



(21)申請案號：104120290

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61M11/06 (2006.01)

A61K9/12 (2006.01)

A61K39/145 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

(30)優先權：2014/06/25 日本

2014-130365

(71)申請人：東興藥品工業股份有限公司(日本) TOKO YAKUHINKOGYO KABUSHIKI KAISHA (JP)

日本

(72)發明人：上下泰造 KAMISHITA, TAIZOU (JP)；宮崎隆 MIYAZAKI, TAKASHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：7 共 44 頁

(54)名稱

流行性感感冒疫苗經鼻接種系統

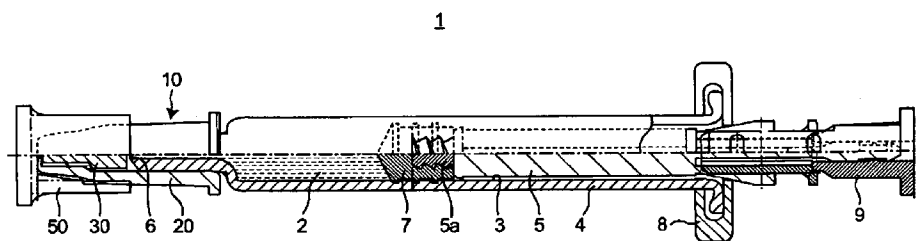
NASAL VACCINATION SYSTEM FOR INFLUENZA

(57)摘要

本發明係關於流行性感感冒疫苗經鼻接種系統，其係將流行性感感冒疫苗組成物填充於鼻腔黏膜投藥用之醫療用注射筒，而該流行性感感冒疫苗組成物之特徵為含有不活化流行性感感冒病毒全顆粒抗原以及含羧乙烯聚合物的膠體基劑，且不含佐劑。

The invention relates to a nasal vaccination system for influenza which is composed of a medical syringe for administration to nasal mucosa filled with an influenza vaccine composition which comprises an inactivated whole influenza virion and a gel base material comprising carboxy vinyl polymer, which is characterized by not comprising an adjuvant.

指定代表圖：



第1圖

符號簡單說明：

1 . . . 醫療用注射筒

2 . . . 製劑

3 . . . 注射筒筒身

4 . . . 注射筒本體

5 . . . 注射筒推桿

5a . . . 固定部

6 . . . 前端開口部

7 . . . 活塞

8 . . . 把手部

9 . . . 推桿操作部

10 . . . 點鼻用噴霧噴頭

- 20 . . . 噴頭本體部
- 30 . . . 填充桿(填充
棒)
- 50 . . . 保護蓋

201625327

發明摘要

※申請案號：104/20290

A61M 11/06 (2006.01)

※申請日：104.6.24.

※IPC 分類：A61K 9/12 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

A61K39/145 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

流行性感冒疫苗經鼻接種系統

NASAL VACCINATION SYSTEM FOR INFLUENZA

【中文】

本發明係關於流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其係將流行性感冒疫苗組成物填充於鼻腔黏膜投藥用之醫療用注射筒，而該流行性感冒疫苗組成物之特徵為含有不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原以及含羧乙烯聚合物的膠體基劑，且不含佐劑。

【英文】

The invention relates to a nasal vaccination system for influenza which is composed of a medical syringe for administration to nasal mucosa filled with an influenza vaccine composition which comprises an inactivated whole influenza virion and a gel base material comprising carboxy vinyl polymer, which is characterized by not comprising an adjuvant.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

1	醫療用注射筒	2	製劑
3	注射筒筒身	4	注射筒本體
5	注射筒推桿	5a	固定部
6	前端開口部	7	活塞
8	把手部	9	推桿操作部
10	點鼻用噴霧噴頭	20	噴頭本體部
30	填充桿(填充棒)	50	保護蓋

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

流行性感冒疫苗經鼻接種系統

NASAL VACCINATION SYSTEM FOR INFLUENZA

【技術領域】

【0001】本發明為關於流行性感冒疫苗組成物與鼻腔黏膜投藥用醫療用注射筒組成的經鼻接種系統。

【先前技術】

【0002】流行性感冒為流行性感冒病毒所引發之急性呼吸道感染，特別在每年冬季時流行。並有世界性大流行的情形，亦不乏嚴重化而死亡之情形。而對於流行性感冒，已知接種流行性感冒疫苗具有一定的預防效果，可在流行時期之前廣泛進行接種。

【0003】流行性感冒疫苗，在日本，只許可將流行性感冒病毒抗原之不活化蛋白質成分進行皮下接種者，目前，係以該種裂解疫苗使用為季節性流行性感冒疫苗。惟此種皮下接種型疫苗，在預防肺炎等嚴重之流行性感冒方面有效性高，但在流行性感冒病毒感染部位之上呼吸道黏膜中之抗體誘導能力低，因此並不能說具有充分的感染防禦效果。而且亦觀察到有注射投藥引起疼痛及接種局部發炎等副作用的問題。

【0004】由於此種問題目前為止曾由多方面嘗試多種試驗，而在新的疫苗接種方法方面，經鼻投藥型疫苗係一

般所注意者。然而，在以目前所廣泛使用的裂解疫苗直接經鼻投藥時，在實驗動物及人類方面曾報告對流行性感胃病毒並無法良好地誘導免疫反應。

【0005】其中，世界上首度以大腸菌熱不安定性腸毒素為佐劑的裂解疫苗之經鼻投藥型流行性感胃疫苗在瑞士已得到許可，且在 2000 年 10 月商品化[Berna Biotech 公司(瑞士)製造/商品名 Nasalflu]，但由於佐劑之毒性，在 2004 年 2 月已中止臨床使用。此外，在專利文獻 1 中曾揭示含佐劑的經鼻投藥型流行性感胃疫苗，顯示在含佐劑時可提高免疫誘導能力，但在發展至實際應用仍有所使用之佐劑的毒性之顧慮。

【0006】同時，由於在經鼻投藥時，對複雜的鼻腔內構造，亦有使流行性感胃疫苗達於廣大範圍，並長期擴散/滯留之要求，因此亦須要以如專利文獻 2 所示之基劑並以噴霧方式投藥。

【0007】然而，如專利文獻 2 中所使用之無氣式噴霧器的泵式噴霧器，係期望可達到製劑之噴霧適用性(噴霧分散性及製劑粒徑均一性等)，而可獲得所欲的充分之藥效，但在經鼻投藥型流行性感胃疫苗以該泵式噴霧器投藥時，由於其構造上的理由並不易以單 1 次之投藥量封裝在容器內，而難以作成拋棄型之投藥系統，或者以大量多餘之疫苗製劑封裝，而對一個人投藥後餘留物須與噴霧器同時拋棄，在以成本為優先時只能以複數之對象反複使用單 1 的投藥系統。然而，以無氣式噴霧器之前端部插入複數個病

人或接種者之鼻腔內使用，大部分的病人等心理上會排斥，亦不符合衛生，同時又有引起其他感染症(院內感染)之虞慮。

【0008】如上之情形，目前極期望能由先前接種在皮下及肌肉內等之流行性感冒疫苗，開發並實際應用經鼻投藥型疫苗做為次代流行性感冒疫苗，但如何抑制用以提高免疫誘導能力的佐劑之毒性，同時獲得充分效果的投藥裝置之研究等，在實際應用上仍有各種問題。

[先前技術文獻]

專利文獻

【0009】

[專利文獻 1]WO 2010/114169

[專利文獻 2]WO 2007/12319

【發明內容】

發明欲解決之課題

【0010】本發明之目的，係在於提供將先前許可使用之不活化流行性感冒病毒全顆粒疫苗作為抗原，且不使用佐劑，而以更少之抗原量即可有效且副作用少的經鼻黏膜噴霧投藥型流行性感冒疫苗組成物，與其投藥裝置組合的投藥系統。

【0011】再者，本專利申請案相關之專利申請案，為國際公開第 2014/103488 號，因此本專利申請案之組成物已公開，此等係本專利申請案主張優先權之基礎且為先前申請之申請後所公開者，並非先前技術文獻。

解決課題之手段

【0012】本發明人等，鑑於上述問題，精心加以檢討之結果，發現以由外部施予剪切應力處理以賦予噴霧性能之羧乙烯聚合物所構成的經鼻黏膜投藥膠體基劑與不活化流行性感冒病毒全顆粒疫苗組合，可在不使用佐劑之情形下，提高對人類的免疫誘導能力，再加入含點鼻用噴霧噴頭的定量注射筒型噴出器即成為最適化形態的投藥系統，而完成本發明。亦即，本專利申請之發明，為以下所示之項目。

【0013】[1]一種流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其係將包含(i)不活化流行性感冒病毒全顆粒、及(ii)含有由外部施予剪切應力處理以賦予噴霧性能之羧乙烯聚合物的膠體基劑，且其特徵為不含佐劑之流行性感冒疫苗組成物填充於注射筒型噴出器。

【0014】[2]如[1]項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，注射筒型噴出器具備：具有形成有噴頭噴出孔的前端部之中空的噴頭本體部、設置在噴頭本體部內之實心的填充桿、及形成在填充桿與噴頭本體部之間，以連通前端開口部與噴頭噴出孔之間流體的噴頭槽，且具有0.25mm至0.30mm口徑之噴頭噴出孔的點鼻用噴霧噴頭，且在注射筒筒身中具有連通流體的前端開口部之醫療用注射筒。

【0015】[3]如[1]或[2]項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，(i)之不活化流行性感冒病毒全顆粒為每

1 種流行性感冒病毒株為 1 至 500 μ g HA/mL。

【0016】 [4]如[1]至[3]項中任一項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，組成物中含有 0.1w/v%至 1.0 w/v%的羧乙烯聚合物。

