进程。在测定基线值后,在箭头所示的时间处施加 10^{-8} M 的 VEGF。在施加 VEGF 前 24 小时腹膜内施加、并在施加 VEGF 前 1 小时再次腹膜内施加雷帕霉素或雷帕霉素的赋形剂。数据为平均值 \pm 平均值标准偏差。R.:雷帕霉素。

[0040] 图 4 示出了雷帕霉素在仓鼠颊囊模型中的动脉扩张作用。图 4 相对小动脉直径的时间进程。在测定基线值后,在箭头所示的时间处施加 10^{-7} M 的 PAF。在施加 PAF 前 24 小时腹膜内施加、并在施加 PAF 前 1 小时再次腹膜内施加雷帕霉素或雷帕霉素的赋形剂。数据为平均值 \pm 平均值标准偏差。R.:雷帕霉素。

[0041] 发明详述

[0042] 本文中描述了涉及将治疗剂递送至受试者(包括但不限于人受试者)的制剂和方法,并且所述治疗剂包括但不限于为莫司化合物、或其可药用的前药、类似物、盐、酯或衍生物的治疗剂。本文中描述的制剂可以用于治疗、预防、抑制与血管通透性有关的疾病或病症(包括但不限于本文中描述的与水肿或通透性有关的疾病或病症)、推迟其发作或引起其

消退。在某些变化形式中,所述制剂和方法用于治疗上述疾病或病症。

[0043] 本文中描述了下列方面:(1)可递送至受试者(包括但不限于人受试者)的治疗剂,(2)可通过递送治疗剂来治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病和病症,(3)可用于递送治疗剂的制剂,(4)治疗方法,(5)剂量和组织水平,(6)施用途径,(7)制备方法,以及(8)治疗剂(包括但不限于雷帕霉素)的延长递送。

[0044] 治疗剂

[0045] 可以使用的治疗剂包括但不限于通过结合细胞蛋白质的抑免蛋白家族成员而发挥作用的化合物。这种化合物称作“抑免蛋白结合的化合物”。抑免蛋白结合的化合物包括但不限于“莫司”家族化合物。可以使用的莫司化合物的实例包括但不限于:西罗莫司(雷帕霉素)及其水溶性类似物 SDZ-RAD(Novartis)、TAF A-93(Isotechnika)、他克莫司、依维莫司、RAD-001(Novartis)、吡美莫司、坦西莫司、CCI-779(Wyeth)、AP23841(Ariad)、AP23573(Ariad)和 ABT-578(Abbott Laboratories)。可以使用的莫司化合物的类似物和衍生物包括但不限于美国专利 5,527,907、6,376,517 和 6,329,386 以及美国专利申请号 09/950,307 中描述的化合物,它们均以引用的方式全部并入本文。治疗剂还包括莫司化合物的类似物、前药、盐、衍生物和酯。

[0046] 在某些变化形式中,治疗剂是莫司化合物。在某些变化形式中,治疗剂是抑免蛋白结合的化合物。在某些变化形式中,治疗剂是 mTOR 抑制剂、或其类似物、衍生物、盐、酯或前药(例如 TAF A93)。

[0047] 在某些变化形式中,治疗剂是亲环蛋白或 FK-506 结合蛋白(FKBP)。

[0048] 术语雷帕霉素、雷帕、和西罗莫司在本文中可交换使用。

[0049] 可以使用的其他雷帕霉素衍生物包括但不限于:7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-脱甲氧-雷帕霉素、32-脱甲氧-雷帕霉素、2-脱甲氧-雷帕霉素、雷帕霉素的单酯和二酯衍生物、雷帕霉素的 27-肟、雷帕霉素的 42-氧代类似物、双环雷帕霉素、雷帕霉素二聚体、雷帕霉素的甲硅烷基醚、雷帕霉素芳基磺酸盐和氨基磺酸盐、在 31 和 42 位置的单酯和二酯、30-脱甲氧雷帕霉素、和在下列文献中描述的其他衍生物:Vezina 等人,“Rapamycin (AY-22, 989), A New Antifungal Antibiotic. I. Taxonomy Of The Producing Streptomycete And Isolation Of The Active Principle” J. Antibiot. (Tokyo) 28:721-726 (1975)、Sehgal 等人,“Rapamycin (AY-22, 989), A New Antifungal Antibiotic. II. Fermentation, Isolation And Characterization” J. Antibiot. (Tokyo) 28:727-732 (1975)、Sehgal 等人,“Demethoxyrapamycin (AY-24, 668), A New Antifungal Antibiotic” J. Antibiot. (Tokyo) 36:351-354 (1983)、以及 Paiva 等人,“Incorporation Of Acetate, Propionate, And Methionine Into Rapamycin By Streptomyces hygroscopicus” J Nat Prod 54:167-177 (1991)、W092/05179、EP467606、Caufield 等人,“Hydrogenated Rapamycin Derivatives”、美国专利号 5,023,262、Kao 等人,“Bicyclic Rapamycin”美国专利号 5,120,725、Kao 等人,“Rapamycin Dimers”美国专利号 5,120,727、Failli 等人,“Silyl Ethers Of Rapamycin”美国专利号 5,120,842、Failli 等人,“Rapamycin 42-Sulfonates And 42-(N-carboalkoxy) Sulfamates Useful As Immunosuppressive Agents” U. S. Pat. No. 5,177,203; Nicolaou 等人,“Total Synthesis Of Rapamycin” J. Am. Chem.

Soc. 115 :4419-4420(1993) ;Romo 等 人,“Total Synthesis Of(-)Rapamycin Using AnEvans-Tishchenko Fragment Coupling”J. Am. Chem. Soc. 115 :7906-7907(1993) ;以及 Hayward 等人,“Total Synthesis OfRapamycin Via A Novel Titanium-Mediated Aldol MacrocyclizationReaction”J. Am. Chem. Soc, 115 :9345-9346(1993),它们均以引用的方式全部并入本文。

[0050] 莫司家族的化合物可用于治疗、预防、抑制本文中描述的疾病和病症、推迟其发作或引起其消退的制剂和方法。

[0051] 可使用的其他治疗剂包括下列专利和出版物中描述的那些,它们的内容均以引用的方式全部并入本文 :PCT 公开 W02004/027027,2004 年 4 月 1 日公开,标题为“Method of inhibiting choroidalneovascularization”,转让给 Trustees of the University of Pennsylvania ;美国专利号 5,387,589,1995 年 2 月 7 日公布,标题为“Method ofTreating Ocular Inflammation”,发明人为 Prasad Kulkarni,转让给 University of Louisville Research Foundation ;美国专利号 6,376,517,2003 年 4 月 23 日公布,标题为“Pipelicolic acid derivatives for vision andmemory disorders”,转让给 GPI NIL Holdings, Inc ;美国专利号 5,100,899 ;美国专利号 4,316,885、美国专利号 4,650,803 ;US 公开 2005/0032826、美国专利号 6,890,546 以及 PCT 公开 W099/22722。

[0052] 在某些变化形式中,制剂包含一种或多种治疗剂的组合。

[0053] 治疗剂还可以与其他治疗剂 and 治疗方法联合使用,包括但不限于用于治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的治疗剂 and 治疗方法。

[0054] 可被治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病和病症

[0055] 本文中描述了可以使用本文中描述的制剂和方法来治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病和病症的非限制性实例。在某些变化形式中,使用本文中描述的一种或多种制剂和方法来治疗所述疾病或病症。在某些变化形式中,使用本文中描述的一种或多种制剂和方法来预防所述疾病或病症。在某些变化形式中使用本文中描述的一种或多种制剂和方法来抑制所述疾病或病症。在某些变化形式中,使用本文中描述的一种或多种制剂和方法来推迟所述疾病或病症的发作。在某些变化形式中,使用本文中描述的一种或多种制剂和方法来引起所述疾病或病症的消退。在某些变化形式中,通过将包含治疗有效量的一种或多种本文中描述的治疗剂的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制受试者的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。除非上下文另有说明,否则所有的治疗方法执行的受试者包括但不限于人受试者。

[0056] 通常,对使用本文中描述的制剂和方法治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退敏感的任何与血管通透性有关的疾病或病症可以使用本文中描述的制剂和方法来治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退。在某些变化形式中,与血管通透性有关的疾病或病症是眼部疾病或病症。

[0057] 通常,对使用本文中描述的制剂和方法治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退敏感的任何与血管扩张有关的疾病或病症可以使用本文中描述的制剂和方法来治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退。在某些变化形式中,与血管扩张有关的疾病或病症是与通透性有关的疾病或病症。在某些变化形式中,与血管扩张有关的疾病或病症是眼部疾病或病症。

[0058] 在某些变化形式中,与血管通透性有关的疾病或病症是与水肿有关的疾病或病

症。在某些变化形式中,与水肿有关的疾病或病症是眼部疾病或病症。

[0059] 在某些变化形式中,本文中描述的制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与血管通透性有关的疾病或紊乱、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,本文中描述的制剂用于治疗下列疾病或病症中的一种或多种:与毛细血管渗漏有关的水肿、以水肿作为并发症的疾病、与内皮细胞功能障碍有关的水肿、与静脉阻塞有关的水肿、与淋巴阻塞有关的水肿、与肺病有关的水肿、与感染性病症有关的水肿、与炎症、非感染性病症或自身免疫性病症有关的水肿、与神经性病症有关的水肿、与赘生物或肿瘤(良性的或恶性的,固体的或非固体的)有关的水肿、与皮肤病学或发现有关的疾病、与遗传性、先天性或囊性异常有关的水肿、由环境引起的水肿、由损伤引起的水肿、与栓塞和局部缺血-再灌注有关的水肿、混合原因引起的水肿、或与系统病症有关的水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗与赘生物有关的水肿。

[0060] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水肿(与毛细血管渗漏有关)有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,与水肿(其与毛细血管渗漏有关)有关的疾病或病症是下列疾病或病症中的任何一种或多种:心肌病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、充血性心力衰竭、丝虫病、肾功能衰竭、淋巴水肿、先兆子痫、惊厥、甲状腺病、精索、或静脉曲张。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗充血性心力衰竭。

[0061] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与作为并发症的水肿有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,与作为并发症的水肿有关的疾病或病症是下列疾病或病症中的任何一种或多种:主动脉缩窄、肺原性心脏病、渗出性皮炎、霍奇金氏病、心包炎或肾源性肺水肿。

[0062] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水肿(与静脉阻塞有关)有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,与水肿(其与静脉阻塞有关)有关的疾病或病症是下列疾病或病症中的任何一种或多种:血栓性静脉炎、血栓症、赘生物、精索、静脉曲张、动静脉瘘、淋巴结肿块或动脉瘤。

[0063] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水肿(与淋巴阻塞有关)有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,与水肿(与淋巴阻塞有关)有关的疾病或病症是丝虫病、蜂窝织炎、赘生物或手术切除。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗蜂窝织炎。

[0064] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水肿(与肺病有关)有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,与水肿(与肺病有关)有关的疾病或病症是肺水肿、慢性阻塞性肺疾病、胸腔积液、吸入性肺炎、哮喘引起的水肿或羊水栓塞。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗肺水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗由哮喘引起的肺水肿。

[0065] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水肿(与感染性疾病或病症有关)有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,与水肿(与感染性疾病或病症有关)有关的疾病或病症是疔疮、疖、脓肿、丹毒、骨髓炎、气性坏疽、丹毒、炭疽热、路德维格氏咽峡炎、寄生虫感染、旋毛虫病、病毒性脑炎、AIDS、单纯疱疹病毒感染、带状疱疹病毒感染、结核病(播散型肺结核、粟粒型肺结核等)、

神经梅毒、朊病毒病、脑膜炎、肺炎球菌脑膜炎、狂犬病、视神经视网膜炎、炭疽热暴露或内毒素引起的水肿。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗病毒性脑炎。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗单纯疱疹病毒感染。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗带状疱疹病毒感染。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗结核病。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗神经梅毒。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗视神经视网膜炎。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗内毒素引起的水肿。

[0066] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水腫（与炎症、非感染性病征或自身免疫性疾病或病征有关）有关的疾病或病征、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中，与水腫（与炎症、非感染性病征或自身免疫性疾病或病征有关）有关的疾病或病征是韦格纳肉芽肿病、舍格伦综合征、硬皮病、系统性红斑狼疮、肉状瘤病、多发性硬化、赖特尔综合征、化脓性肉芽肿、血管炎或脱髓鞘病。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗赖特尔综合征。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗化脓性肉芽肿。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗系统性红斑狼疮。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗硬皮病。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗肉状瘤病。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗韦格纳肉芽肿病。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗舍格伦综合征。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗多发性硬化。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗血管炎。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗脱髓鞘病。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗中毒性代谢性脑水肿。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗关节炎。在某些变化形式中，所述关节炎是风湿性关节炎。在某些变化形式中，所述关节炎是骨关节炎，在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗腕管综合征。

[0067] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水腫（与神经性疾病或病征有关）有关的疾病或病征、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中，与水腫（与神经性疾病或病征有关）有关的疾病或病征是良性颅内高压症、视神经乳头水肿、视神经炎、多发性梗死性痴呆、阿尔兹海默氏病、淀粉样沉积病、中毒性代谢性脑水肿、脑淀粉样血管病（也称为嗜刚果红血管病或脑血管淀粉样病）、发作后状态、血脑屏障功能障碍、伏格特 - 小柳 - 原田综合征、颈动脉内膜切除术中预防剂使用、或血管源性脑水肿。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗视神经乳头水肿。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗视神经炎。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗淀粉样沉积病。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗伏格特 - 小柳 - 原田综合征。

[0068] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水腫（与固体的或非固体的、良性的或恶性的赘生物或肿瘤有关）有关的疾病或病征、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中，与水腫（与固体的或非固体的、良性的或恶性的赘生物或肿瘤有关）有关的疾病或病征是脉络膜黑色素瘤、脉络膜痣、黑色素瘤、神经瘤、上皮瘤、淋巴管瘤、粘液瘤、纤维瘤、纤维肌瘤、骨瘤、软骨瘤、血管肿瘤、血管肉瘤、肿瘤周围的脑水肿、血管瘤、类癌或多发性内分泌腺癌。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制

剂用于治疗脉络膜黑色素瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗脉络膜痣。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗黑色素瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗神经瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗上皮瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗淋巴瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗粘液瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗纤维瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗纤维肌瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗骨瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗软骨瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗血管瘤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗成血管细胞瘤。

[0069] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与皮肤疾病或紊乱有关的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,与水肿(与皮肤疾病或紊乱有关)有关的疾病或紊乱是迟发性皮肤卟啉症、类天疱疮、疱疹样皮炎、天疱疮、empitigo、多形红斑、渗出性皮炎、大疱性表皮松解症、接触性皮炎、光线性皮炎、中毒性红斑、皮炎、湿疹或中毒性表皮坏死松解症。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗皮炎。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗天疱疮。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗多形红斑。

[0070] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与遗传性、先天性或囊性异常有关的疾病或病症。在某些变化形式中与水肿(与遗传性、先天性或囊性异常有关)有关的疾病或病症是着色性干皮病、水系腔、皮样囊肿、卵巢囊肿、羊膜带、动静脉瘘、脑脊膜膨出、脑积水、遗传性血管神经性水肿、神经纤维瘤病、林-希疾病、或结节性硬化症。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗神经纤维瘤病。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗林-希疾病。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗结节性硬化症。

[0071] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与毛细血管通透性增强有关的疾病或病症。在某些变化形式中,与水肿(与毛细血管通透性增强有关)有关的疾病或病症是急性肾炎、血管神经性水肿、硬皮病、超敏反应或或输血反应。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗超敏反应。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗血管神经性水肿。

[0072] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水肿(与环境和其他暴露有关)有关的疾病或病症。在某些变化形式中,与水肿(与环境和其他暴露有关)有关的疾病或病症是急性高原病、高原性肺水肿(HAPE)、高原性脑水肿(HACE)、热水肿、冻疮、药物中毒、中毒、缺氧症(通过非限制性实例,烟吸入、一氧化碳中毒、濒临溺死等)、暴露于有毒气体、有毒常春藤、有毒橡树、有毒漆树或暴露于荨麻、类乙酰胆碱能药物中毒、源于系统类固醇治疗的水肿、乙醇引起的脑损伤、或低钠血性脑水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗药物中毒。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗高原性肺水肿(HAPE)。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗高原性脑水肿(HACE)。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗与缺氧症有关的肺水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗与烟吸入有关的肺水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗低钠血性脑水

肿。

[0073] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水肿(与外伤或损伤有关)有关的疾病或病症。在某些变化形式中,与水肿(与外伤或损伤有关)有关的疾病或病症是急性外伤(通过非限制性实例,源于源于骨骼、关节、软组织或器官损伤)、预防性治疗以预防健身或运动活动中的肿胀、擦伤、撞伤、韧带扭伤或肌腱拉伤、滑囊炎、关节损伤、骨折、昆虫咬伤、蛇咬伤、海洋生物中毒或毒液螫入(通过非限制性实例由海绵、珊瑚、海葵、海胆、海鹞鱼、鲉鱼、水母螫伤引起的)、暴露于刺激物或腐蚀物、冻伤、烧伤、阳光灼伤、电损伤、外伤性脑损伤、脊髓损伤、外伤性视神经病、硬膜下血肿、蛛网膜下血肿、或颈动脉海绵窦瘘。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗急性外伤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗继发于咬或叮的水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗与钝伤有关的水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗昆虫咬伤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂可用于治疗蛇咬伤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗烧伤。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗外伤性视神经病。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗颈动脉海绵窦瘘。

