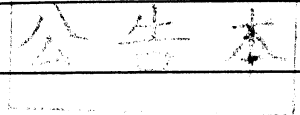


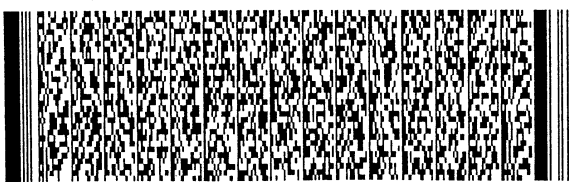
申請日期：89. 11. 3	案號：89114921
類別：	A61K 31 045

(以上各欄由本局填註)



發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	經鼻之抗驚厥組合物及調節方法
	英 文	TRANSNASAL ANTICONVULSIVE COMPOSITIONS AND MODULATED PROCESS
二、 發明人	姓 名 (中文)	1. 楊格 穆 邱 2. 關恩 何 金 3. 連安里 李
	姓 名 (英文)	1. YONG MOON CHOI 2. KWON HO KIM 3. LIANLI LI
	國 籍	1. 美國 2. 美國 3. 中國
	住、居所	1. 美國紐澤西州陶瓦戈市都尼路2號 2. 美國紐澤西州布里吉瓦特市米優費爾德巷21號 3. 美國紐約州福瑞修馬耶頓市197街73-21號
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	1. 美商SK公司
	姓 名 (名稱) (英文)	1. SK CORPORATION
	國 籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國紐澤西州費爾地新荷蘭路140A號
	代表人 姓 名 (中文)	1. 楊格 穆 邱
	代表人 姓 名 (英文)	1. YONG MOON CHOI



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

1999/07/26 60/145,590

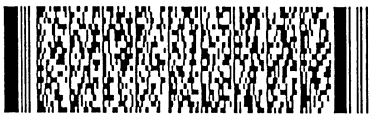
有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

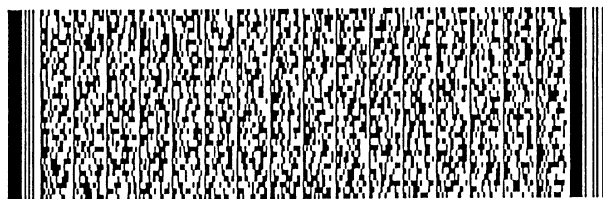
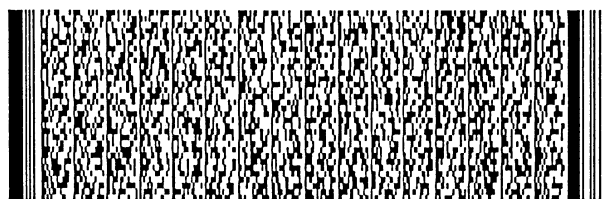
發明領域

本發明係關於用於生物活性劑之經鼻遞送之醫藥組合物。特別地，本發明係關於一種新穎方法，其藉含醫藥可接受共溶劑系統(包括脂肪族醇，甘油及水，及其與生物界面活性劑如膽鹽或卵磷脂之組合物)之藥劑共投藥而控制及增進抗驚厥劑之穿鼻滲透速率及延展及吸收。更特別地，本發明係關於提供病患可接受之經鼻抗驚厥遞送系統之醫藥組合物，其可用於癲癇連續狀態及發熱性發作之緊急處理及便利的投藥方式。

發明背景

癲癇連續狀態是一種神經緊急狀態其致死率達3-35%。治療的主要目標為病理學發作活動的快速管理；癲癇連續狀態未處理的期間愈長，會變得愈難控制且永久性腦傷害的危險率愈大。因此，病人管理的關鍵點在於清楚的計畫，包括用足夠劑量具有正確醫藥配方的有效藥物予以迅速治療加上對換氣不足和低血壓的注意。

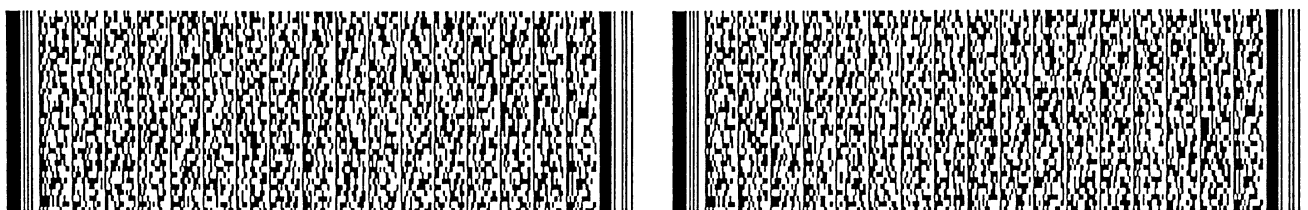
現行的數種藥物服用法皆經證明可用來治療癲癇連續狀態。安定(diazepam)和氯羥去甲安定(lorazepam)為用於此目的之最廣用苯并二氮雜草類。靜脈內給用抗驚厥劑是壓抑癲癇性痙攣的最快速方法。不過，當靜脈內給藥為不方便且緩滯時，例如，因技術困難性如需要無菌設備和技術人員，及因為血栓性靜脈炎的可能發展，則別的給藥途徑即可能變得非常合宜。此外，靜脈內給藥常伴隨著低血壓，心節率障礙，或中樞神經系統壓抑。於此方面



五、發明說明 (2)

Moolenaar [Moolenaar et al., Int. J. Pharm., 5: 127-137 (1986)] 嘗試透過數種其他途徑例如肌肉內注射，口服錠劑和直腸溶液給人類施用安定。發現只有直腸給藥可提供相當快速的吸收因而其可視為IV注射的替代途徑。不過，直腸給藥是一種很不方便的藥物給用方式尤其是在緊急治療時。於Burghardt的美國專利第4,863,720號中揭示一種舌下噴霧醫藥製劑，其中的活性藥物可為苯并二氮雜草，視需要包括聚乙二醇(PEG)且需要乙醇，甘油二-及/或三-脂肪酸酯及醫藥可接受的氣霧劑基質氣體。

更最近時，鼻黏膜似乎可提供實用的給藥途徑以達成許多種醫藥物質的治療效用。鼻內給藥具有可以順利且簡單地給用藥物而達到視需要的系統性或局部性效用之優點。不過，鼻內給藥的主要問題在於大部分的藥物分子對鼻黏膜的擴散透過係不良且緩慢者且因而利用單純的透鼻給藥不能達到合意的治療劑水平。有關透鼻給藥的另一限制為需要小給藥體積；通常不能給用超過約150微克每鼻孔；超出此值時，調配物可能溢流到咽喉而嚥下。所以，對於有高度藥物溶解性且另一方面，對鼻黏膜無刺激性之溶劑媒液存在著大需求。藥物的鼻內吸收可經由共同給用化學佐藥或穿透增進劑而增加。例如，Lau and Slattery [Lau et al., Int J. Pharm., 54:171-174 (1989)] 嘗試經由將苯并二氮雜草例如安定和氯羥去甲安定，溶解在多種溶劑：甘油三乙酸酯，二甲亞砷，PEG 400，Cremophor EL，Lipal-9-LA，己二酸異丙酯，和Azone之中以給用彼



五、發明說明 (3)

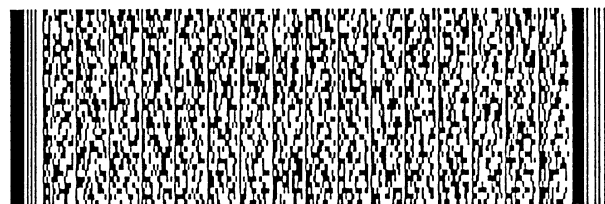
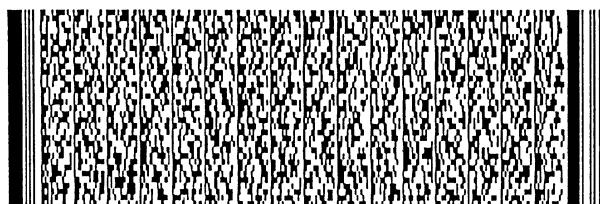
等醫藥品。雖然許多種溶劑可以溶解安定和氯羥去甲安定達合意之濃度，但彼等於給用到鼻內時太過於刺激。

Cemophor EL 經查係對鼻黏膜組最不刺激者，但使用此媒液於人類時鼻吸收頗為緩慢($T_{\max} \cong 1.4$ 小時)且其尖峰濃度相對於IV給藥後所觀測到者較為低。於美國專利第 4,950,664 號 Rugby 述及一種苯并二氮雜草在醫藥可接受透鼻載體中的透鼻給藥。該載體可為食鹽水溶液，醇，二醇，二醇醚，或彼等的混合物。在狗體內的藥效學研究結果顯示三唑苯二氮雜草(triazolam)係在經鼻給藥18分鐘後達到最大血漿濃度，而在5分鐘內的有效治療係經認為一吸引力目標。Bechgaard and Hjortkjer [Bechgaard et al., J. Pharm. Pharmacol., 49:747-750 (1997)] 述及使用純有機溶劑例如甘肅醇和四乙二醇，及彼等的組合作為安定經鼻輸送的載體。對最有希望的受試載體系統，於透鼻給藥後的前30分鐘所測得之絕對生物利用率為49-62%。於PCT WO 95/31217中，Dumex 述及使用以生育酚和其衍生物為基質的醫藥乳液製劑進行包括苯并二氮雜草在內的生物活性化合物之鼻內給藥。

發明概述

本發明為一種新穎的媒液調節給用抗驚厥劑到人類和動物黏膜之方法。該媒液系統為一種水性醫藥載體包括脂族醇或二醇，和彼等與生物界面活性劑例如膽鹽或卵磷脂的組合。

本發明的一項目的為提出一種醫藥可接受的載體系統，



五、發明說明 (4)

其能夠增進抗驚厥劑的經鼻穿透與吸收。該醫藥組合物中所用的諸成分較佳者皆為GRAS物質(通常認為安全者)，所以沒有須考慮的重大毒性問題。本發明的另一目的為提出一種控制抗驚厥劑的經鼻輸送之方法，其可用經恰當調節的速率輸送以達到最佳治療效用的，同時避免或減低不良的副作用。彼等組合物特別適合用來在癲癇連續狀態和發熱性發作的緊急治療中進行鼻內醫藥品給用。

圖式之簡略說明

圖1為顯示出媒液對本發明安定製劑的試管內(in vitro)經鼻穿透的影響之圖形。

圖2為顯示出藥物濃度水平對用本發明媒液製成的安定製劑的試管內(in vitro)經鼻穿透的影響之圖形。

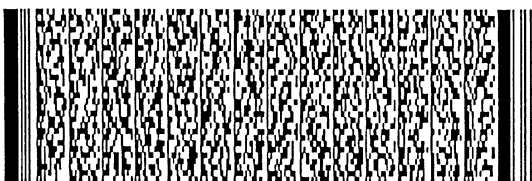
圖3為顯示出甘胺膽酸(SGC)對用本發明媒液製成的安定製劑的試管內(in vitro)經鼻穿透的影響之圖形。