【0017】 [5]如[1]至[4]項中任一項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，為賦予作為噴霧性能之(1)製劑粒度分布範圍、(2)噴霧密度均一性、及/或(3)控制噴射角度，係使用含有由外部施予剪切應力處理的羧乙烯聚合物之膠體基劑。

【0018】 [6]如[1]至[3]項中任一項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，使用在膠體基劑中含有 0.5w/v%至 2.0w/v%的羧乙烯聚合物之膠體基劑，為賦予作為噴霧性能之(1)製劑粒度分布範圍、(2)噴霧密度均一性、及/或(3)控制噴射角度而由外部施予剪切應力處理，獲得膠體基劑之後，可與含不活化流行性感冒病毒全顆粒的病毒原液在不賦予應力之下短時間內混合均一。

【0019】 [7]如[1]至[6]項中任一項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其係使用對含有羧乙烯聚合物之基劑由外部施予剪切應力，而賦予：(1)製劑粒度分布中製劑平均粒徑在 30 μ m 至 80 μ m 之範圍、80%以上之粒度分布在 10 μ m 至 100 μ m 之範圍，(2)噴霧密度無不均而為均等之全錐形(full cone)噴霧，(3)控制噴射角度在 30°至 70°之範圍的噴霧性能之膠體基劑所製造者。

【0020】 [8]如[1]至[6]項中任一項記載之流行性感冒

疫苗經鼻接種系統，其係使用對含有羧乙烯聚合物之基劑由外部施予剪切應力，而賦予：(1)在製劑粒度分布中製劑平均粒徑在 $40\ \mu\text{m}$ 至 $70\ \mu\text{m}$ 之範圍、90%以上之粒度分布在 $10\ \mu\text{m}$ 至 $100\ \mu\text{m}$ 之範圍，(2)噴霧密度無不均而為均等之全錐形噴霧，(3)控制噴射角度在 40° 至 60° 之範圍的噴霧性能之膠體基劑所製造者。

【0021】 [9]如[2]至[8]項中任一項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，噴頭噴出孔基本上不含彎曲部。

【0022】 [10]如[2]至[9]項中任一項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，在形成有噴頭噴出孔的前端部，製劑之噴出方向之厚度為 0.20mm 至 0.30mm 。

【0023】 [11]如[2]至[10]項中任一項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，在噴頭本體部內壁之至少一部分係形成圓筒形狀；填充桿外壁之至少一部分係形成為包含設置於圓周方向的多個溝部之圓筒形狀；噴頭槽係在噴頭本體部內壁之至少一部分與填充桿的外壁之至少一部分的溝部之間形成；填充桿係在噴頭本體部前端部相對向具有渦流形成部。

【0024】 [12]如[11]項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，在渦流形成部，製劑由填充桿的溝部以流入方向偏離中心軸位置，形成製劑之渦流。

【0025】 [13]如[11]或[12]項記載之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，噴頭本體部內壁之至少一部分，係以基本上垂直於噴出方向的平面之截面，以向噴出方向連續地

或階段地縮小之方式形成。

發明之效果

【0026】本發明中，有效成分係不活化流行性感冒病毒全顆粒，且不使用佐劑，而可以更少之抗原量誘導有效之免疫反應，而且，由於不使用佐劑因此可提供副作用少的流行性感冒疫苗組成物，並以最適化形態與具有點鼻用噴霧噴頭之定量注射筒型噴出器組合成投藥系統，因此可精確地對應流行性感冒之流行。

本發明之流行性感冒疫苗組成物，為賦予噴霧性能而含有由外部施予剪切應力處理的羧乙烯聚合物所構成的膠體基劑，而可長期擴散/滯留在鼻腔黏膜，因此可以更少之抗原量誘導有效的免疫反應。

本發明之流行性感冒疫苗組成物的製造方法，由於無須施予應力而可在短時間內處理完成因此可提供可良好地維持不活化病毒全顆粒的抗原性，誘導有效之免疫反應，而且，副作用少的流行性感冒疫苗組成物。

並且，本發明中，雖不含免疫增強劑之佐劑，但對上呼吸道黏膜及全身而言，可提供與流行性感冒疫苗及佐劑所構成之組成物為同等、或更強的免疫誘導。

【圖式簡單說明】

【0027】

第1圖所示為本發明之一實施形態而具有點鼻用噴霧噴頭之醫療用注射筒的全體之概略組成的部分截斷側面圖。

第 2 圖 (a) 及 (b) 所示，為本發明之一實施形態的點鼻用噴霧噴頭之概略組成的分解斜視圖，所示為填充桿插入噴頭本體部前後之狀態。

第 3 圖 (a)，為在垂直面上觀察第 2 圖 (b) 所示之點鼻用噴霧噴頭時的垂直截面圖，(b) 至 (d)，為由第 3 圖 (a) 的 B-B 線、C-C 線、及 D-D 線觀察時之水平截面圖。

第 4 圖 (a) 及 (b) 所示，為噴頭本體部前端部之擴大截面圖，(a) 為設置彎曲部的前端部，第 4 圖 (b) 為未設置彎曲部之前端部。

第 5 圖所示為以實施例 4 之製劑填充本發明之注射筒型噴出器，再以雷射繞射式粒度分布測定儀測定粒度分布之結果。

第 6 圖所示為以實施例 4 之製劑填充本發明之注射筒型噴出器，再以高速顯微攝影技術測定自噴頭前端的噴射角度之結果。噴霧的噴射角度為 52.27° 。

第 7 圖所示為以實施例 4 之製劑填充本發明之注射筒型噴出器，再以噴霧型試驗紙確定之結果。可確定為全錐均質圓形。

【實施方式】

發明之實施形態

【0028】本發明所提供之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，係將具有以含有為賦予噴霧性能而由外部施予剪切應力處理的羧乙烯聚合物所構成的膠體基劑及不活化流行性感冒病毒全顆粒且不使用佐劑為特徵之流行性感冒疫苗組

成物，填充於醫療用注射筒，該醫療用注射筒為具備：具有形成有噴頭噴出孔的前端部之中空的噴頭本體部、設置在噴頭本體部內之實心的填充桿、及形成在填充桿與噴頭本體部之間，以連通前端開口部與噴頭噴出孔之間流體的噴頭槽，且具備具有 0.25mm 至 0.30mm 口徑之噴頭噴出孔的點鼻用噴霧噴頭，並在注射筒筒身中具有連通流體的前端開口部。

【0029】本發明中使用之「含由外部施予剪切應力處理以賦予噴霧性能之羧乙烯聚合物的膠體基劑」，係指如 WO 2007/123193 中所揭示的「含有皮膚/黏膜附著劑之膠體基劑」，係含有羧乙烯聚合物、並適當地含有結冷膠(gellan gum)，由外部施予剪切應力並調整黏度之基劑。該基劑之特徵為可由外部施予剪切應力調整為各種黏度，因此可管理自噴霧容器等的噴射角度、噴射密度以適合目的。而且，使用本發明最適化形態的含點鼻用噴霧噴頭之定量注射筒型噴出器，可使製劑有如 WO 2007/123193 中所揭示的無氣式噴霧器之泵式噴霧器同樣的噴霧適用性(噴霧分散性及製劑粒徑均一性等)，因此可使不活化流行性感冒病毒全顆粒在鼻腔黏膜中之擴散性長期地、擴大在廣大範圍，而提高疫苗的致免疫性。

【0030】本發明之膠體基劑的原料之羧乙烯聚合物，係以丙烯酸為主成分聚合所得之親水性聚合物，可使用調製水性膠體劑通常使用之醫藥添加物而無限定。

含有為賦予噴霧性能而由外部施予剪切應力處理的羧

乙烯聚合物之膠體基劑的含量，換算羧乙烯聚合物含量，以 0.1 至 1.0w/v% 為佳，0.3 至 0.7w/v% 更佳。

【0031】本發明之疫苗，其特徵為含有不活化流行性感冒病毒抗原顆粒作為抗原。本發明中所使用之不活化流行性感冒病毒全顆粒，係指將流行性感冒病毒培養所得之病毒懸浮液在保持病毒形態之下精製的病毒顆粒。因此，本發明之流行性感冒疫苗，意指含有亞病毒顆粒(subvirion)的裂解疫苗、及除含精製 HA(血球凝集素)或 NA(神經胺酸酶)之次病毒疫苗(subunit vaccine)的疫苗，亦稱為全顆粒疫苗。

【0032】前述不活化流行性感冒病毒全顆粒，以在界面活性劑及醚類不存在下由病毒懸浮液精製為佳。用以與本發明之膠體基劑混合的含精製或濃縮之不活化流行性感冒病毒全顆粒的病毒液稱為病毒原液。本發明之疫苗，不活化流行性感冒病毒全顆粒的濃度以每 1 種疫苗病毒株為 1 至 500 μ g HA/mL(換算 HA)為佳，20 至 250 μ g HA/mL(換算 HA)更佳。前述濃度，可以測定 HA 蛋白質之濃度而得到。

【0033】本發明中，流行性感冒病毒，包含目前已知的所有病毒型及亞型、以及未來分離、鑑定之病毒型及亞型。再者，雖然目前為止未觀察到在人類間流行，但由可有效防止今後感染人類的觀點而言，以除流行性感冒病毒 A 型之 H1 及 H3 以外再以選自：H1 至 16(亦即，H2 及 H4 至 16)的亞型及選自：N1 至 9 的亞型之組合所成的亞型為

