

申請日期	90-08-07
案 號	90119214
類 別	A61K31/496, A61P43/60, 29/60

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	組織介素產生抑制劑
	英 文	CYTOKINE INHIBITOR
二、發明 人	姓 名	1. 德重秀樹 HIDEKI TOKUSHIGE 2. 橫柿修一 SHUICHI YOKOGAKI 3. 中裕亮 HIROAKI NAKA
	國 籍	日本國
三、申請人	住、居所	1. 日本國兵庫縣神戶市西區南別府 4-366-1-102 4-366-1-102, Minamibefu, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo Japan 2. 日本國奈良縣橿原市葛本町 533-6 533-6, Kuzumoto-cho, Kashihara-shi, Nara Japan 3. 日本國兵庫縣神戶市須磨區多井畑南町 39-3 39-3, Tainihata Minamimachi, Suma-ku, Kobe-shi, Hyogo Japan
	代 表 人 姓 名	1. 吉田祥二 SHOJI YOSHIDA 2. 荻原郁夫 IKUO OGIHARA

裝

訂

線

I287987

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區)申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權

2000 年 8 月 14 日 特願 2000-245831 (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)

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

本發明乃組織介素產生抑制劑有關者，更詳言之，乃係以嘉吉氟沙星（化學名稱為 $(\pm)$ -1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-8-甲氧基-7-(3-甲基-1-六氫吡嗪基)-4-氧基-3-喹啉羧酸），其水合物或鹽類為有效成分之組織介素產生抑制劑有關者。

當感染細菌時，由於內毒素(endotoxin)等之刺激，從巨噬細胞等產生以腫瘤壞死因子(TNF- α 等)為首之炎症性組織介素。所產生的組織介素作用在嗜中性白血球或血管內皮細胞而誘致炎症反應，很多細胞和各種化學介體(chemical mediator)互相關連之下進行並消失。炎症乃係感染症治癒過程中之生物體之防禦反應之一種，但是炎症過於激烈或長期持續時，會增加病人肉體上之痛苦和負擔。因此，治療感染症時，通常併用抗菌劑和抗炎症劑。

又，隨醫學之進步，抵抗性降低之病例(Immunocompromised host)也能存在之今日，以往被認為係弱毒菌之正常細菌叢之細胞或環境微生物也容易引起感染症，但是這種看天型感染病之多半屬於在醫院內感染症，不少是嚴重難治療的病症。對於這種病例，乃併用對免疫系無不良影響之抗炎症劑和抗菌劑為佳。然而類固醇系抗炎症劑會抑制免疫系，有誘致，增強感染症之傾向，同時還有各種副作用之掛慮存在。另一方面，非類固醇系抗炎症劑，會增強新型喹啉酮系抗菌劑所具有 GABA 受體結合阻礙作用，並有誘致痙攣之危險，所以新型喹啉酮系抗菌劑和非類固醇性抗炎症劑在全身投與上，其併用反而

五、發明說明(2)

成為禁忌。

嘉吉氟沙星屬於新型喹啉酮系抗菌劑之一種，對於革蘭陰性菌、革蘭陽性菌、嫌氣性菌等具有強抗菌作用(參考日本專利之特公平 8-9597 號、EP 230295 號)。已往之新型喹啉酮系抗菌劑，據報告對於巨噬細胞/單核白血球或未稍淋巴球產生炎症性組織介素有影響(參考 Bailly 等人, Int. J. Immunopharmac. 12 卷, 31 至 36 頁, 1990 年)，由於未證實有抗炎症作用，所以目前並沒有做為抗炎症劑而實際應用。

本發明之目的在將嘉吉氟沙星，其水合物和鹽類做為組織介素產生抑制劑而使用。

本發明研究者發現抗菌劑之嘉吉氟沙星能抑制巨噬細胞之組織介素之產生，更進一步發現對於細菌感染所誘致之炎症具有專一性之抑制作用，而完成了本發明。

換言之，本發明包括下述項目：

(1)以嘉吉氟沙星，其水合物或鹽類為有效成分之組織介素產生抑制用醫藥組成物。

(2)如上述(1)項之醫藥組成物，其中組織介素係腫瘍壞死因子。

(3)如上述(1)項之醫藥組成物，其中為起因於組織介素之炎症之預防和治療劑用途。

(4)如上述(3)項之醫藥組成物，其中組織介素係腫瘍壞死因子。

[圖面之簡單說明]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(3)

第 1 圖示實施例 1 中，對於由脂多糖(Lipo-polysaccharide，簡稱 LPS)刺激，巨噬細胞生產 TNF- α 有關嘉吉氟沙星之抑制效果。

第 2 圖示實施例 2 中嘉吉氟沙星等在角膜病例上之效果。

第 3 圖示實施例 2 中嘉吉氟沙星等在結膜病例上之效果。

[本發明之實施形態]

