



(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 I601532 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：101111309

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5513 (2006.01)

A61K9/72 (2006.01)

A61K47/06 (2006.01)

A61P25/08 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/31 美國

61/469,940

(71)申請人：尼羅尼柯公司 (美國) NEURONEX, INC. (US)

美國

愛思開生物製藥股份有限公司 (南韓) SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.

(KR)

南韓

(72)發明人：布里姆 蓋瑞 BREAM, GARY (US)；柯亞拉拉 摩利斯 A KHAYRALLAH, MOISE A. (US)；白洺基 BAEK, MYOUNG KI (KR)；趙載勳 JO, JAE HOON (KR)；張惠真 CHANG, HYE JIN (KR)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 2009/139589A2

Ahmad, Shafique, et al. "Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial." The Lancet 367.9522 (2006): 1591-1597.

McMullan, Jason, et al. "Midazolam Versus Diazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children and Young Adults: A Meta-analysis." Academic emergency medicine 17.6 (2010): 575-582.

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：12 共 113 頁

(54)名稱

鼻內苯二氮平醫藥組成物

INTRANASAL BENZODIAZEPINE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明一般關於包括苯二氮平(benzodiazepine)之鼻內醫藥組成物及其使用方法，該使用方法可提供治療效果，且在投予該醫藥組成物後，不會引起血壓及/或脈搏下降。

The present invention generally relates to intranasal pharmaceutical compositions comprising a benzodiazepine and methods of use thereof that can provide a therapeutic effect without a decrease in blood pressure and/or pulse after administration of the pharmaceutical composition.

## 六、發明說明：

本申請案主張 2011 年 3 月 31 日申請之美國臨時申請案第 61/469,940 號之優先權，並將其全部內容納入本案作為參考。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包括苯二氮平之鼻內醫藥組成物及其使用方法，該使用方法可提供治療效果，且在投予該醫藥組成物後，不會引起血壓及/或脈搏下降。

### 【先前技術】

急性反複癲癇發作(acute repetitive seizures, ARS)，亦指串聯癲癇發作(serial seizures)、連續癲癇發作(sequential seizures)、叢集性癲癇發作(cluster seizures)、或漸強性癲癇發作(crescendo seizures)，係嚴重神經性急症。增加癲癇發作的這些階段顯著地與發病率和死亡率有關，使人衰弱而可發展為持續癲癇狀態。治療的目標是迅速終止癲癇發作，因為未經治療的 ARS 階段越長，就越難以控制且永久性大腦損傷的風險越大。

目前對 ARS 之治療為靜脈(IV)投予苯二氮平。然而，靜脈投予需要專門的技術人員和運送至醫療設施，因而可能延誤治療時間。延誤治療與較長的癲癇持續時間、較難以終止癲癇、延長的住院時間、較高死亡率及下降的生活品質相關聯。

大多數癲癇的緊急狀況發生在家、工作場所、或學校。過去十五年的研究已證實醫院外的治療是高度有效且可安

全地經由家庭成員或緊急醫療技術人員進行。一種 ARS 替代療法為直腸投予二氮平(Diastat<sup>®</sup>)。但是，這種治療仍然沒有被充分利用。如果癲癇發生在家以外，直腸投予並不方便，且某種程度於癲癇期間難以投予及維持。此外，許多患者，尤其是年齡較大的兒童和成年人，以及照護人員會排斥直腸投予。因此，對於有效管處理癲癇的緊急狀況之更快速、更方便、且社會上可接受的投予路徑有所需求。

鼻內治療可輕易且安全地經由患者或照護人員投予，並可改善癲癇的緊急情況之處理。苯二氮平之鼻內投予使得治療可迅速且謹慎地投予，對投予者較為容易，且可提供替代直腸投予之方式，其可能對患者和照護人員較有吸引力。然而，難以研發在鼻內投予之實際劑量體積可溶解足夠濃度之苯二氮平濃度的鼻內製劑。

本發明藉由提供鼻內醫藥組成物，其包括足夠濃度之苯二氮平以提供實際劑量體積，而改善前述本領域中的缺點。此外，這些組成物可提供治療效果，且在投予該醫藥組成物後，不會引起血壓及/或脈搏下降。

#### 【發明內容】

本發明提供包括苯二氮平之鼻內醫藥組成物，其可適用於治療癲癇(例如，ARS)。由於鼻內投予之容易、快速及方便，以及鼻腔內投予比起其他投予形式(如靜脈和直腸投予)所具有之社會接受度及所需訓練程度，本發明之醫藥組成物係有利。本發明之醫藥組成物之進一步優點為提供治

療效果，但在投予該醫藥組成物後不會引起血壓及/或脈搏下降。另外，此醫藥組成物可受益於藉由表現一致性和/或低變異係數，且能提供足夠的苯二氮平濃度而提供鼻腔投予之實際劑量體積。

在一方面，此醫藥組成物包括約 1 重量%至約 10 重量%之苯二氮平，例如二氮平，或其醫藥上可接受的鹽類、約 40 重量%至約 47 重量%之二醇醚，例如二乙二醇單乙醚、及約 45 重量%至約 55 重量%之一種或多種脂肪酸酯。在本發明之某些具體實施例中，此醫藥組成物更包括約 0.5 重量%至約 3 重量%的水。

在另一方面，本發明提供一種醫藥組成物，其包括約 1 重量%至約 15 重量%之苯二氮平，例如二氮平，或其醫藥上可接受的鹽類、約 43 重量%至約 55 重量%之二醇醚，例如二乙二醇單乙醚、約 16 重量%至約 18 重量%之一或多個脂肪酸酯、約 22 重量%至約 25 重量%之 N-甲基-2-吡咯啉酮、約 1 重量%至約 5 重量%的水、及約 5 重量%至約 10 重量%的乙醇。

在另一方面，本發明提供一種苯二氮平之鼻內投予之醫藥組成物，其包括苯二氮平(例如二氮平)或其醫藥上可接受的鹽類、二醇醚(例如二乙二醇單乙醚)、一種或多種脂肪酸酯，其中，經投予至人個體後，血漿之二氮平濃度呈現小於約 40%之變異係數。

在另一方面，本發明提供在投予苯二氮平(例如，二氮平)以治療癲癇發作之過程中預防個體血壓及/或脈搏下降

的方法，其包括鼻內投予治療上有效量的任一種本發明之醫藥組成物至有需要之個體。

本發明的上述和其他方面的說明將以本文所述之其他具體實施例作更詳細地描述。本發明可具體例示成不同形式且不應侷限於本文所述之該等具體實施例。而是應將該等具體實施例係視為提供來使本揭示內容更徹底且完整，並充分將本發明之範圍呈現給本領域中之技術人員。

### 【實施方式】

本發明將更完整說明如下。然而，本發明可具體例示成不同形式明且不應侷限於本文所述之該等具體實施例。而是應將該等具體實施例係視為提供來使本揭示內容更徹底且完整，並充分將本發明之範圍呈現給本領域中之技術人員。

本文中所使用的術語僅是用以描述特定具體實施例，而非意欲限制本發明。除非文意另有清楚地指明，否則用於敘述本發明及隨附的申請專利範圍中之"一(a)"、"一(an)"及"該(the)"單數形式意欲包含其複數形式。

除非文意另有指明，否則文中所有術語(包括技術及學術用術語)具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者通常認知者相同的意義。且將進一步理解，如同常用字典所定義的術語，應被解讀成與其等在本發明的應用及相關的技藝中之含義一致者，而不宜以理想化或過於刻板的意義加以解釋(除非明確如此界定)。本發明的描述中所使用的術語僅用以描述特定具體實施例，而非意欲限制本發

明。文中述及之所有出版品、專利申請案、專利及其他參考資料均將其全部內容納入本案為參考。

又，此處所使用之「及/或」，意指且包含一或多個相關列出項目之任一以及所有的可能組合，以及在替代方案中（「或」）解讀成無組合。

除非文中另有明確指出，否則本發明所述特定的各種特徵可以使用任何組合。例如，描述為與某一具體實施例相關之特徵亦可應用到或組合上其他具體實施例或本發明之其他方面。

再者，本發明亦欲涵蓋，在本發明所述及的一些具體實施例中所述之任何特徵或特徵組合可以排除或省略。舉例說明，若說明書述及一種複合物包括組分 A、B 和 C，其具體地意欲表明 A、B 或 C 之任一者，或其組合，可以省略和放棄。

如本文所述，轉折語「基本上由…組成」(consisting essentially of)(及其文法上變化詞)將被解釋為包含所述之材料或步驟，以及「那些實質上不影響所請發明之基本和新穎特點者」。參閱，有關於赫茨(Herz)，537 F.2d 549，551-52，190 USPQ 461，463(CCPA 1976)(強調原創性)；也參閱，MPEP§2111.03。因此，本說明書中使用的術語「基本上由…組成」不應該被直接解釋為相當於「包括」(comprising)。

本文中使用的術語「大約」當用於可測量值，諸如含量或濃度(例如，在醫藥組成物中之苯二氮平含量)等時，

係指包括該具體量之 20 重量%、10 重量%、5 重量%、1 重量%、0.5 重量%，或甚至是 0.1 重量%的變化。

所有相關專利、專利申請案及出版品均將其全部內容納入本案為參考。若有術語矛盾的情況下，本說明書將加以規範。

## I. 醫藥組成物

本發明提供一種包括苯二氮平活性劑之鼻內醫藥組成物。此處所述之「一種或多種苯二氮平」係指包括苯二氮平結構，且已知可用為或之後證明可用為癲癇治療之化合物。苯二氮平包括，但並非限定於，阿普唑侖(alprazolam)、溴西泮(bromazepam)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、氯硝西泮(clonazepam)、氯草(clorazepate)、二氮平(diazepam)、伊疊唑侖(estazolam)、氟西泮(flurazepam)、哈拉西泮(halazepam)、凱他唑他(ketazolam)、勞拉西泮(lorazepam)、咪達唑侖(midazolam)、硝西泮(nitrazepam)、奧沙西泮(oxazepam)、普拉西泮(prazepam)、誇西泮(quazepam)、替馬西泮(temazepam)、三唑侖(triazolam)，其醫藥上可接受的鹽，及其混合物。除非另有說明，否則本發明所用之苯二氮平意謂包含所有異構物(例如，鏡像異構物、非鏡像異構物、及幾何異構物(或構形異構物))之結構形式及其混合物；例如，各個不對稱中心之 R 及 S 組態，雙鍵異構物之(Z)及(E)，和構形異構物之(Z)及(E)。因此，苯二氮平之單一立體化學異構物及鏡像異構物、非鏡像異構物、及幾何異構物(或構形異構物)之混合物涵蓋

於本發明之範圍內。除非另有說明，否則苯二氮平之所有互變異構體、溶劑化物、水合物涵蓋於本發明之範圍內。在本發明特定具體實施例中，苯二氮平為二氮平或其醫藥上可接受的鹽。

此處所述之一種或多種「醫藥上可接受的鹽」為保留所欲之苯二氮平本體化合物的生物活性且不產生不欲之毒性效應之鹽類。該鹽之實例為(a)與無機酸形成的酸加成鹽，該無機酸例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等；及與有機酸形成的鹽，該有機酸例如，醋酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、馬來酸、延胡索酸、葡萄糖酸、檸檬酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、單寧酸、棕櫚酸、褐藻酸、聚穀胺酸、萘磺酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸、萘二磺酸、聚半乳糖醛酸等；(b)與元素陰離子形成的鹽，該元素例如，氯、溴、及碘；和(c)與鹼形成的鹽，諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣及鎂鹽)，與有機鹼形成的鹽，諸如二環己胺鹽、N-甲基-D-葡萄糖胺，與胺基酸(諸如精胺酸和離胺酸)形成的鹽。

苯二氮平存在含量可為該醫藥組成物之約 1 重量%至約 20 重量%。在本發明的一些具體實施例中，苯二氮平存在含量為該醫藥組成物之約 1 重量%至約 15 重量%，或約 1 重量%至約 10 重量%。而在本發明的特定具體實施例中，苯二氮平存在含量係該醫藥組成物之約 1 重量%、1.5 重量%、2 重量%、2.5 重量%、3 重量%、3.75 重量%、4 重量%、4.5 重量%、5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75



重量%、7 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、11 重量%、11.5 重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%、15.5 重量%、16 重量%、16.5 重量%、17 重量%、17.5 重量%、18 重量%、18.5 重量%、19 重量%、19.5 重量%、20 重量%、或其中任何範圍。而在本發明的某些具體實施例中，本發明之醫藥組成物包括每 100 微升( $\mu\text{L}$ )之醫藥組成物中有約 2 毫克( $\text{mg}$ )苯二氮平至約 15  $\text{mg}$  苯二氮平，或其中任何範圍，例如，但並非限定於，每 100  $\mu\text{L}$  之醫藥組成物中有約 5  $\text{mg}$  苯二氮平至約 10  $\text{mg}$  苯二氮平。在本發明的某些具體實施例中，本發明之醫藥組成物包括每 100  $\mu\text{L}$  之醫藥組成物中有約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15  $\text{mg}$  苯二氮平。而在本發明的特定具體實施例中，本發明之醫藥組成物包括每 100  $\mu\text{L}$  之醫藥組成物中有約 9  $\text{mg}$  苯二氮平，另在本發明中的某些具體實施例，每 100  $\mu\text{L}$  之醫藥組成物中有約 10  $\text{mg}$  苯二氮平。

在本發明中的某一方面，該醫藥組成物包括，基本上由下列組成(或由下列組成)：(i)一種苯二氮平，(ii)至少一種二醇醚，和(iii)至少一種脂肪酸酯。此處使用之「二醇醚」係指乙二醇或二乙二醇之脂族醚，其中該二醇醚要麼包括  $\text{R-O-R'}$  要麼包括  $\text{R-O-R'-O-R}$ ，其中  $\text{R}$  為脂族基，而  $\text{R'}$  為化合物之剩餘二醇部分。當二醇醚包括  $\text{R-O-R'}$ ，該二醇部分為  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$  或  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ ，且當二醇醚包

括  $R-O-R'-O-R$  時，該二醇部分為  $-(CH_2)_2-$  或  $-(CH_2)_2-O(CH_2)_2-$ 。二醇醚之脂族部分， $R$ ，可為  $C_1-C_8$  脂族基，其可為飽和、不飽和、直鏈、分支鏈、及/或環狀。二醇醚之實例包含，但並非限定於，乙二醇單甲醚、乙二醇單乙醚、乙二醇單丙醚、乙二醇單異丙醚、乙二醇單丁醚、乙二醇單苯醚、乙二醇單苯甲醚、二乙二醇單甲醚、二乙二醇單乙醚、二乙二醇單正丁醚及其任何組合。在本發明的某些具體實施例中，該至少一種二醇醚為二乙二醇單乙醚，諸如，例，由蓋特佛塞(Gattefossé)公司商購之 Transcutol<sup>®</sup> HP。

該至少一種二醇醚可存在之含量為該醫藥組成物之約 30 重量%至約 80 重量%。在本發明的特定具體實施例中，該至少一種二醇醚存在該醫藥組成物之含量為約 35 重量%至約 60 重量%、約 35 重量%至約 47 重量%、約 37 重量%至約 46 重量%、約 40 重量%至約 47 重量%、約 43 重量%至約 55 重量%、或約 43 重量%至約 50 重量%。在本發明的某些具體實施例中，該至少一種二醇醚存在該醫藥組成物之含量為約 30 重量%、30.5 重量%、31 重量%、31.5 重量%、32 重量%、32.5 重量%、33 重量%、33.5 重量%、34 重量%、34.5 重量%、35 重量%、35.5 重量%、36 重量%、36.5 重量%、37 重量%、37.5 重量%、38 重量%、38.5 重量%、39 重量%、39.5 重量%、40 重量%、40.5 重量%、41 重量%、41.5 重量%、42 重量%、42.5 重量%、43 重量%、43.5 重量%、44 重量%、44.5 重量%、45 重量%、45.6 重量%、45.7 重量%、45.8 重量%、46 重量%、46.5 重量%、47 重量%、47.5 重量%、48 重量%、

48.5 重量%、49 重量%、49.5 重量%、50 重量%、50.5 重量%、51 重量%、51.5 重量%、52 重量%、52.5 重量%、53 重量%、53.5 重量%、54 重量%、54.5 重量%、55 重量%、55.5 重量%、56 重量%、56.5 重量%、57 重量%、57.5 重量%、58 重量%、58.5 重量%、59 重量%、59.5 重量%、60 重量%、60.5 重量%、61 重量%、61.5 重量%、62 重量%、62.5 重量%、63 重量%、63.5 重量%、64 重量%、64.5 重量%、65 重量%、65.5 重量%、66 重量%、66.5 重量%、67 重量%、67.5 重量%、68 重量%、68.5 重量%、69 重量%、69.5 重量%、70 重量%、70.5 重量%、71 重量%、71.5 重量%、72 重量%、72.5 重量%、73 重量%、73.5 重量%、74 重量%、74.5 重量%、75 重量%、75.5 重量%、76 重量%、76.5 重量%、77 重量%、77.5 重量%、78 重量%、78.5 重量%、79 重量%、79.5 重量%、80 重量%、或其中任何範圍。在本發明的某些具體實施例中，當組成物中之苯二氮平含量增加時，該至少一種二醇醚在組成物中之含量便相應地減少，反之亦然。

此處所述之「脂肪酸酯」係指包括  $R-C(=O)-O-$  基團之化合物，其中， $R$  包括  $C_1-C_{24}$  脂族基，其可為飽和、不飽和、直鏈、分支鏈、環狀、經取代、及/或未經取代者。例如，在本發明的某些具體實施例中，脂肪酸酯可包括  $R-C(=O)-O-R'$ ，其中， $R$  及  $R'$  各包括  $C_1-C_{24}$  脂族基，其可為相同或不同，可為飽和、不飽和、直鏈、分支鏈、環狀、經取代、及/或未經取代者。而在本發明的其他具體實施例中，脂肪酸酯可包括甘油酯部份(moiety)及 1、2、或 3 個

R-C(O)-O-基團。例示之脂肪酸酯可包含，但並非限定於，辛醯己醯聚氧甘油酯、棕櫚酸異丙酯、油醯聚氧甘油酯、山梨醇酐單月桂酸酯 20、月桂酸甲酯、月桂酸乙酯、肉荳蔻酸乙酯、棕櫚酸乙酯、亞油酸乙酯、異丁酸丙酯、月桂酸異丙酯、肉荳蔻酸異丙酯、聚山梨醇酯 20、丙二醇單辛酸酯、及其任何組合。該至少一種脂肪酸酯存在該醫藥組成物之含量為約 5 重量%至約 60 重量%、約 5 重量%至約 29 重量%、約 10 重量%至約 30 重量%、約 16 重量%至約 18 重量%、約 30 重量%至約 60 重量%、約 40 重量%至約 55 重量%、或約 45 重量%至約 55 重量%。在本發明的特定具體實施例中，該至少一種脂肪酸酯存在之含量為約 5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.5 重量%、7 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.5 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、11 重量%、11.5 重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%、15.5 重量%、16 重量%、16.5 重量%、17 重量%、17.7 重量%、17.5 重量%、18 重量%、18.5 重量%、19 重量%、19.5 重量%、20 重量%、20.5 重量%、21 重量%、21.5 重量%、22 重量%、22.5 重量%、23 重量%、23.5 重量%、24 重量%、24.5 重量%、25 重量%、25.5 重量%、26 重量%、26.5 重量%、27 重量%、27.5 重量%、28 重量%、28.5 重量%、29 重量%、29.5 重量%、30 重量%、30.5 重量%、31 重量%、31.5 重量%、32 重量%、32.5 重量%、33 重量%、33.5 重量%、34 重量%、34.5 重量%、35 重量%、35.5 重量%、36 重量%、36.5 重量%、37 重量%、37.5

