

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申 請 專 利 , 申 請 日 期 : 案 號 : , ☒ 有 ☐ 無 主 張 優 先 權
2000,12,20 60/257,570

有 關 微 生 物 已 寄 存 於 : , 寄 存 日 期 : , 寄 存 號 碼 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

本發明之背景

本發明係針對眼內手術之領域。更明確地說，本發明係針對在白內障手術、玻璃體切除手術與其它眼內手術程序期間眼內組織之注洗。相對於習用眼睛注洗溶液，本發明提供具改良物理特性之眼內注洗溶液。

過去二十年來，在眼內手術之領域已有戲劇性之進展。在手術技術、手術儀器和相關的藥學產品區域的改善導致此技藝之進展。不論該等進展，眼內手術仍然是一種很精細的過程，其容許極小的錯誤機會，而具很大的可能性會對眼內組織以及最終病患之視力兩者的傷害。因此，不斷的需要有改良的眼睛手術技術與儀器以及相關的藥學產品。

本發明係因致力於改良眼內注洗溶液之流體動力學而產生，藉此提供脆弱的眼內組織較大的保護，同時提升眼科醫師以更有效地進行手術程序之能力。

雖然之前已有各種技術用於移除受白內障苦惱之眼睛的自然晶體，然而目前主要的白內障手術係藉由使用已知為“超音波晶體乳化作用”來進行。此程序涉及使用一種具有以超音波頻率震動之尖頭的手術手柄。利用手柄之震動的尖頭來碎裂或“乳化”白內障晶體。此方法必定會在眼睛內產生晶體碎片或粒子，假如角膜內皮細胞沒有受到保護的話，其會對該等細胞產生無法彌補的物理傷害。在超音波晶體乳化作用程序期間，通常係藉由注入黏彈性物質(如透明質酸)於眼睛內，而於角膜內皮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (2)

細胞上形成一保護障蔽來保護角膜的內皮細胞。然而，即使在黏彈性物質的存在下，晶體粒子仍然在眼睛中移動。特別是在當超音波晶體乳化作用於晶體後，插入人工晶體之前，黏彈性物質被結合的注洗/抽吸手柄移除的時候。

由於持續的注洗與抽吸，在前房中通常存在有許多紊流，於其中沒被吸走的晶體碎片在四周移動。此外，由超音波晶體乳化手柄產生的超音波震動會將晶體碎片從尖頭向外推開，藉此很難透過手柄之尖頭中的抽吸線來抽吸碎片。該等晶體碎片的移動會對周邊組織產生傷害。

除了晶體碎片之外，眼內流體的紊流或在眼內流體中由超音波晶體乳化手柄所產生之泡泡會產生直接的傷害。已顯示在短如 20 秒之時間內，於眼內手術期間產生的氣泡會對角膜內皮細胞產生嚴重的傷害。流體之紊流亦會引起組織碎片衝擊脆弱的角膜內皮細胞或其它眼內組織，因此對該組織產生機械性外傷。

有關此等問題之進一步背景資料，請參考下列的文章：kim 等人，“超音波晶體乳化作用期間，氣泡對角膜內皮細胞之傷害”，Archives of Ophthalmology，volumn 115，pages 81-88，1997；Beesley 等人，“延長超音波晶體乳化作用時間對角膜內皮細胞之影響”，Annals of Ophthalmology，volumn 15，no. 6，pages 216-219，1986；Kondoh 等人，“超音波震動期間所形成之氣泡之體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)

積的定量測定”，Folia Ophthalmologica Japan, volumn 45, no. 7, pages 718-720, 1994 以及 Kim 等人，Investigative Ophthalmology & Visual Science, volumn 37, no. 3, S84, 1996。

眼內注洗溶液之流體動力學於玻璃體切除程序以及眼內手術程序之各種其它類型期間亦係重要的。眼內流體中之紊流亦可能起因於在此程序中所用之玻璃體切除手柄的往復移動、注洗/抽吸手柄之交替真空與注洗模式以及其它手術手柄與裝置之移動。排除或減少此紊流有助於保護位於眼睛後面部分之視網膜與其它組織，以及位於眼睛前面部分諸如角膜內皮細胞之組織。

