



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201240664 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：100131151

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/277 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/01 美國

61/379,339

2011/03/18 美國

61/454,402

(71)申請人：普托拉製藥有限公司(美國) PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

默沙東公司(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：辛哈 烏瑪 SINHA, UMA (US)；曼梭 喬治 A MANSOOR, GEORGE A. (US)；
溫斯洛 羅伯特 M WENSLOW, ROBERT M. (US)；包爾 理查 G BALL, RICHARD
G. (US)；馬吉列夫斯基 艾瑞克 L MARGELEFSKY, ERIC L. (US)；馬哈 提摩
西 K MAHER, TIMOTHY K. (US)；艾若優 以薩 柔瑞達 ARROYO, ITZIA
ZORAIDA (MX)；羅林 布萊特 LAURING, BRETT (US)；柯克蘭 連恩
CORCORAN, LIAM (IE)；丹奈 威廉 DENNEY, WILLIAM (US)；麥克奈文 麥
可 MCNEVIN, MICHAEL (US)；潘狄尼 安賈利 PANDEY, ANJALI (US)；沃薩
茲卡 安妮 赫瑪諾斯基 VOSATKA, ANNE HERMANOWSKI (US)；卡波丹諾
文森 R CAPODANNO, VINCENT R. (US)

(74)代理人：陳長文

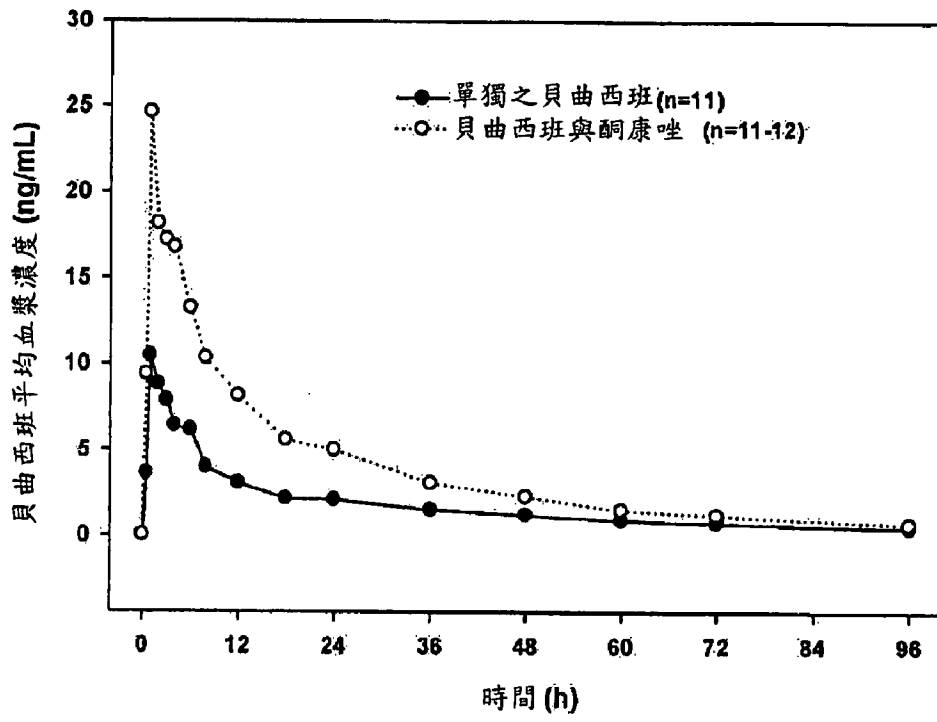
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：8 共 70 頁

(54)名稱

以貝曲西班 (BETRIXABAN) 及 P-糖蛋白抑制劑治療血栓之方法及調配物
METHODS AND FORMULATIONS OF TREATING THROMBOSIS WITH BETRIXABAN AND A P-
GLYCOPROTEIN INHIBITOR

(57)摘要

本發明係關於使用 Xa 因子抑制劑及 P-糖蛋白(Pgp)抑制劑抑制凝血或治療血栓之方法。本發明亦係關於用於該等方法中之調配物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201240664 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：100131151

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/277 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/01 美國

61/379,339

2011/03/18 美國

61/454,402

(71)申請人：普托拉製藥有限公司(美國) PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

默沙東公司(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：辛哈 烏瑪 SINHA, UMA (US)；曼梭 喬治 A MANSOOR, GEORGE A. (US)；

溫斯洛 羅伯特 M WENSLOW, ROBERT M. (US)；包爾 理查 G BALL, RICHARD

G. (US)；馬吉列夫斯基 艾瑞克 L MARGELEFSKY, ERIC L. (US)；馬哈 提摩

西 K MAHER, TIMOTHY K. (US)；艾若優 以薩 柔瑞達 ARROYO, ITZIA

ZORAIDA (MX)；羅林 布萊特 LAURING, BRETT (US)；柯克蘭 連恩

CORCORAN, LIAM (IE)；丹奈 威廉 DENNEY, WILLIAM (US)；麥克奈文 麥

可 MCNEVIN, MICHAEL (US)；潘狄尼 安賈利 PANDEY, ANJALI (US)；沃薩

茲卡 安妮 赫瑪諾斯基 VOSATKA, ANNE HERMANOWSKI (US)；卡波丹諾

文森 R CAPODANNO, VINCENT R. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：8 共 70 頁

(54)名稱

以貝曲西班 (B E T R I X A B A N) 及 P-糖蛋白抑制劑治療血栓之方法及調配物

METHODS AND FORMULATIONS OF TREATING THROMBOSIS WITH BETRIXABAN AND A P-GLYCOPROTEIN INHIBITOR

(57)摘要

本發明係關於使用 Xa 因子抑制劑及 P-糖蛋白(Pgp)抑制劑抑制凝血或治療血栓之方法。本發明亦係關於用於該等方法中之調配物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用 Xa 因子抑制劑(例如貝曲西班(betrixaban))、及 P-糖蛋白(Pgp)抑制劑抑制凝血或治療血栓之方法。本發明亦係關於用於該等方法中之調配物。

本申請案在 35 U.S.C. § 119(e) 下主張 2010 年 9 月 1 日提出申請之美國臨時申請案第 61/379,339 號、及 2011 年 3 月 18 日提出申請之第 61/454,402 號之權利，每一者之內容之全部內容以引用方式併入本發明中。

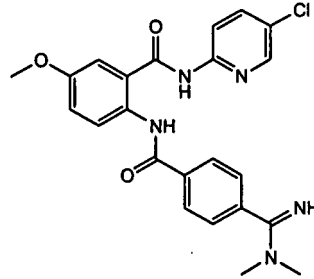
【先前技術】

Xa 因子係絲胺酸蛋白酶，其係其前體因子 X 之活化形式，且係鈣離子結合、含有 γ 羧基麩胺酸 (GLA)、維他命 K 依賴性之凝血因子之成員。Xa 因子似乎具有單一生理學受質，亦即凝血酶原。因一個 Xa 因子分子能夠產生大於 1000 個凝血酶分子 (Mann 等人，J. Thrombosis. Haemostasis 1: 1504-1514, 2003)，故藉由直接抑制 Xa 因子作為間接抑制凝血酶形成之方式已視為有效之抗凝結策略。

若干類小分子 Xa 因子抑制劑已報導於(例如)美國專利第 6,376,515 號、第 7,521,470 號、及第 7,696,352 號、美國專利申請公開案第 2007/0259924 號、第 2008/0293704 號、及第 2008/0051578 號中，其全部內容皆以引用方式併入本文中。

美國專利第 6,376,515 B2 號及第 6,835,739 B2 號(其內容以引用方式併入本文中)揭示特定 Xa 因子抑制劑化合物 [2-

({4-[(二甲基胺基)亞胺基甲基]苯基}羰基胺基)-5-甲氧基
 苯基]-N-(5-氯(2-吡啶基))甲醯胺(貝曲西班)，其具有下列
 結構：



貝曲西班。

因諸如急性冠脈症候群等疾病之治療可能需要共投與抗凝劑及抗血小板劑，故組合使得在慢性治療期間具有增加之效能以及優異之患者依從性。然而，一些當前抗凝劑療法並不適用於組合療法。舉例而言，華法林(warfarin)(當前可用於慢性應用之抗凝劑)需要使用國際標準化比率(INR)凝集分析進行計量滴定以避免過量血液稀化及出血之風險。因此，其不能以固定劑量與抗血小板劑組合使用。另外，儘管一些抗凝劑及抗血小板劑可適用於組合療法，但其並不提供足夠治療益處。舉例而言，最新臨床研究針對磺達肝素(fondaparinux)(抗凝劑)及阿司匹林(aspirin)或氯吡格雷(clopidogrel)對患者進行檢查。患者在研究過程中持續發生血栓事件。(Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators等，N. Engl. J. Med. 2006, 354(14):1464-76)。

【發明內容】

本文發現，同步投與P-糖蛋白(Pgp)抑制劑會顯著增加

Xa因子抑制劑在患者中之暴露。因此，為達成在單獨投與Xa因子抑制劑時之相同治療目標，在與Pgp抑制劑共投與時需要較少量之Xa因子抑制劑。

特定而言，本文顯示，在與Pgp抑制劑：酮康唑(ketoconazole)、胺碘酮(amiodarone)及維拉帕米(verapamil)中之任一者共投與時，Xa因子抑制劑貝曲西班之血漿濃度有所增加。與之相比，與地高辛(digoxin)(並不抑制Pgp活性之Pgp受質)共投與不能顯著改變貝曲西班之暴露。

然而，令人吃驚的是，酮康唑、胺碘酮及維拉帕米分別將貝曲西班增加約2.2-2.4倍、2.5-2.7倍及2.9-4.7倍，而已知酮康唑係強於胺碘酮之Pgp抑制劑，已知胺碘酮繼而係強於維拉帕米之Pgp抑制劑。因此，進一步預計，投藥方案亦影響貝曲西班與Pgp抑制劑之間之協同效應。就此而言，同時投與可產生高於單獨投與之協同作用。

進一步預計，與貝曲西班共投與(以治療劑量或低於治療劑量)會增加該等Pgp抑制劑之暴露。在相同靜脈中，該共投與會減小達成治療目標所需之Pgp抑制劑之量，由此減小潛在副作用。在一些實施例中，Pgp抑制劑選自維拉帕米、胺碘酮或酮康唑。

因此，在一實施例中，本揭示內容提供在接受P-糖蛋白抑制劑之投與之患者中治療血栓或抑制凝血之方法，該方法包括向患者投與低於治療劑量之貝曲西班。

在一實施例中，所投與之貝曲西班之量比治療有效量小

約20%。在一實施例中，所投與之貝曲西班之量比治療有效量小約50%。另一選擇為，所投與之貝曲西班之量比治療有效量小約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%。

端視患者及/或患者之病狀(例如體重)，貝曲西班之治療有效量可為約40 mg、60 mg、80 mg、90 mg、110 mg、130 mg、或150 mg合計日劑量。在一些態樣中，基於患者之體重及/或性別來進一步調節合計日劑量。在一特定態樣中，用於人類患者之貝曲西班合計日劑量為約40 mg。在另一態樣中，用於人類患者之貝曲西班合計日劑量為約60 mg。在又一態樣中，用於人類患者之貝曲西班合計日劑量為約80 mg。

因此，在上述實施例中之任一者中，所投與之貝曲西班之量為約25 mg至約35 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約20 mg至約35 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約15 mg至約35 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約10 mg至約35 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約25 mg至約30 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約15 mg至約30 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約10 mg至約30 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約15 mg至約20 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約10 mg至約20 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約10 mg至約15 mg。

在一實施例中，患者在投與貝曲西班之前或之後至少半小時時接受P-糖蛋白抑制劑之投與。在另一實施例中，向患者同時投與P-糖蛋白抑制劑及貝曲西班。

在上述實施例中之任一者中，患者接受治療有效量之P-糖蛋白抑制劑、或另一選擇為低於治療劑量之P-糖蛋白抑制劑之投與。在一些實施例中，P-糖蛋白抑制劑呈控制釋放形式。

P-糖蛋白抑制劑包含但不限於維拉帕米、胺碘酮及酮康唑。

對於維拉帕米，實例性劑量為約100 mg至約300 mg。對於胺碘酮，實例性劑量為約200 mg至約600 mg。對於酮康唑，實例性劑量為約100 mg至約300 mg。

在上述實施例中之任一者中，貝曲西班呈醫藥上可接受之鹽之形式，例如馬來酸鹽。在一態樣中，馬來酸鹽呈選自由以下組成之群之結晶型式：型式I、型式II、型式III及其組合。

在一些實施例中，血栓與選自由以下組成之群之病狀有關：急性冠脈症候群、心肌梗塞、不穩定型心絞痛、頑固性絞痛、在血栓溶解療法後或冠狀動脈成形術後發生之閉塞性冠狀動脈血栓、由血栓形成所介導之腦血管症候群、栓塞性中風、血栓形成性中風、短暫腦缺血發作、靜脈血栓、深部靜脈血栓、肺栓塞、凝血病、彌漫性血管內凝血、血栓性血小板減少性紫癜、血栓閉塞性血管炎、與肝素誘發之血小板減少症有關之血栓形成性疾病、與體外循

環有關之血栓形成性併發症、與儀器有關之血栓形成性併發症、及與假體裝置安裝有關之血栓形成性併發症。

在一些實施例中，血栓與選自由以下組成之群之病狀有關：血栓栓塞性中風、缺血性中風、出血性中風、全身性栓塞、心房顫動中風、非瓣膜性心房顫動、靜脈血栓栓塞(VTE)、心肌梗塞、深部靜脈血栓、及急性冠脈症候群(ACS)。

另外，在一些實施例中，治療血栓係用於心房顫動中之中風預防(SPAF)、預防膝蓋或髖部外科手術中之VTE、預防急性內科疾病患者之VTE、預防急性冠脈症候群患者之動脈血栓、二級預防急性冠脈症候群、二級預防具有先前事件之患者之心肌梗塞、中風或其他血栓形成性事件。

在一特定實施例中，治療血栓係用於預防患有心房顫動之患者之中風。在另一實施例中，患者係患有心房顫動或心房撲動之患者。

亦提供包括約10 mg至約20 mg貝曲西班及有效量之P-糖蛋白抑制劑之單位劑量。在一些實施例中，P-糖蛋白抑制劑選自由以下組成之群：維拉帕米、胺碘酮及酮康唑。

進一步提供治療血栓或抑制凝血之方法，該方法包括向患者投與協同有效量之貝曲西班，其中該患者當時並未接受P-糖蛋白抑制劑治療。

【實施方式】

在闡述組合物及方法之前，應理解，由於其可變性，本發明不侷限於所闡述之特定方法、協議、細胞系、分析、

及試劑。亦應理解，本文所用之術語意欲闡述本發明之特定實施例，且決不意欲限制如隨附申請專利範圍所述之本發明範圍。

除非另有定義，否則本文所用全部技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術之人員通常所理解意義相同之意義。儘管任何類似或等效於彼等本文所述者之方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但目前所述者係較佳之方法、裝置及材料。本文所引用之所有技術及專利出版物之全部內容皆以引用方式併入本文中。決不能由於此揭示內容為先前發明而理解為承認本發明無權先於此揭示內容。

在數值指定前面具有術語「約」時，其變化((+)或(-))10%、5%或1%。在「約」用於量(舉例而言，以mg表示)之前時，其表示重量值可變化((+)或(-))10%、5%或1%。

