

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 47/36
A61P 27/02



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99804558.6

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 7 日 [11] 授权公告号 CN 1133466C

[22] 申请日 1999.3.26 [21] 申请号 99804558.6
[30] 优先权
[32] 1998. 4. 7 [33] US [31] 60/081,004
[86] 国际申请 PCT/US99/06106 1999.3.26
[87] 国际公布 WO99/51273 英 1999.10.14
[85] 进入国家阶段日期 2000.9.27
[71] 专利权人 阿尔康实验室公司
地址 美国得克萨斯
[72] 发明人 R·巴瓦 R·E·霍尔
B·P·卡伯拉 J·E·蒂格
审查员 任 怡

[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 任宗华

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图 4 页

[54] 发明名称 含有黄原胶的胶凝性眼用组合物
[57] 摘要

本发明公开了眼用药物转载体，其可作为液体形式给药并且当与眼睛接触时胶凝。该载体中含有黄原胶。

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

1、一种作为液体形式给药的眼用组合物，其中组合物的总离子强度为 120mM 或更低，并且含有初始结合乙酸盐含量为至少 4%且初始结合丙酮酸盐含量为至少 2.5%的黄原胶作为胶凝聚合物，黄原胶的量为 0.1-1% w/w，条件是该组合物不含槐豆胶。

2、权利要求 1 的组合物，还含有眼用药物。

3、权利要求 2 的组合物，其中药物选自抗青光眼剂，抗传染剂、非甾族和甾族抗炎剂、生长因子、免疫抑制剂和抗变应性剂。

4、权利要求 3 的组合物，其中药物选自噻吗洛尔、布莫尼定、妥布霉素、环丙杀星、双甲丙酰龙、奥罗巴它丁、拉坦前列素、15-酮拉坦前列素、氟前列醇异丙酯、异丙基[2R(1E, 3R), 3S(4Z), 4R]-7-[四氢-2-[4-(3-氯苯氧基)-3-羟基-1-丁烯基]-4-羟基-3-咪喃基]-4-庚烯酸酯、及其药用盐。

5、权利要求 1 的组合物，还含有一种或多种试剂，所说的试剂选自缓冲剂、防腐剂、紧张调节剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、舒适增强剂、软化剂、pH-调节剂、润滑剂和药物载体底物。

6、权利要求 1 的组合物，其中黄原胶形成弹性模量 G' 为 130Pa 的凝胶，其中所说的弹性模量是用溶菌酶胶凝强度试验测定的。

7、权利要求 1 的眼用组合物，该组合物还含有噻吗洛尔或噻吗洛尔的药用盐、防腐剂、pH 调节剂和渗透压调节剂。

8、权利要求 7 的组合物，其中组合物含有噻吗洛尔马来酸盐、溴化苄基十二烷基二甲铵、氨基丁三醇、硼酸、甘露糖醇和聚山梨醇酯 80。

9、权利要求 1 的眼用组合物，其中组合物含有 pH 调节剂、渗透压调节剂和黄原胶。

10、权利要求 9 的组合物，其中黄原胶的量为 0.4-0.8% w/w。

含有黄原胶的胶凝性眼用组合物

发明背景

1、发明领域

本发明涉及药物组合物。本发明尤其涉及眼用组合物该药物转运载体，其可作为液体形式给药并且当与眼睛接触时胶凝。

2、相关技术描述

尽管凝胶是所需的，因为它们可以延长眼内药物的接触和作用时间，但以液滴的形式局部给药是不容易的。为让眼用药物组合物能够以液滴的形式局部给药、然后与眼睛接触时胶凝，人们尝试开发了各种胶凝性药物转运系统。例如在 US 专利 4,136,173、4,136,177 和 4,136,178 中提出了含有多糖聚合物的药物转运系统，该系统随 pH 的变化而胶凝。

还提出了随温度变化而胶凝的药物转运系统。例如，US 专利 4,474,751、4,474,752 和 4,188,373 中公开的使用 Tetronic®、Pluronic®或其它多元醇的药物转运系统。US 专利 5,124,151、5,306,501 和 5,618,800 也公开了热胶凝性系统。

或者，确定了离子敏感性胶凝聚合物。EP0 227 494B1 公开了含有多糖的眼用组合物，该多糖为在离子强度增加的影响下可经历液相-凝胶相转变的类型。然而，在该 EP 专利中公开的唯一具体的代表性多糖是吉兰糖胶。US 专利 5,403,841 公开了含有角叉菜胶（如 Eucheuma Carrageenani）的胶凝性眼用组合物。该含角叉菜胶的组合物的特征为能够在约 0.5-1%的含水 NaCl 中胶凝。

国际申请 WO 92/09307 公开了可胶凝的载体组合物，其中含有水溶性的非离子纤维素醚多糖，如乙基羟乙基纤维素，和带电的表面活性剂。该参照的组合物发生胶凝是由于聚合物和带电表面活性剂之间的强疏水相互作用。

