



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201417818 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：101140768

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/573 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(71)申請人：金健亞洲集團有限公司 (香港地區) GOLDEN HEALTH ASIA GROUP LIMITED
(HK)

香港

(72)發明人：吳智南 WU, ZHINAN (CN)；陳小堅 CHEN, XIAOJIAN (CN)；梁福堯 LIANG, FUYAO (CN)

(74)代理人：黃淑貞

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 16 頁

(54)名稱

曲安奈德眼用製劑及其製備方法

TRIAMCINOLONE ACETONIDE OPHTHALMIC PREPARATION AND PREPARATION METHOD THEREOF

(57)摘要

本發明涉及一種曲安奈德眼用製劑及其製備方法，該眼用製劑主要組分為曲安奈德 0.05~0.5%，氯化鈉 0.1~0.9%，羥丙基甲基纖維素 1.0~5.0%，聚山梨酯 80 0.05~0.2%，緩衝溶液適量和無菌純水，取已滅菌的曲安奈德和聚山梨酯 80 混勻，加適量無菌純水，製成混懸液，將氯化鈉、乙二胺四乙酸鈣鈉、苯扎溴銨、乙酸、乙酸钠、硼酸，加無菌純水適量溶解得溶液，然後將所得的混懸液和溶液混勻，100℃滅菌，滅菌後的溶液和羥丙基甲基纖維素溶液混勻，加無菌純水至液體體積的 90%；最後用無菌 NaOH 或 HCl 溶液調節 pH 值為 5~7，用無菌純水稀釋定容即得眼用製劑，該滴眼劑具有合適的黏度，生物利用度高，對眼部刺激性少等優點。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部份請勿填寫)

※申請案號：101140768

A61K31/573 (2006.01)

※申請日：101.11.02

※IPC 分類：A61K47/38 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

曲安奈德眼用製劑及其製備方法/ TRIAMCINOLONE ACETONIDE

OPHTHALMIC PREPARATION AND PREPARATION METHOD THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明涉及一種曲安奈德眼用製劑及其製備方法，該眼用製劑主要組分為曲安奈德 0.05~0.5%，氯化鈉 0.1~0.9%，羥丙基甲基纖維素 1.0~5.0%，聚山梨酯 80 0.05~0.2%，緩衝溶液適量和無菌純水，取已滅菌的曲安奈德和聚山梨酯 80 混勻，加適量無菌純水，製成混懸液，將氯化鈉、乙二胺四乙酸鈣鈉、苯扎溴銨、乙酸、乙酸钠、硼酸，加無菌純水適量溶解得溶液，然後將所得的混懸液和溶液混勻，100℃滅菌，滅菌後的溶液和羥丙基甲基纖維素溶液混勻，加無菌純水至液體體積的 90%；最後用無菌 NaOH 或 HCl 溶液調節 pH 值為 5~7，用無菌純水稀釋定容即得眼用製劑，該滴眼劑具有合適的黏度，生物利用度高，對眼部刺激性少等優點。

三、英文發明摘要：

A triamcinolone acetonide ophthalmic preparation and preparation method thereof. The main components of the preparation in percentage by weight are: 0.05% to 0.5% of triamcinolone acetonide, 0.1% to 0.9% of sodium chloride, 1.0% to 5.0% of hydroxypropyl methyl cellulose, 0.05% to 0.2% of polysorbate 80, and an appropriate amount of buffer solution and sterile purified water. The preparation can also comprise preservative and/or boric acid. The preparation method is as follows: sterilized triamcinolone acetonide and polysorbate 80 are mixed evenly, and an appropriate amount of sterile purified water is added to

produce a suspension; all components except hydroxypropyl methyl cellulose are added to sterile purified water to obtain a solution after an appropriate amount of dissolution; the produced suspension and solution are mixed evenly and sterilized, and then mixed evenly with a hydroxypropyl methyl cellulose solution; sterile purified water is added such that sterile purified water accounts for 90% of the liquid volume; pH value is adjusted; sterile purified water is used to dilute and fix the volume of the solution.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

produce a suspension; all components except hydroxypropyl methyl cellulose are added to sterile purified water to obtain a solution after an appropriate amount of dissolution; the produced suspension and solution are mixed evenly and sterilized, and then mixed evenly with a hydroxypropyl methyl cellulose solution; sterile purified water is added such that sterile purified water accounts for 90% of the liquid volume; pH value is adjusted; sterile purified water is used to dilute and fix the volume of the solution.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及一種眼用製劑，具體涉及一種治療眼科疾病的含有曲安奈德的眼用製劑，本發明還涉及該眼用製劑的製備方法。

