



(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 201119655 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：099124612 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 27 日
(51)Int. Cl. : *A61K31/4418(2006.01)* *A61P7/02 (2006.01)*
A61P9/10 (2006.01)
(30)優先權：2009/07/29 歐洲專利局 09290601.5
2010/02/26 歐洲專利局 10305192.6
(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司(法國) SANOFI-AVENTIS (FR)
法國
(72)發明人：史德奇 真斯 STECHL, JENS (DE)；莫魯瑟夫 安喬 MORYUSEF, ANGELE
(FR)；高汀 克里斯多夫 GAUDIN, CHRISTOPHE (FR)；葉莫里 帕斯卡爾
YTHIER-MOURY, PASCALE (FR)
(74)代理人：黃慶源；陳彥希
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 33 頁

(54)名稱

用於治療老年者及腎功能受損的非 S T 節段上升心肌梗塞病患之奧米沙班 (O T A M I X A B A N)

OTAMIXABAN FOR TREATMENT OF ELDERLY AND RENAL IMPAIRED NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

(57)摘要

本發明係關於(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非 ST 節段上升心肌梗塞之用途,該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至年老及/或顯現腎功能不足及/或顯現低體重的病患。



(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 201119655 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：099124612 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 27 日
(51)Int. Cl. : A61K31/4418(2006.01) A61P7/02 (2006.01)
A61P9/10 (2006.01)
(30)優先權：2009/07/29 歐洲專利局 09290601.5
2010/02/26 歐洲專利局 10305192.6
(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司(法國) SANOFI-AVENTIS (FR)
法國
(72)發明人：史德奇 真斯 STECHL, JENS (DE)；莫魯瑟夫 安喬 MORYUSEF, ANGELE
(FR)；高汀 克里斯多夫 GAUDIN, CHRISTOPHE (FR)；葉莫里 帕斯卡爾
YTHIER-MOURY, PASCALE (FR)
(74)代理人：黃慶源；陳彥希
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 33 頁

(54)名稱

用於治療老年者及腎功能受損的非 S T 節段上升心肌梗塞病患之奧米沙班 (O T A M I X A B A N)

OTAMIXABAN FOR TREATMENT OF ELDERLY AND RENAL IMPAIRED NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

(57)摘要

本發明係關於(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基氨基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非 ST 節段上升心肌梗塞之用途,該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基氨基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至年老及/或顯現腎功能不足及/或顯現低體重的病患。

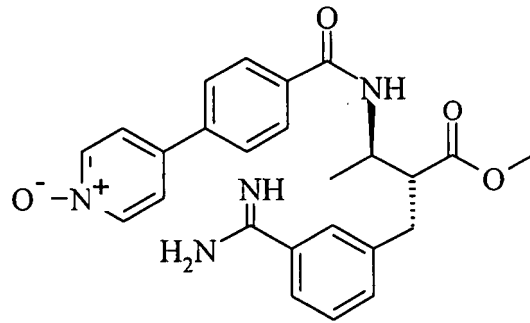
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療顯現非 ST 節段上升心肌梗塞之年老及/或顯現腎功能不足之病患，其係使用簡單體重調整的給藥方案，改善病患安全並提供淨臨床益處。

【先前技術】

(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯(CAS 編號 193153-04-7)具有國際非專利名稱(International Nonproprietary Name)奧米沙班(otamixaban)並顯示式 I 說明的結構：



式 I

(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯(奧米沙班，式 I)用於製造藥劑供治療患有或受到可以經由投藥 Xa 因子抑制劑而改善的情形之病患已揭示在 WO97/24118 中。

Xa 因子是凝血級聯中的倒數第二個酶。Xa 因子(fXa)是位在凝血級聯的內在及外在路徑合流位置之一種重要絲胺酸蛋白酶。FXA 經由凝血酶原酶複合物催化將凝血酶原轉化成凝血酶。其在凝血酶產生的獨特角色，加上其對血塊形成

的促進效應，使其成為醫療干預之引人標的。

游離 Xa 因子及在凝血酶原酶複合物中組合的 Xa 因子(Xa 因子、Va 因子、鈣及磷脂)都被奧米沙班抑制。Xa 因子抑制作用是經由在抑制劑與酶之間直接形成複合物而獲得且因此與血漿共同因子抗凝血酶 III 無關。經由連續靜脈輸注、靜脈推注(bolus intravenous)投藥或任何其他不經腸道途徑投藥化合物，使其達到防止 Xa 因子誘發從凝血酶原形成凝血酶的所要效應，而達成有效的 Xa 因子抑制作用。活體內實驗證明奧米沙班在血栓的嚙齒動物、狗及豬模式中非常有效。此外，最近的臨床發現指出奧米沙班在人體是有效、安全且耐受良好，且因此有相當大的潛力用於治療急性冠狀動脈徵候群(K.R. Guertin and Yong-Mi Choi; 2007; Current Medicinal Chemistry, Vol.14, No. 23; p. 2471-2481)。在劑量範圍臨床試驗的臨床發現指出奧米沙班減少凝血酶原片段 1+2 大幅超越在最高給藥方案的未分段肝素(Cohen et al., Circulation, Vol. 115, No. 20, May 2007, p. 2642-2651)，但是該臨床發現沒有顯示年齡或腎臟受損之比較數據。其他臨床試驗證明在服用一般藥物且其中部份有中度腎臟受損之患有穩定冠狀動脈疾病的病患中，奧米沙班誘發劑量相關的快速直接 Xa 因子抑制作用(Hinder et al., Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 80, No. 6, 2006, p. 691-702)。

急性冠狀動脈徵候群(ACS)特徵是心肌氧氣供需之間不平衡。最普遍的原因是在破壞的動脈粥樣硬化斑塊發生的血栓造成冠狀動脈狹窄，引發降低心肌灌注。在 ACS 的診斷中，可以分辨為兩種亞形之非 ST 節段上升心肌梗塞

(NSTE-ACS)及 ST 節段上升心肌梗塞(STEMI)。NSTE-ACS 對應至或多或少有明顯缺血的冠狀動脈血管之部份血栓閉塞。治療這些情形之主要目標是防止動脈之突然總閉塞。STEMI 的特徵是冠狀動脈血管之突然完全血栓閉塞導致心臟缺血。其在最初的 6-12 小時內急迫需要治療，且較宜在診斷後的 2 小時內。目標是恢復閉塞血管之功能(血液流動)。

已經研發出重組急性血栓形成歷程的標記及其他標記之風險指數，以確認高風險血管完全閉塞之病患。除了估算風險之外，進行評估壞死之心臟生物指標，尤其是心臟肌鈣蛋白，以便選擇治療策略。過去幾年已經證明具有中度至高風險的 NSTE-ACS 病患受益於早期的侵入性策略，其中將病患早期帶到一個導管實驗室(第二或第三天)進行血管造影後，經皮冠狀動脈介入治療(PCI)。最近在美國對於 NSTE-ACS 病患的治療指引中，侵入性策略是建議用於中度至高風險的病患，對於較低風險的病患較宜是一種保守性策略。但是，及時獲得侵入性治療，對於決策往往比對風險評估更重要。而且，老人及脆弱的病患因為增加出血的風險而經常沒有經由侵入性方法治療。

在全部 NSTE-ACS 病患中(侵入性或保守性策略)，標準的藥物治療包括阿斯匹靈、氯吡格雷(clopidogrel)及抗凝結劑治療。如果在高風險的病患計畫進行一個侵入性策略，其顯示有利於加入一種靜脈內 GPIIb/IIIa 抑制劑。

目前在醫學文獻中的主要討論是集中在中度至高風險的 NSTE-ACS 病患，其定期進行早期($\leq 48-72$ 小時)診斷鑑

定及冠狀動脈介入治療。在最近的指引中，全都建議阿斯匹靈、氯吡格雷、GPIIb/IIIa 抑制劑(包括埃替非巴肽(eptifibatide)及阿昔單抗(abciximab))、低分子量肝素、比伐盧定(bivalirudin)、伊諾肝素(enoxaparin)、磺達肝素(fondaparinux)，表示其認可作為照護中度至高風險的 NSTEMI-ACS 病患之標準。

但是，使用此種多層次組合藥物的方法，還沒有正式被調查且可能導致增加出血併發症的風險、更複雜的治療及增加費用。此外，目前使用的肝素及 GPIIb/IIIa 抑制劑之組合治療雖然有效，但是在接受阿斯匹靈及氯吡格雷雙重口服抗血小板治療的 NSTEMI-ACS 病患會造成出血。據此，對於中度至高風險的 NSTEMI-ACS 之最適抗血栓療法仍尚未發現。

另外，在顯現非 ST 結段上升心肌梗塞的病患之治療中，年老及/或顯現腎功能不足的病患(以下稱為 NSTEMI-ACS 高風險病患)需要調整劑量以避免用藥過量及出血。NSTEMI-ACS 高風險病患對於使用的藥物經常顯現相容性下降並有較高的出血風險。據此，NSTEMI-ACS 高風險病患必須小心適應至使用的抗凝血劑醫療。這種適應非常危險，而且很容易導致較高的死亡率及較高的心肌梗塞率，因為不是很容易可以避免用藥過量。

本發明之目的是尋找一種醫療，在計畫進行侵入性管理的 NSTEMI-ACS 高風險病患中，沒有上述的缺點並提供降低死亡及/或心肌梗塞，同時至少保持與標準療法相等的出血率。

如今意外地發現奧米沙班提供 NSTE-ACS 高風險病患之改善的管理。意外地，當使用奧米沙班治療 NSTE-ACS 高風險病患時，不需要額外適應其給藥方案。NSTE-ACS 高風險病患可以被視為普通人有一個給藥方案其僅需根據體重調整。另外，因為不會發生錯誤的給藥方案，可以增加病患的安全。在普通病患與 NSTE-ACS 高風險病患之間不再需要有不同的療法。此點尤其有利於年老的病患。而且對於顯現腎臟受損的病患也不需要劑量調整(除了在正常人群之重量調整)，且此點尤其有利於腎功能不足及嚴重腎功能不足的病患。奧米沙班的其他優點是短初始半衰期，及主要是胃腸道排泄及藥物動力學與藥效學之間可預期的關係。

【發明內容】

發明概述

本發明提供(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非 ST 節段上升心肌梗塞之用途，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至年老或顯現腎功能不足或低體重或年老且顯現腎功能不足或年老且低體重或年老、顯現腎功能不足及低體重的病患。

發明之詳細說明

本發明因此提供(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的

鹽用於製造藥劑供用於非 ST 節段上升心肌梗塞之用途，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至大於 65 歲的病患。

本文所使用的名詞具有在發明說明中定義的意義。

「年老病患」係指年紀超過 65 歲的病患。另一組是指從 65 至 75 歲的病患或超過 75 歲的病患。

「腎功能不足的病患」係指顯示肌肝酸清除從每分鐘 30 毫升至每分鐘 80 毫升的病患；另一組腎功能不足的病患是顯示肌肝酸清除從每分鐘 30 毫升至每分鐘 50 毫升的病患；再另一組腎功能不足的病患是顯示肌肝酸清除從每分鐘 50 毫升至每分鐘 80 毫升的病患。

「嚴重腎功能不足的病患」係指顯示肌肝酸清除低於每分鐘 30 毫升的病患。但是，依賴透析的病患將從目前的定義排除。

「i.v.」係指靜脈內注射。

「低體重病患」係指低於 50 公斤的病患。另一組係指從 30 公斤至 50 公斤的病患或從 40 公斤至 50 公斤的病患。

「非 ST 節段上升心肌梗塞」係指根據 ACC/AHA、ESC 及 WHF 共識之心肌梗塞定義，也參見非 ST 節段上升急性心肌梗塞的診斷及治療之指引；Eur Heart J, 2007, 28(13): 1598-1660; J Am Coll Cardiol, 2007; 50:2173-2195; Eur Heart J, 2007, 28: 2525-2538。

「奧米沙班」是(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯在其鹽酸鹽之國際非專利名稱。

「藥學上可接受的鹽」是鹼化合物(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯之任何無毒的無機酸鹽。形成合適的鹽類之無機酸實例包括無機酸例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸及胺基磺酸；及有機酸例如醋酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺基磺酸、奎尼酸等。較佳的酸加成鹽是衍生自無機酸，較宜是氫氯酸。

「TIMI」是「Thrombolysis in Myocardial Infarction」的縮寫且係指出血的分類。

「醫療有效量」係指化合物可以有效治療所指的疾病或情形的量。

「治療(treat)」或「治療(treating)」係指任何治療，包括但不限於對所指的疾病或情形減輕症狀、無論是在臨時或永久性的基礎上消除症狀的原因、或防止或減緩症狀之出現及進展。

(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯之合成曾經被揭示，且經由從事此項技藝者熟知的方法完成。例如 International Application WO97/24118 揭示合成的方法。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非ST節段上升心肌梗塞之用途，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至大於65歲且顯現腎功能

不足的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非ST節段上升心肌梗塞之用途,該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至顯現腎功能不足的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非ST節段上升心肌梗塞之用途,該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至顯現嚴重腎功能不足的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非ST節段上升心肌梗塞之用途,該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至體重低於50公斤的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非ST節段上升

心肌梗塞之用途，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至體重從 30 公斤至 50 公斤的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非 ST 節段上升心肌梗塞之用途，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至體重從 40 公斤至 50 公斤的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非 ST 節段上升心肌梗塞之用途，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至大於 65 歲的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於治療非 ST 節段上升心肌梗塞，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至大於 65 歲且顯現腎功能不足的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脞

基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於治療非 ST 節段上升心肌梗塞，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至顯現腎功能不足的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於治療非 ST 節段上升心肌梗塞，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至顯現嚴重腎功能不足的病患。

本發明之另一個具體實施例是關於(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於治療非 ST 節段上升心肌梗塞，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至低體重的病患。

奧米沙班及酸在鹽類中的相對量可以變化且取決於例如選擇的特定酸及製備鹽類中使用的方法。本發明之鹽類較宜含有約 1 當量的酸對於約各當量的奧米沙班。

製備奧米沙班之酸加成鹽可以經由將自由態鹼溶解在含有適當的酸之水性或水性-醇溶液或其他合適的溶劑中或在其中加入適當的酸，並經由蒸發溶液將鹽分離，或經由使自由態鹼與酸在有機溶劑中反應，在此情況下，鹽可以直接分離及/或可以經由濃縮溶液而獲得。

通常在成年人中，合適的劑量範圍是從 0.7 毫克/公斤體重至 1.4 毫克/公斤體重。更合適的劑量範圍是從 0.8 毫克/公斤體重至 1.2 毫克/公斤體重。平衡病患安全及功效的另一合適劑量是約 0.08 公斤/體重靜脈推注後接近 0.1 毫克/公斤體重之劑量。

通常在成年人中，合適的劑量範圍是從 0.07 毫克/公斤體重/小時至 0.14 毫克/公斤體重/小時。更合適的劑量範圍是從 0.08 毫克/公斤體重/小時至 0.12 毫克/公斤體重/小時。

製備無菌的注射溶液可以經由將所需要量的奧米沙班在適當的溶劑中摻混本文列舉所需要的多種其他成份，隨後無菌過濾。通常，製備分散液可以經由將殺菌後的活性成份摻混至含有分散介質及任何其他所需成份之媒劑中。在無菌的粉末用於製備無菌可注射的溶液之情形下，較佳的製備方法可包括真空乾燥及冷凍乾燥技術其可以從先前其無菌過濾的溶液得到活性成份加上任何額外所需的成份之粉末。

液體組成物也可以含有例行用在調製醫藥組成物之其他成份。此種成份之一個實例是卵磷脂。其在本發明組成物中的用途是作為乳化劑，範圍從約 0.05 至約 1 重量%，及本文列舉的範圍及特定量之全部組合及亞組合。乳化劑的使用量更宜從約 0.1 至約 0.5 重量%。可以使用的成份之其他實例是抗菌防腐劑，例如苯甲酸或對羥基苯甲酸酯類；懸浮劑例如膠體二氧化矽；抗氧化劑；局部口服麻醉劑；調味劑；及染劑。

在本發明之組成物中，此種隨意的成份之選擇及其用

量是在從事此項技藝者之技術範圍內且從下文提供的工作實例可以更加理解。

通常，水、合適的油、鹽水、葡萄糖水溶液、及相關的糖溶液與二醇類例如丙二醇或聚乙二醇類，是不經腸道溶液之合適載劑。製備不經腸道溶液之溶液可以經由將奧米沙班溶解在載劑中，如果需要時，加入緩衝物質。合適的安定劑是抗氧化劑例如單獨或組合的亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、或抗壞血酸。也可以使用檸檬酸及其鹽類以及 EDTA 鈉。不經腸道溶液也可以含有防腐劑，例如氯化苯二甲烴銨、對羥基苯甲酸甲酯或丙酯及氯丁醇。

用於投藥奧米沙班之有用的醫藥劑量形式可以說明如下：

懸浮液

可以製備口服投藥之水性懸浮液使得各 5 毫升含有 25 毫克微細分粒的活性成份、200 毫克羧甲基纖維素鈉、5 毫克苯甲酸鈉、1.0 克山梨醇溶液 U.S.P. 及 0.025 毫克香蘭素。

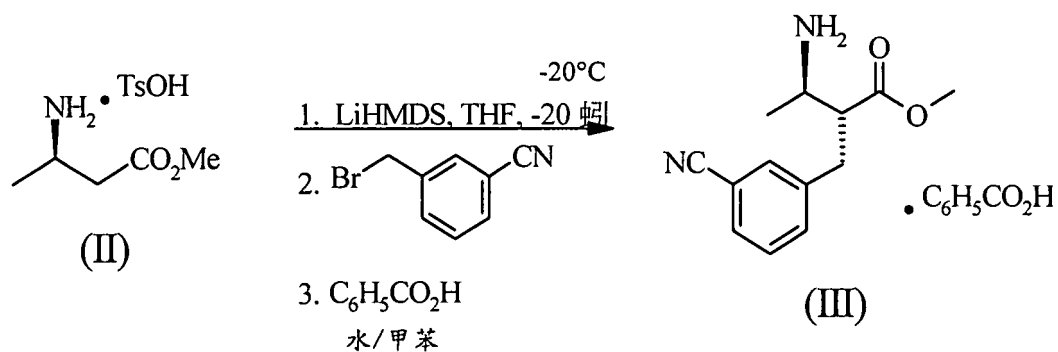
注射液

經由將 1.5 重量%的活性成份在 10 體積%的丙二醇及水中攪拌，可以製備合適經由注射投藥之不經腸道組成物。該溶液可以經由常用的技術殺菌。

下面的非限制性實例說明本發明者用於製備及使用本發明醫藥組成物之較佳方法。

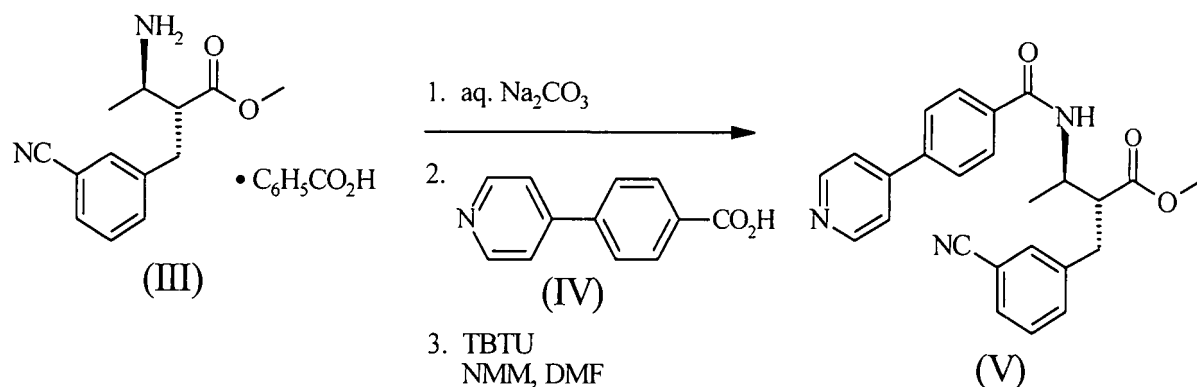
【實施方式】

實例 1-製備化合物(III)



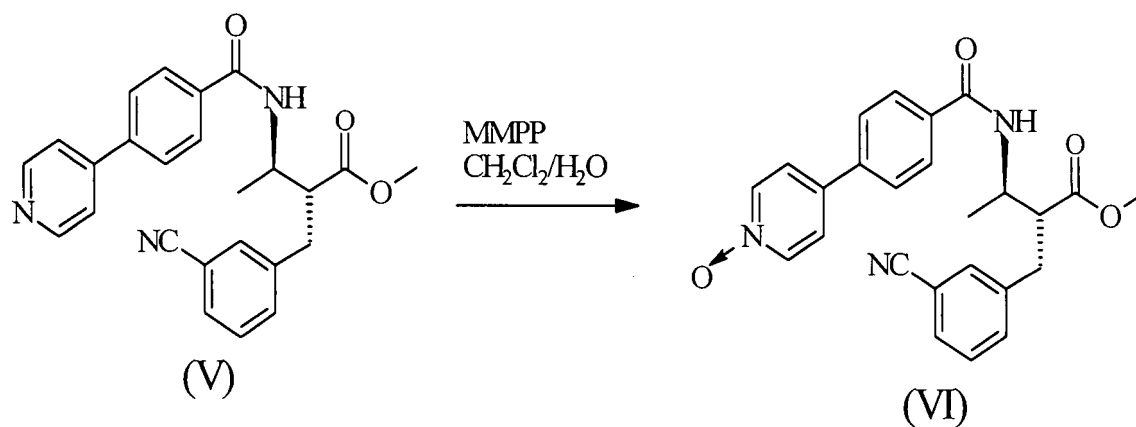
TsOH 是式 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ 之對甲苯磺酸。TsOH 係指單水合物。在反應器中加入化合物(II) (100.0 克)及無水四氫呋喃(THF) (320 克)。將所得的懸浮液冷卻至 $-20\pm 3^{\circ}\text{C}$ 並加入雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(LiHMDS) (475.6 克, 在 THF 中的 1.3M 溶液)歷時 55 分鐘並在 $-20\pm 3^{\circ}\text{C}$ 攪拌 20 分鐘。然後將 α -溴-間-甲苯腈在 THF 中的溶液(65.1 克在 181 克的 THF 中)添加至反應器內歷時 40 分鐘並維持溫度在 $-20\pm 3^{\circ}\text{C}$ 並再攪拌 30 分鐘。將苯甲酸(126.6 克)以固體添加至反應器內。然後加入水(1000 克)並將混合物在 $65\pm 3^{\circ}\text{C}$ 加熱套溫度及 200-233 毫巴真空下蒸餾。蒸餾至 57°C 之恆定鍋溫(pot temperature)及 45°C 之恆定頂溫(head temperature)時停止蒸餾。將甲苯(432 克)添加至熱溶液中並攪拌及冷卻至 $10\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。然後過濾所得的懸浮液並將濾餅用水(250 克)及甲苯(432 克)清洗。將化合物(III)在 45 - 50°C 及在氮氣流動的 ~ 350 毫巴真空下乾燥 24 小時直到恆重。分離的固體重 76.0 克(62.0%產量)。

實例 2-製備化合物(V)



將化合物(III)分配在二氯甲烷及碳酸鈉水溶液之間。將有機層(含有(III)之自由態鹼)用另外的碳酸鈉水溶液清洗並在減壓下蒸餾，並將溶劑換成二甲基甲醯胺(DMF)。化驗此溶液的(III)之重量/重量含量。在(IV) (1.0 當量相對於(III))在 DMF 的懸浮液中加入 2 當量的 4-甲基嗎福啉及 1.1 當量的 O-苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘四氟硼酸鹽(TBTU)。將此混合物在環境溫度攪拌至酯完全活化(約 90 分鐘)。加入化合物(III) (1 當量)之 DMF 溶液並將所得的溶液攪拌過夜後，經 HPLC 指出反應完成。加入 75°C 的水並冷卻混合物使產物結晶。將混合物冷卻至 5°C，過濾，並將濾餅用水清洗。將產物在 70°C 的減壓下乾燥。

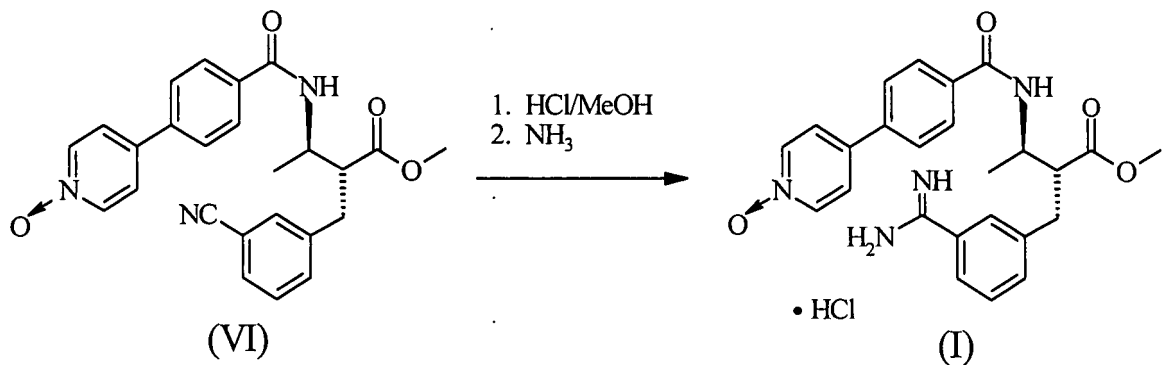
實例 3-製備化合物(VI)



在一個攪拌良好的反應器中，將在 450 毫升二氯甲烷

中的 45 克化合物(V)與 61 克的單過氧酞酸鎂(66.4%以提供的氧為基準, 1.5 當量)在 450 克水中反應至少 5 小時直到反應完成。將液層分離並將有機層依序用等體積的水、5% 碳酸氫鈉水溶液及水清洗。將所得的溶液濃縮至約 40 重量%溶液並用 180 克甲基異丁基酮(MIBK)稀釋。進一步蒸餾將殘留的二氯甲烷移除, 植入適當的晶體, 冷卻後得到產物之結晶固體。將晶體過濾, 用 30 克 MIBK 清洗, 並在 50 °C 的減壓下乾燥後得到 41.8 克化合物(VI) (89.3%產量)。

實例 4-製備化合物(I)



在 200 毫升夾套反應燒瓶內加入化合物(VI) (50.0 克, 116 毫莫耳)及甲醇(50 毫升)。將此混合物冷卻至 -5°C 並在建立部份真空(約 100 托爾)後密封。加入無水 HCl (52.2 克, 1.43 莫耳)且同時保持反應溫度低於 0°C。將反應在 0±1°C 之密閉條件下攪拌。經 16 小時後, 反應完成(經由 HPLC 小於 2A%(VI))。在中間產物溶液中加入無水甲醇(100 毫升)且同時保持反應溫度低於 5°C。將溶液用 NH₃ (27.7 克, 1.62 莫耳)處理並保持反應溫度低於 0°C。使混合物溫熱至室溫前, 將等分試樣溶解在 DI 水中進行 pH 檢查(pH 8-10 指出加入足夠的氨)。將反應在 20°C 攪拌過夜後反應完成。

實例 5

下面的結果是根據一項隨機、雙盲三虛擬試驗，在不穩定型心絞痛/非 ST 節段升高心肌梗塞並進行早期侵入性策略的病患中比較奧米沙班與低分子量肝素+埃替非巴肽 (eptifibatide)。

研究族群：

患有下列特徵的非 STE-節段上升急性慣狀動脈徵候群之病患：

隨機在 24 小時內， ≥ 10 分鐘休息之缺血性不適(也就是缺血性胸痛或同等情形)

且

非-ST 上升 ACS 的兩種下面標準之其中一種

在至少 2 個相鄰的心電圖中，新 ST-節段抑制 ≥ 0.1 mV (≥ 1 毫米)，或短暫(<30 分鐘)ST-節段上升 ≥ 0.1 mV (≥ 1 毫米)，或

在 24 小時內隨機的心臟生物標記上升，定義為上升的肌鈣蛋白 T、肌鈣蛋白 I 或 CK-MB 水平高於正常的上限

且

在第一天(隨機化當天)至第三天計畫有冠狀動脈造影術(以下，當指出時，是經由皮下冠狀動脈介入治療(PCI))

且

獲得書面知情同意。

調查的產品：

奧米沙班/安慰劑；

UFH/安慰劑；

埃替非巴肽/安慰劑；

調製物：靜脈溶液

投藥途徑：靜脈內：丸藥(Bol)隨後連續輸注(I)

給藥方案：

手臂奧米沙班：(丸藥) 0.080 毫克/公斤(I) 0.035 毫克/公斤/
小時或 0.070 毫克/公斤/小時或 0.105 毫克/公斤/小時或
0.175 毫克/公斤/小時

如果病患需要冠狀動脈繞道手術(CABG)，必須永遠停止盲目治療，如果可能時，手術前至少 6 小時停止藥劑 A (奧米沙班/安慰劑)及藥劑 B (UFH/安慰劑)。病患必須在一般標準看護的處所治療。

比較藥劑：UFH+埃替非巴肽

UFH：60 IU/公斤靜脈推注(最大 400 IU)，隨後靜脈輸注 12 U/公斤/小時(最大 1000 IU/小時)使維持 PTT 在 1.5 至 2.0 倍對照組且在 PCI 時如果 ACT 不是在 200-250 秒之範圍內，需要額外的丸劑。NB：為了使研究是盲化，進行全部 aPTTs 及 ACTs 以便調整藥劑 B (UFH/安慰劑)，使用加密

Hemochron Signature Elite 機器(或非盲醫療專業第三者之當地設備作為備份)進行給藥。

埃替非巴肽：180 mcg/公斤的單丸劑隨後輸注 2 mcg/公斤/分鐘。在 CrCl<50 毫升/分鐘的病患中，輸注率降低至 1 mcg/公斤/分鐘。

緊急援助埃替非巴肽：

在奧米沙班組：單丸劑的埃替非巴肽(180 mcg/公斤)，隨後輸注開放標籤(open label)的埃替非巴肽。

在 UFH+埃替非巴肽組：單丸劑的埃替非巴肽安慰劑，隨後輸注開放標籤的埃替非巴肽。

在兩組中：

-停止藥劑 C (輸注埃替非巴肽/安慰劑)。

-開放標籤的埃替非巴肽之輸注率是 2 mcg/公斤/分鐘(在 CrCl<50 毫升/分鐘的病患中，輸注率降低至 1 mcg/公斤/分鐘)。

主要目標：裁決複合物在隨機化後 7 天內各種原因死亡及新的心肌梗塞(MI)。

次要目標：

- 裁決複合物在隨機化後 30 天內各種原因死亡及新的心肌梗塞(MI)

- 裁決隨機化後 30 天內各種原因死亡

安全性：

- 在第 7 天經由盲的臨床事件裁決委員會(Clinical Events Adjudication Committee, CEAC)裁決非-CABG TIMI 嚴重(主要+次要)出血

- 在第 7 天經由盲的臨床事件裁決委員會(CEAC)裁決非-CABG TIMI 主要出血

- 在第 7 天經由盲的臨床事件裁決委員會(CEAC)裁決 CABG-相關的出血

- 在第 7 天經由盲的臨床事件裁決委員會(CEAC)裁決 TIMI 主要出血(非 CABG+CABG)

- 在第 7 天裁決 TIMI 次要出血

- 在 PCI 指數期間裁決血栓及非血栓程序性併發症(包括突

然或威脅閉塞、新冠狀動脈內血栓、分支血管閉塞、遠端栓塞、無迴流、在導管或附著在導線的血栓、降低流動的冠狀動脈剝離、難以達到或穿越病變、未經計劃的支架使用、預想以下的結果、冠狀動脈穿孔、心包填塞)。

全部上面事件將經由盲的獨立裁決委員會(Independent Adjudication Committee)裁決。

功效指標：

事件將經由盲的獨立裁決委員會裁決。因為治療沒有持續性 ST 節段上升的急性 ACS 之目標是防止相關的發病率及死亡率，死亡及心肌梗塞在醫療研究中是視為臨床上最有意義的指標，而復發的缺血或難治性心絞痛是更不確定的臨床意義(EMEA/CPCP/EWP/570/98; Feb. 2008)。

主要目標經定義為在第 7 天評估的雙重臨床功效指標(根據集中裁決的數據之全部原因死亡及心肌梗塞)。此目標之進一步評估將在第 30 天、90 天及 180 天(追蹤結束(end of the follow up))進行，根據 EMEA 指引(EMEA/CPCP/EWP/570/98; Feb. 2008)的建議，檢查效應之持續性。

主要功效成份之定義：

因為死亡模式之分類有時充滿困難，全部原因的死亡率(例如考量全部死亡不管原因)是較佳且更保守的方式在臨床試驗中分析死亡。作為組合的功效指標之一個成份，全部原因的死亡率提供新藥物在臨床使用上非常有用的資訊。

心肌梗塞

心肌梗塞是視為證實臨床試驗的組合療效目標之一個

艱難成份(hard component)。心肌梗塞之定義是基於 ACC/AHA、ESC 及 WHF 共識(J Am Coll Cardiol, 2007; 50:2173-2195; Eur Heart J, 2007, 28: 2525-2538)。

為了吻合目標心肌梗塞之標準，心肌梗塞必須與指數事件區別。描述四種情況：

- 與其指數呈現相關的最後一次缺血後至少 12 小時，病患的生物指標記錄沒有上升，或指數事件後病患的生物指標記錄恢復到正常，
- 病患從指數事件的生物指標在潛在新的心肌梗塞開始時保持上升，
- 病患的生物指標沒有上升，但是與其指數呈現相關的最後一次缺血相隔少於 12 小時，
- PCI 後在 48 小時內，
- CABG 後在 72 小時內，

註：診斷心肌梗塞的最佳測試是肌鈣蛋白(I 或 T)。如果肌鈣蛋白測試法不可行，最佳的替代是 CKMB (經由質量測試法測量)。總 CK 之測量不建議用於診斷心肌梗塞。

比較藥劑及療程之合理選擇

手臂比較藥劑：

在經由早期侵入性策略指引(Eur Heart J, 2007, 28(13): 1598-1660)管理的中度至高風險 UA/NSTEMI 病患中，建議用抗凝結劑治療，同時口服(阿斯匹靈±氯吡格雷)及不經腸道(GP IIb/IIIa 抑制劑)抗血小板藥劑。

抗凝結劑之選擇：

UFH 是歐洲及北美洲指引建議的 IA 等級之唯一抗凝

結劑，然而其不同處是關於伊諾肝素(enoxaparin)之分級(IIB 用於歐洲指引且 Ia 用於北美洲指引)。UFH 之劑量是經由指引所建議(Eur Heart J, 2005, 26: 804-847)。

GPIIb/IIIa 抑制劑之選擇是根據投藥的時機及 GPIIb/IIIa 抑制劑在目前實務之用途。在中度至高風險的病患中，指引建議立即用埃替非巴肽或替羅非班(tirofiban)開始 GPIIb/IIIa 抑制劑治療(Eur Heart J, 2007, 28(13): 1598-1660)。

埃替非巴肽比替羅非班(Aggrastat®)更常被使用且根據其上游啟動之核准療法而在本研究中使用。埃替非巴肽將以本身核准的片劑提供(劑量方案及療程)。

療程：

療程將與第 2 期(SEPIA ACS)相同：

- 血管造影術/PCI 將在藥劑(奧米沙班/UFH)研究開始後至少 2 小時且最長在第 3 天(第 1 天=隨機化當天)進行。
- UFH 及奧米沙班將根據 ACC/ESC 指引(Eur Heart J, 2005, 26: 804-847)在 PCI 結束後停止，除非指出抗凝結劑(復發性缺血、心房纖維顫動或左心室血栓)。
- 使用奧米沙班/UFH(藥劑 A/B)之最長療程將是 96 小時且其第 4 天後不能再給予。
- 埃替非巴肽(藥劑 C)將在 PCI 或出院後持續 18-24 小時，以先到的為準(最長療程 96 小時-按照其標示)且第 4 天後不能再給予。

下面表 1 顯示早期病患之功效結果。

表 1：

	Ota.: 0.035 [毫克/公斤/ 小時] (N=125)	Ota.: 0.070 [毫克/公斤/ 小時] (N=676)	Ota.: 0.105 [毫克/公斤/ 小時] (N=662)	Ota.: 0.140 [毫克/公斤/ 小時] (N=658)	Ota.: 0.175 [毫克/公斤/ 小時] (N=671)	UFH/ 埃替非巴 肽 (N=449)
年齡[年]						
< 65	5/74 (6.8%)	16/394 (4.1%)	8/394 (2.0%)	9/383 (2.3%)	16/401 (4.0%)	16/278 (5.8%)
65 至 75	2/33 (6.1%)	11/186 (5.9%)	11/170 (6.5%)	9/182 (4.9%)	7/164 (4.3%)	5/110 (4.5%)
大於 75	2/18 (11.1%)	4/96 (4.2%)	6/98 (6.1%)	6/93 (6.5%)	6/106 (5.7%)	7/61 (11.5%)

<65 係指小於 65 歲

N 係指病患的數目

Ota.係指化合物奧米沙班及在毫克/公斤/小時之連續輸注的使用量

結果顯示例如在 5/74 (6.8%)之情形, 74 個病患在小於 65 歲的族群且 5 個病患顯示研究目標。括號中是與此年齡族群的全部病患數目比較時, 有達目標的病患數目。

下面表 2 顯示經 7 天顯現出血的年老病患之安全結果。

表 2 :

	Ota.: 0.035 [毫克/公斤/ 小時] (N=122)	Ota.: 0.070 [毫克/公斤/ 小時] (N=669)	Ota.: 0.105 [毫克/公斤/ 小時] (N=651)	Ota.: 0.140 [毫克/公斤/ 小時] (N=651)	Ota.: 0.175 [毫克/公斤/ 小時] (N=664)	UFH/ 埃替非巴 肽 (N=448)
年齡[年]						
< 65	0/74	3/393 (0.8%)	7/387 (1.8%)	6/380 (1.6%)	4/396 (1.0%)	4/277 (1.4%)
65 至 75	0/31	3/184 (1.6%)	1/166 (0.6%)	6/179 (3.4%)	9/163 (5.5%)	1/110 (0.9%)
大於 75	1/17 (5.9%)	2/92 (2.2%)	3/98 (3.1%)	4/92 (4.3%)	13/105 (12.4%)	3/61 (4.9%)

<65 係指小於 65 歲

N 係指病患的數目

Ota.係指化合物奧米沙班及在毫克/公斤/小時之連續輸注的使用量

結果顯示例如在 3/393 (0.8%)之情形, 393 個病患在小於 65 歲的族群且 3 個病患顯示出血。括號中是與此年齡族群的全部病患數目比較時, 有出血的病患數目。

下面表 3 顯示腎功能不足的病患之功效結果。

表 3 :

	Ota.: 0.035 [毫克/公斤/ 小時] (N=122)	Ota.: 0.070 [毫克/公斤/ 小時] (N=669)	Ota.: 0.105 [毫克/公斤/ 小時] (N=651)	Ota.: 0.140 [毫克/公斤/ 小時] (N=651)	Ota.: 0.175 [毫克/公斤/ 小時] (N=664)	UFH/ 埃替非巴 肽 (N=448)
肌肝酸清除 [毫升/分鐘]						
< 30	0/2	0/2	0/0	3/4 (75.0%)	0/3	0/1
30 至 50	0/7	5/54 (9.3%)	8/46 (17.4%)	4/46 (8.7%)	3/48 (6.3%)	1/33 (3.0%)
50 至 80	5/29 (17.2%)	9/188 (4.8%)	5/189 (2.6%)	6/192 (3.1%)	8/178 (4.5%)	11/119 (9.2%)
大於 80	3/79 (3.8%)	14/382 (3.7%)	10/378 (2.6%)	9/372 (2.4%)	14/392 (3.6%)	16/268 (6.0%)

<30 係指低於毫升/分鐘肌肝酸清除

N 係指病患的數目

Ota.係指化合物奧米沙班及在毫克/公斤/小時之連續輸注的使用量

結果顯示例如在 5/54 (9.3%)之情形, 54 個病患在肌肝

酸清除從 30 至 50 毫升/分鐘的族群且 5 個病患顯示研究目標。括號中是與此年齡族群的全部病患數目比較時，有研究目標的病患數目。

下面表 4 顯示經 7 天顯現出血的腎功能不足的病患之安全結果。

表 4：

	Ota.: 0.035 [毫克/公斤/ 小時] (N=122)	Ota.: 0.070 [毫克/公斤/ 小時] (N=669)	Ota.: 0.105 [毫克/公斤/ 小時] (N=651)	Ota.: 0.140 [毫克/公斤/ 小時] (N=651)	Ota.: 0.175 [毫克/公斤/ 小時] (N=664)	UFH/ 埃替非巴 肽 (N=448)
肌肝酸清除 [毫升/ 分鐘]						
< 30	0/2	0/2	0/0	0/4	0/3	0/1
30 至 50	1/7 (14.3%)	1/54 (1.9%)	1/46 (2.2%)	3/46 (6.5%)	2/48 (4.2%)	0/33
50 至 80	0/29	4/188 (2.1%)	4/189 (2.1%)	5/192 (2.6%)	14/178 (7.9%)	6/119 (5.0%)
大於 80	0/79	3/382 (0.8%)	5/378 (1.3%)	5/372 (1.3%)	7/392 (1.8%)	1/268 (0.4%)

N 係指病患的數目

Ota.係指化合物奧米沙班及在毫克/公斤/小時之連續輸注的使用量

結果顯示例如在 4/188 (2.1%) 之情形，188 個病患在肌肝酸清除從 50 至 80 毫升/分鐘的族群且 4 個病患顯示出血。括號中是與此年齡族群的全部病患數目比較時，有出血的病患數目。

根據主要療效目標、主要安全目標及血栓併發症率顯

示之臨床數據：

根據緊急救助率及血栓併發症率，手臂奧米沙班劑量 0.035 毫克/公斤/小時及 0.070 毫克/公斤/小時(手臂劑量 1 及 2)提供不足的抗凝結作用。手臂奧米沙班劑量從 0.105 至 0.175 毫克/公斤/小時(手臂劑量 3 及 4)之主要目標率傾向於 31-41% 低於 UFH+埃替非巴肽。此效益主要是在死亡或心肌梗塞(MI) (下降 42% 至 48%)，在緊急血管再形成或需要緊急救助沒有可證明的效應。

手臂奧米沙班劑量 5 造成過多 TIMI 明顯出血。

與 UFH+埃替非巴肽比較，手臂劑量 3 的出血風險是與數值較高的 TIMI 大量出血、TIMI 微量出血及數值較低的 TIMI 少量出血(沒有 TIMI 大量出血的病患)相關。

平衡功效及安全性，最適當的奧米沙班劑量是在手臂劑量 2 (0.070 毫克/公斤/小時)及手臂劑量 3 (0.105 毫克/公斤/小時)之間。

進行亞群組分析並根據底線特徵(肌肝酸清除、體重)及急性冠狀動脈徵候群之管理(侵入性：PCI 或 CABG 或醫療)證明人口群(年齡、性別)內臨床結果之一致性。

在亞群組(年齡、底線肌肝酸清除、體重)內的出血分析，沒有顯示年老的病患、腎功能不足的病患或低體重的病患之出血率增加。

鑑於在劑量 2 的血栓併發症高於劑量 3，且血栓併發症是一個嚴重關切的議題(對於死亡加上心肌梗塞之主要功效指標有潛在的衝擊-在第 3 期)，較佳的劑量顯然是在約 0.1 毫克/公斤/小時(接近劑量 3)。

為了驗證此劑量也合適於亞群組的病患(年老的病患、腎功能不足的病患及低體重的病患)，在這些亞群組進行藥物動力學分析：

-通常年齡、肌肝酸清除程度或體重沒有觀察到對於奧米沙班濃度之衝擊，除了劑量 4 其中在腎臟受損的病患及年老的病患觀察到較高的濃度；但是此點在其他劑量組沒有觀察到，所以可能只是偶發情形(play of chance)。

這些亞群組藥物動力學分析的結論是選擇在約 0.1 毫克/公斤/小時的劑量，在年老的病患、腎臟受損的病患或低體重的病患不需要調整劑量。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99124612

※ 申請日： 99.7.27

※IPC 分類：

A61K 31/4918

A61P 7/02

A61P 9/10

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療老年者及腎功能受損的非 ST 節段上升心肌梗塞病患之奧米沙班(OTAMIXABAN)

OTAMIXABAN FOR TREATMENT OF ELDERLY AND RENAL IMPAIRED NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

二、中文發明摘要：

本發明係關於(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽用於製造藥劑供用於非 ST 節段上升心肌梗塞之用途，該治療包括將醫療有效量的(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至年老及/或顯現腎功能不足及/或顯現低體重的病患。

三、英文發明摘要：

The invention relates to the use of (2R,3R)-2-(3-carbamimidoyl-benzyl)-3-[4-(1-oxy-pyridin-4-yl)benzoylamino]-butyric acid methyl ester or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the preparation of a medicament for use in non-ST elevation myocardial infarction, said treatment comprising administering a therapeutically effective amount of (2R,3R)-2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-3-[4-(1-oxy-pyridin-4-yl)benzoylamino]-butyric acid methyl ester or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a human patient, who is elderly and/or shows renal insufficiency and/or has a low body weight.

七、申請專利範圍：

1. 一種(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽，用於治療非 ST 節段上升心肌梗塞，該治療包括將(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至大於 65 歲的病患。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該病患是從 65 至 75 歲。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其中該病患是大於 75 歲。
4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項之用途，其中該藥學上可接受的鹽是鹽酸鹽。
5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項之用途，其中(2R,3R)-2-(3-甲脒基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽是以 0.070 毫克/公斤體重/小時及 0.105 毫克/公斤體重/小時之間之量投藥。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之用途，其中該量是在約 0.1 毫克/公斤體重/小時。
7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項之用途，其中該病患顯現的肌肝酸清除是從每分鐘 30 毫升至每分鐘 50 毫升。
8. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項之用途，其中該病患顯現的肌肝酸清除是從每分鐘 50 毫升至每分鐘 80 毫升。
9. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項之用途，其中該病患顯現的肌肝酸清除是低於每分鐘 30 毫升。

10. 根據申請專利範圍第 1 至 9 項之用途，其中該病患的體重是低於 50 公斤，較宜從 30 公斤至 50 公斤。
11. 一種(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽，用於治療非 ST 節段上升心肌梗塞，該治療包括將(2R,3R)-2-(3-甲脞基-苄基)-3-[4-(1-氧基吡啶-4-基)苯甲醯基胺基]-丁酸甲酯或其藥學上可接受的鹽投藥至顯現腎功能不足的病患。
12. 根據申請專利範圍第 11 項之用途，其中顯現腎功能不足的病患顯現的肌肝酸清除是從每分鐘 30 毫升至每分鐘 50 毫升。
13. 根據申請專利範圍第 11 項之用途，其中顯現腎功能不足的病患顯現的肌肝酸清除是從每分鐘 50 毫升至每分鐘 80 毫升。
14. 根據申請專利範圍第 11 項之用途，其中顯現腎功能不足的病患顯現的肌肝酸清除是低於每分鐘 30 毫升。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無