申請日期	85. 6. 6
案號	85106748
類別	A 61K 31/5025

（以上各欄由本局填註）

89年3月27日 修正補充

公告本

A4
C4

464499

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	無刺激性、不會引起敏感、無耳毒性之耳用抗菌組成物
	英文	Non-Irritation, Nonsensitizing, Non-Ototoxic Otic Anti-Bacterial Compositions
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1. 布雪瓦 Shivaji Purwar 2. 古大維 David Goldman
	國籍	1.-2. 皆美國籍
	住、居所	1. 美國康乃狄格州莫諾市克斯路 119 號 119 Cross Hill Road, Monroe, Connecticut 06468, U.S.A. 2. 美國新澤西州喜而登市皮摩路 364 號 364 Piermont Avenue, Hillsdale, New Jersey 07642, U. S. A.
三、申請人	姓名（名稱）	德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國籍	德國
	住、居所（事務所）	德國利佛可生城拜耳工業區 D 51368 D 51368 Leverkusen, Germany
	代表人姓名	普羅迪（Rüdiger Drope） 喬克斯（Axel Jochum）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

464499

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
IPC分類：	

本案已向：

美　國（地區）　申請專利，申請日期：西曆1995年6月6日　案號：08/465,048　□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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 1 ）

發明範圍

本發明係關於治療外耳炎(外耳感染)及中耳炎(中耳感染)尤其是耳漏(耳鼓破裂之中耳炎造成的滲漏)的組成物及方法。

發明背景

包括外耳道部份之外耳炎，是一種常見的耳科疾病，主要發生在炎熱、潮濕的天氣，且游泳者比非游泳者的感染率高出5倍，初期階段的症狀包括耳道內的癢與痛，且當施加壓力至外耳道附近、拉耳葉或移動頷骨時會有痛覺，最後階段在耳道內發生化膿並可能降低聽力，超過90%的外耳炎案例是由於細菌及真菌感染所引起，通常是使用局部藥劑處理，包括殺菌及/或殺真菌乳膏及滴劑，如果有蜂窠織炎症狀產生時，可以使用口服抗生素。

稱呼為中耳感染的中耳炎也是非常普遍，在相當高比例人口中的成人尤其是兒童都曾被感染，估計幾乎有95%的全部兒童在9歲前都經歷一或多次的耳炎發作，且約15%去看醫生的兒童是患中耳炎，在兒童中，此疾病最常伴隨上呼吸道感染而在歐氏管及中耳引發漏液分泌反應，細菌及病毒從鼻咽經由歐氏管轉移至中耳，可造成歐氏管阻塞，阻止中耳的通氣及洩液作用。

在更嚴重的情形下，於中耳形成含膿的滲出液、毒素及內生的抗微生物酵素，造成感覺神經及聲音傳導結構無法回復的傷害，頃經報導感覺神經聽力喪失發生在35.8%患有

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 2 ）

滲漏性中耳炎的兒童，估計在美國每年花費10億美金於治療及預防中耳炎。

目前的治療方法通常包括全身性地使用抗生素；使用耳滴劑(其尚未經食品與藥物管理局認可)；及在更慢性之情形下，在耳鼓切口處插入鼓膜切開術管，使中耳腔可通氣及洩液。全身性地使用抗生素通常需要高初始劑量且很緩慢才能在中耳達到治療效應，關於目前已知的耳滴劑，近來逐漸關切在中耳腔的藥物以及發炎與感染物質可能會造成內耳傷害，一般相信在中耳部份的傷害性物質可穿過經證明為半透性的圓窗膜而進入內耳，聽力喪失咸信是內耳耳蝸毛髮細胞損壞、受傷或破壞的結果。

環丙氟哌酸及其製備方法揭示在美國專利4,670,444號，併於本文供參考，此研究顯示局部用藥環丙氟哌酸對耳疾有治療效性，在患有慢性中耳炎病人緊急階段所作的環丙氟哌酸之臨床與細菌效應研究，由Esposito、D'Errico及Montanaro報導在"Topical and Oral Treatment of Chronic Otitis Media with Ciprofloxacin"，Arch. Otolaryngo Head Neck Surg., Vol 116，1990年5月，556-559頁，其中將每天3滴在鹽水溶液中的環丙氟哌酸用藥至感染的耳上歷時5至10天，觀察到高百分比的有效治療反應及根除細菌且沒有耳毒性。

G. Stang在Laryngol Rhino Otol, 68 (12):653-656(1989)標題為"Local Thearpy for pseudomonas Infections of the Ear"之研究，報導在人體上由銅綠假單細胞菌引起之中耳及外耳感染，可在非常快速且沒有任何複雜性下，經由局部用藥環

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
衣
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 3 ）

