I859143

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I859143 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：108119910 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/58 (2006.01)* *A61K9/08 (2006.01)*
A61K9/12 (2006.01) *A61K47/02 (2006.01)*
A61K47/10 (2006.01) *A61K47/18 (2006.01)*
A61K47/32 (2006.01) *A61K47/34 (2017.01)*
A61P11/02 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2018/06/08 日本 2018-110634

(71)申請人：日商東興藥品工業股份有限公司 (日本) TOKO YAKUHIN KOGYO CO., LTD. (JP)
日本

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

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 101426531A JP 2006069946A

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 25 頁

(54)名稱

鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，以及使含有氟替卡松呋喃甲酸酯的水性懸浮液的懸浮性穩定化的方法

(57)摘要

本發明是關於含有氟替卡松呋喃甲酸酯及羧乙烯聚合物的醫藥組成物。

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising fluticasone furoate and carboxy vinyl polymer.

第 108119910 號專利申請案
112 年 2 月 20 日修正替換頁

I859143

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】 鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，以及使含有氟替卡松呋喃甲酸酯的水性懸浮液的懸浮性穩定化的方法

【英文發明名稱】 INTRANASAL ADMINISTRATION TYPE NASAL SPRAY FORMULATION, AND METHOD FOR STABILIZING SUSPENDABILITY OF AQUEOUS SUSPENSION CONTAINING FLUTICASONE FUROATE

【中文】

本發明是關於含有氟替卡松呋喃甲酸酯及羧乙烯聚合物的醫藥組成物。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising fluticasone furoate and carboxy vinyl polymer.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式

【特徵化學式】

無

第 108119910 號專利申請案
112 年 2 月 20 日修正替換頁

【發明說明書】

【中文發明名稱】 鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，以及使含有氟替卡松呋喃甲酸酯的水性懸浮液的懸浮性穩定化的方法

【英文發明名稱】 INTRANASAL ADMINISTRATION TYPE NASAL SPRAY FORMULATION, AND METHOD FOR STABILIZING SUSPENDABILITY OF AQUEOUS SUSPENSION CONTAINING FLUTICASONE FUROATE

【技術領域】

【0001】 本發明是關於含有氟替卡松呋喃甲酸酯之均勻的組成物以及其製造方法。本發明還能夠使用於過敏性鼻炎的治療用。

【先前技術】

【0002】 具有抗炎症作用的皮質類固醇(corticoidsteroids)被廣泛使用於炎症性疾病(例如皮膚炎、哮喘及鼻炎)的治療。屬於一種皮質類固醇的氟替卡松呋喃甲酸酯是為了要減低皮膚或呼吸道的炎症而在局部使用的糖固醇(glucocorticoid)，已作為過敏性鼻炎的點鼻藥而於市面販售(專利文獻 1)。

【0003】 氟替卡松呋喃甲酸酯對於水為極難溶性，在欲提高溶解性而調製過敏性鼻炎治療用的點鼻藥之情況下，若是考慮到對於敏感的黏膜之投予，則因為刺激性之點而難以含有乙醇等有機溶媒，而且，就關於用以提高溶解性的添加劑而言，對黏膜刺激性少且安全的助溶劑在選擇上係有一定的限制，從結果來看，係已開發水性懸浮液作為點鼻藥而於市面販售(Allermist 點鼻液(註冊商標))。

【0004】 開發使用水性懸浮液的點鼻藥時，懸浮劑的選擇實屬重要，係視其製劑特性而加以檢討。亦即，咸認會由於懸浮劑，而在懸浮穩定性、

再分散性、噴霧性能、黏膜滯留性(黏性)、鼻黏膜刺激性等懸浮液的特性上產生較大的差異，懸浮劑對於點鼻藥的效果及穩定性等會造成不小的影響(專利文獻 2)。

【0005】 上述的市售品的 Allermist 點鼻液中，就結果來說，懸浮劑是使用結晶纖維素及羧甲基纖維素鈉(carmellose sodium)。然而，其懸浮分散性並非必然穩定，而有注意事項是在使用前要加以振盪。於懸浮分散性不具穩定性一事會對製劑方面的穩定性及噴霧性能造成影響，而且會因為在使用前的振盪而使製劑的黏度降低，噴霧投予在鼻腔內之後，由於為低黏度，故藥劑變得不易滯留在鼻腔內，對於藥效的影響也有疑慮。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻 1]WO 2002/012265