基於該等可能的併發症，需要有具下列改良物理特性之眼內注洗溶液：(1)降低眼睛之前與後房內之紊流的可能性，(2)幫助遏阻眼睛內組織碎片與其它組織碎片的移動，(3)藉由使外科醫師更易於以手術手柄之尖頭追蹤碎片，來促進晶體碎片與其它組織碎片的移除。本發明即為符合此需要。明確地說，本發明係針對於提供一種注洗溶液，其於超音波晶體乳化作用、玻璃體切除與其它眼內手術程序期間，對組織碎片、氣泡與其它粒子之移動提供較好的控制。此粒子之控制根本上與於上所討論，以一層黏彈性物質作為緩衝作用來保護角膜內皮細胞之應用不同。本發明之注洗溶被設計成可提供一種除獲自黏彈性劑外之保護作用。

本發明之簡要說明

五、發明說明 (4)

本發明針對於提供可幫助預防對眼內組織產生傷害之危險，同時促進手術程序之效率的眼內注洗溶液。本發明之注洗溶液係低黏度溶液，其在超音波晶體乳化手柄與其它眼內手術裝置之存在下展現較小的紊流。該等溶液亦限制眼睛內氣泡與組織碎片的移動，且一般會減輕超音波手柄、液裂手柄、注洗/抽吸手柄、微剪器、玻璃體切除微剪器與其它手術裝置對眼內組織的衝擊。眼睛內晶體碎片之移動的限制保護了眼睛組織，且藉由使眼科醫師能更易於找出並移除晶體碎片而促進較有效的手術程序。

本發明之眼內注洗溶液具有大於水樣液之黏度，但較佳具有與水樣液相似之表面張力。現存之注洗溶液一般具有與水樣液相似之黏度，但具高於水樣液之表面張力。

本發明已發現，稍微的增加眼內注洗溶液的黏度，會大幅的改良該溶液藉由限制組織碎片的移動且通常藉由降低眼內流體的紊流，而使該碎片易於被追蹤以及透過抽吸來移除以保護眼內組織之能力。在當該視網膜被部分的分離之情況下，視網膜組織之脈動性移動的降低係特別重要的。

本發明注洗溶液之全部的性能可進一步藉由包含一種會降低表面張力至與水樣液相等位準之劑，藉此使該溶液更具生理性而得到提升，。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)

圖式簡要說明

第 1 圖係顯示黏度對流速之影響的圖表；而第 2 圖係顯示 HPMC 濃度與累積速度間之關係的圖表。

本發明之詳細說明

本發明之注洗溶液包含一種平衡電解溶液與一數量足以提升該電解溶液之黏度的生物可相容黏度調節劑。

用於本發明之電解溶液主要係一平衡鹽溶液，諸如由 Alcon Laboratories, Inc. 所製造之 BSS™ (平衡鹽溶液) 無菌注洗溶液或亦由 Alcon Laboratories, Inc. 所製造之 BSS PLUS® (平衡鹽溶液) 無菌注洗溶液。然而，本發明不限於在此所述之相關平衡鹽溶液類型或可用作為本發明之溶液的組成部分之其它電解質/營養溶液。

用於調節電解溶液之黏度之劑包含一或多種可與眼內組織相容之化合物，諸如：軟骨素硫酸酯、透明質酸鈉鹽或其它蛋白多糖；諸如羥丙基甲基纖維素 (HPMC)、羧甲基纖維素 (CMC) 和羥乙基纖維素 (HEC) 之纖維素衍生物；膠原和經改質的膠原；諸如瓜爾豆膠、槐樹豆膠和刺雲實膠之半乳甘露聚糖以及多醣，其衍生自上述天然膠以及含有以甘露糖和/或半乳糖部分作為主要結構組份之似天然的或合成的膠 (如羥丙基瓜爾膠)；黃原膠；結冷膠 (gellan)；藻蛋白酸鹽；殼聚糖；聚乙醇醇；羧乙烯聚合物 (如，卡波蒙 (carbomer)，諸如得自於 B.F. Goodrich 之 Carbopol™ 商標聚合物)；以及各種其它黏

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

度或黏彈性體的物質，該等包括但不限於揭示於美國專利第 5,409,904 號(Hecht 等人)中者，其全部內容在此併入本發明說明書以為參考。

下列專利公開案可被引述用以更詳述有關於上所列之黏度增進劑：美國專利第 4,861,760 號(結冷膠)；美國專利第 4,255,415 號和 WIPO 公開案第 WO 94/10976 號(聚乙烯醇)；美國專利第 4,271,143 號(羧乙烯聚合物)；WIPO 公開案第 WO 99/51273 號(黃原膠)；和 WIPO 公開案第 WO 99/06023 號(半乳甘露聚糖)。於上所列之參考案中有關上述之各別黏度增進劑的結構、化性和物性之全部內容均在此併入本發明說明書以為參考。

