

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580025963.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 4 日

[11] 公开号 CN 1993118A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.11.4

[21] 申请号 200580025963.6

[30] 优先权

[32] 2004.11.5 [33] JP [31] 322569/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/020302 2005.11.4

[87] 国际公布 WO2006/049250 日 2006.5.11

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.31

[71] 申请人 千寿制药株式会社

地址 日本国大阪府

[72] 发明人 泽嗣郎 中岛朋子

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 刘 慧 杨 青

权利要求书 5 页 说明书 27 页

[54] 发明名称

促进眼内渗透性的水性滴眼剂

[57] 摘要

本发明提供了包括 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物和有机胺(例如胺基乙磺酸或氨丁三醇)或其盐的水性滴眼剂可用作用于治疗眼外部或眼前部的炎症性疾病的每天给药一次的滴眼剂,因为这种水性滴眼剂通过每天给药一次可维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度至少 24 小时。

1. 眼外部或眼前部的炎症性疾病的治疗方法，所述方法包括每天给药一次包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂，和在眼内给药后维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度至少 24 小时。

2. 权利要求 1 的方法，其中包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂包含有机胺或其盐，并且上述有机胺或其盐的含量为使得 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数为 0.7 至 4 的量。

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其中在水性滴眼剂中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的浓度为 0.01 至 0.5 w/v%。

4. 权利要求 2 的方法，其中所述的有机胺为选自氨基酸类、烷醇胺类、二胺类、哌嗪类和氨基烷基磺酸类中的至少一种。

5. 权利要求 2 或 4 的方法，其中所述的有机胺为氨基酸类并且其浓度为 0.35 至 5 w/v%。

6. 权利要求 2 或 4 的方法，其中所述的有机胺为烷醇胺类并且其浓度为 0.15 至 0.95 w/v%。

7. 权利要求 6 的方法，其中所述的烷醇胺类为氨丁三醇。

8. 权利要求 2 或 4 的方法，其中所述的有机胺为二胺类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%。

9. 权利要求 2 或 4 的方法，其中所述的有机胺为哌嗪类并且其在所述水性滴眼剂中的浓度为 0.05 至 5 w/v%。

10. 权利要求 2 或 4 的方法，其中所述的有机胺为氨基烷基磺酸类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%。

11. 权利要求 10 的方法，其中所述的氨基烷基磺酸类为氨基乙磺酸。

12. 促进 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的眼内渗透性的方法，所述方法包括给药包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂，所述水性滴眼剂包含有机胺或其盐，其中所述的有机胺或其盐的含量为使得 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数为 0.7 至 4 的量。

13. 用于治疗眼外部或眼前部的炎症性疾病的每天给药一次的水性滴眼剂，其特征在于通过每天给药一次维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的治疗有效浓度至少 24 小时。

14. 权利要求 13 的水性滴眼剂，其中在所述水性滴眼剂中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的浓度为 0.01 至 0.5 w/v%。

15. 权利要求 13 或 14 的水性滴眼剂，其中包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂包含有机胺或其盐，并且所述有机胺或其盐的含量为使得在所述水性滴眼剂中包含的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数为 0.7 至 4 的量。

16. 权利要求 15 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为选自氨基酸类、烷醇胺类、二胺类、哌嗪类和氨基烷基磺酸类中的至少一种。

17. 权利要求 15 或 16 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为氨基酸类并且其浓度为 0.35 至 5 w/v%。

18. 权利要求 15 或 16 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为烷醇胺类并且其浓度为 0.15 至 0.95 w/v%。

19. 权利要求 18 的水性滴眼剂，其中所述的烷醇胺类为氨丁三醇。

20. 权利要求 15 或 16 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为二胺类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%。

21. 权利要求 15 或 16 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为哌嗪类并且其在所述水性滴眼剂中的浓度为 0.05 至 5 w/v%。

22. 权利要求 15 或 16 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为氨基烷基磺酸类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%。

23. 权利要求 22 的水性滴眼剂，其中所述的氨基烷基磺酸类为氨基乙磺酸。

24. 用于治疗眼外部或眼前部的炎症性疾病的每天给药一次的水性滴眼剂，其特征在于通过每天给药一次 0.01 至 0.5 w/v% 的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物和 0.05 至 5 w/v% 的氨基乙磺酸维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度至少 24 小时。

25. 有机胺或其盐在制备每天给药一次的水性滴眼剂中的应用，其特征在于每天给药一次包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂，并且通过每天给药一次，维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的治疗有效浓度至少 24 小时从而治疗眼外部或眼前部的炎症性疾病。

26. 权利要求 25 的应用，其中在所述水性滴眼剂中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的浓度为 0.01 至 0.5 w/v%。

27. 权利要求 25 或 26 的应用，其中使用的有机胺或其盐的量为使得 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数为 0.7 至 4 的量。

28. 权利要求 27 的应用，其中所述的有机胺为选自氨基酸类、烷醇胺类、二胺类、哌嗪类和氨基烷基磺酸类中的至少一种。

29. 权利要求 27 或 28 的应用，其中所述的有机胺为氨基酸类并且其浓度为 0.35 至 5 w/v%。

30. 权利要求 27 或 28 的应用，其中所述的有机胺为烷醇胺类并且其浓度为 0.15 至 0.95 w/v%。

31. 权利要求 30 的应用，其中所述的烷醇胺类为氨丁三醇。

32. 权利要求 27 或 28 的应用，其中所述的有机胺为二胺类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%。