[專利文獻 2]日本專利第 4838493 號

【發明內容】

[發明所欲解決的課題]

【0007】 本發明是關於噴霧型點鼻藥，該噴霧型點鼻藥含有難溶於水的氟替卡松呋喃甲酸酯之水性懸浮劑，本發明之目的是開發一種醫藥組成物，該醫藥組成物係懸浮分散狀態穩定且在使用時不需要進行振盪，而且在噴霧投予後之鼻腔內具有優異的滯留性。

[解決課題的手段]

【0008】 本發明者等有鑑於上述課題，反覆精心進行研究，結果發現：藉由使氟替卡松呋喃甲酸酯含有不屬於通常的懸浮劑而是被使用作為黏稠劑或增黏劑的羧乙烯聚合物，則能夠得到以往未曾有過的非常穩定的懸浮分散狀態，遂完成本發明。

【0009】 本發明的態樣係如以下所述。

[第 1 項]一種醫藥組成物，係包含氟替卡松呋喃甲酸酯及羧乙烯聚合物。

【0010】 [第 2 項]如第 1 項所述的醫藥組成物，該醫藥組成物為水性懸浮液。

【0011】 [第 3 項]如第 1 項或第 2 項所述的醫藥組成物，其中，所含羧乙烯聚合物的量為 0.1 至 2%(重量/重量)。

【0012】 [第 4 項]如第 1 項至第 3 項中任一項所述的醫藥組成物，其中，所含氟替卡松呋喃甲酸酯的量為 0.005 至 1%(重量/重量)。

【0013】 [第 5 項]如第 1 項至第 4 項中任一項所述的醫藥組成物，其更含有 1 種以上的懸浮劑。

【0014】 [第 6 項]如第 5 項所述的醫藥組成物，其中，懸浮劑係包含聚山梨醇酯 80。

【0015】 [第 7 項]如第 1 項至第 6 項中任一項所述的醫藥組成物，其更含有 1 種以上的防腐劑。

【0016】 [第 8 項]如第 7 項所述的醫藥組成物，其中，防腐劑為氯化苯甲烷銨(benzalkonium chloride)。

【0017】 [第 9 項]如第 7 項或第 8 項所述的醫藥組成物，其中，防腐劑包含乙二胺四乙酸二鈉。

【0018】 [第 10 項]如第 1 項至第 9 項中任一項所述的醫藥組成物，其更包含 1 種以上的等張性調節劑。

【0019】 [第 11 項]如第 10 項所述的醫藥組成物，其中，等張性調節劑係包含氯化鈉及/或甘油。

【0020】 [第 12 項]如第 10 項或第 11 項所述的醫藥組成物，其中，所含等張性調節劑的量為 0.1 至 10%(重量/重量)。

【0021】 [第 13 項]如第 1 項至第 12 項中任一項所述的醫藥組成物，其特徵為等張。

【0022】 [第 14 項]如第 1 項至第 13 項中任一項所述的醫藥組成物，其 pH 值係調整為 5 至 7。

【0023】 [第 15 項]如第 14 項所述的醫藥組成物，其中，係使用氫氧化鈉及/或 L-精胺酸調整 pH 值。

【0024】 [第 16 項]如第 2 項至第 15 項中任一項所述的醫藥組成物，其中，水性懸浮液的液滴粒徑係具有 30 至 100μm 的平均粒徑。

【0025】 [第 17 項]如第 15 項或第 16 項所述的醫藥組成物，其中，懸浮劑是聚山梨醇酯 80，防腐劑是乙二胺四乙酸二鈉及氯化苯甲烷銨，等張性調節劑是甘油及氯化鈉，pH 調節劑是 L-精胺酸及氫氧化鈉。