1. 定義

根據本發明且如本文中所使用，除非另外明確闡述，否則使用下列意義來定義下列術語。

除非上下文另有明確說明，否則說明書及申請專利範圍中使用之單數形式「一(a、an)」及「該(the)」包含複數個指示物。舉例而言，術語「細胞」包含複數個細胞，包含其混合物。

本文所用術語之「包括」意指組合物及方法包含所列舉要素，但並不排除其他要素。當使用「基本上由...組成」定義組合物及方法時，其意味著不包括對組合有任何本質意義之其他要素。舉例而言，基本上由本文所定義要素組

成之組合物並不排除並不顯著影響所主張本發明之基本及新穎特性的其他要素。「由...組成」應意指排除高於痕量之所述其他成份及實質性方法步驟。藉由該等過渡術語中之每一者定義的實施例均在本發明範圍內。

術語「合計日劑量」係指在約24小時時間內投與之藥物或化合物的量。

術語「控制釋放」、「緩慢釋放」或「延長釋放」係指用於丸劑、錠劑或膠囊中以隨時間流逝緩慢溶解藥物並釋放的藥物調配物。在一實施例中，在投與後約1小時時藥物保持至少約50%之 C_{max} 。在其他實施例中，在投與後約1小時、或2小時、或4小時、或另一選擇為約30分鐘、20分鐘或10分鐘時，藥物保持至少約20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%之 C_{max} 。

本文所用之術語「病狀」係指使用本發明之化合物、鹽、組合物及方法之疾病狀態。

本文所用之術語「患者」或「個體」係指哺乳動物且包含人類及非人類哺乳動物。在本文之一實施例中，患者或個體係人類。在一特定實施例中，患者需要治療來治療血栓或抑制凝血。

「治療」(「treat」或「treating」或「treatment」)患者之疾病或病狀係指1)預防哺乳動物、特定而言易患病或尚未顯示疾病或病狀症狀之哺乳動物發生該疾病或病狀；2)抑制該疾病或病狀或阻礙其發展；或3)改善該疾病或病狀或使其消退。

「P-糖蛋白抑制劑」或「Pgp抑制劑」係指抑制P-糖蛋白之活性之化合物。P-糖蛋白(P-gp或Pgp)係ATP-結合盒(ABC)轉運蛋白亞族之輸出轉運蛋白之一部分。P-gp亦稱為ABCB1、ATP-結合盒亞族B成員1、MDR1、及PGY1。Pgp抑制劑之實例包含但不限於胺碘酮、酮康唑、克拉黴素(clarithromycin)、維拉帕米、地爾硫卓(diltiazem)、環孢菌素(cyclosporine)、奎尼丁(quinidine)、紅黴素(erythromycin)、伊曲康唑(itraconazole)、伊維菌素(ivermectin)、甲氟喹(mefloquine)、硝苯地平(nifedipine)、氧氟沙星(ofloxacin)、普羅帕酮(propafenone)、利托納韋(ritonavir)、他羅利姆(tacrolimus)、伐司撲達(valsopodar)(PSC-833)、唑喹達(zosuquidar)(LY-335979)、依克立達(elacridar)(GF120918)、HM30181AK、R101933、及R102207、或其醫藥上可接受之鹽。

在用於闡述Xa因子抑制劑或Pgp抑制劑之量時，術語「低於治療劑量」係指Xa因子抑制劑或Pgp抑制劑之該劑量不會對所治療之疾病產生其單獨投與患者時所期望之治療效應。此亦可稱為「協同有效量」，其係指在一起投與化合物時觀察到之協同作用。

術語「共投與」或「同步投與」係指在治療期間投與相同個體之兩種或更多種治療組合物。在一實施例中，兩種或更多種治療組合物中之一者係在另一者之治療效應在個體中有所減小之前投與。在一實施例中，在約24小時內投與兩種或更多種治療組合物。在另一實施例中，在約3小

時內投與兩種或更多種治療組合物。在另一實施例中，在一小時內投與兩種或更多種治療組合物。

同步投與之一特定實施例係「同時投與」，其係指在相同投與途徑或實質上相同時間期間向相同個體投與兩種或更多種治療組合物。在一實施例中，使用約30分鐘投與兩種或更多種治療組合物。

2. 抑制凝血之方法

使用Xa因子抑制劑來抑制凝血及相關疾病及病狀。活體外及活體內實驗已顯示貝曲西班在抑制凝血中之效能。然而，應避免共投與諸如Xa因子抑制劑等藥物與可因藥物-藥物相互作用引起不良效應之治療劑。

已報導，Pgp抑制劑及另一治療劑之組合可因藥物-藥物相互作用而引起副作用。舉例而言，發現抗微管藥物與有效Pgp調節劑之組合會破壞血腦障壁之完整性。舉例而言，參見Inez C. J.等人，P-Glycoprotein Inhibition Leads to Enhanced Disruptive Effects by Anti-Microtubule Cytostatics at the *In vitro* Blood-Brain Barrier, *Pharmaceutical Research*，第18卷，第5期，587-592 (2001)。

已令人吃驚地發現，Pgp抑制劑及Xa因子抑制劑可安全地組合使用，且亦使得Xa因子抑制劑(例如，貝曲西班)之使用劑量小於在其單獨用於抑制凝血時之劑量。

如實例1中所示，在投與貝曲西班後12小時時，共投與胺碘酮會將貝曲西班之血漿濃度增加約2.5-2.7倍。同樣，實例2顯示，另一Pgp抑制劑酮康唑(200 mg/天)將貝曲西班

AUC_{0-∞}增加約2.2倍且將C_{max}增加約2.4倍。酮康唑之效應略小於胺碘酮，儘管酮康唑係更強之Pgp抑制劑。然而，儘管具有該輕微差別，但該等數據顯示貝曲西班及Pgp抑制劑之間具有協同作用。

基於該等結果，預計Pgp在貝曲西班清除中發揮一定作用。因此，使用Pgp抑制劑治療個體會減小貝曲西班之清除並由此增加其暴露，從而以較低劑量用於更有效地抗凝。

另外，實例3提供數據展示另一Pgp抑制劑維拉帕米、與貝曲西班之間之協同作用。接受貝曲西班及維拉帕米(240 mg/天)之患者顯示，貝曲西班之AUC_{0-∞}較彼等僅接受貝曲西班者增加2.9-3.0倍。在相同靜脈中，接受貝曲西班及維拉帕米之患者顯示，與彼等僅接受貝曲西班者相比C_{max}增加4.5-4.7倍。

一方面，此進一步證實了Pgp抑制劑對於貝曲西班之協同作用。然而，另一方面，此一結果令人意想不到，此乃因基於活體外數據據信酮康唑及胺碘酮皆係強於維拉帕米之Pgp抑制劑。結果表明，中等Pgp抑制劑可對C_{max}具有大於預期效應之效應，且Pgp抑制之活體外功效可能不能恰當地預測使用貝曲西班之潛能。

在實例3中亦注意到，同時共投與貝曲西班及維拉帕米，而在實例2中在投與酮康唑後1小時時投與貝曲西班。另外，在實例1中，在晚餐後2小時時投與貝曲西班，而在睡覺時或次日早晨投與胺碘酮。因此，預計相對於貝曲西

班投與來投用Pgp抑制劑之時間亦影響效應之大小。在一實施例中，同時投與產生高於單獨投與之協同作用。

另外，此差別可歸因於抑制劑之不同滲透性及/或溶解性。應注意，維拉帕米(BCS類別I)、酮康唑(BCS類別II)、及胺碘酮(BCS類別II)皆係高滲透性化合物，而維拉帕米亦具有高溶解性。最後，抑制劑之特定PK特徵可影響藥物-藥物相互作用結果。在維拉帕米之情形下，使用延長釋放之調配物(維拉帕米SR)。

與之相比，如實例4中所報告，與地高辛(並不抑制Pgp活性之Pgp受質)進行共投與並不顯著改變貝曲西班之暴露。應注意，許多Pgp抑制劑(包含胺碘酮及維拉帕米)亦係Pgp受質，但並非所有Pgp受質皆抑制Pgp活性。

因此，地高辛與Pgp抑制劑之間之不同效應進一步證實，Pgp抑制劑與貝曲西班之間之協同作用源於Pgp之抑制，其涉及貝曲西班之清除。然而，每一個別Pgp抑制劑之確切效應(如實例中之意外數據所示)可有所不同。

因此，本揭示內容之一實施例提供在接受P-糖蛋白抑制劑之投與之患者中治療血栓或抑制凝血的方法，該方法包括向患者投與低於治療劑量之貝曲西班。

在一實施例中，所投與之貝曲西班之量比治療有效量小約20%。在一實施例中，所投與之貝曲西班之量比治療有效量小約50%。另一選擇為，所投與之貝曲西班之量比治療有效量小約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%。

端視患者及/或患者之病狀(例如體重)，貝曲西班之治療有效量可為約 40 mg、60 mg、80 mg、90 mg、110 mg、130 mg、或150 mg合計日劑量。在一特定態樣中，用於人類患者之貝曲西班合計日劑量為約40 mg。在另一態樣中，用於人類患者之貝曲西班合計日劑量為約60 mg。在又一態樣中，用於人類患者之貝曲西班合計日劑量為約80 mg。

因此，在上述實施例中之任一者中，所投與之貝曲西班之量為約25 mg至約35 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約20 mg至約35 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約15 mg至約35 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約10 mg至約35 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約25 mg至約30 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約15 mg至約30 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約10 mg至約30 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約15 mg至約20 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約10 mg至約20 mg。在另一實施例中，所投與之貝曲西班之量為約10 mg至約15 mg。

在一些態樣中，每日一次或每日兩次向患者投與貝曲西班。

在一些態樣中，患者接受同步投與Pgp抑制劑及貝曲西班。在一特定態樣中，該投與係同時投與。

如本文中所用及上文所定義，同步投與意指在治療期間

向患者投與 Xa 因子抑制劑(例如，貝曲西班)、及 Pgp 抑制劑。其可以兩種單獨醫藥組合物之形式以藥劑可單獨投與之任一形式投與，舉例而言，一種藥劑係經口投與且另一藥劑係非經腸投與。其可在相同時間投與或以任一順序依序投與。較佳地，在依序投與時，兩種藥劑以足夠接近之時間投與從而可使期望治療效應最大化。在一些實施例中，在彼此投與之約 48 小時、24 小時、12 小時、8 小時、4 小時、2 小時、或 1 小時內投與 Pgp 抑制劑及貝曲西班。可以不同投藥方案投與兩種藥劑。舉例而言，一種藥劑可每天投與一次，且另一藥劑可每天投與兩次。

同步投與之一特定實例係同時投與。因此，在一態樣中，貝曲西班及 Pgp 抑制劑可以本文詳述之單一醫藥組合物之形式投與。另一選擇為，可在彼此相隔約 10 分鐘、20 分鐘、30 分鐘、40 分鐘、50 分鐘、或 60 分鐘內將貝曲西班及 Pgp 抑制劑投與相同患者。

在一些實施例中，將貝曲西班投與使用先前 Pgp 抑制劑治療之患者，此意指在開始貝曲西班治療後患者不再使用 Pgp 抑制劑進行治療。較佳地，先前 Pgp 抑制劑治療與使用貝曲西班之治療在時間上足夠接近，從而可使先前 Pgp 抑制劑暴露之益處最大化。在一些實施例中，患者之最近 Pgp 抑制劑治療係在開始使用貝曲西班治療之前大約或小於一年或 6 個月。在一些實施例中，患者之最近 Pgp 抑制劑治療係在開始使用貝曲西班治療之前大約或小於一個月。在一些實施例中，患者之最近 Pgp 抑制劑治療係在開始使

用貝曲西班治療之前大約或小於3週、2週或1週。在一些實施例中，患者之最近Pgp抑制劑治療係在開始使用貝曲西班治療之前大約或小於6天、5天、4天、3天、2天、或1天。

在上述實施例中之任一者中，患者可接受治療有效量或低於治療劑量之P-糖蛋白抑制劑之投與。在一些態樣中，Pgp抑制劑係以控制釋放之形式投與。

實例已顯示向人類患者共投與Pgp抑制劑及貝曲西班之安全性。然而，進一步預計，對於尤其易於產生Pgp抑制劑或貝曲西班之副作用之患者，建議在使用Pgp抑制劑治療期間避免貝曲西班治療。

因此，在一實施例中，本揭示內容亦提供治療血栓或抑制凝血之方法，該方法包括向患者投與協同有效量之貝曲西班，其中該患者當時並未接受P-糖蛋白抑制劑治療。在一些態樣中，患者具有遭受抗凝結療法之副作用之歷史。在一些態樣中，患者具有受損之藥物輸出或清除能力。

該等方法用於治療患有與凝血相關之病症之哺乳動物的疾病狀態，例如，治療或預防不穩定型心絞痛、頑固性絞痛、心肌梗塞、短暫腦缺血發作、血栓形成性中風、栓塞性中風、彌漫性血管內凝血(包含治療敗血性休克、深部靜脈血栓)；預防肺栓塞或治療再灌注冠狀動脈之再閉塞或再狹窄。另外，該等化合物用於治療或預防彼等涉及Xa因子/凝血酶原酶複合物之產生及/或作用的疾病。此包含諸多凝血連鎖發生活化之血栓形成性及促血栓形成性狀

態，其包含但不限於深部靜脈血栓、肺栓塞、心肌梗塞、中風、外科手術之血栓栓塞性併發症及周邊動脈閉塞。藉由投與本發明化合物可治療或可預防之其他疾病包含但不限於源於血栓溶解療法或經皮腔內冠狀動脈成形術之閉塞性冠狀動脈血栓形成、靜脈血管中之血栓形成、彌散性血管內凝血病、存在凝結因子之快速消耗及全身性凝結(其使得在整個微血管內形成危及生命之血栓，從而引起廣泛之器官衰竭)之病狀、出血性中風、腎透析、血氧合、及心導管插入術。

對於靜脈血管而言，異常血栓形成描述了在下肢或腹部區域進行重大外科手術之患者中觀察之病狀，該等患者通常在靜脈血管中經受血栓形成，從而使得到達患肢之血流量有所減小且易發生肺栓塞。異常血栓形成進一步描述通常在以下疾病期間發生於兩種血管系統內之彌散性血管內凝血病：敗血性休克、某些病毒感染及癌症、存在凝結因子之快速消耗及全身性凝結(其使得在整個微血管內形成危及生命之血栓，從而引起廣泛之器官衰竭)之病狀。

在一些實施例中，該等方法用於治療血栓栓塞性中風、缺血性或出血性中風、全身性栓塞、心房顫動中之中風預防(SPAF)、非瓣膜性心房顫動、靜脈血栓栓塞(VTE)、預防膝蓋或髖部外科手術中之VTE、預防急性內科疾病患者之VTE、及二級預防急性冠脈症候群(ACS)。

在一些實施例中，該等方法用於治療栓塞性中風、血栓形成性中風、靜脈血栓、深部靜脈血栓、急性冠脈症候

群、或心肌梗塞。

在一些實施例中，該等方法用於預防心房顫動患者之中風；預防內科疾病患者之血栓；預防及治療深部靜脈血栓；預防急性冠脈症候群患者之動脈血栓；及/或二級預防具有先前事件之患者之心肌梗塞、中風或其他血栓形成性事件。

