



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I491396 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：099124495

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 26 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/736 (2006.01)* *A61K31/715 (2006.01)*
A61L17/14 (2006.01) *A61P41/00 (2006.01)*
A61P17/02 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/27 美國 61/228,929

(71)申請人：A R C 醫療器材公司 (加拿大) ARC MEDICAL DEVICES, INC. (CA)
加拿大(72)發明人：史賓蓋特 克里斯多夫 麥可 凱文 SPRINGATE, CHRISTOPHER MICHAEL
KEVIN (CA)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

EP 1226826A1 WO 2006/032143A1

WO 2007/028256A2

Cumashi Albana et al. "A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds." Glycobiology, 2007, vol. 17, p. 541-552.

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 62 頁

(54)名稱

包含經修飾的聚海藻糖的醫藥組成物和與其相關的方法

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING MODIFIED FUCANS AND METHODS
RELATING THERETO

(57)摘要

與適用於纖維化黏連或其他疾病之治療、預防、抑制等的聚海藻糖劑有關之組成物及方法。

Compositions and methods relating to fucan agents useful for the treatment, prevention, inhibition, etc., of fibrous adhesions or other diseases.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98124495

A61k 31/736 (2006.01)

※申請日：98.7.26

※IPC 分類：

A61k 31/715 (2006.01)

A61L 17/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 4/30 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

包含經修飾的聚海藻糖的醫藥組成物和與其相關的方法

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING
MODIFIED FUCANS AND METHODS RELATING
THERE TO

二、中文發明摘要：

與適用於纖維化黏連或其他疾病之治療、預防、抑制等的聚海藻糖劑有關之組成物及方法。

三、英文發明摘要：

Compositions and methods relating to fucan agents useful for the treatment, prevention, inhibition, etc., of fibrous adhesions or other diseases.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

49年9月27日修正替換頁

六、發明說明：

相關申請案之交互參照

本申請案主張 2009 年 7 月 27 日申請之美國臨時專利申請案第 61/228,929 號的優先權。本文所述之此等及所有其他參考文獻以引用的方式併入本文中。

目錄

以下為幫助審閱本申請案之目錄：

摘要

相關申請案之交互參照

目錄

【發明所屬之技術領域】

【先前技術】

【發明內容】

【實施方式】

例示性藥劑之一般論述

聚海藻糖

膜

凝膠

滴注物

抗纖維化黏連劑之定量效果之論述

其他例示性具體實例

實施例

申請專利範圍

99年9月27日修正替換頁

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於與適用於纖維化黏連或其他疾病之治療、預防、抑制等的聚海藻糖劑有關之組成物及方法。

【先前技術】

纖維化黏連為一種瘢痕類型，其一般在手術後在身體兩個部分之間形成（手術黏連）。纖維化黏連可產生嚴重問題。舉例而言，涉及雌性生殖器官（卵巢、輸卵管）之纖維化黏連可引起不孕、性交困難及嚴重骨盆痛。腸道出現之纖維化黏連可引起腸梗阻或阻塞，且纖維化黏連亦可形成於其他地方，諸如心臟、脊柱周圍及手部。除了手術之外，纖維化黏連亦可由例如子宮內膜異位、感染、化學療法、輻射、外傷及癌症引起。

此文獻中論述了多種纖維化黏連。諸如手術黏連、手術後黏連、術後黏連、骨盆發炎性疾病引起之黏連、機械損傷引起之黏連、輻射引起之黏連、輻射治療引起之黏連、外傷引起之黏連及由存在外來材料引起之黏連之術語均指的是由於類似機制引起的組織彼此黏連，且均包括於術語纖維化黏連中。

纖維化黏連形成為複雜過程，其中身體中通常分開之組織彼此生長到一起。手術黏連（亦稱為手術後黏連）由組織對外傷的其他正常傷口癒合反應產生，且據報導在 2/3 以上所有腹部手術患者中出現（Ellis, H., *Surg. Gynecol.*

Obstet. 133: 497 (1971))。此等纖維化黏連之後果不同，且視所涉及之手術部位或其他部位（諸如疾病部位）而定。問題可能包括慢性疼痛、腸梗阻及甚至心臟手術後死亡風險增加（diZerega, G. S., *Prog. Clin. Biol. Res.* 381: 1-18 (1993)；diZerega, G. S., *Fertil. Steril.* 61:219-235 (1994)；Dobell, A. R., Jain, A. K., *Ann. Thorac. Surg.* 37: 273-278 (1984))。在生殖年齡之婦女中，估計涉及子宮、輸卵管或卵巢之纖維化黏連佔所有不孕情形中的約 20%（Holtz, G., *Fertil. Steril.* 41: 497-507 (1984)；Weibel, M.A.及 Majno, G. *Am. J. Surg.* 126: 345-353 (1973))。

