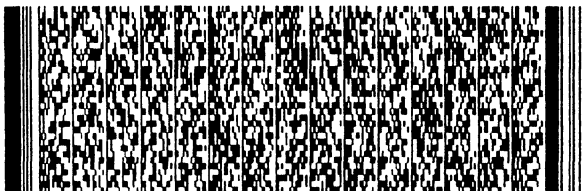


申請日期：A3-2-13	IPC分類
申請案號：A3103637	A61K 47/02

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200526250

一、 發明名稱	中文	輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備
	英文	
二、 發明人 (共3人)	姓名 (中文)	1. 林鴻儒 2. 宋國峻 3. 汪文忠
	姓名 (英文)	1. LIN, HUNG-JU 2. SUNG, KUO-CHUN 3. WANG, WEN-CHUNG
	國籍 (中英文)	1. 中華民國 TW 2. 中華民國 TW 3. 中華民國 TW
	住居所 (中文)	1. 台南市東區大同路二段87號9樓之1 2. 台南市東區裕孝路386號 3. 台南市東區崇明四街20巷12號
	住居所 (英文)	1. 9F-1, No. 87, TATUNG Rd., SEC. 2, TAINAN CITY. 2. No. 386, YUHSIAO Rd., TAINAN CITY. 3. NO. 12, LANE 20, CHUNGMIN 4th St., TAINAN CITY.
三、 申請人 (共3人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 林鴻儒 2. 宋國峻 3. 汪文忠
	名稱或 姓名 (英文)	1. LIN, HUNG-JU 2. SUNG, KUO-CHUN 3. WANG, WEN-CHUNG
	國籍 (中英文)	1. 中華民國 TW 2. 中華民國 TW 3. 中華民國 TW
	住居所 (營業所) (中文)	1. 台南市東區大同路二段87號9樓之1 (本地址與前向貴局申請者不同) 2. 台南市東區裕孝路386號 (本地址與前向貴局申請者不同) 3. 台南市東區崇明四街20巷12號 (本地址與前向貴局申請者不同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. 9F-1, No. 87, TATUNG Rd., SEC. 2, TAINAN CITY. 2. No. 386, YUHSIAO Rd., TAINAN CITY. 3. NO. 12, LANE 20, CHUNGMIN 4th St., TAINAN CITY.
	代表人 (中文)	1. 2. 3.
	代表人 (英文)	1. 2. 3.



一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

無

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

五、發明說明 (1)

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於輸送眼藥用之原位成膠 Alginate/Pluronic 複合配方之製備，尤指提供一個有效治療眼疾（如青光眼）的方法，此方法是滴入下列含眼用藥物之配方，此最合適的濃度為含 0.1%(w/w) Alginate 及 14%(w/w) Pluronic 溶液，而最適合之眼藥為 pilocarpine hydrochloride。

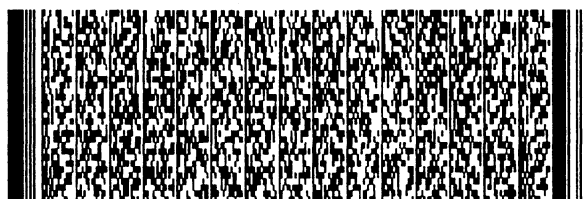
【先前技術】

傳統輸送眼藥系統在使用上主要問題即是眼藥滴入前角膜時，眼睛受刺激產生自然排液作用，結果使得眼藥只有 1~10% 的生體可用率，患者必須增加使用頻率或提高藥物濃度才能達到一定療效，因而造成使用上的不便與危險性。

為了延長藥物在眼睛的滯留時間，增加生體的可用率，許多載體被研發使用，如植入劑、軟膏、懸浮液及水膠，但這些眼藥載體仍有其缺點；如軟膏會使病人視線模糊，植入劑會引起病人的不適造成順應性差。

為了改善以上之缺點，目前有一系統稱為原位成膠，其在延長眼藥滯留於前角膜的時間及改善生體可用率的表現上相當突出；此系統是由特殊的高分子化合物所組成；將此高分子溶液滴入眼睛後會產生相轉移作用，由液態變為膠態；藉以延長藥物在眼睛的滯留時間，改善生體可用率。

1985年 Gurny 等人在 J. Contr. Release (1985),

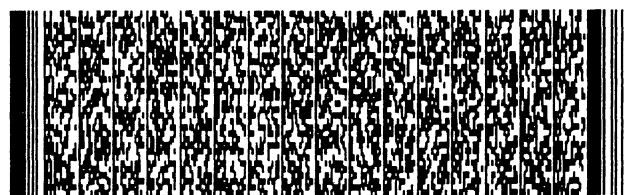


五、發明說明 (2)

2:353-361發表了一系列具有原位成膠性質的高分子化合物，其中顯示可用於輸送眼藥系統的有Cellulose acetophthalate (CAP) latex和Carbopol溶液，其中Carbopol為B.F. Goodrich公司 carboxy vinyl高分子的商品名；另外Rozisr等在Int. J. Pharm. (1989)，57:163~168中也報導Gelrite(商品名)的高分子，在一價或二價陽離子存在下能產生凝膠現象。Joshi等人在美國專利No. 5252318中提到將一pH值敏感可逆成膠的高分子(如線狀、分支或交聯的Carboxy vinyl高分子單體)與另一對溫度敏感可逆成膠的高分子(如alkyl cellulose、hydroxyalkyl cellulose)相互摻和；在同時改變pH值及溫度下能增加溶液的黏度，達到凝膠狀態。

Kumar等人在J. Ocular Pharmacol. (1994)，10:47-56揭露結合Carbopol與methylcellulose組成的眼藥系統，此系統因有Carbopol成份，在增加pH值時產生了液態-膠狀的相轉移現象。Kumar等在另一篇報導J. Pharm. Sci (1995)，84:344-348也提到另一含Carbopol和hydroxypropylmethylcellulose的眼藥輸送系統，發現添加適當的黏度增強劑，可降低Carbopol的使用濃度，而不會影響到原位膠體性質及流變行為。

Viegas等在美國專利No. 5593683中，利用熱可逆成膠方式來輸送診斷用試劑及藥物，此凝膠包含藥劑、表面活性劑及polyalkylene polyether，其中表面活性劑及polyalkylene polyether的重量百分率不能超過總重的



五、發明說明 (3)

10%。

Lin等在美國專利 No. 6511660 B1中提到以原位成膠方式，利用 Pluronic及 Carbopol相互摻和的複合配方，應用於輸送眼藥上，其延長藥物作用的時間遠比單獨 Pluronic 系統或單獨 Carbopol表現更為優異。

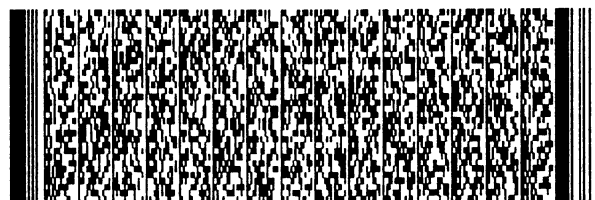
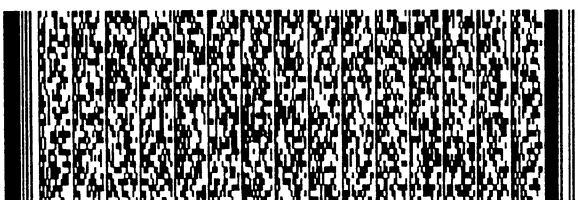
上述大部分原位成膠系統所使用的高分子濃度都相當高，在實際運用於人體時易對眼睛造成刺激及滲透壓不平衡。例如將 Carbopol濃度增加時其酸性特性將對眼部組織造成刺激。因此在眼藥傳輸上需要一在非生理狀態（如 pH=4.0、25°C）下具有良好溶解性質及流動性，而在生理狀態（如 pH=7.4、37°C）下能轉變成凝膠之良好眼用藥物載體。

【發明內容】

理想的原位成膠眼藥輸送系統必須在非生理的狀態下（pH=4.0、25°C）為低黏度且可自由流動的液體，方便儲存使用。當滴入眼藥後能在原位產生相轉移，形成膠體來抵抗眨眼的剪應力，且在生理狀態下（pH=7.4、37°C）持續釋放藥物，讓藥物不會因為眼睛的排淚作用減低其生體可用率，延長藥物的作用時間。

本發明原位成膠系統的配方為（1）Alginate溶液（2）Pluronic溶液（3）結合 Alginate溶液和 Pluronic溶液。

Alginate為 Sigma公司產品，編號 A-2158、分子量約 240000克，由 1.4 linked β -D-mannuronic acid (M)與 1.4 linked α -L-guluronic acid (G)共聚合而成。在二



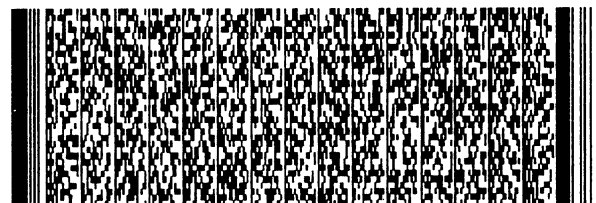
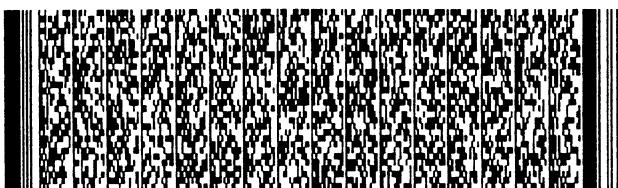
五、發明說明 (4)

價陽離子存在下可生成凝膠。單獨使用 Alginate 溶液可發現大於 2%(w/w) 時無論生理或非生理狀態皆呈現流動性差的膠體，當濃度小於 1%(w/w) 時則在生理或非生理狀態下皆為流動性良好的液體，而濃度在 1~ 2%(w/w) 之間則呈現有流動性的微膠態。以最少的高分子含量又能延長藥劑在眼角膜上滯留時間而言，Alginate 較合適的濃度為 2%。

Pluronic 是 BASF 公司製造，為聚氧乙烯與聚氧丙烯的共聚物，Pluronic 具有可逆熱敏感的成膠性，低毒性，為良好的藥物釋放載體，但低分子量的 Pluronic 在水中無法成膠，Pluronic F-68 在室溫要成膠的最小濃度須 50~ 60%；Pluronic F-108 的成膠濃度在 30%，Pluronic F-127 (也稱為 Poloxamer 407) 在 25°C 成膠的濃度為 20%，在本發明中所使用的 Pluronic 是 F-127，其分子式為 $\text{H}[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_{49}[\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2]_{67}[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_{49}\text{OH}$ 。

當 Pluronic 溶液濃度低於 13%(w/w) 時，本研究發現不論在生理或非生理狀態都呈現液態，具有良好流動性，而 Pluronic 濃度增加到大於 15%(w/w) 時，此溶液在非生理下已成為膠態，因此以原位成膠系統而言，理想的 Pluronic 溶液為 14%(w/w)。

結合 Alginate 與 Pluronic 理想之複合式配方溶液為 0.1%(w/w) Alginate 及 14%(w/w) Pluronic，此複合溶液在非生理狀態下，呈現流動性良好的液體，但在生理狀態時會產生相轉移，生成黏稠的膠體非常適合做為原位成膠的載體，並在添加藥物後會微幅增加其凝膠強度。從體



五、發明說明 (5)

外、體內動物的實驗中驗證結合 Alginate 與 Pluronic 複合配方在延長藥物釋放的表現皆優於單獨配方。

以上輸送眼藥的配方，可應用於任何其他眼藥上，特別是治療眼疾的胺類藥物，這類眼藥包括有 pilocarpine、epinephrine、tetracycline、phenylephrine、eserine、phospholine iodide、demecarium bromide、cyclopentolate、homatropine、scopolamine、chlortetracycline、bacitracin、neomycin、polymixin、gramicidin、oxytetracycline、chloramphenicol、gentamycin、penicillin、erythromycin、carbachol、sulfacetamide、polymixin B、idoxuridine、isoflurophate、fluoromethalone、dexamethasone、hydrocortisone、hydrocortisone acetate、21-phosphate、fluorocinolone、medrysone、prednisolone、methyl prednisolone、prednisolone 21-phosphate、prednisolone acetate、betamethasone and triamcinolone。優先藥物為 pilocarpine hydrochloride。

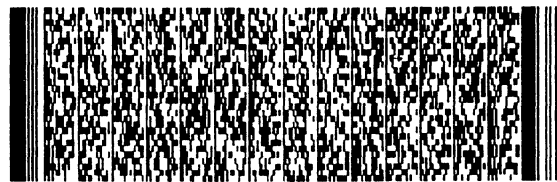
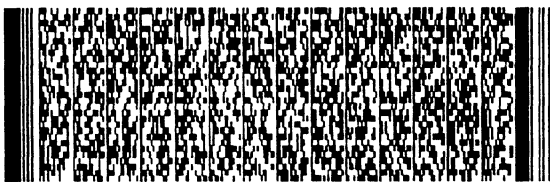
【實施方式】

本發明的範圍並不只限於以下解說所採用的例子。

例一、輸送眼藥配方的製備

材料：

Alginate (Sigma), Pluronic (F-127, BASF),



五、發明說明 (6)

pilocarpine hydrochloride (sigma), 其他化學藥品 NaCl、 NaHCO_3 、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 及 NaOH購自 Merck公司。

樣品製備：

0.5~ 3.5%(w/w) Alginate溶液的製備：取適量的 Alginate分散於適量的二次水中，以高速均質機攪拌溶解。

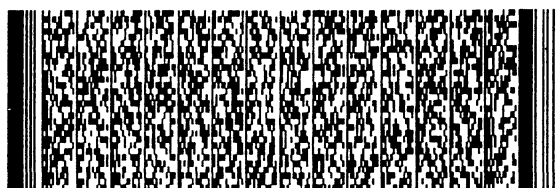
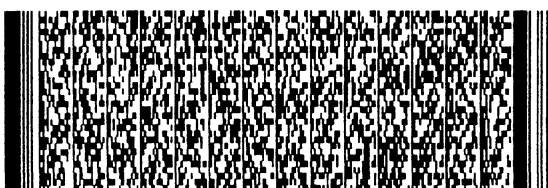
12~ 16%(w/w) Pluronic溶液的製備：取適量的 Pluronic分散於適量的二次水中，攪拌一小時放到冰箱中約 24小時後完全溶解。

0.1%/ 14%~ 1.1%/ 14% Alginate/ Pluronic溶液的製備：先配製 28%(w/w)的 Pluronic溶液及 0.2~ 2.2% (w/w)的 Alginate溶液，將兩者一比一(重量比)混合後，再置於冰箱內 24小時。

所有溶液分別以 0.5M HCl 調其 pH值為 4.0 (非生理狀態)，另外生理狀態配置方法同上，但以模擬淚水代替二次水，模擬淚水為 100g內含 0.2g NaHCO_3 、0.67g NaCl、0.008g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 其餘為二次水，並以 0.5M NaOH 將溶液 pH值調為 7.4。

結果：

觀察單獨 0.5~ 3.5%(w/w) Alginate溶液，當濃度小於 2.0%(w/w)時溶液在生理或非生理狀態，皆有良好的流動性，而大於 2.0%(w/w)時，則呈現流動性差的膠態，故 Alginate濃度須大於 2.0%(w/w)才能有效的延長藥物釋放的時間。



五、發明說明 (7)

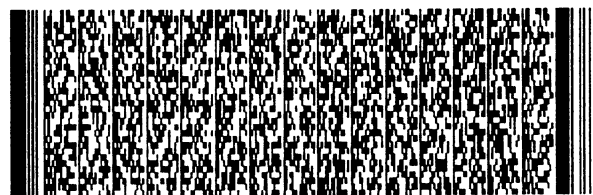
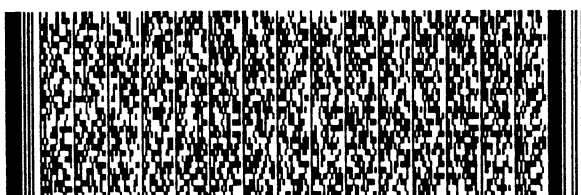
從 Pluronic 溶液的製備中也可以發現濃度小於或等於 13%(w/w)時，在生理或非生理皆呈現流動性良好的液態，而濃度大於或等於 15%(w/w)時則生理與非生理皆呈現膠態；只有在 14%(w/w) 時非生理狀態為液態而生理狀態下為膠態，故理想的 pluronic 濃度為 14%(w/w)。

複合配方 0.1% Alginate/ 14% Pluronic 到 1.1% Alginate/ 14% Pluronic 在生理狀態下皆為膠態。而 0.1% Alginate/ 14% Pluronic 到 0.5% Alginate/ 14% Pluronic 在非生理狀態皆為流動性良好的液態；但 0.7% Alginate/ 14% Pluronic ~ 1.1% Alginate/ 14% Pluronic 則已呈現不易流動的膠態，故在考量使用上之方便性，及讓高分子含量少仍能保持其凝膠強度情況下，將複合配方最理想的濃度設定為 0.1% Alginate/ 14% Pluronic。

例二、流變研究

(a) 載體之流變行為

利用 Cone (4°) and plate geometry visometer (Brookfield RVCP DV-III) 來測定高分子溶液在 25°C 及 37°C 的黏度及剪應力，將循環水槽 (Wisdom) 與含有待測液之容器相連結，將溫度控制於 $\pm 0.1^\circ\text{C}$ 。先將待測樣品置於平板 10 分鐘，讓溫度達到平衡才測試；測試時剪切速率從 0s^{-1} 升至 200s^{-1} ，在 200s^{-1} 停留 0.1 分鐘後再降回 0s^{-1} ；研究高分子溶液在生理與非生理條件下的流變行為。所有實驗至少進行三次，結果顯示有很好的再現性，且標準偏差



五、發明說明 (8)

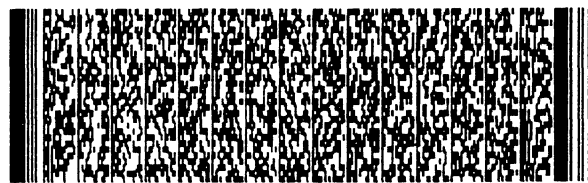
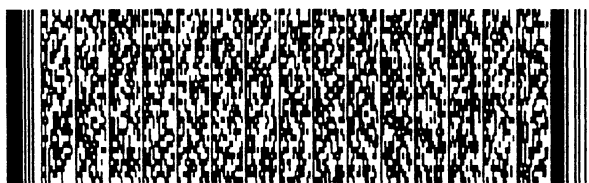
小於3%。

圖一顯示2% Alginate 溶液、14% Pluronic 溶液與0.1% Alginate/14% Pluronic 溶液在生理與非生理狀態下剪切速率對應力的變化，複合配方Alginate/Pluronic 溶液與單獨Pluronic 溶液於生理狀態下，低剪切速率時，因溶液抵抗板子的旋轉使剪應力急速增加，直到剪應力達到降伏點時溶液開始流動，可知Alginate/pluronic 溶液在生理狀態時呈現擬塑性行為，此擬塑性行為能讓病患在眨眼時不會有不適感，在非生理狀態下此兩種溶液的剪應力與剪切速率圖，成一直線為牛頓流體。

Alginate/Pluronic 溶液與Pluronic 溶液在生理狀態的剪應力皆大於非生理狀態，例如在 200s^{-1} 時兩種溶液生理狀態的剪應力皆約非生理狀態的10倍，而複合配方又比Pluronic 溶液高約2倍。

單獨2%(w/w)Alginate 無論在生理或非生理皆呈現牛頓流體，且生理狀態的凝膠強度還比非生理狀態時還小。

Pluronic 是poly(oxyethylene) 與poly(oxypropylene) 的共聚合物其通式為 $\text{poly}(\text{oxyethylene})_x - \text{poly}(\text{oxypropylene})_y - \text{poly}(\text{oxyethylene})_x$ ，其中 poly(oxyethylene) (PEO) 為親水性的，而 poly(oxyethylene) (PP0) 在低溫時為親水性，但高溫時轉變為疏水性；故當從非生理狀態轉變到生理狀態時因為溫度升高，此時具有這兩性特質的高分子溶液當溫度與濃度達到臨界點，此時共聚合物會產生親油在



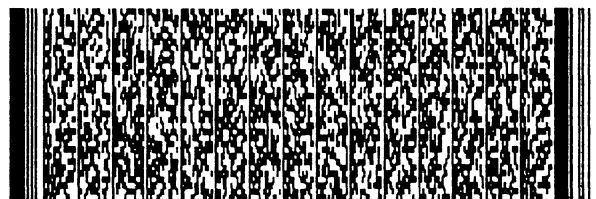
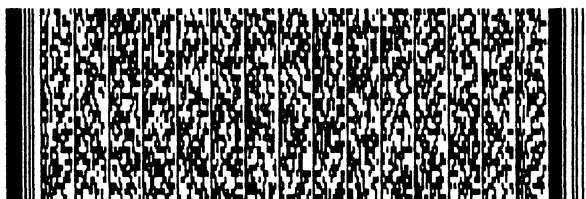
五、發明說明 (9)

內親水在外的微胞，增加溶液的黏度，產生液體-膠態的相轉移。

Alginate 為 mannuronic acid 與 guluronic acid 的共聚合物，其中 guluronic acid 上的羧酸根能與 Ca^{2+} 產生作用，形成蛋盒(Egg box)結構相互交聯而成膠，但因為在模擬淚水中， Ca^{2+} 濃度(0.0005M) 太低，無法產生此作用，故在生理與非生理狀態皆出現很弱的凝膠。

複合配方 0.1%(w/w) Alginate / 14%(w/w) pluronic 溶液在非生理狀態黏度微高於 Pluronic 溶液，低於 Alginate 溶液，呈現出流動性良好的液體，但在生理狀態時，每一剪切速率上的剪應力皆顯著地大於單獨 Pluronic 溶液與 Alginate 溶液；例如在 200s^{-1} 時複合配方的剪應力約 Pluronic 溶液的 2 倍，Alginate 溶液的 10 倍，表現出具有相當高的凝膠強度，這是因為高溫時 Pluronic 形成 PEO 親水性在外，PPO 親油基在內的微胞，此時伸展開的 Alginate 高分子鏈上的羧酸根以 H_2O 做橋樑與微胞產生氫鍵及極性作用力，此 Alginate 高分子鏈將微胞鎖住，形成三度空間的網狀結構，因此產生相轉移大大地增加凝膠強度；從圖形中見到複合配方在低剪切速率時剪應力增加非常快，且遲滯現象較 Pluronic 溶液小，因此為理想的眼藥輸送載體。

圖二為固定剪切速率(50rpm)，觀察三系統在生理與非生理狀態下黏度與時間的關係；複合配方的黏度一開始時即達到最大值，而 Pluronic 溶液卻需 50min 後才能達到



五、發明說明 (10)

較大值，顯示以複合配方當做載體，一滴入眼睛即能產生凝膠，馬上發揮其功能。

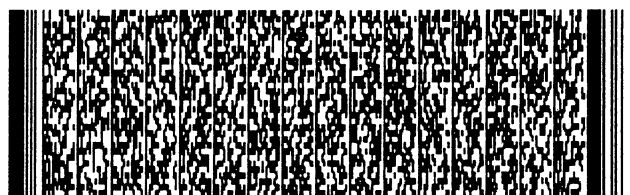
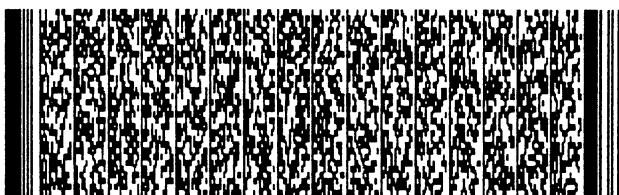
(b) 含 pilocarpine 載體溶液的流變行為

為了要了解 pilocarpine 對輸送眼藥載體的影響，我們將眼藥添加於高分子配方中，研究在生理狀態下，藥物是否會改變高分子的流變行為，結果如圖三所示。2.0% Alginate 溶液在添加 pilocarpine 後並無任何改變；而 14% Pluronic 溶液剪應力輕微下降，表示 pilocarpine 干擾了 Pluronic 的凝膠使其強度下降；在複合配方中卻見添加 pilocarpine 後凝膠強度明顯增強，提高了原有的凝膠特性；例如在 200s^{-1} 複合配方的剪應力比 Alginate 約高 11 倍、比 Pluronic 約高 3 倍，這是因為 pilocarpine 本身為離子性，加入溶液後增加了親水性的 Pluronic 微胞與網狀的 Alginate 上羧酸基的作用力，使得溶液變的更黏稠。此實驗證明了複合配方比單獨的 Alginate 溶液、Pluronic 溶液更適合做為輸送眼藥的載體。

例三、體外藥物釋放研究

實驗設計：

將含有 1% pilocarpine 的高分子溶液 3 克，置放於內徑 1.5 公分、深 3.8 公分的圓形玻璃容器中，再將其黏置於 1000ml 燒杯底部；添加高分子溶液時應避免凝膠溶液產生氣泡，將燒杯置滿 1000ml 模擬淚水，放入有攪拌棒的恆溫水槽，溫度控制於 37°C ，攪拌速率為 75rpm，於 0、15、30、60、90、120、240、360 分鐘分別吸取 1.5ml 溶液，以

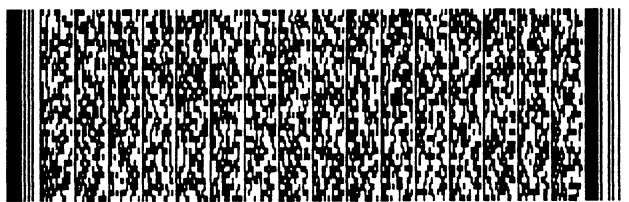
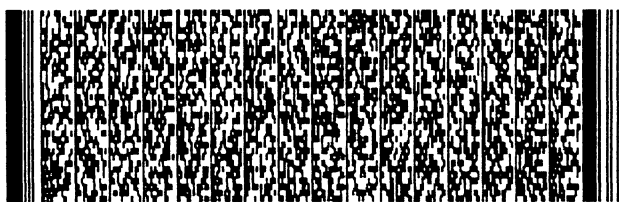


五、發明說明 (11)

HPLC 進行pilocarpine的濃度分析，每種溶液皆進行三次實驗，以求得平均值。

高效態液相分析系統是由 Hitachi L-7100 pump、Hitachi L-7200 autosampler、Hitachi L-7420 uv detector及Hitachi D-2500 integrator所組成，以逆相矽膠管柱(Inertsil 5 μ ODS-2, 4.6x150mm Vercopak, Taiwan)進行藥物分離，以Methanol-pH 3.0 Phosphate 緩衝液(3:97)當做移動相；流速為1.4 ml/min、UV波長為220nm，注射體積為100ul，由波峰之面積與已知標準物做比較決定藥物濃度。

圖四為含pilocarpine高分子溶液與含pilocarpine模擬淚水的釋放藥物累積圖，藥物含量均為1.0%(w/w)。圖中顯示不含高分子配方的模擬淚水約1分鐘即完全釋放，顯然不添加高分子配方下，藥物在眼睛中滯留時間很短暫，而含pilocarpine的2.0%(w/w)Alginate溶液在15分鐘後有77%的釋放量，到了90分鐘後也幾乎完全釋放，雖有延長藥物釋放，但效果不甚理想；而Pluronic溶液對藥物的釋放較Alginate慢；15分鐘後約21%、60分鐘時釋放53%，在4小時後也接近100%釋放；雖有延滯效果但仍不是最好的；含藥的Alginate/Pluronic溶液可顯著見到延長釋放藥物的效果；15分鐘時藥物釋放約12%、60分鐘後約34%、4小時後約74%、到6小時仍未完全釋放。就延長藥物釋放的效果來說，複合配方Alginate/Pluronic比單獨配方及純模擬淚水都來的好，最適合用於原位成膠之眼藥



五、發明說明 (12)

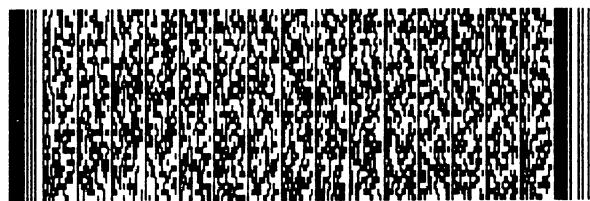
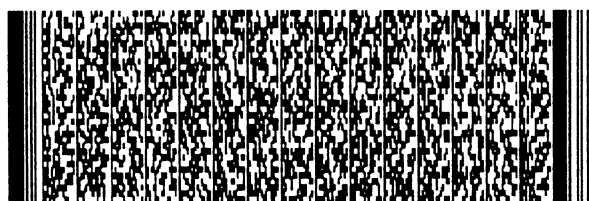
輸送載體上。

例四、活體內動物實驗

以New Zealand albino 兔子進行動物實驗，雄雌皆有、體重約2.5~3公斤；將四隻兔子置於一定亮度的房間，並將其固定於架台上，讓頭部可以自由轉動，等30分鐘適應環境後，以游標尺於固定距離測量左右眼之瞳孔直徑，最初每10分鐘測一次，連續測4次取其平均值作為基準值。之後以Micropipette吸取50ul溶液，分別將三種高分子溶液及模擬淚水滴入兔子下眼瞼內；左眼滴含有pilocarpine之溶液，右眼滴不含pilocarpine之溶液，並於1、15、30、45、60、90、120、150、180、240、300、360分鐘測量其瞳孔直徑，求其兩眼瞳孔直徑差，做為評估藥效之依據。

結果：

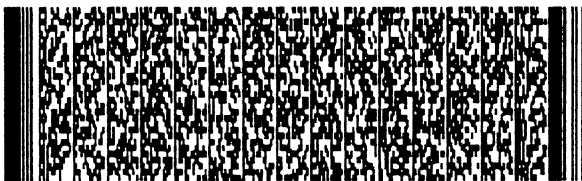
圖五為以瞳孔直徑差做為評估含藥高分子溶液和模擬淚水的藥理反應與時間的關係。第一分鐘時純模擬淚水與2% Alginate 溶液因為凝膠強度差，眼藥很快釋放出來，故兩眼瞳孔大小差值較Pluronic溶液與Alginate/Pluronic溶液大；受眼睛排液作用15分鐘後，凝膠溶液延遲藥物釋放的效果出現；此時單獨14%(w/w) Pluronic溶液與0.1% Alginate/14% Pluronic溶液的兩眼差值已大於純模擬淚水及2% Alginate；30分鐘後模擬淚水的藥效已是最差的，此時Alginate/Pluronic複合配方與Pluronic效果相近，而其效果遠大於模擬淚水與



五、發明說明 (13)

Alginate ; 30 分鐘至 6 小時之間 Alginate/Pluronic 皆能一直維持藥效且大於各配方，雖然 Pluronic 在 30 ~ 300 分鐘也能見到藥理反應，但藥效比 Alginate/Pluronic 差了許多，而單獨的 Alginate 在 60 分鐘時只能見到些微的延遲效果，而沒添加高分子配方的模擬淚水在 60 分鐘時已幾乎沒藥理反應。

綜合以上實驗證明添加上述高分子確實可延長藥效，改善生體可用率，其中以 0.1% Alginate/14% pluronic 溶液效果最好，最適合用於原位成膠輸送眼藥載體。



圖式簡單說明

< 圖式 >

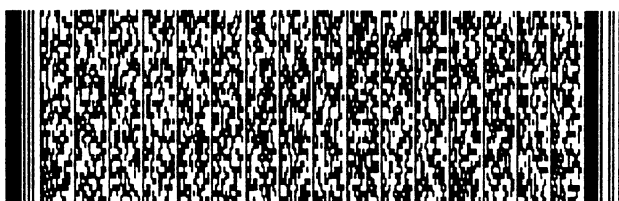
圖一：不同高分子溶液剪應力對剪切速率之變化情形。

(◇) 為 2.0% Alginate 溶液在非生理狀態下之變化情形；(◆) 為 2.0% Alginate 溶液在生理狀態下之變化情形；(□) 為 14% Pluronic 溶液在非生理狀態下之變化情形；(■) 為 14% Pluronic 溶液在生理狀態下之變化情形。(△) 為 0.1% Alginate / 14% Pluronic 溶液在非生理狀態下之變化情形，(▲) 為 0.1% Alginate / 14% Pluronic 溶液在生理狀態下之變化情形。所有實驗都進行三次，求其平均值，且標準偏差在 0.3% 以內。

圖二：三種高分子溶液在 50 rpm 下，黏度與時間的關係。

(□) 為 2.0% Alginate 溶液在非生理狀態下之變化情形；(■) 為 2.0% Alginate 溶液在生理狀態下之變化情形；(◇) 為 14% Pluronic 溶液在非生理狀態下之變化情形；(◆) 為 14% Pluronic 溶液在生理狀態下之變化情形。(△) 為 0.1% Alginate / 14% Pluronic 溶液在非生理狀態下之變化情形，(▲) 為 0.1% Alginate / 14% Pluronic 溶液在生理狀態下之變化情形。

圖三：含藥與不含藥的高分子溶液在生理狀態下，剪應力對剪切速率之變化。(◇) 為不含藥物的 2.0% Alginate 溶液；(◆) 為含藥物的 2.0% Alginate 溶液；含藥與不含藥皆在同一條線上；(□) 為不含藥



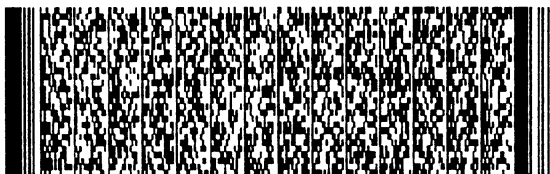
圖式簡單說明

的 14% Pluronic 溶液；(■) 為含藥的 14% Pluronic 溶液；(△) 為不含藥的 0.1% Alginate / 14% Pluronic 溶液；(▲) 為含藥的 0.1% Alginate / 14% Pluronic 溶液。

圖四：含 Pilocarpine 的高分子溶液在體外釋放藥物時之累積濃度與時間關係。(○) 為含 Pilocarpine 的模擬淚水 (S.T.F)；(□) 為含 Pilocarpine 的 2.0% Alginate 溶液；(◆) 為含 Pilocarpine 的 14% Pluronic 溶液；(▲) 為含 Pilocarpine 的 0.1% Alginate / 14% Pluronic 溶液。

圖五：含 Pilocarpine 的高分子溶液在活體內動物實驗中瞳孔直徑差與時間的變化。(○) 為含 Pilocarpine 的模擬淚水 (S.T.F)；(□) 為含 Pilocarpine 的 2.0% Alginate 溶液；(◆) 為含 Pilocarpine 的 14% Pluronic 溶液；(▲) 為含 Pilocarpine 的 0.1% Alginate / 14% Pluronic 溶液。

< 圖號 >



四、中文發明摘要 (發明名稱：輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備)

本發明之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備；其中可以含有Alginate或Pluronic之單獨配方；或含有Alginate及Pluronic複合配方之製備；

Alginate為mannuronic acid(M)和guluronic acid(G)的共聚合物，合適的Alginate濃度為1.5~2.0%(w/w)，最理想的濃度為2.0%(w/w)；

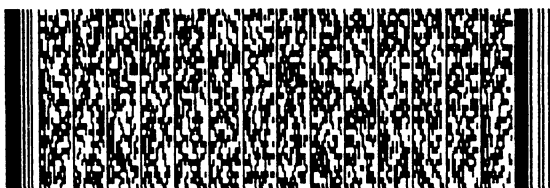
Pluronic為polyoxyethylene-polyoxypropylene的團聯共聚合物，較合適的為Pluronic F-127，濃度為14%(w/w)；

含Alginate與Pluronic複合配方的眼藥輸送系統中，合適的Alginate濃度不超過0.7%(w/w)，最理想的濃度為0.1%(w/w)，而Pluronic的合適濃度為不超過15%(w/w)，最理想濃度為14%(w/w)；

及本發明提供製備含Alginate / Pluronic輸送眼藥系統的方法：(1)將適量的Alginate溶解於水中形成

五、英文發明摘要 (發明名稱：)

In this patent, a series of alginate and pluronic based solutions as the in situ gelling vehicles for ophthalmic drug delivery were developed and characterized. The rheological properties, in vitro release as well as in vivo pharmacological response of various polymer solutions, including alginate, pluronic and alginate/pluronic solution, were evaluated. It was found that the optimum



四、中文發明摘要 (發明名稱：輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備)

Alginate溶液，(2)再加入適當的 Pluronic溶液，此輸送眼藥系統最理想的濃度為 0.1%(w/w)Alginate/14%(w/w) Pluronic，(3)最後加入眼用藥物如 pilocarpine hydrochloride至此系統中。

五、英文發明摘要 (發明名稱：)

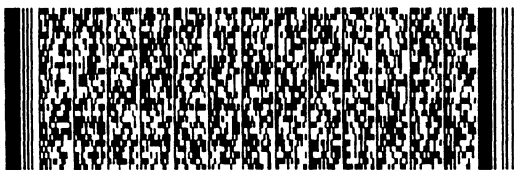
concentration of alginate solution for the in situ gel forming delivery systems was 2% (w/w), and that for pluronic solution was 14% (w/w). The mixture of 0.1% alginate and 14% pluronic solutions showed a significant enhancement in gel strength in the physiological condition ; this gel mixture was also found to be free flowing at pH 4.0 and 25°C . The rheological behaviors of



四、中文發明摘要 (發明名稱：輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備)

五、英文發明摘要 (發明名稱：)

alginate/pluronic solution were not affected by the incorporation of pilocarpine hydrochloride. Both the in vitro release and in vivo pharmacological studies indicated that the alginate/pluronic solution had the better ability to retain drug than the alginate or pluronic solutions alone. The results demonstrated that the alginate/pluronic mixture can be used as an in



四、中文發明摘要 (發明名稱：輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備)

五、英文發明摘要 (發明名稱：)

situ gelling vehicle to enhance the ocular
bioavailability.



六、申請專利範圍

1．一種輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備，其中含有一種含mannuronic acid與guluronic acid之羧酸基聚合物，其重量比約0.1~2.0%；以及一種聚氧乙烯-聚氧丙烯團聯共聚合物，其重量比約佔10~25%；該配方於pH值4.0及25℃時能自由流動，於pH值7.4及37℃時會形成凝膠。

2．依申請專利範圍第1項所述之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備，其中含有一種眼用藥物。

3．依申請專利範圍第2項所述之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備，其中該眼用藥物為pilocarpine hydrochloride。

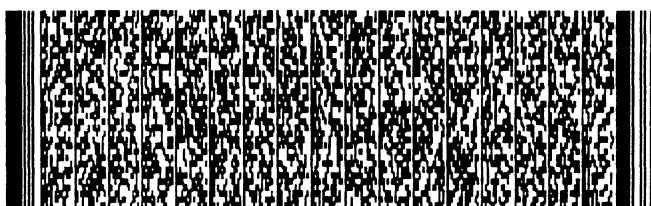
4．一種輸送眼藥用之原位成膠Alginate/pluronic複合配方之製備方法，包含有：

將一種含mannuronic acid與guluronic acid之羧酸基聚合物分散於水中，使成為聚合物溶液；以及將

一種聚氧乙烯-聚氧丙烯團聯共聚合物分散於上述羧酸基聚合物溶液；其中該羧酸基聚合物與聚氧乙烯-聚氧丙烯團聯共聚合物各佔眼用藥物傳遞配方重量比為0.1~2.0%與10~25%。

5．依申請專利範圍第4項所述之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備的方法中再含有分散於上述眼用藥物傳遞配方中之眼用藥物。

6．依申請專利範圍第5項所述之輸送眼藥用之原位



六、申請專利範圍

成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備方法，其中該眼用藥物為pilocarpine hydrochloride。

7．一種輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備方法中，含有製成眼用藥物傳遞配方系統來治療病患。

8．依申請專利範圍第7項所述之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備，其中治療病患的眼疾是青光眼。

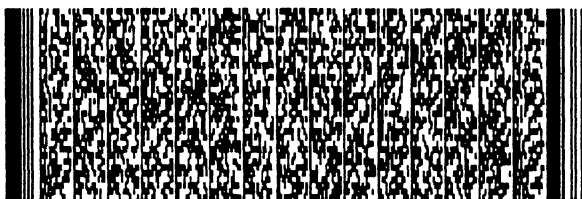
9．依申請專利範圍第8項所述之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備方法中，其中眼用藥物是pilocarpine hydrochloride。

10．依申請專利範圍第1項所述之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備，其中該羧酸基聚合物是Alginate。

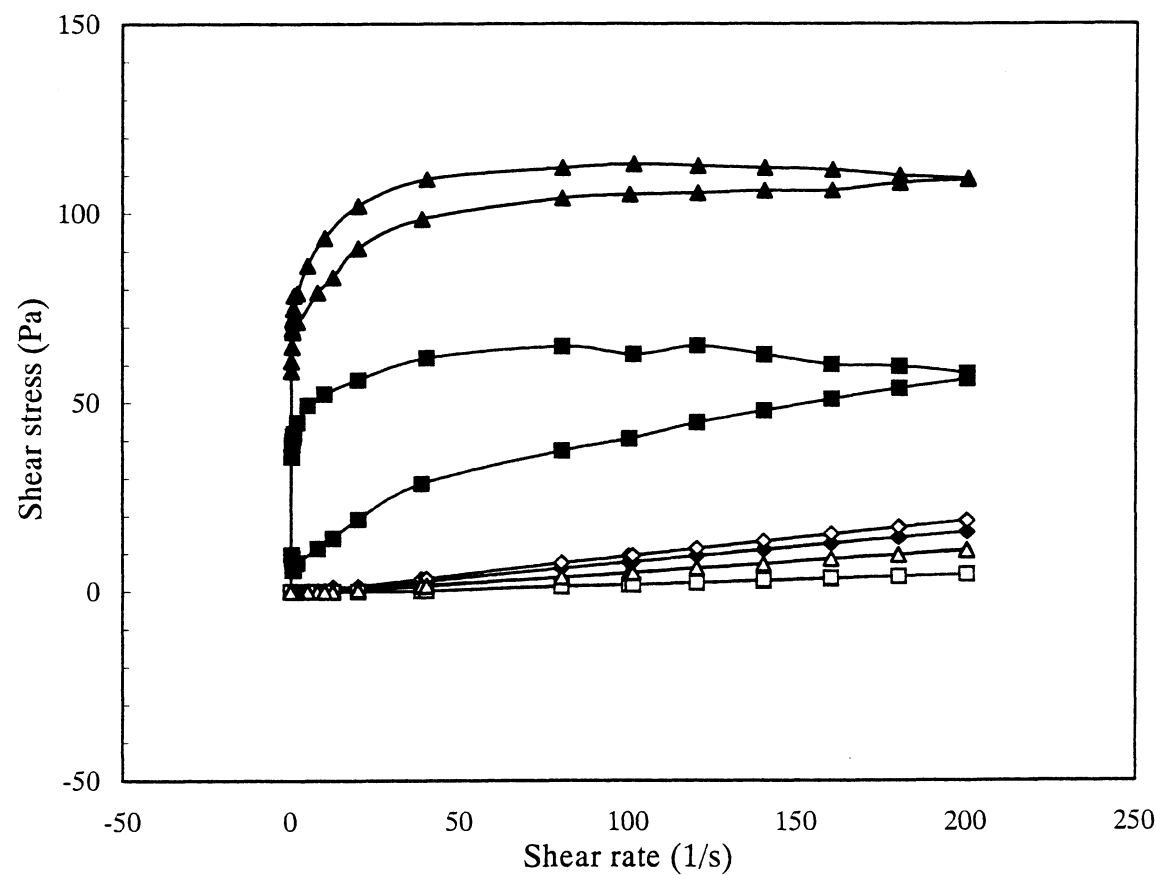
11．依申請專利範圍第1項所述之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備，其中聚氧乙烯-聚氧丙烯團聯共聚物為Pluronic F-127。

