

202393

申請日期	81.09.24
案 號	81107559
類 別	B61K9/08, 31/445

公 告 本

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專 利 說 明 書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

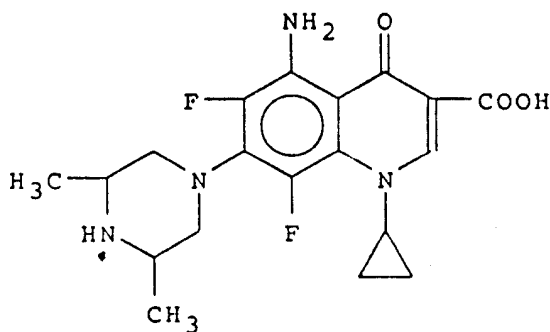
一、發明 名稱	中 文	史巴福克辛溶液及其製法
	英 文	SPARFLOXACIN SOLUTION AND ITS PREPARATION
二、發明 人	姓 名	古拉梅、高雷斯
	籍 貫 (國籍)	法國
	住、居所	法國安東尼市雷希登斯大道3號
三、申請人	姓 名 (名稱)	法商歐洲隆寶蘭—DPC 公司
	籍 貫 (國籍)	法國
	住、居所 (事務所)	法國安東尼市雷蒙阿諾大道20號
	代表人 姓 名	伯納德·賽若尼

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於含有史巴福克辛及適合於靜脈施打之醫藥組成。

史巴福克辛，其化學式為：



它和酸或鹼之加成鹽類可用於當作殺菌劑，在EP 221,463 之專利許可中已說明過。

歐洲專利許可284 935 號也說明過噁啉酮和他們的鹽類，包括史巴福克辛。

不幸地，史巴福克辛之鹽類在水溶液中通常不溶解或不穩定。因此，直到現在它可能仍不能製備適於靜脈施用之組成。

歐洲專利EP 322,892提到這些困難，且說明含有史巴福克辛和一種酸之鹽類的冷凍乾燥組成。然而，這些組成並不允許由其所形成之溶液在一段長時間內維持穩定。因此，這些溶液必須在製備後立刻使用。除此之外，這種溶液在緩慢灌流時要冒著不穩定的危險。

本發明提供穩定的可注射溶液。這些組成能放置一段長

五、發明說明 (2)

時間，且通常對熱穩定。

根據本發明之溶液是水溶液，它含有：

一 史巴福克辛，

一 至少為關於史巴福克辛之化學計量法之量的一種或多
種多羥基單羧酸或他們的內酯衍生物，

一 若合適，則用過量之多羥基單羧酸或其他醫藥上可接
受的酸以確使酸鹼度最多為 5，而可以完全溶解如此所
形成之鹽類，且

一 若合適，則用張力調節劑及／或其他醫藥上可接受的
佐劑。

根據本發明之溶液通常含有至少 1 % 之史巴福克辛。然
而，也可能含有之濃度高達 40 %。我們熟知溶液之濃度小
於 1 % 也同樣實用且在臨床上可使用；這些溶液同樣在本
發明的範圍內。

此多羥基單羧酸之 pK_a 在攝氏 25° 時必須大於 3°。作為
範例的可以是乳糖酸，葡萄糖糖酸，葡萄糖酸或抗壞血酸
。

多羥基單羧酸之量是史巴福克辛之量的函數。他至少為
化學計量的倍數，且如此獲得之溶液其酸鹼度不小於 3.5
較佳。

可以保證使之完全溶解的酸（若使用的話）可以是任何
一種醫藥上可接受的酸，只要它不會因為本身或／及濃度
的因素而有取代史巴福克辛和多羥基單羧酸所形成之鹽至
有意義的程度之危險即可。作為範例之適合的有機酸是乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂

五、發明說明 (3)

酸，丙酸，酒石酸，琥珀酸或羥基一或多羥基一單羧酸。較強的酸也可以使用，特別是磺酸（例如甲磺酸），羧酸（例如順丁烯二酸，草酸，丙二酸），或無機酸（例如氫氯酸，磷酸，硫酸），在上面這些例子他們的濃度可固定以致於不會有取代史巴福克辛和多羥基單羧酸所形成之鹽至有意義的程度之危險。然而，我們必須瞭解為了方便起見，通常以所使用之多羥基單羧酸來調整鹽類之溶解度和水溶液之pH較有利。

