

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權

美國 1999年07月30日 09/365,291 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

本發明係關於抗生素組合物與使用該組合物之方法。更詳細地說，本發明係關於用起來有效且能減輕人體如眼睛之有害副作用的危險，如刺激而獲得治療。

各種不同的抗生素成分現已用於眼睛，例如，以控制或管理或預防眼部感染及類似情形。此外，抗生素成分，如泰百黴素(tobramycin)已建議可與其他物質，如眼睛可接受之非類固醇性之抗發炎製劑或稱NSAID。見如富(Fu)等人之美國專利申請書第5,414,011號，其全部併於此處作為參考。喹啉，如歐弗酒辛(Ofloxacin)已用於治療眼睛感染的組合物中。該組合物包含一種或多種添加物當成防腐劑，例如，氯化苄二甲羥胺(BAK)或有機汞。

然而，使用BAK，有機汞或其他防腐成分可能會有問題。例如，BAK可能與某些活性成分不相容，而有機汞則因其強大的汞毒性與不佳的化學安定性而有困難。雖然這些問題可能很嚴重，當經防腐之組合物投藥於病患時，由防腐成分所引起之較常見及普遍的考慮是會引發刺激，過敏反應，及/或其他有害副作用。

如能提出安定，有效的組合物，及使用此組合物的方法是有好處的，可使因存在於此等組合物中的防腐成分引起之刺激及/或其他有害副作用的危險降低。

發明結論

新的抗生素組合物，例如用於哺乳類眼睛，以人類眼睛為主，及使用該組合物的方法已經發現。藉由投予本發明

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

組合物至人類或動物時，例如人類或動物的眼睛，可得到所欲得之治療效果，如眼睛微生物感染的預防，控制或管理，發炎及/或疼痛及其他類似情形的減輕。

為與本發明其中一個方向一致，該組合物含喹啉成分及載體成分。該組合物本質上不含其他當成防腐劑的成分。將有效量喹啉置於哺乳類眼睛時可當成抗生素。在一個有用的具體實例中，組合物中的喹啉成分具有抗黴菌活性。亦即在本組合物中的喹啉成分可能有足夠的抗黴菌性質或活性以持續地預防在該等組合物中黴菌數的增加。實際上，此喹啉成分可當成本組合物中對抗黴菌生長的防腐劑。以有效量出現的載體成分乃作為喹啉成分之載體，如果有其他活性成分或一般成分存在於組合物中，以眼睛可接受為佳。

在一個非常有用的具體實例中，本組合物含一種喹啉成分，一種非類固醇性抗發炎製劑(NSAID)成分，和可有效做為喹啉及NSAID成分之載體的載體成分。該喹啉成分如在此所述，為能當成抗生素者。而NSAID以有效量存在，足以在置於哺乳類眼睛時，能減輕至少發炎或疼痛。

本組合物以含鹵化的喹啉為佳，以氟化更佳。當喹啉成分為歐弗酒辛成分時可得很有效的組合物及很有效的結果。

雖然可使用任何的NSAID，本組合物所含的NSAID成分以含羧基(-COOH)之NSAID為佳。以NSAID成分以吡咯基吡咯成分較佳，以可多羅列(Ketorolac)成分更佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

本載體成分可含一種或多種醫藥上或眼睛可接受之傳統上用於眼睛配製物中的成分，例如張力調整成分，緩衝成分，黏稠成分，潤滑成分，界面活性成分及其類似物。該組合物以具有人類生理範圍之pH值為佳，例如，在約4至約8.5的範圍中。

本組合物可以任何適合有效投藥至人類或動物以治療的型式為之。本組合物以能非常有效地投予至眼睛之選自溶液、懸液、凝膠、軟膏固體及其類似型式為佳。而載體成分可很方便地選擇及/或組成，以使組合物能以所欲得之型式出現。

使用此等組合物的方法包括在本發明範疇內。此等方法包括將一種描述於此之治療上有效量的組合物投予至人類或動物，以哺乳類眼睛為佳。此法對依本法治療的人類或動物有一個或以上的好處。此等好處包括有例如微生物感染之預防，控制或管理，及發炎和/或疼痛的減輕。因為本組合物不含額外的防腐劑，接受治療的人類或動物可減輕因防腐劑存在造成之刺激和/或其他有害或令人不愉快副作用的危險性。

任何在此所述之特性及此等特性之組合均在本發明的範疇內，而使任何組合中之特性不會不一致。

這些和其他本發明的觀點及好處說明於下之發明詳述及實例和申請專利範圍中。

發明詳述

本組合物含喹啉成分及載體成分。重要的是，本組合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

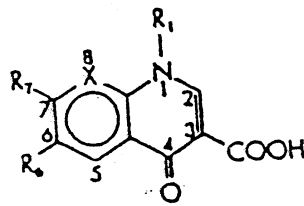
訂

線

五、發明說明(4)

本質上不含當成防腐劑之成分。此種本質上不含防腐劑之組合物仍可有效地維持本組合物所欲得之抗菌作用，且同時減輕因一種或多種外加防腐劑之存在而造成之刺激及/或其他不舒服副作用的危險。即使本組合物基本上不含防腐劑，本組合物卻具有達到或超過美國效力測試(USPET)之標準的防腐能力。

本組合物包含喹啉成分。已知有數種喹啉成分且已用於抗生素製劑中有好些年了。例如，萘利啶酸(nalidixic acid)已可用於尿道感染之治療。有效的喹啉成分以四-喹啉為佳，其於如下之基本結構中之第3位置上有羧基：



本喹啉成分以在本組合物中可展現抗黴菌性質為佳。亦即本組合物中的喹啉成分以能有效地防止本組合物中黴菌數量的增加，如白色鏈絲菌及黑曲黴。

本喹啉成分以鹵化為佳。例如可用氟化喹啉成分；如9-氯-3-甲基-10-(4-甲基-1-六氫吡啶基)-7-氧基-2,3-二氫基-7H-吡啶醇[1,2,3-de][1,4]苯并喹啉-6羧酸。

本組合物以氟化更佳。此等氟化喹啉的實例包括諾弗酒辛(norfloxacin)，西歐弗酒辛(ciprofloxacin)和歐弗酒辛。此等氟化喹啉成分可非常有效地抑制細菌且能用於治療哺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（5）

乳類眼睛之各種不同微生物感染。先前包括用於此目的之喹啉之含歐弗酒辛組合物含添加防腐劑，例如 BAK。因此，該喹啉可有效地抵抗眼部感染，而在本組合物中之防腐劑可能會導致不欲得之刺激及/或其他不好的副作用。

現已發現喹啉成分，如歐弗酒辛，存在於本質上不含當成防腐劑之添加成分的組合物中時非常有效。此外，喹啉，如歐弗酒辛，已發現具有足夠的抗黴菌活性，用於本組合物中可當成防腐劑對抗黴菌污染。如前所示，不含添加防腐劑，卻含此等喹啉成分的組合物足以使之防腐而通過 USPET。

本組合物含具抗菌活性之有效量的喹啉成分。此量的範圍可能很廣，視例如所使用之組合物的特殊型式，所使用之特殊的喹啉成分，組合物之特殊的應用，組合物使用的頻率及類似之因素而定。很多情形下，本組合物可含範圍自小於約 0.03% (w/v) 或大於約 3% (w/v) 的範圍。本組合物所含之喹啉成分的量以在約 0.15% (w/v) 至約 0.5% (w/v) 的範圍內或約 1.1% (w/v) 為佳。

此喹啉成分可為任何適用於眼部投藥之喹啉衍生物且至少在哺乳類眼睛能具有至少一部分，以一大部分為佳或至少約 50% 之本組合物中之基本喹啉的抗生素活性。本喹啉成分可選自喹啉本身或喹啉水合物，或此等喹啉之眼睛可接受之鹽，例如，包括有酸加成鹽如鹽酸鹽，順丁烯二酸鹽，pamoates，及其類似物，與鹼金屬鹽如鈉和鉀鹽，與其混合物及其類似物。

五、發明說明（6）

本載體成分可選自醫藥上可接受之有機和/或無機化合物，以存在於組合物中時為眼部可接受者為佳。用於此處之"眼睛可接受之"一詞係指該物質的量或濃度與眼睛組織相容，亦即該物質在與眼睛接觸時不會引起明顯或過度有害的效果。此載體成分以眼睛可接受者為佳。本組合物中的每一個成分均以可與組合物中其他成分相容為佳。

適用於本載體成分之合適物質的實例包括水，水與可與水混合之溶劑如低級醇或芳醇，蔬菜油，聚烯，甘油以凡士林為基劑的膠，乙基纖維素，乙基油醯，羧甲基纖維素，聚乙烯吡咯烷酮，異丙基mirstate，其他傳統上用於醫藥上可接受之物質及其類似物。

載體成分亦可含輔助物質如乳化劑，濕潤劑，增體劑，緩衝成分，酸和/或鹼，張力調整成分，界面活性成分，黏稠劑，潤滑成分，其他可用於眼用配製物中的物質及其類似物。

可任意使用之增體劑的實例包括各種不同之聚乙烯甘油，羧蠟，凡士林膠及其類似物，但不限於此。

適合的緩衝劑包括無機緩衝劑如磷酸鹽緩衝劑，硼酸鹽緩衝劑及其類似物，和有機緩衝劑，如醋酸鹽緩衝劑，草酸鹽緩衝劑，tromethamine及其類似物，但不限於此。

可任意用於本組合物之張力調整劑包括右旋糖，氯化鉀和/或氯化鈉及其類似物，以氯化鈉為佳，但不限於此。

可任意用於本組合物之酸包括硼酸、鹽酸、醋酸，其他於所使用之濃度下為眼睛可接受之酸及其類似物。

五、發明說明（7）

可任意用於本組合物之鹼包括氫氧化鈉和/或氫氧化鉀，其他鹼金屬或鹼土金屬的氫氧化物，有機鹼，其他於所使用之濃度下為眼睛可接受之鹼，及其類似物，但不限於此。

如果所有的酸/鹼/緩衝劑全包括在一起以能提供和/或維持本組合物的pH在生理上可接受的範圍內為佳，以範圍自約4至約8.5較佳，以自約6至約8更佳，且以自約6.8至約8特佳。

可任意用於本組合物之界面活性成分包括脂蛋白清潔劑，當它存在於組合物中時，可降低組合物與眼睛流體（眼淚）之間的表面張力，但不限於此。以使用非離子性界面活性劑為佳。

可任意用於本組合物之黏稠劑包括卡巴卜(carbopol)，纖維素衍生物如羥丙基甲基纖維素，鈉羧甲基纖維素，羥乙基纖維素，其他的黏稠劑包括可用於眼用配製物中之物質及其類似物，但不限於此。

可任意用於本發明組合物之潤滑成分包括聚乙烯乙醇、聚乙烯吡咯啉，卡巴卜及其類似物，但不限於此。

本組合物可包括有效量之螯合劑或隱藏成分，如伸二乙胺四乙酸(EDTA)，檸檬酸，酒石酸及其類似物。在一個有用的具體實例中，本組合物本質上不含EDTA。

其他可任意用於本組合物中的包括安定劑如抗氧化劑，例如鹼金屬偏亞硫酸鹽，抗壞血酸及其類似物。

載體成分可為各種不同型式。在一個具體實例中，載體

五、發明說明(8)

成分含液體，且其組合物可溶液或懸液。在其他狀況下，載體可僅含水與在本文中所提及之一個或多個輔助成分。

本組合物可以任何適用於有效地投藥至眼睛之型式為之。此等型式包括溶液，懸液，軟膏，凝膠，固體及其類似物。軟膏可視為懸液和凝膠之間的一種中間型式。本組合物的每種型式均可以傳統且此藝中已熟知之技藝製得。

在另一個具體實例中，載體成分可以是在人類體溫下為一種半固體之"凝膠"的澄清物質。有許多傳統且為人熟知之不同的聚合物可做為載體成分，使本組合物做成凝膠。例如可使用一種含以約40%至約80%之聚(氧乙烯)單位及約20%至約60%之聚(氧丙烯)單位取代之烷烯二胺四之聚合物系統。所使用之聚合物的分子量以至少約7,000且最高約50,000為佳，以範圍為自約7,000至約30,000較佳。如果有存在凝膠形成劑，其中須為可使組合物形式凝膠之有效量。例如，此等凝膠可以以小於總載體成分之重量的約10%或大於約50%的範圍存在。

本組合物亦可以鈍性固體物質的型式，例如適用於置入哺乳類眼窩之固體劑型。結果本組合物成分可含非生物性侵入的置入物，例如一種在釋放活性成分或其他成分後本質上仍維持鈍性，或一種生物性侵入的置入物，例如，可溶於或崩解於眼淚中。

水溶性固體聚合物可用於載體成分中。此種聚合物包括例如，纖維素衍生物如甲基纖維素，鈉羧甲基纖維素，或羥低烷纖維素如羥乙基纖維素，羥丙基纖維素，羥丙基甲

(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)

基纖維素及其類似物；丙烯酸鹽如聚丙烯酸鹽，乙基丙烯酸酯，聚丙烯醯胺，天然物如明膠，藻朊，果膠，西黃耆膠，daraya，紅藻，洋菜，阿拉伯膠；澱粉衍生物如澱粉乙醯，羥乙基澱粉醚，羥丙基澱粉，及其他合成的衍生物如聚乙烯醇，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙烯甲基乙醚，聚乙烯氧化物，中和之卡巴卜和乳黃膠，其混合物及其類似物。

在另一個有用的具體實例中，本組合物除喹啉成分及載體成分外另含有效量之NSAID成分而當投藥至哺乳類眼睛時，可減輕發炎現象及/或疼痛，例如以避免或治療由包括青光眼，囊斑水腫、葡萄膜炎，由糖尿病引起之視網膜病變及結合膜炎，或由眼睛手術或受傷引起之外傷，引起或與之關聯之伴隨而來的發炎過程及/或疼痛。

其NSAID可含或不含羧(-COOH)基或部分，或羧衍生基或部分。在一個具體實例中，NSAID成分抑制環氧酶，其具有兩種異構物型式，稱為COX-1和COX-2。許多已知的NSAID成分基本上為非選擇性COX抑制劑。亦已知具COX-2選擇性之NSAID成分。兩種非選擇性COX抑制劑及COX-2選擇性抑制劑的NSAID成分均與本發明一致。此NSAID成分可選自苯烷酸，如待克菲那(diclofenac)，夫比普洛芬(flurbioprofen)，吲哚美酒辛(indomethacin)及其類似物，二芳基吡唑，如西來克斯比(celecoxib)及其類似物；吡咯吡咯；及其他可抑制前列腺素合成之製劑。一個很好用的NSAID成分是吡咯吡咯，其含丙炔酸部分，稱為卡脫羅列(ketorolac)及其衍生物，如其非毒性之酯及鹽。已於水堡

五、發明說明 (10)

(Waterbury)美國專利申請案第4,454,151號中建議將吡咯吡咯用於治療某種眼睛疾病，該揭示併於此做為參考。

此NSAID成分可以任何當投予該組合物於哺乳類眼睛時，能有效減輕發炎或疼痛之有效濃度存在於組合物內。例如，該NSAID成分以範圍由約0.001% (w/v)至約10% (w/v)的量為佳，以自約0.2% (w/v)至約0.5% (w/v)或1% (w/v)較佳。

本組合物可以傳統技術製得，例如使用已熟知且傳統技藝製成溶液，凝膠，懸液等。更詳細之有關眼用配製物之製備及投藥的討論可參考雷明頓藥品科學(Remingtons Pharmaceutical Science)第15版，1489至1504頁(1975)，全部併入此處做為參考。

一般說來，用於治療哺乳類眼睛之本法包括投予哺乳類動物眼睛一種治療上有效量之本組合物而使哺乳類眼睛有效的抗菌能力，及若組合物中有NSAID成分時，另可減輕哺乳類眼睛之發炎或疼痛。本用法可包括任何合適之投藥步驟或對哺乳類眼睛提供有效量之本組合物的步驟。此等投藥可含滴入式，於眼球和眼瞼之間的眼囊中置入一個物體及其類似方法。也可使用其他將組合物投予至眼睛之傳統方法，使本組合物得以投予而得所欲得的好處。

本用法當應用在手術前或外傷後立刻使用，即在微生物感染前或明顯發炎及/或疼痛前，可稱為治療性或預防性的方法。本用法可有效減少形成此種感染的危險，且降低有可能惡化之發炎或疼痛的危險。

五、發明說明 (11)

本組合物的劑量當然視很多因素而定，例如，所牽涉之特殊的應用，特別的活性成分或其他成分，組合物中活性成分或其他成分的濃度，感染/發炎/疼痛的嚴重程度與個體對治療的反應。劑量可輕易地由一般且已知之技藝決定之，以於待治療的患者身上得到預期的效果。

下述非限制性的實例說明本發明的某些觀點。

實例 1 至 11

一連串的組合物，組合物 1 至 11，由混合各種成分而得。這些組合物有下列成分

組合物 1

歐弗酒辛	0.6 w/v%
NaCl	0.79 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

組合物 2

歐弗酒辛	1.0 w/v%
NaCl	0.79 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

(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)

組合物 3

歐弗酒辛	0.6 w/v%
NaCl	0.3 w/v%
EDTA	0.1 wt%
硼酸	1.0 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

組合物 4

歐弗酒辛	1.0 w/v%
NaCl	0.3 w/v%
EDTA	0.1 wt%
硼酸	1.0 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

組合物 5

卡脫羅列	0.5 w/v%
歐弗酒辛	0.6 w/v%
NaCl	0.79 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

(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)

組合物 6

卡脫羅列	0.5 w/v%
歐弗酒辛	1.0 w/v%
NaCl	0.79 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

組合物 7

卡脫羅列	0.5 w/v%
歐弗酒辛	0.6 w/v%
NaCl	0.3 w/v%
EDTA	0.1 w/v%
硼酸	1.0 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

組合物 8

卡脫羅列	0.5 w/v%
歐弗酒辛	1.0 w/v%
NaCl	0.3 w/v%
EDTA	0.1 w/v%
硼酸	1.0 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

組合物 9

卡脫羅列	0.5 w/v%
歐弗酒辛	0.3 w/v%
NaCl	0.79 w/v%
BAK	0.005 w/v%
L-精胺酸	0.28 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

組合物 10

卡脫羅列	0.5 w/v%
歐弗酒辛	0.3 w/v%
NaCl	0.79 w/v%
BAK	0.005 w/v%
美索西(METHOCEL®) ⁽¹⁾	0.1 w/v%
卡巴卜 ⁽²⁾	0.2 w/v%
pH	6.4
水	適量加至 100%

(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)

組合物 11

歐弗酒辛	0.3 w/v%
BAK	0.005 w/v%
美索西 ^{®(1)}	0.1 w/v%
卡巴卜 ⁽²⁾	0.225 w/v%
甘油	2.6 w/v%
pH	6.5
水	適量加至 100%

(1) 甲基纖維素

(2) 聚合物 2-丙烯醇酸與季戊四醇的烷醚交互聯結之系列產物之一

均利用白色鏈絲菌 ATCC 6538 及黑曲黴 ATCC 16404 當成測試有機組織對上述每一個組合物進行簡略的防腐效力測試。依 ARM T-005 該組合物依 Ph Eur-A/B (歐洲藥典-A/B) 及 USP (美國藥典) 的標準測試。將 10 毫升之組合物以約 10^5 cfu/毫升的測試有機組織挑戰。在適當的時間間隔下，細菌及黴菌的存活量以迪英格利 (Dey Engley) 肉汁 (DE) 當成中和媒介測之。經過濾的 DE，足以中和組合物中的抗微生物製劑。將每 1 毫升的樣品以 9 毫升 DE 稀釋。再將 1 毫升之此 1:10 的稀釋液以 0.45 微米的濾器過濾且以 100 毫升的生理食鹽水/吐溫[®] (TWEEN) 80 清洗。在第二次以 100 毫升生理食鹽水/吐溫[®] 80 溶液清洗後，將濾液置於 TSA 盤上測細菌及置於 SAB 上測黴菌。以相同於上述的方法處理組合物 11，但是在過濾前以 1:100 稀釋該產物 (將 0.1 毫升的產品

(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)

加至10毫升DE中)。

這些防腐性測試的結果總結於下表：

組合物	USP	Ph Eur-A	Ph Eur-B
1	通過	失敗	正巧通過
2	通過	失敗	失敗
3	通過	失敗	正巧通過
4	通過	失敗	通過
5	通過	失敗	失敗
6	通過	失敗	失敗
7	通過	通過	正巧通過
8	通過	失敗	通過
9	通過	通過	通過
10	通過	通過	通過
11	通過	通過	通過

(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)

該防腐效力試驗的詳細結果如下：

	組合物	1	2	3	4	5	6
測試有機組 織加溫程度	測試 間隔						
金色鏈絲菌 ATTC 6538 4×10^5	6小時	2×10^5	9×10^4	1×10^5	8×10^4	8×10^4	1×10^5
	24小時	7×10^4	3×10^4	6×10^4	<10	8×10^3	2×10^3
	7天	<10	<10	<10	1×10^1	<10	<10
	14天	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	28天	<10	<10	<10	<10	<10	<10
黑曲黴 ATCC 16404 1×10^5	7天	8×10^4	8×10^4	4×10^3	1×10^3	7×10^4	7×10^4
	14天	2×10^4	3×10^4	2×10^3	1×10^3	9×10^4	9×10^4
	28天	1×10^4	3×10^4	2×10^3	8×10^2	2×10^4	1×10^4

	組合物	7	8	9	10	11
測試有機組 織加溫程度	測試 間隔					
金色鏈絲菌 ATTC 6538 4×10^5	6小時	1×10^5	1×10^5	<10	<10	<10
	24小時	3×10^3	1×10^4	<10	<10	<10
	7天	<10	<10	<10	<10	<10
	14天	<10	<10	<10	<10	<10
	28天	<10	<10	<10	<10	<10
黑曲黴 ATCC 16404 1×10^5	7天	2×10^4	3×10^3	1×10^1	<10	1×10^1
	14天	2×10^4	7×10^3	<10	<10	<10
	28天	4×10^2	1×10^2	<10	<10	<1

(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)

本組合物非常有效地通過USPET。尤其是組合物1到8實際上並不含有已知可有效地作為防腐劑的成分，而能令人驚訝地通過USPET，特別是在先前技藝中的組合物已含噻啉，如歐弗酒辛，已含防腐劑，如BAK。此外，組合物1到8確實具有足夠之抗黴菌活性以預防黑曲黴的數量增加。因此，含在組合物中的噻啉，如歐弗酒辛，已具有足夠黴菌活性，以當成該組合物對抗黑曲黴污染的防腐劑。

實例12至23

另一系列的組合物，組合物12至24，由混合各種不同之成分而製得。這些組合物具有下列化學組成。每一個成分包括足量的水以達重量100%。

實例序號	活性	濃度，w/v%
12	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	pH	6.4
13	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.30
	EDTA	0.1
	硼酸	1.0
	pH	6.4

五、發明說明 (19)

實例序號	活性	濃度，w/v%
14	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	BAK	0.005
	pH	6.4
15	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	pH	7.4
16	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	BAK	0.005
	pH	7.6
17	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	BAK	0.005
	癸氧醇 ⁽³⁾	0.007
	pH	6.4
18	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	BAK	0.005
	癸氧醇 ⁽³⁾	0.007
	pH	7.6
19	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	BAK	0.005
	環糊精 ⁽⁴⁾	0.1
	pH	6.4

(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)

實例序號	活性	濃度，w/v%
20	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	BAK	0.005
	環糊精 ⁽⁴⁾	0.1
	pH	7.6
21	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	普瑞 ⁽⁵⁾	0.007
	pH	7.6
22	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	普瑞 ⁽⁵⁾	0.007
	癸氧醇 ⁽⁵⁾	0.007
pH	7.6	
23	卡脫羅列	0.5
	歐弗酒辛	0.3
	NaCl	0.79
	普瑞 ⁽⁵⁾	0.007
	環糊精 ⁽⁴⁾	0.1
	pH	7.6

(3) 聚乙稀甘油單(癸苯)醚

(4) 7-磺酸丁基醚貝他-環糊精

(5) 安定的二氧化氯

依據 ARM T-005，將樣品依 Ph Eur-A/B(歐洲藥典 A/B)和 USP(美國藥典)的標準測試防腐效力。每個樣品取 10 毫升以約 10^5 cfu/毫升測試有機組織挑戰之。測試有機組織包括金黃色葡萄球菌 ATCC 6538，銅線假單胞菌 ATCC

五、發明說明(21)

9027, 大腸桿菌 ATCC 8739, 金色鏈絲菌 ATCC 10231 及黑曲黴 ATCC 16404。以適當的時間間隔, 細菌與黴菌的存活量以 DE 當成中和媒介定量之。過濾的 DE 足以中和組合物中的抗微生物製劑。將每個樣品取 1 毫升以 9 毫升 DE 稀釋。全部 10 毫升以 0.45 微米過濾器過濾且以 100 毫升磷酸緩衝生理食鹽水 pH 5.4 清洗。在第二次以 100 毫升磷酸緩衝生理食鹽水/吐溫[®] 80 清洗後, 將濾液置於血液洋菜皿測試細菌且以 SAB 測試黴菌。

測試結果總結於下表。

樣品代號	USP	Ph Eur-A	Ph Eur-B
12	通過	失敗	失敗
13	通過	失敗	失敗
14	通過	通過	通過
15	通過	失敗	失敗
16	通過	通過	通過
17	通過	通過	通過
18	通過	通過	通過
19	通過	失敗	通過
20	通過	通過	通過
21	通過	失敗	失敗
22	通過	失敗	失敗
23	通過	失敗	失敗

組合物 12 至 17 之詳細防腐效力的測試結果如下：

五、發明說明 (22)

