

(此處由本局於收  
文時黏貼條碼)

公告本

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96136705 A61K 9/08 (2006.01)

※ 申請日期： 96.10.1 ※IPC 分類： A61K 47/30 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文) A61K 31/47 (2006.01)

含有瑞巴匹特之水性醫藥懸浮物及其製造方法

AQUEOUS PHARMACEUTICAL SUSPENSIONS CONTAINING REBAMIPIDE AND  
MANUFACTURING PROCESS THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

大塚製藥股份有限公司

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)(簽章) 樋口達夫 / HIGUCHI, TATSUO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都千代田區神田司町 2 丁目 9 番地

9, Kandatsukasa-cho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo-to, Japan

國籍：(中文/英文) 日本國/JAPAN

三、發明人：(共 1 人)

姓名：(中文/英文)

增田由人 / MASUDA, YOSHITO

國籍：(中文/英文) 日本國/JAPAN

**四、聲明事項：**

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國 2006 年 10 月 26 日 特願 2006-291535(主張優先權)

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

### 五、中文發明摘要：

本發明係提供一種含有瑞巴匹特 (rebamipide-containing) 之水性醫藥懸浮物，該含有瑞巴匹特之水性醫藥懸浮物可由一種簡單製造方法製備，而使經分散瑞巴匹特的微粒狀態保持穩定且不具有凝集之微粒。本發明之含有瑞巴匹特之水性醫藥懸浮物係藉由將聚乙醇以及進一步將鈉鹽化合物與瑞巴匹特混合而製備。

### 六、英文發明摘要：

The invention provides a rebamipide-containing aqueous pharmaceutical suspension which can be prepared by a simple process and keep the dispersed fine-particle state of rebamipide stable without having the fine particle agglutinated. The rebamipide-containing aqueous pharmaceutical suspension of the invention is prepared by mixing polyvinyl alcohol and additionally a sodium salt compound with rebamipide.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第( 1 )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無元件符號

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表化學式

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種含有瑞巴匹特(rebamipide)之水性醫藥懸浮物及其製造方法，該含有瑞巴匹特之水性醫藥懸浮物可由一種簡單製造方法製備，而使經分散瑞巴匹特的微粒狀態保持穩定。

### 【先前技術】

瑞巴匹特在消化道中顯示抗發炎以及抗潰瘍效果，且其目前已作為一醫藥物使用。另外，瑞巴匹特對於眼睛的角膜及結膜中的杯狀細胞密度具有增加作用，其增加黏液成分之黏蛋白的產量以及黏液與淚液的分泌，並藉此可保護或是穩定角膜及結膜。所以，已知瑞巴匹特對於預防以及治療由於角膜乾燥所造成的眼睛疾病是有效的，該眼睛疾病通稱為乾眼症(JP-A-9-301866)。

然而，由於瑞巴匹特在對於眼睛或是黏液組織的刺激及官能障礙缺點低的生理中性 pH 範圍中不具有足夠且長期穩定的溶解度，且由於瑞巴匹特是酸性化合物，因此不可能將瑞巴匹特的配方製備成水溶液。取而代之者，可使用如離子界面活性劑與非離子界面活性劑的界面活性劑、或是如環狀糊精衍生物的助溶劑製備瑞巴匹特的水溶液。但是，當投予上述配方時，這樣的界面活性劑或是這樣的助溶劑可能將黏膜中的生物成分溶解在該溶液中，且可能干擾瑞巴匹特的穩定與保護黏膜的作用之活性。

相反地，使用含有經分散之瑞巴匹特的水性醫藥懸浮

物，將克服上述關於瑞巴匹特低溶解度的缺點，因此，將可製備瑞巴匹特配方。然而，瑞巴匹特通常以藉由凝集瑞巴匹特針晶(一次顆粒 (particle)，平均粒徑：短徑長：0.1 至  $0.5\ \mu\text{m}$ ，長徑長：0.2 至  $4\ \mu\text{m}$ )形成瑞巴匹特二次顆粒(平均粒徑：約 10 至  $50\ \mu\text{m}$ )的粉末形態存在，所以一般認為難以從瑞巴匹特微粒製備瑞巴匹特懸浮物。所以，在先前技術下，為了將二次顆粒的凝集瑞巴匹特平均分散成微粒，不可或缺地要將屬於已知為一種懸浮劑之水溶性聚合物之纖維素衍生物與界面活性劑等添加至含有瑞巴匹特的混合物中，並且進一步使用如高壓均質機、膠體磨機 (colloid mill)、渦輪式攪拌裝置、高速旋轉剪力 (shear) 攪拌裝置，以及超音波振盪器 (ultrasonicator) 之特別的分散/懸浮裝置強力攪拌該混合物。

