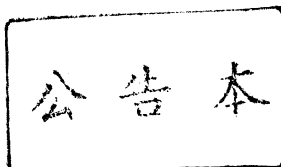


申請日期	88 年 8 月 26 日
案 號	88114653
類 別	A61k 9/14, 47/36, 47/38



A4
C4

536410

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	粉末狀經鼻投服用之組成物
	英 文	Powdery nasal composition
二、發明 人	姓 名	(1) 土肥雅彦 (2) 上嶋康秀 (3) 藤井隆雄
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 (1) 日本國東京都日野市旭丘四丁目三番二號 帝人股份有限公司 東京研究中心內
	住、居所	(2) 日本國東京都日野市旭丘四丁目三番二號 帝人股份有限公司 東京研究中心內 (3) 日本國東京都日野市旭丘四丁目三番二號 帝人股份有限公司 東京研究中心內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 帝人股份有限公司 帝人株式会社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國大阪府大阪市中心區南本町一丁目六番 七號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 安居祥策

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：

國（地區）

申請專利，申請日期：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

日本

1998 年 8 月 26 日

10-240241

☒有主張優先權

日本

1998 年 9 月 16 日

10-261687

☒有主張優先權

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)

本發明係有關改善經鼻粘膜之藥物吸收性之粉末狀經鼻投服用組成物者。更詳細者係有關藉由使用具有特定粒徑之藥物或凍結乾燥之藥物、特定種類及組成之基劑後，可顯示高度最高血中濃度之粉末狀經鼻投服用組成物者。

先行技術中，消炎固醇類藥物等之非胜肽・蛋白質性藥物以 1 . 做為作用部位者可以局部鼻粘膜為對象者，2 . 速效性者，3 . 口服吸收率低者等理由下，經鼻投服用劑之開發被期待之。

又，大多之胜肽・蛋白質性藥物即使口服仍藉由胃腸管內之蛋白質分解酵素被分解等理由下而不易於體內吸收。因此，此等藥物欲做為治療使用時，非得以注射方式不可。惟，注射方式務必接受疼痛之不快感及醫院來回奔波造成病患之負擔。因此，被期待開發一種非侵襲性之投服用法以予取代類似經鼻投服用劑之注射法。

經鼻投與係使藥物經過鼻粘膜移行於循環血流之方法者。此經鼻投與如經皮投與、經眼投與、經直腸投與、經肺投與等同時做為非注射型之投與方法被極力研究之。非注射型之投與方法中又以經鼻投與為易於投與者。惟，鼻粘膜與皮膚、眼粘膜、直腸粘膜等比較後由於血管系發達，非注射投與法中又以經鼻投與較具優異之藥物吸收性者。因此，部份藥物做為經鼻投與製劑亦被實用化。且，比起口服藥物移行血中之速度極快，因此，藉由經鼻投與後，可期待注射投與之即效性。惟，由鼻粘膜之藥物吸收性依脂溶性等藥物之物理性質及分子量等而異。通常，水溶

五、發明說明(2)

性高之藥物、脂溶性高之藥物、及分子量大之胜肽・蛋白質性藥物等中，被指出其吸收性極低。因此，被提出為提昇此等藥物之鼻粘膜之吸收性之努力方案。

例如：特公昭60-34925號公報中被提出由纖維酯與藥物組成之持續性鼻腔用製劑者。

同公報之持續性鼻腔用製劑係粘著於鼻粘膜後，以長時間漸次釋放藥物者為其目的之製劑者，藥物可由鼻粘膜被吸收後，持續性釋放其有效量者。惟，同公報之持續性鼻腔用製劑中，主要著重於藥物之緩慢釋放為主，因此，促進藥物吸收之功能上未必完善。具體而言較理想藥物之示例者如具有消炎固醇類藥劑、鎮痛消炎藥、抗組織胺藥及抗過敏作用之藥物等其吸收性以維持局部之藥物濃度者為主之藥物者。

因此，同公報之持續性鼻腔用製劑中針對高水溶性藥物、高脂溶性藥物、分子量大之胜肽・蛋白質性藥物其高徑鼻吸收率較無法確認者。因此，由此等藥物之治療效果，治癒率之面觀之，更期待儘早開發可有效利用之鼻粘膜投服用組成物者。

又，Nolte等（Hormone Metabolic Research Vol. 22, 170-174, 1991）、Bruice等（Diabetic Medicine Vol, 8, 366-370, 1991）針對含乙醇酸鈉或 tauofucidine 酸鈉之吸收促進劑之胰島素經鼻投與製劑進行報告。惟，此等吸收促進劑產生對鼻粘膜之刺激性問題，造成不實用。

另外，特公昭62-42888號公報中，針對由多

五、發明說明（³）

胜肽類與水吸收性同時水難溶性之基劑組成之鼻粘膜之具優異之吸收性粉末狀經鼻投與組成物進行報告。而該組成物即使未使用吸收促進劑亦可使多胜肽類經鼻吸收之報告。

惟，同公報之組合物時，多胜肽類之經鼻吸收率（經鼻投與後之血中濃度，時間曲線下面積（AUC））注射投與後亦未超過10～20%。例如同公報之實施例4投與10單位之Insulin於家兔時之最高血中濃度為200 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下與同單位之注射投與之20%程度者，且，由其AUC取得之吸收率為10%以下被推測之。

更且，同公報記載中吸水性水難溶性之基劑中對吸水性、水易溶性之基劑為吸水性、水難溶性之基劑之0.1～60重量%，特別理想者為1～50重量%之比例下合併使用者。

惟，做為其併用之目的或效果只記載比較水吸收性，且水難溶性之基劑單獨後之緩慢釋放效果（緩釋性或持續性）而已。

更且，同公報中，以非胜肽・蛋白質性藥物取代多胜肽類使用者，完全未被記載之。

同時，同公報中，從結晶纖維開始為多數之吸水性、水難溶性之基劑者，從羥基丙基纖維開始為多數之吸水性、水易溶性者為示例。惟，此等基劑中特定種類、組成及粒度之基劑組合對於胜肽・蛋白質性藥物及非胜肽・蛋白質性藥物可提供具優異之最高血中濃度之粉末狀經鼻投與

五、發明說明(4)

組成物者完全未被記載之。

更且，同公報中指出，顯示良好吸收性之組成物粒徑之90重量%以上者以10~250 μm 者為重點，且考慮其組成物之狀態及製法亦可分別獨立存在藥物（此限於多胜肽類者）與基劑，此時，藥物之粒徑顯然不足10 μm 者，藉由藥物之粒徑小於10 μm 時，可提供具良好之最高血中濃度之粉末狀經鼻投服用組成物亦完全未被記載之。

又，同公報中提及可利用凍結乾燥之多胜肽者，惟，大部份多胜肽由其安定性等物性面以固體存在時，通常凍結乾燥體系為進行該領域者，比起多胜肽通常使用呈現良好安定性之非胜肽・蛋白質性藥物經凍結乾燥者，更藉由使用後可提昇經鼻投服用時之最高血中濃度亦完全未被記載之。

特開平10-114645號公報中，被記載含吸著樹脂之粉末與活性胜肽所組成之粉末狀經鼻投與劑，一般以粒徑為10 μm 以下者做為活性胜肽者使用之。此粒徑為提昇吸著樹脂之活性胜肽吸著可適當選取。此公報中，完全未提及所定比率併用本發明之2種基劑者，更未提及併用後可提昇吸水性一事。

通常，胜肽・蛋白質性藥物為高價者。同時，低吸收率與血中濃度不均，無法被期待可取得安定有效之治癒效果。因此更高吸收率之胜肽・蛋白質性藥物之經鼻投服用組成物之提供被期待之。且，安全、更高吸收率之經鼻投

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明(5)

