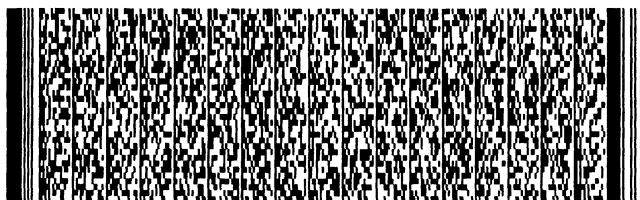


申請日期： 92.12.18	IPC分類	A61K 9/12, 31/685, C07F 9/00, A61K 31/305, A61P 11/06
申請案號： 92135946		

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200423969

一、 發明名稱	中文	以卵磷脂作為表面活性劑之經控制劑量氣溶膠
	英文	CONTROLLED DOSAGE AEROSOLS WITH LECITHIN AS SURFACE-ACTIVE AGENT
二、 發明人 (共2人)	姓名 (中文)	1. 法蘭茲 顧克 2. 基瑟黑爾 萬可
	姓名 (英文)	1. GUCK, FRANZ 2. WARNKE, GIESELHER
	國籍 (中英文)	1. 德國 DE 2. 德國 DE
	住居所 (中文)	1. 德國萊茵菲登市79618安母瑟史戴格路6號 2. 德國黑里史利特市鋸子街8號
	住居所 (英文)	1. Amselsteig 6, 79618 Rheinfeldern, Germany 2. Saegestrasse 8, 79737 Herrischried, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. IG噴散科技有限商業合資公司
	名稱或姓名 (英文)	1. IG SPRUEHTECHNIK GMBH & CO. KG
	國籍 (中英文)	1. 德國 DE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 德國威爾 / 巴登市黑美特路1號 (本地地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Im Hemmet 1, 79664 Wehr/Baden, Germany
	代表人 (中文)	1. 法蘭茲 顧克
	代表人 (英文)	1. GUCK, FRANZ



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
德國 DE	2002/12/24	102 60 882.2	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間

日期：

四、有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

五、發明說明 (1)

【發明所屬之技術領域】

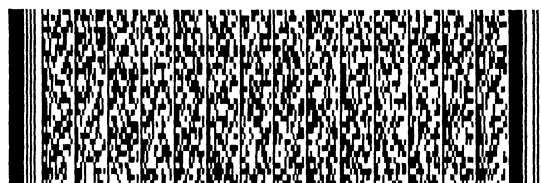
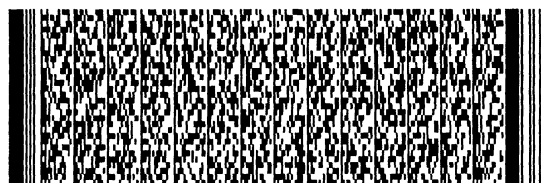
本發明之標的為劑量經控制之氣溶膠，包含至少一種藥劑，以及經壓力液化作為推進劑之異丁烷與作為表面活性劑之卵磷脂所製得之混合物。

本發明更特定是關於劑量經控制之氣溶膠，包含至少一種來自醣皮質素(glucocorticoid)群組具有抗氣喘行為之藥劑，以及經壓力液化作為推進劑之異丁烷與卵磷脂所製得之混合物。

【先前技術】

氣溶膠加壓氣罐組，或稱為劑量經控制之氣溶膠，簡稱為量化氣溶膠，其所製得並使用加壓液化氣體或壓縮氣體來作為推進劑，早為已知。一般說來，此等量化氣溶膠由壓力容器、較佳為金屬或玻璃者，具有用以抽回其內容物之閥結構，與通常由活性物質溶液以及氣狀或氣體混合物形式之經加壓液化的推進劑所組成之，實際有效要噴出之藥劑，所組成。經加壓液化的氣體或經加壓液化的氣體混合物理想地應該與活性物質以任何的比例互溶，使得形成一單一液相。要不然，經加壓液化的氣體或氣體混合物應該形成一懸浮態，其活性物質要能夠容易搖散而在其上形成氣相。依其含有之藥劑，此等量化氣溶膠用於化妝品或是醫藥界，或作為室內噴霧劑，驅蟲噴劑，或類似者。

劑量經控制之氣溶膠的推進劑必須要滿足一些特定的



五、發明說明 (2)