丙氟哌酸及圖拖福素(tutofusin)而治癒，可清除中耳及外耳的阻礙並回復至正常。

由Garcia-Rodriguez net al報導在Preprint: Drugs 45 (Suppl.) 1993, 40-41頁標題為"Efficacy of 2 Regiments of Local Ciprofloxacin"之研究顯示，治療數種型態的耳感染是每8小時用3滴0.5%環丙氟哌酸溶液歷時7天，且另一組病人用0.3%環丙氟哌酸溶液，所得的結果顯示局部使用環丙氟哌酸在耳疾上為有效的治療方法，只有少數且溫和的副作用且沒有耳毒性。

雖然目前含環丙氟哌酸的耳滴液頃經製備且在研究上用藥，但還沒有批准環丙氟哌酸或其他抗生素製劑供局部中耳使用或給與病人處方，因此需求一種無刺激性、不會引起敏感、無耳毒性之組成物，供病人輕易地使用以局部治療耳炎，尤其是中耳炎，且最尤其是耳漏。

發明概述

本發明提供一種無耳毒性、無刺激性且不會引起敏感之組成物，供施加至人或動物耳內，以滴入法較佳，以便治療外耳炎及中耳炎，尤其是耳漏。此組成物可經由破裂的耳鼓到達中耳之感染部位，散佈在感染部位上並沈積成足夠的膜層以便提供殺菌效應，此組成物含足夠有效劑量供殺菌活性之環丙氟哌酸、不受pH及離子量影響之有效劑量可強化黏度使組成物之黏度比水大之非離子性黏度強化劑、及足夠產生液態組成物之水，此黏度強化劑係選自甲基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
衣
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 4 ）

纖維素、聚乙烯醇、及甘油。

在一個較佳具體實施例中提供一種組成物，其中全部的成份都在溶液中，此組成物包括:有效劑量供殺菌活性之環丙氟哌酸、有效劑量可強化黏度使組成物之黏度比水大之甲基纖維素、有效劑量作為防腐劑以避免受到微生物污染之山梨酸鉀、有效劑量將組成物緩衝至pH為約3至約6範圍之醋酸鈉及醋酸、有效劑量將組成物散佈在疏水性皮膚表面之聚山梨酸鹽20至80範圍的聚山梨酸鹽、及足夠產生液態組成物之水。

此較佳具體實施例中提供的另一種有效組成物，另外還含有效劑量將組成物的張度調整為約200至約600毫滲量之甘油，即提供一種大約等滲壓之組成物。

另一個較佳具體實施例中提供含消炎劑之含環丙氟哌酸的水性組成物，此消炎劑以氫化可的松較佳，氫化可的松不溶於水，因此本組成物為懸浮液並包括:有效劑量供殺菌活性之環丙氟哌酸、有效劑量供消炎活性之氫化可的松、有效劑量可強化黏度使組成物之黏度比水大並懸浮其他成份之聚乙烯醇、有效劑量供強化其他成份懸浮性之卵磷脂、有效劑量作為防腐劑以避免受到微生物污染之苄基醇、有效劑量將組成物供緩衝至pH為約3至約6範圍之醋酸鈉及醋酸、有效劑量將組成物散佈在疏水性皮膚表面之聚山梨酸鹽20至80範圍的聚山梨酸鹽、及足夠產生液態組成物之水。

此較佳具體實施例中提供的另一種有效組成物，另外還

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 5 ）

包括有效劑量將組成物的張度調整為約200至約600毫滲量之氯化鈉，即使組成物大約等滲壓。

在含有氫化可的松之組成物中，各其他成份可增強或不會降低不溶性氫化可的松成份之再懸浮性，因此當組成物儲存長時間後，仍可達到高度的懸浮安定性及均勻性，可方便且被使用者接受供局部治療例如耳炎之症狀。

再另一個較佳具體實施例中提供一種組成物，其中用甘油使水溶液之黏度比水，此組成物包括:有效劑量供殺菌活性之環丙氟哌酸、有效劑量可強化黏度使組成物之黏度比水大並懸浮其他成份之甘油、及足夠產生液態組成物之水。

本發明也提供一種治療耳炎之方法，其中包括將有效殺菌劑量的上述組成物局部施加在感染或發炎的部位，較佳的方法是將組成物滴入耳內，如果耳鼓經穿孔，此組成物可穿透至中耳，或者是經由例如鼓膜切開術管或經由揭示在德國專利DE 3,617,400號方法之歐氏管將組成物施加至中耳，當存在完整的耳鼓時，此組成物也可擴散某種程度至組織與中耳之接觸部位。

