

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

专利号 ZL 200510000253.X

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 100413503C

[22] 申请日 2005.1.7

[21] 申请号 200510000253.X

[73] 专利权人 冷 文

地址 100055 北京市宣武区马连道南街 2
号院丽阳四季 6 号 302

[72] 发明人 冷 文

[56] 参考文献

CN1516588A 2004.7.28

CN1402634A 2003.3.12

CN1278162A 2000.12.27

审查员 刘瑞华

[74] 专利代理机构 北京太兆天元知识产权代理有
限责任公司

代理人 张 韬

权利要求书 1 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

一种复方眼药组合物

[57] 摘要

本发明公开了一种由两种活性成分组成的复方眼药组合物,这两种活性成分是溴莫尼定和倍他洛尔,这两种活性成分的重量比为 0.004 ~ 40 : 1。该组合物可与药学上可接受的载体混合,配制成临床可接受的制剂:混悬液制剂、乳剂或溶液制剂。临床用于降低眼内压,治疗青光眼。

1、一种复方眼药组合物，其特征在于该组合物是由如下重量配比的活性成分制成：溴莫尼定0.4重量份、倍他洛尔1重量份。

2、如权利要求1所述的复方眼药组合物，其特征在于溴莫尼定和倍他洛尔是任何化学上接受形式的盐。

3、如权利要求1或2所述的复方眼药组合物，其特征在于该组合物与药学上接受的载体混合，配制成混悬液制剂、乳剂或溶液制剂。

4、如权利要求3所述的复方眼药组合物，其特征在于所述的溶液剂型或混悬液制剂的酸碱度范围在pH5至pH8之间。

5、如权利要求1、2或4所述的复方眼药组合物在制备治疗青光眼药物中的应用。

6、如权利要求3所述的复方眼药组合物在制备治疗青光眼药物中的应用。

一种复方眼药组合物

技术领域

本发明涉及一种复方眼药组合物，特别是涉及一种治疗青光眼的复方眼药组合物。

背景技术

开角型青光眼是由于眼压升高而导致不可逆的视乳头部位的损害和视野缺损，最后导致失明的一种眼病，目前尚无根治方法。临床上主要是用药物来降低眼压以控制病情发展。眼内压增高是该病一个主要的指征。持续性的高眼压会导致视神经的损伤，视网膜神经纤维层缺损，视野缩小等严重的病理性改变。因此选用具有降低眼压同时有视神经保护作用的药物治疗是眼科医生的最佳选择之一。

眼压升高通常是由于眼内水液产生过多或是水液无法畅通排出或是两者兼有。需要药物治疗的开角型青光眼病人大多由于眼内水液产生过多而导致眼压升高。阿尔法肾上腺素受体激动剂类和贝他肾上腺素受体阻滞剂类降眼压药物主要都是通过抑制眼内水液的产生而降低眼压。阿尔法-2型肾上腺素选择性激动剂溴莫尼定(Brimonidine)能特异地作用于阿尔法-2型肾上腺素受体以达到降眼压作用。阿法根(阿法根为Brimonidine, 0.2%的商品名)于1996年上市，是最新一代的肾上腺素能激动剂。对阿尔法-2受体的选择性高，没有同类其他药物通过作用于阿尔法-1受体对心脏和血压产生的副作用。降眼压的机制是减少房水生成。溴莫尼定除了有降眼压作用外，还有视神经保护作用。由于常期眼压增高，可以造成视神经轴突脱髓鞘，视神经挤压以及视神经缺血，从而导致视神经损伤。选用溴莫尼定即可以降低眼内压，同时又有视神经保护作用，因此阿法根在临床上已成为治疗青光眼的一线药物。

倍他洛尔(Betaxolol)属贝他肾上腺素受体阻滞剂类，对贝他-1受体的选择性高，没有同类其他药物通过作用于贝他-2受体对心脏和呼吸性系统产生的副作用。降眼压的机制是减少房水生成。临床使用贝特舒(贝特舒为Betaxolol, 0.5%

的商品名)药效显著且安全性很好,同时对视神经也具有保护作用。由于溴莫尼定和倍他洛尔这两个药物的降眼压药理机制不同,将其组成复方制剂是一个非常理想的降眼压,保护视神经的配方。

发明内容

本发明目的在于提供一种由溴莫尼定和倍他洛尔两种活性成分组成的复方眼药组合物;本发明目的还在于提供该复方眼药组合物的配制方法。

本发明目的是通过如下技术方案实现的。

本发明复方眼药组合物由如下重量份的活性成分制成:

溴莫尼定(Brimonidine) 0.004~40.0重量份、倍他洛尔(Betaxolol)1.0重量份;

