



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 652 598 A5

⑤① Int. Cl. 4: A 61 K 31/715

// (A 61 K 31/715, 31/19)

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 7456/82</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 21.12.1982</p> <p>③① Priorität(en): 24.12.1981 JP 56-214189</p> <p>㉔ Patent erteilt: 29.11.1985</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 29.11.1985</p>	<p>⑦③ Inhaber: Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., Bunkyo-ku/Tokyo-to (JP)</p> <p>⑦② Erfinder: Masuda, Kiyoshi, Otsu-shi/Shiga-ken (JP) Ikari, Takashi, Yasu-gun/Shiga-ken (JP) Matsuyama, Takashi, Kurita-gun/Shiga-ken (JP) Terashima, Akio, Yasu-gun/Shiga-ken (JP) Goto, Takao, Kusatsu-shi/Shiga-ken (JP)</p> <p>⑦④ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
--	--

⑤④ **Antiinflammatorische ophthalmische Lösung.**

⑤⑦ Die antiinflammatorische ophthalmische Lösung enthält

(A) 2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure oder ein ophthalmologisch unbedenkliches Salz davon und

(B)  $\beta$ -Cyclodextrin oder  $\gamma$ -Cyclodextrin.

Die ophthalmische Lösung erleichtert Operationen, die im Zusammenhang mit Krankheiten im Augenbereich ausgeführt werden. Sie ist brauchbar für die schnelle Heilung oder Verringerung der Entzündung durch prä-operative und post-operative Instillation der Lösung oder durch intraokulare Perfusion mit einem Perfusat, dem die ophthalmische Lösung zugesetzt wird, oder für die Behandlung von entzündlichen Augenkrankheiten.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Antiinflammatorische ophthalmische Lösung, dadurch gekennzeichnet, dass sie wirksame Mengen an (A) 2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure oder einem ophthalmologisch unbedenklichen Salz davon und (B)  $\beta$ -Cyclodextrin oder  $\gamma$ -Cyclodextrin in einem wässrigen Medium enthält.
2. Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis von Komponente (A) zu Komponente (B) 1:0,5 bis 1:2,5 beträgt.
3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration der Komponente (A) 0,001 bis 2% Gew./Vol. beträgt.
4. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem ein die Viskosität erhöhendes Mittel enthält.
5. Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie mit einem Puffermittel auf pH 5,0 bis 8,0 eingestellt ist.
6. Verfahren zur Herstellung einer antiinflammatorischen ophthalmischen Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (A) 2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure oder ein ophthalmologisch unbedenkliches Salz davon und (B)  $\beta$ -Cyclodextrin oder  $\gamma$ -Cyclodextrin zu einem wässrigen Medium zusetzt und darin löst.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponente (A) in einer solchen Menge zugebt, dass die Komponente (A) in der erhaltenen Lösung in einer Konzentration von 0,001 bis 2% Gew./Vol. vorliegt.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponente (A) und die Komponente (B) in einem Molverhältnis von 1:0,5 bis 1:2,5 zugebt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ausserdem ein die Viskosität erhöhendes Mittel zusetzt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man das wässrige Medium mit einem Puffermittel auf pH 5,0 bis 8,0 einstellt.
11. Verfahren zur Herstellung einer antiinflammatorischen ophthalmischen Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Einschlusskomplex von (A) 2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure oder einem ophthalmologisch unbedenklichen Salz davon mit (B)  $\beta$ -Cyclodextrin oder  $\gamma$ -Cyclodextrin zu einem wässrigen Medium zusetzt und darin löst.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man den Einschlusskomplex in einer solchen Menge zusetzt, dass die Komponente (A) in der erhaltenen Lösung in einer Konzentration von 0,001 bis 2% Gew./Vol. vorliegt.
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis von Komponente (A) zu Komponente (B) in dem verwendeten Einschlusskomplex 1:0,5 bis 1:2,5 beträgt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man ausserdem ein die Viskosität erhöhendes Mittel zusetzt.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man das wässrige Medium mit einem Puffermittel auf pH 5,0 bis 8,0 einstellt.
16. Verfahren zur Herstellung einer antiinflammatorischen ophthalmischen Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (A) 2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure oder ein ophthalmologisch unbedenkliches Salz davon, (B)  $\beta$ -Cyclodextrin oder  $\gamma$ -Cyclodextrin und

(C) einen Einschlusskomplex der Komponente (A) mit der Komponente (B)

zu einem wässrigen Medium zusetzt und darin löst.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponente (A) und die Komponente (C) in solchen Mengen zusetzt, dass die Komponente (A) einschliesslich der in Komponente (C) enthaltenen Menge der Komponente (A) in der erhaltenen Lösung in einer Konzentration von 0,001 bis 2% Gew./Vol. vorliegt.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponente (A), die Komponente (B) und die Komponente (C) in solchen Mengen zusetzt, dass die Komponente (A) einschliesslich der in Komponente (C) enthaltenen Menge der Komponente (A) und die Komponente (B) einschliesslich der in Komponente (C) enthaltenen Menge der Komponente (B) in der erhaltenen Lösung in einem Molverhältnis von 1:0,5 bis 1:2,5 vorliegen.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man ausserdem ein die Viskosität erhöhendes Mittel zusetzt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass man das wässrige Medium mit einem Puffermittel auf pH 5,0 bis 8,0 einstellt.

25

30

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine neue antiinflammatorische ophthalmische Lösung und auf Verfahren zur Herstellung derselben. Die antiinflammatorische ophthalmische Lösung gemäss der Erfindung enthält wirksame Mengen an 2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure (im folgenden als «FP» bezeichnet) oder einem ophthalmologisch unbedenklichen Salz davon und  $\beta$ -Cyclodextrin (im folgenden als « $\beta$ -CD» bezeichnet) oder  $\gamma$ -Cyclodextrin (im folgenden als « $\gamma$ -CD» bezeichnet) und erleichtert Operationen, die im Zusammenhang mit Krankheiten im Augenbereich ausgeführt werden. Die erfindungsgemässe Lösung ist brauchbar für die schnelle Heilung oder Verringerung von Entzündungen durch präoperative und post-operative topische Instillation der Lösung oder durch intraokulare Perfusion mit einem Perfusat, dem die vorliegende ophthalmische Lösung zugesetzt wird, oder für die Behandlung von entzündlichen Augenkrankheiten.

Wenn dem Bereich des menschlichen Auges durch Operation des vorderen Teiles des Auges, wie durch Operation von Strabismus, Katarakt oder Glaukoma, ein Trauma zugefügt wird, werden Prostaglandine (im folgenden auch als «PGs» bezeichnet) biosynthetisch erzeugt und aus dem Augengewebe freigesetzt. Es ist auch bekannt, dass Prostaglandine nicht nur durch derartige mechanische Reizung in grossen Mengen freigesetzt werden, sondern auch bei bestimmten Formen von Uveitis, wie Behçet-Krankheit, oder im Zeitpunkt einer glaukomatozyklitischen Krise im Kammerwasser der vorderen Augenkammer auftreten.

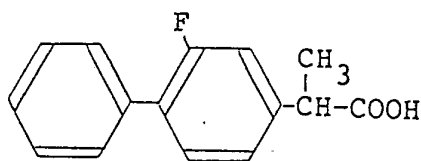
Andererseits wurde gefunden, dass die so freigesetzten Prostaglandine Miose und post-operative Entzündungen verursachen oder den Augeninnendruck erhöhen. Aus diesem Grunde wird eine Operation von Cataracta molle usw. erst nach genügender Mydriasis mit Atropin usw. vorgenommen, aber während der Operation tritt Miose ein und erschwert die Operation. Daher wurde die orale Verabreichung von Aspirin oder Indometacin, das ein nichtsteroides antiinflammatorisches Mittel mit Hemmwirkung auf die

Biosynthese von Prostaglandinen ist, vorgeschlagen, um die Biosynthese von Prostaglandinen, die diese Symptome hervorrufen, zu hemmen, wodurch die Operation erleichtert wird und Komplikationen und Entzündungen nach der Operation verringert werden.

Bei oraler Verabreichung müssen diese Mittel aber in grossen Mengen verabreicht werden, um ihre Wirkung zu zeigen, da das Ausmass der Migration der Mittel in den Bereich des Auges gering ist. Andererseits ist die Verabreichung von Aspirin oder Indometacin in grossen Mengen von Nebenwirkungen, wie Verdauungsstörungen, begleitet und ist klinisch nicht annehmbar.

Damit ein Arzneimittel in einer möglichst grossen Menge ohne Nebenwirkungen migriert, kann eine direkte topische Instillation in den Augapfel oder eine Injektion in die Conjunctiva bulbi ausgeführt werden. Im Zusammenhang mit dem ersteren Vorgehen wurde versucht, das Indometacin in Form eines öligen Präparates zu verwenden, aber die Beständigkeit des Präparates ist schlecht, und das Gefühl bei der Anwendung ist unangenehm. Somit ist ein solches Präparat nicht brauchbar. Im Zusammenhang mit dem letzteren Vorgehen ist bekannt, dass die subkonjunktivale Injektion von Polyphloretin-phosphat als Inhibitor der Prostaglandinsynthese bei einem Patienten mit glaukomatozyklitischer Krise die Wirkung hat, den Augeninnendruck herabzusetzen, aber sie kann ebenfalls nicht gewohnheitsmässig klinisch angewandt werden, weil sie beim Patienten Schmerz verursacht und die Augenschmerzen oder ein stechendes Gefühl stark sind.

