



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I833727 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：108101861

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61K31/454 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2018/01/18

歐洲專利局

18382021.6

(71)申請人：西班牙商 F A E S 製藥公司 (西班牙) FAES FARMA, S.A. (ES)

西班牙

(72)發明人：赫納多海洛 岡左龍 HERNANDEZ HERRERO, GONZALO (ES)；岡左龍葛洛汀薩 安娜 GONZALO GOROSTIZA, ANA (ES)；莫藍波拉圖娜 佩洛 MORAN POLADURA, PABLO (ES)；薩波昂絲 艾圖羅 ZAZPE ARCE, ARTURO (ES)；費納赫拿 涅韋斯 FERNANDEZ HERNANDO, NIEVES (ES)；岡左列葛西 坦尼亞 GONZALEZ GARCIA, TANIA (ES)；塔托塞德 帕洛瑪 TATO CERDEIRAS, PALOMA (ES)；奧特皮納 弗朗西科 OTERO ESPINAR, FRANCISCO JAVIER (ES)；費納費雷 安索 FERNANDEZ FERREIRO, ANXO (ES)；迪亞多姆 維多利亞 DIAZ TOME, VICTORIA (ES)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 103784462A

期刊 Uday B Kompella Recent advances in ophthalmic drug delivery
Ther Deliv. 1(3) 2010 September 1 435-456

網路文獻 Mark B. Abelson A Recipe for Better Patient Compliance
Review of ophthalmology PUBLISHED 2 APRIL 2014

期刊 SHYAMALA BHASKARAN Topical ocular drug delivery-Areview Indian
Journal of Pharmaceutical Sciences 67(4) 2005 404-408

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：6 共 58 頁

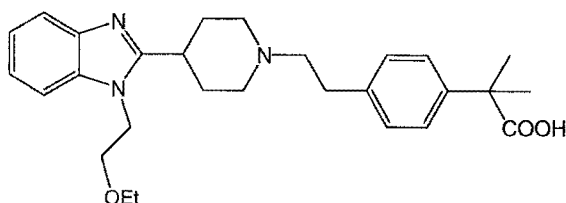
(54)名稱

供每日一次用之苯並咪唑化合物的眼用組成物

(57)摘要

本發明關於一種水性眼用醫藥組成物，其包含：

a) 至少 0.4% w/v 的下式之比拉斯汀(bilastine)



或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該比拉斯汀或其鹽或溶劑合物完全溶解在該醫藥組成物中；

b) 至少一種 β -環糊精；及

c) 至少一種醫藥上可接受的水溶性膠凝劑；

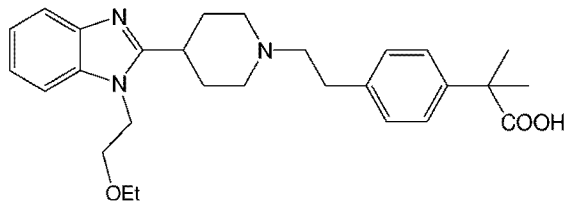
及其中該 pH 值範圍在 4 到 9 之間，

及關於其用於治療及/或預防容易藉由 H_1 組織胺受體媒介的病況(諸如過敏性病徵或疾病)之用途。

本發明關於過敏性結膜炎之治療及/或預防。

The invention relates to an aqueous ophthalmic pharmaceutical composition comprising:

a) at least 0.4% w/v of bilastine, of formula



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein the bilastine salt or solvate thereof is completely dissolved in the pharmaceutical composition;

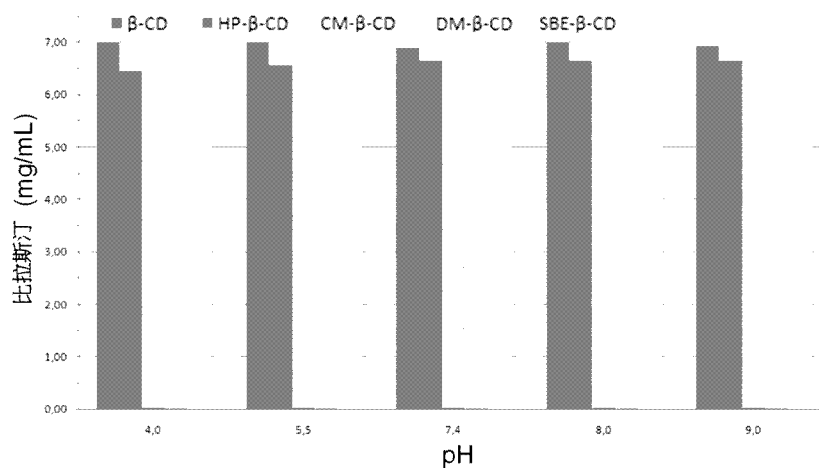
b) at least one β -cyclodextrin; and

c) at least one pharmaceutically acceptable water-soluble gelling agent;

and wherein the pH is comprised between 4 and 9.

and its use in the treatment and/or prevention of conditions mediated by H_1 histamine receptor, such as allergic disorders or diseases. The invention relates to the treatment and/or prevention of allergic conjunctivitis.

指定代表圖：



【圖 1】



I833727

【發明摘要】

【中文發明名稱】

供每日一次用之苯並咪唑化合物的眼用組成物

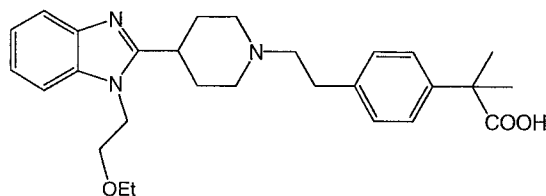
【英文發明名稱】

ONCE-DAILY OPHTHALMIC COMPOSITIONS OF
BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

【中文】

本發明關於一種水性眼用醫藥組成物，其包含：

a) 至少0.4% w/v的下式之比拉斯汀(bilastine)



或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該比拉斯汀或其鹽或溶劑合物完全溶解在該醫藥組成物中；

b) 至少一種 β -環糊精；及

c) 至少一種醫藥上可接受的水溶性膠凝劑；

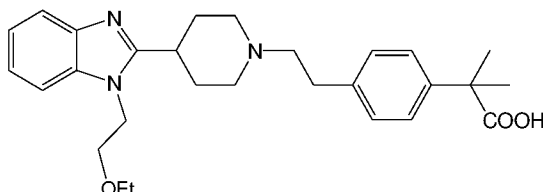
及其中該pH值範圍在4到9之間，

及關於其用於治療及/或預防容易藉由H₁組織胺受體媒介的病況(諸如過敏性病徵或疾病)之用途。本發明關於過敏性結膜炎之治療及/或預防。

【 英文 】

The invention relates to an aqueous ophthalmic pharmaceutical composition comprising:

- a) at least 0.4% w/v of bilastine, of formula



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein the bilastine salt or solvate thereof is completely dissolved in the pharmaceutical composition;

- b) at least one β -cyclodextrin; and

- c) at least one pharmaceutically acceptable water-soluble gelling agent;

and wherein the pH is comprised between 4 and 9.

and its use in the treatment and/or prevention of conditions mediated by H_1 histamine receptor, such as allergic disorders or diseases. The invention relates to the treatment and/or prevention of allergic conjunctivitis.

【指定代表圖】第(1)圖。

【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】

供每日一次用之苯並咪唑化合物的眼用組成物

【英文發明名稱】

ONCE-DAILY OPHTHALMIC COMPOSITIONS OF
BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

【技術領域】

本發明關於適合於每日一次給藥之包含高濃度的比拉斯汀(bilastine)之水性醫藥組成物 及彼等作為抗組織胺和抗過敏性眼用醫藥組成物之用途。

【先前技術】

人們早就知道，組織胺在過敏性疾病過敏型疾病(諸如過敏性鼻炎、結膜炎、鼻結膜炎、皮膚炎、蕁麻疹和氣喘)中起著非常重要的作用。作用在H₁-受體組織胺層級之抗組織胺化合物可用於治療該等病症。

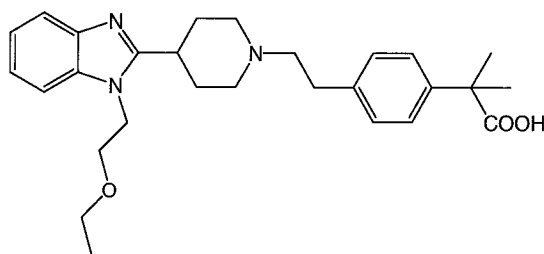
若過敏症狀主要是眼睛，則局部治療似乎優於全身性治療。局部藥劑是優越的，且比全身性藥劑更快起效(在幾分鐘內)且因此能夠容易地延緩過敏反應。在頭對頭比較中，利用結膜抗原攻擊模式的幾項研究證明了在治療過敏性結膜炎中局部藥劑優於全身性抗組織胺藥。口服抗組織胺藥除了眼睛外，還可緩解其他過敏症狀，但與局部眼

用藥劑相較，其產生作用較緩慢延遲。局部抗組織胺劑也具有比全身性抗組織胺更少的副作用，因為滲透結膜所需的劑量較低且來自局部使用的血清含量可忽略不計。

儘管目前可用之局部產品有治療過敏性結膜炎的功效，但是經歷不完全症狀緩解的患者可能受益於使用具有每日一次給藥的便利性而在一整天的過程中提供症狀緩解的產品。避免更頻繁的給藥對於患者來說更方便，因為每日一次給藥具有成本效益、有助於確保更好的患者順應性且更重要的是，代表他們的生活品質獲得改善。

文獻EP 0818454 A1和EP 0580541 A1揭示具有選擇性H₁抗組織胺活性且沒有心律失常作用之苯並咪唑化合物。專利申請案EP 3040334 A1亦揭示具有有效選擇性H₁抗組織胺活性、對中樞神經系統和心血管系統不具活性之苯並咪唑化合物。

具有上述性質之特定化合物為2-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯並咪唑-2-基]-1-哌啶基}乙基)苯基]-2-甲基丙酸，也稱為比拉斯汀，其具有式：



係由西班牙 Faes Farma 研製。比拉斯汀為沒有鎮靜副作用、沒有心毒性作用、和沒有肝臟代謝之H₁抗拮劑苯並

咪唑化合物。此外，比拉斯汀已被證明對過敏性鼻結膜炎和蕁麻疹之症狀性治療有效。

比拉斯汀係於1999年1月首先揭示，從此以後，許多包含抗組織胺劑的眼用溶液已被揭示且為市售的，例如EP 2709610 B1揭示一種局部眼用溶液，其含有高濃度之奧洛他定(olopatadine)，食品藥物管理局(FDA)最近批准了一種含0.77%奧洛他定鹽酸鹽的眼用溶液之新調配物。然而，先前技術中沒有單一可行的揭示提供適合於每日一次給藥的含有高濃度比拉斯汀之眼用醫藥組成物。

專利申請案WO 9413299 A1揭示1-(2-乙氧基乙基)-2-(4-甲基-1-高哌吡基)-苯並咪唑(另外稱為依美斯汀(emedastine))之眼用溶液。儘管結構上與比拉斯汀相似，但依美斯汀為包含鍵結至咪唑環之氮原子的乙氧基乙基鏈之苯並咪唑衍生物，依美斯汀之水溶性遠遠高於比拉斯汀，因而允許提供包含依美斯汀(濃度大約8 mg/mL)及與技術人員已知的常用賦形劑諸如EDTA、NaCl、羥丙基甲基纖維素(HPMC)和pH調整劑NaOH/HCl及參(羥甲基)胺基甲烷的眼用溶液。

先前技術中針對給藥比拉斯汀治療眼睛過敏症狀的唯一揭示均係指口服給藥比拉斯汀，凸顯出提供此分子的眼用溶液的困難。例如，Horak F, 等人，*Inflammation Research*, 2010,(59)391-398 或 J Bartra 等人，*J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 21, Suppl.3 : 24-33，只揭示比拉斯汀錠劑。

US 2007265247 揭示一種包含比拉斯汀之局部調配物。

WO 03089425 A1 揭示比拉斯汀可用於眼用溶液，但未能提供有關如何成功製備該溶液的任何技術細節。WO 2007047253 A2 揭示使用羥丁烯基環糊精增加抗真菌性唑化合物的水溶性之方法。WO 2009003199 A1 揭示用於鼻和眼組織的包含皮質類固醇、抗組織胺和磺酸烷基醚環糊精衍生物之水性溶液調配物。