如上所述之黏度增進劑可以足夠使本發明之注洗溶液具有提升的黏度的數量來使用。在此所使用之句子“提升的黏度”意指黏度大於水樣液與習用注洗溶液的黏度，該兩者之黏度一般約 1 厘泊(cps)。本發明之注洗溶液主要具有黏度從大於 1cps 至約 15cps，較佳為從約 2 至 7cps。

所用之黏度調節劑之量隨著所欲之黏度增進的程度以及特定之劑或選擇的劑而改變。然而，對於諸如 HPMC 之聚合物而言，於本發明之注洗溶液中之黏度調節劑的濃度主要範圍從約 0.1 至約 1.0 重量/體積百分比(w/v%)。

應注意，於下列間必須達到一個平衡：(a)提升該溶液之黏度，以及(b)維持於眼內手術程序期間，所用之注

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

洗/抽吸系統可接受之溶液黏度。所附圖式第 1 圖係一圖表，其顯示不同黏度之注洗溶液通過得自 Alcon Laboratories, Inc. 之 Series 20000 Legacy™(STTL) 手術操作系統中之正規注洗液/抽吸尖頭之流速。在該等資料產生期間，於 STTL 系統上之所有設定值係起始儀器設定值。第 1 圖清楚地顯示增加黏度在注洗溶液之流速上的影響，其通常在重力下流動。

手術期間，抽吸之進行係藉由透過手術手柄尖頭來施予真空。通常，該系統之最大的真空或抽吸能力係使注洗速率高於抽吸速度以維持正流者。因此，注洗溶液之黏度的增加量應是使流速保持大於最大抽吸速率者。所附圖式第 2 圖例示此特點。

增加黏度調節劑之濃度會增加該溶液之黏度，如此，減少在同樣的瓶高度下，將流體以正常重力饋入眼睛中之注洗流速。當淨注洗速率下降時，在 STTL 上不依賴蠕動性汞控制之有效抽吸速率增加了。因此，累積速率從正變成負值。欲預防組織乾涸，需要抽吸之最小注洗速率為 1 毫升/分鐘。該等競爭的因子必須達到平衡。在 HPMC 之情況下，已經測定出 0.27w/v% 之 HPMC 濃度提供所欲之黏度增進位準，而不會阻礙正常的注洗與抽吸功能。需注意到，此理想之濃度係以使用 HPMC(E4M) 連同 STTL 手術操作系統以及標準的超音波晶體乳化尖頭來決定。該理想的濃度會隨著手術操作系統與所用之超音波乳化尖頭而稍作改變。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9)

司)、聚羥氧 40 氫化之蓖麻油(HCO-40)、Solutol™ HS15'(BASF 公司)、聚山梨酸酯 80、水溶性維生素 E (TPGS) 以及其它眼科可接受之表面活性劑。

下列實例用以進一步例示本發明之各種特徵。

實例 1

成份	數量 (w/v%)	功能
HPMC(E4M)	0.1 至 0.3	黏度與表面 張力改質劑
氯化鈉	0.744	張度劑
氯化鉀	0.0395	基本離子
二元磷酸鈉(無水)	0.0433	緩衝劑
重碳酸鈉	0.219%+20%xs	生理緩衝劑
鹽酸	調整 pH	pH 調整劑
氫氧化鈉	調整 pH	pH 調整劑
注射水	100%	載劑

上述之配方可以下列方法製備：首先，將注射水加熱至將近沸騰或至沸騰。之後慢慢地添加 HPMC 至該水中且持續地攪拌至其完全消散於該水中。之後持續地攪拌，使該混合物慢慢冷卻。一旦至室溫下，該混合物應該會開始澄清。之後將該混合物儲存於適當容器中隔一夜，俾完全水合該 HPMC。接著，將剩餘的成份加入該 HPMC 溶液，若需要將該溶液調至最終體積時，則額外加入注射水，且將最終之溶液過濾、包裝於瓶中並高壓滅菌。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12

