

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93117391

※申請日期：93 年 06 月 16 日

※IPC 分類：

A61K 9/00
(>006.1)

一、發明名稱：

(中) 氟吡汀 (flupirtine) 之可注射劑型

(英) Injectable dosage form of flupirtine

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) AWD 製藥有限兩合公司

(英) AWD.PHARMA GMBH & CO. KG

代表人：(中) 1. 鄔爾斯 布勞恩

(英) 1. BRAUEN, URS

地 址：(中) 德國德勒斯登萊普茲格爾街七十三號

(英) Leipziger StraBe 7-13, 01097 Dresden, Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

三、發明人：(共 4 人)

1. 姓 名：(中) 麥可 皮耶羅斯

(英) PIEROTH, MICHAEL

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

2. 姓 名：(中) 諾伯特 史坦

(英) STANG, NORBERT

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

3. 姓 名：(中) 魯迪 湯瑪

(英) THOMA, RUDY

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

4. 姓 名：(中) 漢寧 布倫

(英) BLUME, HENNING

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

四、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權:

【格式請依: 受理國家(地區); 申請日; 申請案號數 順序註記】

1. 德國 ; 2003/06/20 ; 103 27 674.2 ☒ 有主張優先權

(英) GERMANY

四、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權:

【格式請依: 受理國家(地區); 申請日; 申請案號數 順序註記】

1. 德國 ; 2003/06/20 ; 103 27 674.2 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關含有氟吡汀 (flupirtine) 之冷凍乾燥物，此冷凍乾燥物於製造非經腸投與用藥學組成物之用途，用於製造含有氟吡汀之非經腸投與用藥學組成物之方法，用於製造該含有氟吡汀之冷凍乾燥物的方法，以及使用該冷凍乾燥物所製成之含有氟吡汀的藥學組成物。

【先前技術】

氟吡汀 (Katadolone[®]；2-胺基-3-乙酯基胺基-6-(4-氟苄基胺基)吡啶=2-胺基-3-乙氧羰基胺基-6-(對氟苄基胺基)吡啶) 是一種中樞作用、非鴉片類的止痛劑。氟吡汀，尤其是呈順丁烯二酸鹽者，已有多年被成功用於治療諸如神經痛、與退化性關節疾病有關的疼痛、頭痛、以及術後疼痛。依據 DE 4122166 A1，氟吡汀也可作為用來控制基於肌肉緊張或因肌肉緊張之疾病或病理症狀；DE 4327516 進一步提出以氟吡汀治療大腦缺血與神經退化性疾病；DE 19541405 A1 提出使用氟吡汀以預防及治療與造血細胞系統損傷有關的疾病；DE 10048969 A1 還提出以氟吡汀用於耳鳴的治療。氟吡汀及其生理上可利用之鹽類的製備方法在 DE 1795858 C2、DE 3133519 C2、及 DE 3416609 A1 中有相關說明。

氟吡汀以口服為主，因此 DE 9321574 U1 提出呈錠劑、顆粒、或丸劑之含有氟吡汀順丁烯二酸鹽為活性成份

(2)

的藥學組成物。DE 4319649 A1 則提出含有氟吡汀之可控制活性成分釋放的固態口服劑型。

不過，由於氟吡汀的止痛效果佳，因此想以非經腸方式投與氟吡汀，以達到快速的局部性或全身性效果。但其阻礙在於氟吡汀及其生理活性鹽難溶於水溶液和大部份的生理耐受有機溶劑中。

DE 3416609 A1 提出以適當溶劑配製之呈氟吡汀葡萄糖酸鹽可注射溶液的藥學調配物，使用的溶劑尤其是聚乙二醇與水的混合物或 glycofurol 與水的混合物。不過，其所述注射溶液有多項嚴重缺點，因而使用聚乙二醇／水或 glycofurol／水混合物配製的氟吡汀葡萄糖酸鹽極為高張性（hypertonic），所以只適合肌內注射用。由於 pH 值低（3.2 至 3.6）且使用諸如二亞硫酸鈉與丙二醇等之賦型劑，因此在投與的部位也常會有刺激性。此外，其所揭示的氟吡汀葡萄糖酸鹽溶液的物理穩定性不足，原因在於其只在一段極為有限的期間內具有安定性，只要在數週後就會有沈澱現象產生，因而限制了產品的使用壽命。此外，現已浮現的情形是，氟吡汀溶液的穩定性與貯存溫度也有很大的關係。由於在較低溫時沈澱就會開始產生，因此在氟吡汀溶液貯存期間必須維持 20℃ 的最低溫度，以改善其貯存穩定性。理想的情況是，含有此種注射用溶液的安瓿必須在 25℃ 至 30℃ 貯存，但實務上幾乎不可行。

