



(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 201336527 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：102104183

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 04 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/08 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K31/335 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/10

美國

61/597,416

(71)申請人：愛爾康研究有限公司 (美國) ALCON RESEARCH, LTD. (US)

美國

(72)發明人：米道斯 大衛 L MEADOWS, DAVID L. (US)；凱特森 霍華德 A KETELSON, HOWARD ALLEN (US)；邱建興 CHIOU, JANG-SHING (US)；戴維斯 詹姆斯 W DAVIS, JAMES W. (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 37 頁

(54)名稱

具增強的穩定性之水性藥學組成物

AQUEOUS PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ENHANCED STABILITY

(57)摘要

本發明係一種包含離子化的治療劑、離子性組份和瓜兒膠的水性藥學組成物。瓜兒膠以一個足夠限制離子化的治療劑和離子性組份之間的交互作用之濃度存在於組成物中藉此賦予該組成物穩定性。該組成物較佳地為在或接近生理的 pH 值。該水性藥學組成物被發現作為水性的眼、耳或鼻用之組成物係特別是有用的。該藥學組成物因為其特性，特別適合作為眼用的組成物。



(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 201336527 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：102104183

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 04 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/08 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K31/335 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/10

美國

61/597,416

(71)申請人：愛爾康研究有限公司 (美國) ALCON RESEARCH, LTD. (US)

美國

(72)發明人：米道斯 大衛 L MEADOWS, DAVID L. (US)；凱特森 霍華德 A KETELSON, HOWARD ALLEN (US)；邱建興 CHIOU, JANG-SHING (US)；戴維斯 詹姆斯 W DAVIS, JAMES W. (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 37 頁

(54)名稱

具增強的穩定性之水性藥學組成物

AQUEOUS PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ENHANCED STABILITY

(57)摘要

本發明係一種包含離子化的治療劑、離子性組份和瓜兒膠的水性藥學組成物。瓜兒膠以一個足夠限制離子化的治療劑和離子性組份之間的交互作用之濃度存在於組成物中藉此賦予該組成物穩定性。該組成物較佳地為在或接近生理的 pH 值。該水性藥學組成物被發現作為水性的眼、耳或鼻用之組成物係特別是有用的。該藥學組成物因為其特性，特別適合作為眼用的組成物。

發明摘要

※ 申請案號：102104183

※ 申請日：2013.01.29

※IPC 分類：

A61K9/08 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K31/335 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

具增強的穩定性之水性藥學組成物

AQUEOUS PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ENHANCED
STABILITY**【中文】**

本發明係一種包含離子化的治療劑、離子性組份和瓜兒膠的水性藥學組成物。瓜兒膠以一個足夠限制離子化的治療劑和離子性組份之間的交互作用之濃度存在於組成物中藉此賦予該組成物穩定性。該組成物較佳地為在或接近生理的pH值。該水性藥學組成物被發現作為水性的眼、耳或鼻用之組成物係特別是有用的。該藥學組成物因為其特性，特別適合作為眼用的組成物。

【英文】

The present invention is an aqueous pharmaceutical composition that includes an ionized therapeutic agent, an ionic component and guar gum. The guar gum is present in the composition a concentration sufficient to limit interactions between the ionized therapeutic agent and the ionic component thereby imparting stability to the composition. The composition is preferably at or near physiologic pH. The aqueous pharmaceutical composition has been found particularly useful as an aqueous ophthalmic, otic or nasal composition. The pharmaceutical composition, due to its characteristics, is particularly suitable as an ophthalmic composition.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

具增強的穩定性之水性藥學組成物

AQUEOUS PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH
ENHANCED STABILITY

【技術領域】

發明領域

[0001]本發明是有關一種水性藥學組成物，其較佳地為在或接近生理的pH值，並且包含離子化的治療劑、離子成份和瓜兒膠，其中，瓜兒膠限制離子化的治療劑和離子組份之間的交互作用，從而(藉以)賦予組成物的穩定性。較特別的是，本發明是有關一種水性藥學組成物，較佳地為一種水性的眼睛、耳或鼻用組成物，其較佳地為在或接近生理的pH值，且其包含相對高濃度的離子化的治療劑、離子組份和瓜兒膠，其中，瓜兒膠限制離子化的治療劑和離子組份之間的交互作用，藉以賦予組成物的穩定性，且其中該組成物亦較佳地進一步包含助溶劑(solubizing agent)，諸如環糊精。

【先前技術】

發明背景

[0002]許多藥學組成物，特別是眼睛、耳或鼻用組成物被配製成水性組成物(即組成物以大量的水來配製)因為這

些組成物作為眼藥水、耳藥水、鼻的噴液、注射劑或類似物的輸送是特別所欲的，且水性組成物對於此輸送提供特別所欲的機制。

[0003]然而，水性組成物的一個缺點是許多治療劑在水中展現出相對低的溶解度。因此，許多水性組成物需要包含諸如界面活性劑、增溶劑或類似物以達到在水性組成物中治療劑所欲的濃度。然而，這些成份都有各自的缺點。其等在水中可能會相對地不穩定。其等可能會刺激眼睛組織以及其它的人類組織。此外，其等在穩定水性組成物內相對不可溶的治療劑上常顯得困難。另外，這些成份除了增加溶解度外，很少提供組成物任何附加利益。再者，這些成份中有許多必須使用相對高的濃度去達成所欲的溶解度的程度，結果可能會導致其它的問題，諸如水性組成物不為所欲的高滲透壓。

[0004]作為另一種選擇或除了使用相對高濃度的界面活性劑、增溶劑或其等之組合以溶解治療劑之外，水性組成物的pH值可以降低以增加治療劑的溶解度。然而，水性組成物的低pH值可能會是特別不為所欲的。一般而言，人類系統傾向對身體的水性組成物(例如：黏膜、淚液等等)維持一個特別的pH值。此對眼睛和淚液特別為真{尤其為是}，其隨著年紀和眼睛的健康狀況維持pH值約6.8到7.2。當相對低或高pH值的水性組成物施予至淚液時，可能導致數個不為所欲的影響。尤其是，在施予時，眼睛典型地很快開始流淚，企圖去恢復其天生的pH值。結果，對眼睛相

對高或低pH值的水性組成物的引進(導入)可能導致眼睛刺痛和灼熱感。

[0005]這些不為所欲的影響通常被引進至眼睛的組成物的本質增強。譬如，為了維持眼用組成物的低pH值，組成物必須典型地包含一或更多設計為維持此低pH值的緩衝液。當眼用組成物被引進眼睛，這些緩衝液通常增強流淚、眼睛所感受的灼熱和/或刺痛感。此緩衝能力，特別是在低pH值，對眼睛而言可能特別地難去克服，導致這些感覺持續一段不為所欲的時間。