相反地，在該注洗溶液之泡泡的形成、流速或目視流體動力學方面，單獨只有平衡鹽溶液與含克列莫第之平衡鹽溶液之間沒有顯示出差異。

上述之結果證實了，添加少量的黏度增進劑會減低眼內流體在手術程序期間所產生的紊流、減緩泡泡與晶體碎片的移動，以及通常會使該程序更有效。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱：具有改良流動特性的眼內注洗溶液）

本發明說明改良的眼內注洗溶液。該溶液具提升的黏度，其藉由降低該溶液的紊流以及減緩組織碎片與氣泡的移動，來降低在眼內手術程序期間對眼內組織的傷害。該溶液較佳亦具有更接近水漾液之表面張力之改良表面張力。

英文發明摘要（發明之名稱：

INTRAOCULAR IRRIGATING SOLUTION
HAVING IMPROVED FLOW CHARACTERISTICS

Improved intraocular irrigating solutions are described. The solutions have enhanced viscosities that reduce the risk of damage to intraocular tissues during intraocular surgical procedures by reducing the turbulence of the solutions and dampening the movement of tissue fragments and air bubbles. The solutions preferably also have modified surface tensions that more closely resemble the surface tension of the aqueous humor.

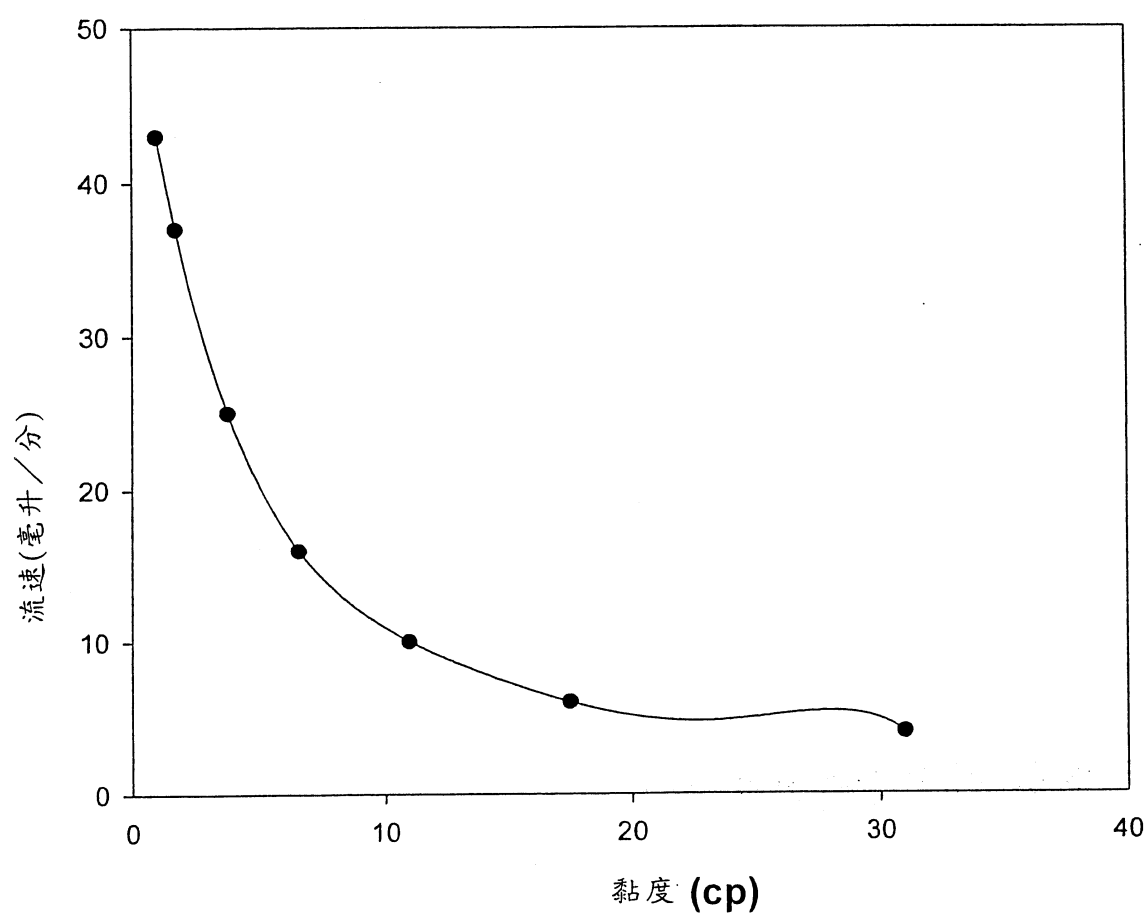
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

