



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115444849 B

(45) 授权公告日 2025.07.01

(21) 申请号 202211127527.1

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2017.08.22

A61K 31/5575 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 9/08 (2006.01)

申请公布号 CN 115444849 A

A61K 47/18 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.12.09

A61K 47/36 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 27/02 (2006.01)

2016-162611 2016.08.23 JP

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

(56) 对比文件

201780049806.1 2017.08.22

US 8772337 B2, 2014.07.08

(73) 专利权人 大塚制药株式会社

注意：

地址 日本东京都

申请人在申请日后补交了实验数据,但该数据并未包含在本授权公告文档中。

(72) 发明人 长滨良治 近藤文雄 大八木优  
平田雄树

审查员 周佳

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

权利要求书1页 说明书24页

专利代理人 刘慧 金海霞

(54) 发明名称

具有改善的防腐效力或光稳定性的眼科药  
物组合物

(57) 摘要

本发明涉及具有改善的防腐效力或光稳定性的眼科药物组合物。公开了一种眼科药物组合物,其包含卡替洛尔或其药学上可接受的盐、依地酸或其药学上可接受的盐类、拉坦前列素、以及海藻酸或其药学上可接受的盐,其中依地酸或其药学上可接受的盐增强卡托洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力,并且依地酸或其药学上可接受的盐和/或海藻酸或其药学上可接受的盐改善卡替洛尔或其药学上可接受盐的光稳定性。本发明的药物组合物具有增强的卡替洛尔的防腐效力和/或改善的其光稳定性,还公开了使用该组合物增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力或改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性的方法。

B

CN 115444849

CN

1. 一种眼科药物组合物，其包含卡替洛尔或其药学上可接受的盐、依地酸或其药学上可接受的盐类、拉坦前列素、以及海藻酸或其药学上可接受的盐，

其中依地酸或其药学上可接受的盐增强卡托洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力，

依地酸或其药学上可接受的盐和/或海藻酸或其药学上可接受的盐改善卡替洛尔或其药学上可接受盐的光稳定性，

其中依地酸或其药学上可接受的盐与卡替洛尔或其药学上可接受的盐的量之比为0.002 w/w至2.0 w/w，

其中卡替洛尔或其药学上可接受的盐的含量对于该组合物总量的含量范围为0.1 w/v%至5 w/v%，

其中依地酸或其药学上可接受的盐对于该组合物总量的含量范围为0.01 w/v%至0.2 w/v%，

其中海藻酸或其药学上可接受的盐与卡替洛尔或其药学上可接受的盐的量之比为0.25 w/w至2 w/w，并且

其中所述组合物的pH范围为5.0至8.0。

2. 根据权利要求1所述的组合物，进一步包含张度剂。
3. 根据权利要求1所述的组合物，进一步包含缓冲剂和pH调节剂。
4. 根据权利要求1所述的组合物，进一步包含碳酸酐酶抑制剂。
5. 根据权利要求1所述的组合物，进一步包含具有降低眼压作用的另一药剂。
6. 根据权利要求1所述的组合物，处于滴眼剂形式。
7. 根据权利要求1所述的组合物，处于水性滴眼剂或悬浮滴眼剂形式。
8. 根据权利要求1所述的组合物，用作多剂量型滴眼剂。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的组合物，用于治疗青光眼或高眼压症。
10. 权利要求1所述的组合物用于增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力的用途。
11. 权利要求1所述的组合物用于改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性的用途。

## 具有改善的防腐效力或光稳定性的眼科药物组合物

[0001] 本申请为国际申请PCT/JP2017/029934于2019年2月14日进入中国国家阶段、申请号为201780049806.1、发明名称为“具有改善的防腐效力或光稳定性的眼科药物组合物”的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及包含作为 $\beta$ 阻断剂的卡替洛尔的眼科药物组合物、用于制备该眼科药物组合物的方法及其医药用途。本发明还涉及用于增强卡替洛尔的防腐效力、改善其光稳定性、和/或减少其分解的方法。

### 背景技术

[0003] 卡替洛尔被称为 $\beta$ 阻断剂，其化学名称为5-[3-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-2-羟基丙氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮，且已知对于眼科使用，对青光眼和高眼压症是治疗有效的。滴眼剂通常需要含有防腐药剂或防腐剂以避免在使用中掺入微生物而造成污染。这样的防腐药剂或防腐剂通常包括苯扎氯铵、苄索氯铵、葡萄糖酸氯己定、对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇和山梨酸盐。然而，这些防腐药剂及防腐剂可负面影响人类组织如角膜。

[0004] 代替使用防腐药剂或防腐剂，已知一种通过添加硼酸或其盐等赋予滴眼剂防腐效力的方法。然而，使用硼酸等可能引起过敏症状(例如睑炎)作为副作用(参见PTL 1)。

[0005] 无防腐药剂或防腐剂的滴眼剂包括单次剂量包装的滴眼剂及单次用一次性滴眼剂，即单位剂量滴眼剂，其中单次剂量被单独包装。例如，PTL 2公开了包含盐酸卡替洛尔的无抑菌剂的滴眼剂，其中单次剂量被单独包装。然而，对于每次施用，这种单位剂量滴眼剂都需要一次性单独容器，并且就成本和储存设施的稳当性等而言可能不适合长期连续施用。

[0006] 治疗需要长期连续施用药物的眼部疾病(例如青光眼和高眼压症)需要具有高防腐效力的稳定滴眼剂。

[0007] 一些 $\beta$ 阻断剂在光照下会分解，而卡替洛尔是这类 $\beta$ 阻断剂之一。因此，通常需要在储存和使用期间防止包含卡替洛尔的滴眼剂被光照射。

[0008] 引用清单

[0009] 专利文献

[0010] [PTL 1] WO 2011/013794小册子

[0011] [PTL 2] CN 101461780A

### 发明内容

[0012] 技术问题

[0013] 本发明要解决的问题之一是提供具有增强的卡替洛尔的防腐效力和/或改善的其光稳定性的眼科药物组合物。另一问题为提供一种用于增强卡替洛尔的防腐效力、改善其光稳定性、和/或减少其分解的方法。

[0014] 问题的解决方案

[0015] 诸位发明人通过广泛研究发现,通过将卡替洛尔或其药学上可接受的盐与依地酸或其药学上可接受的盐组合可以解决这些问题,并从而实现了本发明。

[0016] 本发明的一个实施例提供了一种眼科药物组合物,其包含卡替洛尔或其药学上可接受的盐以及依地酸或其药学上可接受的盐。

[0017] 本发明的另一个实施例还提供了一种用依地酸或其药学上可接受的盐增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力的方法,该方法包括将卡替洛尔或其药学上可接受的盐与依地酸或其药学上可接受的盐组合。

[0018] 本发明的仍另一个实施例还提供了一种用依地酸或其药学上可接受的盐和/或维持剂改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性或减少卡替洛尔或其药学上可接受的盐分解的方法,该方法包括将卡替洛尔或其药学上可接受的盐与依地酸或其药学上可接受的盐和/或维持剂组合。

[0019] 本发明的仍另一个实施例还提供了一种用于制备眼科药物组合物的方法,该眼科药物组合物包含卡替洛尔或其药学上可接受的盐和依地酸或其药学上可接受的盐,该方法包括将卡替洛尔或其药学上可接受的盐与依地酸或其药学上可接受的盐混合。

