



(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 201023912 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098139293

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/08 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/573 (2006.01)

A61K31/5575 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P27/16 (2006.01)

A61P11/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/05 美國 61/120,081

(71)申請人：愛爾康研究有限公司 (美國) ALCON RESEARCH, LTD. (US)

美國

(72)發明人：卡布拉 翰維堤 P KABRA, BHAGWATI P. (US)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 29 頁

(54)名稱

藥物懸浮液

PHARMACEUTICAL SUSPENSION

(57)摘要

本發明係有關於提供一種藥物懸浮液。此懸浮液包含作為一懸浮劑之高分子量聚乙二醇。此懸浮液典型上亦包含一抗微生物劑(例如，聚合季銨化合物)、一抗微生物系統(例如，硼酸根/多元醇之錯合物系統)，或二者。此懸浮液已被發現特別有用於作為一眼用懸浮液，但亦可用於其它例子。



(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 201023912 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：098139293

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl.：

A61K9/08 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/542 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/573 (2006.01)

A61K31/5575 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P27/16 (2006.01)

A61P11/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/05 美國 61/120,081

(71)申請人：愛爾康研究有限公司 (美國) ALCON RESEARCH, LTD. (US)

美國

(72)發明人：卡布拉 翰維堤 P KABRA, BHAGWATI P. (US)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 29 頁

(54)名稱

藥物懸浮液

PHARMACEUTICAL SUSPENSION

(57)摘要

本發明係有關於提供一種藥物懸浮液。此懸浮液包含作為一懸浮劑之高分子量聚乙二醇。此懸浮液典型上亦包含一抗微生物劑(例如，聚合季銨化合物)、一抗微生物系統(例如，硼酸根/多元醇之錯合物系統)，或二者。此懸浮液已被發現特別有用於作為一眼用懸浮液，但亦可用於其它例子。

六、發明說明：

相關申請案之對照參考資料

本申請案請求美國臨時專利申請案第61/120,081號案(2009年12月5日申請，其全部內容在此被併入以供參考之用)之根據35 U.S.C. §119之優先權。

【發明所屬之技術領域】

發明技術領域

本發明係有關於包含作為懸浮劑之相對較高分子量之聚乙二醇、聚環氧乙烷或二者之藥物懸浮液。更特別地，本發明係有關於包含作為懸浮劑之相對較高分子量之聚乙二醇、聚環氧乙烷或二者且包含一治療劑及/或一抗微生物劑(諸如，聚合季銨化合物)之眼用、耳用或鼻用之藥物懸浮液(例如，多劑型水性眼用懸浮液)。

【先前技術】

發明背景

多年來，藥物產業已發展及發現可用於藥物懸浮液之製備中之懸浮劑。此等懸浮液對於遞送治療劑及其它用途係有效。此等懸浮液可用於廣泛之各種不同應用，諸如，非腸胃、局部、口、直腸等，且對於本發明特別重要之眼、耳部及鼻部。此等懸浮液之例子係描述於美國專利第7001615、6359016、6284804、6139794、5932572、5461081號案及美國專利公告第20060257487；20060257486；20060122277；20030139382；20020037877號案；其等之所有者在此被併入以供所有目的參考之用。

一般而言，對於懸浮劑所欲地係助於使懸浮於一懸浮液(例如，水性懸浮液)內之一治療劑持續相對較大量之時間，而不會使治療劑自懸浮液沈降。但是，許多普遍之傳統懸浮劑使治療劑相當快速地自懸浮液沈降。再者，許多普遍之懸浮劑亦使治療劑於懸浮液內變得相對較緊密地擠壓，且可能使治療劑不能輕易地重新懸浮。舉例而言，非離子性之聚合物(諸如，羥基丙基纖維素及羥基乙基纖維素)通常使治療劑以非所欲之高速率自溶液沈降，且使治療劑一旦沈降時變得緊密擠壓。

除上述外，許多傳統使用之懸浮劑已被發現與最近於藥物組成物中變成所欲之成份係不可相容。作為一例子，於眼科產業，已進展為展現相對較低毒性之抗微生物劑(諸如，聚合季銨化合物)，但是，某些陰離子性懸浮劑(諸如，卡伯波、黃原膠，及羧甲基纖維素)於某些情況下可能與此等抗微生物劑不相容。

基於上述，需要一種輔助治療劑於水性或其它環境中維持懸浮及/或輔助治療劑於自懸浮液沈降時能耐緊密擠壓之懸浮液及懸浮劑。此外或另外，需要一種與懸浮液之高度所欲之低毒性成份展現相度相容性之懸浮劑。

【發明內容】

發明概要

本發明係有關於一種藥物懸浮液。此懸浮液包含具有至少2000，更佳係至少5,000，更佳係至少10,000，且更佳係至少20,000之分子量之高分子量之聚乙二醇、聚環氧乙