此組成物施加至耳內的有效劑量較宜為每天兩次1至5滴，即每次使用為約40至約200微升。

發明說明

根據本發明，以水為基質並含環丙氟哌酸之組成物溶液，在耳內無耳毒性、無刺激性且不會引起敏感，且在治療

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 6 ）

耳炎上具有高度殺菌性，在水溶液中供殺菌活性之環丙氟哌酸的有效劑量範圍為約0.01至約1重量%，以約0.1至約0.5重量%較佳，以約0.2重量%最佳。

為了防止受到微生物污染及提供合理的貯存期，由本發明提供之耳用組成物含有防腐劑，能與環丙氟哌酸相容所需之防腐劑性質很難達到，可被接受之防腐劑必須不會對耳造成或沒有明顯的耳毒性、過敏性或刺激性，另一個要求是防腐劑必須與環丙氟哌酸同時溶解在一般pH範圍的水中，因為環丙氟哌酸之溶解性只限定在pH小於約6,水溶液中含約0.2至約1重量%之環丙氟哌酸鹽酸鹽，觀察到的結晶沈澱作用發生在室溫下pH高於5.5，以及5℃下pH高於5。

山梨酸鉀、苯甲酸鈉及苄基醇為可以選用之防腐劑，在5℃下含約0.2至0.3重量%苯甲酸鈉之水溶液中，觀察到的晶體沈澱發生在pH低於4.5至5；在5℃下含約0.1至0.15重量%山梨酸鉀之水溶液中，觀察到的晶體沈澱發生在pH低於4.5，經由實驗方式測出環丙氟哌酸鹽酸鹽及山梨酸鉀之水溶性的pH範圍，含這些物質之水溶液的pH範圍較宜為約3至6，以約4.75最佳。

頃發現在水性環丙氟哌酸鹽酸鹽溶液中的有效防腐劑含量是山梨酸鉀濃度為0.13、0.104及0.065重量%；苯甲酸鈉濃度為0.24重量%；且苄基醇濃度為0.9、0.72及0.45重量%，此防腐劑測試係根據United States Pharmacopeia, Edition XXIII, 1995, 1681頁揭示的步驟進行，併於本文供參考。作為環丙氟哌酸鹽酸鹽在水溶液之防腐劑的有效山梨酸鉀劑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
衣
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 7 ）

量為約0.01至約1重量%，以約0.05至約0.5重量%較佳，且最宜為約0.13重量%；作為環丙氟哌酸鹽酸鹽在水溶液之防腐劑的有效苄基醇劑量為約0.1至約3重量%，以約0.1至約2重量%較佳，且最宜為約0.9重量%。環丙氟哌酸鹽酸鹽之溶解度不受苄基醇影響，這些物質之溶液可有低於約6的pH，且較宜為約4.75。

因為環丙氟哌酸鹽酸鹽與山梨酸鉀在水中的溶解度限制在狹窄的相互pH範為內，當使用山梨酸鉀作為環丙氟哌酸鹽酸鹽溶液之防腐劑時，需要使用緩衝液，檸檬酸鹽緩衝液會造成環丙氟哌酸沈澱，因此不適合使用，發現可使用0.05莫耳濃度之醋酸鹽緩衝液，可緩衝製劑之醋酸鈉及醋酸的有效劑量範圍為約0.1至約3重量%醋酸鈉及約0.01至約10重量%醋酸，以約0.1至約2重量%醋酸鈉及約0.1至約5重量%醋酸較佳，且最宜為約0.4重量%醋酸鈉及約0.7重量%醋酸。

苄基醇在水溶液中的溶解度與pH無關，且環丙氟哌酸鹽酸鹽在水溶液之溶解度必須pH小於約6，含這類成份之溶液不須經過緩衝處理，但可只用氫氯酸或氯化鈉將pH調整為低於約6，以pH約為4.75較佳，但也可含有例如醋酸鹽之緩衝液。

為了使環丙氟哌酸液體製劑可從滴瓶逐滴用藥，經由重力流動以有效劑量停留或沈積在所需局部用藥之部位上，製劑中較宜含有黏度增強劑使黏度比水大，為了能與環丙氟哌酸及製劑的其他成份相容，較佳的黏度增強劑為非離

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 8 ）

子性且不受pH及離子量影響，頃發現離子性聚合物例如羧乙烯聚合物或聚丙烯酸，例如以Carbopol為商標之商業化供應物，及羧甲基纖維素鈉，隨著離子量及pH有不欲的黏度變化，其他試驗的物質需在不欲的高濃度下才能產生合適範圍的黏度，實例1列出測試物質的結果，全部的濃度都是重量%。

實例1

	黏度 CTS
羥丙基纖維素，2%	7.1
羥丙甲基纖維素，	13.7
纖維素膠，0.5%	16.3
羧甲基纖維素，1%	11.2
聚乙烯醇，4%	24
聚乙烯吡咯酮，20%	16.7
聚乙烯吡咯酮，30%	63.7
甲基纖維素，0.5%	13.3
甲基纖維素，0.65%	49.4
Carbopol，0.02%，pH4.7	18.5
Carbopol，0.036%，pH3.9	4.7
Carbopol，0.036%，pH4.75	203

