

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4353

A61K 9/00 A61K 47/34

A61P 27/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410038257.2

[43] 公开日 2005 年 2 月 16 日

[11] 公开号 CN 1579396A

[22] 申请日 2004.5.19
[21] 申请号 200410038257.2
[71] 申请人 山东省眼科研究所
地址 266071 山东省青岛市市南区燕尔岛路 5 号
[72] 发明人 谢立信 王身国 史伟云 贝建中 董晓光

[74] 专利代理机构 青岛海昊知识产权事务所有限
公司
代理人 韩振东 于海涛

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 眼内植入缓释药物及其应用
[57] 摘要

本发明是 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用。该药物在药物释放完可保持一定的强度、和形状，而在体内的生理条件下可以自然降解、从而被吸收并通过代谢排出体外，既不会成为异物对机体产生刺激，也不会使机体产生异物反应，因此不需要行二次手术将其取出。该眼内植入缓释药物的释药周期为二周到半年，具有用药量极少，不受泪液冲洗、稀释的影响，能长时间在眼内缓慢释放药物特点；可用于眼科病的预防和治疗角膜移植后的排斥反应，同时也可用于治疗慢性葡萄膜炎、白塞氏病，stevene-Johnson 综合征、顽固的春季卡他性结膜炎等眼科自身免疫疾病。

ISSN 1008-4274

1、一种 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物载体共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用。

2、根据权利要求 1 所述 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，其特征在于：所述的眼内植入缓释药物，其是用于防治角膜移植后的排斥反应的药物。

3、根据权利要求 1 所述 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，其特征在于：所述的眼内植入缓释药物，其是用于治疗慢性葡萄膜炎的药物。

4、根据权利要求 1 所述 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，其特征在于：所述的眼内植入缓释药物，其是用于治疗白塞氏病的药物。

5、根据权利要求 1 所述 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，其特征在于：所述的眼内植入缓释药物，其是用于治疗春季卡他性结膜炎的药物。

6、根据权利要求 1 所述 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，其特征在于：所述的眼内植入缓释药物，其是用于治疗 stevens-Johnson 综合症病的药物。

7、根据权利要求 1——6 的任一项所述 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，其特征在于：所述的可自行生物降解的药物载体为合成生物降解高分子材料，或天然生物降解高分子材料，或合成生物降解高分子材料和天然生物降解高分子材料的混合物；该载体的分子量范围为 2——9 万。

8、根据权利要求 7 所述 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，其特征在于：所述的 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物载体，二者的重量比为 1：0.25—4。

9、根据权利要求 7 所述 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，其特征在于：所述的药物载体，其形态或为膜状，或为片状，或为粒状，或为块状，或为条状，或为棒状；该载体或为无纺布物，或为海绵体物。

10、根据权利要求 9 所述 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，其特征在于：所述的海绵体物，其相互连通孔结构的孔径为 20——400000 纳米。

眼内植入缓释药物及其应用

技术领域

本发明涉及眼科药物制剂，尤其是一种眼内植入缓释药物及其应用，具体讲是一种 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用。其是供眼内植入用的长效 FK-506 缓释药物，在一些慢性眼病中发挥独特的疗效。

背景技术

众所周知角膜移植术是角膜病盲人复明的唯一手段，然而，术后的免疫排斥反应则是造成手术失效的最主要原因。目前，糖皮质激素是临床应用的防治角膜移植等术后组织排斥的主要手段，但长期应用糖皮质激素不仅会导致多种并发症，如高血压、糖尿病等，并且众多的有高危因素角膜移植患者在常规应用糖皮质激素后，仍发生术后免疫排斥反应。因此防治角膜移植术后免疫排斥反应的研究已成为目前全球眼科界和制药界的研究热点。

有一种 FK-506 (Tacrolimus) 大环内酯类抗生素的化合物，其常温下呈白色结晶或晶状粉末，分子式 $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ ，几乎不溶于水，可溶于甲醇、乙醇、丙醇、乙酸、乙酯及氯仿；其是从放线菌中提取的大环内酯类抗生素，其在人体内和体外抑制淋巴细胞活性的能力分别比环孢素 A 强 10~100 倍，是第三代免疫抑制剂，对骨髓无毒性。但本药口服吸收不完全，生物利用度为 25%，食物可影响其吸收。服药后 1-3 小时达到血药峰浓度，一般有效浓度为 5~20mg/ml，半衰期为 10 小时。由于 FK-506 是脂溶性物质，分子量较大，很难直接以混悬液作为滴眼用制剂通过或作用于眼角膜基质。该滴眼用制剂用于滴眼后，眼内的该药物浓度几乎为“零”。实验证明：FK-506 的滴眼用制剂在眼内的药物浓度低于 5ng/ml，疗效不佳。目前眼科还没有既能脂溶，又能水溶的理想溶剂。有一种含有 FK-506 的植入眼内的控释药膜，其中控释药膜采用的是非降解性药物载体材料乙烯-醋酸乙烯酯与聚乙烯醇制成的。但，此种载体缓释药时间短，且在释药完毕后需要再通过手术把该载体取出。据眼科医学常识，眼内植入药物制剂要求其具有不受泪液冲洗、稀释影响，用药量极少，

