

(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： ， 有 無主張優先權

美國 1997年6月5日 60/048,628 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(1)

本發明係關於醫學，特定言之即是利用活化之人類蛋白質C與抗血小板藥劑之組合治療血栓病。

蛋白質C係絲胺酸蛋白酶與天然之抗凝血劑，其藉抑制凝血連鎖反應之Va與VIIIa因子而在止血調節中扮演角色，人類蛋白質C在血流中以2-鏈之酶原存在，在體內其經凝血酶，與凝血調控蛋白於磷脂質表面之活性而成活化之蛋白質C(aPC)。

凝血係由前凝血與抗凝血機制間之平衡所調節之極複雜的過程。此平衡可決定其為正常止血或是全導致諸如中風、心肌梗塞，與靜脈血栓等情狀之不正常病理血栓形成之情形。有兩種主因控制此平衡，即血纖維蛋白之生成與血小板之活化及後續之聚集。有一重要因素控此二過程，即凝血酶之生成，其係發生在凝血連鎖反應活化之後。凝血酶係前凝血酶，其使血小板聚集並使血流中之血纖維蛋白原轉化成不可溶之血纖維蛋白，引起凝血之形式。凝血酶因會活化蛋白質C之酶原成活化之蛋白質C，此反過來令抑制凝血酶之生成而具有強力抗凝血劑之功能。因此，經由血栓生成之回饋調節，aPC可能扮演凝血之向下調節者之最重要角色，使得可保護防止生成血栓。

蛋白質C控制止血之重要角色的例子可見於異合子缺乏時血栓速率之提高，蛋白質C抗性(例如因常見之V因子Leiden突變)與未治療之同合子蛋白質C缺乏。研究顯示不論血漿衍生或重組之人類活化蛋白質C皆是多種靜脈與動脈血栓之動物模式之有效與安全的抗血栓劑。

五、發明說明(2)

目前臨床實施中血小板之抑制，例如使用阿斯匹靈(ASA)者，其對血栓疾病之預防與治療之效率已有詳細記載。甚且，在諸如心肌梗塞與中風等病症中，血小板抑制已成標準療法。然而，使用諸如ASA之抗血小板藥劑會增加流血危險，此會限制藥劑劑量與治療持續期。為阻斷凝血酶在血纖維蛋白形成時之效果，肝素仍為緊急療法時之標準抗凝血劑。然而，肝素之治療指數很窄，尤其在合併抗血小板藥劑時有明顯的流血危險之可能。

有人在犬之冠狀動脈血栓模型中研究利用阿斯匹靈與合成之凝血酶抑制劑，組織血纖維蛋白溶酶原活化劑，或單株抗血小板糖蛋白 IIb/IIIa 抗體之合併療法 [Yasnda 等., J. Am Coll Cardiol., 16:714-22 (1990)]。阿斯匹靈合併這些藥劑會延長流血時間而且不會防止冠狀動脈之再閉合。此外，合併療法中亦有人提議利用 aPC 與諸如組織血纖維蛋白溶酶原活化劑，尿激酶或鏈激酶等溶血栓藥劑 [Griffin 等., 美國專利號碼 5,350,578]。然而，這些組合皆未能成功，因此，仍有需要發現治療血栓疾病之有效療法。

本發明係首先描述合併 aPC 與抗血小板藥劑治療血栓者。據此，本發明提供 aPC 與抗血小板藥劑合併治療血栓疾病之用途。本合併療法引起對多種血栓疾病之增強效率，包括，但不限於中風、心肌梗塞、不穩定性心絞痛、血管成型術或裝置移植模後之突然閉合與末梢血管手術造成之血栓。甚且，aPC 與抗血小板藥劑之組合造成增效，使吾人得同時減少 aPC 與抗血小板藥劑之劑量。合併療法中藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

