

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02825007.9

A61K 31/727
A61K 31/728
A61K 31/79
A61K 31/717
A61K 31/78
A61K 45/06
A61K 31/765

[43] 公开日 2005 年 4 月 6 日

[11] 公开号 CN 1604784A

[22] 申请日 2002. 12. 11 [21] 申请号 02825007. 9
[30] 优先权
[32] 2001. 12. 12 [33] DE [31] 10161149. 8
[86] 国际申请 PCT/DE2002/004526 2002. 12. 11
[87] 国际公布 WO2003/053452 德 2003. 7. 3
[85] 进入国家阶段日期 2004. 6. 14
[71] 申请人 乌尔萨法姆药物两合公司
地址 德国萨尔布吕肯
[72] 发明人 D·格罗布 F·霍尔泽

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 谢喜堂
A61P 27/02
A61K 31/737
/(A61K31/727, 31 : 728)
(A61K31/727, 31 : 737)
(A61K31/727, 31 : 79)
(A61K31/727, 31 : 717)
(A61K31/727, 31 : 78)
(A61K31/727, 31 : 765)

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 含有肝素的眼科制剂
[57] 摘要

本发明涉及至少一种药理学相容的粘性调节剂、和至少一种具有肝素活性的粘多糖、和可任选的附加的制药辅助剂在生产一种用于治疗干眼病或治疗过敏所致眼部刺激的药物组合物中的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 至少一种药理学相容的粘性调节剂、和至少一种具有肝素活性的粘多糖、和可任选的附加的制药辅助剂在生产用于治疗干眼症或用于治疗过敏所致眼部刺激的药物组合物中的应用。

2. 如权利要求1所述的应用，其特征在于，所述粘性调节剂选自：透明质酸、透明质酸盐、硫酸软骨素、聚乙稀基吡咯烷、聚乙稀基乙醇、聚丙烯酰胺、聚丙烯树酯、聚乙稀乙二醇、纤维素衍生物、以及它们的混合物。

3. 如权利要求2所述的应用，其特征在于，透明质酸的量和/或透明质酸盐的量为约0.005%重量到5%重量，优选约0.01%重量到1%重量，都是相对于药物组合物的总重量。

4. 如权利要求2或3所述的应用，其特征在于，所述透明质酸和/或透明质酸盐的分子量介于约50,000到10,000,000道尔顿，优选是约250,000到5,000,000道尔顿。

5. 如权利要求2到4中任一项所述的应用，其特征在于，所述透明质酸盐是透明质酸钠。

6. 如权利要求1到5中任一项所述的应用，其特征在于，所述粘多糖的肝素活性范围在约500I.U./ml到100,000I.U./ml，优选是约1,000I.U./ml到50,000I.U./ml。

7. 如权利要求1到6中任一项所述的应用，其特征在于，所述粘多糖选自：类肝素、人类肝素、动物肝素、重组肝素、化学修饰肝素、酶修饰肝素、短链肝素、低分子肝素、硫酸肝素、以及它们的混合物。

8. 如权利要求1到7中任一项所述的应用，其特征在于，所述药物组合物有溶液、悬浮液、乳剂、凝胶剂、软膏剂、糊剂、粉剂、微粒剂、颗粒剂或片剂的形式。

9. 如权利要求1到8中任一项所述的应用，其特征在于，所述干眼病或过敏所致眼部刺激是由于以下一组中的眼科疾病所致，包括：Sicca综合症、过敏性鼻-结膜炎、遗传性过敏性角化性结膜炎、过敏性角化性结膜炎、巨乳头状结膜炎、结膜蛻皮症、巩膜外层炎、巩膜炎、眼球囊炎、Sjögren综合症、以及它们的混合型。

含有肝素的眼科制剂

本发明涉及活性物质生产治疗眼科疾病的药物组合物中的应用。

- 5 DE 195 47 972 A1 揭示了肝素及其药理学相容的盐在预防和紧急治疗过敏性结膜炎方面的应用。特别是在该实施例中，肝素以滴眼剂或眼喷雾剂的形式（含有或不含辅助剂或保护剂）被使用。