服用組成物之提供更是被強烈期待之。更且，可提供最高血中濃度之經鼻投服用組成物亦被期待之。而非胜肽・蛋白質性藥物亦相同。

如上述，藥物之經鼻投與做為投服用方法者其優點極多，惟，吸收性、最高血中濃度等之面觀之，尚有極多足以改善者。

本發明目的係提供優異藥物吸收性之經鼻投服用組成物者。

本發明目的係提供具藥物吸收性，其中又以具高度最高血中濃度之經鼻投服用組成物者。

更且，本發明之目的係提供針對水溶性高之藥物、高脂溶性藥物、分子量大之胜肽・蛋白質性藥物亦具優異吸收性，其中又以具更高度最高血中濃度之經鼻投服用組成物者。

本發明目的更提供針對高水溶性藥物、高脂溶性藥外除外之藥物、非胜肽・蛋白質性藥物等原本具有良好經鼻吸收性之藥物，具更優異之吸收性，其中又以具更高度最高血中濃度之經鼻投服用組成物者。

本發明目的更提供此等經鼻投服用組成物中安全之經鼻投服用組成物者。

本發明者基於上述課題進行精密研討後，其結果發現，藉由具有特定粒徑之藥物或凍結乾燥藥物，及使用特定種類及組成之基劑後，針對由鼻粘膜低吸收性之藥物及非胜肽・蛋白質性藥物者可提供其吸收性良好之新穎之粉末

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(6)

狀經鼻投服用組成物，特別可提供明顯高度最高血中濃度之新穎粉末狀經鼻投服用組成物者，進而完成本發明。

亦即，本發明係提供(1)粒徑小於 $10\mu m$ 之藥物，(2)吸水性且水難溶性之基劑，及(3)吸水性，且含凝膠形成性之基劑所組成之粉末狀經鼻投服用組成物者。

本發明又提供(1)凍結乾燥之藥物，(2)水難溶性且吸水性基劑及(3)水吸收性且含凝膠形成性之基劑所組成之粉末狀經鼻投服用組成物者。

[發明實施形態]

做為本發明之藥物者如：非胜肽・蛋白質性藥物及胜肽・蛋白質性藥物者為例。

本發明非胜肽・蛋白質性藥物之例可利用於廣範圍之非胜肽・蛋白質性藥物者。具體例如：消炎固醇類或非固醇類消炎藥、鎮痛消炎藥、鎮靜劑、憂鬱症治療藥、鎮咳去痰藥、抗組織胺藥、抗過敏藥、止吐劑、睡眠導入藥、維他命劑、性固醇激素藥、抗腫瘍藥、抗不整脈藥、高血壓藥、抗不安藥、向精神藥、抗潰瘍藥、強化劑、鎮痛藥、支氣管擴張藥、肥胖治療劑、抗血小板凝固劑、糖尿病藥、肌肉弛緩劑、偏頭痛藥及抗風濕性關節炎藥等例。非胜肽・蛋白質性藥物之例可選自此等所組成群之1種或2種以上者。其中又以選自止吐劑、睡眠導入劑、Vitamine劑、性固醇激素藥、偏頭痛藥及鎮痛劑所組成群中之1種

五、發明說明(7)

或 2 種以上者為例。

此非胜肽・蛋白質性藥物更詳細之例者如：選自 hydrocortisone、predonisolone、triamcinolone、dexamethasone、betametasone、becrmetasone、fuluticasone、momatasone、fuluocortine、budesonide、salbutamol、salmeteroll 等消炎固醇類或非固醇類消炎劑；Acetoaminophen、fenacetine、As-Pyrine、Amonopyrire、Sulpyrine、Phenylbutasone、mefenam 酸、fulufenamicacid、Ibuprofen、Alcrofenac、diclofenac、Indomethacin 等鎮痛消炎藥；Scoporamine 等鎮靜劑；Imipramine 等憂鬱症治療劑；cromoglic acid Na、磷酸可待因、Isoproterenol HCl 等之鎮咳去痰藥；difenhydramine、triprolidine、Isotipendil、Crolufeniramine 等抗組織胺藥；Anrexanox、Azerastin、Ozacrel、tranilast、ketothifen、等之抗過敏藥；Ondancetrone、Iranicetrone、metocropramide、Cisapride、donperidone 等之止吐藥；burothizolame、melatonine 等之催眠劑；cyanocobalamin、mecobalamin 等之 Vitamin 劑；estradiol、estriol、pnogesterone、teststerone 等性固醇類激素劑；tamoxifen、tegaful、等抗腫瘤藥；proprahorol、Atenorol 等抗不整脈藥；nicardipine 等高血壓藥；diazepam 等抗不安藥；nitrazepam 等之向精神劑；cemethidine、lanithidine 等抗潰瘍藥；dopamine 等強心劑；morphene、buprenolfine 等鎮痛藥；Oxidotropium、Ozacrel 等支氣管擴張劑；mazindol 等肥胖治療藥；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(8)

belaprost、Carbacycline 等抗血小板凝聚藥；Acarbose、Sorbini1 等糖尿病藥；Pyrabelium、Inapelizone 等肌肉弛緩劑；Ergotamine、Imiglane、Arniditan 等偏頭痛藥；Actalit、Pratnine 等抗風濕性關節炎等組成群中 1 種或 2 種以上之非胜肽・蛋白質性藥物之例。

又，做為本發明胜肽・蛋白質性藥物之例者以其分子量為 30,000 以下者為宜。分子量為 30,000 以下之胜肽・蛋白質性藥物之例者可使用選自如：黃體形成激素釋放激素類、成長激素釋放因子類、Somatostatin 衍生物類、Vasopressin 類、Oxytocin 類、hyaline 衍生物類、Enkephalin 類、副腎皮質刺激素類、bradykinin 衍生物類、carcarnine 類、Insulin 類、Ilucagon 類、成長激素類、成長激素釋放激素類、黃體形成激素、Insulin 類成長因子類、Carcarnine 遺傳因子相關胜肽類、心房性鈉利尿胜肽衍生物類、Intaferon 類、Intaloigun 類、Erythropoietin、顆粒球 coloni 形成刺激因子、巨大細胞形成刺激因子、副甲狀腺激素類、副甲狀腺激素釋放激素、甲狀腺刺激素釋放激素、及 Angiotensin 類等例。做為本發明胜肽・蛋白質性藥物者可使用選自此等具體例所組成群之 1 種或 2 種以上者。

本發明形態之 1 係藥物粒徑為小於 10 μm 者。惟，太微細之粉末者，雖有吸收促進效果，却因飛散性等使得使用上出現問題，因此，較理想藥物之粒徑為 0.5 μm 以上 10 μm 以下者。

(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)

又，使藥物粒徑為 $10\ \mu\text{m}$ 之方法者可藉由乳鉢等之擠壓附型之粉碎，藉由遠心粉碎機等之旋轉移動型之粉碎之外，藉由噴霧乾燥、凍結乾燥器等之方法等例。

本發明另一形態係使用凍結乾燥藥物者。做為本發明中使藥物凍結乾燥之方法者除藥物僅溶解於精製水等水性媒體之凍結乾燥方法之外，藥物溶解性低時，藉由添加劑調整 pH、添加界面活性劑等可溶化劑後，進行凍結乾燥之方法等例。此等，做為凍結乾燥之條件者以 (1) 凍結乾燥藥物之溶液濃度由室溫下其溶媒中飽和溶解度為其之 $1/5$ 範圍者，(2) 使藥物溶液以 $0.5\ ^\circ\text{C}/\text{hr}$ 以上之速度冷卻至 $-20\ ^\circ\text{C} \sim -40\ ^\circ\text{C}$ 之凍結之，(3) 減壓至真空後，(4) 以 $2.0\ ^\circ\text{C}/\text{hr}$ 以下之速度加溫至 $5\ ^\circ\text{C} \sim 10\ ^\circ\text{C}$ ，(5) 維持 $5\ ^\circ\text{C} \sim 10\ ^\circ\text{C}$ 使 1 次乾燥時間為 $6 \sim 10$ 小時，(6) 再次加溫至室溫 $+/-5\ ^\circ\text{C}$ 為止，(7) 進行 2 次乾燥者宜。滿足以上條件後，可充份有效提高本發明效果。

