



(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 201821124 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：106122079

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 30 日

(51) Int. Cl. : *A61P11/02 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/12/09 日本

2016-239723

(71) 申請人：D R C 醫學治療股份有限公司 (日本) DR. C MEDICAL MEDICINE CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：岡崎成美 OKAZAKI, NARUMI (JP)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：15 共 106 頁

(54) 名稱

醫藥製劑及醫療器具

(57) 摘要

本發明係以提供一種投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑作為課題，欲解決該課題，本發明為提供一種投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑，其為含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成的複合粒子之前述醫藥製劑。

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)

醫藥製劑及醫療器具

【技術領域】

[0001] 本申請案係以 2016 年 12 月 9 日申請的日本專利申請案 2016-239723 為基礎而主張優先權者，這些揭示的全內容皆以參照方式記載於本說明書中。

[0002] 本發明係關於投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑、使用於預防或治療鼻炎的醫療器具、預防或治療鼻炎之方法、預防或治療鼻炎的方法中所使用的複合粒子以及使用於製造預防或治療鼻炎的醫藥製劑之複合粒子的使用。

【先前技術】

[0003] 過敏性鼻炎係藉由對於外部環境中之原因物質使體內自身免疫系統產生反應所引起的疾病，作為原因物質已知有室內灰塵、蟬、黴菌、花粉等。

[0004] 作為過敏性鼻炎之治療法，已知有藥劑療法、脫敏治療等。

[0005] 在藥劑療法中，雖使用類固醇性抗發炎症狀劑、免疫抑制劑、抗組織胺劑等，但這些藥劑有著產生副作用之疑慮。作為類固醇性抗發炎症狀劑之副作用，例如

已知有副腎萎縮、功能障礙、胃潰瘍等副作用，作為免疫抑制劑之副作用，例如有感染症等副作用，作為抗組織胺劑之副作用，例如有倦怠感、嗜睡、頭暈等副作用。

[0006] 脫敏治療係為特定與過敏有關的抗原，將該抗原投與於皮內後，誘導脫敏作用進而僅抑制對必要抗原之專一性免疫反應之方法，但要達到充分效果，通常必須經過數個月至數年。又，作為過敏原因之抗原必須做全身性直接投與而有著過敏性休克等危險性，必須徐徐少量地增加投與量。又，脫敏治療不僅需要長期間治療，亦有因注射造成之患者的痛苦。

[0007] 於非專利文獻 1 中記載，信州陶瓷股份有限公司（日本國長野縣）所製造及販賣的「地球增強版（earthplus）」（商標）對於黃色金黃色葡萄球菌、大腸菌及綠膿菌具有殺菌作用。地球增強版為為氧化鈦、銀及羥基磷灰石（Hydroxyapatite）經複合化之複合材料粉末，其為含有含 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上銀粒子與 1 個以上羥基磷灰石粒子而成的複合粒子。對於該複合粒子，1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上銀粒子及 1 個以上羥基磷灰石粒子被配置成三次元且無規形式，至少 1 個銀粒子固著於至少 1 個氧化鈦粒子。地球增強版係以氧化鈦粒子的光觸媒作用、銀粒子的殺菌作用及羥基磷灰石粒子之吸著作用為基礎而發揮殺菌作用。即，地球增強版係藉由羥基磷灰石粒子之吸著作用，吸附微生物，藉由氧化鈦粒子之光觸媒作用及銀粒子的殺菌作用對於微生物發揮殺菌

作用。

[0008] 依據地球增強版的光觸媒作用之殺菌作用藉由以下機制而發揮。對地球增強版照射紫外線（波長385nm以下）後，氧化鈦粒子所具有的價電子帶的電子會吸收超過禁制帶（帶間隙）能量而於傳導帶激起，同時於價電子帶產生電洞（沒有電子的孔）。激起電子為藉由移動至結合於氧化鈦粒子之銀粒子，可抑制激起電子與電洞之再結合。激起電子在氧化鈦粒子表面及銀粒子表面產生還原始材料應，電洞在氧化鈦粒子表面產生氧化反應。例如激起電子為將氧還原後生成超氧化物負離子，電洞為將水氧化後生成羥基自由基。這些活性氧分解微生物，藉此可發揮殺菌作用。

[0009] 於專利文獻 1 中記載於基材表面將容攝由光半導體陶瓷（例如氧化鈦）、成為電極的金屬（例如銀）與具有吸著功能之陶瓷（例如羥基磷灰石）之混合粉體所成的複合陶瓷而成的功能體，對於甲氧西林耐性黃色金黃色葡萄球菌（MRSA）具有殺菌作用。

[0010] 於專利文獻 2 中記載含有欲吸附及保持將半導體粉末（例如氧化鈦粉末）及金屬粉末（例如銀粉末）組合之光觸媒、與藉由光觸媒作用進行處理的對象物（例如細菌）之吸著材料（例如羥基磷灰石）的被著處理劑對於甲氧西林耐性黃色金黃色葡萄球菌（MRSA）及綠膿菌具有殺菌作用。

[0011] 於專利文獻 3 記載，金屬粒子（例如銀粒

子)、與陶瓷粒子(例如氧化鈦粒子)結合的金屬-陶瓷結合體粒子、與吸著材(例如羥基磷灰石)之混合物在光不存在下,對於黃色金黃色葡萄球菌及大腸菌具有殺菌作用。對於專利文獻 3,金屬-陶瓷結合體粒子對於金屬粒子及陶瓷粒子,藉由施予選自由(1)通過維持高溫之區域的步驟、(2)使用球磨機進行加壓的步驟、(3)使用球磨機、高溫滾筒及高溫超音波壓著法中任一方法同時加熱及加壓之步驟所成群的步驟而製造。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

[0012]

[專利文獻 1]專利第 2585946 號公報

[專利文獻 2]專利第 2963657 號公報

[專利文獻 3]專利第 5995100 號公報

[非專利文獻]

[0013]

[非專利文獻 1]Eriko Kasuga et al., Bactericidal activities of woven cotton and nonwoven polypropylene fabrics coated with hydroxyapatite-binding silver/titanium dioxide ceramic noncomposite "Earth-plus", International Journal of Nanomedicine, 2011: 6, pp. 1937-1943

【發明內容】

[發明所解決的問題]

[0014] 本發明係以提供投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑、使用於預防或治療鼻炎之醫療器具、預防或治療鼻炎之方法、預防或治療鼻炎之方法中所使用的複合粒子以及使用於製造預防或治療的醫藥製劑之複合粒子的用途為目的。

[解決課題的手段]

[0015] 本發明者發現將由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子、與 1 個以上磷酸鈣粒子而成的複合粒子，藉由投與於必須預防或治療鼻炎的對象之鼻腔內黏膜，可預防或治療對象鼻炎，而完成本發明。該複合粒子對於不存在在光觸媒作用表現為必要的光之對象的鼻腔內，可發揮對於鼻炎之預防或治療效果，此為由過去知識無法預測之驚人發現。

[0016] 依據本發明之一態樣，提供以下醫藥製劑。

[A1] 一種投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑，其為含有由含 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成的複合粒子之前述醫藥製劑。

[A2] 使用於預防或治療鼻炎之 [A1] 所記載的醫藥製劑。

[A3] 前述鼻炎為過敏性鼻炎之 [A2] 所記載的醫藥製劑。

[A4] 對於前述複合粒子，前述 1 個以上氧化鈦粒子、前述 1 個以上金屬粒子及前述 1 個以上磷酸鈣粒子被

配置成三次元且無規方式之〔A1〕～〔A3〕中任一所記載的醫藥製劑。

〔A5〕前述 1 個以上金屬粒子中至少 1 個金屬粒子固著於前述 1 個以上氧化鈦粒子中至少 1 個氧化鈦粒子之〔A1〕～〔A4〕中任一所記載的醫藥製劑。

〔A6〕前述 1 個以上金屬粒子為選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群之〔A1〕～〔A5〕中任一所記載的醫藥製劑。

〔A7〕前述 1 個以上金屬粒子為含有銀粒子，前述 1 個以上磷酸鈣粒子為含有羥基磷灰石粒子之〔A1〕～〔A6〕中任一所記載的醫藥製劑。

[0017] 依據本發明之另一態樣，提供以下醫療器具（以下有時稱為「第 1 醫療器具」）。

〔B1〕使用於預防或治療鼻炎之醫療器具，前述醫療器具為具備，覆蓋必須預防或治療鼻炎之對象的鼻孔之通氣性口罩部、設置於前述通氣性口罩部之耳掛部、與可脫離而附著於前述通氣性口罩部之複合粒子，前述複合粒子係由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成之前述醫療器具。

〔B2〕前述鼻炎為過敏性鼻炎之〔B1〕所記載的醫療器具。

〔B3〕對於前述複合粒子，前述 1 個以上氧化鈦粒子、前述 1 個以上金屬粒子及前述 1 個以上磷酸鈣粒子被配置成三次元且無規方式之〔B1〕或〔B2〕所記載的醫

療器具。

〔B4〕前述 1 個以上金屬粒子中至少 1 個金屬粒子為固著於前述 1 個以上氧化鈦粒子中至少 1 個氧化鈦粒子之〔B1〕～〔B3〕中任一所記載的醫療器具。

〔B5〕前述 1 個以上金屬粒子為選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群之〔B1〕～〔B4〕中任一所記載的醫療器具。

〔B6〕前述 1 個以上金屬粒子為含有銀粒子，前述 1 個以上磷酸鈣粒子為含有羥基磷灰石粒子之〔B1〕～〔B5〕中任一所記載的醫療器具。

[0018] 依據本發明之另一態樣，其為提供以下醫療器具（以下有時稱為「第 2 醫療器具」）。

〔C1〕使用於插入於必須預防或治療鼻炎之對象的鼻腔內之使用於預防或治療鼻炎的醫療器具，前述醫療器具為具備，插入於前述對象的鼻腔內之薄片部、附著於前述薄片部之複合粒子，前述複合粒子係由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成之前述醫療器具。

〔C2〕前述鼻炎為過敏性鼻炎之〔C1〕所記載的醫療器具。

〔C3〕對於前述複合粒子，前述 1 個以上氧化鈦粒子、前述 1 個以上金屬粒子及前述 1 個以上磷酸鈣粒子被配置為三次元且無規形式之〔C1〕或〔C2〕所記載的醫療器具。

〔 C4 〕 前述 1 個以上金屬粒子中至少 1 個金屬粒子固著於前述 1 個以上氧化鈦粒子中至少 1 個氧化鈦粒子之〔 C1 〕 ~ 〔 C3 〕 中任一所記載的醫療器具。

〔 C5 〕 前述 1 個以上金屬粒子為選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群之〔 C1 〕 ~ 〔 C4 〕 中任一所記載的醫療器具。

〔 C6 〕 前述 1 個以上金屬粒子為含有銀粒子，前述 1 個以上磷酸鈣粒子為含有羥基磷灰石粒子之〔 C1 〕 ~ 〔 C5 〕 中任一所記載的醫療器具。

〔 C7 〕 前述薄片部具有通氣性之〔 C1 〕 ~ 〔 C6 〕 中任一所記載的醫療器具。

〔 C8 〕 前述複合粒子為可脫離而附著於前述薄片部之〔 C1 〕 ~ 〔 C7 〕 中任一所記載的醫療器具。

[0019] 依據本發明之另一態樣，提供以下方法。

〔 D1 〕 預防或治療鼻炎之方法，前述方法為含有於必須預防或治療鼻炎之對象的鼻腔內黏膜投與複合粒子之步驟、前述複合粒子係由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成之前述方法。

〔 D2 〕 前述鼻炎為過敏性鼻炎之〔 D1 〕 所記載的方法。

〔 D3 〕 對於前述複合粒子，前述 1 個以上氧化鈦粒子、前述 1 個以上金屬粒子及前述 1 個以上磷酸鈣粒子被配置成三次元且無規形式之〔 D1 〕 或〔 D2 〕 所記載的方法。

〔D4〕前述 1 個以上金屬粒子中至少 1 個金屬粒子固著於前述 1 個以上氧化鈦粒子中至少 1 個氧化鈦粒子之〔D1〕～〔D3〕中任一所記載的方法。

〔D5〕前述 1 個以上金屬粒子為選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群之〔D1〕～〔D4〕中任一所記載的方法。

〔D6〕前述 1 個以上金屬粒子為含有銀粒子，前述 1 個以上磷酸鈣粒子為含有羥基磷灰石粒子之〔D1〕～〔D5〕中任一所記載的方法。

〔D7〕對於前述投與步驟，藉由將本發明之醫藥製劑（即〔A1〕～〔A7〕中任一所記載的醫藥製劑）投與於鼻腔內黏膜，對前述對象之鼻腔內黏膜投與前述複合粒子之〔D1〕～〔D6〕中任一所記載的方法。

〔D8〕對於前述投與步驟，藉由將第 1 醫療器具（即〔B1〕～〔B6〕中任一所記載的醫療器具）安裝於前述對象的臉上，可於前述對象之鼻腔內黏膜投與前述複合粒子之〔D1〕～〔D6〕中任一所記載的方法。

〔D9〕對於前述投與步驟，藉由將第 2 醫療器具（即〔C1〕～〔C8〕中任一所記載的醫療器具）插入於前述對象之鼻腔內，於前述對象之鼻腔內黏膜投與前述複合粒子之〔D1〕～〔D6〕中任一所記載的方法。

[0020] 依據本發明之另一態樣，提供以下複合粒子。

〔E1〕使用於預防或治療鼻炎的方法之複合粒子，其

係由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成的前述複合粒子。

〔E2〕前述鼻炎為過敏性鼻炎之〔E1〕所記載的複合粒子。

〔E3〕對於前述複合粒子，前述 1 個以上氧化鈦粒子、前述 1 個以上金屬粒子及前述 1 個以上磷酸鈣粒子被配置成三次元且無規形式之〔E1〕或〔E2〕所記載的複合粒子。

〔E4〕前述 1 個以上金屬粒子中至少 1 個金屬粒子固著於前述 1 個以上氧化鈦粒子中至少 1 個氧化鈦粒子之〔E1〕～〔E3〕中任一所記載的複合粒子。

〔E5〕前述 1 個以上金屬粒子為選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群的〔E1〕～〔E4〕中任一所記載的複合粒子。

〔E6〕前述 1 個以上金屬粒子為含有銀粒子，前述 1 個以上磷酸鈣粒子為含有羥基磷灰石粒子之〔E1〕～〔E5〕中任一所記載的複合粒子。

〔E7〕對於前述方法，前述複合粒子投與於鼻腔內黏膜之〔E1〕～〔E6〕中任一所記載的複合粒子。

[0021] 依據本發明之另一態樣，提供以下之使用（用途）。

〔F1〕使用於製造預防或治療鼻炎之醫藥製劑的複合粒子之使用，前述複合粒子係由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成之前述

使用。

〔F2〕前述鼻炎為過敏性鼻炎之〔F1〕所記載的使用。

〔F3〕對於前述複合粒子，前述 1 個以上氧化鈦粒子、前述 1 個以上金屬粒子及前述 1 個以上磷酸鈣粒子被配置成三次元且無規形式之〔F1〕或〔F2〕所記載的使用。

〔F4〕前述 1 個以上金屬粒子中至少 1 個金屬粒子固著於前述 1 個以上氧化鈦粒子中至少 1 個氧化鈦粒子之〔F1〕～〔F3〕中任一所記載的使用。

〔F5〕前述 1 個以上金屬粒子為選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群之〔F1〕～〔F4〕中任一所記載的使用。

〔F6〕前述 1 個以上金屬粒子為含有銀粒子，前述 1 個以上磷酸鈣粒子為含有羥基磷灰石粒子之〔F1〕～〔F5〕中任一所記載的使用。

[發明之效果]

[0022] 依據本發明，提供投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑、使用於預防或治療鼻炎之醫療器具、預防或治療鼻炎之方法、預防或治療鼻炎之方法中所使用的複合粒子以及使用於製造預防或治療鼻炎之醫藥製劑的複合粒子之使用。

【圖式簡單說明】

[0023]

[圖 1]圖 1 表示本發明之第 1 醫療器具之一實施形態的一部份剖視圖。

[圖 2]圖 2 表示本發明之第 2 醫療器具之一實施形態的斜視圖。

[圖 3]圖 3 表示在製造例 2 所製造的附著複合粒子之不織布之電子顯微鏡觀察（500 倍）的結果圖。

[圖 4]圖 4 表示在製造例 2 所製造的附著複合粒子之不織布之電子顯微鏡觀察（5000 倍）的結果圖。

[圖 5]圖 5 表示在製造例 2 所製造的附著複合粒子之不織布的電子顯微鏡觀察（20000 倍）的結果圖。

[圖 6]圖 6 表示不附著複合粒子之不織布的電子顯微鏡觀察（500 倍）的結果圖。

[圖 7]圖 7 表示不附著複合粒子之不織布的電子顯微鏡觀察（1000 倍）的結果圖。

[圖 8]圖 8 表示試驗例 8 中之電子顯微鏡觀察（10000 倍）的結果圖。

[圖 9]圖 9 表示試驗例 8 中之電子顯微鏡觀察（3000 倍）的結果圖。

[圖 10]圖 10 表示試驗例 8 中之電子顯微鏡觀察（5000 倍）的結果圖。

[圖 11]圖 11 表示試驗例 8 中之電子顯微鏡觀察（5000 倍）的結果圖。

[圖 12]圖 12 表示試驗例 8 中之電子顯微鏡觀察 (5000 倍) 的結果圖。

[圖 13]圖 13 表示試驗例 8 中之電子顯微鏡觀察 (5000 倍) 的結果圖。

[圖 14]圖 14 表示試驗例 8 中之元素製圖 (X 線製圖) 的結果圖。

[圖 15]圖 15 表示試驗例 8 中之元素製圖 (X 線製圖) 的結果圖。

【實施方式】

[實施發明之形態]

[0024] 以下對本發明做詳細說明。

[0025]

複合粒子

有關複合粒子如以下說明，若無特別限定，亦可適用於包含於本發明之任意態樣中。

[0026] 在本發明所使用的複合粒子係由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成。

[0027] 每 1 個複合粒子中，氧化鈦粒子之個數可為 1 個，亦可為 2 個以上。每 1 個複合粒子中之氧化鈦粒子的個數通常為 2 個以上。

[0028] 含於複合粒子之氧化鈦粒子的形態並非特別限定者，例如可舉出球狀、粒狀、針狀、薄片狀、不定形

狀等。複合粒子亦可含有 2 個以上具有相異形態的氧化鈦粒子。

[0029] 含於複合粒子的氧化鈦粒子之粒子徑僅比複合粒子之粒子徑小即可，並無特別限定，可配合複合粒子之粒子徑做適宜調整。含於複合粒子之氧化鈦粒子例如有奈米粒子或亞微米粒子。