肝素还被用在治疗眼睛灼伤或是眼睛烧伤且伤害深达角膜，在这些伤害中对角膜损伤的早期治疗是必需的。

- 10 肝素在系统性使用中主要用作抗凝血剂，其确切的活性机制尚未阐明。最近的研究结果指出了肝素与上皮生长因子之间的相互作用（Denk, P.O.等, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.(1996) 37, 1005 和 Knorr, M.等, Ophthalmologe (1996) 93, 275）。另外，肝素对免疫系统的调节和对炎症的发生也进行了探讨（Bowler, S.D.等, Am. Rev. Dis.(1993) 147, 160）。

- 15 此外，关于肝素抗过敏作用的知识已经存在数年了。根据其中的理论，肝素抑制由抗原导致的肥大细胞的脱颗粒作用，而没有直接的抗组胺效应。这种效应不仅在有关气雾吸入使用而且在有关静脉内使用后都可观察到（Bowler, S.D.等, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 147, 160; Ahmed, T.等, N. Engl. J. Med. (1993) 329, 2: 90; Lucio, J 等. Appl. Physiol. (1992) 73, 1093）。通过动物药理学实验也得知，对眼部局部大剂量使用肝素后，发现肝素对治疗过敏导致的结膜炎有效（Anderson, W. 等, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (1994) 35, 1291）。

对眼部施用肝素适用于避免或减弱免疫系统的过敏性超敏反应。根据最近的知识，过敏导致的眼部刺激与“干眼”综合症有关。

- 25 这种“干眼”综合症也被称作 Sicca 综合症或 Sicca 症状。“干眼”综合症，其症状包括烧灼感，刺痒感，眼内沙粒感以及视物模糊等，都归因于泪膜的功能性障碍。这些功能障碍的原因也是例如给过敏的发生创造条件的某些环境影响，诸如污染或臭氧的作用。尤其是臭氧污染，它在夏季加重，不仅会加重泪液产生障碍，而且会破坏泪膜的各种组成成分。例如臭氧的作用

会破坏天然泪膜所含的透明质酸和蛋白质。更进一步已发现 Sicca 综合症与眼部化妆品导致的接触过敏有密切关系。

从 Spektrum Augenheikunde (1998) 3/4 : 174-176 得知, 超渗透性透明质酸钠滴剂可用于“干眼”综合症的治疗。其中使用分子量 5,000,000 道尔顿的透明质酸钠。

进而从 Spektrum Augenheikunde (1995) 9/5: 215-217 得知, 细菌合成的透明质酸可用于治疗“干眼”综合症。从 Jpn. J. Ophthalmol. (1996) 40: 62-65 得知使用透明质酸钠滴眼剂改善泪膜稳定性的效果取决于剂量。

本发明的目的是提供一种活性物质在药用组合物的生产中的应用, 该组合物对过敏所致眼部炎症具有更好的疗效。

这个目标的实现需要使用至少一种药理学相容的粘性调节剂, 和至少一种具有肝素活性的粘多糖, 和可任选的制药辅助剂, 以生产用于治疗干眼症和过敏所致眼部刺激的药用组合物。

术语“药理学相容的粘性调节剂”根据本发明是指: 从毒理学和药理学观念来看完全无害的, 因此适用于人类, 例如人类眼部治疗的粘性调节剂。

术语“粘性调节剂”根据本发明是指: 一种化合物或组合物, 通过它, 例如在水溶液中引入这种药用组合物后, 能够设定到希望的粘性。粘性调节剂最好有以下性能: 当药物组合物呈现为诸如液体、凝胶剂、糊剂等状态时, 使其具有粘弹性性状。术语粘弹性性状根据本发明是指: 在压缩、膨胀、挤压和/或剪切应力作用下粘性发生改变。根据本发明较佳实施例所述的药用组合物, 在表现为诸如液体、凝胶剂、糊剂等状态时, 由于粘性调节剂而表现为非牛顿流体的性状。

