I454289

(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 I454289 B**

(45)公告日： 中華民國 103 (2014) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098109497 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 03 月 24 日

(51)Int. Cl.： ***A61L12/14 (2006.01)***

(30)優先權：2008/04/03 美國 61/042,186

(71)申請人：愛爾康研究有限公司 (美國) ALCON RESEARCH, LTD. (US)
美國

(72)發明人：凱特森 霍華德 A KETELSON, HOWARD ALLEN (US)；迪索沙 萊恩 DESOUSA, RYAN (US)；達沙納亞克 尼聖克 L DASSANAYAKE, NISSANKE L. (US)；路克 瑪莉 E LUCK, MARY E. (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

US 2001/0001789A1

審查人員：蔡宇婷

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：3 共 0 頁

(54)名稱

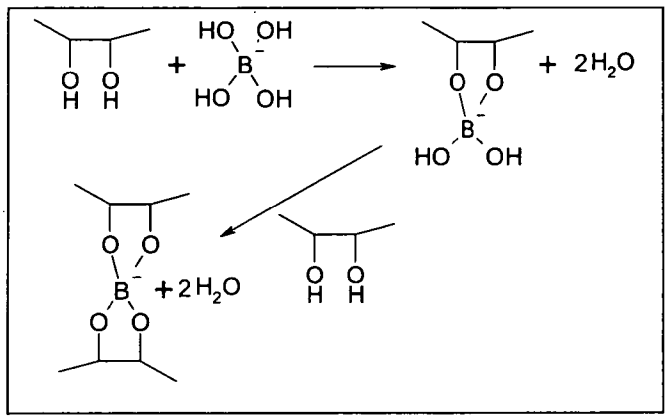
使用順式二醇的聚合物於抑制陽離子殺生物劑被吸收進入水凝膠生物材質中之用途

USE OF CIS-DIOL-CONTAINING POLYMER TO INHIBIT THE UPTAKE OF CATIONIC BIOCIDES INTO HYDROGEL BIOMATERIALS

(57)摘要

述及抑制陽離子殺生物劑被吸收進入醫學裝置諸如隱形眼鏡與植入物中之方法。亦述及含有陽離子殺生物劑的乳化液之安定化方法。尤其，本發明提供聚合物作為以可逆方式與陽離子殺生物劑結合之易變性陰離子高分子電解質之用途。該可逆性結合作用可降低陽離子殺生物劑的有害效應，同時維持其殺生物活性。較佳的聚合物包括半乳甘露聚糖與聚乙烯醇。

Methods of inhibiting the uptake of cationic biocides into medical devices such as contact lenses and implants are described. Methods of stabilizing emulsions containing cationic biocides are also described. In particular, the present invention provides for the use of polymers acting as labile anionic polyelectrolytes to reversibly bind cationic biocides. The reversible binding can reduce the deleterious effects of cationic biocides while maintaining biocidal activity. Preferred polymers include galactomannan and polyvinyl alcohol.



第 2 圖

103年4月24日修(更)正替換頁

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

公告本

※ 申請案號：98109497

※ 申請日：98.3.24　　※IPC 分類：A61L 12/14 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

使用順式二醇的聚合物於抑制陽離子殺生物劑被吸收進入水凝膠生物材質中之用途

USE OF CIS-DIOL-CONTAINING POLYMER TO INHIBIT THE UPTAKE OF CATIONIC BIOCIDES INTO HYDROGEL BIOMATERIALS

二、中文發明摘要：

述及抑制陽離子殺生物劑被吸收進入醫學裝置諸如隱形眼鏡與植入物中之方法。亦述及含有陽離子殺生物劑的乳化液之安定化方法。尤其，本發明提供聚合物作為以可逆方式與陽離子殺生物劑結合之易變性陰離子高分子電解質之用途。該可逆性結合作用可降低陽離子殺生物劑的有害效應，同時維持其殺生物活性。較佳的聚合物包括半乳甘露聚糖與聚乙烯醇。

三、英文發明摘要：

Methods of inhibiting the uptake of cationic biocides into medical devices such as contact lenses and implants are described. Methods of stabilizing emulsions containing cationic biocides are also described. In particular, the present invention provides for the use of polymers acting as labile anionic polyelectrolytes to reversibly bind cationic biocides. The reversible binding can reduce the deleterious effects of cationic biocides while maintaining biocidal activity. Preferred polymers include galactomannan and polyvinyl alcohol.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 2 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關於以可逆方式與溶液中的陽離子殺生物劑結合之方法，藉此將其等的有害效應降至最低。尤其，本發明係有關於抑制陽離子殺生物劑被吸收進入醫學裝置諸如隱形眼鏡與植入物中之方法，及含有陽離子殺生物劑的乳化液之安定化方法。已發現在特定條件下，順式二醇聚合物可作用為易變性陰離子高分子電解質，以可逆方式與陽離子殺生物劑結合，及抑制其等被吸收進入隱形眼鏡中。該方法涉及在含有硼酸鹽與陽離子殺生物劑諸如聚季銨鹽-1之組成物中，添加順式二醇聚合物。

