

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480033870.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年12月20日

[11] 公开号 CN 1882338A

[22] 申请日 2004.9.20

[21] 申请号 200480033870.3

[30] 优先权

[32] 2003.9.18 [33] US [31] 60/503,840

[86] 国际申请 PCT/US2004/031025 2004.9.20

[87] 国际公布 WO2005/027906 英 2005.3.31

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.17

[71] 申请人 马库赛特公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 E·R·库珀 D·M·克兰曼

T·尼瓦焦利 P·JM·多尔

S·穆德姆巴

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书6页 说明书42页 附图7页

[54] 发明名称

经巩膜递送

[57] 摘要

伴随眼睛后段中组织的疾病可以通过向那些组织经巩膜施用治疗剂来有效治疗。用于治疗剂使之穿过巩膜并到达这些组织的组合物、装置和方法包括在巩膜附近或巩膜内的注射溶液或悬浮液和在巩膜附近或巩膜内的含有治疗剂的移植性固体结构。可以用这些方法施用雷帕霉素或相关化合物,以便治疗伴随年龄相关的黄斑变性的脉络膜新血管形成。

1. 治疗人湿性年龄相关的黄斑变性的方法，所述方法包括向人的眼睛经巩膜施用有效治疗湿性年龄相关的黄斑变性的量的雷帕霉素。

2. 权利要求1的方法，其中所述眼睛有具有外巩膜表面的巩膜，并且通过将含有雷帕霉素的递送系统接近外巩膜表面放置来经巩膜施用雷帕霉素。

3. 权利要求2的方法，其中所述含有雷帕霉素的递送系统包含固体雷帕霉素核心。

4. 权利要求3的方法，其中所述含有雷帕霉素的递送系统还含有雷帕霉素基本不透的衬垫部分。

5. 权利要求2的方法，其中所述含有雷帕霉素的递送系统包含雷帕霉素颗粒的悬浮液。

6. 权利要求5的方法，其中所述雷帕霉素颗粒具有小于约50 $\mu\text{m}$ 的平均直径。

7. 权利要求2的方法，其中所述含有雷帕霉素的递送系统包含分散在聚合物植入物中的雷帕霉素。

8. 权利要求7的方法，其中所述聚合物植入物是可生物降解的聚合物植入物。

9. 权利要求7的方法，其中所述聚合物植入物是不可生物降解的聚合物植入物。

10. 权利要求8或权利要求9的方法，其中所述聚合物植入物还包含雷帕霉素不透的衬垫。

11. 权利要求8或权利要求9的方法，其中将所述聚合物植入物成形为缝线。

12. 权利要求11的方法，其中所述缝线具有小于约10 cm的长度和小于约2 mm的直径。

13. 权利要求8或权利要求9的方法，其中将所述聚合物植入物成形

为卷曲纤维。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述卷曲纤维具有小于约 5 cm 的长度和小于约 1 mm 的直径。

15. 权利要求 8 或权利要求 9 的方法，其中将所述聚合物植入物成形为盘。

16. 权利要求 8 或权利要求 9 的方法，其中所述聚合物植入物具有巩膜表面部分用于放置在眼睛的外巩膜表面上，并且所述巩膜表面部分具有小于约 0.5 cm<sup>2</sup> 的面积，通过该巩膜表面部分将雷帕霉素递送至外巩膜表面。

17. 权利要求 8 或权利要求 9 的方法，其中所述聚合物植入物具有巩膜表面部分用于放置在眼睛的外巩膜表面上，并且该巩膜表面部分包含生物粘性层。

18. 权利要求 8 或权利要求 9 的方法，其中所述聚合物植入物具有包含许多突出物的巩膜表面部分，并且由此聚合物植入物的巩膜表面部分将聚合物植入物锚定到眼睛的外巩膜表面。

19. 权利要求 8 或权利要求 9 的方法，其中所述聚合物植入物包含用涂料涂布的含有雷帕霉素的部分，并且其中所述涂料中的雷帕霉素浓度低于含有雷帕霉素的部分中雷帕霉素的浓度。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述涂料中雷帕霉素的浓度使得雷帕霉素从涂料中的释放不递送伤口愈合抑制量的雷帕霉素。

21. 权利要求 2 的方法，其中所述含有雷帕霉素的递送系统包含溶解于溶剂中的雷帕霉素。

22. 权利要求 2 的方法，其中所述含有雷帕霉素的递送系统经巩膜递送一定量的雷帕霉素，所述一定量能够在延长的时间段内保持有效治疗湿性年龄相关的黄斑变性。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述含有雷帕霉素的递送系统经巩膜递送的雷帕霉素的量足够治疗湿性年龄相关的黄斑变性至少约 3 周。

24. 治疗、抑制或预防受试者眼睛内血管发生的方法，该方法包括向

眼睛经巩膜施用有效治疗、抑制或预防血管发生的量的治疗剂。

25. 权利要求 24 的方法，其中所述血管发生是脉络膜新血管形成。

26. 权利要求 24 的方法，其中所述受试者具有黄斑变性的诱因并且所述方法预防或延迟受试者眼睛中血管发生的发作。

27. 权利要求 24 的方法，其中所述受试者患有黄斑变性并且所述方法治疗、抑制或导致受试者眼睛中血管发生消退。

28. 权利要求 26 或权利要求 27 的方法，其中所述黄斑变性是年龄相关的黄斑变性。

29. 权利要求 28 的方法，其中所述年龄相关的黄斑变性是湿性年龄相关的黄斑变性。

30. 权利要求 24 的方法，其中所述治疗剂是抑免蛋白结合性化合物。

31. 权利要求 24 的方法，其中所述化合物选自 limus 家族化合物。

32. 权利要求 24 的方法，其中所述化合物选自雷帕霉素、SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779、AP23841、ABT-578 及其类似物、盐和酯。

33. 权利要求 24 的方法，其中所述眼睛有具有外巩膜表面的巩膜并且通过贴近外巩膜表面放置含有治疗剂的递送系统来经巩膜施用治疗剂。

34. 权利要求 33 的方法，其中所述含有治疗剂的递送系统包含固体治疗剂核心。

35. 权利要求 34 的方法，其中所述含有治疗剂的递送系统还含有治疗剂基本不透的衬垫部分。

36. 权利要求 33 的方法，其中所述含有治疗剂的递送系统包含治疗剂颗粒的悬浮液。

37. 权利要求 36 的方法，其中所述治疗剂颗粒具有小于约 50  $\mu\text{m}$  的平均直径。

38. 权利要求 33 的方法，其中所述含有治疗剂的递送系统包含分散在聚合物植入物中的治疗剂。

39. 权利要求 38 的方法，其中所述聚合物植入物是可生物降解的聚合

物植入物。

40. 权利要求 38 的方法，其中所述聚合物植入物是不可生物降解的聚合物植入物。

41. 权利要求 39 或权利要求 40 的方法，其中所述聚合物植入物还包含治疗剂不透的衬垫。

42. 权利要求 39 或权利要求 40 的方法，其中将所述聚合物植入物成形为缝线。

43. 权利要求 42 的方法，其中所述缝线具有小于约 10 cm 的长度和小于约 0.2 mm 的宽度。

44. 权利要求 39 或权利要求 40 的方法，其中将所述聚合物植入物成形为卷曲纤维。

45. 权利要求 44 的方法，其中所述卷曲纤维具有小于约 5 cm 的长度和小于约 1 mm 的宽度。

46. 权利要求 39 或权利要求 40 的方法，其中将所述聚合物植入物成形为盘状。

47. 权利要求 39 或权利要求 40 的方法，其中所述聚合物植入物具有巩膜表面部分用于放置在眼睛的外巩膜表面上，并且所述巩膜表面部分具有小于约  $0.5 \text{ cm}^2$  的面积，通过该巩膜表面部分将雷帕霉素递送至外巩膜表面。

48. 权利要求 39 或权利要求 40 的方法，其中所述聚合物植入物具有巩膜表面部分用于放置在眼睛的外巩膜表面上，并且该巩膜表面部分包含生物粘性层。

49. 权利要求 39 或权利要求 40 的方法，其中所述聚合物植入物具有包含许多突出物的巩膜表面部分，并且由此聚合物植入物的巩膜表面部分将聚合物植入物锚定到眼睛的外巩膜表面。

50. 权利要求 38 或权利要求 39 的方法，其中所述聚合物植入物包含用涂料涂布的含有治疗剂的部分，并且其中所述涂料中的治疗剂浓度低于含有治疗剂的部分中治疗剂的浓度。

51. 权利要求 50 的方法，其中所述涂料基本不含治疗剂。

52. 权利要求 33 的方法，其中所述含有治疗剂的递送系统包含溶于溶剂中的治疗剂。

53. 权利要求 33 的方法，其中所述含有治疗剂的递送系统经巩膜递送一定量的治疗剂，所述一定量足够在延长的时间段内保持有效治疗、预防或抑制血管发生。

54. 权利要求 33 的方法，其中所述含有治疗剂的递送系统经巩膜递送一定量的治疗剂，所述一定量足够保持有效治疗、预防或抑制血管发生大于约 3 周的时间。

55. 权利要求 24 的方法，其中所述受试者是哺乳动物。

56. 权利要求 55 的方法，其中所述受试者是人类受试者。

57. 用于向人眼睛的后段递送雷帕霉素的经巩膜雷帕霉素药物递送系统，其包含含有雷帕霉素的聚合物植入物，其中所述药物递送系统当贴近人眼睛的外巩膜表面放置时经巩膜递送一定量的雷帕霉素，所述一定量有效治疗、预防、抑制、延迟人脉络膜新血管形成的发作或导致人脉络膜新血管形成的消退。

58. 权利要求 57 的药物递送系统，其中所述药物递送系统递送有效治疗人脉络膜新血管形成量的雷帕霉素。

59. 权利要求 57 的药物递送系统，其中所述药物递送系统递送有效预防人脉络膜新血管形成量的雷帕霉素。

60. 权利要求 57 的药物递送系统，其中所述药物递送系统递送有效抑制人脉络膜新血管形成量的雷帕霉素。

61. 权利要求 57 的药物递送系统，其中所述药物递送系统递送有效导致人脉络膜新血管形成消退量的雷帕霉素。

62. 权利要求 58 至 61 任一项的药物递送系统，其中所述聚合物植入物具有巩膜表面部分用于放置在眼睛的外巩膜表面上，并且所述巩膜表面部分具有小于约  $0.5 \text{ cm}^2$  的面积，通过该巩膜表面部分将雷帕霉素递送至外巩膜表面。

63. 权利要求 58 至 61 任一项的药物递送系统，其中所述药物递送系统在外巩膜表面保持约 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  或更低的雷帕霉素浓度。

64. 权利要求 63 的药物递送系统，其中所述药物递送系统在外巩膜表面保持约 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  或更低的雷帕霉素浓度。

65. 权利要求 58 至 61 任一项的药物递送系统，其中所述物递送系统向所述后段递送约 5  $\mu\text{g}/\text{天}$  或更少量的雷帕霉素。

66. 权利要求 65 的药物递送系统，其中所述药物递送系统向所述后段递送约 1  $\mu\text{g}/\text{天}$  或更少量的雷帕霉素。

67. 权利要求 2 的方法，其中所述含有雷帕霉素的递送系统在外巩膜表面保持约 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  或更低的雷帕霉素浓度。

68. 权利要求 67 的方法，其中所述含有雷帕霉素的递送系统在外巩膜表面保持约 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  或更低的雷帕霉素浓度。

69. 权利要求 2 的方法，其中所述人眼睛具有后段并且所述含有雷帕霉素的递送系统向所述后段递送约 5  $\mu\text{g}/\text{天}$  或更少量的雷帕霉素。

70. 权利要求 69 的药物递送系统，其中所述含有雷帕霉素的递送系统向所述后段递送约 1  $\mu\text{g}/\text{天}$  或更少量的雷帕霉素。

## 经巩膜递送

### 相关申请

本申请要求 2003 年 9 月 18 日提交的美国临时申请号 60/503,840(律师案卷号 559093000200, 题目为经巩膜递送)的优先权, 将该临时申请的内容在此处完整引入作为参考。

### 领域

本文描述了通过经巩膜递送治疗剂治疗眼睛疾病、尤其是通过经巩膜递送雷帕霉素治疗湿性 AMD 的方法、组合物和装置。

### 背景

眼睛的视网膜包含检测光的视锥和视杆。在视网膜中央是直径约为 1/3 至 1/2 厘米的黄斑。由于视锥密度较高, 所以黄斑提供了详细的视觉, 尤其在中央(凹)处。血管、神经节细胞、内核层和细胞以及丛状层都被移位到一侧(而不是在视锥上静止), 从而使光能够以更加直接的路线到达视锥。

在视网膜下面是脉络膜, 其包含包埋在纤维组织中的一组血管以及覆盖在脉络膜层上的深着色上皮。脉络膜血管为视网膜(尤其是其视细胞)提供营养。

目前存在尚无疗法或当前疗法尚不是最佳疗法的多种视网膜病症。视网膜病症, 例如葡萄膜炎(色素层炎症: 虹膜、睫状体和脉络膜)、黄斑变性、黄斑水肿、增殖型糖尿病视网膜病和视网膜剥离一般都是用常规疗法难以治愈的视网膜病症。

年龄相关的黄斑变性(AMD)是造成美国大于 60 岁年龄人群视力严重丧失的主要原因。AMD 以萎缩形式或以较不常见的渗出性形式发生。萎



缩形式的 AMD 也称为“湿性 AMD”，而渗出性形式的 AMD 也称为“湿性 AMD”。

在渗出型 AMD 中，血管从脉络膜内层发展起来，通过布鲁赫膜 (Bruch's membrane) 中的缺陷，在有些病例中是通过下面的视网膜色素上皮细胞中的缺陷。从这些脉管溢出的血清或血性渗出物的形成导致黄斑区纤维血管的瘢痕化，并伴随视神经视网膜的变性、视网膜色素上皮细胞的脱离和眼泪、玻璃体出血以及中央视觉的永久丧失。该过程是 AMD 患者中大于 80% 的视力显著丧失病例的原因。当前湿性 AMD 尚无理想疗法。现有或即将出现的疗法包括激光光凝术、光动力疗法、使用聚乙二醇化的适体的疗法和使用某些小分子试剂的疗法。

最近已有几项研究描述了激光光凝术在治疗伴随 AMD 的初发或复发的新生血管损伤中的用途 (*Arch. Ophthalmol.* 中的斑点光凝术研究小组 (1991) 109: 1220; *Arch. Ophthalmol.* 109: 1232; *Arch. Ophthalmol.* 109: 1242)。不幸地，中央凹下损伤的 AMD 患者在接受激光治疗的 3 个月后，其视敏度 (平均 3 lines) 相当严重地下降。此外，治疗两年以后，经治疗的眼睛仅具有略微好于未治疗眼睛的视敏度 (分别是 20/320 和 20/400 的平均值)。此方法的另一缺陷是外科手术之后视力立即变得更糟。

光动力疗法 (PDT) 是光线疗法的一种形式，是包含使用光线在受试者中产生有益反应的所有疗法的术语。理想地，PDT 破坏不需要的组织而剩下正常组织。一般地，对受试者施用称为光敏剂的化合物。通常，单独的光敏剂对受试者具有很小的作用或没有作用。当光 (通常来自激光) 照射在包含光敏剂的组织时，光敏剂被活化并开始破坏靶组织。由于提供给受试者的光线被限制在特定的靶区域，所以 PDT 能够用于选择性地靶定异常组织，从而让出周围的健康组织。当前用 PDT 来治疗诸如 AMD 的视网膜疾病。PDT 是目前治疗 AMD 患者中央凹下脉络膜新生血管化的主要方法 (用维替泊芬 (Verteporfin) 治疗年龄相关的黄斑变性中中央凹下脉络膜新血管形成的光动力疗法 (TAP 研究小组) *Arch Ophthalmol.* 1999 117: 1329-1345)。