【先前技術】

眼睛是人類心靈的窗戶，是極其敏感的器官。視力不僅關係著每一個人的學習、工作與生活，而且已成為現代社會及家庭特別關注的話題。據有關資料顯示，我國高發病率的眼科疾病主要是近視、沙眼、結膜炎、角膜炎、白內障、視網膜病變等，眼科藥物使用率已經達到32%，視疲勞人數達1.5億之多，在感覺器官藥品市場上佔據了70%以上的份額。來自美國的一份研究報告表明：在新製劑的帶動下，預計2010年的全球眼科用藥市場將達到150多億美元的規模。過去三年，我國眼科疾病兩周發病率為2.5%左右，每半個月，全國求醫的眼疾患者就有近300萬人次，隨著人口的增長、現代化工具的普及和老齡化社會的到來，感覺器官藥品市場有了長足發展。

眼科作為醫學中自然形成的獨立體系，治療藥物也具有一定的特殊性，在劑型方面，基礎性藥物主要由滴眼液和眼膏劑構成。有統計資料表明：截至目前，我國研究開發獲得生產批文的眼科藥物共有150多個品種，以主營管道進入醫院市場的藥物已近90多個，佔據了80%以上；SFDA頒發的生產批文已有1400多個，這些產品已成為眼科市場的中流砥柱。

曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)是一種長效腎上腺糖皮質激素，又稱去炎松、安縮松、康寧克通-A等，最初主要應用於呼吸道及皮膚系統的各種變態反應性疾病和風濕性、類風濕性關節炎等。自

20 世紀 80 年代應用於眼科，此後廣泛應用於玻璃體視網膜疾病。TA 作為激素的一類，其具有以下主要藥理作用：能抑制細胞免疫，減輕癌症及早期毛細血管的擴張，維持毛細血管的通透性，穩定血房水屏障；並且能夠限制纖維蛋白的滲出，抑制成纖維細胞分化、色素上皮細胞的增殖；同時，通過抑制血管外基質的轉換而誘導血管上皮細胞功能改變或死亡，或間接促進癌症細胞形成抗血管生成的刺激因數，並阻止巨噬細胞和肥大細胞的移行，抑制肝素、生長因數等，促血管形成相關因數的活性，從而防止新生血管的形成。由於曲安奈德的這些特性，臨床常採用曲安奈德玻璃體腔內注射，以控制視網膜、葡萄膜和視神經的炎症，抑制增生性玻璃體視網膜病變和視舊膜、脈絡膜、虹膜的新生血管形成，並治療各種病變所致的黃斑水腫。

增生性玻璃體視網膜病變(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是孔源性視網膜脫離復位手術失敗的主要原因，其發病機制是視網膜表面和玻璃體後面廣泛纖維增殖膜收縮、牽拉而引起的視網膜脫離。據臨床資料顯示，其發生率為 10%左右。黃斑水腫是眼科界公認的難治性疾病，是指眼底視網膜的對光線最敏感部位黃斑區發生炎性反應、液體滲入，形成水腫，造成視力嚴重下降。是視網膜中央靜脈阻塞、糖尿病視網膜病變、中心性漿液性脈絡膜視網膜病變、葡萄膜炎等多種眼病的眼部表現。通常由糖尿病、視網膜靜脈阻塞、葡萄膜炎、白內障人工晶體術後等原因引起，是引起視力減退的重要原因之一。曲安奈德為其主要的治療藥物。

通過專利文庫資料搜索，已有專利《曲安奈德和醋酸阿奈可他注射用製劑》，專利號為：CN200480026439.6，其公開可注射的曲安奈德或醋酸阿奈可他組合物，這些組合物特別適用於注射到眼睛的後段中