[0030] 作為構成氧化鈦粒子之氧化鈦的結晶結構，例如可舉出銳鈦礦型、金紅石型、板鈦礦型等，其中以銳鈦礦型為佳。

[0031] 每 1 個複合粒子之金屬粒子個數可為 1 個，亦可為 2 個以上。每 1 個複合粒子中的金屬粒子個數通常為 2 個以上。

[0032] 含於複合粒子之金屬粒子的形態並無特別限定，例如可舉出球狀、粒狀、針狀、薄片狀、不定形狀等。複合粒子亦可含有具有相異形態之 2 個以上金屬粒子。

[0033] 含於複合粒子之金屬粒子的粒子徑僅比複合粒子之粒子徑小即可，並無特別限定，可配合複合粒子之粒子徑做適宜調整。含於複合粒子之金屬粒子例如為奈米粒子或亞微米粒子。

[0034] 含於複合粒子之金屬粒子，例如選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群。含於複合粒子的金屬粒子，以銀粒子為佳。複合粒子亦可含有相異種類之 2 個以上金屬粒子。

[0035] 每 1 個複合粒子中之磷酸鈣粒子個數可為 1 個，亦可為 2 個以上。每 1 個複合粒子之磷酸鈣粒子的個數通常為 2 個以上。

[0036] 含於複合粒子之磷酸鈣粒子的形態並無特別限定，例如可舉出球狀、粒狀、針狀、薄片狀、不定形狀等。複合粒子可含有具有相異形態的 2 個以上磷酸鈣粒子。

[0037] 含於複合粒子之磷酸鈣粒子的粒子徑僅比複合粒子的粒子徑小即可，並無特別限定，可配合複合粒子之粒子徑做適宜調整。含於複合粒子之磷酸鈣粒子，例如為奈米粒子或亞微米粒子。

[0038] 作為構成磷酸鈣粒子之磷酸鈣，例如可舉出磷灰石（Apatite）、磷酸三鈣、磷酸八鈣等，此等中以磷灰石為佳。作為磷灰石，例如可舉出羥基磷灰石、氟化磷灰石、碳酸磷灰石等，彼此中以羥基磷灰石（ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ）為佳。

[0039] 每 1 個複合粒子中之氧化鈦粒子、金屬粒子及磷酸鈣粒子之含有量並無特別限定，氧化鈦粒子之含有量的下限值對於金屬粒子 1 質量份而言，通常為 10 質量份，以 20 質量份為佳，較佳為 25 質量份，更佳為 30 質量份，氧化鈦粒子的含有量之上限值對於金屬粒子 1 質量份而言，通常為 300 質量份，以 250 質量份為佳，較佳為 200 質量份，更佳為 180 質量份。又，磷酸鈣粒子之含有量的下限值對於金屬粒子 1 質量份而言，通常為 1 質量

份，以 2 質量份為佳，較佳為 3 質量份，磷酸鈣粒子的含有量之上限值，通常為 100 質量份，以 80 質量份為佳，較佳為 60 質量份，更佳為 50 質量份。

[0040] 藉由動態光散射法所測定之複合粒子的粒子徑，以 100~600nm 為佳，較佳為 200~500nm，更佳為 250~350nm。藉由動態光散射法之粒子徑的測定可使用市售動態光散射式粒子徑分布測定裝置，以動態光散射式奈米追蹤粒子徑分布測定裝置「UPA-EX150」（日機裝股份有限公司製）為佳而測定。

[0041] 對於複合粒子，1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子及 1 個以上磷酸鈣粒子以被配置成三次元且無規方式者為佳。

[0042] 在三次元且無規的配置之一實施形態中，至少 1 個金屬粒子固著於至少 1 個氧化鈦粒子。

[0043] 在三次元且無規之配置之一實施形態中，於某 1 個粒子（選自氧化鈦粒子、金屬粒子及磷酸鈣粒子的 1 個粒子）之周圍，存在另 1 個以上粒子（選自氧化鈦粒子、金屬粒子及磷酸鈣粒子的 1 個以上粒子）。對於該實施形態，某 1 個粒子上可鄰接同種 1 個以上粒子，亦可鄰接異種的 1 個以上粒子。鄰接的粒子可互相結合，以固著者為佳。作為進行鄰接的粒子之組合，可舉出氧化鈦粒子彼此、金屬粒子彼此、磷酸鈣粒子彼此、氧化鈦粒子與金屬粒子、氧化鈦粒子與磷酸鈣粒子、金屬粒子與磷酸鈣粒子等。

[0044] 在三次元且無規之配置的一實施形態中，選自氧化鈦粒子、金屬粒子及磷酸鈣粒子的至少 1 個粒子之一部分露出於複合粒子表面。

[0045] 在三次元且無規之配置的一實施形態中，至少 1 個氧化鈦粒子的一部、至少 1 個金屬粒子的一部及至少 1 個磷酸鈣粒子的一部露出於複合粒子表面。

[0046] 在三次元且無規之配置的一實施形態中，選自氧化鈦粒子、金屬粒子及磷酸鈣粒子的至少 1 個粒子為，不會露出於複合粒子表面而存在於複合粒子內部。

[0047] 在三次元且無規之配置的一實施形態中，選自氧化鈦粒子、金屬粒子及磷酸鈣粒子的至少 1 個粒子具有膜狀形態，存在於複合粒子表面的至少一部分。

[0048] 在三次元且無規之配置的一實施形態中，選自氧化鈦粒子、金屬粒子及磷酸鈣粒子的 2 個以上粒子具有可成為一體或連接的膜狀形態，存在於複合粒子表面的至少一部分。

[0049] 某 1 個粒子係具有粒子形態、或者具有膜狀形態、或者具有與另外 1 個以上粒子成為一體或連接的膜狀之形態，受到製造複合粒子時的粒子配合比等影響。藉由配合比，某 1 個粒子無法繼續維持粒子形態，而取得存在於複合粒子表面的至少一部份的膜狀形態。例如藉由珠磨機、球磨機等機械的方式實施粒子複合化時，比其他粒子的硬度更低之材料所構成的粒子（例如銀粒子）會得到如此膜狀形態。

[0050] 可組合有關三次元且無規之配置之上述實施形態中之 2 種以上。

[0051] 作為複合粒子，例如可使用由信州陶瓷股份有限公司之商品名「地球增強版（earthplus）」所購得之複合材料粉末。地球增強版為氧化鈦、銀及羥基磷灰石經複合化之複合材料粉末，含有含 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上銀粒子與 1 個以上羥基磷灰石粒子而成的複合粒子。該複合粒子中，1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上銀粒子及 1 個以上羥基磷灰石粒子被配置為三次元且無規方式，至少 1 個銀粒子固著於至少 1 個氧化鈦粒子。又，該複合粒子中，至少 1 個氧化鈦粒子的一部分、至少 1 個銀粒子的一部分及至少 1 個羥基磷灰石粒子的一部分露出於複合粒子表面。

[0052] 複合粒子為例如使用濕式研磨機，將氧化鈦粉末、金屬粉末及磷酸鈣粉末在液體中混合，可藉由將含於氧化鈦粉末之 1 個以上氧化鈦粒子、含於金屬粉末之 1 個以上金屬粒子與含於磷酸鈣粉末之 1 個以上磷酸鈣粒子進行複合化而製造。且，如此所製造的複合粒子在其後無須燒烤下可使用於本發明。

[0053] 氧化鈦粉末中之氧化鈦含量（純度）以 90 重量%以上為佳，較佳為 95 重量%以上，更佳為 98%以上。上限值例如為 99%。

[0054] 含於氧化鈦粉末之氧化鈦粒子（一次粒子）的粒子徑並無特別限定，例如為 0.03~0.1 μm 。濕式研磨

機為可將粒子凝集體分散成各個粒子，故於氧化鈦粉末中可含有氧化鈦粒子之凝集體（二次粒子）。氧化鈦粒子的凝集體之粒子徑例如為 $1\sim 2\mu\text{m}$ 。氧化鈦粒子或其凝集體的粒子徑例如可使用透過電子顯微鏡（TEM）或掃描電子顯微鏡（SEM）測定。

[0055] 金屬粉末中之金屬含量（純度）以 80 重量%以上為佳，較佳為 95 重量%以上，更佳為 98%以上。上限值例如為 99.9%。

[0056] 含於金屬粉末之金屬粒子（一次粒子）的粒子徑並無特別限定，例如為 $1.1\sim 1.9\mu\text{m}$ 。濕式研磨機可將粒子凝集體分散為各個粒子，故於金屬粉末中可含有金屬粒子之凝集體（二次粒子）。且可將金屬粉末冷凍保存至使用前，藉此可抑制含於金屬粉末之金屬粒子的凝集。金屬粒子或其凝集體的粒子徑，例如可依據比表面積而算出。

[0057] 磷酸鈣粉末中之磷酸鈣含量（純度）以 90 重量%以上為佳，較佳為 95 重量%以上，更佳為 98%以上。

[0058] 含於磷酸鈣粉末之磷酸鈣粒子（一次粒子）的粒子徑並無特別限定，例如為 $0.1\sim 0.2\mu\text{m}$ 。濕式研磨機可使分散粒子凝集體成各個粒子，故磷酸鈣粉末中可含有磷酸鈣粒子之凝集體（二次粒子）。磷酸鈣粒子的凝集體之粒子徑例如為 $4\sim 5\mu\text{m}$ 。磷酸鈣粒子或其凝集體的粒子徑例如可藉由雷射衍射·散射法測定。

[0059] 濕式研磨機可一邊將含於氧化鈦粉末、金屬

粉末及磷酸鈣粉末之粒子分散及微粉碎於液體中，一邊將 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子進行複合化。作為濕式研磨機，例如可舉出珠磨機、球磨機等，此等中以珠磨機為佳。作為在珠磨機、球磨機等研磨機所使用的珠子、球等粉碎介質的材質，例如可舉出氧化鋁、鋯石、氧化鋯、不銹鋼、玻璃等，彼等中以氧化鋯為佳。粉碎介質的尺寸（直徑）可配合所要製造的複合粒子粒子徑等而做適宜調整，通常為 0.05~3.0 mm，以 0.1~0.5mm 為佳。作為粉碎介質，例如可使用尺寸約 0.1mm、質量約 0.004mg 之珠子或球。

[0060] 混合時所使用的液體，例如為水等水性媒體。混合時所使用的液體為水時，氧化鈦粉末、金屬粉末及磷酸鈣粉末的合計配合量對於水 65 質量份而言，通常調整為 25~45 質量份，較佳為調整為 30~40 質量份。

[0061] 將含有氧化鈦粉末、金屬粉末、磷酸鈣粉末及液體的原料以濕式研磨機進行混合時，各種條件例如原料粉末的合計添加量、液體流量、汽缸內攪拌翼周速、攪拌溫度、攪拌時間等可配合所要製造的複合粒子之粒子徑等做適宜調整。原料粉末（氧化鈦粉末、金屬粉末及磷酸鈣粉末）之合計添加量例如為 4kg 以上，汽缸容積例如為 0.5~4L，液體的流量例如為 0.5~3L/分，攪拌翼的周速例如為 300~900m/分，液溫例如為 20~60℃，原料粉末每 1kg 之混合時間例如為 0.5~2 小時。原料粉末的合計添加量之上限值可配合汽缸容積等做適宜調整。混合時間

可配合原料粉末之合計添加量等而適宜調整。

[0062] 於原料中，除氧化鈦粉末、金屬粉末、磷酸鈣粉末及液體以外，添加分散劑為佳。作為分散劑，例如可舉出高分子型分散劑、低分子型分散劑、無機型分散劑等，配合在濕式混合所使用的液體之種類可適宜選擇。使用於混合時的液體為水等水性媒體時，作為分散劑，例如可使用負離子性高分子型分散劑、非離子性高分子型分散劑等，作為負離子性高分子型分散劑，例如可舉出聚羧酸系分散劑、萘磺酸甲醛縮合系分散劑等，作為非離子性高分子型分散劑，例如可舉出聚乙二醇等。分散劑的添加量可適宜調整，對於氧化鈦粉末、金屬粉末及磷酸鈣粉末之合計配合量 35 質量份，例如為 0.1~3 質量%，較佳為 0.3~1 質量%。

[0063] 使用濕式研磨機，將氧化鈦粉末、金屬粉末及磷酸鈣粉末在液體中進行混合，藉由將含於氧化鈦粉末之 1 個以上氧化鈦粒子、含於金屬粉末的 1 個以上金屬粒子與含於磷酸鈣粉末的 1 個以上磷酸鈣粒子進行複合化後可製造出複合粒子之懸浮液（泥漿）。其後，藉由將懸浮液中之溶劑經蒸發等除去後，可製造出複合粒子之集合體（乾燥粉末）。藉由噴霧乾燥造粒法等公知造粒法，可由複合粒子之懸浮液（泥漿）製造出複合粒子之集合體（乾燥粉末）。

[0064] 藉由動態光散射法所測定的複合粒子之集合體的粒子徑，例如為 100~600nm，較佳 200~500nm。藉

由動態光散射法以體積基準所測定的複合粒子之集合體的中位數徑（d50），例如為 250～350nm，較佳為約 300 nm。藉由動態光散射法之粒子徑為使用市售的動態光散射式粒子徑分布測定裝置，較佳為動態光散射式奈米追蹤粒子徑分布測定裝置「UPA-EX150」（日機裝股份有限公司製）進行測定。

[0065] 所製造的複合粒子可直接使用於本發明中，但使用於本發明前，可進行粒子徑之調整。粒子徑的調整，例如可將粉末狀態或懸浮液狀態之複合粒子藉由篩化進行。

[0066] 對於複合粒子之集合體，每 1 個複合粒子之氧化鈦粒子、金屬粒子及磷酸鈣粒子之各個數可在複合粒子之間為相同或相異。

[0067] 於複合粒子之集合體中，除含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成的複合粒子以外，亦可混合製造該複合粒子時所產生的副產物之其他粒子。作為其他粒子，例如可舉出單獨氧化鈦粒子、單獨金屬粒子、單獨磷酸鈣粒子、氧化鈦粒子彼此之結合體（不含金屬粒子及磷酸鈣粒子）、金屬粒子彼此之結合體（不含氧化鈦粒子及磷酸鈣粒子）、磷酸鈣粒子彼此之結合體（不含氧化鈦粒子及金屬粒子）、氧化鈦粒子與金屬粒子之結合體（不含磷酸鈣粒子）、氧化鈦粒子與磷酸鈣粒子之結合體（不含金屬粒子）、金屬粒子與磷酸鈣粒子之結合體（不含氧化鈦粒子）等。

[0068] 複合粒子如後述，可使用於治療或預防鼻炎之方法上。因此，於本發明中亦包含使用於預防或治療鼻炎之方法的複合粒子。

[0069] 複合粒子如後述，可使用於製造預防或治療鼻炎之醫藥製劑。因此，本發明中，亦包含使用於製造預防或治療鼻炎的醫藥製劑之複合粒子的使用。

[0070]

醫藥製劑

本發明之醫藥製劑為投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑，含有含由 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上磷酸鈣粒子與 1 個以上金屬粒子而成的複合粒子。有關複合粒子，適用上述說明。

[0071] 本發明之醫藥製劑為藉由投與於必須預防或治療鼻炎的對象之鼻腔內黏膜上，可預防或治療對象之鼻炎。鼻炎之預防中對於對象，含有預防將來可能發生打噴嚏、流鼻水、鼻塞等症狀者，對於鼻炎之治療，可改善或抑制作為對象已經發生的打噴嚏、流鼻水、鼻塞等症狀者。

[0072] 適用本發明之醫藥製劑的鼻炎為在鼻黏膜產生發炎症狀，不僅具有打噴嚏、流鼻水、鼻塞等症狀，並無特別限定。本發明之醫藥製劑可適用於各種鼻炎。

[0073] 作為適用本發明之醫藥製劑的鼻炎，例如可舉出感染性鼻炎、過敏性非感染性鼻炎、刺激性鼻炎、萎縮性鼻炎、特異性肉芽腫性鼻炎等。適用於本發明之醫藥

製劑的鼻炎，較佳為感染性鼻炎、過敏性非感染性鼻炎等。作為感染性鼻炎，例如可舉出急性鼻炎、慢性鼻炎等。過敏性非感染性鼻炎可舉出過敏性鼻炎、非過敏性鼻炎等複合型鼻炎（鼻過敏症）；味覺性鼻炎、冷氣吸入性鼻炎、老人性鼻炎等流鼻水型鼻炎；藥物性鼻炎、心因性鼻炎、妊娠性鼻炎、內分泌性鼻炎、寒冷性鼻炎等充血性鼻炎；乾燥型鼻炎等。

[0074] 適用本發明之醫藥製劑的鼻炎，以過敏性非感染性鼻炎為佳，較佳為、過敏性鼻炎或非過敏性鼻炎，更佳為過敏性鼻炎。

[0075] 過敏性鼻炎可自好發時期分類為長期過敏性鼻炎與季節性過敏性鼻炎。適用本發明之醫藥製劑的過敏性鼻炎可為長期過敏性鼻炎，亦可為季節性過敏性鼻炎。本發明之醫藥製劑對於難以預防或治療之過敏性鼻炎，特別對於以室內灰塵、蟬、黴菌等為原因之長期過敏性鼻炎，可發揮其優良預防或治療效果。

[0076] 過敏性鼻炎通常為打噴嚏、水性鼻水、鼻塞（鼻竇充血）之症狀中 2 種以上，例如有打噴嚏與水性鼻水、複合打噴嚏與水性鼻水與鼻塞之複合型鼻炎（鼻過敏症）的 1 種。過敏性鼻炎係由對於外部環境中之原因物質的身免疫系統的反應而引起。作為過敏性鼻炎之原因物質，例如可舉出室內灰塵、蟬、黴菌、花粉、草、樹木、動物等。更詳細之過敏性鼻炎為鼻黏膜的 I 型過敏性疾病，原則上係以發作性反覆性打噴嚏、水性鼻水、鼻塞為