大多数病例都证实脉络膜新生血管 (CNV) 是难以治疗的。常规的激光

治疗能够在不涉及视网膜中央的所选病例中切除 CNV，并且能够帮助维持视力，但这仅限于约 10% 的病例。不幸地，即使进行了成功的常规激光光凝术，约 50-70% 的眼睛中会重新有新血管形成(3 年后 50%，5 年时 >60%)。(斑点光凝术研究小组，Arch. Ophthalmol. 204: 694-701(1986))。此外，由于 CNV 对激光治疗而言过大，或者不能确定其位置以至于医师不能精确对准激光，所以许多患有 CNV 的患者不是激光疗法好的候选人。尽管高达 50% 的中央凹下 CNV 新病例使用光动力疗法，但其比自然状态只有微弱效果，而且其通常延缓视力丧失的进程而非改善视力(这对中央凹下损伤而言已经降为第二位)。PDT 既非预防性的也非最终的。每个受试者通常需要几次 PDT 治疗，而且附加地，一些亚型的 CNV 疗效不如其它亚型。

虽然当前有玻璃体内醋酸去炎松的一些标签外(off label)用途，但是没有其它针对中央凹下 CNV 的广泛接受的疗法。(使用维替泊芬和玻璃体内曲安奈德(Triamcinolone Acetonide)治疗脉络膜新血管形成的联合光动力疗法。Ophthalmol 2003: 110: 1517-1525)。

因此，存在对能够用来最优地预防或显著地抑制脉络膜新血管形成以及预防和治疗湿性 AMD 的方法、组合物和装置的长期需求。

除了 AMD 以外，脉络膜新血管形成还伴随着诸如眼假组织胞浆菌病综合症(presumed ocular histoplasmosis syndrome)、近视性变性、血管样条纹症、特发性中心浆液脉络膜视网膜病、视网膜和/或脉络膜的炎症状况以及眼外伤的视网膜病症。伴随新血管形成的生血管损伤发生在大范围的病症中，这些病症包括糖尿病性视网膜病、静脉闭塞、镰状红细胞视网膜病、早产儿视网膜病、视网膜剥离、眼缺血和创伤。

葡萄膜炎是另一种已经证实用现存疗法难以治愈的视网膜病症。葡萄膜炎是表明色素层任何组分炎症的通用术语。眼睛的色素层由虹膜、睫状体和脉络膜组成。上面的视网膜炎症(称为视网膜炎)或者视神经炎症(称为视神经炎)可以伴随或不伴随葡萄膜炎发生。

最常见地，在解剖学上将葡萄膜炎分为前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎或弥散葡萄膜炎。后葡萄膜炎表示视网膜炎、脉络膜炎或视神

经炎许多形式中的任意一种。弥散葡萄膜炎意味着涉及眼睛包括前部、中间和后部结构的所有部分的炎症。

葡萄膜炎的症状和病征很敏感，并可以依赖炎症的位置及严重性有相当大的变化。对于后葡萄膜炎，最常见的症状包括存在视觉模糊(floaters)和视力下降。在患有后葡萄膜炎的受试者中还可能在玻璃体液中存在细胞、在视网膜和/或其下的脉络膜中存在白色或黄-白色损伤、以及存在渗出性视网膜剥离、视网膜脉管炎和视神经水肿。

葡萄膜炎的眼并发症可能产生严重并不可逆的视力丧失，尤其是未能确诊或未进行适当治疗时。后葡萄膜炎最常见的并发症包括视网膜剥离、视网膜、视神经或虹膜的新血管形成和囊样黄斑水肿。

如果在黄斑内即视网膜的中央对视力最关键的 5% 区域出现背景性糖尿病性视网膜病变(BDR)中提到的肿胀、渗漏和硬性渗出物，那么就会发生黄斑水肿(ME)。背景性糖尿病性视网膜病变(BDR)一般由因视网膜微循环变化引起的视网膜微观动脉瘤组成。这些微观动脉瘤通常是视网膜病中用检眼镜检查时可见的最早变化，为视网膜中分散的红点，其中细小、微弱的血管已经向外膨胀。在背景性糖尿病性视网膜病变中的眼科发现进一步发展到脱脂棉斑、视网膜内出血、从视网膜毛细血管漏出液体以及视网膜渗出物。所述血管渗透性的增加也涉及诸如血管内皮生长因子的局部生长因子水平的提高。黄斑富含视锥，视锥是检测颜色以及白天视觉所依赖的神经末梢。当增加的毛细血管通透性影响到黄斑时，在中央视野中部或中央视野的旁边就会出现模糊，如同透过玻璃纸看事物。数月以后将丧失视力，并会由于无法清楚聚焦而极其苦恼。ME 是严重视力缺损的常见原因。

如上所述，CNV 以及其它视网膜增殖性疾病主要采用激光光凝术治疗。然而，已经进行了多种尝试用药物来治疗诸如黄斑水肿和慢性炎症的上述以及其它疾病。例如，在美国专利申请 10/665,203 中描述了用雷帕霉素抑制 CNV 和湿性 AMD 的用途，此处见该申请完整引入作为参考。虽然还没有经批准的用于 CNV 或增殖性视网膜病的药物，但存在对该疗法的强烈需求，而且在美国专利号 5,387,589 中已经描述了雷帕霉素治疗眼睛炎

性疾病的用途，所述专利标题为治疗眼睛炎症的方法，发明人是 Prasad Kulkarni，转让给路易斯维尔大学研究基金(University of Louisville Research Foundation)，此处将其内容完整引入作为参考。

当前尚无批准的从眼睛外部位置递送治疗剂至眼睛后段的装置。同样，除了类固醇制剂以外，尚没有治疗剂从外部注射部位以长效递送图形式递送至后段。尤其是对慢性疾病，包括文中描述的那些疾病，存在对递送活性化合物至后段以治疗诸如 AMD、黄斑水肿、增殖性视网膜病和慢性炎症的 CNV 的长效方法的强烈需求。

由于直接向眼睛递送治疗剂时治疗剂在作用部位的浓度相对全身用药时受试者循环系统中该治疗剂的浓度增加，所以直接向眼睛递送治疗剂比全身用药有利。此外，当全身递送治疗剂治疗后段的疾病时，治疗剂可能有不希望的副作用。因此，局部化药物递送不仅促进有效性，还降低副作用和系统毒性。

可以通过将治疗剂直接放置进入眼睛内部(通常通过注射)来实现直接递送，也可以通过从眼睛外部位置递送治疗剂来实现。所述外部放置的实例之一是通过经巩膜递送来递送治疗剂。在经巩膜递送中，包含治疗剂的组合物或装置放置在巩膜之外，治疗剂通过巩膜向眼睛内部弥散。向眼睛内部直接放入治疗剂通常需要侵入性放置步骤。相反地，在眼睛外部放置治疗剂更加容易实现。外部放置包含治疗剂的组合物或装置的另一优势是该装置或组合物在较长时间内不在眼睛内部出现。内部放置将造成组合物或装置在眼睛内部出现，而这些组合物或装置可能对眼睛的正常功能具不良作用。由于这些原因，外部递送通常比直接向眼睛内部进行递送优选。

虽然向眼睛经巩膜递送治疗剂是有利的，但是在开发此类递送机制中还有许多困难。该递送系统无论组合物或者装置都需要是能够在接近巩膜的眼区中放置该组合物或装置的小尺寸。但该递送系统又必须足够大，以便包含能够递送治疗有效量治疗剂的治疗剂的量。如果需要延长治疗剂递送的时间，那么所述组合物或装置就必须能够包含足够的治疗剂以在更长时间内递送治疗量，并且在延长的时间必须能够维持位置以允许治疗剂的延

长的递送。该递送系统也需要最小化向邻近其它组织的递送，并且向眼睛内部集中递送。

## 概述

本文描述的方法、组合物和装置允许经巩膜递送治疗剂，和处理一个或多个上文描述的困难。同样地，文中所述方法、组合物和装置能够用于在延长的时间递送多种治疗剂，并且能够用于预防和治疗许多眼睛疾病。

本文描述了在受试人中经巩膜递送有效治疗湿性 AMD 量的雷帕霉素的方法、组合物和装置。

如同详述部分中更加详细的描述那样，所述方法、组合物和装置也可以用于经巩膜递送治疗有效量的雷帕霉素来治疗、预防、抑制、延迟湿性 AMD 的发作或者致使湿性 AMD 消退。该方法、组合物和装置也可以用于经巩膜递送治疗有效量的雷帕霉素来治疗、预防、抑制、延迟 CNV 的发作或者致使 CNV 消退。详细描述的疾病和病症章节中描述了可用雷帕霉素治疗、预防、抑制、使发作延迟或者导致消退的其它疾病和病症。

如同详述部分中更加详细的描述那样，所述方法、组合物和装置也可以用于经巩膜递送治疗有效量的不同于雷帕霉素的治疗剂来治疗、预防、抑制、延迟湿性 AMD 发作或者致使湿性 AMD 消退。治疗剂部分中详细地描述了可以使用的治疗剂。这些治疗剂包括但不局限于抑免蛋白结合性化合物。可以使用的抑免蛋白结合性化合物包括但不局限于 limus 家族化合物，该家族化合物包括雷帕霉素、SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司 (everolimus)、吡美莫司 (pimecrolimus)、CCI-779、AP23841、ABT-578 及其类似物、盐和酯。所述方法、组合物和装置也可以用于经巩膜递送治疗有效量的治疗剂来治疗、预防、抑制、延迟 CNV 发作或者致使 CNV 消退。该方法、组合物和装置也可以用于经巩膜递送治疗有效量的治疗剂来治疗、预防、抑制、延迟眼内血管发生的发作或者致使眼内血管发生消退。详细描述的疾病和病症部分中描述了可以用除雷帕霉素外的治疗剂进行治疗、预防、抑制、使发作延迟或导致消退的其它疾病和病症。

详细描述中描述了多种组合物、给药途径和递送系统，它们可以用来递送治疗有效量的雷帕霉素或其它治疗剂以治疗、预防、抑制、延迟湿性 AMD、CNV、血管发生或其它眼睛疾病或病症发作或导致其消退。可用的组合物包括但不局限于治疗剂的固体形式、治疗剂的悬浮液、治疗剂的溶液以及治疗剂向聚合物剂型的掺入。所述聚合物剂型可以是可生物降解的聚合物剂型或者不能生物降解的聚合物剂型。可用的给药途径和递送系统包括但不局限于通过注射放置组合物或装置、通过固体聚合物移植片进行递送、通过具衬背的固体聚合物移植片进行递送、通过固体生物粘合移植片进行递送、通过具锚定表面的固体移植片进行递送、通过延释的固体移植片递送、通过经涂布的缝线递送、通过卷曲的纤维递送以及使用固体治疗剂组合物递送。

描述了多种治疗、预防、抑制、延迟湿性 AMD、CNV、血管发生或其它眼睛疾病或病症的发作、或使其消退的方法。在一种方法中，眼睛具有带外侧巩膜表面的巩膜，并且通过在紧邻外侧巩膜表面处放置递送系统来经巩膜施用雷帕霉素或其它治疗剂。

在一种此类方法中，递送系统包含雷帕霉素或其它治疗剂的固体核心。所述递送系统也可以任选地包含雷帕霉素或其它治疗剂基本上不能渗透的支持部分。

在另一方法中，递送系统包含雷帕霉素或其它治疗剂颗粒的悬浮液。通常这些颗粒可以是任意大小。描述了一种递送系统，其中雷帕霉素或其它治疗剂颗粒的平均直径小于约 50  $\mu\text{m}$  的。详细描述中描述了可以使用的其它颗粒。

在另一方法中，递送系统包含雷帕霉素或其它治疗剂的溶液。该溶液通常包含任意浓度的雷帕霉素或其它治疗剂，所述浓度受限于雷帕霉素或其它治疗剂在溶剂中的溶解度。详细说明中描述了多种可用的溶剂和浓度。

在另一方法中，递送系统包含弥散在聚合物移植片中的雷帕霉素或其它治疗剂。该移植片可以是可生物降解的聚合物移植片或者不能生物降解的聚合物移植片。该移植片可以任选地包含雷帕霉素或其它治疗剂基本不

能渗透的背板。

通常，埋植剂可以是允许递送所需量的雷帕霉素或其它治疗剂并在紧邻外侧巩膜表面放置的任意形状和大小。详细描述中描述了多种可用的移植片形状和大小。作为非限制性实例，移植片可以为盘状。作为另一非限制性实例，聚合物移植片可以为缝线形状，通常所述缝线可以是包括但不局限于长度小于约 10 cm、直径小于约 2 mm 的任意尺寸。作为另一非限制性实例，聚合物移植片可以为卷曲纤维的形状，通常所述卷曲纤维可以是包括但不局限于长度小于约 5 cm、直径小于约 1 mm 的任意尺寸。

作为可用的移植片大小的非限制性实例，本文描述了具有巩膜表面部分的聚合物移植片，所述巩膜表面部分是为了在眼睛外巩膜表面（outer scleral surface）上放置雷帕霉素或其它治疗剂，并且雷帕霉素或其它治疗剂通过该巩膜表面部分递送至外巩膜表面，而且该巩膜表面部分的面积小于约 0.5 cm<sup>2</sup>。详细描述中描述了可用的其它尺寸。

聚合物移植片也可以任选地包含辅助移植片锚定在适当位置的多种方法。作为非限制性实例，所述聚合物移植片可以包含用于将该聚合物移植片放置在眼睛外巩膜表面上的生物粘性层。作为另一非限制性实例，该聚合物移植片可以具有包含多个突出物的表面，所述突出物辅助将聚合物移植片锚定至眼睛外巩膜表面。作为另一非限制性实例，该聚合物移植片可以缝合至巩膜或其它组织。

任选地，聚合物移植片也可以是延释移植片。作为一个非限制性实例，此类聚合物移植片包括含有雷帕霉素或其它治疗剂的部分，该部分用涂料涂布，所述涂料包含的雷帕霉素或其它治疗剂的浓度低于含有雷帕霉素治疗剂的部分的雷帕霉素治疗剂或其它治疗剂的浓度。在该类延释移植片的非限制性实例中，治疗剂是雷帕霉素，并且涂层中的雷帕霉素浓度使得从涂层中释放的雷帕霉素不递送创伤愈合抑制量的雷帕霉素。

文中描述的移植片和其它递送系统可以在延长的时间内递送雷帕霉素或其它治疗剂。该延长释放递送系统的一个非限制性实例是在延长时间段内经巩膜递送足够维持湿性年龄相关的黄斑变性治疗有效量的雷帕霉素的

量的递送系统。在一个非限制性实例中，该递送系统至少约三周经巩膜递送足够治疗湿性年龄相关的黄斑变性的量的雷帕霉素。该递送系统通常可以是文中描述的任意递送系统，并且在一个非限制性实例中，该递送系统是固体聚合物移植片。详细描述中描述了其它的释放延长期。

当治疗剂是雷帕霉素时，文中描述的移植片和其它递送系统可以用来维持外巩膜表面雷帕霉素的浓度。在一个非限制性实例中，认为维持外巩膜表面雷帕霉素的浓度为约 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的递送系统可以用来治疗湿性 AMD。详细描述中描述了可用的其它浓度。

当治疗剂是雷帕霉素时，文中描述的移植片和其它递送系统可以用来向眼睛的后段递送一剂雷帕霉素。在一个非限制性实例中，认为每天递送约 1 $\mu\text{g}$  雷帕霉素的递送装置可以用来治疗湿性 AMD。详细描述中描述了可用的其它递送剂量。

