

申請日期	89. 11. 7
案 號	89123461
類 別	A61K 9/0

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	新 穎 配 方
	英 文	New formulation
二、發明 創作人	姓 名	(1)肯特.寇雷爾 (2)弗瑞茲.舒瓦茲
	國 籍	奧 地 利
	住、居所	(1)奧地利,6020 印斯布魯克,姆希恩街 21/407 號 (2)奧地利,5300 沃格爾,畢森托爾街 66a 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	諾 華 公 司
	國 籍	瑞 士
	住、居所 (事務所)	瑞士,4058 巴賽爾城,黑森林大道 215 號
	代 表 人 姓 名	(1)漢斯 魯道夫 豪斯 (2)亨利艾特 布罕納

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

歐洲 國（地區） 申請專利，申請日期：1999.12.09 案號：99811128.0，☐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(ノ)

aureus)，漿菌屬之 *Mycoplasma arthritidis*，漿菌屬之 *Mycoplasma bovigenitalium*，漿菌屬之 *Mycoplasma bovimastitidis*，漿菌屬之 *Mycoplasma bovirhinis*，漿菌屬之 *Mycoplasma sp.*，漿菌屬之 *Mycoplasma canis*，漿菌屬之 *Mycoplasma felis*，漿菌屬之 *Mycoplasma fermentans*，漿菌屬之 *Mycoplasma gallinarum*，漿菌屬之 *Mycoplasma gallisepticum*，*A. granularum*，漿菌屬之 *Mycoplasma hominis*，漿菌屬之 *Mycoplasma hyorhinis*，放線桿菌屬之 *Actinobacillus laidlawii*，漿菌屬之 *Mycoplasma meleagridis*，漿菌屬之 *Mycoplasma neurolyticum*，肺炎漿菌 (*Mycoplasma pneumonia*) 和漿菌屬之 *Mycoplasma hyopneumoniae*。

WO 98/01127 揭示在動物局限於極有限空間（家畜密度增高），例如爲了運送目的，並在因而致生的極大壓力時該化合物對於所衍生出之疾病症狀具有極佳的阻抗活性。此時最常見的決定性病原體爲漿菌屬之 *Mycoplasma hyopneumoniae*，*Serpulina hyodysenteriae*（習稱爲密螺旋體屬之 *Treponema hyodysenteriae*），*Serpulina pilosicoli*，散沫花屬之 *Lawsonia intracellularis*，漿菌屬之 *Mycoplasma gallisepticum*，巴斯德氏菌屬之 *Pasteurella multocida*，放射桿菌屬之 *Actinobacillus pleuropneumoniae*（嗜血桿菌屬之 *Haemophilus pleuropneumoniae*）和嗜血桿菌屬之 *Haemophilus parasuis*，其中呼吸道疾病和其他的感染時常一起發生因而導致複雜臨床徵狀。所有的聚集動

五、發明說明(7)

物都會受到感染，例如牛，羊和豬，以及家禽。

在該化合物的自由形式中(凡內優林鹼)，凡內優林為相當不穩定因此主要係以它的鹽形式使用，特別為鹽酸鹽。目前在動物保健領域中對抗生試劑的給藥方法為注射，因為此方法適合投予控制好的單一劑量，而且可依個別的需求來調整數量。此方法時常在動物試劑的領域中成功地控制許多傳染疾病。相對地，口服給藥無法得到如此完全的控制，因此更常使用於人類的試劑。

然而，已知者為凡內優林鹽的水性注射溶液，甚至其油性注射懸浮液對於大部份畜養動物具有極差的耐受性，特別是豬。已觀察到的損害範圍包括輕微的皮膚過敏到極嚴重的癒合壞死。這也是至目前為止凡內優林主要地使用於口服的原因之一。除此之外，通常水性溶液無法顯示出所需要的儲存作用。進一步的問題則為無法製備出技術性數量的自由形式凡內優林，即為所謂的凡內優林鹼，而僅能生成鹽，因而只能使用鹽形式進行治療。

然而，基於商業用途，極需要一種穩定，可儲藏，油性，以及可耐受的注射用製劑。

令人驚訝地發現，可就地製備出一種凡內優林之化學穩定性、非水性注射用製劑，且其可穩定於非水性或油性溶劑之中。

在本發明中使用於就地製備凡內優林自由鹼之適當非水性或油性溶劑(i)為肉豆蔻酸異丙基酯，半合成和合成之甘油酯，或具有短鏈至中度鏈單-或二羧酸之丙二醇，例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (4)