當考慮到不僅沒有提供高濃度比拉斯汀之眼用醫藥組成的單一可能的先前技術揭示，而且就過敏徵兆和症狀之每日緩解而言，與比拉斯汀相比，先前技術明確指向使用奧洛他定(olopatadine)時，問題變得明顯。Beauregard C. 等人，2008年5月 ARVO 年會摘要甚至教示比拉斯汀與奧洛他定在活體內之抗組織胺效力或作用持續期間不相同。

因此，該項技術中需要提供一種適合於每日一次給藥的眼用溶液，其包括高濃度的該苯並咪唑化合物。

【發明內容】

本發明的發明人驚奇地發現：包含比拉斯汀之本發明眼用調配物在化合物之眼睛功效的持續期間方面意外地增加。當考慮到在涉及比拉斯汀和比較性抗組織胺化合物奧洛他定(olopatadine)和氮卓斯汀(azelastine)的臨床前研究中未觀察到該功效之增加時，這些發現尤其令人驚訝。本發明因此首次提供一種供每日一次用之包含比拉斯汀的眼用

調配物。

因此，在第一態樣中，本發明提供一種眼用醫藥組成物，其包含：

- a) 至少0.4% w/v的比拉斯汀(bilastine)，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該比拉斯汀或其鹽或溶劑合物完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；
- b) 至少一種選自由下列所組成之群組的 β -環糊精：烷基- β -環糊精、羥烷基 β -環糊精、羧烷基- β -環糊精、羰基- β -環糊精、磺酸烷基醚 β -環糊精及其混合物；及
- c) 至少一種醫藥上可接受的水溶性膠凝劑或其可接受的鹽，其係選自由下列所組成之群組：玻尿酸、結蘭膠(gellan gum)、瓜爾膠、刺槐豆膠、海藻酸、普維酮、 κ -鹿角菜苷、海藻酸鹽膠、聚葡萄糖、聚葡萄糖硫酸鹽、聚葡萄糖胺糖及其混合物；

及其中該組成物的pH值範圍在4到9之間，包括該範圍的下限和上限二者。

在第二態樣中本發明係指用作為藥劑之上述水性眼用醫藥組成物。

在第三態樣中，本發明係指用於治療及/或預防容易藉由H₁組織胺受體之拮抗作用而改善的病症或疾病之上述水性眼用醫藥組成物。

本發明之另一態樣係指上述水性眼用醫藥組成物及其他醫藥上可接受的載體、佐劑或媒液。

本發明之另一態樣係指上述水性眼用醫藥組成物於製造供用於治療及/或預防容易藉由H₁組織胺受體之拮抗作用而改善的病症或疾病之藥劑的用途。

本發明之另一態樣係指一種治療及/或預防容易藉由H₁組織胺受體之拮抗作用而改善的病症或疾病之方法，該方法包含將治療有效量的比拉斯汀以如上述所定義之水性眼用醫藥組成物給藥至需要該治療及/或預防的對象。

此等態樣及其較佳實施態樣另外也進一步描述於以下說明且定義於申請專利範圍中。

【圖式簡單說明】

圖1顯示超過6.5 mg/mL濃度之比拉斯汀溶液於9 % w/v的五種β-環糊精之存在下在不同pH介質中於t₀的穩定性。

圖2顯示超過6.5 mg/mL濃度之比拉斯汀溶液於9 % w/v的五種β-環糊精之存在下在不同pH介質中於t₁的穩定性。

圖3顯示包含0.4% w/v比拉斯汀和9% w/v HPB之本發明組成物的眼睛平均滯留時間(ART)。AH為玻尿酸鈉，GG為結蘭膠和MC為甲基纖維素。

圖4顯示本發明之眼用調配物在天竺鼠中對組織胺誘發之結膜炎的效應。

圖5顯示使用最小平方法(LS法)計算出以活性-媒液的平均眼睛發癢評分表示之治療差異，於結膜過敏原攻擊

(CAC[®])後的不同時間(分鐘)：(基線、16小時、8小時和15分鐘)測量三種比拉斯汀濃度(0.2% w/v比拉斯汀、0.4% w/v比拉斯汀和0.6% w/v比拉斯汀)的治療差異。

圖6顯示在CAC[®]後的不同時間(分鐘)：(基線、16小時、8小時和15分鐘)測量的平均眼睛發癢評分(0-4級)。

【實施方式】

本發明人已驚訝地發現：比拉斯汀與至少一種 β -環糊精和至少一種醫藥上可接受的水溶性膠凝劑或其可接受的鹽之組合，對於眼科應用為最佳的，顯示出在眼睛中的優異延長作用，其允許提供供每日一次用之包含比拉斯汀的眼用調配物。令人驚訝地，這些結果在臨床前試驗中是不可觀察到的，例如在關於臨床前和臨床研究的實施例中所示。因此，在第一態樣中，本發明提供一種眼用醫藥組成物，其包含：

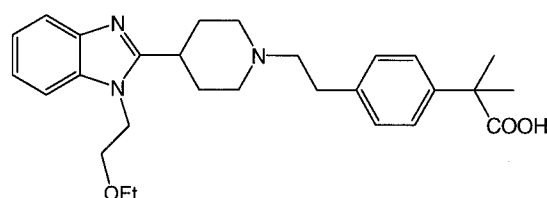
- a) 至少0.4% w/v的比拉斯汀，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該比拉斯汀或其鹽或溶劑合物完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；
- b) 至少一種選自由下列所組成之群組的 β -環糊精：
烷基- β -環糊精、羥烷基 β -環糊精、羧烷基- β -環糊精、羰基- β -環糊精、磺酸烷基醚 β -環糊精及其混合物；及
- c) 至少一種醫藥上可接受的水溶性膠凝劑或其可接受的鹽，其係選自由下列所組成之群組：玻尿酸

酸、結蘭膠、瓜爾膠、刺槐豆膠、海藻酸、普維酮、κ-鹿角菜苷、海藻酸鹽膠、聚葡萄糖、聚葡萄糖硫酸鹽、聚葡萄糖胺糖及其混合物；

及其中該組成物的 pH 值範圍在 4 到 9 之間，包括該範圍的下限和上限二者。

比拉斯汀

本發明之水性眼用醫藥組成物包含下式之比拉斯汀，



或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。此化合物為 2-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯並咪唑-2-基]-1-哌啶基}乙基)苯基]-2-甲基丙酸，也稱為比拉斯汀。比拉斯汀之合成已描述文獻 EP 0818454 A1、EP 0580541 A1 和 EP 3040334 A1 中。

比拉斯汀可呈鹽或溶劑合物形式，較佳是呈醫藥上可接受的鹽或溶劑合物的形式。

本發明也提供本文所述化合物之“鹽”。舉例來說，該等鹽可為酸加成鹽、鹼加成鹽或金屬鹽，且可利用熟習該項技術者已知的習知化學方法由含有鹼或酸部分的母體化合物合成。該等鹽通常經由例如藉由使該等化合物的游離酸或鹼形式與化學計量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑

中或在兩者的混合物中反應來製備。非水性介質諸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、丙酮、異丙醇或乙腈通常為較佳的。酸加成鹽的說明性實例包括無機酸加成鹽(諸如, 例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、等等)、有機酸加成鹽(諸如, 例如乙酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、等等)。鹼加成鹽的說明性實例包括無機鹼鹽(諸如, 例如銨鹽)和有機鹼鹽(諸如, 例如乙二胺、乙醇胺、*N,N*-二仲烷基乙醇胺、三乙醇胺、麩醯胺酸、胺基酸的鹼鹽、等等)。金屬鹽的說明性實例包括例如鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋁鹽和鋰鹽。

根據本發明之術語“溶劑合物”係理解為意指具有經由非共價鍵鍵結的另一分子(最可能是極性溶劑)之任何形式的根據本發明之活性化化合物。溶劑合物的實例包括水合物和醇合物。溶劑合方法在先前技術中通常是已知的。

本發明之化合物也意指包括差異僅在於含有一或多種經同位素濃化的原子之化合物。例如, 除了以氘或氚置換氫、或以¹³C-或¹⁴C-濃化的碳置換碳、或以¹⁵N濃化的氮置換氮之外, 具有本結構之化合物都在本發明的範圍內。

至少0.4% w/v之濃度意指在正好1 mL水中有大於4 mg的比拉斯汀完全溶解, 即沒有任何明顯的沉澱跡象。在本發明中, 除非另有說明, 否則所有百分比均為w/v單位。在另一實施態樣中, 比拉斯汀以至少0.6% w/v, 較佳至少

0.7% w/v之濃度完全溶解在本發明之醫藥組成物中。在另一實施態樣中，比拉斯汀以至少0.6% w/v但不大於1.0% w/v之濃度完全溶解在本發明之醫藥組成物中。在一特定實施態樣中，醫藥組成物包含至少0.4% w/v，至少0.6% w/v，至少0.7% w/v，至少0.8% w/v，至少0.9% w/v，或至少0.6%，但不大於1.0% w/v的比拉斯汀，其中比拉斯汀完全溶解。在另一特定實施態樣中，醫藥組成物包含至少0.4% w/v，至少0.6% w/v，至少0.7% w/v，至少0.8% w/v，至少0.9% w/v，或至少0.6%，但不大於1.0% w/v的比拉斯汀，其中比拉斯汀完全溶解。在一較佳實施態樣中，比拉斯汀以至少0.6% w/v但不大於1.0% w/v之濃度完全溶解在本發明之醫藥組成物中。

環糊精

在本發明的情況下，環糊精(CD)為由在1,4位置連接的5個或更多個 β -D-葡萄糖吡喃糖單元組成的環狀結構，一個環糊精分子中通常具有6個(α -環糊精)、7個(β -環糊精)、8個(γ -環糊精)或9個(δ -環糊精)糖單元。

MS值(平均莫耳取代度)為每莫耳葡萄糖吡喃糖的取代基平均莫耳數。例如，在 β -環糊精的情況下，每個 β -環糊精核心的平均取代基數可藉由將MS值乘以7(β -環糊精的每個環糊精分子包含7個糖單元)來計算。此值的明確表示法為DS(取代度)。

非晶形和晶形環糊精都在本申請案的範圍內。如本文

所用，“環糊精”可指環糊精或環糊精衍生物。環糊精為市售或可藉由該項技術中所熟知的方法合成。環糊精的實例包括但不限於改質或未改質的 α -、 β -、 γ -和 δ -環糊精。本發明之環糊精為 β -環糊精。本發明之環糊精的衍生物，特別是 β -環糊精的衍生物，包括彼等其中一些或所有OH基團被轉化至OR基團者。該等衍生物包括彼等具有 C_{1-6} 烷基者，諸如例如甲基化、乙基化、丙基化和丁基化的環糊精，其中R為甲基、乙基、丙基或丁基；具有經羥烷基取代的基團之衍生物，諸如例如羥丙基環糊精或羥乙基環糊精，其中R為 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 或 CH_2CH_2OH 基團；支鏈環糊精，諸如經麥芽糖鍵結之環糊精；陽離子環糊精；四級銨；陰離子環糊精，諸如羧甲基環糊精、環糊精硫酸鹽和環糊精琥珀酸鹽；兩性環糊精，諸如羧甲基/四級銨環糊精。其他具體改質包括一或多種羥烷基醚(例如R為 C_{1-6} 伸烷基羥基)部分；一或多種磺酸烷基醚(例如R為 C_{2-6} 伸烷基 SO_3^-)部分；羧烷基(例如R為 $C(O)C_{1-6}$ 烷基)部分；經取代之苯氧基部分；色胺酸(tryptofan)部分；或其混合物。每個環糊精分子之OR基團的總數定義為取代度/改質度。

在本發明中，眼用醫藥組成物之環糊精為 β -環糊精。在一較佳實施態樣中，該 β -環糊精係選自由下列所組成之群組：烷基- β -環糊精、羥烷基 β -環糊精、羧烷基- β -環糊精、羧基- β -環糊精、磺酸烷基醚 β -環糊精及其混合物。