烷，或二者。除非其它表示，此懸浮液典型上係水性，即使非必要。

藥物懸浮液會包含治療劑。至少一部份之治療劑會懸浮或可懸浮。此治療劑之例子不受限地包含若可維汀、布林佐胺、添慕寧(例如，添慕寧馬來酸鹽)、坦度螺酮、RTKi、奈帕芬胺、緩激肽相關藥劑(例如，緩激肽蛋白質或緩激肽受體、拮抗劑或激動劑)、阿奈可他乙酸鹽、地塞米松，及其等之任何混合物等。另外，懸浮液可包含進一步之治療劑，諸如，舒壓坦、拉坦前列素、比馬前列素、溴莫尼定、多佐胺、莫西沙星、加替沙星、奧洛他定、其等之混合物等，其可溶於懸浮液，特別是其水性部份。

懸浮液可作為眼用、耳用或鼻用之懸浮液。因此，可與人類或其它動物之眼部、耳部、鼻部或其等之任何組合接觸。於一較佳實施例，懸浮液係實質上無任何非聚合之季銨防腐劑，特別係氯化苳二甲煙銨。懸浮液亦可包含抗微生物劑(例如，聚合季銨化合物)、抗微生物系統(例如，硼酸根/多元醇系統)，或二者。

【實施方式】

發明詳細說明

本發明係基於提供及使用相對較高分子量之聚乙二醇、聚環氧乙烷，或二者作為藥物懸浮液之懸浮劑。藥物懸浮液典型上包含治療劑、抗微生物劑，或二者。懸浮劑典型上被用以形成水性懸浮液。預期本發明之懸浮液可適於作為非腸胃、局部、口或直腸之懸浮液。此外或另外，

懸浮液已被發現適於作為用於塗敷至耳部或鼻部之耳用及/或鼻用之懸浮液。但是，懸浮液係特別適於作為眼用懸浮液，且相當有用於局部或其它方式塗敷至眼部之單一或多劑型。

除非其它指示，對於本發明懸浮液之成份所提供之百分率係重量/體積(w/v)百分率。此等重量/體積百分率係以克/毫升為單元。

懸浮液可包含高分子量之聚乙二醇及低分子量聚乙二醇。對於本發明，高分子量聚乙二醇包含任何及/或僅作為本發明藥物懸浮液之懸浮劑之聚乙二醇。於此使用時，“懸浮劑”一辭係指分散或溶解於較低密度之液體內之聚合物，其中，此液體較佳地形成以水為主或水性之溶液且其中，聚合物助於維持治療劑懸浮(即，分散)於液體載劑內。

本發明之聚乙二醇(PEG)可包含相對應於如下之化學式I之任何聚合物：

化學式I: $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ，其中， n 係大於3

對於高分子量PEG，化學式I之 n 典型上係大於50，更典型係大於100，且更典型係大於200。

具諸如2000、3000、4000、6000、20000等之平均分子量之PEG係可購得，且可用於本發明。較佳地，聚乙二醇符合美國藥物標準(諸如，USP31/NF26)及/或歐洲或日本之標準。

於此使用時，聚環氧乙烷(PEO)係相似於高分子量聚乙二醇，但具有更高之分子量。PEO係非離子性之環氧乙烷

均聚物，其可以下列化學式表示：



其中， n 代表氧乙烯基之平均數。用於懸浮液之PEO之分子量範圍可為從100,000至8,000,000。

當用於懸浮液時，高分子量PEG之濃度典型上係至少約10%，更典型係至少約15%，且更典型係至少約20%，且典型上係少於50%，且更典型係少於40%。懸浮液內被包含時之PEO之濃度典型上係至少約0.1%，更典型係至少約0.5%，且更典型係至少約1%。懸浮液內當被包含時之PEO之濃度典型上亦係少於約10%，更典型係少於約5%，且更典型係少於約3%。

懸浮劑典型上係藥物懸浮液之至少1.0 w/v % (重量/體積百分率)，更典型係至少4 w/v %，且更可能係至少10 %，或甚至係至少22 w/v %。懸浮劑典型上亦係藥物懸浮液之少於75 w/v % (重量/體積百分率)，更典型係少於40 w/v %，且更可能係少於30或甚至少於26 w/v %。

本發明之懸浮劑會包含至少一些百分率之聚乙二醇、聚環氧乙烷，或二土，且可由多種不同之PEG、多種不同之PEO或二者組成，其等可具有不同分子量、不同側化學基團等。亦預期懸浮劑可包含聚乙二醇、聚環氧乙烷或二者及一或多種其它懸浮劑(諸如，羥基丙基甲基纖維素及羥基乙基纖維素)之混合物。