如單-，二-和三酸甘油酯（例如中性油類或 miglyol）。

爲了穩定自由鹼，可在這些溶劑（i）中加入其他的溶劑（ii），例如具有單價醇（例如乙醇，正丙醇，2-丙醇等等）之中度鏈至長鏈羧酸（例如乳酸，月桂酸，肉豆蔻酸，棕櫚酸，硬脂酸和油酸等等）的酯類，1,2-O-亞異丙基甘油，甘油，乙醇，N,N-二甲基乙醯胺，苯甲酸苯甲基酯或四乙二醇，所以溶劑（i）與溶劑（ii）的混合物（iii）可存在於最終產物中。溶劑（ii）的加入可用於改良蓋侖氏藥劑的性質。特別佳者爲溶劑（i）爲肉豆蔻酸異丙基酯且加入之溶劑（ii）爲苯甲酸苯甲基酯或乙醇。

在本發明的一個較佳具體實施例中，存在於最終產物中之溶劑（i）和（ii）比率大約爲 70：15。

如同已提及者，至目前爲止仍無法得到大規模凡內優林的自由鹼。因此在下文中揭示出一種新穎且令人驚訝的方法來就地製備該自由鹼且以穩定形式來配製。

爲此，將 0.5 至 30 重量%，較佳爲 5 至 10 重量%的凡內優林鹽懸浮於非水性溶劑（i）而成爲 50 至 99 重量%的濃度範圍。適當鹼性賦形劑在攪拌及溫度範圍由大約 50 至 80°C 之溫和加熱下加入懸浮液而就地釋出凡內優林鹼，藉此該自由鹼立即溶解於溶劑（i）中。

用於就地釋出游離凡內優林鹼之適當鹼性賦形劑例如爲鹼金屬和鹼土金屬碳酸鹽，碳酸氫鹽和氫氧化物，或有機胺，例如三乙胺。

在完成該步驟之後，共同不溶混的水性和非水性相在

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（ 4 ）

溫度範圍大約為 50 至 80°C 時相互分離。此種相分離可藉助於離心作用。分離出且含有自由鹼 (i) 之非水性相在室溫下使用水清洗數次，並在大約 50 至 80°C 之溫度下進行新相的分離。接著將非水性相乾燥，例如利用真空作用，而移除殘餘的水和揮發性物質，例如有機胺，接著利用溶劑或得自族群 (ii) 的溶劑混合物將其穩定。該種 (ii) 的加入可改良製劑之蓋侖氏性質。

爲了穩定以阻抗氧化化的影響，在所得之溶液中可加入生理上可接受抗氧化劑，例如抗壞血酸的酯類，丁基羥基甲苯，丁基羥基苯甲醚，梛酸丙基酯，生育酚或生育酚衍生物等等，且爲了穩定以阻抗微生物感染，可加入生理上可接受防腐劑，例如苯甲基醇，氯甲酚，氯丁醇，對羥基苯甲酸的酯類，苯氧基-乙醇，酚和酚衍生物，山梨酸等等。

最後的溶液爲存在於最終容器，例如在安瓿中，且經無菌過濾或滅菌。

因此，本發明實質上包含下列之較佳範圍：

一種製備非水性注射配方之方法，該配方包含做爲活性成份之凡內優林自由鹼、選用之穩定劑來保護阻抗氧化作用的影響、及同樣選用之穩定劑來保護阻抗微生物感染，其特徵在於該凡內優林自由鹼係由鹽形式，在生理上可接受之非水性溶劑或得自於上述種類 (i) 之溶劑混合物中就地製備而得，且其藉由加入得自於上述種類 (ii) 之進一步溶劑而穩定化。

五、發明說明 (6)

在一個較佳具體實施例中，其特徵在於在生理上可接受之非水性溶劑或上述種類 (i) 之溶劑混合物中的 0.5 至 30 重量% 凡內優林鹽在溫和加熱及加入適當鹼性賦形劑時就地釋出。

較佳者，一或多種溶劑可使用為非水性溶劑或得自於上述種類 (i) 之溶劑混合物，它們係選自包含肉豆蔻酸異丙基酯，半合成和合成之甘油酯，或具有短鏈至中度鏈之單-或二羧酸之乙二醇或丙二醇，具有單價醇之中度鏈至長鏈羧酸。

一個重要的進一步具體實施例特徵為凡內優林鹽以 50 至 99 重量% 之濃度範圍懸浮於溶劑中，且使用適當的鹼性賦形劑在溫和加熱與攪拌下就地製備凡內優林的自由鹼。

該方法的一個較佳變化中，欲物理性地穩定凡內優林鹼可加入上述種類 (ii) 之具有單價醇之中度鏈至長鏈羧酸的酯類，1,2-O-亞異丙基甘油，甘油，乙醇，N,N-二甲基乙醯胺，苯甲酸苯甲基酯或四乙二醇做為穩定溶劑。

