

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權

1998,4,21 特願平10-110887

1998,4,21 特願平10-110888

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

技術領域

本發明係有關於一用於藥物療法之經粘膜施藥之醫藥組成物，其特徵在於：由水不溶性以及/或水難溶性物質與藥物與水性媒體所成，滲透壓不滿290mOsm。更詳之

5 係有關於一由水不溶性以及/或水難溶性物質與水性媒體所成滲透壓不滿290mOsm之經粘膜施藥的醫藥組成物，而比向來之經粘膜投與用醫藥品組成物壓粘膜之血中移行性更佳。

本發明再者係有關於一含有止血劑藥物與藥物而成之

10 為施藥於粘膜的醫藥組成物。更詳之，係關於一藥物混合以止血劑藥物之經黏膜施藥之醫藥組成物，而比向來之經黏膜施藥之醫藥組成物在粘膜組織之滲透性以及在其處之滯留性為佳。

習知技術

15 作為藥物治療方法之經粘膜投與乃是以(1)可對鼻粘膜、口腔粘膜、陰道粘膜等局部疾患之疾患部位直接投藥、(2)如點鼻劑施於鼻粘膜或栓劑施於直腸粘膜般地對於全身性疾患可期待即效性、(3)如以腸道粘膜為標的口服劑所代表地、投與比注射要簡便等之理由而為有用之投與

20 方法之一。例如過敏性鼻炎治療藥點鼻劑以上述(1)之理由、疼痛改善用治療藥栓劑以上述(2)之理由，經粘膜施藥製劑已作為製品被推出上市。

針對粘膜局部疾患之製劑者，例如桑德斯(Saunders)們(W092-14473號說明書)提供以替皮當(Tipredane)為主藥

五、發明說明(2)

之懸浮液製劑作為過敏性鼻炎用製劑。又，海茲那(Helzner)(W097-01337號說明書)們提供由抗組織胺藥與類固醇與水所成之製劑作為過敏性鼻炎用製劑。針對粘膜局部疾患之製劑者再者例如：金氏(Kim)們(W098-00178號說明書)提供具有觸變性之懸浮液製劑作用鼻粘膜施藥用製劑。又鈴木們(特公昭60-34925號公報)提供一以由纖維素醚所成之經鼻組成物，為得到治療效果，以充分之濃度有效率地供給藥物之持續性鼻腔用製劑。

為作為針對全身性疾患之製劑者，數個為提高從粘膜之藥物吸收性的方法被提供出來。例如長田們(特開昭63-303931號公報)提供一將成長荷爾蒙釋出活性物質以滲透壓比為1(滲透壓在290mOsm)以下之溶液狀態施藥於鼻腔之方法，以作為使成長荷爾蒙快速快效率佳地由鼻粘膜吸收至血流中的方法。再者大脇們(特開昭60-123426號公報)提供一將分泌素作成滲透壓為1~5(滲透壓在290~1450mOsm)，pH為2~5之溶液投與於鼻腔之方法，以作為使分泌素快速地由鼻粘膜吸收至血流中的方法。再者栗津們(Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993)提供一添加了聚環氧乙烷9-月桂基醚作為吸收促進劑之液劑投與於鼻粘膜之方法，以作為使顆粒球群落刺激因子效率佳地由鼻粘膜吸收至血中的方法。

然而，於粘膜投與此等之製劑時，會產生液體滴流，在充分地移行或滲透於粘膜組織前就由於纖毛運輸機能等使製劑立即地被排除於粘膜組織外。故，欲透過朝血中移

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(3)

行而/作全身投與時，未能使充分量藥物往血中移行。又採用吸收促進劑之方法則因在鼻粘膜之吸收促進劑刺激性是一問題而尚未被實用化。另一方面，欲使藥物滯留於粘膜組織而局部投與時，未能使充分量藥物滯留於組織。又

5 ，即使有在滯留性一上改善之製劑，對粘膜組織之滲透性也不充分。

所以，強烈期待著開發出經粘膜施藥時能使充分量藥物由粘膜移行至血中之經粘膜施藥之製劑。或者又強烈期待著開發出經粘膜施藥時能使充分量藥物滲透且滯留粘膜

10 組織之經粘膜投藥的製劑。

發明之揭示

所以，本發明之第1個目的為提供一經粘膜施藥時藥物朝血中之移行性優異之經粘膜施藥之醫藥組成物。

又，本發明之第2個目的為提供一經粘膜施藥時對粘

15 膜組織之滲透性優異且在其處之滯留性優異之經黏膜施藥之醫藥組成物。

本發明者們欲達成上述之第1個目的，精心檢討的結果，發現藉由一含有水不溶性以及/或水難溶性物質、滲透壓不滿290mOsm之製劑，可提供一藥物由粘膜至血中

20 之移動性比向來之液劑更優異之經粘膜施藥製劑而達成本發明。

次製劑滲透壓之調整提高從粘膜之藥物吸收性在先前長田們或大脇們之專利中已揭示，又在栗津們(Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993)之論文中已報告。然而，

五、發明說明(4)

此等之任一者皆為未含水不溶性或水難溶性物質之水溶液製劑中的現象，和必須含有水不溶性或水難溶性物質之本發明製劑根本上是相異的。再者，在長田們之專利中，成長荷爾蒙釋出促出物質壓滲透壓比1(滲透壓290mOsm)以下；

5 大脇們之專利中，分泌素為滲透壓比1(滲透壓290mOsm)以上；在栗津們之論文中，顆粒球群落刺激因子從老鼠鼻粘膜之吸收在滲透壓為285mOsm時比為174mOsm時更高，教示著不易類推出不拘藥物而可使吸收性提高之本發明。又，此等水溶液製劑中以滲透壓提高吸收性之程度與等張溶液相比為最大3倍左右，達10~20倍之本發明必定驚人。

10

在先前之桑德斯(W092-14473號說明書)或海茲那(W097-01337號說明書)之專利申請中，記載著含有水不溶性或水難溶性物質之製劑。然而在桑德斯(W092-14473號說明書)之專利申請中，申請專利範圍項目並無為製劑全體之滲透壓的記載，僅在本文中有以等張為宜之記述，又在

15 海茲那(W097-01337號說明書)專利申請公開中並無為製劑全體之滲透壓的記載，僅有等張化劑之添加的記載，由此等專利全然不能預想在低滲透壓時吸收性劇烈地提高之事。

