



(21)申請案號：106111880

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/195 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2016/04/11

澳大利亞

2016901339

(71)申請人：坎培拉大學 (澳大利亞) UNIVERSITY OF CANBERRA (AU)

澳大利亞

(72)發明人：亞敘比 雷根 史考特 ASHBY, REGAN SCOTT (AU)

(74)代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：14 共 68 頁

(54)名稱

組成物及方法之應用

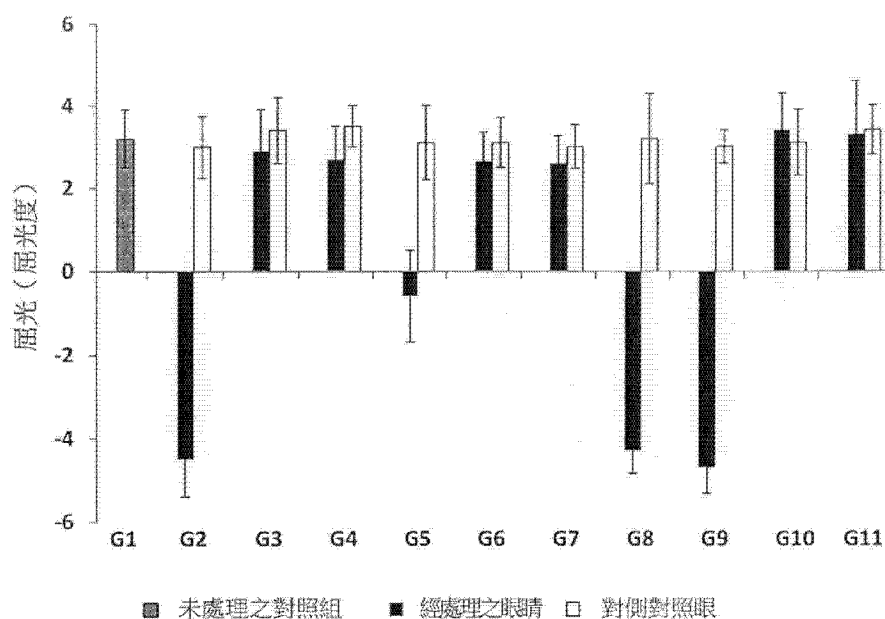
COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

(57)摘要

本發明揭示組成物，該組成物包括左旋多巴及抗氧化劑以抑制包含與糖尿病性視網膜病變或帕金森氏症有關的視覺異常及近視的視覺異常之發展或惡化。

Disclosed are compositions comprising levodopa and an antioxidant for inhibiting the development or progression of visual disorders inclusive of visual disorders associated with diabetic retinopathy or Parkinson's disease, and myopia.

指定代表圖：

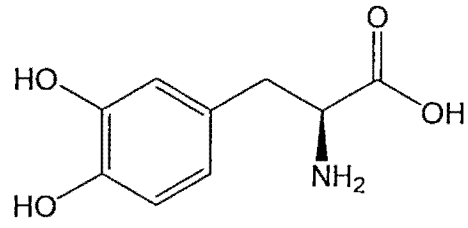


第 1 圖

201740931

TW 201740931 A

特徵化學式：



左旋多巴

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】 組成物及方法之應用／COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

【優先權聲明】

【0001】 本申請案主張2016年4月11日申請且名稱為「組合物及應用之方法」之澳大利亞臨時申請案2016901339之優先權，該全部內容併於此處以供參考。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於組成物，其包括左旋多巴（levodopa）及抗氧化劑以抑制包含與糖尿病性視網膜病變或帕金森氏症有關的視覺異常及近視的視覺異常之發展或惡化。

【先前技術】

【0003】 本說明書中所引用之任何先前的出版（或其衍生的資訊）或任何已知的事項不是也不應被視為認可或承認或建議先前的出版（或其衍生的資訊）或已知事項構成本說明書所涉及努力範疇的一般知識的部分。

【0004】 近視（myopia，short-sightedness）係於發育過程中眼睛過度伸長（軸向長度）所引起的視覺異常。近視係為視力低下的主因及全球最常見的眼睛疾病，根據一些估計近十年後近視會影響全世界高達三分之一的人口。在東南亞城市，罹患率居高不下，其中很多地區大約 80~90%的畢業生是近視的。

【0005】 近視罹患率似乎與在戶外明亮的光線下所花費的時間有明顯的相關。具體而言，流行病學的研究報告指出戶外時間是防止兒童近視發

展的有力保護因素。動物研究已顯示該保護效果似乎與眼睛內光誘導之多巴胺（dopamine）濃度的增加有關。

【0006】 有意降低近視的發生與惡化，其係包含增加兒童在戶外明亮光線下的時間。然而世界上許多地區的地理位置及當地氣候的限制會阻礙兒童免於近視所需之夠強的光線強度或夠長的戶外暴露時間。再者，社會和文化的阻礙造成兒童在戶外時間的減少，因為兒童在戶外係被認為妨礙了教育及學術發展。

【0007】 目前用於降低近視惡化的治療方式包含光學方法，例如單視角鏡片、多焦點鏡片、外圍鏡片與角膜矯正術及藥劑，例如阿托平（atropine）與哌崙西平（pirenzepine）。關於光學方法，臨床試驗結果顯示大多數光學方法對近視惡化速率之長期影響不大。光學方法也無法針對防止近視的發生，只能防止其惡化。傳統上用於治療的藥劑，例如阿托平，在降低近視惡化的速率上最為有效。由於擔心治療後的反彈效應以及短期與長期的顯著不良影響，阿托平的廣泛使用受到抑制。

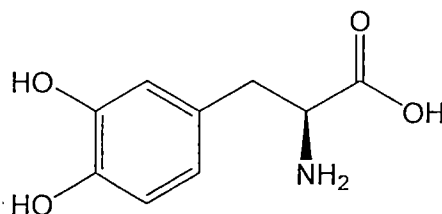
【0008】 因此，需要用於抑制視覺異常，例如近視，的發展與惡化的新療法。

【發明內容】

【0009】 本發明部分係基於以下發現：左旋多巴與抗氧化劑的水性製劑可滲透眼部組織且顯著提高眼內多巴胺濃度，從而抑制個體之視覺異常的發展與惡化，尤其是涉及眼睛中多巴胺濃度降低的視覺異常，例如與糖尿病性視網膜病變或帕金森氏症有關的視覺異常或近視。

【0010】 左旋多巴是神經傳遞物質多巴胺、腎上腺素及正腎上腺素之天然存在的前驅物。目前，左旋多巴是經口服給藥用以治療帕金森氏症並提高中樞神經系統內多巴胺的濃度，且在較小的程度上全身性地提高。然而左

旋多巴的口服給藥方式不適用於視覺異常的治療，因為對於患有視覺異常的個體並無法顯著提高其腦內多巴胺的濃度，且由於全身性的分布，口服給藥需要大劑量的左旋多巴。



左旋多巴 (Levodopa)

【0011】 一方面，本發明提供一種眼用醫藥組成物，其包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成。本案發明人發現左旋多巴適合以水性載體的形式存在以使其可滲透眼部組織並用以提高眼內多巴胺的濃度。

【0012】 另一方面，本發明提供一種用於抑制視覺異常之發展或惡化的組成物，其包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成。該組成物能用以治療或防止視覺異常。

【0013】 又一方面，本發明提供一種用於抑制個體之視覺異常的惡化或發展的方法，其包括將本發明組成物投服至個體。在一些實施態樣中，可治療個體的視覺異常。在其他實施態樣中，個體可避免視覺異常。

【0014】 另一方面，本發明提供一種本發明組成物於抑制個體視覺異常的惡化或發展之用途。

【0015】 在另一方面，本發明提供一種用於抑制個體之視覺異常的惡化或發展的組成物。

【0016】 本發明也提供使用本發明組合物於製備抑制個體之視覺異常的惡化或發展之藥物的用途。

【0017】 又另一方面，本發明提供一種製備本發明組成物的方法，其包括在pH值為0.5至2的水性載體中溶解左旋多巴，將抗氧化劑加至該組成物，並且將該組成物的pH值調整至範圍為5到8。

【0018】 另一方面，本發明提供一種經調配以局部施用至眼睛的眼用醫藥組成物，其包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成。

【0019】 在又一方面，本發明提供一種用於抑制視覺異常之惡化或發展的局部組成物，其包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成。

【0020】 在又一方面，本發明提供一種用於抑制個體視覺異常之惡化或發展的方法，該方法包括將組成物投服至個體，該組成物包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0021】 在又另一方面，提供一種組成物於抑制個體視覺異常之惡化或發展的用途，該組成物包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0022】 在另一方面，本發明提供一種用於抑制個體視覺異常之惡化或發展的組成物，其包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0023】 在又一方面，提供一種使用組成物於製備抑制個體之視覺異

常的惡化或發展之藥物的用途，該組成物包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0024】 在又一方面，本發明提供一種用於抑制個體之視覺異常的惡化或發展的方法，該方法包括將組成物投服至個體，該組成物包括左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及水性載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及水性載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0025】 在又另一方面，提供一種組成物於抑制個體視覺異常之惡化或發展的用途，該組成物包括左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及水性載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0026】 在另一方面，本發明提供一種用於抑制個體視覺異常之惡化或發展的組成物，該組成物包括左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及水性載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及水性載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0027】 在又另一方面，提供一種使用組成物於製備抑制個體之視覺

異常的惡化或發展之藥物的用途，該組成物包括左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及水性載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及水性載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0028】 在特定實施態樣中，該視覺異常係為近視。

【0029】 在又另一方面，提供一種用於抑制個體之視覺異常的惡化或發展的方法，該方法包括將組成物投服至個體，該組成物包括左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及醫藥上可接受之載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及醫藥上可接受之載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0030】 在另一方面，提供一種組成物於抑制個體之視覺異常的惡化或發展的用途，該組成物包括左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及醫藥上可接受之載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及醫藥上可接受之載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0031】 在另一方面，本發明提供一種用於抑制個體視覺異常之惡化或發展的組成物，該組成物包括左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及醫藥上可接受之載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及醫藥上可接受之載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖

尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0032】 在又另一方面，提供一種組成物於製備抑制個體之視覺異常的惡化或發展之藥物的用途，該組成物包括左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及醫藥上可接受之載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴或其醫藥上可接受之鹽及／或溶劑化物、或其前驅藥物、抗氧化劑及醫藥上可接受之載體組成，其中該視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。

【0033】 在一些實施態樣中，該組成物包括左旋多巴及醫藥上可接受之載體，或者該組成物係由或基本上由左旋多巴或醫藥上可接受之載體組成。在特定實施態樣中，該醫藥上可接受之載體係為水性載體。

【0034】 在特定實施態樣中，該視覺異常係為近視。

【圖式簡單說明】

【0035】 第1圖顯示由於配戴散射鏡片（形覺剝奪性近視的誘發）造成小雞眼睛之屈光的發展及以左旋多巴／卡比度巴（carbidopa）組成物治療。

【0036】 第2圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼軸長度的改變及以左旋多巴／卡比度巴組成物治療。

【0037】 第3圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼睛之屈光的發展及以左旋多巴或左旋多巴／卡比度巴組成物治療。

【0038】 第4圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼軸長度的改變及以左旋多巴或左旋多巴／卡比度巴組成物治療。

【0039】 第5圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼睛之屈光的發展及以左旋多巴或左旋多巴／卡比度巴組成物的玻璃體內注射之治療。

*=p<0.05；**=p<0.01；***=p<0.001相對於G2（只有形覺剝奪性近視）。

【0040】 第6圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼軸長度的改變及以左旋多巴或左旋多巴／卡比度巴組成物的玻璃體內注射之治療。*=p<0.05；**=p<0.01；***=p<0.001相對於G2（只有形覺剝奪性近視）。

【0041】 第7圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼睛之屈光的發展及以左旋多巴、左旋多巴／卡比度巴或左旋多巴／DMSO組成物之局部施藥。*=p<0.05；**=p<0.01；***=p<0.001相對於G13（只有形覺剝奪性近視）。

【0042】 第8圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼軸長度的改變及以左旋多巴、左旋多巴／卡比度巴或左旋多巴／DMSO組成物之局部施藥。*=p<0.05；**=p<0.01；***=p<0.001相對於G13（只有形覺剝奪性近視）。

【0043】 第9圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼睛之屈光的發展經過四週及以左旋多巴之局部施藥〔▲=年齡匹配之未經處理之對照組；■=形覺剝奪性近視；◆=形覺剝奪性近視及施用局部0.3% 重量／體積（w/v）（15 毫莫耳濃度（mM））左旋多巴；●=對於另外未經配戴散射鏡片（沒有實驗性近視）之眼睛局部施用0.3% w/v（15 mM）左旋多巴〕。

【0044】 第10圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼軸長度的改變經過四週及以左旋多巴之局部施藥〔▲=年齡匹配之未經處理之對照組；■=形覺剝奪性近視；◆=形覺剝奪性近視及施用局部0.3% w/v（15 mM）左旋多巴；●=對於另外未經配戴散射鏡片（沒有實驗性近視）之眼睛局部施用0.3% w/v（15 mM）左旋多巴〕。

