

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/08

A61K 47/34 A61K 47/36

A61P 27/02



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95192184.3

[45] 授权公告日 2003 年 7 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1114399C

[22] 申请日 1995.3.29 [21] 申请号 95192184.3

[30] 优先权

[32] 1994. 3. 31 [33] SE [31] 9401109-5

[86] 国际申请 PCT/FI95/00167 1995.3.29

[87] 国际公布 WO95/26712 英 1995.10.12

[85] 进入国家阶段日期 1996.9.20

[71] 专利权人 桑顿医药有限公司

地址 日本大阪府

[72] 发明人 凯里·莱赫姆萨里 艾加·瓦蒂艾南

蒂莫·罗伊纳玛奇 奥里·奥克萨拉

萨卡丽·阿拉兰大

埃斯科·波赫加拉

[56] 参考文献

DE2839752 1985.11.12 A61K9/08, A61K47/00

WO9119481 1991.11.26 A01N25/04, A61K9/00

WO9300887 1993.01.21 A61K47/32, A61K9/08

审查员 宋江秀

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南

权利要求书 5 页 说明书 9 页 附图 6 页

[54] 发明名称 含离子敏感的亲水聚合物和无机盐
的低粘度的眼药组合物

[57] 摘要

本发明涉及呈水溶液滴剂形式的眼药组合物，其基本组成为：含碱性基的眼科活性剂、0.004-1.5% (重量) 的含酸性基的离子敏感的亲水聚合物、总量为 0.01-2.0% (重量) 的至少一种选自无机盐和缓冲剂的盐、及含或不含润湿剂和防腐剂。其中盐和聚合物之间的比例是要使该溶液显示的粘度小于 1000mPas 以及 pH 为 4.0-8.0。该组合物所含聚合物的量要足以使药物在眼内能受控地吸收，并降低其粘度从而使其具有较好的治疗处理性能。

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

1、呈水溶液滴剂形式的眼药组合物，其基本组成如下，其中%为基于组合物总重量的%：

- 5 - 含碱性基的眼科活性剂，
 - 含酸性基的离子敏感的亲水聚合物，包含选自下列的亲水聚合物：
含有聚丙烯酸聚合物类的羧乙烯基聚合物和透明质酸，其量为 0.004 - 1.5 % 重量，

- 至少一种选自无机盐和缓冲剂的盐，其总量为 0.01 - 2.0 % 重量，
10 - 润湿剂，其量为 0-3.0 % 重量，
 - 防腐剂，其量为 0-0.02 % 重量，以及
 - 水，

盐和聚合物组份之间的比例为使得该溶液显示的粘度小于 1000 mPas，
该溶液的 pH 为 4.0-8.0。

- 15 2、权利要求 1 的组合物，基本组成如下，其中%为该组合物总重量的%：

- 噻吗洛尔半水合物，其量为 0.1 - 0.5 % 重量，
 - 聚丙烯酸，其量为 0.04 - 0.4 % 重量，
 - 甘油，其量为 0.5 - 2.5 % 重量，
20 - 磷酸钠，其量为 0.01 - 1.5 % 重量，
 - 防腐剂，其量为 0 - 0.02 % 重量，和
 - 水，

该溶液的粘度小于 800 mPas，该溶液的 pH 为 6.5 - 8。

- 3、权利要求 2 的组合物，其特征为其中的噻吗洛尔半水合物为 S-噻吗
25 洛尔半水合物，

4、权利要求 1 的组合物，其特征为其中的该聚合物的含量为 0.01-0.8 % 重量，选自卡波普 907、910、934、934P、940、941、971、971P、974、974P、980 和 981。

- 5、权利要求 4 的组合物，其特征为其中的该聚合物的含量为 0.01-0.4
30 % 重量。

6、权利要求 5 的组合物，其特征为其中的该聚合物的含量为 0.04-0.4

%重量。

7、权利要求 1-6 中任一项的组合物，其特征为其中的润湿剂是甘油。

8、权利要求 7 的组合物，其特征为其中的甘油量为 0.5-2.5 %重量。

9、权利要求 1-6 中任一项的组合物，其特征为其中的盐选自氯化钠、
5 氯化钾、磷酸钠、硼酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、它们的同等物或混合物。

10、权利要求 7 的组合物，其特征为其中的盐选自氯化钠、氯化钾、
磷酸钠、硼酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、它们的同等物或混合物。

11、权利要求 8 的组合物，其特征为其中的盐选自氯化钠、氯化钾、磷
酸钠、硼酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、它们的同等物或混合物。