[0020] 发明效果

[0021] 本发明的药物组合物可以具有防腐效力或控制微生物生长而无需防腐药剂或防腐剂。本发明的药物组合物还可以改善光稳定性。本发明的药物组合物可以具有增强的防腐效力和/或改善的光稳定性,并且还可以用于治疗需要长期连续施用药物的眼部疾病,例如青光眼和高眼压症。

[0022] 在本发明中,将依地酸或其药学上可接受的盐添加到卡替洛尔或其药学上可接受的盐(其虽然微弱,但可以本质上控制微生物生长)中可以增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力或抗菌作用,并允许提供不含防腐药剂或防腐剂的滴眼剂,从而改善具有较差光稳定性的卡替洛尔的光稳定性。此外,添加张度剂(例如丙二醇)和/或维持剂(例如海藻酸)可以增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力或抗菌效果或者改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性。

[0023] 发明概述

[0024] 本发明可以包括如下所示的实施例。

[0025] 项1.一种眼科药物组合物,其包含卡替洛尔或其药学上可接受的盐以及依地酸或其药学上可接受的盐。

[0026] 项2.一种用于改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力和/或光稳定性的眼科药物组合物,其包含依地酸或其药学上可接受的盐。

[0027] 项3.如项1或2所述的组合物,其进一步包含张度剂。张度剂的实例包括丙二醇、甘油、聚乙二醇、海藻糖、麦芽糖、蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、甘露醇、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、及其组合。

[0028] 项4.如项1至3中任一项所述的组合物,其进一步包含维持剂。维持剂的实例包括羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、羧乙烯基聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、海藻酸、海藻酸钠、及其组合。

[0029] 项5.如项1至4中任一项所述的组合物,其进一步包含缓冲剂和pH调节剂。

[0030] 项6.如项1至5中任一项所述的组合物,其进一步包含前列腺素F<sub>2α</sub>衍生物。前列腺素F<sub>2α</sub>衍生物的实例包括拉坦前列素、比马前列素、曲伏前列素和他氟前列素。

[0031] 项7.如项1至6中任一项所述的组合物,其进一步包含碳酸酐酶抑制剂。碳酸酐酶抑制剂的实例包括多佐胺、布林佐胺、乙酰唑胺、及其药学上可接受的盐。

[0032] 项8.如项1至7中任一项所述的组合物,其进一步包含具有降低眼压作用的另一药剂,例如肾上腺素α2激动剂和ROCK (Rho激酶) 抑制剂。肾上腺素α2激动剂的实例包括酒石酸溴莫尼定、盐酸地匹福林、和可乐定。ROCK抑制剂的实例包括盐酸利帕司啶水合物(ripasudil hydrochloride hydrate) 和甲磺酸奈他司啶(netarsudil mesylate)。

[0033] 项9.如项1至8中任一项所述的组合物,其中卡替洛尔或其药学上可接受的盐对于该组合物总量的含量范围为0.1至5w/v%。

[0034] 项10.如项1至9中任一项所述的组合物,其中依地酸或其药学上可接受的盐对于该组合物总量的含量范围为0.01至0.2w/v%。

[0035] 项11.如项1至10中任一项所述的组合物,其中依地酸或其药学上可接受的盐与包含在组合物中的卡替洛尔或其药学上可接受的盐的量之比为0.002至2.0w/w。

[0036] 项12.如项1至11中任一项所述的组合物,其中pH范围为5.0至8.0。

[0037] 项13.如项1至12中任一项所述的组合物,其处于滴眼剂形式。

[0038] 项14.如项1至13中任一项所述的组合物,其处于水性滴眼剂或悬浮滴眼剂形式。

[0039] 项15.如项1至14中任一项所述的组合物,其用作多剂量型滴眼剂。

[0040] 项16.如项1至15中任一项所述的组合物,其用于治疗青光眼或高眼压症。

[0041] 项17.如项1至16中任一项所述的组合物,其用于与前列腺素配制品组合使用。该前列腺素配制品是指包含前列腺素F<sub>2α</sub>衍生物的配制品。

[0042] 项18.一种用依地酸或其药学上可接受的盐增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力的方法,该方法包括将卡替洛尔或其药学上可接受的盐与依地酸或其药学上可接受的盐组合。

[0043] 项19.依地酸或其药学上可接受的盐的用途,用于增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力。

[0044] 项20.一种用丙二醇增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力的方法,该方法包括将卡替洛尔或其药学上可接受的盐与丙二醇组合。

[0045] 项21.丙二醇的用途,用于增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力。

[0046] 项22.依地酸或其药学上可接受的盐和丙二醇的组合的用途,用于增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力。

[0047] 项23.一种用依地酸或其药学上可接受的盐改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性的方法,该方法包括将卡替洛尔或其药学上可接受的盐与依地酸或其药学上可接受的盐组合。

[0048] 项24.依地酸或其药学上可接受的盐的用途,用于改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性。

[0049] 项25.一种用海藻酸改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性的方法,该方法包括将卡替洛尔或其药学上可接受的盐与海藻酸组合。

[0050] 项26.海藻酸的用途,用于改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性。

[0051] 项27.依地酸或其药学上可接受的盐和海藻酸的组合的用途,用于改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性。

[0052] 项28.一种用于制备眼科药物组合物的方法,该方法包括以下步骤:将卡替洛尔或其药学上可接受的盐与依地酸或其药学上可接受的盐,任选地与pH调节剂、或丙二醇、海藻酸或其组合一起混合,其中混合该pH调节剂以使所得组合物的pH范围为5.0至8.0,混合丙二醇、海藻酸、或其组合以使所得组合物的渗透压比范围为0.8至1.2。

[0053] 本发明包括如下所示的实施例以及其任何组合。本文所使用成分的起始物质可以是溶剂化物(例如水合物)或无水物的形式,只要是药学上可应用的即可。

[0054] 本发明的药物组合物包含卡替洛尔或其药学上可接受的盐以及依地酸或其药学上可接受的盐。

[0055] 本发明的药物组合物可无需防腐药剂或防腐剂而发挥防腐效力。这类防腐药剂或防腐剂通常包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、葡萄糖酸氯己定、对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇和山梨酸盐。本发明中的药物组合物的一个实施例可以不包含防腐药剂或防腐剂。本发明中的药物组合物的另一个实施例可以不包含硼酸或其盐。本发明中的药物组合物的仍另一个实施例可以包含硼酸或其盐。

[0056] 在一个实施例中,本发明的药物组合物可以包含卡替洛尔或其药学上可接受的盐,其量为组合物总量的0.1至5w/v%。卡替洛尔或其药学上可接受的盐的优选量(浓度)包括相对于组合物总量的0.5和2.5w/v%的范围。更优选的范围为1至2w/v%。

[0057] 卡替洛尔的药学上可接受的盐包括卡替洛尔与无机酸的盐。优选的盐为盐酸卡替洛尔。

[0058] 本发明的药物组合物可以进一步包含依地酸或其药学上可接受的盐,其量为组合物总量的0.01至0.2w/v%。依地酸或其药学上可接受的盐的优选量(浓度)包括相对于组合物总量的0.01和0.15w/v%的范围。更优选的范围为0.02至0.1w/v%,进一步优选0.03至0.07w/v%。

[0059] 依地酸或其药学上可接受的盐能以与组合物中包含的卡替洛尔或其药学上可接受的盐的量之比为0.002至2.0w/w包含在该组合物中。优选的比例范围为0.004至0.3w/w,更优选0.008至0.2w/w,进一步优选0.015至0.07w/w,特别优选0.025至0.06w/w。