再者，即使可於水溶液中將瑞巴匹特分散成微粒，先前技術中仍存在一些問題，即當超過保存時間時，該瑞巴匹特的微粒將會再度凝集，而再次形成二次顆粒或是增大結晶粒子，且沉澱後的懸浮顆粒不易再度分散成微粒。

在這樣的先前技術背景下，將需求發展含有瑞巴匹特之水性醫藥懸浮物，以便使用簡單方法使得瑞巴匹特可以穩定地分散成微粒，且該微粒將不會再度凝集。

### 【發明內容】

(發明欲解決的課題)

為了克服先前技術的上述問題，已設法得到本發明。本發明提供一種含有瑞巴匹特之水性醫藥懸浮物，其可由

一種簡單製造方法製備，且可使經分散之瑞巴匹特的微粒狀態保持穩定且不具有凝集的微粒。這是本發明的目的。

(解決課題的手段)

本案發明人等為了達到上述目的而廣泛地研究，於是發現在無須特定的分散或是懸浮裝置情況下，將聚乙烯醇與瑞巴匹特一同添加到水溶液中，令得到平均分散於水溶液中的瑞巴匹特的微粒，且所得到的懸浮物能以穩定懸浮狀態被保存，且瑞巴匹特微粒不會再度凝集。基於上述新發現以及進一步的改良而完成本發明。

本發明提供如下所述的包括瑞巴匹特之水性醫藥懸浮物及其製造方法。

[1]一種包括瑞巴匹特與聚乙烯醇的水性懸浮物。

[2]如[1]之水性懸浮物進一步包括鈉鹽化合物。

[3]如[1]或[2]之水性懸浮物，其中瑞巴匹特為 0.1 至 30 w/v%，而聚乙烯醇為 0.1 至 4 w/v%。

[4]如[1]至[3]中之任一水性懸浮物，其係為眼用配方。

[5]一種製備包括瑞巴匹特的水性懸浮物的方法，包括：

(1) 第一步驟：將水與聚乙烯醇混合以製備含有聚乙烯醇水溶液；以及

(2) 第二步驟：將瑞巴匹特添加至第一步驟中所生成的該含有聚乙烯醇的水溶液中，且將該混合物混合以生成該包括瑞巴匹特的水性懸浮物。

(發明的效果)

依據本發明之水性醫藥懸浮物，瑞巴匹特係平均分散成微粒狀態，且所產生的懸浮物即使是在將其長期儲存下，仍可以穩定分散狀態儲存，沒有再度凝結瑞巴匹特微粒以及增大結晶粒子的情況。即使是當瑞巴匹特沉澱了，也可簡易地藉由手動搖晃回復該細微結晶粒的均勻分散狀態。

另外，由於依據本發明之水性醫藥懸浮物包括聚乙烯醇，所以無須使用如均質機、膠體磨機、渦輪式攪拌裝置、高速旋轉剪力攪拌裝置、以及超音波振盪器之強力攪拌用之分散/懸浮裝置，而使用通常的搖動、即僅混合就足以將已經凝集形成二次顆粒的瑞巴匹特分散呈微粒狀態。所以本發明之水性醫藥懸浮物在製備上也具有可經由簡單步驟配製的優點。

#### 【實施方式】

本發明的水性醫藥懸浮物包括作為醫藥活性成分的瑞巴匹特。

本發明中所使用的瑞巴匹特醫藥活性成分的粉末通常以二次顆粒狀態(平均粒徑：約 10 至 50  $\mu\text{m}$ )存在，二次顆粒狀態是藉由凝集瑞巴匹特的一次顆粒(針晶，平均粒徑：短徑長(short gage length): 0.1 至 0.5  $\mu\text{m}$ ，長徑長(long gage length): 0.2 至 4  $\mu\text{m}$ )而形成。在本發明的水性醫藥懸浮物中，聚乙烯醇使得瑞巴匹特維持在穩定分散狀態，在此狀態中，瑞巴匹特分散成平均粒徑 0.1 至 10  $\mu\text{m}$ (較佳為 0.2 至 5  $\mu\text{m}$ )的微粒。於此，可根據下述方法計算平均粒徑。



亦即，使用由雷射繞射散射法所測得的顆粒分佈資料，將粒徑範圍(最大粒徑： $X_1$ ，最小粒徑： $X_{n+1}$ )除以  $n$ ，該粒徑範圍根據下列方程式計算以求出其平均值。將這個值定義為“平均粒徑”。

$$\text{平均值} = 10 \mu$$

其中

$$\mu = \frac{1}{100} \sum_{j=1}^n q_j \left( \frac{\log_{10} x_j + \log_{10} x_{j+1} + 1}{2} \right)$$