Ein nichtsteroides antiinflammatorisches Mittel, nämlich FP, das von S. S. Adams et al entwickelt wurde, hat die folgende Strukturformel:



und ist ein Phenyllessigsäurederivat wie Ibufenac und Ibuprofen; es hat antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Wirkung.

Die antiinflammatorische Wirkung von FP bei oraler Verabreichung an Tiere beträgt das 14-fache der Hemmwirkung von Indometacin und das 250-fache der Hemmwirkung von Aspirin auf das mit Carrageenan herbeigeführte Oedem im Ballen der Hinterpfote von Ratten. Auch die Hemmwirkung von FP auf die Biosynthese von Prostaglandinen aus Arachidonsäure im Lungenhomogenisat von Meerschweinchen beträgt das 10-fache der entsprechenden Wirkung von Indometacin und das 2.280-fache der entsprechenden Wirkung von Aspirin.

Wie dieses hat FP eine starke Hemmwirkung gegen Chinin oder Prostaglandinsysteme, und die Wirkung ist auch proportional der Stärke der antiinflammatorischen Wirkung. Die Wirkung ist die stärkste von den Wirkungen der bekannten nichtsteroiden antiinflammatorischen Mittel. Es werden auch starke Wirkungen auf den Entzündungsschmerz und die begleitende Pyrexie beobachtet, und es wurde angenommen, dass diese Wirkungen ebenfalls weitgehend auf der Hemmung der Prostaglandinbiosynthese beruhen. Ausserdem hat FP auch eine stabilisierende Wirkung auf die Membran, eine aktivierende Wirkung auf Adenosin-triphosphatase und eine Hemmwirkung auf die Freisetzung von Leukozyten und Proteinen. Obgleich die Kombination der oben genannten Wirkungen wahrscheinlich die antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Wirkung

hervorrufft, wurde angenommen, dass diese letzteren Wirkungen hauptsächlich auf der Hemmwirkung auf die Prostaglandinbiosynthese beruhen.

Steven M. Podos et al führten vor kurzem eine Vergleichsstudie der Hemmwirkung von 14 nichtsteroiden antiinflammatorischen Mitteln auf die Erhöhung des Augeninnendrucks und die Erhöhung des Proteingehaltes des Kammerwassers durch Biosynthese von Prostaglandinen aus Arachidonsäure bei Kaninchen durch und berichteten, dass Suspensionen von Indoxol (mit Polysorbat versetzt), Meclufenamic acid, Indometacin und Clonixin, einschliesslich einer wässrigen Lösung von FP, besonders starke Hemmwirkungen aufwiesen [siehe Invest. Ophthalmol. 15 (10), 841 bis 844 (1976)]. Es kann jedoch nicht gesagt werden, dass es sich dabei um Präparate handelt, die als ophthalmische Lösungen oder Suspensionen formuliert sind, und sie sind nicht klinisch verwendbar und werden in der Praxis nicht angewandt.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, sicher eine ungefähriche ophthalmische Lösung herzustellen unter Verwendung von FP, das eine starke Hemmwirkung auf die Prostaglandinbiosynthese hat, oder mit anderen Worten, eine ophthalmische Lösung zur Verfügung zu stellen, die sogar bei geringeren FP-Konzentrationen wirksam ist und bei einer höheren FP-Konzentration verwendbar ist, indem man FP, das gewöhnlich eine beschränkte Löslichkeit hat, in einer hohen Konzentration löslich macht; diese Lösung zeigt keinerlei lokale Reizwirkung und ist während langer Zeit beständig.

Ferner bezieht sich die Erfindung auf Verfahren zur Herstellung der oben genannten ophthalmischen Lösung.

Es wurde nun gefunden, dass die oben erwähnten Ziele der vorliegenden Erfindung erreicht werden können unter Verwendung von FP oder einem ophthalmologisch unbedenklichen Salz davon in Kombination mit  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD.

Die vorliegende Erfindung beruht auf den folgenden ganz neuen und überraschenden Erkenntnissen: Obgleich die Reizwirkung von FP auf das menschliche Auge gewöhnlich erhöht wird, wenn die FP-Konzentration über 0,2% liegt, und die Auslösung von Nebenwirkungen, wie Keratohektose oder Chemosis, die von der pharmakologischen Wirkung verschieden sind, zu befürchten ist, wird die Reizwirkung von FP auf das menschliche Auge bemerkenswert verringert, wenn dieses zusammen mit  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD vorliegt, so dass keine Nebenwirkung auftritt. Die antiinflammatorische Wirkung von FP beruht auf der intraokularen Konzentration von FP, und diese Konzentration wird bemerkenswert erhöht, wenn gleichzeitig  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD vorhanden ist; die Wirkung von FP tritt sowohl auf, wenn die FP-Konzentration in der ophthalmischen Lösung hoch ist, als auch wenn sie niedrig ist. In Gegenwart von  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD kann eine Löslichkeit von FP in hoher Konzentration erzielt werden, und die Abnahme der oben erwähnten Reizwirkung kann erreicht werden, selbst wenn das FP in hoher Konzentration verwendet wird. Überdies kann eine FP enthaltende ophthalmische Lösung, die während langer Zeit beständig ist, erhalten werden, wenn FP zusammen mit  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD vorliegt.

Somit hat die erfindungsgemässe ophthalmische Lösung einen erweiterten Bereich hinsichtlich der Art der Verabreichung, einschliesslich häufiger Instillation und Anwendbarkeit in hoher Konzentration, infolge der Tatsache, dass sie ein Präparat ohne Reizwirkung ist und FP in gelöstem Zustand in hoher Konzentration enthalten kann. Die erfindungsgemässe ophthalmische Lösung zeigt eine hohe Hemmwirkung auf die intraokulare Biosynthese von Prostaglandinen selbst bei niedriger FP-Konzentration, und

ausserdem zeigt sie, was bemerkenswerter ist, eine Hemmwirkung auf die intraokulare Prostaglandinbiosynthese und erhöht den Mydriasis-Effekt von Atropin bei hoher FP-Konzentration. Demzufolge zeigt sie bei Augenoperationen, wie Operationen bei Katarakt, Glaukoma, Netzhautablösung, Vitrektomie oder Strabismus, die aussergewöhnliche Wirkung, dass sie die Mydriasis, die antiinflammatorische Wirkung oder die post-operative Behandlungswirkung aufrechterhält. Überdies zeigt sie eine brauchbare Behandlungswirkung auf Symptome von allgemeinen Augenkrankheiten, die mit Prostaglandinen zusammenhängen, z. B. durch innerliche Ursachen bedingte Uveitis, wie Behçet-Krankheit. Wie oben erwähnt, ist die erfindungsgemässe ophthalmische Lösung eine ganz hervorragende ophthalmische Lösung, die keine Nebenwirkungen, wie Reizung der Augen, hat, während langer Zeit beständig ist und die ausgezeichnete pharmakologische Wirkung von FP genügend auszuüben vermag.

In der Zeichnung zeigen.

Fig. 1 eine graphische Darstellung, die die Häufigkeit einer Reizwirkung bei topischer Instillation der ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 1, 4, 5 bis 7, 9 bis 14, 19 und 20 in menschliche Augen zeigt;

Fig. 2 eine graphische Darstellung, die die Hemmrage bezüglich der Erhöhung des Proteingehaltes des Kammerwassers bei topischer Instillation der ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 1, 4, 6, 7, 9 und 12 bis 14 in Kaninchenaugen zeigt;

Fig. 3 eine graphische Darstellung, die den Iristransferkoeffizienten durch Diffusion («K'd · pa») bei Anwendung der ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 1, 4 und 12 im Zeitpunkt der Operation bei Katarakt zeigt;

Fig. 4 eine graphische Darstellung, die die Konzentration von Fluorescein in Plasma und vorderer Augenkammer unter den gleichen Bedingungen wie in Fig. 3 zeigt;

Fig. 5 eine graphische Darstellung, die den Unterschied des Pupillendurchmessers und die Mydriasis-Rate bei topischer Instillation von Atropin zeigt;

die Figuren 6-A, 6-B, 6-C und 6-D den Zustand von Kaninchenaugen nach topischer Instillation einer Vergleichslösung bzw. der ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 1, 4 und 12, und zwar 3 Stunden vor der ersten Parazentese;

die Figuren 7-A, 7-B, 7-C und 7-D den Zustand von Kaninchenaugen unmittelbar vor der ersten Parazentese nach topischer Instillation von Atropin, entsprechend wie die Figuren 6-A, 6-B, 6-C und 6-D;

die Figuren 8-A, 8-B, 8-C und 8-D den Zustand von Kaninchenaugen unmittelbar vor der zweiten Parazentese, in entsprechender Weise wie die Figuren 6-A, 6-B, 6-C und 6-D;

Fig. 9 eine graphische Darstellung, die die Konzentration von FP im Kammerwasser bei topischer Instillation der ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 4, 5, 11 und 12 in Kaninchenaugen zeigt.

