

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/453

A61K 9/08 A61K 9/06

A61P 27/02

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00117235.2

[43]公开日 2002年1月30日

[11]公开号 CN 1333018A

[22]申请日 2000.7.7 [21]申请号 00117235.2

[71]申请人 中山医科大学中山眼科中心

地址 510060 广东省广州市先烈南路

[72]发明人 陈家祺 刘永民

[74]专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

代理人 程跃华

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 一种眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物

[57]摘要

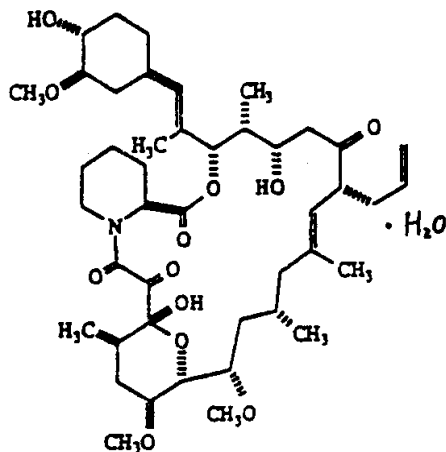
一种眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物,为他克莫司,分子式为 $C_{24}H_{60}NO_{12} \cdot H_2O$,采用药剂学上所说的任何一种眼局部用药的剂型。其眼局部用药毒副作用小,治疗效果好且主要在眼局部起作用,成本低。

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

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 一种眼前段及眼表免疫相关性的疾病治疗药物，为他克莫司，其分子式为 $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ ，或者其它无水物，他克莫司的结构式为：



2. 根据权利要求 1 所述的眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物，其特征在于采用的药物剂型为药剂学上所说任何一种眼局部用药的剂型。

3. 根据权利要求 2 所述的眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物，其特征在于采用的剂型为滴眼液。

4. 根据权利要求 2 所述的眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物，其特征在于采用的剂型为眼药膏。

5. 根据权利要求 3 所述的眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物，其特征在于滴眼液的配方为：

他克莫司 0.02~0.2 克

氯化物 0~1.5 克

表面活性剂 适量

抑菌剂 适量

增粘剂 至粘度为 40~50 厘泊

加水至 100 毫升。

6. 根据权利要求 3 或 5 所述的眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物，其特征在于滴眼液配方中的表面活性剂为聚乙氢化蓖麻油。

7. 根据权利要求 4 所述的眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物，其特征在于眼药膏的配方为：

他克莫司 0.02~0.2 克

无水羊毛脂 8~15 克

液状石蜡 2~10 克

黄凡士林 75~95 克

聚乙烯氢化蓖麻油 0.8~8 克。

一种眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物

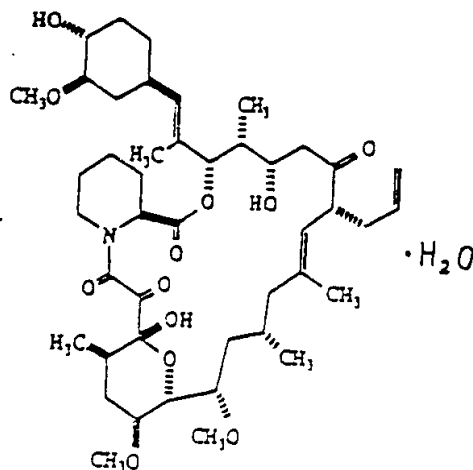
本发明涉及一种眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物及其生产方法。

眼前段及眼表免疫相关性疾病，包括蚕蚀性角膜溃疡、角膜移植排斥、结膜及角膜缘过敏性炎症等。目前治疗这类疾病的首选药物是糖皮质类固醇类，但这类药物局部长期应用有较大的副作用，如皮肤萎缩、抑制角膜上皮和伤口的愈合、皮质类固醇性青光眼和并发性白内障等。

在寻找糖皮质类固醇的替代药物方面，人们曾应用环孢霉素 A(Cyclosporin A, CsA)，虽然它可以有效治疗眼表的免疫相关性眼病，但是最近研究发现 CsA 的局部穿透力差，对眼部深层的免疫抑制主要靠全身的药理作用，另外，CsA 的油剂滴眼液对眼部有明显的刺激作用。