來治療眼科疾病。專利《用於眼部的局部治療、並優選包括有曲安奈德及透明質酸的組合物》，專利號 CN200580002777.0，提供了組合物及使用所述組合物的方法，用於注射至人或動物眼部的後節。所述組合物包括溶解性較差的治療劑的小顆粒，所述顆粒促進治療劑在眼部視網膜色素上皮形成較濃的治療劑區域。所述顆粒通過將治療劑與眼用聚合物成分結合而形成。所述顆粒的尺寸小於約 3000 奈米，並且在某些情況下，小於約 200 奈米。組合物的一個實例包括尺寸小於約 3000 奈米的曲安奈德及透明質酸的顆粒。這些發明專利的製劑給藥方法均為注射眼後節。

本發明基於曲安奈德這樣的臨床用途，提供一種可局部給藥的眼用製劑，該眼用製劑具有合適的黏度，生物利用度高，刺激性少等特點，可用於治療眼部疾病及病症如增生性玻璃體視網膜病變、黃斑水腫等。

【發明內容】

本發明的目的是提供一種含有曲安奈德的滴眼劑組方，該滴眼劑具有合適的黏度，生物利用度高，對眼部刺激性少等優點。

本發明含曲安奈德的滴眼劑主要組成為：

- (a) 曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA) 0.05~0.5%
- (b) 氯化鈉(Sodium chloride;NaCl) 0.1~0.9%
- (c) 羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC) 1.0~5.0%
- (d) 聚山梨酯 80(polysorbate 80) 0.05~0.2%
- (e) 乙酸/乙酸鈉緩衝適量，餘量為無菌純水。

本發明含曲安奈德的滴眼劑較佳之主要組成為：

- (a) 曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA) 0.1~0.2%

(b)氯化鈉(Sodium chloride;NaCl) 0.4~0.5%

(c)羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC) 2.0~3.0%

(d)聚山梨酯 80(polysorbate 80) 0.1~0.12%

(e)乙酸/乙酸鈉緩衝適量，餘量為無菌純水。

該滴眼液的PH值為 4.5 ± 0.5 。

本發明滴眼劑中的活性成分為曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)，曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)成分在本發明滴眼劑中約佔0.05~0.5%，而以量0.1~0.2%為較佳。

除了活性成分外，本發明滴眼劑中還含有氯化鈉(Sodium chloride;NaCl)作為離子性補強劑，為使滴眼劑具有約250~350mOsm的重量摩爾滲透壓，本發明的滴眼劑中，氯化鈉(Sodium chloride;NaCl)的合適用量為0.1~0.9%，而以0.4~0.5%為較佳。

本發明選用羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC)作為調節滴眼劑黏度的非離子聚合物，其用量佔滴眼劑總量的1.0~5.0%。用量以2.0~3.0%為較佳，這個濃度可以保證滴眼劑的黏度達到約5.0cPa·s左右，可以使滴眼劑達到更好的療效。

聚山梨酯 80(polysorbate 80)作為本發明的非離子表面活性劑，其用量為0.05~0.2%，以0.1~0.12%為較佳。

本發明的滴眼劑中還可以包括有防腐劑，所述的防腐劑可以是苯扎溴銨(Benzalkonium Bromide)、苯扎氯銨(Benzalkonium Chloride)或乙二銨四乙酸二鈉、乙二銨四乙酸鈣鈉，或其他眼用防腐劑，以及以上防腐劑的組合。例如：選擇苯扎溴銨的適宜濃度為0.001~0.1%，以0.01~0.02%為較佳。

本發明的製劑中還含有0.1~1.5%的硼酸。

本發明滴眼劑的 pH 值為 5~7，最佳為 6 ± 0.5 。pH 值可以通過 NaOH/HCl 進行調節，並以緩衝溶液進行緩衝，用於本方明的滴眼劑的緩衝溶液為乙酸/乙酸鈉組合。本發明乙酸的濃度為 0.02~0.08%，乙酸鈉的濃度為 0.015~0.06%。

本發明製劑中的活性成分曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)在水中極微溶解，可以使用球磨、微流化和聲處理分級等技術對其進行粉碎，從而使其細微性範圍 $\leq 10\mu\text{m}$ ，可以避免對眼部造成刺激或不適。