Wenn FP und  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD gemeinsam in einem wässrigen Medium, z. B. Wasser, vorliegen, bilden sie gewöhnlich einen Einschlusskomplex. Es ist nicht ganz klar, ob FP und  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD in der erfindungsgemässen ophthalmischen Lösung im Zustand eines Einschlusskomplexes vorliegen müssen, aber in jedem Falle zeigt sich die gewünschte Wirkung, wenn FP gemeinsam mit  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD vorliegt. Aus diesem Grunde können FP und  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD in verschiedenen Weisen miteinander kombiniert werden, wie im folgenden erklärt wird.

Die erfindungsgemässe ophthalmische Lösung wird hergestellt:

(1) nach Methode 1, indem man FP oder ein ophthalmologisch unbedenkliches Salz davon [im folgenden als

«Komponente (A)» bezeichnet] und  $\beta$ -CD oder  $\gamma$ -CD [im folgenden als «Komponente (B)» bezeichnet] zu einem wässrigen Medium zugibt und darin auflöst, wobei man vorzugsweise ausserdem ein die Viskosität erhöhendes Mittel zugibt und den isotonischen Zustand aufrechterhält, indem man den pH-Wert mit einem Puffermittel einstellt,

(2) nach Methode 2, indem man in gleicher Weise wie bei Methode 1 vorgeht mit der Ausnahme, dass man einen Einschlusskomplex der Komponente (A) mit der Komponente (B) zu dem wässrigen Medium zugibt und darin auflöst, oder

(3) nach Methode 3, indem man in gleicher Weise wie bei Methode 1 vorgeht mit der Ausnahme, dass man die Komponente (A), die Komponente (B) und den oben erwähnten Einschlusskomplex zu dem wässrigen Medium zugibt und darin löst.

Methode 1 wird im Hinblick auf den präparativen und wirtschaftlichen Standpunkt bevorzugt.

Die in der erfindungsgemässen ophthalmischen Lösung verwendete Komponente (A) kann eine beliebige der folgenden Substanzen sein: Die freien Säuren der dl-, d- und l-Isomeren von FP sowie die ophthalmologisch unbedenklichen Salze davon, wie Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze und Aminadditionssalze.

Vorzugsweise beträgt die Konzentration der Komponente (A) 0,001 bis 2% Gew./Vol., insbesondere 0,005 bis 1% Gew./Vol. Wenn die Konzentration der Komponente (A) unterhalb des oben angegebenen Bereiches liegt, ist die Hemmwirkung auf die Prostaglandinbiosynthese nicht bemerkenswert.

Bei der oben genannten Methode 1 wird es bevorzugt, dass das Molverhältnis der Komponente (A) zu der Komponente (B) im Bereich von 1 : 0,5 bis 1 : 2,5, insbesondere im Bereich von 1 : 1 bis 1 : 2,0, liegt, und dieser Bereich wird bevorzugt, um die intraokulare Penetration der Komponente (A) zu erhöhen. Es wird ferner bevorzugt, dass das Molverhältnis der Komponente (A) zu der Komponente (B), die in dem Einschlusskomplex enthalten sind, der bei der oben genannten Methode 2 verwendet wird, im Bereich von 1 : 0,5 bis 1 : 2,5, insbesondere im Bereich von 1 : 1 bis 1 : 2,0, liegt. Bei der oben genannten Methode 3 schliesslich wird es bevorzugt, dass das Molverhältnis der Komponente (A) zu der Komponente (B), das angewandt werden soll, im Bereich von 1 : 0,5 bis 1 : 2,5, insbesondere von 1 : 1 bis 1 : 2,0, liegt und dass die Komponente (A) und die Komponente (B) in dem zu verwendenden Einschlusskomplex in einem Molverhältnis von 1 : 0,5 bis 1 : 2,5, insbesondere von 1 : 1 bis 1 : 2,0, vorliegen.

Das die Viskosität erhöhende Mittel hat eine beschleunigende Wirkung auf die Permeation der Komponente (A) durch die Cornea und erhöht somit die intraokulare Penetration derselben; dies beruht darauf, dass sie der ophthalmischen Lösung eine höhere Viskosität verleiht, so dass die Affinität der Komponente (A) zu der Cornea und der Zeitraum, während dessen die Komponente (A) im Auge bleibt, zunehmen. Beispiele von die Viskosität erhöhenden Mitteln sind Polyvinylalkohol, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, das Natriumsalz der Chondroitinschwefelsäure und Polyvinylpyrrolidon. Diese Verbindungen können allein oder im Gemisch miteinander verwendet werden. Hydroxyäthylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose werden wegen ihrer gleichmässigen Qualität und guten Löslichkeit bevorzugt.

Vorzugsweise wird das die Viskosität erhöhende Mittel in einer solchen Menge verwendet, dass die resultierende Lösung eine relative Viskosität von 2 bis 30 mPa · s, insbesondere 2 bis 20 mPa · s, hat.

Die erfindungsgemässe ophthalmische Lösung wird zweckmässig auf pH 5,0 bis 8,0, vorzugsweise auf pH 6,0 bis

7,5, eingestellt. In diesem pH-Bereich wird vorzugsweise eine isotonische Lösung hergestellt, in der FP in hoher Konzentration gelöst ist, wodurch die intraokulare Penetration der Komponente (A) zunimmt. Wenn der pH-Wert über dem oben angegebenen Bereich liegt, wird die intraokulare Penetration der Komponente (A) verringert, und wenn der pH-Wert unterhalb des obigen Bereiches liegt, nimmt die Löslichkeit der Komponente (A) ab.

Als Puffermittel für die pH-Einstellung können beliebige Puffermittel verwendet werden, die ophthalmologisch unbedenklich sind, ohne dass bestimmte Beschränkungen bestehen. Bevorzugte Beispiele sind Phosphate, Borate, Bicarbonate, Acetate und Salze von Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan. Von diesen wird eine Kombination von Natriumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat besonders bevorzugt.

Ausser den oben genannten Komponenten können der erfindungsgemässen ophthalmischen Lösung übliche Konservierungsmittel, wie Chlorbutanol, Methyl-p-hydroxybenzoat, Propyl-p-hydroxybenzoat, Benzylalkohol, Benzalkoniumchloride, Benzethoniumchlorid, das Dinatriumsalz von Äthylendiamintetraessigsäure und das Natriumsalz von 2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexensäure- $\delta$ -lacton, sowie übliche Additive, wie Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Borsäure, zugesetzt werden.

Die erfindungsgemässe ophthalmische Lösung wird nach einer der oben erwähnten drei Methoden hergestellt, indem man z. B. (1) die Komponente (A) und die Komponente (B) bzw. (2) den Einschlusskomplex der Komponente (A) mit der Komponente (B) bzw. (3) die Komponente (A), die Komponente (B) und den Einschlusskomplex davon zu einer wässrigen Lösung eines Puffermittels zusetzt und darin löst und erforderlichenfalls auch ein die Viskosität erhöhendes Mittel und ein Konservierungsmittel zugibt und auflöst, der resultierenden Lösung Wasser zusetzt, um die gewünschte Konzentration einzustellen, und sie zwecks Sterilisation filtert. Gewöhnlich wird steriles, gereinigtes Wasser als wässriges Medium verwendet.

Die erfindungsgemässe ophthalmische Lösung wird anhand von Beispielen erläutert. Selbstverständlich können verschiedene Änderungen und Abwandlungen vorgenommen werden.

#### Beispiel 1

Ophthalmische Lösungen wurden nach den in Tabelle I dargestellten Vorschriften hergestellt. Die ophthalmische Lösung von Ansatz Nr. 1 war eine nur FP enthaltende Formulierung, die als Vergleichsbeispiel diente.

Tabelle I

Komponenten (g)	Ansatz Nr.				
	1	2	3	4	5
FP	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
$\beta$ -CD	—	0,675	0,545	0,465	0,465
Einschlusskomplex von FP mit $\gamma$ -CD { FP $\gamma$ -CD	—	—	—	—	—
Dinatriumhydrogenphosphat	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Natriumdihydrogenphosphat	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Natriumchlorid	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Chlorbutanol	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Benzalkoniumchloride	—	—	—	—	—
Methyl-p-hydroxybenzoat	—	—	—	—	—
Propyl-p-hydroxybenzoat	—	—	—	—	—
Natriumsalz von 2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexensäure- $\delta$ -lacton	—	—	—	—	—
Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure	—	—	—	—	—
Hydroxypropylmethylcellulose	—	—	0,20	0,20	—
Hydroxyäthylcellulose	—	—	—	—	—
Polyvinylalkohol	—	—	—	—	—
Gesamtvolumen (ml)	100	100	100	100	100
Konzentration an FP (% Gew./Vol.)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
FP: $\beta$ -CD (oder $\gamma$ -CD) (Molverhältnis)	—	1:1,45	1:1,17	1:1	1:1
pH	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Osmotischer Druck (mOs)	300	292	302	300	299
Viskosität (mPas)	1,05	—	—	5,72	—

Tabelle I.(Fortsetzung)

