



(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 I828552 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21) 申請案號：112107385

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(51) Int. Cl. : A61K41/00 (2020.01)

A61K33/40 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

G02C7/04 (2006.01)

(71) 申請人：國立成功大學 (中華民國) NATIONAL CHENG KUNG UNIVERSITY (TW)

臺南市東區大學路 1 號

(72) 發明人：王德華 WONG, TAK-WAH (TW) ; 洪嘉鴻 HUNG, JIA-HORUNG (TW)

(74) 代理人：李世章；秦建譜

(56) 參考文獻：

期刊 Jia-Horong Hung et al Recent Advances in Photodynamic Therapy
against Fungal Keratitis Pharmaceutics 13(12):2011 2021 pages 1-21

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：6 共 37 頁

(54) 名稱

光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品

(57) 摘要

本發明是有關於一種光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品。此隱形眼鏡鏡片緩慢釋放光敏性溶液，其中光敏性溶液包含如孟加拉玫瑰紅之光敏劑及過氧化氫。在隱形眼鏡鏡片配戴並長時間暴露於環境中的日光或人工照明後，光敏劑活化。活化後，光敏劑將產生活性含氧物及/或單態氧，以抑制真菌的生長，從而改善真菌性角膜炎，但不使患者體驗疼痛或不適。其次，因為光敏性溶液的成分中排除任何抗真菌藥物，本發明之光動力抑菌的隱形眼鏡不僅可改善抗藥性菌株導致的真菌性角膜炎，還可避免病原菌產生抗藥性。

The present invention is of using contact lenses for the photodynamic inactivation of germs and its application on other similar products. The contact lenses are to slowly release a photoactive solution, in which the photoactive solution contains photosensitizer such as rose bengal and hydrogen peroxide. The photosensitizer would be activated during the wearing of these contact lenses, and exposure to daylight or other artificial lights in the environment for a long period. After activation, the photosensitizer will produce reactive oxygen species and/or singlet oxygen to inhibit the growth of fungus, thereby improving fungal keratitis without having the patient experiencing pain or discomfort. Moreover, since the photoactive solution exclude any antifungal agent, the contact lenses for photodynamic inactivation of germs of the present invention can not only improve drug-resistant fungal keratitis, but also prevent the germs to develop antimicrobial resistance.

指定代表圖：

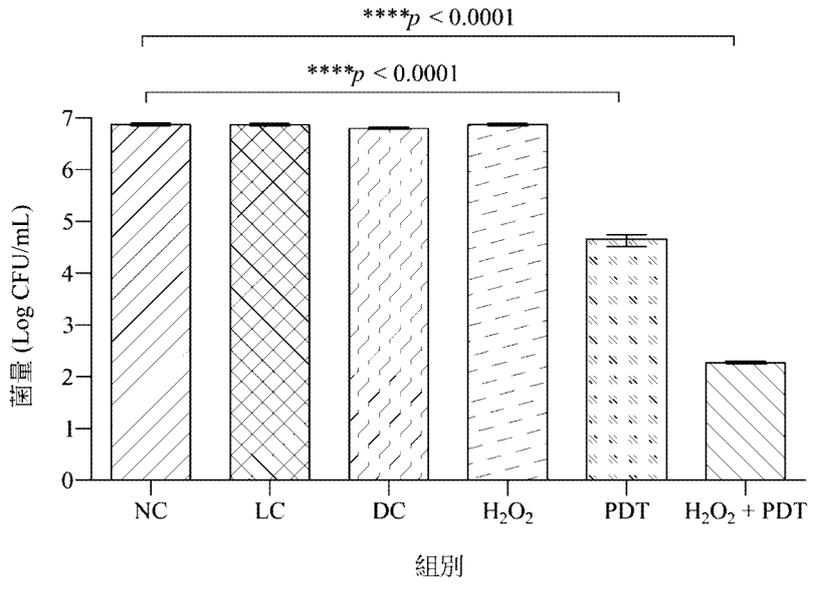


圖 6



I828552

【發明摘要】

【中文發明名稱】光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品

【英文發明名稱】CONTACT LENS FOR PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF GERMS AND PRODUCT OF THE SAME

【中文】

本發明是有關於一種光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品。此隱形眼鏡鏡片緩慢釋放光敏性溶液，其中光敏性溶液包含如孟加拉玫瑰紅之光敏劑及過氧化氫。在隱形眼鏡鏡片配戴並長時間暴露於環境中的日光或人工照明後，光敏劑活化。活化後，光敏劑將產生活性含氧物及/或單態氧，以抑制真菌的生長，從而改善真菌性角膜炎，但不使患者體驗疼痛或不適。其次，因為光敏性溶液的成分中排除任何抗真菌藥物，本發明之光動力抑菌的隱形眼鏡不僅可改善抗藥性菌株導致的真菌性角膜炎，還可避免病原菌產生抗藥性。

【英文】

The present invention is of using contact lenses for the photodynamic inactivation of germs and its application on other similar products. The contact lenses are to slowly release a photoactive solution, in which the photoactive solution contains photosensitizer such as rose bengal and hydrogen peroxide. The photosensitizer would be activated during the wearing of these contact lenses, and exposure to daylight or

other artificial lights in the environment for a long period. After activation, the photosensitizer will produce reactive oxygen species and/or singlet oxygen to inhibit the growth of fungus, thereby improving fungal keratitis without having the patient experiencing pain or discomfort. Moreover, since the photoactive solution exclude any antifungal agent, the contact lenses for photodynamic inactivation of germs of the present invention can not only improve drug-resistant fungal keratitis, but also prevent the germs to develop antimicrobial resistance.

【指定代表圖】圖 6。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品

【英文發明名稱】CONTACT LENS FOR PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF GERMS AND PRODUCT OF THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種隱形眼鏡，特別是關於一種光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品。

【先前技術】

【0002】 角膜位於眼球最前端，且是光線進入眼球後調整光線屈光的第一個構造。因此，眼角膜的受損會影響視力，甚至導致失明。根據全球性的統計，角膜疾病是造成失明的第四大成因，其中傳染性角膜炎為最常見的角膜疾病。

【0003】 傳染性角膜炎是由如病毒、細菌、真菌及/或寄生蟲之病原體感染角膜後所導致。其中，由如念珠菌屬 (*Candida* spp.)、鐮孢菌屬 (*Fusarium* spp) 及/或麴菌屬 (*Aspergillus* spp.) 之真菌所引起的真菌性角膜炎好發於亞洲。真菌性角膜炎的習知治療方式包含施予抗真菌劑。然而，抗真菌劑的種類少。其次，近年來由抗藥性菌株所引起之真菌性角膜炎的發病率增長，導致使用抗真菌劑治療真菌性角膜炎的效果越來越有限。對於由多重抗藥性菌株所致的感染，現行治療方法是施行角膜移植手術。

但術後，患者仍須使用免疫抑制劑，以避免排斥反應，因此提高了真菌性角膜炎的復發率。

【0004】目前研究發現，光動力療法 (photodynamic therapy, 簡稱 PDT) 可用於抑制病原體之生長活性。詳細而言，在 PDT 所用的光敏劑經特定波長的光激發後，所產生單態氧 (singlet oxygen) 及 / 或活性氧化物 (reactive oxygen species, 簡稱 ROS), 可抑制病原體的生長活性。高功率的 PDT 雖然可縮短治療所需的時間，但亦可能造成眼睛刺激及疼痛等不適，甚至需先進行麻醉以緩解不適。低功率的 PDT (如：以自然日光及 / 或日光燈等人造燈源進行) 雖然不會造成眼睛的不適感，但所需的治療時間較長，因此在低功率的 PDT 進行的期間，需維持一定含量的光敏劑於眼睛表面上。然而，光敏劑可能會被眼睛的眨眼反射移除及 / 或被眼淚中的酵素分解，因此光敏劑難以長時間停留在眼睛表面，故臨床上需頻繁補充光敏劑，如：每五分鐘補充一次光敏劑，才能維持眼睛表面上的光敏劑含量。

【0005】因此，亟需一種光動力抑菌的隱形眼鏡，以解決上述問題。

【發明內容】

【0006】本發明之一態樣是提供一種光動力抑菌的隱形眼鏡。藉由利用隱形眼鏡鏡片，光敏性溶液可緩慢釋放。光敏性溶液包含孟加拉玫瑰紅 (Rose bengal, 簡稱 RB) 及

過氧化氫 (H_2O_2)。當隱形眼鏡鏡片經長時間的白光照射後，隱形眼鏡鏡片所緩慢釋放之光敏性溶液可產生的單態氧及活性含氧物，其可抑制真菌的生長活性，從而改善真菌性角膜炎，但不產生疼痛及/或刺激等不適感。其次，因為光敏性溶液排除添加抗真菌藥物，應用本發明之光動力抑菌的隱形眼鏡不僅可改善由抗藥性菌株所導致的真菌性角膜炎，還可避免病原菌產生抗藥性。