纖維化黏連形成之過程最初涉及建立纖維蛋白構架及正常組織修復。正常修復過程使得纖維蛋白分解以及間皮修復。然而，在纖維化黏連形成中，纖維蛋白基質隨著纖維母細胞增生成網狀結構而成熟，且血管生成，導致在約 3-5 天內形成組織化纖維化黏連（Buckman, R. F.等人，*J. Surg. Res.* 21: 67-76 (1976)；Raferty, A. T., *J. Anat.* 129: 659-664 (1979))。發炎過程包括受傷組織中嗜中性球活化、纖維蛋白沈積及黏合鄰近組織、巨噬細胞侵入、纖維母細胞增生成區域、膠原沈積、血管生成及形成永久纖維化黏連組織。

已進行多種嘗試來預防手術黏連。此等涉及伴隨手術外傷的靶向影響生物化學及細胞事件之藥理學方法，以及分離受影響組織的障礙法。舉例而言，已嘗試使用腹膜灌洗、肝素化溶液、促凝血劑、改進手術技術（諸如使用顯

微或腹腔鏡手術技術)、消除外科手套之滑石、使用較少縫合線及使用物理障礙(膜、凝膠或溶液),該等技術目標為使漿膜表面之並置(apposition)最小。目前,預防性療法亦包括預防纖維蛋白沈積、減輕發炎(類固醇及非類固醇消炎藥)及移除纖維蛋白沈積物。

預防形成手術後黏連之干預嘗試已包括使用水化漂浮技術或障礙裝置。水化漂浮涉及向手術間隙滴注大量聚合物溶液(諸如聚葡萄糖)(Adhesion Study Group, *Fertil. Steril.* 40:612-619 (1983))或羧甲基纖維素(Elkins, T. R 等人, *Fertil. Steril* 41:926-928 (1984)),以嘗試保持器官分離。由氧化再生纖維素(例如 Interceed™)、聚四氟乙烯(Gore-tex 手術膜)製成之合成障礙膜及由經改質玻尿酸/羧甲基纖維素(HA/CMC)組合(Seprafilm™)製成之完全可吸收膜亦已用於減少動物及人類中手術後黏連形成(Burns, J. W. 等人, *Eur. J. Surg.* 增刊. 577: 40-48 (1997); Burns, J. W. 等人, *Fertil Steril* 66:814-821 (1996); Becker, J. M. 等人, *J. Am. Coll Surg.* 183:297-306 (1996))。此等 HA/CMC 膜之成功可源自其在腹膜傷口修復過程中在形成纖維化黏連時提供組織分離之能力。觀測到膜在施用後在損傷組織上形成黏性透明塗層持續 3-5 天,該時間段與手術後形成黏連之時程一致(Ellis, H, *Br. J. Surg.* 50: 10-16 (1963))。不幸地是,此等方法之成功有限。

腹膜炎涉及腹膜發炎。腹膜炎可產生嚴重問題。例如,腹部疼痛、腹部壓痛及腹部緊張。腹膜炎可涉及自發性、

解剖性及/或與腹膜透析有關的發炎。腹膜炎可涉及感染，例如中空內臟穿孔、腹膜破壞、自發性細菌腹膜炎，且全身性感染可導致感染及腹膜炎。腹膜炎亦可能不涉及感染，例如無菌體液滲漏至腹膜中，且無菌腹部手術可能導致腹膜炎。已進行多種嘗試預防及/或治療腹膜炎。舉例而言，一般支援性措施，諸如靜脈內再水合、抗生素及手術。對抑制或治療及/或預防腹膜炎，較佳更有效且幾乎不具有副作用的化合物、組成物、方法及其類似物（包括傳遞法）之需要尚未得到滿足。

