(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 200950791 A1
(43)公開日： 中華民國 98 (2009) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：098107953 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 03 月 12 日
(51)Int. Cl.： *A61K33/44 (2006.01)* *A61K9/10 (2006.01)*
A61P39/02 (2006.01)
(30)優先權：2008/03/13 德國 10 2008 014 109.7
(71)申請人：拜耳動物保健有限公司 (德國) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)
德國
(72)發明人：伯瑞德 歐夫 BEHREND, OLAF (DE) ；喜波 艾瑞絲 HEEP, IRIS (DE) ；柯渥理克 尼可拉斯 KOWOLLIK, NIKOLAUS (DE) ；瑪汀 狄克 MERTIN, DIRK (DE) ；歐漢格 派察 OHAGE-SPITZLEI, PETRA (DE) ；史密特 伯藍迪 SCHMIDT, BERNARD (DE) ；魏爾 渥夫根 WIEHL, WOLFGANG (DE)
(74)代理人：林秋琴；何愛文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 18 頁

(54)名稱
碳吸收劑之懸浮調配物
SUSPENSION FORMULATION FOR CARBON ADSORBENTS

(57)摘要
本發明係關於一種水性懸浮調配物，其包含一適合自胃腸道結合及消除有害物質之粗粒子碳吸附劑、及一水溶性或水分散性之結構成形劑及一潤濕劑。

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 200950791 A1
(43)公開日： 中華民國 98 (2009) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：098107953 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 03 月 12 日
(51)Int. Cl.： *A61K33/44 (2006.01)* *A61K9/10 (2006.01)*
A61P39/02 (2006.01)
(30)優先權：2008/03/13 德國 10 2008 014 109.7
(71)申請人：拜耳動物保健有限公司 (德國) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)
德國
(72)發明人：伯瑞德 歐夫 BEHREND, OLAF (DE) ；喜波 艾瑞絲 HEEP, IRIS (DE) ；柯渥理克 尼可拉斯 KOWOLLIK, NIKOLAUS (DE) ；瑪汀 狄克 MERTIN, DIRK (DE) ；歐漢格 派察 OHAGE-SPITZLEI, PETRA (DE) ；史密特 伯藍迪 SCHMIDT, BERNARD (DE) ；魏爾 渥夫根 WIEHL, WOLFGANG (DE)
(74)代理人：林秋琴；何愛文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 18 頁

(54)名稱
碳吸收劑之懸浮調配物
SUSPENSION FORMULATION FOR CARBON ADSORBENTS

(57)摘要
本發明係關於一種水性懸浮調配物，其包含一適合自胃腸道結合及消除有害物質之粗粒子碳吸附劑、及一水溶性或水分散性之結構成形劑及一潤濕劑。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種水性懸浮調配物，其包含一適合自胃腸道結合及消除有害物質之粗粒子碳吸附劑、及一水溶性或水分散性之結構成形劑及一潤濕劑。

【先前技術】

碳吸附劑諸如活性炭作為於胃腸道中之不良或毒性物質之結合劑之用途係已為吾人所知歷時長時間。最近，已開發出多孔球形碳吸附劑，其對於自胃腸道結合及消除對於腎細胞有毒之化合物(nephrotoxic compound)係特別適合的。此等球形碳吸附劑係，例如，已於歐洲專利-A-29 715、歐洲專利-A-1249241、歐洲專利1500397、歐洲專利1525886及歐洲專利1745992中敘述。以碳為基礎之吸附劑 AST-120，亦如克裏美淨（kremezin）提及，係已經出售中（歐洲專利-A-1249241）。

根據先前技藝，此等活性炭係以乾顆粒之形式使用。然而，對於動物（特定言之貓）之使用，此種乾形式之應用係僅適度地適合的，此由於其與乾的動物食物不形成均勻混合物之緣故。然而，對於此種產品用於動物之商業成功，對於乾動物食物之應用係一種重要之必備條件。