【發明內容】

(3)

本發明在於提供一種適於非經腸投與、沒有非經腸藥學組成物已知缺點（尤其是在投與時會產生副作用如刺激性）、且經過一段長時間後仍具物理及化學安定性之含有氟吡汀的藥學組成物製造方法。

本發明透過提供一種含有呈鹼型式或呈生理耐受鹽之氟吡汀為活性成份的冷凍乾燥物而克服上述問題，其可用於製造非經腸投與用之藥學組成物。

本發明意外發現，與氟吡汀注射用溶液的處理和貯存有關的已知缺點和問題可透過使用本發明的氟吡汀冷凍乾燥物製造非經腸投與用的液體調配物而完全消除。因此，本發明氟吡汀冷凍乾燥物的復原（reconstitution）可得到能安定數小時、且無沈澱發生的極澄清氟吡汀溶液。反觀習用注射溶液，在開始溶解後氟吡汀立即沈澱。以本發明的氟吡汀冷凍乾燥物所製成的氟吡汀溶液由於其穩定性而可以良好的方式如注射用溶液或輸液用溶液而用於非經腸投與。

本發明氟吡汀冷凍乾燥物的另一項意外優點在於可用純水性介質製造液態劑型。鑒於只有含高量有機溶劑如丙二醇的溶劑系統（而非純水性介質）可用於製造習用的注射用氟吡汀溶液，本發明的氟吡汀冷凍乾燥物可溶於水性系統，因此並不需要使用有機溶劑或助溶物質（solubilizing substances）使其溶解。本發明的氟吡汀冷凍乾燥物還具有的優點在於溶解該冷凍乾燥物時並不需要加熱，原因在於其即使在室溫下仍可快速溶解。

(4)

另一項優點在於本發明的冷凍乾燥物可依需要復原及／或稀釋，所以本發明的氟吡汀冷凍乾燥物可用於製造肌肉或靜脈內注射用溶液，也可用於製備輸液用溶液。在這方面，復原的水性製劑也可能可以用作慣用於輸液之溶液的混合物。此種使用型式對於須要進行與其他治療過程有關之全身性疼痛處理的患者而言特別有利。由於本發明之冷凍乾燥物具有快速溶解的特性，因此可在就要使用之前復原。

【實施方式】

本發明中「冷凍乾燥物」意指在高度真空、深度冷凍狀態下乾燥（藉由將溶劑冷凍、溶劑在冷凍狀態下蒸發）所得到的物質。以此方式得到的冷凍乾燥物為多孔性且保持其原有的體積。其於冷凍乾燥後的代謝功能、酶功能、及／或生物活性中止。

本發明中的「藥學組成物」或「醫藥」意指用於診斷、治療、及／或預防目的之混合物，亦即促進或回復人類或動物健康、包括至少一種會產生治療效果之天然或合成活性成分的混合物。

此藥學組成物可包括此技術領域中常用的添加劑，例如安定劑、製造助劑、離型劑（release agents）、乳化劑、清潔劑、抗氧化劑、成餅劑、或其他用於製造藥學組成物（尤其是液體劑型）的物質。

本發明較佳實施態樣中，所要製造的藥學組成物為非

(5)

經腸投與用的液態藥學組成物。

「非經腸投與用（之）劑型或藥學組成物」意指避免經過胃腸道投與之無菌藥學組成物。非經腸投與相較於口服投與的優點在於可以快速開始產生作用、可顯著避免諸如嘔吐或刺激胃腸等副作用、活性成分不會有在胃腸內失去活性的情形、可用於對經由胃腸道通常吸收不足的活性成分進行投與、投與後的活性成分血中含量可事先計算、可避免所謂的首渡效應（first pass effect）。