	組合物	12	13	14	15	16	17
測試有機組 織加溫程度	測試 間隔						
金色鏈絲菌 ATCC 6538	6小時	2×10^5	2×10^5	4	3×10^5	<10	1
	24小時	2×10^5	2×10^5	<10	3×10^5	<10	<10
	7天	<10	2×10^1	<10	<10	<10	<10
	14天	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	28天	<10	<10	<10	<10	<10	<10
線膿桿菌 ATCC 9027	6小時	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	24小時	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	7天	<10	2×10^1	<10	<10	<10	<10
	14天	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	28天	<10	<10	<10	<10	<10	<10
大腸桿菌 ATCC 8739	6小時	6×10^1	5×10^1	<10	5×10^1	<10	<10
	24小時	5×10^2	<10	<10	<10	<10	<10
	7天	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	14天	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	28天	<10	<10	<10	<10	<10	<10
白假絲酵母菌 ATCC 10231	7天	1×10^5	2×10^5	<10	3×10^5	<10	<10
	14天	1×10^5	2×10^5	<10	1×10^5	<10	<10
	28天	8×10^4	9×10^4	<10	9×10^4	<10	<10
里曲黴 ACTT 16404	7天	6×10^4	6×10^4	3×10^1	7×10^4	<10	3×10^1
	14天	4×10^4	3×10^4	4	6×10^4	1×10^2	<10
	28天	3×10^4	3×10^4	<10	4×10^4	<10	<10

(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)

本組合物的某些具體實例，即組合物12至15，並不包括可有效當成防腐劑的成分。然而，這些組合物確實通過USPET。此外，雖然組合物12至15並未通過歐洲藥典的防腐效力測試，它們的確有足夠的抗黴菌活性以預防白色鏈絲菌及黑曲黴的數目增加。組合物中的喹啉，歐弗酒辛，有足夠的抗黴菌活性，可當成組合物對白色鏈絲菌及黑曲黴污染的防腐劑。此外，含安定的二氧化氯之組合物21，22和23已知可為眼用配製物中之有效的防腐劑。然而，此等組合物亦未通過歐洲藥典之防腐效力測試。

實例24至33

將為溶液型式之組合物1至8，12和15投予至有微生物感染之人類眼中。每隻眼睛投予約1至2滴的每種組合物，其含約25至50微升的組合物。一天滴3至4次。

此等投藥進行一星期後，每隻經治療的眼睛已無微生物的感染。

實例34至39

將組合物5至8，12和15投予至有手術外傷之眼睛中。在投藥前每隻眼睛見有某種程度的發炎且成為某種疼痛的來源。

每隻眼睛投予約1至2滴的每種組合物，其含約25至50微升的組合物。一天滴3至4次。

此等投藥進行一星期後，每隻經治療的眼睛已無發炎且不再為疼痛的來源。此外，每隻眼睛仍維持不受微生物感染的狀況。

五、發明說明 (24)

當以不同之特定的實例和具體實例描述本發明，必須了解本發明並不限於此且可在下述申請專利範圍的範疇內進行不同的例子。

(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: 抗生素組合物及其用法)

本發明係提供一種含有當置於哺乳類眼睛時可當成抗生素使用之有效量喹啉成分、及可供該喹啉成分用之有效量載體成分之組合物。本發明之組合物本質上係不含其他可有效作為防腐劑之成分。此喹啉成分以具抗黴菌活性為佳。於一相當有用之具體實施例中，該組合物中係含當置於哺乳類眼睛中、可有效減輕發炎或疼痛之有效量NSAID成分。本發明組合物之應用，例如解決哺乳類眼睛之微生物感染及/或減輕發炎及/或疼痛的方法，均包含在本發明的範疇中。

英文發明摘要(發明之名稱: "ANTIBIOTIC COMPOSITIONS AND METHODS FOR USING SAME")

Compositions including a quinolone component in an amount effective as an antibiotic when the composition is placed in a mammalian eye, and a carrier component in an amount effective to act as a carrier for the quinolone component are provided. The present compositions are substantially free of other components effective as preservatives. Preferably the quinolone component has fungistatic activity. In one very useful embodiment, the compositions include a NSAID component in an amount effective to reduce inflammation or pain when the composition is placed in a mammalian eye. Methods of using the present compositions, for example, to resolve microbial infections and/or to reduce inflammation and/or pain in a mammalian eye are included within the scope of the present invention.

公告本

申請日期	89. 6. 14
案 號	089111605
類 別	AB1K 31/535. AB1P 27/02

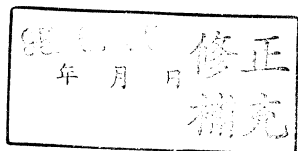
89. 6. 14
 年 月 日
 A4
 C4
 補充

(以上各欄由本局填註)