在一個較佳具體實施例中，存在於最終產物中之溶劑 (i) 和 (ii) 比率大約為 70 : 15。

該方法特別佳變化之特徵為將凡內優林鹽懸浮於溶劑或溶劑混合物 (i)，適當鹼性賦形劑在攪拌及大約 50 至 80°C 之溫和加熱範圍下加入懸浮液而就地釋出凡內優林鹼，所得到的自由鹼被溶劑 (i) 吸收；在完成該方法之後，相溶混的水性相和非水性相在大約 50 至大約 80°C 之溫度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

下相互分離；將分離而得且含有自由鹼 (i) 的非水性相在室溫下使用水清洗多次後在大約 50 至 80℃ 之溫度下進行相分離；接著乾燥非水性相且移除揮發性成份，及與溶劑或種類 (ii) 的溶劑混合物混合使之穩定。

本發明的進一步目的為形成一種含有凡內優林自由鹼為活性成份之油性、穩定性注射配方，其中該凡內優林自由鹼可得自上述釋出及穩定方法的其中一種。本發明亦包括所述油性注射配方使用於生產性家畜或家庭動物傳染病的治療方法。

配方實施例

實施例 1：注射配方

每 100 毫升預備用於注射之配方含有 5 克凡內優林鹼。示於括弧之前的克數量（配方 1：90.0 克，配方 2：85.0 克及配方 3：86.0 克）為不同密度之肉豆蔻酸異丙基酯，乙醇和苯甲酸酯混合物的結果。在配製物中使用二組數字的理由為各成份係以克數量稱重，但使用體積（毫升）數量度量。

配方 1	克
凡內優林	5.0
苯甲酸苯甲基酯	15.1
肉豆蔻酸異丙基酯	69.9
	90.0(100 毫升)

五、發明說明(8)

配方 2	克
凡內優林	5.0
乙醇	13.5
肉豆蔻酸異丙基酯	66.5
	85.0(100 毫升)

配方 3	克
凡內優林	5.0
肉豆蔻酸異丙基酯	81.0
	86.0(100 毫升)

化學穩定性數據

凡內優林以%計之油性注射溶液之穩定性

凡內優林 含量	25°C / 60%相對濕度			40°C / 75%相對濕度		
	配方 1	配方 2	配方 3	配方 1	配方 2	配方 3
0 個月後	99.2	99.8	98.5	99.2	99.8	98.5
1 個月後	99.9	99.2	98.9	99.7	100.4	98.4
2 個月後	100.2	100.5	100.3	99.4	100.4	99.4
3 個月後	101.2	102.0	99.6	100.2	101.2	100.8
6 個月後	101.4	100.4	n.a.	98.9	99.2	n.a.

n.a.表示未測試。數值大於 100%係由於分析方法的誤差。

三種配方均證實為化學性穩定。

凡內優林氫氧化物以%計之油性懸浮液之穩定性

凡內優林含量	25°C / 60%相對濕度	40°C / 75%相對濕度
0 星期後	102.0	102.0
8 星期後	104.8	102.8

數值大於 100%係由於分析方法的誤差。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9)

耐受性數據

耐受性的檢測係利用注射配方對豬的肌肉內注射且由鄰近組織觀察其效應。

	壞死直徑			
	配方 1	安慰劑	配方 2	安慰劑
頸部區域	1	0	4	n.a.
股	1	n.a.	3	5

該等配方與安慰劑比較。其顯示二種配方之耐受性與安慰劑相較時並未有顯著的低劣。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

新 穎 配 方

本發明述及一種凡內優林(valnemulin)的蓋侖氏(Galenic)輸送形式改良配方，其優異性為具有良好的耐受性和儲存穩定性。此種新的輸送形式為一種非水性或油性的注射用配方，並可藉由在地製備而得且接著穩定化該自由性、相當不穩定之活性成份鹼。本發明的進一步範圍係有關於該注射用配方使用於生產性家畜或家庭動物傳染疾病的治療方法。

英文發明摘要(發明之名稱: New formulation)

The preparation of an improved galenic delivery form of valnemulin, which is notable for its good tolerance and stability in storage, is described. The new delivery form in question is a non-aqueous or oily injection formulation, which is obtainable by means of *in-situ* preparation and subsequent stabilisation of the free, relatively unstable base of the active ingredient. A further aspect of the present invention concerns the usage of such an injection formulation in a method of treating infectious diseases in productive livestock or domestic animals.

