



(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 201033198 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：098139030

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/06 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/17 美國 61/115,290

(71)申請人：美國先靈大藥廠(美國) SCHERING CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：瑞德曼 拉薩 REYDERMAN, LARISA (US)；柯索洛 泰迪 KOSOGLOU, TEDDY (US)；維爾特里 安瑞可 VELTRI, ENRICO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：5 共 30 頁

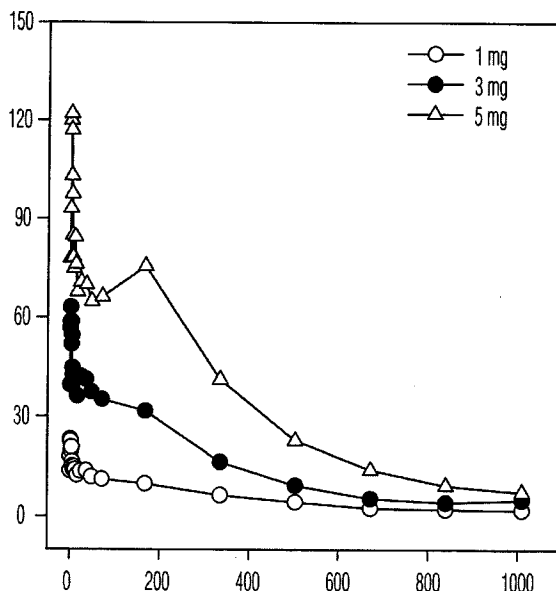
(54)名稱

以藥物動力學為基礎之凝血酶受體拮抗劑之投藥方式

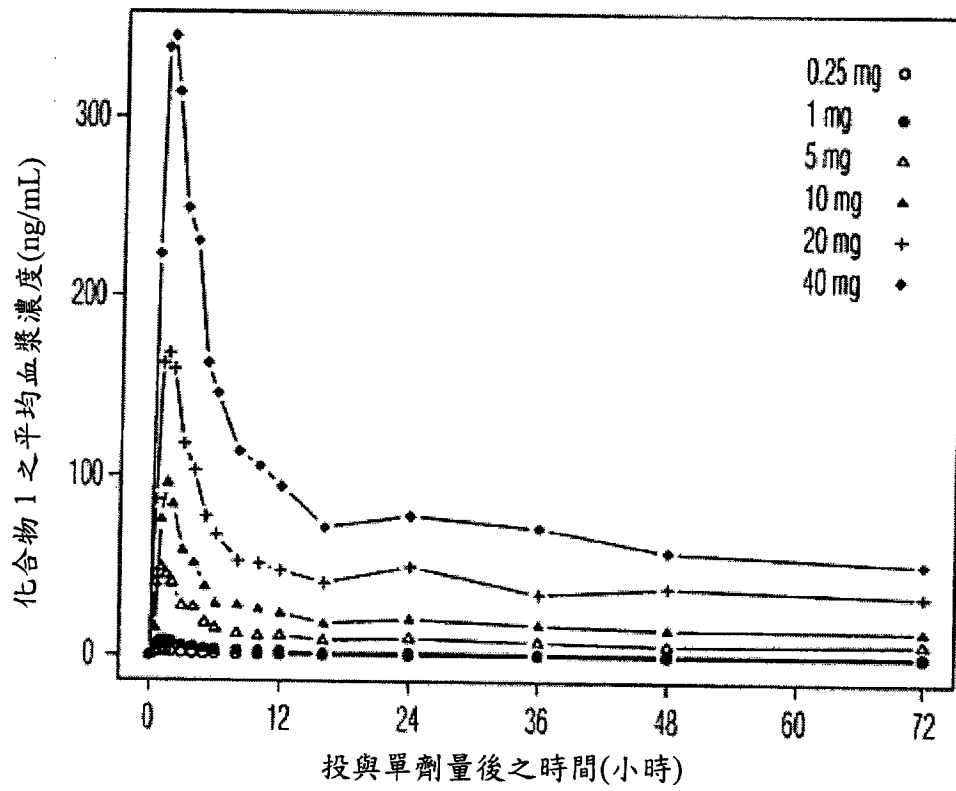
PHARMACOKINETICALLY-BASED DOSING REGIMENS OF A THROMBIN RECEPTOR ANTAGONIST

(57)摘要

本發明揭示一種以藥物動力學特徵為基礎之凝血酶受體拮抗劑之投藥方式。在一些實施例中，由該等投藥方式得到以下圖示之平均血漿濃度：



本發明亦揭示一種根據該等投藥方式，經口投與凝血酶受體拮抗劑而治療急性冠狀動脈症候群及周邊動脈疾病，及用以達成二次預防之方法。





(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 201033198 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：098139030

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 17 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/06 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/17 美國 61/115,290

(71)申請人：美國先靈大藥廠(美國) SCHERING CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：瑞德曼 拉薩 REYDERMAN, LARISA (US)；柯索洛 泰迪 KOSOGLOU, TEDDY (US)；維爾特里 安瑞可 VELTRI, ENRICO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：5 共 30 頁

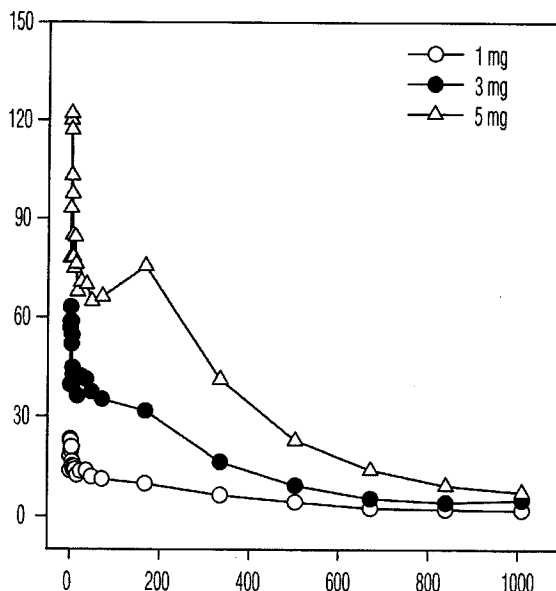
(54)名稱

以藥物動力學為基礎之凝血酶受體拮抗劑之投藥方式

PHARMACOKINETICALLY-BASED DOSING REGIMENS OF A THROMBIN RECEPTOR ANTAGONIST

(57)摘要

本發明揭示一種以藥物動力學特徵為基礎之凝血酶受體拮抗劑之投藥方式。在一些實施例中，由該等投藥方式得到以下圖示之平均血漿濃度：



本發明亦揭示一種根據該等投藥方式，經口投與凝血酶受體拮抗劑而治療急性冠狀動脈症候群及周邊動脈疾病，及用以達成二次預防之方法。

六、發明說明：

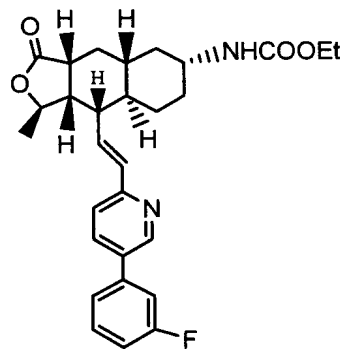
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於遞送凝血酶受體拮抗劑之醫藥組合物及投藥方式。

【先前技術】

已知凝血酶在不同細胞類型中具有多種活性，且已知凝血酶受體存在於諸如人類血小板、血管平滑肌細胞、內皮細胞及成纖維細胞之細胞類型中。因此凝血酶受體拮抗劑（亦稱為蛋白酶活化受體(PAR)拮抗劑）可能適用於治療凝血性、發炎性、動脈粥樣硬化及纖維增殖性疾病，及其中凝血酶及其受體具有致病作用之其他疾病。

美國專利案第7,304,078號揭示一類包含如實例2所定義之特定凝血酶受體拮抗劑化合物之化合物，該實例2化合物在本文中稱為化合物1。化合物1具有如下結構：



化合物1。

化合物1為強力選擇性凝血酶受體拮抗劑，且目前正由Schering公司發展。以引用的方式併入本文之共同申請中之美國專利申請案第10/705,282號揭示包含化合物1之凝血酶受體拮抗劑的多種適應症及組合調配物。化合物1雙硫

酸鹽之一種較佳晶型揭示於美國專利案第7,235,567號。美國專利申請案11/771,571、11/771,520；及11,860,165(分別)揭示化合物1之膠囊調配物、錠劑調配物及凍乾調配物，及藉由投與彼等調配物而治療多種病症之方法。