本發明之吸水性且凝膠形成性基劑（以下，穩凝膠形成性基劑）係選自羥基丙基纖維、羥丙基甲基纖維、甲基纖維、羥基乙基纖維及羧基甲基纖維鈉組成群中 1 種或 2 種以上之基劑者。

其中又以羥基丙基纖維、羥丙基甲基纖維、甲基纖維、及羧甲基纖維鈉組成群中之 1 種或 2 種以上者為更佳，而特別理想者為羥基丙基纖維者。

又，羥基丙基纖維其 2% 水溶液之粘度以 $150 \sim$

五、發明說明 (10)

4,000 cps 者宜。其中所謂粘度係指動粘度者，藉由 kanonfanske、kanonfanske 不透明液用，Uvelode Ostwald's 等粘度計進行測定之。其中又以 Uvelode 粘度計之測定精度較高為較佳。本明細書所記載之粘度值係於 37℃ 之環境下藉由柴田科學機械工學社製之 Uvelode 粘度計求取者。

羥基丙基纖維中亦有比此更低粘度者，若使用低於 150 cps 之低粘度時，則本發明之最高血中濃度之上昇效果未必有效。

又，組成本發明組成物之凝膠形成性基劑其 90 重量 % 以上粒子之平均粒徑以 10 ~ 350 μm 之範圍者宜，90 重量 % 以上粒子之平均粒徑更為 25 ~ 250 μm 之範圍者時，可更提昇高吸收，提昇血中濃度為更佳。更理想者其 90 重量 % 以上粒子之平均粒徑為 60 ~ 110 μm 時，則組成本發明組成物之凝膠形成性基劑之粒徑更微細受限，而更可提高本發明之效果者。

本發明之吸水性，且水難溶性基劑中，亦含吸水性且水不溶性之基劑者（以下稱水難溶性基劑者），該水難溶性基劑係選自結晶纖維、 α -纖維、交聯羧甲基纖維鈉、交聯澱粉、明膠、酪蛋白、西黃蓍膠、聚乙烯吡咯烷酮、甲殼質、殼聚糖、葡聚糖、陶土、含水二氧化矽、膠質二氧化矽、輕質無水矽酸、合成矽酸鋁、合成水滑石、氧化鈦、乾燥氫氧化鋁凝膠、碳酸鎂、碳酸鈣、沈降碳酸鈣、膨潤土、甲基矽酸鋁酸鎂、乳酸鈣、硬脂酸鈣、磷酸氫鈣

五、發明說明（¹¹）

、磷酸酐、氫鈣、及滑石所組成群中 1 種或 2 種以上之基劑者。

做為本發明之水難溶性基劑者，其中又以選自結晶纖維、 α -纖維、交聯羧基甲基纖維鈉、交聯澱粉、明膠、酪蛋白、西黃蓍膠、甲殼質、殼聚糖、磷酸氫鈣、碳酸鈣、及沈降碳酸鈣所組成群中 1 種或 2 種以上者為宜，其中又以結晶纖維為特別理想者。

又，形成本發明組成物之水難溶性基劑其 90 重量%以上粒子之平均粒徑為 $10 \sim 350 \mu\text{m}$ 之範圍者宜，而其 90 重量%以上粒子之平均粒徑為 $20 \sim 250 \mu\text{m}$ 之範圍者其吸收性高，可提昇血中濃度為更佳。其 90 重量%以上粒子之平均粒徑為 $38 \sim 150 \mu\text{m}$ 者因微細限制組成本發明組成物之水難溶性基劑之粒徑，可更有效提高本發明之效果。

做為本發明凝膠形成性基劑與水難溶性基劑之較理想之組合例如上述分別適當例相互之組合者，特別理想之組合者如做為凝膠形成性基劑之羥基丙基纖維與做為水難溶性基劑之結晶纖維之例者。又，做為其分別之粒徑者，水難溶性基劑其 90 重量%以上粒子之平均粒徑為 $60 \sim 150 \mu\text{m}$ 者，凝膠形成性基劑其 90 重量%以上粒子之平均粒徑為 $38 \sim 110 \mu\text{m}$ 者為特別理想者。

本發明所使用之凝膠形成性基劑與水難溶性基劑間之量關係其該水難溶性、吸水性基劑與該凝膠形成性基劑之混合比之重量比為 $99:1 \sim 65:35$ 之範圍者可有效

五、發明說明 (12)

取得高吸收及血中濃度者極為理想。

其中，凝膠形成性基劑之量依本發明藥物之種類而異，因此，藥物為非胜肽・蛋白質性藥物時，該水難溶性、吸水性之基劑與該凝膠形成性基劑之混合比之重量比為 90 : 10 ~ 65 : 35 之範圍者可提昇最高血中濃度之效果極為理想。另外，本發明藥物之胜肽・蛋白質性藥物時，更依分子量之不同進行凝膠形成性基劑之適量選擇被細分之。當胜肽・蛋白質性藥物之分子量為 500 ~ 1,500 時，該水難溶性、吸水性之基劑與該凝膠形成性基劑之混合比之重量比為 95 : 5 ~ 70 : 30 之範圍者可明顯提昇最高血中濃度之效果為極佳者。又，胜肽・蛋白質性藥物之分子量為 1,500 ~ 30,000 時，該水難溶性、吸水性之基劑與該凝膠形成性基劑之混合比其重量比為 95 : 5 ~ 80 : 20 者可顯著提昇最高血中濃度之效果更為理想。

又，做為該分子量為 500 ~ 1,500 之胜肽・蛋白質性藥物者如：Vasopressin 類、黃體形成激素釋放激素類、成長激素釋放因子類、Somatostatin 衍生物類、Oxytocine 類、hyaline 衍生物類、Enkephalin 類、副腎皮質刺激素衍生物、及 bladiquinine 類衍生物之例。又，做為分子量 1,500 ~ 30,000 之胜肽・蛋白質性藥物者如：Carcitonine 類、Insuline 類、glucagon、衍生物類、成長激素類、成長激素釋放激素類、黃體形成激素類、Insuline 成長因子類、Carcifonine 遺傳因子相關胜肽類、心

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明（¹³）

房性鈉利尿胜肽衍生物類、Intaferon類、Erythropoethin、顆粒球Coloni形成刺激因子、巨大細胞形成刺激因子、副甲狀腺激素類、副甲狀腺激素釋放激素、Prolactine、甲狀腺刺激激素釋放激素、及Angiotensin類等例。

本發明組成物係藉由以下製造方法製造者。

首先，本發明形態之1其粒徑小於 $10\mu\text{m}$ 之藥物於水難溶性基劑中以機械性進行混合之。另外，本發明第2形態係預先使藥物做成水溶液後進行凍結乾燥，此凍結乾燥之藥物於水難溶性基劑以機械性進行混合之。

再於藉由該第1形態或第2形態任一方法所取得之混合物中將凝膠形成性基劑以機械性混合之。其中所謂機械性混合係指藉由類似高速混合器之容器固定型之混合器，類似V型混合器之旋轉型混合器所混合者，特別是水難溶性基劑與藥物進行混合時，藉由容器固定型之混合器之混合者可有效提昇本發明之效果為極理想者。更且，此後與凝膠形成性基劑之混合中藉由使用容器固定型之混合器後可明顯提昇本發明之效果。