圖4為顯示出本發明製劑在靜脈內給藥(IV)和鼻內給藥後安定的平均血漿濃度-時間變化曲線之圖形(單劑施用)。

圖5為顯示出本發明製劑在靜脈內給藥和鼻內給藥後安定的平均血漿濃度-時間變化曲線之圖形(多劑施用)。

圖6為顯示出本發明製劑在鼻內給藥後安定的平均血漿濃度-時間變化曲線相對於製劑內所含丙二醇/乙醇體積比的關係之圖形。

圖7為顯示出本發明製劑在靜脈內給藥和鼻內給藥後clonazepam的平均血漿濃度-時間變化曲線之圖形(單劑和



五、發明說明 (5)

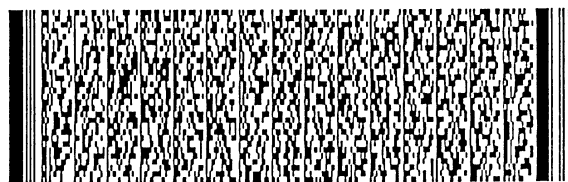
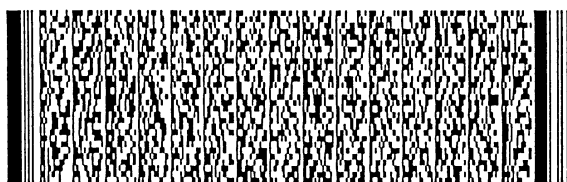
多劑施用)。

圖8為顯示出本發明製劑在靜脈內給藥和鼻內給藥後(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇的平均血漿濃度-時間變化曲線相對於劑量強度的關係之圖形。

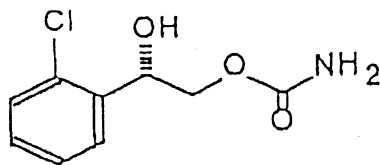
圖9為顯示出本發明製劑在靜脈內給藥和鼻內給藥後(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇的平均血漿濃度-時間變化曲線之圖形(單劑和多劑施用)。

發明之詳細說明

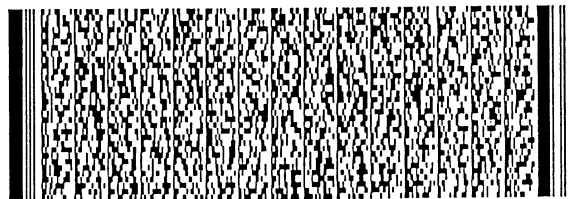
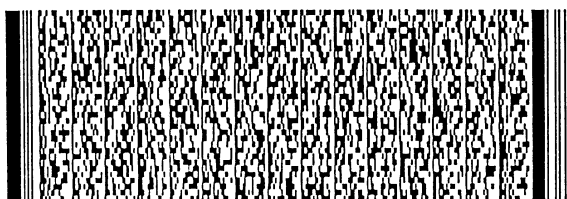
根據本發明，包括脂族醇，二醇，和生物界面活性劑的某種水性共溶劑(co-solvent)系統可提供經速率控制且增進的抗驚覺劑之經鼻輸送。本發明的醇係選自C₁至C₅脂族醇；其二醇係選自丙二醇(PG)，聚乙二醇(PEG) 200，PEG 300，和PEG 400，及PEG 600；且其生物界面活性劑係選自膽鹽例如膽酸鈉，去氧膽酸鈉，牛磺膽酸鈉，甘胺膽酸鈉，熊果去氧膽酸鈉(sodium ursodeoxycholate)或卵磷脂例如溶血磷脂醯基膽鹼，磷脂醯基膽鹼，磷脂醯基絲胺酸，磷脂醯基肌醇，磷脂醯基乙醇胺，和磷脂醯基甘油。上述組合物可用於包括抗驚厥劑的可施用於人類和動物黏膜之醫藥製劑中。更特別者，彼等組合物為包括苯并二氮雜草例如安定，clonazepam，和氯羥去甲安定(lorazepam)，及一以單胺基甲酸酯為基的新抗驚厥性化合物，下式所表的(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇：



五、發明說明 (6)



經調適成可在溶液，懸浮液，凝膠，或其他可用的鼻用配方中供鼻內給藥所用者。彼等鼻用組合物可用於任何已知的涉及彼等抗驚厥劑之治療目的，彼等抗驚厥劑包括苯妥英(苯妥英，甲苯妥英，和乙基苯妥英)，巴比妥酸酯類(苯巴比妥，甲苯巴比妥，和去氧苯比妥)，亞胺基二苯乙烯(胺甲醯氮草(carbamazepine))，丁二醯亞胺(乙琥胺)，valproic acid，噁唑啉二酮(三甲雙酮(trimethadione))與其他抗發作藥(gabapentin，lamotrigine，乙醯唑胺(acetazolamide)，felbamate，和 γ -乙基GABA)。鼻內抗驚厥劑調配物的使用可大大地幫助給藥。與，例如，非經腸給藥相比之下，只要簡單的噴佈器，滴管，或噴霧器，及足以促成醫藥品的迅速且方便之輸送，特別者，用於癲癇急性驚厥發作現象的緊急治療。從臨床觀點來看，鼻內給藥常可提供改良的抗驚厥效用之持續。藉由本發明，從起始，強度，和持續來看，可經由變異媒液中所含脂族醇對二醇的比例及經由本發明製劑的單劑及/或多劑給藥，可以更有效率且正確地控制治療效用。雖然本發明已就抗驚厥劑作為模型化合物予以說明過，不過要了解者，其亦可應用於能用於人類和動物的其他生物活性劑。



五、發明說明 (7)

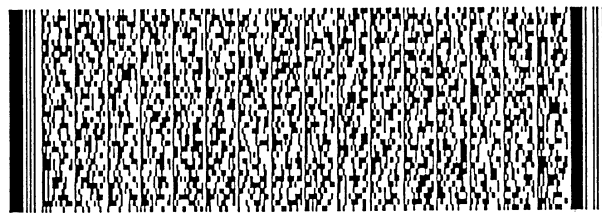
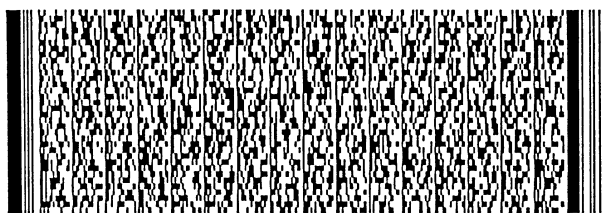
本發明要用下列諸實施例予以進一步闡明，彼等實施例係用以示範說明實施本發明的特殊方式且無意用以限制後附申請專利範圍所具範圍。

實施例1

試管內(in vitro)鼻膜穿透研究

用於彼等試管內實驗中的鼻黏膜係得自紐西蘭白兔(2.5-3.0 公斤)。將兔子經由IV注射苯巴比妥予以犧牲。使用外科剪刀與截骨鋸小心地從骨塊取出鼻中隔。然後於不觸及膜表面的中央之下小心地從鼻中隔剝下兩片鼻黏膜並用定規鹽溶液予以清洗。將黏膜架置在一玻璃擴散小室裝置的兩半小室之間。鼻膜的暴露面積為約0.64平方公分。將試驗溶液或懸浮液(3.5 毫升)導到供體室的膜之黏膜側並於受體室內給入3.5 毫升的10%乙醇，40%丙二醇，和50% pH 7.4 等張磷酸鹽緩衝液。於整個實驗過程中都將整個擴散系統保持在37℃下。於預定的時間間隔抽取出100 微升的受體溶液供檢定所用並用相同體積的新鮮受體介質補充以保持體積的固定。從藥物累積穿透量對時間的標繪圖所得直線之斜率訂出穩態通量值。每一實驗皆以至少二重複進行。此方法也用於實施例2-6中。

於此研究中使用裝備著一多溶劑輸送系統(Model 600E, Waters Associates, Milford, Mass.)，一自動注射器(Model 717 Plus, Waters Ass.)，一光二極體矩陣偵檢器(Model 996, Waters Ass.)，一逆向Symmetric C₁₈管柱(150 毫米×3.9 毫米ID，5 微米)，和一Millenium 2010 軟



五、發明說明 (8)

體電腦系統的高壓液體層析系統。分析安定，clonazepam，和(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇所用的移動相與UV波長分別為70%甲醇/30%水，254奈米(nm)；60%甲醇/40%水，252奈米；和25%乙腈/75%水，262奈米。

實施例2

此實施例顯示出以1% w/v 水平溶解在水介質中的膽鹽和卵磷脂對於模型藥物安定穿過新截取的鼻膜之試管內穿透的影響。於彼等研究中，檢驗一系列的膽鹽例如膽酸鈉，去氧膽酸鈉，牛磺膽酸鈉，和甘胺膽酸鈉，及卵磷脂例如溶血磷脂醯基膽鹼。穿透速率係使用在試管內(in vitro)鼻膜穿透試驗方法中所述方法測量的。以此方式得到的穩態經鼻通量數據經列於表I之中。

表I

膽鹽和卵磷脂對於安定穿過兔子鼻黏膜之
37 °C 試管內穿透的影響

媒液	平均經鼻通量 (微克/平方公分/時)(n=2)
水	79.5
1%膽酸鈉/H ₂ O	66.3
1%去氧膽酸鈉/H ₂ O	74.9
1%牛磺膽酸鈉/H ₂ O	87.0
1%甘胺膽酸鈉/H ₂ O	96.4
1%溶血磷脂醯基膽鹼/H ₂ O	125.5

從表I可看出，膽鹽例如甘胺膽酸鈉，及卵磷脂例如溶血磷脂醯基膽鹼可對安定穿過鼻膜之穿透作用產生明顯的增進效應。

五、發明說明 (9)

實施例3

此實施例顯示出媒液對於安定在37℃下穿過兔子鼻黏膜之試管內膜穿透作用的影響。於此實驗中，使用水和一由30%乙醇(ETOH)，60%丙二醇(PG)，與10%水(WT)組成的共溶劑媒液分別製備1%安定的懸浮液和溶液。穿透速率係使用實施例1中所述方法測定的。以此方式得到的安定經鼻穿透曲線呈於圖1之中。