【先前技術】

發明背景

陽離子殺生物劑因其等對於廣泛種類微生物的殺生物活性，以及因通常在採用其等的應用中之低毒性，而用於各種的生物醫學產品中。陽離子殺生物劑的實例包括諸如氯化苯甲烴銨之表面活性季銨化合物以及諸如聚季銨鹽-1之聚季銨化合物。雖然陽離子殺生物劑廣泛用於眼用溶液與隱形眼鏡保養液中作為保存劑與抗微生物劑，其等可能具有有害效應，因此在其等的使用方面有所折衷。例如，在任一特定配方中必需存在一足量的陽離子殺生物劑，以有效殲滅/抑制微生物生長；然而不可多至增加毒性效應的可能性及/或正常使用情況下的不舒適性。此外，陽離子殺

生物劑因其等的離子電荷，可能在與其他配方組份的相容性方面造成問題。例如，在液滴安定性係屬關鍵性之複合配方諸如乳化液中，帶負電荷的液滴在陽離子分子存在下而聚集；因此，在其他情況下有效的殺生物劑種類，在該等配方類型中之使用受到限制。

可用於清潔、殺菌及潤濕鏡片之多功能液已可取得，及越來越受到隱形眼鏡用者的歡迎。不同於一般需要搓洗步驟方能達到指定程度的殺生物性能之習用隱形眼鏡清潔或殺菌液，一些免搓洗的多功能液可被視作“化學殺菌液”。一般而言，該等類型的溶液將需要更強的殺生物活性水平，及因此需要一種更有效的殺生物劑或更高濃度的殺生物劑。在一些案例中，並不需要在配戴隱形眼鏡之前沖洗除去該等溶液；而在其他案例中，隱形眼鏡用者在配戴之前並非總是勤於沖洗鏡片，因而該溶液可能直接接觸眼睛表面。在該等類型的配方中，特別關鍵者在於將陽離子殺生物劑的毒性效應之可能性降至最低。

在軟式隱形眼鏡的情況下，特別關切殺生物劑被吸收進入水凝膠鏡片材質中或被吸收至鏡片表面上之傾向，該作用通常稱作殺生物劑“吸收作用”。典型地，吸收作用發生在鏡片置於含有殺生物劑的鏡片保養液之期間。當眼睛再度配戴該鏡片時，所吸收的殺生物劑可自鏡片釋出至眼組織，而可能持續地刺激敏感的眼組織。在配戴該鏡片一段期間之後，該持續性釋出作用可能具有增大殺生物劑的任一潛在毒性或刺激效應之作用，因該鏡片已有效地作用

為持續釋出殺生物劑之儲存器。

有利者係提供含有一種陽離子殺生物劑之組成物，及其降低殺生物劑被吸收進入水凝膠生醫材質諸如隱形眼鏡中之程度。藉此，經陽離子殺生物劑保存的組成物，例如包括預期直接用於眼睛與免搓洗的眼用與鏡片保養用組成物及其他預期用於軟式隱形眼鏡的鏡片保養液，可安全地使用而毋需擔心毒性或不舒適性之增加。亦為有利者係使用陽離子殺生物劑作為特定藥學乳化液之保存劑，而不影響液滴之安定性。本發明係有關達成該等目標。

【發明內容】

發明概要

在第一組群的實施例中，本發明提供一種抑制陽離子殺生物劑被吸收進入水凝膠生醫材質之方法，該方法包括在含有一陽離子殺生物劑的一種含水組成物中，添加一吸收抑制量之一種易變性陰離子高分子電解質。在另一實施例中，該方法包括在含有一陽離子殺生物劑與一硼酸鹽的一種組成物中，添加一吸收抑制量之一種含有順式二醇的聚合物。在一個較佳實施例中，該陽離子殺生物劑係一種聚合性季銨化合物，及該含有順式二醇的聚合物係一種半乳甘露聚糖。在另一個較佳實施例中，該陽離子殺生物劑係一種聚合性季銨化合物，及該含有順式二醇的聚合物為聚乙烯醇。

在第二組群的實施例中，本發明提供一種方法，以增加含有陽離子殺生物劑的乳化液之安定性，該方法包括在

該乳化液中添加一乳化液安定量之一種易變性陰離子高分子電解質。在另一實施例中，本發明的方法包括在含有陽離子殺生物劑與一硼酸鹽的一種乳化液中，添加一乳化液安定量之一種含有順式二醇的聚合物。

