



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111870607 A

(43) 申请公布日 2020.11.03

(21) 申请号 202010654642.9

(22) 申请日 2020.07.09

(71) 申请人 温州医科大学

地址 325000 浙江省温州市瓯海区东方南路38号温州市国家大学科技园孵化器

(72) 发明人 李星熠 王毓琴 周建宏 陈浩

(74) 专利代理机构 温州金瓯专利事务所(普通合伙) 33237

代理人 王宏雷

(51) Int. Cl.

A61K 31/65 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

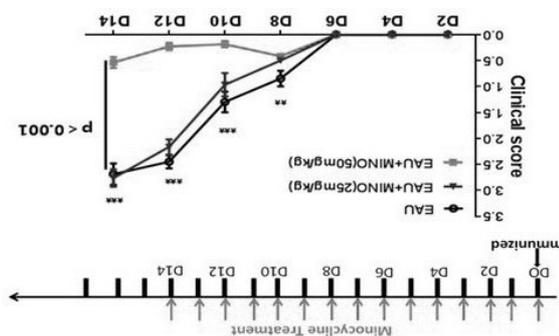
权利要求书1页 说明书3页 附图5页

(54) 发明名称

盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用及其治疗方法

(57) 摘要

一种盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用及其治疗方法,通过探索不同给药剂量的米诺环素对于自身免疫性葡萄膜炎的治疗作用,发现盐酸米诺环素可以作为一种早期干预药物,通过抑制视网膜组织的小胶质细胞活化、减少免疫细胞浸润以及重构胃肠道菌群内稳态有效抑制葡萄膜炎的发生与发展,为盐酸米诺环素的应用提供了新用途,同时也为自身免疫性葡萄膜炎的早期预防干预提供了新的策略与方法。



1. 盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用。
2. 根据权利要求1所述的盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用,其特征在於,所述的盐酸米诺环素包括盐酸米诺环素在药学上可接受的盐或脂及其辅料以及其原型药物米诺环素。
3. 根据权利要求1所述的盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用,其特征在於,所述的盐酸米诺环素的用量按患者体重计为50mg/kg。
4. 根据权利要求1所述的盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用,其特征在於,所述的药物包括片剂、胶囊剂、丸剂、口服液体制剂、颗粒剂、散剂或注射剂中的一种或几种。
5. 盐酸米诺环素作为制备抑制视网膜组织的小胶质细胞活化药物的应用。
6. 盐酸米诺环素作为制备减少免疫细胞浸润药物的应用。
7. 盐酸米诺环素作为制备重构胃肠道菌群内稳态药物的应用。
8. 一种自身免疫性葡萄膜炎的治疗方法,其特征在於,所述的治疗方法包括:
 - (1) 抑制视网膜组织的小胶质细胞活化;或
 - (2) 减少免疫细胞浸润;或
 - (3) 重构胃肠道菌群内稳态;通过上述三种途径中的一种或几种实现。

盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用及其治疗方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂技术领域,具体涉及盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用及其治疗方法。

背景技术

[0002] 葡萄膜炎是一类种类繁多、病因复杂的疾病。虽然感染、外伤等多种因素均可引起葡萄膜炎,但普遍研究认为自身免疫紊乱所致的葡萄膜炎为最常见和最重要的类型。效应性的I型辅助性T细胞(helper T lymphocyte 1,Th1)和Th17,调节性T细胞(regulatory T cells,Tr)群失去平衡是自身免疫反应性葡萄膜炎发病的主要机制。免疫抑制剂以及抗炎药物是目前临床葡萄膜炎治疗的一线药物,但是存在药物毒副作用大、治疗窗口窄等缺点。

发明内容

[0003] 为了克服治疗自身免疫性葡萄膜炎现有治疗药物的缺陷,本发明提供了一种盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用及其治疗方法,为自身免疫性葡萄膜炎的早期预防干预提供了新的策略与方法。

[0004] 本发明采用的技术解决方案是:盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用。

[0005] 所述的盐酸米诺环素包括盐酸米诺环素在药学上可接受的盐或脂及其辅料以及其原型药物米诺环素。

[0006] 所述的盐酸米诺环素的用量按患者体重计为50mg/kg。

[0007] 所述的药物包括片剂、胶囊剂、丸剂、口服液体制剂、颗粒剂、散剂或注射剂中的一种或几种。

[0008] 盐酸米诺环素作为制备抑制视网膜组织的小胶质细胞活化药物的应用。

[0009] 盐酸米诺环素作为制备减少免疫细胞浸润药物的应用。

[0010] 盐酸米诺环素作为制备重构胃肠道菌群内稳态药物的应用。

[0011] 一种自身免疫性葡萄膜炎的治疗方法,所述的治疗方法包括:

- (1)抑制视网膜组织的小胶质细胞活化;或
- (2)减少免疫细胞浸润;或
- (3)重构胃肠道菌群内稳态;

通过上述三种途径中的一种或几种实现。

[0012] 本发明的有益效果是:本发明提供了一种盐酸米诺环素作为制备治疗自身免疫性葡萄膜炎药物的应用及其治疗方法,通过探索不同给药剂量的米诺环素对于自身免疫性葡萄膜炎的治疗作用,发现盐酸米诺环素可以作为一种早期干预药物,通过抑制视网膜组织的小胶质细胞活化、减少免疫细胞浸润以及重构胃肠道菌群内稳态有效抑制葡萄膜炎的发生与发展,为盐酸米诺环素的应用提供了新用途,同时也为自身免疫性葡萄膜炎的早期预

防干预提供了新的策略与方法。

附图说明

[0013] 图1为连续14天腹腔给予50mg/kg盐酸米诺环素可以显著抑制葡萄膜炎炎症水平并且降低炎症临床评分示意图。

[0014] 图2为50mg/kg米诺环素治疗组可以显著抑制小胶质细胞的活化示意图。

[0015] 图3为50mg/kg米诺环素治疗组可以显著减少小胶质细胞的炎性因子IL-1 β 分泌示意图。

[0016] 图4为50mg/kg米诺环素治疗组可以显著减少外周白细胞浸润和入侵视网膜组织示意图。

[0017] 图5为50mg/kg米诺环素治疗组可以重构胃肠道菌群内稳态示意图。

[0018] 图6为不同剂量盐酸米诺环素对于自身免疫性葡萄膜炎的治疗作用。

具体实施方式

[0019] 下面结合附图以及一些具体实施例,可更好的说明本发明。

[0020] 实施例一

盐酸米诺环素(MINO)治疗组对于自身免疫性葡萄膜炎(EAU)治疗效果

Lewis大鼠(180-200g)后足垫注射0.1mL IRBP/弗式佐剂后,随机分三组:(1)EAU组;(2)25 mg/kg MINO组;(3)50 mg/kg MINO组。正常Lewis大鼠为对照组(Control)。免疫当天(d0)每天腹腔注射MINO溶液(25 mg/kg和50 mg/kg),连续给药14天(d14)。免疫后第二天(d2)裂隙灯观察眼前房炎症反应并评分。第14天,处死大鼠取眼球组织,行组织病理切片观察视网膜显微结构变化并评分(如附图1所示)。

[0021] 实施例二

盐酸米诺环素(MINO)治疗组抑制小胶质细胞活化

第14天,处死大鼠取眼球组织,冰冻切片,IBA-1和CD68免疫荧光染色,观察小胶质细胞活化情况(如附图2所示)。

[0022] 实施例三

盐酸米诺环素(MINO)治疗组抑制小胶质细胞炎性因子分泌

第14天,处死大鼠取眼球组织,冰冻切片,IBA-1和IL-1 β 免疫荧光染色,观察小胶质细胞活化情况(如附图3所示)。

[0023] 实施例四

盐酸米诺环素(MINO)治疗组减少外周白细胞浸润和入侵

第14天,通过心脏灌注FITC-Concanavalin A lectin的方法,用来离体标记视网膜上的白细胞滞留数目,并通过活体光学相干断层扫描(OCT)技术,分析活体大鼠眼内白细胞的入侵情况(如附图4所示)。

[0024] 实施例五

盐酸米诺环素(MINO)重构肠道菌群内稳态

EAU发病第14天,取新鲜粪便组织进行16S rRNA 微生物菌落分析,确定盐酸米诺环素对EAU肠道菌群内稳态的重构情况(如附图5所示)。

[0025] 综上所述,如附图6所示,50mg/kg米诺环素治疗可以显著抑制葡萄膜炎的炎症损伤,降低临床评分。

[0026] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,本发明的保护范围并不局限于上述实施例,凡属于本发明思路下的技术方案均属于本发明的保护范围。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理前提下的若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