從圖1可看出，由乙醇，丙二醇，與水組成的共溶劑媒液相對於水懸浮液比較時可提供增加約8倍的安定經鼻穿透速率。

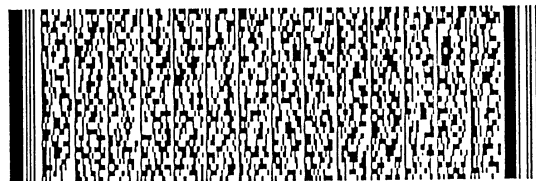
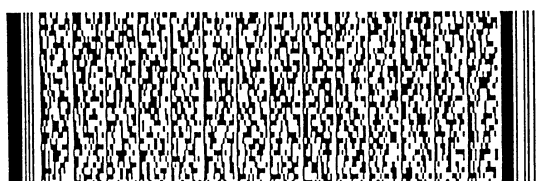
實施例4

此實施例顯示出供體室中的藥物濃度對於安定穿過鼻黏膜之試管內膜穿透作用的影響。於此研究中，使用一由30%乙醇，60%丙二醇，與10%水組成的共溶劑混合物製備0.5-2%安定調配物。試管內膜穿透速率係使用實施例1中所述試驗方法測量的。以0.5-2%水平的安定調配物得到的試管內經鼻穿透數據示於圖2之中。

從圖2可看出，安定穩態經鼻通量在0.5-2.0%濃度水平間會隨著供體室中的藥物濃度之增加而線性地增加。

實施例5

此實施例顯示出在本發明經鼻調配物中摻加膽鹽對於安定的試管內經鼻膜穿透作用之影響。於此實驗中，使用一在由30%乙醇，60%丙二醇，與10%水組成的媒液中包含入甘胺膽酸鈉進行檢驗。用有與沒有該膽鹽的媒液製備樣品



五、發明說明 (10)

藥物溶液。膜穿透速率係使用實施例1中所述試驗方法測量的。以此方式得到的試管內穿透曲線呈於圖3之中。

從圖3可看出，1%甘胺膽酸鈉的加入可明顯地增進安定的經鼻穿透速率。當該膽鹽摻加到媒液中時可看到有約50%的穩態通量之增加。

實施例6

此實施例顯示出三種模型藥物安定，clonazepam，與(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇的比較經鼻穿透率。於此實驗中，使用一由30%乙醇，60%丙二醇，與10%水組成的共溶劑媒液。試管內穿透實驗係使用實施例1中所述試驗方法實施的。用該等醫藥品以5毫克/毫升起始藥物濃度所得比較經鼻穿透係數與穩態通量數據呈於表II之中。

表II

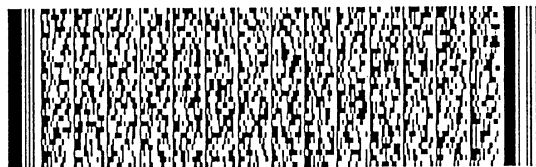
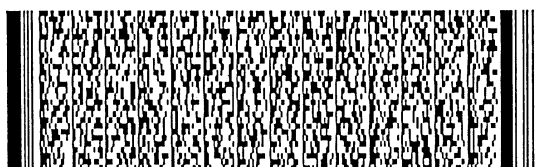
模型藥物在試管內穿過兔子鼻黏膜的比較經鼻穿透率

藥物化合物	穿透係數(公分/時)	經鼻通量(微克/平方公分/時)
安定	4.92×10^{-2}	246.0
Clonazepam	6.95×10^{-2}	347.7
(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇	9.77×10^{-2}	487.6

從表II可看出，一單胺基甲酸酯為基的抗驚厥劑，(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇顯然具有比安定較大約2倍的經鼻穿透率。

實施例7

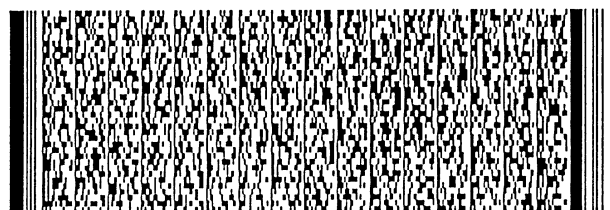
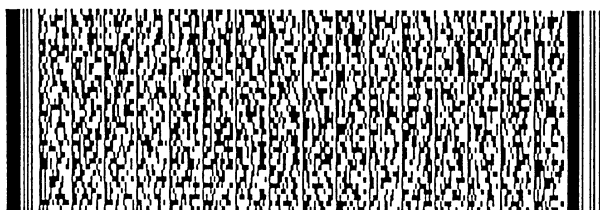
安定製劑的生物利用率與藥效學特性



五、發明說明 (11)

本發明含有安定的製劑所具生物利用率與藥效學特性係在鼻內給用到紐西蘭白兔($n=3-4$)之後試驗的。為比較用，於靜脈內給用相同劑量之後活體內(*in vivo*)檢驗安定注射劑(表III 配方1)。IV 配方1 (10 毫克/2 毫升)係得自 Elkins-Sinn, Inc.，其係用丙二醇(0.4 毫升)，乙醇(0.1 毫升)，苳醇(0.015 毫升)，苯甲酸鈉/苯甲酸(50 毫克)，及用以注射的足量水配成1 毫升而製備成者。用於鼻內施用時，使用由30%乙醇，60%丙二醇，與10%水組成的本發明媒液系統分別於有加(表III 配方3)與無加(表III 配方2) 1%甘胺膽酸鈉之下製備成兩種調配物。另一用聚乙二醇化蓖麻油(Cremophor EL)非離子界面活性劑媒液製成的鼻用調配物(表III 配方4)也在鼻內施藥後試驗作為比較之用，因為此調配物係Lau and Slattery (1989)在人體內試驗過者。所有鼻用調配物都在實驗之前刻才經由將20 毫克安定(Sigma Chemical)溶解於1 毫升上述媒液中而製成。

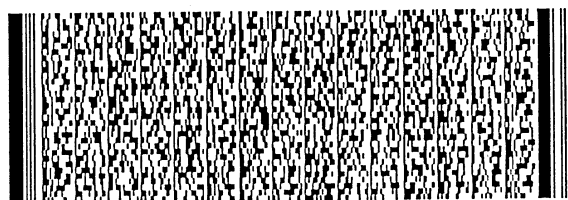
在實驗之前刻，將兔子($n=3-4$)稱重並使彼等面朝上地拘限在兔子拘束器內。利用Pfeiffer噴霧裝置在5 秒鐘內讓每一兔子於每一鼻孔接受100 微升的配方2 或3。接受IV 給藥的兔子($n=3$)係在20 秒鐘期間經由耳靜脈注輸施以1 毫克/公斤的配方1。對於重複投藥研究，係在第一次投藥後5 分鐘，於每一鼻孔噴入相同體積的配方3 (100 微升)。在IV 與IN 給藥後的0、2、5、10、20、30、45、60、和120 分鐘收集血樣(1 毫升)。從諸血樣經由離心分離出血漿並貯存在 -20°C 下直到要分析為止。分析時，係將血漿樣品



五、發明說明 (13)

- a IV 配方1：0.5% 安定注射劑，USP，Elkins-Sinn, Inc.,
(PG/ETOH/ 苧醇/ 苯甲酸鈉/ 苯甲酸/ 注射水)
- b IN 配方2：2% 安定在60% PG，30% ETOH，和10% 水中的溶液
- c IN 配方3：2% 安定在1% SGC，60% PG，30% ETOH，和10% 水中的溶液
- d 標準偏差。
- e 使用下面的方程式定出之歸一化數據：
- $$F = \{AUC_{IN, 1 \text{ 毫克} \times 2} / 2 \times AUC_{IV, 1 \text{ 毫克} \times 1} \times 100\}$$
- f 施藥時間： t_{zero} ：第一次經鼻給藥投藥
 $t_{5 \text{ 分鐘}}$ ：第二次經鼻給藥投藥
- g IN 配方4：2% 安定在Cremophor EL 中的溶液

從圖4與表III可看出，用1% SGC，30% 乙醇，60% PG，和10% 水製備成的IN配方3在與Cremophor EL 配方4比較時可顯著地增加經鼻吸收。IN 配方3的 C_{max} 和 $AUC_{0-120 \text{ 分}}$ 於IV給藥時分別為約69%和76%。另一方面，Cremophor EL 配方4的 C_{max} 和 $AUC_{0-120 \text{ 分}}$ 於IV注射時分別為約19%和42.6%。這些比較結果顯然與Lau and Slattery (1989)所報告的人類藥效學數據一致。根據所報導的數據，Cremophor EL調配物在給人類鼻內服用後得到1.4小時之 T_{max} 且其 C_{max} 只有相對於IV注射的約27%。夠令人驚訝者，如從圖5與表III所看出者，在第一次投藥的5分鐘後重複鼻內施藥可顯著地增加安定的鼻內吸收。於第二次施藥後所得 C_{max} 和AUC值都正好是相對於第一次給藥所得值之兩倍。此外，於第二次投藥



五、發明說明 (14)

後所得血漿安定水平超過單一IV給藥7分鐘內所得值。彼等發現清楚地證明重複投藥法(於短期間內)可以在單一鼻內投藥不能產生合意的治療效用時有效地用於癲癇發作的緊急管制。

實施例 8

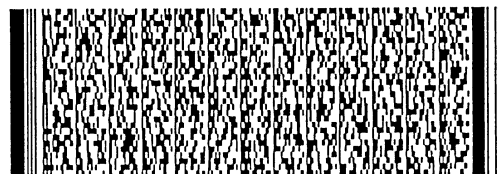
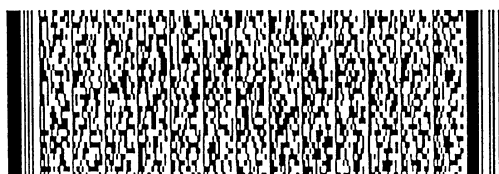
尖峰血漿水平藥效學之控制

以類似於實施例7之方式製備2毫克安定/100微升媒液並施用於兔子(n=3)。試驗下列媒液：1% SGC，60% ETOH，30% PG，和10%水(WT)；1% SGC，30% ETOH，60% PG，和10%水(WT)；及1% SGC，20% ETOH，70% PG，和10%水(WT)。在下列時間間隔從耳靜脈收集血樣：0、2、5、10、20、30、45、60、和120分鐘。用HPLC檢定血漿中的安定濃度。在彼等製劑IV給藥及IN給藥後所得藥效學特性曲線示於表IV與圖6中。