特徵者。過敏性鼻炎為 I 型過敏性疾病，故過敏性鼻炎患者有時具有過敏因素（過敏歷史、合併症、家族史），有呈現血清特異的 IgE 抗體水準的上昇、局部肥胖細胞及嗜酸性粒細胞之增加、黏膜之非特異性過敏性亢進等特徵之情況。過敏性鼻炎之中，長期過敏性鼻炎大多以室內灰塵或蟬為原因，季節性過敏性鼻炎係以花粉為原因之情況為多。

[0077] 適用本發明之醫藥製劑的鼻炎可為物理性鼻炎、化學性鼻炎、放射線性鼻炎等刺激性鼻炎；萎縮性鼻炎、特異性肉芽腫性鼻炎等其他鼻炎。

[0078] 投與本發明之醫藥製劑的對象，僅為必須預防或治療鼻炎者即可，並無特別限定，通常為鼻炎患者，以過敏性鼻炎患者為佳。

[0079] 本發明之醫藥製劑的投與量為對鼻炎之預防或治療為有效的量。對鼻炎之預防或治療的有效量，可依據醫藥製劑之劑形、鼻炎之程度、投與計畫等做適宜調整。本發明之醫藥製劑的每 1 次之投與量，以每 1 次投與的複合粒子量，通常調整為 $0.1 \sim 10 \mu\text{g}$ ，以 $0.2 \sim 5 \mu\text{g}$ 為佳，較佳為 $0.4 \sim 4 \mu\text{g}$ 。本發明之醫藥製劑的每 1 日之投與次數，並無特別限定，通常為 1~5 次，以 1~3 次為佳，較佳為 1~2 次。本發明之醫藥製劑的投與間隔，可考慮到鼻炎之預防或治療效果的持續期間等而做適宜調整。將本發明之醫藥製劑以上述每 1 次之投與量及上述每 1 日之投與次數進行 1 天對對象進行投與時，鼻炎的預防或治療

效果之持續期間依據對象的個體差而決定，但通常為數小時～數天，將本發明之醫藥製劑以上述每 1 次之投與量及上述每 1 日之投與次數經 1～2 星期後，對於投與於對象之鼻炎的預防或治療效果之持續期間依據對象個體差而決定，但通常為 1 星期～2 個月。

[0080] 本發明之醫藥製劑，除有效成分之複合粒子，可添加醫藥上可被接受的添加劑而製造。作為如此添加劑，例如可舉出 pH 調整劑、保存劑、著香料、分散劑、濕潤劑、安定劑、防腐劑、懸浮劑、界面活性劑等。

[0081] pH 調整劑為可使用適宜地選自在外用劑中一般被使用者。pH 調整劑之配合量可配合劑形、基劑成分等做適宜調整。作為 pH 調整劑，例如可舉出鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸等無機酸、乙酸、琥珀酸、富馬酸、蘋果酸、草酸、乳酸、戊二酸、水楊酸、酒石酸等有機酸、這些酸之鹽等。pH 調整劑可單獨使用 1 種亦可組合 2 種以上使用。

[0082] 保存劑可使用適宜地選自在外用劑中一般使用者。保存劑之配合量可配合劑形、基劑成分等做適宜調整。作為保存劑，例如可舉出對羥基苯甲酸、對羥基苯甲酸甲酯、乙基對羥基苯甲酸酯、丙基對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲基醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯等對羥基苯甲酸烷基酯等。保存劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0083] 著香料可使用適宜地選自在外用劑中一般使

用者。著香料的配合量可配合劑形、基劑成分等做適宜調整。作為著香料，例如可舉出薄荷醇、玫瑰油、桉樹油、d-樟腦等。著香料可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0084] 分散劑可使用適宜地選自在外用劑中一般使用者。分散劑的配合量可配合劑形、基劑成分等做適宜調整。作為分散劑，例如可舉出偏磷酸、多聚磷酸鈣、矽酸酐等。分散劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0085] 濕潤劑可使用適宜地選自在外用劑中一般使用者。濕潤劑的配合量可配合劑形、基劑成分等做適宜調整。作為濕潤劑，例如可舉出丙二醇、丁二醇、甘油、山梨醇、乳酸鈉、玻尿酸鈉等。濕潤劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0086] 安定劑可使用適宜地選自在外用劑中一般使用者。安定劑的配合量可配合劑形、基劑成分等做適宜調整。作為安定劑，例如可舉出亞硫酸氫鈉、生育酚、乙二胺四乙酸（EDTA）、檸檬酸等。安定劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0087] 防腐劑可使用適宜地選自在外用劑中一般使用者。防腐劑的配合量可配合劑形、基劑成分等做適宜調整。作為防腐劑，例如可舉出對羥基苯甲酸乙基、對羥基苯甲酸丙酯、鹽酸苄烷（Benzalkonium hydrochloride）、山梨酸等。防腐劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0088] 懸浮劑可使用適宜地選自在外用劑中一般使用者。懸浮劑的配合量可配合劑形、基劑成分等做適宜調整。作為懸浮劑，例如可舉出黃蓍膠末、阿拉伯橡膠末、膨潤土、羧基甲基纖維素鈉等。懸浮劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0089] 界面活性劑可使用適宜地選自在外用劑中一般使用者。界面活性劑的配合量可配合劑形、基劑成分等做適宜調整。作為界面活性劑，例如可舉出、聚氧乙烯硬化蓖麻油、倍半油酸山梨糖醇等山梨糖醇脂肪酸酯、硬脂酸聚烴等。界面活性劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0090] 本發明之醫藥製劑的劑形僅可投與於鼻腔內黏膜者即可，並無特別限定，例如可舉出點鼻劑、噴霧劑、氣膠劑、軟膏劑、乳霜劑、乳液劑、抹劑、貼劑、膏藥劑、貼劑、硬膏劑、凝膠劑、液劑、膠帶劑、散劑、顆粒劑等。對所望劑形之製劑化，可依據日本藥局方之製劑總則等所記載的通常方法，使用適合各劑形之添加劑、基劑等而進行。作為對於貼付劑、膠帶劑等投與劑形中所使用的基材，例如可舉出綿、短纖、麻、化學纖維等織布；人造絲（Rayon）、聚酯、尼龍等不織布；軟質聚氯乙烯、聚乙烯、聚胺基甲酸酯等塑質薄膜等。基材可為由 2 層以上所成的層壓板。

[0091] 劑形若為軟膏劑或乳霜劑時，作為基劑例如可使用油脂性基劑或乳劑性基劑。

[0092] 作為油脂性基劑，例如可舉出烴、高級醇、高級脂肪酸、高級脂肪酸酯、甘醇類、植物油、動物油等。油脂性基劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0093] 作為油脂性基劑可使用的烴，例如可舉出碳數 12~32 之烴、種種烴之混合物的流動石蠟、分枝狀石蠟、固體石蠟、白色凡士林、黃色凡士林、角鯊烯、角鯊烷、聚乙烯複合物 (Plastic base) 等。

[0094] 作為油脂性基劑可使用的高級醇，例如可舉出月桂基醇、十三烷基醇、肉荳蔻基醇、十五烷基醇、十六醇 (鯨蠟醇)、十六烷基醇、十七烷基醇、硬脂基醇、油基醇、十九烷基醇、二十烷醇、二十六烷醇、三十烷醇、鯨蠟硬脂基醇等碳數 12~30 的脂肪族 1 元醇等。

[0095] 作為油脂性基劑可使用的高級脂肪酸，例如可舉出己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷基酸、月桂酸、十三烷基酸、肉荳蔻酸、十五烷基酸、棕櫚酸、十七烷基酸、硬脂酸、油酸、十九烷酸、花生酸、花生四烯酸、亞油酸、亞麻酸、山嵛酸、二十四烷酸、蠟酸、二十七烷酸、二十九烷酸、三十烷酸、三十二烷酸、反油酸、巴西烯酸等碳數 6~32 的飽和或不飽和脂肪酸等。

[0096] 作為油脂性基劑可使用的高級脂肪酸酯，例如可舉出棕櫚酸肉荳蔻基、硬脂酸硬脂酯、肉荳蔻酸肉荳蔻酯、二十四烷酸二十六烷酯、蟲漆蠟酯、蟲漆三十二酯等脂肪酸酯；羊毛脂、蜂蠟、鯨蠟、紫膠蠟等來自動物的天然蠟、巴西棕櫚蠟、小燭樹蠟等來自植物的天然蠟等碳

數 10~32 的脂肪酸與碳數 14~32 的脂肪族 1 元醇之酯；甘油基單月桂酸酯、甘油基單肉荳蔻酸酯、甘油基單油酸酯、甘油基單硬脂酸酯、甘油基二月桂酸酯、甘油基二肉荳蔻酸酯、甘油基二硬脂酸酯、甘油基三月桂酸酯、甘油基三肉荳蔻酸酯、甘油基三硬脂酸酯等碳數 10~22 的飽和或不飽和脂肪酸與甘油的酯或這些氫化物等。

[0097] 作為油脂性基劑可使用的甘醇類，例如可舉出乙二醇、二乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇等。

[0098] 作為油脂性基劑可使用的植物油，例如可舉出山茶油、蓖麻油、橄欖油、可可油、椰子油、棕櫚油、澳洲堅果油、大豆油、茶實油、芝麻油、杏仁油、紅花油、棉子油、松節油、這些植物油經氫化的植物油脂類等。

[0099] 作為油脂性基劑可使用的動物油，例如可舉出貂油、蛋黃油、角鯊烷、角鯊烯、羊毛脂、動物油之衍生物等。

[0100] 作為乳劑性基劑，例如可舉出水中油型基劑、油中水型基劑、懸浮型基劑等。乳劑性基劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。

[0101] 作為水中油型基劑，可舉出在界面活性劑之存在下或非存在下，將羊毛脂、丙二醇、硬脂基醇、凡士林、聚矽氧油、流動石蠟、甘油基單硬脂酸酯、聚乙二醇等成分於水相中進行乳化、分散的基劑等。水中油型基劑

可適用於調製成乳霜等時。

[0102] 作為油中水型基劑，可舉出於凡士林、高級脂肪族醇、流動石蠟等成分中，在非離子性界面活性劑之存在下加入水使其乳化、分散後的基劑等。

[0103] 水中油型基劑及油中水型基劑可適用含有水之劑形，例如含有水之液劑、乳液劑、貼劑、軟膏劑等。

[0104] 作為懸浮性基劑，可舉出於水中加入澱粉、甘油、高黏度羧基甲基纖維素、羧基乙烯基聚合物等懸浮化劑使其成為凝膠狀的水性基劑等。

[0105] 本發明之醫藥製劑可依據一般所採用的外用劑之調製方法而製造。例如軟膏劑或乳霜劑可藉由配合各劑形之基劑的原料經混練、乳化或懸浮後調製程基劑後，加入有效成分及各種添加劑並混合而製造。混合時可使用螺絲混合器、均質混合器、捏合機、輥研磨機等一般使用的混合機。

[0106] 劑形為乳液劑時，可為懸浮型、乳劑形及溶液型之任意形式。

[0107] 作為懸浮型乳液之基劑，可舉出阿拉伯橡膠、黃耆膠橡膠等橡膠類、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基乙基澱粉等纖維素類、膨潤土、矽酸鎂鋁 HV 等黏土類的懸浮劑與水的混合物等。懸浮型乳液之基劑通常可單獨或混合 2 種以上使用。

[0108] 作為乳劑形乳液之基劑，可舉出水與硬脂酸、山嵛酸、油酸等脂肪酸、硬脂基醇、鯨蠟醇、山嵛基

醇等高級醇等油性物質經乳化的基劑等。乳劑形乳液之基劑通常可單獨或混合 2 種以上使用。

[0109] 作為溶液型乳液之基劑，可舉出水、乙醇、甘油、丙二醇等醇等。溶液型乳液的基劑，通常可單獨或混合 2 種以上後使用。

[0110] 乳液劑，例如可於純化水中添加種種基劑成分並混合、攪拌後，加入有效成分及添加劑並混合，視所需進行過濾後製造。

[0111] 劑形為抹劑時，作為該基劑，例如可舉出橄欖油、芝麻油、杏仁油、棉子油、松節油等植物油類、乙醇、丙醇、異丙醇等醇類、這些與水之混合物等。抹劑的基劑，通常可單獨或混合 2 種以上後使用。

[0112] 抹劑為於基劑中溶解有效成分，進一步加入所需成分並混合後而製造。

[0113] 劑形為貼劑時，作為該基劑，例如可舉出聚丙烯酸及其鹽、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮等水溶性高分子化合物、將該水溶性高分子化合物藉由明礬等多價金屬鹽進行交聯之基劑、對於該水溶性高分子化合物施予如放射線照射之物理處理而使其交聯的基劑等交聯體等。貼劑之基劑，通常可單獨或混合 2 種以上後使用。

[0114] 貼劑為混合有效成分、基劑及所望添加物，經加熱後冷卻而製造。

[0115] 在膏藥劑、貼劑及硬膏劑之情況時，可舉出與不織布等支持體、天然橡膠、苯乙烯-丁二烯橡膠

(SBR)、丁基橡膠、聚異丁烯、聚乙烯烷基醚、聚胺基甲酸酯、二甲基聚矽氧烷、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯橡膠、異戊二烯橡膠等彈性體、鋅華、氧化鈦、二氧化矽等填充劑、彈性體之相溶性佳的萜烯樹脂、松香或其酯、酚樹脂等黏著賦予劑、乙酸乙烯酯、聚矽氧樹脂、聚氯乙烯等剝離處理劑、流動石蠟、加工油等軟化劑、二丁基羥基甲苯(BHT)等老化防止劑等。這些成分可單獨或混合 2 種以上後使用。

[0116] 膏藥劑、貼劑、硬膏劑等可依據溶液法或熱壓法等常法而製造。具體的，例如藉由熱壓式時，將有效成分及各成分以輥機等進行均勻混練後，使用施予熱及壓力的日曆，塗布於於離型紙上至成為均勻厚度，形成藥物含有層，將此層合於支持體表面，經密著後製造。

[0117] 在凝膠劑、液劑、膠帶劑等情況時，該基劑通常使用於外用劑者即可，並無特別限定。

[0118]

第 1 醫療器具

本發明之第 1 醫療器具為使用於預防或治療鼻炎之醫療器具。

[0119] 本發明之第 1 醫療器具為具備，覆蓋必須預防或治療鼻炎之對象的鼻孔之通氣性口罩部、設置於前述通氣性口罩部之耳掛部、與可脫離而附著於前述通氣性口罩部之複合粒子，前述複合粒子為含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子所成者。

[0120] 以下依據圖面，說明本發明之第 1 醫療器具的實施形態。圖 1 表示本發明之第 1 醫藥器具的一實施形態之一部份剖視圖。

[0121] 如圖 1 所示，有關本實施形態之醫療器具 10 為具備，覆蓋必須預防或治療鼻炎之對象的鼻孔之通氣性口罩部 11、設置於通氣性口罩部 11 之兩側的耳掛部 12a,12b 與可脫離而附著於通氣性口罩部 11 的複合粒子 13。

[0122] 當醫療器具 10 安裝於對象時，耳掛部 12a 掛在對象的一方耳上，耳掛部 12b 掛在對象的另一方耳上，對象的臉的至少鼻孔以通氣性口罩部 11 覆蓋。當醫療器具 10 安裝於對象時，除對象的鼻孔以外，對象的口亦可由通氣性口罩部 11 覆蓋。

[0123] 如圖 1 所示，醫療器具 10 的形態為平型口罩之形態，但醫療器具 10 的形態並未限定於平型口罩之形態，可為折褶型口罩、立體型口罩等其他口罩的形態。

[0124] 通氣性口罩部 11 為覆蓋必須預防或治療鼻炎之對象的鼻孔之口罩本體，其具有通氣性。通氣性口罩部 11 之通氣性可適宜地調整至安裝醫療器具 10 的對象可呼吸之範圍。通氣性口罩部 11 之通氣度，例如為 $5 \sim 150 \text{ cm}^3/\text{cm}^2 \cdot \text{sec}$ ，較佳為 $30 \sim 100 \text{ cm}^3/\text{cm}^2 \cdot \text{sec}$ 。通氣度的測定，例如可依據 JIS L10968.27.1A 法（弗雷澤形（Frazier form）法）而實施。

[0125] 通氣性口罩部 11 係由重疊的複數個通氣性薄

片構件所形成。複數個通氣性薄片構件之端緣部藉由熱熔接、超音波熔接、接著劑等公知接合方法進行接合。通氣性口罩部 11 為依序具備重疊的第 1 通氣性薄片構件 111、第 2 通氣性薄片構件 112 及第 3 通氣性薄片構件 113。對於對象安裝醫療器具 10 時，第 1 通氣性薄片構件 111 被配置於對象的臉側，第 3 通氣性薄片構件 113 被配置於外氣側。構成通氣性口罩部 11 之通氣性薄片構件的數目可適宜地變更。例如，於第 1 通氣性薄片構件 111 與第 2 通氣性薄片構件 112 之間，可設置 1 或 2 個以上通氣性薄片構件。又，於第 2 通氣性薄片構件 112 與第 3 通氣性薄片構件 113 之間，亦可設置 1 或 2 個以上之通氣性薄片構件。

[0126] 各通氣性薄片構件，例如可藉由不織布、織布、編物等而形成。作為構成各通氣性薄片構件之纖維，例如可舉出合成纖維、再生纖維、天然纖維等。作為合成纖維，例如可舉出聚乙烯、聚丙烯等聚烯烴系纖維、聚乙烯對苯二甲酸乙二醇酯、聚丁烯對苯二甲酸乙二醇酯等聚酯系纖維、尼龍等聚醯胺系纖維等。合成纖維可為芯鞘型纖維等複合纖維。作為再生纖維，例如可舉出人造絲（Rayon）、乙酸酯等。作為天然纖維，例如可舉出棉花等。作為不織布，例如可舉出紡黏不織布、熱接合不織布、射流噴不織布、氣通不織布、熔噴不織布、針軋不織布等。作為織布，例如可舉出紗布等。不織布可為具有 2 層以上之多層結構。作為如此多層結構，例如可出 SS 結