20 在水不溶性或水難溶性物質共存時，藉由低滲透壓改善從粘膜之藥物吸收性效果劇烈，必定令人吃驚。即，低滲透壓達到之效果在水溶液製劑之一部分藥物有受到認定的報告，但令人吃驚地發現了藉由添加水不溶性或水難溶性物質其效果顯著地出現且不依存於藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(5)

所以，本發明在第1樣態中係提供一種經粘膜施藥之水性醫藥組成物，其特徵在於：含有1種以上之水不溶性物質以及/或水難溶性物質，以及1種以上之藥物而成，滲透壓不滿290mOsm。此組成物為一種經粘膜施藥之水性醫藥組成物，在粘膜之血中移行性顯著高於向來之經粘膜施藥之水性醫藥組成物。

本發明者們欲達成上述第2目的精必檢討結果，發現藉由含有藥物之製劑中添加止血劑藥物作成之製劑，可提供一藥物對粘膜組織之滲透性以及滯留性比向來之製劑更優異的經粘膜施藥製劑，而達成本發明。

所以，本發明係於第2樣態中提供一含有1種以上之止血劑藥物與1種以上之藥物而成之經粘膜施藥之水性醫藥組成物，具體上，係提供一種經粘膜施藥之水性醫藥組成物水性醫藥組成物，其特徵在於：含有1種以上之止血劑藥物、1種以上之水不溶性物質以及/或水難溶性物質、以及1種以上之藥物而成，滲透壓不滿290mOsm。此組成物為一粘膜組織滲透性以及滯留性顯著高於向來之經粘膜施藥之水性醫藥組成物的經粘膜施藥之水性醫藥組成物。

圖示之簡單說明

第1圖係顯示關於實施例1以及比較例1中比較螢光素吸收性之結果，滲透壓與生體可用率之關係圖。

第2圖係顯示關於實施例2以及比較例2中比較5-羧基螢光素吸收性之結果，滲透壓與生體可用率之關係圖。

第3圖係顯示關於實施例3以及比較例3中比較鮭魚降

五、發明說明(6)

鈣素吸收性之結果，滲透壓與生體可用率之關係圖。

第4圖係顯示於具有與粘膜上粘液相同滲透壓(即，模仿粘膜)之生理食鹽水中添加具有滲透壓10mOsm之本發明組成物(分泌素)與具有290mOsm(等張壓)之組成物(B)時的組成物擴散相片。

實施發明之樣態

任何藥物皆可適用作用為本發明之藥物，可舉例如：
催眠鎮靜劑藥物、抗焦慮劑藥物、抗顛癇劑藥物、解熱鎮痛消炎劑藥物、局部麻醉劑藥物、鎮靜劑藥物、強心劑藥物、利尿劑藥物、血管收縮劑藥物、血管擴張劑藥物、氣管擴張劑藥物、消化性潰瘍劑藥物、鎮痛劑藥物、荷爾蒙劑藥物、解毒劑藥物、疫苗類、抗生素、化學療法劑藥物、抗巴金森劑藥物、精神神經藥物、肌肉鬆弛劑藥物、心律不整藥物、降血壓劑藥物、高血脂症藥物、呼吸促進劑藥物、祛痰劑藥物、整腸劑藥物、維他命類、過敏用藥物等。其中又可舉脂溶性比較高者為佳，其具體例可舉：脂溶性維他命類、類固醇、前列腺素類。又在水溶性高者更以分子量高者為宜，具體例者可舉：蛋白質類、胜肽類。

在本發明中存在於粘膜組織發揮藥效之藥物者可舉例如 tranilas, amlexanox, repirinast, ibudilast, tananolast, perioplast、苯咪唑嗪、azelastine氯化氫、丁苯哌丁醇、astemizole, 色甘酸鈉、哌塞庚酮順丁二酸、enedasutine 二順丁二酸epinastine氯化氫、甲奎吩嗪、suplatast tosilate

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(7)

、ozagrel, seratrodest, pranlikast, 5-脂加氧酶抑制劑以及血小板活性因子的拮抗劑，用於鼻炎以及氣喘的類固醇，例如二丙酸氯地松、fluticasne 丙酸、flunisolide 與 minetasone；例如流行性感冒HA疫苗等疫苗類、以及諸如
5 反訊息、核糖酶與載體等基因治療用物質。

於本發明之第1樣態中，水不溶性物質以及/或水難溶性物質為必須成分，又於本發明之第2樣態中組成物以含有水不溶性物質以及/或水難溶性物質為宜。如此之水不溶性物質或水難溶性物質為其中任一物質皆可，但可舉出
10 纖維素類為宜，其中又可舉結晶纖維素為佳。

本發明之第1樣態中，水不溶性以及/或水溶性物質以固體粒子存在於水性媒體中之濃度以相對於製劑全體量為0.1% W/W以上為宜，又以1%~10% W/W為佳。又，於本發明之第2樣態中，水不溶性以及/或水溶性物質以固體粒
15 子存在於水性媒體中之濃度為製劑合體之0.1% W/W以上為宜，又以1%~10% W/W為佳。

又，於本發明之任一樣態中，以固體粒子存在於水性媒體中之水不溶性或水難溶性物質皆以均勻分散於水性媒體中為宜。

20 於本發明之任一樣態中，於組成物中以再添加水溶性高分子為宜。具體上，可舉出：藻酸、丙二醇、聚乙二醇、甘油、聚環氧乙烷、聚氧化丙二醇、果膠、低甲氧果膠、爪耳膠、阿拉伯膠、鹿角菜膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、黃蓍膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素前

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(8)

述聚環氧化烷聚氧化丙二醇係於將氧化丙烯聚合而得之聚氧化丙二醇中加成聚合氧化乙烯所得的一聯聚合物，依氧化丙烯及氧化乙烯之平均聚合度不同而分為數個之種類，在本發明可使用其中任何一種。又，此等水溶性高分子與水不溶性以及/或水難溶性物質之較佳組合可舉例如：為羧基甲基纖維素鈉與結晶纖維素之混合物的結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉。又，添加此等水溶性高分子時其等之濃度以相於水不溶性以及/或水難溶性物質為1% w/w~30% w/w為宜。

