

申請日期	87. 1. 6
案 號	87100103
類 別	A61K9/08

A4  
C4

503113

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

### 新 型

一、發明 名稱	中 文	點鼻用之水性懸浮液
	英 文	AQUEOUS SUSPENSION FOR NASAL ADMINISTRATION
二、發明人 創 作	姓 名	土井光司
	國 籍	日本國
	住、居所	日本國兵庫縣神戶市西區井吹台東町3丁目2番地3-203號
三、申請人	姓 名 (名稱)	千壽製藥股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區平野町2丁目5番8號
	代 表 人 名 姓	吉田祥二

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：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權  
 日本 1997年1月16日 特願平9-19664(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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

### 五、發明說明(1)

#### 發明領域

本發明係有關作為鼻滴液用之穩定水性懸浮液，其含有具消炎及抗過敏活性之羅得潑諾宜他酸塩 (loteprednol etabonate)。

羅得潑諾宜他酸塩係一種合成之腎上腺皮素激素，具有優異之消炎及抗過敏活性，由於彼等活性帶有之皮膚(黏膜)刺激性機會低，副作用機率小，因此預期此化合物具有作為外用藥物(例如軟膏或液體)之價值。

然而，由於羅得潑諾宜他酸塩實際上不溶於水，就外用之液體量型而言，必須以懸浮液之型式予以製備。迄今，此等不溶於水(包括難於水)之藥物之懸浮劑-安定劑，通常係使用，例如，甲基纖維素(MC)、羥丙甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)、或聚乙炔吡咯啉酮(PVP)。然而，就羅得潑諾宜他酸塩而言，呈一般調配量之所述MC、HPMC、CMC-Na及PVP，無一者可提供足夠穩定之懸浮液。因此，若令此等懸浮液長時間靜置，例如靜置3個月或更久，羅得潑諾宜他酸塩之粒子即進行凝集及沉澱，於容器底部和側壁形成沉積物，此現象一旦發生，則即使振盪或激烈渦旋容器，仍無法重建剛製備時之原始狀況。當然，懸浮液中活性成分之濃度會偏離剛製備時之濃度。又，當劑量型為鼻滴液時，懸浮液係備於習知之鼻腔噴霧器中，惟於定量輸送泵之噴嘴部分發生粒子之凝集及沉積而導致設計量之輸送失敗或導致噴嘴孔之阻塞。

因此，如何使羅得潑諾宜他酸塩之水性懸浮液長時間

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(2)

保持穩定為待解決之重要課題。

W0 95/11669曾就上述觀點，提出羅得潑諾宜他酸塩之穩定水性懸浮液。然而，由於其小於80厘泊之低黏度，使得該懸浮液施用於鼻腔時，即自鼻孔流出。因此，其缺點為滯留時間太短而不能達到醫藥效果及使用感不佳。

發明概述

本發明之發明人使用增稠劑包含纖維素衍生物例如甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙甲基纖維素等，合成之巨分子化合物例如聚乙稀醇、聚乙稀吡咯啉酮、羧乙稀聚合物等，及醱類例如山梨糖醇、甘露糖醇、蔗糖等；陽離子性界面活性劑包含季銨塩；陰離子性界面活性劑包含烷基硫酸酯；及非離子性界面活性劑包含聚山梨糖醇酯80、聚氧乙稀氫化蓖麻油等探究穩定羅得潑諾宜他酸塩水性懸浮液之可行性及改良活性成分鼻內滯留性及使用感之可行性。結果，發現微晶纖維素羧甲基纖維素鈉不僅對穩定羅得潑諾宜他酸塩之懸浮液十分有效，同時也具很低之皮膚(黏膜)刺激性、良好之使用感及加強活性成分黏膜滯留之性質，基於此等發現而達成本發明。因此，本發明係有關：

- (1)一種點鼻用之水性懸浮液，其包括羅得潑諾宜他酸塩及微晶纖維素羧甲基纖維素鈉；
- (2)如(1)之水性懸浮液，其包括0.05-3w/w%羅得潑諾宜他酸塩及0.5-10w/w%微晶纖維素羧甲基纖維素鈉；
- (3)如(1)之水性懸浮液，其包括0.1-1.5w/w%羅得潑諾宜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(3)