120 12、权利要求 9 的组合物，其特征为其中的盐的含量为 0.01-1.5 %重量。

13、权利要求 10 的组合物，其特征为其中的盐的含量为 0.01-1.5 %重
量。

14、权利要求 11 的组合物，其特征为其中的盐的含量为 0.01-1.5 %重
量。

15 15、权利要求 1-6 中任一项的组合物，其特征为粘度小于 800 mPas。

16、权利要求 7 的组合物，其特征为粘度小于 800 mPas。

17、权利要求 8 的组合物，其特征为粘度小于 800 mPas。

18、权利要求 9 的组合物，其特征为粘度小于 800 mPas。

19、权利要求 10 的组合物，其特征为粘度小于 800 mPas。

20 20、权利要求 11 的组合物，其特征为粘度小于 800 mPas。

21、权利要求 12 的组合物，其特征为粘度小于 800 mPas。

22、权利要求 13 的组合物，其特征为粘度小于 800 mPas。

23、权利要求 14 的组合物，其特征为粘度小于 800 mPas。

24、权利要求 1-6 中的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。

25 25、权利要求 7 的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。

26、权利要求 8 的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。

27、权利要求 9 的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。

28、权利要求 10 的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。

29、权利要求 11 的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。

30 30、权利要求 12 的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。

31、权利要求 13 的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。

- 32、权利要求 14 的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。
- 33、权利要求 15 的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0 - 8.0。
- 34、权利要求 16-23 中任一项的组合物，其特征为它的 pH 为 5.0-8.0。
- 35、权利要求 24 的组合物，其特征为它的 pH 为 6.5 - 8.0。
- 5 36、权利要求 25-33 中任一项的组合物，其特征为它的 pH 为 6.5-8.0。
- 37、权利要求 34 的组合物，其特征为它的 pH 为 6.5 - 8.0。
- 38、权利要求 1-6 中任一项的组合物，其特征为其中的眼科活性剂选自抗青光眼剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂、碳酸酐酶抑制剂、抗生素、消炎药、抗过敏剂及它们的复合物。
- 10 39、权利要求 7 的组合物，其特征为其中的眼科活性剂选自抗青光眼剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂、碳酸酐酶抑制剂、抗生素、消炎药、抗过敏剂及它们的复合物。
- 40、权利要求 8 的组合物，其特征为其中的眼科活性剂选自抗青光眼剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂、碳酸酐酶抑制剂、抗生素、消炎
- 15 药、抗过敏剂及它们的复合物。
- 41、权利要求 9 的组合物，其特征为其中的眼科活性剂选自抗青光眼剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂、碳酸酐酶抑制剂、抗生素、消炎药、抗过敏剂及它们的复合物。
- 42、权利要求 10-14、16-23、25-33、35 和 37 中任一项的组合物，其
- 20 特征为其中的眼科活性剂选自抗青光眼剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂、碳酸酐酶抑制剂、抗生素、消炎药、抗过敏剂及它们的复合物。
- 43、权利要求 15 的组合物，其特征为其中的眼科活性剂选自抗青光眼剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂、碳酸酐酶抑制剂、抗生素、消炎药、抗过敏剂及它们的复合物。
- 25 44、权利要求 24 的组合物，其特征为其中的眼科活性剂选自抗青光眼剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂、碳酸酐酶抑制剂、抗生素、消炎药、抗过敏剂及它们的复合物。
- 45、权利要求 34 的组合物，其特征为其中的眼科活性剂选自抗青光眼剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂、碳酸酐酶抑制剂、抗生素、消炎
- 30 药、抗过敏剂及它们的复合物。
- 46、权利要求 36 的组合物，其特征为其中的眼科活性剂选自抗青光眼

剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂、碳酸酐酶抑制剂、抗生素、消炎药、抗过敏剂及它们的复合物。

47、权利要求 38 的组合物，其特征为其中的眼科活性剂为 β -阻断剂。

5 48、权利要求 39-41 和 43-46 中任一项的组合物，其特征为其中的眼科活性剂为 β -阻断剂。

49、权利要求 42 的组合物，其特征为其中的眼科活性剂为 β -阻断剂。

50、权利要求 38 的组合物，其特征为其中活性剂选自倍他索洛尔，卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和噻吗洛尔，以及它们与毛果芸香碱的混合物。

10 51、权利要求 39-41 和 43-46 中任一项的组合物，其特征为其中活性剂选自倍他索洛尔，卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和噻吗洛尔，以及它们与毛果芸香碱的混合物。

52、权利要求 42 的组合物，其特征为其中活性剂选自倍他索洛尔，卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和噻吗洛尔，以及它们与毛果芸香碱的混合物。

53、权利要求 47 的组合物，其特征为其中活性剂选自倍他索洛尔，卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和噻吗洛尔，以及它们与毛果芸香碱的混合物。

20 54、权利要求 48 的组合物，其特征为其中活性剂选自倍他索洛尔，卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和噻吗洛尔，以及它们与毛果芸香碱的混合物。

55、权利要求 49 的组合物，其特征为其中活性剂选自倍他索洛尔，卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和噻吗洛尔，以及它们与毛果芸香碱的混合物。

25 56、权利要求 50 的组合物，其特征为其中活性剂是 S-噻吗洛尔半水合物。

57、权利要求 51 的组合物，其特征为其中活性剂是 S-噻吗洛尔半水合物。

58、权利要求 52 的组合物，其特征为其中活性剂是 S-噻吗洛尔半水合物。

30 59、权利要求 53 的组合物，其特征为其中活性剂是 S-噻吗洛尔半水合物。

60、权利要求 54 的组合物，其特征为其中活性剂是 S-噻吗洛尔半水合物。

61、权利要求 55 的组合物，其特征为其中活性剂是 S-噻吗洛尔半水合物。

含离子敏感的亲水聚合物和无机
盐的低粘度的眼药组合物

5

本发明涉及人和兽医用的呈水溶液滴剂形式的眼药组合物以及该溶液的应用，特别是用于治疗青光眼和眼压过高。

用聚合物(单独或与其它聚合物相结合)制备眼药和人工催泪剂是众所周知的。内含聚合物的目的在于增加该组合物的粘度以使其与眼角膜有较长的接触时间，例如，与眼药接触可使药物持续释放进入眼内。

例如，美国专利 US 5,075,104 和 5,209,927 分别涉及眼药膏组合物和眼药水组合物。其中第一件专利所述的组合物含有 0.25 - 8 % (重量)的羧乙烯基聚合物(聚羧乙烯制剂型聚合物)，后者含 0.05 - 0.25 % (重量)，所得到的这二种组合物的粘度范围分别为 15000 - 300000 或 10 - 20000。

在 WO 93/17664 说明书中公开了高粘度的聚合物的眼药组合物，它含有复合的聚羧乙烯制剂型的羧乙烯基聚合物和纤维素聚合物。该说明书中公开了可用较低浓度的聚合物而仍能获得所要的较高粘度。其中给出了聚合物浓度的一个宽范围，最宽的范围为 0.05 - 3 % (重量)的聚羧乙烯制剂和 0.05 - 5.0 % (重量)的纤维素聚合物。类似的二 - 聚合物体系在 WO - 公开 WO 91/19481 中叙述，该体系在眼表面的 PH 和温度条件下为胶体。在该公开说明书中提出用含量高达 0.9 % 的盐调节粘度。

