

申請日期	91.6.18
案 號	91113234
類 別	1612

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	供局部投藥之歐羅派特錠(OLOPATADINE)配方
	英 文	OLOPATADINE FORMULATIONS FOR TOPICAL ADMINISTRATION
二、發明 人	姓 名	1. 爾尼斯托 J. 卡斯提羅 ERNESTO J. CASTILLO 2. 衛斯里 W. 漢 WESLEY WEHSIN HAN 3. 曾惠詳 HUIXIANG ZHANG 4. 哈里需 G. 巴蓋特 HARESH G. BHAGAT. 5. 昂卡 N. 辛吉 ONKAR N. SINGH 6. 約瑟 P. 布羅克 JOSEPH PAUL BULLOCK 7. 蘇里需 C. 狄席特 Suresh C. Dixit
	國 籍	1、2、4、6、7、美 國 U.S.A. 3、中國 CHINA 5、印度 INDIA
三、申請人	住、居所	1. 美國德州阿靈頓市·藍脊巷6118號 6118 Blueridge Court, Arlington, Texas 76016, U.S.A. 2. 美國德州阿靈頓市·溫丁何羅巷2400號 2400 Winding Hollow Lane, Arlington, Texas 76006, U.S.A. 3. 美國德州福特渥斯·格瑞洛克道8305號 8305 Greylock Drive, Fort Worth, Texas 76137, U.S.A. 4. 美國德州福特渥斯·艾姆克雷斯特巷6437號 6437 Elmcrest Court, Fort Worth, Texas 76132, U.S.A. 5. 美國德州阿靈頓市·拉雪爾巷5606號 5606 Rachel Court, Arlington, Texas 76017, U.S.A. 6. 美國德州福特渥斯·貝拉登納道8021號 8021 Belladonna Drive, Fort Worth, Texas 76123-1840, U.S.A. 7. 美國德州福特渥斯·夏天草地道5401號 5401 Summer Meadow Dr., Fort Worth, Texas 76123, U.S.A.
	姓 名 (名稱)	瑞士商·艾爾康股份有限公司 ALCON, INC.
三、申請人	國 籍	瑞 士 Switzerland
	住、居所 (事務所)	瑞士胡南堡·保時69號·郵政信箱62號 P.O. Box 62, Bösch 69, CH-6331 Hünenberg, Switzerland
三、申請人	代 表 人 姓 名	1. 馬汀·史高尼德爾 MARTIN SCHNEIDER 2. 史帝芬·巴斯勒 STEFAN BASLER

裝

訂

線

(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 : 2001,06,27 案 號 : 60/301,315 , ☒ 有 ☐ 無 主 張 優 先 權

有 關 微 生 物 已 寄 存 於 : , 寄 存 日 期 : , 寄 存 號 碼 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

發明背景

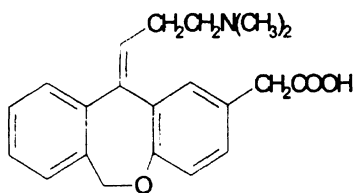
發明範疇

本發明係有關治療過敏及發炎疾病之局部調配劑。特別本發明係有關歐羅派特錠調配劑及其用於治療及/或預防眼及鼻之過敏或發炎病症之用途。

相關技藝說明

如美國專利案第4,871,865及4,923,892號教示，二案皆係讓與伯羅惠康(Burroughs Wellcome)公司(「伯羅惠康專利案」)，某些多塞平(doxepin)羧酸衍生物包括歐羅派特錠(化學名：Z-11-(3-二甲基胺亞丙基)-6,11-二氫二苯并[b,e]氧雜萘-2-乙酸)具有抗組織胺及抗氣喘活性。此二專利案將多塞平羧酸衍生物歸類為具有抗組織胺作用之肥大細胞穩定劑，原因在於相信多塞平羧酸衍生物可抑制肥大細胞釋放內泌素(亦即組織胺、血清素等)，且直接抑制組織胺作用於目標組織。伯羅惠康專利案教示多種含有多塞平羧酸衍生物之醫藥調配劑，包括鼻用噴霧劑及眼用調配劑。例如參考'865專利案實例8(H)及8(I)第7欄第7-26行。

美國專利第5,116,863號，讓與昭和哈可(Hakko)工業公司(「昭和專利案」)教示多塞平乙酸衍生物特別歐羅派特錠具有抗過敏及抗炎活性。歐羅派特錠為下式化合物之順式形式：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

昭和專利案教示多塞平乙酸衍生物之藥劑劑型包括寬廣多種可接受性載劑；但只述及口服及注射投藥。

美國專利第5,641,805號讓與愛爾康公司及昭和哈可工業公司教示治療過敏性眼病用之含歐羅派特錠之局部眼用調配劑。根據'805專利案，局部調配劑可為溶液劑、懸浮液劑或凝膠劑。調配劑含有歐羅派特錠、等張劑以及「若有所需含有保藏劑、緩衝劑、安定劑、黏稠媒劑等」。參考第6欄第30-43行「聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啉酮、聚丙烯酸等」被提及用作為黏稠媒劑。參考第6欄第55-57行。

