



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201000149 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098108695

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/08 (2006.01)

A61K33/40 (2006.01)

A61L12/12 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/19

美國

61/037,894

2009/03/06

美國

12/399,662

(71)申請人：壯生和壯生視覺關懷公司 (美國) JOHNSON & JOHNSON VISION CARE, INC.

(US)

美國

(72)發明人：柯林斯 蓋瑞 COLLINS, GARY L. (US)；摩洛克 法蘭克 MOLOCK, JR., FRANK

F. (US)；馬戴文 史庫馬 MAHADEVAN, SHIVKUMAR (US)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 25 頁

(54)名稱

表現改善之功效的眼用溶液

OPHTHALMIC SOLUTIONS DISPLAYING IMPROVED EFFICACY

(57)摘要

本發明有關一種眼用組成物，其係包括 pH 介於約 6 至約 8 且約 50 至約 1000 ppm 之過氧化氫、約 100 ppm 至約 2000 ppm 之至少一種亞氯酸鹽化合物、及約 20 至 100 ppm 之至少一種飽和聚合四級銨鹽。本發明眼用組成物對於腐皮黴孢菌(*fusarium solani*)表現改善之抗真菌功效。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201000149 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098108695

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/08 (2006.01)

A61K33/40 (2006.01)

A61L12/12 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/19

美國

61/037,894

2009/03/06

美國

12/399,662

(71)申請人：壯生和壯生視覺關懷公司 (美國) JOHNSON & JOHNSON VISION CARE, INC.

(US)

美國

(72)發明人：柯林斯 蓋瑞 COLLINS, GARY L. (US)；摩洛克 法蘭克 MOLOCK, JR., FRANK

F. (US)；馬戴文 史庫馬 MAHADEVAN, SHIVKUMAR (US)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 25 頁

(54)名稱

表現改善之功效的眼用溶液

OPHTHALMIC SOLUTIONS DISPLAYING IMPROVED EFFICACY

(57)摘要

本發明有關一種眼用組成物，其係包括 pH 介於約 6 至約 8 且約 50 至約 1000 ppm 之過氧化氫、約 100 ppm 至約 2000 ppm 之至少一種亞氯酸鹽化合物、及約 20 至 100 ppm 之至少一種飽和聚合四級銨鹽。本發明眼用組成物對於腐皮黴孢菌(*fusarium solani*)表現改善之抗真菌功效。

六、發明說明：

【相關申請案】

本申請案主張享有美國臨時性申請案號 61/037894 之優先權，該案全部併入參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種眼用組成物；更詳而言之，本發明係關於一種表現改善之抗真菌功效的眼用溶液。

【先前技術】

有許多商業可得的眼用溶液。溶液對於可與眼睛接觸之各種細菌及真菌與駐於眼睛上之裝置如隱形眼鏡應提供消毒。在溶液使用壽命期間，溶液必須保持不受汙染。為了達到此要求，溶液含有防腐劑成分或以單一使用劑量滅菌包裝。針對隱形眼鏡潔淨與護理溶液及櫃台銷售眼藥水而言，多劑量容器係受歡迎的。此等溶液需要包含防腐劑(針對眼藥水)及消毒組成物(針對隱形眼鏡潔淨與護理溶液)。

過氧化氫於眼用溶液中已被使用作為消毒劑或防腐劑。然而，過氧化氫不穩定，必須以刺痛眼睛之濃度含入，或溶液必須含有額外成分以穩定過氧化氫。揭示有用作為過氧化氫穩定劑之化合物包含膦酸鹽、磷酸鹽、與錫酸鹽、及膦酸(如二伸乙三胺五亞甲基膦酸)之特定實例生理可接受鹽類。亦已揭示胺基多羧酸螯合劑，如伸乙二胺四醋酸。

二伸乙三胺五亞甲基膦酸(DTPPA)及伸乙二胺四醋酸

(EDTA)於相對低水平為細胞毒性並具有低 pH。因此，此等穩定劑可僅以少量被含入，及需要添加中和劑以提供與人類眼睛能相容之溶液。

於是，針對直接滴入眼睛的溶液而言，或針對於鏡片放置在眼睛上前不需要被潤洗掉的隱形眼鏡潔淨與護理溶液而言，必須有額外過氧化氫穩定劑。

【發明內容】

本發明有關一種眼用組成物，其係包括 pH 介於約 6 至約 8 且約 50 至約 1500 ppm 之過氧化氫、約 100 ppm 至約 2000 ppm 之至少一種亞氯酸鹽化合物、及約 20 至 100 ppm 至少一種飽和聚合四級銨鹽。