水溶液之pH不大於5。通常，水溶液之pH需符合直接施用之需要。水溶液之pH以3.5和5之間較佳。

本發明之水溶液為等張性較佳。然而，為了加到葡萄糖灌流袋中之非等張性水溶液也在本發明之範圍內。

此水溶液可藉著加張力調節劑如葡萄糖，甘油，山梨醇，甘露糖，木糖醇，果糖或乳糖等而使之成為等張性。

此新的水溶液較特別的是為了靜脈使用，但他們也可以口服，經由眼睛，耳朵使用，或局部使用於皮膚及黏膜。

本發明之水溶液除了張力調節劑外，也可以含有其他可相容及醫藥上可接受的佐劑。例如，他們可以含有甜味劑，調味劑，防腐劑，著色劑，若合適的話膠化劑。

史巴福克辛和多羥基單羧酸之鹽在本發明之範圍內。

根據本發明之水溶液可以藉著加水於含有下列組成之混合物而製成，這些組成為：史巴福克辛，所選用之至少為關於史巴福克辛之化學計量法之量的多羥基單羧酸，若需要的話用過量的多羥基單羧酸或他種酸以確使pH最多的為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明（4）

5 而可使史巴福克辛鹽溶解，及／或張力調節劑及其他的佐劑；此水溶液也可藉著加史巴福克辛及若合適的話其他添加物至多羥基單羧酸水溶液中而製成。

此水溶液之製備及分派最好在氮氣下執行。如此獲得之水溶液可用熱殺菌（高壓消毒滅菌）。然而，在水溶液為抗壞向酸鹽之情形下，最好用無菌過濾法。

本發明之水溶液也可以用內酯衍生物來製備，內酯衍生物水解後就地產生多羥基單羧酸。

根據本發明之水溶液有物理化學非常穩定的好處。由於他們使直到現在仍無法實用的史巴福克辛液體配方一特別是一種可注射之配方一成為可使用。這些配方在正常使用的情況下對光穩定，且其pH合乎直接施用時對熱穩定，在這種情形下他們特別有利。此全新的配方在貯存、使用現成可使用的形式之便利和快速，及也可以緩慢灌流等方面特別地有利。除此之外，且考慮到在所使用之pH情形下所獲得之鹽的良好溶解度，這些溶液若需要的話可被濃縮以適合將被配方之各種不同劑量的各種選擇。

下面的例子闡明本發明：

例 1

製備含史巴福克辛（4毫克／毫升）之水溶液，以葡萄糖調成等張性。

史巴福克辛（400毫克）和 δ -葡萄糖內酯（321毫克）及單水合葡萄糖（4.75公克）混合。此粉狀混合物溶解於事先以氮氣處理使之不起化學反應之注射用水中。在氮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂

五、發明說明(5)

氣下攪拌使之溶解。加注射用水至體積為100毫升。如此獲得之水溶液在高壓下(120℃, 20分鐘)消毒。此溶液之pH為3.8。

此水溶液不調整pH在攝氏4°、20°、及35°下放置五個月仍保持澄清狀態。

例 2

製備含史巴福克辛(10毫克/毫升)之水溶液,以葡萄糖調成等張性。

操作方式如上面例1所述,但調整體積至40毫升且用單水合葡萄糖(1.74公克),可得到澄清之水溶液其pH為3.8。

在一個2.5升之規模下製備之此種水溶液,在經過至少五個月的期間,且在下列之溫度條件下:攝氏20°、4°、及35°,此溶液仍保持澄清且pH維持不變。

在攝氏20°、4°、35°、及45°下保存三個月之後,以高效液態色析法來分析卻沒有見到絲毫的分解。

例 3

製備含史巴福克辛(20毫克/毫升)之水溶液,以葡萄糖調成等張性。

按照上述例1操作但調整體積至20毫升且藉著加單水合葡萄糖(770毫克)來調整體積,如此可製備出澄清水溶液其pH為3.7。

在一個2公升之規模下製備之這種水溶液,在攝氏20度、4度、35度和45度下放置三個月後仍保持澄清且pH沒有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