【0026】 [第 18 項]一種鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，係含有第 1 項至第 17 項中任一項所述的醫藥組成物。

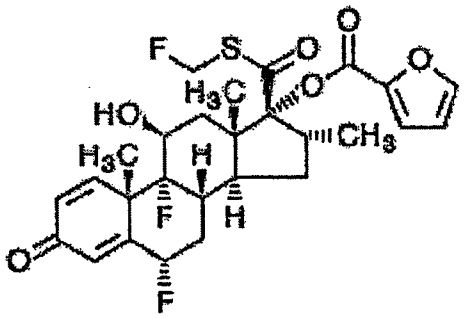
【0027】 [第 19 項]一種使含有氟替卡松呋喃甲酸酯的水性懸浮液的懸浮性穩定化的方法，係藉由於前述水性懸浮液添加羧乙烯聚合物而使所述水性懸浮液的懸浮性穩定化。

[發明的效果]

【0028】 藉由本發明，在屬於含有氟替卡松呋喃甲酸酯之水性懸浮劑的噴霧型點鼻藥中，懸浮性係極為穩定，在使用前不需予以振盪。而且，因為在使用前不需予以振盪，所以會消除因振盪而致使黏度降低的問題，藥劑在噴霧投予至鼻腔內之後，變得容易滯留於鼻腔內，就藥效之點而言亦可期待持續且有效的改善。

【實施方式】

【0029】 氟替卡松呋喃甲酸酯是呋喃-2-甲酸 6α,9-二氟-17β-[(氟甲基硫基)羰基]-11β-羥基-16α-甲基-3-側氧基雄甾-1,4-二烯-17α-基酯，係具有下述的構造，且廣泛使用在過敏性鼻炎的治療。在本發明的製劑中所含的氟替卡松呋喃甲酸酯的量為 0.005 至 1%(重量/重量)，較佳為 0.025 至 0.1%。



【0030】 羧乙烯聚合物若為使用在通常製劑者即無特別的限制。較佳是以羧乙烯聚合物係由外部施加剪力而調整了黏度者為宜，其方法、效果

係記載於 WO 2007/123193。具體而言，可使用如高速旋轉型乳化裝置、膠體研磨式乳化裝置、高壓乳化裝置、輥磨式乳化裝置、超音波式乳化裝置、膜式乳化裝置等公知的剪力施加裝置。尤其是以均質攪拌型、梳齒型及產生間歇噴流型的高速旋轉型乳化裝置為佳。羧乙烯聚合物的量為 0.1 至 2%(重量/重量)，較佳為 0.25 至 1.0%。

【0031】 在本發明中使用的懸浮劑可舉例如：聚山梨醇酯 80、聚乙二醇 40 硬脂酸酯(polyoxyl 40 stearate)及/或聚氧乙烯氫化蓖麻油 60，較佳為聚山梨醇酯 80。在此，懸浮劑的量為 0.01 至 1%(重量/重量)，較佳為 0.025 至 0.5%。

【0032】 在本發明中使用的防腐劑可舉例如：氯化苯甲烷銨、氯化苯乙氧銨(benzethonium chloride)、氯丁醇及/或乙二胺四乙酸二鈉，較佳為氯化苯甲烷銨及/或乙二胺四乙酸二鈉。在此，防腐劑的量是分別為 0.005 至 1%(重量/重量)，而較佳為 0.01 至 0.02%。

【0033】 本發明的水性懸浮製劑係以等張、接近等張為理想。等張的調整係例如能夠使用如氯化鈉、硼酸、甘油及/或葡萄糖的等張性調節劑。在此，等張性調節劑的量分別為 0.1 至 10%(重量/重量)，較佳為 0.1 至 1.0%。

【0034】 本發明的水性懸浮製劑的 pH 在弱酸性至中性附近，具體而言是以 pH5 至 7 為佳。pH 的調整能夠使用氫氧化鈉、氫氧化鉀、L-精胺酸等，較佳為使用氫氧化鈉及/或 L-精胺酸而進行。

