

公 告 本

申請日期	84.1.21
案 號	8410051
類 別	A61K9/08

A4  
C4

436295

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	阿加托班濃縮水溶液
	英 文	CONCENTRATED AQUEOUS SOLUTIONS OF ARGATROBAN
二、發明人 創作	姓 名	1. 富利得利 . 安德烈 2. 非洛尼克 . 亞伐爾 3. 尚 . 蒙塔
	國 籍	法 國
	住、居所	1. 法國 92160 安東尼, 天佑路 13 號 2. 法國 75017 巴黎, 高泰路 31 號 3. 法國 78400 恰圖, 法沙布隆路 3 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	辛塞拉伯股份公司
	國 籍	法 國
	住、居所 (事務所)	法國 92350 普列匹羅賓森, 加利列大道 22 號
	代 表 人 姓 名	伊利沙白 - 特瑞 . 勒梅特

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

436295

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

法 國(地區) 申請專利，申請日期：1994.2.3. 案號：94.01195 ，有 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 ( I )

### 發明簡述：

一種濃縮之阿加托班水溶液，含有阿加托班、一種微胞形成劑、及一種類脂化合物。

### 發明詳述：

本發明係關於一種阿加托班 (Argatroban) 的新穎製藥配方。

阿加托班是一種人工合成的凝血酶抑制劑，屬於一種微溶於水的化合物 (約 1 mg/ml)。

如果阿加托班是呈純水溶液的形式，則在治療某些症候時，為達其所需的劑量，患者往往必須一天內服食數百毫升。

為了減少服食的體積，我們可以使用某些添加劑，以便增進阿加托班溶液的濃度。

例如，現有進行中的學術研究已建議乙醇、丙醇、乙二醇、聚乙二醇、表面活化劑 (如山梨糖醇酐酯或蓖麻油的聚乙氧化之衍生物) 的少量使用。

這其中的某些添加劑確能增加阿加托班的溶解度。

但是，添加以上各種添加劑所成的溶液幾乎都發生了局部耐藥力及 / 或過敏性反應之類的一般反應上的嚴重問題。

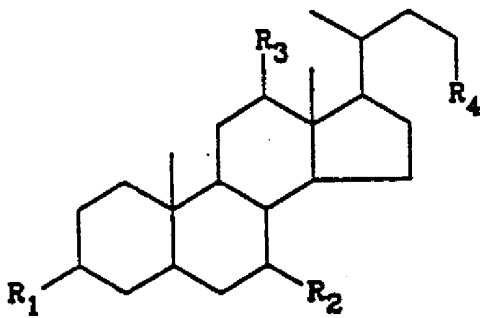
利用混合型微胞技術 (mixed micelle technique)，目前已發展出一種新穎的阿加托班的製藥配方，其能增進阿加托班溶解於水的溶解度。

## 五、發明說明( )

此製藥配方係把微胞形成劑 (micelle-forming agent) 及類脂化合物 (lipoid), 如磷脂等, 與阿加托班結合在一起。

本製藥配方亦可含有那些製備液態藥劑經常添加的添加劑, 例如容模劑 (osmolarity agents)、緩衝劑 (buffer agents)、抗氧化劑 (antioxidants)、及防腐劑 (preservatives), 或者亦可含有那些製備乾燥藥劑經常添加的添加劑 (乾燥形式是以冷凍乾燥、噴霧乾燥、霧化乾燥等達成), 乾燥藥劑在重組之後, 即可轉化為液態形式。

所使用的微胞形成劑可由通式 (I) 的膽酸衍生物製成



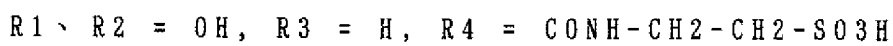
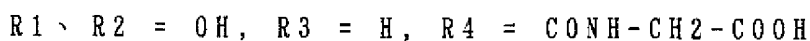
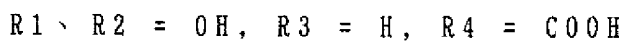
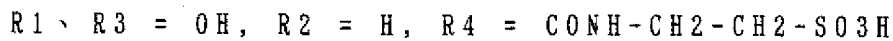
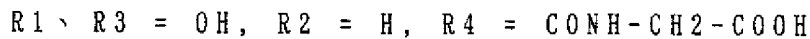
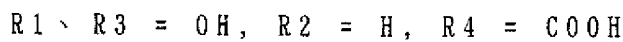
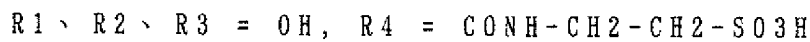
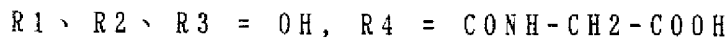
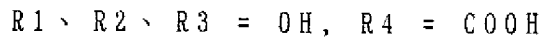
(I)

其中, R1、R2及R3各代表氫原子、羥基、或氧代環外基團 (keto exocyclic group), R4則代表羧基、或是一種其醯胺鍵 (amide) 鍵接至氨基酸之氨基的羧基;