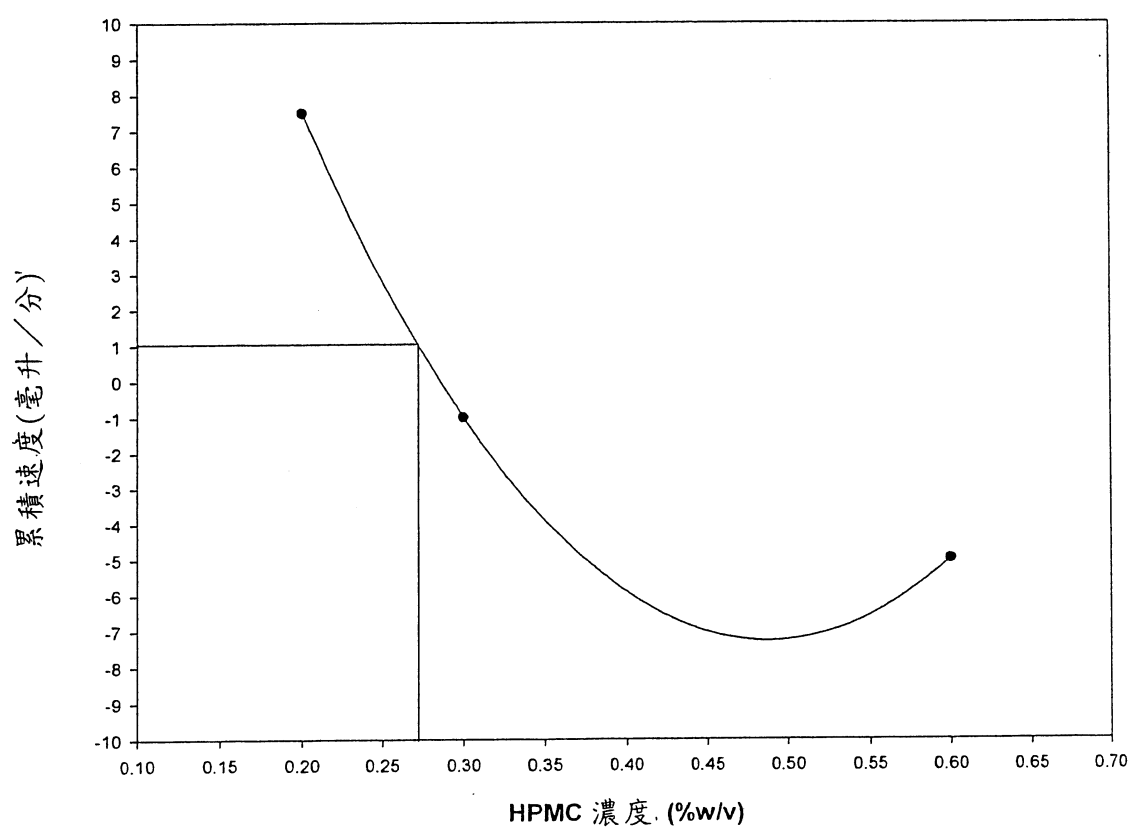
公告本



第 1 圖

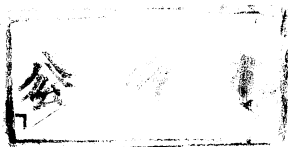
HPMC 濃度對抽速度

累積速度



第 2 圖

申請日期	90.12.19
案 號	90131545
類 別	A61K9/00、A61P4/00



I290050
修正
補充
91年5月24日

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		
一、發明名稱	中 文	具有改良流動特性的眼內注洗溶液
	英 文	INTRAOCCULAR IRRIGATING SOLUTION HAVING IMPROVED FLOW CHARACTERISTICS
二、發明人	姓 名	(1)曼達V. 斯罕 (2)米克海·鮑克尼 (3)威廉H. 蓋納 (4)凱瑞L. 馬克渥特 (5)伍戴伊·多熙
	國 籍	(1)印度 (2)俄羅斯 (3)(4)(5)美國
三、申請人	住、居所	(1)美國德州亞靈頓·派瑞特頂圓環7805號 (2)美國加州拉古納尼古爾·蒙特維戴道24922號 (3)美國加州南湖·石南巷1615號 (4)美國德州曼斯費德·橡木蔭804號 (5)美國德州福特渥斯·蘋果樹路4604號
	姓 名 (名稱)	瑞士商·艾爾康股份有限公司
三、申請人	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士胡南堡·保時 69 號·郵政信箱 62 號
三、申請人	代 表 人	(1)馬汀·史高尼德爾
	姓 名	(2)史帝芬·巴斯勒

