

申請日期	87 年 6 月 8 日
案 號	87109073
類 別	A61K 31/495

(以上各欄由本局填註)

A4
 C4
 修正本 90 年 10 月 18 日
 補充

公 告 本

發 明 專 利 說 明 書 474812
 新 型

一、發明 名稱	中 文	包含天然立體異構型式之四氫葉酸鹽以用於影響高半胱胺酸量之藥學組成物
	英 文	Pharmaceutical preparations for influencing the homocysteine level comprising tetrahydrofolates in natural stereoisomeric form.
二、發明 創作人	姓 名	(1) 漢司·魯道夫·穆勒 Muller, Hans Rudolf (2) 馬丁·優門 Ulmann, Martin (3) 魯道夫·摩瑟 Moser, Rudolf
	國 籍	(1) 瑞士 (2) 瑞士 (3) 瑞士
	住、居所	(1) 瑞士沙夫豪森貝肯威德十八號 Beckenwaldli 18, CH-8207 Schaffhausen Switzerland (2) 瑞士戴克森史黛格街三十六號 Steigstrasse 36, CH-8447 Dachsen, Switzerland (3) 瑞士沙夫豪森蘭賀德十一號 Lahnhalde 11, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾普洛股份有限公司 Eprova AG
	國 籍	(1) 瑞士
	住、居所 (事務所)	(1) 瑞士沙夫豪森·萊登尼內克五號 Im Laternenacker 5, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland
	代 表 人 姓 名	(1) 漢斯·魯道夫·穆勒 Muller, Hans Rudolf 安德斯·佛吉 Furger, Andreas

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC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
 瑞士 1997年 6月 13日 1456/97 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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於天然立體異構型式之四氫葉酸鹽在製備適合影響高半胱胺酸量，特別是有助於高半胱胺酸之再甲基化之藥學組成物上的用途，臨床方面之應用包括半胱胺酸量之全部異常，尤其是預防及治療心血管疾病及預防神經管缺損。

在本文中，所稱的“天然立體異構型式之四氫葉酸鹽”係指5-甲醯基-(6S)-四氫葉酸，5-甲基-(6S)-四氫葉酸，5,10-亞甲基-(6R)-四氫葉酸或(6S)-四氫葉酸或其藥學上相容之鹽類。

至於藥劑，迄今四氫葉酸鹽主要以5-甲醯基-5,6,7,8-四氫葉酸(甲醯四氫葉酸)或5-甲基-5,6,7,8-四氫葉酸之鈣鹽使用，供治療巨型紅血球葉酸缺損貧血，作為解毒劑供增加葉酸拮抗劑之相容性，尤其是癌症治療中的4-胺基葉酸及胺甲喋呤(“抗葉酸鹽解毒劑”)，供增加氟化嘧啶類之治療效應及供治療自發性免疫疾病例如牛皮癬及風濕性關節炎，供增加某些抗寄生物劑例如三甲氧苄胺嘧啶-磺胺甲異噁唑之相容性，及供降低二脫氮雜-四氫葉酸鹽在化學治療之毒性。

高半胱胺酸為含硫的胺基酸，其是在甲硫胺酸的脫甲基反應下形成，在體液中，高半胱胺酸以氧化形式存在為二硫化物(高胱胺酸)，混合的二硫化物及還化的氧化產物(高半胱胺酸硫內酯)。

過量的高半胱胺酸症為一種臨床上的疾病，其有不同先天性或後天性的原因，這些疾病導致增加高半胱胺酸在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

