202444342

(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 202444342 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：113110490 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 21 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/192 (2006.01)* *A61K47/12 (2006.01)*
A61K47/18 (2006.01) *A61K9/08 (2006.01)*
A61P27/10 (2006.01)

(30)優先權：2023/03/24 日本 2023-047797

(71)申請人：日商坪田實驗室股份有限公司 (日本) TSUBOTA LABORATORY, INC. (JP)
日本
日商樂敦製藥股份有限公司 (日本) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：西本明功 NISHIMOTO, AKINORI (JP) ；織谷利香 ORITANI, RIKA (JP)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 13 頁

(54)名稱

水性組成物

(57)摘要

本發明係關於一種水性組成物，其含有（A）4-苯丁酸或其酯或其等之藥理學上所容許之鹽、及（B）螯合劑。

無

202444942

【發明摘要】

【中文發明名稱】　水性組成物

【英文發明名稱】　無

【中文】

本發明係關於一種水性組成物，其含有（A）4-苯丁酸或其酯或其等之藥理學上所容許之鹽、及（B）螯合劑。

【英文】

無

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　水性組成物

【英文發明名稱】　無

【技術領域】

【0001】　本發明係關於一種水性組成物。

【先前技術】

【0002】　已知4-苯丁酸鈉於體內代謝為苯乙酸，並與麩胺酸結合而排泄至尿中，從而將4-苯丁酸鈉用於尿素循環異常症之治療藥（非專利文獻1）。最近，對4-苯丁酸鈉有助於預防或治療近視或老花等眼部疾病有所報告（例如專利文獻1及2）。

先前技術文獻

專利文獻

【0003】　專利文獻1：國際公開第2018/164113號

專利文獻2：國際公開第2020/129965號

非專利文獻

【0004】　非專利文獻1：Buphenyl（註冊商標）錠 500 mg Buphenyl（註冊商標）顆粒 94% 附件

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0005】　以4-苯丁酸鈉為有效成分之尿素循環異常症之治療藥以適於經口投予之錠劑及顆粒劑之形式進行市售。另一方面，要求滴眼劑等水性組成物具

有一定之保存效能，但與含有4-苯丁酸鈉之液劑之保存效能相關之見解完全未有報告。本發明之目的在於提供一種含有4-苯丁酸鈉並且保存效能優異之水性組成物。

[解決課題之技術手段]

【0006】 本發明人等為解決上述課題進行了深入研究，結果發現，藉由向含有4-苯丁酸鈉之水性組成物中摻合作為螯合劑之乙二胺四乙酸二鈉，意外地將水性組成物之保存效能協同地增強。本發明係基於該見解，提供以下各發明。

【0007】 [1]

一種水性組成物，其含有（A）4-苯丁酸或其酯或其等之藥理學上所容許之鹽、及（B）螯合劑。

[2]

如[1]所記載之水性組成物，其含有相對於（A）成分之總含量1質量份為0.0002～1200質量份之（B）成分。

[3]

如[1]或[2]所記載之水性組成物，其進而含有（C）緩衝劑。

[4]

如[1]至[3]之任一項所記載之水性組成物，其pH為5.0以上9.0以下。

[發明之效果]

【0008】 根據本發明，能夠提供一種含有4-苯丁酸鈉並且保存效能優異之水性組成物。

【圖式簡單說明】

無

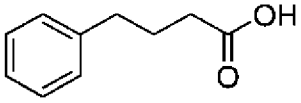
【實施方式】

【0009】 以下，對本發明之實施方式進行詳細說明。但是，本發明並非限定於以下實施方式。

【0010】 本實施方式之水性組成物含有（A）4-苯丁酸或其酯或其等之藥理學上所容許之鹽（亦簡記為「（A）成分」）。

【0011】 [（A）成分]

4-苯丁酸係亦稱為4-PBA，且由以下之式所表示之公知之化合物。



【0012】 關於4-苯丁酸之酯，例如可例舉藉由4-苯丁酸之羧基與碳數1～6之一元醇進行脫水縮合而形成之酯。作為具體例，可例舉：甲酯、乙酯、正丙酯、異丙酯、正丁酯、異丁酯、第二丁酯、第三丁酯、正戊酯、正己酯。其中，較佳為甲酯、乙酯、正丙酯、異丙酯。

【0013】 4-苯丁酸之鹽及4-苯丁酸之酯之鹽並無特別限制，只要為藥理學上所容許者即可。作為具體例，可例舉：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽等金屬鹽；銨鹽等無機鹽；三乙胺鹽、胍鹽等有機胺鹽等。其中，較佳為鈉鹽、鉀鹽，更佳為鈉鹽。

