

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C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	9706550	☒ 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(1)

本發明係關於低分子量肝素用於預防及治療中樞神經系統創傷，特別是脊髓，顱或顱脊髓創傷之用途。

本發明也關於低分子量肝素在製備供預防及治療中樞神經系統創傷，特別是脊髓，顱或顱脊髓創傷之藥物上的用途。

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、綿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，低分子量肝素減少中樞神經系統，特別是脊髓，顱或顱脊髓創傷的體積。

中樞神經系統創傷(SNC創傷或神經創傷(neurotrauma)係關於腦的創傷(腦創傷)及脊髓的創傷(髓創傷)。此等創傷是中樞神經系統高位(level)休克(車禍，機車車禍，滑冰，或游泳池事故等)後果，常伴發骨折(雖則不一定伴發骨折)。此等創傷的後果是神經障礙，如癲癇，意識受損，運動障礙，記憶喪失，攻擊及精神情緒缺失。

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。

五、發明說明(2)

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)，
- 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 β -消去(β -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 4,791,195)，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

五、發明說明(4)

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：1毫克/公斤/5毫升皮下，

傷害後6小時：1毫克/公斤/5毫升皮下，

傷害後24小時：1毫克/公斤/5毫升皮下，及

傷害後30小時：1毫克/公斤/5毫升皮下。

對照組給予5毫升/公斤生理鹽水(0.9% NaCl)，給法相同。

創傷一星期後將動物犧牲，以組織學方法評估創傷大小。冠狀斷面用蘇木精/伊紅混合物染色，用形象分析器測量創傷表面積。

於此試驗中，低分子量肝素減少大腦創傷體積的40%。

Enoxaparin (LOVENOX®) 減少大腦創傷體積的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

五、發明說明(5)

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，及酏，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。

本發明也關於預防或治療中樞神經系統創傷，特別是脊髓，顱或顱脊髓創傷的方法，其包括給予有效量的低分子量肝素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

公 告 本

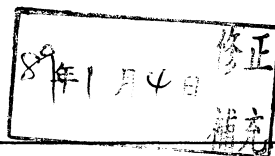
申請日期	87.5.25
案 號	87108065
類 別	A61K 31/715

修正	92.2.4
補充	C4

中文說明書替換頁(92年2月) 533075

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新 型 名 稱	中 文	用於預防及治療中樞神經系統創傷之醫藥組合物，其包含低分子量肝素
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF TRAUMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM"
二、發明 創 作 人	姓 名	1.傑恩-馬利 史都茲曼 2.安德瑞 巫彰 3.佛羅倫斯 華爾
	國 籍	1.2.3均法國
三、申請人	住、居所	1.法國維爾克利森市第一阿曲路9號 2.法國巴黎市維克多胡哥道35號 3.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
	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



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

dalteparin (INN), NOVO NORDISK 出售的 tinzaparin (INN), ORGANON 出售的 danaparoid (INN), WYETH AYERST 發展並出售的 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-O-硫代-4-烯基哌喃糖醛酸。

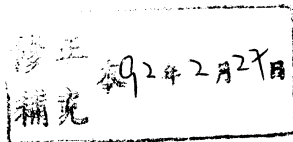
特佳的低分子量肝素係藉用鹼如氫氧化鈉解聚肝素酯製得。

低分子量肝素對中樞神經系統創傷的效果由以下法受創傷的鼠顯示出來：將重 280-300 克的 Sprague-Dawley 鼠 (Charles River France) (13 隻作對照組，13 隻作治療組) 用 N_2O/O_2 (70/30) 內的三氟溴氯乙烷 (1.5%) 混合麻醉，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

四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於預防及治療中樞神經系統創傷之醫藥組合物，其包含低分子量肝素)

包含低分子量肝素用於預防及治療中樞神經系統創傷，特別是脊髓，顱或顱脊髓創傷之醫藥組合物。



英文發明摘要 (發明之名稱："PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING LOW-MOLECULAR-WEIGHT
HEPARINS FOR THE PREVENTION AND
TREATMENT OF TRAUMA OF THE CENTRAL
NERVOUS SYSTEM")

Pharmaceutical composition comprising low molecular weight heparins for the prevention and treatment of trauma of the central nervous system and in particular of spinal, cranial or craniospinal trauma.

六、申請專利範圍

公 告 本

修正
補充 本 92 年 2 月 24 日

1. 一種供預防或治療中樞神經系統創傷的組合物，其包含低分子量肝素，該低分子量肝素之平均分子量為 1000 至 10,000 道爾頓。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，供預防或治療脊髓創傷。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，供預防或治療顱創傷。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，供預防或治療顱脊髓創傷。
5. 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。
6. 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。
7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項任一項之組合物，其中低分子量肝素是 enoxaparin (INN)。
8. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項任一項之組合物，其中低分子量肝素是 nadroparin (INN)。
9. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項任一項之組合物，其中低分子量肝素是 dalteparin (INN)。
10. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項任一項之組合物，其中低分子量肝素是 tinzaparin (INN)。