#### 附图简述

图 1 描述了眼周注射雷帕霉素预防脉络膜新血管形成的有效性。

图 2 描述了眼周注射雷帕霉素后脉络膜新血管形成的减少。

图 3 描述了雷帕霉素随时间的经巩膜通透性。

图 4 描述了雷帕霉素随时间的经巩膜积累。

图 5 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

图 6 描述了可在本文所述方法中使用的一种延释递送系统。

图 7 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

图 8 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

图 9 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

图 10 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

图 11 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

图 12 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

图 13 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

图 14 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。



图 15 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

图 16 描述了可在本文所述方法中使用的一种递送系统。

### 详细描述

本部分描述了涉及向眼睛，尤其是眼睛后段经巩膜递送治疗剂，并且尤其在延长的持续时间内递送的组合物、装置和方法。这些组合物、装置和方法可以用来治疗、预防、抑制、延迟后段的疾病和不希望的病症的发作、以及导致这些疾病和病症消退，所述疾病和病症包括但不限于脉络膜新血管形成、黄斑变性、年龄相关的黄斑变性，包括湿性 AMD、视网膜血管发生、慢性葡萄膜炎和其它视网膜增生疾病。

本详细描述部分描述了(1)用本文描述的组合物、装置和方法可以经巩膜递送的治疗剂，(2)可以通过经巩膜递送治疗剂治疗的疾病和病症，(3)用来经巩膜递送治疗剂的组合物、装置和方法，和(4)通过经巩膜递送雷帕霉素治疗 CNV 和湿性 AMD 的特定描述。

### 治疗剂

最广泛地，能够用于治疗、预防、抑制、延迟本文所述疾病和病症的发作、或者导致所述疾病和病症消退的当前已知或还有待发现的任何化合物和组合物都可以是用作本文所述组合物、装置和方法的治疗剂。

可用的治疗剂包括通过结合细胞蛋白质的抑免蛋白家族成员起作用的化合物。已知此类化合物为“抑免蛋白结合性化合物”。抑免蛋白结合性化合物包括但不限于“limus”家族化合物。可用的 limus 化合物的实例包括但不限于亲环蛋白和 FK506-结合蛋白(FKBP)，包括西罗莫司(雷帕霉素)和其水溶性类似物 SDZ-RAD、他克莫司、依维莫司、吡美莫司、CCI-779(Wyeth)、AP23841(Ariad)和 ABT-578(Abbott Laboratories)。可用的 limus 化合物类似物和衍生物包括但不限于美国专利号 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，所有这些文献在此处完整引入作为参考。

limus 家族化合物可以用在用于治疗、预防、抑制、延迟眼睛血管发生介导的疾病和病症的发作，或者导致这些疾病和病症消退的组合物、装置和方法中，所述疾病和病症包括脉络膜新血管形成。limus 家族化合物可以用来预防、治疗、抑制、延迟 AMD 的发作、或者导致 AMD 消退，所述 AMD 包含湿性 AMD。雷帕霉素可以用来预防、治疗、抑制、延迟眼睛的血管发生介导的疾病和病症的发作、或者导致这些疾病和病症消退，所述疾病和病症包含脉络膜新血管形成。雷帕霉素可以用来预防、治疗、抑制、延迟 AMD 的发作、或者导致 AMD 消退，所述 AMD 包含湿性 AMD。

其它可用的治疗剂包括在下列专利和出版物中公开的那些治疗剂，其中每个专利和出版物的内容在此处都以整体引入：2004 年 4 月 1 日公布的 PCT 公布 WO 2004/027027，其标题为抑制脉络膜新血管形成的方法，转让给宾夕法尼亚大学理事会(Trustees of the University of Pennsylvania)；1995 年 2 月 7 日公布的美国专利号 5,387,589，其标题为治疗眼睛炎症的方法，发明人 Prasad Kulkarni，转让给路易斯维尔大学研究基金；2003 年 4 月 23 日公布的美国专利号 6,376,517，其标题为针对视觉和记忆病症的六氢吡啶羧酸衍生物，转让给 GPI NIL Holdings, Inc；2004 年 4 月 8 日公布的 PCT 公布 WO 2004/028477，其标题为视网膜下施用包含类固醇的治疗剂的方法：在脉络膜和视网膜处局部化药物动力学作用(pharmacodynamic action)的方法以及治疗和或预防视网膜疾病的相关方法，转让给 Innorx, Inc；2002 年 7 月 9 日公布的美国专利号 6,416,777，其标题为眼科药物递送装置，转让给 Alcon Universal Ltd；以及 2004 年 3 月 30 日公布的美国专利号 6,713,081，其标题为眼睛治疗剂递送装置和制造和使用此类装置的方法，转让给 Department of Health and Human Services。

可用的其它治疗剂包括吡咯烷、二硫代氨基甲酸盐(NFκB 抑制剂)；角鲨胺；TPN40 类似物和烟曲霉素；PKC(蛋白激酶 C)抑制剂；Tie-1 和 Tie-2 激酶抑制剂；VEGF 受体激酶抑制剂；蛋白体抑制剂，诸如 Velcade<sup>TM</sup>(bortezomib, 注射用)、ranibuzumab(Lucentis<sup>TM</sup>)和其它针对相同靶点的抗体；pegaptanib (Macugen<sup>TM</sup>)；玻璃体结合蛋白受体拮抗剂，

诸如玻璃体结合蛋白受体型整联蛋白的环肽拮抗物;  $\alpha$ -v/ $\beta$ -3 整联蛋白拮抗物;  $\alpha$ -v/ $\beta$ -1 整联蛋白拮抗物; 噻唑烷二酮类, 诸如罗格列酮或曲格列酮的; 干扰素, 包括  $\gamma$ -干扰素或通过使用葡聚糖和金属配位靶向 CNV 的干扰素; 色素上皮衍生因子(PEDF); 内皮抑制素; 制管张素; tumistatin; canstatin; 醋酸阿奈可它; 丙酮化合物; 去炎松; 四硫代钼酸盐; 血管生成的 RNA 沉默或 RNA 干扰(RNAi)因子, 包括靶向 VEGF 表达的核酶、Accutane<sup>TM</sup>(13-顺式视黄酸); ACE 抑制剂, 包括但不局限于 quinopril、卡托普利和 perindozril、mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶点)抑制剂、3-氨基沙立度胺(3-amino thalidomide); 己酮可可碱; 2-甲氧基雌二醇; 秋水仙素; AMG-1470; 环加氧酶抑制剂, 诸如 nepafenac、罗非考昔、双氯芬酸、罗非考昔、NS398、塞来考昔、罗非克西和(E)-2-烷基-2(4-甲磺酰基苯基)-1-苯乙烯; t-RNA 合成酶调节剂; 金属蛋白酶 13 抑制剂; 乙酰胆碱酯酶抑制剂; 钾通道阻滞剂; endorepellin; 6-硫代鸟嘌呤的嘌呤类似物; 环过氧化物 ANO-2; (重组的)精氨酸脱亚氨酸酶; 表没食子儿茶精-3-没食子酸盐; 西立伐他汀; 苏拉明类似物; VEGF 陷阱分子; 程序性细胞死亡抑制剂; 可以用来进行光动力疗法(PDT)的 Visudyne<sup>TM</sup>、snET2 和其它相片感光剂; 肝细胞生长因子的抑制剂(生长因子或其受体的抗体、c-met 酪氨酸激酶的小分子抑制剂, HGF 的截短形式, 例如, NK4)。

这些治疗剂也可以与其它治疗剂和疗法联合使用, 所述治疗剂和疗法包括但不局限于用于治疗血管发生或新血管生成, 尤其是 CNV 的治疗剂和疗法。此类额外治疗剂和疗法的非限制性实例包括吡咯烷、二硫代氨基甲酸盐(NF $\kappa$ B 抑制剂); 角鲨胺; TPN40 类似物和烟曲霉素; PKC(蛋白激酶 C)抑制剂; Tie-1 和 Tie-2 激酶抑制剂; VEGF 受体激酶抑制剂; 蛋白体抑制剂, 诸如 Velcade<sup>TM</sup>(bortezomib, 注射用)、ranibuzumab(Lucentis<sup>TM</sup>)和其它针对相同靶点的抗体; pegaptanib (Macugen<sup>TM</sup>); 玻璃体结合蛋白受体拮抗剂, 诸如玻璃体结合蛋白受体型整联蛋白的环肽拮抗物;  $\alpha$ -v/ $\beta$ -3 整联蛋白拮抗物;  $\alpha$ -v/ $\beta$ -1 整联蛋白拮抗物; 噻唑烷二酮类, 诸如罗格列酮或曲格列酮的; 干扰素, 包括  $\gamma$ -干扰素或通过使用葡聚糖和金属配位靶向

CNV 的干扰素；色素上皮衍生因子(PEDF)；内皮抑制素；制管张素；tumistatin；canstatin；醋酸阿奈可它；丙酮化合物；去炎松；四硫代钼酸盐；血管生成的 RNA 沉默或 RNA 干扰(RNAi)因子，包括靶向 VEGF 表达的核酶、Accutane™(13-顺式视黄酸)；ACE 抑制剂，包括但不限于 quinopril、卡托普利和 perindozril、mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶点)抑制剂、3-氨基沙立度胺；己酮可可碱；2-甲氧基雌二醇；秋水仙素；AMG-1470；环加氧酶抑制剂，诸如 nepafenac、罗非考昔、双氯芬酸、罗非考昔、NS398、塞来考昔、罗非克西和(E)-2-烷基-2(4-甲磺酰基苯基)-1-苯乙烯；t-RNA 合成酶调节剂；金属蛋白酶 13 抑制剂；乙酰胆碱酯酶抑制剂；钾通道阻滞剂；endorepellin；6-硫代鸟嘌呤的嘌呤类似物；环过氧化物 ANO-2；(重组的)精氨酸脱亚氨酸酶；表没食子儿茶精-3-没食子酸盐；西立伐他汀；苏拉明类似物；VEGF 陷阱分子；肝细胞生长因子的抑制剂(生长因子或其受体的抗体、c-met 酪氨酸激酶的小分子抑制剂、HGF 的截短形式，如 NK4)；程序性细胞死亡抑制剂；可以用来进行光动力疗法(PDT)和激光光凝术的 Visudyne™、snET2 和其它相片感光剂。

### 可以治疗的疾病和病症

本部分描述了可以用本文所述治疗剂和组合物、装置以及方法治疗或预防的疾病和病症。

一般而言，对用本文所述治疗剂和组合物、装置以及方法进行预防、抑制、延迟发作或导致消退敏感的任何眼睛疾病或病症都能够治疗或预防，所述疾病或病症包括但不限于眼睛后段的疾病或病症。此类后段疾病或病症包括但不限于伴随新血管形成(包括视网膜和/或脉络膜新血管形成)的疾病或病症。

可以用本文所述组合物、装置和方法治疗、预防、抑制、延迟发作或导致消退的与视网膜和/或脉络膜新血管形成有关的疾病或病症包括但不限于糖尿病性视网膜病、黄斑变性、早产儿视网膜病(晶状体后纤维组织增生症)、导致视网膜炎或脉络膜炎的感染、诊断的眼组织胞浆菌病、近视

性变性、血管样纹、眼外伤和 AMD。可用本文所述组合物、装置和方法治疗、预防、抑制、延迟发作或导致消退的疾病和不希望的病症的其它非限制性实例包括但不局限于弹性假黄色瘤、静脉阻塞、动脉阻塞、颈动脉阻塞疾病、镰状细胞贫血、伊尔斯病、近视、慢性视网膜剥离、高粘滞综合症、弓形体病、创伤、polypoidal 脉络膜血管病变、激光后并发症、特发性中心浆液脉络膜视网膜病的并发症、脉络膜炎症的并发症、发红、伴随发红的疾病(角的新血管形成)、新血管性青光眼、慢性葡萄膜炎、黄斑水肿、增生性视网膜病和由维管组织或纤维组织异常增生造成的疾病或病症,包括所有形式的增生性玻璃体视网膜病变(包括手术后增生性玻璃体视网膜病变),无论其是否伴随糖尿病。

湿性 AMD 是可用本文所述组合物、装置和方法治疗、预防、抑制、延迟发作或导致消退的疾病之一。湿性 AMD 的特征在于从脉络膜正常位置长出的血管进入到视网膜下不希望的位置。这些新生血管的泄漏和出血导致视力损失,并可能致盲。

本文所述组合物、装置和方法也可以用来预防或减慢湿性 AMD(其中视网膜色素上皮细胞或 RPE 退化,并导致视细胞死亡和在视网膜下形成称为玻璃疣的黄色沉着物)向湿性 AMD 的转变。

“黄斑变性”的特征是黄斑和视网膜中纤维沉着物的过度聚集以及视网膜色素上皮的萎缩。在本文中所用的“遭受”黄斑变性的眼睛理解为眼睛呈现伴随黄斑变性疾病的至少一种可检测的生理特征。施用雷帕霉素似乎限制过度血管发生,例如不进行该治疗时,将可能发生年龄相关的黄斑变性(AMD)中的脉络膜新血管形成。在本文中所用术语“血管发生”表示在组织或器官中产生新的血管(“新血管形成”)。眼睛或视网膜的“血管发生介导的疾病或病症”指的是在眼睛或视网膜中以致病方式产生新血管,导致视力损失或其它问题,诸如伴随 AMD 的脉络膜新血管形成。

文中所用的通过施用治疗剂来“抑制”疾病或病症表示与未施用该治疗剂的疾病或病症发展相比,施用治疗剂后减慢或阻止了该疾病或病症的至少一种可检测的生理特征或症状的发展。

文中所用的通过施用治疗剂来“预防”疾病或病症表示施用该治疗剂后该疾病或病症的可检测的生理特征或症状不再发展。

文中所用的通过施用治疗剂来“延迟疾病或病症发作”表示与未施用该治疗剂时该疾病或病症的进程相比，施用治疗剂后该疾病或病症的至少一种可检测的生理特征或症状在时间上发展减慢。

文中所用的通过施用治疗剂来“治疗”疾病或病症表示与未施用该治疗剂时该疾病或病症的进程相比，施用该治疗剂后减慢、阻止或逆转了该疾病或病症的至少一种可检测的生理特征或症状的进程。

文中所用的通过施用治疗剂来“导致疾病或病症消退”表示施用该治疗剂后在一定程度上逆转了该疾病或病症的至少一种可检测的生理特征或症状。

熟练的从业人员可以通过本领域已确定的方法和标准鉴定出具诱因或需要预防的受试者。该熟练的从业人员也可以根据该领域已确认的鉴定不希望的血管发生和/或新血管形成的标准轻易地诊断出需要抑制或治疗的个体。

一般而言，文中所用的“受试者”可以是施用本文所述治疗剂后受益的任何动物。该治疗剂可以对哺乳动物受试者施用。该治疗剂可以对人类受试者施用。该治疗剂可以对兽医用实验动物施用。该治疗剂可以对模式实验动物施用。

可以用本文所述方法治疗、预防、抑制、延迟发作或导致消退的其它疾病和病症包括下列专利和出版物中公开的那些疾病或病症(此处以所述文献的内容作为整体引入): 2004年4月1日公布的PCT公布WO 2004/027027, 其标题为抑制脉络膜新血管形成的方法, 转让给宾夕法尼亚大学理事会(Trustees of the University of Pennsylvania); 1995年2月7日公布的美国专利号 5,387,589, 其标题为治疗眼睛炎症的方法, 发明人 Prasad Kulkarni, 转让给路易斯维尔大学研究基金; 2003年4月23日公布的美国专利号 6,376,517, 其标题为针对视觉和记忆病症的六氢吡啶羧酸衍生物, 转让给 GPI NIL Holdings, Inc; 2004年4月8日公布的PCT公

布 WO 2004/028477, 其标题为视网膜下施用包含类固醇的治疗剂的方法: 在脉络膜和视网膜处局部化药物动力学作用(pharmacodynamic action)的方法以及治疗和或预防视网膜疾病的相关方法, 转让给 Innorx, Inc; 2002 年 7 月 9 日公布的美国专利号 6,416,777, 其标题为眼科药物递送装置, 转让给 Alcon Universal Ltd; 以及 2004 年 3 月 30 日公布的美国专利号 6,713,081, 其标题为眼睛治疗剂递送装置和制造和使用此类装置的方法, 转让给 Department of Health and Human Services.