Komponenten (g)	Ansatz Nr.				
	6	7	8	9	10
FP	0,2	0,5	0,5	1,0	1,3
$\beta$ -CD	0,930	2,325	1,859	4,65	6,045
Einschlusskomplex von FP mit $\gamma$ -CD { FP $\gamma$ -CD	—	—	—	—	—
Dinatriumhydrogenphosphat	3,30	3,40	3,40	3,50	3,60
Natriumdihydrogenphosphat	0,335	0,20	0,20	0,18	0,15
Natriumchlorid	—	—	—	—	—
Chlorbutanol	—	—	—	—	—
Benzalkoniumchloride	0,009	0,009	—	—	—
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,02	—	—	—	—
Propyl-p-hydroxybenzoat	—	—	—	—	—
Natriumsalz von 2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexen- säure- $\delta$ -lacton	—	—	0,08	0,08	0,08
Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure	—	0,02	—	—	—
Hydroxypropylmethylcellulose	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Hydroxyäthylcellulose	—	—	—	—	—
Polyvinylalkohol	—	—	—	—	—
Gesamtvolumen (ml)	100	100	100	100	100
Konzentration an FP (% Gew./Vol.)	0,2	0,5	0,5	1,0	1,3
FP: $\beta$ -CD (oder $\gamma$ -CD) (Molverhältnis)	1:1	1:1	1:0,8	1:1	1:1
pH	7,21	7,19	7,18	7,15	7,10
Osmotischer Druck (mOs)	297	305	298	302	310
Viskosität (mPas)	—	—	—	—	—

Tabelle I.(Fortsetzung)

Komponenten (g)	Ansatz Nr.				
	11	12	13	14	15
FP	0,1	0,1	0,15	0,2	—
$\beta$ -CD	0,735	0,735	1,20	1,68	—
Einschlusskomplex von FP mit $\gamma$ -CD { FP $\gamma$ -CD	—	—	—	—	0,1
Dinatriumhydrogenphosphat	2,40	2,40	2,40	2,50	3,20
Natriumdihydrogenphosphat	0,61	0,61	0,58	0,58	0,36
Natriumchlorid	—	—	—	—	—
Chlorbutanol	0,4	0,4	0,5	0,4	—
Benzalkoniumchloride	—	—	—	—	—
Methyl-p-hydroxybenzoat	—	—	—	—	0,036
Propyl-p-hydroxybenzoat	—	—	—	—	0,019
Natriumsalz von 2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexen- säure- $\delta$ -lacton	—	—	—	—	—
Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure	—	—	—	—	—
Hydroxypropylmethylcellulose	—	—	—	—	0,30
Hydroxyäthylcellulose	—	0,2	0,1	0,2	—
Polyvinylalkohol	—	—	1,5	—	—
Gesamtvolumen (ml)	100	100	100	100	100
Konzentration an FP (% Gew./Vol.)	0,1	0,1	0,15	0,2	0,1
FP: $\beta$ -CD (oder $\gamma$ -CD) (Molverhältnis)	1:1,58	1:1,58	1:1,72	1:1,8	1:1
pH	6,83	6,81	6,80	6,77	7,19
Osmotischer Druck (mOs)	297	298	317	304	298
Viskosität (mPas)	1,09	4,65	4,64	4,55	—

Tabelle I (Fortsetzung)

Komponenten (g)	Ansatz Nr.				
	16	17	18	19	20
FP	—	—	—	—	—
$\beta$ -CD	—	—	—	—	—
Einschlusskomplex von FP mit $\gamma$ -CD	0,2	0,5	1,0	0,1	0,2
Dinatriumhydrogenphosphat	1,062	2,655	5,309	1,195	1,70
Natriumdihydrogenphosphat	3,30	3,40	3,55	2,40	2,50
Natriumchlorid	0,335	0,20	0,18	0,61	0,58
Chlorbutanol	—	—	—	—	—
Benzalkoniumchloride	—	—	—	0,4	0,5
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,036	0,036	0,036	—	—
Propyl-p-hydroxybenzoat	0,019	0,019	0,019	—	—
Natriumsalz von 2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexensäure- $\delta$ -lacton	—	—	—	0,1	—
Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure	—	—	—	—	—
Hydroxypropylmethylcellulose	0,30	0,30	0,30	—	—
Hydroxyäthylcellulose	—	—	—	0,2	—
Polyvinylalkohol	—	—	—	—	1,5
Gesamtvolumen (ml)	100	100	100	100	100
Konzentration an FP (% Gew./Vol.)	0,2	0,5	1,0	0,1	0,2
FP: $\beta$ -CD (oder $\gamma$ -CD) (Molverhältnis)	1:1	1:1	1:1	1:2,25	1:1,60
pH	7,20	7,20	7,20	6,82	6,80
Osmotischer Druck (mOs)	300	291	297	302	309
Viskosität (mPas)	—	—	—	4,71	3,22

Die ophthalmischen Lösungen wurden in folgender Weise hergestellt:

(1) Die ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 1, 2, 5 und 11

Diese ophthalmischen Lösungen wurden hergestellt, indem man Chlorbutanol in sterilem, gereinigtem Wasser löste, dann Natriumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat sowie weiter FP und  $\beta$ -CD (für Ansatz Nr. 1 nur FP) in dieser Lösung löste, Natriumchlorid zugab, um die Lösung in den isotonischen Zustand einzustellen, und nach Zugabe von sterilem, gereinigtem Wasser zu der Lösung, um das Gesamtvolumen einzustellen, die resultierende Lösung mittels eines Filters sterilisierte.

(2) Die ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 3, 4 und 6 bis 10

Diese ophthalmischen Lösungen wurden hergestellt, indem man Hydroxypropylmethylcellulose (4000), Dinatriumhydrogenphosphat und Natriumdihydrogenphosphat in sterilem, gereinigtem Wasser löste, FP und  $\beta$ -CD in der Lösung löste, ein oder zwei Konservierungsmittel, die aus Chlorbutanol, Benzalkoniumchloriden, Methyl-p-hydroxybenzoat, dem Natriumsalz von 2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexensäure- $\delta$ -lacton und dem Dinatriumsalz von Äthylendiamintetraessigsäure gewählt waren, in der Lösung löste und nach Zugabe von sterilem, gereinigtem Wasser zu der Lösung, um das Gesamtvolumen einzustellen, die resultierende Lösung mittels eines Filters sterilisierte.

(3) Die ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 15 bis 18

Diese ophthalmischen Lösungen wurden hergestellt, indem man Hydroxypropylmethylcellulose (4000), Methyl-p-hydroxybenzoat und Propyl-p-benzoat in sterilem, gereinigtem Wasser löste, Dinatriumhydrogenphosphat und Na-

triumdihydrogenphosphat zugab und auflöste, dann den Einschlusskomplex von FP mit  $\gamma$ -CD in der Lösung löste und nach Zugabe von sterilem, gereinigtem Wasser zu der Lösung, um das Gesamtvolumen einzustellen, die resultierende Lösung mittels eines Filters sterilisierte.

(4) Die ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 12, 13 und 14

Diese ophthalmischen Lösungen wurden hergestellt, indem man ein die Viskosität erhöhendes Mittel oder zwei verschiedene die Viskosität erhöhende Mittel, die aus Hydroxypropylmethylcellulose (4000), Hydroxyäthylcellulose (6300) und Polyvinylalkohol gewählt waren, ferner Dinatriumhydrogenphosphat und Natriumdihydrogenphosphat in sterilem, gereinigtem Wasser löste, FP und  $\beta$ -CD und ferner Chlorbutanol zu der Lösung zusetzte und darin auflöste und nach Zugabe von sterilem, gereinigtem Wasser zu der Lösung, um das Gesamtvolumen einzustellen, die resultierende Lösung mit Hilfe eines Filters sterilisierte.

(5) Die ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 19 und 20

Diese ophthalmischen Lösungen wurden hergestellt, indem man Hydroxyäthylcellulose (6300) in sterilem, gereinigtem Wasser auflöste, Dinatriumhydrogenphosphat und Natriumdihydrogenphosphat zu der Lösung hinzusetzte und darin auflöste, Chlorbutanol allein oder Chlorbutanol und das Natriumsalz von 2-Acetyl-5-hydroxy-3-oxo-4-hexensäure- $\delta$ -lacton in der Lösung löste, dann den Einschlusskomplex von FP mit  $\gamma$ -CD und die restliche Menge von  $\gamma$ -CD auflöste und nach Zugabe von sterilem, gereinigtem Wasser zu der Lösung, um das Gesamtvolumen einzustellen, die resultierende Lösung mittels eines Filters sterilisierte.

Die anderen ophthalmischen Lösungen wurden in gleicher Weise wie in Ansatz Nr. 6 hergestellt mit der Ausnahme, dass 0,1 g FP aus der verwendeten Gesamtmenge an FP (0,2 g) und 0,465 g  $\beta$ -CD aus der verwendeten Gesamtmenge

an  $\beta$ -CD (0,930 g) in Form von FP für sich bzw. in Form von  $\beta$ -CD für sich zugesetzt wurden und die restlichen Mengen an FP und  $\beta$ -CD in Form eines Einschlusskomplexes davon zugesetzt wurden.

Die ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 2 bis 20 zeigten, wenn sie in einen Kunststoffbehälter für ophthalmische Lösungen gebracht wurden, keinerlei Veränderungen; auch die ophthalmische Lösung von Ansatz Nr. 1 zeigte keine Veränderung selbst bei Aufbewahrung während eines Monats in einem Sonnenlichtkasten [40 °C, relative Feuchtigkeit 80% (oder 50 °C, relative Feuchtigkeit 50%), kontinuierliche Bestrahlung mit künstlichem Sonnenlicht bei 6000 Lux mit Hilfe einer Sonnenlichtlampe an jedem zweiten Tag].