还公开了使用两种类型胶凝性聚合物的各种药物转运系统。US 专利 5,077,033 公开了一种热不可逆的凝胶系统,该系统含有聚氧化烯和离子性多糖的组合。US 专利 5,296,228 公开了可逆性胶凝聚合物水溶液,其中含有离子交换树脂颗粒。该溶液的聚合物组分可以是 pH 敏感型聚合物、温度敏感型聚合物、或 pH 敏感型聚合物和温度敏感型聚合物的组合。US 专利 5,252,318 也公开了含有聚合物组合的可逆性胶凝含水组合物,此时是至少一种 pH 敏感型可逆胶凝聚合物和至少一种温度敏感型可逆胶凝性聚合物。

US 专利 5,212,162 公开了含有胶凝性多糖和药物载体底物的眼用组合物。在该'162 专利中,所说的胶凝性多糖是指能够根据离子强度或 pH 变化而可逆性地液体-凝胶转变的多糖。根据'162 专利,适宜的胶凝多糖包括黄原胶、槐豆胶、吉兰糖胶、角叉菜胶及其组合。'162 专利关于黄原胶和槐豆胶参考了 US 专利 4,136,173、4,136,177 和 4,136,178。

EP 0 424 043A1 公开了液体眼用组合物,该组合物当给药于眼睛时经历液相-凝胶相的转变。该组合物含有至少一种活性剂的水溶液并且特征在于它们含有 0.1-5wt%的硫酸化多糖衍生物,优选选自 κ -角叉菜胶、 ι -角叉菜胶及其混合物,由此通过硫酸化多糖衍生物与泪腺流体蛋白的互作用间接产生液相-凝胶相转变。

黄原胶是一种已知可作为粘度增强剂用于眼用组合物的多糖。US 专利 4,136,177 公开了含有眼用药物和约 0.01-2.5%(w/v)黄原胶的眼用组合物。'177 专利讲述了如果黄原胶的浓度为约 0.02-约 1.0%(w/v)时,组合物便适合作为眼用“液滴”使用。相反,黄原胶的浓度大于约 1.0%并且直至约 2.5%(w/v),“获得了胶凝状的稠度”。因此,'177 专利公开了可在滴入眼睛前配制成非胶凝状液体或凝胶的组合物。该'177 专利中并没有描述任何含黄原胶的组合物均能够以液体的形式给药并且与眼睛接触时胶凝。

US 专利 4,136,173 公开了含有黄原胶和槐豆胶之组合的眼用组合物。该组合物因 pH 变化而胶凝。'173 专利公开了在只含有两种树胶

之一的溶液中，“没有发生足够的胶凝，此时溶液也没有表现出 pH 敏感的液相-凝胶相可逆性”（'173 专利第 4 栏 1-4 行）。

现有技术中接受了黄原胶不是那种能够当与眼睛接触时经历液相-凝胶相转变的聚合物类型。例如参加 Meseguer 等在 眼睛药理学和治疗学杂志 12(4):481-487(1996)中描述了吉兰糖胶是“相转变系统”而黄原胶是“粘度增强剂”。

发明概述

本发明涉及可以液体形式给药并且当与眼睛接触时胶凝的眼用组合物。本发明的组合物含有黄原胶但不含槐豆胶。

除了别的因素之外，本发明是基于发现了含有黄原胶作为单独胶凝性聚合物的组合物当与眼睛接触时能够胶凝。

除了别的因素之外，本发明是基于发现了黄原胶当与眼睛接触时，由于与泪液的溶菌酶至少部分作用而胶凝。

除了别的因素之外，本发明还基于发现了黄原胶与溶菌酶接触所形成的凝胶浓度同时取决于黄原胶的乙酸酯和丙酮酸酯含量。

附图简介

图 1 显示了黄原胶的乙酸酯含量和弹性模量(G' , Pa)之间的关系。

图 2 显示了黄原胶的丙酮酸酯含量和弹性模量(G' , Pa)之间的关系。

图 3 显示了黄原胶的结合乙酸酯含量和弹性模量(G' , Pa)之间的关系。

图 4 显示了 NaCl 浓度和弹性模量(G' , Pa)之间的关系。

发明详述

本发明的眼用组合物被配制成当滴入眼睛中时胶凝的非胶凝状液体。组合物含有黄原胶作为胶凝剂，但不含有槐豆胶。黄原胶是公知的多糖，可从各种来源商购获得。本发明组合物中的黄原胶含量取决

于组合物中其它成分的特性和浓度，通常为约 0.1-约 1%(w/w)。

重要的是包含在本发明组合物中的黄原胶具有至少约 4%的初始结合乙酸酯含量。结合乙酸酯含量是指酯化黄原胶分子的乙酸酯的量(w/w)。结合乙酸酯含量可以通过 HPLC 法测定并且可以从黄原胶供应商处获得。

重要的还在于黄原胶具有至少约 2.5%的初始结合丙酮酸酯浓度。结合丙酮酸酯含量是指以缩酮形式结合到黄原胶分子上的丙酮酸酯的量(w/w)。结合丙酮酸酯含量可以通过比色法或 HPLC 法测定并且经常可以从黄原胶供应商处获得。