構（紡黏-紡黏之 2 層結構）、SMS（紡黏-熔噴-紡黏之 3 層結構）等。

[0127] 各通氣性薄片構件之每單位面積重量，可調整成與市售的家庭用或醫療用口罩上所使用的通氣性薄片構件之相同程度。第 1 通氣性薄片構件 111 及第 3 通氣性薄片構件 113 的每單位面積重量，例如可由通氣性之觀點來調整。第 2 通氣性薄片構件 112 之每單位面積重量，例如可由濾器性之觀點來調整。於第 1 通氣性薄片構件 111 與第 2 通氣性薄片構件 112 之間，設置 1 或 2 個以上之通氣性薄片構件時，或者於第 2 通氣性薄片構件 112 與第 3 通氣性薄片構件 113 之間，設置 1 或 2 個以上通氣性薄片構件時，這些通氣性薄片構件之每單位面積重量，例如可由通氣性或濾器性之觀點來調整。

[0128] 耳掛部 12a,12b，例如可在紐狀構件形成。紐狀構件為具有伸縮性者為佳。紐狀構件例如為具有伸縮性之橡膠製或塑質製紐狀構件等。耳掛部 12a,12b 之兩端部，例如可藉由縫紉等接合方法固定於通氣性口罩部 11，藉此可形成可掛在對象的耳上的環。

[0129] 複合粒子 13 為含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成。有關複合粒子可適用上述說明。

[0130] 複合粒子 13 為欲可藉由安裝醫療器具 10 之對象的呼吸而脫離，而附著於通氣性口罩部 11。因此，安裝醫療器具 10 的對象進行呼吸時，附著於通氣性口罩

部 11 之多數複合粒子 13 中一部分會脫離，投與於對象鼻腔內黏膜。即利用安裝醫療器具 10 之對象的呼吸，可對對象之鼻腔內黏膜投與複合粒子 13，藉此，可預防或治療對象的鼻炎。

[0131] 適用醫療器具 10 的對象僅為必須預防或治療鼻炎者即可，並無特別限定，通常為鼻炎患，以過敏性鼻炎患者為佳。

[0132] 適用醫療器具 10 的鼻炎僅係在鼻黏膜產生發炎症狀之打噴嚏、流鼻水、鼻塞等症狀，並無特別限定。作為適用醫療器具 10 之鼻炎，例如可舉出感染性鼻炎、過敏性非感染性鼻炎、刺激性鼻炎、萎縮性鼻炎、特異性肉芽腫性鼻炎等。適用醫療器具 10 的鼻炎，較佳為感染性鼻炎、過敏性非感染性鼻炎等。適用醫療器具 10 之鼻炎，以過敏性非感染性鼻炎為佳，較佳為過敏性鼻炎或非過敏性鼻炎，更佳為、過敏性鼻炎。過敏性鼻炎可為長期過敏性鼻炎，亦可為季節性過敏性鼻炎。醫療器具 10 對於難以預防或治療之過敏性鼻炎，特別對於以室內灰塵、蟬、黴菌等為原因之長期過敏性鼻炎，可發揮優良預防或治療效果。

[0133] 對於本實施形態，複合粒子 13 為構成通氣性口罩部 11 之複數薄片構件中，可脫離地附著於第 2 通氣性薄片構件 112。可脫離而附著複合粒子 13 的薄片構件，並未限定於第 2 通氣性薄片構件 112，亦可為其他通氣性薄片構件。又，複合粒子 13 可脫離而附著於 2 個以

上通氣性薄片構件上。

[0134] 通氣性薄片構件之每單位面積的複合粒子之合計附著量並無特別限定，合計附著量之下限值通常為 1 g/m^2 ，以 2 g/m^2 為佳，較佳為 3 g/m^2 ，更佳為 4 g/m^2 ，特佳為 5 g/m^2 ，合計附著量的上限值通常為 20 g/m^2 ，以 15 g/m^2 為佳，較佳為 10 g/m^2 である。

[0135] 複合粒子 13 例如可介著黏合劑樹脂可脫離而附著於通氣性薄片構件。例如將含有複合粒子 13 及黏合劑樹脂之混合液供給於通氣性薄片構件後，或者於含有複合粒子 13 及黏合劑樹脂之混合液中浸漬通氣性薄片構件後，將通氣性薄片構件經由乾燥，可製造出複合粒子 13 介著黏合劑樹脂可脫離而附著之通氣性薄片構件。又，將含有複合粒子 13 及黏合劑樹脂之混合液供給於通氣性薄片之原始材料後，或者於含有複合粒子 13 及黏合劑樹脂之混合液中浸漬通氣性薄片之原始材料後，乾燥通氣性薄片之原始材料，再自通氣性薄片的原始材料切出通氣性薄片構件後，可製造出複合粒子 13 介著黏合劑樹脂可脫離而附著的通氣性薄片構件。

[0136] 含於混合液之黏合劑樹脂的量對於複合粒子 100 質量份而言，以 20~90 質量份為佳，較佳為 30~85 質量份，更佳為 40~80 質量份。含於通氣性薄片構件之黏合劑樹脂的量亦相同。

[0137] 通氣性薄片構件的每單位面積之複合粒子及黏合劑樹脂的合計附著量並無特別限定，合計附著量的下

限值通常為 $2\text{g}/\text{m}^2$ ，以 $3\text{g}/\text{m}^2$ 為佳，較佳為 $4\text{g}/\text{m}^2$ ，更佳為 $5\text{g}/\text{m}^2$ ，特佳為 $6\text{g}/\text{m}^2$ ，合計附著量的上限值通常為 $30\text{g}/\text{m}^2$ ，以 $25\text{g}/\text{m}^2$ 為佳，較佳為 $20\text{g}/\text{m}^2$ ，更佳為 $15\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0138] 作為黏合劑樹脂，可將具有接著性的公知樹脂以單獨 1 種或組合 2 種以上後使用。作為黏合劑樹脂，例如可舉出明膠、阿拉伯橡膠、蟲膠、達瑪樹脂、艾雷米樹脂、山達樹脂等天然糊料或者天然樹脂類；甲基纖維素、乙基纖維素、硝基纖維素、羧基甲基纖維素、乙酸酯等半合成糊料或半合成樹脂類；間苯二甲酸系、對苯二甲酸系、雙酚系、乙烯基酯系之聚酯樹脂；乙烯-丙烯酸、乙烯-丙烯酸酯、丙烯酸酯-乙烯基、甲基丙烯酸酯-乙烯基等丙烯酸系共聚合樹脂；甲苯二異氰酸酯、4,4'-二苯基甲烷二異氰酸酯、賴胺酸酯三異氰酸酯等異氰酸酯衍生物或異氰脲酸酯衍生物，與甲苯二異氰酸酯等異氰酸酯衍生物或異氰脲酸酯衍生物，與聚酯多元醇、聚醚多元醇、丙烯酸醯醇、酚醛多元醇等多元醇之反應所形成的胺基甲酸酯系樹脂；聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯等鹵素化聚合物；聚乙酸乙烯酯、乙烯-乙酸乙烯基共聚物、鹽化乙烯基-乙酸乙烯基共聚物、聚丙烯酸基酯、聚苯乙烯、聚乙烯縮醛等縮醛系樹脂；聚碳酸酯系樹脂；纖維素乙酸酯等纖維素系樹脂；聚烯烴系樹脂；尿素樹脂、三聚氰胺樹脂、苯並胍胺樹脂等胺基樹脂等合成糊料或者合成樹脂類；聚烷基矽氧烷、聚烷基氫矽氧烷、聚烷基烯基矽氧烷、聚烷基矽醇酯、聚鹼烷基矽醇酯、聚烷基苯基矽氧烷等聚矽氧樹脂為

主，含有環氧改性、胺基改性、胺基甲酸酯改性、醇酸改性、丙烯酸改性等改性體共聚物等聚矽氧樹脂；或者四氟乙烯、氟化亞乙烯基等聚合物、這些單體與其他種類的單體之共聚物等氟樹脂等。彼等中，由接著性等觀點來看，以胺基甲酸酯系樹脂、聚矽氧樹脂為佳，以胺基甲酸酯系樹脂為特佳。

[0139] 取代為黏合劑樹脂或與黏合劑樹脂組合，無機黏合劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。作為無機黏合劑，例如可舉出烷基矽酸鹽、鹵化矽、這些部分水解物等水解性矽化合物經分解所得之生成物、有機聚矽氧烷化合物與其聚縮合物、二氧化矽、膠態二氧化矽、水玻璃、矽化合物、磷酸鋅等磷酸鹽、氧化鋅、氧化鋇等金屬氧化物、重磷酸鹽、水泥、石膏、石灰、珫瑯用熔塊等。

[0140] 醫療器具 10 之安裝時間為對鼻炎的預防或治療之有效時間。對鼻炎之預防或治療的有效安裝時間，可配合可脫離而附著於通氣性口罩部之複合粒子的量、鼻炎之程度、投與計畫等而做適宜調整。每 1 次之醫療器具 10 的安裝時間通常為 30~120 分鐘，以 30~90 分鐘為佳，較佳為 30~60 分鐘。每 1 日之醫療器具 10 的安裝次數並無特別限定，通常 1~10 次，以 2~8 次為佳，較佳為 3~6 次。醫療器具 10 之安裝間隔可考慮到鼻炎之預防或治療效果的持續期間等而適宜調整。將醫療器具 10 以上述每 1 次之安裝時間及上述每 1 日之安裝次數進行 1 天，安裝於對象的臉時所期待的鼻炎之預防或治療效果的

持續期間雖有對象個體差，但通常為數小時～數天，將醫療器具 10 在上述每 1 次之安裝時間及上述每 1 日之安裝次數進行 1～2 星期，安裝於對象的臉時所期待的鼻炎之預防或治療效果的持續期間雖有對象個體差，通常為 1 星期～2 個月。

[0141]

第 2 醫療器具

本發明之第 2 醫療器具為使用於插入於必須預防或治療鼻炎的對象之鼻腔內的使用於預防或治療鼻炎之醫療器具。

[0142] 本發明之第 2 醫藥器具為具備，插入於對象之鼻腔內的薄片部、附著於前述薄片部之複合粒子，前述複合粒子為含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成。

[0143] 以下依據圖面，說明本發明之第 2 醫療器具的實施形態。圖 2 表示本發明之第 2 醫療器具的一實施形態之斜視圖。

[0144] 如圖 2 所示，有關本實施形態之醫療器具 20 為具備，插入於對象的鼻腔內之薄片部 21 與附著於薄片部 21 之複合粒子 22。

[0145] 醫療器具 20 為使用於插入於必須預防或治療鼻炎之對象的鼻腔內者。將醫療器具 20 插入於對象的鼻腔內時，可使醫療器具 20 變形成容易插入的形式。例如扭曲醫療器具 20，變形成捻成條狀後，可插入對象的鼻

腔內。薄片部 21 之中附著複合粒子 22 之部分插入於對象的鼻腔內以外，亦可將醫療器具 20 之全體插入於對象的鼻腔內，或醫療器具 20 的一部分插入於對象的鼻腔內，但由自鼻腔內除去之容易性的觀點來看，將醫療器具 20 的一部分插入於對象的鼻腔內，殘留部保持於對象的鼻腔外者為佳。醫療器具 20 已插入至鼻腔內後方（自下鼻點的距離，例如至 1~10cm，較佳為至 1~8cm 的位置）者為佳。又，醫療器具 20 為薄片部 21 之中附著複合粒子 22 的部分接觸於對象的鼻腔內黏膜下，插入於對象的鼻腔內者為佳。

[0146] 薄片部 21 為具有可插入於對象的鼻腔內之尺寸。薄片部 21 的長度通常為 50~300mm，較佳為 100~200mm，薄片部 21 的寬度通常為 5~40mm，較佳為 10~20mm。當醫療器具 20 插入於對象的鼻腔內時，例如薄片部 21 的一部分（例如長度為 1~5cm 的部分）未插入於對象的鼻腔內，保持在鼻腔外，薄片部 21 的殘留部插入於對象的鼻腔內。薄片部 21 例如可為短冊狀。薄片部 21 可不具有通氣性，但以具有通氣性者為佳。薄片部 21 的通氣性可適宜地調整為插入醫療器具 20 的對象可進行呼吸之範圍。薄片部 21 的通氣度例如為 $5\sim 150\text{cm}^3/\text{cm}^2\cdot\text{sec}$ ，較佳為 $30\sim 100\text{cm}^3/\text{cm}^2\cdot\text{sec}$ 。通氣度的測定例如依據 JIS L10968.27.1A 法（弗雷澤形法）實施。

[0147] 薄片部 21 為，例如可藉由不織布、織布、編物、具有通氣孔之塑質薄膜等而形成。作為構成薄片部

21 之纖維，例如可舉出合成纖維、再生纖維、天然纖維等。作為合成纖維，例如可舉出聚乙烯、聚丙烯等聚烯烴系纖維、聚乙烯對苯二甲酸乙二醇酯、聚丁烯對苯二甲酸乙二醇酯等聚酯系纖維、尼龍等聚醯胺系纖維等。合成纖維可為芯鞘型纖維等複合纖維。作為再生纖維，例如可舉出人造絲（Rayon）、乙酸酯等。作為天然纖維，例如可舉出棉花等。作為不織布，例如可舉出紡黏不織布、熱接合不織布、射流噴不織布、氣通不織布、熔噴不織布、針軋不織布等。作為織布，例如可舉出紗布等。不織布可為具有 2 層以上的多層結構。作為如此多層結構，例如可舉出 SS 結構（紡黏-紡黏之 2 層結構）、SMS（紡黏-熔噴-紡黏之 3 層結構）等。

[0148] 複合粒子 22 係由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成。有關複合粒子，可適用上述說明。

[0149] 複合粒子 22 為附著於薄片部 21 使可藉由將醫療器具 20 插入於鼻腔內的對象之呼吸可脫離，或亦可附著於薄片部 21 使可藉由將醫療器具 20 插入於鼻腔內的對象之呼吸可不脫離。

[0150] 若將醫療器具 20 插入於對象的鼻腔內時，附著於薄片部 21 之複合粒子 22，可接觸或附著於對象的鼻腔內黏膜。因此，即使不利用對象的呼吸，可對對象之鼻腔內黏膜投與複合粒子 22，藉此可預防或治療對象之鼻炎。

[0151] 適用醫療器具 20 之對象雖為必須預防或治療鼻炎者即可，並無特別限定，通常為鼻炎患者，較佳為過敏性鼻炎患者。

[0152] 適用醫療器具 20 的鼻炎為於鼻黏膜產生發炎症狀，且具有打噴嚏、流鼻水、鼻塞等症狀即可，並無特別限定。作為適用醫療器具 20 的鼻炎，例如可舉出感染性鼻炎、過敏性非感染性鼻炎、刺激性鼻炎、萎縮性鼻炎、特異性肉芽腫性鼻炎等。適用醫療器具 20 之鼻炎，較佳為感染性鼻炎、過敏性非感染性鼻炎等。適用醫療器具 20 的鼻炎，以過敏性非感染性鼻炎為佳，較佳為過敏性鼻炎或非過敏性鼻炎，更佳為過敏性鼻炎。過敏性鼻炎可為長期過敏性鼻炎，亦可為季節性過敏性鼻炎。醫療器具 20 對於難以預防或治療的過敏性鼻炎，特別對於將室內灰塵、蟬、黴菌等為原因之長期過敏性鼻炎，可發揮其優良預防或治療效果。

[0153] 複合粒子 22 附著於薄片部 21 而可藉由醫療器具 20 插入於鼻腔內的對象之呼吸可脫離之情況為，將醫療器具 20 插入於鼻腔內的對象進行呼吸時，附著於薄片部 21 的多數複合粒子 22 中之一部分會脫離，附著於對象之鼻腔內黏膜。然而，利用將醫療器具 20 插入於鼻腔內的對象之呼吸，可於對象的鼻腔內黏膜投與複合粒子 22，藉此可預防或治療對象之鼻炎。

[0154] 薄片部 21 的每單位面積之複合粒子的合計附著量並無特別限定，合計附著量之下限值通常為 $1\text{g}/\text{m}^2$ ，

較佳為 $2\text{g}/\text{m}^2$ ，較佳為 $3\text{g}/\text{m}^2$ ，更佳為 $4\text{g}/\text{m}^2$ ，特佳為 $5\text{g}/\text{m}^2$ ，合計附著量之上限值通常為 $20\text{g}/\text{m}^2$ ，以 $15\text{g}/\text{m}^2$ 為佳，較佳為 $10\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0155] 複合粒子 22 例如可介著黏合劑樹脂附著於薄片部 21。例如將含有複合粒子 22 及黏合劑樹脂的混合液供給於薄片構件後，或者於含有複合粒子 22 及黏合劑樹脂之混合液中浸漬薄片構件後，藉由乾燥薄片構件，可製造出複合粒子 22 介著黏合劑樹脂而附著之薄片部 21。又，將含有複合粒子 22 及黏合劑樹脂之混合液供給於薄片之原始材料後，或者於含有複合粒子 22 及黏合劑樹脂之混合液中浸漬薄片之原始材料後，乾燥薄片之原始材料，其次自薄片的原始材料切出薄片構件後，可製造出複合粒子 22 介著黏合劑樹脂而附著之薄片部 21。

[0156] 含於混合液之黏合劑樹脂的量對於複合粒子 100 質量份而言，以 20~90 質量份為佳，較佳為 30~85 質量份，更佳為 40~80 質量份。含於薄片部 21 之黏合劑樹脂的量亦相同。

[0157] 薄片部 21 的每單位面積之複合粒子及黏合劑樹脂的合計附著量並無特別限定，合計附著量之下限值通常為 $2\text{g}/\text{m}^2$ ，以 $3\text{g}/\text{m}^2$ 為佳，較佳為 $4\text{g}/\text{m}^2$ ，更佳為 $5\text{g}/\text{m}^2$ ，特佳為 $6\text{g}/\text{m}^2$ ，合計附著量之上限值通常為 $30\text{g}/\text{m}^2$ ，以 $25\text{g}/\text{m}^2$ 為佳，較佳為 $20\text{g}/\text{m}^2$ ，更佳為 $15\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0158] 作為黏合劑樹脂，具有接著性之公知的樹脂可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。黏合劑樹脂之具

體例子與記載於有關第 1 醫療器具之具體例子相同。

[0159] 取代為黏合劑樹脂或組合黏合劑樹脂，無機黏合劑可單獨使用 1 種或組合 2 種以上後使用。無機黏合劑之具體例子與記載於有關第 1 醫療器具之具體例子相同。

