

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
1998,10,27 60/105,819

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

双面影印

92.2.24

修正
補充

申請日期	88.9.30
案 號	88116832
類 別	881168, 9/10, 9/107

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

581688

第88116832號		發明專利說明書		修正日期：92年2月
一、發明名稱	中 文	供用於可局部投藥之藥學組成物的含脂肪酸/胺基酸保存劑系統		
	英 文	PRESERVATIVE SYSTEM FOR TOPICALLY ADMINISTRABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING A FATTY ACID/AMINO ACID SOAP		
二、發明人	姓 名	(1)爾尼斯托J.卡斯提羅 (2)史帝芬H.喬森 (3)魏斯里W.漢		
	國 籍	美 國		
	住、居所	(1)美國德州阿靈頓市·藍樑巷6118號 (2)美國德州福特渥斯·落泉路7009號 (3)美國德州阿靈頓市·風洞巷2400號		
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商·艾爾康實驗股份有限公司		
	國 籍	美 國		
	住、居所 (事務所)	美國德州福特渥斯南自由道6201號		
	代 表 人 姓 名	詹姆斯A.阿諾		

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

本發明一般係有關於藥學組成物的保存。特別的是，本發明係有關一些與一抗黴菌酸及一螯合劑結合之脂肪酸/胺基酸皂的使用，以當成一種供局部投藥之藥學組成物的保存劑系統。

多劑量的藥學產物，特別是該傾向於對眼睛、鼻子或耳朵的局部投藥，其通常包含或必須包含一保存劑。該產物在製造時滅菌，但仍包含該保存劑以萬一在使用期間污染時可防止或抑制微生物的生長。該最常用於局部的、多劑量之眼科產物的保存劑是季銨保存劑，諸如溴苄烷銨及聚季化合物-1(polyquaternium-1)。其他已知用於局部的、多劑量之眼科產物的保存劑係為氯丁醇；氯己炔；對羥苯甲酸[甲、丙]酯；以及水楊乙汞（雖然水楊乙汞並非如一般常使用的，因為調控及環境的考量，其涉及該物含有汞的事實）。

在一些狀況下，單獨的保存劑並不足以達到保存劑效能的控制標準。在這些例子中，需使用保存劑助劑及添加劑。該保存劑促進添加物的例子包含EDTA（乙二胺四乙酸鈉）及硼酸。其他的保存劑促進添加劑的例子包含一些肌氨酸基及乳酸基(lactylate)之界面活性劑。

U.S. Patent No. 5,520,920 (Castillo, et al) 中揭露該一些改良過的肌氨酸基及乳酸基(lactylate)的使用，可增進眼睛組成物中的抗微生物效果，特別在陽離子保存劑結合到陰離子多電解質的例子中。典型之改良過的肌氨酸基包含商標名Hamposyl®所販售的，諸如，月桂醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (2)

基肌氨酸(Hamposyl® L)，油醯基肌氨酸(Hamposyl® O)，十四醯基肌氨酸(Hamposyl® M)，可可醯基肌氨酸(Hamposyl® C)，硬脂醯基肌氨酸(Hamposyl® S)，以及壬醯基(pelargodoyl)肌氨酸(Hamposyl® P)。典型的乳酸基(lactylate)包含辛醯基乳酸鈉(Pationic® 122A)。

脂肪酸/胺基酸皂係為已知且包含，例如，商標名 Aminossoap® 所販售的之該等界面活性劑(Ajinomoto Co., Inc., 東京，日本)。根據產物的假訂本，該Aminossoap® 之界面活性劑係使用於頭髮及身體的保養(洗髮精、身體清潔劑及沐浴泡沫劑)，臉部保養(臉部清潔劑、洗面乳、洗面霜、及卸妝劑)，以及家庭及健康保養。

另一種可選擇之供局部投藥之藥學組成物的保存劑系統是需要的，特別當傳統保存劑，諸如氯化苯甲烴銨，與該組成物中的成份不相容時的例子當中。

本發明的概要說明

本發明提供一種供局部投藥之藥學組成物的保存劑系統。該保存劑系統基本上由一或多種的脂肪酸/胺基酸皂、一或多種藥學上可接受的抗黴菌酸以及一或多種藥學上可接受的螯合劑所構成。如本發明，局部投藥之藥學組成物不需一傳統的保存劑成份來保存。因此，本發明的組成物不包含任何選自於由季銨保存劑，諸如氯化苯甲烴銨、溴苄烷銨，以及聚季化合物-1(polyquaternium-1)；氯己炔；氯丁醇；氯化十六烷吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)

