

(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  
 法國 1997年5月28日 9706551 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

## 五、發明說明(2)

)，

- 用陰離子樹脂分級(法國專利2,453,875號)，
- 凝膠過濾(BARROWCLIFFE, Thromb. Res. 12, 27-36 (1977))，
- 親合色層分析(美國專利4,401,758號)，
- 以化學劑控制行解聚：亞硝酸(EP 14184, EP 37319, EP 76279, EP 623629，法國專利2,503,714號，美國專利4,804,652號；WO 813276)，用肝素酯作 $\beta$ -消去( $\beta$ -elimination)(EP 40144，美國專利5,389,618號)，高碘酸(EP 287477)，硼氫化鈉(EP 347588, 380943)，抗壞血酸(美國專利4,533,549)，過氧化氫(美國專利4,629,699號，美國專利4,791,195號)，肝素四級銨鹽的氫氧化四級銨(美國專利4,981,955號)，鹼金屬氫氧化物(EP 380943, EP 347588)，或經酶途徑解聚(EP 64452，美國專利4,396,762號，EP 244235，EP 244236；美國專利4,826,827；美國專利3,766,167)；用放射方法(EP 269981)。

有些也可用化學合成製備(美國專利4,801,583號，美國專利4,818,816號，EP 165134，EP 84999，法國專利2,535,306號)。

於此等低分子量肝素中可特別提及的是 RHONE-POULENC RORER 出售的 enoxaparin (INN), SANOFI 出售的 nadroparin (INN), OPOCRIN-ALFA 出售的 parnaparin (INN), KNOLL 出售的 revirparin (INN), KABI PHARMACIA 出售的 dalteparin(INN), NOVO NORDISK 出售的 tinzaparin (INN), ORGANON 出售的 danaparoid (INN), WYETH AYERST 發展並出

## 五、發明說明(5)

比表示水腫，每隻鼠都這樣作。對照組的鼠在同樣條件下只接受生理鹽水。

於此試驗中，在損傷後2或6小時注射低分子量肝素減少水腫約30%。

Enoxaparin於此二種情形都減少水腫33%。

於同一試驗中，但低分子量肝素是在損傷後18小時注射(0.5毫克/公斤/5毫升靜脈內注射，15分鐘後2毫克/公斤/5毫升皮下注射)，水腫減少仍然明顯，減少約10至30%(enoxaparin 23%，nadroparin 14%)。

此等結果顯示低分子量肝素對水腫具治療效果。

C-低分子量肝素對腦水腫的效果也顯示於以如下技術形成之創傷所引起的水腫：將重280-300克的雄Sprague-Dawley鼠(Charles River France)(12隻作對照組，12隻作治療組)用 $N_2O/O_2$ (70/30)內的三氟溴氯乙烷(1.5%)混合物麻醉，置於腦功能區定位架內。切開頭皮，於右側頂皮質高位(座標：耳間線前3.5毫米，耳間線上方6毫米)用帶齒的鑿子作一孔。於硬膜上置一內直徑3毫米的聚乙烯管子，將此管子用牙科用水泥固定於顱腔內，並聯於螺線閥上(Danfoss Evsi 24v, 15w)。保持硬膜完整。將閥聯於HPLC泵(Walters 590)上。此系統內裝入滅菌水，在泵達3.8至4巴壓力時，短暫(20毫秒)開放閥使液體產生中等度衝擊(1.6-1.8巴)。然後將管子抽出，縫合切口，使鼠返回籠內，籠內溫度熱至26-28°C。