[0160] 醫療器具 20 的鼻腔內插入時間為對鼻炎之預防或治療的有效時間。對鼻炎的預防或治療之有效插入時間，可配合附著於薄片部 21 之複合粒子 22 的量、鼻炎的程度、投與計畫等做適宜調整。每 1 次之醫療器具 20 的鼻腔內插入時間通常為 10~60 分鐘，以 20~60 分鐘為佳，較佳為 30~45 分鐘。每 1 日之醫療器具 20 的鼻腔內插入次數並無特別限定，通常為 1~3 次，以 1~2 次為佳，較佳為 1 次。醫療器具 20 的鼻腔內插入間隔為可考慮鼻炎之預防或治療效果的持續期間等做適宜調整。將醫療器具 20 在上述每 1 次的插入時間及上述每 1 日的插入次數為 1 天，於對象的鼻腔內插入時期待的鼻炎之預防或治療效果的持續期間，雖依對象的個體差而相異，但通常為數小時~數天，將醫療器具 20 在上述每 1 次之插入時間及上述每 1 日之插入次數下 1~2 星期，於對象的鼻腔內插入時期待的鼻炎之預防或治療效果的持續期間雖依對象之個體差而相異，通常為 1 星期~2 個月。

[0161]

方法

本發明之方法為預防或治療鼻炎之方法。

[0162] 本發明之方法為含有對於必須預防或治療鼻炎之對象的鼻腔內黏膜投與複合粒子之步驟，前述複合粒子為含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成。有關複合粒子適用上述說明。

[0163] 適用本發明之方法的對象僅為必須預防或治療鼻炎即可，並無特別限定，通常為鼻炎患者，較佳為過敏性鼻炎患者。

[0164] 適用本發明之方法之鼻炎僅為於鼻黏膜產生發炎症狀，具有打噴嚏、流鼻水、鼻塞等症狀者即可，並無特別限定。作為適用本發明之方法的鼻炎，例如可舉出感染性鼻炎、過敏性非感染性鼻炎、刺激性鼻炎、萎縮性鼻炎、特異性肉芽腫性鼻炎等。使用本發明之方法的鼻炎，較佳為感染性鼻炎、過敏性非感染性鼻炎等。適用本發明之方法的鼻炎以過敏性非感染性鼻炎為佳，較佳為過敏性鼻炎或非過敏性鼻炎，更佳為過敏性鼻炎。過敏性鼻炎亦可為長期過敏性鼻炎，或季節性過敏性鼻炎。本發明之方法對於被認為難以預防或治療之過敏性鼻炎，特別對於以室內灰塵、蟬、黴菌等為原因的長期過敏性鼻炎，可發揮預防或治療效果。

[0165] 複合粒子的投與量為對鼻炎之預防或治療的有效量。鼻炎的預防或治療之有效量可配合複合粒子之投與劑形、鼻炎之程度、投與計畫等做適宜調整。每 1 次的複合粒子之投與量通常為 0.1~10 μ g，以 0.2~5 μ g 為佳，較佳為 0.4~4 μ g。每 1 日之複合粒子的投與次數並無特別

限定，通常為 1~5 次，以 1~3 次為佳，較佳為 1~2 次。複合粒子的投與間隔可考慮鼻炎的預防或治療效果之持續期間等而做適宜調整。將複合粒子在上述每 1 次之投與量及上述每 1 日之投與次數下 1 天，對對象投與時期待的鼻炎之預防或治療效果的持續期間雖依對象的個體差而相異，通常為數小時~數天，將複合粒子在上述每 1 次的投與量及上述每 1 日之投與次數下 1~2 星期，對對象投與時期待的鼻炎之預防或治療效果之持續期間雖依對象個體差而相異，通常為 1 星期~2 個月。

[0166] 在本發明之方法的一實施形態，對於投與步驟，藉由將本發明之醫藥製劑投與於對象鼻腔內黏膜，可對對象的鼻腔內黏膜投與複合粒子。

[0167] 在本發明之方法的一實施形態中，對於投與步驟，藉由安裝本發明之第 1 醫療器具於對象的臉上，可於對象的鼻腔內黏膜投與複合粒子。

[0168] 在本發明之方法的一實施形態中，對於投與步驟，藉由安裝本發明之第 2 醫療器具於對象鼻腔內，可於對象的鼻腔內黏膜投與複合粒子。

[實施例]

[0169] 以下依據製造例及試驗例對本發明做更詳細說明。但，本發明之範圍並未藉由這些製造例及試驗例做限定。

[0170]

製造例 1：複合粒子的製造

在本製造例中，將氧化鈦粉末、銀粉末及羥基磷灰石粉末作為原料粉末使用，製造出含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上銀粒子及 1 個以上羥基磷灰石粒子而成的複合粒子。

[0171] 本製造例中，製造出 2 種類複合粒子 M1 及 M2。複合粒子 M1 及 M2 在氧化鈦、銀及羥基磷灰石的含有比上相異。複合粒子 M1 及 M2 可由信州陶瓷股份有限公司所製造及販賣的「地球增強版 (earthplus)」(商標) 之同樣地製造。複合粒子 M1 及 M2 的製造則委託信州陶瓷股份有限公司製造。

[0172] 準備表 1 所示的原料粉末。氧化鈦粉末的粒子徑為使用透過電子顯微鏡 (TEM) 或掃描電子顯微鏡 (SEM) 進行測定所得之值，銀粉末的粒子徑為依據比表面積所算出的值，羥基磷灰石粉末的粒子徑為依據雷射衍射·散射法所測定的值。冷凍保存銀粉末至使用前，故於銀粉末所含的銀粒子之凝集受到抑制。

[0173] [表 1]

表1：原料粉末

| | 銳鈦礦型 氧化鈦粉末 | 羥基 磷灰石粉末 | 銀粉末 |
|----------|---------------------|---------------------|--------------------|
| CAS No. | 13463-67-7 | 10103-46-5 | 7440-22-4 |
| 純度 | 95重量%以上 | 95重量%以上 | 95重量%以上 |
| 形狀 | 粉體 | 粉體 | 粉體 |
| 色 | 白 | 白 | - |
| 氣味 | 無 | 無 | 無 |
| 比重 | 3.9 | 2.7 | 10.5 |
| 一次粒子的粒子徑 | 0.03~0.1 μ m | 0.1~0.2 μ m | 1.1~1.9 μ m |
| 二次粒子的粒子徑 | 1~2 μ m | 4~5 μ m | - |
| pH | 6~8 | - | - |
| 熔點 | 1823 $^{\circ}$ C以上 | 1670 $^{\circ}$ C以上 | 962 $^{\circ}$ C以上 |

[0174] 使用市售的濕式珠磨機（Ashizawa·Fine Tech 股份有限公司製「Star Mill LME」），將氧化鈦粉末、銀粉末、羥基磷灰石粉末及聚羧酸系分散劑在水中混合後，將含於氧化鈦粉末之 1 個以上氧化鈦粒子、含於銀粉末的 1 個以上銀粒子與含於羥基磷灰石粉末的 1 個以上羥基磷灰石粒子進行複合化後製造出複合粒子之懸浮液（泥漿）。所使用的濕式珠磨機為一邊分散含於原料粉末之氧化鈦粒子、銀粒子及羥基磷灰石粒子，一邊使其微粉碎後，微粒子化至奈米粒子或亞微米粒子後可將經微粒子化的粒子進行複合化。

[0175] 使用濕式珠磨機的粒子複合化之條件如以下所示。

原料粉末之合計添加量：4kg 以上

汽缸容積：3.3L

珠子：氧化鋯製珠子（直徑 0.5mm、質量 0.37mg）

液體流量：2L/分

汽缸內之攪拌翼的周速：540m/分

液溫：35～45℃

原料粉末 1kg 單位的混合時間：30～40 分（約 36 分）

[0176] 氧化鈦粉末、銀粉末及羥基磷灰石粉末之合計配合量對於水 65 質量份而言調整至 35 質量份。聚羧酸系分散劑之配合量對於氧化鈦粉末、銀粉末及羥基磷灰石粉末之合計配合量 35 質量份而言調整至 0.5 質量份。

[0177] 在複合粒子 M1 之製造中，將氧化鈦粉末的配合量對於銀粉末 1 質量份而言，調整至約 160 質量份（155～165 質量份），將羥基磷灰石粉末的配合量調整至對於銀粉末 1 質量份而言之約 40 質量份（39～41 質量份）。

[0178] 在複合粒子 M2 的製造中，將氧化鈦粉末之配合量對於銀粉末 1 質量份而言調整至約 30 質量份（29～31 質量份），將羥基磷灰石粉末的配合量對於銀粉末 1 質量份而言調整至約 3 質量份（2.5～3.5 質量份）。

[0179] 藉由乾燥複合粒子之懸浮液（泥漿），製造出複合粒子 M1 及 M2。藉由動態光散射法所測定之複合粒子 M1 及 M2 的粒子徑為 200～500nm。藉由動態光散射法以體積為基準所測定的複合粒子 M1 及 M2 之中位數徑（d50）約為 300nm。藉由動態光散射法之粒子徑使用市售的動態光散射式粒子徑分布測定裝置，具體為使用動態光散射式奈米追蹤粒子徑分布測定裝置「UPA-EX150」

(日機裝股份有限公司製) 進行測定。

[0180]

製造例 2：附著複合粒子之不織布的製造

於在製造例 1 所得之複合粒子 M1 的懸浮液 (泥漿) 中加入黏合劑樹脂，調製出混合液後，將聚酯製射流噴不織布浸漬於混合液中，於不織布含浸混合液。浸漬後，自混合液中取出不織布，以滾筒進行加壓後絞出剩餘的混合液。加壓後將不織布在約 130°C 乾燥約 1 分鐘，製造出附著複合粒子之不織布 N1。作為黏合劑樹脂使用胺基甲酸酯系樹脂 ($C_3H_7NO_2/NH_2COOC_2H_5$)。

[0181] 藉由調整混合液中之複合粒子 M1 及黏合劑樹脂的濃度，將附著複合粒子之不織布 N1 的每單位面積之複合粒子 M1 及黏合劑樹脂的合計附著量 (合計固定量) 調整為 $4g/m^2$ 、 $6g/m^2$ 、 $8g/m^2$ 或 $10g/m^2$ 。

[0182] $4g/m^2$ 的明細為氧化鈦 $2.27g/m^2$ 、羥基磷灰石 $0.571g/m^2$ 、銀 $0.014g/m^2$ 、黏合劑樹脂 $1.14g/m^2$ 。

[0183] $6g/m^2$ 的明細為氧化鈦 $3.41g/m^2$ 、羥基磷灰石 $0.857g/m^2$ 、銀 $0.021g/m^2$ 、黏合劑樹脂 $1.71g/m^2$ 。

[0184] $8g/m^2$ 的明細為氧化鈦 $4.54g/m^2$ 、羥基磷灰石 $1.143g/m^2$ 、銀 $0.029g/m^2$ 、黏合劑樹脂 $2.29g/m^2$ 。

[0185] $10g/m^2$ 的明細為氧化鈦 $5.68g/m^2$ 、羥基磷灰石 $1.428g/m^2$ 、銀 $0.036g/m^2$ 、黏合劑樹脂 $2.86g/m^2$ 。

[0186] 取代複合粒子 M1 之懸浮液使用複合粒子 M2 的懸浮液之點以外，其他與上述同樣下製造出附著複合粒

子之不織布 N2。

[0187] 藉由調整混合液中之複合粒子 M2 及黏合劑樹脂之濃度，附著複合粒子之不織布 N2 的每單位面積之複合粒子 M2 及黏合劑樹脂的合計附著量（合計固定量）調整為 $13.5\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0188] $13.5\text{g}/\text{m}^2$ 的明細為氧化鈦 $6.525\text{g}/\text{m}^2$ 、羥基磷灰石 $0.750\text{g}/\text{m}^2$ 、銀 $0.225\text{g}/\text{m}^2$ 、黏合劑樹脂 $6.00\text{g}/\text{m}^2$ 。

[0189] 複合粒子 M1 及黏合劑樹脂之合計附著量（合計固定量）為 $4\text{g}/\text{m}^2$ 之附著複合粒子之不織布 N1 以電子顯微鏡進行觀察。電子顯微鏡觀察結果如圖 3~5 所示。圖 3 表示在 500 倍之觀察結果，圖 4 表示在 5000 倍之觀察結果，圖 5 表示在 20000 倍之觀察結果。如圖 3~圖 5 所示，確認複合粒子 M1 附著於不織布。且作為對照組，將未附著複合粒子之不織布的電子顯微鏡觀察結果如圖 6 及圖 7 所示。圖 6 表示在 500 倍之觀察結果，圖 7 表示在 1000 倍之觀察結果。

[0190]

製造例 3：附著複合粒子的薄片之製造

切斷在製造例 2 所製造的附著複合粒子之不織布，製造出寬度 1cm ×長度 10cm 之短冊狀附著複合粒子的薄片。作為附著複合粒子之不織布，使用複合粒子 M1 及黏合劑樹脂之合計附著量（合計固定量）為 $4\text{g}/\text{m}^2$ 之附著複合粒子之不織布 N1。

[0191]

製造例 4：複合粒子附著口罩之製造

由外氣側的順序來看，以聚丙烯紡黏不織布、聚丙烯熔噴不織布、附著複合粒子之不織布及聚丙烯紡黏不織布之順序層合，製造出複合粒子附著口罩。作為附著複合粒子之不織布，使用複合粒子 M2 及黏合劑樹脂的合計附著量（合計固定量）為 13.5g/m^2 之附著複合粒子之不織布 N2。

[0192]

製造例 5：含有複合粒子之軟膏之製造

混合醫療用凡士林（健榮製藥股份有限公司製之日本藥局方白色凡士林）及複合粒子 M1，製造出含有複合粒子 M1 之 1 重量%的軟膏。

[0193]

試驗例 1～6

在試驗例 1～6 中，將罹患長期過敏性鼻炎的 6 名患者（男性 2 名及女性 4 名）作為被驗者（表 2 參照）。6 名被驗者全員幾乎在掃除及棉被上下翻時每次都會產生過敏性鼻炎的主要症狀之打噴嚏、流鼻水及鼻塞（以下稱為「3 主要特徵」）。

[0194] [表 2]

表2：被驗者

| 被驗者No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 平均 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|-------|
| 性別 | 男性 | 女性 | 女性 | 男性 | 女性 | 女性 | |
| 年齡(歲) | 47 | 26 | 26 | 48 | 39 | 25 | 35.17 |
| 過敏性鼻炎發症年齡(歲) | 30 | 10 | 10 | 8 | 10 | 6 | 12.33 |
| 其他過敏性疾病 | | AD | AD | | | AD | |
| 食物過敏 | 無 | 無 | 有 | 無 | 無 | 無 | |

AD：異位性皮膚炎

[0195] 各被驗者之以往病歷如以下所示。

[被驗者 No.1]

自 17 年前長期過敏性鼻炎發病。至今使用多種過敏性鼻炎用之標準藥劑，但皆無法有令人滿意的效果。使用藥劑有抗組織胺劑、抗白三烯劑、血管收縮劑、鼻腔內類固醇噴霧藥、類固醇內服藥、各種漢方藥等。這些藥劑在效果及持續性上皆弱，僅可緩和症狀之程度。

[0196]

[被驗者 No.2]

自 16 年前長期過敏性鼻炎發病。至今使用多種過敏性鼻炎用之標準藥劑，但皆無法有令人滿意的效果。

[0197]

[被驗者 No.3]

16 年前長期過敏性鼻炎發病。亦罹患氣喘及食物過敏。

[0198]

[被驗者 No.4]

40 年前長期過敏性鼻炎發病。至今使用多種過敏性

鼻炎用之標準藥劑，但皆無法有令人滿意的效果。

[0199]

[被驗者 No.5]

19 年前長期過敏性鼻炎發病。至今使用多種過敏性鼻炎用之標準藥劑，但皆無法有令人滿意的效果。

[0200]

[被驗者 No.6]

19 年前長期過敏性鼻炎發病。至今使用多種過敏性鼻炎用之標準藥劑，但皆無法有令人滿意的效果。

[0201]

試驗例 1：複合粒子附著口罩之過敏性鼻炎預防效果

在本試驗例中，對於在製造例 4 所製造的複合粒子附著口罩之過敏性鼻炎預防效果進行評估。

對於各被驗者進行以下試驗。

[0202]

[試驗 A-1]

掃除開始 30 分鐘前～掃除開始：各被驗者未戴上任何口罩。

掃除開始～掃除結束：各被驗者亦未戴上任何口罩下，開始掃除，掃除開始 60 分鐘後，結束掃除。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：皆在未戴任何口罩之狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0203]

[試驗 B-1]

掃除開始 30 分鐘前～掃除開始：對各被驗者戴上一般的醫療用口罩（外科口罩）。

掃除開始～掃除結束：各被驗者戴上一般醫療用口罩之狀態下開始掃除，掃除開始 60 分鐘後結束掃除。掃除結束時脫口罩。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：皆在未戴任何口罩之狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0204]

[試驗 C-1]

掃除開始 30 分鐘前～掃除開始：各被驗者戴上複合粒子附著口罩。

掃除開始～掃除結束：各被驗者在戴上複合粒子附著口罩之狀態下，開始掃除，掃除開始 60 分鐘後結束掃除。掃除結束時脫口罩。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：未戴任何口罩之狀態下評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0205] 且，以下事項在各試驗中為共通。

對於同一被驗者實施試驗 A-1、試驗 B-1 及試驗 C-1 時，試驗之間隔為 3 天以上。

掃除之開始時間為早上 10 點。

掃除之內容為使用吸塵器進行 8 疊程度之寢室掃除、棉被上下翻及書籍整理及桌上擦拭。

3 主要特徵之評估為將鼻過敏診療指導原則 2016 年版（改訂第 8 版）（鼻過敏診療指導原則作成委員會著，

生命科學股份有限公司發行) 的評估基準變更為以下而進行。

鼻過敏診療指導原則之評估基準如表 3 所示。

[0206] [表 3]

表3：鼻過敏診療指導原則之評估基準

| 症狀 | 點數 | | | | |
|----------------------|---------|---------------------|----------------|------------|-------|
| | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 打噴嚏發作 (1天的平均發作次數) | 21次以上 | 20~11次 | 10~6次 | 5~1次 | 點數未達1 |
| 流鼻水 (1天的平均擤鼻次數) | 21次以上 | 20~11次 | 10~6次 | 5~1次 | 點數未達1 |
| 鼻塞 | 1天中完全塞住 | 鼻塞非常強，一天中用口呼吸之時間相當長 | 鼻塞強，一天中有時會用口呼吸 | 雖未用口呼吸但有鼻塞 | 點數未達1 |