圖式簡單說明

第1圖係羥基丙基瓜爾膠硼酸鹽(HPG-硼酸鹽)的一片段之一圖。

第2圖係一硼酸鹽離子與一種含二醇聚合物的一反應之一示意圖。

第3圖係HP-瓜爾膠/硼酸鹽與保利夸德(Polyquad)交互作用的膠體滴定之一圖。

【實施方式】

定義

易變性陰離子高分子電解質一詞係指具有陰離子電荷之一種聚合物，而該聚合物的陰離子電荷並非永久固定。

順式二醇聚合物一詞係指具有多個羥基的一種聚合物，該等羥基係定向於同一方向。例示性順式二醇聚合物包括瓜爾膠與聚乙烯醇。

陽離子殺生物劑一詞係指具有固定正電的一種抗微生物劑，其可為單體或聚合物。例示性陽離子殺生物劑包括該等具有季銨基者諸如聚季銨鹽，及該等具有鏻基者。

吸收抑制量一詞，係指足以抑制存在於一組成物中的陽離子殺生物劑被吸收進入一種水凝膠生醫材質中之一順式二醇聚合物量。應用本發明的教導，以組成物整體的所

欲性質為基礎，判定相對於組成物的其他組份之順式二醇聚合物的特定量，係涵蓋於技藝領域中的人員之技能範疇內。

乳化液安定量一詞，係指基於技藝中已知的乳化液安定性測試方法，相對於不含有順式二醇聚合物之一種含陽離子殺生物劑的對照乳化液而言，足以增加含有陽離子殺生物劑的一種乳化液之安定性之一順式二醇聚合物量。

“pHEMA-MAA”一詞係指由聚(2-羥基乙基異丁烯酸酯-共-異丁烯酸)組成的隱形眼鏡。例示性pHEMA-MAA鏡片包括“愛曲薇(Acuvue)® 2型”(嬌生(Johnson & Johnson)公司)。

“一有效保存量”一詞係指有效產生保存此述溶液免於微生物污染的所欲效應之一量的抗微生物劑；單獨或與一或多種其他抗微生物劑組合使用之一量，較佳足以符合美國藥典(“USP”)對於保存劑效力之要求。

“一有效殺菌量”一詞，係指藉由顯著降低存在於鏡片上的活微生物數目而有效產生隱形眼鏡殺菌作用的所欲效應之一量的抗微生物劑；單獨或與一或多種其他抗微生物劑組合使用之一量，較佳為充足的。

“眼睛可接受的載劑”一詞係指具有在生理上與眼組織相容的物理性質(如pH值及/或滲透性)之一藥學組成物。

所述及之一組份的%量係對應於重量/體積%，除非另外說明之。

發明之詳細說明

在一實施例中，本發明的方法係抑制陽離子殺生物劑被吸收進入隱形眼鏡中之一種方法，該方法包括對於含有一陽離子殺生物劑與一硼酸鹽的一種隱形眼鏡保養組成物，提供一吸收抑制量之一種含有順式二醇的聚合物。在一個較佳實施例中，含有順式二醇的該聚合物係一種半乳甘露聚糖。

在不希望受限於理論之同時，據信在硼酸鹽存在下及在7以上的pH值，半乳甘露聚糖及具有順式二醇部份的其他聚合物諸如聚乙烯醇將變成易變性陰離子高分子電解質，而高分子電解質與具正電荷的其他溶質及表面例如陽離子殺生物劑之間產生靜電交互作用。然而，因為陰離子電荷的易變性質，該靜電交互作用並非固定。意外地，該易變性的一效應，係在該交互作用有效降低陽離子殺生物劑被吸收進入水凝膠生醫材質包括隱形眼鏡之際，該溶液中的陽離子殺生物劑仍保有有效的抗微生物活性。

本發明的特定實施例較佳使用半乳甘露聚糖。半乳甘露聚糖係多種含有順式二醇部份的多醣類中之一者。可用於本發明中之半乳甘露聚糖類型，典型地係衍生自瓜爾膠、刺槐豆膠及刺雲實膠。如用於此之"半乳甘露聚糖"一詞，係指衍生自上述天然膠類或含有甘露糖或半乳糖部份或二者作為主要結構組份之類似的天然或合成膠類之多醣類。本發明的半乳甘露聚糖較佳由具有以(1-6)鍵結連接的α-D-半乳吡喃糖基單元之(1-4)-β-D-甘露吡喃糖基單元的直鏈所組成。就較佳的半乳甘露聚糖而言，D-半乳糖相對於

D-甘露糖的比例不一，但一般約為1:2至1:4。最佳為D-半乳糖：D-甘露糖比例約為1:2之半乳甘露聚糖。此外，多醣類之其他經化學修飾的變體亦涵蓋於"半乳甘露聚糖"定義中。例如，本發明的半乳甘露聚糖可進行羥基乙基、羥基丙基及羧基甲基羥基丙基取代作用。尤其較佳為半乳甘露聚糖的非離子性變體，諸如該等含有烷氧基與烷基(C_1-C_6)者(如羥基丙基取代作用)。最佳為位於非順式羥基位置之取代作用。本發明的半乳甘露聚糖之非離子性取代作用的一實例為羥基丙基瓜爾膠，其較佳至多被取代約0.6莫耳比。