他克莫司(tacrolimus 或 FK506)是一种强效免疫抑制剂，已广泛用来预防移植排斥，并被常规用于肾、肝和心脏移植。全身应用他克莫司有类似环孢霉素 A(cyclosporin A, CsA)的副作用，且成本高。

他克莫司是从一种放线菌的代谢产物中提取的一种大环内酯类抗生素，分子式是 $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ ，结构式为：



分子量是 822D，室温下呈白色粉末状，易溶于甲醇、乙醇和氯仿等有机溶剂，不溶于水。

他克莫司(FK506)是一种疏水性的大环内酯类免疫抑制剂的家族成员之一，这个家族包括环孢霉素 A(cyclosporin A, CsA)、雷伯霉素(rapamycin 或 sirolimus)和 ascomycin。体外应用显示其免疫抑制作用是环孢霉素的 10—100 倍。临床上，它已被成功地全身应用来治疗移植排斥和自身免疫性疾病。

但迄今为止，仍没有其在眼前段及眼表免疫相关疾病治疗中的报道。

本发明的目的就是为了克服目前眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗药物的局部副作用大或主要依靠药物全身的药理作用的缺点，提供一种局部治疗效果好、毒副作用小、药物主要在局部起作用的眼前段及眼表免疫相关性疾病治疗的药物制剂及其生产方法。

本发明是这样实现的。

采用他克莫司药物，采用药剂学上所说的任何一种眼局部用药的剂型，包括滴眼液(眼药水)、油性软膏(眼药膏)、霜剂等。当然，他克莫司的结晶水可以去除。

其中滴眼液的配方为：

他克莫司 0.02~0.2 克

氯化钠 0~1.5 克

表面活性剂 适量

抑菌剂 适量

增粘剂适量(至粘度为 40~50 厘泊)

加水至 100 毫升。



其中抑菌剂可以是药剂学上除硝酸苯汞以外的常用的任何抑菌剂，其采用的量按药剂学上常规剂量，如(1)硫柳汞 0.02~0.04%(即每百毫升含有克数，下同)；(2)季铵盐类，包括洁尔灭、新洁尔灭，杜米芬、消毒净、洗必泰等，有效浓度为 0.002~0.01%；(3)醇类，常用三氯叔丁醇 0.3~0.6%；(4)尼泊金类，浓度 0.03~0.06%；(5)酸类，如山梨酸浓度为 0.01~0.08%。

增粘剂可以采用药剂学上常用的增粘剂，如羟丙基甲基纤维素，甲基纤维素、透明质酸钠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮等，可采用不同聚合度，最终使滴眼液的粘度为 40~50 厘泊。增加粘度，能降低滴眼液刺激性，延长药物在眼内的停留时间。

表面活性剂可采用药剂学上眼科常用的表面活性剂，如聚乙烯氢化蓖麻油(HCO60)，用量为 0.8~8 克。

其生产方法为将增粘剂用注射用水使其分散放冷，另用水溶解表面活性剂，氯化钠及抑菌剂，搅匀过滤，合并二液，搅匀过滤，加注射用水至全量，再用此溶液溶解他克莫司全量，过滤，分装，即得。