这里所说的黄原胶的“初始”结合乙酸酯或丙酮酸酯含量是指从供应商处接受的原料中存在的、在供应商指定的原料有效期限之前并且在进行任何加工或配制之前所测定的含量。

黄原胶与眼睛接触时形成凝胶的能力受本发明组合物中其它成分的特性和含量以及受随后加工步骤如蒸汽灭菌步骤的双重影响。当配制和加工成成品形式时，本发明含黄原胶的组合物与眼睛接触时的胶凝能力还随时间而变化，这是由于结合乙酸酯含量随时间而变化。通过如上所述限制初始结合乙酸酯和丙酮酸酯的含量，来根据形成相对强的凝胶的能力选择本发明组合物中所要含的黄原胶原料，其中所说的形成凝胶的能力当使用如下实施例 1 所描述的溶菌酶胶凝强度试验进行测定时应当为大约 130 Pa(弹性模量， G')。

适于在本发明组合物中使用的眼用药物包括(但不限于此)抗青光眼剂，如 β 阻滞剂，包括噻吗洛尔、倍他洛尔、左旋倍他洛尔、卡替洛尔；缩瞳剂，包括匹鲁卡品；碳酸酐酶抑制剂；前列腺素；seretonegic；毒蕈碱；多巴胺激动剂；肾上腺素能激动剂，包括阿普尼定和布莫尼定；抗传染剂，包括喹啉如环丙杀星，和氨基糖苷如妥布霉素和庆大霉素；非甾族和甾族抗炎剂，如舒洛芬、双氯芬酸、酮咯酸、双甲丙酰龙和四氢皮醇；生长因子，如 EGF；免疫抑制剂；以及抗变应性剂，包括奥罗巴它丁(olopatadine)。眼用药物可以是以药用盐的形式存在，如噻吗洛尔马来酸盐、布莫尼定酒石酸盐或双氯芬酸钠。本

发明的组合物还可以含有眼用药物的组合,例如(i)选自倍他洛尔和噻吗洛尔的 β 阻滞剂与(ii)选自拉坦前列素、15-酮拉坦前列素、氟前列醇异丙酯(特别是1R-[1 α (Z), 2 β (1E, 3R*), 3 α , 5 α]-7-[3, 5-二羟基-2-[3-羟基-4-[3-(三氟甲基)-苯氧基]-1-丁烯基]环戊基]-5-庚烯酸, 1-甲基乙基酯)和异丙基[2R(1E, 3R), 3S(4Z), 4R]-7-[四氢-2-[4-(3-氯苯氧基)-3-羟基-1-丁烯基]-4-羟基-3-呋喃基]-4-庚烯酸酯的前列腺素的组合。

本发明组合物中的药物含量应当是治疗有效量并且取决于很多因素,包括所选药物的特性和效力,药物的总浓度通常为约5%(w/w)或更少。或者,不用眼用药物配制本发明的组合物,此时组合物可以起到预防或治疗干眼病的作用。

除黄原胶和任何的眼用药物外,本发明的组合物还可以含有其它组分。例如,组合物可以含有一种或多种药物可接受的缓冲剂、防腐剂(包括防腐剂附属物)、紧张调节剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、舒适增强剂、软化剂、pH-调节剂和/或润滑剂。本发明的组合物还含有药物载体底物,例如阳离子交换树脂、阴离子交换树脂、包胶微球体、不溶性药物颗粒、凝胶颗粒和聚合物药物复合体。

如上所述,本发明黄原胶组合物中的其它成分的特性和用量可以影响组合物与眼睛接触时胶凝的能力。因而,本发明的组合物应当配制成它们的总离子强度为大约120mM或更小,并且优选约94mM或更小。总离子强度大于约120mM的含黄原胶的组合物与眼睛接触时不太可能胶凝。总离子强度根据公认的计算式:离子强度 = $0.5 \sum m_i Z_i^2$ 来计算,其中 m_i 是具有 Z_i 价的离子化物质 i 的摩尔浓度。这里所说的“总离子强度”不包括黄原胶本身所提供的浓度。

通常来说,黄原胶可从某些供应商处获得至少两个等级,食用或工业级以及药用级。优选精滤的药用级原料,以便增加成品药用产品的透明度。如本领域技术人员知道的,精滤的适宜滤器尺寸取决于未处理原料中所包含的杂质的大小。例如,当是溶液组合物时,据发现应当将得自 Rhone-Poulenc 公司的 Rhodigel Clear 级黄原胶通过 0.45

μm 的滤器过滤, 以便除去细胞碎屑和杂质。可以使用多步过滤来增加精滤过程的总体效率。

如果使用蒸汽或加热来使黄原胶灭菌, 优选使黄原胶在高温中暴露的时间长度最短。通过使用相对较高的目标温度和较短的停留时间来达到所需的灭菌, 包括相对快的升温 and 降温时间, 从而可以减少高温对黄原胶胶凝能力的影响。

以下实施例将进一步举例说明本发明的各个方面, 但无论如何不限制本发明的范围。

实施例

实施例 1: 使用溶菌酶测定黄原胶原料的胶凝强度(“溶菌酶胶凝强度试验”)

使用体外试验来测定黄原胶原料与溶菌酶混合后的胶凝强度(弹性模量, G'), 其中所说的溶菌酶是在眼泪中发现的蛋白质。不指望得到任何理论的支持, 据信黄原胶经历离子与溶菌酶的互作用而形成凝胶。如下测定胶凝强度:

使用纯化水制备含有 0.5%(w/w)NaCl 的 0.6%(w/w)黄原胶水溶液。向装入 20mL 闪烁小瓶中的 4.0g 新制备的 0.2%(w/w)鸡溶菌酶溶液(鸡溶菌酶的纯化水溶液)添加 2.0g 黄原胶水溶液。立即将所得的样品在肘节作用式摇动器上混合 30 秒, 使用如下列出的摇动器参数(摇动是一个关键的步骤)。摇动后, 将样品放置 3-4 分钟。尽可能快地进行剩余的步骤。通过将闪烁小瓶中的内含物倾倒在 180mm 尼龙筛网过滤器上并且排水 10 秒, 来轻轻地分离所得的胶凝状物质。将过滤后的样品轻轻滑落到 Bohlin 恒压血流速度计的平台中。轻轻降低血流速度计的上平板, 使样品散布在上平板的整个底表面。让样品平衡 4 分钟。使用如下所示的仪器参数以振荡模式测定弹性。平均 3-8 平行测定的结果, 获得最终结果。

肘节作用式摇动器(Lab-Line 3589-1 或等同设备)的参数	
循环(上&下)时间	700-750rpm
垂直位移	10-12mm
臂长	14-15cm
几何形状	夹板与垂直于臂移动方向的平面的垂直线成 45° 角
Bohin 恒压血流速度计(Bohind CS-10 或等同设备)的参数	
平板	40mm 平行外形、不锈钢
间隙	1.3mm
模式	振荡
频率	1Hz
剪切应力	0.25Pa
温度	34℃
延迟时间	5 秒
等待时间	10 秒
分辨率	高

使用溶菌酶胶凝强度试验测试从各种供应商处获得的 23 种不同批黄原胶的胶凝强度, 并且各批的胶凝强度(弹性模量, G')结果示于表 1 中。这些结果还可见图 1(弹性模量 vs. 乙酸酯含量)和图 2(弹性模量 vs. 丙酮酸酯含量)。使用离子排阻色谱法(HPLC)用紫外线检测(205nm)测定初始结合乙酸酯和丙酮酸酯含量。将黄原胶原料溶解于纯化水中, 并且分析水解的(“游离”)乙酸酯和丙酮酸酯含量。在 HPLC 分析之前, 对相同批次的黄原胶的另一份溶液进行酸解, 以测定总乙酸酯和丙酮酸酯含量。根据总值和游离值之间的差计算结合乙酸酯和丙酮酸酯的含量。

表 1

批号	初始结合丙酮酸酯 (%)	初始结合乙酸酯 (%)	弹性模量 G' {Pa}
1	3.4	5.1	180
2	2.3	5.5	104
3	2.8	5.2	164
4	2	4.7	85
5	3	5	162
6	3.6	5.7	199
7	3.2	6.3	139
8	2.9	4.8	154
9	4.2	3.7	22
10	4.1	3.5	10
11	4	5.4	150
12	4.4	5.2	179
13	3.8	4.6	165
14	3.9	4.9	155
15*	2.9	5.6	90
16	4.3	5.6	224
17	4.6	5.4	217
18	4.4	5.9	204
19	4.4	5	233
20	4.6	5.4	240
21	4.8	5.5	228
22	4.8	5.4	225
23	4.4	5.2	268

*该样品的有限期满，其>11 年

实施例 2：眼用组合物

根据本发明可以制备下表 2 所示的眼用组合物。除非另有说明，所有值以% w/v 表达。

表 2

成分	A	B	C(载体)
噻吗洛尔马来酸盐	0.34	0.68	—
溴化苄基十二烷基二甲铵	0.012	0.012	0.012
黄原胶	0.6	0.6	0.6
氨基丁三醇	0.72	0.8	0.6
硼酸	0.3	0.3	0.3
甘露糖醇	4.35	3.75	4.4
聚山梨醇酯 80	0.05	0.05	0.05
纯化水	足量至 100	足量至 100	足量至 100

表 2(续)

成分	D	E	F
黄原胶	0.3	0.3	0.3
HPMC*	—	—	0.25
甘露糖醇	适量至 pH6 - 8	适量至 pH6 - 8	适量至 pH6 - 8
氨基丁三醇	适量至 250 - 300mOsm	适量至 250 - 350mOsm	适量至 250 - 350mOsm
甘油	—	0.2	—
纯化水	足量至 100	足量至 100	足量至 100

*HPMC = 羟丙基甲基纤维素

表 2(续)

成分	G	H	I
黄原胶	0.6g	0.6g	0.6g
卡替洛尔	—	1.05 g	2.1 g
甘露糖醇	—	3.4 g	3 g
山梨糖醇	4.5 g	—	—
硼酸	0.3 g	0.3 g	0.3 g
氨基丁三醇	0.7 g	0.561 g	0.54 g
聚山梨醇酯 80	0.05 g	0.05 g	0.05 g
溴化苄基十二 烷基二甲铵	0.012 g	0.012 g	0.012 g
纯化水	足量至 100g	足量至 100g	足量至 100g
pH	7.5	6.7	6.7