在一實施態樣中，該 β -環糊精為烷基- β -環糊精。較佳之烷基- β -環糊精包括甲基- β -環糊精；二甲基- β -環糊精；

三甲基- β -環糊精；乙基- β -環糊精；二乙基- β -環糊精；丙基- β -環糊精；及丁基- β -環糊精。在一更佳實施態樣中，該 β -環糊精係選自由下列所組成之群組：甲基- β -環糊精或二甲基- β -環糊精。在本發明的情況下，當使用術語“烷基- β -環糊精”時，其意指包括其中該烷基部分隨意地經取代之 β -環糊精，但排除羥烷基- β -環糊精。

烷基 β -環糊精衍生物較佳具有從約1至約18，從約3至約16，從約4至約14，從約4至約12.6，和更佳從約4至6之取代度/改質度。

在一特定實施態樣中，該 β -環糊精不為烯基- β -環糊精，特別地 β -環糊精不為羥丁烯基- β -環糊精。

在另一實施態樣中，該環糊精為羥烷基- β -環糊精。較佳之羥烷基- β -環糊精包括羥乙基- β -環糊精；羥丙基- β -環糊精(其相當於2-羥丙基- β -環糊精)和2-羥丁基- β -環糊精。在一更佳實施態樣中，該環糊精為羥丙基- β -環糊精(HPBCD或HP- β -CD)。

羥烷基環糊精衍生物，且特別是羥丙基- β -環糊精，較佳地具有從約1至約14，更佳從約4至約8之取代度/改質度。

在另一實施態樣中，該環糊精為羧烷基- β -環糊精。就本文用途而言，較佳的羧烷基- β -環糊精包括羧甲基- β -環糊精和(2-羧乙基)- β -環糊精。

在另一實施態樣中，該環糊精為磺酸烷基醚 β -環糊精。就本文用途而言，較佳的磺酸烷基醚- β -環糊精為磺

酸丁基醚- β -環糊精。

磺酸烷基醚- β -環糊精衍生物較佳具有從約1至約14，較佳地從約1至約7之取代度/改質度。

在一較佳實施態樣中，該環糊精為選自由下列所組成群組之 β -環糊精：烷基- β -環糊精、羥烷基 β -環糊精、羧烷基- β -環糊精、磺酸烷基醚 β -環糊精及其混合物。

在另一較佳實施態樣中，該環糊精為選自由下列所組成群組之 β -環糊精：羥烷基 β -環糊精、羧烷基- β -環糊精、磺酸烷基醚 β -環糊精及其混合物。

在一最較佳實施態樣中，該環糊精為選自由下列所組成群組之 β -環糊精：羥烷基- β -環糊精、磺酸烷基醚 β -環糊精及其混合物。

在本發明的實施例中，使用下列 β -環糊精：

- β -CD： β -環糊精 (Sigma-Aldrich Ref.：C4767-25G)。
- HP- β -CD：具有5.6之取代度的2-羥丙基- β -環糊精 (Sigma-Aldrich Ref.：332607-5G)。
- HPB：具有4.5之取代度的2-羥丙基- β -環糊精 (KleptoseTM Roquette Pharma)。
- CM- β -CD：具有3之取代度的羧甲基- β -環糊精鈉鹽 (Sigma-Aldrich Ref.：21906-5G)。
- DM- β -CD：柒(2,6-二-O-甲基)- β -環糊精 (Sigma-Aldrich Ref.：H0513-5G)。
- SBE- β -CD：具有6.2 - 6.9之取代度的 β -環糊精磺酸丁基醚鈉鹽 - USP (Carbosynth Ref.：SBECD)。

在一較佳實施態樣中，該環糊精為醫藥上可接受的環糊精。

在一特定實施態樣中，該環糊精係以從約0.1%至約50% w/v之量存在於組成物中。在此，w/v 意指重量/體積百分比濃度(g/100 mL)，例如，當環糊精係以從約0.1%至約50%之量存在於組成物中時意指係以從約1 mg/mL至約500 mg/mL之量存在。在本發明中，除非另有說明，否則所有百分比均為w/v單位。在一特定實施態樣中，該環糊精係以從約0.25%至約30%，從約0.5%至約25%，從約1%至約20%，從約2%至約15%，或從約3%至約10% w/v之量存在。在一較佳實施態樣中，本發明醫藥組成物中之環糊精的濃度為至少5% w/v但不大於15% w/v，即從約50至150 mg/mL。更佳地，環糊精係以至少8%但不大於10% w/v之量存在。在另一較佳實施態樣中，本發明之組成物包含9% w/v的環糊精。

膠凝劑

水溶性膠凝劑係指可增加水性溶液(諸如本發明之眼用醫藥組成物)的黏度而實質上不改變其他性質但形成凝膠的物質，該凝膠溶解在液相中形成具有弱黏性的內部結構之膠體混合物。在一較佳實施態樣中，該至少一種膠凝劑為用於眼用目的之醫藥上可接受的膠凝劑。

在一較佳實施態樣中，本發明眼用醫藥組成物之至少一種膠凝劑或其可接受的鹽係選自由下列所組成之群組：

玻尿酸、結蘭膠(gellan gum)、瓜爾膠、刺槐豆膠、海藻酸、普維酮、κ-鹿角菜苷、海藻酸鹽膠、聚葡萄糖、聚葡萄糖硫酸鹽、聚葡萄糖胺糖及其混合物。

在一較佳實施態樣中，該至少一種醫藥上可接受的水溶性膠凝劑或其可接受的鹽係選自玻尿酸、結蘭膠、及其混合物。

因此，在一較佳實施態樣中，該至少一種醫藥上可接受的水溶性膠凝劑為玻尿酸或其可接受的鹽。

在一特定實施態樣中，該膠凝劑或其可接受的鹽係以從約0.001% w/v至約2% w/v，較佳地從約0.003% w/v至約1% w/v的量存在於本發明之水性組成物中。在一特定實施態樣中，該膠凝劑係以約0.05%，約0.1%，約0.25%，約0.50%，約0.75%，約1%，約1.5%，或約2%的量存在於本發明之水性組成物中。除非另有說明，否則所有百分比均為w/v單位。在一較佳實施態樣中，該膠凝劑係以至少0.05% w/v但不大於1% w/v，最佳以0.1% w/v的量存在於本發明之水性組成物中。

在一較佳實施態樣中，本發明之眼用醫藥組成物包含：

- a) 至少0.6% w/v但不大於1.0% w/v的比拉斯汀或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該比拉斯汀或其鹽或溶劑合物完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；
- b) 至少一種選自由下列所組成之群組的β-環糊精：

烷基- β -環糊精、羥烷基 β -環糊精、羧烷基- β -環糊精、羰基- β -環糊精、磺酸烷基醚 β -環糊精及其混合物，其中該 β -環糊精之濃度為至少5% w/v但不大於15% w/v；及

- c) 玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽，其中該玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽之濃度為至少0.05% w/v但不大於1% w/v。

在一特定實施態樣中，該膠凝劑為玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽且具有不大於600000 Da之分子量。膠凝劑的分子量可根據該項技藝已知的技術測量。較佳但不限於，玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽的平均分子量可使用連接多角度雷射散射(SEC-MALLS)的粒徑篩析層析法測定。或者，也可使用固有黏度和Mark-Houwink關係式測定玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽之平均分子量。

其他實施態樣

在一特定實施態樣中，本發明之眼用醫藥組成物進一步包含至少一種醫藥上可接受的水溶性聚合物作為增黏劑，該水溶性聚合物係選自由下列所組成之群組：纖維素的醚衍生物、聚乙二醇、聚乙烯醇、及其混合物。

水溶性聚合物係指至少部分可溶於水的親水性聚合物。在一較佳實施態樣中，該至少一種水溶性聚合物為醫藥上可接受的水溶性聚合物。

在一較佳實施態樣中，該至少一種水溶性聚合物為纖

維素的醚衍生物，最佳為甲基纖維素。在另一實施態樣中，該至少一種水溶性聚合物為聚乙二醇。

在一特定實施態樣中，該水溶性聚合物係以從約0.001% w/v至約15% w/v，較佳地從約0.01% w/v至約15% w/v的量存在於本發明之水性組成物中。在特定實施態樣中，該水溶性聚合物以約0.01%，約0.05%，約0.1%，約0.25%，約0.50%，約0.75%，約1%，約3%，約5%，約7%，約10%，約13%或約15%的量存在於本發明之水性組成物中。除非另有說明，否則所有百分比均為w/v單位。

- 纖維素醚衍生物

在一實施態樣中，該水溶性聚合物為纖維素的醚衍生物。纖維素醚衍生物係指纖維素中之羥基已部分或完全經取代而形成纖維素醚(-OR)之纖維素。在一實施態樣中，該纖維素的醚衍生物係選自由下列所組成之群組：烷基纖維素、羥烷基纖維素、羧烷基纖維素及其混合物。

在一較佳實施態樣中，該纖維素的醚衍生物係選自由下列所組成之群組：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素、羧烷基纖維素及其混合物。

在一實施態樣中，該纖維素醚衍生物為烷基纖維素。就本文用途而言，較佳的烷基纖維素包括甲基纖維素(MC)、乙基纖維素、乙基甲基纖維素及其混合物。

在一實施態樣中，該纖維素醚衍生物為羥烷基纖維素。就本文用途而言，較佳的羥烷基纖維素包括羥甲基纖維

維素(HMC)、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)和乙基羥乙基纖維素。

在一實施態樣中，該纖維素醚衍生物為羧烷基纖維素。就本文用途而言，較佳的羧烷基纖維素包括羧甲基纖維素(CMC)。CMC和羧甲基纖維素鈉(CMCNa)為同等物。

- 聚乙二醇(PEG)

PEG也稱為聚環氧乙烷(PEO)或聚氧乙烯(POE)。在一較佳實施態樣中，PEG為低分子量PEG，其意指具有分子量介於300-1000 g/mol之間的PEG。PEG的分子量更佳為介於300和500 g/mol之間。在一較佳實施態樣中，該分子量為400 g/mol，即PEG400。

在一特定實施態樣中，該組成物具有範圍在約200 mOsm/kg至約640 mOsm/kg之間，較佳地約250 mOsm/kg至約600 mOsm/kg的滲透重量莫耳濃度。在一較佳實施態樣中，該滲透重量莫耳濃度為約240 mOsm/kg至約340 mOsm/kg。可使用該項技術熟知的標準方法測量本發明之眼用醫藥溶液的滲透重量莫耳濃度。較佳但不限於，本發明之眼用醫藥溶液的滲透重量莫耳濃度可藉由用滲透壓計測量溶液的凝固點下降來確定。

在一特定實施態樣中，本發明之組成物可進一步包含選自下列的滲透壓劑(osmolality agent)或滲壓劑(tonicity agent)：甘油、山梨醇、甘露醇、赤蘚糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、半乳糖醇、麥芽糖醇、聚乙二醇、

乳糖醇、及其混合物。當存在時，該等滲透壓劑或滲壓劑係以約0.05%，約0.1%，約0.25%，約0.50%，約0.75%，約1%，約1.5%，約1.6%，約2%，約3%，約5%，約7%，約10%，約13%或約15%的量存在於本發明之水性組成物中。在與前者相容的實施態樣中，該滲透壓劑或滲壓劑係以小於15%、13%、10%、7%、5%、3%或2%的量存在於本發明之水性組成物中。除非另有說明，否則所有百分比均為w/v單位。

在一較佳實施態樣中，當存在時，滲透壓劑或滲壓劑係以介於0.05%和5% w/v之間量存在於本發明之水性組成物中。

在一特定實施態樣中，本發明人驚訝地發現，本發明之組成物是穩定的且有利地不需要添加防腐劑，諸如殺藻胺(benzalkonium chloride)、咪唑啉基脲、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、苯氧基乙醇、EDTA二鈉、乙汞硫柳酸鈉(thimerosal)、氯丁醇和山梨酸，這些已知會引起乾眼症和眼睛刺激。因此，在一特定實施態樣中，本發明之眼用醫藥組成物沒有防腐劑。

在一特定實施態樣中，本發明之組成物包含甘油。甘油(Glycerin)為甘油(glycerol)或甘油(glycerine)的同義詞。較佳地，甘油係以介於0.05%和5% w/v之間，更佳介於0.05%和3% w/v之間量存在於本發明之水性組成物中。在一較佳實施態樣中，甘油以不大於2.5%之濃度存在作為滲壓劑。在另一較佳實施態樣中，本發明之組成物包含約