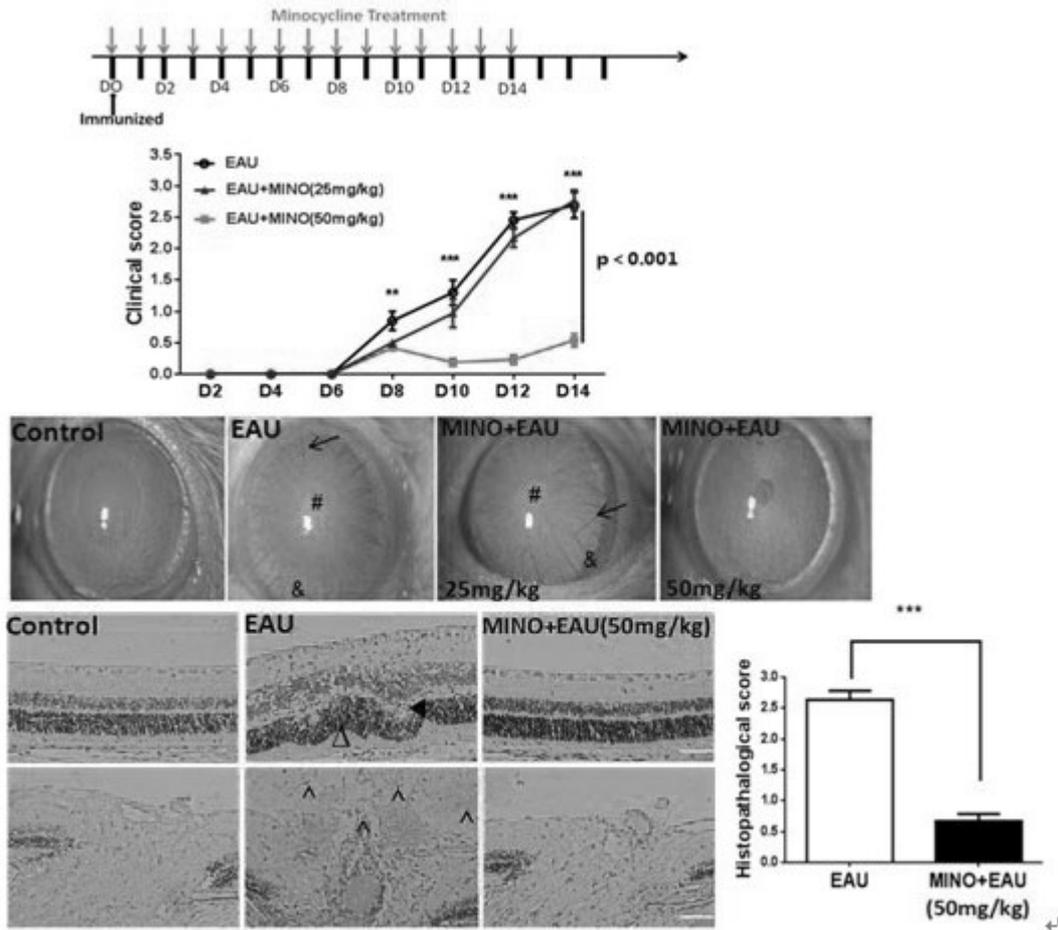


图1

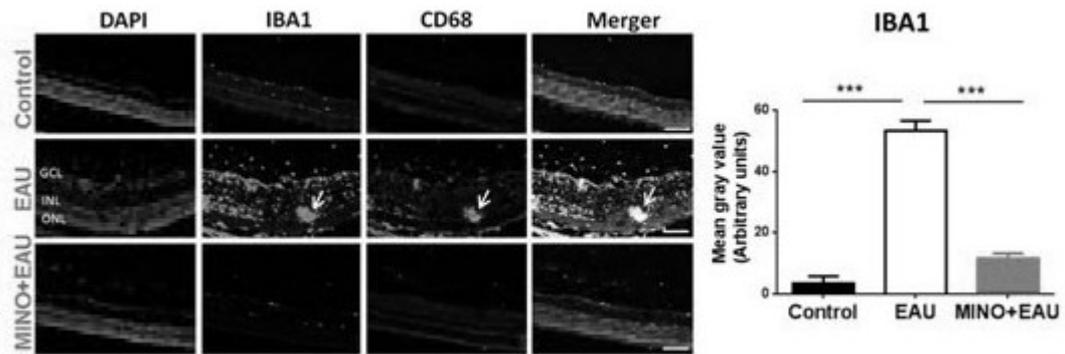


图2

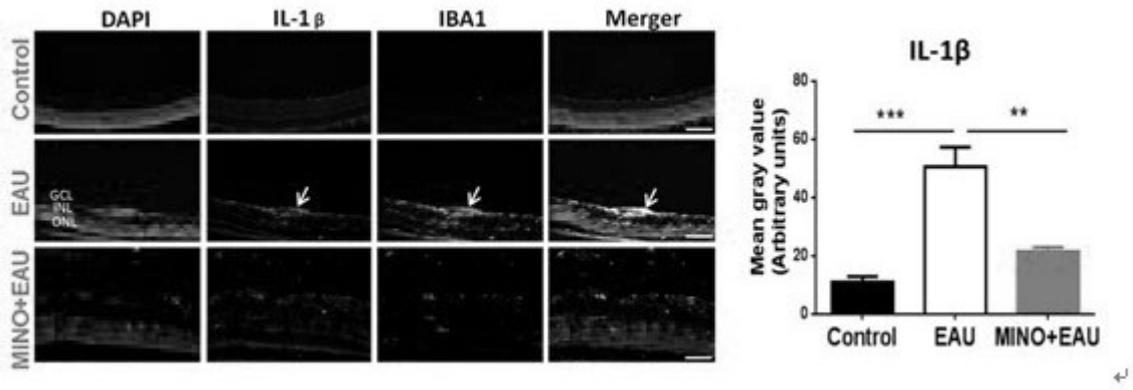


图3

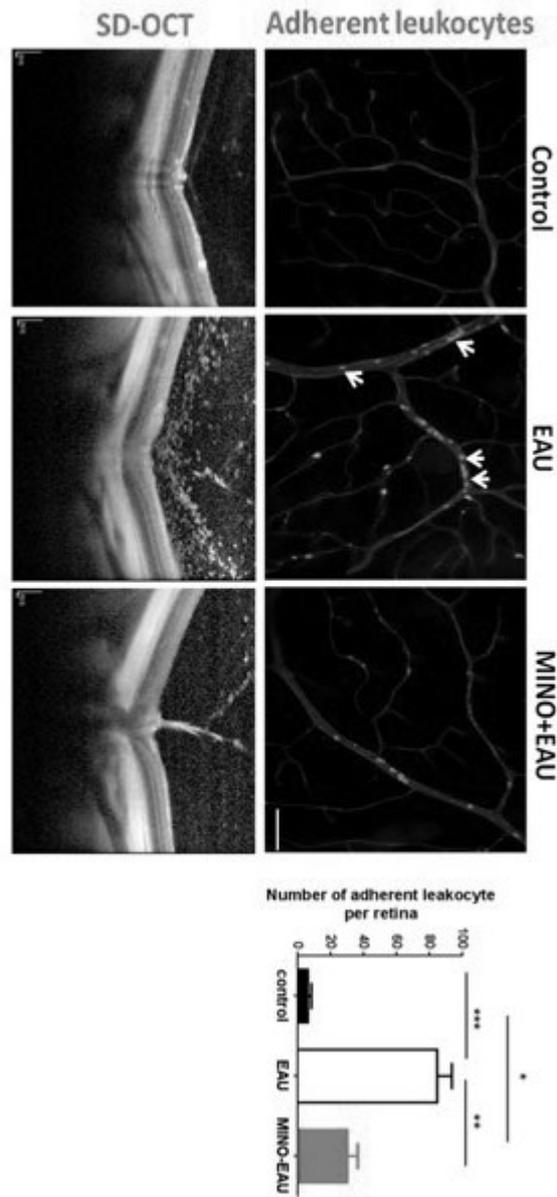


图4