非經腸投與用藥學組成物特別是指注射用溶液與輸液用溶液。「注射液（injections）」或「注射用溶液」是小體積的製劑，尤其是 1 至 20ml 者，係以溶液、懸浮液或乳化液的形式投與；「輸注液」或「輸液用溶液」則以大於 100ml 的體積投與。最常見的非經腸投與途徑為靜脈內（i.v.）、肌內（i.m.）、以及皮下（s.c.）投與。靜脈內投與方式可以使藉其他非經腸投與途徑會產生組織刺激性的活性成分能夠快速供應、投與。利用肌內及皮下注射時，必須考慮到體內水分平衡（isohydria）與等張性，否則會出現局部耐受不良的跡象。

因此本發明所提供利用本發明冷凍乾燥物所製成的非經腸投與用藥學組成物可為注射用溶液或輸液用溶液。

本發明冷凍乾燥物中的氟吡汀可呈鹼或生理耐受鹽，在一較佳實施態樣中，本發明冷凍乾燥物含有至少 100mg 氟吡汀，此含量是以氟吡汀鹼計算。

氟吡汀之「生理耐受鹽」特別意指呈酸加成鹽且具有

(6)

治療指數而該治療指數的特徵在於氟吡汀鹽對治療效果與致死效果的敏感曲線之間的距離夠大者。

用於製備生理耐受氟吡汀鹽的適當酸例子包括氫鹵酸，硫酸，磷酸，硝酸，過氯酸，脂族、脂環族、芳族、或雜環系列之有機單羧酸、二羧酸或三羧酸，以及磺酸類。較佳的例子為甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、羥乙酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙酮酸、苯基乙酸、苯甲酸、對氨基柳酸、embonic acid、甲磺酸、乙磺酸、羥基乙磺酸、乙烯磺酸（ethylenesulphonic acid）、鹵苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、磺胺酸、及氫氯酸。特佳者為葡萄糖酸。

在本發明較佳實施態樣中，該生理耐受氟吡汀鹽為氟吡汀的甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、羥乙酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、苯基乙酸鹽、苯甲酸鹽、embonate、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、羥基乙磺酸鹽、乙烯磺酸鹽、鹵苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、萘磺酸鹽、胺基苯磺酸鹽、或鹽酸鹽。在特佳實施態樣中，該生理耐受氟吡汀鹽為氟吡汀的葡萄糖酸鹽。

本發明提供之氟吡汀冷凍乾燥物所含生理耐受氟吡汀鹽的酸成分量以 100mg 氟吡汀計為 60mg 至 650mg，以 200mg 至 400mg 為較佳。

在本發明的一較佳實施態樣中，氟吡汀冷凍乾燥物還

(7)

含有至少一種成餅劑。「成餅劑」或「疏鬆劑 (bulking agent) 」是指一種在材料冷凍乾燥期間或之後有助於形成具有極大內部表面積之多孔餅狀物的藥劑。在一較佳實施態樣中，本發明的氟吡汀冷凍乾燥物含有甘露糖醇、蔗糖或甘胺酸作為成餅劑。成餅劑在本發明氟吡汀冷凍乾燥物中的含量以 100mg 氟吡汀計為 10mg 至 1000mg，以 30mg 至 300mg 為較佳。

在本發明的又一較佳實施態樣中，氟吡汀冷凍乾燥物還含有至少一種抗氧化劑。「抗氧化劑」意指能夠抑制、延遲或壓制物質（尤其是活性成分）氧化的賦形劑 (excipients) 。抗氧化劑可為自由基清除劑 (free radical scavengers) 、可易於氧化的物質或增效劑 (synergists) 。自由基中間物常在有機化合物的氧化反應中產生，具有立體障礙酚系基的賦形劑容易將氫自由基轉移到這些中間物，其本身即形成較為穩定的分子，此即中斷了氧化鏈反應。自由基清除劑是特別用在非水性的親脂系統 (lipophilic systems) 。相較之下，可易於氧化的物質主要是用在水性系統，係利用待保護物質均具有特定氧化電位之事實。此時，要用的抗氧化劑比要保護的物質具有明顯較低的氧化電位，當有氧時，該抗氧化劑比該待保護之物質更容易被氧化，同時該易於氧化的賦形劑係作為質子供體，因此有穩定作用。這類型的藥學可利用物質例子如抗壞血酸的標準氧化電位為 -0.04V ；亞硫酸氫鹽與亞硫酸鹽的標準氧化電位為 $+0.12\text{V}$ 。增效劑包括一些賦