其甾族 (steroid) 結構中, 可含有一個或兩個雙鍵, 譬如在 7-8、11-12、或 9-11 的位置。

## 五、發明說明( )

更明確而言，本發明所使用之式(I)化合物中的R1、R2、R3及R4代表下列基團：



式(I)化合物的使用形式可為鹽、尤其是鹼金屬鹽，特別是鈉鹽。

作為類脂化合物，下列化合物特別適用：

- 磷脂醯膽鹼 (phosphatidylcholines)
- 磷脂醯乙醇胺 (phosphatidylethanolamine)
- 磷脂醯肌胺 (phosphatidylinositol)
- 磷脂醯絲氨酸 (phosphatidylserines)
- 二磷脂醯丙三醇 (diphosphatidylglycerol)
- 甘油醚磷脂 (glycerine ether-phosphatides)
- 血漿脂 (plasmalogens)
- (神經) 鞘磷脂 (sphingomyelin)
- 硫脂及甘油酸脂 (sulphatides and monoglycerines)

## 五、發明說明(4)

其中較好是磷脂(phosphatides)，尤其是磷脂醯膽酸(phosphatidylcholines)。

微胞形成劑得為兩種或以上之膽酸衍生物的混合物。兩種或以上之類脂化合物的混合物亦可使用於本發明。

類脂化合物對微胞形成成份(純化合物或混合物)的克分子比是介於0.1/1至2/1之間，較好是介於0.5/1至1.5/1之間。

依據本發明所製成之藥劑配方，最終微胞形成劑在配方中之濃度，通常是介於0.01M至0.5M之間，其濃度為所需阿加托班之濃度的可變函數。

依據本發明的阿加托班溶液得以以下方法製備：

1. 採取劇烈攪拌，把全部成份溶解於水。
2. 把混合之微胞成份溶解於大致為稀的有機溶劑，之後把溶劑蒸發掉，接著把殘留物萃取於水中(水中可添加其它必須的賦形劑以調其pH值、容模值及/或其它必須的賦形劑以增進溶液的安定度，最後，配合攪拌動作把阿加托班加入。
3. 把阿加托班與微胞成份溶解於有機溶劑，之後把溶劑蒸發掉，接著把殘留物萃取於水中(水中可添加上述第2點所述之賦形劑)。

如此所製得之溶液，其阿加托班濃度大於1mg/ml，更明而言，係介於1mg/ml至21mg/ml之間。

## 五、發明說明(5)

對於以上述任何一種方式製成的溶液而言，可以加入一種或多種基質，例如單糖、寡糖、多元醇、氨基酸、聚合物，如聚乙基比咯烷酮、明膠、葡聚糖、白朮等，添加濃度介於0.1至20%之間。

製成物接著以噴霧乾燥法或低壓凍乾法加以乾燥。

所製成之固體物質（須貯存於密封容器內及受控制的大氣壓力下）在需要用到時，可添加至適當溶劑中，例如水，以備注射之用。

如此一來，可製得清澈的溶液，其濃度介於1mg/ml至21 mg/ml之間。

以下實例可進一步闡明本發明：

### 實例 1

把1.2克的純淨卵磷脂、0.7克的甘膽酸鈉(sodium glycocholate)及0.125克的阿加托班溶解於75毫克的95%乙醇，並以磁力攪拌。之後，在減壓下把乙醇蒸發掉，接著在室溫下，配合攪拌在25毫克的0.06M的磷酸緩衝液(pH=6)中萃收殘留物。如此可製得清澈溶液，其濃度為5mg/ml。此溶液在+4℃的貯存溫度，可維持安定數週之久。

### 實例 2

把0.750克的純淨卵磷脂、0.490克的甘膽酸鈉(sodium glycocholate)溶解於10毫升的95%乙醇。在減壓下把乙醇蒸發掉之後，把殘留物溶解於15毫升的0.06M的磷酸緩衝液(pH=6)，配合激烈攪拌，加入0.100克的阿加托班。

## 五、發明說明(6)

在通入氮氣氣泡下，維持攪拌達數小時，之後，以添加磷酸緩衝液的方式，把容積調整為20毫升。如此所製得的溶液，其濃度為5mg/ml。

實例 3

依據實例2的步驟製備一種溶液，其中含有0.1M的甘膽酸鈉及0.1M的磷脂醯膽鹼，之後加入過剩的阿加托班，持續攪拌48小時，並以一個0.22 $\mu$ m的薄膜。如此所製得的溶液，其濃度為11.3mg/ml。