【0014】 4-苯丁酸或其酯或其等之藥理學上所容許之鹽可為無溶劑合物，亦可為溶劑合物（例如水合物）。

【0015】 本實施方式之水性組成物中之（A）成分之含量並無特別限定，可根據其他摻合成分之種類及含量、製劑形態等進行適當設定。作為（A）成分之含量，就更顯著地發揮由本發明產生之效果之觀點而言，以本實施方式之水性組成物之總量為基準，較佳為0.01～6 w/v%，更佳為0.025～5 w/v%，進而較佳為0.05～4 w/v%，尤佳為0.1～3 w/v%。

【0016】 [（B）成分]

本實施方式之水性組成物進而含有（B）螯合劑（亦簡記為「（B）成分」）。螯合劑並無特別限制，只要為醫藥上、藥理學上（製藥上）或生理學上所容許者即可。

【0017】 作為螯合劑，例如可例舉：乙二胺二乙酸（EDDA）、乙二胺三乙酸、乙二胺四乙酸（edetic acid）（EDTA）、N-(2-羥乙基)乙二胺三乙酸（HEDTA）、二乙三胺五乙酸（DTPA）、檸檬酸、葡萄糖酸、及該等之鹽等。作為該等之鹽，例如可例舉：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽等金屬鹽。

【0018】 作為螯合劑，較佳為乙二胺四乙酸或其鹽，更佳為乙二胺四乙酸之鈉鹽，進而較佳為乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸四鈉，尤佳為乙二胺四乙酸二鈉。

【0019】 本實施方式之水性組成物中之（B）成分之含量並無特別限定，可根據（B）成分之種類、其他摻合成分之種類及含量、水性組成物之用途及製劑形態等進行適當設定。作為（B）成分之含量，就藉由與（A）成分組合而協同地發揮保存效能之觀點而言，以水性組成物之總量為基準，較佳為0.001～12 w/v%，更佳為0.003～8 w/v%，進而較佳為0.006～4 w/v%，尤佳為0.01～2 w/v%。

【0020】 本實施方式之水性組成物中之（B）成分相對於（A）成分之含有比率並無特別限定，可根據（A）成分及（B）成分之種類、其他摻合成分之種類及含量、水性組成物之用途以及製劑形態等進行適當設定。作為（B）成分相對於（A）成分之含有比率，就更協同地發揮保存效能之觀點而言，相對於本實施方式之水性組成物中所含之（A）成分之總含量1質量份，較佳為0.0002～1200質量份，更佳為0.0006～320質量份，進而較佳為0.0015～80質量份，尤佳為0.003～20質量份。

【0021】 [（C）成分]

本實施方式之水性組成物較佳為進而含有（C）緩衝劑（亦簡記為「（C）成

分」)。藉由使水性組成物進而含有（C）成分，可更顯著地發揮由本發明產生之效果。作為緩衝劑，包括無機緩衝劑及有機緩衝劑，並無特別限制，只要為醫藥上、藥理學上（製藥上）或生理學上所容許者即可。

【0022】 無機緩衝劑係源自無機酸之緩衝劑。作為無機緩衝劑，例如可例舉：硼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑、碳酸緩衝劑等。

【0023】 作為硼酸緩衝劑，可例舉硼酸或其鹽（硼酸鹼金屬鹽、硼酸鹼土金屬鹽等）。作為磷酸緩衝劑，可例舉磷酸或其鹽（磷酸鹼金屬鹽、磷酸鹼土金屬鹽等）。作為碳酸緩衝劑，可例舉碳酸或其鹽（碳酸鹼金屬鹽、碳酸鹼土金屬鹽等）。又，亦可使用硼酸鹽或磷酸鹽之水合物作為硼酸緩衝劑或磷酸緩衝劑。作為更具體之例，可例示：作為硼酸緩衝劑之硼酸或其鹽（硼酸鈉、四硼酸鉀、偏硼酸鉀、硼酸銨、硼砂等）；作為磷酸緩衝劑之磷酸或其鹽（磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸三鈉、磷酸三鉀、磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣等）；作為碳酸緩衝劑之碳酸或其鹽（碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸氫鉀、碳酸鎂等）等。

【0024】 有機緩衝劑係源自有機酸或有機鹼之緩衝劑。作為有機緩衝劑，例如可例舉：乙酸緩衝劑、三羥甲基胺基甲烷（Tris）緩衝劑、ε-胺基己酸（Epsilon-aminocaproic acid）緩衝劑、AMPD緩衝劑等。