佳。此類亞型，亦稱為新型流行性感冒病毒。前述亞型，以選自：H5、7及9的亞型與選自：N1至9的亞型之組合較佳。流行性感冒病毒，可為屬同一亞型之1種病毒株，亦可為屬同一亞型之2種以上的病毒株，也可為屬不同亞型之2種以上的病毒株。

【0034】流行性感冒病毒，亦可為分離自感染動物或病人的病毒株，亦可為以基因工程之培養細胞所建構的重組病毒。流行性感冒病毒的培養方法，可接種在雞卵的尿囊腔內加以培養，亦可使培養細胞感染後加以培養。

【0035】佐劑，係指具有免疫反應之加強及抑制等調節活性的物質之總稱，即提高抗原致免疫性而添加在疫苗中的免疫增強劑，目前為止已檢討多種物質。另一方面，使用佐劑可提高疫苗的免疫效果，但反面亦有會產生發炎等副作用的缺點。當然，經鼻投藥型疫苗的佐劑，雖可舉數種候補者，但由於無可確定具廣泛之安全性的佐劑，因此尚未許可含有已確定有效性/安全性之佐劑的經鼻投藥型疫苗。

【0036】本發明人發現，以具有如前述優良噴霧性能的鼻腔黏膜擴散率之膠體基劑，對前述全顆粒疫苗使用，可獲得在不使用佐劑下以更少量的抗原量即為有效且副作用少的疫苗，且即使係黏稠性高的膠體基劑亦可藉由與可噴霧之裝置組合，得到噴霧製劑的平均粒徑在 $30\ \mu\text{m}$ 至 $80\ \mu\text{m}$ 範圍(在 $40\ \mu\text{m}$ 至 $70\ \mu\text{m}$ 之範圍更佳)之適當範圍，粒度分布 80%以上在 $10\ \mu\text{m}$ 至 $100\ \mu\text{m}$ 之範圍(90%以上在

10 μ m 至 100 μ m 之範圍更佳)，可投藥在鼻腔內必要部位而且自裝置的噴射角度在 30°至 70°之範圍(40°至 60°之範圍更佳)，可以噴射密度均等之全錐形噴霧投藥在鼻腔內之流行性感冒疫苗組成物、其製法以及使用其之預防方法而完成本發明。

【0037】本發明之疫苗，除了不活化流行性感冒病毒全顆粒及膠體基劑以外，亦可再含醫藥上容許之載體。前述載體方面，可使用通常使用在疫苗及鼻腔內投藥型製劑製造的載體，具體地，可例舉如：食鹽水、緩衝化食鹽水、葡萄糖、水、甘油、等張水性緩衝液及其等之組合。而且，亦可在其中適當配合保存劑(如乙汞硫柳酸鈉)、等張劑、pH 調整劑、界面活性劑及不活化劑(如福馬林)等。

【0038】本發明之疫苗，係在鼻腔內噴霧投藥者。

使用本發明之疫苗，可預防流行性感冒或減輕其症狀。

【0039】疫苗之投藥方法方面，可以本發明最適形態之點鼻用噴霧噴頭對單方鼻孔或雙方鼻孔操作，亦可以拋棄型裝置使用。

投藥量，可考慮對象之年齡、性別、體重等而決定，抗原方面，每 1 種疫苗病毒株通常可以 1 至 150 μ g HA 投藥，5 至 50 μ g HA 更佳。

【0040】以下，再參照所附之圖式說明本發明含點鼻用噴霧噴頭的定量注射筒型噴出器中所使用之點鼻用噴霧噴頭的實施形態。以下之實施形態的說明中，為易於理解而適當地使用表示方向的名詞(例如「前方」、「後方」、「近

處」、「遠處」等)，該等係用以說明者，惟本發明並不限定於該等名詞。而且，在各所附之圖式中，在圖示同樣之組成配件時係使用同樣之參照記號。

【0041】

[醫療用注射筒]

第 1 圖，為本發明之一實施形態而具有點鼻用噴霧噴頭 10 之醫療用注射筒 1 的全體之概略組成的部分截斷側面圖。醫療用注射筒 1，如第 1 圖所示，概略地，具有：可填充製劑 2 之具有注射筒筒身 3 且係由合成樹脂或玻璃構成之注射筒本體 4；插進注射筒本體 4 之注射筒筒身 3 內的推桿 5；經設置在位在注射筒推桿 5 遠端之固定部 5a 而固定，用以在注射筒筒身 3 內推動以將注射筒筒身 3 內的製劑由位在注射筒本體 4 遠側之前端開口部 6 送出的活塞 7；配置在位在注射筒本體 4 近端邊緣之把手部 8；以及由醫務人員等操作者之手指施加力量傳達到推桿 5 的推桿操作部 9。第 1 圖所示之醫療用注射筒 1，係與 WO 2013/145789 中記載之定量注射筒型噴出器相同者。

【0042】而且，本發明中之點鼻用噴霧噴頭 10，只要可將容納在注射筒筒身 3 內的製劑經由推桿 5(及活塞 7)壓出之具有任意形態的醫療用注射筒 1 均可使用，並不限定於本發明中申請專利之範圍。因此，本專利申請案說明書中，省略關於醫療用注射筒(點鼻用定量注射筒型噴出器)1 的詳細組成之說明，而在此詳細說明其中使用之點鼻用噴霧噴頭 10 的組成/作用。再者 WO 2013/145789，其全體記

載之內容整體於本文一併作為參考。

【0043】

[點鼻用噴霧噴頭]

醫療用注射筒 1，如第 1 圖所示，亦包含在注射筒本體 4 之前端開口部 6 上相對配置之點鼻用噴霧噴頭 10、保護經殺菌處理之前端部 22 防止受污染物及機械衝擊的保護蓋 50。第 2 圖(a)及(b)，為本發明之一實施形態的點鼻用噴霧噴頭 10 之概略組成的部分截斷分解斜視圖。如圖所示，點鼻用噴霧噴頭 10，概略地，具有：具有形成噴頭噴出孔 21 的前端部 22 之中空的噴頭本體部 20、設置在噴頭本體部 20 內之實心的填充桿(填充棒)30。第 2 圖(a)及(b)所示，為填充桿 30 設置或插入噴頭本體部 20 前後之狀態者。噴頭本體部 20 的前端部 22 基本上具有圓形形狀，噴頭噴出孔 21 係形成在前端部 22 之中心。

【0044】第 3 圖(a)，為第 2 圖(b)所示之點鼻用噴霧噴頭 10，在通過噴頭噴出孔 21 的垂直面上觀察時之垂直截面圖。第 3 圖(b)至(d)，各為由第 3 圖(a)的 B-B 線、C-C 線、及 D-D 線觀察時之水平截面圖。中空之噴頭本體部 20，其內壁 23 形成略圓筒形的內部空間 24，該內部空間 24，如第 3 圖(c)及第 3 圖(d)所示，具有：由中空之噴頭本體部 20 的噴頭噴出孔 21 形成噴頭細徑部 25、插入注射筒本體 4 的前端開口部 6 之噴頭粗徑部 26、內部空間 24 之口徑係由噴頭粗徑部 26 向噴頭細徑部 25 連續地或階段地縮小所形成的噴頭肩部 27。

【0045】 另一方面，插入噴頭本體部 20 的實心之填充桿 30，其外壁 33 具有與噴頭本體部 20 的內壁 23(內部空間 24)大致互補之外形形狀，如第 2 圖(a)、第 3 圖(c)及(d)所示，具有：桿粗徑部 36 及桿細徑部 35 之口徑係由桿粗徑部 36 向桿細徑部 35 連續地或階段地縮小所形成的桿肩部 37。

【0046】 而且，亦如第 3 圖(a)所示，以在噴頭本體部 20 之內壁 23 設置凸出部 23a，並在填充桿 30 之外壁 33 設置容納凸出部 23a 的凹部 33a，使填充桿 30 插入噴頭本體部 20 的內部空間 24 時，凸出部 23a 可與凹部 33a 嵌合，而可堅實地固定組成爲佳。

【0047】 同時，由第 2 圖(a)、(b)及第 3 圖(a)至(d)可知，填充桿 30，具有在桿細徑部 35 及桿粗徑部 36 以圓周方向間隔設置而配置之多個溝部 38、39。而且填充桿 30，以在噴頭肩部 27 與桿肩部 37 之間形成間隙 40(第 3 圖(a))之方式插入噴頭本體部 20。因此，可如第 2 圖(b)使組合的點鼻用噴霧噴頭 10，形成可使溝部 38、39 及間隙 40 流體連通的噴頭槽 42，因此由注射筒本體 4 的前端開口部 6 所送出之製劑 2，可經噴頭槽 42 導引至點鼻用噴霧噴頭 10 的前端部 22。

【0048】 再者填充桿 30，如第 3 圖(b)所示，具有點鼻用噴霧噴頭 10 的前端部 22 相對之渦流形成部 44。渦流形成部 44，係以使由桿細徑部 35 的各溝部 38 所流入之製劑 2 在由噴頭本體部 20 的噴頭噴出孔 21 噴射前可形成渦流

之方式組成。具體地，係以組成渦流形成部 44 的桿細徑部 35 之邊緣部分由噴頭噴出孔 21 向遠離垂直中心軸位置的方向擴張所形成。如此藉由製劑 2 在由噴頭噴出孔 21 噴射前形成渦流，可擴大製劑的噴射角度，且可使製劑更均一地噴霧。

【0049】而且，由第 3 圖(c)及第 3 圖(d)可知，將桿細徑部 35 的溝部 38 設計為較桿粗徑部 36 的溝部 39 為細，以使自噴頭噴出孔 21 噴射之前渦流形成部 44 內的製劑之壓力增大更佳。並且由於係設計為桿粗徑部 36 及桿細徑部 35 的口徑由桿粗徑部 36 向桿細徑部 35 連續地或階段地縮小，可容易地插入病人等之鼻腔內深處，亦可容易地以製劑對病人等之下鼻甲附近及深處噴霧。亦即桿細徑部 35，為了使病人不會產生畏懼感，以較病人之鼻孔足夠小者為佳。