【0035】 本發明的水性懸浮製劑的液滴粒徑為 30 至 100μm，較佳係以 40 至 80μm 的平均粒徑為宜。

【0036】 本發明的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑是意指通常的點鼻用噴霧，及能夠填充在如 WO 2007/123193、WO 2007/123207 所記載的上方排壓無氣式噴霧容器中的點鼻製劑。

[實施例]

【0037】 以下列舉實施例、比較例及穩定性試驗以更具體的說明本發明，但本發明不受此等的限定。下述之所製成的實施例及比較例的評估、以及穩定性試驗的評估，在沒有特別註明時，係遵照日本藥典(Japanese Pharmacopoeia)實施試驗。

【0038】 黏度測定是依照日本藥典/一般試驗法/黏度測定法第 2 法旋轉黏度計法 2.1.3.圓錐-平板形旋轉黏度計(20℃，每分鐘 2.5 轉)實施試驗，測定方法的詳細內容如下。

[測定方法]

將試驗檢體(被驗製劑)1.1mL 以盡量避免產生氣泡的方式放入預先設定在 20℃的圓錐-平板式旋轉黏度計(錐板式(cone-platetype))的試樣杯中，放置 5 分鐘後，以下述的條件測定施加剪力 3 分鐘時的黏度值。

[測定條件]

使用機器：東機產業股份公司 TVE-25 形黏度計

測定範圍：R(最大力矩 1437.4μN・m)

剪切速度：$9.575s^{-1}$(每分鐘 2.5 轉)

轉子：1°34'×R24

【0039】 液滴粒徑(平均液滴直徑，10 至 100μm(%))是將所製造的製劑 55mg(=50μL)填充於可噴霧之附泵的點鼻器具中並進行噴霧，使用雷射繞射式粒度分布測定裝置而以下述的條件測定。

[測定條件]

使用機器：Malvern Spraytec

讀取距離：30mm

噴射角度：40°

擠出速度：100mm/s

【0040】 實施例 1

(製造方法)

成分	調配量(質量%)
氟替卡松呋喃甲酸酯	0.05
羧乙烯聚合物	0.56
L-精胺酸	0.98
聚山梨醇酯 80	0.1
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.05
氯化苯甲烷銨	0.01
濃甘油	1.0
氯化鈉	0.5
精製水	適量(96.75)
合計	100.0

將羧乙烯聚合物分散/混合/溶解在精製水中，其次將於精製水中溶解有 L-精胺酸、乙二胺四乙酸鈉水合物及氯化鈉之液添加至先前的溶液中，並進行攪拌混合。在此液之中添加於精製水中溶解有氯化苯甲烷銨之液，並進行攪拌。另外，以濃甘油潤濕氟替卡松呋喃甲酸酯，並於其中添加聚山梨醇酯 80 及精製水，調製均勻地潤濕分散之液。將此氟替卡松呋喃甲酸酯濕潤液投入於先前經攪拌混合的羧乙烯聚合物液，進行混合攪拌而作成均勻的點鼻內容物。

【0041】 (評估)

將所得的點鼻製劑的內容物之評估結果示於下表。

性狀	白色懸浮性的黏稠液體，幾乎無臭。
pH	6.2
黏度(mPa·s)	1250
滲透壓(m0s/L)	280
平均液滴直徑(μm)	75
液滴直徑 10 至 100μm(%)	81.4

【0042】 實施例 2

(製造方法)

成分	調配量(質量%)
氟替卡松呋喃甲酸酯	0.0275
羧乙烯聚合物	0.52
L-精胺酸	0.91
聚山梨醇酯 80	0.1
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.05
氯化苯甲烷銨	0.01
氯化鈉	0.25
乙醇	1.0
精製水	適量(97.1325)
合計	100.0