美國公開案第04/0192753號揭示以一類小子群凝血酶受體拮抗劑於治療多種病症及疾病上之用途。美國申請案第11/613,450號闡述藉由投與凝血酶受體拮抗劑而預防與心肺繞道手術相關之併發症。美國專利案第6,063,847、6,326,380、與6,645,987號及美國公開案第03/0203927、04/0216437A1、04/0152736、與03/0216437號揭示經取代之凝血酶受體拮抗劑。本文引用之所有參考案係全文併入。

提供一種可獲得化合物1之可接受的藥物動力學特徵之投藥方式將是有利的。本發明試圖提供該等特徵及其他益處，且將由下文之闡述而了解。

【發明內容】

在一些實施例中，本發明係有關一種為需要該種治療或效果之個體提供治療急性冠狀動脈症候群或周邊血管疾病，或用以達成二次預防之方法，其包括對該個體投與裝載劑量(loading dose)之包含化合物1及醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，其中該投藥法導致在約0.5至約1.5小時之間之 T_{max} 達到約238至約511 ng/mL間之血漿 C_{max} 平均值。(表3)

在一些實施例中，該裝載劑量包含約40 mg化合物1。

在一些實施例中，投與化合物1進一步達到約4745至約7508 ng-hr/mL之間之AUC_(0-72小時)。

一些實施例進一步包括投與維持劑量之包含化合物1與醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物的步驟，其中在平均終期半衰期之至少5倍時間之時期內，每日投與一次該維持劑量。

在一些實施例中，該維持劑量包含約1 mg化合物1，且終期半衰期平均值為約269小時。

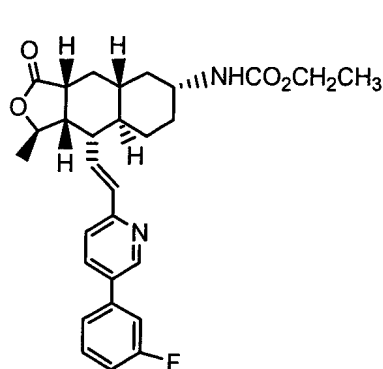
在一些實施例中，維持劑量包含約3 mg化合物1，且終期半衰期平均值為約173小時。

在一些實施例中，維持劑量包含約1至約3 mg間之化合物1，且終期半衰期平均值係約173小時至約269小時之間。

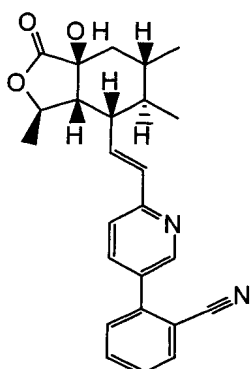
在一些實施例中，維持劑量包含約5 mg化合物1，且終期半衰期平均值為約217小時。

在其他實施例中，本發明係有關一種使需要穩定狀態之凝血酶受體拮抗劑血漿濃度的個體獲得該種血漿濃度之方法，其包括對個體投與維持劑量之包含凝血酶受體拮抗劑與醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物，其中每日一次投與該維持劑量(持續一段等於終期半衰期平均值至少4至5倍時間之時期)。

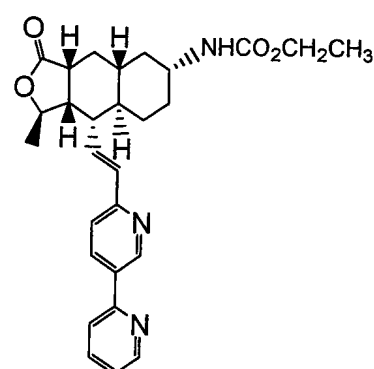
在一些實施例中，凝血酶受體拮抗劑係選自由下列組成之群：



1、

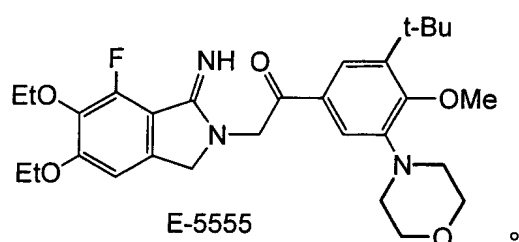


2、

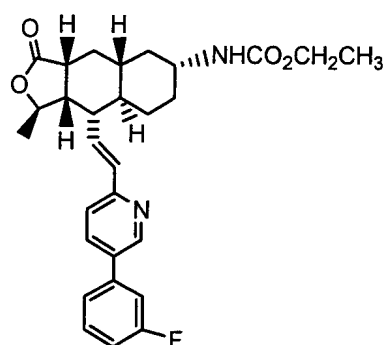


3、

及

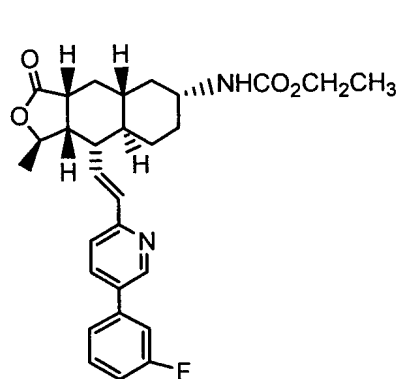


在一些實施例中，凝血酶受體拮抗劑為

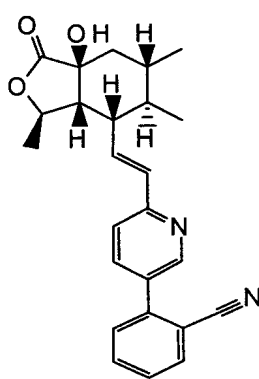


在另一些實施例中，本發明係有關一種為需要該種治療或效果之個體治療急性冠狀動脈症候群或周邊血管疾病或用以達成二次預防之方法，其包括投與維持劑量之凝血酶受體拮抗劑，其中每日一次投與該維持劑量(持續一段等於終期半衰期平均值至少4至5倍時間之時期)。

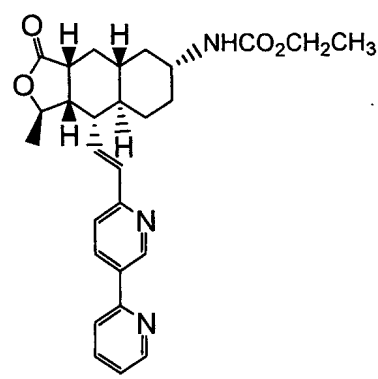
在一些實施例中，凝血酶受體拮抗劑係選自由下列組成之群：



1、

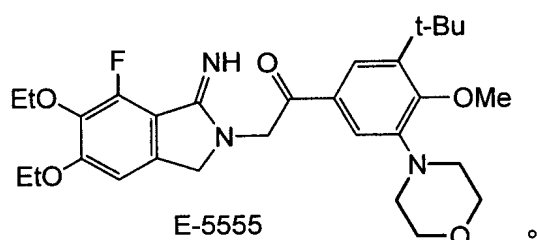


2、

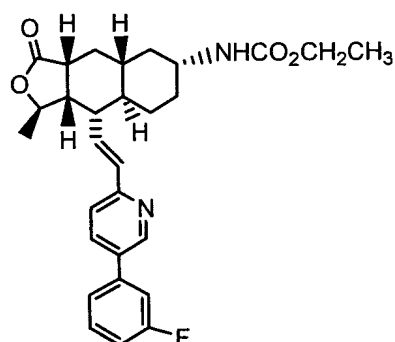


3、

及



在一些實施例中，凝血酶受體拮抗劑為



自下列說明與申請專利範圍將進一步理解本發明。

【實施方式】

Schering 公司正在發展一種凝血酶受體拮抗劑(「TRA」)，用在包括治療急性冠狀動脈症候群與二次預防之多種心血管應用中。該活性醫藥成份(「API」)(化合物1)已完成I期與II期臨床試驗。正在考慮用於商業化之投藥方式包括可能以口服調配物投與約10、20及40 mg之裝

載劑量及約0.5、1、2.5與5 mg之維持劑量。依據臨床數據可見，介於0.25與5 mg間之維持劑量可於所需時間範圍內在患者中安全地達到治療上有效的化合物1血液濃度。III期臨床試驗中之裝載劑量為40 mg及維持劑量為2.5 mg。發展具有適宜醫藥特徵之調配物為該凝血酶受體拮抗劑商業化之必要步驟。

「急性冠狀動脈症候群」包括與急性心肌缺血併發之任一群臨床症狀。急性心肌缺血為由於冠狀動脈疾病(亦稱為冠狀動脈心臟病)導致心肌供血不足，繼而導致的胸痛。急性冠狀動脈症候群因此包含許多臨床病症：自不安定心絞痛至無Q波心肌梗塞與Q波心肌梗塞。症候群可包含胸痛、呼吸急促、噁心、嘔吐、盜汗(出汗)、心悸、焦慮或大難臨頭感及急性發病感。