他酸塩及1-5w/w%微晶纖維素羧甲基纖維素鈉；

(4)一種治療炎症或過敏之方法，包括以有效量之含羅得潑諾宜他酸塩及微晶纖維素羧甲基纖維素鈉之點鼻用水性懸浮液投藥至鼻黏膜；及

(5)如(4)之方法，其中點鼻用水性懸浮液包括0.05-3w/w%羅得潑諾宜他酸塩及0.5-10w/w%微晶纖維素羧甲基纖維素鈉。

發明之詳細說明

根據本發明點鼻用水性懸浮液中羅得潑諾宜他酸塩之濃度較佳為0.05-3w/w%，更佳為0.1-1.5w/w%。

其中，微晶纖維素羧甲基纖維素鈉通常為含有不少於80重量%微晶纖維素及9-13重量%羧甲基纖維素鈉之混合物。其於水性懸浮液中之濃度視存在之其他添加劑而異，惟較佳為0.5-10w/w%，更佳為1-5w/w%。

根據本發明之點鼻用水性懸浮液除了羅得潑諾宜他酸塩外，可含一或多種各呈適當量之其他活性物質如非類固醇消炎劑，例如甲滅酸，抗組織胺劑，例如克列滅錠(clemastine)富馬酸塩、特芬那錠(terfenadine)、氣苯吡胺馬來酸塩、二苯海拉明塩酸塩等，抗過敏劑例如崔尼(franilast)、色甘酸鈉、酮替吩(ketotifen)富馬酸塩等，抗生素，例如紅黴素、四環素等，及/或抗菌劑，例如磺胺美噁唑(sulfamethizole)、磺胺美嗎唑(sulfamethoxazole)、磺胺二甲基異嗎唑等。

根據本發明之點鼻用水性懸浮液可進一步含有適當量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(4)

之其他藥理活性物質，例如血管收縮劑、表面麻醉劑等。血管收縮劑包括，惟不限於，茶啞啞硝酸塩及去甲莨麻黃檢塩酸塩。表面麻醉劑包括，惟不限於，利多卡因、利多卡因塩酸塩及甲哌卡因塩酸塩。彼等藥理活性物質之使用比例通常為0.01-10w/w%，較佳為0.05-5w/w%。

根據本發明之點鼻用水性懸浮液可含有一般廣用於鼻滴液之多種添加劑。此等添加劑為防腐劑、等張劑、緩衝劑、安定劑、pH控制劑及懸浮劑。可使用之防腐劑包含對苯甲酸酯類(如對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯等)、逆性肥皂(如氯化苄烷鎂、氯化苄乙氧鎂、氯海西啶(chlorhexidine)葡萄糖酸酯、氯化鯨蠟吡錠等)、醇衍生物(如氯丁醇、苯乙醇等)、有機酸(如脫氫乙酸、山梨酸等)、酚類(如對氯甲氧基苯酚、對氯間甲苯酚等)及有機汞化合物(如硫柳汞、硝酸苯基汞、硝甲酚汞等)。等張劑包含，惟不限於，甘油、丙二醇、山梨糖醇及甘露糖醇)。可使用之緩衝劑包含，例如，硼酸，磷酸，乙酸及胺基酸。安定劑包含抗氧化劑[如二丁羧甲苯(BHT)、丁羥甲苯醌(BHA)、五倍子酸丙酯等]及鉗合劑(伸乙二胺四乙酸、檸檬酸等)。pH控制劑包含塩酸、乙酸、氫氧化鈉、磷酸、檸檬酸等。至於懸浮劑，可使用各種界面活性劑(非離子性界面活性劑如聚山梨糖醇酯80、聚氧乙烯氫化蓖麻油、四丁酚醛；陽離子界面活性劑如季鎂塩；陰離子性界面活性劑如烷基硫酸酯；及兩性界面活性劑如卵磷脂)。

此等添加劑之添加量隨著不同的活性成分及其量而異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(5)

，通常以模擬鼻子之生理條件(與鼻涕等張)為較佳。典型地，滲透壓範圍應相當於0.2-4w/w% 塩液，較佳為0.5-2w/w% 塩液，更佳為0.9-1.5w/w% 塩液。

