



(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 I791438 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：106117194

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 24 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/46 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/18 (2006.01)**A61K47/24 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)*

(30)優先權：2016/05/25 新加坡

10201604200P

(71)申請人：新加坡商新加坡保健集團私人有限公司 (新加坡) SINGAPORE HEALTH SERVICES PTE LTD (SG)

新加坡

南洋理工大學 (新加坡) NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY (SG)

新加坡

日商參天製藥股份有限公司 (日本) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：陳 長慧 TAN, DONALD (SG)；布爾曼 羅傑 BEUERMAN, ROGER (US)；淺田博之 ASADA, HIROYUKI (JP)；高橋恭平 TAKAHASHI, KYOHEI (JP)；阪中浩二 SAKANAKA, KOJI (JP)；森本隆司 MORIMOTO, TAKASHI (JP)；藤澤豐實 FUJISAWA, TOYOMI (JP)

(74)代理人：黃政誠；丁國隆

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：4 共 47 頁

(54)名稱

含阿托平之水性組成物

(57)摘要

本文所揭示者為一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽、水溶性聚合物、及緩衝劑(I)，其 pH 範圍為 6 以下，其中該緩衝劑(I)為選自由磷酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、及胺基丁三醇組成的群組的至少一者。

Disclosed herein is an aqueous composition comprising 0.001-0.1% (w/v) atropine or a salt thereof, a water-soluble polymer, and buffer (I), which is at a pH range of 6 or lower, wherein the buffer (I) is at least one selected from the group consisting of a phosphate buffer, an aminocarboxylate buffer, a carbonate buffer, an acetate buffer, a tartrate buffer, a borate buffer, and trometamol.

I791438

發明摘要

※ 申請案號：106117194

※ 申請日：106/05/24

※IPC 分類：

A61K 31/46 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

含阿托平之水性組成物

ATROPINE-CONTAINING AQUEOUS COMPOSITION

【中文】

本文所揭示者為一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽、水溶性聚合物、及緩衝劑(I)，其 pH 範圍為 6 以下，其中該緩衝劑(I)為選自由磷酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、及胺基丁三醇組成的群組的至少一者。

【英文】

Disclosed herein is an aqueous composition comprising 0.001 - 0.1 % (w/v) atropine or a salt thereof, a water-soluble polymer, and buffer (I), which is at a pH range of 6 or lower, wherein the buffer (I) is at least one selected from the group consisting of a phosphate buffer, an aminocarboxylate buffer, a carbonate buffer, an acetate buffer, a tartrate buffer, a borate buffer, and trometamol.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【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】：

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)

含阿托平之水性組成物

ATROPINE-CONTAINING AQUEOUS COMPOSITION

【技術領域】

【0001】本發明主要係關於一種水性組成物，其包含阿托平(atropine)或其鹽(下文亦簡稱為「阿托平」)。

【先前技術】

【0002】近視為一種屈光不正的型式，為眼睛的一種病況，從遠處進入眼睛的光未聚焦於視網膜上，而是在視網膜之前聚焦，導致物體的影像顯得模糊。已知近視係由眼睛軸長(從角膜到視網膜的長度)較正常長(軸近視)或角膜或晶狀體的屈光度過高(屈光近視)所引起。

【0003】阿托平已知為具有防止眼軸長度伸長的性質。例如，專利文獻 1 揭示一種包含少於 0.025% 阿托平之組成物，用於抑制或防止近視進展。

【0004】另一方面，阿托平眼用溶液被使用作為散瞳劑，且亦降低適應性。阿托平眼用溶液滴入眼睛時，放鬆虹膜的瞳孔括約肌，因此引起導致眩光的瞳孔放大，其持續一段時間，在此期間維持阿托平眼用溶液的作用，並亦減少晶狀體的適應性而造成不良的近距離的敏銳度。此可能為進行日常活動的障礙。因此，極希望用於抑制或預防近視進展的藥物應引起較小程度的散瞳及較少的適應性損失以提高生活品質(QOL)。

先前技術文獻

專利文獻

【0005】

專利文獻 1 WO 2012/161655

【發明內容】

技術問題

【0006】本發明之目的係發現一種包含阿托平之水性組成物，其具有抑制眼睛軸長的伸長及改善屈光不正性的有效作用。重要目標係發現一種含阿托平之水性組成物，其誘導較少的散瞳程度，及較少的適應性損失。本發明之另一個目的係發現一種包含阿托平之水性組成物，其黏度不會隨著時間降低，且其中阿托平或其鹽為穩定的。

問題之解決方案

【0007】本發明者們進行了深入研究以解決上述問題，結果發現一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v) 之阿托平或其鹽、水溶性聚合物、及緩衝劑(I)，其為於 pH 範圍 6 或以下，其中該緩衝劑(I)為選自由磷酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、及胺基丁三醇(trometamol)組成的群組的至少一者，驚人地具有抑制眼軸長度伸長及改善屈光不正的有效作用，而不會加劇阿托平的散瞳作用。此外，本發明者們亦發現，上述水性組成物，但不包含氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)或僅包含有限量的氯化苄烷銨，具有較低的散瞳作用。此

外，本發明者們亦已發現，於包含阿托平或其鹽及水溶性聚合物的水性組成物中，於 pH 範圍為 6 以下，非離子張力劑的添加可使其能夠抑制隨著時間的由水溶性聚合物提供的黏度的品質降低，並且另外保持阿托平或其鹽的穩定性。預期本發明之水性組成物抑制或預防近視的進展並導致較小程度的散瞳，以及較少的適應性損失，因而於生活品質方面為理想的。

【0008】即，本發明係關於下列內容。

【0009】(項目 1)

一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽、水溶性聚合物、及緩衝劑(I)，其 pH 範圍為 6 以下，其中該緩衝劑(I)為選自由磷酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、及胺基丁三醇組成的群組的至少一者。

【0010】(項目 2)

如項目 1 之水性組成物，其中該緩衝劑(I)係選自由磷酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、及乙酸鹽緩衝劑組成的群組的至少一者。

【0011】(項目 3)

如項目 1 或 2 之水性組成物，其中該緩衝劑(I)為磷酸鹽緩衝劑。

【0012】(項目 4)

如項目 1 或 2 之水性組成物，其中該胺基羧酸鹽緩衝劑為選自由 ϵ -胺基己酸、麩胺酸鹽緩衝劑、及天冬胺酸鹽緩衝劑組成的群組的至少一者。

【0013】(項目 5)

如項目 1 至 4 中任一項之水性組成物，其中該磷酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：磷酸氫二鈉水合物、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鈉單水合物、磷酸二氫鈉二水合物、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鈉七水合物、磷酸三鈉、及磷酸氫二鉀；

該碳酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：碳酸、碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸氫鉀、及碳酸鎂；

該乙酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：乙酸、乙酸銨、乙酸鉀、乙酸鈣、及乙酸鈉；

該酒石酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：酒石酸鈉及酒石酸鉀；

該硼酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：硼酸、硼酸鈉、硼酸鉀、四硼酸鉀、偏硼酸鉀、硼酸銨、及硼砂；

該麩胺酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：麩胺酸、麩胺酸鈉及麩胺酸鉀；及/或

該天冬胺酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：天冬胺酸、天冬胺酸鈉及天冬胺酸鎂。

【0014】(項目 6)

如項目 1 至 5 中任一項之水性組成物，其進一步包含檸檬酸鹽緩衝劑作為緩衝劑(II)。

【0015】(項目 7)

如項目 6 之水性組成物，其中該檸檬酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：檸檬酸水合物、檸檬酸鈉、檸檬酸鈉水合物、檸檬酸鉀、檸檬酸鈣、檸檬酸二氫鈉及檸檬酸二鈉鹽。

【0016】(項目 8)

如項目 1 至 7 中任一項之水性組成物，其中該水溶性聚合物係選自由纖維素衍生物、羧乙烯基聚合物及海藻酸鈉組成的群組的至少一者。

【0017】(項目 9)

如項目 8 之水性組成物，其中該纖維素衍生物係選自由羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素(hypromellose acetate succinate)、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素(hypromellose phthalate)、羧甲基乙基纖維素、及鄰苯二甲酸乙酸纖維素(cellulose acetate phthalate)組成的群組的至少一者。

【0018】(項目 10)

如項目 8 或 9 之水性組成物，其中該纖維素衍生物係選自由羥乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素組成的群組的至少一者。

【0019】(項目 11)

如項目 8 至 10 中任一項之水性組成物，其中該纖維素衍生物為羥乙基纖維素。

【0020】(項目 12)

一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽、羥乙基纖維素、及緩衝劑(I)，其 pH 範圍為 6 以下，其中該緩衝劑(I)為磷酸鹽緩衝劑。

【0021】(項目 13)

如項目 12 之水性組成物，其進一步包含檸檬酸鹽緩衝劑作為緩衝劑(II)。

【0022】(項目 14)

如項目 1 至 13 中任一項之水性組成物，其包含少於 50 ppm 的氯化苄烷鎂。

【0023】(項目 15)

如項目 1 至 14 中任一項之水性組成物，其實質上不包含氯化苄烷鎂。

【0024】(項目 16)

如項目 1 至 15 中任一項之水性組成物，其進一步包含非離子張力劑。

【0025】(項目 17)

如項目 16 之水性組成物，其中該非離子張力劑係選自由甘油、甘露醇、丙二醇、聚乙二醇、葡萄糖、山梨醇、木糖醇及海藻糖(trehalose)組成的群組的至少一者。

【0026】(項目 18)