【0025】 作為乙酸緩衝劑，可例舉乙酸或其鹽（乙酸鹼金屬鹽、乙酸鹼土金屬鹽等）。又，亦可使用乙酸鹽之水合物作為乙酸緩衝劑。作為更具體之例，可例示：作為乙酸緩衝劑之乙酸或其鹽（乙酸銨、乙酸鉀、乙酸鈣、乙酸鈉等）等。作為三羥甲基胺基甲烷緩衝劑，例如可例舉胺丁三醇（Trometamol）或其鹽（胺丁三醇鹽酸鹽等）。作為ε-胺基己酸緩衝劑，例如可例舉ε-胺基己酸或其鹽。作為AMPD緩衝劑，例如可例舉2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇或其鹽。

【0026】 作為緩衝劑，就更顯著地發揮由本發明產生之效果之觀點而言，

較佳為硼酸緩衝劑（例如硼酸與硼砂之組合等）、磷酸緩衝劑（例如磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉之組合等）、三羥甲基胺基甲烷緩衝劑（例如胺丁三醇），更佳為硼酸緩衝劑，進而較佳為硼酸及其鹽，進而更佳為硼酸與硼砂之組合。

【0027】 緩衝劑可使用市售者。緩衝劑可單獨使用1種，或亦可組合2種以上而使用。

【0028】 本實施方式之水性組成物中之（C）成分之含量並無特別限定，可根據（C）成分之種類、其他摻合成分之種類及含量、水性組成物之用途以及製劑形態等進行適當設定。作為（C）成分之含量，就更顯著地發揮由本發明產生之效果之觀點而言，以水性組成物之總量為基準，較佳為0.05～5.0 w/v%，更佳為0.08～4.5 w/v%，進而較佳為0.1～4.0 w/v%，尤佳為0.3～3.5 w/v%。

【0029】 本實施方式之水性組成物中之（C）成分相對於（A）成分之含有比率並無特別限定，可根據（A）成分及（C）成分之種類、其他摻合成分之種類及含量、水性組成物之用途以及製劑形態等進行適當設定。作為（C）成分相對於（A）成分之含有比率，就更顯著地發揮由本發明產生之效果之觀點而言，相對於本實施方式之水性組成物中所含之（A）成分之總含量1質量份，較佳為0.008～500質量份，更佳為0.02～180質量份，進而較佳為0.03～80質量份，尤佳為0.1～35質量份。

【0030】 本實施方式之水性組成物亦可除含有上述成分以外，還組合地適量含有選自各種藥理活性成分及生理活性成分中之成分，只要處於不損及本發明之效果之範圍內即可。該成分並無特別限制，例如可例舉：抗過敏劑、抗組織胺劑、消炎劑、類固醇劑、解充血劑、眼肌調節藥劑、維生素類、胺基酸類、收斂劑等。

【0031】 本實施方式之水性組成物中，亦可根據其用途及製劑形態，依照常規方法適當選擇各種添加物，併用1種或1種以上並使其等適量含有，只要處於

不損及本發明之效果之範圍內即可。作為此種添加物，例如可例舉：載體、pH調節劑、界面活性劑、香料或清涼劑、增黏劑、穩定劑、防腐劑、等張劑等。

【0032】 本實施方式之水性組成物之pH並無特別限定，只要處於醫藥上、藥理學上（製藥上）或生理學上所容許之範圍內即可，就更顯著地發揮由本發明產生之效果之觀點而言，水性組成物之pH較佳為9.0以下，更佳為8.5以下，進而較佳為8.0以下。又，就4-苯丁酸或其酯或其等之藥理學上所容許之鹽之穩定性更加提昇之觀點而言，水性組成物之pH較佳為5.0以上，更佳為5.5以上，進而較佳為6.0以上。

【0033】 本實施方式之水性組成物可視需要調節為生物體所容許之範圍內之滲透壓比。適當之滲透壓比可根據水性組成物之用途、製劑形態、使用方法等進行適當設定，例如可設為0.4～5.0。滲透壓比係基於日本藥典第十八修訂版，設為試樣之滲透壓相對於286 mOsm（0.9 w/v%氯化鈉水溶液之滲透壓）之比，滲透壓參考日本藥典記載之滲透壓測定法（凝固點降低法）進行測定。再者，關於滲透壓比測定用標準溶液（0.9 w/v%氯化鈉水溶液），可將氯化鈉（日本藥典標準試劑）於500～650℃乾燥40～50分鐘後，於乾燥器（矽膠）中放置冷卻，準確稱量該氯化鈉0.900 g，並使其溶解於純化水中準確地製備為100 mL，或者可使用市售之滲透壓比測定用標準溶液（0.9 w/v%氯化鈉水溶液）。