重量%，38 重量%、38.5 重量%、39 重量%、39.5 重量%、40 重量%、40.5 重量%、41 重量%、41.5 重量%、42 重量%、42.5 重量%、43 重量%、43.5 重量%、44 重量%、44.5 重量%、45 重量%、45.6 重量%、45.7 重量%、45.8 重量%、46 重量%、46.5 重量%、47 重量%、47.5 重量%、48 重量%、48.45 重量%、48.5 重量%、49 重量%、49.5 重量%、50 重量%、50.5 重量%、51 重量%、51.5 重量%、52 重量%、52.5 重量%、53 重量%、53.5 重量%、54 重量%、54.5 重量%、55 重量%、55.5 重量%、56 重量%、56.5 重量%、57 重量%、57.5 重量%、58 重量%、58.5 重量%、59 重量%、59.5 重量%、60 重量%，或其中任何範圍。

在本發明的某些具體實施例中，該至少一種脂肪酸酯選自由辛醯己醯聚氧甘油酯、棕櫚酸異丙酯、山梨醇酐單月桂酸酯 20，及其任何組合所組成群組。而在本發明的其他具體實施例中，該至少一種脂肪酸酯則選自由辛醯己醯聚氧甘油酯、油醯聚氧甘油酯、山梨醇酐單月桂酸酯 20，及其任何組合所組成群組。在本發明的進一步具體實施例中，該至少一種脂肪酸酯選自由月桂酸甲酯、丙二醇單辛酸酯、及其任何組合所組成群組。

在本發明的特定具體實施例中，辛醯己醯聚氧甘油酯，諸如，例，由蓋特佛塞(Gattefossé)公司商購之 Labrasol<sup>®</sup>可存在之含量為該醫藥組成物之約 5 重量%至約 40 重量%、約 5 重量%至約 25 重量%、約 20 重量%至約 38 重量%、或約 26 重量%至約 34 重量%。在某些具體實施例中，

辛醯己醯聚氧甘油酯可存在之含量為約 5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75 重量%、7 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、11 重量%、11.5 重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%、15.5 重量%、16 重量%、16.5 重量%、17 重量%、17.5 重量%、18 重量%、18.5 重量%、19 重量%、19.5 重量%、20 重量%、20.5 重量%、21 重量%、21.5 重量%、22 重量%、22.5 重量%、23 重量%、23.5 重量%、24 重量%、24.5 重量%、25 重量%、25.5 重量%、26 重量%、26.5 重量%、27 重量%、27.5 重量%、28 重量%、28.5 重量%、29 重量%、29.5 重量%、30 重量%、30.3 重量%、30.4 重量%、30.5 重量%、31 重量%、31.5 重量%、32 重量%、32.5 重量%、33 重量%、33.5 重量%、34 重量%、34.5 重量%、35 重量%、35.5 重量%、36 重量%、36.5 重量%、37 重量%、37.5 重量%、38 重量%、38.5 重量%、39 重量%、39.5 重量%、40 重量%，或其中任何範圍。

棕櫚酸異丙酯存在之含量為該醫藥組成物約 2 重量%至約 15 重量%，或約 5 重量%至約 10 重量%。在某些具體實施例中，棕櫚酸異丙酯存在之含量為約 2 重量%、2.5 重量%、3 重量%、3.75 重量%、4 重量%、4.5 重量%、5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75 重量%、7 重量%、7.22 重量%、7.3 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、11 重量%、

11.5 重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%，或其中任何範圍。

山梨醇酐單月桂酸酯 20，諸如，例，由 Sigma-Aldrich<sup>®</sup> 商購之 SPAN<sup>®</sup> 20，存在之含量為該醫藥組成物之約 1 重量%至約 20 重量%、或約 5 重量%至約 15 重量%。在某些具體實施例中，山梨醇酐單月桂酸酯 20 存在之含量為約 1 重量%、1.5 重量%、2 重量%、2.5 重量%、3 重量%、3.75 重量%、4 重量%、4.5 重量%、5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75 重量%、7 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、10.8 重量%、11 重量%、11.2 重量%、11.4 重量%、11.5 重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%、15.5 重量%、16 重量%、16.5 重量%、17 重量%、17.5 重量%、18 重量%、18.5 重量%、19 重量%、19.5 重量%、20 重量%，或其中任何範圍。

油醯聚氧甘油酯，諸如，例，由 Gattefossé 公司商購之 Labrafil<sup>®</sup>，可存在之含量為該醫藥組成物之約 2 重量%至約 15 重量%、或約 5 重量%至約 10 重量%。在某些具體實施例中，油醯聚氧甘油酯存在之含量為約 2 重量%、2.5 重量%、3 重量%、3.75 重量%、4 重量%、4.5 重量%、5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75 重量%、7 重量%、7.22 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、11 重量%、11.5

重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%，或其中任何範圍。

月桂酸甲酯可存在之含量為該醫藥組成物之約 5 重量%至約 15 重量%、或約 9 重量%至約 10 重量%。在某些具體實施例中，月桂酸甲酯存在之含量為約 5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75 重量%、7 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、10.8 重量%、11 重量%、11.2 重量%、11.4 重量%、11.5 重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%，或其中任何範圍。

丙二醇單辛酸酯，諸如，例，由 Gattefossé 公司商購之 Capryol™ 90 可存在之含量為該醫藥組成物之約 5 重量%至約 15 重量%、或約 7 重量%至約 9 重量%。在某些具體實施例中，丙二醇單辛酸酯存在之含量為約 5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75 重量%、7 重量%、7.5 重量%、7.6 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、10.8 重量%、11 重量%、11.2 重量%、11.4 重量%、11.5 重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%，或其中任何範圍。

水可視需要存在於本發明的醫藥組成物中，其含量為該醫藥組成物之約 0 重量%至約 10 重量%。在特定具體實施例中，水存在之含量為約 0.5 重量%至約 5 重量%、約 0.5



重量%至約 3 重量%、或約 1 重量%至約 5 重量%。在某些具體實施例中，水存在之含量為約 0 重量%、0.25 重量%、0.5 重量%、0.75 重量%、0.95 重量%、1 重量%、1.5 重量%、1.9 重量%、2 重量%、2.5 重量%、3 重量%、3.5 重量%、4 重量%、4.5 重量%、5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75 重量%、7 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%，或其中任何範圍。

本發明的醫藥組成物可視需要包括醇類。例示之醇類包括，但並非限定於，甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、2-丁醇、及第三丁醇。在本發明特定具體實施例中，該醫藥組成物包括乙醇。醇類存在含量可為該醫藥組成物之約 0 重量%至約 10 重量%、或約 5 重量%至約 10 重量%。在某些具體實施例中，醇類存在之含量為約 0 重量%、0.25 重量%、0.5 重量%、0.75 重量%、0.95 重量%、1 重量%、1.5 重量%、1.9 重量%、2 重量%、2.5 重量%、3 重量%、3.5 重量%、4 重量%、4.5 重量%、5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75 重量%、7 重量%、7.5 重量%、7.6 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%，或其中任何範圍。

N-甲基-2-吡咯啉酮，諸如，例，由國際特品公司 (International Specialty Products) 商購之 Pharmasolve<sup>®</sup> 可視需要存在於本發明的醫藥組成物中。在本發明的一些具體實施例中，N-甲基-2-吡咯啉酮可存在之含量為該醫藥組成物之約 0 重量%至約 30 重量%，10 重量%至約 30 重量%，

20 重量%至約 30 重量%、或約 22 重量%至約 25 重量%。在某些具體實施例中，N-甲基-2-吡咯啉酮存在之含量為約 0 重量%、0.25 重量%、0.5 重量%、0.75 重量%、0.95 重量%、1 重量%、1.5 重量%、1.9 重量%、2 重量%、2.5 重量%、3 重量%、3.5 重量%、4 重量%、4.5 重量%、5 重量%、5.5 重量%、6 重量%、6.25 重量%、6.75 重量%、7 重量%、7.5 重量%、8 重量%、8.75 重量%、9 重量%、9.5 重量%、10 重量%、10.5 重量%、11 重量%、11.5 重量%、12 重量%、12.5 重量%、13 重量%、13.5 重量%、14 重量%、14.5 重量%、15 重量%、15.5 重量%、16 重量%、16.5 重量%、17 重量%、17.5 重量%、18 重量%、18.5 重量%、19 重量%、19.5 重量%、20 重量%、20.5 重量%、21 重量%、21.5 重量%、22 重量%、22.5 重量%、22.7 重量%、23 重量%、23.5 重量%、24 重量%、24.5 重量%、25 重量%、25.5 重量%、26 重量%、26.5 重量%、27 重量%、27.5 重量%、28 重量%、28.5 重量%、29 重量%、29.5 重量%、30 重量%，或其中任何範圍。

在本發明的另一方面，該醫藥組成物包括約 1 重量%至約 10 重量%之二氮平或其醫藥上可接受的鹽、約 40 重量%至約 47 重量%之二乙二醇單乙醚、及約 45 重量%至約 55 重量%之一種或多種脂肪酸酯。在其他具體實施例中，該醫藥組成物另外包括約 0.5 重量%至約 3 重量%之水。

在本發明的其他方面，所提供的該醫藥組成物包括約 1 重量%至約 10 重量%之二氮平或其醫藥上可接受的鹽、約 60 重量%至約 80 重量%之二乙二醇單乙醚、約 5 重量%

至約 29 重量%之一種或多種脂肪酸酯、及約 0.5 重量%至約 3 重量%之之水。在本發明的其他方面，所提供的該醫藥組成物包括約 1 重量%至約 10 重量%之二氮平或其醫藥上可接受的鹽、約 40 重量%至約 47 重量%之二乙二醇單乙醚、約 26 重量%至約 34 重量%之辛醯己醯聚氧甘油酯、約 5 重量%至約 10 重量%之棕櫚酸異丙酯、約 5 重量%至約 15 重量%之山梨醇酐單月桂酸酯 20、及約 0.5 重量%至約 3 重量%之之水。在本發明的另一方面，所提供的醫藥組成物包括約 1 重量%至約 10 重量%之二氮平或其醫藥上可接受的鹽、約 40 重量%至約 47 重量%之二乙二醇單乙醚、約 26 重量%至約 34 重量%之辛醯己醯聚氧甘油酯、約 5 重量%至約 10 重量%之油醯聚氧甘油酯、及約 5 重量%至約 15 重量%之山梨醇酐單月桂酸酯 20。

在本發明的其他方面，該醫藥組成物包括約 1 重量%至約 15 重量%之二氮平或其醫藥上可接受的鹽、約 43 重量%至約 55 重量%之二乙二醇單乙醚、約 16 重量%至約 18 重量%之一種或多種脂肪酸酯、約 22 重量%至約 25 重量%之 N-甲基-2-吡咯啉酮、約 1 重量%至約 5 重量%之之水、及約 5 重量%至約 10 重量%之乙醇。

在本發明的其他方面，該醫藥組成物包括約 1 重量%至約 15 重量%之二氮平或其醫藥上可接受的鹽、約 43 重量%至約 55 重量%之二乙二醇單乙醚、約 9 重量%至約 10 重量%之月桂酸甲酯、約 7 重量%至約 9 重量%之丙二醇單辛酸酯、約 22 重量%至約 25 重量%之 N-甲基-2-吡咯啉酮、約 1

重量%至約 5 重量%之水、及約 5 重量%至約 10 重量%之乙醇。

該醫藥組成物可視需要包括一種或多種額外成份，諸如，但並非限定於，載體、賦形劑、增黏劑、防腐劑、穩定劑、抗氧化劑、黏合劑、崩解劑、保濕劑、潤滑劑、著色劑、調味劑、矯味劑、懸浮成型劑(suspend molding agent)、乳化劑、增溶劑、緩衝劑，張力劑、洗滌劑、舒緩劑(soothing agent)、含硫還原劑等。

本發明的醫藥組成物依照常規技術，可以調配為鼻內腔投予配方。參閱，例如，雷明頓著：藥學科學和實務，第 20 版，2000 年(Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Ed. 2000)。例如，本發明的鼻內醫藥組成物可調配為氣溶膠(aerosol，此一術語包含液體及乾粉氣溶膠)。液體粒子之氣溶膠可依任何適當手段製造，諸如，壓力推動氣溶膠霧化器或超音波霧化器，如技術領域中具有通常知識者所習知者。參閱，例如，美國專利第 4,501,729 號。固體粒子之氣溶膠可用任何固體微粒藥物氣溶膠產生器製造，其為藥物技術領域中具有通常知識者所習知者。在其他實例中，本發明的醫藥組成物可調配為隨需要應變之可溶性形式，其提供該醫藥組成物之冷凍乾燥部分及該醫藥組成物之溶解溶液部分。

本發明的一些具體實施例中，該醫藥組成物可呈水性懸浮液形式，其可由溶液或懸浮液製備得之。就溶液或懸浮液言之，劑量形式可包括親脂性物質的微胞、微脂粒(磷脂質囊泡/薄膜)及/或脂肪酸(例如，棕櫚酸)。在特殊具體

實施例中，該醫藥組成物為溶液或懸浮液，其可溶解於鼻腔上皮黏膜分泌液，從而有利提高對藥物之吸收。

該醫藥組成物可為水溶液、非水溶液或水溶液與非水溶液之組合。

適當的水溶液包含，但並非限定於，水性凝膠、水性懸浮液、水性微球懸浮液、水性微球分散液、水性微脂粒分散液、微脂粒的水性溶液微胞、水性微乳液，及上述或任何其他可溶解於鼻腔黏膜分泌的液體之水溶液的任何組合。例示之非水溶液包含，但並非限定於，非水性凝膠、非水性懸浮液、非水性微球懸浮液、非水性微球分散液、非水性微脂粒分散液、非水性乳液、非水性微乳液，及上述或任何其他可溶解或混合於鼻腔黏膜分泌的液體之非水溶液的任何組合。

粉末配方之實例包含，但並非限定於，簡單的粉末混合物、微細化粉末、粉末微球、經塗覆之粉末微球、微脂粒分散液，及上述的任何組合。粉狀微球可形成自各種多醣和纖維素，其包含，但並非限定於，澱粉、甲基纖維素、黃原膠(xanthan gum)、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素，卡波姆(carbomer，聚羧乙烯)、聚乙烯醇海藻酸酯(alginate polyvinyl alcohol)、洋槐(acacia)，幾丁聚醣(chitosan)，及其任何組合。

本發明的特定具體實施例中，該醫藥組成物是至少部分地，或甚至大體上(例如，至少 80 重量%、90 重量%、95 重量%或以上)可溶解於鼻黏膜(例如，環繞嗅上皮的嗅覺受

體細胞的纖毛黏膜)所分泌的液體，從而促進吸收。作為替代地或附加地，該組成物可與促進該試劑在鼻分泌物內溶解之載劑及/或其他物質一起調配，該鼻分泌物包含，但並非限定於，脂肪酸(例如，棕櫚酸)、神經節苷脂(例如，GM-1)、磷脂類(例如，磷脂醯絲胺酸)、和乳化劑(例如，聚山梨糖醇酯 80)。

技術領域中具有通常知識者將意識到因該醫藥組成物之投予體積通常很小而使得鼻分泌物可改變投予劑量的 pH 值(由於鼻腔中的 pH 值範圍可廣達 5 至 8)。此種改變可影響非離子化藥物可吸收的濃度。因此，在代表性的具體實施例中，該醫藥組成物復加入緩衝液，以原位(*in situ*)維持或調節 pH。典型的緩衝液包含，但並非限定於，醋酸、檸檬酸、醇溶穀蛋白(prolamine)、碳酸鹽和磷酸鹽緩衝液。

在本發明的具體實施例中，選定該醫藥組成物之 pH 使鼻腔的內部環境在投予後處於酸性至中性，此係(1)可提供活性化合物呈非離子的形式而被吸收，(2)防止致病菌在鼻通道生長，致病菌生長較易發生於鹼性環境，和(3)減少鼻黏膜刺激的可能性。

作為液體及粉末噴劑或氣溶膠，該醫藥組成物可調配為合適或所欲之粒子或液滴大小。在說明性具體實施例中，粒子或液滴之主要及/或平均大小之範圍係等於或大於約 1、2.5、5、10、15 或 20 微米及/或等於或小於約 25、30、40、45、50、60、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、或 425 微米(包括

上述所有組合)。適當之粒子或液滴之主要及/或平均大小範圍之代表性實施例包含，但並非限定於，約 5 至 100 微米、約 10 至 60 微米、約 175 至 325 微米、及約 220 至 300 微米，以促進有效量活性化合物沉積在鼻腔(例如，在鼻腔上部的三分之一、上鼻道、嗅覺區及/或鼻竇區以標靶嗅覺神經通路)。通常，小於約 5 微米之粒子或液滴將會沉積在氣管甚或肺部，而等於或大於約 50 微米之粒子或液滴通常無法到達鼻腔而只會沉積在前鼻部。

國際專利申請案公開第 W0 2005/023335 號(kurve 科技公司)揭示具有適合施行本發明之代表具體實施例直徑大小之粒子和液滴。例如，粒子和液滴之平均直徑可為約 2 至 50 微米、約 5 至 50 微米、約 5 至 40 微米、約 5 至 35 微米、約 5 至 30 微米、約 5 至 20 微米、約 5 至 17 微米、約 5 至 30 微米、約 10 至 25 微米、約 10 至 15 微米、約 11 至 50 微米、約 11 至 30 微米、約 11 至 20 微米、約 11 至 15 微米、約 12 至 17 微米、約 15 至 25 微米、約 15 至 27 微米或約 17 至 23 微米。

在特定具體實施例中，粒子和液滴之平均直徑為約 5 至 30 微米、約 10 至 20 微米、約 10 至 17 微米、約 10 至 15 微米、約 12 至 17 微米、約 10 至 15 微米或約 10 至 12 微米。

再者，粒子和液滴之平均直徑可為約 10 至 20 微米、約 10 至 25 微米、約 10 至 30 微米，或約 15 至 30 微米。

該等粒子可「大體上(substantially)」具有此處所述

之平均直徑或大小，即，至少約 50 重量%、60 重量%、70 重量%、80 重量%、90 重量%、或 95 重量%或以上之粒子為所界定的直徑或尺寸範圍。

該組成物視需要地呈具有如上所述液滴大小之經霧化或原子化之液體傳遞。

在特定具體實施例中，將該醫藥組成物等張到略微高張性，例如，具有界於約 150 至 550 mOsm 之滲透壓。而在另一特定實施例中，該醫藥組成物為等張性，例如，具有界於約 150 至 350 mOsm 之滲透壓。