术语“具有肝素活性的粘多糖”根据本发明是指: 任何与肝素具有同等生物学或生理学活性的粘多糖或糖胺聚糖 (glycosaminoglycan)。举例来说, 具有肝素活性的、与肥大细胞有关的粘多糖, 就削弱或抑制诸如由抗原导致的肥大细胞的脱颗粒作用而言, 可引起同等的生物学效应。在这方面, 具有肝素活性的粘多糖能具有相对病人身体特异性的肝素更高或更低的活性水平。根据本发明, 可以通过调节药物组合物中粘多糖的含量来实现期望的生物学或生理学活性。

术语“制药辅助剂”是指：溶剂、助溶剂、溶解加速剂、成盐剂、盐、缓冲物质、粘性—稠度调节剂、凝胶形成剂、乳化剂、增溶剂、湿化剂、扩散剂、抗氧化剂、保护剂、填充剂和载体物质等等。

使用如本发明所述方法生产的药物组合物宜采用以下形式：滴眼剂、眼用溶液、眼用洗液、眼用喷雾剂、眼用软膏或眼用片剂。

为生产眼用软膏，药理学相容的粘性调节剂和至少一种具有肝素活性的粘多糖可以被引入例如粘性石蜡和白色凡士林的混合物中。另外，软膏中也可使用低粘性石蜡和无水羊毛脂。

药物组合物宜用眼用喷雾剂或滴眼剂的形式制备。在这方面通常粘性调节剂和具有肝素活性的粘多糖被溶解在水溶液中。

在这方面，根据较佳实施例，水溶液是等渗溶液，相对于泪液来说。该实施例中等渗溶液的同渗容摩大约是 300mOsm/l。在更佳的实施例中，本发明所述的药用组合物是低渗的。在该例中，例如同渗容摩大约 160—180 mOsm/l。当干眼症患者的泪膜具有异常的高渗透压值而必需进行补偿时，低渗溶液特别适用。

氯化钠、硼酸等被用来对水溶液进行等渗处理。水溶液的 pH 值范围在 pH6 到 9，优选是 pH7.4 到 7.7。类似磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂、醋酸—硼酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂和硼酸盐缓冲剂等缓冲溶液被用来调节 pH 值。

根据较佳实施例，粘性调节剂选自：透明质酸、透明质酸盐、硫酸软骨素、聚乙稀基吡咯烷、聚乙稀醇、聚丙烯酸、聚丙烯酰胺、聚丙烯树酯、聚乙稀乙二醇、纤维素衍生物、以及它们的混合物。

例如，羟乙基纤维素、羟丙甲基纤维素和羧基甲基纤维素可被用作纤维素衍生物。

已经发现，上面提到的粘性调节剂具有减少眼部刺激的效果和润滑作用。润滑作用延缓了涂于眼部的药用组合物的流失，从而延长与眼角膜的接触。因此，该至少一种具有肝素活性的粘多糖可在角膜上保持较长的一段时间，例如至少 30 分钟到 60 分钟。这样，当治疗过敏所致眼部刺激时，该至少一种具有肝素活性的粘多糖能在一段较长时期内对眼部有效地发挥作用，并能对炎症过程进行治疗。

由于药理学相容的粘性调节剂具有粘弹性特性，尤其当使用透明质酸和透明质酸盐作为粘性调节剂时，随着眼睑每眨动一次，具有肝素活性的粘多糖就再次轻而易举地、充分地、均匀地在覆盖整个眼睛的表面上重新分布一次，尽管一定程度上还是发生流失现象。

- 5 过敏所致眼部刺激症状与 Sicca 综合症，也就是所谓的“干眼”综合症是紧密相关的。Sicca 综合症涉及泪膜生成不足。过敏性眼部刺激和 Sicca 综合症都涉及结膜红肿、眼睑肿胀发痒，也就是说同等的炎症症状。

- 使用本发明所述方法生产的药用组合物可减少或防止组织胺或其它过敏介质的释放或其效果。该至少一种具有肝素活性的粘多糖就具有诸如抗过敏和止痒的作用。药物组合物具有由粘性调节剂调整的粘性，这样就能进一步
10 起到增滑或润滑剂的作用，并能对 Sicca 综合症导致的泪膜不足起到替代作用。当使用本发明所述方法生产的药用组合物后，由于增滑或润滑效果，能有效减少 Sicca 综合症患者由于机械性刺激导致的发痒和眼部红肿。