做為本發明之組織介素產生抑制劑之有效成分使用之嘉吉氟沙星，其水合物或鹽類，乃係上述日本專利中特公平 8-9597 號公報，或歐洲專利中 EP 230295 號所記載之周知物質，可按照該記載方法製造之。所使用之水合物例如特開平 8-176143 號或 WO 96/19472 號公報等所記載之 3/2 水合物，又，其鹽類則製藥學上容許之鹽類皆可使用，例如鹽酸鹽等無機酸鹽、乳酸鹽等之有機酸鹽等。

本發明之組織介素產生抑制劑，可投與在必須抑制組織介素產生之溫血動物(例如人、猴、狗、貓、豬、兔、鼠類等之哺乳類動物，以及例如雞、火雞、鴿子等之鳥類)而抑制其產生組織介素。組織介素在生物體內細胞間相互作用上扮演必須而不可缺的作用，藉由各種組織介素所構成網路而調節其產生。當其調節功能受到干擾而組織介素之生產異常時，就會呈現各種病態，例如過敏性症狀、炎症性症狀、慢性關節風濕症、全身性紅斑症等自我免疫疾病等。另外，病態的血管新生(例如固型腫瘤、炎症、糖尿

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(4)

病性網膜症等之眼疾、乾癬、粥狀動脈硬化等能看到)等據說組織介素也有相關。因此,本發明之組織介素產生抑制劑可使用在上述組織介素有關係疾病或病態。特別是起因於組織介素之炎症之預防和治療用途。

本發明之組織介素產生抑制劑,必要時可和醫藥上容許使用之載劑或賦形劑一起製成經口投與或非經口投與用途之製劑。按照周知之製劑技術將所需組成分混合或溶解調製成本身為周知之劑型。上述劑型中,經口投與用途之劑型,例如有粉劑、顆粒劑、錠劑、膠囊劑、糖漿劑和液劑等。劑型為粉劑、顆粒劑、錠劑等時,調製為固形組成物之配方上調適之任意製藥載劑之例舉有賦形劑(例如澱粉、葡萄糖、果糖、砂糖等)、潤滑劑(硬脂酸鎂等)、崩解劑(例如澱粉、結晶纖維素等)、結合劑(例如澱粉、阿拉伯膠等)可供採用,也可利用包衣劑(例如明膠、砂糖等)加以包衣。又,劑型為糖漿劑或液劑之配方時,例如可以從安定化劑(乙底酸鈉等)、懸濁化劑(阿拉伯膠、焦糖等)、矯味劑(單糖漿、葡萄糖等)、芳香劑等中選擇適當者而使用。非經口投與用配方之劑型之例舉有注射劑、栓劑等。注射劑之配方,例如可使用溶劑(注射用蒸餾水等)、安定化劑(乙底酸鈉等)、等滲劑(氯化鈉、甘油、甘露糖醇等)、酸鹼值調節劑(鹽酸、枸橼酸、氫氧化鈉等)。栓劑之配方例如可以從栓劑基劑(例如可可油脂、聚乙二醇等)等選擇適當者使用。

局部投與用劑型之例舉有點眼劑、眼用軟膏、點鼻劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(5)

等。當做為點眼劑、眼用軟膏、點鼻劑而配方時，例如可從溶劑(生理食鹽水、純水等)、安定化劑(乙底酸鈉、枸橼酸等)、乳化劑(聚乙烯吡咯烷酮等)和乳化基劑(蓖麻籽油等)、界面活化劑(聚山梨糖醇 80、聚氧化乙烯硬化蓖麻籽油等)、保存劑(潔而滅、對-羥基苯甲酸酯類、氯丁醇等)、緩衝劑(硼酸、硼砂、乙酸钠、枸橼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑等)、等滲劑(氯化鈉、甘油、甘露糖醇等)、酸鹼值調節劑(鹽酸、氫氧化鈉等)、乾膏基劑(凡士林、羊毛脂等)、黏性劑(羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等)等周知化合物中選擇適當者使用。

使用本發明之組織介素產生抑制劑時，其用劑量視炎症症狀或輕重，投與對象，其年齡(或周齡)，體重和投與方法等而異，例如內科領域感染症、呼吸器感染症、尿道感染症等所伴隨炎症之成人病患以內服劑服用時，每日 1 至 3 次，每次投與 100 至 300mg 為宜。點眼劑而用在成人病患之結膜炎等時，以嘉吉氣沙星計，含有約 0.01 w/v% 至 5.0 w/v% 之點眼劑，視病狀每日投與 1 至 8 次，每次 1 至數滴量，其中以使用約 0.05 w/v% 至 1.0 w/v% 之點眼劑為較佳。