【0045】 第11圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼睛之屈光的發展及以左旋多巴結合2-胺基-6,7-二羥基-1,2,3,4-四氫蔡（ADTN）、阿托平（atropine）及哌崙西平（pirenzepine）之局部施藥。*=p<0.05；**=p<0.01相對於G2（只有形覺剝奪性近視）。

【0046】 第12圖顯示由於配戴散射鏡片造成小雞眼軸長度的改變及以左旋多巴結合ADTN、阿托平及哌崙西平之局部施藥。 $\ast=p<0.05$ ； $\ast\ast=p<0.01$ ； $\ast\ast\ast=p<0.001$ 相對於G2（只有形覺剝奪性近視）。

【0047】 第13圖顯示小雞眼睛的視網膜在配戴散射鏡片及以左旋多巴局部治療四週後以1%甲苯胺藍(toluidine blue)染色的組織學分析。第13A圖表示小雞對側對照眼之經染色視網膜，其中該另一隻眼配戴半透明的散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視(FDM)；第13B圖表示配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視的小雞眼睛之經染色視網膜；第13C圖表示小雞對側對照眼之經染色視網膜，其中該另一隻眼配戴半透明的散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視及每日局部施用包含0.3% w/v的左旋多巴之組成物作治療；第13D圖表示配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視及每日局部施用包含0.3% w/v的左旋多巴之組成物作治療的小雞眼睛之經染色視網膜；第13E圖表示小雞對側對照眼之經染色視網膜，其中該另一隻眼每日局部施用包含0.3% w/v的左旋多巴之組成物作治療；第13F圖表示每日局部施用包含0.3% w/v的左旋多巴之組成物作治療的小雞眼睛之經染色視網膜；及第13G圖表示年齡匹配之未經處理之對照組的小雞眼睛之經染色視網膜。

【0048】 第14圖顯示小雞眼睛的視網膜在配戴散射鏡片及以左旋多巴局部治療四週後的TUNEL方法分析。第14A圖表示為負對照組；第14B圖表示為正對照組；第14C圖表示來自年齡匹配之未經處理之對照組的小雞眼睛的視網膜切片；第14D圖表示為配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視之小雞眼睛的視網膜切片；第14E圖表示每日局部施用包含0.3% w/v的左旋多巴之組成物作治療之小雞眼睛的視網膜切片；第14F圖表示為配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視及每日局部施用包含0.3% w/v的左旋多巴之組成物作治療之小雞眼睛的視網膜切片。

【實施方式】

1. 定義

【0049】 除非另有定義，本文使用的所有技術與科學術語與熟悉本發明所屬領域之人士所瞭解之含意相同。儘管與本文所述類似或等同的任何方法和材料可用於本發明的實踐或測試，較佳的方法與材料於說明書中陳述。為了本發明之目的，後述之術語定義於下文。

【0050】 文中所使用之「一」用於指一個或多於一個（即至少一個）。作為示例，「一元件」指的是一或更多個元件。

【0051】 「約」是指一數量、級別、數值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、總數、重量或長度，其變化程度根據數量、級別、數值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、總數、重量或長度多達15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%。

【0052】 如本文所使用，該術語「及／或」是指且包含一或多個相關列出之項目的任何及所有可能的組合，以及在替代方案於解釋時所缺乏之組合。

【0053】 用語「水性載體」在本文中用於指液體水性稀釋劑，其中該水性載體包含，但不限於，水、鹽水、水性緩衝劑及水性溶液（包含水溶性或與水互溶的添加劑，如葡萄糖或甘油）。該水性載體也可為水包油乳液的形式。

【0054】 貫穿本說明書及以下的請求項，除非該內容另有需要，該字詞「包括（comprise，comprises，comprising）」被解讀為意指包括所述整數或步驟，或整數或步驟之群組，但對於任何其他整數或步驟，或整數或步驟之群組並未加以排除。因此用語「包含」及類似語的使用表示該列出的整數

是需要或必備的，但其他整數為選擇性且係可存在或不存在。而「由...組成 (consisting of)」是指包括且限於所列之元件。因此「由...組成」意指該列出的元件是需要或必備的，且沒有其他元件。而「基本上由...組成 (consisting essentially of)」是指包括其中所列之元件，以及限於不會干擾或有助於本文中該列出元件的活性或作用的其他元件。因此「基本上由...組成」中所列元件是需要或必備的，但其他元件為選擇性且存在與否視其是否影響該列出元件的活性或作用而定。

【0055】 如本文所使用，用語「病症 (condition)」是指身體全身或其部分的異常生理狀態。

【0056】 如本文所使用，用語「鹽類」與「前驅藥物」包括任何醫藥上可接受之鹽類、酯類、水合物、溶劑化物或任何其他化合物其在投予至受體後能夠提供（直接或間接）所欲的化合物、活性代謝物或其殘基。合適的醫藥上可接受之鹽類包括醫藥上可接受之無機酸的鹽類，或者醫藥上可接受之有機酸的鹽類，其中該無機酸例如氫氯酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、胺磺酸及氫溴酸，該有機酸例如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、順丁烯二酸、羥基馬來酸、反丁烯二酸、檸檬酸、乳酸、黏液酸、葡萄糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、天冬胺酸、穀胺酸、乙二胺四乙酸、硬脂酸、棕櫚酸、油酸、月桂酸、泛酸、單寧酸、抗壞血酸及戊酸。鹼性鹽類包括，但不限於，由醫藥上可接受之陽離子所形成者，該陽離子諸如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、銨及烷基銨。且鹼性含氮基團可以用諸如以下的試劑四級銨化：低級烷基鹵化物，如甲基、乙基、丙基及丁基鹵化物、溴化物及碘化物；二烷基硫酸鹽如二甲基及二乙基硫酸鹽；及其他。然而應當理解為非醫藥上可接受之鹽類也在本發明的範圍內，因其可用於製備醫藥上可接受之鹽類。該鹽類及前驅藥物之製備

能夠以本領域中已知的方法進行。舉例言之，金屬鹽類可以透過所欲化合物與金屬氫氧化物反應來製備金屬鹽。酸性鹽類可透過適當的酸與所欲化合物反應製備而得。

【0057】 如本文所使用，「溶解的形式 (solubilized form)」是指將化合物例如左旋多巴溶解在液體中的形式以獲得包含實質上不含固體化合物之均質化合物的溶液。在一些實施態樣中，該液體為本文所述之水性載體。

【0058】 本文中所使用的用語「個體」是指需要治療或預防的脊椎動物個體，尤其是哺乳類動物或鳥類個體。合適的個體包括，但不限於，靈長類、鳥類、家畜動物如綿羊、乳牛、馬、鹿、猴子及豬；實驗用動物如兔子、小鼠、大鼠、天竺鼠及倉鼠；寵物如貓及狗；以及俘虜性野生動物如狐狸、鹿及澳洲野狗。在特定實施態樣中，該個體係為人類。在一些實施態樣中，個體係為人類小孩或年輕人，例如年紀大約為2歲到20歲。然而此應當理解為該上述個體並不意味著存在症狀。

【0059】 如本文中所使用，「視覺異常」是指個體視力改變的病症。在特定的實施態樣中，這樣的病症與視力降低有關，通常與視覺的敏銳度或清晰度的減少或降低有關。因此視力降低通常指任何可量測之視覺的敏銳度或清晰度的減少或降低，其取決於眼睛內視網膜焦點的清晰度及大腦知覺感官的敏感度。在某些實施態樣中，視力指的是「史奈侖 (Snellen) 視力」(例如20/20)。

【0060】 除非另有具體說明，本文所述的各個實施態樣亦適用於經過適當變化之每個實施態樣。

2. 組成物

【0061】 本發明部分地係基於包括左旋多巴及抗氧化劑的水性組成物可以顯著提高眼內多巴胺濃度的發現。因此發明人設想，包括左旋多巴

及抗氧化劑的水性組成物可用於抑制涉及眼睛中多巴胺濃度降低之視覺異常的發展或惡化。

【0062】 組成物中左旋多巴的含量可取決於所治療的視覺異常、個體的特徵（例如體重和年齡）、以及給藥途徑。在一些實施態樣中，組成物中的左旋多巴的含量基於組成物計，以w/v表示，為0.01%到60%、0.02%到50%、0.03%到40%、0.04%到30%、0.05%到20%、0.06%到10%、0.065%到9%、0.07%到8%、0.075%到7%、0.08%到6%、0.085%到5%、0.09%到4%、0.095%到3%、0.1%到2%、0.105%到1%（以及之間的所有整數），尤其是約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%或1%。

【0063】 在較佳的實施態樣中，左旋多巴在組成物中係為溶解的形式。技藝人士可以非常了解本領域中常態使用的方法來確定化合物的溶解度，例如Goodwin (2006) *Drug Discovery Today: Technologies*, 3 (1): 67-71、Jouyban (2010) *Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals* (CRC Press) 或Hefter and Tomkins (2003) *The Experimental Determination of Solubilities* (John Wiley & Sons, Ltd) 文獻中所描述的方法。舉例言之，化合物的溶解度可利用紫外光光譜儀或高效液相層析法分析。

【0064】 在一些實施態樣中，左旋多巴可以是衍生物的形式，例如醫藥上可接受之鹽類及／或其溶劑化物、或其前驅藥物。在一些實施態樣中，左旋多巴係為水合物形式。在一些實施態樣中，左旋多巴之醫藥上可接受之鹽類係為鹽酸鹽，例如US 2007/0027216 A1中所描述。在一些實施態樣中，該左旋多巴之前驅藥物為US 2009/0156679 A1中所描述之(2R)-2-苯基羰氧基丙基(2S)-2-胺基-3-(3,4-二羥基苯基)丙酸酯甲磺酸酯；或左旋多巴酯類，如US 2014/0088192 A1所描述之諸如左旋多巴甲酯或左旋多巴乙酯、左旋多巴鹽胺、左旋多巴甲鹽胺或左旋多巴乙磺鹽胺。

【0065】 不受理論束縛下，使用由天然合成並存在於人體中的左旋多巴，相較於非天然生成之藥劑的療法，可減少副作用，因此本發明之組成物適合長期使用。且天然生成化合物的使用被認為可降低耐受性的發生率，該耐受性通常與用於視覺異常（例如近視）的治療及／或預防的現有藥劑一起發展。

【0066】 抗氧化劑可以是任何化合物，其可以減緩、抑制或預防本發明之組成物任何組分的氧化作用，尤其是左旋多巴。合適的抗氧化劑可包括，但不限於，抗壞血酸或維生素C、酚酸、山梨酸、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、乙醯半胱胺酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、亞硝酸鈉、抗壞血酸硬脂酸酯、抗壞血酸棕櫚酸酯、 α -硫代甘油、異抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、檸檬酸、生育酚或維生素E、生育酚乙酸酯、二丁基羥基甲苯、大豆卵磷脂、乙硫醇酸鈉、丁羥甲氧苯、五倍子酸丙酯、尿酸、褪黑激素、硫脲、或其鹽類或組合物。在一些實施態樣中，抗氧化劑係為抗壞血酸或其鹽類。

【0067】 抗氧化劑可以適於實質上減緩、抑制或預防本發明之組成物任何組分（尤其是左旋多巴）的氧化作用的量存在。例如，組成物中抗氧化劑含量基於組成物計，以w/v表示，為0.01%到10%、0.01%到5%、0.03%到4%、0.05%到3%、0.07%到2%、0.09%到1%或0.1%到0.5%，尤其是約0.1%。

【0068】 該水性載體較佳為醫藥上可接受的水性載體。可以使用本領域中熟知的各種醫藥上可接受的水性載體。例如，該水性載體可選自，但不限於，鹽水、水、水性緩衝劑、包含水與可互溶的溶劑之水性溶液、及其組合物。在一些實施態樣中，該水性載體係為鹽水。當使用鹽水時，較佳在施藥點（例如眼睛）係為等滲透壓的。舉例而言，在一些實施態樣中，鹽水中氯化鈉的含量，以w/v表示，為0.15%到8%，特別是0.18%到7%、0.22%到5%

或0.45%到3%，更特別是0.5%到2%或0.65%到1.5%，最特別是約為0.9%。

【0069】 在水性載體（例如水）並非等滲透壓的一些實施態樣中，該組成物可包含張力劑。可以使用本領域中熟知的任何醫藥上可接受的張力劑。合適的張力劑包括，但不限於，硼酸、磷酸氫鈉緩衝劑、氯化鈉、葡萄糖、海藻糖、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、聚丙二醇、甘油、甘露醇、或其鹽類或組合物。為提供施藥點（例如眼睛）等滲透壓，組成物中張力劑的含量，以w/v表示，可為0.02%到15%。

【0070】 在一些實施態樣中，水性載體係為緩衝劑，其中緩衝劑用於將pH值維持在5到8、5.2到7.4、5.5到7.4或5.5到6的範圍。在一些實施態樣中，緩衝劑將pH值維持在5.5到6.5，尤其是在5.5到6或6到6.5的範圍。合適的緩衝劑包括，但不限於，乙酸、檸檬酸、偏亞硫酸氫鈉、組胺酸、碳酸氫鈉、氫氧化鈉、硼酸、硼砂、鹼金屬磷酸鹽、磷酸鹽或檸檬酸鹽緩衝劑、或其組合物。緩衝劑可以適於保持所需pH值的量存在於組成物中。