### *经巩膜递送治疗剂的组合物、装置和方法*

本部分描述了用于经巩膜递送治疗剂部分中所述治疗剂的组合物、装置和方法。用本部分所述组合物、装置和方法递送治疗剂可以用于治疗、预防、抑制、延迟疾病和病症部分所述疾病和病症的发作或导致所述疾病和病症消退。此处所述组合物和装置是可以用来经巩膜递送治疗剂部分所述治疗剂的“治疗剂递送系统”的实例。除了此处明确描述的那些组合物和装置, 其它组合物和装置也可以用作“治疗剂递送系统”。所递送的治疗剂是雷帕霉素时, 该递送系统称作“雷帕霉素递送系统”。

本部分首先描述了如何使用组合物、装置和方法递送有效治疗量的治疗剂来治疗、预防、抑制、延迟疾病和病症部分所述疾病和病症的发作或导致该疾病或病症消退, 包括对如何用该组合物、装置和方法进行治疗剂的延长释放和延释的描述。然后描述了可以用来经巩膜递送治疗有效量的治疗剂的组合物和递送系统, 以及放置组合物和装置的方法。

文中所述施用治疗剂的“有效量”(文中也称作“治疗有效量”)指的是当对受试者施用治疗剂时, 提供治疗效果的治疗剂的重量。达到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与用于治疗、抑制、延迟发作或导致疾病或病症消退的治疗有效量不同。此外, 正如熟悉所述疾病或病症的那些人已知的, 治疗有效量可以依赖于受试者的年龄、体重和其他健康条件。因此, 治疗有效量可能在施用该治疗剂的每个受试者中不同。

治疗、预防、抑制、延迟发作或导致特定疾病或病症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、延迟发作或导致疾病或病症消退的治疗剂的量。

#### 经巩膜递送治疗有效量的治疗剂

本部分所述组合物、方法和装置经巩膜向眼睛递送一种或多种治疗剂，所递送的量和持续时间能够有效治疗、预防、抑制、延迟疾病和病症部分所述疾病和病症的发作或导致其消退。作为非限制性实例，可以用本部分所述组合物、装置和方法来经巩膜以一定量和持续时间递送雷帕霉素以有效治疗、预防、抑制、延迟 CNV 和湿性 AMD 的发作或导致其消退。治疗、预防、抑制、延迟 CNV 和湿性 AMD 发作或导致其消退的每一种的有效量和持续时间可以不同。

为计算能经巩膜递送的治疗剂的量，需要了解该治疗剂经过巩膜的转运。例如见针对后段疾病的经巩膜药物递送，D. Geroski 和 H. Edelhauser, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 52(2001)37-48。治疗剂的转运可能依赖于用来递送治疗剂的组合物或装置。一旦了解了从给定组合物或装置经过巩膜的治疗剂流量，那么就on能够计算出在一段持续时间维持试剂治疗有效水平所需要的治疗剂的量，并鉴定出适当的递送组合物或装置和剂量。

作为鉴定适当剂量和组合物或装置的此类方法的非限制性实例，已经对用于治疗 CNV 或湿性 AMD 的雷帕霉素的经巩膜递送进行了下面的分析。如下文实施例 3 中描述的那样，使用离体人巩膜组织通过体外实验确定人巩膜对雷帕霉素的通透性为  $1 \times 10^{-5}$  厘米/秒级。经巩膜递送的雷帕霉素流量将依赖于巩膜对雷帕霉素的通透性和巩膜内外雷帕霉素的浓度差异。预期维持巩膜表面外约 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的雷帕霉素浓度的装置可以产生约 2.4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{天}$  的流量。预期在外巩膜表面维持更高浓度的装置将产生相应更高的流量。认为向后段每天递送约 1  $\mu\text{g}$  雷帕霉素可能是治疗 CNV 和湿性 AMD 的治疗有效剂量。也可能需要比每天约 1  $\mu\text{g}$  雷帕霉素更高的剂量来治疗 CNV 和湿性 AMD。基于这些观察和假设，认为在人眼睛外巩膜表面



约 0.4 cm<sup>2</sup> 区域上维持约 2 µg/ml 雷帕霉素浓度的装置将递送对治疗 CNV 和湿性 AMD 治疗有效量的雷帕霉素。如果需要不同治疗量的雷帕霉素，那么可以通过改变在外巩膜表面维持的雷帕霉素浓度、雷帕霉素浓度所维持的面积或联合改变这两个因素来递送所需量的雷帕霉素。

认为可以用来进行本文所述方法的一种装置或组合物是在外巩膜表面维持约 4 µg/ml 雷帕霉素浓度的装置或组合物。认为可以用来进行本文所述方法的其他装置或组合物是将外巩膜表面的雷帕霉素浓度维持在约 0.1 µg/ml 或更少、约 0.5 µg/ml 或更少、约 1 µg/ml 或更少、约 2 µg/ml 或更少、约 5 µg/ml 或更少、约 10 µg/ml 或更少、约 20 µg/ml 或更少、约 50 µg/ml 或更少、约 100 µg/ml 或更少、约 200 µg/ml 或更少、约 500 µg/ml 或更少、约 1000 µg/ml 或更少、约 5,000 µg/ml 或更少、以及约 10,000 µg/ml 或更少的装置或组合物。

认为可以在本文所述方法中使用的装置和组合物是经巩膜递送至眼睛后段约 0.1 µg/ml 或更少、约 0.5 µg/ml 或更少、约 1 µg/ml 或更少、约 2 µg/ml 或更少、约 5 µg/ml 或更少、约 10 µg/ml 或更少、约 20 µg/ml 或更少、约 50 µg/ml 或更少、约 100 µg/ml 或更少、约 200 µg/ml 或更少量的雷帕霉素的装置和组合物。

对于其它治疗剂和其它疾病和病症，可以进行相似的分析来鉴定可以用来递送治疗有效量的治疗剂的有效量、组合物、装置和方法。

为了治疗、预防、抑制、延迟某些疾病或病症发作或者导致其消退，人们期望在延长时间段内维持递送治疗有效量的治疗剂。依赖于待治疗、预防、抑制、延迟发作或导致消退的疾病或病症，该延长时间段可以长达 1 周、长达 2 周、长达 3 周、长达 1 个月、长达 3 个月、长达 6 个月、长达 9 个月、长达 1 年、长达 18 个月、长达 2 年、长达 3 年或者长达 4 年。然而，一般而言，任何延长的递送时间都有可能。可以通过装置或组合物在延长的时间递送治疗有效量的活性剂，其中所述装置或组合物在延长的时间维持活性剂在外巩膜表面的一定浓度，该浓度足够在延长的时间递送治疗有效量的所述活性剂。仅通过实例，并且不做任何限制，在前面关于

递送雷帕霉素用以治疗、预防、抑制、延迟 CNV 和湿性 AMD 发作或者导致其消退的假设下,认为在人类眼睛外巩膜表面约  $0.4 \text{ cm}^2$  的面积上维持约  $2 \mu\text{g/ml}$  浓度长达 6 个月的装置将递送治疗有效量的雷帕霉素长达 6 个月。这些计算基于治疗 AMD 或 CNV 的假定的治疗剂量: 1 微克/天。如果需要递送大剂量的雷帕霉素,这可以多种方式完成,所述方式包括包括但不限于增加外巩膜表面雷帕霉素浓度、增加在其上维持浓度的面积或者这些因素的一定组合。

在延长的时间递送治疗有效量的治疗剂可以利用应用一种组合物或装置完成,或者通过应用两剂或多剂组合物或通过放置两个或多个装置完成。如果组合物或装置是不可以生物降解的,那么在应用下一个组合物或装置之前将有可能需要移去先前的组合物或装置。作为该多重应用的非限制性实例,可以通过应用递送治疗有效量的雷帕霉素 6 个月的一个组合物或装置或者通过顺序应用递送治疗有效量雷帕霉素 3 个月的两个组合物或装置来维持有效量的雷帕霉素 6 个月以便治疗湿性 AMD。最佳的剂量方案将依赖于需要递送的治疗剂的治疗量、需要递送的时间以及满足这些要求需要的装置大小。如果在延长时间需要递送必需量的装置太大而不可能放置用于经巩膜递送,那么可以使用两个较小的装置,其中每个装置递送延长时间的一半。精通此类延长的治疗剂递送剂量的技术人员将了解如何鉴定可用的剂量方案。

当使用某些治疗剂或者为了治疗、预防、抑制、延迟某些疾病发作或者导致所述疾病消退时,可能不希望在将装置或组合物放置进入眼睛后立即开始递送治疗剂,而是希望适当延迟后再开始递送。例如,但绝不限制,当治疗剂抑制或者延迟伤口愈合时这种延释可能有用,而且为了使由于放置装置或组合物引起的伤口愈合,也可能希望延迟的释放。依赖于递送的治疗剂和/或治疗或预防的疾病和病症,该开始递送治疗剂之前的延迟时间可以是约 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 天或者

约 42 天。其它的延长时间也是可能的。下文描述了可用的延释装置，并且本技术的技术人员已知可用的其它延释装置。

### 可以用来递送治疗剂的组合物

一般而言，该治疗剂可以制成能够在需要的递送时间经巩膜递送治疗有效量治疗剂的任意组合物。组合物包括但不局限于固体形式的治疗剂、混悬在液体、凝胶或固体中的治疗剂颗粒、溶解在溶液中的治疗剂和溶解或分散在聚合物材料中的治疗剂。

### 治疗剂的固体形式

治疗剂以固体核心存在的组合物是可用的组合物之一。在此处，“固体核心”表示治疗剂以离散的固体物质形式存在。该固体可以是无定形或者结晶的。该固体可以是纯的或基本纯的治疗剂或者可以是一些其它固体材料稀释的治疗剂。该治疗剂固体核心可以具有任何合适形状，例如丸状、薄片状、盘状、杆状、球状或薄膜状。

该治疗剂固体核心可以与其它组合物和成分在递送系统中组合或者可以单独使用以递送治疗剂。在可在本文所述方法中使用的一种递送系统中，用治疗剂不能渗透的衬垫来支持治疗剂的固体核心，所述沉淀为诸如 Teflon™；聚酯，如聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯、聚苯乙烯或高密度聚乙烯。可以将该不能渗透的衬垫远离巩膜放置在治疗剂固体核心的一侧。该衬垫用于阻断或减少治疗剂向与所期望的通过巩膜扩散的方向相反的方向扩散。在可在本文所述方法中使用的一种递送系统中，将诸如雷帕霉素的治疗剂的固体核心临近外巩膜表面放置，并将衬垫放置在固体核心顶部，致使治疗剂优先递送到巩膜。可将该固体核心和衬垫分离放置，或者将其组合进入受试者外部的递送系统，并作为整体的递送系统放置在一起。该衬垫可以使用该领域技术人员已知的任何方法附着到固体核心。在一个非限制性实例中，固体核心包含雷帕霉素并且在一侧用雷帕霉素不能通透的物质涂布，该固体核心具有数年的释放寿命。此类固体核心递送系统可以

具有超过 1 年的延释时间。另一种可用的装置包含可生物降解的聚合物衬垫，该聚合物衬垫对治疗剂而言不是完全不能渗透的，但其具有扩散不一致性，从而对于实用目的，绝大多数药物向巩膜表面洗脱。一般而言，衬垫可以用任意材料制成，所述材料使得与无该衬垫时向巩膜临近组织的扩散相比治疗剂向此类组织的扩散减小。

### 治疗剂的悬浮液

其中治疗剂固体颗粒悬浮在悬浮介质中的组合物是可用的组合物之一。

作为非限制性实例，可将水不可溶的治疗剂颗粒悬浮在水性介质中。治疗剂颗粒可以是晶状或无定形的。可用可接受的聚合物表面活性剂来稳定这些颗粒，其中所述聚合物表面活性剂包括但不局限于 Pluronic F108、F127 和 F68、以及 Tetronics。此外，可向悬浮液中加入粘性聚合物，以辅助悬浮液在巩膜中定位以及易于放置和操作。在悬浮液组合物的一些用途中，可以通过外科手术在巩膜中形成口袋来接收悬浮液的注射。巩膜的水凝胶结构可以作为速率控制膜。形成悬浮液的固体治疗剂物质颗粒可以通过已知方法制备，所述方法包括但不局限于球磨，例如通过使用陶瓷珠。例如，诸如 Labmill 8000 的 Cole Farmer 球磨机可以使用 Tosoh 或 Norstone 公司的 0.8 mm YTZ 陶瓷珠。

本文中所用“颗粒”指的是具有小于 500  $\mu\text{m}$  直径的固体物质，并且其可以是无定形或晶状的，并且可以是纯物质或者混合物。本文中所用“悬浮液”指的是液体介质中的颗粒，其中所述颗粒在施用如文中所述悬浮液必需的期间内基本不沉降。在一些实施方案中，“悬浮液”指胶体。在其它实施方案中，“悬浮液”指不是胶体的混合物。

溶于适合注射进入或接近巩膜的水或水性混合物中、具有小于 5  $\mu\text{m}$  的平均颗粒大小的雷帕霉素颗粒悬浮液是可在本文所述方法中使用的组合物之一。注射时，将这些雷帕霉素颗粒植入巩膜或植入到近巩膜处，提供雷帕霉素的持续释放。巩膜注射 1  $\mu\text{L}$  9% 的雷帕霉素悬浮液预期可以提供

以约 1 微克/每天的速率递送雷帕霉素 90 天。该结论用  $\text{flux}=\text{DS}/\text{L}$  以  $2.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{天}$  的流量计算得到, 其中  $D$  是扩散系数(假定为  $2.2 \times 10^{-5}(\text{MW})^{-1/2}\text{cm}^2/\text{s}$ ),  $S$  是水溶解度(假定为  $1 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ ),  $L$  是巩膜厚度(假定为  $0.05 \text{ cm}$ ),  $\text{MW}$  是雷帕霉素的分子量( $914 \text{ 克/摩尔}$ )。具有约  $10 \mu\text{m}$  至约  $100 \mu\text{m}$  范围直径的雷帕霉素颗粒悬浮液是另一种可用的组合物。可以期望该组合物提供雷帕霉素的更长释放时间。

溶于适合注射进入或接近巩膜的水或水性混合物、具有小于约  $50 \mu\text{m}$  的平均颗粒大小的雷帕霉素颗粒悬浮液是另一种可用的组合物。

### 治疗剂的溶液

治疗剂溶解在溶剂中的组合物是可用的组合物之一。一般而言, 任何溶解治疗剂并且能够施用至受试者的溶剂都可以使用。一般地, 治疗剂在溶液中的任何浓度都可以使用。该溶液可以是饱和或过饱和溶液, 而且该溶液可以是接触固体形式治疗剂的溶液。所述溶剂可以是纯的溶剂或者是液体溶剂成分的混合物。形成的溶液可以是胶化溶液。精通此类药物递送技术的技术人员熟知可用的溶剂和溶液类型。例如见 Remington: 药剂科学及方法, 第 20 版, Lippincott Williams & Wilkins; 第 20 版(2000 年 12 月 15 日)。

当治疗剂是雷帕霉素时, 适合的溶剂包括但不限于 DMSO、乙醇和甲醇。对于雷帕霉素, 其它可用的溶剂包括但不限于蓖麻油、丙二醇、甘油、聚山梨醇酯 80、苯甲醇、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)、 $\gamma$ -丁内酯、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、聚乙二醇 400 和聚乙二醇化的辛基甘油酯(Labrasol, Gattefosse)。