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

較佳的黏度調節劑係羥丙基甲基纖維素(HPMC)。本發明之發明人已發現，相對於單獨使用平衡鹽溶液，添加 HPMC 至一習知平衡鹽溶液會顯著的減少眼內手術期間之紊流。HPMC 之較佳濃度係約 0.2 至 0.3w/v%，但此範圍會隨所用之特定眼科手術系統與該系統之儀器設定而稍微改變。包含此 HPMC 濃度之注洗溶液具有約 4 至 6cps 之黏度。最佳之黏度調節劑係呈 0.22 至 0.27w/v% 濃度之 HPMC(E4M)。

如此所示，本發明之注洗溶液較佳亦包含一種可改質該溶液，使其具有與水漾液相似之表面張力之劑。水漾液之表面張力將近 50 達因/公分(dynes/cm)。因此，本發明之注洗溶液較佳具有 40 至 60 dynes/cm 範圍或略小之表面張力。

需注意，黏度可藉由適當而不會影響表面張力之劑而增加，且表面張力可因包括不受黏度支配之適當的表面活性劑而被減低至水漾/玻璃體液之位準。因此，注洗溶液之該二種物理特性彼此不受影響。然而，於一些情況下，黏性調節劑亦可作為表面張力減低劑。有關本發明之具體例，事實上，其中 HPMC 被用作為黏度調節劑以及表面張力減低劑。

於其它情況下，為達降低溶液之表面張力之目的，可能需要添加一分離的劑至該注洗溶液中。用於此目的之可能的劑包括：聚羥氧(Polyoxyl)35 蓖麻油(Cremophore™ EL 以及 Cremophore™ EL-P，得自 BASF 公

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

實例 2

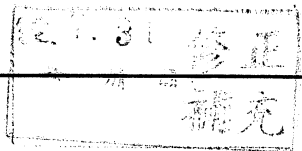
成份	數量 (w/v%)	功能
HPMC(E4M)	0.1 至 0.3	黏度與表面 張力改質劑
氯化鈉	0.64	張度劑
氯化鉀	0.075	基本離子
氯化鈣(二水合物)	0.048	基本離子
氯化鎂(六水合物)	0.03	基本離子
醋酸鈉(三水合物)	0.039	緩衝劑
檸檬酸鈉	0.17	緩衝劑
鹽酸	調整 pH	pH 調整劑
氫氧化鈉	調整 pH	pH 調整劑
注射水	100%	載劑

上述之配方可利用於上實例 1 中所述之方法來製備。

實例 3

製備且測試三種溶液，以評估本發明之溶液對相關溶液之物理特性。該測試溶液與該溶液之各別物理特性如下：

溶液	滲透性 (mOsm/kg)	黏度(cps)	表面張力 (dynes/cm)
BSS*	304, 305	1.02, 1.06	70, 73
BSS+0.05% 克列莫弗 (cremophor)	305, 305	0.99, 1.01	43, 43
BSS+0.3%HPMC (E4M 級)	320, 322	6.9, 7.0	48, 49



五、發明說明 (11)

* 於上所有用之術語“BSS”意指由 Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas 所製得之 BSS™ (平衡鹽溶液)無菌注洗溶液。

如上所示，添加 0.3% HPMC 至 BSS 溶液會增加黏度從約 1cps 至 7cps，以及減低表面張力從約 71.5 達因/公分至約 48.5 達因/公分。因此，增加此數量之 HPMC 會增加該平衡溶液的黏度以及降低其表面張力，此與本發明之基本原理一致。相反的，添加 0.05%克列莫第 (cremophor)至該平衡溶液不會影響該平衡溶液之黏度，但會降低其表面張力從約 71.5 達因/公分至 43 達因/公分。