血液及尿中的量。

過量的高半胱胺酸症之最普遍形式源自缺乏胱硫醚 β - 合成酶，一種與由 B₆ 決定的轉硫化代謝途徑相關之酵素，其中高半胱胺酸經由胱硫醚轉化成高胱胺酸，另一種形式是因為缺乏 5, 10 - 亞甲基四氫葉酸鹽還原酶，其提供基質 5 - 甲基 - (6S) - 四氫葉酸，將高半胱胺酸經由 B₁₂ 決定的轉化而成爲甲硫胺酸，過量的高半胱胺酸症也可發生爲腎功能疾病之結果，在全部這些情形下，“過量的高半胱胺酸症”係指暫時或永久增加血液中高半胱胺酸的量，有時伴隨著增加尿排泄中高半胱胺酸的量。過量的高半胱胺酸症導致一連串的疾病，其出現在嚴重的血管、眼、神經及骨骼疾病。不同的臨床研究顯示血清中增加高半胱胺酸量與發生心血管疾病之間的明顯關係，過量的高半胱胺酸症視爲心血管疾病之獨立風險因子，一般的資訊可見於 K. L. Resch(ed.), Risikofaktor Homocystein Daten-Fakten-Strategien [Homosysteine Risk Factor-Data-Facts-Strategies], Gesellschaft fur Medizinische information ISBN3-980 45 36--0-X，過量的高半胱胺酸症與動脈硬化症的關係可參考 L. J. Fortin et al., Clinical Biochemistry, Vol. 28(2), 1995, 155-162 頁，過量的高半胱胺酸症與神經管缺損揭示在 J. L. Mills et al., Supplement Publication to the Ceres Forum on June 14, 1995, 1996, 756S-760S 頁。

天然立體異構型式之四氫葉酸鹽在製備適合影響高半胱胺酸量之藥學組成物上的用途，先前未經提議或揭示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

頃經發現含天然立體異構型式之四氫葉酸鹽的藥學組成物在影響高半胱胺酸量，特別是有助於高半胱胺酸之再甲基化之用途。

天然立體異構型式之四氫葉酸鹽係指 5 - 甲醯基 - (6 S) - 四氫葉酸，5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸，5，10 - 亞甲基 - (6 R) - 四氫葉酸，5，10 - 甲川基 - (6 R) - 四氫葉酸，10 - 甲醯基 - (6 R) - 四氫葉酸，5 - 亞胺代甲基 - (6 S) - 四氫葉酸或 (6 S) - 四氫葉酸或其藥學上相容之鹽類，可以使用還原的葉酸鹽，其原則上通常可在葉酸鹽代謝中彼此互相轉化，但是較宜使用 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸及其藥學上相容之鹽類，因為 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸為甲基供應者且直接牽涉將高半胱胺酸之甲基轉移至甲硫胺酸，此特別適用於當亞甲基四氫葉酸鹽還原酶缺損存在時，其中此缺損隱含的疾病為例如功能受限制或缺乏活性，在此必須指出不耐熱的亞甲基四氫葉酸鹽還原酶為亞甲基四氫葉酸鹽還原酶缺損的最常見實例，在這些情形下，四氫葉酸鹽只能在有限範圍內轉化，且因此只能在有限範圍內在甲基化反應中使用。

所稱的“藥學組成物”係指食用（例如口服、舌下或直腸）、不經腸道或局部（例如皮下）形式，不會與活性成份反應之有機或無機物質可作為載劑使用，例如水、油、苧醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯或其他脂肪酸甘油酯類、明膠、卵磷脂、環糊精、碳水化合物例如乳糖或澱粉、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

硬脂酸鎂、滑石或纖維素，口服用藥時較宜為片劑、糖衣藥丸、膠囊粉劑、糖漿濃縮物或滴劑，直腸用藥較宜為栓劑，且不經腸道用藥較宜使用水或油基底脂溶液或冷凍乾燥劑。

也可使用懸浮液、乳化液或植入劑，且貼布及乳劑可用於局部用藥。

供不經腸道用藥之藥學組成物含藥學活性化合物之無菌水性或非水性注射用溶液，其較宜與受體之血液有等滲性。

這些組成物可含安定劑、供控制釋放藥學活性化合物之添加劑、抗氧化劑、緩衝劑、殺菌劑及供得到等滲性溶液之輔助物質，水性及非水性無菌懸浮液可含懸浮添加劑及增稠劑，此藥學組成物可存在於單一劑量或多重劑量容器例如密封的安瓿瓶內，且可儲存為冷凍乾燥的產品且需要時用無菌液體例水或鹽溶液製備，可在相同方式下使用無菌粉劑、粒劑或片劑，全部的藥學組成物可另外含分開作用或協同增效的活性化合物，在此必須提到維他命，尤其是B族維他命例如B₆及/或B₁₂，其在此應用中具有協同增效作用，關於此點，對於正常的劑量應用，維他命B₆之使用劑量為每天1毫克至20毫克，較宜為1毫克至6毫克，對於正常的劑量應用，維他命B₁₂之使用劑量為每天0.001毫克至0.5毫克，較宜為0.001毫克至0.15毫克，且對於高劑量用藥，使用劑量可為0.15至0.5毫克。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