依據鼻內傳遞之特定方法，所欲者為延長組成物該醫藥組成物在鼻腔(例如，在鼻腔上部的三分之一、上鼻道、嗅覺區及/或鼻竇區)的滯留時間，例如，增加吸收。因此，該醫藥組成物可視需要地調配有列物：生物性黏附聚合物、樹膠(如黃原膠)、幾丁聚醣(例如，高度純化的陽離子性多醣)、果膠(或任何碳水化合物其稠化如凝膠(gel)或用於鼻黏膜時會乳化者)、微球(如澱粉、白蛋白、葡聚醣、環糊精)、明膠、微脂粒、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸酯、洋槐、幾丁聚醣及/或纖維素(例如，甲基或丙基；羥基或羧基；羧甲基或羥丙基)，其等係延長滯留在鼻腔時間的試劑。作為進一步的方法，增加配方的黏度亦可提供一種延長該試劑接觸鼻腔上皮的手段。該醫藥組成物可調配為鼻乳劑、軟膏或凝膠，因為其黏度提供局部使用的優點。

濕潤和高度具血管膜可以促進迅速吸收，因此，組成物該醫藥組成物可以視需要包括保濕劑，特別是在於以凝



膠為基底之組成物，以確保有足夠鼻內水分含量。適合的保濕劑之實例包括，但並非限定於甘油或丙三醇、礦物油、植物油、膜調節劑、舒緩劑、和/或糖醇(例如，木糖醇、山梨糖醇、和/或甘露糖醇)。在該醫藥組成物中的保濕劑濃度取決於所選擇的試劑和配方會有不同。

本醫藥組成物亦可視需要地包含吸收促進劑，諸如抑制酶活性、降低黏膜的黏度或彈性、降低黏液纖毛清除效果、打開緊密連接(tight junction)、及/或溶解活性化合物之試劑。化學促進劑為領域所習知，包含螯合劑(如，EDTA)、脂肪酸、膽汁酸鹽、表面活性劑、及/或防腐劑。促滲劑於調配所具細胞膜通透性差、缺乏對親脂性、及/或會被胺肽酶降解的化合物時特別有用。取決於所選擇的試劑和配方，在該醫藥組成物中的吸收促進劑濃度會有不同。

為延長保質期(shelf life)，該醫藥組成物中可視需要地加入防腐劑。適合的防腐劑包含，但並非限定於，苯甲醇、對羥基苯甲酸酯(paraben)、乙汞硫柳酸鈉(thimerosal)、三氯丁醇和羥基氯苯胺、和上述的組合。防腐劑的濃度取決於所使用的防腐劑、所調配的化合物、配方等而不同。在代表性的具體實施例中，防腐劑之使用量為約 2 重量%或更少。

本醫藥組成物中可視需要地加入氣味劑，例如，EP 第 0504263 B1 號所述者而提供對氣味的感覺，有助於吸入該成分，從而促進傳遞到嗅覺區及/或觸發嗅覺神經元的傳

輸。

作為另一種選擇，該組成物中可加入調味劑，例如，提升味道及/或該組成物被個體的接受度。

## II. 治療方法

本發明的另一方面提供對個體鼻內投予苯二氮平之醫藥組成物，例如，二氮平。此處所述之「鼻內投予」一詞，係指苯二氮平的全身性投予型態，據此將苯二氮平引導入個體的一或兩個鼻通道，從而使苯二氮平接觸鼻黏膜並被吸收進入全身性循環。在特定的具體實施例中，係投予治療上有效量。本發明之醫藥組成物的鼻內投予可包括該組成物之單一次投予或多次投予。

本發明在獸醫和醫學應用中 useful。本發明的適合個體包括，但並非限於哺乳動物。此處所述之「哺乳動物」一詞包括，但並非限於，靈長類(如，類人猿和人類)、非人類靈長類(如，猴子、狒狒、黑猩猩、大猩猩)、牛、綿羊、山羊、有蹄類、豬、馬、貓、犬、兔、鰭足類、嚙齒類(如，大鼠、倉鼠、小鼠)等，在本發明的一些具體實施例中，個體是人類。人類個體包含男性和女性，及所有年齡層個體，包含新生兒、嬰兒、幼兒、青少年、成年、和老年之個體。

在本發明的一些具體實施例中，對個體鼻內投予後，苯二氮平的血漿中水平之變異係數(CV)呈現小於約 50%，小於約 40%，小於約 30%，或小於約 20%。在特定具體實施例中，苯二氮平係二氮平。此處所述之「變異係數」一詞，係指個體血清或血漿中的苯二氮平最大濃度( $C_{max}$ )平均值

的標準差比率，或以血清或血漿中的苯二氮平濃度為縱坐標(Y 軸)，而以時間為橫坐標(X 軸)之曲線(AUC)下的面積。

本發明之鼻內醫藥組成物，在一些具體實施例中，可提供比經由靜脈和/或直腸投予包括苯二氮平之配方更大之苯二氮平吸收性及/或更大之苯二氮平生物可利用度。

本發明的另一方面係基於發現在投予該醫藥組成物至個體後，該個體的血壓及/或脈搏維持在恆定水平。此處所述之「恆定水平」一詞，係指較投予該醫藥組成物前，所測量值或數值單位維持與初始或控制數值相差約 25%或更少的變動內。此處所述之「於投予前」一詞，係指少於投予該醫藥組成物前之一小時以內，例如少於 30 分、15 分、10 分、或 5 分。在本發明的某些具體實施例中，該數值維持在與投予該醫藥組成物前之初始數值相差約 20%或以下，約 15%或以下，約 10%或以下，或約 5%以下。在一些具體實施例中，投予該醫藥組成物後，個體的血壓及/或脈搏可維持於恆定水平至少約十五分鐘、三十分鐘、一小時、兩個小時、三個小時、五個小時、七個小時、十個小時、或更久。

在一些具體實施例中，個體的血壓可以維持在與投予該組成物前之個體的血壓相差約 25/25 mmHg 收縮壓/舒張壓(SBP/DBP)以內。在其他具體實施例中，個體的血壓可以維持在與投予該組成物前之個體的血壓相差約 20/20 mmHg (SBP/DBP)、約 15/15 mmHg (SBP/DBP)、約 10/10 mmHg (SBP/DBP)、或約 5/5 mmHg (SBP/DBP)以內。

在一些具體實施例中，個體脈搏可以維持在與投予該組成物前之個體脈搏相差每分鐘 10 次以內。在其他具體實施例中，個體脈搏可以維持在與投予該組成物前之個體脈搏相差每分鐘 9 次、8 次、7 次、6 次、或 5 次以內。

本發明的其他方面係提供治療或預防個體癲癇的方法，包括鼻腔投予治療上有效量之本發明醫藥組成物至有需要之個體。此處所述之「有需要」之個體一詞，係指一個可以受益自本發明的醫藥組成物之治療和/或預防疾病的效果之個體。例如，這個體可能正癲癇發作、曾經癲癇發作、現在或曾經有跡象或徵兆顯示癲癇即將發作、及/或屬於高危險群(如，可能有癲癇潛在風險或屬於易發作之個體)。

術語「治療(treat, treating, treatment of)」(和其文法變化詞)，意味個體之病情嚴重程度降低，至少部分改善或紓緩，及/或達到至少一個臨床症狀的某種程度緩解、減輕或減少及/或對疾病或失常(disorder)的延遲有進展。

術語「預防(prevent, preventing, prevention of)」(和其文法變化詞)，係指與未使用本發明之方法相比較，係可減少及/或延遲個體之疾病、失常及/或臨床症狀的發病及或進展，及/或減少疾病、失常及/或臨床症狀之發病的嚴重性及/或進展。此預防可以是完全預防，例如，完全沒有疾病、失常及/或臨床症狀。此預防也可以是部分預防，例如，與未使用本發明之方法相比較，可減少個體之

疾病、失常及/或臨床症狀的發生，及/或發病的嚴重性及/或進展。

此處所述之術語「治療上有效量」一詞，係指於個體內引起起治療上有用反應之苯二氮平用量。技術領域中具有通常知識者將可體認治療效果不需完全或痊癒性，只要是對個體提供某些好處即可。

可根據本發明之方法治療及/或預防癲癇，，包括，但並非限定於，原發性泛發性癲癇發作(primary generalized seizures)，如失神癲癇發作(absence seizures)、非典型癲癇發作、肌陣痙攣性癲癇發作(myoclonic seizures)、失張力癲癇發作(atonic seizures)、強直癲癇發作(tonic seizures)、陣攣癲癇發作(clonic seizures)、強直陣攣癲癇發作(tonic-clonic seizures)、及大癲癇發作(grand mal seizures)；部分性癲癇發作，例如，簡單部分性癲癇發作、複雜部分性癲癇發作、繼發泛發性癲癇發作；非癲癇發作(non-epileptic seizures)；急性反復癲癇發作和癲癇持續狀態(status epilepticus)。此處所述之「急性反復癲癇發作」係指在短時間內(例如，30 分鐘或以內、20 分鐘或以內、15 分鐘或以內、10 分鐘或以內、或 5 分鐘或以內)發生叢集或大量之原發性泛發性癲癇發作及/或部分性癲癇發作，其中該個體在發作之間可能有恢復意識。此處所述之「癲癇持續狀態」係指一次癲癇發作中，原發性泛發性癲癇發作及/或部分性癲癇發作持續時間超過約 5 分鐘，或其中一系列的泛發性癲癇發作及/或部分性

癲癇發作持續超過約 5 分鐘，且在癲癇發作間，意識未全面復甦。急性反復癲癇發作與癲癇持續狀態有關，並可能演變或轉化為例另一者。

本發明之另一方面係提供預防個體在投予苯二氮平，例如，二氮平以治療癲癇發作的期間，其血壓及/或脈搏下降的方法，包括鼻內投予治療上有效量之本發明的醫藥組成物至需要之個體。

在一些具體實施例中，本醫藥組成物係傳遞到鼻腔上部的三分之一、上鼻道、嗅覺區及/或鼻竇區。嗅覺區是一個很小的區域，人體內通常是 2 至 10 cm<sup>2</sup>(貓為 25 cm<sup>2</sup>)，係位於鼻腔上部的三分之一處，藉由嗅覺上皮細胞而沉積和吸收，後續並藉由嗅覺受體神經元運遞。位於鼻腔頂部且於上鼻道中之嗅覺區是所欲的傳遞區，因其是唯一已知身體中 CNS 延伸至與環境接觸的地方(博伊斯等人，耳鼻喉科基礎學，p.184, 桑德斯公司，費城，1989 (Bois et al., Eundamentals of Otologyngology, p. 184, W.B. Saunders Co., Pjila., 1989))。

本發明之醫藥組成物係以與劑量配方可相容之方式與可達所欲結果之有效量投予。在特別之具體實施例中，此醫藥組成物係以治療上有效量(如上所述)投予至個體。投予用量取決於許多因素，諸如，欲治療之個體及病情嚴重性。需要投予之有效成分之確切量可取決於醫生的判斷。通常，每個患者的每一劑量可是 5 微克( $\mu$ g)、50  $\mu$ g、或 250  $\mu$ g、高達 5 mg、10 mg、20 mg、或 100 mg。

例示之劑量包含，自約 0.001、0.01 或 0.1 至約 1、5、10 或 20 mg/劑，每日一、二或三次，每週二至四次，每週一次，每月二至三次或每月一次，或依個體需要而定。

此化合物可持續一段時間投予，諸如，至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 6 個月、或至少約 12 個月或更長(例如，作為慢性病的終身治療)。

任何合適的投藥療程均可遵循。例如，投藥頻率可為每週一次投藥。投藥頻率可為每天一次投藥。投藥頻率可為每週一次以上投藥。投藥頻率可為每天一次以上投藥。諸如，每天 2、3、4、5、或超過 5 次投藥的任一者。投藥頻率可為間歇性(例如，七天內每天投藥，接著七天均不投藥，任何次數重複此種 14 天療程，例如 2 個月、4 個月、6 個月或更長)。此種投藥頻率可為連續進行(例如，連續幾個星期每週一次的投藥)。

在其他具體實施例中，本發明的方法可藉由自我醫療依據需要而實施。

任何投藥頻率可使用任何投藥劑量。再者，任何投藥頻率及/或投藥劑量均可用在此處所述之任何組成物醫藥組成物。

此組成物醫藥組成物可以任何適合的體積傳遞。本發明的代表性實施例中，此醫藥組成物用於人體鼻內傳遞的投予體積範圍為約 25 微升至 200 微升或約 50 至 150 微升或約 50、100、250 或 500 微升至約 1、2、3、3.5 或 4 毫升。一般言之，所選擇的投予體積要夠多，以便溶解有效

量的苯二氮平；但也要夠少，以防止治療上顯著量的苯二氮平從鼻子的前腔排出及/或由鼻腔後滲入喉嚨。

鼻內投予本發明的醫藥組成物可藉由各種已知方法達到。在特定具體實施例中，鼻內投予係藉由吸入法(例如，使用吸入器、原子化器或霧化器裝置)，或者藉由噴霧、管子、導管、注射器、滴管、扁平匙、吸量管、脫脂綿等。進一步說明，此醫藥組成物可以下列方法鼻內投予：(1)滴鼻劑，(2)粉末或液體噴劑或氣溶膠，(3)注射器用的液體或半固體，(4)紗布、脫脂棉或其他類似方式使用的液體或半固體，(5)凝膠，乳劑或軟膏，(6)灌注，或(7)注射，或以本領域中現在已知或以後技術領域開發的任何方式。在特定具體實施例中，傳遞方法為滴鼻劑、噴劑或氣溶膠。如此處所使用者，氣溶膠可用於傳遞粉末、液體或分散物(分散在液體中的固體)。

本發明的代表性具體實施例中，投予此醫藥配方時採向上噴方式，以便增加傳遞到鼻腔上部三分之一處(例如，嗅覺區的嗅覺上皮細胞)和鼻腔內壁(例如，鼻上皮細胞)。再者，將個體的頭部擺為向後仰姿勢或使個體的身體擺成Mygind 姿勢或向麥加祈禱的姿勢可使得藥物方便傳遞到嗅覺區。

此配方可提供為單一次或多次劑量形式。後者可提供劑量之計量方式。在滴管或吸量管的情況下，可經由患者或照護人員投予適當和預定體積的組成物而達成。在噴霧的情況下，可經由例如以計量原子化噴霧泵方式行之。



本發明之另一方面係一種包括本發明醫藥組成物之鼻內噴霧裝置。

本領域中已知許多裝置可用在鼻內傳遞。例示之裝置包含粒子分散裝置、雙向裝置，和使用晶片的噴墨技術裝置。ViaNase(Kurve Technolgies, Inc., 美國)使用經控制的粒子分散技術(例如，整合式霧化器和粒子分散室設備，例如，如國際專利申請案公開 WO 2005/023335 號所述者)。Optinose 及 Optimist(OptiNose, AS, 挪威)和 DirectHaler(Direct-Haler A/S, 丹麥)為雙向鼻內傳遞裝置之例子。噴墨分散機(in-kjet dispenser)揭示於美國專利第 6,325,475 號(MicroFab Technolgies, Inc., 美國)並使用一毫米大小的晶片上的藥物微滴。依靠離子電滲(iontophoresis)/聲泳法(phonophoresis)/電傳送之裝置也為習知者，如美國專利第 6,410,046 號(腦科學國際技研公司(Intrabrain International NV), Curacao, AN)所述。這些裝置包括帶有被插入鼻子內之附接藥物儲存器之電極。以具有或不具有化學促滲劑之離子電滲、電傳送或聲泳法將藥物輸遞到標的區(例如，嗅覺區)。其他市售的鼻施藥器，例如，菲弗(Pfeiffer)單位劑量和二劑量系統、瓦盧依單噴器(Valois monospray)、二劑量和單粉末系統或貝克頓-迪金森 Accuspray<sup>TM</sup> 系統(Becton-Dickinson Accuspray<sup>TM</sup> system)。裝上市售計量泵噴頭之玻璃或塑膠瓶亦適用。

鼻腔傳遞裝置亦揭示於美國專利第 6,715,485 號

(OptiNose AS)；美國專利第 6,325,475 號(MICROFAB Technologies, Inc.)；美國專利第 6,948,492 號(肯塔基大學研究基金會)；美國專利第 6,244,573 號(LyteSyde, LLC)；美國專利第 6,234,459 號(LyteSyde, LLC)；美國專利第 6,244,573 號(LyteSyde, LLC)；美國專利第 6,113,078 號(LyteSyde, LLC)；美國專利第 6,669,176 號(LyteSyde, LLC)；美國專利第 5,724,965 號(Respironics Inc.)和美國專利申請公開案號 US 2004/0112378 A1；US 2004/0112379 A1；US 2004/0149289 A1；US 2004/0112380 A1；US 2004/0182388 A1；US 2005/0028812 A1；US 2005/0235992 A1；US 2005/0072430 A1 和 US 2005/0061324 A1。

再者，本發明之醫藥組成物視需要地可與一或多個其他治療試劑組合投予，例如，在治療及/或預防癲癇發作或與癲癇發作相關的副作用中其他有用的治療試劑。例示性治療劑包含，但並非限定於，抗癲癇發作劑，諸如，卡馬平(carbamazepine)、Carbatrol<sup>®</sup>、Depakene<sup>®</sup>、Depakote<sup>®</sup>、Depakote ER<sup>®</sup>、狄蘭汀(dilantin)、乙琥胺(ethosuximide)、非氨酯(felbamate)、Felbatol<sup>®</sup>、加巴潘汀(gabapentin)、Gabitril<sup>®</sup>、Keppra<sup>®</sup>、Lamictal<sup>®</sup>、樂命達(lamotrigine)、左乙拉西坦(levetiracetam)、魯米那(luminal)、Mysoline<sup>®</sup>、Neurontin<sup>®</sup>、奧卡西平(oxcarbazepine)、苯巴比妥(phenobarbital)、Phenytek<sup>®</sup>、苯乙內醯尿(phenytoin)、普裡米酮(primidone)、Tegretol<sup>®</sup>、Tegretol XR<sup>®</sup>、噻加賓(tiagabine)、Topamax

