

公告本

申請日期	87. 8. 18.
案 號	87 112360
類 別	A61K 31/20, 9/60.

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

577751

發明 專利 說明 書

一、發明名稱	中 文	含有半乳甘露聚糖聚合物及硼酸鹽之眼用組成物
	英 文	OPHTHALMIC COMPOSITIONS CONTAINING GALACTOMANNAN POLYMERS AND BORATE
二、發明人	姓 名	巴合瑞·俄斯加里恩
	國 籍	美 國
	住、居所	美國德州阿林東·湯雷克區6628號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商·艾爾康實驗股份有限公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國德州福特渥斯南自由道6201號
	代 表 人 姓 名	詹姆斯 A. 阿諾

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期： 1997,7,29 案號： 60/054,132 ， 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

五、發明說明(1)

發明背景

本發明係有關於在局部眼用組成物中調整劑之使用。特別的是，本發明係有關包含有半乳糖甘露糖聚合物與硼酸鹽之藥學組成物以及藥學活性劑對患者的控制性投藥之方法，其中該組成物係以當被滴入眼中時會變厚而形成凝膠之液體被投藥。其自液體至凝膠的轉化主要係由於pH值和離子強度之變化所致。

局部眼用組成物已採取有液體、軟膏、凝膠和嵌入劑之形式。用於對眼睛之藥學活性劑之逐滴滴入的液體組成物提供了簡易的投藥，但經常不能提供一準確的劑量，因為部分液體時常，在投藥時因眨眼而掉落或沿淚孔向下排入鼻淚管中。通常比一液體停留於眼中較長時間且因而提供更準確之投藥的軟膏和凝膠經常會干擾病人的視覺。眼用嵌入劑，不管是生物侵蝕性或非生物侵蝕性者皆可運用或容許於藥物之較不頻繁的投藥。然而，此等嵌入劑需要複雜且瑣碎的製備且常使配戴者感到不適。另一有關非生物侵蝕性嵌入劑之問題為其用後必須移去。

此等揭露描述涉及pH值之改變而由液體至凝膠的轉化機制。pH值敏感性凝膠(諸如碳聚合膠、黃原膠、瓊脂糖以及上述諸例)必須於或低於其酸性基團之pKa(典型上於約2至5之pH值)之下被配製。然而，在低pH值下所配製之組成物會刺激眼睛。美國專利第4,861,760號(馬目爾等人(Mazuel et al))揭露含有瓊脂糖樹膠之眼用組成物，其以非凝膠化液體被投藥至眼部且當滴入時由於離子強度之變

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

化而結成凝膠。此等系統並不涉及小交聯分子之使用，但取而代之的是提供了在離子條件改變時，由於自我交聯而產生的凝膠特性。涉及多醣類和硼酸鹽之交聯的凝膠在美國專利第5,082,579號、5,144,590號和5,160,643號係被揭露為鑿井液體之用途。此等專利描述了硼酸鹽和多醣類於工業油井鑽探之用途。

現行凝膠性液體系統之眼科上的利用具有為數不少的缺點。例如：如黃原膠之天然聚合物由於在來源和/或在加工過程中有限的製造品管諸變數，具有逐批變異的缺點。此等變異在該化合物的性質中造成了顯著而無法描述的變化，如易變的膠凝化特性。熱凝膠系統，如聚乙烯/聚丙烯嵌段共聚物(PEO/PPO)係失水以形成凝膠，且因而造成了混濁凝膠。聚氯乙基醇(PVA)-硼酸鹽組成凝膠系統須於低pH值下被配製，且因此在滴入時可能產生眼睛刺激。其他的凝膠系統具有黏性、再水化和濁點等與高壓滅菌相關的問題。

與硼酸鹽相交聯的聚氯乙基醇已被揭露於美國專利第4,255,415[蘇克化爾等人(Sukhbir et al)]。此等組成物係為預鑄凝膠，且因而難以分散。WIPO公開案第WO 94/10976號[高登堡等人(Goldenberg et al)]揭露一真的歷經液體/凝膠轉變之低酸鹼度PVA-硼酸投送系統。然而，此系統具有有限的凝膠效果，且依所利用的PVA之分子量而定只在特定的PVA濃度下可行之缺點。進一步言之，由於此系統之交聯位置不受限制，當添加鹼時強烈的局部凝膠作用已

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

經限制其生產，且因此聚氯乙炔吡咯啉酮已推想式地被包含於此等系統中以克服此缺點。本發明之新穎凝膠系統並沒有上述之限制。

發明摘要

本發明係針對含有半乳糖甘露糖聚合物和硼酸鹽化合物之局部眼用組成物，其對眼睛提供一藥物之控制性投藥。本發明係基於一新凝膠系統，其包含一半乳糖甘露糖多醣和一硼酸鹽交聯劑，當酸鹼度和離子強度增加時形成一凝膠。在此新穎系統中，雙二醇硼酸酯與該多醣之糖基部分之順二醇基團相交聯。該組成物被以當滴入眼睛時會加厚而形成凝膠的液體或部分凝膠化的液體(此後稱“液體”)投藥。任擇地，該組成物可不用包含一藥學活性劑，並可被投藥至眼睛，裨以在如乾眼症之治療中潤滑或補充淚液。

本發明之半乳糖甘露糖-硼酸酯凝膠系統具有許多優於其他凝膠系統之優點。其一優點為本發明之組成物係為澄澈的溶液且所產生的膠體亦為水晶般的澄澈。儘管其他系統當滴入時會變得不透明或混濁，本發明之水晶澄澈膠體對所治療的眼睛提供較大的視覺清晰度。本發明之組成物可在微酸至中性的酸鹼度下被配製，並僅需微小的酸鹼度變化以活化凝膠作用(即約0.5至1.0酸鹼度單位)。此特性使來自酸性的暴露所造成可能的眼睛刺激，如可能由其他需要約2.4至約4.4酸鹼度單位之酸鹼度改變(即以約3-5之酸鹼度所配製者)之酸鹼度敏感性系統所造成者降低至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (4)

最低。半乳糖甘露糖聚合物亦為熱穩定性者且即使在高壓滅菌期間也不表現出濁點。類似者，由於批次擴增所產生的黏性和再水化問題，如存在於PVA和碳單元體聚合物系統者，並不表現於本發明之含有半乳糖甘露糖聚合物的組成物。

半乳糖甘露糖多醣係為非離子性，且在酸至中性酸鹼性下與硼酸鹽組成亦為本質上非離子性者。因此，該聚合物系統與陰離子性、中性和陽離子性藥物完全相容。進一步而言，防腐劑的防腐效力並不被該聚合物之存在所影響。典型地，氣苳烷銨或其他陽離子性防腐劑之效力被諸如瓊脂糖和紅藻膠之陰離聚物所影響，且在此等系統中過量的防腐劑因而為其所需。防腐劑濃度的增加可能會提高其組成物之刺激和毒性。

本發明之半乳糖甘露糖凝膠系統具有其他的優點。半乳糖甘露糖聚合物具有相當低的分子量且因此易於製造和擴產。半乳糖甘露糖亦為便捷可用且已被使用於如食物和個人衛生用品等該聚合物被認為安全者。進一步而言，本發明之半乳糖甘露糖-硼酸鹽凝膠組成物之凝膠特性的控制和操作與習知技藝之系統相較係為相對簡單者。其他單一聚合物系統之凝膠性質，如離聚物(如瓊脂糖和紅藻膠以及熱凝膠如波羅克胺(poloxamine)和波羅克胺聚合物(poloxamer)係典型地與其分子量和其聚合物之官能基數目相關。因此，為了改變此等習知系統之凝膠點和凝膠度，吾人須修飾其基礎聚合物一勞力密集活動。相反地，在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)

本發明之組成物中，藉由簡單地操控硼酸鹽對半乳糖甘露糖比例，可獲得一廣泛範圍的凝膠特性，裨以微調該組成物至其目標要求(見第1和第2圖)。此外，如例示於第3圖中者，雖然其半乳糖甘露糖之型式和來源有異，本發明之半乳糖甘露糖(如關華豆膠)呈現出優良的凝膠一致性和再現性。

本發明之組成物中另有其他的優點。本發明之半乳糖甘露糖聚合物和硼酸鹽組成物係為液體且因此易於分散。某些凝膠系統，諸如瓊脂糖樹膠，如揭露於美國專利第4,861,760[馬目爾等人(Mazuel et al)]為搖溶性者，其需要搖動以提高其液體性和分散之容易度。與某些諸如聚乙烯氧化物/聚丙烯氧化物嵌段共聚物之熱凝膠系統(其需要非常高的濃度)相較之下，本發明之組成物含有相對低濃度之半乳糖甘露糖(約0.2至0.5百分比)。較低濃度之凝膠聚合物提供較低的潛在毒性和優於較高濃度系統之防止微生物污染之簡易度。

本發明之方法涉及本發明之含有半乳糖甘露糖-硼酸鹽組成物之局部投藥。

本發明亦針對涉及高壓滅菌之半乳糖甘露糖聚糖的消毒。

圖式簡要說明

第1圖係為一例示在硼酸鹽之存在下，不同濃度之關華豆膠之凝膠特性相對於酸鹼度之圖。

第2圖係為一例示在關華豆膠之存在下，不同濃度之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

硼酸鹽之凝膠性狀相對於酸鹼度之圖。

第3圖係為一例示三種不同型式/來源之關華豆膠之凝膠特性的均一性之圖。

發明詳細說明

本發明係針對包含一或更多種半乳糖甘露糖多醣和一或更多種硼酸鹽化合物之眼用組成物。本發明亦針對使用此等組成物以治療不同的眼疾(包含乾眼症、青光眼、眼壓過高、感染、過敏和發炎)之方法。

可被使用於本發明中之半乳糖甘露糖之諸型式，代表性地係衍生自關華豆膠、刺槐豆膠、刺雲實(tara)膠。如使用於此處者，“半乳糖甘露聚糖”一語係指衍生自含有甘露糖或半乳糖基或此二基團為主要結構成分之上述的天然膠或類似天然膠或合成膠之多醣類。本發明之較佳的半乳糖甘露聚糖係由具有以(1-6)連結所連接的2-D-半乳呷喃糖基單元之直鏈(1-4)- β -D-甘露呷喃糖單元所組成。關於該較佳的半乳糖甘露糖，其D-半乳糖對D-甘露糖之比例有所變動，但一般將為自約1:2至約1:4。具有約1:2之D-半乳糖:D-甘露糖比例之半乳甘露聚糖為最佳者。此外，其他多醣類之化學修飾變體亦被包含於該“半乳甘露聚糖”之定義中。例如：羥乙基、羥丙基和羧甲基羥丙基取代基可被用於本發明之半乳甘露聚糖。當需求一柔軟凝膠時(如羥丙基取代物)，半乳甘露聚糖的非離子性變體，諸如含有烷氧基和烷基(C₁-C₆)者為特別適宜者。在非順-羥基位置之取代為最適宜者。本發明之一半乳甘露聚糖的非

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

離子性取代之一例為具有約0.4之莫耳取代的羥丙基關華豆膠。陰離子取代物亦可用於該半乳甘露聚糖。當需求強烈反應性凝膠時，陰離子取代物為特別地適合。

可被用於本發明之組成物的硼酸鹽化合物為硼酸和其他藥學上可接受的鹽類，諸如硼酸鈉(硼砂)和硼酸鉀。如此處所採用者，“硼酸鹽”一詞係指硼酸鹽之所有藥學上可接受的形式。由於在生理酸鹼度下良好的緩衝能力和與廣泛範圍的藥物和防腐劑之聞名的安全性和相容性，硼酸鹽在藥學組成物中為常用的用藥。硼酸鹽亦具有內稟的抑菌性和抑黴菌性，且因而有助於組成物之防腐作用。

本發明之組成物包含一或多種呈自約0.1至0.5重量/體積(“w/v”)百分比之量的半乳甘露聚糖和呈自約0.05至5重量/體積百分比(w/v)之量的硼酸鹽。較適宜者，該組成物將含有0.2至2.0重量/體積百分比(w/v)之半乳甘露聚糖和0.1至2.0重量/體積百分比(w/v)之一硼酸鹽化合物。最適宜的是，該組成物將含有0.3至0.8重量/體積百分比之半乳甘露聚糖和0.25至1.0重量/體積百分比(w/v)之一硼酸鹽化合物。其特定的量視其所需的特定的凝膠性質而異。一般而言，該硼酸鹽或半乳甘露聚糖濃度可被操控俾使當凝膠活性化時(即在投藥之後)達到該組成物之適當的黏度。如例示於第1和第2圖者，操控該硼酸鹽抑或是半乳甘露聚糖濃度在一特定的酸鹼度下提供較強或較弱的凝膠化。如果一較強的凝膠組成物為所需者，那麼該硼酸鹽或半乳甘露聚糖濃度可被提高。如果一較弱的凝膠化合物為所需者，如一部

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

分凝膠組成物，那麼該硼酸鹽或半乳甘露聚糖濃度可被降低。其他的因素可影響本發明之組成物的凝膠特性，如在該組成物中所添加的成分之性質和濃度，諸如鹽類，防腐劑、螯合劑等。一般而言，本發明之較佳的非凝膠組成物，即尚未被眼睛凝膠-活化的組成物，將具有自約5至1000公泊(cps)的黏度。一般而言，本發明之較佳的凝膠組成物，即被眼睛凝膠活性化的組成物，將具有自約50至50,000公泊(cps)的黏度。

本發明之半乳甘露聚糖可由數種來源被獲得。此等來源，如描述於下者，包含關華豆膠、刺槐豆膠或刺雲實(tara)膠。另外，該半乳甘露聚糖亦可以古典的合成途徑獲得或可以由天然生成的半乳甘露聚糖之化學修飾獲得。

關華豆膠係為關華豆(*Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub)之基內胚乳。其水溶性部分(百分之85)被稱為“關華豆聚糖”(分子量220,000)，其係由具有以(1-6)連結所連接的 α -D-半乳呷喃糖基單元之直鏈的(1-4)- β -D-甘露呷喃單元所組成。在關華豆聚糖中其D-半乳糖對D-甘露糖的比例為1:2。此膠在亞洲已被栽培達數世紀且由於其加厚的性質主要被使用於食物及個人衛生製品中。其具有澱粉之加厚能力的5至8倍。其衍生物，諸如含有羥丙基或羥丙基三銨氯化物(hydroxypropyltrimonium chloride)取代物者，已經上市超過十年了。關華豆膠可由諸如榮-普倫斯(克廉貝利，紐澤西)[Rhone-Polulenc (Cranbury, New Jersey)]、赫丘里斯公司(威明頓，德拉威爾)[Hercules Inc.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9)

(Wilmington, Delaware)]和TIC膠公司(貝爾坎普, 馬利蘭 [TIC Gum, Inc. (Belcamp, Maryland)]獲得。

蝗豆膠或刺槐豆膠為刺槐樹(*Ceratonia Siliqua*)之種子之精煉過的內胚乳。此種膠之半乳糖對甘露聚糖的比例約為1:4。刺槐樹之栽培在此技藝中係為舊有且習知者。此型之膠為市面上可獲得者且可由TIC膠公司(貝坎普, 馬利蘭)[TIC Gum, Inc. (Bekamp, Maryland)]和榮-普倫斯(克廉貝利, 紐澤西, [Rhone-Polultenc (Crahbury, New Jersey)]獲得。

刺雲實(tara)膠係衍生自刺雲實(tara)樹之精煉過的種子膠。其半乳糖對甘露糖的比例約為1:3。刺雲實膠在商業上並不生產於美國, 但此膠可自美國以外的來源獲得。

為了限制交聯的程度以產生一較柔軟的凝膠特性, 如羥丙基關華豆膠之化學修飾半乳甘露聚糖可被利用。不同程度之取代的修飾過的半乳甘露聚糖可自榮-普倫斯(克廉貝利, 紐澤西)[Rhone-Polulenc (Cranbary, New Jersey)]購得。具有低莫耳取代(如比0.6少)之羥丙基瓜爾膠是特別地適宜。

其他成分可被添加至本發明之組成物。此等成分一般包含張力調節劑、螯合劑、活性藥劑、助溶劑、防腐劑、酸鹼度調節劑和載體。其他聚合物或單元體劑, 如聚乙二醇和甘油為了特別的處理亦可被添加。有用於本發明之張力劑可包含鹽類(如: 氯化鈉、氯化鉀和氯化鈣); 非離子性張力劑可包含丙二醇和甘油; 螯合劑可包含乙二胺四乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

酸(EDTA)和其鹽類；助溶劑可包含cremophor EL[®]和吐溫(tween)80；其他載體可包含amberlite[®] IRP-69；酸鹼度調節劑可包含氫氯酸、三羥甲基胺基甲烷(Tris)、三乙醇胺和氫氧化鈉；且適合的防腐劑可包含氯苄烷銨、聚四銨-1(polyquarternium-1)和聚六甲撐雙脈醯胺。以上所列之諸例係作為例示的目的並非意圖全數批露。有用於上揭諸目的其他用劑的例子係習知於眼用組成物中且為本發明所考慮。

本發明之凝膠系統與習知凝膠系統的組合亦為本發明所思及。此等系統可包含離聚物，如：黃原膠、瓊脂糖、紅藻膠和碳聚合物，以及熱凝膠，如乙基羥乙基纖維素。

一般而言，本發明之組成物將被用於投予不同的藥學活性化合物至眼睛。此等藥物可包含，但不限於：抗高壓劑、抗青光眼劑、神經-保護劑、抗過敏劑、黏液分泌拮抗劑、止血劑(angiostatic)、抗微生物劑、鎮痛劑和抗發炎劑。

可被包含於本發明之組成物以及經由本發明之方法所投藥之藥學活性劑的例子包含，但不限於：青光眼藥(如：乙吡唑醇、替摩醇、毛果芳香鹼、碳酸酐酶抑制劑和前列腺素)；多巴胺拮抗劑；手術後抗高壓劑(如對胺基可尼丁(阿普拉可尼丁))；抗感染劑(如環氟黴素和多柏黴素)；非固醇類和固醇類抗發炎劑(如(+)-6-甲氧基- α -甲基-2-萘乙酸、二氯苯胺苯乙酸、速普芬(suprofen)、基多羅列克(ketorolac)、四氫可體醇和地塞米松(dexamethasone))；蛋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

白質；生長因子(如表皮生長因子)；和抗過敏劑。

任擇地，本發明之組成物可在不含一藥學活性化合物下被配製。此等組成物可被用於潤滑眼睛或提供人工淚液以治療如乾眼症。一般而言，人工淚液將會包含張力劑、聚合物和防腐劑，悉如上述。如上所述，半乳甘露聚糖和硼酸鹽之量將會有所變化，但一般係將分別呈自0.1至3.0重量/體積百分比(w/v)和0.1至2.0重量)體積百分比(w/v)的量。

一般而言，本發明之組成物係以兩部分被配製。其半乳甘露聚糖聚合物被水合化和消毒(部分 I)。待被包含於該組成物之任何藥劑和/或其他成分隨後被溶解於水中並過濾消毒(部分 II)。部分 I 和 II 隨後被組成且所產生的混合物之酸鹼度被調整至目標水準，一般為6.0至7.0。如果待被包含的藥劑具有低的溶解度，通常此等會被最後添加。在某些例子中，可能為較好者係為將藥劑各別消毒，然後無菌地將藥劑和其他成分添加在一起。

半乳甘露聚糖之消毒可被以高壓滅菌完成。由於該聚合物在高壓滅菌的極端條件下耐受去聚合化，非水溶液高壓滅菌通常為較適宜者。此可藉由將該聚合物分散於一適宜的有機液體中(如低分子量聚乙二醇)而被達成。所產生的懸浮液隨後可被高壓滅菌以使該聚合物消毒。此消毒過的聚合物隨後在與其他成分混合之前被無菌地水合化。

以下之實施例例示一新穎的對本發明之一半乳甘露聚糖多醣消毒的方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12)

實施例1

起初，一調製容器(20升不銹鋼壓力罐)、一0.2微米消毒過濾器、一接收容器(20升大圓玻璃瓶)、一4.5微米修飾過濾器、一通孔過濾器和充填裝備被高壓滅菌消毒。

在一裝有一頂上式攪拌器的燒杯中，加入已秤重過之量的聚乙二醇400(200克)。一邊混合一邊緩慢地分散已秤重過之量的羥丙基關華豆[("Hp")Guar]膠(100克)。混合之直至均質化為止。在一裝有一攪拌磁棒的500毫升史考特(Schott)瓶中，秤取正好120.0克之羥丙基關華豆膠/聚乙二醇-400(HPGuor gum/PEG-400)分散液。準備以高壓滅菌消毒之。在一第二個同樣500毫升史考特瓶中秤取正好120.0克之同樣的懸浮液。在其高壓滅菌周期中準備做為一對照。添加1.3毫升之純水至兩瓶中(在校正研究時取等當量(以體積計)之用來接種此二瓶之微生物懸浮液)。利用一攪拌磁板混合兩瓶10分鐘。利用校正過在120°C下80分鐘之時間一溫度周期高壓滅菌該羥丙基關華豆膠/聚乙二醇-400懸浮液。

在最終的配方中待被加入的其他組成分可藉由不同的習知方法分別被製備。隨著該羥丙基關華豆膠/聚乙二醇-400配製品，所產生的混合物可藉由無菌過濾被添加至調製容器中。

無菌地將消毒過的羥丙基關華豆膠/聚乙二醇-400懸浮液轉移至預先消毒過的調製容器。以無菌純水潤濕瓶內含物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (13)

利用無菌室溫純水使調製容器之內容物成為正好理論批次重量(19.0升或19.06公斤)之百分之95。在該調製容器中以中等速度混合至少2小時使該羥丙基關華豆膠/聚乙二醇糊水合化。將該調製容器之內含物經由一4.5微米預先滅菌過的修飾過濾器轉移至裝有一攪拌棒之預先滅菌過的接收容器中。由於其產物被留置在過濾器內室或過濾器內匣中，其內容物將有某些損失。(如果一壓力罐被用做配製容器的話，建議的過濾清除壓為約30 psi。)必要時，檢查並調整酸鹼度至6.9-7.1(目標值7.0)，利用1N氫氧化鈉或1N氫化氫。大約每一升的最終批次重量需要3-4毫升之1N氫氧化鈉以達到所需的酸鹼度。利用滅菌過的純水對最終的批次重量作適量調整。以低速混合至少30分鐘。

以下之實施例進一步例示本發明之較佳的眼用組成物：

實施例2

以下係為一含有替摩醇之局部眼用組成物之一實施例。

化合物	含量百分比(重量/體積)
替摩醇順丁烯二酸酯	0.68*
硼酸	0.5
關華豆膠	0.5
聚乙二醇-400	1.0
氯化鈉	0.5
氯苄烷銨	0.01
氫氧化鈉/氫氯酸	適量至酸鹼度6.5
純水	適量

*百分之0.68之替摩醇丁烯二酸酯係等價於百分之0.5替摩醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(14)

以上之組成物係藉由先製備一部分 I 和部分 II 混合物而被製備。其關華豆膠係先被分散於聚乙二醇-400 中並被高壓滅菌而成部分 I。其他成分被溶解於約佔其體積之百分之90的水中並無菌過濾於一接收容器中以做為部分 II。部分 I 隨後被無菌地加入部分 II 中。其酸鹼度可接著被無菌地調整且次批次隨後被調整至最終重量(體積)。此組成溶液接著被無菌地通過一1.0微米修飾過濾器以去除顆粒物。

實施例3

以下係含有替摩醇之另一局部眼用組成物的實施例。

化合物	含量百分比(重量/體積)
替摩醇順丁烯二酸酯	0.34*
硼酸	0.5
關華豆膠	0.25
甘油	1.0
氯苄烷銨	0.005
氫氧化鈉/氫氯酸	適量至酸鹼度7.0
純水	適量

*百分之0.34之替摩醇丁烯二酸酯係等價於百分之0.25替摩醇

以上之組成物可以用與實施例2相似的方法被製備。

實施例4

以下係為一人工淚液的實施例。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

化合物	含量百分比(重量/體積)
硼酸	0.5
羥丙基關華豆膠	0.3
丙二醇	1.4
聚四銨-1	0.0005
氫氧化鈉/氫氯酸	適量至酸鹼度6.8
純水	適量

以上之組成物可以依實施例2之組成物相似的方法被製備。

本發明在其更寬廣的觀點係不限於以上所例示和描述的特定的細節。在不違反本發明之原則且不犧牲其優點之下，在所相應的申請專利範圍之範疇內可由此等細節做更動。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：含有半乳甘露聚糖聚合物及硼酸鹽之眼用組成物)

本發明係針對含有一膠凝化量之半乳甘露糖多醣類和硼酸鹽之眼用組成物。該組成物當投藥至眼睛時會膠凝化或部分地膠凝化。本發明亦揭露該組成物對眼睛之局部眼部投藥的方法。

英文發明摘要(發明之名稱：OPHTHALMIC COMPOSITIONS CONTAINING GALACTOMANNAN POLYMERS AND BORATE)

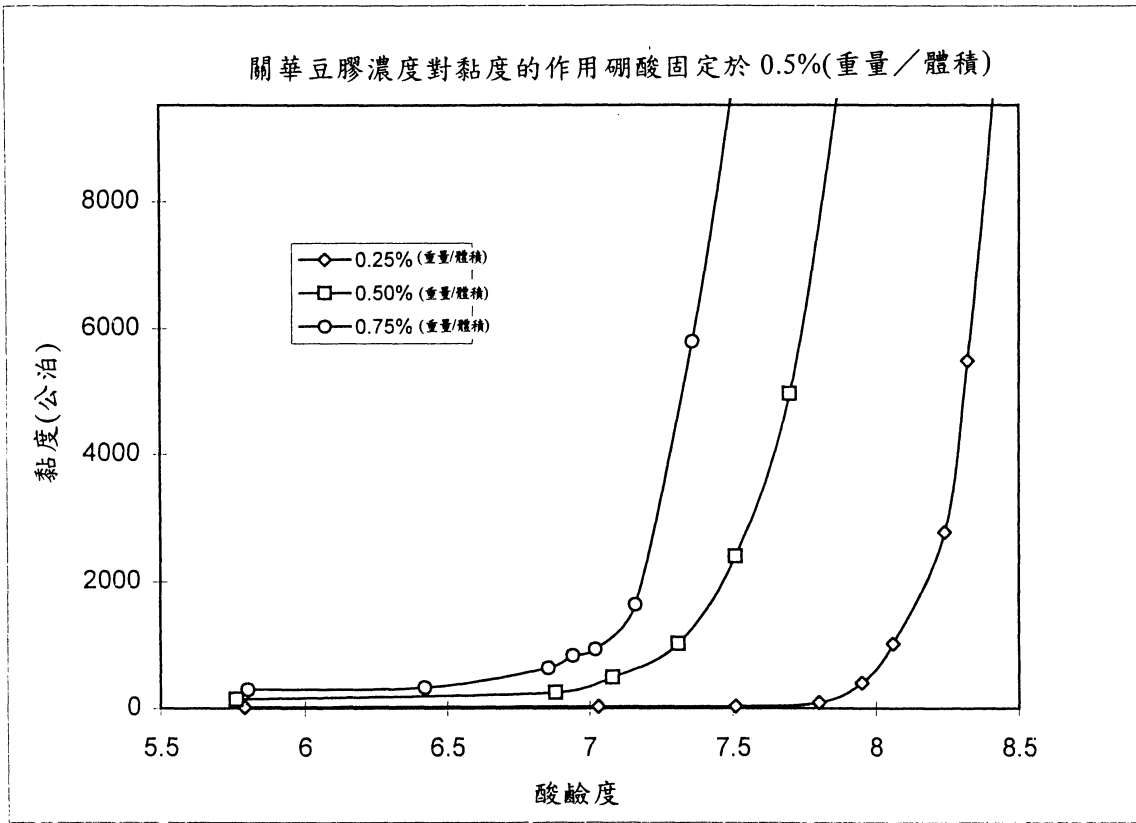
The present invention is directed to ophthalmic compositions containing a gelling amount of a combination of galactomannan polysaccharides and borates. The compositions gel or partially gel upon administration to the eye. The present invention also discloses methods of topical ophthalmic administration of the compositions to the eye.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

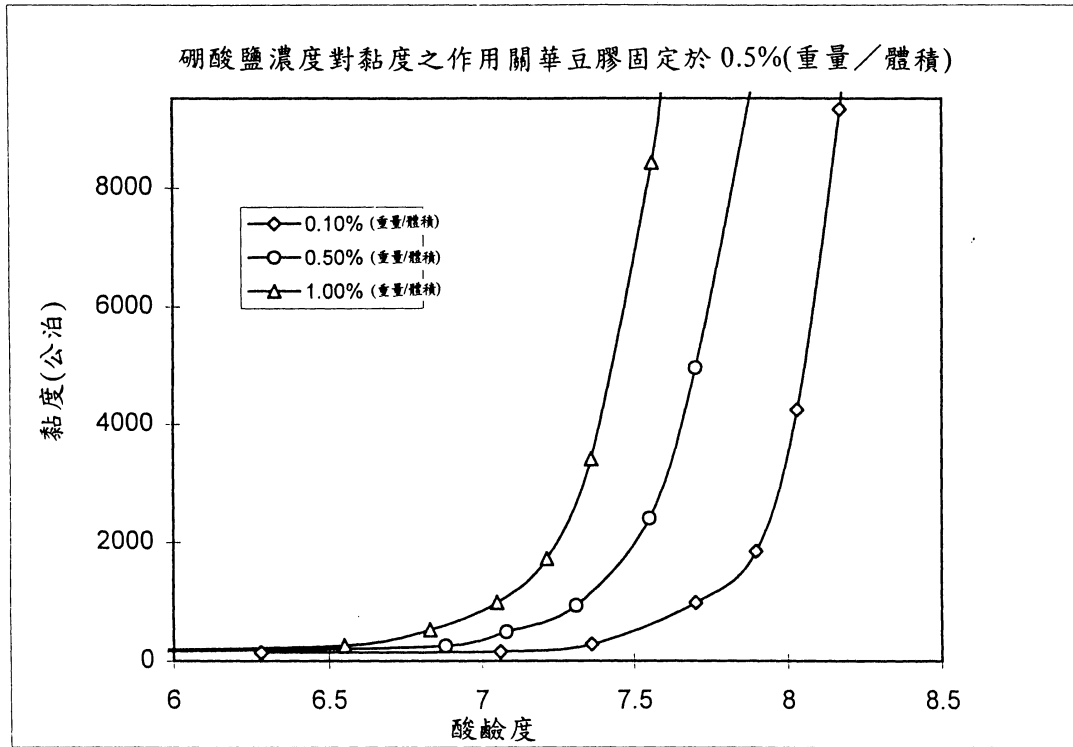
裝

訂

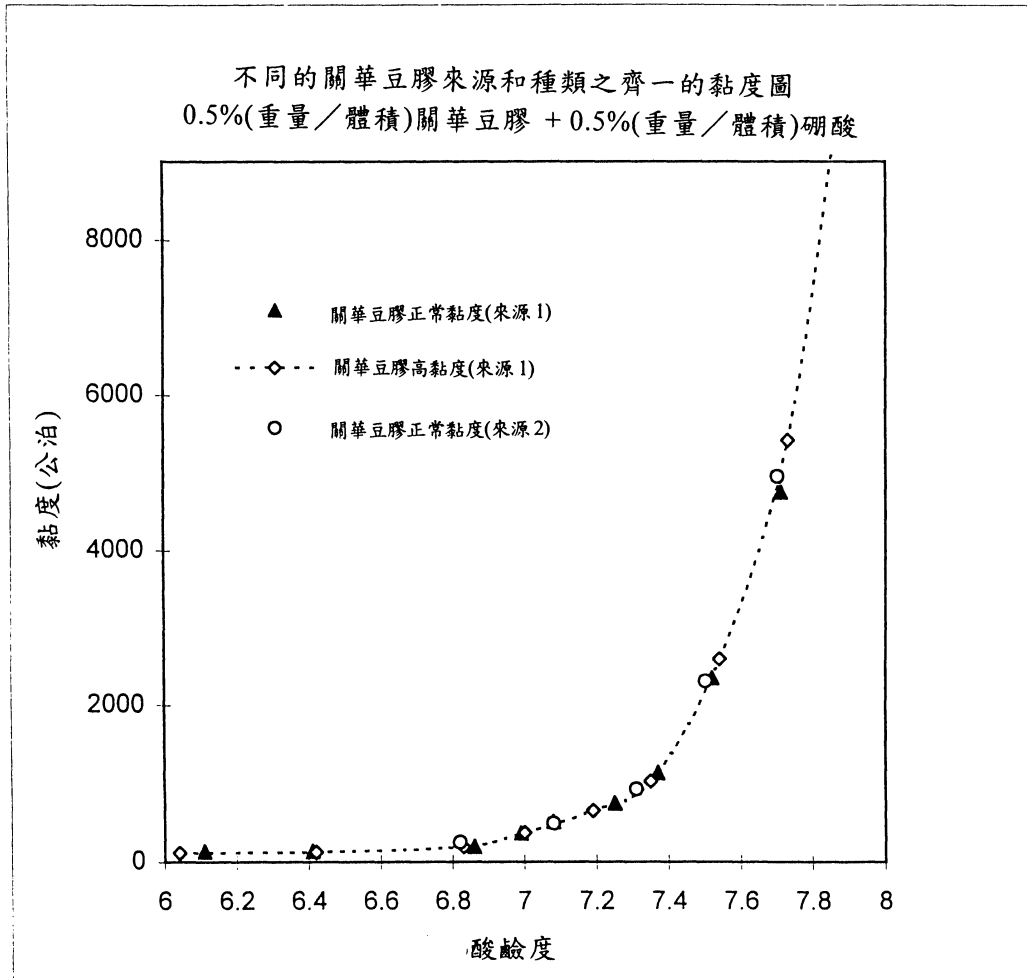
線



第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖

六、申請專利範圍

第87112368號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：91年6月

1. 一種局部眼用組成物，其包含有一液體，該液體含有一或多種半乳甘露聚糖和一或多種硼酸化合物，其中該組成物具有一pH值為6至7之值，且該半乳甘露聚糖和該硼酸化合物係以一當該組成物被投藥至眼睛時可有效產生一凝膠或部分凝膠的濃度被包含於該組成物中；

其中該半乳甘露聚糖之濃度係為約0.1至5重量/體積百分比[%(w/v)]且該硼酸濃度係為約0.05至5.0重量/體積百分比[%(w/v)]；

其中該半乳甘露聚糖係擇自於由關華豆膠、刺槐豆膠、刺雲實膠(tara gum)和此等之化學修飾衍生物所組成之群中；以及

其中該硼酸化合物係擇自於由硼酸、硼酸鈉、硼酸鉀和此等之組合物所組成之群中。

2. 如申請專利範圍第1項的組成物，其中該半乳甘露聚糖係為羥丙基關華豆膠且該硼酸化合物係為硼酸。
3. 如申請專利範圍第1項的組成物，其中該半乳甘露聚糖係為關華豆膠且該硼酸化合物係為硼酸。
4. 如申請專利範圍第2項的組成物，其中該組成物包含呈0.2至2.0重量/體積百分比之濃度的羥丙基關華豆膠和呈0.1至2.0重量/體積百分比之濃度的硼酸。