啖；對羥苯甲酸[甲、丙]酯；以及水楊乙汞所構成的保存劑中。

本發明亦有關於保存一局部投藥之藥學組成物的方法，其中該方法包含添加如上所述之保存劑系統到該組成物中。

在其他因素之中，本發明係基於局部投藥之藥學組成物可利用由一或多種的脂肪酸/胺基酸皂、一或多種藥學上可接受的抗黴菌酸以及一或多種藥學上可接受的螯合劑所構成的保存劑系統來保存之發現，而不需要一傳統保存劑成份的使用。

本發明詳細說明

除非有其他的標示，否則所有以百分比名詞表示之組成物成份的量係為重量/重量之表示。

本發明中，使用於該保存劑系統中的脂肪酸/胺基酸皂係由C₈-C₂₄脂肪酸衍伸而來的脂肪酸成份，且該胺基酸成份是選自於由離胺酸及精胺酸所構成的族群中。較佳的是，該脂肪酸是選自於由可可醯基(cocoyl)、亞油(linoleoyl)醯基、月桂醯基、十四醯基、硬脂醯基、油醯基，以及壬醯基(pelargodoyl)脂肪酸基所構成的族群中。此脂肪酸/胺基酸皂是商業上可獲得或可藉已知的方法來製得。例如，該皂之脂肪酸成份係為可可醯基，且該自精胺酸衍伸而來的胺基酸是商業上可獲得的，如 AMINOSOAP AR-12，其係來自 Ajinomoto Co., Inc. (東

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

京、日本)。該皂之脂肪酸成份係為可可鹼基，且該自離胺酸衍伸而來的胺基酸是商業上可獲得的，如 AMINOSOAP LYC-12。

本發明中，存在於該組成物中的脂肪酸/胺基酸皂一般含量是自約0.001到約1%，較佳是自約0.01到約0.2%，且最佳是自約0.03到約0.12%。為供局部眼科之保存，該脂肪酸/胺基酸皂的濃度不可太高而造成嚴重的不適。

本發明之保存劑系統也包含一或多種藥學上可接受之抗黴菌酸，其選自於由硼酸；苯甲酸；水楊酸；山梨酸；乳酸；乙酸；以及其等藥學上可接受之鹽類所構成的族群中。硼酸為最佳的抗黴菌酸。一般來說，存在於本發明之組成物中之抗黴菌酸的量係自約0.01到約1%，較佳是約0.1到約0.6%，且最佳的是自約0.3到約0.4%。該抗黴菌酸的成份可以一藥學上可接受之鹽類形式，添加到藥學組成物中。

除了該脂肪酸/胺基酸皂及抗黴菌酸外，該保存劑系統也包含一或多種藥學上可接受之螯合劑。該螯合劑係選自於由下列所構成的族群中：EDTA；乙二醇-雙-(β-胺基乙醚) N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)；1,2-雙(2-胺基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸(BAPTA)；伸乙基-N,N'-二胺基乙酸(EDDA)；2,2'-(伸乙基二亞胺基)-二丁酸(EDBA)；以及此等之藥學上可接受之鹽類。該最佳的螯合劑為EDTA。該螯合劑可以一藥學上可接受之鹽類形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)

式，添加到藥學的組成物中。例如，EDTA可以乙二胺四乙酸鈉的形式添加。一般來說，存在於本發明之組成物中的螯合劑的量係自約0.001到約1%，較佳的是約0.01到約0.2%，且最佳的是自約0.01到約0.1%。

本發明之保存劑系統可使用於所有種類之局部投藥之藥學的組成物（例如，溶液、懸浮液、乳狀液、凝膠），但較佳使用於局部投藥之眼科、耳朵、鼻子或皮膚的組成物。最佳的係為局部投藥之眼科的或耳朵的組成物。

