



申請日期	83 年 2 月 17 日
案 號	83101394
類 別	A61K 9/66

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

440452

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	鹼性點眼用懸浮液
	英 文	Alkaline ophthalmic suspensions
二、發明 創作人	姓 名	(1) 瑞傑奇·帕特爾 Patel, Rajesh (2) 林歐·鮑曼 Bowman, Lyle M. (3) 瑪加利特·維達華 Vildaver, Margarita
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 蘇俄
	住、居所	(1) 美國加州山美多市維斯塔馬爾二一五一號 2151 Vista Del Mar, San Mateo, CA 94404, U. S. A. (2) 美國加州普雷森頓坦恩山中心五一三五號 5135 Mt. Tam Circle, Pleasanton, CA 94566, U. S. A. (3) 美國加州九五六二八·費爾歐克斯·曼沙尼洛 街四九一三號 4913 Manzanillo Street, Fair Oaks, CA 95628, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 因賽特視力公司 InSite Vision Incorporated
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國加州阿拉米達亞特蘭堤克大道九六五號 965 Atlantic Avenue, Alameda, CA 94501, U. S. A.
	代 表 人 姓 名	(1) 林歐·鮑曼 Bowman, Lyle M.

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

440452

申請日期	83 年 2 月 17 日
案 號	83101394
類 別	

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	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 雷蒙德·陳 Chen, Raymond
	國 籍	(4) 美國
三、申請人	住、居所	(4) 美國加州九四五八七·聯市·吉爾洛廣場三二 七二八號 32728 Gilroy Court, Union City, CA 94587, U.S.A.
	姓 名 (名稱)	
代 表 人	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

五、發明說明(1)

發明領域

本發明是有關供局部眼用之新穎的鹼性聚合凝膠懸浮液，及其製法。更特別地，本發明是有關經以可信賴之滴或螺帶型式投予後可供一種以上藥物有控制性持續釋出之局部眼用遞送系統。

發明背景

於眼睛之局部投藥方面，有許多因素十分重要。這些因素包括舒適、稠度及正確劑量，任何視覺干擾之型式及時間、投藥方便與否、及遞送之適時。先前的眼用遞送賦形劑在一種以上的這些領域中已遭到挫折。

如，呈水溶液或懸液型式之滴眼劑通常可為淚水所快速洗去。油膏或乳劑會模糊視線，且在眼中的駐留時間相當短。明膠片或其他薄膜或薄片，眼內插入物及非水性懸液劑及乳劑均會造成立即之疼痛及不斷的不舒適感，且會干擾視線。

因此對於眼睛之局部投藥不斷有新的及改進的方法及系統之研究。近年來，有較多的注意力集中在以聚合物為基礎之局部眼用遞送系統。已證明某些聚合系統對各種應用是有用的。然而特別適合所有應用的若有的話僅是少數系統。因此，將不斷有新的系統被發展。

Schoenwald et al.，於美國專利案 No. _____，
4, 271, 143 及 4, 407, 792 (分別於
1981年6月2日及1983年10月4日公告) 揭示

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明(2)

含有眼藥及高分子量聚合物之水性分散相之眼用遞送系統。系統呈高度粘稠，即 40,000 至 300,000 cps，凝膠具有由約 4.5 至約 8.5 之較佳 pH 值。然而，在 30,000 cps 以上之粘度時，呈滴劑型式之可信賴投藥充其量是難以達成最壞則是不可行。因此，這些系統難以提供一致及正確劑量之投藥，且也會造成投予之不舒適。

Toko，於 UK 專利案 No. GB 2 007 091 A，描述一種含有羧乙烯基聚合物之眼用組成物，其呈凝膠型式具有 5 至 8 之 pH 值及 1,000 至 100,000 cps 之粘度。具 1,000 至 10,000 粘度之相當低粘度之製劑據稱有良好的流動性，且適合以滴劑型式直接應用至眼球四週之粘膜上。具有 10,000 至 100,000 cps 粘度之製劑據稱適合以習知之油膏型式應用至眼臉。然而在較高及較低粘度的二狀況下其陳述浸水會液化凝膠。因此，為持續效力其建議製劑中使用氯化鈉，因據稱於組成物應用至眼之粘膜時，氯化鈉可延遲凝膠之分解。然而，氯化鈉也可將凝膠轉化成液體，而使粘度大大的減低。因此，當加氯化鈉至組成物時，建議增加聚合物用量以補償加入氯化鈉所致之粘度減低。

雖然使用 Toko 之教示延遲一定粘度凝膠之分解可能有些益處，也就是可影響是採用滴劑型可信賴投藥或採油膏般投藥之一定粘度，加上其劑量問題均可受指示。於 Toko 中聲稱之與氯化鈉添加物有關之持續效力之優點；是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(3)

否甚至可在適合滴劑投予之粘度下完成，在 Toko 教示中根本未交待清楚。然而，即使在以滴劑投予之粘度下，以 Toko 調和物可達到此一優點，而初粘度夠低足採滴劑投予之事實則本身受限於所謂的持續效力。確實，如 Toko 文件中所陳述的，當施用製劑時，淚水即液化凝膠。氯化鈉僅是可延緩此分解動作。

Haslam et al. 於 U S 專利案 4, 474, 751 (公告於 1984 年 10 月 2 日) 揭示一種利用熱固凝膠之眼用藥物遞送系統。藥物遞送系統由在人體溫下會形成半固體凝膠之澄清液體所組成。溶膠—凝膠轉變溫度及凝膠之剛度，可由變化聚合物濃度、調整 pH 值及 / 或溶液離子強度而修飾。於遞送系統中所使用之聚合物包括各種經取代之未飽和烷基二胺之經四取代之衍生物，如乙二胺及丙二胺。所使用之經取代二胺系統具有 pH 值由 2 至 9，較好是 4 至 8。

和 Haslam et al. 所揭示之以二胺為底之系統相反的，Davis et al. 於國際申請案 W O 89 / 00904 及 W O 92 / 00044 (分別在專利合作條約下於 1989 年 8 月 10 日及 1992 年 1 月 9 日發表) 揭示以滴劑型式投予之新的局部藥物遞送系統，且一旦與眼中淚液接觸後，可在眼中快速膠結至較所投予滴劑粘度還大之程度。

Davis et al. 的局部眼用藥物遞送系統包括含有由約 0.1% 至約 6.5% 按重計 (依懸液之總重計) 之含羧

五、發明說明（4）

基聚合物之水性懸液，其係由一種以上含羧基之單烯未飽和單體與約 5 % 按重計以下之交聯劑經由聚合而製成。聚合物在相當球型直徑中具有不超過約 50 微米之平均粒子大小，且略微交聯如此懸浮液可以滴劑型式被投予。在投藥前，懸浮液在相當低 pH 值下，即由 3 至 6.5 之 pH 值，且一旦與眼接觸即加速凝膠化。

Davis et al. 於國際案 WO 92 / 00707（於專利合作條約下於 1992 年 1 月 23 日發表）揭示另一含有水性眼用凝膠懸液之新的局部藥物遞送系統，可用於乾眼施藥且可以滴劑型式投予，如此可釋出含於其中之水及一種以上的眼用血管收縮劑。含有眼用血管收縮劑之乾眼遞送系統，包括含有由約 0.1 % 至約 6.5 % 按重計（以懸液之總重計）之含羧基聚合物之水性懸液。其係由一種以上含羧基之單乙烯未飽和單體與約 5 % 按重計以下之交聯劑經聚合而製成。懸液具有由約 6.6 至約 8.0 之 pH 值。

雖然在與某些眼用藥物配合下，上述各眼用調和物可針對某些目的被接受，但對其他目的可能是不被接受的，如，投藥難易及可性度，舒適及／或持續之效力均要考慮。

本發明目的及總覽

本發明目的是提出新穎的鹼性局部眼用藥物遞送方法及系統（及其製法），其可克服或減少先前所述之各種難

五、發明說明(5)

題。特別地本發明目的是提出特別適合與聚合物系統意外反應之藥物之投予之新穎的鹼性局部眼用藥物遞送系統。

本發明目的也是提出可以滴劑型容易投至眼部之新穎的局部眼用藥物遞送方法及系統。

本發明再一目的提出此種新穎的局部眼用藥物遞送方法及系統，其中應用含有眼用藥物之特別略交聯的丙烯酸或其他之聚合物之水性懸液。此種具有pH值等於或大於7.5之系統，特別適合含胺藥物之投予，如某些抗生素如妥布黴素(tobramycin)，其意外地被發現當於較低pH下以相似系統並無法有效地投予。同時此種系統特別適合遞送二種以上的藥物，如抗生素(如妥布黴素)及皮質類固醇(如強的松龍(prednisolone))，其到目前為止在較低pH值下尚無法以相似系統有效地投予。

又本發明的另一目的是提出一種可以滴劑型式容易投予之新的局部眼用藥物遞送系統，且經與眼中淚液接觸後，在眼中可長期保持凝膠型式。

又本發明的另一目的是提出一種可以滴劑型式容易投予之新的局部眼用藥物遞送系統，且對於在pH7.5以下之系統中無法有效投予之藥物可會其持續投予。

本發明再一目的是提出此種新穎局部眼用藥物遞送系統之製法。

本發明附加的目的是提出以新穎的局部眼用懸液劑投予藥物及治療各種眼疾之方法。

依據本發明較佳型式，欲完成至少某些前述目的，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

為一種持續性釋出之局部眼用藥物遞送系統，係包括一種水性懸液，pH值等於或大於7.5，較好等於或大於約8.0，且更好介於約8.4及約9.3之間，且有由約10至約400mOSM之滲透壓，其含有以懸液總重計由約0.05至約10%按重計之略交聯的含羧基聚合物，其係由一種以上含羧基之單乙烯不飽和單體及約5%按重計以下交聯劑經聚合而成，單體的此重量百分率以所聚合單體之總重為準。在投藥前，懸液具有由約1,000至約100,000厘泊之粘度，且可以滴劑或螺帶型式投予至眼中。較好粘度為由約5,000至約30,000厘泊，更好約5,000至約15,000厘泊，且以滴劑型式投予至眼中。聚合物具有不超過約50微米之平均粒子，較好在相當球型直徑中不超過約30微米。一旦懸液與眼中淚液接觸後，懸液可長期保持凝膠狀。經長時間接觸可提供舒適及一種以上藥物之持續釋出，否則此藥物係無法如此容易投予的。聚合物較好是製備自至少約50%按重計，更好至少約90%按重計之一種以上的含羧基單乙烯不飽和單體。希望聚合物是由丙烯酸及非一聚烯基聚醚雙官能交聯劑聚合而成之懸液或乳液，在相當於球型直徑中粒子大小不超過約50微米，較好不超過約30微米。較佳之交聯劑為二乙烯基甘醇。希望高達約40%按重計之含羧基之單乙烯不飽和單體可為一種以上含非羧基之單乙烯不飽和單體所取代，其僅含生理及眼科上無害之組份。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

修正
補充

五、發明說明 (7) 440452

較好滲透壓可利用生理及眼科可接受之鹽來達成，劑量為以懸液總重計之由約 0.01% 至約 1%。較佳之鹽為氯化鈉。

懸液包括藥學上有效劑量的一種以上眼用藥物，至少一種藥物具有多個胺基。藥物可以欲求劑量存在，較好是在懸液總重計之 0.005% 至約 10%。較佳之藥物包括含胺之抗生素或含胺抗生素及一種以上皮質類固醇之組合。

於本發明一個較佳具體實例中，在持續釋出之局部眼用藥物遞送系中採用抗生素，抗生素係選自由下列組成之族群中：尹米羅 (emilorde)、四環黴素、金黴素、桿菌肽、丁胺卡那黴素、新黴素、多粘菌素、多粘菌素 B、短桿菌肽、土黴素、氯黴素、健大黴素、青黴素、紅黴素、磺胺醋醯、妥布黴素、托司派多黴素 (trospetomycin)、萬古黴素、思若辛 (enoracin) 及氯林可黴素。妥巴黴素為較佳者。

於本發明某些方面，較好可額外地使用抗炎藥，較好是選自由下列組成之族群中：異丁苯丙酸、雙氯滅痛 (diclofenac)、氟雙苯丙酸 (flurbiprofen)、那浦辛 (napoxen)、異丁苯丙酸酯、甲氧萘丙酸、酮若雷 (ketorolac)、休伯芬 (suprofen)、干擾素及 IL 1 - r a。

當應用皮質類固醇時，較佳者係選自由下列組成之族群：氟米松龍 (fluorometholone)、地塞米松 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

dexamethasone)、氫化可的松、氟辛尼龍 (fluorocinolone)、米川松 (medrysone)、醋酸強的松龍及甲基強的松龍。以醋酸強的松龍為特佳者。

和其他系統相反的，本發明提出一種不僅具有以滴劑型式投予之優點，同時不會因在滴劑適合之粘度下投予而有分解限制之虞的眼用遞送系統。因為在懸液中有粒子之存在，因此需有某程度之交聯，如此可避免整合物實質上之解離。另一方面，由於凝膠化是欲求的，因此交聯程度必須不致大到妨礙凝膠化之程度。再者，若聚合物粒子太大，所誘生之泡脹會傾向於佔據互相接觸之大粒子間之空隙，而非使泡脹造成凝膠化。

