(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108135737 B
(45)授权公告日 2021.11.05

(21)申请号 201680042858.1
(22)申请日 2016.06.03
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108135737 A
(43)申请公布日 2018.06.08
(30)优先权数据
62/172,063 2015.06.06 US (续)
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.01.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/035726 2016.06.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/200688 EN 2016.12.15
(73)专利权人 拨云生物医药科技(广州)有限公司
地址 510300 广东省广州市黄埔区国际生物岛螺旋四路1号办公区第二层214-43单元
(72)发明人 J.倪
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 张文辉
(51)Int.Cl.
A61F 9/00(2006.01) (续)
(56)对比文件
CN 104582685 A,2015.04.29
CN 104582685 A,2015.04.29
CN 100455568 C,2009.01.28
US 2008003219 A1,2008.01.03
US 2014186336 A1,2014.07.03
RU 2351298 C1,2009.04.10
CN 103764118 A,2014.04.30
CN 104379129 A,2015.02.25
CN 104379128 A,2015.02.25
CN 104379133 A,2015.02.25
CN 104448300 A,2015.03.25
CN 103998431 A,2014.08.20
CN 103889399 A,2014.06.25
CN 103764118 A,2014.04.30
CN 103212075 A,2013.07.24
CN 102018686 A,2011.04.20
CN 1247469 A,2000.03.15
Kareem.The use of antimetabolites as adjunctive therapy in the surgical treatment of pterygium.《Clinical Ophthalmology》.2012,第2012卷(第6期),
Lidia Kria.Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor,platelet derived growth factor, transforming growth factor-p and tumor necrosis factor-a in the pterygium.《Acta histochem》.1996, (续)
审查员 马双

权利要求书2页 说明书23页 附图5页

(54)发明名称

用于治疗翼状胬肉的组合物和方法

(57)摘要

本申请公开了用于诱导翼状胬肉从视轴/中央角膜消退、稳定翼状胬肉、治疗翼状胬肉患者中的充血和症状以及治疗翼状胬肉切除术后的翼状胬肉复发的组合物和方法。该方法包括向需要其的患者施用多激酶抑制剂、抗代谢物或其组合。

CN 108135737 B

[转续页]

[接上页]

(30)优先权数据

62/186,660 2015.06.30 US

(51)Int.Cl.

A61K 38/45(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

C12N 9/12(2006.01)

(56)对比文件

Viet Anh Nguyen Huu.Light-responsive nanoparticle depot to control release of a small molecule angiogenesis inhibitor in the posterior segment of the eye.《Journal of Controlled Release》.2015,

MeiLing Peng.Vascular endothelial growth factor gene polymorphism and protein expression in the pathogenesis of pterygium.《Br J Ophthalmol》.2013,

Francisco Amparo.Safety and Efficacy of the Multitargeted Receptor Kinase Inhibitor Pazopanib in the Treatment of Corneal Neovascularization.《Investigative Ophthalmology & Visual Science》.2013,

Jie ZHANG.Correlation of Vascular Endothelial Growth Factor and CD105-Microvascular Densisy in Primary Pterygium.《J Huazhong Univ Sci Technol》.2011,

Lidia Kria.Growth factors in cultured pterygium fibroblasts:immunohistochemical and ELISA analysis.《Graefe"s Arch Clin Exp Ophthalmol》.1998,

Surekha Maddula.Horizons in Therapy for Corneal Angiogenesis.《Ophthalmology》.2015,

1.治疗有效量的(1)多激酶抑制剂;或(2)多激酶抑制剂和抑制上皮和成纤维细胞增殖的抗代谢物的组合在制备用于在不用手术去除翼状胬肉的情况下通过抑制新生血管形成和翼状胬肉生长诱导翼状胬肉从患眼的视轴/中央角膜消退的眼表用药物中的用途,其中所述多激酶抑制剂是尼达尼布,且所述抗代谢物是丝裂霉素C。

2.根据权利要求1所述的用途,其中所述多激酶抑制剂、所述抗代谢物或其组合的施用导致所述患眼中的所述翼状胬肉的尺寸缩小。

3.根据权利要求1所述的用途,其中所述多激酶抑制剂、所述抗代谢物或其组合的施用导致所述患眼中的所述翼状胬肉的生长速率为负。

4.治疗有效量的(1)多激酶抑制剂;或(2)多激酶抑制剂和阻断上皮和成纤维细胞增殖的抗代谢物的组合在制备用于在不用手术去除翼状胬肉的情况下通过抑制新生血管形成和翼状胬肉生长稳定患眼的翼状胬肉或减缓患眼的翼状胬肉的生长的眼表用药物中的用途,其中所述多激酶抑制剂是尼达尼布,且所述抗代谢物是丝裂霉素C。

5.根据权利要求4所述的用途,其中所述多激酶抑制剂、所述抗代谢物或其组合的施用导致所述患眼中的所述翼状胬肉的尺寸稳定。

6.根据权利要求4所述的用途,其中所述多激酶抑制剂、所述抗代谢物或其组合的施用导致所述患眼中的翼状胬肉生长速率为约零。

7.根据权利要求1至6中任意一项所述的用途,其中所述多激酶抑制剂降低翼状胬肉中的选自下组的一个或多个胞内和/或细胞表面蛋白激酶的活性:EGFR、ErbB2、ErbB3、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、TrkA、NGFR、VEGFR(1,2,3)、PDGFR(α,β)、TGF-βR(I,II,III)、FLT3、Lck、Lyn、Src、c-Kit、c-Fms、Raf-1、B-Raf、RET、CSF-1R。

8.根据权利要求7所述的用途,其中所述多激酶抑制剂具有

针对VEGFR(1,2,3)<200 nM的IC50,

针对PDGFR(α,β)<200 nM的IC50,和/或

针对FGFR(1,2,3)<1000 nM的IC50。

9.根据权利要求1至6中任意一项所述的用途,其中所述抗代谢物选自下组:5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-氮尿嘧啶、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯和噻替派。

10.根据权利要求1至9中任意一项所述的用途,其中所述多激酶抑制剂、所述抗代谢物或其组合以以下形式向所述患眼施用:局部眼用制剂、软膏、凝胶、持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物。

11.根据权利要求10所述的用途,其中所述多激酶抑制剂、所述抗代谢物或其组合以局部眼用制剂向所述患眼施用并且向所述患眼局部施用。

12.根据权利要求10所述的用途,其中所述局部眼用制剂是溶液、混悬液或乳液。

13.根据权利要求12所述的用途,其中所述局部眼用制剂还包含一种或多种选自下述的药学上可接受的赋形剂:稳定剂、表面活性剂、基于聚合物的运载体(carrier)、胶凝剂、有机共溶剂、pH活性组分、渗透活性组分以及具有或不具有防腐剂。

14.根据权利要求10所述的用途,其中将所述持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物注射进入所述患眼中。

15.根据权利要求14所述的用途,其中所述持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物还包含药学上可接受的赋形剂。

16.根据权利要求15所述的用途，其中持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物包含多激酶抑制剂、抗代谢物或其组合；以及选自聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PLGA)和聚乳酸聚乙醇酸共聚物的生物可降解聚合物。

17.根据权利要求1至16中任意一项所述的用途，其中对翼状胬肉患者进行施用。

18.治疗有效量的多激酶抑制剂在制备用于在不用手术去除翼状胬肉的情况下通过抑制新生血管形成和翼状胬肉生长减少治疗患者中患眼的翼状胬肉、结膜黄斑和假性翼状胬肉中的充血及其症状的眼表用药物中的用途，其中所述多激酶抑制剂是尼达尼布、其游离碱、水合物、溶剂化物或药学上可接受的盐。

19.根据权利要求18所述的用途，其中所述多激酶抑制剂具有

针对VEGFR(1,2,3)<50 nM的IC50，

针对PDGFR(α,β)<100 nM的IC50，

针对FGFR(1,2,3)<150 nM的IC50，

针对FGFR4<1000 nM的IC50，

针对FLT3<50 nM的IC50，

针对Lck<50 nM的IC50，

针对Lyn<200 nM的IC50，以及

针对Src<200 nM的IC50。

20.根据权利要求18所述的用途，其中所述多激酶抑制剂是尼达尼布的游离碱或乙磺酸尼达尼布(乙磺酸盐)。

21.根据权利要求18至20中任意一项所述的用途，其中所述多激酶抑制剂以局部眼用制剂、持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物的形式向所述患眼施用。

22.根据权利要求21所述的用途，其中尼达尼布以局部眼用制剂的形式向所述患眼施用并且向所述患眼局部施用。

23.根据权利要求22所述的用途，其中所述局部眼用制剂是溶液、混悬液或乳液。

24.根据权利要求22所述的用途，其中在所述局部眼用制剂中尼达尼布的浓度是所述制剂总量的0.001重量%至10重量%。

25.根据权利要求21所述的用途，其中所述局部眼用制剂还包含一种或多种选自下述的药学上可接受的赋形剂：稳定剂、表面活性剂、基于聚合物的运载体(carrier)、胶凝剂、有机共溶剂、pH活性组分、渗透活性组分以及具有或不具有防腐剂。

26.根据权利要求21所述的用途，其中将所述持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物注射进入所述患眼中。

27.根据权利要求26所述的用途，其中所述持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物包含尼达尼布和药学上可接受的赋形剂。

28.根据权利要求27所述的用途，其中在所述持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物中尼达尼布的量为1 μg至100 mg。

29.根据权利要求21所述的用途，其中持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物包含尼达尼布；以及选自聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PLGA)和聚乳酸聚乙醇酸共聚物的生物可降解聚合物。

用于治疗翼状胬肉的组合物和方法

[0001] 优先权的主张

[0002] 本申请主张2015年6月6日提出的美国临时专利申请序列号62/172,063和2015年6月30日提出的美国临时专利申请序列号62/186,660的权益,其每一个的全部内容均通过引用并入本申请。

技术领域

[0003] 本公开内容涉及用于治疗原发和复发翼状胬肉的眼用组合物和方法,以及更具体地涉及用于在翼状胬肉手术之前、于翼状胬肉手术同时或翼状胬肉手术之后诱导翼状胬肉从视轴/中央角膜消退、稳定翼状胬肉、减少眼部充血和翼状胬肉复发的组合物和方法。

背景技术

[0004] 翼状胬肉是一种眼表疾病,其中异常的上皮细胞和成纤维细胞生长从鼻侧结膜或颞侧结膜穿过角膜边缘延伸到角膜上。翼状胬肉患者通常经历眼部不适、充血症状并且如果病灶侵犯视轴则存在视力损伤的风险。