除了上述之保存劑系統外，本發明之局部投藥的藥學組成物任擇地包含傳統的成份，以提供該不含傳統保存劑的組成物。例如，本發明之組成物可包含一或多種活性成份（雖然，在一些例子中，諸如在乾眼產物的例子中，沒有藥物需被保存）。其他任擇的成份包含，但非限制於，藥學上可接受之緩衝劑、張力劑、藥物載體、持久釋放劑、黏性改良劑、舒適增進劑、可溶助劑、pH調整劑、抗氧化劑以及其他的穩定劑。

可包含於本發明之組成物中的活性成份或該等活性成份係包括所有可局部施用的眼科的、皮膚的、耳朵或鼻腔劑。例如，該眼科劑包含(但不限定)：抗青光眼劑，例如 β -阻斷劑(例如，貝塔克斯心安(betaxolol)及塞嗎心安(timolol))；毒蕈鹼(muscarinics)(例如毛果芸香鹼)；前列腺素；碳酸酐酶抑制劑(例如，乙醯唑胺、甲醯唑胺及乙氧苯唑胺)；度巴明(dopaminergic)興奮劑及拮抗劑；以及 α -腎上腺素激導性之接受器的興奮劑，諸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

如對胺基可樂亭(para-amino clonidine)(亦稱之為阿泊可樂亭(apraclonidine))以及布來莫尼定(brimonidine);抗感染劑,諸如,西普魯氟氣辛(ciprofloxacin);非類固醇及類固醇之抗發炎劑,諸如舒普魯芬(suprofen)、酮樂雷可(ketorolac)、地塞米松(dexamethasone)、雙甲丙醯龍(rimexolone)以及四氫皮質醇;蛋白質;生長因子,例如EGF;以及抗過敏劑,例如色甘酸鈉、依米達士酞(emedastine)及阿羅派塔定(olopatadine)。本發明的組成物也可包括活性成份等的結合。

持久釋放劑包含陰離子多電解質,諸如高分子量(例如,50,000-6,000,000)、陰離子慕可明密提可(mucomimetic)聚合物(例如,羧乙烯基聚合物,諸如Carbopol[®],及黃色素樹膠(xanthan gum)),聚苯乙烯磺酸聚合物,陽離子交換樹脂(例如,Amberlite[®]或Dowex[®])及其類似物。

接下來的實施例係存在以進一步描述本發明的不同方面,但並非用以限制本發明任一方面的範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

實施例 1

成份	濃度(%)
貝塔克斯心安(Betaxolol) HCl	0.28
Amberlite IRP-69	0.25
Carbopol 974P	0.45
可可鹽基 N-離胺酸*	0.03
硼酸	0.4
甘露醇	4.15
乙二胺四乙酸鈉	0.01
三羥甲基胺基甲烷	q.s.到 pH 6.5
經純化的水	q.s.到 100

*Aminosoap LYC-1 2

製 備

0.28g 貝塔克斯心安(Betaxolol)氯化氫及0.25g的
amberlite IRP 69於~25mL的水中攪拌15分鐘。於該懸浮
液中加入22.5g、2% 貯存之半流體稀薄混合物Carbomer
974P、0.40g 硼酸、4.15g 甘露醇，以及0.01g 二鈉的
EDTA。該混合物的pH在攪拌30分鐘後，藉由11 mL之
10% 三羥甲基胺基甲烷溶液的添加而調整到~6.0。然
後，添加0.15g 的Aminosoap LYC-12 (30% 可可鹽基 N-
離胺酸)。最後，以10% 三羥甲基胺基甲烷將pH調整到
~6.5，且藉由純化水的添加，使該配方達到100g。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

實施例 2

成份	濃度(%)
Levobetaxolol HCl	0.56
聚 苯 乙 烯 磺 酸 (130 kD)	1.5
可 可 鹼 基 N-離 胺 酸 *	0.03
硼 酸	0.35
甘 露 醇	3.07
乙 二 胺 四 乙 酸 鈉	0.01
氫 氧 化 鈉 及 / 或 硫 酸	q.s.到 pH 6.5
經 純 化 的 水	q.s.到 100

