

一种滴眼油剂型的医药组合物

相关申请的交叉引用

本申请主张在 2023 年 1 月 31 日在美国提交的美国临时案申请案号 No. 63/442,153 的优先权，其全部内容通过引用包含于此。

技术领域

本申请是关于一种眼用药物，尤其是指一种不含防腐剂、无眼刺激性的滴眼油剂型。

背景技术

正常眼球表面覆盖着一层泪液，为眼睛提供润滑保护的作用，称之为「泪膜」。泪膜结构可细分成三层，由内而外分别为黏液层、水份层和油脂层(图 1)。黏液层可增加泪液的黏性，帮助水份停留在眼睛表面；水份层为视力提供平滑的光学折射表面，并维持眼部湿润；最外层之油脂层可防止眼泪过度蒸发，帮助润滑眼部，并维持对泪膜完整性。若缺乏任何一层，即会造成泪膜不稳定，引起干眼症状。

1995 年美国国家眼科研究所 (National Eye Institute, NEI) 将干眼症分成泪液生成不足型 (Deficient aqueous production, 即缺水型干眼症) 和蒸发过度型 (Over evaporation, 即缺油型干眼症) 两大类。根据 Cornea.2012 May;31(5):472-8. 的研究指出，多数干眼症的成因并非泪液分泌不足，高达 86% 之干眼症患者属于睑板腺功能障碍导致泪液蒸发过度型 (缺油型干眼症)，仅 14% 患者属于单纯的泪液生成不足型 (缺水型干眼症)。依 GlobalData 数据库统计，目前干眼症药物治疗，全球大多数国家仍以人工泪液为主，市面缺乏针对缺油型干眼症患者需求的药物。

眼用药品常见剂型有眼药水、眼用悬浮液及眼药膏等。眼药水为水性滴眼液，水性制剂容易有微生物污染，一般多剂量包装几乎都会添加防腐剂，不含防腐剂的眼药水只能做成单次使用的抛弃式包装，但其价格昂贵不利于普及。长期且高频率地使用含有防腐剂的眼药水，可能加重眼睛慢性发炎、

角膜细胞损伤程度，此外，眼药水也可能把泪膜油脂层冲掉，破坏泪膜的完整性，导致干眼症的形成或恶化。尽管有部分眼药水添加微量油脂，宣称模拟泪膜组成，惟此类制剂须再加入界面活性剂以将油脂溶于水中，反而造成眼睛的负担。

再者，某些供眼部使用的活性药品成分，由于不溶于水，仅能设计成眼用悬浮液或眼药膏剂型。眼用悬浮液除了与眼药水存在同样问题之外，其使用前还须振摇，若未充分振摇，可能使活性成分含量分布不均，产生有时疗效不足、有时剂量过高的风险。眼药膏采用软管包装，使用时需要将药膏挤入下眼睑中，不利于年纪大的患者自行使用，且使用后视力会模糊有异物感，影响日常生活。

由于眼药水可能影响泪膜稳定性，且需要注意防腐剂对眼睛的伤害，眼用悬浮液除了与眼药水有同样问题，更进一步具有含量不均的风险，眼药膏则是施用困难，使用后易阻碍视力或有异物感等种种不适，这些目前市面上常见的眼药剂型，都明显地有使用上的缺点，因此亟需发展一种眼部用药新剂型，除了能够减缓干眼症，并可以作为眼用药物平台，进一步添加难溶于水之活性药物成分，即为本申请在此欲解决的一重要课题。

发明内容

鉴于相关技术所面临的缺陷，本申请提供一种滴眼油剂型的医药组合物，该医药组合物低眼部刺激性、无防腐剂且使用后不会视力模糊，并可盛装于一般多剂量重复使用的眼药水瓶中，方便使用。本申请之滴眼油剂型的医药组合物可以有效防止泪膜的水份散失，减缓干眼症，并可进一步添加难溶于水之活性药物成分，作为眼用药物制剂平台的另一种新选择。

本申请的目的即在于提供一种滴眼油剂型的医药组合物，包含：一脂质、以及一白软石蜡（white petrolatum）、液体石蜡（liquid paraffin），每一公克该医药组合物包含脂质 3~500 毫克、白软石蜡 100~250 毫克、液体石蜡 1~797 毫克。

为达前述申请目的，其中该脂质包含中链三酸甘油酯（Medium-chain triglyceride, MCT）、大豆油、玉米油、橄榄油、芥花油、葵花油、肉苧蔻酸

异丙酯 (IPM)、羊毛油。

为达前述申请目的, 其中该脂质是中链三酸甘油酯。

为达前述申请目的, 每一公克该医药组合物包含脂质 3~500 毫克、白软石蜡 100~250 毫克、液体石蜡 300~797 毫克。

为达前述申请目的, 每一公克该医药组合物包含脂质 3~300 毫克、白软石蜡 100~240 毫克、液体石蜡 500~797 毫克。

为达前述申请目的, 该医药组合物可加入活性药物成分。

为达前述申请目的, 该活性药物成分包含矿物油、类固醇、四环素、巨环抗生素、前列腺素、碳酸酐酶抑制剂、免疫抑制剂或其他难溶于水之活性药物成分。

为达前述申请目的, 该类固醇包含依碳酸氯替泼诺 (Loteprednol Etabonate)、倍他米松 (Betamethasone)、地塞米松 (Dexamethasone)、氟米龙 (Fluorometholone)、醋酸泼尼松龙 (Prednisolone Acetate) 或醋酸氢化可的松 (Hydrocortisone Acetate)。