还有许多出版物涉及的活性眼药组合物含有不同浓度的各种聚合物，尤其是羧乙烯基聚合物。一般采用非离子型多元醇作为张力调节剂，以致不会影响凝胶结构(WO 93/00887, WO 90/13284)。在出版物 Int. J. Pharm. 81(1992) 59 - 65 中叙述的含水组合物含有噻吗洛尔马来酸盐和 0.6 % 的聚丙烯酸(MW 250,000)，也可以是含噻吗洛尔碱与 0.6 % 聚丙烯酸的盐，它们都含有作为张力调节剂的甘露糖醇。在低剪切率下测得粘度为 45mPas。

在德国专利说明书 DE 2839752 中叙述的眼药膏组合物含有羧乙烯基聚合物，其量为 0.05 - 5.0 % (重量)，显示的粘度为 1000 - 100,000 mPas。该说明书中提到，加入少量(0.001 - 0.5 % (重量))氯化钠能防止该眼药在眼表面分解(见第 4 栏 41 行)。

本发明是基于这样的发现,即含有增粘剂的上述类型眼药组合物的有益效果的获得是由于组合物中所含的聚合物浓度,而不是其粘度。因此本发明的一个目的是提供一种眼药组合物,它虽含有足够高浓度的聚合物以控制眼角膜上聚合物膜的形成,而该组合物仍是适用于眼局部施药的液体。本发明
5 另一目的是提供一种易于使用的眼滴剂,改进了患者对它的顺应性。

本发明已表明,由于将聚合物浓度提高到使其超过通常条件下组合物为凝胶而不为液体的数值,并同时降低其粘度,因而,与施用膏状眼药相比该活性剂在眼中有可能获得较好的疗效,而同时又能减少患者眼中的任何不适感。在眼中形成完整而平坦的聚合物膜,有利于水粘结和保持在眼表面,因此
10 此而产生了润湿作用,同时使接触更好,从而使眼内能有控制地吸收活性剂。

按本发明,我们已证明,从获得药物在眼内的良好吸收的观点看,重要的是组合物中聚合物的含量,而不是该组合物的粘度。这一点从下述试验中特别明显可见。例如图3表明,在不同粘度的组合物中,通过使用相同量的聚合物,这些组合物具有实质上相同的吸收。然而根据现有技术,人们总认为
15 粘度较高的组合物,眼对其吸收也较多。这些结果也符合图4所得结果。图4表示组合物中聚合物含量不同、而粘度和PH相同的情况下,含有较高浓度聚合物的组合物吸收作用更强。

按本发明,采用含碱性基团例如胺基的眼科活性剂获得了另一种重要的有益效果。该碱性剂参与了与含酸基聚合物(例如聚丙烯酸)的离子交换反应
20 或盐的生成。聚合物和活性剂之间离子阻滞力增加为进一步提高活性剂的运送创造了条件。由于碱性药物完全被聚合物阻滞就可根据需要而降低剂量和/或减少每日给药量,但不会失去活性作用,而且还能减少副作用。

因此本发明提供一种易于使用的液态眼药组合物,它能增加并延长活性剂在眼内的吸收。因此本发明只需一天用一次或不需频繁施用眼科活性剂就
25 可能治疗例如青光眼和眼压过高等的眼疾,使该剂量降低至明显低于目前所用剂量。

更准确地说,本发明目的是提供一种呈水溶液滴剂形式的眼药组合物,其基本组成为:(%是指组合物总重量的%)

- 含碱性基的眼科活性剂,
- 30 - 含酸性基的离子敏感的亲水聚合物,其量为0.004 - 1.5%(重量),
- 至少一种选自无机盐和缓冲剂的盐,其总量为0.01 - 2.0%(重量),

- 润湿剂, 其量为 0 - 3.0 % (重量),
- 防腐剂, 其量为 0 - 0.02 % (重量), 和
- 水,

盐和聚合物组份之间的比例是这样的, 它使该溶液显示的粘度小于 1000 mPas, 该溶液的 PH 为 4.0 - 8.0。

本发明所用的离子敏感的亲水聚合物含有酸基团, 一般是羧乙烯基聚合物或透明质酸。常用的典型羧乙烯基聚合物是聚丙烯酸聚合物, 称为聚羧乙烯制剂。市售的聚羧乙烯制剂具有不同的分子量, 一般范围例如, 450,000 - 4,000,000, 以商品名 Carbopol 销售, 例如, Carbopol 907、910、934、934P、940、941、971、971P、974、974P、980 和 981, 优选为 Carbopol 941 和 981。

聚合物用量优选为 0.01 - 0.8 % (重量), 更优选为 0.01 - 0.4 % (重量), 最好为 0.04 - 0.4 % (重量)。

按本发明, 现已证实, 从产品在靶位上的效能以及易于施用的观点看, 将组合物粘度减小到小于 1000 mPas 的水平, 适宜的是小于 800 mPas (在 25 °C, 用布氏 LVDV - III 型粘度计在剪切率 D 为 $1.1S^{-1}$ 测定时) 是有利的。通过向组合物中加入一定量 (优选为 0.01 - 1.5 % (重量)) 的盐和/或缓冲剂可达到这目的。作为降低粘度的盐和缓冲剂可提出如下这些: 氯化钠、氯化钾、磷酸钠 (一碱价和二碱价的)、硼酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠, 它们的同等物或混合物。在不加盐的情况下, 得到的制剂具有令人难以接受的高粘度。值得注意的是本发明的组合物尽管加了盐, 但施用于眼表面时仍显示有利的非牛顿流体性能。