然而，包含吸附劑之液體或糊狀調配物可係與任何類型之動物食物組合。對於此種調配物，最重要之必備條件係縱然於疏忽地超過劑量之情況中、或者於表面敷

料（top-dressing）之情況中，該吸附性質仍然不過度地降低及食物或飼料之可口性既不受組成及稠度限制亦不受劑量之體積限制。

因此有需要對於結合有害物質及具有下列性質之碳吸附劑之調配物：

- 可能之吸附劑之高負荷
- 縱然於儲存之期間仍然保持之吸附能力
- 良好之可口性
- 容易給藥，容易使用
- 以水溶性載體為基礎之調配物，其於口服之後以不發生問題之方式與胃腸道之水性介質混合及其快速流暢地分布該吸附劑，以吸附於該水性介質中溶解之毒素
- 縱然於長期之服用後，仍然很可容忍的。

該問題係由根據本發明之調配物解決。

【發明內容】

本發明係關於：

一種包含一粗粒子碳吸附劑、一潤濕劑及一水溶性或水分散性之結構成形劑之水性懸浮調配物。

瞭解，〝粗粒子〞碳吸附劑於本發明情況中意表具有至少 0.1 毫米（較佳地 0.1 至 1 毫米，特別較佳地 0.1 至 0.8 毫米，特定言之 0.1 至 0.6 毫米）之直徑者。此等吸附劑較佳地係球形形狀。於實施情況下獲得完美之球的形狀不是經常可能的，及因此亦瞭解〝球形〞粒子為意表近似球形之粒子。

根據本發明使用之碳吸附劑較佳地具有 700 米 ^{2}/克或以上(特別較佳地 800 米 ^{2}/克或以上)之比表面積，如由 BET 方法測定。

該等碳吸附劑可具有官能基。

首先，彼等可具有酸性基，該等酸性基較佳地係以 0.30 至 1.20 毫克當量/克（meq/g）之總數量存在，特定言之 0.30 至 1.00 毫克當量/克。

此外，吸附劑可具有鹼性基，該等鹼性基較佳地係以 0.20 至 0.70 毫克當量/克之總數量存在，特定言之 0.30 至 0.60 毫克當量/克。

此外，吸附劑可具有酚系羥基，該等酚系羥基較佳地係以 0.20 至 0.70 毫克當量/克之總數量存在。

吸附劑亦可具有羧基。

如果吸附劑含有官能基，則彼等較佳地具有酸性及鹼性官能基，及精確地較佳 0.30 至 1.20 毫克當量/克(特定言之 0.30 至 1.00 毫克當量/克）之酸性基及 0.20 至 0.70 毫克當量/克（特定言之 0.30 至 0.60 毫克當量/克）之鹼性基。

根據具有官能基之吸附劑之一種特別較佳具體實施例，該吸附劑具有 0.30 至 1.20 毫克當量/克（特定言之 0.30 至 1.00 毫克當量/克）之總數量之酸性基及 0.20 至 0.70 毫克當量/克（特定言之 0.30 至 0.60 毫克當量/克）之總數量之鹼性基，連同存在 0.20 至 0.70 毫克當量/克之酚系羥基及 0.15 毫克當量/克或較低之羧基。

酸性基之總數量(a)對於鹼性基之總數量(b)之比率

(a:b)較佳地係 0.40 至 2.5。對於鹼性基之總數量(b)、酚系羥基之數量(c)及羧基之數量(d)之值[(b＋c)-d]較佳地係 0.60 或以上（以毫克當量/克表示之數量）。

碳吸附劑較佳地具有 0.04 毫升/克至 0.1 毫升/克(較佳地 0.05 毫升/克至 0.1 毫升/克）之具有 20 至 15,000 奈米直徑之孔隙的孔隙體積。

於先前技藝中敘述碳吸附劑之製備。至於球形碳吸附劑之製備，可參考，例如，歐洲專利-A-29 715、歐洲專利-A-1249241、歐洲專利 1500397、歐洲專利 152886 及歐洲專利 1745992。

使用於歐洲專利-A-1249241 中敘述之吸附劑係特別較佳的，而於該出版物中敘述之較佳具體實施例對於本發明亦係較佳的。

根據本發明之調配物通常可含有 10 至 80% m/V（較佳地 20 至 60% m/V，特別較佳地 30 至 50% m/V）之碳吸附劑。於此處及後文中，〝% m/V〞意表：以克表示之於正在談論中之成分每 100 毫升之成品調配物之重量。

