[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61F 2/14

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98804137.5

[43]公开日 2000年5月3日

[11]公开号 CN 1251979A

[22]申请日 1998.3.18 [21]申请号 98804137.5
[30]优先权
[32]1997.3.18 [33]US [31]08/819,255
[86]国际申请 PCT/US98/05320 1998.3.18
[87]国际公布 WO98/41171 英 1998.9.24
[85]进入国家阶段日期 1999.10.13
[71]申请人 麦尔斯·A·加林
地址 美国纽约
共同申请人 约瑟夫·C·萨拉莫尼
斯坦利·C·伊斯雷尔
[72]发明人 麦尔斯·A·加林
约瑟夫·C·萨拉莫尼
斯坦利·C·伊斯雷尔

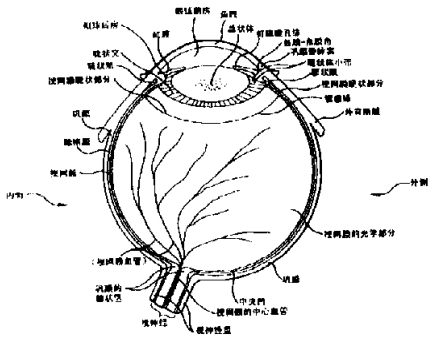
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书5页 说明书16页 附图页数3页

[54]发明名称 在眼球前房中药物的控制释放

[57]摘要

本发明涉及一种组合物，它能够在眼科手术过程中保持眼球前房结构的完整性，由此来保护形成的组织并且使位于眼球前房的部位免受潜在的损害，同时提 供药物的持续释放，其中所述的药物包括缩瞳药、散瞳药或麻醉剂。



ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 用于眼科手术的组合物，它含有粘弹性聚合物和有效量的麻醉剂。

2. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是酸性的，麻醉剂是碱性的。

3. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是阴离子，麻醉剂是阳离子。

4. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物和麻醉剂形成粘弹性聚合物-麻醉剂络合物。

5. 用于眼科手术的组合物，它含有粘弹性聚合物、麻醉剂和药物，其中该粘弹性聚合物、麻醉剂和药物形成离子型粘弹性聚合物-麻醉剂-药物络合物，其中该药物选自于缩瞳药和散瞳药。

6. 根据权利要求 5 的组合物，其中该缩瞳药和散瞳药选自于下组中：阿托品、毛果云香碱、苯福林、异毛果云香碱、乙酰胆碱、硫酸阿托品、盐酸毛果云香碱、盐酸苯福林、氯化乙酰胆碱、盐酸毛果云香碱和盐酸异毛果云香碱。

7. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物选自于下列组中：一种或多种玻璃酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、羧甲基纤维素、乙酰肝素、肝素、硫酸角质素、羧甲基羟乙基纤维素、硫酸纤维素、磷酸纤维素、羧甲基瓜尔胶、羧甲基羟丙基瓜尔胶、黄原胶、盖兰胶、威兰胶、哈姆散胶、琼脂糖、藻酸盐类、刺突胶、果胶、阿拉伯树胶、黄耆树胶、角叉菜胶、淀粉磷酸盐类、淀粉琥珀酸盐类、葡萄糖胺聚糖类、多糖类、多肽类、以及丙烯酰胺、N-聚乙烯吡咯烷酮、二甲基丙烯酰胺、丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸酐、聚乙烯磺酸、苯乙烯羧酸、2-丙烯酰-2-甲基戊基磺酸、乙烯磷酸和 2-甲基丙酰氧基氧乙磺酸的聚合物和共聚物。

8. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物选自于下列组中：一种或多种玻璃酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、羧甲基纤维素、

乙酰肝素、肝素、硫酸角质素、羧甲基羟乙基纤维素、硫酸纤维素、磷酸纤维素、羧甲基瓜尔胶、羧甲基羟丙基瓜尔胶、黄原胶、盖兰胶、威兰胶、哈姆散胶、琼脂糖、藻酸盐类、刺突胶、果胶、阿拉伯树胶、黄耆树胶、角叉菜胶、淀粉磷酸盐类、淀粉琥珀酸盐类、葡萄糖胺聚糖类、多糖类、多肽类、以及丙烯酰胺、N-聚乙烯吡咯烷酮、二甲基丙烯酰胺、丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸酐、聚乙烯磺酸、苯乙烯羧酸、2-丙烯酰-2-甲基戊基磺酸、乙烯磷酸和 2-甲基丙酰氧基氧乙磺酸的聚合物和共聚物。

9. 根据权利要求 1 的组合物，其中该麻醉剂选自于下列组中：利多卡因、丙对卡因、丁卡因、非那卡因、纳衣卡因、可卡因、丁氧卡因、丁哌卡因、布大卡因、丁苯胺卡因、丁氧卡因、卡铁卡因、环甲卡因、地布卡因、二甲卡因、衣铁卡因、福卡因、己卡因、羟基丁卡因、高卡因、卡波卡因、甲丙卡因、间丁氧卡因、麦替卡因、奥他卡因、凹索卡因、羟乙卡因、对乙氧卡因、哌哌卡因、哌啶卡因、匹多卡因、普鲁卡因、普鲁派奴卡因、丙胺卡因、丙氧卡因、右旋可卡因、吡咯卡因、罗哌卡因、甲苯卡因、三卡因和三甲卡因。

10. 根据权利要求 5 的组合物，其中其中该麻醉剂选自于下列组中：利多卡因、丙对卡因、丁卡因、非那卡因、纳衣卡因、可卡因、丁氧卡因、丁哌卡因、布大卡因、丁苯胺卡因、丁氧卡因、卡铁卡因、环甲卡因、地布卡因、二甲卡因、衣铁卡因、己卡因、羟基丁卡因、高卡因、卡波卡因、甲丙卡因、间丁氧卡因、麦替卡因、奥他卡因、凹索卡因、羟乙卡因、对乙氧卡因、哌哌卡因、哌啶卡因、匹多卡因、普鲁卡因、普鲁派奴卡因、丙胺卡因、丙氧卡因、右旋可卡因、吡咯卡因、罗哌卡因、甲苯卡因、三卡因和三甲卡因。

11. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是利多卡因。

12. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是利多卡因。

13. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻

醉剂是丁卡因。

14. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是丁卡因。

15. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是丙美卡因。

16. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是丙美卡因。

17. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是非那卡因。

18. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是非那卡因。

19. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是可卡因。

20. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是可卡因。

21. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是纳衣卡因。

22. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸，麻醉剂是纳衣卡因。

23. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸利多卡因。

24. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸利多卡因。

25. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸丙美卡因。

26. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸丙美卡因。

27. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸非那卡因。

28. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸非那卡因。

29. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸可卡因。

30. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸可卡因。

31. 根据权利要求 1 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸纳衣卡因。

32. 根据权利要求 5 的组合物，其中该粘弹性聚合物是玻璃酸钠，麻醉剂是盐酸纳衣卡因。

33. 根据权利要求 5 的组合物，其中络合物选自于下列组中：阿托品-利多卡因-玻璃酸盐、阿托品-丙美卡因-玻璃酸盐、阿托品-丁卡因-玻璃酸盐、阿托品-非那卡因-玻璃酸盐、阿托品-可卡因-玻璃酸盐、阿托品-纳衣卡因-玻璃酸盐、阿托品-利多卡因-硫酸软骨素、阿托品-丙美卡因-硫酸软骨素、阿托品-丁卡因-硫酸软骨素、阿托品-非那卡因-硫酸软骨素以及阿托品-纳衣卡因-硫酸软骨素。