*Aminosoap LYC-12

實施例 3

成份	濃度(%)
可 可 鹼 基 N-離 胺 酸 *	0.03
硼 酸	0.4
甘 露 醇	4.9
三 羥 甲 基 胺 基 甲 烷	0.726
乙 二 胺 四 乙 酸 鈉	0.01
經 純 化 的 水	q.s.到 100

*Aminosoap LYC-1 2

(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)

實施例 4

成份	濃度(%)
可可鹽基 N-精胺酸 *	0.03
硼酸	0.4
甘露醇	4.9
三羥甲基胺基甲烷	0.726
乙二胺四乙酸鈉	0.01
經純化的水	q.s.到 100

*Aminossoap AR-12

實施例 5

成份	濃度(%)
可可鹽基 N-離胺酸 *	0.03
甘露醇	5
經純化的水	q.s.到 100

*Aminossoap LYC-12

實施例 6

成份	濃度(%)
可可鹽基 N-精胺酸 *	0.03
甘露醇	5
經純化的水	q.s.到 100

*Aminossoap AR-12

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (10)

比較性實施例 1

成份	濃度(%)
貝塔克斯心安 (Betaxolol) HCl	0.28
Amberlite IRP-69	0.25
Carbopol 974P	0.45
硼酸	0.4
甘露醇	4.5
乙二胺四乙酸鈉	0.01
氯化苯甲煙銨	0.01
NaOH 及 / 或 HCl	q.s.到 pH 6.5
經純化的水	q.s.到 100

比較性實施例 2

成份	濃度(%)
氯化苯甲煙銨	0.01
甘露醇	5
經純化的水	q.s.到 100

(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)

比較性實施例3

成份	濃度(%)
氯化苯甲烴銨	0.01
硼酸	0.4
甘露醇	4.9
三羥甲基胺基甲烷	0.726
乙二胺四乙酸鈉	0.01
經純化的水	q.s.到100

實施例7

抗微生物保存劑效果係利用一生物制抗試驗來決定，其依據於United States Pharmacopeia (USP)以及Europear Pharmacopoeia (Ph. Eur.)中所描述的方法。樣品係與已知量之以下所述之一或多種一起培養：格蘭-陽性(*Staphylococcus aureus* ATCC 6538)，以及格蘭-陰性(*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 及 *Escherichia coli* ATCC 8739)、植物性細菌、酵母菌(*Candida albicans* ATCC 10231)及黴菌(*Aspergillus niger* ATCC 16404)。然後，該樣品在特定的期間內進行，以決定該抗微生物保存系統是否有能力殺死或抑制該故意引入配方中之生物的繁殖。該抗微生物之活性的速度及程度之決定係依從眼科製備物之USP 及/或Ph.Eur保存劑功效標準。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (12)

該用於眼科製備物之概要的保存劑標準係如下：

用於細菌：

進行的時間	生物族群之LOG的降低		
	USP	Ph.Eur. A (目標物)	Ph.Eur. B (Min)
6小時	-	2	-
24小時	-	3	1
7天	-	-	3
14天	3	-	-
28天	NI	NR	NI

用於黴菌：

進行的時間			
	USP	Ph.Eur. A (目標物)	Ph.Eur. B (Min)
7天	-	2	-
14天	NI	-	1
28天	NI	NI	NI

NR = 沒有生物的發現

NI = 在該進行時間或任何接下來之進行時間中，沒有生物的
增加

- = 在該進行時間中，沒有被需求

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

該微生物制抗試驗的結果顯示於下面的表1及表2。

表 1

配 方	USP	Ph.Eur. B	Ph.Eur. A
實施例 1	通過	通過	失敗
實施例 2	通過	通過	通過
比較實施例 1	通過	失敗	失敗

表 2

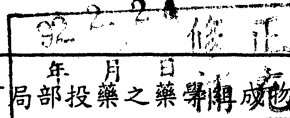
生物(7天的結果-log降低)					
配 方	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
實施例 3	4.8	+0.4	1.7	1.0	0.9
實施例 4	4.8	+1.4	3.4	1.7	0.7
實施例 5	4.2	+0.1	+0.1	0.7	0.3
實施例 6	+0.9	+1.2	+0.4	0.7	0.1
比較實施 例 2	4.8	4.7	4.9	4.7	2.5
比較實施 例 3	4.8	4.7	4.9	4.7	3.7