「二次預防」係指對曾經罹患諸如心臟病發作或中風之嚴重心血管病症之患者的治療，以預防再次的、可能更嚴重、可能致命的心血管或腦血管病症。

凝血酶受體拮抗劑可能適用的另一種心血管病症為周邊動脈疾病(「PAD」)(亦稱為周邊血管疾病(「PVD」))，其發生於當膽固醇與疤痕組織建立，在動脈內形成使動脈縮窄及阻塞之斑塊時。阻塞的動脈引起流至大腿的血流減少，導致行走時產生疼痛，最終導致壞疽與截肢。

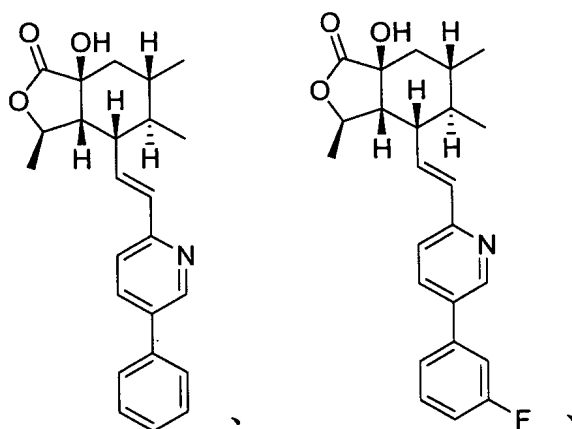
對於首次人類I期研究，利用簡單的乾混方法發展出化合物1之0.25、1.0、及5.0 mg膠囊調配物。依據賦形劑相容性研究、溶解篩選研究及內容物均一度研究之結果，發

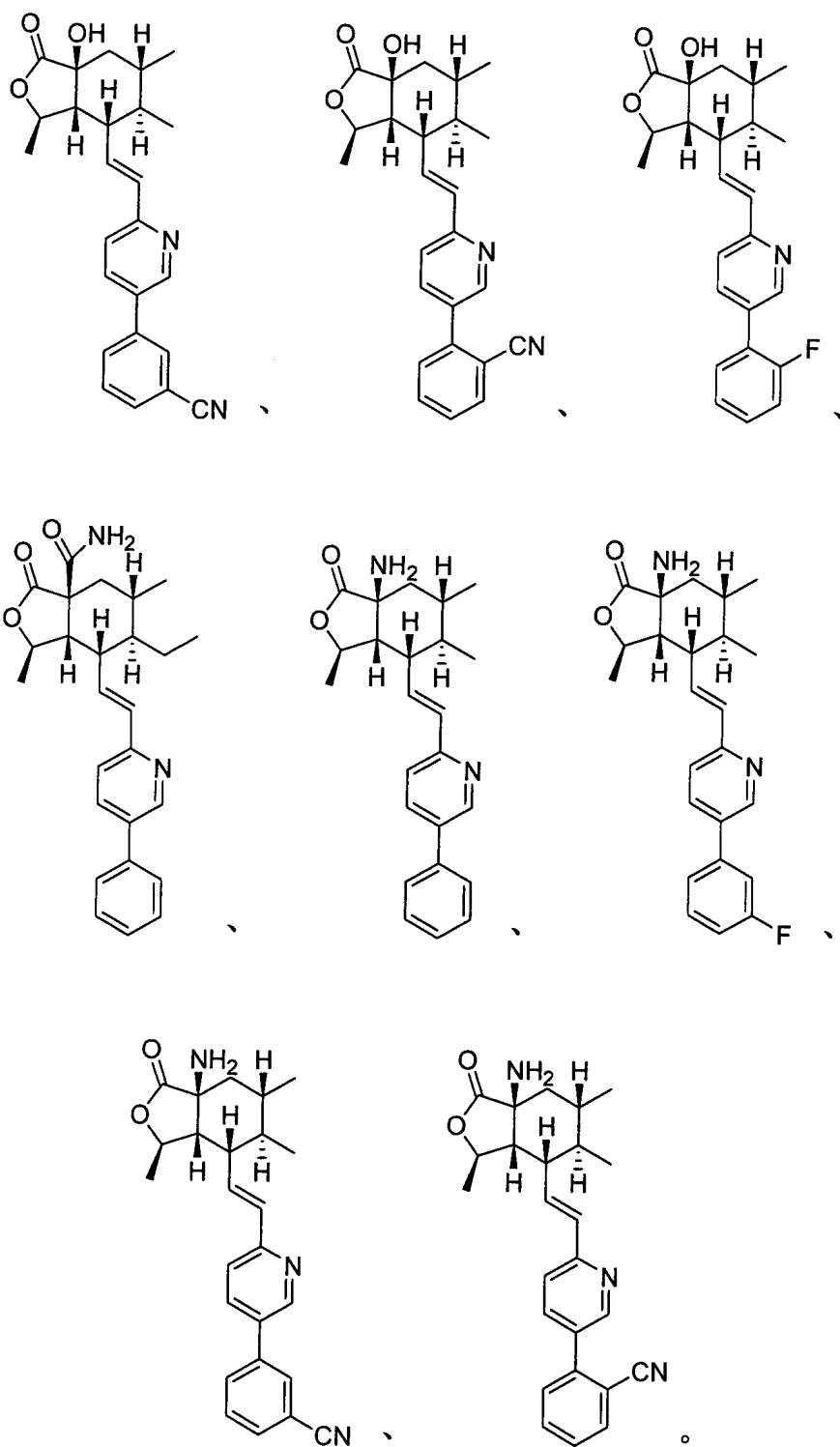
展出調配物原型。標記為「A」、「B」與「C」之該等調配物原型示於表1。

表1. 膠囊調配物原型

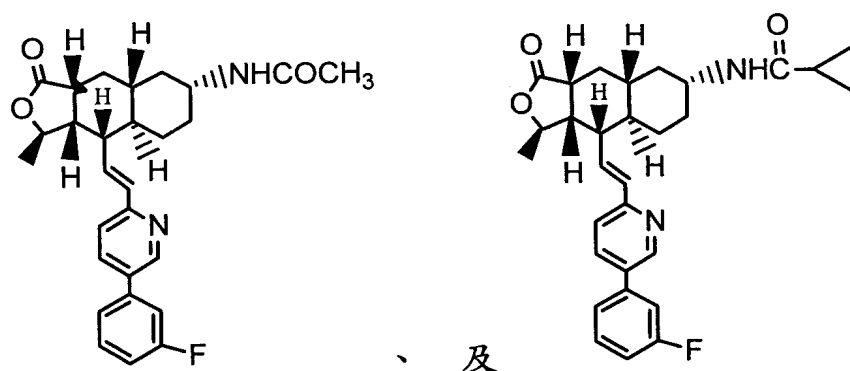
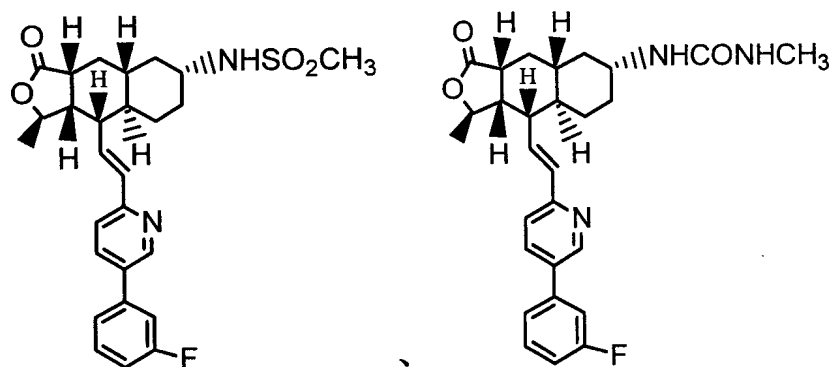
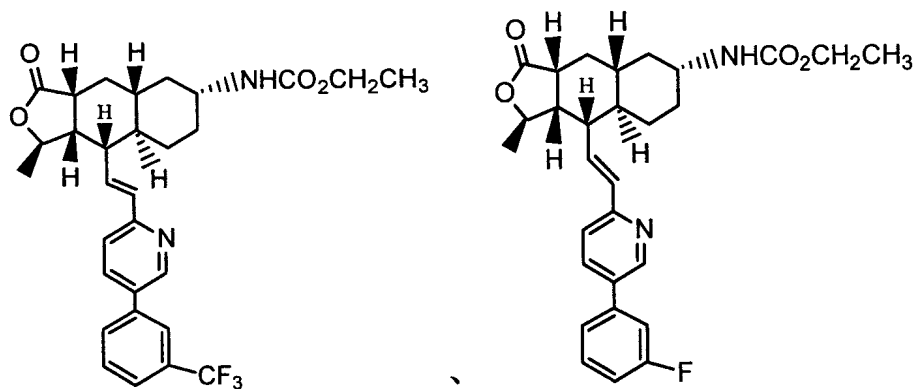
調配物→ 成份↓	功能	數量(mg)		
		A	B	C
化合物1(雙硫酸鹽)	TRA	0.25	1.0	5.0
微晶纖維素	稀釋劑	140.75	140.0	136.0
克洛帕維酮 (Crospovidone)	崩解劑	7.5	7.5	7.5
硬脂酸鎂	潤滑劑	1.5	1.5	1.5
膠囊填充重量		150.0	150.0	150.0
膠囊，2號藍色不 透明明膠	膠囊外殼			