根據本發明之點鼻用水性懸浮液較佳為，於通常用於鼻滴液之pH範圍內，亦即pH5-7，予以製備。

根據本發明之點鼻用水性懸浮液較佳為，於通常用於經鼻投藥之滲透壓範圍內，一般為140-1140mosm，較佳200-870mosm，更佳280-310mosm，予以製備。

根據本發明之點鼻用水性懸浮液較佳為，於投藥後使其好好滯留於鼻腔內而不會自鼻孔滴落之黏度範圍內，一般為400-3000厘泊，較佳1000-1600厘泊，更佳1200-1450厘泊，予以製備。

根據本發明之點鼻用水性懸浮液可藉由本身已知之技藝製備之。舉例而言，可藉由配藥方針(Prescribing Guidelines)IX(日本藥劑師會編輯，藥事日報公司出版，第128-129頁)中所述方法予以製備。

根據本發明之點鼻用水性懸浮液可藉由一般已知鼻滴液所用方法，例如噴霧法或滴液法，予以投藥。以噴霧法為例，雖然視病人年齡、體重及病況而定，惟治療成人過敏性鼻炎及血管運動神經性鼻炎用之建議劑量與投藥包括每天一次或兩次自鼻用噴藥器噴嘴霧吸入1-2次。使用滴液法時，雖然視病人年齡、體重及病況而定，惟治療成人過敏性鼻炎之建劑量與投藥包括每天1-2次，站立或採坐姿，頸部後曲，於鼻孔滴入2-3滴本發明之水性懸浮液，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

其含有 0.05-3.0w/w% 或較佳 0.1-1.5w/w% 之羅得潑諾宜他酸塩。

實施例

下面實施例及實驗例意在進一步地敘述本發明及說明本發明之效果。然而，應了解彼等僅供說明用，決不對本發明之範圍有所局限。

實施例 1

配方

羅得潑諾宜他酸塩	0.5g
濃縮甘油	2.6g
聚山梨糖醇酯 80	0.2g
微晶纖維素羧甲基纖維素鈉	2.0g
檸檬酸	適量
氯化苳烷鈹	0.005g

---

純水補足 100g (pH 5.5)

程序

以均勻混合器 (6000rpm) 攪拌 90g 純水、0.5g 羅得潑諾宜他酸塩、2.6g 濃縮甘油、0.5ml 1% 氯化苳烷鈹溶液及 0.2g 聚山梨糖醇酯 80 三十分鐘。添加 2.0g 微晶纖維素羧甲基纖維素鈉 ("Avicel RC-A591NF"。旭化成工業有限公司製造) 至此液體混合物中，以混合器 (750rpm) 又攪拌整個混合物 60 分鐘。隨後添加適量檸檬酸以及純水，使 pH 成為 5.5。再攪拌混合物 10 分鐘，製得水性懸浮液 (a) 100g。以

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



五、發明說明(7)

BL型黏度計(轉速: 30rpm, Adaptor N0.3, Tokimech有限公司製造)測得該懸浮液黏度為1160厘泊。

實施例 2

配方

羅得潑諾宜他酸塩	0.5g
濃縮甘油	2.6g
聚山梨糖醇酯80	0.2g
微晶纖維素羧甲基纖維素鈉	3.0g
檸檬酸	適量
氯化苧烷鉍	0.005g

純水補足 100g (pH 5.5)

藉由實施例1所述之相同程序，製備點鼻用水性懸浮液(b)100g。該懸浮液黏度為1380厘泊。

實施例 3

配方

羅得潑諾宜他酸塩	1.0g
濃縮甘油	2.6g
聚山梨糖醇酯80	0.2g
微晶纖維素羧甲基纖維素鈉	3.0g
檸檬酸	適量
氯化苧烷鉍	0.005g

純水補足 100g (pH 5.5)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(8)

藉由實施例1所述之相同程序，製備點鼻用水性懸浮液(c)100g。該懸浮液黏度為1440厘泊。

實施例4

配方

羅得潑諾宜他酸塩	0.5g
丙二醇	2.0g
聚氧乙烯氫化蓖麻油60	0.2g
微晶纖維素羧甲基纖維素鈉	3.0g
磷酸	適量
氯化苄烷鎂	0.005g

純水補足 100g (pH 5.5)

