

申請日期	88 年 4 月 16 日
案 號	88106145
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	(4) 三浦大志郎 (5) 今井祐志 (6) 今泉厚
	國 籍	(4) 日本 (5) 日本 (6) 日本 (4) 日本國東京都日野市旭丘四丁目三番二號 帝人股份有限公司東京研究中心內
	住、居所	(5) 日本國東京都日野市旭丘四丁目三番二號 帝人股份有限公司東京研究中心內
		(6) 日本國東京都日野市旭丘四丁目三番二號 帝人股份有限公司東京研究中心內
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(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
日本 1998 年 4 月 16 日 10-106359 ☒ 有主張優先權

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

技術領域

本發明為關於在以促進造血為目的而投予生物體時，可在骨髓作用部位有效率地表現其促進造血活性的麩胱甘肽衍生物及其投予形態。更詳言之，為關於提供令 γ - 麩胺醯基 S (苄基) 半胱胺醯基 - R - (-) - 苯基 - 甘胺酸作成碳數 12 個以上之長鏈烷基或烯基酯，使得其生理活性不會受損，並於生物體中之安定化，並且賦與可於骨髓標的組織中有有效率地分布之構造，更且，特別於作為其投予法之重要的注射劑中，為安全且有效的膠體狀組成物的投予形態。

背景技術

於癌症之治療中，經由化學療法藥劑之投予，或者經由放射療塲抑制造血機能，則引起副作用之嗜中性白血球減少症和血小板減少症。其中，嗜中性白血球減少症因為比健康狀態之免疫力降低，令曝露於重症感染症之危險性提高，故於臨床上乃投予具有促進末梢血液中之嗜中性白血球數目回復效果之生理活性蛋白質的顆粒球菌落刺激因子 (G - C S F) 等，並且取得充分的藥理效果，但因為其係以使用基因重組技術之培養細胞所製造，故其高藥價對於醫療經濟學上而言為具有問題。又，關於其投予法，目前僅限於實用上已被確立的注射法，若考慮到患者的痛苦和簡便性，則亦期望可以注射劑及經口劑等其他投予形態的藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

在期望可代替此類 G - C S F 等生理活性蛋白質醫藥品，並且可以低費用供給且亦具有非注射途徑投予可能性之低分子性造血促進物質之狀況下，於 W O

9 6 4 0 2 0 5 號說明書所揭示之 γ - 麩胺醯基乙酯 S (苄基) 半胱胺醯基 - R - (-) - 苄基甘胺醯基乙酯 (

T E R 1 9 9) 與其類似低分子化合物中，發現其在生體外促進粒性細胞・巨噬細胞前驅細胞菌落形成之效果。

又，該化合物即使於生體內亦以 6 0 ~ 1 2 0 m g / k g - 體重之非常高的用量，且不一定能取得臨床上所容許之投予法（腹腔內投予）的實驗，亦已於投予化學療法藥劑

（5 - 氟尿嘧啶）引起抑制造血機能模型鼠中，確認具有促進末梢血液中之嗜中性白血球，血小板等細胞數目回復之活性。但是，若根據本發明者等之實驗，則得知 T E R

1 9 9 為在鼠血液等之生物體試料溶液中為極不安定，對於表現此類促進造血作用乃為無效率的。再者，將 W O

9 6 4 0 2 0 5 號說明書之實施例般的高用量，例如於靜脈內投予時，因為其溶解度低及起因於組織移行性等物性之性質，故於投予部位已知具有產生發炎之問題。由以上

可知 W O 9 6 4 0 2 0 5 號說明書實施例中所記載之

T E R 1 9 9，由其數據而言並不具有可耐實用的有效性。

其次，T E R 1 9 9 為以麩胱甘肽作為基本骨架構造之麩胱甘肽 S - 轉移酶（G S T）的抑制劑，乃於 W O 9 6 4 0 2 0 5 號說明書另外之部分中記載。G S T 除了

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (3)

已被報導關連於抗癌劑烷基化劑等耐性之可能性，已知對於被利用作為利尿劑之依他尼酸 (Etacrynic Acid) 和被利用作為非類固醇消炎鎮痛劑之吲哚美辛 (Indomethacin) 酮基布洛芬 (Ketoprofen) 等，已知 T E R 1 9 9 同樣地具有抑制此 G S T 作用之活性 (臨床檢查，V o l . 3 9 (4) ， 4 5 0 - 4 5 3 (1 9 9 5)) 。

又，於骨髓中促進造血作用亦與 G S T 之抑制能力具有充分關係之可能性。實際上，與 T E R 1 9 9 具有完全不同構造之依他尼酸，已被報導於生體內與活性型維生素 D 3 具有協同地誘導白血病細胞分化之作用 (Leukemica Research, Vol. 20, (9), 781-789 頁(1996)) 。

發明之揭示

致力檢討如上述先前技術之課題的解決方法，結果本發明者等發現以下之事實，並且到達完成本發明。

即，首先令 γ - 麩胺醯基 S (苄基) 半胱胺醯基 - R - (-) - 苯基 - 甘胺酸作成碳數 1 2 個以上之長鏈烷基或烯基酯，使得其促進造血之生理活性不會受損，並於生物體中安定化，並且賦與可於骨髓標的組織中有效率地分布之構造。此處，所謂碳數 1 2 個以上之長鏈烷基或烯基酯為指於 T E R 1 1 7 中，於兩處羧基之僅任何一者被酯化之單酯，任何一者作成碳數未滿 1 2 個之短鏈或中鏈烷基或烯基酯，且另一者作成碳數 1 2 個以上之長鏈烷基或烯基酯之二者，或者兩者作成碳數 1 2 個以上之長鏈烷

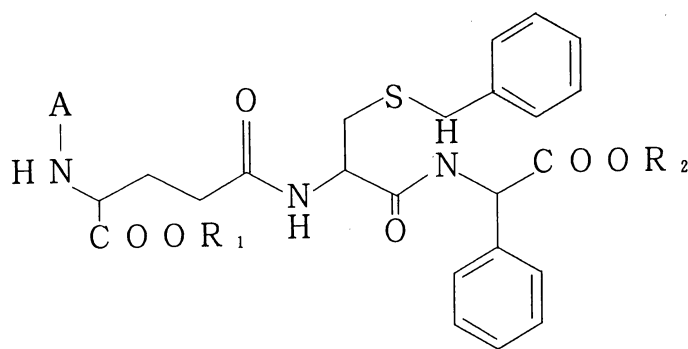
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

基或烯基酯之二酯之任何一者均可取得一定之效果。尚，於本發明中，將碳數 1 ~ 2 個定義為短鏈，碳數 3 ~ 11 個定義為中鏈，且將碳數 12 個以上定義為長鏈。在作成長鏈酯下，與 WO 96/40205 號說明書中揭示作為較佳例的二乙酯體 TER 199 比較，則令生物體中之安定性，具體而言為對於酯酶所引起之分解的安定性提高。另一方面，於生體外實驗中之促進造血的生理活性為與 TER 199 同等程度。再者，發現此 TER 117 之碳數 12 個以上之長鏈酯，在利用如脂肪乳劑之膠體狀醫藥組成物下，則可令藥物動態學的參數分布容積及清除率均降低，其結果達成藥理作用於骨髓標的組織中有效率的表現，並且可迴避其物性和生理作用所關連的安全上之問題。

即，本發明為關於下述式（I）所示之麩胱甘肽衍生物或其鹽：



(式中 A 爲表示 H 或 C₁ - C₂₀ 之鹵基，R₁ 爲表示 C₁ - C₂₆ 之烷基或 C₃ - C₂₆ 之烯基，R₂ 爲表示 H，C₁ - C₂₆ 之烷基或 C₃ - C₂₆ 之烯基，但 R₁ 爲 C₁ - C₁₀ 之烷基或 C₃ - C₁₀ 之烯基，且 R₂ 爲 H，C₁ - C₁₀ 之烷基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

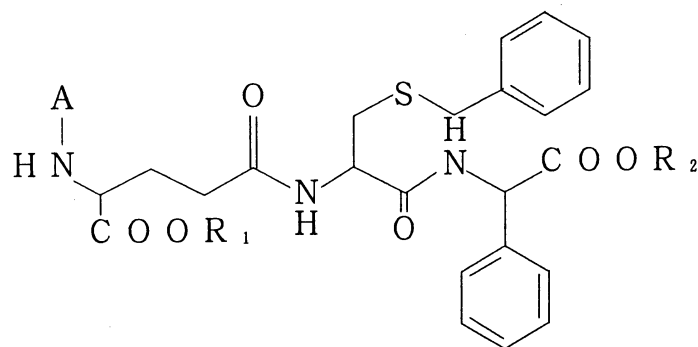
訂

五、發明說明(5)

或 $C_3 - C_{10}$ 之烯基之情況除外)。

用以實施發明之形態

本發明之麩胱甘肽為以下述式(I)表示：



(式中 A 為表示 H 或 $C_1 - C_{20}$ 之醯基， R_1 為表示 $C_1 - C_{26}$ 之烷基或 $C_3 - C_{26}$ 之烯基， R_2 為表示 H， $C_1 - C_{26}$ 之烷基或 $C_3 - C_{26}$ 之烯基，但 R_1 為 $C_1 - C_{10}$ 之烷基或 $C_3 - C_{10}$ 之烯基，且 R_2 為 H， $C_1 - C_{10}$ 之烷基或 $C_3 - C_{10}$ 之烯基之情況除外)。

於上述式(I)中，A 為表示 H 或 $C_1 - C_{20}$ 之醯基。此類 $C_1 - C_{20}$ 之醯基為表示飽和或不飽和醯基中之碳數 1 ~ 20 個的直鏈狀或分支鏈狀的醯基，可列舉例如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，己醯基，庚醯基，辛醯基，壬醯基，癸醯基，月桂醯基，肉豆蔻醯基，棕櫚醯基，硬脂醯基，亞油醯基，廿碳烷醯基等。

A 之較佳基可列舉 H，甲醯基，乙醯基等。

於上述式(I)中 R_1 為表示 $C_1 - C_{26}$ 之烷基或 $C_3 - C_{26}$ 之烯基。此類 R_1 之 $C_1 - C_{26}$ 烷基為表示碳數 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

~ 26 個之直鏈或分支鏈烷基。長鏈烷基或烯基若假定受到酵素分解，生成乙醇時，則因一般於代謝異常以外之天然存在的長鏈脂肪酸等為偶數的碳數，故主要例示碳數為偶數的烷基或烯基，但不應該將奇數的烷基或烯基除外。

此類 R_1 之 $C_1 - C_{26}$ 烷基可列舉例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，正戊基，異戊基，3-戊基，己基，辛基，癸基，十二烷基，十四烷基，十六烷基，十八烷基，二十烷基，二十二烷基，二十四烷基，二十六烷基等。

R_1 為 $C_3 - C_{26}$ 之烯基時，此類烯基為表示碳數 3 ~ 26 個之直鏈或分支鏈烯基，可列舉例如烯丙基，丁烯基，戊烯基，己烯基，庚烯基，辛烯基，壬烯基，癸烯基，十二碳烯基，十四碳烯基，十六碳烯基，十八碳烯基，十八碳二烯基，十八碳三烯基，二十碳三烯基，二十碳四烯基，二十碳五烯基，二十二碳五烯基，二十二碳六烯基，二十四碳烯基等。

於上述式 (I) 中， R_2 為表示 H， $C_1 - C_{26}$ 之烷基或 $C_3 - C_{26}$ 之烯基。此類 R_2 之 $C_1 - C_{26}$ 烷基及 $C_3 - C_{26}$ 烯基為表示分別與 R_1 所例示之 $C_1 - C_{26}$ 烷基及 $C_3 - C_{26}$ 烯基同樣之基。

式 I 之化合物雖包含此類 A， R_1 ， R_2 之全部組合，但其中較佳之組合的具體例為例示於表 1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

表 1

A	R ₁	R ₂	A	R ₁	R ₂	A	R ₁	R ₂
H	乙基	C12H25	H	C12H25	C12H25	H	C20H41	己基
H	乙基	C14H29	H	C12H25	C14H29	H	C20H41	辛基
H	乙基	C16H33	H	C14H29	乙基	H	二十碳三烯基	乙基
H	乙基	C18H37	H	C14H29	辛基	H	二十碳四烯基	乙基
H	乙基	十八碳三烯基	H	C14H29	癸基	H	二十碳五烯基	乙基
H	乙基	二十碳三烯基	H	C14H29	C12H25	H	C22H45	乙基
H	乙基	二十碳四烯基	H	C16H33	H	H	C22H45	己基
H	乙基	二十碳五烯基	H	C16H33	乙基	H	C22H45	辛基
H	乙基	二十二碳六烯基	H	C16H33	丁基	H	二十二碳五烯基	乙基
H	乙基	C20H41	H	C16H33	丁烯基	H	二十二碳六烯基	乙基
H	乙基	C22H45	H	C16H33	己基	H	C24H49	乙基
H	乙基	C24H49	H	C16H33	辛基	H	C24H49	丁基
H	乙基	C26H53	H	C16H33	辛烯基	H	C24H49	己基
H	丁烯基	C16H33	H	C16H33	癸基	H	C24H49	辛基
H	己烯基	C16H33	H	十六碳烯基	乙基	HCO	乙基	C16H33
H	辛基	C12H25	H	C18H37	H	HCO	辛基	C12H25
H	辛基	C14H29	H	C18H37	乙基	HCO	癸基	C12H25
H	辛基	C16H33	H	C18H37	丁基	HCO	C16H33	乙基
H	癸基	C11H23	H	C18H37	己基	HCO	C16H33	己基
H	癸基	C12H25	H	C18H37	辛基	HCO	C16H33	辛基
H	癸基	C14H29	H	十八碳烯基	乙基	AC	乙基	C16H33
H	癸基	C16H33	H	十八碳二烯基	乙基	AC	辛基	C12H25
H	癸烯基	C16H33	H	十八碳三烯基	乙基	AC	癸基	C12H25
H	C11H23	癸基	H	C20H41	H	AC	C16H33	乙基
H	C11H23	C12H25	H	C20H41	乙基	AC	C16H33	己基
H	C12H25	癸基	H	C20H41	丁基	AC	C16H33	辛基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

此類 A, R₁, R₂ 之特佳組合可列舉 A 爲 H, R₁ 爲乙基, R₂ 爲十四烷基, 十六烷基, 十八烷基, 十八碳二烯基, 十八碳三烯基, 二十烷基, 二十碳三烯基, 二十碳四烯基, 二十碳五烯基或二十二烷基之組合; A 爲 H, R₁ 爲十二烷基, R₂ 爲癸基或十二烷基之組合; A 爲 H, R₁ 爲十四烷基, 十六烷基, 十八烷基或二十烷基, R₂ 爲 H 或乙基之組合等。

再者其中, 若亦考慮酯酶所產生之分解物型式的副產物高級醇之毒性, 已知碳數 16 和 18 個之物質較碳數 8 ~ 12 個之物質低 (The Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data, Edition I) 等, 則可列舉其最佳例爲 A 爲 H, R₁ 爲乙基, R₂ 爲十四烷基, 十六烷基, 十八烷基, 十八碳二烯基, 十八碳三烯基, 二十烷基, 二十碳三烯基, 二十碳四烯基, 二十碳五烯基或二十二烷基之組合, 或 A 爲 H, R₁ 爲十四烷基, 十六烷基, 十八烷基或二十烷基, R₂ 爲乙基之組合。

構成本發明麩胱甘肽衍生物的三個胺基酸爲分別具有對掌中心, 而其構型爲 L L D 或 L L L, 且較佳爲 L L D。

又, 上述式 (I) 所示之化合物有形成酸加成鹽, 或鹼加成鹽之情況。此類酸加成鹽具體而言可列舉例如與鹽酸, 氫溴酸, 硫酸, 硝酸, 磷酸等無機酸; 甲酸, 醋酸, 三氟醋酸, 丙酸, 草酸, 丙二酸, 琥珀酸, 反丁烯二酸, 順丁烯二酸, 乳酸, 蘋果酸, 酒石酸, 檸檬酸, 甲烷磺酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

，乙烷磺酸等有機酸；天冬胺酸，麩胺酸等酸性胺基酸之加成鹽，又，鹼加成鹽具體而言可列舉例如鋰，鈉，鉀等之一價金屬鹽；鎂，鈣，鋅，鋁等之二價或三價金屬鹽；與離胺酸，精胺酸等之鹼性胺基酸之加成鹽；鉍，或甲基鉍，二甲基鉍，三甲基鉍，苄基鉍，單乙醇鉍等之有機鉍鹽。再者，於本發明中亦包含上述式(I)所示之水合物，各種溶劑化物及結晶多形之物質。

本發明之麩胱甘肽可依據此領域所公知的胜肽合成法予以合成。此類公知之方法可列舉例如根據「胜肽合成之基礎與實驗」(泉屋信夫，加藤哲夫，青柳東彥，脇道典著：丸善)，或「第 4 版實驗化學講座 22 - 有機合成

I V 酸 - 胺基酸 - 胜肽」(相本三郎，楠本正一，毫田邦明，早川芳宏，山本景祚，若宮建昭著：丸善) 等所記載之通常的胜肽合成法予以合成後，精製之方法，和再於構成本發明之麩胱甘肽，或其鹽之各胺基酸殘基的側鏈和／或胜肽胺基終端和／或胜肽羧基終端為被化學修飾和保護之情形中，於胜肽合成後進行化學修飾，或者使用經化學修飾之胺基酸進行胜肽合成，或者適當選擇胜肽合成之最終脫保護的反應條件等之胜肽合成化示領域中所先前公知的方法(「胜肽合成之基礎與實驗」(泉屋信夫，加藤哲夫，青柳東彥，脇道典著：丸善) 「續醫藥品之開發 - 第 14 卷 - 胜肽合成」(矢島治明監修：廣川書店)，「生化學實驗講座 - 1 - 蛋白質之化學 I V - 化學修飾與胜肽合成」(日本生化學會編，東京化學同人)，「蛋白質之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(10)

化學修飾」上，下（大野素德，金岡祐一，崎山文夫，前田浩））。

雖然較佳之合成流程圖記載於實施例中，但並非依此限定本發明化合物之合成方法。

以本發明麩胱甘肽衍生物作為有效成分的醫藥組成物可利用錠劑，丸劑，膠囊劑，散劑，顆粒劑，液劑，懸浮劑，乳劑，乳霜劑，軟膏劑，氣溶膠劑，糖漿劑，藥片劑，洗劑，緩衝液劑，及栓劑等形態。藉由利用此類形態，則可以經口，經腸，經粘膜，經皮，點眼，經氣道，及注射等對人類或動物投予。

其中，以較佳投予途徑之一的注射劑等，其較佳形態可列舉膠體狀組成物。

尚，本發明之膠體狀組成物為如下定義。

若根據藥科學大辭典（第2版；廣川書店），則「膠體」被說明為「分散狀態之一種。為指以光學顯微鏡無法直接察見之微粒子（直徑 $1 \sim 100 \text{ nm}$ ）為呈分散之狀態。又亦僅稱為分散相（粒子）。於分散介質及分散相中有固，液，氣體，為具有氣－氣以外全部之組合。亦稱為膠體分散系。亦稱為膠質。」。本發明所謂的膠體狀組成物為亦包含其分散粒子為比通常膠體定義稍大粒度之物質，且意指以光學顯微鏡不易觀察到分散粒子，且90%以上之分散粒子直徑為在 $1 \text{ nm} \sim 1 \mu \text{ m}$ 範圍的固體－液體，液體－液體，或固體及液體－液體分散液之狀態的組成物，且其中包含日本藥典（第十二版）記載之懸浮劑，乳

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (11)

劑其粒度分布為在指定範圍，並且於其中亦包含脂肪乳劑，乳劑其粒度分布為在指定範圍，並且於其中亦包含脂肪乳劑，脂質體者，且再包含將乾燥固形狀態者於使用時加水，調製成上述膠體狀組成物之情況。

本發明之膠體狀組成物可列舉脂肪乳劑，脂質體，及固體懸浮物等。其中以可廉價供給，和亦可於使用時混合調製並且進行投予而言，則以脂肪乳劑為特佳。

又，於經口投予和經腸投予之情況中，亦可使用膠體狀組成物。此情況亦可舉出脂肪乳劑作為較佳的膠體狀組成物。此處所用之脂肪乳劑其更佳例可列舉除了後述一般的脂肪乳劑以外，可為含有在消化管中更迅速地進行代謝和吸收，且有效成分可在經由淋巴液中 $k \mu$ 路徑有效率地於血液中承載之中鏈脂肪酸的脂肪乳劑，和含有二甘油酯的脂肪乳劑。又，由經口途徑等，以淋巴指向性為目的而投予的醫藥組成物不應限定於膠體狀組成物，以錠劑等投予形態亦可。

本發明之脂肪乳劑為由全部成分中約 $0.1 \sim 50$ (w/v) % 之油成分 (但，於將脂肪乳劑與有效成分於使用時混合調製供投予之情況中，全部成中之油成分比例亦可為其 $1/5$ 至 $1/100$ 左右)，相對於油成分 100 份以 300 份 (質量比) 之乳化劑，適量之水所構成。再者，視需要可添加乳化輔助劑，安定劑，等張劑，抗氧化劑， pH 調整劑等。又，以脂肪乳劑之油成分作為核之粒子 (以下記述為油相乳化粒子) 表面，亦可以糖，聚乙二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