本发明的滴眼液的配方

本发明的眼药膏的配方为：

他克莫司 0.02~0.2 克

无水羊毛脂 8~15 克

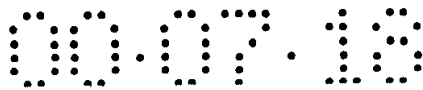
液状石蜡 2~10 克

黄凡士林 75~95 克

聚乙烯氢化蓖麻油 0.8~8 克

采用药剂学上常用的眼膏剂的生产方法制成眼膏剂。

本发明的霜剂采用水包油的药剂辅料，采用药剂学上常用的霜剂的生产方法，注意无菌操作。



本发明的他克莫司药物，制备成滴眼液、眼膏剂、霜剂等药剂学上任何一种眼局部用药的剂型，通过兔动物实验研究，显示均具有较好的眼部穿透性，在房水、角膜、结膜中均可以达到有效的治疗浓度。通过大鼠动物模型，表明眼表面应用皮质类固醇、他克莫司和环孢霉素 A 均具有显著治疗角膜同种异体移植免疫排斥的作用，他克莫司对角膜移植的治疗作用可以通过局部的免疫调节发挥出来。且他克莫司的应用，局部副作用小，成本低。显示他克莫司眼表给药可以用来治疗眼表或眼前段细胞免疫相关性疾病。通过临床应用，进一步验证了他克莫司的应用，对该类疾病具有较好的治疗效果。

下面结合实施例对本发明作进一步说明。

实施例 1 0.05%他克莫司滴眼液。

配方：羟丙基甲基纤维素 0.3 克

氯化钠 0.75 克

硫柳汞 0.002 克

他克莫司(FK506)0.05 克

聚乙烯氢化蓖麻油 1 克

注射用水加至 100 毫升

其生产方法同前。

实施例 2 0.1% 他克莫司滴眼液。

配方：透明质酸钠 0.3 克

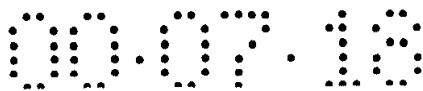
氯化钠 1.5 克

新洁尔灭 0.01 克

他克莫司(FK506) 0.1 克

聚乙烯氢化蓖麻油 4 克

注射用水加至 100 毫升



其生产方法同前。

实施例 3 0.2%他克莫司滴眼液(FK506)

配方：聚乙烯吡咯酮 0.2 克
尼泊金乙酯 0.05 克
他克莫司(FK506) 0.2 克
聚乙烯氢化蓖麻油 8 克

注射用水加至 100 毫升

其生产方法同前。

实施例 4 0.02%他克莫司眼药膏

配方：他克莫司 0.02 克
无水羊毛脂 8 克
液伏石蜡 2 克
黄凡士林 75 克
聚烯氢化蓖麻油 2 克

制成眼药膏。

生产方法为取他克莫司，加入适量经灭菌、冷却的液状石蜡，研磨成细糊状后，过 6 号筛，再逐渐加入无菌、滤过的羊毛脂、黄凡士林混合物、混匀，即得。所用制备器具及包装容器均须灭菌。

实施例 5 0.2%他克莫司眼药膏

配方：他克莫司 0.2 克
无水羊毛脂 15 克
液状石蜡 10 克
黄凡士林 85 克
聚乙烯氢化蓖麻油 0.8 克

制成眼药膏。

其生产方法同实施例 4。

一、取本发明的他克莫司滴眼液作眼部的药代动力学实验。

动物

体重 2.8~3.2kg 的健康新西兰白兔共 62 只，实验前检查眼部无任何疾病。16 只兔用于观察 4 种不同浓度的滴眼液眼部毒副作用及血液吸收情况。0.05%和 0.1%他克莫司滴眼液(实施例 1 和实施例 2)分别用 15 只兔，每组 30 眼，一次用药一眼，间隔 3 天后用药另一眼。另外 16 只兔用于观察 4 种不同浓度他克莫司滴眼液房水、结膜、角膜和虹膜中的药物含量，每只兔一眼他克莫司，另一眼滴 0.1%羟甲基纤维素，每种浓度的滴眼液用 4 只兔。

样本的采集

用微量加样器点滴 20 μ l 他克莫司滴眼液于角膜表面，间隔 5 分钟后追加一次。肌肉注射氯胺酮及氯丙嗪麻醉后，制备样本。

房水样本的制备：分别在最后一次滴眼后 0.5 小时、1 小时、2 小时、2.5 小时、3 小时、4 小时，用生理盐水冲洗结膜囊，然后用 1ml 一次性注射器从角膜缘进行前房穿刺制备房水样本，样本放在 -18℃冰箱保存。