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（9）

以Methocel A4M為商標名稱商業化得自Dow Chemical Co.的甲基纖維素，在低濃度時就能提供製劑有效量之黏度，增加環丙氟哌酸鹽酸鹽水溶液黏度之甲基纖維素的有效劑量為約0.1至約3重量%，以約0.1至約2重量%較佳，且最宜為約0.6重量%。

為了使水性製劑濕潤並散佈在耳道感染或發炎的疏水性皮膚表面上，需要使用表面活性劑，所指的是非離子性表面活性劑，稱為聚山梨酸鹽的以Tween為商標名稱商業化得自ICI Americas, Inc.的表面活性劑，尤其是聚山梨酸鹽20至80，在實驗測試時發現於疏水性Teflon表面與乾淨玻璃間可提供滿意的接觸角，從其他製造廠商業化供應之聚山梨酸鹽，特別是順應USP或NF規格者也適於使用。將本發明組成物散佈在疏水性皮膚之聚山梨酸鹽20至80的聚山梨酸鹽有效劑量為約0.01至約2重量%，以約0.05至約1重量%較佳，且最宜為約0.1重量%。

環丙氟哌酸製劑必須有大約的等滲性，此可經由添加甘油而達成，將組成物的等滲性調整至約200至約600毫滲量之甘油有效劑量為約0.1至約5重量%，以約0.1至約2重量%較佳，且最宜為約1重量%。

實例2

經由下列步驟製備一個批次本發明所提供的組成物溶液，必須只使用沒有目視可見的例如鐵屑的鐵離子殘留物之玻璃與鈍化鋼製容器及附件，在沒有日光的鈉蒸氣燈或黃

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

光下進行製備，溶液的輸送必須避免起泡，在加熱至約80至90℃的16364克純水中，於攪拌下加入162.5克由Dow Chemical Co.供應的Methocel A4M之甲基纖維素，繼續混合直到Methocel A4M均勻分散或溶解，然後將溶液冷卻至約20至25℃，在500克純水中加入25克USP/NF之Tween 20, 並攪拌直到溶解，將此Tween 20溶液添加至Methocel A4M溶液，並加入237.5克USP/NF之甘油，及63.75克USP/NF之冰醋酸，在1510克純水中溶解170克USP/NF之醋酸鈉三水合物，隨後再溶入335克USP/NF之山梨酸鉀，將此溶液添加至Methocel A4M-Tween 20溶液，在合併的溶液中加入58.3克由Bayer AG商業化供應且純度相當於USP/NF之環丙氟哌酸鹽酸鹽，加入足量的水使合併溶液體積為24500毫升，然後用1當量濃度氫氯酸或1當量濃度氫氧化鈉將pH調整為約4.5至約5.0，以4.75較佳，用純水使總體積成為25000毫升並過濾，將溶液逐份儲存在50℃下的10毫升第1類型鉛玻璃瓶歷時3個月，沒有產生褪色或其他不安定的情形，此批次之組成物陳述在下列表1中。

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 11 ）

表1

成份	濃度 重量%
環丙氟哌酸鹽酸鹽	0.2332
聚山梨酸鹽 20	0.10
甲基纖維素	0.65
山梨酸鉀	0.134
醋酸鈉	0.41
醋酸	0.7
甘油	0.95
氫氧化鈉，1當量濃度	依需要
氫氯酸，1當量濃度	依需要
水	96.8228

經由上述步驟製備含或不含環丙氟哌酸的其他批次溶液，含或不含環丙氟哌酸的樣品在天竺鼠試驗上顯示沒有耳毒性。

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（八）

實例3

在四組各組含至少5隻雄性及5隻雌性NIH染色天竺鼠之動物上分別施與10微升的根據表1組成物之溶液、根據表1但不含環丙氟哌酸的組成物之溶液、0.9%氯化鈉、或10%硫酸新絲菌素，每天兩次經由植入的插管直接施加至蝸窗小窩膜連續歷時30天，在處理前(底線)及第14及30天，用聽覺腦幹反應進行聽力評估，在第0、14及30天監控體重，並每天觀察動物全身毒性之臨床現象，在第30天終止時，整體檢視中耳並將耳蝸切除以便評估內耳組織，在表面螢光照明下，用顯微照相機評估各耳蝸內的毛髮細胞，並計數而得到耳蝸細胞圖。

在前3組中，少數動物顯示輕微的聽力喪失(20-30dB)，但是這些動物並沒有增加內耳耳蝸毛髮細胞之損失，聽力喪失被視為源自中耳，與植入在中耳的插管周圍纖維組織相關，因此與測試物質的用藥無關，在第四組中，10%新絲菌素正對照導致主要官能性聽力喪失，以及內與外耳蝸毛髮細胞的大量結構損失。

其他動物沒有顯現任何明顯的聽力喪失，此研究結果證明不論是根據表1含或不含環丙氟哌酸的組成物之溶液或鹽水，都不會造成結構或官能性的耳毒性，所使用的劑量體積估計是在人體治療時存在於蝸窗膜量的約50倍。

