



(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 201340962 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102106508

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/121 (2006.01)*

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/27 日本

2012-040729

(71)申請人：樂敦製藥股份有限公司 (日本) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：宮野貴之 MIYANO, TAKAYUKI (JP)；黑瀨孝弘 KUROSE, TAKAHIRO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 47 頁

(54)名稱

眼科用組成物

OPHTHALMIC COMPOSITION

(57)摘要

本發明係關於一種包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物，其係在經長期保存後，香葉基香葉基丙酮的含有率降低極少者。咸認此係因抑制香葉基香葉基丙酮吸附至眼科用容器器壁之故。而且，包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物，其吸附至隱形眼鏡的香葉基香葉基丙酮少。此外，包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物即使以低溫保存，也不易變白濁。



(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 201340962 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102106508

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/121 (2006.01)*

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/27 日本

2012-040729

(71)申請人：樂敦製藥股份有限公司 (日本) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：宮野貴之 MIYANO, TAKAYUKI (JP)；黑瀨孝弘 KUROSE, TAKAHIRO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 47 頁

(54)名稱

眼科用組成物

OPHTHALMIC COMPOSITION

(57)摘要

本發明係關於一種包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物，其係在經長期保存後，香葉基香葉基丙酮的含有率降低極少者。咸認此係因抑制香葉基香葉基丙酮吸附至眼科用容器器壁之故。而且，包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物，其吸附至隱形眼鏡的香葉基香葉基丙酮少。此外，包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物即使以低溫保存，也不易變白濁。

發明摘要

※ 申請案號：102106508

※ 申請日：102.2.25

※IPC 分類：A61K31/121 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

眼科用組成物

OPHTHALMIC COMPOSITION

【中文】

本發明係關於一種包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物，其係在經長期保存後，香葉基香葉基丙酮的含有率降低極少者。咸認此係因抑制香葉基香葉基丙酮吸附至眼科用容器器壁之故。而且，包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物，其吸附至隱形眼鏡的香葉基香葉基丙酮少。此外，包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物即使以低溫保存，也不易變白濁。

【英文】

Provided is an ophthalmic composition comprising geranylgeranyl acetone and phosphate buffer, the reducing of the geranylgeranyl acetone content is very little even after long period storage. It is considered that the adhesion of geranylgeranyl acetone to the wall of ophthalmic container being inhibited. The adhesion of the ophthalmic composition comprising geranylgeranyl acetone and phosphate buffer to the wall of ophthalmic container is little. The adhesion of the ophthalmic composition comprising geranylgeranyl acetone and phosphate buffer to the contact lens is little. And the ophthalmic composition comprising geranylgeranyl acetone and phosphate buffer will not become turbidity even stored in low temperature.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式。

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)

眼科用組成物

OPHTHALMIC COMPOSITION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種包含香葉基香葉基丙酮(geranylgeranylacetone)之眼科用組成物。

【先前技術】

【0002】 替普瑞酮(Teprenone)(衛材公司)係以重量比 3:2 包含 5E,9E,13E 香葉基香葉基丙酮(以下亦有稱為「全反式(all-trans)體」之情形)與 5Z,9E,13E 香葉基香葉基丙酮(以下亦有稱為「5Z 單順式(5Z mono-cis)體」之情形)之混合物。替普瑞酮係被廣泛使用作為經口投予用消化性潰瘍治療劑。

【0003】 而且，亦有將替普瑞酮用於眼科領域之提案。例如，專利文獻 1 係教示將替普瑞酮使用作為乾眼症(dry eye)、眼睛疲勞、或眼睛乾澀的預防或是治療劑之有效成分。

而且，專利文獻 2 係揭示一種包含替普瑞酮、磷脂質、合成界面活性劑、及水之澄清的點眼劑。

【0004】 然而，專利文獻 1、2 之眼科用組成物，就香葉基香葉基丙酮的安定性而言，在實用上並不充分。

就一般而言，為了提升眼科用組成物之有效成分對於

光、熱的安定性，一般係使用硼酸緩衝劑(專利文獻 3 至 6)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0005】

[專利文獻 1]日本特開平 8-133967 號

[專利文獻 2]日本特開 2000-319170 號

[專利文獻 3]日本專利第 2929274 號

[專利文獻 4]日本專利第 3146218 號

[專利文獻 5]日本特開 2006-151969 號

[專利文獻 6]日本特開 2008-94780 號

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

【0006】 本發明之課題係提供一種含有香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物，該組成物係香葉基香葉基丙酮經充分安定化至實用程度者。

(解決課題之手段)

【0007】 本發明者為解決上述課題而精心研究，出乎意料地發現：在包含香葉基香葉基丙酮(以下亦有稱為「GGA」之情形)之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，會使 GGA 對於熱及光之安定性變得良好，同時會抑制眼科用組成物於低溫保存時之白濁。而且，尚發現於收容在眼科用容器之含 GGA 之眼科用組成物中，藉由添加磷酸緩衝劑，即有效地抑制 GGA 吸附至眼科用容器器壁及隱形眼

鏡。

【0008】 本發明係基於上述見解所完成，而提供下述之眼科用組成物。

第 1 項 一種包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物。

第 2 項 如第 1 項所述之眼科用組成物，其中，眼科用組成物之 pH 為 6 至 8。

第 3 項 如第 1 或 2 項所述之眼科用組成物，其中，相對於組成物的總量，換算為酸酐之磷酸緩衝劑之濃度係 0.001 至 10 重量%。

第 4 項 如第 1 至 3 項中任一項所記載之眼科用組成物，其中，磷酸緩衝劑係選自磷酸、及磷酸之鹼金屬鹽所成群組中之至少 1 種。

第 5 項 如第 1 至 4 項中任一項所記載之眼科用組成物，其中，相對於組成物的總量，香葉基香葉基丙酮之含量係 0.00001 至 10 重量%。

第 6 項 一種抑制眼科用組成物中香葉基香葉基丙酮的含有率降低之方法，其係包含：於收容在眼科用容器之包含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物藉由添加磷酸緩衝劑，而抑制眼科用組成物中香葉基香葉基丙酮的含有率降低之步驟。

第 7 項 一種抑制香葉基香葉基丙酮於低溫保存時的白濁之方法，其係包含：於包含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，而抑制香葉基香葉基丙

酮於低溫保存時的白濁之步驟。

第 8 項 一種抑制香葉基香葉基丙酮吸附至隱形眼鏡之方法，其係包含：於包含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，而抑制香葉基香葉基丙酮吸附至隱形眼鏡之步驟。

第 9 項 一種香葉基香葉基丙酮之安定化方法，其係包含：於包含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，而使香葉基香葉基丙酮安定化之步驟。

第 10 項 一種抑制香葉基香葉基丙酮吸附至眼科用容器器壁之方法，其係包含：於收容在眼科用容器之包含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，而抑制香葉基香葉基丙酮吸附至眼科用容器器壁之步驟。

第 11 項 一種將香葉基香葉基丙酮及磷酸緩衝劑組合使用於製造眼科用組成物之用途。

第 12 項 一種將包含香葉基香葉基丙酮及磷酸緩衝劑之組成物使用作為眼科用組成物之用途。

(發明之效果)

【0009】 一般來說，含 GGA 之眼科用組成物，其含有率容易因保存而降低，惟本發明之眼科用組成物經長期保存時之 GGA 含有率之降低為極少。由於本發明之眼科用組成物因眼科用容器材質而造成的 GGA 含有率之變化係有所差異，咸認為係藉由包含磷酸緩衝劑而抑制 GGA 吸附至眼科用容器內壁。而且，本發明之眼科用組成物，其組

成物中之 GGA 對光及熱乃極為安定。

【0010】 而且，一般來說，當含 GGA 之眼科用組成物經低溫保存時，容易變白濁。因此，製劑在寒冷地區流通及保存時會變得白濁，而導致商品價值變低。就此點而言，本發明之眼科用組成物即使以低溫保存也不易變白濁。因此，本發明之眼科用組成物在任何地區皆能流通，商品價值高。

而且，一般來說，GGA 容易吸附至隱形眼鏡。隱形眼鏡若吸附眼科用組成物的成分，該成分的效果會減少，同時會污染隱形眼鏡而遮蔽視野、傷害眼睛，而本發明之眼科用組成物可抑制此種狀況。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0011】 以下詳細說明本發明。