1.6%，較佳1.61%的量之甘油。除非另有說明，否則所有百分比均為w/v單位。

pH

本發明之水性醫藥組成物已較佳地開發供眼內使用及/或給藥，即適用於這些目的之水性眼用醫藥組成物。眼睛(特別是人眼)之生理pH已知介於約6.5-8.0之間。

在一較佳實施態樣中，該醫藥組成物具有範圍在4和9之間的pH值，包括下限和上限二者。在一些實施態樣中，本發明水性眼用醫藥組成物之pH為3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3或9.4。

對於pH值，必須容易地理解4的pH值也可認定為對應於從3.6至4.4的pH範圍。類似地，pH值9也可認定為對應於從8.6至9.4的pH範圍。在另一較佳實施態樣中，該醫藥組成物之pH值為4.0、5.5、7.4、8.0或9.0。

在一實施態樣中，存在有選自由下列所組成群組之pH調整劑：鹽酸、硼酸、乙酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀，或其組合。

在一實施態樣中，存在有選自由下列所組成群組之緩

衝劑：乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、或其組合。

在另一實施態樣中，該組成物具有在維持比拉斯汀的化學、物理和/或生理穩定性且為眼睛良好耐受的範圍內之pH。

用途

已發現比拉斯汀為組織胺H₁受體之拮抗劑並因此將可用於治療及/或預防已知容易藉由組織胺H₁受體之拮抗作用而改善的病症或疾病。

因此，本發明之一態樣係指用作為藥劑的如上定義的水性眼用醫藥組成物。

本發明之另一態樣係指一種用於治療及/或預防容易藉由H₁組織胺受體之拮抗作用而改善的病症或疾病的如上定義的水性眼用醫藥組成物。該等疾病為(例如)過敏性疾病或病症，或源自過敏之症狀。

在一較佳實施態樣中，本發明係關於一種如上定義的用於治療及/或預防眼睛過敏性病徵、過敏性疾病或過敏性症狀之水性眼用醫藥組成物。較佳地，過敏性疾病、病徵或症狀係選自鼻炎、鼻結膜炎、過敏性結膜炎、春季型角膜結膜炎、異位性角膜結膜炎、巨大乳突狀結膜炎、眼睛刺激、發癢、發紅、流淚、結膜水腫、乾性角膜炎(keratitis sicca)、乾性角膜結膜炎或淚液功能失調症候群。在一較佳實施態樣中，過敏性疾病或病徵係選自鼻

炎、鼻結膜炎、過敏性結膜炎、春季型角膜結膜炎、異位性角膜結膜炎、巨大乳突狀結膜炎、和結膜水腫。在另一較佳實施態樣中，過敏性症狀係選自眼睛刺激、發癢、發紅、流淚、乾性角膜炎、乾性角膜結膜炎或淚液功能失調症候群。在本發明之情況下，乾眼症包括乾性角結膜炎、乾性角膜結膜炎或淚液功能失調症候群。

較佳地，本發明係關於一種如上定義的用於治療及/或預防過敏性結膜炎之水性眼用醫藥組成物。在另一較佳實施態樣中，本發明係關於一種如上定義的用於治療及/或預防乾眼症之水性眼用醫藥組成物。在一更佳實施態樣中，本發明係關於一種如上定義的用於同時治療及/或預防過敏性結膜炎和乾眼症之水性眼用醫藥組成物。

術語"治療(treatment或to treat)"在本說明書的上下文中意指給藥根據本發明之化合物或調配物以改善或消除疾病或與該疾病相關之一種或多種症狀。"治療"也包括改善或消除疾病的生理後遺症。

術語"改善"在本發明的情況下係理解為意指對所治療患者的狀況之任何改善。

術語"預防(prevention"或"to prevent)"在本說明書的上下文中意指給藥根據本發明之化合物或調配物以降低獲得或發展疾病或與該疾病相關之一種或多種症狀的風險。

醫藥組成物

“水性眼用醫藥組成物”一詞係指適合於眼睛使用的包

含水之液體醫藥組成物。

在一實施態樣中，比拉斯汀以至少0.4% w/v之濃度完全溶解在本發明之水性眼用醫藥組成物中。在另一實施態樣中，比拉斯汀以至少0.6% w/v，較佳地至少0.7%之濃度完全溶解在本發明之水性眼用醫藥組成物中。在另一實施態樣中，比拉斯汀以範圍在0.6至1.0 w/v %之間的濃度，較佳地以範圍在0.6至0.9 w/v %之間的濃度，更佳以範圍在0.6至0.8%之間的濃度完全溶解在本發明之水性眼用醫藥組成物中。較佳地，比拉斯汀以0.6 % w/v之濃度完全溶解在本發明之水性眼用醫藥組成物中。在此，w/v %意指重量/體積百分比濃度(g/100 mL)，例如當比拉斯汀以從約0.6%至約1.0%的量存在於組成物中時，意指以約6 mg/mL至約10 mg/mL的量存在。在本發明中，除非另有說明，否則所有百分比均為w/v單位。

在一實施態樣中，比拉斯汀在本發明之醫藥組成物中的量較佳為大於4500 µg/mL，較佳為大於6000 µg/mL，較佳為大於6500 µg/mL，較佳為大於7000 µg/mL，較佳為大於7500 µg/mL，較佳為大於8000 µg/mL，較佳為大於8500 µg/mL，較佳為大於9000 µg/mL，和更佳為大於9500 µg/mL。在一較佳實施態樣中，比拉斯汀在本發明之醫藥組成物中的量低於10500 µg/mL。

在一特定實施態樣中，該水性眼用醫藥組成物包含比拉斯汀、β-環糊精和玻尿酸或其可接受的鹽，其中該比拉斯汀完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中。在另一特定實

施態樣中，該水性眼用醫藥組成物包含比拉斯汀、羥丙基- β -環糊精和玻尿酸或其可接受的鹽，其中該比拉斯汀完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中。

"治療有效量"一詞意指當藥劑給藥時提供某量之所含的一或多種醫藥活性劑而在治療或控制疾病或疾病方面提供治療利益之藥劑的量。

在一較佳實施態樣中，本發明之醫藥組成物包含治療有效量之比拉斯汀。

本發明之水性眼用醫藥組成物可進一步包含醫藥上可接受的賦形劑。

"醫藥上可接受的賦形劑"一詞係指與活性成分一起給藥的載體、稀釋劑、或佐劑。該等醫藥賦形劑可為無菌液體，諸如水和油，包括來自石油、動物、植物或合成者，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似者。水或鹽水水溶液和葡萄糖和甘油水溶液，特別是用於可注射溶液，較佳用作為媒液。適當醫藥媒液係描述於E.W. Martin的2005年第21版"Remington's Pharmaceutical Sciences"中。

製造本發明醫藥組成物之給藥的所欲醫藥形式所必需的賦形劑和輔助物質，除其他因素外，將取決於所選擇的給藥醫藥形式。該等醫藥組成物之給藥的醫藥形式將根據熟習該項域技術者已知的習知方法製造。不同活性成分的給藥方法、要使用的賦形劑和製備彼等的方法之綜述可見於"Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, Luzán

5, S.A. de Ediciones, 1993。

"醫藥上可接受的"一詞係指生理上可耐受且當施用於人或動物時通常不會產生過敏反應或不良反應如胃病、頭暈及諸如此類者的組成物和分子實體。較佳地，術語"醫藥上可接受的"意指其被州或聯邦政府的管理機構所批准或涵蓋在美國藥典或其他公認的藥典中用於動物，更特別是人類的範圍內。

本文所揭示之調配物也隨意地進一步包含一或多種眼用賦形劑。作為非限制性實例，眼用賦形劑包括至少一種選自黏膜黏著劑、防腐劑、pH調整劑、滲壓調整劑、緩衝劑、抗氧化劑、螯合劑、抗微生物防腐劑、化學防腐劑、增黏劑或其組合之試劑。在一特定實施態樣中，該眼用組成物進一步包含水溶性聚合物，如上述所定義。

在一特定實施態樣中，本發明之組成物不包含皮質類固醇。

在一較佳實施態樣中，眼用醫藥組成物包含：

- a) 至少0.6% w/v但不大於1.0% w/v的比拉斯汀或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該比拉斯汀或其鹽或溶劑合物完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；
- b) 至少一種羥烷基 β -環糊精，其中該 β -環糊精之濃度為至少5% w/v但不大於15% w/v；
- c) 玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽，其中該玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽之濃度為至少0.05% w/v但不

大於 1% w/v ；

- d) 從 0.001% w/v 至 15% w/v 的至少一種醫藥上可接受的水溶性聚合物，其係選自由下列所組成之群組：纖維素之醚衍生物、聚乙二醇、聚乙烯醇、及其混合物；及
- e) 從 0.05% w/v 至 5% w/v 的至少一種選自由下列所組成之群組的滲壓劑：甘油、山梨醇、甘露醇、赤蘚糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、半乳糖醇、麥芽糖醇、聚乙二醇 (macrogol)、乳糖醇、及其混合物。

在另一較佳實施態樣中，眼用醫藥組成物包含：

- a) 至少 0.6% w/v 但不大於 1.0% w/v 的比拉斯汀或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該比拉斯汀或其鹽或溶劑合物完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；
- b) 至少一種羥烷基 β -環糊精，其中該 β -環糊精之濃度為至少 5% w/v 但不大於 15% w/v ；
- c) 玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽，其中該玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽之濃度為至少 0.05% w/v 但不大於 1% w/v ；
- d) 從 0.001% w/v 至 15% w/v 纖維素之醚衍生物；及
- e) 從 0.05% w/v 至 5% w/v 的甘油。

在一更佳實施態樣中，眼用醫藥組成物包含：

- a) 至少 0.6% w/v 但不大於 1.0% w/v 的比拉斯汀或其醫

藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該比拉斯汀或其鹽或溶劑合物完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；

- b) 至少一種羥烷基 β -環糊精，其中該 β -環糊精之濃度為至少5% w/v但不大於15% w/v；
- c) 玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽，其中該玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽之濃度為至少0.05% w/v但不大於1% w/v；
- d) 從0.005% w/v至0.1% w/v的甲基纖維素；及
- e) 從0.5% w/v至2% w/v的甘油。

下表1提供適合於本發明之眼用組成物的示例性較佳調配物之示例性成分及彼等成分的所需重量/體積百分比之列表。應理解，下列表1為示例性的，並可從表中加入或去除某些成分且可改變某些成分之濃度，而調配物可保持在本發明的範圍內，除非另有具體說明。

表 1. 本發明之眼用組成物的示例性較佳調配物及彼等成分的所需重量/體積百分比

成分	w/v %
比拉斯汀	0.6
β -環糊精(羥丙基- β -環糊精)	9.0
膠凝劑(玻尿酸鈉)	0.1
滲壓劑(甘油)	1.61
增黏劑(甲基纖維素)	0.01
pH 調整劑(NaOH或HCl)	量足以達到pH = 7.4
純化水	適量至100

醫藥形式

醫藥組成物的實例包括用於局部給藥至眼睛之任何液體組成物。液體形式為溶液、懸浮液或乳液。

用於局部給藥至眼睛之適當製劑的實例包括眼藥水(即點眼劑或人工淚液)、眼用乳劑、和眼用軟膏劑。在一特定實施態樣中，本發明之組成物係於眼用製劑的形式如眼藥水。眼用製劑可包括適當抗微生物劑。在一較佳實施態樣中，該眼科製劑不包括防腐劑。在一更佳實施態樣中，該眼科製劑不包括選自殺藻胺(benzalkonium chloride)、咪唑啉基脲、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、苯氧基乙醇、EDTA二鈉、乙汞硫柳酸鈉(thimerosal)、氯丁醇和山梨酸之防腐劑。

本發明提供一種如上定義之眼用醫藥組成物。在一較佳實施態樣中，該眼用醫藥組成物為供每日一次用之醫藥組成物。

下列實施例僅用於說明本發明的某些實施態且以任何方式不能視為限制本發明。

實施例

材料和方法

已使用下列材料：比拉斯汀(由 Sai Life Sciences 供應，批號 5000011325)；上述環糊精如 β -CD、HP- β -CD、HPB、CM- β -CD、DM- β -CD 和 SBE- β -CD；甲基纖維素 1500(MC1500)(Acofarma)；結蘭膠(GG)(Kelcogel CG-LA,

CPKelco)、玻尿酸鈉(Caref)和甘油(Merck-Millipore)。下列實施例所使用之水為使用Merck-Millipore的Elix[®]水純化系統獲得之純化水。