於一較佳實施例，懸浮劑係至少50重量%，更典型係至少80重量%，且更典型係至少93重量%之高分子量聚乙二

醇、聚環氧乙烷，或二者。亦預期懸浮劑可全部或實質上全部係高分子量聚乙二醇、聚環氧乙烷或二者。於此使用時，“實質上全部”一辭欲意指除一公稱量外之全部之一特別成份。

懸浮液之黏度會依包含於懸浮液內之PEG、PEO或二者之濃度及分子量而定。懸浮液之黏度典型上大於5 cps，更典型係大於15 cps，且更典型係大於30 cps，且甚至可能大於50 cps。懸浮液之黏度典型上係少於10000 cps，更典型係少於1000 cps，且更典型係少於500 cps。此等特別數值之懸浮液之黏度係於 6秒^{-1} 至 60秒^{-1} 範圍之相對較高剪切速率且最佳係於 46秒^{-1} 之剪切速率於室溫($23\text{ }^{\circ}\text{C}$)測量。

懸浮液之密度典型上係大於1.005克/毫升，更典型係大於1.015克/毫升，且更典型係大於1.020克/毫升。

懸浮液內之所有經懸浮或可懸浮之治療劑之體積平均顆粒尺寸(直徑)典型上係至少 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ ，更典型係至少 $1.0\text{ }\mu\text{m}$ ，且更典型係至少 $2.0\text{ }\mu\text{m}$ 。懸浮液內之所有經懸浮或可懸浮之治療劑之體積平均顆粒尺寸典型上不大於 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，更典型係不大於 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，且更典型係不大於 $5\text{ }\mu\text{m}$ 。

本發明之懸浮液可含有各種型式之治療劑。本發明可包含非離子性、陽離子性、陰離子性或兩性離子之治療劑。至少一部份之治療劑會經懸浮或可懸浮。此治療劑之例子不受限地包含若可維汀、布林佐胺、添慕寧、坦度螺酮、奈帕芬胺、緩激肽相關之藥劑(例如，緩激肽蛋白質或緩激肽受體、拮抗劑，或激動劑)、阿奈可他乙酸鹽、地塞米松、

其等之任何混合物等。另外，懸浮液可進一步包含可溶於懸浮液內，特別係其水性部份之諸如舒壓坦、拉坦前列素、比馬前列素、溴莫尼定、多佐胺、莫西沙星、加替沙星、奧洛他定、其等之混合物等之治療劑。

有利地，使用高分子量聚乙二醇作為懸浮劑可增加相對較低可溶性之治療劑(其可為非離子性)之可溶性。此等試劑之例子不受限地包含若可維汀、布林佐胺、坦度螺酮、其等之混合物等。

治療劑之量可依使用藥劑之型式而廣泛變化。典型上，經懸浮或可懸浮之治療劑之量係藥物懸浮液之至少0.0001 w/v %(重量/體積百分率)，更典型係至少0.01 w/v %，且甚至可能係至少0.1 w/v %。經懸浮或可懸浮之治療劑之量亦典型上係藥物懸浮液之少於10 w/v %(重量/體積百分率)，更典型係少於5.0 w/v %，且甚至可能係少於2.0 w/v %。

本發明之懸浮液已被發現當治療劑包含，實質上全部或全部係受體酪胺酸激酶抑制劑(RTKi)時係特別欲用於眼部塗敷。因此，於一較佳實施例，治療劑可為至少50重量%，更典型係至少80重量%且更典型係至少95重量%(例如，100重量%)之RTKi。

用於本發明之較佳RTKi係一種多標靶之受體酪胺酸激酶抑制劑。最佳係具多標靶結合輪廓之RTKi，諸如，具有實質上相似於如下第1表中列示者之結合輪廓之N-[4-(3-胺基-1H-咪唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基苯基)尿素。預期用

於本發明組成物之另外之多標靶之受體酪胺酸激酶抑制劑係描述於美國申請序號第2004/0235892號案，其在此被併入以供所有目的參考之用。於此使用時，"多標靶之受體酪胺酸激酶抑制劑"一辭係指一具有展現於血管新生顯示係重要之多種受體之選擇性之受體結合輪廓(諸如，第1表所示之輪廓)且於共同申請之美國申請序號第2006/0189608號案(其在此被併入以供所有目的參考之用)中所述之化合物。更特別地，用於本發明組成物之多標靶之受體酪胺酸激酶抑制劑化合物之較佳結合輪廓係KDR(VEGFR2)、Tie-2及PDGFR。

本發明之懸浮液典型上包含抗微生物劑。有效之抗微生物劑不受限地包含過氧化氫、含氯之防腐劑，諸如，氯化苄二甲烴銨等。但是，依據一較佳方面，本發明之藥物懸浮液係完全或實質上無任何非聚合季銨抗微生物劑，諸如，氯化苄二甲烴銨(benzalkonium chloride, BAK)。藥物懸浮液之最佳抗微生物劑包含聚合季銨化合物。