[0060] 依地酸的药学上可接受的盐包括依地酸(乙二胺四乙酸;EDTA)与无机碱的盐。优选的盐为依地酸二钠水合物。

[0061] 依地酸或其药学上可接受的盐可增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐本身具有的防腐效力,改善卡替洛尔的光稳定性,和/或减少其分解。

[0062] 本发明的药物组合物可任选地进一步包含添加剂成分,如张度剂、维持剂、缓冲剂、pH调节剂、增溶剂和溶剂。

[0063] 这样的张度剂包括但不限于丙二醇、甘油、聚乙二醇、海藻糖、麦芽糖、蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、甘露醇、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、及其组合。优选的张度剂为丙二醇或氯化钠。

[0064] 组合物中包含的张度剂的量(浓度)包括但不限于这样的量,该量使得组合物的渗透压比在0.8和1.2的范围内,优选在0.9和1.1的范围内。这样的量具体范围为0.5至2.0w/v%,优选1.0至1.6w/v%。

[0065] 张度剂能以与组合物中包含的卡替洛尔或其药学上可接受的盐的量之比为0.08至20w/w(优选0.16至4w/w,更优选0.2至2w/w)包含在该组合物中。

[0066] 张度剂能以与依地酸或其药学上可接受的盐的量之比为3至200w/w(优选4至100w/w,更优选6至70w/w)包含在该组合物中。

[0067] 这样的维持剂包括但不限于羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、羧乙烯基聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、海藻酸、海藻酸钠、及其组合。优选的维持剂为海藻酸。

[0068] 包含在组合物中的维持剂的量(浓度)包括但不限于范围为0.1至5w/v%的量。优选范围为0.5至2w/v%的量,更优选0.8至1.2w/v%。

[0069] 维持剂能以与组合物中包含的卡替洛尔或其药学上可接受的盐的量之比为0.25至2w/w(优选0.4至1.2w/w)包含在该组合物中。

[0070] 维持剂能以与组合物中包含的依地酸或其药学上可接受的盐的量之比为5至100w/w(优选10至40w/w)包含在该组合物中。

[0071] 这样的缓冲剂包括但不限于磷酸盐如磷酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、磷酸二氢钾、及磷酸氢二钾,硼酸及硼酸盐如硼酸钠和硼酸钾,柠檬酸及柠檬酸盐如柠檬酸钠和柠檬酸二钠,乙酸及乙酸盐如乙酸钠、乙酸钾,碳酸盐如碳酸钠和碳酸氢钠,及其组合。优选的缓冲剂为磷酸盐。更优选的缓冲剂为磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。

[0072] 包含在组合物中的缓冲剂的量(浓度)包括但不限于范围为0.01至1w/v% (优选0.04至0.4w/v%)的量。

[0073] 这样的pH调节剂包括但不限于酸如盐酸、乳酸、柠檬酸、磷酸和乙酸,以及碱性碱如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠和碳酸氢钠。优选的pH调节剂为盐酸或氢氧化钠。

[0074] 组合物中包含的pH调节剂的量(浓度)包括但不限于这样的量,该量使得将组合物的pH值调节至在5.0和8.5的范围内。优选地,将pH值调节至在5.0和8.0的范围内。更优选地,将pH值调节至在6.0至8.0的范围内,进一步优选地调节至在6.2和7.2的范围内。

[0075] 这样的增溶剂包括但不限于植物油脂,如聚山梨醇酯80、聚氧乙烯氢化蓖麻油60、聚乙二醇(macrogol)4000、聚乙烯醇、泰洛沙泊、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、硬脂酸聚乙二醇(polyoxyl stearate)和大豆油。优选的增溶剂为聚山梨醇酯80。

[0076] 包含在组合物中的增溶剂的量(浓度)包括但不限于范围为0.05至5w/v% (优选0.1至3w/v%,更优选0.1至2w/v%)的量。

[0077] 这样的溶剂包括但不限于纯净水、无菌纯净水和注射用水。优选的溶剂为无菌纯净水或注射用水。

[0078] 本发明的药物组合物可进一步包含前列腺素F<sub>2α</sub>衍生物。前列腺素F<sub>2α</sub>衍生物能以相对于组合物总量的0.0005至0.1w/v%的量包含在该组合物中。包含在组合物中的前列腺素F<sub>2α</sub>衍生物的优选量(浓度)包括相对于组合物总量的0.001至0.05w/v% (更优选0.0015至0.03w/v%)的量。

[0079] 前列腺素F<sub>2α</sub>衍生物包括但不限于拉坦前列素、比马前列素、曲伏前列素和他氟前列素。

[0080] 在另一个实施例中,本发明可以是与包含前列腺素F<sub>2α</sub>衍生物的配制品(后文中也称为“前列腺素配制品”)组合使用的药物组合物。本发明的药物组合物可同时或于施用前

列腺素F2 $\alpha$ 衍生物之前或之后的某一时间向受试者施用。

[0081] 本发明的药物组合物可进一步包含碳酸酐酶抑制剂。碳酸酐酶抑制剂能以相对于组合物总量的0.1至5w/v%的量包含在该组合物中。包含在组合物中的碳酸酐酶抑制剂的优选量(浓度)包括相对于组合物总量的0.5至2.5w/v%(更优选1至2w/v%)的量。

[0082] 碳酸酐酶抑制剂包括但不限于多佐胺、布林佐胺、乙酰唑胺、及其药学上可接受的盐。

[0083] 本发明的药物组合物可进一步包含具有降低眼压作用的另一药剂。该具有降低眼压作用的药剂能以相对于组合物总量的0.1至5w/v%的量包含在该组合物中。包含在组合物中的该具有降低眼压作用的药剂的优选量(浓度)包括相对于组合物总量的0.5至2.5w/v%(更优选1至2w/v%)的量。

[0084] 该具有降低眼压作用的药剂包括但不限于肾上腺素 $\alpha$ 2激动剂和ROCK(Rho激酶)抑制剂。肾上腺素 $\alpha$ 2激动剂的实例包括酒石酸溴莫尼定、盐酸地匹福林、和可乐定。ROCK抑制剂的实例包括盐酸利帕司啶水合物和甲磺酸奈他司啶。

[0085] 本发明的药物组合物可优选地处于眼用溶液形式。更优选的是包含水性溶剂如纯净水、无菌纯净水或注射用水的水性滴眼剂或悬浮滴眼剂。本发明的药物组合物还可以是单位剂量型滴眼剂(其中单次剂量被单独包装),或可以是可重复使用的多剂量型滴眼剂。优选的是多剂量型滴眼剂。

[0086] 本发明的药物组合物可用于治疗青光眼如原发性开角型青光眼、原发性闭角型青光眼、发育性青光眼、继发性青光眼、正常眼压性青光眼,以及眼部疾病如高眼压症。卡替洛尔可降低眼内压,并且本发明的药物组合物还可用于治疗青光眼如原发性开角型青光眼、原发性闭角型青光眼、发育性青光眼和继发性青光眼,以及眼部疾病如高眼压症。

[0087] 本发明的一个实施例提供了包含卡替洛尔或其药学上可接受的盐及依地酸或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中卡替洛尔或其药学上可接受的盐除了其主要作用以外所具有的微弱防腐效力得以增强。

[0088] 在另一个实施例中,依地酸或其药学上可接受的盐可以在与卡替洛尔或其药学上可接受的盐的混合溶液中增强卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力。卡替洛尔或其药学上可接受的盐的防腐效力可进一步通过对该混合溶液添加张度剂而增强。