六、申請專利範圍

1. 一種製造非水性注射配方的方法，該配方含有
 - (a) 做為活性成份之凡內優林(valnemulin)自由鹼；
 - (b) 選用之穩定劑用以保護阻抗氧化作用之影響；及
 - (c) 同樣選用的穩定劑用以保護抵抗微生物感染；

其中該凡內優林自由鹼係由鹽形式及在生理上可接受非水性溶劑或溶劑混合物 (i) 中就地製造而得且藉由加入進一步之溶劑 (ii) 而穩定化。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之製造非水性注射配方的方法，其中在生理上可接受之非水性溶劑或溶劑混合物 (i) 中的 0.5 至 30 重量%凡內優林鹽在溫和加熱及加入適當鹼性賦形劑時就地釋出。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之製造非水性注射配方的方法，其中一或多種溶劑可使用為非水性溶劑或溶劑混合物 (i)，它們係選自包含肉豆蔻酸異丙基酯，半合成和合成之甘油酯，或具有短鏈至中度鏈之單-或二羧酸之乙二醇或丙二醇，具有單價醇之中度鏈至長鏈羧酸。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之製造非水性注射配方的方法，其中凡內優林鹽以 50 至 99 重量%之濃度範圍懸浮於溶劑中，且使用適當的鹼性賦形劑在溫和加熱與攪拌下就地製備凡內優林的自由鹼。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之製造非水性注射配方的方法，其中欲物理性地穩定凡內優林鹼可加入具有單價醇之中度鏈至長鏈羧酸的酯類，1,2-O-亞異丙基甘油，甘油，乙醇，N,N-二甲基乙醯胺，苯甲酸苯甲基酯或四乙二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

醇做為穩定溶劑 (ii)。

6．根據申請專利範圍第 1 項之製造非水性注射配方的方法，其中存在於最終產物中之溶劑 (i) 和 (ii) 比率大約為 70：15。

7．根據申請專利範圍第 1 項之製造非水性注射配方的方法，其中凡內優林鹽懸浮於溶劑或溶劑混合物 (i)，適當鹼性賦形劑在攪拌及大約 50 至 80°C 之溫和加熱範圍下加入懸浮液而就地釋出凡內優林鹼，所得到的自由鹼被溶劑 (i) 吸收；在完成該方法之後，相溶混的水性相和非水性相在大約 50 至大約 80°C 之溫度下相互分離；將分離而得且含有自由鹼 (I) 的非水性相在室溫下使用水清洗多次後在大約 50 至 80°C 之溫度下進行相分離；接著乾燥非水性相且移除揮發性成份，及與溶劑或種類 (ii) 的溶劑混合物混合使之穩定。

8．一種含有凡內優林自由鹼為活性成份之油性、穩定性注射配方，其得自根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之方法。

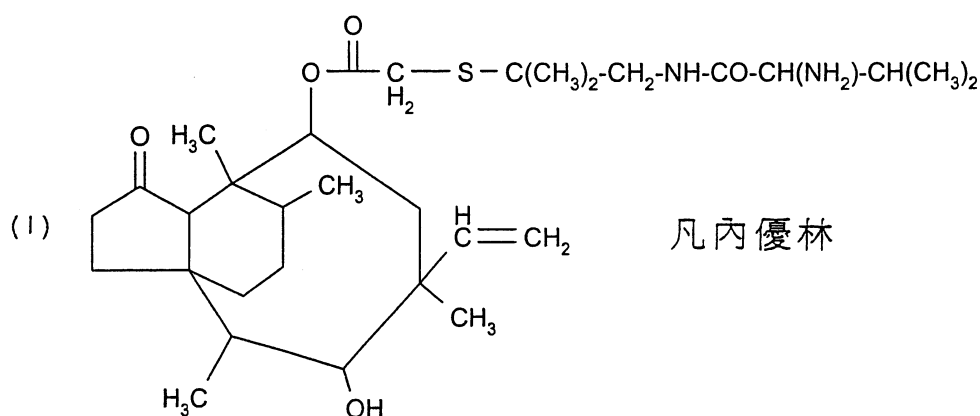
9．根據申請專利範圍第 8 項之油性、穩定性注射配方，其係使用於生產性家畜或家庭動物傳染病的治療方法。

9252

五、發明說明(1)

本發明係有關於一種凡內優林(valnemulin)的蓋侖氏(Galenic)輸送形式改良配方，其優異性為具有良好的耐受性和儲存穩定性。此種新的輸送形式為一種非水性或油性的注射用配方，並可藉由在地製備而得且接著穩定化該自由性、相當不穩定之活性成份鹼。本發明的進一步範圍係有關此種油性注射用配方及該配方使用於生產性家畜或家庭動物傳染疾病的治療方法。

在與本發明相關之中，凡內優林已知為示於下列式 I 之化合物



凡內優林已揭示於 EP-0.153.277 且特別地在該文實施例 12 中述及。凡內優林亦以其商品 Econor®而廣知。

如同通常已習知者，此化合物具有抗菌性質，例如利用口服或腸外給藥，且在動物保健領域中使用為對數類細菌感染的預防或治療。此種廣範圍活性包含鏈球菌屬之 *Streptococcus aronson*，金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus*