

385248

公告本

88.8.27日修正  
補充

申請日期	85.10.17
案號	85112709
類別	ABIK 3/18, 47/2

A4  
C4

385248

(以上各欄由本局填註)

(88年8月修正頁)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	靜脈內投予用於抑制血小板聚集之醫藥組合物
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION FOR INHIBITING PLATELET AGGREGATION"
二、發明 人	姓 名	卡爾M. 傑羅特
	國 籍	美國
	住、居所	美國賓州北威爾斯市長綠路341號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國默克大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
	代 表 人 姓 名	約瑟·夫·迪普瑞瑪

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

385248

公告本

88.8.27日修正  
補充

申請日期	85.10.17
案號	85112709
類別	ABIK 3/18, 47/2

A4  
C4

385248

(以上各欄由本局填註)

(88年8月修正頁)

發 明 專 利 說 明 書		
新 型		
一、發明 名稱	中 文	靜脈內投予用於抑制血小板聚集之醫藥組合物
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION FOR INHIBITING PLATELET AGGREGATION"
二、發明 人	姓 名	卡爾M. 傑羅特
	國 籍	美國
	住、居所	美國賓州北威爾斯市長綠路341號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國默克大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
	代 表 人 姓 名	約瑟·夫·迪普瑞瑪

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(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：	， <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
美		1995,10,27	60/005,907	
英		1996,2,22	9603721.3	

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)

### 發明背景

本發明係關於藉著使血纖維蛋白原受體拮抗劑與gp II b/III a纖維蛋白原受體位置結合，來抑制血纖維蛋白原與血液中之血小板結合，並抑制血液中血小板之聚集的組合物。

血纖維蛋白原是一種出現在血漿中的糖蛋白，其參與血小板的聚集和血纖維蛋白的形成作用。血小板是類似細胞的無核碎片，在所有哺乳動物的血液中被發現，它也參與了血液的凝固作用。已知血纖維蛋白原與II b/III a受體位置的交互作用，對於血小板的功能是不可或缺的。

當血管因傷害或其他會引起損傷之因素而受到損害時，血小板黏附在破裂的內皮下表面。接著黏附上的血小板釋放出具有生物活性的成份並聚集在一起。藉著使諸如凝血酶、腎上腺素或ADP之類的拮抗劑與特定的血小板細胞膜受體結合，而開始了聚集作用。由拮抗劑的刺激而導致在血小板表面上的潛在血纖維蛋白原的暴露，並使血纖維蛋白原與糖蛋白II b/III a受體複合物結合。

相信眾多的化合物或肽類似物，係藉著抑制血液中血小板被已知之血纖維蛋白原結合，而抑制了血小板的聚集作用。Duggan等人，美國專利第5,292,756號描述的磺醯胺血纖維蛋白原受體拮抗劑，可用來預防或治療由血栓形成所引起的疾病。在醫院的環境中，希望投予這類的組合物，投予可包括靜脈內(團塊或輸液)、腹腔內、皮下或肌肉內的形式，所有的使用形式均是熟諳藥學技藝者所熟知的。可將該化合物投予患者，希望藉著抑制血纖維蛋白原與血

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明(2)

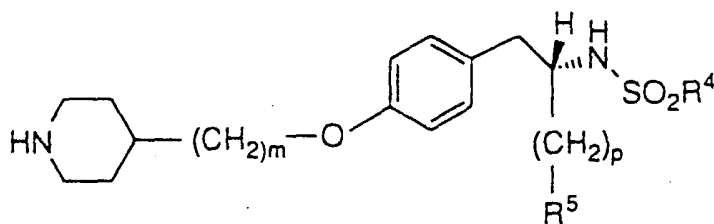
血小板細胞膜糖蛋白複合物 II b/III a 受體的結合，來預防血栓形成。它們可用在周圍動脈(動脈移植、頸動脈動脈內膜切除術)的手術中，以及在心血管手術中，在這裏動脈和器官的操作，及/或血小板與人造表面的交互作用，會導致血小板的聚集和耗盡。

本發明之組合物是安全、具有儲存穩定性的動脈內溶液，其對於將血小板聚集抑制劑遞送至需要這類抑制作用的患者是特別有用的。

### 發明概述：

本發明為一種醫藥組合物，包括

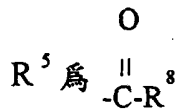
- a) 藥學上有效量之具有下式之化合物(在本文中也稱之為"活性成份")



及其藥學上可接受之鹽類，其中

$R^4$  為芳基、 $C_{1-10}$  烷基，或  $C_{1-10}$  芳烷基；

## 五、發明說明(3)



其中  $R^8$  為羥基或  $C_{1-10}$  烷氧基；

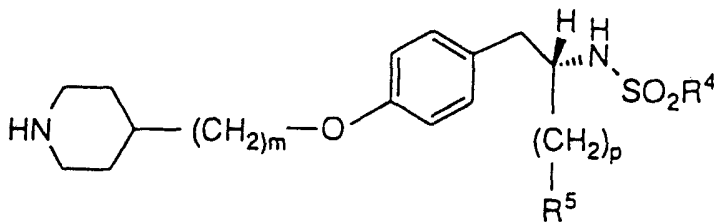
$p$  為 0 或 1；且

$m$  為從 2 到 6 的整數；

- b) 藥學上可接受量之檸檬酸緩衝溶液，其可有效地例如提供在大約 5 到 7 之間的 pH 值；以及
- c) 藥學上可接受量之張力調節劑，其可有效地使調配物與患者之生物系統的滲透壓實質上是等張的。

該組合物大體上是不含磷酸緩衝溶液的。"大體上不含"意指磷酸鹽含量的限制條件為在藥學上沒有明顯的 pH 值緩衝效力。這類含量可由知道待緩衝之調配物和這類調配物在藥學上可接受之 pH 值的熟諳此藝者來輕易地定出。

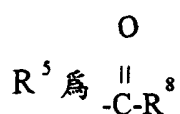
在一類組合物中，該組合物包括藥學上有效量之具有下式之化合物



及其藥學上可接受之鹽類，其中

$R^4$  為芳基、 $C_{1-10}$  烷基，或  $C_{1-10}$  芳烷基；

## 五、發明說明(4)



其中  $R^8$  為羥基或  $C_{1-10}$  烷氧基；

$p$  為 0 或 1；且

$m$  為從 2 到 6 的整數；

可有效提供在大約 5.8 到 6.2 之間 pH 值的檸檬酸緩衝溶液之用量，以及大約 50-500 毫滲透莫耳 (milliosmoles) 的張力調節劑。

在這些組合物的亞類之中，活性藥物的含量約為 0.01-0.5 毫克/毫升，檸檬酸緩衝溶液的量是在大約 2 到 100 mM 之間，且張力調節劑的量是在大約 50-500 毫滲透莫耳之間。在該亞類的其中一群之中，檸檬酸緩衝溶液的量是在大約 2 到 20 mM 之間，且張力調節劑的量約為 290 毫滲透莫耳。組合物之活性成份的濃度，代表相當於溶液中存在之化合物的無水自由鹼之含量。

在該群的亞群中，該化合物為 2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸。

在該亞群的家族中，2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸的量為大約 0.05 到大約 0.25 毫克/毫升，檸檬酸緩衝溶液的量為 2-20 mM，且張力調節劑的量為約 290 毫滲透莫耳。

在該家族的特殊例證中 2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸的量為約 0.25 毫克/毫升，檸檬酸緩衝溶液的量為約 10 mM，張力調節劑的量為約

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(5)

290毫滲透莫耳，且pH值為約6。

本發明亦包括在哺乳動物體內，例如人類，抑制血液中血小板聚集的方法，包括利用藥學上有效量的本發明組合物，以靜脈內之方式來處理哺乳動物。

在該方法的特殊具體實施例中，以包含下列成份的組合物來處理哺乳動物：大約0.25毫克/毫升的2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸之量，大約10mM的檸檬酸緩衝溶液之量，大約290毫滲透莫耳的張力調節劑之量，並具有約為6的pH值。

### 發明詳述：

本發明之調配物對於醫藥組合物提供了增進的物理和化學穩定性。這類穩定性的一項優點是延伸了醫藥產物的儲存壽命。活性成份的檸檬酸組合物是穩定的，可長達18個月以上，但是相同活性成份的磷酸調配物卻是不穩定的。例如，已經觀察到磷酸調配物在24個月之後，含有肉眼可見的顆粒，例如具有超過50微米之尺寸的那些。延長藥物的儲存壽命提供了重大的經濟利益。

本發明組合物的其他優點為增進了醫藥產物的安全性。因為延長儲存所產生的產物不穩定性，藉著不溶性顆粒的形成而得到證實，這代表兩種潛在的安全風險：不溶性顆粒進入患者的靜脈中，並在靜脈內投予醫藥產物的期間中，由不溶性顆粒造成靜脈內流線過濾的阻塞。在醫院中，於操作之後的投藥時間，靜脈內液體的透明度是重要的產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

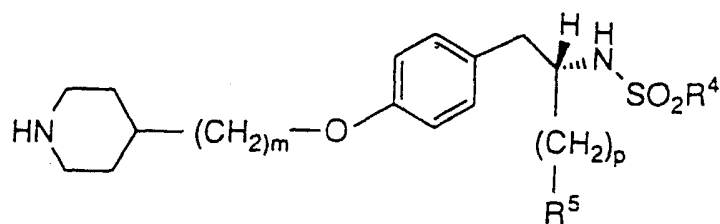
錄



### 五、發明說明(6)

物性質。顆粒性物質的缺乏，在因為顆粒性物質造成可能的生理危險的觀點中擔任重要的角色。

我們已經發現下列通式之化合物



及其藥學上可接受之鹽類，其中

$R^4$  為芳基、 $C_{1-10}$  烷基，或  $C_{1-10}$  芳烷基；

$R^5$  為  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-R^8 \end{matrix}$

其中  $R^8$  為羥基或  $C_{1-10}$  烷氧基；

$p$  為 0 或 1；且

$m$  為從 2 到 6 的整數；

以 2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸；2-S-(苄基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸，以及 2-S-(2-苯乙基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸作為例證，及其藥學上可接受之鹽類，當它們在用來代替磷酸緩衝溶液來緩衝該組合物的檸檬酸緩衝溶液的存在下調配時，在儲存

## 五、發明說明(7)

上是明顯地更加穩定的。此一發現是令人驚訝的，因為磷酸緩衝溶液是熟諳藥學調配領域者經常使用的緩衝溶液。

本發明經檸檬酸緩衝過的調配物，所含有的檸檬酸的含量，可有效地提供藥學上可接受的pH值，例如提供在5到7之間的pH環境，較佳的是在大約5.8到6.2之間，例如大約6。為了提供藥學上可接受之量的檸檬酸緩衝溶液，有效地達到想要之pH值，可使用適當含量的檸檬酸鈉和檸檬酸。

為了滲透壓並預防血球溶解，使用包括氯化鈉的張力調節劑來調節張力。這些試劑減少了接受靜脈內投予醫藥組合物之患者經常經歷到的痛苦和血栓性靜脈炎。所使用的量使得調配物與患者之生物系統的滲透壓等張。以滲透量單位表現，適合本發明之張力調節劑，例如氯化鈉的較佳量，是在大約50-500毫滲透莫耳之間，更佳的是大約290毫滲透莫耳。在本發明的組合物中，可藉著與大約1.5到15毫克/毫升之間的量，較佳的是大約9毫克/毫升的氯化鈉一起調配，而達到藥學上可接受的滲透量。也是藉著使用大約7到75毫克/毫升的量，較佳的是大約50毫克/毫升的甘露糖醇，達到這樣的滲透量。可用來調節張力的其他張力調節劑，包括但不限於右旋糖和其他糖類。

然而，組合物並不限於活性成份、檸檬酸緩衝溶液和張力調節劑，也可以包含其他藥學上可接受的稀釋劑、賦形劑或載劑。調配物適合長期儲存在藥學工程中常用的玻璃容器中，例如以濃縮之形式儲存在標準USP型I的硼矽酸鹽玻璃容器中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(8)

一般而言，製備本發明之組合物的程序涉及在混合容器中，例如在室溫下將各種成份混合。混合活性成份(以鹽或自由鹼之形式)、檸檬酸緩衝溶液來源(例如檸檬酸和檸檬酸鈉)和張力調節劑，以便獲得在大約0.01毫克/毫升到0.5毫克/毫升之間的活性成份之濃度。

在一個製備組合物的程序中，將終產物之水含量的大部份(例如，在大約60到100%之間)導入標準藥學混合容器中。將適合獲得想要之終產物濃度的活性成份含量溶解於水中。加入足以獲得在大約2到20mM之間的終檸檬酸濃度的檸檬酸鈉和檸檬酸含量。再加入在等張範圍內的藥學上可接受之量的張力調節劑。然後加入任何殘餘部份的水，以便達到各成份想要的終濃度。在製備調配物時一開始所使用的水含量，以及在程序結束時加入的殘餘部份的水，不影響終產物的特性。這類含量是熟諳此藝者選擇的問題，容許在調配期間調整pH值。

已經將本發明之組合物儲存在5、30和40°C下。在18個月之後，該組合物顯示沒有顆粒形成的跡象，係利用USP National Formulary, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., (Rockville, MD) 1994, 第1954-1957頁描述的掃描式子顯微鏡光阻礙分析來測量。

可以在注射時，以適當之稀釋劑來稀釋組合物的濃縮調配物，而獲得例如大約0.01毫克/毫升的終濃度，它適合運送至輸液袋中，並由需要想要之活性成份的患者使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(9)

"藥學上可接受之鹽類"一詞，意指活性成份的無毒性鹽類，其通常藉著使自由鹼與適當之有機或無機酸反應來製備之。代表性的鹽類包括下列鹽類：醋酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸、重碳酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、乙二胺四乙酸鈣、茨賽磊酸鹽(camsylate)、碳酸鹽、氯化物、克列法酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二氫氯化物、乙二胺四乙酸鹽、艾迪賽酸鹽(edisylate)、艾絲拖酸鹽(estolate)、艾賽酸鹽(esylate)、反丁烯二酸鹽、格魯絲普酸鹽(gluceptate)、葡萄糖酸鹽、穀胺酸鹽、乙醇醯阿散酸鹽、己基間苯二酚鹽、醇胺、氫溴化物、氫氯化物、羥基苯甲酸鹽、碘化物、異硫代硫酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺醯酸鹽、溴代甲烷、硝酸甲酯、硫酸甲酯、黏酸鹽、奈普賽酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、帕馬酸鹽(pamaote)、棕櫚酸鹽、潘索色酸鹽(panthothenate)、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、拖依克酸鹽(teoclolate)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物(triethiodide)、戊酸鹽。

包含在本發明之組合物內的活性成份是對掌性的；消旋混合物和通式的分離對映體亦包含在本發明的範圍內。而且，所有的非對映體，包括通式的E、Z異構體，也包含在本發明範圍內。再者，水合物和無水組合物，以及通式的多晶型物，亦包含在本發明範圍內。

## 五、發明說明 ( 10 )

"在藥學上有效的含量"一詞將意指活性成份的含量，將會誘發組織、系統或動物的生物或醫學反應，而該反應正是研究者或臨床醫師所追求的。

"烷基"一詞意指含有1到大約10個碳原子的直鏈或分支之烷類，例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異-戊基、己基、辛基及其類似物，含有2到大約10個碳原子的直鏈或分支之烯類，例如丙烯基、丁烯-1-基、異丁烯基、戊烯-1-基、2,2-甲基丁烯-1-基、3-甲基丁烯-1-基、己烯-1-基、庚烯-1-基和辛烯-1-基，及其類似物，或者是含有2到大約10個碳原子的直鏈或分支之炔類，例如乙炔基、丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-1-基、己炔-2-基、己炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-1-基，及其類似物。

"芳基"一詞意指含有0、1或2個選自O、N和S之雜原子的5-或6-員芳香族環，例如苯基、吡啶、嘧啶、咪唑、噻吩、呋唑、異呋唑、噻唑，及其胺基-和鹵素-取代的衍生物。

"烷氧基"一詞包括如同上述定義之烷基的烷基部份，例如甲氧基、丙氧基和丁氧基。

"芳烷基"一詞包括苯烷基、吡啶烷基、噻吩烷基、三唑烷基或呋唑烷基， $C_{1-10}$ 之符號代表芳烷基單元的烷基部份。芳烷基之實例包括苄基、氟苄基、氯苄基、苯乙基、苯丙基、氟苯基乙基、氯苯基乙基、噻吩甲基、噻吩乙基和噻吩丙基。烷芳基的實例包括甲苯、乙苯、丙苯、甲基吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 11 )

啉、乙基吡啉、丙基吡啉、丁基吡啉、丁烯基吡啉和戊烯基吡啉。

可將本發明之組合物投予患者，希望藉著抑制血纖維蛋白原與血小板細胞膜糖蛋白複合物 II b/III a 受體的結合，來預防血栓的形成。它們可用在周圍動脈(動脈移植、頸動脈動脈內膜切除術)的手術中，以及在心血管手術中，在這裏動脈和器官的操作，及/或血小板與人造表面的交互作用，會導致血小板的聚集和耗盡。聚集的血小板可形成血栓和血栓性栓塞。可將本發明之組合物投予這些手術的患者，以避免血栓和血栓性栓塞的形成。

為了使血液氧合，對於心血管的手術通常使用體外循環。血小板黏附在體外循環通路的表面上。黏附作用依賴在血小板細胞膜上的 gp II b/III a 與黏附於循環通路表面的血纖維蛋白原之間的交互作用。(Gluszko 等人, Amer. J. Physiol., 252(H), 615-621(1987))。從人造表面釋放的血小板顯示出受損的止血功能。可以投予本發明之組合物以預防黏附作用。

這些組合物的其他應用，包括預防在血栓溶解之治療期間和之後的血小板之血栓形成、血栓性栓塞和再度閉塞，以及預防在血管造形術或冠狀動脈繞道程序之後的血小板之血栓形成、血栓性栓塞和再度閉塞。

本發明之組合物所使用的劑量攝生法，係根據各種因素來選擇，包括患者的種類、物種、年齡、體重、性別和醫學狀況；待治療之病況的嚴重性；投藥的途徑；患者的腎

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 12 )

臟和肝臟功能；以及所使用之特定活性成份或其鹽類。普通熟練的臨床醫師或獸醫能夠輕易地決定並指定預防、對抗或阻止病況進行所需之藥物的有效含量。

以靜脈內之方式，在固定速率輸液期間，活性成份的最佳劑量將是在大約0.01到大約0.25微克/公斤/分鐘的範圍內，例如0.15微克/公斤/分鐘。爲了活性成份的投藥量，具有0.05毫克/毫升活性成份的本發明組合物，應該以在大約0.001到0.005毫升/公斤/分鐘之間的速率來投予，例如，0.003毫升/公斤/分鐘。含有較高濃度之活性成份的本發明組合物，應該以相對上較慢的速率來投予之。

### 實例 1

含有檸檬酸緩衝溶液的2-S-(正-<sup>04</sup>丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁<sup>04</sup>氧基)苯基]丙<sup>04</sup>酸之調配物

在室溫下利用2-S-(正-<sup>04</sup>丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁<sup>04</sup>氧基)苯基]丙<sup>04</sup>酸 鹽酸鹽，來製備含有2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸、檸檬酸緩衝溶液和氯化鈉的醫藥組合物，獲得相當於濃度0.25毫克/毫升之2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸的自由鹼。

將800克的水導入標準藥學混合容器中。將0.28克的2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸 鹽酸鹽溶解於水中。加入2.7克檸檬酸鈉和0.16克檸檬酸，獲得10mM的檸檬酸濃度。加入9克的氯化鈉。然

五、發明說明 ( 13 )

後再加入200克的水，達到各成份想要的終濃度。所得的含水調配物具有下列的濃度：

<u>成份</u>	<u>含量</u>
2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸	0.25
毫克/毫升	
檸檬酸緩衝溶液	10mM
氯化鈉	9毫克/毫升

在5、30和40°C下，將最終濃縮的調配物儲存在標準USP型I的硼矽酸鹽玻璃容器中。在18個月後，該調配物顯示沒有肉眼可見的顆粒，係利用掃描式電子顯微鏡光阻礙分析來測量。

以4:1之比率稀釋該濃縮調配物，得終濃度為0.05毫克/毫升。

實例2

含有檸檬酸緩衝溶液的2-S-(苄磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸之調配物

在室溫下，利用2-S-(苄磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸 鹽酸鹽來製備含有2-S-(苄磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸、檸檬酸緩衝溶液和氯化鈉的醫藥組合物，獲得相當於濃度0.25毫克/毫升之2-S-(苄磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



五、發明說明 ( 14 )

氧基)苯基]丙酸的自由鹼。

將800克的水導入標準藥學混合容器中。將0.28克的2-S-(苄磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸鹽酸鹽溶解於水中。加入2.7克檸檬酸鈉和0.16克檸檬酸，獲得10mM的檸檬酸濃度。加入9克的氯化鈉。然後再加入200克的水，達到各成份想要的終濃度。所得的含水調配物具有下列的濃度：

<u>成份</u>	<u>含量</u>
2-S-(苄磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸	0.25
毫克/毫升	
檸檬酸緩衝溶液	10mM
氯化鈉	9毫克/毫升

在5、30和40°C下，將最終濃縮的調配物儲存在標準USP型I的硼矽酸鹽玻璃容器中。在18個月後，該調配物顯示沒有肉眼可見的顆粒，係利用掃描式電子顯微鏡光阻礙分析來測量。

在對患者投藥之前，先將濃縮的調配物以4：1之比例稀釋，得到0.05毫克/毫升的終濃度。

實例3

含有檸檬酸緩衝溶液2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸之調配物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 ( 15 )

按照實例1中的程序，除了以0.05克代替0.28克溶解於水中的2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸 鹽酸鹽之外。

在5、30和40°C下，將最終濃縮的調配物儲存在標準USP型I的硼矽酸鹽玻璃容器中。在18個月後，該調配物顯示沒有肉眼可見的顆粒，係利用掃描式電子顯微鏡光阻礙分析來測量。

在投予患者之前，不需先加以稀釋。

### 實例4

含有檸檬酸緩衝溶液的2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸之調配物

按照實例1中的程序，除了以0.5克代替0.28克溶解於水中的2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸 鹽酸鹽之外。在5、30和40°C下，將最終濃縮的調配物儲存在標準USP型I的硼矽酸鹽玻璃容器中。沒有觀察到肉眼可見的顆粒，在投予患者之前需要先加以稀釋。

### 實例5

含有檸檬酸緩衝溶液的2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸之調配物

按照實例1中的程序，除了使用8克右旋糖而不是氯化鈉來作為張力調節劑。在5、30和40°C下，將最終濃縮的調配

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 16 )

物儲存在標準USP型I的硼矽酸鹽玻璃容器中。沒有觀察到肉眼可見的顆粒，在投予患者之前不需先加以稀釋。

### 實例6

含有磷酸緩衝溶液的2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六  
氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸之調配物

按照實例1中的程序，除了使用15克的氯化鈉來作為張力調節劑。在5、30和40°C下，將最終濃縮的調配物儲存在標準USP型I的硼矽酸鹽玻璃容器中。沒有觀察到肉眼可見的顆粒。在投予患者之前不需先加以稀釋。

### 實例7

含有磷酸緩衝溶液的2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六  
氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸之調配物

為了比較檸檬酸調配物與磷酸調配物的穩定性，製備含有0.5毫克/毫升2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸、磷酸緩衝溶液和氯化鈉的磷酸緩衝之調配物，儲存並對於可見的顆粒進行分析，係利用掃描式電子顯微鏡光阻礙分析測量之。

將800克的水導入標準藥學混合容器中。將0.56克的2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸鹽酸鹽溶解於水中。加入0.4克單氫磷酸鈉和1.02克二氫磷酸鈉，獲得10mM的終磷酸濃度。加入9克的氯化鈉。然後再加入200克的水，達到各成份想要的終濃度。

## 五、發明說明 ( 17 )

所得的含水調配物具有下列的濃度：

<u>成份</u>	<u>含量</u>
2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸	0.25
毫克/毫升	
磷酸緩衝溶液	10mM
氯化鈉	9毫克/毫升

在5、30和40°C下，將最終濃縮的調配物儲存在標準USP型I的硼矽酸鹽玻璃容器中。

在儲存於30°C和40°C下24個月的小瓶中，觀察到不需電子顯微鏡之幫助而可見的、大小超過50微米的顆粒。

在儲存於30°C和40°C下36個月的小瓶中，亦觀察到不需電子顯微鏡之幫助而可見的、大小超過50微米的顆粒。

具有大小>10微米之顆粒的顆粒形成作用，係利用掃描式電子顯微鏡光阻礙分析，藉著定出符合在小瓶中儲存在5°C、30°C和40°C下36個月的每個125毫升小瓶之"計數"來測量。亦定出具有大小>25微米之顆粒的亞組。

<u>溫度(°C)</u>	<u>&gt;10微克(計數/小瓶)</u>	<u>&gt;25微克(計數/小瓶)</u>
5	417	50
30	283	50
40	323083	42

88.8.27 修正  
補充

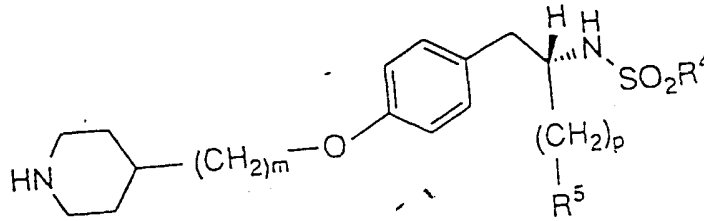
四、中文發明摘要(發明之名稱:

靜脈內投予用於抑制血小板聚集之醫藥組合物)

335248

本發明為一種靜脈內投藥給患者的醫藥組合物，其包含：

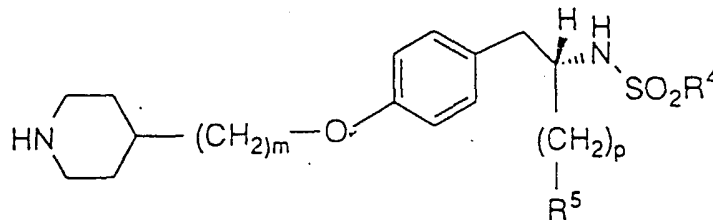
a) 藥學上有效量之具有下式之



英文發明摘要(發明之名稱: "PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION FOR INHIBITING PLATELET AGGREGATION")

The invention is a pharmaceutical composition for intravenous administration to a patient comprising

a) a pharmaceutically effective amount of a compound having the formula



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

註

訂

線

88.8.27 修正  
補充

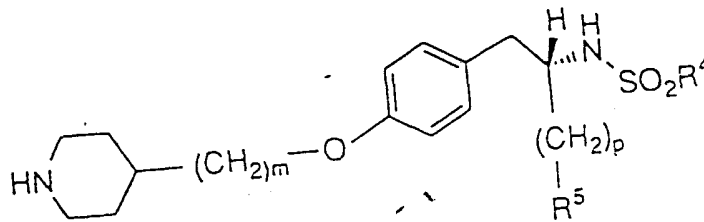
四、中文發明摘要(發明之名稱:

靜脈內投予用於抑制血小板聚集之醫藥組合物

335248

本發明為一種靜脈內投藥給患者的醫藥組合物，其包含：

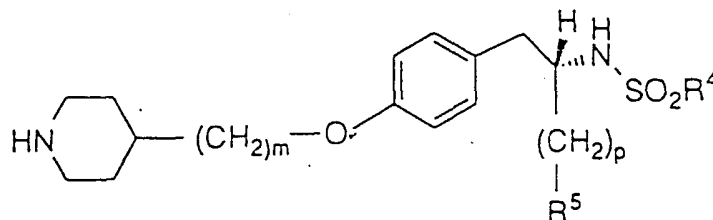
a) 藥學上有效量之具有下式之



英文發明摘要(發明之名稱: "PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION FOR INHIBITING PLATELET AGGREGATION")

The invention is a pharmaceutical composition for intravenous administration to a patient comprising

a) a pharmaceutically effective amount of a compound having the formula



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

註

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: )

例如 2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸;

- b) 藥學上可接受量之檸檬酸緩衝溶液，其可有效地提供大約在 5 到 7 之間的 pH 值；以及
- c) 藥學上可接受量之張力調節劑，其可有效地使調配物與患者之生物系統的滲透壓實質上是等張的。

英文發明摘要 (發明之名稱: )

for example 2-S-(n-Butylsulfonylamino)-3-[4-(4-(piperidin-4-yl)butyloxy)phenyl]propionic acid;

- b) a pharmaceutically acceptable amount of a citrate buffer effective to provide a pH of between about 5 and 7; and
- c) a pharmaceutically acceptable amount of a tonicity adjusting agent effective to make the formulation substantially isotonic with the osmotic pressure of the biological system of the patient.

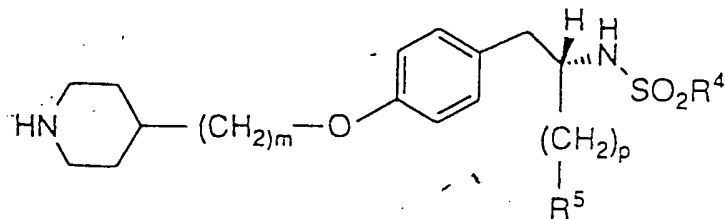
六、申請專利範圍

公告本

385248

1. 一種靜脈內投予患者用於抑制血小板聚集之醫藥組合物，  
其包含

a) 藥學上有效量之具有下式之化合物



及其藥學上可接受之鹽類，其中

$R^4$  為芳基、 $C_{1-10}$  烷基，或  $C_{1-10}$  芳烷基；

$R^5$  為  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-R^8 \end{matrix}$

其中  $R^8$  為羥基或  $C_{1-10}$  烷氧基；

$p$  為 0 或 1；且

$m$  為從 2 到 6 的整數；

b) 藥學上可接受量之檸檬酸緩衝溶液，其可有效地提供藥  
學上可接受的 pH 值；以及

c) 藥學上可接受量之張力調節劑，其可有效地使調配物與  
患者生物系統的滲透壓實質上是等張的。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其包含



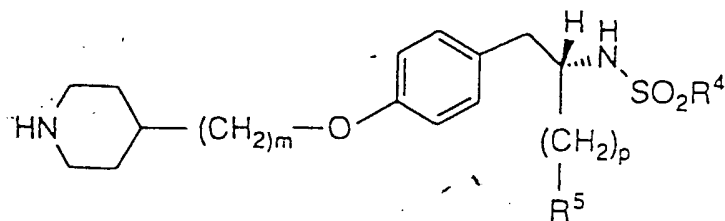
六、申請專利範圍

公告本

385248

1. 一種靜脈內投予患者用於抑制血小板聚集之醫藥組合物，  
其包含

a) 藥學上有效量之具有下式之化合物



及其藥學上可接受之鹽類，其中

$R^4$  為芳基、 $C_{1-10}$  烷基，或  $C_{1-10}$  芳烷基；

$R^5$  為  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-R^8 \end{matrix}$

其中  $R^8$  為羥基或  $C_{1-10}$  烷氧基；

$p$  為 0 或 1；且

$m$  為從 2 到 6 的整數；

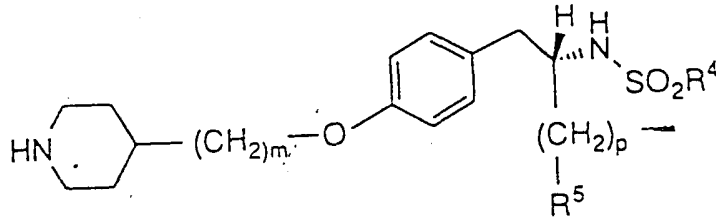
b) 藥學上可接受量之檸檬酸緩衝溶液，其可有效地提供藥  
學上可接受的 pH 值；以及

c) 藥學上可接受量之張力調節劑，其可有效地使調配物與  
患者生物系統的滲透壓實質上是等張的。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其包含

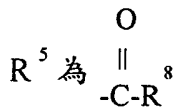
## 六、申請專利範圍

a) 藥學上有效量之具有下式之化合物



及其藥學上可接受之鹽類，其中

$R^4$  為芳基、 $C_{1-10}$  烷基，或  $C_{1-10}$  芳烷基；



其中  $R^8$  為羥基或  $C_{1-10}$  烷氧基；

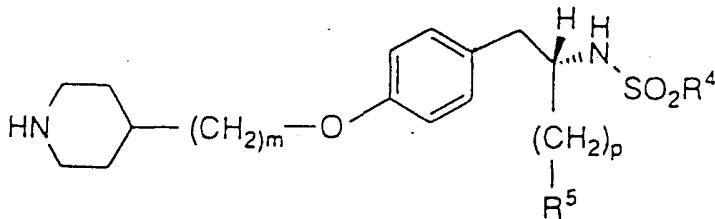
$p$  為 0 或 1；且

$m$  為從 2 到 6 的整數；

b) 藥學上可接受量之檸檬酸緩衝溶液，其可有效地提供在 5 到 7 之間的 pH 值；以及

c) 在 50-500 毫滲透莫耳之間的張力調節劑。

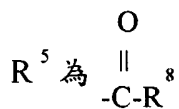
3. 根據申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物，其包含 0.01-0.5 毫克/毫升具有下式之化合物；



## 六、申請專利範圍

及其藥學上可接受之鹽類，其中

$R^4$  為芳基、 $C_{1-10}$  烷基，或  $C_{1-10}$  芳烷基；



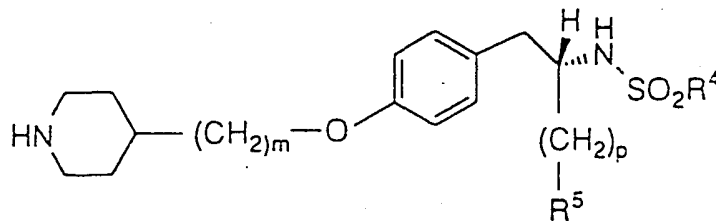
其中  $R^8$  為羥基或  $C_{1-10}$  烷氧基；

$p$  為 0 或 1；且

$m$  為從 2 到 6 的整數；

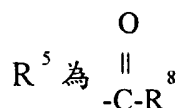
2-100 mM 的檸檬酸緩衝溶液，在 50-500 毫滲透莫耳之間的張力調節劑，以及水。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之醫藥組合物，其包含 0.01-0.5 毫克/毫升具有下式之化合物



及其藥學上可接受之鹽類，其中

$R^4$  為芳基、 $C_{1-10}$  烷基，或  $C_{1-10}$  芳烷基；



其中  $R^8$  為羥基或  $C_{1-10}$  烷氧基；

## 六、申請專利範圍

p 為 0 或 1；且

m 為從 2 到 6 的整數；

2-20 mM 的檸檬酸緩衝溶液，在 290 毫滲透莫耳的張力調節劑，以及水。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中該化合物為 2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之醫藥組合物，其中該 2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸的量，為 0.05 到 0.25 毫克/毫升，且檸檬酸緩衝溶液的量为 2-20 mM。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之醫藥組合物，其中該 2-S-(正-丁基磺醯胺基)-3-[4-(4-(六氫吡啶-4-基)丁氧基)苯基]丙酸的量，為 0.25 毫克/毫升，檸檬酸緩衝溶液的量为 10 mM，張力調節劑的量为 290 毫滲透莫耳，且 pH 值为 6。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