其中，所謂容器固定型之混合器係指，萬能混合器、螺帶式摻混機、自動乳鉢、球磨器等。其他混合器之高速摻混機、Power full automixer等之外，亦含藉由乳鉢以手動擠壓混合者。另外，容器旋轉型之混合器係指V型混合器、Cross旋轉混合器、雙重圓錐型混合器等者。

另外，做為本發明水難溶性基劑及凝膠形成性基劑者在不違反本發明目的下，由具有該特定性質之特定種類之

五、發明說明(14)

基劑所組成者如：澱粉、結晶纖維等之經鼻投服用粉狀組成物者之使用做為基劑者公知者可使用 microsufea，此時，做為其粒子之粒徑者較佳者為上述水難溶性基劑及凝膠形成性基劑之粒徑相同數值者，以 $10 \sim 150 \mu m$ 者為較佳使用者。

又，本發明所使用之藥物量為有效治療量者，可依其分別之藥物、病患種類、程度、病患年齡、體重等進行決定。通常分別藥物為注射投與所使用量之同量 ~ 20 倍之量者宜，更理想者為同量 ~ 10 倍量者。

又，本發明組成物之藥物與基劑（水難溶性基劑與凝膠形成性基劑量之總和）量以限定適用鼻腔之粉末量者，更依其藥物治療必要量而異因此未定限量，惟，一般為 1 重量藥物之同量以上者宜，特別理想者為 1 重量藥物之 5 重量以上者，更理想者為 10 重量以上者。

另外，本發明組成物中，做為製劑者為改良其物性、外觀、或臭味，必要時亦可添加公知之潤滑劑、結合劑、稀釋劑、著色劑、保存劑、防腐劑、矯臭劑等者。潤滑劑之例如：滑石、硬脂酸及其鹽、蠟等、結合劑之例如：澱粉、dexistrine 等；稀釋劑之例如：澱粉、乳糖等、著色劑有紅色 2 號等；保存劑如：抗壞血酸等；防腐劑如：Paraoxy 苯甲酸酯類等；矯臭劑之例如：menthol 等例。

又，本發明組成物以適於投服用形態者做為製劑投與者。其形態之例如：每投與本發明組成物之單位填入膠囊劑者，藉由適於此之投與器噴霧於鼻腔內者。

五、發明說明(15)

又，將投與單位量之本發明組成物或複數次之投與單位量之本發明組成物以單次投與或分次投與均可。

〔產業上可利用性〕

本發明可提供針對高水溶性藥物、高脂溶性藥物、分子量之胜肽・蛋白質性藥物其由鼻腔之優異之吸收性、最高血中濃度比先行經鼻投服用組成物更明顯增加之粉末狀經鼻投服用組成物。

藉由本發明投服用組成物不僅高胜肽・蛋白質性藥物，針對非胜肽・蛋白質性藥物與先行技術使用同等用量，仍可取得更有效之高度最高血中濃度者。因此，可降低使用量。更且，血中濃度均勻，可安定取得所期待之治療效果者。

更且，本發明組成物與先行粉末狀經鼻投服用組成物均具優異之吸收性（血中濃度之持續性），又無須特別使用具刺激性之吸收促進劑等，極安全且可安定取得所期待之治療效果者。

因此，本發明藉由非注射型之藥物投與之藥物療法者亦極具意義者。

實施例

以下藉由實施例說明本發明。而本發明並非僅限於此等者。

以下實施例中以結晶纖維代表微結晶纖維，略記為CC者。又，以羥基丙基纖維略記為HPC。

五、發明說明 (16)

實施例 1 ~ 2 及比較例 1 ~ 4

乳鉢上將 buprenofin HCl 鎮痛藥 (macfalan Smis 公司製，英國、平均粒徑 $65\ \mu\text{m}$) 搗碎後，使其平均粒徑為 $5\ \mu\text{m}$ 者取 $4\ \text{mg}$ 於乳鉢中加入 $180\ \text{mg}$ 或 $160\ \text{mg}$ 之微結晶纖維 (旭化成社製：Avicel PH101) 後混合之，更加入 $20\ \text{mg}$ 或 $40\ \text{mg}$ 之羥丙基纖維 (日本曹達公司製：HPC-H) 與 $0.16\ \text{mg}$ 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂後，乳鉢中進行混合後調製成粉末組成物 (實施例 1 ~ 2) 。

另外，為進行比較於乳鉢上將 buprenofin HCl (macfalan Smis 公司製，英國、平均粒徑 $65\ \mu\text{m}$) 搗碎，使其平均粒徑為 $5\ \mu\text{m}$ 者取 $4\ \text{mg}$ 於乳鉢中加入 $110\ \text{mg}$ 或 $80\ \text{mg}$ 之微結晶纖維 (旭化成公司製：Avicel PH101) 混合後，更加入 $90\ \text{mg}$ 或 $120\ \text{mg}$ 之羥丙基纖維 (日本曹達公司製：HPC-H) 與 $0.16\ \text{mg}$ 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂於乳鉢中混合後調製成粉末組成物 (比較例 1 ~ 2) 。

更為比較，直接取 $4\ \text{mg}$ 之 buprenofin (macfalan Smis 公司製，英國、平均粒徑 $65\ \mu\text{m}$) 加入 $180\ \text{mg}$ 或 $160\ \text{mg}$ 之微結晶纖維 (旭化成公司製：Avicel PH101) 於乳鉢中混合後，更加入羥丙基纖維 (日本曹達公司製：HPC-H) $20\ \text{mg}$ 或 $40\ \text{mg}$ ，以及 $0.16\ \text{mg}$ 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂於乳鉢中混合後調製成粉末組成物 (比較例 3 ~ 4) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(17)

此時，微結晶纖維（旭化成公司製：Avicel PH101）係使用其90重量%以上粒子之平均粒徑為63～150 μm 者，羥基丙基纖維（日本曹達公司製：HPC-H）係使用90重量%以上粒子之平均粒徑為10～100 μm 者。

將此組成物以粉末投與器（帝人公司製：Pablaiza）組成物以8mg/kg之投與量投與白色在來種雄性家兔（體重2.5～3.0kg）之鼻腔內。一定時間後由耳靜脈進行採血，藉由HPLC法測定血中鹽酸buprenolfine。結果如表1所示。

buprenolfine HCl之粒徑為10 μm 以下者，且，水難溶性、吸水性基劑之CC與該凝膠形成性基劑之HPC混合比其重量比為99：1～65：35之範圍時，粒徑為65 μm （比較例3～4）比水難溶性、吸水性之基劑之CC與該凝膠形成性基劑之HPC混合比為55：45、40：60（比較例1～2）出現更高最高血中濃度，本發明組成物可證明有效改善吸收性，提昇最高血中濃度者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (18)

表 1

各組成物投與後之 buprenolfine HCl 血中濃度之時間變化

	(ng/ml)						
	CC	HPC	粒子徑	15 分	30 分	60 分	90 分
實施例 1	90	10	5 μ m	6.4	5.0	3.2	1.8
實施例 2	80	20	5 μ m	4.7	3.3	3.0	1.0
比較例 1	55	45	5 μ m	1.0	1.2	0.8	0.6
比較例 2	40	60	5 μ m	0.9	0.8	0.7	0.5
比較例 3	90	10	65 μ m	0.5	1.0	0.4	0.2
比較例 4	80	20	65 μ m	0.1	0.2	0.1	0