於此使用時，"實質上無"一辭當其指眼用懸浮液之一成份時係意指預期此眼用溶液可完全無此特別成份或僅包含一公稱量之此特別成份。

可用於本發明懸浮液之聚合季銨化合物係具有抗微生物效果且係眼部可接受者。較佳之此型式化合物係描述於美國專利第3,931,319；4,027,020；4,407,791；4,525,346；4,836,986；5,037,647及5,300,287號案；及PCT申請案第WO 91/09523號案(Dziabo等人)。最佳之聚合銨化合物係聚季銨

鹽1，另稱為POLYQUAD.RTM或ONAMERM.RTM，其具有2,000至30,000間之數平均分子量。較佳地，數平均分子量係3,000至14,000之間。

聚合季銨化合物一般係以大於懸浮液之約0.00001 w/v %，更典型係大於約0.0003 w/v %，且更典型係大於約0.0007 w/v %之量用於用於本發明之懸浮液。再者，聚合季銨化合物一般係以少於懸浮液之約3 w/v %，更典型係少於約0.003 w/v %，且更典型係少於約0.0015 w/v %之量用於本發明之懸浮液。

本發明之懸浮液亦可包含抗微生物系統，諸如，硼酸根/多元醇錯合物系統。於此使用時，"硼酸根"一辭係指硼酸、硼酸之鹽、硼酸根衍生物，及其它藥學上可接受之硼酸根，或其等之混合物。最適合係：硼酸、硼酸鈉、硼酸鉀、硼酸鈣、硼酸鎂、硼酸錳，及其它此等硼酸鹽。硼酸根與多元醇(諸如，丙三醇、丙二醇、山梨糖醇及甘露糖醇)交互作用形成硼酸根多元醇錯合物。此等錯合物之型式及比例係依彼此非呈反應結構之相鄰碳原子上之多元醇之OH基團之數量而定。需瞭解多元醇及硼酸根成份之重量/體積百分率包含此等量，無論係錯合物之一部份與否。

於此使用時，"多元醇"一辭包含於彼此非呈反式結構之二相鄰碳原子之每一者上具有至少一羥基基團之任何化合物。多元醇可為線性或環狀、經取代或未經取代，或其等之混合物，只要形成之錯合物係水可溶且係藥學上可接受。此等化合物之例子包含：糖、糖醇、糖酸，及糖醛酸。

較佳之多元醇係糖、糖醇，及糖酸，其不受限地包含：甘露糖醇、丙三醇、木糖醇、山梨糖醇，及丙二醇。

使用時，硼酸根/多元醇錯合物抗微生物系統(即，硼酸根及多元醇一起)典型上包含懸浮液之至少0.05 w/v %，更典型係至少0.5 w/v %，且甚至可能至少1或甚至係至少1.2 w/v %，且亦典型上包含懸浮液之少於5 w/v %，更典型係少於2.2 w/v %，且甚至可能少於1.6 w/v %。懸浮液內之硼酸根對多元醇之比例(重量對重量之比例)典型上1比1與1比10之間，且更典型係1比2與1比4之間(例如，約1比3)。

除上述成份外，預期各種此外或另外之成份可用於本發明之懸浮液。其它另外之治療劑、抗微生物劑、懸浮劑等可包含於懸浮液內。對此懸浮液係可能之其它例示成份不受限地包含表面活性劑、滲透劑、緩衝劑、抗氧化劑、黏度改質劑、其等之混合物等。

四丁酚醇、聚山梨醇酯-80及聚氧氫化蓖麻油係較佳之表面活性劑。四丁酚醇係一高度較佳之表面活性劑。使用時，表面活性劑典型上係懸浮液之至少0.01 w/v %，更典型係至少0.025 w/v %且甚至可能係至少0.1 w/v %之濃度，且亦典型上係懸浮液之少於5 w/v %，更典型係少於2.0 w/v %，且甚至可能係少於1.0 w/v %。

此間所述之成份可用於形成各種型式之藥物懸浮液，諸如，眼用、耳用及鼻用之懸浮液，但特別有用於眼用懸浮液。此等懸浮液之例子包含：眼用藥物懸浮液，諸如，用於治療青光眼、乾眼症、感染、過敏或發炎之局部懸浮

液。懸浮液典型上會係水性。

本發明之懸浮液典型上配製成可與欲以此懸浮液治療之眼部及/或其它組織相容。欲直接塗敷至眼部之眼用懸浮液會配製成具有可與眼部相容之pH及滲透壓。

組成物典型上會具有4至9，較佳係5.5至8.5，且最佳係5.5至8.0範圍之pH。特別所欲之pH範圍係6.0至7.8，且更特別係6.4至7.6。組成物會具有200至400或450毫克分子/公斤(mOsm/kg)，更佳係240至360 mOsm/kg之滲透壓。