於本發明一個最佳型式中，粒子不僅受上述最大體積之限制，也受粒子大小狹窄分佈之限。粒子單分散相之此用法，其係有助於良好粒子之填充，可造成懸液一旦與淚水接觸後粘度可有最大程度之增加，並增加在眼中之駐留時間。至少約 80%，較好至少約 90% 且更好至少約 95% 的粒子應在不超過約 10 微米之主要粒子大小分佈帶之內，且整體而言，即在此帶之內及之外的所有顧及之粒子應不超過約 20%，較好不超過約 10% 且更好不超過約 5% 細屑，即 1 微米以下之粒子。由於平均粒子大小較 50 微米之上限低（較好是 30 微米之上限），因此降低大小如 6 微米也是較好的，如此主要粒子之大小分佈帶也可變窄，如至 5 微米。在主要粒子分佈帶內之粒子較佳大小為少於約 30 微米，較好少於約 20 微米，更好是由約

(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)

1 微米至約 5 微米。

本發明前述及其他方面，目的及優點，以及其本質，範圍及利用，由以下之詳細說明及所附之申請專利範圍中可更加明白。

發明之詳細說明

用於本發明中之丙烯酸或其他之略交聯的聚合物，大體上是技藝中熟知的。於一個較佳具體實例中，此聚合物係由按所存在單體總重計之至少約 90% 且較好約 95% 至約 99.9% 的一種以上含羧基之單乙烯基不飽和單體所製備。丙烯酸是較佳的含羧基單乙烯基不飽和單體，但其他的不飽和、可聚合之含羧基單體也可加上或取代丙烯酸使用，如：異丁烯酸、乙基丙烯酸、 β -甲基丙烯酸（巴豆酸）、順式- α -甲基巴豆酸（當歸酸）、反式- α -甲基巴豆酸（楊各酸）、 α -丁基巴豆酸、 α -苯基丙烯酸、 α -苄基丙烯酸、 α -環苯基丙烯酸、 β -苯基丙烯酸（肉桂酸）、香豆酸（鄰位-羥基肉桂酸）、繖形酸（對位-羥基香豆酸）及其他。

此種聚合物利用少比率之多官能交聯劑交聯，即按所存在之單體總重計少於約 5%，如由約 0.01% 或由約 0.1% 至約 5%，且較好由約 0.2% 至約 2%。此種交聯劑包括有非一聚烯基聚醚雙官能交聯單體，如二乙烯基甘醇；2,3-二羥基己-1,5-二烯；2,5-二甲基-1,5-己二烯；二乙烯基苯；N,N-二烯丙基

（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)

丙烯醯胺；N，N-二烯丙基異丁烯醯胺及其他。也包括每分子含二個以上烯基醚之聚烯基聚醚交聯劑，較好是含末端 $H_2C=C<$ 基團之烯基醚基團，係由含有至少4個碳原子及至少3個羥基之多羥醇與烯基鹵（如烯丙基溴或其他）經醚化而成，如聚丙烯基蔗糖，聚丙烯基季戊四醇，或其他；如見Brown美國專利No.

2,798,053。具有分子量由約400至約8,000之二烯屬之非親水性巨聚合交聯劑，如二醇及多元醇之不溶性二及多丙烯酸酯，二異氰酸鹽-羥烷基丙烯酸酯或異丁烯酸酯反應產物，及衍自聚酯二醇類，聚醚二醇類或聚矽氧烷二醇類之異氰酸鹽終結之預聚物與羥基烷基異丁烯酸酯及其他之反應產物，也可充作交聯劑；如見Mueller et al. 美國專利No. 4,192,827及4,136,250。

略交聯的聚合物當然可由含羥基之單體為唯一存在之單乙烯基不飽和單體，與交聯劑而製成。其他可是其中含羧基之單乙烯基不飽和單體中有多達約40%，且較好是由約0%至約20%按重計為僅含生理及眼科學上無害組份之一種以上含非羧基之單乙烯不飽和單體所取代之聚合物，包括丙烯酸及異丁烯酸酯，如異丁烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、2-乙基己基丙烯酸酯、異丁烯酸辛酯、異丁烯酸2-羥基乙基酯、3-羥基丙基丙烯酸酯等，醋酸乙烯基酯、N-乙烯基吡咯啉酮等；見Mueller et al. 美國專利案No. 4,548,990有些種額

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

外的單乙稀基不飽和單體更詳盡之表列。特佳之聚合物為略交聯之丙烯酸聚合物，其中交聯的單體是2,3-二羥基己-1,5-二烯或2,3-二甲基己-1,5-二烯。

用於實行本發明之略交聯的聚合物，較好是由利用習知自由基聚合作用催化劑；經懸液或乳液聚合單體至乾粒子大小不超過約50微米（於相當球型之直徑中）而製成的，如以提供乾聚合物粒子大小在由約1至約30微米，且較好由約3至約20微米（於相當球型之直徑中）範圍內。一般而言，此種聚合物之分子量範圍據估計在約2,000,000至約4,000,000，然某些聚合物可有較高分子量。

由懸液或乳液聚合作用所製備之聚合物粒子，其平均乾粒子大小在相當球形直徑中為略大於約50微米，其水性懸液當投予至眼中時，較組成相同，但聚合物粒子之相當球形直徑平均在約50微米以下之懸液較不舒服。再者，在50微米平均大小以上，於投藥後粘度大增之優點尚未得到。也已發現，丙烯酸或其他之略交聯的聚合物製成乾粒子大小略大於約50微米（於相當球形直徑）且再減少體積（如以機械輾磨或搗碎）至粒子大小，不超過約50微米（於相當球形直徑）無法如由水性懸浮中製成之聚合物一樣好。雖然吾等在解釋本發明之目的上不欲為任何理論或先前機制所縛，而對於此種機械輾磨或搗碎聚合物粒子為所存在之唯一粒子聚合物之差異的一個可能解釋

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(12)

是搗碎會瓦解大於約 50 微米略交聯聚合物粒子之空間幾何或構型，可能是經由移去聚合物鏈之未交聯分支，產生具尖緣或突出之粒子，或產生大小粒子範圍大抵上太寬之粒子，以致無法提供令人滿意之遞送系性能。於任何狀況下，此種機械減少之粒子較由懸液或乳液聚合作用製成適合大小之粒子更不易在水性懸液中水合，且一旦凝膠化不如利用本發明水性懸液所產生之凝膠來得舒服。然而於實行本發明時此種經輾磨或搗碎之聚合物粒子可有多至約 40% 按重計，如由約 6% 至 20% 按重計以上（依所存在之略交聯粒子總重計）可與具乾粒子直徑不超過約 50 微米之以溶液或乳液聚合之聚合粒子摻合。此種混合物在眼用藥物遞送系統中也可提供令人滿意之粘度水平，並有容易及令人舒服之投予及藥物令人滿意地持續釋出至眼，特別是當此種呈乾燥型式之經輾磨或搗碎之聚合物粒子於相當球形直徑中為平均由約 0.01 至約 30 微米，且較好由約 1 至約 5 微米時。