Die erhaltenen ophthalmischen Lösungen wurden dann den folgenden Tests unterworfen.

10

Tabelle II Fig. 1

- 0 (–): nicht gereizt und nicht unangenehm  
 1 (+): schwach gereizt  
 2 bis 3 (++) : gereizt  
 4 (+++) : stark gereizt  
 5 (++++) : stark, unerträglich gereizt.

15

Tabelle II

Testperson	Ophthalmische Lösung Ansatz Nr.													
	1	4	5	6	7	9	10	11	12	13	14	19	20	
1	5	0	1	0	1	2	4	0	0	0	0	0	0	
2	4	1	0	2	2	3	3	0	0	1	2	1	3	
3	4	0	1	1	1	2	4	0	1	0	1	0	3	
4	5	2	0	0	1	2	3	1	0	0	0	0	1	
5	5	0	0	1	2	3	4	0	0	1	0	0	0	
6	5	0	0	1	1	3	3	0	0	0	0	0	0	
7	4	1	1	1	2	3	3	0	0	0	1	0	0	
8	4	0	0	0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	
9	4	2	0	1	1	3	4	1	0	1	3	0	2	
10	4	0	2	0	1	3	3	0	0	0	0	0	0	
Summe	44	6	5	7	16	23	34	2	1	3	7	1	9	
Mittel	4,4	0,6	0,5	0,7	1,6	2,3	3,4	0,2	0,1	0,3	0,7	0,1	0,9	

Wie in Tabelle II und Fig. 1 gezeigt, wurde ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Reizung zwischen dem Präparat mit der Formulierung, die nur FP enthielt (Ansatz Nr. 1), und den erfindungsgemässen Präparaten, die FP und  $\beta$ -CD enthielten (Ansätze Nr. 4 bis 7 und 9 bis 14) oder die FP und  $\gamma$ -CD enthielten (Ansätze Nr. 19 und 20) gefunden, und es wurde bewiesen, dass die erfindungsgemässen ophthalmischen Lösungen keine Reizwirkung hatten.

#### Testbeispiel 2

##### Hemmwirkung auf den Anstieg des Proteingehaltes des Kammerwassers durch Parazentese

In ein Auge von Kaninchen wurden 4 mal je 50  $\mu$ l der ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 4, 6, 7, 9 und 12 bis 14 (der FP und  $\beta$ -CD enthaltenden Präparate) und des Ansatzes Nr. 1 (des nur FP enthaltenden Präparates) eingeträufelt, und zwar 3, 2, 1 und 0,5 Stunden vor der Parazentese. In das andere Auge wurden jeweils die entsprechenden Lösungen, die die Wirkstoffkomponenten FP und  $\beta$ -CD nicht enthielten, als Vergleich in der obigen Weise eingeträufelt.

Die Kaninchen wurden fixiert, und das Kammerwasser der vorderen Augenkammer wurde unter anästhetischen Bedingungen unter Verwendung einer Injektionsnadel entnommen (primäres Kammerwasser) und nochmals 1,5 Stunden nach der ersten Entnahme entnommen (sekundäres Kammerwasser). Die Proteinkonzentration in jeder der Kammerwasserproben wurde nach dem Verfahren von Lowry et al. bestimmt. Die Ergebnisse sind in Fig. 2 wiedergegeben.

Aus Fig. 2 ist ersichtlich, dass die erfindungsgemässen Präparate, die FP und  $\beta$ -CD enthielten (Ansätze Nr. 4, 6, 7,

9 und 12 bis 14) eine Hemmwirkung auf die intraokulare Proteinbiosynthese zeigen, die gleich wie oder besser als diejenige des Präparates, das nur FP enthält (Ansatz Nr. 1), ist.

#### Testbeispiel 3

##### Wirkung auf die Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasser-Schranke nach Operation des Kataraktes

Die Methode zur Bestimmung der Durchlässigkeit der Irisgefäße, der Rate der Erzeugung von Kammerwasser und der Durchlässigkeit des Endotheliums der vorderen Augenkammer im menschlichen Auge durch Messen der Fluoresceinkonzentration in der vorderen Augenkammer, dem Plasma und der Mitte der Cornea nach oraler Verabreichung von Fluorescein und die Anwendung der erhaltenen Daten auf eine theoretische Gleichung wurden von Mishima, Araie et al. (M. Araie, M. Sawa, S. Nagataki und S. Mishima, «Aqueous humor dynamics in man as studied by oral fluorescein», Jpn. J. Ophthalmol. 24, S. 346 bis 362, 1980) entwickelt.

Es wurde nämlich eine Methode zur getrennten Berechnung des Iristransferkoeffizienten (im folgenden als «K'd.pa» bezeichnet) und des Koeffizienten der Kammerwasserströmung (im folgenden als «K'fa» bezeichnet) in getesteten Augen durch orale Verabreichung einer wässrigen Fluoresceinlösung und zur Anwendung der gemessenen Veränderung der Fluoresceinkonzentrationen in der vorderen Augenkammer und dem Plasma auf die Kinsey-Palm-Gleichung (V.E. Kinsey und E. Palm, «Posterior and anterior chamber aqueous formation», Arch ophthalmol. 53, S. 330 bis 344, 1955) unter Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate entwickelt.

Die Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasser-Schranke steht in enger Beziehung zu dem  $K'd \cdot pa$ -Wert. Daher wurde unter Verwendung des  $K'd \cdot pa$ -Wertes als quantitativer Index der Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasser-Schranke die Wirkung der Instillation von FP auf die Änderung der Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasser-Schranke nach Operation des Kataraktes untersucht.

(i) Instillation

Patienten mit Katarakt wurden in die folgenden 4 Gruppen eingeteilt, je nachdem sie zusätzlich zu der herkömmlichen Instillation der Instillation von FP unterworfen wurden, und je nach den Arten der verwendeten FP enthaltenen ophthalmischen Lösungen.

Gruppe Nr. 1

Diese Gruppe umfasste 13 Patienten (mittleres Alter:  $64 \pm 9$  Jahre) und wurde durch herkömmliche postoperative Instillation behandelt. Es wurde nämlich keine prä-operative Instillation angewandt, und nach der Operation wurden eine 1%ige (Gew./Vol.) Atropinlösung einmal täglich verabreicht, eine 0,1%ige (Gew./Vol.) Betamethasonlösung viermal täglich verabreicht und ein Antibiotikum viermal täglich verabreicht.

Gruppen Nr. 2 bis 4

Jede Gruppe umfasste 7 Patienten (mittleres Alter:  $72 \pm 7$  Jahre) und wurde zusätzlich zu der herkömmlichen Instillation durch Instillation einer 0,1% (Gew./Vol.) FP enthaltenden ophthalmischen Lösung behandelt. Die Präparate von Ansatz Nr. 1 (nur FP enthaltendes Präparat) und der Ansätze Nr. 4 und 12 (FP und  $\beta$ -CD enthaltende Präparate) wurden in den Gruppen Nr. 2, 3 bzw. 4 verwendet. Diese FP enthaltenden ophthalmischen Lösungen wurden 3, 2 und 0,5 Stunden vor der Operation und zweimal täglich am Morgen und am Abend nach der Operation zusätzlich zur herkömmlichen Instillationsbehandlung eingeträufelt.

(ii) Messung der Fluoreszenz

6 Tage nach der Operation wurde Fluorescein in Form einer 10%igen (Gew./Vol.) wässrigen Lösung seines Natriumsalzes oral in einer Dosis von 5 mg pro kg an alle Testpersonen verabreicht, und die Fluoreszenz in der vorderen Augenkammer beider Augen wurde in Abständen von einer Stunde mit einem Fluorophotometer mit einer spaltförmigen Lampe gemessen. Überdies wurden in Abständen von 1 Stunde Proben von ca. 1 ml Blut entnommen, und die Fluoresceinkonzentration in dem Plasma des Blutes wurde gemessen.

(iii) Analysenmethode

Die Kinsey-Palm-Gleichung wird modifiziert, so dass sich die folgende Gleichung ergibt:

$$dC'a/dt = K'd \cdot pa (C'p - C'a) - K'faC'a \quad (I)$$

worin  $C'a$  die scheinbare Fluoresceinkonzentration in der vorderen Augenkammer und  $C'p$  die Gesamtfluoresceinkonzentration im Plasma bedeuten und  $K'd \cdot pa$  und  $K'fa$  die obigen Bedeutungen haben.

Die aus den Messwerten berechneten Werte von  $C'a$  und  $C'p$  wurden unter Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate in die Gleichung I eingesetzt, und die Werte von  $K'd \cdot pa$  und  $K'fa$  in den post-operativen Augen wurden berechnet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle III sowie in den Figuren 3 und 4 wiedergegeben. Fig. 3 zeigt den Iristransferkoeffizienten, und Fig. 4 zeigt die Fluoresceinkonzentrationen im Plas-

ma und in der vorderen Augenkammer. In Tabelle III sind auch die Ergebnisse des Tests von M. Araie et al. wiedergegeben, wobei der oben erwähnte Test ausgeführt wurde unter Verwendung einer öligen ophthalmischen Lösung, die 0,5% Indometacin (im folgenden als «IM» bezeichnet) enthielt (siehe M. Araie et al., «Indomethacin instillation and permeability of blood-aqueous barrier after operation for cataract: quantitative analysis by fluorophotometry», Acta Soc. Ophthalmol. Jpn. 85(9), S. 1279 bis 1286, 1981).