劑劑量之減少反過來會造成，諸如通常在合併之抗凝血劑/抗血小板療法中可見增高之流血危險之副作用之減輕。

本發明提供需要治療血栓疾病之病人的治療方法，包括施與該病人醫藥有效量之活化的蛋白質C與抗血小板藥劑之組合。此外，本發明提供需要治療血栓疾病之病人的治療方法，其包括施與該病人醫藥有效量之抗血小板藥劑與活化之蛋白質C故可使活化之蛋白質C的血漿量達到10毫微克/毫升至低於100毫微克/毫升。

為本發明目的，如本文所揭示與申請專利範圍者，下列用語係如下文所定義者。

aPC或活化蛋白質C包括重組或血漿衍生者，aPC包括而且以人類蛋白質C較佳，然而亦可包括其他種類或具有蛋白質C分解蛋白，分解醯胺，分解酯的衍生物(抗凝血或溶前血纖維蛋白)活性之衍生物。蛋白質C衍生物實例之說明請參照 Gerlitz 等., 美國專利號碼 5,453,373 與 Foster 等., 美國專利號碼 5,516,650 其全文併列於此供參考。

APTT-活化之部分促凝血酶原激酶時間。

HPC-人類蛋白質C酶原。

r-hPC-重組之人類蛋白質C酶原，利用原核，真核細胞或基因轉殖動物生產。

r-aPC-重組之人類活化蛋白質C，其係經體外活化 r-hPC 所產生或利用直接分泌自原核細胞、真核細胞或基因轉殖動物 [Cottingham, WO 97/20043] 之活化型的蛋白質C，包括例如以酶原型式分泌自人類腎293細胞，然後利用 Yan 美國

五、發明說明(4)

專利號碼4,981,952所示之熟諳此藝者已知之技術加以純化與活化，其全文併列於本文供參考。

酶原 - 意指分泌、抑化型之不論為單鏈或雙鏈之蛋白質C。

抗血小板藥劑 - 一或多種單獨或組合之藥劑，其會減少血小板聚集之能力。此技藝所了解與欣賞之藥劑包括例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy，第19版，第二冊，924-25頁所引述者 Mack 出版公司，其併列本文供參考。此類藥劑包括但不限於阿斯匹靈(ASA)，克羅足道國，ReoPro®(阿比西斯馬)，雙嘧啶胺醇，氣苳噻哌啶與 IIb/IIIa 拮抗物。

治療 - 說明為了解除疾病、病症或障害之病患照護，並包括施與本發明之化合物防止症狀或併發症之發生，減輕症狀或併發症，或消除疾病、病症或障害。

連續灌注 - 在特定時段中實質上連續不斷地將溶液引入靜脈中。

大量注射 - 以可達120分鐘之時段將定量(稱為大量)之藥物進行注射。

醫藥有效量 - 表示足以抑制哺乳類之血栓疾病之本發明的化合物之量。根據本發明所施用之特定的化合物劑量當然可由醫療之醫生評估下列之情形定之，包括所施用之化合物，所治療之特定病症與相似之考慮。

血栓疾病 - 一種關於或影響血管內凝血之形成或存在之疾病。血栓疾病包括但不限中風、心肌梗塞、不穩定性心

五、發明說明(5)

絞痛、血管成型術或裝置移植模後之突然閉合與末梢血管手術造成之血栓。

本發明較佳者係關於利用活化之蛋白質C加上抗血小板藥劑治療血栓病。此組合中所用之aPC得根據已知方法製備醫藥可利用之組合物。利用連續灌注約24至約144小時注入適當劑量以非經腸方式施用aPC得確保其以有效型式傳送至血流中。

