



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1964723 B

(45) 授权公告日 2011.06.22

(21) 申请号 200580017426.7

A61K 45/00 (2006.01)

(22) 申请日 2005.05.30

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

161147/2004 2004.05.31 JP

(56) 对比文件

CN 1335857 A, 2002.02.13, 说明书第1页第1段.

CN 1174505 A, 1998.02.25, 权利要求1.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.11.28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2005/009846 2005.05.30

审查员 刘鹏

(87) PCT申请的公布数据

W02005/115411 JA 2005.12.08

(73) 专利权人 千寿制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 松久敬一 井上优

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 范征

(51) Int. Cl.

A61K 31/718 (2006.01)

A61K 31/722 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

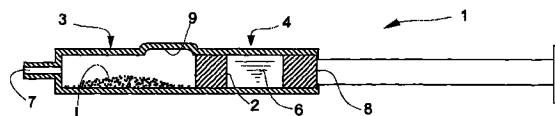
权利要求书 1 页 说明书 16 页 附图 1 页

(54) 发明名称

大分子化合物的细颗粒在制造透明组织可视化制剂中的应用

(57) 摘要

描述了一种在眼外科手术中提高眼透明组织-即玻璃体、晶状体或角膜-能见度的高度安全的装置。该装置中装有大分子化合物的细颗粒,尤其是那些1克质量在20℃下无法在30分钟内溶于少于30mL水且平均粒度为0.01-500 μm的大分子化合物,其中包括生物可降解的大分子化合物和/或水溶性大分子化合物。



1. 一种大分子化合物的细颗粒在制造透明组织可视化制剂中的应用,该制剂设计用来与眼透明组织接触,以使眼透明组织可视,所述大分子化合物选自淀粉、可溶性淀粉、预胶凝淀粉、脱乙酰壳多糖、甲壳质、聚乳酸、聚羟基乙酸和乳酸-羟基乙酸共聚物,所述细颗粒的平均大小为 $1-60\ \mu\text{m}$,所述细颗粒在所述透明组织可视化制剂中的含量为 $0.01-5\text{w/v}\%$ 。

2. 如权利要求 1 所述的应用,所述透明组织可视化制剂还包含聚乙烯基化合物和 / 或甘露醇,所述聚乙烯基化合物是选自聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的至少一种化合物。

3. 如权利要求 2 所述的应用,所述透明组织可视化制剂含有浓度为 $0.1-5\text{w/v}\%$ 的聚乙烯基化合物和 / 或浓度为 $0.1-5\text{w/v}\%$ 的甘露醇。

4. 如权利要求 1 所述的应用,所述透明组织可视化制剂是注射制剂。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的应用,所述透明组织可视化制剂包括单独的混合和卸料装置,该装置独立地并以阻止相互接触的方式密封有含所述细颗粒的粉末组合物和水性介质,所述水性介质选自缓冲生理盐水和市售的眼内灌洗液。

大分子化合物的细颗粒在制造透明组织可视化制剂中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种设计用来注入或喷洒于眼透明组织以在外科手术操作中提高眼透明组织能见度的透明组织可视化制剂,并涉及通过应用该制剂而使眼透明组织可视和提高其能见度的方法。

背景技术

[0002] 为接收周围环境的光线并将其投射到感光细胞上,眼球的许多部分是由透明组织构成的,即角膜、晶状体和玻璃体。玻璃体邻近视网膜,在包括糖尿病性视网膜炎在内的许多视网膜疾病中,它为视网膜中形成的增生组织提供支架。由于增生到玻璃体内的组织将在那里形成纤维,这会牵制视网膜从而可能造成视网膜剥离,如果任其发展,这种这会最终导致失明。因此,通常通过外科手术来完全除去这种含有增生组织的玻璃体。

[0003] 在玻璃体切割术中,不仅需要尽可能彻底除去附在视网膜上的增生组织,而且还需要除去为增生组织增殖提供支架的玻璃体。进行这种操作时需要向眼球内灌输供外科手术使用的眼内灌洗液。然而,玻璃体是一种透明组织,其屈光指数非常接近所用眼内灌洗液。因此,当不采取对策时,手术显微镜视野中透明组织缺乏能见度,这使得难以对该组织定位,从而不能非常容易地完全除去该组织。解决这一问题的一个方法是,在玻璃体切割术过程中在通过抽吸和除去玻璃体中央部分而形成的玻璃体腔内灌输类固醇悬液如曲安西龙制剂(注册商标为Kenacort-A),以使悬液分散并附于玻璃体从而使玻璃体可视(见非专利文献1)。这种方法提高了手术视野内玻璃体的能见度,因此使得外科手术容易进行,并能够完全除去玻璃体。然而,曾经报道说,对玻璃体采用类固醇制剂的副作用是会升高眼内压和促进白内障发展(见非专利文献2和3)。因此,玻璃体切割术中为提高能见度而采用的类固醇悬液将会导致类似的副作用。

[0004] 另一方面,报道了通过用含有溶解的染料如锥虫蓝的水性溶液染色使增生膜和与增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)有关的视网膜外层膜可视化的方法(见专利文献1)。用这种染料能提高能见度,但这样是不够的,因为它会使手术野变暗,此外它不能够突出手术野中的玻璃体。

[0005] 同样在白内障外科手术中,例如除去晶状体囊中的核和皮层然后插入眼内晶状体,已知后囊上及其附近未除去的剩余皮层在手术后随着时间流逝通常会增殖并变成不透明物,这会导致术后白内障发展。因此,就白内障手术而言,需要使皮层的透明部分可视化从而易于将其完全除去的装置。

[0006] [专利文献1]W099/058159

[0007] [非专利文献1]Sakamoto, T. 等, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 240 :p. 423 (2002)。

[0008] [非专利文献2]Challa, J.K. 等, Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology, 26 :p. 277 (1998)

[0009] [非专利文献3]Wingate, R. J. 等, Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology, 27 :p. 431 (1999)

[0010] 发明概述

[0011] 本发明要解决的问题

[0012] 由上述背景可见,本发明的目的是要提供一种在眼外科手术中提高眼透明组织—即玻璃体、晶状体或角膜—能见度的高度安全的装置,该装置能获得充足的能见度、易于使用且非常安全。

[0013] 解决问题的方法

[0014] 作为针对上述问题的一个研究成果,本发明的发明人发现,不具有药理学活性、只在体液中逐渐溶解且随着眼内液体的周转会被排除和 / 或吸收的大分子化合物,尤其是生物可降解的大分子化合物,当以细颗粒形式注入或喷洒到眼透明组织时能附于那些透明组织表面,当仍为颗粒形式时它们能散射手术野中的可见光,因此能得到极好的能见度而不会带来安全问题。基于该发现并通过进一步的研究完成了本发明。因此,本发明提供了以下方面:

[0015] (1) 一种设计用来与眼透明组织接触以提高其能见度的透明组织可视化制剂,所述制剂包含大分子化合物的细颗粒。

[0016] (2) 如 (1) 所定义的透明组织可视化制剂,其中,所述细颗粒的 1g 在 20℃ 下在 30 分钟内不能完全溶于少于 30mL 的水。

[0017] (3) 如 (1) 或 (2) 所定义的透明组织可视化制剂,其中,所述颗粒的平均大小为 0.01–500 μm 。

[0018] (4) 如 (1)–(3) 之一所定义的透明组织可视化制剂,其中,所述大分子化合物是生物可降解的大分子化合物和 / 或水溶性大分子化合物。

[0019] (5) 如 (4) 所定义的透明组织可视化制剂,其中,所述生物可降解的大分子化合物选自脂肪酸聚酯、多糖和它们的衍生物。

[0020] (6) 如 (4) 所定义的透明组织可视化制剂,其中,所述水溶性大分子化合物选自丙烯酸高分子化合物或苯乙烯基高分子化合物。

[0021] (7) 如 (1)–(3) 之一所定义的透明组织可视化制剂,其中,所述大分子化合物选自淀粉、可溶性淀粉、预胶凝淀粉、纤维素、乙酰纤维素、羟丙基甲基纤维素、脱乙酰壳多糖、甲壳质、葡聚糖、聚乳酸、聚羟基乙酸、乳酸–羟基乙酸共聚物、聚羟基丁酸、聚羟基戊酸、聚己酸内酯、羟基丁酸–羟基乙酸共聚物、乳酸–己内酯共聚物、聚丁二酸亚乙酯、聚丁二酸亚丁酯、聚丙烯酸钠、甲基丙烯酸钠或聚苯乙烯磺酸钠。

[0022] (8) 如 (7) 所定义的透明组织可视化制剂,其中,所述大分子化合物的平均分子量为 500–200000。

[0023] (9) 如 (8) 所定义的透明组织可视化制剂,还含有聚乙烯基化合物和 / 或多元醇。

[0024] (10) 如 (9) 所定义的透明组织可视化制剂,含有每 1 重量份细颗粒 0.05–10 重量份聚乙烯基化合物和 / 或 0.05–10 重量份多元醇。

[0025] (11) 如 (9) 或 (10) 所定义的透明组织可视化制剂,其中,所述聚乙烯基化合物是聚乙烯吡咯烷酮和 / 或聚乙烯醇。

[0026] (12) 如 (9) 或 (10) 所定义的透明组织可视化制剂,其中,所述多元醇是甘露醇。

[0027] (13) 如 (1)-(12) 之一所定义的透明组织可视化制剂, 还包含细颗粒可分散于其中的水性介质。

[0028] (14) 如 (13) 所定义的透明组织可视化制剂, 其中, 所述透明组织可视化制剂所述细颗粒的含量为 0.005-10 重量 / 体积 (w/v) %。

[0029] (15) 如 (13) 或 (14) 所定义的透明组织可视化制剂, 还包含聚乙烯基化合物和 / 或多元醇。

[0030] (16) 如 (15) 所定义的透明组织可视化制剂, 其含有浓度为 0.1-5w/v% 的聚乙烯基化合物和 / 或浓度为 0.1-5w/v% 的多元醇。

[0031] (17) 如 (1)-(16) 之一所定义的透明组织可视化制剂, 其中, 所述制剂是注射制剂。

[0032] (18) 一种透明组织可视化制剂, 该制剂包括单独的混合和卸料装置, 该装置独立地并以阻止相互接触的方式密封有含 (1)-(12) 之一所定义的细颗粒的粉末组合物和水性介质。

[0033] (19) 一种提高眼透明组织能见度的方法, 该方法包括使含有 (1)-(17) 之一所定义的细颗粒的组合物接触眼透明组织。

[0034] (20) 如 (2)-(8) 之一所定义的细颗粒在制造透明组织可视化制剂中的应用, 所述制剂设计用来与眼透明组织接触以使眼透明组织可视。

[0035] 发明功效

[0036] 在对在手术野中难以看见的眼透明组织即玻璃体、晶状体和角膜的外科手术操作中, 如上文定义的本发明可与透明组织接触并大大提高其能见度, 从而使这种外科手术中的操作变得容易, 并因此能稳定且简便地实现这种手术操作的目的。由于采用了没有药理学活性的细颗粒, 它们将降低不需要的药理学反应和对机体的副作用。特别地, 当使用可溶性和 / 或生物可降解的细颗粒时, 即便部分细颗粒附于眼组织并在手术后保留在那里, 它们也将随着时间流逝通过溶解和 / 或分解从眼组织排出, 然后被排泄或吸收, 因此几乎不可能造成问题。

[0037] 附图简述

[0038] [图 1] 预装双腔注射器形式的透明组织可视化制剂实施例的剖视图。

[0039] 标记解释

[0040] 1 = 双腔注射器, 2 = 可滑动隔板, 3 = 固相侧, 4 = 液相侧, 7 = 卸料流径 (discharge flow path), 8 = 活塞, 9 = 旁路流径 (bypassing flow path)

[0041] 本发明最佳实施方式

[0042] 本发明的透明组织可视化制剂设计用来注入或喷洒到眼透明组织以提高眼外科手术中透明组织的能见度。具体地说, 当将本发明的透明组织可视化制剂注入 (以液体制剂形式) 或喷洒到 (以粉末形式) 玻璃体腔时, 其无数细颗粒将附于玻璃体凝胶, 当用可见光照射时它们能沿着玻璃体凝胶表面散射光线因此提高玻璃体的能见度, 从而在糖尿病性视网膜病、视网膜静脉闭塞、黄斑水肿、糖尿病性斑丘疹病、黄斑裂孔、视网膜外层膜形成、孔源性视网膜脱离等疾病的除去玻璃体的眼外科手术中易于 (例如) 通过手术显微镜在手术野中目视检测。同样, 在包括除去晶状体核和皮层的外科手术操作中, 当将该制剂注入或喷洒到晶状体囊时, 由于其无数细颗粒附于晶状体核和皮层并沿它们的表面散射光线,

因此同样能提高它们的能见度。

[0043] 在本发明中,作为“大分子化合物”,可使用对哺乳动物尤其是人类的眼组织和身体没有药理学活性的大分子化合物。对用于本发明的大分子化合物的分子量没有特别限制,只要这种化合物在常温下是固体并且能形成颗粒就足够了。通常,其分子量不小于 500,优选不小于 1000,更优选不小于 1500,特别优选不小于 2000。且通常不大于 200000,优选不大于 150000,更优选不大于 100000,特别优选 50000。然而,落入这些范围之外的那些大分子化合物只要能实现本发明的目的也可使用。

[0044] 尽管许多化合物都可用作所述大分子化合物,但优选 1 克由所给大分子化合物构成的细颗粒在 20℃ 下无法在 30 分钟内完全溶于少于 30mL 水,这样的溶解度足以使细颗粒在常规的外科手术操作过程中不全部溶解和保持作为光散射源。这种溶解度对应于包括如日本药典第 14 版中定义的从“略溶”到“微溶”、“极微溶”和“几乎不溶”的溶解度。药典根据 20±5℃、每 5 分钟搅拌 30 秒时 1 克溶质在 30 分钟内溶于溶剂的情况定义了溶解度。在本发明中基本遵循该标准,当在 20℃ 将 1 克细颗粒在水中良好搅拌 30 分钟时,宜使用的那些细颗粒具有以下溶解度之一:

[0045] (1) 略溶(即不可能完全溶于少于 30mL 水,但可能完全溶于不小于 30mL 到少于 100mL 的水。)

[0046] (2) 微溶(即不可能完全溶于少于 100mL 水,但可能完全溶于不小于 100mL 到少于 1000mL 的水。)

[0047] (3) 极微溶(即不可能完全溶于少于 1000mL 水,但可能完全溶于不小于 1000mL 到少于 10000mL 的水。)

[0048] (4) 几乎不溶(即完全溶解需要至少 10000mL 水)。

[0049] 当大分子化合物为盐形式时,优选但非限制性的例子包括钠盐、钾盐、盐酸盐等。

[0050] 对大分子化合物的细颗粒的平均大小没有明确限制。然而,考虑到使用时易于操作和散射可见光的效率,通常优选 0.01–500 μm,更优选 0.1–200 μm,再优选 1–60 μm。

[0051] 考虑到所用大分子化合物的细颗粒在外科手术操作之后部分保留在组织内的可能性,所采用的大分子化合物宜是生物可降解的或在水中有一定的溶解度,这样即便有一些这样的细颗粒在外科手术操作保留在眼组织中,它们也将随着时间流逝在分解之后或者不被分解时随眼组织中存在的溶有它们的液体的周转从眼组织中排除,或者通过吸收和进一步分解而从眼组织中排除。

[0052] 各种生物可降解的大分子化合物可用于本发明。其例子包括但不限于:脂肪酸聚酯,如聚乳酸、聚羟基乙酸、乳酸-羟基乙酸共聚物、聚羟基丁酸、聚羟基戊酸、聚己酸内酯、羟基丁酸-羟基乙酸共聚物、乳酸-己内酯共聚物、聚丁二酸亚乙酯和聚丁二酸亚丁酯等;多糖和它们的衍生物,如淀粉和淀粉衍生物,包括可溶性淀粉、预胶凝淀粉等,纤维素和纤维素衍生物,如乙酰纤维素、羟丙基甲基纤维素等,以及脱乙酰壳多糖、甲壳质、葡聚糖等。

[0053] 对于可用于本发明的大分子化合物的水溶性水平没有明确限制。例如,在 37℃ 时在过量的水中搅拌 1 周可溶解,这样的溶解度就足够了。这样,即便有部分细颗粒在外科手术操作之后保留在眼中,它们的量通常将非常小,且只要颗粒溶解和其固体形式流失(即便这只是逐渐的)这就不会有问题。除生物可降解的大分子化合物外,这种大分子化合物的例子包括但不限于丙烯酸聚合物和苯乙烯基聚合物,如聚丙烯酸钠、甲基丙烯酸钠和聚

苯乙烯磺酸钠。

[0054] 和由大分子化合物构成的细颗粒一起,本发明的透明组织可视化制剂可含有聚乙烯基化合物和多元醇之一或这两者。聚乙烯基化合物和多元醇可提高由大分子化合物构成的细颗粒的分散性。特别优选的聚乙烯基化合物的例子包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇,特别优选的多元醇的例子是甘露醇。因此,需要的话可采用水溶性的无活性聚乙烯基化合物和无药理学活性的多元醇。所用聚乙烯基化合物或多元醇的量通常为每 1 重量份大分子化合物的细颗粒约 0.05-10 重量份。然而,它们的量也可在此范围之外,这是因为即便更低的量也可得到一些相应的效果,而较高的量不会造成任何特定缺点。

[0055] 本发明的透明组织可视化制剂可以是粉末形式,或者可以是其中分散有大分子化合物细颗粒的水性介质形式(即悬浮液)。当制剂为粉末形式时,使用时可将其直接喷洒到眼透明组织,或者在使用前先与眼内灌洗液混合然后再灌输。通常可采用常规方式将该制剂悬浮于眼内灌洗液(例如, Opeguard MA(注册商标)或 OpeguardNeo Kit(注册商标),都由 Senju Pharmaceutical Co., Ltd. 制造)或人工泪液等之后再使用。如果制剂以悬浮液形式使用,可通过注射针将其直接注入透明组织或滴到透明组织上。

[0056] 用来以悬浮液形式提供本发明的透明组织可视化制剂的“水性介质”是水,或者,如果需要的话是由水和一种或多种眼组织尤其是眼内组织可接受的添加剂制成的介质,所述添加剂如等渗剂(isotonizer)(例如盐和糖)缓冲制剂等。其例子包括注射用蒸馏水、缓冲生理盐水、市售的眼内灌洗液及它们的等价物,所述等价物可以是,但不限于,上述眼内灌洗液(例如, Opeguard MA 和 Opeguard Neo Kit,均由 Senju Pharmaceutical Co., Ltd. 制造),或者是人工泪液或其等价物。

[0057] 当本发明的透明组织可视化制剂为悬浮液形式时,为稳定提高能见度,悬浮液中大分子化合物细颗粒的含量优选为 0.005-10w/v%,更优选 0.01-5w/v%,特别优选 0.1-2w/v%。然而,其含量可在这些范围之外,当含量低于这些范围时,如 0.0001w/v%,能够提供一定的能见度,只要在操作时(例如分散细颗粒时)不会造成不便也可使用较高含量。为简便起见,其含量通常为 0.01-5w/v%。当加入一种或多种上述聚乙烯基化合物或多元醇以提高细颗粒的分散性时,可按需要选择它们的浓度,其范围为 0.1-5w/v%,但也可在此范围之外,因为即便较低含量也能提供一些相应的效果,而较高含量不会带来任何特定缺点。

[0058] 如上所述,本发明的透明组织可视化制剂可以粉末形式或者以由水性介质和分散于其中的细颗粒构成的悬浮液形式提供。此外,也可以下述形式提供,该形式包括由大分子化合物的细颗粒(如果需要的话还有一种或多种添加剂,如聚乙烯基化合物、多元醇等)构成的粉末和用来分散颗粒的水性介质,以便在用于外科手术操作之前制成悬浮液,所述粉末和水性介质独立地并以阻止相互接触的方式密封在单独的混合和卸料装置中。此时,水性介质可以是上述任何一种。

[0059] 在本发明中,对“混合和卸料装置”没有特别限制,只要它能够通过外部操作将单独密封在其中的粉末和水性介质混合并能够通过外部操作将由此形成的混合物卸到外部即可。这样就有许多熟知的双室注射器。双室注射器通常为圆柱体,在被定义为卸料流经的前端周围可安装(或已经安装)注射针,通过其另一端容纳一密封液体的插入活塞,其中间区域为可在轴向上滑动的密封液体的插入隔板,从而在圆柱体内形成两个室-前室和后