注) 表中、C C 及 H P C 以重量比示之。

實施例 3 ~ 4 及比較例 5 ~ 8

取 2 0 m g 之胜肽・蛋白質性藥物之一之
Sakecarcitonine (malincrot 公司製、美國、平均粒徑 2
μ m) 與 1 9 0 0 0 m g 或 1 8 0 0 0 m g 之微結晶纖維
(旭化成公司製 : Avicel PH101) 以高速混合器混合後，
更加入 1 0 0 0 m g 或 2 0 0 0 m g 之羥丙基纖維 (日本
曹達公司製 : H P C - H) 與 1 6 m g 之做為潤滑劑之硬
脂酸鎂後以交叉滾轉混合器進行混合後調製粉末組成物 (實施例 3 ~ 4) 。

又，為了比較取 2 0 m g 之 Sakecarcitonine (malincrot 公司製、美國、平均粒徑 2 μ m) 與 1 0 0 0 0 m g 或 8 0 0 0 m g 之微結晶纖維 (旭化成公司製：

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(19)

Avicel PH101) 以高速摻混器進行混合後，更加入
1 0 0 0 0 m g 或 2 0 0 0 0 m g 之羥丙基纖維(日本曹
達公司製：H P C - H) 與 1 6 m g 之做為潤滑劑之硬脂
酸鎂後，以交叉滾轉混合器混合之後，調製粉末組成物(比
較例 5 ~ 6)。

更為了比較將 Sakecarcitonine (malincrot 公司製、美
國、平均粒徑 $2 \mu m$) 進行壓縮後，使其平均粒徑為 $15 \mu m$
進行調製之，此取 2 0 m g 加入 1 9 0 0 0 m g 或
1 8 0 0 0 m g 之微結晶纖維(旭化成公司製：Avicel
PH1010) 以高速混合器混合後，更加入羥丙基纖維(日本
曹達公司製：H P C - H) 1 0 0 0 m g 或 2 0 0 0 m g
與 1 6 m g 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂以交叉滾轉混合器進
行混合後調製粉末組成物(比較例 7 ~ 8)。

此時，微結晶纖維(旭化成公司製：Avicel PH101)
係使用其 9 0 重量% 以上粒子之平均粒徑做成 $63 \sim$
 $150 \mu m$ 者，羥丙基纖維(日本曹達公司製：H P C -
H) 係使用其 9 0 重量% 以上粒子之平均粒徑做為 $10 \sim$
 $100 \mu m$ 者。

將此組成物以粉末投與器(帝人公司製：Pablaiza) 以
組成物投與量為 8 m g / k g 投與白色在來種雄性家兔(體
重 $2.5 \sim 3.0 k g$) 之鼻腔內。一定時間後，由耳
靜脈進行採血，藉由 R I A 法測定血中 Sakecarcitonine。
結果如表 2 所示。

Sakecarcitonine 之粒徑為 $10 \mu m$ 以下者，且，水難

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (20)

溶性、吸水性之基劑之 C C 與該凝膠形成性基劑之 H P C 混合比之重量比為 9 9 : 1 ~ 6 5 : 3 5 時，比粒徑為 6 5 μ m (比較例 7 ~ 8)，水難溶性、吸水性之基劑之 C C 該凝膠形成基劑之 H P C 之混合比為 5 0 : 5 0、4 0 : 6 0 (比較例 5 ~ 6) 顯示更高之最高血中濃度，本發明組成物可證明具有明顯改善吸收性及提高最高血中濃度。

表 2

各組成物投與後之 Sakecarcitonin 血中濃度之時間變化

	(pg/ml)						
	CC	HPC	粒子徑	15 分	30 分	60 分	90 分
實施例 3	95	5	2 μ m	200	176	120	40
實施例 4	90	10	2 μ m	180	140	110	40
比較例 5	50	50	2 μ m	45	25	20	20
比較例 6	40	60	2 μ m	30	35	20	15
比較例 7	95	5	15 μ m	100	80	65	40
比較例 8	90	10	15 μ m	85	70	40	30

注) 表中、C C 及 H P C 以重量比示之。

參考例 1 ~ 6

將鎮痛劑之 buprenolfin HCl (macfalan、Smiss 公司製、英國、平均粒徑 6 5 μ m) 於乳鉢上搗碎使其平均粒徑調成 2 0 μ m 或 5 μ m，分別取 4 m g 之未磨碎者，及

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (21)

20 μ m 或 5 μ m 者加入 200 mg 之乳糖 (DMV 公司製: Pharmatose) 於乳鉢中混合或未混合, 再加入 0.16 mg 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂於乳鉢中進行混合後調成粉末組成物。

此粉末組成物以粉末投與器 (帝人公司製: Pablaiza) 以 buprenolfin HCl 或 buprenolfin HCl + Lactose 之投與量 1.6 mg / kg 或 8 mg / kg 投入白色在來種雄性家兔 (體重 2.5 ~ 3.0 kg) 之鼻腔內。一定時間後由耳靜脈進行採血後, 藉由 HPLC 法測定血中 buprenolfin HCl。結果如表 3 所示。

單以 buprenolfin HCl 或與 Lactose 混合者投與鼻腔內時, buprenolfin HCl 之粒徑並不影響其吸收性, 且比較實施例 1 及 2 後證明本發明組成物明顯改善吸收性提昇最高血中濃度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (22)

表 3

各組成物投與後 buprenolfin HCl 血中濃度之時間變化

(ng/ml)							
	組成	BN 投與量	粒子徑	15 分	30 分	60 分	90 分
參考例 1	BN	1.6mg/kg	5 μm	1.4	0.8	0.4	0
參考例 2	BN	1.6mg/kg	20 μm	1.2	0.7	0.3	0
參考例 3	BN	1.6mg/kg	65 μm	1.2	0.6	0.3	0
參考例 4	BN+Lactose+ StMg	0.16mg/kg	5 μm	0.2	0	0	0
參考例 5	BN+Lactose+ StMg	0.16mg/kg	20 μm	0.1	0	0	0
參考例 6	BN+Lactose+ StMg	0.16mg/kg	65 μm	0.1	0	0	0

注) B N 代表 buprenolfin HCl 。 StMg 代表硬脂酸鎂。

實施例 5 及比較例 9 ~ 16

將鎮痛劑之 Diclofenac Na (和光純藥工業公司製) 使
過網篩為平均粒徑成 40、15 或 4 μm 者，取 20mg
加入 180mg 之微結晶纖維 (旭化成公司製：Avicel
PH101) 於乳鉢中混合後，更加入 20g 之羥丙基纖維 (日
本曹達公司製：HPC-H) 與 0.16mg 之做為潤滑
劑之硬脂酸鎂混合之後調成粉末組成物。另外，為了比較
取 20mg 過篩之 Diclofenac Na (和光純藥工業公司製)
、200 μm 羥丙基纖維 (日本曹達公司製：HPC-H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(23)

) 與 0 . 1 6 m g 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂，於球磨機旋轉台上玻璃瓶內混合後調製粉末組成物。

此時，微結晶纖維（旭化成公司製：Avicel PH101）使用其 9 0 重量%以上粒子平均粒徑為 6 3 ~ 1 5 0 μ m 者，羥丙基纖維（日本曹達公司製：H P C - H）使用其 9 0 重量%以上粒子平均粒徑為 1 0 ~ 1 0 0 μ m 者。

分別取 2 m g 之 Diclofenac Na（比較例 9 ~ 1 1），2 0 m g 之 Diclofenac Na 與微結晶纖維及羥丙基纖維之混合物（實施例 5 及比較例 1 2 及 1 3），或 2 0 m g 之 Diclofenac Na 與羥丙基纖維之混合物（比較例 1 4 ~ 1 6）以粉末投與器（帝人公司製：Pablaiza）投入白色在來種雄性家兔（體重 2 . 5 ~ 3 . 0 k g）之鼻腔內。一定時間後由耳靜脈採血，藉由 H P L C 法測定血中 Diclofenac Na 濃度。由血中濃度之經時變化算取 A V C（血中濃度時間曲線下面積）如表 4 所示。