本發明的半乳甘露聚糖可自多種來源取得。該等來源包括瓜爾膠、刺槐豆膠及刺雲實膠，如後述進一步說明。此外，半乳甘露聚糖亦可藉由經典合成途徑製得，或可藉由天然存在的半乳甘露聚糖之化學修飾作用製得。

瓜爾膠是瓜爾豆(Cyamopsis tetragonolobus (L.) Taub)的基本胚乳。水溶性部份(85%)稱作"瓜爾糖"(分子量為220,000)，其係由具有以(1-6)鍵結連接的α-D-半乳吡喃糖基單元之(1-4)-β-D-甘露吡喃糖基單元的直鏈所組成。在瓜爾糖中，D-半乳糖相對於D-甘露糖的比例約為1:2。該膠已在亞洲栽種數個世紀之久，及因其增稠性質而主要用於食品及個人保養產品中。其增稠能力是澱粉的5至8倍。其衍生物，諸如該等含有羥基丙基或羥基丙基三鎂氯化物取代作用者，已可商品取得超過10年。例如可自羅納普朗克(Rhone-Poulenc)(美國紐澤西州克蘭貝利(Cranbury))、赫克力(Hercules)股份有限公司(美國達拉威爾州威明頓

(Wilmington))及TIC膠(TIC Gum)股份有限公司(美國馬里蘭州貝爾坎普(Belcamp))取得瓜爾膠。

刺槐豆膠或角豆膠係角豆樹、長角豆(Ceratonia siliqua)種子的精製胚乳。在該類型的膠中，半乳糖相對於甘露糖的比例約為1:4。角豆樹的栽種已歷史久遠，及為技藝中所熟知。該類型的膠能以商品取得，及可自TIC膠(TIC Gum)股份有限公司(美國馬里蘭州貝爾坎普(Belcamp))與羅納普朗克(Rhone-Poulenc)公司(美國紐澤西州克蘭貝利(Cranbury))取得。

刺雲實膠係衍生自刺雲實樹的精製種子膠。半乳糖相對於甘露糖的比例約為1:3。刺雲實膠並未在美國商業生產，但該膠可自美國以外的不同來源取得。

亦可使用經化學修飾的半乳甘露聚糖，諸如羥基丙基瓜爾膠。可自羅納普朗克(Rhone-Poulenc)公司(美國紐澤西州克蘭貝利(Cranbury))以商品取得不同取代程度之經修飾的半乳甘露聚糖。特佳為具有低莫耳取代作用(如低於0.6)的羥基丙基瓜爾膠。

HP-瓜爾膠的結構係示於第1圖中。典型地，對於每個半乳糖存在約二個甘露糖單元；然而，詳細的半乳糖含量係依瓜爾植物而定。瓜爾膠的分子量係半乳糖含量與聚甘露糖鏈長之一函數，其在製造處理期間可能降低。

已知HP-瓜爾膠與硼酸之間的反應產物產生交聯，及影響聚合物溶液的黏度。硼酸是一種路易士(Lewis)酸，其與水反應而產生硼酸鹽離子及釋出一質子：

$B(OH)_3+H_2O \rightarrow B(OH)_4^-+H^+$。該反應的pKa為9-9.2。如第2圖所示，硼酸鹽離子可縮合在二個順式二醇基上。當該現象發生時，在該鏈上添加一個陰離子電荷及形成一交聯。烷基硼酸酯類諸如甲基硼酸與苯基硼酸亦與一些碳水化合物結合，然而，因為只具有一個反應位址，其等並未產生交聯及因此並未促進膠凝作用。然而，其等可在聚合物上添加陰離子電荷。部份基於後述的實驗，據信在硼酸鹽存在下及在7以上的pH值，瓜爾膠變成一種陰離子高分子電解質。然而，因該等交聯的易變性，該電荷並非固定。

在本發明的其他特定實施例中，較佳使用聚乙烯醇(PVA)。典型地經由水解作用，藉由除去聚乙酸乙烯酯的乙縮醛基而製備PVA。可取得多種等級的PVA，各者的聚合程度、水解百分比及殘餘的乙酸酯含量不同。該等差異影響不同等級的物理與化學性質。可將PVA分成二大類，亦即完全水解者與部份水解者。所含的乙酸酯殘餘量為4%或更低者稱作完全水解。部份水解等級通常含有20%或更多的殘餘乙酸酯。PVA的分子量可自20,000至200,000不等。PVA通常作為增黏劑，及可用於RGP產品中，以增進RGP產品的舒適度與配戴時間。PVA亦可作為眼用藥學組成物諸如眼藥水、凝膠或眼用植入劑之增黏劑。一般而言，用於眼用產品中之PVA的平均分子量係介於30,000至100,000之範圍，及含有11%至14%的殘餘乙酸酯。

