

修正
年 月 日
89. 1. 1 補充

公告本

389694

申請日期	84. 12. 27
案 號	84113923
類 別	A61K 31/00

A4
C4

389694

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		
一、發明 名稱	中 文	含 O - 羧烷基聚甲殼醣之組成物以及其在眼科之使用方法
	英 文	COMPOSITIONS INCLUDING O-CARBOXYALKYL CHITOSAN AND METHODS OF USE IN OPHTHALMICS
二、發明 創作人	姓 名	1. 肯尼 W. 里德 2. 顏曉風
	國 籍	美 國
三、申請人	住、居所	1. 美國 30243 喬治亞州, 勞倫斯維爾, 菲法克斯路 1241 號 2. 美國 30319 喬治亞州, 亞特蘭大, 北德魯伊丘路 1295 號
	姓 名 (名稱)	諾華公司
	國 籍	瑞 士
	住、居所 (事務所)	瑞士 4058 巴賽爾城, 黑森林大道 215 號
	代 表 人 姓 名	1. 威納. 瓦得克 2. 瓦特勞. 佛格勒

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

修正
年 月 日
89. 1. 1 補充

公告本

389694

申請日期	84. 12. 27
案 號	84113923
類 別	A61K 31/00

A4
C4

389694

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含 O - 羧烷基聚甲殼醣之組成物以及其在眼科之使用方法
	英 文	COMPOSITIONS INCLUDING O-CARBOXYALKYL CHITOSAN AND METHODS OF USE IN OPHTHALMICS
二、發明 創作人	姓 名	1. 肯尼 W. 里德 2. 顏曉風
	國 籍	美 國
	住、居所	1. 美國 30243 喬治亞州, 勞倫斯維爾, 菲法克斯路 1241 號 2. 美國 30319 喬治亞州, 亞特蘭大, 北德魯伊丘路 1295 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	諾華公司
	國 籍	瑞 士
	住、居所 (事務所)	瑞士 4058 巴賽爾城, 黑森林大道 215 號
	代 表 人 姓 名	1. 威納. 瓦得克 2. 瓦特勞. 佛格勒

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明背景

1. 發明領域

本發明泛指包括 O - 羧烷基聚甲殼醴的組成物以及其使用方法。更特定的說，本發明關於可用於眼科應用的 O - 羧烷基聚甲殼醴組成物。

2. 相關技藝的敘述

甲殼素，聚（乙醯基 - D - 葡萄糖胺），為在甲殼類動物所發現的天然生成物質。聚甲殼醴為甲殼素的部份脫乙醯化衍生物。更特殊的說，O - 羧烷基聚甲殼醴為一種多糖類，其係由 β (1 $\rightarrow$ 4) 配醴鍵所連接的 N - 乙醯基 - D - 葡萄糖胺單位。聚甲殼醴樣品中的“脫乙醯程度”指的是聚甲殼醴樣品中脫乙醯化和乙醯化單糖類的相對數量。聚甲殼醴的製備被揭示於美國專利第 2,040,880 (1936 年五月十九日公告)。

N, O - 羧烷基聚甲殼醴為聚甲殼醴的衍生物，其係形成於聚甲殼醴的羧烷化作用。N, N - 羧烷基聚甲殼醴的羧烷基位於 D - 葡萄糖胺基的一級胺基上及羥基上。N, O - 羧甲基聚甲殼醴已商品化，可自 NOVACHEM, Halifax, N.S., Canada 購得。N, O - 羧甲基聚甲殼醴的製備被揭示於美國專利第 4,619,995 (1986 年十月二十八日公告, Hayes)。

各種 chitin 和聚甲殼醴已被揭示於習技中，例如 P. Sandford, et al., "Biomedical Application of High

五、發明說明(2)

Purity Chitosan", Ch. 28, Water-Soluble Polymers, 揭示聚甲殼醣的各種性質和應用。

美國專利第 4,365,050(1981年十二月二十一日公告, Ivani), 其揭示眼科濕潤溶液和增粘劑。這些眼科組成物包括胺基多醣, 主要是 N-乙醯基-D-葡萄糖胺和衍生物。美國專利第 4,447,562(1984年五月八日公告, Ivani) 揭示包含胺基多醣的藥學組成物。

歐洲專利申請案第 0426368 A2 (P.Highan, et al.,) 揭示甲殼素的交聯生物可劣解衍生物在防止身體組織之間粘結的應用。較佳的甲殼素衍生物為 N, N-羧甲基聚甲殼醣, 但是也有建議使用 O-羧烷基聚甲殼醣來防止粘結。與 N, O-羧烷基聚甲殼醣相反的是, 聚甲殼醣的 O-羧基衍生物在某些聚甲殼醣單醣基的自由羥基(典型在第 6 位置)上連接有羧烷基。

發明概要

本發明目的之一是提供適合用作眼科配方的賦形劑的組成物, 以改良眼科停留性和眼科生物可利用性。

本發明的另一目的是提供一種增強眼科停留性物質, 其可被調製和/或維持在酸性 pH 而不會造成過度混濁和相分離。

本發明的一具體實施例為一種眼科組成物, 其包括 O-羧烷基聚甲殼醣。在一較佳具體實施例中, 該組成物包括對 pH 化學性敏感的輸送劑, 組成物的 pH 被保持在酸