局部缺血（Ischemia 或 ischaemia）涉及限制血液供應，此可包括適當組織功能所需之氧、葡萄糖及其他組分供應不足，導致組織損壞及/或功能障礙。局部缺血可產生嚴重問題。舉例而言，組織可能變得缺氧、壞死且可能形成凝塊。已進行多種嘗試來預防及/或治療局部缺血。舉例而言，血流恢復或再灌注。然而，血液恢復涉及再引入氧，此可能由於產生自由基而引起其他損壞，導致再灌注損傷。再灌注損傷可產生嚴重問題。對抑制或治療及/或預防局部缺血及/或再灌注損傷，較佳更有效且幾乎不具有副作用的化合物、組成物、方法及其類似物（包括傳遞法）之需要尚未得到滿足。

內毒血症為血液中存在內毒素。內毒血症可產生嚴重問題。舉例而言，內毒血症可導致敗血性休克。對抑制或治療及/或預防內毒血症，較佳更有效且幾乎不具有副作用的化合物、組成物、方法及其類似物（包括傳遞法）之需

要尚未得到滿足。

癭痕瘤特徵使傷口以凸起癭痕癒合。癭痕瘤特徵的凸起癭痕涉及異常纖維化結癭。癭痕瘤特徵引起嚴重問題。舉例而言，疼痛及毀形。對抑制或治療及/或預防癭痕瘤特徵及其產生之凸起癭痕，較佳更有效且幾乎不具有副作用的化合物、組成物、方法及其類似物（包括傳遞法）之需要尚未得到滿足。

癭痕瘤（癭痕瘤癭痕）為一種癭痕類型，其在正常皮膚上生長時擴大。癭痕瘤涉及異常膠原生長，包括 I 型及 III 型膠原異常生長。癭痕瘤引起嚴重問題。舉例而言，癭痕瘤引起疼痛、發癢，且感染時可能形成潰瘍。已嘗試治療或預防癭痕瘤，包括使用手術、敷料、類固醇注射及雷射療法。對抑制或治療及/或預防癭痕瘤，較佳更有效且幾乎不具有副作用的化合物、組成物、方法及其類似物（包括傳遞法）之需要尚未得到滿足。

皮炎包括皮膚發炎，包括異位性皮炎及接觸性皮炎。舉例而言，接觸性皮炎涉及皮膚與外來物質接觸後局部性皮炎及/或皮膚刺激。舉例而言，異位性皮炎為慢性復發性搔癢性皮膚病。異位性皮炎有時稱為貝尼埃癢疹（prurigo Besnier）、神經性皮炎、內因性濕疹、屈部濕疹、嬰兒濕疹、兒童濕疹及癢疹（childhood eczema and prurigo diathesis）。濕疹為皮炎形式之疾病。其他類型之皮炎包括海綿層水腫性皮炎（spongiotic dermatitis）、脂溢性皮炎（頭皮屑）、出汗不良性皮炎（dyshydrotic dermatitis）（汗皰）、蕁麻疹、

水泡性皮炎（大皰性皮炎）及丘疹性蕁麻疹（popular urticaria）。皮炎可產生嚴重問題。舉例而言，乾皮病、皮疹、皮水（skin edema）、皮膚發紅、皮膚發癢、皮膚結硬皮、開裂、起皰、滲泌及及出血。已嘗試治療或預防皮炎，包括使用皮質類固醇及煤焦油。對抑制或治療及/或預防皮炎（包括異位性皮炎、濕疹、接觸性皮炎、海綿層水腫性皮炎、脂溢性皮炎、出汗不良性皮炎、蕁麻疹、水泡性皮炎及丘疹性蕁麻疹），較佳更有效且幾乎不具有副作用的化合物、組成物、方法及其類似物（包括傳遞法）之需要尚未得到滿足。

紅斑痤瘡為典型地由面部紅斑特性化之慢性疾病或病況。紅斑痤瘡可產生嚴重問題。舉例而言，紅斑痤瘡典型地以前額、鼻子或面頰發紅開始，且亦可引起頸部、耳朵、頭皮及胸部發紅。舉例而言，紅斑痤瘡可引起其他症狀，包括毛細管擴張、丘疹、膿皰、疼痛感覺，且在晚期病例中可能產生肥大性酒渣鼻（紅色分葉鼻）。紅斑痤瘡亞型包括紅斑血管擴張型紅斑痤瘡、丘膿皰性紅斑痤瘡、贅疣型紅斑痤瘡及眼紅斑痤瘡。已嘗試治療或預防紅斑痤瘡，包括使用消炎藥及抗生素。對抑制或治療及/或預防紅斑痤瘡（包括其紅斑血管擴張型、丘膿皰性紅斑痤瘡及眼亞型），較佳更有效且幾乎不具有副作用的化合物、組成物、方法及其類似物（包括傳遞法）之需要尚未得到滿足。