®、妥泰(topiramate)、Trileptal®、丙戊酸、Zarontin®、Zonegran®、及唑尼沙胺(Zonisamide)，抗抑鬱藥，諸如，阿米曲替林(amitriptyline)、NMDA 受體拮抗劑、離子通道拮抗劑、尼古丁受體激動劑(agonist)，和抗帕金森氏症試劑，諸如，丙炔苯并胺(deprenyl)、金剛烷胺(amantadine)、左旋多巴(levodopa)、及卡比多巴(carbidopa)。其他治療劑，包含，但並非限定於，巴比妥鹽類(barbiturates)(如，苯巴比妥(phenobarbital)和戊巴比妥(pentobarbital))、類固醇類(例如，促腎上腺皮質激素，如醋酸替可克肽(tetracosactide acetate))、和抗痙攣藥(anticonvulsant)(例如，乙內醯脲(苯妥英(phenytoin)、乙基苯妥英(ethotoin)等)、噁唑啉類(oxazolidines)(三甲噁唑烷二酮(trimethadione)等)、丁二醯亞胺類(succinimides)(乙琥胺(ethosuximide)等)、苯乙醯脲類(phenacemides)(苯乙醯脲、乙醯苯丁醯脲(acetylpheneturide)等)、磺醯胺類(sulfonamides)(磺斯安(sulthiame)、乙醯偶氮胺(acetazolamide)等)、胺基丁酸(如， $\gamma$ -胺基- $\beta$ -羥基丁酸等)、丙戊酸鈉(sodium valproate)及衍生物(如，丙戊酸、丙戊醯胺、新丙戊酯(valproate pivoxil)、丙戊酸鈉、半丙戊酸鈉)、卡巴馬平(carbamazepine)、胺己烯酸(vigabatrin)、噻加賓(tiagabine)、及金剛烷胺)及/或任何其他對個體治療有益者。

本文所述之投予兩個或多個化合物之「組合」意味著

這兩種化合物在投予時間上夠接近，而使其中一者可改變另一者之生物效應。這兩種化合物可呈相同或不同的配方同時或按順序投予。同時投予可藉由投予前混合該等化合物，或投予於兩種不同配方中之該等化合物而實施，例如，在同一時間點，但在不同解剖學上的部位，或使用不同投予路徑。本文所述之「同時」或「同時地」意味著時間夠接近以產生組合效應（亦即，同時可以是同時間地，或可以是兩個或多個事件在彼此發生前後的短時間內發生）。

本發明係以下列非限制性實施例更詳細說明。

#### 實施例

##### 實施例 1

以開放標籤、三段期間之交叉研究，以確定兩種二氮平鼻內噴霧(DZNS)配方與二氮平直腸凝膠(Diastat<sup>®</sup>)對於健康志願者之相對生物利用性

#### 研究目標：

- 為了確定二氮平 DZNS 配方 1 和 DZNS 配方 2，在單次 10 mg 鼻內劑量後的藥物動力學
- 為了評估這兩種二氮平配方相較於單次 10 mg Diastat<sup>®</sup> 直腸劑量之相對生物利用性
- 為了評估這兩種 DZNS 配方(DZNS 配方 1 和 DZNS 配方 2)的安全性和耐受性

#### 研究設計：

這是一個單一中心，開放標籤，三段期間，隨機性，交叉研究。該研究招募 12 名健康成年男性或非妊娠、非哺

乳期的女性個體，年齡為介於 18 至 50 歲(包含端點)，與篩選體重為 50 至 90 公斤(包含端點)。每個劑量期間，個體以隨機順序接受一種以下治療：

- DZNS 配方 1 之單次 10 mg 劑量(參照後文表 1)，在上午對每個鼻孔投予 5 mg 噴霧(100  $\mu$ L)。(批次編號：2010J128A)

- DZNS 配方 2 之單次 10 mg 劑量(參照後文表 2)，在上午對每個鼻孔投予 5 mg 噴霧(100  $\mu$ L)。(批次編號：2010J118A)

- 單次 Diastat<sup>®</sup> 10 mg 劑量，在上午以 Diastat<sup>®</sup> AcuDial<sup>™</sup> 投予至直腸。(批次編號：CEDH;過期日：05/2014)

表 1：DZNS 配方 1

組分(商品名)	%, 重量/重量
二氮平	5.0
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	45.7
丙二醇單辛酸酯(Capryol <sup>™</sup> 90)	7.6
月桂酸甲酯	9.5
N-甲基-2-吡咯啶酮(Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.7
乙醇, NF	7.6
純化水, USP	1.9

表 2：DZNS 配方 2

組分(商品名)	%, 重量/重量
二氮平	5.0
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	45.60
棕櫚酸異丙酯, NF	7.3
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	10.83
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.3
純化水, USP	1.0

對於首次劑量後貿然終止之個體，沒有更換。在開始治療之前，有高達 21 天的篩選期。在各個投藥期間的第 0 天，個體於投藥的至少 10 小時前於研究單位報到，以進行評估，來確認是否可持續受試。個體在第 1 天上午接受他們的第一個治療劑量。由研究人員投予以研究用藥。

Diastat<sup>®</sup> 直腸劑量之投予係遵從 Diastat<sup>®</sup> 包裝內附所提供之用藥說明書進行。個體接受直腸劑量，並在投藥後 60 分鐘內保持在側臥位(即，側躺)，之後，如果個體可以及可讓醫療人員協助(若有需要)，可以允許完全下床活動。如果可能的話，個體被要求投藥後至少 4 個小時不排便。由研究人員在投予該劑量後立即將紗布放置於個體肛門，並由研究人員檢測投藥後 15 分鐘、30 分鐘、及 1 小時的藥物滲漏視覺訊號。記錄任何滲漏的觀察。在紗布放置 15 分鐘和 30 分鐘後更換新的紗布。在投藥 1 小時後永久去除紗布。

接受鼻內劑量之個體在投予兩個鼻內二氮平噴劑(每鼻孔一次)的第一個之前，被要求立刻輕輕吹自己的鼻子一次。在鼻內投予前後，檢查該個體的鼻黏膜和咽喉，並記錄所觀察到的任何發紅、水腫、或異常、或個體回報之鼻腔或咽部不適。個體身體呈仰臥位，頭在中間位(面朝直線向上)進行投藥，並在投藥後 10 分鐘保持這個姿勢。

在個體身體呈仰臥位，頭在中間位(面朝直線向上)後，指定的研究單位工作人員進行以下步驟：

1. 將鼻噴霧器尖端插入右鼻孔中位，保持該尖端朝後指向

鼻子中央。

2. 指導個體不要試圖抽吸或吸入噴霧。
3. 用拇指牢牢地按住該鼻腔噴霧裝置基部的致動器。
4. 重複步驟 1 到 3，以傳遞第二噴霧至左鼻孔，然後從鼻子移去鼻噴霧器尖端。

在大約 15 秒內投予兩個噴霧劑至個體。在投予後 10 分鐘保持在仰臥姿勢，然後個體改為坐姿傾斜 45 度(頭部的位 置或移動均無限制)直到投予後 60 分鐘，之後，如果個體可以及可讓醫療人員協助(如有需要)，可以允許完全下床活動。如果可能的話，個體被要求投藥後至少 4 個小時不擤鼻子。記錄任何投藥後 15 分鐘、30 分鐘、及 1 小時的藥物滲漏視覺訊號。

個體留置於研究單位，直到 24 小時(第 2 天)的生命體徵(vital signs)的測量和收集血液樣本後，就可以離開。個體在投藥後之下列小時返回診所作門診訪問(PK 血液樣本和生命體徵收集): 48 小時(第 3 天)、96 小時(第 5 天)、144 小時(第 7 天)、192 小時(第 9 天)、及 240 小時(第 11 天)。每次投藥以 14 天之最小沖洗(washout)期分隔。最後一次投藥期間的最後一次抽血後完成研究退出程序。

每個鼻內配方裝盛於 5 mL 的琥珀色玻璃之旋頂瓶，並標記配方名稱、批次編號、及儲存條件。菲弗二劑量(Pfeiffer Bidose)鼻內噴霧裝置由 Aptar Pharma (Congers, 紐約)提供。菲弗二劑量裝置是拋棄式鼻腔噴霧劑的設備，只能作 2 次致動(每一個鼻孔噴一次)。每個菲

弗二劑量裝置提供 4 個獨立的部分：小瓶、瓶塞、瓶架、和致動器。

投藥前，該臨床研究單位的藥房工作人員將適當的 DZNS 配方填充至鼻內噴霧裝置，並投予至各個個體，接著，根據 Aptar Pharma 所提供的程序組裝該投予裝置。該鼻內噴霧裝置填充和組裝後，藥房工作人員在每個裝置標記所包含 DZNS 配方、填充日期、及被分派接受該劑量之個體號碼。

該裝置一次噴霧傳遞 0.100 mL 之 DZNS 配方。各劑量係呈二次噴霧投予(在 15 秒內每一個鼻孔噴一次，每次包含 5 mg 的 DZNS 配方)；因此，每次投予所傳遞之總鼻內腔劑量為 10 mg。

安全性：評估者使用以下參數評估安全性：身體檢查、生命體徵、脈搏血氧飽和度(pulse oximetry)、臨床實驗室評估、心電圖(ECC)、個體警覺性觀察、鼻和咽部的刺激/發炎檢查(對鼻內投藥而言)、及回報或觀察到的不良反應。監測個體由投藥前直到研究完成期間之任何不良反應。

藥物動力學：每個投藥期間在下列時點自每個個體收集總共 19 個一系列的血液樣本：投藥前及投藥後 8、15、30、及 45 分鐘，及投藥後 1、1.5、2、3、4、6、9、12、24、48、96、144、192、及 240 小時。使用經過驗證的生物分析試驗分析血液樣本，以測定血漿中的二氮平及其主要代謝產物，去甲基二氮平(desmethyl diazepam)、奧沙西洋、替馬西洋的濃度。血漿濃度-時間數據之總結係依在每



個預定的時間點的配方/治療作描述性統計。每個治療均提供個別和平均濃度-時間曲線。

使用無室模式 (Noncompartmental Analysis) (Phoenix WinNonlin 版本 6.1) 分析使用標稱取樣次數 (nominal sampling times) 之個別二氮平濃度數據。下列 PK 參數係用來確定二氮平：推算之  $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $C_{\text{last}}$ 、 $T_{\text{last}}$ ， $\lambda_z$ 、 $t^{1/2}$ 、 $AUC_{\text{last}}$ 、 $AUC_{\text{inf}}$ 、%AUC。此處所述的「 $C_{\max}$ 」係指對個體投予苯二氮平或包括苯二氮平之配方後，血清或血漿中苯二氮平，如二氮平的最高或尖峰值濃度。此處所述及的「 $T_{\max}$ 」係指達到苯二氮平  $C_{\max}$  所需要的時間。此處所述的「 $C_{\text{last}}$ 」係指投藥苯二氮平或包括苯二氮平之配方後之最後可量化濃度。此處所述「 $T_{\text{last}}$ 」的" $T_{\text{last}}$ "係指達到  $C_{\text{last}}$  所花費的時間。此處所述的術語「 $\lambda_z$ 」係指清除苯二氮平，如二氮平，之速率常數。此處所述的術語「 $t^{1/2}$ 」係指苯二氮平，如二氮平，之清除半衰期。此處所述的「 $AUC_{\text{last}}$ 」係指苯二氮平，如二氮平，從 0 小時至  $T_{\text{last}}$  的濃度-時間曲線下的面積。此處所述的「 $AUC_{\text{inf}}$ 」係指苯二氮平，如二氮平，從 0 小時至無限大的濃度-時間曲線下的面積。使用描述性統計歸納每個配方的這些 PK 參數。此處所述的「 $F_{\text{rel}}$ 」係指苯二氮平，如二氮平，之相對生物利用性。相對生物利用性( $F_{\text{rel}}$ )係以測試配方對參考配方之  $AUC_{\text{inf}}$  值的比例計算。使用描述性統計及繪圖歸納二氮平代謝物的 PK 數據。

將在研究期間至少完成一個治療過程之 12 個個體的

數據行藥物動力學分析。其中缺少以 Diastat<sup>®</sup> 治療之個體 204 及 206 和以 DZNS 配方 2 治療之個體 202 的數據。在數據歸納和描述性統計中，在量化的限制(BLQ)以下的濃度-時間數據視為零(0.00 ng/mL)。在藥物動力學分析中，由時間-0 到第一個可量化濃度被觀察到的時間前之 BLQ 濃度視為零；嵌入及/或終端 BLQ 濃度以「缺少」處理。

### 結果總結

#### 藥物動力學結果：

第 1 圖表示 0 至 24 小時期間之平均濃度-時間數據。  
第 2 圖顯示個別二氮平之濃度-時間曲線圖。

在三個配方中二氮平都迅速被吸收，於投藥後 1 至 1.5 小時出現平均尖峰血漿濃度。最高平均血漿濃度為，DZNS 配方 1 在投藥後 1 小時達  $221 \pm 62.2$  ng/mL，DZNS 配方 2 在投藥後 0.75 小時達  $1,257 \pm 56.7$  ng/mL，和 Diastat<sup>®</sup> 在投藥後 1.50 小時達  $122 \pm 113$  ng/mL。達尖峰值之後，濃度以雙向階段性的方式衰減，而於投藥約 24 小時後達終端相。在全程 240 小時之採樣間隔中，觀察大多數個體的二氮平可量化濃度。儘管洗脫期為 336 小時，於投藥時期 2、3、4 後，在大多數個體中觀察到低投藥前二氮平濃度。該濃度很低(平均 1 ng/mL 或更少)，且只有尖峰值濃度約 0.5%。

投予 Diastat<sup>®</sup> 配方之平均二氮平濃度，比起任一鼻內測試配方要低得多。個別個體濃度-時間曲線的實驗表明，一些個體似乎對 Diastat<sup>®</sup> 配方之二氮平有非常差或

差的生物利用性。具體來說，個體 201、202 和 211 之二氮平尖峰濃度分別僅為 6.39、6.33 和 14.0 ng / mL，表明非常低的生物利用性，而個體 203 和 207 為 58.0 和 63.6 ng / mL 的濃度，係表明相對低的生物利用度。相反地，其餘 5 個接受 Diastat<sup>®</sup> 治療之個體具有介於 151 至 299 ng/mL 之尖峰濃度。

由於觀察到以 Diastat<sup>®</sup> 治療的 50% 個體之結果為低濃度，此測試配方的變異性是遠高於任何一種鼻內治療。例如，就投藥後 1 小時之濃度 CV% 值而言，DZNS 配方 1 為 28.2%，DZNS 配方 2 為 22.6%，Diastat<sup>®</sup> 配方為 87.3%。雖然直腸投藥二氮平後之低濃度的具體原因未知，且儘管細心依標籤指示投予藥物，但在 5 個生物利用性低的個體中仍發現有 4 個有配方滲漏。在具有良好生物利用性的個體並無滲漏的證據被發現。

藥物動力學分析結果顯示於下表 3。在 Diastat<sup>®</sup> 治療的平均  $C_{max}$  為 137 ng/mL，且如 CV 為 88% 所證實的，變異極大。其平均  $T_{max}$  為 1.75 小時。 $AUC_{inf}$  平均為 4393 h $\times$ ng/mL，而 CV 為 88%。

相較於 Diastat<sup>®</sup>，DZNS 配方 1 之  $C_{max}$  平均為 246 ng/mL 且顯示如 CV 為 29% 所證實的，變異性低。平均  $T_{max}$  為 1.13 小時。 $AUC_{inf}$  平均為 6969 h $\times$ ng/mL，而 CV 為 24%。

對 DZNS 配方 2 來說， $C_{max}$  平均為 287 ng/mL，而 CV 為 14%。平均  $T_{max}$  為 0.95 小時。 $AUC_{inf}$  平均為 6918 h $\times$ ng/mL，而 CV 為 21%。

表 3：投予 Diastat®、DZNS 配方 1、或 DZNS 配方 2 後之二氮平之藥物動力學參數總結

參數	治療 A: DZNS 配方 1 10 mg 鼻內				治療 B: DZNS 配方 2 10 mg 鼻內				治療 C: 參考藥品 Diastat® 10 mg 直腸凝膠			
	樣本 數	平均值	SD	CV%	樣本 數	平均值	SD	CV%	樣本 數	平均值	SD	CV%
$T_{max}$ (hr)	12	1.13	0.41	36.08	11	0.95	0.53	55.95	10	1.75	2.60	148.46
$C_{max}$ (ng /mL)	12	246	71.2	28.98	11	287	39.2	13.67	10	137	121	88.25
$AUC_{last}$ (hr*ng /mL)	12	6034	1423	23.58	11	6196	1313	21.19	10	3797	3444	90.70
$AUC_{inf}$ (hr*ng /mL)	12	6869	1663	24.21	11	6918	1436	20.76	10	4393	3878	88.29
$AUC_{extrap}$ (%)	12	10.90	12.77	117.2 4	11	10.36	6.84	65.97	10	20.51	20.03	97.68
$\lambda_z$ (hr <sup>-1</sup> )	12	0.0116	0.0054	46.94	11	0.0126	0.0063	49.57	10	0.0099	0.0055	55.42
$T_{1/2}$ (hr)	12	75.57	46.77	1.88	11	65.52	24.69	37.68	10	99.60	76.67	76.98
$T_{last}$ (hr)	12	236.00	13.86	5.87	11	218.63	45.07	20.61	10	196.80	47.73	24.25
$C_{last}$ (ng/mL)	12	5.71	3.80	66.64	11	7.05	4.88	69.15	10	4.31	4.05	93.97
CL/F (L/hr)	12	1.539	0.3881	25.22	11	.508	0.3403	22.57	10	7.474	7.742	103.59
$V_z/F$ (L)	12	158.3	76.23	48.14	11	143.5	71.55	49.86	10	1345	2116	157.37
MRT (hr)	12	102.42	70.59	68.92	11	86.55	33.69	38.92	10	29.74	107.45	82.82

第 3 圖係依治療繪製二氮平、N-去甲基二氮平、奧沙西洋、及替馬西洋之平均濃度-時間之半對數軸曲線圖。代謝物的濃度顯示三種治療之各者均有類似曲線。所計算之二氮平的代謝物和原本的二氮平(代謝物/二氮平)的  $C_{max}$  和  $AUC_{inf}$  之比率顯示，相較於其他二種代謝產物(奧沙西洋及替馬西洋)，去甲西洋(nordiazepam)為最多的二氮平代謝物。DZNS 配方 1、DZNS 配方 2、及 Diastat® 之代謝物去甲西洋之  $AUC_{inf}$  比率分別為約 2.09、2.02、及 3.00。而其他二種代謝產物，奧沙西洋及替馬西洋之  $AUC_{inf}$  比率界於約 0.05 至 0.21，表示於鼻內及直腸投予後，皆為二氮

乎之非主要代謝物。

安全性結果：

在研究過程中回報共有 46 個不良反應(AE)(表 4)。在 46 個不良反應中,41 個為輕度,4 個為中度(以治療 B[DZNS 配方 2]投藥後約 20 小時開始頭暈 30 分鐘；一個個體中以治療 A[DZNS 配方 1]投藥後有欣快感(euphoric)及睏倦(somnolence)達 6 小時；及以治療 A 投藥後牙痛)；另一者為嚴重案例(以治療 B 投藥後 6 天股骨骨折創傷的嚴重 AE)。39 個 AE 被研究者認為可能與研究的藥物相關，而 7 個不良反應可能與研究藥物無關。有一個 SAE 案例，係於接受治療 B 投藥後 6 天，因發生機動車事故導致左股骨骨折創傷，研究者認為此 SAE 嚴重，但可能與研究藥物無關。

最常回報之投藥後 AE 是昏昏欲睡(樣本數為 7 人；以治療 A 投藥者有 3 人，以治療 B 投藥調理者有 2 人，以治療 C[Diastat<sup>®</sup>]投藥者有 2 人)、喉嚨刺激(樣本數為 7 人；以治療 A 投藥者有 3 人，以治療 B 投藥者有 4 人)、及味覺障礙(樣本數為 6 人；以治療 A 投藥者有 2 人，以治療 B 投藥者有 4 人)。

表 4：治療 A(DZNS 配方 1)、治療 B(DZNS 配方 2)、或治療 C(Diastat®)後之不良反應：

	處理 A (N=12)		處理 B (N=11)		處理 C (N=10)	
回報的治療-緊急不良反應數	18		22		6	
回報有一個或多個反應之個體人數 (受試者%)	10 (83%)		8 (73%)		6 (60%)	
不良反應	個體	反應	個體	反應	個體	反應
口腔味道不佳	1 (8%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
喉嚨灼熱感	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
頭暈	0 (0%)	0 (0%)	2 (18%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
睡意	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (17%)
鼻和咽部乾燥感	1 (8%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
味覺障礙	2 (17%)	2 (11%)	4 (36%)	4 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
左鼻孔紅斑	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (17%)
鼻黏膜紅斑	1 (8%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
咽後壁紅斑	1 (8%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
欣快感	1 (8%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
左股骨骨折創傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
間歇性咳嗽	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
鼻內灼熱感	1 (8%)	1 (6%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
鼻塞	1 (8%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	2 (33%)
鼻刺激感	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
噁心	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
臉油性肌	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
鼻炎	1 (8%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
右肘疼痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
睏倦	3 (25%)	3 (17%)	2 (18%)	2 (9%)	2 (20%)	2 (33%)
喉嚨刺激感	3 (25%)	3 (17%)	4 (36%)	4 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
牙痛	2 (17%)	2 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
眼睛多水	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

基於個體佔暴露於每種研究藥物之總個體之百分率(AE發生率)  
基於反應佔所回報之反應數之百分率

不良反應反映了鼻內配方的局部效應，諸如喉嚨刺激感或味覺障礙(接受此等配方之個體中有 17 至 36% 會發生)及，較少者為鼻或喉嚨灼熱感、口腔味道不佳、及鼻刺激跡象或症狀，其在該兩種鼻內配方的發生頻率相等，但很少發生在該直腸配方。所有這些不良反應均屬輕度且於 3 小時內解除。反應二氮平的主要效應之 AE，諸如睏倦或睡意，在三個治療組所發生頻率相近(投予各個配方之 18 至

的投藥前後可見呼吸次數或血氧飽和度並無有意義的變化。

由於在這項研究中所觀察到的經直腸傳遞二氮平對血壓和心跳率之效應與全身性的血液中二氮平濃度並無明確相關性，因此目前尚不清楚這種效應是否因與二氮平與傳遞路徑間一些相互作用有關，或為直腸內傳遞方法本身的結果。

對於每個治療組(DZNS 配方 1、DZNS 配方 2、或 Diastat<sup>®</sup>)於投藥前(就在投藥前)及投予該等治療 24 小時後之個人生命體徵值之收縮壓、舒張壓、心跳率進行記錄。

結論：

相較於參考產品之 Diastat<sup>®</sup>，基於  $\ln(C_{\max})$  的二氮平最大暴露，和基於  $\ln(AUC_{\text{last}})$  和  $\ln(AUC_{\text{inf}})$  的總全身性暴露，於鼻內測試配方(DZNS 配方 1 及 DZNS 配方 2)後基本上地較高。二氮平藥物動力學參數值於這兩種測試鼻內 DZNS 配方可相比擬。

總上所述，這三種配方的安全性曲線，除了有一個特例外其他均相似，該特例為在鼻/咽局部的、短暫的，通常有輕微的不良反應，且該特例在這兩種鼻腔製劑較 Diastat<sup>®</sup> 配方常見。可在 Diastat<sup>®</sup> 投予後看到，但不會在鼻內製劑投予後看到心跳率下降約 9 至 10 bpm，及血液收縮壓和舒張壓各下降約 22 至 26 mmHg。這些變化亦出現於直腸投予後之對二氮平呈現很差或差的生物利用度的這 5 個個體，顯示心跳率和血壓的下降可能是由直腸模式投

予所導致，而非二氮平之系統性藥理學效應。

## 實施例 2

此研究的目的是使用馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀 (Malvern Spraytec.) 激光繞射，藉由測量液滴粒徑分佈表徵二劑量二氮平鼻內噴霧劑。

將 DNZS 配方 1(參見表 1)及 DNZS 配方 2 (參見表 2) 填充於配備有兩個不同類型的瓶架之菲弗二劑量泵。所有的噴霧泵係使用 SprayVIEW NSX 自動化致動站自動致動 (actuation)。以馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀測量液滴粒徑分佈。二劑量鼻內噴霧泵的致動參數係由設備製造商提供。SprayVIEW NSP 之軟體參數均衍生自我們以往對於相似類型裝置的經驗。

馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀之操作係基於激光繞射原理且為表徵鼻噴霧劑之液滴粒徑分佈之常用技術。液滴粒徑分佈是經由下列指標表徵：體積分佈(Dv10、Dv50、Dv90)、跨度(span)和低於 10  $\mu\text{m}$  百分比(%), 係依據 FDA 工業指南：鼻噴霧劑和吸入溶液、懸浮液、及噴霧藥物產品-化學，製造和控制說明書，2002 年七月(FDA Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products-Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation, July 2002); 和 FDA 工業指南草案：局部作用之鼻氣溶膠和鼻腔噴霧劑的生物利用性和生物等效性研究，2003 年四月(FDA Draft Guidance for Industry: Bioavailability and



Bioequivalence. Studies for Nasal Aerosols and. Nasal Sprays for Local Action, April 2003)。

## 定義

致動：排出鼻噴霧劑的過程。

噴霧重量：從鼻噴霧單元經由單一致動所排出之配方重量(初始單位重量-最終單位重量)。該二劑量二氮平鼻噴霧劑之目標噴霧重量大約為 100 mg。

Dv50：體積粒徑中位值或 Dv50 值表明，此分佈中的 50% 所含液滴小於這個值，而另一半則含比這個值大的液滴。相似地，Dv10 和 Dv90 值則分別表示，此分佈中的 10% 與 90% 所含液滴小於這個值。

跨度：在激光繞射測試測量跨度。其量化液滴粒徑分佈的擴散且以下列式子計算：

$Dv90 - Dv10 / Dv50$ 。

小於  $10 \mu m$  之百分比(%)：當以激光繞射時測量時，小於  $10 \mu m$  之百分比係與液滴粒徑分佈為 10 微米或更小之百分比有關。

## 測試執行

二氮平散裝配方保存於室溫，而二氮平鼻噴霧(填滿的單位)直立地保存於室溫下。噴霧重量係記錄於指定供方案用之噴霧重量試算表格上。在指定的實驗室筆記本記錄所有測試數據和觀察。

## 二氮平配方之製備/組裝

### 小瓶組裝過程

二氮平配方無需振盪。使用 Eppendorf 吸量管 (pipette)，每小瓶注入  $230\ \mu\text{L}$  之每個配方 (DZNS 配方 1 或 DZNS 配方 2)。在填充時必須小心不要沾溼管壁。將裝填好的小瓶插入金屬瓶架內。將橡膠瓶塞插入橡膠瓶塞架直至架表面與橡膠瓶塞的表面齊平。橡膠瓶塞架垂直放置到金屬瓶架上。組裝件外殼垂直放置到橡膠瓶塞架上。然後完全按下該組裝件外殼以將該橡膠瓶塞插入該小瓶。拆除組裝件外殼和橡膠瓶塞架。將金屬瓶架倒掛，以將該小瓶自金屬瓶架移除。

#### 二劑量裝置組裝過程

將塑膠瓶架垂直放置在已填充之小瓶下 (現稱瓶架組裝件)。將該瓶架組裝件放到最終組裝件輔助器上。將二劑量預組裝件放到瓶架。將預組裝件完全推向組裝件輔助器，使轉接器邊緣觸及該輔助器。

#### 二劑量二氮平鼻噴霧劑液滴粒徑分佈之測定方法

表 6 所述之致動和軟體參數係用於使用 SprayVIEW NSx-MS 和馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀的液滴粒徑分佈。

表 6：SprayVIEW NSx 致動站之致動參數及馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀之軟體參數

儀器設定	輸入參數
SprayVIEW NSx 致動站	
曲線	對稱
噴霧#1 衝程長度	16.0 毫米
噴霧#2 衝程長度	10.0 毫米
速度	50 毫米/秒
加速度	3000 毫米/秒 <sup>2</sup>
初始延遲	30 毫秒
最終延遲	0 毫秒
停留時間	100 毫秒
馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀	
測試期間	300 毫秒
數據獲得速率	1000 Hz
獲得工作循環率	50 重量%
實驗觸發器	水平
觸發器水平	20%
觸發源	無
透射濾光片	95%
穩定相選擇	手動

對菲弗裝置進行填充和組裝。一共選出 12 個單位。記錄初始單位重量。測量每單位之兩個致動的液滴粒徑。尖端以 Kimwipe(商品名)擦拭，每次噴霧後稱重每個單位，以計算每個噴霧重量。由分析師從每次致動所獲得的柱狀圖以手動選擇穩定相，以便分析液滴粒徑分佈(DSD)。分析師由馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀工具列選擇檢視圖並強調相對時序。將馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀流程控制可

變文件(pcl)及數據文件(dat)加以存檔。將馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀首頁、PSD 及 PSV 表格列印。數據記錄於噴霧重量工作表、實驗室記錄本及馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀。報告 Dv10、Dv50、Dv90、跨度、 $<10\ \mu\text{m}\%$ 及噴霧重量。

## 結果與討論

此研究之目的是表徵由菲弗二劑量裝置泵供給之兩種二劑量二氮平鼻噴霧劑配方，該菲弗二劑量裝置裝設兩種不同類型的瓶架。DZNS 配方 2 為一種高黏度配方，而 DZNS 配方 1 為一種低黏度配方。DZNS 配方 1 及 DZNS 配方 2 均以標準式及改良式的瓶架進行測試。此改良式的瓶架係設計用以改善這些配方之羽流曲線(plume profile)，其係藉由增加二劑量於致動時間壓力點（依據裝置製造商(Pfeiffer)指示）。

這兩種配方的體外噴霧特性係基於以馬爾文噴霧式雷射粒徑分析儀測量之噴霧模式分析。一位分析師測試總共 24 個致動(3 裝置 $\times$ 2 配方 $\times$ 2 型瓶架 $\times$ 2 致動)。

參閱以下表 7 和表 8，其為改良式和標準式瓶架所產生的液滴平均粒徑。在表 9 可發現數據比較。

表 7：改良式瓶架液滴的整體平均粒徑

	配方 2 (改良式瓶架)					
	Dv10 ( $\mu\text{m}$ )	Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	Dv90 ( $\mu\text{m}$ )	跨度	<10 $\mu\text{m}\%$	噴霧重量 (mg)
整體平均值	105.11	241.35	389.95	1.19	0.08	97.8
整體 SD	15.15	23.74	18.85	0.11	0.03	5.4
CV%	14.4	9.8	4.8	9.2	42.7	5.5
	配方 1 (改良式瓶架)					
	Dv10 ( $\mu\text{m}$ )	Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	Dv90 ( $\mu\text{m}$ )	跨度	<10 $\mu\text{m}\%$	噴霧重量 (mg)
整體平均值	20.38	44.29	99.86	1.79	2.04	98.0
整體 SD	0.78	1.64	5.39	0.05	0.19	4.4
CV%	3.8	3.7	5.4	2.8	9.5	4.5
	配方 1+配方 2 (改良式瓶架)					
	Dv10 ( $\mu\text{m}$ )	Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	Dv90 ( $\mu\text{m}$ )	跨度	<10 $\mu\text{m}\%$	噴霧重量 (mg)
整體平均值	62.74	142.82	244.90	1.49	1.06	97.9
整體 SD	45.42	104.15	152.07	0.33	1.03	4.7
CV%	72.4	72.9	62.1	21.8	97.2	4.8

表 8：標準式瓶架液滴的整體平均粒徑

	DZNS 配方 2 (標準式瓶架)					
	Dv10 ( $\mu\text{m}$ )	Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	Dv90 ( $\mu\text{m}$ )	跨度	<10 $\mu\text{m}\%$	噴霧重量 (mg)
整體平均值	136.22	276.62	410.86	1.00	0.08	95.3
整體 SD	11.69	14.29	7.81	0.07	0.03	9.3
CV%	8.6	5.2	1.9	7.0	35.3	9.8
	DZNS 配方 1 (標準式瓶架)					
	Dv10 ( $\mu\text{m}$ )	Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	Dv90 ( $\mu\text{m}$ )	跨度	<10 $\mu\text{m}\%$	噴霧重量 (mg)
整體平均值	20.44	45.62	106.01	1.87	1.99	98.6
整體 SD	1.27	3.60	12.76	0.11	0.37	14.2
CV%	6.2	7.9	12.0	5.6	18.8	14.5
	DZNS 配方 1 +DZNS 配方 2 (標準式瓶架)					
	Dv10 ( $\mu\text{m}$ )	Dv50 ( $\mu\text{m}$ )	Dv90 ( $\mu\text{m}$ )	跨度	<10 $\mu\text{m}\%$	噴霧重量 (mg)
整體平均值	78.33	161.12	258.43	1.43	1.04	96.9
整體 SD	60.98	121.05	159.52	0.46	1.03	11.6
CV%	77.9	75.1	61.7	32.4	99.1	12.0

表 9: DZNS 配方 1 和 DZNS 配方 2 以改良式瓶架和標準式瓶架測試時之比較

配方	瓶架類型	Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)	跨度	<10 μm%	重量 (mg)
DZNS 配方 2	改良式	105.11±15.15	241.35±23.74	389.95±18.85	1.19±0.11	0.08±0.03	97.8±5.4
	標準式	136.22±11.69	276.62±14.29	410.86±7.81	1.00±0.07	0.08±0.03	95.3±9.3
DZNS 配方 1	改良式	20.38±0.78	44.29±1.64	99.86±5.39	1.79±0.05	2.04±0.19	98.0±4.4
	標準式	20.44±1.27	45.62±3.60	106.01±12.76	1.87±0.11	1.99±0.37	98.6±14.2

如表 9 所示，DZNS 配方 1 和 DZNS 配方 2 的液滴粒徑觀察到很大的差異。從 DZNS 配方 2 得到的 Dv10、Dv50、及 Dv90 值均高於 DZNS 配方 1 者。不欲被限定在特定的理論，其可能是因為高黏度的 DZNS 配方 2 導致具有大液滴粒子之似流狀噴霧（包括濺射），而低黏度的 DZNS 配方 1 導致較發達羽流從而得到小得多的液滴粒子。接著，相較於 DZNS 配方 2，DZNS 配方 1 產生更好的跨度（擴散羽流較廣）和較高的 <10 μm%（更多 % 液滴粒徑分佈在 10 μm 或更小）。這數據表明黏度對這些配方的粒徑分佈有顯著影響。

依據從裝置製造商獲得的訊息，改良式瓶架係設計來用以增加二劑量裝置的壓力點，從而導致 DZNS 配方 2 之似流狀噴霧減少。然而，改良式瓶架之整體液滴粒徑分佈數據可與標準式瓶架相比擬。

### 摘要與結論

所有致動之噴霧劑達到可接受之界限，其係定義為目

標噴霧重量(100 mg)之單一致動含量之 85%至 115%，因此表明，已對充分展開的噴霧加以分析。

### 實施例 3

此研究的目的是藉由如 SprayVIEW NSP 測量之羽流幾何學分析，以表徵二劑量二氮平之鼻噴霧劑。將 DNZS 配方 1(參見表 1)和 DNZS 配方 2(參見表 2)，填充於配備有兩個不同類型瓶架的菲弗二劑量泵。所有的噴霧泵使用 SprayVIEW NSx 自動化致動站進行自動致動。使用 SprayVIEW NSP 測量羽流幾何學。對二劑量鼻噴霧泵的致動參數由裝置製造商提供。SprayVIEW NSP 之軟體參數均衍自以往對於相似類型裝置的經驗。

羽流幾何學是用來表徵泵的性能的一種體外測試。這項測試是從對發射羽流(emitted plume)的二維圖像分析而執行。羽流幾何學分析將使用 SprayVIEW NSP 執行，其為一種以非嵌塞激光片為基礎的儀器。羽流幾何學係以下指標表徵：噴霧角和羽流寬度，係依據 FDA 工業指南：鼻腔噴霧劑和吸入溶液、懸浮液、及噴霧藥物產品-化學，製造和控制說明書，2002 年七月；及 FDA 工業指南草案：局部作用之鼻腔氣溶膠和鼻腔噴霧劑的生物利用性和生物等效性研究，2003 年四月。

### 定義

致動：排出鼻噴霧劑的過程。

噴霧重量：從鼻噴霧單元經由單一致動所排出之配方重量(初始單元重量-最終單元重量)。該二劑量二氮平鼻噴霧劑

之目標噴霧重量大約為 100 mg。

噴霧角：從噴霧錐頂點及噴嘴測量的發射羽流角度。

羽流寬度：從噴嘴至給定距離的羽流寬度。在此研究中，羽流寬度將測量由噴嘴至 3 cm 羽流處之距離。

## 測試執行

二氮平散組裝方保存於室溫，和二氮平鼻噴霧單位(填滿的)則直立地保存於室溫下。噴霧重量係記錄在指定供方案用之試算表格上。所有測試數據和觀察記錄在指定的實驗室筆記本。

## 二氮平配方之製備/組裝

### 樣品瓶組裝過程

二氮平配方無需振盪，使用 Eppendorf 吸量管，每小瓶注入 230  $\mu$ L 之每個配方(DZNS 配方 1 或 DZNS 配方 2)。在填充時必須小心不要沾溼管壁。將裝填好的小瓶插入金屬瓶架內。將橡膠瓶塞插入橡膠瓶塞架使直至架表面與橡膠瓶塞的表面齊平。橡膠瓶塞架垂直放置到金屬瓶架上。組裝件外殼垂直放置到橡膠瓶塞架上。然後完全按下該組裝件外殼以將橡膠瓶塞插入該小瓶。拆除組裝件外殼和橡膠瓶塞架。將金屬瓶架倒掛，以將該小瓶自金屬瓶架移除。

### 二劑量裝置組裝過程

將塑膠瓶架垂直放置在已填充之小瓶下(現稱瓶架組裝件)。將該瓶架組裝件放到最終組裝件輔助器上。將二劑量預組裝件放置到瓶架。將預組裝件，完全推向組裝件輔助器，使轉接器邊緣觸及該輔助器。