$x_j$ ：粒徑

$q_j$ ：依循度(deference)%(頻率分佈)

可因應治療的身體部位、投予方式等而適當設定本發明的水性醫藥懸浮物中瑞巴匹特的含量，例如，較佳為 0.1 至 30 w/v%，更佳為 0.3 至 10 w/v%。

再者，本發明的水性醫藥懸浮物包括聚乙炔醇而使得上述瑞巴匹特穩定分散呈微粒狀態。

本發明中所使用之聚乙炔醇的皂化度沒有限制，部分皂化或是完全皂化的聚乙炔醇都可使用，以使用部分皂化的聚乙炔醇較佳，這是因為部分皂化的聚乙炔醇更為增大瑞巴匹特的分散度。本發明中所使用之聚乙炔醇包含具有較佳為 70 至 94%(mol)(最佳為 85 至 90%(mol))的平均皂化度的部分皂化乙炔醇。平均皂化度是根據 JIS K 6726 3.5 所測得。

本發明中所使用之聚乙炔醇的水溶性黏度(20°C，濃度為 4 w/w%水溶性黏度，以下簡稱為“於 4%/20°C 的黏度”)

較佳為 3 至 110 mPa·s，更佳為 20 至 60 mPa·s，但並不受限於此。在這裡所指的“於 4%/20°C 的黏度”是根據日本藥典 XIV(一般測試法，黏度測定法，方法 I 毛細管黏度計法)所記載的黏度測定法的測量值。實施步驟表示如下：(1) 製備溶於水的 4w/w% 聚乙炔醇，將其填充於毛細管黏度計(烏式黏度計(Ubbelohde-type viscosity))中，使其保持在 20°C ( $\pm 0.1^\circ\text{C}$ ) 的恆溫水浴 20 分鐘，(2) 紀錄樣本溶液的液面從毛細管黏度計的上標線下降到下標線所需時間， $t(\text{s})$ ，以及 (3) 將所測到的值以下述方程式計算於 4%/20°C 的黏度。

動黏度  $\nu = K(\text{黏度計常數, mm}^2/\text{s}^2) \times t(\text{所測到的時間, s})$

黏度  $\eta$  (於 4%/20°C 的黏度) =  $\nu$  (動黏度)  $\times \rho$  (液體樣本密度, g/mL) =  $K(\text{黏度計常數, mm}^2/\text{s}^2) \times t(\text{所測到的時間, s}) \times \rho$  (液體樣本密度, g/mL)。

可適度依照瑞巴匹特的混合比例或是所使用之聚乙炔醇的種類調整本發明的水性醫藥懸浮物中所使用之聚乙炔醇的混合比例，例如，較佳為 0.1 至 4 w/v%，更佳為 0.3 至 2 w/v%。

為了將瑞巴匹特均勻且穩定分散成微粒狀態，本發明的水性醫藥懸浮物中瑞巴匹特與聚乙炔醇間的混合比例適用於上述混合比例，此外，較佳的具體例可舉例如，以相對於重量為 100 的瑞巴匹特，聚乙炔醇的混合比例為重量 2 至 4000，較佳聚乙炔醇重量為 10 至 1000。

當懸浮物中除了瑞巴匹特與聚乙炔醇之外更包括可溶解於水性溶液中的金屬鹽化合物及/或參(羥甲基)胺基甲

烷鹽(Tris salt)化合物時，本發明的水性醫藥懸浮物可更有效地預防處於一次顆粒狀態的瑞巴匹特再度凝集。

此處所述可溶解於水性溶液中的金屬鹽化合物並沒有限制，只要它是醫藥上可接受的，包含例如，氯化鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、琥珀酸鈉、酒石酸鈉、氫氧化鈉、醋酸鈉、碳酸鈉以及檸檬酸鈉等鈉鹽化合物；如氯化鉀、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、琥珀酸鉀、酒石酸鉀、氫氧化鉀、醋酸鉀、碳酸鉀以及檸檬酸鉀等鉀鹽化合物；如氯化鈣、氫氧化鈣、碳酸鈣以及檸檬酸鈣的鈣鹽化合物；以及如氯化鎂、氫氧化鎂、碳酸鎂以及檸檬酸鎂等鎂鹽化合物。又，此處所述可溶解於水性溶液中的 Tris 鹽化合物並沒有限制，只要它是醫藥上可接受的，其包含例如參(2-胺基-2-羥甲基-1,3-丙二醇)。