每單位之藥學組成物含 0.001 毫克至 1000 毫克活性成份，在預防時，使用的組成物每單位較宜含 5 微克至 1000 微克活性成份，在治療時，使用的組成物每單位較宜含 0.1 毫克至 200 毫克活性成份。

劑量決定於治療形式，藥學組成物之用藥形式，及病人年齡、體重、營養及病情，可從低於最佳劑量之較低劑量開始治療，然後增加至得到最佳效應為止，預防時的使用劑量較宜在每天 5 微克至 1000 微克之間變化，尤其是每天 50 微克至 500 微克，治療時的使用劑量較宜在每天 0.1 毫克至 100 毫克之間變化，尤其是每天 0.5 毫克至 5 毫克，用藥時可進行單次用藥或重複劑量用藥。

說明本發明之實例

實例 1

含 1 毫克 5-甲醯基-(6S)-四氫葉酸之片劑

將 13.3 克 5-甲醯基-(6S)-四氫葉酸鈣鹽五水合物(相當於 10 克 5-甲醯基-(6S)-四氫葉酸)，4 公斤乳糖、1.2 公斤澱粉、0.2 公斤滑石及 0.1 公斤硬脂酸鎂加壓形成片劑，每片含 1 毫克 5-甲醯基-(6S)-四氫葉酸。

此片劑可包衣成塗膜片劑或將其粉碎並以膠囊形式使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

實例 2

含 60 毫克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸之栓劑

將 632 克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸鈣鹽五水合物 (相當於 500 克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸), 50 克羥基丙基纖維素及 2 公斤半合成甘油熔化形成栓劑, 每個栓劑含 500 毫克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸。

實例 3

含 0.5 毫克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸之注射用溶液

將 0.5 克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸, 10 克穀胱甘肽, 30 克檸檬酸, 160 克甘露醇, 1 克甲基 - 對 - 羥基苯甲酸, 17.7 克氫氧化鈉 (或爲了得到 pH 爲 7.3 至 7.8 的溶液所需的量) 溶解在 3 升供注射用的水中並填入安瓿內, 每個安瓿含 0.5 毫克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸。

實例 4

含 1 毫克 (6 S) - 四氫葉酸之注射用冷凍乾燥劑

將 1 克 (6 S) - 四氫葉酸鈉鹽在 1000 毫升雙重蒸餾水中的溶液經由無菌過濾加入安瓿內並冷凍乾燥, 每個安瓿含 1 毫克 (6 S) - 四氫葉酸。

四氫葉酸對氧非常敏感, 因此必須使用嚴格無氧的情

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

形，可能必須使用抗氧化劑粒抗壞血酸。

實例 5

含 20 毫克 5, 10 - 亞甲基 - (6R) - 四氫葉酸之注射用冷凍乾燥劑

將 10 克含 5, 10 - 亞甲基 - (6R) - 四氫葉酸之 β - 羥基丙基環糊精在 2000 毫升雙重蒸餾水中的溶液經由無菌過濾加入安瓿內並冷凍乾燥，每個安瓿含 20 毫克 5, 10 - 亞甲基 - (6R) - 四氫葉酸。

四氫葉酸之注意事項(實例 4) 同樣適用在 5, 10 - 亞甲基 - (6R) - 四氫葉酸。

實例 6

含 0.4 毫克 5 - 甲醯基 - (6S) - 四氫葉酸之片劑

將 5.32 克 5 - 甲醯基 - (6S) - 四氫葉酸鈣鹽五水合物(相當於 4 克 5 - 甲醯基 - (6S) - 四氫葉酸)，4 公斤乳糖、1.2 公斤澱粉、0.2 公斤滑石及 0.1 公斤硬脂酸鎂加壓形成片劑，每片含 0.4 毫克 5 - 甲醯基 - (6S) - 四氫葉酸。

此片劑可包衣成塗膜片劑或將其粉碎並以膠囊形式使用。

實例 7

含 10 微克 5 - 甲基 - (6S) - 四氫葉酸之注射用冷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