上述两种活性成分溴莫尼定和倍他洛尔优选配比为: 0.01~1:1.0; 上述两种活性成分溴莫尼定和倍他洛尔优选配比还可为: 1~10.0: 1.0; 上述两种活性成分溴莫尼定和倍他洛尔优选配比还可为: 0.004~0.01: 1.0; 上述两种活性成分溴莫尼定和倍他洛尔优选配比还可为: 10.0~40.0:1.0; 上述两种活性成分溴莫尼定和倍他洛尔最佳配比为: 0.4:1。

上述两种活性成分溴莫尼定和倍他洛尔可以是任何其化学上可接受形式的盐,如: 溴莫尼定酒石酸盐, 盐酸倍他洛尔, 硫酸倍他洛尔等。

本发明组合物中溴莫尼定和倍他洛尔的浓度按重量比分别是0.02%~2%和0.05%~5%; 溴莫尼定和倍他洛尔浓度总和按重量比是0.07%~7%;

本发明组合物中溴莫尼定和倍他洛尔的最佳浓度按重量比分别是0.2% 和0.5%; 复方制剂中溴莫尼定和倍他洛尔浓度总和按重量比是0.7%。

将本发明复方眼药组合物与药学上可接受的载体混合,可配制成临床可接受的各种剂型如溶液、混悬液或乳剂等。复方制剂溶液和混悬液的酸碱度范围在pH5至pH8之间。

上述制备方法中所述的药学上可接受的载体可以是适用于眼科制剂所要求的试剂,包括抗菌防腐剂,共同溶剂和粘滞剂等。

所述抗菌防腐剂可以是氯化苯甲羟铵,西么柔斯,氯丁醇,羟苯甲酸甲酯,

羟苯甲酸丙酯，苯乙基乙醇，依地酸二钠，2，4-己二烯酸，欧内么M或其他已知的试剂。所使用的浓度范围按重量比是 0.001%至1.0%。

所述共同溶剂可以是聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯20，60和 80，聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物F-68，F-84和 P-103，环式糊精或其他可用试剂。所使用的浓度范围按重量比是从0.01%到2%。

所述粘滞剂可以是聚乙烯醇，聚乙烯吡咯烷，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟乙基纤维素，羟甲基纤维素，羟丙基纤维素或其他可用试剂。所使用的浓度范围按重量比是从0.01%到2%。

本发明组合物以及本发明复方制剂均可通过不同药理增强药效，起到协同增效的作用，既能抑制眼中水液的产生从而大幅度地降低眼内压，又对视神经具有保护作用，用于青光眼局部药物治疗。

阿法根和贝特舒两个药的剂量总和是每只眼睛0.001 毫克至10 毫克。经过实验研究，本发明组合物的所有剂量配比均具有降低眼内压、保护视神经及治疗青光眼的作用。

下述实验例和实施例用于进一步说明但不限于本发明。

实验例 阿法根(0.2%)，贝特舒(0.5%)单独使用以及阿法根/贝特舒联合使用对青光眼降眼压作用一个月临床观察比较

一、患者资料

30例患者(共60只眼)均系门诊病人。其中男20例，女10例；平均年龄60岁(42-88岁)，平均病程12年(2-23年)。

二、诊断标准

1、临床上以每眼眼压高于22毫米汞柱且低于34毫米汞柱，两眼眼压相差少于5毫米汞柱为标准来选择病人。

2、排除已行激光虹膜周切手术治疗的病人。

三、治疗方法

10位病人(20只眼)使用阿法根，每日2次每次1滴；10位病人(20只眼)使用贝特舒，每日2次每次1滴；10位病人(20只眼)先点1滴阿法根，五分钟后再点1滴

贝特舒，每日2次；共30例患者(60只眼)，28日为1个疗程。在用药前及用药后一天，一周，两周，三周，四周的随诊中，记录患者的视力，结膜，角膜，虹膜，睫毛颜色，瞳孔，晶体，眼底及压平眼压。用药前检查房角视野。

四、治疗结果

(1)药效：

平均眼压 (毫米汞柱)	阿法根	贝特舒	阿法根+贝特舒
用药前	24.07 +/- 4.27	23.92 +/- 2.57	24.29 +/- 2.68
一天	20.51 +/- 3.14	21.34 +/- 3.56	20.34 +/- 3.46
一周	19.32 +/- 3.56	20.76 +/- 3.34	19.20 +/- 2.67
两周	18.64 +/- 4.67	20.13 +/- 2.42	18.24 +/- 3.24
三周	18.41 +/- 2.56	19.86 +/- 2.78	17.73 +/- 2.98
四周	18.50 +/- 2.84	19.67 +/- 2.50	17.50 +/- 3.25