[0005] 发明概述

[0006] 在某些方面中,本公开内容提供了一种用于治疗原发和复方翼状胬肉的方法,所述方法通过向需要此类治疗的对象的眼部施用(1)多激酶抑制剂、(2)抗代谢物或(3)多激酶抑制剂和抗代谢物的组合实施。在某一方面中,所公开的方法稳定翼状胬肉并防止患病组织的进一步生长。在另一个方面中,所公开的方法诱导翼状胬肉从视轴/中央角膜消退。在某一方面中,所公开的多激酶抑制剂靶向VEGFR(1,2,3)和PDGFR(α,β)的激酶受体。在某一方面中,多激酶抑制剂是在向患眼局部施用的局部眼用制剂中。在某一方面中,局部眼用制剂是溶液、混悬液或乳液。在另一个方面中,多激酶抑制剂是在注射进入患眼的植入物或半固体持续释放制剂中。在某一方面中,抗代谢物是丝裂霉素C、5-氟尿嘧啶和噻替哌。在某一方面中,抗代谢物是在向患眼局部施用的局部眼用制剂中。在某一方面中,局部眼用制剂是溶液、混悬液或乳液。在另一个方面中,抗代谢物是在注射进入患眼的植入物或半固体持续释放制剂中。在某一方面中,所公开的方法通过由多激酶抑制剂和抗代谢物的组合实施。在某一方面中,多激酶抑制剂和抗代谢物的组合是在向患眼局部施用的局部眼用制剂中。在某一方面中,局部眼用制剂是溶液、混悬液或乳液。在另一个方面中,多激酶抑制剂和抗代谢物的组合是在注射进入患眼的植入物或半固体持续释放制剂中。在某一方面中,所公开的方法减少充血、异常新生血管形成和在翼状胬肉患者中的其他症状。在另一个方面中,所公开的方法防止在翼状胬肉手术后翼状胬肉复发。在某一方面中,所公开的方法在翼状胬肉手术去除之前、于翼状胬肉去除手术同时或在翼状胬肉手术去除之后实施,以减少或防止翼状胬肉复发。在某一方面中,所公开的多激酶抑制剂靶向VEGFR(1,2,3)、PDGFR(α,β)、FGFR(1,2,3,4)的最少激酶受体以及另外FLT3、Lck、Lyn和Src的最佳激酶受体。在某一方面中,所公开的多激酶抑制剂是尼达尼布。在某一方面中,所公开的方法使用局部眼用制剂。在某一方面中,制剂是水溶液、混悬液或乳液。在某一方面中,制剂中尼达尼布的浓度是

从0.001％至10％。在某一方面中，制剂是注射进入患眼的植入物或半固体持续释放制剂。在某一方面中，在植入物中尼达尼布的量是从1μg至100mg。

[0007] 在一个方面中，本公开内容提供了一种用于诱导翼状胬肉从视轴/中央角膜消退的方法，所述方法包括向需要此类治疗的对象的患眼施用治疗有效量的(1)多激酶抑制剂；(2)阻断上皮和成纤维细胞增殖的抗代谢物；或(3)其组合。在所有方面的一些实施方式中，多激酶抑制剂、抗代谢物或其组合的施用使得患眼中的翼状胬肉尺寸减小。在一些情况下，多激酶抑制剂、抗代谢物或其组合的施用使得患眼中翼状胬肉生长速率为负。

[0008] 在另一个方面中，本公开内容提供了一种用于稳定翼状胬肉的方法，所述方法包括向需要此类治疗的对象的患眼施用治疗有效量的(1)多激酶抑制剂；(2)阻断上皮和成纤维细胞增殖的抗代谢物；或(3)其组合。在一些情形下，多激酶抑制剂、抗代谢物或其组合的施用使得患眼中翼状胬肉的尺寸稳定。在一些情况下，多激酶抑制剂、抗代谢物或其组合的施用使得患眼中翼状胬肉生长速率为约零。

[0009] 在所有方面的一些实施方式中，多激酶抑制剂降低翼状胬肉中一种或多种选自下述的胞内和/或细胞表面蛋白激酶的活性：EGFR、ErbB2、ErbB3、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、TrkA、NGFR、VEGFR(1,2,3)、PDGFR(α,β)、TGF-βR(I,II,III)、FLT3、Lck、Lyn、Src、c-Kit、c-Fms、Raf-1、B-Raf、RET、CSF-1R。在一些情形下，多激酶抑制剂具有针对VEGFR(1,2,3)小于<200nM的IC50，针对PDGFR(α,β)<200nM的IC50，和/或针对FGFR(1,2,3)小于<1000nM的IC50。

[0010] 在所有方面的一些实施方式中，多激酶抑制剂选自下组阿法替尼、阿姆替尼、阿西替尼、卡博替尼、卡奈替尼、西地尼布、色瑞替尼、克莱拉尼、克唑替尼、达拉菲尼、达克替尼、达沙替尼、厄洛替尼、弗雷替尼、吉非替尼、格瓦替尼、依鲁替尼、埃克替尼、艾代拉里斯、伊马替尼、拉帕替尼、乐伐替尼、来那替尼、尼洛替尼、尼达尼布、帕博西尼、帕唑帕尼、普纳替尼、奎扎替尼、瑞格非尼、鲁索替尼、索拉菲尼、舒尼替尼、坦度替尼、提瓦替尼、替肟扎尼、曲美替尼、凡德他尼、瓦他拉尼和威罗非尼。在一些情形下，抗代谢物选自下组：丝裂霉素C、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-氮尿嘧啶、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯和噻替派。

[0011] 在所有方面的一些实施方式中，向患眼施用局部眼用制剂、软膏、凝胶、持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物形式的多激酶抑制剂、抗代谢物或其组合。在一些情形下，向患眼施用局部眼用制剂形式的多激酶抑制剂、抗代谢物或其组合并且向患眼局部施用。

[0012] 在一些情况下，局部眼用制剂是溶液、混悬液或乳液。在一些情形下，局部眼用制剂还包含一种或多种选自下述的药学上可接受的赋形剂：稳定剂、表面活性剂、基于聚合物的载体(polymer base carrier)、胶凝剂、有机共溶剂、pH活性组分、渗透活性组分以及具有或不具有防腐剂。在一些情形下，将持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物注射进入患眼中。在一些实施方式中，持续释放半固制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物还包含药学上可接受的赋形剂。在一些情形下，持续释放半固制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物包含多激酶抑制剂、抗代谢物或其组合；以及选自聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PLGA)和聚乳酸聚乙醇酸共聚物的生物可降解聚合物。

[0013] 在所有方面的一些实施方式中，对翼状胬肉患者进行施用。

[0014] 在另一个方面中，本公开内容提供了一种用于减少需要此类治疗的患者的翼状胬肉、结膜黄斑和假性翼状胬肉中的充血及其症状的方法，所述方法包括向对象患眼施用治

疗有效量的多激酶抑制剂。

[0015] 在另一个方面中，本公开内容提供了一种用于减少或防止需要此类治疗的对象的翼状胬肉复发的方法，所述方法包括向对象患眼施用治疗有效量的多激酶抑制剂。在所有方面的一些实施方式中，在手术除去翼状胬肉之前进行施用。在一些情况下，在除去翼状胬肉的手术程序期间进行施用。在一些情形下，在手术除去翼状胬肉之后进行施用。

[0016] 在所有方面的一些实施方式中，多激酶抑制剂具有针对VEGFR(1,2,3)<50nM的IC50，针对PDGFR(α,β)<100nM的IC50，针对FGFR(1,2,3)<150nM的IC50，针对FGFR4<1000nM的IC50，针对FLT3<50nM的IC50，针对Lck<50nM的IC50，针对Lyn<200nM的IC50以及针对Src<200nM的IC50。在一些情形下，多激酶抑制剂选自下组：尼达尼布{(3Z)-3-{[(4-{甲基[(4-甲基六氢吡嗪-1-基)乙酰基]氨基}苯基)氨基](苯基)亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-羧酸甲酯}、其游离碱、水合物、溶剂化物或药学上可接受的盐。在一些情况下，多激酶抑制剂是尼达尼布的游离碱或乙磺酸尼达尼布(乙磺酸盐)。

[0017] 在所有方面的一些实施方式中，向患眼施用局部眼用制剂、软膏、凝胶、持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物形式的多激酶抑制剂。在一些情形下，向患眼施用局部眼用制剂形式的尼达尼布并且向患眼局部施用。在一些情形下，局部眼用制剂是溶液、混悬液或乳液。在所有方面的一些实施方式中，在局部眼用制剂中尼达尼布的浓度是所述制剂总量的0.001重量％至10重量％。

[0018] 在所有方面的一些实施方式中，局部眼用制剂还包含一种或多种选自下述的药学上可接受的赋形剂：稳定剂、表面活性剂、基于聚合物的载体(carrier)、胶凝剂、有机共溶剂、pH活性组分、渗透活性组分以及具有或不具有防腐剂。在一些情形下，将持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物注射进入患眼中。在一些情况下，持续释放半固体制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物包含尼达尼布和药学上可接受的赋形剂。在一些情形下，在持续释放半固体剂型、持续释放固体剂型或眼用植入物中尼达尼布的量为1μg至100mg。在一些情况下，持续释放半固制剂、持续释放固体制剂或眼用植入物包含尼达尼布；以及选自聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PLGA)和聚乳酸聚乙醇酸共聚物的生物可降解聚合物。

[0019] 如在本申请中所使用的，术语“一个或多个”包括至少一个，更适宜地1个、2个、3个、4个、5个、10个、20个、50个、100个、500个等“一个或多个”所指的项目。

[0020] 术语“对象”指动物或人，或者来自动物或人的一种或多种细胞。优选地，对象是人。对象还可以包括非人灵长类动物。可以将人类对象称为患者。

[0021] 除非另有定义，否则本申请中所使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属技术领域普通技术人员的通常理解具有相同含义。本申请描述了用于本发明的方法和材料；亦可使用本领域公知的其他适宜的方法和材料。材料、方法和实施例仅是说明性的并且并非旨在进行限制。本申请提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目及其他参考文献的全部内容通过引用并入。在出现冲突的情况下，将以本说明书(包括定义)为准。

[0022] 本发明的其他特征及优点从下述详细说明和附图以及从权利要求中将显而易见。

附图说明

[0023] 本专利或申请文件含有一张彩色附图。在提出请求并支付必要费用之后，专利局将提供本专利或专利申请公开文件具有彩色附图的副本。

[0024] 图1A和1B是显示在家兔角膜缝合模型中尼达尼布的抗血管形成功效的图。图1A提供了在第12天的结果和图1B提供了在第14天的结果。显示了各治疗组的角膜新生血管形成的面积。第1组:阳性对照0.05％舒尼替尼TID;第2组:0.2％尼达尼布BID;第3组:0.2％尼达尼布TID;第4组:0.05％尼达尼布BID;第5组:0.05％尼达尼布TID;第6组:载剂对照TID。由星号符号表示比较各组对载剂的T-检验显著性水平。

[0025] 图2A和2B是显示在人类翼状胬肉小鼠模型中尼达尼布(CBT-001)的作用的图。(2A)0.2％尼达尼布减少小鼠角膜上的翼状胬肉病灶面积。第14天和第17天的翼状胬肉病灶面积明显小于第7天的基线水平。相比之下,盐水对照眼中的翼状胬肉面积在10天期间增加,且第14天和第17天显著大于第7天。(2B)0.2％尼达尼布减少角膜上的新生血管形成且对第17天的水平与第7天的基线进行比较发现减少是显著的。在盐水对照眼中,新生血管形成略有增加,但与基线无统计学显著性差异。

[0026] 图3A和3B是显示在翼状胬肉小鼠模型中舒尼替尼(CBT-003)的作用的图。(3A)0.05％舒尼替尼显示出翼状胬肉病灶面积减小的趋势,但是每一时间点处与第7天基线的差异在统计学上并不显著。盐水对照眼中的翼状胬肉面积在10天期间增加,且第14天和第17天显著大于第7天。(3B)0.05％舒尼替尼减少角膜上的新生血管形成且对第14天和第17天的水平与第7天的基线进行比较,减少是显著的。在盐水对照眼中,新生血管形成未显著改变。