雖然組成物中之順式二醇聚合物的確切量將依聚合物與配方而異，本發明的組成物所含有的順式二醇聚合物濃

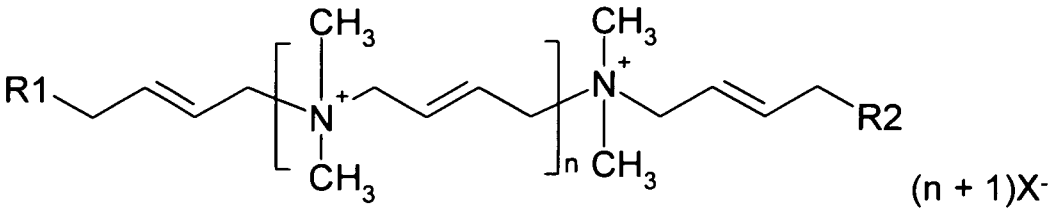
度一般約為0.01重量/體積%至1重量/體積%，較佳介於約0.025重量/體積%至約0.25重量/體積%之間，更佳介於約0.05至0.15重量/體積%之間。

可用於本發明的組成物中之硼酸鹽包括硼酸及其他藥學上可接受的鹽類諸如硼酸鈉(硼砂)與硼酸鉀。如用於此之"硼酸鹽"一詞係指硼酸鹽以及偏硼酸鹽之所有藥學上適宜的形式。因硼酸鹽在生理pH值的良好緩衝能力與熟知的安全性及與廣範圍的藥物與保存劑之相容性，故為眼用配方中常用的賦形劑。硼酸鹽亦具有固有的抑制細菌與抑制真菌性質，而提供增進的保存系統。

用於本發明中的組成物含有一種陽離子抗微生物劑，及若為最佳保存作用或殺菌作用所需時可選擇性地含有一或多種其他的殺生物劑。陽離子抗微生物劑係具有固定正電荷的單體或聚合性化合物，及經由與微生物的化學或物理化學交互作用而獲得其等的抗微生物活性。較佳的聚合性陽離子殺生物劑包括：聚季銨鹽-1與聚季銨鹽-40(聚(氯化二甲基二烯丙基銨))，其等為聚合性季銨化合物。該等較佳的抗微生物劑係分別揭露於授與Stark的第4,407,791號與第4,525,346號美國專利及授與Smith等人的第4,361,548號與第4,443,429號美國專利中。前述公開案的完整內容在此併入本說明書以為參考資料。適用於本發明的組成物與方法中之其他陽離子抗微生物劑包括:其他季銨化合物諸如鹵化苯甲烴銨、鹵化苄乙氧銨、溴化十六烷基三甲銨、磷酸鹽四級化合物諸如該等述於第4,503,002號美國專利(授

與Mayhew等人)中者、如述於第4,215,064號美國專利之磷甜菜鹼、吡啶鎓殺生物劑諸如鹵化十六烷基吡啶鎓及具有固定正電荷的其他殺生物劑。若需要時可存在其他的殺生物劑，其可為該等適用於局部眼用或鏡片保養配方中之任一者，例如包括：雙縮胍諸如聚六亞甲基雙縮胍(PHMB)、聚胺基丙基雙縮胍(PAPB)及安定化氧氯化合物諸如普萊特(Purite®)。

本發明之特佳的陽離子殺生物劑係具有下列結構之聚合性季銨化合物：



(I)

其中：

R1與R2可相同或不同，及係選自：

$N^+(CH_2CH_2OH)_3X^-$；

$N(CH_3)_2$或OH；

X係一種藥學上可接受的陰離子，較佳氯化物；及

N為自1至50之一整數。

具該結構的最佳化合物為聚季銨鹽-1，其亦稱作歐納莫(Onamer) M™(歐尼克斯(Onyx)化學公司的註冊商標)或稱作保利夸德(Polyquad®)(愛爾康(Alcon)實驗室股份有限公司的註冊商標)。聚季銨鹽-1係上所提及化合物之混合物，其中X為氯化物及R1、R2與n係如上所界定。

上述的抗微生物劑係依據政府管理機關諸如美國食品與藥物管理局的要求，以有效地實質上除去或顯著降低隱形眼鏡上所發現的活微生物數目之一量，用於本發明的方法中。就本說明書之目的而言，該量係稱作“一有效殺菌量”或“抗微生物上的一有效量”。抗微生物劑的用量將依諸如採用該方法之鏡片保養方式的類型等因素而異。例如，鏡片保養方式若使用一種有效的日用型清潔劑，則可顯著減少沈澱在鏡片上的物質包括微生物之量，藉而減少鏡片殺菌所需的抗微生物劑的量。一般而言，上述一或多種抗微生物劑的使用濃度將介於約0.000001重量%至約0.05重量%之範圍。具化學式(I)的聚合性季銨化合物之最佳濃度約為0.0001重量%至0.001重量%。