[實施例]

【0050】在以下所示之方法中，係調製膠體基劑及 3 種病毒原液，再將兩者以如下方式混合，調製實施例之流行性感冒疫苗組成物。黏度之測定係以 E 形黏度計(錐板式黏度計)在 20°C 測定。

【0051】

[膠體基劑的製造]

膠體基劑例 1

成分	配合量	製造方法
羧乙烯聚合物	11.0mg	將左列成分及分量依照組成比例，混合並攪拌至均質後，再以間歇噴流型發生高速旋轉型乳化機高速轉動，之後將賦予剪切應力而黏度經適當調整處理之基劑以 90°C 加熱處理 20 分鐘成爲膠體基劑。 性質：無色透明膠體基劑，幾乎無味 pH：7.15 黏度：4,000 mPa·s
L-精胺酸	24.0mg	
濃甘油	20.0mg	
精製水	適當量	
合計	1.0mL	

【0052】

[含不活化流行性感冒病毒全顆粒的病毒原液之製造]

病毒原液例 1

成分	配合量	製造方法
不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原 A/Victoria/210/2009(H3N2)	180 μ g HA	將該疫苗製造用病毒株接種於發育雞卵之尿囊腔內後加以培養，之後回收病毒懸浮液。澄清化方面，係進行離心分離或過濾，濃縮方面，係進行超過濾，之後，在病毒之精製方面，係進行蔗糖密度梯度離心分離等超離心，而獲得精製病毒液。精製病毒液，經過福馬林不活化成不活化精製病毒液之後，再進行超過濾作成病毒原液。
磷酸氫鈉水合物	3.53mg	
磷酸二氫鈉	0.54mg	
氯化鈉	8.50mg	
精製水	全量 1.0mL	

【0053】

病毒原液例 2

成分	配合量	製造方法
不活化流行性感 冒病毒全顆粒抗 原 A/Indonesia/5/ 05 (H5N1)	180 μ g HA	將該疫苗製造用病毒株接種於發育雞卵之尿囊腔內後加以培養，之後回收病毒懸浮液。澄清化方面，係進行離心分離或過濾，濃縮方面，係進行超過濾，之後，在病毒之精製方面，係進行蔗糖密度梯度離心分離等超離心，而獲得精製病毒液。精製病毒液，經過福馬林不活化成不活化精製病毒液之後，再進行超過濾成病毒原液。
磷酸氫鈉水合物	3.53mg	
磷酸二氫鈉	0.54mg	
氯化鈉	8.50mg	
精製水	全量 1.0mL	

【0054】

病毒原液例 3

成分	配合量	製造方法
不活化流行性感 冒病毒全顆粒抗 原 A/California/ 7/2009(H1N1)pdm09	60 μ g HA	將該疫苗製造用病毒株接種於發育雞卵之尿囊腔內後加以培養，之後回收病毒懸浮液。澄清化方面，係進行離心分離或過濾，濃縮方面，係進行超過濾，之後，在病毒之精製方面，係進行蔗糖密度梯度離心分離等超離心，而獲得精製病毒液。精製病毒液，經過 β -丙內酯及福馬林不活化成不活化精製病毒液之後，再進行超過濾成病毒原液。
不活化流行性感 冒病毒全顆粒抗 原 A/Victoria /365/2011(H3N2)	60 μ g HA	
不活化流行性感 冒病毒全顆粒抗 原 B/ Wisconsin/01/2010	60 μ g HA	
磷酸氫鈉水合物	3.53mg	
磷酸二氫鈉	0.54mg	
氯化鈉	8.50mg	
精製水	全量 1.0mL	

【0055】

[膠體基劑與病毒原液之混合]

將上述膠體基劑例 1 及病毒原液例 1 至 3 各以(1:1)之比例混合攪拌，製得均質之流行性感冒疫苗組成物實施例 1、實施例 2 及實施例 3。各實施例中所得之組成物的組成、及在以噴霧式噴霧器或注射筒型噴出器噴霧時其物性數值/噴霧性能係如下表所示。該混合攪拌對不活化病毒全顆粒抗原並未施加應力，可和緩地混合攪拌而在短時間完成。其中顯示所得之流行性感冒疫苗組成物的成分份量及物性數值以及以適當之裝置噴霧時所賦予的噴霧性能。

實施例 1

成分	配合量	物性數值/噴霧性能
不活化流行性感冒病毒 全顆粒抗原 A/Victoria/210 /2009(H3N2)	90 μ g HA	pH: 7.25 黏度: 500 mPa·s 使用噴霧式噴霧器以 250 μ L 噴霧時之噴霧性能 · 經噴霧製劑的平均粒徑: 52.7 μ m · 粒徑 10 μ m 至 100 μ m 範圍: 91.5% · 自裝置之噴射角度: 53° · 噴射密度: 全錐形均等圓形
羧乙烯聚合物	5.50mg	
L-精胺酸	12.00mg	
濃甘油	10.00mg	
磷酸氫鈉水合物	1.765mg	
磷酸二氫鈉	0.270mg	
氯化鈉	4.25mg	
精製水	適當量	
合計	1.0mL	

【0056】

實施例 2

成分	配合量	物性數值/噴霧性能
不活化流行性感冒病毒 全顆粒抗原 A/Indonesia /5/05 (H5N1)	90 μ g HA	pH : 7.10 黏度 : 430 mPa · s 滲透壓 : 293 mOsm
羧乙烯聚合物	5.50mg	使用噴霧式噴霧器以 250 μ L 噴霧 時之噴霧性能 • 經噴霧製劑的平均粒徑 : 55.2 μ m • 粒徑 10 μ m 至 100 μ m 範圍 : 95.0% • 自裝置之噴射角度 : 51° • 噴射密度 : 全錐形均等圓形
L-精胺酸	12.00mg	
濃甘油	10.00mg	
磷酸氫鈉水合物	1.765mg	
磷酸二氫鈉	0.270mg	
氯化鈉	4.25mg	
精製水	適當量	
合計	1.0mL	

【0057】

實施例 3

成分	配合量	物性數值/噴霧性能
不活化流行性感冒病毒 全顆粒抗原 A/California/7 / 2009(H1N1)pdm09	30 μ g HA	pH : 7.15 黏度 : 520 mPa · s 滲透壓 : 295 mOsm
不活化流行性感冒病毒 全顆粒抗原 A/Victoria/ 365 /2011(H3N2)	30 μ g HA	使用噴霧式噴霧器以 250 μ L 噴霧 時之噴霧性能 · 經噴霧製劑的平均粒徑 : 57.4 μ m
不活化流行性感冒病毒 全顆粒抗原 B/Wisconsin/ 01/2010	30 μ g HA	· 粒徑 10 μ m 至 100 μ m 範圍 : 95.0%
羧乙烯聚合物	5.50mg	· 自裝置之噴射角度 : 52° · 噴射密度 : 全錐形均等圓形
L-精胺酸	12.00mg	
濃甘油	10.00mg	使用注射筒型噴出器以 250 μ L 噴 霧時之噴霧性能
磷酸氫鈉水合物	1.765mg	· 經噴霧製劑的平均粒徑 : 56.5 μ m
磷酸二氫鈉	0.270mg	· 粒徑 10 μ m 至 100 μ m 範圍 :
氯化鈉	4.25mg	88.2%
精製水	適當量	· 自裝置之噴射角度 : 51.48° · 噴射密度 : 全錐形均等圓形
合計	1.0mL	

【0058】

實施例 4

成分	配合量	物性數值/噴霧性能
不活化流行性感冒病毒 全顆粒抗原 A/California/ 7/2009(H1N1)pdm09	30 μ g HA	pH : 7.17 黏度 : 525 mPa · s 滲透壓 : 291 mOsm
不活化流行性感冒病毒 全顆粒抗原 A/Victoria/ 365/2011(H3N2)	30 μ g HA	使用注射筒型噴出器以 250 μ L 噴 霧時之噴霧性能 · 經噴霧製劑的平均粒徑 : 59.6 μ m
不活化流行性感冒病毒 全顆粒抗原 A/Brisbane/ 60/2008	60 μ g HA	(參照第 5 圖) · 粒徑 10 μ m 至 100 μ m 範圍 : 85.6 %
羧乙烯聚合物	5.50mg	(參照第 5 圖)
L-精胺酸	12.00mg	· 自裝置之噴射角度 : 52.27°
濃甘油	10.00mg	(參照第 6 圖)
磷酸氫鈉水合物	1.765mg	· 噴射密度 : 全錐形均等圓形(參 照第 7 圖)
磷酸二氫鈉	0.270mg	
氯化鈉	4.25mg	
精製水	適當量	
合計	1.0mL	

【0059】 將不含膠體基劑的流行性感冒疫苗組成物，以及適當使用之上述實施例中所使用之不活化全顆粒抗原，以下表所示之組成調製，作為比較例 1 至 4。

比較例 1

成分	配合量
不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原 A/ Uruguay/716/2007(H3N2)	90 μ g HA
磷酸氫鈉水合物	3.53mg
磷酸二氫鈉	0.54mg
氯化鈉	8.50mg
精製水	適當量
合計	1.0mL

【0060】

比較例 2

成分	配合量
不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原 A/ Indonesia/5/05 (H5N1)	90 μ g HA
磷酸氫鈉水合物	3.53mg
磷酸二氫鈉	0.54mg
氯化鈉	8.50mg
精製水	適當量
合計	1.0mL