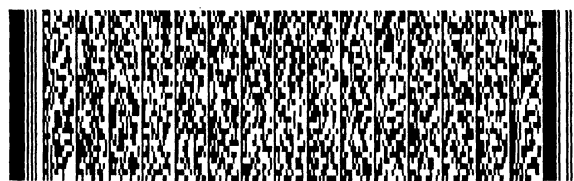
要求。其無論如何都不能與活性藥劑溶液的組份反應。還有，推進劑既不能有刺激性也不能有毒性。已證明氟氯碳化物特別適用。然而，由於其臭氧耗竭效應，需要發展其他的推進劑。然而，這些取代品的品質必須要能與氟氯碳化物相抗衡；最重要的是，其既不能對健康造成危害亦要具有環境相容性。開始，部分鹵化之氟氯碳化物常用作替代品，但是仍有高度不可接受之臭氧耗竭性。

DE 41 32 176 揭示劑量經控制之氣溶膠，用於 isoprenalin 衍生物，所謂之 β 擬交感神經作用劑 (sympathomimetics)，或是非固醇類抗發炎藥劑 DNCG 之投藥，其中異丁烷作為推進劑。

DE 199 11 064 揭示劑量經控制之氣溶膠，含有 broncholytic 及/或來自醣皮質素類群組之抗發炎藥劑，以異丁烷作為推進劑，而以油酸或 Span 85 作為表面活性物質。此等劑量氣溶膠，然而，有著不良再懸浮性的缺點，與活性物質在推進劑中太快的沉降性。

【發明內容】

本發明之目的在於提供一種用於藥劑之劑量經控制之氣溶膠，特別是來自醣皮質素群組用於抗氣喘之藥劑，又沒有 DE 199 11 064 之經控制氣溶膠已知之缺點。



五、發明說明 (3)

很驚訝的發現，佐劑卵磷脂會造成藥劑在再懸浮性上明顯的進步，特別是在異丁烷中之醣皮質素。

【實施方式】

卵磷脂為磷酸甘油脂 (glycerophospholipid) 類，其由脂肪酸類、甘油、磷酸與膽鹼所組成。天然存在的卵磷脂類為1,2-二醯-sn-甘油-3-磷酸之衍生物。當從生物材料中萃取出卵磷脂時，總是會得到卵磷脂之混合物，其中之脂肪酸酯各有不同。

根據本發明，較佳之卵磷脂為大豆卵磷脂，其已在醫藥界中廣用作為乳化劑。

與加了大豆卵磷脂或常用於製造抗氣喘量化氣溶膠之多種表面活性劑，在異丁烷中藥劑之懸浮物沉降行為作比較時，可以觀察到，亦可從下列之實例看出，有大豆卵磷脂之藥劑懸浮物的沉降時間要比有油酸之藥劑懸浮物者長了10倍，比有Span 85之藥劑懸浮物者長了5倍。

在更進一步的測試中，藥劑對大豆卵磷脂之比例為1:2、1:1、1:0.5時，沉降時間觀察不到差別。所以，可以有利地選擇藥劑對大豆卵磷脂之比例為1:0.5。

實例



五、發明說明 (4)

藥劑懸浮物在異丁烷中，使用不同的表面活性藥劑，懸浮行為的比較

	相對沉降時間
糖皮質素：油酸 (100 : 1)	1
糖皮質素：Span 85 (1 : 1)	2
糖皮質素：大豆卵磷脂 (1:2)	10
糖皮質素：大豆卵磷脂 (1:1)	10
糖皮質素：大豆卵磷脂 (1:0.5)	10

在更進一步的測試中，下列之調配物特別有利。

調配物1

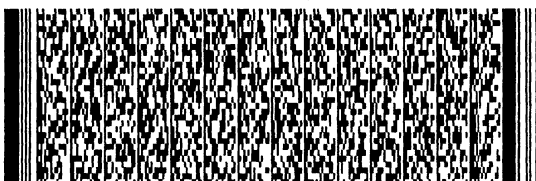
糖皮質素	0.1% - 0.2%
卵磷脂	0.05% - 0.4%
異丁烷	99.85% - 99.4%

調配物2

糖皮質素	0.5% - 1.0%
卵磷脂	0.25% - 4.0%
異丁烷	99.75% - 95.0%

調配物3

倍氯美松(Beclomethasone)	0.1% - 2.5%
大豆卵磷脂	0.05% - 5.0%
異丁烷	99.85% - 92.5%



五、發明說明 (5)

調配物4

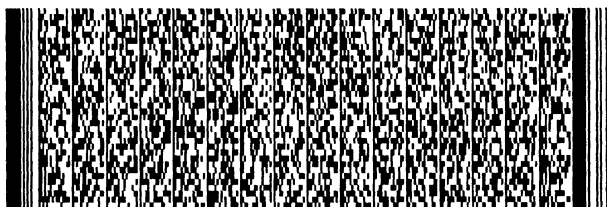
可滅喘 (Budesonide)	0.1% - 2.5%
大豆卵磷脂	0.05% - 5.0%
異丁烷	99.85% - 92.5%