[0006]作為另一種選擇或除了使用相對高濃度的界面活性劑、增溶劑或其等之組合，和/或降低pH值以增加治療劑溶解度之外，治療劑通常以使其等在水性組成物中離子化(即帶有電荷)的方式被提供以達成較大的溶解度。此增加溶解度的辦法亦遭受至少一種顯著的缺點。特別是，離子化的治療劑在水性組成物中可以和其它離子組份交互作用(例如：複合或排斥)且結果，不為所欲地改變組成物的動力學、穩定性或類似者。此可對保存組成物特別不利，其通常依賴帶電荷的防腐劑以保存組成物。

[0007]對於眼和/或鼻用組成物，被使用來治療過敏性結膜炎、過敏性鼻炎和潛在能幫助治療乾眼症的抗組織胺劑，被證明特別難溶解於水性溶液。舉例來說，奧洛他定(olopatadine)和依美斯汀(emedastine)在水性溶液中很難以提供相對高的濃度，並且甚至較難穩定在如此高的濃度。因為此等治療劑對於治療眼睛的發炎、發癢、發紅及類似

者是特別所欲的，並且在相對高的濃度是較有效用的，能夠溶解這些藥劑同時避免某些或全部前述的缺點將是特別所欲的。

[0008]鑒於上述事實，本發明係針對一種可以在水性組成物中提供治療劑所欲的溶解度和/或高濃度，同時避免與傳統溶解技術有關的一或多項缺點的藥學組成物。本發明另外地或替代地係針對一種提供相對高的穩定性和/或提供組成物在眼睛上之停留的藥學組成物。

【發明內容】

發明概要

[0009]本發明是針對水性藥學組成物，其較佳地是眼用組成物。該組成物包含離子化的治療劑、離子組份、瓜兒膠和水。瓜兒膠以一個足夠限制離子化的治療劑和離子組份之間的交互作用之濃度存在於組成物中，否則該交互作用將會降低組成物穩定性。如本文中所使用，否則離子的交互作用將會降低組成物穩定性意指無瓜兒膠時所會發生的離子的交互作用將會減少在組成物中離子化的治療劑和/或離子組份可測量的量。鑑於本文中所提供的實例，此等測量係被實行且將會被完全地瞭解。該組成物較佳地具有pH值為至少6.0，但不大於8.3。

[0010]該藥學組成物亦可以包含助溶劑，其較佳為環糊精。該離子化的治療劑較佳為抗組織胺劑，諸如奧洛他定(olopatadine)或依美斯汀(emedastine)，雖然非必須，除非另有陳述。該離子組份較佳為一種防腐劑，諸如：聚合性四

級銨化合物(polymeric quaternary ammonium compound)和氯化銨benzalkonium chloride (BAC)適合眼用組成物的保存。爲了眼睛的用途，該組成物較佳配置在點眼藥器內，具pH值6.4到大約7.9、具有滲透壓200到450或其等之任何組合。該組成物亦可包含硼酸鹽、多元醇或其等之組合。

[0011]本發明亦考量一種治療眼、鼻或耳的發炎的方法。根據該方法，本發明的組成物係局部地施用於人類的眼、耳、鼻，其中該組成物爲耳、眼或鼻用的組成物。於一較佳實施例中，局部地施用組成物的步驟包含將組成物眼藥水從點眼藥水器施予到眼睛。

發明之詳細說明

[0012]本發明是基於提供一種包含離子化的治療劑、離子組份和瓜兒膠的水性藥學組成物。該瓜兒膠以一個足夠限制離子化的治療劑和離子組份之間的交互作用的濃度存在於組成物中，藉此賦予組成物的穩定性。瓜兒膠亦可停留在眼睛上以賦予眼睛和緩的舒解和/或有助於治療劑在眼睛上的保留和滲透進入眼睛中。該組成物亦典型地包含硼酸鹽以助於瓜兒膠膠化。該組成物較佳地在或接近生理的pH值。該水性藥學組成物作爲水性的眼、耳或鼻用組成物被發現特別有用。該藥學組成物因爲其特質，作爲眼用組成物特別較佳。該組成物將典型地包含相對高濃度的離子化治療劑。該組成物亦較佳地進一步包含助溶劑諸如環糊精。

[0013]除非另有指示，所有組份的量以%(w/v)爲基礎表

示，且所有對於治療劑濃度的提及是指游離基的濃度。

[0014]該組成物典型地包含治療劑的治療量。該治療劑較佳地為被離子化的。該組成物的離子化治療劑在組成物中離子化，意指當治療劑溶解於組成物中時，將具有離子電荷。該電荷可以是負、正或其等之組合。該治療劑可在組成物中自我離子化或可作為處於鹽類形式暴露在組成物中時的結果而離子化。

[0015]組成物的治療劑亦可典型地在水中為相對不可溶的(即可具有相對低的溶解度)。對本發明而言，治療劑具有相對低的溶解度，意指該治療劑在水中展現出的溶解度少於0.01%，較典型是少於0.005%。如本文中所使用，在水中的溶解度是在25 °C 和大氣壓力下被決定，除非有另外特別的陳述。此等相對水不可溶的治療劑典型地為疏水性。因此，此等試劑可典型地具有大於0.3的log D，較典型地是大於0.8，更典型地是大於1.5且甚至可能大於2.7或甚至大於5.0。

[0016] 如本文中所使用，log D是治療劑的所有形態(離子化的加上未離子化的)在兩相的每一者內，辛醇相和水相，的濃度總合的比例。為了分配係數的測量，水相的pH值緩衝到7.4，致使pH值不會被化合物的引進而顯著地擾亂。在一種溶劑中該溶質不同形態的濃度總合對在其它溶劑中其各形態的濃度總合的比例取對數，稱為Log D

$$\log D_{\text{辛醇/水}} = \log ([\text{溶質}]_{\text{辛醇}} / ([\text{溶質}]_{\text{電解水}} + [\text{溶質}]_{\text{中性水}}))$$

[0017]本發明組成物的載劑相對於只有水，典型地展現

出增強的溶解治療劑的能力。如本文所使用，組成物的載劑與治療劑被移除或沒被加入該組成物之組成物相同。譬如：只包含0.5 w/v%奧洛他定 (olopatadine)、1 w/v% 賦形劑一、1 w/v% 賦形劑二、1 w/v% 賦形劑三和水的水性組成物，其載劑為只包含1 w/v% 賦形劑一、1 w/v% 賦形劑二、1 w/v% 賦形劑三和水的水性組成物。組成物的載劑可以典型地溶解的治療劑量以可以被溶於水的治療劑量的重量計算至少為110 %，較典型地至少為120 %，且更典型地至少為130%且甚至可能至少為150%。載劑和水能溶解的治療劑之量應在與本文中所討論的水中溶解度相同的情況下被決定。