34. 根据权利要求 5 的组合物，其中该络合物选自于下列组中：乙酰胆碱-利多卡因-玻璃酸盐、乙酰胆碱-丙美卡因-玻璃酸盐、乙酰胆碱-丁卡因-玻璃酸盐、乙酰胆碱-非那卡因-玻璃酸盐、乙酰胆碱-可卡因-玻璃酸盐、乙酰胆碱-纳衣卡因-玻璃酸盐、乙酰胆碱-利多卡因-硫酸软骨素盐、乙酰胆碱-丙美卡因-硫酸软骨素盐、乙酰胆碱-丁卡因-硫酸软骨素盐、乙酰胆碱-非那卡因-硫酸软骨素盐和乙酰胆碱-纳衣卡因-硫酸软骨素盐。

35. 根据权利要求 5 的组合物，其中该络合物选自于下列组中：毛果云香碱-利多卡因-玻璃酸盐、毛果云香碱-丙美卡因-玻璃酸盐、毛果云香碱-丁卡因-玻璃酸盐、毛果云香碱-非那卡因-玻璃酸盐、毛果云香碱-可卡因-玻璃酸盐、毛果云香碱-纳衣卡因-玻璃酸盐、毛果云香碱-利多卡因-硫酸软骨素盐、毛果云香碱-丙美卡因-硫酸软骨素盐、毛果云香碱-丁卡因-硫酸软骨素盐、毛果云香碱-非那卡因-硫酸

软骨素盐和毛果云香碱-纳衣卡因-硫酸软骨素盐。

36. 一种在手术过程中保持眼球前房结构完整同时提供麻醉的方法，它包括给需要治疗的患者使用粘弹性聚合物和治疗有效量的麻醉剂。

说　明　书

在眼球前房中药物的控制释放

本发明涉及组合物，它含有粘弹性聚合物和缩瞳药或散瞳药，该组合物能够在眼科手术过程中保持眼球前房的结构完整，由此保护形成和连接前房部分的组织免受潜在的损伤，并同时提供缩瞳药或散瞳药的持续释放。本发明也提供了组合物，其中缩瞳药或散瞳药持续释放是通过微胶囊或共聚物的微球来调节的。本发明还涉及组合物，它含有粘弹性聚合物-麻醉剂络合物，该络合物能够维持眼球前房的完整并同时提供非渗透性麻醉剂的持续释放。

维持眼睛前房部分的完整可以使眼科手术中在小区域进行的精密操作更容易。

可控制的一个部分是眼睛的前房。如图 1 所示，前房位于角膜和虹膜之间。紧靠虹膜之后的是晶状体，置于前房和较大的玻璃体之间的晶状体充满玻璃体液。维持眼睛结构完整能够使手术过程中损伤内皮和/或虹膜的危险最小。把粘弹性物质如玻璃酸钠、硫酸软骨素、羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素引入前房能够防止房室在手术过程中萎陷。

可控制的另一个部分是瞳孔的大小。在白内障手术中，最理想的是瞳孔的膨胀，这样可以使穿过晶状体简单化并且使得眼球后房植入体的插入更容易。为了该目的，现在已经使用了各种散瞳药如阿托品（一种胆碱能阻断剂）、苯福林（一种肾上腺素刺激素）和前列腺素抑制剂，并且到目前为止主要是通过外用给药。

相反地，在屈光性植入体和第二种无晶状体的植入体中，为了减少虹膜的损伤，避免前面的粘连，防止虹膜的翻转并且促进植入体更适当定位，较小（缩瞳）的瞳孔是理想的。目前可外用的毛果云香碱和氯化氨甲酰胆碱（胆碱能刺激剂）和毒扁豆碱、溴化癸二胺苯脂、碘化二乙氧膦酰硫胆碱和异氟磷（胆碱酯酶抑制剂）已用于该目的。

但是，在手术过程中，在睁开的眼睛中，局部药剂的功效下降了。稀释和流掉妨碍了有效药剂的持续性高剂量。甚至直接引入缩瞳药如氯化乙酰胆碱或氯化氨甲酰胆碱也不能提供长期作用并且经常需要向睁开的眼睛中反复给药。

以前为了达到长期保持有效药物含量已经使用了药物的持续释放技术，使用全身或经皮给药，或者在眼外放置生物侵蚀释放装置。目前已经使用了这类装置用来控制青光眼患者的眼内压。但是，在本发明之前，没有设计出把散瞳药或缩瞳药持续释放同时保持眼球前房结构完整的方法。

局部麻醉是眼科手术的主要手段。现已使用外用剂来麻醉角膜和结膜，并且已经使用渗入性麻醉来创建眼科手术中必需的感觉麻醉和自动运动不能。当注射到肌肉区，这些药剂麻醉了外眼肌肉的睫状神经节、传入神经和运动神经分布。但是，由肌肉和血管损伤引起的眼球后的出血是这种麻醉形式的潜伏综合症，它会妨碍手术步骤的进行。更严重的是，可能发生穿破眼球、损伤视神经和甚至使整个视觉丧失。而且，对麻醉剂的全身吸收会引起癫痫发作、呼吸问题甚至死亡。

为了避免这些潜伏的综合症，已经使用皮下（subtenous）注射、结膜下注射和直接向一种或多种眼外肌肉渗透来进行渗透麻醉。在有许多不方便的同时，这种途径已经降低了潜伏的与麻醉有关的综合症，但是也带来了其自身的危险，如球结膜水肿、结膜下或眼带下出血以及不完全的感觉和运动麻醉，尤其是在睫状体和虹膜的手术过程中。

随着作为主要途径的囊外白内障手术的危险，现已出现了不同类的麻醉需求。当为了使眼球固定而在手术步骤中使用仪器时，对运动麻醉的需求已经降低。对具有疼痛的束带缝术的需求几乎已经消除。仍然保留的是对预防疼痛特别是由虹膜操作所引起的疼痛的需求。在本文中已经使用了直接放入眼球前房的房内麻醉。