於本發明之第1樣態中製劑之滲透壓不滿290mOsm為必須之條件，宜在150mOsm以下，更宜在60mOsm以下，再更宜在30mOsm以下，最宜在10mOsm以下。於本發明之第2樣態中，滲透壓之調整不為勿須要件，但宜比投與對象粘膜中粘液滲液壓更低，具體上不滿290mOsm，宜在150mOsm以下，更宜在60mOsm以下，再更宜在30mOsm以下，最宜在10mOsm以下。

於本發明中並無特別地添加調整滲透壓之物質(滲透壓調整劑)的必要，添加時任何物質皆宜，具體例可舉如氯化鈉之鹽類、葡萄糖等水溶性糖類，其中較佳者可舉如氯化鈉之鹽類。

本發明之第2樣態中止血劑藥物可為其中任何一者，可舉具體例：由凝血酸、ε 胺基己酸、卟巴色素、卟巴色素磺酸、卟巴色素磺酸鈉、維生素k1、止血敏、油酸單乙醇胺、凝血酶以及甲磺醯酸腎上腺素紅單胺基胍等。添加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(9)

前述水溶性高分子時，止血劑藥物或藥物以脂溶性高者為宜，具上可舉咔巴色素、咔巴色素磺酸、咔巴色素磺酸鈉作為止血劑藥物，藥物者可舉脂溶性維他命類、類固醇類、前列腺素類。又水溶性高之藥物者以分子量高者為宜，

5 可舉蛋白質類，胜肱類為具體例。

於本發明中可添加之公知界面活性劑可舉具體例：聚山梨酸酯80、單硬脂酸甘油酯、聚環氧硬脂酸酯、刀月桂聚乙二酸、山梨糖醇酐油酸酯、蔗糖脂肪酸酯等。其中又以聚山梨酸酯80特別佳。

10 在本發明所使用藥物之量為有效治療量，可因應各個藥物，疾患種類或程度、患者之年齡或體重等而決定。一般為各個藥物注射投與所使用量從同量至20倍量，更宜由同量至10倍量。

又本發明之藥物濃度以相對於製劑全體為0.01% w/w
15 ~1% w/w為宜，特別是宜為0.05% w/w~0.5% w/w。

於本發明之組成物中，為改良製劑之物性、外觀、或氣味等，亦可因應必要而添加公知之防腐劑、pH調整劑、保存劑、緩衝劑、著色劑、矯味劑等。

防腐劑者可舉例如：氯化苄烷銨，

20 pH調整劑者可舉如：鹽酸，

保存劑者可舉例如：抗壞血酸等，

緩衝劑者可舉如：檸檬酸以及其鹽類，

著色劑者可舉如：紅色2號，

矯味劑者可舉如：薄荷醇。

五、發明說明(10)

適用本發明之粘膜為任何粘膜皆可。可舉腸道粘膜、胃粘膜、鼻粘膜、氣管·支氣管·肺粘膜、口腔粘膜、直腸粘膜、陰道粘膜等，特別可舉鼻粘膜為較佳之粘膜。

又，本發明之組成物為作為製劑而投與，可作成適當之投與形態。雖如口服劑對於胃、腸道粘膜般間接者亦包含在內，但以直接將本發明之組成物投與於粘膜者為宜，特別是將製劑被噴霧成霧狀之投與形態為宜。此等本發明之組成物被充填於例如胃液或膠溶膠囊，成為一組成物被暴露於目的粘膜部份之製劑。其他之投與形態者，直腸粘膜之時有將本發明每投與單位充填之膠囊，將此作為栓齊而投與。口腔、鼻、陰道粘膜之時有充填本發明組成物之噴霧型容器，將此一定量地噴霧於口腔、鼻、陰道內。於氣管·支氣管·肺粘膜時有充填本發明之吸入型容器，使此吸入於氣管·支氣管·肺中。

15 實施例

以下以實施例說明本發明。

於本發明使用之螢光素以及羧基螢光素為通常分別地使用作脂溶性低分子藥物以及水溶性低分子藥物之典型藥物的物質。又，採鮭魚降鈣素作水溶性高分子藥物之例。分別地採用：螢光素為和光純藥社製、5-羧基螢光素為分子探子(Molecular Probes)社製、鮭魚降鈣素為巴千(Bachem)社製、結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉為旭化成社製之Avicel™ RC-591NF、聚山梨酸酯80為和光純藥社製、氯化苄烷銨為納卡來迪斯克社製、葡萄糖為和光純藥社製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (11)

、氯化鈉為和光純藥社製、羧甲基纖維素鈉為和光純藥社製、呋巴色素為和光純藥社製、凝血酸為和光純藥社製者。

實施例 1

5 調製含有下述第1表中記載之成分而成之螢光素之經粘膜施藥之組成物1~10。又，對各個製劑採用高級儀器(Advanced Instruments, Inc)社製之微滲透壓計3MO型(Micro-Osmometer Model 3Mo)測定滲透壓。其結果示於第1表。

10 以市售懸浮液劑投與器將組成物1~10之鼻粘膜投與用組成物100 μ l噴霧於兔(日本白種Japanese White, 雄性, 體重約3kg)之單側鼻腔。於投與5,10,30,60,120分後由耳靜脈採血約0.5ml以HPLC定量血漿中螢光素濃度。由噴霧120分後為止之時間一濃度曲線求出AUC 0-120min 算

15 出相對於靜注之生體可用率(B.A.)。3隻兔之生體可用率的平均值示於第1表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

第1表

組成物 號碼	組 成	滲透壓 (mOsm)	B.A. (%)
1	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	5	63
2	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.03%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 氯化鈉：0.08%(w/w)	30	47
3	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 氯化鈉：0.2%(w/w)	72	16
4	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 氯化鈉：0.4%(w/w)	128	13
5	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：0.5%(w/w)	30	29
6	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：1.2%(w/w)	72	10
7	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：2.1%(w/w)	128	9
8	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：0.1%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	0	22
9	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：0.5%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	0	37
10	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：3.0%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	7	53

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (13)

調製含有下述第2表中記載之成分而成之螢光素之經
 粘膜施藥之組成物11~16。又，對各個製劑採用高級儀器
 (Advanced Instruments, Inc)社製之微滲透壓計3MO型
 (Micro-Osmometer Model 3Mo)測定滲透壓。其結果示於
 5 第2表。