室。圆柱体内表面上有凹陷,当隔板向前移动时,拉长的旁路流径在轴向延伸到大于隔板厚度的区域。前室通常密封有干燥的组合物,例如粉末形式的组合物,后室密封有作为与干燥组合物混合的介质的液体组合物(例如,缓冲液)。如下进行混合和卸料。首先,使插入后端的活塞前进,在这样产生的水压作用下,可滑动隔板然后前进到达旁路流径的中间区域。使活塞继续前进直到后室中所含的液体组合物被通过旁路流径赶入前室,从而各内容物在前室中混合,然后通过压迫活塞使可滑动隔板进一步前进从而将混合物从卸料流径卸出。特别有利的是以下述形式提供本发明的透明组织可视化制剂:独立地并以阻止个组分相互接触的方式密封制剂,这种形式的单独混合和卸料装置能大大增强在外科手术中使用该制剂的简便性。

[0060] 上述本发明的透明组织可视化制剂可含有:药学上可接受的添加剂,如等渗剂(诸如氯化钠、氯化钾等的盐;诸如甘油、葡萄糖等的糖类;诸如山梨糖醇、甘露醇、丙二醇等的多元醇;硼酸、硼酸盐等),缓冲剂(磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、三羟甲基氨基甲烷缓冲液等),增稠剂(羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧基纤维素钠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、藻酸钠等),稳定剂(亚硫酸氢钠、抗坏血酸、抗坏血酸钠、二丁基羟基甲苯等),pH调节剂(盐酸、氢氧化钠、磷酸、醋酸等),等等。此外,只要与本发明的目的不冲突,本发明的透明组织可视化制剂中也可含有药理活性成分。本发明的透明组织可视化制剂当为悬浮液形式(或为将粉末和水性介质单独密封的形式)时,其pH(或混合后的pH)通常被调至4.0-8.0,优选约5.0-7.5。

[0061] 本发明还提供了一种提高眼透明组织能见度的方法,该方法包括使含有上述细颗粒的组合物接触眼透明组织,还提供了上述细颗粒在制造设计用来与眼透明组织接触以使其可视的透明组织可视化制剂中的应用。

[0062] 实施例

[0063] 下面将参考实施例、对比例和测试实施例进一步详细描述本发明。然而,这并不是说本发明限于那些实施例。

[0064] [测试实施例1] 测试玻璃体能见度的提高

[0065] 将色素沉着家兔安乐死并摘除眼球(3只家兔的6只眼球)。用剪刀沿边缘切离角膜。除去虹膜和晶状体,露出后面的视杯,从前侧给予一十字形切口将视杯分离。除去流出的玻璃体并暴露视网膜,部分视网膜上还附有玻璃体。按照以下配方制备含有1w/v%可溶性淀粉的水性制剂(悬浮液),将100 μ l逐滴施加到上述视网膜部分。用光学显微镜观察逐滴施加制剂的部分。结果发现可溶性淀粉的细颗粒附于所有6只眼睛的玻璃体上,从而提高了玻璃体的能见度。

[0066] (配方)

[0067] 可溶性淀粉-----1.0g

[0068] Opeguard MA-----至100mL

[0069] (关于Opeguard MA见下面的“测试材料和试剂”部分)

[0070] [测试实施例2] 摘取的猪眼能见度的确认

[0071] 1. 使用的组织:

[0072] 使用购自肉加工厂的猪眼球。购买后立即将猪眼球周围的组织切除,并将如此分

离的眼球浸入低分子量葡聚糖溶液（低分子量葡聚糖 L 注射液，OtsukaPharmaceutical Co., Ltd.）直到测试开始。

[0073] 2. 测试材料和试剂：

[0074] 使用以下测试材料和试剂。

[0075] (1) 可溶性淀粉 (Nacalai Tesque, Inc. 制造, 试剂代码 33131-42, 级别: GR (保证试剂))

[0076] (2) 脱乙酰壳多糖 (Funakoshi Co., Ltd. 制造, 试剂代码 K-03, 粒度: 30 目通过 95% 或更多)

[0077] (3) PLA-0005 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制造, D, L- 聚乳酸 (MW 5000))

[0078] (4) PLA-0010 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制造, D, L- 聚乳酸 (MW 10000))

[0079] (5) PLGA-5005 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 制造, 乳酸-羟基乙酸共聚物 (MW 5000))

[0080] (6) 聚维酮 K-30 (BASF Japan Ltd. 制造, 日本药典)

[0081] (7) Gosenol EG-05 (Nippon Synthetic Chemical Industries, Co., Ltd. 制造, 聚乙烯醇 EG-05)

[0082] (8) D- 甘露醇 (Nacalai Tesque, Inc. 制造)

[0083] (9) Opeguard MA (Senju Pharmaceutical Co., Ltd. 制造, 眼内灌洗液, 每毫升含有: 葡萄糖 1.5mg, 氯化钠 6.6mg, 氯化钾 0.36mg, 氯化钙 0.18mg, 硫酸镁 0.3mg, 碳酸氢钠 2.1mg)

[0084] 3. 制备透明组织可视化制剂的方法：

[0085] 3-1. 对比例 1 和实施例 1-5 的透明组织可视化制剂的制备

[0086] 见表 1。将 PLA 0005 逐渐加入 A-0 气流粉碎机 (Seishin Enterprise Co., Ltd.) 并研磨成粉 (压力条件: 研磨嘴 0.4MPa, 推进嘴 0.4MPa)。在所得粉末中添加 OpeguardMA 以制备 2% 和 1% 的悬浮液, 这样就分别制得了实施例 5 和 4 的悬浮液。用 Opeguard MA 将实施例 4 的悬浮液稀释 2 倍以制造实施例 3 悬浮液。用 OpeguardMA 将实施例 3 的悬浮液稀释 10 倍以制造实施例 2 的悬浮液。用 Opeguard MA 将 实施例 2 的悬浮液稀释 10 倍以制造实施例 1 的悬浮液。将 10mL 实施例 4 的 1% 悬浮液离心 (1000rpm, 5 分钟) 以甩下大颗粒, 收集上清液以制造实施例 1 的悬浮液。取 1mL 上清液, 基于其干重确定上清液中 PLA 0005 细颗粒的相对量 (计算时将 Opeguard MA 中原本所含的固体重量减去)。

[0087] 3-2. 对比例 3-5 和实施例 9-25 的透明组织可视化制剂的制备

[0088] 见表 2-4。在一定体积的纯水中加入以下试剂之一达到其所示浓度, 并通过 0.22 μ m 亲水过滤器过滤以制造相对应实施例中的溶液 A: 1.11% 聚维酮 K-30 (实施例 11-13 和 22-25, 制备时), 1.11% D- 甘露醇 (实施例 17 和 22-25, 制备时), 和 0.22% GosenolEG-05 (实施例 25, 制备时)。制备 10% 的 PLA0005 溶液 (丙酮/乙醇 = 4/6) 并通过 0.22 μ m 亲水过滤器过滤以制备溶液 B。Opeguard MA 作为溶液 C。

[0089] 将各实施例的溶液 A 和溶液 B (聚乳酸溶液) 以 9:1 的比例按以下方式混合。简言之, 用搅拌器以 700-800rpm 搅拌溶液 A 并以约 100 μ L/ 秒的速率逐滴加入溶液 B 以使