表 2(续)

成分	J(%w/w)
聚山梨醇酯 80	0.05
黄原胶	0.4-0.8
甘露糖醇	4.4
硼酸	0.3
氨基丁三醇	0.6
洁尔灭	0.01+10%xs
纯化水	

表 2(续)

成分	K
olopatadine HCl	0.111
黄原胶	0.6
硼酸	0.3
甘露糖醇	4.4
氨基丁三醇	0.64
聚山梨醇酯 80	0.05
洁尔灭	0.01
氨基丁三醇	足量至 pH7
盐酸	足量至 pH7
纯化水	足量至 100

实施例 3: 乙酸酯含量对胶凝强度的影响

为证明结合乙酸酯含量对黄原胶与溶菌酶接触时胶凝的能力具有影响, 如下渐进地将具有 5.2%初始结合乙酸酯含量的黄原胶脱酰。制备含有 0.75wt%黄原胶和 0.4625wt%NaCl 的储备溶液。向 40.0g 该储备溶液中, 加入指定量的 1N NaOH。在室温下将溶液搅拌 10 分钟。然后加入指定量的 1N HCl。用 0.1N NaOH 将溶液的 pH 调节至 7。然后, 加入指定量的氯化钠, 接着加入纯化水将样品的重量调节至 50.0g 并

且搅拌 1 小时。五份溶液中每份具有 0.6%黄原胶和 0.5%NaCl 的最终浓度。结果见下表 3 和图 3。

以下还显示了由储备溶液和由 NaOH/HCl 提供的 NaCl 浓度。按照 $(MW_{NaCl} \times \text{所加 } 1N \text{ NaOH 的重量})/1000$ 计算由 NaOH/HCl 提供给组合物的 NaCl 的大概重量。

表 3

	样品				
	A	B	C	D	E
0.75%黄原胶	40	40	40	40	40
0.46%NaCl 的储备溶液, g					
1N NaOH, g	0	0.11	0.2	0.5	1.1
1N HCl, g	0	0.11	0.2	0.5	1.1
NaCl, g	0.064	0.0576	0.0524	0.0349	0
纯化水, g	足量至 50	足量至 50	足量至 50	足量至 50	足量至 50
来自储备溶液的%NaCl	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37
来自 NaOH &HCl 的%NaCl*	0	0.01287	0.0234	0.585	0.1287
HCl 之后添加给样品的 %NaCl	0.128	0.1152	0.1048	0.0698	0
总 NaCl, %	0.498	0.49807	0.4982	0.4983	0.4987
重量摩尔渗透压浓度, mOsm	181	182	182	183	188
游离丙酮酸酯	没有 ^a	没有 ^a	没有 ^a	没有 ^a	没有 ^a
黄原胶的游离乙酸酯, wt%	0	1.2	2.2	3.9	5.2
胶凝强度(G' Pa)(分别)	207	223	181	97	38
	195	232	81*	59*	41
	189	224	194	128	28
	235	168	214	134	28
胶凝强度(G' Pa)(平均)	207	212	196	120	34

*没有考虑平均计算，因为它是与其余三个读数的平均值不符的标准偏差

@低于检出量极限

实施例 4： 其它组合物成分和黄原胶浓度对胶凝强度的影响

为证明组合物成分和黄原胶浓度对胶凝强度具有影响，制备如下所示的制剂并且使用溶菌酶胶凝强度试验进行测试。结果示于下表 4(所有量均以%w/w 表达)。

表 4

	样品								
成分	A	B	C	D	E	F	G	H	I
倍他洛尔 HCl	-	0.28	-	-	-	-	-	-	-
(S)-倍他洛尔 HCl	0.168		0.28	0.4	0.56	0.84	0.75	0.84	0.84
黄原胶	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	1
安伯来特 IRP-69	-	0.25	0.25	0.45	0.65	1.5	2.5	1.125	1.5
甘露糖醇	4	4	-	-	-		3.9	3.7	3.7
甘油	-	-	1.85	1.8	1.75	1.65	-	-	-
硼酸	0.3	-	0.4	0.4	0.4	0.4	0.1	0.3	0.3
乙二胺四乙酸二钠	0.01	0.01	-	-	-	-	-	0.01	0.01
乙二胺四乙酸	-	-	0.05	0.05	0.05	0.05	-	-	-
聚山梨醇酯 80	0.05	-	0.05	0.05	0.05	0.05	-	0.05	0.05
N-月桂酰基肌氨酸	-	-	0.03	0.03	0.03	0.03	-	0.03	0.03
洁尔灭	-	0.011	0.011	0.011	0.011	0.011	-	0.01	0.01
溴化苄基十二烷基二甲铵	0.012	-	-	-	-	-	-	-	-
氨基丁三醇	0.56	0.14	0.39	0.62	0.56	0.94	1.76	1.14	1.44
纯化水	足量 至100	足量 至100	足量 至100	足量 至100	足量 至100	足量 至100	足量 至100	足量 至100	足量 至100
胶凝强度(G', Pa)	140	128	34	4	2	1	1	2	72