如項目 16 或 17 之水性組成物，其中該非離子張力劑係選自由甘油及甘露醇組成的群組的至少一化合物。

【0027】(項目 19)

如項目 16 至 18 中任一項之水性組成物，其中該非離子張力劑為甘油。

【0028】(項目 20)

如項目 1 至 19 中任一項之水性組成物，其中該緩衝劑的濃度為 0.001-10%(w/v)。

【0029】(項目 21)

如項目 6 至 11 及 13 至 20 中任一項之水性組成物，其中該檸檬酸鹽緩衝劑之濃度為 0.001-1.0%(w/v)。

【0030】(項目 22)

如項目 21 之水性組成物，其中該檸檬酸鹽緩衝劑之濃度為 0.01-0.05%(w/v)。

【0031】(項目 23)

如項目 1 至 22 中任一項之水性組成物，其中該水溶性聚合物之濃度為 0.01-5%(w/v)。

【0032】(項目 24)

如項目 16 至 23 中任一項之水性組成物，其中該非離子張力劑之濃度為 0.01 至 10%(w/v)。

【0033】(項目 25)

一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽、水溶性聚合物、及緩衝劑，其 pH 範圍為少於 5。

【0034】(項目 26)

如項目 25 之水性組成物，其中該緩衝劑係選自由磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、及胺基丁三醇組成的群組的至少一者。

【0035】(項目 27)

如項目 25 或 26 之水性組成物，其中該緩衝劑為檸檬酸鹽緩衝劑。

【0036】(項目 28)

一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽及磷酸鹽緩衝劑，其 pH 範圍為 6 以下。

【0037】(項目 29)

如項目 28 之水性組成物，其進一步包含一種水溶性聚合物。

【0038】(項目 30)

如項目 29 之水性組成物，其中該水溶性聚合物選自由羥乙基纖維素、羧乙烯基聚合物、羥丙基甲基纖維素、及海藻酸鈉組成的群組的至少一者。

【0039】(項目 31)

如項目 29 或 30 之水性組成物，其中該水溶性聚合物為羥乙基纖維素。

【0040】(項目 32)

如項目 1 至 24 及 28 至 31 中任一項之水性組成物，其 pH 範圍為 4-6。

【0041】(項目 33)

如項目 1 至 32 中任一項之水性組成物，其中該磷酸鹽緩衝劑之濃度為 0.01-1.0%(w/v)。

【0042】(項目 34)

如項目 1 至 33 中任一項之水性組成物，其中該阿托平或其鹽之濃度為 0.001 至 0.025%(w/v)。

【0043】(項目 35)

如項目 1 至 34 中任一項之水性組成物，其中該阿托平或其鹽之濃度為 0.001 至 0.01%(w/v)。

【0044】(項目 36)

如項目 1 至 35 中任一項之水性組成物，其中該阿托平或其鹽為阿托平硫酸鹽或其水合物。

【0045】(項目 37)

如項目 1 至 36 中任一項之水性組成物，其被密封於單位劑量容器中。

【0046】(項目 38)

如項目 1 至 37 中任一項之水性組成物，其中該水性組成物為一種眼藥水。

【0047】(項目 39)

如項目 1 至 38 中任一項之水性組成物，其用於抑制及/或預防近視的進展。

【0048】(項目 40)

一種如項目 1 至 38 中任一項之水性組成物之用途，其用於製備抑制及/或預防近視的進展的藥物。

【0049】(項目 41)

一種抑制及/或預防近視的進展之方法，包含投予病患一種如請求項 1 至 38 中任一項之組成物。

【0050】(項目 42)

如項目 1 至 38 中任一項之水性組成物，其用於之抑制及/或預防近視的進展。

【0051】(項目 43)

一種抑制水性組成物的黏度降低之方法，其中該水性組成物包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽及水溶性聚合物，其 pH 範圍為 6 以下，藉由添加非離子張力劑於其中來降低黏度。

【0052】(項目 44)

一種穩定水性組成物中之阿托平或其鹽之方法，其中該水性組成物包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽及水溶性聚合物，其 pH 範圍為 6 以下，藉由添加非離子張力劑於其中來穩定。

發明之效果

【0053】由下文將描述的試驗結果可以看出，一種包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽、水溶性聚合物、及緩衝劑(I)之水性組成物，其 pH 範圍為 6 以下，其中該緩衝劑(I)為選自由磷酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、及胺基丁三醇組成的群組的至少一者，具有抑制眼軸長度伸長及改善屈光不正的有效作用，而不會加劇阿托平的散瞳作用。此外，其亦顯示上述水性組成物，但不包含氯化苄烷銨或僅包含有限量的氯化苄烷銨者，具有較低散瞳作用。再者，其亦顯示於一種包含阿托平或其鹽及水溶性聚合物之水性組成物，其 pH 範圍為 6 以下，非離子張力劑之添加可使其能夠抑制隨著時間的由水溶性聚合物提供的黏度的品質降低，並且另外保持阿托平或其鹽的穩定性。因此本水性組成物被預期能抑制或預防近視的進展並導致較小程度的散瞳，以及較少的適應性損失，因而於生活品質方面為理想的。與本發明之組成物有關的另一優點，例如為進一步包含張力劑之組成物為於很長一段時間內可保持其初始黏度(或其相當大的比例保持其初始黏度)。

【圖式簡單說明】

【0054】

圖 1 顯示試驗 5 中黏度測定的結果。

圖 2 顯示試驗 5 中穩定性測定的結果。

圖 3 顯示試驗 6 中實施例 23 至 25 於黏度測定的結果。

圖 4 顯示試驗 6 中實施例 26 至 28 於黏度測定的結果。

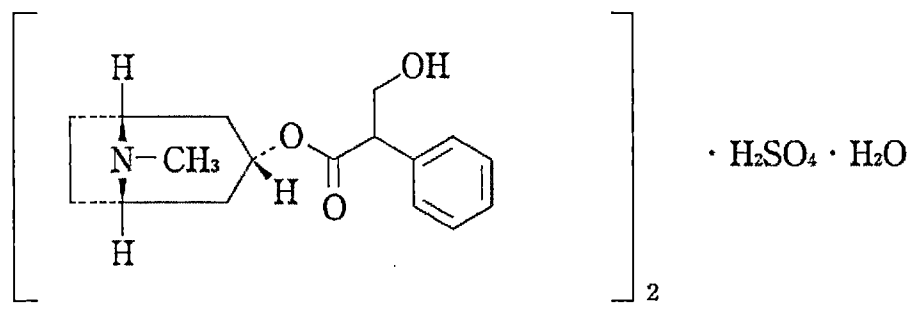
【實施方式】

【0055】本水性組成物包含「阿托平或其鹽」，其作為活性成分。

【0056】於本發明中，「阿托平或其鹽」一詞亦包括(i)阿托平或其鹽之水合物、(ii)阿托平或其鹽之有機溶劑合物、及(iii)水合物及有機溶劑合物之組成。

【0057】阿托平之鹽包括阿托平硫酸鹽或其水合物，較佳為阿托平硫酸鹽水合物。

【0058】阿托平硫酸鹽水合物為下列結構式所表示的化合物：



【0059】於阿托平或其鹽包括結晶多形體及結晶多形體群(結晶多形體系統(crystal polymorph system))的情

形，彼等結晶多形體及結晶多形體群(結晶多形體系統)亦被本發明之範疇所涵括。此處，結晶多形體群(結晶多形體系統)不僅意指於結晶的製造、結晶化、保存等的條件及狀態下，結晶晶體轉變為各種形式的各階段得到的個別晶體形式，亦指於兩個或更多個階段獲得的結晶形式的混合物。

【0060】阿托平或其鹽可依據有機合成化學領域通常使用的方法製造，或者可為市售產品。例如，阿托平硫酸鹽水合物可為東京化成工業股份有限公司(Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)(產品編號：A0550)的市售產品。

【0061】於本發明中，阿托平或其鹽之濃度較佳為0.001至0.1%(w/v)，更佳為0.001至0.05%(w/v)，又更佳為0.001至0.025%(w/v)，且特佳為0.001至0.01%(w/v)。更具體而言，濃度較佳為0.0010%(w/v)、0.0015%(w/v)、0.0020%(w/v)、0.0025%(w/v)、0.0030%(w/v)、0.0035%(w/v)、0.0040%(w/v)、0.0045%(w/v)、0.0050%(w/v)、0.0055%(w/v)、0.0060%(w/v)、0.0065%(w/v)、0.0070%(w/v)、0.0075%(w/v)、0.0080%(w/v)、0.0085%(w/v)、0.0090%(w/v)、0.0095%(w/v)、或0.010%(w/v)。

【0062】於本發明中，「水性組成物」一詞意指一種含有水作為溶劑之組成物。

【0063】於本發明中，「水溶性聚合物」可為任何能夠溶解於水中之醫藥上可接受的聚合物。此種聚合物之

非限制例包括纖維素及其衍生物(例如，甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素、乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素、羧甲基乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素及鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素)；合成聚合物(例如，聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯乙縮醛二乙基胺基乙酸酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS、甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD、甲基丙烯酸共聚物 S、及羧乙烯基聚合物)；及自然產生的聚合物及醣類(例如，阿拉伯膠、海藻酸鈉、海藻酸丙二醇酯、瓊脂、明膠、黃耆膠、及黃原膠)。此等之中，本發明中較佳使用作為水溶性聚合物者為纖維素及其衍生物、羧乙烯基聚合物及海藻酸鈉。此等之中，本發明中更佳使用作為水溶性聚合物者為羥乙基纖維素、羧乙烯基聚合物及羥丙基甲基纖維素。