以下法給予溶於生理鹽水(0.9% NaCl)內的低分子量肝素

## 五、發明說明(6)

溶液：

傷害後2小時：0.5毫克/公斤/5毫升靜脈內一次注射，

傷害後2小時15分鐘：2毫克/公斤/5毫升皮下，

傷害後6小時：2毫克/公斤/5毫升皮下，

傷害後24小時：2毫克/公斤/5毫升皮下，及

傷害後30小時：5毫克/公斤/5毫升皮下。

對照組給予5毫升/公斤生理鹽水溶液(0.9% NaCl)，給法相同。

創傷48小時後將動物犧牲。根據濕重量/乾重量技術(於100°C 24小時)評估腦水腫。以腦的水含量評估出的水腫係於海馬及鄰近傷害處的皮質測定出的。

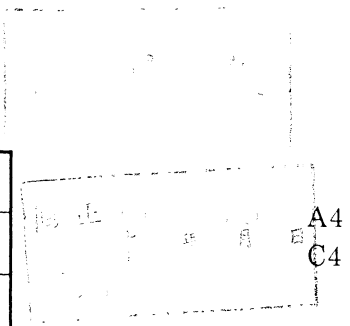
於此試驗中，低分子量肝素減少海馬及鄰近傷害部位的皮質水腫的40%。

Enoxaparin (LOVENOX®)減少海馬水腫的69%，減少鄰近傷害部位的皮質水腫的50%。

含低分子量肝素的鹽(較佳是鈉或鈣鹽)的藥物是組合物的形式，其中此低分子量肝素是與任何其他醫藥上相容的惰性的具生理活性的產物合併。根據本發明的藥物可作靜脈內、皮下、經口、直腸、局部或肺(吸入)途徑使用。

供靜脈或皮下給予的滅菌組合物一般是水溶液。此等組合物也可含佐劑，特別是增濕劑，等張劑，乳化劑，分散劑及安定劑。滅菌可以數種方法進行，例如無菌過濾，組合物內加滅菌劑，放射滅菌。也可製成滅菌劑固體組合物，此種組合物可用使用前溶於滅菌水或其他可注射的滅菌

申請日期	
案 號	087108064
類 別	A61K 31/715



546141

(以上各欄由本局填註)

中文說明書替換頁(92年6月)

## 發 明 專 利 說 明 書

### 新 型

一、發明 名稱	中 文	用於治療腦水腫之低分子量肝素
	英 文	“LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS FOR USE IN THE TREATMENT OF CEREBRAL OEDEMAS”
二、發明人 創作	姓 名	1.弗隆尼克 馬利 2.傑洛米 普瑞特 3.傑恩-馬利 史都茲曼 4.安德瑞 巫彰 5.佛羅倫斯 華爾
	國 籍	1.3.4.5.均法國 2.英國
三、申請人	住、居所	1.法國艾夫利市巴卡克斯比奇斯路15號 2.法國秋希雷洛伊市加貝塔道18號 3.法國維爾克利森市第一阿曲路9號 4.法國巴黎市維克多胡哥道35號 5.法國巴黎市第一瑪利亞路5號
	姓 名 (名 稱)	法商隆寶蘭洛爾公司
代 表 人 姓 名	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國安東尼市雷蒙阿諾大道20號
	代 表 人 姓 名	賈奎斯·沙維那

裝 訂 線

## 五、發明說明 ( 1 )

本發明係關於低分子量肝素用於治療腦水腫之用途。

本發明也關於低分子量肝素在製備供治療腦水腫之藥物上的用途。

標準的肝素是硫酸化的多糖，平均分子量為12,000-15,000道爾頓，係從牛、線羊及豬的腸粘膜分離出。肝素在臨床上用於預防及治療血栓栓塞疾病，但有時導致出血。

過去十年來，肝素逐漸被低分子量肝素取代，低分子量肝素不展現或較少展現引起出血的缺點，而且只需每天注射一次，不像標準肝素一樣需每天注射2至3次。低分子量肝素特別是藉將肝素以分級(fractionation)，控制下解聚，或藉化學合成製備。其抗-Xa活性/抗-IIa活性比大於2。

