



(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 201725032 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 16 日

(21) 申請案號：105100196

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 05 日

(51) Int. Cl. :            *A61K9/00 (2006.01)*            *A61K47/36 (2006.01)*  
                               *A61P27/02 (2006.01)*

(71) 申請人：國立交通大學 (中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)  
                   新竹市大學路 1001 號

(72) 發明人：劉典謨 LIU, DEAN MO (TW)；王依齡 WANG, YI LING (TW)

(74) 代理人：李世章；秦建譜

申請實體審查：有    申請專利範圍項數：13 項    圖式數：5            共 28 頁

(54) 名稱

滴點式複合藥物凝膠及其製備方法

COMPOUND PRESCRIPTION COLLOIDAL EYEDROP GEL AND METHODS OF MAKING THE SAME

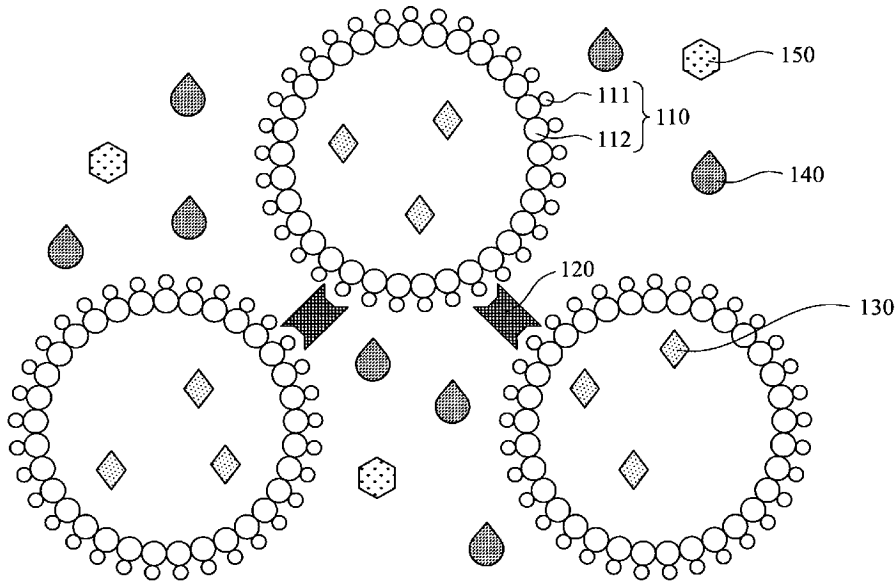
(57) 摘要

本發明提供一種滴點式複合藥物凝膠，包含複數個幾丁聚醣微胞、鹼性結構安定劑以連接複數個幾丁聚醣微胞、第一藥物於複數個幾丁聚醣微胞之內、以及第二藥物於複數個幾丁聚醣微胞之外。

A compound prescription colloidal eyedrop gel is provided. The compound prescription colloidal eyedrop gel includes a plurality of carboxymethyl-hexanoyl chitosan (CHC) micelles, a basic structural stabilizer connecting the plurality of CHC micelles, a plurality of first drugs inside the plurality of CHC micelles, and a plurality of second drugs outside the plurality of CHC micelles.

指定代表圖：

10



符號簡單說明：

10 . . . 滴點式複合藥物凝膠

110 . . . 幾丁聚醣微胞

111 . . . 親水端

112 . . . 親油端

120 . . . 鹼性結構安定劑

130 . . . 第一藥物

140 . . . 第二藥物

150 . . . 保存劑

第 1 圖

**【發明摘要】**

**【中文發明名稱】** 滴點式複合藥物凝膠及其製備方法

**【英文發明名稱】** COMPOUND PRESCRIPTION COLLOIDAL EYEDROP GEL AND METHODS OF MAKING THE SAME

**【中文】** 本發明提供一種滴點式複合藥物凝膠，包含複數個幾丁聚醣微胞、鹼性結構安定劑以連接複數個幾丁聚醣微胞、第一藥物於複數個幾丁聚醣微胞之內、以及第二藥物於複數個幾丁聚醣微胞之外。

**【英文】** A compound prescription colloidal eyedrop gel is provided. The compound prescription colloidal eyedrop gel includes a plurality of carboxymethyl-hexanoyl chitosan (CHC) micelles, a basic structural stabilizer connecting the plurality of CHC micelles, a plurality of first drugs inside the plurality of CHC micelles, and a plurality of second drugs outside the plurality of CHC micelles.

**【指定代表圖】** 第1圖

**【代表圖之符號簡單說明】**

- 10 滴點式複合藥物凝膠
- 110 幾丁聚醣微胞
- 111 親水端
- 112 親油端
- 120 鹼性結構安定劑
- 130 第一藥物
- 140 第二藥物
- 150 保存劑

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】滴點式複合藥物凝膠及其製備方法

【英文發明名稱】COMPOUND PRESCRIPTION COLLOIDAL EYEDROP GEL AND METHODS OF MAKING THE SAME

### 【技術領域】

【0001】本發明是有關於一種藥物凝膠，特別是有關於一種滴點式複合藥物凝膠。

### 【先前技術】

【0002】青光眼為致盲率全球第二高之疾病，其主要成因為眼壓過高。現行治療青光眼的方法以傳統手術、雷射手術、或藥物治療為主。

【0003】傳統手術是以開刀方式進行治療，雖有立即性的治療效果，但卻具有相當高的手術風險與副作用引發的可能性，如細菌感染、發炎、或併發白內障，且病患往往需要負擔較昂貴的花費。雷射手術較傳統手術具有速率快及簡單等優勢，但沒有立即性的治療效果，也只適於某些特定類型的青光眼。另外，術後仍然必須配合藥物治療，且同樣也有容易引發副作用與花費昂貴等問題。藥物治療相對於上述兩種手術方法可具有較少的花費與副作用，且有立即性及非侵入性的治療效果，被視為第一線治療，而在治療選擇上會優先於手術治療。

**【0004】** 傳統治療青光眼的藥物製劑，主要以滴點方式的眼藥水最為普遍，然而，由於青光眼對視神經帶來的傷害是永久性且無法復原的，故病患若選擇眼藥水治療，往往終生都必須仰賴眼藥水以控制眼壓。另外，眼藥水的滴點過程中多半會出現藥物大量損失的問題，使進入生物體循環或目標部位的藥物減少，降低了生物利用度(bioavailability)，藥效也隨之受到影響。因此，患者的滴點頻率須達到每日2~4次才能有效降低眼壓，而若時常遺忘滴點則可能會造成病情加重甚至失明。是以，若能減少滴點的次數與頻率，將能改善病患的生活品質。

**【0005】** 除了傳統滴點式之眼藥水製劑，青光眼之治療亦可採用注射式凝膠。透過將包覆青光眼藥物之凝膠注射入眼部組織，可達到使青光眼藥物長期釋放而減少藥物散失之效果。然而，一般注射式凝膠多半只包含一種(單方)藥物，且注射過程仍為侵入性。除了注射前後可能造成患者疼痛或不適外，注射所導致之傷口可能引起感染，因而降低注射意願、頻率、與治療效果。