所有量均為重量百分比

本發明氣溶膠可藉由在推進劑與表面活性劑為液體，而活性劑為固體之條件下混合多種成份而製備。

藥劑懸浮物經由閥在壓力下填入密閉的洋鐵罐，洋鐵罐在充填開始時為室溫。懸浮物的溫度大約為 -10 至 +10 °C。然後，將洋鐵罐充滿推進劑，並同時一併清潔了閥。

根據本發明之經控制之氣溶膠可用於治療人類或是動物，特別是治療呼吸道之過敏性疾病，如氣喘、或過敏性鼻炎（乾草熱），較佳由口腔或是鼻腔吸入。



圖式簡單說明

無



四、中文發明摘要 (發明名稱：以卵磷脂作為表面活性劑之經控制劑量氣溶膠)

一種劑量經控制之氣溶膠，含有至少一種藥劑、經壓力液化之異丁烷作為推進劑，與作為表面活性劑之卵磷脂。

五、英文發明摘要 (發明名稱：CONTROLLED DOSAGE AEROSOLS WITH LECITHIN AS SURFACE-ACTIVE AGENT)

A controlled dosage aerosol contains at least one medicinal agent, pressure-liquefied isobutane as propellant, and lecithin as surfactant.



六、申請專利範圍

1. 一種劑量經控制之氣溶膠，含有至少一種藥劑、經壓力液化之異丁烷作為推進劑，與作為表面活性劑之一卵磷脂。

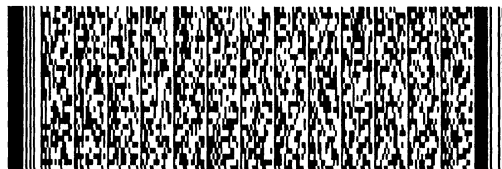
2. 如申請專利範圍第1項之劑量經控制之氣溶膠，其特徵在於該藥劑為一糖皮質素，該糖皮質素較佳選自由皮質醇(cortisol)、腎上腺皮脂酮(prednisone)、副腎皮質素(prednisolone)、甲基副腎皮質素、曲安奈德(triamcinolone)、prednylidene、fluocortolone、paramethasone、右米塔松(dexamethasone)、美他貝松(betamethasone)、flunisolide、氟替卡松(fluticasone)、倍氯美松(beclomethasone)、可滅喘(budesonide)、及/或其抗氣喘活性衍生物及/或其混合物所組成之群組。

3. 如申請專利範圍第1或2項之劑量經控制之氣溶膠，其特徵為，對應之調配成份為：

糖皮質素	0.1% - 0.2%
卵磷脂	0.05% - 0.4%
異丁烷	99.85% - 99.4%。

4. 如申請專利範圍第1或2項之劑量經控制之氣溶膠，其特徵為，對應之調配成份為：

糖皮質素	0.5% - 1.0%
------	-------------



六、申請專利範圍

卵磷脂	0.25% - 4.0%
異丁烷	99.75% - 95.0%。

5. 如前述申請專利範圍任一項中劑量經控制之氣溶膠，其特徵為該卵磷脂為大豆卵磷脂。

6. 如申請專利範圍第1或2項之劑量經控制之氣溶膠，其特徵為，對應之調配成份為：

倍氯美松(Beclomethasone)	0.1% - 2.5%
大豆卵磷脂	0.05% - 5.0%
異丁烷	99.85% - 92.5%。

7. 如申請專利範圍第1或2項之劑量經控制之氣溶膠，其特徵為，對應之調配成份為：

可滅喘(Budesonide)	0.1% - 2.5%
大豆卵磷脂	0.05% - 5.0%
異丁烷	99.85% - 92.5%。

8. 如前述申請專利範圍任一項中劑量經控制之氣溶膠，其特徵在於醣皮質素對大豆卵磷脂之比例為1:2，較佳為1:1，特佳為1:0.5。

9. 如前述申請專利範圍任一項中劑量經控制之氣溶膠，用於治療人類或是動物之過敏性疾病群，較佳用於治療一



六、申請專利範圍

呼吸道過敏性疾病之吸入性治療。

10. 如申請專利範圍第1至8項中之劑量經控制之氣溶膠，
用於治療氣喘或過敏性鼻炎。



六、指定代表圖

本案代表圖為：無