現已發現，低分子量肝素減少腦水腫。

腦水腫代表血栓栓塞腦血管意外、腦出血及中樞神經系統創傷(腦創傷或髓創傷)、以及心臟及/或呼吸停止、或任何不管其起因為何的功能上相同的情況(心室顫動，惡性氣喘發作)的後果。腦水腫也見於任何伴發腦實質灌注不足(hypoperfusion)的病理或意外情況。腦水腫也會伴生腦腫瘤，輻射及腦實質細菌、病毒或寄生蟲感染。

根據本發明，較佳是使用平均分子量為1000至10,000道爾頓，特別是1500至6000道爾頓，尤其是4000至5000道爾頓低分子量肝素。

低分子量肝素可用各種方法用肝素製備：

--用溶劑分級(法國專利2,440,376號，美國專利4,692,435號

## 五、發明說明 ( 3 )

售的 ardeparin, SANDOZ 出售的 certoparin (INN) 及 SANOFI-CHOAY(Thromb. Haemostasis, 58 (1), 553(1987))正在研究中的產品 CY222, SANOFI-ORGANON (Thrombosis and Haemostasis, 74, 1468-1473 (1995))正在研究中的 SR90107/ORG31540。

較佳是，低分子量肝素係由寡糖構成，其一端有2-0-硫代-4-烯基哌喃糖醛酸。

特佳的低分子量肝素係藉用鹼如氫氧化鈉解聚肝素酯製得。

A-低分子量肝素對腦水腫的作用可根據下述方法在鼠發生光血栓(photothrombotic)腦損傷後顯示出來：將雄性 Sprague-Dawley 鼠(150-200)克(26隻為治療組，22隻為對照組)用水合氯醛(400毫克/公斤腹腔內)麻醉，置於腦功能區定位架下。切開皮膚露出頭骨，於囟門前方頭骨右側使與冷光(Bioblock 150 w)接觸。將低分子量肝素溶於生理鹽水(0.9% NaCl)內，以下法繼續此實驗：

損傷前3小時，2毫克/公斤/5毫升低分子量肝素作皮下注射，

臨損傷前，0.5毫克/公斤/5毫升低分子量肝素作靜脈內注射，損傷後立即皮下注射10毫克/公斤/5毫升孟加拉玫瑰紅染料於生理鹽水(0.9% NaCl)內之溶液，

然照射頭骨5分鐘造成損傷，然後縫合皮膚，將鼠放回籠內，

損傷後3及21小時皮下注射2毫克/公斤/5毫升低分子量肝素，

## 五、發明說明 ( 4 )

損傷後24小時，將動物頭切下，取出大腦。

用直徑6毫米的木塞穿孔器於損傷處及損傷對側位收取樣品。以濕組織重/乾組織重的比測定樣品內的水容積，以損傷處樣品的水超過對側腦半球樣品的水的百分比表示水腫，每隻鼠都這樣作。對照組的鼠在同樣條件下只接受生理鹽水。

於此試驗中，低分子量肝素減少水腫約30%。

Enoxaparin減少水腫33%。

B-低分子量肝素對水腫的治療效果可根據下述方法在鼠發生光血栓(photothrombotic)腦損傷後顯示出來：將雄性Sprague-Dawley鼠(200-240克)(20隻為對照組，12隻及8隻為治療組)用水合氯醛(400毫克/公斤腹腔內)麻醉，置於腦功能區定位架內。切開皮膚露出頭骨，於囟門前方頭骨右側使與冷光(Bioblock 150 w)接觸。靜脈內注射10毫克/公斤/5毫升孟加拉玫瑰紅染料於生理鹽水內之溶液。然後照射頭骨5分鐘。然後縫合皮膚。將低分子量肝素溶於生理鹽水(0.9% NaCl)內，然後，或於損傷後2小時靜脈內注射0.5毫克/公斤/5毫升低分子量肝素，15分鐘後再注射一次，或於損傷後6小時皮下注射2毫克/公斤/5毫升低分子量肝素。將動物放回籠內。損傷後24小時後將動物頭切下，取出大腦。用直徑6毫米的木塞穿孔器於損傷處及損傷對側位收取樣品。以濕組織重/乾組織重的比測定樣品內的水容積，以損傷處樣品的水超過對側腦半球樣品的水的百分