[0074] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水肿(与栓塞和局部缺血-再灌注有关)有关的疾病或病症。在某些变化形式中,与水肿(与栓塞和局部缺血-再灌注有关)有关的疾病或病症是中风、心肌梗塞、动脉闭塞、动脉破口、需要重新移植的末端切除、中央视网膜动脉闭塞、旁支视网膜动脉闭塞、前部或后部缺血性视神经病、或缺血引起的水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗中央视网膜动脉闭塞。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗旁支视网膜动脉闭塞。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗前部或后部缺血性视神经病。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗缺血引起的水肿。

[0075] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与水肿(由一种或多种混合原因引起)有关的疾病或病症。在某些变化形式中,与水肿(由一种或多种混合原因引起)有关的疾病或病症是痛风、血管神经性水肿、米尔罗伊疾病、角膜水肿、巩膜外层炎、巩膜炎、脉络膜渗出、结膜水肿、渗出性视网膜脱离、连接脑室与腹膜的支路功能障碍、脑脊液引流障碍、口腔溃疡、粘膜白斑病、会厌炎、细胞毒性水肿、喉部水肿、慢性咳嗽、扁平苔藓、胰腺炎、睑炎、眼睑肿胀或多肌炎。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗眼睑水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗角膜水肿。在某些变化形式中,所述角膜水肿是慢性角膜水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗巩膜外层炎。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗巩膜炎。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗脉络膜渗出。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗结膜水肿。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗渗出性视网膜脱离。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗连接脑室与腹膜的支路功能障碍。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗睑炎。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗眼睑肿胀。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗脑脊液引流障碍。

[0076] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制一种或多种与

水肿（由一种或多种系统疾病或病症引起）有关的疾病或病症。在某些变化形式中，与水腫（由一种或多种系统疾病或病症引起）有关的疾病或病症是过敏性休克、休克、脓血症、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、重度护理患者、心肺分流引起的脑水肿、感冒引起的脑水肿、或肝功能衰竭引起的脑水肿。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗中风后的脑水肿。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗颅外损伤后的脑水肿。

[0077] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制流感、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中，所述流感是禽流感。在某些变化形式中，所述流感是流感 A、流感 B 或流感 C。在某些变化形式中，所述流感是流感 A (H3)、流感 A (H1)、流感 A (H1N2)、流感 A (H3N2)、流感 A/Panama/2007/99 (H3N2)、流感 A/Fujian/411/2002 (H3N2) 或流感 A (H5N1)。

[0078] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制黄斑水肿、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中，所述黄斑水肿是糖尿病性黄斑水肿。在某些变化形式中，所述黄斑水肿是静脉阻塞引起的黄斑水肿。

[0079] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制囊状黄斑水肿、推迟其发作或引起其消退。

[0080] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制视网膜动脉闭塞、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制视网膜静脉阻塞、推迟其发作或引起其消退。

[0081] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制中央视网膜动脉闭塞、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制视网膜中央静脉阻塞、推迟其发作或引起其消退。

[0082] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制旁支视网膜动脉闭塞、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制视网膜旁支静脉阻塞、推迟其发作或引起其消退。

[0083] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制渗出性视网膜脱离、推迟其发作或引起其消退。

[0084] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制与脉络膜新血管形成有关的视网膜水肿、推迟其发作或引起其消退。

[0085] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制与脉络膜渗出、推迟其发作或引起其消退。

[0086] 在某些变化形式中，本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制下列疾病或病症、推迟其发作或引起其消退：交感性眼炎、肉瘤、高原性视网膜出血、眼睛和眼窝的钝伤和刺伤、高血压性视网膜病、黄斑星状渗出液、眶蜂窝织炎、脉络膜梗塞、霜样树枝状视网膜血管炎、镰刀形红细胞病、乳头状瘤、角膜炎、泪腺炎、泪小管炎、泪囊炎、隐形眼镜引起的结膜炎、间质性角膜炎、木样结膜炎、结膜黄斑、翼状胬肉、角膜滴状变性、腺瘤、毛细血管瘤、海绵状血管瘤、血管内皮瘤、血管外皮细胞瘤、卡波西肉瘤、迷芽瘤、良性反应性淋巴组织增生、淋巴瘤形成、睑腺炎、睑板腺囊肿、黄瘤、角膜移植性水肿、与屈光术有关的角膜水肿、以及下垂症。

[0087] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制下列疾病或病症、推迟其发作或引起其消退:年龄相关性黄斑变性(例如,湿性年龄相关性黄斑变性或者干性年龄相关性黄斑变性)、糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病、视网膜中央静脉阻塞、视网膜旁支静脉阻塞或眼色素层炎。

[0088] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制下列疾病或病症、推迟其发作或引起其消退:黄斑水肿(例如糖尿病性黄斑水肿、囊状黄斑水肿或静脉阻塞引起的黄斑水肿)、视网膜水肿(例如与脉络膜新血管形成有关的视网膜水肿)、流感(包括禽流感)、充血性心力衰竭、肺水肿、ARDS、哮喘引起的肺水肿、病毒性脑炎、视神经视网膜炎、内毒素引起的水肿、血管炎、中毒性代谢性脑水肿、伏格特-小柳-原田病、血管瘤、成血管细胞瘤、天疱疮、林-希疾病、结节性硬化症、血管神经性水肿、蛇咬伤、高原性脑水肿(HACE)、高原性肺水肿(HAPE)、与烟吸入有关的肺水肿、与缺氧症有关的肺水肿、低钠血性脑水肿、与钝伤有关的水肿、继发于咬或叮的水肿、中风或颅外损伤后的脑水肿、渗出性视网膜脱离、角膜水肿(例如慢性角膜水肿)或巩膜炎。

[0089] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制下列疾病或病症、推迟其发作或引起其消退:囊状黄斑水肿、视网膜水肿(例如与脉络膜新血管形成有关的视网膜水肿)、流感(包括禽流感)、病毒性脑炎、视神经视网膜炎、内毒素引起的水肿、血管炎、中毒性代谢性脑水肿、血管瘤、血管神经性水肿、蛇咬伤、高原性脑水肿(HACE)、高原性肺水肿(HAPE)、低钠血性脑水肿、与钝伤有关的水肿、中风或颅外损伤后的脑水肿、或角膜水肿(例如慢性角膜水肿)。

[0090] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制下列疾病、推迟其发作或引起其消退:黄斑水肿、视网膜水肿、伏格特-小柳-原田病、林-希疾病、视网膜脱离(例如渗出性视网膜脱离)或角膜水肿(例如慢性角膜水肿)。

[0091] 在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制由外周血管扩张引起的低血压、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗、预防、抑制主动脉缩窄、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗对患有主动脉缩窄的受试者有害的疾病或紊乱。在某些变化形式中,本文中描述的方法或制剂用于治疗对患有主动脉缩窄的受试者有害的与通透性有关的疾病或紊乱。

[0092] 在某些变化形式中,本文中描述的任何一种或多种制剂(其包含本文中描述的任何一种或多种治疗剂)用于治疗、预防、抑制任何与血管通透性有关的疾病或紊乱(包括但不限于本文中描述的那些与血管通透性有关的疾病或紊乱)、推迟其发作或引起其消退。

[0093] 在某些变化形式中,本文中描述的任何一种或多种制剂(其包含本文中描述的任何一种或多种治疗剂)用于治疗、预防、抑制任何与血管扩张有关的疾病或紊乱(包括但不限于本文中描述的那些与血管通透性有关的疾病或紊乱)、推迟其发作或引起其消退。

[0094] 在某些变化形式中,使用下列专利文献中描述的任何一种或多种制剂治疗、预防、抑制任何与血管通透性有关的疾病或紊乱(包括但不限于本文中描述的那些与血管通透性有关的疾病或紊乱)、推迟其发作或引起其消退:US60/772,018,2006年2月9日申请,标题为“STABLE FORMULATIONS AND METHODS OF THEIR PREPARATION AND USE”;US11/386,290,2006年3月21日申请,代理人案卷号57796-20005.00,标题为“DRUG

DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS”;US11/351, 844, 2006 年 2 月 9 日申请, 标题为“FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENT”, 代理人案卷号 57796-20002.00 ;US11/351, 761, 2006 年 2 月 9 日申请, 代理人案卷号 57796-20004.00, 标题为“LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS”;US11/386, 290, 2006 年 3 月 21 日申请, 代理人案卷号 57796-20005.00, 标题为“DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS”;以及 US2005/0064010。

[0095] 在某些变化形式中, 除了 PCT 公开 W004/027027、美国专利号 6, 376, 517、美国专利公开号 2005/0064010 或美国专利号 5, 387, 589 中公开的那些与血管通透性有关的疾病或紊乱以外 (其全部内容都以引用的方式并入本文), 本文中描述的任何一种或多种治疗剂还用于治疗、预防、抑制任何与血管通透性有关的疾病或紊乱、推迟其发作或引起其消退。

[0096] 在某些变化形式中, 除了 PCT 公开 W004/027027、美国专利号 6, 376, 517 或美国专利号 5, 387, 589 中公开的那些与血管通透性有关的疾病或紊乱以外, 本文中描述的任何治疗剂还用于治疗、预防、抑制任何与血管通透性有关的疾病或紊乱、推迟其发作或引起其消退。

[0097] 在某些变化形式中, 本文中描述的任何一种或多种治疗剂或制剂用于治疗、预防、抑制下列疾病或病症、推迟其发作或引起其消退: 心肌病、扩张性心肌病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、充血性心力衰竭、丝虫病、肾功能衰竭、淋巴水肿、先兆子痫、惊厥、甲状腺病、精索、静脉曲张、主动脉缩窄、肺原性心脏病、渗出性皮炎、霍奇金氏病、心包炎、肾源性肺水肿、精索、动静脉瘘、淋巴结肿块、动脉瘤、丝虫病、赘生物、手术切除、肺水肿、慢性阻塞性肺疾病、胸腔积液、吸入性肺炎、哮喘引起的水肿、羊水栓塞、疔疮、疖、脓肿、丹毒、骨髓炎、气性坏疽、丹毒、炭疽热、路德维格氏咽峡炎、寄生虫感染、旋毛虫病、病毒性脑炎、AIDS、单纯疱疹病毒感染、朊病毒病、狂犬病、视神经视网膜炎、炭疽热暴露、内毒素引起的水肿、韦格纳肉芽肿病、舍格伦综合征、硬皮病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、化脓性肉芽肿、血管炎、脱髓鞘病、良性颅内高压症、多发性梗死性痴呆、阿尔兹海默氏病、淀粉样沉积病、中毒性代谢性脑水肿、脑淀粉样血管病、发作后状态、血脑屏障功能障碍、颈动脉内膜切除术中预防剂使用、血管源性脑水肿、脉络膜痣、神经瘤、上皮瘤、淋巴管瘤、粘液瘤、纤维瘤、纤维肌瘤、骨瘤、软骨瘤、血管肿瘤、血管肉瘤、肿瘤周围的脑水肿、血管瘤、类癌、多发性内分泌腺瘤、迟发性皮肤卟啉症、类天疱疮、疱疹性皮炎、天疱疮、empitigo、多形红斑、渗出性皮炎、大疱性表皮松解症、接触性皮炎、光线性皮炎、中毒性红斑、皮炎、湿疹、中毒性表皮坏死松解症、着色性干皮病、水系腔、皮样囊肿、卵巢囊肿、羊膜带、动静脉瘘、脑脊膜膨出、脑积水、遗传性血管神经性水肿、神经纤维瘤病、林-希疾病、结节性硬化症、急性肾炎、血管神经性水肿、硬皮病、超敏反应、输血反应、急性高原病、高原性肺水肿 (HAPE)、高原性脑水肿 (HACE)、热水肿、冻疮、药物中毒、中毒、因烟吸入、一氧化碳中毒或濒临溺死引起的缺氧症、暴露于有毒气体、有毒常春藤、有毒橡树、有毒漆树或暴露于荨麻、类乙酰胆碱能药物中毒、源于系统类固醇治疗的水肿、乙醇引起的脑损伤、低钠血性脑水肿、源于骨骼、关节、软组织或器官损伤的急性外伤、预防性治疗以预防健身或运动活动中的肿胀、擦伤、撞伤、韧带扭伤或肌腱拉伤、滑囊炎、关节损伤、骨折、昆虫咬伤、蛇咬伤、由海绵、珊瑚、海葵、海胆、海鳗鱼、魷鱼或水母蛰伤引起的海洋生物中毒或毒液螫入、冻伤、电损伤、外伤性脑损伤、脊髓损伤、外伤性视神经病、硬膜下血肿、蛛网膜下血肿、颈动脉海绵窦瘘、中风、心肌梗塞、动脉闭

塞、动脉破口、需要重新移植的末端切除、痛风、血管神经性水肿、米尔罗伊疾病、角膜水肿、脉络膜渗出、结膜水肿、连接脑室与腹膜的支路功能障碍、脑脊液引流障碍、口腔溃疡、粘膜白斑病、会厌炎、细胞毒性水肿、喉部水肿、慢性咳嗽、扁平苔藓、胰腺炎、多肌炎、过敏性休克、休克、脓血症、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、重度护理患者、心肺分流引起的脑水肿、感冒引起的脑水肿、肝功能衰竭引起的脑水肿、高原性视网膜出血、黄斑星状渗出液、脉络膜梗塞、霜样树枝状视网膜血管炎、乳头状瘤、泪腺炎、泪小管炎、角膜滴状变性、腺瘤、毛细血管瘤、海绵状血管瘤、血管内皮瘤、血管外皮细胞瘤、迷芽瘤、良性反应性淋巴组织增生、淋巴瘤形成、角膜移植性水肿、与屈光术有关的角膜水肿、关节炎（例如风湿性关节炎或骨关节炎）、和腕管综合征。

[0098] 制剂

[0099] 最通常地，本文中描述的制剂包含本文中描述的任意一种或多种治疗剂，并且通常可以是能够递送治疗剂以治疗、预防、抑制本文中描述的一种或多种疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的任何类型。在某些变化形式中，治疗剂是莫司化合物、或其可药用的前药、类似物、盐、酯或衍生物。

[0100] 在某些变化形式中，本文中描述的任何制剂在一定时间内（包括但不限于彼此在一个小时内）在多个位置处施用。不受理论的束缚，认为与单次剂量相比，这种多次施用（包括但不限于多次注射）允许施用更大的总剂量至组织，这是因为局部组织吸收较大体积或较大量的能力受到限制。在某些变化形式中，本文中描述的任何制剂都可以施用一次或多次。

[0101] 在某些变化形式中，制剂是固体制剂、液体制剂、药物递送系统、或者与装置有关、通过装置递送、或在最接近装置的条件下列施用的制剂。

[0102] 在某些变化形式中，制剂是纳米微粒制剂。在某些变化形式中，纳米微粒制剂是通过研磨制备的。

[0103] 在某些变化形式中，制剂是通过 US60/772, 018, 2006 年 2 月 9 日申请，标题为“STABLE FORMULATIONS AND METHODS OF THEIR PREPARATION AND USE”中描述的方法制备的、或可制备的稳定的雷帕霉素制剂。

[0104] 制剂及其制备方法和应用

[0105] 固体制剂

[0106] 在某些变化形式中，本文中描述的制剂是固体制剂。固体制剂可配制为多种施用途径，包括但不限于通过本文中描述的任何施用途径来递送（包括但不限于通过移植或口服来递送）。固体剂型的非限制性实例包括：控释或缓释制剂、包衣或未包衣的固体制剂、胶片、薄膜、颗粒、微粒、纳米粒、珠子、基于扩散的制剂、基于降解的制剂、具有储器的制剂、可咀嚼的制剂、快速崩解型制剂、口含制剂和基于聚合物的制剂。

[0107] 在某些变化形式中，治疗剂以固体制剂的形式施用，包括但不限于基本上由纯净药物（例如约 99% w/w）构成的固体制剂。

[0108] 可用于本文中描述的方法的固体药物递送系统的非限制性实例在 US60/664, 119, 2005 年 3 月 21 日申请，代理人案卷号 57796-30005.00，标题为“DRUG DELIVERY SYSTEMS FORTREATMENT OF DISEASES OR CONDITONS”以及 US11/386, 290, 2005 年 3 月 21 日申请，代理人案卷号 57796-20005.00，标题为“DRUGDELIVERYSYSTEMSFOR TREATMENTOF

DISEASESORCONDITONS”中有所描述，其均以引用的方式全部并入本文。

[0109] 液体制剂

[0110] 在某些变化形式中，本文中描述的制剂是液体制剂。本文中描述的液体制剂含有治疗剂，并且通常可以是任何液体制剂，包括但不限于溶液剂、混悬剂和乳剂。

[0111] 本文中描述的一种液体制剂是原位成胶体制剂。如本文中描述的原位成胶体制剂包含治疗剂和多种聚合物，其给出置于水性介质（包括但不限于眼部的水性介质）时形成凝胶或凝胶样物质的制剂。