《雷帕霉素的增溶作用》, P. Simamora 等人、*Int'l J. Pharma* 213 (2001) 25-29 中描述了可用于增溶雷帕霉素的其它方法, 此处将该文献内容完整引入。

作为非限制性实例, 雷帕霉素可以溶于平衡盐溶液中的 5% DMSO 或

甲醇中。该雷帕霉素溶液通常可以包含任意浓度的雷帕霉素。该雷帕霉素溶液可以是饱和或过饱和的雷帕霉素溶液。该雷帕霉素溶液可以接触固体雷帕霉素。在一个非限制性实例中，可将雷帕霉素溶解为高达约 400 mg/ml 的浓度。

### 治疗剂的聚合物制剂

治疗剂分解或溶解在聚合物制剂中的组合物是可用的组合物之一。该聚合物制剂可以是可生物降解的聚合物或不可生物降解的聚合物。本文中所述的“可生物降解的聚合物”是当放置在受试者体内时经过一段时间完全或部分丧失其基本形式的聚合物。可生物降解的聚合物通过多种方式丧失其基本形式，这些方式包括但不局限于通过聚合物在受试者生物流体中腐蚀或分解，或者通过聚合物分子的分裂，所述分裂包括但不局限于酶切割和通过水解作用的分裂。正如精通该技术的技术人员熟知的那样，该可生物降解的聚合物在延长的时间段以后可以丧失其基本形式，该时间段依赖于多种因素，包括但不局限于聚合物的化学成分、聚合物的分子量、聚合物的形态、溶解或降解的机理以及聚合物放置的环境。除非上下文明确指出相反的意思，否则术语“可腐蚀聚合物”、“生物蚀解的聚合物”、“生物可吸收的”或“生物可吸收的聚合体”都用来表示和上文定义的“可生物降解的聚合物”相同的意思。例如见下列文章，其中每篇文章的内容在此处都以其整体引入：**Biodegradable Polymers for the Controlled Release of Ocular Drugs, A Merkli et. al, Prog. Polym. Sci. Vol 23, 563-580,1998 ;High Performance Biomaterials, A Comprehensive guide to medical and pharmaceutical applications,编者 Michael Szycher, . Technomic Publishing Co, Inc. Lancaster-Basel-1991 ; Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL (1987); Kohn J, and Langer R, Bioresorbable and Bioerodible Materials, in Biomaterials Science : An Introduction to Materials in Medicine, Ratner BD, Hoffman AS, Schoen**

FJ, and Lemons JE(eds), New York, Academic Press, pp 64-72,1996 ; 和 Robinson JR, and Lee VHL (eds),Controlled Drug Delivery : Fundamentals and Applications (2nd ed), New York, Marcel Dekker, 1987.

如本文中所述使用的聚合物的非限制性实例包含分子量约 4,000 至约 100,000 的聚酯、聚乳酸和聚乙醇酸的均聚物和共聚物、聚己酸内酯, 聚酐(诸如对苯二甲酸酐、双(对-酐))的均聚物和共聚物和聚(对-羧基苯氧基)烷基(poly (p-carboxyphenoxy) alkyl); 诸如癸二酸、脂肪酸、草酸、邻苯二甲酸和顺丁烯二酸的二羧酸的均聚物和共聚物; 聚脂肪酸二聚体化合物, 诸如聚十二烷二酸聚原酸酯, 聚(烷基-2-氰基丙烯酸酯), 如聚(己基-2-氰基丙烯酸酯)、胶原(明胶)、缩醛树脂、二乙烯氧基烯、聚二氢吡喃、聚磷腈、氨基酸均聚物和共聚物, 诸如亮氨酸和甲基谷氨酸的共聚物、polydioxinones、聚烷基氰基乙酸酯(polyalkylcyano acetates)、多糖及其衍生物, 诸如葡聚糖和环糊精、纤维素和羟甲基纤维素。

其它可用的聚合物为此类聚合物组合物技术人员所熟知并且用于递送治疗剂, 包括但不限于局限于下列文献中描述的聚合物: Biodegradable Polymers for the Controlled Release of Ocular Drugs, A Merkli et. al, Prog Polym. Sci. Vol 23,563-580,1998 ; High Performance Biomaterials, A Comprehensive guide to medical and pharmaceutical applications, 编者 Michael Szycher, . Technomic Publishing Co, Inc. Lancaster- Basel-1991; Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL (1987); Kohn J, and Langer R, Bioresorbable and Bioerodible Materials, in Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine, Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, and Lemons JE(eds), New York, Academic Press, pp 64-72,1996 ; 和 Robinson JR, and Lee VHL (eds),Controlled Drug Delivery : Fundamentals and Applications (2nd ed), New York, Marcel Dekker, 1987.

用熟悉此类技术技术人员熟知的标准方法可以将治疗剂与聚合物组合从而形成聚合物制剂。除了治疗剂和聚合物以外，该聚合物制剂可以包含其它成分，这为该技术技术人员所熟知。

#### 附加的赋形剂和佐剂

可以将如本文所述使用的治疗剂(例如雷帕霉素)进行常规的制药操作，例如灭菌，而且包含治疗剂的组合物也可以包含常规佐剂，诸如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂等。该治疗剂也可以用临床使用的可药用赋形剂进行配制，以便制造药物组合物。适合眼睛施用的剂型可以以溶液剂、混悬剂、固体材料颗粒、固体材料的离散块、掺入到聚合物基质或者以适于经眼施用的任何其它形式存在。治疗剂可以用来制备治疗本文所述任何病症的药物。

包含诸如雷帕霉素的治疗剂的组合物可以包含适合所指出的施用途径的一种或多种佐剂。用来与治疗剂混合的佐剂包括但不局限于乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸的纤维素酯、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、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷和/或聚乙烯醇。当需要溶液剂型时，可将治疗剂溶于包括但不局限于聚乙二醇、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、黄耆胶和/或多种缓冲液的物质中。其它佐剂和施用方式是药物领域熟知的，并且可以用在本文所述方法、组合物和装置的实践中。载体或者稀释剂可以包括时间延迟材料，例如单独或和蜡一起的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，或者其它该领域熟知的材料。如本文所述使用的制剂也可以包含凝胶制剂、可侵蚀和不可侵蚀的聚合物、微球体和脂质体。

其它可用的佐剂和赋形剂包括但不局限于 C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> 脂肪酸酯，诸如 softigen 767、聚山梨酯 80、Pluronic、Tetronics、Miglyol 和 Transcutol。

这些制剂可以方便地以单位剂型存在，并且可以通过常规制药技术制备。所述技术包含将治疗剂和药物载体或赋形剂结合的步骤。通过将活性



成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密结合，然后如果需要的话，对产物成形可以制备所述制剂。

### 可用于递送治疗剂的递送系统和施用途径

一般而言，治疗剂和包含治疗剂的组合物可以用能够经巩膜递送治疗有效量治疗剂的任意递送系统递送。可用的递送系统和施用途径包括但不限于通过注射、固体聚合物植入物、衬垫的固体聚合物植入物、固体生物粘性植入物、具锚定表面的固体植入物、经涂布的缝线、卷曲的纤维以及固体治疗剂进行递送。

### 通过注射递送

通过注射递送是可以用来递送本文所述组合物和装置的方法之一。在这个方法中，组合物和装置可以放置在眼区内多个位置进行经巩膜递送。组合物和装置可以放置的位置包括但不限于结膜下放置、subtenon 放置和巩膜内放置。可以用来放置组合物和装置的方法包括但不限于结膜下注射、subtenon 后注射、通过为了直接贴近巩膜后段放置而特别设计的弯曲插管注射、通过特别设计的装置或简单的注射器注射进入巩膜、通过特别设计的插入器或注射器放置进入巩膜以及通过特别设计的注射器或插入器贴近巩膜表面放置。

在一可用方法中，先将治疗剂溶解在适当溶剂或溶剂混合物中，然后根据上述任意方法注射进入或接近巩膜。在一可用方法中，治疗剂是雷帕霉素，并且溶于诸如 DMSO、乙醇或甲醇的适当溶剂中。

可以注射递送的一种组合物是治疗剂在透明质酸中的悬浮液，所述透明质酸在近巩膜处溶解，留下纯的治疗剂。

### 通过固体聚合物植入物递送

通过在眼区放置固体聚合物植入物递送组合物的递送系统是可以用来递送组合物的递送系统之一。

可以通过多种方式将该固体聚合物植入物放置在眼区进行经巩膜的递送，所述方式包括但不局限于放置在外科手术形成的巩膜瓣中和放置在贴近外巩膜表面处。固体聚合物植入物可以放置的位置包括但不局限于结膜下放置、subtenon 放置以及巩膜内放置。

为了放置于巩膜瓣中，可以在门诊、操作室或手术室中按标准手术前方法处理眼睛，然后暴露巩膜，并用适当刀片完成巩膜瓣的产生。可能需要或不需要缝合。为了放置于贴近外巩膜表面处，可以在门诊、操作室或手术室中按标准手术前方法处理眼睛，然后暴露巩膜，并将固体聚合物植入物放入位置中。

在一个可在本文所述方法中使用的装置中，从包含治疗剂的聚合物植入物经巩膜递送包含治疗剂的组合物。此类植入物使得可以控制和延长治疗剂从聚合物植入物的释放。本文聚合物制剂部分描述了可用的聚合物。文中所用“植入物”指可变形或不可变形、但通常无外力时维持其形状的三维物体。该聚合物植入物可以是可生物降解或可生物蚀解的，以便聚合物蚀解或者降解时释放该治疗剂。该聚合物植入物也可以是不可生物降解的，例如，该植入物可以由硅酮制备，并且可以在递送掺入的治疗剂后移去。通过这种方式，该聚合物植入物可以再次装载治疗剂物质，并且可以再次置入眼睛。在另一种可用的聚合物植入物中，聚合物是原位形成的聚合物凝胶，因此该聚合物制剂最初是液体形式，并在暴露于生理条件后转变为凝胶相。Pluronic F-127 是此类聚合物的非限制性实例。在另一种可用的聚合物植入物中，使用诸如纤维蛋白胶的生物粘性化合物来形成包含聚合物植入物的治疗剂。在另一种可用的聚合物植入物中，将治疗剂和微球或毫微粒组合用来增加治疗剂释放的持续时间。在此类聚合物植入物中，治疗剂从聚合物洗脱的持续时间可以是约 1 周到约 12 个月。在另一此类聚合物植入物中，洗脱的持续时间数年。

在另一种可用的聚合物植入物中，将掺入治疗剂的聚合物植入物缝合进入眼睛上的预期位置。例如，该植入物可以靠着巩膜表面缝合。

聚合物植入物的形状可以是任何合适的形状，例如卷曲形、盘状、椭

圆盘或圆盘状、薄膜或杆状。在一种可用的聚合物植入物中，将聚合物植入物设计为卷曲形状以便其一旦通过所选组织时该缝线的尾部卷曲以增加残留在所选组织(例如巩膜)附近的缝线的长度。在一种可用的聚合物植入物中，将聚合物植入物制成杆状，使其逐渐变细成为可以用来将该杆固定于所选组织的细丝。

其它可用的聚合物植入物包括但不限于诸如水凝胶或普卢兰尼克(pluronic)凝胶的装置，其用来靠着眼睛放置，以及当靠着眼睛壁放置时可以展开和或解开来递送治疗剂的装置。

#### 通过有衬垫的固体聚合物植入物递送

通过放置包括衬垫的固体聚合物植入物来递送组合物的递送系统是可以用来递送组合物的递送系统之一。在该有衬垫的聚合物植入物中，对聚合物植入物进行设计来促进向所选方向的扩散。

一个可用的有衬垫的聚合物植入物包括可蚀解的聚合物植入物，诸如盘、圆筒、纤维或薄膜，所述植入物含有活性治疗剂和由不包含治疗剂的可蚀解聚合物制备的衬垫。第二种可蚀解聚合物的选择可以使得封闭或减慢治疗剂从植入物在该第二种聚合物方向的洗脱，这使得治疗剂可以主要朝一个方向递送。在一种形式中，该第二聚合物基本上是治疗剂不能渗透的。在另一形式中，使用不可蚀解的聚合物作为封闭聚合物，并在治疗剂递送结束时移去。本文中所用“基本不能渗透的”表示没有治疗剂或者只有临床上无意义量的治疗剂通过基本不能渗透的屏障。在该装置的一个形式中，缝线夹在两个不同聚合物之间使该结构保持通过该缝线安全地附着在巩膜上。

一般而言，衬垫可以用任意材料制备，与无该衬垫时治疗剂向巩膜临近组织的扩散相比所述材料减小了治疗剂向巩膜临近组织的扩散。该衬垫可以用可生物降解的材料制备或者用不可生物降解的材料制备。衬垫材料可以是治疗剂不能渗透或基本不能渗透的，或者可以是治疗剂半通透或可通透的。在一种有衬垫的聚合物植入物中，包含聚合物的治疗剂的材料和

衬垫相同,并且在包含治疗剂的聚合物中治疗剂的浓度大于衬垫中的浓度。在一种此类植入物中,衬垫最初基本不包含治疗剂。

图5显示了此类递送系统的一个版本,其中显示了两个版本的有衬垫的聚合物植入物(10)的横截面,所述植入物包含含有治疗剂的聚合物组分(20)和衬垫(30)。该植入物产生了治疗剂优先的扩散方向。

### 通过固体生物粘性植入物递送

通过放置包含生物粘性表面的固体聚合物植入物来递送组合物的递送系统是可以用来递送组合物的递送系统之一。

聚合物植入物的生物粘性表面使植入物通过粘附于眼区中的生物材料而固定在位置上,所述粘附包括但不限于对外巩膜表面。该生物粘性植入物可以用生物粘性聚合物材料制备或者无生物粘性聚合物材料制备,所述生物粘性聚合物材料用生物粘性材料涂布以形成生物粘性表面。制备具有生物粘性表面的药物递送系统的方法为技术人员所熟知。例如见:

**Bioadhesive any phase-change polymers for ocular drug delivery, J. Robinson et al., Advanced Drug Delivery Review, 16 (1995) 45- 50**, 此处将其内容完整引入本文。

可用的生物粘性聚合物包括但不限于下列聚合物或其任意混合物:多种分子量的聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸和丙烯酸与丙烯酸酯的共聚物、交联的聚丙烯酸(carbopol)、纤维素(乙基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素等)、纤维素衍生物(羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧基甲基纤维素等)、纤维素酯(乙酸纤维素、邻苯二甲酸纤维素、醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素等)、树胶(阿拉伯树胶、西黄耆胶、阿拉伯胶、碘苯丙酸胶、黄单胞菌胶等)、透明质酸和其衍生物、聚氧化乙烯(polyox 及衍生物、聚乙二醇和聚氧化乙烯的接枝聚合物)、壳聚糖和褐藻酸。

生物粘性聚合物可以与合适的增塑剂混合以获得柔韧薄膜。可用的增塑剂包括但不限于丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇、甘油、甘油酯(如一油

酸甘油酯)以及丙二醇的酯。

生物粘性聚合物可以与极低浓度的合适湿润剂混合以提高生物粘性植入物放置组织上时的表面接触。可用的湿润剂包括但不局限于表面活性剂:胆固醇、吐温和司盘(span)、聚山梨酯 80 和普朗尼克类。

生物粘性聚合物可以与合适赋形剂混合,赋形剂包括但不局限于快速溶解的吸水性糖/淀粉,例如甘露醇、葡萄糖、乳糖、麦芽糖糊精。认为由于移植体将粘附的组织具有一定量的水分,这些糖/淀粉将有助于更快吸收水分以便更加容易地实现最初生物粘附和接触。