【0061】

比較例 3

成分	配合量
不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原 A/ California/7/2009(H1N1)pdm09	30 μ g HA
不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原 A/ Victoria/365/2011(H3N2)	30 μ g HA
不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原 B/ Wisconsin/01/2010	30 μ g HA
磷酸氫鈉水合物	3.53mg
磷酸二氫鈉	0.54mg
氯化鈉	8.50mg
精製水	適當量
合計	1.0mL

【0062】

比較例 4

成分	配合量
不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原 A/California/ 7/2009(H1N1)pdm09	30 μ g HA
不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原 A/Victoria/ 365/2011(H3N2)	30 μ g HA
不活化流行性感冒病毒全顆粒抗原 B/Wisconsin /01/2010	30 μ g HA
磷酸氫鈉水合物	3.53mg
磷酸二氫鈉	0.54mg
氯化鈉	8.50mg
精製水	適當量
合計	1.0mL

【0063】

免疫反應之解析試驗(1)

將實施例 1 及比較例 1 所調製的流行性感冒疫苗組成物以適當之拋棄型裝置，各對成人自願者各 4 人以間隔 3 週共計 2 次，單鼻 0.25mL 經鼻噴霧接種(兩鼻孔合計為 45 μ g HA)。

之後經時進行採血及鼻腔清洗液之回收，測定對疫苗病毒株之中和抗體力價並加以評量。其結果實施例 1 示於表 1，比較例 1 示於表 2。

[表 1]

No.	性別	血清 中和抗體力價			鼻腔清洗液 中和抗體力價		
		0 週後 (pre)	3 週後	6 週後	0 週後 (pre)	3 週後	6 週後
01	男	80	≥ 1280	≥ 1280	40	640	640
02	男	5	5	40	<20	<20	40
03	女	20	160	320	<20	40	40
04	女	640	≥ 1280	≥ 1280	40	40	160

[表 2]

No.	性別	血清 中和抗體力價			鼻腔清洗液 中和抗體力價		
		0 週後 (pre)	3 週後	6 週後	0 週後 (pre)	3 週後	6 週後
01	男	40	160	160	20	80	160
02	男	<10	<10	10	20	20	80
03	男	20	20	20	40	80	320
04	男	<10	<10	<10	20	20	80

以實施例 1 疫苗(病毒原液+膠體基劑)與比較例 1 疫苗(不含膠體基劑之不活化裂解流行性感冒病毒抗原組成物)加以比較，結果顯示在比較例 1 中，血清中和抗體力價 3/4 未確認抗體力價之上昇，實施例 1 疫苗則 4/4 可確定使抗體力價上昇，且其程度為顯著。鼻腔清洗液中和抗體力價之上昇在實施例 1 及比較例 1 之所有例中均可確認，其程度可確定以實施例 1 之一方為大。

【0064】

免疫反應之解析試驗(2)

將實施例 2 及比較例 2 中調製的流行性感冒疫苗組成物以適當之拋棄型裝置，對成人自願者，各以實施例 2：25 人、比較例 2：24 人以間隔 3 週共計 2 次，並在約半年後追加共計 3 次，單鼻 0.25mL 經鼻噴霧接種(兩鼻孔合計為 45 μ g HA)。

分別在 3 次接種之 3 週後進行採血及鼻腔清洗液之回收，再測定對疫苗病毒株之中和抗體力價並加以評量。其結果如表 3 所示。

[表 3]

	對 A/Indonesia/5/05 (H5N1)之中和抗體力價之變化							
	血清				鼻腔清洗液			
	實施例 2		比較例 2		實施例 2		比較例 2	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
幾何平均值* (GMT)	5.0 (<10)	164.5	5.0 (<10)	84.8	10.0 (<20)	105.6	10.0 (<20)	46.2
GMT 上昇率		32.9		17.0		10.5		4.6

以實施例 2 疫苗(病毒原液+膠體基劑)與比較例 2 疫苗(只含病毒原液)進行比較，可確定含膠體基劑之實施例 2 疫苗者與比較例 2 疫苗相較，明顯地反應上昇率高。

先前已顯示在開始接觸流行性感冒病毒抗原之原始(naive)狀態的人類(幼童/兒童)中並不易誘導免疫反應，因此原始個體中的免疫反應，由於大多數之健康成人並未曾接觸，應該可檢討對高病原性禽流感病毒(H5N1 病毒株)

之疫苗的抗體反應而推定。

如上述結果所示，發現原始之受試者，經由以實施例 2 疫苗(病毒原液+膠體基劑)進行經鼻接種 3 次，可誘導血清及鼻腔清洗液中高量的中和抗體力價。

【0065】

免疫反應之解析試驗(3)

將實施例 3、比較例 3 及比較例 4 中所調製的流行性感
冒疫苗組成物以注射筒型噴出器及皮下進行接種，各對成
人自願者，各以實施例 3-經鼻接種：47 人、比較例 3-經鼻
接種：47 人以間隔 3 週共 2 次，單鼻 0.25mL 經鼻噴霧接
種(兩鼻孔合計為 15 μ g HA/株/0.5mL)及比較例 4(現行接種
疫苗)-皮下接種：38 人 1 次，0.5mL 皮下接種(15 μ g HA/
株/0.5mL)。

1 次接種或 2 次接種之 3 週後進行採血及鼻腔清洗液
之回收，再測定對疫苗病毒株之中和抗體力價並加以評
量。不同之流行性感冒疫苗，其結果分別如表 4 及表 5 所
示。

[表 4]

	對 A/California/7/2009(H1N1)pdm09 之中和抗體力價之變化					
	血清 中和抗體力價					
	實施例 3		比較例 3		比較例 4	
	經鼻接種		經鼻接種		皮下接種	
	pre	post	pre	post	pre	post
幾何平均值* (GMT)	64.12	160.00	80.00	119.13	110.00	285.98
GMT 上昇率		2.50		1.49		2.60

	對 A/California/7/2009(H1N1)pdm09 之中和抗體力價之變化					
	鼻腔清洗液 中和抗體力價					
	實施例 3		比較例 3		比較例 4	
	經鼻接種		經鼻接種		皮下接種	
	pre	post	pre	post	pre	post
幾何平均值* (GMT)	20.90	56.99	21.85	46.36	25.35	25.82
GMT 上昇率		2.73		2.12		1.02

[表 5]

	對 A/Victoria/365/2011(H3N2) 之中和抗體力價之變化					
	血清 中和抗體力價					
	實施例 3		實施例 3		實施例 3	
	經鼻接種		經鼻接種		經鼻接種	
	pre	pre	pre	pre	pre	pre
幾何平均值 * (GMT)	88.7	245.39	86.12	169.72	148.45	332.22
GMT 上昇率		2.77		1.97		2.24

	對 A/Victoria/365/2011(H3N2) 之中和抗體力價之變化					
	鼻腔清洗液 中和抗體力價					
	實施例 3		比較例 3		比較例 4	
	經鼻接種		經鼻接種		皮下接種	
	pre	post	pre	post	pre	post
幾何平均值 * (GMT)	24.95	80.00	28.49	77.67	28.80	29.88
GMT 上昇率		3.21		2.73		1.04

對實施例 3 疫苗(病毒原液+膠體基劑)之經鼻接種及比較例 3 疫苗(只含病毒原液)之經鼻接種以及比較例 4 疫苗(目前在日本所使用的皮下接種疫苗)之皮下接種加以比較，可確定含膠體基劑之實施例 3 疫苗的經鼻接種組方面與比較例 3 疫苗的經鼻接種組方面相較為較高之中和抗體

力價。而且，由鼻腔清洗液方面之結果可確定，實施例 3 疫苗之經鼻接種組可誘導鼻腔黏膜上之中和抗體，但比較例 4 疫苗之皮下接種(現行接種疫苗)組確定無法誘導。

【0066】因此，可確定將含由外部施予剪切應力所調製的膠體基劑所製造之實施例 4 的流行性感冒疫苗經鼻接種製劑，填充於具備：具有形成有噴頭噴出孔的前端部之中空的噴頭本體部、設置在噴頭本體部內之實心的填充桿、及在填充桿與噴頭本體部之間形成，以連通前端開口部與噴頭噴出孔之間流體的噴頭槽，且噴頭噴出孔具有 0.25mm 至 0.30mm 口徑之點鼻用噴霧噴頭，且在注射筒筒身中具有連通流體的前端開口部之醫療用注射筒中使用時，係：(1)製劑粒度分布中製劑平均粒徑在 $30\ \mu\text{m}$ 至 $80\ \mu\text{m}$ 之範圍 [$59.6\ \mu\text{m}$]、80%以上 [85.6%] 粒度分布在 $10\ \mu\text{m}$ 至 $100\ \mu\text{m}$ 之範圍，(2)噴霧密度無不均而為均等之全錐形噴霧，(3)控制噴射角度在 30° 至 70° 之範圍 [52.27°] 的流行性感冒疫苗經鼻接種系統。

【符號說明】

【0067】

1	醫療用注射筒	2	製劑
3	注射筒筒身	4	注射筒本體
5	注射筒推桿	5a	固定部
6	前端開口部	7	活塞
8	把手部	9	推桿操作部
10	點鼻用噴霧噴頭	20	噴頭本體部

21	噴頭噴出孔	22	前端部
23	噴頭本體部內壁	23a	凸出部
24	內部空間	25	噴頭細徑部
26	噴頭粗徑部	27	噴頭肩部
30	填充桿(填充棒)	33	填充桿外壁
33a	凹部	35	桿細徑部
36	桿粗徑部	37	桿肩部
38、39	溝部	40	間隙
42	噴頭槽	44	渦流形成部
46	彎曲部	50	保護蓋