本發明之懸浮液可為眼用懸浮液，且可特別為多劑型眼用懸浮液。於此情況，懸浮液較佳係具有足夠之抗微生物活性，以使此等組成物滿足USP防腐效能要求，與用於水性藥物組成物之其它防腐效能標準。

美國及其它國家/地區之多型式眼用溶液之防腐效能標準係如下表所示：

防腐效能測試(“PET”)標準

微生物接種體隨時間之對數降階

	細菌	黴菌
USP 27	第 7 天 1 log (90%) 之降低，第 14 天 3 log (99.9%)；且第 14 天後無增加	組成物需於整個測試期證明，意指相較於起始接種體無 0.5 log 或更大之增加
日本	14 天 3 log；且從第 14 天至第 28 天無增加	於 14 及 28 天無自起始計量之增加
Ph. Eur. A ¹	6 小時 2 logs (99%) 之降低；24 小時 3 logs；且 28 天後未回復	7 天 2 log(99%)之降低，且其後無增加
Ph. Eur. B	於 24 小時 1 log 之降低；第 7 天 3 log；且其後無增加	第 14 天 1 log (90%)之降低，且其後無增加
FDA/ISO 14730	於第 14 天自起始挑戰 3 log 之降低；且自再次挑戰 3 log 之降低	於第 14 天無高於起始值之增加，且至第 28 天無比第 14 天之再次挑戰計量更高之增加

¹於歐洲藥典具有二種防腐效能標準“A”及“B”。

上述對於 USP 27 鑑定之標準係實質上相同於 USP 之先前版本所示之要求，特別是 USP 24、USP 25 及 USP 26。

有利地，已發現經懸浮及/或可懸浮之治療劑(藥物顆粒)於沈降時易維持鬆散地絮凝，因此，當高分子量聚乙二醇及/或聚環氧乙烷被作為懸浮劑時可被輕易再懸浮。雖不受限於理論，但相信高分子量 PEG 及/或 PEO 與表面活性劑、治療劑或二者交互作用形成鬆散地絮凝之懸浮液。再者，高分子量 PEG 及/或 PEO 不僅增加黏度，而且提升懸浮液之密度，如此，溶液對其沈降提供更大之抗性。不同於陰離

子性聚合物(諸如，卡波姆974P、羧甲基纖維素或黃原膠)，高分子量PEG及/或PEO係非離子性，因此，當此等化合物被作為抗微生物劑時係可與聚合季銨化合物離子性相容。

發現當高分子量PEG及/或PEO被作為懸浮劑時，顆粒形成鬆散絮凝，藉此形成高絮凝度。本發明組成物之高絮凝度確保其於溫和搖動時可輕易地再分散或再懸浮。

於此使用時“絮凝度”意指最終沈積物體積(即，總體積之百分率)對顆粒濃度之比例。例如，具有1%顆粒(藥物)濃度及8%最終沈積物體積之懸浮液會具有8之絮凝度。相似地，具有1%顆粒濃度及20%之最終沈積物體積之懸浮液組成物會具有20之絮凝度，且具有40%之最終沈積物體積之相同組成物會具有40之絮凝度。

最終沈積物體積係於延長之室溫貯存後之沈積物體積(即，總體積之百分率)，且不會隨另外之貯存時間而顯著改變。對於本發明之懸浮液，最終沈積物體積典型上係從約3至約21天達成，但是，為了測試目的，一特定懸浮液未受干擾沈降至少一週；更典型係至少四週；甚至可能至少十週。

沈積物體積係如下決定：使10毫升之懸浮液組成物置於一10毫升之量筒內，且其未受干擾沈降一週。然後，懸浮液使沈積物溶液分成沈積物體積及溶液體積。沈降之沈積物會於沈積物溶液內界定一上水平或上平面，其間，沈積物停上且懸浮液之剩餘物實質上係無沈積物之溶液，且上水平使沈積物體積與溶液體積分隔開。例如，若沈積物

於量筒之1毫升標記處顯示上水平或上平面，其代表10%之沈積物體積。若沈積物之上水平於一週後持續改變，另外之沈降時間可用以獲得一更準確之測量。

典型上，本發明之懸浮液具有大於4，更典型係大於8，且更典型係大於15之絮凝度。

使用前，懸浮液典型上需被再分散以達成更均勻之懸浮液，因而能更均勻給予經懸浮之顆粒。本發明之組成物典型上會於不多於20秒，更佳係不多於15秒，且最佳係不多於10秒再分散。