为达前述申请目的, 该四环素包含盐酸多西环素 (Doxycycline hyclate)、盐酸四环素 (Tetracycline HCl) 或盐酸米诺环素 (Minocycline HCl)。

为达前述申请目的, 该巨环抗生素包含红霉素 (Erythromycin) 或阿奇霉素 (Azithromycin)。

为达前述申请目的, 该前列腺素包含拉坦前列素 (Latanoprost)、拉坦前列素布诺 (Latanoprostene Bunod)、曲伏前列素 (Travoprost)、比马前列素 (Bimatoprost)。

为达前述申请目的, 该碳酸酐酶抑制剂包含布林佐胺 (Brinzolamide)。

为达前述申请目的, 该免疫抑制剂包含他克莫司 (Tacrolimus) 或西罗莫司 (Sirolimus)。

为达前述申请目的, 该其他难溶于水之活性药物成分包含瑞巴派特 (Rebamipide)、奥米加三 (Omega 3)、奈帕芬胺 (Nepafenac)、盐酸贝西沙星 (Besifloxacin HCl)、二硫化硒 (Selenium Disulfide)、维生素 A (Vitamin A) 或环孢素 (Cyclosporin)。

本申请之另一目的为开发一种眼用医药组合物, 用于制备治疗、预防或

改善干眼症之药物的用途，尤其为缺油性干眼症，且该干眼症是由于睑板腺功能障碍引起。

综合上述，本申请提供一种滴眼油，是一种新剂型的眼用医药组合物，与现有技术相较，其具有下列优点：1. 不会像眼药水破坏泪膜的稳定性，长期使用安全性高。2. 与眼药膏相比，本申请眼用组合物盛装于一般眼药水瓶中，方便使用，低眼部刺激性、且使用后不会视力模糊。3. 可以有效防止泪膜的水份散失，治疗、预防或改善干眼症，可以满足泪液蒸发过度型（缺油型干眼症）患者的治疗需求。4. 可以添加难溶于水之活性药物成分，作为眼用药物平台。5. 不需要添加防腐剂，减少防腐剂相关副作用。6. 安定性较市售产品更佳。

附图说明

图 1 是泪膜示意图；

图 2 是用药一小时后之泪液变化量。

具体实施方式

实施例 1 刺激性及黏度检测

以黏度、生物液膜（透光率%T）数据确认，评估本申请的眼用医药组合物是否具有良好黏度，以及低眼刺激性。

黏度评估方法：使用 microVISCT™ 黏度计检测（符合 USP<914>Pressure Driven Methods），注射用水（water for injection, WFI）的黏度为 0.894，对照品 2 眼药膏的黏度为 2537.7（如表 5 结果），可作为眼药流动性高低的参考值。黏滞力是黏性液体内部的一种流动阻力，并可能被认为是流体自身的摩擦。黏滞力主要来自分子间相互的吸引力，因此黏度较低的物质，比较容易流动。黏度数值越小，流动性越佳，滴入眼睛后不会造成视力模糊，不影响视力清晰度，且可使用一般眼药水瓶盛装，比软管装更便于患者使用。

生物液膜评估方法：依据欧盟经济合作暨发展组织（Organization for Economic Co-operation and Development, OECD）公布的化学品测试规范第 496 号:In vitro Macromolecular Test Method for Identifying Chemicals Inducing

Serious Eye Damage and Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage，对生物液膜进行体外试验，以仿真化学物质对眼刺激性，利用大分子受到刺激性物质产生化学反应、蛋白质变性后会造成溶液混浊的现象，来判断刺激性大小。

检测方式为，药品与试剂混合让蛋白质变性后会造成溶液混浊的现象，随后再藉由 UV 分光亮度计（制造商：Hitachi；型号：U-2900）并依照美国药典（United States Pharmacopeia, USP）所记载关于透光率（transmittance）的规范测得，各组别于光波长约为 405 纳米条件下的透光率如下表 1 所示。透光率的高低可用于评估对于眼部的刺激性程度，而透光率愈高代表眼部刺激性愈低、透光率愈低代表眼部刺激性愈高。具体而言，当透光率大于 90%被认为是无眼部刺激性，当透光率为大于 80%且小于或等于 90%被认为是低眼部刺激性，当透光率为大于 70%且小于或等于 80%被认为是中度眼部刺激性，而当光穿透小于或等于 70%则被认为是高度眼部刺激性。