由本發明較廣的角度上來看，本發明並不限於以上所揭示及所描述之特別的詳細說明中。在不偏離本發明的原則及不損毀其優點的狀況下，可在所附之申請專利範圍內，自該詳細說明中進行變化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線



四、中文發明摘要(發明之名稱：供用於可局部投藥之藥學組成物的含脂肪酸/胺基酸保存劑系統)

脂肪酸/胺基酸皂結合一抗黴菌酸及一螯合劑的使用，以當成一種新的供局部投藥之藥學組成物的保存劑系統。

英文發明摘要(發明之名稱：PRESERVATIVE SYSTEM FOR TOPICALLY ADMINISTRABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING A FATTY ACID/AMINO ACID SOAP)

Fatty acid/amino acid soaps are used in conjunction with an antifungal acid and a chelating agent as a new preservative system for topically administrable pharmaceutical compositions.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

六、申請專利範圍

第088116832號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：92年11月

1. 一種包含一保存劑系統之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該保存劑系統基本上係由以下所構成：
 - i) 由 0.001 至 1% 之至少一種脂肪酸/胺基酸皂，其具有：一衍生自一 C_8-C_{24} 脂肪酸的脂肪酸成份，以及一選自於由離胺酸及精胺酸所構成之族群中的胺基酸成份；
 - ii) 由 0.01 至 1% 之一或多種藥學上可接受之抗黴菌酸，其係選自於由下列所構成的族群：硼酸、苯甲酸、水楊酸、山梨酸、乳酸、乙酸，以及此等之藥學上可接受之鹽類；以及
 - iii) 由 0.001 至 1% 之一或多種藥學上可接受之螯合劑，其係選自於由下列所構成的族群：乙二胺四乙酸(EDTA)；乙二醇-雙-(b-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸；1,2-雙(2-胺基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸；伸乙基-N,N'-二胺基乙酸；2,2'-(伸乙基二亞胺基)-二丁酸；以及此等之藥學上可接受之鹽類。
2. 如申請專利範圍第 1 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該脂肪酸/胺基酸皂的脂肪酸組份係選自於由下列所構成的族群：椰子醯基(cocoyl)、亞油醯基(linoleoyl)、月桂醯基、十四醯基、硬脂醯基、油醯基以及壬醯基(pelargodoyl)脂肪酸殘基。

六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第 1 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該脂肪酸/胺基酸皂的量係約自 0.01 到約 0.2%。
4. 如申請專利範圍第 3 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該脂肪酸/胺基酸皂的量係約自 0.03 到約 0.12%。
5. 如申請專利範圍第 1 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該抗黴菌酸係為硼酸或其一藥學上可接受之鹽類。
6. 如申請專利範圍第 1 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該抗黴菌酸的量係自約 0.1 到約 0.6%。
7. 如申請專利範圍第 6 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該抗黴菌酸的量係自約 0.3 到約 0.4%。
8. 如申請專利範圍第 1 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該螯合劑係為 EDTA 或其一藥學上可接受之鹽類。
9. 如申請專利範圍第 1 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該螯合劑的量係自約 0.01 到約 0.2%。
10. 如申請專利範圍第 9 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該螯合劑的量係自約 0.01 到約 0.1%。
11. 如申請專利範圍第 1 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該組成物係選自於由眼科的以及耳用的組成物所構成之族群中。

六、申請專利範圍

12. 如申請專利範圍第 1 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該組成物更包含一或多種選自於下列所構成之族群中的活性成份：眼科的、皮膚科的、耳用的以及鼻用的藥劑。
13. 如申請專利範圍第 12 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該組成物包含一選自於下列所構成之族群中的眼科劑：抗青光眼劑；抗感染劑；非類固醇型與類固醇型抗發炎劑；蛋白質；生長因子；以及抗過敏劑。
14. 如申請專利範圍第 1 項之可保存的可局部投藥的藥學組成物，其中該組成物更包含一或多種選自於由下列所構成之族群中的成份：藥學上可接受之緩衝劑、張力劑、藥物載體、持久釋放劑、黏性改良劑、舒適增進劑、可溶性助劑、pH 調整劑、抗氧化劑以及穩定劑。