(8)

形劑，其藉由使已被氧化的賦形劑分子再生、使微量重金屬錯合、使屬於氧化中間物的過氧化物分解、或藉由設定抑制氧化的 pH 而有助於抗氧化劑的作用。

在一較佳實施態樣中，本發明之氟吡汀冷凍乾燥物含有亞硫酸氫鈉或抗壞血酸作為抗氧化劑。抗氧化劑在本發明氟吡汀冷凍乾燥物中的含量以 100mg 氟吡汀計為 0.5mg 至 10mg，以 2mg 至 5mg 為特佳。

在本發明的又一較佳實施態樣中，氟吡汀冷凍乾燥物還含有至少一種清潔劑。「清潔劑」意指有機表面活性物質，其可具有陰離子性、陽離子性、兩性（ampholytic）、或非離子性結構。清潔劑亦稱為界面活性劑。製藥上，陽離子界面活性劑主要是用作保存劑（preservatives）或消毒劑（disinfectants）。界面活性劑也可用作 W/O 或 O/W 型乳化劑、濕潤劑、助溶劑、泡沫安定劑、或防沫劑。針對特定作業的清潔劑選擇係取決於作為清潔劑之化合物中親水基與親脂基的化學組成（原因在於其決定了對所存在相的親和性）以及 HLB 值，也取決於熔點或固化點、以及黏度。

在一較佳實施態樣中，本發明之冷凍乾燥物含有聚乙炔基吡咯啉酮作為清潔劑。聚乙炔基吡咯啉酮是乙炔基吡咯啉酮的聚合產物，市面上有一系列具有不同分子大小或分子鏈長度部份的產品。聚乙炔基吡咯啉酮的突出性質在於其於水中以及極性有機溶劑（如醇類、二醇類等）之中的溶解度均佳。在本發明中，清潔劑（尤其是聚乙炔基吡

(11)

酸、磺胺酸、及氫氨酸。在一較佳實施態樣中，所要製備的冷凍乾燥物含有氟吡汀葡萄糖酸鹽，因此把氟吡汀鹼溶在葡萄糖酸溶液裡以製成含有氟吡汀葡萄糖酸鹽的冷凍乾燥物。

在本發明的一較佳實施態樣中，把用於溶解氟吡汀鹼的水性介質如水或酸溶液加熱到高於室溫之溫度，並在添加該氟吡汀鹼之前維持在該溫度。惟有在加熱之後，才把氟吡汀加入加熱後的水性介質裡並溶解。在一較佳實施態樣中，係將水性介質加熱到 30℃ 至 90℃ 溫度，以 70℃ 為特佳。將氟吡汀加入加熱的水性介質時可一併攪拌，直到氟吡汀完全溶解為止。

接著把依此方式配製而成的氟吡汀溶液加以過濾，在這方面，以使用孔洞寬度 0.2 μm 的過濾器為特佳。然後把經過過濾而含有氟吡汀的溶液置於冷凍乾燥瓶裡，再用冷凍乾燥塞塞住。把冷凍乾燥瓶貯放於 -45℃ 下使該氟吡汀溶液冷凍。

本發明的實際冷凍乾燥包括主要乾燥 (main drying) 以及後乾燥 (after-drying)。在一較佳實施態樣中，主要乾燥是在 -37℃ 至 -23℃ 之溫度及 10 至 100mbar 的壓力下進行。在一較佳實施態樣中，後續之後乾燥是在 27℃、0.0001mbar 壓力下進行。冷凍乾燥之後，使冷凍乾燥器通 N_2 ，然後宜在氮氣氛下對該含有氟吡汀冷凍乾燥物的瓶子進行無菌封瓶。

本發明亦有關非經腸投與用的液態藥學組成物，其可

(12)