为某种目的, 例如为外观和贮存目的, 作粘度降低剂的缓冲盐优选采用例如钠或钾的氯化物。

组合物合适的 PH 为 5.0 - 8, 优选为 6.5 - 8.0。本发明组合物的 PH 只要分别控制酸性聚合物和碱性活性剂的用量就可调节, 在此情况下, 不需要另外的 PH 调节剂。这就意味着能简化该组合物的生产工序。

眼科活性剂最好是抗青光眼剂、拟交感神经药剂、抗交感神经药剂例如 β - 阻断剂、碳酸酐酶抑制剂或抗生素、消炎药、抗过敏剂等 (含碱性基), 或它们的复合物。因此, 本发明所构想的眼药可含有伯、仲或叔氨基、或有机铵、或脒, 连接到一个链或一个环上, 或者氮原子 (一个或几个) 作为各种

碱性杂环的一部分例如咪唑、咪唑啉、吡啶、哌啶或哌嗪。优选使用抗青光眼或治疗高眼压有效的活性剂。特别优选的一类化合物包括具有仲胺官能的 β -阻滞剂,例如,倍他索洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、噻吗洛尔、普萘洛尔和噻吗洛尔(呈碱形式)。本发明特别优选的方案是噻吗洛尔
5 采用其易结晶的S-噻吗洛尔半水合物。

用于治疗眼的碱性药物分子的其它典型例子包括托普霉素和诺氟沙星(抗微生物剂、抗菌剂)、环戊醇胺酯、托品酰胺、阿托品、脱羟肾上腺素、苯福林(抗胆碱能药、散瞳药)、匹鲁卡品(毛果芸香碱)、氯化氨甲酰胆碱、二乙氧磷酸硫胆碱(胆碱能药)、肾上腺素、双特戊酰肾上腺素、多巴胺(类肾上腺素能药)、萘甲唑啉、四氢唑啉(血管收缩药)、戊脉安、硝苯吡啶(血管舒张药)、安普尼定(apraclonidine)、可乐亭、美托咪定(α_2 -显效药)、sezolamide(碳酸酐酶抑制剂)、噻替利嗪(抗组胺药),其本身或其酯和前药形式。
10

本发明中特别考虑用的 β -阻断剂,例如S-噻吗洛尔,尤其呈半水合物形式,只用该药物,或用它与例如碱式毛果芸香碱等的复合物。
15

在最终组合物中活性剂的量可以改变,例如在0.001-5%(重量)之间改变,而通常为0.01-0.5%(重量),一般为0.1-0.5%(重量),尤其在S-噻吗洛尔半水合物情况下。

按本发明的最佳实施方案,该组合物另外还含有润湿剂为增加其润湿作用,优选的润湿剂为多元醇,例如甘油。润湿剂的量通常最多为3.0%(重量),例如约为0.5-3.0%(重量)。
20

作为防腐剂,例如,苯扎氯铵、苯甲醇、汞盐、乙基汞硫代水杨酸钠、洗必太或类似物,其本身或其混合物。防腐剂的量通常在0-0.02%(重量)范围内。

25 本发明的组合物最好呈水溶液形式,它的基本组成为如下组分(%为组合物总重量的%)。

- 噻吗洛尔,呈其半水合物形式,以游离碱计算,其量为0.1-0.5%(重量),

- 聚丙烯酸,其量为0.04-0.4%(重量),

30 - 甘油,其量为0.5-2.5%(重量),

- 磷酸钠,其量为0.01-1.5%(重量),

- 防腐剂，其量为 0 - 0.02 % (重量)，和
- 水，该组合物粘度小于 800 mPas，该组合物的 PH 为 6.5 - 8。

按本发明，术语“基本组成”意思是指该组合物只含有或基本上只含有所列出的与其有关的组分。然而，该组合物另外还可含有一些物质，例如眼科适用的辅药和如此类的添加剂，其量对组合物的性能基本没有影响。

本发明组合物一般分三步制备。第一步使聚合物分散在无菌的水中，用高压蒸汽灭菌。第二步，将其它成分，即活性成分、无机盐、张力调节剂、防腐剂和 其它一切添加剂溶于无菌的水中，在过滤器(孔径如 0.2 μ m)中通过过滤灭菌。第三和最后一步，使前二步中制得的溶液在无菌条件下合并，混合直到它们生成均匀的具有低粘度的溶液。通常通过调节活性剂和聚合物的相对量来调节该溶液的 PH。此后，将该组合物按多次剂量或单位剂量形式包装。

下面实施例更详细地说明本发明，不是限制本发明。

实施例 1

制备下述组合物：

组分	(g)
S - 塞码洛尔半水合物	2.56
Carbopol 941	0.95
一碱价磷酸钠	0.08
二碱价磷酸钠	1.80
甘油	23.0
苯扎氯铵	0.06
注射用水	至 1000 ml

在室温下使 Carbopol 941 分散在 300 ml 无菌水中。将该溶液在高压釜中灭菌。使经高压灭菌的溶液冷至室温(溶液 1)。在室温下使苯扎氯铵、甘油、一碱价和二碱价磷酸钠，以及塞码洛尔半水合物溶于 700 ml 无菌水中，在孔径为 0.2 μ m 的过滤器中通过过滤灭菌(溶液 2)。在最后步骤中，在无菌条件下使前二步中制得的溶液(溶液 1 和 2)合并，混合直到它们生成均匀的低粘性溶液。所得溶液的 PH 为 7.4，其粘度为 4.40 mPas(D = 1.1S⁻¹)。此后将该溶液分装在传统的滴眼瓶内。

该组合物的粘度对剪切率的曲线图如图 1 所示。值得注意的是该曲线的

形状表明，尽管加入盐，但仍为非牛顿流变学性质。

实施例 2

制备下述组合物:

	组分	(g)
5	S - 噻码洛尔半水合物	2.56
	Carbopol 941	0.85
	氯化钠	0.9
	甘油	20.0
	苯扎氯铵	0.06
10	注射用水	至 1000 ml

按实施例 1 的方法制备该溶液，所得溶液的 PH 为 6.9，该溶液的粘度为 380 mPas ($D = 1.1S^{-1}$)。粘度对剪切速率的曲线图如图 1 所示。

实施例 3

制备下述组合物:

	组分	(g)
15	S - 噻码洛尔半水合物	2.56
	Carbopol 981	1.4
	一碱价磷酸钠	0.62
	二碱价磷酸钠	2.85
	甘油	23.0
20	苯扎氯铵	0.06
	注射用水	至 1000 ml

按实施例 1 方法制备该溶液。所得溶液的 PH 为 6.9。该溶液粘度为 70 mPas ($D = 1.1S^{-1}$)。粘度对剪切速率的曲线图如图 1 所示。

实施例 4

制备下述组合物:

	组分	(g)
25	S - 噻码洛尔半水合物	1.0
	Carbopol 981	0.65
	一碱价磷酸钠	0.016
30	二碱价磷酸钠	0.32

甘油	23.0
氯化苯甲烃胺	0.06
注射用水	至 1000 ml

按实施例 1 方法制备该溶液。所得溶液的 PH 为 6.6，该溶液的粘度为
5 540 mPas ($D = 1.1S^{-1}$)。

实施例 5

制备下述组合物:

组分	(g)
S - 噻吗洛尔半水合物	2.56
10 Carbopol 941	2.0
一碱价磷酸钠	1.40
二碱价磷酸钠	7.42
甘油	16.0
氯化苯甲烃胺	0.06
15 注射用水	至 1000 ml

按实施例 1 的方法制备该溶液。所得溶液的 PH 为 6.9，粘度为 600 mPas
($D = 1.1S^{-1}$)。

实施例 6

制备下述组合物:

组分	(g)
S - 噻吗洛尔半水合物	5.12
20 Carbopol 981	3.0
一碱价磷酸钠	2.0
二碱价磷酸钠	10.0
25 甘油	5.0
苯扎氯铵	0.07
注射用水	至 1000 ml

按实施例 1 方法制备该溶液。所得溶液的 PH 为 6.9，粘度为 670 mPas (D
= $1.1S^{-1}$)。

30 实施例 7

制备下述组合物:

	组分	(g)
	可乐亭(碱)	1.25
	Carbopol 981	0.70
	一碱价磷酸钠	0.04
5	二碱价磷酸钠	0.6
	甘油	23.0
	氯化苯甲羟铵	0.06
	注射用水	至 1000 ml

按实施例 1 方法制备该溶液。所得溶液的 PH 为 7.0，粘度为 540 mPas ($D = 1.1S^{-1}$)。

实施例 8

制备下述组合物：

	组分	(g)
	毛果芸香碱(碱)	20.0
15	Carbopol 981	3.0
	一碱价磷酸钠	10.6
	二碱价磷酸钠	0.53
	甘油	5.0
	苯扎氯铵	0.10
20	注射用水	至 1000 ml

按实施例 1 的方法制备该溶液。所得溶液的 PH 为 6.8，粘度为 900 mPas ($D = 1.1S^{-1}$)。

这些配方(实施例 1 - 8)中去掉苯扎氯铵，可得到相应的单位剂量制剂。

噻吗洛尔在兔眼中的吸收作用(试验 1)

25 将本发明典型实例的眼药制剂(实施例 1)滴入兔眼中($n = 6$)。1/2 和 1 小时后用高效液体色谱测定水状液中的噻吗洛尔浓度。参照产品含有等量的 Carbopol、噻吗洛尔和防腐剂苯扎氯铵，但不含任何无机盐。参照产品的粘度高得多(7300 mPas, $D = 1.1S^{-1}$)。这些产品的粘度曲线如图 2 所示。

30 兔的含水体液中噻吗洛尔浓度如图 3 所示，按图 3，尽管粘度不同，兔眼中噻吗洛尔的吸收是相等的。

噻吗洛尔在兔眼中的吸收作用(试验 2 和 3)

将噻吗洛尔溶液注入兔眼中。施用的噻吗洛尔溶液均具有相同的 PH 和粘度，但这些溶液含有不同量的聚丙烯酸(Carbopol 941)。1/2 和 1 小时后用高效液体色谱测定含水体液中噻吗洛尔的浓度。兔的含水体液中噻吗洛尔的浓度如图 4 和 5 所示。根据图 4 和 5，在兔眼中噻吗洛尔的吸收取决于所用的聚合物浓度。

噻吗洛尔 - 聚丙烯酸溶液的稳定性

使眼药制剂(实施例 1)(这是本发明的典型制剂)在室温下贮存 12 个月。经过不同的时间间隔，用布氏 LVDV - III 型粘度计，在室温下测定噻吗洛尔 - 聚丙烯酸溶液的粘度。粘度对剪切速率曲线图如图 6 所示。结果表明该噻吗洛尔 - 聚丙烯酸溶液即使贮存 1 年以后仍保持稳定。