33. 权利要求 27 或 28 的应用，其中所述的有机胺为哌嗪类并且

其在所述水性滴眼剂中的含量为 0.05 至 5 w/v%。

34. 权利要求 27 或 28 的应用，其中所述的有机胺为氨基烷基磺酸类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%。

35. 权利要求 34 的应用，其中所述的氨基烷基磺酸类为氨基乙磺酸。

促进眼内渗透性的水性滴眼剂

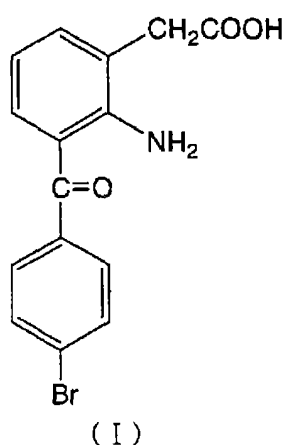
技术领域

本发明涉及每天给药一次的水性滴眼剂，其包含抗炎药 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物作为活性组分，并具有促进的眼内渗透性和渗透进入前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的浓度的滞留时间的延长。

本发明还涉及用于促进 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的眼内渗透性的方法，以及用于延长渗透进入前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的浓度的滞留时间的方法，其特征在于将有机胺或其盐与包含作为活性成分的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂组合。

背景技术

2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸（通用名称：溴芬酸）为由下式（I）表示的化合物，并且是酸性的非甾体抗炎剂。



2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合

物可有效地用于眼外部和眼前部的炎症性疾病（例如葡萄膜炎、睑炎、结膜炎、巩膜炎和术后炎症等）。特别地，该化合物用于治疗葡萄膜炎的功效与已被通常用于葡萄膜的甾体类抗炎剂相媲美（JP-2-124817-A（专利号：2683676））。2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物已经在眼科领域中作为钠盐和3/2水合物以滴眼剂的形式进行实际应用。

同时，在眼科领域中一直希望具有改善的药物眼内渗透性和眼内滞留性的滴眼剂。然而，关于2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物，其眼内渗透性和眼内滞留性等的改善以前尚无报道。

关于向眼睛给药，具有改善的进入眼组织的吸收促进性或眼内滞留性的药物的例子包括例如如下：H. Sasaki 等人，Pharmaceutical Research, 1995, 第二卷, 第8期, 第1146-1150页公开了在体外实验中，癸酸增强了 β 阻断剂例如阿替洛尔、卡替洛尔、替利洛尔和噻吗洛尔的角膜渗透性；WO 99/22715公开了C₃-C₇脂肪酸延长了 β 阻断剂在眼组织内的滞留时间；和JP-A-63-301822（专利号：2563336）公开了己酸、辛酸和癸酸的组合改进了作为 α_1 肾上腺素能受体阻断剂的布那唑嗪盐酸盐的角膜渗透性。另外，在H. Sasaki 等人，Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1995, 第47卷, 第9期, 第703-707页中报导：用作杀菌剂的苯扎氯铵在滴眼剂中不仅促进替利洛尔和FITC（异硫氰酸荧光素）-右旋糖苷的角膜渗透性，还轻微促进其结膜渗透性。

然而，在这些以前的文献中，没有描述关于促进2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物渗透进入眼组织的方法，以及维持在前房水内的2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的用于治疗炎症性疾病的有效浓度的方法。

同时，在眼科领域中将有机胺例如氨丁三醇等用作缓冲剂。另外，所述的有机胺例如氨丁三醇等在滴眼剂中还被用于稳定作用、增溶作用、降低刺激性和改善防腐效力。例如，有文献公开普拉洛芬的通过组合包含普拉洛芬的滴眼剂与氨丁三醇或 4-(2-羟乙基)-1-(2-磺乙基)哌嗪而抑制对眼的刺激性的方法（参见 JP-A-8-291065（专利号：3170619））。另外，还有文献公开通过磺胺类药物增溶、通过组合包含磺胺类药物的滴眼剂与烷醇胺类例如单乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺，随后通过溶解而改进防腐效力的方法（参见 JP-B-1-29710；JP-A-59-89616；JP-A-61-12617）。还有文献公开与作为防腐剂和稳定剂的氨丁三醇或其不超过 10 个碳原子的同系物组合的双氯芬酸钠滴眼剂（参见 JP-A-62-242617；JP-A-62-242618）。

然而，在这些以前的文献中，没有描述指出 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的眼内渗透性被促进，以及在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的用于治疗炎症性疾病的有效浓度被维持。

发明内容

本发明要解决的问题

本发明的目的是提供每天给药一次的水性滴眼剂，其包含作为活性成分的抗炎药 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物，并具有促进的眼内渗透性和渗透进入前房水内的对治疗炎症性疾病是有效浓度的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的延长的滞留时间。

解决所述问题的方法

为了达到上述目的，通过深入的研究，本发明的发明人发现每天给药一次通过组合 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物与有机胺或其盐而获得的水性滴眼剂，可由此在给药后至少 24 小时内促进 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸进入眼组织内的

渗透性，并维持在所述前房水内的所述化合物的治疗有效浓度。因此，本发明的发明人完成本发明。

也就是说，本发明提供如下方法：

(1) 眼外部或眼前部的炎症性疾病的治疗方法，所述方法包括每天给药一次包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂，和在给药后维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度至少 24 小时，

(2) 根据上述 (1) 的方法，其中包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂包含有机胺或其盐，并且上述有机胺或其盐的含量为使得 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数为 0.7 至 4 的量，