凍乾燥劑

將 10 毫克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸鈉鹽在 1000 毫升雙重蒸餾水中的溶液在惰性氣體下經由無菌過濾加入安瓿內並冷凍乾燥，每個安瓿含 10 微克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸。

四氫葉酸對氧非常敏感，因此必須使用嚴格無氧的情形，可能必須使用抗氧化劑粒抗壞血酸。

實例 8

含 15 毫克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸之片劑

將 19.18 克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸鈣鹽五水合物 (相當於 15 克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸)，120 克乳糖，21.5 克玉米澱粉，7.08 克乙醯基纖維素，2.28 克酞酸二乙酯，0.64 克矽酮 H K - 15 及 2 克硬脂酸鎂加壓形成片劑，每片含 15 毫克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸。

此片劑可包衣成塗膜片劑或將其粉碎並以膠囊形式使用。

實例 9

含 15 毫克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸之片劑

類似於實例 8 敘述之方法，使用玉米澱粉，乳糖，硬脂酸鎂，聚乙二醇 6000，聚甲基丙烯酸酯，聚山梨糖醇 80，二甲基聚矽氧烷，氫氧化鈉及滑石製備含 15 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

克 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸之片劑。

實例 1 0

含 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸，維他命 B₆ 及維他命 B₁₂ 之混合組成物

調製含下列成份之塗膜片劑供口服用藥使用：

0 . 4 毫克	5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸
3 毫克	維他命 B ₆
0 . 0 0 2 毫克	維他命 B ₁₂

藥學上相容之輔助物質

此混合組成物也可調製成溶液，例如供不經腸道使用

。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
補充 本90年10月18日

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱： 包含天然立體異構型式之四氫葉酸鹽
以用於影響高半胱胺酸量之藥學組成
物

本發明關於藥學製劑，其中含至少一種化合物選自包括 5 - 甲醯基 - (6 S) - 四氫葉酸， 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸， 5， 10 - 亞甲基 - (6 R) - 四氫葉酸， 5， 10 - 甲川基 - (6 R) - 四氫葉酸， 10 - 甲醯基 - (6 R) - 四氫葉酸， 5 - 亞胺代甲基 - (6 S) - 四氫葉酸或 (6 S) - 四氫葉酸或其藥學上相容之鹽類，以及藥學上相容活性及輔助的物質，供影響高半胱胺酸量，特別是當亞甲基四氫葉酸鹽還原酶缺損存在時，例如當不耐熱的亞甲基四氫葉酸鹽還原酶存在時。

英文發明摘要(發明之名稱：)

Pharmaceutical preparations for influencing the homocysteine level comprising tetrahydrofolates in natural stereoisomeric form

The present invention relates to pharmaceutical preparations comprising at least one compound selected from the group consisting of 5-formyl-(6S)-tetrahydrofolic acid, 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid, 5,10-methylene-(6R)-tetrahydrofolic acid, 5,10-methenyl-(6R)-tetrahydrofolic acid, 10-formyl-(6R)-tetrahydrofolic acid, 5-formimino-(6S)-tetrahydrofolic acid or (6S)-tetrahydrofolic acid or pharmaceutically compatible salts thereof, together with pharmaceutically compatible active and adjuvant substances, for influencing the homocysteine level, particularly when a methylene tetrahydrofolate reductase deficiency exists, such as when thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase exists for example.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件二： 第 87109073 號專利申請案

90.10.18

公告本

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 10 月修正

1 . 一種供影響高半胱胺酸量之藥學組成物，其特徵是含至少一種選自包括 5 - 甲醯基 - (6 S) - 四氫葉酸，5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸，5，10 - 亞甲基 - (6 R) - 四氫葉酸，5，10 - 甲川基 - (6 R) - 四氫葉酸，10 - 甲醯基 - (6 R) - 四氫葉酸，5 - 亞胺代甲基 - (6 S) - 四氫葉酸或 (6 S) - 四氫葉酸或其藥學上相容之鹽類作為活性成份，以及藥學上相容活性及輔助的物質。

2 . 一種當不耐熱的亞甲基四氫葉酸鹽還原酶存在時供影響高半胱胺酸量之藥學組成物，其特徵是含 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸或 5 - 甲基 - (6 S) - 四氫葉酸的藥學上相容鹽類作為活性成份，以及藥學上相容活性及輔助的物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製