实施例 5: 黄原胶原料和成品之间的胶凝强度关系

为证明使用溶菌酶胶凝强度试验由黄原胶原料形成的胶凝强度与由成品形成的胶凝强度之间的关系, 评价实施例 2 组合物 A 和 B 的胶凝强度 (经过蒸汽灭菌后)。结果示于下表 5。

表 5

样品	原料 G' (Pa)	组合物 A G' (Pa)	组合物 B G' (Pa)
1	180	114 (n=23, RSD=12%)	100 (n=26, RSD=10%)
2	104	92 (n=9, RSD=12%)	67 (n=9, RSD=13%)
3	164	115 (n=1)	73 (n=1)
4	85	46 (n=2)	32 (n=1)
5	199	100 (n=2)	104 (n=2)

实施例 6: 总离子强度的计算

使用 pH = 6.9 来计算表 2 中组合物 A-C 的不同离子所提供的离子强度并示于表 6。在此 pH 下, 组合物中存在以下的带电物质 (不包括黄原胶本身):

- 1、甘露糖醇-硼酸-氨基丁三醇缓冲液: 一价阴离子甘露糖醇硼酸酯配合物被一价阳离子氨基丁三醇调节至 pH 6.9。其给所有三个组合物提供了约 46mM 的离子强度。
- 2、溴化苄基十二烷基二甲铵: 由于该成分的浓度太小并且由于苄基十二烷基二甲铵离子和溴离子的价位均为 1, 因此由该成分提供给所有三个组合物的离子强度忽略不计。
- 3、噻吗洛尔马来酸盐: 在 pH 6.9 下, 噻吗洛尔马来酸盐以一价噻吗洛尔阳离子、二价马来酸阴离子和一价马来酸阴离子形式存在。噻吗

洛尔马来酸盐提供的离子强度和将噻吗洛尔马来酸盐调节至 pH6.9 所必需的氨基丁三醇的量对组合物 A 来说是大约 22mM, 且对组合物 B 来说是 42mM。

表 6

离子	pKa	pH6.9 下的%一价	pH6.9 下的%二价	A	B	C
噻吗洛尔	9.21	99.5	78.8	3.9	7.9	0.0
马来酸盐*	6.33	21.2		13.0	26.1	0.0
氨基丁三醇	8.08	93.8		27.8	30.9	23.2
硼酸**	5.7-5.85	94.1		22.8	22.8	22.8
总计				67.6	87.7	46.0

*第二 pKa

**在 3.75-4.4wt%甘露糖醇存在下的硼酸 pKa

实施例 7: 离子强度对黄原胶胶凝能力的影响

在溶菌酶胶凝强度试验中通过改变 0.6%(w/w) 黄原胶溶液中的 NaCl 浓度来评价总离子强度对黄原胶胶凝能力的影响。具体说, 对相同批次的黄原胶进行五次实施例 1 所述溶菌酶胶凝强度试验, 但每次中的 NaCl 浓度不同。作为对照样品, 使用溶菌酶胶凝强度试验 (0.5%(w/w) NaCl) 测试 0.6%(w/w) 黄原胶溶液 (与前面 5 个样品的黄原胶批次相同), 不同之处在于不与任何鸡溶菌酶混合。结果见下表 7 和图 4。0.7%(w/w) 的 NaCl 溶液的离子强度大约为 120mM $[0.5((7/58.5 \times 1000) + (7/58.5 \times 1000)) = 119.6]$ 。

表 7

NaCl 浓度 (w/w)	弹性模量 (G' , Pa)
0.5	178
0.6	106
0.7	35
0.8	6.3
0.9	2.6
对照	13

本发明通过参考一些优选的实施方案作了描述，然而，应当知道在不背离本发明实质或基本特征下可以将它实施于其它具体的形式或其变化中。因此上述的实施方案所有方面均是举例说明性的，并且不限制本发明的范围，本发明的保护范围由以下权利要求书而不是说明书来定义。