合併抗血小板藥劑之治療時，施用之aPC量為由約4毫克/70公斤/24小時至160毫克/70公斤/24小時或為0.1毫克/平方米至4毫克/平方米或為2微克/公斤/小時至96微克/公斤/小時之等量方式。較佳者係該施用之aPC量為約4毫克/70公斤/24小時至120毫克/70公斤/24小時或為0.1毫克/平方米至3毫克/平方米或是2.4微克/公斤/小時至72微克/公斤/小時之等量方式。然而更佳者係所施用之aPC的量為約4毫克/70公斤/24小時至80毫克/70公斤/24小時或為0.1毫克/平方米至2毫克/平方米或是2.4微克/公斤/小時至48微克/公斤/小時之等量方式，尤佳者是施用之aPC量為約4毫克/70公斤/24小時至60毫克/70公斤/24小時或為0.1毫克/平方米至1.5毫克/平方米或是2.4微克/公斤/小時至36微克/公斤/小時之等量方式。然而，益佳者是施用之aPC量為約10毫克/70公斤/24小時至50毫克/70公斤/24小時或0.25毫克/平方米至1.25毫克/平方米或是6微克/公斤/小時至30微克/公斤/小時之等量方式。此外益佳者是施用之aPC的量為約20毫克/70公斤/24小時至40毫克/70公斤/24小時或是0.5毫克/平方米至1.0毫克/平

五、發明說明(6)

方米或是12微克/公斤/小時至24微克/公斤/小時之等量方式。最佳之aPC施用量為約40毫克/70公斤/24小時或為1.0毫克/平方米或是24微克/公斤/小時之等量方式。包含抗血小板藥劑之適當的aPC施用劑量可使得其中一種或二者之效率增加或劑量減少。

經該aPC施用量後所得之血漿範圍為2毫微克/毫升至100毫微克/毫升。較佳之血漿範圍為由約20毫微克/毫升至80毫微克/毫升。最佳之血清範圍為由約30毫微克/毫升至約60毫微克/毫升而且益佳者為約50毫微克/毫升。

替代性地施用aPC時得行每小時適當劑量的三分之一之大量注射，隨之將剩餘三分之二的每小時劑量行一小時之連續灌注隨之進行23小時之適當劑量的連續灌注，此即是24小時之適當施用劑量的情形。

"合併"之用詞意指aPC之同時，依序或組合施用抗血小板藥劑之方式。合併aPC與血小板抑制劑之施用法可使其對多種血栓性疾病之效率增強，其包括但不限於中風、靜脈血栓、心肌梗塞、不穩定性絞痛、血管成型術或裝置移植模後之突然閉合與末梢血管手術造成之血栓。該種協同亦使其能減少合併療法使用之藥劑劑量並使諸如合併抗凝血/抗血小板療法中常見之出血增加之副作用下降。

所使用之抗血小板藥劑及其適當劑量係本技藝所熟知者。熟練之技術人員會明瞭達成治療血栓疾病之醫藥有效量時之每種抗血小板藥劑之適當劑量。適用於本發明之抗血小板藥劑包括但不限於臨床認可與市售藥劑諸如阿斯匹靈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

重組之人類蛋白質 C(r-hPC)係利用諸如 Yan，於美國專利號碼 4,981,952 中揭示之熟練的技術人員熟知之技術於人類腎臟 293 細胞中生產，其全文併列於此供參考。編碼人類蛋白質 C 之基因揭示並經專利申請於 Bang 等，美國專利號碼 4,775,624，其全文亦併列於此供參考。於 293 細胞中表現人類蛋白質 C 之質體為 pLPC 質體，其揭示於 Bang 等，美國專利號碼 4,992,373，其全文併列於此供參考。質體之建構方法的說明亦可參照歐洲專利公告號碼 0445939 與 Grinnell 等，1987 Bio/Technology 5:1189-1192，其說明亦併列於本文供參考。簡言之，吾人係將質體轉感染入 293 細胞，然後並識出安定的轉型體，再培養並使其生長於無血清之培養液中。發酵後利用微過濾取得不含細胞之培養液。