本發明之另一具體實施例提供一種無耳毒性、沒有刺激性且不會造成敏感的含環丙氟哌酸之耳用組成物，並適於包含消炎性糖皮質激素劑氫化可的松，因為水在耳內無耳

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（13）

毒性、沒有刺激性且不會造成敏感，所以作為組成物基質使用。在水溶液中供殺菌活性之環丙氟哌酸的有效劑量範圍為約0.01至約1重量%，以約0.1至約0.5重量%較佳，且最宜為約0.2重量%，供消炎活性之氫化可的松之有效劑量範圍為約0.1至約3重量%，以約0.1至約2重量%較佳，且最宜為約1重量%。

加入氫化可的松後，因為其在水中的溶解度非常低，所以必須形成氫化可的松與環丙氟哌酸鹽酸鹽之水性懸浮液，所要的藥學組成物必須有合理的儲存期，以兩年較佳，供使用者可方便使用，因此任何不溶解的成份必須易於留存在懸浮液中，或經由適度搖動容器後可輕易地再度懸浮。容器中全部組成物之分散均勻性及高度分散性，使得可取出均勻及重複的劑量供施加至寄主上。

因為再分散性是評估懸浮液被接受性的其中一個主要考量因素，且因為形成的沈澱必須可經由適度搖動後輕易地分散而產生均勻系統，所以根據L. Lochman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig之Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 第二版，159-180頁，測定沈澱體積及其再分散的容易度，成為兩個最常見的評估步驟，引用在此文中所建議之方法，評估各選用組成物之再懸浮性及沈澱率，並尋找可增強氫化可的松在水性基質中的懸浮性之物質，選用成份及組成物之再懸浮性，是將含有組成物沈澱物的瓶子靜置過夜後，將可見到的沈澱物再度懸浮所需要逆相的次數(稱為泠數)進行評估，沈澱率的評估是將包含在圓柱體的20毫升沈澱懸浮

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（14）

液搖動並靜置過夜後，觀察管內可見到的沈澱物之高度，高度愈大表示分離性愈小、上層澄清液愈少且沈澱物愈不緊密。

為了使環丙氟哌酸製劑可從滴瓶逐滴用藥，經由重力流動以有效劑量停留或沈積在所需局部用藥之部位上，需要也可用於懸浮氫化可的松之黏度增強劑，經由上述步驟評估多種試劑，以測定其在環丙氟哌酸鹽酸鹽水溶液中懸浮氫化可的松之能力，以及強化組成物之黏度使其黏度大於水之能力，為了能與環丙氟哌酸鹽酸鹽的溶解度相容，此試劑較宜為非離子性且不受pH及離子量影響，頃發現離子性聚合物例如Carbopol及羧甲基纖維素鈉，隨著離子量及pH有不欲的黏度變化，其他試驗的物質需在不欲的高濃度下才能產生合適範圍的黏度，甲基纖維素可在低濃度下提供製劑有效量的黏度，但無助於懸浮氫化可的松。

聚乙烯醇在濃度約2重量%時，可在上述測試及使用99%水解化聚乙烯醇的下列實例中產生合適的黏度並顯示有高度能力可水性製劑中懸浮氫化可的松。

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（15）

實例4

靜置過夜後再分散所需之泡數	4
樣品原來高度，毫米	50
靜置過夜後之沈澱高度，毫米	9

與完全溶解聚乙烯醇之組成物比較，部份溶解聚乙烯醇之組成物顯示較少的泡數及較大的沈澱體積，但是因為在儲存時預期可發生不同的溫度情形，溶解量預期會有變化及改變，故以完全溶解聚乙烯醇之組成物較佳，在85%水解度之聚乙烯醇可有效地懸浮氫化可的松，但是中度黏性、99%水解之聚乙烯醇經測試優於懸浮氫化可的松，此物質可由Air Products and Chemicals Inc.以Airvol 125為商標名稱商業化供應，可增強水性組成物之黏度並在水性組成物中懸浮氫化可的松與環丙氟哌酸鹽酸鹽之聚乙烯醇有效劑量範圍為約0.1至約10重量%，以約1至約5重量%較佳，且最宜為約2重量%。

添加濃度為約0.15重量%的卵磷脂，可增進聚乙烯醇在水性製劑中懸浮氫化可的松與環丙氟哌酸鹽酸鹽及其他成份之功效，在懸浮性測試中評估兩種等級的卵磷脂，一種含90%卵磷醯膽鹼由American Lecithin Co.以Phospholipon為商標名稱商業化供應之完全氫化的大豆卵磷脂具有功效，一種含75%卵磷醯膽鹼由Vernon Walden, Inc.以Lipoid-S75為商標名稱商業化供應之大豆卵磷脂也具有功效，可增強氫化可的松在水性組成物中與環丙氟哌酸鹽酸鹽及聚乙烯醇