[0089] 本发明的一个实施例提供了包含卡替洛尔或其药学上可接受的盐及依地酸或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中卡替洛尔或其药学上可接受的盐的较差光稳定性得以改善或其分解得以减少。

[0090] 在另一个实施例中,依地酸或其药学上可接受的盐可以在与卡替洛尔或其药学上可接受的盐的混合溶液中改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性或减少卡替洛尔或其药学上可接受的盐的分解。向该混合溶液添加维持剂可进一步改善卡替洛尔或其药学上可接受的盐的光稳定性或进一步减少卡替洛尔或其药学上可接受的盐的分解。

[0091] 本发明的另一个实施例提供了一种用于制备眼科药物组合物的方法。本发明中的制备方法包括混合卡替洛尔或其药学上可接受的盐与依地酸或其药学上可接受的盐的步骤。卡替洛尔或其药学上可接受的盐以及依地酸或其药学上可接受的盐可以任选地与上述pH调节剂混合,使得所得药物组合物的pH调节成在5.0和8.5,优选5.0和8.0,更优选6.0和8.0,进一步优选6.0和7.2的范围内。卡替洛尔或其药学上可接受的盐以及依地酸或其药学

上可接受的盐亦可视需要还可以任选地与上述张度剂、维持剂或其组合混合。可添加这样的张度剂,使得所得药物组合物的渗透压比调节成在0.8和1.2,优选0.9和1.1的范围内。

## 具体实施方式

[0092] 实例

[0093] 本发明通过以下实验和实例更详细地说明,但不限于此。除非另有说明,否则本文中的浓度是指每体积的重量%,即“w/v%”,其与“g/100mL”同义。

[0094] <防腐效力测试>

[0095] 根据The Japanese Pharmacopoeia 17th edition, Reference information[日本药典第17版-参考信息]中描述的防腐效力的测试方法,在以下实验中评估测试溶液的防腐效力。

[0096] 具体地,使用细菌如大肠杆菌(*Escherichia coli*)ATCC 8739、绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)ATCC 9027、和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)ATCC 6538,和/或真菌如白色念珠菌(*Candida albicans*)ATCC 10231和巴西曲霉(*Aspergillus brasiliensis*)ATCC 16404来制备相应的菌液。将每种菌液接种到试验溶液中以构成 $10^5$ 至 $10^6$ CFU(菌落形成单位)/mL,并将所得物储存在20°C至25°C。在接种后第7、14和28天测量活细菌计数。根据细菌计数相对于接种的细菌计数的变化来确定防腐效力。对于细菌如大肠杆菌、绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌,确定为“充足”的情况是接种后7天细菌计数减少1.0对数值或更多以及接种后14天细菌计数减少3.0对数值或更多,以及在接种后28天细菌计数的减少等于或小于接种后14天细菌计数的减少。对于真菌如白色念珠菌和巴西曲霉,确定为“充足”的情况是接种后7天的细菌计数等于或小于接种的细菌计数,以及接种后14天和28天的细菌计数系等于或小于接种的细菌计数。

[0097] <实验1>:卡替洛尔的防腐效力测试

[0098] 根据以下方法评估卡替洛尔的防腐效力。

[0099] <实例1至10的测试溶液的制备>

[0100] 实例1至10的测试溶液的组分示于表1中。测量盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠和NaCl(它们以这样的量添加,该量使溶液的渗透压比被调节为0.9至1.1),并将无菌纯净水添加到混合物中使其溶解。通过添加5N氢氧化钠或1%盐酸将这些溶液的pH值调节至5.0、6.0、7.0、8.0或8.5,并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22-μm膜过滤器过滤,并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0101] <比较性实例1至4:不含盐酸卡替洛尔的测试溶液的制备>

[0102] 比较性实例1至4的测试溶液的组分示于表1中。测量无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠和NaCl(它们以这样的量添加,该量使溶液的渗透压比被调节为0.9至1.1),并将无菌纯净水添加到混合物中使其溶解。通过添加5N氢氧化钠或1%盐酸将这些溶液的pH值调节至5.0、6.0、7.0、或8.0,并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22-μm膜过滤器过滤,并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0103] [表1-1]

量(g/100mL)	实例1	实例2	实例3	实例4	实例5
------------	-----	-----	-----	-----	-----

盐酸卡替洛尔	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH或HCl	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
NaCl	0.674	0.674	0.674	0.674	0.674
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	7.0	8.0	8.5
渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

[0105] [表1-2]

[0106]

量 (g/100mL)	实例6	实例7	实例8	实例9	实例10
盐酸卡替洛尔	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH或HCl	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
NaCl	0.564	0.564	0.564	0.564	0.564
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	7.0	8.0	8.5.
渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1

[0107] [表1-3]

[0108]

量 (g/100mL)	比较性实例1	比较性实例2	比较性实例3	比较性实例4
盐酸卡替洛尔	-	-	-	-
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH或HCl	适当量	适当量	适当量	适当量
NaCl	0.843	0.843	0.843	0.843
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	1.00	100
pH	5.0	6.0	7.0	8.0
渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0

[0109] 测量实例1至10和比较性实例1至4的测试溶液的防腐效力。将各实例和比较性实例的防腐效力的测试结果示于表2中。

[0110] 鉴于每种细菌的防腐效力的测试结果,证明实例1至10在防腐效力测试中对真菌是充足的并且基本上也显示出对抗细菌的防腐效力。不含盐酸卡替洛尔的比较性实例1至4在防腐效力测试中均为不充足的。结果显示盐酸卡替洛尔具有防腐效力。

[0111] [表2-1]

[0112]

测试菌株	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌
------	------	------	---------

实例1	X	X	0
实例2	X	X	0
实例3	0	X	0
实例4	0	0	0
实例5	0	0	0
实例6	X	X	0
实例7	X	X	0
实例8	0	0	0
实例9	0	0	0
实例10	0	0	0
比较性实例1	X	X	0
比较性实例2	X	X	X
比较性实例3	X	X	X
比较性实例4	X	X	X

[0113] [表2-2]

测试菌株	白色念珠菌	巴西曲霉	防腐效力的总体评估
实例 1	O	O	不充足
实例 2	O	O	不充足
实例 3	O	O	不充足
实例 4	O	O	充足
实例 5	O	O	充足
实例 6	O	O	不充足
实例 7	O	O	不充足
实例 8	O	O	充足
实例 9	O	O	充足
实例 10	O	O	充足
比较性实例 1	O	O	不充足
比较性实例 2	O	O	不充足
比较性实例 3	O	O	不充足
比较性实例 4	O	O	不充足

[0114]

[0115] 0意指测试菌株在每种细菌的评估标准中是充足的X意指测试菌株在每种细菌的评估标准中是不充足的<实验2>:添加依地酸二钠水合物对防腐效力的影响

[0116] 根据以下方法证明了依地酸二钠水合物对盐酸卡替洛尔的防腐效力的增强。

[0117] <实例11至15的测试溶液的制备>

[0118] 实例11至15的测试溶液的组分示于表3中。测量盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠、依地酸二钠水合物和NaCl(它们以这样的量添加,该量使溶液的渗透压比被调节为0.9至1.1),并将无菌纯净水添加到混合物中使其溶解。通过添加5N氢氧化钠或1%盐酸将这些溶液的pH值调节至5.0、6.0、或7.0,并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22- $\mu\text{m}$ 膜过滤器过滤,并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0119] <比较性实例5至8:不含盐酸卡替洛尔的测试溶液的制备>