Diclofenac 粒徑為 1 0 μ m 以下，且水難溶性、吸水性基劑之 C C 與該吸水性、凝膠形成性之基劑 H P C 混合比其重量比為 9 9 : 1 ~ 6 5 : 3 5 時（實施例 5）比，粒徑大於 1 0 μ m 時（比較例 1 2 及 1 3），僅為吸水性、凝膠形成性之基劑時（比較例 1 4 ~ 1 6），無基劑時（比較例 9 ~ 1 1）出現更高之最高血中濃度，證明本發明組成物明顯改善吸收性，提昇最高血中濃度。又，僅為主藥時，其粒徑完全未影響其吸收性。

五、發明說明 (24)

表 4

各組成物投與後由 Diclofenac 血中濃度之時間變化算出

AUC(μ g /mL × min)

	投與組成物	CC	HPC	粒子徑	AUC
比較例 9	DF			4 μ m	18.5
比較例 10	DF			15 μ m	20.0
比較例 11	DF			40 μ m	19.8
實施例 5	DF,CC,HPC,StMg	90	10	4 μ m	360.8
比較例 12	DF,CC,HPC,StMg	90	10	15 μ m	164.8
比較例 13	DF,CC,HPC,StMg	90	10	40 μ m	135.0
比較例 14	DF,HPC		100	4 μ m	60.5
比較例 15	DF,HPC		100	15 μ m	58.7
比較例 16	DF,HPC		100	40 μ m	65.5

注) D F 為 Diclofenac 、 C C 為微結晶纖維、

H P C ; 代表羥丙基纖維者。

表中 C C 及 H P C 之數字為基劑之重量比。

S t M g 為硬脂酸鎂。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (25)

實施例 6 及比較例 17 ~ 19

將鎮痛藥之 buprenolfine HCl (macfalan · Smiss 公司製、英國、平均粒徑 $65\ \mu\text{m}$) 於乳鉢上搗碎後，使其平均粒徑為 $5\ \mu\text{m}$ ，取未搗碎者 (比較例 17) 或搗碎者 (實施例 6) $4\ \text{mg}$ 加入 $180\ \text{mg}$ 之微結晶纖維 (旭化成公司製：Avicel PH101) 於乳鉢中進行混合，更加入 $20\ \text{mg}$ 之羥丙基纖維 (日本曹達公司製：HPC-H) 與 $0.16\ \text{mg}$ 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂於乳鉢中混合後調製粉末組成物。又，為了比較將 buprenolfine HCl (macfalan · Smiss 公司製、英國、平均粒徑 $65\ \mu\text{m}$) 於乳鉢上進行搗碎，使平均粒徑為 $5\ \mu\text{m}$ ，取 $4\ \text{mg}$ 之未搗碎者 (比較例 18) 或搗碎者 (比較例 19)，加入 $200\ \text{mg}$ 之苯乙烯乙烯苯共聚物樹脂 (平均粒徑 $40\ \mu\text{m}$) 與 $0.16\ \text{mg}$ 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂於乳鉢中混合後調製粉末組成物。

此時，微結晶纖維 (旭化成公司製：Avicel PH101) 使用其 90 重量 % 以上粒子之平均粒徑為 $63 \sim 150\ \mu\text{m}$ 者，羥丙基纖維 (日本曹達公司製：HPC-H) 使用其 90 重量 % 以上粒子平均粒徑為 $10 \sim 100\ \mu\text{m}$ 者。

將此組成物以粉末投與器 (帝人公司製：Pablaiza) 以組成物投與量為 $8\ \text{mg} / \text{kg}$ 者投入白色在來種雄性家兔 (體重 $2.5 \sim 3.0\ \text{kg}$) 之鼻腔內。一定時間後由耳靜脈進行採血，藉由 HPLC 法測定血中 buprenolfine HCl

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (26)

。結果如表 5 所示。

buprenolfine HCl 粒徑為 10 μ m 以下，水難溶性、吸水性之基劑之 CC 與該吸水性、凝膠形成性之基劑 HPC 之混合比其重量比為 99 : 1 ~ 65 : 35 時（實施例 6）比粒子徑為 65 μ m（比較例 17），非極性吸著樹脂之苯乙烯二乙烯苯共聚物樹脂做為基劑時（比較例 18 及 19）更具高度最高血中濃度，證明本發明組成物明顯改善吸收性提昇最高血中濃度。

表 5

各組成物投與後之 buprenolfin HCl 血中濃度之時間變化

	(pg/ml)						
	CC	HPC	粒子徑	15 分	30 分	60 分	90 分
實施例 6	90	10	5 μ m	6.4	5.0	3.2	1.8
比較例 17	90	10	65 μ m	0.5	1.0	0.4	0.2
比較例 18			5 μ m	2.3	1.8	0.9	0.5
比較例 19			65 μ m	0.2	0.6	0.3	0.2

注) 表中 CC 及 HPC 以重量比示之。

比較實施例 6（藥物粒徑 5 μ m）與比較例 17（藥物粒徑 65 μ m）時，於所定比率下組合使用本發明 2 種類之基劑時明顯提昇藥物之吸收性。針對此比較比較例 18（藥物粒徑 5 μ m）與比較例 19（藥物粒徑 65 μ m）時未使用本發明 2 種基劑其藥物吸收性呈有意義未提昇。由

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(27)

此可證明為提昇藥物之吸收性，若藥物粒徑小於 $10\ \mu\text{m}$ 之條件下，務必同時滿足所定比率下組合使用本發明2種基劑之條件者方可達到目的。

實施例7及比較例20

取 200mg 之胜肽・蛋白質性藥物之 butainsuline (Sigma公司製、美國、平均粒徑 $2\ \mu\text{m}$) 加入 1800mg 之微結晶纖維 (旭化成公司製: Avicel PH101) 以高速混合器混合後，更加入 1.6mg 做為潤滑劑之硬脂酸鎂以交叉滾轉混合器混合後調製粉末組成物 (實施例7)。另外，為了比較取 200mg 之 butinsulin (Sigma公司製、美國、平均粒徑 $2\ \mu\text{m}$) 加入 2000mg 之苯乙烯二乙烯苯共聚物樹脂 (平均粒徑 $40\ \mu\text{m}$) 於高速混合器進行混合後，更加入 1.6mg 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂以交叉滾轉混合器混合後調製粉末組成物 (比較例20)。

此時，微結晶纖維 (旭化成公司製: Avicel PH101) 係使用其90重量%以上粒子之平均粒徑為 $63\sim 150\ \mu\text{m}$ 者，羥丙基纖維 (日本曹達公司製: HPC-H) 係使用其90重量%以上粒子平均粒徑為 $10\sim 100\ \mu\text{m}$ 者。

將此組成物以粉末投與器 (帝人公司製: Pablaiza) 組成物投與量為 $8\text{mg}/\text{kg}$ 投入白色在來種雄性家兔 (體重 $2.5\sim 3.0\text{kg}$) 之鼻腔內。一定時間後，由耳靜脈進行採血，藉由市販之血中濃度測定 Kit 測定血中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (28)

Insulin。結果如表 6 所所示。

Insulin 之粒徑為 1 0 μ m 以下，且水難溶性、吸水性之基劑 C C 與該吸水性、凝膠形成性基劑之 H P C 混合比其重量比為 9 9 : 1 ~ 6 5 : 3 5 時（實施例 7）比以基劑做為非極性吸著樹脂之苯乙烯二乙烯苯共聚物樹脂時（比較例 2 0）較具高度最高血中濃度，可證明本發明組成物明顯改善吸收性，提昇最高血中濃度。

