

[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1126072A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95103537.1

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/22

[43]公开日 1996 年 7 月 10 日

[22]申请日 95.3.17

[30]优先权

[32]94.3.18 [33]JP[31]87170/94

[71]申请人 千寿制药株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 小河贵裕 出口敬章

[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 杜京英

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 减低眼内压的眼用制剂

[57]摘要

本发明提供一种含有 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基) 丙酰氧基]-2'-甲氧基联苯或其盐的减低眼内压的眼用制剂, 该制剂具有眼内压减低活性, 对中枢神经系统没有影响, 可有利地用作预防和治疗眼内压过高和由眼内压升高造成的青光眼的药物。

权 利 要 求 书

1. 一种用于减低眼内压的眼用制剂,它包括 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳或其盐。

2. 权利要求 1 的减低眼内压的眼用制剂,其中 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳的盐是盐酸盐形式。

3. 权利要求 3 的减低眼内压的眼用制剂,其中 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳盐酸盐的浓度在 0.1—5.0(w/v)% 范围内。

4. 一种减低眼内压的方法,它包括向需要治疗的人眼中局部施用一种包括 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳或其盐的眼用制剂。

5. 一种治疗青光眼或眼内压过高的方法,它包括向青光眼或眼内压过高的病人眼中局部施用含有 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳或其盐的眼用制剂。

说明书

减低眼内压的眼用制剂

本发明涉及含具有减低眼内压优良活性的 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)-丙酰氧基]-2'-甲氧基联苄(*bibenzyl*)或其盐的眼用制剂。

长期以来青光眼被认为是眼科领域中的重要问题,其症状特征在于眼内压比正常范围高出 10—20mmHg,并显示对视觉功能的损害,它被认为是一种难以控制的眼科疾病。现在,针对控制眼内压来治疗青光眼。对于青光眼的药物治疗,长期使用以毛果芸香硷和抗胆硷脂酶试剂为代表的胆硷能药物作为眼用制剂。但是,这些药物具有很强的付作用,如黑蒙感和眼内注射引起的缩瞳,以及虹膜囊肿、虹膜粘连、白内障发生、视网膜脱离等都与其长期连续施用有关。拟交感神经药如肾上腺素和 *dipivefrin*,具有减低眼内压活性,也在临床中使用,但它们也有缺点,如适应症限于开角(*open-angle*)青光眼,及伴有瞳孔扩大、睑炎、结膜色素沉着、和其它全身性负作用如心率加快和血压升高。近年来广泛使用了 β 受体阻滞剂如噻吗心安、吲哚心安和 *Carteolol*,当滴注到眼部时,它们通过抑制眼房水的产生而起到减低眼内压的作用,并有对瞳孔无作用的优点。但这些

药也有缺点,即它们易于造成眼局部干燥感、变态性睑炎和浅层角膜炎。唯一的系统给药的降眼内压药,是碳酸酐酶抑制剂:如乙酰唑胺和甲醋唑胺,但已知这些药能产生胃肠不适、尿石病和电解质紊乱等。另外,还公开了一份关于血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ拮抗剂用作青光眼治疗药的可能性的报导,这些试剂可以抑制控制血压的肾素—血管紧张素系统,但它们都没有达到临床应用的商业化阶段。

最近报导 3—[2—4—氟苯甲酰基)—1—哌啶基]乙基]—2,4 (1H,3H)—喹唑啉二酮(商品名为:Ketanserine)局部施用于一只眼时,能同时减低两只眼的眼内压,它们选择性地阻断血清素(5-HT₂)受体(*Journal of Ocular Pharmacology*, Vol, 3, No. 4, pp. 279—291, 1987)

另外,日本未审查专利公开平 2—304022 描述了一类特别明确的(3—氨基丙氧基)联苄化合物,尽管其化学结构与 Ketanserine 完全不同,但具有 5—羟色胺拮抗活性,因此抑制血栓形成还抑制血管收缩,所以对改善和改良由血栓形成和血管收缩引起的各种微循环疾病特别有效,如脑循环损害、心缺血病、外周循环紊乱等,但该说明书没有提及它们的减低眼内压的作用。

在开发局部眼用药物制剂时,要特别注意保证只在眼内滴注点产生效力(局部作用),而不影响体循环系统和中枢神经系统,最好除有损害的组织外不影响任何其它区域,也无任何全身作用。因此,要