- 具有肝素活性的粘多糖和人工泪膜形成，两者同时作用产生协同作用，
15 能够快速治疗过敏所致眼部刺激。眼是人类最重要的感觉器官之一，使用本发明所述方法生产的药用组合物代表了眼科领域显著的进步。

根据较佳实施例，透明质酸和/或透明质酸盐的含量约为 0.005% 重量到 5% 重量，优选是约 0.01% 重量到 1% 重量，都是相对于药用组合物的总重量。

- 在用本发明方法生产的药用组合物中，优选透明质酸和/或透明质酸盐作为药理学相容的粘性调节剂。
20

透明质酸是眼玻璃体液的一种组成成分，因而对人体组织来说不表现为外来化合物。因此，从免疫学观点来看，透明质酸有极佳的相容性。另外，透明质酸和/或透明质酸盐具有与粘蛋白相似的结构。粘蛋白构成泪膜三层结构的最底层，为角膜和结膜上皮细胞提供最适宜的湿度。

- 25 另外，透明质酸使用在眼部具有极佳的特性，也就是随剪切率增加而提高的粘性。

当在眼角膜上应用使用本发明方法生产的药用组合物后，通过眼睑的眨眼运动，剪切压力被施加到药用组合物上，由此降低了开始增大的粘性。由于眼睑的眨眼运动导致粘性降低，使眼表面形成均匀薄膜。眨眼之后粘性增

加，这样薄膜就能牢固地粘附在眼表面。

透明质酸或其对应的盐—透明质酸盐，特别是透明质酸钠，都具有极佳的光学特性，因此不会对接受治疗患者的视力有不利影响。

在使用本发明方法生产的药用组合物中应用透明质酸和/或透明质酸盐是
5 及其优越的，特别是针对眼部湿润度障碍的情况，即所谓的“干眼症”病例，以及治疗眼湿化障碍所致的上皮损伤。

当在药用组合物中使用透明质酸和/或透明质酸盐时，药用组合物宜与保护剂分开制备。

保护剂会破坏角膜前的泪膜，并导致角膜表面上皮细胞微绒毛和微皱褶
10 的数量减少。尤其是广泛播散的氯化苯甲烷铵具有高度破坏性。在打算治疗过敏性眼部刺激或 Sicca 综合症的眼部刺激时，要避免所加入的保护剂对眼部有任何进一步的刺激和/或伤害。

较佳地，为了在无保护剂条件下对本发明方法生产的药用组合物进行储存和输递，采用 Comod®系统，其说明见于“PTA heute”1996,第12卷，1230
15 —1232 页，通过该系统允许对特定药用组合物进行无菌储存和多次输递。应该理解，还可以使用常规的可在使用后废弃的单剂量容器。

特别优选地，透明质酸和/或透明质酸盐的数量约为 0.05% 重量到 0.5% 重量。

透明质酸和透明质酸盐均具有结合水的性质，这是极有利的。这种结合
20 水的性质在治疗 Sicca 综合症方面特别优越，能抵消有害的眼角膜脱水。已经证实，浓度水平在 0.1% 重量到 0.3% 重量时效果非常令人满意。

针对诊断“干眼”综合症方面的进一步诊断参数是泪膜断开（tearing）时间，通过其可以提供有关泪液性质的信息。例如，用荧光素给泪膜染色，然后让病人尽可能长时间保持眼睛睁开而无眨眼反射。然后用裂隙灯观察确定
25 泪膜首次断开（tear open）的时间。如果持续的时间少于 10 秒，就有“干眼”综合症的嫌疑。在这方面已经证实浓度为 0.1% 重量到 0.3% 重量的透明质酸对延长泪膜断开时间非常有效。