表IV

媒液的ETOH/PG體積比對於本發明製劑在IV與IN給用到兔子之後的安定藥效學參數之影響

途徑/ 調配物	劑量 (毫克/公斤)	C _{max} (奈克/毫升)	T _{max} (分)	AUC _(0-120分) (奈克 x 分/毫升)	F(%)
IV 配方 1 ^a	單劑	398.8	2.0	17582	100.0
	(1 毫克/公斤 x 1)	(63.0) ^c		(407) ^c	(n=3)
IN 配方 A ^b	單劑	313.2	2.0	13592	77.3
	(1 毫克/公斤 x 1)	(17.3) ^c		(692) ^c	(n=3)
IN 配方 B ^c	單劑	273.7	2.0	13300	75.7
	(1 毫克/公斤 x 1)	(26.4) ^c		(972) ^c	(n=4)
IN 配方 C ^d	單劑	246.3	2.0	12860	73.1
	(1 毫克/公斤 x 1)	(32.2) ^c		(827) ^c	(n=3)



五、發明說明 (15)

- a IV 配方1 : 0.5% 安定注射劑, USP, Elkins-Sinn, Inc.,
(PG/ETOH/ 苧醇/ 苯甲酸鈉/ 苯甲酸/ 注射水)
- b IN 配方A : 2% 安定在1% SGC, 30% PG, 60% ETOH, 和10%
水中的溶液
- c IN 配方B : 2% 安定在1% SGC, 60% PG, 30% ETOH, 和10%
水中的溶液
- d IN 配方B : 2% 安定在1% SGC, 70% PG, 20% ETOH, 和10%
水中的溶液
- e 標準偏差

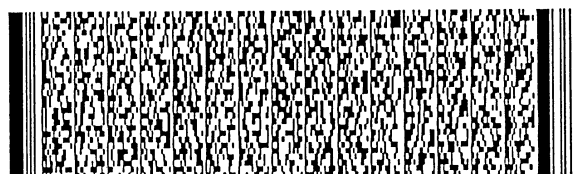
從表IV和圖6可以看出, 在IN給藥後的2分鐘內所觀察到的尖峰血漿中藥物濃度可依所檢驗的媒液中之ETOH/PG體積比予以控制。其 C_{max} 會隨著ETOH/PG體積比從0.3增加到2而逐漸地增加。此外, 對於由1% SGC, 60% ETOH, 30% PG, 和10%水所組成的IN媒液在2分鐘的尖峰血漿濃度微相同劑量的IV注射所得值之約79%。

另外, 調節媒液中的ETOH/PG體積比也可以控制排泄期中的血漿水平-時間型態。

實施例9

安定製劑的藥物學反應

該藥物學反應係在紐西蘭白兔體內經由用本發明製劑以1毫克/公斤劑量水平IV給藥與IN給藥後評估安定(diazepam)的肌肉鬆弛效應予以檢驗。經鼻調配物的媒液包括有1% SGC的30%乙醇, 60%丙二醇, 和10%水。樣品調配物係經由將20毫克安定以超聲波處理溶解於1毫升該媒



五、發明說明 (16)

液中而製備成。IV調配物係與實施例7中所用者相同。藥物反應係在用一指置於兔子臀部予以牢固地傾斜成躺姿之後對每一鼻孔施用100微升該鼻用調配物再於兔子體內測量者。在IV與IN給藥後使兔子後腿伸展到一側呈躺姿所保留的平均反應時間皆列於表V之中。

表V

在IV與IN給用安定製劑後的平均藥物學反應時間

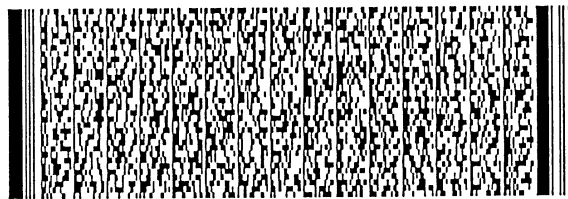
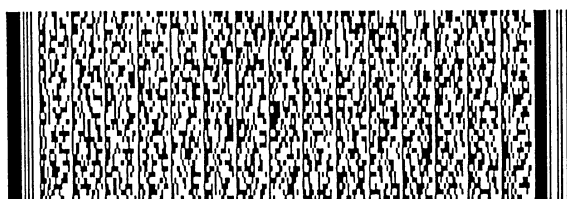
途徑/調配物	反應時間(分)	N
IV注射	1.1 ± 0.2	3
IN配方3	1.5 ± 0.5	3

如從表V所看出者，本發明經鼻調配物可提供非常快速的反應。至藥物學反應時的時間為1.5分鐘。

實施例10

Clonazepam製劑的生物利用率與藥效學特性

經由將8.36毫克clonazepam溶解在2毫升由有1% SGC的30% ETOH，60% PG，和10%水所組成的本發明媒液中製備一鼻內調配物。經由將3毫克clonazepam溶解在2毫升由40% PG，30% ETOH，和30%水所組成的溶液中並將該溶液在無菌狀況下濾經滅菌濾器而製備成供IV注射用的調配物。將諸調配物以類似於實施例7所述方式以0.2毫克/公斤的劑量施用於兔子(n=3)。此外也試驗以5分鐘間隔的重複投藥法(雙與參施藥)。在下列時間間隔從耳靜脈取得血樣：0、2、5、10、20、30、45、60、和120分鐘。從諸血樣經由離心分離出血漿並貯存在-20℃下直到要分析為



五、發明說明 (17)

止。分析時，係將血漿樣品(0.5 毫升)準確地轉移到一15-毫升試管內。於血漿樣品中加入10 微升內標準品溶液(安定-5 微克/毫升)和50 微升NaOH (0.5M)。於上述混合物中，加入5 毫升乙醚並將此混合物渦旋60 秒並以4000 rpm 離心10 分鐘。將上層醚溶液轉移至5 毫升試管內，再置於40 °C 真空蒸發器內蒸發30 分鐘。將剩餘物重調於100 微升含20% 甲醇：30% 乙腈：50% pH 3.5 $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$ 緩衝溶液的HPLC 分析用移動相內。用HPLC 以1 毫升/分流速及在254 奈米進行UV 偵檢測定血漿中的clonazepam 濃度。

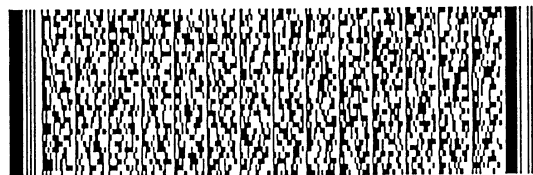
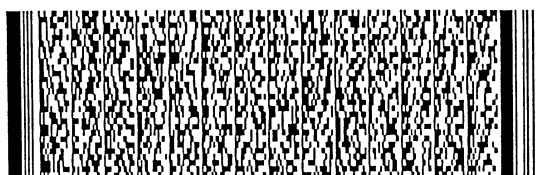
clonazepam 的偵檢限值為16 毫微莫耳/升。在單一或多重投藥時程的IV 和IN 給藥後所得的生物利用率與藥效學特性數據皆列於表VI 且其平均血漿濃度-時間變化曲線示於圖7 中。

表VI

本發明製劑在IV 與IN 給用到兔子之後的
clonazepam 生物利用率與藥效學參數

途徑/ 調配物	劑量 (毫克/公斤)	$C_{\max}$ (奈克/毫升)	$T_{\max}$ (分)	$AUC_{(0-120 \text{ 分})}$ (奈克 x 分/毫升)	F(%)
IV 配方 ^a	單劑 (0.2 毫克/公斤 x 1)	104.8	2.0	7437.7	100.0 (n=2)
IN 配方 ^b	單劑 (0.2 毫克/公斤 x 1)	32.9 (5.9) ^c	2.0	3356.4 (544.8) ^c	45.1 (n=3)
IN 配方 ^b	雙劑 ^f (0.2 毫克/公斤 x 2)	49.5 (5.3) ^c	10.0	4896.8 (836.6) ^c	32.9 ^d (n=3)
IN 配方 ^b	參劑 ^f (0.2 毫克/公斤 x 3)	80.2 (21.3) ^c	15.0	7766.1 (2077.9) ^c	34.8 ^e (n=3)

^a IV 配方：0.15% clonazepam 在40% PG，30% ETOH，和



五、發明說明 (18)

30% 水中的溶液

b IN 配方：0.42% clonazepam 在1% SGC，60% PG，30% ETOH，和10% 水中的溶液

c 標準偏差

d 使用下面的方程式計算出之歸一化數據：

$$F = \{AUC_{IN, 0.2 \text{ 毫克} \times 2} / 2 \times AUC_{IV, 0.2 \text{ 毫克} \times 1}\} \times 100$$

e 使用下面的方程式計算出之歸一化數據：

$$F = \{AUC_{IN, 0.2 \text{ 毫克} \times 3} / 3 \times AUC_{IV, 0.2 \text{ 毫克} \times 1}\} \times 100$$

f 施藥時間： t_{zero} ：第一次經鼻給藥投藥

$t_{5 \text{ 分鐘}}$ ：第二次經鼻給藥投藥

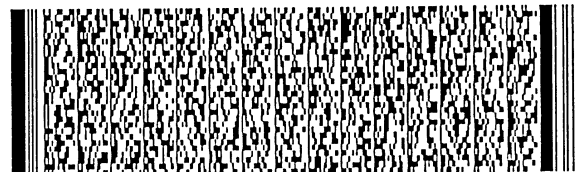
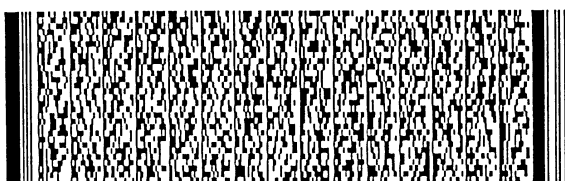
$t_{10 \text{ 分鐘}}$ ：第三次經鼻給藥投藥

如從表VI與圖7中所看出者，在該製劑的第一次鼻內施用後之2分鐘內即達到起始尖峰血漿濃度。尖峰血漿水平為IV注射劑的約32%。不過，在以5分鐘間隔進行的第三次施用之後，於15分鐘處觀察到的尖峰血漿濃度幾乎與clonazepam的IV注射所得值相同。

實施例11

clonazepam製劑的藥物學反應

clonazepam製劑的藥物學反應係以類似於實施例9中所述方式在紐西蘭白兔體內經由每一鼻孔內施用100微升的4.18毫克clonazepam/毫升媒液後予以檢驗。該媒液包括含1% SGC的30% ETOH，60% PG，和10%水。將clonazepam以超聲波處理溶解於該媒液中。此研究中所用的IV調配物係與實施例10中所述者相同。在IV與IN給藥後



五、發明說明 (19)