## 五、發明說明 ( 7 )

介質內。

供經口給予的組合物可用錠，丸，散(明膠膠囊，扁膠囊)或顆粒。於此等組合物中，活性成分是與一或多種惰性稀釋劑如澱粉，纖維素，蔗糖，乳糖或二氧化矽在氫氣下混合。此等組合物也可含稀釋劑以外的物質，例如一或多種滑潤劑如硬脂酸鎂或滑石粉，促進口吸收的劑，增色劑，塗覆(糖塗覆錠)或被覆。

作為供經口給予的液體組合物時，可用醫藥上可接受的溶液，懸浮液，乳液，糖漿，及醃，含有惰性稀釋劑如水，乙醇，甘油，植物油，或石蠟油。此等組合物也可含稀釋劑以外的物質，如濕潤劑，甘味劑，增稠劑，矯味劑，或安定劑。

供直腸給予的組合物是塞劑或直腸膠囊，除活性成分外，含賦形劑如椰子油，半合成甘油酯或聚乙二醇。

供局部給予的組合物可以是，例如，霜，洗液，洗眼劑，漱口劑，鼻滴劑，或噴霧劑。

劑量視需要的效果，治療時間，及給予途徑而定；經皮下途徑時，一般是0.2毫克至4毫克/公斤/天，即是成人為14至280毫克/天。

一般而言，醫生會根據病人年齡，體重及任何其他特別因素決定適宜的劑量。

本發明也關於治療人腦水腫的方法，其包括給予有效量的低分子量肝素。

四、中文發明摘要(發明之名稱：用於治療腦水腫之低分子量肝素 )

低分子量肝素用於治療腦水腫之用途。

英文發明摘要(發明之名稱：“LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS FOR USE  
IN THE TREATMENT OF CEREBRAL OEDEMAS” )

Use of low-molecular-weight heparins for the treatment of  
cerebral oedemas.

## 六、申請專利範圍

1. 一種供治療腦水腫的組合物，其含有平均分子量為1000至10,000道爾頓之低分子量肝素。
2. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中低分子量肝素之平均分子量為1500至6000道爾頓。
3. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中低分子量肝素之平均分子量為4000至5000道爾頓。
4. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中低分子量肝素含有於一端為2-O-硫代-4-enopyranosuronic acid之寡糖。
5. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中低分子量肝素係藉用鹼解聚肝素酯製得。
6. 根據申請專利範圍第1至3項任一項之組合物，其中低分子量肝素是enoxaparin (INN)。
7. 根據申請專利範圍第1至3項任一項之組合物，其中低分子量肝素是nadroparin (INN)。
8. 根據申請專利範圍第1至3項任一項之組合物，其中低分子量肝素是parnaparin (INN)。
9. 根據申請專利範圍第1至3項任一項之組合物，其中低分子量肝素是reviparin (INN)。
10. 根據申請專利範圍第1至3項任一項之組合物，其中低分子量肝素是dalteparin (INN)。
11. 根據申請專利範圍第1至3項任一項之組合物，其中低分子量肝素是tinzaparin (INN)。
12. 根據申請專利範圍第1至3項任一項之組合物，其中低

## 六、申請專利範圍

分子量肝素是 danaparoid (INN)。

13. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項任一項之組合物，其中低分子量肝素是 ardeparin (INN)。

14. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項任一項之組合物，其中低分子量肝素是 certoparin (INN)。

15. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項任一項之組合物，其中低分子量肝素是 CY222。

16. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項任一項之組合物，其中低分子量肝素是 SR90107/ORG31540。

裝

訂

線