[0027] 图4A和4B是显示在翼状胬肉小鼠模型中丝裂霉素(CBT-002)的作用的图。(4A)0.002％丝裂霉素显示出翼状胬肉病灶面积减小的趋势,但是每一时间点处与第7天基线的差异在统计学上并不显著。盐水对照眼中的翼状胬肉面积增加,且在第10天、第14天和第17天显著大于第7天。(4B)0.002％丝裂霉素减少角膜上的新生血管形成且对第17天的水平与第7天的基线进行比较,减少是显著的。在盐水对照眼中,新生血管形成未显著改变。

[0028] 图5A和5B是显示在翼状胬肉小鼠模型中尼达尼布(CBT-001)与丝裂霉素(CBT-002)的组合的作用的图。(5A)盐水对照眼中的翼状胬肉面积增加,且第14天和第17天显著大于第7天,而联合治疗组中面积未出现显著增加。(5B)在盐水和联合治疗组中新生血管形成面积未显著改变。

[0029] 发明详述

[0030] 翼状胬肉是一种眼表疾病,其中纤维血管生长从鼻侧结膜或颞侧结膜穿过角膜边缘延伸到角膜上。翼状胬肉患者通常经历眼部不适、充血症状并且如果病灶侵犯视轴则存在视力损伤的风险。翼状胬肉的发病与终生日光照射及其他风险因素正相关,如年龄增长、男性性别及在农村居住,戴眼镜或戴帽子已被证明具有保护作用。此外,翼状胬肉在某些职业人群中更常见,如焊工、体力劳动者和户外工作者,这反映了紫外线(UV)暴露在该疾病发病机制中的主要作用。

[0031] 通常将翼状胬肉认为是良性肿瘤,因为其具有侵略性生长习性和复方倾向,但是其不会转移。目前对翼状胬肉发病机制的认识是其涉及多个过程,可分为遗传因素、环境触发因素(UV光、病毒感染)和维持其生长的因素(细胞因子、生长因子和基质金属蛋白酶)。其中,长期UV暴露是翼状胬肉发病机制中的单一最重要因素。UV暴露与翼状胬肉之间的关系得到了流行病学研究及其与其他UV相关病况(如光老化皮肤、白内障、气候性滴状角膜病变以及鳞状细胞癌和基底细胞癌)之间相关性的良好支持。诸如氧化应激和生长因子受体

(GFR)信号转导等UV活化的分子机制导致维持翼状胬肉生长的效应物分子(如细胞因子、生长因子和基质金属蛋白酶)的合成和分泌。UV是众所周知的氧化应激诱导物和皮肤光化促进剂。由UV触发的氧化应激通过促分裂原活化蛋白激酶途径介导表皮生长因子受体(EGFR)及随后的下游信号转导的活化。

[0032] 目前,尚无经批准用于治疗翼状胬肉的药物疗法。翼状胬肉切除联合结膜自体移植物移植仍是治疗原发性和复发性翼状胬肉两者的首选方法。尽管可以将很多这些病灶容易地除去以使得外科医师和患者两者开始均很满意,但是可能会发生翼状胬肉复发。已于翼状胬肉手术同时或在翼状胬肉手术后使用诸如5-FU和MMC等的抗代谢物以降低翼状胬肉的复发率(Almond等,Pterygium:Techniques and Technologies for Surgical Success.Hovanesian JA.Ed.SLACK Incorporated.2012;pp 55-63)。

[0033] 翼状胬肉是一种多因素疾病且若干生长因子(如VEGF和PDGF)是潜在的病理学因素。然而,尚未研发出针对这些生长因子以治疗该疾病的药物。已在世界各地的门诊翼状胬肉患者中对抗-VEGF抗体贝伐单抗和雷珠单抗进行了测试,但是结果是高度可变的且不清楚使用抗体的此类治疗是否有效。一些研究报道贝伐单抗能够阻止翼状胬肉生长,但是大多数研究报道了阴性结果。到目前为止,还没有关于翼状胬肉临床试验的小分子抗血管生成药物的报道。最近仅有两个出版物研发了人类翼状胬肉小鼠模型(Lee等,Graefes Arch ClinExpOphthalmol.2014;252(4):609-18;Cox等,Ophthalmology.2010;117(9):1782-91)。此前没有在该模型中测试过抗血管生成药物。在下文中,本发明人首次在小鼠模型中证明了具有抗血管生成活性的多激酶抑制剂有效抑制和/或稳定翼状胬肉生长和减小翼状胬肉组织病灶的尺寸。此外,本发明人证明了抗代谢物提供了类似的结果。本公开内容部分基于这些新发现。因此,本公开内容提供了施用多激酶抑制剂、抗代谢物或多激酶抑制剂与抗代谢物的组合通过稳定疾病和诱导消退治疗翼状胬肉的组合物和方法。

[0034] 如在本申请中所使用的,术语“翼状胬肉消退”意指患眼中翼状胬肉的尺寸减小或降低。例如,术语“翼状胬肉消退”意指患眼中翼状胬肉的尺寸减小或降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。

[0035] 如在本申请中所使用的,术语“眼部充血”或“充血”指眼白(巩膜)中的血液过量引起的眼睛发红。术语“减少充血”意指使患眼中红色减少和/或白色增加。可以通过本领域技术人员熟知的方法(包括专业人士的目测评估)确定或测量红色减少和/或白色增加。

[0036] 如在本申请中所使用的,术语“稳定翼状胬肉”或“翼状胬肉尺寸的稳定”指意味着保持患眼中翼状胬肉的尺寸。

[0037] 如在本申请中所使用的,术语“翼状胬肉复发”意指在原发翼状胬肉除去(例如,手术除去)后,在眼中再出现翼状胬肉。

[0038] 如在本申请中所使用的,术语“治疗有效”和“有效量”指试剂有效产生所期望的药理学、治疗或预防结果的量。药理学有效量使得病症的一种或多种症状改善,或防止病症进展,或引起病症消退,或预防病症。例如,关于诱导翼状胬肉消退,治疗有效量指使翼状胬肉尺寸减少至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、

至少85％、至少90％、至少95％或至少100％的治疗剂的量。

[0039] 本申请所述方法中的治疗有效剂量可以由治疗医师确定。例如，医师可以使用多激酶抑制剂或抗代谢物的生产厂商推荐剂量开始治疗，并根据医师对治疗效果的观察来进行调整。本申请和实施例中提供了进一步的指导。此外，可以进行临床试验以确定在治疗患者群体时有效产生统计学上显著的治疗作用的剂量。

[0040] 短语“或其组合”或“与……组合”旨在指提供第一药剂连同第二药剂(如第二抑制性核酸分子或化疗剂)的所有形式的施用，其中这两种药剂同时或以任何顺序相继施用。对于拟彼此之间组合施用的两种或更多种药剂而言，这些药剂不需要同时或于同一制剂中施用。彼此组合施用的药剂在向其递送药剂的对象中同时存在或具有生物活性。可以通过经验监测或通过使用药剂已知的药代动力学性质计算容易地确定药剂在对象中的存在情况。

[0041] 在本申请中使用的术语“治疗(treatment、treating、treat)”等通常指获得所需的药理学和/或生理学效应。该效应就完全或部分防止疾病或其症状而言可以是预防性的和/或就部分或完全稳定或治愈疾病和/或归因于该疾病的不良反应而言可以是治疗性的。术语“治疗”包含对在哺乳动物(特别是人类)中的疾病的任何治疗，并且包括：(a)在可能易患疾病或症状但尚未诊断为患有该疾病或症状的对象中防止疾病和/或症状的出现；(b)抑制疾病和/或症状，即阻止其发展；或(c)减轻疾病症状，即引起疾病和/或症状消退。需要治疗的那些包括已患病的那些(例如，患有癌症的那些、患有感染的那些等等)以及希望预防的那些(例如，癌症易感性增加的那些、感染可能性增加的那些、怀疑患有癌症的那些、怀疑患有感染的那些等等)。

[0042] 如在本申请中所使用的，术语“多激酶抑制剂”(MKI)指减少或抑制两种或更多种激酶(包括例如胞内和/或细胞表面蛋白激酶)的表达或活性的药物化合物(例如，小分子)。

[0043] 应理解，如在本申请中所使用的，“小分子”指分子量小于2,000道尔顿，更优选地在200至1,000道尔顿之间，以及甚至更优选地在200至700道尔顿之间的化学化合物。优选地，这些小分子是有机小分子。在某些实施方式中，“小分子”不包括肽或核酸分子。

[0044] 用于本申请所述的方法中的示例性多激酶抑制剂显示了某些激酶抑制性质。例如，用于本申请所述的方法中的多激酶抑制剂可以下述激酶抑制性质：针对VEGFR(1,2,3)的IC50为IC_{50}<200nM，针对PDGFR(α,β)的IC_{50}<200nM以及针对FGFR(1,2,3)的IC_{50}<1μM。

[0045] 用于本申请所述的方法中的示例性多激酶抑制剂包括例如阿法替尼、阿姆替尼、阿西替尼、卡博替尼、卡奈替尼、西地尼布、色瑞替尼、克莱拉尼、克唑替尼、达拉菲尼、达克替尼、达沙替尼、厄洛替尼、弗雷替尼、吉非替尼、格瓦替尼、依鲁替尼、埃克替尼、艾代拉里斯、伊马替尼、拉帕替尼、乐伐替尼、来那替尼、尼洛替尼、尼达尼布、帕博西尼、帕唑帕尼、普纳替尼、奎扎替尼、瑞格非尼、鲁索替尼、索拉菲尼、舒尼替尼、坦度替尼、提瓦替尼、替肟扎尼、曲美替尼、凡德他尼、瓦他拉尼和威罗非尼。

[0046] 尼达尼布{(3Z)-3-{[(4-{甲基[(4-甲基六氢吡嗪-1-基)乙酰基]氨基}苯基)氨基](苯基)亚甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-羧酸甲酯}是如本申请所述的多激酶抑制剂的例子。尼达尼布主要抑制受体酪氨酸激酶，包括例如血管内皮生长因子受体(VEGFR 1-3)、血小板衍生的生长因子受体(PDGFRα和β)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR 1-4)及其他(见下表1)，且尼达尼布显示出了独特的激酶抑制性质。

[0047] 表1：

[0048]

激酶靶点	IC_{50}（nM）					
	尼达尼布	舒尼替尼	凡德他尼	索拉菲尼	帕唑帕尼	瓦他拉尼
VEGFR1	34	21		9	7	77
VEGFR2	21	34	40	28	15	37
VEGFR3	13	3		7	2	660
PDGFRα	59	143		933	73	
PDGFRβ	65	75		1129	215	580
FGFR1	69	437		64	80	
FGFR2	37	852			350	
FGFR3	108	314			138	
FGFR4	610					
FLT3	26	4		45	619	
LCK	16	95			379	
Lyn	195					
Src	156					
c-Kit		40		1862	48	730
c-Fms		5			6	
Raf-1				6		
B-Raf				22		
RET		232	?			
CSF-1R						
EGFR			?			