(3) 根据上述 (1) 或 (2) 的方法，其中在水性滴眼剂中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的浓度为 0.01 至 0.5 w/v%，

(4) 根据上述 (2) 的方法，其中所述的有机胺为选自氨基酸类、烷醇胺类、二胺类、哌嗪类和氨基烷基磺酸类中的至少一种，

(5) 根据上述 (2) 或 (4) 的方法，其中所述的有机胺为氨基酸类并且其浓度为 0.35 至 5 w/v%，

(6) 根据上述 (2) 或 (4) 的方法，其中所述的有机胺为烷醇胺类并且其浓度为 0.15 至 0.95 w/v%，

(7) 根据上述 (6) 的方法，其中所述的烷醇胺类为氨丁三醇，

(8) 根据上述 (2) 或 (4) 的方法，其中所述的有机胺为二胺类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%，

(9) 根据上述 (2) 或 (4) 的方法，其中所述的有机胺为哌嗪类并且其在所述水性滴眼剂中的浓度为 0.05 至 5 w/v%，

(10) 根据上述 (2) 或 (4) 的方法，其中所述的有机胺为氨基烷基磺酸类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%，

(11) 根据上述 (10) 的方法，其中所述的氨基烷基磺酸类为氨基乙磺酸，和

(12) 促进 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的眼内渗透性的方法，所述方法包括给药包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂，所述水性滴眼剂包含有机胺或其盐，其中所述的有机胺或其盐的含量为使得 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数为 0.7 至 4 的量。

另外，本发明还提供如下发明：

(13) 用于治疗眼外部或眼前部的炎症性疾病的每天给药一次的水性滴眼剂，其特征在于通过每天给药一次维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的治疗有效浓度至少 24 小时，

(14) 根据上述 (13) 的水性滴眼剂，其中在所述水性滴眼剂中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物浓度为 0.01 至 0.5 w/v%，

(15) 根据上述 (13) 或 (14) 的水性滴眼剂，其中包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂包含有机胺或其盐，并且所述有机胺或其盐的含量为使得在所述水性滴眼剂中包含的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数为 0.7 至 4 的量，

(16) 根据上述 (15) 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为选自氨基酸类、烷醇胺类、二胺类、哌嗪类和氨基烷基磺酸类中的至少一种，

(17) 根据上述 (15) 或 (16) 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为氨基酸类并且其浓度为 0.35 至 5 w/v%，

(18) 根据上述 (15) 或 (16) 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为烷醇胺类并且其浓度为 0.15 至 0.95 w/v%，

(19) 根据上述 (18) 的水性滴眼剂，其中所述的烷醇胺类为氨丁三醇，

(20) 根据上述 (15) 或 (16) 的水性滴眼剂，其中所述的有机

胺为二胺类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%，

(21) 根据上述 (15) 或 (16) 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为哌嗪类并且其在所述水性滴眼剂中的浓度为 0.05 至 5 w/v%，

(22) 根据上述 (15) 或 (16) 的水性滴眼剂，其中所述的有机胺为氨基烷基磺酸类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%，

(23) 根据上述 (22) 的水性滴眼剂，其中所述的氨基烷基磺酸类为氨基乙磺酸，和

(24) 用于治疗眼外部或眼前部的炎症性疾病的每天给药一次的水性滴眼剂，其特征在于通过每天给药一次 0.01 至 0.5 w/v% 的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物和 0.05 至 5 w/v% 的氨基乙磺酸维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度至少 24 小时。

另外，本发明还提供如下发明：

(25) 有机胺或其盐在制备每天给药一次的水性滴眼剂中的应用，其特征在于每天给药一次包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂，并且通过每天给药一次，维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的治疗有效浓度至少 24 小时从而治疗眼外部或眼前部的炎症性疾病，

(26) 根据上述 (25) 的应用，其中在所述水性滴眼剂中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的浓度为 0.01 至 0.5 w/v%，

(27) 根据上述 (25) 或 (26) 的应用，其中使用的有机胺或其盐的量为使得 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数为 0.7 至 4 的量，

(28) 根据上述 (27) 的应用，其中所述的有机胺为选自氨基酸类、烷醇胺类、二胺类、哌嗪类和氨基烷基磺酸类中的至少一种，

(29) 根据上述 (27) 或 (28) 的应用，其中所述的有机胺为氨基酸类并且其浓度为 0.35 至 5 w/v%，

(30) 根据上述 (27) 或 (28) 的应用, 其中所述的有机胺为烷醇胺类并且其浓度为 0.15 至 0.95 w/v%,

(31) 根据上述 (30) 的应用, 其中所述的烷醇胺类为氨丁三醇,

(32) 根据上述 (27) 或 (28) 的应用, 其中所述的有机胺为二胺类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%,

(33) 根据上述 (27) 或 (28) 的应用, 其中所述的有机胺为哌嗪类并且其在所述水性滴眼剂中的浓度为 0.05 至 5 w/v%,

(34) 根据上述 (27) 或 (28) 的应用, 其中所述的有机胺为氨基烷基磺酸类并且其浓度为 0.05 至 5 w/v%, 和

(35) 根据上述 (34) 的应用, 其中所述的氨基烷基磺酸类为氨基乙磺酸。

本发明的效果

根据本发明, 本发明的水性滴眼剂每天仅给药一次, 就可因此在给药后维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度至少 24 小时。另外, 还可提供包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物水性滴眼剂, 其中组合有有机胺或其盐从而促进在给药所述滴眼剂后 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的眼内渗透性并维持对治疗炎症性疾病是治疗有效浓度的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸。