[0207] 本試驗中，因評估掃除結束~掃除結束 12 小時後之 12 小時中的 3 主要特徵，故將鼻過敏診療指導原則之評估基準變更如表 4 所示。

[0208] [表 4]

表4：在本試驗中之評估基準

| 症狀 | 點數 | | | | |
|----------------------|-----------|------------------------|-----------------|------------|-------|
| | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 打噴嚏發作 (12小時發作的次數) | 11次以上 | 10~6次 | 5~3次 | 2~1次 | 點數未達1 |
| 流鼻水 (12小時擤鼻的次數) | 11次以上 | 10~6次 | 5~3次 | 2~1次 | 點數未達1 |
| 鼻塞 | 12小時中完全塞住 | 鼻塞非常強，在12小時內用口呼吸的時間相當長 | 鼻塞強，在12小時內常用口呼吸 | 雖無用口呼吸但有鼻塞 | 點數未達1 |

[0209] 試驗 A-1、試驗 B-1 及試驗 C-1 之結果如表 5 所示。

[0210] [表 5]

表5：試驗A-1、試驗B-1及試驗C-1之結果

| 症狀 | 試驗 | 患者No. | | | | | | 平均點數 |
|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 打噴嚏發作 | 試驗A-1 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4.0 |
| | 試驗B-1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 4 | 2 | 2.8 |
| | 試驗C-1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.2 |
| 流鼻水 | 試驗A-1 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4.0 |
| | 試驗B-1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 | 3.2 |
| | 試驗C-1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 |
| 鼻塞 | 試驗A-1 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 3 | 3.3 |
| | 試驗B-1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2.5 |
| | 試驗C-1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0.3 |

[0211] 對於使用複合粒子附著口罩之試驗 C-1，與未使用任何口罩之試驗 A-1 及使用一般醫療用口罩的試驗 B-1 做比較，各被驗者中的過敏性鼻炎之 3 主要特徵的出現有著顯著差地被抑制。又，雖有被驗者之個體差，脫掉複合粒子附著口罩後經數小時～數天，維持過敏性鼻炎之 3 主要特徵的出現抑制效果。

由此得知，複合粒子附著口罩具有過敏性鼻炎預防效果。

[0212] 藉由各被驗者之呼吸自複合粒子附著口罩脫離且吸入於鼻腔內之附著於鼻腔內黏膜之複合粒子可使鼻腔內黏膜上的室內灰塵、蟬、黴菌、花粉等過敏原（抗原蛋白質）惰性化（分解），藉由抑制在鼻腔內黏膜上之抗原抗體反應，可發揮複合粒子附著口罩之過敏性鼻炎預防效果。

[0213] 但雖有著被驗者之個體差，但脫掉複合粒子附著口罩後經數小時～數天後，維持過敏性鼻炎之 3 主要

特徵的出現抑制效果，僅鼻腔內黏膜上的過敏原（抗原蛋白質）之惰性化（分解），其與複合粒子附著口罩之過敏性鼻炎預防效果並非會有關係。

[0214] 複合粒子附著口罩之過敏性鼻炎預防效果為，附著於鼻腔內黏膜之複合粒子使鼻腔內黏膜上之過敏原受體變性，與在鼻腔內黏膜上之抗原抗體反應受到抑制有關。

[0215]

試驗例 2：複合粒子附著口罩之過敏性鼻炎治療效果

在本試驗例中，評估由製造例 4 所製造的複合粒子附著口罩之過敏性鼻炎治療效果。

對於各被驗者進行以下試驗。

[0216]

[試驗 A-2]

掃除開始～3 主要特徵出現：對於各被驗者未戴任何口罩下，開始掃除。對於各被驗者在掃除開始 10～30 分鐘後出現 3 主要特徵。

3 主要特徵出現～掃除結束：對於各被驗者即使出現 3 主要特徵後亦繼續掃除，於出現 3 主要特徵後 60 分鐘結束掃除。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：未戴上任何口罩之狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0217]

[試驗 B-2]

掃除開始～3 主要特徵出現：對於各被驗者未戴任何口罩下，開始掃除。對於各被驗者在掃除開始 10～30 分鐘後出現 3 主要特徵。

3 主要特徵出現～掃除結束：對於各被驗者即使出現 3 主要特徵後亦繼續掃除，3 主要特徵出現後 10 分鐘戴上一般醫療用口罩（外科口罩），出現 3 主要特徵後 60 分鐘結束掃除。掃除結束時脫掉口罩。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：在未戴任何口罩之狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0218]

[試驗 C-2]

掃除開始～3 主要特徵出現：對各被驗者未戴任何口罩下開始掃除。對於各被驗者在掃除開始 10～30 分鐘後出現 3 主要特徵。

3 主要特徵出現～掃除結束：對各被驗者即使出現 3 主要特徵亦繼續掃除，3 主要特徵出現後 10 分鐘戴上複合粒子附著口罩，出現 3 主要特徵後 60 分鐘結束掃除。掃除結束時脫掉口罩。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：未戴上任何口罩之狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0219] 且，以下事項在各試驗為共通。

對於同一被驗者實施試驗 A-2、試驗 B-2 及試驗 C-2 時，試驗之間隔為 3 天以上。

掃除開始時間為早上 10 點。

掃除之內容為使用吸塵器進行 8 疊程度之寢室掃除、棉被上下翻及書籍整理及桌上擦拭。

3 主要特徵之評估為將鼻過敏診療指導原則 2016 年版（改訂第 8 版）（鼻過敏診療指導原則作成委員會著，生命科學股份有限公司發行）的評估基準變更為以下而進行。

[0220] 試驗 A-2、試驗 B-2 及試驗 C-2 的結果如表 6 所示。

[0221] [表 6]

表6：試驗A-2、試驗B-2及試驗C-2之結果

| 症狀 | 試驗 | 患者No. | | | | | | 平均點數 |
|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 打噴嚏發作 | 試驗A-2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3.5 |
| | 試驗B-2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3.5 |
| | 試驗C-2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0.2 |
| 流鼻水 | 試驗A-2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3.7 |
| | 試驗B-2 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3.7 |
| | 試驗C-2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.5 |
| 鼻塞 | 試驗A-2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3.3 |
| | 試驗B-2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3.3 |
| | 試驗C-2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0.7 |

[0222] 使用複合粒子附著口罩的試驗 C-2，與未戴上任何口罩之試驗 A-2 及戴上一般醫療用口罩之試驗 B-2 做比較，各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵之持續有顯著差地被抑制。又，雖有被驗者之個體差，但脫掉複合粒子附著口罩後數小時～數天亦為持過敏性鼻炎之 3 主要特徵的出現抑制效果。

由此得知複合粒子附著口罩具有過敏性鼻炎治療效果。

[0223] 藉由各被驗者之呼吸自複合粒子附著口罩脫離，吸入於鼻腔內而附著於鼻腔內黏膜之複合粒子可使鼻腔內黏膜上的室內灰塵、蟬、黴菌、花粉等過敏原（抗原蛋白質）惰性化（分解），抑制在鼻腔內黏膜上之抗原抗體反應而可發揮複合粒子附著口罩之過敏性鼻炎治療效果。

[0224] 但雖有被驗者之個體差，脫掉複合粒子附著口罩後可維持數小時～數天之過敏性鼻炎的 3 主要特徵之出現抑制效果，其表示僅鼻腔內黏膜上之過敏原（抗原蛋白質）的惰性化（分解）與複合粒子附著口罩的過敏性鼻炎治療效果並非會有關係。

[0225] 在複合粒子附著口罩之過敏性鼻炎治療效果被認為，附著於鼻腔內黏膜之複合粒子可使鼻腔內黏膜上的過敏原受體變性，抑制鼻腔內黏膜上的抗原抗體反應有關。

[0226]

試驗例 3：含有複合粒子之軟膏之過敏性鼻炎預防效果

在本試驗例中，評估由製造例 5 所製造的含有複合粒子之軟膏之過敏性鼻炎預防效果。

對於各被驗者進行以下試驗。

[0227]

[試驗 A-3]

掃除開始 30 分鐘前～掃除開始：於各被驗者之鼻腔內黏膜皆未塗佈任何軟膏。

掃除開始～掃除結束：對於各被驗者開始掃除，掃除開始 30 分鐘後結束掃除。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0228]

[試驗 B-3]

掃除開始 30 分鐘前～掃除開始：於掃除開始 30 分鐘前，對於各被驗者的鼻腔內黏膜（自下鼻點約 5cm）以棉棒塗布使用在含有複合粒子之軟膏的製造上的醫療用凡士林（不含複合粒子）0.1g。

掃除開始～掃除結束：對於各被驗者開始掃除，掃除開始 30 分鐘後結束掃除。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0229]

[試驗 C-3]

掃除開始 30 分鐘前～掃除開始：於掃除開始 30 分鐘前，對於各被驗者之鼻腔內黏膜（自下鼻點約 5cm）以棉棒塗布含有複合粒子之軟膏 0.1g。

掃除開始～掃除結束：對於各被驗者開始掃除，掃除開始 30 分鐘後結束掃除。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0230] 且以下事項在各試驗為共通。

對於同一被驗者實施試驗 A-3、試驗 B-3 及試驗 C-3 時，試驗間隔為 3 天以上。

掃除開始時間為早上 10 點，。

掃除之內容為使用吸塵器進行 8 疊程度之寢室掃除、棉被上下翻及書籍整理及桌上擦拭。

3 主要特徵之評估為將鼻過敏診療指導原則 2016 年版（改訂第 8 版）（鼻過敏診療指導原則作成委員會著，生命科學股份有限公司發行）的評估基準變更為以下而進行。

[0231] 試驗 A-3、試驗 B-3 及試驗 C-3 的結果如表 7 所示。

[0232] [表 7]

表7：試驗A-3、試驗B-3及試驗C-3的結果

| 症狀 | 試驗 | 患者No. | | | | | | 平均點數 |
|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 打噴嚏發作 | 試驗A-3 | 3 | 2 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3.3 |
| | 試驗B-3 | 3 | 2 | 3 | 4 | 4 | 3 | 3.2 |
| | 試驗C-3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| 流鼻水 | 試驗A-3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4.0 |
| | 試驗B-3 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3.5 |
| | 試驗C-3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0.7 |
| 鼻塞 | 試驗A-3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3.5 |
| | 試驗B-3 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3.7 |
| | 試驗C-3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0.8 |

[0233] 使用含有複合粒子之軟膏的試驗 C-3，與未使用任何軟膏之試驗 A-3 及使用一般醫療用凡士林的試驗 B-3 做比較，各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵之出現有顯著差地受到抑制。又，雖有被驗者之個體差，但含有複合粒子之粉末的塗佈後數小時～數天維持過敏性鼻炎之

3 主要特徵的出現抑制效果。

由此得知，含有複合粒子之軟膏具有過敏性鼻炎預防效果。

[0234] 塗布於鼻腔內黏膜之含有複合粒子的軟膏中之複合粒子被認為藉由使鼻腔內黏膜上之室內灰塵、蟬、黴菌、花粉等過敏原（抗原蛋白質）惰性化（分解）而抑制在鼻腔內黏膜上之抗原抗體反應，而可發揮含有複合粒子之軟膏的過敏性鼻炎預防效果。

[0235] 但雖有被驗者之個體差，含有複合粒子之軟膏的塗佈後數小時～數天，維持過敏性鼻炎的 3 主要特徵之出現抑制效果，其表示僅鼻腔內黏膜上的過敏原（抗原蛋白質）之惰性化（分解）與含有複合粒子之軟膏的過敏性鼻炎預防效果並非會有關係。

[0236] 含有複合粒子之軟膏的過敏性鼻炎預防效果，例如附著於鼻腔內黏膜之複合粒子使鼻腔內黏膜上的過敏原受體變性，與抑制在鼻腔內黏膜上之抗原抗體反應有能有關。

[0237]

試驗例 4：含有複合粒子之軟膏之過敏性鼻炎治療效果

在本試驗例中，評估由製造例 5 所製造的含有複合粒子之軟膏的過敏性鼻炎治療效果。

對於各被驗者進行以下試驗。

[0238]

[試驗 A-4]

掃除開始～3 主要特徵出現：對於各被驗者之鼻腔內黏膜未塗佈任何軟膏而開始掃除。對於各被驗者在掃除開始 10～30 分鐘後出現 3 主要特徵。

3 主要特徵出現～掃除結束：對於各被驗者即使出現 3 主要特徵後亦繼續掃除，3 主要特徵出現 40 分鐘後結束掃除。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0239]

[試驗 B-4]

掃除開始～3 主要特徵出現：對於各被驗者之鼻腔內黏膜未塗佈任何軟膏而開始掃除。對於各被驗者在掃除開始 10～30 分鐘後出現 3 主要特徵。

3 主要特徵出現～掃除結束：對於各被驗者即使出現 3 主要特徵後亦繼續掃除，於 3 主要特徵出現後 10 分鐘，將使用於製造含有複合粒子之軟膏的製造之醫療用凡士林（不含複合粒子）0.1g 以棉棒塗布於鼻腔內黏膜（自下鼻點約 5cm），3 主要特徵出現 40 分鐘後結束掃除。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0240]

[試驗 C-4]

掃除開始～3 主要特徵出現：對於各被驗者之鼻腔內黏膜未塗佈任何軟膏而開始掃除。對於各被驗者在掃除開

始 10~30 分鐘後出現 3 主要特徵。

3 主要特徵出現~掃除結束：對於各被驗者，於 3 主要特徵出現 10 分鐘後將含有複合粒子之軟膏 0.1g 以棉棒塗布於鼻腔內黏膜（自下鼻點約 5cm），3 主要特徵出現 40 分鐘後結束掃除。

掃除結束~掃除結束 12 小時後：評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0241] 且以下事項在各試驗為共通。

實施對於同一被驗者之試驗 A-4、試驗 B-4 及試驗 C-4 時，試驗的間隔為 3 天以上。

掃除開始時間為早上 10 點，。

掃除之內容為使用吸塵器進行 8 疊程度之寢室掃除、棉被上下翻及書籍整理及桌上擦拭。

3 主要特徵之評估為將鼻過敏診療指導原則 2016 年版（改訂第 8 版）（鼻過敏診療指導原則作成委員會著，生命科學股份有限公司發行）的評估基準變更為以下而進行。

[0242] 試驗 A-4、試驗 B-4 及試驗 C-4 的結果如表 8 表示。

[0243] [表 8]

表8：試驗A-4、試驗B-4及試驗C-4之結果

| 症狀 | 試驗 | 患者No. | | | | | | 平均點數 |
|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 打噴嚏發作 | 試驗A-4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3.7 |
| | 試驗B-4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3.5 |
| | 試驗C-4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.3 |
| 流鼻水 | 試驗A-4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3.7 |
| | 試驗B-4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3.7 |
| | 試驗C-4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0.5 |
| 鼻塞 | 試驗A-4 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3.5 |
| | 試驗B-4 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3.3 |
| | 試驗C-4 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1.0 |

[0244] 使用含有複合粒子之軟膏的試驗 C-4，與未使用任何軟膏之試驗 A-4 及使用一般醫療用凡士林的試驗 B-4 做比較，各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵之持續有顯著差地被抑制。又，雖有被驗者之個體差，但含有複合粒子之軟膏之塗佈後數小時～數天，維持過敏性鼻炎之 3 主要特徵的出現抑制效果。

由此得知，含有複合粒子之軟膏具有過敏性鼻炎治療效果。

[0245] 塗布於鼻腔內黏膜之含有複合粒子之軟膏中的複合粒子可使鼻腔內黏膜上的室內灰塵、蟬、黴菌、花粉等過敏原（抗原蛋白質）惰性化，抑制在鼻腔內黏膜上之抗原抗體反應，而可能發揮含有複合粒子之軟膏的過敏性鼻炎治療效果。

[0246] 但雖有被驗者之個體差，含有複合粒子之軟膏的塗佈後數小時～數天，維持過敏性鼻炎的 3 主要特徵之出現抑制效果，其表示僅鼻腔內黏膜上的過敏原（抗原蛋白質）的惰性化（分解）與含有複合粒子之軟膏的過敏

性鼻炎治療效果並非會有關係。

[0247] 含有複合粒子之軟膏的過敏性鼻炎治療效果為，附著於鼻腔內黏膜的複合粒子使鼻腔內黏膜上的過敏原受體變性，與抑制在鼻腔內黏膜上之抗原抗體反應可能有關。

[0248]

試驗例 5：附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎預防效果

在本試驗例中，評估在製造例 3 所製造的附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎預防效果。

對於各被驗者進行以下試驗。

[0249]

[試驗 A-5]

掃除開始 30 分鐘前～掃除開始：於各被驗者的鼻腔內未插入任何物質。

掃除開始～掃除結束：對於各被驗者開始掃除，掃除開始 30 分鐘後結束掃除。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：在於鼻腔內未插入任何物質的狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0250]

[試驗 B-5]

掃除開始 30 分鐘前～掃除開始：對於各被驗者在掃除開始 30 分鐘前，將使用在附著複合粒子的薄片的製造之不織布（不含複合粒子）插入於鼻腔內後方（下鼻甲）

(自下鼻點約 1~8cm)。

掃除開始~掃除結束：對於各被驗者開始掃除，掃除開始 30 分鐘後結束掃除。掃除結束時脫去不織布。

掃除結束~掃除結束 12 小時後：在於鼻腔內無插入任何物質狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0251]

[試驗 C-5]

掃除開始 30 分鐘前~掃除開始：對於各被驗者於掃除開始 30 分鐘前，將附著複合粒子的薄片插入於鼻腔內後方(下鼻甲)(自下鼻點約 1~8cm)。

掃除開始~掃除結束：對於各被驗者開始掃除，掃除開始 30 分鐘後結束掃除。掃除結束時脫去附著複合粒子的薄片。

掃除結束~掃除結束 12 小時後：在於鼻腔內無插入任何物質狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0252] 且以下事項在各試驗為共通。

對於相同被驗者實施試驗 A-5、試驗 B-5 及試驗 C-5 時，試驗的間隔為 3 天以上。

掃除開始時間為早上 10 點，。

掃除之內容為使用吸塵器進行 8 疊程度之寢室掃除，棉被上下翻及書籍整理及桌上擦拭。

3 主要特徵之評估為將鼻過敏診療指導原則 2016 年

版（改訂第 8 版）（鼻過敏診療指導原則作成委員會著，生命科學股份有限公司發行）的評估基準變更為以下而進行。

[0253] 試驗 A-5、試驗 B-5 及試驗 C-5 的結果如表 9 所示。

[0254] [表 9]