【0071】 在一些實施態樣中，組成物的pH值係在5到8、5.2到7.4、5.5到7.4或5.5到6的範圍。在一些實施態樣中，組成物的pH值係在5.5到6.5，尤其是在5.5到6或6到6.5的範圍。在一些實施態樣中，該組成物的pH值係在5.5到6的範圍。在一些實施態樣中，該組成物的pH值係在6到6.5的範圍。

【0072】 在一些實施態樣中，本發明中的組成物更包含芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑。合適的芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑包括，但不限於，卡比度巴（carbidopa）、苄絲肼（benserazide）、甲基多巴（methyldopa）、或其鹽類或組合物。在一些實施態樣中，芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑係為卡比度巴。不受理論束縛下，該芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑被認為可減少非神經元組織內左旋多巴轉化為多巴胺，從而提高本發明組成物中左旋多巴的生物有效性（bioavailability）

【0073】 本發明中組成物的芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑的量取決於所治療的病症、組成物的施藥途徑及組成物中左旋多巴的含量。芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑應存在足夠能實質上抑制左旋多巴脫羧作用的量。在一些實施態樣中，左旋多巴與芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑的比例範圍從20:1到1:1、15:1到1:1、10:1到1:1、9:1到1:1、8:1到1:1、7:1到1:1、6:1到2:1或5:1到3:1。在一些實施態樣中，左旋多巴與芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑的比例約為4:1。

【0074】 在一些實施態樣中，組成物中的芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑的含量基於組成物計，以w/v表示，係0.0005%到30%、0.0025%到15%、0.005%到12.5%、0.0075%到10%、0.01%到7.5%、0.0125%到5%、0.015%到2.5%、0.0163%到2.25%、0.0175%到2%、0.0188%到1.75%、0.02%到1.5%、0.0213%到1.25%、0.0225%到1%、0.0238%到0.75%、0.025%到0.5%、0.0263%到0.25%（以及之間的所有整數），尤其是大約為0.025%、0.03%、0.035%、0.04%、0.045%、0.05%、0.055%、0.06%、0.065%、0.07%、0.075%、0.08%、0.085%、0.09%、0.095%、0.1%、0.125%、0.15%、0.175%、0.2%、0.225%或0.25%。

【0075】 該組成物可包含或可以與一或多種輔助醫藥活性劑分開、同時或相繼施用。在一些實施態樣中，該輔助醫藥活性劑可增加多巴胺系統的活化。例示性輔助醫藥活性劑包括，但不限於，多巴胺受體促效劑(dopamine receptor agonist)、 γ -胺基丁酸(GABA)受體拮抗劑及／或毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑。在一些實施態樣中，該輔助醫藥活性劑係為一試劑其可用於抑制視覺異常的發展或惡化，尤其是牽涉到減少眼睛內多巴胺的濃度例如近視的視覺異常。

【0076】 不受理論束縛下，認為多於一種的醫藥活性劑的投服可降低

使用單獨一種醫藥活性劑治療下之耐受性的發展，尤其是當醫藥活性劑具有不同的作用機制及／或不同的分子標靶時。舉例而言，本發明中的組成物搭配現有的藥物（例如阿托平）治療視覺異常，相較於現有藥物治療可降低受體去敏感作用的發生。也被認為施用多於一種醫藥活性劑可產生比施用單獨一種試劑具有更大的治療效果，例如提升功效、降低副作用及／或耐受性下降。

【0077】 在一些實施態樣中，本發明之組成物更包含多巴胺受體促效劑。多巴胺受體促效劑可以在任何多巴胺受體亞型上具有促效劑活性，該多巴胺受體亞型包括，但不限於，來自D₁類（D₁與D₅受體）及D₂類（D₂、D₃與D₄受體）受體家族的任何受體亞型，及多巴胺受體異二聚體。合適的多巴胺受體促效劑包括，但不限於，昆皮羅(quinpirole)、阿朴嗎啡(apomorphine)、羅匹尼羅(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、普拉克索R(+)鏡像異構物(dexpramipexole)、吡貝地爾(piribedil)、羅替戈汀(rotigotine)、溴隱亭(bromocriptine)、麥角乙脲(lisuride)、卡麥角林(cabergoline)、2-胺基-6,7-二羥基-1,2,3,4-四氫蔡(ADTN)、培高利特(pergolide)、卡里多巴(calidopa)、二氫嗎啡(dihydropyridine)、達惡賽(doxathrine)、聚丙烯阿朴嗎啡(propylnorapomorphine)、喹高利特(quinagolide)、羅克呔|哌(roxindole)、sumanirole、非諾多泮(fenoldopam)、麥角柯寧鹼(ergocornine)、1-苯基-2,3,4,5-四氫-(1H)-3-苯並氮雜卓-7,8-二元醇(1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-(1H)-3-benzazepine-7,8-diol)(又稱作SKF-38393)、2-(N-苯乙基-N-丙基)胺基-5-羥基四氫蔡(PPHT；又稱作N-0434)、二氫麥角胺(dihydroergotamine)、(1R,3S)-1-(胺基甲基)-3-苯基-3,4-二氫-1H-異苯並吡喃-5,6-二元醇(又稱作A-68930)、卡莫昔羅(carmoxirole)、非諾多泮(fenoldopam)、或其鹽類或組合物。在一些實施態樣中，多巴胺受體促效

劑係為二氫麥角胺酒石酸鹽、2- (*N*-苯乙基-*N*-丙基) 胺基-5-羥基四氫萘鹽酸鹽或 (1*R*,3*S*) -1- (胺基甲基) -3-苯基-3,4-二氫-1*H*-異苯並吡喃-5,6-二元醇鹽酸鹽。在一些實施態樣中，多巴胺促效劑係選自ADTN、昆皮羅、阿朴嗎啡、及其鹽類及組合物，尤其是ADTN及其鹽類。

【0078】 組成物中多巴胺受體促效劑的量可取決於所治療的病症及施藥途徑。在一些實施態樣中，組成物中多巴胺受體促效劑的量基於組成物計，以w/v表示，為0.01%到20%、0.01%到10%、0.01%到5%、0.03%到3%、0.033%到2.7%、0.038%到2.4%、0.043%到2.1%、0.05%到1.8%、0.06%到1.5%、0.075%到1.2%、0.1%到0.9%或0.15%到0.6%（以及之間的所有整數），尤其是大約為0.2%、0.21%、0.22%、0.23%、0.24%、0.25%、0.26%、0.27%、0.28%、0.29%、0.3%、0.31%、0.32%、0.33%、0.34%、0.35%、0.36%、0.37%、0.38%、0.39%或0.4%。

【0079】 在一些實施態樣中，本發明之組成物更包含GABA受體拮抗劑。GABA受體拮抗劑可以在任何GABA受體亞型上具有拮抗劑活性，該GABA受體亞型包括，但不限於，GABA_A、GABA_B及／或GABA_A-rho（前身為GABA_C）受體。合適的GABA受體拮抗劑包括，但不限於，比枯枯靈鹼（bicuculline）、氟馬西尼（flumazenil）、卡巴林（gabazine）、伸苯四唑（phenylenetetrazol）、(1,2,5,6-四氫吡啶-4-基) 甲基次膦酸（TPMPA）、(3-胺基丙基) (環己基甲基) 次膦酸（又稱作CGP-46381）、4-咪唑乙酸、印度防己毒（picrotoxin）、哌啶-4-基膦酸（PPA）、哌啶-4-基亞硒酸（SEPI）、3-胺基丙基-*N*-丁基膦酸（又稱作CGP-36742）、(哌啶-4-基) 甲基次膦酸（P4MPA）、或其鹽類或組合物。在一些實施態樣中，GABA受體拮抗劑係選自TPMPA、比枯枯靈鹼、及其鹽類及組合物。

【0080】 組成物中GABA受體拮抗劑的量可取決於所治療的病症及

施藥途徑。在一些實施態樣中，組成物中GABA受體拮抗劑的量基於組成物計，以w/v表示，為0.01%到20%、0.01%到10%、0.01%到5%、0.03%到3%、0.033%到2.7%、0.038%到2.4%、0.043%到2.1%、0.05%到1.8%、0.06%到1.5%、0.075%到1.2%、0.1%到0.9%或0.15%到0.6%（以及之間的所有整數），尤其是大約為0.2%、0.21%、0.22%、0.23%、0.24%、0.25%、0.26%、0.27%、0.28%、0.29%、0.3%、0.31%、0.32%、0.33%、0.34%、0.35%、0.36%、0.37%、0.38%、0.39%或0.4%。

【0081】 在一些實施態樣中，本發明之組成物更包含毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑，毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑可以在任何毒蕈鹼乙醯膽鹼受體亞型上具有拮抗劑活性，該毒蕈鹼乙醯膽鹼受體亞型包括，但不限於，M₁、M₂、M₃、M₄及M₅受體。合適的毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑包括，但不限於，阿托平（atropine）、哌崙西平（pirenzepine）、喜巴辛（himbacine）、東莨菪鹼（hyoscine）、環戊二烯（cyclopentolate）、異丙托銨（ipratropium）、氧基托銨（oxitropium）、托吡卡胺（tropicamide）、奧昔布寧（oxybutynin）、托特羅定（tolterodine）、雙苯羥基胺（diphenhydramine）、雙環維林（dicycloverine）、黃銅哌酯（flavoxate）、噻托銨（tiotropium）、崙和費定（trihexyphenidyl）、索非那新（solifenacin）、達非那新（darifenacin）、苯扎托品（benzatropine）、美貝維林（mebeverine）、丙環啉（procyclidine）、阿地銨（aclidinium）、毒蕈鹼毒素1（muscarinic toxin 1, MT1）、毒蕈鹼毒素2（MT2）、毒蕈鹼毒素3（MT3）、毒蕈鹼毒素4（MT4）、毒蕈鹼毒素7（MT7）、或其鹽類或組合物。在一些實施態樣中，毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑係選自阿托平、哌崙西平、喜巴辛、及其鹽類及其組合物；尤其是阿托平、哌崙西平、及其鹽類及其組合物。

【0082】 組成物中毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑的量可取決於所治療

的病症及施藥途徑。在一些實施態樣中，組成物中毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑的量基於組成物計，以w/v表示，為0.01%到30%、0.2%到20%、0.22%到18%、0.25%到16%、0.29%到14%、0.33%到12%、0.4%到10%、0.5%到8%、0.67%到6%或1%到4%（以及之間的所有整數），尤其是大約為0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%或4%。在特定的實施態樣中，組成物中毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑的量基於組成物計，以w/v表示，為0.0001%到30%、0.0003%到20%、0.0005%到10%、0.0007%到5%、0.0009%到2%、0.001%到1%、0.003%到0.5%、0.005%到0.2%、0.007%到0.15%或0.009%到0.1%（以及之間的所有整數），尤其是大約為0.001%、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、0.008%、0.009%、0.01%、0.011%、0.012%、0.013%、0.014%、0.015%、0.016%、0.017%、0.018%、0.019%或0.02%，最特別的是大約為0.01%。

【0083】 本發明之組成物更包含表面活性劑。可以使用本領域中熟知的各種醫藥上可接受的表面活性劑。例示性的表面活性劑包括，但不限於，以下類別的表面活性劑：醇類、胺氧化物、嵌段聚合物、羧化醇、或烷基酚乙氧基化物、羧酸／脂肪酸、乙氧基化芳基酚、乙氧基化脂肪酸酯、油、脂肪胺、或脂肪醇（例如十六醇）、脂肪酯、脂肪酸甲酯乙氧基化物、甘油酯（例如單硬脂酸甘油酯）、乙二醇酯、羊毛脂系衍生物、卵磷脂或其衍生物、木質素或其衍生物、甲酯、單甘油酯或其衍生物、聚乙二醇、聚丙二醇、烷基酚聚乙二醇、烷基硫醇聚乙二醇、聚丙二醇乙氧基化物、聚乙二醇醚（例

如聚西托醇 1000 (Cetomacrogol 1000))、聚合物界面活性劑、丙氧基化及／或乙氧基化脂肪酸、醇類或烷基酚、蛋白質系表面活性劑、肌胺酸衍生物、去水山梨醇衍生物(例如聚山梨醇酯)、山梨醇酯、山梨醇聚乙二醇醚之酯、脂肪酸羥烷基醯胺、*N*-烷基多羥基脂肪酸醯胺、*N*-烷氧基多羥基脂肪酸醯胺、烷基多糖苷、四級銨化合物(例如氯化苳二甲銨)、環糊精(例如 α -、 β -或 γ -環糊精)、蔗糖或葡萄糖酯或其衍生物、磺基琥珀酸鹽／酯(例如磺琥珀酸鈉二辛酯)、或其組合物。不受理論束縛下，如果組成物中含有油，表面活性劑的存在可與油將水性載體乳化，並且可增強活性成分(例如左旋多巴)的滲透性，以穿透角膜上皮細胞。該表面活性劑的量基於組成物計，以 w/v 表示，為 0.1%到 30%。