派特諾(PATANOL)(歐羅派特錠鹽酸鹽眼用溶液劑) 0.1%為目前唯一眼用歐羅派特錠商品。根據其標籤資訊，其含有歐羅派特錠鹽酸鹽相當於0.1%歐羅派特錠、0.01%氯化苄烷鎗及未載明數量之氯化鈉、二鹼基磷酸鈉、鹽酸及/或氫氧化鈉(調整pH)及純水。其未含聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啉酮、聚丙烯酸或任何其它聚合物成分。

具有長期治療活性可有效用於眼、鼻作為過敏或發炎疾病產品之局部歐羅派特錠調配劑合乎所需。希望有每日投藥一次，治療過敏疾病之局部歐羅派特錠調配劑有效產品。

發明概述

本發明提供可有效用作為每日投藥一次產品治療眼部過敏或發炎病症且可有效治療鼻部過敏或發炎病症之局部歐羅派特錠調配劑。本發明調配劑包含約0.2-0.6%歐羅派特錠水溶液。除了其含有相對高濃度歐羅派特錠外，也

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (3)

含有足夠提升溶液物理安定性之定量聚乙炔基吡咯啉酮或聚苯乙炔磺酸。

於多項因素中，本發明係基於發現聚乙炔基吡咯啉酮及聚苯乙炔磺酸，不似聚乙炔醇及聚丙烯酸卡波莫(carbomer) 974P，聚乙炔基吡咯啉酮及聚苯乙炔磺酸可提升含約0.2-0.6%歐羅派特錠之溶液之物理安定性。

發明之詳細說明

除非另行指示，否則全部組成分含量皆係以%(w/v)表示，全部述及歐羅派特錠皆係指歐羅派特錠自由態鹼。

歐羅派特錠為經由美國專利第5,116,863號方法所得已知化合物，該案全體內容以引用方式併入本說明書。本發明溶液調配劑含有0.17-0.62%歐羅派特錠。較好意圖供眼用之溶液調配劑含有0.17-0.25%歐羅派特錠及最好0.18-0.22%歐羅派特錠。較好鼻用溶液調配劑含有0.38-0.62%歐羅派特錠。

通常歐羅派特錠係以醫藥可接受性鹽形式添加。醫藥可接受性歐羅派特錠鹽例如包括無機酸鹽如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽及磷酸鹽；有機酸鹽如乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽及檸檬酸鹽；鹼金屬鹽如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽如鎂鹽及鈣鹽；金屬鹽如鋁鹽及鋅鹽；以及有機胺加成鹽如三乙胺加成鹽(也稱作車美沙明(tromethamine))、嗎啉加成鹽及哌啉加成鹽。最佳用於本發明溶液組成物之歐羅派特錠形式為(Z)-11-(3-二甲基胺亞丙基)-6,11-二氫二苯并[b,e]氧雜萘-2-乙酸鹽酸鹽。當歐

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

袋

訂

線

五、發明說明 (4)

羅派特錠係以其鹽形式添加至本發明組成物時，0.222%歐羅派特錠鹽酸鹽相當於0.2%歐羅派特錠自由態鹼，0.443%歐羅派特錠鹽酸鹽相當於0.4%歐羅派特錠自由態鹼以及0.665%歐羅派特錠鹽酸鹽相當於0.6%歐羅派特錠自由態鹼。

除歐羅派特錠外，本發明水性溶液組成物包含聚乙烷基吡咯啉酮或聚苯乙烯磺酸之含量係足夠提升組成物物理安定性。聚乙烷基吡咯啉酮及聚苯乙烯磺酸為已知聚合物，於市面上可以不同等級及多種分子量由各種來源獲得。例如聚乙烷基吡咯啉酮可以多種等級得自國際特用產品公司(紐澤西州偉恩市)：普拉司東(Plasdone) C-15(重量平均分子量=8K)，K-26/28 (重量平均分子量=30K)，K-29/32 (重量平均分子量=58K)，K-3 (重量平均分子量=50K)及K-90 (重量平均分子量=1300K)。又聚乙烷基吡咯啉酮可以科里董(Kollidon)商品名得自BASF公司。用於此處「聚乙烷基吡咯啉酮包括乙烷基吡咯啉酮均聚物以及乙烷基吡咯啉酮及乙酸乙烯酯共聚物。乙烷基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物稱之為「柯普維東(copovidone)」，市面上以科里董VA 64得自BASF公司。涵括於本發明溶液組成物之聚乙烷基吡咯啉酮成分具有數目平均分子量5000-1,600,000。最佳聚乙烷基吡咯啉酮具有重量平均分子量50,000-60,000。通常聚乙烷基吡咯啉酮於本發明組成物產量為0.1-3%，較好0.2-2%及最好1.5-2%。