[0112] 在本文中描述的液体制剂的某些变化形式中，所述治疗剂是雷帕霉素在液体介质中的溶液或混悬液。液体介质包括但不限于这样的溶剂，该溶剂包括但不限于“治疗剂的增溶”部分的那些溶剂。

[0113] 在本文中描述的液体制剂可包含增溶剂成分。在某些变化形式中，所述增溶剂成分是表面活性剂。注意在可以是溶剂和增溶剂的成分之间存在重叠，因此相同的成分在一些系统中可用作溶剂或增溶剂。液体制剂包含治疗剂和成分，所述成分可被认为是溶剂、或增溶剂、或表面活性剂，如果该成分起溶剂作用则认为是溶剂；如果该成分不起溶剂作用，则该成分可被认为是增溶剂或表面活性剂。

[0114] 液体制剂还可任选地包含稳定剂、赋形剂、胶凝剂、佐剂、抗氧化剂和 / 或本文中描述的其他成分。

[0115] 在某些变化形式中，液体制剂中除了治疗剂以外的所有成分在室温下都是液体。

[0116] 在某些变化形式中，所述液体制剂包含纳米粒子。在某些变化形式中，所述纳米粒子是通过研磨制备的。

[0117] 在某些变化形式中，液体制剂包含释放调节剂。在某些变化形式中，所述释放调节剂是成膜聚合物成分。所述成膜聚合物成分可包含一种或多种成膜聚合物。任何成膜聚合物可以用在赋形剂成分中。在某些变化形式中，所述成膜聚合物成分包含形成不溶于水的膜的聚合物。在某些变化形式中，所述释放调节剂成分包含丙烯酸类聚合物，所述丙烯酸类聚合物包括但不限于聚甲基丙烯酸酯（包括但不限于 Eudragit RL）。

[0118] 本文中描述了用于递送“治疗剂”部分所述的治疗剂的组合物和液体制剂。使用本文中描述的组合物和液体制剂递送治疗剂可用于治疗、预防、抑制“疾病和病症”部分中所述的疾病和病症、推迟其发作或引起其消退。本文中描述的组合物和液体制剂可包含“治疗剂”部分所述的任何治疗剂（包括但不限于雷帕霉素）。本文中描述的组合物和液体制剂可包含一种或多于一种治疗剂。可使用除了本文中明确描述组合物和液体制剂之外的其他组合物和液体制剂。

[0119] 当所述治疗剂是雷帕霉素时，所述制剂可用于保持一定量的本文中描述的治疗剂（包括但不限于莫司化合物，例如雷帕霉素），所述量可有效治疗本文中所述的疾病或病症。

[0120] 在某些变化形式中，所述制剂中的治疗剂为组合物总重量的 0.01 至 80% 之间；0.05 至 15% 之间；0.1 至 10% 之间；1 至 5% 之间；或 5 至 15% 之间；8 至 10% 之间；约 0.01 至约 1% 之间；0.05 至 5% 之间；0.1 至 0.2% 之间；0.2 至 0.3% 之间；0.3 至 0.4% 之间；0.4 至 0.5% 之间；0.5 至 0.6% 之间；0.6 至 0.7% 之间；0.7 至 1% 之间；1 至 5% 之间；5 至 10% 之间；5 至 30% 之间；15 至 55% 之间；20 至 30% 之间；25 至 30% 之间；35 至 55%

之间;约 10%;约 20%;约 30%;约 35%;约 40%;约 45%;约 50%;约 55%;约 60%;约 65%;约 70%;约 75%;或约 80% w/w。

[0121] 所述溶剂成分(例如)可为组合物总重量的约 0.01 至约 99.9%之间;约 0.1 至约 99%之间;约 25 至约 55%之间;约 30 至约 50%之间;约 35 至约 45%之间;约 0.1 至约 10%之间;约 10 至约 20%之间;约 20 至约 30%之间;约 30 至约 40%之间;约 40 至约 45%之间;约 40 至约 45%之间;约 45 至约 50%之间;约 50 至约 60%之间;约 50 至约 70%之间;约 70 至约 80%之间;约 80 至约 90%之间;或约 90 至约 100%之间。

[0122] 所述增溶剂成分(例如)可为组合物总重量的约 0.01 至约 30%之间;约 0.1 至约 20%之间;约 2.5 至约 15%之间;约 10 至约 15%之间;或约 5 至约 10%之间;约 8 至约 12%之间;约 10 至约 20%之间;约 20 至约 30%之间。

[0123] 在某些变化形式中,本文中描述的液体制剂的粘度为 40%和 120%厘泊之间。在某些变化形式中,本文中描述的液体制剂的粘度为 60%和 80%厘泊之间。

[0124] 在某些变化形式中,本文中描述的液体制剂包含治疗剂和溶剂成分。所述溶剂成分可包含单一一种溶剂或组合形式的溶剂。所述治疗剂成分可包含单一一种治疗剂或组合形式的治疗剂。在某些变化形式中,所述溶剂是甘油、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮、二甲ethyl 乙酰胺(DMA)、二甲ethyl 甲酰胺、甘油缩甲醛、乙氧基二甘醇、三乙二醇二甲醚、三乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯、玉米油、乙酰基柠檬酸三乙酯(ATC)、乳酸乙酯、聚乙二醇化的辛酸甘油酯、 α -丁内酯、二甲ethyl 异山梨醇酯、苜醇、乙醇、异丙醇、各种分子量的聚乙二醇(包括但不限于 PEG300 和 PEG400)、或丙二醇、或它们的一种或多种的混合物。

[0125] 在某些变化形式中,本文中描述的液体制剂是溶液,并且包含治疗剂和溶剂成分。在某些变化形式中,所述溶剂成分包含乙醇。在某些变化形式中,所述溶剂成分包含乙醇和聚乙二醇,所述聚乙二醇包括但不限于液体聚乙二醇(包括但不限于 PEG300 或 PEG400 中的一种或多种)。

[0126] 在某些变化形式中,本文中描述的液体制剂是混悬液,并且包含治疗剂和稀释剂成分。在某些变化形式中,所述稀释剂成分包含一种或多种本文中作为溶剂或增溶剂列出的成分,其中所得混合物是混悬液。

[0127] 在某些变化形式中,所述液体制剂部分是溶液并且部分是混悬液。

[0128] 在某些变化形式中,所述液体制剂是原位成胶体制剂,并且包含治疗剂和聚合物成分,其中所述聚合物成分可包含多种聚合物。在某些变化形式中,所述液体制剂包含聚甲基丙烯酸酯聚合物。在某些变化形式中,所述液体制剂包含聚乙烯吡咯烷酮聚合物。

[0129] 液体制剂的某些变化形式包含为总重量的约 0.01%和约 20%之间的治疗剂(例如但不限于雷帕霉素)、为总重量的约 5%和约 15%之间的溶剂、为总重量的约 5%和约 15%之间的增溶剂(包括但不限于表面活性剂)、以及作为主要保持成分的水。在某些变化形式中,所述制剂还包含为总重量的约 0 和约 40%之间的稳定剂、赋形剂、佐剂或抗氧化剂。

[0130] 在某些变化形式中,液体制剂包含为总重量的至多约 5%的治疗剂(包括但不限于雷帕霉素);以及为总重量的至多约 99.9%的溶剂成分。在某些变化形式中,所述液体制剂包含为总重量的至多约 5%的治疗剂(包括但不限于雷帕霉素);以及为总重量的至多约 99.9%的稀释剂成分。

[0131] 在某些变化形式中,液体制剂包含为总重量的至多约 5%的治疗剂(包括但不限于雷帕霉素);为总重量的至多约 10%的溶剂;以及为总重量的至多约 85%的增溶成分。在某些变化形式中,所述增溶成分是表面活性剂的水溶液。

[0132] 多种聚合物成分(例如)可为组合物总重量的约 0.01 至约 30% 之间;约 0.1 至约 20%之间;约 2.5 至约 15%之间;约 10 至约 15%之间;约 3 至约 5%之间;约 5 至约 10%之间;约 8 至约 12%之间;约 10 至约 20%之间;或约 20 至约 30%之间。

[0133] 液体制剂的某些变化形式包含为总重量的约 0.01%和约 20%之间的治疗剂(包括但不限于雷帕霉素);为总重量的约 60%和约 98%的溶剂成分;以及多种聚合物,所述聚合物的组合的百分比为总重量的约 0.1%和约 15%之间。在某些变化形式中,所述制剂还包含为为总重量的约 0 和约 40%之间的稳定剂、赋形剂、佐剂或抗氧化剂。

[0134] 在某些变化形式中,液体制剂可包含为总重量的约 4%的治疗剂(包括但不限于雷帕霉素);为总重量的约 91%的溶剂;以及为总重量的约 5%的聚合物成分。

[0135] 下列文献示出了一种或多种制剂(包括但不限于雷帕霉素制剂),所述每一篇文献以引用的方式全部并入本文并描述了不同剂量的雷帕霉素和其他治疗剂在用于治疗多种疾病或病症中应用:US60/651,790,2/9/2005 提交,名称为“FORMULATIONS FOR OCULARTREATMENT”,代理人案卷号 57796-30002.00;US60/664,040,2/9/2005 提交,代理人案卷号 57796-30004.00,名称为“LIQUIDFORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS”;US60/664,119,3/21/2005 提交,代理人案卷号 57796-30005.00,名称为“DRUG DELIVERY SYSTEMS FORTREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS”;US60/664,306,3/21/2005 提交,代理人案卷号 57796-30006.00,名称为“IN SITUGELLING FORMULATIONS AND LIQUID FORMULATIONS FORTREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS”;US11/351,844,2/9/2006 提交,名称为“FORMULATIONS FOR OCULARTREATMENT”,代理人案卷号 57796-20002.00;US11/351,761,2/9/2006 提交,代理人案卷号 57796-20004.00,名称为“”LIQUIDFORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS”;US11/386,290,3/21/2006 提交,代理人案卷号 57796-20005.00,名称为“DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS”;US60/772,018,2/9/2006 提交,名称为“STABLE FORMULATIONS, AND METHODSOF THEIR PREPARATION AND USE”;US2005/0187241;以及 US2005/0064010。

[0136] 在某些变化形式中,所述液体制剂包含浓度为总重量的约 0.01%和约 10%之间的治疗剂;以及为总重量的约 10%和约 99%之间的溶剂。在某些变化形式中,所述制剂还包含增溶剂(包括但不限于表面活性剂)。在某些变化形式中,所述液体制剂还包含为总重量的约 0 和约 40%之间的稳定剂、赋形剂、佐剂或抗氧化剂等。在某些变化形式中,所述治疗剂为总重量的约 5%,并且所述溶剂成分为总重量的约 95%。

[0137] 在某些变化形式中,所述液体制剂中的雷帕霉素为组合物总重量的约 0.01 至约 10%之间;约 0.05 至约 10%之间;约 0.1 至约 5%之间;约 1 至约 5%之间;或约 5 至约 15%之间;约 8 至约 10%之间;约 0.01 至约 1%之间;约 0.05 至约 5%之间;约 0.1 至约 0.2%之间;约 0.2 至约 0.3%之间;约 0.3 至约 0.4%之间;约 0.4 至约 0.5%之间;约 0.5 至约 0.6%之间;约 0.6 至约 0.7%之间;约 0.7 至约 1%之间;约 1 至约 3%之间;或约 1.5 至约 2.5%之间。在某些变化形式中,本文中描述的液体制剂含有约 0.1 至约 5% w/w 之间的雷

帕霉素。

[0138] 在某些变化形式中,通过非限制性实例,所述非水性液体成分组合物总重量的约 0.01 至约 99.9%之间;约 0.1 至约 99%之间;约 75 至约 99.99%之间;约 85 至约 99.99%之间;或约 55 至约 95% w/w 之间。在某些变化形式中,所述非水性液体成分为约 85 至约 99.99% w/w 之间。

[0139] 在某些变化形式中,可任选地存在水成分。在某些变化形式中,所述水成分小于约 30%、小于约 25%、小于约 20%、小于约 15%、小于约 10%、小于约 7.5%、小于约 5%、小于约 4%、小于约 3%、小于约 2%、小于约 1%、或小于约 0.5%。在某些变化形式中,所述水成分小于约 5% w/w。

[0140] 液体制剂的某些变化形式包含为总重量的约 0.01 和约 5%之间的雷帕霉素和为总重量的约 95%和约 99.99%之间的非水性液体成分。在某些变化形式中,所述制剂还包含为总重量的约 0 和约 5%之间的稳定剂、赋形剂、佐剂或抗氧化剂。

[0141] 在某些变化形式中,液体制剂含有约 2% w/w 的雷帕霉素和约 98% w/w 的非水性液体成分。在某些变化形式中,所述非水性液体成分包括乙醇。在某些变化形式中,所述非水性液体成分包括液体聚乙二醇(包括但不限于 PEG400)。

[0142] 在某些变化形式中,所述制剂含有 2% w/w 的雷帕霉素、4% w/w 的乙醇和 94% w/w 的 PEG400。

[0143] 在某些变化形式中,所述制剂在施用给需要的受试者之前稀释于介质中。

[0144] 所述液体制剂可配制为多种施用途径,包括但不限于通过本文中描述的任何施用途径来递送(包括但不限于通过注射递送的口服施用)。

[0145] 原位成胶体制剂

[0146] 在某些变化形式中,本文中描述的制剂是原位成胶体制剂。

[0147] 本文中描述的“原位成胶体制剂”是指当所述液体制剂置于水性介质(包括但不限于水、受试者眼玻璃体和受试者眼巩膜和结膜之间的水性介质)中时形成凝胶样非分散的团块的液体制剂。在某些变化形式中,当置于自来水中时原位成胶体制剂形成凝胶样非分散的团块。

[0148] 在某些变化形式中,所述原位成胶体制剂在置于水性介质之前为悬浮液,并在置于水性介质中时原位形成凝胶。在某些变化形式中,所述原位成胶体制剂在置于水性介质之前为溶液,并在置于水性介质中时原位形成凝胶。在某些变化形式中,所述原位成胶体制剂在置于水性介质之前为乳液,并在置于水性介质中时原位形成凝胶。在某些变化形式中,将所述原位成胶体制剂置于水性介质(包括但不限于水、受试者眼玻璃体的水性介质、或受试者眼巩膜和结膜之间的水性介质之中的任何一种或全部)中后形成凝胶样非分散的团块。在某些变化形式中,所述原位凝胶由聚合物基质形成。在某些变化形式中,治疗剂分散于所述聚合物基质中。

[0149] 本文中描述了可用于治疗、预防、抑制受试者(包括但不限于人受试者)的疾病和病症、推迟其发作或引起其消退的原位成胶体制剂。在用于治疗、预防、抑制受试者疾病或病症、推迟其发作或引起其消退时,向受试者施用所述原位成胶体制剂。

[0150] 在某些变化形式中,所述原位成胶体制剂包含一种或多种聚合物。本文中描述了多种类型的聚合物,包括:为溶剂的聚合物、为增溶剂的聚合物、为释放调节剂的聚合物、为

稳定剂的聚合物等。在某些变化形式中,使用聚合物的任何组合形式,其中当置于水性介质(包括但不限于水、玻璃体、或巩膜和结膜之间的任何一种或全部)中时,聚合物和治疗剂组合时形成非分散的团块、凝胶、水凝胶或聚合物基质中的任何一种或全部。

[0151] 在某些变化形式中,所述原位成胶体制剂施用于受试者时向受试者递送延长释放的治疗剂。

[0152] 在某些变化形式中,所述原位成胶体制剂包含纳米粒子。在某些变化形式中,所述纳米粒子是通过研磨制备的。

[0153] 在某些变化形式中,所述制剂包含治疗剂和多种聚合物,其中所述聚合物之一是聚甲基丙烯酸酯。聚甲基丙烯酸酯已知为多种名称并可得自多种这样的制剂,该制剂包括但不限于:聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸-乙基丙烯酸酯共聚物(1:1)、分散度30%的甲基丙烯酸-乙基丙烯酸酯共聚物(1:1)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯(1:1)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯(1:2)、acidum methacrylicum et ethylisacrylas polymerisatum1:1、acidum methacrylicum et ethylis acrylas polymerisatum1:1 dispersio 30 per centum、acidum methacrylicum et methylis methacrylas polymerisatum1:1、acidum methacrylicum et methylis methacrylas polymerisatum1:2、USPNF:甲基丙烯酸铵共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物分散体。

[0154] 在某些变化形式中,所述聚合物之一为聚乙烯吡咯烷酮。聚乙烯吡咯烷酮已知为多种名称并可在多种这样的制剂中获得,该制剂包括但不限于:聚维酮、povidonum、kollidon、plasdone、聚[1-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙烯]、polyvidone、PVP、1-乙烯基-2-吡咯烷基聚合物和1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物。