又，依實施例1記載之方法測定組成物11~16之生體
 可用率(B.A.)示於第2表。

第2表

組成物 號 碼	組 成	滲透壓 (mOsm)	B.A. (%)
11	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 氯化鈉：0.9%(w/w)	290	7
12	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：5%(w/w)	340	7
13	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：67%(w/w)	4000	4
14	螢光素：0.1%(w/w) 羧甲基纖維素鈉：0.2%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	5	7
15	螢光素：0.1%(w/w) 羧甲基纖維素鈉：0.2%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 氯化鈉：0.08%(w/w)	30	5
16	螢光素：0.1%(w/w) 羧甲基纖維素鈉：0.2%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：0.5%(w/w)	30	5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

實施例 2

調製含有下述第3表中記載之成分而成之5-羧基螢光素之經粘膜施藥之組成物17~18。又，對各個製劑採用高級儀器(Advanced Instruments, Inc)社製之微滲透壓計3MO型(Micro-Osmometer Model 3Mo)測定滲透壓。其結果示於第3表。

又，依實施例1記載之方法測定組成物17~18之生體可用率(B.A.)示於第3表。

第3表

組成物 號碼	組 成	滲透壓 (mOsm)	B.A. (%)
17	5-羧基螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	6	52
18	5-羧基螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素力羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：0.4%(w/w)	30	47

比較例 2

調製含有下述第4表中記載之成分而成之5-羧基螢光素之經粘膜施藥之組成物19~22。又，對各個製劑採用高級儀器(Advanced Instruments, Inc)社製之微滲透壓計3MO型(Micro-Osmometer Model 3Mo)測定滲透壓。其結果示於第4表。

又，依實施例1記載之方法測定組成物19~22之生體可用率(B.A.)示於第4表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (15)

第 4 表

組成物 號 碼	組 成	滲透壓 (mOsm)	B.A. (%)
19	5-羧基螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：5%(w/w)	340	5
20	5-羧基螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：67%(w/w)	4000	3
21	5-羧基螢光素：0.1%(w/w) 羧甲基纖維素鈉：0.2%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	6	7
22	5-羧基螢光素：0.1%(w/w) 羧甲基纖維素鈉：0.2%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：0.4%(w/w)	30	3

實施例 3

調製含有下述第5表中記載之成分而成之鮭魚降鈣素之經粘膜施藥之組成物23~24。又，對各個製劑採用高級儀器(Advanced Instruments, Inc)社製之微滲透壓計3MO型(Micro-Osmometer Model 3Mo)測定滲透壓。其結果示於第5表。

又，依實施例1記載之方法測定組成物23~24之生體可用率(B.A.)示於第5表。

10

第 5 表

組成物 號 碼	組 成	滲透壓 (mOsm)	B.A. (%)
23	鮭魚降鈣素：0.008%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	10	52
24	鮭魚降鈣素：0.008%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	30	47

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

比較例 3

調製含有下述第6表中記載之成分而成之サケカルシ
トニン之經粘膜施藥之組成物25~28。又，對各個製劑採
用高級儀器(Advanced Instruments, Inc)社製之微滲透壓計
5 3MO型(Micro-Osmometer Model 3Mo)測定滲透壓。其結
果示於第6表。

又，依實施例1記載之方法測定組成物25~28之生體
可用率(B.A.)示於第6表。

第6表

組成物 號碼	組 成	滲透壓 (mOsm)	B.A. (%)
25	鮭魚降鈣素：0.008%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：5%(w/w)	340	3
26	鮭魚降鈣素：0.008%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：67%(w/w)	4000	2
27	鮭魚降鈣素：0.008%(w/w) 羧甲基纖維素鈉：0.2%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	6	5
28	鮭魚降鈣素：0.008%(w/w) 羧甲基纖維素鈉：0.2%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 葡萄糖：0.4%(w/w)	30	5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

模式藥物為脂溶性低分子物質之螢光素時，經製劑滲
透壓為5mOsm之低張滲壓製劑(組成物號碼1)噴霧於鼻粘
膜之兔的血漿中螢光素濃度顯著高於經製劑滲透壓為
290mOsm、340mOsm之大約等張滲透壓製劑(組成物號碼11
15 以及12)，或4000mOsm之高張滲透壓製劑(組成物號碼13)

五、發明說明 (17)

噴霧之兔的血漿中濃度，第1表中所見般生物學上之利用率增大至8~15倍。生物學上之利用率隨滲透壓之增加而減少，在30mOsm(組成物號碼2)為5mOsm(組成物號碼1)之3/4倍，在更高之72mOsm(組成物號碼3)大幅地減少，

5 而在128mOsm(組成物號碼4)亦顯示與290mOsm以上之製劑(組成物號碼11~13)大約為倍的生物學上之利用率。又，在低張下即使滲透壓相同，如氯化鈉(組成物號碼2~4)之鹽類也比如葡萄糖(組成物號碼5~7)之水溶性糖類顯示較高之生物學上之利用率。又，水不溶性或水難溶性物質

10 之濃度至少至約1.5%左右為止，顯示濃度越高生物學上利用率越高(組成物號碼8以及9與組成物號碼1之比較)。再者，在不含如微結晶纖維素之水不溶性物質或水難溶性物質時(組成物號碼14~16)，即使為低張滲透壓之製劑比起等張或高張滲透壓之製劑血中濃度也是幾乎不變。由此

15 結果顯示：以製劑之滲透壓比等張低對水難溶性低分子藥物在粘膜之血中移行性所及之效果，係以藉由含有水不溶性物質或水難溶性物質為首而顯著地出現，顯示了本發明之經粘膜施藥之水性醫藥組成物的效果。

模式藥物為水溶性低分子物質之5-羧基螢光素時，經

20 製劑滲透壓為6mOsm之低張滲壓製劑(組成物號碼17)噴霧於鼻粘膜之兔的血漿中5-羧基螢光素濃度顯著高於經製劑滲透壓為340mOsm之大約等張滲透壓製劑(組成物號碼19)，或4000mOsm之高張滲透壓製劑(組成物號碼20)噴霧之兔的血漿中濃度，第3表中所見般生物學上之利用率增大

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(18)