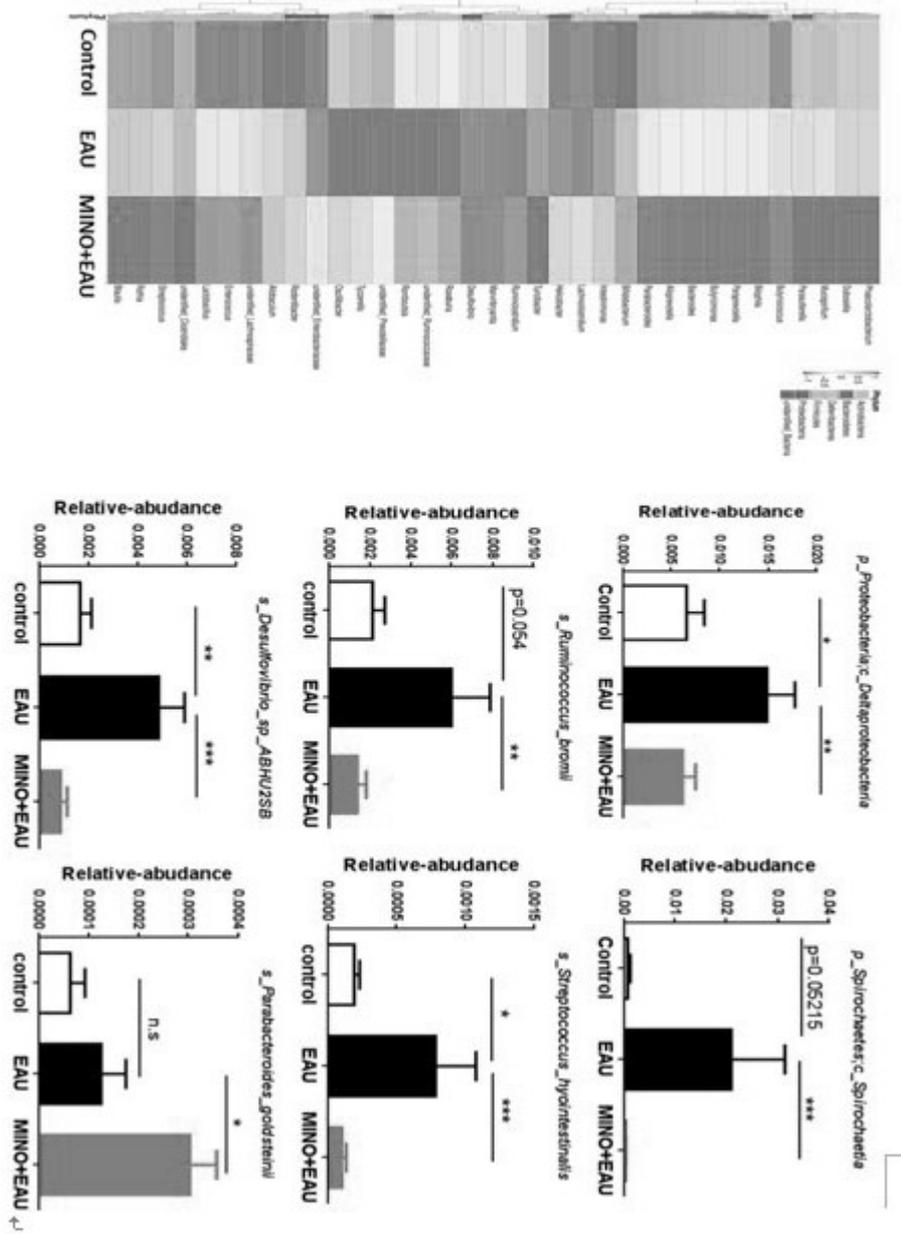


图5

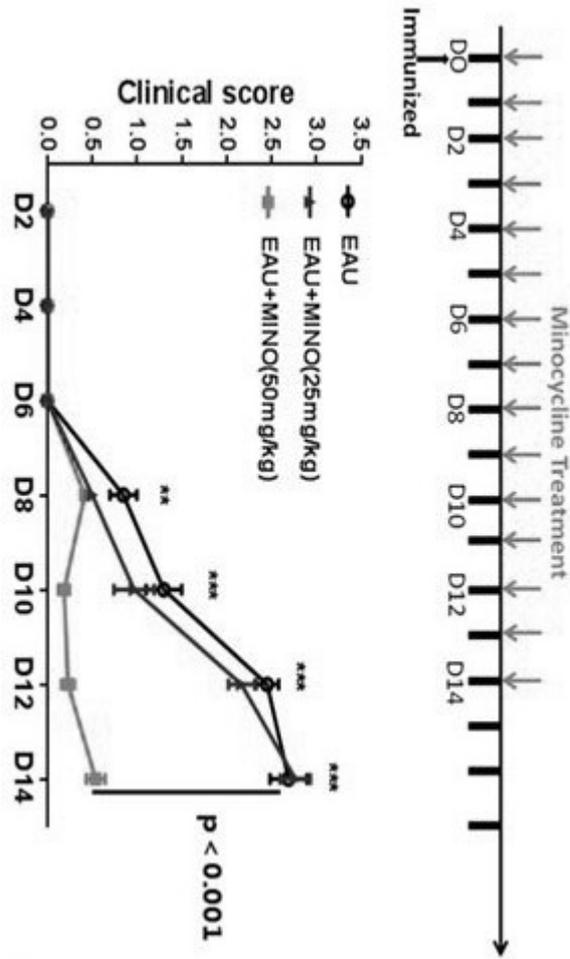


图6