【0007】 本發明之又一態樣是提供一種光動力抑菌的隱形眼鏡的產品，包含上述包裝結構、容置於包裝結構中的光敏性溶液及浸泡於光敏性溶液的光動力抑菌的隱形眼鏡。

【0008】 根據本發明之上述態樣，提出一種光動力抑菌的隱形眼鏡，包含隱形眼鏡鏡片及光敏性溶液，其中隱形眼鏡鏡片之材料是水凝膠或含矽水凝膠，且光敏性溶液是被隱形眼鏡鏡片吸收。上述光敏性溶液包含 0.01 wt% 至 1.0 wt% 的孟加拉玫瑰紅、0.01 wt% 至 1.0 wt% 的過氧化氫及平衡量的緩衝溶液，但排除抗真菌藥物。當隱形眼鏡鏡片經白光照射 0.01 小時到 16 小時後，隱形眼鏡鏡片緩慢釋放之光敏性溶液所產生單態氧及/或活性含氧物，藉以抑制真菌之生長活性。

【0009】 在本發明之一實施例中，前述緩衝溶液包含三羥甲基胺基甲烷 [tris(hydroxymethyl)aminomethane, Tris] 緩衝液、4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸半鈉鹽 [4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-ethane sulfonic acid hemisodium salt, HEPES)] 緩衝液、

磷酸鹽緩衝液 (phosphate buffered saline, PBS) 及 / 或一縮二胺基乙酸 (glycylglycine) 緩衝液。

【0010】 在本發明之一實施例中，前述白光於 520 nm 之波段處具有大於或等於 0.1 mW/cm^2 之光照強度。

【0011】 在本發明之一實施例中，前述白光中之綠光的光劑量為 0.01 J/cm^2 至 200 J/cm^2 ，且綠光的波長為 495 nm 至 570 nm。

【0012】 在本發明之一實施例中，前述真菌為抗藥性菌株。

【0013】 根據本發明之另一態樣，提出一種光動力抑菌的隱形眼鏡產品，包含包裝結構、光敏性溶液及隱形眼鏡鏡片。包裝結構包含容置部及覆蓋片，其中容置部具有凹槽部分及環設於凹槽部分之平面部分，且覆蓋片係可剝離地貼附於平面部分並封閉凹槽部分。上述光敏性溶液是容置於凹槽部分中，其中光敏性溶液包含 0.01 wt% 至 1.0 wt% 的孟加拉玫瑰紅、0.01 wt% 至 1.0 wt% 的過氧化氫及平衡量的緩衝溶液，且光敏性溶液排除抗真菌藥物。上述隱形眼鏡鏡片是容置於凹槽部分中並浸泡於光敏性溶液中，其中隱形眼鏡鏡片是水凝膠或含矽水凝膠。當隱形眼鏡鏡片經白光照射 0.01 小時到 16 小時後，隱形眼鏡鏡片緩慢釋放的光敏性溶液產生單態氧及 / 或活性含氧物，藉以抑制真菌之生長活性。

【0014】 在本發明之一實施例中，前述容置部為不透光。

【0015】 在本發明之一實施例中，前述緩衝溶液包含三羥甲基胺基甲烷緩衝液、4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸半鈉

鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液及/或一縮二胺基乙酸緩衝液。

【0016】 應用本發明的光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品，其利用由含水凝膠或矽水凝膠製得之隱形眼鏡鏡片緩慢釋放光敏性溶液，其中光敏性溶液包含孟加拉玫瑰紅及過氧化氫，因此隱形眼鏡鏡片經長時間的白光照射後，隱形眼鏡鏡片緩慢釋放之光敏性溶液可產生的單態氧及/或活性含氧物，藉以抑制真菌的生長活性，從而改善真菌性角膜炎，且因為所需的光劑量低，不會造成疼痛及/或刺激等眼睛不適。其次，因為光敏性溶液排除抗真菌藥物，本發明之光動力抑菌的隱形眼鏡不僅可改善抗藥性菌株所導致的真菌性角膜炎，還可避免病原菌產生抗藥性。

【圖式簡單說明】

【0017】 為讓本發明之上述和其他目的、特徵、優點與實施例能更明顯易懂，所附圖式之詳細說明如下：

圖 1 係繪示本發明之一些實施例的光動力抑菌的隱形眼鏡產品 100 的爆炸圖。

圖 2 A 及圖 2 B 係分別繪示根據本發明之一實施例的經 0.2 wt% 之孟加拉玫瑰紅處理及光照處理 (10 J/cm^2 ; 20 J/cm^2) 後之白色念珠菌的菌量的直條圖。

圖 3 係繪示根據本發明之一實施例不同過氧化氫含量之白色念珠菌的菌量的直條圖。

圖 4 A 及圖 4 B 是分別繪示根據本發明之一些實施例的浸泡組及滴藥組的隱形眼鏡鏡片浸泡或滴上 0.01 wt%

的 R B 溶液及 0.1 wt% 的 R B 溶液後 24 小時內的孟加拉玫瑰紅之累積釋出量的曲線圖。

圖 5 A 及圖 5 B 是分別繪示根據本發明之一些實施例的浸泡組及滴藥組的隱形眼鏡鏡片浸泡或滴上 0.01 wt% 的 R B 溶液(圖 5 A)及 0.1 wt% 的 R B 溶液(圖 5 B)後 2 週內的孟加拉玫瑰紅之累積釋出量的曲線圖。

圖 6 是繪示根據本發明之一些實施例的不同組別之白色念珠菌的菌液之含菌量的直條圖。

【實施方式】

【0018】 如前所述，本發明提供一種光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品，其係利用隱形眼鏡鏡片緩慢釋放光敏性溶液，使得真菌性角膜炎的患者配戴光動力抑菌的隱形眼鏡並在自然日光及/或一般室內光下活動，就能有效改善真菌性角膜炎，且不產生疼痛及/或刺激等不適。

【0019】 上述光動力抑菌的隱形眼鏡可包含隱形眼鏡鏡片及光敏性溶液。隱形眼鏡鏡片可為軟式隱形眼鏡鏡片，其材料可例如為水凝膠或含矽水凝膠，以吸收(a b s o r b)光敏性溶液。

【0020】 光敏性溶液可包含但不限於光敏劑及過氧化氫，其中光敏劑的種類沒有特別限制，僅須為可受可見光激發的光敏劑。在一些具體例中，光敏劑可包含但不限於甲苯胺藍、甲烯藍、孟加拉玫瑰紅(r o s e b e n g a l ，簡稱為 R B)、靛氰綠(I n d o c y a n i n e g r e e n ，簡稱為 I C G)、 δ -氨基乙

醯丙酸 (aminolevulinic acid) 及 / 或維生素 B2。光敏性溶液的光敏劑之含量需視光敏劑的種類而定。舉例而言，當光敏劑是孟加拉玫瑰紅時，光敏性溶液可含有 0.01 wt% 至 1.0 wt% 之孟加拉玫瑰紅。如果光敏性溶液含有過少的孟加拉玫瑰紅，光動力抑菌的隱形眼鏡的抑菌效果不佳。如果光敏性溶液含有過多的孟加拉玫瑰紅，光敏性溶液會造成疼痛及 / 或刺激等眼睛不適。

【0021】 光敏性溶液的過氧化氫之含量係在安全劑量內，因為過氧化氫是會對人類的皮膚及黏膜產生疼痛及 / 或刺激等不適的強氧化物。一般而言，過氧化氫於皮膚外用組成物或隱形眼鏡殺菌液之含量為 3 重量 (weight, wt)%。然而，此含量的過氧化氫仍會刺激眼睛。上述光敏性溶液的過氧化氫之含量可例如為 0.01 wt% 至 1.0 wt%，遠低於皮膚外用組成物的過氧化氫含量。如果過氧化氫之含量過低，光動力抑菌的隱形眼鏡無法在低光劑量的白光下有效抑菌。如果過氧化氫之含量過高，光敏性溶液反而會傷害眼睛。

【0022】 過氧化氫可使用市售的雙氧水產品調製而成，其中市售的雙氧水產品一般含有 3.5 wt% 的過氧化氫。過氧化氫為強氧化劑，暴露於空氣後容易降解，因此市售之雙氧水產品可選擇性添加穩定劑。在一些實施例中，基於雙氧水產品為 100 wt%，雙氧水產品可選擇性包含 0.05 wt% 至 1 wt% 的穩定劑，以提高過氧化氫的安定性。穩定劑的種類沒有特別限制，可例如為選自於由乙醯胺酚