改變。

在攝氏20度、35度、和45度下放置一個月後，以高效液體色析法分析，並未顯示有絲毫的分解產物。

例 4

製備含史巴福克辛(50毫克/毫升)之水溶液，以葡萄糖調成等張性。

操作方式如例1，但藉著加單水合葡萄糖(130毫克)調整體積至8毫升，如此可製備出pH為3.5之澄清水溶液。

在一個2公升之規模下製備之這種水溶液，在攝氏20度、4度、35度和45度下放置三個月後仍保持澄清且沒有改變其pH。

在攝氏20度、35度和45度下放置一個月後，以高效液體色析法來分析，卻沒有顯示出任何之分解產物。

例 5

製備含高張史巴福克辛(100毫克/毫升)之水溶液。

如例1之方式操作，但將體積調整至4毫升且不加葡萄糖，如此可製得pH為3.5之水溶液。

在一個1之公升規模下製備之這種水溶液，在攝氏20度、4度、35度及45度下保存三個月後仍保持澄清且沒有改變其pH。

在攝氏20度、35度及45度下放置一個月後，以高效液體色析法來分析並未顯示有任何之分解產物。

例 6

五、發明說明(7)

製備含高張史巴福克辛(200毫克/毫升)之水溶液。

如例1之方式操作，但調整體積至2毫升且不加葡萄糖，如此可製得pH為3.5之澄清水溶液。

在一公升之規模下製備之此溶液在攝氏20度、4度、35度和45度下放置三個月後仍保持澄清且不改變其pH。

在攝氏20度、35度及45度下保存一個月後以高效液體色析法分析，並未顯示有任何之分解產物。

例7

製備含史巴福克辛(10毫克/毫升)之水溶液。

史巴福克辛(1,000毫克)和乳糖酸(1.79公克)混合。此粉狀混合物溶解於事先以氮氣處理使之不起化學反應之注射用水中。在氮氣下攪拌使之溶解。以注射用水將體積加到100毫升。然後將如此得到之溶液以高壓(120℃，20分鐘)消毒。

此溶液之pH為3.75。

此溶液在攝氏4度及20度下放置五個月，仍保持澄清且不改變其pH。

放置五個月後以高效液體色析法測定，卻不見任何之分解雜質。

例8

製備含史巴福克辛(20毫克/毫升)之水溶液。

操作方式如例7，但以史巴福克辛(3,000毫克)和乳糖酸(8.96公克)開始製備，且調整體積至100毫升，可獲得pH=3.5之澄清溶液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (8)

例 10

製備含史巴福克辛 (10 毫克 / 毫升) 之溶液。

操作方式如例 7 , 但從史巴福克 (1000 毫克) 和葡萄糖庚糖酸 (2.26 公克) 開始 , 並調整體積至 100 毫升 , 且加熱至攝氏 50 度一小時後 , 可得到 $\text{pH} = 4.3$ 之澄清溶液。

例 11

製備含史巴福克辛 (10 毫克 / 毫升) 之溶液 , 並用葡萄糖調成等張性。

史巴福克辛 (1,000 毫克) 和抗壞血酸 (528 毫克) 及無水葡萄糖 (4 公克) 混合。此粉狀混合物溶解於事先以氮氣處理使之不起化學反應之注射用水中。在氮氣下攪拌使之溶解。加注射用水至體積為 100 毫升。然後將如此獲得之溶液以過濾消毒法消毒。

此溶液之 pH 為 4.8 。

此溶液在攝氏 4 度及 20 度下放置七個月 , 避免光線照射 , 可保持澄清且不改變其 pH 。

放置七個月後以高效液體色析法測定 , 並未顯示有任何之分解雜質。

例 12

製備含史巴福克辛 (10 毫克 / 毫升) 之溶液 , 且以甘油調整至等張性。

如例 11 之方式操作 , 但以甘油 (2.2 公克) 取代葡萄糖來開始製備 , 可得到 $\text{pH} = 5$ 之澄清溶液。

此溶液在攝氏 4 度及 20 度下放置七個月 , 並避免光線照

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9)

射，可保持澄清且不改變其 pH。

放置七個月後以高效液體色析法測定，卻不見任何之分解雜質。

例 13

製備含史巴福克辛 (20 毫克 / 毫升) 之溶液。

如例 11 之方式操作，但從史巴福克辛 (2,000 毫克) 和抗壞血酸 (1.76 公克) 開始，可得到 pH = 4.2 之澄清溶液。

此溶液在攝氏 20 度下放置七個月，避免光線照射，仍保持澄清。

(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: 史巴福克辛溶液及其製法)