將 L-精胺酸、乙二胺四乙酸鈉水合物及氯化鈉溶解於精製水之後，投入至真空攪拌裝置中，再添加於精製水添加並溶解有氯化苯甲烷銨及聚山梨醇酯 80 之液，並進行混合攪拌。於其中投入預先混合並溶解有羧乙烯聚合物與精製水之液。將該等在真空攪拌裝置內進行混合攪拌。另外，以濃甘油潤濕氟替卡松呋喃甲酸酯，並於其中添加聚山梨醇酯 80 及精製水，使其充分潤濕，再投入至先前的攪拌混合液中，將其在真空攪拌裝置內進行混合攪拌。再以高速施加剪力，進行混合攪拌到黏度達 1250 mPa·s 為止。

【0043】(評估)

將所得的點鼻製劑的內容物的評估結果示於下表。

性狀	白色懸浮性的黏稠液，幾乎無臭。
pH	6.3
黏度(mPa·s)	1250
滲透壓(mOs/L)	265
平均液滴直徑(μm)	67
液滴直徑 10 至 100μm(%)	86.8

【0044】 實施例 3

(製造方法)

成分	調配量(質量%)
氟替卡松呋喃甲酸酯	0.0275
羧乙烯聚合物	0.53
L-精胺酸	0.95
聚山梨醇酯 80	0.1
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.05
氯化苯甲烷銨	0.01
濃甘油	1.0
氯化鈉	0.5
精製水	適量(96.8325)
合計	100.0

將羧乙烯聚合物分散/混合/溶解在精製水中，其次將於精製水中溶解有 L-精胺酸、乙二胺四乙酸鈉水合物及氯化鈉之液添加於先前的溶液中，

並進行攪拌混合。在此液中添加於精製水中溶解有氯化苯甲烷銨之液並進行攪拌。另外，以濃甘油潤濕氟替卡松呋喃甲酸酯，並於其中添加聚山梨醇酯 80 及精製水，使其充分潤濕，再投入至先前的攪拌混合液中，將其在真空攪拌裝置內進行混合攪拌。

【0045】 (評估)

將所得的點鼻製劑的內容物的評估結果示於下表。

性狀	白色懸浮性的黏稠液，幾乎無臭
pH	6.2
黏度(mPa·s)	1150
滲透壓(mOs/L)	281
平均液滴直徑(μm)	72
液滴直徑 10 至 100μm(%)	81.5

【0046】 實施例 4

(製造方法)

成分	調配量(質量%)
氟替卡松呋喃甲酸酯	0.05
羧乙烯聚合物	0.53
L-精胺酸	0.2
聚山梨醇酯 80	0.1
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.05
氯化苯甲烷銨	0.01
氯化鈉	0.035
濃甘油	0.875
乙醇	0.8
精製水	適量(97.1325)
合計	100.0

將 L-精胺酸、乙二胺四乙酸鈉水合物及氯化鈉溶解於精製水後，投入於真空攪拌裝置，再添加在精製水中添加溶解有氯化苯甲烷銨及聚山梨醇酯 80 之液，並進行混合攪拌。於其中投入預先於精製水中溶解有羧乙烯聚合物之液。將該等在真空攪拌裝置內進行混合攪拌。另外，以濃甘油潤濕氟替卡松呋喃甲酸酯，並於其中添加聚山梨醇酯 80 及精製水，使其充分潤濕，投入於先前的攪拌混合液中，將其在真空攪拌裝置內進行混合攪拌。再以高速施加剪力，混合攪拌到黏度達 1000 mPa·s 為止。

【0047】(評估)

將所得的點鼻製劑的內容物的評估結果示於下表。

性狀	白色懸浮性的黏稠液，幾乎無臭
pH	4.5
黏度(mPa·s)	1000
滲透壓(mOs/L)	273
平均液滴直徑(μm)	88
液滴直徑 10 至 100μm(%)	68.4

【0048】 實施例 5

(製造方法)

成分	調配量(質量%)
氟替卡松呋喃甲酸酯	0.05
羧乙烯聚合物	0.35
L-精胺酸	0.50
聚山梨醇酯 80	0.025
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.015
氯化苯甲烷銨	0.01
氯化鈉	0.035
濃甘油	0.875
乙醇	0.5
精製水	適量(97.64)
合計	100.0