[0120] 比较性实例5至8的测试溶液的组分示于表4中。测量依地酸二钠水合物、无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠和NaCl(它们以这样的量添加,该量使溶液的渗透压比被调节为0.9至1.1),并向混合物中添加规定体积的无菌纯净水。通过添加5N氢氧化钠或1%盐酸将这些溶液的pH值调节至5.0、6.0、7.0、或8.0,并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22- $\mu\text{m}$ 膜过滤器过滤,并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0121] [表3]

量 (g/100 mL)	实例 11	实例 12	实例 13	实例 14	实例 15
盐酸卡替洛尔	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
依地酸二钠水合物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH 或 HCl	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
NaCl	0.660	0.660	0.660	0.553	0.553
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	7.0	5.0	6.0
渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

[0123] [表4]

量 (g/100 mL)	比较性实例 5	比较性实例 6	比较性实例 7	比较性实例 8
盐酸卡替洛尔	-	-	-	-
依地酸二钠水合物	0.05	0.05	0.05	0.05
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH 或 HCl	适当量	适当量	适当量	适当量
NaCl	0.830	0.830	0.830	0.830
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	7.0	8.0
渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0

[0125] 测量实例11至15及比较性实例5至8的测试溶液对抗细菌如大肠杆菌、绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌的防腐效力。将各实例和比较性实例的防腐效力的测试结果示于表5中。

[0126] 实例11至15表现出对抗细菌的基本防腐效力,但比较性实例5至8在防腐效力测试中为不充足的。结果表明,盐酸卡替洛尔与依地酸二钠水合物的组合增强了防腐效力。

[0127] [表5]

测试菌株	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	对抗细菌的防腐效力的总体评估
实例 11	X	O	O	不充足
实例 12	X	O	O	不充足
实例 13	O	O	O	充足
实例 14	X	O	O	不充足
实例 15	X	O	O	不充足
比较性实例 5	X	X	O	不充足
比较性实例 6	X	X	X	不充足
比较性实例 7	X	X	X	不充足
比较性实例 8	O	X	X	不充足

[0129] O意指测试菌株在每种细菌的评估标准中是充足的

[0130] X意指测试菌株在每种细菌的评估标准中是不充足的

[0131] <实验3>:添加丙二醇对防腐效力的影响

[0132] 根据以下方法,在pH 5.0和6.0下证明了添加丙二醇对盐酸卡替洛尔的防腐效力的影响。

[0133] <实例16至19的测试溶液>

[0134] 实例16至19的测试溶液的组分示于表6中。测量盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠、依地酸二钠水合物和丙二醇以便制备表6中所示的组合物。将无菌纯净水添加到混合物中使其溶解。通过添加1%盐酸将这些溶液的pH值调节至5.0或6.0,并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22-μm膜过滤器过滤,并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0135] <比较性实例9至16的测试溶液的制备>

[0136] 比较性实例9至16的测试溶液的组分示于表7中。混合盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢

二钠、二水合磷酸二氢钠、及丙二醇(对于比较性实例9至12)使其溶解;混合无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠、丙二醇、及NaCl(它们以这样的量添加,该量使得溶液的渗透压比被调节为0.9至1.1,对于比较性实例13和14)使其溶解;或混合依地酸二钠水合物、无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠、丙二醇、及NaCl(它们以这样的量添加,该量使得溶液的渗透压比被调节为0.9至1.1,对于比较性实例15及16)使其溶解。通过添加1%盐酸将这些溶液的pH值调节至5.0或6.0,并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22- $\mu\text{m}$ 膜过滤器过滤,并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0137] [表6]

量 (g/100 mL)	实例 16	实例 17	实例 18	实例 19
盐酸卡替洛尔	1.0	1.0	2.0	2.0
依地酸二钠水合物	0.05	0.05	0.05	0.05
丙二醇	1.55	1.55	1.3	1.3
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04
HCl	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100
pH	5.0	6.0	5.0	6.0
渗透压比	1.0	1.0	1.1	1.0

[0138]

[0139] [表7-1]

	量 (g/100 mL)	比较性实例 9	比较性实例 10	比较性实例 11	比较性实例 12
[0140]	盐酸卡替洛尔	1.0	1.0	2.0	2.0
	依地酸二钠水合物	-	-	-	-
	丙二醇	1.55	1.55	1.3	1.3
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04
	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04
	HCl	适当量	适当量	适当量	适当量
	纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
	总量 (mL)	100	100	100	100
	pH	5.0	6.0	5.0	6.0
	渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0

[0141] [表7-2]

	量 (g/100 mL)	比较性实例 13	比较性实例 14	比较性实例 15	比较性实例 16
[0142]	盐酸卡替洛尔	-	-	-	-
	依地酸二钠水合物	-	-	0.05	0.05
	丙二醇	1.55	1.55	1.55	1.55
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04
	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04
	HCl	适当量	适当量	适当量	适当量
	NaCl	0.217	0.217	0.205	0.205
	纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
	总量 (mL)	100	100	100	100
	pH	5.0	6.0	5.0	6.0
	渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0

[0143] 测量实例16至19及比较性实例9至16的测试溶液对抗细菌如大肠杆菌、绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌的防腐效力。将各实例和比较性实例的防腐效力的测试结果示于表8中。

[0144] 其中向包含盐酸卡替洛尔和依地酸二钠水合物的组合物中添加丙二醇的实例16至19符合对抗大肠杆菌、绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌所有这三种细菌的标准而在防腐效力

测试中是充足的。含有盐酸卡替洛尔但不含有依地酸二钠水合物的比较性实例9至12不符合对抗大肠杆菌或绿脓杆菌的标准而是不充足的。不含有盐酸卡替洛尔或依地酸二钠水合物但含有丙二醇的比较性实例13和14在防腐效力测试中是不充足的。不含有盐酸卡替洛尔但含有丙二醇和依地酸二钠水合物的比较性实例15及16不符合标准而在防腐效力测试中是不充足的。结果表明，盐酸卡替洛尔、依地酸二钠水合物和丙二醇的组合显示出良好的防腐效力。

[0145] [表8]

测试菌株	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	对抗细菌的防腐效力的总体评估	
实例 16	O	O	O	充足	
实例 17	O	O	O	充足	
实例 18	O	O	O	充足	
实例 19	O	O	O	充足	
[0146]	比较性实例 9	X	X	O	不充足
	比较性实例 10	X	X	O	不充足
	比较性实例 11	X	O	O	不充足
	比较性实例 12	O	X	O	不充足
	比较性实例 13	X	X	O	不充足
	比较性实例 14	X	X	X	不充足
	比较性实例 15	X	X	O	不充足
	比较性实例 16	X	X	X	不充足

[0147] O意指测试菌株在每种细菌的评估标准中是充足的

[0148] X意指测试菌株在每种细菌的评估标准中是不充足的

[0149] <实验4>:添加海藻酸对防腐效力的影响

[0150] 根据以下方法证明了海藻酸对盐酸卡替洛尔的防腐效力的增强。

[0151] <实例20和21的测试溶液的制备>

[0152] 实例20和21的测试溶液的组分示于表9中。测量盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠、依地酸二钠水合物、丙二醇和海藻酸以便制备表9中所示的组合物，并将无菌纯净水和5N氢氧化钠添加至混合物中使其溶解。通过添加5N氢氧化钠将这些溶液的pH值调节至6.7，并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22-μm膜过滤器过滤，并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0153] <比较性实例17和18的测试溶液:不含海藻酸的测试溶液的制备>