Tabelle III

Instillation	Anzahl der Patienten	$K'd \cdot pa$ ( $h^{-1}$ , Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)
FP-Instillation		
Gruppe Nr. 1 (Vergleich)	13	$0,050 \pm 0,055$
Gruppe Nr. 2 (Ansatz Nr. 1)	7	$0,024 \pm 0,014$
Gruppe Nr. 3 (Ansatz Nr. 4)	7	$0,020 \pm 0,012$
Gruppe Nr. 4 (Ansatz Nr. 12)	7	$0,016 \pm 0,007$
IM-Instillation		
Gruppe Nr. 1 (Vergleich)	13	$0,050 \pm 0,055$
Gruppe Nr. 5 (Ölige ophthalmische Lösung von IM)	14	$0,017 \pm 0,015$

Wie in Tabelle III gezeigt, wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen  $K'd \cdot pa$ -Werten von Gruppe Nr. 3, Gruppe Nr. 4 und Gruppe Nr. 5 und dem  $K'd \cdot pa$ -Wert des Vergleiches nach dem U-Test von Mann Whitney beobachtet ( $P < 0,05$ ).

Die Brauchbarkeit der IM-Instillation wurde bereits hoch geschätzt, da die Hemmung der Zunahme der Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasser-Schranke nach der Operation durch Zufügung der IM-Instillation ca. das 3-fache der Zunahme, wenn man keine IM-Instillation ausführt, beträgt.

Anhand der oben genannten Tatsachen wurde bestätigt, dass die erfindungsgemäße, FP enthaltende ophthalmische Lösung eine viel bessere Hemmwirkung auf die Zunahme der Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasser-Schranke hatte als die herkömmliche, FP enthaltende ophthalmische Lösung und dass ihre Anwendbarkeit gleich wie oder besser als diejenige der öligen ophthalmischen Lösung, die IM enthielt, war.

Testbeispiel 4

Mydriasis-Effekt

Selbst wenn eine prä-operative Mydriasis-Behandlung ausgeführt wird, tritt während der Operation Miose ein und erschwert die Operation. Diese antitropinähnliche Miose wird, wie man annimmt, durch Prostaglandine ausgelöst. Daher wurden Tests bezüglich des Mydriasis-Effekts unter Verwendung der erfindungsgemäßen ophthalmischen Lösung ausgeführt, da bei der Verabreichung der erfindungsgemäßen ophthalmischen Lösung, die die Prostaglandin-Biosynthese hemmt, ein genügender Mydriasis-Effekt zu erwarten wäre.

(i) Mydriasis-Effekt von Atropin

Zuerst wurde die Mydriasis, die durch Atropin-Instillation ausgelöst wurde, beobachtet, wobei man annimmt, dass

gewöhnlich vor der Operation eine Mydriasis-Behandlung ausgeführt wird.

Der Test wurde unter Verwendung von 5 Kaninchen ausgeführt, und ein Tropfen (40 µl) einer 1%igen (Gew./Vol.) Lösung von Atropinsulfat in physiologischer Kochsalzlösung wurde in das rechte Auge der Kaninchen eingeträufelt, worauf die Veränderung des Zustandes des Auges im Verlauf der Zeit durch photographische Bestimmung des Pupillendurchmessers beobachtet wurde. Der Unterschied zwischen den Pupillendurchmessern, d. h. die Differenz zwischen dem Pupillendurchmesser in verschiedenen Zeitpunkten nach der Instillation und dem Pupillendurchmesser vor der Instillation, und die Mydriasis-Rate in Prozent, die durch Dividieren der Differenz zwischen dem Pupillendurchmesser in dem betreffenden Zeitpunkt nach der Instillation und dem Pupillendurchmesser vor der Instillation durch den Pupillendurchmesser vor der Instillation und Multiplizieren des Produktes mit 100 bestimmt wurde, wurden berechnet. Die Ergebnisse sind in Fig. 5 dargestellt. Die Differenz zwischen den Pupillendurchmessern und die Mydriasis-Rate in Fig. 5 sind die Mittelwerte von 5 Kaninchen.

Wie in Fig. 5 gezeigt, erreichte der Pupillendurchmesser eine Stunde nach der Instillation von Atropin den Höchstwert, und selbst 6 Stunden nach der Instillation wurde keine Veränderung des Höchstwertes des Durchmessers beobachtet. Somit wurde der Mydriasis-Effekt der Atropin-Instillation bestätigt.

## (2) Mydriasis-Effekt von Atropin im Zeitpunkt der Entzündung

Der folgende Test wurde ausgeführt, um die Kontinuität des Mydriasis-Effekts von Atropin im Zeitpunkt der Entzündung zu beobachten, von der angenommen werden kann, dass sie ein Index für die Hemmwirkung der Instillation der vorliegenden ophthalmischen Lösung auf die Prostaglandinbiosynthese ist.

Die einzelnen Testgruppen bestanden aus 5 Kaninchen. In das rechte Auge jedes Kaninchens einer Gruppe wurde das vorliegende Präparat, das FP und  $\beta$ -CD enthielt (Ansatz Nr. 4 oder Ansatz Nr. 12), eingeträufelt. In das rechte Auge eines jeden Kaninchens einer anderen Gruppe wurde das nur FP enthaltende Präparat (Ansatz Nr. 1) eingeträufelt. In das linke Auge jedes Kaninchens der obigen beiden Gruppen wurden jeweils entsprechende ophthalmische Lösungen, die keine Wirkstoffkomponente enthielten, eingeträufelt. In beide Augen jedes Kaninchens einer dritten Gruppe wurden jeweils entsprechende Lösungen, die keine Wirkstoffkomponente enthielten, eingeträufelt (Vergleich). Alle Lösungen wurden in einer Menge von einem Tropfen (ca. 40 µl) 3 Stunden, 2 Stunden, 1 Stunde und 0,5 Stunden vor der Operation eingeträufelt. Der Zustand der Augen der Kaninchen, wenn die einzelnen Lösungen 3 Stunden vor der Operation eingeträufelt wurden, ist in Fig. 6A (Vergleich), Fig. 6-B (Ansatz Nr. 1), Fig. 6-C (Ansatz Nr. 4) und Fig. 6-D (Ansatz Nr. 12) dargestellt.

In beide Augen der Kaninchen wurde ein Tropfen (annähernd 40 µl) einer 1%igen (Gew./Vol.) Lösung von Atropinsulfat in physiologischer Kochsalzlösung eingeträufelt. 1,5 Stunden nach der Atropininstillation wurde die erste Parazentese ausgeführt. Der Zustand der Augen der Kaninchen unmittelbar vor der ersten Parazentese ist in Fig. 7-A (Vergleich), Fig. 7-B (Ansatz Nr. 1), Fig. 7-C (Ansatz Nr. 4) und Fig. 7-D (Ansatz Nr. 12) dargestellt.

Die zweite Parazentese wurde 1,5 Stunden nach der ersten Parazentese ausgeführt. Der Zustand der Augen der Kaninchen unmittelbar vor der zweiten Parazentese ist in Fig. 8-A (Vergleich), Fig. 8-B (Ansatz Nr. 1), Fig. 8-C (Ansatz Nr. 4) und Fig. 8-D (Ansatz Nr. 12) dargestellt.

Die Mydriasis-Rate der Augen der Kaninchen unmittelbar vor der zweiten Parazentese wurde in der oben erwähnten Weise berechnet. Die Resultate sind in Tabelle IV dargestellt.

Tabelle IV

Ophthalmische Lösung	Mydriasis-Rate (%)
Ansatz Nr. 1	37,60
Ansatz Nr. 4	43,61
Ansatz Nr. 12	46,18
Vergleich	-17,5

Wie aus den Figuren 6-A, 6-B, 6-C und 6-D, den Figuren 7-A, 7-B, 7-C und 7-D, den Figuren 8-A, 8-B, 8-C und 8-D sowie Tabelle IV ersichtlich ist, wurde bewiesen, dass der Mydriasis-Effekt von Atropin durch Instillation des vorliegenden Präparates, das FP und  $\beta$ -CD enthielt, als Ausdruck der Hemmwirkung auf die Prostaglandinbiosynthese verlängert wurde und dass die Wirkung der vorliegenden ophthalmischen Lösung auf die Kontinuität besser war als diejenige der nur FP enthaltenden Präparate (Ansatz Nr. 1).

## Testbeispiel 5

Wirkung des pH auf die intraokulare Permeation von FP  
(i) Nur FP enthaltendes Präparat  
Ophthalmische Lösungen wurden in gleicher Weise wie der obige Ansatz Nr. 1 hergestellt mit der Ausnahme, dass die Mengen an Natriumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat geändert wurden, um die pH-Werte der resultierenden Lösungen, wie in Tabelle V dargestellt, einzustellen. In die Augen von Kaninchen wurden je 50 µl der einzelnen ophthalmischen Lösungen eingeträufelt, und das Kammerwasser der vorderen Augenkammer wurde 2 Stunden nach der Instillation entnommen, worauf die Konzentration an FP im Kammerwasser gemessen wurde. Die Resultate sind in Tabelle V dargestellt.