平均降压幅度(%)	阿法根	贝特舒	阿法根+贝特舒
用药前			
一天	14.8	10.8	16.3
一周	19.7	13.2	21.0
两周	22.6	15.8	24.9
三周	23.5	17.0	27.0
四周	23.1	17.8	28.0

注：Brimonidine的中文译名为溴莫尼定，Brimonidine，0.2%的商品名为阿法根(Alphagan)；Betaxolol的中文译名为倍他洛尔，Betaxolol，0.5%的商品名为贝特舒(Betopic)。

(2)副作用：

用药后，仅个别病人出现异物感，眼部刺激作用，不影响继续用药。眼部检查，视力，眼前节，眼底，视野未见明显改变，虹膜颜色均未出现明显异常。全身亦未见明显副作用。三组(阿法根，贝特舒和阿法根/贝特舒)病人无明显区别。

五、结论

青光眼患者短期内使用阿法根降眼压功能强于贝特舒。阿法根与贝特舒联合使用可进一步降低眼内压，并在统计学上明显优于阿法根或贝特舒单独使用。

下述实施例均能达到上述实验例的效果。

实施例1 (溶液制剂)

溴莫尼定酒石酸盐,微粉化	3.0 mg + 5%	0.2% + 5%
盐酸倍他洛尔,微粉化	5.6 mg + 5%	0.5% + 5%
氯化苯甲烃铵	0.001 ml	
聚乙烯醇	1.0 mg	
依地酸二钠	0.1 mg	
氯化钠	3.0 mg	
硫化钠	12.0 mg	

A. 把聚乙烯醇放至0.3毫升纯净水中搅匀，高压灭菌消毒，灭菌过的溶液冷却至室温；

B. 将氯化苯甲烃铵，依地酸二钠，氯化钠，硫化钠，溴莫尼定酒石酸盐和盐酸倍他洛尔在室温下溶于0.7毫升纯净水中，过滤消毒；

C. 将A和B步骤制作的溶液混合直至均匀成一相，加入硫酸或盐酸或氢氧化钠以调节酸碱度至6.8，然后将溶液装入眼药水瓶中。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

上述制剂中3.0 mg溴莫尼定酒石酸盐相当于2.0 mg溴莫尼定；5.6 mg盐酸倍他洛尔相当于5.0 mg倍他洛尔。

实施例2 (溶液制剂)

溴莫尼定酒石酸盐，微粉化	1.5g + 5%	0.02% + 5%
盐酸倍他洛尔，微粉化	28.0 g + 5%	0.5% + 5%
氯化苯甲烃铵	0.005 L	
聚乙烯醇	5.0g	
依地酸二钠	0.5g	

氯化钠 15g

硫化钠 60g

A. 把聚乙烯醇放至1.5升纯净水中搅匀，高压灭菌消毒，灭菌过的溶液冷却至室温；

B. 将氯化苯甲烃铵，依地酸二钠，氯化钠，硫化钠，溴莫尼定酒石酸盐和盐酸倍他洛尔在室温下溶于3.5升纯净水中，过滤消毒；

C. 将A和B步骤制作的溶液混合直至均匀成一相，加入硫酸或盐酸或氢氧化钠以调节酸碱度至6.8，然后将溶液装入眼药水瓶中。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

上述制剂中1.5 g溴莫尼定酒石酸盐相当于1.0g溴莫尼定；28.0g盐酸倍他洛尔相当于25.0g倍他洛尔。

实施例3 (混悬液制剂)

溴莫尼定酒石酸盐，微粉化 1.5g + 5% 0.2% + 5%

盐酸倍他洛尔，微粉化 11.2g + 5% 2.0% + 5%

氯化苯甲烃铵 0.05mL

聚乙烯醇 0.5g

卡博模 974P 2.0g

甘露醇 16.5g

它罗索普 0.125g

依地酸二钠 0.05 g

氯化钠 0.5 g

A. 粉浆的制备

向20克50至70度的纯净热水中，加入它罗索普，搅拌均匀；另加入50至70度的纯净热水到30克，得它罗索普溶液，过滤；在快速冷却循环中高压灭菌，完成循环后，在50至55RPM下经球型制粉18至19小时，得粉浆。

B. 2%卡博模(Carbomer)浆的制备

向400克50至70度的纯净热水中，加入卡博模974P，搅动均匀；加入纯净

水至500克，搅拌均匀，过滤，得卡博模974P浆100克。

C. 制剂浓缩物的制备

向100克50至70度的纯净热水中，依次加入下列成分甘露醇，聚乙烯醇，氯化钠，依他酸二钠和氯化苯甲烃铵，过滤；加入卡博模974P浆（见B步骤）；再加入纯净水至得275克制剂浓缩物。