表9：試驗A-5、試驗B-5及試驗C-5的結果

| 症狀 | 試驗 | 患者No. | | | | | | 平均點數 |
|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 打噴嚏發作 | 試驗A-5 | 3 | 3 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3.5 |
| | 試驗B-5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3.8 |
| | 試驗C-5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.2 |
| 流鼻水 | 試驗A-5 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3.7 |
| | 試驗B-5 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3.7 |
| | 試驗C-5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0.3 |
| 鼻塞 | 試驗A-5 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3.3 |
| | 試驗B-5 | 3 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3.7 |
| | 試驗C-5 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0.3 |

[0255] 使用附著複合粒子的薄片之試驗 C-5 與未使用任何薄片之試驗 A-5 及使用一般不織布（不含複合粒子）的試驗 B-5 做比較，各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵之出現有顯著差地受到抑制。又，雖有被驗者之個體差，但脫去附著複合粒子的薄片後數小時～數天，維持過敏性鼻炎之 3 主要特徵的出現抑制效果。

由此得知，附著複合粒子的薄片具有過敏性鼻炎預防效果。

[0256] 附著複合粒子的薄片之中，存在於與鼻腔內黏膜接觸的部分之複合粒子、及藉由各被驗者之呼吸自附著複合粒子的薄片脫離，附著於鼻腔內黏膜之複合粒子的

一方或雙方，可使鼻腔內黏膜上的室內灰塵、蟬、黴菌、花粉等過敏原（抗原蛋白質）惰性化（分解），藉由抑制在鼻腔內黏膜上的抗原抗體反應，可發揮附著複合粒子的薄片的過敏性鼻炎預防效果。

[0257] 雖有被驗者之個體差，但脫掉附著複合粒子的薄片後數小時～數天，維持過敏性鼻炎的 3 主要特徵之出現抑制效果，其表示僅鼻腔內黏膜上的過敏原（抗原蛋白質）之惰性（分解）與附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎預防效果並無會有關係。

[0258] 附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎預防效果為，於鼻腔內黏膜接觸或附著之複合粒子使鼻腔內黏膜上之過敏原受體變性，可能與在鼻腔內黏膜上之抗原抗體反應的抑制有關。

[0259]

試驗例 6：附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎治療效果

在本試驗例中，評估在製造例 3 所製造的附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎治療效果。

對於各被驗者進行以下試驗。

[0260]

[試驗 A-6]

掃除開始～3 主要特徵出現：對於各被驗者，於鼻腔內未插入任何物質，開始掃除。對於各被驗者在掃除開始 10～30 分鐘後出現 3 主要特徵。

3 主要特徵出現～掃除結束：對於各被驗者在 3 主要

特徵出現後 40 分鐘，結束掃除。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：在於鼻腔內無插入任何物質狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0261]

[試驗 B-6]

掃除開始～3 主要特徵出現：對於各被驗者於鼻腔內未插入任何物質，開始掃除。對於各被驗者在掃除開始 10～30 分鐘後出現 3 主要特徵。

3 主要特徵出現～掃除結束：對於各被驗者於 3 主要特徵出現後 10 分鐘，將使用於附著複合粒子的薄片之製造的不織布（不含複合粒子）插入於鼻腔內後方（下鼻甲）（自下鼻點約 1～8cm），3 主要特徵出現 40 分鐘後結束掃除。掃除結束時脫去不織布。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：在於鼻腔內無插入任何物質狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0262]

[試驗 C-6]

掃除開始～3 主要特徵出現：對於各被驗者於鼻腔內未插入任何物質下開始掃除。對於各被驗者在掃除開始 10～30 分鐘後出現 3 主要特徵。

3 主要特徵出現～掃除結束：對於各被驗者，3 主要特徵出現後 10 分鐘將附著複合粒子的薄片插入於鼻腔內

後方（下鼻甲）（自下鼻點約 1~8cm），3 主要特徵出現後 40 分鐘，結束掃除。於掃除結束時脫去附著複合粒子的薄片。

掃除結束～掃除結束 12 小時後：在於鼻腔內無插入任何物質狀態下，評估各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵。

[0263] 且以下事項在各試驗為共通。

對於相同被驗者實施試驗 A-6、試驗 B-6 及試驗 C-6 時，試驗的間隔為 3 天以上。

掃除開始時間為早上 10 點，。

掃除之內容為使用吸塵器進行 8 疊程度之寢室掃除，上下翻棉被，整理書籍並擦拭桌子。

3 主要特徵之評估為將鼻過敏診療指導原則 2016 年版（改訂第 8 版）（鼻過敏診療指導原則作成委員會著，生命科學股份有限公司發行）的評估基準變更為以下而進行。

[0264] 試驗 A-6、試驗 B-6 及試驗 C-6 的結果如表 10 所示。

[0265] [表 10]

表10：試驗A-6、試驗B-6及試驗C-6之結果

| 症狀 | 試驗 | 患者No. | | | | | | 平均 點數 |
|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 打噴嚏發作 | 試驗A-6 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3.5 |
| | 試驗B-6 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3.5 |
| | 試驗C-6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 流鼻水 | 試驗A-6 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3.7 |
| | 試驗B-6 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3.5 |
| | 試驗C-6 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0.7 |
| 鼻塞 | 試驗A-6 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3.3 |
| | 試驗B-6 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3.3 |
| | 試驗C-6 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0.3 |

[0266] 使用附著複合粒子的薄片之試驗 C-6 與未使用任何不織布之試驗 A-6 及使用一般不織布（不含複合粒子）的試驗 B-6 相比較，各被驗者之過敏性鼻炎的 3 主要特徵之持續有顯著差地被抑制。又，雖有被驗者之個體差，但脫去附著複合粒子的薄片後數小時～數天，維持過敏性鼻炎的 3 主要特徵之出現抑制效果。

由此得知，附著複合粒子的薄片具有過敏性鼻炎治療效果。

[0267] 存在於附著複合粒子的薄片與鼻腔內黏膜接觸之部分的複合粒子、及藉由各被驗者之呼吸自附著複合粒子的薄片脫離，附著於鼻腔內黏膜之複合粒子的一方或雙方，可使鼻腔內黏膜上之室內灰塵、蟬、黴菌、花粉等過敏原（抗原蛋白質）惰性化（分解），藉由抑制在鼻腔內黏膜上之 抗原抗體反應，可發揮附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎治療效果。

[0268] 但雖有被驗者之個體差，脫去附著複合粒子的薄片後數小時～數天，維持過敏性鼻炎的 3 主要特徵之

出現抑制效果，其表示僅鼻腔內黏膜上的過敏原（抗原蛋白質）的惰性化（分解）與附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎治療效果並非會有關係。

[0269] 附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎治療效果為接觸或附著於鼻腔內黏膜的複合粒子使鼻腔內黏膜上之過敏原受體變性，可能與抑制在鼻腔內黏膜上之抗原抗體反應有關。

[0270]

試驗例 7

自將與製造例 2 同樣地所製造的複合粒子 M1 及黏合劑樹脂之合計附著量（合計固定量）調整至 $4\text{g}/\text{m}^2$ 的聚酯製射流噴不織布（Yuhou 股份有限公司製「S0040」，每單位面積重量量 $40\text{g}/\text{m}^2$ ），製作出具有 $1\text{cm}\times 5\text{cm}$ 尺寸之試驗片 S1~S3。

[0271] 將試驗片 S1~S3 在 160°C 經 5 分鐘熱處理後，加入於生理食鹽水 30mL，在 37°C 恆溫室中靜置 2 小時。自生理食鹽水取出不織布後，將生理食鹽水以膜濾器（孔徑 $0.1\mu\text{m}$ ）進行過濾。

[0272] 將含於濾液之鈦離子及銀離子藉由電漿質量分析裝置（Agilent Technologies 股份有限公司製「Agilent 7800」）定量。又，未將試驗片加入於生理食鹽水 30mL，進行與上述之同樣定量，作為對照組。各定量進行 3 次，求得 3 次定量值之平均值。且檢測下限值為 1.0ppb。

定量結果如表 11 及表 12 所示。

[0273] [表 11]

表11：濾液中之鈦離子的定量結果(單位：ppb)

| | | 對照 | 試驗片 | | |
|---------|-----|------|------|------|------|
| | | | S1 | S2 | S3 |
| 定量 值 | 第1次 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| | 第2次 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| | 第3次 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| | 平均值 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |

[0274] [表 12]

表12：濾液中之銀離子的定量結果(單位：ppb)

| | | 對照 | 試驗片 | | |
|---------|-----|------|-----|-----|-----|
| | | | S1 | S2 | S3 |
| 定量 值 | 第1次 | <1.0 | 3.6 | 2.1 | 4.0 |
| | 第2次 | <1.0 | 3.6 | 2.0 | 4.0 |
| | 第3次 | <1.0 | 3.6 | 2.0 | 3.8 |
| | 平均值 | <1.0 | 3.6 | 2.0 | 3.9 |

[0275] 將過濾後的膜濾器在氟化氫酸及硝酸之混合液進行溶解，經微波處理後，將含於溶解液的鈦元素及銀元素藉由電漿發光分析裝置（股份有限公司日立 High Tech Science 製「PS3520UVDDII」）進行定量。又，未將試驗片加入於生理食鹽水 30mL，進行與上述之同樣定量，將此作為對照組。各定量進行 3 次，求得 3 次的定量值之平均值。且，檢測下限值為 1 μ g。

定量結果如表 13 及表 14 所示。

[0276] [表 13]

表13：鈦元素之定量結果(單位：μg)

| | | 對照 | 試驗片 | | |
|-----|-----|----|-----|----|----|
| | | | S1 | S2 | S3 |
| 定量值 | 第1次 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| | 第2次 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| | 第3次 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| | 平均值 | <1 | 1 | 1 | <1 |

[0277] [表 14]

表14：銀元素之定量結果(單位：μg)

| | | 對照 | 試驗片 | | |
|-----|-----|----|-----|----|----|
| | | | S1 | S2 | S3 |
| 定量值 | 第1次 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| | 第2次 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| | 第3次 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| | 平均值 | <1 | <1 | <1 | <1 |

[0278] 1 個試驗片 (尺寸：1cm×5cm) 中之附著成分量的計算值為氧化鈦 1.13×10^{-3} (g)、羥基磷灰石 2.94×10^{-4} (g)、銀 7.55×10^{-6} (g)、黏合劑樹脂 5.71×10^{-4} (g)，故上述結果表示即使將試驗片浸漬於生理食鹽水中，大部分氧化鈦及銀殘存於不織布。因此，對於附著複合粒子的薄片插入於鼻腔內之患者，即使產生流鼻水，大部分複合粒子不會溶離或脫落而存在於薄片，因此附著複合粒子的薄片可持續發揮鼻炎之預防效果或治療效果。

[0279]

試驗例 8

自將與製造例 2 之同樣地所製造之複合粒子 M1 及黏合劑樹脂的合計附著量 (合計固定量) 調整為 $4\text{g}/\text{m}^2$ 之聚酯製射流噴不織布 (Yuhou 股份有限公司製「S0040」，每單位面積重量量 $40\text{g}/\text{m}^2$) 製作出具有 1cm×5cm 之尺寸

的試驗片 S4。

[0280] 將試驗片 S4 在 160°C 下進行 5 分鐘熱處理後，加入於生理食鹽水 30mL 中，在 37°C 恆溫室中靜置 2 小時。自生理食鹽水取出不織布後，將生理食鹽水以膜濾器（孔徑 0.1 μ m）過濾。

[0281] 將過濾後的膜濾器以掃描電子顯微鏡（SEM）進行觀察。又，未將試驗片加入於生理食鹽水 30 mL，進行與上述之同樣觀察，將此作為對照組。

SEM 觀察結果如圖 8~圖 13 所示。

[0282] 圖 8 表示對照組中的 SEM 觀察結果（10000 倍）。如圖 8 所示，在對照組中於膜濾器上未觀察到粒子。

[0283] 圖 9~圖 13 表示於膜濾器上捕捉之粒子的 SEM 觀察結果（3000 倍或 5000 倍）。如圖 9~13 所示，將附著複合粒子之不織布浸漬於生理食鹽水時，觀察到膜濾器上的粒子。且圖 9~13 中之定規表示 5 μ m。

[0284] 對於圖 9 及圖 12 所示粒子，使用能量分散型 X 線分光器（EDS），實施藉由特性 X 線之 Ti 元素、Ag 元素、P 元素及 Ca 元素的元素製圖（X 線製圖），分析各元素之分布。

將分析結果表示於圖 14 及圖 15。

[0285] 圖 14 表示有關圖 9 所示粒子的元素製圖之分析結果，圖 15 表示有關圖 12 所示粒子的元素製圖之分析結果。如圖 14 及圖 15 所示，確認 Ti 元素、Ag 元素、P

元素及 Ca 元素分布於粒子全體。由此可確認含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上銀粒子、1 個以上羥基磷灰石粒子而成的複合粒子為含於複合粒子 M1。

[0286]

試驗例 9

切斷在製造例 4 所製造的複合粒子附著口罩，製造出直徑 47mm 之試驗片。使於戴上口罩時面向外氣側的面為上側，但上口罩時面向臉側的面為下側而保持試驗片，將試驗片上下以 2 個聚乙烯製環狀支架（外徑 47mm，內徑 20mm）夾住。於下側支架介著配管，連接流量計及吸附幫浦，進行預備吸附（5L/分鐘約 10 秒）。預備吸附後於下側的支架與流量計及吸附幫浦之間，介著配管，連接捕集濾器（直徑 90mm 的 MF-miniporeVCWP09025），進行主要吸附（10L/分鐘下 8 小時）。該捕集濾器可捕集到粒子徑 0.1 μ m 以上之粒子。且作為配管，使用在純水中進行 3 分鐘超音波處理並洗淨後乾燥者。在下側間隔物與捕集濾器之間的壓力（陰壓）為使用數位壓力計（股份有限公司穗高公司製 HT-1500NH）進行測定。

[0287] 主要吸附後將支架及配管以純水約 40mL 洗淨，將洗淨液中之固體物以捕集濾器（直徑 47mm 的 MF-miniporeVCWP04700）收集。

[0288] 將直徑 90mm 的捕集濾器及直徑 47mm 的捕集濾器以氫氟酸及硝酸之混酸溶液中進行溶解，經微波處理後將含於溶解液的鈦、銀及羥基磷灰石藉由電漿發

光分析裝置（股份有限公司日立 High Tech Science 製「PS3520UVDDII」）進行定量。

[0289] 將複合粒子 M2 及黏合劑樹脂之合計附著量（合計固定量）為 13.5g/m^2 的附著複合粒子之不織布 N2，取代之為複合粒子 M1 及黏合劑樹脂的合計附著量（合計固定量）為 4g/m^2 、 6g/m^2 、 8g/m^2 或 10g/m^2 之附著複合粒子的不織布 N1，除此以外與製造例 4 同樣地製造出複合粒子附著口罩。切斷所製造的複合粒子附著口罩，製作出直徑 47mm 之試驗片，進行與上述同樣之試驗。但作為夾住試驗片之上下的 2 個支架，取代聚乙烯製環狀支架（外徑 47mm、內徑 20mm），使用聚乙烯製環狀支架（外徑 47mm、內徑 39mm）之試驗亦實施。又，亦實施未進行預備吸附而進行主要吸附之試驗。

結果如表 15 所示。

[0290] [表 15]

表 15：吸附試驗之條件及結果

| 合計附著量(g) | 預備吸附 | 支架內徑(mm) | 陰壓(mmHg) | 氧化鈦(g) | 銀(g) | 經基磷灰石(g) |
|----------|------|----------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 13.5 | 有 | 20 | 4.5~5.1 | 6.92×10^{-4} | 2.39×10^{-5} | 7.95×10^{-5} |
| 10 | 無 | 39 | 0.8~0.9 | 6.82×10^{-3} | 4.32×10^{-5} | 1.71×10^{-3} |
| 8 | 有 | 20 | 5.4~6.6 | 4.81×10^{-4} | 3.07×10^{-6} | 1.21×10^{-4} |
| 4 | 有 | 20 | 5.0~6.4 | 2.41×10^{-4} | 1.48×10^{-6} | 6.05×10^{-5} |
| 4 | 無 | 20 | 5.2~6.9 | 2.41×10^{-4} | 1.48×10^{-6} | 6.05×10^{-5} |
| 4 | 無 | 39 | 0.5 | 2.72×10^{-3} | 1.68×10^{-5} | 6.93×10^{-4} |

[0291] 如表 15 所示，由藉由吸附之附著複合粒子之不織布脫離複合粒子。因此，戴上複合粒子附著口罩之對象進行呼吸時，附著於口罩的多數複合粒子中的一部分會

脫離，而進入對象的鼻腔內。即，利用戴上複合粒子附著口罩之對象的呼吸，可對對象之鼻腔內黏膜投與複合粒子，藉此可預防或治療對象之鼻炎。

[0292]

試驗例 10

在本試驗例中，切斷在製造例 2 所製造之附著複合粒子的不織布，製作出寬度 2cm×長度 15cm 之短冊狀附著複合粒子的薄片，評估該附著複合粒子的薄片之過敏性鼻炎預防及治療效果。作為附著複合粒子之不織布，使用在製造例 2 所製造之複合粒子 M1 及黏合劑樹脂之合計附著量（合計固定量）為 $4\text{g}/\text{m}^2$ 的附著複合粒子之不織布 N1。

[0293]

（1）被驗者

在花粉症季節的 3~5 月之期間中，幾乎天天會打噴嚏、流鼻水及鼻塞，依據日本過敏學會鼻過敏診療指導原則 2013 年之診斷基準，經耳鼻喉科專門醫生所診斷出的花粉症點數為 3~4 點，將生病期間在 3 年以上之過敏性鼻炎患者選定作為本試驗之被驗者的候補者。對於至今的藥物療法，無法得到一定臨床效果，且具有治療抵抗性之患者中，將經本人同意所選定的 28 歲至 54 歲之男性 5 名、女性 7 名之 12 名作為本試驗之被驗者。本試驗的被驗者之平均年齡為 47.6 歲。被驗者之詳細特性如以下。

[0294]

〔被驗者 No.1〕

被驗者 No.1 為 26 歲女性，自 18 年前開始每年皆罹患呈現打噴嚏、流鼻水及鼻竇充血之症狀之花粉症及長期過敏，使用至今的標準藥劑。至今所使用的藥劑（抗組織胺劑、鼻腔內類固醇噴霧等）僅為緩和症狀者，皆無法見到令人滿意的效果，未能持續地看到治療效果。