[0155] 本文中描述的一种液体制剂包含治疗剂和溶剂成分。所述溶剂成分可包含单一一种溶剂或组合形式的溶剂。

[0156] 在某些变化形式中,所述溶剂是甘油、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮、乙醇、异丙醇、各种分子量的聚乙二醇(包括但不限于PEG300和PEG400)、或丙二醇、或它们的一种或多种的混合物。

[0157] 在某些变化形式中,所述溶剂是聚乙二醇。聚乙二醇已知为多种名称并可在多种这样的制剂中获得,该制剂包括但不限于:聚乙二醇、聚乙二醇400、聚乙二醇1500、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、聚乙二醇20000、macrogola、breox PEG、carbowax、carbowax sentry、Hodag PEG、Lipo、Lipoxol、Lutrol E、PEG、Pluriol E、聚乙二醇、和 α -氢- ω -羟基-聚(氧基-1,2-乙二基)。

[0158] 治疗剂的增溶

[0159] 可以使用的一种组合物或液体制剂为治疗剂溶解于溶剂成分中的组合物或液体制剂。一般地,具有所需效果的任何溶剂都可被使用,治疗剂溶解于其中。在某些变化形式中,所述溶剂为水性的。在某些变化形式中,所述溶剂为非水性的。“水性溶剂”为含有至少约50%水的溶剂。

[0160] 一般地,可以使用具有所需效果的任何浓度的被溶解的治疗剂。所述溶剂成分可以是单一一种溶剂或溶剂的混合物。溶剂和溶液的类型是药物递送技术领域技术人员所公知的。例如参见:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,Lippincott Williams&Wilkins;第20版(2000年12月15日);Ansel's Pharmaceutical

DosageForms and Drag Delivery Systems,第8版,Lippincott Williams&Wilkins(2004年8月);Handbook Of Pharmaceutical Excipients2003,AmericanPharmaceutical Association, Washington, DC, USA and PharmaceuticalPress, London, UK ;and Strickley, solubilizing Excipients in Oral andInjectable Formulations, Pharmaceutical Research,第21卷, No. 2, 2004年2月。

[0161] 如上所述,一些溶剂也可以起到增溶剂的作用。

[0162] 可以使用的溶剂包括但不限于:DMSO、乙醇、甲醇、异丙醇、蓖麻油、丙二醇、甘油、聚山梨酸酯80、苜醇、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基甲酰胺(DMF)、三乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯、玉米油、乙酰基柠檬酸三乙酯(ATC)、乳酸乙酯、甘油缩甲醛、乙氧基二甘醇(Transcutol, Gattefosse)、三甘醇二甲醚(Triglyme)、二甲基异山梨醇酯(DMI)、 γ -丁内酯、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、各种分子量的聚乙二醇(包括但不限于PEG300和PEG400)、和聚乙二醇化的辛酸甘油酯(Labrasol, Gattefosse)、前述任意一种或多种溶剂的组合、或前述任意一种或多种溶剂的类似物或衍生物。

[0163] 在某些变化形式中,所述溶剂是聚乙二醇。聚乙二醇已知为多种名称并可在多种这样的制剂中获得,该制剂包括但不限于:聚乙二醇、聚乙二醇400、聚乙二醇1500、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、聚乙二醇20000、macrogola、breox PEG、carbowax、carbowax sentry、Hodag PEG、Lipo、Lipoxol、Lutrol E、PEG、Pluriol E、聚乙二醇、和 α -氢- ω -羟基-聚(氧基-1,2-乙二基)。

[0164] 在某些变化形式中,所述聚乙二醇是液体PEG,并为PEG300或PEG400中的一种或多种。

[0165] 其他溶剂包括一定量的 C_6 - C_{24} 脂肪酸,所述量足够增溶治疗剂。

[0166] 还可使用磷脂溶剂,例如卵磷脂、磷脂酰胆碱、或与磷酸胆碱酯相连的多种甘油二酯(硬脂酸、棕榈酸和油酸的甘油二酯)的混合物;氢化的大豆磷脂酰胆碱(HSPC);二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG);L- α -二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC);L- α -二肉豆蔻酰磷脂酰甘油(DMPG)。

[0167] 溶剂的其他实例包括(例如)如下的成分:乙醇;丙二醇;各种分子量的聚乙二醇;丙二醇酯;用脂肪酸(如油酸、硬脂酸、棕榈酸、癸酸、亚油酸等)酯化的丙二醇;中链的甘油单、二或三酸酯;长链脂肪酸;天然存在的油;及它们的混合物。溶剂体系的油性成分包括商业可购得的油和天然存在的油。所述油还可以是植物油或矿物油。所述油可表征为非表面活性油,其通常不具有亲水亲脂性平衡值。包含中链甘油三酸酯的商业可购得物质包括但不限于:Captex100、Captex300、Captex355、Miglyol1810、Miglyol1812、Miglyol1818、Miglyol1829和Dynacerein660。商业可购得的丙二醇酯组合物包括Captex200和Miglyol1840等。市售产品Capmul MCM包含含有甘油单酯和甘油二酯的许多可能的中链混合物之一。

[0168] 其他溶剂包括天然存在的油(如薄荷油和种子油)。示例性的天然油包括:油酸、蓖麻油、红花种子油、大豆油、橄榄油、葵花子油、芝麻油和花生油。还可使用大豆脂肪酸。完全饱和的非水性溶剂的实例包括但不限于中到长链脂肪酸的酯(例如有约C6至约C24链长度的脂肪酸甘油三酯)。还可使用氢化大豆油和其他植物油。脂肪酸的混合物可以从天然油(例如椰子油、棕榈仁油、巴西棕榈油等)中分离并精炼。在一些实施方案中,可使

用来自椰子油或棕榈子油的中链(约 C₈ 至约 C₁₂) 甘油三酯(如辛酸/癸酸甘油三酯)。还可使用中链甘油单酯或甘油二酯。其他完全饱和的非水性溶剂包括但不限于饱和的椰子油(其通常包括月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、癸酸和己酸的混合物),包括来自 Hu1s 的以商标 Miglyol™ 出售并具有商品名 810、812、829 和 840 的那些。由 Drew Chemicals 出售的 NeoBee™ 产品也被提及。非水性溶剂包括十四酸异丙酯。合成油的实例包括具有 6 至 24 个碳原子的饱和或不饱和脂肪酸的甘油三酯和丙二醇酯,所述脂肪酸(例如)为己酸、辛酸(羊脂酸)、壬酸(pelargonic)、癸酸(capric)、十一烷酸、十二烷酸、十三烷酸、十四烷酸(肉豆蔻酸)、十五烷酸、十六烷酸(棕榈酸)、十七烷酸、十八烷酸(硬脂酸)、十九烷酸、十七烷酸、二十烷酸、二十一烷酸、二十二烷酸、和二十四烷酸等。不饱和羧酸的实例包括油酸、亚油酸和亚麻酸等。非水性溶剂可包括脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯、或混合的甘油酯和/或丙二醇单酯或二酯,其中至少一个甘油分子被具有不同碳原子长度的脂肪酸酯化。用作溶剂的“非油”的一个非限制性实例为聚乙二醇。

[0169] 示例性的植物油包括:棉子油、玉米油、芝麻油、大豆油、橄榄油、分馏椰子油、花生油、葵花子油、红花油、杏仁油、鳄梨油、棕榈油、棕榈仁油、巴西棕榈油、山毛榉坚果油、亚麻子油、菜籽油等。还可使用植物(包括但不限于玉米)油的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯。

[0170] 还可以使用交联或非交联的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)作为溶剂。其他溶剂包括但不限于:C₆-C₂₄ 脂肪酸、油酸、Imwitor742、Capmul、F68、F68(Lutrol)、PLURONICS(包括但不限于 PLURONICS F108、F127 和 F68、泊洛沙姆、Jeffamines)、Tetronics、F127、环糊精(例如 α-环糊精、β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(Captisol))、CMC、聚脱水山梨糖醇 20、Cavitron、各种分子量的聚乙二醇(包括但不限于 PEG300 和 PEG400)。

[0171] 还可以使用蜂蜡和 d-α-生育酚(维生素 E)作为溶剂。

[0172] 用于液体制剂的溶剂可通过本领域已知的多种方法来确定,所述方法包括但不限于:(1)使用本领域标准等式在理论上估计它们的溶解度参数值并选择与治疗剂匹配的溶剂;以及(2)以实验确定治疗剂在溶剂中的饱和溶解度,并选择显示所需溶解度的溶剂。

[0173] 雷帕霉素的增溶

[0174] 当治疗剂是雷帕霉素时,可用于配制雷帕霉素溶液剂或混悬剂的溶剂包括但不限于本文中描述的任何这样的溶剂,该溶剂包括但不限于:DMSO、甘油、乙醇、甲醇、异丙醇、蓖麻油、丙二醇、聚乙烯丙稀、甘油、聚山梨酸酯 80、苯醇、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基甲酰胺(DMF)、甘油缩甲醛、乙氧基二甘醇(Transcutol, Gattefosse)、三甘醇二甲醚(Triglyme)、二甲基异山梨醇酯(DMI)、γ-丁内酯、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、各种分子量的聚乙二醇(包括但不限于 PEG300 和 PEG400)、和聚乙二醇化的辛酸甘油酯(Labrasol, Gattefosse)中任何一种或多种。

[0175] 其他溶剂包括但不限于:C₆-C₂₄ 脂肪酸、油酸、Imwitor742、Capmul、F68、F68(Lutrol)、PLURONICS(包括但不限于 PLURONICS F108、F127 和 F68、泊洛沙姆、Jeffamines)、Tetronics、F127、β-环糊精、CMC、聚脱水山梨糖醇 20、Cavitron、softigen767、captisol 和芝麻油。

[0176] 可用于溶解雷帕霉素的其他方法在 Solubilization of Rapamycin, P. Simamora 等人, Int' l J. Pharma213(2001) 25-29 中有所描述,其全部内容并入本文中。

[0177] 作为非限制性实例,雷帕霉素可溶解于平衡过的盐溶液中的 5% 的 DMSO 或甲醇中。雷帕霉素溶液可以是不饱和的、饱和的或过饱和的雷帕霉素溶液。雷帕霉素溶液可以与固体雷帕霉素接触。在一个非限制性实例中,雷帕霉素可以溶解为高达约 400mg/ml 的浓度。雷帕霉素还可以(例如)溶解于用脂肪酸酯化的丙二醇中,所述脂肪酸(例如)为油酸、硬脂酸、棕榈酸、癸酸、亚油酸等。

[0178] 许多其他的溶剂也是可能的。本领域普通技术人员会发现根据本文教导鉴定用于雷帕霉素的溶剂是常规的。

[0179] 增溶剂

[0180] 一般地,任何增溶剂或增溶剂的组合可用于本文中描述的液体制剂。

[0181] 在某些变化形式中,增溶剂是表面活性剂或表面活性剂的组合。许多表面活性剂都是可能的。还可以使用表面活性剂的组合(包括多种类型的表面活性剂的组合)。例如,可以使用非离子型、阴离子(例如肥皂、磺酸盐)型、阳离子(例如 CTAB)型、两性离子型、聚合型或两性表面活性剂。

[0182] 可通过将目的治疗剂与推定的溶剂和推定的表面活性剂混合,并观察暴露于介质后该制剂的性质来确定可使用的表面活性剂。

[0183] 表面活性剂的实例包括但不限于:脂肪酸酯或酰胺或醚类似物,或其亲水性衍生物;单酯或二酯,或其亲水性衍生物;或其混合物;甘油一酯或甘油二酯,或其亲水性衍生物;或其混合物;具有富集的甘油单酯或/和甘油二酯的混合物,或其亲水性衍生物;部分用亲水性部分衍生的表面活性剂;其他醇、多元醇、糖或寡糖或多糖的单酯或二酯或多酯,其氧化烯寡聚物或聚合物或嵌段聚合物,或其亲水性衍生物,或其酰胺类似物;胺、多胺、多亚胺、氨基醇、氨基糖、羟烷基胺、羟基多胺、肽、多肽或其醚类似物的脂肪酸衍生物。

[0184] 亲水亲脂平衡("HLB")表示表面活性剂对水和油(或对所述考虑的乳剂体系的两相)的相对同时吸引。

[0185] 表面活性剂根据它们分子的亲水性和亲脂性部分之间的平衡表征。亲水-亲脂平衡(HLB)数指出在 1-40 的任意范围内的分子的极性,最常使用的乳化剂具有 1-20 之间的值。HLB 随亲水性增加而增加。

[0186] 可以使用的表面活性剂包括但不限于 HLB 大于 10、11、12、13 或 14 的表面活性剂。表面活性剂的实例包括:氢化植物油的聚氧乙烯产物、聚乙氧基化的蓖麻油或聚乙氧基化的氢化蓖麻油、聚氧乙烯-脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物等,例如 NikkolHCO-50、Nikkol HCO-35、Nikkol HCO-40、Nikkol HCO-60(来自 Nikko Chemicals Co. Ltd.);Cremophor(来自 BASF),例如 CremophorRH40、Cremophor RH60、Cremophor EL;吐温(来自 ICI Chemicals),例如吐温 20、吐温 21、吐温 40、吐温 60、吐温 50、吐温 81、CremophorRH410、Cremophor RH455 等。

[0187] 表面活性剂成分可选自具有至少一个从至少约 1 至 100 个环氧乙烷单位形成的醚和至少一个具有至少约 12 至 22 个碳原子的脂肪醇链的化合物;具有至少一个从至少约 1 至 100 个环氧乙烷单位形成的酯和至少一个具有至少约 12 至 22 个碳原子的脂肪酸链的化合物;具有至少一个从至少约 1 至 100 个环氧乙烷单位形成的醚、酯或酰胺和至少一个维生素或维生素衍生物的化合物;和其由不多于两种表面活性剂组成的组合。

[0188] 表面活性剂的其他实例包括:Lumulse GRH-40、TGPS、聚山梨酯-80(吐温-80)、

聚山梨酯-20(吐温-20)、聚氧乙烯(20)去水山梨糖醇单油酸酯、甘油基乙二醇酯、聚乙二醇酯、聚乙二醇化甘油酯(polyglycolized glyceride)等或其混合物;聚乙烯山梨聚糖脂肪酸酯、聚氧乙烯甘油酯如 Tagat T0、Tagat L、Tagat I、tagat I2 和 Tagat0(可商业购自 Goldsehmidt Chemiea-Co., Essen, Germany);乙二醇酯(如硬脂酸乙二醇酯和二硬脂酸乙二醇酯);丙二醇酯(如十四酸丙二醇酯);脂肪酸甘油酯(如硬脂酸甘油酯和单硬脂酸甘油酯);脱水山梨糖醇酯(如司盘类和吐温类);聚甘油酯(如聚甘油基 4-油酸酯);脂肪醇乙氧基化物(如 Brij 型乳化剂);乙氧基化的丙氧基化的嵌段共聚物(如泊洛沙姆);脂肪酸的聚乙二醇酯,如 PEG300 亚油酸甘油酯或 Labrafil 12125CS、PEG300 油酸甘油酯或 Labrafil M1944CS、PEG400 辛酸/癸酸甘油酯或 Labrasol 和 PEG300 辛酸/癸酸甘油酯或 Softigen767;cremophors,如 Cremophor E、聚氧乙烯 35 蓖麻油或 Cremophor EL、Cremophor EL-P、Cremophor RH40P、聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油、Cremophor RH40;聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油或 Cremophor RH60;单辛酸/癸酸甘油酯,如 Campmul CM10;聚氧乙烯化脂肪酸(PEG-硬脂酸酯、PEG-月桂酸酯、Brij ④);聚氧乙基化的脂肪酸甘油酯;聚氧乙基化的甘油脂肪酸酯,如 Solutol HS-15;PEG-醚(Mirj ④);脱水山梨糖醇衍生物(吐温);脱水山梨糖醇单油酸酯或 Span20;芳香化合物(Tritons ④);PEG-甘油酯(PECEOL™);PEG-PPG(聚丙二醇)共聚物(PLURONICS,包括但不限于 PLURONICS F108、F127 和 F68、泊洛沙姆、Jeffamines);Tetronics;聚甘油;PEG-生育酚;PEG-LICOL6-油酸酯;丙二醇衍生物;糖和多糖的烷基和酰基衍生物(辛基蔗糖、蔗糖硬脂酸酯、月桂酰基葡聚糖等)和/或其混合物;基于多元醇与环氧乙烷共聚的油酸或月桂酸酯的表面活性剂;Labrasol Gelucire44/14;聚氧乙烯硬脂酸酯;饱和的聚乙二醇化甘油酯;或泊洛沙姆;其所有均可商业购得。聚氧乙烯失水山梨糖脂脂肪酸酯可包括聚山梨酯,例如聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60 和聚山梨酯 80。聚氧乙烯硬脂酸酯可包括聚氧乙烯 6 硬脂酸酯、聚氧乙烯 8 硬脂酸酯、聚氧乙烯 12 硬脂酸酯和聚氧乙烯 20 硬脂酸酯。饱和的聚乙二醇化甘油酯为例如 GELUCIRE44/14 或 GELUCIRE™50/13(Gattefosse, Westwood, N. J., U. S. A.)。本文使用的泊洛沙姆包括泊洛沙姆 124 和泊洛沙姆 188。