於本發明的水性懸浮物配方中，介於金屬鹽化合物及/或 Tris 鹽化合物間，較佳是使用鈉鹽化合物，特佳是使用氯化鈉，這是因為其具有強力的作用，以避免處於微粒狀態的經分散瑞巴匹特再度凝集。

本發明的水性懸浮物配方中可包括一種金屬鹽化合物及/或 Tris 鹽化合物，或是二種以上的金屬鹽化合物及/或 Tris 鹽化合物。

在懸浮物中添加有金屬鹽化合物及/或 Tris 鹽化合物的情況下，水性懸浮物的配方中的上述金屬鹽化合物及/或 Tris 鹽化合物的濃度沒有限制，包含例如，總濃度 0.01 至 3 w/v%，或較佳為 0.1 至 2 w/v%。

本發明的水性懸浮物配方的滲透壓沒有限制，只要它是醫藥上可接受的。例如，當本發明的水性懸浮物配方用於眼藥配製時，該配方的滲透壓通常為 150 至 600 mOsm/kg，較佳為 200 至 400 mOsm/kg，更佳為 245 至 365 mOsm/kg。可依本技術中已知的方式，以上述金屬鹽化合物及/或 Tris 鹽化合物、或是糖、糖醇與多元醇等來調整滲透壓。

本發明的水性懸浮物配方的 pH 沒有限制，只要它是醫藥上可接受的，包含例如，3.0 至 9.0，較佳為 5.0 至 7.0。可依本技術中已知的方式，以如檸檬酸、磷酸、醋酸、此等之鹽，鹽酸以及氫氧化鈉等 pH 調整劑來調整 pH。

本發明的水性懸浮物配方，除了上述成分之外，只要不會影響本發明效果，可包含其他有效醫藥成分如防腐劑、冷卻劑、界面活性劑、香料、著色劑、螯合劑、緩衝劑、增稠劑等。本發明的水性懸浮物的配方中可接受的防腐劑之例包含如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯以及對羥基苯甲酸丁酯等對羥基苯甲酸酯類；如氯化烷基二甲基苄基銨 (benzalkonium chloride) 以及苯索氯銨 (benzethonium chloride) 的四級銨鹽類；如葡萄糖酸氯己定 (chlorhexidine gluconate) 的胍殺菌劑類；及依地酸 (edetate) 鈉等等。

本發明的水性懸浮物配方較佳適用於黏膜的配方，例如眼用配方、鼻噴劑以及吸入性配方，該吸入性配方為肺部投藥用的霧狀配方，其係經由噴霧裝置噴灑以供吸入，

且也可作為口服配方及注射等，本發明的水性懸浮物配方更宜使用做為眼用配方。

再者，也可將膠化劑、增稠劑、軟膏基劑等添加至本發明的水性懸浮物配方中以將其配製成實用的膠狀或是軟膏狀。

本發明的水性懸浮物配方可藉由混合預定量的瑞巴匹特、聚乙烯醇、以及任何其他成分及醫藥上可接受的水(較佳為純化水或是可注射的水)而製備。可列舉出下列包括第一步驟與第二步驟的方法以作為本發明的水性懸浮物配方的較佳製備方法：

(1) 第一步驟：將水與聚乙烯醇混合以製備含有聚乙烯醇的水溶液，以及

(2) 第二步驟：添加瑞巴匹特至第一步驟中所生成的該含有聚乙烯醇的水溶液中，且將該混合物混合以生成含有瑞巴匹特的水性醫藥懸浮物。

除瑞巴匹特與聚乙烯醇之外的成分可在第一或第二步驟的其中任一步驟中添加。在第二步驟中，只要使用一般的螺旋漿攪拌器輕微的攪拌(無須使用特別強力攪拌)就可將瑞巴匹特平均分散成微粒狀態，由於聚乙烯醇的作用使處於凝集狀態而形成二次顆粒的粉末化瑞巴匹特非常易分散成微粒。

(實施例)

以下，更進一步以下列實施例說明本發明，但不應僅限定於此。下述實施例 1-4 與 7-12 中所使用之聚乙烯醇為

“Poval 224C™”(KURARAY 有限公司)(皂化度：86 至 89 % (莫耳)，於 4%/20°C 的黏度：20 至 48mPa·s)。另外，下述實施例 5-6 中所使用聚乙炔醇為“Polyvinylalcohol USP™”(Spectrum Quality Product, USA)(皂化度：86 至 89 % (莫耳)，於 4%/20°C 的黏度：20 至 48 mPa·s)。