能长时期在眼内缓慢释放药物的特点；特别是对由于存在血眼屏障而使局部和全身用药后，药物难以达到的眼球等部位仍能达到很高的用药效果。因此，长期来眼内植入药物制剂一直受到全世界眼科医学界的瞩目。然而由于药物载体的问题一直没有得到较好地解决，迄今为止，尚未出现一种具有长期稳定释药功能的眼内植入缓释剂。药物载体起着对药物的保护和控制释放速度，从而达到可在眼内长期释放效果的作用。药物载体必须对药物具有一定的通透性，并与药物不发生相互作用。此外，由于眼内药物制剂是长期在眼内进行药物释放，因此，其必须具有与眼组织有很好的生物相容性，不对眼组织尤为角膜内皮细胞、视网膜等眼的重要组织产生炎症、刺激、致敏等作用。有一种生物惰性材料，其作为药物载体时，虽然可以维持药物的长期缓释效果，且不会对机体产生致炎、刺激和致敏等生物相容性的问题，但是由于随着时日的增加，药剂中含药量的不断减少，药物释放速度及释药剂是也会不断下降，因此药物的释放剂量随时间在不断减少，无法保证恒定的药物剂量。由于这些材料的生物惰性，在体内还不会发生变化，因此在药物释放完后，还必须再从体内取出，以免作为异物留在体内会产生不良的影响。还有一种采用胶原、或 4 脂质体为载体的环孢素释放系统，它们的持续释药时间都较短，并且还存在着载体对视力的影响（如胶原体），或载体价格非常昂贵（如脂质体），以及载体受泪液影响而使药物丧失，从而进一步缩短药效的缺点。现有技术的眼内释药体系的疗效，仍是不能令人满意的。

发明内容

本发明的目的是要克服上述已有的眼内植入释药制剂的、持续释药时间较短、眼内药物浓度不稳定、或药效差的缺点，提供一种 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用，供眼内植入长期释药的 FK-506 释放系统，可避免目前的眼内植入释药制剂不能穿透眼屏障，达到有效眼内药物浓度的难题。

本发明的任务是由以下技术方案实现的，研制的是 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物共同作为在制备眼内植入缓释药物中的应用。

所述的眼内植入缓释药物，其是用于防治角膜移植后的排斥反应的药物。

所述的眼内植入缓释药物，其是用于治疗慢性葡萄膜炎的药物。

所述的眼内植入缓释药物，其是用于治疗白塞氏病的药物。

所述的眼内植入缓释药物，其是用于治疗春季卡他性结膜炎的药物。

所述的眼内植入缓释药物，其是用于治疗 stevene-Johnson 综合症病的药物。

所述的可自行生物降解的药物载体为合成生物降解高分子材料，或天然生物降解高分子材料，或合成生物降解高分子材料和天然生物降解高分子材料的混合物。

所述的 FK-506 大环内酯类抗生素与可自行生物降解的药物载体，二者的重量比为 1: 0.25—4。

所述的药物载体，其形态或为膜状，或为片状，或为粒状，或为块状，或为条状，或为棒状；该载体或为无纺织物，或为海绵体物。

所述的海绵体物，其相互连通孔结构的孔径为 20——400000 纳米。

上述的合成生物降解高分子材料可为脂肪族聚酯类高分子，它们是聚 L-乳酸 (PLLA)、聚 DL-乳酸 (PDLLA)、共聚 (L-乳酸/DL-乳酸) (PLLA-co-PDLLA)、聚乙醇酸 (PGA)、共聚 (乳酸/乙醇酸) (PLGA)、聚己内酯 (PCI)、(乙醇酸/乳酸/己内酯) 三元共聚物 (PLGC)，以及其它聚羟基酸 (PHA)。上述的天然生物降解高分子材料可为壳聚糖、明胶，或它们的共混物。

上述的药物载体孔结构的大小和密度由控制溶液挥发速度的方法实现。即，先通过控制溶剂与聚合物的混合比例，之后由控制溶液挥发速度，如冷冻抽干，使溶剂挥发留下空间，就可得到不同孔径的聚合物。或控制致孔剂量的方法，或通过控制织物密度的方法，进行控制载体孔结构的大小和密度。