將 L-精胺酸、乙二胺四乙酸鈉水合物及氯化鈉溶解於精製水後，投入於真空攪拌裝置，再添加於精製水中添加溶解有氯化苯甲烷銨及聚山梨醇酯 80 之液，並進行混合攪拌。於其中，投入預先於精製水中混合溶解有羧乙烯聚合物之液。將該等在真空攪拌裝置內進行混合攪拌。另外，以濃甘油潤濕氟替卡松呋喃甲酸酯，並於其中添加聚山梨醇酯 80 及精製水，使其充分潤濕，再投入先前的攪拌混合液中，將其在真空攪拌裝置內進行混合攪拌。再以高速施加剪力，混合攪拌到黏度達 1000 mPa·s 為止。

【0049】 (評估)

將所得的點鼻製劑的內容物的評估結果示於下表。

性狀	白色懸浮性的黏稠液，幾乎無臭
pH	6.0
黏度(mPa·s)	1000
滲透壓(mOs/L)	275
平均液滴直徑(μm)	75
液滴直徑 10 至 100μm(%)	81.2

【0050】 比較例 1(日本專利第 4838493 號所記載的實施例 1)

(製造方法)

成分	調配量(質量%)
氟替卡松呋喃甲酸酯	0.05
聚山梨醇酯 80	0.025
Avicel RC591*	1.5
葡萄糖	5.0
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.015
氯化苯甲烷銨	0.015
1N 鹽酸	適量
精製水	適量
合計	100.0
*：微結晶性纖維素/羧甲基纖維素鈉的混合物	

在精製水中溶解葡萄糖而調製葡萄糖溶液，於該葡萄糖溶液中溶解乙二胺四乙酸鈉水合物後，在攪拌同時添加 Avicel RC591，使其水合，作成懸浮物 A。另外，在 50 至 60℃下使聚山梨醇酯 80 溶解於精製水中，並添加氟替卡松呋喃甲酸酯而作成懸浮物 B。將懸浮物 A 及懸浮物 B 合併而進行攪拌。於其中添加溶解在精製水之氯化苯甲烷銨溶液並進行攪拌。以 1N 鹽酸將 pH 調整為 6.0，並添加精製水以修正重量。

【0051】(評估)

將所得的點鼻製劑的內容物的評估結果示於下表。

性狀	白色的不透明懸浮液。
pH	6.0
黏度(mPa·s)	38
滲透壓(mOs/L)	278
平均液滴直徑(μm)	67
液滴直徑 10 至 100μm(%)	84.4

【0052】 比較例 2 至 6

以同樣的方法，使用下述的各種懸浮劑而調製製劑。

成分 ＼ 實施例	調配量(質量%)				
	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6
氟替卡松呋喃甲酸酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
聚山梨醇酯 80	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
葡萄糖	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
乙二胺四乙酸鈉水合物	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
氯化苯甲烷銨	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
羥丙基甲基纖維素 2910[*1]	0.55	-	-	-	-
聚乙烯醇 [*2]	-	2.00	-	-	-
藻酸鈉 [*3]	-	-	1.00	-	-
聚乙烯二醇 4000(macrogol 4000)[*4]	-	-	-	45.0	-
軟骨素硫酸鈉 [*5]	-	-	-	-	2.00
1N 鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量
1N 氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量(達 100%為止)				

*1 至*5：各添加量是添加至能夠得到充分的黏度為止。

【0053】(評估)

將所得的點鼻製劑的內容物的評估結果示於下表。

	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
黏度(mPa·s)	47	7	320	60	10
噴霧狀態	不良 (噴射狀)	良 (微細的霧)	不良 (噴射狀)	不良 (噴射狀)	良 (微細的霧)
平均液滴直徑(μm)	249	72	163	110	81
液滴直徑 10 至 100μm(%)	21.4	76.9	36.8	40.9	72.1

