

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 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

瑞典

1999年06月01日

9902027-3

☐有 ☒無主張優先權

瑞典

1999年12月24日

9904704-5

☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於：

寄存日期：

，寄存號碼：

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

發明範圍

本發明係針對釋放一氧化氮之非固醇類消炎藥物(釋放NO之NSAIDs)的一種新用途。本發明更尤其係針對釋放NO之NSAIDs在製造治療細菌感染(特別是幽門螺旋桿菌引發或中介之感染)之藥劑方面之用途，以及此釋放NO之NSAIDs與酸感受性質子幫浦抑制劑之組合以供治療細菌感染。

發明背景及先前之技藝

NSAIDs已在全世界被列為最常被開入處方及使用的藥物。姑且不論NSAIDs的治療效果，他們的使用是受到限制的。NSAIDs的使用會導致胃黏膜損傷，這是由於前列腺素的製造受到其抑制，胃腸道副作用的危險因而提升。

降低NSAIDs治療產生之副作用之新近建議方法為使用釋放一氧化氮之NSAID的衍生物(釋放NO之NSAIDs)(del Soldato P et al., NO-releasing NSAIDs, A novel class of safer and effective antiinflammatory agents; Inflammopharmacology, 1996; 4; 181-188)。這些釋放NO的NSAIDs降低了胃腸道的副作用，但是仍然保有了這些常被使用的NSAIDs的藥理活性特徵。

釋放NO之NSAIDs及其醫藥上可接受的鹽類被舉例敘述於WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831及WO 95/30641。

幽門螺旋桿菌是一種革蘭陰性螺旋形狀的細菌，其菌落聚生於胃黏膜。胃腸道病症與幽門螺旋桿菌感染之關係於1983年由威倫(Warren)(Warren JR Lancet 1983; 1.1273)提

五、發明說明 (2)

出，至今已被完全確立。

為治療幽門螺旋桿菌感染，已經有許多不同的治療方法被提出。合併治療法是經常被使用的。最常被使用的合併治療法即是將一種質子幫浦抑制劑與一種(或數種)抗細菌化合物諸如可來利脫黴素(claritromycin)及艾莫克塞司林(amoxicillin)組合。例如WO 93/00327即揭示一種具有抑制胃酸分泌而提高胃內酸鹼度效果的物質與一種酸可降解的抗細菌化合物之組合。這些治療中的某些療法也包含一種鉍鹽化合物，參見例如WO 98/03219及WO 98/22117，後一申請案(WO 98/22117)揭示一種含有鉍鹽、抗菌劑及非固醇類消炎藥物的組合物，以供治療由幽門螺旋桿菌所引發或中介的胃腸道病症。

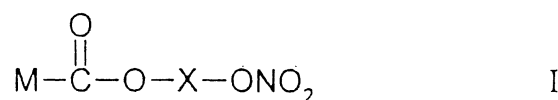
鑑於眾多人口罹患由細菌感染(例如幽門螺旋桿菌感染)引發或中介的胃腸道病症以及許多細菌種類對經常使用的抗生素發展出抗藥性，因而，持續需要尋求一種安全且有效的抗細菌藥劑，特別是用以治療幽門螺旋桿菌感染。

發明概述

現驚異地發現，釋放NO之NSAIDs具有抗細菌效果，如此使得他們可用於細菌感染的治療。

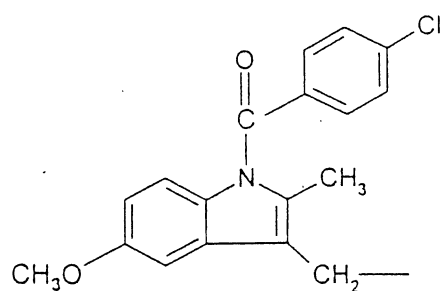
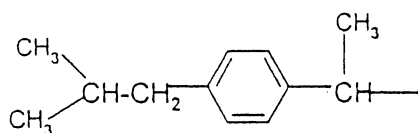
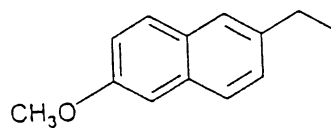
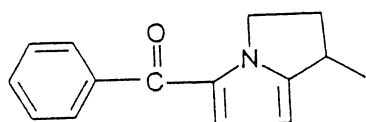
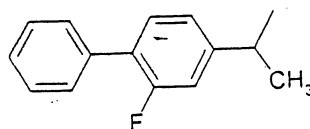
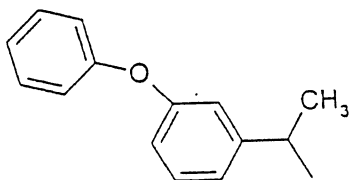
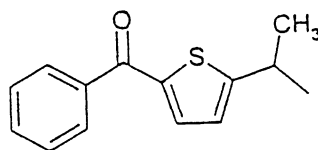
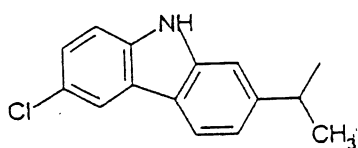
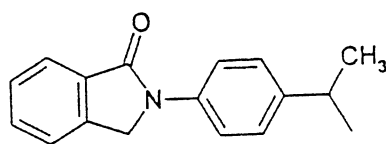
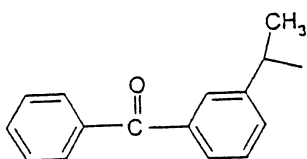
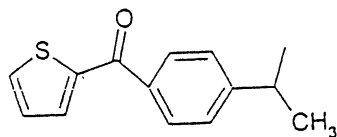
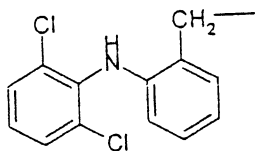
本發明係關於一種釋放NO之NSAID以及其醫藥上可接受的鹽類或是對映物的一種用途。此用途是用於製造治療細菌感染之藥劑。

此釋放NO之NSAID較佳藉式I定義：

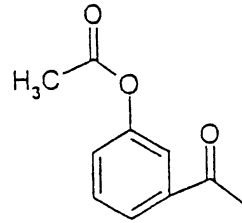
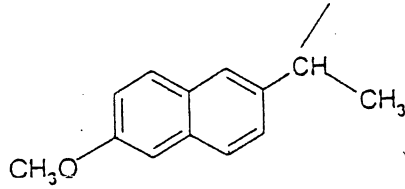


五、發明說明 (3)

[式 中 M 選 自 下 列]



五、發明說明 (4)

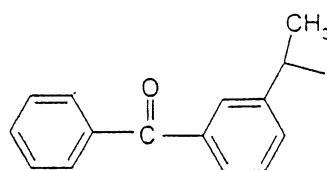
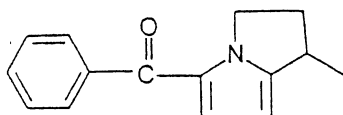
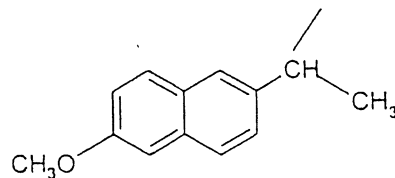
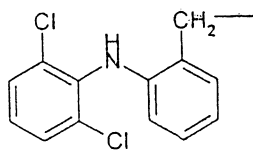