聚苯乙烯磺酸於市面上可以多種等級購得，包括例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (5)

以下列等級得自國家澱粉與化學公司分公司：亞可(Alco)化學公司：維沙(Versa) TL-70 (重量平均分子量=75,000)，維沙TL-125 (重量平均分子量=200,000)及維沙TL-502 (重量平均分子量=1,000,000)。用於此處「聚苯乙烯磺酸」包括苯乙烯磺酸均聚物及其鹽，以及苯乙烯磺酸與順丁烯二酐之共聚物。涵括於本發明溶液組成物之聚苯乙烯磺酸成分具有重量平均分子量10,000-1,500,000，較好75,000至1,000,000及最好75,000。通常本發明組成物之聚苯乙烯磺酸含量為0.1-1%，較好0.15-0.4%及最好0.25%。

本發明組成物包含0.17-0.62歐羅派特錠以及含量足夠提升溶液之物理安定性之聚合物物理安定性提升成分，其主要係由聚乙基吡咯啉酮或聚苯乙烯磺酸組成。本發明組成物未含聚乙醇、聚乙基丙烯酸、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、黃膠或其它聚合物安定性提升成分。

本發明組成物具有黏度為0.5-10 cps，較好0.5-5 cps及最好1-2 cps。相對低黏度確保產物相容，不會造成玷污，製造、移轉及填裝作業容易處理。

除了歐羅派特錠及聚乙基吡咯啉酮成分外，本發明組成物視需要地包含一或多種賦形劑。局部施用於眼或鼻之醫藥組成物例如溶液劑或噴霧劑常用賦形劑包括但非限於張力劑、保藏劑、螯合劑、緩衝劑、界面活性劑及抗氧化劑。適當張力調整劑包括甘露糖醇、氯化鈉、甘油、山梨糖醇等。適當保藏劑包括對羥苯甲酸酯、氯化苄烷鎂、溴化苄并十二烷鎂、波利夸寧(polyquaternium)-1等。適當

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (6)

螯合劑包括EDTA鈉等。適當緩衝劑包括磷酸鹽類、硼酸鹽類、檸檬酸鹽類、乙酸鹽類等。適當界面活性劑包括離子性及非離子性界面活性劑，但以非離子性界面活性劑為佳，例如波利索貝(polysorbates)、聚乙氧化蓖麻油衍生物及氧乙基化第三辛酚甲醛聚合物(提洛薩波(tyloxapol))。適當抗氧化劑包括亞硫酸鹽類、抗壞血酸鹽類、BHA及BHT。本發明組成物視需要地含有其它活化劑。除了視需要含有保藏劑成分(例如波利夸寧-1)除外，本發明組合物較好除了聚乙基吡咯啉酮或聚苯乙烯磺酸外，未含任何聚成分。

特別意圖用作為眼用滴劑投藥之組成物，組成物較好含有張力調節劑，其含量足夠讓終組成物具有眼科可接受性滲透度(通常為150-450 mOsm，較好為250-350 mOsm)。本發明眼用組成物較好具有pH 4-8，更好pH 6.5-7.5及最好pH 6.8-7.2。意圖供鼻用之本發明組成物較好具有pH 3.5-8。較好意圖投予鼻之組成物具有pH 3.5-4.5及最好pH 3.8-4.4。

當本發明組成物含有聚乙基吡咯啉酮時，聚乙基吡咯啉酮成分較好經選擇及處理而將過氧化物含量減至最低。新鮮製造的聚乙基吡咯啉酮由於老舊批料。此外，特別於組成物含有高於0.5%聚乙基吡咯啉酮案例，聚乙基吡咯啉酮成分於混合歐羅派特錠成分前經加熱處理(亦即加熱至高於室溫之溫度)，俾減少聚乙基吡咯啉酮成分之過氧化物含量，且將過氧化物對歐羅派特錠化學安

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

定性的影響減至最低。雖然長時間加熱處理聚乙炔基吡咯啉酮水溶液實質將減少過氧化物含量，但可能導致聚乙炔基吡咯啉酮溶液變色(黃至黃褐色)。為了實質減少或消除過氧化物而未造成聚乙炔基吡咯啉酮溶液變色，聚乙炔基吡咯啉酮水溶液pH於加熱前需調整至pH 11-13。若聚乙炔基吡咯啉酮溶液之pH升高，則達成過氧化物含量顯著降低所需加熱時間遠更縮短。

加熱處理聚乙炔基吡咯啉酮成分之適當方法如後。首先溶解聚乙炔基吡咯啉酮成分於純水製造4-6%溶液，然後提升溶液pH至pH 11-13，較好11-11.5，然後加熱至60-121℃較好65-80℃及最好70-75℃之溫度範圍。升高溫度需維持30-120分鐘(較好30分鐘)。熱溶液冷卻至室溫後，依據歐羅派特錠組成物之目標pH決定，添加鹽酸而調整pH至3.5-8。