PLA0005 沉淀成细颗粒。将其搅拌约 30 分钟,通过筛子(筛目大小 106 μm) 除去聚集的产品以制造悬浮液 D。通过冻干得到了粉末形式的样品 E。将粉末形式的样品 E 分散在溶液 C 中,使细颗粒的最终浓度达到 1w/v% 以制备实施例 11、17 和 22 的组合物。含有 1w/v% 细颗粒的实施例 11 的组合物随后用 Opeguard MA 稀释,每次稀释 10 倍直到浓度达到 0.001%,实施例 10 的组合物其浓度为 0.1w/v%,实施例 9 的为 0.01w/v%,对比例 3 的为 0.001w/v%。实施例 17 的组合物随后用 Opeguard MA 以类似方式稀释,每次稀释 10 倍,实施例 16 的组合物其浓度为 0.1w/v%,实施例 15 的为 0.01w/v%,实施例 14 的为 0.001w/v%,对比例 4 的为 0.0001w/v%。实施例 22 的组合物随后用 Opeguard MA 以类似方式稀释,每次稀释 10 倍,实施例 21 的组合物其浓度为 0.1w/v%,实施例 20 的为 0.01w/v%,实施例 19 的为 0.001w/v%,实施例 18 的为 0.0001w/v%,对比例 5 的为 0.00001w/v%。将用于实施例 11 的粉末形式的样品 E 分散于溶液 C,使 PLA0005 的最终浓度达到 2w/v% 或 5w/v% 以分别制备实施例 12 或 13 的悬浮液。此外,将用于实施例 22 的粉末形式的样品 E 分散于溶液 C,使 PLA0005 的最终浓度达到 2w/v% 或 5w/v% 以分别制备实施例 23 或 24 的悬浮液。将通过在含 Gosenol EG-05 的水性溶液中沉淀制得的粉末形式的样品 E 分散于溶液 C,使 PLA0005 的最终浓度达到 1w/v% 以制备实施例 25 的悬浮液。

[0090] 如下进行实施例 11-13、实施例 17 和实施例 22-25 的组合物制备过程中的冻干步骤。将悬浮液 D 在 -40°C 储存 6 小时将其冷冻,然后在 -40°C 下减压至不高于 100 μmHg ,干燥至少 24 小时。然后以 10°C / 小时的速率使温度从 -40°C 升高至 $+20^{\circ}\text{C}$ 。在 $+20^{\circ}\text{C}$ 以不高于 100 μmHg 的压力再干燥 24 小时得到粉末状样品。

[0091] 3-3. 对比例 2 和实施例 6-8 的透明组织可视化制剂的制备:

[0092] 将 10mL 如上述 3-2 相同方法制备的实施例 11 的悬浮液离心(条件:1000rpm,5 分钟)以甩下大颗粒并收集上清液。将该上清液制成实施例 8 的组合物。实施例 8 的组合物用 Opeguard MA 稀释 10 倍以制备实施例 7 的组合物,将实施例 7 的组合物再用 Opeguard MA 稀释 10 倍以制备实施例 6 的组合物,将实施例 6 的组合物再用 Opeguard MA 稀释 10 倍以制备对比例 2 的组合物。基于 1mL 实施例 8 的组合物上清液液的干重确定上清液液中 PLA0005 的含量。计算时将聚维酮和 Opeguard MA 中所含固体的重量减去。

[0093] 3-4. 对比例 6 和实施例 26-31 的透明组织可视化制剂的制备:

[0094] 参考表 5,将可溶性淀粉逐渐加入 A-0 气流粉碎机 (Seishin Enterprise Co., Ltd.) 并研磨成粉(压力条件:研磨嘴 0.4MPa,推进嘴 0.4MPa)。在此样品中添加 OpeguardMA 以制备细颗粒浓度为 10w/v% 的悬浮液,这样就分别制得了实施例 31 的悬浮液。用 Opeguard MA 稀释实施例 31 的悬浮液从而制得 1w/v% 的实施例 30 的悬浮液,0.1w/v% 的实施例 29 的悬浮液,0.01w/v% 的实施例 28 的悬浮液,0.005w/v% 的实施例 27 的悬浮液,0.0025w/v% 的实施例 26 的悬浮液,和 0.001w/v% 对比例 6d 的悬浮液。

[0095] 3-5. 实施例 32-35 的透明组织可视化制剂的制备:

[0096] 参考表 6,将 PLGA5005 或脱乙酰壳多糖逐渐加入 A-0 气流粉碎机 (SeishinEnterprise Co.,Ltd.) 并研磨成粉(压力条件:研磨嘴 0.4MPa,推进嘴 0.4MPa)。在它们当中添加 Opeguard MA 以制备 1w/v% 的悬浮液,这样就制得了含有 PLGA5005 的实施例 33 悬浮液和含有脱乙酰壳多糖的实施例 35 的悬浮液。加入 Opeguard 制备 1w/v% 的 PLA0010 悬浮液,从而制得实施例 34。将实施例 33 的悬浮液离心(条件:1000rpm,5 分钟)

以甩下大颗粒并收集上清液。将上清液液制成实施例 32。基于 1mL 上清液液的干重确定上清液中 PLGA5005 的含量。计算时,将 OpeguardMA 中所含固体的重量减去。

[0097] 4. 测试方法:

[0098] 实施例 1、实施例 4、实施例 8、实施例 11、实施例 17、实施例 22、实施例 30 和实施例 32-35 中细颗粒的平均大小用激光衍射粒度分析仪 (SALD-2100, Shimadzu Corporation) 测量。细颗粒的平均大小定义为用注释 1 所示方法计算出的平均值。简言之,在全部粒度分布范围内,将范围除以大数值 (n) 产生的落入各区间 (x_j, x_{j+1}) 的颗粒的大小可表示为,将区间两个端点上粒度对数值的平均值 (对数值) 分别乘以相对于整个分布范围内颗粒的体积各区间内所有颗粒体积的 % 差异 (即体积分布频率),这样得到的代表所有区间的值合在一起覆盖了所有分布范围,将它们相加并取平均值就得到了细颗粒大小平均值 (10 μ)。在实施例中,由于发生聚集,振荡后细颗粒的分布不同于超声分散后的测量值。对于上述之外的其它对比例和实施例,由于它们所用的粉末与上述实施例中所用的粉末属于同一批次,因此未测量其粒度。

[0099] (注释 1) 计算平均粒度的方法:

$$[0100] \quad \mu = \frac{1}{100} \sum_{j=1}^n q_j \frac{\log_{10} x_j + \log_{10} x_{j+1}}{2} \quad [\text{公式 1}]$$

[0101] 式中 x_j : 粒度 (μm)

[0102] q_j : % 体积差异 (体积分布频率)