[0049]

	阿西替尼	西地尼布	瑞格非尼	替肪扎尼	莫特塞尼	利尼伐尼
VEGFR1	0.1	5	13	30	2	3
VEGFR2	0.2	0.5	4.2	6.5	3	4
VEGFR3	0.2	3	46	15	6	190
PDGFRα	5	36		40	84	
PDGFRβ	16	5	22	49		66
FGFR1		26	202	530		
FGFR2						
FGFR3						

[0050]

FGFR4						
FLT3						4
LCK						
Lyn						
Src		130		960		
c-Kit	1.7		7	78	8	14
c-Fms						
Raf-1			2.5			
B-Raf			19			
RET					59	
CSF-1R	73	110				3
EGFR						
尼达尼布的数据来自 Hilberg 等，Cancer Res 2008; 68 (12), 4774-4782. 舒尼替尼、索拉菲尼和帕唑帕尼的数据来自 British Journal of Cancer 2009; 101, 1717-1723. 其他数据来自 selleckchem 数据库。对于舒尼替尼而言，一些其他靶点未列出。						

[0051] 如在本申请中所使用的，术语“抗代谢物”指抑制代谢物的利用且从而减少、防止或抑制快速分裂细胞的生长的药物化合物。例如，本公开内容的抗代谢物可以通过不同机制抑制DNA复制，从而导致减少、防止或抑制细胞分裂。用于本申请所述的方法中的示例性抗代谢物包括例如嘌呤和嘧啶类似物，如5-氟尿嘧啶(5-FU)、抗生素，如丝裂霉素-C(MMC)和抗叶酸化合物，如甲氨蝶呤。用于本申请所述的方法中的示例性抗代谢物包括例如丝裂霉素C、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-氮尿嘧啶、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯和噻替派。

[0052] 丝裂霉素-C(MMC)是本申请所述的抗代谢物的例子。MMC是抗生素和抗肿瘤药，其经过还原活化成为强效烷化剂。在缺氧条件下，其通过通常在鸟嘌呤N2位处交联DNA来干扰DNA复制，因此其在活跃分裂的细胞中最有效。在有氧条件下，其产生能够非特异性干扰RNA和蛋白质合成的有毒氧自由基。已将其作为特别是针对胃肠道、胰腺、肺和乳腺肿瘤的静脉内使用的抗肿瘤药。其亦用于针对膀胱癌的血管内应用。

[0053] 5-FU是本申请所述的抗代谢物的例子。5-FU是氟化嘧啶并且据信其主要抗代谢作用是抑制胸苷酸合成酶，其导致缺乏用于产生DNA的胞内胸腺嘧啶。5-FU的其他作用归因于抑制其他酶或将其代谢物掺入RNA中。

[0054] 多激酶抑制剂和抗代谢物是本领域普通技术人员熟知的并且通常用于治疗癌症。

[0055] 本申请所述的组合物和方法用于治疗处于翼状胬肉或结膜黄斑或假翼状胬肉早期的患者，其中患者经历眼部不适、充血、刺激、视力模糊、异物感和疼痛，治疗目标是减少充血和症状。例如，本公开内容提供了使用在适宜眼用剂型中的多激酶抑制剂尼达尼布以减少充血和其他症状的治疗组合物和方法。

[0056] 本申请所述的组合物和方法还用于治疗处于翼状胬肉晚期的患者，其中纤维血管

生长从结膜跨越角膜边缘延伸至中央角膜以侵犯视轴，裸眼巩膜翼状胬肉切除联合自体球结膜移植或联合羊膜移植将是治疗的首选方法。尽管随着手术技术和辅助疗法的进步，复发的风险已经显著减小，但是复发仍是对外科医师和患者的重大问题。为了防止翼状胬肉复发，本公开内容提供了使用在适宜眼用剂型中的尼达尼布以减少翼状胬肉复发的治疗组合物和方法。

[0057] 本申请所述的组合物和方法还用于治疗充血和减少与其相关的症状，如实施例1中提供的家兔缝合模型研究中所示。在该实施例中，尼达尼布在抑制角膜中缝线诱导的新生血管形成中具有极好的功效。下表2显示了与载剂组相比，使用尼达尼布治疗的眼中新生血管面积的变化百分率显著减少。尼达尼布的效能取决于给药浓度和给药频率方案。有趣的是，在减少新生血管面积方面，尼达尼布显示出优于舒尼替尼的明确趋势。尽管两种激酶抑制剂具有大量的靶点重叠，但是在该家兔模型中观察到不同的效能。尼达尼布的另一个优点是与舒尼替尼相比其抑制较少数量的靶点，这使得其具有更好的安全性界限和更高的剂量。事实上，如实施例1中所示，在舒尼替尼组给药期间，在1只家兔中观察到了具有不完全晶状体混浊的异常晶状体的潜在毒性，而在尼达尼布组中未观察到。此外，在体内角膜缝合家兔模型研究(其中将缝线置于家兔角膜中并用舒尼替尼给药7天)中，在第1天观察到了前房细胞反应(Perez-Santonja JJ等，Am J Ophthalmol.2010;150(4):519-528)。在整个给药期间观察到了虹膜表面黄色染色，这表明舒尼替尼沉积于虹膜表面上。舒尼替尼沉积于虹膜的下象限上，在瞳孔边缘处开始且在一定程度上扩展至瞳孔与前房角之间，这可能潜在地导致长期毒性效应。而且，在>3.3μg/mL的浓度下在与人角膜上皮细胞一起孵育24小时后观察到舒尼替尼显著的毒性(Bayyoud T等，Current Eye Research,39(2):149-154,2014)。

[0058] 表2:与第7天基线相比新生血管面积平均变化百分率(-号表示减少)

[0059]

	0.05%舒尼替尼 TID	0.2%尼达尼布 BID	0.2%尼达尼布 TID	0.05%尼达尼布 BID	0.05%尼达尼布 TID	载剂 TID
第10天（治疗后2天）	10.80	12.09	-16.84	64.08	1.99	199.68
相对于舒尼替尼的P值		0.96	0.247	0.090	0.783	0.003
第12天（治疗后4天）	49.72	37.15	-13.80	45.56	-27.87	189.01
相对于舒尼替尼的P值		0.67	0.074	0.917	0.016	0.079
第14天（治疗后6天）	98.38	73.51	-1.51	99.48	32.66	349.43
相对于舒尼替尼的P值		0.54	0.009	0.984	0.093	0.057

[0060] 尼达尼布和舒尼替尼两者均抑制关键VEGFR和PDGFR家族，且有几个不重叠的靶点(见表1)。但是尼达尼布独特的激酶靶点集合似乎使其比舒尼替尼更加有效和安全，这表明尼达尼布可能是用于减少角膜新生血管形成的最有效的多激酶抑制剂之一。将在特定最大体外IC50下抑制下述胞内和/或细胞表面蛋白激酶的独特性质：VEGFR(1,2,3)(IC50<50nM)、PDGFR(α,β)(IC50<100nM)、FGFR(1,2,3)(IC50<150nM)、FGFR4(IC50<1000nM)、FLT3(IC50<50nM)、Lck(IC50<50nM)、Lyn(IC50<200nM)和Src(IC50<200nM)。三个靶点FGFR4、Lyn和Src不被舒尼替尼和其他常用激酶抑制剂所抑制，且可以使用这些靶点将尼达尼布与舒尼替尼和其他激酶抑制剂相区分。此外，尼达尼布对FGFR1-3的效力显著高于舒尼替尼，这可能也有助于尼达尼布在角膜缝合家兔模型中具有优越的效能。

[0061] 本申请所述的组合物和方法还用于治疗处于翼状胬肉晚期的患者，其中纤维血管生长从结膜延伸至角膜边缘和角膜。在翼状胬肉中期时，目标是稳定翼状胬肉进展以推迟或避免除去翼状胬肉的手术或者甚至诱导翼状胬肉从视轴/中央角膜消退。为了达到这一目标，本公开内容提供了使用在适宜眼用剂型中的多激酶抑制剂、抗代谢物或这两者的组合的治疗组合物和方法。

[0062] 在下述实施例2中提供了使用多激酶抑制剂治疗患眼以稳定翼状胬肉和诱导翼状胬肉消退的组合物和方法的实例，其中显示了此类组合物对免疫缺陷小鼠角膜上的人翼状胬肉细胞生长的作用。在该研究中，尼达尼布和舒尼替尼预防小鼠角膜上人翼状胬肉的生长并且尼达尼布显著减小翼状胬肉的尺寸。如下文中提供的表3中所示，翼状胬肉细胞在整个治疗期生长直至第17天，而在使用尼达尼布、舒尼替尼、MMC或者尼达尼布与MMC的组合治疗的组中，翼状胬肉细胞不生长或在使用尼达尼布的情况下消退。因此，本发明人从小鼠模

型中获得的新观点表明使用诸如尼达尼布或舒尼替尼等的多激酶抑制剂使翼状胬肉停止生长或者甚至诱导翼状胬肉组织消退是可能的。作为实例，在本申请所述的组合物和方法中使用的多激酶抑制剂的靶激酶性质可以在特定体外IC_{50}下靶向下述激酶：VEGFR(1,2,3)(IC_{50}<200nM)、PDGFR(α,β)(IC_{50}<200nM)、FGFR(1,2,3)(IC_{50}<1μM)。

[0063] 表3：翼状胬肉病灶占角膜面积的百分率(第7天为基线)

[0064]

变化%	第7天		第10天		第14天		第17天	
	盐水	药物	盐水	药物	盐水	药物	盐水	药物
载剂	15.4	16.2	20.9	18.3	23.6	24.3	28.3	25.4
0.2%尼达尼布	17.2	34.0	20.1	27.3	25.9*	26.5*	30.1**	25.9*
0.002% MMC	17.0	30.9	24.8*	27.5	26.1*	26.8	29.9*	24.0
0.05%舒尼替尼	13.7	23.3	15.9	21.3	20.6*	19.1	24.8*	17.6
0.2%尼达尼布+0.002% MMC	16.8	22.0	23.9	27.8	28.5*	26.4	32.5*	30.6
与第7天比较的T检验：P<0.05,*;P<0.01,**;P<0.001,***								

[0065] 本申请所述的组合物和方法还用于使用上皮细胞和成纤维细胞增殖的抗代谢物抑制剂治疗患者以稳定翼状胬肉和诱导翼状胬肉消退(见实施例2)。如上述表3中所示，丝裂霉素C(MMC)能够阻止人翼状胬肉细胞的生长并显示出减小角膜上翼状胬肉组织尺寸的趋势。

[0066] 考虑到翼状胬肉的多因素性质，可能需要通过药物组合进行治疗以达到最佳作用。如图3中所示，使用尼达尼布与MMC的组合治疗的角膜上的翼状胬肉细胞未显示出显著生长，而盐水对照则显著生长。

[0067] 制剂和给药方案

[0068] 本申请所述的方法包括药物组合物的生产和使用，其包括通过本申请所述的方法鉴定作为活性成分的化合物。还包括药物组合物本身。

[0069] 药物组合物通常包含药学上可接受的赋形剂。如在本申请中所使用的，用语“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的载体”包括与药物施用相容的盐水、溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。

[0070] 用于将适宜的药物组合物制剂的方法是本领域公知的，参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,2005;以及Drugs and the Pharmaceutical Sciences:a Series of Textbooks and Monographs(Dekker,NY)系列书籍。例如，用于眼科应用的溶液、混悬液或乳液可以包含下述组分：无菌稀释剂，如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂；抗细菌剂；抗氧化剂；螯合剂；缓冲剂，如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐以及张力调节剂，如氯化钠或右旋糖。可以使用酸或碱(如盐酸或氢氧化钠)调节pH。

[0071] 适于注射使用的药物组合物可以包含无菌水溶液(若可溶于水)或分散液以及用于即时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。其在生产和储存的条件下应该是稳定的，并且必须防止诸如细菌和真菌等微生物的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其适宜的混合物。可以例如通过使用包衣(如卵磷脂)、通过在分散液情况下维持所需粒径以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过使用各种抗细菌和抗真菌剂防止微生物的作用，例如对羟

基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在很多情况下，在组合物中包含等渗剂，例如糖、多元醇(如甘露醇、山梨醇)以及氯化钠将是优选的。可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射组合物的延长吸收。