本發明組成物較好包裝於不透明塑膠容器。較佳眼用產品容器為使用環氧乙烷而非伽瑪射線照射滅菌之低密度聚乙烯容器。較佳鼻用產品容器為配備有鼻用噴霧幫浦的高密度聚乙烯容器。

某些本發明具體實施例舉例說明於下列實例。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

實例1：可局部投藥眼用溶液劑

<u>成分</u>	<u>濃度(%w/v)</u>
(Z)-11-(3-二甲基胺亞丙基)-6,11- 二氫二苯并[b,e]氧雜萘-2-乙 酸 · HCl(「 歐 羅 派 鹽 特 錠」)	0.222*
聚乙烷基吡咯啉酮	1.6-2.0
氯化鈉	0.55
氯化苄烷鎗	0-0.02
EDTA二鈉	0.01
二鹼基磷酸鈉(無水)	0.5
氫氧化鈉/鹽酸	適量加至pH 7.0±0.2
純水	適量加至100

*相當於0.2%自由態鹼

本實例溶液組成物之代表性混料程序提供如後。

聚乙烷基吡咯啉酮備用溶液之製備

4%聚乙烷基吡咯啉酮備用溶液之製法係溶解聚乙烷基吡咯啉酮於純水，添加氫氧化鈉提升pH至11.5，於70-75℃加熱30分鐘。冷卻至室溫後，添加鹽酸至備用溶液而調整pH至7。

混料程序

純水、二鹼基磷酸鈉、氯化鈉、EDTA二鈉、氯化苄烷鎗(呈1%備用溶液)及聚乙烷基吡咯啉酮(呈4%備用溶液)添加至容器，添加各成分後伴以混合。添加氫氧化鈉將pH調整至約pH 7，然後加入藥物，最終調整pH至pH 7.0及添

(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)

加其餘量純水，添加各成分後混合。然後結果所得溶液經滅菌過濾器過濾，於無菌條件下移至環氧乙烷滅菌具低密度聚乙烯或聚丙烯容器。

實例2：局部投藥用眼用溶液劑

成分	濃度(%w/v)
歐羅派特錠・鹽酸鹽	0.222*
N-月桂醯基肌胺酸	0.04
聚苯乙烯磺酸	0.5
甘露糖醇	4.4
氯化苄烷鎗	0-0.02
硼酸	0.45
EDTA二鈉	0.05
車美沙明	適量加至pH 6.5±0.2
純水	適量加至100

*相當於0.2%自由態鹼

本實例溶液組成物之代表性混料程序提供如後。

混料程序

純水、甘露糖醇、硼酸、EDTA二鈉、氯化苄烷鎗(呈1%備用溶液)及聚苯乙烯磺酸(呈粉末)添加至容器，加入各成分後伴以混合。添加車美沙明調整pH至約pH 6.5，然後加入N-月桂醯基肌胺酸，然後添加藥物，接著將最終pH調整至pH 6.5，添加其餘量純水，加入各成分後伴以混合。然後所得溶液經滅菌過濾器過濾，於無菌條件下移至環氧乙烷滅菌低密度聚乙烯或聚丙烯容器。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

實例3：可局部投藥鼻用溶液劑

<u>成分</u>	<u>濃度(%w/v)</u>
歐 羅 派 特 錠	0.222*
聚 乙 烯 基 吡 咯 啉 酮	1.6-2.0
氯化鈉	0.3-0.6
氯化苄烷鎗	0-0.02
EDTA二鈉	0.01
二鹼基磷酸鈉(無水)	0.5
氫氧化鈉/鹽酸	適量加至pH 3.8-7
純水	適量加至100

*相當於0.2%自由態鹼

本實例溶液組成物之代表性混料程序提供如後。

聚乙烯基吡咯啉酮備用溶液之製備

4%聚乙烯基吡咯啉酮備用溶液之製法係溶解聚乙烯基吡咯啉酮於純水，添加氫氧化鈉提升pH至11.5，於70-75℃加熱30分鐘。冷卻至室溫後，添加鹽酸至備用溶液而調整pH至7。

混料程序

純水、二鹼基磷酸鈉、氯化鈉、EDTA二鈉、氯化苄烷鎗(呈1%備用溶液)及聚乙烯基吡咯啉酮(呈4%備用溶液)添加至容器，添加各成分後伴以混合。添加氫氧化鈉/鹽酸調整pH至約pH 4，加入其餘量之純水。然後所得溶液經滅菌過濾器滅菌，以無菌方式移轉至高密度聚乙烯噴霧幫浦容器。

(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)

實例4：可局部投藥鼻用溶液劑

<u>成分</u>	<u>濃度(%w/v)</u>
歐 羅 派 特 錠	0.443*
聚乙烷基吡咯啉酮	1.6-2.0
氯化鈉	0.3-0.6
氯化苄烷鎗	0.01+3% xs
EDTA二鈉	0.01
二鹼基磷酸鈉(無水)	0.5
氫氧化鈉/鹽酸	適量加至pH 3.8-4.4
純水	適量加至100