本发明的优点在于：该药物释放系统在药物释放完可保持一定的强度、和形状，而在体内的生理条件下可以自然降解、从而被吸收并通过代谢排出体外，既不会成为异物对机体产生刺激，也不会使机体产生异物反应，因此不需要行二次手术将其取出。本发明的 FK-506 释放系统是长效的释放系统，FK-506 的释药周期为二周到半年；具有用药量极少，不受泪液冲洗、稀释的影响，能长时间在眼内缓慢释放药物特点。该药物释放系统与人体温一样的玻璃化温度，有这种特性的药物植入眼后，对眼组织没有损伤，组织相容性好。对于如眼球等药物难以达到的部位，可达到要求的药物浓度和很好的用药效果。此药物释放系统可用于眼科病的预防和治疗角膜移植后的排斥反应，同时也可用于治疗慢性葡萄膜炎、白塞氏病，stevene-Johnson 综合征、顽固的春季卡他性结膜炎等眼科自身免疫疾病。

本发明的实施例不局限本发明的保护范围。

实施例 1、

取乳酸/乙醇酸共聚物（PLGA，分子量 6~11 万）5 份，用三氯甲烷 40 份溶解后加入 FK-506 粉末 20 份，搅拌均匀后注入聚四氟乙烯模具，待三氯甲烷挥发、并且完全干燥后，将此含有 FK-506 的乳酸/乙醇酸共聚物的药膜从聚四氟乙烯模具上取下，在室温真空下进一步脱溶剂 72 小时，得厚度为 1.5——2.0 毫米、具有纳米级孔结构的片状的、含有 FK-506 的乳酸/乙醇酸共聚物的药膜，再用孔径为 1.5——2.0 毫米的冲模冲成厚为 1.5——2.0 毫米、直径为 1.5——2.0 毫米的 FK-506 制剂。将此 FK-506 制剂用环氧乙烷熏蒸 24 小时灭菌、再放置 1 周后植入兔眼前房。

术后的肉眼观察和局部组织病理学检查结果表明：前房无炎症反应；角膜、晶状体透明度和虹膜正常；眼压也正常，手术前后无变化。此外，从局部组织病理学检查结果所表明的 FK-506 释放系统所在部位的虹膜、睫状体及角膜肉皮细胞无明显炎性细胞浸润、无组织变性及坏死表现，以及 FK-506 释放系统所在部位的房角与正常房角结构无明显区别，证明 FK-506 释放系统的眼内生物相容性良好。

此外，在植入 FK-506 释放系统的 12 周内，房水中长期维持一定的 FK-506 浓度不低于 5ng/ml，一般维持在 6~20ng/ml 之间，可有效防止角膜移植排斥反应。同时在血液中检测不到 FK-506 的存在，说明此释放系统可避免 FK-506 对肾脏的毒性损害及引起高血压等并发症。此 FK-506 释放制剂在植入的 12——48 周后完全消失，可以不用再取出。

实施例 2、

取聚 DL-乳酸（PDLLA，分子量 3~6 万）3 份、二氧六环 20 份和 FK-506 药物 2 份，溶解并且混合均匀后注入聚四氟乙烯模具，放入冻干机，在冻结状态和真空下脱溶剂 72 小时，得厚度为 1.5——2.0 毫米、孔径约为 50 微米的片状药膜，再用孔径为 1.5~2.0 毫米的冲模冲成厚为 1.5——2.0 毫米、直径为 1.5——2.0 毫米的 FK-506 制剂。将此 FK-506 制剂用环氧乙烷熏蒸 24 小时灭菌、再放置 1 周后同实施 1 方法植入

兔眼的前房。

术后的肉眼观察和局部组织病理学检查结果表明 FK-506 释放系统有良好的眼内生物相容性，植入后的 14 周内 FK-506 可在房水维持一定浓度，而在血液中检测不到有 FK-506 存在，14 周后 FK-506 制剂完全消失，可以不用再取出。

实施例 3、

按实施例 1 的方法与步骤，但采用按中国发明专利 ZL 99105984.0 方法制备的（乙醇酸/乳酸/己内酯三元共聚物（PGLC，分子量 8 万）3 份、二氯甲烷 18 份和 FK-506 药物 9 份制得呈纳米孔结构的块状物，再用孔径为 2.0 毫米的冲模冲成直径为 2 毫米的药棒。将此药棒切割成要求厚薄的片状制剂后再进一步在室温真空烘箱内保持 48 小时以完全除尽溶剂，而后进行 24 小时环氧乙烷熏蒸灭菌。放置 1 周后再与实施例 1 同样方法植入兔眼的前房。

术后的肉眼观察和局部组织病理学检查结果表明 FK-506 释放系统有良好的眼内生物相容性，没有任何炎症反应，植入后的 10~20 周内 FK-506 可在房水中维持一定浓度，而在血液中检测不到有 FK-506 存在，10~20 周后 FK-506 及药物载体制剂完全消失，可以不用再取出。