表 6

各組成物投與後之 Insulin 血中濃度之時間變化

(mU/ml)					
	粒子徑	15 分	30 分	60 分	90 分
實施例 7	2 μ m	2.4	1.7	1.2	0.4
比較例 20	2 μ m	1.0	0.3	0.05	0.02

由上述結果並非使用粒徑 1 0 μ m 之藥物即可提昇吸收性，使用粒徑 1 0 μ m 藥物提昇吸收性係藉由本發明吸水性、水難溶性基劑與吸水性、凝膠形成性基劑相互組合後方可取得者。

實施例 8 及比較例 1 2 ~ 2 4 及參考例 7

將鎮痛劑之 buprenolfin HCl（Macfalan Smiss 公司製、英國、平均粒徑 6 5 μ m）做成水溶液後凍結乾燥之後，取 4 m g 加入 1 8 0 m g 或 1 6 0 m g 之微結晶纖維（旭

五、發明說明(29)

化成公司製：Avicel PH101) 於乳鉢中混合後，更加入 20 mg 或 40 mg 之羥丙基纖維(日本曹達公司製：HPC-H) 與 0.16 mg 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂於乳鉢中混合調製粉末組成物(實施例 8 及 9)。

另外，為了比較將 buprenolfin HCl (macfalan · Smiss 公司製、英國、平均粒徑 65 μ m) 做為水溶液後凍結乾燥，取 4 mg 加入 110 mg 或 80 mg 之微結晶纖維(旭化成公司製：Avicel PH101) 於乳鉢中混合後，更加入 90 mg 或 120 mg 之羥丙基纖維(日本曹達公司製：HPC-H) 與做為潤滑劑之硬脂酸鎂取 0.16 mg 加入後，於乳鉢中混合後調製粉末組成物(比較例 21 及 22)。

更為了比較，直接取 4 mg 之 buprenolfin HCl (macfalan · Smiss 公司製、英國、平均粒徑 65 μ m) 加入 180 mg 或 160 mg 之微結晶纖維(旭化成公司製：Avicel PH101) 於乳鉢中混合，更加入 20 mg 或 40 mg 之羥丙基纖維(日本曹達公司製：HPC-H) 與 0.16 mg 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂於乳鉢中混合後調製成粉末組成物(比較例 23 及 24)。

又，做為參考例者取 4 mg 之 buprenolfin HCl (macfalan · Smiss 公司製、美國、平均粒徑 65 μ m) 與 180 mg 之微結晶纖維(旭化成公司製：Avicel PH101) 溶解於 50 ml 燒杯中 20 ml 精製水中，使懸浮後凍結乾燥之，此凍結乾燥物中加入 20 mg 之羥丙基纖維(日本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(30)

曹達公司製：H P C - H) 與 0 . 1 6 m g 之潤滑劑之硬脂酸鎂於乳鉢中混合調製成粉末組成物 (參考例 7) 。

此時，微結晶纖維 (旭化成公司製：Avicel PH101) 使用其 9 0 重量 % 以上粒子平均粒徑為 6 3 ~ 1 5 0 μ m 者，羥丙基纖維 (日本曹達公司製：H P C - H) 使用其 9 0 重量 % 以上粒子平均粒徑為 1 0 ~ 1 0 0 μ m 者。

將此組成物以粉末投與器 (帝人公司製：Pablaiza) 組成物投服用量為 8 m g / k g 投入白色在來種雄性家兔 (體重 2 . 5 ~ 3 . 0 k g) 之鼻腔內。一定時間後由耳靜脈進行採血，藉由 H P L C 法測定血中 buprenolfin HCl 。結果如表 7 所示。

buprenolfin HCl 凍結乾燥後且水難溶性、吸水性之基劑之 C C 與該吸水性、凝膠形成性之基劑 H P C 之混合比其重量比為 9 9 : 1 ~ 6 5 : 3 5 時 (實施例 8 及 9) 比未凍結乾燥者 (比較例 2 3 及 2 4) 水難溶性、吸水性基劑之 C C 與該吸水性、凝膠形成性基劑之 H P C 混合比為 5 5 : 4 5 、 4 0 : 6 0 (比較例 2 1 及 2 2) ，與水難溶性、吸水性基劑之 C C 同時凍結乾燥時 (比較例 7) 更具高度最高血中濃度，證明本發明組成物明顯改善吸收性，提昇最高血中濃度者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (31)

表 7

各組成物投與後之 buprenolfin HCl 血中濃度之時間變化

	(ng/ml)						
	CC	HPC	凍結乾燥	15 分	30 分	60 分	90 分
實施例 8	90	10	實施	12.7	6.2	5.0	3.2
實施例 9	80	20	實施	10.8	7.0	4.5	2.6
比較例 21	55	45	實施	1.5	1.2	1.0	0.6
比較例 22	40	60	實施	1.2	1.1	1.2	0.8
比較例 23	90	10	未實施	0.5	1.0	0.4	0.2
比較例 24	80	20	未實施	0.1	0.5	0.1	0
參考例 7	90	10	實施	4.5	2.3	1.4	0.6

注) 表中 C C 及 H P C 以重量比示之。

實施例 1 0 及 1 1 、比較例 2 5 ~ 2 8 及參考例 8

將固醇類藥物之 propinic acid bakelomethasome (Sicor 公司製、美國、平均粒徑 6 μ m) 做成水溶液後凍結乾燥後，取 5 m g 加入 1 6 0 m g 或 1 4 0 m g 之微結晶纖維 (旭化成公司製：Avicel PH101) 以高速混合器混合後，更加入 4 0 m g 或 6 0 m g 之羥丙基纖維 (日本曹達公司製：H P C - H) 及做為潤滑劑之 0 . 1 6 m g 硬脂酸鎂，以交叉滾轉混合器混合後調製粉末組成物 (實施例 1 0 及 1 1) 。

又為了比較將 propinic acid bakelomethasome (Sicor 公司製、美國、平均粒徑 6 μ m) 做成水溶液後凍結乾燥後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (32)

，取 5 m g 加入 1 0 0 m g 或 4 0 m g 之微結晶纖維（旭化成公司製：Avicel PH101）以高速混合器混合後，更加入 1 0 0 m g 或 1 6 0 m g 之羥丙基纖維（日本曹達公司製：H P C - H）及做為潤滑劑之 0 . 1 6 m g 硬脂酸鎂，以交叉滾轉混合器混合後調製粉末組成物（比較例 2 5 及 2 6）。

更為了比較直接取 5 m g 之 propinic acid bakelomethasome（Sicor公司製、美國、平均粒徑 6 μ m），加入 1 6 0 m g 或 1 4 0 m g 之微結晶纖維（旭化成公司製：Avicel PH101）以高速混合器混合後，更加入羥丙基纖維（日本曹達公司製：H P C - H）4 0 m g 或 6 0 m g，以及加入潤滑劑 0 . 1 6 m g 之硬脂酸鎂以交叉滾轉混合器混合後調製粉末組成物（比較例 2 7 及 2 8）。

更做為參考例者取 5 m g 之 propinic acid bakelomethasome（Sicor公司製、美國、平均粒徑 6 μ m）與 1 6 0 m g 之微結晶纖維（旭化成公司製：Avicel PH101）溶於 5 0 ml 燒杯中 2 0 ml 精製水後懸浮之，將此凍結乾燥之後，此凍結乾燥物中加入 4 0 m g 之羥丙基纖維（日本曹達公司製：H P C - H）與 0 . 1 6 m g 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂，以高速混合器進行混合後調製粉末組成物（參考例 8）。

此時，微結晶纖維（旭化成公司製：Avicel PH101）係使用其 9 0 重量 % 以上粒子之平均粒徑為 6 3 ~ 1 5 0 μ m 者，羥丙基纖維（日本曹達公司製：H P C - H）係

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (33)