申請專利範圍

1. 一種流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其特徵係將包含(i)不活化流行性感冒病毒全顆粒、及(ii)由外部施予剪切應力處理以賦予噴霧性能之含有羧乙烯聚合物的膠體基劑，且不含佐劑之流行性感冒疫苗組成物，填充於注射筒型噴出器。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，注射筒型噴出器具備：具有形成有噴頭噴出孔的前端部之中空的噴頭本體部、設置在噴頭本體部內之實心的填充桿、及形成在填充桿與噴頭本體部之間，以連通前端開口部與噴頭噴出孔之間流體的噴頭槽，且具有 0.25mm 至 0.30mm 口徑之噴頭噴出孔的點鼻用噴霧噴頭，且在注射筒筒身中具有連通流體的前端開口部之醫療用注射筒。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，(i)之不活化流行性感冒病毒全顆粒係每 1 種流行性感冒病毒株為 1 至 500 μ g HA/mL。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，組成物中含有 0.1w/v%至 1.0 w/v%的羧乙烯聚合物。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之流行性感冒疫苗經鼻接種系統，其中，為賦予噴霧性能之(1)製劑粒度分布範圍、(2)噴霧密度均一性、及/或(3)控制噴射角度，係使用由外部施予剪切應力處理的含有羧乙烯聚

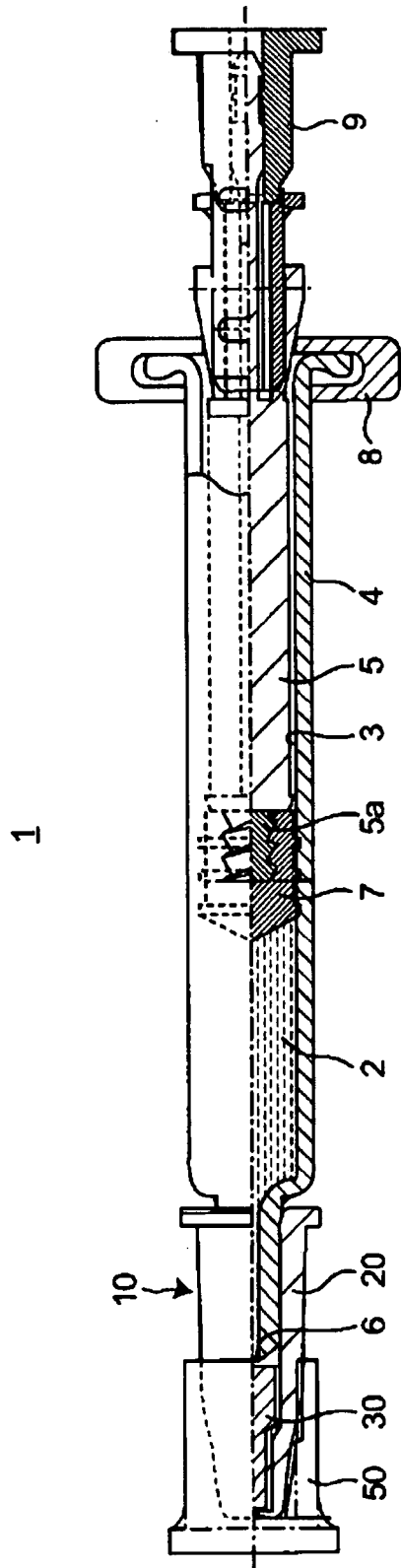
合物之膠體基劑。

6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之流行性感
冒疫苗經鼻接種系統，其中，使用在膠體基劑中含有
0.5w/v%至 2.0w/v%的羧乙烯聚合物之膠體基劑，在
用以賦予噴霧性能之(1)製劑粒度分布範圍、(2)噴霧
密度均一性、及/或(3)控制噴射角度而由外部施予剪
切應力處理，獲得膠體基劑之後，與含不活化流行
性感
冒病毒全顆粒的病毒原液在不施予應力之下短時間
內混合均一。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之流行
性感
冒疫苗經鼻接種系統，其係使用對含有羧乙烯聚
合物之基劑由外部施予剪切應力，而賦予(1)製劑
粒度分布中製劑平均粒徑在 $30\ \mu\text{m}$ 至 $80\ \mu\text{m}$ 之
範圍、80%以上之粒度分布在 $10\ \mu\text{m}$ 至 $100\ \mu\text{m}$ 之
範圍，(2)噴霧密度無不均而為均等之全錐形噴
霧，(3)控制噴射角度在 30° 至 70° 之範圍的
噴霧性能之膠體基劑所製造者。
8. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之流行
性感
冒疫苗經鼻接種系統，其係使用對含有羧乙烯聚
合物之基劑由外部施予剪切應力，而賦予：(1)在
製劑粒度分布中製劑平均粒徑在 $40\ \mu\text{m}$ 至 $70\ \mu\text{m}$ 之
範圍、90%以上之粒度分布在 $10\ \mu\text{m}$ 至 $100\ \mu\text{m}$ 之
範圍，(2)噴霧密度無不均而為均等之全錐形噴
霧，(3)控制噴射角度在 40° 至 60° 之範圍的
噴霧性能之膠體基劑所製造者。
9. 如申請專利範圍第 2 至 8 項中任一項所述之流行
性感
冒

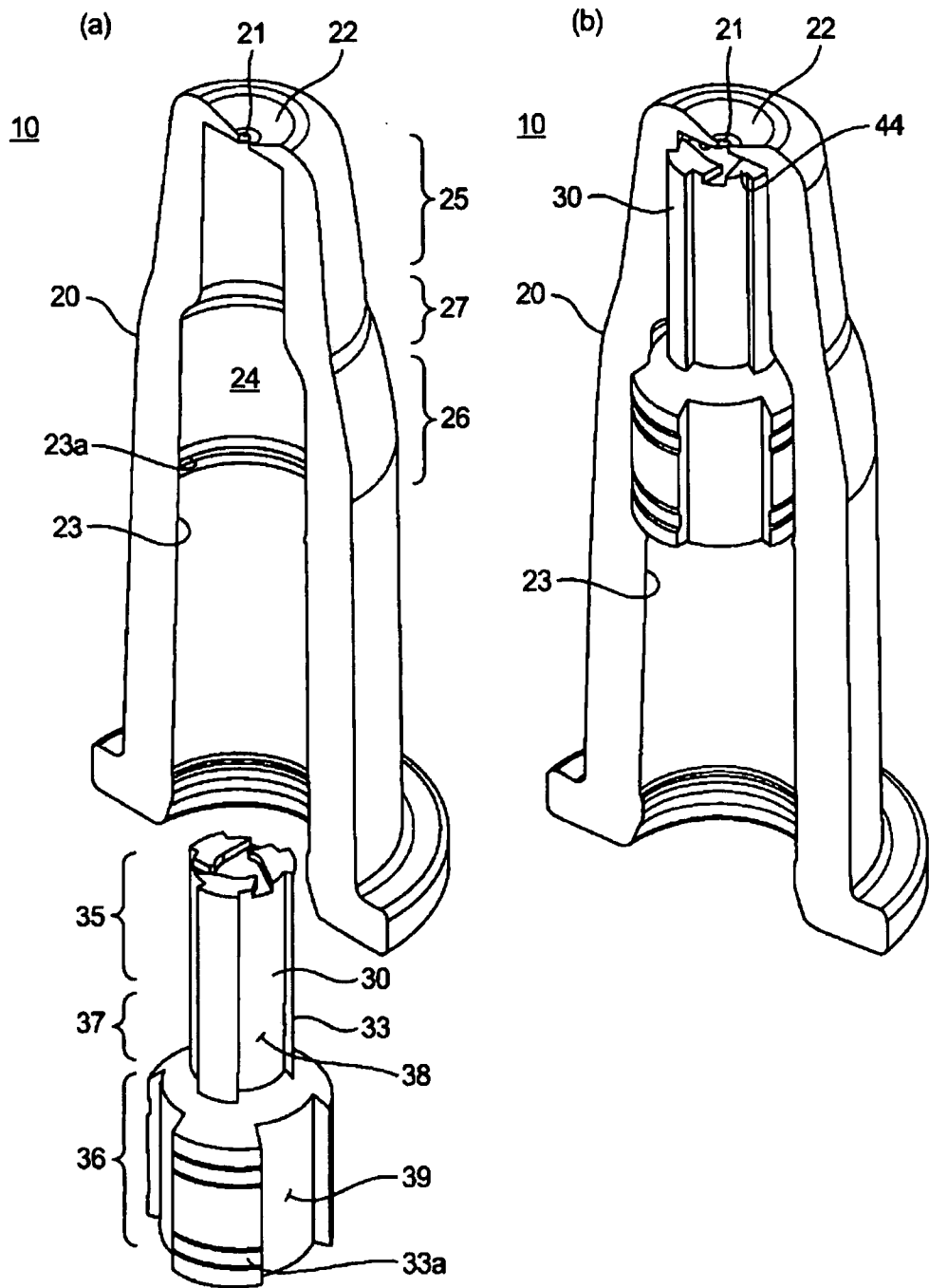
疫苗經鼻接種系統，其中，噴頭噴出孔基本上不含彎曲部。

10. 如申請專利範圍第 2 至 9 項中任一項所述之流行性感
冒疫苗經鼻接種系統，其中，在形成有噴頭噴出孔的前端部，製劑之噴出方向之厚度為 0.20mm 至 0.30mm。
11. 如申請專利範圍第 2 至 10 項中任一項所述之流行性感
冒疫苗經鼻接種系統，其中，噴頭本體部內壁之至少一部分係形成圓筒形狀；填充桿在外壁之至少一部分係形成為含設置在圓周方向的複數個溝部之圓筒形狀；噴頭槽係形成在噴頭本體部內壁之至少一部分與填充桿的外壁之至少一部分的溝部之間；填充桿係在噴頭本體部的前端部相對向具有渦流形成部。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之流行性感
冒疫苗經鼻接種系統，其中，在渦流形成部中，製劑由填充桿的溝部以流入方向偏離中心軸位置，形成製劑之渦流。
13. 如申請專利範圍第 11 或 12 項所述之流行性感
冒疫苗經鼻接種系統，其中，噴頭本體部內壁之至少一部分係以基本上垂直於噴出方向的平面之截面，以向噴出方向連續地或階段地縮小之方式形成。