測量的平均反應時間皆列於表VII之中。

表VII

在IV與IN給用clonazepam製劑後的平均藥物學反應時間

途徑/調配物	反應時間(分)	N
IV注射	1.7 ± 0.5	3
IN配方	1.4 ± 0.7	3

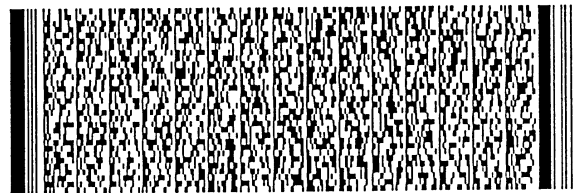
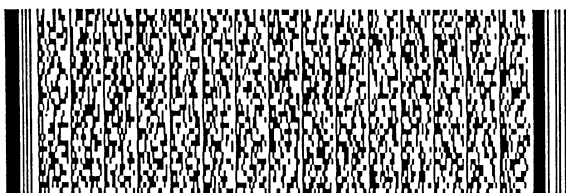
如從表VII所看出者，本發明clonazepam調配物的鼻內施用在與IV注射(1.7分鐘)比較之下可提供較快速的反應時間(1.4分鐘)。

實施例12

(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇

製劑的生物利用率與藥效學特性

經由將50毫克或100毫克以單胺基甲酸酯為基質的(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇溶解在1毫升由有1% SGC的30% ETOH，60% PG，和10%水所組成的本發明媒液中製備一鼻內調配物。經由將15毫克(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇溶解在1毫升由40% PEG 400，和60%水中並將在無菌狀況下濾經滅菌膜濾器而製備成供IV注射用的調配物。將諸調配物以類似於實施例7所述方式以2.5毫克/公斤和5毫克/公斤的兩種劑量施用於兔子(n=2-4)。此外也以5分鐘間隔的重複投藥法用於本發明製劑的經鼻施用研究中。在下列時間間隔從耳靜脈取得血樣：0、2、5、10、20、30、45、60、120、180和240分鐘。從諸血樣經由離心分離出血漿並貯存在-20℃下直到



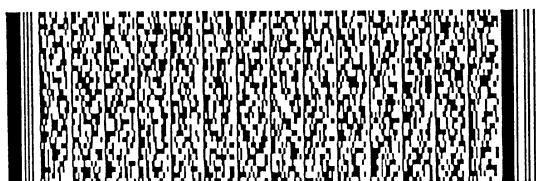
五、發明說明 (20)

要分析為止。分析時，係將血漿樣品(0.5毫升)準確地轉移到一15-毫升試管內。於血漿樣品中加入50微升內標準品溶液(2-(2,6-二氯苯基)-2-胺基甲醯氧基乙基)酮基羧醯胺，10微克/毫升)和5毫升甲基丁基醚。將此混合物渦旋60秒再以3500 rpm離心10分鐘。將上部醚溶液轉置於一5毫升-試管內並於40℃真空蒸發器內蒸發30分鐘。剩餘物重調於200微升去離子水中。以HPLC使用含20%乙腈和80%水的移動相以1毫升/分流速及在210奈米進行UV偵檢測定血漿中的(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇濃度。(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇的偵檢限值為23毫微莫耳/升。在兩種劑量強度的IV和IN給藥(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇後所測定的藥效學特性參數皆列於表VIII中。在本發明製劑以單一或雙重投藥法進行的IV和IN給藥後所得的生物利用率與藥效學參數皆列於表IX中。在(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇製劑以單一或雙重投藥時程進行的IV和IN給藥後所得的平均血漿濃度-時間變化曲線示於圖8與9中。

表VIII

(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇

用兩種劑量強度在單一IV與IN給用之後的藥效學參數



五、發明說明 (21)

途徑/ 調配物	劑量 (毫克/公斤)	最大濃度 (奈克/毫升)	T _{max} (分)	AUC _(0-240 分) (奈克 x 分/毫升)	F(%)
IV 配方 ^a	5.0	6267.7 (408.0) ^d	2.0	473176 (56105) ^d	100.0 (n=4)
IN 配方 1 ^b	5.0	2404.9 (130.0) ^d	30.0	373991 (5077) ^d	79.1 (n=3)
IV 配方 ^a	2.5	4179.9	2.0	221291	100.0 (n=2)
IN 配方 2 ^c	2.5	1407.2	5.0	160269	72.4 (n=2)

^a IV 配方：1.5% (S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇在40% PEG 400 和60% 水中的溶液

^b IN 配方：10% (S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇在1% SGC，60% PG，30% ETOH，和10% 水中的溶液

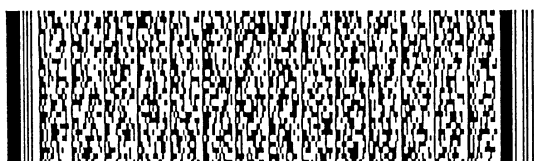
^c IN 配方：5% (S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇在1% SGC，60% PG，30% ETOH，和10% 水中的溶液

^d 標準偏差

表 IX

在本發明製劑以單一或雙重投藥法進行的IV和IN給藥後所得(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇的生物利用率與藥效學參數

途徑/ 調配物	劑量 (毫克/公斤)	最大濃度 (奈克/毫升)	T _{max} (分)	AUC _(0-240 分) (奈克 x 分/毫升)	F(%)
IV 配方 ^a	單劑	6267.7 (408.0) ^c	2.0	473176 (56105) ^c	100.0 (n=4)
IN 配方 ^b	單劑	2404.9 (130.0) ^c	30.0	373991 (5077) ^c	79.1 (n=3)
IN 配方 ^b	雙劑 ^c	4332.3 (979.3) ^c	30.0	700475 (114195) ^c	74.0 ^d (n=3)



五、發明說明 (22)

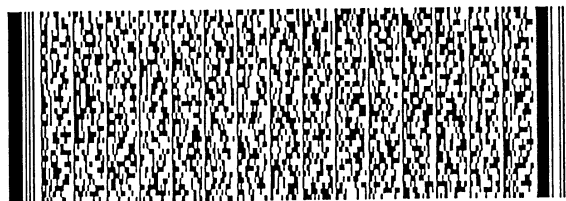
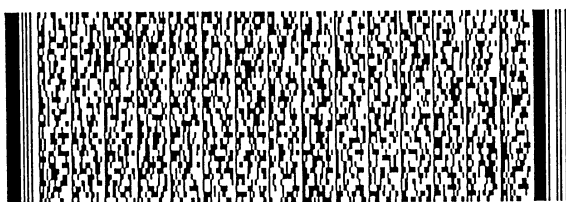
- a IV 配方：1.5% (S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇在40% PEG 400 和60% 水中的溶液
- b IN 配方：10% (S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇在1% SGC，60% PG，30% ETOH，和10% 水中的溶液
- c 標準偏差
- d 使用下面的方程式計算出之歸一化數據：
- $$F = \{AUC_{IN, 5 \text{ 毫克} \times 2} / 2 \times AUC_{IV, 5 \text{ 毫克} \times 1} \times 100\}$$
- e 施藥時間： t_{zero} ：第一次經鼻給藥投藥
 $t_{5 \text{ 分鐘}}$ ：第二次經鼻給藥投藥

如從表VIII所看出者，在鼻內施用後之5-30分鐘內所觀測到的起始尖峰濃度會隨著劑量強度的增加而成比例地增加。該鼻用製劑的生物利用率為IV注射的73-79%。於表IX與圖9中呈現的藥效學結果清楚地證實在第一次投藥的5分鐘後該鼻內調配物的第二次施用產生與第一次投藥後所得值幾乎相同的生物利用率。於第二次鼻內施用後的 C_{max} 與 $AUC_{(0-240 \text{ 分})}$ 都變成兩倍。此外，第二次投藥後的(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇血漿濃度超過單一IV注射後30分鐘所得的血漿水平。

實施例13

穩定性研究

於為使本發明醫藥組合物中的醫藥品所具穩定性達到最大之作為中，以37℃的貯存溫度與10-14星期的期間實施一加速穩定性研究。使用本發明含30% ETOH，60% PG，和



五、發明說明 (23)

10% 水的媒液製備樣品藥物溶液(0.1 毫克/毫升)。將該藥物溶液貯存在經設定在37℃的烘箱內。於恰當的時間間隔，抽取100 微升樣品並利用HPLC 予以分析。以百分藥物回收率測定的化學穩定性數據經列於表X 中。

表X

本發明製劑在37℃下的化學穩定性

藥物調配物	貯存時間(星期)	%回收率
安定調配物	0	100.0
	4	100.3
	10	102.4
	14	102.6
Clonazepam 調配物	0	100.0
	4	101.7
	11	100.9
(S)-2-胺基甲鹽基氧基- 1-鄰-氯苯基乙醇調配物	0	100.0
	3	100.2
	4	98.2
	9	98.0
	12	97.6



四、中文發明摘要 (發明之名稱：經鼻之抗驚厥組合物及調節方法)

一種新穎的媒液調節給用抗驚厥劑到人類和動物黏膜之方法。該媒液系統為一種水性醫藥載體包括脂族醇(10-80%)或二醇(10-80%)，和彼等與生物界面活性劑例如膽鹽或卵磷脂的組合。該醫藥組合物提供一種手段以透過一或多次給藥來控制和促進醫藥品的經鼻穿透與吸收。醫藥製劑的經鼻給藥會產生幾乎與靜脈內給藥一樣快速的高血漿抗驚厥劑濃度。彼等組合物特別適合用來在癲癇連續狀態和其他發熱性發作的急性及/或緊急治療中對病人給予迅速且適時的給藥。

英文發明摘要 (發明之名稱：TRANSNASAL ANTICONVULSIVE COMPOSITIONS AND MODULATED PROCESS)

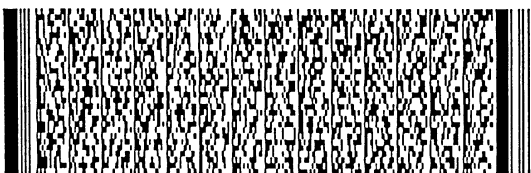
A novel method of vehicle modulated administration of an anticonvulsive agent to the mucous membranes of humans and animals is disclosed. The vehicle system is an aqueous pharmaceutical carrier comprising an aliphatic alcohol (10-80%) or a glycol (10-80%), and their combinations with a biological surfactant such as a bile salt or a lecithin. The pharmaceutical composition provides a means to control and promote the rate and extent of transmucosal



四、中文發明摘要 (發明之名稱：經鼻之抗驚厥組合物及調節方法)