Tabelle V

Ansatz Nr.	21	22	23	24	25
pH der Lösung	5,33	6,20	6,76	7,73	8,05
FP-Konzentration im Kammerwasser (µg/g)	1,33	1,16	1,00	0,75	0,60

## (2) FP und $\beta$ -CD enthaltendes Präparat

Ophthalmische Lösungen wurden in gleicher Weise wie in Ansatz Nr. 2 hergestellt mit der Ausnahme, dass die pH-Werte der resultierenden Lösung in der oben unter (1) angegebenen Weise wie in Tabelle VI gezeigt eingestellt wurden. Die erhaltenen ophthalmischen Lösungen wurden in die Augen der Kaninchen eingeträufelt, und die Konzentration an FP im Kammerwasser wurde in gleicher Weise wie oben unter (1) gemessen. Die Resultate sind in Tabelle VI dargestellt.

Tabelle VI

Ansatz Nr.	26	27	28	29	30
pH der Lösung	5,36	6,20	6,78	7,70	8,10
FP-Konzentration im Kammerwasser (µg/g)	1,78	1,48	1,12	0,83	0,66

Aus den Tabellen V und VI ist zu entnehmen, dass eine Korrelation zwischen der intraokularen Permeation von FP und dem pH der ophthalmischen Lösung besteht. Im Falle

der erfindungsgemässen Präparate, die FP und  $\beta$ -CD enthalten, war die intraokulare Permeation von FP bemerkenswert verbessert, insbesondere im unteren pH-Bereich, weil die oben genannten Präparate eine viel geringere Reizwirkung hatten als das nur FP enthaltende Präparat, so dass die Menge des Präparates, die durch Zwinkern aus den Augen floss, gering war.

#### Testbeispiel 6

##### Wirkung von Viskosität herbeiführenden Mitteln auf die intraokulare Permeation von FP

Unter Verwendung der einzelnen ophthalmischen Lösungen der Ansätze Nr. 4, 5, 11 und 12 wurde die Konzentration an FP in dem Kammerwasser der vorderen Augenkammer in gleicher Weise wie in Testbeispiel 5 gemessen. Die Ergebnisse sind in Fig. 9 dargestellt.

Aus Fig. 9 ist ersichtlich, dass die intraokulare Permeation von FP bei Verwendung der Lösung, die ein die Viskosität erhöhendes Mittel (Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxyäthylcellulose) enthielt, das 1,5-fache der intraokularen Permeation bei Verwendung der kein die Viskosität erhöhendes Mittel enthaltenden Lösung betrug.

Die obigen Resultate zeigen, dass die erfindungsgemässe ophthalmische Lösung keine Reizwirkung hat, so dass sie eine ausreichende klinische Wirkung hat, und eine ausgezeichnete intraokulare Permeation von FP zeigt; es hat sich erwiesen, dass die erfindungsgemässe ophthalmische Lösung nicht nur bei Augenoperationen, sondern auch bei üblichen Augenkrankheiten angewandt werden kann, und zwar innerhalb eines Bereiches der FP-Konzentration von 0,001 bis 2% (Gew./Vol.) als klinisch brauchbare ophthalmische Lösung verwendbar ist.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