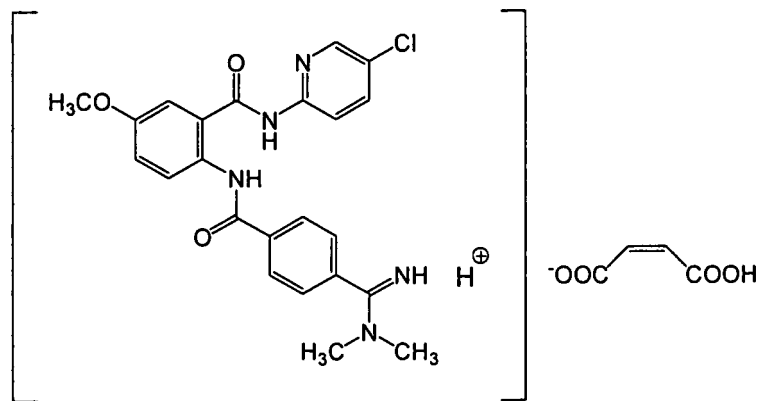
在一些實施例中，患者患有心房顫動。在一些實施例中，患者係患有非瓣膜性心房顫動之患者。在一些實施例中，患者患有心房撲動。

3. 貝曲西班、其鹽及結晶多晶型形式

貝曲西班具有化學名稱[2-({4-[(二甲基胺基)亞胺基甲基]苯基}羰基胺基)-5-甲氧基苯基]-N-(5-氯(2-吡啶基))甲醯胺且以實例 206 揭示於美國專利第 6,376,515 號及第 6,835,739 號中，其全部內容均以引用方式併入本文中。貝曲西班之鹽及鹽之多晶型的其他闡述可參見美國專利第 7,598,276 號，其全部內容以引用方式併入本文中。

在一具體實施例中，貝曲西班之鹽係馬來酸鹽。藉由使貝曲西班之一或多個氮原子質子化來形成馬來酸鹽。在一實施例中，將貝曲西班之脒基氮(=NH)質子化(=NH₂⁺)以形成鹽。在一些實施例中，Xa 因子抑制劑之合計日劑量為 30 mg 貝曲西班，且在一些實施例中，以諸如馬來酸鹽等鹽形式投與 30 mg 貝曲西班。

在一實施例中，貝曲西班之馬來酸鹽由式 I 代表：



I

在本文中此亦稱為貝曲西班牙馬來酸鹽。在一實施例中，合計日劑量為約 40 mg 貝曲西班牙馬來酸鹽。在另一實施例中，合計日劑量為合計約 60 mg、80 mg、90 mg、110 mg、130 mg、或 150 mg 之貝曲西班牙馬來酸鹽。

在另一實施例中，貝曲西班牙之鹽具有結晶多晶型形式。在一些實施例中，貝曲西班牙馬來酸鹽之結晶多晶型係型式 I，其展現具有至少 4 個且更佳地 8 個下列近似特徵峰位置之粉末 X-射線繞射圖案：4.9、9.7、13.8、14.1、15.2、17.6、18.5、20.8、21.6、22.7、24.1、26.3、26.8 度 2θ 。在另一實施例中，粉末 X-射線繞射圖案具有下列近似特徵峰位置：4.9、9.7、11.8、13.8、14.1、15.2、17.6、18.5、19.9、20.8、21.6、22.7、24.1、25.0、26.3、26.8 度 2θ 。型式 I 進一步闡述於美國專利第 7,598,276 號中，其全部內容以引用方式併入本文中。在一些實施例中，型式 I 具有 201°C 之熔點。

在一些實施例中，貝曲西班牙之馬來酸鹽呈結晶多晶型型式 II。在一些實施例中，型式 II 係無水物。在一實施例中，結晶多晶型型式 II 展現具有下列近似特徵峰位置之 X-

射線粉末繞射圖案：5.0、9.7、10.1、15.3、17.5、及19.6度 2θ 。在另一實施例中，X-射線粉末繞射圖案具有至少4、6、8或10個下列近似特徵峰位置：5.0、9.7、10.1、14.6、15.3、17.5、18.0、18.7、19.2、19.6、22.0、22.6、23.0、23.7、24.5、26.5、26.9、29.2、29.5、30.4及35.0度 2θ 。在另一實施例中，X-射線粉末繞射圖案具有至少4、6、8或10個下列近似特徵峰位置：5.0、9.5、9.7、10.1、14.6、15.3、17.5、18.0、18.7、19.2、19.6、22.0、22.6、23.0、23.7、24.5、26.5、26.9、29.2、29.5、30.4及35.0度 2θ 。在另一實施例中，X-射線粉末繞射圖案具有至少4、6、8或10個下列近似特徵峰位置：15.3、5.0、10.1、17.5、9.7、19.6、24.5、18.6、18.0、14.5、22.6、22.9、23.0、22.1、29.2、26.5、24.8、18.3、及21.6度 2θ 。預計近似特性峰具有至多約0.1或0.05度 2θ 之偏差。

在另一實施例中，貝曲西班牙馬來酸鹽呈結晶多晶型型式III。在一些實施例中，型式III展現具有至少下列近似特徵峰位置之X-射線粉末繞射圖案：15.1、2.2、4.9、17.4、10.0、及22.4度 2θ 。在一實施例中，使用相對強度為10%或更高之下列峰來表徵X-射線粉末繞射圖案：15.1、2.2、4.9、17.4、10.0、22.4、26.5、及2.9度 2θ 。在另一實施例中，X-射線粉末繞射圖案具有至少6個或8個、或10個、或所有選自下列之近似特徵峰位置：15.1、2.2、4.9、17.4、10.0、22.4、26.5、2.9、24.6、19.4、24.2、16.3、20.7、22.9、29.0、9.6、18.0、18.5、29.3、22.0、及30.3度 2θ 。

在另一實施例中，X-射線粉末繞射圖案具有至少4、6、8、10個或所有下列近似特徵峰位置：15.1、2.2、4.9、17.4、10.0、22.4、26.5、2.9、24.6、19.4、24.2、16.3、20.7、22.9、29.0、9.6、18.0、18.5、及29.3度 2θ 。

在一些實施例中，型式III係水合物。在一些實施例中，型式III係半水合物。在一些實施例中，型式III係通道水合物。

貝曲西班可根據美國專利第6,376,515號及第7,598,276號、及2010年12月15日提出申請之美國專利申請案第12/969,371號中所述之方法製得，其全部內容皆以引用方式併入本文中。貝曲西班及型式I之馬來酸鹽之製備闡述於美國專利第7,598,276號中。

型式II可藉由以下方式製得：將貝曲西班馬來酸鹽(其可呈多晶型型式I)在高於室溫但低於溶劑沸點之溫度(例如約50-70°C)下溶於溶劑中，視需要隨後添加型式II之晶種以確保型式II生長，並緩慢冷卻溶液(例如經16小時冷卻至0°C)。在一些實施例中，溶劑包括無水溶劑，例如，無水乙醇。在一些實施例中，溶劑包括水。溶劑中乙醇與水之比率可有所變化。在具體實施例中，該比率可為至多約1:1，例如約1:3至1:1。可使用其他溶劑，包含四氫呋喃、甲基第三丁基醚、二甲基甲醯胺、及甲苯，例如，四氫呋喃/水、甲基第三丁基醚/二甲基甲醯胺、及甲苯/二甲基甲醯胺之混合物。在過飽和較高且成核在較小控制過程中佔主導時，偏向於型式I。在存在適當型式II晶種且結晶足夠

緩慢從而生長之主導性高於成核時，偏向於型式II。

在一些實施例中，結晶多晶型型式II可藉由包括以下之方法製得：將貝曲西班牙馬來酸鹽在包括水及視需要乙醇之溶劑中加熱至至少約50°C之溫度以獲得溶液，並將該溶液冷卻至約20°C或低於約20°C但高於溶劑之凍結溫度。

在一些實施例中，該方法包括將包括貝曲西班牙游離鹼及至少一當量馬來酸之組合物在包括水及視需要乙醇之溶劑中加熱至約45°C至約60°C之溫度，添加型式II之晶種，並將該溶液冷卻至約30°C或低於約30°C但高於溶劑之凍結溫度。在一些實施例中，溶劑包括體積比率為約65:35之水及乙醇。

多晶型型式III可藉由將馬來酸鹽在適宜溶劑中重結晶製得，其中貝曲西班牙馬來酸鹽在期望溫度下完全或部分地可溶。在一些實施例中，溶劑包括大於25%之水，例如包括25%乙醇及75%水之溶劑。可使用其他溶劑，包含四氫呋喃、甲基第三丁基醚、二甲基甲醯胺、及甲苯，例如，四氫呋喃/水、甲基第三丁基醚/二甲基甲醯胺、及甲苯/二甲基甲醯胺之混合物。在一些實施例中，在此一溶劑中在高於室溫之溫度下(例如，在約60°C下)形成型式III。在乾燥及/或破碎時，半水合物型式III可轉化成無水多晶型型式II。在暴露於大於25%之相對濕度時，無水多晶型型式II可轉化成半水合物型式III。

製備型式II及型式III之更多詳細說明及方法可參見與此申請案同時提出申請之標題為「Crystalline polymorphs of

a factor Xa inhibitor」之美國狀態專利申請案第____號(代理檔案號：099202-3001)中，其內容之全部內容以引用方式併入本揭示內容中。

4. P-糖蛋白抑制劑

通常已知P-糖蛋白抑制劑，包含但不限於胺碘酮、酮康唑、克拉黴素、維拉帕米、地爾硫卓、環孢菌素、奎尼丁、紅黴素、伊曲康唑、伊維菌素、甲氟喹、硝苯地平、氧氟沙星、普羅帕酮、利托納韋、他羅利姆、伐司樸達(PSC-833)、唑喹達(LY-335979)、依克立達(GF120918)、HM30181AK、R101933、及R102207、或其醫藥上可接受之鹽。

在一些實施例中，P-糖蛋白抑制劑選自由以下組成之群：胺碘酮、酮康唑及維拉帕米。

有效量之Pgp抑制劑係在與Xa因子抑制劑組合投與時有效抑制凝血及/或治療血栓之量。預計在一些實施例中，組合療法中Pgp抑制劑之有效量係在單獨使用時Pgp抑制劑之量。在一些實施例中，有效量係低於在單獨使用時為產生相同效應程度所需之量的量，此稱為「低於治療劑量」。有效量端視以下因素而有所變化：具體組合、所治療之個體及疾病病狀、個體之重量及年齡、疾病病狀嚴重程度、所遵循之投藥方案、投與時間、投與方式及諸如此類，其皆可易於由熟習此項技術者確定。

Pgp抑制劑可與髖骨折及難辨梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)相關性腹瀉-之較大風險及肺炎出現增加有關。特

定而言，建議在醫院中首先投與較少劑量之胺碘酮(其用於治療及預防某些類型之嚴重之危及生命之室性心律失常)，此乃因其可引起可能致命之副作用。副作用包含某些嚴重心臟病狀(例如，房室傳導阻滯)、衰弱、肝病、哮喘或另一肺病、視覺問題、高血壓或低血壓、甲狀腺病症等。因此，在與Xa因子抑制劑組合時，減小劑量之P-糖蛋白抑制劑預期應有利於減小或避免該等副作用。

在一些實施例中，P-糖蛋白抑制劑係胺碘酮。在一些實施例中，以鹽酸鹽形式投與胺碘酮。在一些實施例中，經口投與胺碘酮。在一些實施例中，每日一次或每日兩次投與胺碘酮。在一些實施例中，以約100 mg至約600 mg、約100 mg至約500 mg、約100 mg至約400 mg、約100 mg至約300 mg、或約200 mg至約400 mg胺碘酮或其醫藥上可接受之鹽之量投與胺碘酮。在一些實施例中，以每錠劑具有約100 mg至約400 mg、約100 mg至約300 mg、或約200 mg至約400 mg胺碘酮或其醫藥上可接受之鹽之錠劑形式投與胺碘酮。在一些實施例中，有效量之胺碘酮係每日一次或每日兩次投與之約100或200 mg之合計日劑量。在一些實施例中，有效量之胺碘酮係每日一次或每日兩次投與之小於100 mg或200 mg之合計日劑量。在一些實施例中，以分開劑量經一至兩週投與總共10克胺碘酮。

在一些實施例中，經約1至3週投與800 mg/天至1,600 mg/天胺碘酮之負荷劑量，或更長時間直至出現初始治療反應為止。胺碘酮之負荷劑量可高於1000 mg/天(藉由每日

兩次或每日三次投藥)。在一些實施例中，例如在達成適當控制心律失常時、或若副作用變得顯著，將胺碘酮減少至約600 mg/天至約800 mg/天保持一個月，然後減少至維持劑量(例如，約400 mg/天至約600 mg/天)。在一些實施例中，胺碘酮之維持劑量為每日一次或每日兩次投與100 mg或200 mg。

在一些實施例中，經靜脈內投與胺碘酮。在一些實施例中，有效量之胺碘酮係存於20-30 mL溶液中之約300 mg負荷劑量或存於100 mL溶液中之150 mg負荷劑量，經10分鐘投與。在一些實施例中，在負荷劑量後係以6小時時間緩慢輸注360 mg，及隨後以18小時時間維持輸注540 mg。

在一些實施例中，以下列投藥方案投與胺碘酮或醫藥上可接受之鹽(例如，鹽酸鹽)：

負荷輸注，經療法之最初24小時藉由下列輸注方案遞送約1000 mg：

首先在最初10分鐘內以15 mg/min快速輸注150 mg；

隨後在6小時內以1 mg/min緩慢輸注360 mg；及

在剩餘之18小時內以0.5 mg/min維持輸注540 mg。

在最初24小時後，使用1 mg/mL至6 mg/mL之濃度維持輸注速率為0.5 mg/min(720 mg/24小時)，此可持續進行2至3週。

在一些實施例中，P-糖蛋白抑制劑係酮康唑。在一些實施例中，經口投與酮康唑。在一些實施例中，每日一次或每日兩次投與酮康唑。在一些實施例中，以約100 mg至約

600 mg、約100 mg至約500 mg、約100 mg至約400 mg、約100 mg至約300 mg、或約200 mg至約400 mg酮康唑或其醫藥上可接受之鹽之量投與酮康唑。在一些實施例中，以每錠劑具有約100 mg至約400 mg、約100 mg至約300 mg、或約200 mg至約400 mg酮康唑或其醫藥上可接受之鹽之錠劑形式投與酮康唑。在一些實施例中，有效量之酮康唑係每日一次或每日兩次投與之約200 mg或400 mg之合計日劑量。在一些實施例中，有效量之酮康唑係每日一次或每日兩次投與之小於200 mg或400 mg之合計日劑量。