【0054】 穩定性試驗 1

使用實施例 5、比較例 1、製品的 Allermist 點鼻液 27.5μg56 噴霧用(以下記載為「Allermist 點鼻液」)實施下述試驗。

(試驗方法)

將各試驗檢體(被驗製劑)充分進行混合攪拌並維持均勻狀態，而以高速液體層析儀測定各試驗檢體中的氟替卡松呋喃甲酸酯的含量，並將此設為初期均勻狀態的含量(定量結果 A)。

其次，將均勻狀態的各個試驗檢體 12 g 填充於 13.5 mL 玻璃製螺旋蓋管，再次充分振盪而成為均勻的狀態。將此試驗檢體在自然變化的室溫下，放置 24 小時及 1 週。另外，將剛調製成的試驗檢體進行離心分離(5000 rpm，10 分鐘)。

對於在填充於螺旋蓋管並振盪的前後、放置 24 小時後、放置 1 週後以及離心分離處理後的試驗檢體，測定外觀及氟替卡松呋喃甲酸酯的含量。

含量測定是先將各試驗檢體分成上層(3g)、中層(4g)、剩下的下層(3g)，由上層及下層精密地秤取 2g 試驗檢體，以高速液體層析儀測定氟替卡松呋喃甲酸酯的含量(定量結果 B)。懸浮穩定性是依據下述式求出懸浮穩定性比率，而進行評估。

懸浮穩定性比率(%)=(定量結果 B)/(定量結果 A)x100

【0055】(試驗結果)

[外觀的變化]

		實施例 5	比較例 1	Allmist 點鼻液
振盪前	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	無上層及下層的相分離，白色不透明的懸浮液	無上層及下層的相分離，白色不透明的懸浮液
	下層			
剛振盪後	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	無上層及下層的相分離，白色不透明的懸浮液	無上層及下層的相分離，白色不透明的懸浮液
	下層			
振盪 24 小時後	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	白色不透明的懸浮液	白色不透明的懸浮液
	下層		白色不透明的懸浮液，在容器底部確認到有少量的沉澱物	白色不透明的懸浮液，在容器底部確認到有少量的沉澱物
振盪 1 週後	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	白色不透明的懸浮液	白色不透明的懸浮液
	下層		白色不透明的懸浮液，在容器底部確認到有沉澱物	白色不透明的懸浮液，在容器底部確認到有沉澱物
振盪後離心分離(5000 rpm，10 分鐘)	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	白色不透明的懸浮液	白色不透明的懸浮液
	下層		白色不透明的懸浮液，在容器底部確認到有多量的沉澱物	白色不透明的懸浮液，在容器底部確認到有多量的沉澱物

[懸浮穩定性]

		實施例 5	比較例 1	Allermist 點鼻液
剛充分的混合攪拌後	上層	100.5 %	100.9 %	101.2 %
	下層	100.3 %	100.7 %	101.8 %
振盪 24 小時後	上層	100.1 %	101.4 %	101.4 %
	下層	100.8 %	100.2 %	101.0 %
振盪 1 週後	上層	100.3 %	97.7 %	98.4 %
	下層	100.6 %	104.0 %	102.2 %
振盪後離心分離 (5000 rpm，10 分鐘)	上層	100.2 %	77.3 %	88.4 %
	下層	100.5 %	105.3 %	107.6 %

【0056】 穩定性試驗 2

使用實施例 4 及比較例 2 至 6，以較密的測定間隔實施與穩定性試驗 1 相同的試驗。將結果示於下表。

[外觀的變化]