**【0006】** 有鑑於此，目前需要一種新穎的藥物凝膠，其可解決上述問題，具有藥物滯留時間長、緩慢釋放藥物、生物利用度高、滴點頻率低等優點。

### **【發明內容】**

**【0007】** 本發明係提供一種滴點式複合藥物凝膠，其包含複數個幾丁聚醣微胞、鹼性結構安定劑以連接複數個幾丁聚醣微胞、第一藥物於複數個幾丁聚醣微胞之內、以及第二藥物於

複數個幾丁聚醣微胞之外，使第一藥物及第二藥物分別具有不同之釋放速率。當其一藥物快速釋放後，另一藥物則可以緩慢釋放而彌補藥物釋放量之不足，以達到持續治療之功效，並具有藥物滯留時間長、生物利用度高、滴點頻率低等優勢。

【0008】 在本發明之一實施方式中，第一藥物及第二藥物中之一者為水溶性藥物，而另一者為脂溶性藥物。

【0009】 在本發明之一實施方式中，第一藥物及第二藥物皆為水溶性或皆為脂溶性。

【0010】 在本發明之一實施方式中，第一藥物及第二藥物係選自由碳酸酐酶抑制劑、前列腺素衍生物及乙型阻斷劑構成之群組，且第一藥物與第二藥物不同。

【0011】 在本發明之一實施方式中，第一藥物及第二藥物於滴點式複合藥物凝膠中的濃度為約0.01~50 mg/ml。

【0012】 在本發明之一實施方式中，複數個幾丁聚醣微胞於滴點式複合藥物凝膠中的濃度為約0.1~5%(w/v)。

【0013】 在本發明之一實施方式中，滴點式複合藥物凝膠更包含溶劑，溶劑為水或水與一有機溶劑，而有機溶劑為甘油、二甲基亞砷、乙醇、乙二醇或其組合，且溶劑相對於滴點式複合藥物凝膠的濃度為約0.001~20%(w/v)。

【0014】 在本發明之一實施方式中，滴點式複合藥物凝膠更包含保存劑，而保存劑為氯化苯二甲脛銨、氯丁醇、硝酸苯汞或其組合，且保存劑相對於滴點式複合藥物凝膠的濃度為約0.001~0.01%(w/v)。

【0015】 在本發明之一實施方式中，鹼性結構安定劑為綠櫃子素、 $\beta$ -甘油基磷酸鈉、氫氧化鈉、褐藻酸鈉或其組合，且鹼性結構安定劑於滴點式複合藥物凝膠中的濃度為約0.1~10%(w/v)。

【0016】 在本發明之一實施方式中，滴點式複合藥物凝膠之製備方法包含：提供第一溶液，而第一溶液包含第一藥物；形成幾丁聚醣微胞於第一溶液中，而幾丁聚醣微胞包覆第一藥物；加入第二藥物至具有幾丁聚醣微胞之第一溶液中，以形成第二溶液；加入鹼性結構安定劑至第二溶液中；以及將含有鹼性結構安定劑之第二溶液置於約30~40°C環境中，以形成滴點式複合藥物凝膠。

【0017】 在本發明之一實施方式中，形成幾丁聚醣微胞於第一溶液中包含將雙性幾丁聚醣粉末加入第一溶液中。

【0018】 本發明之一實施方式中，更包含在加入鹼性結構安定劑至第二溶液中之前，加入溶劑及保存劑至第二溶液中。

【0019】 本發明之一實施方式中，更包含在加入鹼性結構安定劑至第二溶液中之後，將含有鹼性結構安定劑之第二溶液的pH值調整至6~8。

#### 【圖式簡單說明】

【0020】 為使本發明之特徵、優點與實施例能更顯明易懂，所附圖式之說明如下：

第1圖係顯示根據本發明多個實施例之滴點式複合藥物凝膠的剖視圖。



第2圖係顯示根據本發明多個實施例之製備滴點式複合藥物凝膠的流程圖。

第3圖係顯示根據本發明多個比較例之不同雙性幾丁聚醣濃度之藥物凝膠的藥物釋放-時間圖。

第4A-4B圖係顯示根據本發明多個比較例之藥物位於幾丁聚醣微胞內或外的藥物釋放-時間圖。

第5圖係顯示根據本發明一實驗例之複合藥物位於幾丁聚醣微胞內或外之藥物釋放-時間圖。

### 【實施方式】

【0021】 爲了使本揭示內容的敘述更加詳盡與完備，下文將參照附隨圖式來描述本發明之實施態樣與具體實施例；但這並非實施或運用本發明具體實施例的唯一形式。以下所揭露的各實施例，在有益的情形下可相互組合或取代，也可在一實施例中附加其他的實施例，而無須進一步的記載或說明。在以下描述中，將詳細敘述許多特定細節以使讀者能夠充分理解以下的實施例。然而，亦可在無此等特定細節之情況下實踐本發明之實施例。

【0022】 如前所述，在青光眼的藥物治療中，普遍包含了眼藥水及注射式凝膠兩種劑型。然而，眼藥水具有滴點頻率高、藥物散失率高、生物利用度低等缺陷。同時，注射式凝膠不但一般僅包含單方藥物，且注射過程爲侵入性，容易引起病患不適及感染問題。

【0023】 爲了解決上述問題，本發明提供一種滴點式複合藥物凝膠，包含了複數個幾丁聚醣微胞、可連接複數個幾丁聚醣微胞之鹼性結構安定劑、及相異的第一藥物和第二藥物。在多個實施例中，滴點式複合藥物凝膠更包括了溶劑以及保存劑，以增加藥物或幾丁聚醣微胞在凝膠中之溶解度，並增進藥物之穩定性。

【0024】 參閱第1圖，其係顯示根據本發明多個實施例之滴點式複合藥物凝膠10的剖視圖。如第1圖所示，滴點式複合藥物凝膠10包含了複數個幾丁聚醣(carboxymethyl-hexanoyl chitosan, CHC)微胞(micelle)110、連接複數個幾丁聚醣微胞110的鹼性結構安定劑120、第一藥物130、第二藥物140、保存劑150、及溶劑(未顯示)。第一藥物130係位於幾丁聚醣微胞110之內，而第二藥物140係位於幾丁聚醣微胞110之外。

【0025】 在多個實施例中，複數個幾丁聚醣微胞110係由雙性幾丁聚醣分子所自組裝而成，而雙性幾丁聚醣分子則是由幾丁聚醣分子經過親水性改質及疏水性改質所形成。詳細而言，雙性幾丁聚醣分子之形成係針對去乙醯化、分子量爲50kDa~250kDa之95%幾丁聚醣粉末進行親水性改質，再進行疏水性改質。

【0026】 在一些實施例中，幾丁聚醣的親水性改質係採用鹵乙酸，例如一氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、一溴乙酸、二溴乙酸、或一溴一氯乙酸。在一些實施例中，幾丁聚醣的疏水性改質係採用酸酐，例如乙酸酐或己酸酐。經過改質後之雙性幾丁聚醣會同時具有親水端與疏水端，因此在溶液中會聚集而

自組裝成幾丁聚醣微胞110，並具有生物降解性。在多個實施例中，幾丁聚醣微胞110於滴點式複合藥物凝膠10中之濃度為約0.1~5%(w/v)。

【0027】 在一些實施例中，由於溶液為親水性環境，且雙性幾丁聚醣分子的親水端與親水端之間、疏水端與疏水端之間彼此聚集，故所形成的幾丁聚醣微胞110之外層表面為親水層111，而之內部則為疏水層112。值得注意的是，雖然第1圖僅繪示一層位在外層之親水層111及一層位在內層之疏水層112，但在另一些實施例中，幾丁聚醣微胞110內可包含交替排列的複數層親水層111及複數層疏水層112(未顯示)。因此，在多個實施例中，水溶性藥物及脂溶性藥物皆可被包裹於幾丁聚醣微胞110之內。

【0028】 在多個實施例中，滴點式複合藥物凝膠10包含了位於幾丁聚醣微胞110內的第一藥物130、及位於幾丁聚醣微胞110之外的第二藥物140。第一藥物130及第二藥物140於滴點式複合藥物凝膠10之濃度為約0.01~50 mg/ml。

【0029】 以藥物種類而言，第一藥物130及第二藥物140包含治療青光眼之藥物，如碳酸酐酶抑制劑(carbonic anhydrase inhibitor)、前列腺素衍生物(prostaglandin analogues)或乙型阻斷劑(beta blockers)。碳酸酐酶抑制劑包括但不限於acetazolamide、methazolamide、ethoxzolamide、dorzolamide、brinzolamide及dichlorphenamide；前列腺素衍生物包括但不限於latanoprost、travoprost、bimatoprost、tafluprosttrade及unoprostone；乙型阻斷劑包括但不限於

timolol、befunolo、betaxolol、carteolol、levobunolol及betaophtiole。

【0030】 然而，由於同種類藥物的同時作用往往會有毒性與副作用加成的問題，故第一藥物130及第二藥物140並非同種類之藥物，例如同屬於碳酸酐酶抑制劑之dorzolamide與brinzolamide之藥物組合。在多個實施例中，第一藥物130及第二藥物140係選自由碳酸酐酶抑制劑、前列腺素衍生物、及乙型阻斷劑構成之群組，且第一藥物130與第二藥物140不同。在一些實施例中，第一藥物130與第二藥物140分別為dorzolamide與latanoprost、brinzolamide與timolol、dorzolamide與timolol、latanoprost與timolol、latanoprost與dorzolamide、timolol與brinzolamide、timolol與dorzolamide、或timolol與latanoprost。

【0031】 以藥物之親疏水性而言，在一些實施例中，第一藥物130及第二藥物140中之一者為水溶性藥物，而另一者為脂溶性藥物。在另一些實施例中，第一藥物130及第二藥物140皆為水溶性或皆為脂溶性。

【0032】 另外，為了維持第一藥物130、第二藥物140、及雙性幾丁聚醣微胞110於凝膠10中之溶解度，溶劑(未顯示)係被包含於滴點式複合藥物凝膠10中，且溶劑於滴點式複合藥物凝膠10之濃度為0.001~20%(w/v)。在多個實施例中，溶劑可為水或水與有機溶劑之組合。有機溶劑包含二甲基亞砷(DMSO)、乙醇(alcohol)、乙二醇(glycol)或甘油(glycerol)或其組合。在一些實施例中，甘油相對於滴點式複合藥物凝膠10之濃度為

5~20%(w/v)。在另一實施例中，DMSO相對於滴點式複合藥物凝膠10之濃度為0.001~0.1%(w/v)。由於各有機溶劑的極性不同，當有機溶劑以不同比例與水混合時，可調整凝膠10之極性，而選擇性地增加水溶性藥物或脂溶性藥物在凝膠10中之溶解度，使水溶性藥物或脂溶性藥物亦可位於幾丁聚醣微胞110之外的凝膠體中。

**【0033】** 另外，爲了增強凝膠10之防腐及/或抗菌性，並延長藥物130、140在凝膠10中的保存期，保存劑150亦被包含在滴點式複合藥物凝膠10中。在多個實施例中，保存劑150於滴點式複合藥物凝膠之濃度爲約0.001~0.01%(w/v)。在一些實施例中，保存劑150包含氯化苯二甲銜鉍(benzalkonium chloride, BAK)、氯丁醇(chlorobutanol)、硝酸苯汞(phenylmercuric nitrate)或其組合。其中，氯化苯二甲銜鉍(BAK)屬於胺鹽類保存劑，雖然其消毒及抗菌程度不高，但毒性、刺激性、及價格皆較低，因而適用於長時間停留於眼表的滴點式複合藥物凝膠10。在多個實施例中，滴點式複合藥物凝膠10中的BAK濃度爲0.001~0.01%(w/v)，相較於一般眼藥水的BAK濃度0.02%(w/v)減少了50%~95%。在多個實施例中，保存劑150濃度爲0.01%(w/v)以下，以避免保存劑150對眼部的傷害(如引起乾眼症)，但仍保留其抗菌、保存的功效。

**【0034】** 另外，在多個實施例中，幾丁聚醣微胞110之表面由於帶有正電荷而不易聚集成凝膠10。故爲了使複數個幾丁聚醣微胞110能彼此連結與凝聚，滴點式複合藥物凝膠10更包含具有負電荷的鹼性結構安定劑120，以使幾丁聚醣微胞110之表面

達到電中性，進而使複數個幾丁聚醣微胞110能彼此連結而形成凝膠10。在多個實施方式中，鹼性結構安定劑120在滴點式複合藥物凝膠10中之濃度為0.1~10%(w/v)，且鹼性結構安定劑120為綠櫃子素(genipin)、 $\beta$ -甘油基磷酸鈉(sodium  $\beta$ -glycerophosphate)、氫氧化鈉(NaOH)、褐藻酸鈉(alginate)、碳酸氫鈉(NaHCO<sub>3</sub>)、其它帶有負電荷之合適物質或其組合。

【0035】 在多個實施例中，透過使滴點式複合藥物凝膠10的第一藥物130位於微胞內而第二藥物140位於微胞外，將能調控第一藥物130及第二藥物140的釋放速率。在多個實施例中，藥物在幾丁聚醣微胞110之內或之外，取決於滴點式複合藥物凝膠10製備方式中藥物加入順序之不同。

【0036】 請參閱第2圖，其係顯示根據本發明多個實施例之製備滴點式複合藥物凝膠的流程圖。在步驟202中，滴點式複合藥物凝膠10之製備包含提供第一溶液，而第一溶液包含第一藥物130。

【0037】 接著，在步驟204中，形成幾丁聚醣微胞110於第一溶液中。在多個實施例中，幾丁聚醣微胞110形成於第一溶液中係透過將雙性幾丁聚醣粉末加入第一溶液中。由於雙性幾丁聚醣粉末在溶解而組裝成幾丁聚醣微胞110之前，第一藥物130已先溶解於第一溶液中，因此所形成之幾丁聚醣微胞110會包裹住第一藥物130。

【0038】 在步驟206中，第二藥物140係被加入至含有幾丁聚醣微胞110之第一溶液中，以形成第二溶液。由於第二藥物係於形成幾丁聚醣微胞110後才加入，故第二藥物140並不會被包裹入幾丁聚醣微胞110中。

【0039】 在步驟208中，溶劑及保存劑150係被加入至第二溶液中。

【0040】 接著在步驟210中，鹼性結構安定劑120係被加入至含有溶劑及保存劑150之第二溶液中，以連結複數個幾丁聚醣微胞110。

【0041】 在步驟212中，含有鹼性結構安定劑120之第二溶液的pH值可被調整至6~8，更優選為臨床上對人眼舒適的pH值6.6~7.8，並同時涵蓋人類淚液之pH值 $7.45 \pm 0.16$ ，以減低滴點刺激及刺激所致的淚水過量分泌，從而減少藥物之流失。pH值之調整係透過滴定方式將氫氧化鈉等鹼類或鹽酸等酸類加入至第二溶液中，以分別提高pH值或降低pH值而達成。

【0042】 在步驟214中，含有鹼性結構安定劑120且經過pH值調整之第二溶液會被置於30-40°C環境中20-40分鐘，使原本具有流動性之第二溶液逐漸凝固成膏狀(ointment-like form)、蜂蜜狀(honey-like form)或果凍狀(jelly-like form)的滴點式複合藥物凝膠(colloidal gel)。

【0043】 實例：

以下的實例係用以詳述本發明之特定態樣，並使本發明所屬技術領域中具有通常知識者得以實施本發明。以下的實例不應用以限制本發明。

【0044】 比較例1-3：

凝膠的溫度穩定性測試

比較例1-3分別為雙性幾丁聚醣(CHC)濃度為1.2%、1.8%、及2.4%(w/v)的藥物凝膠，並分別再分為3組，分

別置於4°C、25°C、及37°C的溫度環境中，在9天內觀察其外觀變化。在4°C與25°C環境中，比較例1-3在9天內皆未出現明顯外觀變化，亦沒有出水現象。然而，放置於37°C環境中的比較例1-3在第9天皆有變黃及輕微的出水現象。由此可知，不論雙性幾丁聚醣濃度之高低，將藥物凝膠保存在低於室溫(25°C)以下的環境，即可使藥物凝膠具有良好的穩定性。

**【0045】 比較例2-4：**

**凝膠濃度對藥物釋放之影響**

除了檢測藥物凝膠之溫度的穩定性，藥物凝膠在動物體中的藥物釋放行為更是藥物凝膠功效之重要指標。藥物體外釋放的測量方式為將0.5 mL藥物凝膠裝入透析膜(dialysis membrane)中，密封後置於1.5 mL離心管內，並在離心管內注入1 mL 模擬人體體液之磷酸緩衝液(PBS, pH 7.4)，於預定時間點時更換全新的磷酸緩衝液，並將更換下來之含有藥物的磷酸緩衝液以高效能液相層析儀(high performance liquid chromatography, HPLC)進行定量分析，以測定由凝膠中釋放而穿過透析膜至磷酸緩衝液的藥物含量。

**【0046】** 請參閱第3圖，其係以比較例2-4測試不同雙性幾丁聚醣濃度之單方藥物凝膠的藥物釋放速率。比較例4為雙性幾丁聚醣(CHC)濃度2.1%(w/v)的藥物凝膠，而比較例2-4皆包含了20 mg/mL的水溶性藥物dorzolamide。如第3圖所示，比較例2之藥物釋放速率最快，而比較例3之藥物釋放速率最慢。此顯示隨著凝膠中的雙性幾丁聚醣之含量提高，藥物凝膠的黏滯度與結構強度亦增加，因而使藥物釋放速率減慢。



**【0047】 比較例5-6：****藥物於幾丁聚醣微胞內或外對藥物釋放之影響**

請參閱第4A-4B圖，其係以單方藥物凝膠(比較例5-6)測試藥物位於幾丁聚醣微胞內或外之藥物釋放。比較例5係水溶性藥物dorzolamide位於微胞內而雙性幾丁聚醣濃度為2.4%(w/v)的藥物凝膠，而比較例6係水溶性藥物dorzolamide位於微胞外而雙性幾丁聚醣濃度為2.4%(w/v)的藥物凝膠。如第4A圖所示，在前12小時內，比較例6的釋放率較比較例5為快，在第2小時之釋放率差異即已超過10%；而在第12小時，比較例5的累積釋放率約80%，而比較例6的累積釋放率則已達約95%，兩者相差達15%。接著參閱第4B圖，在第12-72小時，比較例5及比較例6之藥物累積釋放率則皆已達飽和，僅有微幅上升，在第72小時分別為約81%及96%。

**【0048】** 由上可知，位在幾丁聚醣微胞外之藥物，釋放速率較快。比較例5的藥物釋放較為緩慢是由於藥物須先突破微胞壁、再突破凝膠體，才能被釋放；而比較例6之藥物只需突破凝膠體即可釋放至外部，故比較例5的藥物釋放速率會較比較例6為慢。

**【0049】 實驗例1：****複方藥物凝膠之藥物釋放**

經瞭解單方藥物於微胞內或微胞外之釋放速率不同後，此測試更對複方藥物在凝膠中之釋放速率進行探討，尤其是針對水溶性及脂溶性藥物在微胞內及微胞外之釋放速率差異進行測試。請參閱第5圖，其係顯示根據本發明一實驗例之複

合藥物位於幾丁聚醣微胞內或外之藥物釋放-時間圖。實驗例1係同時包含了20 mg/mL的水溶性藥物dorzolamide與50 µg/mL的脂溶性藥物latanoprost之複合藥物凝膠。在實驗例1中，位於幾丁聚醣微胞內的第一藥物為水溶性藥物dorzolamide，而位於幾丁聚醣微胞外的第二藥物則為脂溶性藥物latanoprost。

【0050】 如第5圖所示，第一藥物(dorzolamide)之累積釋放率曲線為線條502，而第二藥物(latanoprost)之累積釋放率曲線為線條504。線條502的藥物釋放快速，在第12小時的釋放率約85%；而線條504則藥物釋放緩慢，在第12小時的釋放率僅約25%，兩者相差達60%。不過在第12小時起，線條502的累積釋放率達到飽和，直至第168小時(第7天)的累積釋放率皆維持在約88%；但線條504卻能持續穩定釋放，由第12小時的釋放率20%，到第168小時(第7天)的釋放率45%，顯示其在後續6.5天仍能持續釋放25%，達到前12小時累積釋放率的2倍以上。

【0051】 第一藥物(dorzolamide)與第二藥物(latanoprost)的釋放速率差異來自於：脂溶性的latanoprost位於幾丁聚醣微胞之外，而幾丁聚醣微胞外層之間的凝膠體為親水性環境，因此脂溶性的latanoprost不易突破親水性的凝膠環境而釋出。相對於此，水溶性的dorzolamide位於幾丁聚醣微胞內的親水性區域，雖然需突破微胞壁，但一旦進入微胞外的親水性凝膠環境中，即可快速擴散與釋出。故即使水溶性藥物位於微胞內，亦較位於微胞外的脂溶性藥物具有更快的釋放速率。

【0052】 基於上述實驗例1，以水溶性藥物作為微胞內的第一藥物能減緩水溶性藥物在前期的快速釋放，而以脂溶性藥物

作為微胞外的第二藥物則能加速脂溶性藥物的釋放速率，以減少第一藥物及第二藥物釋放速率之落差，而使藥物凝膠在前期及後期皆能有持續而穩定劑量之藥物釋放。

【0053】 另外，值得注意的是，第4A-4B圖之比較例5係dorzolamide位於幾丁聚醣微胞內之單方藥物凝膠，而第5圖之實驗例1則是dorzolamide位於幾丁聚醣微胞內之複方藥物凝膠。雖然在比較例5及實驗例1的dorzolamide皆於微胞內，但dorzolamide的釋放速率卻有所不同。比較例5的dorzolamide在第12至第72小時的累積釋放率約維持於81%；但實驗例1的dorzolamide在第12至第72小時的累積釋放率則達到約88%。這顯示了在第一藥物位於微胞內、而第二藥物位於微胞外之複合藥物凝膠中，藥物各自之釋放速率不會與在單方藥物凝膠中相同。由於第一藥物及第二藥物分別在凝膠內外、且兩種藥物釋放時在凝膠體中彼此影響，會使藥物的釋放速率產生變化，進而能更有效調控藥物釋放速率。