實例 4

依據實例3的步驟，以一種含有0.075M的甘膽酸鈉的溶液為起始，如此所製得的溶液，其濃度為9mg/ml。

實例 5

依據實例3的步驟，以一種含有0.15M的甘膽酸鈉及0.15M的磷脂醯膽鹼的溶液為起始，如此所製得的溶液，其濃度為16.9mg/ml。

實例 6

依據實例3的步驟，以一種含有0.15M磷脂醯膽鹼及0.15M的牛磺膽酸鈉的溶液為起始，如此所製得的溶液，其濃度為13mg/ml。

實例 7

依據實例3的步驟，以一種含有0.15M的65%牛磺膽酸鈉及35%甘膽酸鈉及0.15M的磷脂醯膽鹼的混合溶液為起始，如此所製得的溶液，其濃度為20.6mg/ml。

## 五、發明說明( 9 )

## 實 例 8

依據實例 3 的步驟，以一種含有 0.15M 牛磺膽酸鈉及 0.15M 的磷脂醯膽鹼及磷脂醯乙醇胺的混合溶液為起始，如此所製得的溶液，其濃度為 20.1mg/ml。

依據本發明所製成之阿加托班溶液得以下列方式投與，包括：非口服（注射方式）、口服、鼻用、眼用、或反眼用 (retro-ocular) 的途徑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱: )

阿加托班濃縮水溶液

一種濃縮之阿加托班水溶液，其特徵在於：含有阿加托班、一種或多種微胞形成劑、及一種或多種類脂化合物。

英文發明摘要(發明之名稱: )

CONCENTRATED AQUEOUS SOLUTIONS OF ARGATROBAN

A concentrated aqueous solution of argatroban, characterized in that it contains argatroban, one or more micelle-forming agents and one or more lipid substances.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

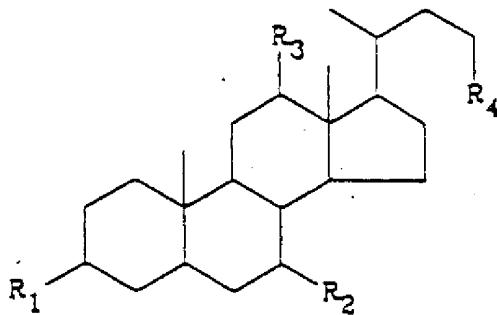
線

## 六、申請專利範圍

修正  
本  
年  
月  
日  
補充

1. 一種濃縮之阿加托班 (argatroban) 水溶液，其特徵在於：含有阿加托班、一種或多種微胞形成劑、及一種或多種類脂化合物，其中類脂類化合物對微胞形成成份的克分子比是介於 0.1/1 至 2/1 之間，微胞形成劑的濃度係介於 0.01 至 0.5M 之間，及阿加托班濃度介於 1mg/ml 至 21mg/ml 之間。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之溶液，其特徵在於該微胞形成劑係選自通式 (I) 的膽酸衍生物：



(I)

其中，R1、R2及R3各代表氫原子、羥基、或氧代環外基團 (keto exocyclic group)，R4則代表羧基、或是一種其醯胺鍵 (amide) 鏈接至氨基酸之氨基的羧基；

其甾族 (steroid) 結構中，可含有一個或兩個雙鍵。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之溶液，其特徵在於該膽酸衍生物係呈鹼金屬鹽的形式。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項之任一項所述之溶液

## 六、申請專利範圍

，其特徵在於該膽類脂化合物係一種磷脂。

5．如申請專利範圍第4項所述之溶液，其特徵在於該磷脂是一種磷脂鹽膽鹼。

6．如申請專利範圍第1至3項之任一項所述之溶液，其特徵在於溶液中含有一些製備液態藥劑形式或固態藥劑形式所常用的賦形劑，其在重組後能重新調回液態形式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

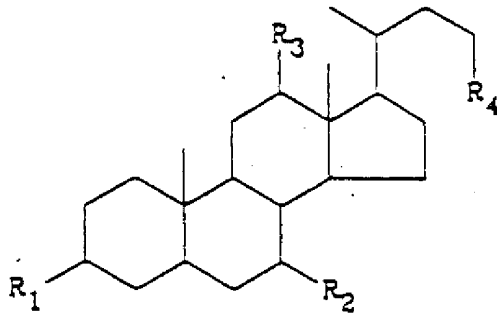
線

## 六、申請專利範圍

修正  
本  
年  
月  
日  
補充

1. 一種濃縮之阿加托班 (argatroban) 水溶液，其特徵在於：含有阿加托班、一種或多種微胞形成劑、及一種或多種類脂化合物，其中類脂類化合物對微胞形成成份的克分子比是介於 0.1/1 至 2/1 之間，微胞形成劑的濃度係介於 0.01 至 0.5M 之間，及阿加托班濃度介於 1mg/ml 至 21mg/ml 之間。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之溶液，其特徵在於該微胞形成劑係選自通式 (I) 的膽酸衍生物：



(I)

其中，R1、R2及R3各代表氫原子、羥基、或氧代環外基團 (keto exocyclic group)，R4則代表羧基、或是一種其醯胺鍵 (amide) 鏈接至氨基酸之氨基的羧基；

其甾族 (steroid) 結構中，可含有一個或兩個雙鍵。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之溶液，其特徵在於該膽酸衍生物係呈鹼金屬鹽的形式。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項之任一項所述之溶液