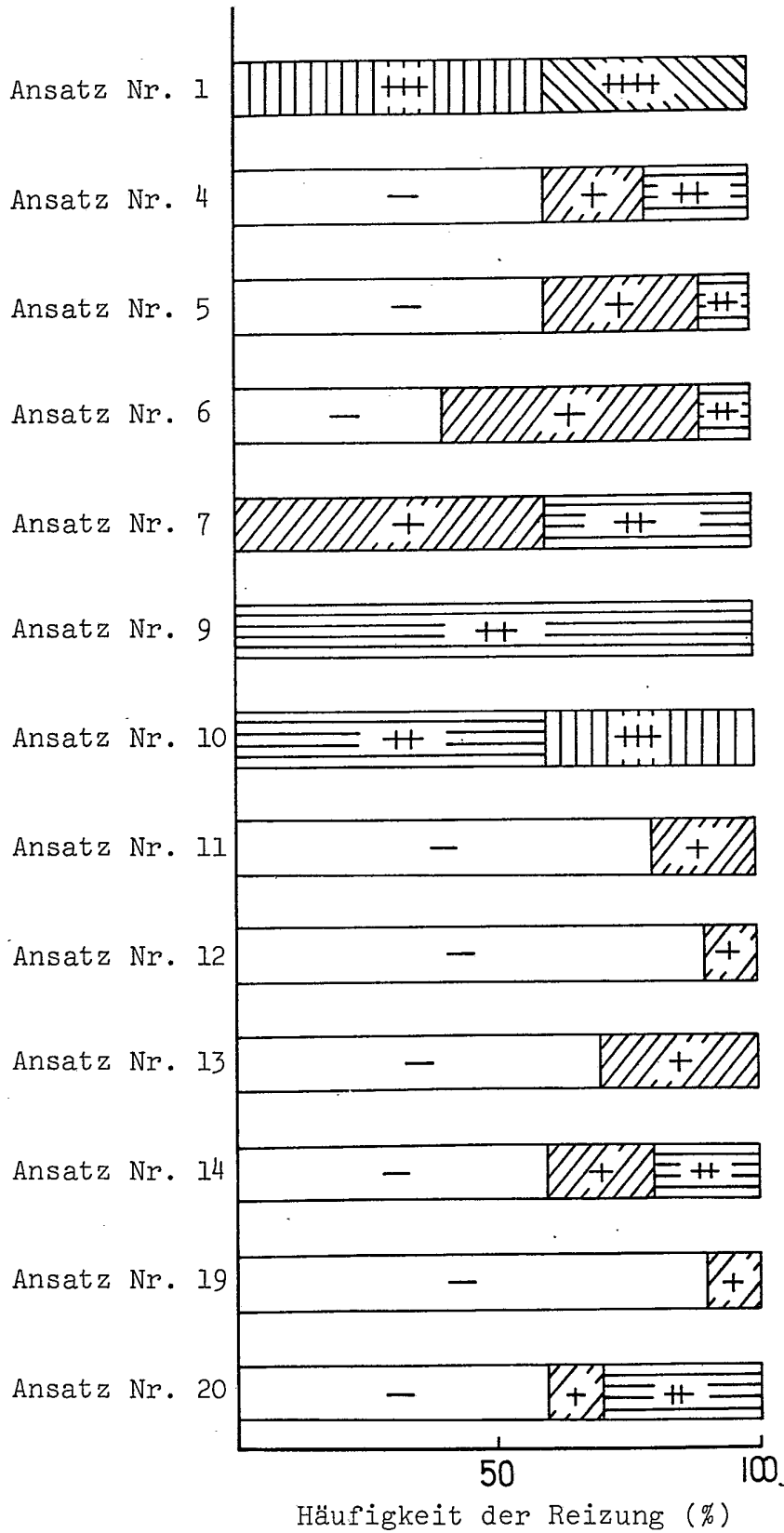


FIG. 2

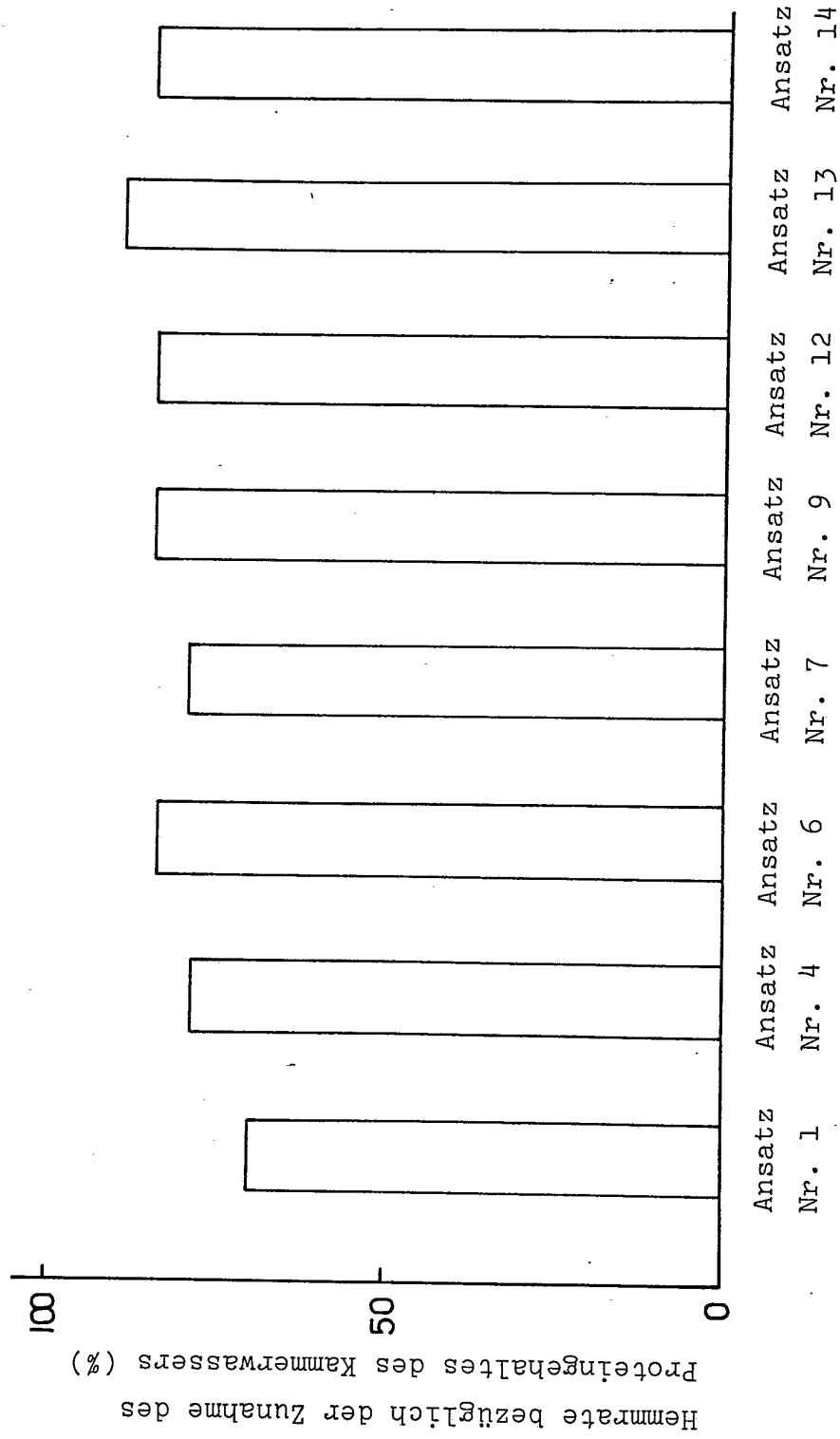


FIG. 3

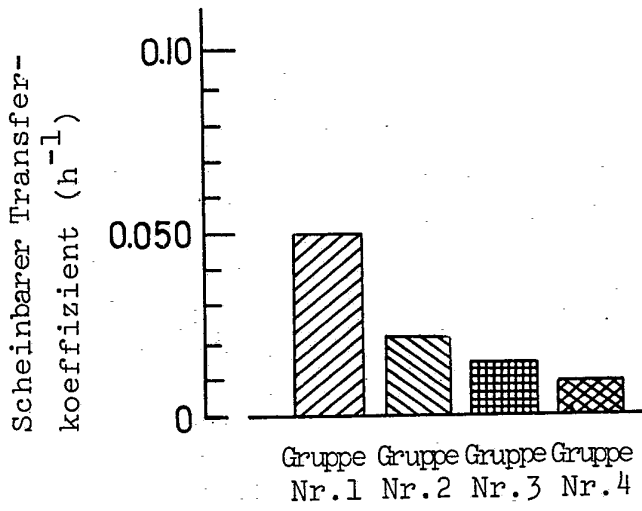


FIG. 4

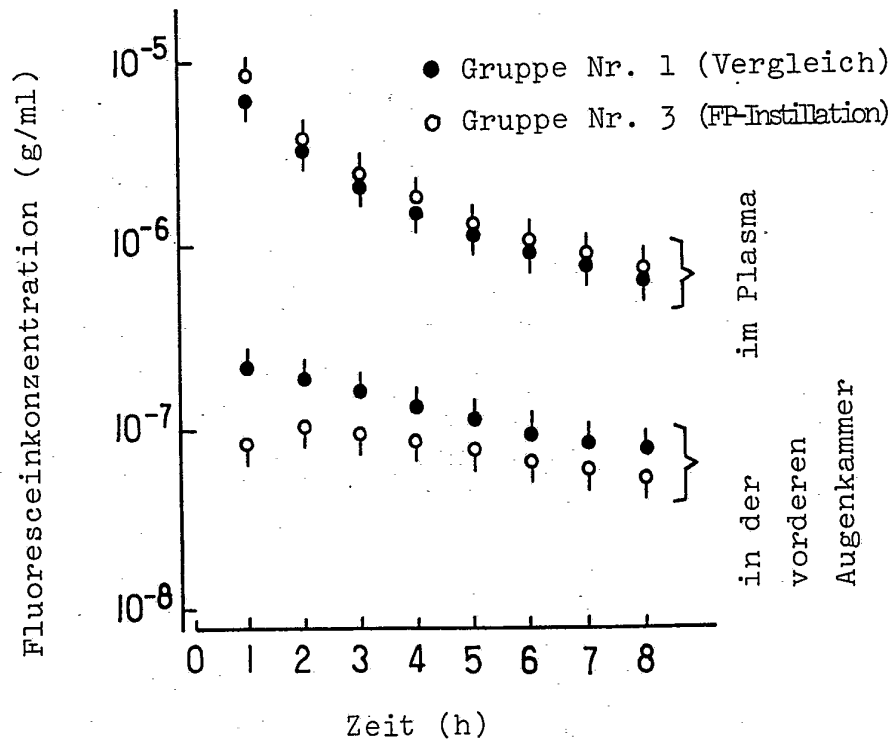


FIG. 5

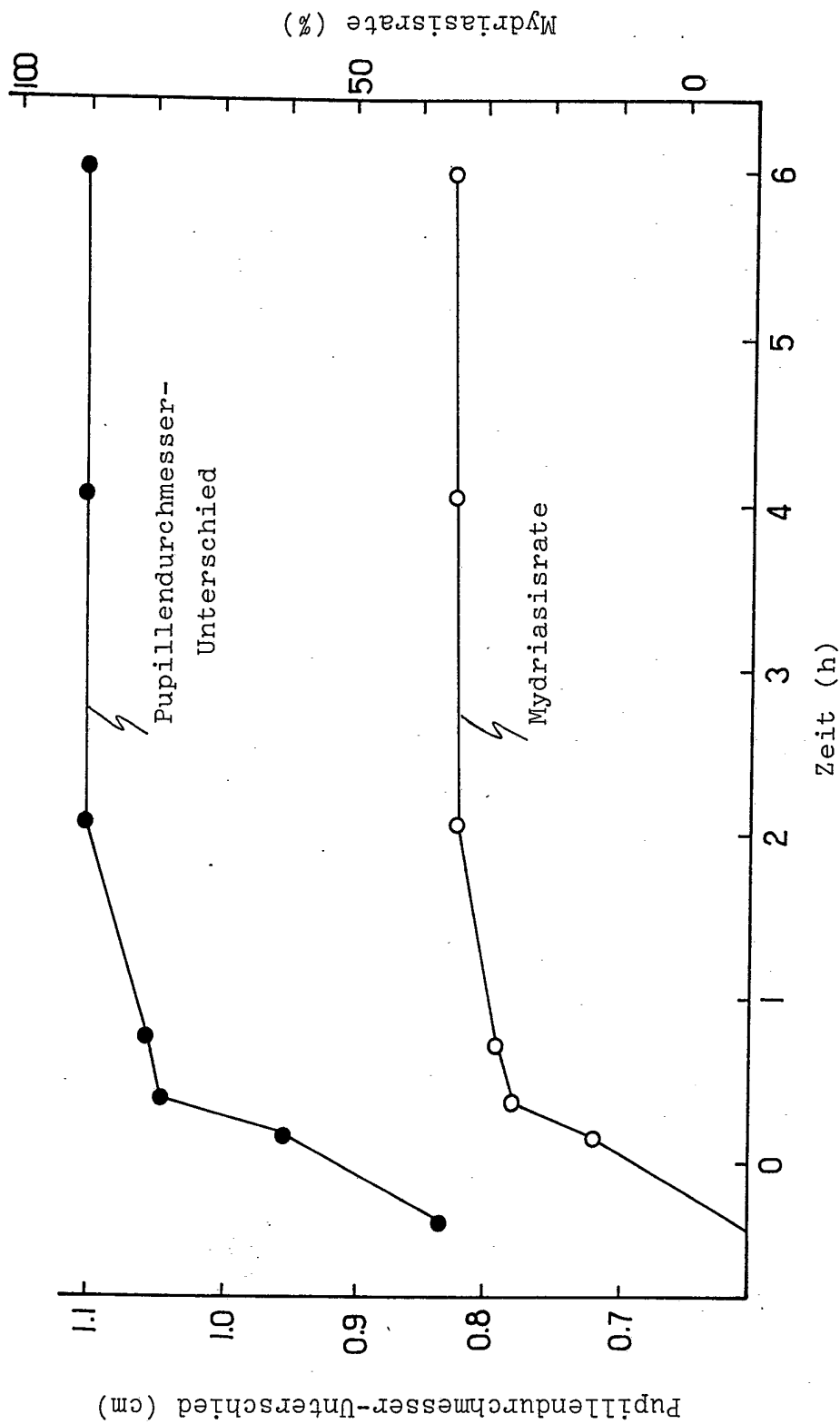


FIG.6-A

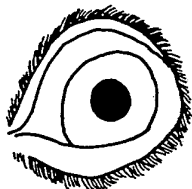


FIG.6-B



FIG.6-C

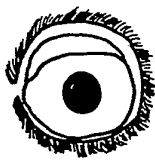


FIG.6-D



FIG.7-A

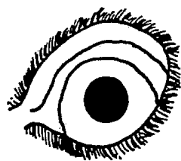


FIG.7-B



FIG.7-C



FIG.7-D



FIG.8-A

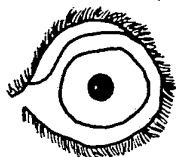


FIG.8-B

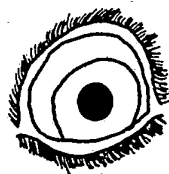


FIG.8-C



FIG.8-D



FIG. 9