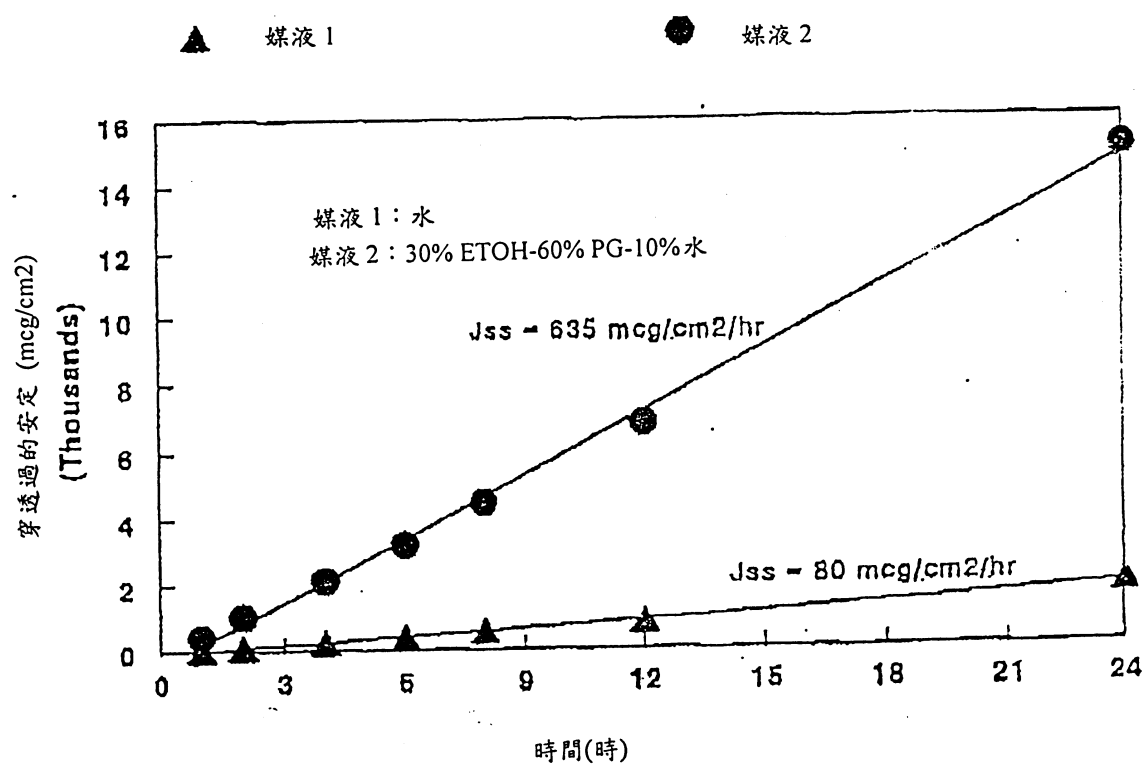
英文發明摘要 (發明之名稱：TRANSNASAL ANTICONVULSIVE COMPOSITIONS AND MODULATED PROCESS)

permeation and absorption of the medicaments via a single and multiple administration. Nasal administration of the pharmaceutical preparation produces a high plasma concentration of the anticonvulsant nearly as fast as intravenous administration. Such compositions are particularly suitable for a prompt and timely medication of patients in the acute and/or emergency treatment of status epilepticus and other fever-induced seizures.