藉改變 Yan 於美國專利號碼 4,981,952 所述技術將人類蛋白質 C 自培養液中分離出，其全部說明併列於本文供參考。澄清之培養液在其吸附於陰離子交換樹脂 (Fast-Flow Q, Pharmacia) 前，先調成含 4 毫莫耳濃度 EDTA。經過 4 管柱量 20 毫莫耳濃度 Tris，200 毫莫耳濃度 NaCl，pH 7.2 與 2 管柱量 20 毫莫耳濃度 Tris，150 毫莫耳濃度 NaCl，pH 7.4 洗過後，以 20 毫莫耳濃度 Tris，150 毫莫耳濃度 NaCl，10 毫莫耳濃度 CaCl_2 ，pH 7.4 將結合之人類蛋白質 C 酶原溶離出。溶離出之蛋白質經 SDS-聚丙烯氫醯胺膠電脈判定後其純度高於 95%。

該蛋白質之進一步純化係利用將蛋白質調成 3 毫莫耳濃度 NaCl 隨之吸附於經 20 毫莫耳濃度 Tris，3 毫莫耳濃度 NaCl，10 毫莫耳濃度 CaCl_2 ，pH 7.4 平衡過之厭水性作用樹脂

五、發明說明(9)

(Toyopearl Phenyl 650 M, TosoHaas)。經兩管柱體積不含 CaCl_2 之平衡緩衝液洗過後，以 20 毫莫耳濃度 Tris, pH 7.4 將重組之人類蛋白質 C 溶離出。

將溶離出之蛋白質去除殘餘鈣製備成供活化之用。令重組人類蛋白質 C 通過金屬親和力管柱 (Chelex-100, BioRad) 去除鈣並使之再次結合於陰離子交換物 (Fast Flow Q, Pharmacia)。將此二管柱依序排列並以 20 毫莫耳濃度 Tris, 150 毫莫耳濃度 NaCl, 5 毫莫耳濃度 EDTA, pH 6.5 平衡之。經負載蛋白質後，以一管柱體積相同緩衝液在其排列分開前洗該 Chelex-100 管柱。陰離子交換管柱先以 3 管柱體積平衡緩衝液洗之，然後經 0.4 莫耳濃度 NaCl, 20 毫莫耳濃度 Tris-乙酸鹽, pH 6.5 溶離蛋白質。重組人類蛋白質 C 與重組之活化蛋白質 C 溶液之蛋白質濃度則分別利用 UV 280 毫微米減絕係數 $E^{0.1\%} = 1.81$ 或 1.85 者測定之。

製備法 2重組人類蛋白質 C 之活化

將牛凝血酶於含 50 毫莫耳濃度 HEPES, pH 7.5, 4°C 時偶合至活化之 CH-瓊脂 4B (Pharmacia), 偶合反應係在已裝入管柱且利用約 5000 單位凝血酶/毫升樹脂上進行。令凝血酶溶液於管柱中循環約 3 小時，其後添加 MEA 至循環溶液中使濃度成 0.6 毫升/升。令該含 MEA 之溶液再循環 10-12 小時俾確保完全阻斷樹脂上之未反應的胺。阻斷後，以 10 管柱體積之 1 莫耳濃度 NaCl, 20 毫莫耳濃度 Tris, pH 6.5 洗凝血酶偶合之樹脂去除所有非專一性結合之蛋白質並令之於活化緩

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

衝液中進行平衡俾在活化反應中使用。

將純化之 r-hPC 製成含 5 毫莫耳濃度 EDTA (俾螯合任何殘餘鈣) 並以 20 毫莫耳濃度 Tris, pH 7.4 或 20 毫莫耳濃度 Tris-乙酸鹽, pH 6.5 稀釋至濃度 2 毫克/毫升。令該物通過於 37°C 平衡以 50 毫莫耳濃度 NaCl 與 20 毫莫耳濃度 Tris pH 7.4 或 20 毫莫耳濃度 Tris-乙酸鹽 pH 6.5 之凝血酶管柱。調整流速使 r-hPC 與凝血酶樹脂間之接觸時間成爲約 20 分鐘。收取流出液並立即分析其分解醯胺之活性。若該物不具與建立之標準 aPC 相當之特定活性 (分解醯胺), 便令其再循環於凝血酶管柱俾完全活化該 r-hPC。此後, 隨之以上述之 20 毫莫耳濃度緩衝液及任何介於 7.4 至 6.0 之 pH (爲防自動降解以較低 pH 爲佳) 行該物之 1:1 稀釋, 保持 aPC 於等待下一加工步驟時較低之濃度。