## 二劑量二氮平鼻噴霧劑液滴粒徑分佈測定方法

表 10 所述之致動和軟體參數係用於使用 SprayVIEW NSx 和 Spray VIEW NSP 之羽流學。

表 10：SprayVIEW NSP 致動參數及 SprayVIEW NSx 致動站之軟體參數

儀器設定	輸入參數
SprayVIEW NSx 致動站	
曲線	對稱
噴霧#1 衝程長度	16.0 毫米
噴霧#2 衝程長度	10.0 毫米
速度	50 毫米/秒
加速度	3000 毫米/秒 <sup>2</sup>
初始延遲	30 毫秒
最終延遲	0 毫秒
停留時間	100 毫秒
SprayVIEW NSP	
羽流寬度距離	3 cm (30 mm)
框率	125 Hz
獲得的圖像數量	500
鏡頭光圈	2.0
攝像機的垂直位置 (自頂部算起)	9.6 cm
攝像機的水平位置 (自左側算起)	23.0 cm
雷射的垂直位置 (自頂部算起)	14.9 cm (設置校準網格觸摸至致動器的尖端)
雷射的水平位置 (自左側算起)	10.0 cm
羽流定位(度)	0
時間延遲 (框架)	選擇從高點地區和記錄
器臂 1 & 2 (%)	視覺設置並報告
選項板(palette)	梯度

菲弗裝置進行填充和組裝。一共選擇 12 單位。記錄

初始單位重量。測量每單位之兩個致動之羽流幾何學。尖端以 Kimwipe 紙擦拭，每次噴霧後稱重每個單位，以計算每個噴霧重量。列印 SprayVIEW 羽流幾何學報表。將數據記錄於噴霧重量工作表、實驗室筆記本及 SprayVIEW NSP。回報噴霧角、羽流寬度及噴霧重量。

## 結果與討論

此研究之目的是表徵由菲弗二劑量泵供給之兩種二劑量二氮平鼻噴霧劑配方，該菲弗二劑量裝置裝設兩種不同類型的瓶架。DZNS 配方 2 為一種高黏度配方，而 DZNS 配方 1 為一種低黏度配方。DZNS 配方 1 及 DZNS 配方 2 均以標準式及改良式的瓶架進行測試。此改良式的瓶架係設計用以改善這些配方之羽流曲線，其係藉由增加二劑量於致動時間之壓力點(依據裝置製造商(Pfeiffer)指示)。

這兩種配方的體外噴霧特性係基於 SprayVIEW NSP 所測量之羽流幾何學分析。一位分析師測試總共 24 個致動(3 裝置× 2 配方× 2 型瓶架× 2 致動)。

參閱以下表 11 和表 12，其為改良式和標準式瓶架所產生的羽流幾何學平均值。在表 13 可發現數據比較。

表 11：改良式瓶架所得整體羽流幾何學平均值

數據摘要			
	DZNS 配方 2 (改良式瓶架)		
	噴霧角(°)	羽流寬度(mm)	噴霧重量(mg)
整體平均值	29.2	15.7	98.4
整體 SD	8.9	5.1	9.4
CV%	30.6	32.6	9.5
	DZNS 配方 1 (改良式瓶架)		
	噴霧角(°)	羽流寬度(mm)	噴霧重量(mg)
整體平均值	74.8	46.1	98.3
整體 SD	1.7	1.4	5.9
CV%	2.3	3.1	6.0
	DZNS 配方 1 +DZNS 配方 2 (改良式瓶架)		
	噴霧角(°)	羽流寬度(mm)	噴霧重量(mg)
整體平均值	52.0	30.9	98.3
整體 SD	24.6	16.2	7.5
CV%	47.3	52.6	7.6

表 12：標準式瓶架所得整體羽流幾何學平均值

數據摘要			
	DZNS 配方 2 (標準式瓶架)		
	噴霧角(°)	羽流寬度(mm)	噴霧重量(mg)
整體平均值	32.6	17.7	95.7
整體 SD	5.2	3.0	11.8
CV%	16.1	17.1	12.3
	DZNS 配方 1 (標準式瓶架)		
	噴霧角(°)	羽流寬度(mm)	噴霧重量(mg)
整體平均值	70.2	42.2	98.4
整體 SD	1.7	1.4	12.5
CV%	2.5	3.2	12.8
	DZNS 配方 1 +DZNS 配方 2 (標準式瓶架)		
	噴霧角(°)	羽流寬度(mm)	噴霧重量(mg)
整體平均值	51.4	29.9	97.0
整體 SD	20.0	13.0	11.7
CV%	38.8	43.5	12.1

表 13：DZNS 配方 1 和 DZNS 配方 2 以改良式瓶架和標準式瓶架測試時之比較

配方	瓶架類型	噴霧角(°)	羽流寬度(mm)	噴霧重量(mg)
DZNS 配方 2 (高黏度)	改良式	29.2±8.9	15.7±5.1	98.4±9.4
	標準式	32.6±5.2	17.7±3.0	95.7±11.8
DZNS 配方 1 (低黏度)	改良式	74.8±1.7	46.1±1.4	98.3±5.9
	標準式	70.2±1.7	42.2±1.4	98.4±12.5

如表 13 及第 9 至 10 圖所示，DZNS 配方 1 和 DZNS 配方 2 的羽流幾何學數據觀察到很大的差異。從 DZNS 配方 2 得到的噴霧角及羽流寬度值均低於 DZNS 配方 1 者。不欲被限定在特定的理論，其可能是因為高黏度的 DZNS 配方 2 導致似流狀噴霧(狹窄羽流)，而低黏度的 DZNS 配方 1 導致較發達羽流從而得到較大羽流尺寸及較寬角度。

這些數據表明，當使用菲弗二劑量裝置分散時，黏度對這些配方的羽流幾何學特性有顯著影響。

依據從裝置製造商獲得的訊息，改良式瓶架係設計來用以增加二劑量裝置的壓力點，從而導致 DZNS 配方 2 之似流狀噴霧減少。然而，改良式瓶架之整體噴霧模式數據可與標準式瓶架相比擬。

### 摘要與結論

所有致動之噴霧劑達到可接受之界限，其係定義為目標噴霧重量(100 mg)之單一致動含量之 85%至 115%，因此表明，已對充分展開的噴霧加以分析。

### 實施例 4

此研究的目的是經由如 SprayVIEW NSP 測量之噴霧模式分析，以表徵二劑量二氮平之鼻噴霧劑。

DNZS 配方 1(參見表 1)和 DNZS 配方 2(參見表 2)填充於配備有兩個不同類型瓶架的菲弗二劑量泵。所有的噴霧泵使用 SprayVIEW NS<sub>x</sub> 自動化致動站進行自動致動。使用 SprayVIEW NSP 測量噴霧模式。對二劑量鼻腔噴霧泵的致動參數由設備製造商提供。SprayVIEW NSP 軟體參數均來自以往類似類型裝置的經驗。

噴霧模式是用來表徵泵的性能的一種體外測試。這項測試是從對發射羽流的二維圖像分析而執行。噴霧模式分析將使用 SprayVIEW NSP 執行，其為一種以非嵌塞激光片為基礎的儀器。噴霧模式係以下指標表徵： $D_{\max}$ 、 $D_{\min}$ 、及橢圓率，係依據 FDA 工業指南：鼻腔噴霧劑和吸入溶液、懸浮液、及噴霧藥物產品-化學、製造和控制說明書，2002 年 7 月；及 FDA 工業指南草案：局部作用之鼻氣溶膠和鼻腔噴霧劑的生物利用性和生物等效性研究，2003 年 4 月。

### 定義

致動：排出鼻噴霧劑的過程。

噴霧重量：從鼻噴霧單元由單一致動所排出之配方重量(初始重量-最終重量)。該二劑量二氮平鼻噴霧劑之目標噴霧重量大約為 100 mg。

$D_{\max}$ ：在產生的噴霧模式圖像上測得的最長的直徑。 $D_{\max}$  必須通過噴霧模式圖像中心(加權圖像強度)。

$D_{\min}$ ：在產生的噴霧模式圖像上測得的最短的直徑。 $D_{\min}$  必

須通過噴霧模式圖像中心(加權圖像強度)。

橢圓率： $D_{\max}$  對  $D_{\min}$  之比例。這個比例提供噴霧整體型狀之定量值。

面積%：噴霧模式面積對整個圖像面積比(%)。

## 測試執行

二氮平散組裝方保存於室溫下，和二氮平鼻噴霧單位(填滿的)則直立地保存於室溫下。噴霧重量記錄在指定供方案用之試算表格上。所有測試數據和觀察記錄在指定的實驗室筆記本。

## 二氮平配方之製備/組裝

### 樣品瓶組裝過程

二氮平配方無需振盪，使用 Eppendorf 吸量管，每小瓶注入  $230\ \mu\text{L}$  之每個配方(DZNS 配方 1 或 DZNS 配方 2)。在填充時必須小心不要沾溼管壁。將裝填好的小瓶插入金屬瓶架內。將橡膠瓶塞插入橡膠瓶塞架直至架表面與和橡膠瓶塞的表面齊平。橡膠瓶塞架垂直放置到金屬瓶架上。組裝件外殼垂直放置到橡膠瓶塞架上。然後完全按下該組裝件外殼以將橡膠瓶塞插入小瓶。拆除組裝件外殼和橡膠瓶塞架。將金屬瓶架倒掛，以將該小瓶自金屬瓶架移除。

### 二劑量裝置組裝過程

將塑膠瓶架垂直放置在已填充之小瓶下(現稱瓶架組裝件)。將該瓶架組裝件放到最終組裝件輔助器上。將二劑量預組裝件放置到瓶架。將預組裝件，完全推向組裝件輔助器，使轉接器邊緣觸及該輔助器。

## 二劑量二氮平鼻腔噴霧劑噴霧模式測定方法

表 14 所述之致動和軟體參數係用於使用 SprayVIEW NSx 和 Spray VIEW NSP 之噴霧模式。

表 14：SprayVIEW NSP 之致動參數及 SprayVIEW NSx 致動站之軟體參數

儀器設定	輸入參數
<b>SprayVIEW NSx 致動站</b>	
曲線	對稱
噴霧#1 衝程長度	16.0 毫米
噴霧#2 衝程長度	10.0 毫米
速度	50 毫米/秒
加速度	3000 毫米/秒 <sup>2</sup>
初始延遲	30 毫秒
最終延遲	0 毫秒
停留時間	100 毫秒
<b>SprayVIEW NSP</b>	
距雷射光束的距離 (孔徑至尖端距離)	3 cm (30 mm)
框率	125 Hz
獲得的圖像數量	500
鏡頭光圈	2.0
攝像機的垂直位置(貨車頂部)	33 cm
攝像機的水平位置(貨車右部)	7cm
雷射的水平位置(貨車左部)	8.6 cm
分析方法	自動
選項板	梯度

對菲弗裝置進行填充和組裝。一共選擇 12 個單位。記錄起初單位重量。測量每單位之兩種致動之噴霧模式。尖端以 Kimwipe 紙擦拭，每次噴霧後稱重每個單位，以計

算每個噴霧重量。列印 SprayVIEW 噴霧模式報表。將數據記錄於噴霧重量工作表、實驗室筆記本及 SprayVIEW。回報  $D_{\max}$ 、 $D_{\min}$ 、橢圓率、面積%及噴霧重量。

### 結果與討論

此研究之目的是在表徵由菲弗二劑量泵供給之兩種二劑量二氮平鼻噴霧劑配方，該菲弗二劑量裝置裝設兩種不同類型的瓶架。DZNS 配方 2 為一種高黏度配方，而 DZNS 配方 1 為一種低黏度配方。DZNS 配方 1 及 DZNS 配方 2 均以標準式及改良式瓶架進行測試。此改良式瓶架係設計用以改善這些配方的羽流曲線，其係藉由增加二劑量於致動時間之壓力點(依據裝置製造商(Pfeiffer)指示)。

這兩種配方的體外噴霧特性係基於以 SprayVIEW NSP 測量噴霧模式分析。一位分析師測試總共 24 個致動(3 裝置× 2 配方× 2 型瓶架× 2 致動)。

參閱以下表 15 和表 16，其為改良式和標準式瓶架產生的噴霧模式平均值。在表 17 可發現其數據比較。



表 15：改良式瓶架的整體噴霧模式平均值

數據摘要					
	DZNS 配方 2 (改良式瓶架)				
	D <sub>max</sub> (mm)	D <sub>min</sub> (mm)	橢圓率	面積%	噴霧重量(mg)
整體平均值	9.2	4.3	2.375	0.8	97.8
整體 SD	0.8	1.6	0.869	0.4	3.6
CV%	9.2	38.1	36.6	48.3	3.7
	DZNS 配方 1 (改良式瓶架)				
	D <sub>max</sub> (mm)	D <sub>min</sub> (mm)	橢圓率	面積%	噴霧重量(mg)
整體平均值	21.8	16.7	1.301	7.1	98.5
整體 SD	1.6	0.8	0.112	0.5	6.1
CV%	7.1	4.6	8.6	7.5	6.2
	DZNS 配方 1+DZNS 配方 2 (改良式瓶架)				
	D <sub>max</sub> (mm)	D <sub>min</sub> (mm)	橢圓率	面積%	噴霧重量(mg)
整體平均值	15.5	10.5	1.838	3.9	98.1
整體 SD	6.7	6.6	0.815	3.3	4.8
CV%	43.3	62.8	44.3	85.1	4.9

表 16：標準式瓶架的整體噴霧模式平均值

數據摘要					
	DZNS 配方 2 (標準式瓶架)				
	D <sub>max</sub> (mm)	D <sub>min</sub> (mm)	橢圓率	面積%	噴霧重量 (mg)
整體平均值	12.2	6.0	2.129	1.5	95.4
整體 SD	1.8	1.2	0.526	0.3	10.6
CV%	14.9	19.8	24.7	22.3	11.1
	DZNS 配方 1 (標準式瓶架)				
	D <sub>max</sub> (mm)	D <sub>min</sub> (mm)	橢圓率	面積%	噴霧重量(mg)
整體平均值	22.5	17.4	1.298	7.5	97.0
整體 SD	1.7	0.8	0.108	0.6	12.7
CV%	7.4	4.4	8.3	8.7	13.1
	DZNS 配方 1 + DZNS 配方 2 (標準式瓶架)				
	D <sub>max</sub> (mm)	D <sub>min</sub> (mm)	橢圓率	面積%	噴霧重量(mg)
整體平均值	17.4	11.7	1.713	4.5	96.2
整體 SD	5.6	6.0	0.565	3.2	11.2
CV%	32.4	51.8	33.0	70.4	11.6

表 17：DZNS 配方 1 和 DZNS 配方 2 以改良式瓶架和標準式瓶架測試時之比較

配方	瓶架類型	$D_{\max}$ (mm)	$D_{\min}$ (mm)	橢圓率	面積%	噴霧重量 (mg)
DZNS 配方 2	改良式	$9.2 \pm 0.8$	$4.3 \pm 1.6$	$2.375 \pm 0.869$	$0.8 \pm 0.4$	$97.8 \pm 3.6$
	標準式	$12.2 \pm 1.8$	$6.0 \pm 1.2$	$2.129 \pm 0.526$	$1.5 \pm 0.3$	$95.4 \pm 10.6$
DZNS 配方 1	改良式	$21.8 \pm 1.6$	$16.7 \pm 0.8$	$1.301 \pm 0.112$	$7.1 \pm 0.5$	$98.5 \pm 6.1$
	標準式	$22.5 \pm 1.7$	$17.4 \pm 0.8$	$1.298 \pm 0.108$	$7.5 \pm 0.6$	$97.0 \pm 12.7$

如表 17 及第 11 至 12 圖所示，DZNS 配方 1 和 DZNS 配方 2 的噴霧模式數據觀察到很大的差異。從 DZNS 配方 1 得到的  $D_{\max}$ 、 $D_{\min}$ 、及面積%均高於 DZNS 配方 2 者。其可能是因為高黏度的 DZNS 配方 2 導致具有低  $D_{\max}$ 、 $D_{\min}$  及面積%及之似流狀噴霧，而低黏度的 DZNS 配方 1 導致較發達羽流從而得到較大噴霧模式。接著，相較於 DZNS 配方 2，DZNS 配方 1 具有較佳橢圓率。（橢圓率 1 表示完美圓形模式）。

這數據表明，當使用菲弗二劑量裝置分散時，黏度對這些配方的噴霧模式特性有顯著影響。

依據從裝置製造商獲得的信息，改良式瓶架係設計來用以增加二劑量裝置的壓力點，從而導致 DZNS 配方 2 之似流狀噴流減少。然而，改良式瓶架可與標準式瓶架相比擬。

### 摘要與結論

所有致動之噴霧劑達到可接受之界限，其係定義為目標噴霧重量 (100 mg) 之單一致動含量之 85% 至 115%，因此表明，已對充分展開的噴霧加以分析。

### 實施例 5

以下的配方係製備和/或考慮不同濃度的二氮平和其  
他組分。在某些具體實施例中，該等配方容許依標示按體  
重對患者適當投藥。在其他具體實施例中，配方為改善二  
氮平溶解度和/或生物利用性。

#### 配方 1

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	2.50
二乙二醇單乙醚，NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	48.20
丙二醇單辛酸酯 (Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮 (Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇，NF	7.60
純化水，USP	1.90

#### 配方 2

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	3.75
二乙二醇單乙醚，NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	46.95
丙二醇單辛酸酯 (Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮 (Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇，NF	7.60
純化水，USP	1.90

配方 3

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	5.00
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	45.70
丙二醇單辛酸酯 (Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮 (Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇, NF	7.60
純化水, USP	1.90

配方 4

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	6.25
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	44.45
丙二醇單辛酸酯 (Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮 (Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇, NF	7.60
純化水, USP	1.90

配方 5

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	7.50
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	43.20
丙二醇單辛酸酯 (Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮 (Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇, NF	7.60
純化水, USP	1.90

配方 6

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	8.75
二乙二醇單乙醚，NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	41.95
丙二醇單辛酸酯(Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮(Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇，NF	7.60
純化水，USP	1.90

配方 7

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	10.00
二乙二醇單乙醚，NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	40.70
丙二醇單辛酸酯(Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮(Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇，NF	7.60
純化水，USP	1.90

配方 8

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	2.50
二乙二醇單乙醚，NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	48.10
辛醯己醯聚氧甘油酯，NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.30
山梨醇酐單月桂酸酯，NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	10.80
棕櫚酸異丙酯，NF	7.30
純化水，USP	1.00

配方 9

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	3.75
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	46.85
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.30
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	10.80
棕櫚酸異丙酯, NF	7.30
純化水, USP	1.00

配方 10

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	5.00
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	45.60
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.30
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	10.80
棕櫚酸異丙酯, NF	7.30
純化水, USP	1.00

配方 11

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	6.25
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	44.35
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.30
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	10.80
棕櫚酸異丙酯, NF	7.30
純化水, USP	1.00

配方 12

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	7.50
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	43.10
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.30
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	10.80
棕櫚酸異丙酯, NF	7.30
純化水, USP	1.00