將上述之溶液於模擬的眼內手術模型中測試，以決定在眼內手術期間，添加克列莫第與 HPMC 於該平衡鹽溶液中，對該溶液產生紊流之性能上是否會有影響。已測定出，添加克列莫第至該平衡鹽溶液雖然在降低該溶液之表面張力上有影響，但是在該平衡鹽溶液之性能上的影響即使有，亦很小。然而，含有 HPMC 之溶液顯示出比單獨只有平衡鹽溶液時產生較少的紊流。此紊流之判定係以氣泡的移動以及晶體碎片之移動為基礎。

單獨只有平衡鹽溶液時，觀察到晶體碎片的旋轉與迴轉係藉由於該溶液中包含 HPMC 而顯著地減少。在模擬眼內手術程序中，晶體粒子之移動的減緩有利於較容易地將粒子從眼睛中移除。此減緩作用利於較有效的手術程序且降低手術所需之時間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

六、申請專利範圍

第90131545號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：93年11月

1. 一種於眼內手術程序期間用來注洗眼部組織之眼用藥學組成物，其包含一平衡鹽溶液以及一數量足以使該組成物具有介於2cps至7cps之黏度的黏度調節劑，該組成物具有一表面張力係40至60達因/公分。
2. 如申請專利範圍第1項之眼用藥學組成物，其中該黏度調節劑係擇自於由下列所構成之群組：蛋白多糖、纖維素衍生物、膠原或經改質的膠原、半乳甘露聚糖、黃原膠、結冷膠(gellan)、藻蛋白酸鹽、殼聚糖、聚乙烯醇以及羧乙烯聚合物。
3. 如申請專利範圍第2項之眼用藥學組成物，其中該黏度調節劑包含一纖維素衍生物。
4. 如申請專利範圍第3項之眼用藥學組成物，其中該黏度調節劑包含羥丙基甲基纖維素。
5. 如申請專利範圍第4項之眼用藥學組成物，其中該組成物中羥丙基甲基纖維素的濃度係0.1至1.0 w/v %。
6. 如申請專利範圍第5項之眼用藥學組成物，其中該組成物中羥丙基甲基纖維素的濃度係0.1至0.3 w/v %。
7. 如申請專利範圍第6項之眼用藥學組成物，其中該組成物中羥丙基甲基纖維素的濃度係0.2至0.3 w/v %。
8. 如申請專利範圍第4項之眼用藥學組成物，其中該羥丙基甲基纖維素係HPMC (E4M)。
9. 如申請專利範圍第8項之眼用藥學組成物，其中該組成

六、申請專利範圍

物中 HPMC (E4M) 的濃度係 0.1 至 0.3 w/v %。

10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之眼用藥學組成物，其中該平衡鹽溶液係一電解質/營養溶液。
11. 一種使用一黏度調節劑來製造一於眼科手術程序期間用來注洗眼內組織之注洗溶液的用途，該黏度調節劑的數量係足以使該組成物具有介於 2cps 至 7cps 之黏度，藉此於該手術程序期間該溶液的紊流被減低。
12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該黏度調節劑係選自於由下列所構成之群組：蛋白多糖、纖維素衍生物、膠原或經改質的膠原、半乳甘露聚糖、黃原膠、結冷膠(gellan)、藻蛋白酸鹽、殼聚糖、聚乙烯醇以及羧乙烯聚合物。
13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該黏度調節劑包含一纖維素衍生物。
14. 如申請專利範圍第 13 項之用途，其中該黏度調節劑包含羥丙基甲基纖維素。
15. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該組成物中羥丙基甲基纖維素的濃度係 0.1 至 1.0 w/v %。
16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該組成物中羥丙基甲基纖維素的濃度係 0.1 至 0.3 w/v %。
17. 如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該組成物中羥丙基甲基纖維素的濃度係 0.2 至 0.3 w/v %。
18. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該羥丙基甲基纖維素係 HPMC (E4M)。

六、申請專利範圍

19. 如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該組成物中
HPMC (E4M)的濃度係 0.1 至 0.3 w/v %。
20. 如申請專利範圍第 11 至 19 項中任一項之用途，其中該
注洗溶液具有一表面張力係 40 至 60 達因/公分。
21. 如申請專利範圍第 11 至 19 項中任一項之用途，其中該
平衡鹽溶液係一電解質/營養溶液。