[0189] 表面活性剂包括 d- α -生育酚基聚乙二醇 1000 琥珀酸酯(TPGS)、聚氧乙烯 8 硬脂酸酯(PEG400 单硬脂酸酯)、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯(PEG1750 单硬脂酸酯)和薄荷油。

[0190] 在某些变化形式中,使用 HLB 低于 10 的表面活性剂。这类表面活性剂可任选地与用作共表面活性剂(co-surfactant)的其他表面活性剂组合使用。一些 HLB 小于或等于 10 的表面活性剂、混合物和其他等同组合物为丙二醇、甘油基脂肪酸、甘油基脂肪酸酯、聚乙二醇酯、甘油基乙二醇酯、聚乙二醇化甘油酯和聚氧乙烯甾醇基醚。丙二醇酯或部分酯形成商业产品如 Lauroglycol FCC(其含有月桂酸丙二醇酯)的组分。商业可购得的赋形剂 Maisine35-1 包含长链脂肪酸,例如亚油酸甘油酯。还可使用包含聚氧乙烯硬脂酸醚的产品,如 Acconon E。Labrafil M1944CS 是表面活性剂的一个实例,其中该组合物含有甘油基乙二醇酯和聚乙二醇酯的混合物。

[0191] 用于雷帕霉素的增溶剂

[0192] 许多增溶剂可用于雷帕霉素,包括但不限于上文“增溶剂”部分中所述的增溶剂。

[0193] 在某些变化形式中,增溶剂为表面活性剂。可用于雷帕霉素的表面活性剂的非限制性实例包括但不限于 HLB 大于 10、11、12、13 或 14 的表面活性剂。一个非限制性的实例

为 Cremophor EL。在某些变化形式中,表面活性剂可以是聚合型表面活性剂,包括但不限于 PLURONICS F108、F127 和 F68 和 Tetronics。本文使用的一些溶剂也可用作表面活性剂。本领域普通技术人员会发现根据本文教导鉴定何种增溶剂和表面活性剂可用于雷帕霉素是常规的。

[0194] 粘度调节剂

[0195] 本文中描述的液体制剂可与粘度调节剂一起施用或还含有粘度调节剂。

[0196] 可使用的一种示例性粘度调节剂为透明质酸。透明质酸为糖胺聚糖。其由葡糖醛酸和葡糖胺的重复序列组成。透明质酸存在于身体的许多组织和器官中,并有助于这类组织和器官的粘度和稠度。透明质酸存在于眼(包括眼的玻璃体)中并与胶原一起有助于其粘度。本文中描述的液体制剂可以还包含透明质酸或与其一起施用。

[0197] 粘度调节剂的其他非限制性实例包括:聚环氧烷、甘油、羧甲基纤维素、海藻酸钠、壳聚糖、葡聚糖、硫酸葡聚糖和胶原。这些粘度修饰剂可被化学修饰。

[0198] 可以使用的其他粘度调节剂包括但不限于:角叉藻聚糖、纤维素凝胶、二氧化硅胶体、明胶、碳酸异丙烯酯、碳酸、海藻酸、琼脂、羧基乙烯基聚合物或卡波姆和聚丙烯酰胺、阿拉伯胶、酯胶、瓜尔胶、阿拉伯胶、ghatti、卡拉雅胶、西黄蓍胶、terra、果胶、罗望子、落叶松阿拉伯半乳聚糖、藻酸盐、槐豆、黄原胶、淀粉、硅酸镁铝、西黄蓍胶、聚乙烯醇、吉兰糖胶、水胶体掺合物和聚维酮。还可使用本领域已知的其他粘度调节剂,包括但不限于:羧甲基纤维素钠、藻酸钠、鹿角菜胶、半乳糖甘露聚糖、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基壳多糖钠、羧甲基葡聚糖钠、羧甲基淀粉钠、黄原胶和玉米蛋白。

[0199] 制剂的其他成分

[0200] 本文中描述的制剂还可包含多种其他成分(例如稳定剂)。可用于本文中描述的制剂的稳定剂包括但不限于具有下面方面的试剂:(1)提高赋形剂与成囊材料(如明胶)的相容性,(2)提高治疗剂(如雷帕霉素和/或雷帕霉素衍生物)的稳定性(例如预防治疗剂(如雷帕霉素)的晶体生长),和/或(3)提高制剂稳定性。注意为稳定剂的成分和为溶剂、增溶剂或表面活性剂的成分之间存在重叠,并且相同的成分可发挥多于一种作用。

[0201] 稳定剂可选自脂肪酸、脂肪醇、醇、长链脂肪酸酯、长链醚、脂肪酸的亲水性衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醚、聚乙烯醇、烃、疏水性聚合物、吸湿性聚合物及其组合。还可使用上述稳定剂的酰胺类似物。所选择的稳定剂可改变制剂的疏水性(例如油酸、蜡)或促进制剂中多种成分的混合(如乙醇)、控制制剂的潮湿水平(例如 PVP)、控制相的移动性(具有高于室温的熔点的物质,例如长链脂肪酸、醇、酯、醚、酰胺等或其混合物;蜡)和/或促进制剂与成囊材料(例如油酸或蜡)的相容性。这些稳定剂的一些可用作溶剂/共溶剂(例如乙醇)。稳定剂可以以足够的量存在以抑制治疗剂(例如雷帕霉素)的结晶。

[0202] 稳定剂的实例包括但不限于:饱和的、单烯的、多烯的、分支的、含环的、炔的、二羧基的和含官能团的脂肪酸,如油酸、辛酸、癸酸、己酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、山萘酸、亚油酸、亚麻酸、二十碳五烯酸(EPA)、DHA、脂肪醇(如硬酯醇)、十六醇、ceteryl alcohol、其他醇(如乙醇、异丙醇、丁醇);长链脂肪酸酯、醚或酰胺(如硬脂酸甘油酯、硬脂酸十六酯、油基醚、硬酯醚、十六烷基醚、油基酰胺、硬酯酰胺);脂肪酸的亲水性衍生物,如聚甘油基脂肪酸、聚乙二醇脂肪酸酯;聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇(PVA);蜡;二十二碳六烯酸和脱氢松香酸等。

[0203] 所述制剂还可含有成胶体剂,其通过形成凝胶改变最终制剂的质地。

[0204] 如本文中描述的治疗剂(如雷帕霉素)可进行常规的药学操作(例如灭菌),且含有治疗剂的组合物也可含有常规的佐剂,如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂等。治疗剂还可与临床使用的可药用的赋形剂一起配制,用于制备药物组合物。用于选择的施用途径的制剂可以存在为溶液、悬浮液、固体材料颗粒、固体材料的分离块、掺入聚合物基质、液体制剂或其他任何用于选择的施用途径的形式。治疗剂可用于制备用于治疗、预防、抑制本文中描述的任何病症、推迟其发作或引起其消退的药物。在某些变化形式中,治疗剂可用于制备治疗本文中描述的任何病症的药物。

[0205] 含有治疗剂(如雷帕霉素)的组合物可含有一种或多种适用于指定的施用途径的佐剂。治疗剂可与之混合的佐剂包括但不限于:乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸纤维素酯、硬脂酸、滑石、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、阿拉伯胶、明胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷和/或聚乙烯醇。当需要增溶的制剂时,治疗剂可以在下述溶剂中,所述溶剂包括但不限于:不同分子量的聚乙二醇、丙二醇、羧甲基纤维素胶体溶液、甲醇、乙醇、DMSO、玉米油、花生油、棉子油、芝麻油、黄蓍胶和/或多种缓冲液。其他佐剂和施用方式为药学领域所公知,并可用于本文中描述的方法、组合物和液体制剂的实践中。赋形剂或稀释剂可包括延迟材料(如单独或与蜡一起的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯)或本领域公知的其他材料。用于本文中描述的用途的制剂还可以包括凝胶制剂、易蚀和不易蚀的聚合物、微球体和脂质体。

[0206] 可使用的其他佐剂和赋形剂包括但不限于: C_8 - C_{10} 脂肪酸酯,例如 softigen767、聚山梨酸酯 80、PLURONICS、Tetronics、Miglyol 和 Transcutol。

[0207] 在药学领域通常使用的添加剂和稀释剂可任选地添加在药物组合物和液体制剂中。这些添加剂和稀释剂包括增稠剂、粒化剂、分散剂、调味剂、甜味剂、着色剂和稳定剂(包括 pH 稳定剂)、其他赋形剂、抗氧化剂(例如生育酚、BHA、BHT、TBHQ、乙酸生育酚、棕榈酸抗坏血酸酯、抗坏血酸没食子酸丙酯等)、防腐剂(如对羟基苯甲酸酯)等。示例性的防腐剂包括但不限于:苯甲醇、乙醇、苯扎氯铵、苯酚、氯代丁醇等。一些有用的抗氧化剂为制剂提供氧或过氧化物抑制剂,所述抗氧化剂包括但不限于:丁羟甲苯、丁基羟基苯甲醚、没食子酸丙酯、棕榈酸抗坏血酸酯、 α -生育酚等。增稠剂(如卵磷脂、羟丙基纤维素、硬脂酸铝等)可提高制剂的质地。

[0208] 在某些变化形式中,治疗剂为雷帕霉素,雷帕霉素被配制为固体或液体形式的 RAPAMUNE。在某些变化形式中,RAPAMUNE 被配制为口服给药的形式。

[0209] 另外,可向悬浮液中加入粘稠的聚合物,辅助定位和容易放置和处理。在液体制剂的一些用途中,可通过外科手术在巩膜中形成袋,以便接受液体制剂的注入。巩膜的水凝胶结构可作为控制速率的膜。用于形成悬浮液的治疗剂物质的颗粒可通过已知方法制造,所述方法包括但不限于(例如)使用陶瓷珠通过球磨来制造。例如,Cole Parmer 球磨机(如 Labmill8000)可与来自 Tosoh 或 Norstone Inc. 的 0.8mm 的 YTZ 陶瓷珠一起使用。

[0210] 制剂可便利地存在于单位剂型中并可通过常规的药学技术来制备。这类技术包括将治疗剂和药用赋形剂或赋形剂结合的步骤。可通过将活性成分与液体赋形剂或细分的固体赋形剂或二者一起均匀并密切地结合,然后在需要时将产物成型来制备制剂。

[0211] 在某些变化形式中,本文中描述的制剂以一种或多种单位剂型的形式提供,其中

所述单位剂型包含一定量的本文中描述的液体制剂,所述量可有效治疗或预防其被施用的疾病或病症。在某些变化形式中,本文中描述的制剂以一种或多种单位剂型的形式提供,其中所述单位剂型包含一定量的本文中描述的液体雷帕霉素制剂,所述量可有效治疗或预防其被施用的疾病或病症。

[0212] 在一些实施方案中,单位剂型以其将被施用的浓度来制备。在某些变化形式中,单位剂型在施用给受试者之前被稀释。在某些变化形式中,本文中描述的液体制剂在施用给受试者之前稀释于水性介质中。在某些变化形式中,水性介质为等渗介质。在某些变化形式中,本文中描述的液体制剂在施用给受试者之前稀释于非水性介质中。

[0213] 本文另一个方面提供了包含本文中描述的一种或多种单位剂型的药盒。在一些实施方案中,所述药盒包含用于治疗一种或多种疾病或病症的一种或多种包装和说明书。在一些实施方案中,所述药盒包含物理上不与制剂或药制剂接触的稀释剂。在一些实施方案中,所述药盒包含一个或多个密封管中的本文中描述的任何一种或多种单位剂型。在一些实施方案中,所述药盒包含任何一种或多种无菌单位剂型。

[0214] 在某些变化形式中,单位剂型为容器,包括但不限于无菌密封的容器。在某些变化形式中,容器为小瓶、安瓿或小体积放样器 (applicator),包括但不限于注射器。在某些变化形式中,小体积放样器预先充有用于治疗眼科疾病或病症的雷帕霉素,包括但不限于用于治疗年龄相关性黄斑变性的莫司化合物。本文中描述了预先装有含治疗剂 (包括但不限于雷帕霉素) 的制剂的预装小体积放样器。在某些变化形式中,小体积放样器预先装有含治疗剂 (包括但不限于雷帕霉素) 和聚乙二醇的溶液,并任选地还包含一种或多种额外成分 (包括但不限于乙醇)。在某些变化形式中,预装的小体积放样器预先装有含约 2% 的雷帕霉素、约 94% 的 PEG-400、约 4% 的乙醇。

[0215] 本文中描述了包含一个或多个容器的药盒。在某些变化形式中,包含一个或多个小体积放样器的药盒预先装有本文中描述的含有治疗剂的制剂,包括但不限于包含雷帕霉素的制剂、包含雷帕霉素和聚乙二醇并任选地还包含一种或多种额外成分的制剂 (所述额外成分包括但不限于乙醇) 和包含约 2% 的雷帕霉素、约 94% 的 PEG-400、约 4% 的乙醇的液体形式的制剂。在某些变化形式中,药盒包含一个或多个容器 (包括但不限于预装小体积放样器) 及其使用说明。在某些变化形式中,药盒包含预先装有雷帕霉素的一个或多个小体积放样器,及其用于治疗本文中描述的疾病或病症的使用说明。在某些变化形式中,本文中描述的容器在二级包装中。

[0216] 治疗方法

[0217] 除非上下文明确地指出,否则本文中描述的任何治疗剂可以用在本文中描述的用于治疗、预防、抑制本文中描述的任何疾病和病症、推迟其发作或引起其消退的方法中。

[0218] 在某些变化形式中,使用本文中描述的任何一种或多种制剂通过本文中描述的方法来递送本文中描述的一种或多种治疗剂。通常,治疗剂可以配制于能够将治疗有效量的治疗剂递送至受试者或在所需要的治疗时期将治疗有效量的治疗剂递送至受试者的任何制剂中。在某些变化形式中,所需要的治疗时期通过单次施用缓释制剂得到实现,其中所述制剂预期在疾病或病症的预期延续时间内递送有效量的治疗剂。在某些变化形式中,所需要的治疗时期通过多次施用的时间表得到实现。

[0219] 在某些变化形式中,所需要的治疗时期通过多次施用制剂 (包括但不限于缓释制

剂) 得到实现。

[0220] 如本文中所用,通过施用治疗剂来“抑制”疾病或病症是指疾病或病症的至少一种可检测物理特征或者症状的进展在施用治疗剂后与不施用治疗剂时疾病或病症的进展相比,得以减慢或终止的过程。

[0221] 如本文中所用,通过施用治疗剂来“预防”疾病或病症是指疾病或病症的可检测物理特征或者症状在施用治疗剂后不发展。

[0222] 如本文中所用,通过施用治疗剂来“推迟疾病或病症发作”是指疾病或病症的至少一种可检测物理特征或者症状在施用治疗剂后与不施用治疗剂时疾病或病症的进展相比,在时间上发展较晚。

[0223] 如本文中所用,通过施用治疗剂来“治疗”疾病或病症是指疾病或病症的至少一种可检测物理特征或者症状的进展在施用治疗剂后 与不施用治疗剂时疾病或病症时的进展相比,得以减慢、终止或逆转。

[0224] 如本文中所用,通过施用治疗剂“引起疾病或病症消退”是指施用治疗剂后逆转疾病或病症的至少一种可检测物理特征或者症状的进展至某种程度。

[0225] 在给予本文中的教导下,熟练技术人员可以通过已建立的方法和本领域的标准来确定具有用于预防或需要预防的体质的受试者(包括但不限于人受试者)。在给予本文中的教导下,熟练技术人员还可以基于本领域内用于鉴定血管生成和 / 或新血管形成的标准容易地诊断个体为需要进行抑制还是需要进行治疗。

[0226] 如本文中所用,“受试者”通常是可以自施用本文中描述的制剂中受益的任何动物。在某些变化形式中,将制剂施用于哺乳动物受试者。在某些变化形式中,将治疗剂施用于人受试者。在某些变化形式中,可以将制剂施用于兽医动物受试者。在某些变化形式中,可以将制剂施用于模型实验动物受试者。在某些变化形式中,将制剂施用于为宠物的兽医动物。在某些变化形式中,将制剂施用于与农业相关的兽医动物。

[0227] 用于如本文中所述施用的治疗剂的“有效量”,又称作“治疗有效量”是提供在施用于受试者(包括但不限于人受试者)时所寻求的治疗效果的量。实现不同的治疗效果可能需要不同有效量的治疗剂。例如,用于预防疾病或病症的治疗剂的治疗有效量可能不同于用于治疗、抑制疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的治疗有效量。另外,治疗有效量可如精通所述疾病或病症的技术人员所熟知的那样,取决于受试者的年龄、体重和其他健康条件。因此,治疗有效量可能在施用治疗剂的每一个受试者中均不相同。

[0228] 治疗、预防、抑制特定疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的治疗剂的有效量在本文中也可称作有效治疗、预防、抑制该疾病或病症、推迟其发作或引起其消退的治疗剂的量。