[0072] 可以通过下述步骤制备无菌可注射溶液：将所需量的活性化合物掺入具有一种上文所列成分或这些成分的组合(根据需要)的适当溶剂中，随后过滤除菌。在通常情况下，通过将活性化合物掺入无菌载剂中制备分散液，该无菌载剂含有基本分散介质和来自上文所列出那些的所需的其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥，其由其此前的无菌过滤溶液生产活性成分加上任意其他所需成分的粉末。

[0073] 在一个实施方式中，使用将保护治疗化合物抵抗体内快速消除的载体制备治疗化合物，如控释制剂，包括植入物和微囊化递送系统。可以使用生物可降解的生物相容性聚合物，如乙烯基乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。可以使用标准技术制备或以商业方式获得此类制剂。

[0074] 可以将药物组合物连同施用说明书一起置于容器、包装或分配器中。

[0075] 可以局部施用或以半固体制剂或固体植入物的注射剂形式施用，或者通过本领域公知的任意其他适宜方法施用包含本申请所述的多激酶抑制剂、抗代谢物或多激酶抑制剂与抗代谢物的组合的组合物和制剂。尽管可以原样使用本申请所公开的药剂，但是优选的是以药物制剂的形式施用药剂，例如与根据预期给药途径和标准药物实践选择的合适的药物赋形剂、稀释剂或载体混合。药物制剂包含至少一种与药学上可接受的赋形剂、稀释剂和/或载体联合的活性化合物。

[0076] 组合物或制剂的施用可以是每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或更高频率。在治疗的治疗维持期可以降低频率，例如以每两天或三天一次代替每天一次或每天两次。可以根据治疗医师的判断调整剂量和施用频率，例如考虑使用本发明方法所治疗病况的疾病的临床指征、病理学指征以及临床和亚临床症状。

[0077] 应当认识到的是，用于治疗中所需的本申请所公开的药剂的量将随施用途径、所需治疗的病况的性质以及患者的年龄、体重和病况而改变且最终将由主治医师来决定。组合物通常将含有有效量的单独或组合的活性药剂。可以根据动物实验确定初始剂量，且可以根据本领域公认的实践来进行用于人类给药的剂量的缩放。

[0078] 治疗长度(即，天数)将由治疗对象的医师容易地确定；然而，治疗天数可在约1天至约365天范围内变化。如本发明方法所提供的，可以在治疗期间对疗效进行监测以确定治疗是否成功，或者是否需要额外的(或修改)治疗。

[0079] 治疗化合物的剂量、毒性和疗效可以在细胞培养物或实验动物中通过标准药物程序确定，例如用于确定LD50(对群体的50％致死的剂量)和ED50(在群体的50％中治疗有效的剂量)的程序。多激酶抑制剂、抗代谢物的剂量和剂型及其在组合疗法中的个别剂量强度可以由本领域普通技术人员容易地确定，且可以例如在根据本领域公知的标准方法确定剂量、安全性和有效性的动物模型中和在文献中报道的临床研究中获得。确切的制剂、使用途径和剂量可以由个别医师根据患者的病况来选择。

[0080] 多激酶抑制剂的剂量强度包括例如约0.001至约100.0mg、约0.01至约90mg、约0.1mg至约75mg、约0.25至约50mg、约0.5至约25mg、约0.75至约20mg、约1.0至约15mg、约

1.25至约10mg、约1.5至约5.0mg、约1.75至约2.5mg，例如0.001mg、0.01mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2.0mg、2.5mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、25.0mg、30.0mg、40.0mg、50.0mg、60.0mg、75.0mg或100.0mg的多激酶抑制剂。例如，尼达尼布的剂量强度包括例如0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2.0mg、2.5mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、25.0mg、30.0mg、40.0mg、50.0mg、60.0mg、75.0mg或100.0mg的尼达尼布。

[0081] 用于本发明方法中的组合物可以包含以组合物总量的重量或体积计0.001％至10％浓度的多激酶抑制剂。例如，水性组合物包含0.001％、0.01％、0.1％、0.5％、1.0％、1.5％、2.0％、5.0％或至多10％的尼达尼布。

[0082] 抗代谢物的剂量强度包括例如约0.001至约100.0mg、约0.01至约90mg、约0.1mg至约75mg、约0.25至约50.0mg、约0.5至约25mg、约0.75至约20mg、约1.0至约15mg、约1.25至约10mg、约1.5至约5.0mg、约1.75至约2.5mg，例如0.001mg、0.01mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2.0mg、2.5mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、25.0mg、30.0mg、40.0mg、50.0mg、60.0mg、75.0mg或100.0mg的抗代谢物。例如，MMC的剂量强度包括例如0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2.0mg、2.5mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、25.0mg、30.0mg、40.0mg、50.0mg、60.0mg、75.0mg或100.0mg的MMC。

[0083] 用于本发明方法中的组合物可以包含以组合物总量的重量或体积计0.001％至10％浓度的抗代谢物。例如，水性组合物包含0.001％、0.01％、0.1％、0.5％、1.0％、1.5％、2.0％、5.0％或至多10％的MMC。

[0084] 如本领域技术人员所熟悉的，向眼部施用的水溶液可以是粒子滴管或吸管或其他专用无菌装置的“滴”或数滴(例如，多激酶抑制剂溶液、抗代谢物溶液或其组合)的形式。此类滴通常将是以体积计至多50微升，但可能更少，例如少于10微升。

实施例

[0085] 在下述实施例中进一步描述了本发明，这些实施例并不限制在权利要求书中所描述的本发明的范围。

[0086] 实施例1:新生血管形成和充血的家兔角膜缝合模型

[0087] 建立家兔角膜缝合模型以评估药物对角膜新生血管形成的影响(Ko等，Cornea.2013;32(5):689-695;Pérez-Santonja等，Am J Ophthalmol.2010;150(4):519-528)。在该模型中研究了尼达尼布的抗新生血管形成活性。

[0088] 局部眼用制剂

[0089] 制备包含在含10％2-羟丙基β环糊精的磷酸盐缓冲溶液(pH 7.4)中的0.2％或0.05％尼达尼布的局部组合物。此外，在相同载剂中制备包含0.05％舒尼替尼的组合物作为阳性对照。

[0090] 动物和治疗程序

[0091] 使用36只雌性新西兰白兔进行研究。简言之，第1天将5个缝线置于各动物右眼的上角膜中以诱导新生血管形成。如表4中所述治疗动物的两只眼睛。

[0092] 表4：

[0093]

给药期	组别	治疗	给药频率	雌性数量
第1天至第7天	1	盐水	每天一次	6只雌性
	2	盐水	每天一次	6只雌性
	3	盐水	每天一次	6只雌性
	4	盐水	每天一次	6只雌性
	5	盐水	每天一次	6只雌性
	6	盐水	每天一次	6只雌性
第8天至第15天	1	0.05%舒尼替尼溶液	TID	6只雌性
	2	0.2%尼达尼布溶液	BID	6只雌性
	3	0.2%尼达尼布溶液	TID	6只雌性
	4	0.05%尼达尼布溶液	BID	6只雌性
	5	0.05%尼达尼布溶液	TID	6只雌性
	6	盐水（OD），载剂（OS）	TID	6只雌性

[0094] BID:每天两次(相隔约10至12小时)。TID:每天三次(相隔约6小时至8小时)。OD＝右眼。OS＝左眼。

[0095] 两只眼均给药,给药体积约40μL/眼。

[0096] 注意:第1天盐水的第一个剂量在缝线放置后4小时给药。

[0097] 在研究期间,密切观察动物的各种眼部症状以及包括体重在内的一般身体状况。在第7、10、12、14、21、28天采集眼部图像用于分析。

[0098] 数据分析

[0099] 使用NIH ImageJ®软件分析眼部图像。将各图像在ImageJ®中打开,使用照片中的标尺校准刻度并通过选择工具选择缝线附近角膜上的新生血管形成面积。通过软件中的计算工具计算面积(mm^2),在excel中记录,并且捕获并保存图像。使用双尾t-检验确定成对的组是否显著不同。为了便于比较,将结果绘制成平均值及标准偏差的直方图。

[0100] 结果和讨论

[0101] 将本研究的结果总结在下图1A和1B以及表5中。结果表明尼达尼布对家兔角膜中缝线诱导的新生血管形成具有显著的抑制作用。与0.05％尼达尼布相比,0.2％尼达尼布(更高剂量)显示出改善的效能,同时与BID给药相比,TID给药(更频繁的给药方案)显示出改善的效能。令人吃惊的是,在此模型中在减少新生血管面积方面尼达尼布显示出优于阳性对照舒尼替尼的明显趋势。

[0102] 在家兔缝合模型中,此前已经显示出舒尼替尼比抗-VEGF抗体贝伐单抗更有效地抑制血管形成(Ko等,Cornea.2013;32(5):689-695;Pérez-Santonja等,Am J Ophthalmol.2010;150(4):519-528)。其观察结果表明靶向多种受体酪氨酸激酶通路的小分子激酶抑制剂可能优于靶向非常有选择性的通路的抗体药物。本发明的结果显示在缝合模型中尼达尼布也极有效地抑制新生血管形成。相当意外的是,本发明人发现具有大量激酶靶点重叠的激酶抑制剂仍能够具有不同效能。尽管尼达尼布和舒尼替尼两者均抑制关键VEGFR家族,但是其具有若干非重叠靶点。如表1中所示,尼达尼布的靶点性质不同于舒尼替尼以及在研究界认为非常相似的几个其他MKI的靶点性质。尼达尼布的特殊激酶靶点集合似乎提供了至少两个令人吃惊的优点:1)其使尼达尼布成为比舒尼替尼更有效的新生血管形成的高效抑制剂,如在家兔缝合模型中所示的;2)与舒尼替尼相比其靶向更少的激酶,使

得其具有更好的安全性界限和更高的剂量。因此，应当理解的是，尼达尼布与舒尼替尼相比显示出改善的效能和更好的安全性性质。

[0103] 表5：新生血管面积(mm^2)相对于舒尼替尼对照的T检验P值

[0104]

	0.05%舒尼替尼 TID	0.2%尼达尼布 BID	0.2%尼达尼布 TID	0.05%尼达尼布 BID	0.05%尼达尼布 TID	载剂 TID
第 10 天（治疗后 2 天）	3.58	3.32	2.48	5.97	3.23	10.09
相对于舒尼替尼的 P 值		0.819	0.283	0.04	0.780	0.004
第 12 天（治疗后 4 天）	4.62	4.15	2.56	5.03	2.14	8.91
相对于舒尼替尼的 P 值		0.697	0.153	0.749	0.055	0.03
第 14 天（治疗后 6 天）	5.96	5.44	2.88	7.20	4.01	13.16
相对于舒尼替尼的 P 值		0.750	0.024	0.532	0.159	0.002

[0105] 此前在癌症研究中的发现支持了我们主张的原理，在癌症研究领域中广泛使用MKI。对于癌症而言，一些具有大量重叠靶点的MKI仍可能在患者中具有极为不同的效能。例如，在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中测试了许多具有重叠靶点的小分子MKI，但有趣的是，仅尼达尼布显示出效能且经批准用于与其他药物的联用疗法中(Hall RD等，Transl Lung Cancer Res.2015;4(5),515-23)。像这样的观察结果表明激酶抑制剂的靶向性质能够显著影响在某些适应症中的效能。