於本發明最佳之具體實例中，粒子係具有一個窄的大小分佈範圍，在 10 微米主要粒子分佈帶之內，其中含至少 80%，較好至少 90%，更好至少 95% 的粒子。同時此中不超過 20%，較好不超過 10%，且更好不超過 5% 粒子，其大小在 1 微米以下。估不論此，使用單分散相分子可有最大之粘度，且一定粒子大小之眼用藥物遞送系統其眼中駐留時間也增加。單分散相粒子以具粒子大小在 30 微米以下為最佳。窄的粒子大小分佈有助於粒子良

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

好之充填。

本發明水性懸液中略交聯聚合物粒子含量，在按水性懸液總重計下可為由約 0.05% 至約 10% 按重計，且較好是由約 0.5 至約 6.5，且更好是由約 0.1% 至約 4.5%。利用純的，無菌水，較好是去離子或經蒸餾的，無生理上或眼科有害組份，來製備是較好的，且可利用任何生理上及眼科學上可接受之 pH 調整用酸、鹼或緩衝溶液將 pH 值調整至約 7.5 以上，或較好 8.0 以上，且更好是由約 8.4 至約 9.3，如酸有：醋酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸、鹽酸，等，鹼如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、醋酸鈉、乳酸鈉，THAM（叁羥甲基胺基甲烷）或其他，及鹽及緩衝溶液，如檸檬酸／右旋糖，碳酸氫鈉、氯化銨及上述酸及鹼之混合物。置入眼中之物質對 pH 值 9.3 以上通常不佳，因可能會發生對眼中組織之傷害或無法接受之不舒適感。

當調和本發明之水性懸液時，其滲透壓（ π ）可由適量的生理及眼科學上可接受之鹽調整至由約 10 m O s M 至約 400 m O s M，且較好由約 100 至約 250 m O s M。對大約生理液而言氯化鈉為較佳，且含量可為按水性懸液總重計由約 0.01% 至約 1%，且較好由約 0.05% 至約 5.0%，可生成在上述範圍內之滲透壓。由陽離子如鉀、銨及陰離子如氯化物、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、硼酸鹽、磷酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽、硫代硫酸鹽、亞硫酸氫鹽等所組成的一種以上的鹽，如氯化鉀、硫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

打

線

五、發明說明(14)

代硫酸鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸銨等，以相當含量也可加上或取代氯化鈉，達到在上述範圍內之滲透壓。

略交聯聚合物粒子、選自上述範圍之pH及滲透壓，可互相有關係，並與交聯程度有關，以生成粘度範圍由約1.000至約30,000厘泊，較好由約5,000至約30,000厘泊，且更好由約5,000至約15,000厘泊之水性懸液，此粘度係在室溫下(約25℃)利用Brookfield Digital LV-CP粘度計來測定，其並配備有一個52號心軸及在1.5rpm之下。

含於本發明藥物遞送系統中之藥物，可以依據以下因素而定之速率自凝膠中釋出，如藥物本身及其物理型式，藥物充填程度及系統之pH值，以及任何藥物遞送佐劑，如與眼球表面可相容的離子交換樹脂，其也可能存在。

藥物—用於治療或舒緩疾病或醫學狀況之物質—包括用以治療性處理眼睛本身或其周圍組織之藥物，及經用眼途徑投以治療性處理涉及眼以外局部狀況之藥物，通常可以治療活性劑量納入本發明之局部遞送系中，其劑量係可與以其他劑型投予時相比的，通常在按調和物總重計之由約0.005%至約10%按重計，且較好由約0.01%至約5%按重計。

此種藥物之說明但並非詳述表列包括有：潤滑藥(以舒緩、乾眼)、抗生素、抗病毒劑、類固醇、胺基經取代之類固醇，包括抗炎劑、肽類、多肽、強心藥、降血壓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

藥、抗過敏藥、 α -及 β -腎上腺素能阻斷劑、碳酸酐抑制劑、眼用藥物如抗白內障劑，抗青光眼劑及眼用抗炎劑、眼用潤滑劑、眼用局部或區域麻醉劑，等。可用於本發明中之特異藥物如：氫氫吡肼、四環黴素、金黴素、桿菌肽、丁胺卡那黴素、新黴素、多粘菌素、多粘菌素B、短桿菌肽、土黴素、氯黴素、健大黴素、青黴素、紅黴素、磺胺醋醯、妥巴黴素、托司派多黴素、萬古黴素、恩若辛、氯林可黴素、異氟磷酸、氟米松龍、地塞米松、氫化可的松、氟辛尼龍、米可松、強的松龍、醋酸強的松龍、甲基強的松龍、丙酸氟地卡松、倍他米松、氟脛脫 氫皮質類固醇、雌二醇、異丁苯丙酸、氟雙苯丙酸、那浦辛、異丁苯丙酸、那浦辛及氟雙苯丙酸之酯，及酮若雷、休伯芬、色甘酸、乙醯唑胺、阿巴龍丁、或抗炎性多肽或蛋白質、如干擾素、IL-1-ra，及其無毒，藥學上可接受之鹽。前藥之對應部份也包括在本發明之範圍內。

所謂「藥學上可接受之鹽」係指母化合物的鹽，其不會嚴重的或有害的影響母化合物之藥學特性（如毒性、效力等）。可利用本發明水性懸液抗予之藥學上可接受之鹽包括如：氯化物、碘化物、溴化物、鹽酸鹽、醋酸鹽、硝酸鹽、硬脂酸鹽、雙羥茶酸鹽、磷酸鹽及硫酸鹽。有時希望可使用藥物之適合鹽型，其可增加自由態藥物之水溶性或極性特性。

用於本發明中之藥物，或者若使用一種以上藥物，則所使用的藥物中至少一種具有可與所使用之聚合物交互作

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

用之多重(一個以上)胺基。因此,於某些例子中本發明雖然打算使用上述各藥物,本發明打算於所有例子中使用可實質上與聚合物在pH約7.5以下交互作用之藥物,而非與聚合物在pH約7.5以上實質反應(或交聯)的藥物。雖然不欲為理論所縛,咸信某些藥物具有可在低pH值下接受質子化作用之基團,即約7.5或8.0或8.4以下之pH值。當質子化時,這些基團可與解離之羧酸交互作用,並將藥物物理性鍵結至聚合物,如此藥物不會釋出。此種藥物包括含胺之抗生素,如四環黴素、金黴素、桿菌肽、新黴素、多粘菌素、多粘菌素B、丁胺卡那黴素、土黴素、健大黴素、青黴素、磺胺醋醯、妥布黴素、托司派多黴素、萬古黴素、西甬弗辛(ciprofloxacin)、歐弗克辛(Ofloxacin)及甲諾辛(enoxacin)。當然,其他此種藥物頃發現可與此聚合物在pH7.5或8.0或8.4以下交互作用。