由 aPC 物質去除過濾之凝血酶係藉由使 aPC 結合於平衡以含 150 毫莫耳濃度 NaCl 之活化緩衝液 (20 毫莫耳濃度 Tris, pH 7.4 或較佳者爲 20 毫莫耳濃度 Tris-乙酸鹽 pH 6.5) 之陰離子交換樹脂 (Fast Flow Q, Pharmacia)。令凝血酶通過該管柱並在 2-6 號管柱體積之 20 毫莫耳濃度平衡緩衝液清洗過程中進行溶離。結合之 aPC 係利用 0.4 莫耳濃度 NaCl 之 5 毫莫耳濃度 Tris-乙酸鹽, pH 6.5 或 20 毫莫耳濃度 Tris, pH 7.4 之步驟梯度進行溶離。以較大量體積洗管柱可促使更完全去除十二肽。由此管柱溶離出之物質若非貯存於冰凍溶液 (-20°C) 即是冷凍乾燥粉末。

aPC 之分解醯胺活性 (AU) 係利用 Beckman DU-7400 雙電極

五、發明說明 (11)

排列分光儀藉購自 Kabi Vitrum 之合成的受質 H-D-Phe-Pip-Arg-對-硝基苯醯胺(S-2238)稀出之對-硝基苯胺定之。一單位之活化蛋白質 C 之定義為利用對-硝基苯胺之滅絕係數於 405 毫微米時之 $9620 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ，在 25°C ，pH 7.4 時 1 分鐘內釋放 1 微莫耳對-硝基苯胺所需之酶量。

活化之蛋白質 C 的抗凝血活性係藉測定活化之部分時間 (APTT) 凝血分析凝血時間之延長定之。以稀釋緩衝液 (1 毫克/毫升，放射免疫分析級 BSA，20 毫莫耳濃度 Tris，pH 7.4，150 毫莫耳濃度 NaCl，0.02% NaN_3) 製成蛋白質 C 濃度範圍為由 125-1000 毫微克/毫升之標準曲線，同時亦以此濃度範圍將樣本製成數種稀釋液，於每一樣本試管中添加 50 微升之冷的馬血漿與 50 微升重配之活化的部份時間試劑 (APTT 試劑，Sigma) 並保溫於 37°C ，5 分鐘。保溫後，於每一試管中添加 50 微升之適當樣本或標準物。所稀釋緩衝液取代樣本或標準物決定基礎凝結時間。纖維計 (CoA Screener Hemostasis Analyzer, American Labor) 之計時器於添加 50 微升 37°C ，30 毫莫耳濃度 CaCl_2 至每一樣本或標準物時即啟動。樣本中之活化蛋白質 C 濃度係由標準曲線之直線回歸方程式計算之。本文所報告之凝血時間係包括標準曲線樣本之三重複的最低量之平均值。

製備法 3

活化蛋白質 C 之處方

活化蛋白質 C 之穩定的冷凍乾燥調配物係藉包括冷凍乾燥包括約 2.5 毫克/毫升活化蛋白質 C，約 15 毫克/毫升蔗糖，

五、發明說明 (12)