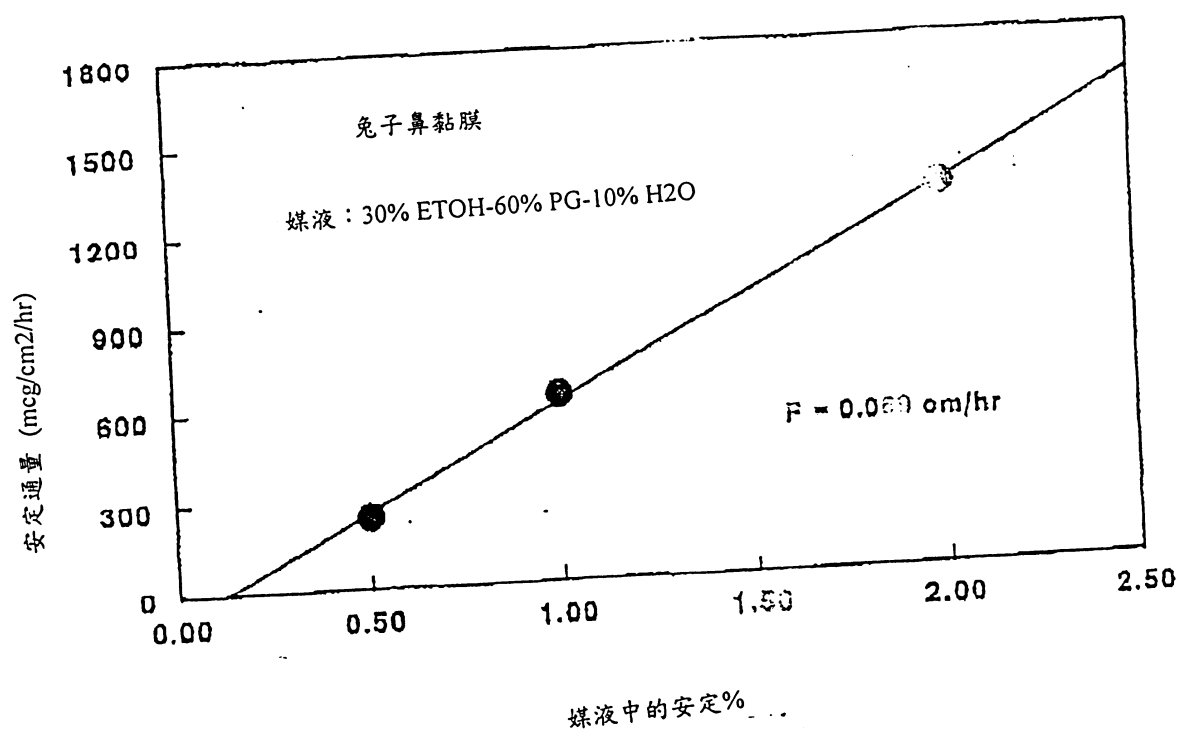
圖式

圖 1



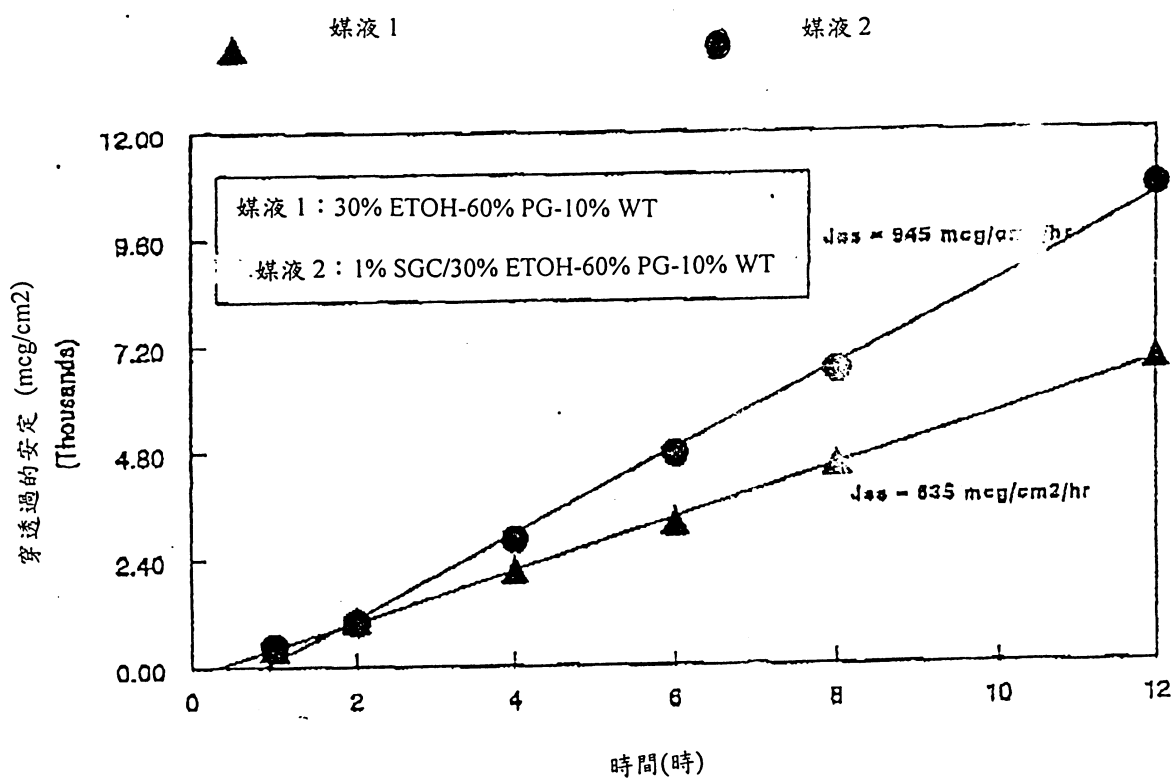
圖式

圖 2



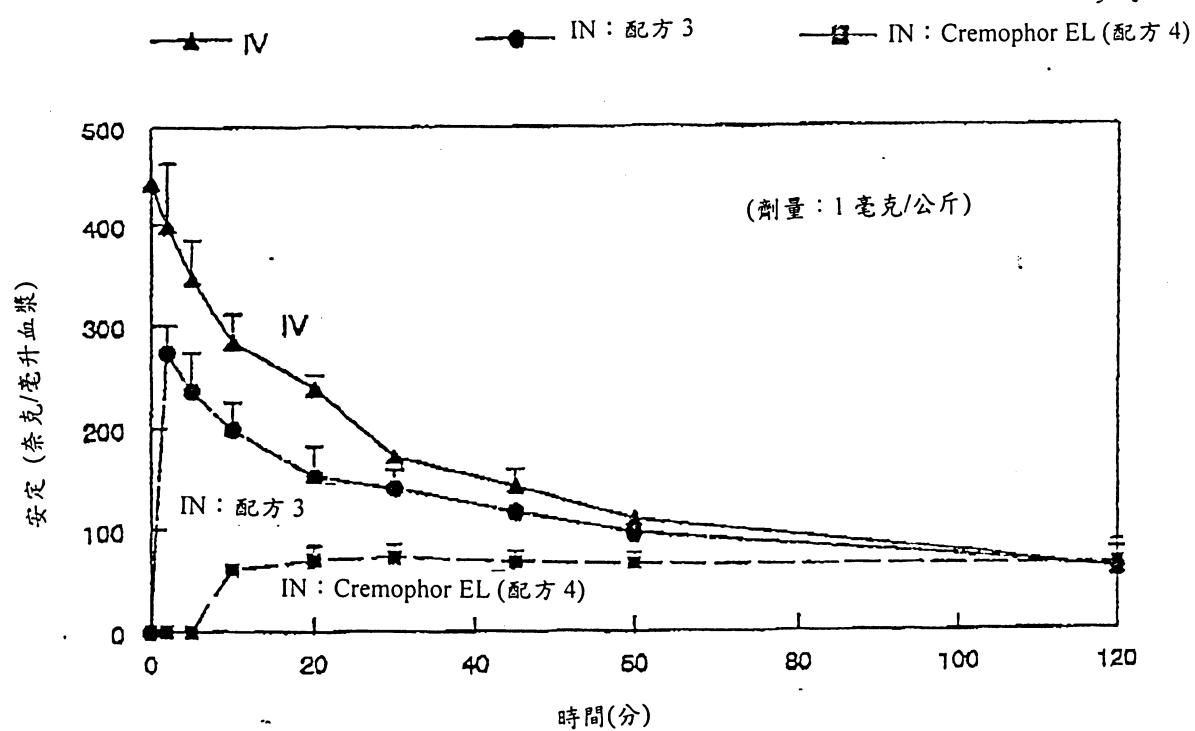
圖式

圖 3



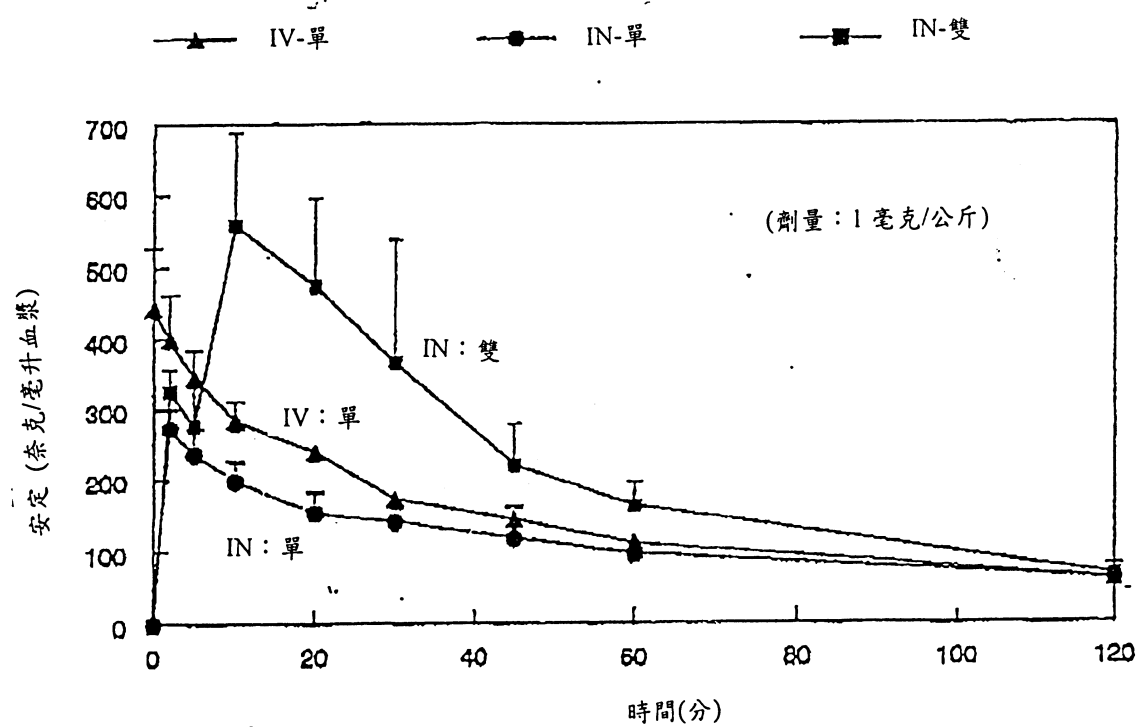
圖式

圖 4



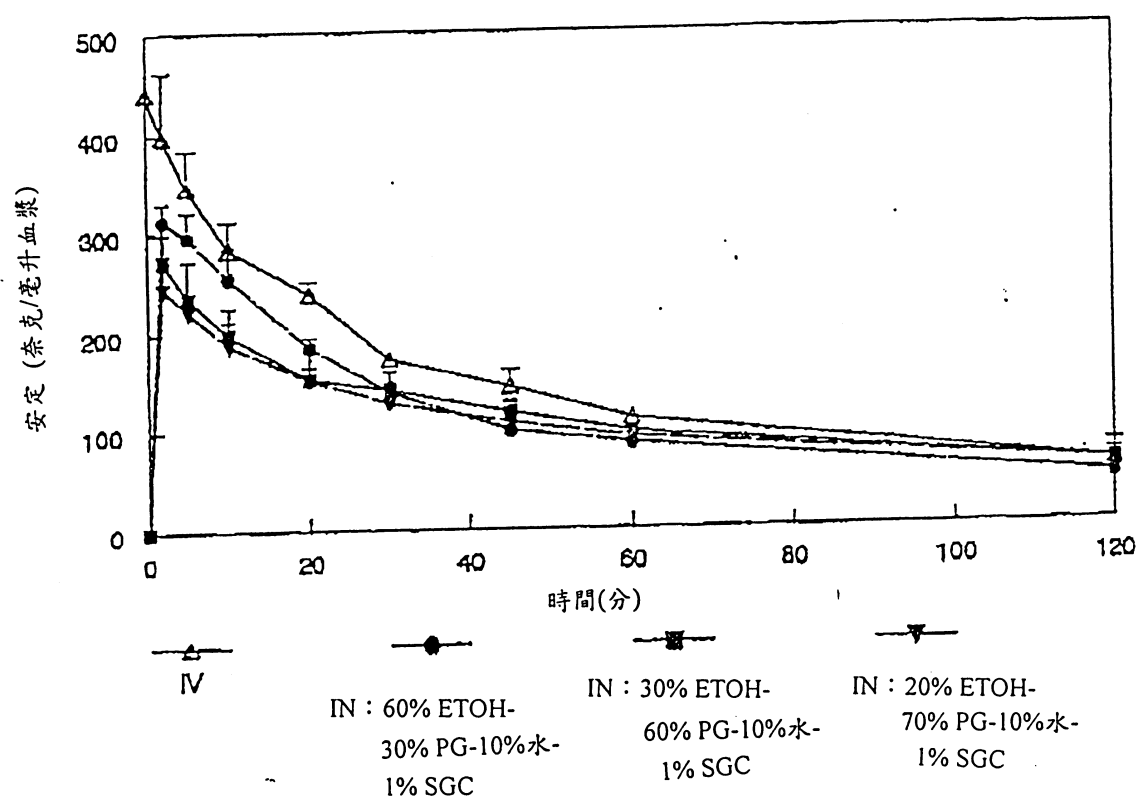
圖式

圖 5



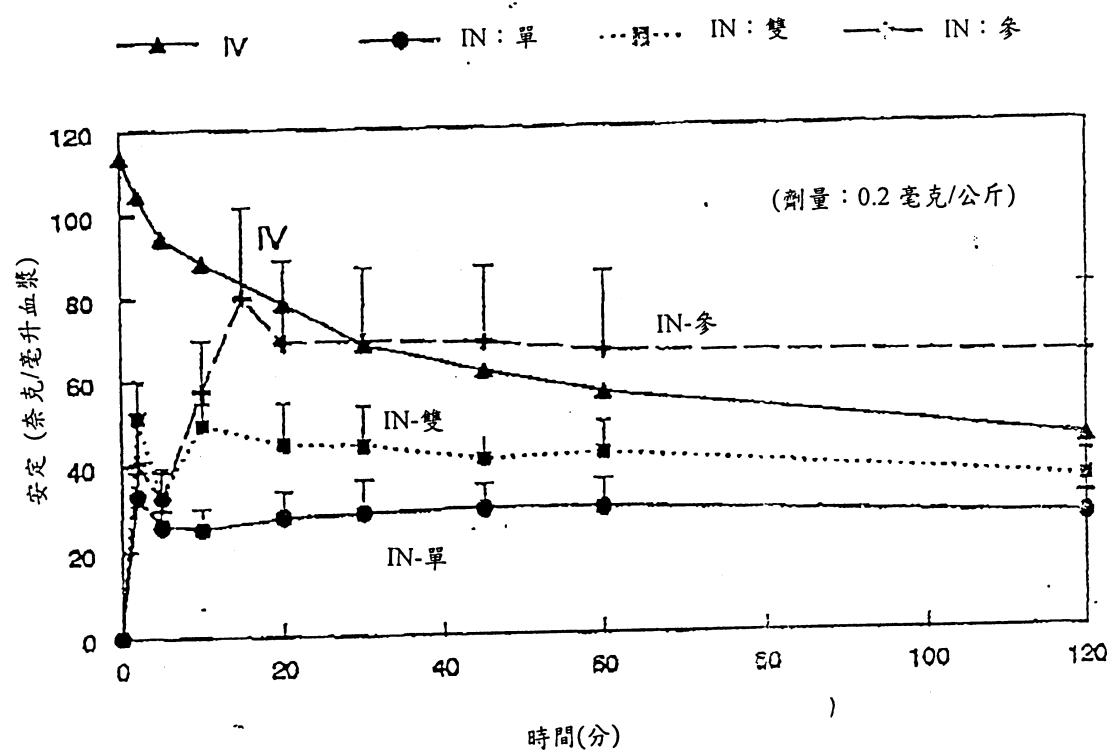
圖式

圖 6



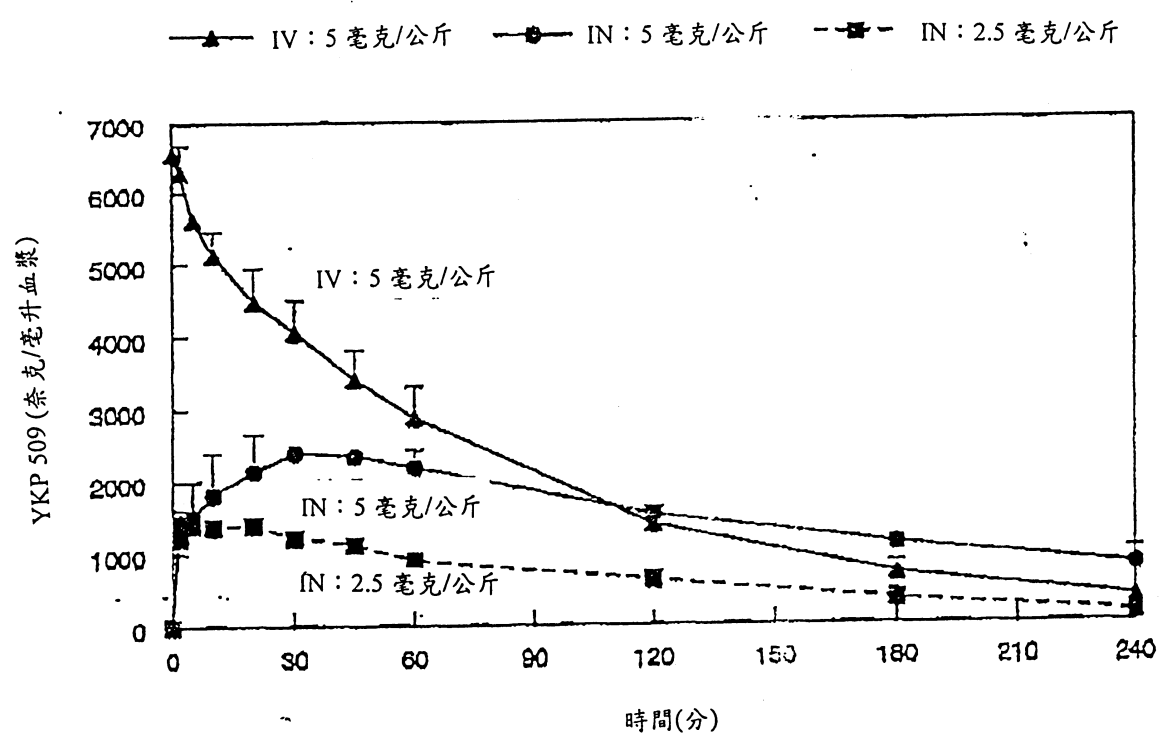
圖式

圖 7



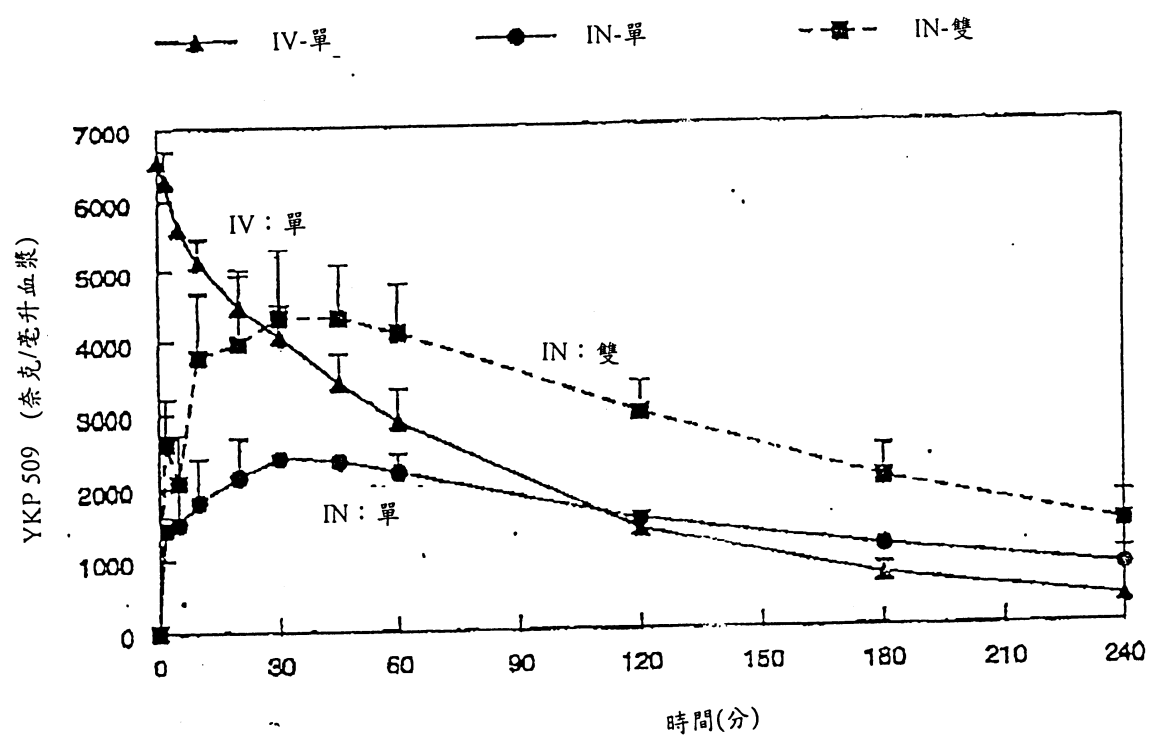
圖式

圖 8



圖式

圖 9



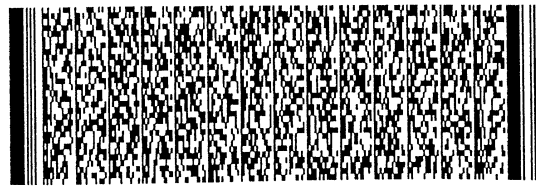
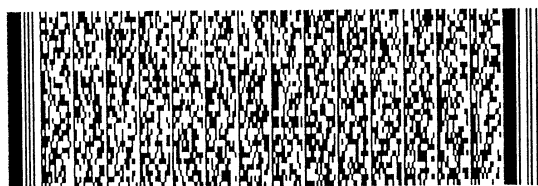
五、發明說明 (12)

(0.5 毫升) 準確地轉移到 -1.5 毫升聚丙烯離心管內。於血漿樣品中加入 0.5 毫升含有內標準 (clonazepam, 1 微克/毫升) 的 0.01% v/v 過氯酸/乙腈。將混合物渦旋 30 秒並以 4000 rpm 離心 10 分鐘。用 HPLC 檢定血漿安定濃度。該分析係依實施例 1 中所述用 Waters HPLC 實施的。於此研究中所用的管柱為 3.9 毫米 × 150 毫米 × 5 微米 Symmetric C18 管柱。移動相為按體積計算的 50% 甲醇 : 10% 乙腈 : 40% pH 3.5 磷酸鹽緩衝液。移動相的流動速率為 1 毫升/分且在 228.5 奈米進行 UV 偵檢。安定的偵檢限值為 70 毫微莫耳/升。從 0 分鐘到 120 分鐘的藥物血漿濃度-時間曲線下之面積 (AUC) 係利用線性梯形法計算的。以此方式得到的生物利用率與藥效學特性數據皆列於表 III 中。在單一 IV 給藥 (配方 1) 後及在本發明製劑 (配方 2 和 3) 單和雙 IN 施用後所得比較藥效學特性曲線分別示於圖 4 與圖 5 中。

表 III

本發明製劑在 IV 與 IN 給用到兔子之後的
安定生物利用率與藥效學參數

途徑/ 調配物	劑量 (毫克/公斤)	C _{max} (奈克/毫升)	T _{max} (分)	AUC _(0-120 分) (奈克 × 分/毫升)	F(%)
IV 配方 1 ^a	單劑	398.8	2.0	17582	100.0
	(1 毫克/公斤 × 1)	(63.0) ^d		(407) ^d	(n=3)
IN 配方 2 ^b	單劑	273.6	5.0	10383	59.1
	(1 毫克/公斤 × 1)	(62.2) ^d		(692) ^d	(n=3)
IN 配方 3 ^c	單劑	273.7	2.0	13300	75.7
	(1 毫克/公斤 × 1)	(26.4) ^d		(972) ^d	(n=4)
IN 配方 3 ^c	雙劑 ^f	327.1	2.0	26787	76.2 ^e
	(1 毫克/公斤 × 2)	(29.7) ^d		(4859) ^d	(n=3)
		556.9	10.0		
		(130.5) ^d			
IN 配方 4 ^g	單劑	73.3	30.0	7497	42.6
	(1 毫克/公斤 × 1)	(11.9) ^d		(1445) ^d	(n=3)