组织样本的制备：最后一次滴眼后 2.5 小时用气体栓塞方法处死动物，然后用刀片刮除角膜上皮，生理盐水冲洗结膜囊，抽取房水，用棉签吸干结膜囊的水分，用显微剪取部分球结膜、角膜和虹膜，然后用生理盐水冲洗，滤纸吸干水分后放在 1.5ml 试管中，盖上盖子。尽快放在电子天平上称重，然后转移到 8ml 玻璃试管中，加二氯甲烷 5ml，用显微剪充分粉碎组织。用离心机离心 10 分钟后，取底层二氯甲烷 4.5ml 于另一试管中，用氮气吹干。封闭试管口，于 4℃保存。对照眼用同样的方法处理。

检测方法

房水的测定：

该方法是一种应用他克莫司单克隆抗体的敏感的竞争酶免疫测定技术。这种方法是在已经包埋羊抗鼠 IgG 的微滴度板(DiaSorin Inc) 中进行。

根据兔房水成分配制人工兔房水，用人工房水把标准品稀释到一定浓度后，再用兔房水配制成 5ng/ml、10ng/ml、20/ml、30ng/ml、40ng/ml 的标准浓度。

房水浓度测定：把对照分已知他克莫司浓度对照、阳性对照、人工房水对照和标准。阳性对照不加单克隆抗体。标准、对照和样品(各 20 μ l)从已准备好的 300 μ l 蛋白酶、皂角苷和钙的混合反应物(DiaSorin Inc.)中提取，然后取 100 μ l 上清液加到微滴度板的孔中。接着加入抗一他克莫司单克隆抗体(DiaSorin Inc.)50 μ l，阳性对照不加抗一他克莫司单克隆抗体加 50 μ l 结合物的稀释液。室温孵化 30 分钟后，加入 50 μ l 稀释的他克莫司一辣根过氧化酶结合物(DiaSorin Inc.)并孵化 60 分钟。用冲洗液(DiaSorin Inc.)冲洗每个空，然后加入色素原四羟甲基联苯胺(DiaSorin Inc.)200 μ l 并孵化 15 分钟。加入 2N 硫酸 100 μ l 终止反应。应用读数仪(Bio Tek El312e)的双波长 450/630nm 阅读吸收情况。颜色的变化与样品中的他克莫司的量成反比。浓度通过标准曲线读出：房水对数浓度=(吸收度-截距) \div 斜率。然后把房水对数浓度转化为普通浓度(ng/ml)。每测定一次，都需要有一个标准曲线。图-1 是其中一个用标准浓度制备的标准曲线。

组织中他克莫司含量的测定：在从眼组织中提取他克莫司的试管中加入兔房水 200 μ l，用涡旋机充分混合。对照眼同样方法处理。以后操作步骤同房水。组织中的含量(ng/g)=测定浓度(ng/ml)0.2/组织重

量(g)。

结 果

一般观察结果：

分别用 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.4%的他克莫司滴眼液(前三浓度为实施例 1、2、3)点滴单眼，然后裂隙灯观察眼部的体征并与对侧比较，观察时间 6 小时。3 天后每组 4 只动物用药后 2.5 小时处死，取血进行他克莫司测定，同时取角膜进行扫描和透射电镜观察。

眼部体征：0.4%的他克莫司滴眼液引起轻度球结膜充血，3—4 小时完全消失，未见角膜水肿及前房反应。其余滴眼液未见眼部副作用。

电镜观察：角膜上皮和内皮微绒毛、细胞器、细胞连接与正常对照未见异常；基质层纤维间隙正常。

全血他克莫司的测定应用 IMx 系统 Tacrolimus-II 测定方法。各种滴眼液滴眼 2.5 小时后，血液中均未测到他克莫司。

房水浓度的测定结果：

动态测定 FK506 在房水中的浓度分别应用 0.05%和 0.1%的他克莫司滴眼液(实施例 1、2)滴眼后，在 0.5 小时、1.0 小时、2.0 小时、2.5 小时、3.0 小时和 4.0 小时抽取房水，每只兔只能抽一个时间点的房水。每个时间点每种浓度滴眼液测定样本 5 个。结果显示实施例 1 滴眼后，药物在 1 小时房水浓度达到峰值($18.93 \pm 6.95\text{ng/ml}$)，在 4 小时房水中测不到他克莫司。实施例 2 滴眼后的房水高峰值约 1—2 小时之间，在 2 小时时的房水浓度是 $28.33 \pm 1.36\text{ng/ml}$ ，在 4 小时是 $3.95 \pm 0.55\text{ng/ml}$ 。

另外我们分别观察实施例 1、2、3 及 4%的他克莫司滴眼后 2.5 小时房水中的他克莫司浓度，每种滴眼液 4 个样本，结果见表—1。实施例 1、2 滴眼液滴眼后房水他克莫司浓度有显著性差异，余各组之

间无显著性差异。

表-1: 不同浓度他克莫司滴眼液滴眼后 2.5 小时房水浓度

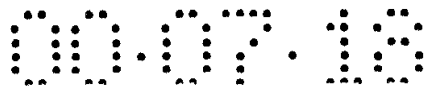
滴眼液浓度	房水浓度(ng/ml)	T 检验
0.05(实施例 1)	8.35 ± 0.93	
0.1(实施例 2)	22.3 ± 5.09	P=0.009
0.2(实施例 3)	24.11 ± 5.38	P=0.695
0.4	27.85 ± 10.17	P=0.443

在我们的研究中 0.1%(实施例 2)、0.2%(实施例 3)和 0.4%的他克莫司各组之间房水浓度无差异,可能是随药物浓度的增加对眼部的刺激增加,泪液分泌和局部血流增加,导致血液吸收和泪道排出快。另外结膜血液供应丰富,结膜内的他克莫司吸收快,因此含量低。本实验结果显示本发明的各实施例中他克莫司在眼房水能达到其治疗浓度。

二、取本发明的药物他克莫司与环孢霉素 A 和地塞米松进行大鼠角膜的排斥的预防作用的试验。

目的: 通过观察表面应用不同浓度的他克莫司滴眼液对大鼠同种异体角膜移植排斥的预防和治疗作用, 并与单独表面应用 CSA、地塞米松和联合应用地塞米松作比较, 阐明不同免疫抑制剂和联合用药对大鼠同种异体角膜移植免疫排斥的治疗作用, 为临床预防和治疗移植排斥选择最佳的治疗方案。

方法: Wister 鼠为供体, SD 鼠为受体, 进行同种异体角膜移植。然后把它们随机分为单独表面应用载体的对照组和表面应用 0.05% 他克莫司(实施例 1)组、0.1%他克莫司(实施例 2)组、0.05%他克莫司 + 0.1%地塞米松组、0.1%地塞米松组和 2.5%环孢霉素组的治疗组。在不同时间观察不同组的临床表现、活体共焦显微镜检查表现、病



理和免疫组织化学特点。第 8 周测定全血环孢霉素和他克莫司的浓度。

结果：对照组所有的植片第 2 周出现明显的混浊、新生血管的免疫排斥现象，持续 3 周的时间。与对照组相比各治疗组的植片均未出现明显的排斥现象与对照组相比有统计学上显著性差异($p < 0.05$)。各治疗组之间，0.05%他克莫司+0.1%地塞米松组较其它治疗组角膜植片透明度均好，除与 0.1%地塞米松组无统计学上显著性差异外，与其它各组均有统计学上显著性差异($P < 0.05$)。含有地塞米松的治疗组与其它治疗组相比，早期有统计学上显著性减轻角膜植片水肿和角膜植片新生血管的作用($p < 0.05$)，其它各组之间无统计学上差异。手术后第 15 天共焦显微镜检查和病理检查发现对照组角膜基质有明显的新生血管和单个核细胞浸润，单个核细胞明显分布在新生血管周围和血管内。治疗组主要表现为基质水肿。手术后 15 天免疫组织化学发现各治疗组均降低各种免疫细胞和免疫因子超过 2/3 以上(除 B 细胞)，其中以 0.05%他克莫司+0.1%地塞米松组对细胞浸润的抑制作用最显著。手术后 8 周，病理检查发现各治疗组均有不同程度角膜基质纤维化。手术后第 8 周，环孢霉素的全血平均浓度是 $646.27 \text{ ng/ml} \pm 296.51$ ，没应用 CSA 滴眼液的对照组为 0。0.1%他克莫司(实施例 2)组全血平均浓度是 $5.53 \text{ ng/ml} \pm 3.67$ ，0.05%他克莫司(实施例 1)组血液浓度均为 0，未应用他克莫司的对照组血液浓度值为 0。

结论：在我们的动物模型中，表面应用皮质类固醇、他克莫司和 CSA 均有显著治疗角膜同种异体移植免疫排斥的作用，但是不能完全阻断免疫排斥。皮质类固醇对早期的炎症有明显的抑制作用，具有移植后早期植片水肿轻和较早地恢复植片的透明性的特点。他克莫司和 CSA 对早期的植片水肿治疗作用较差。它们对角膜移植后新生血

管均有抑制作用，抑制新生血管的强弱顺序是皮质类固醇最强，其次是他克莫司，再次是 CSA。他克莫司对角膜移植排斥的治疗作用可以通过局部的免疫调节发挥作用。皮质类固醇的联合应用明显加强他克莫司的局部抑制免疫排斥作用。在我们的动物模型中，CSA 的表面应用的免疫抑制作用可能是通过药物的全身吸收发挥作用，关于局部是否起免疫调节作用有待进一步试验证实。早期表面应用他克莫司联合皮质类固醇可视为预防人类高危险角膜移植排斥反应理想治疗方案。后期为了防止皮质类固醇的副作用，眼部炎症稳定后或拆除角膜缝线后可以单独表面应用他克莫司。

三、探讨 FK-506 抑制高危角膜移植免疫排斥反应的临床可行性与有效性。

方法

应用前瞻性评估研究方法，将 56 例高危角膜移植手术者(56 只眼)按随机原则分投药组及对照组各半，投药组应用 0.5mg/ml 的 FK-506 滴眼液(实施例 1)，对照组应用 1%CsA 滴眼液；平均随访期 5 个 1/2 个月，以术后视功能、植片透明维持时间、植片新生血管、水肿、混浊程度作为临床主要评估指标。

结果

随防期内投药组与对照组角膜移植片排斥发生率分别为 60.8% 及 89.3%($u=2.468$, $P<0.05$)，其差异具有显著性。

结论

局部应用 FK-506 可有效抑制高危角膜移植免疫排斥反应的发生。

材料与方法

(一) 病例选择

本研究选择了高危角膜移植病例 56 例(56 只眼), 男性 32 只眼, 女性 24 只眼, 平均年龄 31 岁(19~66 岁); 其中全角膜移植 27 只眼, 带巩膜环的全角膜移植 14 只眼, 血管化角膜的角膜移植 10 只眼, 多次移植 10 只眼。致盲的原因分别为角膜化脓性感染(30 只眼), 严重化学伤(18 只眼)及热灼伤(8 只眼)。将上述病例按随机原则分成 FK-506 组及 CsA 组各 28 例(28 只眼)。

(二) 药物

治疗组他克莫司滴眼液采用实施例 1。

对照药 CsA 为瑞士 Sandoz 药厂产品, 使用蓖麻油稀释 1%的滴眼液。皮质类固醇滴眼液应用美国爱尔康公司生产的点必舒滴眼液。

(三) 投药方案

将上述病例按随机原则分投药组及对照组各 28 只眼, 投药组应用 0.05%(克每百毫升)FK-506(实施例 1)及点必舒滴眼液(每天四次, 每次一滴); 对照组应用 1%CsA 及点必舒滴眼液(每天四次, 每次一滴)。术后 3 天投药, 持续 3-9 个月, 随访期为 5 1/2 个月。

(四) 观察指标

投药后 1-3 个月, 每周观察 2 次; 3 个月后每周观察 1 次。观察项目为视力与移植片情况(包括植片新生血管、水肿、混浊 3 项指标), 各项指标的评分标准如下: 新生血管分 0-3 级; 0 级为无新生血管(0 分); 1 级为少量新生血管且主要集中于植片并开始进入植片周边部分(1 分); 2 级为少量新生血管且主要集中于植片中央(2 分); 3 级为大量新生血管布满整个植片(3 分)。植片水肿分 0-3 级: 0 级为无水肿(0 分); I 级为轻度水肿(1 分), II 级为中度水肿(2 分); III 级为严重水肿(3 分)。植片混浊分 0-3 级: 0 级为无混浊(0 分); I 级为轻度混浊, 虹膜纹理清晰(1 分); II 级为中度混浊但仍可见虹膜(2 分); III

级为严重混浊看不到虹膜与瞳孔(3分)。排斥反应指数(rejection index, RI)为上述3项指标之和,当 $RI \geq 5$ 分时视为排斥反应。上皮排斥反应、术中出现并发症及术后由于植片内皮功能衰竭、伤口裂开、继发性青光眼、植片感染等原因产生的植片水肿、溶解不列入本研究。

(五) 结果记录统计与方法

本研究病例全部由角膜病科教授在统一标准下施术;供体角膜统一采用成人新鲜材料,术后由专人定期随访记录,所有数字均输入计算机并作t检验、u检验与方差分析。

结果

(一) 术后视力

在随访期内,FK-506组的最终视力(包括难矫视力) ≥ 0.05 者有11只眼(39.3%);CsA组的最终视力 ≥ 0.5 者有4只眼(14.3%), $u=2.034$, $P<0.05$,两眼间的差异具有显著,FK-506组的结果优于CsA组。

(二) 角膜移植片排斥反应的发生率。

FK-506组与CsA组术后移植片透明维持时间分别为 70.4 ± 18.32 天和 41.8 ± 12.75 天($t=6.223$, $P<0.01$);随访期内,两组移植片不同时期排斥反应发生北详见表2,统计结果显示,两组最终排斥发生率分别为60.8%(17/28)89.3%(25/28), $u=2.468$, $p<0.05$ 。从术后3个月开始,FK-506组的排斥发生率比同期的CsA组明显降低,其临床免疫抑制效果明显优于CsA。

(三) 其它参数

在观察期内,FK-506组及CsA组角膜移植片的新生血管指数、水肿指数、混浊指数及RI值详见表3。结果显示,在随访期内,FK-506组在上述4项指标均明显优于CsA组,两组间均具有显著性差异。

在上述 4 项参数中，新生血管指数变化最快；术后 3-4 周，4 项指标的变化开始出现差别；术后 3 个月左右，两组的改变出现显著差异。

(四)不良反应

FK-506 组的所有患者对该药具有良好的耐受性，滴眼后所有患者均未出现刺痛、瘙痒、角膜上皮毒性等不良反应。而 CsA 组的患者 70%反映有轻度刺痛感。

为了有效解决 FK-506 眼局部用药问题，我们选择高危角膜移植作为临床研究对象，在药效学、耐药性试验及药代动力学研究的基础上，对 FK-506 滴眼液的剂型、浓度及临床效价与不良反应作全面的探讨。

FK-506 滴眼液局部应用可有效抑制高危角膜移植术后免疫排斥反应。本研究结果表明：在高危角膜移植术后，FK-506 的局部应用可使投药组角膜移植片透明存活时间、术后有用视力及其它各项排斥参数明显优于对照组。尤其在移植术后的中晚期，其抑制新生血管、降低移植片不肿混浊的发生率优于 CsA。这对双眼看失明、条件极差的角膜盲患者的角膜移植手术提供了一种较有临床价值的治疗手段。在本研究过程中，我们尚未发现 FK-506 滴眼液局部应用后任何毒副作用。其安全性也为临床推广应用提供了重要的前提。

另外在本研究中，我们还发现 FK-506 在眼表重建术及顽固性免疫性角膜病(如蚕蚀性角膜溃疡、韦格内氏肉芽肿)的治疗也显示出良好的临床效果。

本发明的各实施例显示与实施例 1 有相类似的结果。

本发明不限于上述实施例。