本發明包括任一凝血酶受體拮抗劑之固體調配物的投藥方式。已證實多種化合物展現出作為凝血酶受體拮抗劑之活性，許多為喜巴辛(himbacine)類似物。如美國公開案第04/0152736號揭示，特別佳之通式I化合物子群為下列化合物及其醫藥上可接受的異構體、鹽、溶劑合物與多形體：

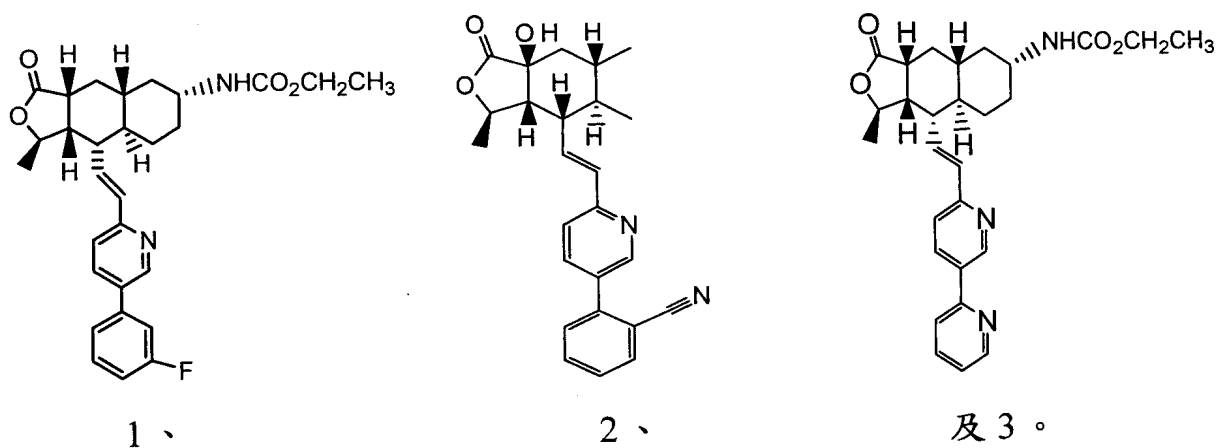




美國公開案第03/0216437號揭示如通式II之凝血酶受體拮抗劑子群，其特別同時具活性與選擇性。該等化合物為如下化合物及其醫藥上可接受的異構體、鹽、溶劑合物及多形體：

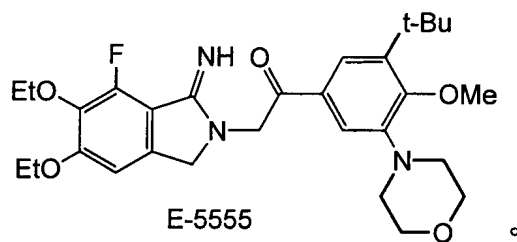


基於其藥物動力學及藥效學特徵，下列化合物及其藥理學上可接受的異構體、鹽、溶劑合物及多形體為特別佳者：



當前 Schering 公司正發展化合物 1 之雙硫酸鹽作為凝血酶受體拮抗劑。其合成法揭示於 2003 年 11 月 20 日公開之美國公開案第 03/0216437 號，該公開案亦揭示化合物 3。化合物 2 揭示於美國專利案第 6,645,987 號。

用於本發明組合之其他化合物揭示於美國專利案第 6,063,847 及 6,326,380 號；美國專利公開案 03/0203927、03/0216437、04/0192753 及 04/0176418 中之任一者，其全文係以引用的方式併入文中。包含一種或多種顯示凝血酶受體拮抗劑活性之其他藥劑的組合亦包含於本發明之範圍內，包括當前正由 Eisai 發展之 E5555：



應瞭解除非另外指出，否則術語「凝血酶受體拮抗劑」及任何判定為凝血酶受體拮抗劑之化合物(包括化合物 1)均包含其任一化學上安定且藥理學上可接受之游離鹼、鹽、異構體或溶劑合物形式。如文中使用之術語「鹽」係指與無機及/或有機酸形成之酸性鹽。以藥理學上可接受(亦即無毒性且生理學上可接受)之鹽較佳，雖然其他鹽亦適用。可例如藉由令上述活性藥劑與等量之酸或鹼於可使鹽沉澱之介質中或於水性介質中反應，隨後藉由凍乾法，形成上述活性藥劑化合物之鹽。

I 期臨床研究之設計目的為在上升單劑量及多劑量後，

評估健康受檢者中化合物1之藥物動力學。該研究法包括隨機、評估者不知情、以安慰劑作為對照組，對健康受檢者經口投與化合物1之上升單劑量(「RSD」)研究與上升多劑量(「RSM」)研究。

在單劑量研究中，由50名健康男性參與6個連續族群，並隨機分配至接受依漸升劑量方式之安慰劑(n=2至3名/組)或口服化合物1(0.25、1、5、10、20及40 mg；n=5至6名/組)。在多劑量研究中，由36名健康受檢者參與3個連續族群，並隨機分配至接受依漸升劑量方式之安慰劑(n=4名/組)或口服化合物1(清晨1、3、及5 mg OD，持續28天，n=8名/組)。隨機分配同一研究中之第四族群(n=12名)於第一天接受單一裝載劑量之化合物1(10 mg(n=6名)或20 mg(n=6名))，隨後6天接受每天1 mg之維持劑量。使用所測得及推算之藥物動力學參數評估藥物動力學型態。RSD及RSM研究之設計概括於表2。利用表1中揭示之膠囊調配物的適宜組合投與劑量。

表2.

	上升單劑量研究	上升多劑量研究
處理	0.25 mg、1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg或安慰劑	持續28天，每日一次1 mg、3 mg、5 mg或安慰劑
受檢者	健康男性受檢者，n=6名/劑量(2：1隨機分配)	健康男性及女性受檢者；n=8名/組(2:1隨機分配)
藥物動力學樣本採集	0至72小時 對於20 mg與40 mg劑量組，延長至投藥後64天	第一天0至24小時 第28天0至24小時 第7、14、21、26及28天0小時(投藥前)
生物分析檢定	LC-MS/MS (LLOQ=0.1 ng/ml)	
藥物動力學分析	依賴模式之方法	

自 RSD 研究中採集數據，得出一些觀察結果。表 3 顯示經口投與單劑量化合物 1 後(劑量為 0.25、1、3、5、10、20 及 40 mg)所觀察到之 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、及 $AUC_{(0-72 \text{ 小時})}$ 之平均值。對於 40 mg 劑量，亦顯示個體 $C_{\max}$ 之最小值與最大值及對應的 $T_{\max}$ ，以及個體之 $AUC_{(0-72 \text{ 小時})}$ 之最小值與最大值。數據顯示經口投與後，化合物 1 顯示快速吸收。投藥後， $T_{\max}$ 範圍為 0.5 至 2 小時。

表 3：經口投與單劑量化合物 1 後之藥物動力學參數

劑量(n)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (小時)	$AUC_{(0-72 \text{ 小時})}$ (ng·hr/mL)
0.25 mg (6)	2.23 (8)	1.0(0.5-1.5)	33.7 (28)
1 mg (6)	9.29 (18)	1.25(0.5-1.5)	142 (20)
5 mg (6)	51.4 (17)	0.75(0.5-1.5)	740 (11)
10 mg (6)	99.2 (19)	1.5(1.0-2.0)	1514 (10)
20 mg (5)	183 (19)	1.5(1.0-2.0)	3346 (7)
40 mg (5)			
平均值	376 (28)	1.5 (0.5-1.5)	6028 (18)
最小值	238	0.5	4745
最大值	511	1.5	7508

化合物 1 之藥物動力學型態之特徵為：如圖 1 所證實之快速的分佈期及隨後緩慢的最後消除期。如圖 2 所示，至高達 40 mg 之劑量，化合物 1 之曝露量均與劑量呈相關性。為評估化合物 1 之終期半衰期($t_{1/2}$)，於投藥後 64 天，自 20 mg 及 40 mg 劑量組之受檢者採集樣本。該等受檢者之表觀終期半衰期($t_{1/2}$)為 126 至 269 小時之範圍內。在接受 20 mg 之受檢者中，直至第 53 天仍可測量到血漿濃度，且接受 40 mg 之受檢者更持續至第 62 天。化合物 1 曝露量之可變性低； $AUC_{(0-72 \text{ h})}$ 變異係數為 7% 至 28% 之範圍內。