約 20 毫克 / 毫升 NaCl 與 pH 大於 5.5 小於 6.5 之檸檬酸鈉緩衝液的溶液之方法製成。此外，該活化蛋白質 C 之穩定的冷凍乾燥調配物包括冷凍乾燥包括約 5 毫克 / 毫升活化之蛋白質 C，約 30 毫克 / 毫升蔗糖，約 38 毫克 / 毫升 NaCl 與 pH 大於 5.5 小於 6.5 之檸檬酸緩衝液的溶液之方法。

aPC：鹽：膨鬆劑(重量：重量：重量)之比例係適合冷凍乾燥方法之調配物的重要因子。該比例之變化視 aPC 濃度，所選之鹽及其鹽濃度與所選膨鬆劑及其濃度而定。特別是較佳者為其比例約是 1 份活化蛋白質 C 比 7.6 份鹽比 6 份膨鬆劑。

製備適合連續灌注施用是活化蛋白質 C 之單位劑量調配物係藉混合活化蛋白質 C、NaCl、蔗糖與檸檬酸鈉緩衝液行之。混合後，轉移 4 毫升溶液入單位劑量容收器並冷凍乾燥，該單位劑量容收器包含約 5 毫克至約 20 毫克活化之蛋白質 C 適合需其劑量約 0.01 毫克 / 公斤 / 小時至約 0.05 毫克 / 公斤 / 小時之病人，封存之並貯存備用。

實例 1

天竺鼠之 AV 分流血栓模型

因臨床證實血小板抑制之效果而且 aPC 在恒定控制扮演重要角色，故吾人以天竺鼠動脈 / 靜脈 (AV) 分流血栓模型檢驗 aPC 與 ASA 間可能之增效性。在此血栓模型中，經顯示 aPC 係有效的抗血栓藥劑，可造成血栓形成之劑量 - 相關型抑制。

為檢驗 aPC 與阿斯匹靈之效應吾人以 20 毫克 / 公斤龍貴

五、發明說明 (13)

(Rompun)與(25毫克/公斤凱達西(Ketaset)麻醉天竺鼠(約500克)，並插入一支分流管連接右頸動脈與左頸靜脈。該分流管包含刺激血栓形成之棉線。施用aPC時係利用大量外加灌注施藥療法(0.5毫克/公斤大量外加3毫克/公斤/小時)。此外，於施藥療法之前與其間進行全血aPTT並利用免疫捕捉分解醯胺分析測定血流中aPC之血漿濃度。靜脈內施用10毫克/公斤之阿斯匹靈，並在加肝素之研究中施予30單位/公斤大量，隨之進行40單位/公斤/小時之灌注，大量施藥係經左頸靜脈之導管而採血則係經由右頸靜脈之導管，採血係於連續時間點收取於含300毫莫耳濃度苜蓿HCl之3.8%檸檬酸三鈉(9倍血比1倍檸檬酸/苜蓿溶液)。每次抽血後補充該動物以等量鹽液。離心分離血漿並凍存於-20°C，利用免疫捕捉分解醯胺分析法定血漿aPC濃度。

為檢驗潛在之aPC與抗血小板藥劑ASA間之抗血栓增效作用，吾人選擇之ASA劑量係近可完全抑制血小板環氧合酶者，此可由血栓素B₂釋放之抑制情形測得。如表1所示10毫克/公斤之ASA劑量可有效抑制血小板環氧合酶；然而，其對血栓之重量無顯著效果。使用此ASA劑量之對血栓重量無效果者，吾人進行其併用aPC之實驗。為比較目的，吾人亦比較標準的臨床抗凝血劑-肝素。如表2所示所選之aPC與肝素之劑量係使各別在該模型中產生略同之抗血栓效果(分別為45.9與43.3%抑制)。ASA與aPC之組合比單獨所見之aPC者造成對血栓之明顯較大的抑制(p=0.01)。對照之下，抗凝血劑肝素與ASA之組合與單獨肝素所見者比較未

五、發明說明(14)

見明顯較大之效果。這些資料顯示抗血小板藥劑與aPC間具增效效果，並意謂：(a)藉由與aPC之合併療法，不論接受ASA或其他抗血小板藥劑之療法皆可達增強之效果，與(b)在含抗-血小板藥劑之療法時aPC之治療劑量可減低。