透過本發明的氟吡汀冷凍乾燥物獲得。

藉由以下實施例詳細說明本發明。

實施例 1：含氟吡汀之冷凍乾燥物的製造

將 7.81 g 葡萄糖酸 d-內酯溶於 70ml 水中，然後加熱至 70°C。在該溫度下攪拌之同時，添加 3.33 g 氟吡汀並攪拌直到完全溶解為止。把依此方式得到的混合物透過孔洞寬度 0.2 μm 的過濾器加以過濾。過濾後，將溶液裝入冷凍乾燥瓶內並用適當的冷凍乾燥塞塞住。把瓶子貯放於 -45°C 下使其內容物冷凍。冷凍乾燥法的主要乾燥是在 -37°C 至 -23°C 之溫度及 100 至 10mbar 的壓力下進行，然後在 27°C、0.0001mbar 下進行後乾燥。乾燥後將冷凍乾燥器通氮氣，然後在氮氣氛下封瓶。

實施例 2：含氟吡汀之冷凍乾燥物的製造

將 7.81 g 葡萄糖酸 d-內酯溶於 70ml 水中，然後加熱至 70°C。在該溫度下攪拌之同時，添加 4.0 g 甘露糖醇及 3.33 g 氟吡汀並攪拌直到加入的化合物完全溶解為止。把依此方式得到的混合物透過孔洞寬度 0.2 μm 的過濾器加以過濾。過濾後，將溶液裝入冷凍乾燥瓶內並用適當的冷凍乾燥塞塞住。把瓶子貯放於 -45°C 下使其內容物冷凍。冷凍乾燥法的主要乾燥是在 -37°C 至 -23°C 之溫度及 100 至 10mbar 的壓力下進行，然後在 27°C、0.0001mbar 下進行後乾燥。乾燥後將冷凍乾燥器通氮氣，然後在氮氣氛下

(13)

封瓶。

實施例 3：含氟吡汀之冷凍乾燥物的製造

將 7.81 g 葡萄糖酸 d-內酯溶於 70ml 水中，然後加熱至 70℃。在該溫度下攪拌之同時，添加 7.5 g 蔗糖、0.4 g 聚乙烷基吡咯啉酮（MW 約 11500；collidone PF17；BASF）及 3.33 g 氟吡汀。攪拌該溶液直到加入的物質完全溶解為止。把依此方式得到的混合物透過孔洞寬度 0.2 μm 的過濾器加以過濾。過濾後，將溶液裝入冷凍乾燥瓶內並用適當的冷凍乾燥塞塞住。把瓶子貯放於 -45℃ 下使其內容物冷凍。冷凍乾燥法的主要乾燥是在 -37℃ 至 -23℃ 之溫度及 100 至 10mbar 的壓力下進行，然後在 27℃、0.0001mbar 下進行後乾燥。乾燥後將冷凍乾燥器通氮氣，然後在氮氣氛下封瓶。

實施例 4：氟吡汀冷凍乾燥物組成

一瓶中含有：

100.00mg 氟吡汀

257.85mg 葡萄糖酸

300.00mg 甘露糖醇

實施例 5：氟吡汀冷凍乾燥物組成

一瓶中含有：

100.00mg 氟吡汀

伍、中文發明摘要

發明之名稱： 氟吡汀 (flupirtine) 之可注射劑型

本發明是有關含有氟吡汀之冷凍乾燥物、此冷凍乾燥物於製造非經腸投與用藥學組成物之用途、用於製造含有氟吡汀之非經腸投與用藥學組成物之方法、用於製造該含有氟吡汀之冷凍乾燥物的方法、以及使用該冷凍乾燥物所製成之含有氟吡汀的藥學組成物。

陸、英文發明摘要

發明之名稱： Injectable dosage form of flupirtine

The invention relates to a flupirtine-containing lyophilisate, to the use of the lyophilisate for producing a pharmaceutical composition for parenteral administration, to a process for producing a flupirtine-containing pharmaceutical composition for parenteral administration, to a process for producing the flupirtine-containing lyophilisate, and to the flupirtine-containing pharmaceutical composition produced using the lyophilisate.