(acetaminophen)、乙醯苯胺(acetanilide)、非那西丁(phenacetin)、聚乙烯醇[poly(vinyl alcohol)，簡稱為 PVA]及上述組合所組成之一族群，或其他用於傷口消毒之市售雙氧水產品中所含之穩定劑。本發明之水溶性光敏溶液的過氧化氫的含量低，因此水溶性光敏溶液可不添加或可選擇性添加上述穩定劑。

【0023】 緩衝溶液是作為上述光敏劑及過氧化氫的溶劑。緩衝溶液的種類沒有特別限制，可用於眼睛為宜。在一具體例中，緩衝溶液可包含但不限於三羥甲基胺基甲烷[tris(hydroxymethyl)aminomethane, Tris]緩衝液、4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸半鈉鹽[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-ethane sulfonic acid hemisodium salt, HEPES)]緩衝液、磷酸鹽緩衝液(phosphate buffered saline, PBS)及/或一縮二胺基乙酸(glycylglycine)緩衝液。

【0024】 本文所述之「抑菌功效」係指降低病原體的數量，即有效抑制病原體的生長活性，或抑制病原體。在一些實施例中，達到抑菌功效是指符合台灣及美國的消毒劑標準，即病原體的對數下降值可為大於或等於 3 (大於或等於 3-log reduction，相當於抑菌率可為大於或等於 99.9%) 的病原體。在一些實施例中，達到抑菌功效是指符合歐盟的消毒劑標準，即病原體的對數下降值可為大於或等於 4 (大於或等於 4-log reduction，相當於抑菌率可為大於或等於 99.99%)。上述抑菌率是指初始病原體數量與經抑

菌處理後的病原體數量之差對初始病原體數量的百分比。

【0025】 上述病原體的種類沒有特別限制，可造成傳染性角膜炎的病原體皆屬之。在一些實施例中，上述病原體可包含但不限於病毒、細菌、真菌及/或原生動物。在一些實施例中，病原體可包含念珠菌屬(*Candida* spp.)、鐮孢菌屬(*Fusarium* spp.)及/或麴菌屬(*Aspergillus* spp.)。在一些具體例中，病原體可為白色念珠菌(*C. albicans*)、克魯斯念珠菌(*C. krusei*)、光滑念珠菌(*C. glabrata*)、近平滑念珠菌(*C. parapsilosis*)、熱帶念珠菌(*C. tropicalis*)、葡萄牙念珠菌(*C. lusitaniae*)、吉利蒙念珠菌(*C. guilliermondii*)、都柏林念珠菌(*C. dubliniensis*)及/或耳念珠菌(*C. auris*)。上述病原體中，白色念珠菌較為常見。上述病原體的菌株沒有特別限制，可為一般常見的菌株。在一些實施例中，病原體可為白色念珠菌的抗藥性菌株。

【0026】 本文所述之「光動力抑菌」係指利用光敏性溶液、光線及氧達到抑菌的功效。詳細而言，上述光敏性溶液的光敏劑經光線照射後，所形成的激發態光敏劑可進一步與環境中的氧原子作用，以產生單態氧及/或活性含氧物，從而抑制病原體的生長活性，其中活性含氧物可包含但不限於超氧化自由基及/或羥自由基。

【0027】 上述光線的波長需視光敏劑的種類而定。如上所示，選用能被可見光激發的光敏劑，其中可見光的包含 400 nm 至 760 nm 的波長。在一些實施例中，光線可為由至少兩

種顏色(波長)的光所組成。在另一些實施例中，光線包含連續光譜。在一些實施例中，白光包含波長為 495 nm 至 570 nm 的綠光波段。在一具體例中，當光敏劑為孟加拉玫瑰紅，白光包含波長為 520 nm 之綠光。上述白光的光源種類沒有特別限制，可例如為選自於由自然日光及/或人工照明光源，且其中人工照明光源可包含但不限於發光二極體(light-emitting diode，簡稱為LED)、日光燈、鹵素燈及/或白熾燈。

【0028】 光敏性溶液經光線照射並激發後，所產生的激發光敏劑可與環境中的氧原子作用產生單態氧及/或活性含氧物，因此光劑量的多寡需視激發光敏劑產生單態氧及/或活性含氧物的活性而定。施用環境中的氧原子的來源沒有特別限制。在一些實施例中，環境中的氧原子可來自於病原體的生物粒子(如：脂質、蛋白質及/或胺基酸等)或生物組織中的氧分子。在一些實施例中，環境中的氧原子可來自於光敏性溶液中的過氧化氫。在一些實施例中，當光敏劑為孟加拉玫瑰紅，白光含有波長為 495 nm 至 570 nm 的綠光，且綠光的光劑量為 0.01 J/cm^2 至 200 J/cm^2 ，或者 5 J/cm^2 至 35 J/cm^2 ，抑或 5 J/cm^2 至 20 J/cm^2 。

【0029】 值得注意的是，當光敏性溶液含有光敏劑及過氧化氫時，使用低光劑量的光線，即可達到抑菌的功效。反之，當光敏性溶液僅含光敏劑時，需使用較高光劑量的光線。經體外實驗證實，當光敏性溶液包含光敏劑及過氧化氫，以低光劑量(如：小於或等於 10 J/cm^2)的光線照射後，

病原體的對數下降值可為大於或等於 6 (大於或等於 6-log reduction, 相當於抑菌率為大於或等於 99.9999%), 表示可達到抑菌功效。反之, 當光敏性溶液僅包含光敏劑而未添加過氧化氫, 雖然以高光劑量(如: 20 J/cm²)的光線照射後, 病原體的對數下降值可達 6 (可達 6-log reduction, 相當於抑菌率可為 99.9999%), 但以低光劑量(如: 小於或等於 10 J/cm²)的光線照射後, 病原體的對數下降值僅為約 1 (1-log reduction, 相當於抑菌率為 90%), 表示無法達到抑菌功效。補充說明的是, 在上述體外實驗中, 光劑量是 10 J/cm² 及 20 J/cm², 但實際應用於人體及/或動物體時, 因為眼睛另具有溶菌酶及/或黏膜免疫力, 光敏性溶液經綠光(光劑量為 5.0 J/cm² 至 5.4 J/cm²)照射後, 即可達到抑菌功效。

【0030】 光劑量是光照強度與光照射時間的乘積, 其中光照強度沒有特別限制, 可為日常生活的白光光源之強度。在一些實施例中, 白光於 520 nm 之波段處具有大於或等於 0.1 mW/cm² 之光照強度, 以在白天(約 12 小時內)達到上述光劑量, 從而有效抑菌。在一些具體實施例中, 白光於 520 nm 之波段處具有大於或等於 0.5 mW/cm² 之光照強度。日常生活中的白光光源已說明如上, 於此不再贅述。

【0031】 經檢測, 室外陽光下的光線於 520 nm 之波段的光照強度為 10 mW/cm² 至 40 mW/cm², 即配戴光動力抑菌的隱形眼鏡並於室外陽光下活動達約 2 分鐘至 35 分鐘

後，可有效抑菌。其次，室外陰影下的光線於 520 nm 之波段的光照強度為 1 mW/cm^2 至 10 mW/cm^2 ，即配戴光動力抑菌的隱形眼鏡並於室外陰影下活動達 8 分鐘至 5 小時後，可有效抑菌。再者，一般日光燈於 520 nm 之波段的光照強度為 0.1 mW/cm^2 至 1 mW/cm^2 ，即配戴光動力抑菌的隱形眼鏡並於光線充足的室內活動達 1 小時至 12 小時後，可有效抑菌。

【0032】 由上述可知，在日常生活的白光之光照強度進行光動力抑菌，所需的白光照射時間可長達數小時，因此上述光動力抑菌的隱形眼鏡需可在白光照射的期間持續緩慢釋放光敏性溶液。經實驗證實，藉由將隱形眼鏡鏡片浸泡於光敏性溶液中，光動力抑菌的隱形眼鏡可持續緩慢釋放孟加拉玫瑰紅達 300 個小時。

【0033】 上述光動力抑菌的隱形眼鏡可包裝於包裝結構中。請參閱圖 1，其係繪示本發明之一些實施例的光動力抑菌的隱形眼鏡產品 100 的爆炸圖。如圖 1 所示，光動力抑菌的隱形眼鏡產品 100 包含包裝結構 110 及隱形眼鏡鏡片 200。詳細而言，包裝結構 110 可包含容置部 120 及覆蓋片 130，其中容置部 120 具有凹槽部分 121 及環設於凹槽部分 121 之平面部分 123，且覆蓋片 130 係可剝離地貼附於平面部分 123 並封閉凹槽部分 121。隱形眼鏡鏡片 200 係容置於凹槽部分 121 中。

