

【11】證書號數：I543777

【45】公告日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 01 日

【51】Int. Cl. : A61K9/10 (2006.01) A61K31/722 (2006.01)  
A61P27/06 (2006.01)

發明

全 5 頁

【54】名稱：溫敏型可注射式青光眼藥物載體凝膠及其製備方法

THERMOSENSITIVE INJECTABLE GLAUCOMA DRUG CARRIER GEL  
AND THE FABRICATING METHOD THEREOF

【21】申請案號：103110358

【22】申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 19 日

【11】公開編號：201536350

【43】公開日期：中華民國 104 (2015) 年 10 月 01 日

【72】發明人：邱士華(TW) CHIOU, SHIH HWA；劉瑞玲(TW) LIU, JUILING；劉典謨(TW)  
LIU, DEAN MO

【71】申請人：國立陽明大學

NATIONAL YANG-MING  
UNIVERSITY

臺北市北投區立農街 2 段 155 號

【56】參考文獻：

Biomaterials. 2012 Nov;33(32):8003-16

審查人員：傅玉妃

[57]申請專利範圍

1. 一種溫敏型可注射式青光眼藥物載體凝膠之製備方法，其步驟包含：提供經由親疏水兩性改質之濃度為 0.1~10%(w/v)的幾丁聚醣溶液；以及在 4-20 低溫下，於該幾丁聚醣溶液中加入濃度為 50~1000 $\mu$ g/ml 之水/脂溶性青光眼藥物、0.001~0.02%(w/v)之保存劑、5~20%(v/v)之選自甘油、二甲基亞砷(DMSO)、乙醇或乙二醇(glycol)或彼等之任意組合之溶劑以及 10~50%(w/v)之鹼性結構安定劑(basic structural stabilizer)，以形成一包覆藥物之幾丁聚醣溶膠(sol)，當該幾丁聚醣溶膠由低溫回升至 30-40 時，即形成一固狀之幾丁聚醣凝膠(gel)；其中該幾丁聚醣溶液係以鹵乙酸類進行親水性改質，且該鹵乙酸類係一氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、一溴乙酸、二溴乙酸或一溴一氯乙酸；其中該幾丁聚醣溶液係以碳數 2-12 長碳鏈之酸酐進行疏水性改質，且該酸酐係乙酸酐或己酸酐；其中該保存劑為氯化苯二甲羥銨(Benzalkonium chloride)，且該鹼性結構安定劑為  $\beta$ -甘油基磷酸鈉、綠槲子素(genipin)、碳酸氫鈉或彼等之任意組合。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該經由親疏水兩性改質之幾丁聚醣溶液之濃度為 0.1~3%(w/v)。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該幾丁聚醣溶液係由分子量為 50kDa~250kDa、去乙酰化 95%之幾丁聚醣粉末所製成。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該青光眼藥物為拉坦前列素(Latanoprost)或馬來酸噻嗎洛爾(Timolol maleate)。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該形成該幾丁聚醣凝膠之步驟後，更包含以照射劑量為 3~10KGy 之伽瑪射線照射該凝膠之步驟。
6. 一種溫敏型可注射式青光眼藥物載體凝膠，包含：一高分子基質，包含親疏水兩性改質之幾丁聚醣；一添加物，分散於該基質中，其中該添加物包含一水/脂溶性青光眼藥物、一保存劑、一選自甘油、二甲基亞砷(DMSO)、乙醇或乙二醇(glycol)或彼等之任意組合

(2)

之溶劑以及一鹼性結構安定劑；以及水；其中該幾丁聚醣係以鹵乙酸類進行親水性改質，且該鹵乙酸類係一氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、一溴乙酸、二溴乙酸或一溴一氯乙酸；其中該幾丁聚醣係以碳數 2-12 長碳鏈之酸酐進行疏水性改質，且該酸酐係乙酸酐或己酸酐；其中該保存劑為氯化苯二甲脛銨(Benzalkonium chloride)，且該鹼性結構安定劑為  $\beta$ -甘油基磷酸鈉、綠槿子素(genipin)、碳酸氫鈉或彼等之任意組合。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之青光眼藥物載體凝膠，其係藉由申請專利範圍第 1 項所述之方法製備。
8. 如申請專利範圍第 6 項所述之青光眼藥物載體凝膠，其係製作成果凍狀或牙膏狀。
9. 如申請專利範圍第 6 項所述之青光眼藥物載體凝膠，其不含磁敏性奈米膠囊。

#### 圖式簡單說明

圖 1 顯示兩性甲殼素凝膠由低溫放置於 37 前後，液態與不可流動之凝膠之轉變。

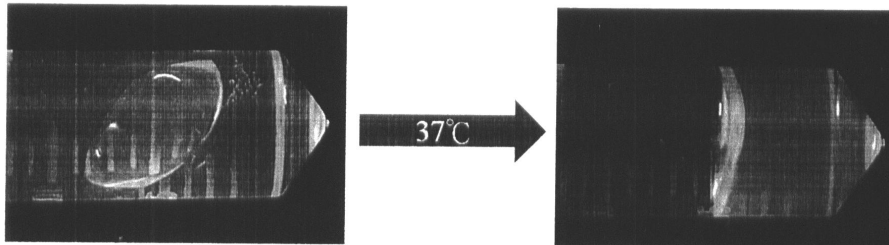
圖 2 顯示有無添加保存劑氯化苯二甲脛銨(Benzalkonium chloride)的凝膠經過流變儀施予不同頻率下所檢測出來黏度變化之曲線。

圖 3 顯示添加有 0.01% , 0.02% 氯化苯二甲脛銨之凝膠分別在 4 與 25 下從第一天到第七天並無出現出水現象。

圖 4 之(a)圖為有無添加保存劑氯化苯二甲脛銨的凝膠在體外藥物釋放之結果，有添加保存劑會比無添加保存劑藥物釋放來得快。圖 4 之(b)圖為凝膠在不同溫度下的體外藥物釋放之結果，藥物釋放會隨著溫度越高釋放越快。

圖 5 顯示照射伽瑪射線前後的凝膠在體外藥物釋放之結果，凝膠在照射伽瑪射線後，前 7 小時的藥物釋放量會明顯增加。

圖 1



(3)

圖 2

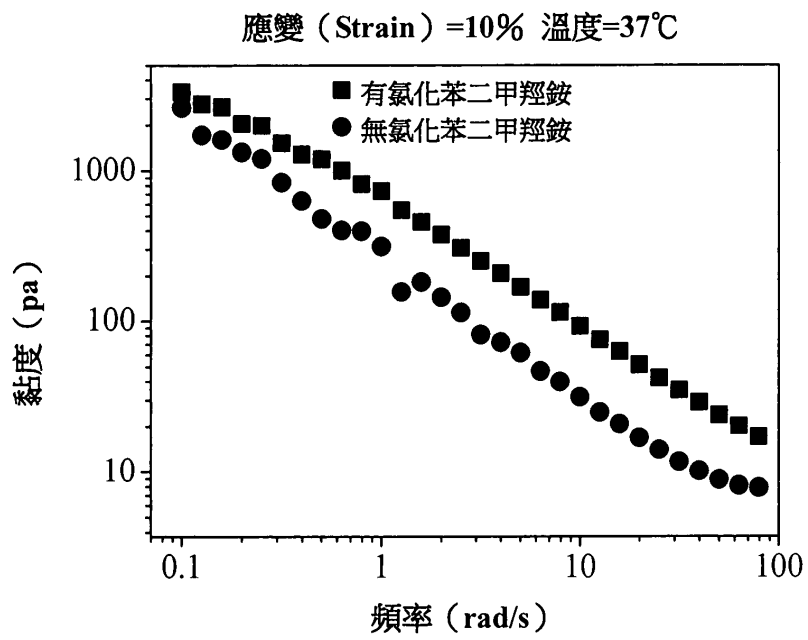
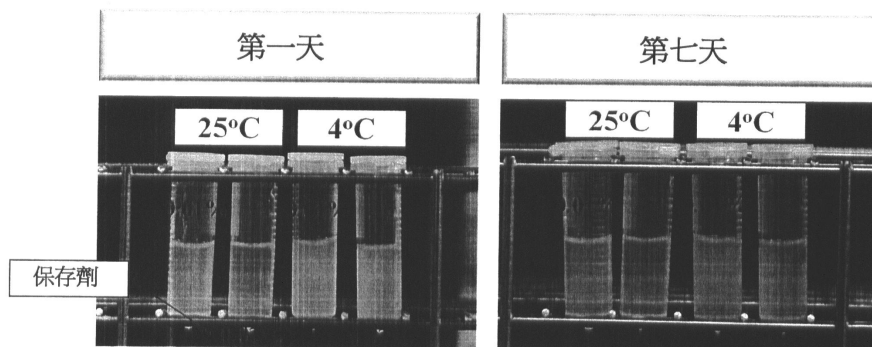