五、發明說明(3)

性水平以增強輸送劑的安定性。

本發明的另一具體實施例是一種輸送試劑到眼部四周的方法，該方包括提供 pH 約 4 到 6 的含 O - 羧甲基聚甲殼醣眼科組成物，將眼科組成物經由改變 pH 的裝置分配到眼睛四周，藉此在投與眼睛之前改變 pH 到眼睛可接受的 pH。

本發明又一具體實施例是眼科分配器，其包括界定貯存區及具備一出口的容器；眼科組成物，其包括 pH 約 4 到 6 的 O - 羧甲基聚甲殼醣，被保留在貯存區內；改變 pH 的裝置，以提高組成物的 pH，改變 pH 裝置被安置於介於溶液和分配器出口之間的流體通道。在操作上，當投與眼睛組成物時，酸性組成物的 pH 在經由改變 pH 的裝置通過組成物時提高。

圖示簡述

圖 1 為瞳孔縮小百分比對置入 2 % 毛果香鹼溶液之分鐘數，係比較 N，O - 羧甲基聚甲殼醣和羥基丙基甲基纖維素。

圖 2 為瞳孔縮小百分比對置入含羥基丙基甲基纖維的 1 % 毛果香鹼溶液和含 N，O - 羧甲基聚甲殼醣的 0.5 % 毛果香鹼溶液的分鐘數。

圖 3 為瞳孔縮小百分比對置入經過 20 分鐘羧甲基化的聚甲殼醣的 0.5 % 毛果香鹼溶液之分鐘數，係比較經過壓力釜處理及未經壓力釜處理的樣品。

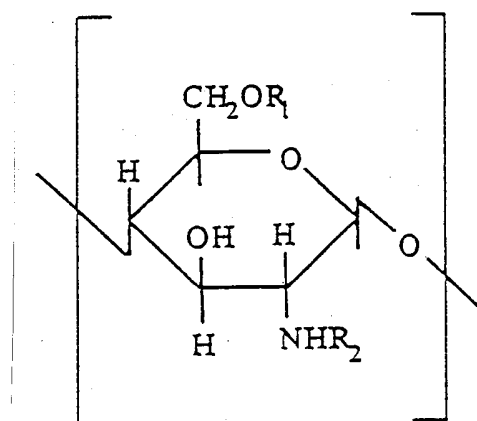
五、發明說明(4)

圖4為瞳孔縮小百分比對置入經過180分鐘羧甲基化的聚甲殼醣的0.5%毛果香鹼溶液之分鐘數，係比較經過壓力釜處理及未經壓力釜處理的樣品。

較佳具體實施例敘述

本發明的一具體實施例為含O-羧烷基聚甲殼醣的組成物，其係為眼科產物。眼科產物包括範圍廣泛的產物，想要與眼睛四周有密切接觸。O-羧烷基聚甲殼醣可作為改良在眼科溶液的眼睛停留率和眼睛生物可利用性。再者，O-羧烷基聚甲殼醣可用於塗覆腸衣劑之輸送裝置，該裝置可對試劑輸送到胃腸道提供某些控制。此處所用“試劑”一詞代表藥物，醫藥，診斷劑，維生素或其它有利於輸送到眼睛四周的試劑。

此處所用的O-羧烷基^聚甲殼醣定義如下：



其中R₁在約0至82%時間為H，在約18至100%時間為羧烷基，其中R₂在50至100%時間為H，在0至50%時間為乙醯基。在第3位置的O有時可被R₁

五、發明說明（ 5 ）

取代，但是所示的種類為最主要者。

眼科組成物和方法

頃發現 O - 羧烷基聚甲殼醣具備某些可有利地用於眼科產物或腸衣塗覆的性質。O - 羧烷基聚甲殼醣所具備的優點之一是關於提高停留和提高生物可利用性特性，另一優點是配方的 pH。首先，頃發現 O - 羧烷基聚甲殼醣提供比 N，O - 羧烷基聚甲殼醣更佳的輸送劑之生物可利用性。因此，O - 羧烷基聚甲殼醣組成物經證實在提高眼科輸送劑之眼料停留率或生物可利用性方面優於 N，O - 羧烷基聚甲殼醣組成物。

O - 羧烷基聚甲殼醣組成物的第二項優點是關於維持和 / 或調配輸送組成物在酸性或中性 pH 的能力。聚甲殼醣被調整到約 7.4 的生理 pH 時（人類淚液 pH）從溶液沈澱。眼科提高停留劑與眼睛接觸時的沈澱會造成視線模糊。與聚甲殼醣相反的是，O 位置有被取代的水溶性羧烷基的 O - 羧烷基聚甲殼醣被發現在淚液 pH 保持可溶性。相似地，N，O - 羧烷基聚甲殼醣也溶於在生理 pH 的眼淚（眼睛）流體。因此，O - 羧烷基聚甲殼醣以及 N，O - 羧烷基聚甲殼醣在投與眼睛時不會沈澱。

然而，N，O - 羧烷基聚甲殼醣不能在遠低於生理 pH（也就是 pH 為 7.4）被調配。在約 6.6 或較低之含 N，O - 羧烷基聚甲殼醣的組成物會產生混濁度和相分離。雖然較佳使用 7.4 的生理 pH 用於眼睛以使患者得

五、發明說明(b)

到最大的舒適，許多活性劑需要較低的 pH 以避免安定性問題（也就是提高使用壽命）。因此，雖然一般接受 pH 約 6 至 8 對眼睛較舒適，安定性問題使得某些商用配方維持 pH 值約低於 3。例如，毛果香鹼配方典型被保持在約 5 的 pH 或更低。

當組成物可以 pH 低於 6.6 的 N，O - 羧烷基聚甲殼醣一起調配時，相分離現象使得消費者在使用之前必須先予攪動。同時，在投與於眼睛之後，消費者會因為混濁現象而馬上有視線模糊情況。再者，混濁眼科組成物在外觀上也不會對消費者有吸引力。

相反地，O - 羧烷基聚甲殼醣可以約 4 或更高的 pH 且不會產生沈澱情況下被調配。因此，較佳情況下，眼科配方的 pH 約為 4 或更高，更佳者約 4.5 或更高。在一較佳具體實施例中，眼科溶液的 pH 約為 4。在另一具體實施例中，眼科溶液的 pH 約為 4 到 6。一較佳的 O - 羧烷基聚甲殼醣為 O - 羧甲基聚甲殼醣。O - 羧甲基聚甲殼醣已商品化，可從 Nova Chem., Ltd., Halifax, N.S., Canada 取得。

O - 羧烷基聚甲殼醣的分子量範圍約 1000 道耳吞到約 5,000,000 道耳吞，視最終產物的用途而定。本發明的組成物的粘度 1 到 200,000 分泊 (25°C)，也視產物的用途而定。

將試劑輸送到眼睛四周的眼科產物的較佳粘度範圍約 50 至 100,000 分泊。供人工淚液使用的一較佳粘度範圍約 50 至

五、發明說明 (7)

500分泊。

本發明的 O - 羧烷基聚甲殼醣眼科組成物特別有利地用於將試劑輸送到眼睛四周，也就是輸送到淚液，眼睛，或者是眼睛四周組織。有很多試劑可依本發明所示被輸送，包括，但不限於，藥學試劑，診斷試劑，維生素，營養劑，潤滑劑和類似物。眼科輸送劑可包括而不限定於 3 H - 胸腺核苷，乙醯基膽素氫化物，乙可羅維 (acyclovir)，腎上腺素，阿美索卡因，胺基己酸，安塔唑啉磷酸鹽 (antazoline phosphate)，花生四烯酸 (arachidonic acid)，阿托品，benoxinate 氫化物，貝塔醇氫化物，布皮卡因 (bupiacaine)，卡巴醇 (carbochol)，卡特醇 (carteolol)，綠黴素，氯四環素氫化物，西馬辛 (chymotrypsin)，克隆啉 (clonidine)，古柯鹼，可那因 (corynanthine)，克莫林鈉 (cromolyn sodium)，環戊酸鹽，脫美卡林溴化物 (demecarium bromide)，戴克馬拉松 (dexamethasone)，二丁啉 (dibutoline)，二氯苯醯胺，二環費那 (diclofenac)，二皮氟林氫化物 (dipivefrin hydrochloride)，艾科蒂酸鹽碘化物 (echodtiophate iodide)，腎上腺素二酒石酸鹽，紅黴素，乙波醇 (ethambotol)，艾蒂因 (etidocaine)，伊卡托品 (eucatropine)，氟化甲基酮，氟化馬拉松，真塔黴素硫酸鹽，格密啉 (gramicidine)，H - 胸腺核苷，何阿托品氫

五、發明說明 (8)

溴化物，玻尿酸，氫化可體松，伊多啉 (idoxuridine)
 ，引多甲辛 (indomethacin)，肌醇三磷酸鹽，
 肌醇磷酸鹽，異氟磷酸鹽，異索畢 (isosorbide)，拉辛
 (lachesine)，立咯布醇 (levobunolol)，立
 咯卡巴因 (levocabastine)，木卡因 (lidocaine)，木因
 (lignocaine)，美卓松 (medrysone)，美吡因
 (mepivacaine)，甲膽素 (methacholine)，甲
 唑醯胺，萘唑啉氫氯化物，奈它青黴素 (natamycin)，新黴
 素硫酸鹽，新蒂胺 (neostigmine)，歐噁辛 (ofloxacin)
 ，氧丁因 (oxybuprocaine)，氧甲唑啉 (oxymetazolin)，
 氧苯 (oxyphenonium)，苯拉胺順丁烯二酸鹽 (pheniramine
 maleate)，苯基接林氫氯化物 (phenyllephrine
 hydrochloride)，磷脂醯伊諾醇磷酸鹽
 (phosphatidylinositol phosphates)，菲索胺
 (physostigmine)，毛果香鹼氫氯化物 (pilocarpine
 hydrochloride)，聚六甲撐雙胍 (polyhexamethylene
 biguanides)，聚米辛B硫酸鹽 (polymyxin B sulfates)，
 prednisolone sodium phosphate，丙拉因氫氯化物
 (proparacaine hydrochloride)，丙氧甲因
 (proxymethacaine)，吡胺順丁烯二酸鹽 (pyrilamine
 maleate)，史波胺溴化氫 (scopolamine hydrobromide)，
 索比尼 (sorbini)，硫乙醯胺 (sulfacetamide)，硫索噁
 唑 (sulfisoxazole)，帝莫醇順丁烯二酸鹽 (timolol

五、發明說明(9)

maleate) 和半水合物，三氟啉，托品醯胺 (tropinamide)，維拉賓 (vidarabine) 和其它眼科上可接受鹽和其混合物。

一組較佳的輸送劑包括那些貯存於 pH 不為酸性的溶液會劣解者，也就是“對 pH 敏感的輸送劑”。因此，一組較佳的眼科輸送劑包括毛果香鹼，腎上腺素，二皮氟林，胍基酞嗪，卡巴醇，眼科可接受鹽，以及其混合物。特佳的輸送劑包括胍基酞嗪和毛果香鹼以及其眼科可接受鹽。

本發明的眼科組成物包括約 0.1 至約 25% 重量的 O-羧烷基聚甲殼醣。更佳者，該眼科產物包括約 1 至約 10% 重量的 O-羧烷基聚甲殼醣。

在一較佳具體實施例中，眼科組成物包括 (a) 約 0.01 至 10% 重量的輸送劑；(b) 約 0.1 至 25% 重量的 O-羧烷基聚甲殼醣；和 (c) 約 99.9 至 75% 重量的眼科載劑。一更佳的眼科組成物包括 (a) 約 0.01 至 2.0% 重量的輸送劑；(b) 約 1 至 6% 重量的 O-羧烷基聚甲殼醣；和 (c) 約 99 至 94% 重量的眼科載劑。

眼科載劑可選自範圍廣泛的為此技人士習知的在眼科可接受的載劑。眼科載劑包括，但不限定於，水，石油，礦物油，矽酮油和天然植物油如橄欖油。

一較佳的具體實施例中，對 O-羧烷基聚甲殼醣 (或

五、發明說明(10)

含 O - 羧烷基聚甲殼醣的組成物) 進行壓力釜。在高溫下進行壓力釜有利於消毒眼科組成物。然而，對眼科組成物而言，壓力釜的一項缺點是提高眼部停留成份會而因劣解，分解或受到其它的損害。提高停留成份受損最終會減少輸送劑在應用在眼睛時的生物可利用性。然而，吾人很驚訝的發現對 O - 羧烷基聚甲殼醣進行壓力釜能夠改良提高眼部停留的特性。此種增長眼部停留的特性在 O - 位置有更高羧烷化程度時更加明顯。進行壓力釜的溫度和時間依特定組成物和應用而定，但以約 100 至 150 °C 的溫度及約 5 至 60 分鐘為有用範圍。因此，一較佳具體實施例中，O - 羧烷基聚甲殼醣或其組成物在高溫下進行壓力釜。

在酸性 pH 製備供貯存的含 O - 羧烷基聚甲殼醣的眼科組成物可在投與溶液到眼睛四周之前即刻被改變其 pH。一般能夠接受 6 至 8 的 pH 不會使病患感到不舒適，也就是 6 至 8 的 pH 是與眼睛可接受的。因此，一較佳具體實施例中提供一種輸送試劑到眼睛四周的方法，該方法包括提供含酸性 pH (較佳約高於 4，更佳約 4 至約小於 6) 的 O - 羧烷基聚甲殼醣的眼科組成物，經由一裝置分配該眼科組成物到眼睛四周以改變其 pH，藉此改變 pH 到眼睛可接受的 pH。

有數種方法可以在與即將與眼睛接觸之前提高眼科溶液的 pH，例如美國專利第 5,056,686 和 5,080,800 (Heyl,

五、發明說明 (\)

et al)揭示眼科分配劑，包括位於溶液和分配劑出口之間的消除載媒 (scavenger media)。在作業上，當消費者使溶液通過載媒並分配溶液到眼睛時，該載媒會除去溶液的一成份。如果為低 pH 溶液，可在分配劑處 (tip) 加入與眼睛接觸時會提高溶液 pH 的載媒。美國專利第 5,056,686 和 5,080,800 一併為本發明的參考資料。

因此，本發明的另一具體實施例為一眼科分配劑，其包括 (a) 界定貯存區及具備一出口的容器的容器；(b) 眼科組成物，其包括 pH 約 4 到 6 的 O - 羧甲基聚甲殼醣，被保留在貯存區內；(c) 改變 pH 的裝置，以提高組成物的 pH，改變 pH 裝置被安置於介於溶液和分配器出口之間的流體通道。

先前揭示者將能使此技人士實施本發明。為了能夠使讀者了解其特定具體實施例和優點，建議參考以下的實例。

實例 1

製備含 2 % 重量毛果香鹼和約 4 % 重量的 N，O - 羧甲基聚甲殼醣的溶液，如以下所示。將約 5 克冰醋酸和約 6 克氯化鈉加入約 900 毫升去離子水中。將約 40 克的 N，O - 羧甲基甲殼醣 (Protan Laboratories, Redmond, VA) 溶於水溶液中，將約 20 克的毛果香鹼 (Sigma Chemical Co.) 加入溶液中，並以 1 N 鹽酸將其 pH 調整到約 5。將最終體積調整到約 1 升。

五、發明說明 (2)

將 30 微升溶液投與兔子眼睛並在不同時測量瞳孔直徑以評估所得到的溶液，並計算所測量瞳孔直徑的瞳孔縮小效應。將毛果香鹼投與眼睛使瞳孔收縮，因此，毛果香鹼輸送溶液的效果可以“瞳孔收縮百分比”表示。此處所用的“瞳孔收縮百分比”係由以下程式加以界定：

$$\text{瞳孔收縮百分比} = D(\text{新}) - D(\text{基礎}) / D(\text{基礎}) \times 100$$

D(基礎)為基礎瞳孔直徑(在與溶液接觸之前)

D(新)為與試驗溶液接觸一段時間後的新瞳孔直徑

瞳孔收縮平均百分比時投與到眼睛之後之時間的函數，如表 1 所示。

實例 I I

評估含 2% 重量毛果香鹼和 4.5 克/毫升羥基丙基甲基纖維素 (HPMC) 的水溶液，該溶液為 SPERSACARPINE 溶液，可從 CIBA Vision, AG (DISPERSA, AG), Hettlingen, Switzerland。

表 1 所示為瞳孔收縮平均百分比為投與到眼睛之時間的函數。圖 1 係圖示表 1 的資料。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

表 1

投與兔眼時間(分)	2%毛果香鹼和 4.5 毫克/毫升 HPMC (SPERSACARPINE) 的瞳孔收縮百分比	2%毛果香鹼於 4% N,0-羧甲基聚甲殼 醣中的瞳孔收縮 百分比
0	0.0	0.0
20	47.0	40.7
30	44.9	36.4
40	41.0	29.1
60	32.4	26.5
120	25.0	14.5
180	10.4	8.7
240	6.0	1.8

五、發明說明 (14)

實例 I 和 I I 和圖 1 說明 4.5 毫克 / 毫升羥基丙基甲基纖維素與 4 % 重量 N, O - 羧甲基聚甲殼醣在瞳孔收縮為時間函數的表現是類似的。然而, H M P C 之表現稍為優於 N, O - 羧甲基聚甲殼醣與毛果香鹼, 如瞳孔收縮與時間長短所示。

實例 I I I

以實例 1 所述程序來試驗含 1 % 重量毛果香鹼和 4.5 毫克 / 毫升的 H P M C。資料記載於表 2 和圖 2。

實例 I V

約 3 克的 180 分鐘之羧甲基化的 O - 羧甲基聚甲殼醣 (Nova Chem., Ltd) 溶於約 80 毫升蒸餾水。以氫氧化鈉調整 p H 至約 12, 添加約 1.6 克甘露醇以調整滲透壓到接近等滲壓。溶液在約 121 °C Yamato SM 32 型壓力釜進行約 15 分鐘。以濃鹽酸調整 p H 至約 5。添加約 0.5 克毛果香鹼氫氯化物到溶液中, 將體積調整到約 100 毫升。

所形成的溶液 (包括約 0.5 % 重量毛果香鹼於 3 % 重量的 180 分鐘 - 羧甲基 O - 羧甲基聚甲殼醣) 如實例 1 所示被評估。資料列於表 2 和圖 2 中。

實例 V

約 1.5 克的 20 分鐘之羧甲基化的 O - 羧甲基聚甲

五、發明說明 (15)

殼醣 (Nova Chem., Ltd) 溶於約 40 毫升蒸餾水。以氫氧化鈉調整 pH 至約 12，添加約 0.9 克甘露醇以調整滲透壓到接近等滲壓。溶液在約 121 °C Yamato SM 32 型壓力釜進行約 15 分鐘。以濃鹽酸調整 pH 至約 5。添加約 0.25 克毛果香鹼氫氯化物到溶液中，將體積調整到約 50 毫升。

所形成的溶液（包括約 0.5 % 重量毛果香鹼於 3 % 重量的 180 分鐘 - 羧甲基 O - 羧甲基聚甲殼醣）如實例 1 所示被評估。資料列於表 2 和圖 2 中。

實例 V I

約 1.5 克的 60 分鐘之羧甲基化的 O - 羧甲基聚甲殼醣 (Nova Chem., Ltd) 溶於約 40 毫升蒸餾水。以氫氧化鈉調整 pH 至約 12，添加約 0.9 克甘露醇以調整滲透壓到接近等滲壓。溶液在約 121 °C Yamato SM 32 型壓力釜進行約 15 分鐘。以濃鹽酸調整 pH 至約 5。添加約 0.25 克毛果香鹼氫氯化物到溶液中，將體積調整到約 50 毫升。

所形成的溶液（包括約 0.5 % 重量毛果香鹼於 3 % 重量的 60 分鐘 - 羧甲基 O - 羧甲基聚甲殼醣）如實例 1 所示被評估。資料列於表 2 和圖 2 中。

五、發明說明 (16)

表 2

從投與到 兔眼的時 間 (分鐘)	瞳孔收縮百分比			
	1%毛果香鹼 與 4.5 毫克 / 毫升 HPMC (SPERSACA- RPINE)	壓力釜		
		0.5%毛果香 鹼於 3%的 20 分鐘 -CM0- CM聚甲殼糖	0.5%毛果香 鹼於 3%的 60 分鐘 -CM0- CM聚甲殼糖	0.5%毛果香鹼 於 3%的 180 分 鐘 -CM0-CM聚 聚甲殼糖
0	0.0	0.0	0.0	0.0
20	32.8			
25		27.7	37.1	45.1
30	27.3			
40	21.8	30.7	34.6	43.8
60	16.3	24.4	32.1	42.9

-18-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

120	8.0	17.2	23.3	33.8
180	3.7	7.6	13.3	33.1
240	0.0	0.0	3.3	26.0

實例 I I I - V I 和圖 2 說明在 O - 羧甲基聚甲殼醣中的較低毛果香鹼濃度 (0 . 5 %) 的效率高於在 4 . 5 毫克 / 毫升羥基丙基甲基纖維素的較高濃度 (1 %) 。因此，O - 羧甲基聚甲殼醣作為眼部藥物輸送載媒的效率高於 H P M C 或 N , O - 羧甲基聚甲殼醣。實例 I V - V I 和圖 2 也說明 O - 羧甲基聚甲殼醣的效率隨著羧甲基化時間而提高。

實例 V I I

具備 1 8 0 分鐘羧甲基化時間約 3 0 克 O - 羧甲基聚甲殼醣 (Nova Chem. Limited, Nova Scotia, Canada) 溶於約 9 0 0 毫升去離子水。約 3 0 克的甘露醇 (一種補強劑) 和約 5 克毛果香鹼被加入溶液中。添加 3 7 % 鹽酸溶液調整 p H 到約 4 . 7 。以去離子水調整最終體積為 1 升。不對 O - 羧甲基聚甲殼醣進行壓力釜處理。資料如表 3 所示。經過壓力釜處理 (實例 I V) 和未經過壓力釜處理 (

五、發明說明(18)

實例 V I I) 的 1 8 0 分鐘羧甲基化輸送溶液的圖示比較如圖 3 所示。

實例 V I I I

如實例 V I I 所示製備 O - 羧甲基聚甲殼醣 / 毛果香鹼之水溶液，唯一不同的是使用 2 0 分鐘羧甲基化聚甲殼醣。資料如表 3 所示。經過壓力釜處理（實例 V）和未經過壓力釜處理（實例 V I I I）的 2 0 分鐘羧甲基化輸送溶液的圖示比較如圖 4 所示。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(9)

表 3

投與兔眼時間 (分鐘)	0.5%毛果香鹼於3% 20分鐘羧甲基化0- 羧甲基化聚甲殼糖 -無壓力釜-	0.5%毛果香鹼於3% 180分鐘羧甲基化0- -羧甲基化聚甲殼糖 -無壓力釜-
0	0.0	0.0
25	27.8	34.5
40	34.0	38.8
60	32.0	31.2
120	23.7	22.2
180	13.4	11.7
240	3.1	4.2

各別比較實例 I V 和 V 以及實例 I I 和 V I I I , 以

五、發明說明 (ㄅ)

及檢視圖 3 和 4，顯示壓力釜改良 O-羧甲基聚甲殼醣的高羧甲基化聚甲殼醣（180 分鐘羧甲基化期間）且降低其低羧甲基化聚甲殼醣效率（20 分鐘羧甲基化期間）。

本發明在參考某些較佳具體實施例已被詳細敘述以使讀者得以不需要進行實驗之下實施本發明。然而，習知此技藝人士當能了解許多成份和參數可被改變或改良到某種程度而不偏離本發明範圍和精神。再者，提供發明名稱，標題或類似者以提高讀者對此文獻之理解力，而不應被視為限制本發明的範圍。據上所述，本發明的智慧財產權只由以下的申請專利範圍以及合理的延伸所限定。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

含 O - 羧烷基聚甲殼醣之組成物以及其在眼科之使用方法

含 O - 羧烷基聚甲殼醣的組成物以及該組成物在眼科配方的應用。O - 羧烷基聚甲殼醣增強眼睛的生物可利用性，特別有用於眼科組成物，必須保持酸性 pH 以供貯存，以約 7.4 生理 pH 應用於眼睛時必須保持澄清。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

錄

英文發明摘要(發明之名稱：)

COMPOSITIONS INCLUDING O-CARBOXYALKYL CHITOSAN AND METHODS OF USE IN OPHTHALMICS

Compositions including O-carboxyalkyl chitosan and use of said compositions in ophthalmic formulations. O-carboxyalkyl chitosan enhances ocular bioavailability and is especially useful in ophthalmic compositions which must be held at an acidic pH for storage, and which must remain clear when applied to the eye at a physiological pH of about 7.4.

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

含 O - 羧烷基聚甲殼醣之組成物以及其在眼科之使用方法

含 O - 羧烷基聚甲殼醣的組成物以及該組成物在眼科配方的應用。O - 羧烷基聚甲殼醣增強眼睛的生物可利用性，特別有用於眼科組成物，必須保持酸性 pH 以供貯存，以約 7.4 生理 pH 應用於眼睛時必須保持澄清。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

錄

英文發明摘要(發明之名稱：)

COMPOSITIONS INCLUDING O-CARBOXYALKYL CHITOSAN AND METHODS OF USE IN OPHTHALMICS

Compositions including O-carboxyalkyl chitosan and use of said compositions in ophthalmic formulations. O-carboxyalkyl chitosan enhances ocular bioavailability and is especially useful in ophthalmic compositions which must be held at an acidic pH for storage, and which must remain clear when applied to the eye at a physiological pH of about 7.4.

六、申請專利範圍

1. 一種眼科用組成物，其包括

(a) 1至6%重量的O-羧甲基聚甲殼醣；

(b) 0.01至2%重量的毛果香鹼及其眼科可接受的鹽類；其中該眼科用組成物的pH高於4；以及

(c) 98.99至94%重量眼科用載劑。

2. 如申請專利範圍第1項的眼科用組成物，其中該O-羧甲基聚甲殼醣在100至150℃溫度的壓力釜處理5至60分鐘。

3. 如申請專利範圍第1項的組成物，其中該酸性pH為4至6。

4. 一種眼科用分配器，其包括

(a) 界定貯存區及具備一出口的容器；

(b) 眼科用組成物，其包括O-羧甲基聚甲殼醣及毛果香鹼或其眼部可接受的鹽類，其於pH4至6被保留在該貯存區內；和

(c) 改變pH的裝置，以提高組成物的pH至一眼科可接受的pH值，該改變pH的裝置被安置於介於溶液和分配器出口之間的流體通道。

5. 如申請專利範圍第4項的眼科用分配器，其中該眼科可接受的pH係為6至8。

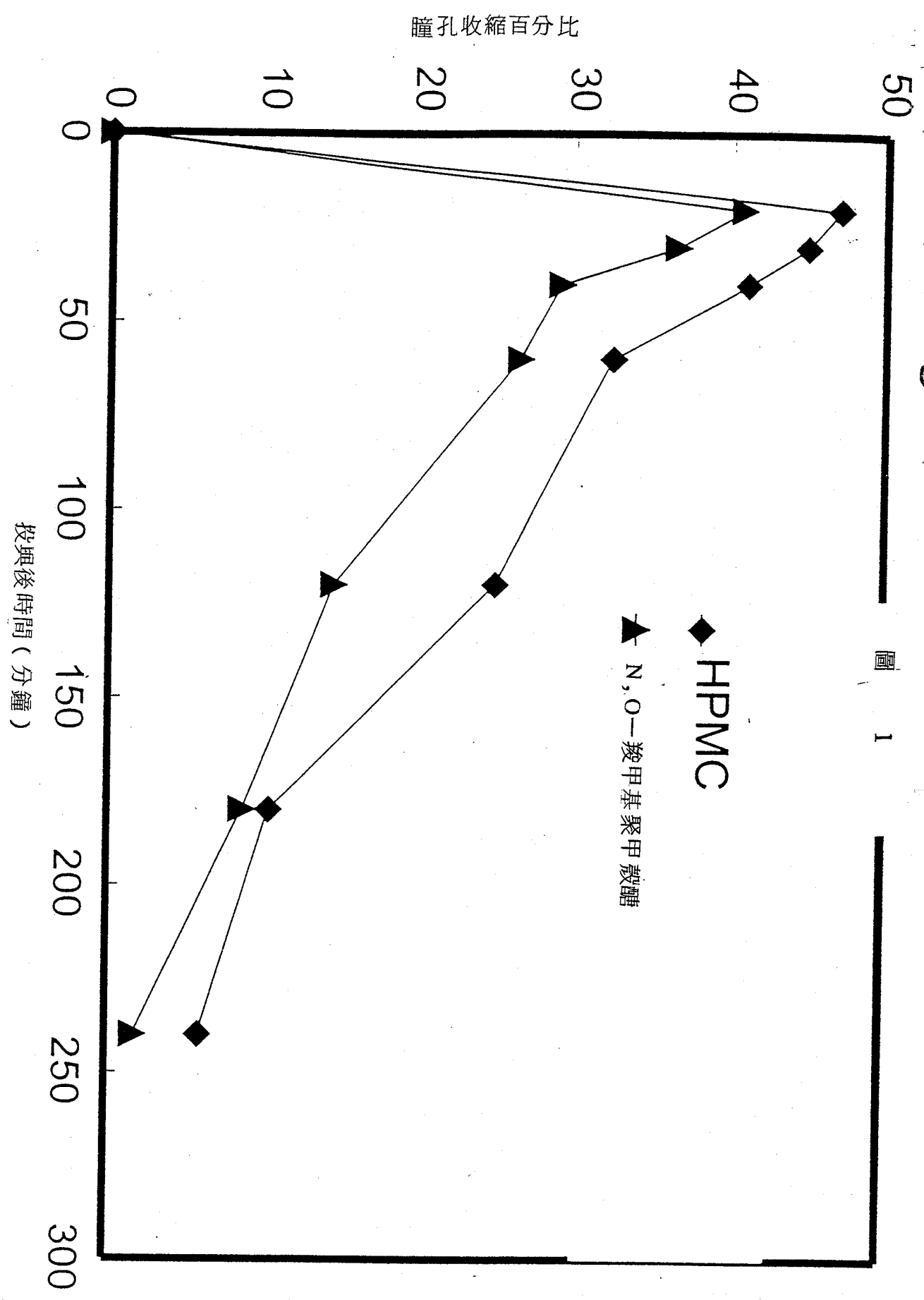
六、申請專利範圍

1. 一種眼科用組成物，其包括
 - (a) 1 至 6 % 重量的 O - 羧甲基聚甲殼醣；