求眼用药物制剂的开发要实现局部作用、产生的付作用小及能够安全应用。

考虑到上述因素，本发明者筛选了许多化合物以寻找能满足只在施用点产生减低眼内压作用这一条件的 5-HT₂ 受体拮抗剂，结果发现在上文提及的日本未审查专利公开平 2-304022 描述的(3-氨基丙氧基)联苳化合物中，2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)-丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳(商品名: Sarpogrelate; 以下有时就称其为“Sarpogrelate”)或其盐酸盐(商品名: 盐酸 Sarpogrelate; 以下有时称为“盐酸 Sarpogrelate”)当滴注于眼时，意外地具有改进了的眼内压减低活性，并且没有前文提及的缺点，从而完成了本发明。

因此，本发明是关于：

- (1) 用于减低眼内压的眼用制剂，它包括 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)-丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳(即 Sarpogrelate)或其盐，
- (2) 在第(1)项中描述的减低眼内压的眼内制剂，其中 Sarpogrelate 的盐为 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)-丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳盐酸盐(即盐酸 Sarpogrelate)，和
- (3) 在第(2)项中描述的减低眼内压的眼用制剂，其中 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)丙酰氧基]-2'-甲氧基-联苳盐酸盐(即盐酸 Sarpogrelate)的浓度范围是 0.1—5.0(w/v)%。

在本发明中可用的 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)-丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳(即 *Sarpogrelate*)的盐,使用它们的药理学上可接受的盐,如与无机酸的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐;和与有机酸的盐,例如醋酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲苯磺酸盐和甲磺酸盐,其中优选其盐酸盐(即盐酸 *Sarpogrelate*)。

在本发明中有用的 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳或它们的盐,例如可通过日本专利公开昭 63-13427 中描述的方法或与其相似的方法制备。

通过向其中加入 2-[3-二甲氨基-2-(2-羧基乙氧基)丙酰氧基]-2'-甲氧基联苳或其盐,可制备本发明的用于减低眼内压的眼用制剂。

该减低眼内压的眼用制剂可制成常用作眼用制剂的任何药物剂型,例如水性眼用制剂如眼用水溶液、眼用水悬液、眼用粘液和加溶眼液,和非水性眼用制剂如非水性眼用溶液和非水性眼用悬液。

作为防腐剂,使用对羟基苯甲酸酯(如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯等)、转化皂(如氯化苳烷铵、氯化苳、乙氧铵、葡萄糖酸洗必太、氯化十六烷基吡啶鎓等)、醇衍生物(如氯代丁醇、苯乙醇、苯甲醇等)、有机酸和它们的盐(如脱水醋酸钠、山梨酸和其盐)、酚(如对氯甲氧基苯酚、对氯-间甲基苯酚等)、和有机汞化合物(如硫柳汞、苯硝酸汞、硝甲酚汞,等)。

作为等渗试剂,例如使用氯化钠、山梨醇、甘露糖醇、甘油等,而所用缓冲液的例子包括磷酸盐、硼酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐和氨基酸盐,作为稳定剂,可例举乙二胺四乙酸二钠盐、柠檬酸盐、聚磷酸钠、和亚硫酸盐。所用 pH 调节剂包括例如盐酸、乙酸、氢氧化钠和磷酸。

另外,此眼用制剂还可以用适当的配方用水溶性高分子化合物、表面活性剂等处理。作为水溶性高分子化合物,例如可以使用纤维素衍生物、乙烯高分子化合物和多元醇化合物。所用纤维素衍生物的例子包括烷基纤维素如甲基纤维素和羧甲基纤维素、和羟烷基纤维素如羟丙基纤维素和羟乙基纤维素。作为乙烯高分子化合物,例如使用聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚合物和乙烯—马来酸酐共聚物。而作为多元醇化合物,例如可使用聚乙二醇和丙二醇。所用表面活性剂包括,例如非离子表面活性剂如多乙氧基醚和聚乙烯氢化蓖麻油,阳离子表面活性剂如季铵盐,和阴离子表面活性剂如烷基硫酸盐,及两性表面活性剂如卵磷脂。