[0154] 比较性实例17和18的测试溶液的组分示于表9中。测量盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠、依地酸二钠水合物和丙二醇以便制备表9中所示的组合物。将无

菌纯净水添加到混合物中使其溶解。通过添加5N氢氧化钠将这些溶液的pH值调节至6.7，并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22- $\mu\text{m}$ 膜过滤器过滤，并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0155] [表9]

量 (g/100 mL)	实例 20	实例 21	比较性实例 17	比较性实例 18
盐酸卡替洛尔	1.0	1.0	1.0	1.0
海藻酸	1.0	1.0	-	-
依地酸二钠水合物	0.05	0.1	0.05	0.1
丙二醇	1.30	1.30	1.55	1.55
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7
渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0

[0156] [0157] 测量实例20和21以及比较性实例17和18的测试溶液对抗细菌如大肠杆菌、绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌的防腐效力。将各实例和比较性实例的防腐效力的测试结果示于表10中。

[0158] [表10]

测试菌株	大肠杆菌	绿脓杆菌	金黄色葡萄球菌	对抗细菌的防腐效力的总体评估
实例 20	O	O	O	充足
实例 21	O	O	O	充足
比较性实例 17	O	O	O	充足
比较性实例 18	O	O	O	充足

[0159] [0160] O意指测试菌株在每种细菌的评估标准中是充足的X意指测试菌株在每种细菌的评估标准中是不充足的<实验5>：添加依地酸二钠水合物对光稳定性的影响

[0161] 根据以下方法证明了依地酸二钠水合物对盐酸卡替洛尔的光稳定性的改善。

[0162] <实例22至25的测试溶液>

[0163] 实例22至25的测试溶液的组分示于表11中。混合盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢二钠、

二水合磷酸二氢钠和依地酸二钠水合物以便制备表11中所示的组合物。将无菌纯净水添加到混合物中使其溶解。通过添加5N氢氧化钠将这些溶液的pH值调节至6.7，并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22- $\mu\text{m}$ 膜过滤器过滤，并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0164] <比较性实例19和20的测试溶液：不含依地酸二钠水合物的测试溶液的制备>

[0165] 比较性实例19和20的测试溶液的组分示于表12中。混合盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢二钠和二水合磷酸二氢钠以便制备表12中所示的组合物。将无菌纯净水添加到混合物中使其溶解。通过添加5N氢氧化钠将这些溶液的pH值调节至6.7，并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22- $\mu\text{m}$ 膜过滤器过滤，并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0166] [表11]

量 (g/100 mL)	实例 22	实例 23	实例 24	实例 25
盐酸卡替洛尔	1.0	1.0	2.0	2.0
依地酸二钠水合物	0.05	0.10	0.05	0.10
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	0.04	0.04	0.04	0.04
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7

[0167] [表12]

[0169]

量(g/100mL)	比较性实例19	比较性实例20
盐酸卡替洛尔	1.0	2.0
依地酸二钠水合物	-	-
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	0.04	0.04
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.04	0.04
NaOH	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量
总量(mL)	100	100
pH	6.7	6.7

[0170] 测量实例22至25以及比较性实例19和20的测试溶液的光稳定性。使来自白灯的光度为3000Lx的白光和来自化学灯的光强度为50 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 的紫外光照射400小时。将光照后的各样品溶液与在4°C在无光照的暗处保存的样品溶液进行比较，并且在各样品溶液中，测量在光解盐酸卡替洛尔下产生的分解产物中3,4-脱氢卡替洛尔的量和分解产物的总量。结

果示于表13中。在高效液相色谱(HPLC)中分析盐酸卡替洛尔的分解产物。

[0171] (用于测量3,4-脱氢卡替洛尔的量的HPLC条件)

[0172] 柱:将用于液相色谱的5 $\mu\text{m}$ 十八烷基甲硅烷基化硅胶加载到内径为4.6mm且长度为15cm的不锈钢管中。

[0173] 流动相:向1-己烷磺酸钠(1.51g)中添加乙酸(100%;3mL)和水(1000mL),并将混合物溶解。向该溶液(830mL)中添加乙腈(170mL)。

[0174] 检测器:紫外线吸收计

[0175] [表13]

[0176]	分解产物(%)	分解产物的总量(%)
实例22	1.369	3.31
实例23	0.939	2.48
实例24	1.605	3.62
实例25	1.451	3.28
比较性实例19	1.720	3.97
比较性实例20	1.841	4.34

[0177] 通过向卡替洛尔溶液中添加依地酸二钠水合物,作为盐酸卡替洛尔的光解产物的3,4-脱氢卡替洛尔的量和分解产物的总量被浓度依赖地降低。结果表明,依地酸二钠水合物改善了盐酸卡替洛尔的光稳定性。

[0178] <实验6>:添加海藻酸对光稳定性的影响

[0179] 根据以下方法证明了海藻酸对盐酸卡替洛尔的光稳定性的改善。

[0180] <实例26至29、60和61的测试溶液>

[0181] 实例26至29、60和61的测试溶液的组分示于表14中。测量盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠、依地酸二钠水合物、丙二醇和海藻酸以便制备表14中所示的组合物。将无菌纯净水添加到混合物中。将5N氢氧化钠添加到混合物中,搅拌至溶解。通过添加5N氢氧化钠将这些溶液的pH值调节至6.7,并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22- $\mu\text{m}$ 膜过滤器过滤,并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0182] <比较性实例21至28的测试溶液:不含依地酸二钠水合物和/或海藻酸的测试溶液的制备>

[0183] 比较性实例21至28的测试溶液的组分示于表15中。测量盐酸卡替洛尔、无水磷酸氢二钠、二水合磷酸二氢钠、依地酸二钠水合物、丙二醇和NaCl(它们以这样的量添加,该量使溶液的渗透压比被调节为0.9至1.1)以便制备表15中所示的组合物,并将无菌纯净水添加到混合物中使其溶解。然后,对于比较性实例21和25,将海藻酸添加到这些溶液中伴随搅拌,并且将5N氢氧化钠添加到混合物中以溶解海藻酸。通过添加5N氢氧化钠将这些溶液的pH值调节至6.7,并向这些溶液中添加无菌纯净水以获得规定的体积。将这些溶液通过0.22- $\mu\text{m}$ 膜过滤器过滤,并将各5mL溶液加载到无菌玻璃容器中用作测试溶液。

[0184] [表14]

量 (g/100 mL)	实例 26	实例 27	实例 28	实例 29	实例 60	实例 61
盐酸卡替洛尔	1.0	1.0	2.0	2.0	1.0	2.0
海藻酸	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
依地酸二钠水合物	0.05	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1
丙二醇	1.3	1.3	0.1	0.1	0.1	0.7
[0185] Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

[0186] [表15-1]

[0187]

量(g/100mL)	比较性实例21	比较性实例22	比较性实例23	比较性实例24
盐酸卡替洛尔	1.0	1.0	1.0	1.0
海藻酸	1.0	-	-	-
依地酸二钠水合物	-	-	0.05	0.1
丙二醇	1.3	1.3	1.3	1.3
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
总量(mL)	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7
渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0

[0188] [表15-2]

[0189]