本申请是为一种眼用医药组合物，其包含一种中链三酸甘油酯、白软石蜡、液体石蜡。根据表 1~表 3 之不同成分比例之组合物，以黏度、生物液膜刺激性（透光率%T）数据确认，其成分比例之组合物具有良好流动性度，低眼刺激性。

眼用医药组合物中固定白软石蜡的含量，改变 MCT、液体石蜡的含量。根据表 1 结果，眼用医药组合物中改变 MCT 含量，在 MCT 含量为 3~500 mg/g 之眼用医药组合物，透光率都大于 90 %，判断对于眼部为无刺激性，但 T10、T11 配方眼用医药组合物之黏度尚可，判断高含量 MCT（大于 500 mg/g）可能影响视力清晰度，且盛装于眼药水瓶中不易滴出。

表 1、不同比例 MCT 之眼用医药组合物

配方编号 成分 (mg/g)	T07	T08	T09	T03	T10	T11
MCT	3	30	50	100	300	500
白软石蜡	200	200	200	200	200	200
液体石蜡	797	770	750	700	500	300
黏度 (cp)	37.0	40.7	47.3	40.4	106.6	154.1

透光率（%T）	95.1	100.0	97.7	97.6	100.0	100.0
---------	------	-------	------	------	-------	-------

为确认 MCT 与液体石蜡是否可以用其他脂质取代,眼用医药组合物中固定白软石蜡、液体石蜡的含量,加入选择自大豆油、玉米油、橄榄油、芥花油、葵花油、肉苈蔻酸异丙酯（IPM）、羊毛油的脂质。根据表 2 结果,眼用医药组合物中改变脂质的种类,透光率都大于 90 %,判断对于眼部为无刺激性,且流动性佳,不会使视力模糊,不影响视力清晰度。

表 2、不同脂质之眼用医药组合物

配方编号 成分(mg/g)	T12	T13	T14	T15	T16	T17	T18
脂质	大豆油 100	玉米油 100	橄榄油 100	芥花油 100	葵花油 100	IPM 100	羊毛油 100
液体石蜡	700	700	700	700	700	700	700
白软石蜡	200	200	200	200	200	200	200
黏度（cp）	78.9	73.7	72.8	81.9	68.6	38.5	88.2
透光率（%T）	100.0	95.1	93.7	94.2	97.5	98.7	98.6

眼用医药组合物中固定 MCT 的含量,改变白软石蜡、液体石蜡的含量。根据表 3 结果,在白软石蜡含量为 100~250 mg/g 者,透光率都大于 85 %,判断对于眼部为几乎无刺激性,但 T23 配方眼用医药组合物之黏度尚可,判断高含量白软石蜡（大于 250 mg/g）会使视力模糊,影响视力清晰度。

表 3、不同白软石蜡比例之眼用医药组合物

配方编号 成分(mg/g)	T19	T20	T21	T03	T22	T23
MCT	100	100	100	100	100	100
白软石蜡	100	150	180	200	220	250
液体石蜡	800	750	720	700	680	650
黏度（cp）	22.4	29.0	41.4	40.4	86.7	104.6
透光率（%T）	91.3	89.3	89.7	97.6	87.7	90.0

本申请眼用医药组合物是一种滴眼油剂型,在脂质 3~300 mg/g、白软石

蜡 100~250 mg/g、液体石蜡 1~797 mg/g 区间中的的成分比例上都具有良好的舒适度。以其中的 T03 配方：MCT100 mg/g、白软石蜡 200 mg/g、液体石蜡 700 mg/g，为基础进行后续实施例。

表 4 为干眼症患者经常使用之市售眼药产品剂型与仿单标示成分，对照品 1 为市面上常用人工泪液，对照品 2 为眼球润滑用眼药膏。表 5 为本案眼用医药组合物与市售产品之黏度及透光率比较，本案 T03 配方之眼用医药组合物、注射用水、对照品 1、对照品 2 透光率都大于 90 %，判断对于眼部为无刺激性。对照品 2 之黏度高，判断使用时会严重使视力模糊，影响视力清晰，且只能以软管盛装，使用不便。

表 4、市售产品之剂型与成分（依仿单标示）

品名	对照品 1	对照品 2
剂型	眼药水	眼药膏
有效成分	Sodium chloride Potassium chloride Sodium biphosphate Boric acid Borax Benzalkonium chloride	Mineral oil
赋形剂	Hydroxypropyl methylcellulose 606 Purified water	White petrolatum anhydrous liquid Lanolin

表 5、本案眼用医药组合物与注射用水及市售产品之比较

品名	注射用水	对照品 1	对照品 2	T03
黏度（cp）	0.894	1.04	2537.7	40.4
透光率（%T）	100.0	100.0	100.0	97.6