配方 13

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	8.75
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	41.85
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.30
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	10.80
棕櫚酸異丙酯, NF	7.30
純化水, USP	1.00

配方 14

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	10.00
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	40.60
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.30
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	10.80
棕櫚酸異丙酯, NF	7.30
純化水, USP	1.00

配方 15

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	4.95
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	45.62
油醯聚氧甘油酯 (Labrafil <sup>®</sup> )	7.60
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	11.41
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.42

配方 16

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	6.63
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	44.82
油醯聚氧甘油酯 (Labrafil <sup>®</sup> )	7.47
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	11.20
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	29.88

配方 17

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	5.00
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	45.60
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	30.40
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	10.83
棕櫚酸異丙酯, NF	7.22
純化水, USP	0.95

實施例 6

以下的配方製備係為了進一步改善配方中之二氮平之溶解度和/或濃度, 及證明達到鼻內投予的二氮平的適當濃度的困難。該等配方為, 在某些具體實施例中, 按順序



加入化合物而最後添加二氮平。在特定具體實施例中，直到提供可視的澄清溶液前，不添加二氮平。在其他具體實施例中，將二氮平加入二乙二醇單乙醚，並超音波處理至少 10 分鐘，接著再加入其餘組分。

#### 配方 18

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	10.00
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	55.00
棕櫚酸異丙酯, NF	5.00
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	5.55
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	23.50
純化水, USP	0.95

以 HPLC 分析發現配方 18 的二氮平濃度 wt/wt(%) 為 8.66%。

#### 配方 19

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	10.00
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	60.00
棕櫚酸異丙酯, NF	5.00
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	5.55
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	18.50
純化水, USP	0.95

以 HPLC 分析發現配方 19 的二氮平濃度 wt/wt(%) 為 8.70%。

## 配方 20

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	10.00
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	60.00
棕櫚酸異丙酯, NF	5.00
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	5.55
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	18.50
純化水, USP	0.95

以 HPLC 分析發現配方 20 的二氮平濃度 wt/wt(%) 為 8.90%。

## 配方 21

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	10.00
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	70.00
棕櫚酸異丙酯, NF	4.00
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	4.55
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	10.50
純化水, USP	0.95

以 HPLC 分析發現配方 21 的二氮平濃度 wt/wt(%) 為 9.68%。

## 配方 22

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	10.00
二乙二醇單乙醚, NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	80.00
棕櫚酸異丙酯, NF	2.00
山梨醇酐單月桂酸酯, NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	1.55
辛醯己醯聚氧甘油酯, NF (Labrasol <sup>®</sup> )	5.50

以 HPLC 分析發現配方 22 的二氮平濃度 wt/wt(%) 為 9.55%。

# 在勻稱賦形劑中二氮平的 API 溶解度

組分(商品名)	重量/重量(%)
二乙二醇單乙醚，NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	9.70
棕櫚酸異丙酯，NF	1.25
山梨醇酐單月桂酸酯，NF (SPAN <sup>®</sup> 20)	ND
辛醯己醯聚氧甘油酯，NF (Labrasol <sup>®</sup> )	6.65
純化水，USP	0.30

## 配方過程摘要

基於上述所列之賦形劑，證明 Transcutol<sup>®</sup> HP 是二氮平的最好溶劑，且提供二氮平的溶解度為 9.72%。上述每種配方都依序在配方中增加 Transcutol<sup>®</sup> HP 的百分比。除了配方 20 外，均依序加入每個溶劑組分(由 Transcutol<sup>®</sup> HP 至水)，且在添加二氮平之前提供可視的澄清溶液。除了配方 20 外，在每個配方溶劑混合物中加入二氮平並高速混合。此過程係沿用自 GMP 批量製造，除了在添加 API 後，無須使用 Transcutol<sup>®</sup> HP 之 API 漂洗。混合完成後，使用 HPLC 分析每個配方以測定二氮平濃度。配方 20 使用與配方 19 相同配方。然，配方 20 之過程係修改為先將二氮平加入 Transcutol<sup>®</sup> HP 後，對所得之二氮平與 Transcutol<sup>®</sup> HP 混合物以超音波處理 10 分鐘。超音波處理後，再加入其他溶劑。並繼續攪拌至製備完成。

## 結論

將配方 19 與配方 20 相比時，超音波處理對增加二氮平濃度有輕微效果。很顯然地，在上述配方中只有

Transcutol<sup>®</sup> HP 為溶解性促進劑。增加其濃度將提高二氮平在配方中的濃度。不欲被限定在特定的理論，據信配方中的二氮平濃度係受限於二氮平在 Transcutol<sup>®</sup> HP 中的溶解度。在上述配方中所能得到之最高二氮平濃度係受限於二氮平在 Transcutol<sup>®</sup> HP 中的溶解度，其為 9.68%。

#### 實施例 7

以開放標籤、三個期間之交叉研究以確定單一 20 mg 劑量二氮平鼻內噴霧劑(DZNS)與單一 20 mg 劑量的 Diastat<sup>®</sup>(二氮平直腸凝膠)的相對生物利用性，並評估健康志願者對 DZNS 之藥物動力學線性度。

研究目的：

- 為了評估單一20 mg劑量鼻內(IN)DZNS與單一劑量20 mg 直腸Diastat<sup>®</sup>AcuDial<sup>™</sup>(二氮平直腸凝膠)的相對生物利用性(BA)。
- 為了評估5 mg與20 mg的DZNS的藥物動力學(PK)線性度。
- 為了評估DZNS的安全性和耐受性。

研究方法：這是一個單一中心，開放標籤，三段期間，隨機性，交叉研究。在每個投藥期間，個體被安排以隨機順序接受一種以下治療：

- 單一的，5 mg鼻內劑量之DZNS，對每個鼻孔投予2.5 mg 噴霧(100  $\mu$  L)；
- 單一的，20 mg鼻內劑量之DZNS，對每個鼻孔投予10 mg 噴霧(100  $\mu$  L)；或

- 單一的，20 mg之劑量Diastat進行直腸投予。

共有 24 名健康志願者，男性和女性，參加此次研究。  
投藥間隔為最小洗脫期 14 天。

診斷和納入標準：年齡為 18 至 50 歲(包含端點)；經病史、生體檢查、心電圖(ECG)、及臨床化驗結果確定大致身體健康而沒有異常者；如果是女性，需為已結紮、停經後、或使用可接受的避孕方法者；篩檢體重 88 至 111 kg(包含端點)，或篩檢體重>111 kg 且身體質量指數(BMI)≤31 kg/m<sup>2</sup>者；尿液藥物試驗為陰性者。

測試配方：

5 mg 鼻內劑量配方

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	2.50
二乙二醇單乙醚，NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	48.20
丙二醇單辛酸酯(Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮(Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇，NF	7.60
純化水，USP	1.90

## 20 mg 鼻內劑量配方

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	10.00
二乙二醇單乙醚，NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	40.70
丙二醇單辛酸酯(Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮(Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇，NF	7.60
純化水，USP	1.90

治療期間：在三個各為期 12 天的投藥期間中的一天(單劑量)。

評估標準：

功效：在此階段 I 研究沒有功效評價。提供一個 PK 分析摘要。

藥物動力學：收集血液樣本，使用經驗證的方法測定血漿中的二氮平及去甲基二氮平(去甲西泮)的濃度。血液樣本係收集自投藥前以及投藥後 5、10、15、30、及 45 分，及投藥後 1、1.5、2、4、6、9、12、24、48、96、144、192、及 240 小時(在三個投藥期間之各者中共收集 19 個樣本)。

安全性：安全參數包括治療-出現的不良反應(TEAE)、臨床實驗室評估、生命體徵、脈搏血氧飽和度、身體檢查、12 導聯心電圖、鼻和咽部的刺激/發炎的評估、個體警覺性觀察、及哥倫比亞-自殺嚴重性量表(C-SSRS)。

統計學方法：

使用三種分析群體：所有隨機的群體係由所有隨機治

療之個體所組成。安全的群體係由服用一個或多個劑量的研究藥物的個體所組成。PK 的群體係由所有接受治療並有足夠的濃度時間數據容許比較性 BA 或劑量比例關係 (proportionality) 評估之無室模式 PK 參數之個體。

安全的群體係用於呈現研究投予藥物、研究藥物滲漏觀察、AE、臨床實驗室參數、生命體徵、脈搏血氧飽和度、12-導聯心電圖、鼻腔和咽部的刺激/發炎評估、個體警覺性觀察、和 C-SSRS。所有隨機的群體係用於所有其他呈現和展示，除了 PK 數據係用於呈現 PK 群體。

排列(disposition)、人口統計學資料和安全性分析

標準的描述性統計係提供於每個測量和時間點如下：

- 數目變量：觀測值的數目(n)、平均值、標準偏差(SD)、中位數、最小值、和最大值。
- 分類變量：在每個分類變量水平，研究群體之可利用之結果數和百分比。

在適當的情況下，亦提供和分析從基線總結的變化。

排列之總結包含完成了在每個治療組投藥之個體的數目及百分比；和因終止原因而終止試驗個體的數目及百分比。人口統計學資料和基線之特性(年齡，性別，種族，民族，身高，體重，BMI)係使用標準的描述性統計對治療組作出總結。

列出研究藥物投予和滲漏觀察結果，如合併用藥和實驗流程偏差。

藥物動力學分析

使用描述性統計(包含 N、平均值、SD、變異係數[CV%]、中位數、最小值和最大值)總結每一治療之血漿中的二氮平及去甲二氮平濃度。以下 PK 參數係依無室模式方法評估血漿樣品：所觀察到的血漿濃度最大值( $C_{\max}$ )、濃度最大值的時間( $T_{\max}$ )、使用線性上對數下(linear-up log-down)梯形法則計算投藥後 0 至 24 小時間血漿濃度-時間曲線下的面積( $AUC_{0-24}$ )、使用線性上對數下梯形法則計算時間 0 至最後可測量血漿濃度之時間之濃度-時間曲線下的面積( $AUC_{\text{last}}$ )、時間 0 至外推到無窮遠時間之濃度-時間曲線下的面積( $AUC_{\text{inf}}$ )、外推超出最後可測量濃度的 AUC 百分比( $AUC_{\text{ext}}$ )、藉由濃度對數-時間曲線( $\lambda z$ )的線性回歸預估之終端-相速率常數、終端-相之半衰期( $t_{1/2}$ )、擬似分佈體積、終端相( $V_z/F$ )、擬似全身性清除率( $CL/F$ )、及代謝產物對母料比(M/P 比)。推導之血漿 PK 的描述性統計係依治療組列表，而 PK 參數呈現的總結統計係包含算術和幾何平均值、CV%、算術平均數之 SD、中位數、最小值、最大值、和 N。

使用變異數(ANOVA)模式而以序列、序列中個體、治療，及期間作為使用原始數據和數據的自然對數的分類變量，進行與相對 BA 組分之測試和參考配方有關之二氮平之 PK 參數之比較： $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{\text{last}}$ 、及  $AUC_{\text{inf}}$ 。信賴區間(CI) (90%)係使用對數轉換數據和兩個單邊測試過程(one-sided test procedure)的參數建構之治療率(測試對參考)而進行。評估點和 CI 對數轉換的數據係於原有尺度



乘冪後呈現。

5 mg DZNS 劑量和 20 mg DZNS 劑量間的劑量比例關係 (dose proportionality)，係藉由劑量標準化  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、和  $AUC_{\text{inf}}$  的結果，並比較兩種劑量間的  $CL / F$  計算值來評估。

由於先前 DZNS 研究所見結果，因此計畫當進行使用兩個單邊測試過程之相對 BA 的亞群分析時，只使用投予 Diastat 後具有良好 BA 的個體，並排除投予 Diastat 後具有不良 BA 的個體(如有觀察到)。

#### 安全性分析

不良反應係於全面總結中依下列項目總結之：治療組、系統器官類(system organ class)和優先術語(preferred term, PT)、PT、強度、及研究藥物之相關性。所觀察到之平均值以及自投藥前之生命體徵和脈搏血氧飽和度所改變的平均值皆依治療組及時間點加以總結。有鼻及/或咽喉的刺激/發炎或回報有不適感的個體數量和百分比依治療組和時間點加以總結。各四個級別之警覺性(清醒、昏昏欲睡、睡著但易驚醒、及睡著但不易驚醒)的個體之數量和百分比，依治療組和時間點加以總結。實驗室參數、12 導聯心電圖之闡述、異常之身體檢查結果、及發現任何陽性 C-SSRS 均列述。

#### 人口統計學和排列結果：

共有 24 名個體，於此研究中為隨機性的，且有 20 名個體完成所有三個研究期間。4 名終止個體中的 2 名撤回

同意書，而其他 2 名因不遵守約定而終止。共有 22 名個體接受 5 mg DZNS，而有 23 名個體同時接受 20 mg DZNS 及 20 mg Diastat。

24 名隨機性個體中，20 名(83%)為男性，4 名(17%)的為女性。平均(SD)年齡為 34.0(6.77)歲，年齡範圍為 21 至 46 歲。略多於一半的個體是白人(N = 13; 54%)；其他個體是黑人或非洲裔美國人(N = 8; 33%)和美洲印第安人或阿拉斯加原住民(N = 3; 13%)。此外，略多於一半的個體是西班牙裔或拉丁美洲裔(N = 14; 58%)，係相對於非西班牙裔或拉丁美洲裔(N = 10; 42%)。個體的 BMI 介於 26 至 43 kg/m<sup>2</sup>(平均[SD]：31.2 [3.63])。

藥物動力學結果：

血漿濃度數據-二氮平

三個個體在投藥 20 mg Diastat 而不投予任一種 DZNS 劑量之後，二氮平 BA 低(低於觀察到具有良好 BA 個體 C<sub>max</sub> 平均值的 1/10)。研究藥物滲漏之評估係於投予 Diastat 後 5、15、30、45、及 60 分鐘，且留意到有 7 名個體有些許滲漏；然而，只有 3 名低 BA 之個體在很早期，5 分鐘之時間點便有滲漏。因此，大多數 PK 係顯示整體 PK 群體(不排除任何個體)和 PK 的群體但排除在投予 20 mg Diastat 後低 BA 之個體。排除在投予 20 mg Diastat 後低 BA 之個體之 PK 的亞群體，被認為是與該 20 mg DZNS 治療組相比較用之最有效的個體群，且是這項研究演示的焦點。

在投予每種治療後，二氮平均會被迅速吸收(無論是否

包括或排除投予 Diastat 後低 BA 之個體)，且在投藥後 1 至 1.5 小時，達到平均峰值血漿濃度。最高的平均( $\pm$ SD)血漿濃度：5 mg DZNS 在 1.00 小時為  $96.3 \pm 27.7$  ng/mL；20 mg DZNS 在 1.00 小時為  $350 \pm 103$  ng/mL；及參考用產品(Diastat) 在 1.50 小時為  $352 \pm 92.9$  ng/mL(排除投予 Diastat 後低 BA 之個體)。峰值過後，濃度以雙向階段性的方式衰減，在投藥後約 24 至 48 小時開始長時間的終端相。又，有趣的是，無關治療為何，50%的個體被觀察到在 48 小時的二氮平濃度較 24 小時者之濃度略高。

#### 血漿濃度數據-去甲二氮平

去甲二氮平經常在投藥期間 2 和 3 之投藥前可測量到，且幾乎在每次治療之投藥後 240 小時可測量到。此結果表明，由於這組個體之二氮平半衰期意外地長，於治療之間會實質累積。因此，為了容許在沒有先前投予之二氮平的情況下比較這些治療，該數據係呈現投藥期間 1。這些結果表明，去甲二氮平之濃度隨著時間非常緩慢地累積，平均血漿濃度峰值發生在投藥後 96 至 144 小時。最高的平均( $\pm$ SD)血漿濃度為 5 mg DZNS 於 144 小時之  $9.9 \pm 3.1$  ng/mL；20 mg DZNS 在 96 小時之  $37.3 \pm 13.0$  ng/mL；及 20 mg Diastat 在 96 小時為  $35.5 \pm 14.5$  ng/mL(排除投予 Diastat 後低 BA 之個體)。排除投予 20 mg Diastat 後具有低 BA 之個體之平均血漿去甲二氮平的濃度-時間數據在投藥期間 1 之 336 小時(包含投藥期間 2 之投藥前樣本)之曲線與二氮平的這些曲線相似，這表明對於二氮平代謝成

去甲二氮平並無投予路徑之差異。

#### 無室模式 PK 參數-二氮平

二氮平之無室模式 PK 參數之總結係列示於表 18。 $T_{\max}$  中位值與  $T_{\max}$  平均值相近(投藥 5 mg 及 20 mg DZNS1.0 小時後，和投藥 20 mg Diastat1.25 小時後皆如此 [排除低 BA 之個體])。

在所有治療後，二氮平半衰期的估計值為長且有變化。半衰期的範圍從 44.5 至 243 小時(5 mg DZNS)，48.1 至 221 小時(20 mg DZNS)，和 43.8 至 234 小時(20 mg Diastat 治療)(排除低 BA 之個體)。雖然個體之間的變異性相當高(52 至 57CV%)，但同一個體本身之變異性似乎低得多；亦即，通常每個個體的 PK 值在三個治療組是一致的。

由於二氮平之長半衰期，因此有可觀之外推  $AUC_{\text{inf}}$  計算中之尾巴的 AUC。各治療組間之清除率(CL/F)值為類似者。而各治療組間之  $V_z/F$  值為大且可相比擬。

表 18：二氮平之無室模式 PK 參數之總結：PK 群體（排除投予 Diastat 後低 BA 之個體）

参数平均									
[SD]									
CV%									
治療組	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	λ <sub>z</sub> (1/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> *	AUC <sub>last</sub> *	AUC <sub>inf</sub> *	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
5 mg	108	0.98	0.0089	96.2	823 [285]	3205	4195	1.83	201
DZNS	[30.5]	[0.39]	[0.0038]	[50.1]	34.6	[2108]	[3345]	[1.12]	[76.9]
(N=22)	28.1	39.6	43.0	52.1		65.8	79.7	61.4	38.3
20 mg	378	1.02	0.0089	98.6	2720	9860	12725	2.03	240
DZNS	[106]	[0.33]	[0.0040]	[52.6]	[738]	[4419]	[8120]	[0.87]	[82.7]
(N=23)	28.1	32.1	44.7	53.3	27.1	44.8	63.8	42.8	34.4
20 mg	375	1.12	0.0085	108	3015	11420	14816	1.66	218
Diastat	[96.8]	[0.45]	[0.0043]	[61.4]	[710]	[4088]	[6967]	[0.80]	[99.0]
(N=20)	25.9	40.1	50.3	56.8	23.6	35.8	47.0	48.2	45.3

\* AUC單位為(h\*ng/mL)