 - (b) 0.01 至 2 % 重量的毛果香鹼及其眼科可接受的鹽類；其中該眼科用組成物的 pH 高於 4；以及
 - (c) 98.99 至 94 % 重量眼科用載劑。
2. 如申請專利範圍第 1 項的眼科用組成物，其中該 O - 羧甲基聚甲殼醣在 100 至 150 °C 溫度的壓力釜處理 5 至 60 分鐘。
3. 如申請專利範圍第 1 項的組成物，其中該酸性 pH 為 4 至 6。
4. 一種眼科用分配器，其包括
 - (a) 界定貯存區及具備一出口的容器；
 - (b) 眼科用組成物，其包括 O - 羧甲基聚甲殼醣及毛果香鹼或其眼部可接受的鹽類，其於 pH 4 至 6 被保留在該貯存區內；和
 - (c) 改變 pH 的裝置，以提高組成物的 pH 至一眼科可接受的 pH 值，該改變 pH 的裝置被安置於介於溶液和分配器出口之間的流體通道。
5. 如申請專利範圍第 4 項的眼科用分配器，其中該眼科可接受的 pH 係為 6 至 8。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

389694



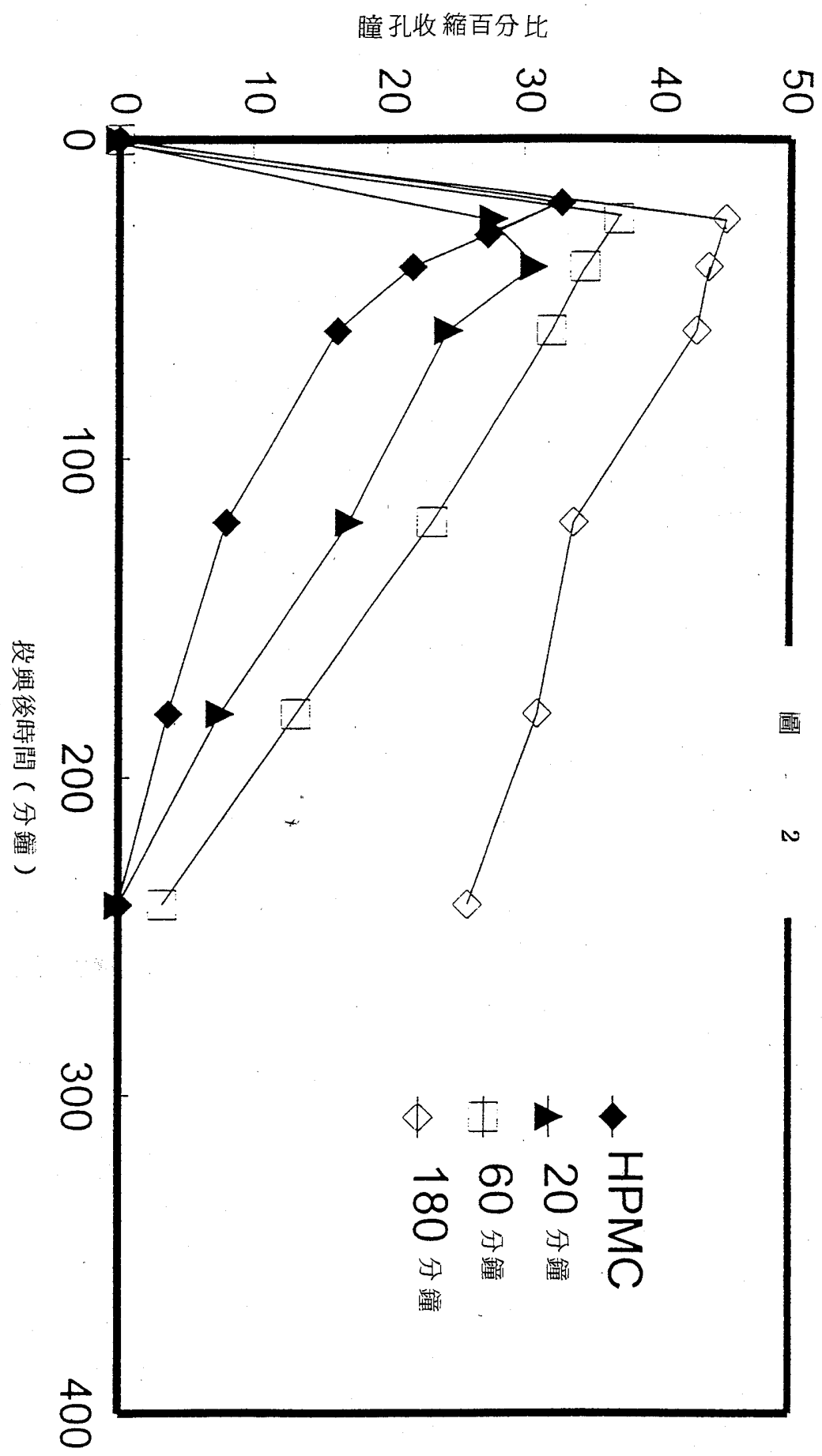


圖 2