【0084】 在一些實施態樣中，本發明之組成物更包含流變改質劑。流變改質劑可用於改變組成物的表面張力與流動，並且還有助於組成物被調配以局部施用於眼睛表面時的停留時間。合適的流變改質劑在本領域中眾所皆知。舉例而言，該流變改質劑可選自，但不限於，玻尿酸、幾丁聚醣、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、葡萄聚糖、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基膠豆、丙烯酸酯(例如卡波姆聚合物 (Carbopol polymer))、泊洛沙姆 (poloxamer)、阿拉伯膠 (gum arabic)、三仙膠 (xanthan gum)、瓜爾膠 (guar gum)、刺槐豆膠 (locust bean gum)、羧甲基纖維素、海藻酸鹽 (alginate)、澱粉(來自米飯、玉米、馬鈴薯、小麥)、鹿角菜膠 (carrageenan)、蒟蒻 (konjac)、蘆薈膠 (aloe vera gel)、洋菜醣 (agarose)、果膠 (pectin)、龍膠 (tragacanth)、卡德蘭膠 (curdlan gum)、結冷膠 (gellan gum)、硬葡聚醣 (scleroglucan)、

及其衍生物及組合物。流變改質劑應以足夠獲得組成物所需黏度的量存在。

流變改質劑的量基於組成物計，以 w/v 表示，為 0.5%到 5%。

【0085】 本發明之組成物更包含防腐劑。防腐劑對於來自容器但有多種用途之組成物中的微生物污染特別有用，例如，如果將本發明之組成物調配成多單位劑型以局部施用。合適的防腐劑包括本領域中常態使用之防止組成物中微生物污染的任何醫藥上可接受之防腐劑。非限制性實例包括過硼酸鈉、穩定的氧氯錯合物（stabilized oxychloro complex）、聚四級銨鹽（polyquaternium-1）、苯汞酸（phenylmercuric acid）、氯化苄二甲烴銨、氯丁醇、乙酸苯汞（phenylmercuric acetate）、硝酸苯汞（phenylmercuric nitrate）、洛赫西定（chlorhexidine）、十二烷基二甲基苄基溴化銨（benzododecinium bromide）、十六烷基三甲基氯化銨（cetrimonium chloride）、硫柳汞（thiomersal）、對羥基苯甲酸甲酯（methyl parahydroxybenzoate）、丙基對羥基苯甲酸酯（propyl parahydroxybenzoate）、聚四級銨氯化銨（polyquaternium ammonium chloride）、聚胺基丙基雙胍（polyaminopropyl biguanide）、過氧化氫、苯甲酸、酚酸、山梨酸、苯甲醇、或其鹽類或組成物。防腐劑應以提供適當防腐活性的量存在。舉例而言，防腐劑的量基於組成物計，以 w/v 表示，為 0.001%到 1%。

【0086】 其理想的狀況可增加組成物滲透入眼睛內之滲透性。將組成物調配以局部施用時特別有效。因此，本發明之組成物還可以包含滲透促進劑。在這方面，本發明之組成物可包含，但不限於，二甲亞砜（dimethyl sulfoxide, DMSO）、環糊精（例如 α -、 β -或 γ -環糊精）、乙二胺四乙酸（EDTA）、十甲烯銨（decamethonium）、甘膽酸鹽（glycocholate）、膽酸鹽（cholate）、

皂素 (saponins)、褐黴酸 (fusidate)、牛膽酸鹽 (taurocholates)、聚乙二醇醚、聚山梨醇酯；或其鹽類、衍生物或組合物。在一些實施態樣中，滲透促進劑係為二甲亞砷。其他滲透促進劑包括在一些實施態樣中包覆左旋多巴的奈米粒子、脂質體或微膠粒。滲透促進劑應以有助於左旋多巴滲透通過角膜上皮細胞的量存在。舉例而言，滲透促進劑的量基於組成物計，以 w/v 表示，為 0.1% 到 30%。

【0087】 在特定的實施態樣中，滲透促進劑係為微膠粒。合適的微膠粒包括，但不限於，聚乙二醇辛基苯基醚 (Triton X-100) 微膠粒，例如於 Jodko-Piorecka and Litwinienko (2015) *Free Radical Biology and Medicine*, 83: 1-11 所述的微膠粒；表面活性劑奈米微膠粒，例如由十二烷基硫酸鈉 (sodium dodecyl sulfate)、十六烷基三甲基溴化銨 (dodecyltrimethylammonium bromide)、正十二烷基四 (乙烯氧化物) [n-dodecyl tetra (ethylene oxide)]、維生素E煙草糖蛋白 (TGPS)、辛基酚聚醚-40 (octoxynol-40) 及／或二辛醯磷脂醯膽鹼 (dioctanoyl phosphatidylcholine) 形成；聚合微膠粒，例如由聚 (己內酯)、聚 (D, L-丙交酯) (poly(D, L-lactide))、聚丙稀氧化物 (polypropylene oxide)、聚 (β-苄基-1-天冬胺酸) (poly(β-benzyl-1-aspartate))、甲氧基聚 (乙二醇)-己基取代之聚 (丙交酯) (methoxy poly(ethylene glycol)-hexylsubstituted poly(lactide))、阿霉素鹽酸鹽藥物 聚 (氧乙烯) / 聚 (氧丙稀) / 聚 (氧乙烯) [Pluronic F127 poly(oxyethylene)/poly(oxypropylene)/poly(oxyethylene)]、F68、F127、聚 (羥乙基天冬醯胺)-聚乙二醇-十六烷基胺 (poly(hydroxyethylaspartamide)-polyethylene glycol-hexadecylamine)、聚乙二醇40硬脂酸酯 (polyoxyl 40 stearate)、N-異丙基丙稀醯胺與乙烯吡咯烷酮及丙稀酸與 N,N'-亞甲基雙丙稀醯胺 (N,N'-methylene bis-acrylamide)

交聯、阿霉素鹽酸鹽藥物 (Pluronic F127) 及幾丁聚醣、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乙二醇)、聚(乙烯氧化物)、*N*-鄰苯二甲醯基羧甲基幾丁聚醣 (*N*-phthaloylcarboxymethylchitosan)、聚(2-丙烯酸乙基己酯)-*b*-聚(丙烯酸) (poly(2-ethylhexyl acrylate)-*b*-poly(acrylic acid))、聚(三級丁基丙烯酸酯)-*b*-聚(乙烯吡啶) (poly(*tert*-butyl acrylate)-*b*-poly(vinylpyridine))、聚(乙烯氧化物)-*b*-聚己內酯、聚(ϵ -己內酯)-*b*-聚(乙二醇)-*b*-聚(ϵ -己內酯)、聚(ϵ -己內酯)-*b*-聚(甲基丙烯酸)、聚(乙二醇)-*b*-聚(ϵ -己內酯-共-三亞甲基碳酸酯)、聚(天冬胺酸)-*b*-聚乳酸、聚(乙二醇)-嵌段-聚(天冬胺酸醯肼) (poly(ethylene glycol)-block-poly(aspartate-hydrazide))、聚(*N*-異丙基丙烯酸醯胺-共-甲基丙烯酸)-*g*-聚(D, L-丙交酯) (poly(*N*-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid)-*g*-poly(D, L-lactide)) 及／或嫁接硬脂酸的幾丁聚醣寡糖；或於US 2009/0092665 A1揭露的微膠粒。在特定的實施態樣中，微膠粒包覆組成物中的左旋多巴。

【0088】 本發明中之組成物更包含螯合劑。合適的螯合劑包括，但不限於，胺基羧酸(amino carboxylic acids)或其鹽類諸如乙二胺四乙酸(EDTA)、氨基三乙酸(nitrilotriacetic acid)、次氨基三磷酸(nitrilotripropionic acid)、二亞乙基三胺五乙酸(diethylenetriamine pentacetic acid)、2-羥乙基-乙二胺-三乙酸(2-hydroxyethyl-ethylenediamine-triacetic acid)、1,6-二胺基-六亞甲基-四乙酸(1,6-diamino-hexamethylene-tetraacetic acid)、1,2-二胺基-環己烷四乙酸(1,2-diamino-cyclohexane tetraacetic acid)、*O,O'*-雙(2-胺基乙基)-乙二醇-四乙酸(*O,O'*-bis(2-aminoethyl)-ethyleneglycol-tetraacetic acid)、1,3-二胺丙烷-四乙酸(1,3-diaminopropane-tetraacetic acid)、*N,N'*-雙(2-羥苄基)乙二胺-*N,N'*-乙醯乙酸(*N,N*-bis(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-*N,N'*-

diacetic acid)、乙二胺-*N,N'*-乙醯乙酸、乙二胺-*N,N'*-二丙酸(ethylenediamine-*N,N'*-dipropionic acid)、三亞乙基四胺六乙酸(triethylenetetraamine hexaacetic acid)、7,19,30-三氧雜-1,4,10,13,16,22,27,33-八氮雜雙環〔11,11,11〕三十五烷(O-bis-tren)、乙二胺-*N,N'*-雙(亞甲基膦酸)、亞胺二乙酸(iminodiacetic acid)、*N,N'*-雙(2-羥乙基)甘胺酸(DHEG)、1,3-二胺基-2-羥基丙烷-四乙酸、1,2-二胺丙烷-四乙酸、乙二胺-四(亞甲基膦酸)、*N*-(2-羥乙基)亞胺二乙酸、或其組合物或鹽類；尤其是 EDTA 之醫藥上可接受的鹽類或混合鹽類例如二鈉、三鈉、四鈉、二鉀、三鉀、鋰、二鋰、銨、二銨、鈣或二鈉鈣；最特別的是乙二胺四乙酸二鈉(disodium EDTA)。螯合劑的量，基於組成物計，以 w/v 表示，為 0.01% 到 1%。

【0089】 在一些實施態樣中，本發明之組成物更包含油。合適的油包括，但不限於，杏仁油、蓖麻油、礦物油、橄欖油、花生油(peanut oil)、椰子油、大豆油、玉米油、茴香油、丁香油、肉桂油、桂皮油、花生油(arachis oil)、玉米油、香菜油、迷迭香油、薄荷油、桉油、種子油例如菜籽油、棉花籽油、亞麻籽油、紅花籽油、芝麻油或葵花油、矽油、或其組合物。這些油可與水性載體以水包油乳液形式，視情況含有表面活性劑，包含在組成物中。油的量，基於組成物計，以 w/v 表示，為 0.1% 到 20%。

【0090】 本發明之組成物更包含存在於眼睛製劑中相同的任何其他醫藥上可接受之賦形劑。舉例而言，組成物更包含醇類諸如異丙醇、苯甲醇、鯨蠟硬脂醇或乙醇；潤滑油諸如葡萄糖、甘油、聚乙二醇、聚丙二醇或其衍生物；多醣諸如幾丁聚醣、幾丁質、皮膚素、玻尿酸、肝素、軟骨素、環糊精或其衍生物、或其組合物。合適的醫藥上可接受載體包括，但不限於，此所述之水性載體及油、脂肪酸、矽氧液態載體諸如全氟碳化物或含氟液態載

體，例如US 6458376 B1所述及其組合物。在一些實施態樣中，組成物不包含抗氧化劑。

【0091】 在特定的實施態樣中，將本發明之組成物調配以局部施用於眼睛。在這方面，本發明之組成物可以是眼藥水或凝膠之形式，尤其是眼藥水。不受理論束縛下，認為將組成物調配以局部施用於眼睛可增加使用者用藥意願，尤其是當組成物用作預防或控制措施時。對於將組成物施用於兒童受試者時特別重要。此外，這樣的製劑可以減少左旋多巴脫標效應(off target effect)的發生率。

【0092】 在一些實施態樣中，將本發明之組成物調配讓左旋多巴滲透通過角膜上皮細胞。在較佳的實施態樣中，大於約10%，20%，30%，40%，50%，60%，70%或80%之劑量的左旋多巴穿透角膜上皮細胞。

【0093】 當調配成眼藥水或凝膠時，本發明之組成物可以是單一單位劑型或多單位劑型，較佳為多單位劑型。

【0094】 在替代的實施態樣中，將本發明之組成物調配用於直接注射入眼睛。在特定的實施態樣中，將本發明之組成物調配以玻璃體內、結膜下、眼前房內、鞏膜內、角膜內或視網膜下注射；尤其是玻璃體內、鞏膜內或角膜內注射。在一些實施態樣中，將本發明之組成物調配以脈絡膜上注射。在一些實施態樣中，將本發明之組成物調配以透過微針頭注射，例如經由鞏膜內或結膜內施用。

【0095】 此組合物的其他賦形劑及組分可由熟知本領域之人員很快判斷出。製劑及施藥技術可參見例如Remington (1980) Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., latest edition；及合適的賦形劑可參見例如Katdare and Chaubel (2006) Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems (CRC Press)。

【0096】 熟知本領域之人員熟悉本發明組成物的組分，因此能夠很快合成或獲得該組分，諸如來自，例如Sigma Aldrich Co. LLC。舉例而言，左旋多巴可從市面上許多來源購得，諸如Sigma-Aldrich Co. LLC，及提供合成的途徑，例如Vandanyan and Hruby (2006) Synthesis of Essential Drugs (Elsevier) pages 136-137、Vandanyan and Hruby (2016) Synthesis of Best-Seller Drugs (Academic Press) pages 180-182、及US 4,962,223，其所有全部內容併於此處以供參考。

3. 組成物製備之過程

【0097】 本案發明人發現本發明中之組成物可藉由在pH值範圍為0.5到2.5於水性載體中溶解左旋多巴、將抗氧化劑加至組成物及調整組成物之pH值為5到8的範圍而製備。