### 通过具锚定表面的固体植入物递送

通过放置包含锚定表面的固体聚合物植入物递送组合物的递送系统是可以用来递送组合物的递送系统之一。在该药物递送系统中,聚合物植入物的表面具有使植入物通过锚定于眼区生物材料而基本固定的形态,这种锚定包括但不局限于锚定于眼睛外巩膜表面。

具有能够锚定于生物材料的形态的表面的非限制性实例包括含有许多突出物的表面。图 15 显示了该植入物的实例,描述了带有包含许多突出(1550)的锚定表面(1520)的聚合物植入物(1510),所述突出物将植入物附着到外巩膜表面(1530)。所述植入物具有不能渗透的衬垫(1540),该衬垫是任选的并且可以省略。突出物的数量、大小和几何形状将依赖于制造该突出物的材料的性质以及它们将锚定的表面。该领域技术人员将能够鉴定可用突出物的数量、大小和几何形状。

描述了多种锚定表面。例如,所述突出物可以是可生物降解的或者是不可生物降解的。此外,突出物可以包含治疗剂或者基本没有治疗剂。制备突出物的材料以及其大小和形状使其在放置后植入物的锚定表面穿孔于外巩膜表面,并且这种穿孔增强了治疗剂通过巩膜的转运。在一实例中,锚定表面由生物粘性材料制备。在另一实例中,锚定表面不接触体液时相对坚硬,但与体液接触放置时其软化并变得更具生物粘性。通过这种方式,在放置植入物后,可以利用相对坚硬的锚定表面来在外巩膜表面打孔,并

且在放置之后该锚定表面变得更具生物粘性，进而增加了表面将植入物锚定在原位的能力。

图 16 中显示了具锚定表面的植入物的另一实例，描述了聚合物植入物(1610)，其具有包含许多突出物(1630)的锚定表面(1620)、包含治疗剂的聚合物部分(1640)、可以包含或不包含治疗剂的生物粘性部分(1650)和不能渗透的衬垫。生物粘性部分和不能渗透的衬垫是任选的，并且可以省略。包含治疗剂的部分(1640)可以是生物粘性的。在该实例中，锚定表面(1620)包含突出物(1630)和许多孔(1670)，治疗剂可以通过这些孔扩散。孔和突出物的多种几何形状将是可行的。在该实例中，制备锚定表面的材料不需要是治疗剂可通透的，并且该锚定表面可以用任何合适材料制备，所述材料包括例如金属。如果存在生物粘性部分(1650)，那么该生物粘性材料也可以通过孔移动以辅助植入物附着于外巩膜表面。

当聚合物植入物包括衬垫层时，该层通常可以是具衬垫聚合物植入物部分中描述的任意衬垫。一个可用的植入物包括聚酯或者其它不可生物降解的衬垫。可用的植入物包括但不局限于多层系统，其由包含治疗剂的活性层、无活性衬垫层、可以含有或不含有治疗剂的生物粘性层和可以含有或不含有治疗剂且可以由或不由生物粘性材料制备的锚定表面。此类系统可以用该技术技术人员已知的多种方法制备，这些方法包括但不局限于将多层压到一块。在一种可用的聚合物植入物中，锚定表面是植入物的外表面，用于附着外巩膜表面。在另一种可用的聚合物植入物中，将锚定表面嵌入植入物的分层结构中。

具锚定表面的聚合物植入物可以放置在眼区与聚合物植入物可以放置的相同位置。

### 通过具延释的固体植入物递送

通过放置延释的固体聚合物植入物递送组合物的递送系统是可以用来递送组合物的递送系统之一。

在一种递送系统中，对聚合物植入物进行设计使得治疗剂释放的开始

被延迟至将聚合物插入眼睛后的一段时间。这种延迟使得(例如)由于植入物插入造成的创伤在治疗剂递送之前愈合。当治疗剂本身抑制创伤愈合时,这种延迟是有利的。例如,抑制成纤维细胞增殖的治疗剂(例如雷帕霉素)将抑制创伤愈合。在可用的一种此类延释植入物中,通过用不包含治疗剂但在预定时间内将蚀解的聚合物涂布包含治疗剂的聚合物植入物来延迟治疗剂的释放。因此,治疗剂的释放被延迟,直至聚合物涂层的大部分被蚀解。本文所用的物质的“大部分”指超过该物质的80%。所述聚合物涂层可以是治疗剂基本不能渗透的。

延释技术的技术人员将能够鉴定可以用来完成本文所述延释的其它组合物和装置。

图6显示此类递送系统的一种形式,显示了延释递送系统(200)的横截面,包括包含治疗剂的聚合物组分(210)和不包含或基本不包含治疗剂的延释涂层(220)。

该延释递送系统可以放置在眼区与聚合物植入物可以放置的相同位置。

#### 通过经涂布的缝线递送

通过放置固体经涂布的缝线递送组合物的递送系统是可以用来递送组合物的递送系统之一。在该递送系统的一种形式中,将一种或多种治疗剂掺入到缝线,然后该缝线可以用相同或不同的治疗剂涂布。例如,可以用涂布在缝线或其它结构上的治疗剂限定该待递送治疗剂的装载剂量,或者包括抗感染治疗剂。

#### 通过卷曲纤维递送

通过放置包含治疗剂的卷曲纤维来递送组合物的递送系统是可以用来递送组合物的递送系统之一。所述卷曲纤维通常可以具有允许掺入足够治疗剂并允许放置该卷曲纤维进行经巩膜递送的任意几何形状和大小。一种可用的卷曲纤维具有小于约5 cm的长度以及小于约1 mm的直径。另一种

可用的卷曲纤维具有小于约 10 cm 的长度和小于约 2 mm 的直径。其它大小也有可能。可以将治疗剂掺入卷曲纤维体中，并且当从卷曲纤维的洗脱或者当卷曲纤维蚀解或降解(如果该纤维是可生物降解的)时进行经巩膜的递送。也可以将治疗剂掺入在卷曲纤维的表面上。卷曲纤维可以放置在眼区聚合物植入物可以放置的相同位置。

### 通过固体治疗剂递送

通过放置固体治疗剂递送组合物的递送系统是可以用来递送组合物的递送系统之一。

组合物部分详细描述了具固体治疗剂核心的组合物的使用。此类递送系统可以放置在眼区聚合物植入物可以放置的相同位置。

### 递送系统实例

图 7 和 14 描述了可在本文所述方法中使用的递送系统的多种非限制性实例。

图 7 和 8 描述了点样器、注射器或插入器(710)和(810)，它们可以用来递送多种组合物或装置进入后面 subtenons 空间，包括递送微球体或毫微粒。

图 9 描述了具不能渗透的衬垫(910)的薄膜可生物降解聚合物，该聚合物通过锚定表面(930)附着到外巩膜表面(920)。

图 10 描述了薄膜可生物降解聚合物，其具有带巩膜瓣(1020 和 1030)的不能渗透的衬垫(1010)，将巩膜瓣放置在巩膜袋(1040 和 1050)中。可以用 69 刀片切割巩膜袋。

图 11 描述了具不能渗透衬垫(1110)的薄膜可生物降解的聚合物，其通过将植入物(1110)通过巩膜(1120)中切割的“带环”而固定至巩膜。

图 12 描述了药物的固体核心(1210)，其通过将药物放置进入在巩膜中切割的袋子(1220)而固定至巩膜。

图 13 描述了连接硅酮轨道递送系统 (silicone track delivery



system)(1320)的聚合物植入物(1310)。所述硅酮轨道递送系统可以是可伸缩和可替换的。该硅酮轨道递送系统可以附着到直肌腱插入物(recti tendon insertions)。

图 14 描述了预先卷曲的聚合物植入物(1410)，该植入物通过注射器系统(1420)进行递送，展开后提供聚合物植入物(1430)。

### 放置组合物和装置的方法

可以将本文所述组合物和装置放置在眼区能经巩膜递送治疗剂的多个位置中，所述放置方式包括但不限于结膜下放置、巩膜内放置和 subtenons 放置。

可以用可能的最低侵入性方法将组合物和装置放置在贴近外巩膜表面提供足够治疗剂量的位置。贴近眼球的结膜下放置将可以适用该类放置。也可以使用靠着眼球更往后的放置。可以通过包括但不限于通过球结膜的多种方式接近眼球。使用该放置方法，可将组合物或装置定位于相应于锯齿缘的外巩膜表面或外巩膜表面之后。也可以将该组合物或装置放置在眼睛赤道(the equator of the eye)之后的位置。也可以将组合物或装置放置在黄斑和视神经附近的巩膜上。也可能放置在其它位置，并且上述描述不限制组合物和装置的可能放置位置。

一旦被放置在临近外巩膜表面处，那么组合物和装置优选维持在原位固定不动以便它们在预期的持续时间内继续递送治疗有效量的治疗剂。一般而言，可以用可以防止不想要的移动的任何方法防止过度迁移。可以用来防止过度迁移的方法的非限制性实例包括将固体装置或固体组合物按照固体组合物或装置放置进入的眼区部分的部分轮廓成形、通过一条或多条缝线或相当的锚定方式将固体装置附着于眼区部分、在眼外肌下或者贴近眼外肌的插入处放置、通过生物粘性层将组合物或固体装置附着于眼区部分和通过具有能够锚定于眼区部分的拓扑结构的表面将固体装置附着于眼区部分。

可以用多种方法将包含治疗剂的组合物和装置直接施用于眼睛，所述

方法包括但不限于下列方法：(1)通过用注射器和皮下针注射施用治疗剂，(2)使用特别设计的装置注射治疗剂，(3)在注射治疗剂之前通过外科手术在巩膜内形成口袋作为治疗剂或治疗剂组合物的容器。例如，在一种施用方法中，外科医生在眼睛的巩膜内形成口袋，然后将治疗剂溶液或悬浮液注射进入该口袋。在另一施用方法中，外科医生在巩膜形成口袋，其中插入固体植入物。该固体植入物可以是治疗剂物质或者是上述聚合物结构的固体块。可以通过玻璃体视网膜外科手术实践中的技术人员可用的技术产生所述巩膜口袋。备选地，可以特意联合使用刀片和插入器进行该目的。

其它可用的施用方法包括但不限于下列方法：(1)通过特别设计的弯曲插管注射治疗剂制剂以便直接将治疗剂靠着巩膜后放置，(2)直接靠着巩膜在通过巩膜的外科手术步骤解剖的巩膜瓣内放置压缩形式的治疗剂，(3)通过特别设计的注射器或插入器将治疗剂插入巩膜，(4)通过特别设计的注射器或插入器将治疗剂制剂靠着巩膜表面放置，(5)将治疗剂物质掺入缝线或者另一固体结构，该缝线或者另一固体结构缝在眼睛上(可以使用任何适当的眼缝合技术。在一个形式中，所述缝线具有其上穿过(swedge)的眼或者其他特定组织针。备选地，具有针眼的针可以使用普通细线)，(6)外科医生做出小的结膜切口，通过该切口穿过缝线和任意治疗剂递送结构以便使该结构与巩膜相邻固定，(7)外科医生直接将针穿过结膜并通过外部组织操作将整个治疗剂递送结构置于结膜下靠着巩膜，(8)可以自由移动结膜从而治疗剂递送结构和缝线组合与结膜切口稍微分开，(9)在插入治疗剂递送系统之后，封闭结膜(可以通过诸如缝合或胶水的任意合适方式封闭结膜)，和(10)使结膜保持开放以容纳治疗剂递送结构的大小和形状。

在一种可用的施用方法中，外科医生使用小型手持装置进行巩膜通道解剖。然后可以将治疗剂物质或组合物的固体块或其它装置或组合物放置进入巩膜。

在一种可用的施用方法中，将装置或组合物放置在巩膜内。此类放置的一个非限制性实例是将装置或组合物放置在外科手术形成的巩膜瓣内。该情形下，可以在门诊、操作室或者在手术室中按标准手术前方法处理眼

睛，然后暴露巩膜，并用适当刀片进行瓣的产生。可以需要或不需要缝合。

在一种可用的施用方法中，将装置或组合物靠着巩膜表面放置。该情形下，可以在门诊、操作室或者在手术室中按标准手术前方法处理眼睛，然后暴露巩膜，并将装置或组合物放入位置。

### 经巩膜递送雷帕霉素用于治疗 AMD

在一种上述方法中，通过经巩膜递送雷帕霉素来预防、治疗、抑制、延迟眼内血管发生的发作或者导致其消退，例如预防、治疗、抑制、延迟观察到的 CNV(例如在 AMD 中)的发作或者导致其消退。在大鼠和和小鼠模型中已经显示雷帕霉素抑制 CNV，如美国申请号 10/665,203 所描述，将其引入作为参考。已经观察到当全身和视网膜下施用雷帕霉素抑制 Matrigel™和激光诱导的 CNV。而且，如本文实施例 1 中给出的，眼周注射雷帕霉素抑制激光诱导的 CNV。

可以用来经巩膜递送以治疗、预防、抑制、延迟眼内血管发生(例如 CNV)发作或导致眼内血管发生消退的治疗剂其它是不同于雷帕霉素的 limus 家族化合物成员，包括但不局限于依维莫司和他克莫司(FK-506)。

如文中所述，治疗剂的剂量依赖于所处理的病症(无论该病症是否被治疗、预防、抑制、延迟发作或导致消退)、具体的治疗剂和其它临床因素，诸如受试者体重和状况以及治疗剂的施用途径。将理解本文所述方法、装置和组合物具有用于人或兽医用途的应用，以及在其它可能的动物中的用途。在向人递送雷帕霉素以抑制 CNV 的情况中，已经证实化合物的一种抑制量是在组织水平提供约 10 ng/ml 的量。可以在本文所述方法中使用该浓度以及更高或更低浓度的雷帕霉素。可以在本文所述方法中使用的雷帕霉素的一种浓度是在组织水平提供约 1 ng/ml 或更少的雷帕霉素的浓度；可以在本文所述方法中使用的雷帕霉素的另一种浓度是在组织水平提供约 2 ng/ml 或更少的雷帕霉素的浓度；可以在本文所述方法中使用的雷帕霉素的另一种浓度是在组织水平提供约 3 ng/ml 或更少的雷帕霉素的浓度；可以在本文所述方法中使用的雷帕霉素的另一种浓度是在组织水平提供约 5

ng/ml 或更少的雷帕霉素的浓度；可以在本文所述方法中使用的雷帕霉素的另一种浓度是在组织水平提供约 10 ng/ml 或更少的雷帕霉素的浓度；可以在本文所述方法中使用的雷帕霉素的另一种浓度是在组织水平提供约 15 ng/ml 或更少的雷帕霉素的浓度；可以在本文所述方法中使用的雷帕霉素的另一种浓度是在组织水平提供约 20 ng/ml 或更少的雷帕霉素的浓度；可以在本文所述方法中使用的雷帕霉素的另一种浓度是在组织水平提供约 30 ng/ml 或更少的雷帕霉素的浓度；可以在本文所述方法中使用的雷帕霉素的另一种浓度是在组织水平提供约 50 ng/ml 或更少的雷帕霉素的浓度。本领域的普通技术人员将知道如何根据所用施用途径和持续时间来达到优选的使用浓度。

已公开的治疗剂的递送可以约 1 皮克/千克/天到约 300 毫克/千克/天(关于受试者的体重)的剂量范围或者在该公开范围更高或更低的剂量下递送，这取决于施用途径和持续时间。在可在本文所述方法中使用的一种装置或组合物中，治疗剂以约 1 皮克/千克/天到约 3 毫克/千克/天的剂量范围递送。可以通过使用临床试验精确确定用于治疗本文描述的多种疾病和病症的多种治疗剂的剂量。此外，剂量范围包括美国专利 6,376,517 和 5,387,589 中公开的范围，此处将它们的内容以完整引入作为参考。