柒、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

(9)

年	月	日	修(正)換頁
99	12	31	

咯啞酮) 在氟吡汀冷凍乾燥物中的含量以 100mg 氟吡汀計為 10mg 至 150mg，以 10mg 至 50mg 為特佳。

本發明亦有關該含有氟吡汀之冷凍乾燥物在製造非經腸投與用藥學組成物之用途，在以該冷凍乾燥物製造非經腸投與用藥學組成物時，係將該冷凍乾燥物溶於水性介質及／或有機溶劑裡，而得到該非經腸投與用藥學組成物。為達到此目的，可於室溫下溶解該冷凍乾燥物。本發明所用水性介質較佳者為水，特佳者為注射液用水。本發明另一實施態樣係使用適當的緩衝溶液作為水性介質；又一實施態樣係使冷凍乾燥物溶於水／溶劑混合物以製成該非經腸藥學組成物。

本發明亦有關一種用於製造含有氟吡汀之非經腸投與用藥學組成物的方法，其中將本發明含有氟吡汀的冷凍乾燥物溶在水性介質及／或有機溶劑裡而得到可即時使用的液態藥學組成物。

本發明的氟吡汀冷凍乾燥物宜在室溫下溶解，在一較佳實施態樣中，係將本發明的氟吡汀冷凍乾燥物溶在水裡，尤其是注射液用水裡。不過，也可將氟吡汀冷凍乾燥物溶在緩衝溶液中或溶在水／溶劑混合物裡。

所得溶液的等張性可藉用於溶解之水性介質的體積來調整。在投與非經腸藥學組成物之前，可先決定要如何復原該冷凍乾燥物、以及是否可在適當時加以稀釋，因此從本發明的冷凍乾燥物製造肌內或靜脈內注射用溶液都是可能的。而復原的水性製劑也可用作習用輸液用溶液的混合

(10)

年 月 日 修(更)正 替換頁
99 12 31

物。

利用本發明方法製得之非經腸投與用藥學組成物可為注射用溶液，此溶液若要以靜脈內注射投與，則把宜含有 100mg 氟吡汀的冷凍乾燥物溶在 3 至 20ml（以 9 至 15ml 為較佳）的注射液用水、緩衝溶液或水／溶劑混合物裡。此注射用溶液若要以肌內注射投與，則把宜含有 100mg 氟吡汀的冷凍乾燥物溶在 3ml 的注射液用水、緩衝溶液或水／溶劑混合物裡。本發明一較佳實施態樣中，該非經腸投與用藥學組成物係為輸液用溶液。

本發明亦有關一種用於製造本發明含有氟吡汀之冷凍乾燥物的方法，包括：

- a) 藉由將氟吡汀鹼加入水性介質裡並使其溶解而配製成氟吡汀溶液，以及
- b) 將所得氟吡汀溶液冷凍乾燥。

本發明方法第一步驟在於先將呈鹼型式的氟吡汀溶解在水性介質裡，如果要製備的氟吡汀冷凍乾燥物是要含有完全的氟吡汀鹼，則該氟吡汀鹼宜溶於水，尤其是注射液用水。如果要製備的氟吡汀冷凍乾燥物是要含有生理耐受的氟吡汀鹽，則將該氟吡汀鹼溶解在適當酸的水溶液裡，該酸係選自葡萄糖酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、羥乙酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙酮酸、苯基乙酸、苯甲酸、對胺基柳酸、embonic acid、甲磺酸、乙磺酸、羥基乙磺酸、乙烯磺酸、鹵苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺

(14)

年 月 日修(正)換頁 99. 12. 31

257.85mg 葡萄糖酸

225.00mg 蔗糖

12.00mg 聚乙 烯基吡咯 啉酮 (Kollidon 17 PF,
BASF)

實施例 6：氟吡汀冷凍乾燥物組成

一瓶中含有：

100.00mg 氟吡汀

257.85mg 葡萄糖酸

120.00mg 甘露糖醇

4.50mg 亞硫酸氫鈉

實施例 7：氟吡汀冷凍乾燥物組成

一瓶中含有：

100.00mg 氟吡汀

257.85mg 葡萄糖酸

207.00mg 甘露糖醇

實施例 8：液態藥學組成物的製造

將 3ml 的注射液用水加入含有實施例 7 冷凍乾燥物的瓶子裡，在偶而給予渦動後，於約 1 分鐘後即得到澄清溶液。此溶液呈明顯高張，980mosmol/kg。

實施例 9：液態藥學組成物的製造

(15)