可使用本發明的組成物之材質類型包括各種水凝膠生醫材質。水凝膠生醫材質係在其等的水合狀態含有水之聚合物鏈網絡或交聯型聚合性系統。習用的水凝膠鏡片材質係製備自該等親水性單體如2-羥基乙基異丁烯酸酯(HEMA)、異丁烯酸甘油酯及N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)。該等材質典型地提供較高程度的撓性及顯著的含水量，在許多方面仿效生物組織。矽酮水凝膠代表另一類型的水凝膠材質。所有該等與其他不同類型的水凝膠生醫材質，係用於組成隱形眼鏡。所有的前述水凝膠類型均於不同類型的軟式隱形眼鏡中可見。本發明可用於多種類型的隱形眼鏡，諸如硬式、軟式、硬性與軟性透氧型及矽酮鏡片。另一類型的隱形眼鏡為硬性類型，包括硬性透氧型(RPG)材

質。

本發明所採用的組成物將含有其他成份。該等成份可包括抗微生物劑/保存劑、張力調整劑、緩衝劑及螯合劑。亦可添加其他的聚合物或單體劑諸如聚乙二醇與丙三醇，以供特殊處理之用。適用於本發明的組成物中之張力調整劑可包括鹽類諸如氯化鈉、氯化鉀與氯化鈣及多元醇類諸如甘露糖醇與山梨糖醇；非離子性張力劑可包括丙二醇與丙三醇；螯合劑可包括EDTA及其鹽類；及pH值調整劑可包括氫氯酸、Tris、三乙醇胺及氫氧化鈉。適宜的抗微生物劑/保存劑係更完整地論述如後。上述的實例清單僅供說明之目的，及無意作為窮舉。適用於前述目的之其他試劑實例，係眼用與隱形眼鏡保養配方中所熟知及為本發明所預期者。

下列實例進一步說明本發明的各種實施例。該等實例之提供係協助瞭解本發明，而不應視為限制本發明。

第1例

膠體滴定支持HP-瓜爾膠/硼酸鹽與一種陽離子殺生物劑(保利夸德(Polyquad®))之間的交互作用

使用具有一個穆泰克(Mutek) PCD 03流導電流偵測器(SCD)之穆泰克(Mutek) PCD T3滴定器，進行流線電位滴定。該偵測器具有由聚四氟乙烯(PTFE)製成的一個筒形槽與一個活塞。試樣中的高分子電解質吸附至槽壁與活塞表面。該活塞在槽中游移，以垂直方式擠壓液體。藉由流動而將高分子電解質與平衡離子分離，該流動所產生的流線

電位被槽壁上的二個黃金電極偵測到。藉由具平衡電荷的高分子電解質，滴定高分子電解質。在一個典型實驗中，將10毫升的試樣置入該筒形槽中，使用0.001莫耳/毫升的聚(氯化二烯丙基二甲基銨)(PDADMAC)作為滴定劑。所有實驗皆於25℃及pH 9.2進行三次。使用HP瓜爾膠、硼酸鹽及保利夸德(Polyquad®)所進行的實驗結果，係示於第3圖中。該結果顯示當添加保利夸德(Polyquad®)時，結合的硼酸鹽濃度降低(沿著X軸所示)，表示HP-瓜爾膠/硼酸鹽與保利夸德(Polyquad®)之間的交互作用增加。該等結果支持下列結論：結合的硼酸鹽濃度降低係反映保利夸德(Polyquad®)與HP-瓜爾膠硼酸鹽結合位址之結合。

第2例

使用HP-瓜爾膠降低保利夸德(Polyquad®)被吸收進入聚羥基乙基異丁烯酸酯-異丁烯酸酯(pHEMA-MAA)愛曲薇(Acuvue) 2型鏡片中

第1表顯示用於研究HP-瓜爾膠對於保利夸德(Polyquad®)被吸收進入愛曲薇(Acuvue) 2型鏡片中的劑量反應之載劑。

第1表. 用於鏡片吸收研究之配方載劑組成物

配方 化學製品	重量/體積%
保利夸德(Polyquad®)	0.0002
羥基丙基瓜爾膠8A	0.025-0.1
山梨糖醇	0.4
丙二醇	1.0
氯化鈉	0.3
泰崔尼克(Tetronic) 1304®	0.1
硼酸鈉十水合物	0.6
EDTA	0.05
pH	8.0

鏡片吸收數據係示於第2表中。使用2 ppm之標的保利夸德(Polyquad®)濃度與pH 8.0，藉由將HP-瓜爾膠濃度自0.025%增加至0.1%，而調整配方系列D、E、F及A。當HP-瓜爾膠自0.025%增加至0.1%時，被吸收進入愛曲薇(Acuvue) 2型鏡片中之保利夸德(Polyquad®)自0.7微克/鏡片降至0.34微克/鏡片。該數據係提供於第2表中。

第2表. 在2個循環之後之HP-瓜爾膠對於鏡片吸收保利夸德(Polyquad®)之影響

配方	HP-8A 濃度	愛曲薇(Acuvue) 2型鏡片吸收作用 (微克/鏡片)
D	0.025	0.7
E	0.05	0.6
F	0.074	0.5
A	0.1	0.34