[0229] 在本说明书和附图中提供的教导的基础上,本领域普通技术人员知道如何确定本文中描述的治疗剂的合适的水平,从而治疗本文中描述的疾病或病症。确定治疗剂的水平是否为治疗、预防、抑制“疾病 和病症部分”中所述的疾病和病症、推迟其发作或引起其消退的“治疗有效量”的方法的一个实例为:可以施用于目的疾病或病症的体外模型或动物模型中,并且效果可以得到观察。此外可以开展剂量范围的人类临床试验以确定治疗剂的治疗有效量。关于雷帕霉素的组织积累和药物动力学的科技文献的非限制性实例为 Napoli&Taylor,From Beach to Bedside :History of the Development of Sirolimus,23 : 559-586 (2001)。另外,可以进行剂量范围的人临床试验来确定治疗剂的治疗有效量。

[0230] 本文中描述的治疗剂的“抗通透性有效量”（本文中又称作“抗通透性治疗有效量”）是当施用至受试者（包括但不限于人受试者）时提供抗通透性效果的治疗剂的量。取决于被治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病，实现抗通透性效果可能需要不同有效量的治疗剂。取决于治疗的组织，实现抗通透性效果可能需要不同有效量的治疗剂。另外，抗通透性有效量可如精通所述疾病或病症的技术人员所熟知的那样，取决于受试者的年龄、体重和其他健康条件。因此，抗通透性有效量可能在施用治疗剂的每一个受试者中均不相同。在给予本文中的这些参数和教导下，本领域普通技术人员熟练地确定用于特定的受试者的有效量。

[0231] 剂量和组织水平

[0232] 除非上下文明确地指出，否则本文中描述的任何制剂可用于施用剂量的或递送组织水平的本文中描述的任何治疗剂至需要的受试者中。除非上下文明确地指出，否则受试者可以是兽医动物、哺乳动物或人受试者。在某些变化形式中，受试者是人受试者。

[0233] 在某些变化形式中，施用的治疗剂的量或浓度等效于雷帕霉素的量或浓度。本领域技术人员，基于本文中的教导内容，可以如此确定特定治疗剂的何种量或浓度等效于雷帕霉素的量或浓度，例如通过将多种量或浓度的治疗剂施用至疾病模型系统（如体内或体内模型系统），并相对于多种量或浓度的雷帕霉素的结果，比较模型系统的结果。本领域技术人员，基于本文中的教导内容，可以如此确定特定治疗剂的何种量或浓度等效于雷帕霉素的量或浓度，即通过回顾比较雷帕霉素与其他治疗剂的实验的科学文献。应当理解，当例如在评估不同的疾病或病症、或施用不同的制剂类型时，即使同一治疗剂也可以具有雷帕霉素的不同等效水平。对眼部疾病开展雷帕霉素和其他治疗剂的比较性研究的科技文献的非限制性实例是：Ohia 等人，Effects of steroids and immunosuppressive drugs on endotoxin-uveitis in rabbits, *J. Ocul. Pharmacol.* 8(4) :295-307(1992)；Kulkarni, Steroidal and nonsteroidal drugs in endotoxin-induced uveitis, *J. Ocul. Pharmacol.* 10(1) :329-34(1994)；Hafizi 等人，Differential effects of rapamycin, cyclosporine A, and FK506 on human coronary artery smooth muscle cell proliferation and signaling, *Vascul Pharmacol.* 41(4-5) :167-76(2004)；以及 US2005/0187241。

[0234] 作为一个非限制性实例，在用于视网膜水肿的模型中，如果发现治疗剂在治疗视网膜水肿中比雷帕霉素的效力或有效性低大约 10 倍，则 10X 剂量的治疗剂将等效于 1X 剂量的雷帕霉素。或者如果发现治疗剂在治疗视网膜水肿中比雷帕霉素的效力或有效性低大约 10 倍，则相对于 1X 剂量的雷帕霉素，施用 0.1X 剂量的治疗剂。可以使用用于本文中描述的疾病或病症的其他模型来确定与用于寻求的治疗效果（例如治疗或预防疾病或紊乱）的特定量的雷帕霉素等效的合适量的治疗剂。

[0235] 除非上下文明确地指出，否则本文中描述的任何治疗剂可以以这样的量来递送，该量等效于雷帕霉素的量。除非上下文明确地指出，否则本文中描述的治疗剂的任何类似物、衍生物、前药、盐或酯可以以这样的量来递送，该量等效于雷帕霉素的量。除非上下文明确地指出，否则本文中描述的雷帕霉素的任何类似物、衍生物、前药、盐或酯可以以这样的量来递送，该量等效于雷帕霉素的量。

[0236] 在某些变化形式中，治疗剂是抑免蛋白结合的化合物或其类似物、衍生物、前药、

盐或酯。在某些变化形式中,治疗剂是莫司化合物或其类似物、衍生物、前药、盐或酯。在某些变化形式中,治疗剂是雷帕霉素或其类似物、衍生物、前药、盐或酯。在某些变化形式中,治疗剂是 SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779、AP23841、ABT-578、TAF A-93、RAD-001、坦西莫司、AP23573、7-表-雷帕霉素、7-硫甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫甲基-雷帕霉素、7-脱甲氧-雷帕霉素、32-脱甲氧-雷帕霉素、2-去甲基-雷帕霉素、雷帕霉素的单酯衍生物、雷帕霉素的二酯衍生物、雷帕霉素的 27-肟、雷帕霉素的 42-氧代类似物、双环雷帕霉素、雷帕霉素二聚体、雷帕霉素的甲硅烷基醚、雷帕霉素芳基磺酸盐、雷帕霉素氨基磺酸盐、在 31 和 42 位置的单酯、在 31 和 42 位置的二酯、30-脱甲氧雷帕霉素、及其可药用的盐和酯。在某些变化形式中,治疗剂是雷帕霉素、SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779、AP23841、ABT-578、及其可药用的盐和酯。在某些变化形式中,治疗剂是雷帕霉素。

[0237] 在某些非限制性变化形式中,通过施用使得与疾病或病症有关的组织中的组织水平浓度与约 0.001pg/mg 和约 20 μ g/mg 之间的雷帕霉素浓度等效的量的治疗剂来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些非限制性变化形式中,通过施用使得与疾病或病症有关的组织中的组织水平浓度与 0.001ng/ml 和 10mg/ml 之间的雷帕霉素浓度等效的量的治疗剂来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。

[0238] 在某些非限制性变化形式中,通过施用使得与疾病或病症有关的组织中的组织水平浓度与下列雷帕霉素浓度等效的量的治疗剂来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退:0.001pg/mg 和 20 μ g/mg 之间、0.001pg/mg 和 1ng/mg 之间、0.001pg/mg 和 10ng/mg 之间、0.01pg/mg 和 100ng/mg 之间、0.01pg/mg 和 10ng/mg 之间、0.1pg/mg 和 100ng/mg 之间、1ng/mg 和 1 μ g/mg 之间、1ng/mg 和 500ng/mg 之间、10ng/mg 和 400 μ g/mg 之间、1ng/mg 和 300ng/mg 之间、200ng/mg 和 700ng/mg 之间、500ng/mg 和 1 μ g/mg 之间、800ng/mg 和 1.2 μ g/mg 之间、或 1 μ g/mg 和 5 μ g/mg 之间。在某些变化形式中,治疗剂是雷帕霉素。

[0239] 在某些非限制性变化形式中,通过施用使得与疾病或病症有关的组织中的组织水平浓度与下列雷帕霉素浓度等效的量的治疗剂来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退:约 0.001ng/ml 和约 10mg/ml 之间、0.01ng/ml 和 1 μ g/ml 之间、1ng/ml 和 1 μ g/ml 之间、0.01ng/ml 和 100 μ g/ml 之间、0.01ng/ml 和 10ng/ml 之间、0.1ng/ml 和 100 μ g/ml 之间、100ng/ml 和 1 μ g/ml 之间、1 μ g/ml 和 500 μ g/ml 之间、10mg/ml 和 400mg/ml 之间、1 μ g/ml 和 300 μ g/ml 之间、200ng/mg 和 700 μ g/ml 之间、500ng/mg 和 5mg/ml 之间、500 μ g/ml 和 1mg/ml 之间、或 1mg/ml 和 5mg/ml 之间。在某些变化形式中,治疗剂是雷帕霉素。

[0240] 本领域普通技术人员将意识到剂量和施用途径取决于被治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病或紊乱。

[0241] 在某些变化形式中,将有效量的雷帕霉素递送至受试者。在某些变化形式中,将抗通透性有效量的雷帕霉素递送至受试者。在某些变化形式中,将这样的量的雷帕霉素以制剂的形式施用,该量使得与被治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病或紊乱有关的组织中的雷帕霉素的浓度为 0.001pg/mg 和 20 μ g/mg 之间。在某些变化形式中,将有效量

的雷帕霉素递送至受试者。在某些变化形式中,将抗通透性有效量的雷帕霉素递送至受试者。在某些变化形式中,将这样的量的雷帕霉素以制剂的形式施用,该量使得与被治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病或紊乱有关的组织中的雷帕霉素的浓度为 0.001ng/ml 和约 10mg/ml 之间。

[0242] 基于本文中的教导和参阅科技文献,本领域普通技术人员可以在施用于动物(即仓鼠)的雷帕霉素的量或浓度的基础上来确定特定治疗剂的人的等效剂量。FDA Guidance for Industry and Reviewers, Estimating the Safe Start Dose of Cinical Trial for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers(可在 <http://www.fda.gov/cber/gdlns/dose.htm> 中得到)中提供了这样一种计算人的等效剂量的方法。例如,为了将仓鼠剂量(mg/kg)转化为人的等效剂量(mg/kg),仓鼠剂量可以除以 7.4,从而等于人的等效剂量(mg/kg)。考虑到本文中描述的教导和本领域普通技术人员关于某些动物受试者(例如人受试者)的相对剂量的知识,他们能够确定合适量的治疗剂。

[0243] 在某些非限制性变化形式中,通过向受试者施用与不大于约 2mg/kg、或不大于约 0.5mg/kg、或不大于约 0.1mg/kg 的剂量的雷帕霉素等效的剂量的治疗剂,治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,通过向受试者施用与 0.1mg/kg 至 0.5mg/kg 或 0.1mg/kg 至 2.0mg/kg 中的任何剂量的雷帕霉素等效的剂量的治疗剂,治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,通过向受试者施用与约 0.1mg/kg、0.5mg/kg、或 2.0mg/kg 中的任何剂量的雷帕霉素等效的剂量的治疗剂,治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。

[0244] 在某些非限制性变化形式中,通过向受试者施用与不大于约 0.27mg/kg、或不大于约 0.067mg/kg、或不大于约 0.0135mg/kg 的剂量的雷帕霉素等效的剂量的治疗剂,治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,通过向受试者施用与 0.0135mg/kg 至 0.067mg/kg 或 0.0135mg/kg 至 0.27mg/kg 中的剂量的雷帕霉素等效的剂量的治疗剂,治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。在某些变化形式中,通过向受试者施用与约 0.0135mg/kg、0.067mg/kg、或 0.27mg/kg 中的任何剂量的雷帕霉素等效的剂量的治疗剂,治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。

[0245] 在某些非限制性变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中当所述制剂腹膜内注射到仓鼠中时递送这样的量的治疗剂,该量足以在仓鼠的颊组织中获得与不大于约 7ng/g、不大于约 11ng/g、或不大于约 40ng/g 中的任何雷帕霉素浓度等效的治疗剂的平均浓度。在某些非限制性变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中当所述制剂腹膜内注射到仓鼠中时递送这样的量的治疗剂,该量足以在仓鼠的颊组织中获得与约 7ng/g 至 11ng/g 或 11ng/g 至 40ng/g 中的任何雷帕霉素浓度等效的治疗剂的平均浓度。在某些非限制性变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中当所述制剂腹膜内注射到仓鼠中时递送这样的量的治疗剂,该量足以在仓鼠的颊组织中获得与约 7ng/g、11ng/g 或 40ng/g 中的任何雷帕霉素浓度等效的治疗剂的平均浓度。在

某些变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中当所述制剂腹膜内注射到仓鼠中时递送这样的量的治疗剂,该量足以在仓鼠的颊组织中获得与 0.01pg/g 和 7ng/g 之间、0.1pg/g 和 7ng/g 之间、0.1pg/g 和 1ng/g 之间、0.01ng/g 和 1ng/g 之间、0.1pg/g 和 5ng/g 之间、5ng/g 和 15ng/g 之间、1ng/g 和 11ng/g 之间、1ng/g 和 20ng/g 之间、10ng/g 和 40ng/g 之间、20ng/g 和 45ng/g 之间中的任何雷帕霉素浓度等效的治疗剂的平均浓度。

[0246] 在某些变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中所述制剂递送这样的量的治疗剂,该量足以在与疾病或病症有关的组织中获得与 0.01pg/g 和 7ng/g 之间、0.1pg/g 和 7ng/g 之间、0.1pg/g 和 1ng/g 之间、0.01ng/g 和 1ng/g 之间、0.1pg/g 和 5ng/g 之间、5ng/g 和 15ng/g 之间、1ng/g 和 11ng/g 之间、1ng/g 和 20ng/g 之间、10ng/g 和 40ng/g 之间、20ng/g 和 45ng/g 之间中的任何雷帕霉素的量等效的浓度。

[0247] 在某些变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中所述制剂递送这样的量的治疗剂,该量足以在与疾病或病症有关的组织中获得与不大于约 7ng/g、不大于约 11ng/g、或不大于约 40ng/g 中的任何雷帕霉素的量等效的浓度。在某些变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中所述制剂递送这样的量的治疗剂,该量足以在与疾病或病症有关的组织中获得与约 7ng/g 至 11ng/g 或 11ng/g 至 40ng/g 中的任何雷帕霉素的量等效的浓度。在某些变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中所述制剂递送这样的量的治疗剂,该量足以在与疾病或病症有关的组织中获得与约 7ng/g、11ng/g 或 40ng/g 中的任何雷帕霉素的量等效的浓度。

[0248] 在某些变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中所述制剂递送这样的量的雷帕霉素,该量足以在与疾病或病症有关的组织中获得 0.01pg/g 和 7ng/g 之间、0.1pg/g 和 7ng/g 之间、0.1pg/g 和 1ng/g 之间、0.01ng/g 和 1ng/g 之间、0.1pg/g 和 5ng/g 之间、5ng/g 和 15ng/g 之间、1ng/g 和 11ng/g 之间、1ng/g 和 20ng/g 之间、10ng/g 和 40ng/g 之间、20ng/g 和 45ng/g 之间中的任何浓度的雷帕霉素。

[0249] 在某些变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中所述制剂递送这样的量的雷帕霉素,该量足以在与疾病或病症有关的组织中获得不大于约 7ng/g、不大于约 11ng/g、或不大于约 40ng/g 中的任何浓度的雷帕霉素。在某些变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中所述制剂递送这样的量的雷帕霉素,该量足以在与疾病或病症有关的组织中获得约 7ng/g 至 11ng/g 或 11ng/g 至 40ng/g 中的任何浓度的雷帕霉素。在某些变化形式中,通过将有效量或抗通透性有效量的制剂施用至需要的受试者来治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退,其中所述制剂递送这样的量的雷帕霉素,该量足以在与疾病或病症有关的组织中获得约 7ng/g、11ng/g 或

40ng/g 中的任何浓度的雷帕霉素。

[0250] 施用途径

[0251] 本文中描述的方法和制剂将一种或多种治疗剂递送至受试者（包括但不限于人受试者）。

[0252] 在某些变化形式中，本文中描述的方法和制剂将一种或多种治疗剂递送至人受试者的水性介质中。

[0253] 在某些变化形式中，本文中描述的方法和制剂将一种或多种治疗剂递送至要治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病或病症区域中或所述区域附近的水性介质中。在某些变化形式中，本文中描述的方法和制剂将一种或多种治疗剂系统递送至人受试者，从而治疗、预防、抑制本文中描述的疾病或病症、推迟其发作或引起其消退。

[0254] 在某些变化形式中，本文中描述的方法和制剂以有效治疗、预防、抑制“疾病和病症部分”中描述的疾病和病症、推迟其发作或引起其消退的量和持续期将一种或多种治疗剂递送至受试者的眼部，包括黄斑和视网膜脉络膜组织。

[0255] “视网膜脉络膜”和“视网膜脉络膜组织”如本文中所用是同义的并且指眼中结合的视网膜和脉络膜组织。

[0256] “结膜下”放置或注射如本文中所用，指在巩膜和结膜之间放置或注射。结膜下有时称作“sub-conj”施用。

[0257] 本文中描述的方法中可以用于施用制剂的施用途径包括但不限于（例如）通过注射将制剂放置到受试者（包括但不限于受试者的水性介质）中。在某些变化形式中，制剂被系统施用，包括但不限于下列递送途径：直肠、阴道、输注、肌肉、腹膜内、动脉内、鞘内、支气管内、池内、表皮、皮下、皮内、经皮、静脉内、子宫颈内、腹内、颅内、眼内、眼周、肺内、胸内、气管内、鼻、颊、舌下、口服、胃肠外、局部、通过植入、作为栓塞过程的一部分、透皮、直接进入神经、直接进入视神经、直接注入视神经头、透视网膜、通过巩膜进入流出或渗出区域、或者在雾化或粉雾化后吸入。