再次,雖不欲為理論所縛,咸信,含胺之藥物在低pH值下與聚合物交互作用(或交聯)而生成懸浮液。在低pH值下,咸信胺基經質子化成為 NH_3^+ 基。 NH_3^+ 基再與經解離之羧酸反應,並物理上結合(或交聯)至交聯之聚合物上。此現象以具有一個以上胺基之藥物可觀察到。因此,含胺藥物並非完全可用於釋出。在更鹼性條件下,即特別是pH約7.5以上,較好是8.0以上,且更好是介於約8.4及約9.3之間,大部份的多重胺基不會被質子化。因此,含胺藥物不會交互作用及結合至聚合

(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)

物。因此，實質上所有的藥物可用於釋出。

在鹼性 pH 值下，特別是 pH 8.0 或 8.4 以上使用本發明懸浮液之結果，含多重胺之抗生素和相同聚合物系統在低 pH 值下使用比較，前者意外地呈現出長時期下加強的持續遞送性。

再者，頃意外地發現，本發明之遞送系統較迄今已知之遞送系統佳，因為本發明之系統可供二種以上藥物控制性釋出。如，意外地發現上述之含胺藥物，可配合皮質類固醇以持續控制劑量自相同懸液中歷長期地有益投予。含胺抗生素與皮質類固醇之較佳組合為妥布黴素及醋酸強的松龍之組合。其他較佳之皮質類固醇包括氟米松龍，地塞米松、氫化可的松、氟辛尼龍、米川松、強的松龍及甲基強的松龍。

本發明的水性懸液局部眼用藥物遞送系統，可以許多方式中任一方式調和。如，藥物、略交聯之聚合物粒子，及調整滲透壓之鹽可以乾型式預拌合，加入所有或部份的水，並劇烈攪拌直到表現之聚合物分散相已完全為止，可由無可見之聚合物凝集團而證知。有漸以增加充份的 pH 值調整劑，以達到欲求之 pH 值，且此時若必要時可加入更多的水以達到 100% 處方重量。另一合宜的方法涉及將藥物加至最終水體積之約 95%，並攪拌一段充份時間以飽和溶液。可以已知之方式決定溶液之飽和度，如利用分光光度計。略交聯之聚合物粒子及滲透壓調整用鹽先以乾型式拌合，再加至飽和有藥物之懸液中，並攪拌直到表

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(18)

現之聚合物水化完全為止。漸增地添加充份的 pH 值調整劑以達欲求之 pH 值之後，加入其餘的水（攪拌下加入）以使懸液達到 100% 處方重量。

水性懸液可包裝於無保藏劑、單劑量且不可再關閉之容器中。此令單一劑量之藥物可以一次一滴方式遞送至眼，而使用後容器可丟棄。此種容器可消除角膜上皮與保藏劑有關之刺激及敏感之潛在性，發生此種潛在性特別可見於含有汞保藏劑之眼藥。若必要時也可使用多劑量容器，特別是因為本發明水性懸液相當低之粘度，使得必要時每天可多次將固定、正確的劑量逐滴投予至眼中。在欲包括有保藏劑之懸液中，適合的保藏劑有：氯丁醇、Polyquat、氯苄烷銨、十六烷基溴，等。

為了使精藝者更完全了解本發明各方面，示出以下實例。這些實例僅供說明目的，且除非如示於所附申請專利範圍時不應視為限制。

實例 I

製備水合之聚合分散相，係將 1.0 克 Noveon™ AA-1 型聚合物緩慢分散至含有去離子水之燒杯中，其並配備有過頂式攪拌器而攪拌 1 小時。之後，加 0.10 克乙底酸二鈉至分散相中，再攪拌 10 分鐘。再加 0.05 克硫酸鈉至分散相中並攪拌 10 分鐘。之後，加入 1.5 克硼酸鈉至分散相，再攪拌 30 分。凝膠在 121°C 下滅菌 20 分。凝膠之 pH 值經由加入 1.0 N 氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(19)

氧化鈉由約 7.5 調整至約 8.0。另外，0.33 克妥巴黴素溶於去離子水中。緩緩地，將妥巴黴素溶液加至凝膠中並攪拌 20 分，經以去離子水潤濕含妥巴黴素溶液之小瓶後，潤濕的水加至凝膠中。最終調和物批次體積以水調至 100 克。生成之凝膠 pH 值為約 8.2。pH 值以 10N 氫氧化鈉調至 8.7。經滅菌後所有組份以無菌過濾方式加入。

表 1 示出調和物中各組份之含量。表 2 示出調和物各種特性。

表 1
調和物中各組份含量

<u>組份</u>	<u>重量百分率 (% w / w)</u>
妥布黴素，USP	0.33
Noveon TM AA-1	1.00
乙底酸二鈉，USP	0.10
硼酸鈉，USP	1.50
硫酸鈉，USP	0.05
去離子水，適量	100.00

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(20)

表 2
調和物特性

變 數	
外觀	粘稠凝膠
顏色	無色
澄清度	透明
p H	8.7
粘度	9750 cps ^{1/}
滲透壓	223 mOsm/公斤

1/ LV-CP-52 1.5rpm, 0.7毫升樣品

實例 2

製備水合之羥乙基纖維素，係在 600 毫升燒杯（其配備有過頂式攪拌器）中加入 0.2 克羥乙基纖維素至去離子水中，並攪拌混合物歷一夜。次日，1.0 克 Noveon™ 型聚合物緩慢分散至含羥乙基纖維素之混合物中，並攪拌 1 小時。之後，加 0.1 克乙底酸二鈉至混合物中，再攪拌 10 分。之後，加 0.1 克亞硫酸氫鈉至分散相中，再攪拌 10 分，並加 0.05 克硫酸鈉至分散相中，再攪拌 10 分鐘。如此形成的產物是凝膠。之後將 0.60 克醋酸強的松龍（prednisolone）分散於部份凝膠中製成分散相，係利用勻漿機歷 1.5 小時。勻漿機以去離子水潤濕，再將潤濕水加至分散相中。接下來，凝膠

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(21)

及分散相於 400 毫升燒杯中混合，其配備有過頂式攪拌器，並攪拌 20 分。之後加 1.5 克硼酸鈉至混合物中，並攪拌 30 分。產物 pH 值約 6.14。此產物在 121 °C 下滅菌 20 分，並使達到室溫溫度。之後凝膠之 pH 值經由加入 10 N 氫氧化鈉使達 8.0。另外，將 0.33 克妥布黴素溶於去離子水中製成溶液。之後，經由 0.2 微米濾膜，以無菌過濾方式將溶液加至凝膠中。小瓶以去離子水潤濕，其也加入。之後，產物攪拌 20 分，pH 值由 10 N 氫氧化鈉調至 8.7。調和物最終批次大小以水調至 100 克。所有添加物均經由無菌濾膜加入。

表 3 示出調和物之各組份含量。表 4 示出調和物各特性。

表 3

調和物中各組份之含量

組份	% (w / w)
醋酸強的松龍, USP	0.60
妥巴黴素	0.33
羥基乙基纖維素, NF	0.20
Noveon™ AA-1	1.00
乙底酸二鈉, USP	0.10
亞硫酸氫鈉, USP	0.10
硼酸鈉, USP	1.50
硫酸鈉, USP	0.05
去離子水, 適量	100.00