至9~17倍。又，在不含如微結晶纖維素之水不溶性物質或水難溶性物質時(組成物號碼21以及22)，即使為低張滲透壓之製劑比起等張或高張滲透壓之製劑血中濃度也是幾乎不變。由此結果顯示：以製劑之滲透壓比等張低對水溶性低分子藥物在粘膜之血中移行性所及之效果，係以藉由含有水不溶性物質或水難溶性物質為首而顯著地出現，顯示了本發明之經粘膜施藥之水性醫藥組成物的效果。

模式藥物為水溶性高分子物質之鮭魚降鈣素時，經製劑滲透壓為10mOsm之低張滲壓製劑(組成物號碼23)噴霧於鼻粘膜之兔的血漿中鮭魚降鈣素濃度顯著高於經製劑滲透壓為340mOsm之大約等張滲透壓製劑(組成物號碼25)，或4000mOsm之高張滲透壓製劑(組成物號碼26)噴霧之兔的血漿中濃度，第5表中所見般生物學上之利用率增大至13~19倍。又，在不含如微結晶纖維素之水不溶性物質或水難溶性物質時(組成物號碼27以及28)，即使為低張滲透壓之製劑比起等張或高張滲透壓之製劑血中濃度也是幾乎不變。由此結果顯示：以製劑之滲透壓比等張低對水溶性高分子藥物在粘膜之血中移行性所及之效果，係以藉由含有水不溶性物質或水難溶性物質為首而顯著地出現，顯示了本發明之經粘膜施藥之水性醫藥組成物的效果。

又，有關於實施例1以及比較例1中螢光素吸收性比較之結果，滲透壓與生體可用率之關係示於第1圖。

又，有關於實施例2以及比較例2中5-羧基螢光素吸收性比較之結果，滲透壓與生體可用率之關係示於第2圖。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明（19）

又，有關於實施例3以及比較例3中鮭魚降鈣素吸收性比較之結果，滲透壓與生體可用率之關係示於第3圖。令人明白於任何一種藥物皆隨滲透壓降低而生體可用率增加，以及為了有高生體可用率，如結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉所代表之水不溶性以及/或水難溶性物質是必須的。

第4圖係顯示於具有與粘膜上粘液相同滲透壓（即，模倣粘膜）之生理食鹽水中添加具有滲透壓10mOsm之本發明組成物與具有290mOsm（等張壓）之組成物時的組成物擴散相片。相對於本發明低張壓組成物積滯於添加之部分，等張壓組成物顯示出容易流失。

實施例4

調製含有下述第7表中所示之成分而成之螢光素之經粘膜施藥之組成物29~33。又，對各個製劑採用高級儀器（Advanced Instruments, Inc）社製之微滲透壓計3MO型（Micro-Osmometer Model 3Mo）測定滲透壓。其結果示於第7表。

依實施例1之方法測定組成物29~33之生體可用率（B.A.）示於第7表。又，此方法之120公鐘後採血之後，以4mMNaOH水溶液500ml洗淨鼻腔，以HPLC定量此洗淨液螢光素濃度，算出洗淨液中螢光素量相對於投與量為鼻腔殘存率，將3隻兔之鼻腔殘存率平均值示於第7表。

五、發明說明(20)

第7表

組成物 號碼	組 成	滲透壓 (mOsm)	鼻腔殘 存率(%)	B.A. (%)
29	螢光素: 0.1%(w/w) 卡巴色素: 0.1(w/w) 結晶纖維素カルメローズ鈉: 1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80: 0.1%(w/w) 氯化苄烷銨: 0.03%(w/w)	5	49	30
30	螢光素: 0.1%(w/w) 卡巴色素: 0.1(w/w) 結晶纖維素カルメローズ鈉: 1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80: 0.1%(w/w) 氯化苄烷銨: 0.03%(w/w) 氯化鈉: 0.08%(w/w)	30	32	22
31	螢光素: 0.1%(w/w) 卡巴色素: 0.1(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉: 1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80: 0.1%(w/w) 氯化苄烷銨: 0.03%(w/w) 氯化鈉: 0.2%(w/w)	72	10	10
32	螢光素: 0.1%(w/w) 卡巴色素: 0.1(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉: 1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80: 0.1%(w/w) 氯化苄烷銨: 0.03%(w/w) 氯化鈉: 0.4%(w/w)	128	9	7
33	螢光素: 0.1%(w/w) 凝血酸: 0.1(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉: 1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80: 0.1%(w/w) 氯化苄烷銨: 0.03%(w/w)	7	51	28

比較例4

調製含有下述第8表中之成分而成之螢光素之經粘膜
施藥之組成物34~37。又，對各個製劑採用高級儀器
(Advanced Instruments, Inc)社製之微滲透壓計3MO型
(Micro-Osmometer Model 3Mo)測定滲透壓。其結果示於
第8表。再者，依實施例4之方法測定組成物34~37之生體
可用率(B.A.)以及鼻腔殘存率示於第8表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (21)

第 8 表

組成物 號 碼	組 成	滲透壓 (mOsm)	鼻腔殘 存率(%)	B.A. (%)
34	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w)	5	23	63
35	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 氯化鈉：0.08%(w/w)	30	15	47
36	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 氯化鈉：0.2%(w/w)	72	5	16
37	螢光素：0.1%(w/w) 結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉：1.7%(w/w) 聚山梨酸酯80：0.1%(w/w) 氯化苄烷銨：0.03%(w/w) 氯化鈉：0.4%(w/w)	128	4	13

相對於未含止血劑(呋巴色素或凝血酸)之比較例(組成物34~37)，含有止血劑之本發明實施例(組成物29~33)之任何一者的模式藥物螢光素之鼻腔內殘存率即鼻粘膜滯留性也都高到2~3倍。特別是滲透壓為5mOsm之(組成物29)或7mOsm(組成物33)之低時，鼻腔內殘存率為50%左右非常之高。結果，某單獨投與下移行至血中之藥物顯示藉由與止血劑同時投與而未移行至血中滯留於粘膜組織，可預想某藥物之藥效依存於在粘膜局部之藥物量與滯留時間，對於血中移行關連於副作用之藥物顯示本發明之有用性。再者粘膜組織之殘存量比在單獨投與時血中移行量多之低滲透壓製劑更多，顯示本發明在製劑為低滲透壓時有用性變得更高。