在本发明的眼用制剂制成眼用水悬液剂型时,使用常规用在眼用水悬液中的悬浮剂,如可使用甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧基乙烯聚合物、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、*macrogols*(聚乙二醇)、硫酸软骨素钠、多乙氧基醚—80 等。

在调节 pH 值至局部施用于眼所常规采用的范围内以后,使用本发明的眼用制剂比较有利,一般在调 pH 值至 3—8 以后使用,优选 pH 为 4—6。用盐酸、醋酸、氢氧化钠等调节 pH 。

本发明的眼液是在调节其渗透压至局部施用于眼所常规采用的范围后使用,一般调至 230—450mOsm 后使用,优选 260—320mOsm。可用氯化钠、硼酸、甘油、甘露糖醇等调节渗透压。

除非与本发明的目的相背,除 2—[3—二甲氨基—2—(2—羧基乙氧基)丙酰氧基]—2'—甲氧基联苄或其盐外,本发明的眼液可用其它药物活性物适当地配制。

在本发明的减低眼内压的水性制剂中,2—[3—二甲氨基—2—(2—羧基乙氧基)丙酰氧基]—2'—甲氧基联苄或其盐的浓度,随着给药途径、病人症状等而变化,但作为眼用溶液用于成年病人时,加入制剂中的该化合物的浓度范围是 0.1—5.0(w/v)%,优选每天 3—6 次局部施用于成年病人,单剂量为 1—几滴。

下列实验实施例和实施例中的描述将更详细地说明本发明,并证明本发明的效果。但应认识到这只是说明性的,本发明不受其任何限制。

实验实施例 1

兔中减低眼内压作用的实验

测试物:

测试物是用溶解在等渗盐水中浓度为 1.0(w/v)%、pH 调至 7.0 的盐酸 *Sarpogrelate* (以下称为盐酸 *Sarpogrelate* 的 1.0% 眼液)。

实验方法:

在眼前房没有观察到任何异常的重约 2kg 的有色兔,用气体张

力描记器(由美国 Alcon 公司制造)测量它们的眼内压,前半小时、及临施用测试物前测两次,本实验中使用三只显示稳定眼内压的有色兔。将上述 1%眼液以 50 μ l/份局部施于每只兔的右眼中,将等渗盐水滴注到左眼作为对照,施用后 0.5、1、2 和 4 小时对两只眼都测定眼内压,以临局部施用前眼内压的测量值作为初值。

结果示于表 1(局部施用盐酸 *Sarpogrelate* 的 1.0%眼液处理的组)和表 2(局部施用等渗盐水处理的组)中。表 1 和 2 中所示结果表明在局部施用等渗盐水组的左眼中观察到没有眼内压变化,而在施用盐酸 *Sarpogrelate* 的 1.0%眼液的组的右眼中,注意到了眼内压降低。

表 1
眼内压测定

动物组	眼内压, m m H g		处理后的时间, 小时				
			0	0.5	1	2	4
实验动物 A			23.0	22.0	21.5	20.5	20.0
实验动物 B			23.0	22.0	21.0	21.0	20.0
实验动物 C			25.0	23.0	23.0	22.0	21.0
平 均			23.7	22.3	21.8	21.2	20.3

表 2
眼 内 压 测 定

动物组	眼内压, mmHg	滴注后的时间, 小时				
		0	0.5	1	2	4
实验动物 A		22.5	23.0	22.5	21.0	21.0
实验动物 B		25.0	25.0	24.0	25.0	24.0
实验动物 C		25.0	26.0	26.0	26.0	25.0
平 均		24.2	24.7	24.2	24.0	23.3

实施例1 眼用水溶液

根据下列配方制备眼用水溶液：

盐酸 <i>Sarpogrelate</i>	1.0g
醋酸钠	0.05g
氯化苄烷铵	0.005g
氯化钠	0.65g
氢氧化钠	足量
稀盐酸	足量
蒸馏水	使达 100ml(pH5.0)

实施例2 眼用水悬液

按照下列配方制备眼用水悬液：

盐酸 <i>Sarpogrelate</i>	2.5g
浓甘油	2.6g
磷酸二氢钠	0.5g
多乙氧基醚—80	0.1g
氯化苄烷铵	0.005g
稀盐酸	足量
氢氧化钠	足量
蒸馏水	使达 100ml(pH7.0)