藉由實施例1所述之相同程序，製備點鼻用水性懸浮液(d)100g。該懸浮液黏度為1340厘泊。

實驗例1

使用感試驗

以實施例1至4製備之水性懸浮液(a)至(d)及不含微晶纖維素羧甲基纖維素鈉但其他成分則與(a)相同之水性懸染液(e)(pH5.5)作為試驗藥物。

上述水性懸浮液(a)至(e)各裝填於8ml鼻用噴霧器中，5位官能檢查員經指示於其鼻孔內噴霧70μl水性懸浮液及評估使用感，其結果呈現於表1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

[表 1]

懸浮液	結 果
(a)	5位官能檢查員均報告投藥後既無經鼻滴落物亦無刺激性
(b)	5位官能檢查員均報告投藥後既無經鼻滴落物亦無刺激性
(c)	5位官能檢查員均報告投藥後既無經鼻滴落物亦無刺激性
(d)	5位官能檢查員均報告投藥後既無經鼻滴落物亦無刺激性
(e)	5位官能檢查員均報告投藥後有經鼻滴落物且不舒適

實驗例 2

懸浮液穩定性試驗

將如上製備之水性懸浮液(a)至(e)分別裝填於點鼻用聚乙烯容器(8ml)中，於剛製備後、於製備7天後、及於25℃貯存3個月後，分別評估各懸浮液之均勻性。其結果

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(10)

呈現於表2。

[表2]

懸浮液	於剛製備後	7天後	3個月後
(a)	無漂浮結晶， 水相具完全 均勻性	無漂浮結晶， 水相具完全 均勻性	無漂浮結晶， 水相具完全 均勻性
(b)	同上	同上	同上
(c)	同上	同上	同上
(d)	同上	同上	同上
(e)	一些結晶漂 浮於水相上	由於製備後即 有一些結晶漂 浮於水相上而 未作進一步之 評估	由於製備後即 有一些結晶漂 浮於水面上而 未作進一步之 評估

發明之效果

根據本發明之點鼻用水性懸浮液長時期保持穩定，活性成分羅得滋諾宜他酸塩粒子無凝集、沉澱或沉積之跡象

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

### 五、發明說明(11)

。而且，於噴霧入鼻孔內後，懸浮液好好地滯留於黏膜表面，不會滴落。此外，該懸浮液不會引發刺激反應，提供非常令人滿意之使用感。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 四、中文發明摘要(發明之名稱：點鼻用之水懸浮液)

羅得潑諾宜他酸塩 (loteprednol etabonate) 由於具有優異的消炎及抗過敏活性而被期待開發成為外用藥物，惟當其調配於水性懸浮液中時，容易發生粒子凝集及沉澱之現象。

根據本發明，藉由羅得潑諾宜他酸塩與微晶纖維素羧甲基纖維素鈉之調配，成功地達成該懸浮液之長期穩定。而且，所得懸染液之特色為明顯改良之鼻內滯留性及對皮膚或黏膜無刺激性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

## 英文發明摘要(發明之名稱：AQUEOUS SUSPENSION FOR NASAL ADMINISTRATION)

Loteprednol etabonate having excellent antiinflammatory and antiallergic activities is expected to be developed as a drug for external application but when it is formulated into an aqueous suspension, the aggregation and precipitation of particles tend to take place.

According to the present invention, long-term stabilization of the suspension was successfully achieved by formulating loteprednol etabonate with microcrystalline cellulose carmellose sodium. Moreover, the resulting suspension features a remarkably improved intranasal retention and no dermal or mucosal irritation.

[Elected Drawing] None

訂

線

公告本

H3	修正
年 月 日	
91.1.30	補充

第 87100103 號 專利 申請 案

申請 專利 範圍 修正 本

(91年 1月 30日)

1. 一種 點鼻 用水 性懸 浮液，其 包括 0.05-3w/w% 羅得 潑諾 宜他 酸塩 及 0.5-10w/w% 微晶 纖維 素羧 甲基 纖維 素鈉。

附  
件  
二

經濟部中央標準局員工福利委員會印製