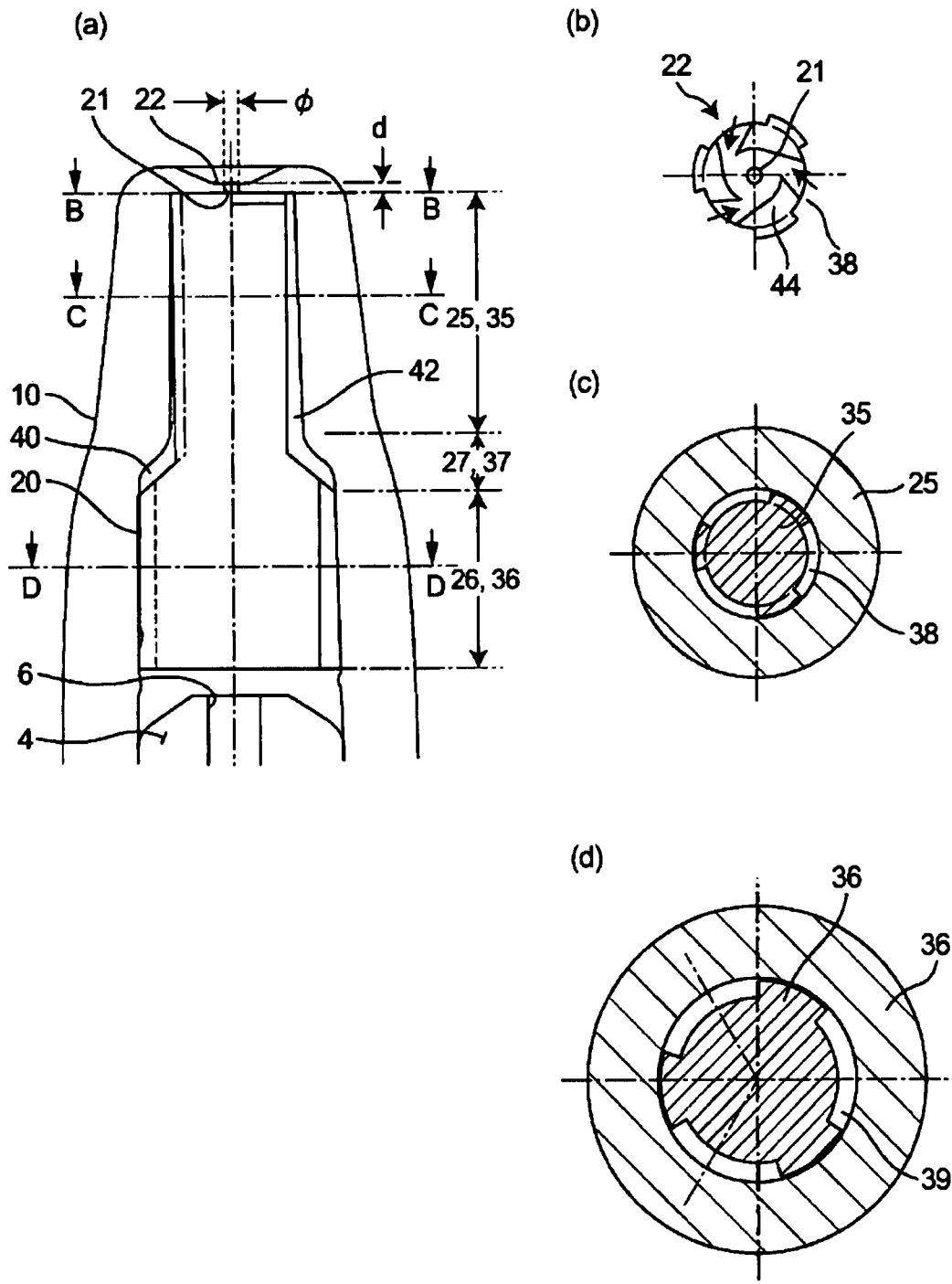
圖式



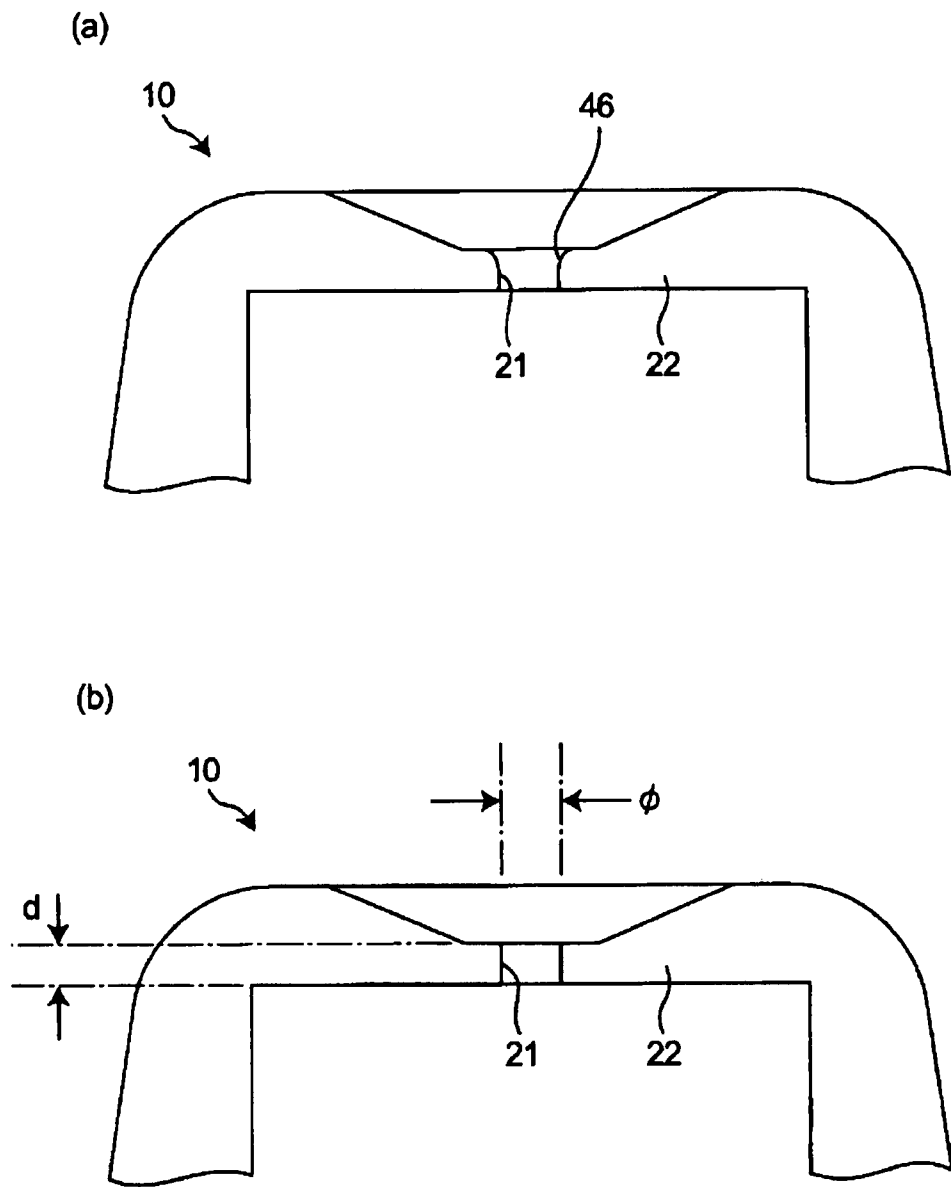
第1圖



第2圖



第3圖

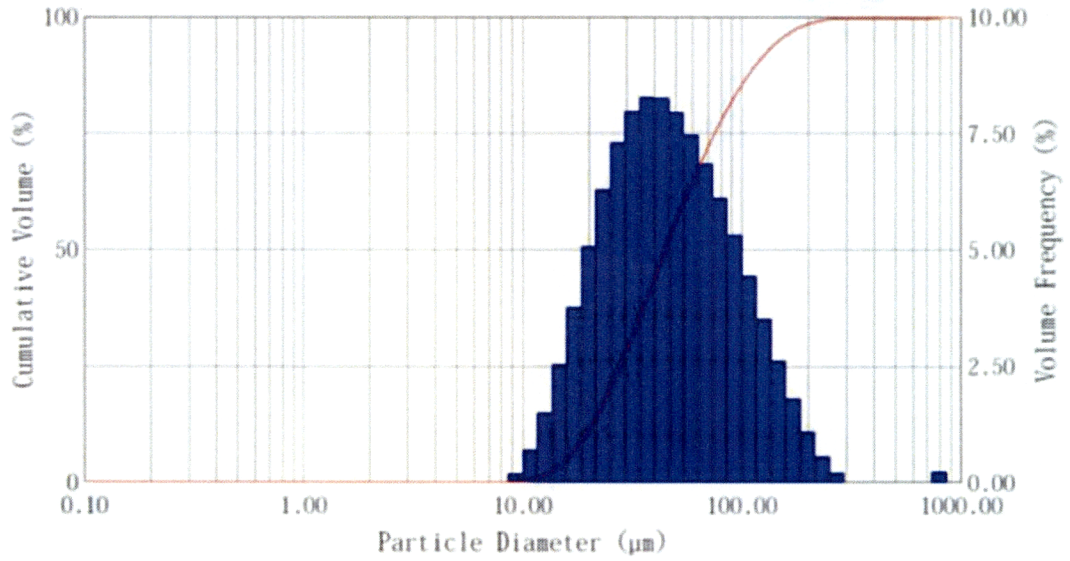


第4圖

Standard Values:
 Trans = 64.0 (%)
 Cv = 53.5 (PPM)
 SSA = 0.1612 (m²/cc)