本發明進一步有關一種眼用溶液，包括表 1 所列之成分，呈表 1 所列之用量。

本發明有關一種包括低濃度過氧化氫之新穎眼用溶液。本發明進一步有關一種貯存穩定之包括小濃度過氧化氫之眼用溶液。

本文所用之貯存穩定意指在貯存條件下如溫度小於約 40°C，溶液於 30 日期間損失小於 30% 之於該溶液中之過氧化氫，在若干具體實例中於 30 日內小於約 25%。

眼用組成物為可直接滴入眼睛中或可用於浸漬、潔淨、潤洗、貯存或治療可被使用放置在眼睛中或眼睛上的任何眼用裝置之任何組成物。眼用組成物之實例包含眼用裝置包裝溶液、潔淨溶液、調節溶液、貯存溶液、眼藥水、洗眼水、

以及眼用懸浮液、凝膠與軟膏等。在本發明具體實例中，該眼用組成物為眼用溶液。

眼用裝置包含可放置在眼睛上或眼睛任何部分(例如但不限於在眼瞼下或於淚點中)之任何裝置。眼用裝置實例包含隱形眼鏡、眼用繃帶、眼用植入劑、淚點栓(punctual plug)等。

本發明眼用組成物包括介於約 50 至約 1000 ppm 之過氧化氫。在若干具體實例中，過氧化氫係以濃度介於約 100 至約 500 ppm 且在其他具體實例中介於約 100 至約 300 ppm 存在。

或者，組成物可包含過氧化氫來源。適合的過氧化氫來源為已知且包含於水中水解之過氧化合物。過氧化氫來源實例包含鹼金屬過硼酸鹽或過碳酸鹽，如過硼酸鈉及過碳酸鈉。

已發現包括呈上述用量之過氧化氫之眼用組成物可藉由包含介於約 0.005 重量%(50 ppm)至約 0.15 重量%(1500 ppm)且在若干具體實例中約 100 至約 1000 ppm 之至少一種眼用能共容穩定劑予以穩定，例如至少一種二伸乙三胺五醋酸之鹽，其包括二伸乙三胺五醋酸之至少一種鈣鹽、鋅鹽或混合鈣/鋅鹽。如本文所用，術語鈣鹽、鋅鹽或混合鈣/鋅鹽意指 DTPA 包括至少一種特定陽離子。所以例如，DTPA 之鈣鹽包含包括至少一種鈣離子之 DTPA 鹽。實例包含 DTPA 之二鈣鹽、DTPA 之二鈣—三鈉鹽、DTPA 之單鋅鹽、及其混合物。本發明的鹽可進一步包括額外眼用能共容陽離子如

鈉、鎂、其組合等。在一具體實例中，DTPA 鹽包括二鈣 DTPA。二伸乙三胺五醋酸鹽之濃度係介於約 50 至約 1000 ppm。

DTPA 鹽可分別形成且添加於溶液或五醋三胺(二伸乙三胺五醋酸)，所欲陽離子之過氧化物鹽可以化學計量添加於溶液而就地(in situ)形成所欲 DTPA 鹽。

已發現二伸乙三胺五醋酸二鈣為至少有效，且在若干濃度較二伸乙三胺五亞甲基膦酸(DTPPA)更有效於穩定含過氧化氫之眼用溶液。二伸乙三胺五亞甲基膦酸亦較 DTPPA 為更少細胞毒性及具有更中性 pH。

本發明眼用組成物亦具有 pH 介於約 6 至 8，在若干具體實例中介於約 6.5 至約 7.5。此允許本發明組成物直接滴入眼睛中及用於被放置眼環境中之眼用裝置上。

眼用組成物可進一步包括至少一種額外過氧化物穩定劑。可使用任何已知的過氧化物穩定劑，只要其於所用濃度為非細胞毒性且與其他眼用組成物成分能共容即可。例如，額外過氧化物穩定劑應不干涉組成物中所含任何其他成分的作用且應不與任何其他成分反應。適合的額外過氧化物穩定劑實例包含膦酸鹽、磷酸鹽、伸乙二胺四醋酸、氮基三醋酸、任何前述之眼用能共容水溶性鹽、其等混合物等。在一具體實例中，額外過氧化物穩定劑包括 DTPPA 或 DTPPA 之至少一種醫藥可接受鹽。

至少一種額外過氧化物穩定劑可以濃度高至約 1000 ppm 且在若干具體實例中介於約 100 至約 500 ppm 存在。當

額外過氧化物穩定劑包括 DTPPA 或 DTPPA 之至少一種醫藥可接受鹽時，其係以濃度高至約 1000 ppm 且在若干具體實例中介於約 100 至約 500 ppm 存在。

本發明眼用組成物可進一步包括額外成分，例如但不限於 pH 調整劑、滲性調整劑、緩衝劑、活性劑、潤滑劑、消毒劑、黏度調整劑、界面活性劑及其等混合物。當眼用組成物為眼用溶液時，本發明眼用溶液中之所有成分應為水溶性。如本文所用，水溶性意指在常見於製造、滅菌及貯存眼用溶液之所選濃度及橫越溫度與 pH 轄域，單獨或與其他成分組合之成分無法形成人類眼睛可見之沉澱物或凝膠顆粒。

眼用組成物之 pH 可使用酸及鹼調整，如礦酸例如但不限於氫氯酸及鹼例如氫氧化鈉。

眼用組成物之滲性(tonicity)可藉由包含滲性調整劑調整。在若干具體實例中，對眼用組成物而言想要者為相對於正常人類眼淚為等滲壓、或接近等滲壓。適合的滲性調整劑為技藝中已知且包含鹼金屬鹵化物、磷酸鹽、磷酸氫鹽及硼酸鹽。滲性調整劑之特定實例包含氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、氯化鋅、其等組合等。

眼用組成物可進一步包括至少一種與二伸乙三胺五醋酸鹽能共容之緩衝劑。適合的緩衝劑實例包含硼酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液、硫酸鹽緩衝液、其等組合等。在一具體實例中，緩衝劑包括硼酸鹽緩衝液。在另一具體實例中，緩衝劑包括磷酸鹽緩衝液。特定實例包含硼酸鹽緩衝的鹽水及磷酸鹽緩衝的鹽水。

眼用組成物除了過氧化氫外亦可包括至少一種消毒劑。消毒劑應於使用濃度無法造成眼睛刺痛或損害且應對其他組成物成分為惰性。適合的消毒劑包含聚合縮二脲、聚合四級銨化合物、亞氯酸鹽、雙縮二脲、四級銨化合物及其等混合物。

在一具體實例中，消毒成分包括至少一種亞氯酸鹽化合物。適合的亞氯酸鹽化合物包含水溶性鹼金屬亞氯酸鹽、水溶性鹼土金屬亞氯酸鹽及其等混合物。亞氯酸鹽化合物之特定實例包含亞氯酸鉀、亞氯酸鈉、亞氯酸鈣、亞氯酸鎂及其等混合物。在一具體實例中，亞氯酸鹽化合物包括亞氯酸鈉。

適合於亞氯酸鹽化合物之濃度包含濃度介於約 100 至約 2000 ppm，在若干具體實例中介於約 100 至約 1000 ppm，在其他具體實例中介於約 100 至約 500 ppm，及在其他具體實例中介於約 200 至約 500 ppm。

適合的過氧化物/亞氯酸鹽消毒劑之組合係揭示於 US 6,488,965、US 6,592,907、US 20060127497、US 2004/0037891、US 2007/0104798。此等專利以及本文揭示之所有其他專利以其等全部於此併入參考。

本發明眼用組成物可進一步包括至少一種選自完全飽和聚合四級銨鹽所組成組群之額外消毒化合物，如揭示於 US 5,300,296 及 US 5,380,303 之聚[氧伸乙基(-二甲基亞胺基)伸乙基-(二甲基亞胺基)伸乙基二氯化物](CAS 稱號為 31512-74-0，本文稱為聚四級銨-42 “Polyquaternium-42”)。聚合四級銨鹽期望地為完全飽和，以確保其等於有過氧化氫

參與情況下為穩定的。完全飽和聚合四級銨鹽可於溶液以用量介於約 10 至約 100 ppm 且在若干具體實例中約 25 至約 100 ppm 存在。已發現當至少一種完全飽和聚合四級銨鹽如聚四級銨-42 與過氧化氫及亞氯酸鹽一起含入眼用溶液中時，所得溶液表現令人驚訝改善的抗真菌性質，特別是對於腐皮鐮孢菌。

一或多種潤滑劑亦可含入眼用組成物中。潤滑劑包含水溶性纖維質化合物、玻尿酸、及玻尿酸衍生物、聚葡萄糖胺糖、包含水溶性聚胺甲酸酯之水溶性有機聚合物、聚乙二醇、其等組合等。適合潤滑劑之特定實例包含聚乙烯吡咯烷酮（「PVP」）、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、甘油、丙二醇、1,3-丙烷二醇、聚乙二醇、其等混合物等。一般潤滑劑具有分子量超過 100,000。當使用甘油、丙二醇及 1,3-丙烷二醇作為潤滑劑時，其等可具有分子量低於 100,000。

當使用潤滑劑時，其可以用量高至約 5 重量%且在若干具體實例中介於約 100 ppm 至約 2 重量%含入。

一或多種活性劑亦可被併入眼用溶液中。可使用廣泛各種治療劑，只要所選活性劑於有過氧化物參與情況下為惰性即可。適合的治療劑包含治療或標靶任何部份包含眼睛前面與後面區段之眼環境者，且包含醫藥劑、維他命、營養食品、其等組合等。適合的活性劑種類包含抗組織胺、抗生素、青光眼藥物、碳酸酐酶抑制劑、抗病毒劑、抗炎劑、非類固醇抗炎藥品、抗真菌藥品、麻醉劑、縮瞳藥、散瞳藥、免疫抑制劑、抗寄生物藥品、抗原蟲藥品、其等組合等。當包含活

性劑時，其等以足夠產品所欲治療結果之用量(「治療有效量」)含入。

本發明眼用組成物亦可包含一或多種界面活性劑、清潔劑或其等混合物。適合的實例包含商業可得自 BASF 之泰洛沙泊(tyloxapol)、泊洛沙姆(poloxomer)(聚(環氧乙烷)-b-聚(環氧丙烷)-b-聚(環氧乙烷))類型界面活性劑及泊洛沙胺(poloxamine)類型界面活性劑(非離子性、以環氧乙烷/環氧丙烷為主之終止於一級羥基之四官能嵌段共聚物，以商品名 Tetronic 商業可得自 BASF)。特定實例為 Pluronic F-147 及 Tetronic 1304。泰洛沙泊為非離子性低分子量界面活性劑且完全溶於磷酸鹽緩衝液。泰洛沙泊為商業可得自 Pressure Chemical Company 公司之清潔劑。在包含泰洛沙泊之具體實例中，其係以用量介於約 500 至約 2000 ppm 含入。

界面活性劑可以用量高至約 5 重量%且在若干具體實例中高至約 2 重量%使用。

若干界面活性劑亦可作為消毒增進劑。本發明溶液用之消毒增進劑包含 C₅₋₂₀ 多元醇，如 1,2-辛烷二醇(辛醯二醇)、甘油單辛酸酯、山梨醇酐單月桂酸酯(TWEEN 80)、其等組合等。消毒增進劑可以用量約 50 至約 2000 ppm 存在。

此外，眼用組成物可包括一或多種黏度調整劑或增稠劑。適合的黏度調整劑為技藝中已知且包含聚乙醇醇、聚乙二醇、古亞膠(guar gum)、其等組合等。黏度調整劑可以必須達到所欲黏度之用量使用。

將領會所有成分以其等於本文使用之濃度將溶於緩衝

溶液中，與其它溶液成分能共容，且將無法造成眼疼痛或損害。

根據本發明眼用溶液之實例係揭示於表 1 及 2。

表 1

成分	化學式	濃度
過氧化氫	H_2O_2	50-1000 ppm 100-500 ppm 100 至 300 ppm
亞氯酸鈉	$NaClO_2$	100-2000 ppm 100-1000 ppm 100-500 ppm 200 至 500 ppm
聚四級銨-42 〔 WSCP，聚塞銨 (polixetonium) 〕	$(CH_{10}H_{24}N_2O.2Cl)_n$	10-100 ppm 25 至 100 ppm
聚乙烯吡咯烷酮 K90 〔 PVP，聚維酮 (povidone) 〕	$(C_6H_9NO)_n$	0.1 至 1.0%
二伸乙三胺五醋酸 (DTPA)	$C_{14}H_{23}N_3O_{10}$	50-500 ppm 100 至 500 ppm
硼酸	$B(OH)_3$	0.15 至 1.00%
硼酸鈉	$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$	
辛醯二醇(1,2-辛烷二 醇)	$C_8H_{18}O_2$	50 至 1000 ppm
甘油單月桂酸酯	$C_{15}H_{30}O_4$	50 至 1000 ppm
泊洛沙姆 (poloxamer)407	$OH(C_2H_4O)_{101}(C_3H_6)_{56}-$ $(C_2H_4O)_{101}H$	0.1 至 1.5%
氯化鈉	$NaCl$	調整至滲性
水	H_2O	Q.S.

表 2

成分	化學式	濃度
過氧化氫	H_2O_2	50-500 ppm
亞氯酸鈉	NaClO_2	100-1000 ppm
聚四級銨-42 〔 WSCP, 聚塞銨 (polixetonium) 〕	$(\text{CH}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{Cl})_n$	10-100 ppm 25 至 100 ppm
聚乙烯吡咯烷酮 K90 〔 PVP, 聚維酮 (povidone) 〕	$(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$	500 至 2500 ppm
DTPA, 單鈣鹽	$\text{CaC}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}$	0 至 1,000 ppm
磷酸二氫鉀	KH_2PO_4	0.15 至 0.5%
磷酸氫二鉀	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	
泊洛沙姆 (poloxamer)407	$\text{OH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}(\text{C}_3\text{H}_6)_{56}-$ $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}\text{H}$	500-10,000 ppm
泰洛沙泊 (tyloxapol)	$(\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{O})$	250-5,000 ppm
檸檬酸鈉	$\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.065-0.65%
氯化鈉	NaCl	調整至滲性
純水	H_2O	Q.S.

本發明眼用溶液可藉由將所選成分與水混合而形成。其它眼用組成物可藉由將所選成分與適合的載體混合而形成。

為了闡述本發明，包含下列實施例。此等實施例並不限制本發明。其等僅意欲建議一種實行本發明之方法。熟知隱形眼鏡以及其他專業者可發現實行本發明之其他方法。然而，彼等方法被視為本發明範疇內。

【實施方式】

[實施例 1 至 3 及比較例 1 與 2]

下列表 3 所示之基礎溶液係如下製作。將 HPMC 稱重入約 100 ml 去離子水並和緩加熱使所有材料溶解。使 HPMC 溶液冷卻並添加額外約 500 ml 去離子水。

將 NaCl、硼酸、及泊洛沙姆(poloxamer)以表 3 所列之用量添加於溶液。以表 4 所列之用量添加 Dequest 2060(CAS 15827-60-8, 來自 Fluka Sigma Aldrich)、DTPA 之二鈣鹽(ISP Columbus)或兩者之混合物。徹底混合溶液直到所有成分完全溶解。以 NaOH 溶液(0.1N)滴定溶液直到 pH 為 7.2 至 7.4。

添加去離子水以補償總計約 950 ml。若需要, 檢查及校正 pH 為 7.2 至 7.4。以表 3 所列之用量添加亞氯酸鹽及過氧化氫並徹底混合。視需要, 再檢查 pH 並以 NaOH 溶液中和。添加去離子水以補償至 1000g 總數。將溶液貯存於不透明聚丙烯或高密度聚乙烯容器中。

表 3

成分	來源	重量(gm)
NaCl	Fisher Science ED	7.5
硼酸	Fisher Science ED	1.5
泊洛沙姆(Poloxamer)F-127	BASF	1
羥丙基甲基纖維素(HPMC)	Acros Organics	1.5
亞氯酸鈉	Acros	0.5
過氧化氫(30%)	Fisher Scientific	0.83
純水		Q.S. 1000

將含有如下列表 4 所示 DTPPA、DTPA 或兩者用量之 100g 等分溶液放置於不透明塑膠容器並用標籤標明。

移除來自各容器之 5 ml 樣品並使用偏鈳酸鹽比色法(根據 Talanta, 第 66 卷, 第 1 期, 第 86 至 91 頁, 2005 年 3 月 31 日所揭示之方法)分析過氧化氫。此為記述於下列表 4 第 4 欄中之基線($t=0$)過氧化氫濃度。將各容器稱重, 記錄基線重量。使容器貯存於 40°C 。在表 4 所示之各間隔, 將各容器稱重, 移除 5 ml 樣品以如上述過氧化氫測定。結果顯示於表 4。自該樣品的原始過氧化氫濃度減去在表 4 所示時間測量的各溶液中過氧化氫濃度, 計算 Δppm 數值。將在表 4 所示時間測量的各溶液中過氧化氫濃度除以該樣品的原始過氧化氫濃度, 計算 $\%\Delta$ 。

[實施例 4 至 9 及比較例 3 與 4]

重複實施例 1 至 3 及比較例 1, 只有在添加穩定劑後但在亞氯酸鹽前添加 5 ppm 硫酸鐵或硫酸銅。如實施例 1 至 3 評估過氧化物穩定性, 結果顯示於下列表 5(銅)及 6(鐵)。

表 4

實例編號	DTPPA (mmol/100 ml)	DTPA (mmol/100 ml)	起始 [H ₂ O ₂] ppm	第 4 日			第 9 日			第 16 日			第 29 日			第 36 日		
				Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]
比較例 1	0	0	252	-15	6		-21	8		-38	15		-64	25		-76	30	
比較例 2	0.02	0	243	-15	6		-22	9		-39	16		-64	26		-71	29	
2	0	0.02	257	-17	7		-15	6		-31	12		-55	21		-64	25	
3	0.01	0.01	258	-16	6		-17	7		-35	14		-59	23		-67	26	

表 5：銅添加 (5 ppm)

實例編號	DTPPA (mmol/100 ml)	DTPA (mmol/100 ml)	起始 [H ₂ O ₂] ppm	第 4 日			第 9 日			第 16 日			第 29 日			第 36 日		
				Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]
比較例 3	0	0	179	-179	100		NA	100		NA	100		NA	100		NA	100	
4	0.02	0	243	-22	9		-24	10		-42	17		-66	27		-74	30	
5	0	0.02	250	-12	5		-14	6		-28	11		-50	20		-60	24	
6	0.01	0.01	239	-15	6		-14	6		-30	13		-54	23		-61	26	

表 6：鐵添加 (5 ppm)

實例編號	DTPPA (mmol/100 ml)	DTPA (mmol/100 ml)	起始 [H ₂ O ₂] ppm	第 4 日			第 9 日			第 16 日			第 29 日			第 36 日		
				Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]	Δppm	%Δ	[H ₂ O ₂]
比較例 4	0	0	250	-34	14		-35	14		-54	22		-80	32		-90	36	
7	0.02	0	244	-16	7		-18	7		-35	14		-55	23		-63	26	
8	0	0.02	251	-15	6		-17	7		-36	14		-62	25		-71	28	
9	0.01	0.01	254	-16	6		-14	6		-31	12		-56	22		-63	25	

上述表 4 中數據顯示以 DTPA 之二鈣鹽穩定的過氧化物溶液較未穩定的溶液或以 DTPPA 穩定的溶液損失更少過氧化氫。本發明經穩定的溶液於 40°C 約 30 日期間損失小於 25% 且在若干個案中小於約 20% 過氧化物。表 5 及 6 中數據顯示以 DTPA 之二鈣鹽穩定的過氧化物溶液較未穩定的溶液大體上損失更少過氧化氫。沒有溶液由於評估過程期間之蒸發作用而損失大於約 0.4g。

[實施例 10 至 11]

重複實施例 2，只有 DTPA 之二鈣鹽濃度如下列表 7 所示改變，且在添加 DTPA 後並未調整 pH。在下列表 7 所列之各間隔，將樣品移開並如實施例 2 所述測試。

表 7

實例 編號	DTPA (gm)	起始 [H ₂ O ₂] ppm	第 7 日 [H ₂ O ₂]		第 18 日 [H ₂ O ₂]		第 29 日 [H ₂ O ₂]		第 48 日 [H ₂ O ₂]	
			Δppm	%Δ	Δppm	%Δ	Δppm	%Δ	Δppm	%Δ
比較 例 1	0	257	-25	10	-69	27	-103	40	-132	51
4	0.01	259	-13	5	-31	12	-48	19	-79	30
5	0.025	263	-15	6	-36	14	-53	20	-84	32

[實施例 12 至 17]

下列表 8 所示之基礎溶液係如下製作。將 PVP 及泊洛沙姆(poloxamer)稱重入約 100 ml 去離子水並和緩加熱使所有材料溶解。使 PVP 溶液冷卻並添加額外約 500 ml 去離子水。

將 NaCl 及硼酸以表 8 所列之用量添加於溶液。以表 9 所列之用量添加 DTPA 之二鈣鹽(ISP Columbus)。徹底混合溶液直到所有成分完全溶解。以 NaOH 溶液(0.1N)滴定溶液直到 pH 為 7.2 至 7.4。

添加去離子水以補償總計約 950 ml。若需要，檢查及校正 pH 為 7.2 至 7.4。以表 8 所列之用量添加亞氯酸鹽及過氧化氫並徹底混合。視需要，再檢查 pH 並以 NaOH 溶液中和。添加去離子水以補償至 1000g 總數。將溶液貯存於不透明聚丙烯或高密度聚乙烯容器中。

表 8

成分	來源	重量(gm)
NaCl	Fisher Science ED	7.5
H ₃ BO ₃	Fisher Science ED	4.5
Na ₂ B ₄ O ₇ •10H ₂ O	Fisher Science ED	0.25
泊洛沙姆(Poloxamer)F-127	BASF	1
聚乙烯吡咯烷酮 K90(PVP)	ISP	1.5
亞氯酸鈉	Acros	0.5
過氧化氫(30%)	Fisher Scientific	0.7
純水		Q.S. 1000

將來自實施例 12 至 17 及比較例 5 與 6 之隱形眼鏡消毒溶液使用 ISO 14729 中所述之單獨程序測試抗微生物功效。各溶液以五種不同生物挑戰。所用細菌為綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、及黏質賽氏桿菌(*Serratia marcescens*)。所用真菌為