產業上之可利用性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（22）

以本發明之第1樣態可提供一由粘膜至血中之藥物移行性優異之經粘膜投藥的組成物。以如此之本發明經粘膜投藥物組成物，即使比向來更低之使用量或更少之使用次數也可發揮與向來同樣或其以上之效果。此也關連到副作用之減低。

又，以本發明之第2樣態，可提供一對粘膜組織之藥物滲透性以及滯留性優異之經粘膜施藥之醫藥組成物。以如此之本發明經粘膜投藥物組成物，即使比向來更低之使用量或更少之使用次數也可發揮與向來同樣或其以上之效果。此也關連到副作用之減低。

所以，本發明對以粘膜投與之藥物療法在治療效果上以及經濟效果上有極高之意義。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · 訂 · 線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

經黏膜施藥之醫藥組成物

本發明係提供一用於藥物療法之經粘施藥之醫藥組成物，其特徵在於：由水不溶性以及/或水難溶性物質與藥物水性媒體所成，滲透壓不滿290mOsm。此組成物在粘膜中之血中移行性比向來之經粘膜投與醫藥組成物優異。本發明再提供一含有止血劑藥物與藥物而成，投與於粘膜之醫藥組成物。此組成物在粘膜組織之滲透性以及在其處之滯留性比向來之經粘膜投與醫藥組成物優異。

英文發明摘要(發明之名稱： PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR APPLICATION TO MUCOSA)

The present invention provides a pharmaceutical composition for application to the mucosa comprising a water-insoluble and/or water-low soluble substance, a medicament and an aqueous medium, and having an osmotic pressure of less than 290 mOsm. This composition is superior over conventional pharmaceutical compositions for application to the mucosa, due to efficient and high permeability through mucus to blood vessel at the mucosa. The present invention further provides a pharmaceutical composition for application to the mucosa comprising an hemostatic agent and a medicament. This composition is superior over conventional pharmaceutical compositions for applying to the mucosa, due to permeability and retentivity at the mucosa.

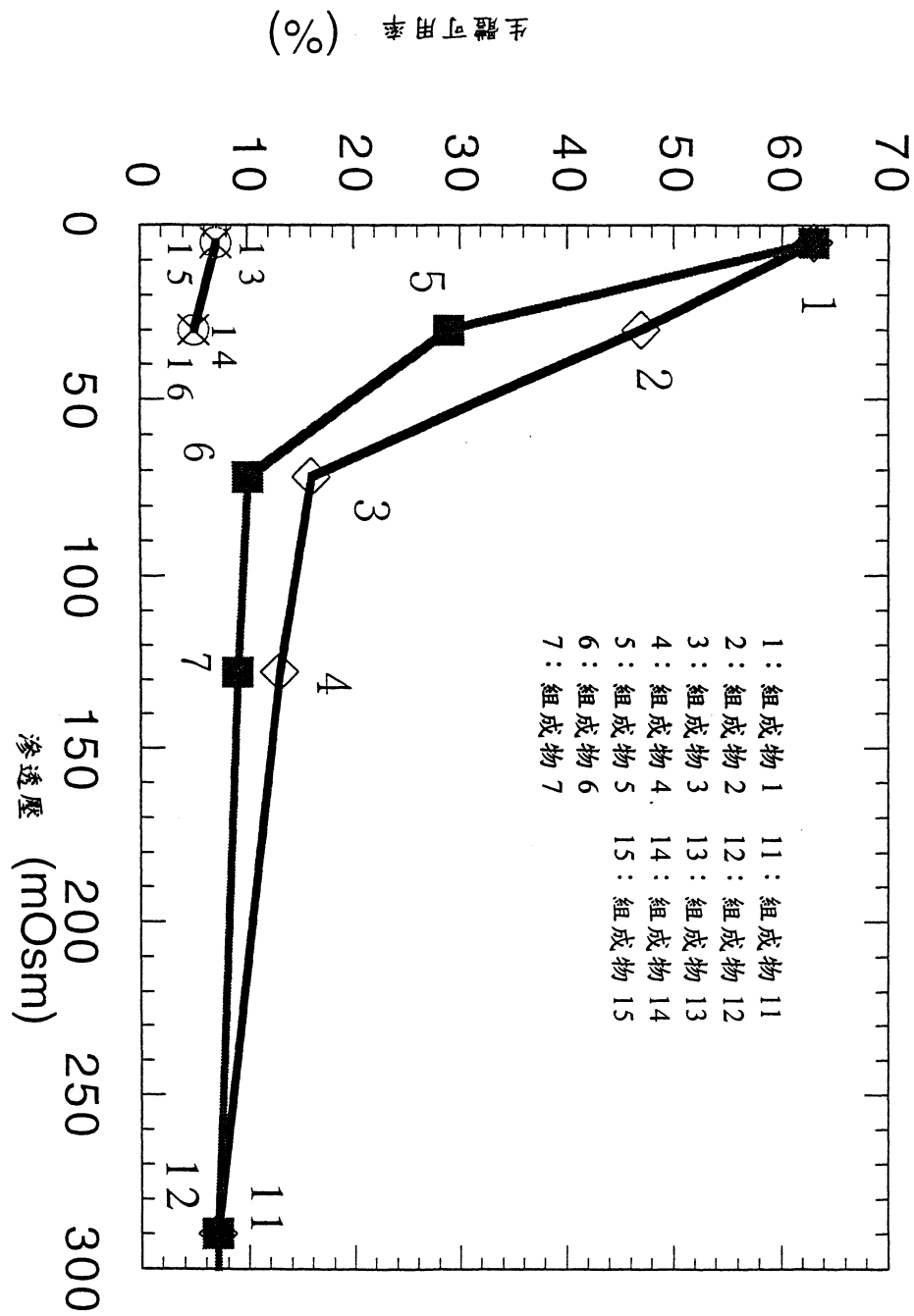
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