年	月	日	修(正)換頁
99	12	31	

將 9ml 的注射液用水加入含有實施例 7 冷凍乾燥物的瓶子裡，偶而給予渦動，在約 1 分鐘後即得到澄清溶液。此溶液實質上等張，305mosmol/kg。

公告本

年 月 日修()正本
99. 12. 31

附件 5A :第093117391號申請專利範圍修正本

民國99年12月31日修正

十、申請專利範圍

1. 一種冷凍乾燥物，其包含呈鹼型式或呈生理耐受鹽的活性成分氟吡汀（flupirtine）且可用於製造非經腸投與用的藥學組成物。

2. 如申請專利範圍第1項之冷凍乾燥物，其還包含至少一種成餅劑（cake-forming agent）。

3. 如申請專利範圍第1項之冷凍乾燥物，其還包含至少一種抗氧化劑。

4. 如申請專利範圍第2項之冷凍乾燥物，其還包含至少一種抗氧化劑。

5. 如申請專利範圍第1項之冷凍乾燥物，其還包含清潔劑。

6. 如申請專利範圍第2項之冷凍乾燥物，其還包含清潔劑。

7. 如申請專利範圍第3項之冷凍乾燥物，其還包含清潔劑。

8. 如申請專利範圍第4項之冷凍乾燥物，其還包含清潔劑。

9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之冷凍乾燥物，包含至少100mg之氟吡汀。

10. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之冷凍乾燥物，其中該生理耐受鹽為氟吡汀的酸加成鹽。

11. 如申請專利範圍第10項之冷凍乾燥物，其中該鹽的酸部份係選自由葡萄糖酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、羥乙酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙酮酸、苯基乙酸、苯甲酸、對胺基柳酸、embonic acid、甲磺酸、乙磺酸、羥基乙磺酸、乙烯磺酸（ethylenesulphonic acid）、鹵苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、磺胺酸、及氫氨酸所組成的群組。

12. 如申請專利範圍第10項之冷凍乾燥物，其中該鹽之酸部份的含量以100mg氟吡汀計為60mg至650mg。

13. 如申請專利範圍第11項之冷凍乾燥物，其中該鹽之酸部份的含量以100mg氟吡汀計為200mg至400mg。

14. 如申請專利範圍第2至8項中任一項之冷凍乾燥物，其中該成餅劑為甘露糖醇、蔗糖、或甘胺酸。

15. 如申請專利範圍第2至8項中任一項之冷凍乾燥物，其中該成餅劑的含量以100mg氟吡汀計為10mg至1000mg。

16. 如申請專利範圍第15項之冷凍乾燥物，其中該成餅劑的含量以100mg氟吡汀計為30mg至300mg。

17. 如申請專利範圍第3至8項中任一項之冷凍乾燥物，其中該抗氧化劑為亞硫酸氫鈉或抗壞血酸。

18. 如申請專利範圍第3至8項中任一項之冷凍乾燥物，其中該抗氧化劑的含量以100mg氟吡汀計為0.5mg至10mg。

19. 如申請專利範圍第18項之冷凍乾燥物，其中該抗氧化劑的含量以100mg氟吡汀計為2mg至5mg。

20. 如申請專利範圍第5至8項中任一項之冷凍乾燥物，其中該清潔劑為聚乙烯基吡咯啉酮。

21. 如申請專利範圍第5至8項中任一項之冷凍乾燥物，其中該清潔劑的含量以100mg氟吡汀計為10mg至150mg。

22. 如申請專利範圍第21項之冷凍乾燥物，其中該清潔劑的含量以100mg氟吡汀計為10mg至50mg。

23. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之冷凍乾燥物，其中該非經腸投與用之藥學組成物為注射用溶液或輸液用溶液。

24. 一種如申請專利範圍第1至23項中任一項之氟吡汀冷凍乾燥物的用途，係用於製造非經腸投與用的藥學組成物。

25. 如申請專利範圍第24項之用途，其中該冷凍乾燥物係溶解於水性介質及／或有機溶劑中，而得到該非經腸投與用的藥學組成物。

26. 如申請專利範圍第25項之用途，其中該冷凍乾燥物係溶解於注射液用水中。

27. 如申請專利範圍第25項之用途，其中該冷凍乾燥物係溶解於緩衝溶液中。

28. 如申請專利範圍第25項之用途，其中該冷凍乾燥物係溶解於水／溶劑混合物中。

29. 如申請專利範圍第25至28項中任一項之用途，其中該冷凍乾燥物係於室溫下溶解。

30. 一種用於製造含有氟吡汀之非經腸投與用藥學組成物的方法，其中將申請專利範圍第1至23項中任一項之含有氟吡汀的冷凍乾燥物溶於水性介質及／或有機溶劑中，而得到可供即時使用的液態藥學組成物。