實施例1. 超過6.5 mg/mL的比拉斯汀在25°C下於9%之不同的 β -環糊精的存在下於水溶液中在不同pH值的穩定性。

此實施例顯示濃度超過6.5 mg/mL(0.65 % w/v)之比拉斯汀溶液於9.0% w/v的五種環糊精(β -CD、HP- β -CD、CM- β -CD、DM- β -CD和SBE- β -CD)存在下於水溶液中在不同pH值的穩定性。如下藉由從鹼性溶液開始調整而獲得各pH值。

在非緩衝溶液中之比拉斯汀(pH調整)

- a. 在鹼性介質中之7 mg/mL的比拉斯汀溶液：將70 mg的比拉斯汀加至10 mL量瓶中。添加大約5 mL的去離子水且接著滴加NaOH 1M，同時搖動混合物直至所有的比拉斯汀溶解。接著，添加900 mg對應環糊精，及搖動混合物直至環糊精完全溶解(除了不能導致完全溶解之 β -CD的特定情況之外)。接著將體積調整至10mL。
- b. 將900 μ L的步驟a中所製備之五種比拉斯汀+環糊精溶液分別轉移到個別的Eppendorf管中。
- c. 在各Eppendorf中，根據需要小心地加入AcOH 50%、HCl 1M或NaOH 1M而將pH調整至所需值。

$t_0 = 0$ 天

將溶液保持在 30°C 下攪拌 1 小時，其後測量比拉斯汀濃度。

$t_1 = 7$ 天

在 t_0 分析後，將溶液在恆溫室中於 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下保持 7 天不攪拌，之後再分析。

在恆定攪拌 (100 rpm) 下將每個 Eppendorf 引入培養器 (VWR[®] 培養迷你振盪器) 中，並將其於 30°C 下培養 1 小時。接著，將每個 Eppendorf 的 1.5 mL 樣品以 12,500 rpm (SIGMA 2-16P 恆溫離心機) 離心 0.5 小時以除去比拉斯汀的固體顆粒。適當稀釋上清液樣品 (1 : 100) 以確定比拉斯汀之濃度。使用二極體陣列分光光度計 Hewlett Packard 8452A 測量比拉斯汀之濃度。重複三次地進行分析。結果係顯示於下。

表 2. 於 9% w/v 之不同環糊精存在下於未緩衝的水性溶液中在不同 pH 值之比拉斯汀在 t_0 的濃度 (目標 7 mg/mL)

pH	4.0	5.5	7.4	8.0	9.0
β -CD	7.0	7.0	6.9	7.0	6.9
HP- β -CD	6.4	6.6	6.6	6.6	6.7
CM- β -CD	6.5	6.6	6.7	6.7	6.8
DM- β -CD	6.7	6.8	6.8	6.7	6.8
SBE- β -CD	6.6	6.8	6.9	6.7	6.8

比拉斯汀之濃度偏差值 7 mg/mL 是由 pH 調整步驟後的

稀釋效應所引起的。

表 3. 於9% w/v之不同環糊精存在下於未緩衝的水性溶液中在不同pH值之比拉斯汀在 t_1 的濃度(目標7 mg/mL)

pH	4	5.5	7.4	8	9
β -CD	7.2	7.3	7.2	7.1	7.2
HP- β -CD	6.7	6.8	6.8	6.9	6.8
CM- β -CD	6.6	6.8	6.8	6.8	6.9
DM- β -CD	6.7	6.9	6.8	6.9	6.9
SBE- β -CD	6.6	6.8	6.9	6.8	6.8

1週後，這些數值仍超過 6.5 mg/mL。與 t_0 時的結果相比，比拉斯汀之濃度小但通常增加，其係由溶劑的輕微蒸發所引起的。

此實施例顯示就 4.0 至 9.0 之 pH 範圍而言，在 30°C 下 1 小時後和在 22°C 下 7 天後，在未緩衝的溶液中之超過 6.5 mg/mL 的比拉斯汀濃度是穩定的。這些結果係表示於圖 1(t_0) 和圖 2(t_1) 中。

實施例 2. 0.4% w/v 比拉斯汀和 9% HPB 在不同的組成物中之眼睛生物黏著性

藉由正電子發射斷層攝影術 (PET) 掃描測量含有 0.4% w/v 比拉斯汀和 9% HPB 的組成物在動物 (大鼠) 眼中的生物黏著性。組成物中的增黏劑和滲壓劑 (甲基纖維素和甘油) 及膠凝劑 (玻尿酸鈉及 / 或結蘭膠) 之含量不同。添加正電子

發射示蹤劑 ^{18}F FDG 使得以測量各組成物在大鼠眼組織中的平均滯留時間。

表 4. 包含 0.4% w/v 比拉斯汀和 9% HPB 之本發明組成物的眼睛平均滯留時間 (ART)

甘油	甲基纖維素	結蘭膠	玻尿酸鈉	ART/min
	---	---	---	80.8
1.61%	0.01%	---	---	59.9
	---	0.2%	---	99.7
1.61%	0.01%	0.2%	---	108.7
	---	---	0.1%	110.4
1.61%	0.01%	---	0.1%	105.7
	---	0.2%	0.1%	111.3
1.61%	0.01%	0.2%	0.1%	107.2

表 4 顯示當玻尿酸鈉 (HA)、結蘭膠 (GG)、或 AH 和 GG 的混合物與比拉斯汀和 HPB 環糊精在有及沒有甲基纖維素 (MC) 和甘油下組合使用時達成最長滯留時間，或眼睛生物黏著性。因此，結果顯示至少 GG 或 HA 適合於增加包含比拉斯汀和 HPB 以及隨意地 MC 和甘油之組成物的眼睛滯留時間。結果係顯示於圖 3 中。

實施例 3. 眼用調配物的臨床前活體內功效

動物模式

使用雄性 Dunkin-Hartley 天竺鼠，在接收時重 300-

349g(Harlan Laboratories Inc./Envigo)並保持在標準收容條件(2隻動物/籠)。在連續兩次使用之間有至少4天的洗滌期後才再次使用動物(每組6-10隻)，以使眼睛結膜完全恢復。

實驗程序

製備二種比拉斯汀濃度為0.4%和0.6% w/v的比拉斯汀之水性眼用調配物。二種調配物也包含90 mg/mL HPB、0.1 mg/mL甲基纖維素、1 mg/mL玻尿酸鈉和16.1 mg/mL甘油。

藉由滴注將眼用調配物施加在右眼(25 μ L)中，保持動物固定2至3分鐘以確保產物在結膜囊中的持久性。接下來，在市售點眼劑的情況下，左眼接受相同體積的對應媒液或0.9%的NaCl。每隻動物都有自己的陽性對照組。

一旦經過既定的時間(其可能是10分鐘到24小時)，藉由在每隻眼睛中給藥組織胺二鹽酸鹽溶液(在0.9% NaCl中，5%，25 μ L/眼)以誘發急性結膜炎，保持動物固定2至3分鐘。在施加30分鐘評估對組織胺的反應。

以下列參數對每隻眼睛評分：水腫程度(結膜水腫)、結膜發紅和血管注射(結膜充血)和淚液分泌(淚溢)。根據0至4的主觀量表評估嚴重程度(指南OECD測試編號405：0=正常；1=最小；2=中度；3=強烈；4=嚴重)。將各眼中各參數的個別得分相加的結果係認為是整體結膜炎程度的平均值(0到12之間的總得分)。

統計

未達到統計學顯著性或達到統計學顯著性但拮抗組織胺效應百分比為 $\leq 30\%$ 之調配物被認為是無活性的。對於每次治療，計算對照眼(左)和抗組織胺藥治療的眼(右)之總評分的平均值。此外，根據下列公式計算抑制百分比(藥理效應的平均值)：

$$\text{抑制}(\%) = [(\text{對照組得分} - \text{治療組得分}) / \text{對照組得分}] \times 100$$

統計分析涉及使用非參數測驗“Wilcoxon Signed Rank test”(配對數據)和“Mann-Whitney U-Test”(用於獨立數據)，以便分別比較各治療與其對應的對照組和治療組之間的差異。當 $p < 0.05$ 時，認為是統計學上顯著的差異。

商業調配物的效應

氮卓斯汀(azelastine)0.5 mg/ml(Afluon®)在施用後9小時具有活性(38.4%之抑制組織胺誘發的效應)，但12小時後無效(19.2%抑制)。奧洛他定(olopatadine)1 mg/mL(Opatanol®)提供更長的活性持續期間，因為在給藥後24小時觀察到其抑制活性(38.0%抑制)。在此模式中，氮卓斯汀和奧洛他定之間所觀察到的差異(參見圖4)，與早先報告之使用組織胺誘發之結膜血管滲透性的天竺鼠模式以比較市售藥物對於季節過敏性結膜炎的局部治療之抗組織胺活性的持續期間之證據相符合(Beauregard C, Stephens

D, Roberts L, Gamache D and Yanni J. Duration of action of topical antiallergy drugs in a Guinea pig model of histamine-induced conjunctival vascular permeability. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007, 23: 315-20)。有趣的是，在人體臨床試驗中證實在此組織胺誘發之血管滲漏動物模式中奧洛他定 0.2% 溶液的作用之持續期間延長 (Vogelson CT, Abelson MB, Pasquine T, Stephens DM, Gamache DA, Gross RD, Robertson SM, Yanni JM. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. *Allergy Asthma Proc.* 2004, 25: 69-75)。

比拉斯汀之濃度的效應

製備上述 4 mg/mL(0.4% w/v)比拉斯汀調配物和測定作用之持續期間。以類似於 0.5 mg/mL 氮卓斯汀的方式，用此調配物抵抗天竺鼠中組織胺誘發之結膜炎所獲得之活性在其施用後 9 小時仍然顯著(36.4% 抑制，圖 4)。

亦製備上述 6 mg/mL(0.6% w/v)比拉斯汀調配物，且比較其活性與 4 mg/mL 比拉斯汀之活性。所得結果表示給藥後 9 小時(40.5% 抑制和 36.4% 抑制)和 12 h(29.0% 抑制和 20.4% 抑制)，在最高比拉斯汀濃度之抑制百分比方面幾乎沒有改良。在任何時間都沒有發現統計差異。在相同的時間間隔，1 mg/mL 奧洛他定顯示出強活性(在給藥後 9 和 12 小時分別為 75.9% 抑制和 63.9% 抑制)。結論是比拉斯汀之

濃度的增加在有效性和作用之持續期間方面並沒有帶來顯著改良。

甲基纖維素的效應

比較同等的 0.4% w/v 比拉斯汀調配物在有或沒有 0.1 mg/mL 甲基纖維素下的有效性。二調配物也包含 100 mg/mL HPB、1 mg/mL 玻尿酸鈉和 2 mg/mL 結蘭膠。在給藥後 9 小時，二調配物均顯示出明顯的活性(分別為 44.7% 和 47.4% 的組織胺誘發之效應的拮抗作用)。這些結果表示甲基纖維素對 0.4% w/v 比拉斯汀調配物的活性之持續期間沒有產生相關的貢獻。

甘油的效應

比較同等的 0.4% w/v 比拉斯汀調配物有和沒有 16.1 mg/mL 甘油之有效性。二調配物也包含 100 mg/mL HPB、0.1 mg/mL 甲基纖維素、1 mg/mL 玻尿酸鈉和 2 mg/mL 結蘭膠。在給藥後 9 小時，二調配物均產生活性(有和沒有甘油之調配物分別為 33.5% 抑制和 45.8% 抑制)。在 12 小時給藥，二調配物明顯無效(分別為 24.5% 和 26.7% 的拮抗作用)。在任何時間都沒有發現統計差異。這些結果表示甘油對 0.4% w/v 比拉斯汀調配物的活性之持續期間沒有產生相關的貢獻。

實施例 4. 眼用調配物之臨床活體內功效

此實施例連同表 5-6 和圖 5-6 顯示在結膜過敏原攻擊 (ORA-CAC[®]) 模式中，比拉斯汀眼用溶液 (0.2% w/v、0.4% w/v、和 0.6% w/v) 與媒液比較治療過敏性結膜炎的有效性之單中心雙盲隨機媒液對照第 2 期劑量範圍評估的結果。