因此, 本发明的水性滴眼剂可有利地以每天给药一次的滴眼液形式用于治疗例如葡萄膜炎、睑炎、结膜炎、巩膜炎、术后炎症等。

本发明的最佳实施方式

用于本发明水性滴眼剂中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的药理学可接受的盐的例子包括, 但不特别限于, 例如碱金属盐例如钠盐和钾盐、碱土金属盐例如钙盐和镁盐等。在这些盐中, 特别优选钠盐。2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸及其药理学可接受的盐可通过 JP-A-52-23052 (对应于美国专利 4,045,576) 的方法或其类似方法适当

地制备。这些化合物根据例如合成和重结晶的条件而定可作为其水合物获得。这种水合物的例子包括，但不特别限于，例如半水合物、一水合物和 3/2 水合物等，其中特别优选 3/2 水合物。

关于本发明的水性滴眼剂，2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的含量（浓度范围）通常为约 0.01 w/v% 至 0.5 w/v%，优选约 0.05 w/v% 至 0.2 w/v%，特别优选约 0.1 w/v% 至 0.2 w/v%。优选根据所用的目的和要治疗的疾病的程度适当地调整其含量。

在本发明的水性滴眼剂中，为了促进在眼部给药后 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物进入眼组织的渗透性和维持在前房水内的已经渗透进入前房内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度至少 24 小时，可使用有机胺或其盐。

在本发明中，优选根据 OECD Test Guideline 107(由 OECD Council “C (81) 30 Annex 1”采用)或日本工业标准 Z7260-107 (2000) “Partition coefficient (1-octanol water)-Shake flask method” 测量辛醇-水分配系数，以及更具体的，该参数可通过下文所述的实验例 3 中的试验方法进行测量。

在本发明中，有机胺或其盐优选为在下文描述的实验例 3 的测试方法（辛醇-水分配系数的测量）中可将 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的分配系数调节到 0.7 至 4 的那些。这些有机胺或其盐的例子包括，例如氨基酸类（例如精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸等）、烷醇胺类（例如单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇等）、哌嗪类（例如 HEPES(2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙磺酸)、1,4-双(2-磺乙基)哌嗪等）、二胺类（例如乙二胺类、丙二胺类、N,N'-双(3-磺丙基)乙二胺类等）、氨基烷基磺酸类（例如氨基甲磺酸、氨基乙磺酸等）等。在这些胺中，优选烷醇胺类或氨基烷基磺酸类，并且特别优选氨基乙磺酸或氨丁三醇。

有机胺的盐的例子包括无机酸盐（例如盐酸盐、硝酸盐、硫酸盐、亚磷酸盐、磷酸盐或氢碘酸盐等），有机酸盐（例如乙酸盐、甲酸盐、草酸盐、乳酸盐、葡糖酸盐、己二酸盐或烷基磷酸盐等）、无机碱盐（例如钠盐、钙盐、镁盐等）和有机碱盐（例如铵盐等）。

这些有机胺或其盐可单独使用或与两种或更多种盐组合使用。

在本发明的水性滴眼剂中，优选有机胺或其盐的含量（浓度范围）处于在下文所述实验例 3 的测试方法（辛醇-水分配系数的测量）中可使 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的分配系数为约 0.7 至 4 的浓度范围内。尽管所述的浓度范围可根据所用化合物的种类等有所不同，但其下限通常为约 0.01 w/v% 和上限为约 5.0 w/v%。例如当使用氨基酸类用于本发明的水性滴眼剂，所述含量的下限为约 0.35 w/v%，优选约 0.4 w/v%，并且所述含量的上限为约 5 w/v%，优选约 2 w/v%。当使用烷醇胺类时，所述含量的下限为约 0.15 w/v%，优选约 0.2 w/v%，并且所述含量的上限为约 0.95 w/v%，优选约 0.9 w/v%。当使用二胺类时，所述含量的下限为约 0.05 w/v%，优选约 0.1 w/v%，并且所述含量的上限为约 5 w/v%，优选约 2 w/v%。当使用哌嗪类时，所述含量的下限为约 0.05 w/v%，优选约 0.1 w/v%，并且所述含量的上限为约 5 w/v%，优选约 2 w/v%。当使用氨基烷基磺酸类时，所述含量的下限为约 0.05 w/v%，优选约 0.1 w/v%，并且所述含量的上限为约 5 w/v%，优选约 2 w/v%，更优选约 1 w/v%。更具体地，特别地，当使用氨基乙磺酸类时，所述含量的下限为约 0.05 w/v%，优选约 0.1 w/v%，并且所述含量的上限为约 5 w/v%，优选约 2 w/v%，更优选约 1 w/v%。当使用氨丁三醇时，所述含量的下限为约 0.15 w/v%，优选约 0.2 w/v%，并且所述含量的上限为约 0.95 w/v%，优选约 0.9 w/v%。