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(22)

表 4

產物特性

<u>變 數</u>	
外觀	粘稠狀凝膠
顏色	乳白色
澄明度	不透明
p H	8.7
粘度	11,800 cps ^{2/}

2/ LV-CP-52 1.5rpm, 0.7毫升樣品

滲透壓	245 mOsm/公斤
粒子大小分佈	<5 微米 96%
	<10 微米 100%

實例 3

製備水合之聚合凝膠，係將 1.0 克 Noveon™ AA-1 型聚合物緩慢分散至含有去離子水之燒杯中，其配備有過頂式攪拌器並攪拌 1 小時。之後 0.1 克乙底酸二鈉加至凝膠中，並攪拌 10 分鐘。之後，加 0.05 克硫酸鈉至凝膠中，並攪拌 10 分鐘。之後加 1.5 克硼酸鈉至凝膠，並攪拌 30 分鐘。接下去，1.0 克醋酸強的松龍分散於凝膠中，歷 30 分。懸浮液在 121°C 下滅菌 20 分。p H 值再加 1.0 N 氫氧化鈉至 8.0。另外，0.33 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

妥布黴素溶於去離子水中。緩緩地加妥布黴素至凝膠中，並攪拌 20 分。經以去離子水潤濕含妥巴黴素溶液之小瓶後，將潤濕水加至凝膠中。最終 pH 值以 1.0 N 氫氧化鈉調至約 8.7。終調和物批次大小以水調至 100 克。於滅菌後最終之添加經由無菌濾膜達成。

實例 4

製備水合之聚合凝膠，係將 1.0 克 Noveon™ AA-1 型聚合物緩緩分散於配備有過頂式攪拌器之含去離子水之燒杯中，並攪拌 1 小時。之後 0.2 克 Tyloxapol™ 溶於去離子水中，加至凝膠並攪拌 10 分鐘。接下來，1.0 克醋酸強的松龍以 1.5 小時期分散至部份凝膠中。含醋酸強的松龍之凝膠加至其餘凝膠中並攪拌 20 分。之後加 0.10 克乙底酸二鈉至凝膠，再攪拌 10 分。之後加 0.25 克氯化鈉至凝膠，再攪拌 10 分。之後加 0.25 克硫酸鈉至凝膠，再攪拌 10 分鐘。之後加 0.5 克硼酸鈉至凝膠，再攪拌 30 分。接下去，調和物在 121°C 下滅菌 15 分，pH 值則加 1.0 N 氫氧化鈉調至 8.0。另外，0.33 克妥布黴素溶於去離子水中。妥布黴素溶液經由滅菌濾膜（0.2 微米）過濾加至凝膠，再攪拌 20 分。pH 值加 1.0 N 氫氧化鈉調至 8.9。最終調和物批次體積以水調至 100 克。所有的添加均於滅菌後以無菌濾膜達成。

實例 3 - 4 調和物中各組份之量示於表 5。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(24)

表 5

調和物中各組份之量

調和物	Ex. 3(%w/w)	Ex. 4(%w/w)
Noveon AA-1	1.00	1.00
Tyloxapol	-	0.20
乙底酸二鈉	0.10	0.10
硫酸鈉	0.05	0.25
氯化鈉	-	0.25
硼酸鈉	1.50	0.50
醋酸強的松龍	1.00	1.00
妥布黴素	0.33	0.33
去離子水, 適量	100.00	100.00

實例 5

製備水合聚合凝膠，係將 1.0 克 Noveon AA-1 型聚合物緩緩分散於配備有過頂式攪拌器之含去離子水之燒杯中，並攪拌 1 小時。之後，0.2 克 Tyloxapol™ 溶於去離子水中，加至凝膠並攪拌 10 分鐘。接下來，加 0.1 克乙底酸二鈉至凝膠中，再攪拌 10 分。接下來，加 0.05 克硫酸鈉至凝膠，再攪拌 20 分。接下去，於 1.5 小時期加 0.1 克地塞米松至凝膠。之後加 1.5 克硼酸鈉至凝膠，再攪拌 30 分。調和物在 121°C 下滅菌 20 分鐘。pH 值加 1.0N 氫氧化鈉調至 8.0。另外，0.33 克妥布黴素溶於去離子水中，加至凝膠並攪拌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

20分。再加10N氫氧化鈉調整pH值至8.7。最終調和物以水調至100克，且所有添加物以無菌過濾加入。

實例5調和物中各組份之量示於表6。

表 6

調和物中各組份之量

<u>調和物</u>	<u>Ex. 5 (%w/w)</u>
Noveon AA-1	1.00
Tyloxapol	0.20
乙底酸二鈉	0.10
硫酸鈉	0.05
硼酸鈉	1.50
地塞米松	0.10
妥布黴素	0.33
去離子水，適量	100.00

實例 6 - 8

不同程度之羥丙基甲基纖維素 (HPMC) 納入調和物中以塗覆醋酸強的松龍粒子，形成包圍各懸浮粒子之保護性水合層。調和物之製備係在燒杯上配備過頂式攪拌器，並加入一部份去離子水。之後緩緩加入 HPMC (若有列出時) 並攪拌 1 小時。再加 Noveon AA-1 型聚合物，並再攪拌 1 小時。之後加 Tyloxapol™ (一種界面活性劑)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

五、發明說明(26)

(於溶於水中後)至凝膠並攪拌10分鐘。再加醋酸強的松龍至凝膠並攪拌20分。再依序加入乙底酸二鈉、硫酸鈉及硼酸鈉,分別攪拌10分,10分及30分。接下來,凝膠在121°C下滅菌20分鐘,並使達室溫溫度。凝膠之pH值加1.0N氫氧化鈉調至pH8.0。另外妥布黴素於溶於水中後加至凝膠。妥布黴素溶液係經由0.2微米無菌濾膜過濾而加入。凝膠再攪拌20分,且pH值加1.0N氫氧化鈉調整。最終之調和物批次大小以水調至300克。

實例6-8各調和物之各組份含量及特性示於表7中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(27)

表 7

實例 6 - 8 各調和物之各組份含量及特性

組 份	調 和 物		
	Ex. 6 %w/w	Ex. 7 %w/w	Ex. 8 %w/w
Noveon™ AA-1	1.00	1.00	1.00
羥丙基甲基纖維素	-	1.00	0.20
乙底酸二鈉 USP	0.10	0.10	0.10
硫酸鈉 USP	0.05	0.25	0.05
硼酸鈉, NF	1.50	0.50	1.50
氯化鈉, USP	-	0.25	-
Tyloxapol	0.2	0.2	0.2
妥布黴素	0.33	0.33	0.33
醋酸強的松龍, USP	0.60	0.60	0.60
去離子水, 適量	100.00	100.00	100.00
p H	8.7	8.8	8.7
Osm., mOsm/公斤	218	292	218
粘度(CP-52, 1.5rpm)cps	8,220	17700	10700
批次大小, 克	300	300	300
無菌	是的	是	是
外觀	稠厚粘 稠凝膠	稠厚粘 稠凝膠	稠厚粘 稠凝膠
顏色	乳白	乳白	乳白
澄明度	不透明	不透明	不透明