在一些實施例中，以乳膏形式局部投與酮康唑。在一些實施例中，每日一次施加約1%、2%、或4%之酮康唑乳膏以覆蓋皮膚上之受侵襲區域及緊鄰區域。

在一些實施例中，P-糖蛋白抑制劑係維拉帕米。在一些實施例中，以鹽酸鹽形式投與維拉帕米。在一些實施例中，經口投與維拉帕米。在一些實施例中，每日一次或每日兩次投與維拉帕米。在一些實施例中，以約20 mg至約400 mg、約40 mg至約300 mg、或約40 mg至約200 mg維拉帕米或其醫藥上可接受之鹽之量投與維拉帕米。在一些實施例中，以每錠劑具有約40 mg至約200 mg、約40 mg至約120 mg、或約40 mg至約80 mg維拉帕米或其醫藥上可接受之鹽之錠劑形式投與維拉帕米。在一些實施例中，有效量之維拉帕米係每日一次或每日兩次投與之約100 mg或200 mg之合計日劑量。在一些實施例中，有效量之維拉帕米係每日一次或每日兩次或每日三次投與之小於240 mg或360

mg之合計日劑量。在一些實施例中，以分開劑量經一至兩週投與總共10克維拉帕米。

5. 調配物

本發明另一態樣提供包括Xa因子抑制劑及P-糖蛋白抑制劑之合計日劑量，其中Xa因子抑制劑及P-糖蛋白抑制劑中之至少一者係低於治療劑量。本發明另一態樣提供包括約10 mg至約20 mg量之Xa因子抑制劑及有效量P-糖蛋白抑制劑之合計日劑量。Xa因子抑制劑、Pgp抑制劑及有效量之Pgp抑制劑如本文所述。在一些實施例中，Xa因子抑制劑之量係約10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、或40 mg之合計日劑量。在一些實施例中，合計日劑量經調配用於每日一次或每日兩次投與患者。

在一些實施例中，單位劑量調配物進一步包括醫藥上可接受之載劑。

本發明組合物可呈用於經口投與之錠劑、膠囊、口含錠、或酏劑之形式，呈栓劑、無菌溶液或懸浮液或可注射投與、及諸如此類形式，或納入成型物件中。投與方法將隨個體而變化且取決於例如以下因素：所治療哺乳動物之類型、其性別、重量、飲食、同時之藥劑、總體臨床病狀、使用之特定化合物及/或鹽、使用該等化合物及/或鹽之具體用途、及彼等熟習醫藥技術者咸了解之其他因素。

用於本發明中之膠囊可使用習用且已知之囊封技術製得，例如闡述於Stroud等人，美國專利第5,735,105號中者。膠囊通常係空心殼體，其通常呈具有足以讓含有適當

劑量活性劑之醫藥溶液組合物裝配至膠囊內之直徑及長度之圓柱型。膠囊外部可包含增塑劑、水、明膠、改質澱粉、膠質、角叉菜膠、及其混合物。彼等熟習此項技術者應瞭解何種組合物適宜。

除活性劑外，用於本發明中之錠劑可包括填充劑、黏合劑、壓縮劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、水、滑石及熟習此項技術者瞭解之其他要素。錠劑可為均質錠劑，且在核心處具有單一層，或具有多個層以達成較佳釋放特徵。在一些情形下，可塗覆(例如使用腸溶塗層)本發明之錠劑。熟習此項技術者應瞭解其他賦形劑可用於本發明之錠劑中。

用於本發明中之口含錠包含適當量之活性劑以及任一填充劑、黏合劑、崩解劑、溶劑、增溶劑、甜味劑、著色劑及熟習此項技術者認為需要之任一其他成份。本發明之口含錠經設計以在與患者口腔接觸時溶解活性劑並釋放。熟習此項技術者應瞭解其他適用於本發明之遞送方法。

藉由混合具有期望純度之活性劑與生理學上可接受之載劑、賦形劑、穩定劑等來製備本發明調配物，以用於儲存或投與，且可呈持續釋放或定時釋放之調配物形式提供。用於治療用途之可接受之載劑或稀釋劑係醫藥領域中已眾所周知，且闡述(例如)於 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing公司(A.R. Gennaro編輯，1985)中。該等材料以所採用劑量及濃度對受者無毒，且包含：緩衝劑，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽及其他有機酸化

合物及/或鹽；抗氧化劑，例如抗壞血酸；低分子量(低於約10個殘基)肽，例如聚精胺酸，蛋白質，例如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、或精胺酸；單醣、雙醣、及其他碳水化合物，包含纖維素或其衍生物、葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合劑，例如EDTA；糖醇，例如甘露糖醇或山梨醇；抗衡離子，例如鈉、及/或非離子型表面活性劑，例如Tween、Pluronic或聚乙二醇。

較佳地，用於治療性投與之本發明劑量調配物無菌。無菌性易於經由無菌膜(例如0.2微米膜)進行過濾、或藉由其他習用方法來達成。調配物通常呈凍乾形式或水溶液形式儲存。本發明製劑之pH通常介於3至11、更佳為5至9且最佳為7至8之間。應理解，使用某些前述賦形劑、載劑、或穩定劑可形成環狀多肽化合物及/或鹽。投與途徑可為注射，例如靜脈內(快速注射及/或輸注)、皮下、肌內、或經結腸、經直腸、經鼻或腹膜腔內。可使用其他劑型，例如栓劑、植入丸劑或小圓柱體、氣溶膠、口服劑量調配物(例如錠劑、膠囊及口含錠)及局部調配物(例如軟膏、滴劑及皮膚貼片)。無菌膜可適宜地納入諸如植入物等成型物件中，該等成型物件可使用惰性材料，例如生物可降解聚合物或合成聚矽氧，例如，矽橡膠(Silastic)、聚矽氧橡膠或其他市售聚合物。

本發明組合物可呈脂質體遞送系統之形式，例如單層小

囊泡、單層大囊泡及多層囊泡。脂質體可自多種脂質(例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼)形成。

亦可藉由使用與鹽分子偶合之抗體、抗體片段、生長因子、激素、或其他靶向部分來遞送本發明組合物。本發明組合物亦可與作為可靶向藥物載劑之適宜聚合物偶合。該等聚合物可包含聚乙烯基吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥基-丙基-甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基-天冬醯胺-苯酚、或經棕櫚醯基殘基取代之聚氧乙烯-聚離胺酸。另外，本發明組合物可與一類用於達成藥物控制釋放之生物可降解聚合物偶合，例如，聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚 ϵ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。聚合物及半滲透聚合物基質可形成成型物件，例如瓣膜、支架、輸液管、人工器官及諸如此類。

在一些實施例中，胺碘酮錠劑包括胺碘酮鹽酸鹽、乳糖一水合物、硬脂酸鎂、聚維酮、預膠化玉米澱粉、澱粉羥乙酸鈉、硬脂酸、及視需要一或多種著色劑。

6. 實例

實例中之材料通常已知，其可藉由習用方式製得或可自商業供應商獲得，該等商業供應商係(例如)Aldrich Chemical 公司 (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce 或 Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他材料可藉由闡述於諸如下列標準參考文獻中之程序、或其經明顯修改之形式製得：

Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-15卷 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷、及增刊 (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, 第1-40卷 (John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 第5版, 2001)、及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers公司, 1989)。

除非另有所述, 否則說明書中通篇使用之縮寫具有下列意義:

AUC	=	曲線下面積
CI	=	置信區間
DDI	=	藥物-藥物相互作用
G	=	克
GMR	=	幾何最小平方平均比率
Hr	=	小時
LS	=	最小平方
L	=	升
M	=	莫耳
Mg	=	毫克
mL	=	毫升
nM	=	毫微莫耳
μ M	=	微莫耳
PK	=	藥物代謝動力學
SD	=	標準偏差

實例1. 胺碘酮增加貝曲西班之血漿濃度

此實例顯示, 藉由與胺碘酮共投與會顯著增加貝曲西班之血漿濃度。

實施臨床試驗以測定用於心房顫動中之中風預防 (SPAF)

之目標群體中貝曲西班之抗血栓潛能。將患者分成三組，且在最小12週內分別投與40 mg、60 mg、或80 mg貝曲西班之每日一次的口服劑量。在每一劑量組中，亦向一些患者投與胺碘酮。

在晚餐後兩小時時投用貝曲西班，且通常在早晨投用胺碘酮。基於每一患者之健康狀況及需要，將用於每一個別患者之胺碘酮劑量個體化，但該劑量範圍為在1至3週內之200 mg/天至600 mg/天(作為維持劑量)及800 mg/天至1600 mg/天(作為負荷劑量)。可使用心電圖(ECG)來用於劑量滴定。

用於患者選擇之納入標準包含：

- 需要長期抗凝以預防心房顫動中之中風；
- 在過去12個月內，具有常見非瓣膜性心房顫動或心房撲動或心電圖(EGG)或Holter文件記載。

用於患者選擇之排除標準包含：

- 年齡小於18；
- 懷孕或計劃懷孕；
- 通常每天飲用多於2杯酒(平均每週多於14杯酒)或有時在2小時內飲用多於5杯酒；
- 在過去一個月中進行重大外科手術；
- 在隨後3個月中計劃進行外科手術或幹預；
- 在6個月內出現顱內、眼內、脊椎、腹膜後或無創傷心房內出血；
- 在90天內出現胃腸道出血；

- 在30天內出現症狀性或內窺鏡記錄之胃十二指腸潰瘍疾病；
- 出血性病徵或出血素質；
- 肝病；
- 不受控制之高血壓；
- 活動性出血；
- 需要慢性抗凝之病狀(除心房顫動外)；
- 需要外科手術幹預之嚴重主動脈及二尖瓣瓣膜病；
- 凝血病史；
- 活動期感染性心內膜炎；及
- 家族性QT延長症候群史。

測定貝曲西班血漿濃度並展示於圖1A-1D中。圖1A及1C展示僅使用貝曲西班治療之患者中貝曲西班之血漿濃度，且圖1B及1D展示使用同步貝曲西班及胺碘酮治療之患者中貝曲西班之血漿濃度。該等圖式顯示，患者之貝曲西班中之血漿濃度顯著較高。

舉例而言，比較圖1A及1B，每一投藥組之最大貝曲西班血漿濃度約為18 ng/mL與60 ng/mL(不使用或使用同步胺碘酮治療之80 mg貝曲西班)、14 ng/mL與25 ng/mL(不使用或使用同步胺碘酮治療之60 mg貝曲西班)、及8 ng/mL與20 ng/mL(不使用或使用同步胺碘酮治療之40 mg貝曲西班)。圖1C與1D之間之該等差別同樣顯而易見：12 ng/mL與36 ng/mL、9 ng/mL與22 ng/mL及6 ng/mL與12 ng/mL。

因此，使用胺碘酮將貝曲西班之最大血漿濃度增加約2-3

倍。

亦觀察到，基於群體藥物代謝動力學(POP PK)分析，使用胺碘酮使貝曲西班 C_{12hr} 增加約 2.5-2.7 倍。

總共 35 名心房顫動患者同步接受胺碘酮及貝曲西班，其中 9 名接受 40 mg 貝曲西班，15 名接受 60 mg 貝曲西班，且 11 名接受 80 mg 貝曲西班。下表展示代表性患者與其血漿胺碘酮濃度，其涵蓋寬範圍以證明組合使用貝曲西班及胺碘酮之可行性。

患者編號	隨訪	胺碘酮之血漿濃度(mg/L)	每天之貝曲西班劑量
A	第4週	0.891	40 mg
B	第4週	0.968	60 mg
C	第4週	0.62	40 mg
D	第4週	0.691	40 mg
E	第4週	0.432	60 mg
F	第4週	0.607	60 mg
H	第4週	0.671	40 mg
I	第4週	0.555	60 mg
J	第4週	1.349	60 mg
K	第4週	0.542	80 mg

因此，此實例顯示胺碘酮增加了貝曲西班之暴露，從而表明在使用胺碘酮同步治療患者時可使用較低劑量之貝曲西班來達成相似治療效應。因此，對於易於產生貝曲西班之潛在不良效應的患者，確保使用較低劑量或甚至避免貝曲西班。

實例 2. 酮康唑增加貝曲西班之血漿濃度

該實例顯示共投與酮康唑會影響貝曲西班之藥物代謝動

力學特徵。

方法

此實例使用單一劑量貝曲西班之單中心、開放標記、隨機順序、雙向交叉研究，該貝曲西班係分2次投與12個健康個體，一次單獨投與且一次在經5天每12小時經口投與200 mg酮康唑後投與。在兩次貝曲西班投與之間具有12-至14天清除期。在投藥後以特定時間間隔獲得血液及尿試樣以用於藥物代謝動力學評估。

個體接受40 mg貝曲西班馬來酸鹽膠囊(呈游離鹼形式)(來自Portola Pharmaceuticals公司)。自Astra Zeneca獲得酮康唑(200 mg錠劑)。

對於每一個體，研究之總持續時間為至多11週(在投藥前有4週；在研究機構中有1週，分2次，相隔12天至14天之清除期；且在最終劑量後直至最終隨訪之前有3週)。

藥物代謝動力學

在投藥前及投藥後0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24、36、48、60、72、及96小時時收集用於測定貝曲西班之藥物代謝動力學血樣。在第-1天，在投藥前30分鐘內及投藥後0.75、2、3、4、6、8、及12小時時收集用於酮康唑之藥物代謝動力學血樣。在第1天，在緊鄰投用酮康唑前及投用酮康唑後0.75、2、3、4、6、8、及12小時時收集血樣。

在第1天，在投藥前30分鐘內收集用於貝曲西班濃度之尿。在投藥後0至24、24至48、及48至72小時時收集批量

尿。關於貝曲西班之所計算藥物代謝動力學參數包含：自零時刻至無窮大之濃度-時間曲線下面積 $[AUC_{(0-\infty)}]$ 、自零時刻至72小時之濃度-時間曲線下面積 $[AUC_{(0-72)}]$ 、自零時刻至最終可量測濃度時間之濃度-時間曲線下面積 $[AUC_{(0-T_{last})}]$ 、最大觀察血漿濃度(C_{max})、最大觀察血漿濃度之時間(T_{max})、終末速率常數(λ_z)、終末血漿半衰期($t_{1/2}$)、表觀口服清除率(CL/F)、表觀分佈體積(V_z/F)、相對生物利用性(F_{rel})、及 C_{max} 比率(R)。

關於酮康唑之所計算藥物代謝動力學參數包含：最大觀察血漿濃度(C_{max})、最大觀察血漿濃度時間(T_{max})、自零時刻至12小時之濃度-時間曲線下面積 $[AUC_{(0-12)}]$ 、及表觀口服清除率(CL/F)。

自尿計算之貝曲西班之藥物代謝動力學參數包含：自零時刻至72小時在尿中排泄之未改變藥物的累積量 $[Ae_{(0-t)}]$ 、在尿中以未改變形式排泄之劑量的累積分數 $[fe_{(0-t)}]$ 、及腎清除率(CL_r)。

分析方法

藉助驗證之靈敏且特定之高效液相層析/串聯質譜分析來測定貝曲西班之血漿及尿濃度及酮康唑之血漿濃度。貝曲西班分析方法之量化下限為0.100 ng/mL(對於血漿)及0.500 ng/mL(對於尿)。酮康唑分析方法之量化下限對於血漿為20 ng/mL。

安全性

藉由不良事件監測、臨床實驗室測試(血液學、血清化

學、及尿分析)、生命體微量測(口腔溫度、呼吸速率、脈率、及收縮壓及舒張壓)、心電圖、及體格檢查來監測安全性。

統計學方法

使用無房室方法衍生藥物代謝動力學參數。使用關於每一治療階段之描述統計學匯總貝曲西班及酮康唑濃度。對於描述統計學，將低於量化限值(對於貝曲西班為0.1 ng/ml且對於酮康唑為20 ng/mL)之濃度處理成零。

結果

對於每一治療組，在投藥前及投藥後0.5、1、2、3、4、6、8、12、18、24、36、48、60、72、及96小時時收集用於貝曲西班之藥物代謝動力學血樣。圖2呈現治療組中所有個體之平均貝曲西班血漿濃度-時間曲線。貝曲西班之平均血漿濃度在40 mg貝曲西班之單一口服劑量後最長96小時時仍可定量。

在第-1天及第1天(第1天係投用貝曲西班當天)，在投藥前及投藥後0.75、2、3、4、6、8、及12小時時收集用於酮康唑之藥物代謝動力學血樣。圖3呈現所有治療個體之平均酮康唑血漿濃度-時間曲線。酮康唑之平均血漿濃度在投用200 mg酮康唑後最長12小時時仍可定量。

在實施研究期間，沒有死亡或嚴重不良效應。一名個體停止試驗但認為不可能與研究藥劑有關。

貝曲西班之血漿藥物代謝動力學

在單一經口投與單獨之40 mg貝曲西班或在5天之酮康唑

投與(每12小時200 mg)後投與貝曲西班後，在兩個治療組中在1小時時達到貝曲西班之最大血漿濃度。對於單獨之貝曲西班及貝曲西班+酮康唑組，貝曲西班之 C_{max} 在2個治療組中具有顯著差別，其中平均標準偏差(SD) C_{max} 值分別為13.01 (9.16)及28.57 (20.44) ng/mL(圖4)。

在 C_{max} 後，血漿之貝曲西班濃度以雙相方式降低。在單獨之貝曲西班及貝曲西班+酮康唑組中，貝曲西班之終末消除半衰期在2個治療組中亦具有顯著差別，其中中值終末消除半衰期分別為34.5 h及25.8 h。

與 C_{max} 相似，發現AUC暴露參數在2個治療組之間具有差別。對於單獨之貝曲西班而言，貝曲西班之平均(標準偏差(SD))血漿 $AUC_{(0-\infty)}$ 、 $AUC_{(0-T_{last})}$ 、及 $AUC_{(0-72)}$ 值分別為195.4 (96.2)、169.8 (87.5)、及155.1 (81.4) ng*h/mL。對於貝曲西班+酮康唑，具有平均(SD)值之 $AUC_{(0-\infty)}$ 、 $AUC_{(0-T_{last})}$ 、及 $AUC_{(0-72)}$ 值分別為395.3 (139.5)、368.6 (132.6)、及346.4 (125.7) ng*h/mL。對於投與酮康唑之所有個體(完成兩個治療者)，貝曲西班之 $AUC_{(0-\infty)}$ 有所增加(圖5)。

相對生物利用性(計算為貝曲西班與酮康唑之最小平方幾何平均 $AUC_{(0-\infty)}$ /單獨之貝曲西班之 $AUC_{(0-\infty)}$ 的比率)為212%，而貝曲西班與酮康唑/單獨之貝曲西班之 C_{max} 比率為234%。酮康唑顯著增加貝曲西班在個體中之暴露，其中 C_{max} 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 、及 $AUC_{(0-T_{last})}$ 之幾何LS平均比率之90%置信區間(CI)完全在80%至125%的限值外部。

CL/F及Vz/F參數在2個治療組中亦具有差別，其中與單獨之貝曲西班牙組相比，貝曲西班牙加酮康唑組中CL/F及Vz/F之值低60-70%(圖3)。

表1展示酮康唑對於貝曲西班牙血漿藥物代謝動力學之效應，且表2係治療組中主要藥物代謝動力學參數之算術平均值(具有標準偏差)的匯總。

表1. 酮康唑對於貝曲西班牙血漿藥物代謝動力學之效應

參數 (單位)	治療	n	幾何 LS 平均值	成對比較			
				對	比率	90% CI	p-值
C _{max} (ng/mL)	A	11	9.996	B/A	233.8	(183.1, 298.4)	0.0001
	B	12	23.37				
AUC _(0-∞) (ng*h/mL)	A	11	171.1	B/A	211.9	(179.8, 249.6)	<0.0001
	B	12	362.5				
AUC _(0-Tlast) (ng*h/mL)	A	11	147.3	B/A	228.5	(191.3, 272.9)	<0.0001
	B	12	366.5				
T _{max} (hr)	A	11	1.00 [a]			(0.50, 6.00) [b]	
	B	12	1.00 [a]			(0.50, 6.02) [b]	

治療A：單獨之40 mg貝曲西班牙；治療B：在經5天每12小時經口投與200 mg酮康唑後，40 mg貝曲西班牙。

註：其係以使用順序、階段及治療之固定效應及順序內個體之隨機效應之線性混合模型擬合至對數轉換值為基礎。

n=個體數；LS=最小平方；CI=置信區間

[a] T_{max}呈現為中值

[b] T_{max}區間呈現為範圍

表2. 共投與貝曲西班牙對於主要酮康唑血漿藥物代謝動力學參數之效應

參數 (單位)	單獨之 PRT054021 (n=11)	PRT054021 酮康唑 (n=12)
C _{max} (ng/mL)	13.01 (9.16)	28.57 (20.44)
AUC(0-∞) (ng*h/mL)	195.4 (96.2)	395.3 (139.5)
T _{max} (h) [a]	1 (0.5-6.0)	1 (0.5-6.02)
t _{1/2} (h) [a]	34.5 (29.02-48.73)	25.76 (21.13-32.89)
CL/F (L/h)	276.7 (180.3)	115.9 (49.4)
V _z /F (L)	14730 (10143)	4398 (1994)

注意：SD=標準偏差。

[a]報告之中值及範圍

酮康唑之血漿藥物代謝動力學

在研究之第-1天及第1天測定酮康唑藥物代謝動力學，其中第1天係投與貝曲西班當天。在第-1天投與酮康唑後，在2小時時達到中值T_{max}。所達成之平均(SD) C_{max}為5902.9 (2463.8) ng/mL。在C_{max}後，酮康唑以雙相方式降低長達12小時(試樣收集之最終時間點)。

在第-1天，酮康唑之平均(SD)血漿AUC(0-12)為35260 (16917) ng*h/mL。在第1天，在投與酮康唑後，在2小時時亦達到中值T_{max}。在第1天達成之平均(SD) C_{max}為6615 (1589.6) ng/mL。在第-1天及第1天，酮康唑之平均(SD) CL/F據估計分別為7.954 (7.110)及5.717 (2.373) L/h。

在與貝曲西班一起給予時，酮康唑之暴露增加21-22%(表3)。

基於以預定時間作為固定及重複效應擬合至酮康唑之對數轉換波谷濃度之線性混合模型，顯示不能達成穩態。在投藥前第-1天、在第-1天第12小時時、在投藥前第1天、在第1天第12小時時，關於酮康唑波谷濃度之最小平方幾何

平均估計值分別為 1250 ng/mL、697 ng/mL、1030 ng/mL、及 769 ng/mL。

表 3. 共投與貝曲西班對於主要酮康唑血漿藥物代謝動力學參數之效應

參數 (單位)	治療	n	幾何 LS 平均值	成對比較			
				對	比率(%)	90% CI	p-值
C _{max} (ng/mL)	R	12	5265	T/R	121.9	(100.3, 148.1)	0.0952
	T	12	6417				
AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng*h/mL)	R	12	30910	T/R	120.8	(98.8, 147.7)	0.1198
	T	12	37330				

注意：治療 T：與 40 mg 貝曲西班共投與之 200 mg 酮康唑；治療 R：僅 200 mg 酮康唑。LS=最小平方；CI=置信區間。注意：基於以治療作為固定效應且以個體作為隨機效應將線性混合模型擬合至對數轉換值。

在本研究中，在經口投與 40 mg 貝曲西班(單獨或在 5 天之酮康唑治療(每 12 小時 200 mg)5 天後)後，在健康個體中評估貝曲西班之藥物代謝動力學。該研究旨在評估酮康唑(P-gp 抑制劑)對於貝曲西班之 PK 之效應。在單獨之貝曲西班及貝曲西班+酮康唑組中，貝曲西班在 1 小時時達到中值最大血漿濃度。此中值 T_{max} 與在先前研究(其中向健康個體投用單一口服劑量之貝曲西班)中觀察到之中值 T_{max} 相似。

使用貝曲西班及酮康唑治療之組中貝曲西班之暴露 [C_{max}、AUC_(0-Tlast)、及 AUC_(0-∞)] 係單獨之貝曲西班組之約 2 倍。因此實驗係隨機交叉設計，故在兩個治療中使用相同個體。所有完成兩個治療之 11 名個體皆顯示，在與酮康

唑一起給予時，貝曲西班之 $AUC_{(0-\infty)}$ 及 $AUC_{(0-T_{last})}$ 有所增加。11名個體中之10名顯示，在與酮康唑一起給予時，貝曲西班之 C_{max} 有所增加。關於治療之幾何最小平方平均比率之CI完全在關於 $AUC_{(0-\infty)}$ 、 $AUC_{(0-T_{last})}$ 、及 C_{max} 之80%至125%限值外部。因此，酮康唑在經口投與後顯著影響貝曲西班之PK。

亦發現貝曲西班之終末消除半衰期在兩個組中具有差別，其中單獨之貝曲西班組之終末消除半衰期略高於貝曲西班+酮康唑組。與終末消除半衰期相似，單獨之貝曲西班組之口服清除率(CL/F)及分佈體積(V_z/F)高於貝曲西班+酮康唑組。

酮康唑係Pgp之抑制劑。此外，酮康唑亦係CYP3A之抑制劑。亦觀察到，貝曲西班並不顯著由CYP同工酶引起代謝。因此，在與酮康唑一起投與時貝曲西班暴露之增加最可能係由Pgp而非CYP3A之抑制所致。Pgp表現於胃腸道以及腎小管與膽道中。因此，抑制Pgp(此可對於藥物暴露具有顯著效應)可發生於該等Pgp表現位點中之任一者中。考慮到在與酮康唑一起投與時貝曲西班之終末消除半衰期具有顯著差別，酮康唑可能不僅影響貝曲西班之吸收且甚至影響其消除。

在72小時內，貝曲西班在尿中以未改變形式消除至2.8%(無酮康唑)及6.6%(具有酮康唑)之程度。申請者亦觀察到，尿排泄並非用於消除貝曲西班之主要途徑。此外，發現在單獨之貝曲西班組及貝曲西班+酮康唑組之間貝曲

西班之估計腎清除率並無差別。因此，尿排泄變化不可能闡釋貝曲西班之PK暴露的所觀察差別。

在此研究中，在第-1天及第1天亦檢驗酮康唑PK，其中第1天係使用貝曲西班治療當天。在2個不同日期觀察之酮康唑PK並無顯著差別，但在第1天(在與貝曲西班一起給予酮康唑時)該等值略高。因此，酮康唑或共投與貝曲西班與酮康唑對於Pgp之抑制並不顯著改變酮康唑之PK。

總之，此實例顯示，酮康唑在經口投與後顯著影響貝曲西班之藥物代謝動力學。與單獨投與時相比，在與酮康唑一起投與時，貝曲西班之血漿AUC_(0-∞)增加約2.1倍且血漿C_{max}增加2.3倍。另外，投與酮康唑似乎對於貝曲西班之腎清除率並無效應。

在與貝曲西班一起共投與時，酮康唑之暴露增加約20% [C_{max}及AUC₍₀₋₁₂₎]。最後，經口投與單一劑量之40 mg貝曲西班膠囊(單獨及在5天之酮康唑後)在此研究中耐受良好。

實例3.維拉帕米增加貝曲西班之暴露

實例1顯示使用胺碘酮使貝曲西班C_{12hr}增加約2.5-2.7倍。同樣，實例2顯示與單獨投與相比，貝曲西班與酮康唑一起投與時AUC增加2.2倍且C_{max}增加2.4倍。維拉帕米之Pgp抑制劑功效係酮康唑之1/4-1/2(基於活體外分析)。然而，此實例出人意料地發現，共投與維拉帕米會將貝曲西班之暴露增加至甚至更大程度。

方法

此實例使用為開放標記、2階段、固定順序研究之臨床試驗來評估單一及多個口服劑量之維拉帕米對於貝曲西班之單一劑量藥物代謝動力學的影響。在固定順序設計中，約二十(20)名健康雄性或雌性個體接受2種不同治療：階段1中之治療A及階段2中之治療B。階段1(治療A)由單一劑量之40 mg貝曲西班組成。階段2(治療B)由240 mg維拉帕米HCl SR QD(2片120 mg維拉帕米錠劑)(持續18天)以及與維拉帕米共投與之單一劑量之40 mg貝曲西班(在第1天及第14天)組成。所有研究藥物皆係在禁食狀態下在過夜禁食後使用240 mL水投與，其中水限用於投與研究藥物之前1小時及之後1小時。在階段1中投用貝曲西班後10天時立即進行階段2。在投藥後長達120小時內在所選時間點收集用於貝曲西班分析之血樣以測定在存在及不存在維拉帕米下之貝曲西班藥物代謝動力學特徵。

結果

表4列示在第1天及第14天，在健康志願者中，在與維拉帕米共投與後貝曲西班之血漿PK參數的統計學匯總及統計學比較。AUC_{0-∞}及C_{max}之個別及幾何平均比率分別繪示於圖6及7中。貝曲西班在所有治療中之平均血漿濃度曲線展示於圖8中。

表4. 在第1天及第14天，在健康志願者中，在與維拉帕米共投與後貝曲西班之血漿藥物代謝動力學參數的統計學匯總及統計學比較

治療	N	AUC _{0-∞} [†] (hr*ng/mL)	C _{max} [†] (ng/mL)	T _{max} [†] (hr)	表觀t _{1/2} [§] (hr)
單獨之貝曲西班	20	264.20 (218.93, 318.81)	13.09 (10.13, 16.93)	1.0 (0.5, 8.0)	40.2 (7.0)
貝曲西班+維拉帕米， 第1天	20	762.65 (631.99, 920.32)	59.63 (46.12, 77.09)	2.0 (1.0, 5.0)	27.4 (4.1)
貝曲西班+維拉帕米， 第14天	18	802.12 (660.84, 973.61)	62.07 (47.47, 81.16)	2.5 (0.5, 5.0)	29.3 (5.8)
比較			AUC _{0-∞}	C _{max}	
貝曲西班+維拉帕米，第1天/單獨之貝曲西班			2.89 (2.49, 3.34)	4.55 (3.57, 5.80)	
貝曲西班+維拉帕米，第14天/單獨之貝曲西班			3.04 (2.61, 3.54)	4.74 (3.69, 6.09)	
[†] 自對數尺度逆轉換之幾何平均值(95% CI)。 [‡] 中值(最小，最大)。 [§] 調和平均值(Jackknife SD)。 GMR (90% CI)。 [¶] AUC _{0-∞} 之rMSE = 0.275且C _{max} 之rMSE = 0.454；rMSE：來自線性混合效應模型之條件平均均方誤差(殘差)的平方根。rMSE*100%近似於原始尺度上之個體內% CV。 GMR =治療之間之幾何最小平方平均比率；CI =置信區間。					

初級PK結果表明，與單獨投與相比，在與單一劑量及多個劑量之維拉帕米共投與時單一劑量貝曲西班之AUC_{0-∞}及C_{max}增加約3倍及約4.5倍。[貝曲西班+維拉帕米/單獨之貝曲西班]之第1天AUC_{0-∞}及C_{max}幾何最小平方平均比率(GMR) (90% CI)分別為2.89 (2.49, 3.34)及4.55 (3.57, 5.80)。[貝曲西班+維拉帕米/單獨之貝曲西班]之第14天AUC_{0-∞}及C_{max} GMR (90% CI)分別為3.04 (2.61, 3.54)及4.74 (3.69, 6.09)。在第1天及第14天，AUC_{0-∞}及C_{max}之GMR的90% CI並不包含於(0.66, 1.50)之目標區間內，從而並不支持投與單一或多個口服劑量維拉帕米並不實質上影響單一40 mg口服劑量之貝曲西班之AUC_{0-∞}或C_{max}的假設。AUC_{0-∞}及C_{max}之GMR(第14天/第1天)分別為1.05及1.04，此

表明在單一劑量之維拉帕米與穩態之間並未發生額外抑制/誘導。

維拉帕米對於貝曲西班、尤其對於 C_{max} 之效應可有所變化。儘管在第1天及第14天使用維拉帕米之平均貝曲西班幾何平均 C_{max} 為約60 ng/mL，但若干個體具有高於100 ng/mL之 C_{max} 值(在tQT研究中測試之最高平均 C_{max})。總之，在使用及不使用維拉帕米之情況下藥物代謝動力學可變性均極高； $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} % CV分別為約60%及88%(單獨之貝曲西班)；在第1天分別為約39%及64%且在第14天分別為約34%及41%(貝曲西班以及維拉帕米)。考慮到貝曲西班在禁食狀態中之絕對生物利用性為約32%，維拉帕米對於AUC之所觀察效應(增加約3倍)表明，可達成接近於最大暴露且Pgp調介之藥物輸出顯著限制口服生物利用性。

貝曲西班濃度-時間曲線之特徵在於雙重吸收峰。個別曲線之檢查表明，與單獨之貝曲西班相比，對於貝曲西班與維拉帕米，雙重峰之發生率往往隨著第一峰變得更加顯著而減小。觀察到在治療之間 T_{max} 並無實質差別。貝曲西班與維拉帕米之表觀終末 $t_{1/2}$ (約30 hr)短於單獨之貝曲西班(約40 hr)。終末 $t_{1/2}$ 之微小差別可歸因於源於維拉帕米之Pgp誘導，觀察到該Pgp誘導在活體外發生地極為迅速(在3 hr內)，但其他研究已展示維拉帕米沒有誘導性潛能。

總之，與單獨投與相比，在與單一劑量及多個劑量之維拉帕米共投與時單一劑量貝曲西班之 $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} 增加約

3倍及約4.5倍(表5)。在第1天及第14天， $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} 之GMR的90% CI並不合於(0.66, 1.50)之目標區間內，從而並不支持投與單一或多個口服劑量維拉帕米並不實質上影響單一40 mg口服劑量之貝曲西班之 $AUC_{0-\infty}$ 或 C_{max} 的假設。 $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} 之所觀察GMR(第14天/第1天)分別為1.05及1.04，此表明在單一劑量之維拉帕米與穩態之間並未發生額外抑制/誘導，且Pgp抑制顯著勝過穩態下之任一可能誘導性效應。

表5.維拉帕米對於貝曲西班暴露之效應的幾何最小平方平均比率(GMR)

比較(n=20)	GMR (90% CI)	
	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
貝曲西班+ 維拉帕米，第1天/單獨之貝曲西班	2.89 (2.49, 3.34)	4.55 (3.57, 5.80)
貝曲西班+ 維拉帕米，第14天/單獨之貝曲西班	3.04 (2.61, 3.54)	4.74 (3.69, 6.09)

基於與有效Pgp抑制劑共投與之先前結果，使用維拉帕米時貝曲西班濃度之增加高於預期。結果顯示中等Pgp抑制劑可對於 C_{max} 具有大於預期效應之效應，且Pgp抑制之活體外功效可能不能適當預測貝曲西班之潛能。實例2中使用酮康唑之研究顯示，與單獨投與相比，對於貝曲西班與酮康唑， $AUC_{0-\infty}$ 增加2.2倍且 C_{max} 增加2.4倍。同樣，實例1表明，使用胺碘酮使得貝曲西班 C_{12hr} 增加約2.5-2.7倍。

應注意，在當前研究中，同時共投與貝曲西班及維拉帕米，而在實例2中在酮康唑後1小時時投與貝曲西班。在實

例1中，在晚餐後2小時時投用貝曲西班。在此研究中之42名患者中，3名報告在睡前服用胺碘酮，而其他患者報告在早晨投用胺碘酮。因此，相對於貝曲西班投與投用Pgp抑制劑之時間可能影響效應大小(表6)。

表6. P-糖蛋白抑制劑對於貝曲西班暴露之效應的比較

Pgp抑制劑(方案)	貝曲西班劑量	時間	[貝曲西班+維拉帕米/單獨之貝曲西班]-GMR的點估計	
			AUC _{0-∞}	C _{max}
酮康唑，200 mg (每日兩次×5天)	單一40 mg， 禁食	在貝曲西班之 前1h時投與酮 康唑	2.2	2.4
維拉帕米SR，240 mg(每日一次×14 天)	單一40 mg， 禁食	同時投與	2.9(第1天) 3.0(第14天)	4.5(第1天) 4.7(第14天)
胺碘酮(個別化劑 量/方案)	40-80 mg，每 日一次，穩 態，進食	在晚餐後2hr時 投用貝曲西 班；通常在早 晨投用胺碘酮	C _{12hr} 增加2.5-2.7倍 (根據使用來自EXPLORE Xa Ph IIb之數據之POP PK分析)	

該等數據表明，若最高腸濃度較大，則相對較弱之Pgp抑制劑對貝曲西班可具有更顯著效應(不論腸腔濃度抑或血漿濃度抑或二者係Pgp抑制之主要決定因素，在個別情形中皆不明顯)。

此外，抑制劑之滲透性及/或溶解性可對於腸中之效應大小具有較大影響(Collett等人，「Rapid induction on P-glycoprotein expression by high permeability compounds in colonic cells in vitro: a possible source of transporter mediated drug interactions」，Biochemical Pharmacology

2004; 68: 783-790)，且因此對於初次通過之藥物輸出之效應大小具有較大影響。應注意，維拉帕米(BCS類別I)、酮康唑(BCS類別II)、及胺碘酮(BCS類別II)皆係高滲透性化合物，而維拉帕米亦具有高溶解性。最後，抑制劑之特定PK特徵可影響DDI結果。在此情形下，使用維拉帕米之延長釋放之調配物(維拉帕米SR)。與維拉帕米SR相比，維拉帕米之即刻釋放調配物對於達比加群(dabigatran)(直接凝血酶抑制劑及Pg受質)具有更顯著效應(Dabigatran Advisory Committee Briefing Document, 27-Aug-2010, Sec. 4.4.)。

總之，Pgp抑制劑相對於貝曲西班投藥之投與時間可能對於貝曲西班升高具有影響。其他因素(例如抑制劑之PK特徵(即刻或延長釋放)、在禁食或使用食物下投與、以及GI傳輸時間)可對於淨結果具有顯著效應。最後，根據在高貝曲西班濃度下發生QT間期延長之可能性，評估平均及個別 C_{max} 值發生實質性增加之可能性。

實例4.與地高辛共投與並不改變貝曲西班之暴露

儘管在實例1-3中發現與Pgp抑制劑(例如，胺碘酮、酮康唑、或維拉帕米)共投與會增加貝曲西班之暴露，但當前實例顯示另一Pgp抑制劑地高辛並不存在相同協同效應。

方法

在貝曲西班及地高辛之此單中心、開放標記、順序隨機化、3階段交叉研究中，經7天向18名健康個體單獨及組合

投與每一藥物。貝曲西班之劑量為每日一次80 mg。在第1天給予負荷劑量之地高辛(總共0.75 mg)，隨後給予0.25 mg/天之維持劑量。在每一階段中，個體在第1天之前一天向臨床研究機構報告並在該機構留至第8天(至少留至收集最終血樣)。對於每一個體，研究之總持續時間為14週：在投藥前有至多4週；在研究機構中有約1週(分3次，每一治療階段相隔約2週[亦即，12至14天]之清除期)；且在最終劑量後直至最終隨訪之前有至多3週。在每一研究階段期間，在最終投藥間隔(第7至8天)中獲得連續血樣及間隔尿收集物。在藥物投與期間及藥物投與後，在基線下獲得常規安全實驗室數據，收集額外安全實驗室及臨床數據。

總共18名個體參加研究，且14名個體完成研究。所有18名個體皆包含於PK及安全分析中。

在7天內，使個體隨機接受日口服劑量之貝曲西班及地高辛之組合(測試治療C)。所有劑量皆係在禁食條件下服用(自投藥前午夜開始並持續至投藥後2小時未進食)。

由Portola Pharmaceuticals公司提供貝曲西班馬來酸鹽(貝曲西班)40 mg膠囊。由GlaxoSmithKline製造Lanoxin®(地高辛)0.25 mg錠劑。在7天內，使用240 mL水向接受治療A之個體投與每日一次之口服劑量之2個貝曲西班馬來酸鹽(貝曲西班)40 mg膠囊。

在第1天，使用240 mL水向接受治療B之個體投與單一口服劑量之2個Lanoxin®(地高辛)0.25 mg錠劑，隨後在6小時後使用240 mL水投與單一口服劑量之1個Lanoxin®(地

高辛)0.25 mg錠劑。然後在第2-7天，使用240 mL水向個體投與每日一次之口服劑量之1個Lanoxin® (地高辛)0.25 mg錠劑。

在第1天，使用240 mL水向接受治療C之個體投與單一口服劑量之2個貝曲西班馬來酸鹽(貝曲西班)40 mg膠囊及2個Lanoxin®(地高辛)0.25 mg錠劑，隨後在6小時後使用240 mL水投與單一口服劑量之1個Lanoxin®(地高辛)0.25 mg錠劑。在第2-7天，每日一次使用240 mL水向接受治療C之個體投與單一口服劑量之2個貝曲西班馬來酸鹽(貝曲西班)40 mg膠囊及1個Lanoxin®(地高辛)0.25 mg錠劑。

使個體隨機接受日口服劑量之貝曲西班或地高辛，每一藥物皆單獨投與(分別為參考治療A及B)。

在下列時間點獲得用於測定貝曲西班及地高辛之血漿濃度的血樣：在第1至7天之投藥前即刻(第0小時)，及在第7天在最終劑量後1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、10、12、15、及24小時時。在第1天之第一劑量前(第0小時)及在第7天最終劑量後0-12及12-24小時時獲得用於貝曲西班及地高辛測定的尿試樣。

安全評價包含心電圖(ECG)間隔、生命體徵、實驗室參數、及不良事件(AE)。

血漿貝曲西班、其代謝物、及地高辛之PK參數包含 C_{max} 、 C_{min} 、 t_{max} 、及AUC0-24。此外，計算貝曲西班代謝物之AUC0-24%。使用適當描述統計學(平均值、標準偏差[SD]、偏離係數[CV%]、最小值、最大值、中值、及幾何

平均值)來匯總所有濃度及PK結果。繪製平均及個別濃度對時間之曲線。尿貝曲西班、其代謝物、及地高辛之PK參數包含排泄量(Ae)、累積排泄量(Ae₀₋₂₄)、腎清除率(CLR)、及排泄劑量%。使用描述統計學(平均值、SD、CV%、最小值、最大值、及中值)來列示及匯總尿中之各個PK參數。

藉由波谷濃度對天數(第5、6、及7天)之線性回歸來評價貝曲西班、其代謝物、及地高辛之穩態的達成。若斜率並不與零顯著不同($p>0.05$)，則達成穩態。將參數(正態理論)混合模型應用至對於貝曲西班及地高辛在第7天之ln轉換之 C_{max} 及AUC₀₋₂₄值。計算對於每一參數最小平方平均值之差值的90%置信區間(CI)(測試-參考，其中測試=藥物組合且參考=單獨之藥物)。將所得置信限值指數化並以原始量測量表進行報告。若90% CI屬於80%至125%之範圍內，則斷定缺乏臨床上顯著之藥物相互作用。

結果

與單獨投與貝曲西班時相比，經7天共投與日口服劑量之地高辛及貝曲西班使得貝曲西班之PK參數具有最小變化。血漿貝曲西班 C_{max} 及AUC₀₋₂₄之算術平均值在2個治療之間相似(分別為92.5 ng/mL對92.6 ng/mL及943.9 ng*hr/mL對935.5 ng*hr/mL)。

尿PK參數(累積Ae、CLR、及累積排泄劑量%)在2個治療之間亦相似。與單獨投與貝曲西班相比，在共投與地高辛後早期中值 t_{max} 為約1小時(2.52小時對3.50小時)。然而，

t_{max} 值範圍在兩個治療之間相當(0.994-4.50小時對1.00-4.55小時)。

ln轉換之AUC0-24之90% CI屬於80%至125%之範圍內，從而表明在重複日口服劑量7天後地高辛對於貝曲西班暴露並無效應。然而，對於ln轉換之 C_{max} ，90% CI之下限(75.6%)屬於可接受80-125%範圍之80%下邊界內，且因此，不能正式斷定地高辛對於貝曲西班 C_{max} 不存在藥物相互作用。90% CI涵蓋100%之值，從而表明較小差別並非統計學相關或在臨床上相關。

在經7天每日投用單獨之貝曲西班膠囊及其與地高辛錠劑之組合後，貝曲西班似乎在第6天已達到穩態，如由波谷之目測評價所示。然而，穩態p-值分別為0.0016及0.0134，從而表明在第7天任一治療皆不能確立穩態條件，或可變性過高而混擾分析。

在與單獨投與地高辛時相比，經7天共投與日口服劑量之貝曲西班及地高辛使得地高辛之PK參數具有較小變化。血漿貝曲西班 C_{max} 及AUC0-24之算術平均值在2個治療之間相似(分別為1.76 ng/mL對1.61 ng/mL及16.2 ng*hr/mL對15.3 ng*hr/mL)。尿PK參數(累積Ae、CLr、及累積排泄劑量%)在2個治療之間亦相似。

地高辛之中值 t_{max} 在兩個治療後保持恆定(1.00小時對1.01小時)。此外，ln轉換之 C_{max} 及AUC0-24之90% CI屬於80%至125%之範圍內，從而表明共投與貝曲西班對於地高辛PK並無影響。在經7天每日投用僅地高辛錠劑及其與貝

曲西班膠囊之組合後，似乎在第5天已達到穩態濃度，如由波谷之目測評價所示。然而，穩態p-值分別為0.0037及0.0073，從而表明在第7天任一治療皆不能確立穩態條件，或可變性過高而混擾分析。

總之，經7天共投與貝曲西班及地高辛對於地高辛之PK或貝曲西班之AUC並無效應。

應理解，儘管結合上述實施例闡述本發明，但以上闡述及實例意欲闡釋而非限制本發明範圍。彼等熟習本發明所屬技術領域者易知在本發明範圍內之其他態樣、優點及修改。

【圖式簡單說明】

圖1A及1C提供僅投與貝曲西班之患者的貝曲西班血漿濃度。圖1B及1D提供投與貝曲西班及胺碘酮之患者的貝曲西班血漿濃度。如在實例1中進一步闡釋，共投與胺碘酮會增加貝曲西班之血漿濃度，如比較1A與1B、及1C與1D所顯示。

圖2呈現治療組中所有個體(不論使用單獨之貝曲西班或貝曲西班以及酮康唑進行治療)之平均貝曲西班血漿濃度-時間曲線。貝曲西班之平均血漿濃度在40 mg貝曲西班之單一口服劑量後最長96小時時仍可定量。

圖3呈現治療組中所有個體(不論使用單獨之酮康唑或酮康唑以及貝曲西班進行治療)之平均酮康唑血漿濃度-時間曲線。酮康唑之平均血漿濃度在投用200 mg酮康唑後最長12小時時仍可定量。

圖4展示在單獨或與酮康唑一起單一經口投與40 mg貝曲西班後，貝曲西班之個別及平均 C_{max} 。

圖5展示在單獨或與酮康唑一起單一經口投與40 mg貝曲西班後，貝曲西班之個別及平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 。

圖6展示在健康志願者中，在第1天及第14天，在與維拉帕米共投與後，貝曲西班之 $AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)的個別比率、幾何平均比率(GMR：貝曲西班+維拉帕米/單獨之貝曲西班)、及相應90%置信區間。

圖7展示在健康志願者中，在第1天及第14天，在與維拉帕米共投與後，貝曲西班之 C_{max} (ng/mL)的個別比率、幾何平均比率(GMR：貝曲西班+維拉帕米/單獨之貝曲西班)、及相應90%置信區間。

圖8展示在單一40 mg口服劑量之單獨之貝曲西班後或在經18天投與240 mg維拉帕米HCl SR QD與單一劑量之40 mg貝曲西班(在第1天及第14天與維拉帕米共投與至健康個體)後，貝曲西班的平均血漿濃度曲線(插圖：半對數標度)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100131151

※申請日： 100.8.30

※IPC 分類：

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

以貝曲西班(BETRIXABAN)及P-糖蛋白抑制劑治療血栓之方法及調配物

METHODS AND FORMULATIONS OF TREATING THROMBOSIS
WITH BETRIXABAN AND A P-GLYCOPROTEIN INHIBITOR

○ 二、中文發明摘要：

本發明係關於使用Xa因子抑制劑及P-糖蛋白(Pgp)抑制劑抑制凝血或治療血栓之方法。本發明亦係關於用於該等方法中之調配物。

三、英文發明摘要：

This invention is directed to methods of inhibiting coagulation or treating thrombosis using a factor Xa inhibitor and a P-glycoprotein (Pgp) inhibitor. The invention is also directed to formulations used in the methods.

○

七、申請專利範圍：

1. 一種貝曲西班(betrixaban)之用途，其用以製造用於在接受投與P-糖蛋白抑制劑之患者中治療血栓或抑制凝血的藥劑，其中貝曲西班係以低於治療劑量投與。
2. 如請求項1之用途，其中貝曲西班係以比治療有效量小20%之劑量投與。
3. 如請求項1之用途，其中貝曲西班係以比該治療有效量小50%之劑量投與。
4. 如請求項1之用途，其中該患者係人類患者且向該患者投與約25 mg至約35 mg貝曲西班之合計日劑量。
5. 如請求項1之用途，其中該患者係人類患者且向該患者投與約10 mg至約20 mg貝曲西班之合計日劑量。
6. 如請求項1至5中任一項之用途，其中每日一次或每日兩次向該患者投與貝曲西班。
7. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該患者在接受投與貝曲西班之前或之後至少半小時時投與該P-糖蛋白抑制劑。
8. 如請求項1至5中任一項之用途，其中向該患者同時投與該P-糖蛋白抑制劑及貝曲西班。
9. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該患者接受投與治療有效量之該P-糖蛋白抑制劑。
10. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該P-糖蛋白抑制劑呈控制釋放形式。
11. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該P-糖蛋白抑制劑

選自由以下組成之群：維拉帕米 (verapamil)、胺碘酮 (amiodarone)及酮康唑(ketoconazole)。

12. 如請求項11之用途，其中該P-糖蛋白抑制劑係維拉帕米。
13. 如請求項12之用途，其中維拉帕米係以約100 mg至約300 mg之量投與。
14. 如請求項11之用途，其中該P-糖蛋白抑制劑係胺碘酮。
15. 如請求項14之用途，其中胺碘酮係以約200 mg至約400 mg之量投與。
16. 如請求項11之用途，其中該P-糖蛋白抑制劑係酮康唑。
17. 如請求項16之用途，其中酮康唑係以約100 mg至約300 mg之量投與。
18. 如請求項1至5中任一項之用途，其中貝曲西班呈醫藥上可接受之鹽之形式。
19. 如請求項18之用途，其中貝曲西班之該醫藥上可接受之鹽係馬來酸鹽。
20. 如請求項19之用途，其中該馬來酸鹽呈選自由以下組成之群之結晶形式：型式I、型式II、型式III及其組合。
21. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該血栓與選自由以下組成之群之病狀有關：急性冠脈症候群、心肌梗塞、不穩定型心絞痛、頑固性絞痛、在血栓溶解療法後或冠狀動脈成形術後發生之閉塞性冠狀動脈血栓、由血栓形成所介導之腦血管症候群、栓塞性中風、血栓形成性中風、短暫腦缺血發作、靜脈血栓、深部靜脈血栓、肺栓

- 塞、凝血病、彌漫性血管內凝血、血栓性血小板減少性紫癍、血栓閉塞性血管炎、與肝素誘發之血小板減少症有關之血栓形成性疾病、與體外循環有關之血栓形成性併發症、與儀器有關之血栓形成性併發症、及與假體裝置安裝有關之血栓形成性併發症。
22. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該血栓與選自由以下組成之群之病狀有關：血栓栓塞性中風、缺血性中風、出血性中風、全身性栓塞、心房顫動中風、非瓣膜性心房顫動、靜脈血栓栓塞(VTE)、心肌梗塞、深部靜脈血栓、及急性冠脈症候群(ACS)。
23. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該血栓治療係用於心房顫動中之中風預防(SPAF)、預防膝蓋或髖部外科手術中之VTE、預防急性內科疾病患者之VTE、預防急性冠脈症候群患者之動脈血栓、二級預防急性冠脈症候群、二級預防具有先前事件之患者之心肌梗塞、中風或其他血栓形成性事件。
24. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該血栓治療係用於預防心房顫動患者之中風。
25. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該患者係患有心房顫動或心房撲動之患者。
26. 一種單位劑量，其包括約25 mg至約35 mg貝曲西班及有效量之P-糖蛋白抑制劑。
27. 如請求項26之單位劑量，其中該P-糖蛋白抑制劑選自由以下組成之群：維拉帕米、胺碘酮及酮康唑。

28. 一種貝曲西班之用途，其用以製造用於在患者中治療血栓或抑制凝血的藥劑，其中貝曲西班係以協同有效量投與，且其中該患者當時並未接受P-糖蛋白抑制劑治療。

八、圖式：

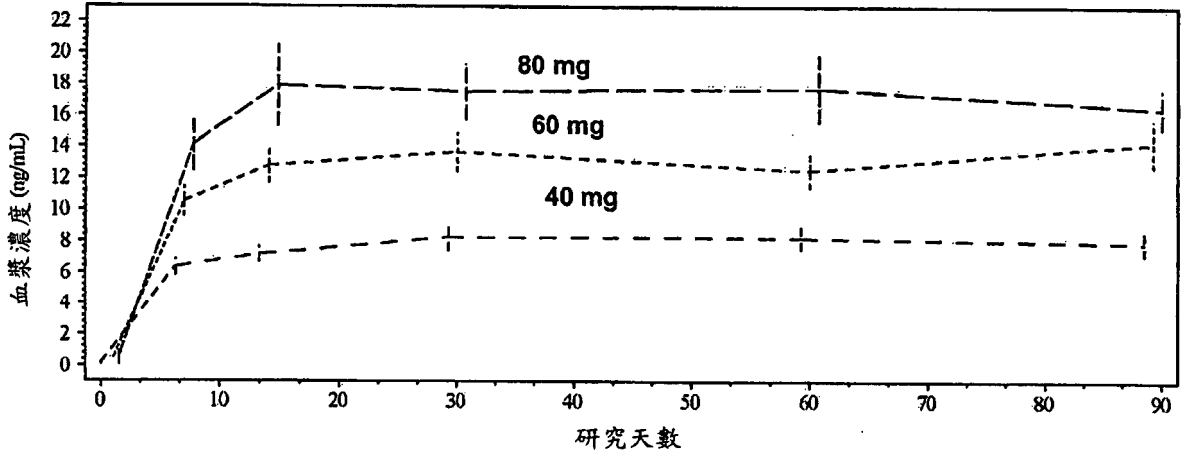


圖 1A

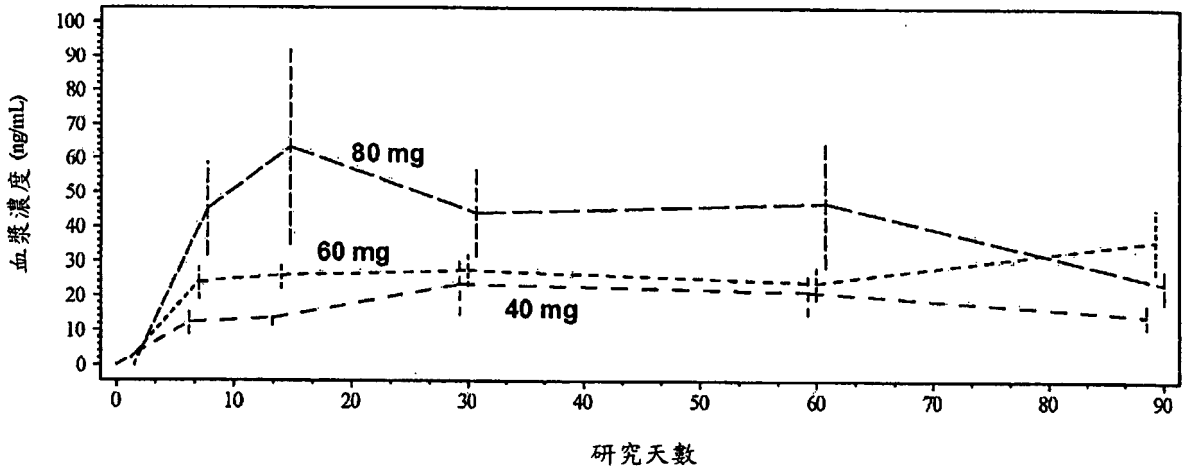


圖 1B

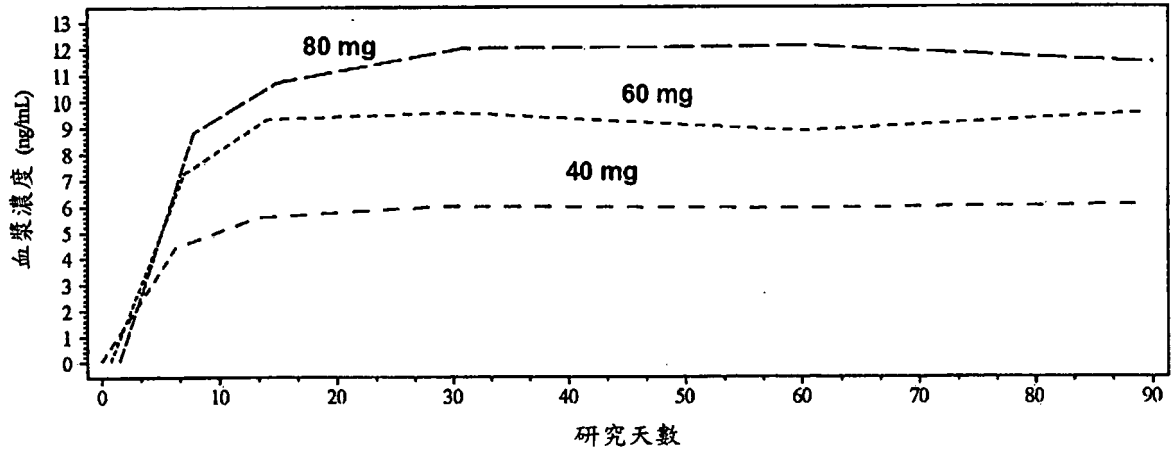


圖 1C

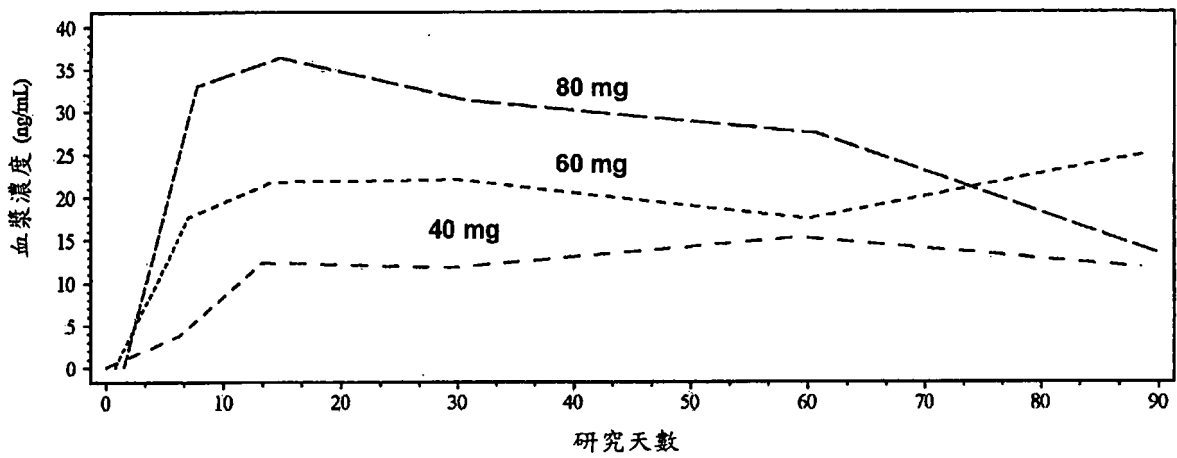


圖 1D

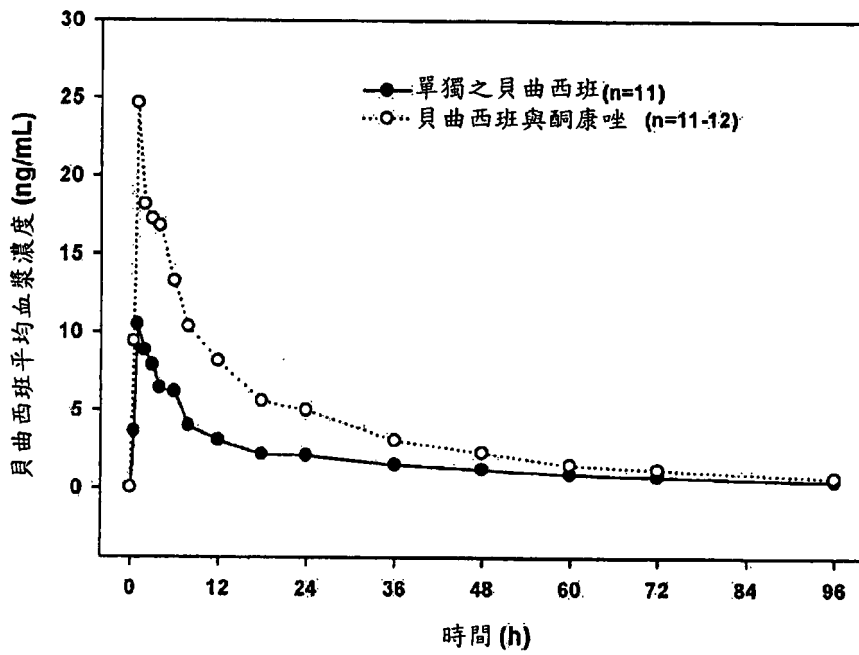


圖2

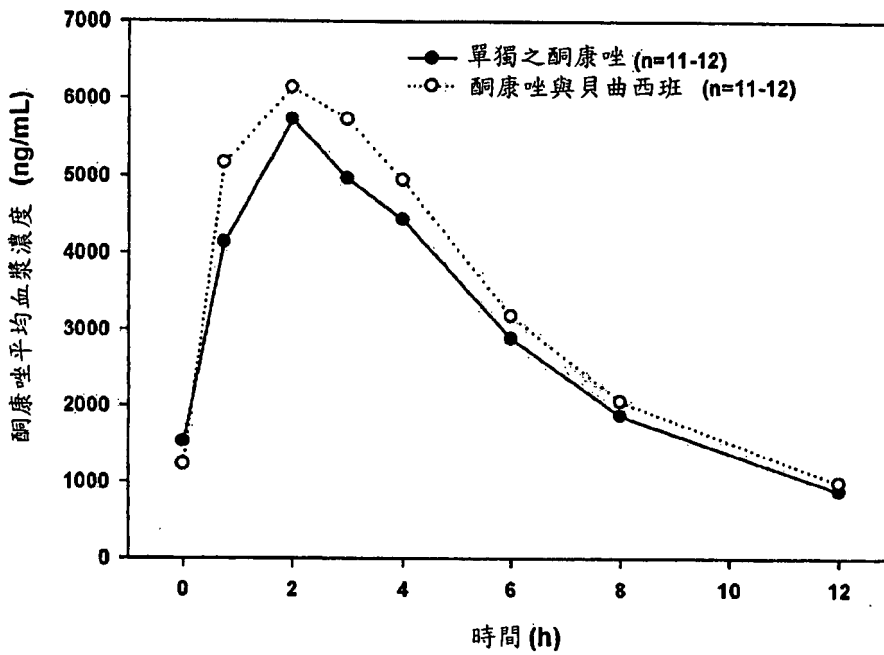


圖3

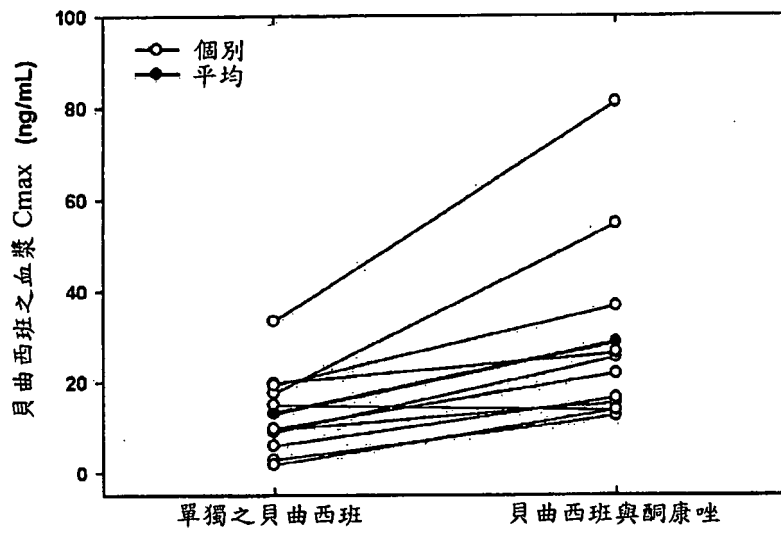


圖4

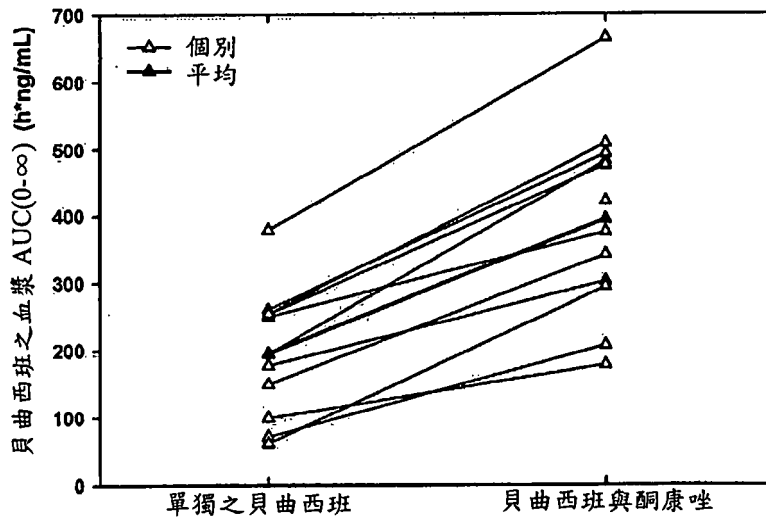


圖5

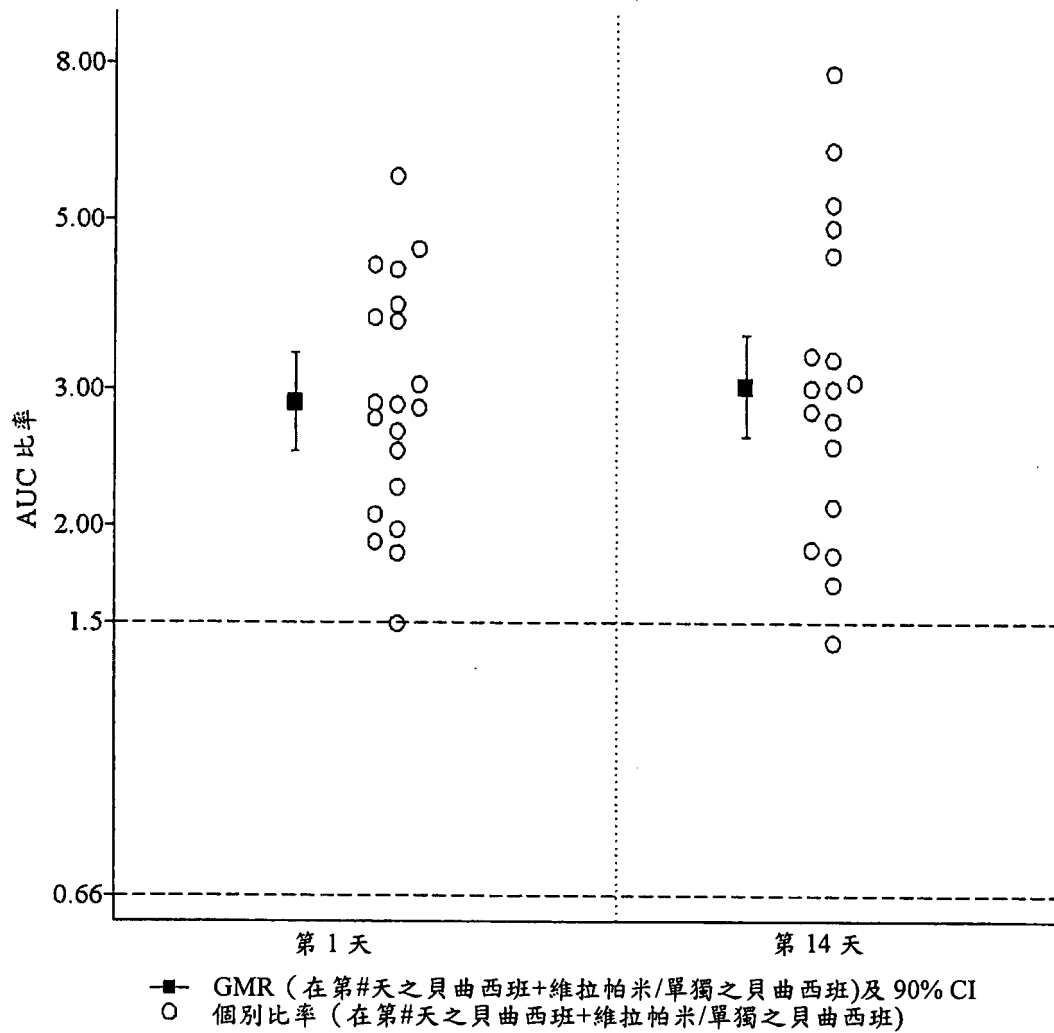


圖6

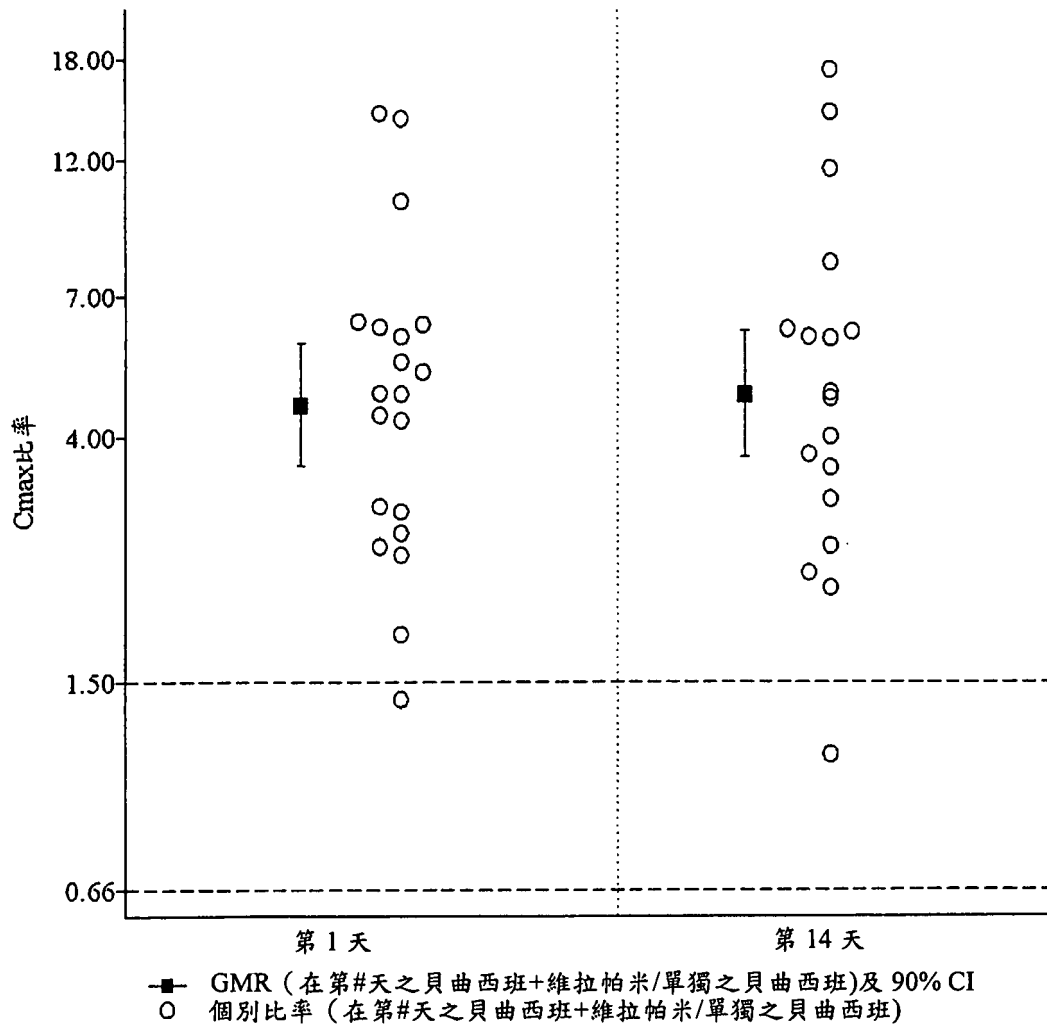


圖 7

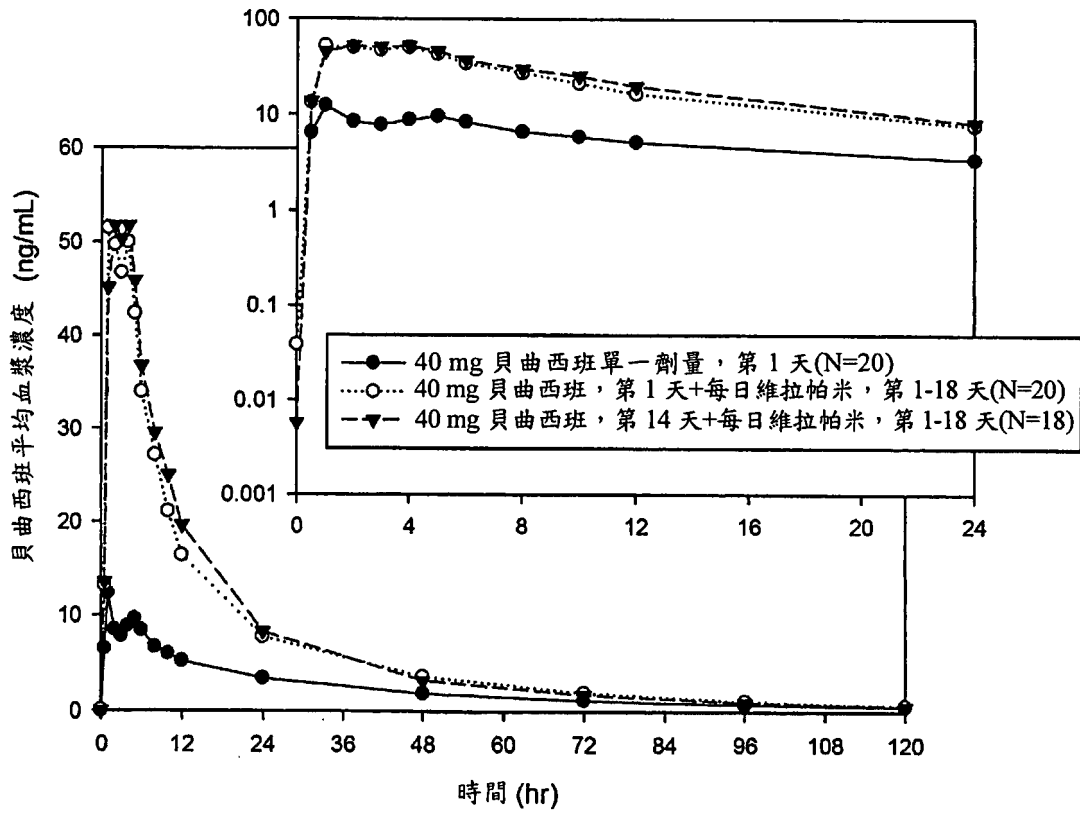


圖 8

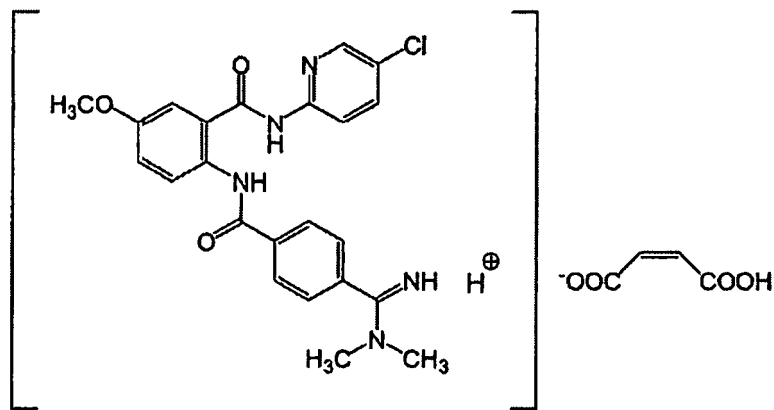
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I