【0034】 本實施方式之水性組成物之黏度並無特別限定，只要處於醫藥上、藥理學上（製藥上）或生理學上所容許之範圍內即可。作為本實施方式之水性組成物之黏度，例如利用旋轉黏度計（TV-20型黏度計，東機產業公司製造，轉子；1°34'×R24）測定所得之於20℃之黏度可為1～10000 mPa·s。

【0035】 本實施方式之水性組成物例如可藉由以所需含量添加及混合（A）成分、（B）成分、及視需要添加之其他含有成分來製備。具體而言，例如可藉由利用純化水使上述成分溶解或懸浮，並利用過濾殺菌等進行殺菌處理來

製備。

【0036】 本實施方式之水性組成物於為眼科組成物之情形時，例如可用作滴眼劑（亦稱為滴眼液或滴眼藥；又，滴眼劑中包括可在佩戴隱形眼鏡時滴眼之滴眼劑）、人工淚液、洗眼劑（亦稱為洗眼液或洗眼藥；又，洗眼劑中包括可在佩戴隱形眼鏡時洗眼之洗眼劑）。再者，「隱形眼鏡」包括硬性隱形眼鏡、軟性隱形眼鏡（包含離子性及非離子性兩者，且包含聚矽氧水凝膠隱形眼鏡及非聚矽氧水凝膠隱形眼鏡兩者）。

【0037】 本實施方式之水性組成物由於含有4-苯丁酸鈉作為有效成分，因此可適宜地用作近視之預防劑、抑制劑或治療劑。又，本實施方式之水性組成物由於含有4-苯丁酸鈉作為有效成分，因此亦可適宜地用作老花之預防劑、抑制劑或治療劑。

【0038】 就能夠更顯著地發揮由本發明產生之效果之情況而言，本實施方式之水性組成物較佳為眼科組成物，更佳為滴眼劑（包括可在佩戴隱形眼鏡時滴眼之滴眼劑）。於本實施方式之水性組成物為滴眼劑之情形時，作為其用法、用量，並無特別限定，只要為發揮效果、副作用少之用法、用量即可，例如於成人（15歲以上）及7歲以上之兒童之情形時，可例示如下方法：1天1～6次，且1次滴1～3滴地使用。

【0039】 本實施方式之水性組成物可收容於任意容器中而提供。關於收容本實施方式之水性組成物之容器，並無特別限制，例如可為玻璃製，又，亦可為塑膠製。較佳為塑膠製。作為塑膠，例如可例舉：聚乙烯、聚丙烯、環狀烯烴共聚物、及該等之2種以上之混合物等聚烯烴樹脂、聚對苯二甲酸乙二酯、聚對苯二甲酸丁二酯、聚萘二甲酸乙二酯、及該等之2種以上之混合物等聚酯樹脂。作為容器之材質，就更進一步提高本發明之效果之觀點而言，更佳為聚烯烴樹脂。塑膠中例如亦可包含聚碳酸酯、(甲基)丙烯酸系聚合物、聚苯乙烯（PS）、及聚

芳酯（polyarylate）等其他聚合物。又，塑膠中亦可包含穩定劑、改質劑、著色劑、紫外線吸收劑、金屬氧化物、氧吸收劑、抗菌劑、塑化劑、玻璃纖維等添加劑。又，收容本實施方式之水性組成物之容器亦可使用苯乙烯系熱塑性彈性體、苯乙烯-丁二烯系熱塑性彈性體等彈性體。收容本實施方式之水性組成物之容器可為能夠視認容器內部之透明容器，亦可為難以視認容器內部之不透明容器。較佳為透明容器。此處，「透明容器」包括無色透明容器及有色透明容器兩者。

【0040】 收容本實施方式之水性組成物之容器中亦可安裝噴嘴。關於噴嘴之材質，並無特別限制，例如可為玻璃製，又，亦可為塑膠製。較佳為塑膠製。作為塑膠，例如可例舉：聚乙烯、聚丙烯、環狀烯烴共聚物、及該等之2種以上之混合物等聚烯烴樹脂、聚對苯二甲酸乙二酯、聚對苯二甲酸丁二酯、聚萘二甲酸乙二酯、及該等之2種以上之混合物等聚酯樹脂。作為噴嘴之材質，就更進一步提高本發明之效果之觀點而言，更佳為聚烯烴樹脂。塑膠中例如亦可包含聚碳酸酯、(甲基)丙烯酸系聚合物、聚苯乙烯（PS）、及聚芳酯等其他聚合物。又，塑膠中亦可包含穩定劑、改質劑、著色劑、紫外線吸收劑、金屬氧化物、氧吸收劑、抗菌劑、塑化劑、玻璃纖維等添加劑。又，安裝於收容本實施方式之水性組成物之容器中之噴嘴亦可使用聚矽氧。