以及X是間隔基，亦即在一氧化氮提供基與NSAID部分之間形成連接橋之基，或其醫藥上可接受的鹽類、或對映物；

X較佳選自直鏈、分枝鏈或環狀的 $-(CH_2)_n-$ （其中n是2到10的整數）， $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$ （其中m及p是2到10的整數）以及 $-CH_2-pC_6H_4-CH_2-$ 。

M並不受上述定義限制，而可以是任何藉水解式I之化合物而得到對應NSAID之其他化合物。

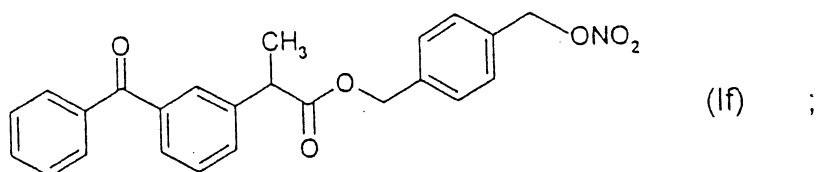
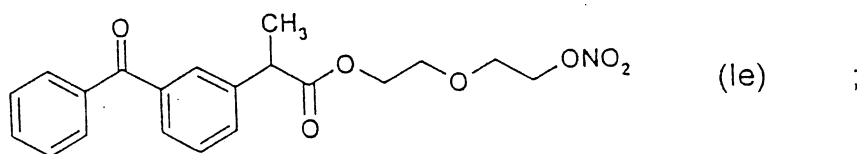
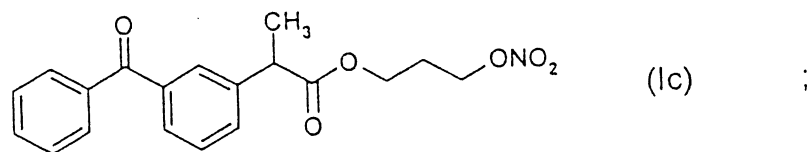
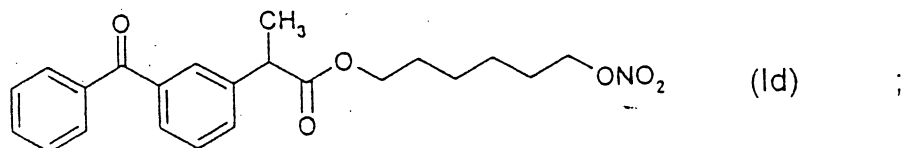
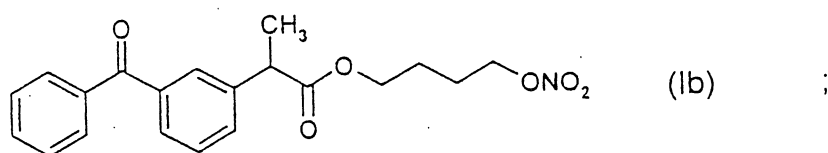
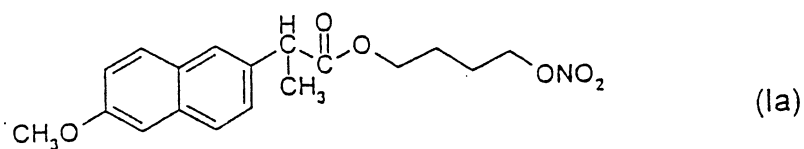
本發明較佳之具體實施例為M是選自：



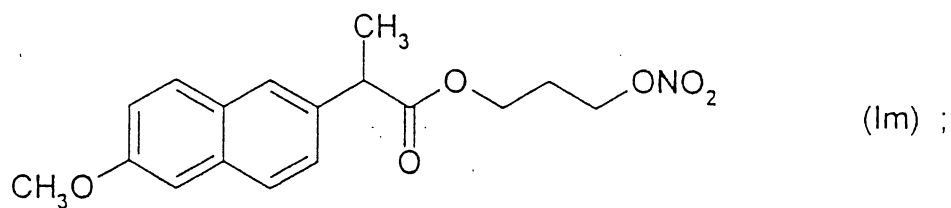
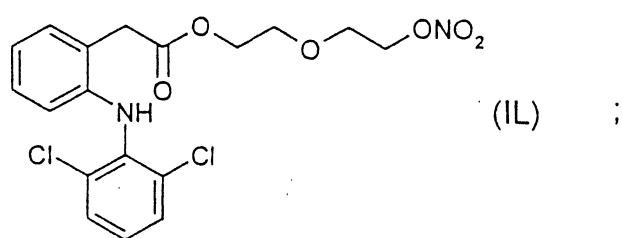
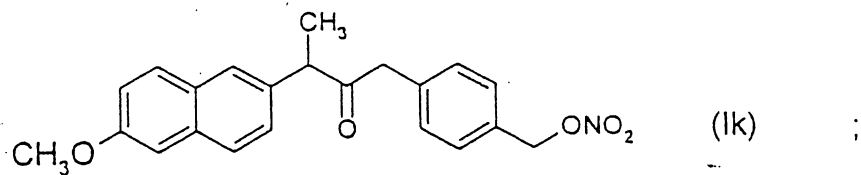
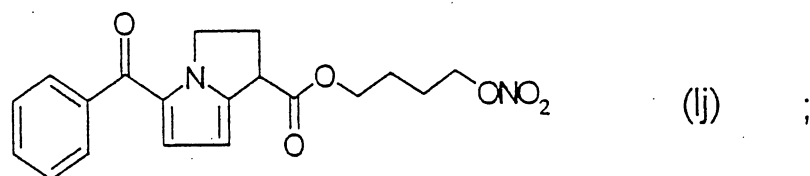
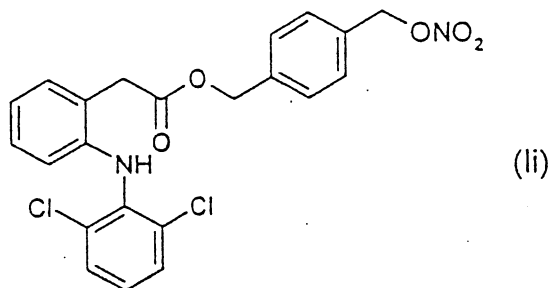
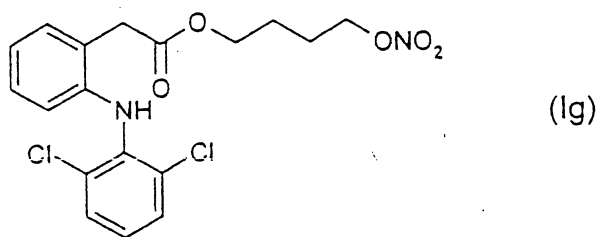
五、發明說明 (5)

以及X選自直鏈 $-(CH_2)_n-$ (其中n是2到6的整數) ,
 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 以及 $-CH_2-pC_6H_4-CH_2-$ 。

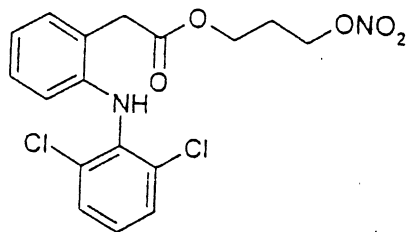
本發明的更佳之具體實施例為：此釋放NO之NSAID是具下列構造式之任一者的化合物：



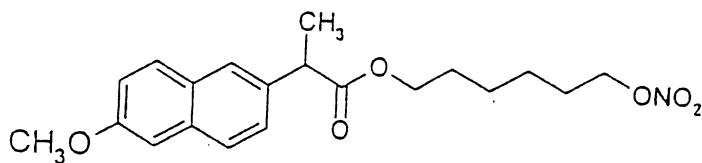
五、發明說明 (6)



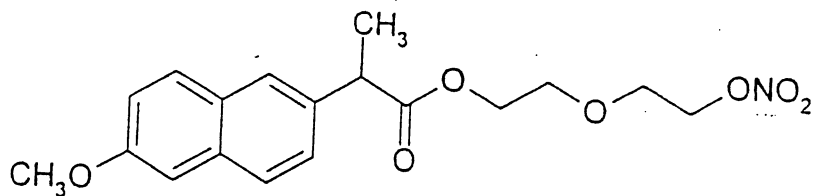
五、發明說明 (7)



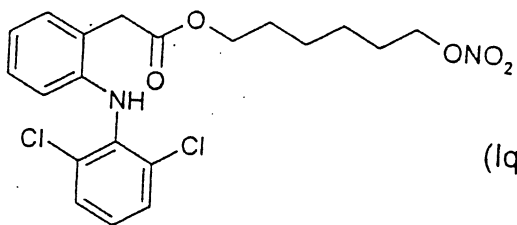
(In) ;



(Io) ;



(Ip) ; 及



(Iq)

在本發明之特佳具體實施例中，此釋放NO之NSAID是如式Ia的化合物。

本發明之再一方面為釋放NO之NSAID的一種用途，此NSAID較佳為上述式I之化合物，而此用途為製造治療幽門螺旋桿菌感染(尤其是治療幽門螺旋桿菌引發或中介之胃腸道病症)之藥劑。

本發明之又一方面，為提供一種治療細菌感染(尤其是治療幽門螺旋桿菌感染)之方法。在此治療方法中，將包

五、發明說明 (8)

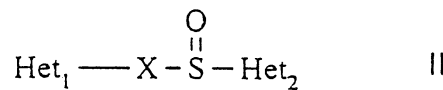
含釋放NO之NSAID(較佳為式I之化合物)之藥劑以有效劑量投給罹患該細菌感染的人。

包含釋放NO之NSAID(較佳為式I之組合物)而適用於治療細菌感染之醫藥組合物也在本發明的範圍之內。

此外，本發明係關於一種釋放NO之NSAID(較佳為式I之化合物)與酸感受性質子幫浦抑制劑或者其鹽類或對映物或此對映物之鹽類之組合之用途，其係用於製造供同時、分開或依序投藥以治療細菌感染(尤其是治療幽門螺旋桿菌感染)之醫藥組合物。

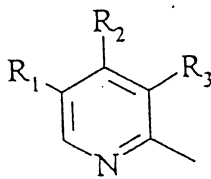
本發明亦可與治療細菌感染常用之其他藥劑(例如抗細菌劑)合用。

酸感受性質子幫浦抑制劑例如為通式II的化合物：

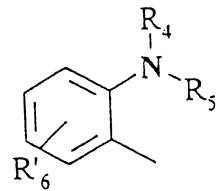


[式 中

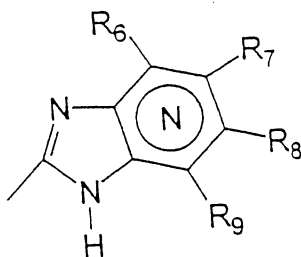
Het₁ 為



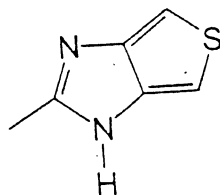
或



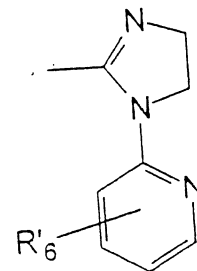
Het₂ 為



或

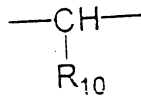


或

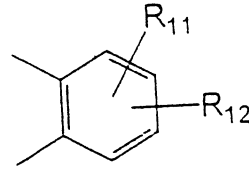


五、發明說明 (9)

X =



或



(其中：

在苯并咪唑部份中之N表示被R₆-R₉取代之碳原子中之一者視情況可用無任何取代之氮原子替換；

R₁, R₂及R₃可以相同或相異，各選自氫、烷基、烷氧基(視情況可被氟取代)、烷硫基、烷氧烷基、二烷胺基、六氫吡啶基、嗎福啉基、鹵素原子、苯基及苯烷氧基；

R₄及R₅可以相同或相異，各選自氫、烷基及芳烷基；

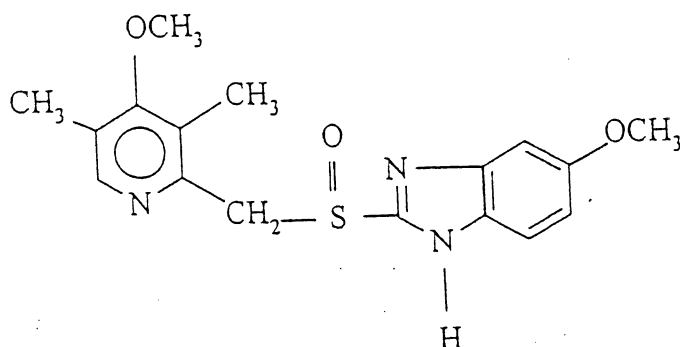
R₆為氫、鹵素、三氟甲基、烷基及烷氧基；

R₆-R₉可以相同或相異，各選自氫、烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷氧基、烷羰基、烷氧羰基、噁唑基、三氟烷基、或相鄰基R₆-R₉形成環結構，其可被進一步取代；

R₁₀為氫或與R₃共同形成一伸烷基鏈；及

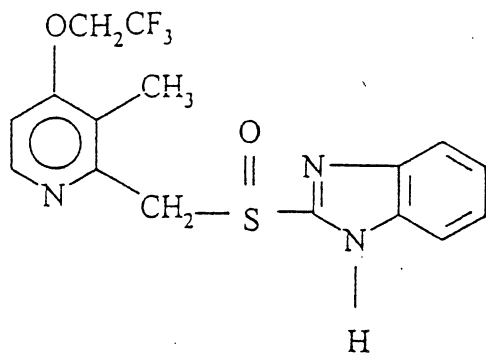
R₁₁及R₁₂可以相同或相異，各選自氫、鹵素或烷基、烷基群、烷氧基群及其部分，其可為分枝鏈或直鏈C₁-C₉鏈或包含環烷基之基，諸如環烷基-烷基)]。

式II之質子幫浦抑制劑之例子如下：

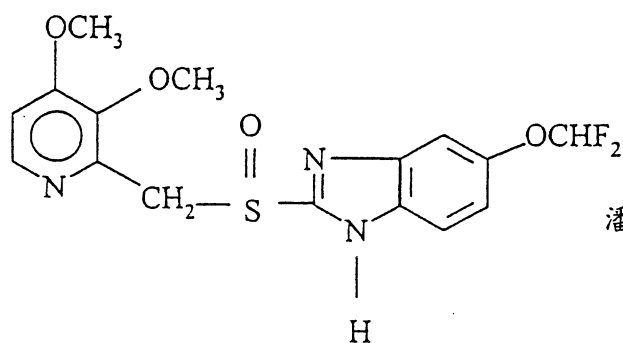


歐美普拉唑(Omeprazole)

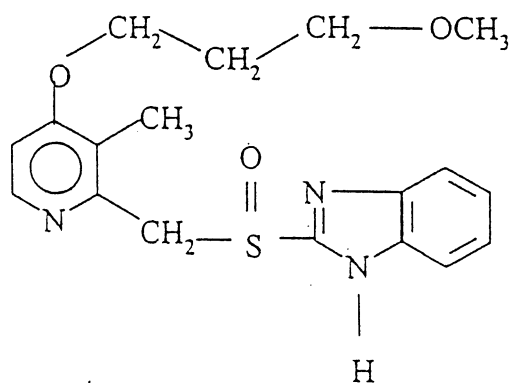
五、發明說明 (10)



藍索普拉唑(Lansoprazole)

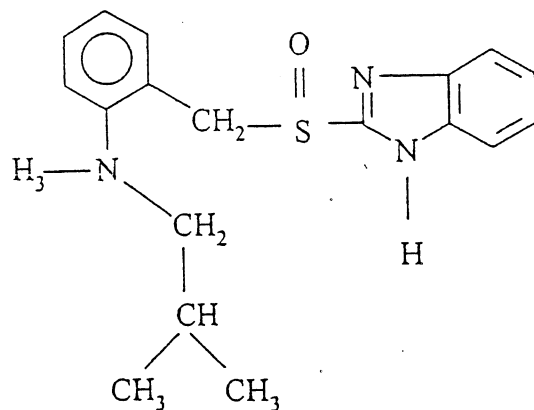


潘塔普拉唑(Pantoprazole)

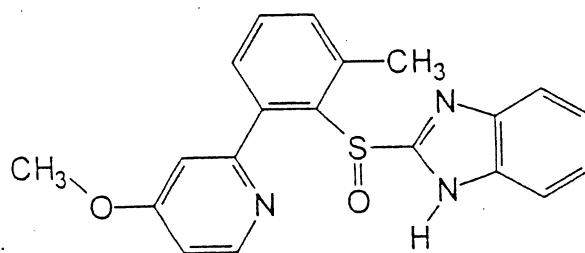
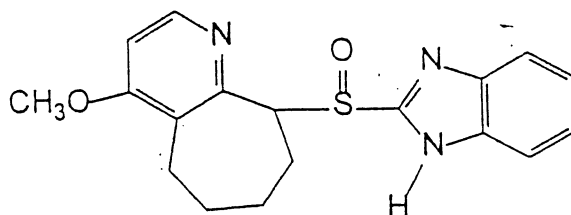
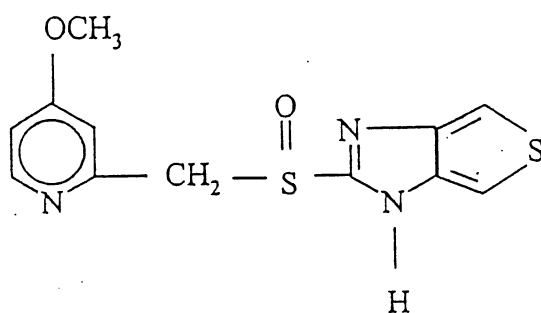


配瑞普拉唑(Pariprazole)

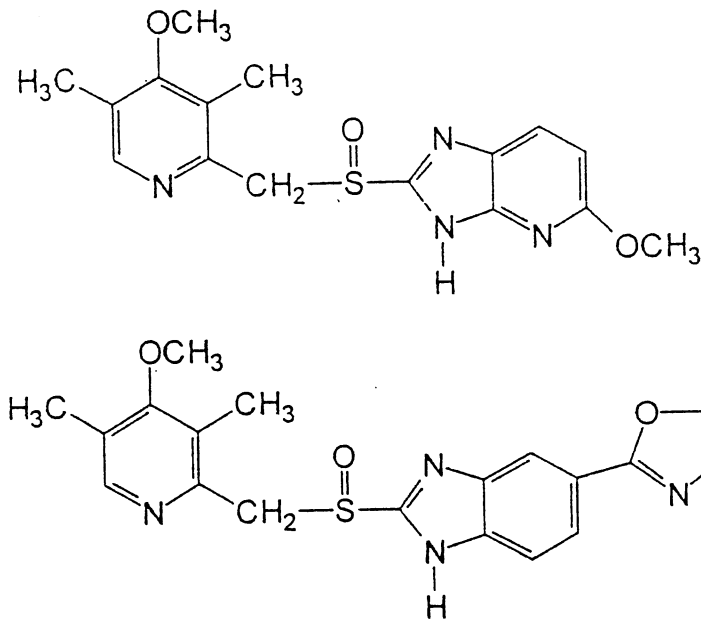
五、發明說明 (11)



Leminoprazole



五、發明說明 (12)



在申請專利之組合中，質子幫浦抑制劑也可以醫藥上可接受的鹽類或單一對映物的形式被使用。

在申請專利之組合中，質子幫浦抑制劑以奧摩璞拿諾 (omeprazole) 或其鹼性鹽類，例如鎂鹽；或 (S)-奧摩璞拿諾 [(S)-omeprazole] 或其鹼性鹽類，例如鎂鹽為較佳。

合適的質子幫浦抑制劑例如被揭示於 EP-A1-0005129, EP-A1-174 726, EP-A1-166 287, GB 2 163 747 及 WO90/06925，特別合適的化合物被敘述於 WO95/01977 及 WO94/27988。

根據本發明，尚提供一種治療細菌感染的方法，尤其是治療幽門螺旋桿菌感染的方法，此方法包含將一種或以醫藥組合物同時、分開或依序的投給罹患細菌感染的人，其中該醫藥組合物包含釋放 NO 的 NSAID (較佳為式 I 之化合物) 及酸易受性質子幫浦抑制劑。該供同時、分開或依序投藥以治療細菌感染之醫藥組合物，包含釋放 NO 的

五、發明說明 (13)

NSAID (較佳為式 I 之化合物) 及酸感受性質子幫浦抑制劑，也在本發明的範圍之內。

此釋放 NO 的 NSAID 當單獨使用或是與酸感受性化合物合用時，可做成供口服，或經直腸、硬膜外、靜脈內、肌肉內、皮下、輸注、鼻腔或任何其他合適方式投藥之劑型。活性化合物是以口服方式投藥為較佳。

活性化合物每日投藥一至數次，以每日一至二次為較佳。活性化合物的每日典型劑量是依下列因素而變化的，如：病患的個別需求、投藥的模式以及疾病之種類。一般而言，每一劑型包含 0.5-5000 毫克 (以 5-1000 毫克較為較佳) 釋放 NO 之 NSAID。如果與酸感受性質子幫浦抑制劑合用，則將包含 0.5-5000 毫克的釋放 NO 之 NSAID，以及 0.1-200 毫克的質子幫浦抑制劑，此二者可被包含在同一劑型中，或在二分開之劑型中。在各劑型中，此釋放 NO 之 NSAID 的量較佳為 5-1000 毫克，而質子幫浦抑制劑的量較佳為 10-80 毫克。

發明之詳細說明

本發明藉下列之非限制性的實例更詳盡說明。

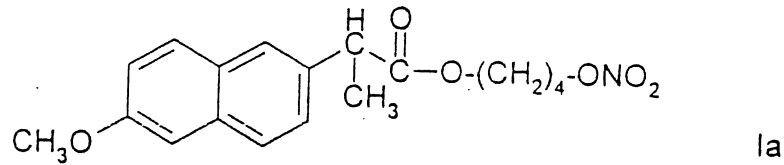
下列之實例支持釋放 NO 之 NSAIDs 可有效的抑制幽門螺旋桿菌，而此抑制細菌的效果是依其濃度而定。

實例 1

菌株：幽門螺旋桿菌參考菌株 NCTC 11 637 (國家標準培養收集保存，來自瑞典 Smittskyddsinstitutet in Solna)，其為一種抗生素敏感的參照菌株

五、發明說明 (14)

物質：



幽門螺旋桿菌生長於血瓊脂基培養皿上，此培養皿的直徑為90公釐，在微嗜氧的條件下於37°C培養三天，細菌懸浮於PBS（磷酸鹽類緩衝溶液）至濃度大約為 10^8 cfu/毫升。取此懸浮液約2毫升加到一個瓊脂基培養皿上，並均勻的塗抹在此瓊脂基培養皿上的表面。溢流則以一支注射器移除。在瓊脂基培養皿中藉移出瓊脂基的方式製作出如小洞般直徑為3公釐的凹穴。每一培養皿上製作三個凹穴。

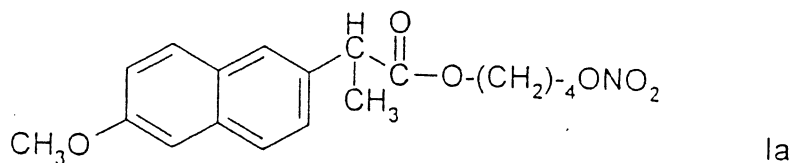
製備濃度為100 000微克/毫升的之式Ia化合物之貯存溶液。取30微升此貯存溶液並加入這些凹穴中。這些培養皿經過四天培養之後再檢測其環繞凹穴周圍的抑制圈。

結果：環繞每一個凹穴周圍的抑制圈很大；也就是說無法測量此抑制圈的直徑。

實例2

菌株：幽門螺旋桿菌參考菌株NCTC 11 637（參見實例1），一種抗生素敏感的參照菌株

物質：



五、發明說明 (15)

依據實例1的方法製備含有凹穴的培養皿。

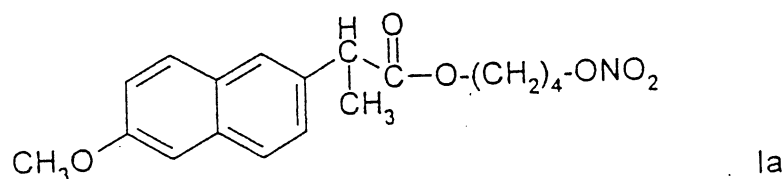
製備濃度為10 000微克/毫升之式Ia化合物之貯存基本溶液。取30微升的此貯存溶液加入這些凹穴。這些培養皿經過四天培養之後再檢測其環繞凹穴周圍的抑制圈。

結果：環繞每一個凹周圍的抑制圈很大；也就是說無法測量此抑制圈的直徑。

實例3

菌株：幽門螺旋桿菌參考菌株NCTC 11 637，一種抗生素敏感的參照菌株(參見實例1)

物質：



依據實例1的方式製備含有凹穴的培養皿。

製備濃度為1 000微克/毫升之式Ia化合物之貯存溶液。取30微升的此貯存溶液加入這些凹穴。這些培養皿經過四天培養之後再檢測其環繞凹穴周圍的抑制圈。

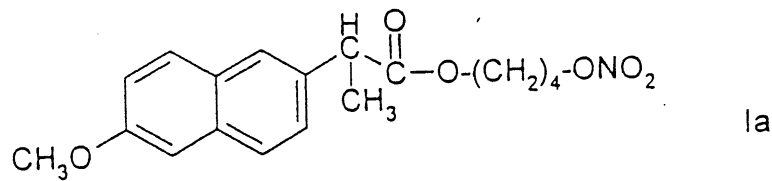
結果：環繞每一個凹周圍的抑制圈為13公釐。

實例4

菌株：幽門螺旋桿菌參考菌株NCTC 11 637，一種抗生素敏感的參照菌株(參見實例1)

物質：

五、發明說明 (16)



依據實例1的方式製備含有凹的培養皿。

製備濃度為100微克/毫升之式Ia化合物之貯存溶液。取30微升的此貯存溶液加入這些凹穴。這些培養皿經過四天培養之後再檢測其環繞凹穴周圍的抑制圈。

結果：環繞每一個凹穴周圍的抑制圈為10.4公釐。

比較試驗

實例A

菌株：幽門螺旋桿菌參考菌株NCTC 11 637，一種抗生素敏感的參照菌株(參見實例1)

物質：那璞娜克森(Naproxen)

依據實例1的方式製備含有凹穴的培養皿。

將那璞娜克森(Naproxen)製備成濃度為10 000微克/毫升之貯存溶液。取30微升的此貯存溶液加入這些凹穴。這些培養皿經過四天培養之後再檢測其環繞凹穴周圍的抑制圈。

結果：環繞每一個凹穴周圍的抑制圈為16.6公釐。

實例B

菌株：幽門螺旋桿菌參考菌株NCTC 11 637，一種抗生素敏感的參照菌株(參見實例1)

物質：那璞娜克森(Naproxen)

依據實例1的方式製備含有凹穴的培養皿。

五、發明說明 (17)

將那璞娜克森(Naproxen)製備成濃度為1000微克/毫升的貯存溶液。取30微升的此貯存溶液加入這些凹穴。這些培養皿經過四天培養之後再檢測其環繞凹穴周圍的抑制圈。

結果：環繞每一個凹穴的周圍並無抑制圈的生成。

實例 C

菌株：幽門螺旋桿菌參考菌株NCTC 11 637，一種抗生素敏感的參照菌株(參見實例1)

物質：那璞娜克森(Naproxen)

依據實例1的方式製備含有凹穴的培養皿。

將那璞娜克森(Naproxen)製備成濃度為100微克/毫升的貯存溶液。取30微升的此貯存溶液加入這些凹穴。這些培養皿經過四天培養之後再檢測其環繞凹穴周圍的抑制圈。

結果：環繞每一個凹穴的周圍並無抑制圈的生成。

實例 D

菌株：幽門螺旋桿菌參考菌株NCTC 11 637，一種抗生素敏感的參照菌株(參見實例1)

物質：S-亞硝基-N-乙醯基-青黴胺(S-nitroso-N-acetyl-penicillamin (SNAP))

依據實例1的方式製備含有凹穴的培養皿。

將SNAP製備成濃度為10 000微克/毫升的貯存溶液。取30微升的此貯存溶液加入這些凹穴。這些培養皿經過四天培養之後再檢測其環繞凹穴周圍的抑制圈。

結果：環繞每一個凹穴的周圍並無抑制圈的生成。

實例 E

五、發明說明 (18)

菌株：幽門螺旋桿菌參考菌株NCTC 11 637，一種抗生素敏感的參照菌株(參見實例1)

物質：Di-methyl-sulphate-oxide (DMSO)

依據實例1的方式製備含有凹穴的培養皿。

單以DMSO製備成濃度為20微克/毫升的貯存溶液。取30微升的此貯存溶液加入這些凹穴。這些培養皿經過四天培養之後再檢測其環繞凹穴周圍的抑制圈。

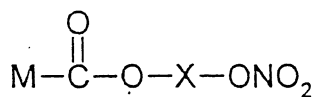
結果：環繞每一個凹穴的周圍並無抑制圈的生成。

四、中文發明摘要(發明之名稱：作為抗菌劑之化合物之新用途)

本發明揭示釋放NO之NSAIDs的一種新用途，尤其係指如式I之釋放NO之NSAIDs或其醫藥可接受的鹽類或對映物，在製造治療細菌感染(特別是幽門螺旋桿菌引發或中介之感染)之藥劑方面之新用途。

本發明也揭示釋放NO之NSAID與酸感受性質子幫浦抑制劑合用於治療細菌感染之新用途。

英文發明摘要(發明之名稱："NEW USE OF COMPOUNDS AS ANTIBACTERIAL AGENTS")



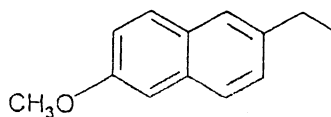
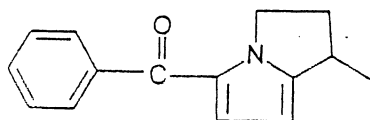
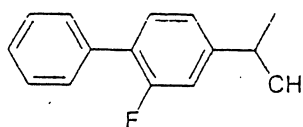
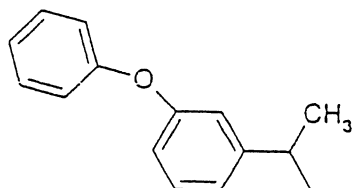
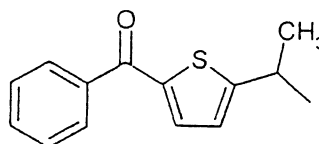
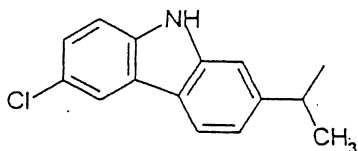
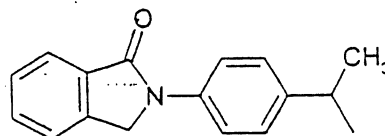
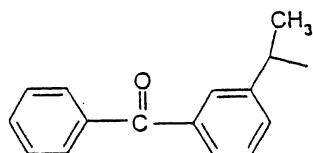
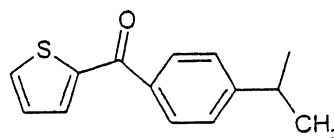
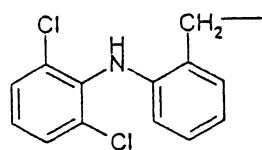
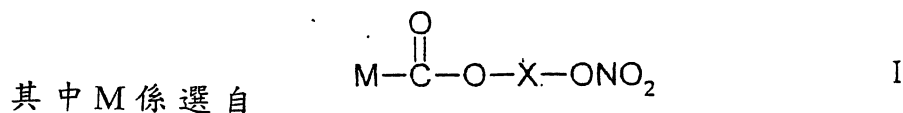
I

The present invention discloses a new use of NO-releasing NSAIDs, especially NO-releasing NSAIDs of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of bacterial infections, especially caused or mediated by *Helicobacter pylori*.

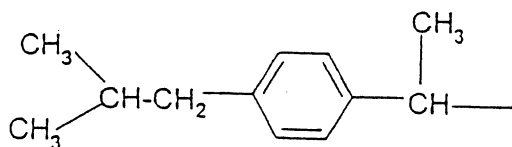
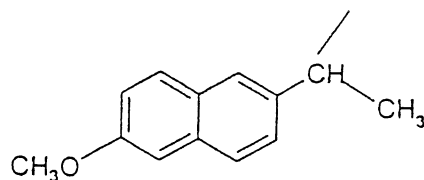
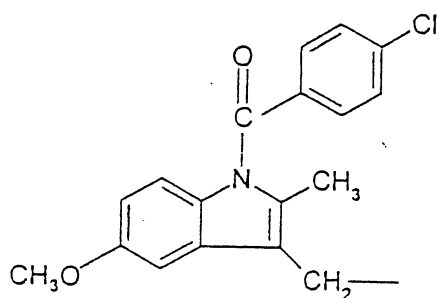
Disclosed is also the new use of a NO-releasing NSAID in combination with an acid susceptible proton pump inhibitor for the treatment of bacterial infections.

六、申請專利範圍

1. 一種適合於治療由幽門螺旋桿菌引起或中介的細菌感染之醫藥組合物，包括作為活性劑之NO釋出NSAID或其醫藥上可接受之鹽及對映物。
2. 一種適合於治療由幽門螺旋桿菌引起或中介的細菌感染之醫藥組合物，包括作為活性劑之NO釋出NSAID及酸易感受性質子幫浦抑制劑或其鹽或其對映物或對映物之鹽。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中NO釋出NSAID為式I化合物



六、申請專利範圍



及X係選自

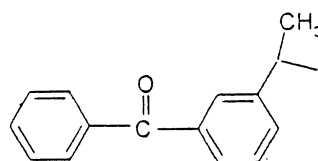
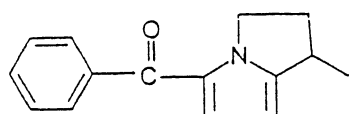
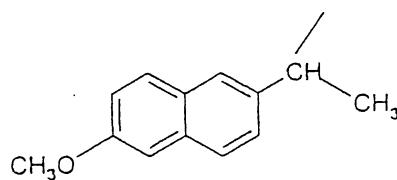
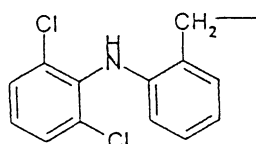
線性，分支或或環狀 $-(CH_2)_n-$ 其中n為自2至10之整數；

$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$ 其中m及p為自2至10之整數；及

$-CH_2-pC_6H_4-CH_2-$ ；

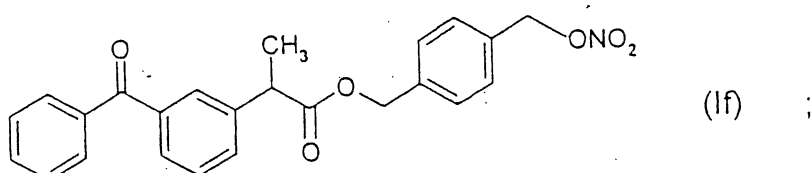
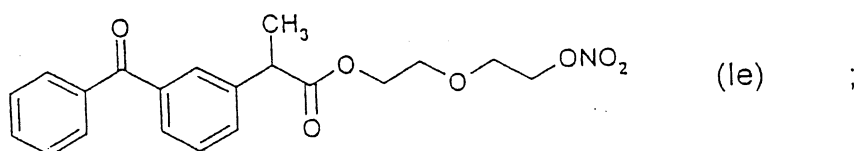
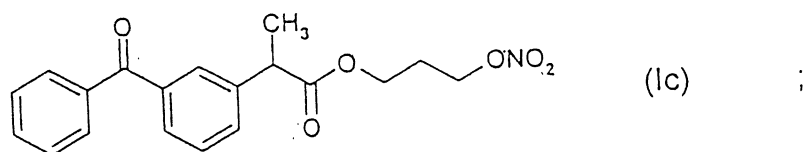
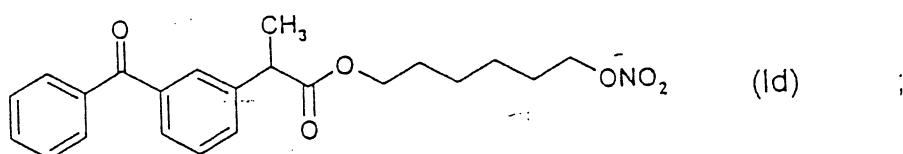
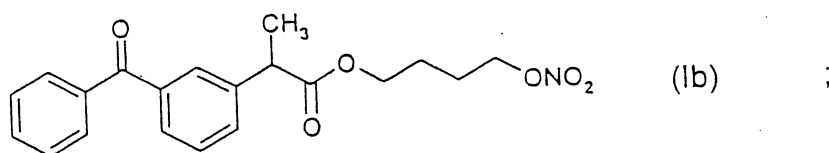
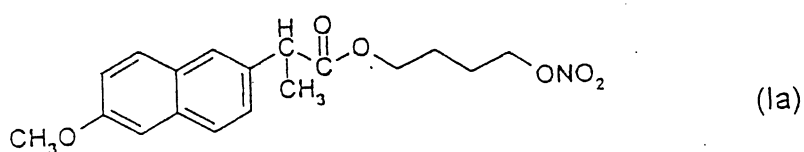
或其醫藥上可接受之鹽或對映物。

4. 根據申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中式I之M係選自

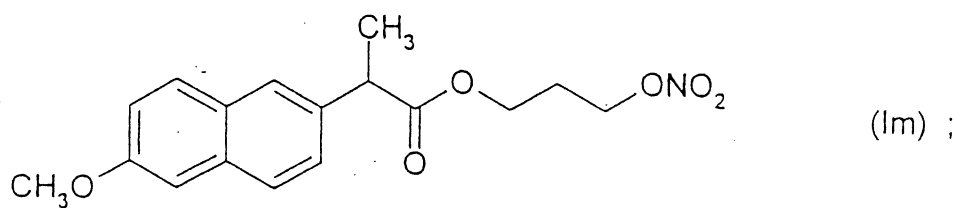
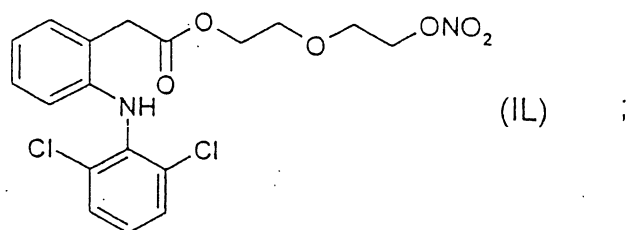
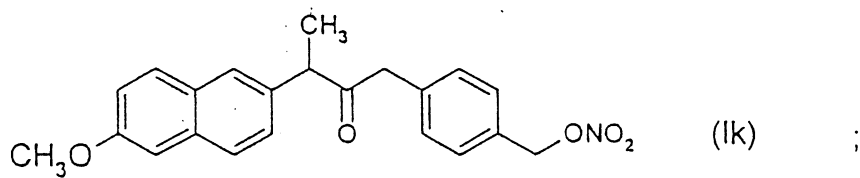
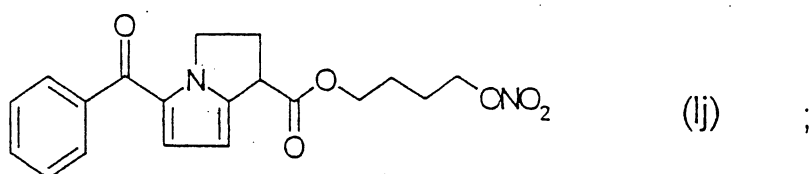
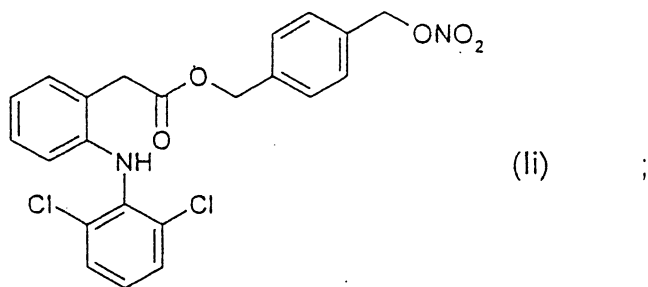
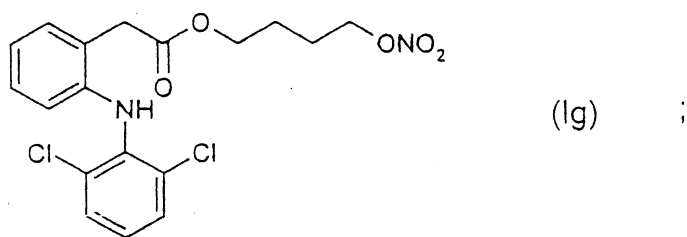


六、申請專利範圍

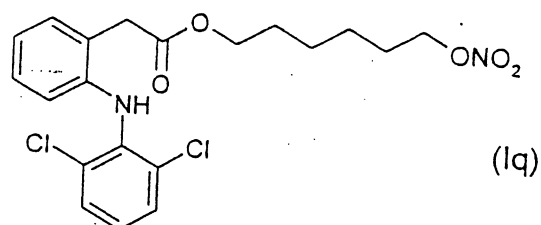
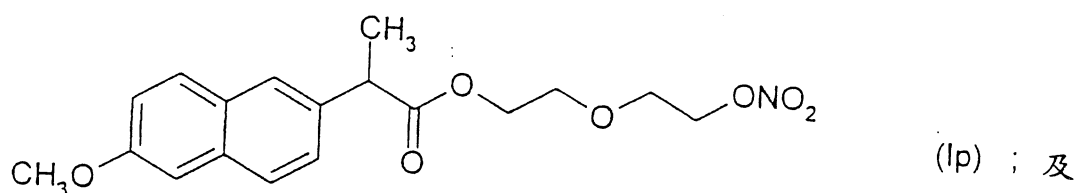
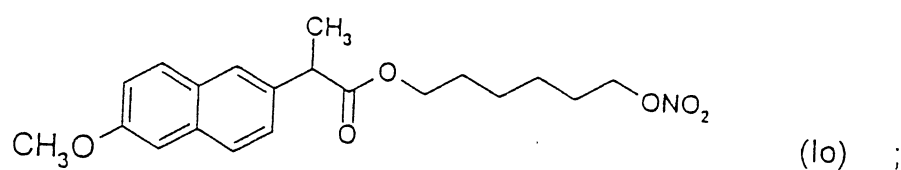
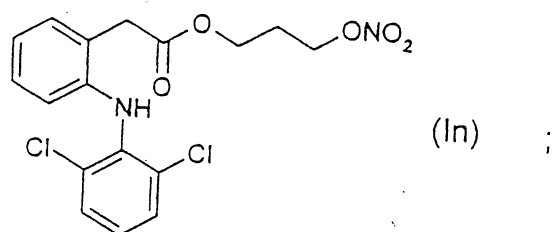
5. 根據申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中式I之X係選自線性 $-(CH_2)_n-$ 其中 n 為自2至6之整數， $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 及 $-CH_2-pC_6H_4-CH_2-$ 。
6. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中NO釋出NSAID為根據式Ia-Iq中任一式之化合物



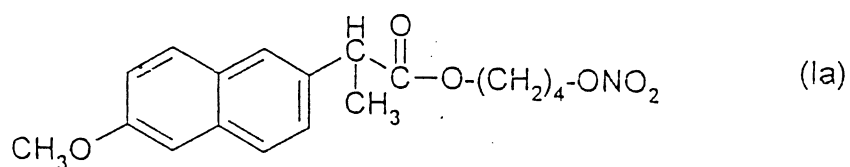
六、申請專利範圍



六、申請專利範圍

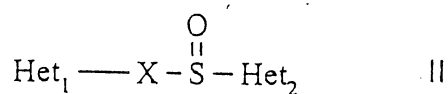


7. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中NO釋出
NSAID係為式Ia之化合物

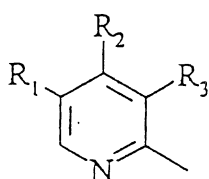
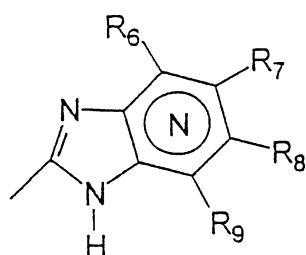


8. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中此酸感受性
質子幫浦抑制劑為式II之化合物：

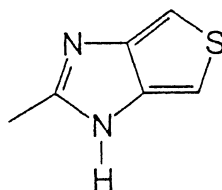
六、申請專利範圍



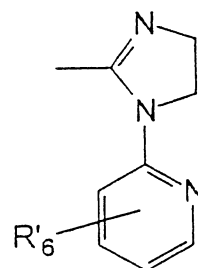
[式中

Het₁ 為Het₂ 為

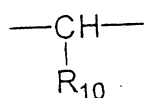
或



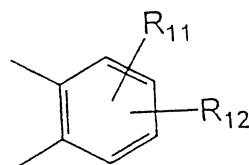
或



X =



或



(其中：

在苯并咪唑部份中之N表示被R₆-R₉取代之碳原子中之一者視情況可用無任何取代之氮原子替換；

R₁，R₂及R₃可以相同或相異，各選自氫、烷基、烷氧基(視情況可被氟取代)、烷硫基、烷氧烷基、二烷胺基、六氫吡啶基、嗎福啉基、鹵素原子、苯基及苯烷

六、申請專利範圍

氧基；

R₄及R₅可以相同或相異，各選自氫、烷基及芳烷基；

R₆為氫、鹵素、三氟甲基、烷基及烷氧基；

R₆-R₉可以相同或相異，各選自氫、烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷氧基、烷羰基、烷氧羰基、噁唑基、三氟烷基、或相鄰基R₆-R₉形成環結構，其可被進一步取代；

R₁₀為氫或與R₃共同形成一伸烷基鏈；及

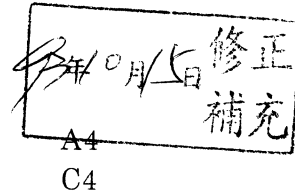
R₁₁及R₁₂可以相同或相異，各選自氫、鹵素或烷基、烷基群、烷氧基群及其部分，其可為分枝鏈或直鏈C₁-C₉鏈或包含環烷基之基，諸如環烷基-烷基)]。

9. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其中此酸感受性質子幫浦抑制劑選自奧摩璞諾(omeprazole)或其鹼性鹽類，或者(S)-奧摩璞拿諾[(S)-omeprazole]或其鹼性鹽類。
10. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其中此酸感受性質子幫浦抑制劑是蘭索璞拿諾(lansoprazole)或是其醫藥上可接受的鹽類，或其對映物，或此對映物之鹽類。
11. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其中此酸感受性質子幫浦抑制劑是潘脫璞拿諾(pantoprazole)或是其醫藥可接受的鹽類，或其對映物，或是此對映物之鹽類。
12. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中此釋放NO之NSAID在每一劑型中之量為0.5-5000毫克。
13. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中此釋放

六、申請專利範圍

NO之NSAID的量為5-1000毫克。

14. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中此釋放NO之NSAID的量為0.5-5000毫克而質子幫浦抑制劑的量為0.1-200毫克，彼等在同一劑型中或在二分開之劑型中。
15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中此釋放NO之NSAID的量為5-1000毫克，而質子幫浦抑制劑的量為10-80毫克。



申請日期	89.5.19
案 號	89109689
類 別	A61K 31/04

中文說明書替換本(93年10月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	作為抗菌劑之化合物之新用途
	英 文	"NEW USE OF COMPOUNDS AS ANTIBACTERIAL AGENTS"
二、發明 創作人	姓 名	1.亞尼 伊克 2.裘漢 魯德
	國 籍	1-2.均瑞典
	住、居所	1.瑞典賽得特來S-15185阿斯特捷利康公司 2.瑞典賽得特來S-15185阿斯特捷利康公司
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞典商阿斯特捷利康公司
	國 籍	瑞典
	住、居所 (事務所)	瑞典賽得特來S-15185克瓦伯蓋格街16號
	代 表 人 姓 名	桑亞 賽勒拜歐葛路