上升多劑量之研究所產生之數據組支持其自身之觀察結果。如表4之數據及圖3所證實，於RMD研究中亦觀察到RSD研究中所觀察到之經口投藥後之快速吸收與緩慢清除。觀察到之 T_{max} 中間值為投藥後1至1.5小時。平均終期半衰期($t_{1/2}$)範圍為173至269小時。如圖4證實，與RSD研究結果一致，亦發現對於所有的劑量組，化合物1之曝露量依與劑量相關方式增加。可變性為低至中等。 $AUC_{(0-24h)}$ 之可變係數為14%至34%之範圍內。

RMD研究亦可評估化合物1之累積。累積指數(R)之平均值為4.72至6.37之範圍內。由R值決定之有效半衰期為59.8至141小時之範圍內。

如圖5所證實，於投藥間隔終點，化合物1之血漿波谷濃度之波動並無一致性趨勢。因此，在所有三個劑量組中，均至第21天獲得穩定狀態之血漿濃度，此與約60至141小時之有效半衰期一致。

表4. 經口投與單劑量後(第1天)及多劑量後(第28天)之化合物1藥物動力學參數。

劑量	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		$t_{1/2}$ (hr)		$AUC_{(0-24h)}$ (ng.hr/mL)		R	
	平均值	CV(%)	中間值	範圍	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)	平均值	CV(%)
單劑量：	第1天									
1 mg(n=8)	9.78	31	1.00	0.5-4.0	NA	NA	58.5	24	NA	NA
3 mg(n=8)	38.2	25	1.00	0.5-1.0	NA	NA	225	15	NA	NA
5 mg(n=8)	56.4	25	1.00	0.5-2.0	NA	NA	315	21	NA	NA
10 mg(n=6)	85.4	24	1.00	1.0-2.0	NA	NA	592	14	NA	NA
20 mg(n=6)	188	32	1.50	1.0-4.0	NA	NA	1280	23	NA	NA
多劑量：	第28天									
1 mg(n=7)	24.6	24	1.00	0.5-2.0	269	30	363	24	6.37	18
3 mg(n=8)	65.8	37	1.00	0.5-2.0	173	35	1040	34	4.72	33
5 mg(n=8)	131	18	1.00	1.0-2.0	217	22	1910	17	6.22	20

因此，在經口投與之單劑量與多劑量研究中，化合物1皆以與劑量相關之方式快速吸收及分佈。在兩組研究之所

有劑量組中，通常於60至90分鐘內獲得最大血漿濃度。在兩組研究中，化合物1之曝露量皆與劑量相關，且曝露量之可變性皆低。在兩組研究中，化合物1之清除皆緩慢(平均 $t_{1/2}$ =173至269小時)。在多劑量研究中觀察到累積(5倍至7倍)，且於第21天觀察到化合物1之穩定狀態的血漿濃度。於該研究中所觀察到之化合物1的藥物動力學型態支持每日一次經口投藥。

I期試驗中所產生之數據建議一種藉由投與表3中所列之單劑量(亦即0.25、1、5、10、20及40 mg)以治療急性冠狀動脈症候群或周邊血管疾病，或用以達成二次預防之方法，分別在 T_{max} 達到各 C_{max} ，及進一步分別達到 $AUC_{(0-72\text{小時})}$ ，如表3所示。該等數據進一步建議藉由單次投與表4中所列之各裝載劑量(亦即1、3、5、10、及20 mg)及隨後每日投與各維持劑量(亦即1、3及5)以治療急性冠狀動脈症候群或周邊血管疾病，或達成二次預防之方法，於28天後，分別在 T_{max} 達到各 C_{max} ，及進一步分別達到 $AUC_{(0-24\text{小時})}$ ，如表4所示。

文中所指之凝血酶受體拮抗劑之投藥方式包含單次投與裝載劑量，隨後每日投與維持劑量。由於血小板抑制數據已建議40 mg為裝載劑量之較佳劑量，因此可提供該裝載劑量之藥物動力學結果的投藥方式亦較佳。參照表3，該投藥法導致在約0.5至約1.5小時之間之 T_{max} 達到約238至511 ng/mL之間(平均值約376 ng/mL)之血漿濃度 C_{max} ，及約4745至約7508 ng-hr/mL之間(平均值為約6028 ng-hr/mL)

之曝露範圍 $AUC_{(0-72 \text{ 小時})}$ 。因此，任一可導致該等藥物動力學參數之裝載劑量投藥方式亦在本發明範圍內。

由於血小板抑制數據建議以約 1 mg 至約 3 mg 之間之維持劑量較佳 (約 2.5 mg)，因此該維持劑量之藥物動力學特徵亦較佳。終期半衰期之平均值為特別有用之藥物動力學參數實例。在等於平均終期半衰期及平均有效半衰期至少 4 至 5 倍時間的時期內投與維持劑量的投藥方式可產生穩定狀態之藥物動力學，且因此為較佳之投藥方式。達到「穩定狀態」之標準應理解為投藥前化合物 1 波谷值呈穩定或增加 (亦即不減少)。因此，以終期半衰期平均值為約 269 至約 173 小時之間 (參見表 4) 或有效半衰期為約 60 至約 141 小時之間的維持劑量較佳，且包括在等於終期半衰期與有效半衰期之平均值的至少 4 至 5 倍時間的時期內，每日投與一次維持劑量的投藥方式亦較佳。

雖然文中所列之臨床數據係由對患者投與膠囊調配物而產生，然而本發明之投藥方式與醫藥調配物並不限於彼等包含膠囊調配物者。錠劑調配物為較佳之醫藥調配物，且與投與錠劑調配物相關之投藥方式亦較佳。對於裝載劑量，凍乾調配物亦代表另一種較佳實施例。

儘管本發明係結合上文所示之特定實施例進行闡述，但是一般技術者咸瞭解其多種替代、修改及變化。所有該等替代、修改、及變化均屬於本發明之精神及範圍內。

【圖式簡單說明】

圖 1 說明經口投與單劑量後，化合物 1 之平均血漿濃度。

圖2說明投與單劑量之化合物1後，化合物1曝露量之個別值(點)及平均值(線)。

圖3說明經口投與多劑量後，化合物1之平均血漿濃度。

圖4說明經口投與多劑量後，化合物1曝露量之個別值(點)及平均值(線)。

圖5說明投藥前之化合物1之個別血漿濃度-時間圖。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98139030

C07D 405/06 (2006.01)

※申請日： 98.11.17

C07D 413/10 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 9/10 (2006.01)

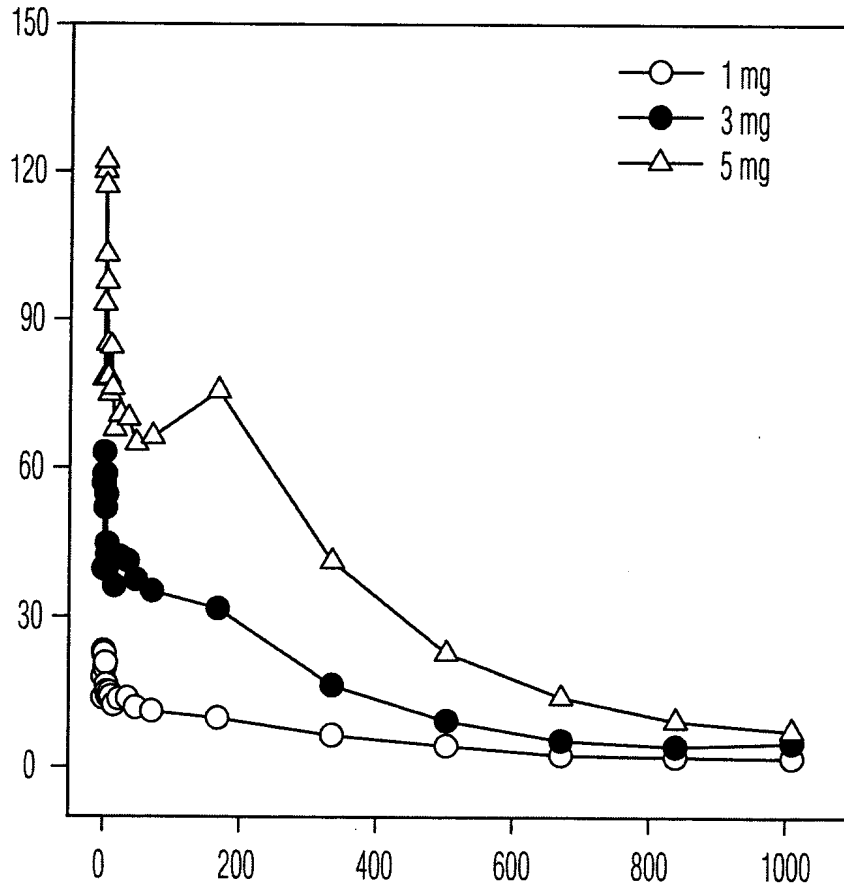
以藥物動力學為基礎之凝血酶受體拮抗劑之投藥方式

A61P 7/02 (2006.01)