本發明之製劑中，不違反本發明之目的，尚可含有其他藥效成分。

以下舉製劑例和實施例詳述本發明，但本發明不侷限在該範圍內。

製劑例 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

結

五、發明說明(6)

錠劑

嘉吉氟沙星	200mg
乳糖	80mg
澱粉	17mg
硬脂酸鎂	3mg
結晶纖維素	10mg

將上述成分做為一錠劑之份量，按照常法製成錠劑。
該錠劑可使用糖衣或薄膜(例如羥丙基甲基纖維素等)包覆之。

製劑例 2

錠劑

嘉吉氟沙星	400mg
結晶纖維素	80mg
低分子羥丙基纖維素	30mg
硬脂酸鎂	12mg
羥丙基纖維素	12mg

將上述成分做為一錠劑份量之材料，按照常法製成錠劑。
該錠劑可使糖衣和薄膜(例如羥丙基甲基纖維素等)包覆之。

製劑例 3

顆粒劑

嘉吉氟沙星	75mg
甘露糖醇	75mg
澱粉	17mg

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7)

硬脂酸鈣	3mg
------	-----

將上述成分混合均一，按照常法製成顆粒狀。本顆粒劑在必要時可使用糖衣和薄膜(例如羥丙基甲基纖維素等)包覆之。

製劑例 4

注射劑

嘉吉氟沙星	1000mg
鹽酸	500mg
氫氧化鈉	500mg
葡萄糖	3850mg
注射用蒸餾水	總量為 100mL

少量之注射用蒸餾水中加入嘉吉氟沙星和鹽酸並加以溶解，加入葡萄糖溶解之後，再加入氫氧化鈉，調整為 pH 6.0。最後加入注射用蒸餾水使全量成為 100mL 而製成注射劑。

製劑例 5

注射劑

嘉吉氟沙星	1000mg
乳酸	1750mg
氫氧化鈉	1770mg
注射用蒸餾水	總量為 100mL

少量之注射用蒸餾水中加入嘉吉氟沙星和乳酸，並加以溶解，加入氫氧化鈉調整為 pH 6.0。最後加入注射用蒸餾水，使總量成為 100mL，而製成注射劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(8)

製劑例 6

點眼劑

嘉吉氟沙星	0.3g
氯化鈉	0.86g
鹽酸	適量
氫氧化鈉	適量
精製水	總量為 100mL

加入嘉吉氟沙星和氯化鈉於約 80mL 之精製水中，並加以溶解，再加入鹽酸和氫氧化鈉，調整為 pH 6.0。最後加入精製水使總量成為 100mL，而製成點眼劑。

製劑例 7

點眼劑

製劑例 6 中之嘉吉氟沙星和氯化鈉分別改用 0.5g 和 0.83g，調節為 pH 5.5，和製劑例 6 同樣調製成點眼劑。

製劑例 8

點眼劑

嘉吉氟沙星	0.3g
氯化鈉	0.86g
潔而滅	0.005g
乙底酸鈉	0.01g
鹽酸	適量
氫氧化鈉	適量
精製水	總量為 100mL

加入嘉吉氟沙星、氯化鈉、潔而滅和乙底酸鈉於約

四、中文發明摘要（發明之名稱：

組織介素產生抑制劑

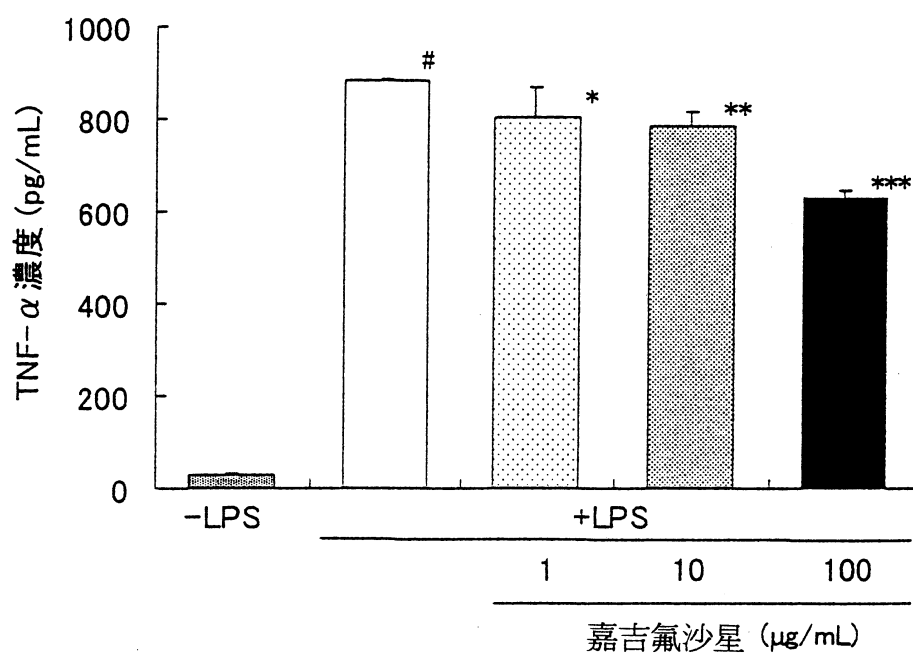
本發明之目的在提供含有嘉吉氟沙星，其水合物或鹽類為有效成分之組織介素產生抑制劑。(cytokine，本文譯為組織介素，另外也有「細胞素」、「孢質素」等譯名，為同義名詞)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