本發明的滴眼劑中，除上述所包括含量的活性成分和輔助製劑外，剩餘部分用無菌純水補足到 100%。

本發明還包括含曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)的滴眼液的製備方法如下：

(1)取配比量並已滅菌(180°C下 2 小時)的曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)和聚山梨酯 80(polysorbate 80)混勻，加適量無菌純水，製成混懸液。

(2)取配比量的氯化鈉(Sodium chloride;NaCl)、乙二胺四乙酸鈣鈉、苯扎溴銨、乙酸、乙酸鈉、硼酸，加無菌純水適量溶解。

(3)取配比量的羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC)，加無菌純水適量，加熱溶解。

(4)將(1)與(2)混勻，100°C滅菌，再與(3)混勻，加無菌純水至需要體積的 90%。

(5)檢測懸浮液的 pH 值，根據需要，用無菌 NaOH 或 HCl 溶液調節 pH 值為 5~7，用無菌純水稀釋至制定體積即得。

本發明的優點在於該滴眼劑具有合適的黏度，生物利用度高，對眼部刺激性少，可以直接用於眼部等優點。

【實施方式】

下面通過實施例對本發明做進一步詳細說明，這些實施例僅用來說明本發明，並不限制本發明的範圍。

實施例 1

曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA) 10g

氯化鈉(Sodium chloride;NaCl) 40g

羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC) 200g

聚山梨酯 80(polysorbate 80) 10g

乙酸 4.5g

乙酸鈉 4.2g

乙二胺四乙酸鈣鈉 1g

硼酸 60g

苯扎溴銨 1g

無菌純水 至 10000ml

製成 1000 瓶

(1) 取已滅菌 (180℃ 下 2 小時) 的曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)10g 和聚山梨酯 80(polysorbate 80) 10g 混勻，加無菌純水 800ml，製成混懸液 a；

(2) 取氯化鈉(Sodium chloride;NaCl)40g、乙二胺四乙酸鈣鈉 1g、苯扎溴銨 1g、乙酸 4.5g、乙酸鈉 4.2g、硼酸 60g 混合在一起，加無菌純水 3500ml 溶解得溶液 b；

(3) 取羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC) 200g，加入無菌純水 4000ml 中，加熱溶解得溶液 c；

(4)將a與b混勻，100℃滅菌，再與c混勻，加無菌純水至9000ml；

(5)根據需要，用無菌NaOH或HCl溶液調節pH值為5~7，最後用無菌純水稀釋至10000ml，分裝到1000個小瓶，得到產品。

實施例2

曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA) 30g

氯化鈉(Sodium chloride;NaCl) 65g

羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC) 400g

聚山梨酯80(polysorbate 80) 20g

乙酸 7g

乙酸鈉 5g

乙二醇四乙酸鈣鈉 1g

硼酸 80g

苯扎溴銨 1g

無菌純水 至10000ml

製成 1000瓶

製備方法同實施例1。

實施例3

曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA) 20g

氯化鈉(Sodium chloride;NaCl) 50g

羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC) 300g

聚山梨酯80(polysorbate 80) 12g

乙酸 4g

乙酸鈉 3.9g

乙二胺四乙酸鈣鈉	1g
硼酸	60g
苯扎溴銨	1g
無菌純水	至 10000ml

製成 1000 瓶

製備方法同實施例 1。

實施例 4

曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)	10g
氯化鈉(Sodium chloride;NaCl)	43g
羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC)	200g
聚山梨酯 80(polysorbate 80)	5g
乙酸	4g
乙酸钠	3.9g
乙二胺四乙酸鈣鈉	1g
硼酸	60g
苯扎溴銨	1g
無菌純水	至 10000ml

製成 1000 瓶

製備方法同實施例 1。

實施例 5

曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)	10g
氯化鈉(Sodium chloride;NaCl)	43g

羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC)	200g
聚山梨酯 80(polysorbate 80)	5g
乙酸	2g
乙酸鈉	1.9g
乙二醇四乙酸鈣鈉	1g
硼酸	60g
苯扎溴銨	1g
無菌純水	至 10000ml