#### 實施例 1：眼用配方

瑞巴匹特	0.100g
部分水解的聚乙炔醇	1.000g
檸檬酸鈉	0.146g
對羥基苯甲酸甲酯	0.060g
對羥基苯甲酸丙酯	0.015g
依地酸鈉	0.050g
氯化鈉	0.715g
氯化鉀	0.180g
氫氧化鈉	適量 (以調整 pH 至 6)
鹽酸	適量 (以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

上述除了瑞巴匹特之外的其他所有成分都是加熱溶解於純化水中，所產生的溶液經過無菌過濾器過濾，接著將經無菌操作滅菌的瑞巴匹特加入該濾液中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以提供水性醫藥懸浮物。將水性醫藥懸浮物無菌分裝至 5 至 15mL 塑膠容器中以製備該眼用配方。

#### 實施例 2：眼用配方

瑞巴匹特	0.100g
部分水解的聚乙烯醇	1.000g
檸檬酸鈉	0.146g
氯化烷基二甲基苄基銨溶液(10 w/w%)	0.1mL
依地酸鈉	0.050g
氯化鈉	0.715g
氯化鉀	0.180g
氫氧化鈉	適量(以調整 pH 至 6)
鹽酸	適量(以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

上述除了瑞巴匹特之外的其他所有成分都是加熱溶解於純化水中所產生的溶液經過無菌過濾器過濾，接著將經無菌操作滅菌的瑞巴匹特加入該濾液中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以提供水性醫藥懸浮物。將水性醫藥懸浮物無菌分裝至 5 至 15mL 塑膠容器中以製備該眼用配方。

### 實施例 3：眼用配方

瑞巴匹特	0.500g
部分水解的聚乙烯醇	0.500g
檸檬酸	0.011g
檸檬酸鈉	0.146g
氯化鈉	0.715g
氯化鉀	0.180g
氫氧化鈉	適量(以調整 pH 至 6)
鹽酸	適量(以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

上述除了瑞巴匹特之外的其他所有成分都是加熱溶解

於純化水中所產生的溶液經過無菌過濾器過濾，接著將經無菌操作滅菌的瑞巴匹特加入該濾液中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以提供水性醫藥懸浮物。將水性醫藥懸浮物無菌分裝至僅使用一次的 0.3 至 1mL 塑膠容器中以製備該眼用配方。

#### 實施例 4：眼用配方

瑞巴匹特	0.500g
部分水解的聚乙烯醇	1.000g
檸檬酸	0.011g
檸檬酸鈉	0.146g
氯化鈉	0.715g
氯化鉀	0.180g
氫氧化鈉	適量 (以調整 pH 至 6)
鹽酸	適量 (以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

上述除了瑞巴匹特之外的其他所有成分都是加熱溶解於純化水中所產生的溶液經過無菌過濾器過濾，接著將經無菌操作滅菌的瑞巴匹特加入該濾液中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以提供水性醫藥懸浮物。將水性醫藥懸浮物無菌分裝至僅使用一次的 0.3 至 1mL 塑膠容器中以製備該眼用配方。

#### 實施例 5：眼用配方



瑞巴匹特	1.000g
部分水解的聚乙烯醇	1.000g
檸檬酸鈉	0.146g
氯化鈉	0.715g
氯化鉀	0.180g
氫氧化鈉	適量 (以調整 pH 至 6)
鹽酸	適量 (以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

上述除了瑞巴匹特之外的其他所有成分都是加熱溶解於純化水中所產生的溶液經過無菌過濾器過濾，接著將經無菌操作滅菌的瑞巴匹特加入該濾液中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以提供水性醫藥懸浮物。將水性醫藥懸浮物無菌分裝至僅使用一次的 0.3 至 1mL 塑膠容器中以製備該眼用配方。

#### 實施例 6：眼用配方

瑞巴匹特	2.000g
部分水解的聚乙烯醇	1.000g
檸檬酸鈉	0.146g
氯化鈉	0.715g
氯化鉀	0.180g
氫氧化鈉	適量 (以調整 pH 至 6)
鹽酸	適量 (以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

上述除了瑞巴匹特之外的其他所有成分都是加熱溶解於純化水中所產生的溶液經過無菌過濾器過濾，接著將經

無菌操作滅菌的瑞巴匹特加入該濾液中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以提供水性醫藥懸浮物。將水性醫藥懸浮物無菌分裝至僅使用一次的 0.3 至 1mL 塑膠容器中以製備該眼用配方。