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(28)

實例 9 - 1 4

製備實例 1 0、1 1 及 1 4，係將羥乙基纖維素（H E C）水合於去離子水中歷一夜，加入 Noveon AA-1 型聚合物並攪拌 1 小時以形成凝膠。再分散醋酸強的松龍或地塞米松至部份凝膠，利用勻漿器歷 1.5 小時，並以少量去離子水洗勻漿機，再加水至分散相。分散相再加至凝膠中並攪拌 2 0 分。之後，乙底酸二鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸鈉依序加入，於各加完後攪拌 1 0 分鐘。再加硼酸鈉並攪拌 3 0 分。之後，凝膠在 1 2 1 °C 下滅菌 2 0 分，並令其達室溫溫度，且 p H 值以加 1 0 N 氫氧化鈉調至 8. 0。妥布黴素溶於水，經由 0. 2 微米濾膜以無菌過濾方式加至調和物中，再攪拌 2 0 分。p H 值由加入 1 0 N 氫氧化鈉調至 8. 7。終調和物批次大小以水調至 1 5 0 克。

實例 9 及 1 3 如實例 1 0 所述般製備，除了 H P M C 沾濕於熱水中（9 0 °C）直到得到平滑糊劑為止。其餘的水以極冷水型式加入。實例 1 2 如實例 1 0 般製備，除了不加 H E C 以外。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(29)

表 8

實例 9-14 之調和物及各種特性

組份	Ex. 9	Ex. 10	Ex. 11	Ex. 12	Ex. 13	Ex. 14
	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
Noveon™ AA-1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
羥丙基甲基纖維素, USP	0.2	-	-	-	0.2	-
羥乙基纖維素, USP	-	0.2	0.2	-	-	1.0
乙底酸二鈉 USP	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
亞硫酸氫鈉	0.1	0.1	-	0.1	-	-
硫酸鈉, USP	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
硼酸鈉, NF	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
妥布黴素, USP	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33
醋酸強的松龍, USP	0.6	0.6	-	0.6	-	-
注射用水, 適量	-	-	0.1	-	0.1	0.1
pH	8.7	8.7	8.8	8.8	8.8	8.7
Osm., mOsm/公斤	238	238	217	237	213	223
粘度(CP-52, 1.5rpm)	16600	8750	9150	7550	16,000	6810
外觀	稠厚凝膠	稠厚凝膠	稠厚凝膠	稠厚凝膠	稠厚凝膠	稠厚凝膠
顏色	乳白色	乳白色	無色	乳白色	無色	無色
澄明度	不透明	不透明	不透明	不透明	不透明	不透明
批次大小, 克	150	150	150	150	150	150
滅菌	有	有	有	有	有	有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

實例 1 5

較佳之調和物如實例 1 0 般製備。調和物中各組份之量示於表 9。

表 9
各組份之量及

<u>調和物</u>	<u>百分率 (w / w)</u>
Noveon™ AA-1	1.0
羥乙基纖維素	0.20
乙底酸二鈉	0.10
硫酸鈉	0.05
硼酸鈉	1.50
亞硫酸氫鈉	0.1
醋酸強的松龍	0.6
妥布黴素	0.3
去離子水, 適量	100.00
p H	8.8
粘度	14,000
滲透度, mOsm/公斤	240
粒子大小分佈	100% < 20微米

本發明上述討論主要是針對其較佳具體實例及實務。對於精藝者很明顯地，在確實有此中概念深植之進一步變化及修飾，在如以下申請專利範圍所定義且不偏離本發明

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(31)

精神及範圍下可容易地達成。

(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:

鹼性點眼用懸浮液

本發明是有關供局部眼用之新穎的鹼性聚合凝膠懸浮液，及其製法。更特別地，本發明是有關經以可信賴之滴或螺帶型式投予後可供一種以上藥物有控制性持續釋出之局部眼用遞送系統。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要(發明之名稱:

ALKALINE OPHTHALMIC SUSPENSIONS

This invention relates to new alkaline polymeric gel suspensions for topical ophthalmic application and to their preparation. More particularly, this invention relates to topical ophthalmic delivery systems for controlled, sustained release of one or more medicaments after administration in reliable drop or ribbon form.

附註：本案已向

國(地區)申請專利、申請日期：

案號：

美國

1993.2.8

08/014,512

六、申請專利範圍

附件一(A):第83101394號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

88年1月5日
修正
補充

民國88年1月修正

1. 一種持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其包括：
一種水性眼用凝膠懸液，pH值在8.0至9.3之間，滲透壓由10至400mosM，其含有藥學上有效劑量之一種以上眼用藥物，其中至少一種藥物具有多重胺基，及按懸液總重計由0.05%至10.0%按重計之略交聯的含羧基聚合物，及5%按重計以下之交聯劑，此重量百分率係按所聚合之單體總重為準，

該懸液在投至眼睛前具有由5000至30000厘泊之粘度，且可以滴劑型或螺帶型式投予至眼中，

該聚合物具有在相當球型直徑中不超過50微米之平均粒子大小，其中一旦與眼中淚液接觸，凝膠可在眼中保持長期凝膠狀，並令其中所含的一種以上藥物持續釋出。

2. 如申請專利範圍第1項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中含有多重胺基之藥物是抗生素。

3. 如申請專利範圍第2項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中的抗生素選自由下列組成之族群中：尹米羅(emilorde)、四環黴素、金黴素、桿菌肽、丁胺卡那黴素(amikacin)、新黴素、多粘菌素、多粘菌素B、短桿菌肽、土黴素、氯黴素、健大黴素、青黴素、紅黴素、磺胺醋醯、妥布黴素、托司派多黴素(trospectomycin)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

、萬古黴素、恩若辛 (enoracin) 及氟林可黴素。

4. 如申請專利範圍第 2 項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中該抗生素是妥布黴素。

5. 如申請專利範圍第 4 項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中的 pH 值介於 8.4 至 9.3 之間。

6. 如申請專利範圍第 1 項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中該組合物以滴劑型式投予至眼中。

7. 如申請專利範圍第 3 項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中在投予至眼中後粘度保持由 5,000 至 30,000 厘泊。

8. 如申請專利範圍第 5 項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中於投予至眼中後粘度保持由 5,000 至 15,000 厘泊。

9. 如申請專利範圍第 1 項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中的水性眼用凝膠懸液也含有皮質類固醇藥物。

10. 如申請專利範圍第 3 項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中的水性眼用凝膠懸液也含有皮質類固醇藥物。

11. 如申請專利範圍第 1 項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中的水性眼用凝膠懸液也含有抗炎藥。