图 1

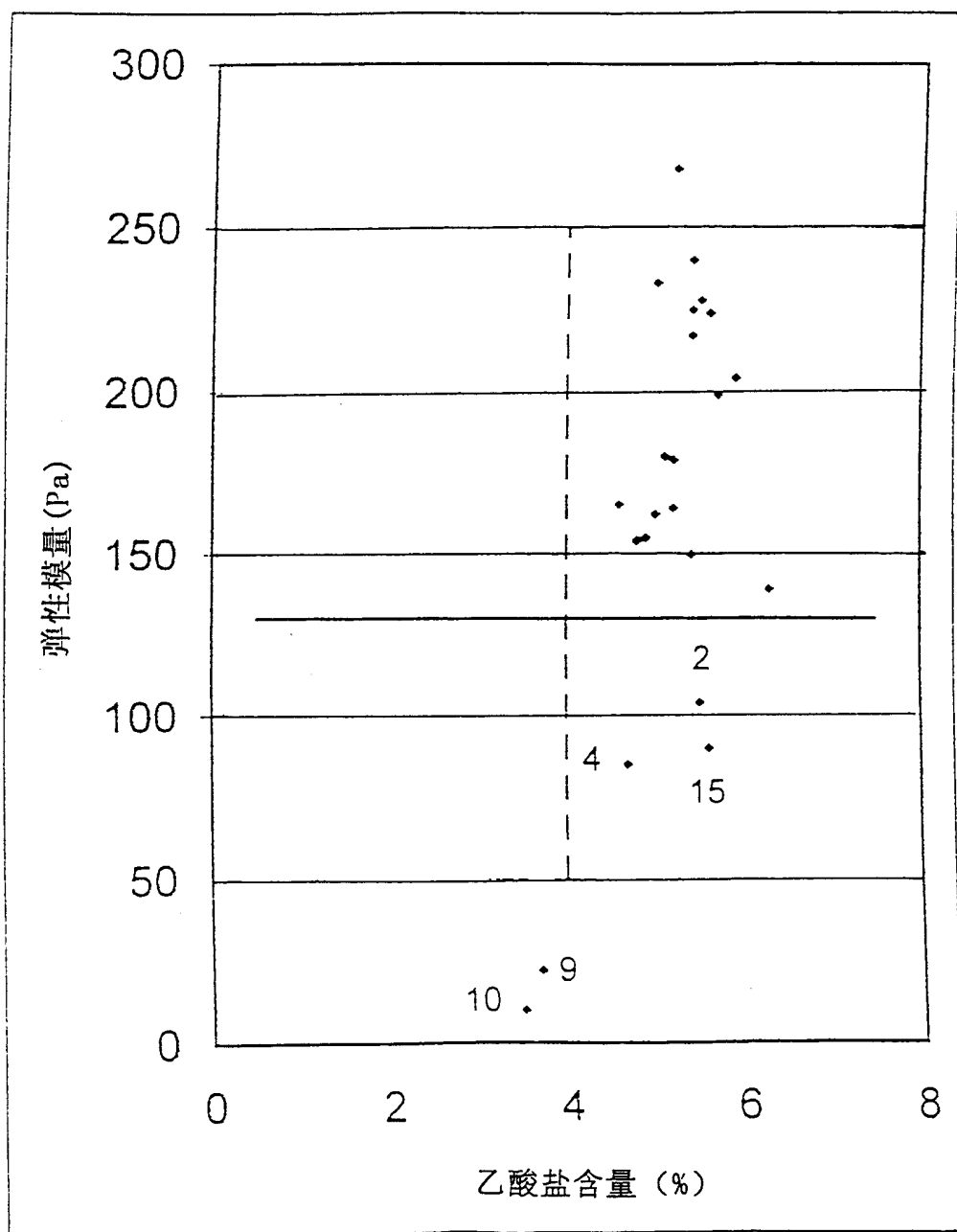


图 2

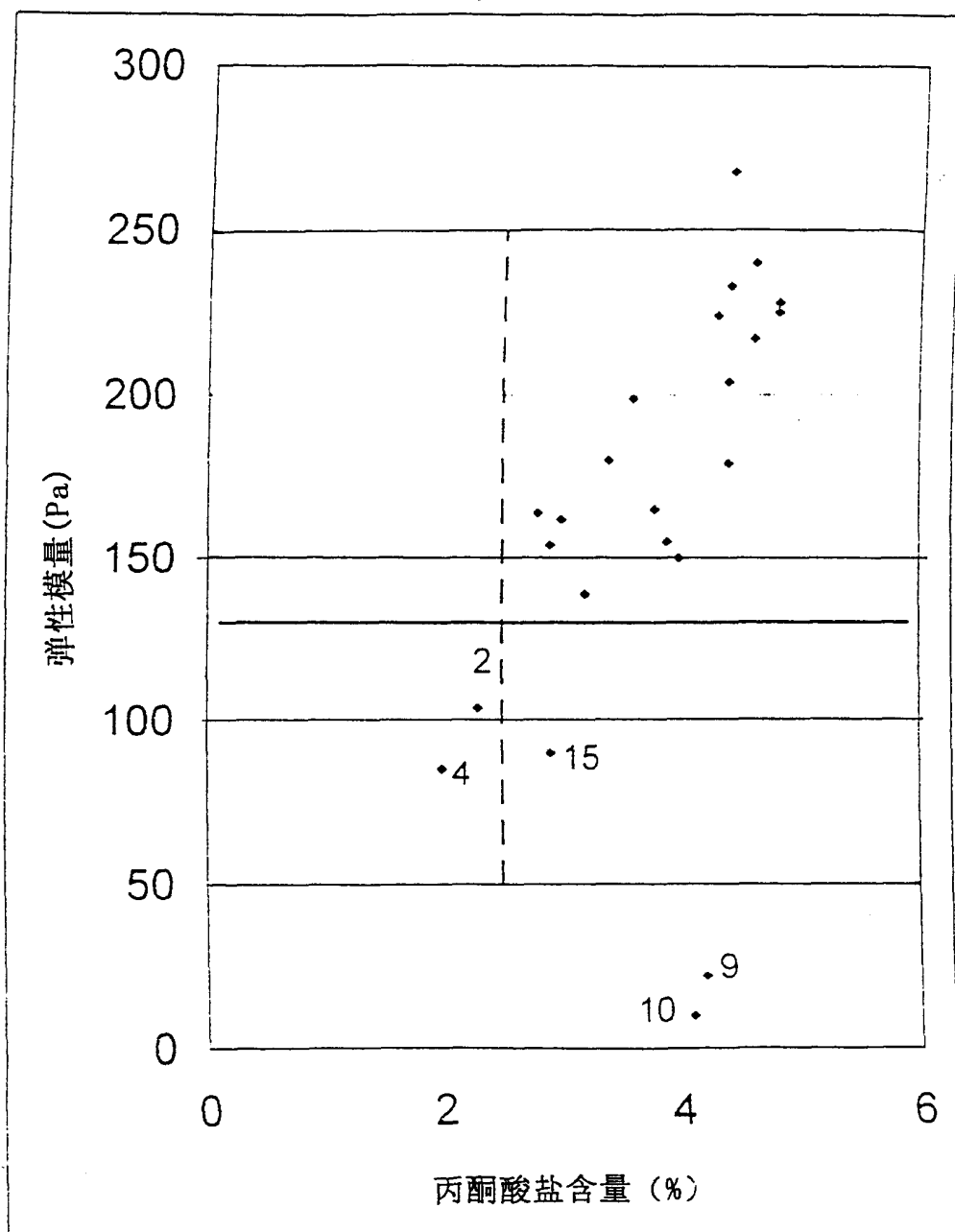