[0103] 为进行玻璃体外科手术,使用了玻璃体外科手术的手术器械 (Ocutome (注册商标), ALCON) 和眼外科显微镜 (CARL ZEISS)。在缘外侧距离缘约 3 毫米的点上用眼外科手术刀 (20G V-Lance™, ALCON) 切开猪眼球,并平行于缘切开巩膜以形成灌洗插管入口。通过如此形成的入口插入灌洗插管,并在外科手术操作中持续注入生理盐水 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)。用眼外科手术刀 (20G V-Lance™, ALCON) 在巩膜上距离缘外侧约 3 毫米的点上围绕角膜中心在眼内灌洗入口另一侧做平行于缘的约 120° 的切口,以形成玻璃体切刀入口。通过如此形成的入口插入玻璃体切刀,除去晶状体和玻璃体周围的组织,证实通过显微镜可看见眼底后除去玻璃体的中央部分。用装有非斜面针头 (22G, Terumo Corporation) 的一次性针管 (5mL Terumo Corporation) 通过玻璃体切刀入口将 1mL 透明组织可视化制剂注入已经通过除去玻璃体中央部分而形成的腔内。用玻璃体切刀抽吸除去液体中的漂移细颗粒之后通过玻璃体切刀入口插入光导,并通过分别检测玻璃体的前部 (晶状体侧)、赤道部和后部 (视网膜底侧) 按照以下标准评价由于附有细颗粒而产生的玻璃体能见度。评价透明组织可视化制剂的可视化能力 / 无能力及其程度,当可视化能力达到评价标准表的评分 2 或 3 时才有实用水平。

[0104] < 评价标准 >

[0105] 0----- 未观察到有细颗粒附于残余玻璃体,或者玻璃体的形状不可见。

[0106] 1----- 观察到有细颗粒附于残余玻璃体,但玻璃体的形状不可见。

[0107] 2----- 由于细颗粒附着而可见残余玻璃体的形状,通过附着的细颗粒视网膜清晰可见。

[0108] 3----- 由于细颗粒附着而可见残余玻璃体的形状,通过附着的细颗粒视网膜朦胧可见。

[0109] 5. 测试结果：

[0110] 5-1. 含 PLA-0005 的透明组织可视化制剂的可视化能力：

[0111] 含 PLA-0005 的透明组织可视化制剂提高能见度的测试结果示于表 1-4。为制备不同粒度的 PLA0005, 在对比例 1 和实施例 1-5 中用 A-0 气流粉碎机粉末 PLA0005。在对比例 2-5 和实施例 6-25 中, 将 PLA0005 溶于有机溶剂然后使其作为细颗粒沉淀以制备细颗粒。在对比例 2 和 3 以及实施例 6-13 中 PLA0005 作为细颗粒沉淀在聚维酮溶液中, 在对比例 4 和实施例 14-17 中沉淀在甘露醇溶液中, 在对比例 5 和实施例 18-24 中沉淀在聚维酮和甘露醇的溶液中, 在实施例 25 中沉淀在 Goseno1 和甘露醇的溶液中。在对比例 2、实施例 1 和实施例 6-8 中, 将高浓度 PLA0005 悬浮液离心并收集上清液以获得较细颗粒。这些操作的结果是获得了平均粒度为 $0.8\mu\text{m}$ - $60.3\mu\text{m}$ 的细颗粒。对于这些细颗粒, 在可视化效果测试中测定了得到有用的玻璃体可视化制剂的浓度, 结果发现, 在最低浓度显示可视化效果的细颗粒是平均粒度为 $17.9\mu\text{m}$ 的 PLA0005, 它在浓度低至 $0.0001\text{w/v}\%$ 时也是有效的 (实施例 18)。发现样品最小粒度为 $0.8\mu\text{m}$ 的 PLA0005 颗粒在浓度低至 $0.0073\text{w/v}\%$ 时是有效的 (实施例 6)。发现最大大小为 $60.3\mu\text{m}$ 的 PLA0005 颗粒在浓度低至 0.001% 时是有效的 (实施例 14)。发现大小为 17.9 - $22\mu\text{m}$ 的颗粒甚至在浓度高达 5% 时也可分散, 具有良好的可视化效果, 因此是有用的透明组织可视化制剂 (实施例 13 和实施例 24)。当 PLA0005 的浓度为 2% 时, 发现任何大小的测试颗粒都可用作透明组织可视化制剂 (实施例 5、实施例 12 和实施例 23)。从上述发现可见, 测试的聚乳酸细颗粒在浓度甚至为 $0.0001\text{w/v}\%$ 时具有提高能见度的效果, 并且在浓度不低于 $0.005\text{w/v}\%$ 时还具有这种效果。

[0112] 表 1. 含 PLA-0005 的透明组织可视化制剂提高能见度功效的测试结果

[0113]

		实施例 1	对比例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	对比例 2	实施例 6
PLA-0005(g)		0.36	0.001	0.01	0.1	1	2	0.00073	0.0073
聚维酮(g)		-	-	-	-	-	-	0.00073	0.0073
D-甘露醇(g)		-	-	-	-	-	-	-	-
Opeguard MA (至 100 mL)		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
平均粒度(μm)		1.9	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	0.8	0.8
能见度	前部	2	1	2	2	3	3	1	2
	后部	1	1	1	2	3	3	1	2
	赤道部	2	1	2	2	3	3	1	2
	总和	5	3	5	6	9	9	3	6

[0114] 表 2. 含 PLA-0005 的透明组织可视化制剂提高能见度功效的测试结果

[0115]

		实施例 7	实施例 8	对比例 3	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13
PLA-0005(g)		0.073	0.73	0.001	0.01	0.1	1	2	5
聚维酮(g)		0.073	0.73	0.001	0.01	0.1	1	2	5
D-甘露醇(g)		-	-	-	-	-	-	-	-
Opeguard MA (至 100 mL)		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
平均粒度(μm)		0.8	0.8	22	22	22	22	22	22
能见度	前部	2	3	1	2	3	3	3	3
	后部	2	3	1	2	3	3	3	3
	赤道部	2	3	1	2	3	3	3	3
	总和	6	9	3	6	9	9	9	9

[0116] 表 3. 含 PLA-0005 的透明组织可视化制剂提高能见度功效的测试结果

[0117]

		对比例 4	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17	对比例 5	实施例 18	实施例 19
PLA-0005(g)		0.0001	0.001	0.01	0.1	1	0.00001	0.0001	0.001
聚维酮(g)		-	-	-	-	-	0.00001	0.0001	0.001
D-甘露醇(g)		0.0001	0.001	0.01	0.1	1	0.00001	0.0001	0.001
Opeguard MA (至 100 mL)		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
平均粒度(μm)		60.3	60.3	60.3	60.3	60.3	17.9	17.9	17.9
能见度	前部	1	2	2	2	3	1	2	2
	后部	0	1	2	2	3	0	1	1
	赤道部	1	2	2	2	3	1	2	2
	总和	2	5	6	6	9	2	5	5

[0118] 表 4. 含 PLA-0005 的透明组织可视化制剂提高能见度功效的测试结果

[0119]