[0018]較佳的治療劑是能減輕過敏性結膜炎、過敏性鼻炎或兩者的症狀的治療劑。較佳地，該等試劑在本發明的水性組成物中離子化且係典型地相對不可溶於水。抗組織胺劑是特別所欲的。合適的抗組織胺劑沒有限制地包含依美斯汀(emedastine)、奧洛他定 (olopatadine)、馬呖斯汀 (mapinastine)、依匹斯汀(epinastine)、左卡巴斯汀 (levocabastine)、氯雷他定 (loratadine)、地氯雷他定 (desloratadine)、酮替芬 (ketotifen)、氮卓斯汀 (azelastine)、西替利嗪 (cetirazine) 和非索非那丁 (fexofenadine)。一般而言，此等試劑將以如上述所討論的藥學上可接受的鹽類的形式加入。抗組織胺劑之藥學上可接受的鹽類之實例，包含：無機酸鹽，諸如：氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽和磷酸鹽；有機酸鹽，諸如：乙酸鹽、

馬來酸鹽、富馬酸鹽(例如：富馬酸氫鹽(difumarate))、酒石酸鹽和檸檬酸鹽；鹼金屬鹽，諸如：鈉鹽和鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如：鎂鹽和鈣鹽；金屬鹽，諸如：鋁鹽和鋅鹽；和有機胺加成鹽，諸如：三乙基胺加成鹽(亦被認知為氨丁三醇)、嗎啉加成鹽和六氫吡啶加成鹽。特別較佳的治療劑包含鹽酸奧洛他定、富馬酸氫依美斯汀或兩者。

[0019]奧洛他定是一已知的化合物，其可以依公開在美國專利第5,116,863號的方法被取得，其整體內容合併於本文中，以供本說明書中所有目的之參考。奧洛他定是一抗組織胺劑(亦是抗副交感神經的)且是肥大細胞安定劑。奧洛他定是一選擇性的組織胺H₁拮抗劑。本發明的組成物當包含奧洛他定時，含有至少0.1%，較典型地至少0.33%或0.55%，更典型地至少0.65%或0.67%，又更典型地至少0.7%，但典型地不會大於1.5%，較典型地不會大於1.0%，更典型地不會大於0.8%，可能不會大於0.75%且甚至可能不會大於0.72%或0.6%，此處如果奧洛他定作為鹽類被加入組成物中，奧洛他定的濃度典型地代表於游離基形式的奧洛他定之濃度。此等奧洛他定濃度的下限是特別重要的，因為已發現在水性眼用溶液中奧洛他定減少晚期過敏症狀的效能在奧洛他定濃度大於0.5 w/v %時開始顯示出改善作用，且在減少晚期過敏症狀上在奧洛他定濃度大約0.7 w/v %和更高時開始顯示出統計上顯著的改善作用(例如：至少0.65 w/v %，至少0.67 w/v %或至少0.68 w/v %)。具有優點的，對本發明的組成物而言，較低的濃度(例如：至少0.50 w/v

%、至少0.55 w/v %或至少0.60 w/v %)在減少晚期過敏症狀，可顯示顯著的改善作用且甚至可能是統計上顯著的改善作用。

[0020]使用在本發明的溶液組成物中的奧洛他定最佳形式是(Z)-11-(3-二甲基胺基次丙基)-6,11-二氫-二苯-[b,e]七元環醚-2-乙酸之氫氨酸鹽。當奧洛他定以此鹽類形式加入本發明的組成物中時，0.77 %鹽酸奧洛他定等同於0.7 %奧洛他定游離基，0.88%鹽酸奧洛他定等同於0.8 %奧洛他定游離基，以及0.99 %奧洛他定等同於0.9 %奧洛他定游離基。

[0021]當溶解到組成物中，奧洛他定典型地大體上完全地或完全地離子化。奧洛他定由於其羧酸官能基將會具有一個負電荷，且由於其三級胺官能基將會具有一個正電荷。

[0022]依美斯汀是一H1拮抗劑。本發明的組成物當包含依美斯汀時，含有依美斯汀至少0.01%，較典型地至少0.03%，甚至可能地至少0.05%，但典型地不會大於0.5%，較典型地不會大於0.3%，且甚至可能不會大於0.15%，此處如果依美斯汀作為鹽類(即，作為富馬酸氫依美斯汀)被加入組成物中，依美斯汀的濃度典型地代表於游離基形式的依美斯汀之濃度。

[0023]如本文中所使用，瓜兒膠指瓜兒膠本身和衍生自瓜兒膠的半乳甘露聚糖。如本文中所使用的，該用語“半乳甘露聚糖”指衍生自上述含有甘露糖或半乳糖部分(moiety)或兩者作為主要的結構組份的天然膠或近似天然或合成膠

的多醣類。本發明較佳的瓜兒膠是以直鏈(1-4)- β -D-呋喃甘露糖單元與 α -D-呋喃乳糖單元以(1-6)鍵結連結所製成的。對於較佳的瓜兒膠，D-乳糖對D-甘露糖的比例可變化，但一般將會是從約1:2到1:4。該瓜兒膠可以在非順式的羥基位置被取代。本發明瓜兒膠的非離子性取代之實例為羥丙基瓜兒膠，具有莫耳取代約0.4。莫耳取代從0.01至1.2(例如：約0.4)為較佳的。陽離子性、非離子性和陰離子性的瓜兒膠或其等之組合都可被使用。當強烈反應性的膠是所欲的時，瓜兒膠的陰離子取代可為特別較佳的。瓜兒膠典型地以約在0.01至約10 w/v %，較佳地在約0.05 w/v %至約2.0 w/v %，且最佳地在約0.1至約0.5 w/v %的濃度存在於本發明的組成物中。本發明較佳的瓜兒膠為瓜兒膠、羥丙基瓜兒膠和羥丙基瓜兒膠半乳甘露聚糖。天然的膠，諸如以在2010年2月5日申請之美國專利申請案公開第2010/0196415號，標題為“純化瓜兒膠的製程(Process for Purifying 瓜兒膠)”(其完整內容合併於本文中以供參考)提出的製程製作的瓜兒膠，其亦是較佳的瓜兒膠。

[0024]如本文中所使用，該用語“硼酸鹽”指所有藥學上適合的硼酸鹽形式，包含但不限於硼酸、有機硼酸鹽諸如苯基硼酸(boronic acid)以及鹼金屬硼酸鹽諸如硼酸鈉和硼酸鉀。使用在本發明的實施樣態中，硼酸是較佳的硼酸鹽。在眼用的調配物中硼酸鹽是常見的賦形劑，因其在近乎生理的pH值的弱緩衝能力，以及與廣範圍的藥劑和防腐劑有充份已知的安全性和相容性。硼酸鹽亦具有固有的抑

制細菌和抑制真菌的特性，且因此有助於組成物的保存。當包含硼酸鹽時，硼酸鹽典型地以約0.05至約2.0 w/v %，且較佳地約 0.1至1.5 w/v %的濃度存在。