該等調配物通常含有 1 至 95% m/V（較佳地 5 至 60% m/V，特別較佳地 10 至 40% m/V）之水。

潤濕劑通常係液態至黏性及水溶性的。較佳地使用之潤濕劑係具有 2 至 10 個（較佳地 3 至 6 個）碳原子之二元或三元醇類，例如丙三醇、乙二醇、二伸乙二醇或丙二醇。較佳者係丙二醇及特定言之丙三醇。潤濕劑通常係以 10 至 95% m/V(較佳地 50 至 80% m/V）之

數量存在於調配物中。

根據本發明之調配物另外含有水溶性或水分散性之結構成形劑，其通常形成於懸浮調配物中具有流動限制之凝膠結構。已發現，結構成形劑之添加改良該調配物之安定性，特定言之長期間安定性，該性質於相對地粗粒子吸附劑之案例中不是容易的。可提及之適合之結構成形劑，特定言之，係：纖維素衍生物（諸如，例如，甲纖維素、羧甲纖維素、羧甲纖維素鈉、羥乙基纖維素）、聚合之碳水化合物（諸如，例如，黃原膠、海藻酸鹽、阿拉伯膠、果膠）、多肽（諸如例如，明膠、酪蛋白）、及聚乙烯基吡咯啶酮（PVP）、丙烯酸乙酯與甲基丙烯酸甲酯共聚物或聚丙烯酸及此等成分之混合物。

最好使用微晶纖維素與羧甲纖維素鈉之混合物，其中兩種成分之混合物較佳地含有 5 至 25%（質量/質量）（特別較佳地 7 至 20%（質量/質量），特定言之 10 至 15%（質量/質量））之羧甲纖維素鈉。

結構成形劑通常係以 0.2 至 15% m/V（較佳地 0.5 至 10% m/V，特別較佳地 1 至 5% m/V）之數量存在。倘若使用結構成形劑之混合物，則以上之數據表示總數量。

必然地，根據本發明之調配物可含有另外之習用製藥成分，諸如，例如，食物著色劑及/或顏料諸如二氧化鈦或氧化鐵。顏料，例如，通常係以 0.1 至 10% m/V（較佳地 0.2 至 8% m/V）之數量存在。

調配物亦可含有習用之防腐劑諸如，例如，山梨

酸，倘若適合則連同抗壞血酸。使用已為熟練之工作人員所知之通常濃度，諸如，例如，0.01 至 1% m/V。

然而，較佳地，調配物不含任何防腐劑，特別較佳地當彼等含有超過 30% m/V（較佳地超過 40% m/V，特定言之超過 50% m/V）之潤濕劑時。

根據本發明之調配物係液體，較佳地黏性的，高至糊狀稠度。根據本發明之調配物較佳地具有 1 至 100 帕·秒（特別較佳地 1 至 30 帕·秒，很特別較佳地 5 至 20 帕·秒）之黏度（於 25 秒$^{-1}$ 之剪切速率測量）。根據本發明之調配物較佳地係以於彼等之流動行為中之結構黏度而辨別。較佳地，彼等亦顯示搖變性（thixotropism）。根據本發明之調配物較佳地具有 10 至 500 帕，特定言之 30 至 200 帕，之流動限制（flow limits）。

根據本發明之調配物可係，例如，經由混合結構成形劑與（倘若適合）顏料及另外之佐藥進入潤濕劑與水之混合物中，或者經由溶解或分散其等於其中，及隨後將含碳之吸附劑組合入該調配物基本成分中及將其均勻地分布於其中而製備。

對於使用於人類及動物中，根據本發明之調配物通常係有用的。彼等較佳地係使用於家畜、繁殖之動物、動物園動物、實驗室動物、實驗動物及陪伴動物（companion animals）中（特定言之於哺乳動物中）之動物飼養及動物繁殖。