【0054】 在其他實施例中，脂溶性藥物若位於微胞內時，係位於微胞內的疏水層中，因而需突破微胞壁及微胞外的親水性凝膠體才能被釋出，故其釋放速率慢於微胞外之脂溶性藥物。相對地，在又另一些實施例中，水溶性藥物若位於微胞外，則由於已位於親水性的凝膠環境中，因而得以最快速率擴散出凝膠體而釋出，故其釋放速率快於微胞內之水溶性藥物。據此，在多個實驗例中，藥物之釋放速率由快至慢依序為：微胞外水溶性藥物、微胞內水溶性藥物、微胞外脂溶性藥物、微胞內脂溶性藥物。

【0055】 是以，在一些實施例中，當第一藥物為脂溶性藥物而第二藥物為水溶性藥物時，第一藥物之釋放速率慢，而第二藥物之釋放速率則非常快速，兩者釋放速率具有巨大差異。在另一些實施例中，當第一藥物為水溶性藥物而第二藥物為脂溶性藥物時，第一藥物之釋放速率較快，而第二藥物之釋放速率較慢。在一些實施例中，當第一藥物及第二藥物皆為水溶性藥物時，第一藥物釋放快速，而第二藥物之釋放速率更快。在另一些實施例中，當第一藥物及第二藥物皆為脂溶性藥物時，第二藥物會緩慢釋放，而第一藥物之釋放速率則更緩慢。

【0056】 綜上所述，本發明係一種滴點式複合藥物凝膠，藉由將第一藥物配置於幾丁聚醣微胞之內，而第二藥物配置於幾丁聚醣微胞之外，以使藥物的釋放速率產生改變，進而使藥物釋放速率彼此搭配，而切合患者對滴點頻率的不同需求。例如，透過將水溶性藥物配置於微胞內，可減緩水溶性藥物的前期突釋(burst)，但仍能提供快速的立即性治療；藉由將脂溶性藥物配置於微胞外，可加速其後期緩釋，以補償水溶性藥物在後期釋放量的大幅降低，因而能持續進行後續治療。藉由兩種不同種類及釋放速率之藥物同時在眼部作用，可疏通房水並降低眼壓，並達到持續且漸進之治療，同時降低藥物凝膠之滴點頻率。

【0057】 此外，縱使上述之滴點式複合藥物凝膠僅包含兩種藥物，但包含三種以上藥物之滴點式複合藥物凝膠，亦可應用本發明之滴點式複合藥物凝膠製備方式，使三種以上藥物中之至少一者位於幾丁聚醣微胞之內，而並不脫離本發明之精

神。例如：提供包含第一藥物及第二藥物的第一溶液，加入雙性幾丁聚糖粉末至第一溶液中以形成幾丁聚醣微胞，再加入第三藥物至含有幾丁聚醣微胞的第一溶液中，接著加入溶劑、保存劑、及鹼性結構安定劑，則可形成第一及第二藥物位於幾丁聚醣微胞內，而第三藥物位於幾丁聚醣微胞外之複合藥物凝膠。

【0058】 雖然本發明已以實施方式揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

#### 【符號說明】

##### 【0059】

10 滴點式複合藥物凝膠

110 幾丁聚醣微胞

111 親水端

112 親油端

120 鹼性結構安定劑

130 第一藥物

140 第二藥物

150 保存劑

202、204、206、208、210、212、214 步驟

## 【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種滴點式複合藥物凝膠，包含：  
複數個幾丁聚醣微胞；  
一鹼性結構安定劑，連接該些幾丁聚醣微胞；  
一第一藥物，位於該些幾丁聚醣微胞之內；以及  
一第二藥物，位於該些幾丁聚醣微胞之外。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項所述之滴點式複合藥物凝膠，其中該第一藥物及該第二藥物中之一者為一水溶性藥物，而另一者為一脂溶性藥物。

【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項所述之滴點式複合藥物凝膠，其中該第一藥物及該第二藥物皆為水溶性或皆為脂溶性。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項所述之滴點式複合藥物凝膠，其中該第一藥物及該第二藥物係選自由碳酸酐酶抑制劑、前列腺素衍生物及乙型阻斷劑構成之群組，且該第一藥物與該第二藥物不同。

【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項所述之滴點式複合藥物凝膠，其中該第一藥物及該第二藥物於該滴點式複合藥物凝膠中具有一濃度為約 0.01~50 mg/ml。

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項所述之滴點式複合藥物凝膠，其中該些幾丁聚醣微胞於該滴點式複合藥物凝膠中具有一濃度為約 0.1~5%(w/v)。

【第 7 項】如申請專利範圍第 1 項所述之滴點式複合藥物凝膠，更包含一溶劑，該溶劑為水或水與一有機溶劑，該有機溶劑為甘油、二甲基亞砷、乙醇、乙二醇或其組合，該溶劑相對於該滴點式複合藥物凝膠具有一濃度為約 0.001~20%(w/v)。

【第 8 項】如申請專利範圍第 1 項所述之滴點式複合藥物凝膠，更包含一保存劑，該保存劑為氯化苯二甲脛銨、氯丁醇、硝酸苯汞或其組合，該保存劑相對於該滴點式複合藥物凝膠具有一濃度為約 0.001~0.01%(w/v)。

【第 9 項】如申請專利範圍第 1 項所述之滴點式複合藥物凝膠，其中該鹼性結構安定劑為綠櫃子素、 $\beta$ -甘油基磷酸鈉、氫氧化鈉、褐藻酸鈉或其組合，且該鹼性結構安定劑於該滴點式複合藥物凝膠中具有一濃度為約 0.1~10%(w/v)。

【第 10 項】一種滴點式複合藥物凝膠之製備方法，包含：

提供一第一溶液，該第一溶液包含一第一藥物；

形成一幾丁聚醣微胞於該第一溶液中，其中該幾丁聚醣微胞包覆該第一藥物；

加入一第二藥物至具有該幾丁聚醣微胞之該第一溶液中，以形成一第二溶液；

加入一鹼性結構安定劑至該第二溶液中；以及

將含有該鹼性結構安定劑之該第二溶液置於約 30~40°C 環境中，以形成一滴點式複合藥物凝膠。

【第 11 項】如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中形成該幾丁聚醣微胞於該第一溶液中包含將一雙性幾丁聚醣粉末加入該第一溶液中。