#### 實施例 7：吸入性配方

瑞巴匹特	0.500g
部分水解的聚乙烯醇	0.100g
葡萄糖酸氯己定(20 w/w%)	0.05mL
檸檬酸鈉	0.146g
氯化鈉	0.86g
鹽酸	適量 (以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

上述除了瑞巴匹特之外的其他所有成分都是加熱溶解於純化水中所產生的溶液經過無菌過濾器過濾，接著將經無菌操作滅菌的瑞巴匹特加入該濾液中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以提供水性醫藥懸浮物。將水性醫藥懸浮物無菌分裝至 10 至 50mL 塑膠或玻璃容器中以製備該吸入性配方。於使用此吸入性配方的情況下，應該以滴管將 2 至 3mL 的吸入性配方注入到噴霧器中，再將其噴灑並由患者吸入的方式投藥。

#### 實施例 8：吸入性配方

瑞巴匹特	2.000g
部分水解的聚乙烯醇	0.500g
葡萄糖酸氯己定(20 w/w%)	0.05mL
檸檬酸鈉	0.146g
氯化鈉	0.86g
氫氧化鈉	適量 (以調整 pH 至 6)
鹽酸	適量 (以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

上述除了瑞巴匹特之外的其他所有成分都是加熱溶解於純化水中所產生的溶液經過無菌過濾器過濾，接著將經無菌操作滅菌的瑞巴匹特加入該濾液中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以提供水性醫藥懸浮物。將水性醫藥懸浮物無菌分裝至僅使用一次的 0.3 至 5mL 塑膠容器中以製備該吸入性配方。於使用此吸入性配方的情況下，應該將分裝容器中全部的吸入性配方注入到噴霧器中，任意地以其他吸入性配方或是生理食鹽水加以稀釋，再將其噴灑並由患者吸入的方式投藥。

#### 實施例 9：凝膠配方

瑞巴匹特	5.000g
部分水解的聚乙烯醇	1.000g
聚羧乙烯	0.500g
氯化烷基二甲基苄基銨溶液(10 w/w%)	0.1mL
檸檬酸鈉	0.146g
氯化鈉	0.600g
氫氧化鈉	適量(以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

以一半預定量的純化水溶解聚乙烯醇，將瑞巴匹特加入其中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以製備水性醫藥懸浮物。另外，將聚羧乙烯溶解於剩餘的純化水中，然後將其他的成分加入該溶液中以製備含有聚羧乙烯的溶液。接著將上述水性醫藥懸浮物與上述含有聚羧乙烯的溶液混合，其中 pH 已經過調整，然後將該混合物膠化以製備凝膠配方。將上述所得的凝膠配方填充入 3 至 20mL 塑膠管或鋁管中。

#### 實施例 10：凝膠配方

瑞巴匹特	5.000g
部分水解的聚乙烯醇	2.000g
聚羧乙烯	0.500g
氯化烷基二甲基苄基銨溶液(10 w/w%)	0.1mL
檸檬酸鈉	0.146g
氯化鈉	0.200g
氫氧化鈉	適量(以調整 pH 至 6)
鹽酸	適量(以調整 pH 至 6)
純化水	適量
總量	100mL

以一半預定量的純化水溶解聚乙烯醇，將瑞巴匹特加入其中，然後將混合物以磁攪拌器進行攪拌以製備水性醫藥懸浮物。另外，將聚羧乙烯溶解於剩餘的純化水中，然後將其他的成分加入該溶液中以製備含有聚羧乙烯的溶液。接著將上述水性醫藥懸浮物與上述含有聚羧乙烯的溶液混合，其中 pH 已經過調整，然後將該混合物膠化以製備凝膠配方。將上述所得的凝膠配方填充入 3 至 20mL 塑

膠管或鋁管中。

### 實施例 11：軟膏配方

瑞巴匹特	0.200g
部分水解的聚乙烯醇	0.100g
純化水	0.500g
氯化鈉	0.001g
對羥基苯甲酸甲酯	0.060g
對羥基苯甲酸丙酯	0.015g
白色凡士林	適量
總量	100g

將聚乙烯醇與氯化鈉溶解於純化水中。將瑞巴匹特加入其中，然後將上述混合物以磁攪拌器進行攪拌以製備水性醫藥懸浮物。取代地，將白色凡士林加熱熔化，並將對羥基苯甲酸甲酯與對羥基苯甲酸丙酯溶解於其中。選擇性地進行冷卻，將上述製得的水性醫藥懸浮物加入該混合物中。將該混合物均質化以製備軟膏配方。將上述所得的軟膏配方填充入 3 至 20mL 塑膠軟膏管或鋁軟膏管中。