使用其 90 重量 % 以上粒子之平均粒徑為 10 ~ 100 μm 者。

將此組成物以粉末投與器 (帝人公司製 : Pablaiza) , 組成物之投與量為 8 mg / kg 投入白色在來種雄性家兔 (體重 2.5 ~ 3.0 kg) 之鼻腔內。一定時間後由耳靜脈進行採血, 藉由 R I A 法測定血中 propionic acid bakelomethasome。結果如表 8 所示。

propionic acid bakelomethasome 凍結乾燥後, 水難溶性、吸水性之基劑之 C C 與該吸水性、凝膠形成性之基劑 H P C 之混合比其重量比為 99 : 1 ~ 65 : 35 時 (實施例 10 及 11) 比未經凍結乾燥時 (比較例 27 及 28) , 水難性、吸水性之基劑 C C 與該吸水性、凝膠形成性基劑之 H P C 混合比為 50 : 50、20 : 80 (比較例 25 及 26) 與水難性、吸水性基劑之 C C 同時凍結乾燥時 (參考例 8) 顯示更高最高血中濃度, 證明本發明組成物具明顯改善吸收性, 提昇最高血中濃度者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (34)

表 8

各組成物投與後之 propionic acid bakelomethasome 血中濃度之時間變化

	(pg/ml)						
	CC	HPC	凍結乾燥	15 分	30 分	60 分	90 分
實施例 10	80	20	實施	40	34	24	8
實施例 11	70	30	實施	36	28	20	12
比較例 25	50	50	實施	5	3	2	2
比較例 26	20	80	實施	3	4	2	2
比較例 27	80	20	未實施	25	20	12	8
比較例 28	70	30	未實施	20	22	18	12
參考例 8	80	20	實施	28	16	10	3

注) 表中 C C 及 H P C 以重量比示之。

參考例 9 及實施例 1 2 ~ 1 7

將鎮痛藥之 buprenolfin HCl (macfalan · Smiss 公司製、英國、平均粒徑 6 5 μ m) 做成水溶液後凍結乾燥時，於 1 0 ℃ 下一次乾燥時間為 0 、 2 、 4 、 6 、 8 、 1 0 、 2 0 小時，分別進行凍結乾燥。取 4 m g 加入 1 8 0 m g 之微結晶纖維 (旭化成公司製： Avicel PH101) 於乳鉢中混合後，更加入 2 0 m g 之羥丙基纖維 (日本曹達公司製： H P C - H) 與 0 . 1 6 m g 之做為潤滑劑之硬脂酸鎂後於乳鉢中混合後調製粉末組成物。

此時，微結晶纖維 (旭化成公司製： Avicel PH101)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(35)

係使用其90重量%以上粒子之平均粒徑為63~150 μm 者，羥丙基纖維（日本曹達公司製：HPC-H）係使用其90重量%以上粒子平均粒徑為10~100 μm 者。

將此組成物以粉末投與器（帝人公司製：Pablaiza），組成物投服用量為8mg/kg投入白色在來種雄性家兔（體重2.5~3.0kg）之鼻腔內。一定時間後藉由耳靜脈進行採血，以HPLC法測定血中buprenolfin HCl。結果如表9所示。

使buprenolfin HCl凍結乾燥後，水難溶性、吸水性基劑之CC與該吸水性、凝膠形成性基劑之HPC之混合比其重量比為99:1~65:35時，依該凍結乾燥之一次乾燥時間而變化其藥物吸收性者，以及調整一次乾燥時間為6~10小時之本發明組成物證明具有明顯改善吸收性提昇最高血中濃度者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

表 9

各組成物投與後之 buprenolfin HCl 血中濃度之時間變化

(ng / ml)					
	一次乾燥時間	15 分	30 分	60 分	90 分
比較例 9	0	2.7	1.2	0.5	0.2
實施例 12	2	10.8	7.0	4.5	2.6
實施例 13	4	12.7	6.2	5.0	3.2
實施例 14	6	14.2	11.1	8.2	4.8
實施例 15	8	13.5	11.0	8.4	4.2
實施例 16	10	14.1	10.2	8.1	4.0
實施例 17	20	6.8	4.0	3.4	2.6

(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：

粉末狀經鼻投服用之組成物)

提供一種粒徑小於 $10\ \mu\text{m}$ 之藥物或凍結乾燥之藥物、水吸收性、水難溶性之基劑、及水吸收性，且含凝膠形成性之基劑所組成之粉末狀經鼻投服用之組成物者。此組成物具有優異之藥物吸收性者。

英文發明摘要(發明之名稱：Powdery Nasal Composition)

There is provided a powdery nasal composition comprising a drug having a particle size of less than $10\ \mu\text{m}$ or a lyophilized drug, a water-absorbing and water-insoluble base material, and a water-absorbing and gel-forming base material. The composition has a high drug absorption ability.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

公告本

A8
B8
C8
D8修正
補充

六、申請專利範圍

第 88114653 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 92 年 3 月 6 日修正

1 . 一種粉末狀經鼻投服用組成物，其特徵係含（1）粒徑未達 $10\ \mu\text{m}$ 之藥物，（2）吸水性且為水難溶性基劑，及（3）吸水性且為凝膠形成性之基劑所組成，該吸水性且水難溶性之基劑與該吸水性且為凝膠形成性之基劑的混合比為 $99:1 \sim 65:35$ ，該吸水性且水難溶性之基劑係 1 或 2 種以上選自結晶纖維素、 α -纖維素、糊精、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯澱粉、明膠、酪蛋白、西黃蓍膠、甲殼質、殼聚糖、磷酸氫鈣、碳酸鈣、及沈澱酸鈣所成群中，而該吸水性且為凝膠形成性之基劑係交聯澱粉或纖維素之低級烷基醚者。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之粉末狀經鼻投服用組成物，其中該藥物粒徑為 $0.5\ \mu\text{m}$ 以上未達 $10\ \mu\text{m}$ 者。

3 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之粉末狀經鼻投服用組成物，其中，該纖維之低級烷基醚係 1 或 2 種以上選自羥丙基纖維素、羥丙基乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、及羧基甲基纖維素鈣所成群。

4 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之粉末狀經鼻投服用組成物，其中，藉由粉碎及過篩後，該藥物粒徑為未達 $10\ \mu\text{m}$ 者。

5 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之粉末狀經鼻投服用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

六、申請專利範圍

組成物，其中，藉由噴霧乾燥後，該藥物粒徑為小於 $10\ \mu\text{m}$ 者。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之粉末狀經鼻投服用組成物，其中，藉由凍結乾燥後，該藥物粒徑為未達 $10\ \mu\text{m}$ 者。

7. 一種粉末狀經鼻投服用組成物，其特徵係含 (1) 凍結乾燥藥物，(2) 水難溶性且吸水性之基劑，及 (3) 吸水性且凝膠形成性之基劑所組成，該水難溶性且吸水性之基劑與該吸水性且凝膠形成性之基劑的混合比為 $99:1 \sim 65:35$ ，該吸水性且水難溶性之基劑係 1 或 2 種以上選自結晶纖維素、 α -纖維素、糊精、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯澱粉、明膠、酪蛋白、西黃蓍膠、甲殼質、殼聚糖、磷酸氫鈣、碳酸鈣、及沈澱酸鈣所成群中，而該吸水性且為凝膠形成性之基劑係交聯澱粉或纖維素之低級烷基醚者。

8. 如申請專利範圍第 7 項之粉末狀經鼻投服用組成物，其中該凍結乾燥藥物為非胜肽、蛋白質性藥物者。

9. 如申請專利範圍第 7 或 8 項之粉末狀經鼻投服用組成物，其中該纖維素低級烷基醚係 1 或 2 種以上選自羥丙基纖維素、羥基丙基乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉及羧基甲基纖維素鈣所成群。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線