在可在本文所述方法中使用的一种装置中，将雷帕霉素掺入固体聚合物植入物进行经巩膜递送。基于 2.4 微克/平方厘米/天的雷帕霉素流量(按照文中的讨论计算)，可具有约 0.33 cm<sup>2</sup> 表面积的聚合物植入物每天向外巩膜表面递送约 0.8 微克的雷帕霉素。该结构大小可以用公认无毒(GRAS)的聚合物如 PLGA 聚合物制造。本文所用“公认无毒”的聚合物指出于医学目的目前用于接触人组织的聚合物材料、已经通过动物或人类研究显示具有低副作用发生率的聚合物材料或者该领域普通技术的医学专业人员认为在人类中使用是安全的聚合物材料。具有所需表面积的卷曲纤维将具有约 1 mm 的直径和约 4 cm 的长度。适当大小的椭圆盘将是约 4 mm 宽和 1 cm 长。对于这些装置的描述不作限制，而是通过用于递送雷帕霉素的装置的实例提供。

固体聚合物植入物将具有通过某些外巩膜表面的某个区域递送治疗剂的几何形状。如本文其它地方所述,该区域的要求将由装置在巩膜表面保持的雷帕霉素浓度、巩膜对雷帕霉素的通透性、经巩膜递送治疗有效量的雷帕霉素所需要的雷帕霉素流量、所需要的递送持续时间和必须放置装置的眼睛的部分造成的大小限制来确定。可在本文所述方法中使用的一种固体聚合物植入物装置通过小于约  $1\text{ cm}^2$  的面积递送治疗剂。另一种可用的固体聚合物植入物装置通过小于约  $0.5\text{ cm}^2$  的面积递送治疗剂。另一种可用的固体聚合物植入物装置通过小于约  $0.25\text{ cm}^2$  的面积递送治疗剂。另一种可用的固体聚合物植入物装置通过约  $0.1\text{ cm}^2$  到约  $0.2\text{ cm}^2$  的面积递送治疗剂。装置的厚度将主要取决于需要在延长期递送的雷帕霉素的量和由装置所必须放置的眼睛部分造成的大小限制。该上下文中所用“厚度”表示装置以与所存在的表达近似垂直的方向到外巩膜表面的尺寸。一般而言,可以使用具有符合将装置放置在眼睛特定部分的任意厚度的装置。可在本文所述方法中使用的一种固体聚合物植入物装置具有小于约  $2\text{ mm}$  的厚度。另一种可用的固体聚合物植入物装置具有小于约  $1\text{ mm}$  的厚度。

可以用本文所述装置和组合物在延长时间段经巩膜递送治疗有效量的雷帕霉素,以治疗、预防、抑制、延迟 CNV 发作或者导致 CNV 消退,并因此可用来治疗、预防、抑制、延迟湿性 AMD 发作或者导致湿性 AMD 消退。根据此处关于雷帕霉素阐明的分子大小、效能、水溶性、固体稳定性和巩膜渗透性,认识到可以在延长的时间段经巩膜递送治疗有效量的雷帕霉素。认为通过改变本文所述装置和组合物的一些特性(包括但不限于形状、大小、定位以及装置和组合物中雷帕霉素的装载量),可以用本文所述装置和组合物在延长的时间期限经巩膜递送治疗有效量的雷帕霉素,所述延长的时间期限包括递送长于约 1 周、长于约 2 周、长于约 3 周、长于约 1 个月、长于约 3 个月、长于约 6 个月、长于约 9 个月、长于约 1 年、长于约 18 个月、长于约 2 年、长于约 3 年、长于约 4 年。

当向患有湿性 AMD 的患者施用治疗有效量的雷帕霉素时,雷帕霉素可以治疗、抑制湿性 AMD 或者导致其消退。治疗、抑制或者导致消退可

能需要不同的治疗有效量。患有湿性 AMD 的患者可能具有 CNV 损伤，并且认为施用治疗有效量的雷帕霉素可能具有多种效果，包括但不限于导致 CNV 损伤消退、稳定 CNV 损伤和抑制活动的 CNV 损伤的恶化。

当向患有湿性 AMD 的患者施用治疗有效量的雷帕霉素时，认为雷帕霉素可以预防或减慢湿性 AMD 的恶化。

### 实施例

除非另外说明，部分是按重量计的部分，分子量是平均分子量，温度是摄氏度，压力为大气压或接近大气压。

#### 实施例 1-用雷帕霉素抑制激光诱导的 CNV

可以通过用激光破裂的布鲁赫膜来诱导 CNV。对 15 只小鼠每天在一只眼睛中眼周注射玉米油载体中的 5 微克雷帕霉素。处理两天后，在每只眼睛的三个位置通过激光破裂布鲁赫膜。另一只眼睛作为对照，并仅用眼周注射玉米油处理。激光破裂后两周，向 10 只小鼠灌注荧光素标记的葡聚糖，并在脉络膜平展支架(choroidal flat mounts)上测量每只眼睛中的 CNV 面积。解剖剩余小鼠的视网膜和 RPE/脉络膜，并保存在 $-70^{\circ}\text{C}$ ，用于组织治疗剂水平测量。

如图 1 所述，雷帕霉素处理与仅用载体处理相比导致 CNV 大小的统计学上显著的降低(用曼-惠特尼 U 检验， $p=0.0011$ )。用雷帕霉素处理的眼睛的平均 CNV 面积为  $0.00381\text{ mm}^2$ (标准差为  $0.00197$ )，而载体处理的眼睛显示的 CNV 面积为  $0.00576\text{ mm}^2$ (标准差为  $0.00227$ )。

对岗哨动物的视网膜进行 HPLC/MS，发现在处理的眼睛中雷帕霉素的视网膜组织水平为每毫克组织 25 皮克雷帕霉素，而在对照眼睛中为每微克组织 7 皮克雷帕霉素。发现这些动物具有每毫克血液 5.57 纳克的雷帕霉素血液水平。因此，虽然在这些小鼠中每天眼周递送  $5\text{ }\mu\text{g}$  雷帕霉素导致临床上显著的血液水平，但在处理过的眼睛中雷帕霉素的视网膜组织水平高于对应的对照眼睛中的水平，这表明了眼周注射后雷帕霉素的经巩膜渗透。

该实施例证明施用雷帕霉素可以抑制 CNV。

### 实施例 2-用雷帕霉素逆转激光诱导的 CNV

在每只眼睛的三个位置用激光光凝术破裂 15 只小鼠的布鲁赫膜。一周后，向 5 只小鼠灌注荧光素标记的葡聚糖，并测量每只眼睛中的 CNV 的基线面积。此时，开始在剩余小鼠的一只眼睛中每天眼周注射 5  $\mu$ l 含有 5  $\mu$ g 雷帕霉素的玉米油，而在另一只眼睛中仅注射玉米油。再过一周以后，用荧光素标记的葡聚糖灌注小鼠，并在脉络膜平展支架上测量每只眼睛中的 CNV 面积。所用玉米油溶液是近饱和溶液。可以预期将使用更低的剂量来递送治疗有效量的雷帕霉素。

如图 2 所述，经雷帕霉素处理的眼睛显示 CNV 面积的实质性减少。基线损伤 CNV 面积是 0.0105  $\text{mm}^2$  (标准差为 0.0037)。未处理的眼睛的 CNV 面积为 0.0093  $\text{mm}^2$  (标准差为 0.0028)。经处理的眼睛的 CNV 面积为 0.00458  $\text{mm}^2$  (标准差为 0.0053)。

本实施例证明施用雷帕霉素导致 CNV 消退。

### 实施例 3-体外测定经巩膜雷帕霉素递送的流量和巩膜通透性

使用两室 Ussing 型通透性仪器来证明雷帕霉素经过人巩膜的递送。在巩膜测试之前，估计治疗剂在实验仪器玻璃壁上的损失。为了估计药物在实验仪器上的损失，将葡萄膜室和眼眶室暴露于平衡盐溶液中的 2  $\mu$ g/ml 雷帕霉素溶液。当其暴露于平衡盐溶液中的 2  $\mu$ g/mL 雷帕霉素溶液时，雷帕霉素在装置上存在小但显著的损失。

#### 经巩膜雷帕霉素递送-DMSO 溶液

用新鲜供体人巩膜的 7 mm 盘隔离 Ussing 通透性仪器的两室。巩膜两侧称作表示外表面的“眼眶”和表示内表面的“葡萄膜”。虽然 DMSO 和甲醇易溶解雷帕霉素，但雷帕霉素在水溶液中却难溶。因此，为了大体复制巩膜贮库递送系统，将疏水性治疗剂溶剂在溶有雷帕霉素的平衡盐溶液(BSS)

中稀释至 5% 的浓度，以形成约 100 微克每毫升的眼眶室溶液。在该实例中，眼眶表面一侧的室含有 200  $\mu\text{L}$  以 100 微克每毫升的预期浓度溶于 BSS 中 5% DMSO 的雷帕霉素池。以 0.0075 毫升每分钟的速率不断灌注 500  $\mu\text{L}$  的葡萄膜室，并在 Eppendorf 管中用部分收集器(fractionater)每 4 小时收集样品。该实验进行 36 小时。

图 3 描述了葡萄膜室中雷帕霉素浓度的时间分布图(正方形)。t=8-12 小时时葡萄膜室中的峰浓度是 250 ng/mL。图 4 中描述了随时间在巩膜的葡萄膜一侧上累积的雷帕霉素总量(菱形)。36 小时内从葡萄膜室回收的雷帕霉素总量为 2.67 微克。在实验结论中发现巩膜持有 0.57 微克雷帕霉素。

结果证明雷帕霉素以足够产生治疗效果的显著量穿过巩膜。在葡萄膜室中峰浓度(250 ng/mL)时，雷帕霉素将完全溶解在玻璃体中。由于治疗剂在眼眶室中的量下降，所以通过最高流量估计稳态。基于该数据的最高流量为每天每平方厘米 9.35 微克。通透系数(K)如下计算：

$$K_{\text{TRANS}} = \Delta CV / AtC_0$$

$\Delta C$  表示葡萄膜室中化合物的浓度(0.250 微克/毫升)在间隔 t(秒(1440)) 中的增加。V 为室体积(1.8 毫升)。A 表示组织的暴露面积(.385  $\text{cm}^2$ )。C<sub>0</sub> 是眼眶室中化合物的初浓度(92 微克/毫升)。按该方式计算，渗透系数 K 的量纲为 cm/s。因此，K<sub>TRANS</sub> 表示所给溶质通过组织的速率。(Dale Geroski 和 Hank Edelhauser 的 *Advanced Therapeutic agent Delivery Reviews* 52 (2001) 37-48, 此处将其完整引入作为参考)。对于本实验，K<sub>TRANS</sub> 大致为  $8.82 \times 10^{-6}$  厘米/秒，其在基于 MW 预测的级别上。比较地，当估计比雷帕霉素更小的地塞米松的 K<sub>TRANS</sub> 时，并且为更低的溶解度调整，雷帕霉素的图也在合适的预期范围内。可以预期随着雷帕霉素的外部浓度增高，所述流量也会增高。在本实施例的离体(ex-vivo)条件下，可以每天递送几微克量的雷帕霉素至玻璃体。此类速率符合治疗局部组织水平，并且支持雷帕霉素是经巩膜递送至后段以治疗玻璃体视网膜疾病的可行的治疗剂。

#### 经巩膜雷帕霉素递送-甲醇溶液



除了将雷帕霉素溶于 BSS 中的 5% 甲醇外，遵循上述步骤。图 3 描述了葡萄膜室中雷帕霉素浓度的时间分布图(圆)。t=12-16 小时时葡萄膜室中的峰浓度为 271 ng/mL。图 4 描述了随时间在巩膜的葡萄膜侧上累积的雷帕霉素总量(方形)。36 小时内从葡萄膜室回收的雷帕霉素总量为 3.44 微克。在实验结论中发现巩膜持有 0.41 微克雷帕霉素。

基于这些结果，计算  $K_{\text{TRANS}}$  为  $9.56 \times 10^{-6}$  厘米/秒。如实施例 9b 中，该速率符合治疗局部组织水平，并且支持雷帕霉素是经巩膜递送至后段治疗玻璃体视网膜疾病的可行的治疗剂。