## 無室模式 PK 參數-去甲二氮平

去甲二氮平之無室模式 PK 參數僅能使用於投藥期間 1 之結果來得到可靠估計，此係由於所觀察到的長半衰期及在每個研究期間之隨後的 2 個星期的持續累積。投藥期間 1 之去甲二氮平無室模式 PK 參數之總結係列示於表 19。 $C_{max}$  的結果表明，無關治療為何，去甲二氮平的最大值濃度約為二氮平的十分之一。 $T_{max}$  的中位值為投藥 5 mg DZNS 後 144 小時；投藥 20 mg DZNS 後 96 小時；投藥 20 mg Diastat 後 120 小時（排除低 BA 之個體）。半衰期估計值係相當長。由於去甲二氮平之長半衰期，經外推有顯著百分比 AUC，這導致很高的  $AUC_{inf}$  值。

表 19：投藥期間 1 之去甲二氮平之無室模式 PK 參數的總結：PK 群體（排除投予 Diastat 後之低 BA 個體）

治療組	參數平均 [SD] CV%				
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-336</sub> (h*ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (h*ng/mL)
5 mg DZNS (N=8)	10.7 [3.17] 29.5	141.0 [81.6] 57.9	235 [140] 59.7	2620 [774] 29.5	4820 [2119] 44.0
20 mg DZNS (N=8) <sup>a</sup>	39.0 [11.1] 28.5	126.0 [50.9] 40.4	237 [239] 100.9	9100 [1759] 19.3	16159 [10487] 64.9
20 mg Diastat (N=6) <sup>b</sup>	38.9 [12.2] 31.3	160.1 [108] 67.5	294 [293] 99.5	9138 [2586] 28.3	20125 [13112] 65.2

<sup>a</sup>對於 t<sub>1/2</sub> 及 AUC<sub>inf</sub>，N=7

<sup>b</sup>對於 t<sub>1/2</sub> 及 AUC<sub>inf</sub>，N=5

總的來說，此等結果表明去甲二氮平之配方在鼻內 (IN) 及直腸投予間並無投予路徑之差異。

#### 比較性 BA 之分析

如上所示（血漿濃度數據-二氮平），在投予 20 mg Diastat 後的 3 個個體顯示非常低之血漿二氮平濃度，所以於使用兩個單邊測試過程進行相對 BA 的亞群分析時，除了使用全部的 PK 群體進行分析之外，係使用具有良好 BA 的個體進行分析。而排除投予 Diastat 後具有低 BA 之個體係基於對 C<sub>max</sub> 和 AUC 值分佈之檢視結果。

當投予 Diastat 後具有低 BA 之 3 名個體包含於此分析，則該測試配方的 C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>last</sub>、及 AUC<sub>inf</sub> 之比

例會超過 100%；而 90% CI 比例將超出 80 重量%至 125 重量%的可接受區間之外。此結果係因不僅在比例且在數據的分佈都可能受到這三個異常值(outlier)的影響。相反地，當投予 Diastat 後具有低 BA 之 3 名個體排除於此分析外，對於  $C_{max}$ (85.30, 113.64)及  $AUC_{0-24}$ (80.23, 97.72)，則 90% CI 會在 80 至 125 重量%的可接受區間內，而對於  $AUC_{last}$ (75.44, 94.42)和  $AUC_{inf}$ (75.34, 91.68)則稍微超出可接受區間外。

#### 劑量比例關係之分析

由於觀測到的二氮平半衰期長，其橫跨個體和治療間為係 44.5 至 243 小時，因此有一些二氮平會殘留(carry over)，特別是具有長二氮平半衰期之個體，即，超過 80 至 100 小時者。當 5 mg DZNS 治療後以 20 mg DZNS 或 20 mg Diastat 治療時，此殘留最為重要。因此，有必要修正劑量比例關係評估之數據，其係使用個體之平均終端相速率常數，從隨著時間推移測得的濃度減去每個個體之上一個劑量的殘餘二氮平濃度。

由兩個單邊測試結果表明， $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{inf}$ 、及 CL/F 之 90% CI 均在 80 重量%至 125 重量%的標準等效性區間內，表示 5 mg DZNS 治療對 20 mg DZNS 治療具劑量比例關係。

#### 安全性結果：

在以 5 mg DZNS、20 mg DZNS、及 20 mg Diastat 治療組中，分別有 21 名個體(96%)、23 名個體(100%)、及 17

名個體(74%)回報至少有一個 TEAE，且在每一治療組中，有相同數量和比例的個體回報至少有一個與經治療相關的 TEAE。所有 TEAE 為輕微或中等強度。並無 SAE 及導致終止治療之 TEAE。

大多數 TEAE 反應三種系統器官類之一者的異常：眼失常；神經系統失常；或呼吸、胸和縱隔(mediastinal)失常。最常見的 TEAE 為流淚增加，據回報，相較於 20 mg Diastat 治療組之個體無此 TEAE，在兩個鼻內投藥組大約相近(在 5 mg 及 20 mg DZNS 治療組之個體分別為 82%及 78%)。通常這種 TEAE 係發生在投藥後立即或數分鐘內，且一般都是溫和並持續時間短( $\leq 3$  小時)。第二個最常見的 TEAE 是睏倦。睏倦似乎是劑量相關的，據回報，相較於在 5 mg DZNS 治療組之個體約 23%，在 20 mg DZNS 及 20 mg Diastat 治療組出現頻率相似(發生率分別為 52%及 61%)。其他常見之 TEAE(流鼻涕、鼻發炎、鼻塞、及鼻不適)可能反映局部效應，否則可能出現與劑量相關的全身性 TEAE(亦即，頭暈，據回報，相較於 5 mg DZNS 治療組為 5%，在 20 mg DZNS 和 20 mg Diastat 治療組有類似頻率[分別為 17%及 22%])。

對個體群體在以身體檢查、臨床實驗室評估、或心電圖結果為基礎所進行之研究期間，並沒有發現其他安全參數有臨床顯著的觀察或變化。未發現陽性 C-SSRS 跡象。

在投藥三個治療組之任一者後，於脈搏血氧飽和度、心跳率(HR)、呼吸次數、或體溫，並沒有臨床顯著的變化。再者，在鼻內投藥 5 mg DZNS 或 20 mg DZNS 後，在 SBP、



DBP、或 HR 亦無臨床顯著的變化。然而，當直腸投予 20 mg Diastat 後，SBP 及 DBP (但 HR 無) 在投藥 15 及 30 分鐘後，各減少平均約 15 至 17 mmHg，而在投藥 1 小時後(下一個評估時間點)，會回復到投藥前之值。在投予 Diastat 後具有低 BA 之 3 名個體亦發現此情況。這些投予 20 mg Diastat 後之血壓下降通常與症狀無關。

就鼻和咽部的刺激/發炎評估來說，鼻之跡象或症狀，通常為鼻紅腫、充血或流鼻水的跡象，其常出現在投藥 5 mg DZNS 後 0.5 小時(23 名個體有 7 名[32%])，而最常出現在投藥 20 mg DZNS 治療後 1 小時(23 名個體有 10 名[48%])。大部分個體之鼻跡象或症狀會在投藥後 8 小時緩解(據回報投藥 5 mg DZNS 為 0 名個體，而投藥 20 mg DZNS 為 23 名個體有 3 名[13%])。這些頻率與投藥前之百分比相似，或較低。相似地，投藥治療 24 小時後，有鼻跡象或症狀之個體的百分比與投藥前相似，或較低(投藥 5 mg DZNS 中，22 名個體有 1 名[5%]，而投藥 20 mg DZNS 中，23 名個體有 1 名[4%])。咽部跡象或症狀較少見；在任何時間點從沒有任何 DZNS 治療組被回報 23 名個體中有多於 2 名(9%)。且沒有個體在投藥 24 小時後，有咽部跡象或症狀。

就個體的警覺性觀察而言，相較於 20 mg DZNS (35 至 87%) 和 20 mg Diastat 治療組(44 至 96%)，5 mg DZNS 治療組之較多個體(82 至 100%) 在投藥高至 4 小時後的時間點清醒。在所有三個治療後，最少個體清醒的時間點是投藥 1 小時後(三個治療組之個體分別為 82%、35%、及 44%)。

在投藥 1 小時後，若有投予任一 DZNS 劑量 (5 mg DZNS、20 mg DZNS、及 20 mg Diastat 治療組分別為 18%、39%、及 13%)，非警覺之個體主要為昏昏欲睡(drowsy)；然而，若他們被投予 20 mg Diastat，非警覺之個體主要為睡著但易驚醒(5 mg DZNS、20 mg DZNS、及 20 mg Diastat 治療組分別為 0、26%、及 44%)。在投藥後 2 小時，於所有三個治療組中，有 $\geq 75\%$ 之個體為清醒者，除了投藥後 4 小時之 20 mg DZNS 治療組以外(70%清醒)。在投藥後 4 小時，5 mg DZNS、20 mg DZNS、及 20 mg Diastat 治療組分別有 5%、22%、及 4%之個體為昏昏欲睡，而該等治療組分別有 0、9%、及 4%之個體為睡著但易驚醒者。所有個體在投藥後 24 小時均為清醒，而在本研究中之任何時間點無個體為睡著但不易驚醒。

結論：

#### 藥物動力學

- 此研究的結果表明，如鼻內投藥 20 mg DZNS 劑量之二氮平的吸收速度和程度證實，其 BA 足以與直腸投藥 20 mg Diastat 者相比擬。
- 鼻內投藥 5 mg 和 20 mg DZNS 之二氮平的 PK 與  $C_{\max}$  和 AUC 成比例。
- 在鼻內或直腸之二氮平代謝成去甲二氮平，並未觀察到投予路徑之差異。

安全性

- 所有的劑量和配方(5 mg及20 mg DZNS及20 mg Diastat)具有如預期之良好的安全耐受性曲線。
- 測試產品的安全性曲線(5 mg及20 mg DZNS)與參考產品(Diastat)的安全性曲線相似，特例為在鼻/咽局部的短暫且通常為輕微的不良反應，及相較於投予Diastat，投予DZNS後較頻繁觀察到其他不良鼻/咽部之反應。此外，相較於投予5 mg DZNS後，在投予該兩種20 mg劑量配方(20 mg DZNS 及20 mg Diastat)後，全身性TEAE(如睏倦及頭暈)和降低警覺性之觀察較為普遍。

#### 實施例 8

對家兔施行鼻內 2.5%二氮平配方(如下)的 GLP 毒性研究。

#### 2.5%二氮平鼻內配方

組分(商品名)	重量/重量(%)
二氮平	2.50
二乙二醇單乙醚，NF (Transcutol <sup>®</sup> HP)	48.20
丙二醇單辛酸酯(Capryol <sup>™</sup> 90)	7.60
月桂酸甲酯	9.50
N-甲基-2-吡咯啉酮(Pharmasolve <sup>®</sup> )	22.70
乙醇，NF	7.60
純化水，USP	1.90

家兔耐受性鼻內投予係以每次 50  $\mu$ L 配方劑量，每週 3 次持續 26 週，傳遞約 1.25 mg 之二氮平/劑量。此為可行的最大劑量體積，意謂著該家兔接受到與人類患者之建議治療劑量之大約相同的體積/單位表面積。長期投予的唯

一影響係是在鼻腔和鼻竇之投予位置的最小局部刺激，而當停止投藥時即可舒緩。

上述是本發明的例示說明，而無意侷限本發明範圍。本發明藉由下列申請專利範圍定義，而該等申請專利範圍項次包含其等同者。所有出版物、專利申請案、專利、專利公開案、和其他參考文獻，係因所有參考文獻之相關教示的句子及/或段落中提出者，而在此處以其等全文納入本案作為參考。

### 【圖式簡單說明】

第 1 圖表示投予配方 1(治療 A)、配方 2(治療 B)、Diastat<sup>®</sup>(治療 C)後，二氮平之平均濃度-時間曲線圖(0 至 24 h)。

第 2A 至 L 圖表示參與研究之各個體之二氮平平均濃度-時間曲線圖(0 至 240 h)。

第 3A 圖表示投予 DZNS 配方 1(治療 A)、DZNS 配方 2(治療 B)、及 Diastat<sup>®</sup>(治療 C)後，去甲二氮平之平均濃度-時間曲線圖。

第 3B 圖表示投予 DZNS 配方 1(治療 A)、DZNS 配方 2(治療 B)、及 Diastat<sup>®</sup>(治療 C)後，奧沙西洋之平均濃度-時間曲線圖。

第 3C 圖表示投予 DZNS 配方 1(治療 A)、DZNS 配方 2(治療 B)、及 Diastat<sup>®</sup>(治療 C)後，替馬西洋之平均濃度-時間曲線圖。

第 4 圖表示投藥前至投藥 Diastat<sup>®</sup>、配方 1、或配方

2 後，血液收縮壓之平均變化。

第 5 圖表示投藥前至投藥 Diastat<sup>®</sup>、配方 1、或配方 2 後，血液舒張壓之平均變化。

第 6 圖表示投藥前至投藥 Diastat<sup>®</sup>。配方 1、或配方 2 後，心跳率之平均變化。

第 7 圖表示投藥前至投藥 Diastat<sup>®</sup>、配方 1、或配方 2 後，呼吸次數之平均變化。

第 8 圖表示投藥前至投藥 Diastat<sup>®</sup>、配方 1、或配方 2 後，脈搏血氧飽和程度之平均變化。

第 9 圖表示改良式(A)及標準式(B)瓶架之 DZNS 配方 2 之噴灑模式圖像。

第 10 圖表示改良式(A)及標準式(B)瓶架之 DZNS 配方 1 之噴霧模式圖像。

第 11 圖表示改良式(A)及標準式(B)瓶架之對 DZNS 配方 2 之噴灑模式圖像。

第 12 圖表示改良式(A)及標準式(B)瓶架之對 DZNS 配方 1 之噴霧模式圖像。

#### 【主要元件符號說明】

無

**公告本****發明專利說明書**

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101111309

※申請日：101.3.30

※IPC 分類：

A61K31/5513 (2006.01)

A61K9/72 (2006.01)

A61K47/06 (2006.01)

A61P25/08 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

鼻內苯二氮平醫藥組成物

INTRANASAL BENZODIAZEPINE PHARMACEUTICAL  
COMPOSITIONS

二、中文發明摘要：

本發明一般關於包括苯二氮平(benzodiazepine)之鼻內醫藥組成物及其使用方法，該使用方法可提供治療效果，且在投予該醫藥組成物後，不會引起血壓及/或脈搏下降。

三、英文發明摘要：

The present invention generally relates to intranasal pharmaceutical compositions comprising a benzodiazepine and methods of use thereof that can provide a therapeutic effect without a decrease in blood pressure and/or pulse after administration of the pharmaceutical composition.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第( )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無，本案圖式皆為結果數據，故未指定代表圖。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表化學式

104年12月9日 修正  
補充

第 101111309 號專利申請案  
104 年 12 月 9 日修正替換頁

30%之個體回報有此兩種 AE 之一種)。這些 AE 也溫和，但持續期間的變化較大，通常持續幾個小時。

於六個個體中，所記錄之在鼻內配方投藥後評估的鼻和咽部刺激/發炎的跡象或症狀(通常是溫和的)係發生在投藥後的第一個小時，但持續不到一個小時。有一個個體在投藥後 24 小時開始有鼻刺激的跡象，持續約一天。

在下面的表 5 係提供在每個治療組於投藥前(就在投藥前)的平均生命體徵平均值。從投藥前至投藥後 4 小時之每個平均生命體徵測量的平均變化，顯示於第 4 至 8 圖。

表 5：投藥前之平均生命體徵值

治療組	樣本數	投藥前之平均生命體徵值				
		血液收縮壓 (mmHg)	血液舒張壓 (mmHg)	心跳率 (bpm)	呼吸次數 (bpm)	SpO <sub>2</sub> (%)
DZNS 配方 1	12	115.0	71.3	70.5	14.1	98.3
DZNS 配方 2	11	119.9	69.8	70.5	14.6	98.8
Diastat <sup>®</sup>	10	125.3	75.8	73.1	14.5	98.4

投予 Diastat<sup>®</sup> AcuDial(商品名)後，經投藥後 1 小時，平均血液收縮壓和舒張壓下降 22 至 26 mmHg，心跳率下降 9 至 10 bpm(第 4 至 6 圖)。在投藥後的第一個小時，個別個體的血壓變化範圍係收縮壓從 -1 至 -41 mmHg 和舒張壓從 -8 至 -33 mmHg。在同樣 1 小時的間隔，個別個體的心跳率變化範圍從 +4 至 -24 bpm。沒有 AE 被回報與這些生命體徵值有關。相較之下，在投予任一鼻內配方前後的平均血壓或心跳率並沒有觀察到顯著的變化。在這三種治療



## 公告本

## 七、申請專利範圍：

105 年 8 月 29 日 修正  
補充

1. 一種醫藥組成物，其包括 5.00 重量%的二氮平或其醫藥上可接受的鹽、45.70 重量%的二乙二醇單乙醚、7.60 重量%的丙二醇單辛酸酯、9.50 重量%的月桂酸甲酯、22.70 重量%的 N-甲基-2-吡咯啉酮，7.60 重量%的乙醇、及 1.90 重量%的水。
2. 一種醫藥組成物，其包括 5.0 重量%的二氮平或其醫藥上可接受的鹽、45.60 重量%的二乙二醇單乙醚、7.30 重量%的棕櫚酸異丙酯、10.80 重量%的山梨醇酐單月桂酸酯 20、30.30 重量%的辛醯己醯聚氧甘油酯、及 1.00 重量%的水。
3. 一種醫藥組成物，其包括 5.0 重量%的二氮平或其醫藥上可接受的鹽、45.60 重量%的二乙二醇單乙醚、7.22 重量%的棕櫚酸異丙酯、10.83 重量%的山梨醇酐單月桂酸酯 20、30.40 重量%的辛醯己醯聚氧甘油酯、及 0.95 重量%的水。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述醫藥組成物，其係呈鼻內投予的形式。
5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之醫藥組成物，其中，經投予至人個體後，血漿中二氮平濃度呈現小於 40%之變異係數(CV)，  
其中，該 CV 係指個體血清或血漿中的苯二氮平最大濃度( $C_{max}$ )平均值的標準差比率，或以血清或血漿中的苯

二氮平濃度為縱坐標(Y 軸)，而以時間為橫坐標(X 軸)之曲線(AUC)下的面積。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組成物，其中，該 CV 小於 30%。
7. 一種包括申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之醫藥組成物的鼻內噴霧裝置。
8. 一種如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之醫藥組成物在製備治療個體癲癇發作之鼻內製劑的用途。
9. 如申請專利範圍第 8 項所述的用途，其中，當投予該組成物至該個體後，該個體的血壓保持在恆定水平至少一小時。
10. 如申請專利範圍第 9 項所述的用途，其中，當投予該組成物至該個體後，該個體的血壓保持在與投予該組成物至該個體前之該個體的血壓相差 10/10 mmHg 收縮壓/舒張壓(SBP/DBP)以內。
11. 如申請專利範圍第 8 項所述的用途，其中，當投予該組成物至該個體後，該個體的脈搏保持在恆定水平至少一小時。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述的用途，其中，該個體的脈搏保持在與投予該組成物至該個體前之個體脈搏相差每分鐘五次以內。