房内麻醉的使用是有效的，但是需要经常性的麻醉滴注，尤其是

在其他步骤中包括的手术时间并且为了安全不能加入另外的物质。而且，常规麻醉溶液一般穿过手术部位、通过正常的流出道并且穿过虹膜和睫状体表面而从眼睛中迅速排出。

理想的是一种持续释放系统，它既保持了麻醉的存在又同时减少房内放置和迅速通过上述通道丧失的手术作用。更理想的是这样的药物释放系统，即该药物释放系统是在麻醉剂释放的过程中、在整个时间内麻醉剂更均匀地释放并控制与麻醉剂离子和眼泪中存在离子之间所形成的平衡有关的渗透压的过程中完成的。

本发明涉及组合物，该组合物可以用来保持眼球前房结构完整并提供缩瞳药或散瞳药和/或麻醉化合物的持续释放。在本发明的各种实施方案中，本发明的组合物含有粘弹性聚合物，其中通过离子作用来调节缩瞳药、散瞳药和/或麻醉剂的持续释放。在本发明的又一个实施方案中，通过微胶囊或共聚物的微粒来调节缩瞳药、散瞳药和/或麻醉剂的持续释放。在优选的实施方案中，本发明的组合物既可以用来提供缩瞳药、散瞳药和/或麻醉剂的快速释放又可以较慢地持续释放。

图 1.Clemente,1978，在“Anatomy”,Lea 和 Fibiger,Philadelphia,图 501。

图 2.在有或没有粘弹性聚合物-药物络合物存在下，由含水体液的正常循环率所引起的眼球前房中缩瞳药或散瞳药的稀释作用。曲线A表示在生理盐水中未结合药物=0.0500 摩尔/升；曲线 B 表示在生理盐水中未结合药物=0.025 摩尔/升加粘弹性聚合物-药物络合物=0.0500 当量/升；以及曲线 C 表示在生理盐水中粘弹性聚合物-药物络合物=0.100 当量/升。

图 3.在有或没有麻醉剂-粘弹性聚合物络合物存在下，由含水体液的正常循环率所引起的眼球前房中麻醉剂利多卡因的稀释作用：曲线 A 表示在生理盐水中未结合的麻醉剂=0.0085 摩尔/升；曲线 B 表示在生理盐水中未结合的麻醉剂=0.049 摩尔/升加麻醉剂-粘弹性聚合物络合物=0.150 当量/升；以及曲线 C 表示在生理盐水中麻醉剂-粘弹性聚合物络合物=0.348 当量/升。

为了清楚地说明，不是用来限定，把本发明的详细说明分成下列部分：

（1）粘弹性聚合物；

（2）缩瞳药；

（3）散瞳药

（4）麻醉剂；

（5）本发明的组合物；以及

（6）使用本发明组合物的方法。

本发明提供了组合物，它含有粘弹性聚合物类，它们包括但不限定为下列粘弹性聚合物的阴离子盐类和游离酸形式：玻璃酸（玻璃酸盐）、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、羧甲基纤维素、硫酸乙酰肝素、肝素、硫酸角质素、羧甲基羟丙基纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、硫酸纤维素、磷酸纤维素、羧甲基瓜尔胶、羧甲基羟丙基瓜尔胶、羧甲基羟乙基瓜尔胶、黄原胶、盖兰胶（gella gum）、威兰（welan）胶、哈姆散（rhamsan）胶、琼脂糖、藻酸盐、刺突胶（furcellaran）、果胶、阿拉伯树胶、黄耆树胶、角叉菜胶、淀粉磷酸盐类、淀粉琥珀酸盐类、葡萄糖胺聚糖类、多糖类、多肽类、阴离子型多糖类、阴离子蛋白质类和阴离子多肽类、阴离子聚丙酰胺、阴离子聚-N-乙烯吡咯烷酮、阴离子聚二甲基丙烯酰胺、以及丙烯酰胺、N-乙烯吡咯烷酮、二甲基丙烯酰胺、丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸酐、乙烯磺酸钠、2-丙烯酰-2-甲基-丙磺酸、乙烯磷酸和2-甲基丙酰基氧基乙磺酸的聚合物和共聚物。非离子化游离基形式的上述化合物类可以起到酸性聚合物类的作用；离子化形式的化合物类可以起到聚合性阳离子的作用。

本发明粘弹性聚合物类的分子量范围在50,000到8,000,000道尔顿，取决于聚合物的选择，所选择的聚合物是已经证实可眼用的商业上可获得的聚合物。例如，对玻璃酸盐常用的是1,000,000到5,000,000道尔顿的平均分子量，而对于羟丙基甲基纤维素常用的是平均分子量大于80,000道尔顿。例如，在眼科手术中玻璃酸钠的常用分子量是5,000,000道尔顿。粘弹性聚合物的浓度可以在1mg/ml到

60mg/ml，优选 5mg/ml 到 30mg/ml 之间变化。粘弹性聚合物的粘度可以在 1000 厘沲到 60,000 厘沲之间变化，对羟丙基甲基纤维素优选在 2,500 厘沲到 5,500 厘沲之间而对于玻璃酸钠优选在 20,000 到 40,000 厘沲之间。这种粘性不仅能够将聚合物通过注射或挤压导入眼中，而且足够粘在眼房中，并不容易脱落，保持结构完整，容易洗脱。本发明的粘弹性聚合物类还是水溶性的并能够随时间洗掉。

本发明提供了组合物，它含有缩瞳药，这些缩瞳药包括但不限定为毛果云香碱、异毛果云香碱、盐酸毛果云香碱、硝酸毛果云香碱、盐酸异毛果云香碱、硝酸异毛果云香碱、氯化氨甲酰胆碱、毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、亚硫酸毒扁豆碱、溴化癸二胺苯脂、碘化二乙胺膦酰硫胆碱和氯化乙酰胆碱。优选的药剂是毛果云香碱和异毛果云香碱族化合物的成员。

本发明的缩瞳药可以中性或者带电、阳离子形式使用，这取决于组合物所提供的持续释放药物的性质。在上面名单中，认为是碱性的药物包括：毛果云香碱、异毛果云香碱和毒扁豆碱；认为是疏水性的药物包括：毛果云香碱、异毛果云香碱和毒扁豆碱；以及认为阳离子型的药物包括：溴化癸二胺苯脂、碘化二乙胺膦酰硫胆碱、盐酸毛果云香碱、硝酸毛果云香碱、盐酸异毛果云香碱、硝酸异毛果云香碱、氯化氨甲酰胆碱、硫酸毒扁豆碱、氯化乙酰胆碱和亚硫酸毒扁豆碱。

本发明提供的组合物含有散瞳药，所述的散瞳药包括但不限定为：阿托品、硫酸阿托品、盐酸阿托品、甲基溴化阿托品、甲基硝酸阿托品、粘酸阿托品、N-氧阿托品、苯福林、盐酸苯福林、羟苯丙胺、氢溴酸羟苯丙胺、盐酸羟苯丙胺、碘化羟苯丙胺、环戊醇胺酯、盐酸环戊醇胺酯、后马托品、氢溴酸后马托品、盐酸后马托品、甲基溴化后马托品、东莨菪碱、氢溴酸东莨菪碱、盐酸东莨菪碱、甲基溴化东莨菪碱、甲硝东莨菪碱、N-氧东莨菪碱、托品酰胺、氢溴酸托品酰胺和盐酸托品酰胺。优选药物为阿托品族和苯福林族的化合物类。