對抑制或治療及/或預防纖維化黏連形成及/或本文所述之其他疾病及/或病況及相關疾病及/或病況，較佳更有效

且幾乎不具有副作用的化合物、組成物、方法及其類似物（包括傳遞法）之需要尚未得到滿足。本發明化合物、組成物、方法等提供一或多種此等優勢。

【發明內容】

本文之本發明之組成物、方法等包含含有一或多種對抗纖維化黏連或本文所述之其他疾病之藥劑的組成物及方法等，其用於治療手術黏連或該等其他疾病或病況。抗疾病劑提供針對纖維化黏連或其他病況之顯著治療效果，同時亦典型地具有低副作用。此外，因為論述多種不同藥劑，所以可根據需要選擇各種藥劑之組合以降低對可能罹患其他疾病或病況之患者的副作用，及/或提供其他有益的健康或治療效果，諸如抑制纖維化黏連及亦治療癌症或關節炎或腫脹或亦可由本文之一或多種抗纖維化黏連劑治療之任何多種其他疾病或病況的組成物。本文之組成物亦適用於治療與纖維化黏連具有相似生物學特性之纖維化生長及諸如癥痕瘤特徵的病況，及本文所述之其他疾病及病況。因此，本文之論述亦適用於該等纖維化生長。

在特定具體實例中，本文之本發明之組成物、方法等包括使用所選經修飾聚海藻糖（或聚海藻糖組成物）治療、預防、抑制等，該聚海藻糖包含組分之特定組合，一般包括約 40 % w/w 以上之總碳水化合物含量；相對於總碳水化合物含量的百分比為約 40 至 100% 之海藻糖含量；相對於總碳水化合物含量的百分比為約 0 至 60% 之半乳糖含量；

相對於總碳水化合物含量的百分比為約 0 至 20% 的排除(亦即除了)海藻糖及半乳糖之糖含量;約 40% 以下之乙醯基與海藻糖單體比;使得約 0 至 5,000 g/mol 之經修飾聚海藻糖部分佔約 30 % w/w 以下的分子量分佈;使得約 5,000 至 60,000 g/mol 之經修飾聚海藻糖部分佔約 50 % w/w 以下的分子量分佈;使得約 60,000 至 200,000 g/mol 之經修飾聚海藻糖部分佔約 40 % w/w 以下的分子量分佈;使得約 200,000 至 1,600,000 g/mol 之經修飾聚海藻糖部分佔約 50 % w/w 以下的分子量分佈;使得約 1,600,000 g/mol 以上之經修飾聚海藻糖部分佔約 50 % w/w 以下的分子量分佈;約 10 至 50 % w/w 的硫酸鹽含量;及/或約 20 % w/w 以下的水含量。所選經修飾聚海藻糖亦包括製備為 0.1 % w/v 溶液時導致溶液 pH 值為約 4 至 8 之經修飾聚海藻糖。組成物典型地包括至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、填充劑、載劑或稀釋劑。醫藥學上可接受之賦形劑、填充劑、載劑或稀釋劑在需要時可選自由由以下者所組成之群組: 氧化異丙烯(pluronic)、纖維素、海藻酸鹽、丙烯酸酯、玻尿酸、聚乙二醇、及聚葡萄糖胺糖。

因此,本文之組成物、方法等包含用於治療發炎性疾病(包括關節炎)及用於治療纖維化黏連(包括手術黏連)以及用於治療腹膜炎、局部缺血、再灌注損傷、內毒血症、癰疽瘤特徵之結癥、癰疽瘤、皮炎、及紅斑痤瘡的經修飾聚海藻糖。

因此,本文之本發明之組成物、方法等提供經裝配以

抑制纖維化黏連之醫藥組成物，該等組成物包含治療有效量之如本文所述選擇用於抑制纖維化黏連之經修飾聚海藻糖、視情況選用的治療有效量之本文選擇用於抑制纖維化黏連的至少一種治療有效劑、及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、填充劑、載劑或稀釋劑。醫藥學上可接受之賦形劑、填充劑、載劑或稀釋劑在需要時可選自由以下者所組成之群組：氧化異丙烯、纖維素、海藻酸鹽、丙烯酸酯、玻尿酸、聚乙二醇、及聚葡萄糖胺糖。

本發明之組成物及方法等包含選擇用於治療腹膜炎、局部缺血、再灌注損傷、內毒血症、癥痕瘤特徵之結癥、癥痕瘤、皮炎、及紅斑痤瘡的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖提供針對腹膜炎、局部缺血、再灌注損傷、內毒血症、癥痕瘤特徵之結癥、癥痕瘤、皮炎、及紅斑痤瘡之顯著治療效果，同時亦典型地具有低副作用。在一個方面，組成物等提供治療或預防個體或患者之腹膜炎、局部缺血、再灌注損傷、內毒血症、癥痕瘤特徵之結癥、癥痕瘤、皮炎、及紅斑痤瘡之方法，其包含向個體或患者投予治療有效量之所選經修飾聚海藻糖。

在一些具體實例中，個體或患者為動物，諸如人類、犬、貓、馬、牛、駱駝或其他哺乳動物，或鳥、爬蟲類動物或其他動物。部位可為動物整體或諸如腹部內、肢、脊柱、頭、生殖道、胃腸道、肺系、胸腔、心臟或血管系統、泌尿系統之局部部位或用於治療腹膜炎、局部缺血及再灌注損傷之腹內部位、或諸如用於治療內毒血症之血管系

統、或諸如用於治療癥痕瘤特徵之結癥、癥痕瘤、皮炎、及紅斑痤瘡之疾病局部部位或任何其他所需部位。部位可為動物整體或腹部內、肢、脊柱內、頭、生殖道、胃腸道、肺系、胸腔、心臟或血管系統、泌尿系統、皮膚上或所需之任何其他系統或位置的特定部位。治療部位可為手術部位、骨盆發炎疾病部位、機械損傷部位、輻射曝露部位、為外來物質之存在所苦之部位或任何其他所要部位。

所選經修飾聚海藻糖可經由自聚合劑型控制釋放實質上連續投予疾病部位。投予形式可包含膜、滴注物、貼片、糊劑、微球、植入物、凝膠、噴霧劑或液體、溶液、懸浮液(可於乳酸林格注射劑(Lactated Ringers Injection, USP)中)。所選經修飾聚海藻糖可與第二藥劑組合投予,第二藥劑可為任何一或多種本文之其他藥劑或任何其他治療劑。

組成物及方法等可用於製造包括用於減輕個體或患者中與纖維化黏連、腹膜炎、局部缺血、再灌注損傷、內毒血症、癥痕瘤特徵之結癥、癥痕瘤、皮炎、及紅斑痤瘡相關之症狀的醫學組成物之醫藥品或裝置。醫藥品可藉由組合醫藥有效量之經修飾聚海藻糖與醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或緩衝劑製備,且可包含額外抗疾病劑。

本文之經修飾聚海藻糖組成物可與第二治療劑組合使用,第二治療劑諸如治療有效量之以下一或多者:海藻酸、多西環素(doxycycline)、皮質酮、雌莫司汀(estramustine)、松三糖(melezitose)、丁二酸、甲氯芬那酸酯(meclofenamate)、棕櫚酸、硫酸葡聚糖、膠原、布地奈德

(budesonide)、依那普利(enalapril)(諸如順丁烯二酸依那普利)、萘丁美酮(nabumetone)、士他汀(statin)(諸如辛伐他汀(simvastatin))、卡托普利(captopril)、聚葡萄糖、二甲胺四環素(minocycline)、甲胺喋呤(methotrexate)、順鉑(cisplatin)、布洛芬(ibuprofen)、紅黴素(erythromycin)、四環素(tetracycline)、SDF-1 抑制劑(諸如抗 SDF-1 反義寡核苷酸(ASO)、抗 SDF-1 小分子 RNA、抗 SDF-1 siRNA、抗 SDF-1 核糖核酸酶、抗 SDF-1 適體)、SDF-1 之小分子抑制劑、抗 SDF-1 抗體(諸如抗 hSDF-1/PBSF)、雷帕黴素(rapamycin)、羥丙纖維素、硫酸布他卡因(busulfan)、環磷醯胺、達卡巴嗪(dacarbazine)、羥基尿素(hydroxyurea)、米托坦(mitotane)、多西他賽(docetaxel)、硫酸長春花鹼(vinblastine sulfate)、MG132、尼美舒利(nimesulide)、雙氯芬酸(diclofenac)、替諾昔康(tenoxicam)、吲哚美辛(indomethacin)、乙醯水楊酸、地夫西納(diflusal)、倍他米松(betamethasone)、地塞松(dexamethasone)、甲磺酸去鐵胺(deferoxamine mesylate)、網膜酸(retinoic acid)、肝素、配妥西菲林(pentoxifylline)、鏈球激酶(streptokinase)、TGF- β 、TIMP-2、右旋糖、Dextran T70、澱粉、二水合槲皮素、咖啡因、來氟米特(leflunomide)、角叉菜膠(carrageenan)(諸如 ι -角叉菜膠或 λ -角叉菜膠)、羥丙纖維素、水蘇糖、硫酸軟骨素 A。