实施例 4、

与实施例 2 相同方法与步骤，但采用按发明专利 ZL 92113100.3 方法制备的聚己内酯/聚醚嵌段共聚物（PCE，分子量 4~8 万）0.5 份，孔结构大小为 10 微米的 FK-506 制剂 2 份，在用环氧乙烷熏蒸 24 小时灭菌、再放置 1 周后植入兔眼的前房。

术后的肉眼观察和局部组织病理学检查结果 FK-506 释放系统有良好的眼内生物相容性，植入后的一年内 FK-506 可以在房水中维持一定浓度，而在血液中检测不到有 FK-506 存在，一年后 FK-506 制剂完全消失，可以不用再取出。

实施例 5、

与实施例 2 相同方法与步骤，但采用按中国发明专利申请号 98102212X 方法制备的聚己内酯/聚乳酸三元共聚物（PCEI，分子量 5~9 万）0.8 份，得到孔结构大小为 10 微米的 FK-506 制剂 2 份，在用环氧乙烷蒸 24 小时灭菌消毒、再放置 1 周后植入兔眼的前房。

术后的肉眼观察和局部组织病理学检查结果表明 FK-506 释放系统有良好的眼内生物相容性，植入后的 30 周内 FK-506 可在房水中维持一定浓度，而在血液中检测不到有 FK-506 存在，40 周 FK-506 制剂完消失，可以不用再取出。

实施例 6、

与实施例 2 相同方法步骤，但采用 95%（重量）聚 L 乳酸（PLLA，分子量 6 万）0.5 份与 5%（重量）甲壳质 0.5 份，制成混合物作为载体，得到孔结构大小为 10 微米的 FK-506 制剂 1 份，再用环氧乙烷熏蒸 24 小时灭菌，再放置 1 周后植入兔眼的前房。

术后的肉眼观察和局部的组织病理学检查结果表明 FK-506 释放系统有良好的眼内生物相容性，植入后的 50 周内 FK-506 可在房水中维持一定浓度，而在血液中检测不到有 FK-506 存在，一年后 FK-506 制剂完全消失，可以不用再取出。

实施例 7、

同实施例 6 的方法与步骤，但采用 95%（重量）的聚 DL-乳酸（PDLLA，分子量 6 万）与 5%（重量）的胶原制成混合物作为载体，得到孔结构大小为 10 微米的 FK-506 制剂，再用环氧乙烷熏蒸 24 小时灭菌消毒，再放置 1 周后植入兔眼的前房。

眼内生物相容性，植入后的 20 周内 FK-506 可以房水中维持一定浓度，而在血液中检测不到有 FK-506 存在，20 周后 FK-506 制剂完全消失，可以不用再取出。

实施例 8、

同实施例 3 的方法与步骤，将 FK-506 药片裁成厚为 2 毫米、宽为 5 毫米、长为

30 毫米的 FK-506 制剂。将此 FK-506 制剂用环氧乙烷熏蒸 24 小时灭菌、再放置 1 周后植入保兔的前房内。

术后的肉眼观察和局部组织病理学检查结果表明：无炎症反应、水肿、新生血管、萎缩或坏死的现象，且血压正常，手术前后无变化。证明 FK-506 释放系统的体内生物相容性良好。血液检测结果表明，在血液中无 FK-506 存在，可此可以避免 FK-506 对肾脏的毒性损害及引起高血压等并发症。此 FK-506 释放制剂在植入的 10 周后完全消失，可以不用再取出。

实施例 9、

高危角膜移植大鼠 10 只，术中前房内植入按实施例 3 制备、含 0.5mg FK-506 缓释棒 1 粒，术后 1-2 个月未发生免疫排斥反应。角膜移植片保持透明，角膜皮晶状体无炎症反应。

对照例 1：

以聚氨酯为载体、二甲基甲酰胺为溶剂，其它按实例 1 的方法制备 FK-506 释放系统。术后肉眼观察和局部组织病理学检查表明 FK-506 释放系统有良好的眼内生物相容性，植入后的 15 周内可维持 FK-506 在房水为一定浓度，且在血液中检测不到有 FK-506 存在；到六个月时房水中检测不到有 FK-506 存在。但术后一年后仍有与植入制剂大小相似物存在于前房之中，因此必须手术取出。

对照例 2：

高危角膜移植大鼠 10 只，术后采用 0.5%FK-506 滴眼液滴眼，每日 4 次。全部大鼠术后 2 周左右发生排斥反应。

本领域的普通技术人员都会理解，在本发明的保护范围内，对于上述实施例进行修改，添加和替换都是可能的，其都没有超出本发明的保护范围。