本发明的散瞳剂可以中性或者带电、阳离子形式使用，这取决于组合物所提供的持续释放药物的性质。在上述所列单子中，被认为是

碱性的药剂包括：阿托品、苯福林、羟苯丙胺、环戊醇胺酯、后马托品、东莨菪碱和托品酰胺；被认为是疏水性的药剂包括阿托品、苯福林、羟苯丙胺、环戊醇胺酯、后马托品、东莨菪碱和托品酰胺；以及被认为是阳离子型的药剂包括硫酸阿托品、盐酸阿托品、甲基溴化阿托品、甲硝阿托品、粘酸阿托品、N-氧阿托品、盐酸苯福林、碘化羟苯丙胺、氢溴酸羟苯丙胺、盐酸环戊醇胺酯、氢溴酸后马托品、盐酸后马托品、甲溴后马托品、氢溴酸东莨菪碱、盐酸东莨菪碱、甲溴东莨菪碱、甲硝东莨菪碱、N-氧东莨菪碱、托品酰胺和氢溴酸托品酰胺。

本发明提供的组合物含有麻醉剂，这些麻醉剂是阳离子型电荷（阳离子铵盐）或潜在的阳离子型电荷（不带电荷的氨基），这类药剂有利多卡因、丙对卡因、丁卡因、非那卡因、纳衣卡因、可卡因、丁氧卡因、丁哌卡因、布大卡因、丁苯胺卡因、丁氧卡因、卡铁卡因、环甲卡因、地布卡因、二甲卡因、衣铁卡因、福卡因（formcaine）、己卡因、羟基丁卡因、高卡因、卡波卡因、甲丙卡因、间丁氧卡因、麦替卡因、奥他卡因、凹索卡因、羟乙卡因、对乙氧卡因、吡哌卡因、哌啶卡因、匹多卡因（pfilocaine）、普鲁卡因、普鲁派奴卡因、丙胺卡因、丙氧卡因、右旋可卡因（pseudocaine）、吡咯卡因、罗哌卡因、甲苯卡因、三卡因和三甲卡因。优选利多卡因，丙美卡因和丁卡因。

本发明的麻醉剂可以中性、不带电荷的形式或者带电的阳离子形式使用，这取决于组合物所提供的持续释放药物的性质。在上述单子中，所有的中性化合物包括伯氨基、仲氨基和/或叔氨基，而带电的阳离子型基团包括通过用相应的酸把伯、仲或叔氨基质子化的所述氨基的盐酸盐、硝酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、丁酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。中性氨基麻醉剂包括利多卡因、丙对卡因、丁卡因、非那卡因、纳衣卡因、可卡因、丁氧卡因、丁哌卡因、布大卡因、丁苯胺卡因、丁氧卡因、卡铁卡因、环甲卡因、地布卡因、二甲卡因、衣铁卡因、福卡因、己卡因、羟基丁卡因、高卡因、卡波卡因、甲丙卡因、间丁氧卡因、麦替卡因、奥他卡因、凹索卡因、羟乙卡因、对

乙氧卡因、吡哌卡因、哌啶卡因、匹多卡因、普鲁卡因、普鲁派奴卡因、丙胺卡因、丙氧卡因、右旋可卡因、吡咯卡因、罗哌卡因、甲苯卡因、三卡因和三甲卡因。通过把上述药剂与酸类如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、丁酸、乙酸。柠檬酸和酒石酸质子化制得带电的阳离子型麻醉剂。

本发明提供了组合物，该组合物能够提供如上所述的缩瞳药、散瞳药和/或麻醉剂的持续释放，其中药剂的释放是通过下列方式调节的：（1）离子（包括酸-碱）反应；（2）微胶囊；或者（3）共聚物的微粒。该组合物也提供了维持眼球前房结构完整的方法。

在第一个非限定型的实施方案中，本发明提供了组合物，其中它是通过药剂和粘弹性聚合物之间的离子反应来实现缩瞳药或散瞳药的持续释放。在具体的实施例中，组合物可以含有阴离子型粘弹性聚合物和阳离子型缩瞳药或散瞳药，在这种情况下，当把该组合物放入眼睛时，组合物中的阳离子型药剂可以通过与内源钠离子或钾离子或其它天然存在的阳离子置换来释放。在一个特殊的非限定型的实施方案中，该阴离子型粘弹性聚合物可以是玻璃酸钠，而阳离子型药剂可以是散瞳药硫酸阿托品，在制备该组合物时，在透析后存在少量的玻璃酸钠时，使用过量的硫酸阿托品来除去硫酸钠（和硫酸氢钠）。该方法可以重复几次来制备高纯度的玻璃酸阿托品。在另外一个特殊的非限定型实施方案中，阴离子型的粘弹性聚合物可以是硫酸软骨素，而阳离子药剂可以是缩瞳药毛果云香碱，它们可以通过硫酸软骨素钠与盐酸毛果云香碱反应结合。在又一特殊的非限定型实施方案中，在玻璃酸钠和盐酸苯福林之间的离子交换反应是有效的，产物为玻璃酸苯福林。

在第二类非限定型的实施方案中，本发明提供了组合物，其中通过药剂和粘弹性聚合物之间的离子酸-碱反应实现缩瞳药或散瞳药的持续释放。在特殊的实施例中，组合物可以含有酸性粘弹性聚合物和碱性缩瞳药或散瞳药，在这种情况下，当把该组合物放置在眼睛的大约中性 pH 环境时，它将通过药物与存在阳离子的离子置换来提供改缩

瞳药或散瞳药相对缓慢的释放。在一个特殊的非限定型的实施方案中，该酸性粘弹性聚合物酸可以是玻璃酸，而碱性药剂可以是散瞳药阿托品。当这两种化合物在组合物中组合时，可以形成聚合的玻璃酸阿托品盐。在另外一个特殊的非限定型的实施方案中，玻璃酸可以与碱性缩瞳药毛果云香碱在5到50℃温度的水中反应（其中的毛果云香碱被多元酸质子化并且变成为粘弹性聚合物的盐），接着透析或超滤以除去未反应的毛果云香碱。然后所得到的玻璃酸毛果云香碱可以选择性地灭菌并为使用调节到适当的pH和渗克分子浓度（例如，但不限定为，pH的范围在6.8和7.8之间，优选7.2和7.4之间，而渗克分子浓度为285±55mOsm/kg，并优选在290和320mOsm/kg之间），或者可以通过真空干燥或通过冷冻干燥回收。在本发明的又一个特殊的非限定型实施方案中，玻璃酸可以与散瞳药苯福林在水溶液中反应，使用过量的苯福林，接着透析，得到玻璃酸苯福林。