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（16）

懸浮性的有效劑量卵磷脂範圍為約0.01至約5重量%，以約0.01至約2重量%較佳，且最宜為約0.15重量%。

為了避免受到微生物的污染及提供合理的儲存期，必須在耳用藥學製劑中加入防腐劑，能與環丙氟哌酸相容所需之防腐劑性質很難達到，可被接受之防腐劑必須不會對耳道或中耳造成或只有微量的耳毒性、過敏性或刺激性，另一個要求是防腐劑必須與環丙氟哌酸同時溶解在一般pH範圍的水中，因為環丙氟哌酸之溶解性只限定在狹窄的pH範圍,水溶液中含約0.2至約1重量%之環丙氟哌酸鹽酸鹽，觀察到的結晶沈澱作用發生在室溫下pH高於5.5，以及5℃下pH高於5。

在懸浮性測試中，濃度為約0.9重量%的苄基醇可增進或不會降低氫化可的松在製劑中的懸浮性，根據United States Pharmacopeia, Edition XXIII, 1995, 1681頁揭示的防腐劑測試步驟，併於本文供參考，此試驗證明濃度為0.9、0.72及0.45重量%的苄基醇可在水性環丙氟哌酸鹽酸鹽製劑中有效地作為防腐劑，作為環丙氟哌酸鹽酸鹽水性製劑之防腐劑的有效苄基醇劑量為約0.1至約3重量%，以約0.1至約2重量%較佳，且最宜為約0.9重量%，環丙氟哌酸鹽酸鹽之溶解度不受苄基醇影響，這些物質之溶液可有低於約6的pH，且較宜為約4.75。

添加緩衝劑雖然並非必要但較佳，頃發現0.05莫耳濃度之醋酸鹽緩衝液具有功效，此醋酸鹽也經測試可增進或不會降低氫化可的松在製劑中的懸浮性，可緩衝製劑之醋酸

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（17）

鈉及醋酸的有效劑量範圍為約0.1至約3重量%醋酸鈉及約0.01至約10重量%醋酸，以約0.1至約2重量%醋酸鈉及約0.1至約5重量%醋酸較佳，且最宜為約0.4重量%醋酸鈉及約0.7重量%醋酸。

為了使水性製劑濕潤並散佈在耳道感染或發炎的疏水性皮膚表面上，需要使用表面活性劑，所指的是非離子性表面活性劑，稱為聚山梨酸鹽的以Tween為商標名稱商業化得自ICI Americas, Inc.的表面活性劑，尤其是聚山梨酸鹽20至80，在實驗測試時發現於疏水性Teflon表面與乾淨玻璃間可提供滿意的接觸角，從其他製造廠商業化供應之聚山梨酸鹽，特別是順應USP或NF規格者也適於使用。濃度為0.1重量%之Tween20及Tween80，經測試可增進或不會降低氫化可的松在製劑中與環丙氟哌酸鹽酸鹽及聚乙烯醇的懸浮性，將本發明組成物散佈在疏水性皮膚之聚山梨酸鹽20至80的聚山梨酸鹽有效劑量為約0.01至約2重量%，以約0.05至約1重量%較佳，且最宜為約1重量%。

環丙氟哌酸製劑必須有大約的等滲性，此可經由添加氯化鈉而達成，濃度為約0.9重量%之氯化鈉經測試可增進或不會降低氫化可的松在水性製劑中與環丙氟哌酸及其他成份的懸浮性，將組成物的等滲性調整至約200至約600毫滲量之氯化鈉有效劑量為約0.1至約5重量%，以約0.1至約2重量%較佳，且最宜為約0.9重量%。

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（18）

實例5

經由下列步驟製備一個批次本發明所提供的組成物，必須只使用沒有目視可見的例如鐵屑的鐵離子殘留物之玻璃與鈍化鋼製容器及附件，在沒有日光的鈉蒸氣燈或黃光下進行製備，溶液的輸送必須避免起泡，在氮氣壓下將15255克純水加熱至90至95℃，然後使其冷卻至20至25℃，放置供後續預混合、沖洗及最終體積加成使用，在加熱至約90至95℃的15255克純水中，加入500克聚乙烯醇並攪拌直到完全溶解，在此溶液中加入36.5克Phospholipon 90H(卵磷脂)並攪拌直到完全分散，在將氮氣供應至此溶液容器頂部的同時，開始使溶液冷卻至40至50℃，在此溶液中加入25克USP/NF之苄基醇並攪拌直到溶解，繼續供應氮氣並冷卻成20至20℃，混入63.75克USP/NF之冰醋酸，在另一容器中，將225克USP/NF之氯化鈉、及170克USP/NF之醋酸鈉三水合物溶解在1525克純水中，然後將此添加至主要批次溶液中，在另一容器中，將25克USP/NF之聚山梨酸鹽20溶解在2743克純水中，加入250克微量化的USP/NF之氫化可的松並攪拌直到濕潤及分散，在氮氣壓下於主批次液中加入58.3克純度相當於USP/NF之環丙氟哌酸鹽酸鹽，相當於0.2重量%之環丙氟哌酸，(或者是將環丙氟哌酸鹽酸鹽預先溶解在大約3000克水及冰醋酸與醋酸鈉三水合物，然後添加至主批次液)，將氫化可的松預混合物添加至主批次液並攪拌，加入足量的純水使批次液體積為24500毫升，然後用1當量濃度氫氯酸或1當量濃度氫氧化鈉將pH調整為4.75，用純水使