【第 12 項】如申請專利範圍第 10 項所述之方法，更包含在加入該鹼性結構安定劑至該第二溶液中之前：

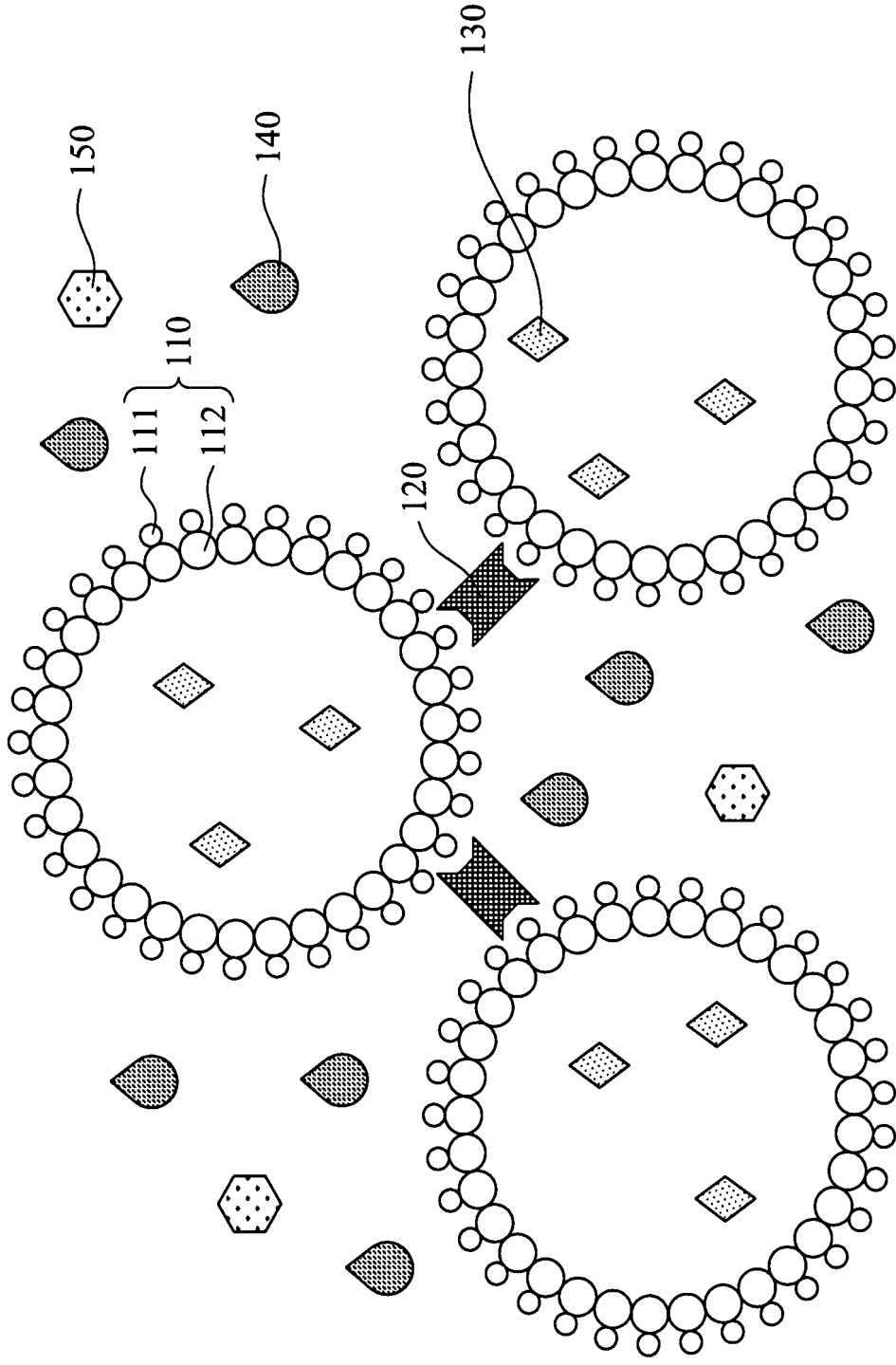
加入一溶劑及一保存劑至該第二溶液中。

【第 13 項】如申請專利範圍第 10 項所述之方法，更包含在加入該鹼性結構安定劑至該第二溶液中之後：