12．依申請專利範圍第1項所述之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/Pluronic複合配方之製備，該眼用藥物傳遞配方之藥效為STF(模擬淚水)藥物溶液之1-4.4倍。

13．依申請專利範圍第1項所述之輸送眼藥用之原位成膠Alginate/pluronic複合配方之製備，該眼用藥物傳遞配方之藥效可維持0-6小時。

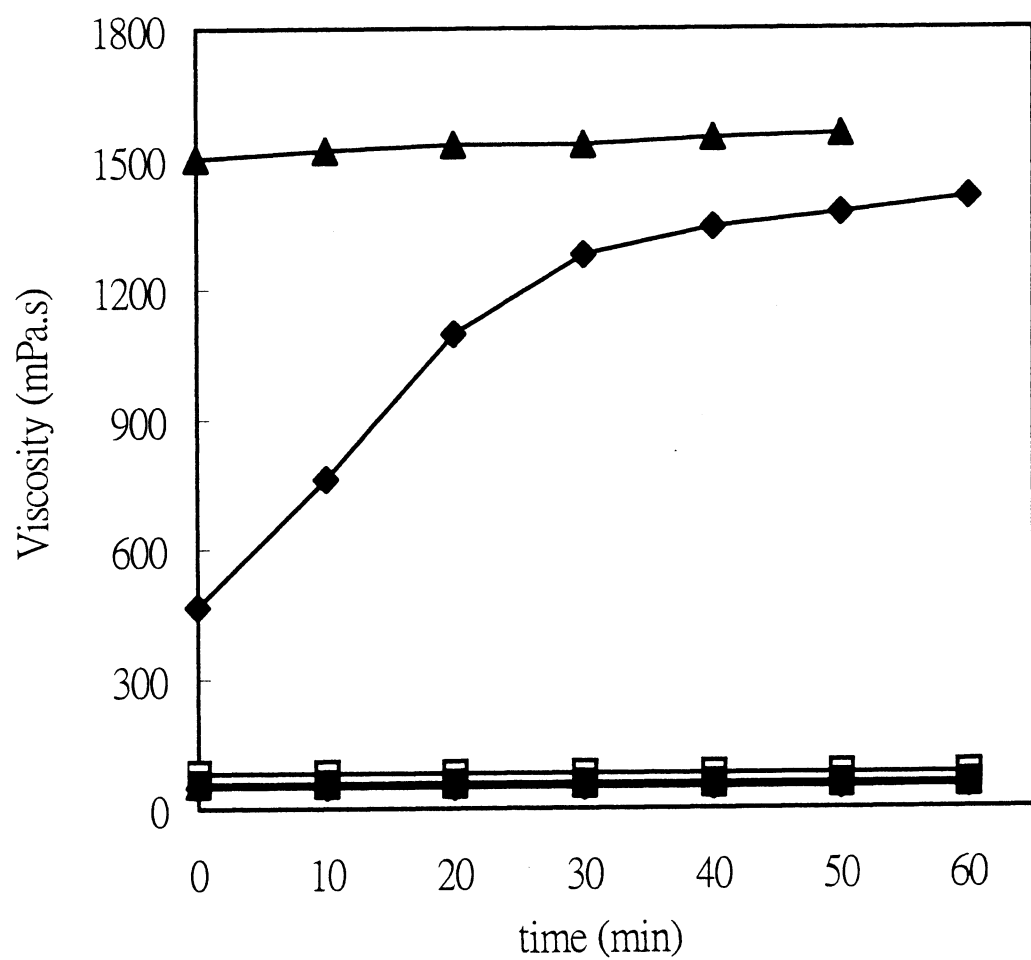


圖式