### 試驗 1：長期穩定度測試

將上述製得的實施例 5 與 6 的眼用配方以 25°C/60% RH 的條件儲存 36 個月，並依序量測瑞巴匹特殘存率、滲透壓、pH 以及瑞巴匹特平均粒徑。瑞巴匹特平均粒徑的量測係使用雷射繞射儀(Shimadzu SALD-3000J)進行。

結果顯示，在所有測量的時間點(亦即在儲存 12、24 及 36 個月之前與之後)所有瑞巴匹特殘存率、滲透壓、pH 以及瑞巴匹特平均粒徑的結果都符合標準(瑞巴匹特殘存

率為 90% 以上，滲透壓為 245 至 325 mOsm，pH 為 5 至 7，以及瑞巴匹特平均粒徑為 0.5 至 5  $\mu\text{m}$ )。因此在長期穩定度測試下，確認微粒狀態的瑞巴匹特可以瑞巴匹特微粒之穩定懸浮物儲存，而不會分解或凝結。

### 試驗 2：平均粒徑的量測

顯示於表 1 中的懸浮物(實施例 12 以及比較例 1)係根據下述方式製備。首先，將除了瑞巴匹特之外的其他所有成分加熱溶解於純化水中。然後將瑞巴匹特加入溶液中，將混合物以磁攪拌器(Teflon™ 攪拌器 30mm，約 500 rpm)於室溫攪拌 1 小時以製備瑞巴匹特的懸浮物。使用雷射繞射儀(Shimadzu SALD-3000J)量測所製備的懸浮物中的瑞巴匹特的粒徑。

表 1

配方的成分	實施例 12	比較用實施例 1
瑞巴匹特	1.000g	1.000g
部分水解的聚乙 烯醇	1.000g	-
羥丙基甲基纖維 素(60SH 4000)	-	0.300g
檸檬酸鈉	0.146g	0.146g
氯化鈉	0.715g	0.715g
氯化鉀	0.180g	0.180g
氫氧化鈉	適量(以調整 pH 至 6)	適量(以調整 pH 至 6)
鹽酸	適量(以調整 pH 至 6)	適量(以調整 pH 至 6)
純化水	適量	適量
總量	100mL	100mL

結果顯示於第 1 圖中。第 1 圖中的“A”表示實施例 12

中瑞巴匹特懸浮物的顆粒分佈，而“B”表示作為比較例 1 的瑞巴匹特懸浮物的顆粒分佈。從這些結果可確認在聚乙 烯醇的存在以及使用磁攪拌器攪拌下，瑞巴匹特以  $1\ \mu\text{m}$  以下的粒徑分散，然後該懸浮物中的瑞巴匹特以微粒狀態 分散(見第 1 圖 A)。相反的，可確認無聚乙 烯醇以及使用 磁攪拌器攪拌下的瑞巴匹特以  $30\ \mu\text{m}$  以上的粒徑分散，且 該懸浮液中的瑞巴匹特為凝結狀態而形成瑞巴匹特二次顆 粒(見第 1 圖 B)。

根據上述結果，已清楚知道當使用聚乙 烯醇時，瑞巴 匹特可以微粒狀態分散而無須使用特別的分散/懸浮裝置 來強力攪拌。

#### 【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示試驗 2 中所測量之瑞巴匹特的顆粒分佈的 結果(Q3：累積分佈(%))，線狀圖；q3：頻率分佈(%))，柱 狀圖)。在第 1 圖中，“A”表示實施例 12 中之瑞巴匹特懸浮 物的顆粒分佈，而“B”表示作為比較例 1 的瑞巴匹特懸浮 物的顆粒分佈。