*相當於0.4%自由態鹼

本實例溶液組成物可使用前文對實例3之溶液組成物所述程序製備。

實例5：製備下表1所示組成物，接受安定性研究。聚合物成分未經高壓加熱滅菌，且組成物未通過0.2微米過濾器過濾。各組成物之一組試樣(各兩小瓶)接受三次冷藏-室溫週期，第二組(各兩小瓶)接受連續暴露於低溫。結果顯示於下表2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

表 2

調配劑	冷藏-室溫週期		連續暴露於低溫		
	一週期	三週期	7日	14日	28日
A	澄清，無粒子	澄清，少許粒子 (1小瓶)	澄清，少許粒子	澄清，纖維 狀粒子	澄清，粒子
B	澄清，無粒子	澄清，1小瓶觀察 得晶體(2毫米)	澄清，粒子 及晶體	澄清，晶體及 纖維狀粒子	澄清，晶體
C	澄清，無粒子	澄清，晶體	澄清，晶體	澄清，晶體	澄清，晶體
D	澄清， 大量粒子	澄清，大量晶體	澄清，大量晶體	澄清，大量晶體	澄清，晶體
E	澄清，無粒子	澄清，無粒子	澄清，無粒子	澄清，無粒子	澄清，無粒子
F	澄清，無粒子	澄清，無粒子	澄清，無粒子	澄清，無粒子	澄清，無粒子
G	澄清，無粒子	澄清，晶體	澄清，晶體	澄清，晶體	澄清，晶體

實例6：下表3所示組成物接受於兩種條件下[含有及未含種晶；種晶=0-1/2肯揚海泡石(Canyon pumice)(得自查爾斯B晶體公司，紐約州紐約) 1毫克於5毫升調配劑]及兩種溫度(0°C或-20°C)接受冷凍-解凍安定性研究聚合物成分未經高壓滅菌，且組成物未曾通過0.2微米過濾器過濾。各組成物(各2小瓶)接受6次冷凍-解凍週期，一週期為於低溫(亦即0°C或-20°C)三日，接著於未經控制的室溫1日。目測檢查的組成物，記錄結果。結果顯示於下表4。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (14)

表 3

成分	調配劑		
	H	I	J
	濃度(%w/v)		
歐羅派特錠 鹽酸鹽	0.222	0.222	0.222
氯化苄烷鎗	0.01+3% xs	0.01+3% xs	0.01+3% xs
EDTA二鈉	0.01	0.01	0.01
羥丙基甲基纖維素	1.8	---	---
卡波婆974P	---	0.6	---
聚乙烯醇(愛爾佛205S)	---	---	1.8
氯化鈉	0.55	0.55	0.55
二鹼基磷酸鈉(無水)	0.5	0.5	0.5
氫氧化鈉/鹽酸	調整pH 7.0±0.2	調整pH 7.0±0.2	調整pH 7.0±0.2
純水	適量加至100%	適量加至100%	適量加至100%

表 4

調配劑	觀 察
H	於任一種溫度於有或無種晶存在下經6週期後未見沈澱
I	於兩種溫度於有或無種晶存在下由第1週期開始變混濁
J	於任一種溫度於有或無種晶存在下經6週期後未見沈澱

實例7：下表5所示組成物接受於兩種條件下[含有及未含種晶；種晶＝如上實例4]及兩種溫度(0℃或-20℃)接受冷凍-解凍安定性研究聚合物成分未經高壓滅菌，且組成物未曾通過0.2微米過濾器過濾。各組成物(各3小瓶)接受6次冷凍-解凍週期，一週期為於低溫(亦即0℃或-20℃)三日，接著於未經控制的室溫1日。目測檢查的組成物，記錄結果。結果顯示於下表6。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

表 5

成分	調配劑								
	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
	濃度(%w/w)								
歐羅派特錠 鹽酸鹽	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0.333	0.333	0.333
聚乙基吡咯啉酮(重量平均分子量=58K)	2	2	---	1.8	---	---	2	2	---
聚乙二醇(400)	---	2	2	---	---	---	---	2	---
聚乙基吡咯啉酮(重量平均分子量=1300K)	---	---	---	---	1.8	---	---	---	2
氯化苄烷鎂	0.01+3% xs	0.01	0.01+3% xs	0.01+3% xs	0.01+3% xs	0.01+3% xs	0.01+3% xs	0.01	0.01
二鹼基磷酸鈉(無水)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
氯化鈉	0.55	0.3	0.3	0.55	0.55	0.6	0.55	0.3	0.3
EDTA二鈉	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	---	0.02	0.01	0.01
氫氧化鈉/鹽酸	適量加至pH 7	適量加至pH 7	適量加至pH 7	適量加至pH 7	適量加至pH 7	適量加至pH 7	適量加至pH 7	適量加至pH 7	適量加至pH 7
純水	適量加至100	適量加至100	適量加至100	適量加至100	適量加至100	適量加至100	適量加至100	適量加至100	適量加至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 (16)