該等結果證明HP-瓜爾膠可用於減少保利夸德(Polyquad®)被吸收進入愛曲薇(Acuvue) 2型(第IV組)鏡片

材質中。所顯示之吸收作用的降低，可能起因於HP-瓜爾膠在硼酸鹽存在下作用為一種陰離子高分子電解質。

第3例

HP-瓜爾膠對於殺菌活性與鏡片吸收保利夸德(Polyquad®)之影響

進行其他研究，以調查藉由增加HP-瓜爾膠濃度是否進一步降低鏡片吸收值。第3表顯示當HP-瓜爾膠濃度為0.1%、0.12%及0.14%時，吸收數據分別為0.33微克/鏡片、0.29微克/鏡片及0.24微克/鏡片。

殺菌篩檢數據亦提供於第3表中。對照組配方G係市售的傲滴(Opti-Free®)沖洗、殺菌與保存溶液。數據顯示符合二級篩檢殺菌標準。

第3表. HP-瓜爾膠對於殺菌篩檢及鏡片吸收含有保利夸德(Polyquad®)的殺菌液之影響

組份	A	B	C	G[a]
保利夸德(Polyquad®)	0.00025	0.00025	0.00025	
泰崔尼克(TETRONIC) 1304®	0.1	0.1	0.1	
HP瓜爾膠8A	0.1	0.12	0.14	
丙二醇	1.0	1.0	1.0	
EDTA	0.05	0.05	0.05	
山梨糖醇	1.0	1.0	1.0	
氯化鈉	0.3	0.3	0.3	
硼酸鈉	0.6	0.6	0.6	
pH	8.0	8.0	8.0	
2個循環後之吸收作用(愛曲薇(Acuvue) 2型)微克/鏡片	0.33	0.29	0.24	

微生物	時間(小時)	A	B	C	G
白色念珠菌(*C. albicans*)	6	0.2	0.1	0.1	0.00
1.5×10^{6}[b]	24	1.6	1.6	1.5	0.9
黏質沙雷氏菌(*S. marcescens*)	6	3.9	3.4	3.0	1.3
9.0×10^{5}	24	4.5	6.0	3.6	2.4
金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)	6	3.1	2.9	2.9	2.4
8.2×10^{2}	24	4.1	3.6	3.3	4.1

[a] 傲滴(Opti-Free®)沖洗、殺菌與保存溶液

[b] 接種菌對照組計數

[c] 劃底線之數值係指未採集到存活菌(<10菌落形成單位/毫升)

第4例

在PVA與硼酸鹽存在下及在pH 7.8之保利夸德(Polyquad®)被吸收進入愛曲薇(Acuvue) 2型鏡片中的作用係山梨糖醇濃度之一函數

在第IV表所示的配方系列中，評估亦與硼酸鹽反應之一種不同的聚合物聚乙烯醇(PVA)，以及山梨糖醇對於PVA與保利夸德(Polyquad®)結合之影響。山梨糖醇將與PVA競爭，而影響PVA-硼酸鹽交互作用。增加山梨糖醇濃度，預期將導致硼酸鹽與PVA反應之降低，及對應增加鏡片吸收保利夸德(Polyquad®)。配方A係不具有PVA的對照組溶液。使用該溶液的鏡片吸收作用為2.3微克/鏡片。在添加0.05% PVA之後，吸收作用降至1.0。

第4表. 在聚乙烯醇與硼酸鹽存在下及在pH 7.8之保利夸德(Polyquad®)被吸收進入愛曲薇(Acuvue) 2型鏡片的作用係山梨糖醇濃度之一函數

化學製品 (%重量/%體積)	A	B	C	D
保利夸德(Polyquad)	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
AL-6289	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
丙二醇	1.0	1.0	1.0	1.0
硼酸	0.4	0.4	0.4	0.4
氯化鈉	0.3	0.3	0.3	0.3
山梨糖醇	1	0	0.5	0.75
泰崔尼克(Tetronic) 1304	0.05	0.05	0.05	0.05
EDTA	0.05	0.05	0.05	0.05
PVA 47K	-	0.05	0.05	0.05
pH值	7.79	7.79	7.8	7.8
觀察36小時濁度	澄清	混濁	輕微混濁	微弱混濁
保利夸德(Polyquad)吸收作用 微克/鏡片	2.3	1.0	1.8	2.1

本發明已參照特定的較佳實施例加以說明；然而，應瞭解可以其他的特定形式或其變化加以實施，而不偏離其精神或實質特性。因而上述實施例在所有方面皆視為說明性而非限制性，本發明的範圍係依所附的申請專利範圍所示，而非由前述說明。