製成 1000 瓶

製備方法同實施例 1。

實驗例 1 局部用藥刺激性試驗

實驗動物：新西蘭兔，體重 2.5kg 左右，雌雄各半。

1. 本發明滴眼劑單次給藥對家兔眼刺激性試驗

選用體重為 2.0~2.5kg 家兔 8 隻，分為 2 組，即本發明滴眼劑組及空白對照組，每組 4 隻。試驗前 24 小時內對家兔雙眼進行檢查，有眼睛刺激症狀、角膜缺陷和結膜損傷的動物不能用於試驗。每組每隻家兔左、右側雙眼均給藥。本發明滴眼劑組動物左、右眼滴入受試藥滴眼劑各 0.1ml，然後輕合眼瞼 10 秒；空白對照組每隻家兔左、右眼滴入注射用生理鹽水各 0.1ml。給藥後 1、2、4、24、48 和 72 小時用裂隙對家兔眼部進行檢查，觀察角膜、虹膜有無異常；結膜有無充血、水腫等現象。

結果顯示：單次給藥，家兔均未見眼結膜、角膜、眼瞼有充血、水腫等現象，表明本發明滴眼劑單次給藥，對兔眼未見有刺激性反應。

2. 本發明滴眼劑多次給藥對家兔眼刺激性試驗

選用體重為 2.0~2.5kg 家兔 8 隻，分為 2 組，即本發明滴眼劑組及空白對照組，每組 4 隻。試驗前 24 小時內對家兔雙眼進行檢查，有眼睛刺激症狀、角膜缺陷和結膜損傷的動物不能用於試驗。每組每隻家兔左、右側雙眼均給藥。本發明滴眼劑組動物左、右眼滴入受試藥各 0.1ml，然後輕合眼瞼 10 秒；空白對照組每隻家兔左、右眼滴入注射用生理鹽水各 0.1ml。每天給藥 4 次，連續給藥 14 天。每天給藥前以及最後一次給藥後 1、2、4、24、48 和 72 小時用裂隙對家兔眼部進行檢查，觀察角膜、虹膜有無異常；結膜有無充血、水腫等現象。

結果顯示：多次給予本發明滴眼劑進行滴眼未見有刺激性反應，說明其臨床用藥方法安全。

實驗例 2 對大白兔細菌性眼結膜炎與角膜炎的治療作用實驗動物：新西蘭兔，體重 2.5kg 左右，雌雄各半。

細菌培養：金黃色葡萄球菌、肺炎球菌均由中山醫科大學實驗教學中心提供。於實驗前 3 天將上述細菌接種於瓊脂培養基上，37℃ 培養 18h 後，再取適量細菌接種于普通液體培養基內，37℃ 繼續培養 24 小時，實驗前用生理鹽水稀釋菌液到一定濃度，備用。

動物模型及給藥方法：參照文獻方法建立兔細菌性結膜炎和角膜炎模型。向大白兔眼滴入金黃色葡萄球菌、肺炎球菌各 3×10^6 CFU·ml⁻¹，細菌滴入量均為 30 μ l/眼，連續滴 2 滴。5 天後取大白兔眼分泌物作細菌培養，並編號記錄，將細菌感染結果為陽性的大白兔隨機分為 3 組，每組感染細菌的兔眼數不少於 10 隻眼，分別給予本發明滴眼劑(試驗組)與鹽酸左氧氟沙星滴眼液(對照組)，每日 4 次，每次 2 滴，連續 7 天，停藥後繼續觀察 5 天，空白組不給予任何藥液。

觀察指標與結果：於給藥第 5、第 7 天、停藥後第 3 天取兔眼分泌物進行塗驗和細菌培養鑒定，由此計算細菌清除率，清除率=清除率/感染眼數。本發明滴眼劑對兔眼細菌感染的清除效果與鹽酸左氧氟沙星滴眼液相當，經統計學分析(檢驗)，結果顯示試驗組和陽性對照組的總清除率無統計學差異。

表 1 本發明滴眼劑對兔結膜細菌感染的清除作用

組別	細菌	感染眼數	給藥第 5 天		給藥第 7 天		停藥第 3 天		治癒率 (%)
			清除株	清除率 (%)	清除株	清除率 (%)	清除株	清除率 (%)	
空白組	金葡萄菌	10	0	0	0	0	0	0	0
	肺炎球菌	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性組	金葡萄菌	15	9	60.0	13	86.7	13	86.7	86.7
	肺炎球菌	16	8	50.0	14	87.5	14	87.5	87.5
實驗組	金葡萄菌	16	12	75.0	14	87.5	14	87.5	87.5
	肺炎球菌	18	14	77.8	16	88.9	16	88.9	88.9