本發明之眼科用組成物係一種包含 GGA、及磷酸緩衝劑之眼科用組成物。

【0012】 香葉基香葉基丙酮

(1)幾何異構物之種類

GGA 係存在 8 種幾何異構物。具體而言，為下述 8 種：

(5E,9E,13E)-6,10,14,18-四甲基-5,9,13,17-十九碳四烯-2-酮(5E,9E,13EGGA)(全反式體)、

(5Z,9E,13E)-6,10,14,18-四甲基-5,9,13,17-十九碳四烯-2-酮(5Z,9E,13EGGA)(5Z 單順式體)、

(5Z,9Z,13E)-6,10,14,18-四甲基-5,9,13,17-十九碳四烯
-2-酮(5Z,9Z,13EGGA)(13E 單反式體)

(5Z,9Z,13Z)-6,10,14,18-四甲基-5,9,13,17-十九碳四烯
-2-酮(5Z,9Z,13ZGGA)(全順式體)、

(5E,9Z,13E)-6,10,14,18-四甲基-5,9,13,17-十九碳四烯
-2-酮(5E,9Z,13EGGA)(9Z 單順式體)、

(5E,9Z,13Z)-6,10,14,18-四甲基-5,9,13,17-十九碳四烯
-2-酮(5E,9Z,13ZGGA)(5E 單反式體)

(5E,9E,13Z)-6,10,14,18-四甲基-5,9,13,17-十九碳四烯
-2-酮(5E,9E,13ZGGA)(13Z 單順式體)、及

(5Z,9E,13Z)-6,10,14,18-四甲基-5,9,13,17-十九碳四烯
-2-酮(5Z,9E,13ZGGA)(9E 單反式體)。

本發明中，GGA 可為該等中之 1 種、或任意的 2 種以上之組合。為 2 種以上之組合時，混合比率並無特別限定。

【0013】 其中，以全反式體、單順式體(特別是 5Z 單順式體)、及該等之混合物為佳。

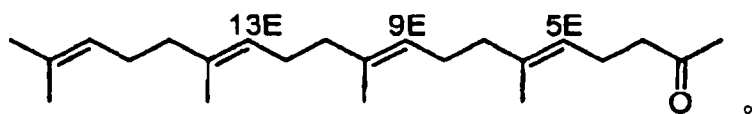
為全反式體與單順式體(特別是 5Z 單順式體)之混合物時，全反式體之比率以 80 重量%以上為佳，82 重量%以上為更佳，84 重量%以上又更佳，86 重量%以上又更佳，88 重量%以上又更佳，90 重量%以上更佳，92 重量%以上又更佳，94 重量%以上又更佳，96 重量%以上又更佳，98 重量%以上又更佳，而以僅包含全反式體者又更佳。只要於上述範圍，即抑制於低溫下之白濁。

而且，為全反式體與單順式體(特別是 5Z 單順式體)

之混合物時，單順式體(特別是 5Z 單順式體)之比率非常高之 GGA 亦佳。

【0014】 (2)全反式體/5Z 單順式體

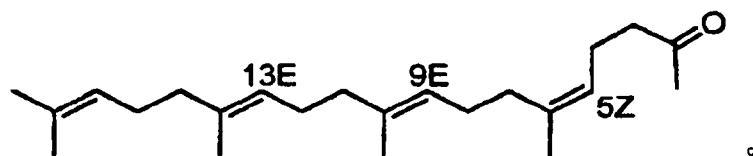
5E,9E,13E 香葉基香葉基丙酮(全反式體)係以下構造式所示之化合物：



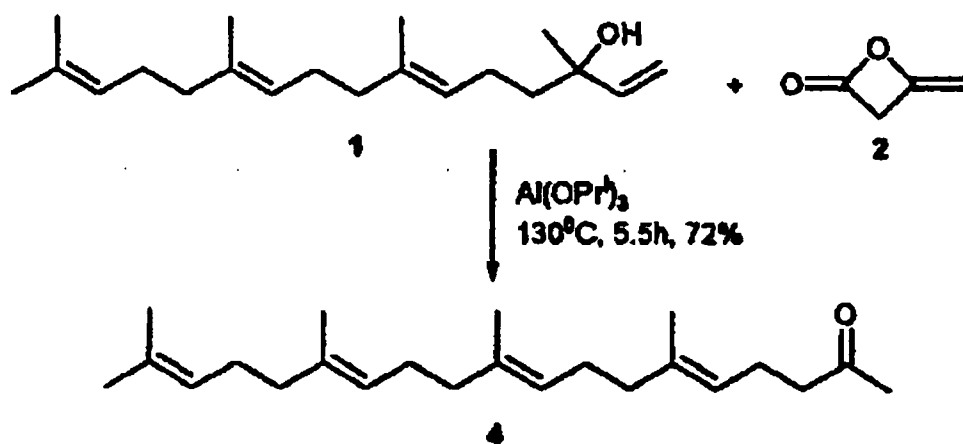
全反式體例如可購自 Rionlon 股份有限公司。

而且，亦可將市售之替普瑞酮(衛材公司、和光純藥、陽進堂)，例如藉由移動相係使用正己烷：乙酸乙酯 = 9：1 之矽膠層析(silica-gel chromatography)與 5Z 單順式體分離而得到。市售之替普瑞酮之 5Z 單順式體與全反式體的分離，例如亦可委託神戶天然物化學股份有限公司進行。

藉由分離市售之替普瑞酮，亦可得到 5Z,9E,13E 香葉基香葉基丙酮(5Z 單順式體)。5Z 單順式體係以下構造式所示之化合物：



【0015】 此外，全反式體可例如以 Bull. Korean Chem. Soc., 2009, Vol.30, No.9, 215-217 所述之方法合成。於前述同文獻中，係記載例如下述合成方案所示之方法。



具體而言，在上述反應式中，係將香葉基沉香醇 (Geranyl-linalool) 1 與化合物 2 與異丙醇鋁混合，並將該混合物徐緩地昇溫至 130°C 使其反應。反應結束後，除去殘渣之化合物 2，以 5% 碳酸鈉稀釋反應混合物，並將殘渣之丙醇鋁淬息 (quenching)。藉此可得到全反式體。此外，亦可使用以二氯甲烷作為溶出液之矽膠層析等將全反式體精製。

【0016】 (3) 全反式體與 5Z 單順式體之混合物

全反式體與 5Z 單順式體之混合物係藉由於市售替普瑞酮中添加全反式體、或 5Z 單順式體而得到。

【0017】 GGA 之含量

相對於組成物的總量，GGA 含量係以 0.00001 重量% 以上為佳，0.0001 重量% 以上為更佳，0.001 重量% 以上又更佳。而且，可為 0.01 重量% 以上，亦可為 0.1 重量% 以上，也可以是 1 重量% 以上。只要於上述範圍，即能得到充分的 GGA 之藥理作用。

而且，相對於組成物的總量，眼科用組成物中 GGA 之含量係以 10 重量% 以下為佳，5 重量% 以下更佳，3 重量%

以下又更佳。只要於上述範圍，即更為澄清而不易發生霧視之情形。

【0018】 相對於組成物的總量，眼科用組成物中 GGA 之含量可列舉：約 0.00001 至 10 重量%、約 0.00001 至 5 重量%、約 0.00001 至 3 重量%、約 0.0001 至 10 重量%、約 0.0001 至 5 重量%、約 0.0001 至 3 重量%、約 0.001 至 10 重量%、約 0.001 至 5 重量%、約 0.001 至 3 重量%、約 0.01 至 10 重量%、約 0.01 至 5 重量%、約 0.01 至 3 重量%、約 0.1 至 10 重量%、約 0.1 至 5 重量%、約 0.1 至 3 重量%、約 1 至 10 重量%、約 1 至 5 重量%、約 1 至 3 重量%。

【0019】 磷酸緩衝劑

磷酸緩衝劑可單獨使用 1 種、或將 2 種以上組合使用。

磷酸緩衝劑係無特別限定，可列舉例如：磷酸；如磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸三鈉、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀及磷酸三鉀之磷酸的鹼金屬鹽；如磷酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣、磷酸一鎂、磷酸二鎂(磷酸氫鎂)、磷酸三鎂之磷酸的鹼土金屬鹽；如磷酸氫二銨、磷酸二氫銨之磷酸的銨鹽等。磷酸緩衝劑可為酸酐或水合物之任一者。

【0020】 其中，以使用選自磷酸及磷酸之鹼金屬鹽所成群組之至少一種為佳；使用選自磷酸及磷酸之鈉鹽所成群組之至少一種為更佳。

磷酸緩衝劑之較佳組合，可列舉：磷酸與磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉與磷酸三鈉之組合、磷酸與磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉之組合、磷酸與磷酸氫二鈉與磷酸三鈉之組合、

磷酸與磷酸二氫鈉與磷酸三鈉之組合、磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉與磷酸三鈉之組合、磷酸與磷酸氫二鈉之組合、磷酸與磷酸二氫鈉之組合、磷酸與磷酸三鈉之組合、磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉之組合、磷酸氫二鈉與磷酸三鈉之組合、磷酸二氫鈉與磷酸三鈉之組合。

其中，以磷酸與磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉之組合、磷酸與磷酸氫二鈉之組合、磷酸與磷酸二氫鈉之組合、磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉之組合為佳，以磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉之組合為更佳。

【0021】 相對於組成物的總量，磷酸緩衝劑之含量換算為酸酐，係以 0.001 重量%以上為佳，0.005 重量%以上為更佳，0.01 重量%以上又更佳，0.05 重量%以上又更佳。只要於上述範圍，即能得到充分的 GGA 安定化效果、抑制低溫白濁效果、抑制 GGA 吸附至容器器壁及隱形眼鏡之效果。

而且，相對於組成物的總量，磷酸緩衝劑之含量換算為酸酐，係以 10 重量%以下為佳，7 重量%以下為更佳，5 重量%以下又更佳，3 重量%以下又更佳。只要於上述範圍，對眼睛的刺激即少。

【0022】 相對於眼科用組成物的總量，磷酸緩衝劑之含量換算為酸酐，可列舉：約 0.001 至 10 重量%、約 0.001 至 7 重量%、約 0.001 至 5 重量%、約 0.001 至 3 重量%、約 0.005 至 10 重量%、約 0.005 至 7 重量%、約 0.005 至 5 重量%、約 0.005 至 3 重量%、約 0.01 至 10 重量%、約 0.01

至 7 重量%、約 0.01 至 5 重量%、約 0.01 至 3 重量%、約 0.05 至 10 重量%、約 0.05 至 7 重量%、約 0.05 至 5 重量%、約 0.05 至 3 重量%。

【0023】 而且，相對於 GGA 1 重量份，磷酸緩衝劑之含量換算為酸酐，係以 0.0005 重量份以上為佳，0.001 重量份以上為更佳，0.005 重量份以上又更佳，0.01 重量份以上又更佳。只要於上述範圍，即能得到充分的 GGA 之安定化效果、抑制低溫白濁效果、抑制吸附至 GGA 的容器器壁及隱形眼鏡之效果。

而且，相對於 GGA 1 重量份，磷酸緩衝劑之含量換算為酸酐，係 5000 重量份以下為佳，1000 重量份以下為更佳，500 重量份以下又更佳，200 重量份以下又更佳。只要於上述範圍，即對眼睛的刺激少。

【0024】 相對於 GGA 1 重量份，磷酸緩衝劑之含量換算為酸酐，可列舉：約 0.0005 至 5000 重量份、約 0.0005 至 1000 重量份、約 0.0005 至 500 重量份、約 0.0005 至 200 重量份、約 0.001 至 5000 重量份、約 0.001 至 1000 重量份、約 0.001 至 500 重量份、約 0.001 至 200 重量份、約 0.005 至 5000 重量份、約 0.005 至 1000 重量份、約 0.005 至 500 重量份、約 0.005 至 200 重量份、約 0.01 至 5000 重量份、約 0.01 至 1000 重量份、約 0.01 至 500 重量份、約 0.01 至 200 重量份。

【0025】 製劑

眼科用組成物只要是液體狀、流動狀、膠體狀或半固

體狀之組成物即可。一般而言，液體狀或流動狀之組成物較容易發生成分吸附至容器器壁之情形，故本發明係以液體狀或流動狀之眼科用組成物為合適的對象。而且，考慮到水性組成物較容易發生 GGA 吸附至容器器壁之情形，故水性組成物為合適的對象。

【0026】 眼科用組成物之種類並無特別限定。例如可列舉：點眼劑、洗眼劑、隱形眼鏡潤濕液、隱形眼鏡用液(洗淨液、保存液、消毒液、多功能液(Multipurpose Solution)、包裝液)、移植用之角膜等摘取出的眼組織保存劑、手術時之灌注液(perfusate)、眼用軟膏(水溶性眼用軟膏、油溶性眼用軟膏)、及眼內注射劑(例如，玻璃體內注射劑)等。其中，以點眼劑、洗眼劑、眼用軟膏、及眼內注射劑為佳。

【0027】 眼科用製劑之調製方法係廣為人知。可藉由將 GGA 與醫藥上可接受之基劑或載體，視需要而與醫藥上可接受之眼科用組成物用之添加劑、及其它有效成分(GGA 以外之生理活性成分或藥理活性成分)混合而調製。

< 基劑或載體 >

基劑或載體，可列舉例如：水；如極性溶劑之水性溶劑；多元醇；植物油；油性基劑等。眼內注射劑之基劑或載體可列舉：注射用蒸餾水或生理用食鹽水。

基劑或載體係可單獨使用 1 種、或將 2 種以上組合使用。

【0028】 < 添加劑 >

添加劑可列舉例如：界面活性劑、香料或冷卻劑、防腐劑、殺菌劑或抗菌劑、pH調節劑、等張劑、螯合劑、其他的緩衝劑、安定劑、抗氧化劑、及稠化劑等。眼內注射劑中亦可包含：助溶劑、懸濁化劑、等張劑、緩衝劑、舒緩劑(soothing agent)、安定劑、及防腐劑等。

添加劑可單獨使用 1 種、或將 2 種以上組合使用。

【0029】 以下例示添加劑之具體例。

界面活性劑係例如：如聚氧乙烯(以下亦有稱為「POE」之情形)-聚氧丙烯(以下亦有稱為「POP」之情形)嵌段共聚物(例如，Poloxamer 407、Poloxamer 235、Poloxamer 188)、伸乙二胺之 POE-POP 嵌段共聚物加成物(例如 Poloxamine)、POE 山梨醇酐脂肪酸酯(例如聚山梨糖醇酯 20、聚山梨糖醇酯 60、聚山梨糖醇酯 80(TO-10 等))、POE 硬化蓖麻油(例如 POE(60)硬化蓖麻油(HCO-60 等))、POE 蓖麻油、POE 烷基醚(例如，聚氧乙烯(9)月桂醚、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(4)鯨蠟醚)、及聚烷氧基硬脂酸鹽之非離子性界面活性劑；

如甘胺酸型兩性界面活性劑(例如，烷基二胺基乙基甘胺酸(alkyldiaminoethylglycine)、烷基聚胺基乙基甘胺酸(Alkylpolyaminoethylglycine))、及甜菜鹼型兩性界面活性劑(例如，月桂基二甲基胺基乙酸甜菜鹼、咪唑啉鎘甜菜鹼)之兩性界面活性劑；以及

如烷基 4 級銨鹽(例如，氯化苯甲烷銨(benzalkonium chloride)、氯化苯乙氧銨(benzethonium chloride))之陽離子

界面活性劑等。

又，括號內之數字表示加成莫耳數。

香料或冷卻劑係例如：樟腦、冰片、萜烯類(該等可為右旋(d)體、左旋(l)體或左右旋(dl)體中之任一種)、薄荷水(peppermint water)、尤加利油、香柑油(bergamot oil)、茴香腦、丁香酚(eugenol)、香葉醇(geraniol)、薄荷腦(menthol)、檸檬烯(limonene)、薄荷油、洋薄荷油(peppermint oil)及玫瑰油之精油等。

【0030】 防腐劑、殺菌劑或抗菌劑係例如：泊利氯銨(polidronium chloride)、鹽酸烷基二胺基乙基甘胺酸、安息香酸鈉、乙醇、氯化苯甲烷銨、氯化苯乙氧銨、葡萄糖酸氯己定(gluconic acid chlorhexidine)、氯丁醇、山梨酸、山梨酸鉀、脫氫乙酸鈉、對羥基安息香酸甲酯、對羥基安息香酸乙酯、對羥基安息香酸丙酯、對羥基安息香酸丁酯、羥基喹啉硫酸酯、苯乙醇(phenethyl alcohol)、苯甲醇、雙胍化合物(具體而言，聚六亞甲基雙胍或其鹽酸鹽等)、及 Glokill(Rhodia 股份有限公司製)等。

【0031】 pH 調節劑係例如：鹽酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂、三乙醇胺、單乙醇胺、二異丙醇胺、硫酸、及磷酸等。

【0032】 等張劑係例如：亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鈉、氯化鎂、乙酸鉀、乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鎂、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、甘油、及丙二醇等。

【0033】 螯合劑係例如：抗壞血酸、乙二胺四乙酸四鈉、乙二胺四乙酸鈉、及檸檬酸等。

【0034】 其他的緩衝劑係例如：磷酸緩衝劑；如檸檬酸、檸檬酸鈉之檸檬酸緩衝劑；如乙酸、乙酸鉀、乙酸鈉之乙酸緩衝劑；如碳酸氫鈉、碳酸鈉之碳酸緩衝劑；如硼酸、硼砂之硼酸緩衝劑；如牛磺酸、天冬胺酸及其鹽類(鉀鹽等)、 ϵ -胺基己酸(*epsilon aminocaproic acid*)之胺基酸緩衝劑等。

該等可於不損及磷酸緩衝劑效果之範圍進行添加。

【0035】 安定劑：胺丁三醇(*Trometamol*)、次硫酸甲醛鈉(*Rongalite*)、生育酚、焦亞硫酸鈉、單乙醇胺、單硬脂酸鋁、及單硬脂酸甘油酯等。

【0036】 抗氧化劑：抗壞血酸、抗壞血酸衍生物(抗壞血酸-2-硫酸 2 鈉、抗壞血酸鈉、抗壞血酸-2-磷酸鎂、抗壞血酸-2-磷酸鈉等)、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、硫代硫酸鈉等水溶性抗氧化劑。

【0037】 抗氧化劑亦可為脂溶性抗氧化劑。本發明之眼科用組成物係包含脂溶性抗氧化劑，藉此抑制眼科用組成物吸附至容器器壁，進而更加有效地抑制組成物中之 GGA 的含有率降低。而且，亦抑制 GGA 吸附至隱形眼鏡，提升 GGA 對於熱及光之安定性。

脂溶性抗氧化劑係可列舉例如：如丁基羥基甲苯(BHT)、丁基羥基茴香醚(BHA)之含有丁基的酚；降二氫癒創木酸(*nordihydroguaiaretic acid*)(NDGA)；如抗壞血酸棕櫚

酯、抗壞血酸硬脂酯、抗壞血酸磷酸胺丙酯、抗壞血酸磷酸生育酚、抗壞血酸三磷酸、抗壞血酸磷酸棕櫚酯之抗壞血酸酯；如 α -生育酚、 β -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚之生育酚；如乙酸生育酚、菸鹼酸生育酚、琥珀酸生育酚之生育酚衍生物；如沒食子酸乙酯、沒食子酸丙酯、沒食子酸辛酯、沒食子酸十二酯之沒食子酸酯；沒食子酸丙酯(propyl gallate)；3-丁基-4-羥基喹啉-2-酮；如大豆油、菜種油、橄欖油、芝麻油之植物油；如葉黃素(lutein)、蝦紅素(astaxanthin)之類胡蘿蔔素類；花青素類、兒茶素、單寧、薑黃素等多元酚類；視黃醇、視黃醇酯(視黃醇乙酸酯、視黃醇丙酸酯、視黃醇酪酸酯、視黃醇辛酸酯、視黃醇月桂酸酯、視黃醇硬脂酸酯、視黃醇肉豆蔻酸酯、視黃醇油酸酯、視黃醇次亞麻油酸酯、視黃醇亞麻油酸酯、視黃醇棕櫚酸酯等)、視網醛、視網醛酯(視網醛乙酸酯、視網醛丙酸酯、視網醛棕櫚酸酯等)、視黃酸(retinoic acid)、視黃酸酯(視黃酸甲酯、視黃酸乙酯、視黃酸視黃醇酯、視黃酸生育酚等)、視黃醇脫水物、視網醛脫水物、視黃酸脫水物、維生素原 A(α -胡蘿蔔素、 β -胡蘿蔔素、 γ -胡蘿蔔素、 δ -胡蘿蔔素、茄紅素、玉米黃素(zeaxanthin)、 β -隱黃素(β -cryptoxanthin)、海膽酮(echinenone)等)、維生素 A 等維生素 A 類；CoQ10 等。該等化合物係有市售品。

其中，以含丁基的酚、NDGA、抗壞血酸酯、生育酚、生育酚衍生物、沒食子酸酯、沒食子酸丙酯及 3-丁基-4-羥基喹啉-2-酮、植物油、維生素 A 類為佳。其中，以含丁

基的酚、生育酚、生育酚衍生物、植物油、維生素 A 類為佳，以含丁基的酚、植物油、視黃醇或視黃醇酯為更佳，以 BHT、BHA、芝麻油、棕櫚酸視黃醇又更佳。

脂溶性抗氧化劑係可單獨使用 1 種或將 2 種以上組合使用。

【0038】 相對於組成物的總量，眼科用組成物中之脂溶性抗氧化劑的含量係以 0.00001 重量%以上為佳，0.00005 重量%以上為更佳，0.0001 重量%以上又更佳，0.0005 重量%以上又更佳。只要於上述範圍，即會因添加脂溶性抗氧化劑而得到充分的抑制 GGA 吸附至容器器壁之效果(抑制 GGA 的含有率降低之效果)、抑制 GGA 吸附至隱形眼鏡之效果、以及提升 GGA 對於熱及光的安定性之效果。

而且，相對於組成物的總量，眼科用組成物中之脂溶性抗氧化劑之含量係以 10 重量%以下為佳，5 重量%以下為更佳，2 重量%以下又更佳，1 重量%以下又更佳。只要於上述範圍，對眼之刺激亦少。

【0039】 相對於眼科用組成物的總量，眼科用組成物中之脂溶性抗氧化劑之含量可列舉為：約 0.00001 至 10 重量%、約 0.00001 至 5 重量%、約 0.00001 至 2 重量%、約 0.00001 至 1 重量%、約 0.00005 至 10 重量%、約 0.00005 至 5 重量%、約 0.00005 至 2 重量%、約 0.00005 至 1 重量%、約 0.0001 至 10 重量%、約 0.0001 至 5 重量%、約 0.0001 至 2 重量%、約 0.0001 至 1 重量%、約 0.0005 至 10 重量%、

約 0.0005 至 5 重量%、約 0.0005 至 2 重量%、約 0.0005 至 1 重量%。

【0040】 而且，相對於 1 重量份 GGA，眼科用組成物中之脂溶性抗氧化劑之含量係以 0.0001 重量份以上為佳，0.001 重量份以上為更佳，0.005 重量份以上又更佳，0.01 重量份以上又更佳。只要於上述範圍，即會因添加脂溶性抗氧化劑而得到充分的抑制 GGA 吸附至容器器壁之效果(抑制 GGA 的含有率降低之效果)、抑制 GGA 吸附至隱形眼鏡之效果、以及提升 GGA 對於熱及光的安定性之效果。

而且，相對於 1 重量份 GGA，眼科用組成物中之脂溶性抗氧化劑之含量係以 100 重量份以下為佳，50 重量份以下為更佳，10 重量份以下又更佳，5 重量份以下又更佳。只要於上述範圍，對眼睛的刺激亦少。

【0041】 相對於 1 重量份 GGA，眼科用組成物中之脂溶性抗氧化劑之含量可列舉為：約 0.0001 至 100 重量份、約 0.0001 至 50 重量份、約 0.0001 至 10 重量份、約 0.0001 至 5 重量份、約 0.001 至 100 重量份、約 0.001 至 50 重量份、約 0.001 至 10 重量份、約 0.001 至 5 重量份、約 0.005 至 100 重量份、約 0.005 至 50 重量份、約 0.005 至 10 重量份、約 0.005 至 5 重量份、約 0.01 至 100 重量份、約 0.01 至 50 重量份、約 0.01 至 10 重量份、約 0.01 至 5 重量份。

【0042】 稠化劑：如瓜爾膠(guar gum)、羥基丙基瓜爾膠、甲基纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、

經基乙基纖維素、羧基甲基纖維素鈉之纖維素系高分子化合物；阿拉伯膠、刺梧桐膠(karaya gum)、三仙膠、瓊脂、藻酸、 α -環糊精、糊精、葡聚糖、肝素、類肝素(heparinoid)、硫酸肝素、硫酸類肝素、玻尿酸、玻尿酸鹽(鈉鹽等)、軟骨素硫酸鈉、澱粉、幾丁質及其衍生物、幾丁聚糖(chitosan)及其衍生物、鹿角菜苷、山梨醇；如聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸乙酯之聚乙烯系高分子化合物；如聚丙烯酸之鹼金屬鹽(鈉鹽、及鉀鹽等)、聚丙烯酸之胺鹽(單乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽等)、聚丙烯酸之銨鹽之羧基乙烯聚合物；酪蛋白(casein)、明膠、膠原蛋白、果膠、彈性蛋白、神經醯胺(ceramide)、液體石蠟(liquid paraffin)、甘油、聚乙二醇、碳蠟(macrogol)、聚乙烯亞胺藻酸鹽(鈉鹽等)、藻酸酯(丙二醇酯等)、黃耆膠(tragacanth)粉末、以及三異丙醇胺等。

【0043】 <其他的藥理活性成分或生理活性成分>

GGA 以外的藥理活性成分或生理活性成分，係可單獨使用 1 種或將 2 種以上組合使用。

藥理活性成分或生理活性成分，可列舉例如：視網膜疾病之預防或治療成分、神經營養因子、消除充血成分、眼部肌肉調節藥物成分、抗發炎藥物成分或收斂藥物成分、抗組織胺藥物成分或抗過敏藥物成分、維生素類、胺基酸類、抗菌藥物成分或殺菌藥物成分、糖類、高分子化合物、纖維素或其衍生物、及局部麻醉藥物成分等。以下例示該等成分之具體例。

【0044】 視網膜疾病之預防或治療成分係例如：如前列腺素系藥劑(拉坦前列腺素(latanoprost)、曲伏前列腺素(travoprost)、他氟前列腺素(tafluprost)等)、類前列腺素(prostamide)系藥劑(百瑪前列腺素(bimatoprost)等)、前列酮系藥劑(異丙基烏諾前列酮(Isopropyl unoprostone))之前列腺素(prostaglandin)F2 α 衍生物；如 β 阻斷劑(馬來酸噻嗎洛爾(timolol maleate)、膠化噻嗎洛爾、鹽酸卡替洛爾(carteolol hydrochloride)、膠化卡替洛爾等)、 β 1 阻斷劑(鹽酸倍他洛爾(Betaxolol Hydrochloride)等)、 α β 阻斷劑(鹽酸左布諾洛爾(levobunolol hydrochloride)、尼普洛爾(nipradilol)、鹽酸布那唑吡(bunazosin hydrochloride)等)、 α 2 阻斷劑(溴莫尼定酒石酸鹽(brimonidine tartrate))之交感神經阻斷劑；如鹽酸毛果芸香鹼(Pilocarpine hydrochloride)、溴地斯的明(distigmine Bromide)之副交感神經作用藥；如腎上腺素(epinephrine)、酒石酸氫腎上腺素、鹽酸地匹福林(Dipivefrin hydrochloride)之交感神經作用藥；如杜塞醯胺鹽酸鹽、布林佐胺(brinzolamide)之碳酸脫氫酶抑制劑；如 SNJ-1656、K-115 之 ROCK(Rho 相關之繞曲形成蛋白激酶(Rho-associated coiled coil forming protein kinase))之特異性抑制劑；如洛美利吡鹽酸鹽(lomerizine hydrochloride)之鈣拮抗劑；如 DE-117 之 EP2 致效劑；如 OPA-6566 之腺苷酸 A2a 受體作用藥；如 VEGF 適配體(VEGF aptamer)(哌加他尼鈉(pegaptanib sodium))、VEGF 抑制劑(蘭尼單株抗體(ranibizumab)、貝伐單株抗體(bevacizumab))之增齡性黃斑

退化症治療劑等。

【0045】 神經營養因子係例如：神經營養因子 (NGF : Nerve growth factor)、源自腦之神經營養因子 (BDNF : brain-derived nerve growth factor)、及源自神經膠細胞之神經營養因子 (GDNF : glial cell line-derived neurotrophic factor)等。

而且，因血清包含以神經營養因子為首之營養因子，故亦可添加採取自患者之血清至該患者所用之製劑。。

【0046】 消除充血之成分係例如 α -腎上腺素 (α -adrenaline)作用藥，具體而言為：腎上腺素、鹽酸腎上腺素、鹽酸麻黃素、鹽酸羥基間唑啉、鹽酸四氫唑啉、鹽酸奈甲嘧唑啉 (naphazoline hydrochloride)、鹽酸脫羥腎上腺素、鹽酸甲基麻黃素、酒石酸氫腎上腺素、及硝酸奈甲嘧唑啉等。該等可為右旋體、左旋體或左右旋體之任一種。

【0047】 眼部肌肉調節藥物成分係例如具有與乙醯膽鹼 (acetylcholine)類似的活性中心之膽鹼酯酶抑制劑，具體而言為：硫酸甲酯新斯狄明 (Neostigmine methylsulfate)、托平卡胺 (tropicamide)、土木香素 (helenien)、及硫酸阿托品 (atropine sulfate)等。

【0048】 抗發炎藥物成分或收斂藥物成分係例如：硫酸鋅、乳酸鋅、尿囊素 (allantoin)、 ϵ -胺基己酸、引朵美甲辛 (indomethacin)、氯化溶菌酶、硝酸銀、普拉洛芬 (pranoprofen)、萘磺酸鈉 (sodium azulene sulfonate)、甘草酸二鉀、甘草酸二銨、雙氯芬酸鈉 (diclofenac sodium)、溴芬

酸鈉(bromfenac sodium)、氯化小蘗鹼(berberine chloride)、及硫酸小蘗鹼等。

【0049】 抗組織胺藥物成分或抗過敏藥物成分係例如：阿札斯特(acitazanolast)、苯海拉明(diphenhydramine)或其鹽酸鹽等鹽；馬來酸氯苯那敏(chlorpheniramine maleate)、延胡索酸酮替芬(fumaric acid ketotifen)、左卡巴斯丁(levocabastine)或其鹽酸鹽等；氮來占諾(amlexanox)、異丁司特(ibudilast)、他札司特(tazanolast)、曲尼司特(tranilast)、奧沙米特(oxatomide)、甲磺司特(suplatast)或其對甲苯磺酸鹽等鹽；色甘酸鈉(cromoglycic acid sodium)、及吡嘧司特鉀(pemirolast potassium)等。

【0050】 維生素類係例如：視黃醇乙酸酯、視黃醇棕櫚酸酯、鹽酸吡哆醇、黃素腺雙核苷酸鈉(sodium flavin adenine dinucleotide)、磷酸吡哆醛、氰鈷胺(cyanocobalamin)、泛醇(panthenol)、泛酸鈣、泛酸鈉、抗壞血酸、乙酸生育酚、菸鹼酸生育酚、琥珀酸生育酚、琥珀酸生育酚鈣、及泛醌(ubiquinone)衍生物等。

【0051】 胺基酸類係例如：胺基乙基磺酸(牛磺酸)、麩胺酸、肌酸酐(creatinine)、天冬胺酸鈉、天冬胺酸鉀、天冬胺酸鎂、天冬胺酸鎂/鉀混合物、麩胺酸鈉、麩胺酸鎂、 ϵ -胺基己酸、甘胺酸、丙胺酸、精胺酸、離胺酸、 γ -胺基酪酸、 γ -胺基吉草酸、及軟骨素硫酸鈉等。該等可為右旋體、左旋體或左右旋體之任一種。

【0052】 抗菌藥物成分或殺菌藥物成分係例如：烷

基聚胺基乙基甘胺酸、氯黴素(chloramphenicol)、磺胺甲基異噁唑(sulfamethoxazole)、磺胺異噁唑、磺胺甲基異噁唑鈉、磺胺異噁唑二乙醇胺、磺胺異噁唑單乙醇胺、磺胺二甲基異噁唑鈉(sulfisomezole sodium)、磺胺二甲基嘧啶鈉、氧氟沙星(ofloxacin)、諾弗酒欣(norfloxacin)、左旋氧氟沙星(levofloxacin)、鹽酸洛美沙星(lomefloxacin hydrochloride)、及阿昔洛維(acyclovir)(9-[(2-羥乙氧)甲]鳥嘌呤)等。

【0053】 糖類係例如單糖類、雙糖類，具體而言為：葡萄糖、麥芽糖、藻糖、蔗糖、環糊精、木糖醇、山梨醇、甘露醇等。

【0054】 高分子化合物係例如：藻酸、藻酸鈉、糊精、葡聚糖、果膠、玻尿酸、軟骨素硫酸、聚乙烯醇(完全或部分皂化物)、聚乙烯吡咯啉酮、羧基乙烯聚合物、碳蠟及其藥學上容許之鹽類等。

【0055】 纖維素或其衍生物係例如：乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、羧基乙基纖維素、硝基纖維素等。

【0056】 局部麻醉藥物成分係例如：氯丁醇、鹽酸普羅卡因(procaine chloride)、鹽酸利多卡因(lidocaine chloride)等。

【0057】 pH

眼科用製劑之 pH 係以 4 以上為佳，5.5 以上為更佳，6 以上又更佳，6.5 以上又更佳。只要於上述範圍，即成為

GGA 對於熱及光之安定性良好之製劑。

而且，以 9 以下為佳，8.5 以下為更佳，8 以下又更佳，7.5 以下又更佳。只要於上述範圍，即能抑制對眼睛的刺激。

【0058】 使用方法

本發明之眼科用組成物之使用方法係依劑型而異，只要是順應劑型之投予途徑即可。

例如，本發明之組成物為點眼劑時，只要用包含上述濃度的 GGA 之點眼劑，例如以 1 次約 1 至 2 滴、1 日約 1 至 5 次之方式進行點眼，較佳為進行點眼約 1 至 3 次即可。

而且，本發明之組成物為洗眼劑時，只要用包含上述濃度的 GGA 之洗眼劑，以例如，1 次約 1 至 20mL、1 日約 1 至 10 次之方式進行洗眼，較佳為約 1 至 5 次洗眼即可。

而且，本發明之組成物為眼用軟膏時，只要例如以 1 次約 0.001 至 5g，1 日約 1 至 5 次、較佳為約 1 至 3 次之方式，於眼中塗佈包含上述濃度的 GGA 之眼用軟膏即可。

而且，本發明之組成物為眼內注射劑時，只要以 1 次約 0.005 至 1mL，1 至 14 日中約 1 至 3 次、較佳為 1 次之方式，注入包含上述濃度的 GGA 之注射劑即可。

而且，本發明之組成物為隱形眼鏡用液(洗淨液、保存液、消毒液、多功能保養液、包裝液)、移植用之角膜等摘取出的眼組織保存劑、或手術時灌注液時，只要以該等製劑之通常的用法用量來使用包含上述濃度的 GGA 之組成物即可。

而且，本發明之組成物為緩釋性隱形眼鏡製劑時，只

要例如 1 至 14 日中交換約 1 至 3 次，較佳為 1 次新的包含上述量的 GGA 之隱形眼鏡製劑即可。

而且，本發明之組成物為緩釋性眼內埋植劑時，只要在埋植包含上述量的 GGA 之埋植劑之後，在約 1 至 14 日後，若有需要，再埋植新的埋植劑即可。

【0059】 投予期間會因疾病的種類、病程、年齡、體重、性別、和投予途徑等而異，而可適當選擇例如約 1 日至 30 年之範圍。本發明之眼科用組成物係藉由視網膜保護作用來抑制視網膜疾病之進行時，亦有持續投予之情形

【0060】 其他

本發明包括：於收容於眼科用容器中之含 GGA 之眼科用組成物中添加磷酸緩衝劑，以抑制眼科用組成物中之 GGA 的含有率降低之方法；於收容於眼科用容器中之含 GGA 之眼科用組成物中添加磷酸緩衝劑，以抑制 GGA 吸附至眼科用容器器壁之方法；於含 GGA 之眼科用組成物中添加磷酸緩衝劑，抑制 GGA 於低溫保存時的白濁之方法；於含 GGA 之眼科用組成物中添加磷酸緩衝劑，抑制 GGA 吸附至隱形眼鏡之方法；及於含 GGA 之眼科用組成物中添加磷酸緩衝劑，使 GGA 安定化之方法。

本發明之各方法中之眼科用組成物的成分、其使用量、組成物之性狀、劑型等，係如本發明之眼科用組成物所說明者。

【0061】 而且，眼科用容器之材料只要是可使用作為眼科用容器者，即無特別限定。可列舉例如：與眼科用

組成物接觸之面的至少一部分或全部，係以選自聚烯烴、丙烯酸樹脂、對苯二甲酸酯、2,6-萘二羧酸酯、聚碳酸酯、聚甲基砵烯、氟樹脂、聚氯乙炔、聚醯酸胺、ABS 樹脂、AS 樹脂、聚縮醛、改質聚苯醚、聚芳酸酯、聚砜、聚醯亞胺、纖維素乙酸酯、可經鹵原子取代之烴、聚苯乙烯、聚琥珀酸丁二酯、鋁、及玻璃所成群中至少 1 種材料所構成之眼科用容器。

【0062】 聚烯烴可列舉：聚乙烯(包括高密度聚乙烯、低密度聚乙烯、超低密度聚乙烯、直鏈狀低密度聚乙烯、超高分子量聚乙烯等)、聚丙烯(包括同排聚丙烯、對排聚丙烯、雜排聚丙烯等係包含)、及乙烯/丙烯共聚物等。

【0063】 丙烯酸樹脂可列舉：如丙烯酸甲酯之丙烯酸酯；如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸環己酯、甲基丙烯酸第三丁基環己酯之甲基丙烯酸酯等。

【0064】 對苯二甲酸酯可列舉：聚對苯二甲酸乙二酯 (polyethylene terephthalate)、聚對苯二甲酸丙二酯 (polytrimethylene terephthalate)、聚對苯二甲酸丁二酯。

【0065】 2,6-萘二羧酸酯可列舉：聚萘二甲酸乙二酯、聚萘二甲酸丁二酯等。

【0066】 氟樹脂可列舉：氟取代聚乙烯(聚四氟乙炔 (polytetrafluoroethylene)、聚三氟氯乙炔等)、聚偏二氟乙炔、聚氟乙炔、全氟烷氧基氟樹脂、四氟乙炔/六氟丙炔共聚物、乙炔/四氟乙炔共聚物、乙炔/三氟氯乙炔共聚物等。

【0067】 聚醯胺，可列舉尼龍等。

【0068】 聚縮醛係在僅包含氧亞甲基(oxymethylene)單元者之外，可列舉包含一部分氧乙烯單元者。

【0069】 改質聚苯醚，可列舉聚苯乙烯改質聚苯醚等。

【0070】 聚芳酯可列舉非晶質聚芳酯等。

【0071】 聚醯亞胺可列舉芳香族聚醯亞胺，例如：使均苯四甲酸二酐與 4,4'-二胺基二苯基醚聚合所成者。

【0072】 纖維素乙酸酯可列舉：纖維素二乙酸酯、纖維素三乙酸酯等。

【0073】 可經鹵原子取代之烴，係例示：甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、乙烯、丙烯、1-丁烯、2-丁烯、1,3-丁二烯等烴；經氟原子取代之烴、經氯原子取代之烴、經溴原子取代之烴、經碘原子取代之烴等。

(實施例)

【0074】 以下列舉實施例以進一步詳細說明本發明，惟本發明不限定於該等實施例。

(1)香葉基香葉基丙酮之調製

取得市售之替普瑞酮(和光純藥股份有限公司)(全反式體：5Z 單順式體(重量比)=6：4)，並以矽膠層析精製全反式體。

具體條件如下：將矽膠(PSQ60B 富士 silysia 化學製)填入玻璃製管中，以移動相(正己烷：乙酸乙酯=9：1)進行分離精製。分離後，將各區分(fraction)濃縮及減壓乾燥，再各別以 GC 及 $^1\text{H-NMR}$ (溶劑：重氯仿，內部標準：四甲

基矽烷)確認全反式體之精製度及構造(收率約 20%)。

【0075】 < GC 測定條件 >

管柱：DB-1(J& Wscientific、0.53mm×30m、膜厚 1.5 μ m)

管柱溫度：200℃ → 5℃ /分鐘 → 300℃ (10 分鐘)

汽化室溫度：280℃

檢測器溫度：280℃

載體氣體：氮氣

氮氣壓：60kPa

空氣壓：50kPa

補給氣(make-up gas)壓：75kPa(氮氣)

總流量：41mL/分鐘

管柱流量：6.52mL/分鐘

線速度：58.3cm/秒

分流比：5：1

注入量：注入 1 μ L 之 0.1g/100mL(乙醇溶液)之試料

【0076】 (2)GGA 濃度之測定方法

以日本藥典「替普瑞酮標準品(全反式體：5Z 單順式體 = 重量比約 6：4，一般財團法人醫藥品醫療機器 Regulatory Science 財團製)」、或替普瑞酮(和光純藥股份有限公司)作為標準品，藥物食品審查發文第 0412007 號「替普瑞酮 100mg/g 細粒」所記載之溶出試驗之測定條件為準，於以下 HPLC 測定條件，由 5Z 單順式體之面積值(Ac)、及全反式體之面積值(At)測定各點眼劑所含之 GGA 濃度。

又，替普瑞酮(全反式體：5Z 單順式體 = 重量比 3：2)係以全反式體及 5Z 單順式體之總量作為 GGA 含量而計算。

【0077】 < HPLC 測定條件 >

檢測器：紫外吸光光度計(測定波長：210nm)

管柱：YMC-Pack ODS-A(內徑 4.6mm、長度 15cm、粒徑 3 μ m)

管柱溫度：30℃

移動相：90%乙腈溶液

流量：1.2 至 1.3mL/分鐘(依 5Z 單順式體、全反式體之順序溶出)

注入量：注入 5 μ L 之 0.05g/100mL 之試料

【0078】 (3)光安定性試驗

以下述方式分別調製包含市售之替普瑞酮、及以上述方法精製之全反式體之點眼劑。各點眼劑之組成如後揭之表 1、表 2 所示。

具體而言，係於加溫至 65℃ 之界面活性劑(聚山梨糖醇酯 80 及 POE 蓖麻油等)中投入替普瑞酮或全反式體，或是進一步投入 BHT，於 65℃ 之熱水浴中攪拌 2 分鐘使其溶解，復加入 65℃ 之水後，將各緩衝液混和攪拌成為均勻的溶液，藉由鹽酸或氫氧化鈉調整 pH 及滲透壓。將該液用孔徑 0.2 μ m 之膜濾器(membrane filter)(Thermo Fisher Scientific 股份有限公司製瓶頂過濾濾器(Bottle Top Filter))進行過濾，製成澄清的無菌點眼劑。又，於各項操作中藉由後述之 HPLC 預先確認 GGA 未吸附至器具等而含量未降低

後，調製無菌點眼劑。

將所調製之點眼劑以無菌方式填充至聚對苯二甲酸乙二酯製容器(ROHTO 製藥，ROHTO Driaid EX 用容器)到滿(8mL)。於以下條件對各點眼劑進行光照射，定量剛製作及照射後之試料中之替普瑞酮或全反式體含量，算出殘存率(%)。

照射裝置：LTL-200A-15W CD(NAGANO SCIENCE 製)

光源：D-65 燈泡(D-65 lamp)

總照射量：130 萬 Lx · h(4000Lx×325 小時)

溫濕度：25℃ 60%RH

光照射方向：以使容器直立於容器內旋轉盤之狀態從上方照射

結果如表 1、表 2 所示。

【0079】 (4)熱安定性試驗

依上述調製法，調製下述表 2 所示組成之點眼劑並進行過濾，無菌填充至上述聚對苯二甲酸乙二酯製容器(8mL)或容量 10mL 之透明玻璃製容器(日電理化玻璃製)中。將該等點眼劑於 40℃、50℃ 或 60℃ 直立靜置 10 日或 20 日，實施安定性試驗。以上述條件之 HPLC 條件，定量剛製作及靜置指定期間後的點眼劑中之替普瑞酮或全反式體之含量(g/100mL)，並算出各者之殘存率(%)。

結果如表 2 所示。

【0080】 [表 1]

g/100mL		實施例 1	實施例 2	實施例 3	比較例 1
全反式體		0.005	0.005	0.005	0.005
磷酸二氫鈉 2 水 合物		2.000	1.400	0.300	—
磷酸氫二鈉 12 水 合物		0.400	1.400	3.200	—
硼酸		—	—	—	1.400
硼砂		—	—	—	0.300
POE 蓖麻油		0.002	0.002	0.002	0.002
聚山梨糖醇酯 80		0.050	0.050	0.050	0.050
鹽酸		適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉		適量	適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量	適量
pH		5.7	6.5	7.5	7.5
滲透壓 mOsm		270	260	260	240
殘存率 (%)	130 萬 Lx · h	89.4	89.1	90.5	86.1

【0081】 [表 2]

g/100mL		實施例 4	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8	實施例 9	比較例 2	比較例 3
全反式體		0.050	0.050	0.050	—	—	—	0.050	—
全反式體： 5Z 單順式體 之重量比(6：4)		—	—	—	0.050	0.050	0.050	—	0.050
磷酸二氫鈉 2 水 合物		2.000	1.400	0.300	2.000	1.400	0.300	—	—
磷酸氫二鈉 12 水 合物		0.400	1.400	3.200	0.400	1.400	3.200	—	—
硼酸		—	—	—	—	—	—	1.400	1.400
硼砂		—	—	—	—	—	—	0.300	0.300
POE 蓖麻油		0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
聚山梨糖醇酯 80		0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
鹽酸		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH		5.7	6.5	7.5	5.7	6.5	7.5	7.5	7.5
滲透壓 mOsm		270	260	260	270	260	260	240	240
保存條件		殘存率(%)							
130 萬 Lx · h	PET	91.3	91.9	92.8	90.6	91.8	91.9	89.0	88.4
40℃ 20 日間	玻璃	99.9	99.7	100.1	99.5	99.9	99.6	—	—
	PET	98.4	98.0	99.5	97.3	98.3	99.1	96.7	97.1
50℃ 20 日間	玻璃	97.9	99.0	99.3	96.5	97.5	98.9	—	—
	PET	91.9	94.3	99.6	90.2	94.6	99.4	72.4	83.4
60℃ 10 日間	玻璃	97.9	101.3	101.7	96.0	100.5	98.3	—	—
	PET	84.8	90.7	97.2	85.6	91.8	96.9	72.5	81.5
60℃ 20 日間	PET	67.3	81.1	91.2	67.4	81.6	89.2	48.5	59.3

由表 1、表 2 可明瞭，使用磷酸緩衝劑者之 GGA 對於光及熱之安定性係較使用硼酸緩衝劑者高。

【0082】 (5)於低溫下之白濁抑制試驗

於加溫至 65℃ 之界面活性劑(聚山梨糖醇酯 80)中投入替普瑞酮、或全反式體，並於 65℃ 之熱水浴中攪拌 2 分鐘使其溶解，復加入 65℃ 之水後，將各緩衝液混和攪拌成為均勻的溶液，藉由鹽酸或氫氧化鈉調整 pH 及滲透壓。將該液用孔徑 0.2 μ m 之膜濾器(Thermo Fisher Scientific 股份有限公司製瓶頂過濾器)進行過濾，調製下述表 3 及表 4 所示之組成之點眼劑。

將該等點眼劑充填於容量 10mL 之透明玻璃製容器(日電理化玻璃製)到滿(成為無空隙狀態)，緊密栓起後，於 4℃ 直立靜置保存。以玻璃製 Mess 分注器(Messpipette)，將剛調製後即於 4℃ 保存 3 日或 14 日之保存品各分注 0.2mL 至 96 孔盤(平底、聚苯乙烯製)，用微量盤式分析裝置(Molecular Device 股份有限公司製的 VersaMax)測定 660nm (裝置內溫度為 20 至 25℃)之吸光度。參考 JIS K 0101(工業用水試驗方法，以穿透光之濁度測定)，而以各試料於 660nm 之吸光度來作為白濁之指標(濁度)。

又，快速進行試驗操作，預先確認 4℃ 保存管中及吸光度測定中之 GGA 之含量未降低後，實施試驗。

結果如表 3 及表 4 所示。

【0083】 [表 3]

g/100mL	實施例 10	實施例 11	實施例 12	實施例 13	實施例 14	實施例 15	比較例 4	比較例 5
全反式體	0.050	0.050	0.050	—	—	—	0.050	—
全反式體： 5Z 單順式體 之重量比(6：4)	—	—	—	0.050	0.050	0.050	—	0.050
磷酸二氫鈉 2 水 合物	2.000	1.400	0.300	2.000	1.400	0.300	—	—
磷酸氫二鈉 12 水 合物	0.400	1.400	3.200	0.400	1.400	3.200	—	—
硼酸	—	—	—	—	—	—	1.400	1.400
硼砂	—	—	—	—	—	—	0.300	0.300
聚山梨糖醇酯 80	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.7	6.5	7.5	5.7	6.5	7.5	7.5	7.5
滲透壓 mOsm	270	260	260	270	260	260	240	240
4℃ 3 天 660nm	0.0762	0.0734	0.0717	0.1250	0.1164	0.1056	0.1826	0.2302

控制組之水的吸光度(660nm)係 0.0353。

【0084】 [表 4]

g/100mL	實施例 16	實施例 17	實施例 18	實施例 19	比較例 6	比較例 7
全反式體	0.050	0.050	—	—	0.050	—
全反式體： 5Z 單順式體 之重量比 (6：4)	—	—	0.050	0.050	—	0.050
磷酸二氫鈉 2 水 合物	2.000	0.300	2.000	0.300	—	—
磷酸氫二鈉 12 水 合物	0.400	3.200	0.400	3.200	—	—
硼酸	—	—	—	—	1.400	1.400
硼砂	—	—	—	—	0.300	0.300
聚山梨糖醇酯 80	0.350	0.350	0.350	0.350	0.350	0.350
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.7	7.5	5.7	7.5	7.5	7.5
滲透壓 mOsm	270	260	270	260	240	240
4℃ 14 天 660nm	0.0400	0.0417	0.0709	0.0690	0.1080	0.2358

控制組之水的吸光度(660nm)係 0.0374。

由表 3、表 4 可明瞭，使用磷酸緩衝劑者與使用硼酸緩衝劑者相較，係抑制 4℃ 保存時之白濁。

【0085】 如表 2 所示，由於 GGA 殘存率的變化會因收容點眼劑的容器種類而有所差異，故可知磷酸緩衝劑抑

制 GGA 殘存率的降低係由於抑制 GGA 吸附至容器器壁所致。

【0086】 (6)對隱形眼鏡之吸附試驗

於加溫至 65℃ 之界面活性劑(聚山梨糖醇酯 80、或進一步之 POE 蓖麻油)投入替普瑞酮、或全反式體、或是 BHT，於 65℃ 之熱水浴中攪拌 2 分鐘使其溶解，復加入 65℃ 之水後，將各緩衝液混和攪拌成為均勻的溶液，藉由鹽酸或氫氧化鈉調整 pH 及滲透壓。將該液用孔徑 0.2 μ m 之膜濾器(Thermo Fisher Scientific 股份有限公司製瓶頂過濾器)進行過濾，調製下述表 5 所示之組成之點眼劑。將 4mL 之該等點眼劑填充至 4mL 容量透明玻璃製容器(日電理化玻璃製)。

【0087】 於各點眼劑每 4mL 中浸漬 1 片軟式隱形眼鏡(以下稱 SCL)、ACUVE OASYS(Johnson & Johnson 製，授權碼 21800BZY10252000，基礎曲線(base curve)8.4mm，直徑 14.0mm，功率-3.00D)或是 ACUVUE ADVANCE(Johnson & Johnson 製，授權碼 21800BZY10251000，基礎曲線 8.3mm，直徑 14.0mm，功率-3.00D)，於 25℃ 60%RH 直立靜置保存 8 小時、14 小時、或 24 小時(浸漬液)。又，係使用將 SCL 自包裝液取出後，將每 1 片 SCL 於生理食鹽液(大塚生食注)10mL 浸漬一晚所初始化者。

將 4mL 未浸漬 SCL 之點眼劑(對照組液)以與經浸漬 SCL 之點眼劑(浸漬液)相同的條件進行操作。以 HPLC 定量對照組液與浸漬液中之替普瑞酮或全反式體含量，並由其

含量差算出吸附至 SCL 的量(μ g/片)(各 $n = 2$)。

吸附量(μ g/片) = [對照組液中之替普瑞酮含量或全反式體含量(g/100mL)-浸漬液中之替普瑞酮含量或全反式體含量(g/100mL)]/100×4×1000×1000

ACUVE OASYS 之結果係示於表 5，ACUVUE ADVANCE 之結果係示於表 6。

【0088】 [表 5]

g/100mL	實施例 20	實施例 21	實施例 22	實施例 23	比較例 8	比較例 9
全反式體	0.05	0.05	—	—	0.05	—
全反式體： 5Z單順式體 之重量比(6：4)	—	—	0.05	0.05	—	0.05
磷酸二氫鈉 2 水 合物	2.00	0.30	2.00	0.30	—	—
磷酸氫二鈉 12 水 合物	0.40	3.20	0.40	3.20	—	—
硼酸	—	—	—	—	1.40	1.40
硼砂	—	—	—	—	0.30	0.30
聚山梨糖醇酯 80	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.7	7.5	5.7	7.5	7.5	7.5
滲透壓 mOsm	270	260	270	260	240	240
浸漬 14 小時之吸 附量 (μ g/片)	152.8	146.4	137.4	148.6	222.4	208.8
	132.8	156.3	143.1	159.1	219.7	207.8

【0089】 [表 6]

g/100mL	實施例 24	實施例 25	實施例 26	實施例 27	比較例 10	比較例 11
全反式體	0.05	0.05	—	—	0.05	—
全反式體： 5Z單順式體 之重量比(6：4)	—	—	0.05	0.05	—	0.05
磷酸二氫鈉 2 水 合物	2.00	0.30	2.00	0.30	—	—
磷酸氫二鈉 12 水 合物	0.40	3.20	0.40	3.20	—	—
硼酸	—	—	—	—	1.400	1.400
硼砂	—	—	—	—	0.300	0.300
POE 蓖麻油	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
聚山梨糖醇酯 80	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
二丁基羥基甲苯	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5.7	7.5	5.7	7.5	7.5	7.5
滲透壓 mOsm	270	260	270	260	240	240
浸漬 8 小時之吸 附量(μ g/片)	85.3 89.7	71.2 85.3	84.1 96.1	83.7 85.5	112.4 111.0	120.1 133.9
浸漬 24 小時之吸 附量(μ g/片)	229.1 212.9	209.5 213.6	251.9 254.6	243.3 235.5	287.1 298.1	328.4 345.8

由表 5 及表 6 可明瞭，使用磷酸緩衝劑者之吸附至隱形眼鏡之 GGA 係較使用硼酸緩衝劑者少。

(產業上之可利用性)

【0090】 本發明之眼科用組成物係 GGA 的安定性優異，同時能顯著抑制 GGA 吸附至容器器壁及隱形眼鏡，於實用上極為有用。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種眼科用組成物，其係包含香葉基香葉基丙酮、及磷酸緩衝劑。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之眼科用組成物，其中，眼科用組成物之 pH 為 6 至 8。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之眼科用組成物，其中，相對於組成物的總量，磷酸緩衝劑之濃度換算為酸酐係 0.001 至 10 重量%。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所記載之眼科用組成物，其中，磷酸緩衝劑係選自磷酸、及磷酸之鹼金屬鹽所成群組之至少 1 種。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項所記載之眼科用組成物，其中，相對於組成物的總量，香葉基香葉基丙酮之含量係 0.00001 至 10 重量%。
6. 一種抑制眼科用組成物中之香葉基香葉基丙酮的含有率降低之方法，其係包含：於收容在眼科用容器之含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，而抑制眼科用組成物中之香葉基香葉基丙酮的含有率降低之步驟。
7. 一種抑制香葉基香葉基丙酮於低溫保存時的白濁之方法，其係包含：於含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，而抑制香葉基香葉基丙酮於低溫保存時的白濁之步驟。
8. 一種抑制香葉基香葉基丙酮吸附至隱形眼鏡方法，其

係包含：於包含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，而抑制香葉基香葉基丙酮吸附至隱形眼鏡之步驟。

9. 一種將香葉基香葉基丙酮安定化的方法，其係包含：於含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，而使香葉基香葉基丙酮安定化之步驟。
10. 一種抑制香葉基香葉基丙酮吸附至眼科用容器器壁之方法，其係包含：在收容於眼科用容器之含香葉基香葉基丙酮之眼科用組成物中藉由添加磷酸緩衝劑，而抑制香葉基香葉基丙酮吸附至眼科用容器器壁之步驟。