PHARMACOKINETICALLY-BASED DOSING REGIMENS OF A
THROMBIN RECEPTOR ANTAGONIST

二、中文發明摘要：

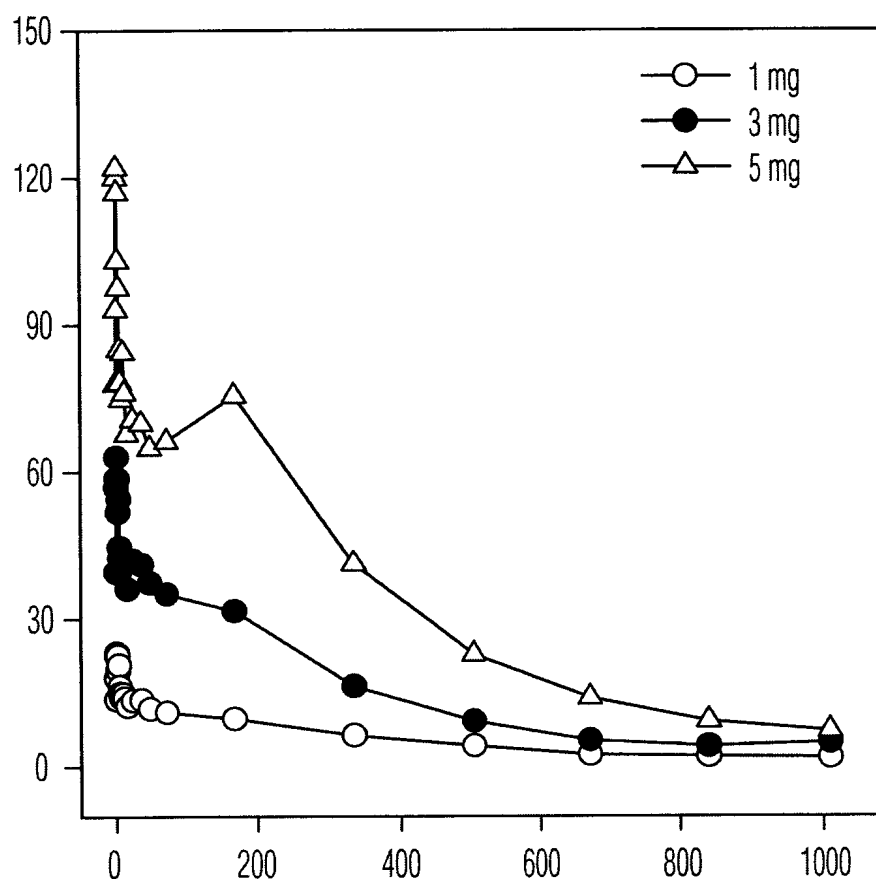
本發明揭示一種以藥物動力學特徵為基礎之凝血酶受體拮抗劑之投藥方式。在一些實施例中，由該等投藥方式得到以下圖示之平均血漿濃度：



本發明亦揭示一種根據該等投藥方式，經口投與凝血酶受體拮抗劑而治療急性冠狀動脈症候群及周邊動脈疾病，及用以達成二次預防之方法。

三、英文發明摘要：

Dosing regimens based on the pharmacokinetic characteristics of a thrombin receptor antagonist are disclosed. In some embodiments, the dosing regimens result in mean plasma concentrations according to the following figure:



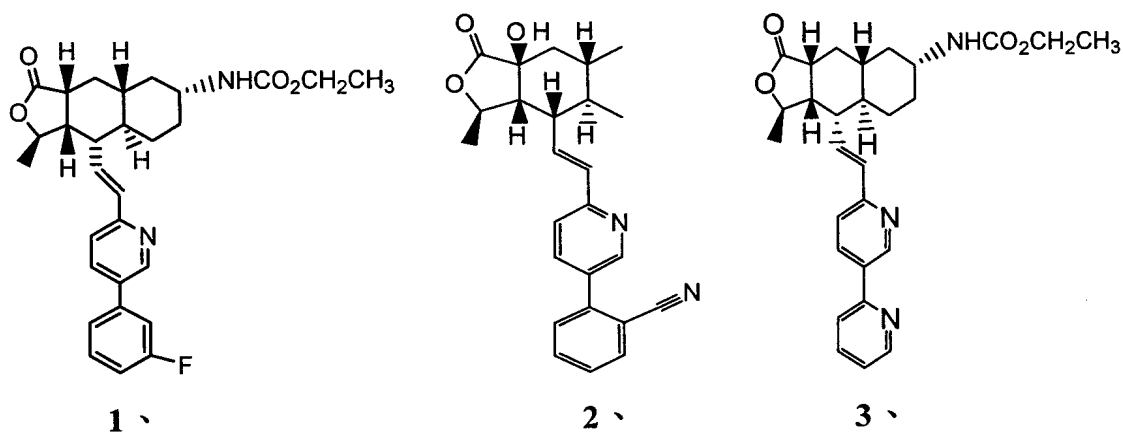
Also disclosed are methods of treating acute coronary syndrome and peripheral arterial disease, and of effecting secondary prevention, by orally administering thrombin receptor antagonists according to such dosing regimens.

七、申請專利範圍：

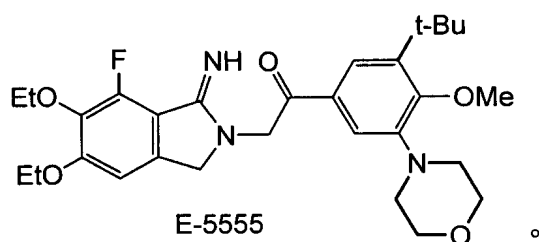
1. 一種為需要該種治療或效果之個體治療急性冠狀動脈症候群或周邊血管疾病或用以達成二次預防之方法，其包括對該個體投與裝載劑量之包含化合物1與醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物，其中該投藥法在約0.5至約1.5小時之間之 T_{max} 內產生約238至約511 ng/mL之間之平均血漿 C_{max} 。
2. 如請求項1之方法，其中該裝載劑量包含約40 mg化合物1。
3. 如請求項1之方法，其中該投藥法進一步產生約4745至約7508 ng-hr/mL之 $AUC_{(0-72\text{小時})}$ 。
4. 如請求項1之方法，其進一步包括投與維持劑量之包含化合物1與醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物的步驟，其中每日投與一次該維持劑量，持續時間相當於平均終期半衰期或平均有效半衰期之至少4至5倍時間。
5. 如請求項4之方法，其中該維持劑量包含約1 mg化合物1且該平均終期半衰期為約269小時。
6. 如請求項4之方法，其中該維持劑量包含約3 mg化合物1且該平均終期半衰期為約173小時。
7. 如請求項4之方法，其中該維持劑量包含約1至約3 mg之間之化合物1，且該平均終期半衰期為約269至約173小時之間，或有效半衰期為約60至約141小時。
8. 如請求項4之方法，其中該維持劑量包含約5 mg化合物1且該平均終期半衰期為約217小時。

9. 一種使需要穩定狀態之凝血酶受體拮抗劑血漿濃度的個體達到該種血漿濃度之方法，其包括對該個體投與維持劑量之包含凝血酶受體拮抗劑與醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物，其中每日投與一次該維持劑量，持續時間相當於平均終期半衰期或平均有效半衰期之至少4至5倍時間。