图 3

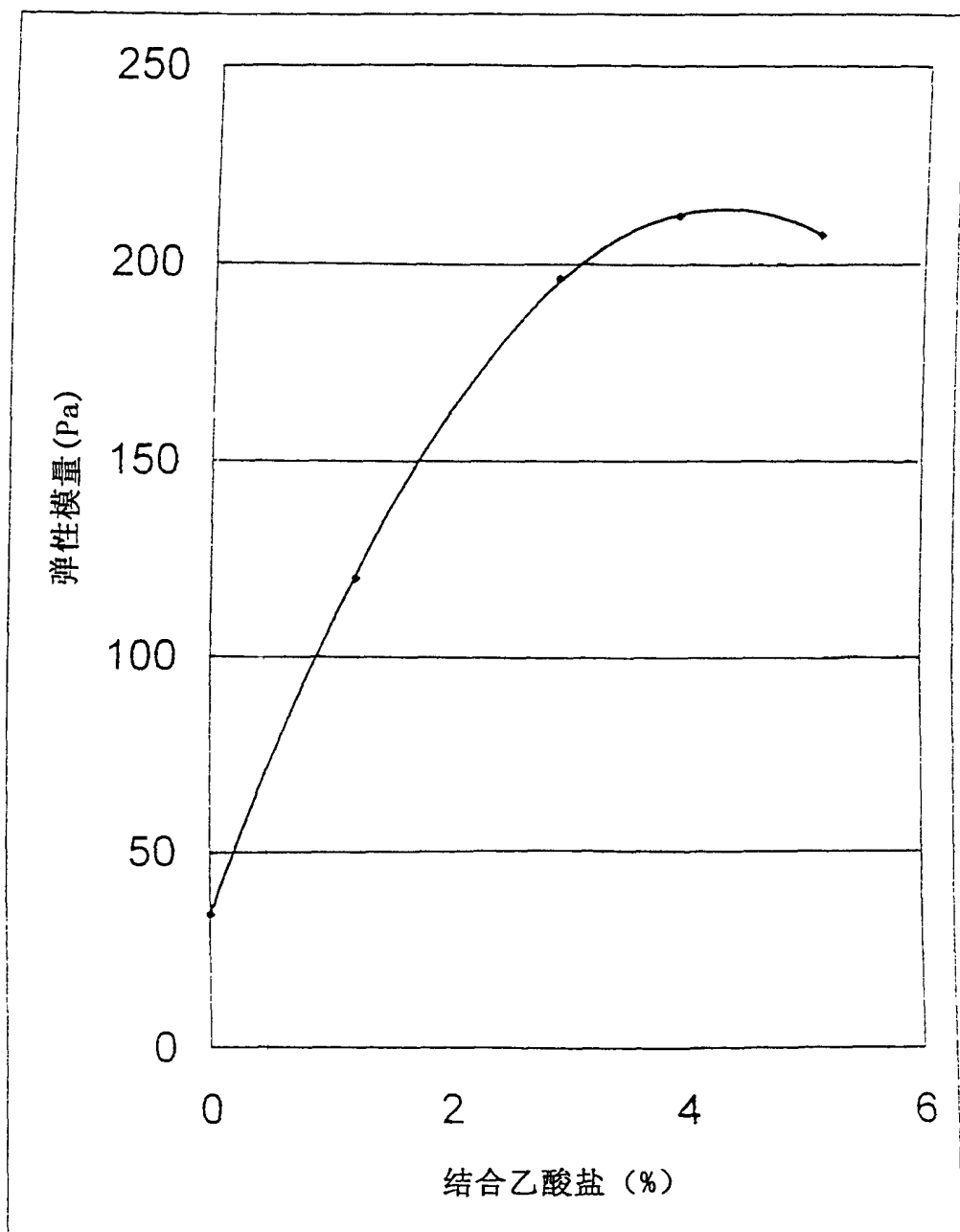


图 4