史巴福克辛之一種穩定水溶液，它含有

- 一 史巴福克辛，
- 一 至少為關於史巴福克辛之化學計量法之量的一種或多種多羥基單羧酸或他們的內酯衍生物，
- 一 若合適，則用過量之多羥基單羧酸或其他醫藥上可接受的酸以確使酸鹼度最多為 5，而可以完全溶解如此所形成之鹽類，且
- 一 若合適，則用張力調節劑及／或其他醫藥上可接受的佐劑。

英文發明摘要(發明之名稱: SPARFLOXACIN SOLUTION AND ITS PREPARATION)

A stable aqueous solution of sparfloxacin which comprises:

- sparfloxacin,
- one or more polyhydroxymonocarboxylic acids or their lactone derivatives in at least stoichiometric amount in relation to the sparfloxacin,
- if appropriate, an excess of the polyhydroxymonocarboxylic acid or another pharmaceutically acceptable acid to

附註：本案已向 法 國(地區)申請專利、申請日期：1991.9.27 案號：91 11913

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要(發明之名稱：)

ensure a pH of at most 5 for complete
solubilisation of the salt thus formed,
and
- if appropriate, a tonicity regulator
and/or other pharmaceutically acceptable
adjuvants.

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

六、申請專利範圍

1. 一種史巴福克辛之一種穩定水溶液，它含有
一史巴福克辛，
一至少為關於史巴福克辛之化學計量法之量的一種或多
種多羥基單羧酸或他們的內酯衍生物，
一若合適，則用過量之多羥基單羧酸或其他醫藥上可接
受的酸以確使pH不大於5，而使如此形成之鹽可完全溶
解，且
一若合適，則用張力調節劑及／或其它醫藥上可接受的
佐劑。
2. 根據申請專利範圍第1項之溶液，此處之多羥基單羧酸
是在攝氏25度下pK_a大於3之一種酸。
3. 根據申請專利範圍第1項之溶液，此處之多羥基單羧酸
是：
一乳糖酸，
一葡萄庚糖酸，
一葡萄糖酸，或
一抗壞血酸。
4. 根據申請專利範圍第1、2或3項之溶液，其所含之史
巴福克辛以重量計達到40%。
5. 根據申請專利範圍第1、2或3項之溶液，其pH介於
3.5和5之間。
6. 根據申請專利範圍第1、2或3項之溶液，它含有之張
力調節劑可為葡萄糖、甘油、山梨醇、甘露糖、木糖醇
、果糖或乳糖。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

7. 一種製備一種史巴福克辛之穩定水溶液的方法，它包含
- 史巴福克辛，
 - 至少為關於史巴福克辛之化學計量法之量的一種或多種多羥基單羧酸或他們的內酯衍生物，
 - 若合適，則用過量之多羥基單羧酸或他種醫藥上可接受的酸以確使 pH 最多為 5，而得以完全溶解如此所形成之鹽，且
 - 若合適，則用張力調節劑或／及他種醫藥上可接受的佐劑，
- 它包括使史巴福克辛、至少為關於史巴福克辛之化學計量法之量的一種或多種多羥基單羧酸及，若合適的話可以使 pH 最多為 5 以使史巴福克辛鹽完全溶解的過量之多羥基單羧酸或他種酸，一種張力調節劑及／或其他佐劑一起溶於水中。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之方法，此處史巴福克辛、若合適之酸可確使 pH 最多為 5 而得以完全溶解此鹽，張力調節劑及他種佐劑加到一種或多種多羥基單羧酸之溶液中。
9. 一種由史巴福克辛和下列之酸形成的鹽
- 乳糖酸，
 - 葡萄糖庚糖酸，
 - 葡萄糖酸，或
 - 抗壞血酸。
10. 一種特別適於靜脈注射之醫藥組成物，它是含有史巴福

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

202393

六、申請專利範圍

克辛之穩定水溶液的殺菌劑，它含有

- 一 史巴福克辛，
- 一 至少為關史巴福克辛之化學計量法之量的一種或多種多羥基單羧酸或他們的內酯衍生物，
- 一 若合適，則用過量之多羥基單羧酸或其他醫藥上可接受的酸以確使pH最多為5，而得以完全溶解如此所形成之鹽，且
- 一 若合適，則用張力調節劑及／或其他醫藥上可接受的佐劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線