		实施例 20	实施例 21	实施例 22	实施例 23	实施例 24	实施例 25
PLA-0005(g)		0.01	0.1	1	2	5	1
聚维酮(g)		0.01	0.1	1	2	5	-
Gosenol(g)		-	-	-	-	-	0.2
D-甘露醇(g)		0.01	0.1	1	2	5	1
Opeguard MA (至 100 mL)		适量	适量	适量	适量	适量	适量
平均粒度(μm)		17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9
能见度	前部	2	2	3	3	3	3
	后部	1	2	3	3	3	3
	赤道部	2	2	3	3	3	3
	总和	5	6	9	9	9	9

[0120] 5-2. 含可溶性淀粉的透明组织可视化制剂提高能见度功效的测试结果

[0121] 参考表 5, 用 A-0 气流粉碎机粉碎可溶性淀粉以得到大小为 $35.8\mu\text{m}$ 的颗粒。这种 $35.8\mu\text{m}$ 颗粒在浓度低至 0.0025 w/v% 时能成功可视化玻璃体 (实施例 26)。因此, 当它们的浓度在至少 0.025% 到 10w/v% 的范围内时能用作透明组织可视化制剂。

[0122] 表 5. 含可溶性淀粉的透明组织可视化制剂提高能见度功效的测试结果

[0123]

		对比例 6	实施例 26	实施例 27	实施例 28	实施例 29	实施例 30	实施例 31
可溶性淀粉(g)		0.001	0.0025	0.005	0.01	0.1	1	10
Opeguard MA (至 100 mL)		适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
平均粒度(μm)		35.8	35.8	35.8	35.8	35.8	35.8	35.8
能见度	前部	1	2	2	1	2	2	3
	后部	1	1	1	2	2	3	3
	赤道部	1	1	2	1	2	2	3
	总和	3	4	5	4	6	7	9

[0124] 5-3. 含其它大分子化合物的透明组织可视化制剂提高能见度功效的测试结果

[0125] 参考表 6, 用由浓度为 1w/v% 的 PLGA5005、PLA0010 或脱乙酰壳多糖构成的细颗粒能使玻璃体可视 (实施例 33-35)。浓度为 0.01% 的 PLGA5005 也能使玻璃体可视 (实施例

32)。

[0126] 表 6. 含其它大分子化合物的透明组织可视化制剂提高能见度功效的测试结果

[0127]

		实施例 32	实施例 33	实施例 34	实施例 35
PLGA-5005(g)		0.01	1	-	-
PLA-0010(g)		-	-	1	-
脱乙酰壳多糖(g)		-	-	-	1
Opeguard MA (至 100 mL)		适量	适量	适量	适量
平均粒度(μm)		3.1	15.5	65.4	133.9
能见度	前部	2	3	2	3
	后部	2	3	2	3
	赤道部	2	3	2	3
	总和	6	9	6	9

[0128] [测试实施例 2] 测试透明组织可视化制剂的再分散性

[0129] 1. 测试方法：

[0130] 见表 7。用与测试实施例 1 相同的方法制备实施例 36-38 的透明组织可视化制剂。在 -5-mL 针管中, 将 0.02g 实施例 36 中制备的粉末样品、0.04g 实施例 37 中制备的粉末样品或 0.06g 实施例 38 中制备的粉末样品与 2mL 以下分散介质混合并用手振荡, 记录粉末分散于该分散介质所需的振荡次数。

[0131] < 分散介质的配方 >

[0132] 氯化钠 -----0.75g

[0133] 氯化钾 -----0.16g

[0134] 磷酸氢二钠 -----0.1g

[0135] 磷酸二氢钠 -----0.015g

[0136] 盐酸 -----q. s. (pH 7)

[0137] 纯水 -----至 100mL

[0138] 表 7. 含聚维酮和 D-甘露醇的制剂的再分散性

[0139]

	实施例 36	实施例 37	实施例 38
PLA-0005 (g)	1	1	1
D-甘露醇 (g)	-	1	1
聚维酮 (g)	-	-	1
分散介质* (至 100mL)	适量	适量	适量
粉末分散所需的 振荡次数	200 或更多	15	7

[0140] * 采用含 0.75%氯化钠和 0.16%氯化钾的磷酸缓冲液 (pH7)

[0141] 2. 测试结果：

[0142] 加入甘露醇可降低与介质混合后 PLA0005 细颗粒分散所需的振荡次数, 说明改善

了再分散性。当再在混合物中加入聚维酮时,分散所需的振荡次数进一步降低,显示再分散性进一步改善。

[0143] [生产实施例 1] 预装小瓶型透明组织可视化制剂

[0144] 通过孔径为 $0.22\ \mu\text{m}$ 的亲水滤器过滤含 $1.11\text{w/v}\%$ D-甘露醇和 $1.11\text{w/v}\%$ 聚维酮 K-30 的水性溶液以制造溶液 A。制备含 $10\text{w/v}\%$ PLA0005 的丙酮溶液(丙酮/乙醇 = 4/6)并通过孔径为 $0.22\ \mu\text{m}$ 的亲水滤器过滤以制造溶液 B。Opeguard MA 作为溶液 C。

[0145] 溶液 A 和 B 以 9 : 1 的比例按以下方式混合。简言之,用搅拌器以 700-800rpm 搅拌溶液 A 并以约 $100\ \mu\text{L}/\text{秒}$ 的速率加入溶液 B 以使 PLA0005 沉淀成细颗粒。将混合物搅拌约 30 分钟,通过筛子(筛目大小 $106\ \mu\text{m}$)除去聚集的产品以获得悬浮液 D。在小瓶中冻干得到粉末形式的样品 E。使用前将溶液 C 倒入含有粉末形式样品 E 的小瓶以制备样品。

[0146] 如下进行冻干。简言之,将悬浮液 D 在 -40°C 储存 6 小时将其冷冻,然后在 -40°C 下减压至 $100\ \mu\text{mHg}$,干燥至少 24 小时。然后以 $10^\circ\text{C}/\text{小时}$ 的速率使温度从 -40°C 升高至 $+20^\circ\text{C}$ 。在 $+20^\circ\text{C}$ 和低于 $100\ \mu\text{mHg}$ 的压力再干燥至少 24 小时。

[0147] [生产实施例 2] 预装双腔注射器型透明组织可视化制剂

[0148] 通过孔径为 $0.22\ \mu\text{m}$ 的亲水滤器过滤含 $1.11\text{w/v}\%$ D-甘露醇和 $1.11\text{w/v}\%$ 聚维酮 K-30 的水性溶液以制造溶液 F。另一方面,通过孔径为 $0.22\ \mu\text{m}$ 的亲水滤器过滤 $10\text{w/v}\%$ 的 PLA0005 溶液(丙酮/乙醇 = 4/6)以制造溶液 G。含 0.75% 氯化钠和 0.16% 氯化钾的磷酸盐缓冲液(pH 7)被制成液体 H。