图 1

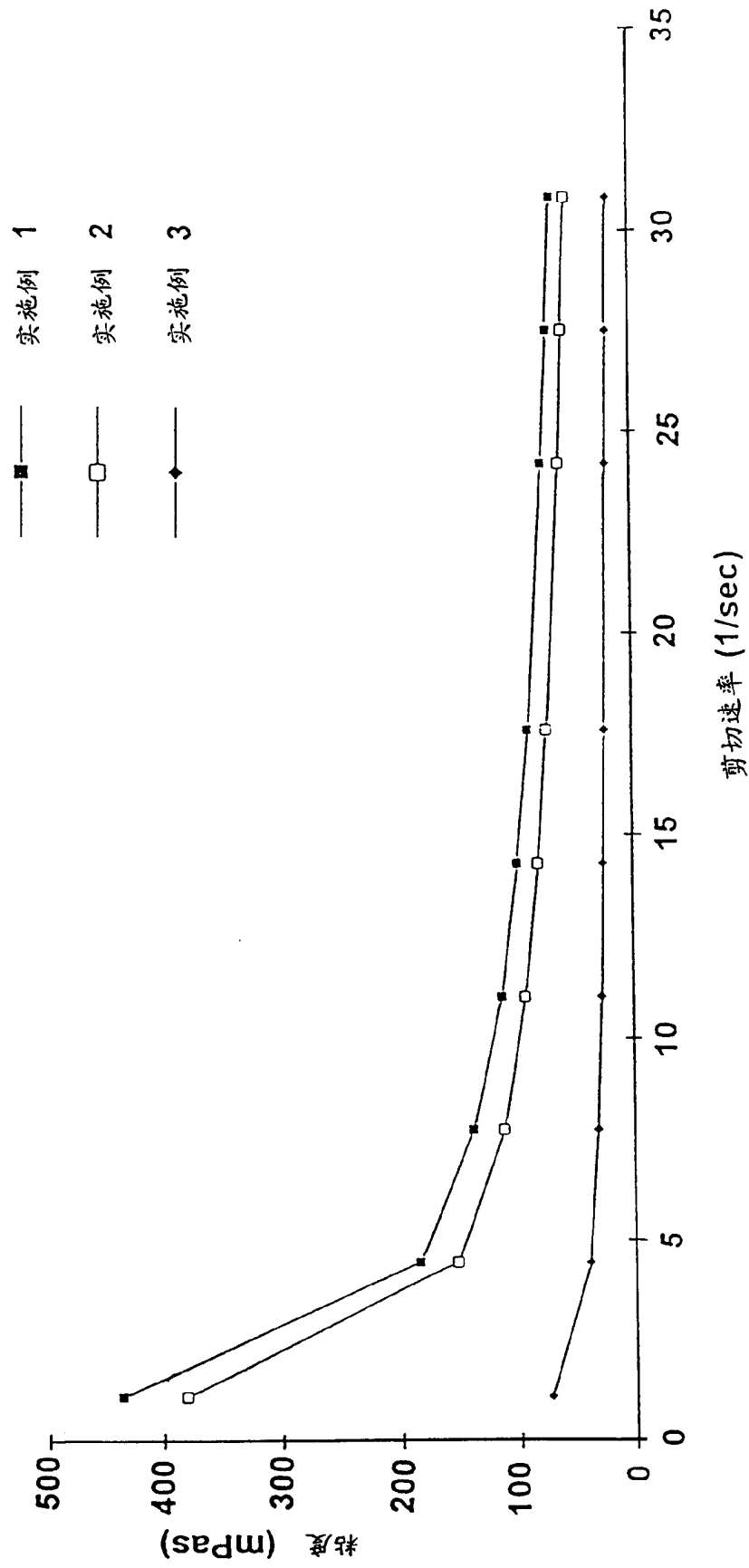


图 2