12. 如申請專利範圍第 11 項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中的抗炎藥選自由下列組成之族群：異丁苯丙酸、雙氯滅痛 (diclofenac)、氟雙苯丙酸 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

flurbiprofen)、那浦辛(napoxen)、異丁苯丙酸之酯、甲氧萘丙酸、酮若雷(ketorolac)、休伯芬(suprofen)、干擾素及 I L 1 - r a。

13. 如申請專利範圍第10項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中該皮質類固醇選自由下列組成之族群：氟米松龍(fluorometholone)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可的松(hydrocortisone)、氟辛尼龍(fluorocinolone)、米川松(medrysone)、強的松龍(prednisolone)、醋酸強的松龍、及甲基強的松龍。

14. 如申請專利範圍第4項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中的水性眼用凝膠懸液也含有強的松龍。

15. 如申請專利範圍第1項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中的水性眼用凝膠含有妥布黴素及醋酸強的松龍。

16. 一種製備如申請專利範圍第1項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，此方法包括：

製成水性懸液，其含有按懸液總重計由0.05%至10.0%按重計之略交聯的含羧基聚合物，與5%按重計以下之交聯劑，此重量百分率係以所聚合之單體總重為準，該聚合物於相當球形直徑中具有不超過50微米之平均粒子大小，該懸液具有由10至400 m O s M之滲透壓，

於製備中或之後加入一種以上的眼用藥物至該水性懸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

液，其量係足以令藥物自懸液中長期釋出，其中至少一種藥物具有多重胺基，而且

調整懸液之 pH 值至 8.0 到 9.3 以間，如此該眼用組合物在投予至眼中前具有由 5000 至 30000 厘泊之粘度，且可以滴劑或螺帶型式投予至眼中。

17. 如申請專利範圍第 16 項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中該藥物是含有胺基之抗生素。

18. 如申請專利範圍第 17 項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中該抗生素選自由下列組成之族群：四環黴素、金黴素、桿菌肽、新黴素、多粘菌素、多粘菌素 B、健大黴素、土黴素、氯黴素、丁胺卡那黴素、青黴素、紅黴素、磺胺醋醯、妥布黴素、托司派多黴素、萬古黴素、西甫弗辛 (ciprofloxacin)、歐弗克辛 (ofloxacin)、尹諾辛 (enoxacin) 及氟林可黴素。

19. 如申請專利範圍第 18 項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中該抗生素是妥布黴素。

20. 如申請專利範圍第 19 項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中該 pH 值介於 8.4 及 9.3 之間。

21. 如申請專利範圍第 16 項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中於投予至眼中之前該組合物粘度為由 5,000 至 15,000 厘泊，並可以滴劑型式投予至眼中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

六、申請專利範圍

22. 如申請專利範圍第16項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中於投予至眼中之後該粘度保持在由5,000至30,000厘泊。

23. 如申請專利範圍第22項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中於投予至眼中之後該粘度保持在由5,000至15,000厘泊。

24. 如申請專利範圍第22項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中該水性眼用凝膠懸液含有可在pH7.5以下傾向於與交聯的聚合物鍵結之藥物，及選自由下列組成之皮質類固醇：氟米松龍、地塞米松、氫化可的松、氟辛尼龍、米川松、強的松龍、醋酸強的松龍，及甲基強的松龍。

25. 如申請專利範圍第24項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中該抗生素選自由下列組成之族群：四環黴素、金黴素、桿菌肽、新黴素、多粘菌素、多粘菌素B、丁胺卡那黴素、土黴素、氯黴素、健大黴素、青黴素、紅黴素、磺胺醋醯、妥布黴素、托司派多黴素、萬古黴素、西甬弗辛、歐弗克辛、尹諾辛及氯林可黴素。

26. 如申請專利範圍第25項之製備持續釋出之局部眼用醫藥組合物之方法，其中該抗生素是妥布黴素且皮質類固醇是醋酸強的松龍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

修正
補充

五、發明說明 (7) 440452

較好滲透壓可利用生理及眼科可接受之鹽來達成，劑量為以懸液總重計之由約 0.01% 至約 1%。較佳之鹽為氯化鈉。

懸液包括藥學上有效劑量的一種以上眼用藥物，至少一種藥物具有多個胺基。藥物可以欲求劑量存在，較好是在懸液總重計之 0.005% 至約 10%。較佳之藥物包括含胺之抗生素或含胺抗生素及一種以上皮質類固醇之組合。

於本發明一個較佳具體實例中，在持續釋出之局部眼用藥物遞送系中採用抗生素，抗生素係選自由下列組成之族群中：尹米羅 (emilorde)、四環黴素、金黴素、桿菌肽、丁胺卡那黴素、新黴素、多粘菌素、多粘菌素 B、短桿菌肽、土黴素、氯黴素、健大黴素、青黴素、紅黴素、磺胺醋醯、妥布黴素、托司派多黴素 (trospetomycin)、萬古黴素、思若辛 (enoracin) 及氯林可黴素。妥巴黴素為較佳者。

於本發明某些方面，較好可額外地使用抗炎藥，較好是選自由下列組成之族群中：異丁苯丙酸、雙氯滅痛 (diclofenac)、氟雙苯丙酸 (flurbiprofen)、那浦辛 (napoxen)、異丁苯丙酸酯、甲氧萘丙酸、酮若雷 (ketorolac)、休伯芬 (suprofen)、干擾素及 IL 1 - r a。

當應用皮質類固醇時，較佳者係選自由下列組成之族群：氟米松龍 (fluorometholone)、地塞米松 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

附件一(A):第83101394號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

88年1月5日
修正
補充

民國88年1月修正

1. 一種持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其包括：
一種水性眼用凝膠懸液，pH值在8.0至9.3之間，滲透壓由10至400mosM，其含有藥學上有效劑量之一種以上眼用藥物，其中至少一種藥物具有多重胺基，及按懸液總重計由0.05%至10.0%按重計之略交聯的含羧基聚合物，及5%按重計以下之交聯劑，此重量百分率係按所聚合之單體總重為準，

該懸液在投至眼睛前具有由5000至30000厘泊之粘度，且可以滴劑型或螺帶型式投予至眼中，

該聚合物具有在相當球型直徑中不超過50微米之平均粒子大小，其中一旦與眼中淚液接觸，凝膠可在眼中保持長期凝膠狀，並令其中所含的一種以上藥物持續釋出。

2. 如申請專利範圍第1項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中含有多重胺基之藥物是抗生素。

3. 如申請專利範圍第2項之持續釋出之局部眼用醫藥組合物，其中的抗生素選自由下列組成之族群中：尹米羅(emilorde)、四環黴素、金黴素、桿菌肽、丁胺卡那黴素(amikacin)、新黴素、多粘菌素、多粘菌素B、短桿菌肽、土黴素、氯黴素、健大黴素、青黴素、紅黴素、磺胺醋醯、妥布黴素、托司派多黴素(trospectomycin)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