[0149] 溶液 F 和 G 以 9 : 1 的比例按以下方式混合。简言之,用搅拌器以 700-800rpm 搅拌溶液 F 并以约 $100\ \mu\text{L}/\text{秒}$ 的速率加入溶液 G 以使 PLA0005 沉淀成细颗粒。将混合物搅拌约 40 分钟(其中 10 分钟减压搅拌),通过筛子(筛目大小 $106\ \mu\text{m}$)除去聚集的产品以获得悬浮液 J。将各 2ml 装入双腔注射器 1(如图 1 所示)的固相侧 3,并冻干以得到粉末 L。装入作为固相侧 3 和液相侧 4 之间的可滑动隔板 2 的橡胶塞,在针管的液相侧 4 装入 2mL 作为介质 6 的液体 H,然后装入作为活塞 8 的塞子,这样就得到了预装双腔注射器型透明组织可视化制剂。数字 9 表示由双腔注射器 1 内壁的部分凹陷定义的轴向旁路流经。如下进行冻干。简言之,将悬浮液 J 在 -40°C 储存 6 小时将其冷冻,然后在 -40°C 下减压至 $100\ \mu\text{mHg}$,干燥至少 24 小时。然后以 $10^\circ\text{C}/\text{小时}$ 的速率使温度从 -40°C 升高至 $+20^\circ\text{C}$ 。在 $+10^\circ\text{C}$ 和低于 $100\ \mu\text{mHg}$ 的压力再干燥至少 24 小时。

[0150] 通过以下方式使用本实施例的透明组织可视化制剂。简言之,向前推活塞 8,利用通过这样在介质液 H 中产生的压力包围液相侧 4,然后可滑动隔板 2 被向前推进。当可滑动隔板 2 的直边到达旁路流经 9 时,液相侧 4 和固相侧 3 相互连通,液体 H 开始流入固相侧 3。进一步推动活塞 8 直到它与可滑动隔板 2 毗邻,所有液体 H 都被转移到固相侧 3,并在那里与粉末 L 混合。完全混合后继续向前推活塞 8(与可滑动隔板 2 一起),混合液体然后从卸料流经 7 卸到(通过未显示出的针头等)进行外科手术操作的部位。

[0151] [制备实施例 1] 含可溶性淀粉细颗粒的透明组织可视化制剂

[0152] 用常规方式制备以下配方的透明组织可视化制剂。制备时,可溶性淀粉细颗粒的平均粒度约为 $50\ \mu\text{m}$ 。

[0153] 可溶性淀粉 -----1.0g

[0154] Opeguard MA-----至 100mL

- [0155] [制备实施例 2] 含脱乙酰壳多糖细颗粒的透明组织可视化制剂
- [0156] 用常规方式制备以下配方的透明组织可视化制剂。
- [0157] 脱乙酰壳多糖 -----1.0g
- [0158] Opeguard MA-----至 100mL
- [0159] [制备实施例 3] 含聚乳酸细颗粒的透明组织可视化制剂
- [0160] 用常规方式制备以下配方的透明组织可视化制剂。制备时,聚乳酸细颗粒的平均粒度约为 0.2-0.3 μm 。
- [0161] 聚乳酸 -----1.0g
- [0162] Opeguard MA-----至 100mL
- [0163] [制备实施例 4] 含乳酸-羟基乙酸共聚物细颗粒的透明组织可视化制剂
- [0164] 用常规方式制备以下配方的透明组织可视化制剂。制备时,乳酸-羟基乙酸共聚物细颗粒的平均粒度约为 0.06-0.07 μm 。
- [0165] 乳酸-羟基乙酸共聚物 -----1.0g
- [0166] Opeguard MA-----至 100mL
- [0167] [制备实施例 5] 含可溶性淀粉细颗粒的透明组织可视化制剂
- [0168] 用常规方式制备以下配方的透明组织可视化制剂。
- [0169] 可溶性淀粉 -----1.0g
- [0170] 磷酸二氢钠,二水合物 -----0.10g
- [0171] 氯化钠 -----0.9g
- [0172] 氢氧化钠 -----适量
- [0173] 纯水 -----至 100mL
- [0174] pH-----7.0
- [0175] [制备实施例 6] 含脱乙酰壳多糖细颗粒的透明组织可视化制剂
- [0176] 用常规方式制备以下配方的透明组织可视化制剂。
- [0177] 脱乙酰壳多糖 -----0.10g
- [0178] 氯化钠 -----0.55g
- [0179] 氯化钾 -----0.16g
- [0180] 干燥的碳酸钠 -----0.06g
- [0181] 磷酸氢二钠 -----0.18g
- [0182] 硼酸 -----1.2g
- [0183] 硼砂 -----适量
- [0184] 无菌纯水 -----至 100mL
- [0185] pH-----7.3
- [0186] [制备实施例 7] 含聚乳酸细颗粒的透明组织可视化制剂
- [0187] 用常规方式制备以下配方的透明组织可视化制剂。
- [0188] 聚乳酸 -----10g
- [0189] 磷酸二氢钠,二水合物 -----0.1g
- [0190] 氯化钠 -----0.9g
- [0191] 氢氧化钠 -----适量

- [0192] 乙二胺四乙酸钠 -----0.1g
- [0193] 无菌纯水 -----至 100mL
- [0194] pH-----7.0
- [0195] [制备实施例 8] 含乳酸-羟基乙酸共聚物细颗粒的透明组织可视化制剂
- [0196] 用常规方式制备以下配方的透明组织可视化制剂。
- [0197] 乳酸-羟基乙酸共聚物 -----0.10g
- [0198] 氯化钠 -----0.55g
- [0199] 氯化钾 -----0.16g
- [0200] 干燥的碳酸钠 -----0.06g
- [0201] 磷酸氢二钠 -----0.18g
- [0202] 硼酸 -----1.2g
- [0203] 硼砂 -----适量
- [0204] 羟丙基甲基纤维素 -----0.1g
- [0205] 无菌纯水 -----至 100mL
- [0206] pH-----7.3
- [0207] 工业应用性

[0208] 在眼透明组织即玻璃体、晶状体和角膜的外科手术操作中,如上文定义的本发明大大提高了在其它情况下在手术野中是难以看见的透明组织的能见度,而且,本发明既不会造成不需要的药理学反应也不会对身体带来副作用,因此在这种外科手术操作中可方便地使用,因此容易可靠地实现这种外科手术操作的目的。

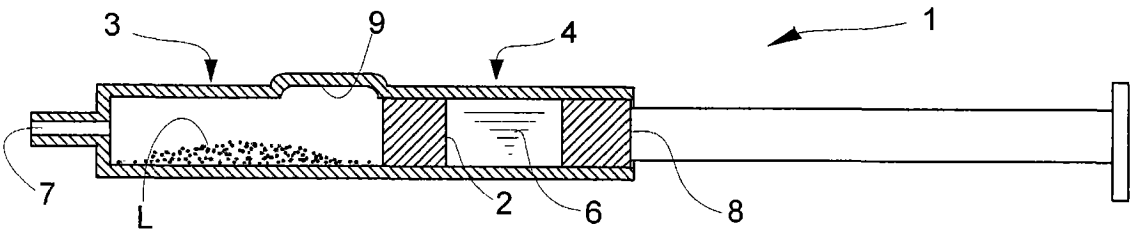


图 1