【0041】 容器之形狀及容量並無特別限定，只要根據用途適當設定即可。又，容器可為收容複數次使用量之水性組成物之容器（多劑量型容器），亦可為收容單次使用量之水性組成物之容器（單一劑量型容器）。

【0042】 於容器為多劑量型容器之情形時，例如容量可為1.5～7.5 mL、2.0～6.0 mL、或2.5～5.0 mL。又，於容器為單一劑量型容器之情形時，例如容量可為0.1～1.0 mL、0.2～0.9 mL、或0.3～0.8 mL。

【0043】 本實施方式之水性組成物亦可以容器裝之水性組成物之形式提供。又，本發明亦可理解為容器中收容有本發明之水性組成物之醫藥品（滴眼劑

等眼科用製品）。

實施例

【0044】 以下，基於試驗例對本發明進行具體說明，但本發明並非限定於該等。又，只要無特別記載，表中之各成分之單位為w/v%。

【0045】 [試驗例1：保存效能試驗]

利用常規方法製備表1所示之各水性組成物，並利用0.2 μm之膜濾器進行過濾殺菌。表1中之各成分之單位為w/v%。其後，基於日本藥典第十八修訂版，實施各水性組成物之保存效能試驗。將綠膿桿菌（Pseudomonas aeruginosa）接種於大豆-酪蛋白-消化物斜面培養基之表面，並於30～35℃，培養24小時。用白金耳無菌地採集培養菌體，使其懸浮於適量之殺菌生理食鹽水中，製備含有約1×10^7 CFU/mL之生菌之細菌懸浮液。再者，細菌懸浮液之生菌數係另外進行培養並測定。繼而，向15 mL之離心管（PET）中各填充10 mL之所製備之各水性組成物。於該等各水性組成物中，以生菌數（最終濃度）為約5×10^5 CFU/mL之方式接種細菌懸浮液，並充分攪拌而製成試樣。將包含菌之試樣於20～25℃保存7天。其後，將包含菌之試樣調整為適合計數之濃度，依照瓊脂傾注法回收菌，並於大豆-酪蛋白-消化物瓊脂培養基中，於30～35℃培養2～3天後，對所觀察到之菌落數進行計數，藉此求出生菌數。將剛接種後之生菌數與保存7天後之試樣中之生菌數進行比較，計算出菌數之減少量作為保存效能（Log Reduction）。將結果示於表1中。

【0046】 [表1]

成分名	比較例 1	比較例 2	比較例 3	實施例 1
4-苯丁酸鈉	0	0	2	2
硼酸	0.5	0.5	0.5	0.5
硼砂	0.025	0.025	0.025	0.025
乙二胺四乙酸二鈉	0	0.03	0	0.03
鹽酸/氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量
合計	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.5	7.5	7.5	7.5
保存效能（Log Reduction）	1.3	1.7	2.9	＞4.7

【0047】 可確認：於含有4-苯丁酸鈉及乙二胺四乙酸二鈉之水性組成物中，接種之菌減少至未達檢測極限，保存效能（Log Reduction）之值大於4.7（實施例1）。於不含有4-苯丁酸鈉之水性組成物中，藉由摻合乙二胺四乙酸二鈉，保存效能（Log Reduction）之增加量僅為0.4（比較例1及2之比較）。另一方面，於含有4-苯丁酸鈉之水性組成物中，藉由摻合乙二胺四乙酸二鈉，保存效能（Log Reduction）之增加量至少約為2（比較例3及實施例1之比較）。根據以上情況，可確認藉由組合4-苯丁酸鈉及乙二胺四乙酸二鈉，使保存效能協同地升高。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種水性組成物，其含有（A）4-苯丁酸或其酯或其等之藥理學上所容許之鹽、及（B）螯合劑。

【請求項2】如請求項1之水性組成物，其含有相對於（A）成分之總含量1質量份為0.0002～1200質量份之（B）成分。

【請求項3】如請求項1或2之水性組成物，其進而含有（C）緩衝劑。

【請求項4】如請求項1或2之水性組成物，其pH為5.0以上9.0以下。