製備比拉斯汀濃度為 0.2% w/v、0.4% 和 0.6% w/v 的比拉斯汀之水性眼用調配物。媒液調配物不包含任何比拉斯汀。賦形劑如上表 1 中所示，即，亦包含 90 mg/mL HPB、0.1 mg/mL 甲基纖維素、1 mg/mL 玻尿酸鈉和 16.1 mg/mL 甘油。

CAC[®] 為用於研究眼睛過敏的研究性療法的標準化模式。CAC[®] 藉由將過敏原直接給藥至結膜以受控方式誘發眼睛過敏的徵兆和症狀 (例如眼睛發紅、腫脹流淚和眼睛發癢)。

在 CAC[®] 測試和過敏性結膜炎徵兆和症狀評估之前 15 分鐘、8 或 16 小時給藥一劑量 (每眼一滴) 的指定測試物品。該研究由大約六到十週期間之八次門診組成。功效係由 ORA Inc. (Andover, Massachusetts, United States, 01810) 使用 CAC[®] 模式進行評估。CAC[®] 模式包括篩選、治療和追蹤期。

在篩選期間，在第 1 次就診時，受試者簽署知情同意書並進行過敏性皮膚試驗。在第 2 次就診時，每位合格受試者使用過敏原進行雙側 CAC[®] 滴定，他們對皮膚試驗有陽性反應。在 CAC[®] 後引發陽性反應之在第 2 次就診時合格的受試者在第 3 次就診時使用相同過敏原進行確認 CAC[®]。

在受試者隨機化後，於第4a次就診開始治療期。在這次就診時，受試者接受了治療的辦公室內(in-office)劑量，他們隨機接受。在研究藥物之滴注後大約16小時，受試者在第4b次就診時進行CAC[®]。在第5a次就診時，受試者接受相同研究藥物的辦公室內劑量。在研究藥物之滴注後大約8小時，受試者在第5b次就診時進行CAC[®]。受試者在第6次就診時在CAC[®]前約大15分鐘接受研究藥物的最終劑量。

在追蹤期間，在第29(±3)天對所有受試者進行電話追蹤。表5顯示就診計劃的摘要。

表 5. 就診計劃的摘要

第1次就診(50天至22天):	篩選/知情同意/皮膚測試
第2次就診(21 ± 3天):	滴定CAC [®]
第3次就診(14 ± 3天):	確認CAC [®]
第4a次就診(1天):	登記/隨機/辦公室內滴注
第4b次就診(1天;距第4a次就診16小時):	16小時作用之持續期間 CAC [®]
第5a次就診(15 ± 3天):	辦公室內滴注
第5b次就診(15 ± 3天;距第5a次就診8小時):	8小時作用之持續期間 CAC [®]
第6次就診(22 ± 3天):	辦公室內滴注/ 15分鐘起效 CAC [®]
29(± 3)天:	追蹤電話

對一(1)個部位，篩選總共220位受試者以登記約120名受試者。主要目的是測量過敏性結膜炎的主要症狀之眼

睛發癢。

在CAC®模式中，每位患者服用藥物或媒液，並在特定攻擊時間接觸過敏原。該研究的攻擊時間為給藥後15分鐘、8小時和16小時。其後，於第4b（研究藥物之滴注後16小時）、5b（研究藥物之滴注後8小時）、和6（滴注後15分鐘）次就診，在攻擊時間後3、5和7分鐘之測定時間測定發癢。要求患者按0到4的等級（允許半個單位增量）評定他們的眼睛發癢以獲得發癢評分，且在各評分中0為最小，4為最大。因此，患者接受三劑藥物或媒液，並且各劑之後進行過敏原攻擊，然後如所討論的由受試者評估眼睛發癢。

治療成功係定義為至少一種濃度的比拉斯汀眼用溶液顯示出：對於所有3次CAC®時間點後，超過媒液至少0.5個單位的臨床優勢，且對於大多數CAC®時間點後，超過至少1個單位。表6中提供於各個時間點測定的結果，且數據以圖的形式提供於圖5和6中。

表 6. 使用最小平方法(LS法)計算活性-媒液的平均眼睛發癢評分治療差異

就診 時間點 (分鐘)	第4b次就診 (16-小時持續期間)			第5b次就診 (8-小時持續期間)			第6次就診 (15-分鐘持續期間)		
	3	5	7	3	5	7	3	5	7
比拉斯汀 0.2% w/v	-0.776*	-0.861*	-0.742*	-1.097	-1.118	-1.205	-1.859	-1.657	-1.463
比拉斯汀 0.4% w/v	-0.857*	-0.926*	-0.843*	-1.340	-1.206	-1.152	-1.812	-1.459	-1.283
比拉斯汀 0.6% w/v	-1.444	-1.649	-1.546	-1.694	-1.685	-1.762	-2.137	-1.984	-1.831

* 無臨床顯著性的治療差異。

0.6% w/v比拉斯汀在研究藥物滴注後15分鐘（第6次就

診)、8小時(第5b次就診)和16小時(第4b次就診)在眼睛發癢的緩解方面有臨床上顯著治療差異。0.2% w/v和0.4% w/v比拉斯汀在研究藥物滴注後15分鐘(第6次就診)和8小時(第5b次就診)在眼睛發癢的治療方面有臨床上顯著治療差異。在眼睛發癢的治療中於所有就診時所有濃度的比拉斯汀均顯示出與媒液有統計上顯著差異。

從表6和圖5-6可以看出，對於眼睛發癢的治療，當在CAC[®](第4b次就診)之前16小時給予時，濃度0.6% w/v的比拉斯汀是唯一顯示在臨床和統計上均有效的測試濃度。此數據是特別令人驚訝的，因為在此CAC[®]研究之前，沒有跡象表明濃度為0.6% w/v的比拉斯汀之調配物在滴注後16小時可非常有效地減少眼睛發癢。

在先前的臨床前試驗(諸如前述實施例中之一者)中，以急性結膜炎的天竺鼠模式評估比拉斯汀眼用調配物在4 mg/ml(0.4% w/v)和6 mg/ml(0.6% w/v)之濃度下的活體內功效，結論是，將從0.4%至0.6% w/v的比拉斯汀之濃度增加，沒有帶來在有效性和作用持續期間方面的顯著改善。0.6% w/v比拉斯汀在施用後9小時認為是有效的，但12小時後無效。也證實1 mg/mL奧洛他定(Opatanol[®])提供更長的活性之持續期間，因為在給藥後24小時觀察到其抑制活性。有趣的是，先前技術證實在人體臨床試驗中，於此組織胺誘發之血管滲漏動物模式，0.2%奧洛他定溶液的作用持續期間延長(Vogelson CT, Abelson MB, Pasquine T, Stephens DM, Gamache DA, Gross RD, Robertson SM, Gianni

JM. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. *Allergy Asthma Proc.* 2004, 25: 69-75)。在另一項臨床試驗中，0.77%奧洛他定調配物提供的眼睛發癢緩解維持整個24小時期間(Torkildsen G., Narvekar A., Bergmann M. Efficacy and safety of olopatadine hydrochloride 0.77% in patients with allergic conjunctivitis using a conjunctival allergen-challenge model. *Clinical Ophthalmology* 2015;9 1703-1713)。

在另一項研究中，以組織胺誘發之結膜血管滲透性的天竺鼠模式比較比拉斯汀和奧洛他定之抗組織胺效應。為了測量活體內抗組織胺活性，在用局部藥物或媒液的預治療和靜脈內裝載伊凡氏藍染料後，給予天竺鼠結膜下組織胺攻擊。當在組織胺攻擊前2至8小時給藥比拉斯汀時，未達到50%功效，而奧洛他定保持ED₅₀低於0.1%(May 2008, Volume 49, Issue 13, ARVO Annual Meeting Abstract, Comparative Effects of Olopatadine, Bepotastine, and Bilastine on Conjunctival Mast Cell Stabilization and Histamine-Induced Vascular Permeability, C. Beauregard; D. J. Stephens; S. T. Miller; L. Roberts; D. A. Gamache; J. M. Yanni)。因此，到目前為止，先前技術清楚地指出：比拉斯汀和奧洛他定之活體內的抗組織胺作用的效力或持續期間不能等同。

然而，令人驚訝地，表6和圖5-6中的數據顯示：如以

CAC[®]模式評估，相對於媒液，濃度為0.6% w/v的比拉斯汀在16小時時提供統計上顯著的眼睛發癢緩解，支持在治療與過敏性結膜炎相關的眼睛發癢中具有含量大於0.4% w/v之比拉斯汀調配物的每日一次給藥。

目前可用藥物治療的局限性(諸如需要多次每日劑量和眼睛副作用)會導致治療順應性差或治療中斷，特別是如果對生活品質的負面影響被視為超出過敏性結膜炎本身所帶來的負擔。此外，每日一次的治療方案已顯示出對於患者的順應性有顯著貢獻，降低錯過給藥的風險，且可能改善治療結果和症狀控制。

因此，難以用一劑量抗過敏性眼藥水控制過敏性結膜炎症狀並因此必須使用第二劑量之患者可受益於具有至少0.4% w/v之比拉斯汀含量的調配物之每日一次給藥方案所提供之增加的便利性。

實施例 5. 眼用調配物的眼睛活內體內生物分佈

此實施例證實了實施例4的結果，其方法是藉由顯示本發明眼用調配物中之比拉斯汀一旦給藥至兔眼時，當與角膜、虹膜、視網膜和晶狀體組織相比，主要存在於結膜中。

製備比拉斯汀濃度為0.6% w/v的比拉斯汀之水性眼用調配物。賦形劑如上表1中所示，即，也包含90 mg/mL HPB、0.1 mg/mL甲基纖維素、1 mg/mL玻尿酸鈉和16.1 mg/mL甘油。

此實施例的結果是依照下列良好實驗室規範標準獲得的：

- Real Decreto(Royal Decree)1369/2000年7月19日 (spain)
- OECD Principles of Good Laboratory Practice(1997修訂)，ENV/MC/CHEM(98)17；
- 2004年2月11日之 EC Commission Directive 2004/10/EC；
- Arrêté du 14 Mars 2000(France), 2004/10/EC
- OECD ENV/JM/MONO(2002)9，2002年6月25日
- FDA Guidance For Industry - Bioanalytical Method Validation -2018年5月，及
- EMA Guideline on bioanalytical method validation EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev 1 Corr 2 -2011年7月。

42隻4-5個月大的荷蘭黑帶兔被選為測試對象。治療開始時動物的體重為1.6至2.1 kg。

動物照顧和飼養：

馴養	12-14天
獸醫檢查	在到達和開始治療之前，由獸醫檢查動物。
條件	使用隔離系統形成最佳衛生條件。 空調每小時換氣14-16次，連續監測環境

	，室溫範圍為 19-21°C，濕度介於 50 和 85% 之間。12 小時螢光燈 / 12 小時黑暗
住處	個別 Noryl 籠子 (65.3×65.3×47 cm)。
飲食	自由採食顆粒狀標準 Teklad 2030C 兔飼料 (由 Envigo RMS, S.L. 供應)。
水	自由飲用瓶裝自來水
環境優質化計劃	提供針對此物種之不同類型的物質以減輕壓力、增強安適感和改善行為。

動物每隻眼睛每次接受 30 μL 眼用調配物。藉由自動吸量管將眼用調配物直接放在每隻動物的雙眼上。每隻眼睛使用新的吸量管尖。

滴注後沒有洗滌試驗動物的眼睛。在給藥前稱重動物，並在給藥後觀察以記錄任何可能的臨床徵兆。

在每個時間點 (0.5、1、2、4、6、8、12 和 24 小時) 處死 2 至 3 隻動物，並從兩隻眼睛收集下列組織：房水、玻璃體液、角膜、結膜、虹膜 / 睫狀體、晶狀體和視網膜 / 脈絡膜。在取樣後，直接對所有固體基質進行稱重 (4 位小數精度) 以確定所收集之各組織的量。

比拉斯汀濃度係以 LC-MS/MS 測定。

根據分析方法進行比拉斯汀分析：

- PKH/MOA/1022 用於兔血漿，
- PKH/MOA/1042 用於兔前房液，
- PKH/MOA/1043 用於兔玻璃樣液，

- PKH/MOA/1028用於兔角膜勻漿，
- PKH/MOA/1041用於兔虹膜/睫狀體勻漿，
- PKH/MOA/1036用於兔結膜勻漿，
- PKH/MOA/1032用於兔晶狀體勻漿，
- PKH/MOA/1029用於兔視網膜/脈絡膜勻漿，