[0106] 我们的新观点总结如下：第一，在通常情况下，具有某些靶向性质的小分子MKI对于治疗异常角膜新生血管形成优于抗体药物。尽管此前的研究暗示了此结果，但是其是基于贝伐单抗与舒尼替尼之间单对比较。现在，我们对尼达尼布的研究更有力地支持该理论。第二，我们的新想法是，每个NKI都具有其独特的靶向性质且并非所有的MKI均将在治疗翼状胬肉症状中同样安全和有效。不受理论的束缚，我们相信尼达尼布提供了独特的性质，其将提供用于翼状胬肉的最有效且安全的治疗之一。

[0107] 总之，尼达尼布独特的靶向性质能够使其成为用于治疗翼状胬肉的更加有效且安全的药物。尼达尼布比舒尼替尼更有效地抑制FGFR1-3。其还抑制不是舒尼替尼靶点的FGFR4、Lyn、Src(见背景部分中的表1)。此外，预计尼达尼布与舒尼替尼相比具有更好的安全性性质，因为与相同类型的化合物相比，已知舒尼替尼命中更多的激酶(Kumar等，Br J Cancer.2009;101(10):1717-23)并且其抑制一些未列于表1中的其他激酶。这些激酶中的

一些(如CaMK家族)对于正常细胞的功能很重要且其抑制可能具有安全性问题。

[0108] 实施例2:人翼状胬肉小鼠模型

[0109] 描述了人翼状胬肉小鼠模型以评估人翼状胬肉在免疫缺陷小鼠角膜上的生长(Lee等,Graefes Arch ClinExpOphthalmol.2014;252(4):609-18)。本研究考察了若干药物对翼状胬肉生长的作用。药物是尼达尼布、舒尼替尼和丝裂霉素C。

[0110] 局部眼用制剂

[0111] 在含10%2-羟丙基β环糊精的磷酸盐缓冲溶液(pH 7.4)中制备待测物。在下述章节中披露了制剂的详细信息。

[0112] 动物

[0113] 将7周龄雄性无胸腺裸鼠置于无病原体条件下的顶部有过滤器的封闭笼中适应。

[0114] 人翼状胬肉原代细胞培养

[0115] 从手术切除后收集的标本分离人翼状胬肉上皮细胞(hPEC)并对其进行培养。所有参与者在已接受该研究的全面说明之后提供书面知情同意书。在添加了10%小牛血清、0.5%二甲亚砜和1%抗生素/抗微生物剂的DMEM/F12培养基中将新鲜翼状胬肉标本在包被了胶原(大鼠尾I型胶原)的表面上培养3天,在此期间细胞从外植体迁移。然后,移除外植体并将培养基变为具有5%BCS和1%抗生素/抗微生物剂的角质细胞无血清培养基以进一步促进上皮细胞生长。

[0116] 人翼状胬肉的诱导

[0117] 通过i.p.注射用于结膜下注射氯胺酮(30mg/kg)和隆朋(2.5mg/kg)来麻醉小鼠。在第0天通过在双眼的鼻侧结膜下空间注射1×10^4个hPEC诱导小鼠中的翼状胬肉。在7天后,对使用hPEC诱导的小鼠进行测试。

[0118] 治疗

[0119] 对动物进行如下治疗:

[0120] 第1组:右眼载剂和左眼盐水;

[0121] 第2组:右眼0.2%尼达尼布和左眼盐水;

[0122] 第3组:右眼0.002%丝裂霉素和左眼盐水;

[0123] 第4组:右眼0.05%舒尼替尼和左眼盐水;

[0124] 第5组:右眼0.2%尼达尼布和0.002%丝裂霉素的混合物和左眼盐水。

[0125] 通过在第7、10和14天鼻侧结膜下注射且通过在第8、9、11、12、13、15和16天QID局部滴眼给药对动物进行治疗。在每次注射前以及还在第17天,通过使用立体显微镜观察且对眼部拍照。

[0126] 临床观察

[0127] 在实验期间每天观察小鼠的毒性的临床指征。在注射前和在第17天对眼部进行观察和拍照。记录所有的发现,包括疾病、诊断和疗法。在第0天、第7天、第11天、第15天和第17天测量小鼠的体重。

[0128] 角膜翼状胬肉分析

[0129] 使用ImageJ®对照片进行图像分析以测量第0、7、10、14和17天的病灶尺寸。计算得到的这些数据为翼状胬肉与整个角膜之比。

[0130] 角膜新生血管形成分析

[0131] 评估所有小鼠眼部的临床特征。将角膜新生血管形成(NV)的程度由0至3评分，其中0＝无NV，1＝NV限制在角膜外围，2＝NV延伸至瞳孔边缘，且3＝NV越过瞳孔边缘延伸至中央角膜中。

[0132] 统计学分析

[0133] 利用用于Windows的SPSS 18.0版(SPSS,Chicago,IL)对数据进行分析并表示为平均值±标准偏差。

[0134] 结果和讨论

[0135] 结果如图2A-B、3A-B、4A-B和5A-B中所示，并且还汇总在上表4中。在人翼状胬肉小鼠模型中，0.2％尼达尼布治疗使得与第7天的基线水平相比，第14天和第17天的翼状胬肉面积减小(图2A和2B)。相比之下，对照盐水治疗眼在第14天和第17天显示翼状胬肉面积增加。尼达尼布还在治疗期间降低角膜上的新生血管形成评分，其中第17天的水平显示出与第7天基线的显著差异(图2A和2B)，而对照眼显示出新生血管形成的较小的且不具有统计学显著性的增加(图2A和2B)。在该模型中，0.002％丝裂霉素和0.05％舒尼替尼也显示出减少翼状胬肉面积的去势，但是在任何时间点均未达到统计学上的显著性(图3A-3B，4A-4B)。相比之下，对照盐水治疗眼在几乎所有时间点均显示出翼状胬肉面积增加且增加相对于时间几乎呈线性。丝裂霉素和舒尼替尼还减少新生血管形成评分，其中丝裂霉素在第17天显著减少和舒尼替尼在第14天和第17天显著减少(图3A-3B，4A-4B)。同样地，对照眼在治疗期间未显示出新生血管形成的显著变化。在使用尼达尼布与丝裂霉素的组合治疗的眼中，翼状胬肉面积未增加，而盐水对照组显著增加(图5A-5B)。在该组动物中新生血管形成评分未显示出显著变化。

[0136] 实施例3：制剂

[0137] 尼达尼布眼用溶液

[0138] 药品是在2-羟丙基β环糊精或其他类似环糊精以及缓冲溶液(pH范围从5.5至8.0)中制备的等渗眼用溶液。可以添加其他增粘剂、润滑剂、防腐剂以增强制剂的功能。眼用溶液的组成参见表6。

[0139] 表6：尼达尼布眼用溶液

[0140]

成分	功能	浓度范围（%w/v）
CBT-001（尼达尼布游离碱）	活性药物成分	0.001－10
羧甲基纤维素钠（sodium carboxymethylcellulose）	增粘剂/缓解干眼	0－1

[0141]

成分	功能	浓度范围（%w/v）
Pemulen TR	增粘剂	0 – 0.2
聚乙烯醇	增粘剂/润滑剂	0 – 1.5
羟丙甲纤维素	润滑剂/缓解干眼	0 - 1
卡波姆	润滑剂/缓解干眼	0 – 0.5
羧甲基纤维素钠（carmellose sodium）	润滑剂/缓解干眼	0 – 1
透明质酸钠	润滑剂/缓解干眼	0 – 1.5
聚乙二醇 400	润滑剂/缓解干眼	0 – 0.4
丙二醇	润滑剂/缓解干眼	0 – 0.6
2-羟丙基 β 环糊精	增溶剂	0 - 10
磺丁基-β-环糊精	增溶剂	0 - 10
随机甲基化的 β-环糊精	增溶剂	0 – 5
α-环糊精	增溶剂	0 - 4
β-环糊精	增溶剂	0 - 1
γ-环糊精	增溶剂	0 - 1
泊洛沙姆 188 或 237 或 407	增溶剂/润滑剂	0 – 5
聚山梨醇酯 80	增溶剂/润滑剂/表面活性剂	0 – 1
乙二胺四乙酸钠	螯合剂/防腐剂	0 – 0.01
B 苯扎氯铵	防腐剂	0 – 0.02
单水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0 – 0.43
七水合磷酸氢二钠	缓冲剂	0 – 0.8
硼酸	缓冲剂	0 – 0.6
十水合硼酸钠	缓冲剂	0 – 0.045
单水合柠檬酸	缓冲剂/防腐剂	0 – 0.13
二水合柠檬酸钠	缓冲剂/防腐剂	0 – 0.45
甘油	等渗剂	0 – 2.2
氯化钠	等渗剂	0 – 0.83
1N 氢氧化钠	pH 调节	pH 5.5 – 8.0
1N 盐酸		
注射用水	载剂	补足至 100

[0142] 尼达尼布眼用混悬液

[0143] 药品是在羧甲基纤维素钠以及缓冲溶液(pH范围从5.5至8.0)中制备的等渗眼用混悬液。药物粒径减少至小于40微米。可以添加其他增粘剂、润滑剂、增溶剂和防腐剂以增强制剂混悬液的功能。组成如表7中所示。

[0144] 表7:尼达尼布眼用混悬液

[0145]

成分	功能	浓度范围（%w/v）
CBT-001（尼达尼布游离碱）	活性药物成分	0.001 – 10
羧甲基纤维素钠（sodium carboxymethylcellulose）	增粘剂/缓解干眼	0 – 1
Pemulen TR	增粘剂	0 – 0.2
聚乙烯醇	增粘剂/润滑剂	0 – 1.5
羟丙甲纤维素	润滑剂/缓解干眼	0 - 1
卡波姆	润滑剂/缓解干眼	0 – 0.5
羧甲基纤维素钠（carmellose sodium）	润滑剂/缓解干眼	0 – 1
透明质酸钠	润滑剂/缓解干眼	0 – 1.5
聚乙二醇 400	润滑剂/缓解干眼	0 – 0.4
丙二醇	润滑剂/缓解干眼	0 – 0.6
2-羟丙基 β 环糊精	增溶剂	0 - 10
磺丁基-β-环糊精	增溶剂	0 - 10
随机甲基化的 β-环糊精	增溶剂	0 – 5
α-环糊精	增溶剂	0 - 4
β-环糊精	增溶剂	0 - 1
γ-环糊精	增溶剂	0 - 1
泊洛沙姆 188 或 237 或 407	增溶剂/润滑剂	0 – 5
聚山梨醇酯 80	增溶剂/润滑剂/表面活性剂	0 – 1
乙二胺四乙酸钠	螯合剂/防腐剂	0 – 0.01
苯扎氯铵	防腐剂	0 – 0.02

[0146]

成分	功能	浓度范围（%w/v）
单水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0 – 0.43
七水合磷酸氢二钠	缓冲剂	0 – 0.8
硼酸	缓冲剂	0 – 0.6
十水合硼酸钠	缓冲剂	0 – 0.045
单水合柠檬酸	缓冲剂/防腐剂	0 – 0.13
二水合柠檬酸钠	缓冲剂/防腐剂	0 – 0.45
甘油	等渗剂	0 – 2.2
氯化钠	等渗剂	0 – 0.83
1N 氢氧化钠	pH 调节	pH 5.5 – 8.0
1N 盐酸		
注射用水	载剂	补足至 100

[0147] 尼达尼布眼用乳液

[0148] 药品是等渗眼用乳液。将药物溶解在油相和乳化剂赋形剂的混合物中，然后将其乳化并与水相(pH范围从5.5至8.0)混合。可以添加其他增粘剂、润滑剂、增溶剂和防腐剂以增强乳液制剂的功能。组成如表8中所示。