家畜及繁殖之動物包括哺乳動物（諸如，例如，牛、

馬、綿羊、豬、山羊、駱駝、水牛、驢、兔、扁角鹿、馴鹿）、有皮毛商業價值之動物（諸如，例如，貂、栗鼠、浣熊）、及鳥類（諸如，例如，雞、鵝、火雞、鴨、鴿子及駝鳥）。較佳之家畜之實例係牛、綿羊、豬及雞。

實驗室及實驗動物包括狗、貓、兔及齧齒類動物諸如小家鼠、老鼠、天竺鼠及金倉鼠。

陪伴動物包括狗、貓、馬、兔、齧齒類動物（諸如金倉鼠、天竺鼠及小家鼠）、另外爬蟲、水陸兩棲動物、及鳥，其等係飼養於人類住處中及於動物園中。

根據本發明之調配物較佳地係使用於伴隨動物中，很特別較佳地於狗及特定言之貓中。

彼等可係以預防疾病之方式及以治療疾病之方式使用。

根據本發明之調配物通常及較佳地係口服的。直腸用藥亦係可能的。

根據本發明之調配物較佳地係與動物食物共同地口服；彼等可係使用於濕及乾之食物，與食物摻和或者於食物之表面上。

原則上，彼等係適合於自消化道移除有害之物質；有害之物質係結合於碳吸附劑及移除。因此，彼等通常係適合使用於經由口之中毒之所有狀態中之使用，諸如，例如，經由毒物或受污染之飼料之經口吸收而中毒。特定言之，彼等係適合於腎臟疾病（諸如，腎臟機能不全，特定言之慢性腎臟機能不全）及肝臟疾病（諸如，例如，肝臟機能不全，特定言之慢性肝臟機能不全）

之預防及治療。

可提及之實例係：肝細胞毒之腦炎、慢性黃麴黴毒素中毒、中毒之急性狀態。

通常，根據本發明之調配物係以致使每公斤體重每日服用 0.05 至 4.0（較佳地 0.1 至 0.4）克之碳吸附劑之劑量供給。

以具有吸附劑之習用之負荷，通常之劑量體積係 0.5 至 10 毫升。對於貓中之使用，例如，製備容許約 1.25 至 15 毫升每日每貓之低劑量體積之調配物係可能的，其對於使用者係有利的。

視特定之環境諸如疾病、動物物種及其類似情況而定，劑量可與已述及者差異。

特定言之，於具有官能基之上述球形碳吸附劑（諸如，例如，AST-120）之案例中，於使用之前嚴格地避免與水接觸係公認之知識，此由於該物質對於某些指標物質之吸附能力於不同情況將降低之緣故。此係為何 AST-120 之完全乾燥之調配物目前係以防止蒸氣之包裝（鋁小袋，發泡包裝(blister pack)中之膠囊）銷售。未預期地，已發現，即使於延長之儲存後，縱使調配物含有水，於根據本發明之調配物中仍然保持對於相關之腎臟毒素之吸附能力。因此，已發現，例如，關於相關之目標毒素（吲哚、甲酚、酚），AST-120 於根據本發明之懸浮調配物中之吸附能力基本上未降低及係與乾顆粒可比較的。就大體而論，本發明因此亦係關於前文中及於歐洲專利-A-1249241 中如較佳者及特別較佳者

提及之球形碳吸附劑之含水調配物。

根據本發明之調配物具有良好之可口性，例如，於5至20克之AST-120/公斤食物之劑量範圍內，不負面地影響乾貓食物之可口性。

【實施方式】

實例

	實例號碼							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	以% m/V表示之含量							
AST-120	40	40	40	40	40	40	40	40
丙三醇			50	50	55	60	80	90
丙二醇	20	20						
水	58.3	58.05	36.25	37.03	33.25	29.25	14	6
二氧化鈦	5	5	5	5	5	5	5	5
氧化鐵顏料		0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
微晶纖維素/羧甲纖維素鈉*			2.5	2.5	2.5	2.5	2.25	2.5
黃原膠	0.6	0.6						
山梨酸				0.2				
抗壞血酸				0.02				