表1

ASA於天竺鼠AV-分流模型中對血小板之血栓素B₂釋放與血栓重量之效果。資料顯示儘管ASA對血栓素B₂釋放接近最大抑制，其對血栓重量却無效果。

治療	血栓素B ₂ 釋放	血栓重量
對照組(PBS)	638 毫微克/毫升	38.3 ± 1.1 毫克 (n=10)
ASA (10毫克/公斤)	10 毫微克/毫升	36.4 ± 1.3 毫克 (n=8)

表2

aPC與ASA而非肝素間之抗血栓增效情形。

治療	血栓重量* (不含ASA)	血栓重量* (含ASA)
對照組	100 ± 3	95 ± 3
aPC	46 ± 5	27 ± 5 (p=0.01)
肝	43 ± 5	39 ± 6

* 對照組 %

實例2

aPC與IIb/IIIa拮抗物對天竺鼠AV分流血栓模型之效果

為檢驗aPC與代表性之合成IIb/IIIa受體拮抗物之合併療效，吾人使用如實例1所述之天竺鼠AV分流血栓模型。並且

五、發明說明 (15)

使用如 Tisher 等 ., 美國專利號碼 5,618,843 所述製成之 2-([6-羧-正-己基]羧醯胺基)-5-甲氧基苯并呋喃三氟乙酯。aPC 與 IIb/IIIa 拮抗物之組合造成比單獨所見之 aPC 者對血栓形成有明顯較大之抑制 (表 3)。這些資料顯示 aPC 與合成之 IIb/IIIa 拮抗物間具增效效應。

表 3

aPC 與 IIb/IIIa 拮抗物間之抗血栓增效情形。

治療	血栓重量* (不含 IIb/IIIa 拮抗物)	血栓重量* (含 IIb/IIIa 拮抗物)
對照組	100 ± 3	82 ± 3
aPC	46 ± 3	9 ± 1

*對照組 %

實例 3

aPC 與阿比西斯馬對血栓疾病之療效

阿比西斯馬 (ReoPro®) 係藉結合血小板表面 IIb/IIIa 受體抑制血小板聚集之藥劑。aPC 與阿比西斯馬之合併治療可藉向下調節凝血過程並抑制血小板聚集，有效抑制血栓。阿比西斯馬之施用係以約 0.05 毫克/公斤至約 1.0 毫克/公斤作為大量注射隨之進行 12 小時約 0.025 微克/公斤/分鐘至約 1 微克/公斤/分鐘之連續灌注。aPC 之施用係以大量注射，隨之進行連續灌注或進行約 24 至約 144 小時約 2 微克/公斤/小時至約 96 微克/公斤/小時之連續灌注。

此合併療法造成更安全與更有效之增效效應並減低 aPC 與阿比西斯馬治療血栓疾病所需之劑量。

公 告 本

90年1月31日
修正
補充

I228042

申請日期	87. 6. -
案 號	87108635
類 別	A61K 31/00

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

中文說明書修正頁(90年1月)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	治療血栓疾病之醫藥組合物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING THROMBOTIC DISORDERS
二、發明人 創作	姓 名	1. 布朗 威廉 葛林內爾 2. 約瑟夫 安東尼 迦古包斯基
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1. 美國印第安那州印第安那普利市東71街3625號 2. 美國印第安那州印第安那普利市哥佛諾路3740號
	姓 名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代 表 人 姓 名	彼得 G. 史君格

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明(7)