【0064】本水性組成物可包含一或多種形式之水溶性聚合物。

【0065】於本發明中，藉由適當地調整水溶性聚合物之含量，將本發明的水性組成物中的水溶性聚合物的濃度設定為一值，以反映水溶性聚合物對藥物(活性成分)、其他添加劑、pH、滲透壓及/或黏度的影響。然而，於本水性組成物中該水溶性聚合物之濃度較佳為 0.01 至 5%(w/v)，且更佳為 0.1 至 2%(w/v)。

【0066】於本發明中，於水溶性聚合物為纖維素及其衍生物的情形，纖維素及其衍生物之濃度較佳為 0.01 至 5%(w/v)，更佳為 0.1 至 2%(w/v)，又更佳為 0.1 至 1%(w/v)，特佳為 0.1 至 0.6%。

【0067】於本發明中，於水溶性聚合物為羥乙基纖維素的情形，羥乙基纖維素之濃度較佳為 0.1 至 1.0%(w/v)，更佳為 0.1 至 0.6%(w/v)。

【0068】於本發明中，於水溶性聚合物為羧乙烯基聚合物的情形，羧乙烯基聚合物之濃度較佳為 0.04 至 0.4%(w/v)，更佳為 0.08 至 0.4%(w/v)。

【0069】於本發明中，於水溶性聚合物為羥丙基甲基纖維素的情形，羥丙基甲基纖維素之濃度較佳為 0.1 至 1.0%(w/v)，更佳為 0.1 至 0.6%(w/v)。

【0070】於本發明中，於水溶性聚合物為海藻酸鈉的情形，海藻酸鈉之濃度較佳為 0.1 至 2%(w/v)，更佳為 0.5 至 2%(w/v)。

【0071】於本發明中，「緩衝劑」一詞不應被限制，只要其為醫藥上可接受者即可，其包括例如磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、及胺基丁三醇。該胺基羧酸鹽緩衝劑緩衝劑包括例如天冬胺酸鹽緩衝劑、麩胺酸鹽緩衝劑、及 ϵ -胺基己酸。此等緩衝劑可被用於作為單一成分或任何兩種以上成分之組合。此等緩衝劑之中，較佳為磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、及胺基羧酸

鹽緩衝劑緩衝劑；更佳為磷酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、及胺基羧酸鹽緩衝劑緩衝劑；又更佳為磷酸鹽緩衝劑及/或檸檬酸鹽緩衝劑；特佳為磷酸鹽緩衝劑及檸檬酸鹽緩衝劑。

【0072】於本發明中，藉由適當地調整緩衝劑之含量，將本水性組成物中緩衝劑之濃度設定為一值，以反映緩衝劑對藥物(活性成分)、其他添加劑、pH、滲透壓及/或黏度的影響。然而，於本水性組成物中該緩衝劑之濃度較佳為 0.001 至 10%(w/v)，更佳為 0.01 至 5%(w/v)，又更佳為 0.01 至 3%(w/v)，再又更佳為 0.01 至 1%(w/v)，特佳為 0.01 至 0.5%(w/v)，更特佳為 0.01 至 0.1%(w/v)，其中緩衝劑之重量為緩衝劑作為其材料的重量。

【0073】於本發明中，磷酸鹽緩衝劑可為衍生自任何醫藥上可接受的磷酸鹽緩衝劑。此種磷酸鹽緩衝劑之非限制例包括：磷酸；磷酸鹽諸如鹼金屬磷酸鹽及鹼土金屬磷酸鹽；及其水合物。更具體而言，該磷酸鹽緩衝劑包括磷酸氫二鈉水合物(稱為「磷酸氫二鈉」或「磷酸鈉」、磷酸二氫鈉(稱為「磷酸單鈉(monosodium phosphate)」)、磷酸二氫鈉單水合物(稱為「磷酸單鈉(monosodium phosphate)」)、磷酸二氫鈉二水合物(稱為「磷酸單鈉(monosodium phosphate)」)、磷酸二氫鉀(稱為「磷酸單鈉(monopotassium phosphate)」)、磷酸氫二鈉七水合物、磷酸三鈉、磷酸氫二鉀等。

【0074】於本發明中，藉由適當地調整磷酸鹽緩衝劑之含量，將本水性組成物中磷酸鹽緩衝劑之濃度設定為

一值，以反映磷酸鹽緩衝劑對藥物(活性成分)、其他添加劑、pH、滲透壓及/或黏度的影響。然而，於本水性組成物中磷酸鹽緩衝劑之濃度較佳為 0.01 至 1.0%(w/v)，更佳為 0.05 至 1.0%(w/v)，又更佳為 0.05 至 0.5%(w/v)，其中磷酸鹽緩衝劑之重量為磷酸鹽緩衝劑作為其材料的重量。

【0075】於本發明中，「檸檬酸鹽緩衝劑」可衍生自檸檬酸鹽緩衝劑不應被限制，只要其為醫藥上可接受者即可，其包括例如檸檬酸；檸檬酸鹽諸如鹼金屬檸檬酸鹽及鹼土金屬檸檬酸鹽；及其水合物。更具體而言，該檸檬酸鹽緩衝劑包括檸檬酸水合物、檸檬酸鈉、檸檬酸鈉水合物、檸檬酸鉀、檸檬酸鈣、檸檬酸二氫鈉、及檸檬酸二鈉鹽。

【0076】於本發明中，藉由適當地調整檸檬酸鹽緩衝劑之含量，將本水性組成物中檸檬酸鹽緩衝劑之濃度設定為一值，以反映檸檬酸鹽緩衝劑對藥物(活性成分)、其他添加劑、pH、滲透壓及/或黏度的影響。然而，於本水性組成物中檸檬酸鹽緩衝劑之濃度較佳為 0.001 至 1.0%(w/v)，更佳為 0.005 至 0.5%(w/v)，又更佳為 0.01 至 0.1%(w/v)，再又更佳為 0.01 至 0.05%(w/v)且特佳為 0.02 至 0.04%(w/v)，其中檸檬酸鹽緩衝劑之重量為檸檬酸鹽緩衝劑作為其材料的重量。

【0077】於本發明中，「硼酸鹽緩衝劑」可衍生自硼酸鹽緩衝劑，其包括例如硼酸或其鹽、及硼砂。更具體而言，該硼酸鹽緩衝劑包括硼酸、硼酸鈉、硼酸鉀、四

硼酸鉀、偏硼酸鉀、硼酸銨、及硼砂。「碳酸鹽緩衝劑」可衍生自碳酸鹽緩衝劑，其包括例如碳酸或其鹽。更具體而言，該碳酸鹽緩衝劑包括碳酸、碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸氫鉀、及碳酸鎂。「乙酸鹽緩衝劑」可衍生自乙酸鹽緩衝劑，其包括例如乙酸或其鹽。更具體而言，該乙酸鹽緩衝劑包括乙酸、乙酸銨、乙酸鉀、乙酸鈣、及乙酸鈉。「酒石酸鹽緩衝劑」可衍生自酒石酸鹽緩衝劑，其包括例如酒石酸或其鹽。更具體而言，該酒石酸鹽緩衝劑包括酒石酸鈉及酒石酸鉀。「天冬胺酸鹽緩衝劑」可衍生自天冬胺酸鹽緩衝劑，其包括例如天冬胺酸或其鹽。更具體而言，該天冬胺酸鹽緩衝劑包括天冬胺酸鈉及天冬胺酸鎂。「麩胺酸鹽緩衝劑」可衍生自麩胺酸鹽緩衝劑，其包括例如麩胺酸或其鹽。更具體而言，該麩胺酸鹽緩衝劑包括麩胺酸鈉及麩胺酸鉀。

【0078】本發明之水性組成物可包含緩衝劑(I)作為單一緩衝劑，或包含緩衝劑(I)及緩衝劑(II)作為單一緩衝劑。且本發明之水性組成物除了緩衝劑(I)及緩衝劑(II)之外，亦可包含另外不同的緩衝劑。

【0079】於本發明中，「緩衝劑(I)」一詞為至少一選自由磷酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、及胺基丁三醇組成的群組之至少一者。各緩衝劑之定義及各濃度之較佳範圍係如上節「緩衝劑」之說明。

【0080】於本發明中，「緩衝劑(II)」一詞為檸檬酸鹽緩衝劑。檸檬酸鹽緩衝劑之定義及濃度之較佳範圍係如上節「緩衝劑」之說明。

【0081】當藉由 E 型黏度計(25℃；50 s⁻¹ 剪切率)測定時，將本發明的水性組成物的黏度調整較佳落入至 3 至 500mPa·s 的範圍內，更佳為 6 至 70mPa·s 的範圍。

【0082】本水性組成物可進一步包含張力劑。用於本發明之張力劑可為任何醫藥上可接受的張力劑。此種張力劑之非限制例包括非離子張力劑，諸如甘油、甘露醇、丙二醇、聚乙二醇、葡萄糖、山梨醇、木糖醇、及海藻糖。於本發明中，非離子張力劑係較佳作為張力劑。作為該非離子張力劑，甘油、甘露醇、丙二醇、聚乙二醇、葡萄糖、山梨醇、木糖醇、及海藻糖為較佳，甘油及甘露醇為更佳，且甘油為特佳。

【0083】作為於本發明中使用的張力劑，上列之張力劑可被單獨使用或以兩種以上的組合使用。

【0084】於本發明中，藉由適當地調整張力劑之含量，將本水性組成物中張力劑之濃度設定為一值，以反映張力劑對藥物(活性成分)、其他添加劑、pH、滲透壓及/或黏度的影響。然而，於本水性組成物中張力劑之濃度較佳為 0.01 至 10%(w/v)，更佳為 0.05 至 5%(w/v)，又更佳為 0.1 至 5%(w/v)，再又更佳為 0.5 至 5%(w/v)，特佳為 1 至 5%(w/v)。

【0085】於本發明中，於張力劑為甘油的情形，甘油之濃度較佳為 0.1 至 5.0%(w/v)，更佳為 0.1 至

3.0%(w/v)，又更佳為 0.5 至 3.0%(w/v)，且特佳為 1.0 至 3.0%(w/v)。

【0086】本水性組成物可依需要而包含醫藥上可接受的添加劑。該添加劑可藉由廣泛使用的技術與本發明之水性組成物的其它成分混合。依需要該添加劑可選自例如界面活性劑，諸如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯、硬脂酸聚乙二醇 40(polyoxyl 40 stearate)、及聚氧乙烯氫化蓖麻油；穩定劑諸如依地酸二鈉(disodium edetate)；防腐劑諸如氯化苄烷銨及硼酸；pH 調整劑諸如氫氯酸及氫氧化鈉等。

【0087】一般而言，使用氯化苄烷銨作為防腐劑。於本發明中，提出如下所示之不含氯化苄烷銨的阿托平的含水組成物具有比包含氯化苄烷銨的另一種阿托平之含水組成物更低的散瞳作用。如此，較佳為本發明之水性組成物不含氯化苄烷銨或有限量之氯化苄烷銨。此處使用之「有限量」意指用於阿托平之本水性組成物之中的氯化苄烷銨的量不會加重散瞳作用。具體而言，氯化苄烷銨之濃度較佳為少於 100 ppm，更佳為少於 50 ppm，甚至更佳為本發明之水性組成物實質上不包含氯化苄烷銨。

【0088】本文使用之「單位劑量容器」意指眼藥水容器，其中蓋子藉由熔融(fusion)緊密地附接到瓶口上，當使用時藉由破壞蓋及瓶口之間的熔融部分來打開。單位劑量容器可僅含有一次使用之一劑量之水性組成物，或者於一天內多次使用之更多的劑量。

【0089】本文使用之「多劑量容器」一詞意指裝配有瓶體及蓋的眼藥水容器，其可以固定到瓶體上，該蓋可以自由地打開及關閉。該多劑量容器一般含有用於使用一段時間之多劑量的眼藥水液體。

【0090】本發明之水性組成物可被含於單位劑量容器或多劑量容器中。除非本水性組成物實質上包含諸如氯化苄烷銨之防腐劑，否則單位劑量容器為較佳。

【0091】本水性組成物之 pH 並未限定於特定值，條件為其只要落入醫藥上可接受的範圍即可。然而，本水性組成物之 pH 較佳為於 6 或較少之範圍，更佳為 4 至 6，又更佳為 4 至 5 之範圍，且特佳為 4 或 5 附近。更具體而言，例如，pH 3.5、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、及 6.0 為較佳，且 pH 3.5、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、及 5.4 為更佳。

【0092】此外，本發明中水性組成物之滲透壓並未限定於特定值，條件為只要其落入活體可接受的範圍即可。本發明中水性組成物之滲透壓係例如為 100 至 1000 mOsm，較佳為 200 至 500 mOsm，更佳為 250 至 350 mOsm。一般而言，水性組成物之滲透壓受到水性組成物中的藥物及添加劑的量較多些的影響。於本發明中，藉由適當調整可影響滲透壓之物質的量，可將滲透壓調整至落入上述範圍。應當注意，本發明的水性組成物的滲

透壓可以藉由常規方法測定。例如，本發明中水性組成物之滲透壓可按照日本藥典「第十五修訂版」的「滲透壓測定(Osmolometry(滲透壓測定))」部分所述的方法進行測定。

【0093】本水性組成物之劑型之例包括眼藥水或治療眼睛的水溶液。

【0094】本發明中被投予之水性組成物之劑量及投予並未受限，只要其可充分提供所欲效果即可，其可以眼藥水投予，較佳一日 1-5 次的頻率，以每次 1-3 滴的量，更佳為一日 2-4 次，以每次 1-2 滴的量，且最佳為一日一次，於就寢前以 1 滴的量。

【0095】本水性組成物較佳被用於抑制或預防近視的進展，以預防近視，及/或治療近視，更佳為用於抑制或預防幼年近視的進展。

【0096】本文使用之「抑制或預防近視的進展」一詞可意指使近視進展緩慢或降低近視進展。本文使用之「預防近視」一詞可意指預防近視的開始或延遲近視的開始。
[實施例]

【0097】下文所示之試驗結果及製備實施例被提供以更佳地理解本發明，但本發明之範圍不應被限定於此等例。

【0098】縮寫的意義如下。

BAK：氯化苺烷銨

CVP：羧乙烯基聚合物

HEC：羥乙基纖維素

HPMC：羥丙基甲基纖維素

【0099】試驗 1

於其散瞳作用方面評價一些水性組成物。

【0100】(樣品製備方法)

(實施例 1)

依據表 1 所示的配方製備實施例 1 中的水性組成物。具體而言，將 0.01 g 之阿托平硫酸鹽水合物、0.32 g 之羥乙基纖維素、0.1 g 之磷酸二氫鈉、及 2.4 g 之濃縮甘油溶解於純水中。於此獲得的溶液中適當添加氫氯酸及氫氧化鈉，因而將此溶液調整至 pH 5 並使總體積達到 100 ml。

【0101】(實施例 2 及 3 以及比較例 1 至 3)

依據表 1 所示的配方如實施例 1 製備實施例 2 及 3 以及比較例 1 至 3 之水性組成物。

表 1(單位： g/100 ml)						
	比較例 1	比較例 2	比較例 3	實施例 1	實施例 2	實施例 3
阿托平硫酸鹽水合物	0.01	0.01	0.01	0.01	0.004	0.01
羥乙基纖維素	0.32	0.32	-	0.32	0.32	-
磷酸二氫鈉	0.1	-	-	0.1	0.1	0.1
檸檬酸鈉水合物	-	0.1	-	-	-	-
濃縮甘油	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
pH 調整劑	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7	5	5	5	5	5
黏度(mPa·s)	31.77	30.42	*	31.30	33.94	*
*: 未測量						

【0102】(試驗方法)

將單次劑量的每一水性組成物(體積為 50μl)滴入兔子的一隻眼睛(每一水性組成物於四隻兔子的四隻眼睛或六隻兔子的六隻眼睛)。藉由光學同調斷層掃描(optical coherence tomography(OCT))捕獲滴注前及滴注後 1 小時的兔子的瞳孔影像，然後藉由影像分析軟體分

析以計算兔子的瞳孔面積及散瞳率。散瞳率藉由下列等式計算：

$$\text{散瞳率}(\%) = ((b-a)/a) \times 100,$$

其中 a 係比較例 1 至 3 及實施例 1 至 3 中的滴注前的瞳孔面積的平均值 (mm^2)， a 為 $16.8(\text{mm}^2)$ 且 b 為滴注 1 小時後的瞳孔面積的值。

【0103】(試驗結果)

實施例 1 至 3 及比較例 1 至 3 中的結果被示於表 2。於表 2，各值為 4 或 6 個例的數據的平均值。

以下列標準評價每一水性組成物之散瞳作用。

A：於滴注後 1 小時瞳孔面積小於 30.0mm^2 的情形。

B：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 30.0mm^2 至小於 35.0mm^2 的情形。

C：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 35.0mm^2 至小於 40.0mm^2 的情形。

D：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 40.0mm^2 或以上的情形。

表 2			
	滴注後 1 小時瞳孔面積的值(mm^2)	散瞳率(%)	評價
比較例 1	40.8	143	D
比較例 2	40.1	139	D
比較例 3	43.4	158	D
實施例 1	35.3	110	C
實施例 2	31.9	90	B
實施例 3	35.1	109	C

【0104】(討論)

如從表 2 可清楚看出，已顯示水性組成物(i)包含阿托平或其鹽、(ii)具有 pH 範圍為 6 或以下、及(iii)進一

步包含磷酸鹽緩衝劑，與不包含磷酸鹽緩衝劑的組成物相較，誘導較少的散瞳程度。

【0105】試驗 2

於其散瞳作用方面評價本發明之一些水性組成物。

【0106】(樣品製備方法)

(實施例 4 至 11)

依據表 3 所示的配方如實施例 1 製備實施例 4 至 11 之水性組成物。

【0107】(試驗方法)

將單次劑量的每一水性組成物(體積為 50 μ l)滴入兔子的一隻眼睛(每一水性組成物於四隻兔子的四隻眼睛或六隻兔子的六隻眼睛)。藉由光學同調斷層掃描(OCT)捕獲滴注後 1 小時的兔子的瞳孔影像，然後藉由影像分析軟體分析以計算兔子的瞳孔面積。

【0108】(試驗結果)

實施例 4 至 11 中的結果被示於表 3。於表 3，各值為 4 或 6 個例的數據的平均值。

以下列標準評價每一水性組成物之散瞳作用。

A：於滴注後 1 小時瞳孔面積小於 30.0 mm² 的情形。

B：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 30.0 mm² 至小於 35.0 mm² 的情形。

C：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 35.0 mm² 至小於 40.0 mm² 的情形。

D：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 40.0 mm² 或以上的情形。

表 3(單位： g/100 ml)								
實施例	4	5	6	7	8	9	10	11
阿托平硫酸鹽水合物	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
羥乙基纖維素	0.32	0.32	0.32	0.45	0.45	0.32	0.32	0.32
磷酸二氫鈉	0.1	-	0.1	0.1	0.1	-	-	-
檸檬酸鈉水合物	-	0.02	0.02	0.02	0.04	0.04	-	-
ϵ -胺基己酸	-	-	-	-	-	-	0.04	-
乙酸	-	-	-	-	-	-	-	0.04
濃縮甘油	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
pH 調整劑	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
滴注後 1 小時瞳孔面積的值(mm ²)	30.8	35.4	24.1	27.1	28.0	33.4	30.4	39.0
評價	B	C	A	A	A	B	B	C

【0109】(討論)

當水性組成物包含作為緩衝劑(I)的磷酸鹽緩衝劑時，散瞳作用低(實施例 4)。此外，當水性組成物除了磷酸鹽緩衝劑之外還含有作為緩衝劑(II)的檸檬酸鹽緩衝劑時，散瞳作用更低(實施例 6 至 8)。

【0110】試驗 3

於其散瞳作用方面評價本發明之一些水性組成物。

【0111】(樣品製備方法)

(實施例 12 至 14)

依據表 4 所示的配方如實施例 1 製備實施例 12 至 14 之水性組成物。

【0112】(試驗方法)

將單次劑量的每一水性組成物(體積為 50 μ l)滴入兔子的一隻眼睛(每一水性組成物於四隻兔子的四隻眼睛)。藉由光學同調斷層掃描(OCT)捕獲滴注後 1 小時的兔子的瞳孔影像，然後藉由影像分析軟體分析以計算兔子的瞳孔面積。

【0113】(試驗結果)

實施例 12 至 14 中的結果被示於表 4。於表 4，各值為 4 個例的數據的平均值。

以下列標準評價每一水性組成物之散瞳作用。

A：於滴眼藥水後 1 小時瞳孔面積小於 30.0mm^2 的情形。

B：於滴眼藥水後 1 小時瞳孔面積為 30.0mm^2 至小於 35.0mm^2 的情形。

C：於滴眼藥水後 1 小時瞳孔面積為 35.0mm^2 至小於 40.0mm^2 的情形。

D：於滴眼藥水後 1 小時瞳孔面積為 40.0mm^2 或以上的情形。

表 4(單位：g/100 ml)			
實施例	12	13	14
阿托平硫酸鹽水合物	0.005	0.005	0.005
羥乙基纖維素	0.45	0.45	0.45
磷酸二氫鈉	0.1	0.1	0.1
檸檬酸鈉水合物	-	0.03	0.04
濃縮甘油	2.4	2.4	2.4
pH 調整劑	適量	適量	適量
pH	4.3	4.3	4.3
滴注後 1 小時瞳孔面積的值(mm^2)	25.0	24.2	20.8
評價	A	A	A

【0114】(討論)

即使水性組成物含有 0.005%(w/v)之阿托平，當水性組成物包含作為緩衝液(I)的磷酸鹽緩衝液(實施例 12)時，散瞳作用低。此外，當水性組成物還含有除了磷酸鹽緩衝液之外的作為緩衝液(II)的檸檬酸鹽緩衝液時，散瞳作用更低(實施例 13 及 14)。

【0115】試驗 4

研究了通常被使用作防腐劑的氯化苄烷銨對本水性組成物的散瞳作用的影響。

【0116】(樣品製備方法)

(實施例 15 至 17)

依據表 5 所示的配方如實施例 1 製備實施例 15 至 17 之水性組成物。

【0117】(試驗方法)

將單次劑量的每一水性組成物(體積為 $50\mu\text{l}$)滴入兔子的一隻眼睛(每一水性組成物於四隻兔子的四隻眼睛)。藉由光學同調斷層掃描(OCT)捕獲滴注後 1 小時的兔子的瞳孔影像，然後藉由影像分析軟體分析以計算兔子的瞳孔面積。

【0118】(試驗結果)

實施例 15 至 17 中的結果被示於表 5。於表 5，各值為 4 個例的數據的平均值。

以下列標準評價每一水性組成物之散瞳作用。

A：於滴注後 1 小時瞳孔面積小於 30.0mm^2 的情形。

B：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 30.0mm^2 至小於 35.0mm^2 的情形。

C：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 35.0mm^2 至小於 40.0mm^2 的情形。

D：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 40.0mm^2 至小於 45.0mm^2 的情形。

E：於滴注後 1 小時瞳孔面積為 45.0mm^2 或以上的情形。

表 5(單位： g/100 ml)			
實施例	15	16	17
阿托平硫酸鹽水合物	0.01	0.01	0.01
羥乙基纖維素	0.53	0.53	0.53
磷酸二氫鈉	0.1	0.1	0.1
濃縮甘油	2.4	2.4	2.4
BAK(單位： ppm)	-	50	100
pH 調整劑	適量	適量	適量
pH	5	5	5
滴注後 1 小時瞳孔面積的值(mm ²)	35.1	44.8	45.1
評價	C	D	E

【0119】(討論)

由表 5 可清楚看出，不包含氯化苄烷銨的水性組成物(實施例 15)較包含氯化苄烷銨的水性組成物表現出較低的散瞳作用(實施例 16 及 17)。

【0120】試驗 5

(黏度測定試驗 1 及穩定性試驗 1)

研究了張力劑對包含阿托平及水溶性聚合物之水性組成物的黏度及其中阿托平的穩定性的效果。

【0121】(樣品製備方法)

(實施例 18 至 22)

依據表 6 所示的配方如實施例 1 製備實施例 18 至 22 之水性組成物。將每個製備的樣品(5mL)放入聚乙烯眼藥水容器中，將內部塞子附著到瓶口上，並將容器以蓋子密封。將容器於 60℃下黑暗保存 4 週。

表 6(單位： g/100 ml)					
實施例	18	19	20	21	22
阿托平硫酸鹽水合物	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
羥乙基纖維素	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
磷酸二氫鈉	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
氯化鈉	-	0.9	-	-	-
硼酸	-	-	1.9	-	-
濃縮甘油	-	-	-	2.4	-
甘露醇	-	-	-	-	5
pH 調整劑	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5	5	5	5	5

【 0122】 (試驗方法)**(1)黏度測定試驗 1**

根據日本藥典第 16 版的「方法 II，旋轉黏度計的黏度測定」，於新鮮製備好的水性組成物及製作後保存 1、2 及 4 週的水性組成物的每一黏度以錐形平板板式旋轉黏度計 (cone-flat plate-type rotational viscometer) 測量。測量條件如下所示。

-裝置：旋轉流變儀 (Kinexus pro+)

-旋轉速度 (S^{-1})：50/秒

-測量溫度：25°C

【 0123】 (2)穩定性試驗 1

顛茄醇酸 (tropic acid) 可於阿托平的分解中形成。為了評估本試驗中阿托平的穩定性，藉由高效液相層析法測定新鮮製備的水性組成物及製備後保存 1、2 及 4 週的水性組成物中顛茄醇酸的含量。

【 0124】 (試驗結果)

黏度測定試驗 1 之結果示於圖 1。穩定性試驗 1 之結果示於圖 2。

【 0125】 (討論)**(1)黏度測定試驗 1**

如圖 1 所示，包含阿托平及羥乙基纖維素但不包含張力劑之水性組成物 (對應圖 1 中「無」的實施例 18)，進一步包含作為張力劑的氯化鈉之水性組成物 (實施例 19，其對應於圖 1 中的「NaCl」)，以及進一步包含作為張力劑的硼酸之水性組成物 (對應於圖 1 中的「硼酸」的

實施例 20)，其等各黏度隨時間而降低。另一方面，包含阿托平及羥乙基纖維素之水性組合物、進一步包含作為張力劑的甘油之水性組合物(實施例 21，對應於圖 1 中的「甘油」)、及進一步包含甘露醇作為張力劑之水性組合物(實施例 22，對應於圖 1 中的「甘露醇」)，其等各黏度被保持，即黏度隨時間的降低會被抑制。

【0126】(2)穩定性試驗 1

如圖 2 所示，自包含阿托平及羥乙基纖維素之水性組合物、以及進一步包含甘露醇或硼酸作為張力劑之水性組合物，製備出較其它水性組合物更多的顛茄醇酸。結果暗示，由阿托平的穩定性的觀點出發，將含有阿托平及羥乙基纖維素的水性組成物中添加甘露醇或硼酸作為張力劑為不佳的。

此外，黏度測定試驗 1 及穩定性試驗 1 之上述結果暗示，將含有阿托平及羥乙基纖維素的水性組成物中添加甘油作為張力劑以抑制黏度隨時間的降低並維持阿托平的穩定性係較佳的。

【0127】試驗 6

(黏度測定試驗 2)

研究了張力劑對包含阿托平及水溶性聚合物之水性組合物的黏度的效果。

【0128】(樣品製備方法)

(實施例 23 至 28)

依據表 7 所示的配方如實施例 1 製備實施例 23 至 28 之水性組成物。將每個製備的樣品(5mL)放入聚乙烯

眼藥水容器中，將內部塞子附著到瓶口上，並將容器以蓋子密封。將容器於 60℃ 下黑暗保存 4 週。

表 7(單位： g/100 ml)

實施例	23	24	25	26	27	28
阿托平硫酸鹽水合物	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
HPMC	0.6	0.6	0.6	-	-	-
CVP	-	-	-	0.14	0.14	0.14
磷酸二氫鈉	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
濃縮甘油	-	2.4	-	-	2.4	-
甘露醇	-	-	5	-	-	5
pH 調整劑	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	5	5	5	5	5	5

【 0129】 (試驗方法)

(黏度測定試驗 2)

根據日本藥典第 16 版的「方法 II，旋轉黏度計的黏度測定」，於新鮮製備好的水性組成物及製作後保存 1、2 及 4 週的水性組成物的每一黏度以錐形平板板式旋轉黏度計測量。測量條件如下所示。

- 裝置：旋轉流變儀(Kinexus pro+)
- 旋轉速度(S⁻¹)：50/秒
- 測量溫度：25°C

【 0130】 (試驗結果)

黏度測定試驗中的實施例 23 至 25 的結果示於圖 3。

黏度測定試驗中的實施例 26 至 28 的結果示於圖 4。

【 0131】 (討論)

(黏度測定試驗 2)

如圖 3 所示，包含阿托平及羥丙基甲基纖維素但不包含張力劑之水性組成物(實施例 23，對應圖 3 中的「無」)，其黏度隨時間而降低。另一方面，進一步包含

甘油或甘露醇作為張力劑的水性組成物(實施例 24 或 25，其對應圖 3 中的「甘油」或「甘露醇」)，其黏度被保持，即黏度隨時間的降低會被抑制。

此外，如圖 4 所示，包含阿托平及羧乙烯基聚合物但不包含張力劑之水性組成物(實施例 26，對應圖 4 中的「無」)，其黏度隨時間而降低。另一方面，進一步包含甘油或甘露醇作為張力劑的水性組成物(實施例 27 或 28，其對應圖 4 中的「甘油」或「甘露醇」)，其黏度被保持，即黏度隨時間的降低會被抑制。

【0132】試驗 7

以近視小鼠模型研究水溶性聚合物對抑制眼軸長度伸長及改善屈光不正的作用的效果。

【0133】(樣品製備方法)
(實施例 A 至 D)

依據表 8 所示的配方如實施例 1 製備實施例 A 至 D 之水性組成物。

表 8(單位： g/100 ml)				
實施例	A	B	C	D
阿托平硫酸鹽水合物	-	-	0.01	0.01
羧乙基纖維素	-	0.45	-	0.45
磷酸二氫鈉	0.1	0.1	0.1	0.1
濃縮甘油	2.4	2.4	2.4	2.4
pH 調整劑	適量	適量	適量	適量
pH	4.5	4.5	4.5	4.5

【0134】(試驗方法)

實驗性近視之鼠類模型：眼鏡鏡片誘導的近視模型係藉由將 -10D 鏡片放在用於實驗眼睛的小鼠右眼(C57BL/6J)上，於出生後第 24 天建立。簡而言之，-10D

透鏡(藍色色調的 PMMA 眼鏡鏡片，外曲率半徑 8.5mm，內曲率 8mm，鏡片厚度 0.5mm)黏合到魔鬼氈(Velcro)的環形(具有 8mm 基礎曲線)。然後使用氰基丙烯酸酯將該配對片附著到已經黏合到右側實驗眼睛周圍的毛髮上的魔鬼氈。透過此種設置，吾人確保在鏡片的後部與角膜的前表面之間存在 1.5mm 的氣隙。

【0135】眼部生物測量方法：使用活體內光學低同調干涉測量器(Optical Low Coherence Interferometry)(OLCI-AcMaster)及自動偏心光折射分別進行眼部生物測量，例如軸向長度及屈光不正測量。於出生後第 38 天及第 66 天測量軸向長度，而於第 52 天及第 66 天，動物眼睛被折射。

藥物治療：於眼鏡鏡片誘導的近視模型，將具有及不具有羥乙基纖維素之阿托平硫酸鹽(0.01%濃度)於出生後第 39 天每日一次投予，直至第 66 天。每日於昏暗的紅光下，將 7 μ L 的每一藥物局部投予於右眼。

【0136】(試驗結果)

(1)抑制眼軸長度伸長的作用

實施例 B 至 D 之結果示於表 9。

藉由以下等式計算以每一實施例之抑制眼軸長度的伸長的比率：

眼軸長度差(mm)=[第 66 天時的眼軸長度]-[第 38 天時的眼軸長度]

以實施例 B 抑制眼軸長度伸長的比率(%)=

$$\left(1 - \frac{[\text{實施例 B 投予組中眼軸長度的差}]}{[\text{實施例 A 投予組中眼軸長度的差}]}\right) \times 100$$

以實施例 C 抑制眼軸長度伸長的比率(%)=

$$\left(1 - \frac{[\text{實施例 C 投予組中眼軸長度的差}]}{[\text{實施例 A 投予組中眼軸長度的差}]}\right) \times 100$$

以實施例 D 抑制眼軸長度伸長的比率(%)=

$$\left(1 - \frac{[\text{實施例 D 投予組中眼軸長度的差}]}{[\text{實施例 A 投予組中眼軸長度的差}]}\right) \times 100$$

表 9	
實施例	抑制眼軸長度伸長的比率(%)
B	0
C	5.81
D	24.65

【 0137】 (2)改善屈光不正的作用

實施例 A 至 D 之結果示於表 10。

屈光不正(屈光度)的變化=[第 66 天的折射度(屈光度)]-[第 52 天時的折射度(屈光度)]

表 10	
實施例	屈光不正(屈光度)的變化
A	-1.9
B	-2.7
C	-0.6
D	+0.7

【 0138】 (討論)

包含水溶性聚合物但不包含阿托平的水性組合物(實施例 B)沒有抑制眼軸長度伸長的作用。另一方面，已

經發現包含阿托平及進一步包含水溶性聚合物的水性組合物(實施例 D)比包含阿托平但不含水溶性聚合物的水性組合物(實施例 C)具有更有效的抑制眼軸長度伸長的作用。

此外，與抑制眼軸長度伸長的作用的情況一樣，已經發現，包含阿托平及另外的水溶性聚合物之水性組合物(實施例 D)比包含阿托平但不含水溶性聚合物的水性組合物(實施例 C)具有更有效的改善屈光不正性的作用。

由表 1 及表 2 的實施例 1 及 3 的結果可清楚看出，水溶性聚合物之添加不會對阿托平的散瞳作用產生不利影響。因此，預期包含阿托平及水溶性聚合物之水性組成物將成為具有較低散瞳作用之用於抑制近視進展的藥劑。

【0139】製備例

本發明之藥物將藉由製備例更具體地被描述；然而，應當注意，本發明並未僅限於此等製備例。

【0140】調配例 1：點眼液(0.01%(w/v))

於 100 ml,	
阿托平硫酸鹽水合物	0.01 g
羥乙基纖維素	0.32 g
磷酸二氫鈉	0.1 g
濃縮甘油	2.4 g
pH 調整劑	適量
無菌純水	適量

於無菌純水中加入阿托平硫酸鹽水合物及上述其它成分。將此等成分充分混合以製備上述點眼液。

【 0141 】 調 配 例 2： 點 眼 液 (0.004%(w/v))

於 100 ml,	
阿托平硫酸鹽水合物	0.004 g
羥乙基纖維素	0.32 g
磷酸二氫鈉	0.1 g
濃縮甘油	2.4 g
pH 調整劑	適量
無菌純水	適量

於無菌純水中加入阿托平硫酸鹽水合物及上述其它成分。將此等成分充分混合以製備上述點眼液。

產業可利用性

【 0142 】 已經顯示一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽、水溶性聚合物、及緩衝劑(I)，其 pH 範圍為 6 以下，其中該緩衝劑(I)為選自由磷酸鹽緩衝劑、胺基羧酸鹽緩衝劑、碳酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、酒石酸鹽緩衝劑、硼酸鹽緩衝劑、及胺基丁三醇組成的群組的至少一者，且具有抑制眼軸長度伸長及改善屈光不正的有效作用而不會加劇阿托平的散瞳作用。此外，其亦已顯示，但不包含氯化苄烷銨或僅包含有限量的氯化苄烷銨的上述水性組成物，具有較低的散瞳作用。此外，其亦已顯示，於包含阿托平或其鹽及水溶性聚合物的水性組成物中，於 pH 範圍為 6 以下，非離子張力劑的添加可使其能夠抑制隨著時間的由水溶性聚合物提供的黏度的品質降低，並且另外保持阿托平或其鹽的穩定性。預期本發明之水性組成物抑制或預防近視的進展並導致較小程度的散瞳，以及較少的適應性損失，因而於生活品質方面為理想的。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平(atropine)或其鹽作為單一活性成分、水溶性聚合物、及緩衝劑(I)，其 pH 範圍為 6 以下，其中該水溶性聚合物係選自由纖維素衍生物及羧乙烯基聚合物所組成的群組的至少一者，且其中該緩衝劑(I)為選自由磷酸鹽緩衝劑及 ϵ -胺基己酸所組成的群組的至少一者。
2. 如請求項 1 之水性組成物，其中該緩衝劑(I)為磷酸鹽緩衝劑。
3. 如請求項 1 之水性組成物，其中該磷酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：磷酸氫二鈉水合物、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鈉單水合物、磷酸二氫鈉二水合物、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鈉七水合物、磷酸三鈉、及磷酸氫二鉀。
4. 如請求項 1 之水性組成物，其進一步包含檸檬酸鹽緩衝劑作為緩衝劑(II)。
5. 如請求項 4 之水性組成物，其中該檸檬酸鹽緩衝劑係衍生自選自下列組成的群組的至少一者：檸檬酸水合物、檸檬酸鈉、檸檬酸鈉水合物、檸檬酸鉀、檸檬酸鈣、檸檬酸二氫鈉、及檸檬酸二鈉。
6. 如請求項 1 之水性組成物，其中該水溶性聚合物係纖維素衍生物。
7. 如請求項 6 之水性組成物，其中該纖維素衍生物係選自由羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基

甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素(hypromellose acetate succinate)、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素(hypromellose phthalate)、羧甲基乙基纖維素、及鄰苯二甲酸乙酸纖維素(cellulose acetate phthalate)組成的群組的至少一者。

8.如請求項 6 之水性組成物，其中該纖維素衍生物係選自由羥乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素組成的群組的至少一者。

9.如請求項 6 之水性組成物，其中該纖維素衍生物為羥乙基纖維素。

10.一種水性組成物，其包含 0.001-0.1%(w/v)之阿托平或其鹽作為單一活性成分、羥乙基纖維素、及緩衝劑(I)，其 pH 範圍為 6 以下，其中該緩衝劑(I)為磷酸鹽緩衝劑。

11.如請求項 10 之水性組成物，其進一步包含檸檬酸鹽緩衝劑作為緩衝劑(II)。

12.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其包含少於 50 ppm 的氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)。

13.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其實質上不包含氯化苄烷銨。

14.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其進一步包含非離子張力劑。

15.如請求項 14 之水性組成物，其中該非離子張力劑係選自由甘油、甘露醇、丙二醇、聚乙二醇、葡萄糖、山梨醇、木糖醇及海藻糖(trehalose)組成的群組的至少

一者。

- 16.如請求項 14 之水性組成物，其中該非離子張力劑係選自由甘油及甘露醇組成的群組的至少一化合物。
- 17.如請求項 14 之水性組成物，其中該非離子張力劑為甘油。
- 18.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其中該緩衝劑(I)的濃度為 0.001-10%(w/v)。
- 19.如請求項 4 之水性組成物，其中該檸檬酸鹽緩衝劑之濃度為 0.001-1.0%(w/v)。
- 20.如請求項 19 之水性組成物，其中該檸檬酸鹽緩衝劑之濃度為 0.01-0.05%(w/v)。
- 21.如請求項 1 之水性組成物，其中該水溶性聚合物之濃度為 0.01-5%(w/v)。
- 22.如請求項 14 之水性組成物，其中該非離子張力劑之濃度為 0.01 至 10%(w/v)。
- 23.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其 pH 範圍為少於 5。
- 24.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其 pH 範圍為 4-6。
- 25.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其中該磷酸鹽緩衝劑之濃度為 0.01-1.0%(w/v)。
- 26.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其中該阿托平或其鹽之濃度為 0.001 至 0.025%(w/v)。
- 27.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其中該阿托平或其鹽之濃度為 0.001 至 0.01%(w/v)。
- 28.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其中該阿托平或其

鹽爲阿托平硫酸鹽或其水合物。

29.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其被封在單位劑量容器中。

30.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其中該水性組成物爲眼藥水。

31.如請求項 1 或 10 之水性組成物，其用於抑制及/或預防近視的進展。

32.一種如請求項 1 或 10 之水性組成物之用途，其用於製備抑制及/或預防近視進展的藥物。

33.一種用於抑制及/或預防近視的進展之如請求項 1 或 10 之水性組成物。

圖式

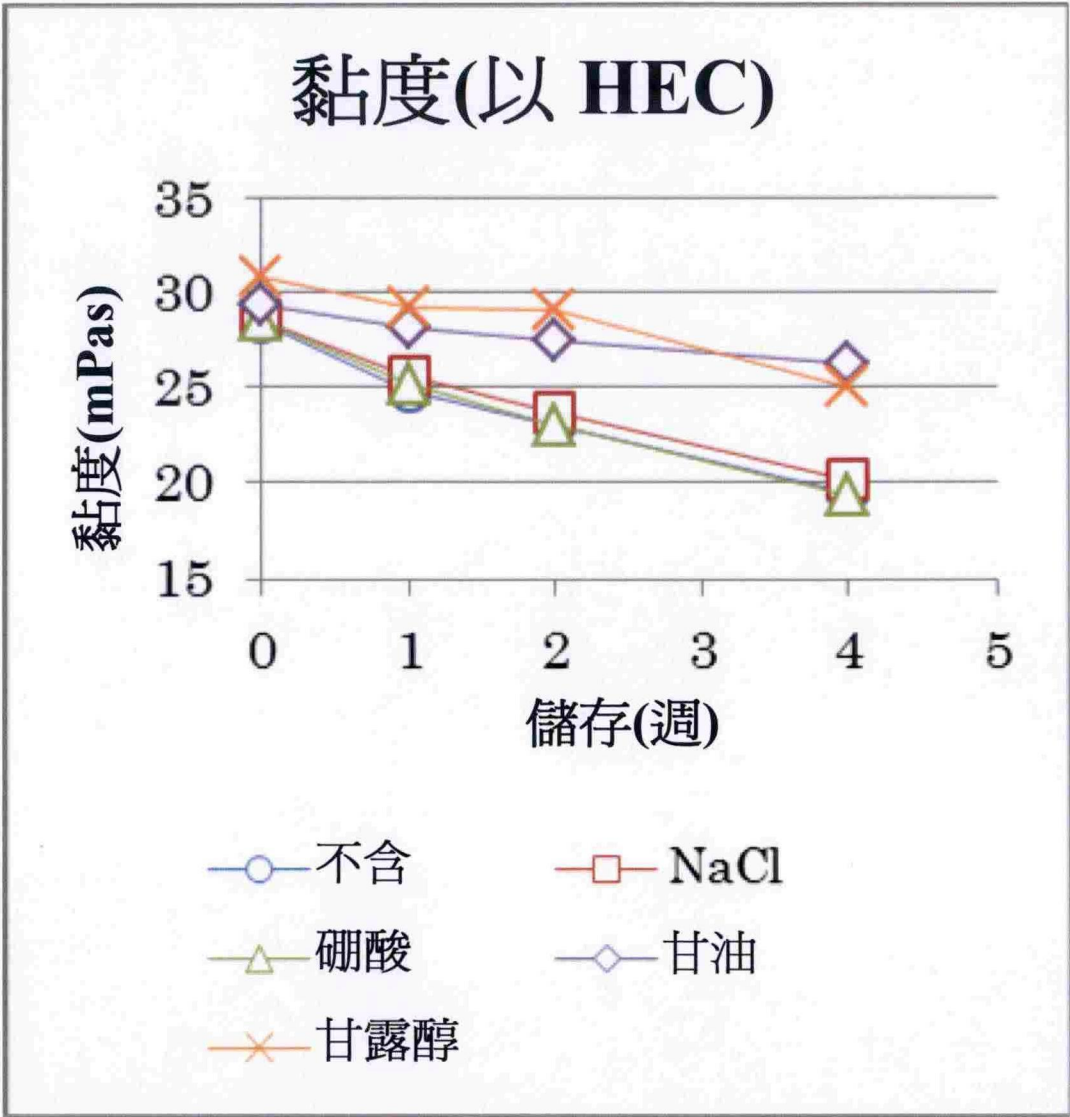


圖 1

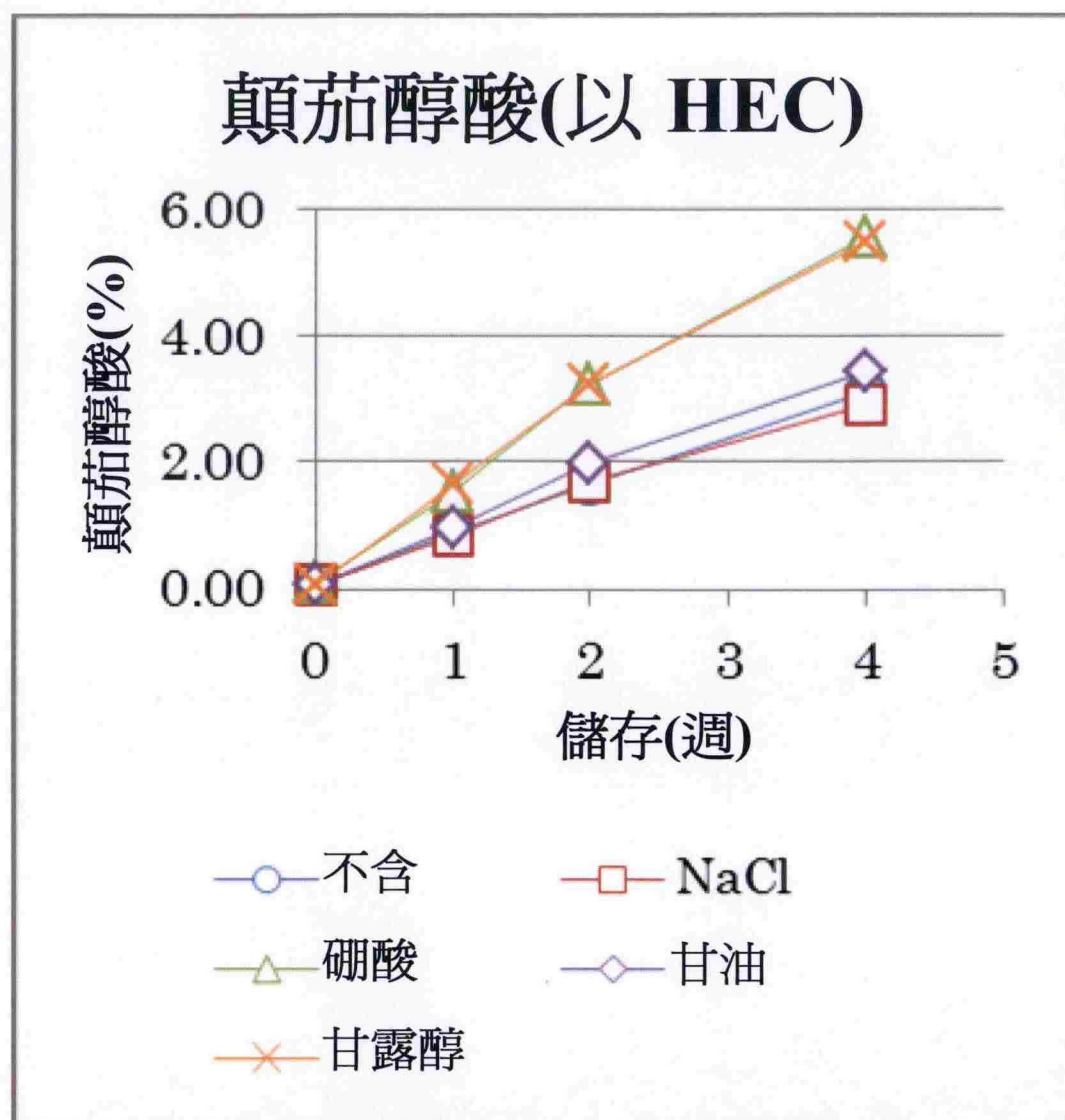


圖 2

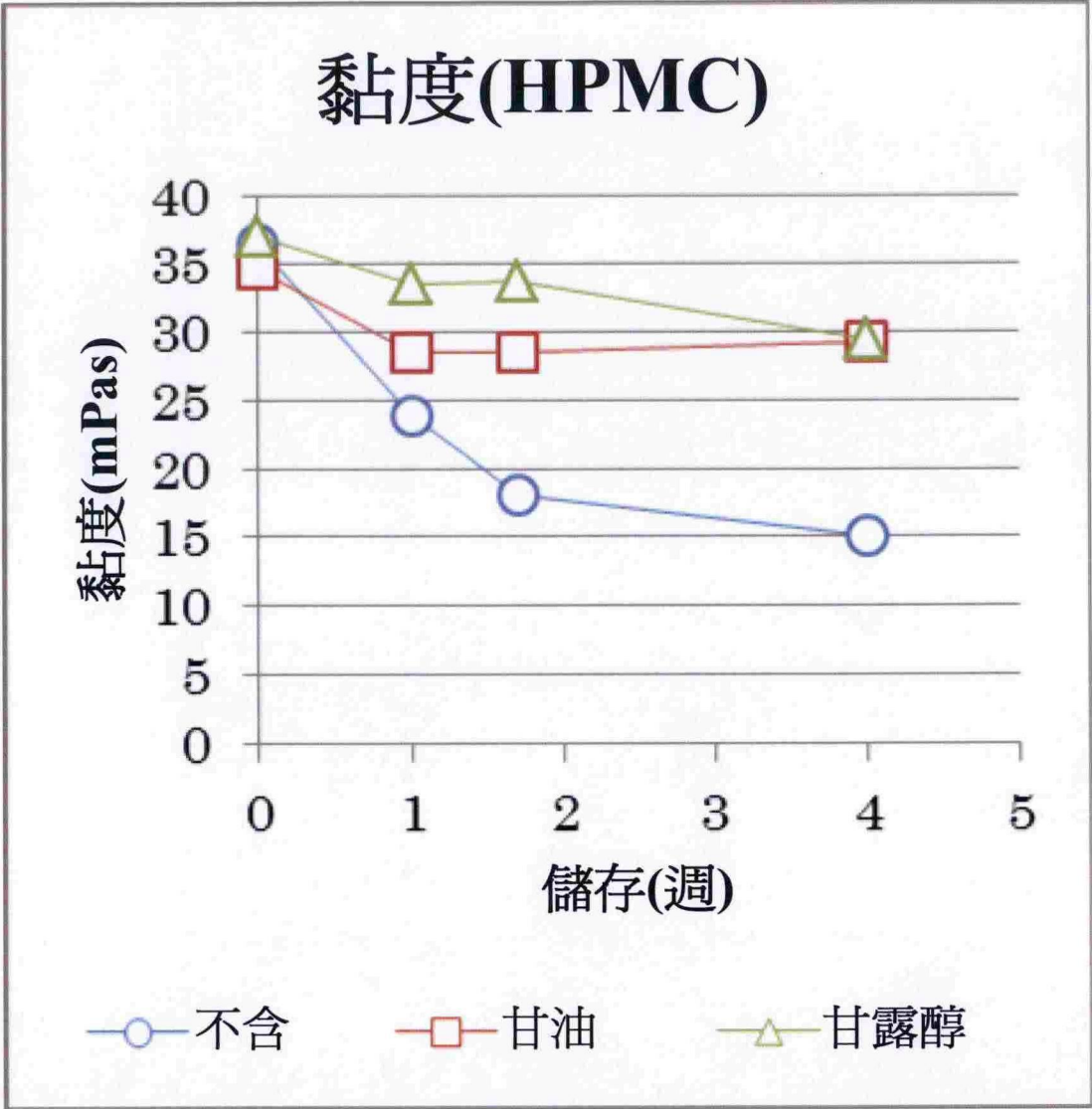


圖 3

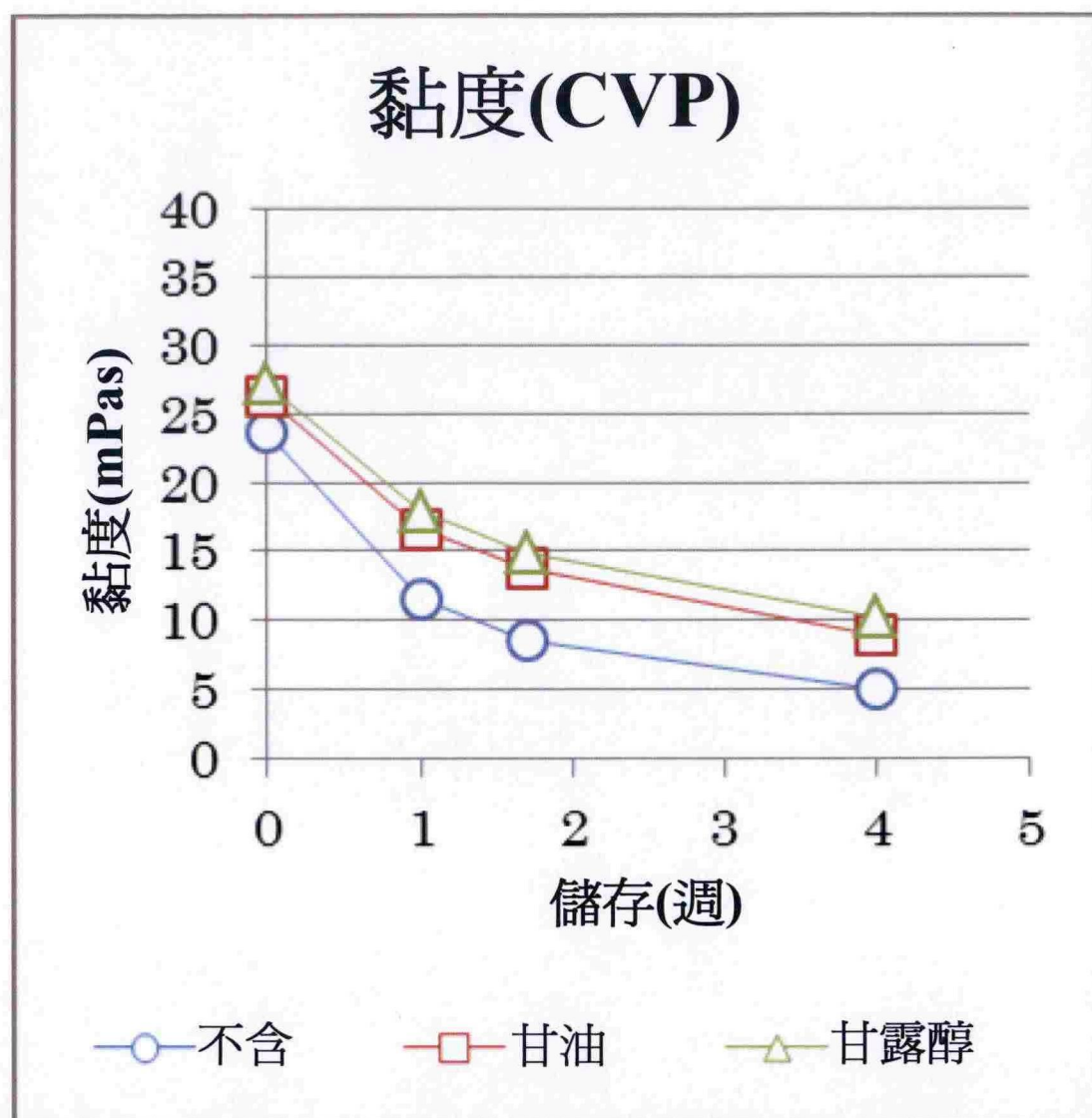


圖 4