表 6

調配劑	週期數	觀察(顯示沈澱的小瓶數目)			
		種晶0℃	種晶-20℃	無種晶0℃	無種晶-20℃
K	6	0/3	0/3	0/3	0/3
L	6	0/3	0/3	0/3	0/3
M	6	0/3	0/3	0/3	0/3
N	6	0/3	0/3	0/3	0/3
O	6	0/3	0/3	0/3	0/3
P	5	1/3	0/3(6週期)	2/3	2/3(6週期)
Q	5	3/3	0/3(6週期)	3/3	0/3(6週期)
R	6	0/3	0/3	0/3	0/3
S	5	3/3(3週期)	3/3	3/3(3週期)	2/3

實例 8：製備表 7 所示調配劑及接受冷凍-解凍試驗經歷 5.5 週期。對一組試樣而言，一週期定義為於 0℃ 週，接著於未經控制的室溫(約 21℃)一週，對另一組試樣而言，一週期定義為於 -20℃ 一週接著為於未經控制的室溫(約 21℃)一週。結果顯示於表 8。

表 7

成分	調配劑	
	T	U
	濃度(%w/w)	
歐羅派特錠 鹽酸鹽	0.222	0.222
聚苯乙烯磺酸(重量平均分子量=1000K)	0.25	0.5
氯化苄烷鎢	0.01	0.01
EDTA二鈉	0.05	0.05
甘露糖醇	4.4	4.4
硼酸	0.45	0.45
N-月桂鹽基肌胺酸	0.04	0.04
車美沙明/鹽酸	適量加至pH 6.5	適量加至pH 6.5
純水	適量加至100	適量加至100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

表 8

調配劑	觀 察
T	於任一種溫度皆未見沈澱
U	於任一種溫度皆未見沈澱

實例 9：準備 7 種組成物，接受冷凍-解凍安定性研究。7 種組成物各含純水，0.222%(w/w) 歐羅派特錠鹽酸鹽，0.01%(w/w)(+3% 過量) 氯化苄烷鎗，0.06%(w/w) 氯化鈉，0.5%(w/w) 二鹼基磷酸鈉及氫氧化鈉/鹽酸調整 pH 至 7。七種試樣由其數量或聚乙炔基吡咯啉酮成分等級(分子量)區別，如表 9 所示。聚合物成分未經高壓滅菌，組成物未經 0.2 微米過濾器過濾。7 種試樣置於含攪棒之閃爍小瓶，於兩種條件及兩種溫度(3-4℃ 或 -21℃) 接受冷凍-解凍安定性研究。於低溫 3 日以及室溫 1 日(伴以攪拌) 經 6 週期後，試樣於低溫一週接著於室溫一週(未經攪拌) 3.5 週期。雖然研究期間有些試樣觀察得纖維，但至實驗結束，任何試樣皆未觀察得晶體。研究結束時移出攪棒，目測檢驗試樣(各組成物之重複試樣)。結果顯示於表 9。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (18)

表 9

試 樣	聚 乙 烯 基 吡 咯 啉 酮(w/w) ; 重 量 平 均 分 子 量	顆 粒	纖 維 / 非 晶 形 粒 子	澄 清 度
冷 藏 條 件 (3-4℃)				
9.1A	無	無	纖 維	澄 清
9.1B	無	晶 體	非 晶 形 粒 子	混 濁
9.2A	0.01%(58K)	無	纖 維	澄 清
9.2B	0.01%(58K)	無	纖 維	澄 清
9.3A	0.1%(58K)	無	可 能 為 纖 維	澄 清
9.3B	0.1%(58K)	無	無	澄 清
9.4A	0.2%(58K)	無	無	澄 清
9.4B	0.2%(58K)	無	無	澄 清
9.5A	0.5%(58K)	無	無	澄 清
9.5B	0.5%(58K)	無	無	澄 清
9.6A	1.0%(58K)	無	無	澄 清
9.6B	1.0%(58K)	無	無	澄 清
9.7A	0.1%(1300K)	大 粒 子	纖 維	澄 清
9.7B	0.1%(1300K)	粒 子	纖 維	澄 清
冷 凍 - 解 凍 條 件 (-21℃)				
9.1A	無	無	纖 維	澄 清
9.1B	無	無	纖 維	澄 清
9.2A	0.01%(58K)	無	纖 維	澄 清
9.2B	0.01%(58K)	無	纖 維	澄 清
9.3A	0.1%(58K)	無	無	澄 清
9.3B	0.1%(58K)	無	無	澄 清
9.4A	0.2%(58K)	無	無	澄 清
9.4B	0.2%(58K)	無	無	澄 清
9.5A	0.5%(58K)	無	無	澄 清
9.5B	0.5%(58K)	無	無	澄 清
9.6A	1.0%(58K)	無	無	澄 清
9.6B	1.0%(58K)	無	無	澄 清
9.7A	0.1%(1300K)	無	無	澄 清
9.7B	0.1%(1300K)	無	無	澄 清