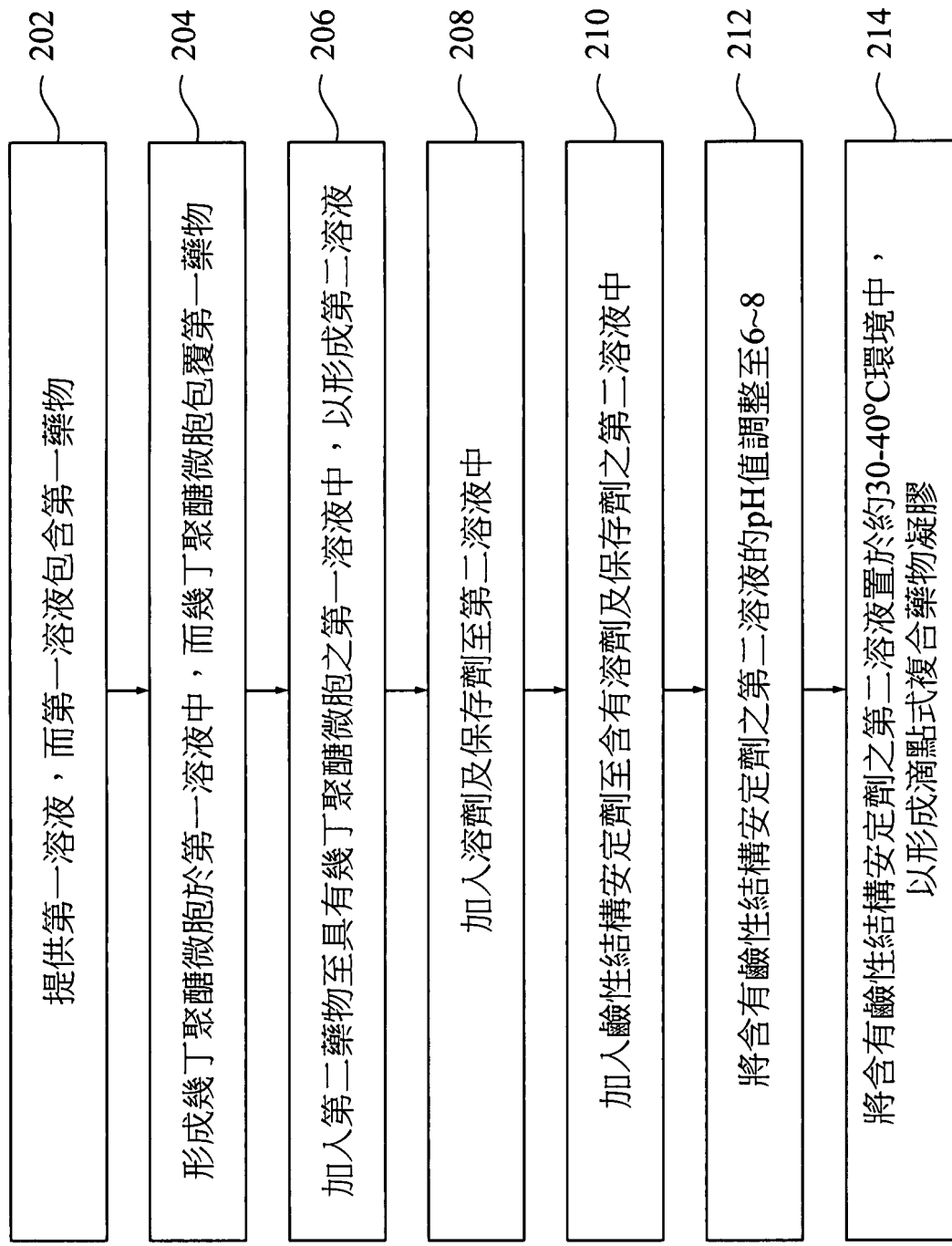
將含有該鹼性結構安定劑之該第二溶液的 pH 值調整至 6~8。



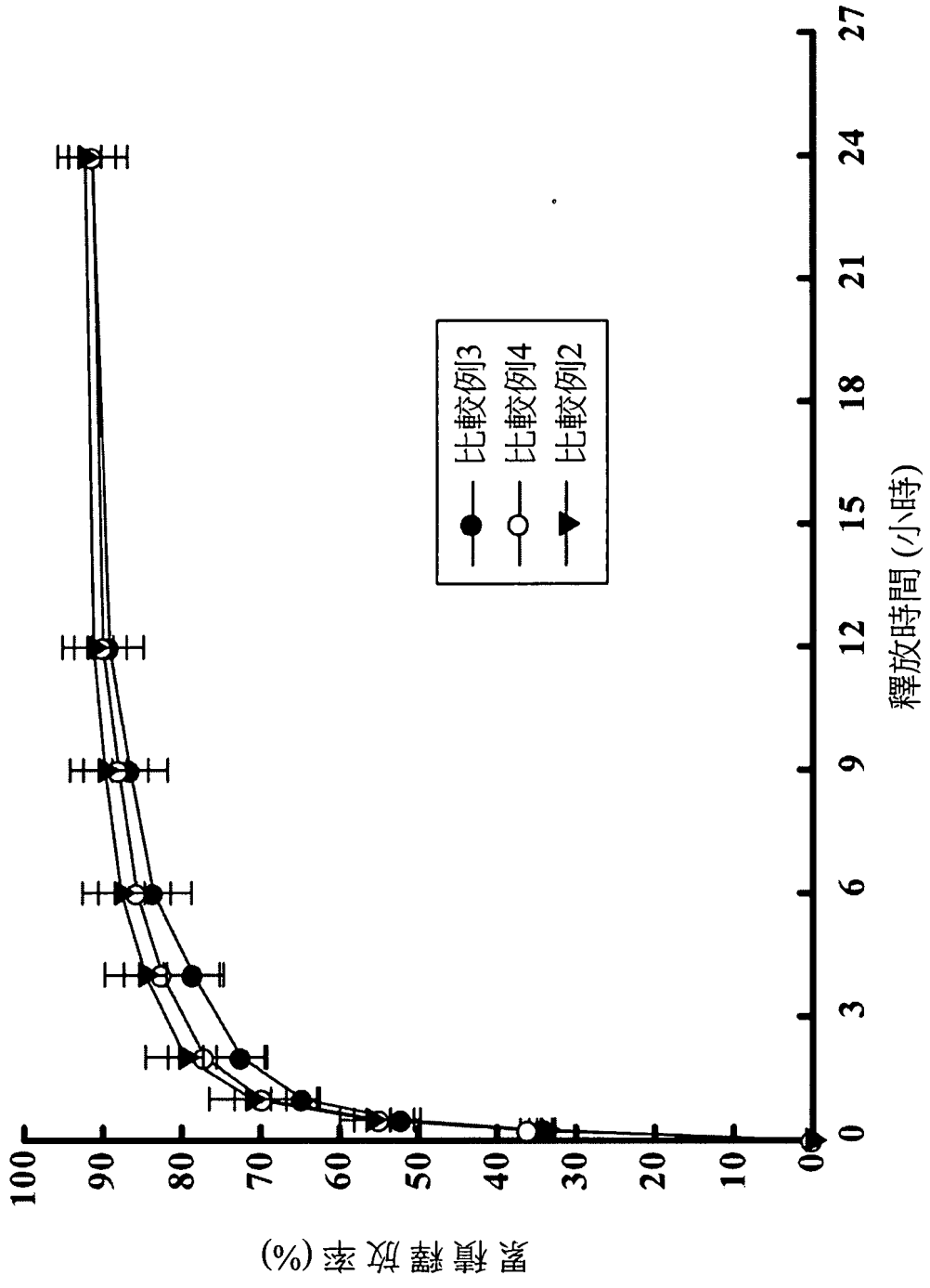
圖式