本文引用的所有参考文献，包括专利、专利申请和出版物，无论前面特别引入与否，都在此处完整引入作为参考。

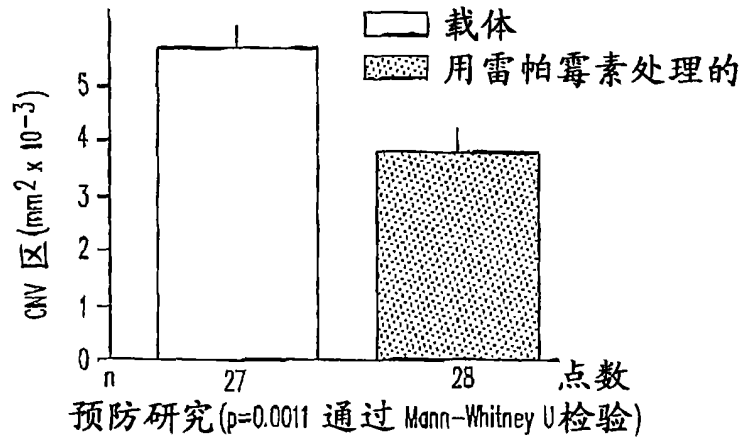


图 1

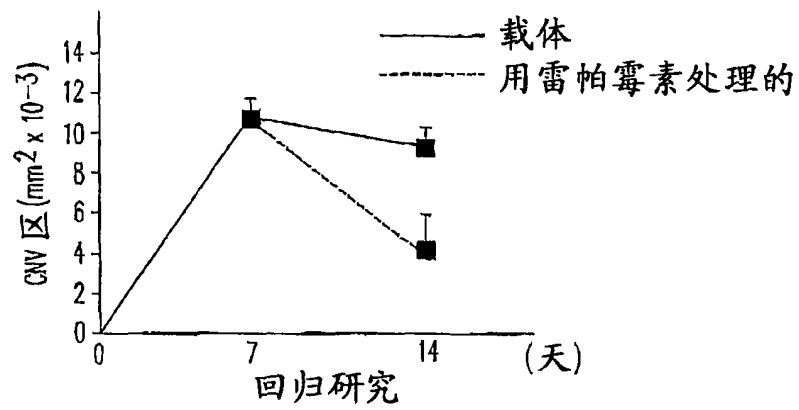


图 2

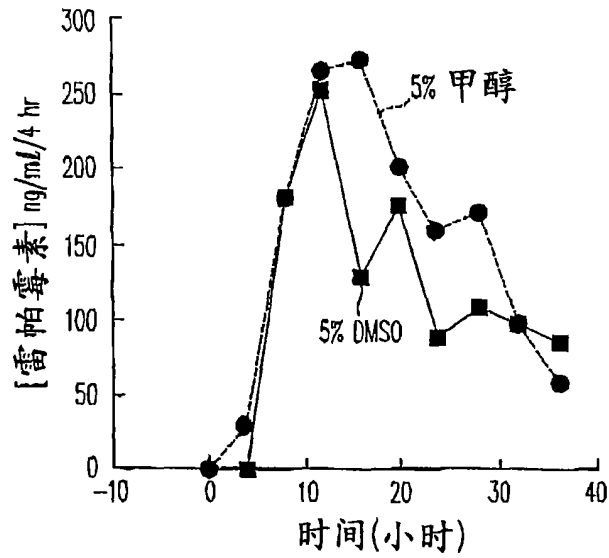


图 3

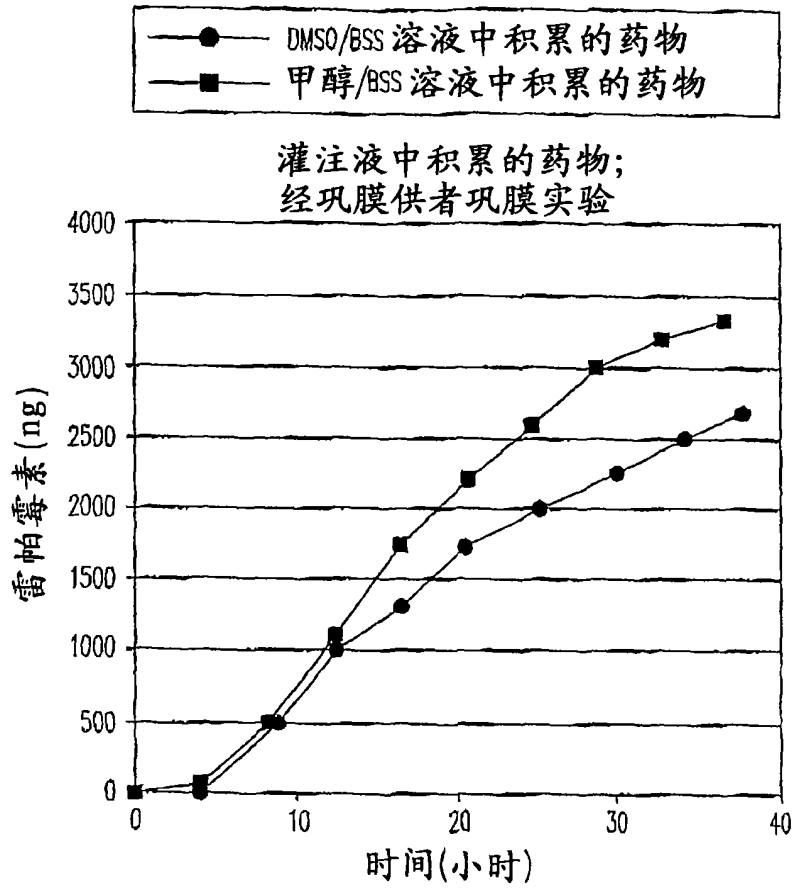


图 4

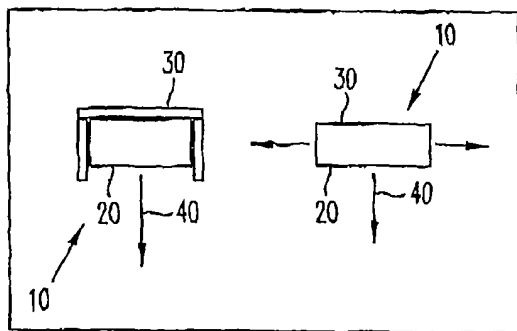


图 5

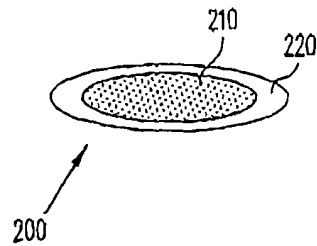


图 6

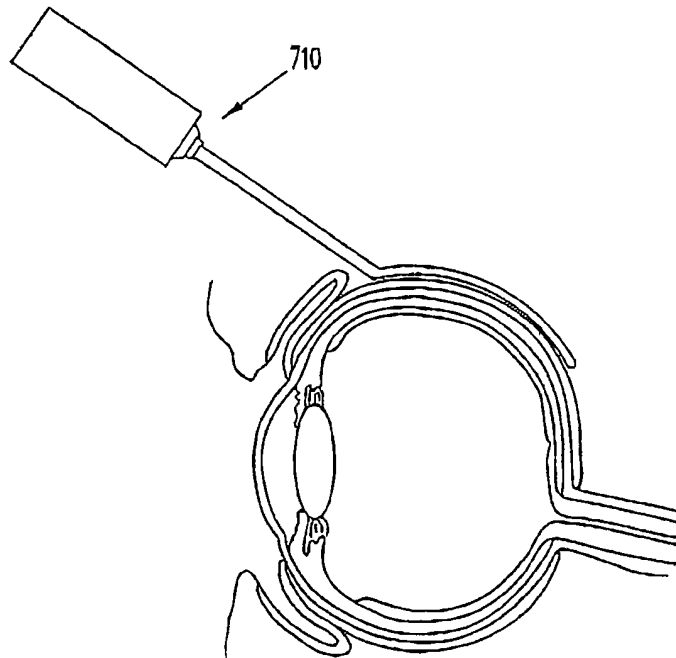


图 7

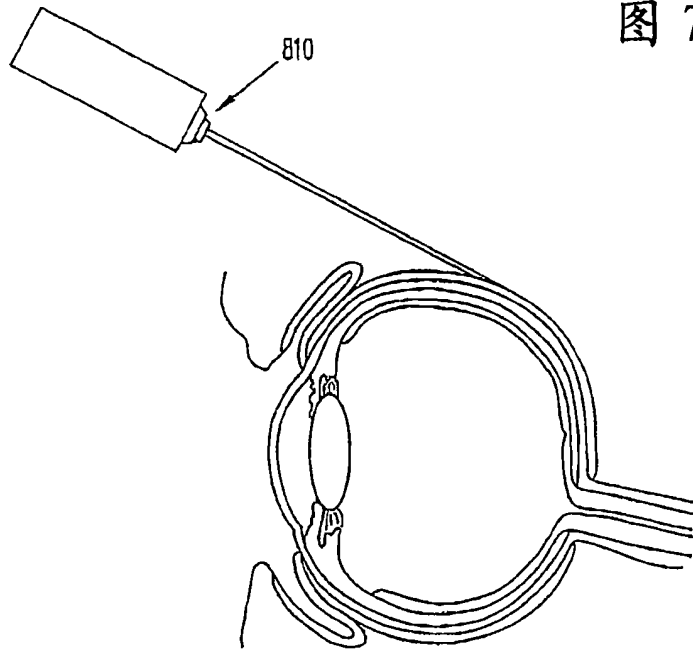


图 8

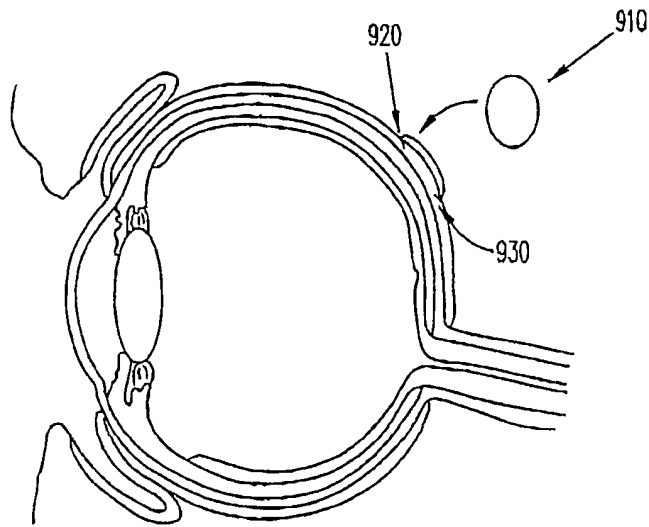


图 9

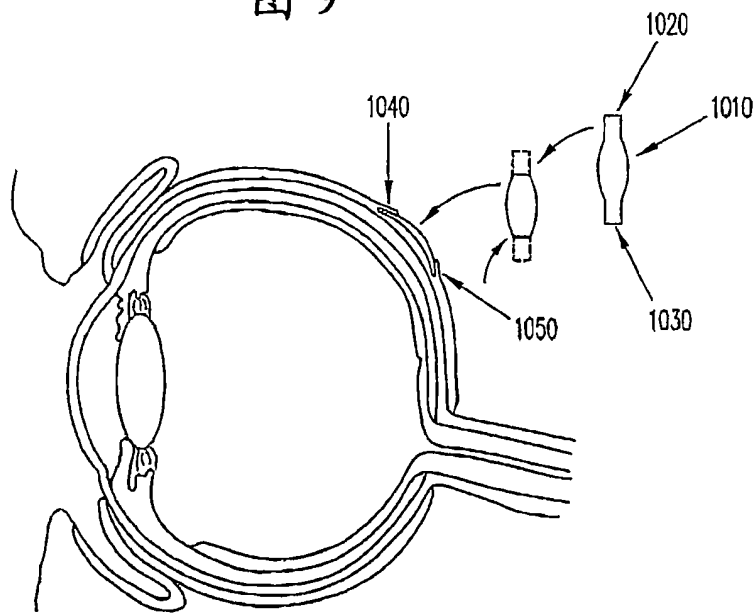


图 10

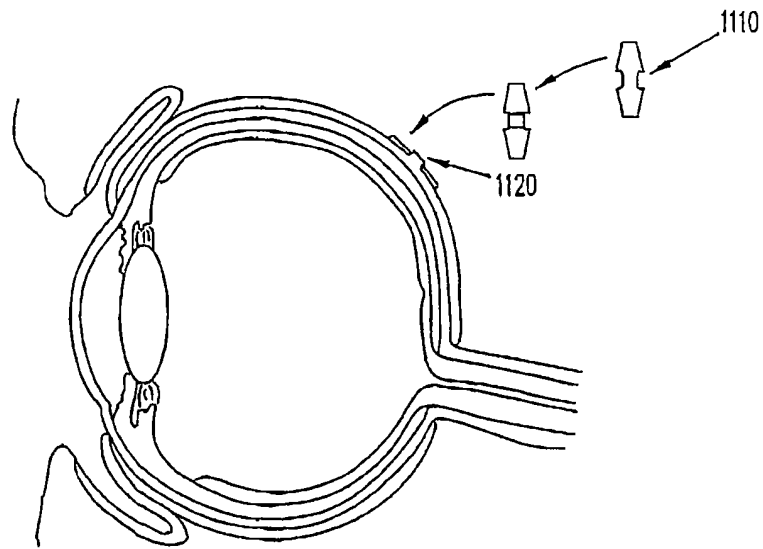


图 11

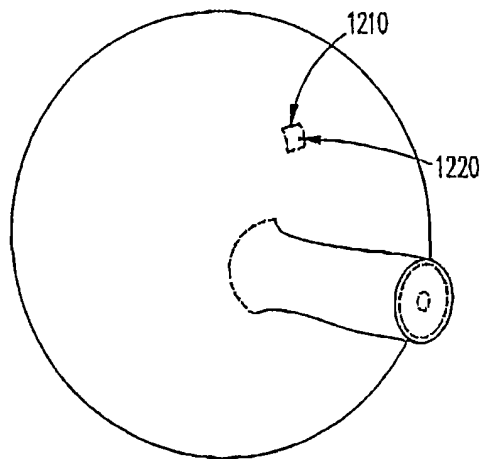


图 12

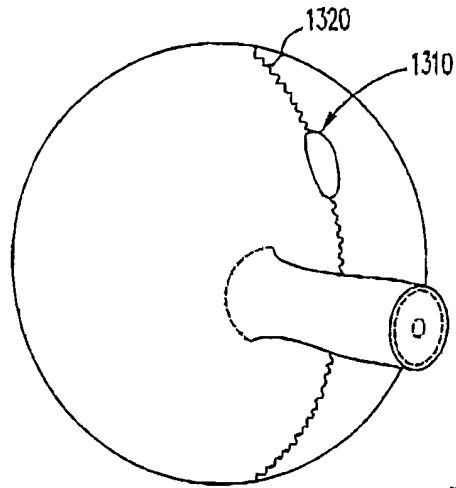


图 13

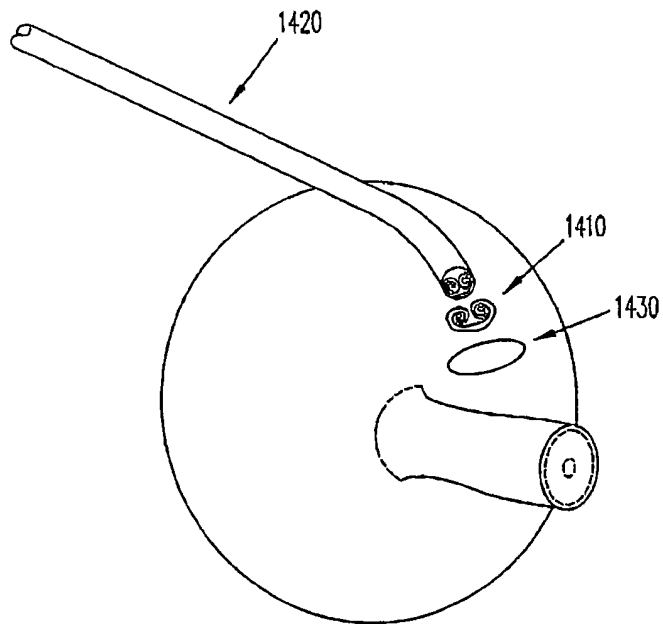


图 14

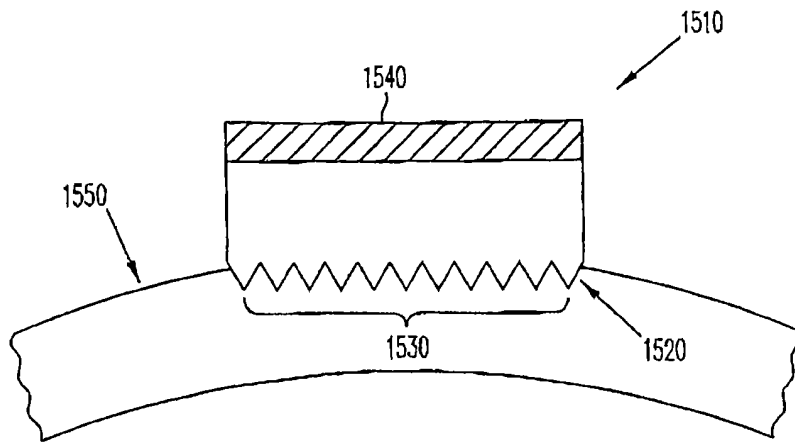


图 15

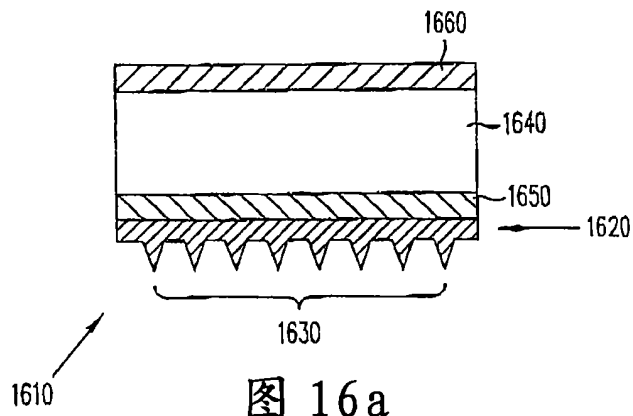


图 16a

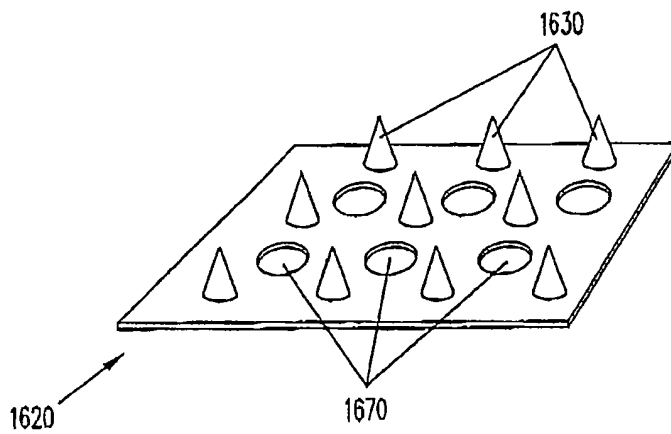


图 16b