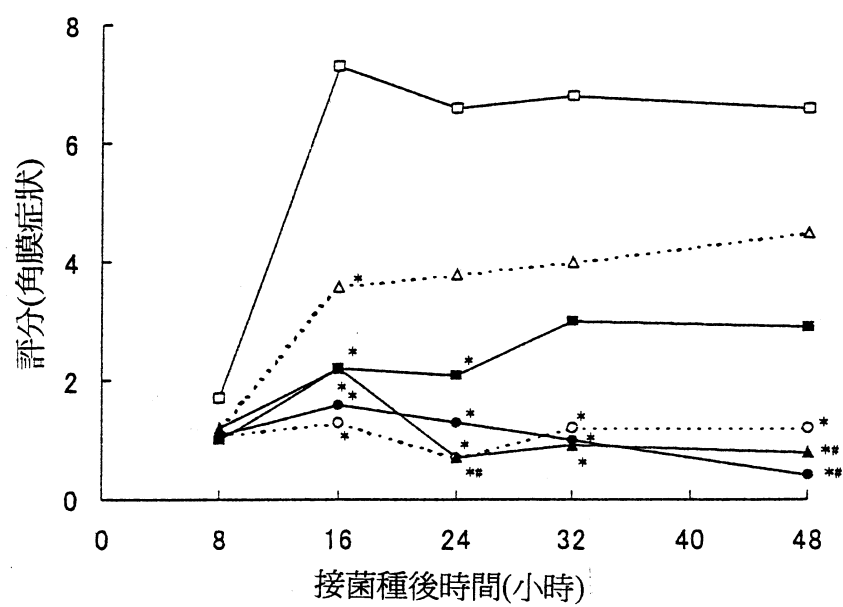
英文發明摘要（發明之名稱：

CYTOKINE INHIBITOR

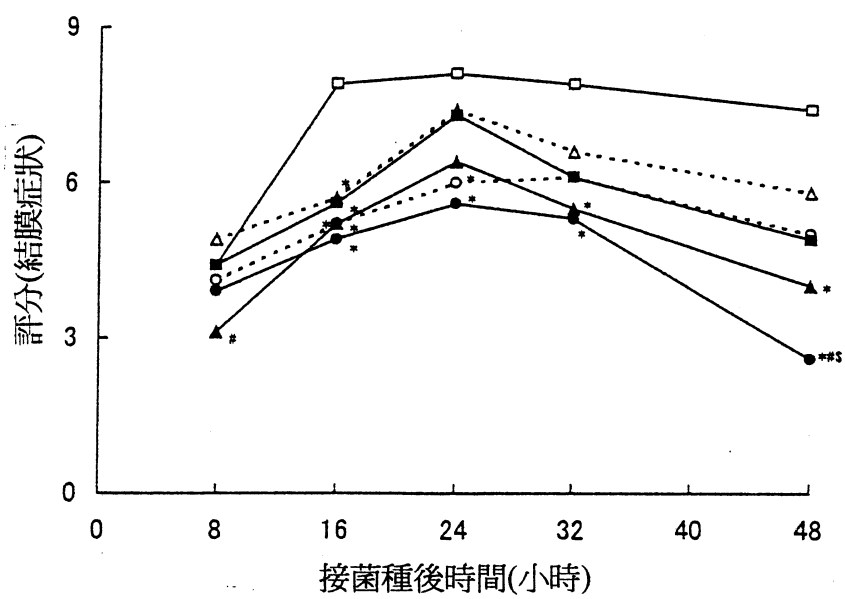
This invention provides an inhibitor for cytokine production, containing gatifloxacin, hydrates and salts thereof as the effective components.



第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖

第 90119214 號專利申請案

申請專利範圍修正本

(93 年 2 月 17 日)

1. 一種起因於組織介素之炎症之預防及治療用醫藥組成物，其特徵為以嘉吉氟沙星，其 3/2 水合物或其鹽類為有效成分者。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中組織介素係腫瘍壞死因子者。