实施例 2 安定性分析

为了评估本申请之眼用医药组合物之安定性，故以水分、外观、比重、黏度、酸价等参数观察安定性的变化。

本申请之眼用医药组合物之配方组成，包含一矿物油、一脂质，以及一

白软石蜡，该脂质为油但不是矿物油，该油包含但不限于中链三酸甘油酯、大豆油、玉米油、橄榄油、芥花油、葵花油、肉苈蔻酸异丙酯（IPM）、羊毛油、花生油、蓖麻油；以下之眼用医药组合物之配方组成之脂质以中链三酸甘油酯为主。

本申请之眼用医药组合物之配方包含脂质 3~500 mg/g、白软石蜡 100~250 mg/g、液体石蜡 1~797 mg/g 区间。

本申请之眼用医药组合物之较佳配方包含脂质 3~300 mg/g、白软石蜡 100~250 mg/g、液体石蜡 300~797 mg/g 区间。

本申请之眼用医药组合物之最佳配方包含脂质 3~300 mg/g、白软石蜡 100~240 mg/g、液体石蜡 500~797 mg/g 区间。

以其中的 T03 配方：MCT 100 mg/g、白软石蜡 200 mg/g、液体石蜡 700 mg/g，为基础进行以下实验。

检测方法：

外观：微白色、具流动性之滴眼油剂

含水率：溶剂为 20.0 mL 的甲苯（Toluene）与甲醇（Methanol）（7：3）混合液，不得超过 0.5%（卡尔费休水分测定仪（Karl Fischer Moisture Titrator））

比重：0.806~0.870（称重换算）

酸价：（参考 USP <401> ACID VALUE）

取检品约 20 g，准确称定，置于烧瓶中，加乙醇：乙醚（1：1）中性混液 50 mL（已使用酚酞与 0.1 N 氢氧化钾溶液或 0.1 N 氢氧化钠溶液中和，除非另有说明。），若检品不溶于冷溶液中，可将烧瓶接以回流冷凝管徐徐加热，并时加振摇，使其溶解为止。加酚酞试液 1 mL，用 0.05 N 氢氧化钾溶液滴定，至溶液经振摇 30 秒后，仍保持淡红色为止。

由表 6 结果显示，经过三个月加速安定性资料，本申请之眼用医药组合物组成稳定，酸价亦没有显著变化，可以长期保存，不会于储存和贩卖过程中变质。

表 6、加速安定性数据

加速安定性试验		外观	含水率	比重	酸价
时间点	温湿度				

规范		微白色之滴眼油剂	不超过 0.5%	0.806~0.870	0~1
初始检验		合格	0.21%、0.28%	0.852、0.846	0.01、0.01
第 1 个月	40°C +	合格	0.07%、0.09%	0.837、0.839	0.04、0.06
第 2 个月	2° C / <	合格	0.44%、0.14%	0.843、0.834	0.04、0.04
第 3 个月	75% RH	合格	0.07%、0.09%	0.838、0.836	0.04、0.04

实施例 3 含水率测试(参考 USP<922>、<1112>)

水分含量分为含水率 (Water content) 及水活性 (Water activity, a_w), 含水率检测出来的水分包含自由水和结合水 (又称固定水或水合水 (Hydrated water)), 其中只有自由水具有水活性, 因为自由水为一般水, 微生物可利用; 而结合水无溶剂功能, 微生物不能利用。

降低水活性 (a_w) 有助于预防药品中微生物的增殖。含水率测试可证明本申请的配方的水活性低, 由于本申请的眼用医药组合物是采取无菌制备, 不需要添加防腐剂即可维持无菌状态。

根据美国药典<1112>中关于水活性之说明, 水活性远低于 0.75 之药品是评估产品安定性的标准, 因此可以此来评估本申请是否可不需添加防腐剂, 亦不会有微生物生长。

表 7、含水率测试

本申请之眼用医药组合物	含水率%
T07	0.24
T08	0.14
T09	0.08
T10	0.24
T11	0.28
T12	0.17
T13	0.28
T14	0.47
T15	0.25
T16	0.29

T17	0.10
T18	0.13
T19	0.05
T20	0.14
T21	0.22
T22	0.19
T23	0.3
对照品 1	99.47
对照品 2	0.16

由表 7 含水率测试结果可得知，本申请之不同比例之眼用医药组合物之含水率皆低于 0.5，含水率包含自由水和结合水，亦即本申请之眼用医药组合物中的自由水（水活性）远低于微生物可利用之 0.75，因此本申请之眼用医药组合物能有效预防药品中微生物的增殖，所以不须添加防腐剂。而从表 4 及表 7 也可以得知，由于对照品 1 的人工泪液是水性制剂，故必须加防腐剂才能长期保存。