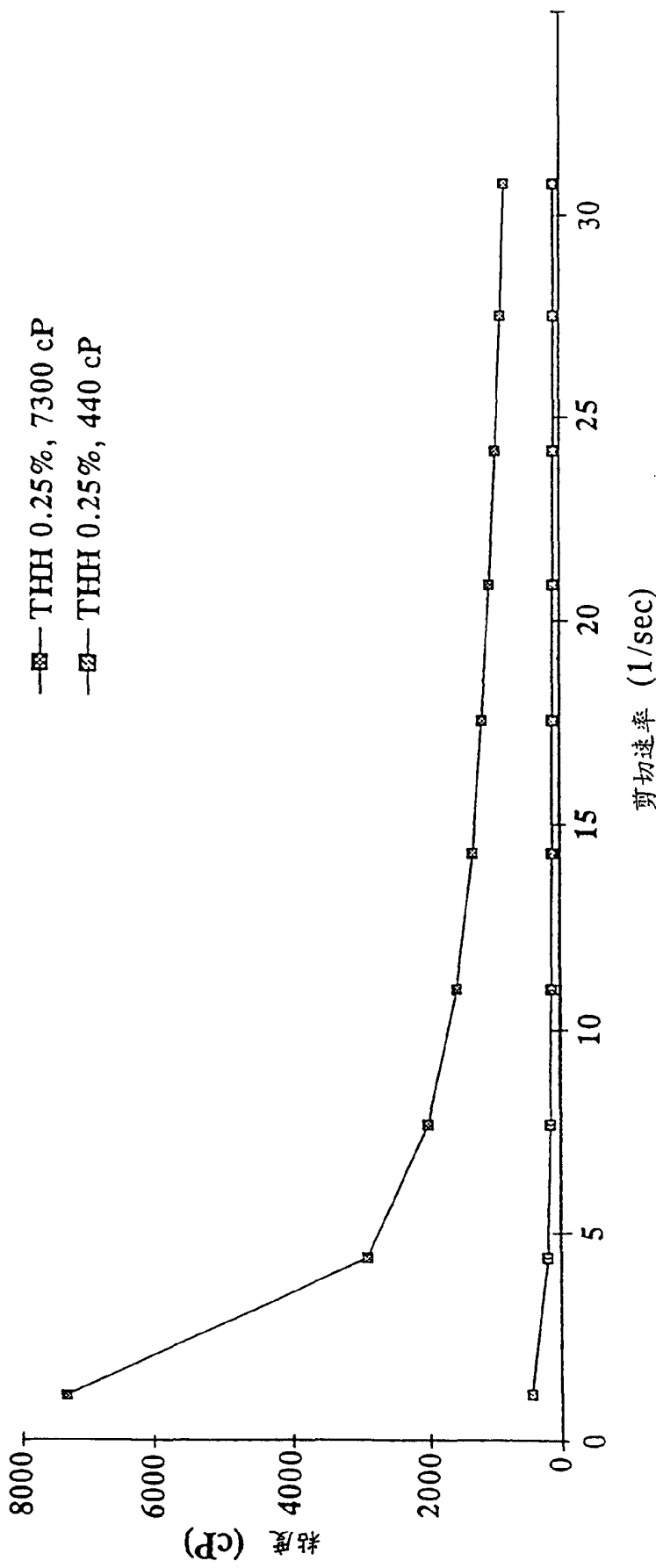
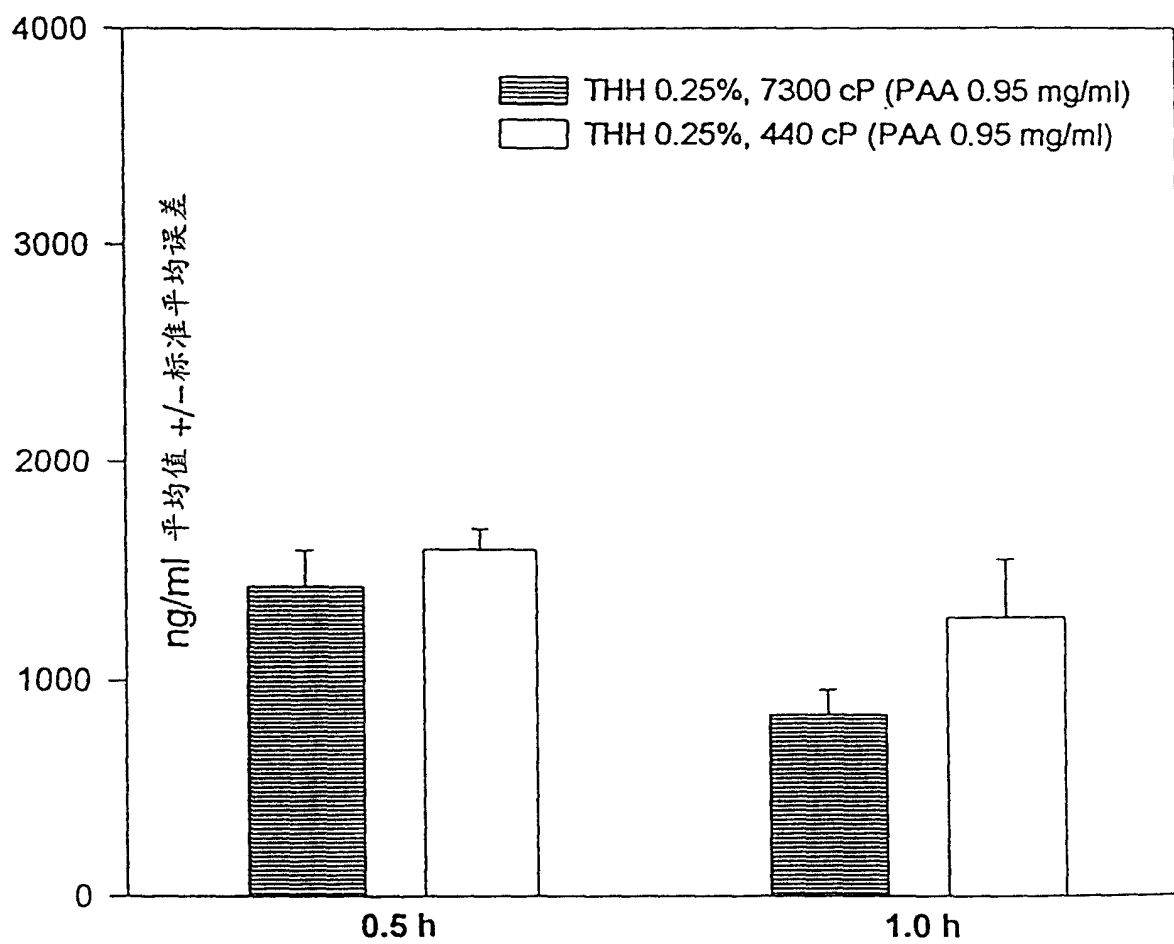