5. 如申請專利範圍第3項的組成物，其中該組成物包含呈0.2至2.0重量/體積百分比之濃度之關華豆膠和呈0.1至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

2.0重量/體積百分比之濃度的硼酸。

6. 如申請專利範圍第1項的組成物，其進一步包含一或多種藥學活性劑。
7. 如申請專利範圍第6項的組成物，其中該半乳甘露聚糖之濃度係為約0.1至5.0重量/體積百分比且該硼酸化合物係為約0.05至5.0重量/體積百分比。
8. 如申請專利範圍第6項的組成物，其中該藥學活性劑係擇自於由抗高壓劑、抗青光眼劑、神經-保護劑、抗過敏劑、黏膜分泌拮抗劑、止血劑(angiostatic)、抗微生物劑、鎮痛劑和抗發炎藥劑所組成之群中。
9. 如申請專利範圍第6項的組成物，其中該藥學活性藥劑係擇自於由乙吡唑醇、替摩醇、毛果芳香鹼、碳酸酐酶抑制劑、前列腺素；手術後抗高壓藥、阿普拉可尼丁；環氟黴素(ciprofloxacin)、多柏黴素；(+)-6-甲氧基- α -甲基-2-萘乙酸、二氯苯胺苯乙酸、速普芬(suprofen)、基多羅列克(ketorolac)、四氫可體醇和地塞米松(dexamethasone)；蛋白質和生長因子所組成之群中。
10. 如申請專利範圍第1至9項中任一項之局部眼用組成物，其中該組成物適用於作為一眼睛潤滑或人工淚液組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