實 例 10

表 10 所 示 調 配 劑 經 製 備 及 接 受 熱 週 期 研 究 及 短 期 安

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)

定性研究。用於熱週期研究，各週期係由第一溫度2日然後第二溫度2日(共4日)組成。各週期重複三次。各試樣重複進行三次。短期安定性研究係於兩種條件下進行：4℃及25℃。研究結果顯示於表11。

表 10

組成分	%w/w					
	V	W	X	Y	Z	AA
歐羅派特錠 • 鹽 酸	0.222	0.443	0.665	0.222	0.443	0.665
聚乙基吡咯 啉酮(重量平均 分子量=58K)	1.8	1.8	1.8	0	0	0
氯化苄烷鎗	0.0.1+3% xs	0.0.1+3% xs	0.0.1+3% xs	0.0.1+3% xs	0.0.1+3% xs	0.0.1+3% xs
EDTA二鈉	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
氯化鈉	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
二鹼基磷酸鈉 (無水)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
氫氧化鈉/鹽酸	適量加至 pH 4.2±0.2	適量加至 pH 4.2±0.2	適量加至 pH 4.2±0.2	適量加至 pH 4.2±0.2	適量加至 pH 4.2±0.2	適量加至 pH 4.2±0.2
純水	適量加至 100	適量加至 100	適量加至 100	適量加至 100	適量加至 100	適量加至 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 (20)

表 11

儲存條件	老化	調配劑					
		V (0.2% , w/PVP)	W (0.4% , w/PVP)	X (0.6% , w/PVP)	Y (0.2% , w/o PVP)	Z (0.4% , w/o PVP)	AA (0.6% , w/o PVP)
	最初	√	√	√	√	√	√
週期-18℃ 至25℃	4日	√	√	√	√	√	√
	8日	√	√	√	√	√	√
	12日	√	√	√	√	√	√
週期-4℃至 25℃	4日	√	√	√	√	√	√
	8日	√	√	√	√	√	√
	12日	√	√	√	√	√	√
4℃	4日	√	√	√	√	√	√
	8日	√	√	√	√	√	√
	12日	√	√	√	√	√	√
	4週	√	√	Ppt*	√	Ppt	Ppt
	8週	√	√	Ppt	√	Ppt	Ppt
	12週	√	√	Ppt	√	Ppt	Ppt
	16週	√	√	Ppt	√	Ppt	Ppt
25℃	4日	√	√	√	√	√	√
	8日	√	√	√	√	√	√
	12日	√	√	√	√	√	√
	4週	√	√	√	√	√	Ppt
	8週	√	√	√	√	√	Ppt
	12週	√	√	√	√	Ppt	Ppt
	16週	√	√	√	√	Ppt	Ppt

√=澄清，無色；Ppt=3試樣中3者觀察到沈澱；*3試樣中2者觀察到沈澱(調配劑X，4℃，4週)

實例 11：製備表 12 所示調配劑，於指示溫度儲存(RT=室溫：約 $25\pm 4^{\circ}\text{C}$ ；冷藏=約 $3\pm 2^{\circ}\text{C}$)。於指示的時間點做觀察。結果顯示於表 13。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (21)

表 12

組成分	調配劑		
	AB	AC	AD
	濃度(%w/w)		
歐 羅 派 特 錠・鹽	0.222	0.443	0.665
聚乙基吡咯啉酮 (重量平均分子量=58K)	1.8	1.8	1.8
氯化苄烷鎗	0.0.1+3% xs	0.0.1+3% xs	0.0.1+3% xs
EDTA二鈉	0.01	0.01	0.01
氯化鈉	0.36	0.35	0.33
二鹼基磷酸鈉(無水)	0.5	0.5	0.5
氫氧化鈉/鹽酸	適量加至pH 4.0±0.2	適量加至pH 4.0±0.2	適量加至pH 4.0±0.2
純水	適量加至100	適量加至100	適量加至100

表 13

儲存條件	老化/時間點	調配劑AB	調配劑AC	調配劑AD
室溫	1月	澄清	澄清	澄清
	2月	澄清	澄清	澄清
	3月	澄清	澄清	澄清
	4月	澄清	澄清	澄清
冷藏	1月	澄清	澄清	澄清
	2月	澄清	澄清	澄清
	3月	澄清	澄清	澄清
	4月	澄清	澄清	澄清

已經參照某些較佳具體實施例說明本發明；但須了解可未悖離其特殊或主要特性，而以其它特定形式或變化具體實施。因此前述具體實施例就各方面而言僅視為舉例說明之用而非限制性，本發明範圍係由隨附之申請專利範圍指示，而非受前文說明所限。

(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： 供局部投藥之歐羅派特錠(OLOPATADINE) 配方)

揭示治療眼及鼻過敏或發炎病症之歐羅派特錠 (olopatadine) 之局部調配劑。水性調配劑含有約 0.17-0.62%(w/v)歐羅派特錠及足夠提升調配劑之物理安定性之定量聚乙烷基吡咯啉酮或聚苯乙烯磺酸。

英文發明摘要（發明之名稱： OLOPATADINE FORMULATIONS FOR TOPICAL ADMINISTRATION)

Topical formulations of olopatadine for treatment of allergic or inflammatory disorders of the eye and nose are disclosed. The aqueous formulations contain approximately 0.17 – 0.62% (w/v) of olopatadine and an amount of polyvinylpyrrolidone or polystyrene sulfonic acid sufficient to enhance the physical stability of the formulations.