(ASA)，克羅疋道國 (clopidogrel)，ReoPro®(阿比西斯馬 (abciximab))，雙嘧啶胺醇 (dipyridamole)，氯苄噻哌啶 (ticlopidine) 與 IIb/IIIa 拮抗物。合併 aPC 時所施用之抗血小板藥劑阿斯匹靈 (ASA) 的量為約每天一次 10 毫克至 1000 毫克。合併 aPC 時施用之抗血小板藥劑氯苄噻哌啶的量為每天兩次 (B.I.D.) 每次約 50 毫克至 1250 毫克。合併 aPC 時施用之抗血小板藥劑雙嘧啶胺醇的量為每天四次每次約 15 毫克至 500 毫克。合併 aPC 時施用之抗血小板藥劑克羅疋道國的量為每天一次約 40 毫克至 1000 毫克。合併 aPC 時施用之抗血小板藥劑 ReoPro®(阿比西斯馬) 的量為以 12 小時灌注之約 0.025 微克/公斤/分鐘至 1 微克/公斤/分鐘。替代地 ReoPro® 亦可合併 aPC 當做大量注射，其量約 0.05 毫克/公斤至 1.0 毫克/公斤。此外，ReoPro® 亦可合併 aPC 做為大量注射隨進行 12 小時灌注。合併 aPC 使用之 IIb/IIIa 拮抗物之量為約 0.1 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤，但須視所用之特定藥劑而定 [其例參照 Fishero 等，美國專利號碼 5,618,843，其全文併列於本文供參考]。熟諳此藝者能夠決定達成醫藥有效量之適當劑量。

合併抗血小板藥劑之 aPC 可改善單獨之抗血小板藥劑時之抗血栓效果。因此，本合併療法可減少 aPC 之藥物劑量並減低治療血栓時所需之抗血小板藥劑之劑量，藉此避免高劑量抗血小板藥劑時諸如出血、毒性與一般副作用等併發症。

製備法 1人類蛋白質 C 之製備

四、中文發明摘要(發明之名稱: 治療血栓疾病之醫藥組合物)

本發明提供一種治療血栓疾病之醫藥組合，其包括活化之蛋白質C與一或多種抗血小板藥劑之組合，其中該抗血小板藥劑係選自阿斯匹靈(ASA)、克羅疋道國(clopidogrel)、阿比西斯馬(abciximab)、雙嘧啶胺醇(dipyridamole)、氯苳嘍啶(ticlopidine)、醣蛋白IIb/IIIa受體拮抗物或其組合所組成之群。

英文發明摘要(發明之名稱: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING THROMBOTIC DISORDERS)

The present invention provides a pharmaceutical combination for treating a thrombotic disorder comprising activated protein C in combination with one or more antiplatelet agents, wherein said antiplatelet agent is selected from a group consisting of aspirin (ASA), clopidogrel, abciximab, dipyridamole, ticlopidine, glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists or a combination thereof.

93.10.11

本 年 月 日

補充

六、申請專利範圍

1. 一種治療血栓疾病之醫藥組合，其包括活化之蛋白質C與一或多種抗血小板藥劑之組合，其中該抗血小板藥劑係選自阿斯匹靈(ASA)、阿比西斯馬(abciximab)、醣蛋白IIb/IIIa受體拮抗物或其組合所組成之群。
2. 根據申請專利範圍第2項醫藥組合，其中該活化蛋白質C之劑量為2.4微克/公斤/小時至48微克/公斤/小時。
3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合，其中該活化蛋白質C之劑量為24微克/公斤/小時。
4. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之醫藥組合，其中該活化蛋白質C係首先大量施予病人，再連續灌注。
5. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之醫藥組合，其中該活化蛋白質C係以連續灌注施予病人約24至約144小時。
6. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之醫藥組合，其中當該活化蛋白質C以醫藥有效量施予病人時，該病人之活化蛋白質C血漿濃度達到10毫微克/毫升至低於100毫微克/毫升。
7. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之醫藥組合，其中該抗血小板藥劑為阿斯匹靈(ASA)與阿比西斯馬。
8. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之醫藥

六、申請專利範圍

組合，其中該抗血小板藥劑為阿斯匹靈(ASA)與醣蛋白 IIb/IIIa 受體拮抗物。

9. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之醫藥組合，其中該血栓疾病為急性血栓中風、靜脈血栓、心肌梗塞、不穩定性心絞痛、血管成型術或裝置移植模後之突然閉合或末梢血管手術造成之血栓。