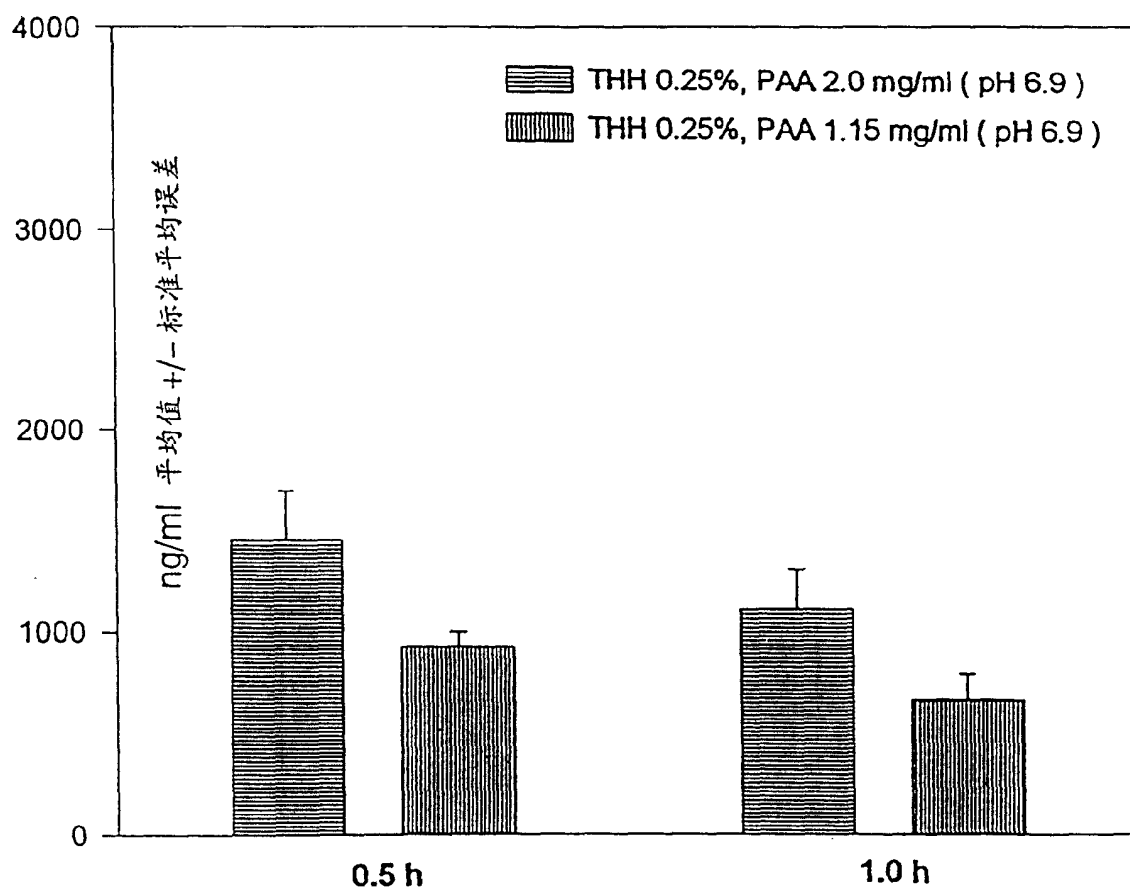
图 3



THH = 塞吗洛尔半水合物

PAA = Carbopol 941

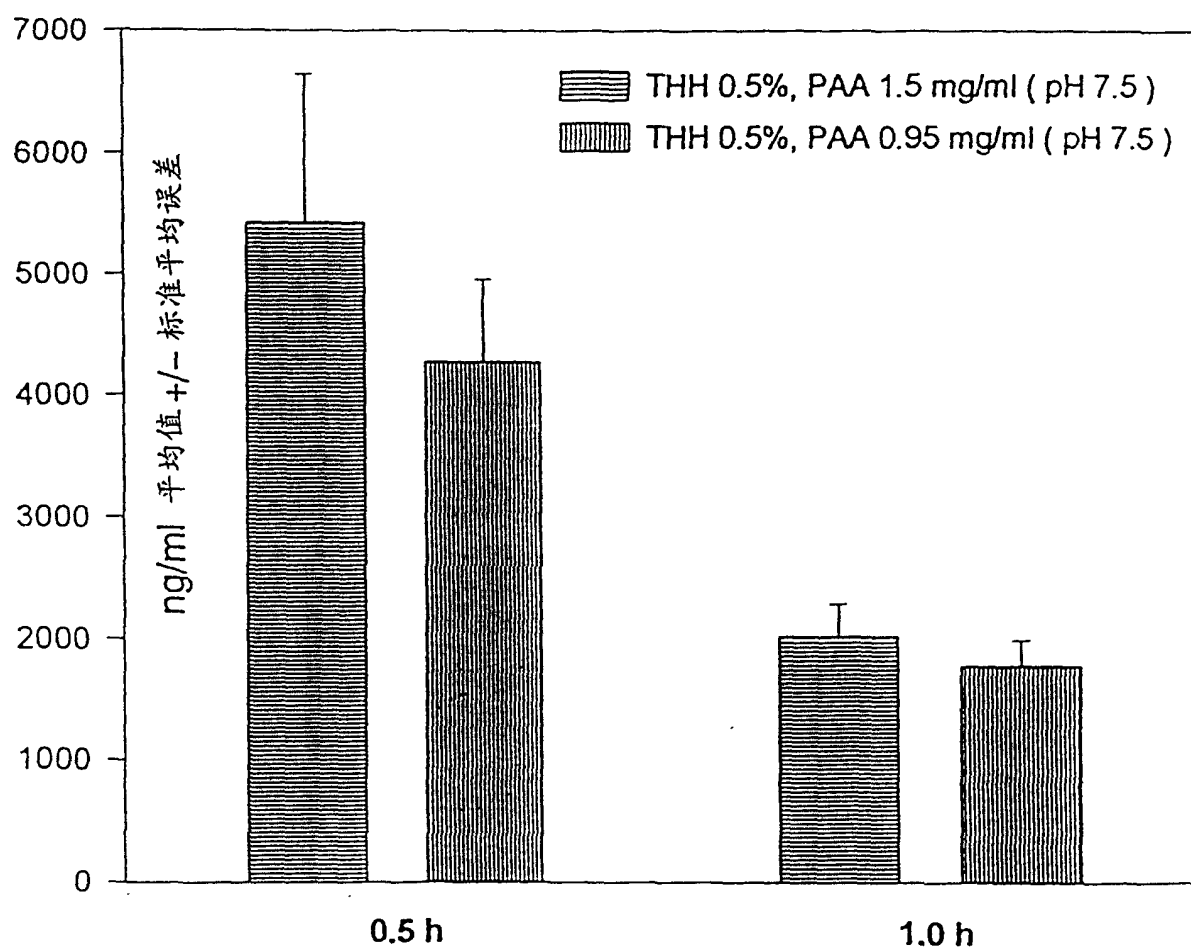
图 4



THH = 塞吗洛尔半水合物

PAA = Carbopol 941

图 5



THH = 塞吗洛尔半水合物

PAA = Carbopol 941

图 6