本發明範圍內之某些懸浮液本身會花數週至數個月沈降。因此，下列方法可用以更快速估算被選擇之懸浮液之再分散時間。1毫升之懸浮液組成物可被填充至一2毫升之乾淨玻璃瓶，且橡膠瓶塞及鋁壓蓋可用以封裝此組成物。然後，經填充之玻璃瓶可以800 rpm離心處理至少16小時(例如，對於較高黏度之懸浮液係於約54之相對離心力48小時)。諸如具Beckman F1010轉子之Allegra 21離心器(可購自Beckman Coulter)之離心器或可相比擬之離心器可被使用。離心處理後，玻璃瓶以5秒之間隔劇烈搖動至顆粒以實質上均勻之方式分配為止。

下列之第A表提供列示適於本發明眼用組成物之一例示較佳配製物之例示成份及此等成份之所欲重量/體積百分率。

成份	w/v 百分率
治療劑	1.0
高分子量 PEG	20
硼酸根	0.3
多元醇	1.0
表面活性劑	0.1
氯化鈉	0.35
聚合季銨化合物	0.001
NaOH/HCl	足以達成 pH = 7.0
經純化之水	Q.S. 100

第A表

需瞭解第A表中之重量/體積百分率可以此等重量/體積百分率之 $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 90\%$ 或更多而變動，且此等變動可特別用以產生本發明成份之範圍。例如，具 $\pm 20\%$ 之變動之10%之一成份之重量/體積百分率意指此成份可具有8至12 w/v %之重量/體積百分率。

申請人特別於此揭露內容中併入所有引述參考案之全部內容。再者，當含量、濃度，或其它數值或參數以一範圍、較佳範圍，或上較佳數值及下較佳數值之列示提供時，此需被瞭解為特別揭露任何上範圍極限或較佳數值及任何下範圍極限或較佳值之任何對所形成之所有範圍，無論範圍是否被特別揭露。若一數值範圍於此被述及，除非其它表示，此範圍係意欲包含其端點，及於此範圍內之所有整數及分數。當定義一範圍時，本發明之範圍並非意欲受限於所述之特別數值。

本發明之其它實施例對於熟習此項技藝者自考量此間揭露之本發明之說明書及實施而變明顯。意欲使本說明書

及範例僅被認為係例示，且本發明之真正範圍及精神係由下列申請專利範圍及其等化物指示。

實施例

於下提供依據本發明之藥物(例如，眼用)懸浮液之實施例。除非其它特別描述外，其等僅係實施例且非限制本發明之範圍。

於下之第B表提供依據本發明之懸浮液之一例示配製物。

成份	w/v 百分率
布林佐胺	1.0
泰洛沙泊	0.2
PEG (分子量 20000)	20
氯化鈉	0.1
丙二醇	0.75
甘露糖醇	0.3
硼酸	0.3
聚季銨鹽-1	0.001
氫氧化鈉或氫氯酸	調整 pH 至 7.0
經純化之水	QS 100%

第B表

沈降時，第A表之懸浮液形成一經絮凝之沈積物，其可輕易再懸浮。

第B表之懸浮液之PET數據係如下：

S. Aureus	6	4.9
	小時	4.9
	24 小時	4.9
	7 天	4.9
	14 天	4.9
	28 天	
Pseudomonas A6	小時	4.8
	24 小時	4.8
	7 天	4.8
	14 天	4.8
	28 天.	4.8
E. Coli		4.9
	6 小時	4.9
	24 小時	4.9
	7 天	4.9
	14 天	4.9
	28 天.	
Candida A.	7	4.9
	天	4.9
	14 天	4.9
	28 天.	
A. Niger		4.1
	7 天	4.1
	14 天	3.8
	28 天.	

於下之第C表提供依據本發明之懸浮液之另一例示配製物：

成份	w/v 百分率
坦度螺酮氫氯酸鹽	1.1
泰洛沙泊	0.1
PEG (分子量 20000)	25
氯化鈉	0.25
丙二醇	0.75
甘露糖醇	0.3
硼酸	0.3
聚季銨鹽-1	0.001
氫氧化鈉或氫氯酸	調整 Ph 至 7.3
經純化之水	QS 100%

第 C 表

沈降時，第 C 表之懸浮液形成經絮凝之沈積物，其可輕易再懸浮。

第 C 表之懸浮液之 PET 數據係如下：

S. Aureus	3.9
6 小時	5.0
24 小時	5.0
7 天	5.0
14 天	5.0
28 天	
Pseudomonas A	6 小時 4.2
	5.0
24 小時	5.0
7 天	5.0
14 天	5.0
28 天.	
E. Coli	4.9
6 小時	4.9
24 小時	4.9
7 天	4.9
14 天	4.9
28 天.	
Candida A.	4.9
7 天	4.9
14 天	4.9
28 天.	
A. Niger	2.7
7 天	3.0
14 天	2.8
28 天.	