其係先前根據 the Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation - FDA 2018年5月和 EMA Guideline - EMEA/CHMP/EWP/192217/2009-2011年7月21日，由 Eurofins | ADME BIOANALYSES開發和驗證，於研究編號 18-014A至 18-014H中。

分析方法涉及血漿的蛋白質沉澱並涉及其他基質的稀釋，接著進行以 F21201RR(比拉斯汀-d6)作為內標準之 LC-MS/MS分析。

結果顯示，在給藥後24小時，在結膜中發現顯著濃度的比拉斯汀(平均值：388.45 ng/g)，而其餘的眼組織包含較少的比拉斯汀濃度：角膜(平均值：28.68 ng/g)、虹膜/睫狀體(12.42 ng/g)、視網膜/脈絡膜(1.91 ng/g)和晶狀體(0.12 ng/g)。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種水性眼用醫藥組成物，其包含：

- a) 至少 0.6% w/v 但不大於 1.0% w/v 的比拉斯汀 (bilastine)，或其醫藥上可接受的鹽，其中該比拉斯汀或其鹽完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；
- b) 至少一種選自由下列所組成之群組的 β -環糊精：未改質的 β -環糊精、 C_1 - C_6 烷基- β -環糊精、 C_1 - C_6 羥烷基 β -環糊精、 C_1 - C_6 羧烷基- β -環糊精、羰基- β -環糊精、 C_2 - C_6 磺酸烷基醚 β -環糊精及其混合物；及
- c) 至少一種醫藥上可接受的水溶性膠凝劑或其可接受的鹽，其係選自由下列所組成之群組：玻尿酸、結蘭膠 (gellan gum) 及其混合物；

及其中該組成物的 pH 值範圍在 4 到 9 之間，包括該範圍的下限和上限二者。

【請求項 2】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其包含：

- a) 至少 0.6% w/v 但不大於 1.0% w/v 的比拉斯汀或其醫藥上可接受的鹽，其中該比拉斯汀或其鹽完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；
- b) 至少一種選自由下列所組成之群組的 β -環糊精：未改質的 β -環糊精、 C_1 - C_6 烷基- β -環糊精、 C_1 - C_6 羥烷基 β -環糊精、 C_1 - C_6 羧烷基- β -環糊精、羰基-

β -環糊精、 C_2 - C_6 磺酸烷基醚 β -環糊精及其混合物，其中該 β -環糊精之濃度為至少 5% w/v 但不大於 15% w/v；及

- c) 玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽，其中該玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽之濃度為至少 0.05% w/v 但不大於 1% w/v。

【請求項 3】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其中該 β -環糊精為 C_1 - C_6 經烷基 β -環糊精。

【請求項 4】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其中該玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽具有不大於 600000 Da 之分子量。

【請求項 5】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其中該 pH 係介於 5 和 8 之間，包括該範圍的下限和上限二者。

【請求項 6】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其中該組成物具有範圍在約 250 mOsm/kg 和約 600 mOsm/kg 之間的滲透重量莫耳濃度。

【請求項 7】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其進一步包含選自由下列所組成之群組的滲壓劑：甘油、山梨醇、甘露醇、赤蘚糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、半乳糖醇、麥芽糖醇、聚乙二醇 (macrogol)、乳糖醇、及其混合物。

【請求項 8】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其包含：

- a) 至少 0.6% w/v 但不大於 1.0% w/v 的比拉斯汀或其醫

藥上可接受的鹽，其中該比拉斯汀或其鹽完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；

- b) 至少一種 C₁-C₆ 羥烷基 β-環糊精，其中該 β-環糊精之濃度為至少 5% w/v 但不大於 15% w/v；
- c) 玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽，其中該玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽之濃度為至少 0.05% w/v 但不大於 1% w/v；
- d) 從 0.001% w/v 至 15% w/v 的至少一種醫藥上可接受的水溶性聚合物，其係選自由下列所組成之群組：纖維素之醚衍生物、聚乙二醇、聚乙烯醇、及其混合物；及
- e) 從 0.05% w/v 至 5% w/v 的至少一種選自由下列所組成之群組的滲壓劑：甘油、山梨醇、甘露醇、赤蘚糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、半乳糖醇、麥芽糖醇、聚乙二醇 (macrogol)、乳糖醇、及其混合物。

【請求項 9】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其包含：

- a) 至少 0.6% w/v 但不大於 1.0% w/v 的比拉斯汀或其醫藥上可接受的鹽，其中該比拉斯汀或其鹽完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；
- b) 至少一種 C₁-C₆ 羥烷基 β-環糊精，其中該 β-環糊精之濃度為至少 5% w/v 但不大於 15% w/v；
- c) 玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽，其中該玻尿酸或

其醫藥上可接受的鹽之濃度為至少 0.05% w/v 但不大於 1% w/v；

- d) 從 0.001% w/v 至 15% w/v 的纖維素之醚衍生物；及
- e) 從 0.05% w/v 至 5% w/v 的甘油。

【請求項 10】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其包含：

- a) 至少 0.6% w/v 但不大於 1.0% w/v 的比拉斯汀或其醫藥上可接受的鹽，其中該比拉斯汀或其鹽完全溶解在該水性眼用醫藥組成物中；
- b) 至少一種 C₁-C₆ 羥烷基 β-環糊精，其中該 β-環糊精之濃度為至少 5% w/v 但不大於 15% w/v；
- c) 玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽，其中該玻尿酸或其醫藥上可接受的鹽之濃度為至少 0.05% w/v 但不大於 1% w/v；
- d) 從 0.005% w/v 至 0.1% w/v 的甲基纖維素；及
- e) 從 0.5% w/v 至 2% w/v 的甘油。

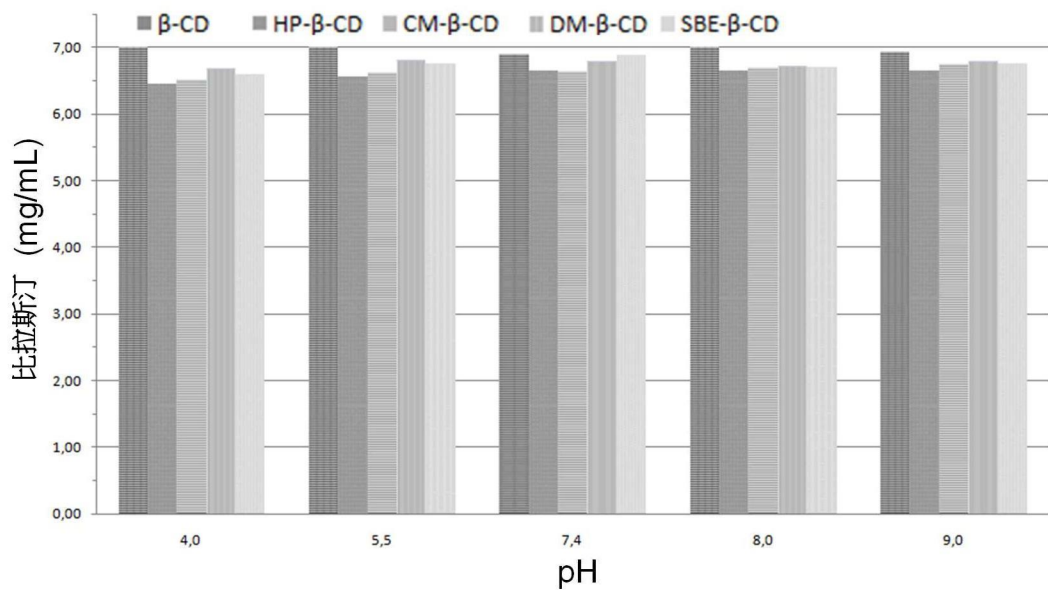
【請求項 11】根據請求項 1 之眼用醫藥組成物，其為供每日一次用之眼用醫藥組成物。

【請求項 12】一種根據請求項 1 至 11 中任一項之水性眼用醫藥組成物之用於製造藥物的用途，其係用於治療容易藉由 H₁ 組織胺受體之拮抗作用而改善的病症或疾病。

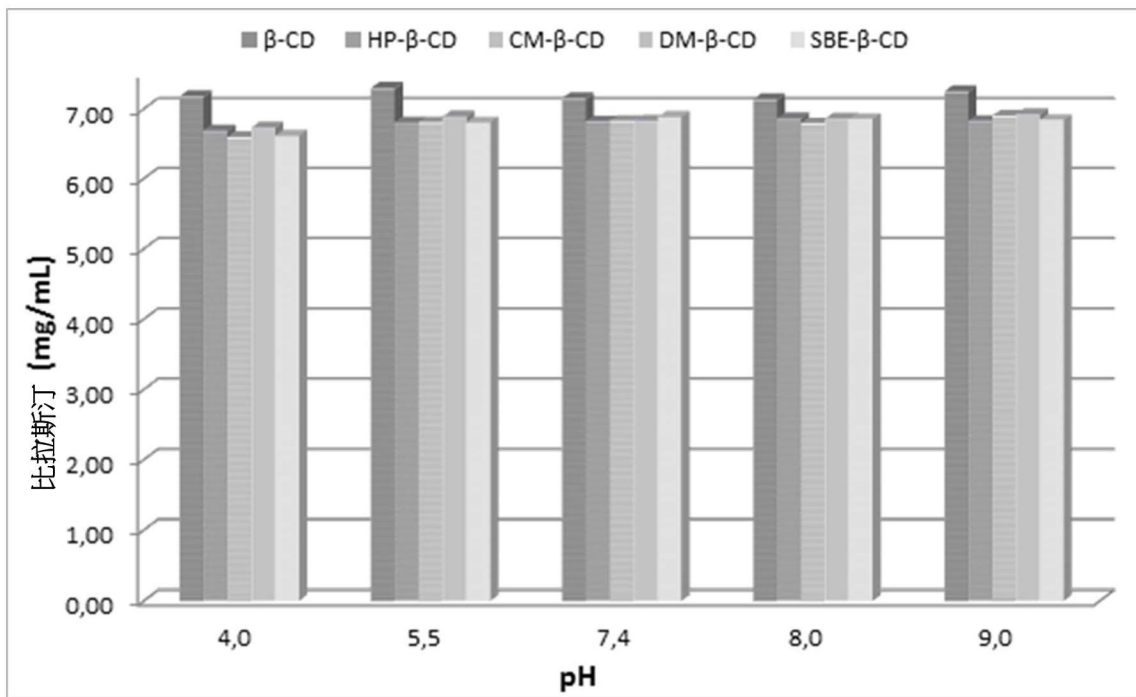
【請求項 13】根據請求項 12 之用途，其中該容易藉由 H₁ 組織胺受體之拮抗作用而改善的病症或疾病為眼部過敏性病症、過敏性疾病或過敏性症狀。

【請求項 14】根據請求項 13 之用途，其中該眼部過敏性病徵、過敏性疾病或過敏性症狀為鼻炎、鼻結膜炎、過敏性結膜炎、春季型角膜結膜炎、異位性角膜結膜炎、巨大乳突狀結膜炎、眼睛刺激、發癢、發紅、流淚、結膜水腫、乾性角膜炎、乾性角膜結膜炎或淚液功能失調症候群。