量(g/100mL)	比较性实例25	比较性实例26	比较性实例27	比较性实例28
盐酸卡替洛尔	2.0	2.0	2.0	2.0
海藻酸	1.0	-	-	-
依地酸二钠水合物	-	-	0.05	0.1
丙二醇	1.3	1.3	1.3	1.3
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
总量(mL)	100	100	100	100
pH	6.7	6.7	6.7	6.7
渗透压比	1.0	1.0	1.0	1.0

[0190] 测量实例26至29、60和61以及比较性实例21至28的测试溶液的光稳定性。使来自白灯的光照度为3000Lx的白光和来自化学灯的光强度为50 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 的紫外光照射400小时。在光照射后的每个样品溶液中,测量在光解盐酸卡替洛尔下产生的分解产物中3,4-脱氢卡替洛尔的量和分解产物的总量。结果示于表16中。在高效液相色谱(HPLC)中分析在光解下盐酸卡替洛尔的分解产物。

[0191] (用于测量3,4-脱氢卡替洛尔的量的HPLC条件)

[0192] 柱:将用于液相色谱的5 $\mu\text{m}$ 十八烷基甲硅烷基化硅胶加载到内径为4.6mm且长度为15cm的不锈钢管中。

[0193] 流动相:向1-己烷磺酸钠(1.51g)中添加乙酸(100%;3mL)和水(1000mL),并将混合物溶解。向该溶液(830mL)中添加乙腈(170mL)。

[0194] 检测器:紫外线吸收计

[0195] [表16]

[0196]

	分解产物(%)	分解产物的总量(%)
实例26	0.038	0.53
实例27	0.043	0.57
实例28	0.050	0.52
实例29	0.055	0.65
实例60	0.009	0.61
实例61	0.018	0.50
比较性实例21	0.836	2.57
比较性实例22	1.838	4.01
比较性实例23	1.554	3.48
比较性实例24	1.129	2.57
比较性实例25	1.233	2.28
比较性实例26	1.989	4.54
比较性实例27	1.813	3.95
比较性实例28	1.501	3.24

[0197] 向包含盐酸卡替洛尔和依地酸二钠水合物的样品溶液中添加海藻酸显著降低了盐酸卡替洛尔的光解,并且当海藻酸或依地酸二钠水合物或这两者均未添加时,在光解盐酸卡替洛尔下作为分解产物的3,4-脱氢卡替洛尔的量增加。相较于仅添加海藻酸(比较性实例21和25)或依地酸二钠水合物(比较性实例23、24、27和28)的样品,在不含海藻酸或依地酸二钠水合物的比较性实例22和26中3,4-脱氢卡替洛尔的量和分解产物的总量显著增加。结果表明,海藻酸和依地酸二钠水合物降低了盐酸卡替洛尔的光解,并改善了其光稳定性。还表明海藻酸和依地酸二钠水合物的组合改善了盐酸卡替洛尔的光稳定性。

[0198] <测试结果的评估>

[0199] 结果表明,本发明中的药物组合物在日本药典第17版-参考信息中描述的防腐效力测试中是充足的,并减少了盐酸卡替洛尔的光解,从而在光照下稳定。

[0200] 在本发明中,揭示了将依地酸二钠水合物、任选的张度剂(例如丙二醇)、和/或维持剂(例如海藻酸)添加到β阻断剂中允许在不使用防腐剂(如苯扎氯铵和硼酸)的情况下保

持 $\beta$ 阻断剂的防腐效力,所述防腐剂即使在使用允许多剂量的常规滴眼瓶的情况下,也会引起关于副作用的担心。还揭示了本发明中的药物组合物具有良好的光稳定性,使得即使在有光照射的情况下储存组合物时,活性成分也不会在光下分解。

[0201] <配制实例1>:包含前列腺素F2 $\alpha$ 衍生物的配制品的配制实例根据以下方法制备实例30至39和比较性实例29。

[0202] <实例30>

[0203] 测量拉坦前列素(0.005g)、聚山梨醇酯80(0.1g)和纯净水(80g)使其混合,并将混合物温热至60°C使其溶解。然后,将混合物冷却至室温。向该溶液中添加盐酸卡替洛尔(2.0g)、海藻酸(1.0g)、硼酸(1.0g)和依地酸二钠水合物(0.1g)。通过添加氢氧化钠溶解混合物,并将混合物的pH值调节至6.5。然后,向混合物中添加纯净水,使其总量为100g。将溶液通过孔径为0.2μm的膜滤器过滤以制备实例30。

[0204] <实例31>

[0205] 测量拉坦前列素(0.005g)、聚山梨醇酯80(0.1g)和纯净水(80g)使其混合,并将混合物温热至60°C使其溶解。然后,将混合物冷却至室温。向该溶液中添加盐酸卡替洛尔(2.0g)、海藻酸(1.0g)、氯化钠(0.4g)、二水合磷酸二氢钠(0.04g)、无水磷酸氢二钠(0.04g)和依地酸二钠水合物(0.1g)。通过添加氢氧化钠溶解混合物,并将混合物的pH值调节至6.5。然后,向混合物中添加纯净水,使其总量为100g。将溶液通过孔径为0.2μm的膜滤器过滤以制备实例31。

[0206] <实例32>

[0207] 测量拉坦前列素(0.005g)和纯净水(80g)使其混合,并将混合物温热至60°C使其溶解。然后,将混合物冷却至室温。向该溶液中添加盐酸卡替洛尔(2.0g)、海藻酸(1.0g)、氯化钠(0.4g)、二水合磷酸二氢钠(0.04g)、无水磷酸氢二钠(0.04g)和依地酸二钠水合物(0.1g)。通过添加氢氧化钠溶解混合物,并将混合物的pH值调节至6.5。然后,向混合物中添加纯净水,使其总量为100g。将溶液通过孔径为0.2μm的膜滤器过滤以制备实例32。

[0208] <实例33、36和39>

[0209] 根据实例30中描述的方法制备实例33、36和39。

[0210] <实例34、35、37和38>

[0211] 根据实例31中描述的方法制备实例34、35、37和38。

[0212] <比较性实例29>

[0213] 测量拉坦前列素(0.005g)、聚山梨醇酯80(0.2g)和纯净水(80g)使其混合,并将混合物温热至60°C使其溶解。然后,将混合物冷却至室温。向该溶液中添加海藻酸(1.0g)、硼酸(1.5g)和依地酸二钠水合物(0.2g)。通过添加氢氧化钠溶解混合物,并将混合物的pH值调节至6.5。然后,向混合物中添加纯净水,使其总量为100g。将溶液通过孔径为0.2μm的膜滤器过滤用于比较性实例29。

[0214] [表17-1]

量(g/100mL)	实例30	实例31	实例32	实例33	实例34
盐酸卡替洛尔	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
拉坦前列素	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
海藻酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

硼酸	1.0	-	-	1.0	-
NaCl	-	0.4	0.4	-	0.4
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2H <sub>2</sub> O	-	0.04	0.04	-	0.04
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-	0.04	0.04	-	0.04
依地酸二钠水合物	0.1	0.1	0.1	0.05	0.03
聚山梨醇酯80	0.1	0.1	-	0.1	0.2
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5

[0216] [表17-2]

[0217]

量(g/100mL)	实例35	实例36	实例37	实例38	实例39
盐酸卡替洛尔	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
拉坦前列素	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
海藻酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
硼酸	-	-	1.0	-	1.0
NaCl	0.4	0.4	-	0.4	-
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	-	0.04	-
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	-	0.04	-
依地酸二钠水合物	0.02	0.07	0.1	0.15	0.2
聚山梨醇酯80	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量	适当量
pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5