通常将本发明的水性滴眼剂的 pH 值调节至约 5.0 至 9.0，优选约 6.5 至 8.5，更优选约 7.0 至 8.0。

在本发明的水性滴眼剂的制备中，可以适当地添加通常用于滴眼剂的添加剂，包括例如，等渗剂（例如，氯化钠、氯化钾、甘油、浓甘油、甘露醇、山梨醇、硼酸、葡萄糖和丙二醇等）、缓冲剂（例如磷酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂、硼酸盐缓冲剂、碳酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、Tris 缓冲剂、谷氨酸和 ϵ -氨基己酸等）、水溶性聚合物（例如聚维酮（聚维酮 K30 和聚维酮 K25 等）、聚乙烯醇和聚丙烯酸钠等）、表面活性剂（例如烷基芳基聚醚醇型聚合物（例如泰洛沙泊（tyloxapol）等）、聚乙二醇脂肪酸酯（例如，聚乙二醇单硬脂酸酯等）、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯氢化蓖麻油等）、防腐剂（例如苯扎氯铵、苄索氯铵、葡糖酸氯己定、氯丁醇、苄醇、脱氢乙酸钠、对羟基苯甲酸酯、EDTA 二钠盐和硼酸等）、稳定剂（例如亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、EDTA 二钠盐、柠檬酸钠、抗坏血酸和二丁基羟基甲苯等）等。

所述添加剂的量，尽管根据要添加的添加剂的种类和应用等而有所不同，但可以是能实现其应用目的浓度。等渗剂的通常添加量可以是使渗透压比为约 0.8 至 1.2 的量。另外优选缓冲剂的添加量为约 0.01 至 2 w/v%，水溶性聚合物的添加量为约 0.1 至 10 w/v%，表面活性剂的添加量为约 0.01 至 0.5 w/v%，防腐剂的添加量为约 0.0005 至 0.5 w/v%，和稳定剂的添加量为约 0.001 至 1 w/v%。

可向本发明的水性滴眼剂中适当地添加相同的或不同种类的其他活性成分，除非它们与本发明的目的相违背。

相同种类的活性成分的例子包括，但不限于例如，普拉洛芬、氟米龙、醋酸泼尼松龙、地塞米松和萘磺酸钠等。不同类型的活性剂的例子包括例如，抗微生物成分（例如氧氟沙星、加替沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、甲磺酸佳诺沙星、甲磺酸帕珠沙星、甲苯磺酸托氟沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星、盐酸洛美沙星、盐酸头孢甲肟、氯霉素、硫代异噻唑、磺苄西林钠、妥布霉素和游链霉素等）、抗过敏成分（例

如富马酸酮替芬、色甘酸钠、盐酸左卡巴斯汀、吡嘧司特钾、马来酸氯苯那敏、异丁司特和双氯芬酸钠等）、用于治疗角膜疾病的活性成分（例如透明质酸及其盐等）、抗青光眼成分（例如马来酸噻吗洛尔、盐酸地匹福林、盐酸布那唑嗪、异丙基乌诺前列酮、盐酸左布诺洛尔、盐酸卡替洛尔、盐酸毛果芸香碱、盐酸去氧肾上腺素、托吡卡胺和拉坦前列素等）、抗白内障成分（例如吡诺克辛等）。

本发明的水性滴眼剂可根据已知方法制备，例如描述于 Japanese Pharmacopoeia Fourteenth Edition, General Rules for Preparations 中的方法，例如通过将上述成分溶解于水性介质中的方法。这些使用的水性介质的例子包括，例如，纯水、注射用水和无菌纯水等。

本发明的水性滴眼剂也能以没有防腐剂的滴眼剂提供（一次性使用型）。关于一次性使用型滴眼剂，其一次用量优选保存在当使用时可打开的密封容器中。在本发明的水性滴眼剂为一次性使用型滴眼剂的情况下，即使其中不包含防腐剂，生产滴眼剂也可不用担心其被微生物污染。

本发明提供用于延长在眼组织内的，特别是在前房内或眼前部内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度滞留时间的方法，其特征在于眼内给药上述水性滴眼剂。

本发明的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度指这样的浓度，在该浓度下，在兔子中进行前房穿刺后，眼内炎症被抑制至少约 25%以上，如下文所述的试验例 2（在前房穿刺的兔子模型中的药效试验）所示的那样。在兔子中前房穿刺后眼内炎症可被抑制约 25%以上的浓度为约 1.5 ng/mL 以上。在所述前房内所述药物的浓度可通过 HPLC 方法测量通过前房穿刺采集的前房水而得，如下文所述的试验例 1（房水内药物渗透性试验）所示的那样。

本发明的水性滴眼剂可延长在眼组织内的，特别是在前房内或眼前部内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度的滞留时间。所述的治疗有效浓度的滞留时间的延长指，在给药一次包含 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其盐的滴眼剂的情况下，在所述房水内治疗有效浓度的滞留时间可持续大于约 12 小时，优选至少约 24 小时。

由于本发明的水性滴眼剂可在眼内给药后在眼组织内，特别是在前房内或眼前部内维持 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的治疗有效浓度至少 24 小时，所以所述水性滴眼剂的给药频率可以是每天一次。

本发明的水性滴眼剂的给药量可以是一至数（2~5）滴，并且所述水性滴眼剂的给药频率可以是成人每天一次，例如，在该情况下，使用包含 0.1 w/v% 的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸 3/2 水合物的本发明的滴眼剂用于治疗睑炎、结膜炎、巩膜炎、术后炎症或葡萄膜炎等。另外，所述滴眼剂的给药频率根据症状可以适当地增加或降低。

实施例

本发明通过下面的试验例和制剂实施例进一步解释，但本发明并不限于此。

试验例 1

进入房水内的渗透性试验

采用氨丁三醇和氨基乙磺酸进行配制组成如下（表 1）的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠进入房水内的渗透试验。