【0034】 在一些實施例中，凹槽部分 121 可選擇性容置緩衝溶液，且光動力抑菌的隱形眼鏡產品 100 可選擇性包含

光敏性溶液試劑盒(圖未繪示)，其中光敏性溶液試劑盒中的光敏性溶液可以濃縮液或乾粉的形式存在。在此實施例中，配戴前，先將光敏性溶液試劑盒中的光敏性溶液的濃縮液或乾粉稀釋並加入凹槽部分 121 中，並使隱形眼鏡鏡片 200 浸泡於光敏性溶液達一段時間(如：1 小時至 24 小時)。在另一些實施例中，凹槽部分 121 可選擇性容置光敏性溶液，使得隱形眼鏡鏡片 200 在覆蓋片 130 從平面部分 123 剝離前是浸泡於光敏性溶液中。在上述實施例中，包裝結構 110 呈不透明，以避免光敏性溶液經光線照射後降解。

【0035】 值得注意的是，如先前研究所示，抗藥性菌株經光動力抑菌後，存活下來的細胞對抗菌藥物較為敏感。因此，應用上述光動力抑菌的隱形眼鏡，利用隱形眼鏡鏡片緩慢釋放光敏性溶液，其中光敏性溶液排除抗真菌藥物，不僅可改善抗藥性菌株導致的真菌角膜炎，還可避免病原菌產生抗藥性，因此應用光動力抑菌的隱形眼鏡有改善多重抗藥性菌株角膜感染的潛力。

【0036】 以下利用數個實施例以說明本發明之應用，然其並非用以限定本發明，本發明技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾。

實施例一、檢測生活環境的白光之光照強度

【0037】 連續三日分別在晴朗的下午，利用照度計(製造商：以色列 Ophir Optronics 公司；貨號：PD-300-3W)

分別測量室外陽光下及陰影下，光線中 520 nm 及 668 nm 波段的光照強度，並將結果記錄於表 1 中。

【0038】 表 1

時間	波長 (nm)	位置	光照強度 (mW/cm ²)		
			2022年2月17日	2022年2月18日	2022年2月19日
13:00	520	陽光下	48.6	42.6	49.9
		陰影下	5.2	5.4	6.4
	668	陽光下	32.7	28.5	26
		陰影下	3.5	3.6	4.3
14:30	520	陽光下	23.3	27.5	27.3
		陰影下	5	3.8	7.2
	668	陽光下	15.5	18.8	19.7
		陰影下	3.3	3.3	4.9
16:30	520	陽光下	20.1	22.2	19.3
		陰影下	1.7	1.8	2.9
	668	陽光下	12.9	14.6	10.7
		陰影下	1.1	1.2	1.9

【0039】 如表 1 所示，不論在陽光下或陰影下，光線的光照強度隨著時間減小，但陽光下的光線中的 520 nm 之波段的光照強度在 19.3 mW/cm² 至 49.9 mW/cm²，且室外陰影下的光線中的 520 nm 之波段的光照強度在 1.7 mW/cm² 至 7.2 mW/cm²。

【0040】 在日光燈開啟的室內中，分別利用上述照度計測量桌面處、距離桌面 60 cm 處及距離日光燈 60 cm 處之波長為 520 nm 及 668 nm 的光線之光照強度，並將結果記錄於表 2 中。

【0041】 表 2

波長 (nm)	位置	光照強度 (mW/cm ²)
520	桌面處	0.2
	距離桌面60 cm處	0.5
	距離日光燈60 cm	0.9
668	桌面處	0.1
	距離桌面60 cm處	0.3
	距離日光燈60 cm	0.6

【0042】 如表 2 所示，儘管距離日光燈 60 cm 處的光照強度較強，但在光照充足的室內，光線中的 520 nm 之波段的光照強度為 0.1 mW/cm² 至 0.9 mW/cm²。

實施例二、評估孟加拉玫瑰紅的光動力抑菌功效

【0043】 自食品工業發展研究所 (Food industry research and development institute, FIRDI) 的生物資源保存及研究中心 (Bioresource Collection and Research Center, BCRC, 台灣新竹市食品路 331 號；郵遞區號：300193) 購買白色念珠菌 (*Candida albicans*) 的多重抗藥性菌株 (寄存編號：BCRC 21538)。此菌株亦可購自美國典型培養物保藏中心 (American Type Culture Collection, ATCC, 美國維吉尼亞州)，寄存編號為 ATCC 10231。

【0044】 將白色念珠菌培養成菌量為 1×10^7 CFU/mL 菌液後，以等體積混合菌液及 RB 溶液 (即混合體積比例為 1 : 1)，從而獲得 0.2 wt% RB 組的混合液。RB 溶液係以磷酸鹽緩衝液及孟加拉玫瑰紅配製，且 0.2 wt% RB 組的混合液中孟加拉玫瑰紅的濃度是 0.2 wt%。

【0045】 於 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 下，分別以 10 J/cm^2 的綠光及 20

J/cm^2 的綠光對 0.2 wt% RB 組的混合液進行光照處理，另一部分混合液不進行光照處理。前述綠光是以市售綠光 LED 作為光源，其發射波峰 (emission peak) 係 520 nm。接著，對混合液進行序列稀釋，以分別獲得第一稀釋液 (稀釋 10 倍)、第二稀釋液 (稀釋 100 倍) 及第三稀釋液 (稀釋 1000 倍)。然後，將瓊脂培養基畫成四個象限，並將 3 滴 20 μL 之混合液、3 滴 20 μL 之第一稀釋液、3 滴 20 μL 之第二稀釋液及 3 滴 20 μL 之第三稀釋液分別放置在瓊脂培養基上不同的象限中。3 滴表示三重覆。接下來，於 37°C 下，培養瓊脂培養基達 24 小時。對照組的混合液是混合等體積的菌液及 PBS。計數培養瓊脂培養基上對照組及 0.2 wt% RB 組的菌落，以獲得各組的白色念珠菌的菌量。

【0046】請參閱圖 2A 及圖 2B，其係分別繪示根據本發明之一實施例的經 0.2 wt% 之孟加拉玫瑰紅及光照處理 (圖 2A，10 J/cm^2 ；圖 2B，20 J/cm^2) 處理後之白色念珠菌的菌量的直條圖，其中橫軸由左至右代表對照組及 0.2 wt% RB 組，縱軸表示菌量 (單位：CFU/mL)，符號「**」表示具有統計上的顯著差異，且 N.D. 表示無法偵測 (non-detectable)。

【0047】如圖 2A 所示，未經光照處理及經光照處理 (綠光劑量為 10 J/cm^2) 之對照組的混合液 (菌液混合 PBS) 之菌量沒有統計上的顯著差異，表示白色念珠菌的生長活性不受綠光抑制。然而，相較於未經光照處理，0.2 wt% RB 組的混合液 (菌液混合 RB 溶液) 經光照處理 (10 J/cm^2 的

綠光)後，菌量的對數下降值為 1 (1-log reduction，相當於抑菌率為 90%)，表示未達到抑菌功效，即不符合台灣、美國的消毒劑標準(對數下降值為大於或等於 3，相當於抑菌率為大於或等於 99.9%)或不符合歐盟的消毒劑標準(對數下降值為大於或等於 4，相當於抑菌率為大於或等於 99.99%)。

【0048】 如圖 2B 所示，對照組的混合液(菌液混合 PBS)未經光照處理及經光照處理(20 J/cm² 的綠光)後，菌量沒有統計上的顯著差異。然而，相較於未經光照處理，0.2 wt% RB 組的混合液(菌液混合 RB 溶液)經光照處理(20 J/cm² 的綠光)後，菌量的對數下降值為 6 (6-log reduction，相當於抑菌率可為大於或等於 99.9999%)，表示含有 0.2 wt% 的孟加拉玫瑰紅的混合液需 20 J/cm² 的光照處理，才能有效抑菌。

實施例三、評估孟加拉玫瑰紅添加過氧化氫的光動力抑菌功效

【0049】 將白色念珠菌培養成菌含量為 1×10^7 CFU/mL 之菌液後，分成負對照組(A)、光動力治療組(B)、光照處理 0.1 wt% 過氧化氫組(C)、光動力治療合併 0.1 wt% 過氧化氫組(D)及光動力治療合併 0.03 wt% 過氧化氫組(E)。負對照組(A)的菌液不含 RB 及過氧化氫，亦不進行光照處理。光動力治療組(B)的菌液包含 0.2 wt% 的 RB，且經 10 J/cm² 的綠光之光照處理，但不含過氧化氫。光照處理 0.1 wt% 過氧化氫組(C)的菌液包含 0.1 wt% 的