醇等合成高分子，蛋白質等予以修飾，令其體內分布變化並且提高效果。而本發明較佳投予形態之脂肪乳劑中所含之有效成份麩胱甘肽衍生物之濃度，相對於全部成分為 0 . 0 0 0 1 ~ 1 0 (w / v) % 。

本發明脂肪乳劑之油成分雖可使用大豆油，綿籽油，紅花油，玉米油，胡麻油，硬化油，山茶油，橄欖油，菜籽油，椰子油，有加利樹油，花生油，小麥胚芽油，中鏈脂脂酸甘油三酸酯，甘油二酸酯，鯨蠟醇，硬脂醇，三醋精，二十烷成酸，二十二烷己酸等，但若為可用作為醫藥品用之物質，則無特別限定。其中亦以高純度的精製大豆油，（純度：含有 9 9 . 9 % 以上之甘油三酸酯，甘油二酸酯及甘油一酸酯）為適於作為注射劑用的脂肪乳劑。

本發明脂肪乳劑之乳化劑雖可使用卵磷脂，氫化卵磷脂，磷脂與其衍生物，膽固醇與其衍生物，非離子性界面活性劑等，但若為可用作為醫藥品用之物質，則無限制。卵磷脂，氫化卵磷脂，磷脂之來源並無特別限定，例如可使用來自植物之大豆油，等，和來自動物之蛋黃等。卵磷脂多具有不飽和脂肪酸，而其不飽和鍵結部分經由接觸還原等予以氫化且難氧化者則為氫化卵磷脂。又，亦可添加高純度之二棕櫚醯基磷酸醯膽鹼等作為乳化劑。再者，在降低血中脫輔基蛋白對於脂粒子之吸附，抑制吸收入肝臟，並且提高血中滯留性之目的下，亦可於乳化劑中混合經聚乙二醇等修飾之二硬脂醯基 - N - （單甲氧基聚乙二醇琥珀醯基） - 磷脂醯基乙醇胺等磷脂。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (13)

本發明脂肪乳劑之乳化輔助劑雖可使用碳數 6 ~ 30 個，較佳為 12 ~ 24 個之脂肪酸或其鹽，但若為可添加至醫藥品用之物質，則無特別限定。其中天然脂肪酸最佳，且其具體例可列舉硬脂酸，油酸，亞油酸，棕櫚酸，亞麻酸。生理上可接受之脂肪酸之鹽可列舉鹼金屬鹽，鹼土金屬鹽。

本發明脂肪乳劑之安定劑雖以膽固醇，磷脂酸，白蛋白，乙烯基聚合物，非離子性界面活性劑為佳，但若為可添加至醫藥品之物質，則無特別限制。其中於乙烯基聚合物可使用聚乙烷基吡咯烷酮等，於非離子性界面活性劑可使用聚伸烷基乙二醇，聚氧伸烷基共聚物，硬化蓖麻油聚氧伸烷基衍生物，蓖麻油聚氧伸烷基衍生物等。

本發明脂肪乳劑之等張化劑可列舉例如甘油，葡萄糖等，但對於可添加至醫藥品的等張化劑並無特別限制。

本發明脂肪乳劑之抗氧化劑較佳為於磷脂情況中配合該乳化劑，且若作成此類物質為醫藥品中可使用者，則無特別限制，其較佳者可列舉維生素 E。

本發明脂肪乳劑之 pH 調整劑雖可使用例如氫氧化鈉，鹽酸等，但若為可添加至醫藥品之 pH 調整劑則無特別限定。

本發明脂肪乳劑之油相乳化粒子之平均大小以 200 ~ 400 左右者為佳，且其較佳例可列舉如血漿脫輔基蛋白般之具有 5 ~ 100 nm 左右更小粒徑之物質。

構成本發明脂質體之脂質雙重膜的脂質成分，雖可使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

用卵磷脂，氫化卵磷脂，磷脂與其衍生物，膽固醇與其衍生物等，但若為可用作為醫藥品用之脂質成分，則無限制。卵磷脂，氫化卵磷脂，磷脂之來源並無特別限定，例如可使用來自植物之大豆油等，和來自動物之蛋黃等。卵磷脂多具有不飽和脂肪酸，而其不飽和鍵結部分經由接觸還原等予以氫化且難氧化者則為氫化卵磷脂。又，亦可添加高純度之二棕櫚醯基磷酯醯膽鹼之磷脂。再者，在提高血中滯留性之目的下，亦可混合經聚乙二醇等修飾之二硬脂醯基-N-(單甲氧基聚乙二醇琥珀醯基)-磷脂醯基乙醇胺等磷脂。又，為了提高對於標的組織的指向性，亦可令辨識標的組織抗原之免疫球蛋白等結合至膜脂質成分。

本發明固體懸浮液之懸浮化劑雖可使用非離子性界面活性劑，纖維素醚，澱粉與其衍生物，支鏈澱粉，乙烯基聚合物，丙烯酸聚合物，阿拉伯膠，海藻酸與其衍生物，洋菜，明膠，黃蓍膠，卵磷脂，氫化卵磷脂，磷脂等，但若為可添加於醫藥品用之懸浮化劑則無特別限制。其中非離子性界面活性劑可列舉聚伸烷基乙二醇，聚氧伸烷基共聚物，硬化蓖麻油聚氧伸烷基衍生物，蓖麻油聚氧伸烷基衍生物等。纖維素酯可列舉羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羥乙基纖維素，甲基纖維素等。澱粉衍生物可列舉羥乙基澱粉等，藻酸衍生物可列舉藻酸丙二醇酯。

又，於本發明之固體懸浮液中，可添加蔗糖脂肪酸酯，聚山梨酸酯，山梨糖醇酐單脂肪酸酯，硬脂酸聚羥基酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

，聚伸烷基乙二醇等作為安定化劑。

再者，以本發明之麩胱甘肽衍生物作為有效成分之醫藥組成物，為使用聚乳酸，聚乙醇酸和其共聚物等膠體狀組成物內分解吸收性聚合物所調製之微球，將其封入或者混合亦可，且可經由注射，經口，經氣道粘膜，經消化管粘膜或點眼予以投予。

以本發明之麩胱甘肽衍生物作為有效成分之膠體狀組成物雖可例如根據如下之方法進行製造，但並非限制以此些方法進行製造。

脂肪乳劑為將大豆油等油成分與精製蛋黃卵磷脂等之乳化劑，於約 40 ~ 90 °C 加溫下混合，並於其中添加所需份量之水，使用混合器進行粗略乳化。其次，使用 French Press，Manton Goline 等高壓噴射型均質器，和超音波粉碎—分散裝置予以精細乳化，作成經過均勻調節大小之乳狀液後，再以濾紙過濾，並以高壓蒸氣滅菌等方法予以滅菌進行製造。此處之有效成分麩胱甘肽衍生物最初於混合油成分和乳化劑之階段和粗乳化劑之階段，直接添加固體狀物質，或者於乙醇，聚乙二醇，苶醇等醫藥品中可添加的微量溶劑中混合後進行添加。又，將有效成分之麩胱甘肽衍生物於醫藥品可使用之溶劑中溶解並且施以濾紙—滅菌等處理後，於另外完成精製乳化，濾紙過濾，高壓蒸氣滅菌處理之脂肪乳劑中進行後添加，或者以使用時調製方式，於投予前混合，則亦可取得醫藥組成物。

脂質體為令卵磷脂，磷脂，膽固醇等脂質雙重膜構成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

成分，與有效成分之麩胱甘肽衍生物，於氯仿，四氫呋喃等溶劑中完全地溶解後，使用旋轉式蒸發器等令溶劑蒸發，作成澆鑄薄膜，並將其注射用水或鹽，糖等之等張水溶液中，以超音波照射等之方法令其分散，再以高壓噴射型弄碎處理和膠過濾取得構成粒子徑均勻化之醫藥組成物。或者，令乳化劑，磷脂等脂質雙重膜構成成分，與有效成分之麩胱甘肽衍生物，溶解於乙醇，二乙醇中，並於加溫下，以低速度注入注射用水之後，將此些有機溶劑以過濾和蒸發予以除去，則亦可取得由脂質體所構成的醫藥組成物。

固體懸浮液為令有效成分之麩胱甘肽衍生物，與羥丙基纖維素等之纖維素低烷基醚，和聚氧乙烯〔160〕聚氧丙烯〔30〕乙二醇等之聚氧伸烷基共聚物，以介質攪拌磨予以乾式混合弄碎後，懸浮於注射用水中，且以Nanomyzer等高壓噴射型弄碎，分散裝置，和Apex Mill等介質攪拌濕式粉碎機，調製平均粒徑 $1\mu\text{m}$ 以下的固體懸浮液。將其以濾紙過濾後，以高壓蒸氣滅菌等方法予以滅菌處理，則可取得膠體狀之醫藥組成物。

本發明之醫藥組成物為在起因於血球產生降低或血球機能異常之疾病，或於移植末梢幹細胞中採集造血幹細胞時，可使用作為促進造血藥劑。起因於血球產生降低或血球機能異常之疾病可列舉例如骨髓移植或癌化療法所引起的抑制造血機能，骨髓異形成症候群，再生不良性貧血，先天性或特發性嗜中性白血球減少症或血小板減少症，人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

類免疫不全病毒 (H I V) 感染症之治療中造成阻礙的嗜中性白血球減少症，免疫抑制療法 (腎移植，肝移植等) 所伴隨的嗜中性白血球減少症，難治性感染症或幼兒重症感染症之治療中造成阻礙的嗜中性白血球減少症等。又，本發明之醫藥組成物亦可於預防之目的中使用。

本發明之膠體狀組成物為以皮下注射，肌肉注射，迅速靜脈注射，或單獨或於糖類，胺基酸，電解質等所組成之營養等補給用輸入液中混合並且進行點滴靜脈注射，或可使用經口或經腸投予。此些情況之有效成分的投予量為以 0.2 微克 / 公斤 / 日 ~ 60 毫克 / 公斤 / 日，且通常以 20 微克 / 公斤 / 日 ~ 30 毫克 / 公斤 / 日左右。

本發明所發現之具有抑制或結合麩胱甘肽 S - 轉移酶 (G S T) 能力之 γ - 麩胺醯基 S (苈基) 半胱胺醯基 - R - (-) - 苈基 - 甘胺酸 (T E R 117) 等醫藥物質，在具有羧基時將其作成碳數 12 個以上之長鏈烷基或烯基酯化，並且，經由利用膠體狀醫藥物質組成物，令其於骨髓標的組織之促進造血作用有效率地表現之方法，或者抑制此 G S T 多樣機能所關連之選擇性生理作用之表現，提高安全性之方法，並不限於如 T E R 117 般的麩胱甘肽衍生物，例如於依他尼酸等構造完全不同的麩胱甘肽 S - 轉移酶抑制性或結合性醫藥物質中亦可利用。

實施例

以下根據實施例更詳細說明本發明，但本發明並不被

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(18)

此些實施例所限定。

本說明書中包含實施例所使用之衍生物，或其構造中所存在的官能基，反應試藥等之縮寫為有機化學領域中所慣用者，於下述示出其縮寫之意義。

E t₂：二乙醚，D M F：N，N－二甲基甲醯胺，
A c O E t：醋酸乙酯，E t O H：乙醇，D M S O：二
甲基亞砜，G l u：麩胺酸，C y s：半胱胺酸，P h g
：苯基甘胺酸，W S C：1－(3－二甲胺丙基)－3－
乙基碳化二亞胺鹽酸鹽，H O B t：1－羥基苯並三唑，
n M M：N－甲基嗎啉，S O C l₂：亞硫酰氯，
N a H C O₃：碳酸氫鈉，P d / C：鈀／碳，B o c：第
三丁氧羰基，P h：苯基，B z l：苄基，A c：乙醯基
。

本發明之麩胱甘肽衍生物為依據圖1所示之一般路途
進行合成。以下示出具體的合成例。

製造例1． D－P h g－O E t 鹽酸鹽之合成

於D－苯基甘胺酸(8.00克)之E t O H (150毫升)懸浮液中，－50℃下加入S O C l₂ (4.3毫升)，並停止冷卻，於室溫下攪拌71小時。反應液於減壓下濃縮後，於粗結晶中加入E t₂O並且濾取得D－P h g－O E t 鹽酸鹽。

產量 11.3 克

¹H N M R (δ p p m，C D C l₃)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

1 · 1 5 (t , J = 7 · 1 H z , 3 H)

4 · 0 8 - 4 · 2 1 (m , 2 H)

5 · 1 2 (s , 1 H)

7 · 3 0 - 7 · 3 9 (m , 3 H)

7 · 4 9 - 7 · 5 9 (m , 2 H)

製造例 2 · B o c - C y s (B z l) - D - P h g -
O e t 之合成

於 B o c - C y s (B z l) - O H (4 · 3 4 克)
及 D - P h g - O E t · 鹽酸鹽 (3 · 0 0 克) 之 D M F
(5 0 毫升) 溶液中加入 H O B t (1 · 9 0 克) , 並於
0 ° C 下加入 n - 甲基嗎啉 (1 · 6 5 毫升) 和 w s c (4 · 0 0 克) 。反應液於 0 ° C 下攪拌 2 0 分鐘 , 再於室溫
下混合物 8 0 分鐘後注入水中 , 並以 A c O E t 萃取。有
機層以飽和食鹽水洗淨 , 並以無水硫酸鎂乾燥後 , 過濾 ,
濃縮。殘渣以矽膠柱層析 (正己烷 / A c O E t = 4 / 1
→ 2 / 1) 予以精製 , 取得 B o c · C y s (B z l) -
D - P h g - O E t 。

產量 6 · 4 1 克。

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

1 · 2 1 (t , J = 7 · 1 H z , 3 H)

1 · 4 5 (s , 9 H)

2 · 7 1 (d d , J = 8 · 8 H z , 4 · 1 H z , 1 H

) 2 · 8 6 (d d , J = 8 · 8 , 3 · 7 H z , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (20)

3 · 7 0 (s , 2 H)

4 · 0 7 - 4 · 3 6 (m , 3 H)

5 · 1 8 - 5 · 3 8 (m , 1 H)

5 · 5 1 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 1 8 - 7 · 3 9 (m , 1 1)

製造例 3 · B o c - C y s (B z l) - D - P h g -
O (十六烷基) 之合成

依據製造例 2 同樣之方法取得。

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 1 3 - 1 · 3 5 m , 2 6 H)

1 · 3 9 - 1 · 6 1 (m , 1 1 H)

2 · 7 1 (d d , J = 8 · 7 H z , 4 · 1 H z , 1 H

) 2 · 8 6 (d d , J = 8 · 7 , 3 · 7 H z , 1 H)

3 · 7 0 (s , 2 H)

4 · 1 1 (t , J = 4 · 1 H z , 2 H)

4 · 2 3 - 4 · 3 4 (m , 1 H)

5 · 2 1 - 5 · 3 4 (m , 1 H)

5 · 5 1 (d , J = 4 · 6 H z , 1 H)

7 · 1 9 - 7 · 3 7 (m , 1 1 H)

製造例 4 · B o c - C y s (B z l) - D - P h g -
O (十四烷基) 之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(21)

依據製造例2同樣之方法取得。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3):

0.88 (t, $J = 4.4$ Hz, 3H)

1.13 – 1.35 (m, 22H)

1.39 – 1.63 (m, 11H)

2.71 (dd, $J = 8.9$ Hz, 4.1 Hz, 1H)

) 2.86 (dd, $J = 8.9$, 3.7 Hz, 1H)

3.70 (s, 2H)

4.11 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H)

4.23 – 4.35 (m, 1H)

5.21 – 5.35 (m, 1H)

5.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)

7.19 – 7.39 (m, 11H)

製造例5 · Boc-Cys(Bzl)-D-Phg-O(十二烷基)之合成

依據製造例2同樣之方法取得。

^1H NMR (δ ppm, CDCl_3):

0.88 (t, $J = 4.4$ Hz, 3H)

1.11 – 1.35 (m, 18H)

1.39 – 1.66 (m, 11H)

2.71 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4.0 Hz, 1H)

) 2.86 (dd, $J = 8.8$, 3.7 Hz, 1H)

3.70 (s, 2H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (22)

4 · 1 1 (t , J = 4 · 1 H z , 2 H)

4 · 2 4 - 4 · 3 5 (m , 1 H)

5 · 2 1 - 5 · 3 5 (m , 1 H)

5 · 5 1 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 1 9 - 7 · 4 2 (m , 1 1 H)

製造例 6 · B o c - C y s (B z l) - D - P h g -
O (癸基) 之合成

依據製造例 2 同樣之方法取得。

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 1 3 - 1 · 3 5 (m , 1 4 H)

1 · 3 7 - 1 · 6 6 (m , 1 1 H)

2 · 7 1 (d d , J = 8 · 9 H z , 4 · 1 H z , 1 H

) 2 · 8 6 (d d , J = 8 · 9 , 3 · 7 H z , 1 H)

3 · 7 0 (s , 2 H)

4 · 1 1 (t , J = 4 · 1 H z , 2 H)

4 · 2 3 - 4 · 3 5 (m , 1 H)

5 · 1 9 - 5 · 3 5 (m , 1 H)

5 · 5 1 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 1 9 - 7 · 4 2 (m , 1 1)

製造例 7 · B o c - C y s (B z l) - D - P h g -
O (辛基) 之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(23)

依據製造例2同樣之方法取得。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) :

0.87 (t, J = 4.4 Hz, 3H)

1.13 - 1.34 (m, 10H)

1.39 - 1.66 (m, 11H)

2.71 (dd, J = 8.9 Hz, 4.1 Hz, 1H)

) 2.86 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H)

3.70 (s, 2H)

4.12 (t, J = 4.2 Hz, 2H)

4.23 - 4.35 (m, 1H)

5.19 - 5.35 (m, 1H)

5.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H)

7.19 - 7.42 (m, 11H)

製造例8. Boc-Cys(Bzl)-D-Phe-O(己基)之合成

依據製造例2同樣之方法取得。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) :

0.84 (t, J = 4.3 Hz, 3H)

1.13 - 1.30 (m, 6H)

1.37 - 1.65 (m, 11H)

2.71 (dd, J = 8.7 Hz, 4.1 Hz, 1H)

) 2.86 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H)

3.70 (s, 2H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24)

4 · 1 2 (t , J = 4 · 2 H z , 2 H)

4 · 2 3 - 4 · 3 9 (m , 1 H)

5 · 1 9 - 5 · 3 5 (m , 1 H)

5 · 5 1 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 1 9 - 7 · 4 2 (m , 1 1 H)

製造例 9 · Boc - Glu (OBzl) - O (十八烷基) 之合成

於 Boc - Glu (OBzl) - OH (1 · 5 0 克) 之 DMF (4 0 毫升) 溶液中加入 1 - 溴基十八烷 (4 · 4 5 克) 和 NaHCO₃ (1 · 9 0 克) , 並於室溫下攪拌 2 4 小時。將反應液注入水中, 並以 AcOEt 萃取。水洗有機層, 並以無水硫酸鎂乾燥後, 過濾, 濃縮。殘渣以矽膠柱層析 (正己烷 / AcOEt = 2 5 / 1 → 8 / 1) 予以精製, 取得 Boc - Glu (OBzl) - O (十八烷基) 。

產量 1 · 6 4 克。

¹H NMR (δ ppm , CDCl₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 1 9 - 1 · 3 5 (m , 3 0 H)

1 · 4 3 (s , 9 H)

1 · 5 9 - 1 · 6 6 (m , 2 H)

1 · 9 0 - 2 · 0 1 (m , 1 H)

2 · 1 5 - 2 · 2 6 (m , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (25)

2 · 3 7 - 2 · 5 5 (m , 2 H)

4 · 1 1 (t , J = 4 · 3 H z , 2 H)

4 · 2 7 - 4 · 3 7 (m , 1 H)

5 · 0 5 - 5 · 1 6 (m , 1 H)

5 · 1 2 (s , 2 H)

7 · 2 9 - 7 · 3 9 (m , 5 H)

製造例 1 0 · B o c - G l u (O B z l) - O (十二
烷基) 之合成

依據製造例 9 同樣之方法取得。

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 2 1 - 1 · 3 5 (m , 3 8 H)

1 · 4 3 (s , 9 H)

1 · 5 6 - · 1 6 6 (m , 2 H)

1 · 8 9 - 2 · 0 2 (m , 1 H)

2 · 1 3 - 2 · 2 7 (m , 1 H)

2 · 3 7 - 2 · 5 3 (m , 2 H)

4 · 1 1 (t , J = 4 · 1 H z , 2 H)

4 · 2 6 - 4 · 3 7 (m , 1 H)

5 · 0 5 - 5 · 1 5 (m , 1 H)

5 · 1 2 (s , 2 H)

7 · 2 9 - 7 · 3 9 (m , 5 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(26)

製造例 1 1 · B o c - G l u (O B z l) - O (十六
烷基) 之合成

依據製造例 9 同樣之方法取得。

^1H NMR (δ p p m , C D C l ₃) :

0 . 8 8 (t , J = 4 . 4 H z , 3 H)

1 . 2 1 - 1 . 3 5 (m , 2 6 H)

1 . 4 3 (s , 9 H)

1 . 5 6 - 1 . 6 6 (m , 2 H)

1 . 8 9 - 2 . 0 2 (m , 1 H)

2 . 1 3 - 2 . 2 7 (m , 1 H)

2 . 3 7 - 2 . 5 5 (m , 2 H)

4 . 1 1 (t , J = 4 . 2 H z , 2 H)

4 . 2 7 - 4 . 3 7 (m , 1 H)

5 . 0 6 - 5 . 1 5 (m , 1 H)

5 . 1 2 (s , 2 H)

7 . 2 9 - 7 . 3 9 (m , 5 H)

製造例 1 2 · B o c - G l u (O B z l) - O (十四
烷基) 之合成

依據製造例 9 同樣之方法取得。

^1H NMR (δ p p m , C D C l ₃) :

0 . 8 8 (t , J = 4 . 3 H z , 3 h)

1 . 2 1 - 1 . 3 7 (m , 2 2 H)

1 . 4 4 (s , 9 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(27)

1 · 5 8 - 1 · 6 8 (m , 2 H)
 1 · 9 0 - 2 · 0 2 (m , 1 H)
 2 · 1 5 - 2 · 2 6 (m , 1 H)
 2 · 3 7 - 2 · 5 5 (m , 2 H)
 4 · 1 1 (t , J = 4 · 3 H z , 2 H)
 4 · 3 7 - 4 · 3 7 (m , 1 H)
 5 · 0 6 - 5 · 1 5 (m , 1 H)
 5 · 1 2 (s , 2 H)
 7 · 2 9 - 7 · 3 9 (m , 5 H)

製造例 1 3 · B o c - G l u (O B z 1) - O (十二
烷基) 之合成

依據製造例 9 同樣之方法取得。

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)
 1 · 2 1 - 1 · 3 5 (m , 1 8 H)
 1 · 4 3 (s , 9 H)
 1 · 5 8 - 1 · 6 8 (m , 2 H)
 1 · 9 0 - 2 · 0 2 (m , 1 H)
 2 · 1 3 - 2 · 2 6 (m , 1 H)
 2 · 3 7 - 2 · 5 5 (m , 2 H)
 4 · 1 1 (t , J = 4 · 1 H z , 2 H)
 4 · 2 7 - 4 · 3 7 (m , 1 H)
 5 · 0 6 - 5 · 1 5 (m , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(28)

5 · 1 2 (s , 2 H)

7 · 2 9 - 7 · 3 9 (m , 5 H)

製造例 1 4 · B o c - G l u (O B z l) - O (癸基) 之合成

依據製造例 9 同樣之方法取得。

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 2 1 - 1 · 3 5 (m , 1 4 H)

1 · 4 3 (s , 9 H)

1 · 5 8 - 1 · 6 8 (m , 2 H)

1 · 9 0 - 2 · 0 2 (m , 1 H)

2 · 1 3 - 2 · 2 6 (m , 1 H)

2 · 3 7 - 2 · 5 5 (m , 2 H)

4 · 1 2 (t , J = 4 · 3 H z , 2 H)

4 · 2 7 - 4 · 3 7 (m , 1 H)

5 · 0 6 - 5 · 1 5 (m , 1 H)

5 · 1 2 (s , 2 H)

7 · 2 9 - 7 · 3 9 (m , 5 H)

製造例 1 5 · B o c - G l u (O B z l) - O (辛基) 之合成

依據製造例 9 同樣之方法取得。

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(29)

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 2 1 - 1 · 3 5 (m , 1 0 H)

1 · 4 3 (s , 9 H)

1 · 5 8 - 1 · 6 8 (m , 2 H)

1 · 9 0 - 2 · 0 2 (m , 1 H)

2 · 1 3 - 2 · 2 6 (m , 1 H)

2 · 3 7 - 2 · 5 5 (m , 2 H)

4 · 1 2 (t , J = 4 · 3 H z , 2 H)

4 · 2 7 - 4 · 3 7 (m , 1 H)

5 · 0 6 - 5 · 1 5 (m , 1 H)

5 · 1 2 (s , 2 H)

7 · 2 9 - 7 · 3 9 (m , 5 H)

製造例 1 6 · B o c - G l u (O B z l) - O E t 之

合成

依據製造例 9 同樣之方法取得。

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

1 · 2 7 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 4 3 (s , 9 H)

1 · 9 0 - 2 · 0 2 (m , 1 H)

2 · 1 5 - 2 · 2 6 (m , 1 H)

2 · 3 7 - 2 · 5 5 (m , 2 H)

4 · 1 9 (q , J = 4 · 4 H z , 2 H)

4 · 2 7 = 4 · 3 7 (m , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(30)

5 · 0 5 - 5 · 1 8 (m , 1 H)

5 · 1 2 (s , 2 H)

7 · 2 9 - 7 · 3 9 (m , 5 H)

製造例 1 7 · B o c - G l u (C y s (B z l) - D
- P h g - O E t (十八烷基) 之合成

於 B o c - G l u (O B z l) - O (十八烷基) (1 · 4 0 克) 之二噁烷 (4 0 毫升) 溶液中加入 1 0 % P d / C (2 0 0 毫克) , 並於氫氣氛圍氣下攪拌 1 4 小時後將反應液過濾 , 並於減壓下濃縮母液。於殘渣中加入 D M F (4 0 毫升) , C y s (B z l) - D - P h g - O E t · 鹽酸鹽 (9 4 5 毫克) 及 H O B t (3 4 5 毫克) 並且攪拌 , 於 0 ° C 下加入 N - 甲基嗎啉 (0 · 2 8 毫升) 和 W S C (6 7 0 毫克) 。反應液於 0 ° C 下攪拌 3 0 分鐘 , 並再於室溫攪拌 4 小時後注入水中 , 且以 A c O E t 萃取。水洗有機層 , 並以無水硫酸鎂乾燥後 , 過濾 , 濃縮。令殘渣以矽膠柱層析 (正己烷 / A c O E t = 2 / 1 → 5 / 3) 予以精製 , 取得 B o c - G l u (C y s (B z l) - D - P h g - O E t) - O (十八烷基) 。

產量 1 · 7 5 克

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 3 H z , 3 H)

1 · 1 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 2 1 - 1 · 3 6 (m , 3 0 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (31)

1 · 4 4 (s , 9 H)

1 · 5 4 - 1 · 6 6 (m , 2 H)

1 · 8 4 - 1 · 9 8 (m , 1 H)

2 · 1 3 - 2 · 3 3 (m , 3 H)

2 · 6 9 (d d , J = 8 · 7 H z , 4 · 4 H z , 1 H)
2 · 8 6 (d d , J = 8 · 7 , 3 · 8 H z , 1 H)

3 · 7 1 (s , 2 H)

4 · 0 7 - 4 · 2 6 (m , 4 H)

4 · 3 2 - 4 · 4 2 (m , 1 H)

4 · 4 8 - 4 · 5 8 (m , 1 H)

5 · 3 0 (d , J = 5 · 0 H z , 1 H)

5 · 4 8 (d , J = 4 · 6 H z , 1 H)

6 · 6 7 (d , J = 4 · 6 H z , 1 H)

7 · 2 0 - 7 · 4 0 (m , 1 1 H)

實施例 1 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
 O E t) - O (十八烷基) 鹽酸鹽之合成

於 B o c - G l u (C y s (B z l) - D - P H g - O E t) - O (十八烷基) (1 · 7 3 克) 之二噁烷 (1 0 毫升) 溶液中加入 4 N 鹽酸之二噁烷溶液 (5 毫升) , 並於室溫下攪拌 2 0 小時後 , 於減壓下濃縮反應液。將殘渣溶於二噁烷中 , 加入 E t ₂ O 並且終夜攪拌。濾取析出之固體 , 並以 E t ₂ O 洗淨後乾燥 , 取得 G l u (C y s (B z l) - D - P h g - O E t) - O (十八氧基) 鹽酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(32)

鹽。

產量 1 · 5 0 克

¹H NMR (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 1 6 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 2 1 - 1 · 3 4 (m , 3 0 H)

1 · 5 6 - 1 · 6 6 (m , 2 H)

2 · 2 1 - 2 · 3 4 (m , 1 H)

2 · 4 1 - 2 · 5 2 (m , 1 H)

2 · 6 2 - 2 · 7 2 (m , 2 H)

2 · 8 0 (d , J = 4 · 4 H z , 2 H)

3 · 6 6 (s , 2 H)

4 · 0 3 - 4 · 2 5 (m , 5 H)

4 · 5 6 - 4 · 6 4 (m , 1 H)

5 · 5 1 (d , J = 4 · 6 H z , 1 H)

7 · 1 3 - 7 · 3 4 (m , 1 0 H)

7 · 7 4 (d , J = 4 · 6 H z , 1 H)

7 · 8 7 (d , J = 5 · 0 H z , 1 H)

8 · 7 2 (b r s , 3 H)

經由使用前述實施例及製造例類似之方法，及業者周知的有機化學手法，製造以下之化合物。

實施例 2 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(33)

O E t) - O (十二烷基) 鹽酸鹽¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 . 8 8 (t , J = 4 . 4 H z , 3 H)

1 . 1 6 (t , J = 4 . 4 h z , 3 H)

1 . 2 0 - 1 . 3 4 (m , 3 8 H)

1 . 5 4 - 1 . 6 6 (m , 2 H)

2 . 2 0 - 2 . 3 6 (m , 1 H)

2 . 3 9 - 2 . 5 4 (m , 1 H)

2 . 6 2 - 2 . 7 4 (m , 2 H)

2 . 8 0 (d , J = 4 . 1 H z , 2 H)

3 . 6 7 (s , 2 H)

4 . 0 5 - 4 . 2 5 (m , 5 H)

4 . 5 4 - 4 . 6 6 (m , 1 H)

5 . 5 1 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H)

7 . 1 6 - 7 . 3 9 (m , 1 0 H)

7 . 7 3 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H)

7 . 8 7 (d , J = 4 . 7 H z , 1 H)

8 . 7 0 (b r s , 3 H)

實施例 3 . G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
O E t) - O (9 , 1 2 , 1 5 - 二十碳三
烯基) 鹽酸鹽

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 . 9 7 (t , J = 4 . 6 H z , 3 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(34)

1 · 1 6 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 2 3 - 1 · 4 3 (m , 1 0 H)

1 · 5 6 - 1 · 6 9 (m , 2 H)

1 · 9 3 - 2 · 1 3 (m , 4 H)

2 · 2 0 - 2 · 3 6 (m , 1 H)

2 · 3 9 - 2 · 5 2 (m , 1 H)

2 · 5 9 - 2 · 8 9 (m , 8 H)

3 · 6 5 (s , 2 H)

4 · 0 3 - 4 · 2 6 (m , 5 H)

4 · 5 7 - 4 · 6 9 (m , 1 H)

5 · 2 8 - 5 · 6 4 (m , 6 H)

5 · 5 0 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 1 5 - 7 · 4 1 (m , 1 0 H)

7 · 7 6 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 8 7 (d , J = 4 · 9 H z , 1 H)

8 · 6 9 (b r s , 3 H)

實施例 4 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
O E t) - O (十六烷基) 鹽酸鹽

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 1 6 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 2 0 - 1 · 3 4 (m , 2 6 H)

1 · 5 6 - 1 · 6 6 (m , 2 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(35)

2 · 2 1 - 2 · 3 6 (m , 1 H)

2 · 4 1 - 2 · 5 2 (m , 1 H)

2 · 6 1 - 2 · 7 2 (m , 2 H)

2 · 7 9 (d , J = 4 · 4 H z , 2 H)

3 · 6 6 (s , 2 H)

4 · 0 3 - 4 · 2 6 (m , 5 H)

4 · 5 6 - 4 · 6 4 (m , 1 H)

5 · 5 0 (d , J = 4 · 5 H z , 1 H)

7 · 1 5 - 7 · 3 8 (m , 1 0 H)

7 · 7 4 (d , J = 4 · 5 H z , 1 H)

7 · 8 7 (d , J = 5 · 0 H z , 1 H)

8 · 7 2 (b r s , 3 H)

實施例 5 · A c - G l u (C y s (B z l) - D -
P h g - O E t) - O (十六烷基)

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 1 8 - 1 · 3 6 (m , 2 9 H)

1 · 5 7 - 1 · 6 9 (m , 2 H)

1 · 9 2 - 2 · 0 5 (m , 1 H)

2 · 0 1 (s , 3 H)

2 · 1 6 - 2 · 3 6 (m , 3 H)

2 · 7 1 (d d , J = 8 · 9 H z , 4 · 4 H z , 1 H

) 2 · 8 5 (d d , J = 8 · 9 H z , 4 · 1 H z ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

1 H) $3 \cdot 71$ (s , 2 H)
 $4 \cdot 07 - 4 \cdot 26$ (m , 5 H)
 $4 \cdot 52 - 4 \cdot 58$ (m , 1 H)
 $4 \cdot 64 - 4 \cdot 70$ (m , 1 H)
 $5 \cdot 49$ (d , $J = 4 \cdot 4\text{ Hz}$, 1 H)
 $6 \cdot 55$ (d , $J = 4 \cdot 7\text{ Hz}$, 1 H)
 $6 \cdot 83$ (d , $J = 4 \cdot 9\text{ Hz}$, 1 H)
 $7 \cdot 20 - 7 \cdot 38$ (m , 10 H)
 $7 \cdot 40$ (d , $J = 4 \cdot 4\text{ Hz}$, 1 H)

實施例 6 . $\text{Glu}(\text{Cys}(\text{Bzl}) - \text{D} - \text{Phg} -$
 $\text{OEt}) - \text{O}(\text{十四烷基})\text{鹽酸鹽}$

^1H NMR (δ ppm , CDCl_3) :
 $0 \cdot 88$ (t , $J = 4 \cdot 6\text{ Hz}$, 3 H)
 $1 \cdot 16$ (t , $J = 4 \cdot 4\text{ Hz}$, 3 H)
 $1 \cdot 20 - 1 \cdot 34$ (m , 22 H)
 $1 \cdot 56 - 1 \cdot 66$ (m , 2 H)
 $2 \cdot 21 - 2 \cdot 36$ (m , 1 H)
 $2 \cdot 41 - 2 \cdot 52$ (m , 1 H)
 $2 \cdot 61 - 2 \cdot 72$ (m , 2 H)
 $2 \cdot 80$ (d , $J = 4 \cdot 4\text{ Hz}$, 2 H)
 $3 \cdot 66$ (s , 2 H)
 $4 \cdot 03 - 4 \cdot 26$ (m , 5 H)
 $4 \cdot 54 - 4 \cdot 64$ (m , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(37)

5 · 5 0 (d , J = 4 · 5 H z , 1 H)

7 · 1 5 - 7 · 3 8 (m , 1 0 H)

7 · 7 3 (d , J = 4 · 5 H z , 1 H)

7 · 8 7 (d , J = 5 · 0 H z , 1 H)

8 · 7 1 (b r s , 3 H)

實施例 7 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
 O E t) - O (十二烷基) 鹽 酸 鹽

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 6 H z , 3 H)

1 · 1 6 (t , J = 4 · 4 H z , 3 H)

1 · 2 0 - 1 · 3 4 (m , 1 8 H)

1 · 5 6 - 1 · 6 6 (m , 2 H)

2 · 2 0 - 2 · 3 6 (m , 1 H)

2 · 4 1 - 2 · 5 2 (m , 1 H)

2 · 6 1 - 2 · 7 2 (m , 2 H)

2 · 7 9 (d , J = 4 · 3 H z , 2 H)

3 · 6 6 (s , 2 H)

4 · 0 3 - 4 · 2 6 (m , 5 H)

4 · 5 4 - 4 · 6 4 (m , 1 H)

5 · 5 0 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 1 5 - 7 · 3 8 (m , 1 0 H)

7 · 7 3 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 8 6 (d , J = 4 · 9 H z , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(38)

8 · 7 0 (b r s , 3 H)

實施例 8 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
O (十六烷基) - O E t 鹽酸鹽

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 8 (t , J = 4 · 1 H z , 3 H)

1 · 0 7 - 1 · 3 4 (m , 2 9 H)

1 · 4 6 - 1 · 5 6 (m , 2 H)

2 · 2 1 - 2 · 3 6 (m , 1 H)

2 · 4 1 - 2 · 5 2 (m , 1 H)

2 · 6 1 - 2 · 7 2 (m , 2 H)

2 · 7 9 (d , J = 4 · 0 H z , 2 H)

3 · 6 7 (s , 2 H)

4 · 0 0 - 4 · 2 5 (m , 5 H)

4 · 5 6 - 4 · 6 4 (m , 1 H)

5 · 5 0 (d , J = 4 · 5 H z , 1 H)

7 · 1 6 - 7 · 3 8 (m , 1 0 H)

7 · 7 5 (d , J = 4 · 5 H z , 1 H)

7 · 8 2 (d , J = 4 · 9 H z , 1 H)

8 · 7 3 (b r s , 3 H)

實施例 9 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
O (十四烷基) - O E t 鹽酸鹽

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(39)

0 . 8 8 (t , J = 4 . 4 h z , 3 H)

1 . 0 6 - 1 . 3 4 (m , 2 5 H)

1 . 4 6 - 1 . 5 6 (m , 2 H)

2 . 2 1 - 2 . 3 6 (m , 1 H)

2 . 3 9 - 2 . 5 2 (m , 1 H)

2 . 5 9 - 2 . 7 0 (m , 2 H)

2 . 7 8 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H)

3 . 6 6 (s , 2 H)

4 . 0 0 - 4 . 2 5 (m , 5 H)

4 . 5 6 - 4 . 6 4 (m , 1 H)

5 . 5 0 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H)

7 . 1 5 - 7 . 3 9 (m , 1 0 H)

7 . 7 5 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H)

7 . 8 2 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H)

8 . 7 2 (b r s , 3 H)

實施例 10 . G l u (C y s (B z l) - D - P h g
- O (十二烷基) - O E t 鹽酸鹽

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 . 8 8 (t , J = 4 . 4 H z , 3 H)

1 . 0 7 - 1 . 3 6 (m , 2 1 H)

1 . 4 6 - 1 . 5 6 (m , 2 H)

2 . 2 3 - 2 . 3 6 (m , 1 H)

2 . 3 9 - 2 . 5 2 (m , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(41)

5 · 3 6 - 5 · 4 3 (m , 1 H)

7 · 1 7 - 7 · 4 6 (m , 1 0 H)

8 · 2 9 (d , J = 5 · 4 H z , 1 H)

9 · 0 5 (d , J = 4 · 9 H z , 1 H)

再者，經由使用前述製造例所合成之中間體，製造以下之化合物。

實施例 1 2 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g
- O (己基)) - O (十四烷基) 鹽酸鹽

實施例 1 3 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g
- O (己基)) - O (十六烷基) 鹽酸鹽

實施例 1 4 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g
- O (辛基)) - O (十二烷基) 鹽酸鹽

實施例 1 5 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g
- O (辛基)) - O (十四烷基) 鹽酸鹽

實施例 1 6 · G l u (C y s (B z l) - D - P h g
- O (癸基)) - O (十二烷基) 鹽酸鹽

同樣處理，製造以下之對照化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(43)

560毫克實施例4之麩胱甘肽衍生物並再攪拌均勻化。加入適量的甘油及注射用水，以混合器予以粗略乳化並且以氫氧化鈉水溶液將pH調整至7.4。再加水使全量為560克，使用Nanomyzer LA，以550 kgf/cm²之乳化壓力，通過乳化部11回，實施精細乳化。將精細乳化之物質以1.2 μm濾紙過濾後，封入適當的玻璃瓶中。

(3) 如此處理所得之麩胱甘肽衍生物的醫藥組成物，根據動態光散亂法，以NICOMP-370(野崎產業)測定3回之油相乳狀液粒子之粒度分布為平均徑(標準偏差)=174.4 nm(75.0 nm)，194.5 nm(77.6 nm)，189.1 nm(87.9 nm)。又，以1.2 μm濾紙過濾前後，以四氫呋喃破壞乳狀液並以HPLC測定實施例4之麩胱甘肽衍生物含量時，確認維持過濾前的90%以上之含量，均勻性良好且實施例4之麩胱甘肽衍生物為在油相乳狀液粒子中安定地混合。尚，實施例4之麩胱甘肽衍生物的乙醇溶液以終濃度為約相同之1 mg/mL地於注射用水中，以5%以下之容積比率混合時，確認立即析出麩胱甘肽衍生物且1.2 μm濾紙過濾後之含量為75%以下。

實施例18

將實施例4所得之麩胱甘肽衍生物，以簡易地小規模，與脂肪乳劑混合之方法進行製造。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

(1) 依據實施例 1 7 之方法，調製未添加麩胱甘肽衍生物之空的脂肪乳劑。以必要時可以小規模使用般，封入玻璃瓶中並且高壓蒸氣滅菌，予以冷藏保存。

(2) 令實施例 4 之麩胱甘肽衍生物以 4 0 m g / m L 溶解於乙醇：苧醇 = 4 : 1 混液中之物質，以 1 . 5 ~ 7 . 5 % 之容積比率於 (1) 所得之空的脂肪乳劑中混合。

(3) 所得之醫藥組成物至少於混合後經過 5 小時，亦呈現出與 (1) 之空的脂肪乳劑同程度的油相乳狀物之粒度分布，又，通過 1 . 2 μ m 濾紙之部分中的麩胱甘肽衍生物含量為維持於裝入值的 9 0 % 以上。

以下，確認實施例 1 ~ 1 6 所合成之麩胱甘肽衍生物的有效性。

實施例 1 9 . 麩胱甘肽衍生物之生理上安定性之比較

(1) 胎牛血清白蛋白 (以下稱為 B S A) ， Dulbecco's 磷酸鹽緩衝食鹽水 (以下稱為 D - P B S) ， 豬肝臟酯酶及兔肝臟酯酶為由 Sigma 公司購入， S D 系公鼠為由日本 S L C 公司購入之 6 週齡鼠， Japanease white 公兔為由市川屋購入之 1 2 週齡兔。而在以下的培養實驗當日，使用於肝素存在下由動物採血，分離之血漿。人類血漿為由健康男性同意下取得。

(2) 將本發明實施例及比較例中記載之麩胱甘肽衍生物，於以下組成之酵素液或血液中培養一定時間後，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (45)

於反應液中添加乙腈，令酵素失活，停止反應，並且以 H P L C 測定去蛋白質上清液中的麩胱甘肽衍生物濃度。於酯酶酵素實驗中，各時間點為測定 2 回以上之平均值，又，鼠及兔為求 3 個體之血漿樣品的平均值。關於其部分的實驗數據，於圖 2 ~ 4 中示出相對於麩胱甘肽衍生物初期濃度之百分率的經時變化。

· 豬肝臟酯酶，兔肝臟酯酶實驗

30 毫克 - B S A / 毫升 - D - P B S (p H 7 . 4) : 36 ~ 45 份

豬或兔肝臟酯酶 / D - P B S : 4 ~ 5 份

10 毫克 - 麩胱甘肽衍生物 / 毫升 - 乙醇 : 1 份 (反應液中之終濃度為 196 ~ 244 μ g / m L)

· 鼠，兔，人類血漿

肝素處理血漿 : 30 ~ 40 份

< 鼠血漿為視需要稀釋使用 30 毫克 - B S A 毫升 - D - P B S (p H 7 . 4) 10 毫克 - 麩胱甘肽衍生物 / 毫升 - 乙醇 : 1 份 (反應液中之終濃度為 250 ~ 323 μ g / m L)

(3) 因為認為圖 2 ~ 4 所得之麩胱甘肽衍生物分解的經時變化，若根據一次的消失曲線予以察看則為妥當，故由此些圖求出分解速度常數和半衰期，並且示於表 2，3。

(4) 由以上之結果可知，本發明之由碳數 12 個以上之烷基酯所構成的麩胱甘肽衍生物，為較比較例之由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (46)

碳數 10 個以下之烷基酯所構成的麩胱甘肽衍生物，相對地於生理上的安定性更高。

表 2

化合物	豬肝臟 - 酯酶之 分解速度常數 (10^{-4} /單位/分鐘)	兔肝臟 - 酯酶之 分解速度常數 (10^{-4} /單位/分鐘)
比較例 1	121	-
比較例 2	364	267
比較例 4	88.5	54.2
實施例 7	15.2	21.1
實施例 6	2.61	5.11
實施例 4	0.466	0.836
實施例 1	0.0901	0.300
實施例 2	-	0.523

表 3

化合物	鼠血漿中半 衰期(分鐘)	兔血漿中半 衰期(分鐘)	人類血漿中半 衰期(分鐘)
比較例 1	0.13	392	643
比較例 2	0.21	238	619
比較例 4	-	181	-
實施例 7	-	323	-
實施例 6	-	1084	-
實施例 4	154	1323	11086
實施例 1	-	24514	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (47)

實施例 20 . 麩胱甘肽衍生物之生體外的誘導 H L - 6 0 細胞分化和促進增殖活性的比較實驗 - 1

利用人類白血病細胞 H L - 6 0 於 9 - 順式 - 視黃酸 (9 - c i s - R A) 或活性型維生素 D₃ (1 α , 2 5 (O H)₂ D₃) 存在下培養所得之顆粒球系或單核球 - 巨噬細胞系細胞的誘導分化作用，進一步試驗本發明實施例及比較例之麩胱甘肽衍生物共存時的促進增殖活性。

(1) H L - 6 0 細胞為由細胞庫 (Japanese Cancer Research Resource Bank , 細胞編號：

J C R B 0 0 8 5) 所購入。依據常法，將細胞冷凍保存母液於實驗開始前解凍並且開始繼代培養供使用。將浮游培養狀態之細胞離心回收 (每分鐘 1 5 0 0 迴轉，5 分鐘) 並於新鮮之培養液中稀釋至 1 / 1 0 0 左右之濃度 (1 ~ 2 $\times$ 1 0⁴ 細胞 / 毫升)，實施繼代。尚，使用含有 1 0 % 胎牛血清之 R P M I - 1 6 4 0 培養基作為培養液。

(2) 將 (1) 中繼代培養之細胞予以離心回收 (每分鐘 1 5 0 0 迴轉，5 分鐘) 並於培養液中，以 2 $\times$ 1 0⁴ 細胞 / 毫升分散，於 2 4 孔穴培養平板中，以 1 毫升 / 孔穴進行播種。於此系中添加實施例 4，實施例 1 1，比較例 1 及比較例 2 之麩胱甘肽衍生物及誘導分化物質 (9 - c i s - R A 或 1 α , 2 5 (O H)₂ D₃)。即，將誘導分化物質 9 - c i s - R A 以 5 $\times$ 1 0⁻⁶ M，1 α 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (48)

25 (OH)₂D₃ 爲以 2×10^{-6} M 作成乙醇溶液，分別於每 1 孔穴中添加 1 μ L。其後，於每 1 孔穴添加 1 μ L 麩胱甘肽以 $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-2}$ M 所作成的乙醇溶液。尚，對照組之溶劑處理爲以乙醇代替麩胱甘肽衍生物，於每 1 孔穴中添加 1 μ L，而麩胱甘肽單獨處理組爲以乙醇代替誘導分化物質，於每 1 孔穴中添加 1 μ L。於 37℃，5% CO₂ 下培養 4 日後，將細胞離心回收（每分鐘 1500 迴轉，5 分鐘）。

(3) 於評價單核球－巨噬細胞系或顆粒球系細胞之誘導分化作用中所常使用的生物學指標之一之硝基藍四唑鎢（以下稱 NBT）的還原活性，爲依據以下之順序進行測定。即，令 (2) 中記載之離心回收的細胞，於新鮮之培養液中懸浮後，添加 NBT 100 ng/mL，12-O-十四烷醯基佛波醇-13-醋酸酯 100 nM，並於 37℃ 下培養 25 分鐘後，製作細胞自旋（cytospin）標本。風乾後，施以 keruehitrot 染色，於光學顯微鏡下每 1 枚標本觀察到 500 個細胞，求出 NBT 還原活性陽性細胞之比率。

(4) 將麩胱甘肽衍生物與 $10^{-7} \sim 10^{-5}$ M 誘導分化物質共同處理之結果示於表 4。各麩胱甘肽均於 10^{-5} M 爲止之單獨處理下，未察見 NBT 還原活性之上升。麩胱甘肽衍生物與誘導分化物質之組合處理，比誘導分化物質單獨之處理，可察見 NBT 還原活性細胞之比率爲依賴於麩胱甘肽濃度而上升。尚，本發明之實施例 4，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (49)

1 1 與比較例 1 ， 2 之麩胱甘肽衍生物間並未察見作用強度上的大差異。

表 4

化 合 物		NBT 還 原 活 性 陽 性 細 胞 比 率 (%)		
		誘 導 分 化 物 質		
		濃 度 (M)	溶 劑 對 照 (EtOH)	1 α ,25(OH) ₂ D ₃ (2 × 10 ⁻⁹ M)
溶 劑 對 照 (EtOH)	0	0.2	5.1	4.4
比 較 例 1	10 ⁻⁷	0.2	5.4	6.3
	10 ⁻⁶	0.2	7.6	10.1
	10 ⁻⁵	0.4	13.0	18.8
比 較 例 2	10 ⁻⁷	0.2	4.6	7.4
	10 ⁻⁶	0.4	9.3	15.2
	10 ⁻⁵	0.6	18.2	33.2
實 施 例 4	10 ⁻⁷	0.2	5.7	6.7
	10 ⁻⁶	0.2	10.3	10.4
	10 ⁻⁵	0.2	31.3	18.0
實 施 例 11	10 ⁻⁷	0.6	5.1	8.8
	10 ⁻⁶	0.2	4.8	11.2
	10 ⁻⁵	0.8	13.8	19.8

實 施 例 2 1 . 麩 胱 甘 肽 衍 生 物 之 生 體 外 的 誘 導 H L -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (50)

60 細胞分化和促進增殖活性的比較實驗

- 2 -

以實施例 20 同樣之手法，比較實施例 4，5，8 及比較例 3 之麩胱甘肽衍生物的生體外活性。

(1) 與實施例 20 之相異點之一為因化合物溶解性之理由，於實施例及比較例之麩胱甘肽衍生物，使用二甲基亞砜 (DMSO) 作為溶劑，故於系中不以乙醇而以放入 0.1 ~ 0.3 (v/v) % 之 DMSO 之條件。又，第二點為將 9-cis-RA 之濃度由 5×10^{-9} M 變更成 2×10^{-9} M。在此些影響下，令實施例 4 之麩胱甘肽衍生物的試驗結果產生若干感受性之差異。再者，於實施例 21 中僅評價令 9-cis-RA 共存之對於 HL-60 細胞之顆粒球系細胞的誘導分化。

(2) 實施例 4 為示出較比較例 3 之麩胱甘肽衍生物更高之活性。實施例 5 及 8 之麩胱甘肽衍生物為示出與比較例 3 同程度的誘導分化能力。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

表 5

化 合 物	NBT 還原活性陽性細胞比率 (%)		
	誘 導 分 化 物 質		
	濃 度 (M)	溶 劑 對 照 (EtOH-0.1%)	9-cis-RA (2×10^{-9} M)
溶 劑 對 照 (DMSO- 0.1~0.3%)	0	0.3	2.9
比 較 例 3	10^{-8}	0.7	3.1
	3×10^{-8}	0.5	2.8
	10^{-7}	0.3	3.5
	3×10^{-7}	0.6	3.8
	10^{-6}	0.3	6.1
	3×10^{-6}	0.6	17.1
比 較 例 4	10^{-8}	0.6	2.5
	3×10^{-8}	0.7	3.1
	10^{-7}	0.7	5.6
	3×10^{-7}	0.9	11.0
	10^{-6}	0.3	21.2
	3×10^{-6}	0.6	29.9
實 施 例 5	10^{-8}	0.3	2.5
	3×10^{-8}	0.7	2.1
	10^{-7}	0.9	3.2
	3×10^{-7}	0.7	4.3
	10^{-6}	0.3	6.5
	3×10^{-6}	0.2	11.2
實 施 例 8	10^{-8}	0.5	2.9
	3×10^{-8}	0.4	3.2
	10^{-7}	0.8	4.2
	3×10^{-7}	0.9	4.7
	10^{-6}	0.8	8.8
	3×10^{-6}	0.7	16.9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (52)

實施例 2 2 . 於脂肪乳劑中混合比較例 1 及 2 之麩胱甘肽衍生物者與實施例 1 8 之效果比較

令脂肪乳劑中混合麩胱甘肽者，與豬肝臟酯酶培養，並且比較對其分解的抵抗性。

(1) 與實施例 1 8 相同之條件下，將比較例 1 及 2 之麩胱甘肽衍生物混合至脂肪乳劑中。此時，脂肪乳劑中之實施例 4，比較例 1 及比較例 2 之麩胱甘肽衍生物濃度均為 1 m g / m L。

(2) 將實施例 1 8，比較例 1 或比較例 2 之麩胱甘肽衍生物之脂肪乳劑，以 1 5 (v / v) % 添加至豬肝臟酯酶之反應液中，並以 H P L C 定量分析與實施例 1 9 同樣地培養一定時間後之麩胱甘肽衍生物含量。又，對照實驗為將實施例 4，比較例 1 或比較例 2 之麩胱甘肽衍生物之乙醇溶液，與用以調整總容量之生理食鹽水共同添加至酯酶反應液中，並且同樣培養，以 H P L C 進行分析。

(3) 因為與實施例 1 9 同樣地根據一次的消失曲線，故求出其各分解速度常數，進行比較並且整理於表 6 中。

(4) 雖然任何麩胱甘肽與在脂肪乳劑混合下，均為分解速度降低，但其分解速度的降低程度為以實施例 4 之麩胱甘肽衍生物更為強烈出現。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

表 6

化 合 物	脂 肪 乳 劑 存 在 下 之 分 解 速 度 常 數 (/ 單 位 / 分 鐘)	脂 肪 乳 劑 存 在 下 之 分 解 速 度 常 數 (/ 單 位 / 分 鐘)	分 解 速 度 常 數 比 (脂 肪 乳 劑 存 在 下 / 生 理 食 鹽 水)
比 較 例 1	7.343×10^{-3}	1.206×10^{-2}	0.609
比 較 例 2	1.650×10^{-2}	3.638×10^{-2}	0.454
實 施 例 4	2.033×10^{-5}	1.100×10^{-4}	0.185

實施例 2 3 · 於脂肪乳劑中混合比較例 1 之麩胱甘肽衍生物者與實施例 1 8 之效果比較

令脂肪乳劑中混合麩胱甘肽衍生物者，於甘油水溶液中透析，並且比較脂肪乳劑中之麩胱甘肽衍生物含量之變化。

(1) 與實施例 1 8 同樣地調製比較例 1 之脂肪乳劑。此時麩胱甘肽衍生物之濃度為脂肪乳劑中 2 m g / m L 。

(2) 將此些脂肪乳劑 1 4 毫升，於 1 公升之 2 · 3 (w / v) % 甘油水溶液中透析。於室溫進行透析 2 天，並於途中交換 1 回甘油水溶液。透析後之脂肪乳劑均為約 1 5 · 6 毫升。將其以 1 · 2 μ m 之濾紙過濾，並且測定其麩胱甘肽衍生物含量。

(3) 雖然實施例 1 8 (實施例 4) 之麩胱甘肽衍生物含量，於未校正透析所增加容量之值為初期裝入值的

五、發明說明 (54)

85.7%，但比較例 1 之含量則於透析後降低至 14.0%。

此結果被解釋如下。即，實施例 4 之麩胱甘肽衍生物為被強行封入透析膜所幾乎無法透過之油相乳狀液粒子中，故即使透析後亦不會令脂肪乳劑中的含量頗為降低，而比較例 1 之麩胱甘肽並不輕易地與乳狀液粒子強力的交互作用，且通過透析膜並可察見造成脂肪乳劑中的含量降低。

(4) 由此結果，可認為實施例 4 之麩胱甘肽衍生物與脂肪乳劑共同投予時，即使於生體內亦可期待血管為與油相乳狀液粒子不通過透析膜所見時之同樣效果。

實施例 24 · 將實施例 18 之脂肪乳劑及比較例 1 之水溶液靜脈投予至鼠時之血中麩胱甘肽衍生物濃度推移之比較

對於實施例 4 及比較例 1 之麩胱甘肽衍生物，比較在血中酯酶活性高之品種鼠中的血中動態。

(1) 鼠為由日本 S L C 購入之 8 週齡 B D F 1 公鼠且使用於實驗中。以 9 週齡至供於實驗為止之期間，於可自由攝取動物飼養用飼料 (MF, Oriental 酵母股份有限公司) 及飲水 (經 0.4 ± 0.2 ppm 之次氯酸處理之井水) 之條件下，以溫度 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，濕度 $55 \pm 5\%$ 下飼養。

(2) 將含有實施例 4 之麩胱甘肽衍生物濃度 3 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

克／毫升之實施例 1 8 之脂肪乳劑，及含有比較例 1 之麩胱甘肽衍生物 5 毫克／毫升濃度之 2.5 (w/v) % - 羥丙基 - β - 環糊精的生理食鹽溶液，分別以有效成分用量為 30 毫克／公斤 - 體重，50 毫克／公斤 - 體重，液量均為 10 毫升／公斤，對鼠予以尾靜脈內投予。於一定時間後，於醚麻醉下由心臟採取約 1 毫升之血液。（由各鼠個體採血 1 回並且殺死）各試料群 - 各時間點之 N 數為以 2 實施。採血後之血液立即予以冰冷，並於檸檬酸鈉存在下將血漿離心分離。所得之血漿以乙腈除去蛋白質後，以三氟醋酸水溶液／乙腈系作為移動相之 C 18 之逆相層析柱進行分析，並且測定血漿中之各麩胱甘肽衍生物濃度。

(3) 各麩胱甘肽衍生物之血漿中濃度之結果整理於表 7，8 中。比較例 1 之麩胱甘肽衍生物於投予 5 分鐘已令血漿中濃度為定量界限之約 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下。另一方面，投予實施例 1 8 之脂肪乳劑之鼠，於投予後 2 小時為止方於血漿中檢測出麩胱甘肽衍生物。

(4) 由以上之結果可知，先前技術之比較例 1 為在鼠血漿中極迅速消失，相對地，本發明實施例 4 之麩胱甘肽衍生物可在血漿中存在較長的時間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (56)

表 7 實施例 1 3 (實施例 4 之麩胱甘肽衍生物) 投予後之血漿中濃度

時間 (分)	5	10	15	30	60	120	180
個體 1	420.02	320.28	275.69	129.87	60.97	8.65	定量界限 以下
個體 2	262.93	352.93	205.88	79.01	49.71	10.04	定量界限 以下
平均值	341.47	336.61	240.79	104.44	55.34	9.34	-

於各採血時間由各 2 隻之鼠採集幾乎全部的血液並且殺死。

表中之單位為 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ，定量界限為約 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$

表 8 比較例 1 - H P C D 溶液投予後之血漿中濃度

時間(分)	5	15	60
個體 1	定量界限以下	定量界限以下	定量界限以下
個體 2	定量界限以下	定量界限以下	定量界限以下
平均值	-	-	-

於各採血時間由各 2 隻之鼠採集幾乎全部的血液並且殺死。

表中單位為 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ，定量界限為約 $1 \mu\text{G} / \text{mL}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (57)

實施例 2 5 · 具有碳數 1 2 個以上長鏈酯之麩胱甘肽衍生物的脂肪乳劑與比較例 1 之水溶液及比較例 2 之脂肪乳劑對兔靜脈投予時之血中麩胱甘肽衍生物濃度推移之比較

對於具有碳數 1 2 個以上長鏈酯之本發明之麩胱甘肽，先前技術之比較例 1 及 2 之麩胱甘肽，比較在血中酯酶活性低之品種兔中的血中動態。

(1) 兔為由市川屋購入之 1 2 週齡以上之日本白色品種公兔，並且將 1 5 週齡以上體重為達約 3 公斤之白兔使用於實驗中。於供實驗為止之期間，於可自由攝取動物飼養用飼料及飲水，溫度 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，濕度 $55 + 5\%$ 之條件下飼養。

(2) 將具有碳數 1 2 個以上長鏈酯之麩胱甘肽衍生物與比較例 2 之麩胱甘肽衍生物，以乙醇或乙醇：苳醇混合液調製成 2 0 ~ 2 0 0 毫克／毫升之溶液，且將其於投予前立即於脂肪乳劑中混合後，以 $1.2 \mu\text{m}$ 濾紙過濾之液體視為靜脈投予液。另一方面，將比較例 1 之麩胱甘肽衍生物以 1.5 毫克／毫升溶解於 6 % - 羥丙基 - β 環糊精／5 % - 葡萄糖水溶液中，視為投予液。

(3) 將投予容量之 2 毫克／公斤之 (2) 中所得之麩胱甘肽衍生物投予液，於無麻醉束縛下之兔左耳殼靜脈，以 1 毫升／分鐘之速度急速地灌輸投予。各麩胱甘肽衍生物為對 3 集以上之兔進行投予。由投予終了時點開始 5，10，15，30，60，120 及 240 分鐘後，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (58)

由右耳殼靜脈於肝素存在下採集 1 毫升血液並且立即冰冷。由血液中離心分離血漿，並加入 1 ~ 2 倍容量之乙腈令蛋白質沈澱後進行離心分離，再將 0 . 5 μ m 之濾紙過濾之上清液，以 H P L C 進行定量分析。

(4) 各麩胱甘肽衍生物之血漿中濃度之推移，以投予用量予以校正者示於圖 5 。又，由此些數根據 2 - 區間模型，進行藥物動態解析所算出的分布容積及清除率整理於表 9 。

(5) 由以上血中酯酶活性較低之兔的動態實驗，可確認本發明之碳數 1 2 個以上之麩胱甘肽衍生物為比先前技術之比較例 1 及 2 的麩胱甘肽衍生物，更具有持續維持極顯著高濃度之傾向。

表 9

化合物	中央區間的每體重 之分布容積 (L/kg)	每體重之清除率 (L/kg/hr)
比較例 1	0.80	15.27
比較例 2	4.18	9.34
實施例 7	0.47	2.85
實施例 6	0.08	0.29
實施例 4	0.06	0.20
實施例 1	0.06	0.03
實施例 2	0.07	0.05

實施例 2 6 . 實施例 4 與比較例 1 之麩胱甘肽衍生物於

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (59)

投予 5 - 氟尿嘧啶抑制造血機能模型鼠中的藥理效果之比較

關於投予 5 - 氟尿嘧啶 (以下簡稱為 5 - F U) 抑制造血機能模型鼠中的促進嗜中性白血球回復作用，根據比較與對照群之統計學上的有意義性，進行含有本發明實施例 4 作為有效成分之醫藥組成物，先前技術之比較例 1 之醫藥組成物，顆粒球菌落刺激因子 G - C S F 之比較。

(1) 所用之動物及飼養條件；鼠為使用由日本 S L C 所購入之 6 週齡 S D 系公鼠。動物飼養用飼料 (MF. Oriental 酵母股份有限公司) 及飲水 (經 0.4 ± 0.2 ppm 之次氯酸處理的井水) 為在實驗期間自由攝取。將每一隻動物收容於吊式鼠籠 (日本 C A G E 股份有限公司製) 中，並於溫度 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，濕度 $55 \pm 5\%$ 之條件下飼養。

(2) 製作投予 5 - F U 抑制鼠造血機能之模型；投予 5 - F U (協和醱酵工業股份有限公司製) 抑制鼠造血機能之模型為參考赤松等人 (藥理與治療，18 (Suppl. 9)，317 - 356 (1990)) 之方法實施製作。即，於實驗第 1 日對 (1) 記載之鼠以腹腔內投予 5 - F U 50 毫克 / 公斤 - 體重 (投予容量為 1 毫克 / 公斤 - 體重)，或同容量之生理食鹽液 (扶桑藥品工業股份有限公司製)。於實驗第 4，7 ~ 12 日由頸靜脈採血，取得 E D T A - 2 K 處理血液，並對此血液使用綜合血液學檢查裝置 (Technicon H.1E, Biel - 三共股份有限公司製) 測

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (60)

定嗜中性白血球數，並且使用網狀紅血球測定裝置 (EPICS XL-MCL ,Colta 股份有限公司製) 測定網狀紅血球率。尚，於實驗第 1 日亦實施採血，並將此血液之測定結果視為投予前值。又，將實驗第 4 日未察見網狀紅血球率減少之鼠 (5 - F U 投予鼠中約 10 %)，判定為未察見 5 - F U 投予效果，於實驗中除外，進行評價。

生理食鹽水投予群在實驗期間並未察見嗜中性白血球數目之變化，相對地，5 - F U 投予群則在第 8 日察見嗜中性白血球數目減少之最低值，於實驗第 10 日以後，察見嗜中性白血球數目為回復至 5 - F U 投予前值或以上。由以上之結果可確認，藉由腹腔內投予單回 50 毫克 / 公斤 - 體重之 5 - F U，則可製作抑制鼠造血機能之模型。

(3) 實施例 4 及比較例 1 根據上述記載之模型進行評價；於 (2) 中記載之模型中，將實施例 4 之麩胱甘肽衍生物於麩胱甘肽衍生物中混合者，以 10 ~ 30 毫克 / 公斤 - 體重 / 日，而比較例 1 之麩胱甘肽衍生物溶於含有 2.5 % 羥丙基 - β - 環糊精 (以下稱 H P C D) 之生理食鹽水者，以 50 毫克 / 公斤 - 體重 / 日，於實驗第 2 日至第 10 日為止之 9 日間反覆進行尾靜脈投予。又，陽性對照群為將基因重組之 G - C S F 製劑 (以下稱 G - C S F，中外製藥股份有限公司製) 以 10 微克 / 公斤 - 體重 / 日，陰性對照群為將空的脂肪乳劑同樣地投予。尚，投予容量於陰性對照群，實施例 4 - 脂肪乳劑及比較例 1 - H P C D 溶液群為 10 毫克 / 公斤 - 體重 / 日，G -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (61)

C S F 群為 1 毫克／公斤－體重／日。

(4) 於投予 5 - F U 抑制鼠造血能模型中的促進嗜中性白血球數目回復作用之評價結果示於圖 6 , 圖 7 。 G - C S F 1 0 微克／公斤－體重／日投予群, 於實驗第 4 日察見嗜中性白血球數目相對於陰性對照群為以統計學上有意義的增加, 暫時於實驗第 7 日減少至與陰性對照值幾乎無變化之值後, 於實驗第 8 日以後則再繼續察見嗜中性白血球數目於統計學上有意義的增加 (有意義水準 5 % - 0 . 1 %) 。實施例 4 - 脂肪乳劑群, 以 3 0 毫克／公斤－體重／日投予群於實驗第 8 日開始繼續察見嗜中性白血球數目相對於陰性對照群為以統計學上有意義的增加 (有意義水準 5 % - 0 . 1 %) , 其程度為與 G - C S F 1 0 毫克／公斤－體重／日投予群幾乎同等。2 0 毫克／公斤－體重／日投予群於實驗第 8 日開始繼續察見嗜中性白血球數目的增加傾向, 於實驗第 9 ~ 1 1 日察見相對於陰性對照組於統計學上的有意義差 (有意義水準 1 % - 0 . 1 %) 。1 0 毫克／公斤－體重／日投予群為與陰性對照群比較未察見變化。另一方面, 比較例 1 - H P C D 溶液群即使投予 5 0 毫克／公斤－體重／日, 亦僅於實驗第 1 2 日察見嗜中性白血球數目相對於陰性對照群為以統計學上有意義的增加 (有意義水準 5 %) , 與陰性對照群比較未察見變化。

由上述結果可知, 比較例 1 為與溶解輔助劑 H P C D 均即使投予 5 0 毫克／公斤－體重／日, 亦與陰性對照群

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (62)

比較未察見變化。另一方面，可知實施例 4 - 脂肪乳劑之 20 毫克 / 公斤 - 體重 / 日以上之投予群，於投予 5 - F U 抑制鼠造血機能模型中，顯示具有依賴投予量之促進嗜中性白血球數目回復之作用，實施例 4 - 脂肪乳劑之 30 毫克 / 公斤 - 體重 / 日投予群為與 G - C S F 10 微克 / 公斤 - 體重鉻酸鹽日投予群具有大約同等的促進嗜中性白血球數目回復之作用。

實施例 27 . 實施例 1 , 4 及 7 於投予 5 - 氟尿嘧啶抑 制造血血機能模型鼠中的藥理效果之比較

(1) 所使用之動物為與實施例 26 相同，飼養條件為溫度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，濕度 $55 \pm 15\%$ 。

(2) 投予 5 - F U 模型之製作，供驗物質之投予及採血步驟為與實施例 26 同樣實施。於血液檢查上，使用東西多項目自動血球計數裝置 K - 4500 或東亞 Sysmex CC-180A 自動血球計數裝置，且白血球百分率為以 May-Gimusa 染色後鏡檢計測，而網狀紅血球數目為以 Brecher 法進行計測。

(3) 以實施例 26 同樣的步驟，試驗 5 - F U 投予後僅投予脂肪乳劑之陰性對照群，以實施例 4 之麩胱甘肽作為供驗物質並且以 30 毫克 / 公斤 - 體重 / 日與脂肪乳劑共同投予群，同樣地將實施例 1 之麩胱甘肽衍生物以 10 或 30 毫克 / 公斤 - 體重 / 日投予群，實施例 7 之麩胱甘肽衍生物以 30 或 60 毫克 / 公斤 - 體重 / 日投予群

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

。又，將網狀紅血球未減少之鼠，視為無 5 - F U 效果並由實驗中除外 (1 例) 。

(4) 試驗期間中之嗜中性白血球分節核球比之變化示於圖 8 。與實施例 2 6 同樣地，於實施例 4 之 3 0 毫克 / 公斤群中，觀察到促進嗜中性白血球分節核球數目回復之傾向 (於實驗日 9 ~ 1 2 日為有意義水準 5 % - 1 %) 。又，實施例 1 之麩胱甘肽衍生物於 1 0 , 3 0 毫克 / 公斤兩群中，察見促進嗜中性白血球數目之回復作用 (分別於實驗日 8 ~ 1 2 日，7 ~ 1 2 日相對於陰性對照群之有意義水準為 1 %) 。再者，實施例 7 之麩胱甘肽衍生物於 3 0 毫克 / 公斤群與陰性對照比較雖無變化，但於 6 0 毫克 / 公斤高用量之投予群則確認有促進嗜中性白血球回復之傾向 (實驗日 1 1 , 1 2 日分別為有意義水準 5 % , 1 %) 。

實施例 2 8 . 實施例 4 之麩胱甘肽衍生物於正常鼠中的藥理效果

檢討實施例 4 之化合物對於正常鼠中之嗜中性白血球加作用。

(1) 鼠為使用由日本 S L C 股份有限公司所購入之 6 週齡 S D 系公鼠。動物飼養用飼料 (MF. Oriental 酵母股份有限公司製) 及飲水 (經 0.4 ± 0.2 ppm 之次氯酸處理的井水) 為在實驗期間自由攝取。將每一隻動物收容於吊式鼠籠 (日本 C A G E 股份有限公司製) 中，並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (64)

於溫度 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，濕度 $55 \pm 5\%$ 之條件下飼養。

(2) 將實施例 4 之麩胱甘肽衍生物於脂肪乳劑中混合者，10，20 或 30 毫克／公斤－體重／日，及僅以脂肪乳劑之陰性對照群，分別於實驗第 1 日至第 6 日為止之 6 日間反覆進行尾靜脈投予。投予容量為以 10 毫克／公斤－體重／日進行。於實驗第 1 日至第 10 日為止每日由頸靜脈採血，取得 EDTA - 2K 處理血液，並且使用綜合血液檢查裝置 (Technicon H1E Biel · 三共股份有限公司製) 測定嗜中性白血球數目。

於實驗第 1，7，10 日對部分的陰性對照群，於實驗第 3，5，7，10 日對部分的實施例 4 - 脂肪乳劑之 30 毫克／公斤－體重／日投予群，於戊巴必妥鈉腹腔內麻醉下，由腹大動脈放血致死後，採集大腿骨骨髓，以 Wedge 法製作塗抹標本，並且施以 May-Gimusa 染色，於顯微鏡下進行骨髓有核細胞分級。

對於陰性對照群及實施例 4 - 脂肪乳劑之 30 毫克／公斤－體重／日投予群，使用由實驗第 3，5，7 日之 EDTA - 2K 處理血液所得之血漿，測定血漿中的干擾素 1β (以下稱 IL - 1β) 量及腫瘤壞死因子 (以下稱 TNF α) 量。於測定中使用鼠 IL - 1β - ELISA 系統 (Amersham Pharmacia Biotech 股份有限公司製)，鼠 TNF α - ELISA 系統 (Amersham Pharmacia Biotech 股份有限公司製) 及 Bio-Rad Microplate Reader (MODEL 550，日本 Bio-Rad Laboratories 股份有限公司製)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (65)

(3) 於正常鼠中的嗜中性白血球增加作用之評價結果示於圖 9 。實施例 4 - 脂肪乳劑群，於 30 毫克 / 公斤 - 體重 / 日投予群中，在實驗第 2 日，第 5 日至第 8 日察見嗜中性白血球數目相對於陰性對照群為以統計學上有意義的增加 (有意義水準 5 % - 1 %) 。

檢討實驗第 1 , 3 , 5 , 7 , 10 日對骨髓影響之結果示於圖 10 , 11 。若將嗜中性白血球性骨髓球系細胞分成具有分裂能力之嗜中性白血球性骨髓球 (骨髓芽球，前骨髓球，嗜中性白血球性骨髓球，骨髓球系分裂細胞) 及不具有分裂能力之嗜中性白血球性骨髓球 (嗜中性白血球性後骨髓球，桿狀核嗜中性白血球，分葉核嗜中性白血球) 進行評價，則具有分裂能力之嗜中性白血球性骨髓球於實施例 4 - 脂肪乳劑之 30 毫克 / 公斤 - 體重 / 日投予群中，於實驗第 3 , 5 日增加，且於實驗第 7 日回復至與陰性對照群大約同程度之值。另一方面，不具有分裂能力之嗜中性白血球性骨髓球於實施例 4 - 脂肪乳劑之 30 毫克 / 公斤投予群中，於實驗第 3 日雖與陰性對照群大約為同程度，但於實驗第 7 日為最大，且於實驗第 5 , 7 , 10 日察見增加。

檢討實驗第 3 , 5 , 7 日之血漿中 IL - 1 β 量及 TNF α 量之結果示於圖 12 , 13 。IL - 1 β 及 TNF α 於實施例 4 - 脂肪乳劑之 30 毫克 / 公斤 - 體重 / 日投予群之任何實驗日中均未察見較陰性對照群增加。

(4) 由上述結果可知，含有本發明實施例 4 麩胱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

甘肽衍生物之脂肪乳劑所組成的醫藥組成物，即使於正常鼠中亦可確認嗜中性白血球數目的增加作用，且亦可察見以末梢血中嗜中性白血球數目增加之變動所對應之形態，於骨髓中令造血作用亢進。再者，此些嗜中性白血球數目的增加作用上，與發炎性細胞激動素（ $IL-1\beta$ ， $TNF\alpha$ ）之變動並不相關。

實施例 29 . 於投予環磷醯胺抑制造血機能模型兔中的藥理效果之比較

比較含有本發明實施例 4 麩胱甘肽衍生物作為有效成分之醫藥組成物，與先前技術之比較例 1 之醫藥組成物，於投予環磷醯胺（以下稱 CP）抑制造血機能模型兔中的促進嗜中性白血球回復之作用。

（1）所用之動物及飼養條件；兔為由北山 Raves 購入之 17 週齡的日本白色品種公兔（kb1：JW）。動物飼養用飼料（LRC4, Oriental 酵母股份有限公司製）及飲水（經 0.4 ± 0.2 ppm 之次氯酸的井水）為在實驗期間自由攝取。將每一隻動物收容於吊式兔籠（日本 CAGE 股份有限公司製），並於溶劑 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ ，濕度 $55 \pm 5\%$ 之條件下飼養。

（2）製作投予 CP 抑制兔造血機能之模型；於實驗第 1 日及第 2 日對（1）記載之兔以靜脈投予 CP（和光純藥工業股份有限公司製）60 毫克／公斤－體重／日（投予容量為 2 毫克／公斤－體重）。其次於實驗第 3 日

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (67)

至第 9 日為止，由左後耳殼靜脈採血，取得肝素鈉處理血液。對此血液使用綜合血液學檢查裝置 (Technicon H.1E, Biel · 三共股份有限公司製) 測定嗜中性白血球數目。尚，於實驗第 1 日之投予前亦實驗採血，並將此血液之測定結果視為投予前值。其結果，於實驗第 5 日至第 7 日察見嗜中性白血球減少低值，其後，於實驗第 8 日以後為回復至投予前值或其以上。由以上之結果可確認，藉由投予 2 日 CP 60 毫克 / 公斤 - 體重，則可製作抑制兔造血機能之模型。

(3) 實施例 4 及比較例 1 之麩胱甘肽衍生物於上述記載之模型中的評價；於 (2) 記載之模型中，將作為供驗物質的實施例 4 - 脂肪乳劑，以 20 毫克 / 公斤 - 體重 / 日，而比較例 1 - 羥丙基 - β - 環糊精 (以下稱為 HPCD) 溶液 (將比較例 1 之衍生物溶解於 3 % HPCD - 2 . 2 % 甘油水溶液中之溶液) 以 20 毫克 / 公斤 - 體重 / 日，於實驗第 3 日至第 7 日進行投予。尚，陰性對照群為投予空的脂肪乳劑。

於投予 CP 抑制兔造血機能模型中之促進嗜中性白血球回復作用之評價結果示於圖 1 4。實施例 4 - 脂肪乳劑群於實驗第 6 日至第 8 日繼續察見嗜中性白血球於統計學上有意義的增加 (有意義水準 1 %)。另一方面，比較例 1 - HPCD 溶液群則與對照群比較未察見變化。

由上述結果，比較例 1 即使為與溶解輔助劑 HPCD 共同以 20 毫克 / 公斤 - 體重 / 日投予，亦與陰性對照群

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (68)

比較未察見變化。另一方面，實施例 4 - 脂肪乳劑之 20 毫克 / 公斤 - 體重 / 日於投予 CP 抑制兔造血機能模型中，顯示出具有促進嗜中性白血球數目回復之作用。

又，若於此處重新考慮所謂的藥劑所造成的促進造血刺激，則認為其重要為考慮如下之各點。於自然任意造血中，有生物體恆常狀態中的構成性造血，及對於感染和出血為首的各種刺激之誘導性造血。由嗜中性白血球減少症和血小板減少症中的抑制造血機能狀態而言，為了令末梢血液之血球數目回復，則必須引起誘導性造血，於現在臨床上所進行之 G - CSF 等所謂來自生物體之造血因子之情況中，直接刺激存在於骨髓之造血幹細胞和前驅細胞的分化和增殖，到達產生成熟血球。本發明者等人所考慮的臨床上較佳之造血機構，並非為與感染和出血等刺激同樣地，令發炎所伴隨的各種細胞激動素變化，結果二次地引起 G - CSF 等造血因子之產生，而其必要為可與 G - CSF 等同樣地直接誘導骨髓幹細胞和前驅細胞的分化，增殖。因此，可代替 G - CSF 等來自生物體之生理活性蛋白質性醫藥品的低分子性造血物質，必須對骨髓的幹細胞和前驅細胞直接作用並發揮促進造血作用，且此藥物本身為在骨髓以有效率運送形態投予，或者必須具有於生體內可有效利用到達骨髓之結構之性質。實際上，作用於造血幹細胞和顆粒球菌落形成細胞等之 G - CSF 為高分子，且加上為示出小的分布容積（本發明者等人由診療與新藥，Vol. 26 (11)，p 1660 ~，(1990

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (69)

) 之實驗數據所試算。) , 可有效率地到達骨髓。於 W O 9 6 4 0 2 0 5 號說明書中, 雖然提出 T E R 1 9 9 為具有直接作用於骨髓前驅細胞的可能性, 但並無否定其為伴隨發炎反應, 二次性的促進造血之可能性之數據, 又, 未明確記載關於可有效率地送達骨髓之構造和投予形態。

事實上, 根據以上本發明者等之實驗, T E R 為在小鼠, 大鼠等實驗動物之血漿中之半衰期極短, 又, 並不具有可有效率地到達骨髓之構造和形態。因此, W O 9 6 4 0 2 0 5 號說明書中所揭示之 T E R 1 9 9 與其類似化合物, 由藥物傳送性觀點而言, 並無法有效率地表現促進造血作用。

圖面之簡單說明

圖 1 為本發明之麩胱甘肽 (中 - 長鏈烷酯) 衍生物之合成流程圖。

圖 2 為實施例 1 9 之豬肝酯酶實驗。尚, 反應液中之酯酶濃度, 於實施例 4 為 7 5 單位 / m L , 於比較例 1 為 3 . 7 5 單位 / m L 。

圖 3 為實施例 1 9 之鼠血漿實驗。尚, 比較例 1 為使用以 B A S 溶液稀釋至 4 0 0 倍之血漿。

圖 4 為實施例 1 9 之人類血漿實驗。

圖 5 為於兔中靜脈投予後之血漿中麩胱甘肽衍生物濃度推移之比較。

圖 6 為實施例 4 與比較例 1 之麩胱甘肽衍生物於投予

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (70)

5 - 氟尿嘧啶 (5 - F U) 抑制造血機能模型鼠中的藥理效果之比較，其為示出實施例 4 之麩胱甘肽衍生物的嗜中性白血球數目之變化。各數據為使用 $n = 5 \sim 8$ 之平均值。

圖 7 為實施例 4 與比較例 1 之麩胱甘肽衍生物於投予 5 - 氟尿嘧啶 (5 - F U) 抑制造血機能模型鼠中的藥理效果之比較，其為示出比較例 1 之麩胱甘肽衍生物的嗜中性白血球數目之變化。各數據為使用 $n = 6 \sim 8$ 之平均值。

圖 8 為實施例 1，4 及 7 之麩胱甘肽衍生物於投予 5 - 氟尿嘧啶抑制造血機能模型鼠中的藥理效果之比較，其為示出該模型鼠中之嗜中性白血球分節核細胞化之變化。各數據為使用 $n = 4 \sim 8$ 之平均值 $\pm$ 標準偏差。

圖 9 為將實施例 4 之麩胱甘肽衍生物反覆投予正常鼠時之末梢血液中的嗜中性白血球數目之變化。各數據為使用 $n = 6 \sim 12$ 之平均值。

圖 10 為將實施例 4 之麩胱甘肽衍生物投予正常鼠時之具有分裂能力之嗜中性白血球骨髓球 (骨髓芽球，前骨髓球，嗜中性白血球性骨髓球，骨髓球系分裂細胞) 的變化。各數據為使用 $n = 6$ 之平均值。

圖 11 為將實施例 4 之麩胱甘肽衍生物投予正常鼠時之不具有分裂能力之嗜中性白血球性骨髓球 (嗜中性白血球後骨髓球，桿狀核嗜中性白血球，分葉核嗜中性白血球) 的變化。各數據為使用 $n = 6 \sim 12$ 之平均值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(71)

圖 1 2 爲示出將實施例 4 之麩胱甘肽衍生物投予正常鼠時之血漿中的 $1L-1\beta$ 量之變化。各數據爲使用 $n = 2 \sim 3$ 之平均值 $\pm$ 標準偏差。

圖 1 3 爲示出將實施例 4 之麩胱甘肽衍生物投予正常鼠時之血漿中的 $TNF\alpha$ 量之變化。各數據爲使用 $n = 2 \sim 3$ 之平均值 $\pm$ 標準偏差。

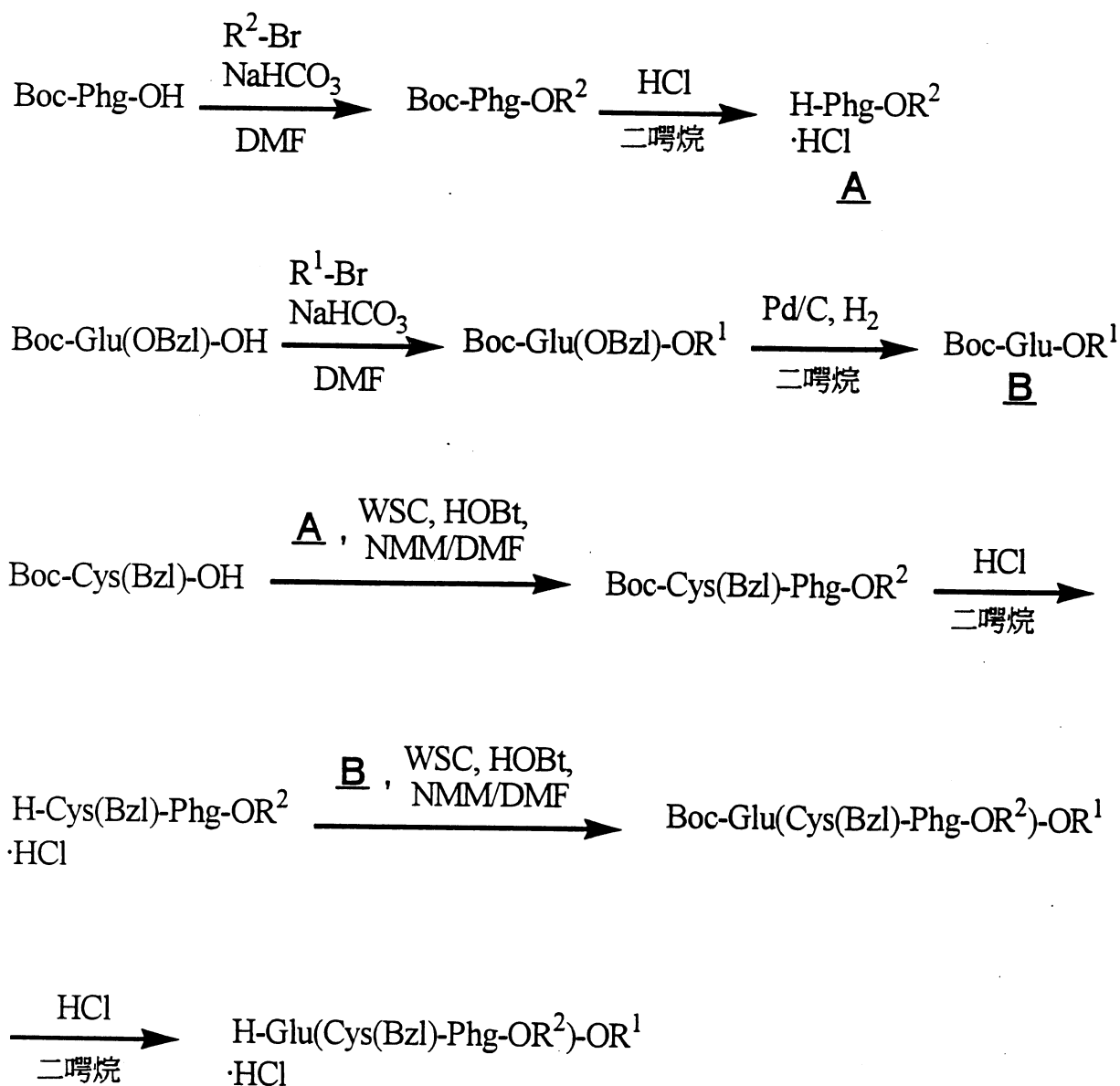
圖 1 4 爲示出於投予環磷醯胺抑制造血機能模型兔中之藥理效果之比較。各數據爲使用 $n = 4$ 之平均值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

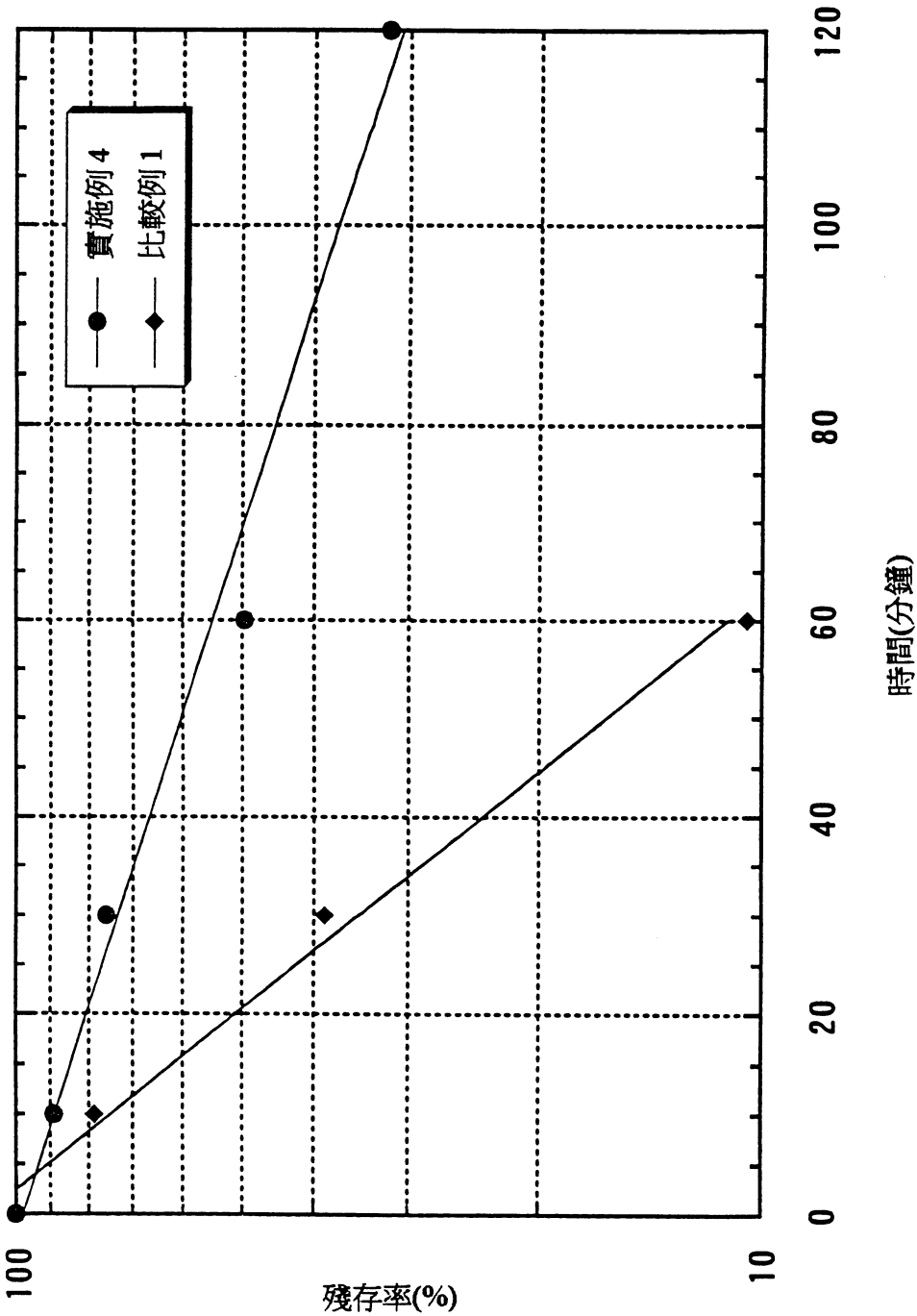
1/14

第 1 圖

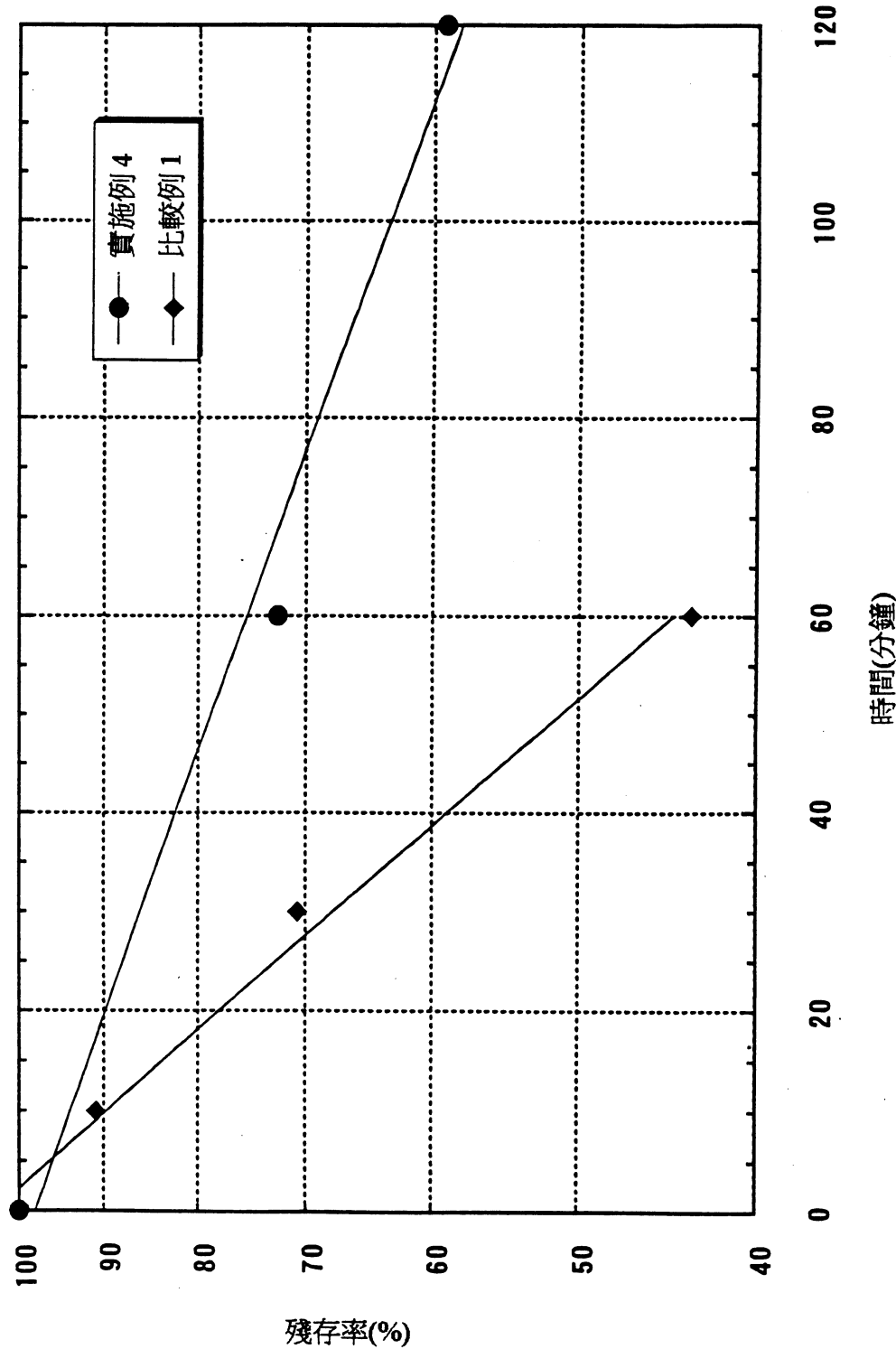


$\frac{2}{14}$

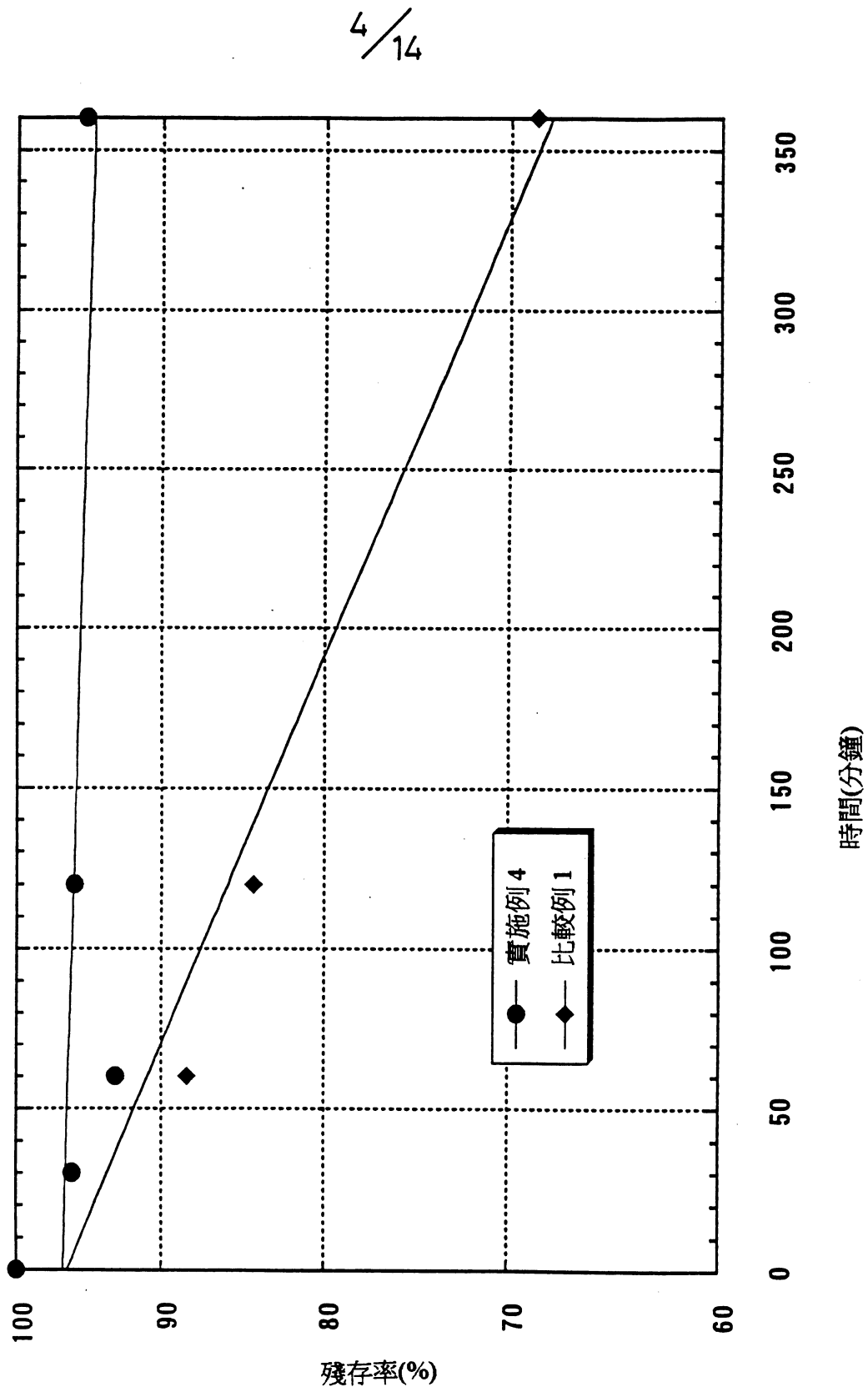
第 2 圖



第 3 圖

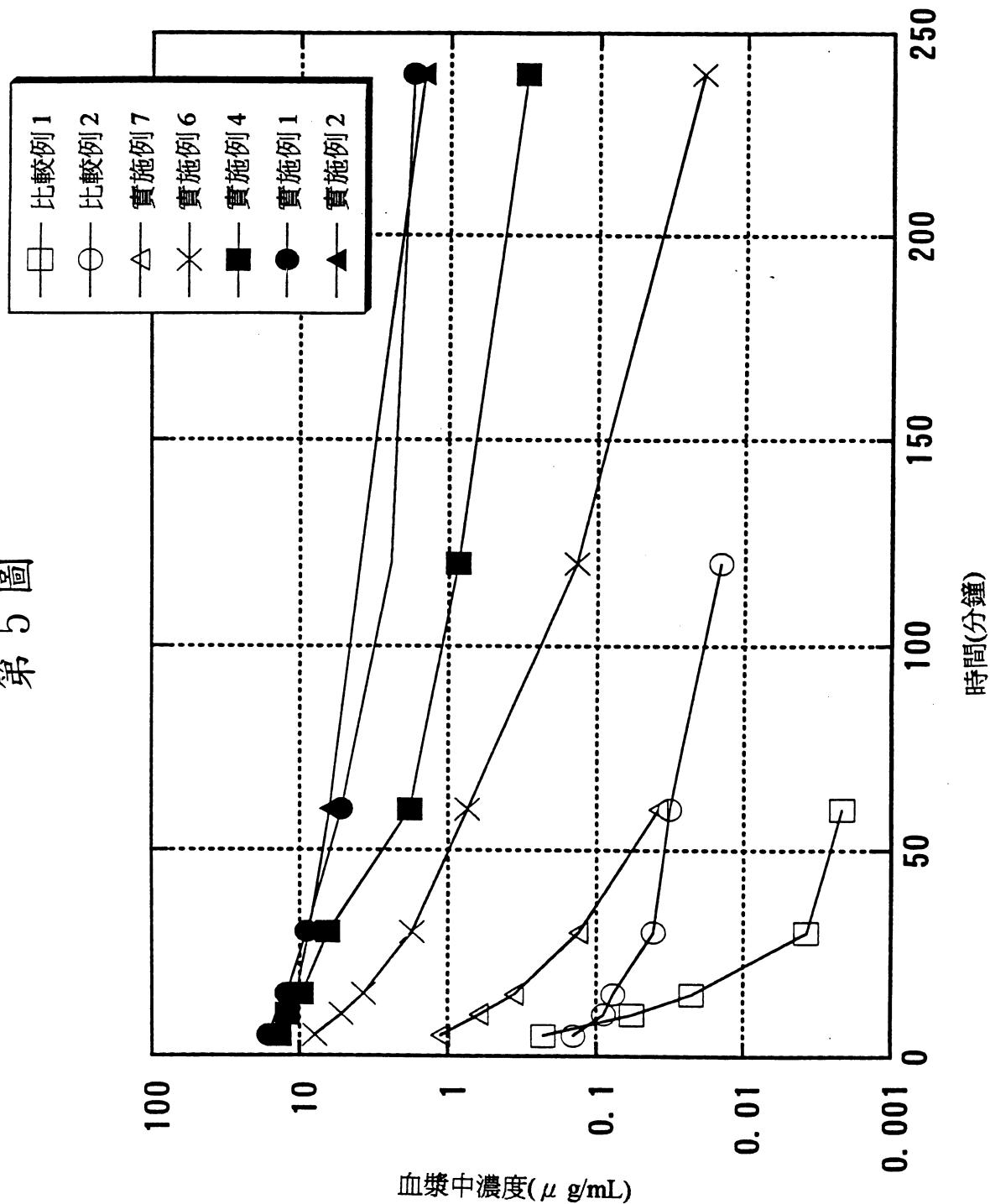


第 4 圖

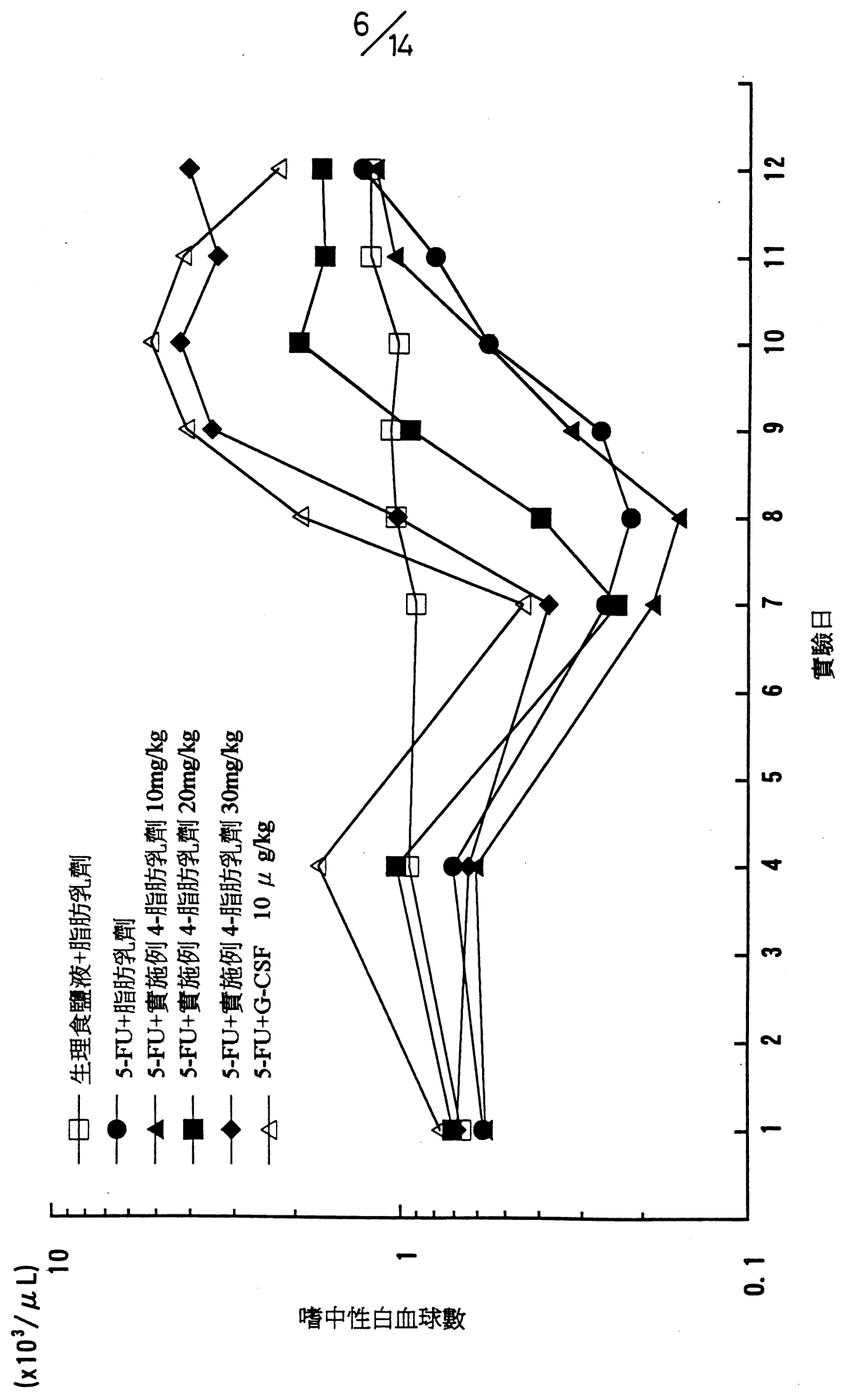


5/14

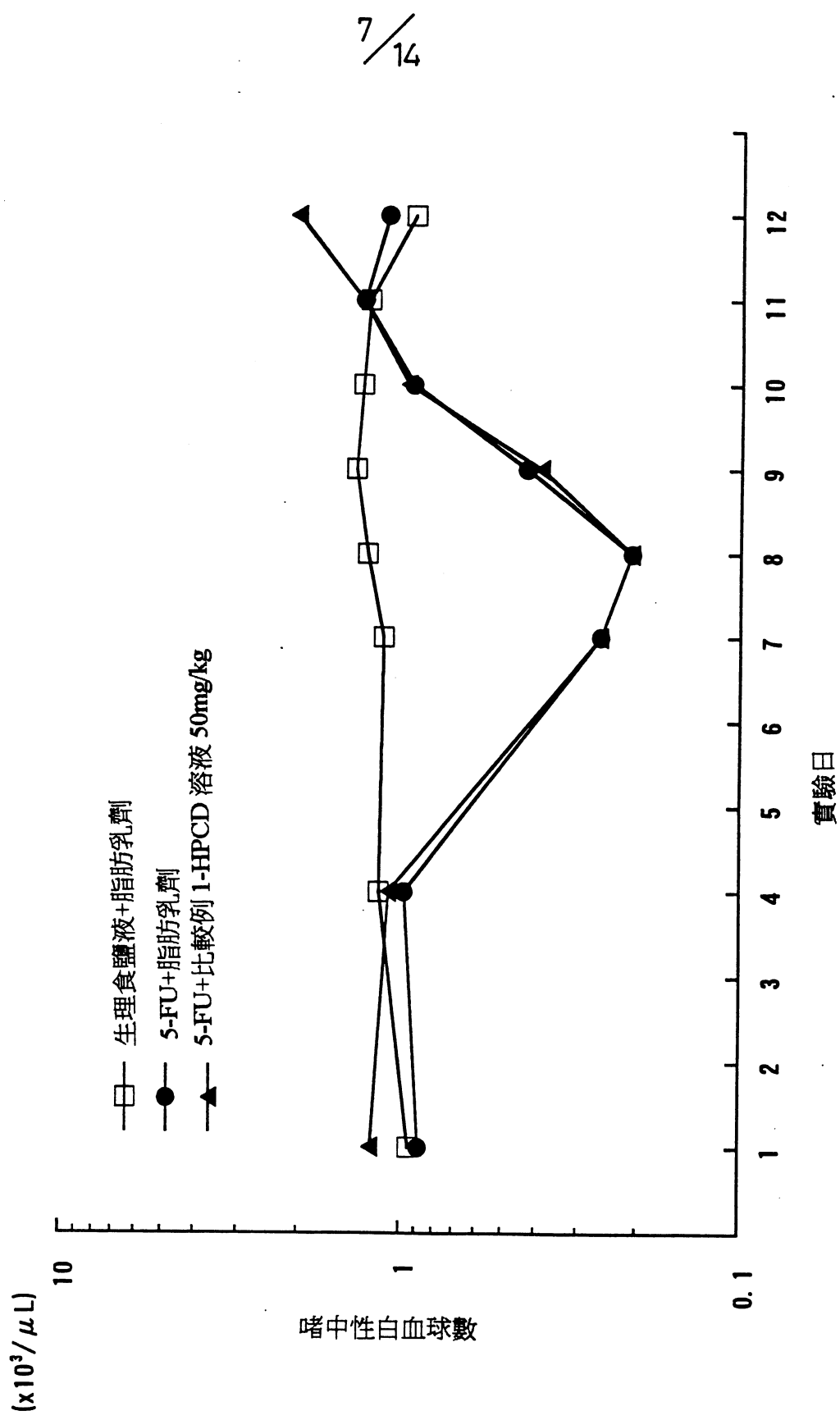
第 5 圖



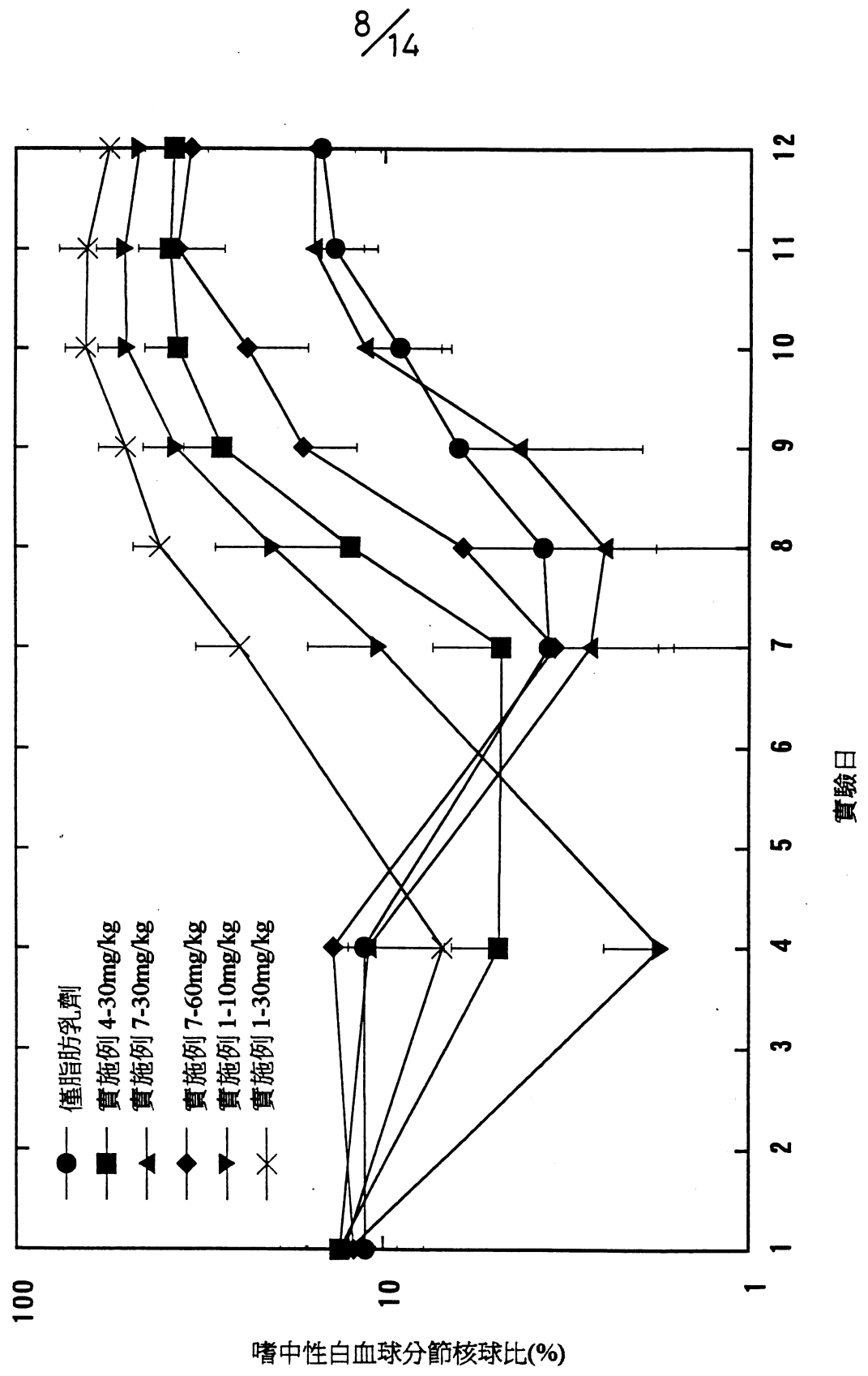
第 6 圖



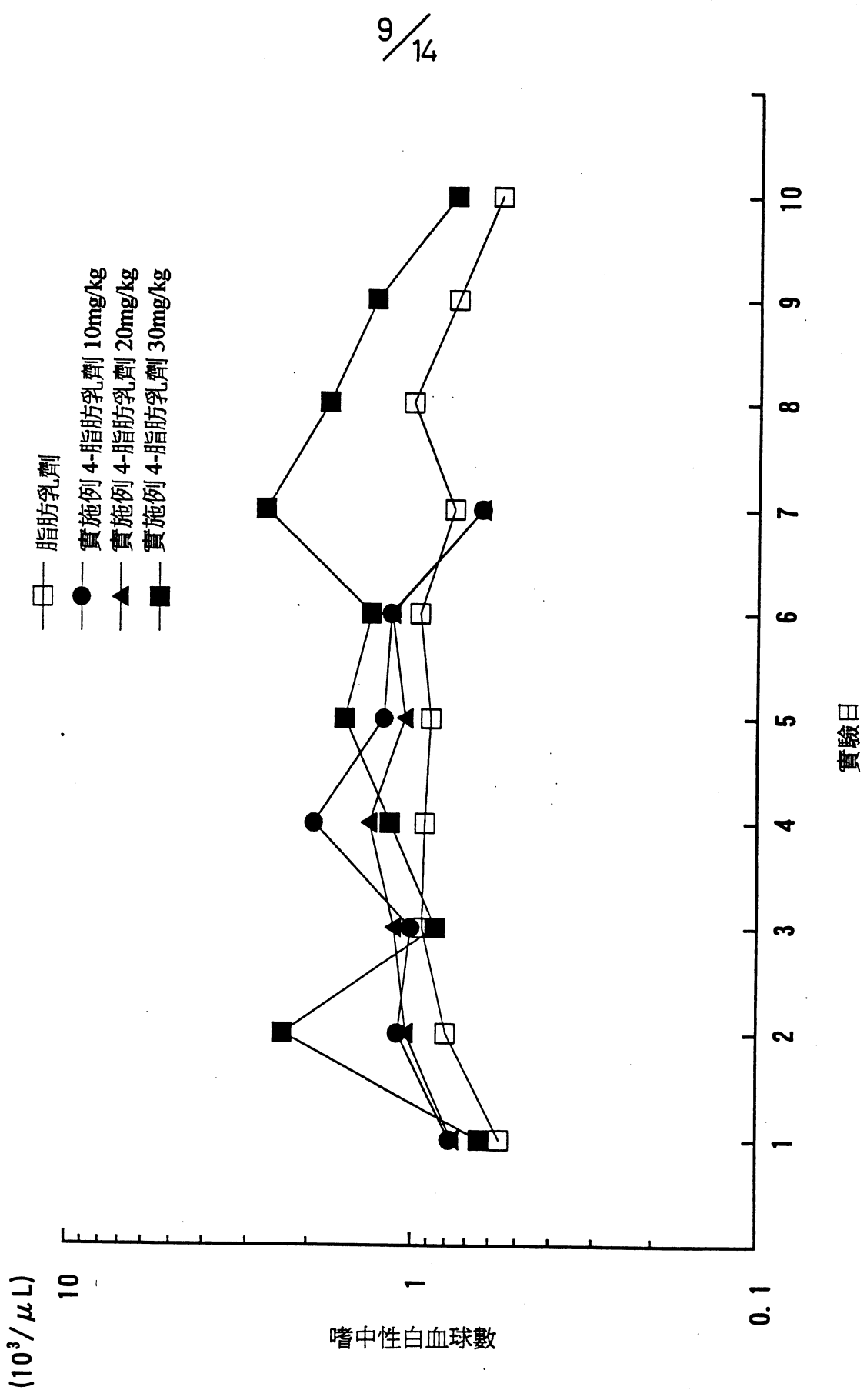
第 7 圖



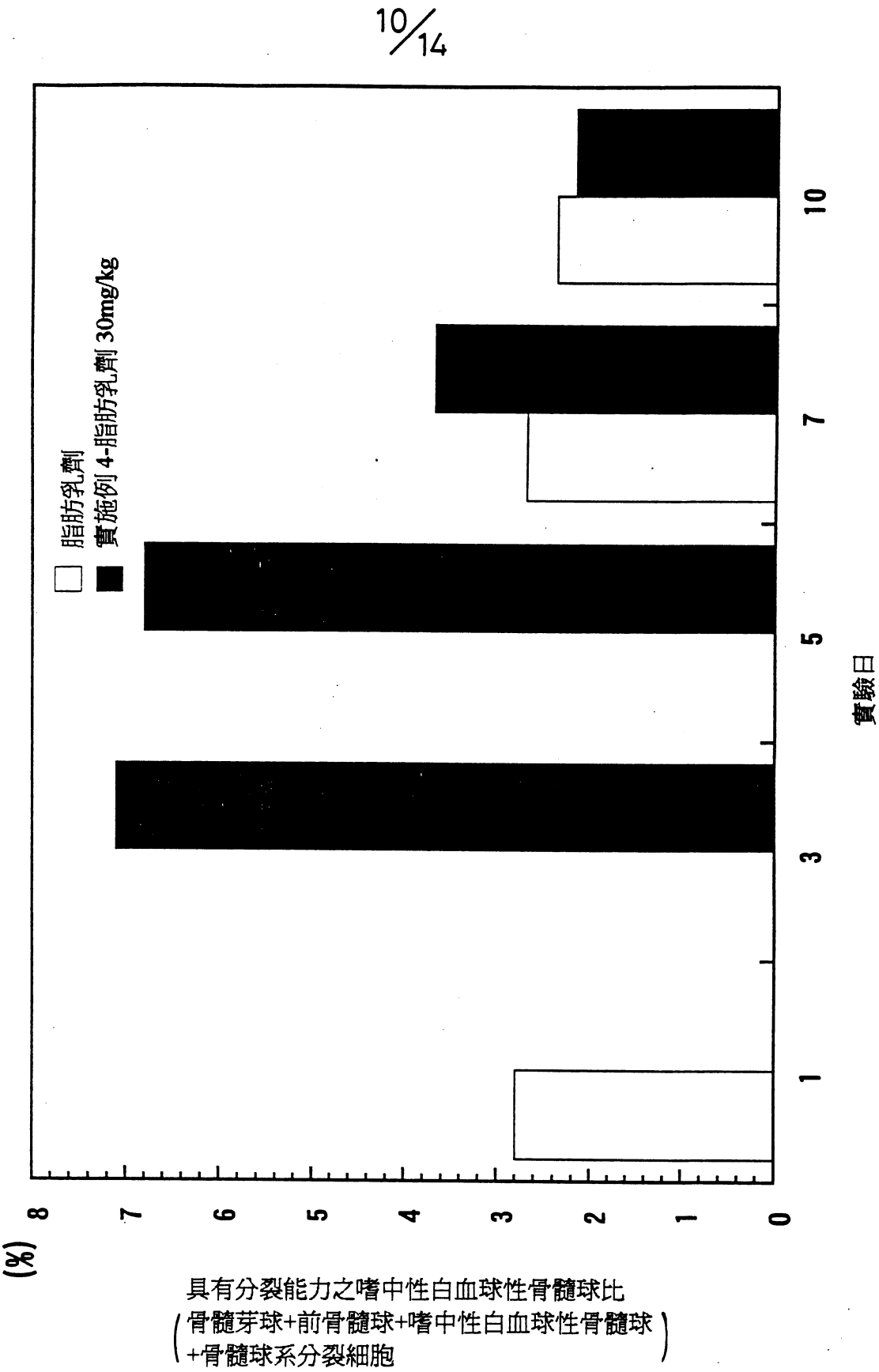
第 8 圖



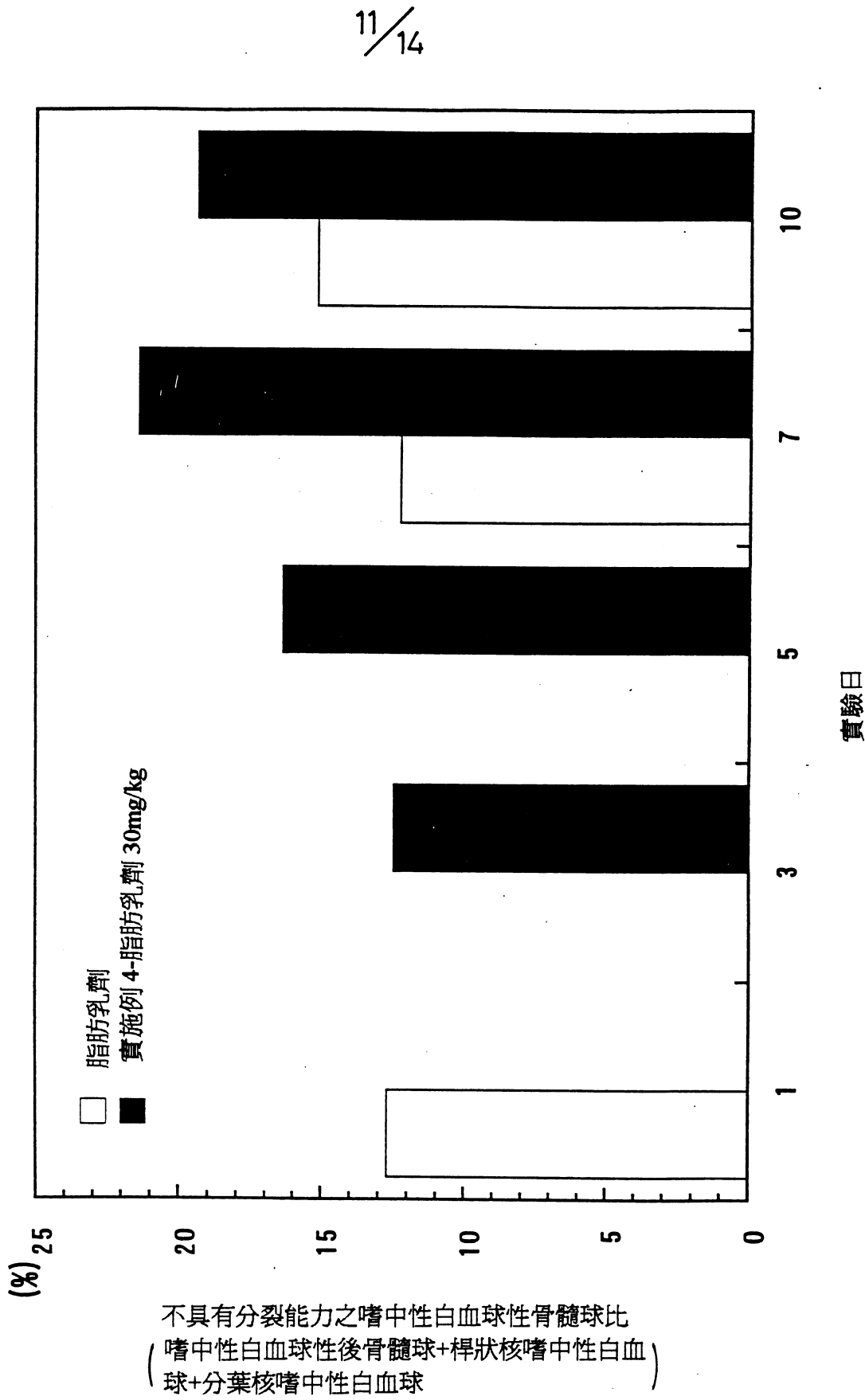
第 9 圖



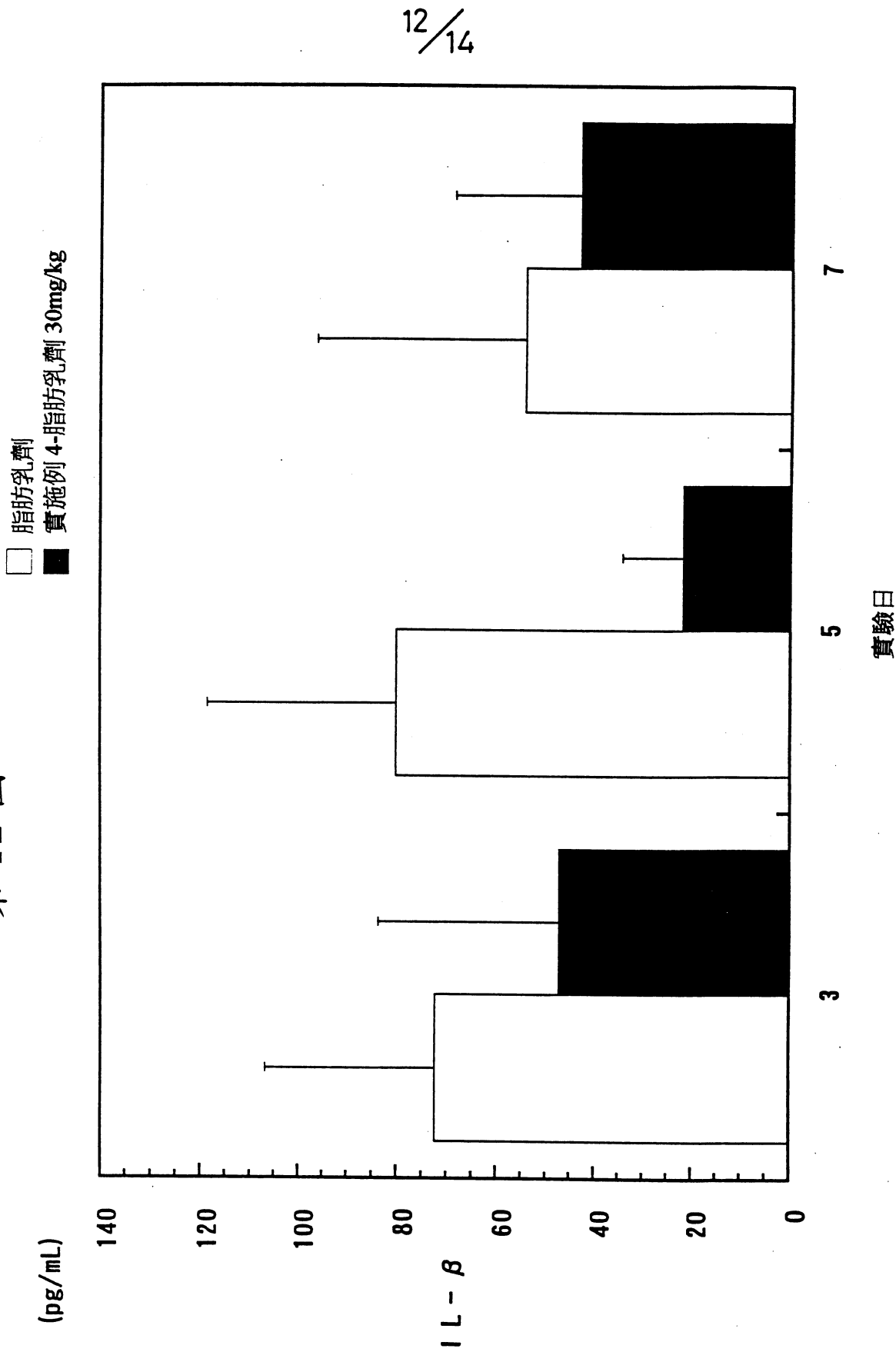
第 10 圖



第 11 圖



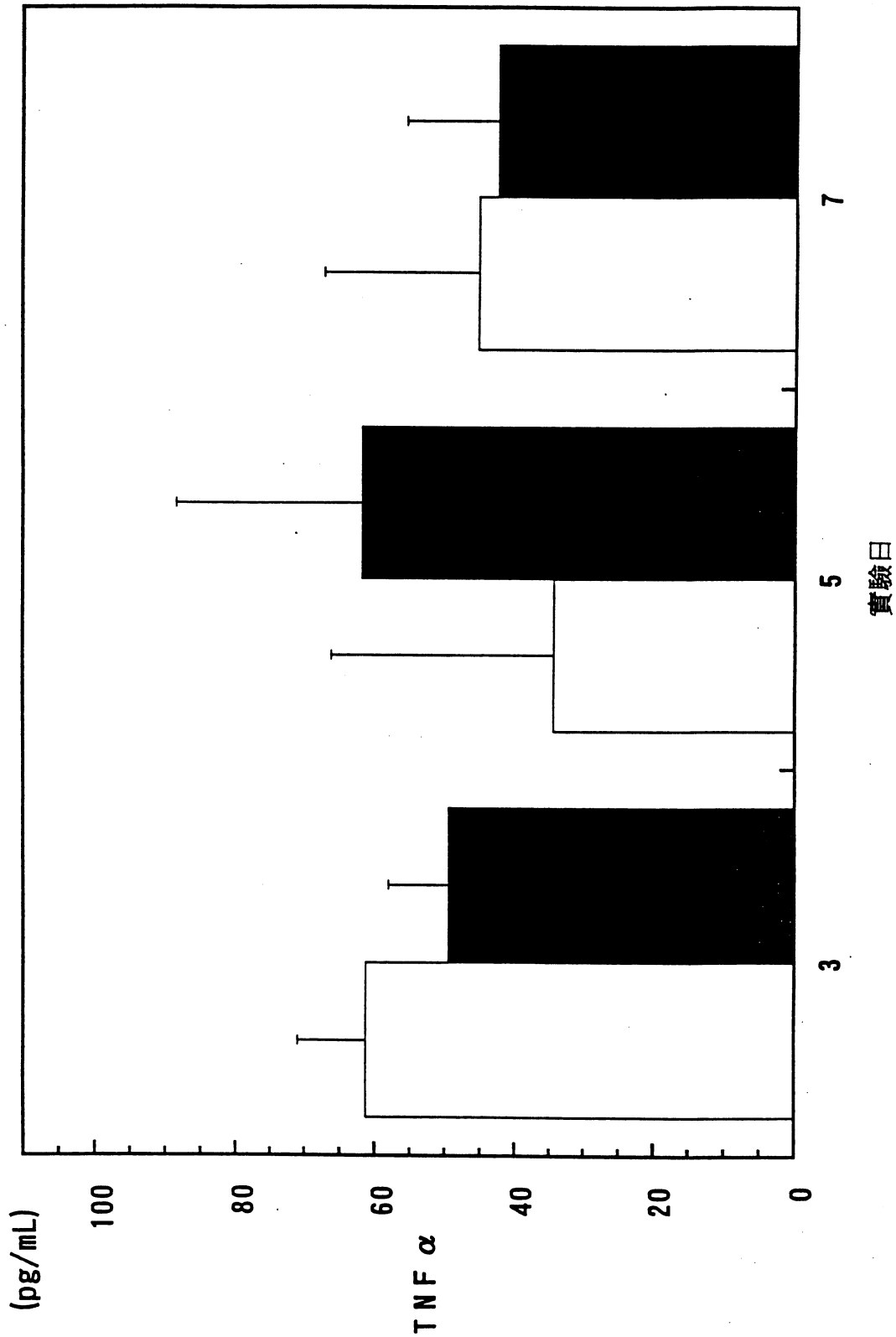
第12圖



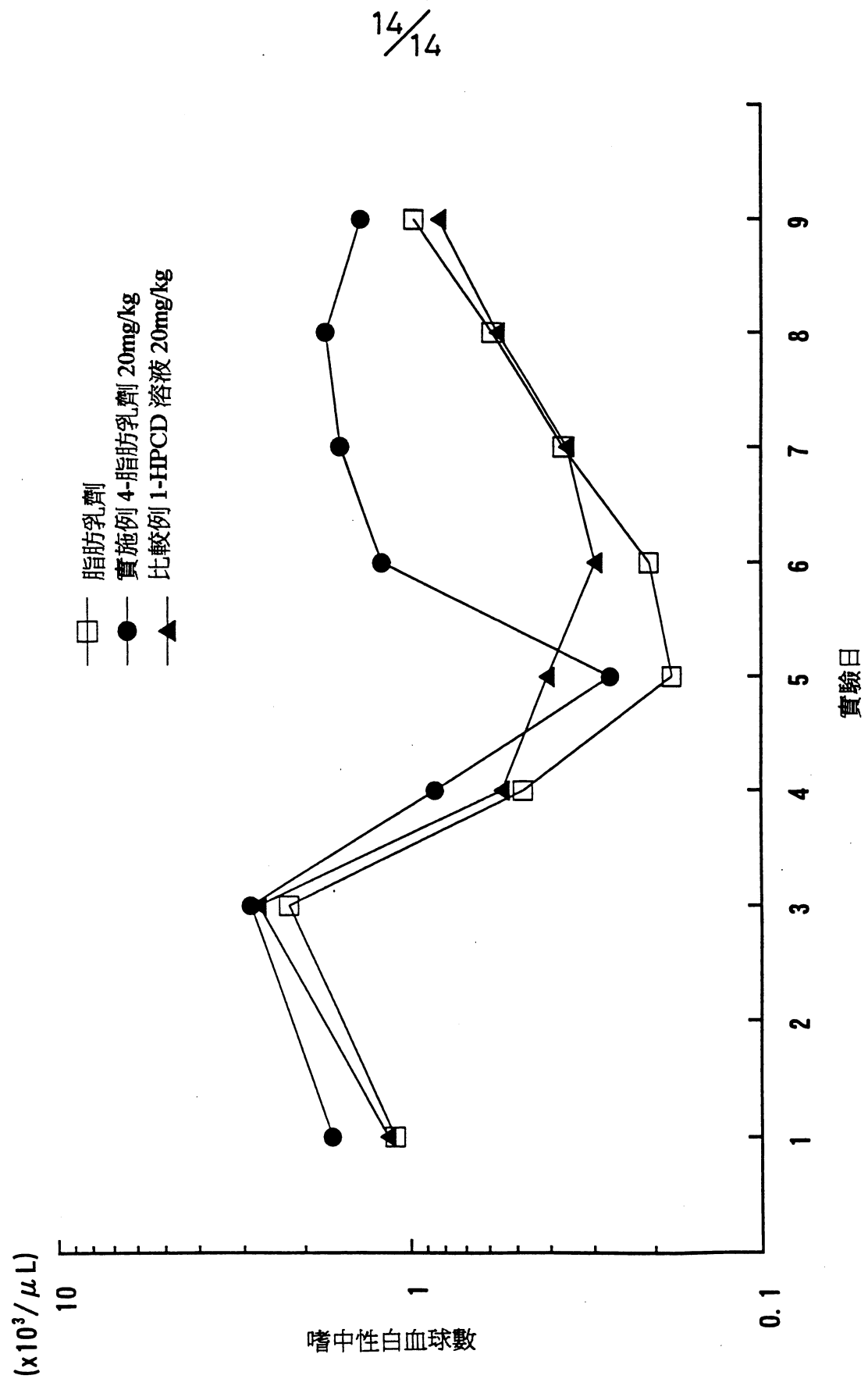
13/14

第 13 圖

脂肪乳劑
實施例 4-脂肪乳劑 30mg/kg



第 14 圖



附件

第 88106145 號專利申請案
中文說明書修正頁

民國 92 年 5 月 20 日修正

補正 25.20

公告本

A4
C4

申請日期	88 年 4 月 16 日
案 號	88106145
類 別	C07K 5/093, A61K 38/06

(以上各欄由本局填註)

576838

發 明 型 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	麩胱甘肽衍生物及其用途
	英 文	Glutathione Derivatives and Application Form Thereof
二、發明 人	姓 名	(1) 左近聖之 (2) 浪花佳光 (3) 小林充
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 (1) 日本國東京都日野市旭丘四丁目三番二號 帝人股份有限公司東京研究中心內
	住、居所	(2) 日本國東京都日野市旭丘四丁目三番二號 帝人股份有限公司東京研究中心內 (3) 日本國東京都日野市旭丘四丁目三番二號 帝人股份有限公司東京研究中心內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 帝人股份有限公司 帝人株式会社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國大阪府大阪市中央區南本町一丁目六番 七號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 安居祥策

裝

訂

線

修正
92.5.20 補充

A7

B7

五、發明說明 (40)

2 · 5 9 - 2 · 7 0 (m , 2 H)

2 · 7 8 (d , J = 4 · 3 H z , 2 H)

3 · 6 6 (s , 2 H)

4 · 0 0 - 4 · 3 0 (m , 5 H)

4 · 5 7 - 4 · 6 9 (m , 1 H)

5 · 5 0 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 1 6 - 7 · 4 3 (m , 1 0 H)

7 · 7 5 (d , J = 4 · 4 H z , 1 H)

7 · 8 2 (d , J = 4 · 9 H z , 1 H)

8 · 7 3 (b r s , 3 H)

實施例 1 1 . G l u (C y s (B z l) - D - P h g
) - O (十六烷基) 鹽酸鹽

¹ H N M R (δ p p m , C D C l ₃) :

0 · 8 5 (t , J = 4 · 2 H z , 3 H)

1 · 1 7 - 1 · 3 6 (m , 2 6 H)

1 · 5 4 - 1 · 6 6 (m , 2 H)

1 · 9 5 - 2 · 1 2 (m , 2 H)

2 · 2 6 - 2 · 5 3 (m , 3 H)

2 · 6 2 (d d , J = 8 · 5 H z , 3 · 7 H z , 1 H

) 3 · 7 2 (s , 2 H)

4 · 0 4 (t , J = 4 · 1 H z , 1 H)

4 · 1 4 (t , J = 4 · 1 H z , 2 H)

4 · 7 5 - 4 · 8 5 (m , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

比較例 1 . G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
 - O (E t)) - O E t 鹽酸鹽

前述之 T E R 1 9 9

比較例 2 . G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
 O E t) - O (辛基) 鹽酸鹽

比較例 3 . G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
 O H 鹽酸鹽

前述之 T E R 1 1 7

比較例 4 . G l u (C y s (B z l) - D - P h g -
 O E t) - O (癸基) 鹽酸鹽

以下示出本發明麩胱甘肽衍生物之膠體狀組成物的具體製造例。

實施例 1 7

使用高壓噴射型均質機，進行以實施例 4 之麩胱甘肽衍生物作為有效成分之脂肪乳劑的製造。

(1) 高壓噴射型均質機為使用 Nanomyzer 公司的 Nanomyzer LA。精製蛋黃卵磷脂，精製大豆油，甘油為使用可靜脈注射者。

(2) 一邊將精製蛋黃卵磷脂 6 克與精製大豆油 5 5 克加溫，一邊以混合器予以均勻化。於其中加入

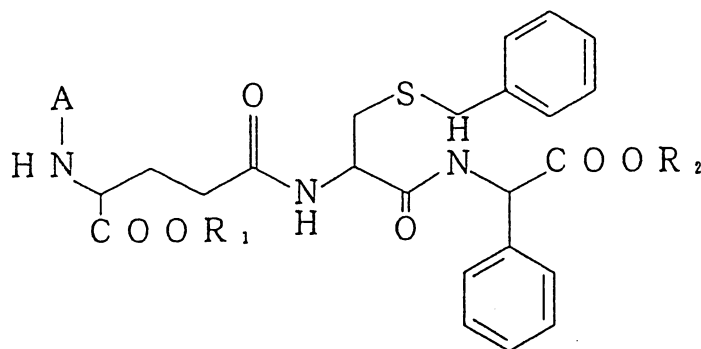
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 麩胱甘肽衍生物及其用途)

下述式 (I) :

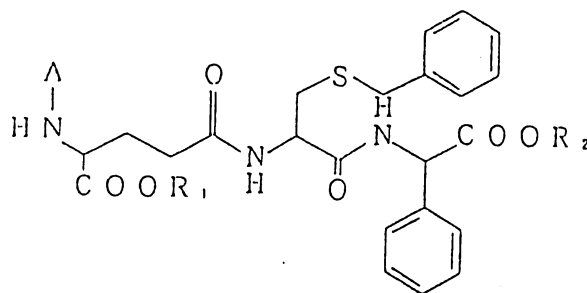


(式中 A 為表示 H 或 C₁ - C₂₀ 之酰基, R₁ 為表示 C₁ - C₂₆ 之烷基或 C₃ - C₂₆ 之烯基, R₂ 為表示 H, C₁ - C₂₆ 之烷基或 C₃ - C₂₆ 之烯基, 但, R₁ 為 C₁ - C₁₀ 之烷基或 C₃ - C₁₀ 之烯基, 且 R₂ 為 H, C₁ - C₁₀ 之烷基或 C₃ - C₁₀ 之烯基之情況除外)

所示之令生體中的促進造血效果大幅地提高之麩胱甘肽衍生物, 該麩胱甘肽衍生物之鹽, 或該麩胱甘肽衍生物可於生體內安全且有效地表現作用的膠體狀組成物。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

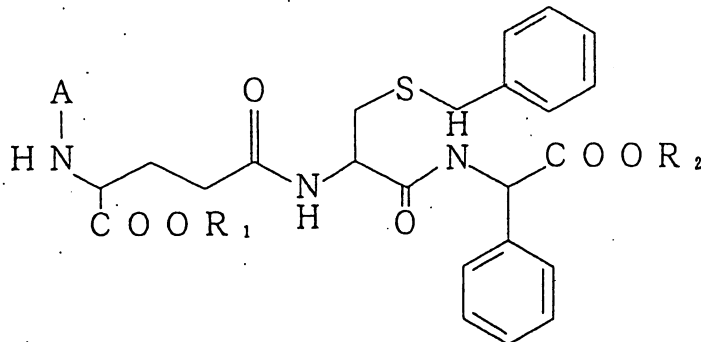
Glutathione Derivatives and Application Form Thereof
 Glutathione derivative dramatically increasing
 hemopoietic stimulatory effects in vivo, represented by the
 formula (I):



(wherein A represents H or C₁ - C₂₀ acyl group, R₁ represents C₁ - C₂₆ alkyl group or C₃ - C₂₆ alkenyl group, R₂ represents H, C₁ - C₂₆ alkyl group or C₃ - C₂₆ alkenyl group, with proviso that the case wherein R₁ is C₁ - C₁₀ alkyl group or C₃ - C₁₀ alkenyl group and R₂ is H, C₁ - C₁₀ alkyl group or C₃ - C₁₀ alkenyl group is excluded), as well as salts of said glutathione derivative, or a colloidal composition which allows safe and effective in vivo expression of the actions of said glutathione derivative.

六、申請專利範圍

1. 一種如下述式 (I) 所示之麩胱甘肽衍生物或其鹽：



(式中 A 為表示 H 或 C₁ - C₂₀ 之醯基，R₁ 為表示 C₁ - C₂₆ 之烷基或 C₃ - C₂₆ 之烯基，R₂ 為表示 H，C₁ - C₂₆ 之烷基或 C₃ - C₂₆ 之烯基，但 R₁ 為 C₁ - C₁₀ 之烷基或 C₃ - C₁₀ 之烯基，且 R₂ 為 H，C₁ - C₁₀ 之烷基或 C₃ - C₁₀ 之烯基之情況除外)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之麩胱甘肽衍生物或其鹽，其中 R₁ 為 C₁ - C₂₂ 之烷基或 C₁₀ - C₂₂ 之烯基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之麩胱甘肽衍生物或其鹽，其中 R₁ 為乙基，C₁₀ - C₂₂ 之烷基或 C₁₆ - C₂₀ 之烯基。

4. 如申請專利範圍第 1 ~ 3 項中任一項之麩胱甘肽衍生物或其鹽，其中 R₂ 為 H，C₁ - C₂₂ 為烷基或 C₃ - C₂₂ 之烯基。

5. 如申請專利範圍第 1 ~ 3 項中任一項之麩胱甘肽衍生物或其鹽，其中 R₂ 為 H，乙基或 C₁₀ - C₁₈ 之烷基。

6. 如申請專利範圍第 1 ~ 3 項中任一項之麩胱甘肽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

衍生物或其鹽，其中 A 為 H 或乙醯基。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之麩胱甘肽衍生物或其鹽，其中 R_1 為 $C_{12} - C_{22}$ 之烷基或 $C_{18} - C_{20}$ 之烯基， R_2 為乙基，或 R_1 為乙基且 R_2 為 $C_{12} - C_{18}$ 之烷基。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之麩胱甘肽衍生物或其鹽，其中 A 為 H 或乙烯基， R_1 為 $C_{12} - C_{22}$ 之烷基或 C_{18} 烷烯基， R_2 為 H 或 $C_2 - C_{16}$ 之烷基。

9. 一種使用於造血促進劑的醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 ~ 7 項任一項之麩胱甘肽衍生物或其鹽。

10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物為膠體狀。

11. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物為由脂肪乳劑，脂質體及固體懸浮物所組成群中選出至少一種形態。

12. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物為脂肪乳劑。

13. 一種使用於造血促進劑的醫藥組成物，其特徵為以該羧基形成 $C_{12} - C_{26}$ 之烷基或烯基酯而提高血中滯留性，且具有羧基且具有抑制或結合麩胱甘肽 S-轉移酶能力之物質作為有效成分者。

14. 如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

該促進造血藥劑為膠體狀。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 3 項之醫藥組成物，
其中該促進造血劑為脂肪乳劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線