		實施例4	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
振盪前	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液	白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液
	下層		在容器底部可確認到有少量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶	在容器底部可確認到有微量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有少量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶
剛振盪後	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	無上層及下層的相分離，白色半透明的懸浮性液	無上層及下層的相分離，白色半透明的懸浮性液	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	無上層及下層的相分離，白色半透明的懸浮性液	無上層及下層的相分離，白色半透明的懸浮性液
	下層						
振盪3小時後	上層	無上層及下層無的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	半透明的懸浮性液	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液
	下層		在容器底部可確認到有少量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶		在容器底部可確認到有少量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶
振盪6小時後	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液
	下層		在容器底部可確認到有少量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶		在容器底部可確認到有少量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶
振盪24小時後	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液	白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液
	下層		在容器底部可確認到有少量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶	在容器底部可確認到有微量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有少量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶
振盪1週後	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液	白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液
	下層		在容器底部可確認到有沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶	在容器底部可確認到有微量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶

振盪後離心分離(5000rpm、10分鐘)	上層	無上層及下層的相分離，白色半透明的黏稠懸浮液	半透明的懸浮性液	透明液	白色半透明的黏稠懸浮液	透明液	透明液
	下層		在容器底部可確認到有沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶	在容器底部可確認到有少量的沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶	在容器底部可確認到有沉澱結晶

[懸浮穩定性]

		實施例 4	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6
剛充分的混合攪拌後	上層	100.3 %	99.3 %	96.2 %	98.7 %	100.5 %	101.6 %
	下層	100.8 %	100.1%	101.9 %	100.1 %	99.2 %	100.1 %
振盪 24 小時後	上層	100.5 %	20.5 %	1.4 %	98.4 %	33.8 %	2.3 %
	下層	99.8 %	178.3 %	209.7 %	99. 8 %	170.6 %	194.8 %
振盪 1 週後	上層	100.5 %	18.4 %	0.6 %	97.1 %	6.8 %	1.2 %
	下層	100.1 %	188.6 %	199.2 %	104.3 %	192.7 %	199.0 %
振盪後離心分離(5000 rpm，10分鐘)	上層	99.7 %	1.4 %	0.3 %	91.4 %	5.4 %	0.9 %
	下層	99.3 %	204.6 %	221.0 %	108.2 %	200.4 %	201.7 %

第 108119910 號專利申請案
113 年 6 月 7 日修正替換頁

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，係含有氟替卡松呋喃甲酸酯、羧乙烯聚合物、1 種以上的懸浮劑以及 1 種以上的等張性調節劑，

其中，該鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑為水性懸浮液，

前述懸浮劑含有聚山梨醇酯 80，

前述等張性調節劑含有氯化鈉及/或甘油，並且分別為 0.1 至 1.0%(重量/重量)。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其中，羧乙烯聚合物的存在量為 0.1 至 2%(重量/重量)。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其中，氟替卡松呋喃甲酸酯的存在量為 0.005 至 1%(重量/重量)。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其更含有 1 種以上的防腐劑。

【第5項】 如申請專利範圍第 4 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其中，防腐劑含有氯化苯甲烷銨。

【第6項】 如申請專利範圍第 4 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其中，防腐劑含有乙二胺四乙酸二鈉。

【第7項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其為等張。

【第8項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其中，pH 值係調整為 5 至 7。

【第9項】 如申請專利範圍第 8 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其中，係使用氫氧化鈉及/或 L-精胺酸調整 pH 值。

【第10項】 如申請專利範圍第 1 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其中，水性懸浮液的液滴粒徑具有 30 至 100μm 的平均粒徑。

【第11項】 如申請專利範圍第 9 項所述的鼻腔內投予型噴霧點鼻製劑，其中，懸浮劑是聚山梨醇酯 80，防腐劑是乙二胺四乙酸二鈉及氯化苯甲烷銨，等張性調節劑是甘油及氯化鈉，pH 調節劑是 L-精胺酸及氫氧化鈉。

【第12項】 一種使含有氟替卡松呋喃甲酸酯、1 種以上的懸浮劑以及 1 種以上的等張性調節劑之水性懸浮液的懸浮性穩定化的方法，係藉由於前述水性懸浮液中添加羧乙烯聚合物而使懸浮性穩定化，其中，

前述懸浮劑含有聚山梨醇酯 80，

前述等張性調節劑含有氯化鈉及/或甘油，並且分別為 0.1 至 1.0%(重量/重量)。