藥劑亦可為抗贅生劑、消炎劑、鐵螯合劑、三烯巨環

內酯抗生素、3-羥基-3-甲基戊二醯基 (gluteryl) -CoA 還原酶抑制劑、類視色素、抗血栓藥、抗凝血劑、纖維蛋白溶酶原活化物、細胞因子、基質金屬蛋白酶抑制劑、四環素、ACE 抑制劑、聚葡萄糖、或角叉菜膠、烷基化劑、抗代謝物、核糖核苷酸還原酶抑制劑、細胞毒性抗生素、紫杉烷、長春花屬生物鹼 (vincalkaloid)、或蛋白酶抑制劑、COX-2 抑制劑、芬那酯 (fenamate)、昔康 (oxicam)、乙醯酸衍生物、水楊酸衍生物、或皮質類固醇。

如別處所述，本文之多個方面及具體實例可為特徵等，可以任何所要方式混合及匹配、組合及排列。因此，即使上下文之特定藥劑、疾病目標等未在同一段中一起出現，其在適當時可合併等。特定適合第二藥劑之一些論述可見於例如 2004 年 11 月 2 日頒佈之美國專利第 6,812,220 號；2007 年 1 月 16 日頒佈之美國專利第 7,163,930 號；美國公開申請案第 20080063682 號；及 PCT 公開案第 WO2004105737 號、PCT 公開案第 WO2006032143 號，其均以引用的方式併入本文中。

在另一個方面，本文之本發明之組成物、方法等提供套組。套組可包含容器，該容器含有本文之組成物及包含該組成物抑制纖維化黏連之醫藥用途之說明的標籤。標籤可為政府核准之標籤，諸如 FDA 核准之標籤，例如 2009 年 7 月 1 日適當之 FDA 標準。容器可為經裝配以容納滴注物或本文之任何其他所要組成物形式的小瓶。標籤另外可包含組成物治療至少一種非纖維化黏連疾病或非纖維化黏

連病況之醫藥用途的說明。

此等及其他方面、特徵及具體實例闡述於本申請案中，包括下文之詳述及所附圖式。

【實施方式】

例示性藥劑之一般論述

在特定具體實例中，本文之本發明之組成物、方法等包括使用所選經修飾聚海藻糖對諸如包括手術黏連的纖維化黏連之疾病或病況進行治療、預防、抑制等，該等經修飾聚海藻糖包含組分之特定組合，一般包括約 40 % w/w 以上之總碳水化合物含量；相對於總碳水化合物含量的百分比為約 40 至 100% 之海藻糖含量；相對於總碳水化合物含量的百分比為約 0 至 60% 之半乳糖含量；相對於總碳水化合物含量的百分比為約 0 至 20% 的排除海藻糖及半乳糖之糖含量；約 40% 以下之乙醯基與海藻糖單體比；使得約 0 至 5,000 g/mol 之經修飾聚海藻糖部分佔約 30 % w/w 以下的分子量分佈；使得約 5,000 至 60,000 g/mol 之經修飾聚海藻糖部分佔約 50 % w/w 以下的分子量分佈；使得約 60,000 至 200,000 g/mol 之經修飾聚海藻糖部分佔約 40 % w/w 以下的分子量分佈；使得約 200,000 至 1,600,000 g/mol 之經修飾聚海藻糖部分佔約 50 % w/w 以下的分子量分佈；使得約 1,600,000 g/mol 以上之經修飾聚海藻糖部分佔約 50 % w/w 以下的分子量分佈；約 10 至 50 % w/w 的硫酸鹽含量；及/或約 20 % w/w 以下的水含量。所選經修飾聚海藻糖亦包