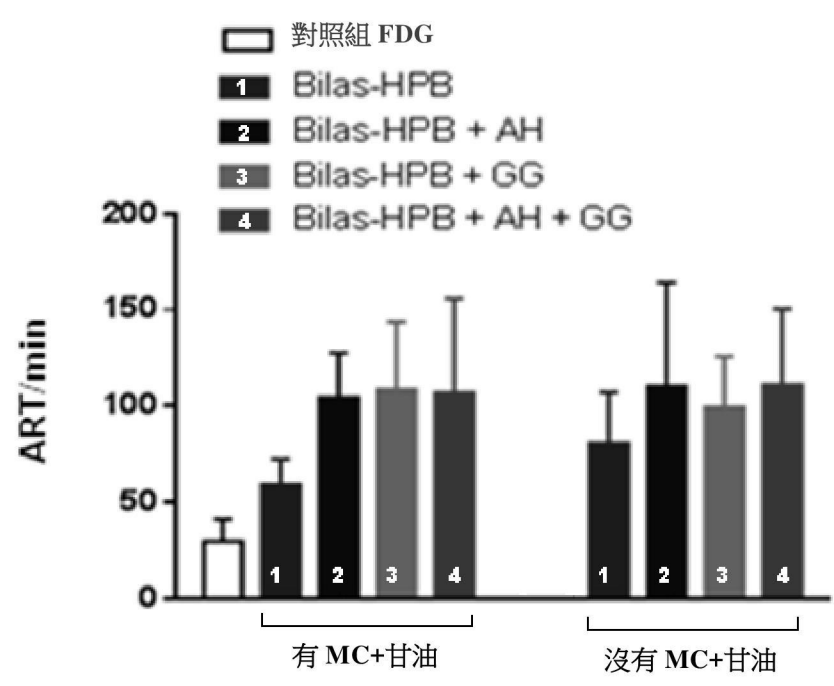
【發明圖式】



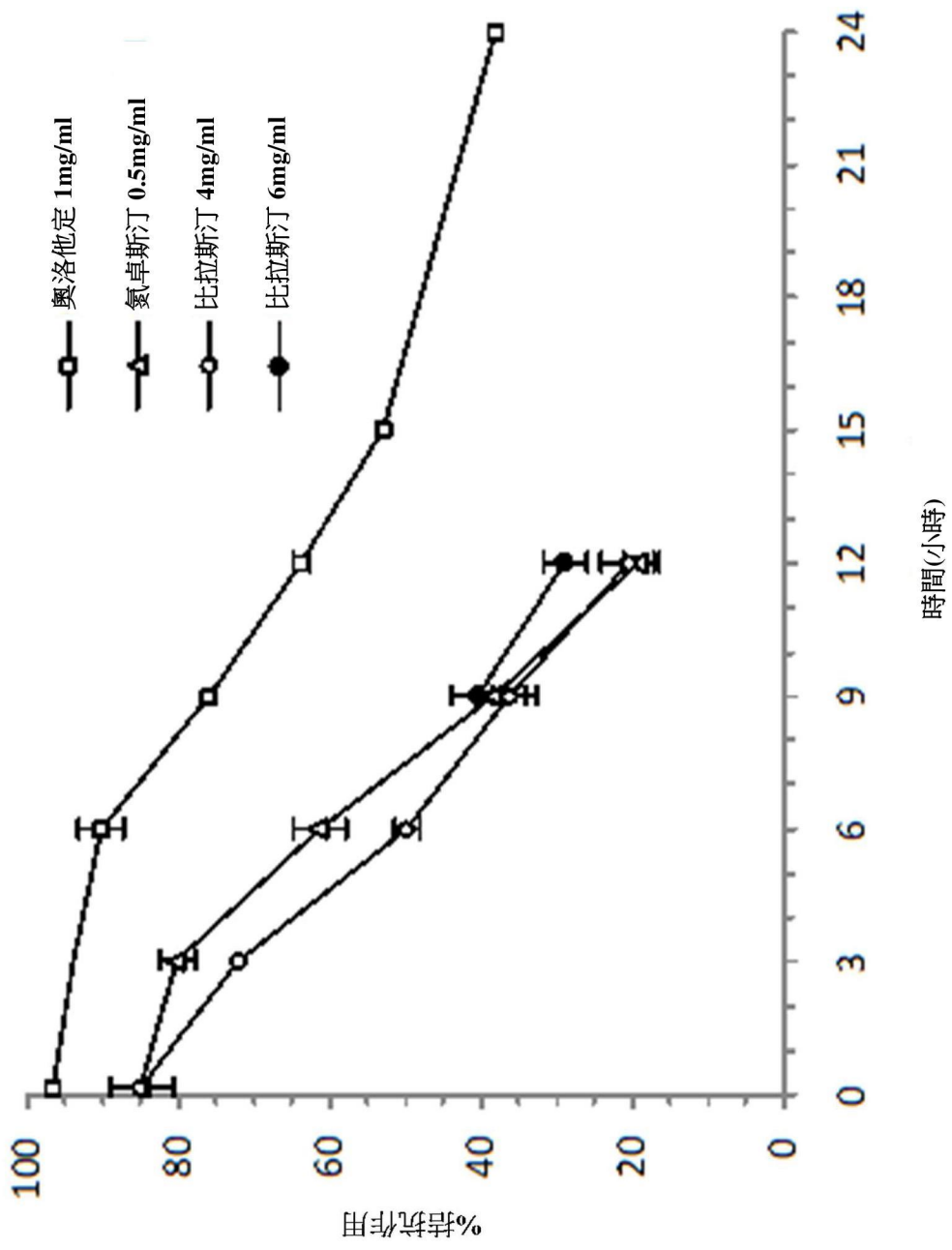
【圖 1】



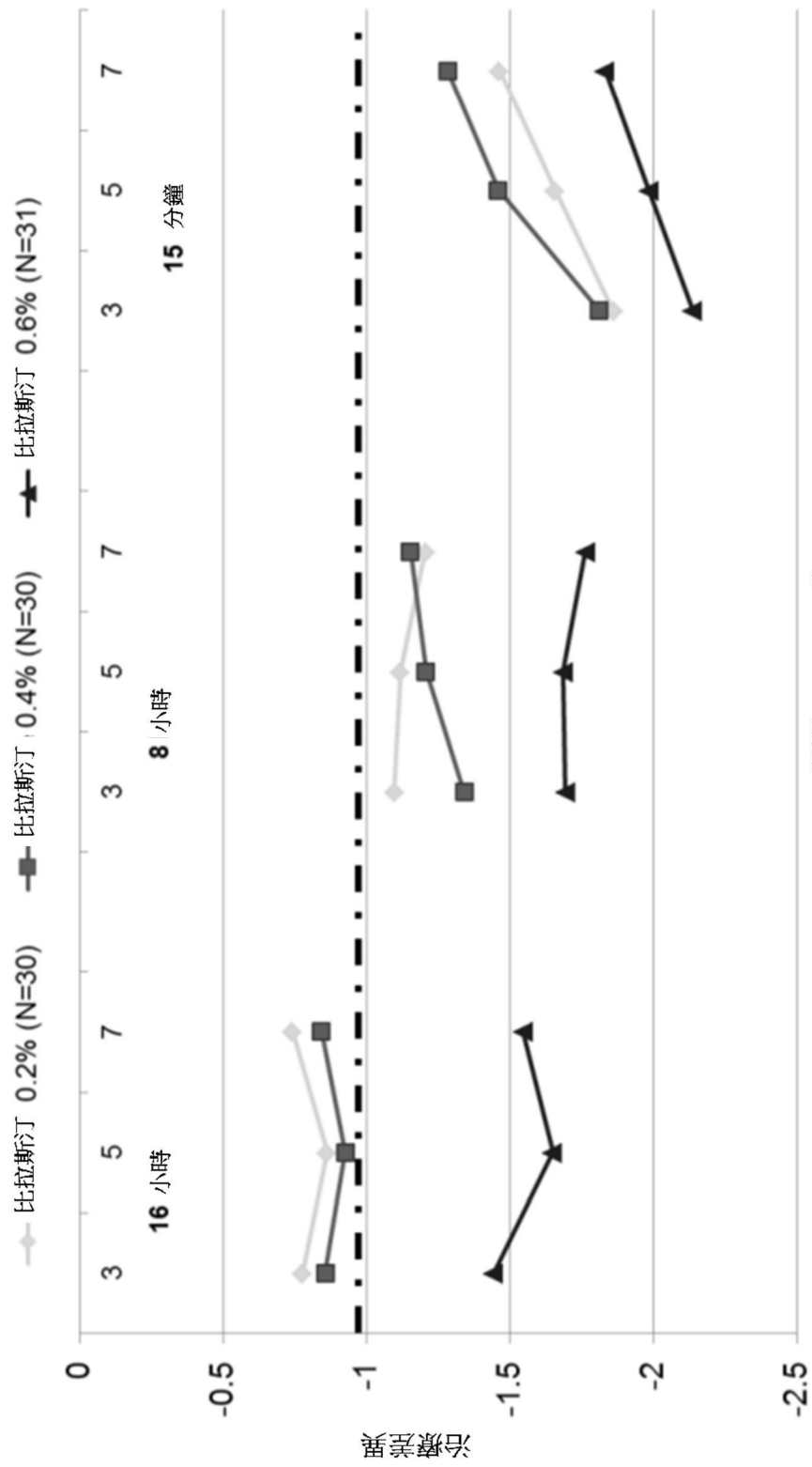
【圖 2】



【圖 3】

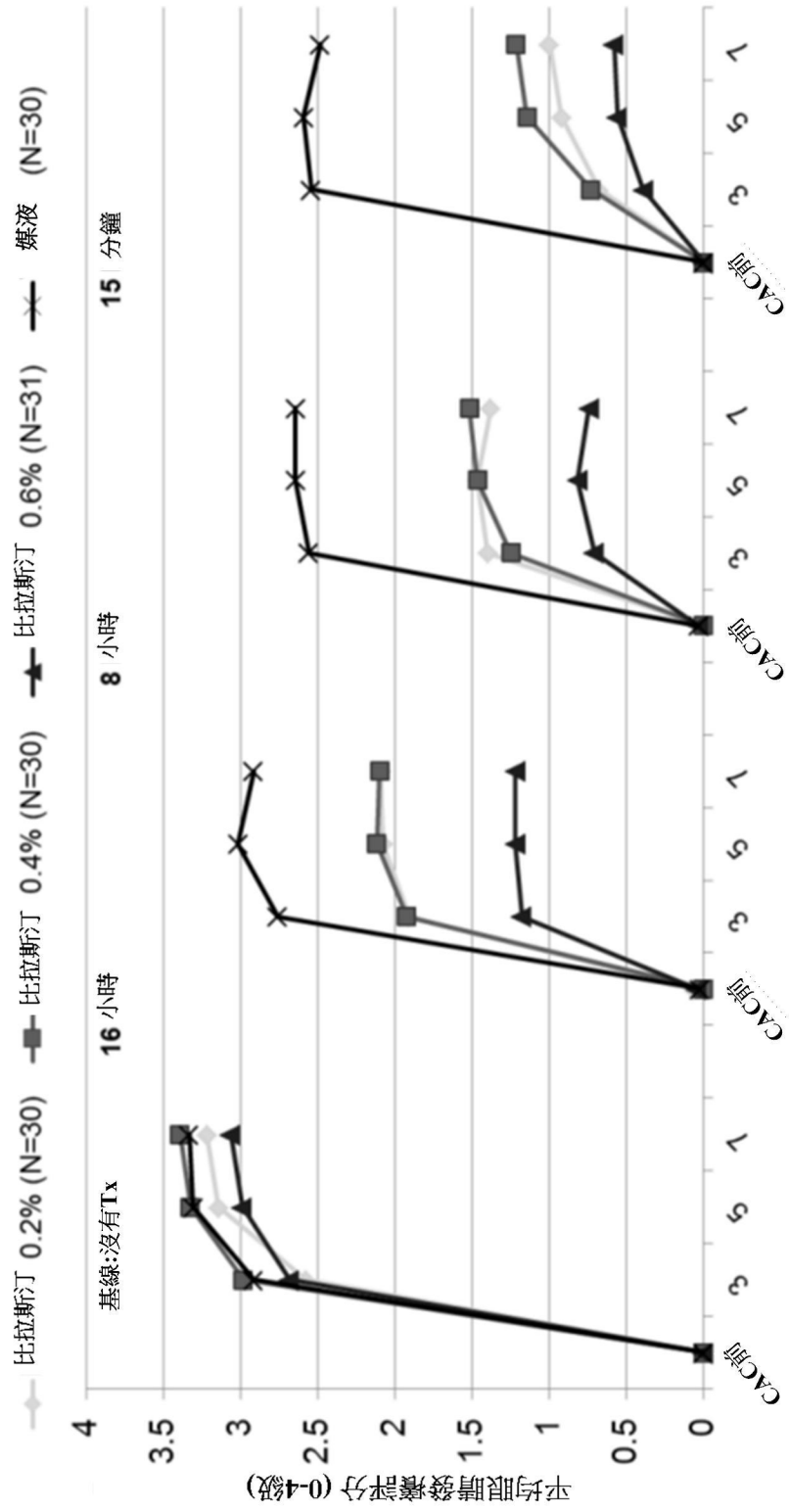


【圖 4】



時間 (min) CAC 後

【圖 5】



時間 (min) CAC後

【圖 6】