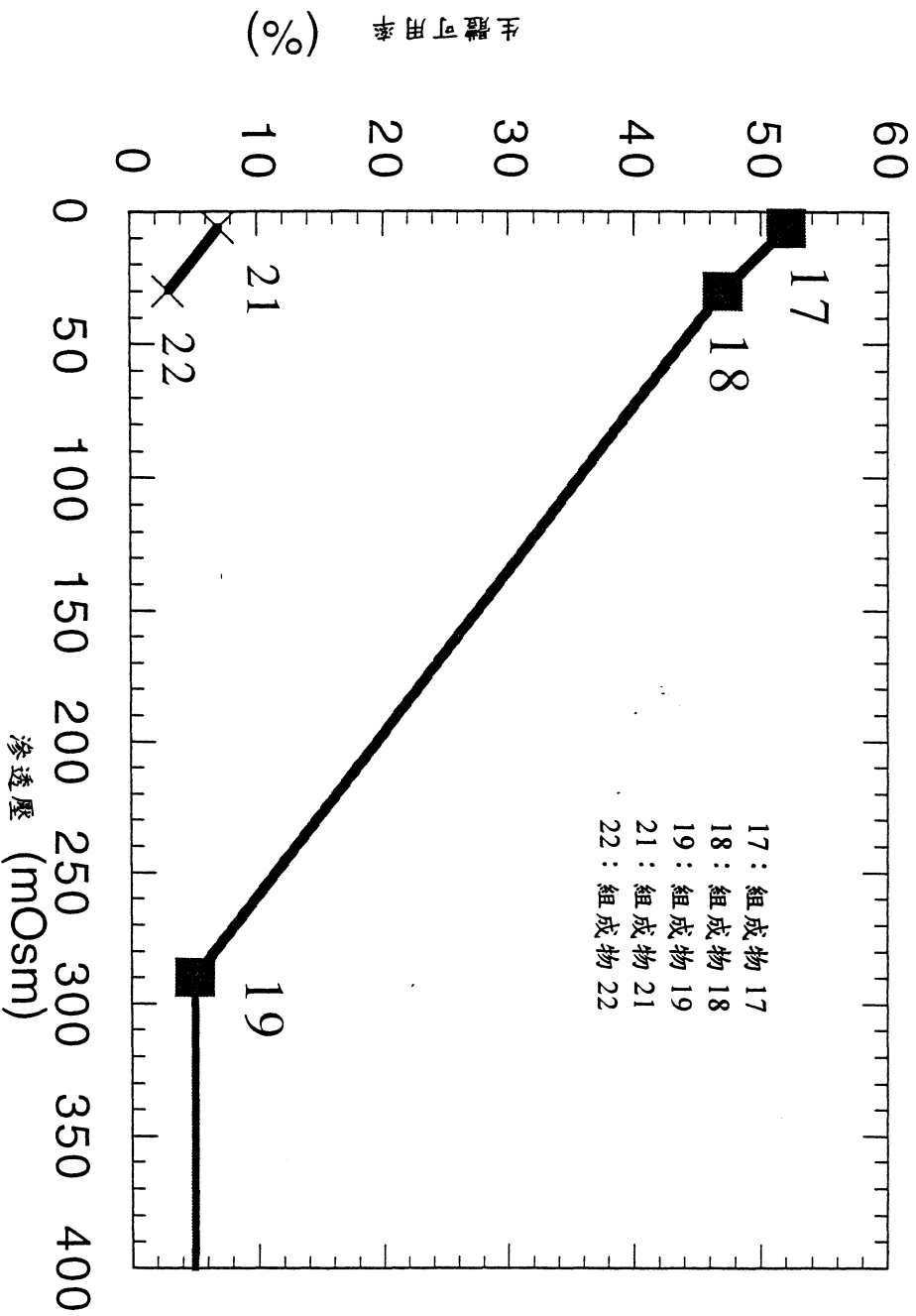
訂

線

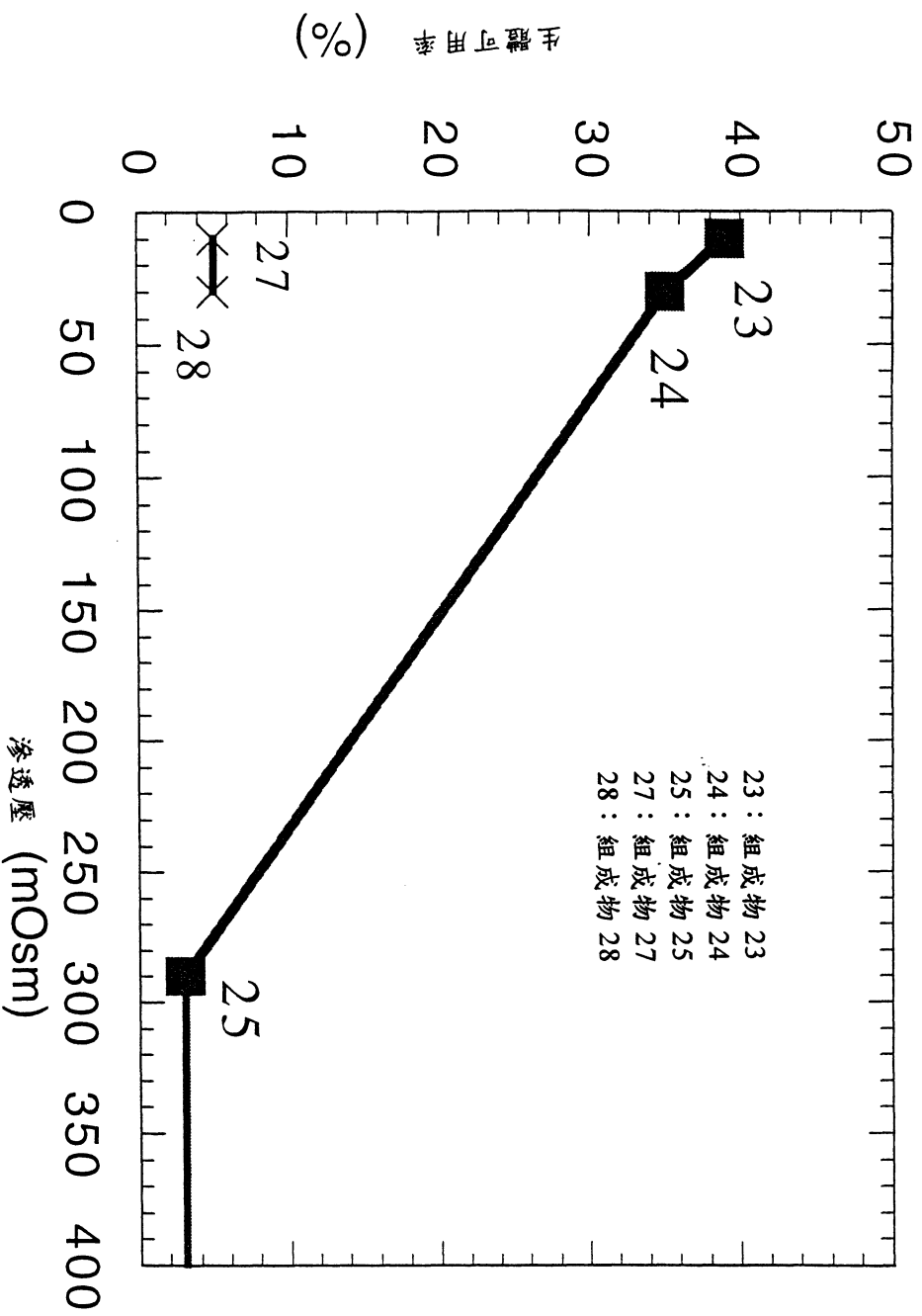
第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖



公告本

申請日期	88.4.20
案 號	88106305
類 別	AGIK 9/2, 31/60

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

第88106305號		發 明 專 利 說 明 書		修正本 修正日期：89.06
一、發明 名稱	中 文	經黏膜施藥之醫藥組成物		
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR APPLICATION TO MUCOSA		
二、發明 創作人	姓 名	(1)西部義久 (2)木下涉 (3)川邊洋之		
	國 籍	日 本		
	住、居所	(1)日本國東京都日野市旭丘4丁目3番2號 (2)同上 (3)日本國東京都千代田區內幸町2丁目1番1號		
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・帝人股份有限公司		
	國 籍	日 本		
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區南本町1丁目6番7號		
	代 表 人 姓 名	安居祥策		

裝

訂

線

六、申請專利範圍

第88106305專利申請案 申請專利範圍修正本 94年6月17日

1. 一種經粘膜施藥之水性醫藥組成物，其特徵在於：
含有1種以上之水不溶性物質以及/或水難溶性物質，以及1種以上之藥物而成；
且滲透壓低於150mOsm。
2. 一種經粘膜施藥之水性醫藥組成物，其特徵在於：
含有1種以上止血劑藥物、1種以上之水不溶性物質以及/或水難溶性物質，以及1種以上之藥物而成；
且滲透壓低於150mOsm。
3. 如申請專利範圍第1或第2項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述滲透壓為60mOsm以下。
4. 如申請專利範圍第1或第2項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述滲透壓為30mOsm以下。
5. 如申請專利範圍第1或第2項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述滲透壓為10mOsm以下。
6. 如申請專利範圍第1項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其係再含有滲透壓調整劑。
7. 如申請專利範圍第6項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述滲透壓調整劑為鹽類。
8. 如申請專利範圍第7項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述滲透壓調整劑為氯化鈉。
9. 如申請專利範圍第6項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述滲透壓調整劑為水溶性之糖類。
10. 如申請專利範圍第9項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物

六、申請專利範圍

- ，其中前述滲透壓調整劑為葡萄糖。
11. 如申請專利範圍第1項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述水不溶性物質以及/或水難溶性物質為纖維素類。
12. 如申請專利範圍第11項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述纖維素類為結晶纖維素。
13. 如申請專利範圍第1項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述1種以上之水不溶性物質以及/或水難溶性物質係以固體粒子存在於水性媒體中。
14. 如申請專利範圍第1項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述1種以上之水不溶性物質以及/或水難溶性物質係以固體粒子分散於水性媒體中。
15. 如申請專利範圍第1項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其係再含有水溶性高分子物質。
16. 如申請專利範圍第15項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述水溶性之高分子為由藻酸、聚乙二醇、甘油、聚環氧乙烷聚氧化丙二醇、丙二醇、果膠、低甲氧基果膠、爪耳膠、阿拉伯膠、鹿角菜膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、黃耆膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素所成之群選擇1種以上者。
17. 如申請專利範圍第16項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述水溶性之高分子為羥甲基纖維素鈉。
18. 如申請專利範圍第16項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述水溶性之高分子為黃耆膠。

六、申請專利範圍

19. 如申請專利範圍第16項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述水溶性之高分子為羥丙基甲基纖維素。
20. 如申請專利範圍第15項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述水不溶性物質與水溶性高分子之組合為結晶纖維素羧甲酸纖維素鈉。
21. 如申請專利範圍第1項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其係再含有界面活性劑。
22. 如申請專利範圍第21項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述界面活性劑為聚山梨酸酯80。
23. 如申請專利範圍第1項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述藥物為水溶性藥物。
24. 如申請專利範圍第1項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述藥物為脂溶性藥物。
25. 如申請專利範圍第1項記載之(經粘膜施藥之)醫藥組成物，其中前述粘膜為鼻粘膜。
26. 如申請專利範圍第2項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述止血劑藥物為由凝血酸、 ϵ 胺基己酸、卞巴色素、卞巴色素磺酸、卞巴色素磺酸鈉、維生素k1、止血敏、油酸單乙醇胺、凝血酶以及甲磺醯酸腎上腺素紅單胺基胍所成之群中選擇1種以上者。
27. 如申請專利範圍第2項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述止血劑藥物以外之藥物為由抗過敏藥、抗組織胺藥、抗胆鹼藥、類固醇類、疫苗類、基因治療用物質所成之群中選擇1種以上者，粘膜為鼻粘膜。

六、申請專利範圍

28. 如申請專利範圍第27項記載之經粘膜施藥之醫藥組成物，其中前述藥物止血劑藥物以外之藥物為類固醇。
29. 如申請專利範圍第1、2、3或5項記載之經粘膜施藥之水性醫藥組成物，其中前述水不溶性物質及/或水難溶性物質之濃度相對於醫藥組成物整體量為1%w/w至10%w/w，且前述藥物之濃度相對於醫藥組成物整體量為0.01%w/w至1%w/w。
30. 如申請專利範圍第29項記載之經粘膜施藥之水性醫藥組成物，其中前述藥物之濃度相對於醫藥組成物整體量為0.01%w/w至0.5%w/w。
31. 如申請專利範圍第29項記載之經粘膜施藥之水性醫藥組成物，其中前述藥物之濃度相對於醫藥組成物整體量為0.05%w/w至0.5%w/w。