【圖式簡單說明】

第1圖係羥基丙基瓜爾膠硼酸鹽(HPG-硼酸鹽)的一片段之一圖。

第2圖係一硼酸鹽離子與一種含二醇聚合物的一反應之一示意圖。

第3圖係HP-瓜爾膠/硼酸鹽與保利夸德(Polyquad)交互作用的膠體滴定之一圖。

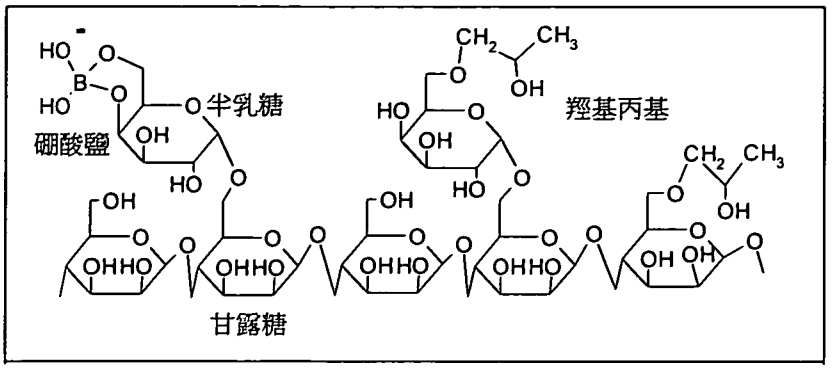
【主要元件符號說明】

(無)

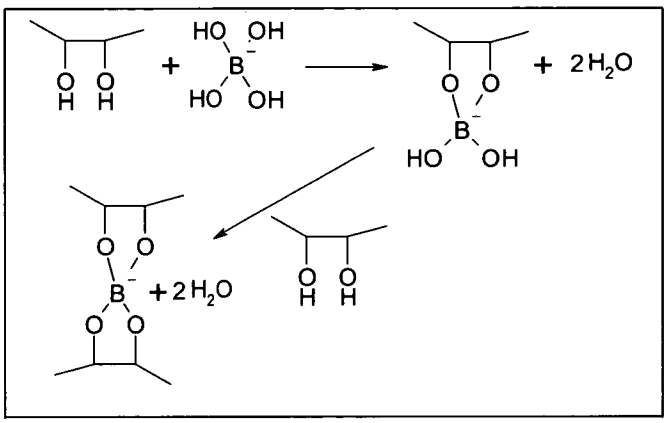
103年4月24日修(更)正替換頁

七、申請專利範圍：

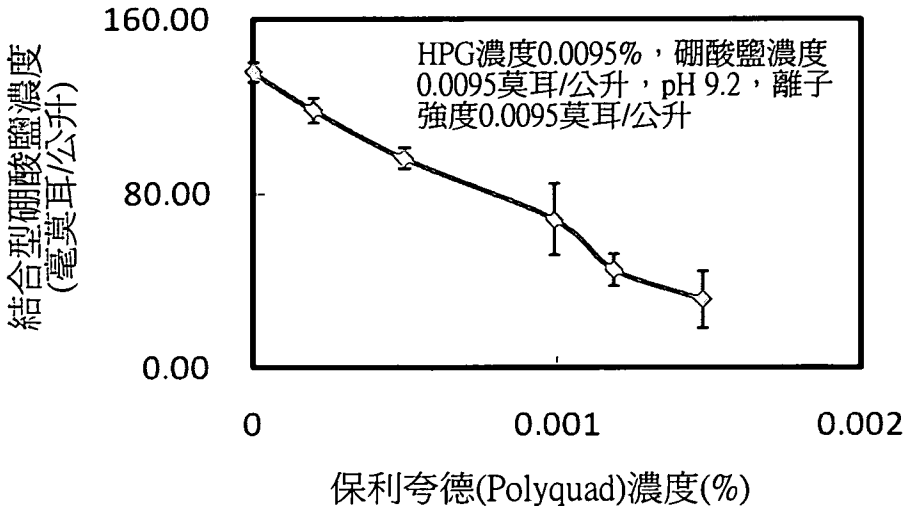
1. 一種含順式二醇的聚合物於抑制陽離子殺生物劑被吸收進入水凝膠生物材質中之用途，其中一吸收抑制量之含順式二醇的聚合物係被添加至一含有陽離子殺生物劑與硼酸鹽的組成物中，其中該組成物的pH值高於7。
2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該陽離子殺生物劑係一種聚合性季銨化合物。
3. 如申請專利範圍第2項之用途，其中該聚合性季銨化合物係聚季銨鹽-1。
4. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該順式二醇聚合物係選自包含聚乙烯醇與半乳甘露聚糖之群組。
5. 如申請專利範圍第4項之用途，其中該半乳甘露聚糖係選自由瓜爾膠、刺槐豆膠、刺雲實膠及其經化學改質的衍生物所組成之群組。
6. 如申請專利範圍第4項之用途，其中該半乳甘露聚糖包括羥基丙基瓜爾膠。
7. 如申請專利範圍第4項之用途，其中該組成物中的半乳甘露聚糖量約為0.01至1重量/體積%。



第 1 圖



第 2 圖


160.00
80.00
0.00
0
0.001
0.002
結合型硼酸鹽濃度
(毫莫耳/公升)
HPG濃度0.0095%，硼酸鹽濃度
0.0095莫耳/公升，pH 9.2，離子
強度0.0095莫耳/公升
保利夸德(Polyquad)濃度(%)

第 3 圖