[0295]

[被驗者 No.2]

被驗者 No.2 為 33 歲女性，自 6 歲開始每年持續有打噴嚏、流鼻水及鼻竇充血之花粉症過敏症狀，雖繼續使用標準藥劑，皆未見到令人滿意的效果，特別為流鼻水之症狀嚴重，在花粉症之季節裡生活上產生困難。

[0296]

[被驗者 No.3]

被驗者 No.3 為 34 歲女性，自 4 年前突然產生合併花粉症之金屬過敏。見到特有症狀之打噴嚏、流鼻水及鼻竇充血，雖使用多數種類的標準藥劑，亦因產生嗜睡之副作用而無法繼續服藥。僅躺在床上流鼻水即流到枕頭上，睡眠時因有鼻塞僅能用口呼吸，失眠症狀嚴重之狀態。

[0297]

[被驗者 No.4]

被驗者 No.4 為 38 歲女性，自 7 歲開始每年繼續罹患打噴嚏、流鼻水及鼻竇充血之花粉症過敏症狀，即使繼續使用標準藥劑，皆未有令人滿意的效果，在生活上產生困難。

[0298]

[被驗者 No.5]

被驗者 No.5 為 44 歲女性，自 32 歲開始花粉症症狀惡化，症狀非常嚴重，即使對症下藥地進行服藥治療，但未見到充分的治療效果。

[0299]

[被驗者 No.6]

被驗者 No.6 為 44 歲女性，自 28 歲開始花粉症症狀惡化，過去曾經有 2 次經雷射施行鼻腔黏膜燒灼術，效果並未顯著，症狀嚴重時，雖對症下藥地進行服藥治療，但未見到充分的治療效果。

[0300] [被驗者 No.7]

被驗者 No.7 為 45 歲男性，約自 5 年前開始每年繼續有打噴嚏、流鼻水及鼻竇充血之花粉症過敏症狀，雖繼續使用標準藥劑，皆為有令人滿意的效果，流鼻水及打噴嚏之症狀每天早上為嚴重的狀態。

[0301]

[被驗者 No.8]

被驗者 No.8 為 47 歲男性，自 22 歲開始每年繼續有打噴嚏、流鼻水及鼻竇充血之花粉症過敏症狀，雖繼續使用標準藥劑。於 2015 年曾做過一次的雷射治療，但效果並不完全，故適時地服用抗組織胺劑。

[0302]

[被驗者 No.9]

被驗者 No.9 為 49 歲男性，自 18 年前開始罹患呈現打噴嚏、流鼻水及鼻竇充血之症狀的花粉症及長期過敏，雖至今使用標準藥劑。至今所使用的藥劑（抗組織胺劑、抗白三烯劑、血管收縮劑、鼻腔內類固醇噴霧、類固醇內服藥、各種漢方藥等）雖可緩和症狀，皆未有令人滿足的效果，未見到持續治療效果。

[0303]

〔被驗者 No.10〕

被驗者 No.10 為 50 歲男性，自 40 年前開始每年繼續有打噴嚏、流鼻水及鼻竇充血之花粉症過敏症狀，雖繼續使用標準藥劑，但皆未見到令人滿足的效果，特別使用對鼻塞有強效果的血管收縮劑等，但有年年症狀惡化之傾向，對每天的生活產生困難。

[0304]

〔被驗者 No.11〕

被驗者 No.11 為 50 歲女性，自 28 歲開始花粉症症狀惡化，繼續使用標準藥劑，皆未有令人滿意的效果。

[0305]

〔被驗者 No.12〕

被驗者 No.12 為 53 歲男性，自 40 年前開始除呈現打噴嚏、流鼻水及鼻竇充血之症狀之長期過敏以外亦罹患花粉症，雖長期使用標準藥劑，但皆未見到令人滿足的效果。

[0306]

(2) 評估指標

作為對於過敏性鼻炎之附著複合粒子的薄片之臨床的預防及治療效果的評估指標，依據 2013 年日本過敏學會所提出的鼻過敏診療指導原則，將打噴嚏、流鼻水及鼻塞之 3 主要特徵做分數化。3 主要特徵之臨床症狀為起床時本身將自身的情況用記錄用紙記載下來。對於打噴嚏、流鼻水及鼻塞之 3 主要特徵，將「無」作為 0 點，將「輕」作為 1 點，將「稍嚴重」作為 2 點，將「嚴重」為 3 點，將「非常嚴重」作為 4 點，評估之總合效果作為總症狀點數 (TSS; Total Symptom Score) 而算出 3 主要特徵之點數。

[0307]

(3) 評估方法

欲評估附著複合粒子的薄片之真實臨床預防及治療效果，必須排除安慰劑效果。因此對於各被驗者，戴上一般口罩 2 天，其次將未附著複合粒子之一般不織布薄片插入於鼻腔內 5 天，其次將附著複合粒子的薄片插入鼻腔內 5 天。將未附著複合粒子之一般不織布薄片 (寬度 2cm×長度 15cm) 捻成細長狀，自早上 9 點起 40 分鐘以細長狀連續插入於各被驗者之鼻腔內 (自下鼻點約 1~8cm) 5 天。將附著複合粒子的薄片 (寬度 2cm×長度 15cm) 捻成細長狀，自早上 9 時起 40 分鐘連續插入於各被驗者之鼻腔內 (自下鼻點約 1~8cm) 5 天。對鼻腔內之薄片的插入由被驗者本身實施。

[0308] 各被驗者為連續 5 天每天自己評估本身得打噴嚏、流鼻水及鼻塞之 3 主要特徵。使用 2 天的一般口罩時，及使用 5 天的未附著複合粒子之一般不織布薄片，在 3 主要特徵上幾乎未見到變化，故求得使用一般口罩 2 天之點數的平均值、使用未附有複合粒子之一般不織布薄片 5 天的點數之平均值，與使用附著複合粒子的薄片 5 天（自第 1 天至第 5 天的各 1 天）之點數做比較，使用對應之 t 檢定，以統計學比較檢驗 3 主要特徵之自覺性臨床預防效果。統計學之檢定顯著性水平為 0.1%。

[0309] 對於使用未附著複合粒子之一般不織布薄片 5 天之點數的平均值、及使用附著複合粒子的薄片 5 天之點數（自第 1 天至第 5 天的各 1 天的點數），對於使用對照之一般口罩 2 天的點數之平均值，進行對應之 t 檢定，在群別比較中，於等分散檢定後藉由一元配置分散分析進行解析，進行統計學檢定。

[0310] 顧慮到倫理問題而遵守赫爾辛基宣言。又，若認為必須中斷附著複合粒子的薄片之使用時，由被驗者本人之判斷可適宜地中止使用。中止為自由意志，藉此可將不會有任何不利事項之發生傳達給被驗者，期待繼續協助。藉由附著複合粒子的薄片之使用而未見到效果，但自第 4 天起黏膜尚有違和感而無法進行臨床上自身評估之病例在 12 名中僅為 1 名。

[0311]

(4) 結果

使用一般口罩 2 天之情況、使用未附著複合粒子之一般不織布薄片 5 天之情況、及使用附著複合粒子的薄片 5 天之情況的各點數（打噴嚏點數、流鼻水點數、鼻塞點數及總症狀點數）如表 16 所示。又，統計學的檢定結果如表 17 所示。

[0312] [表 16]

表16：點數

| 點數 | 處置 | 度數 | 最小值 | 最大值 | 平均值 | 標準偏差 | |
|-----------|--------------|-----|------|-------|------|------|------|
| 打噴嚏 點數 | 一般的口罩 | 12 | 0.00 | 4.00 | 2.25 | 1.12 | |
| | 一般的不織布薄片 | 12 | 0.00 | 4.00 | 2.33 | 1.11 | |
| | 複合粒子 附著薄片 | 第1天 | 12 | 0.00 | 3.00 | 1.42 | 1.00 |
| | | 第2天 | 12 | 0.00 | 3.00 | 1.42 | 1.08 |
| | | 第3天 | 12 | 0.00 | 2.00 | 1.00 | 0.60 |
| | | 第4天 | 12 | 0.00 | 2.00 | 0.83 | 0.72 |
| 第5天 | | 11 | 0.00 | 2.00 | 0.73 | 0.65 | |
| 流鼻水 點數 | 一般的口罩 | 12 | 2.00 | 4.00 | 3.08 | 0.79 | |
| | 一般的不織布薄片 | 12 | 1.60 | 4.00 | 3.03 | 0.95 | |
| | 複合粒子 附著薄片 | 第1天 | 12 | 1.00 | 4.00 | 2.12 | 0.94 |
| | | 第2天 | 12 | 1.00 | 3.00 | 1.92 | 0.79 |
| | | 第3天 | 12 | 0.00 | 3.00 | 1.50 | 0.90 |
| | | 第4天 | 11 | 0.00 | 3.00 | 1.45 | 1.04 |
| 第5天 | | 11 | 0.00 | 3.00 | 1.36 | 1.03 | |
| 鼻塞 點數 | 一般的口罩 | 12 | 2.00 | 4.00 | 3.08 | 0.79 | |
| | 一般的不織布薄片 | 12 | 1.00 | 4.00 | 3.05 | 0.84 | |
| | 複合粒子 附著薄片 | 第1天 | 12 | 1.00 | 3.00 | 2.00 | 0.85 |
| | | 第2天 | 12 | 0.00 | 3.00 | 1.83 | 0.83 |
| | | 第3天 | 12 | 0.00 | 3.00 | 1.33 | 0.89 |
| | | 第4天 | 11 | 0.00 | 2.00 | 1.09 | 0.70 |
| 第5天 | | 11 | 0.00 | 3.00 | 0.82 | 1.08 | |
| 總症狀 點數 | 一般的口罩 | 12 | 6.00 | 12.00 | 8.46 | 2.22 | |
| | 一般的不織布薄片 | 12 | 5.00 | 11.80 | 8.42 | 2.12 | |
| | 複合粒子 附著薄片 | 第1天 | 12 | 3.00 | 9.00 | 5.50 | 1.93 |
| | | 第2天 | 12 | 3.00 | 9.00 | 6.17 | 1.90 |
| | | 第3天 | 12 | 2.00 | 9.00 | 5.17 | 1.75 |
| | | 第4天 | 11 | 1.00 | 8.00 | 5.00 | 1.84 |
| 第5天 | | 11 | 1.00 | 9.00 | 4.55 | 2.30 | |

[0313] [表 17]

[0314]

(5) 結論

如表 16 及表 17 所示，使用一般口罩 2 天時的點數之平均值與使用未附著複合粒子的一般不織布薄片 5 天時的點數的平均值之間對於任一點數接未有統計學上顯著差之認定。

另一方面，如表 16 及表 17 所示，使用一般口罩 2 天時的點數之平均值與使用附著複合粒子的薄片 5 天時的第 1 天至第 5 天各 1 天的點數之間，即使做任意組合，亦無統計學上的顯著差之認定 ($P < 0.05$)。

由此得知，藉由將附著複合粒子的薄片插入於鼻腔內時，可顯著地改善打噴嚏、流鼻水及鼻塞之 3 主要特徵，即附著複合粒子的薄片具有顯著過敏性鼻炎預防效果及治療效果。

[0315]

(6) 副作用

對於附著複合粒子的薄片之副作用，依據被驗者之自覺症狀及血液學變化度進行檢證。此時，將未附著複合粒子之一般不織布薄片插入時作為對照組。其結果，附著複合粒子的薄片使用群、一般不織布薄片使用群之兩群皆對於 7 人病例，觀察到經鼻腔內插入 30 分後流鼻水之一時增量。又，對於 3 名病例，打噴嚏稍有增強。除此以外 12 病例中皆未觀察到有關自覺性副作用之疼痛、流淚、

鼻塞增強、出血、嗅覺障礙、嘴唇麻痺感、鼻腔內刺痛感等。另一方面，對於 6 名，進行免疫學檢查值之血中 IgE 及 LDH 檢查時，任何被驗者皆為觀察到異常值。

發明摘要

※申請案號：106122079

※申請日：106/06/30

※IPC 分類：A61P 11/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

醫藥製劑及醫療器具

【中文】

本發明係以提供一種投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑作為課題，欲解決該課題，本發明為提供一種投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑，其為含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成的複合粒子之前述醫藥製劑。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1.一種醫藥製劑，其為投與於鼻腔內黏膜之醫藥製劑，其特徵為含有以下複合粒子，該複合粒子係含有由 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子所成者。

2.如請求項 1 之醫藥製劑，其為使用於預防或治療鼻炎者。

3.如請求項 2 之醫藥製劑，其中前述鼻炎為過敏性鼻炎。

4.如請求項 1~3 中任一項之醫藥製劑，其中對於前述複合粒子，前述 1 個以上氧化鈦粒子、前述 1 個以上金屬粒子及前述 1 個以上磷酸鈣粒子被配置成三次元並且為無規形式。

5.如請求項 1~4 中任一項之醫藥製劑，其中前述 1 個以上金屬粒子中，至少 1 個金屬粒子固著於前述 1 個以上氧化鈦粒子中至少 1 個氧化鈦粒子上。

6.如請求項 1~5 中任一項之醫藥製劑，其中前述 1 個以上金屬粒子為選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群。

7.如請求項 1~6 中任一項之醫藥製劑，其中前述 1 個以上金屬粒子含有銀粒子，前述 1 個以上磷酸鈣粒子含有羥基磷灰石粒子。

8.一種醫療器具，其為使用於預防或治療鼻炎之醫療器具，其特徵為前述醫療器具為具備，覆蓋必須進行鼻炎

的預防或治療之對象的鼻孔之通氣性口罩部、設置於前述通氣性口罩部之耳掛部，與可脫離而附著於前述通氣性口罩部之複合粒子；前述複合粒子係由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子與 1 個以上磷酸鈣粒子而成。

9.如請求項 8 之醫療器具，其中前述鼻炎為過敏性鼻炎。

10.如請求項 8 或 9 之醫療器具，其中對於前述複合粒子，前述 1 個以上氧化鈦粒子、前述 1 個以上金屬粒子及前述 1 個以上磷酸鈣粒子被配置成三次元並且為無規形式。

11.如請求項 8~10 中任一項之醫療器具，其中前述 1 個以上金屬粒子中，至少 1 個金屬粒子固著於前述 1 個以上氧化鈦粒子中至少 1 個氧化鈦粒子上。

12.如請求項 8~11 中任一項之醫療器具，其中前述 1 個以上金屬粒子為選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群者。

13.如請求項 8~12 中任一項之醫療器具，其中前述 1 個以上金屬粒子為含有銀粒子，前述 1 個以上磷酸鈣粒子為含有羥基磷灰石粒子。

14.一種醫療器具，其為使用於插入於必須進行鼻炎的預防或治療之對象的鼻腔內的欲預防或治療鼻炎的醫療器具，其特徵為前述醫療器具為具備插入於前述對象的鼻腔內之薄片部，與附著於前述薄片部之複合粒子；前述複合粒子係由含有 1 個以上氧化鈦粒子、1 個以上金屬粒子

與 1 個以上磷酸鈣粒子而成者。

15.如請求項 14 之醫療器具，其中前述鼻炎為過敏性鼻炎。

16.如請求項 14 或 15 之醫療器具，其對於前述複合粒子，前述 1 個以上氧化鈦粒子、前述 1 個以上金屬粒子及前述 1 個以上磷酸鈣粒子被配置成三次元並且為無規形式。

17.如請求項 14~16 中任一項之醫療器具，其中前述 1 個以上金屬粒子中，至少 1 個金屬粒子固著於前述 1 個以上氧化鈦粒子中至少 1 個氧化鈦粒子上。

18.如請求項 14~17 中任一項之醫療器具，其中前述 1 個以上金屬粒子為選自由銀粒子、金粒子、鉑粒子及銅粒子所成群者。

19.如請求項 14~18 中任一項之醫療器具，其中前述 1 個以上金屬粒子為含有銀粒子，前述 1 個以上磷酸鈣粒子為含有羥基磷灰石粒子。

20.如請求項 14~19 中任一項之醫療器具，其中前述薄片部為具有通氣性。

21.如請求項 14~20 中任一項之醫療器具，其中前述複合粒子為可脫離而附著於前述薄片部者。

圖式

圖 1

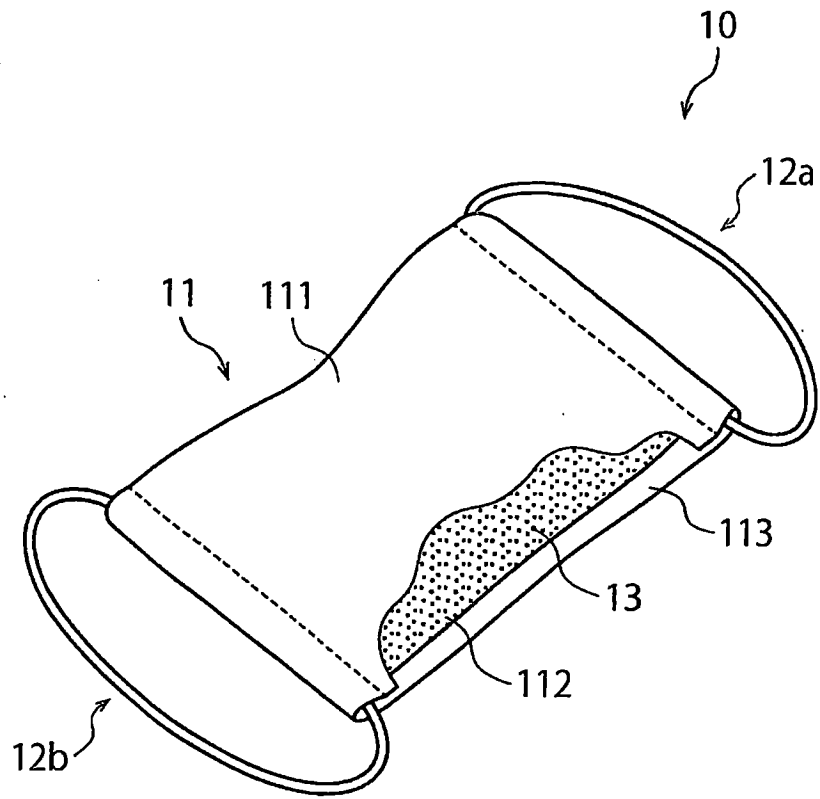


圖 2