[0218] [表17-3]

[0219]

量(g/100mL)	比较性实例29
盐酸卡替洛尔	-
拉坦前列素	0.005
海藻酸	1.0
硼酸	1.5
NaCl	-
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2H <sub>2</sub> O	-
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	-
依地酸二钠水合物	0.2
聚山梨醇酯80	0.2
NaOH	适当量
纯净水	适当量
pH	6.5

[0220] &lt;配制实例2&gt;

[0221] 根据以下方法制备不含苯扎氯铵的实例40至47。

[0222] <实例40>

[0223] 测量纯净水(80g)、盐酸卡替洛尔(1.0g)、海藻酸(1.0g)、丙二醇(1.3g)、二水合磷酸二氢钠(0.04g)、无水磷酸氢二钠(0.04g)和依地酸二钠水合物(0.01g)使其混合。通过在搅拌下添加氢氧化钠溶解混合物，并将混合物的pH值调节至6.7。然后，向混合物中添加纯净水，使其总量为100g。将溶液搅拌并通过孔径为0.2μm的膜滤器过滤以制备实例40。

[0224] <实例41至47>

[0225] 根据实例40中描述的方法制备实例41至47。

[0226] [表18-1]

[0227]	量(g/100mL)	实例40	实例41	实例42	实例43
盐酸卡替洛尔	1.0	1.0	1.0	2.0	
海藻酸	1.0	1.0	1.0	1.0	
依地酸二钠水合物	0.01	0.03	0.2	0.01	
丙二醇	1.3	1.3	1.3	1.0	
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04	
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04	
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量	
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量	
总量(mL)	100	100	100	100	
pH	6.7	6.7	6.7	6.7	

[0228] [表18-2]

[0229]	量(g/100mL)	实例44	实例45	实例46	实例47
盐酸卡替洛尔	2.0	2.0	2.0	2.0	
海藻酸	1.0	1.0	1.0	1.0	
依地酸二钠水合物	0.03	0.05	0.1	0.2	
丙二醇	1.0	1.0	1.0	1.0	
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.04	0.04	0.04	0.04	
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> • 2H <sub>2</sub> O	0.04	0.04	0.04	0.04	
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量	
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量	
总量(mL)	100	100	100	100	
pH	6.7	6.7	6.7	6.7	

[0230] <配制实例3>：包含碳酸酐酶抑制剂的配制品的配制实例

[0231] 根据以下方法制备实例48至59。

[0232] <实例48>

[0233] 测量盐酸卡替洛尔(2.0g)、盐酸多佐胺(1.113g)、依地酸二钠水合物(0.01g)、D-甘露醇(2.0g)和柠檬酸钠水合物(0.3g)并溶于水中。将所得溶液通过孔径为0.2μm的膜过滤器过滤而进行灭菌。将该溶液与通过以下步骤获得的溶液合并：将羟乙基纤维素(0.5g)溶解于水中并在高压下通过蒸汽进行灭菌。通过添加氢氧化钠将合并的溶液的pH值调节至5.7。然后，将纯净水添加到溶液中以制备实例48，溶液总量为100g。

[0234] <实例49至51>

[0235] 根据实例48中描述的方法制备实例49至51。

[0236] <实例52>

[0237] 测量纯净水(80g)、盐酸卡替洛尔(2.0g)、盐酸多佐胺(1.113g)、依地酸二钠水合物(0.01g)、丙二醇(0.7g)和柠檬酸钠水合物(0.3g)使其溶解。通过添加氢氧化钠将溶液的pH值调节至5.7。然后,将纯净水添加到溶液中使其总量为100g。将溶液搅拌并通过孔径为0.2μm的膜滤器过滤以制备实例52。

[0238] <实例53至55>

[0239] 根据实例52中描述的方法制备实例53至55。

[0240] <实例56>

[0241] 测量泰洛沙泊(0.025g)使其加载到圆柱形玻璃容器中,并通过添加加热至60°C的纯净水(6g)使其溶解。向该溶液中添加布林佐胺(1.0g)和氧化锆氧化钇珠粒(12g),并且将容器密封并在121°C加热20分钟。将混合物冷却,然后以50rpm旋转20小时使其成为布林佐胺悬浮液。分别测量盐酸卡替洛尔(2.0g)、依地酸二钠水合物(0.01g)和丙二醇(1.0g),并将其溶解于纯净水(50g)中。向该溶液中添加其中在60°C将卡波姆(0.4g)均匀分散在纯净水(25g)中的溶液。将所得溶液在121°C加热20分钟,然后通过添加氢氧化钠将溶液的pH值调节至7.2以将其用作溶剂。将布林佐胺悬浮液过滤以去除氧化锆氧化钇珠粒并与该溶剂合并,并将纯净水添加到混合物中使其为100g以制备实例56。

[0242] <实例57至59>

[0243] 根据实例56中描述的方法制备实例57至59。

[0244] [表19-1]

[0245]	量(g/100mL)	实例48	实例49	实例50	实例51
盐酸卡替洛尔	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
盐酸多佐胺	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113
羟乙基纤维素	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
依地酸二钠水合物	0.01	0.03	0.05	0.1	
D-甘露醇	2.0	2.0	2.0	2.0	
丙二醇	-	-	-	-	
柠檬酸钠水合物	0.3	0.3	0.3	0.3	
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量	
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量	
总量(mL)	100	100	100	100	
pH	5.7	5.7	5.7	5.7	

[0246] [表19-2]

[0247]	量(g/100mL)	实例52	实例53	实例54	实例55
盐酸卡替洛尔	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
盐酸多佐胺	1.113	1.113	1.113	1.113	1.113
羟乙基纤维素	-	-	-	-	-
依地酸二钠水合物	0.01	0.03	0.05	0.1	

D-甘露醇	-	-	-	-
丙二醇	0.7	0.7	0.7	0.7
柠檬酸钠水合物	0.3	0.3	0.3	0.3
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100
pH	5.7	5.7	5.7	5.7

[0248] [表19-3]

[0249]

量 (g/100mL)	实例56	实例57	实例58	实例59
盐酸卡替洛尔	2.0	2.0	2.0	2.0
布林佐胺	1.0	1.0	1.0	1.0
卡波姆	0.4	0.4	0.4	0.4
依地酸二钠水合物	0.01	0.03	0.05	0.1
泰洛沙泊	0.025	0.025	0.025	0.025
丙二醇	1.0	1.0	1.0	1.0
NaOH	适当量	适当量	适当量	适当量
纯净水	适当量	适当量	适当量	适当量
总量 (mL)	100	100	100	100
pH	7.2	7.2	7.2	7.2

[0250] <实验7>: 实例30至39和比较性实例29的配制品的防腐效力测试

[0251] 根据防腐效力测试,评估实例30至39和比较性实例29的配制品的防腐效力。结果在以下示出。

[0252] [表20]

[0253]

	防腐效力的总体评估
实例30	充足
实例31	充足
实例32	充足
实例33	充足
实例34	充足
实例35	充足
实例36	充足
实例37	充足
实例38	充足
实例39	充足
比较性实例29	不充足

[0254] [工业实用性]

[0255] 本发明中的药物组合物可以具有增强的防腐效力和/或改善的光稳定性,并且还可以用于治疗眼部疾病,例如青光眼和高眼压症。