[0258] 在某些变化形式中，包含治疗剂的制剂可使用一种或多种方法直接施用至眼，包括但不限于这样的方法，其中（1）使用注射器和皮下注射针通过注射施用治疗剂，（2）使用专门设置的装置以注射治疗剂，（3）在注射治疗剂之前，巩膜内的袋状口以外科方式形成以起到用于治疗剂或治疗剂组合物的贮器的作用。例如，在一种施用方法中，外科医生在眼巩膜内形成袋状口，随后将包含治疗剂的溶液或制剂注入袋状口内。

[0259] 其他施用方法包括但不限于这样的方法，其中（1）将治疗剂的制剂通过专门设计的弯曲插管注射，从而将治疗剂直接对眼的部分放置，（2）将压缩形式的治疗剂直接对眼的部分放置，（3）通过专门设计的注射器或插入器将治疗剂插入巩膜内，（4）包含治疗剂的制剂掺入聚合物内，（5）外科医生产生小的结膜切口，缝合线和任何治疗剂递送结构穿过该切口，从而将该结构与巩膜相邻固定，（6）使用注射针来直接注射进入眼的玻璃体或进入所述的任何其他部位。

[0260] 在某些变化形式中，雷帕霉素被掺入或缝上缝合线。

[0261] 本文中描述制剂可（例如通过注射）直接使用、作为酞剂用于局部施用（包括但不限于通过滴眼剂）、或用在软或硬明胶或淀粉胶囊内。胶囊可被捆扎以防渗漏。

[0262] 当施用途径是口服时，制剂的非限制性实例包括固体、液体、控释制剂、包衣微珠、基于扩散的制剂、含有贮器的制剂、片剂、咀嚼片、速崩片、口含制剂、泡腾制剂和聚合物基制剂。

[0263] 在某些变化形式中,施用途径是通过注射。在某些变化形式中,可用于递送本文中描述的制剂的方法的非限制性实例包括输液装置、静脉施用装置、IV 泵和 / 或控制器、IV 导管、预混的 IV 溶液、皮下产品、预填充注射器、皮下注射器、皮下注射针、基因 / 蛋白靶向或递送系统、血液透析、腹膜透析和肠施药产品。

[0264] 在某些变化形式中,施用途径是通过吸入。在某些变化形式中,可用于递送本文中描述的制剂的方法的非限制性实例包括剂量计量型吸入器、干粉吸入器、鼻喷雾分配器、通风设备和喷雾器。

[0265] 在某些变化形式中,施用途径是通过经皮或移植系统。可用于递送本文中描述的制剂的方法的非限制性实例包括经皮给药系统、移植给药系统、脉冲发生器、药物嵌入物、含药装置、包药装置、洗药装置和洗药支架。

[0266] 可用于递送本文中描述的制剂的一种方法是通过注射递送至受试者(包括但不限于人受试者)。

[0267] 在某些变化形式中,本文中描述的制剂放置在受试者的眼附近,包括但不限于眼内和眼周放置或注射。受试者的眼中或眼附近的位置的非限制性实例包括房内、前房、眼周、结膜下、subtenon、眼球后、眼球周围和 juxtasclearal 后递送。“眼周”施用途径是指放置于眼的附近或周围。视网膜药物递送的眼周途径的示例性描述参见 Periorbital routes for retinal drug delivery, Raghava 等人 (2004), Expert Opin. Drug Deliv. 1(1) :99-114, 其全文以引用的方式并入本文。

[0268] 在某些变化形式中,本文中描述的制剂眼内施用。眼内施用包括放置或注射到眼中(包括玻璃体中)。

[0269] 制剂可施用的眼部位点包括但不限于玻璃体、房水、巩膜、结膜、巩膜和结膜之间、视网膜脉络膜组织、黄斑或受试者眼中或附近的其他区域。可用于放置制剂的方法包括但不限于注射。

[0270] 制备制剂的方法

[0271] 可用于制备本文中描述的制剂(包括但不限于包含雷帕霉素的液体制剂)的一种非限制性方法为通过将溶剂和治疗剂在室温下或略微提高的温度下混合(可任选地使用超声波仪)在一起直到获得溶液或悬浮液,然后冷却制剂。然后可将其他成分(包括但不限于上述成分)与制剂混合,本领域技术人员能够基于本文的教导并通过参阅相关文献(例如, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twentieth Edition, Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (2000 年 12 月 15 日)) 来选择其他制备方法。

[0272] 在某些变化形式中,本文中描述的制剂包含雷帕霉素。在某些变化形式中,本文中描述的含有雷帕霉素的制剂在一段时间内是稳定的。在某些变化形式中,本文中描述的含有雷帕霉素的制剂在一段时间内是稳定的,并且通过 2006 年 2 月 9 日申请的共同未决的 U. S. 临时专利申请号 60/772, 018 中所述的方法来制备。在某些变化形式中,本文中描述的含有雷帕霉素的制剂在一段时间内是稳定的,并且通过 2006 年 2 月 9 日申请的共同未决的 U. S. 临时专利申请号 60/772, 018 中所述的方法来制备。

[0273] 治疗剂的延长递送

[0274] 为了治疗、预防、抑制一定的疾病和病症、推迟其发作或引起其消退,可需要在延长的时间段内维持递送治疗有效量的治疗剂。取决于正在进行治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病或病症,这种延长的时间段可以是至少约 1 周、至少约 2 周、至少约 3 周、至少约 1 月、至少约 3 月、至少约 6 月、至少约 9 月、或至少约 1 年。然而,通常递送的任何

延长时间期间可以是可能的。治疗有效量的治疗剂可以通过制剂在延长的时间内递送,其中所述制剂在受试者或受试者组织中维持足以在延长的时间内递送治疗有效量的治疗剂的治疗剂浓度。

[0275] 在某些变化形式中,本文中描述的制剂在本文中描述的一个或多个延长的时间内递送大约恒定水平的治疗剂。如本文中所示,“大约恒定”是指平均水平在延长的时间内的变化不大于一个数量级,即,对于在相关的时间内的某一时间测定的平均水平而言,最大值和最小值之间的差异小于 10 倍的差异。

[0276] 通过单次放置制剂或通过两次或多次放置制剂可实现治疗有效量的治疗剂在延长的时间内递送。优选的给药方案取决于需要递送的治疗剂的治疗量和需要递送的时间。在延长治疗剂递送给药领域熟练的人员可理解如何确定可基于本文中提供的教导来使用的给药方案。

[0277] 当使用一定的治疗剂或用于治疗、预防、抑制一定的疾病和病症、推迟其发作或引起其消退时,可能需要在将制剂放置到受试者中时并不立即开始递送治疗剂,而是在一些推迟后才开始递送。例如(但绝不是限制),当治疗机抑制或推迟伤口愈合,并需要被推迟的释放使得在放置制剂时产生任何伤口愈合时,这类被推迟的释放可以是有益的。取决于被递送的治疗剂和/或被治疗、预防、抑制、推迟发作或引起消退的疾病和病症,治疗剂递送开始前的推迟期可以是约 1 小时、约 6 小时、约 12 小时、约 18 小时、约 1 天、约 2 天、约 3 天、约 4 天、约 5 天、约 6 天、约 7 天、约 8 天、约 9 天、约 10 天、约 11 天、约 12 天、约 13 天、约 14 天、约 21 天、约 28 天、约 35 天、或约 42 天。其他推迟期也可以是可能的。可以使用的推迟释放制剂是本领域熟练技术人员已知的。

[0278] 在某些变化形式中,本文中描述的制剂含有这样的量的,该量等效于雷帕霉素的量。

[0279] 在某些变化形式中,每 3 个或更多月、每 6 个或更多月、每 9 个或更多月、或每 12 个或更多月、或更长时间,系统施用本文中描述的任何一种或多种制剂,以治疗本文中描述的一种或多种疾病或病症。在某些变化形式中,每 3 个或更多月、每 6 个或更多月、每 9 个或更多月、或每 12 个或更多月、或更长时间,胃肠外施用本文中描述的任何一种或多种制剂,以治疗本文中描述的一种或多种疾病或病症。

[0280] 在某些变化形式中,每 3 个或更多月、每 6 个或更多月、每 9 个或更多月、或每 12 个或更多月、或更长时间,局部施用本文中描述的任何一种或多种制剂,以治疗本文中描述的一种或多种疾病或病症。在某些变化形式中,每 3 个或更多月、每 6 个或更多月、每 9 个或更多月、或每 12 个或更多月、或更长时间,移植施用本文中描述的任何一种或多种制剂,以治疗本文中描述的一种或多种疾病或病症。

[0281] 在某些变化形式中,每 3 个或更多月、每 6 个或更多月、每 9 个或更多月、或每 12 个或更多月、或更长时间,玻璃体内施用本文中描述的任何一种或多种制剂,以治疗本文中描述的一种或多种疾病或病症。在某些变化形式中,每 3 个或更多月、每 6 个或更多月、每 9 个或更多月、或每 12 个或更多月、或更长时间,结膜下施用本文中描述的任何一种或多种制剂,以治疗本文中描述的一种或多种疾病或病症。

[0282] 用于治疗、预防、抑制本文中描述的各种疾病和病症、推迟其发作或引起其消退的多种治疗剂的剂量可以通过使用临床试验来优化。

[0283] 实施例

[0284] 实施例 1 雷帕霉素在使用 VEGF 的仓鼠颊囊模型中的抗通透性作用

[0285] 使用仓鼠颊囊模型来研究雷帕霉素的抗通透性作用。在该模型中,将示踪物分子静脉注射到仓鼠中,然后将 VEGF(仓鼠颊囊微循环的通透性增强剂)、雷帕霉素(受试化合物)和多种对照的多种组合施用至仓鼠,从而测定它们对于 VEGF 引起的通透性的影响。通过使用计算机辅助数字图像分析法成像来测定示踪物的水平。积分光强度越高表示通透程度越高。

[0286] 该方案直接模拟下列文献中的内容:Aramoto 等人, Vascularendothelial growth factor stimulates differential signaling pathways in the in vivo microcirculation, Am J Physiol Heart & Circ Physiol. 287:H1590-H1598, (2004) (“Aramoto2004”) 中的材料和方法部分;并且并具有下列特征。

[0287] 使用总共 42 只雄性金黄色 Syrian 仓鼠(重量为 80-120g)。使用戊巴比妥钠(50mg/kg, ip) 将仓鼠麻醉。进行气管切开术以利于呼吸;使用左颈静脉的插管来施用荧光染料和另外的麻醉剂。将插管插入左颈动脉,以收集血液和监测血压。使用 Mayhan 和 Joyner, The Effect Of Altering The External Calcium Concentration And A Calcium Channel Blocker, Verapamil, On Microvascular Leaky Sites And Dextran Clearance In The Hamster Cheek Pouch, Microvasc. Res. 28(2):159-79(1984) 中的方法(还参见 Aramoto2004) 制备用于直接显色和调节的右侧仓鼠颊囊。将贮器容量为 1ml 的可移动的塑料两部分型 Lucite 小室置于颊囊中,从而观察和收集来自微脉管系统的充满液(suffusate)。

[0288] 小室贮器填充有碳酸氢盐缓冲液(以毫摩尔计, NaCl 131.9、KCl 4.7、CaCl₂ 2.0、MgSO₄ 1.2、NaHCO₃ 18.0;pH 7.35;使用 95%的 N₂和 5%的 CO₂气体混合物使缓冲液冒泡,从而维持氧压为约 10mmHg 和 pH 为 7.4) 并用于测试渗漏。

[0289] 在局部施加 VEGF 前,使用 Nikon Optiphot 或 Olympus BH 显微镜在 1ml 的充满液/分钟条件下观察仓鼠中的血管渗漏 1 小时。

[0290] 进入稳定期 45 分钟时施用示踪物。对于大分子来说,使用异硫氰酸荧光素-葡聚糖 150(FITC-Dx150;MW = 150kDa;Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO) 作为用于毛细血管通透性的示踪物。以 100mg/kg 团流(bolus)的形式静脉施用,然后进行连续输注(0.15mg/kg/min),从而在整个研究过程中维持稳定的血浆浓度。通过计算机辅助数字图像分析法来测定积分光强度(IOI),从而评价毛细血管的转运。在颊囊中随机选择两块或三块区域,并在应用 VEGF 前和后在 Image-1 计算机系统(Universal Imaging Corporation)上记录。每块区域均包括 4 至 6 个直径为 15 至 30 的毛细血管后小静脉;所述区域相对没有毛细血管。在局部施加 VEGF 后在第 10、20、30、33、35、40、50、60、70、80 和 90 分钟测定最大 IOI。IOI 越高,通透性越高。

[0291] 使用 RAPAMUNE(雷帕霉素口服混悬剂)按照下述方式进行腹膜内给药。RAPAMUNE 口服混悬剂被配制为 1mg/mL 的溶液,其是由 Wyeth 公司生产并可由药店得到。将 RAPAMUNE 口服溶液瓶避光保存,并在 2°C 至 8°C (36 °F 至 46 °F) 下冷藏。如果瓶子打开,则要在一个月使用内容物。在经过任何需要的稀释后,立即使用该制剂。

[0292] 有四个 RAPAMUNE 处理组,分别对应于施用四种剂量的 RAPAMUNE:10mg/kg(6 只动物)、2mg/kg(5 只动物)、0.5mg/kg(5 只动物)和 0.1mg/kg(5 只动物)。将仓鼠称重,并据此给药。例如,2mg/kg 剂量组的 100g 的仓鼠腹膜内给予 0.2cc 的 RAPAMUNE 混悬剂。每个 RAPAMUNE 处理组在局部施加 VEGF 前 1 天腹膜内施用、并在局部施加 VEGF 前 1 小时再次腹膜内施用合适量的 RAPAMUNE。

[0293] 向 3 只动物均腹膜内施用 0.5mL 的 RAPAMUNE 的赋形剂。RAPAMUNE 的赋形剂是 99% 的 Phosal50PG (得自 American Lecithin Co. (Oxford CT) (卵磷脂、丙二醇、甘油单酯和甘油二酯、乙醇、大豆脂肪酸、和 L- 抗坏血酸棕榈酸酯)) 和 1% 的 Tween80 (得自 Sigma-Aldrich (St Louis, MO))。

[0294] 作为阳性对照组, 在研究颊囊通透性前 1 天向四只仓鼠腹膜内施用 1mg/kg 的窖蛋白-1 (Cav-1) 支架 (scaffold)。Cav-1 是一种有效的内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 抑制剂。Bucci 等人已经证实 Cav-1 支架区域蛋白 (Cav-1 scaffolding domain peptide) 腹膜内注射减弱了血管渗漏和全部间质性水肿 (Nature Medicine 6 :1362-1367 (2000))。Bucci 等人还证实 Cav-1 支架区域蛋白抑制角叉菜胶引起的水肿的形成, 其抗炎性能具有与地塞米松应用相类似的作用。更近一段时间证实, caveolin-1 通过 Akt-eNOS 途径损害毛细血管通透性和血管生成 (PNAS 102 :204-209 (2005))。

[0295] 所述 VEGF 是重组人 VEGF165, 其得自 R&D Systems (Minneapolis, MN)。如 Aramoto 2004 中进一步所述, VEGF 通过侧口局部施加, 从而在仓鼠颊囊小室中获得 10^{-8} M 的浓度。除了 RAPAMUNE 的赋形剂组不接受 VEGF 以外, 在每个处理组中, 每只动物都施加一定剂量的 VEGF。

[0296] 重新建立充满 (Suffusion), 并在第 90 分钟收集渗出液。在施用 VEGF 后在第 10、20、30、33、35、40、50、60、70、80 和 90 分钟获得图像。获得的图像通过 Universal Imaging's Image-1 程序或 Universal Imaging's MetaMorph 程序直接用于计算机。

[0297] 通透性数据示于图 1 和表 1 中。在附图说明中“R”是指雷帕霉素处理。在第 90 分钟, 使用 0.1mg/kg 处理使得相对于赋形剂和 VEGF 处理的平均通透性的降低大于 85%。在第 90 分钟, 使用 0.5mg/kg 处理使得相对于赋形剂和 VEGF 处理的平均通透性的降低了大于 90%。在第 90 分钟, 使用 2mg/kg 的 RAPAMUNE 和 VEGF 处理使得相对于赋形剂和 VEGF 处理的平均通透性的降低大于 30%。在第 90 分钟, 使用 10mg/kg 的 RAPAMUNE 和 VEGF 处理使得通透性大于仅使用 VEGF 处理时的通透性。

[0298] 因此, 数据表明 VEGF 增强了仓鼠颊囊的微脉管系统的通透性。雷帕霉素在非常低的剂量时拮抗通透性。在 2mg/kg 的剂量时, 雷帕霉素继续拮抗 VEGF 引起的通透性, 但程度低于 0.1 和 0.5mg/kg 的剂量时的程度。在 10mg/kg 的雷帕霉素时, 雷帕霉素的抗通透性受到抑制。