1. 试验材料

制备和使用在表 1 中的制剂 1-3 的滴眼剂

表 1

| 组分 | 制剂 1 | 制剂 2 | 制剂 3 |
|---------------------------------|--------|--------|--------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g | 0.1 g | 0.1 g |
| 硼酸 | 1.8 g | - | - |
| 氨丁三醇 | - | 0.5 g | - |
| 氨基乙磺酸 | - | - | 0.2 g |
| 浓甘油 | - | 2.0 g | 2.4 g |
| 氢氧化钠 | 适量 | - | 适量 |
| 盐酸 | - | 适量 | - |
| 纯水 | 适量 | 适量 | 适量 |
| 总量 | 100 mL | 100 mL | 100 mL |
| pH | 7.8 | 7.8 | 7.8 |

2. 试验方法

选择具有非异常角膜的兔子（KITAYAMA LABES Co., Ltd）（n=5），并利用移液管向这些兔子一次性给药 50 μ l 每种试验材料（制剂 1 至 3 的滴眼剂）。在眼内给药后 2 小时通过过量给用戊巴比妥钠的溶液对兔子实施安乐死。在用生理盐水洗净眼外部后，利用带有 27G 注射针的注射器采集房水。将 160 μ l 采集的房水与 160 μ l 如下所述的预处理/浓缩用流动相混合，然后将该混合物用膜过滤器（0.45 μ m）过滤。将滤液用作 HPLC 测量样品，然后在下述的 HPLC 条件下用高效液相色谱（Shiseido Co., Ltd., 型号：Nanospace SI-1）测定 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的浓度。

<HPLC 条件>

检测器：紫外分光光度计（检测波长：266 nm）

色谱柱：（预处理用）Capcell pak MF Ph, 4.0 \times 20 mm（Shiseido Co., Ltd.）

色谱柱：（浓缩用）Capcell pak C18 MG S5mm, 1.5 \times 35 mm

(Shiseido Co., Ltd.)

色谱柱：（分析用）Capcell pak C18 MG S5mm, 1.5×250 mm

(Shiseido Co., Ltd.)

柱温：恒定温度约 40℃，室温仅用于浓缩柱

流动相：（预处理和浓缩用）磷酸盐缓冲液(pH 7.3)*:乙腈=90:10

(v/v)

流动相：（分析用）磷酸盐缓冲液(pH 7.3)*:乙腈=60:35 (v/v)

注射量：70 μl×2=140 μl

*磷酸盐缓冲液(pH 7.3)：包含 5 mM 四丁基氯化铵的 50 mM 磷酸氢二铵缓冲液(pH 7.3)

表 2

泵和阀调节程序表

| 分析用泵 | | 预处理和浓缩用泵 | | 阀 |
|--------|------------|----------|------------|-----|
| 时间（分钟） | 流速（mL/min） | 时间（分钟） | 流速（mL/min） | 阀位置 |
| 0.0 | 100 | 0.0 | 500 | A |
| ↓ | ↓ | 0.5 | 250 | B |
| ↓ | ↓ | 5.5 | 10 | A |
| ↓ | ↓ | 29.5 | 500 | A |
| 30.0 | 100 | 30.0 | 500 | A |

3. 结果

关于制剂 1 的滴眼剂（未添加有机胺），在眼内给药后 2 小时，2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸在房水中的浓度为 214 ± 46 (ng/mL)。另一方面，关于包含氨丁三醇的制剂（制剂 2 的滴眼剂）和包含氨基乙磺酸的制剂（制剂 3 的滴眼剂），在眼内给药后 2 小时，2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸在房水中浓度分别为 260 ± 45 (ng/mL) 和 350 ± 123 (ng/mL)（表 3）。在眼内给药后 2 小时，2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸在房水中浓度，与制剂 1 的滴眼剂相比，在包含氨丁三醇的制剂的情况下增加约 1.2 倍，在包含氨基乙磺酸的制剂的情况下增加约

1.6 倍。

表 3

| | 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸 (ng/mL) |
|------|-----------------------------|
| 制剂 1 | 214±46 |
| 制剂 2 | 260±45 |
| 制剂 3 | 350±123 |

由如上所述可见，2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸进入房水的渗透性通过添加作为有机胺的氨丁三醇和氨基乙磺酸而显著增加。

试验例 2

在前房穿刺的模型兔子中的药效试验

1. 试验动物

将体重约 2 kg 的雄性 Dutch 兔 (Biotech Co., Ltd) 在 23±2℃ 的温度下和 55±10% 的湿度下饲养和驯化。在试验当天，在这些兔子中的前房的闪光值 (flare value) 通过激光闪光细胞检测仪 (FC-1000, Kowa Company, Ltd.) 测定。这些兔子的闪光值为不大于 30 并且通常情况下不选择和使用异常的动物用于该试验。

2. 试验材料

制备和使用表 4 中制剂 4 至 6 的滴眼剂。

表 4

| 组分 | 制剂 4 | 制剂 5 | 制剂 6 |
|------------------------------|---------|--------|--------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g | 0.1 g | 0.1 g |
| 硼酸 | 1.1 g | - | - |
| 硼砂 | 1.1 g | - | - |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g | - | - |
| 聚山梨醇酯 80 | 0.15 g | - | - |
| 聚维酮 (K-30) | 2 g | - | - |
| EDTA 二钠盐 | 0.02 g | - | - |
| 亚硫酸钠 | 0.2 g | - | - |
| 二水合磷酸二氢钠 | - | - | 0.05 g |
| 氨基乙磺酸 | - | 0.5 g | 1.0 g |
| 浓甘油 | - | 2.2 g | 2.6 g |
| 氢氧化钠 | 适量 | 适量 | 适量 |
| 纯水 | 适量 | 适量 | 适量 |
| 总量 | 100 mL | 100 mL | 100 mL |
| pH | 8.3 | 7.8 | 7.0 |

3. 试验方法

在前房穿刺的 30 分钟前，将 1,000 U/kg 的肝素（肝素钠注射剂，Ajinomoto Co., Inc.）给药到这些兔子的耳静脉中。将一次性眼内注射针（30G×3/4，Nipro Medical Industries, Ltd.）弯曲地从位于离兔子眼球边缘(limbus)的 1 点钟位置的 1 mm 远位置的角膜中央侧穿刺以经过角膜采集 80 μ l 前房水（前房穿刺）。在前房穿刺的 30 分钟后用激光闪光细胞检测仪（FC-1000，Kowa Company, Ltd.）测定在所述前房内的闪光值（光子数/秒）。将 50 μ l 试验材料在前房穿刺的 24 小时前给药。同时，向对照组不给药任何物质。

在前房穿刺后的炎症抑制率根据如下方程计算：

抑制率 (%) = ((对照组的平均前房内闪光值) - (试验物质给

药组的平均前房内闪光值) / (对照组的平均前房内闪光值) × 100

4. 结果

表 5 显示在前房穿刺后的炎症抑制率，其通过测量的在前房内的闪光值而计算。在其中没有加氨基磺酸的制剂（制剂 4）的抑制率，在穿刺 24 小时后为 0.3%。另一方面，制剂 5 的抑制率为 25.5% 并且制剂 6 的抑制率为 73.9%，这两个制剂都与氨基乙磺酸组合。

表 5

| | 抑制率 (%) |
|------|-------------|
| 制剂 4 | 0.3 (n=6) |
| 制剂 5 | 25.5 (n=7) |
| 制剂 6 | 73.9 (n=10) |

试验例 3

辛醇-水分配系数的测量

1. 测试方法

将 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物和有机胺以如下的方式溶解于 10 mM 二水合磷酸二氢钠缓冲液 (pH 7.8) 中，所述的方式为所述的水合物变为 0.1 w/v % 并且所述的胺变为 0.1 w/v %、0.5 w/v % 和 1 w/v %。将 5 mL 该溶液和 5 mL 用水饱和的辛醇倒入 20 mL 玻璃安瓿中。将该安瓿密封并在 100 rpm 和 25℃ 下振摇 18 小时。振摇后，使该玻璃安瓿维持在室温下。利用 Pasteur 移液管分别将辛醇相（上层）和水相（下层）置于玻璃试管中。将每个相在 2000 rpm 下离心 10 分钟以完全分离所述的辛醇相和水相。将所述的分离的辛醇相和水相各 1 mL 用稀释溶剂（水/乙腈 = 50/50 (v/v)）稀释至 50 mL 精确体积，并用作 HPLC 用样品。在每个相中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸通过高效液相色谱 (Shimadzu Co., 型号: LC-10AD) 测定。使用只溶解于 10 mM 的二水合磷酸二氢钠缓冲液 (pH 7.8) 中的浓度为 0.1 w/v % 的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物作为对照。

2. 通过 HPLC 定量分析

检测器：紫外分光光度计（检测波长：266 nm）

色谱柱：使用填充有液相色谱用的 5 μm 十八烷基甲硅烷基硅胶色谱柱，其中该色谱柱为具有约 4.6 mm 内径和约 25 cm 长度的不锈钢管（CAPCELL PAK C18, SG120 5 μm , 4.6 mm I.D. \times 250 mm, Shiseido Co., Ltd.）

预柱：使用 ODS 80TS（TOSOH Co.）

柱温：恒定温度约 40 $^{\circ}\text{C}$

流动相：将 1.98 g 磷酸氢二铵溶解于 750 mL 水中。将磷酸添加其中以将 pH 调节至 7.3，并且与 250 mL 乙腈混合。

流速：1.1 mL/min

注射量：10 μl 。

3. 辛醇-水分配系数的计算

通过如下方程计算所述的辛醇-水分配系数：

辛醇-水分配系数 = （在辛醇相中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸浓度） / （在水相中的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸浓度）

4. 试验结果

结果示于表 6 中。其中添加有有机胺的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数与对照相比显示出较高的值。本试验和试验例 1 和 2 的结果说明当有机胺以如下方式与 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸组合时，所述的方式为 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的辛醇-水分配系数变得不小于约 0.7，这时 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的眼内渗透性增加。另外，该结果还显示 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸甚至在眼内给药后 24 小时仍抑制眼前部的炎症。

表 6

| | 辛醇-水分配系数 | | |
|--------|----------|-------|------|
| 有机胺 | 0.1%* | 0.5%* | 1%* |
| L-组氨酸 | 0.69 | 0.96 | 1.05 |
| L-天冬氨酸 | 0.68 | 1.12 | 1.31 |
| L-谷氨酸 | 0.68 | 1.08 | 1.24 |
| L-丝氨酸 | 0.64 | 0.74 | 0.79 |
| L-苏氨酸 | 0.71 | 0.75 | 0.78 |
| L-半胱氨酸 | 0.55 | 0.88 | 0.81 |
| L-异亮氨酸 | 0.61 | 0.67 | 1.55 |
| 单乙醇胺 | - | 2.59 | 4.07 |
| 二乙醇胺 | - | 1.67 | 2.32 |
| 三乙醇胺 | - | 1.03 | 1.18 |
| HEPES | - | 0.93 | 1.05 |
| 乙二胺 | - | 2.83 | 3.50 |
| 丙二胺 | - | 1.89 | 2.07 |
| 氨基乙磺酸 | - | 0.73 | 0.78 |
| 氨丁三醇 | - | 1.40 | 1.81 |
| 对照 | 0.60 | | |

*有机胺的添加浓度

制剂实施例 1：水性滴眼剂

| <u>组分</u> | <u>量</u> |
|------------------------------|----------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨基乙磺酸 | 0.2 g |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g |
| 泰洛沙泊 | 0.02 g |
| 聚维酮（K30） | 2.0 g |
| EDTA 二钠盐 | 0.02 g |
| 浓甘油 | 2.2 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.8 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 2：水性滴眼剂

| <u>组分</u> | <u>量</u> |
|------------------------------|----------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨基乙磺酸 | 0.5 g |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g |
| 泰洛沙泊 | 0.02 g |
| 聚维酮（K30） | 2.0 g |
| EDTA 二钠盐 | 0.02 g |
| 硼酸 | 1.3 g |
| 硼砂 | 0.74 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.8 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 3：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|---------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨基乙磺酸 | 0.5 g |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g |
| 泰洛沙泊 | 0.2 g |
| 聚维酮 (K30) | 1.0 g |
| EDTA 二钠盐 | 0.02 g |
| 硼酸 | 1.8 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.3 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 4：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|---------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨基乙磺酸 | 0.5 g |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g |
| 泰洛沙泊 | 0.2 g |
| 聚维酮 (K30) | 1.0 g |
| EDTA 二钠盐 | 0.02 g |
| 丙二醇 | 1.6 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 8.3 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 5：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|---------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨基乙磺酸 | 1.0 g |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.037 g |
| 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.02 g |
| 二水合磷酸二氢钠 | 0.05 g |
| 浓甘油 | 2.4 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.0 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 6：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|---------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨丁三醇 | 0.2 g |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g |
| 泰洛沙泊 | 0.02 g |
| 聚维酮（K30） | 2.0 g |
| EDTA 二钠盐 | 0.02 g |
| 浓甘油 | 2.0 g |
| 盐酸 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.8 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 7：水性滴眼剂

| <u>组分</u> | <u>量</u> |
|------------------------------|----------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨丁三醇 | 0.5 g |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g |
| 硬脂酸聚烃氧（40）酯 | 0.05 g |
| 聚维酮（K30） | 2.0 g |
| EDTA 二钠盐 | 0.02 g |
| 硼酸 | 1.8 g |
| 盐酸 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.5 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 8：水性滴眼剂

| <u>组分</u> | <u>量</u> |
|------------------------------|----------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨丁三醇 | 0.9 g |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.037 g |
| 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.02 g |
| 二水合磷酸二氢钠 | 0.05 g |
| 浓甘油 | 2.4 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.0 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 9：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|---------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| L-天冬氨酸 | 1.0 g |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g |
| 泰洛沙泊 | 0.02 g |
| 聚维酮 (K30) | 2.0 g |
| EDTA 二钠盐 | 0.02 g |
| 二水合磷酸二氢钠 | 0.05 g |
| 浓甘油 | 2.6 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.3 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 10：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|---------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 单乙醇胺 | 0.5 g |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.037 g |
| 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.02 g |
| 二水合磷酸二氢钠 | 0.05 g |
| 浓甘油 | 2.4 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.0 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 11：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|---------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 乙二胺类 | 1.0 g |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g |
| 硬脂酸聚羟氧（40）酯 | 0.05 g |
| 浓甘油 | 2.2 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.5 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 12：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|--------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 二水合磷酸二氢钠 | 0.05 g |
| 浓甘油 | 2.6 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.0 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

制剂实施例 13：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|--------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨基乙磺酸 | 0.5 g |
| 浓甘油 | 2.2 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.8 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备可溶性水性滴眼剂。

制剂实施例 14：水性滴眼剂

| 组分 | 量 |
|------------------------------|---------|
| 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸钠 3/2 水合物 | 0.1 g |
| 氨基乙磺酸 | 1.0 g |
| 二水合磷酸二氢钠 | 0.05 g |
| 苯扎氯铵 | 0.005 g |
| 泰洛沙泊 | 0.2 g |
| 聚维酮（K30） | 1.0 g |
| EDTA 二钠盐 | 0.02 g |
| 浓甘油 | 2.0 g |
| 氢氧化钠 | 适量 |
| 纯水 | 适量 |
| 总量 | 100 mL |
| pH | 7.8 |

根据常用的方法，将上述组分混合以制备水性滴眼剂。

工业适用性

根据本发明可提供水性滴眼剂，其在眼内给药后可促进 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的眼内渗透性并且维持在前房水内的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸的炎症性

疾病治疗用的治疗有效浓度至少 24 小时，其特征在于有机氨或其盐可与包含作为活性剂的 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸或其药理学可接受的盐或其水合物的水性滴眼剂组合。

因此，本发明的水性滴眼剂可以每天给药一次的滴眼剂的形式有利地用于治疗睑炎、结膜炎、巩膜炎、术后炎症和葡萄膜炎等。