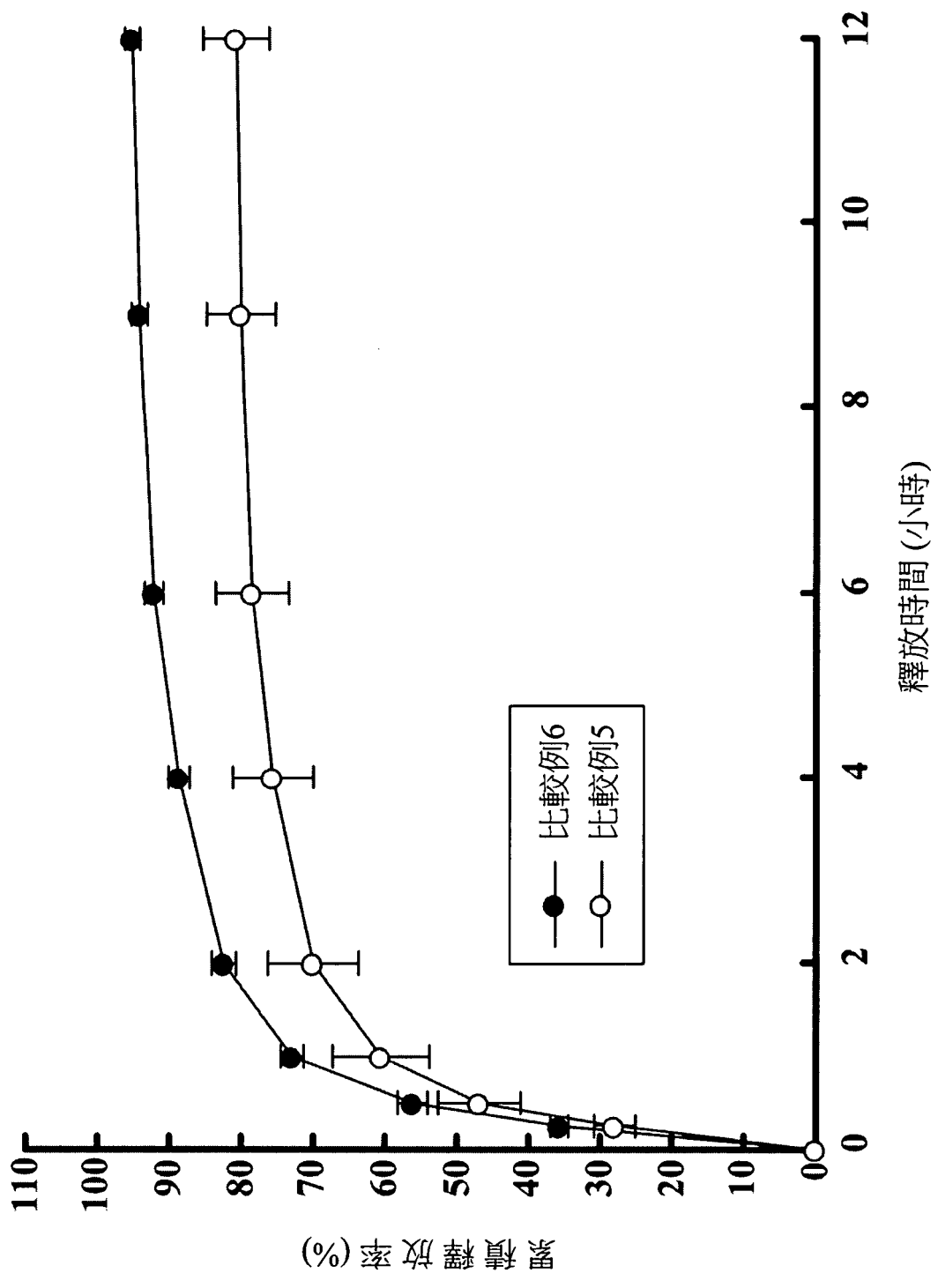
第 1 圖



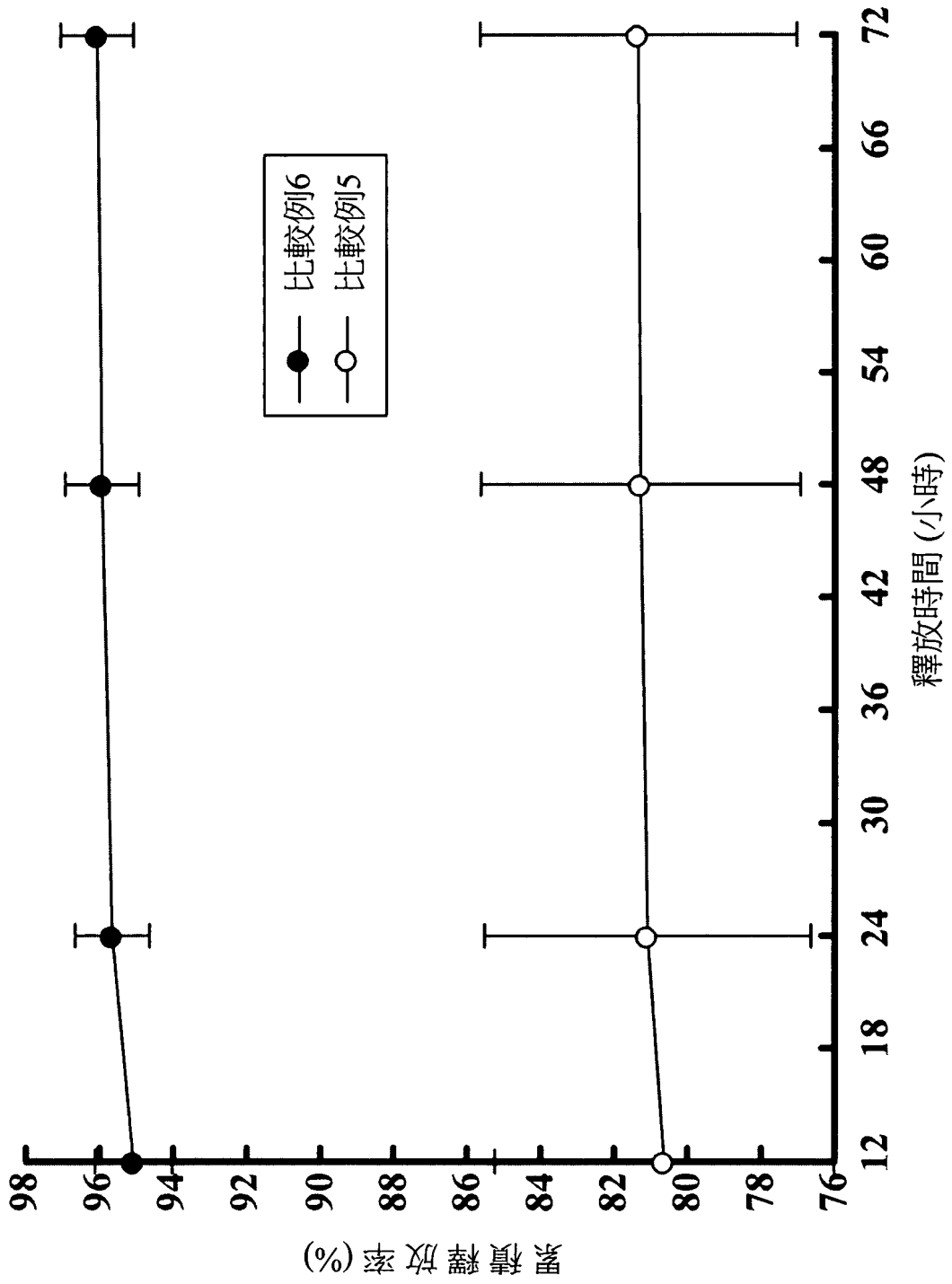
第 2 圖



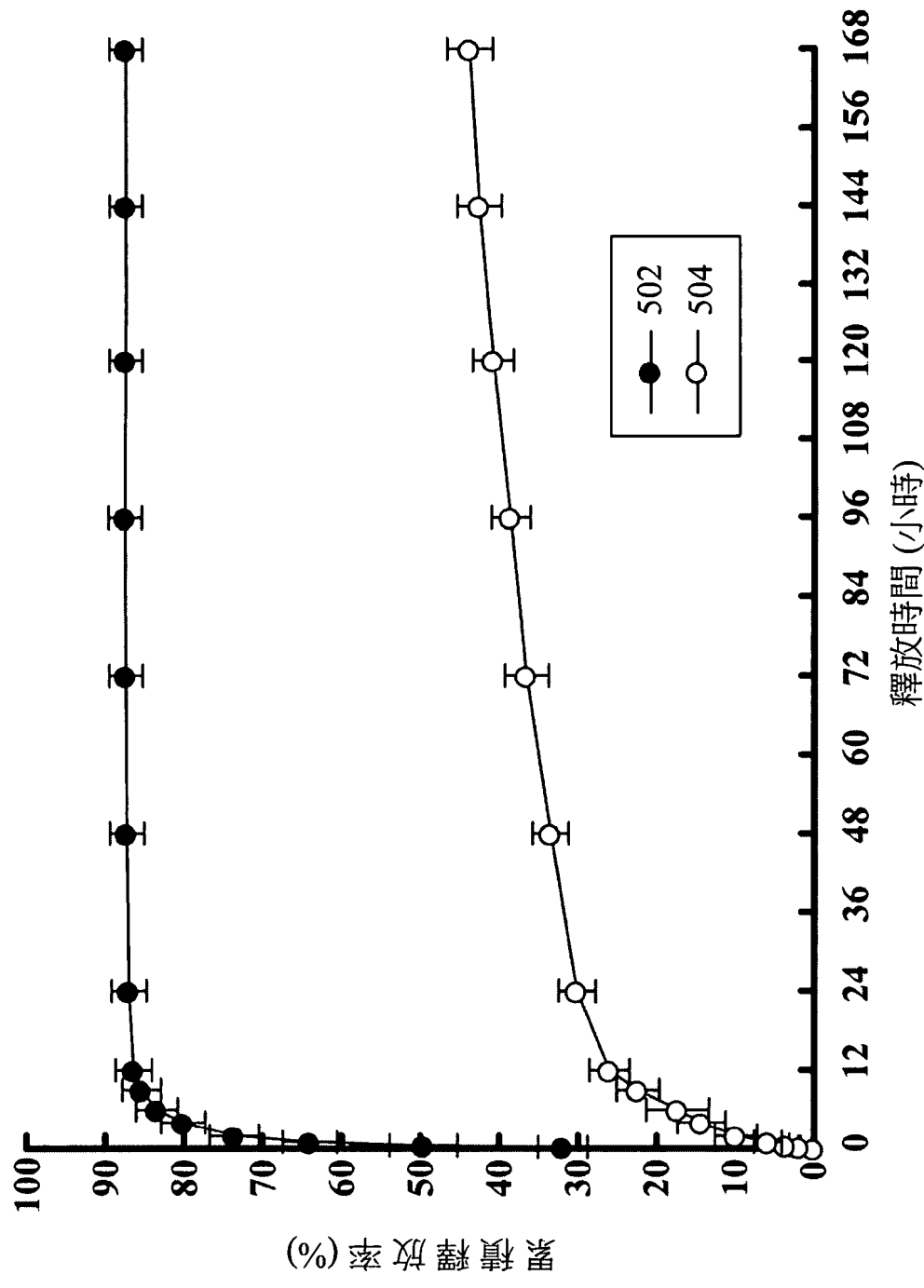
第 3 圖



第 4A 圖



第 4B 圖



第 5 圖