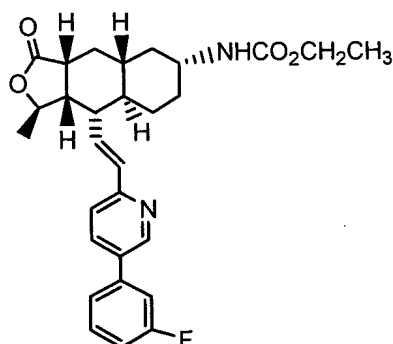
10. 如請求項9之方法，其中該凝血酶受體拮抗劑係選自由下列組成之群：



及

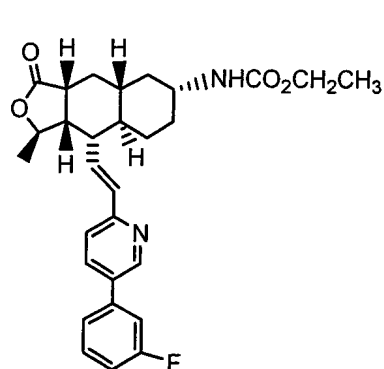


11. 如請求項9之方法，其中該凝血酶受體拮抗劑為

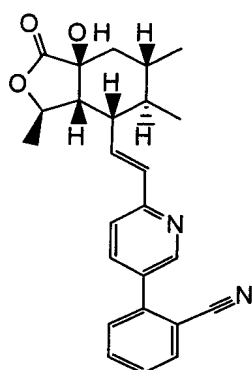


12. 一種為需要該種治療或效果之個體治療急性冠狀動脈症候群或周邊血管疾病或用以達成二次預防之方法，其包括投與維持劑量之凝血酶受體拮抗劑，其中每日投與一次該維持劑量，持續時間相當於平均終期半衰期之至少5倍時間。