（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（19）

總體積成為25000毫升，此批次之組成物陳述在下列表2中。

表2

成份	濃度 重量%
環丙氟哌酸鹽酸鹽	0.2332
氫化可的松	1.
聚山梨酸鹽20	0.10
聚乙烯醇	2.
Phospholipon 90H	0.15
苄基醇	0.9
醋酸	0.7
醋酸鈉	0.41
氯化鈉	0.9
氫氧化鈉，1當量濃度	依需要
氫氯酸，1當量濃度	依需要
水	93.6068

根據上述步驟進行上述組成物樣品的分散性及沈澱測試所得的結果列示在下列實例中。

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（20）

實例6

靜置過夜後再分散所需之沲數	3
樣品原來高度，毫米	50
靜置過夜後之沈澱高度，毫米	11

將此批次之樣品儲存在5℃及50℃歷時1個月，使其他樣品進行一星期的冷凍及融解週期，在任何這些樣品上沒有發現沈澱體積或再分散性有明顯的改變，根據上述步驟在50℃下儲存歷時1個月的上述樣品進行再分散性及沈澱測試，所得的結果列示在下列實例中。

實例7

靜置過夜後再分散所需之沲數	3-4
樣品原來高度，毫米	50
靜置過夜後之沈澱高度，毫米	9-10

根據所揭示的步驟製備其他批次含或不含環丙氟哌酸的表2組成物，含或不含環丙氟哌酸的此製備樣品在天竺鼠動物上顯示沒有耳毒性。

實例8

在三組各組含至少5隻雄性及5隻雌性NIH染色天竺鼠之動物上分別施與10微升的根據表2組成物之溶液、根據表2但不含環丙氟哌酸的組成物之溶液、或根據表2但不含環丙

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 21 ）

氟哌酸及氫化可的松的組成物之溶液，每天兩次經由植入的插管直接施加至蝸窗小窩膜連續歷時30天，在處理前(底線)及第14及30天，用聽覺腦幹反應進行聽力評估，在第0、14及30天監控體重，並每天觀察動物全身毒性之臨床現象，在第30天終止時，整體檢視中耳並將耳蝸切除以便評估內耳組織，在表面螢光照明下，用顯微照相機評估各耳蝸內的毛髮細胞，並計數而得到耳蝸細胞圖。

在第一組中的一隻動物及第二組中的一隻動物顯示輕微的聽力喪失(20-40dB)，但是這些動物並沒有增加內耳耳蝸毛髮細胞之損失，聽力喪失被視為源自中耳，與植入在中耳的插管周圍纖維組織相關，因此與測試物質的用藥無關。

其他動物沒有顯現任何明顯的聽力喪失，此研究結果證明沒有一個所施加的組成物會造成結構或官能性的耳毒性。

本發明之另一具體實施例提供一種無耳毒性、沒有刺激性且不會造成敏感的含環丙氟哌酸之耳用溶液組成物，其中用甘油強化水溶液之黏度使其黏杜比水大，約50至約95重量%的甘油濃度可提供約10至約200釐泊的濃度，較佳的甘油濃度範圍為約70至90重量%，以87重量%最佳，在此水溶液中供殺菌活性之環丙氟哌酸之有效劑量範圍為約0.01至約1重量%，以約0.1至約0.5重量%較佳，且最宜為約0.2重量%。

可添加緩衝劑以便提供保持環丙氟哌酸鹽酸鹽在組成物

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（22）

中溶解度之pH，pH範圍可為約3至約6，可緩衝組成物之醋酸鈉及醋酸的有效劑量範圍為約0.01至約2重量%醋酸鈉及約0.01至約5重量%醋酸，以約0.02至約1重量%醋酸鈉及約0.1至約2重量%醋酸較佳，且最宜為約0.05重量%醋酸鈉及約0.16重量%醋酸。

實例9

在此具體實施例中，製備含0.2重量%環丙氟哌酸、87.0重量%甘油、0.05重量%醋酸鈉、0.16重量%醋酸、及其餘為水之溶液，此組成物經測試可歷經合理的儲存時間而不會受到微生物污染，但是可加入例如山梨酸鉀或苄基醇之防腐劑使更加強保護，對於用包含此溶液成份之其他組成物在天竺鼠上進行之測試，將此溶液局部施加至人體外耳及中耳時，沒有耳毒性、不會造成過敏且沒有刺激性。