[0299] 统计学分析由于基线值在实验过程中恒定地保持为 3 至 5 个 IOI 单位的数值, 因此减去基线值, 传输数据以净 IOI 值的形式存在。所有的数据都以平均值 ± 标准偏差的形式存在。使用单因素方差分析法来进行统计分析。当获得有效值时, 使用 Student-Newman-Keuls 检验, 从而确定测定值与另一个值是否有显著差异。P<0.05 时被认为有显著性差异。

[0300] 与 Cav-1 相比, 雷帕霉素的抗通透性作用的发挥受到推迟, 并且推迟时间取决于施用的 RAPAMUNE 的量。

[0301] 在分析中的后面的时间点时, 雷帕霉素是比 Cav-1 更强的抗通透性剂。尽管不受理论束缚, 但认为后面的时间点与临床应用特别有关。

[0302] 表 1 通透性研究数据

[0303]

时间 (分钟)	A 赋形剂 + VEGF (N=5)		B 2mg/kg R + VEGF (N=5)		C 10mg/kg R + VEGF (N=6)		D 雷蛋白 1 mg/kg + VEGF (N=4)		E 500 µg/kg R + VEGF (N=5)		F 只有赋形剂 (N=3)		G 100 µg/kg R + VEGF (N=5)	
	平均值	平均值 标准偏差	平均值	平均值 标准偏差	平均值	平均值 标准偏差	平均值	平均值 标准偏差	平均值	平均值 标准偏差	平均值	平均值 标准偏差	平均值	平均值 标准偏差
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	5.2	3.3	2	1	11	4.5	0.9	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	2.8	2.2
60	37.5	5.7	34.6	7.7	62.1	15.3	6.8	3.5	9.9	6.3	3.5	3	19.3	8.4
70	54.6	5.2	34.6	5.1	77.2	8.4	10.9	4.4	6.1	5.4	3.4	3.4	17.9	7.8
80	63	4.2	40.2	7.7	84.4	7.8	16.4	9	3.6	2.7	3.4	3.4	9.7	5
90	71.3	7.7	43.5	12.4	78.6	9.1	13.3	7	4	1.1	3.3	3.3	8.7	4.3

[0304] 在处死动物时，获得仓鼠双颊的样品并在 -80°C 下冷冻。将样品贴上关于接受的腹膜内剂量的量以及它们是右颊（使用小室进行研究）还是左颊的标签。将全部组织样品匀浆化，然后通过 LC/MS 来分析雷帕霉素的水平。结果列于表 2 中。

[0305] 表 2 雷帕霉素在仓鼠颊囊中的分析浓度

[0306]

(ng/g or pg/mg)	均浆浓度	均浆浓度	平均值 Ina/aor	平均值标准差剂量	样品 ID	(ng/mL)	(ng/g)	pg/mg)		
0.1mg/kg	37L	0.510	5.10	7.37	3.09	37R	1.18	11.8	38L	0.248
2.48	38R	0.714	7.14	39L	0.741	7.41	39R	1.15	11.5	40L
0.418	4.18	40R	0.919	9.19	41L	0.561	5.61	41R	0.926	9.26
0.5mg/kg	1L	1.07	10.7	11.01	10.72	1R	1.31	13.1	2L	1.45
14.5	2R	3.46	34.6	3L	0.0784	0.784	3R	0.0805	0.805	4L
0.0743	0.743	4R	0.272	2.72	5L	1.24	12.4	5R	1.97	19.7
2mg/kg	18R	4.34	43.44	0.83	23.85	19L	2.00	20.0	19R	5.69
56.9	21L	4.65	46.5	21R	6.91	69.1	23L	3.09	30.9	23R
7.65	76.5	24L	1.25	12.5	24R	1.17	11.7			
10mg/kg	13L	4.33	43.35	5.15	12.86	13R	5.76	57.6	14L	3.95
39.5	14R	4.79	47.9	15L	3.93	39.3	15R	5.86	58.6	25L
8.12	81.2	25R	7.27	72.7	26L	5.00	50.0	26R	5.11	51.1
27L	5.64	56.4	27R	6.42	64.2					
赋形剂	6L	BQL	BQL	1.28	0.74	6R	BQL	BQL	35L	0.203
2.03	35R	0.0559	0.559	36L	BQL	BQL	36R	0.124	1.24	

[0307] BQL = 低于定量限 (0.03ng/mL)。应用稀释系数为 10，从而以 ng/g 单位的形式记录所述数据。

[0308] 0.1mg/kg 的处理组使得雷帕霉素在仓鼠颊囊中的平均组织水平为 7.37ng/g。0.5mg/kg 的处理使得雷帕霉素在仓鼠颊囊中的平均组织水平为 11.01ng/g。2.0mg/kg 的处理组使得雷帕霉素在仓鼠颊囊中的平均组织水平为 40.83ng/g。10mg/kg 的处理组使得雷帕霉素在仓鼠颊囊中的平均组织水平为 55.15ng/g。赋形剂对照处理组使得雷帕霉素在仓鼠颊囊中的平均组织水平为 1.28ng/g。因此，剂量增加使得雷帕霉素在仓鼠颊囊中的组织水平更高。另外，赋形剂对照揭示出雷帕霉素浓度分析中的背景值。

[0309] 实施例 2 雷帕霉素在使用 PAF 的仓鼠颊囊模型中的抗通透性作用

[0310] 分析雷帕霉素响应血小板活化因子 (PAF) 的抗通透性作用。使用 PAF(1-O- 烷基-2- 乙酰基-sn-3- 甘油- 磷酸胆碱; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 代替 VEGF 来进行实施例 1 的方案，不同之处在于通过侧口局部施加 PAF，从而在仓鼠颊囊小室中获得 10⁻⁷M 的浓度。在局部施加 PAF 前 1 天腹膜内施用、并在局部施加 PAF 前 1 小时再次腹膜内施用 0.5mg/kg 的 RAPAMUNE。还使用仅有赋形剂的阴性对照和（赋形剂 +PAF）的阳性对照。每个处理组有 3 只动物。

[0311] 通透性数据示于图 2 中。在附图说明中，“R”是指雷帕霉素处理。PAF 处理使得通

透性水平显著高于赋形剂对照的通透性水平。使用 (0.5mg/kg 的雷帕霉素 +PAF) 处理使得相对于仅使用 PAF 处理的通透性降低例如,在 20 分钟时,使用 0.5mg/kg 的雷帕霉素处理使得相对于 (赋形剂 +PAF) 处理的平均通透性降低 65%。在整个实验中,相对于使用 PAF 处理的动物,(雷帕霉素 +PAF) 处理使得通透性都下降。

[0312] VEGF 是与血管扩张有关的通透性改变剂,而 PAF 是与血管收缩有关的通透性改变剂。使用 PAF 的结果证实了雷帕霉素的抗通透性结果(在使用 VEGF 的情况下也观察到)。

[0313] 实施例 3 雷帕霉素对小动脉直径的作用

[0314] 将使用 MetaMorph 成像系统测定的小动脉直径作为落射的血柱(epi-illuminated blood column)的宽度。每只动物研究两或三个直径为 20 至 30 μm 的小动脉。将基线直径的测定值标准化为数值 1。对于每个血管而言,试验直径都是以与基线直径的比值(相对管腔直径)的形式表示。为了比较施加激动剂前和后的直径,在目标小动脉的相同位置测定直径。

[0315] 动脉血管扩张数据示于图 3 和图 4 中。在图 3 中,每个处理组有 3 只动物。如附图说明中所述,“R 赋形剂”是指雷帕霉素的赋形剂。与赋形剂处理相比,VEGF 处理使得相对管腔直径显著性增加。使用雷帕霉素的赋形剂进行预处理并不会引起小动脉直径的任何显著性变化。局部施加 10^{-8}M 的 VEGF 三分钟产生强烈的血管扩张。试验值与基线小动脉直径的比值逐渐增加,并在施加 VEGF 后三十分钟时达到顶峰;小动脉直径比值由 1.0 增加至 1.46 ± 0.09 ($P < 0.05$)。在顶峰后,小动脉直径比值逐渐降低,并在施加 VEGF 后五十分钟时降低为基线值的约 80%。在施加 VEGF 后三十分钟时 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的雷帕霉素减弱了 10^{-8}M 的 VEGF 所引起的相对管腔直径的增加(由 1.46 ± 0.09 至 1.09 ± 0.04) ($P = 0.02$;图 3)。

[0316] 图 4 示出了 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的雷帕霉素对 PAF 模拟的血管收缩的影响。在图 4 中,每个处理组有 3 只动物。在 30 分钟的时间内小动脉直径的基线值没有发生显著性变化。局部施加 10^{-7}M 的 PAF 三分钟产生强烈的血管收缩。试验值与基线小动脉直径的比值在局部施加 PAF 后 5 分钟内由 1.0 降至 0.32 ± 0.02 。在除去 PAF 并重新建立充满液流动时,小动脉直径比值逐渐增加,并在 15 分钟内达到基线值的约 90%。使用 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的雷帕霉素进行预处理不会减弱 PAF 的血管收缩作用。

[0317] 本文中引用的全部文献(包括专利、专利申请和出版物)均以引用的方式全部并入,无论之前是否已经具体地并入。

毛细血管通透性

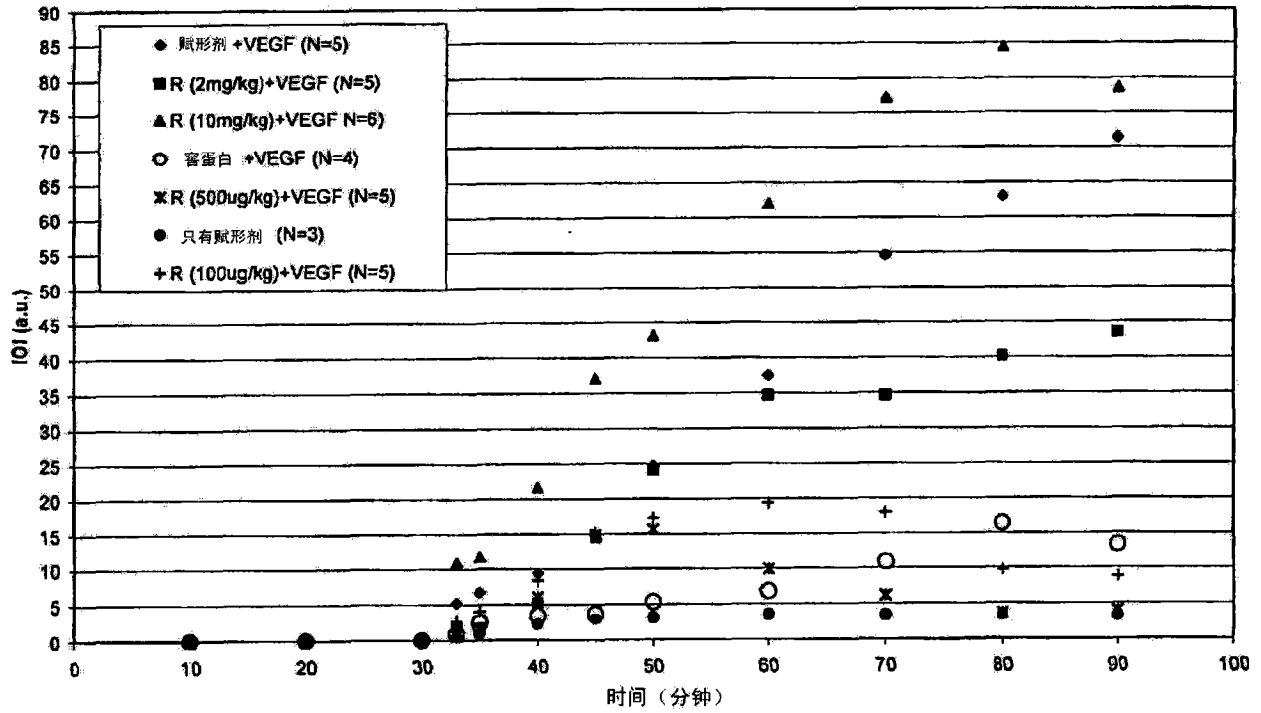


图 1

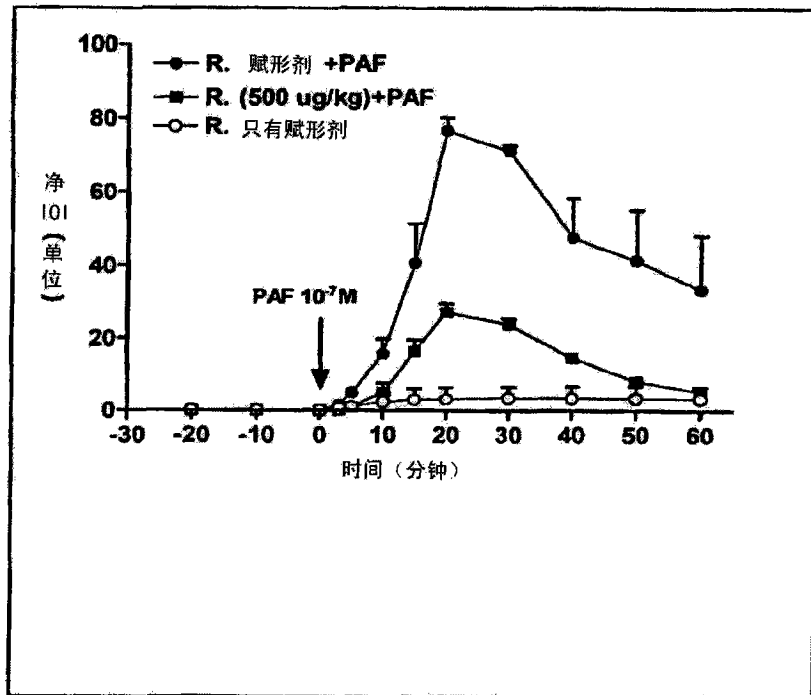


图 2

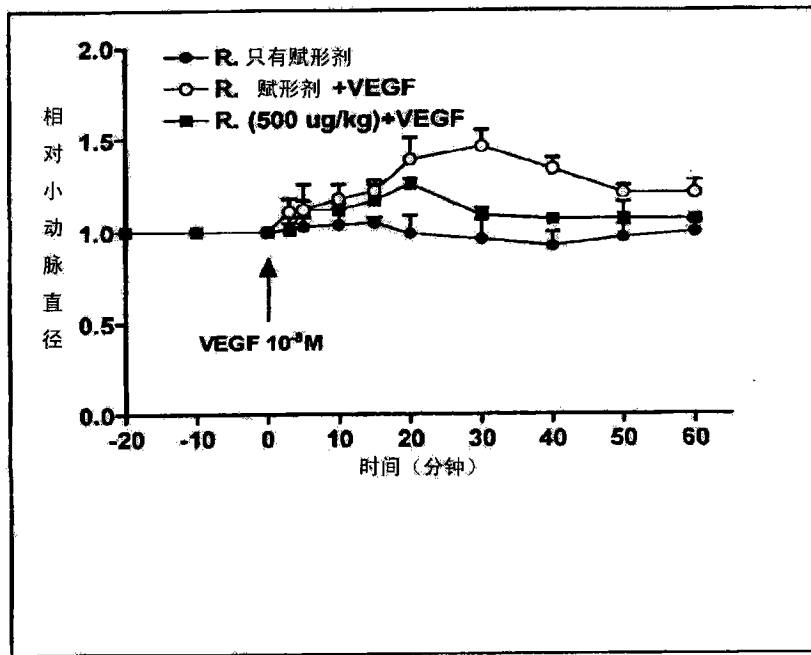


图 3

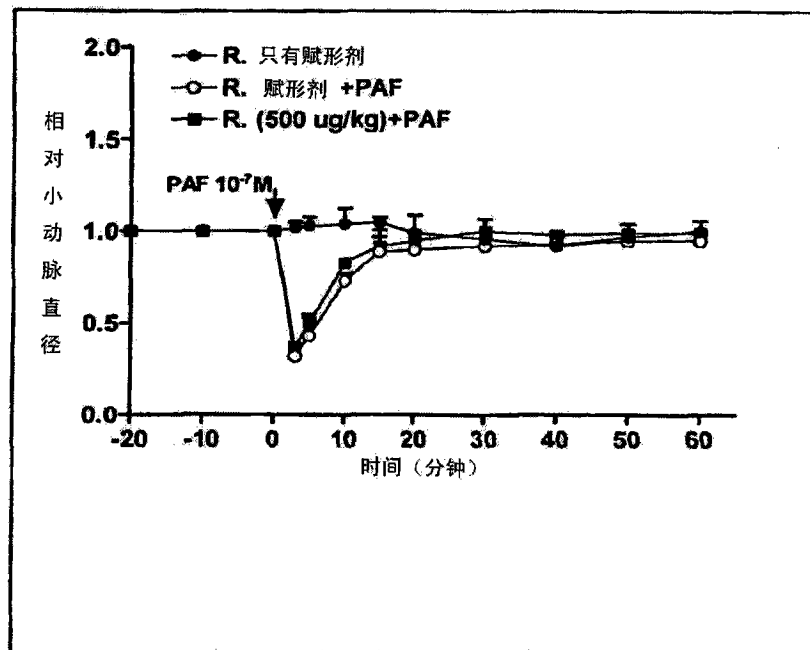


图 4