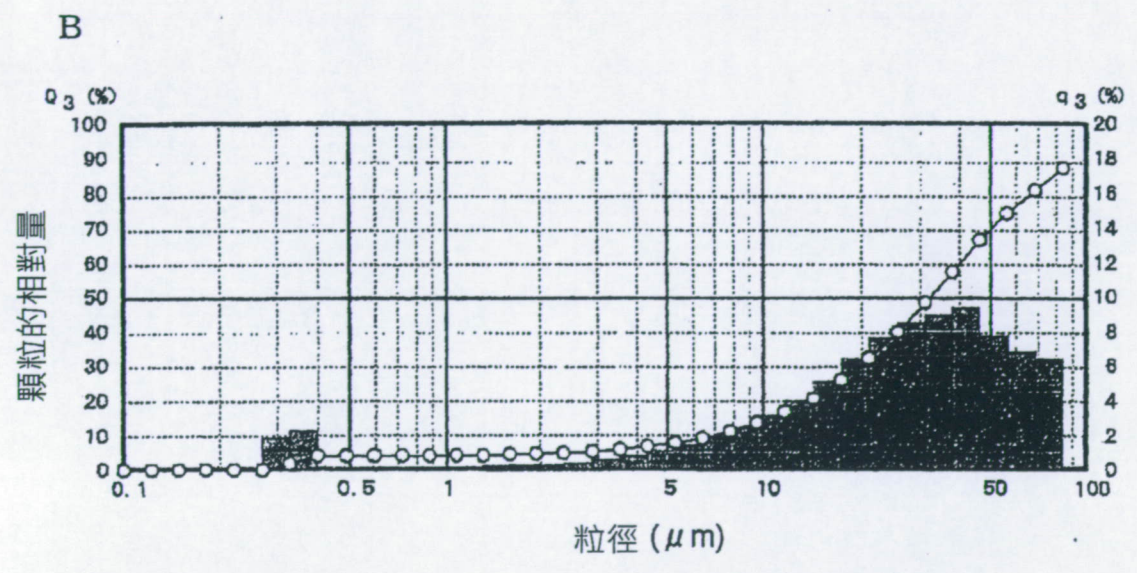
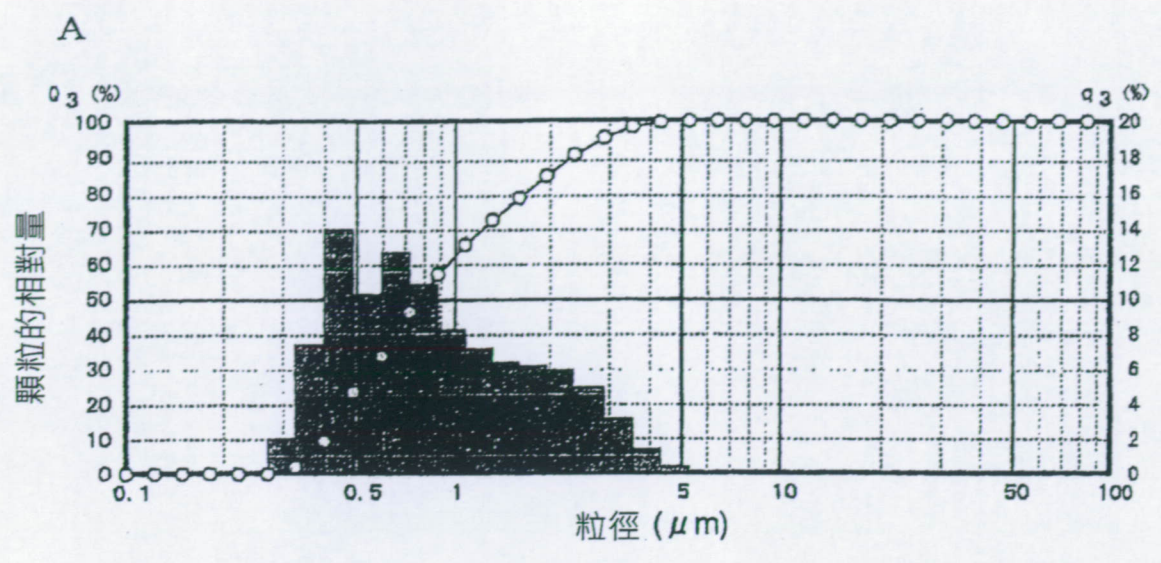
## 十、申請專利範圍：

1. 一種水性懸浮物，其係包括平均粒徑 0.2 至 5  $\mu\text{m}$  之瑞巴匹特微粒與聚乙炔醇。
2. 如申請專利範圍第 1 項之水性懸浮物，更包括鈉鹽化合物。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之水性懸浮物，其中，瑞巴匹特為 0.1 至 30 w/v%，聚乙炔醇為 0.1 至 4 w/v%。
4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之水性懸浮物，其係眼用配方。
5. 如申請專利範圍第 3 項之水性懸浮物，其係眼用配方。
6. 一種用以製備包括瑞巴匹特的水性懸浮物的方法，其步驟包括：

(1) 第一步驟：混合聚乙炔醇與水以製備含有聚乙炔醇的水溶液；以及

(2) 第二步驟：將平均粒徑 0.2 至 5  $\mu\text{m}$  之瑞巴匹特微粒加入至第一步驟中所得的含有聚乙炔醇的水溶液中，且將混合物混合而得該包括瑞巴匹特的水性懸浮物。





第1圖