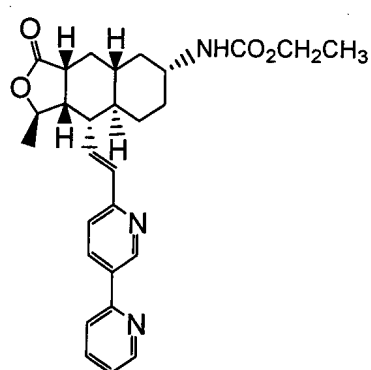
13. 如請求項12之方法，其中該凝血酶受體拮抗劑係選自由下列組成之群：



1、

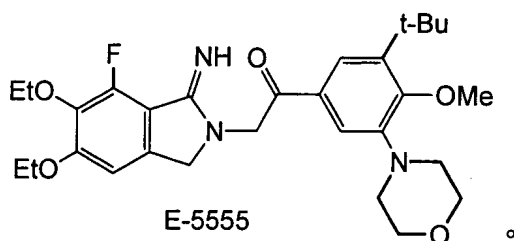


2、



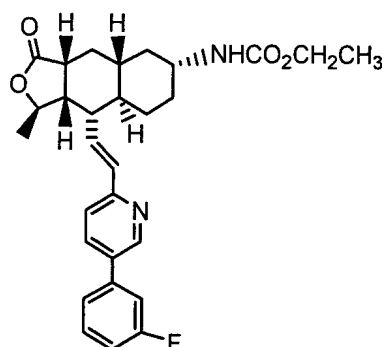
3、

及



E-5555

14. 如請求項12之方法，其中該凝血酶受體拮抗劑為



八、圖式：

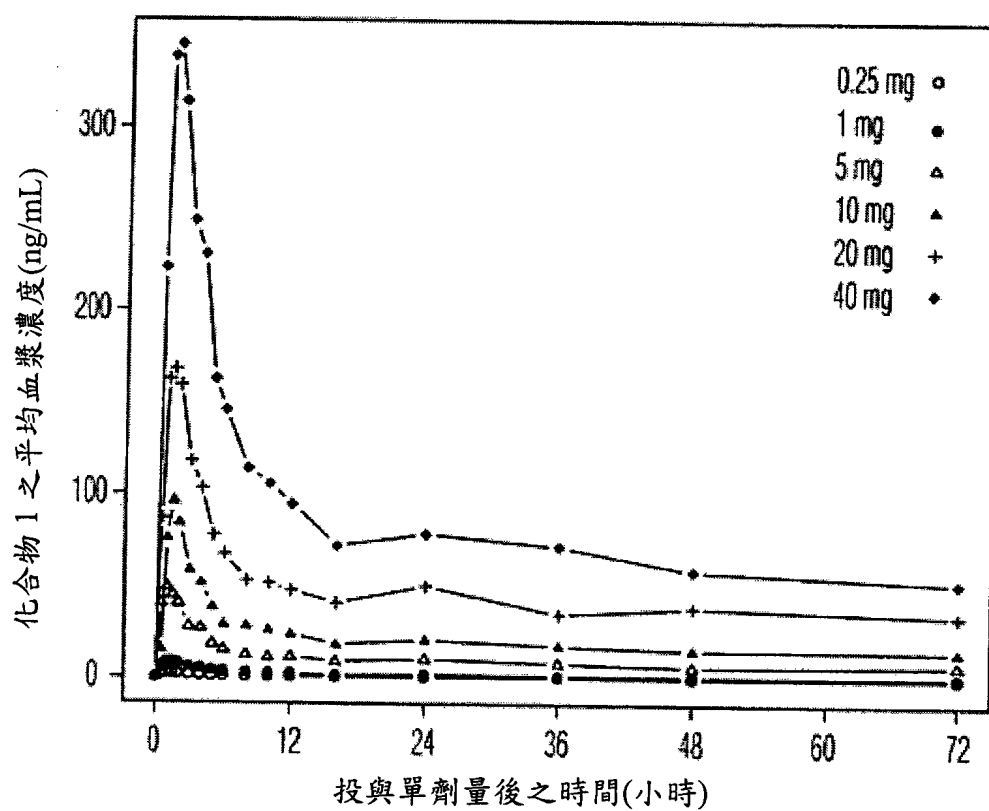


圖 1

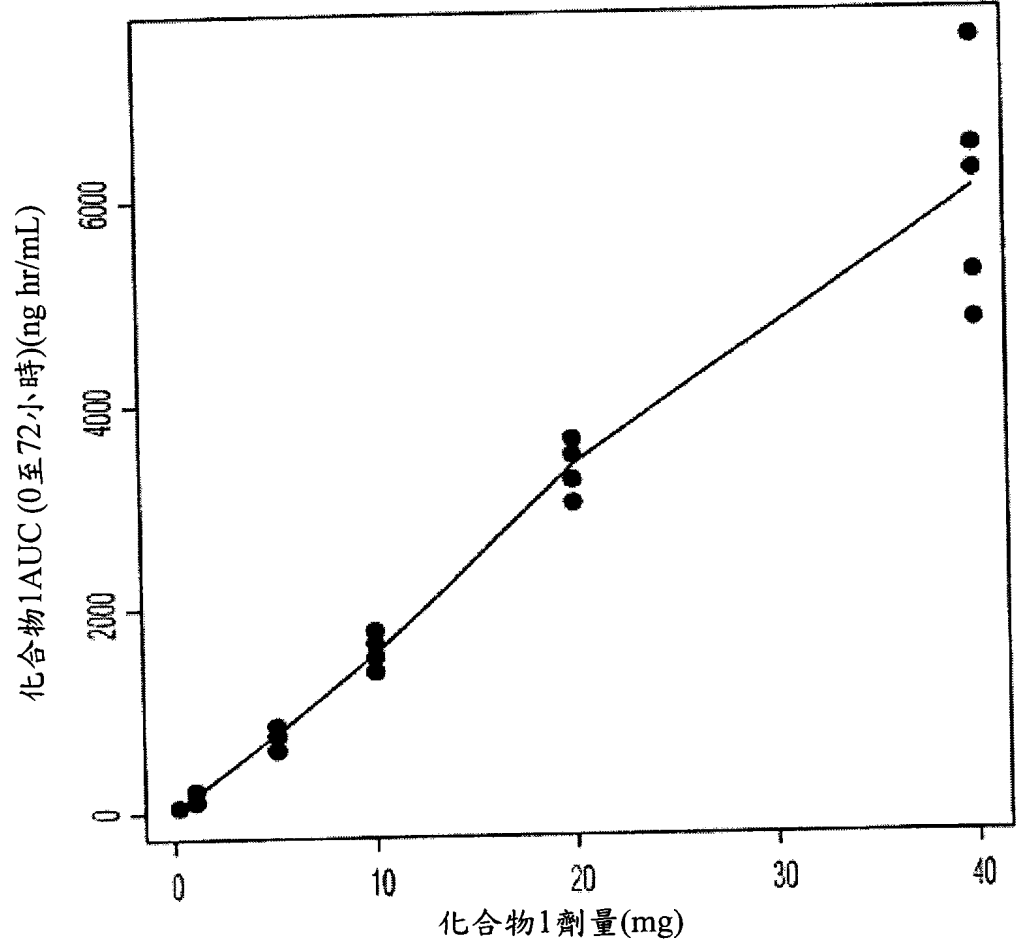


圖 2

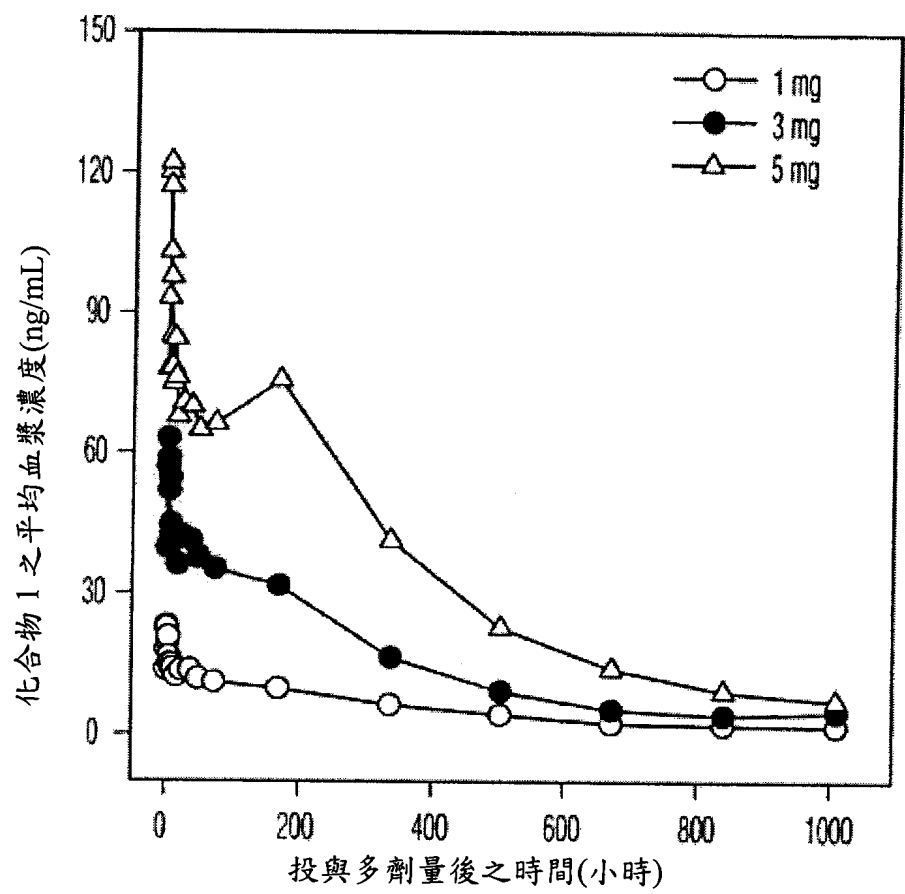


圖 3

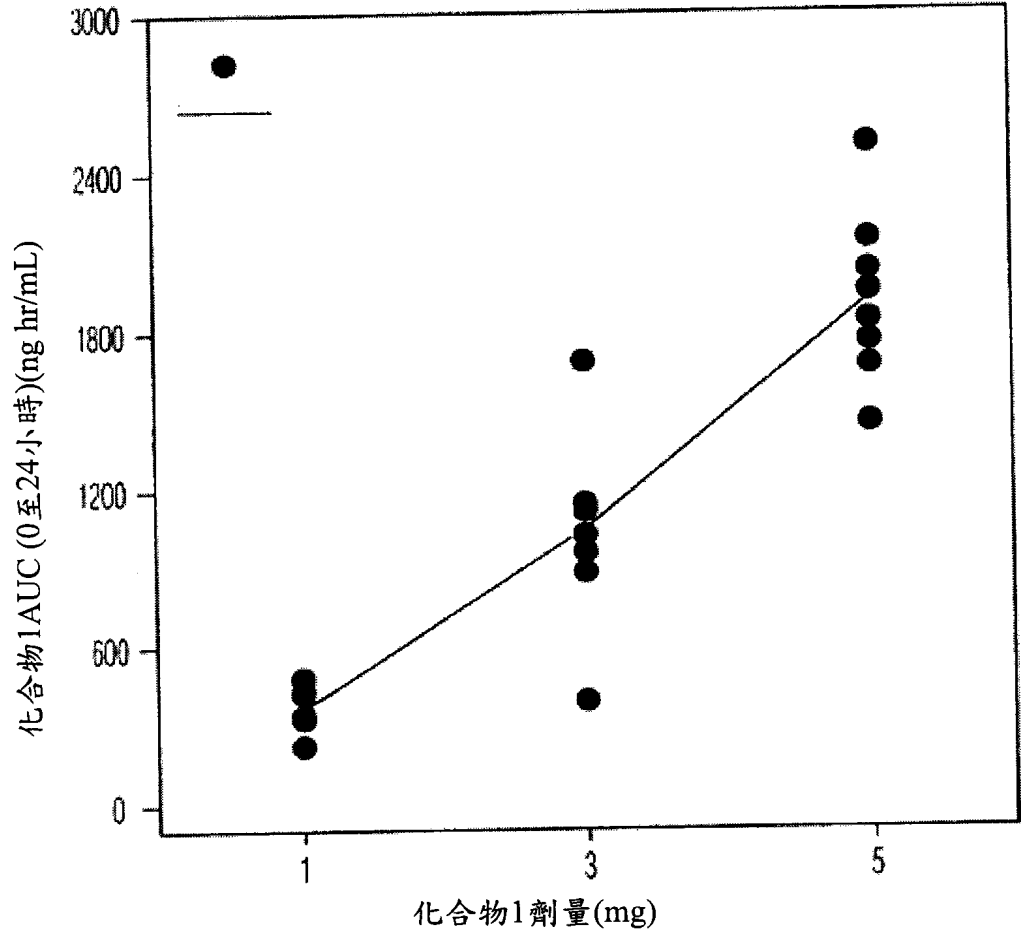


圖 4

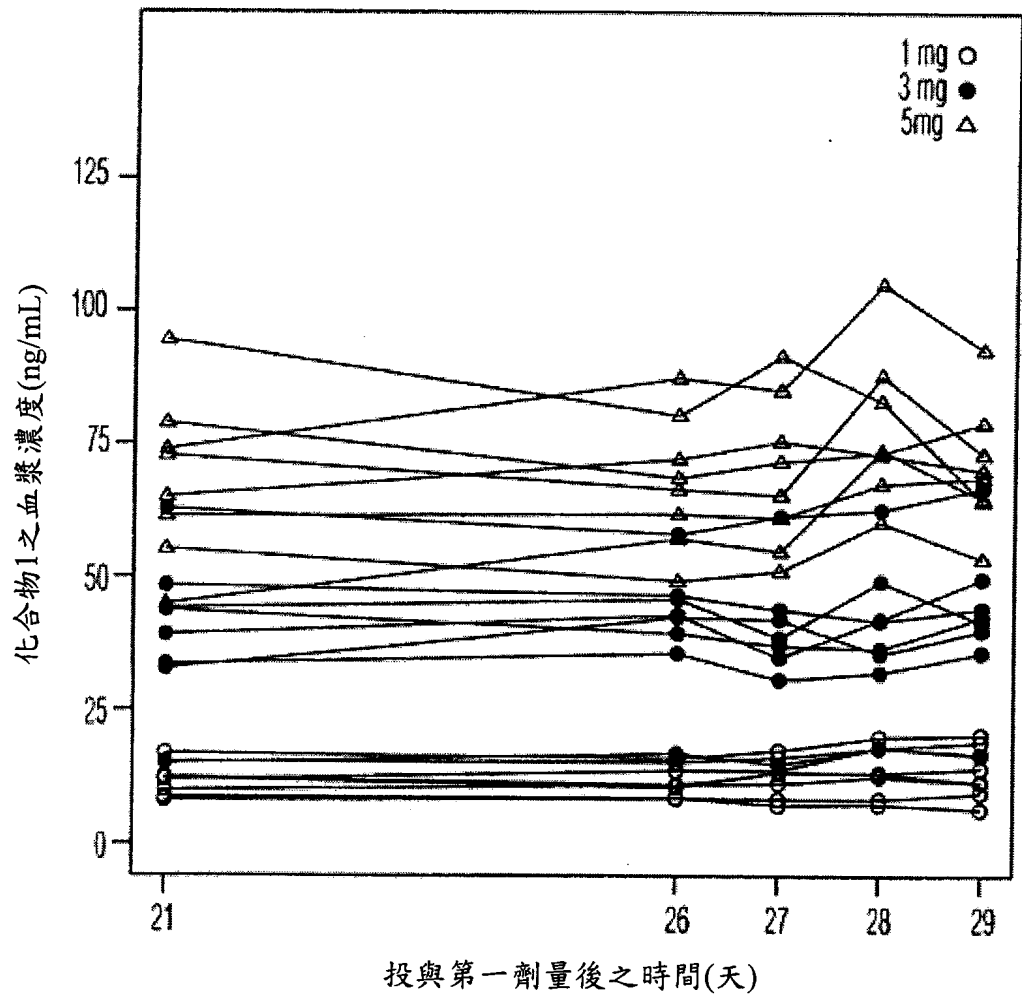


圖 5

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