第D至G表

第D及E表提供具有不同聚合物及表面活性劑之RTKi之組成物。第D表中之實施例係使用具1%之聚山梨醇酯80(其被球磨以使平均體積顆粒尺寸降至約3微米)之10% RTKi淤漿製備。第E表之實施例係使用具有1%之泰洛沙泊(其被球磨以使平均體積顆粒尺寸降至約3微米)之10% AL-39324淤漿製備。聚合物溶液於用以製造此等組成物前

係經熱壓處理或無菌過濾。此等組成物之黏度、沈降時之沈降體積%，及再分散性結果係於第F及G表提供。黏度係使用具CP-42 錠子之Brookfield LV黏度計以12 rpm測量，其產生約46秒⁻¹之剪切速率。再分散時間係使用稍早提供之程序測量且離心處理發生約16小時。

具15% PEG 20000或2.3 % PEO 300000之組成物不僅緩慢沈降，而且快速分散。而，具聚合物羥基丙基甲基纖維素(HPMC)及羥基乙基纖維素(HEC)之組成物具有所欲之黏度及相對較緩慢地沈降，此等組成物於30秒內不會均勻地再分散。因此，具PEG 20000或PEO 300000之組成物具有較佳之懸浮液特性。

成份	w/v 百分 率	w/v 百分 率	w/v 百分 率	w/v 百分 率	w/v 百分 率	w/v 百分 率	w/v 百分 率	w/v 百分 率
RTKi	1	1	1	1	1	1	1	1
聚山梨醇酯 80	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
HPMC	-	0.6	-	-	-	-	-	-
HEC	-	-	0.4	-	-	-	-	-
PEG 400	-	-	-	15	-	-	-	-
PEG 3000	-	-	-	-	15	-	-	-
PEG 20000	-	-	-	-	-	5	15	-
PEO 300000	-	-	-	-	-	-	-	2.3
氯化鈉	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
硼酸	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
甘露糖醇	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
丙二醇	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
聚季銨鹽-1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
氫氧化鈉或氫 氯酸	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0
經純化之水	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS

第D表

成份	w/v 百分率	w/v 百分率	w/v 百分率	w/v 百分率	w/v 百分率	w/v 百分率	w/v 百分率	w/v 百分率
RTKi	1	1	1	1	1	1	1	1
泰洛沙泊	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
HPMC	-	0.6	-	-	-	-	-	-
HEC	-	-	0.4	-	-	-	-	-
PEG 400	-	-	-	15	-	-	-	-
PEG 3000	-	-	-	-	15	-	-	-
PEG 20000	-	-	-	-	-	5	15	-
PEO 300000	-	-	-	-	-	-	-	2.3
氯化鈉	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
硼酸	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
甘露糖醇	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
丙二醇	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
聚季銨鹽-1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
氫氧化鈉或氫 氯酸	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0	調整 pH 至 7.0
經純化之水	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS

第E表

聚合物	無	0.6% HPMC	0.4% HEC	15% PEG 400	15% PEG 3000	5% PEG 20000	15% PEG 20000	2.3% PEO 300,000
黏度 (cps)	1.1	24.4	41.9	2.8	5	5	31.8	33.8
再分率 性	5	> 30	> 30	5	10	10	10	15
沈降體 積%								
於 0 小時	100	100	100	100	100	100	100	100
於 1 小時	100	100	100	44	96	92	100	100
於 2 小時	98	100	100	40	82	70	100	100
於 1 天	8	100	100	36	16	14	96	100
於 1 週	6	18	100	36	10	6	18	18

第F表(第D表中之具0.1%聚山梨醇酯80之組成物之結果)

聚合物	無	0.6% HPMC	0.4% HEC	15% PEG 400	15% PEG 3000	5% PEG 20000	15% PEG 20000	2.3% PEO 300,000
黏度(cps)	1.3	26.3	46.4	2.2	4.9	5.5	33.6	36.7
再分散性	5	> 30	> 30	5	5	5	5	10
沈降體積 %								
於 0 小時	100	100	100	100	100	100	100	100
於 1 小時	94	100	100	100	94	92	100	100
於 2 小時	88	100	100	96	84	72	100	100
於 1 天	34	100	100	24	18	18	98	86
於 1 週	32	98	100	22	10	12	24	36

第G表(第E表中之具0.1%泰洛沙泊之組成物之結果)

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿刪除)

※申請案號：98139293

※申請日：98.11.19

※IPC分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

藥物懸浮液

PHARMACEUTICAL SUSPENSION

A61K	9/08.	2006.01
A61K	31/519	2006.01
A61K	31/542	2006.01
A61K	31/506	2006.01
A61K	31/496	2006.01
A61K	31/573	2006.01
A61K	31/5575	2006.01
A61P	27/02.	2006.01
A61P	27/16	2006.01
A61P	11/02.	2006.01

二、中文發明摘要：

本發明係有關於提供一種藥物懸浮液。此懸浮液包含作為一懸浮劑之高分子量聚乙二醇。此懸浮液典型上亦包含一抗微生物劑(例如，聚合季銨化合物)、一抗微生物系統(例如，硼酸根/多元醇之錯合物系統)，或二者。此懸浮液已被發現特別有用於作為一眼用懸浮液，但亦可用於其它例子。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to the provision of a pharmaceutical suspension. The suspension includes high molecular weight polyethylene glycol as a suspending agent. The suspension also typically includes an antimicrobial agent (e.g., polymeric quaternary ammonium compound), an antimicrobial system (e.g., borate/polyol complex system) or both. The suspension has been found particularly useful as an ophthalmic suspension, but can be used in other instances as well.