【0098】 左旋多巴溶解在水性載體中的pH值範圍為0.5到2.5，較佳為1到2，最佳為1.5到2。在一些實施態樣中，左旋多巴在pH值約2的水性載體中被溶解。不受理論束縛下，認為水性載體維持在酸性的pH值可增加左旋多巴在水性載體中的溶解度。

【0099】 最終組成物之pH值範圍為5到8，較佳為5.5到7.5，特別是5.5到7.4，更特別是5.5到6。在一些實施態樣中，組成物之pH值被調整至範圍為5.5到6.5，尤其是5.5到6或6到6.5。在一些實施態樣中，組成物之pH值被調整至範圍為5.5到6。在一些實施態樣中，組成物之pH值被調整至範圍為6到6.5。

【0100】 該組成物之pH值可使用本領域中常態使用之任何醫藥上可接受之pH校正劑作調整，例如鹽酸、氫氧化鈉等等。熟知本領域之人員可充分了解合適的試劑。

【0101】 芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑、賦形劑及其他本發明之組

成物的組分可在組成物製備過程中的任何階段加入。例如在組成物之pH值調整至範圍為5到8之前，芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑可以在pH值範圍為0.5到2.5時加至左旋多巴與水性載體溶液中，或者將組成物之pH值調整至範圍為5到8後加入。在一些實施態樣中，芳香族L-胺基酸脫羧酶之抑制劑及左旋多巴在pH值範圍為0.5到2.5同時溶解於水性載體中。

【0102】 本發明之組成物也可在使用前滅菌，例如經由過濾、高壓滅菌及／或 γ -射線照射。

【0103】 不受理論束縛下，本發明之組成物的製備利用此過程增加左旋多巴於水性載體中的溶解度，從而移除增加左旋多巴在組成物中之溶解度的有機載體或試劑存在的需要。

4. 視覺異常之預防與治療的方法

【0104】 本發明之組成物可有效抑制個體視覺異常的惡化或發展，尤其是涉及眼睛中多巴胺濃度降低之視覺異常，例如與糖尿病性視網膜病變或帕金森氏症有關的視覺異常，或近視。因此，本發明之組成物可用於抑制個體視覺異常的惡化或發展之方法。本發明之組成物還可用於製備本文所述之藥物的用途。

【0105】 本發明之組成物可有效抑制個體視覺異常的惡化。在這方面，本發明之組成物可用於治療視覺異常。在一些實施態樣中，本發明之組成物可減緩個體視覺異常之惡化。

【0106】 本發明之組成物也可有效抑制個體視覺異常的發展。因此，本發明之組成物可用於預防個體之視覺異常。在一些實施態樣中，本發明之組成物可延緩個體視覺異常的發生，亦即可提高個體視覺異常發展的年齡，也因此增加視覺異常可能的嚴重程度。

【0107】 視覺異常可為任何涉及眼睛中多巴胺濃度降低之視覺異常，

尤其是視網膜內多巴胺濃度的降低。因此，視覺異常可為任何增加眼睛中多巴胺濃度的視覺異常，尤其是視網膜，其與視覺異常的惡化或發展的有效抑制有關。

【0108】 有許多涉及眼睛內多巴胺濃度降低的視覺異常。舉例而言，視覺異常可以是，但不限於，與糖尿病性視網膜病變或帕金森氏症有關的視覺異常、近視增進眼球生長、降低空間與時間對比之敏感度、弱視、失焦或雙重視力、眼睛疲勞、眼睛自主開啟的困擾（運用失能症）、眼瞼痙攣（瞼痙攣）、過度閃爍、改變顏色感知、減少深度感知或視力幻覺。在一些實施態樣中，視覺異常係選自：與糖尿病性視網膜病變或帕金森氏症有關的視覺異常、及近視。在特定的實施態樣中，視覺異常係為近視。

【0109】 在一些實施態樣中，視覺異常不與帕金森氏症有關。

【0110】 該方法包括將組成物施用於個體。本發明之組成物可透過局部施用於眼睛表面或直接注射入眼睛來區域性施用。

【0111】 在一些實施態樣中，組成物局部施用於眼睛，例如以眼藥水或凝膠的形式。在較佳的實施態樣中，組成物作為眼藥水使用。本發明之組成物可以使用在眼睛的任何表面，較佳為角膜／鞏膜，從而使組成物中存在的組分，尤其是左旋多巴，滲透進入眼睛。在一些實施態樣中，組成物經調配使左旋多巴滲透通過角膜上皮細胞。

【0112】 在其他實施態樣中，組成物經由注射入眼睛來施用。舉例而言，組成物可直接注射進入鞏膜、前房或玻璃體，或可直接注射進入結膜下、周邊延髓、後延髓或脈絡膜上腔。在特定的實施態樣中，本發明之組成物經由玻璃體內、結膜下、眼前房內、鞏膜內、角膜內或視網膜下注射施用；尤其是玻璃體內、鞏膜內或角膜內注射。在一些實施態樣中，本發明之組成物經由脈絡膜上注射施用。在一些實施態樣中，本發明之組成物經由玻璃體內

注射施用。在其他實施態樣中，本發明之組成物使用微針頭注射，例如經由鞏膜內或角膜內施用。為了透過這些途徑施用，本發明之組成物可為滅菌注射劑溶液的形式。

【0113】 本發明之組成物較佳施用的部位係為可使組分滲透的眼睛內部或上部，尤其是使左旋多巴進入眼睛，較佳為進入視網膜。施用方式較佳為於角膜／鞏膜及結膜上的局部施用，或者將組成物注射進入結膜下、周邊延髓、後延髓或脈絡膜上腔，或進入鞏膜、角膜、前房或玻璃體。

【0114】 當局部使用時，本發明之組成物可與硬性及軟性隱形眼鏡一起使用。

【0115】 根據本領域技藝人士熟知的方法可以為不同的適應症建立劑量方案。組成物的劑量取決於治療的病症、個體的年齡及施用的途徑。

【0116】 本發明之組成物可局部施用或經由注射適當的量來提供範圍為每日每公斤0.001毫克到每日每公斤12毫克的劑量，尤其是範圍為每日每公斤0.001毫克到每日每公斤4毫克，較特別的是範圍為每日每公斤0.001毫克到每日每公斤2毫克的左旋多巴。在一些實施態樣中，組成物以適當的量施用來提供範圍為每日每公斤0.001毫克到每日每公斤30毫克劑量，尤其是範圍為每日每公斤0.001毫克到每日每公斤12毫克，較特別的是範圍為每日每公斤0.001毫克到每日每公斤4毫克，更特別的是範圍為每日每公斤0.001毫克到每日每公斤2毫克的左旋多巴。

【0117】 當以眼藥水局部施用時，本發明之組成物可以每隻眼睛範圍為1到6滴的量施用（以及之間的所有整數），其可等同，例如每隻眼睛範圍大約為0.04毫升到0.24毫升的量（以及之間的所有整數）。藥水可以每日1到4次使用於眼睛。當本發明之組成物經調配為凝膠時，提供等同的劑量。本領域之技藝人士可了解適用於本發明之組成物局部施用的分注器。

【0118】 當以注射施用時，本發明之組成物可以範圍為0.001毫升到0.5毫升的量施用（以及之間的所有整數），尤其是大約0.01毫升。本發明之組成物可以每日一次到每週一次的頻率施用。

【0119】 為了使本發明可容易了解並付諸實踐，特定較佳的實施態樣透過以下非限制性實施例來描述。

【實施例】

【0120】 使用於以下實施例中的所有材料除非另有表示，係可從市面上購得，例如，Sigma-Aldrich Co. LLC。

實施例1. 製備0.3% (w/v) 左旋多巴組成物的方法

【0121】 12毫克的左旋多巴（從Sigma-Aldrich Co. LLC購得）溶解於含有0.15莫耳濃度（M）的鹽酸、0.1%的抗壞血酸及1x磷酸鹽緩衝液（PBS）的溶液中（溶液pH值大約為2）。當左旋多巴溶解後，使用氫氧化鈉將pH值調整到6而得到最終體積為4毫升的溶液。

實施例2. 製備0.3% (w/v) 左旋多巴、0.08% (w/v) 卡比度巴之組成物的方法

【0122】 12毫克的左旋多巴溶解於含有0.15 M的鹽酸、0.1%的抗壞血酸及1x PBS的溶液中（溶液pH值大約為2）。當左旋多巴溶解後，加入3毫克的卡比度巴（從Sigma-Aldrich Co. LLC購得）到溶液中。使用氫氧化鈉將pH值調整到6而得到最終體積為4毫升的溶液。

實施例3. 製備0.03% (w/v) 左旋多巴、0.008% (w/v) 卡比度巴之組成物的方法

【0123】 1.2毫克的左旋多巴溶解於含有0.15 M的鹽酸、0.1%的抗壞血酸及1x PBS的溶液中（溶液pH值大約為2）。當左旋多巴溶解後，加入0.3毫克的卡比度巴到溶液中。使用氫氧化鈉將pH值調整到6而得到最終體積為

4毫升的溶液。

實施例4. 左旋多巴組成物在預防形覺剝奪性近視的功效

【0124】 將44隻小白公雞（White Cockerel chicken）隨機分配到如下定義的11個組別中之一者（n值=每組4隻）並持續五天的治療。G1-G11代表第1圖及第2圖中所適用的標示系統。

G1. 年齡匹配之未經處理之對照組

G2. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視（FDM）

G3. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日玻璃體內注射實施例2之組成物

G4. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日局部施用實施例2之組成物

G5. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日口服為粉末狀的左旋多巴（每公斤10毫克）、卡比度巴（每公斤2.5毫克）

G6. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日玻璃體內注射實施例3之組成物

G7. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日局部施用實施例3之組成物

G8. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日玻璃體內注射一媒介溶液（在1x PBS中緩衝的0.1%抗壞血酸）

G9. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日局部施用一媒介溶液（在1x PBS中緩衝的0.1%抗壞血酸）

G10. 每日玻璃體內注射實施例2之組成物

G11. 每日局部施用實施例2之組成物

【0125】 為了藥物治療，在輕微異氟烷麻醉下使用玻璃體內注射或局部施用此組成物。

【0126】 如下進行玻璃體內注射：使用連接到漢米爾頓注射器

(Hamilton syringe) 的30號針頭，每日一次將10微升 (0.01毫升) 的試驗組成物注射進入眼睛的玻璃狀體房。

【0127】 如下進行局部施用：使用眼藥水分注器將兩滴40微升 (兩滴0.04毫升、或總共0.08毫升) 的試驗組成物施用到眼睛的角膜表面。每日兩次將眼藥水使用於小雞。

【0128】 為了確定眼睛生長速率及近視發展的變化，評估眼軸長度及屈光的變化。相對於眼軸正常生長速率，近視係與眼軸的過度伸長有關。這樣過度的伸長會導致屈光上近視的變化。可分別使用A-scan超音波掃描 (Biometer AL-100; Tomey Corporation, Nagoya, Japan) 及自動化紅外光視網膜鏡測量眼軸長度及屈光。組別間屈光及眼軸長度變化的統計分析牽涉單因子變異數分析 (one-way ANOVA test) 伴隨有Bonferroni校正的學生T檢驗 (Student's T-test)。所有數據以平均值±平均值的標準偏差 (SEM) 表示。

結果

【0129】 此結果表示於第1圖及第2圖。半透明散射鏡片配戴於左眼並在五天的期間內誘發與眼軸過度伸長 (G2, 第2圖) 有關之在屈光上顯著的近視偏移 (G2, 第1圖)，相對於對側對照眼 (G2, 第1圖與第2圖；屈光， $p<0.001$ ；眼軸長度， $p<0.001$) 或年齡匹配之未經處理之對照組眼睛 (G1, 第1圖與第2圖；屈光， $p<0.001$ ；眼軸長度， $p<0.001$) 所見。屈光發展或眼軸長度在不同治療組別之對側對照眼彼此間 (屈光 $p=0.34$ ；眼軸長度 $p=0.39$) 或年齡匹配之未經處理之對照組眼睛彼此間 (屈光 $p=0.54$ ；眼軸長度 $p=0.42$) 並沒有差異。

【0130】 每日左旋多巴／卡比度巴組成物的施用，透過玻璃體內注射或局部施用，在五天的期間內消除形覺剝奪性近視的發展 (G3、G4、G6及G7, 第1圖與第2圖)。特別地，經配戴散射鏡片之眼睛於每日透過玻璃體