過氧化氫，且經 10 J/cm^2 的綠光之光照處理，但不含 RB。光動力治療合併 $0.1 \text{ wt}\%$ 過氧化氫組 (D) 的菌液包含 $0.2 \text{ wt}\%$ 的 RB 及 $0.1 \text{ wt}\%$ 的過氧化氫，且經 10 J/cm^2 的綠光之光照處理。光動力治療合併 $0.03 \text{ wt}\%$ 過氧化氫組 (E) 的菌液包含 $0.2 \text{ wt}\%$ 的 RB 及 $0.03 \text{ wt}\%$ 的過氧化氫，且經 10 J/cm^2 的綠光之光照處理。

【0050】 接著，對各組菌液進行三次的序列稀釋，以分別獲得第一稀釋液(稀釋 10 倍)、第二稀釋液(稀釋 100 倍)及第三稀釋液(稀釋 1000 倍)。然後，將瓊脂培養基畫成四個象限，並將 3 滴 $20 \mu\text{L}$ 之混合液、3 滴 $20 \mu\text{L}$ 之第一稀釋液、3 滴 $20 \mu\text{L}$ 之第二稀釋液及 3 滴 $20 \mu\text{L}$ 之第三稀釋液分別放置在瓊脂培養基上不同的象限中。3 滴表示三重覆。接下來，於 37°C 下，培養瓊脂培養基達 24 小時。計數培養瓊脂培養基上各組的菌落，以獲得各組的白色念珠菌的菌量。

【0051】 請參閱圖 3，其係繪示根據本發明之一實施例不同過氧化氫含量之白色念珠菌的菌量的直條圖，其中橫軸表示組別，由左至右分別為負對照組 (A)、光動力治療組 (B)、光照處理 $0.1 \text{ wt}\%$ 過氧化氫組 (C)、光動力治療合併 $0.1 \text{ wt}\%$ 過氧化氫組 (D) 及光動力治療合併 $0.03 \text{ wt}\%$ 過氧化氫組 (E)，縱軸表示白色念珠菌的菌量對數值(單位： $\log \text{CFU/mL}$)，符號「***」表示具有統計上的顯著差異，且 N.D. 表示無法偵測(non-detectable)。

【0052】 如圖 3 所示，光動力治療合併 $0.1 \text{ wt}\%$ 過氧化氫

組(D)及光動力治療合併 0.03 wt% 過氧化氫組(E)經低劑量(10 J/cm^2)光照處理後，培養液中的菌量之對數下降值為至少 6 (至少 6-log reduction，相當於抑菌率為大於或等於 99.9999%)，表示光敏性溶液同時含有孟加拉玫瑰紅及 0.03 wt% 至 0.1 wt% 的過氧化氫，經低光劑量的光照處理，可有效提升抑菌效果。

實施例四、評估隱形眼鏡鏡片可否緩慢釋放光敏性溶液

【0053】 首先，以甲醇及 RB 配製具有不同 RB 含量的 RB 溶液，並檢測其在波長為 548 nm 下的吸光值，以繪製標準曲線。接著，將隱形眼鏡鏡片分為浸泡組及滴藥組。浸泡組的隱形眼鏡鏡片是分別浸泡於 0.01 wt% 的 RB 溶液及 0.1 wt% 的 RB 溶液中達 24 小時。滴藥組的隱形眼鏡鏡片上是每 5 分鐘施予一滴 0.01 wt% 的 RB 溶液及一滴 0.1 wt% 的 RB 溶液，持續 30 分鐘。

【0054】 用拭鏡紙輕壓浸泡組及滴藥組的隱形眼鏡鏡片，以移除表面液體。接著，將隱形眼鏡鏡片放置於 24 孔盤的孔洞中，其中孔洞含有 2 mL 的 PBS，藉以使孟加拉玫瑰紅自隱形眼鏡鏡片釋放。在每個測量時間點使用分光光度計測量 24 孔盤中的溶液在波段為 548 nm 之吸光值，並將隱形眼鏡鏡片放入含有 2 mL 新鮮 PBS 的另一個孔洞中。不同時間點的 RB 釋出量是不同時間點測得之吸光值對應標準曲線所計算的孟加拉玫瑰紅含量。將不同時間點的 RB 釋出量依序加總，可獲得隱形眼鏡鏡片於不同時間點之孟加拉玫瑰紅的累積釋出量的曲線。

【0055】 圖 4 A 及圖 4 B 是分別繪示根據本發明之一些實施例的浸泡組及滴藥組的隱形眼鏡鏡片浸泡或滴上 0.01 wt% 的 RB 溶液(圖 4 A)及 0.1 wt% 的 RB 溶液(圖 4 B)後 24 小時內的孟加拉玫瑰紅之累積釋出量的曲線圖，其中橫軸表示時間(單位：小時)，且縱軸表示累積釋出量(單位：mg)。圖 5 A 及圖 5 B 是分別繪示根據本發明之一些實施例的浸泡組及滴藥組的隱形眼鏡鏡片浸泡或浸漬於 0.01 wt% 的 RB 溶液(圖 5 A)及 0.1 wt% 的 RB 溶液(圖 5 B)後至少 300 小時(約 2 週)的孟加拉玫瑰紅之累積釋出量的曲線圖，其中橫軸表示時間(單位：小時)，且縱軸表示累積釋出量(單位：mg)。

【0056】 如圖 4 A、圖 4 B、圖 5 A 及圖 5 B 所示，不論是浸泡於 0.01 wt% 的 RB 溶液或 0.1 wt% 的 RB 溶液，浸泡組的隱形眼鏡鏡片的累積釋出量的曲線在 8 個小時內具有第一斜率，在 8 個小時以後具有第二斜率，其中第一斜率是大於第二斜率，證實隱形眼鏡鏡片在前 8 個小時可穩定緩慢釋放孟加拉玫瑰紅，在 8 小時以後係以更緩慢的速率釋出孟加拉玫瑰紅，且緩慢釋放孟加拉玫瑰紅的時間可長達 300 小時。相較而言，滴藥組模擬臨床上每 5 分鐘一次在角膜滴上 RB 溶液的情況，其中滴藥組的隱形眼鏡鏡片的 RB 釋出量是遠小於浸泡組，說明如是以角膜吸收的方式施予光敏性溶液，難以長時間維持角膜的光敏性溶液之含量。

實施例五、評估光敏性溶液添加低劑量的過氧化氫之光動

力抑菌功效

【0057】 進一步評估過氧化氫對於光敏性溶液之光動力抑菌功效的影響。以未經 RB 或過氧化氫處理且不經光照處理之白色念珠菌的菌液作為負對照 (negative control, 簡稱為 NC) 組。以未經 RB 或過氧化氫處理, 但經光照處理之白色念珠菌的菌液作為光對照 (light control, 簡稱為 LC) 組。以經 0.1 wt% 的 RB 處理 15 分鐘, 但未經光照處理之白色念珠菌的菌液作為暗對照 (dark control, 簡稱為 DC) 組。以經 0.03 wt% 的過氧化氫處理 15 分鐘, 但未經光照處理之白色念珠菌的菌液作為過氧化氫 (簡稱為 H_2O_2) 組。以經 0.1 wt% 的 RB 處理 15 分鐘後, 再經 $35 J/cm^2$ 之綠光的光照處理之白色念珠菌的菌液作為光動力治療 (簡稱為 PDT) 組。以經 0.1 wt% 的 RB 及 0.03 wt% 的過氧化氫處理 15 分鐘後, 再經 $35 J/cm^2$ 之綠光的光照處理之白色念珠菌的菌液作為 0.03 wt% 的過氧化氫之光動力治療 (簡稱為 $H_2O_2 + PDT$) 組。

【0058】 圖 6 是繪示根據本發明之一些實施例的不同組別之白色念珠菌的菌液的含菌量的直條圖, 其中橫軸表示組別, 由左至右分別是 NC 組、LC 組、DC 組、 H_2O_2 組、PDT 組及 $H_2O_2 + PDT$ 組, 縱軸表示含菌量 (單位: Log CFU/mL)。圖 6 表示 2 次重複實驗且 n 為 3 的綜合結果, 且符號「****」表示具有統計上的顯著差異。