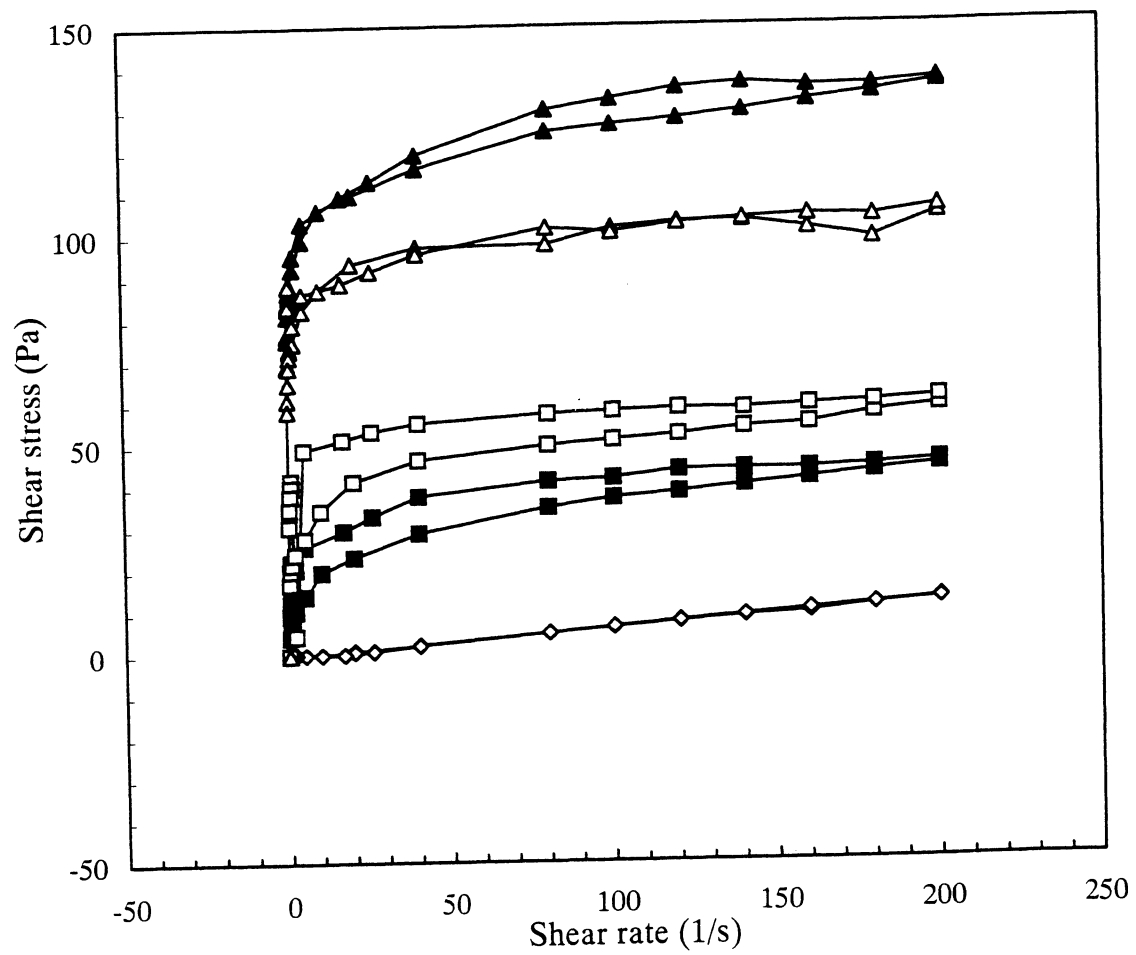
第一圖

圖式



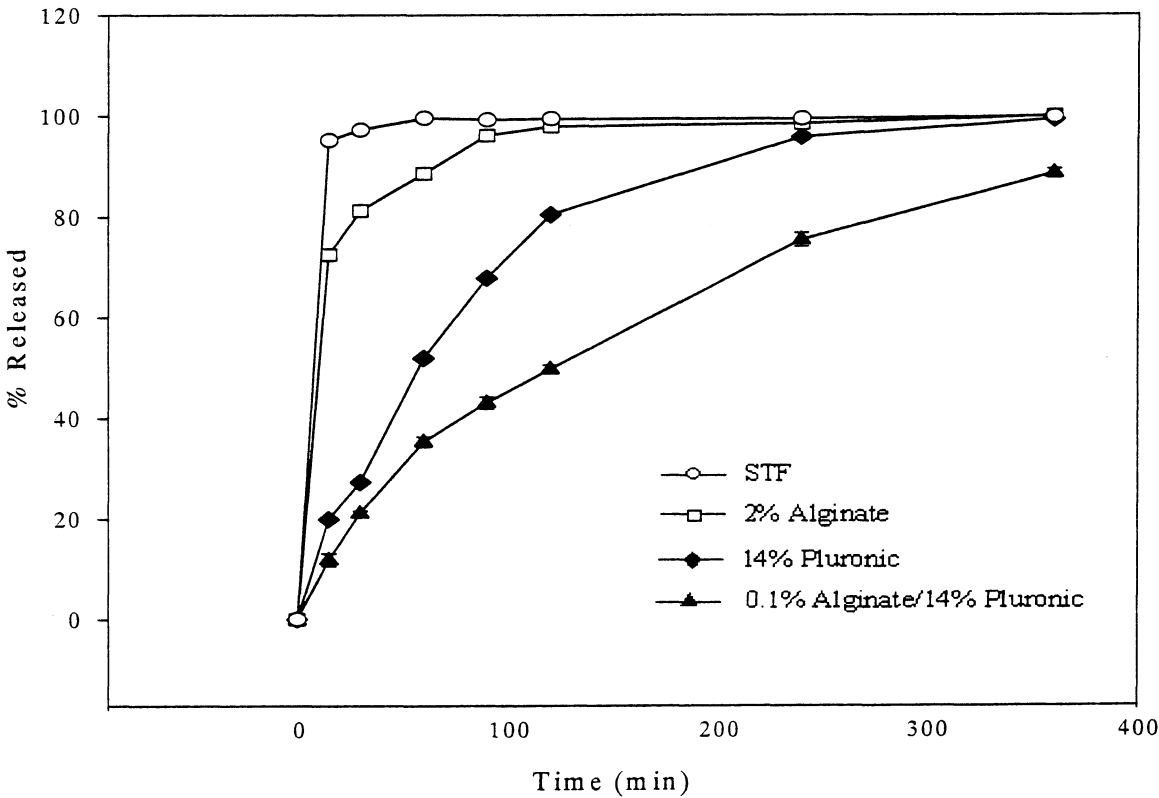
第二圖

圖式



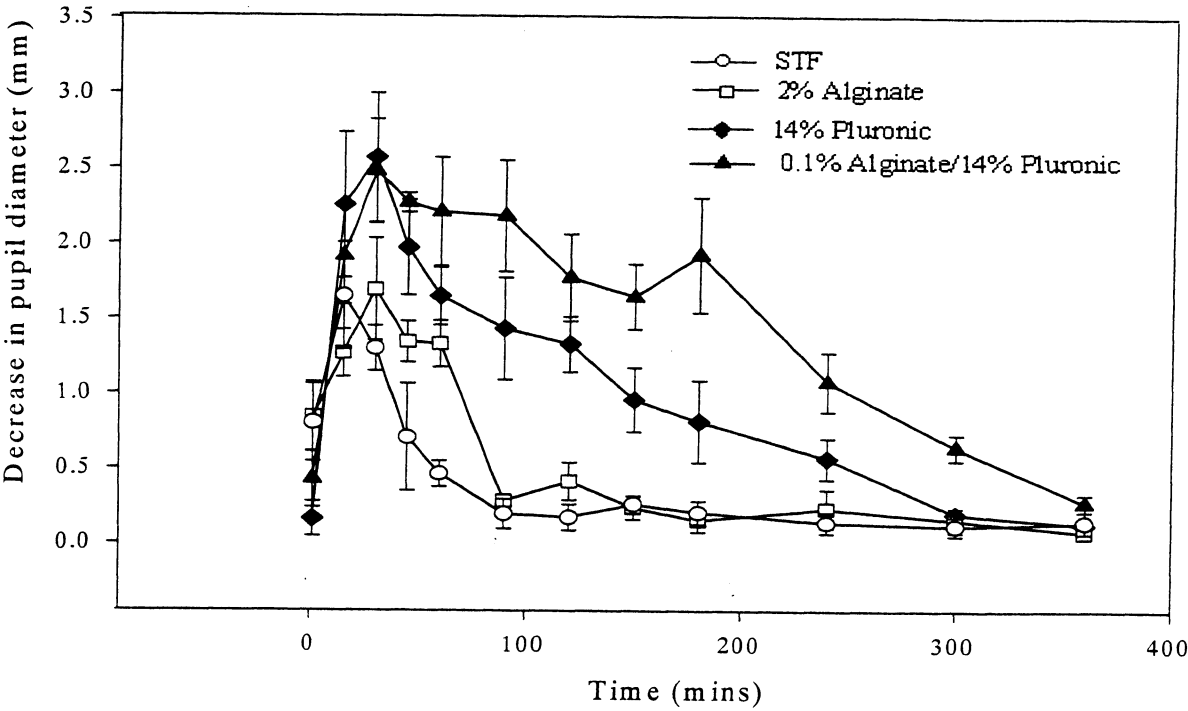
第三圖

圖式



第四圖

圖式



第五圖

六、指定代表圖

(一)、本案代表圖為：第一圖。

(二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明：