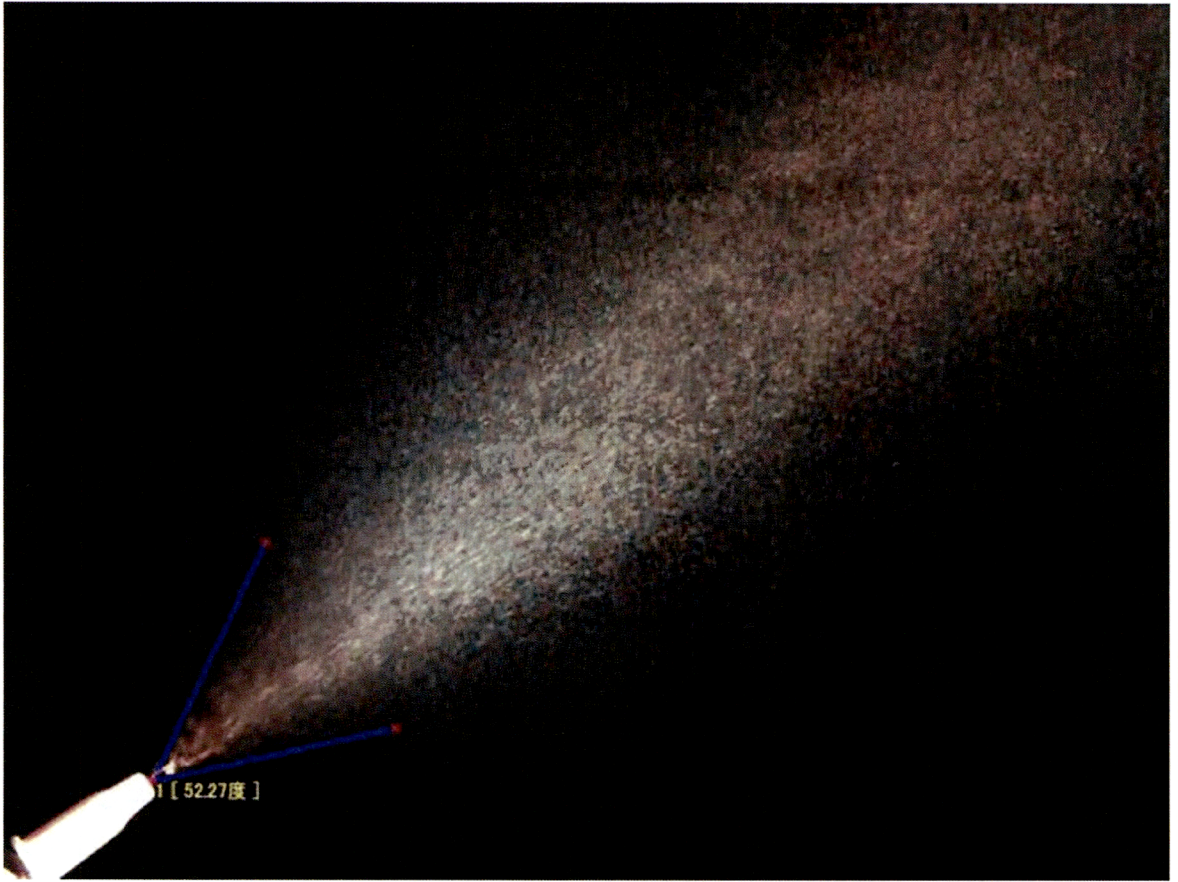
Dv(10) = 19.31 (μm)
 Dv(50) = 44.84 (μm)
 Dv(90) = 116.6 (μm)

Span = 2.171
 D[3][2] = 37.23 (μm)
 D[4][3] = 59.63 (μm)

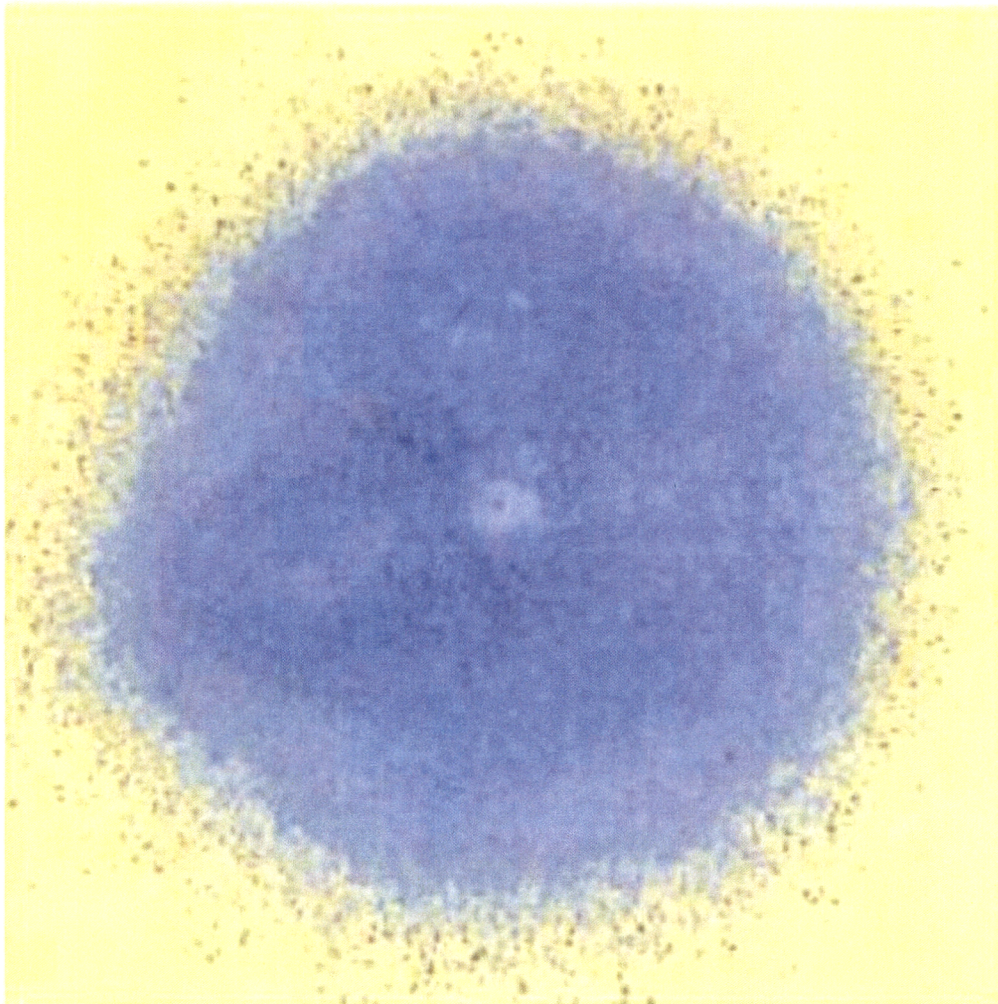


Size (μm)	% V <	% V	Size (μm)	% V <	% V	Size (μm)	% V <	% V
0.117	0.00	0.00	2.51	0.00	0.00	54.12	59.80	7.96
0.136	0.00	0.00	2.93	0.00	0.00	63.10	67.27	7.47
0.158	0.00	0.00	3.41	0.00	0.00	73.56	74.12	6.84
0.185	0.00	0.00	3.98	0.00	0.00	85.77	80.24	6.12
0.215	0.00	0.00	4.64	0.00	0.00	100.00	85.55	5.31
0.251	0.00	0.00	5.41	0.00	0.00	116.59	89.99	4.44
0.293	0.00	0.00	6.31	0.00	0.00	135.94	93.51	3.52
0.341	0.00	0.00	7.36	0.00	0.00	158.49	96.13	2.62
0.398	0.00	0.00	8.58	0.00	0.00	184.79	97.92	1.79
0.464	0.00	0.00	10.00	0.18	0.18	215.44	99.02	1.09
0.541	0.00	0.00	11.66	0.89	0.70	251.19	99.58	0.56
0.631	0.00	0.00	13.59	2.38	1.49	292.87	99.77	0.20
0.736	0.00	0.00	15.85	4.91	2.53	341.46	99.77	0.00
0.858	0.00	0.00	18.48	8.68	3.76	398.11	99.77	0.00
1.00	0.00	0.00	21.54	13.75	5.07	464.16	99.77	0.00
1.17	0.00	0.00	25.12	20.04	6.29	541.17	99.77	0.00
1.36	0.00	0.00	29.29	27.33	7.29	630.96	99.77	0.00
1.58	0.00	0.00	34.15	35.30	7.97	735.64	99.77	0.00
1.85	0.00	0.00	39.81	43.59	8.28	857.70	100.00	0.23
2.15	0.00	0.00	46.42	51.84	8.26	1000.00	100.00	0.00

第5圖



第6圖



第7圖