【0059】 如圖 6 所示, LC 組、DC 組及 H_2O_2 組與 NC 組的含菌量沒有顯著差異。值得注意的是, H_2O_2 組的過氧化

氫含量(0.03 wt%)僅為臨床消毒傷口所使用的市售雙氧水之過氧化氫含量(3 wt%)的0.01倍，表示以0.03 wt%過氧化氫確實無法達到抑菌功效。

【0060】其次，相較於NC組，PDT組的含菌量之對數下降值為2.5 (2.5-log reduction，相當於抑菌率是99.0%至99.9%)，表示0.1 wt%的RB及35 J/cm²之綠光的光照處理無法達到抑菌功效(對數下降值為大於或等於3)。然而，相較於NC組，H₂O₂+PDT組的含菌量之對數下降值為5.5 (5.5-log reduction，相當於抑菌率是99.999%至99.9999%)，表示以0.1 wt%的RB及0.03 wt%的過氧化氫處理，並經35 J/cm²之綠光的光照處理後，可達到抑菌功效，即可達到台灣、美國或歐盟的標準。此結果說明，和有0.03 wt%的過氧化氫及0.1 wt%的RB的光敏性溶液經光照處理後，確實可達到抑菌功效，故可應用於光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品。

【0061】綜言之，特定的光敏劑、特定波長或光劑量的光源以及特定的評估方式僅用於例示說明本發明的光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品。然而，本發明所屬技術領域中具有通常知識者應可理解，在不脫離本發明的精神及範圍內，其他的光敏劑及其他穩定劑、其他波長或光劑量的光源以及其他的評估方式，並不限於上述。

【0062】由上述實施例可知，本發明之光動力抑菌的隱形眼鏡及其產品，其優點在利用隱形眼鏡鏡片緩慢釋放光敏性溶液，其中光敏性溶液包含光敏劑及過氧化氫，因此隱形

眼鏡鏡片緩慢釋放之光敏性溶液經較低的光劑量的照射後，可產生單態氧及/或活性含氧物，藉以抑制真菌之生長活性。因此，患者在配戴光動力抑菌的隱形眼鏡後，可在活動於自然日光及/或一般室內光的同時有效改善受真菌感染的角膜炎，且因為所需的光劑量較低，因此不需使用高光照強度的光線，因此不會產生疼痛等不適感。其次，光敏性溶液排除抗生素，不僅可有效改善抗藥性菌株導致的真菌性角膜炎，還可避免病原菌產生抗藥性。

【0063】 雖然本發明已以數個特定實施例揭露如上，但可對前述揭露內容進行各種潤飾、各種更動及替換，而且應可理解的是，在不脫離本發明之精神和範圍內，某些情況將採用本發明實施例之某些特徵但不對應使用其他特徵。因此，本發明的精神和權利要求範圍不應限於以上例示實施例所述。

【符號說明】

【0064】

1 0 0 : 光動力抑菌的隱形眼鏡產品

1 1 0 : 包裝結構

1 2 0 : 容置部

1 2 1 : 凹槽部分

1 2 3 : 平面部分

1 3 0 : 覆蓋片

2 0 0 : 隱形眼鏡鏡片

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種光動力抑菌的隱形眼鏡，包含：

一隱形眼鏡鏡片，其中該隱形眼鏡鏡片之一材料是一水凝膠或一含矽水凝膠；以及

一光敏性溶液，被該隱形眼鏡鏡片吸收，其中該光敏性溶液包含 0.01 wt% 至 1.0 wt% 的孟加拉玫瑰紅、0.01 wt% 至 1.0 wt% 的過氧化氫及一平衡量的一緩衝溶液，該光敏性溶液排除添加一抗真菌藥物，且

當該隱形眼鏡鏡片經一白光照射 0.01 小時到 16 小時後，該隱形眼鏡鏡片緩慢釋放之該光敏性溶液產生單態氧及/或活性含氧物，藉以抑制一真菌之一生長活性。

【請求項 2】如請求項 1 所述之光動力抑菌的隱形眼鏡，其中該緩衝溶液包含三羥甲基胺基甲烷 [tris(hydroxymethyl)aminomethane, Tris] 緩衝液、4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸半鈉鹽 [4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-ethane sulfonic acid hemisodium salt, HEPES] 緩衝液、磷酸鹽緩衝液 (phosphate buffered saline, PBS) 及/或一縮二胺基乙酸 (glycylglycine) 緩衝液。

【請求項 3】如請求項 1 所述之光動力抑菌的隱形眼鏡，其中該白光於 520 nm 之一波段處具有大於或等於 0.1 mW/cm² 之一光照強度。

【請求項 4】如請求項 1 所述之光動力抑菌的隱形眼鏡，其中該白光中之一綠光的一光劑量為 0.01 J/cm^2 至 200 J/cm^2 ，且該綠光的一波長為 495 nm 至 570 nm 。

【請求項 5】如請求項 1 所述之光動力抑菌的隱形眼鏡，其中該真菌為一抗藥性菌株。

【請求項 6】一種光動力抑菌的隱形眼鏡產品，包含：

一包裝結構，包含：

一容置部，具有一凹槽部分及環設於該凹槽部分之一平面部分；以及

一覆蓋片，可剝離地貼附於該平面部分並封閉該凹槽部分；

一光敏性溶液，容置於該凹槽部分中，其中該光敏性溶液包含 $0.01 \text{ wt}\%$ 至 $1.0 \text{ wt}\%$ 的孟加拉玫瑰紅、 $0.01 \text{ wt}\%$ 至 $1.0 \text{ wt}\%$ 的過氧化氫及一平衡量的一緩衝溶液，且該光敏性溶液排除添加一抗真菌藥物；以及

一隱形眼鏡鏡片，容置於該凹槽部分中並浸泡於該光敏性溶液中，其中該隱形眼鏡鏡片是一水凝膠或一含矽水凝膠，且

當該隱形眼鏡鏡片經一白光照射 0.01 小時到 16 小時後，該隱形眼鏡鏡片緩慢釋放之該光敏性溶液產生單態氧及/或活性含氧物，藉以抑制該真菌之一生長活性。

【請求項 7】如請求項 6 所述之光動力抑菌的隱形眼鏡產品，其中該容置部為不透光。

【請求項 8】如請求項 6 所述之光動力抑菌的隱形眼鏡產品，其中該緩衝溶液包含三羥甲基胺基甲烷緩衝液、磷酸鹽緩衝液、4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸半鈉鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液及/或一縮二胺基乙酸緩衝液。

【請求項 9】如請求項 6 所述之光動力抑菌的隱形眼鏡產品，其中該白光於 520 nm 之一波段處具有大於或等於 0.1 mW/cm² 之一光照強度。

【請求項 10】如請求項 6 所述之光動力抑菌的隱形眼鏡產品，其中該真菌為一抗藥性菌株。

【發明圖式】

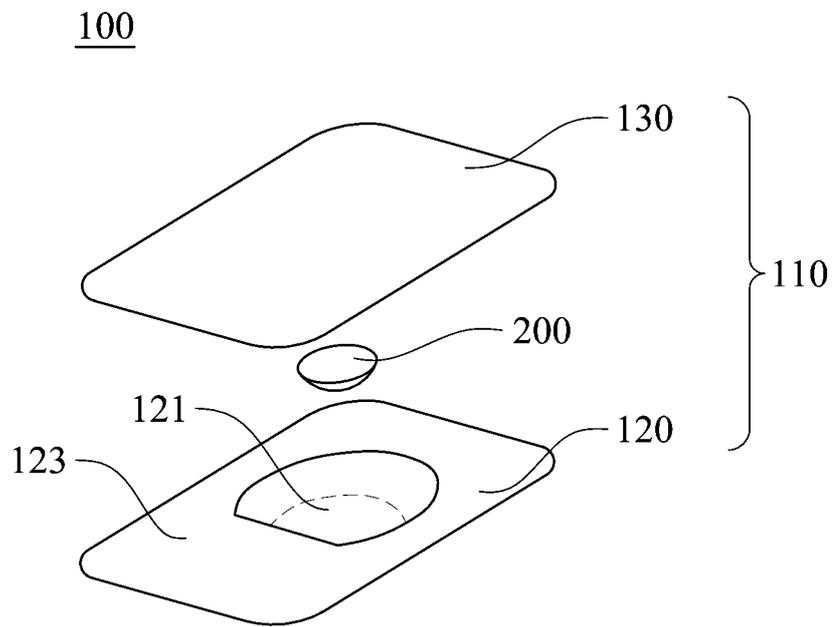


圖 1

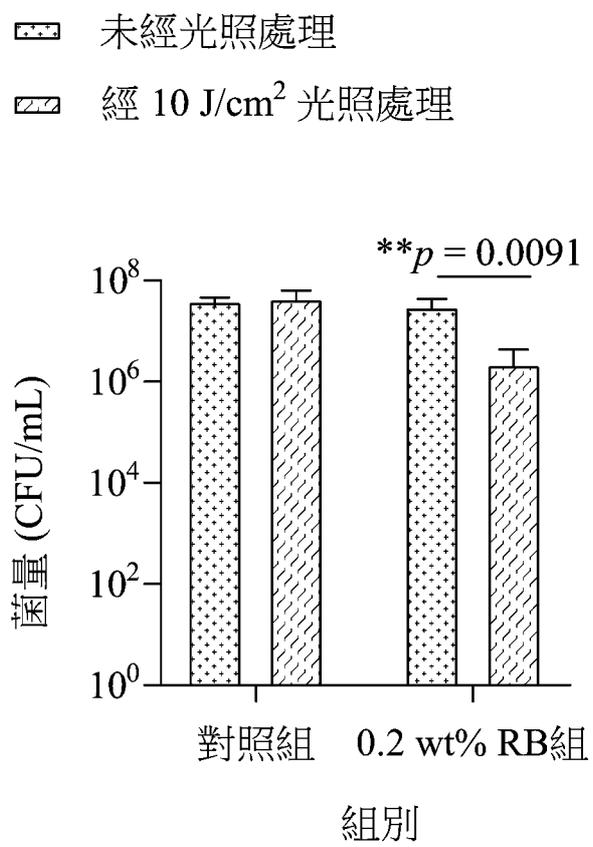


圖 2A

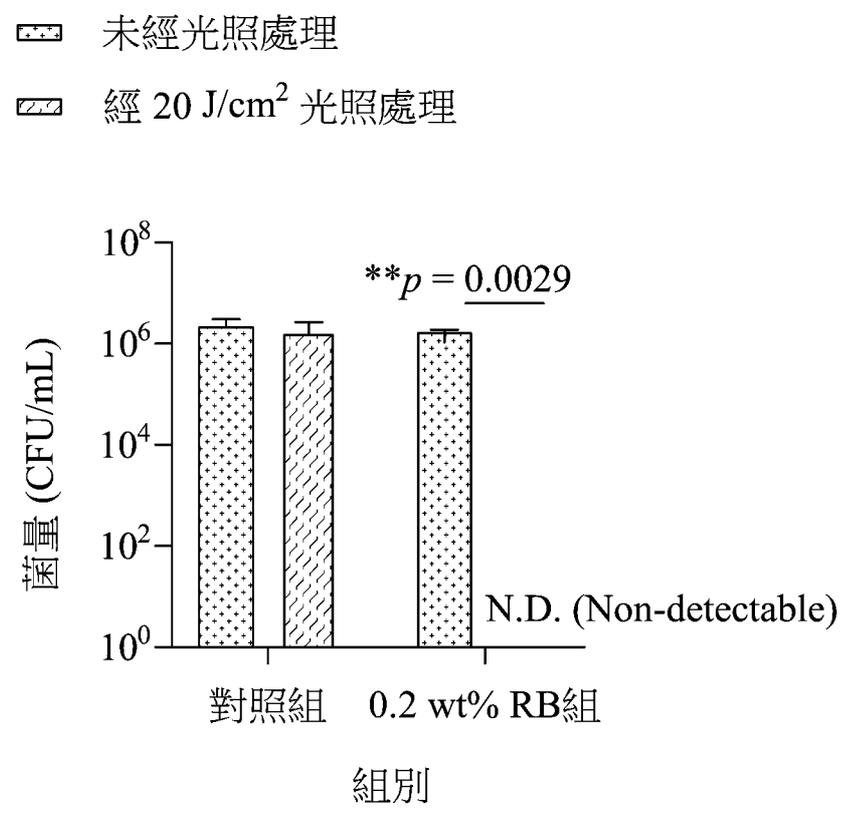


圖 2B

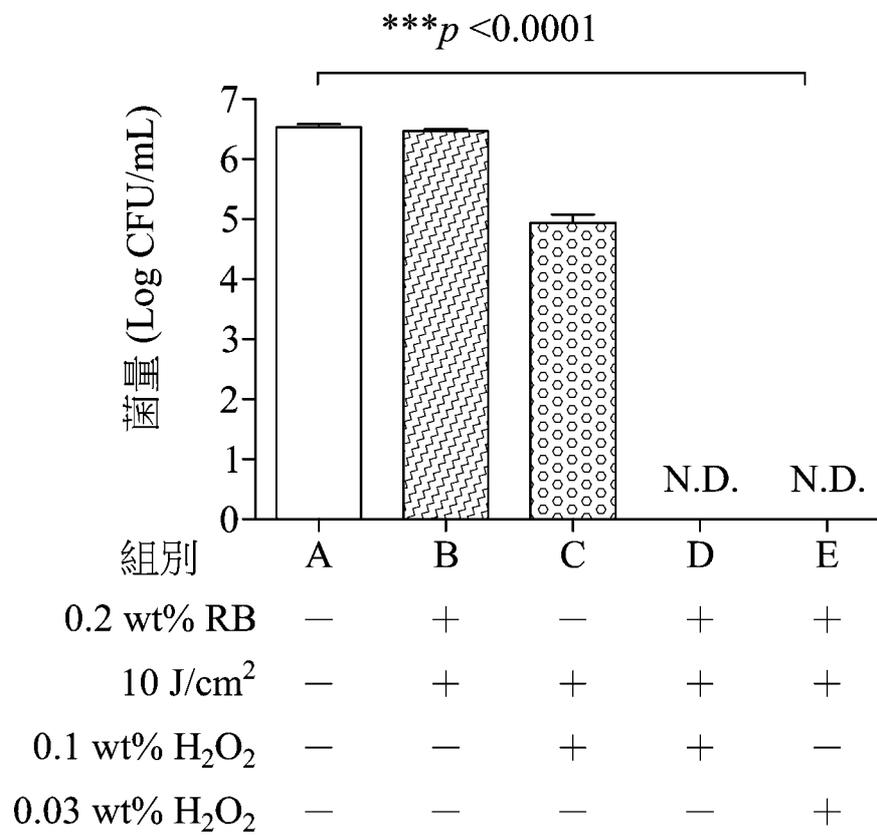


圖 3

- 浸泡組 (0.01 wt% RB 24小時)
- 滴藥組 (0.01 wt% RB 次 / 5分鐘 × 30分鐘)

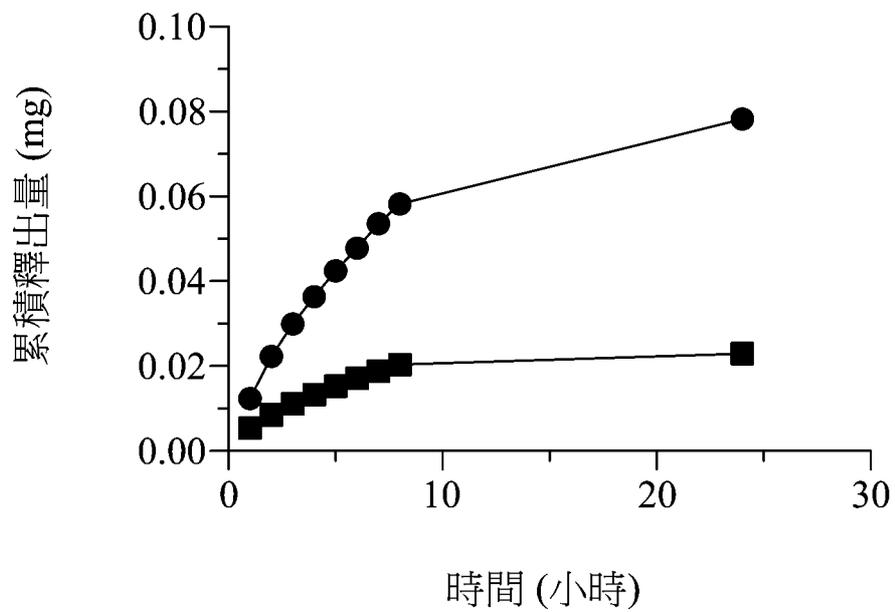


圖 4A

- 浸泡組 (0.1 wt% RB 24小時)
- 滴藥組 (0.1 wt% RB 次 / 5分鐘 × 30分鐘)

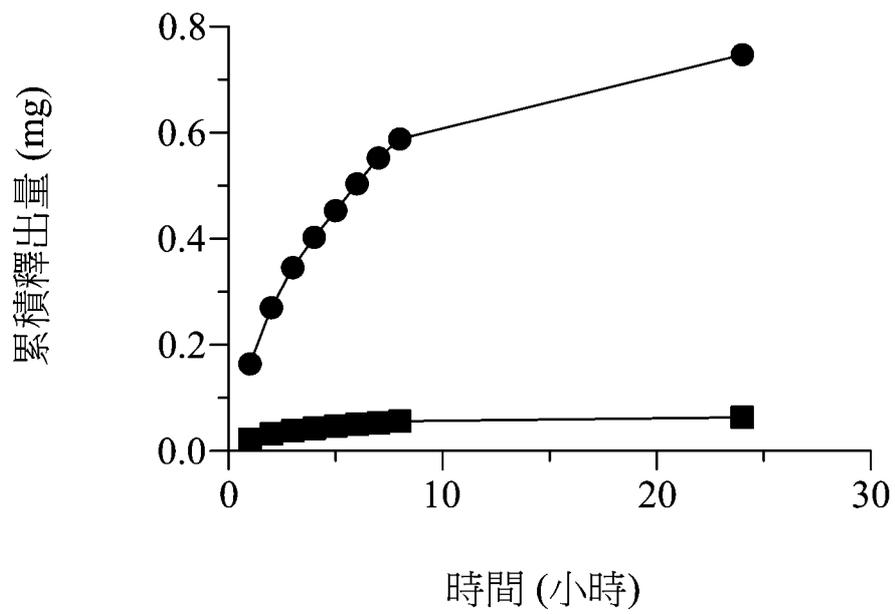


圖 4B

- 浸泡組 (0.01 wt% RB 24小時)
- 滴藥組 (0.01 wt% RB 次 / 5分鐘 × 30分鐘)

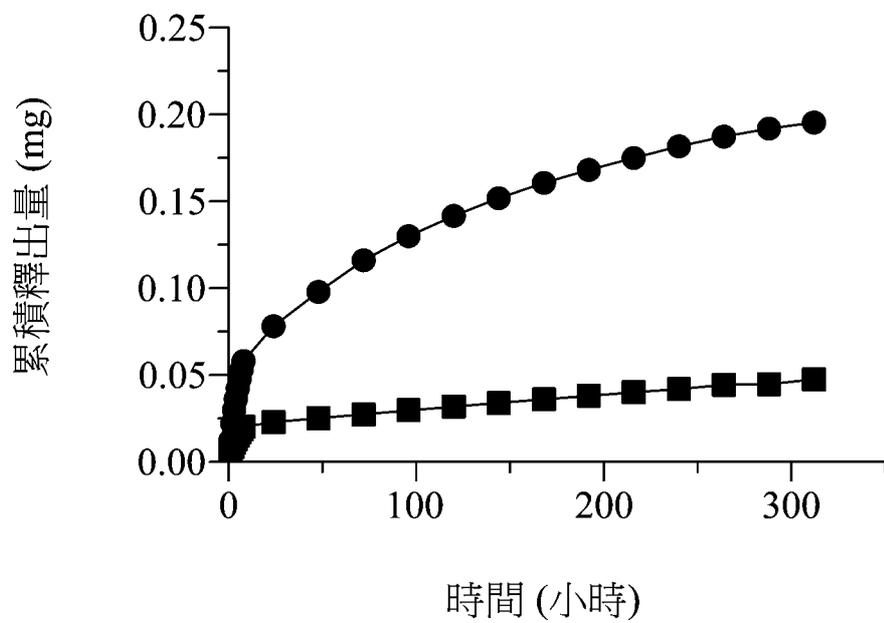


圖 5A

- 浸泡組 (0.1 wt% RB 24小時)
- 滴藥組 (0.1 wt% RB 次 / 5分鐘 × 30分鐘)

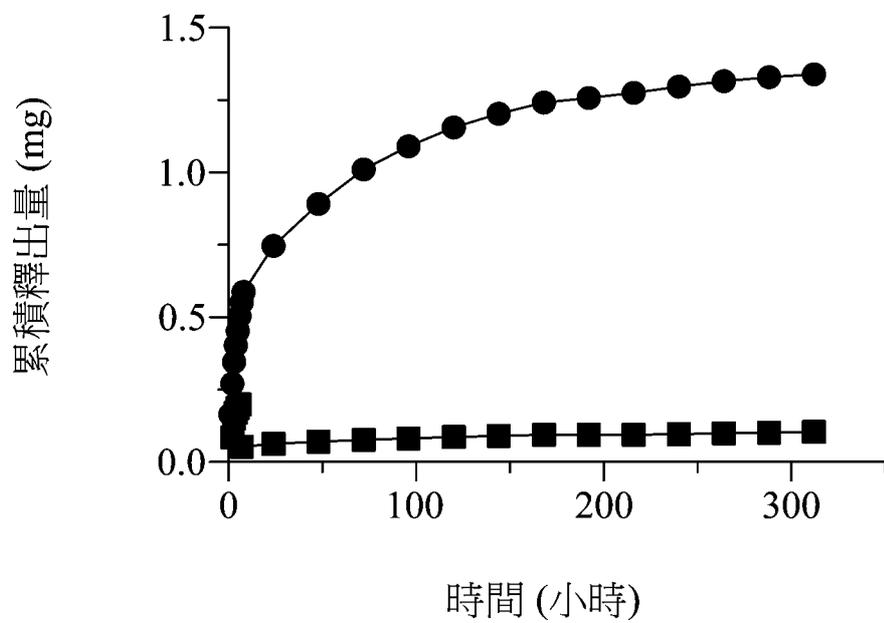


圖 5B

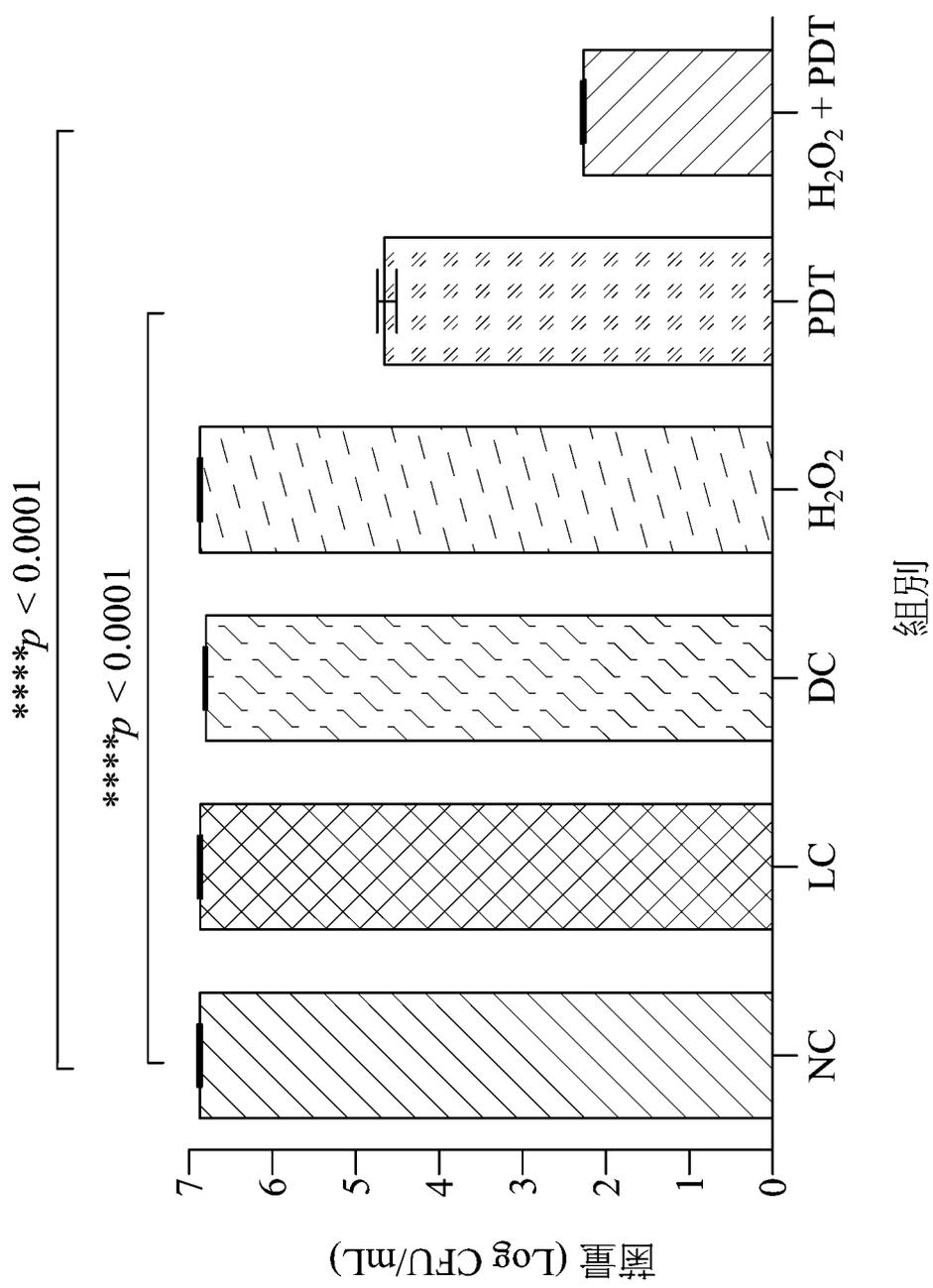


圖 6