透明质酸或透明质酸盐可以从牛眼玻璃体液分离，也可以从鸡冠分离。另外，也可通过细菌菌株生产药品级的透明质酸或透明质酸盐。

例如，透明质酸的钾盐、钠盐、钙盐和/或镁盐可用作透明质酸的盐。

特别优选透明质酸钠作为透明质酸盐。

透明质酸钠的水溶液是具有非牛顿流体性状的流体。因为这项物理性质，透明质酸钠的水溶液非常适合作为增滑和润滑剂，并具有良好的粘附效果，

- 5 能延长在结膜和角膜上皮的停留时间，而不对视力有不利影响。使用本发明方法生产的药用组合物中，浓度为 0.1% 重量的透明质酸钠，对患者的主观感觉有相当大的改善，这对治疗干眼病很重要。

- 此外，含有透明质酸钠的滴眼剂在动物实验中显示了一些特性，例如促进眼部上皮伤口的愈合。已经发现，依赖于其浓大小，透明质酸或透明质酸钠能促使上皮细胞迁移，而使伤口愈合。在兔角膜上皮细胞的实验中，0.1% 重量的透明质酸钠溶液实现了上皮细胞迁移的增加。

透明质酸或透明质酸钠也导致伤口更快、更好地愈合，也就是说在角膜上皮损伤或角膜灼伤病例中，疤痕形成较少。

- 有关透明质酸促进损伤愈合的确切运作机制尚未阐明。是通过周围细胞有效血液循环的解释显得可能性不大，但有多种不同观点，集中在对参与炎症过程的细胞的作用上。

最后，依赖于剂量，透明质酸显示对氧自由基所导致的细胞损伤具有保护作用。氧自由基减缓伤口的愈合过程，由此在炎症进程中起决定性作用。

- 透明质酸或透明质酸盐具有的抗炎效果以及透明质酸或透明质酸盐所提供的免受氧化基团伤害的保护作用，与使用本发明方法生产的药用组合物中具有肝素活性的粘多糖具有的抗炎作用以协同关系互相配合。

- 药用组合物的非牛顿流体性状，这是由制成的溶液、凝胶剂、糊剂或软膏中的透明质酸或透明质酸盐进一步产生的，除具有极佳的增滑和润滑效果外，还提供对眼角膜极佳的粘附性。Sicca 综合症中存在的眼部机械性刺激被显著减弱或消除。另外，非牛顿学流体的特性改善了药用组合物对眼角膜的粘附，使炎症过程能够更快地治愈。

根据另一较佳的实施例，透明质酸和/或透明质酸盐的分子量介于约 50,000 到 10,000,000 道尔顿，优选从约 250,000 到 5,000,000 道尔顿。特别好的情况是透明质酸或透明质酸盐的分子量从约 500,000 到 4,000,000 道尔顿。非常好

的情况是透明质酸或透明质酸盐具有约 1,500,000 到 3,500,000 道尔顿的分子量。

- 5 高分子量的透明质酸或透明质酸盐，例如透明质酸钠能在低浓度水平时提供高粘弹性值。存在于溶液中的分子链是以缠结构形随机排列的。在眼睑运动施加的剪切力的影响下，大分子之间基本平行地取向。这种在剪切力影响下形成的三维结构的改变被认为是形成极佳的粘弹性的决定因素。

眼睑睁开后，药物覆盖了眼睑下暴露的角膜表面，并且由于透明质酸盐高水结合性，还起到防止蒸发的保护作用。这对于眼部泪液分泌量减少的干眼综合症是特别的优势。

- 10 粘多糖的肝素活性范围宜在约 200I.U./ml 到 100,000I.U./ml，最好是约 1,000I.U./ml 到 50,000I.U./ml。优选肝素活性范围从约 1,200I.U./ml 到 10,000I.U./ml。非常优选肝素活性范围从约 1,300I.U./ml 到 5,000I.U./ml。

在这方面肝素活性是根据 Pharmacopoea Europaea 1997 版确定的。单位“I.U./ml”是“国际单位/毫升”的缩写。

- 15 粘多糖的肝素活性可用任何适合测定肝素活性的方法测定。重要的是，人类肝素的活性和粘多糖肝素活性应采用同样的测试方法在同等测试条件下进行。

- 20 根据较佳的实施例，具有肝素活性的粘多糖是从以下组中选择的，包括：类肝素、人类肝素、动物肝素、重组肝素、化学修饰肝素、酶修饰肝素、短链肝素、低分子肝素、硫酸肝素、以及它们的混合物。

肝素的分子量通常介于约 5,000 到 30,000 克/毫升，最好是 6,000 到 20,000 克/毫升。

低分子肝素的分子量范围通常是约 4,000 到 8,000 克/毫升，可通过将天然肝素解聚获取，例如使用硝酸解聚。

- 25 应理解，使用本发明方法生产的药用组合物中，所有上面提及的具有肝素活性的粘多糖也可以对应的药理学相容的盐的形式被使用。

药物组合物中肝素活性的准确剂量是可变的，取决于要治疗的过敏所致眼部刺激的大小。

这种药用组合物适宜使用多种形式，如溶液、悬浮液、乳剂、凝胶剂、

软膏剂、糊剂、粉剂、颗粒剂或片剂。这种药用组合物宜作为眼科制剂，更适宜作为含有肝素的眼科制剂。

根据优选实施例，这种药用组合物是溶液形式，因此它可以作为例如滴眼剂或眼喷雾剂的形式施用于眼角膜表面。

- 5 应该理解，使用本发明的应用所生产的药用组合物可以是固体形式的，在使用之前，首先溶解在缓冲溶液之类的水溶液之中。在将固体溶解，例如溶解在缓冲水溶液中之后，这种溶液经无菌过滤，然后作为滴眼剂或眼喷雾剂施加于角膜。更理想的是，分别储存的固体和溶剂已经是无菌状态，这样就免去了溶液制成后的无菌过滤。这样，使用者在配制好混合物或溶液后就可以直接使用药物组合物了。

- 10 当制备固体形态的药物组合物，诸如粉剂、微粒剂、颗粒剂或片剂时，使用本发明的应用所生产的药物组合物宜包括肝素钠和/或肝素钾，以及透明质酸和/或透明质酸钠，因为这些化合物极易溶于水。在使用之前，例如肝素钠和透明质酸先按预期质量比混合在一起，边加水或水性缓冲溶液进行溶解，
- 15 然后进行无菌过滤。

原则上，使用本发明的应用所生产的药物组合物也可以眼用片剂的形式引入结膜囊中。眼用片剂在泪液作用下迅速溶解。

然而，本发明的药物组合物更宜用作滴眼剂或眼喷雾剂。

- 20 当以眼用软膏或眼用凝胶剂的形式制备本发明的药物组合物时，活性物质被制备在例如凡士林或石蜡中，含有或不含附加的乳化剂，例如胆固醇、羊毛脂、羊毛脂醇、鲸蜡醇之类。

- 25 根据权利要求 1 到权利要求 8 所述的本发明应用所生产的药物组合物，尤其适宜用来治疗眼科疾病，包括以下一组疾病：Sicca 综合症、过敏性鼻-结膜炎、遗传性过敏性角化性结膜炎、过敏性角化性结膜炎、巨乳头状结膜炎、结膜蛻皮症、巩膜外层炎（例如周期性巩膜外层炎）、暂时性局限性巩膜外层炎、巩膜炎、眼球囊炎、Sjö gren 综合症、以及上述疾病的混合型。

实施例 1

2, 000 国际单位肝素钠

1.0 毫克透明质酸钠，分子量： $1.5 \times 10^6 - 3.5 \times 10^6$ 道尔顿

2.0 毫克磷酸二氢钠二水合物

12.0 毫克磷酸氢二钠十二水合物

27.0 毫克山梨醇

加至 1.0 毫升，注射用水

5 实施例 2

4, 000 国际单位肝素钠

1.0 毫克透明质酸钠，分子量： $1.5 \times 10^6 - 3.5 \times 10^6$ 道尔顿

2.0 毫克磷酸二氢钠

12.0 毫克磷酸氢二钠十二水合物

10 27.0 毫克山梨醇

加至 1.0 毫升，注射用水