实施例 4 本申请改善泪液分泌量

以 15 名受试者，采用对照品 1 人工泪液、对照品 2 眼药膏、本申请之眼用医药组合物为受试品进行用药。

本申请之眼用医药组合物之配方包含脂质 3~500 mg/g、白软石蜡 100~250 mg/g、液体石蜡 1~797mg/g 区间。

本申请之眼用医药组合物之较佳配方包含脂质 3~300 mg/g、白软石蜡 100~250 mg/g、液体石蜡 300~797mg/g 区间。

本申请之眼用医药组合物之最佳配方包含脂质 3~300 mg/g、白软石蜡 100~240 mg/g、液体石蜡 500~797mg/g 区间。

以其中的 T03 配方：MCT100 mg/g、白软石蜡 200 mg/g、液体石蜡 700 mg/g，为基础进行以下试验。

以 15 名受试者，重复进行三个组别的用药，如表 8 所示。用药前及用药后一小时以泪液分泌量测试（Schirmer's Test）检测泪液分泌量，其试验目的为确认本申请之眼用医药组合物对于泪液分泌的效果是否优于市售品。

表 8、试验组别

组别	左眼	右眼
第一组	对照品 1 人工泪液 1 滴	本申请之眼用医药组合物 1 滴
第二组	先点对照品 1 人工泪液 1 滴， 而后立即点本申请之眼用医药组合物 1 滴	本申请之眼用医药组合物 1 滴
第三组	对照品 2 眼药膏挤 1cm 于下 眼睑内	本申请之眼用医药组合物 1 滴

评估方法：泪液分泌量测试（Schirmer’s Test）

基线（Baseline）（药物使用前）

用药后 1 小时：量测后计算减去 Baseline 的结果

试验步骤：

Baseline 数值：用药前为每位受试者双眼以泪液专用试纸进行 Schirmer’s Test 量测。

每位受试者的左右眼依表 8 的组别用药，然后照下列步骤进行。

点药后 1 小时为每位受试者双眼进行 Schirmer’s Test 量测。

每进行一个用药组别完毕后，须待药物清除期 1 天，再使用下一组用药。

Schirmer’s Test 泪液分泌量测试结果

共纳入 15 位受试者的试用结果进行统计，量测数值取平均值。如表 9 所示，用药后 1 小时量测数值减去 Baseline 结果，以呈现泪液分泌量在用药后是增加或减少，并将用药前后的量测数据变化量换算成百分比，进一步呈现泪液增减的比率。结果显示，第一组使用本申请之眼用医药组合物的右眼，于用药 1 小时的泪液分泌量显著大于使用对照品 1 人工泪液的左眼($p=0.013$)，其余用药组别在泪液分泌量方面，左右眼的检测结果均未达统计学上的显著差异。同时，根据第二组测试结果得知，即便使用本申请之眼用医药组合物再加上对照品 1 人工泪液，其泪液分泌量并不会显著优于单独使用本申请之眼用医药组合物。

表 9、用药后一小时 Schirmer’s Test 泪液分泌量变化

第一组	左眼	右眼
-----	----	----

泪液量变化(mm)	-1.3	0.9
泪液量变化比率(%)	-27.5	20.9
左右眼比较	p=0.013	
第二组	左眼	右眼
泪液量变化(mm)	0.6	0.3
泪液量变化比率(%)	16.1	5.8
左右眼比较	p=0.814	
第三组	左眼	右眼
泪液变化(mm)	0.7	0.7
泪液量变化比率(%)	24.4	19.2
左右眼比较	p=0.964	

将用药后一小时 Schirmer’s Test 的结果以柱状图呈现，可以更直观的看出泪液的变化量，如图 2 所示。

本申请的眼用医药组合物与其他市售品相比，由表 9 泪液分泌量测试结果得知，本申请的眼用医药组合物明显优于对照品 1 人工泪液，即便使用本申请的眼用医药组合物再加上对照品 1 人工泪液，效果也不会比单独使用本申请的眼用医药组合物更好；本申请的眼用医药组合物与对照品 2 的眼药膏效果相仿，但依表 5 的流动性结果，本申请的眼用医药组合物较对照品 2 眼药膏具有更好的流动性，可以盛装在眼药水瓶中更便于患者使用，并且使用后不会视力模糊。

实施例 5 于本申请之眼用医药组合物中添加活性药物成分

难溶于水的活性药物成分，因为水溶性不佳，过去只能制成眼用悬浮液或眼药膏，眼用悬浮液除了需添加防腐剂，更可能具有含量不均的风险；而眼药膏则是施用困难，使用后易阻碍视力或有异物感等种种不适。本申请之眼用医药组合物因为是油性制剂，可以作为眼用药物平台，于其中加入难溶于水的活性药物成分，以滴眼油剂型使用。

难溶于水的活性药物成分包含类固醇、四环素、巨环抗生素、前列腺素、碳酸酐酶抑制剂（Carbonic anhydrase inhibitors, CAI）、免疫抑制剂或其他难溶于水之活性药物成分。

难溶于水的活性药物成分类固醇包含 Loteprednol Etabonate、Betamethasone、Dexamethasone、Fluorometholone、Prednisolone Acetate、Hydrocortisone Acetate 等，其中 Loteprednol Etabonate 的水溶解度最差，以其代表类固醇进行后续实验。

难溶于水的活性药物成分四环素包含 Doxycycline hyclate、Tetracycline HCl、Minocycline HCl 等，其中 Doxycycline hyclate 的水溶解度最差，以其代表四环素进行后续实验。

难溶于水的活性药物成分巨环抗生素包含 Erythromycin、Azithromycin 等，其中 Azithromycin 的水溶解度最差，以其代表巨环抗生素进行后续实验。

难溶于水的活性药物成分前列腺素包含 Latanoprost、Latanoprostene Bunod、Travoprost 或 Bimatoprost 等。

难溶于水的活性药物成分碳酸酐酶抑制剂包含 Brinzolamide 等。

难溶于水的活性药物成分免疫抑制剂包含他克莫司 (Tacrolimus)、Sirolimus 等，其中 Sirolimus 的水溶解度最差，以其代表免疫抑制剂进行后续实验。

其他难溶于水的活性药物成分包含 Rebamipide、Omega 3、Nepafenac、Besifloxacin HCl、Selenium disulfide、Cyclosporin、Vitamin A 等。

前述活性药物成分 Cyclosporin、Tacrolimus、Sirolimus、Rebamipide、Omega 3、Selenium Disulfide、Vitamin A 等具有预防、治疗或改善干眼症之功效。

前述 Doxycycline Hyclate、Erythromycin、Minocycline HCl、Azithromycin 等具有预防、治疗或改善睑板腺功能障碍之功效。

前述 Besifloxacin HCl、Tetracycline HCl、Doxycycline Hyclate、Erythromycin、Minocycline HCl、Azithromycin 等具有治疗细菌感染之功效。

前述 Loteprednol Etabonate、Betamethasone、Dexamethasone、Fluorometholone、Prednisolone Acetate、Hydrocortisone Acetate 等活性药物成分可为类固醇。

前述 Nepafenac 等活性药物成分为非类固醇抗发炎药 (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAID)。

前述 Brinzolamide、Latanoprost、Latanoprostene Bunod、Travoprost 或

Bimatoprost 等活性药物成分具有预防、治疗或改善青光眼之药物的功效。

表 10、于本申请之眼用医药组合物中添加活性药物成分之透光率、黏度、含水率之实验结果

单位量 mg/g	T24	T25	T26	T27	T28	T29	T30	T31	T32	T33
Doxycycline Hyclate	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Latanoprost	-	0.05	-	-	-	-	-	-	-	-
Omega 3	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Cyclosporin	-	-	-	0.9	-	-	-	-	-	-
Azithromycin	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-
Sirolimus	-	-	-	-	-	0.2	-	-	-	-
Tacrolimus	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.1
Vitamin A	-	-	-	-	-	-	0.005	-	-	-
MCT	799.9	100	100	100	200	100	100	100	50	30
IPM	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
液体石蜡	-	749.95	748	749.1	635	749.8	699.995	699.9	699.9	719.9
白软石蜡	150	150	150	150	150	150	200	200	250	250
透光率 (%T)	88.5	89.7	91.9	92.2	100	91.8	84.6	86.4	89.0	87.0
黏度 (CP)	99.1	28.0	31.8	35	32.5	32.5	49.4	45.1	93.9	87.7
含水率 (%)	0.21	0.11	0.12	0.11	0.14	0.29	0.07	0.14	0.12	0.11

由表 10 于本申请之眼用医药组合物中添加难溶于水的活性药物成分之生物液膜刺激性（透光率）、黏度、含水率之实验结果发现，T24 至 T33 之透光率高于 80%，代表使用后低刺激性或无刺激性；T24 至 T33 之黏度都小于 100，流动性佳，可以做为滴眼油剂型，使用后不会造成视力模糊；由含水率结果可得知，T24 至 T33 之含水率皆远低于微生物可利用之含水率 0.75，因此本申请之眼用医药组合物因不利于微生物生长，所以不须添加防腐剂。

实施例 6 于本申请之滴眼油剂型医药组合物中添加活性药物成分，以

添加他克莫司（Tacrolimus）为例

将适量的他克莫司、液体石蜡、脂质、以及白软石蜡成分置入玻璃烧杯中，随后将其加热至约 90℃，并以磁石搅拌至各成分完全溶解获得均匀混合的混合溶液，接着持续搅拌并冷却所述混合溶液，即得表 12 之不同比例之含他克莫司的滴眼油剂型医药组合物。

比较例 1 市售含他克莫司滴眼液

比较例 1 是依市售含他克莫司滴眼液的仿单成分制备，成分列于表 11，其中含有 0.1wt%的他克莫司。其制备方法为烧杯中加入 20%水及聚乙烯醇（Polyvinyl Alcohol）加热 80 度搅拌溶解，降温至 30 度，接着加入 Tacrolimus 以 3000rpm 15 分均质（主成分相），另一烧杯中加入 60%水以及其余成分搅拌溶解，将主成分相加入其中，加水定量，搅拌均匀。

表 11、市售含他克莫司滴眼液仿单成分

成分	含量 wt %
Tacrolimus	0.1
Polyvinyl Alcohol	1.4
苯扎氯铵（Benzalkonium Chloride）	0.01
氯化钠（Sodium Chloride）	0.5
磷酸二氢钠（Sodium Phosphate Monobasic） 2H ₂ O	0.04
磷酸氢二钠（Sodium Phosphate Dibasic） 12H ₂ O	0.9
添加注水用水（Water For Inj. Add To）	100%

表 12、含他克莫司之滴眼油剂型医药组合物

本申请之医药组合物	他克莫司	脂质	白软石蜡	药物赋形剂
T34	0.1 wt%	30 wt%	20 wt%	49.9wt%-之液体石蜡
T35	0.05 wt%	15 wt%	20 wt%	64.95wt%-之液体石蜡

T36	0.03 wt%	15 wt%	20 wt%	64.97wt%-之液体石蜡
T37	0.01 wt%	10 wt%	20 wt%	69.99wt%-之液体石蜡
T38	0.005 wt%	10 wt%	20 wt%	69.995wt%-之液体石蜡
T39	0.001 wt%	10 wt%	20 wt%	69.999wt%-之液体石蜡
T40	0.001 wt%	30 wt%	20 wt%	49.999wt%-之液体石蜡
T41	0.001 wt%	15 wt%	20 wt%	64.999wt%-之液体石蜡
T42	0.01 wt%	5 wt%	25 wt%	69.99wt%-之液体石蜡
T43	0.01 wt%	3 wt%	25 wt%	71.99wt%-之液体石蜡
T44	0.1 wt%	30 wt%	-	69.9 wt%-之芥花油
T45	0.1 wt%	30 wt%	-	39.9wt%-之液体石蜡与 30wt%-之芥花油的组合
T46	0.1 wt%	-	-	69.9wt%-之液体石蜡与 30wt%-之大豆油的组合
T47	0.1 wt%	-	-	69.9wt%-之液体石蜡与 30wt%-之绵羊油的组合
T48	0.1 wt%	-	-	69.9wt%-之液体石蜡与 30wt%-之橄榄油的组合
T49	0.1 wt%	-	-	69.9wt%-之液体石蜡与 30wt%-之玉米油的组合

眼部刺激性评估

表 13、进行生物液膜之体外试验后测得的透光率及其相对应的眼部刺激性

组别	透光率（%）	眼部刺激性
T34	99.1	无眼部刺激性
T35	98.6	无眼部刺激性
T36	98.1	无眼部刺激性
T37	99.8	无眼部刺激性
T38	98.3	无眼部刺激性
T39	96.3	无眼部刺激性

T40	100.0	无眼部刺激性
T41	100.0	无眼部刺激性
T42	99.6	无眼部刺激性
T43	98.8	无眼部刺激性
T44	82.9	低眼部刺激性
T45	91.3	无眼部刺激性
T46	86.7	低眼部刺激性
T47	91.0	无眼部刺激性
T48	87.8	低眼部刺激性
T49	89.2	低眼部刺激性
比较例 1	58.2	高眼部刺激性

由表 13 的结果可见，本申请之含他克莫司的滴眼油剂型医药组合物的透光率皆高于 80%，因此对于眼部皆为低刺激性甚至无刺激性，其中 T34 至 T43 之含他克莫司的滴眼油剂型医药组合物的透光率更是高于 95%；反观比较例 1 之市售含他克莫司滴眼液的透光率仅有 58.2%，显然对于眼部具有高度刺激性。

由此可证，相较于具有高眼部刺激性的市售含他克莫司滴眼液，本申请含他克莫司的滴眼油剂型医药组合物确实具有避免眼部刺激性之更佳功效。

安定性评估

本试验选用 T34 至 T43 以及比较例 1 进行安定性试验。具体而言，将 T34 至 T43 之含他克莫司的滴眼油剂型医药组合物以及比较例 1 之市售含他克莫司滴眼液置于 25℃ 的环境中 1 个月后，再置于 70℃ 的环境中 3 天，接着依据 USP 中所规范关于他克莫司原料检验的方法，藉由高效能液相层析仪(High performance liquid chromatography, HPLC-UV；其采用 L1 规格，硅胶粒径为 3 微米，管柱直为 46 公分、长为 15 公分)检测各组别的他克莫司含量，其中，所述高效能液相层析之移动相的流速约为 1.5 毫升/分钟，所述移动相的组成配方如下表 14 所示，而所述移动相于不同时间的组成比例则如下表 15 所示。T34 至 T43 以及比较例 1 之他克莫司含量测定结果则列于下表 16 中。

表 14、高效能液相层析之移动相的配方

溶液 A	溶液 B	溶液 C	溶液 D
浓度为 6mM 的磷酸	乙腈和第三甲基丁基醚以体积比为 81:19 混合之溶液	溶液 A 和溶液 B 以体积比为 4:1 混合之溶液	溶液 A 和溶液 B 以体积比为 1:4 混合之溶液

表 15、高效能液相层析之移动相于不同时间的组成比例

时间(分钟)	移动相之组成比例(%)	
	溶液 C	溶液 D
0	72	28
30	72	28
53	15	85
54	72	28
60	72	28

表 16、T34 至 T43 及比较 1 之他克莫司测定结果

组别	他克莫司含量(%)
T34	95.4
T35	102.6
T36	98.1
T37	102.3
T38	104.9
T39	103.2
T40	103.7
T41	87.2
T42	96.1
T43	86.4
比较例 1	71.8

由上表 16 的结果可见，进行安定性试验后，T34 至 T43 之滴眼油剂型医药组合物中的他克莫司含量仍皆高于 85%，其中，T34 至 T40 以及 T42 中的他克莫司含量更皆高于 95%，反观比较例 1 之市售含他克莫司滴眼液，在经

过安定性试验后，其所含的他克莫司含量仅有 71.8%而明显低于本申请之医药组合物的结果。由此可知，本申请之含他克莫司的滴眼油剂型医药组合物确实具有更佳的安定性。

综合上述，本申请提供一种滴眼油，是一种新剂型的眼用药物组合物，与现有技术相较，其具有下列优点： 1. 不会像眼药水破坏泪膜的稳定性，长期使用安全性高。2. 与眼药膏相比，本申请眼用组合物盛装于一般眼药水瓶中，方便使用，低眼部刺激性、且使用后不会视力模糊。3. 可以有效防止泪膜的水份散失，治疗、预防或改善干眼症，可以满足泪液蒸发过度型（缺油型干眼症）患者的治疗需求。4. 可以添加难溶于水之活性药物成分，作为眼用药物平台。5. 因为低含水量、低水活性，不需要添加防腐剂，避免防腐剂相关的副作用。6. 由含他克莫司的眼用医药组合物结果可知，本案较市售产品的安定性更佳。

权 利 要 求 书

1、一种滴眼油剂型的医药组合物，该医药组合物包含：一脂质、以及一白软石蜡、液体石蜡，每一公克该眼用医药组合物包含脂质 3~500 毫克、白软石蜡 100~250 毫克、液体石蜡 1~797 毫克。

2、如权利要求 1 所述的医药组合物，其中，该脂质包含中链三酸甘油酯、大豆油、玉米油、橄榄油、芥花油、葵花油、肉苈蔻酸异丙酯(IPM)、羊毛油、花生油、蓖麻油。

3、如权利要求 1 所述的医药组合物，其中，该脂质是中链三酸甘油酯。

4、如权利要求 1 所述的医药组合物，其中，每一公克该医药组合物包含脂质 3~300 毫克、白软石蜡 100~250 毫克、液体石蜡 300~797 毫克。

5、如权利要求 1 所述的医药组合物，其中，每一公克该医药组合物包含脂质 3~300 毫克、白软石蜡 100~240 毫克、液体石蜡 500~797 毫克。

6、如权利要求 1 所述的医药组合物，其中，该滴眼油剂型的医药组合物可加入活性药物成分。

7、如权利要求 6 所述的医药组合物，其中，该活性药物成分包含矿物油、类固醇、四环素、巨环抗生素、前列腺素、碳酸酐酶抑制剂、免疫抑制剂或其他难溶于水之活性药物成分。

8、如权利要求 7 所述的医药组合物，其中，该类固醇包含 Loteprednol Etabonate、Betamethasone、Dexamethasone、Fluorometholone、Prednisolone Acetate 或 Hydrocortisone Acetate。

9、如权利要求 7 所述的医药组合物，其中，该四环素包含 Doxycycline Hyclate、Tetracycline HCl 或 Minocycline HCl。

10、如权利要求 7 所述的医药组合物，其中，该巨环抗生素包含 Erythromycin 或 Azithromycin。

11、如权利要求 7 所述的医药组合物，其中，该前列腺素包含 Latanoprost、Latanoprostene Bunod、Travoprost 或 Bimatoprost。

12、如权利要求 7 所述的医药组合物，其中，该碳酸酐酶抑制剂包含 Brinzolamide。

13、如权利要求 7 所述的医药组合物,其中,该免疫抑制剂包含 Tacrolimus 或 Sirolimus。

14、如权利要求 7 所述的医药组合物,其中,该其他难溶于水之活性药物成分包含 Rebamipide、Omega 3、Nepafenac、Besifloxacin HCl、Selenium Disulfide、Vitamin A 或 Cyclosporin。

15、一种如权利要求 1 所述的医药组合物用于制备治疗、预防或改善干眼症之药物的用途。

16、如权利要求 15 所述的用途,其中,该干眼症是泪液蒸发过度型干眼症。

17、如权利要求 15 所述的用途,其中,该干眼症是由于睑板腺功能障碍引起。