将溴莫尼定酒石酸盐和盐酸倍他洛尔溶入100克纯净水，制成溶液。

D. 无菌混合

溴莫尼定酒石酸盐和盐酸倍他洛尔溶液（见C步骤）无菌过滤后，加入制剂浓缩物（见C步骤）；用氢氧化钠或者盐酸调酸碱度至 6.8 ± 0.2 ；加入粉浆（见A步骤），尽可能的转移完所有的粉浆；加入纯净水至500克并充分搅拌均匀，即得混悬液制剂。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

上述制剂中1.5g溴莫尼定酒石酸盐相当于1.0g溴莫尼定；11.2g盐酸倍他洛尔相当于10.0g倍他洛尔。

实施例4 （乳剂）

溴莫尼定酒石酸盐,微粉化	6.0g + 5%	0.2% + 5%
盐酸倍他洛尔, 微粉化	28.0g + 5%	1.25% + 5%
氯化苯甲烃铵	0.001L	
聚乙烯醇	2.0g	
依地酸二钠	10g	
氯化钠	40g	
硼酸钠	1.3g	
硼酸	96g	

按照下列方法来制备水性乳剂：

A.将硼酸，硼酸钠，依地酸二钠，氯化苯甲烃铵，溴莫尼定酒石酸盐，盐酸倍他洛尔以及氯化钠依次加入400克纯净水中，溶解及搅拌均匀至清澈；溶液过滤，无菌消毒。

B.将1600克纯净水加热至90度，加入聚乙烯醇，搅拌至均匀；搅拌的同时，加热至121度无菌消毒30至45分钟；冷却到50至55度，加入A步骤制备的溶液；继续搅拌至室温，得水性乳剂；将水性乳剂装入眼药水瓶。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

上述制剂中6.0g溴莫尼定酒石酸盐相当于4.0g溴莫尼定；28.0g盐酸倍他洛尔相当于25.0g倍他洛尔。

实施例5 (混悬液制剂)

溴莫尼定酒石酸盐，	微粉化	1.5g + 5%	0.03% + 5%
盐酸倍他洛尔，	微粉化	16.8 g + 5%	0.50% + 5%
氯化苯甲烃铵		0.3mL	
聚乙烯醇		3.0g	
卡博模 974P		12g	
甘露醇		99g	
它罗索普		0.75g	
依地酸二钠		0.3g	
氯化钠		3g	

A. 粉浆的制备

向200克50至70度的纯净热水,加入它罗索普,搅拌均匀；另加入50至70度的纯净热水到300克，得它罗索普溶液，过滤；在快速冷却循环中高压灭菌，完成循环后，在50至55RPM下经球型制粉18至19小时，得粉浆。

B. 2%卡博模(Carbomer)浆的制备

向4000克50至70度的纯净热水中，加入卡博模974P，搅动均匀；加入纯净水至5000克，搅拌均匀，过滤，得卡博模974P浆1250克。

C. 制剂浓缩物的制备

向1000克50至70度的纯净热水中，依次加入下列成分甘露醇，聚乙烯醇，氯化钠，依他酸二钠和氯化苯甲烃铵，过滤；加入卡博模974P浆（见B步骤）；再加入纯净水至得1750克制剂浓缩物。

将溴莫尼定酒石酸盐和盐酸倍他洛尔溶入1000克纯净水，制成溶液。

D. 无菌混合

溴莫尼定酒石酸盐和盐酸倍他洛尔溶液（见C步骤）无菌过滤后，加入制剂浓缩物（见C步骤）；用氢氧化钠或者盐酸调酸碱度至6.8 +/- 0.2；加入粉浆（见A步骤），尽可能的转移完所有的粉浆；加入纯净水至3000克并充分搅拌均匀，即得混悬液制剂。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

本制剂中1.5 g溴莫尼定酒石酸盐相当于1.0g溴莫尼定；16.8g盐酸倍他洛尔相当于15.0g倍他洛尔。

实施例6 （溶液制剂）

溴莫尼定酒石酸盐，	微粉化	15g + 5%*	0.2% + 5%
盐酸倍他洛尔，	微粉化	11.2 g + 5%*	0.2% + 5%
氯化苯甲烃铵		0.005 L	
聚乙烯醇		5.0 g	
依地酸二钠		0.5 g	
氯化钠		15 g	
硫化钠		60g	