白色念珠菌 (*Candida albicans*) 及腐皮鐮孢菌 (*fusarium solani*)。測試生物係自 ISO 14729 中所述代表性 ATCC 菌株培養。

將 10 ml 等分測試隱形眼鏡消毒溶液放置入滅菌硼矽酸鹽玻璃或聚丙烯螺旋蓋試管中。對此溶液添加 0.01 至 0.1 ml 等分於有機質土中代表性測試生物之懸浮液。此測試生物之起始接種體以測試溶液稀釋時係介於 1×10^5 至 1×10^6 CFU/ml。在測試隱形眼鏡消毒溶液之 25%、50%、75% 及 100% 最小推薦消毒時間 (MRDT) 取得等分溶液。中和各等分之殘留消毒活性，並將溶液置於平板用以微生物計數。測試額外時間點 400% 最小推薦消毒時間之各真菌。自起始接種體減去剩餘活菌生物，對各測試的時間點計算各生物之對數約化 (Log reduction)。微生物約化之主要準則為在最小推薦消毒時間內對細菌之 3.0 對數 (99.9%) 及對真菌之 1.0 對數 (90.0%)。

結果顯示於下列表 9 中。

表 9

實例	[PQ-42] ppm	[DTPA] ppm	對數約化 @ MRDT				
			PA	SA	SM	CA	FS
12	25	300	>4.8	4.6	4.7	0.5	0.9
13	50	300	>4.8	4.6	4.7	0.4	1.4
14	75	300	>4.8	4.6	4.7	0.5	1.7
15	25	750	>4.8	4.3	4.5	0.4	1
16	50	750	>4.8	4.4	4.7	0.5	1.4
17	75	750	>4.8	4.3	4.7	0.5	1.7

PQ-42 –聚四級銨-42

PA –綠濃桿菌(*pseudomonas aeruginosa*)

SA –金黃色葡萄球菌(*staph aureus*)

SM –黏質賽氏桿菌(*Serratia marcescens*)

CA –白色念珠菌(*Candida albicans*)

FS –腐皮鐮孢菌(*fusarium solani*)

[比較例 5 至 8]

重複實施例 12 與 13，只有無添加過氧化氫與亞氯酸鹽或無添加聚四級銨-42。表 10 顯示比較例及實施例 12 與 13 中所用亞氯酸鈉、過氧化物及聚四級銨-42 之濃度。對細菌及真菌之活性係如實施例 12 至 13 所述測量，其結果與實施例 12 及 13 的結果一起列於表 10 中。

表 10

實例	亞氯酸鹽 ppm	[PQ-42] ppm	[H ₂ O ₂] ppm	對數約化@ MRDT				
				PA	SA	SM	CA	FS
12	500	25	200	>4.8	4.6	4.7	0.5	0.9
比較例 5	500	0	200	>4.8	1.1	2	0.6	-0.07
13	500	50	200	>4.8	4.6	4.7	0.4	1.4
比較例 6	0	50	0	0.5	3.7	1.6	-0.3	0.7

PQ-42 –聚四級銨-42

PA –綠濃桿菌(*pseudomonas aeruginosa*)

SA –金黃色葡萄球菌(*staph aureus*)

SM –黏質賽氏桿菌(*Serratia marcescens*)

CA –白色念珠菌(*Candida albicans*)

FS –腐皮鐮孢菌(*fusarium solani*)

將含有過氧化氫/亞氯酸鹽及聚四級銨-42 兩者之實施例 12 及 13 與比較例 5(無聚四級銨-42)及 6(無過氧化氫/亞氯酸鹽)相較，可見對於腐皮鐮孢菌之抗真菌活性有令人驚訝的增加。過氧化物/亞氯酸鹽消毒劑表現無約化於腐皮鐮孢菌，且聚四級銨-42 於 50 ppm 表現 0.7 對數約化。然而，過氧化物/亞氯酸鹽消毒劑與聚四級銨-42 之組合於 50 ppm 表現 1.4 對數約化於腐皮鐮孢菌，其優於眼用溶液功效所需要之 1 對數約化。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

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)

※ 申請案號：98108695

A61k 9/08 (2006.01)

※ 申請日：98.3.18 ※IPC 分類：

A61k 33/40 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61L 12/12 (2006.01)

表現改善之功效的眼用溶液

A61P 27/02 (2006.01)