[0149] 表8：尼达尼布眼用乳液

[0150]

成分	功能	浓度（% w/w）
CBT-001（尼达尼布游离碱）	活性药物成分	0.001 - 10
蓖麻油	油溶剂	0 – 1.25
聚烃氧-40-硬脂酸酯	乳化剂	0 – 0.25
聚山梨醇酯 80	增溶剂/乳化剂/表面活性剂	0 - 1
磺丁基-β-环糊精	增溶剂	0 - 5
2-羟丙基-β-环糊精	增溶剂	0 - 5
随机甲基化的 β-环糊精	增溶剂	0 – 5
α-环糊精	增溶剂	0 - 4
β-环糊精	增溶剂	0 - 1
γ-环糊精	增溶剂	0 - 1
甘油	等渗剂	0 - 2.2
氯化钠	等渗剂	0 – 0.83
Pemulen TR2	增粘剂	0 – 0.1
羧甲基纤维素钠（sodium carboxymethylcellulose）	增粘剂	0 – 0.5
聚乙烯醇	增粘剂/润滑剂	0 – 1.5
羟丙甲纤维素	润滑剂/缓解干眼	0 - 1
卡波姆	润滑剂/缓解干眼	0 – 0.5
羧甲基纤维素钠（carmellose sodium）	润滑剂/缓解干眼	0 – 1
透明质酸钠	润滑剂/缓解干眼	0 – 1.5
聚乙二醇 400	润滑剂/缓解干眼	0 – 0.4
丙二醇	润滑剂/缓解干眼	0 – 0.6
泊洛沙姆 188 或 237 或 407	增溶剂/润滑剂	0 – 5
硼酸	缓冲剂	0 – 0.6
十水合硼酸钠	缓冲剂	0 – 0.045
单水合柠檬酸	缓冲剂/防腐剂	0 – 0.13
二水合柠檬酸钠	缓冲剂/防腐剂	0 – 0.45
单水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0 – 0.43
七水合磷酸氢二钠	缓冲剂	0 – 0.8
1N 和 5N 氢氧化钠	pH 调节	pH 5.5 – 8.0

[0151]

成分	功能	浓度（% w/w）
1N 盐酸		
注射用水	水性载剂	补足至 100

[0152] 尼达尼布持续释放半固体制剂

[0153] 药品是等渗持续释放半固体制剂。将药物溶解和/或混悬在半固体介质(pH范围从5.5至8.0)中。可以添加其他增粘剂、润滑剂、增溶剂和防腐剂以增强持续释放半固体制剂的功能。组成如表9中所示。

[0154] 表9:持续释放半固体制剂

[0155]

成分	功能	浓度(% w/w)
CBT-001(尼达尼布游离碱)	活性药物成分	0.001 - 10
黄原胶	增粘剂/增稠剂	0 - 10
羟丙基甲基纤维素	增粘剂/增稠剂	0 – 10
透明质酸钠	增粘剂/增稠剂	0 – 5
透明质酸	增粘剂/增稠剂	0 - 5
硼酸	缓冲剂	0 – 0.6
十水合硼酸钠	缓冲剂	0 – 0.045
单水合柠檬酸	缓冲剂/防腐剂	0 – 0.13
二水合柠檬酸钠	缓冲剂/防腐剂	0 – 0.45
单水合磷酸二氢钠	缓冲剂	0 – 0.43
七水合磷酸氢二钠	缓冲剂	0 – 0.8
1N 和 5N 氢氧化钠	pH 调节	pH 5.5 – 8.0
1N 盐酸		
注射用水	水性载剂	Q.S. 100

[0156] 尼达尼布持续释放植入物

[0157] 药品是固体植入物。将药物与一种或多种聚合物混合和掺和。将药物与聚合物的混合物在预定温度下融化并挤出成具有预定直径尺寸的丝。将制剂丝切割成可以植入眼部组织中的预定尺寸的段。组成如表10中所示。

[0158] 表10:持续释放植入物

[0159]

成分	功能	浓度(% w/w)
CBT-001(尼达尼布游离碱)	活性药物成分	0.001 - 10
聚(D,L-乳酸交酯), i.v. 0.25-0.35 dL/g	聚合物	0 – 100
聚(D,L-乳酸交酯-共-乙交酯), i.v. 0.14-0.22 dL/g	聚合物	0 – 100
聚(D,L-乳酸交酯), i.v. 0.16-0.25 dL/g	聚合物	0 - 100
聚乙二醇 3350	聚合物	0 – 20
Resomer®RG755S	聚合物	0 - 100
Resomer®RG753H	聚合物	0 - 100

[0160] 不受限制地,用于根据本发明方法的示例性组合物可以从现有眼科可接受的组合

物进行修改。

[0161] 其他实施方式

[0162] 应当理解的是，虽然已经结合其详细说明阐述了本发明，但是前述说明旨在是解释性的而非限制本发明的范围，本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改在下述权利要求的范围内。

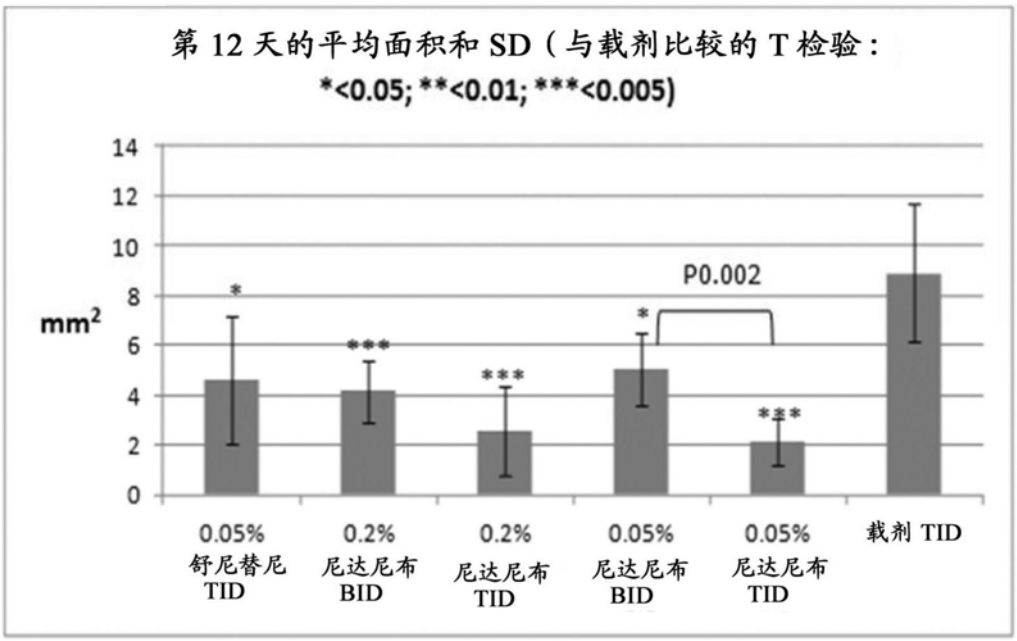

第 12 天的平均面积和 SD（与载剂比较的 T 检验：
*<0.05; **<0.01; ***<0.005)
mm²
14
12
10
8
6
4
2
0
P0.002
*
***
***
*
***
0.05% 舒尼替尼 TID
0.2% 尼达尼布 BID
0.2% 尼达尼布 TID
0.05% 尼达尼布 BID
0.05% 尼达尼布 TID
载剂 TID

图1A

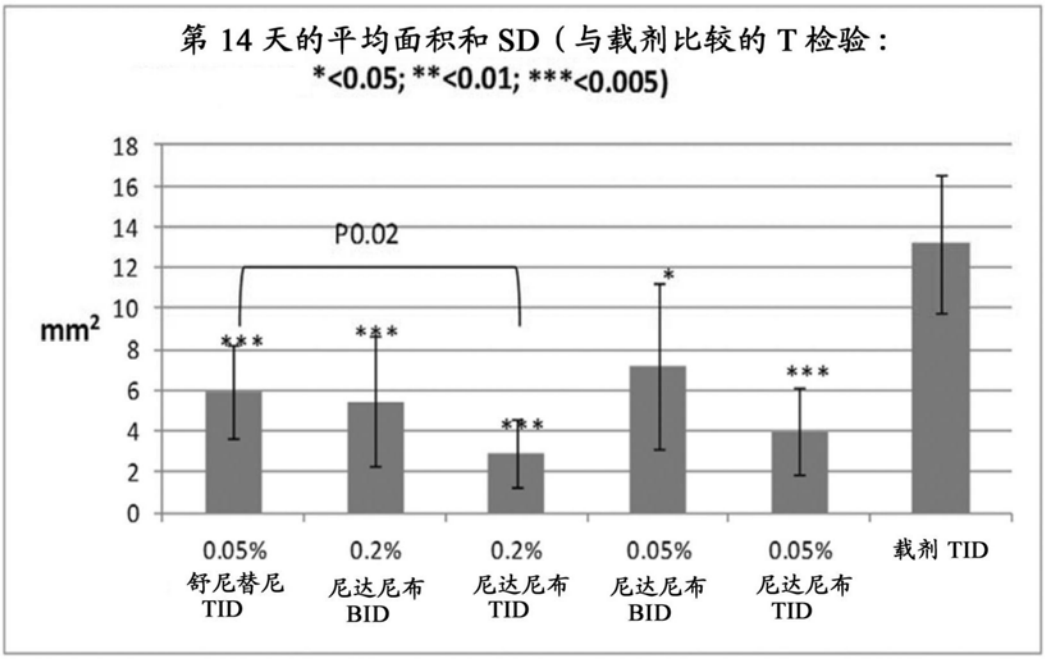

第 14 天的平均面积和 SD（与载剂比较的 T 检验：
*<0.05; **<0.01; ***<0.005)
mm²
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
P0.02
***
***
***
*
***
0.05% 舒尼替尼 TID
0.2% 尼达尼布 BID
0.2% 尼达尼布 TID
0.05% 尼达尼布 BID
0.05% 尼达尼布 TID
载剂 TID