A. 把聚乙烯醇放至1.5升纯净水中搅匀，高压灭菌消毒，灭菌过的溶液冷却至室温；

B. 将氯化苯甲烃铵，依地酸二钠，氯化钠，硫化钠，溴莫尼定酒石酸盐和盐酸倍他洛尔在室温下溶于3.5升纯净水中，过滤消毒；

C. 将A和B步骤制作的溶液混合直至均匀成一相，加入硫酸或盐酸或氢氧化钠以调节酸碱度至6.8，然后将溶液装入眼药水瓶中。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

上述制剂中15g溴莫尼定酒石酸盐相当于10g溴莫尼定；11.2g盐酸倍他洛尔相当于10g倍他洛尔。

实施例7 (溶液制剂)

溴莫尼定酒石酸盐	微粉化	30g + 5%	1.0% + 5%
盐酸倍他洛尔	微粉化	11.2g + 5%	0.5% + 5%
氯化苯甲烃铵		0.002L	
聚乙烯醇		2.0g	
依地酸二钠		0.2g	
氯化钠		6g	
硫化钠		24g	

A. 把聚乙烯醇放至0.6升纯净水中搅匀，高压灭菌消毒，灭菌过的溶液冷却至室温；

B. 将氯化苯甲烃铵，依地酸二钠，氯化钠，硫化钠，溴莫尼定酒石酸盐和盐酸倍他洛尔在室温下溶于1.4升纯净水中，过滤消毒；

C. 将A和B步骤制作的溶液混合直至均匀成一相，加入硫酸或盐酸或氢氧化钠以调节酸碱度至6.8，然后将溶液装入眼药水瓶中。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

上述制剂中30g溴莫尼定酒石酸盐相当于20g溴莫尼定；11.2g盐酸倍他洛尔相当于10g倍他洛尔。

实施例8 (溶液制剂)

溴莫尼定酒石酸盐	微粉化	75.6g + 5%	2.0% + 5%
盐酸倍他洛尔	微粉化	11.2g + 5%	0.4% + 5%
氯化苯甲烃铵		0.0025L	
聚乙烯醇		2.5g	
依地酸二钠		0.25g	
氯化钠		7.5g	
硫化钠		30g	

A. 把聚乙烯醇放至0.75升纯净水中搅匀，高压灭菌消毒，灭菌过的溶液冷却至室温；

B. 将氯化苯甲烃铵，依地酸二钠，氯化钠，硫化钠，溴莫尼定酒石酸盐和盐酸倍他洛尔在室温下溶于1.75升纯净水中，过滤消毒；

C. 将A和B步骤制作的溶液混合直至均匀成一相，加入硫酸或盐酸或氢氧化钠以调节酸碱度至6.8，然后将溶液装入眼药水瓶中。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

上述制剂中75.6g溴莫尼定酒石酸盐相当于50g溴莫尼定；11.2g盐酸倍他洛尔相当于10g倍他洛尔。

实施例9 (乳剂)

溴莫尼定酒石酸盐	微粉化	12.0 g + 5%	4.0% + 5%
盐酸倍他洛尔	微粉化	1.12 g + 5%	0.5% + 5%
氯化苯甲烃铵		0.01 mL	
聚乙烯醇		0.2g	
依地酸二钠		0.1g	
氯化钠		0.4g	
硼酸钠		0.013g	
硼酸		0.96g	

A. 将硼酸，硼酸钠，依地酸二钠，氯化苯甲烃铵，溴莫尼定酒石酸盐，盐酸倍他洛尔以及氯化钠依次加入40克纯净水中，溶解及搅拌均匀至清澈；溶液过滤，无菌消毒。

B. 将160克纯净水加热至90度，加入聚乙烯醇，搅拌至均匀；搅拌的同时，加热至121度无菌消毒30至45分钟；冷却到50至55度，加入A步骤制备的溶液；继续搅拌至室温，得水性乳剂；将水性乳剂装入眼药水瓶。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

上述制剂中12 g溴莫尼定酒石酸盐相当于8.0 g溴莫尼定；1.12 g盐酸倍他洛尔相当于1.0 g倍他洛尔。

实施例10 (溶液制剂)

溴莫尼定7克，倍他洛尔1000克，按药剂学常规配制方法，加入适用于眼

科制剂所要求的试剂，配制成溶液。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

实施例11 (混悬液制剂)

溴莫尼定20克，倍他洛尔1克，按药剂学常规配制方法，加入适用于眼科制剂所要求的试剂，配制成混悬液。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。

实施例12 (乳剂)

溴莫尼定30克，倍他洛尔1克，按药剂学常规配制方法，加入适用于眼科制剂所要求的试剂，配制成乳剂。

眼局部给药，每天两次，每次一至二滴。