OPHTHALMIC SOLUTIONS DISPLAYING IMPROVED EFFICACY

二、中文發明摘要：

本發明有關一種眼用組成物，其係包括 pH 介於約 6 至約 8 且約 50 至約 1000 ppm 之過氧化氫、約 100 ppm 至約 2000 ppm 之至少一種亞氯酸鹽化合物、及約 20 至 100 ppm 之至少一種飽和聚合四級銨鹽。本發明眼用組成物對於腐皮鏤孢菌(*fusarium solani*)表現改善之抗真菌功效。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to ophthalmic compositions comprising a pH between about 6 and about 8 and about 50 to about 1000 ppm hydrogen peroxide, about 100 ppm to about 2000 ppm of at least one chlorite compound and about 20 to 100 ppm of at least one saturated, polymeric quaternium salt. The ophthalmic compositions of the present invention display improved antifungal efficacy against *fusarium solani*.

七、申請專利範圍：

1. 一種眼用組成物，其係包括 pH 介於約 6 至約 8 且約 50 至約 1000 ppm 之過氧化氫、約 100 ppm 至約 2000 ppm 之至少一種亞氯酸鹽化合物、及約 10 至 100 ppm 之至少一種飽和聚合四級銨鹽。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該過氧化氫係以濃度介於約 100 至約 500 ppm 存在。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該過氧化氫係以濃度介於約 100 至約 300 ppm 存在。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該 pH 係介於約 6.5 至約 7.5。
5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，進一步包括至少一種穩定劑。
6. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該至少一種穩定劑係選自二伸乙三胺五醋酸鹽所組成之組群，其係選自二伸乙三胺五醋酸的鈣鹽、二伸乙三胺五醋酸的鋅鹽及二伸乙三胺五醋酸的混合鈣/鋅鹽所組成之組群。
7. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該二伸乙三胺五醋酸係以濃度介於約 50 至約 1500 ppm 存在。
8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，進一步包括水。
9. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該螯合劑包括二伸乙三胺五亞甲基膦酸。
10. 如申請專利範圍第 9 項之組成物，其中該二伸乙三胺五亞甲基膦酸係以濃度介於約 100 至約 1000 ppm 存在。

11. 如申請專利範圍第 9 項之組成物，其中該二伸乙三胺五亞甲基膦酸係以濃度介於約 100 至約 500 ppm 存在。
12. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其係包括至少兩種螯合劑。
13. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，進一步包括至少一種選自滲性調整劑、緩衝劑、活性劑、潤滑劑、消毒劑、界面活性劑及其等混合物所組成組群之額外成分。
14. 如申請專利範圍第 13 項之組成物，進一步包括選自硼酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液、硫酸鹽緩衝液、及其等混合物所組成組群之緩衝劑。
15. 如申請專利範圍第 14 項之組成物，其中該緩衝劑包括硼酸鹽緩衝液或磷酸鹽緩衝液。
16. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該至少一種飽和聚合四級銨鹽包括聚[氧伸乙基(-二甲基亞胺基)伸乙基-(二甲基亞胺基)伸乙基二氯化物]。
17. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該至少一種亞氯酸鹽化合物係以用量約 100 ppm 至約 1000 ppm 存在。
18. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該亞氯酸鹽化合物係選自水溶性鹼金屬亞氯酸鹽、水溶性鹼土金屬亞氯酸鹽及其等混合物所組成之組群。
19. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該亞氯酸鹽化合物係選自亞氯酸鉀、亞氯酸鈉、亞氯酸鈣、亞氯酸鎂及其等混合物所組成之組群。
20. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該亞氯酸鹽化合物

物包括亞氯酸鈉。

21. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該亞氯酸鹽化合物係以用量介於約 100 至約 500 ppm 存在。
22. 如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中該亞氯酸鹽化合物係以用量介於約 200 至約 500 ppm 存在。
23. 如申請專利範圍第 7 項之組成物，其中該二伸乙三胺五醋酸係以用量介於約 100 至約 1,000 ppm 存在。
24. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，進一步包括約 0.1 至約 1 重量%之至少一種潤滑劑。
25. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該組成物係眼用溶液。
26. 如申請專利範圍第 24 項之組成物，其中該潤滑劑包括聚乙烯吡咯烷酮。
27. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，進一步包括至少一種消毒增進劑。
28. 如申請專利範圍第 27 項之組成物，其中該至少一種消毒增進劑係選自 C₅₋₂₀ 多元醇所組成之組群。
29. 如申請專利範圍第 27 項之組成物，其中該至少一種消毒增進劑係以用量介於約 50 ppm 至約 2000 ppm 存在且係選自 1,2-辛烷二醇、甘油單辛酸酯、山梨醇酐單月桂酸酯 (TWEEN 80) 及其等組合所組成之組群。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(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：
無。