中文說明書替換頁(92年10月)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 名稱	中 文	抗生素組合物及其用法
	英 文	"ANTIBIOTIC COMPOSITIONS AND METHODS FOR USING SAME"
二、發明 人	姓 名	1. 克里斯多夫 A. 慕勒 2. 伊莉莎白 A. 班廓福 3. 珍納 K. 奇坦 4. 哈洛德 G. 殷森 5. 泰瑞莎 H. 庫安 6. 大衛 F. 泡爾 7. 凱文 D. 斯古勒 均美國
	國 籍	
二、發明 人	住、居所	1. 美國加州山丘牧場費洛那道3號 2. 美國加州艾芬市羅斯林道36號 3. 美國加州拉古拉奈奇市亞林多沙路30521號 4. 美國加州湖林市寇里路24942號 5. 美國加州波拉參提亞市凱勒赫廣場1806號 6. 美國加州卓布寇峽谷市奎特丘28335號 7. 美國加州倫寇聖塔馬格利塔市泰瓜路23號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商歐樂根公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國加州歐文鎮杜邦道2525號
	代 表 人 名 姓	馬丁 阿 福 耶 特



六、申請專利範圍

1. 一種眼用之醫藥組合物，其包含：
 - 一種有效量之喹啉成分，當將組合物置於哺乳類眼睛時可當成抗生素；
 - 一種有效量之NSAID成分，當將組合物置於哺乳類眼睛時可減輕發炎或疼痛；及
 - 一種有效量之載體成分，可做為組合物中喹啉成分及NSAID成分的載體，該載體成分為眼睛可接受的，該組合物本質上不含其他可當成防腐劑的成分。
2. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中NSAID成分為含羧基之NSAID成分。
3. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中載體成分的選擇係在使組合物形成選自溶液、懸液、凝膠、軟膏及固體的型式。
4. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中喹啉成分為鹵化喹啉成分。
5. 根據申請專利範圍第4項之組合物，其中NSAID成分為含羧基之NSAID成分。
6. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中喹啉成分為氟化喹啉成分。
7. 根據申請專利範圍第6項之組合物，其中NSAID成分為含羧基之NSAID成分。
8. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中喹啉成分為歐弗酒辛(ofloxacin)成分。
9. 根據申請專利範圍第8項之組合物，其中NSAID成分為

裝
訂

六、申請專利範圍

含羧基之NSAID成分。

10. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中NSAID成分為卡脫羅列(ketorolac)成分。
11. 根據申請專利範圍第10項之組合物，其中載體成分的選擇係在使組合物形成選自溶液、懸液、凝膠及軟膏型式。
12. 根據申請專利範圍第10項之組合物，其中喹啉成分為鹵化喹啉成分。
13. 根據申請專利範圍第10項之組合物，其中喹啉成分為氟化喹啉成分。
14. 根據申請專利範圍第10項之組合物，其中喹啉成分為歐弗酒辛(ofloxacin)成分。
15. 一種使用根據申請專利範圍第1, 3, 4, 8, 10及14項中任一項的組合物於製備供治療哺乳類眼睛用之藥物之用途。
16. 一種眼用之醫藥組合物，其含：
 - 一種有效量之喹啉成分，當將組合物置於哺乳類眼睛時可當成抗生素，組合物中的喹啉成分具抗黴菌活性；
 - 和；
 - 一種有效量之載體成分，可做為組合物中喹啉成分的載體，該載體成分為眼睛可接受的，該組合物本質上不含其他可當成防腐劑的成分。
17. 根據申請專利範圍第16項之組合物，其中載體成分的選擇係在使組合物形成選自溶液、懸液、凝膠、軟膏及固

六、申請專利範圍

體的型式。

18. 根據申請專利範圍第16項之組合物，其中喹啉成分為鹵化喹啉成分。
19. 根據申請專利範圍第16項之組合物，其中喹啉成分為氟化喹啉成分。
20. 根據申請專利範圍第16項之組合物，其中喹啉成分為歐弗酒辛(ofloxacin)成分。
21. 根據申請專利範圍第16項之組合物，另含額外之有效量的活性成分，當置於哺乳類眼睛時可提供治療效果，而載體成分則須足以當成此額外活性成分之載體。
22. 根據申請專利範圍第21項之組合物，其中該額外之活性成分係為NSAID成分，其量足以在將組合物置於哺乳類眼睛時，減輕發炎或疼痛。
23. 根據申請專利範圍第22項之組合物，其中NSAID成分為含羧基之NSAID成分。
24. 根據申請專利範圍第22項之組合物，其中NSAID成分為卡脫羅列成分。
25. 根據申請專利範圍第24項之組合物，其中喹啉成分為歐弗酒辛成分。
26. 一種使用根據申請專利範圍第16、17、20、24及25項中任一項的組合物於製備供治療哺乳類眼睛用之藥物之用途。