內注射或局部使用施予左旋多巴／卡比度巴組成物後治療所測得之眼軸長度（G3、G4、G6及G7，第2圖），與對側對照眼（注射實施例2之左旋多巴／卡比度巴組成物， $p=0.38$ ；注射實施例3之左旋多巴／卡比度巴組成物， $p=0.22$ ；實施例2之左旋多巴／卡比度巴組成物藥水， $p=0.33$ ；實施例3之左旋多巴／卡比度巴組成物藥水， $p=0.24$ ）或年齡匹配之未經處理之對照組眼睛（注射實施例2之左旋多巴／卡比度巴組成物， $p=0.27$ ；注射實施例3之左旋多巴／卡比度巴組成物， $p=0.18$ ；實施例2之左旋多巴／卡比度巴組成物藥水， $p=0.26$ ；實施例3之左旋多巴／卡比度巴組成物藥水， $p=0.19$ ），並沒有差異。相似地，經配戴散射鏡片加上左旋多巴／卡比度巴組成物治療（G3、G4、G6及G7，第1圖），相對於任一對側對照眼（注射實施例2之左旋多巴／卡比度巴組成物， $p=0.26$ ；注射實施例3之左旋多巴／卡比度巴組成物， $p=0.19$ ；實施例2之左旋多巴／卡比度巴組成物藥水， $p=0.23$ ；實施例3之左旋多巴／卡比度巴組成物藥水， $p=0.16$ ）或年齡匹配之未經處理之對照組眼睛（注射實施例2之左旋多巴／卡比度巴組成物， $p=0.19$ ；注射實施例3之左旋多巴／卡比度巴組成物， $p=0.16$ ；實施例2之左旋多巴／卡比度巴組成物藥水， $p=0.16$ ；實施例3之左旋多巴／卡比度巴組成物藥水， $p=0.15$ ），在屈光發展上沒有明顯差異。因此，用包括左旋多巴及卡比度巴的組成物治療的眼睛沒有顯示出因配戴散射鏡片的眼軸長度的增加，也沒有顯示在屈光上的近視偏移。

【0131】 每日口服左旋多巴及卡比度巴組成物持續五天（G5，第1圖與第2圖），其量等同於局部使用的量（每日每公斤10毫克的左旋多巴及每日每公斤2.5毫克的卡比度巴），相對於只有形覺剝奪性近視的組別（G2）（眼軸長度， $p<0.05$ ；屈光， $p<0.05$ ），形覺剝奪性近視的發展減少了約50%。此保護作用明顯小於經由玻璃體內注射或局部施用左旋多巴／卡比度巴組成

物所觀察到的，顯示出直接使用於眼睛是較有效的施用途徑。

【0132】 將媒介溶液注射或局部施用於經配戴散射鏡片的眼睛持續五天並不改變形覺剝奪性近視的發展（G8及G9，第1圖與第2圖）。此外，左旋多巴／卡比度巴組成物的注射或局部使用於其他另外未經配戴散射鏡片的眼睛（G10及G11，第1圖與第2圖），相對於年齡匹配之未經處理之對照組眼睛，並沒有改變眼軸生長（注射， $p=0.63$ ；藥水， $p=0.57$ ）或屈光的發展（注射， $p=0.71$ ；藥水， $p=0.62$ ）。

實施例5. 左旋多巴組成物在預防形覺剝奪性近視的功效

【0133】 將32隻小白公雞隨機分配到如下定義的8個組別中之一者（ n 值=每組4隻）並持續五天的治療。G1-G8代表第3圖及第4圖中所適用的標示系統。

G1. 年齡匹配之未經處理之對照組

G2. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視（FDM）

G3. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日玻璃體內注射實施例2之組成物

G4. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日玻璃體內注射實施例1之組成物

G5. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日局部施用實施例2之組成物

G6. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日局部施用實施例1之組成物

G7. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日口服粉末狀的左旋多巴（每公斤10毫克）、卡比度巴（每公斤2.5毫克）

G8. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片並每日口服粉末狀的左旋多巴（每公斤10毫克）

【0134】 試驗組成物的施用及其活性的分析如實施例4所述。

結果

【0135】 此結果表示於第3圖及第4圖。同樣，半透明散射鏡片配戴於左眼誘發與眼軸過度伸長（G2，第4圖）有關的在屈光上之顯著近視偏移（G2，第3圖），相對於對側對照眼（G2，第3圖與第4圖；屈光， $p<0.001$ ；眼軸長度， $p<0.001$ ）或年齡匹配之未經處理之對照組眼睛（G1，第3圖與第4圖；屈光， $p<0.001$ ；眼軸長度， $p<0.001$ ）所見。屈光發展或眼軸長度在不同治療組別的對側對照眼彼此間（ $p=0.27$ ）或年齡匹配之未經處理之對照組眼睛彼此間（ $p=0.21$ ）並沒有差異。

【0136】 每日左旋多巴／卡比度巴組成物的施用消除了形覺剝奪性近視的發展，使得當與對側對照眼（屈光， $p<0.01$ ；眼軸長度， $p<0.01$ ）或年齡匹配之未經處理之對照組眼睛（屈光， $p<0.01$ ；眼軸長度， $p<0.01$ ）相比時，並沒有觀察到因配戴散射鏡片所造成之眼軸伸長或屈光發展（G3及G5，第3圖與4）。與正對照組相比時每日左旋多巴／卡比度巴組成物的施用減少了形覺剝奪性近視的發展（G2，第3圖與4；屈光， $p<0.05$ ；眼軸長度， $p<0.05$ ）。然而，此抑制作用明顯低於包括左旋多巴及卡比度巴之組合的組成物。

實施例6. 製備0.003% (w/v) 左旋多巴之組成物的方法

【0137】 0.12毫克的左旋多巴溶解於含有0.15 M的鹽酸、0.1%的抗壞血酸及1x PBS（溶液pH值大約為2）的溶液中。當左旋多巴溶解後，使用氫氧化鈉將pH值調整到6而得到最終體積為4毫升的溶液。

實施例7. 製備0.03% (w/v) 左旋多巴之組成物的方法

【0138】 1.2毫克的左旋多巴溶解於含有0.15 M的鹽酸、0.1%的抗壞血酸及1x PBS（溶液pH值大約為2）的溶液中。當左旋多巴溶解後，使用氫氧化鈉將pH值調整到6而得到最終體積為4毫升的溶液。

實施例8. 製備0.03% (w/v) 左旋多巴、10% (v/v) 二甲亞碲之組成物的方法

【0139】 1.2毫克的左旋多巴溶解於含有0.15 M的鹽酸、0.1%的抗壞血酸、10%二甲亞碲及1x PBS的溶液中。當左旋多巴溶解後，使用氫氧化鈉將pH值調整到6而得到最終體積為4毫升的溶液。

實施例9. 製備0.3% (w/v) 左旋多巴、10% (v/v) 二甲亞碲之組成物的方法

【0140】 12毫克的左旋多巴溶解於含有0.15 M的鹽酸、0.1%的抗壞血酸、10%二甲亞碲及1x PBS的溶液中。當左旋多巴溶解後，使用氫氧化鈉將pH值調整到6而得到最終體積為4毫升的溶液。

實施例10. 製備0.03% (w/v) 左旋多巴、0.03% (w/v) 2-胺基-6,7-二羥基-1,2,3,4-四氫茶 (ADTN) 之組成物的方法

【0141】 1.2毫克的左旋多巴 (1.5 mM) 溶解於含有0.15 M的鹽酸、0.1%的抗壞血酸及1x PBS的溶液中。當左旋多巴溶解後，使用氫氧化鈉將pH值調整到6，且1.2毫克的ADTN (1 mM；為2-胺基-6,7-二羥基-1,2,3,4-四氫茶氫溴酸鹽的形式；從Sigma-Aldrich Co. LLC購得) 溶解於溶液中而得到最終體積為4毫升的溶液。

實施例11. 製備0.03% (w/v) 左旋多巴、0.14% (w/v) 阿托平之組成物的方法

【0142】 1.2毫克的左旋多巴 (1.5 mM) 溶解於含有0.15 M的鹽酸、0.1%的抗壞血酸及1x PBS的溶液中。當左旋多巴溶解後，使用氫氧化鈉將pH值調整到6，且5.6毫克的阿托平 (2 mM；為阿托平硫酸鹽單水合物的形式；從Sigma-Aldrich Co. LLC購得) 溶解於溶液中而得到最終體積為4毫升的溶液。

實施例12. 製備0.03% (w/v) 左旋多巴、0.7% (w/v) 哌崙西平之組成物的方法

【0143】 1.2毫克的左旋多巴 (1.5 mM) 溶解於含有0.15 M的鹽酸、0.1%的抗壞血酸及1x PBS的溶液中。當左旋多巴溶解後，使用氫氧化鈉將pH值調整到6，且28毫克的哌崙西平 (16 mM；為哌崙西平二鹽酸鹽的形式；從Sigma-Aldrich Co. LLC購得) 溶解於溶液中而得到最終體積為4毫升的溶液。

實施例13. 左旋多巴的劑量及二甲亞碸的存在對於預防形覺剝奪性近視的效果

【0144】 將120隻小白公雞隨機分配到如下定義的24個組別中之一者 (n值=每組5隻) 並持續五天的治療。G1-G24代表第5至8圖中所適用的標示系統。

G1. 年齡匹配之未經處理之對照組

G2. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視 (FDM)

G3. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日口服粉末狀左旋多巴 (每公斤20毫克)

G4. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日口服粉末狀左旋多巴 (每公斤20毫克)、卡比度巴 (每公斤5毫克)

G5. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日玻璃體內注射實施例6之組成物 (0.003% w/v左旋多巴)

G6. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日玻璃體內注射實施例7之組成物 (0.03% w/v左旋多巴)

G7. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日玻璃體內注射實施例1之組成物 (0.3% w/v左旋多巴)

- G8. 每日玻璃體內注射實施例1之組成物（0.3% w/v左旋多巴）
- G9. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日玻璃體內注射實施例3之組成物（0.03% w/v左旋多巴、0.008% w/v卡比度巴）
- G10. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日玻璃體內注射實施例2之組成物（0.3% w/v左旋多巴、0.08% w/v卡比度巴）
- G11. 每日玻璃體內注射實施例2之組成物（0.3% w/v左旋多巴、0.08% w/v卡比度巴）

- G12. 年齡匹配之未經處理之對照組
- G13. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視（FDM）
- G14. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日口服粉末狀左旋多巴（每公斤20毫克）
- G15. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日口服粉末狀左旋多巴（每公斤20毫克）、卡比度巴（每公斤5毫克）
- G16. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例6之組成物（0.003% w/v左旋多巴）
- G17. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例7之組成物（0.03% w/v左旋多巴）
- G18. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例1之組成物（0.3% w/v左旋多巴）
- G19. 每日局部施用實施例1之組成物（0.3% w/v左旋多巴）
- G20. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例3之組成物（0.03% w/v左旋多巴、0.008% w/v卡比度巴）
- G21. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局

部施用實施例2之組成物（0.3% w/v左旋多巴、0.08% w/v卡比度巴）

G22. 每日局部施用實施例2之組成物（0.3% w/v左旋多巴、0.08% w/v卡比度巴）

G23. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例8之組成物（0.03% w/v左旋多巴、10%二甲亞碲）

G24. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例9之組成物（0.3% w/v左旋多巴、10%二甲亞碲）

【0145】 試驗組成物的施用及其活性的分析如實施例4所述。

結果

【0146】 此結果表示於第5圖到第8圖。半透明散射鏡片配戴於左眼誘發與眼軸過度伸長（G2，第6圖；及G13，第8圖； $p < 0.001$ ）有關之在屈光上的顯著近視偏移（G2，第5圖；及G13，第7圖； $p < 0.001$ ），相對於年齡匹配之未經處理之對照組眼睛所見（G1，第5圖與第6圖；及G12，第7圖與第8圖）。

【0147】 每日玻璃體內注射左旋多巴組成物顯著抑制形覺剝奪性近視的發展，其中施用0.3% w/v左旋多巴組成物具有最大效果（G5， $p < 0.01$ ；G6， $p < 0.01$ ；及G7， $p < 0.001$ ；第5圖；G5， $p < 0.01$ ；G6， $p < 0.001$ ；G7， $p < 0.001$ ；第6圖）。此效果明顯大於口服左旋多巴（G3，第5圖與第6圖）。芳香族L-胺基酸脫羧酶抑制劑及卡比度巴的添加相較於單獨使用包括左旋多巴的組成物增加了組成物的抑制效果（G9， $p < 0.01$ ；及G10， $p < 0.01$ ；第5圖；及G9， $p < 0.001$ ；及G10， $p < 0.001$ ；第6圖）。

【0148】 每日局部施用左旋多巴組成物顯著抑制形覺剝奪性近視的發展（G16， $p < 0.05$ ；G17， $p < 0.01$ ；及G18， $p < 0.01$ ；第7圖；及G16， $p < 0.01$ ；G17， $p < 0.01$ ；及G18， $p < 0.01$ ；第8圖），並顯示出較口服施用強烈的效果

(G14, 第7圖與第8圖)。同樣, 將卡比度巴添加到組成物中相較於單獨使用包括左旋多巴的組成物顯著增加了抑制效果 (G20, $p < 0.01$; 及G21, $p < 0.01$; 第7圖; 及G20, $p < 0.001$; 及G21, $p < 0.001$; 第8圖)。

【0149】 在局部施用之左旋多巴組成物中添加10%二甲亞砷相對於單獨使用包括左旋多巴的相應組成物顯著增加了對形覺剝奪性近視的發展之抑制效果 (G23, $p < 0.01$; 及G24, $p < 0.01$; 第7圖; 及G23, $p < 0.001$; 及G24, $p < 0.001$; 第8圖)。

實施例14. 四週期間的左旋多巴局部施用之安全性及功效

【0150】 為了評估左旋多巴局部治療的安全性及有效性, 在四週的期間內測試每日使用兩次15 mM (0.3% w/v) 左旋多巴組成物 (根據實施例1製備) 的眼藥水。小白公雞保持在正常的實驗室燈光下〔500勒克司 (lux) 螢光燈〕以12:12小時的白天:黑暗周期上午9:30開燈下午9:30熄燈。在所有的小雞中, 左眼經實驗處理為實驗眼, 右眼保持未經處理為對側對照眼。將小雞隨機分配到四組中之一者 (n值=每組6隻) 並在四週內進行以下實驗條件的處理:

1. 年齡匹配之未經處理之對照組: 小雞保持未處理, 沒有接受眼部處理或左旋多巴的治療
2. 形覺剝奪性近視 (FDM): 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視, 不接受更進一步的治療
3. 形覺剝奪性近視及局部施予0.3% w/v (15 mM) 左旋多巴的治療: 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視, 並每日兩次 (上午9:30及下午2時) 局部施用實施例1的組成物
4. 對另外的對側對照眼局部施予0.3% w/v (15 mM) 左旋多巴的治療: 每日兩次 (上午9:30及下午2時) 局部施用實施例1的組成物

【0151】 根據實施例4中所述進行試驗組成物的施用。

【0152】 為了確定眼睛生長速率及近視發展的變化，分別使用A-scan超音波掃描（Biometer AL-100; Tomey Corporation, Nagoya, Japan）及自動化紅外光視網膜鏡測量眼軸長度及屈光。在第一天（實驗開始之前）及每七天持續四週進行眼部測量（眼軸長度及屈光）。

結果

【0153】 此結果表示於第9圖及第10圖。採用重複測量設計的多變量變異數分析（MANOVA）來比較不同治療方案隨時間的影響。配戴半透明散射鏡片及局部施予左旋多巴處理之動物相較於在沒有左旋多巴治療下之配戴半透明散射鏡片的動物顯示出在屈光上明顯較小的近視偏移（第9圖； $F(3,21)=191.013$ ， $p<0.001$ ）。此外，配戴半透明散射鏡片及局部施予左旋多巴處理之動物相較於在沒有左旋多巴治療下之配戴半透明散射鏡片的動物顯示出眼軸伸長的減少〔第10圖； $F(3,21)=34.129$ ； $p<0.001$ 〕。

實施例15. 以左旋多巴與ADTN、阿托平及哌崙西平在共同治療形覺剝奪性近視的發展之效果

【0154】 將70隻小白公雞隨機分配到如下定義的14個組別中之一者（n值=每組5隻）並持續五天的治療。G1-G14代表第11圖及第12圖中所適用的標示系統。

G1. 年齡匹配之未經處理之對照組

G2. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視（FDM）

G3. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日玻璃體內注射含有1 mMADTN（0.03% w/v）及含0.1%抗壞血酸的1x PBS（pH值為7）之組成物

G4. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部

施用含有1 mMADTN (0.03% w/v) 及含0.1%抗壞血酸的1x PBS (pH值為7) 之組成物

G5、G9及G13. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例7之組成物 (0.03% w/v左旋多巴)

G6. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例10之組成物 (0.03% w/v左旋多巴、0.03% w/vADTN)

G7. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日玻璃體內施用於蒸餾水 (pH值為7) 中含有2 mM的阿托平 (0.14% w/v; 為阿托平硫酸鹽單水合物的形式) 之組成物

G8. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用於蒸餾水 (pH值為7) 中含有2 mM的阿托平 (0.14% w/v; 為阿托平硫酸鹽單水合物的形式) 之組成物

G10. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例11之組成物 (0.03% w/v左旋多巴、0.14% w/v阿托平)

G11. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日玻璃體內施用於蒸餾水 (pH值為7) 中含有16 mM的哌崙西平 (0.7% w/v; 為哌崙西平二鹽酸鹽形式) 之組成物

G12. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用於蒸餾水 (pH值為7) 中含有16 mM的哌崙西平 (0.7% w/v; 為哌崙西平二鹽酸鹽形式) 之組成物

G14. 小雞在左眼上配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視並每日局部施用實施例12之組成物 (0.03% w/v左旋多巴、0.7% w/v哌崙西平)

【0155】 透過將ADTN溶解於含有0.1%抗壞血酸的1x PBS使最終濃度至1 mM (0.03% w/v), 並將pH值調整至7以製備ADTN組成物。透過分別

將阿托平（為阿托平硫酸鹽單水合物的形式）或哌崙西平（為哌崙西平二鹽酸鹽形式）溶於蒸餾水中使最終濃度分別至2 mM（0.14% w/v）及16 mM（0.7% w/v），並將pH值調整至7以製備阿托平與哌崙西平組成物。

【0156】 根據實施例4中所述進行試驗組成物的施用及眼部參數的測量。

結果

【0157】 此結果表示於第11圖及第12圖。相較於只配戴半透明散射鏡片的組別（G2），每日施用多巴胺D2受體促效劑、ADTN（G3及G4），明顯抑制了屈光上近視偏移及降低了眼軸伸長，其中玻璃體內注射效果大於局部施用（G3， $p<0.01$ ；及G4， $p<0.05$ ；第11圖；及G3， $p<0.001$ ；及G4， $p<0.05$ ；第12圖）。值得注意的是，包含ADTN及左旋多巴兩者之組成物的局部施用在抑制屈光上近視偏移（G6， $p<0.01$ ；第11圖）及降低眼軸伸長（G6， $p<0.01$ ；第12圖）上之效果相較於單獨使用ADTN及左旋多巴兩者中任一者有著更大幅度之效果（分別為G4及G5；第11圖與第12圖）。

【0158】 相較於只配戴半透明散射鏡片的組別（G2），每日施用毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑、阿托平（G7及G8；第11圖與第12圖），明顯抑制了屈光上的近視偏移及降低了眼軸伸長，其中玻璃體內注射效果大於局部施用（G7， $p<0.01$ ；及G8， $p<0.05$ ；第11圖；G7， $p<0.001$ ；及G8， $p<0.05$ ；第12圖）。包含阿托平及左旋多巴兩者之組成物的局部施用抑制了屈光上的近視偏移（G10， $p<0.01$ ；第11圖）及降低了眼軸伸長（G10， $p<0.01$ ；第12圖）上之效果相較於單獨使用阿托平及左旋多巴兩者中任一者有著更大幅度之效果（分別為G8及G9；第11圖與第12圖）。

【0159】 相較於只配戴半透明散射鏡片的組別，M1毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑、哌崙西平（G11及G12；第11圖與第12圖）顯著抑制了在屈光

上的近視偏移及降低的眼軸伸長 (G11, $p < 0.01$; 及G12, $p < 0.05$; 第11圖; G11, $p < 0.001$; 及G12, $p < 0.05$; 第12圖)。哌崙西平當以玻璃體內施用時, 具有較大的效果 (G11; 第11圖與第12圖)。哌崙西平及左旋多巴之組合物之局部施用 (G14; 第11圖與第12圖) 相較於單獨使用哌崙西平及左旋多巴兩者中任一者在屈光發展 (G14, $p < 0.01$; 第11圖) 及眼軸長度 (G14, $p < 0.01$; 第12圖) 均具有較大的抑制效果。

實施例16. 左旋多巴局部施用於形覺剝奪性近視之效果的組織學分析

【0160】 對於使用甲苯胺藍 (toluidine blue) 染色的基礎組織學分析, 將三聚甲醛 (paraformaldehyde) 固定的視網膜切片浸入1%甲苯胺藍 (Sigma Aldrich, Catalogue No. 89640) 的水溶液中15分鐘, 之後進行蒸餾水潤洗2分鐘。將切片封固於甘油中, 之後蓋上玻片。以Motic BA410光學顯微鏡在40x的放大倍率觀看切片並以Moticam 10.0百萬畫素相機結合Motic實況影像組件捕捉影像。

【0161】 視網膜切片來自如下小白公雞的眼睛：

- A. 小雞對側對照眼, 其中另一隻眼係配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視
- B. 配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視之小雞眼睛
- C. 小雞對側對照眼, 其中另一隻眼係配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視及每日局部施用實施例1之組成物 (0.3% w/v左旋多巴)
- D. 配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視之小雞眼睛及每日局部施用實施例1之組成物 (0.3% w/v左旋多巴)
- E. 小雞對側對照眼, 其中另一隻眼係每日局部施用實施例1之組成物 (0.3% w/v左旋多巴)
- F. 小雞眼睛每日局部施用實施例1之組成物 (0.3% w/v左旋多巴)

G. 年齡匹配之未經處理之對照組小雞眼睛

【0162】 根據實施例4中所述進行左旋多巴組成物的施用。

結果

【0163】 此結果表示於第13圖。從第13圖可看出，在以下組別中未觀察到視網膜結構或細胞密度的改變：年齡匹配之未經處理之對照組（第13G圖）、形覺剝奪組（第13B圖）、所有對側對照眼之組別（第13A、13C與13E圖）、形覺剝奪且每日局部施用含有0.3% w/v左旋多巴之組成物（第13D圖）、及每日局部施用含有0.3% w/v左旋多巴之組成物至未經配戴散射鏡片之動物（第13F圖）。因此，左旋多巴組成物不會表現視網膜毒性。

實施例17.左旋多巴局部施用於形覺剝奪性近視之效果的TUNEL染色分析

【0164】 使用Roche的原位細胞死亡偵測套組（*In Situ* Cell Death Detection Kit, AP；Sigma Aldrich, Catalogue No. 11684795910）進行TUNEL染色。使用Denton與Kumar的成果（2015）Cold Spring Harb Protoc; doi：10.1101/pdb.prot086199的方法用於染色小白公雞的視網膜切片。簡而言之，以三次更換之含有0.1% Triton X-100的1x PBS清洗（1x PBST），於冰上在0.1%檸檬酸鈉中透化5分鐘，然後再次以三次更換之含有0.1% Triton X-100的1x PBS清洗來製備視網膜切片。根據製造商的說明將切片在TUNEL反應混和物中培養〔負對照組只在標記混合物中培養，同時正對照組在TUNEL標記以誘發在細胞凋亡中觀察到DNA斷裂前，於去氧核糖核酸分解酶1（DNase 1；100 U/mL）中培養10分鐘〕。在TUNEL標記後，將切片於黑暗中以三次更換的1x PBS清洗，接著使用Leica DMIL的螢光顯微鏡以20倍放大倍率進行顯影並使用Leica應用套件4.8版本之DFC425相機捕捉影像。

【0165】 分析的樣本如下：

A. 負對照組（視網膜切片只以標記溶液作處理）

- B. 正對照組（視網膜切片以去氧核糖核酸分解酶1處理以誘發DNA雙股的斷裂，其表示為細胞凋亡）
- C. 來自年齡匹配之未經處理之對照組小雞眼睛的視網膜切片
- D. 來自配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視小雞眼睛的視網膜切片
- E. 來自每日局部施用實施例1之組成物（0.3% w/v左旋多巴）之小雞眼睛的視網膜切片
- F. 來自配戴半透明散射鏡片以誘發形覺剝奪性近視及每日局部施用實施例1之組成物（0.3% w/v左旋多巴）之小雞眼睛的視網膜切片

【0166】 根據實施例4中所述進行左旋多巴組成物的施用。

結果

【0167】 從第14圖可看出，當與使用去氧核糖核酸分解酶1處理正對照組視網膜組織以誘發DNA鏈裂及基因體降解相比（第14B圖），視網膜細胞對於形覺剝奪性近視（第14D圖）或左旋多巴的治療（第14E與14F圖）並沒有顯示出細胞凋亡的徵兆。由於沒有染色的出現，除了正對照組的視網膜切片之外的所有顯影皆需要過度曝光以致有較亮的表現被觀察到。

【0168】 本文引用的每個專利、專利申請案及公開案併於此處以供參考。

【0169】 本文引用的任何文獻不應被解釋為承認這樣的引用可作為即時應用「先前技術」的獲得。

【0170】 在整個說明書中，目的是描述本發明之較佳實施例，而不將本發明限制於任何一個實施例或特徵上的特定集結。因此，本領域的所有技術可理解為，根據現行公開內容，在不脫離本發明範圍的情況下，可以在所示的特定實施例中進行各種修改及變更。所有這些修改及變更都包括在所

附請求項的範圍內。

【符號說明】無。

發明摘要

※ 申請案號：**106111880**※ 申請日：**106/04/10**※IPC 分類：**A61K 31/195** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

【發明名稱】組成物及方法之應用／COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

【中文】

本發明揭示組成物，該組成物包括左旋多巴及抗氧化劑以抑制包含與糖尿病性視網膜病變或帕金森氏症有關的視覺異常及近視的視覺異常之發展或惡化。

【英文】

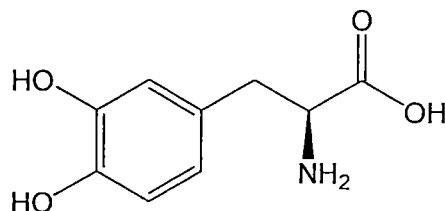
Disclosed are compositions comprising levodopa and an antioxidant for inhibiting the development or progression of visual disorders inclusive of visual disorders associated with diabetic retinopathy or Parkinson's disease, and myopia.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【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】：



左旋多巴

申請專利範圍

1. 一種眼用醫藥組成物，其包括左旋多巴（levodopa）、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成。
2. 一種用於抑制視覺異常的惡化或發展的組成物，其包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性載體組成。
3. 如請求項 1 或 2 所述之組成物，其中該抗氧化劑係選自：抗壞血酸、酚酸、山梨酸、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、乙醯半胱胺酸、硫代硫酸鈉、乙二胺四乙酸、亞硝酸鈉、抗壞血酸硬脂酸酯、抗壞血酸棕櫚酸酯、 α -硫代甘油、異抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、檸檬酸、生育酚或維生素 E、生育酚乙酸酯、二丁基羥基甲苯、大豆卵磷脂、乙硫醇酸鈉、丁羥甲氧苯、五倍子酸丙酯、尿酸、褪黑激素、硫脲、及其鹽類及組合物。
4. 如請求項 3 所述之組成物，其中該抗氧化劑係為抗壞血酸。
5. 如請求項 1 或 2 所述之組成物，更包含芳香族 L-胺基酸脫羧酶之抑制劑。
6. 如請求項 5 所述之組成物，其中該芳香族 L-胺基酸脫羧酶之抑制劑係選自：卡比度巴（carbidopa）、苄絲肼（benserazide）、甲基多巴（methyldopa）及其組合物。
7. 如請求項 6 所述之組成物，其中該芳香族 L-胺基酸脫羧酶之抑制劑係為卡比度巴。
8. 如請求項 5 所述之組成物，其中該左旋多巴對芳香族 L-胺基酸脫羧酶之抑制劑的比例為 20:1 到 1:1。
9. 如請求項 8 所述之組成物，其中該左旋多巴對芳香族 L-胺基酸脫羧酶之

抑制劑的比例係為 4:1。

- 10.如請求項 1 或 2 所述之組成物，其中該組成物更包含多巴胺受體促效劑 (dopamine receptor agonist)。
- 11.如請求項 10 所述之組成物，其中該多巴胺受體促效劑係選自：昆皮羅 (quinpirole)、阿朴嗎啡 (apomorphine)、羅匹尼羅 (ropinirole)、普拉克索 (pramipexole)、普拉克索 R (+) 鏡像異構物 (dextramipexole)、吡貝地爾 (piribedil)、羅替戈汀 (rotigotine)、溴隱亭 (bromocriptine)、麥角乙脲 (lisuride)、卡麥角林 (cabergoline)、2-胺基-6,7-二羥基-1,2,3,4-四氫蔡、培高利特 (pergolide)、卡里多巴 (calidopa)、二氫嗎啡 (dihydropyridine)、達惡賽 (doxathrine)、聚丙烯阿朴嗎啡 (propylnorapomorphine)、喹高利特 (quinagolide)、羅克叻哌 (roxindole)、sumanirole、非諾多泮 (fenoldopam)、麥角柯寧鹼 (ergocornine)、1-苯基-2,3,4,5-四氫- (1H) -3- 苯並氮雜卓 -7,8- 二元醇 (1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro- (1H) -3-benzazepine-7,8-diol)、2- (N-苯乙基-N-丙基) 胺基-5-羥基四氫蔡、二氫麥角胺 (dihydroergotamine)、(1R,3S) -1- (胺基甲基) -3-苯基-3,4-二氫-1H-異苯並吡喃-5,6-二元醇、卡莫昔羅 (carmoxirole)、非諾多泮 (fenoldopam)、及其鹽類及組合物。
- 12.如請求項 1 或 2 所述之組成物，其中該組成物更包含 γ -胺基丁酸 (GABA) 受體拮抗劑。
- 13.如請求項 12 所述之組成物，其中該 GABA 受體拮抗劑係選自：比枯枯靈鹼 (bicuculline)、氟馬西尼 (flumazenil)、卡巴林 (gabazine)、伸苯四唑 (phenylenetetrazol)、(1,2,5,6-四氫吡啶-4-基) 甲基次膦酸、(3-胺基丙

基)(環己基甲基)次膦酸、及其鹽類及組合物。

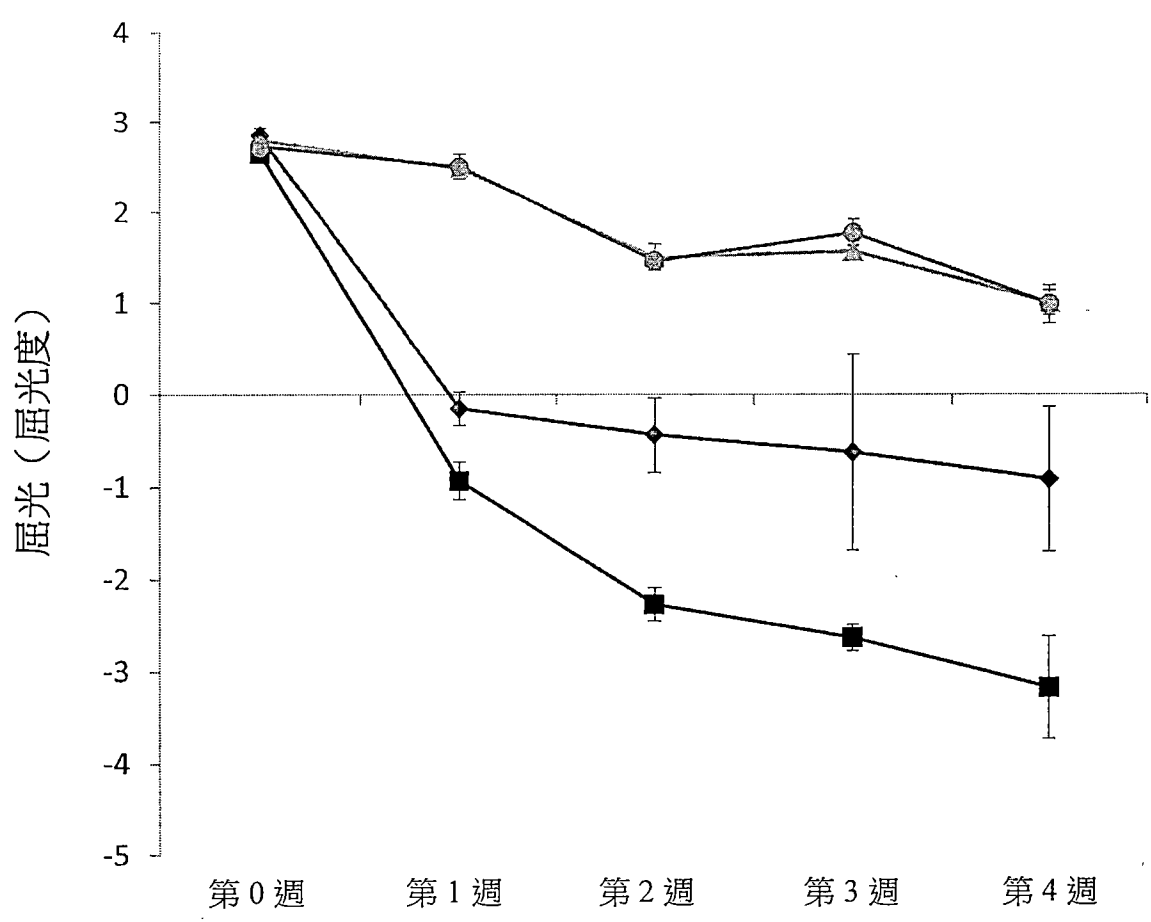
- 14.如請求項 1 或 2 所述之組成物，其中該組成物更包含毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑 (muscarinic acetylcholine receptor antagonist)。
- 15.如請求項 14 所述之組成物，其中該毒蕈鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑係選自：
阿托平 (atropine)、哌崙西平 (pirenzepine)、喜巴辛 (himbacine)、東莨菪鹼 (hyoscine)、環戊二烯 (cyclopentolate)、異丙托銨 (ipratropium)、氧基托銨 (oxitropium)、托吡卡胺 (tropicamide)、奧昔布寧 (oxybutynin)、托特羅定 (tolterodine)、雙苯羥基胺 (diphenhydramine)、雙環維林 (dicycloverine)、黃銅哌酯 (flavoxate)、噻托銨 (tiotropium)、崙和費定 (trihexyphenidyl)、索非那新 (solifenacin)、達非那新 (darifenacin)、苯扎托品 (benzatropine)、美貝維林 (mebeverine)、丙環啉 (procyclidine)、阿地銨 (aclidinium)、及其鹽類及組合物。
- 16.如請求項 1 或 2 所述之組成物，其中該水性載體係選自：鹽水、水、水性緩衝劑、包含水與可互溶的溶劑之水性溶液、及其組合物。
- 17.如請求項 1 或 2 所述之組成物，其中該左旋多巴係為溶解的形式。
- 18.如請求項 1 或 2 所述之組成物，其中該組成物之 pH 值係為 5 到 8。
- 19.如請求項 18 所述之組成物，其中該組成物之 pH 值係為 5.2 到 7.4。
- 20.如請求項 19 所述之組成物，其中該組成物之 pH 值係為 5.5 到 6。
- 21.如請求項 1 或 2 所述之組成物，其中該組成物係經調配以用於局部施用至眼睛。
- 22.如請求項 21 所述之組成物，其中該組成物係為眼藥水的形式。
- 23.如請求項 21 所述之組成物，其中該組成物係經調配以經由角膜上皮細胞

滲透左旋多巴。

- 24.如請求項 1 或 2 所述之組成物，其中該組成物係經調配以用於直接注射至眼睛。
- 25.如請求項 24 所述之組成物，其中該組成物經調配以玻璃體內施用。
- 26.一種如請求項 1 所述之組成物於製備用於抑制個體內視覺異常之惡化或發展的藥物的用途。
- 27.一種如請求項 1 所述之組成物於抑制個體內視覺異常之惡化或發展的用途。
- 28.如請求項 1 所述之組成物，其係用於抑制個體內視覺異常之惡化或發展。
- 29.如請求項 26 至 28 中任一項之用途或組成物，其中該視覺異常係選自：
與糖尿病性視網膜病變有關的視覺異常、與帕金森氏症有關的視覺異常及近視。
- 30.如請求項 29 所述之用途或組成物，其中該視覺異常係為近視。
- 31.一種製備如請求項 1 或 2 所述之組成物的方法，其包括在 pH 值為 0.5 至 2.5 的水性載體中溶解左旋多巴，將抗氧化劑加至該組成物，並且將該組成物的 pH 值調整至範圍為 5 到 8。
- 32.如請求項 31 所述之方法，其中該左旋多巴係溶解於 pH 值為 2 的水性載體。
- 33.如請求項 31 所述之方法，其中該組成物的 pH 值被調整至範圍為 5.5 到 6。
- 34.一種經調配以局部施用至眼睛的眼用醫藥組成物，其包括左旋多巴、抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水性

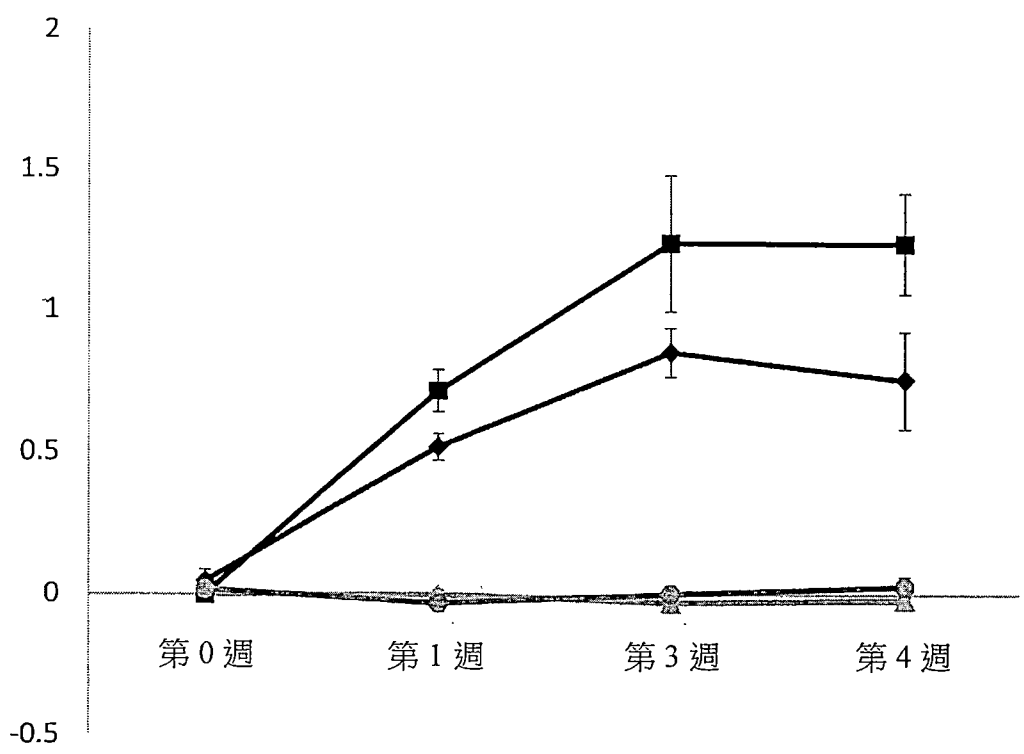
載體組成。

- 35.一種用於抑制視覺異常之惡化或發展的局部組成物，其包括左旋多巴、
抗氧化劑及水性載體，或者其係由或基本上由左旋多巴、抗氧化劑及水
性載體組成。



第9圖

經處理之眼晴及對側對照眼之間眼
軸長度的差異 (毫米)



第 10 圖