表 2 本發明滴眼劑對兔角膜細菌感染的清除作用

組別	細菌	感染眼數	給藥第 5 天		給藥第 7 天		停藥第 3 天		治癒率 (%)
			清除株	清除率 (%)	清除株	清除率 (%)	清除株	清除率 (%)	
空白組	金葡萄菌	10	0	0	0	0	0	0	0
	肺炎球菌	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性組	金葡萄菌	16	9	56.2	15	87.5	15	87.5	87.5
	肺炎球菌	14	8	57.1	13	92.8	13	92.8	92.8
實驗組	金葡萄菌	18	13	72.2	16	88.9	16	88.9	88.9
	肺炎球菌	18	14	77.8	16	88.9	16	88.9	88.9

七、申請專利範圍：

1. 一種曲安奈德眼用製劑，其中該眼用製劑主要組成的重量百分含量為：曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA) 0.05~0.5% 氯化鈉(Sodium chloride;NaCl)0.1~0.9% 羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC)1.0~5.0% 聚山梨酯 80(polysorbate 80)0.05~0.2% 緩衝溶液適量餘量為無菌純水。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的一種曲安奈德眼用製劑，其中主要組分的重量百分含量最佳為：

曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA) 0.1~0.2%

氯化鈉(Sodium chloride;NaCl) 0.4~0.5%

羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose;HPMC) 2.0~3.0%

聚山梨酯 80(polysorbate 80) 0.1~0.12%

緩衝溶液適量

餘量為無菌純水。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的一種曲安奈德眼用製劑，其中該眼用製劑還含有防腐劑。

4. 如申請專利範圍第 1 項或第 3 項所述的曲安奈德眼用製劑，其中該防腐劑為苯扎溴銨(Benzalkonium Bromide)、苯扎氯銨(Benzalkonium Chloride)、乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸鈣鈉或其他眼用防腐劑，以及這幾種防腐劑的組合。

5. 如申請專利範圍第 3 項所述的曲安奈德眼用製劑，其中該防腐劑苯扎溴銨(Benzalkonium Bromide)，其濃度為 0.001~0.1%，以 0.01~0.02%為較佳。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述的曲安奈德眼用製劑，其中該眼用

製劑還含有 0.1~1.5%的硼酸。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述的曲安奈德眼用製劑，其中該眼用製劑的 pH 值為 5~7，最佳為 6 ± 0.5 ，pH 通過 NaOH/HCl 調節，以緩衝溶液進行緩衝。

8. 如申請專利範圍第 1 項或第 7 項所述的曲安奈德眼用製劑，其中該緩衝溶液為乙酸/乙酸鈉組合，乙酸的濃度為 0.02~0.08%，乙酸鈉的濃度為 0.015~0.06%。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述的曲安奈德眼用製劑，其中該曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)使用球磨、微流化和聲處理分級方法進行粉碎，其細微性小於等於 10 μm 。

10. 一種用於製備權利要求 1 所述曲安奈德眼用製劑的方法，其步驟如下：

(1)取上述配比量並已滅菌的曲安奈德(triamcinolone acetonide;TA)和聚山梨酯 80(polysorbate 80)混勻，加適量無菌純水，製成混懸液 a；

(2)取配比量的氯化鈉(Sodium chloride;NaCl)、乙二胺四乙酸鈣鈉、苯扎溴銨、乙酸、乙酸鈉、硼酸，加無菌純水適量溶解得溶液 b；

(3)取配比量的羥丙基甲基纖維素(hydroxypropyl methyl cellulose; HPMC)，加無菌純水適量，加熱溶解得溶液 c；

(4)將 a 與 b 混勻，100°C 滅菌，再與 c 混勻，加無菌純水至需要體積的 90%；

(5)檢測懸浮液的 pH 值，用無菌 NaOH 或 HCl 溶液調節 pH 值為 5~7，用無菌純水稀釋至制定體積即得。