括製備為 0.1 % w/v 溶液時導致溶液 pH 值為約 4 至 8 之經修飾聚海藻糖。本文之組成物、方法等可進一步包含用於治療如下疾病的經修飾聚海藻糖：發炎性疾病（包括關節炎及腹膜炎）、局部缺血、內毒血症、癰疽特徵/凸起癰疽、癰疽（癰疽癰疽）、皮炎（包括海綿層水腫性皮炎、脂溢性皮炎（頭皮屑）、出汗不良性皮炎（汗皰）、蕁麻疹、水泡性皮炎（大皰性皮炎）及丘疹性蕁麻疹）、紅斑痤瘡（例如紅斑血管擴張型紅斑痤瘡、丘膿皰性紅斑痤瘡、贅疣型紅斑痤瘡及眼紅斑痤瘡）。

組成物為醫學組成物，其可為醫藥組成物或營養藥物性組成物。如本文所用，醫藥組成物意謂包含或含有本文之組成物的醫藥劑（藥物）及醫學裝置。醫藥組成物不同於營養藥物性組成物，認為營養藥物性組成物是諸如醫學食品之物品。

組成物亦可包含例如治療、抑制或預防纖維化黏連形成或本文所述之其他疾病的第二藥劑。該等黏連在手術後、外傷後、或輻射或化學療法後形成，或由任何其他原因引起，可向動物（包括人類、犬、貓、馬、牛或其他哺乳動物、或鳥、爬蟲類動物或其他動物）組織懷疑發生纖維化黏連之部位（例如實際上患有纖維化黏連之部位、過度產生纖維化黏連之部位（例如由於曝露於輻射、手術、疾病或損傷）、及在產生或擴大纖維化黏連過程中之部位）施用藥劑。所列之各第二藥劑包括藥劑及其所有衍生物、鹽及類似物，除非另外明確說明，否則沒有例外。第二藥

劑可以不同調配物投予以抑制纖維化黏連。此等組成物在需要時可允許僅在疾病部位釋放有效劑量之第二藥劑，從而降低可能與全身性傳遞一些此等化合物有關的毒性。此等組成物亦可包含本文之第二藥劑（包括其所有衍生物、鹽及類似物）的聚合調配物或需要之其他調配物，該等調配物可在可能纖維化黏連部位提供第二藥劑之持續釋放。組成物可直接、全身或根據需要向部位投予。在特定具體實例中，本文之組成物不包括任何反義寡核苷酸或其他寡核苷酸藥劑，諸如基因療法核苷酸。

本文之具體實例可包括識別纖維化或非纖維化黏連疾病或病況，接著選擇及投予包含本文組成物之組成物。在一些具體實例中，組成物及方法可進一步包括選擇兩種或兩種以上本文藥劑，使得一者具有針對疾病或病況之主要作用且另一者具有主要作用。例示性非纖維化黏連疾病或病況包括癌症、PID、輻射曝露、機械及其他損傷、關節炎、手術、局部病況、胃腸道疾病及病況，例如具有重大阻塞風險或其他機械分裂性症狀等之疾病或病況。

在特定具體實例內，抗纖維化黏連劑可與其他化合物或組成物一起調配，諸如軟膏、溶液、乳霜、粉末洗劑（powder lotion）、凝膠、噴霧、慕思（mousse）、塗料、包覆物、糊劑、障礙物、植入物、微球、微粒、膜、粒狀物、液體、植入膜、滴注調配物及其類似物。投予途徑及投予部位包括經口、全身、眼內、皮下、腹膜內、肌肉內、關節內、病灶內、陰道內、經直腸或局部（諸如用貼片）。

本文之組成物可在適合器皿容器或貯存器中提供，而容器或貯存器又可在套組中提供且亦可具有標籤，較佳由適當政府管理機構（諸如美國食品藥品管理局（Food and Drug Administration in the United States of America））核准之標籤。標籤可包含組合物之醫藥用途的說明。容器可為例如小瓶，且可經裝配以提供呈膜、凝膠、滴注物或本文所述或另外需要之其他形式的組成物。