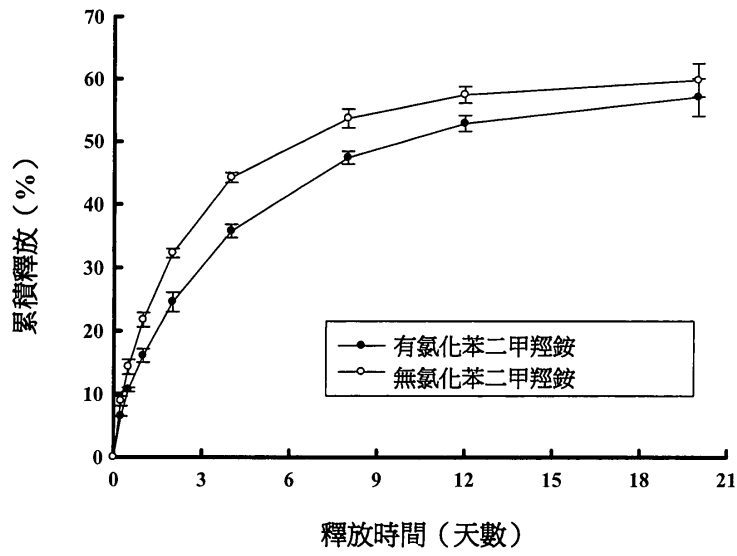
圖 3



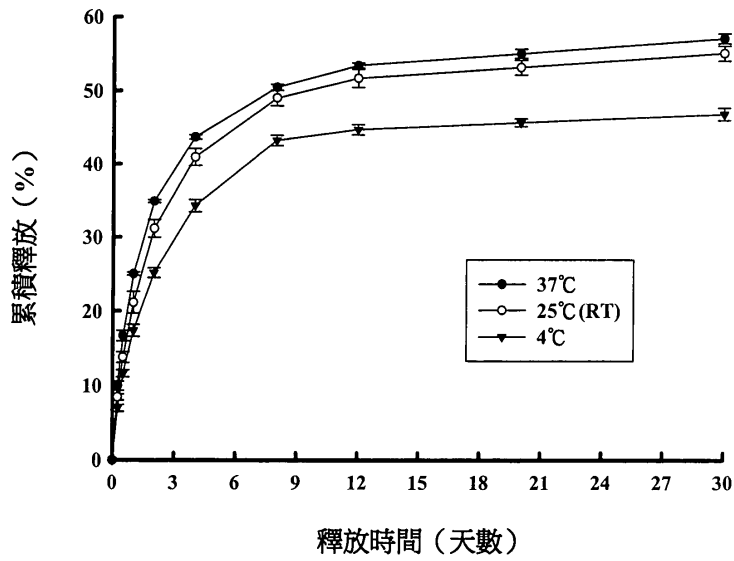
(4)

圖 4

(a)



(b)



(5)

圖 5