31. 如申請專利範圍第30項之方法，其中該冷凍乾燥物係溶於注射液用水中。

32. 如申請專利範圍第30項之方法，其中該冷凍乾燥物係溶於緩衝溶液中。

33. 如申請專利範圍第30項之方法，其中該冷凍乾燥物係溶於水／溶劑混合物中。

34. 如申請專利範圍第30至33項中任一項之方法，其中該冷凍乾燥物係於室溫下溶解。

35. 如申請專利範圍第30至33項中任一項之方法，其中該非經腸投與用之藥學組成物為注射用溶液。

36. 如申請專利範圍第35項之方法，其中該注射用溶液可以靜脈內方式投與。

37. 如申請專利範圍第36項之方法，其中該冷凍乾燥物係溶於3至20ml之注射液用水中，以製備該可以靜脈內方式投與之注射用溶液。

38. 如申請專利範圍第36項之方法，其中該冷凍乾燥物係溶於9至15ml之注射液用水中，以製備該可以靜脈內方式投與之注射用溶液。

39. 如申請專利範圍第35項之方法，其中該注射用溶液可以肌內方式投與。

40. 如申請專利範圍第39項之方法，其中該冷凍乾燥物係溶於3ml的注射液用水中，以製備該可以肌內方式投與之注射用溶液。

41. 如申請專利範圍第30至33項中任一項之方法，其中該非經腸投與用之藥學組成物為輸液用溶液。

42. 一種用於製造申請專利範圍第1至23項中任一項之含有氟吡汀之冷凍乾燥物的方法，包括：

a. 藉由將氟吡汀鹼加入水性介質裡並使其在該介質中溶解而製備氟吡汀溶液；以及

b. 將所得氟吡汀溶液冷凍乾燥。

43. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該氟吡汀溶液是在水中製備。

44. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該氟吡汀溶液是在酸水溶液中製備。

45. 如申請專利範圍第44項之方法，其中該酸溶液是藉由將選自由葡萄糖酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、羥乙酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙酮酸、苯基乙酸、苯甲酸、對氨基柳酸、embonic acid、甲磺酸、乙磺酸、羥基乙磺酸、乙烯磺酸、鹵苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、磺胺酸、及氫氨酸所組成群組的酸溶在水裡所製備而成的。

46. 如申請專利範圍第42項之方法，其中將該用於溶解氟吡汀鹼的水性介質加熱至高於室溫之溫度，然後添加氟吡汀鹼。

47. 如申請專利範圍第46項之方法，其中將該水性介質加熱至30℃至90℃之溫度。

48. 如申請專利範圍第47項之方法，其中將該水性介質加熱至70℃。

49. 如申請專利範圍第42項之方法，其中將該氟吡汀鹼加入該選擇性經過加熱的水性介質裡同時攪拌，並藉攪拌使其溶解。

50. 如申請專利範圍第42項之方法，其中在冷凍乾燥之前，把製得的氟吡汀溶液加以過濾。

51. 如申請專利範圍第50項之方法，其中使用孔隙寬度0.2 μm之過濾器進行該過濾。

52. 如申請專利範圍第42項之方法，其中在過濾之後，把氟吡汀溶液分配到冷凍乾燥瓶裡，再對該冷凍乾燥瓶給與冷凍乾燥塞。

53. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該氟吡汀溶液是在-45℃下貯存。

54. 如申請專利範圍第42至53項中任一項之方法，其中該冷凍乾燥包括主要乾燥與後乾燥。

55. 如申請專利範圍第54項之方法，其中該主要乾燥係於-37℃至-23℃之溫度、10至100mbar之壓力下進行。

56. 如申請專利範圍第54項之方法，其中該後乾燥係

於 27℃ 之溫度、0.0001mbar 之壓力下進行。

57. 如申請專利範圍第 42 至 53 項中任一項之方法，其中在冷凍乾燥後，於氮氣氛下封閉該等含有冷凍乾燥物的瓶子。

58. 一種用於非經腸投與之含有氟吡汀的液態藥學組成物，其可藉由將申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之含有氟吡汀的冷凍乾燥物加以溶解而製得。