[0025]本發明的離子組份可以幾乎是任何當溶於本發明的組成物中時展現出電荷的化學體。然而，在較佳的實施樣態中，離子組份為當溶於組成物時展現出電荷的防腐劑。防腐劑的實例包含但沒有限制：聚合性四級銨化合物、氯化銨（(BAC)）、聚六亞甲基雙胍(PHMB)、阿來西定（alexidine），其等之組合或類似物。在此等防腐劑之中，聚合性四級銨化合物、氯化銨或其等之組合是較佳的。

[0026]用於本發明組成物中的聚合性四級銨化合物係具有抗微生物的效用且是眼科上可接受者。此類型較佳的組份敘述在美國專利第3,931,319；4,027,020；4,407,791；4,525,346；4,836,986；5,037,647和5,300,287號和PCT申請案第WO 91/09523號(Dziabo等人)中。最佳的聚合性銨化合物為聚四銨鹽1，另外已知為POLYQUAD®或ONAMERM®，具有數量平均分子量在2,000到30,000之間。較佳地，數量平均分子量在3,000到14,000之間。

[0027]當聚合性四級銨化合物使用時，一般使用在本發明組成物中的量為大於組成物的約0.0001 w/v %，較典型地大於約0.0009 w/v %，且甚至更典型地大於約0.001 w/v %。此外，聚合性四級銨化合物一般使用在本發明組成物中的量為少於組成物的約0.03 w/v %，較典型地少於約0.005 w/v %，且甚至更典型地少於約0.003 w/v %。

[0028] 當氯化銨使用時，一般使用在本發明組成物中的量為大於組成物的約0.001 w/v %，較典型地大於約0.003 w/v %且甚至更典型地大於約0.007 w/v %。此外，聚合性四級銨化合物一般使用在本發明組成物中的量為少於組成物的約0.5 w/v %，較典型地少於約0.05 w/v %，且甚至更典型地少於約0.02 w/v %。

[0029] 本發明組成物亦較佳地包含助溶劑，較佳地為環糊精衍生物，且更佳地為 β -環糊精衍生物、 γ -環糊精衍生物或兩者，以助於溶解治療劑。 β -環糊精衍生物、 γ -環糊精衍生物或其等之組合典型地以至少0.5% w/v，較典型地至少1.0% w/v，且甚至可能至少1.3% w/v，但典型地不大於 6.0% w/v，典型地不大於4.2% w/v，且甚至可能不大於2.8% w/v的濃度存在於組成物中。

[0030] β -環糊精衍生物、 γ -環糊精衍生物或其等之組合在特定組成物中明確的量將典型地取決於所使用的衍生物之類型或類型之組合。一種特別所欲的 β -環糊精衍生物為羥烷基- β -環糊精，諸如羥丙基- β -環糊精(HP- β -CD)。一種特別所欲的 γ -環糊精衍生物為羥烷基- γ -環糊精，諸如羥丙基- γ -環糊精 (HP- γ -CD)。另一特別所欲的 β -環糊精衍生物為磺烷基醚- β -環糊精(SAE- β -CD)，特別是磺丁基醚- β -環糊精 (SBE- β -CD)。有考量到羥丙基- β -環糊精、羥丙基- γ -環糊精和/或磺烷基醚- β -環糊精衍生物之組合可被使用於單一組成物中，但使用三者中的單一一者作為唯一的或大體上是唯一的（即至少占環糊精組份重量的90%）環糊精衍生

物為典型地所欲的。

[0031]當HP- β -CD被使用為唯一的或大體上是唯一的 β -環糊精衍生物時，其典型地以至少0.5% w/v，較典型地至少1.0% w/v，且甚至更典型地至少1.3% w/v，但典型地不大於6.0% w/v，典型地不大於4.2% w/v，且典型地不大於2.7% w/v之濃度存在於組成物中。當HP- γ -CD被使用為唯一的或大體上是唯一的 γ -環糊精衍生物時，其典型地以至少0.5% w/v，較典型地至少1.0% w/v，且甚至更典型地至少1.3% w/v，但典型地不大於6.0% w/v，典型地不大於4.2% w/v，且典型地不大於2.7% w/v之濃度存在於組成物中。當SAE- β -CD被使用為唯一的或大體上是唯一的 β -環糊精衍生物時，其典型地以至少0.3% w/v，較典型地至少0.7% w/v，且甚至更典型地至少0.9% w/v，但典型地不大於3.4% w/v，典型地不大於1.9% w/v，且典型地不大於1.3% w/v之濃度存在於組成物中。

[0032]HP- β -CD係商業產品，且醫藥級的HP- β -CD可從不同的來源購買，譬如：從SIGMA ALDRICH，其法人總部在 St. Louis、Missouri 或 ASHLAND SPECIALTY INGREDIENTS，總部在Wayne、New Jersey。HP- γ -CD係商業產品，且醫藥級的HP- γ -CD可從不同的來源購買，譬如：從SIGMA ALDRICH，其法人總部在St. Louis、Missouri或ASHLAND SPECIALTY INGREDIENTS，總部在Wayne、New Jersey。SAE- β -CD可以基於美國專利第5,134,127和5,376,645號的教示被製造，其合併於本文中以供所有目的

之參考。然而，使用純化的SAE- β -CD一般而言是較佳的。純化的SAE- β -CD較佳地係依照美國專利第6,153,746和7,635,773的教示被製造。純化的SAE- β -CD係商業上可得自CyDex Pharmaceuticals, Inc., Lenexa, KS，其係以CAPTISOL®商標名表示。

[0033]關於本發明組成物中的 γ -環糊精衍生物及 β -環糊精衍生物，不為所欲的高濃度 γ -環糊精衍生物和/或 β -環糊精衍生物被發現會顯著妨害組成物的保存效能，特別是當氯化銨和/或聚合性四級銨化合物被使用作為保存劑時。因此，較低濃度的 γ -環糊精衍生物和/或 β -環糊精衍生物為典型所欲的。然而，有利的是 γ -環糊精衍生物和 β -環糊精衍生物溶解治療劑的能力被發現是非常強的，且相對低濃度的 γ -環糊精衍生物和/或 β -環糊精衍生物可在水性溶劑中溶解顯著濃度的治療劑。

[0034]本發明的調配物可包含一種或多種額外的賦形劑。一般使用於藥學調配物的賦形劑包含但不限於：緩和劑、張力劑、防腐劑、螯合劑、緩衝劑和界面活性劑。其它賦形劑包含助溶劑、穩定劑、增強舒適劑（comfort-enhancing agents）、聚合物、和緩劑(emollients)、pH值調節劑和/或潤滑劑。可使用於本發明調配物中之任何各式各樣的賦形劑包含水、水和可混溶於水的溶劑之混合物，諸如：包含0.5至5%無毒的水可溶性聚合物之植物油或礦物油；天然產物，諸如：褐藻膠、果膠、特拉加康斯樹膠、刺梧桐樹膠、三仙膠、紅藻膠、洋菜膠和阿拉伯膠；

澱粉類衍生物，諸如：醋酸澱粉和羥丙澱粉；以及其它合成性產物，諸如：聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮 (polyvinylpyrrolidone)、聚乙烯甲醚、聚乙烯氧化物和較佳地為經交聯的 (cross-linked) 聚丙烯酸以及該等產物的混合物。

[0035]使用於本發明實施樣態的緩和劑包含但不限於順式的二元醇 (cis diols)，諸如丙三醇、丙二醇及類似物；聚乙烯吡咯啉酮；聚乙烯氧化物；聚乙二醇和聚丙烯酸。特別較佳的緩和劑為丙二醇和聚乙二醇400。

[0036]適合的張力調節劑包含但不限於甘露醇、氯化鈉、丙三醇及類似物。適合的緩衝劑包含但不限於檸檬酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽及類似物、和胺醇，諸如2-胺基-2-甲基-1-丙醇(AMP)。適合的界面活性劑包含但不限於離子性及非離子性的界面活性劑(雖然非離子性的界面活性劑為較佳的)；RLM 100；POE 20 鯨蠟硬脂醚，諸如Procol® CS20；泊洛沙姆(poloxamer)，諸如Pluronic® F68；及嵌段共聚物，諸如以在2007年10月10日申請之美國專利申請案公開第2008/0138310號，標題為”眼用組成物中PEO-PBO嵌段共聚物的用途”(Use of PEO-PBO Block Copolymers in Ophthalmic Composition) (其完整內容合併於本文中以供參考)提出的聚(氧乙烯)-聚(氧丁烯)化合物。

[0037]本發明的調配物係眼科上適合施用於個體的眼睛。該用語“水性的”典型地表示一種水性的調配物，其中賦形劑以水的重量計算為>50%，較佳地>75%，且特別地

>90%。此等滴劑可由單一劑量的安瓿輸送，其較佳地可為無菌的，且因此使得調配物制菌的組份成為不必要的。替代地，滴劑可由多劑量瓶輸送，其較佳地可含一種當調配物輸送時能從調配物抽取任何防腐劑的裝置，此類的裝置於該技藝中係被熟知。

[0038]本發明調配物較佳地為等張的或輕微低張的，以對抗因蒸發和/或疾病所造成之任何的淚液高張。此可能需要張力劑以達致調配物的滲透壓到一個在或接近每公斤210-320毫滲透壓(mOsm/kg)的位準。本發明的調配物一般具有範圍在200至400或450 mOsm/kg的滲透壓，較佳地在範圍220-320 mOsm/kg內，且更佳地在範圍235-300 mOsm/kg內。該眼用調配物一般會調配為無菌的水性溶劑。

[0039]構成本發明調配物的成份之濃度被考量為可變化的。該項技藝領域中的通常知識者會知道濃度可隨著給定調配物中成份的添加、取代和/或減少而變化。

[0040]較佳的調配物係使用能維持調配物在pH值約5.5到約8.5，較典型地約6.0到8.3，且更典型地約6.4到約7.9的緩衝系統而製備。局部的調配物(特別是局部的眼用調配物，如上述所提)為較佳的，其具有大體上與該調配物將施用或施予之組織吻合的生理pH值。

[0041]本發明組成物在點眼藥器中被提供一般而言為較佳地，此點眼藥器被構形為可將該組成物作為眼藥水局部地施予到眼睛的角膜。

[0042]於一較佳的實施樣態中，本發明組成物為多劑量

的眼用組成物，其具有足夠的抗微生物活性，以使該組成物符合USP防腐劑效能需求，亦達到水性藥學組成物其它防腐劑效能的標準。

[0043]在美國及其它國家/地區中對於多劑量的眼用溶劑的防腐劑效能標準在下述的表格中提出：

防腐劑效能試驗(“PET”)準則
(微生物接種體隨著時間對數級數減少)

	細菌	真菌
USP 27	第 7 天減少 1 log (90%)，第 14 天減少 3 logs (99.9%)，且 14 天之後不會增加。	該組成物必須在整個試驗的期間顯示功效，其意指相較於初始的接種體，不會增加 0.5 logs 或更大。
日本	第 14 天減少 3 logs，且從 14 天到 28 天不會增加。	在第 14 至 28 天不會增加初始的計數。
Ph. Eur. A ¹	第 6 小時減少 2 logs (99%)，第 24 小時減少 3 logs，且 28 天之後，不會恢復。	第 7 天減少 2 logs (99%)，且此後不會增加。
Ph. Eur. B	在 24 小時減少 1 log，第 7 天減少 3 logs，且此後不會增加。	第 14 天減少 1 log (90%)，且此後不會增加。
FDA/ISO 14730	從初始的刺激到第 14 天減少 3 logs，且從再刺激時減少 3 logs。	在第 14 天不會增加到比初始之數值高，且經過 28 天不會增加到比第 14 天再刺激的計數高。

[0044]在歐洲藥典有兩種防腐劑效能準標“A”和“B”。

[0045]上述所識別的對於USP 27的標準大體上與USP先前的版本中提出之要求相同，特別是USP 24、USP 25和

USP 26。

優點及克服的問題

[0046]本發明的藥學組成物可提供相較於先前的藥學組成物多個優點的任一者或任何組合。作為一個主要的優點，瓜兒膠在硼酸鹽的存在下可限制帶電荷的離子化治療劑與另一種離子性組份(例如：帶電荷的防腐劑)的交互作用，藉此增強組成物的穩定性及特別是在組成物中離子性組份的穩定性。作為更進一步地額外的或替代的優點，該組成物可展現出治療劑增強的溶解度，其對於相對不可溶的治療劑係特別所欲的。常見的離子化治療劑，諸如來自鹽酸奧洛他定的奧洛他定及富馬酸氫依美斯汀的依美斯汀，展現出有協同性的溶解度，其不被理論束縛，相信是因當瓜兒膠及硼酸鹽兩者存在於組成物中時，由瓜兒膠/硼酸鹽複合物的修飾作用所引起的。進一步且不被理論束縛，相信當硼酸鹽和環糊精存在於組成物中時，相信瓜兒膠會與至少一部份的環糊精形成帶電荷之複合物，且此複合物相信係相對高濃度的治療劑之改善的穩定性之機制。作為又另一個額外的或替代的優點，瓜兒膠可提供對於眼睛的發炎病況，諸如乾眼症、過敏性結膜炎或其它眼部發炎幾乎即時和緩的舒解，其提供某種程度的早期舒解，其典型地在治療劑提供的舒解之後。作為又更進一步地額外的或替代的優點，瓜兒膠，因為其黏彈性質，可助於維持治療劑在眼睛的眼表面上一段較長的時間，藉此經由在眼睛上的停留潛在地能增強治療劑角膜的滲透能力和/或治療劑的

效能。結果，此可容許在組成物中使用較低濃度的治療劑而不會有治療劑效能任何顯著的減低。

[0047]申請人特別將所有引用之參考文獻的完整內容合併在此揭露中。進一步地，當一量、濃度或其它數值或參數被給定為不論是一個範圍、較佳的範圍，或者較高的較佳數值及較低的較佳數值之列表時，不管範圍是否分別地揭露，此被瞭解為特別地揭露所有以任何較高的範圍界限或較佳數值及任何較低的範圍界限或較佳數值的任何配對所形成的範圍。當一數字數值之範圍於本文中敘述時，除非另有陳述，此範圍意指包含其端點及所有在該範圍中的所有整數及小數。此非指發明的範疇限制於當定義範圍時所敘述之特定的數值。

[0048]本發明的其它實施樣態對在考量本說明書及實施本文中揭露的本發明將會對熟習此藝者是明顯的。所意欲的是本說明書及實施例被視為僅是例示性的，本發明真實的範疇及精神將被以下的申請專利範圍及其相等者指出。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0049]以下的表A提供適合用於本發明藥學組成物之例示性的較佳調配物之例示性的成份及該等成份所欲的重量/體積百分比之列表。應知下述的表A為例示性的，且某些成份可從表格中添加或移除，且某些成份的濃度可被改變，同時調配物可以保持在本發明的範疇之中，除非另有特別陳述。

成份	w/v 百分比
治療劑 (鹽酸奧洛他定或 富馬酸氫依美斯汀)	鹽酸奧洛他定 0.5 富馬酸氫依美斯汀 0.05
瓜兒膠	0.15
磷酸氫二鈉 (無水)	0.5
螯合劑(乙二胺四乙基二鈉 (Disodium EDTA))	0.005
硼酸鹽 (硼酸)	0.5
γ -環糊精衍生物及/或 β - 環糊精衍生物	SAE- β -CD 1.0 或 HP- β -CD 1.5 或 HP- γ -CD 1.5
多元醇(甘露醇)	0.3
多元醇(丙二醇)	1.0
張力劑(氯化鈉)	0.6
防腐劑	BAC 0.01 或 PQAM 0.0015
pH 值調節劑(NaOH 或 HCl)	足夠以達 pH 值=7.0
純水	Q.S. 100

表A

[0050] 已知表A中的重量/體積百分比可按照該等重量/體積百分比的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 90\%$ 或更多變化，且該等變異可特別使用於建立本發明組份的範圍。譬如，一 10% 重量/體積百分比的成份具有 $\pm 20\%$ 的變異意指該成份可具8到12 w/v %的重量/體積百分比範圍。

[0051] 下述的實施例係呈現以進一步地說明本發明挑選的實施樣態。顯示於實施例中的調配物係以在眼用藥學組成物領域中具通常技術之人所熟知的方法製備的。

實施例 1: 於天然瓜兒膠調配物中的奧洛他定

[0052] 此實驗顯示一種含有奧洛他定及天然瓜兒膠之和緩乾眼症/過敏的調配物之穩定性。三種標準型態的調配

物被製造且填充於ETO無菌的LDPE不透明的DropTainer® (ODT)瓶及透明的玻璃安瓿中。該等組成物列於表1-1中。在各種穩定性條件(室溫、40°C、50°C、60°C，冷凍/解凍，光箱)下，奧洛他定和天然瓜兒膠溶液A、B及C在第0、3、6、15週的穩定度研究之結果被監測。對於所有A、B及C三種溶液，奧洛他定和天然瓜兒膠15週穩定性研究結果及穩定性趨勢總結於表1-2、1-3。

表 1-1. 含奧洛他定及天然瓜兒膠的調配物組成物

調配物化學藥品	A w/v%	B w/v%	C w/v%
奧洛他定	0.111	0.111	0.111
純化的天然瓜兒膠	0.17	-	0.17
氯化銨(BAC)	0.01	0.01	0.01
氯化鈉	0.6	0.6	0.6
磷酸氫二鈉（無水）	0.5	0.5	0.5
硼酸	-	0.5	0.5
純水	QS	QS	QS
pH 值	7.0	7.0	7.0
滲透壓	311,311	366,365	390,388

表 1-2: 奧洛他定穩定性結果總結(%標示)

調配物	RT				40 °C			50 °C			60 °C		F/T		LC		
	初 始	3 週	6 週	15 週	3 週	6 週	15 週	3 週	6 週	15 週	3 週	6 週	3 週	6 週	3 週	6 週	15 週
A LDPE 瓶	108	106	106	107	107	106	107	106	108	110	105	108	106	106	106	106	106
B LDPE 瓶	100	99	99	99	99	99	100	100	100	104	101	102	99	99	99	97	99
C LDPE 瓶	106	105	104	106	106	106	108	107	108	110	107	108	105	105	106	105	106
A 安瓿	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	104	na	105	na	106	103
B 安瓿	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	98	na	98	na	99	97
C 安瓿	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	104	na	109	na	105	104

表 1-3: 氯化銨穩定性結果總結(%標示)

BAC (%)	RT				40 °C			50 °C			60 °C		F/T		LC		
	初 始	3 週	6 週	15 週	3 週	6 週	15 週	3 週	6 週	15 週	3 週	6 週	3 週	6 週	3 週	6 週	15 週
A LDPE 瓶	102	101	101	105	102	101	107	102	103	109	103	105	101	100	100	102	105
B LDPE 瓶	86	86	86	90	87	86	90	86	88	94	85	90	86	85	86	85	90
C LDPE 瓶	101	101	100	105	101	100	108	102	104	109	102	104	101	101	101	101	105
A 安瓿	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	71	na	95	na	94	73
B 安瓿	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	67	na	82	na	80	68
A 安瓿	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	78	na	100	na	94	80

[0053]如表1-3所顯示，調配物B (無天然瓜兒膠的調配物) 中損失10到15 % BAC。因此，天然瓜兒膠有助於調配物的穩定性。由調配物A和C之化學及物理的穩定性結果而來之結論如下：

化學的穩定性：

- 奧洛他定在二種容器中都呈現貯藏期限大於24個月。
- BAC在LDPE-ODT瓶中呈現貯藏期限大於24個月，但在在玻璃安瓿中少於24個月；

物理的穩定性：

- 黏性在高溫下(>50°C；對於二種容器)係不穩定的，因此較佳地貯存在避光的環境下。
- pH值及滲透壓係穩定的。對於二種容器，其等呈現貯藏期限大於24個月。
- 調配物的目視觀測試驗顯示整個試驗期間所有樣品都是清澈的。

[0054]該調配物證明係穩定的，且基於化學及物理的穩定性可呈現至2年的貯藏期限。

實施例 2:富馬酸氫依美斯汀於HP-瓜兒膠調配物中

[0055]此實驗顯示一種含有依美斯汀及HP-瓜兒膠之和緩乾眼症/過敏的調配物之穩定性。一種標準型態的調配物被製造且填充於ETO無菌透明的玻璃安瓿中。該組成物列於表2-1中。在各種穩定性條件(室溫40°C，冷凍/解凍，光

箱)下，於第0、3、6、13、26週的穩定度研究之結果被監測。依美斯汀和天然瓜兒膠26週穩定性研究結果及穩定性趨勢總結於下表2-2、2-3。

表 2-1: 含富馬酸氫依美斯汀及HP-瓜兒膠之調配物組成物

調配物化學藥品	(w/v%)
羥丙基瓜兒膠	0.17%
聚四釷鹽 1	0.001% + 10% xs
硼酸	0.7%
山梨糖醇	1.4%
PEG-400	0.4%
丙二醇	0.3%
氯化鉀	0.12%
氯化鈉	0.1%
AMP (Ultra)	0.57%
富馬酸氫依美斯汀	0.05%
氫氯酸	調整 pH 值至 7.9
氫氧化鈉	調整 pH 值至 7.9
純水	QS 至 100%

表 2-2: 貯存於室溫及40°C下26週的HP-瓜兒膠/富馬酸氫依美斯汀調配物的穩定性結果總結

	初始	室溫					40°C				
	週 0	週 2	週 4	週 6	週 13	週 26	週 2	週 4	週 6	週 13	週 26
聚四釷鹽 1(ppm)	9.9	10.2	10.1	10.2	9.7	9.6	10.0	10.0	10.2	8.0	5.3
依美斯汀 (%標示)	99	99	97	97	100	96	98	97	97	97	95
pH 值	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	7.8	7.7	7.7	7.7	7.7	7.8

滲透壓 (mOsm/kg)	291	292	288	289	288	289	289	290	290	286	291
黏性(cPs)	13	13	13	12	12	12	12	12	12	11	9

表 2-3:於冷凍/解凍條件下6週及光箱條件下13週的HP-瓜
兒膠/富馬酸氫依美斯汀調配物的穩定性結果總結

批次記錄 LN 14239:99-100	初始	冷凍/解凍				光箱			
	週 0	週 2	週 4	週 6	週 2	週 4	週 6	週 13	
聚四鉍鹽 1 (ppm)	9.9	10.02	10.4	10.2	9.9	9.9	9.7	9.0	
依美斯汀 (%標示)	99	98.28	97.5	98.5	95.5	91.0	87.6	75.7	
pH 值	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	
滲透壓 (mOsm/kg)	291	290	292	291	294	289	294	284	
黏性(cPs)	13	12.9	13.3	13.0	11.0	9.5	8.4	5.5	

[0056] 結論:

由化學及物理的穩定性結果而來之結論如下所述：

化學的穩定性：

- 富馬酸氫依美斯汀呈現貯藏期限大於24個月。
- PQ在避光(LI)的條件下呈現貯藏期限大於24個月(在室溫下(RT))；小於24個月(在高溫下)；

物理的穩定性：

- 黏性在高溫下(>40°C)係不穩定的，因此較佳地貯存在避光(LI)的環境下。
- pH值及滲透壓係穩定的。呈現的貯藏期限大於24個月。
- 調配物的目視觀測試驗顯示整個試驗期間所有樣品都是清澈的。

[0057]該調配物證明係穩定的，且基於在室溫下化學及物理的穩定性可呈現至2年的貯藏期限。

實施例 3

表3：含1.0%奧洛他定於0.17%天然瓜兒膠及1%至6%羥丙基-貝他(Beta)-環糊精(HPCD)的調配物組成物

調配物化學藥品	A w/v%	B w/v%	C w/v%	D w/v%	E w/v%
奧洛他定	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
HPCD	-	1.0	3.0	5.0	6.0
純化的瓜兒膠	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
山梨糖醇	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
硼酸鈉，十水合物	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硼酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
磷酸氫二鈉	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
檸檬酸鈉	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
氯化鈉	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
純水	QS	QS	QS	QS	QS
pH 值目標	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
實際的 pH 值	7.04	7.06	7.04	7.01	7.02
物理觀測	雲狀的沈澱物	雲狀的沈澱物	雲狀的沈澱物	清澈	清澈
物理觀測 a/f 1 st FT	-	-	-	清澈	清澈
pH 值 a/f 1 st FT	-	-	-	7.01	7.02
物理觀測 a/f 2 nd FT	-	-	-	清澈	清澈
pH 值 a/f 2 nd FT	-	-	-	6.99	6.98
物理觀測 a/f 3 rd FT- wkd 冷凍	-	-	-	清澈	清澈
pH 值 a/f a/f 3 rd FT- wkd 冷凍	-	-	-	7.00	7.02
物理觀測 a/f 4 th FT	-	-	-	清澈	清澈
物理觀測 a/f 5 th FT	-	-	-	清澈	清澈
pH 值 a/f a/f 5 th FT	-	-	-	7.04	7.03
物理觀測 a/f 6 th FT – 5 天冷凍	-	-	-	清澈	清澈

[0058] 結論：

- 對於該等特定的調配物，1%奧洛他定調配物沉澱出 HPCD 3%以下。
- 具0.17%天然瓜兒膠及近乎5%或更多的HPCD時，濃度1%的奧洛他定在近乎7的生理pH值下被溶解。
- 調配物（15528-81D及15528-81E）係清澈的，且該pH值在5次從-20°C至室溫循環冷凍/解凍後穩定在pH值7.0。

實施例 4

[0059] 表4:含0.5%及1.0%奧洛他定於0.17%天然瓜兒膠及1%至6%羥丙基-貝他(Beta)-環糊精(HPCD)的調配物組成物。此實驗藉由瓜兒膠及環糊精的組合使溶解度最佳化。

調配物化學藥品	A w/v%	B w/v%	C w/v%	D w/v%	E w/v%	F w/v%	G w/v%	H w/v%
奧洛他定	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5
HPCD	-	3.0	4.0	5.0	6.0	0.5	1.0	2.0
純化的瓜兒膠	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
山梨糖醇	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
硼酸鈉·十水合物	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硼酸	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
磷酸氫二鈉	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
檸檬酸鈉	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
氯化鈉	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
BAC	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
純水	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS
pH 值目標	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
實際的 pH 值	7.05	7.01	7.03	7.03	7.00	7.03	6.98	6.99
物理觀測 b/f FT	雲狀沈澱物	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈

物理觀測 a/f 1 st FT (冷凍解凍)	-	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈
pH 值 a/f 1 st FT	-	7.06	7.07	6.99	-	-	-	-
物理觀測 a/f 2 nd FT	-	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈
物理觀測 a/f 3 rd FT-	-	雲狀沈 澱物	清澈	清澈	清澈	雲狀沈 澱物	雲狀沈 澱物	清澈
pH 值 a/f 3 rd FT	-	7.05	7.06	6.99	7.04	7.08	7.03	7.02
物理觀測 a/f 4 th FT-5 天循環	-	雲狀沈 澱物	清澈	清澈	清澈	雲狀沈 澱物	雲狀沈 澱物	清澈

[0060] 結論：

- 0.5%及1%奧洛他定調配物在2nd或3rd冷凍-解凍循環後各自沉澱出近乎1%及3%以下的HPCD。
- 具0.17%天然瓜兒膠及在奧洛他定調配物中增加HPCD至在或高於近乎2%或4%時，溶解度在生理pH值7下增加至0.5%及1%。
- 調配物（C、D、E及H）係清澈的，且該pH值在4次從-20°C至室溫循環冷凍/解凍後穩定在pH值7.0。
- 在生理PH值7下，可與0.17%瓜兒膠一起溶解0.5%及0.6%奧洛他定的環糊精濃度分別為2%及4%環糊精。

實施例 5

[0061]表 5-1: 含0.7%奧洛他定於0.17%天然瓜兒膠及5.0%羥丙基-貝他(Beta)-環糊精(HPCD)的調配物組成物。此實驗顯示瓜兒膠/HPCD/BAC存在於0.7%奧洛他定調配物

中16週之穩定性。

調配物化學藥品	w/v%
奧洛他定	0.7
純化的瓜兒膠	0.17
HPCD	5
氯化銨	0.01
山梨糖醇	1
氯化鈉	0.1
硼酸鈉(十水合物)	0.5
檸檬酸鈉(二水合物)	0.35
磷酸氫二鈉 (無水)	0.1
硼酸	0.17
純水	QS
pH 值	7.0
滲透壓	298

表 5-2.具純化的瓜兒膠/HPCD FID 117941之AL04943A的
16週穩定性研究結果總結

具純化的瓜兒膠/HPCD -1 之奧洛他定- 16 週結果總結													
	RT				40 °C			50 °C			60°C	F/T	LC
	初 始	3 週	6 週	16 週	3 週	6 週	16 週	3 週	6 週	16 週	6 週	6 週	6 週
奧洛他定 (ppm)	6451	6475	6507	6405	6557	6513	6571	7040	6603	6912	6753	6484	6502
BAC (ppm)	85.9	83.5	83.9	84.4	83.6	83.9	86.0	84.7	85.6	89.7	87.5	83.6	84.0
pH 值	7.03	7.03	7.02	7.03	7.03	6.99	6.99	7.00	6.98	6.96	6.95	7.02	6.93

滲透壓 (mOsm/kg)	298	298	300	293	299	302	308	303	308	326	325	298	307
黏性(cPs)	7.81	8.01	8.01	8.09	7.86	7.83	7.91	7.69	7.51	7.46	6.82	8.03	7.59
重量損失 (%)	0.00	0.04	0.08	0.22	0.23	0.49	1.41	0.67	1.34	3.47	2.54	0.03	0.14
物理觀測	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈

[0062] 結論：

- 奧洛他定調配物中具5% HPCD及0.17%天然瓜兒膠之0.7%奧洛他定調配物在生理pH值7下，於室溫、40 °C、50 °C 16週後及於60 °C、光箱及3次冷凍-解凍(-18 °C到室溫)循環的條件下6週後為清澈的。
- 在16週穩定性研究期間，調配物在物理上(滲透壓、黏性、pH值、清澈度)及化學上(奧洛他定及BAC)係穩定的，其從此速成的研究能呈現2年貯藏期限之穩定性。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種水性藥學組成物，包含：
 - 一種離子化的治療劑；
 - 一種離子性組份；
 - 瓜兒膠，其在一個足以限制該離子化的治療劑及該離子性組份之間的交互作用之濃度，藉此賦予該組成物穩定性；及
 - 水；其中該組成物具有 pH 值至少 6.0，但不大於 8.3。
2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，更包含有一種助溶劑。
3. 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中該助溶劑係環糊精。
4. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該離子化的治療劑係一種抗組織胺劑。
5. 如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其中該抗組織胺劑係選自於由奧洛他定及依美斯汀構成的群組。
6. 如申請專利範圍第 5 項之藥學組成物，其中該奧洛他定係鹽酸奧洛他定，且該依美斯汀係富馬酸氫依美斯汀。
7. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該離子性組份係一種防腐劑。
8. 如申請專利範圍第 7 項之藥學組成物，其中該防腐劑係選自於由聚合性四級銨化合物及氯化銨構成的群組。

9. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該瓜兒膠係選自於由天然瓜兒膠及羥丙基瓜兒膠構成的群組。
10. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物被調配為一種適合局部施用於眼睛的眼用組成物。
11. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該組成物被配置於點眼藥器中，具有約 6.4 到約 7.9 的 pH 值，具有 200 到 450 的滲透壓或其任一組合。
12. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，更包含有硼酸鹽。
13. 如申請專利範圍第 12 項之藥學組成物，更包含有多元醇。
14. 一種水性藥學組成物，包含：
 - 一種離子化的治療劑，其中該離子化的治療劑係一種抗組織胺劑；
 - 一種離子性組份，其中該離子性組份包含選自於由聚合性四級銨化合物及氯化銨構成的群組之防腐劑；
 - 一種環糊精作為一種助溶劑；
 - 瓜兒膠，其在一個足以限制該離子化的治療劑及該離子性組份之間的交互作用之濃度，藉此賦予該組成物穩定性；及
 - 水；
 - 其中該組成物具有 pH 值至少 6.0，但不大於 8.3。
15. 如申請專利範圍第 14 項之藥學組成物，其中該瓜兒膠係選自於由天然瓜兒膠及羥丙基瓜兒膠構成的群組。

16. 如申請專利範圍第 15 項之藥學組成物，其中該藥學組成物被調配為一種適合局部施用於眼睛的眼用組成物，且其中該組成物被配置於點眼藥器中，具有約 6.4 到約 7.9 的 pH 值，具有 200 到 450 的滲透壓或其任一組合。
17. 如申請專利範圍第 16 項之藥學組成物，更包含有硼酸鹽及多元醇。
18. 一種治療眼、鼻或耳部發炎的方法，該方法包含：
局部地施用的如申請專利範圍第 1 項之組成物至人的眼睛、耳朵或鼻子，其中該組成物為耳、眼或鼻用的組成物。
19. 一種治療眼、鼻或耳部發炎的方法，該方法包含：
局部地施用的如申請專利範圍第 14 項之任一組成物至人的眼睛、耳朵或鼻子，其中該組成物為耳、眼或鼻用的組成物。
20. 如申請專利範圍第 19 項的方法，其中該藥學組成物被調配為一種適合局部施用於眼睛的眼用組成物，且其中該組成物被配置於點眼藥器中，具有約 6.4 到約 7.9 的 pH 值，具有 200 到 450 的滲透壓或其任一組合，且其中該組成物為眼用組成物，且局部施用該組成物的步驟包含從點眼藥器施予眼藥水至眼睛。