七、申請專利範圍：

1. 一種藥物懸浮液，包含：

一水性溶液，其包含作為一懸浮劑之高分子量聚乙二醇、聚環氧乙烷或二者，當該高分子量聚乙二醇被包含時具有一至少2000之分子量；及

一治療劑，其係經分散或可分散於該溶液內。

2. 如申請專利範圍第1項之藥物懸浮液，其中，該治療劑係選自若可維汀(roscovitine)、布林佐胺(brinzolamide)、坦度螺酮(tandospirone)、阿奈可他乙酸鹽(anecortave acetate)、緩激肽(bradykinin)相關之藥劑、地塞米松(dexamethasone)、奈帕芬胺(nepafenac)，其等之任何組合物或相似物。

3. 如申請專利範圍第1-2項中任一項之藥物懸浮液，進一步包含一第二治療劑，其係可溶或被溶於該組成物內。

4. 如申請專利範圍第3項之藥物懸浮液，其中，該第二治療劑係舒壓坦(travoprost)、拉坦前列素(latanoprost)、比馬前列素(bimatoprost)、多佐胺(dorzolamide)、添慕寧(timolol)、溴莫尼定(brimonidine)、莫西沙星(moxifloxacin)或其等之組合物。

5. 如申請專利範圍第1-2項中任一項之藥物懸浮液，其中，該懸浮液具有一至少10之絮凝度。

6. 如申請專利範圍第1-2項中任一項之藥物懸浮液，其中，該懸浮液係一眼用、耳用或鼻用之懸浮液。

7. 如申請專利範圍第6項之藥物懸浮液，其中，該懸浮液

係一眼用懸浮液。

8. 如申請專利範圍第1-2項中任一項之藥物懸浮液，其中，該懸浮液係實質上無任何非聚合季銨化合物，特別係氯化苳二甲煙銨(BAK)。
9. 如申請專利範圍第1-2項中任一項之藥物懸浮液，進一步包含一抗微生物劑。
10. 如申請專利範圍第9項之藥物懸浮液，其中，該抗微生物劑包含聚合季銨化合物。
11. 如申請專利範圍第1-2項中任一項之藥物懸浮液，進一步包含硼酸根、多元醇或二者。
12. 如申請專利範圍第11項之藥物懸浮液，其中，該硼酸根係硼酸。
13. 如申請專利範圍第11項之藥物懸浮液，其中，該多元醇係選自丙三醇、丙二醇、甘露糖醇、山梨糖醇或其等之任何組合物，且該多元醇於該懸浮液內形成一硼酸根/多元醇之錯合物。
14. 如申請專利範圍第1-2項中任一項之藥物懸浮液，其中，該懸浮液包含至少5 w/v%之該聚乙二醇及/或該懸浮液包含至少0.1 w/v%之聚環氧乙烷。
15. 如申請專利範圍第1-2項中任一項之藥物懸浮液，其中，該高分子量聚乙二醇具有一至少10,000之分子量。
16. 一種如申請專利範圍第1-15項中任一項之藥物懸浮液用於製造一藥物用途，該藥物係用於與一人類接觸。
17. 如申請專利範圍第16項之用途，其中，該藥物係用於與

該人類之一耳部、鼻部或眼部接觸。

18. 如申請專利範圍第17項之用途，其中，該藥物係用於與該人類之一眼部接觸。
19. 如申請專利範圍第16-18項中任一項之用途，其中，該懸浮液之黏度係大於15 cps但不大於1000 cps，其中，該懸浮液之該黏度係於室溫以46秒⁻¹之高剪切速率測量。
20. 如申請專利範圍第16-18項中任一項之用途，其中，該懸浮液之密度係大於1.015 cps。
21. 如申請專利範圍第16-18項中任一項之用途，其中，該懸浮液包含一表面活性劑。
22. 如申請專利範圍第21項之用途，其中，該表面活性劑係泰洛沙泊(tyloxapol)。
23. 如申請專利範圍第16-18項中任一項之用途，其中，於該懸浮液內之任何經懸浮或可懸浮之治療劑之體積平均直徑顆粒尺寸典型上係至少0.1 μm但不大於20 μm。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)