*例如Avicel CL 611，重量比率MCC/Na-CMC 9：1

A.吸附能力

僅使用 AST-120，作為根據先前技藝之乾顆粒。迄今尚未敘述懸浮調配物或糊劑，特定言之具有高吸附劑含量者。以下之表含有，與純粹之乾顆粒比較，對於

AST-120 於不同的糊狀調配物中之吸附能力之數據之實例：

調配物	對甲酚 [毫克/克]	相對值	吲哚 [毫克/克]	相對值
AST-120（乾顆粒）	***374***	*100%*	***354***	*100%*
實例3	369	98.7%	348	98.3%
實例4	363	97.1%	354	100.0%
實例5	367	98.1%	346	97.7
實例6	366	97.9%	346	97.7

可看出，所有試驗調配物對於目標毒素之吸附值係，通常，比乾顆粒者較低僅 2 至 3%並且不超過 5%。

B. 可口性

AST-120 之液體調配物於乾貓食物中或於乾貓食物之表面上之實例之可口性係於 500 至 2,000 毫克每日餵食定量之劑量範圍內試驗。動物，其等係飼養於個別之籠中，係依循製造商之資訊（每隻具有 2.7 至 4.5 公斤體重之動物 65 至 95 克）如需要每日餵食一次及食物攝取時間及任何之食物剩餘係於不超過 2 小時之後測定。結果係於以下之表中編輯：

調配物	AST-120劑量(毫克)	使用	N	平均食物攝取時間(分)	食物剩餘(克)
對照	0	不利用	58	12	0
實例1	500	混合於其中	23	16	0
	2000	混合於其中	13	15	0
實例2	500	於其表面上	10	12	0
	1000	於其表面上	10	12	0
實例3	500	混合於其中	12	12	0
	2000	混合於其中	12	16	0
實例4	500	混合於其中	12	11	0
	2000	混合於其中	12	12	0
實例6	500	混合於其中	12	10	0
	2000	混合於其中	12	11	0

令人驚訝地，所有之試驗調配物係連同食物一起快速地攝取。調配物之添加不影響平均食物攝取時間。不留下食物剩餘。因為於糊劑中之 2,000 毫克之 AST-120 之於試驗之活性物質濃度之劑量已相當於 5 毫升之高劑量體積，所以此係格外意外的。具有此種數量之水分，應預期於乾食物之口感中之改變。然而，此對於食物之接受性無影響。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

200950791

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：98107953

※申請日：98.3.12　　※IPC 分類：A61K 33/44 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 39/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

碳吸附劑之懸浮調配物

SUSPENSION FORMULATION FOR CARBON ADSORBENTS

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種水性懸浮調配物，其包含一適合自胃腸道結合及消除有害物質之粗粒子碳吸附劑、及一水溶性或水分散性之結構成形劑及一潤濕劑。

三、英文發明摘要：

The invention relates to an aqueous suspension formulation comprising a coarsely particulate carbon adsorbent which is suitable for binding and eliminating harmful substances from the gastrointestinal tract, and a water-soluble or water-dispersible structure-forming agent and a humectant.

七、申請專利範圍：

1. 一種水性懸浮調配物，其包含一粗粒子碳吸附劑、一潤濕劑及一水溶性或水分散性之結構成形劑。
2. 一種懸浮調配物，其包含作為潤濕劑之具有 2 至 10 個碳原子之二元或三元醇。
3. 如上述申請專利範圍之一項之懸浮調配物，其包含 10-80% m/V 之碳吸附劑。
4. 如上述申請專利範圍之一項之懸浮調配物，其包含 10-95% m/V 之潤濕劑。
5. 如上述申請專利範圍之一項之懸浮調配物，其包含 0.5-15% m/V 之結構成形劑。
6. 如上述申請專利範圍之一項之懸浮調配物，其包含具有 0.1 至 1 毫米直徑之球形粒子形式之碳吸附劑。
7. 如上述申請專利範圍之一項之懸浮調配物，其係使用於消除來自人類或動物之消化道的有害物質。
8. 一種如上述申請專利範圍之一項之懸浮調配物之用途，其係用於製備自人類或動物之消化道移除有害物質之組成物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無