图1B

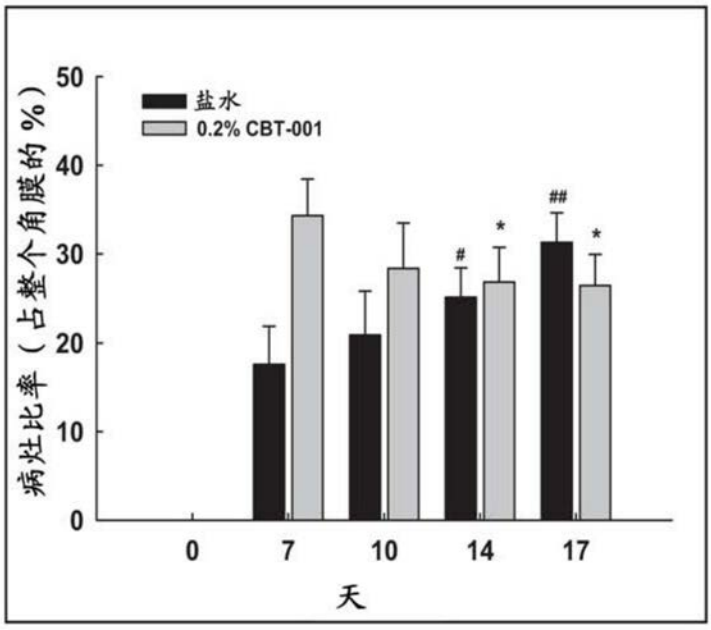

病灶比率（占整个角膜的%）
50
40
30
20
10
0
盐水
0.2% CBT-001
#
*
##
*
0
7
10
14
17
天

图2A

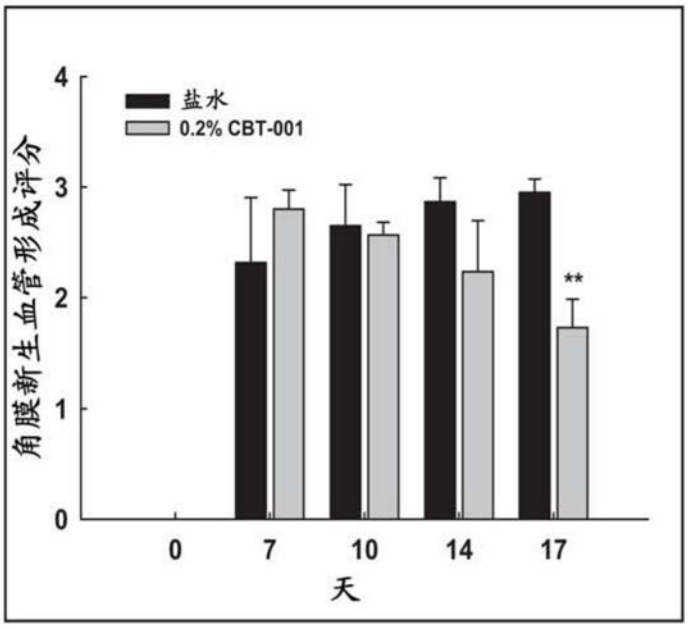

角膜新生血管形成评分
4
3
2
1
0
盐水
0.2% CBT-001
**
0
7
10
14
17
天

图2B

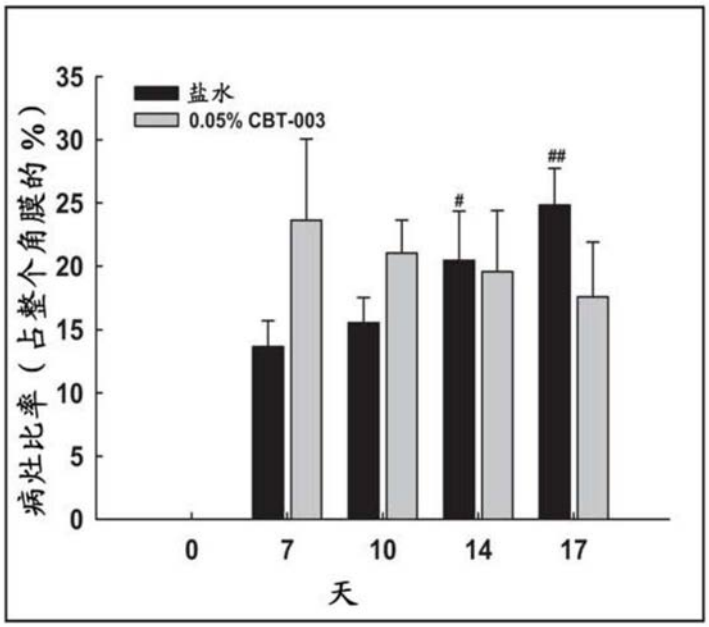

盐水
0.05% CBT-003
病灶比率（占整个角膜的%）
35
30
25
20
15
10
5
0
#
##
0
7
10
14
17
天

图3A

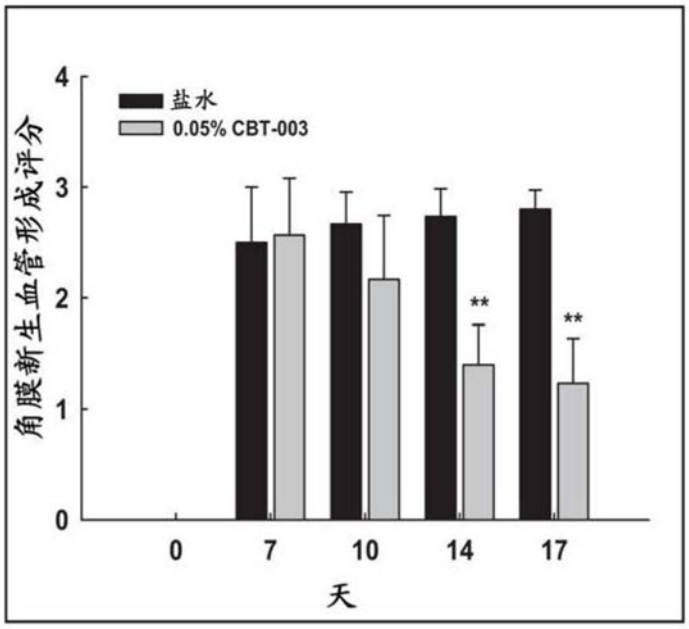

盐水
0.05% CBT-003
角膜新生血管形成评分
4
3
2
1
0
**
**
0
7
10
14
17
天

图3B

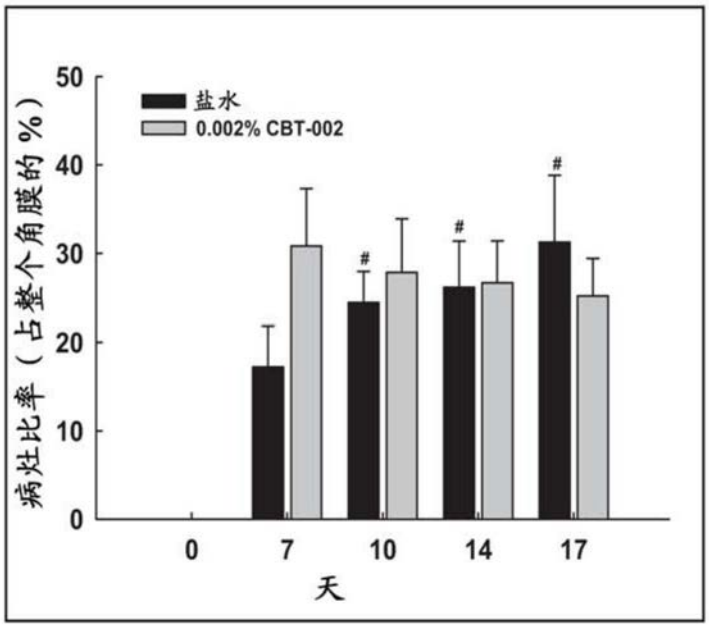

盐水
0.002% CBT-002
病灶比率（占整个角膜的%）
50
40
30
20
10
0
0
7
10
14
17
天
#
#
#

图4A

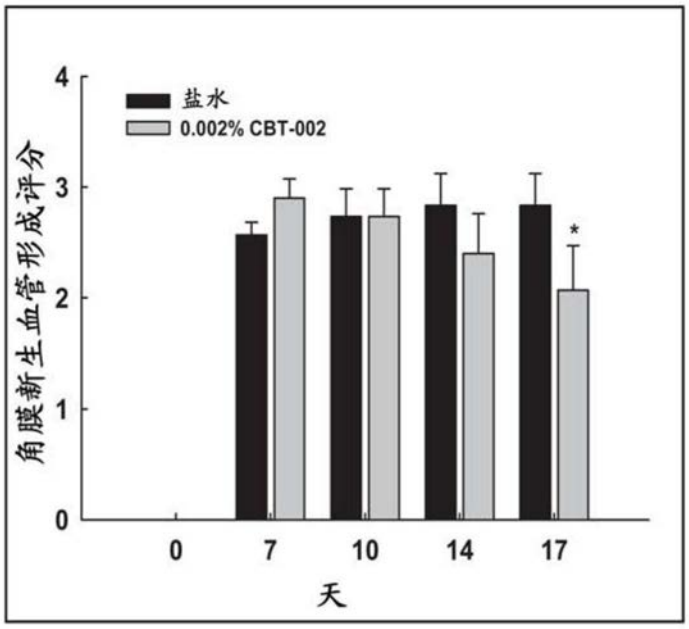

盐水
0.002% CBT-002
角膜新生血管形成评分
4
3
2
1
0
0
7
10
14
17
天
*

图4B

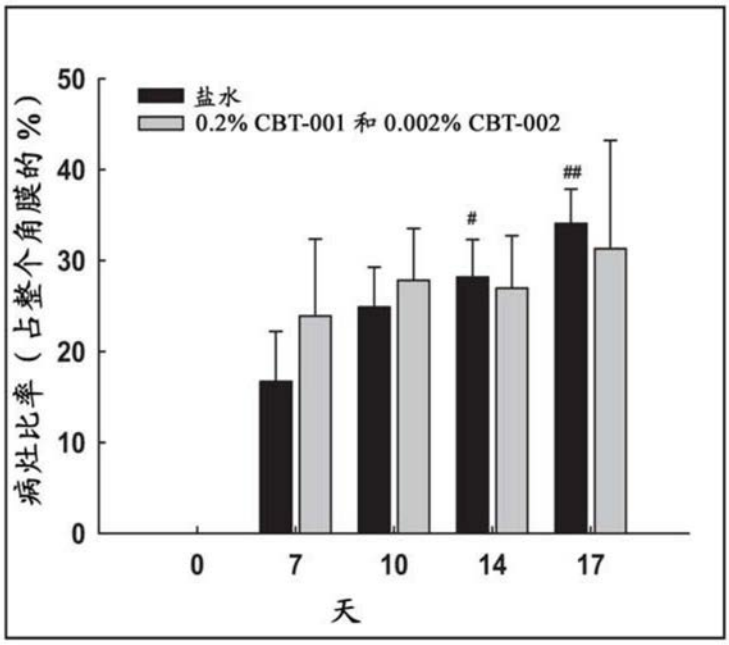

病灶比率（占整个角膜的%）
50
40
30
20
10
0
盐水
0.2% CBT-001 和 0.002% CBT-002
#
##
0
7
10
14
17
天

图5A

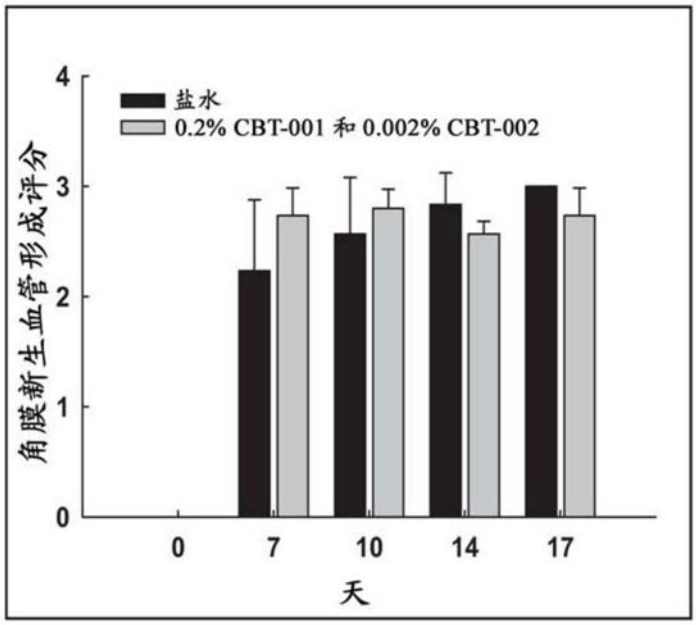

角膜新生血管形成评分
4
3
2
1
0
盐水
0.2% CBT-001 和 0.002% CBT-002
0
7
10
14
17
天

图5B