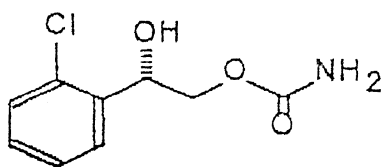
圖式簡單說明



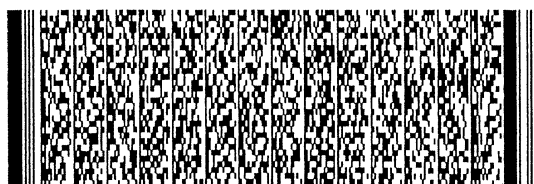
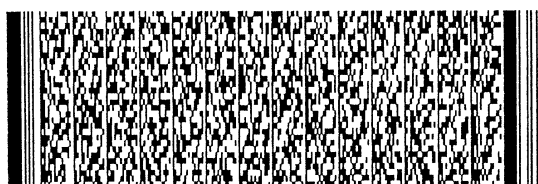
六、申請專利範圍

1. 一種將抗驚厥劑提供到需此劑之哺乳動物鼻黏膜之醫藥組合物，其包括治療有效量的該抗驚厥劑及水性載劑，該水性載劑包括約30-60體積%具有1至5個碳原子之脂族醇，約30-60體積%選自丙二醇、聚乙二醇200、聚乙二醇300、聚乙二醇400及聚乙二醇600所組成之群之二醇，及0.1-5重量%選自膽鹽及卵磷脂之生物界面活性劑及約10體積%之水。

2. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該抗驚厥劑係選自下列所成組成之群：安定(diazepam)，clonazepam，氯羥去甲安定(lorazepam)，苯妥英，甲苯妥英，乙基苯妥英，苯巴比妥，甲苯巴比妥，去氧苯比妥，胺甲醯氮草(carbamazepine)，乙琥胺(ethosuximide)，valproic acid，三甲雙酮(trimethadione)，gabapentin，lamotrigine，felbamate， γ -乙烯基GABA，乙醯唑胺(acetazolamide)及(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇：



3. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該膽鹽係選自下列所成組成之群：膽酸鈉，去氧膽酸鈉，甘胺膽酸鈉，牛磺膽酸鈉，和熊果去氧膽酸鈉(sodium ursodeoxycholate)。



六、申請專利範圍

4. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該卵磷脂係選自下列所成組成之群：溶血磷脂醯基膽鹼，磷脂醯基膽鹼，磷脂醯基絲胺酸，磷脂醯基肌醇，磷脂醯基乙醇胺，和磷脂醯基甘油。

5. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該抗驚厥劑係為安定(diazepam)，且該載劑包括約60體積%之該脂族醇，約30體積%之該二醇，及約1重量%之該生物界面活性劑及約10體積%之水。

6. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該抗驚厥劑係為clonazepam，且該載劑包括約30體積%之該脂族醇，約60體積%之該二醇，及約1重量%之該生物界面活性劑及約10體積%之水。

7. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該抗驚厥劑係為(S)-2-胺基甲醯基氧基-1-鄰-氯苯基乙醇，且該載劑包括約30體積%之該脂族醇，約60體積%之該二醇，及約1重量%之該生物界面活性劑及約10體積%之水。

8. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該脂族醇係為乙醇，該二醇係為丙二醇，且該生物界面活性劑係為牛磺膽酸鈉。

9. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該哺乳動物係為有癲癇發作經驗者，該組合物可於起始投藥後之5分鐘內再次投藥。

10. 如申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該抗驚厥劑係為安定。