前述具體實施例及實例係供說明之用途，而不是用以限制本發明，而且對相當於申請專利範圍及意義內之修改都包含在本專利申請案中。

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：無刺激性、不會引起敏感、無耳毒性之耳用抗菌組成物）

施加至人或動物耳內的組成物及方法，以滴入法較佳，供治療外耳炎及中耳炎尤其是耳漏，此組成物為無耳毒性、無刺激性且不會引起敏感，此組成物是以水為基質且含環丙氟哌酸並視需要使用氫化可的松。

英文發明摘要（發明之名稱：）

NON-IRRITATION, NONSENSITIZING, NON-OTOTOXIC OTIC ANTI-BACTERIAL COMPOSITIONS

Compositions for introduction, preferably by instillation, into human and animal ears, and a method, for the treatment of otitis externa and otitis media, especially otorrhea. The compositions are non-ototoxic, non-irritating and non-sensitizing. The compositions are aqueous based and contain ciprofloxacin and optionally hydrocortisone.

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

第 85106748 號專利申請案
ROC Patent Appln. No. 85106748
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
(90 年 7 月 13 日 送呈)
(Submitted on July 13, 2001)

1. 一種供治療哺乳動物耳感染的水性、無耳毒性、局部、耳用醫藥組成物，其中含：

a) 0.01 至 1.0 重量%之環丙氟哌酸(ciprofloxacin)或其醫藥上可接受之鹽類的水溶液；

b) 0.1 至 3.0 重量%之氫化可的松(hydrocortisone)或其醫藥上可接受之鹽類的水性懸浮液；

c) 量足以將氫化可的松懸浮於溶液中之至少 85%經水解的聚乙烯醇；

d) 足以製成水性組成物之水；

e) 0.1 至 3.0 重量%之苄基醇；

f) 0.01 至 5.0 重量%之卵磷脂，其用於增進組成物中其他組份之懸浮；以及

g) 量可有效將製劑於疏水性皮膚表面上散佈至感染或發炎位置，介於聚山梨酸酯 20 至 80 間的聚山梨酸酯。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，包括存在有 0.1 至 10.0 重量%之聚乙烯醇。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，還包括 0.05 莫耳濃度之醋酸鹽緩衝液。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，包括 0.01 至 2 重量%

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

六、申請專利範圍

之聚山梨酸酯。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，還包括 0.1 至 5 重量%之氯化鈉。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，包括至少 99%水解之聚乙烯醇。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

申請日期	85. 6. 6
案號	85106748
類別	A 61K 31/5025

（以上各欄由本局填註）

89年3月27日 修正補充

公告本

A4
C4

464499

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	無刺激性、不會引起敏感、無耳毒性之耳用抗菌組成物
	英文	Non-Irritation, Nonsensitizing, Non-Ototoxic Otic Anti-Bacterial Compositions
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1. 布雪瓦 Shivaji Purwar 2. 古大維 David Goldman
	國籍	1.-2. 皆美國籍
	住、居所	1. 美國康乃狄格州莫諾市克斯路 119 號 119 Cross Hill Road, Monroe, Connecticut 06468, U.S.A. 2. 美國新澤西州喜而登市皮摩路 364 號 364 Piermont Avenue, Hillsdale, New Jersey 07642, U. S. A.
三、申請人	姓名（名稱）	德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國籍	德國
	住、居所（事務所）	德國利佛可生城拜耳工業區 D 51368 D 51368 Leverkusen, Germany
	代表人姓名	普羅迪（Rüdiger Drope） 喬克斯（Axel Jochum）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

第 85106748 號專利申請案
ROC Patent Appln. No. 85106748
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
(90 年 7 月 13 日 送呈)
(Submitted on July 13, 2001)

1. 一種供治療哺乳動物耳感染的水性、無耳毒性、局部、耳用醫藥組成物，其中含：

a) 0.01 至 1.0 重量%之環丙氟哌酸(ciprofloxacin)或其醫藥上可接受之鹽類的水溶液；

b) 0.1 至 3.0 重量%之氫化可的松(hydrocortisone)或其醫藥上可接受之鹽類的水性懸浮液；

c) 量足以將氫化可的松懸浮於溶液中之至少 85%經水解的聚乙烯醇；

d) 足以製成水性組成物之水；

e) 0.1 至 3.0 重量%之苄基醇；

f) 0.01 至 5.0 重量%之卵磷脂，其用於增進組成物中其他組份之懸浮；以及

g) 量可有效將製劑於疏水性皮膚表面上散佈至感染或發炎位置，介於聚山梨酸酯 20 至 80 間的聚山梨酸酯。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，包括存在有 0.1 至 10.0 重量%之聚乙烯醇。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，還包括 0.05 莫耳濃度之醋酸鹽緩衝液。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，包括 0.01 至 2 重量%

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)