在一个涉及从眼球前房持续释放缩瞳药或散瞳药的实施例中，图2描述了三种典型的条件，使用的是310微升体积的含水体液并且含水体液循环率为每分钟1.5微升（Schoenwald, 1993, “眼科药物运送的药物动力学”（第10章），载于眼科药物运送的生物制药学，CRC出版公司，Boca Raton, Fl.）。给出的未结合药物的单位是每升的摩尔数，给出的粘弹性聚合物的单位是每升的当量单位，这将描述任何粘弹性聚合物和任何缩瞳药或散瞳药。

在图2中，曲线A表示未结合的药物，其中在由于含水体液所引起的眼睛的稀释后6小时，0.0500摩尔/升的浓度减少到0.0084摩尔/升。图2的曲线B表示一种未结合药物（没有粘弹性聚合物存在）和离子-络合的（键）药物-粘弹性聚合物的组合。在该曲线中，该粘弹性聚合物-药物络合物具有一个预定的共同结合系数 5×10^{-2}（Hayakawa等，1983, 微分子16: 1642）。该值是羧甲基纤维素（作为阴离子型粘弹性聚合物）与亲水性的十二烷基三甲基铵离子测定的。从曲线B中可以看出，未结合药物的初始浓度为每升0.0500摩尔，在含水体液6小时后，每升0.0340摩尔的药物保留在前房室中。6小

时后，该最终浓度比所观察到的未结合药物的最终浓度大 4 倍多。

图 2 中的曲线 C 表示离子络合的（结合）药物-粘弹性聚合物，其中在眼睛中 6 小时后，由于含水体液的循环的原因，每升 0.100 当量的初始浓度（产生相当于每升 0.500 摩尔初始浓度的未结合药物）减少到每升 0.0354 摩尔。该最终浓度比未结合药物的最终浓度大 4 倍多，并且稍微大于曲线 B 中的最终浓度。在该曲线中，该粘弹性聚合物具有一个预定的共同结合系数 5×10^{-2}（Hayakawa 等，1983，微分子学 16：1642）。

这样，从图 2 中可以看出离子络合的缩瞳药或散瞳药/聚合物络合物的两种条件清楚地证实与未结合的药物相比在眼球前房中药物随时间持续释放的作用。

在第三类非限定型的实施方案中，本发明提供了组合物，它含有在水介质中可溶的或可膨胀并优选可生物降解的微胶囊，它自身含有缩瞳药或散瞳药，其中当微胶囊缓慢地溶解、崩解或膨胀时，该药物可以随时间释放。一般地，这种微胶囊理想地是小于光的波长从而防止光的散射和损伤视力。在该步骤中，在形成微胶囊的过程中，把选择的药物结合到微胶囊中。因为微胶囊的粘度一般较低，可以加入粘弹性聚合物来维持前房室。

可溶性微胶囊可以来自本身可生物降解的聚合物类，如聚-DL-丙交酯或聚-DL-丙交酯-共（CO）-乙交酯，它们可以干燥形式被制成含有适当药物的微胶囊（Clarke 等，1994，聚合物预印本 35(2):73）。或者，可溶性微胶囊可以来自 pH 敏感的聚合物类，其中 pH 变化可引起该微胶囊的膨胀，形成药物的持续释放系统。这类 pH 敏感的聚合物的例子有聚(L)-赖氨酸-alt-对苯二酸，它在 pH 值大于 6 时膨胀（Makino 等，1994，《聚合物预印本》35：54）。含有缩瞳药或散瞳药的生物降解微胶囊可以用一段时间后降解的聚合物类如聚丙交酯或聚丙交酯-共（CO）-乙交酯制得。

在第四类非限定型实施方案中，本发明提供了组合物，它含有带缩瞳药或散瞳药的可溶性共聚物微粒，并且该药剂（以其未变化的形

式）被吸收进共聚物微粒的疏水部分（Arca 等，1994，《聚合物预印本》35: 71）。在平衡的时候，疏水药物如苯福林可以放置在共聚物胶粒之中或之外。当把该制剂放置在眼睛的前房室时，同时除去外用药剂，内部的药剂可以缓慢地释放。在特性上，这类共聚物微粒可以优选是亲水性-疏水性或亲水性-疏水性-亲水性。优选，该亲水性阻断剂来自环氧乙烷而疏水性阻断剂来自环氧丙烷（环氧乙烷-环氧丙烷-环氧乙烷阻断共聚物可以 Pluronic 或 Ploxamer 的商标名购得）。含有共聚物微粒的组合物可以与粘弹性聚合物如羟丙基甲基纤维素混合从而可以保持前房室的结构稳定。

本发明还提供含有多种缩瞳药、散瞳药和/或麻醉剂以及它们的任意组合的组合物。

在该组合物中缩瞳药或散瞳药的存在量可以是能够产生所需治疗效果的用量；即，对所需时间所需的瞳孔大小。这种药物用量可变化，但对本领域的普通技术人员使用已知的剂量-反应关系很容易地测定。缩瞳药或散瞳药的浓度可以在 0.001mg/ml 到 20mg/ml 之间变化，优选 0.025mg/ml 到 10mg/ml 之间变化。作为一个特殊的非限定型的实施例，其中缩瞳药是氯化乙酰胆碱，聚合物/药物络合物制剂可以用氯化乙酰胆碱的溶液与玻璃酸乙酰胆碱制得，而乙酰胆碱的浓度可以是 10mg/ml 而渗透性可以用甘露糖醇调节到 305mOsm/kg。作为另一个特殊的非限定型实施例，使用散瞳药硫酸阿托品，可以制得含有硫酸阿托品的玻璃酸阿托品的溶液，其中阿托品的浓度可以是 0.3mg/ml 而渗透性可以用甘露糖醇调节到 305mOsm/kg。在该段前面的各实施例中，可以在无菌水中把阳离子药物与聚合物-药物络合物混合，然后用中性剂甘露糖醇调节渗透性。

本发明提供了能够持续释放如上所述的麻醉剂的组合物，其中麻醉剂的释放是通过粘弹性聚合物和麻醉药物之间的离子反应来调节的。该组合物也提供了保持眼球前房结构完整的方法。

在第五类非限定型实施方案中，本发明提供了组合物，其中麻醉剂的持续释放是通过麻醉剂与粘弹性聚合物之间的离子反应实现的。

在特殊的实施方案中，组合物可以含有阴离子粘弹性聚合物和阳离子麻醉剂，其中当把该组合物放置在眼睛上时，该组合物中的阳离子药剂可以通过置换内源钠或钾离子或其它天然存在的阳离子来释放的。在一个特殊的非限定型实施方案中，阴离子型的粘弹性聚合物可以是玻璃酸钠，阳离子药剂可以是盐酸利多卡因，其中在制备组合物时，在少量玻璃酸钠存在下用过量的盐酸玻璃酸钠除去氯化钠，随后透析。该方法可以重复几次来制备高纯度的玻璃酸利多卡因离子络合物。在另一个特殊非限定型的实施方案中，阴离子粘弹性聚合物可以是硫酸软骨素钠，阳离子药剂可以是麻醉剂盐酸丁卡因，它们可以通过硫酸软骨素钠与盐酸丁卡因的反应结合，得到硫酸软骨素钠丁卡因离子络合物。在又一个特殊的非限定型实施方案中，在玻璃酸钠和盐酸丙对卡因之间能够发生交换反应，得到玻璃酸丙对卡因离子络合物。

在第六类非限定型实施方案中，本发明提供了组合物，其中麻醉剂的持续释放是通过药剂和粘弹性聚合物之间的酸-碱离子反应实现的。在特殊实施方案中，组合物可以含有酸性粘弹性聚合物（以其游离酸形式）和碱性麻醉剂（以其中性氨基形式），其中当把该组合物放置到眼睛上时，该组合物通过药物从现存阳离子的离子置换将提供相对缓慢的麻醉剂的释放。在一个特殊的非限定型实施方案中，酸性粘弹性聚合物可以是玻璃酸，碱性药剂可以是中性麻醉剂利多卡因。当这两种化合物在组合物中通过酸碱反应结合时，可以形成聚合物的络合物玻璃酸利多卡因。在另外一个特殊的非限定型实施方案中，玻璃酸可以与碱性麻醉剂丙对卡因在 5 到 50℃ 的水中反应（其中丙对卡因被多元酸离子化并且形成粘弹性聚合物的盐），接着透析、过滤或超滤除去未反应的利多卡因。然后可以把所得到的玻璃酸利多卡因组合物或者杀菌并调节到使用所需的适当的 pH 和渗克分子浓度（例如，但不限定，当 pH 范围是在大约 6.8 和 7.8 之间，优选 7.2 和 7.4 之间，渗克分子浓度是 285±55mOms/kg，优选在 290 和 320mOms/kg 之间），或者可以通过真空干燥或冷冻干燥回收。在本发明的又一个

特殊的非限定型实施方案中，玻璃酸可以与麻醉剂丙对卡因在含水溶液中反应，使用过量的丙对卡因，接着过滤和透析，得到离子聚合物络合物玻璃酸丙对卡因。

在一个涉及麻醉剂持续释放的非限定型实施例中，图 3 描述了三种使用每分钟 1.5 微升的含水体液循环率的典型条件（Schoenwald, 1993, "眼药运送的药物动力学"（第 10 章）载于眼药运送的生物制药, CRC 出版公司, Boca Raton FL）。以每升摩尔数作未结合麻醉剂的单位，以每升当量单位作粘弹性聚合物的单位，它们将描述任意粘弹性聚合物与任意麻醉药物的结合。使用利多卡因作离例子，麻醉剂的总初始浓度为 0.0085 摩尔/升。

现已有报导利多卡因在 1 和 4μg/ml 的浓度之间能够结合血浆，有 60－80％的利多卡因与蛋白结合（ASTRA 制药公司产品信息单，利多卡因（盐酸利多卡因）。假设这种结合的性质是在阳离子利多卡因和血浆中阴离子基团之间的离子性结合，对利多卡因与阴离子聚合物来说，所计算的平衡系数将是 0.433。

在图 3 中，曲线 A 表示未结合的麻醉剂，其中由于含水体液的循环引起的在眼球前房的稀释 6 小时后（总体积为 0.8ml），初始浓度 0.00850 摩尔/升被降低到 0.00143 摩尔/升。利多卡因的浓度下降了 83％。

图 3 的曲线 B 表示未结合的利多卡因（不含粘弹性聚合物）和离子络合的（结合的）麻醉剂-粘弹性聚合物络合物的结合。在该曲线中，麻醉剂-粘弹性聚合物络合物具有可计算的平衡系数 0.433。从曲线 B 中，可以看出未结合麻醉剂的初始浓度 0.00490 摩尔/升和结合的麻醉剂浓度 0.150 当量/升（产生未结合利多卡因的初始浓度 0.00850 摩尔/升）在含水循环 6 小时后，前房室中保留了 0.00512 摩尔/升。利多卡因的浓度下降了 40％。但是，该最终浓度比 6 小时后观察到的未结合药物的最终浓度多 3.6 倍以上。

图 3 的曲线 C 表示使用 0.433 平衡系数的离子络合（结合）的麻醉剂粘弹性聚合物，其中因含水体液循环引起的在眼睛中稀释 6 小时

后，0.348 当量/升的初始浓度（产生 0.0085 摩尔/升未结合药物的初始浓度）减少到 0.00621 摩尔/升的利多卡因。该最终浓度表现为利多卡因浓度的一个合适的下降，即由初始浓度下降了 27%。另外，由麻醉剂-聚合物络合物产生的最终浓度比未结合麻醉剂的最终浓度大 4.3 倍以上，并且比麻醉剂-聚合物络合物存在时（曲线 B）未结合麻醉剂最终浓度大大约 17%。

这样，从图 3 可以看出，在眼球前房中，与未结合的麻醉剂相比，麻醉剂与粘弹性聚合物通过离子络合的两种情况清楚地证实随时间麻醉剂持续释放的效果。

本发明还提供了组合物，它含有多种麻醉剂和/或多种粘弹性聚合物。

组合物中麻醉剂的存在量可以是产生所需治疗效果的用量；即所需的麻醉剂的量。这种用量在不同药剂之间变化，但本领域普通技术人员可以使用已知的剂量反应关系很容易地决定。麻醉剂的浓度可以在 1mg/ml 到 50mg/ml 之间变化，优选在 5mg/ml 到 20mg/ml 之间变化。作为一个特殊的非限定型的实施例，其中麻醉剂是盐酸利多卡因，使用盐酸利多卡因与玻璃酸利多卡因的溶液可以制得麻醉剂-聚合物的络合物制剂，其中利多卡因的浓度可以是 20mg/ml 而渗克分子浓度可用甘露糖醇调节为 305mOms/kg。作为又一个特殊的非限定型实施例，使用的是麻醉剂盐酸丁卡因，用含有盐酸丁卡因的玻璃酸丁卡因的溶液可以制得麻醉剂-聚合物的络合物，其中丁卡因的浓度可以是 5-20mg/ml，渗克分子浓度可用甘露糖醇调节到 305mOms/kg。作为另一个特殊的非限定型实施例，使用的是丙对卡因作麻醉剂，可以用含有盐酸丙对卡因的玻璃酸丙对卡因溶液制备麻醉剂－聚合物复合物制剂，其中丙对卡因的浓度可以是 5－20mg/ml 并且渗克分子浓度可用甘露糖醇调节为 305mOms/kg。在该段前面的实施例中，在无菌水溶液中可以把阳离子麻醉剂与聚合物-麻醉药物络合物混合，然后用中性剂甘露糖醇调节渗克分子浓度。在又一个特殊的非限定型实施例中，该麻醉剂-聚合物的络合物可以与另外的粘弹性聚合物溶液混合，并且使

用中性剂甘露糖醇调节渗克分子浓度。

本发明还提供了组合物，该组合物能够提供麻醉剂和缩瞳药或散瞳药的持续释放。具体来说，本发明含有粘弹性聚合物-麻醉剂-缩瞳药络合物和粘弹性聚合物-麻醉剂-散瞳药络合物，其中麻醉剂和药物的释放是通过粘弹性聚合物和麻醉剂和缩瞳药或散瞳药之间的离子反应调节的。这种组合物也提供了维持眼球前房结构完整的方法。

因为在眼科手术过程中，保持眼球前房渗透性的重要性，本发明组合物优选具有渗透性即将它们引入眼睛中时不改变前房室的渗透性。现已报导了前房室渗透性的自然系数为 301-305mOms/kg（Geigy 科学表，第 1 卷，由 C.Lentner 编辑，英语版，1981，Basle，瑞士）。保持粘弹性聚合物药物的渗透性可以用过量盐形式的药物（例如 3.0% 的氯化苯福林溶液与 0.9 重量百分数的 NaCl 溶液相比是等渗的），或者用溶液，或者与中性剂混合，例如甘油（其中 2.6 重量百分数溶液与 0.9 重量百分数的 NaCl 溶液相比是等渗的）或甘露糖醇（其中 5.07% 的溶液与 0.9 重量百分数的 NaCl 溶液相比是等渗的）。如果使用传统的等渗溶液，这些溶液中含有钠离子、钾离子、钙离子等，这类离子可以过早地置换离子-络合的药物，把药物释放到溶液中，并且需要加入过量的阳离子药物从而再调节聚合物-药物的平衡。在本发明优选的实施方案中，组合物的渗透性可以在大约 280 至 340mOsm/kg，优选在大约 280-340mOsm/kg。

为了维持眼球前房结构的完整，本发明的组合物必须有足够的粘稠性从而在手术操作过程中防止房室的萎陷。但是，该组合物也应当是具有足够的流动性从而使它能够通过注射或挤压引入房室中，同时在手术操作结束时除去它们（例如通过冲洗）。所以，本发明组合物的粘稠性是在 1,000 至 60,000 厘泊之间并且优选在 2,500 至 40,000 厘泊之间。当使用粘弹性聚合物时，粘弹性聚合物在水溶液（优选等渗溶液）的浓度优选在大约 10mg/ml 至 30mg/ml 之间。

当在各种眼科手术操作过程中使用时，本发明的组合物是特别有用的。这些眼科手术例如为当瞳孔扩大时理想操作的步骤包括囊内和

囊外手术和造瘘手术，以及当瞳孔缩小时理想操作的步骤，如玻璃体/角膜粘连的手术分离、虹膜/角膜粘连的分离以及晶状体屈光植入物和第二种物晶状体的植入物的放置。

例如，但不限定，按照本发明，含有散瞳药的组合物可以用于在眼球后表面麻醉下进行的一般囊外白内障手术。值得注意的是眼球后麻醉容易使虹膜对扩大或收缩泪滴更加敏感（Starling's Law）。然后，在适当的晶状体切开术前和/或后可以把本发明散瞳性组合物注射到前房室中。再进行白内障的冲洗、吸引、压出或晶状体乳化。接着插入植入物，并且从眼睛中冲洗出剩余的散瞳性粘稠组合物。在该步骤中，本发明的组合物可以保障摘除晶状体和放置植入物。

在另外一个非限定型实施例中，本发明的缩瞳性组合物可以用于一般近视屈光植入物的置换步骤中。在进行穿刺后，把缩瞳性组合物注射到前房室中。然后，可以作一个进入的切口，放置植入物，缝合伤口，并且从眼睛中冲洗出粘稠性缩瞳组合物。

使用本发明组合物具有许多益处。首先，本发明提供了组合物，它在用于眼科手术时可以同时提供机械的和药物的活性。其次，对手术过程中提供缩瞳药或散瞳药持续释放的方法来说使用本发明组合物可以满足长期感觉的需要。第三，本发明组合物可以预防或减少眼内压的升高，这与使用不含缩瞳药的粘弹性溶液有关。第四，本发明组合物的使用可以用来在操作后期过程中通过保持扩大的瞳孔防止后房室或前房室的粘连。

而且，在常规手术中，伴随着房室损伤和张力减退，虹膜的紧张性和功能将有损伤。因为本发明的粘稠性组合物保持了房室和一定程度的眼内压，并且与虹膜接触较长的时间，所以建立了一种贮器的作用从而同时实现房室的维持、虹膜紧张性和反应的提高以及药物的释放。并且，特别当需要缩瞳时，缩瞳药的长期作用可以减弱粘弹性聚合物潜在的压力升高。

在又一个非限定型的实施方案中，本发明的含有粘弹性聚合物－麻醉剂组合物在用于白内障手术、青光眼手术和其他眼科手术中是特

别有用的。例如，用局部麻醉来麻醉角膜和结膜的表面。然后进行穿刺使得前房室通过穿刺部位缓慢导液，该前房室中放置了粘弹性聚合物-麻醉性络合物组合物。使房室变深到所需程度，开始手术步骤。

本文中所引用的各种公开出版物都将其全文插入这里作为参考文献。

说 明 书 附 图

图1

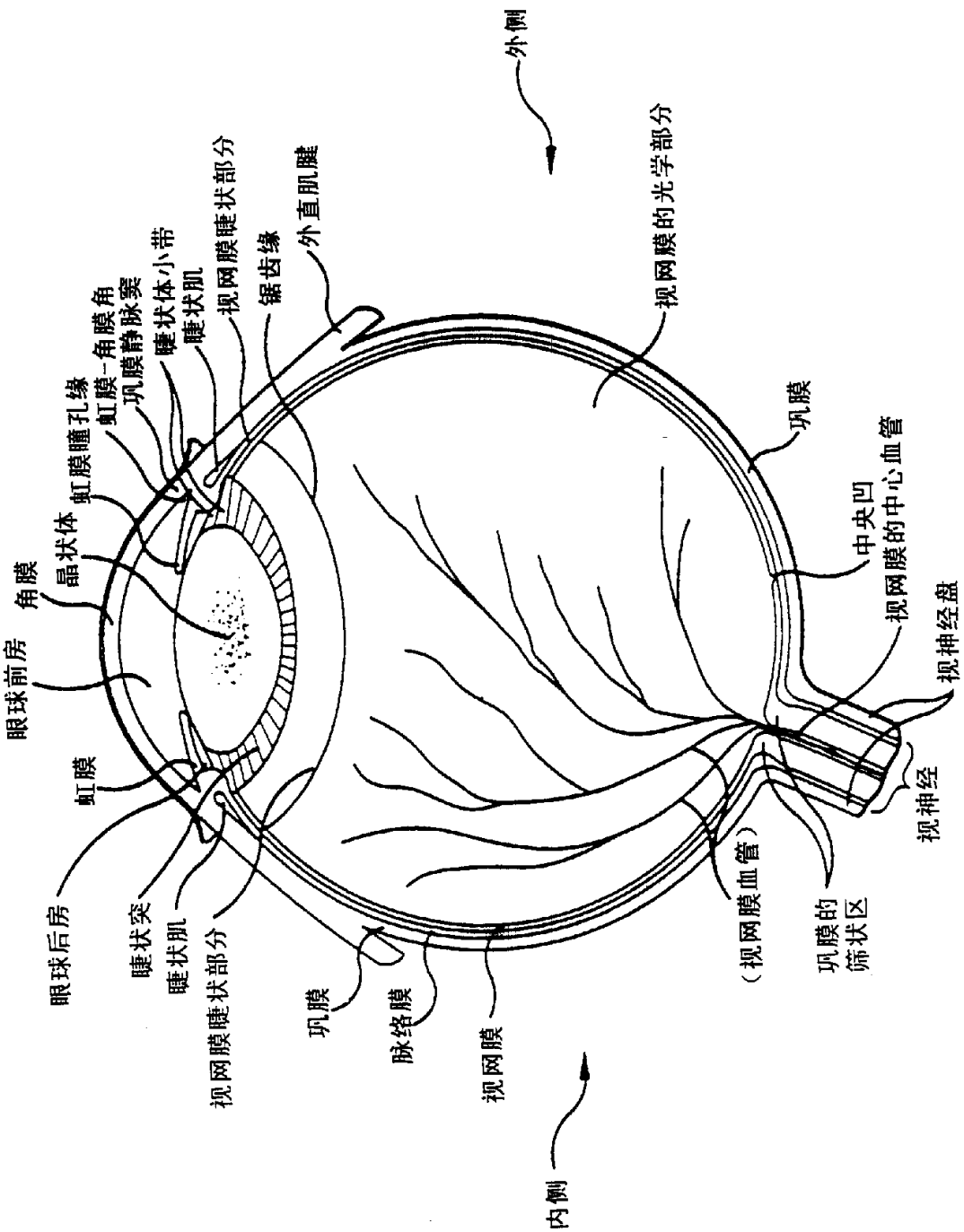
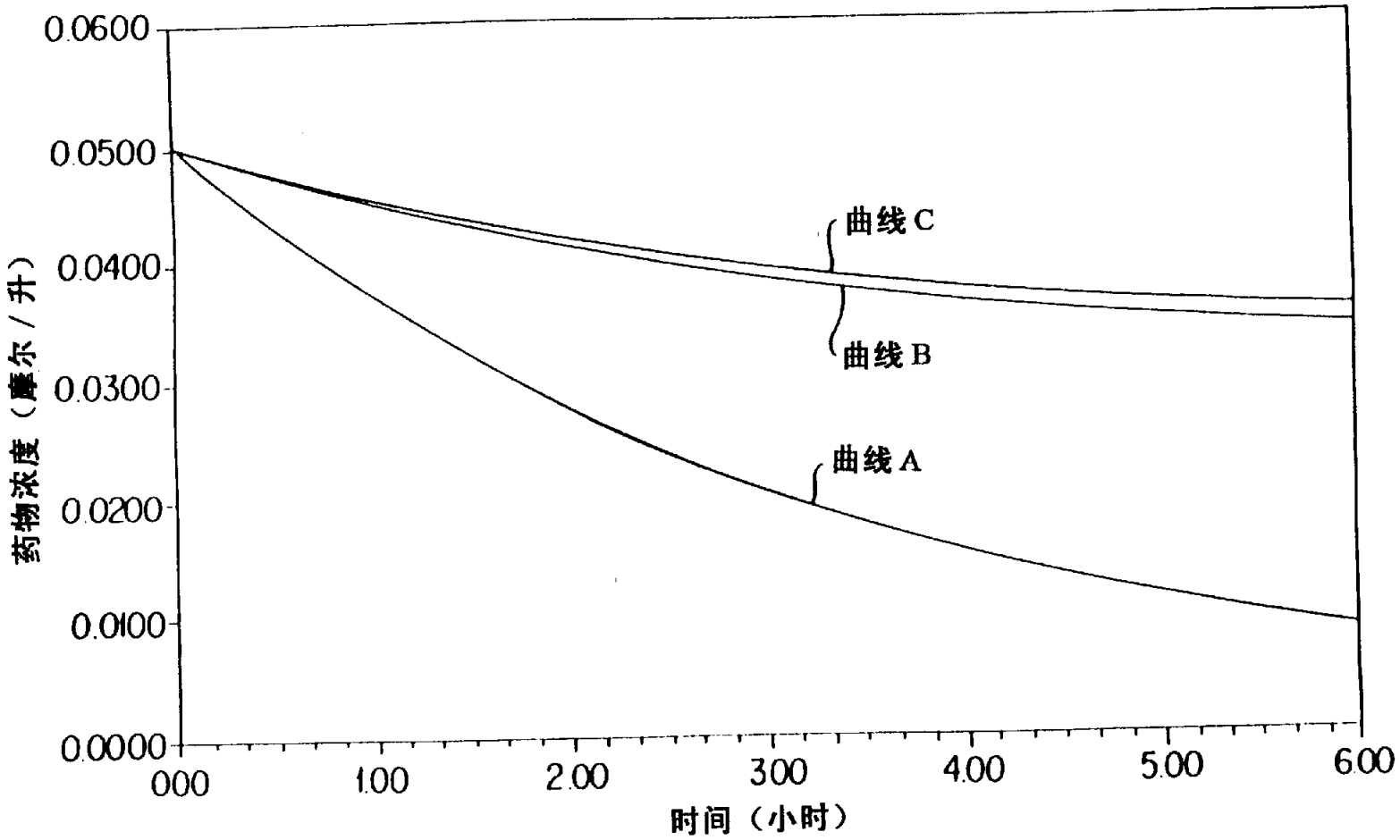

外侧
视网膜的光学部分
外直肌腱
锯齿缘
视网膜睫状部分
睫状体小带
睫状肌
巩膜静脉窦
虹膜-角膜角
虹膜瞳孔缘
晶状体
角膜
眼球前房
虹膜
眼球后房
睫状突
睫状肌
视网膜睫状部分
巩膜
脉络膜
视网膜
内侧
巩膜
中央凹
视网膜的中心血管
视神经盘
视神经
（视网膜血管）
巩膜的
筛状区

图 2


0.0600
0.0500
0.0400
0.0300
0.0200
0.0100
0.0000
药物浓度（摩尔 / 升）
000
1.00
2.00
300
4.00
5.00
6.00
时间（小时）
曲线 C
曲线 B
曲线 A

99.10.13

图 3

曲线C
曲线B
曲线A
0.0090
0.0080
0.0070
0.0060
0.0050
0.0040
0.0030
0.0020
0.0010
0.0000
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
麻醉剂浓度（摩尔/升）
时间（小时）