五、發明說明（12）

表 1

成 分	調配劑						
	A	B	C	D	E	F	G
	濃度(%w/v)						
歐羅派特錠·鹽酸鹽	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222
聚 乙 烯 醇 (愛爾佛 (Airvol)2055)	0.1	---	---	---	---	---	---
羥丙基甲基纖維素 (2910)	---	0.05	---	---	---	---	---
黃膠(AR)	---	---	0.02	---	---	---	---
卡 波 婆 (Carbopol) 947P	---	---	---	0.01	---	---	---
聚乙烷基吡咯啉酮 (重量平均分子量=58K)	---	---	---	---	1.0	1.8	---
羧 甲 基 纖 維 素 鈉 (762P)	---	---	---	---	---	---	0.1
氯化苄烷鎂	0.01+1 % XS	0.01+1 % XS	0.01+1 % XS	0.01+1 % XS	0.01+1 % XS	0.01+1 % XS	0.01+1% XS
氯化鈉	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
二鹼基磷酸鈉 (無水)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
氫氧化鈉/鹽酸	適量加 至pH 7	適量加 至pH 7	適量加 至pH 7	適量加 至pH 7	適量加 至pH 7	適量加 至pH 7	適量加 至pH 7
純水	適量加 至100	適量加 至100	適量加 至100	適量加 至100	適量加 至100	適量加 至100	適量加 至100
黏度*(cps)	1.02	1.40	1.42	0.97	1.20	1.45	1.16

*布魯克斐黏度計(60 RPM, CP-42)

六、申請專利範圍

第91113234號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：94年2月

1. 一種治療眼及鼻之過敏或發炎病症之可局部投藥之溶液劑組成物，包含0.17-0.62%(w/v)歐羅派特錠(olopatadine)及足夠提升溶液之物理安定性用量之一種聚合物物理安定性提升成分，其主要係由聚乙烷基吡咯啉酮或聚苯乙烯磺酸組成，其中該組成物不含聚乙烯醇、聚乙烷基丙烯酸、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或黃膠。
2. 如申請專利範圍第1項之溶液劑組成物，其中該溶液包含0.18-0.22%(w/v)歐羅派特錠。
3. 如申請專利範圍第1項之溶液劑組成物，其中該溶液包含0.38-0.62%(w/v)歐羅派特錠。
4. 如申請專利範圍第1項之溶液劑組成物，其中該溶液包含具有重量平均分子量5000-1,600,000之聚乙烷基吡咯啉酮。
5. 如申請專利範圍第4項之溶液劑組成物，其中該聚乙烷基吡咯啉酮具有重量平均分子量50,000-60,000。
6. 如申請專利範圍第4項之溶液劑組成物，其中該溶液包含0.1-3%(w/v)聚乙烷基吡咯啉酮。
7. 如申請專利範圍第6項之溶液劑組成物，其中該溶液包含1.5-2%(w/v)聚乙烷基吡咯啉酮。
8. 如申請專利範圍第4項之溶液劑組成物，其中該聚乙烷基吡咯啉酮為乙烷基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯共聚

六、申請專利範圍

物。

9. 如申請專利範圍第1項之溶液劑組成物，其中該溶液劑包含具有重量平均分子量10,000-1,500,000之聚苯乙烯磺酸。
10. 如申請專利範圍第9項之溶液劑組成物，其中該溶液劑包含0.1-1%(w/v)聚苯乙烯磺酸。
11. 如申請專利範圍第10項之溶液劑組成物，其中該聚苯乙烯磺酸為苯乙烯磺酸與順丁烯二酐之聚合物。
12. 一種製備如申請專利範圍第1項之溶液劑組成物之方法，其中該溶液劑包含聚乙炔基吡咯啉酮以及其中該方法包含於組合聚乙炔基吡咯啉酮與歐羅派特錠之前，於高於室溫之溫度處理聚乙炔基吡咯啉酮水溶液經歷一段足夠減少或消除聚乙炔基吡咯啉酮水溶液之過氧化物之時間之步驟。
13. 如申請專利範圍第12項之方法，其中該方法包含於組合聚乙炔基吡咯啉酮與歐羅派特錠之前，於60-121°C範圍之溫度，於pH 11-13處理聚乙炔基吡咯啉酮水溶液經歷30-120分鐘之步驟。