與抗纖維化黏連劑一起給予之化合物或組成物可用作載劑及/或物理障礙，該化合物或組成物可為聚合的或非聚合的。本文所述之組成物亦包含單獨或水溶液、或非水溶液形式、或以懸浮液形式分散於媒劑或載劑內之藥劑（或來自本文所述藥劑清單之任何藥劑組合，包括海藻糖膠（fucoidan）、經修飾聚海藻糖或其他經修飾聚海藻糖）。聚合載劑、障礙物及賦形劑之代表性實例包括聚葡萄糖、聚四氫乙炔、聚（乳酸）、聚（乙炔乙酸乙炔酯）、聚（乙醇酸）、乙炔與乙酸乙炔酯之共聚物、聚乙二醇、甲氧基聚乙二醇、聚己內酯、乳酸與乙醇酸之共聚物、聚（乳酸）與聚（己內酯）之共聚物、明膠、膠原、纖維素、白蛋白、氧化異丙炔、聚（戊內酯）、聚（酐）、多醣、海藻酸（諸如海藻酸鹽）、玻尿酸、可注射賦形劑其他基於聚合物之媒劑及共聚物、其衍生物混合物及摻合物。其他適合載劑之代表性實例包括乙醇；包括乙二醇、丙二醇或 Transcutol[®]之二醇；乙醇與二醇、十四烷酸異丙酯或棕櫚酸異丙酯之混合物；乙醇與十四烷酸異丙酯或棕櫚酸異丙酯之混合物。該等聚合物本身

可在某些組成物中提供抗黏連活性。

例示性第二藥劑包括 NSAID、COX-2 抑制劑、尼美舒利 (nimesulide)、芬那酯 (包括甲氯芬那酸、甲氯芬那酸酯、雙氯芬酸)、昔康 (包括替諾昔康)、乙醯酸衍生物 (包括吲哚美辛)、水楊酸衍生物 (包括乙醯基水楊酸及二氟尼柳 (diflunisal))、吡唑啉酮 (包括苯基丁氮酮)、皮質類固醇 (包括地塞松)、烷基化劑 (包括硫酸布他卡因、環磷醯胺、雌莫司汀、順鉑及達卡巴嗪)、抗代謝物 (包括甲胺喋呤)、核糖核苷酸還原酶抑制劑 (包括羥基尿素)、細胞毒性抗生素 (包括米托坦)、紫杉烷、拓撲異構酶抑制劑 (包括多西他賽)、長春花屬生物鹼及類似物 (包括長春花鹼)、蛋白酶體抑制劑 (包括 MG132)、鐵螯合劑 (包括甲磺酸去鐵胺)、3-羥基-3-甲基戊二醯基-CoA 還原酶抑制劑 (包括士他汀及辛伐他汀)、類視色素及類視色素類似物 (包括全反式網膜酸)、抗血栓藥 (包括肝素鈉、低分子量肝素)、抗凝血劑 (包括配妥西菲林)、纖維蛋白溶酶原活化物 (包括鏈球激酶)、細胞因子 (包括轉變生長因子 β (TGF- β))、基質金屬蛋白酶抑制劑、基質金屬蛋白酶組織抑制劑 (TIMP) (包括 TIMP-2)、四環素 (包括四環素二甲胺四環素及多西環素)、血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑 (包括卡托普利及依那普利，包括其鹽，諸如順丁烯二酸依那普利)。特定其他所要藥劑包括：來氟米特 (Arava)、紅黴素、硫酸葡聚糖海藻酸、右旋糖、Dextran T70、澱粉、二水合槲皮素、咖啡因、L-角叉菜膠、 λ -角叉菜膠、羥丙纖維素、

水蘇糖及硫酸軟骨素 A。此等第二藥劑之論述可見於例如 PCT 公開案第 WO2006032143 號中。

聚海藻糖

聚海藻糖（包括海藻糖膠及經修飾聚海藻糖）為自褐藻提取之高分子量硫酸化多醣，Percival, E., 及 McDowell, R. H., *Chemistry and Enzymology of Marine Algal Polysaccharides*, 第 157-175 頁 (Academic Press, New York, 1967)，且亦熟知可自其他來源發現，諸如鹿角藻目 (*Fucales*) 及海帶科 (*Laminariaceae*) 之分類家族，或自其他海藻 (marine algae 及 seaweeds) 及棘皮動物、海參、海膽或所需之其他來源（包括合成來源）發現。海藻糖膠（或海藻質）表示源自褐藻或其他來源之經修飾聚海藻糖。參看 USPA 2003064958。聚海藻糖可單獨存在或為混合物，例如與糖（諸如木糖、半乳糖、葡萄糖及/或甘露糖）之混合物。已知海藻中含有此等糖且可與經修飾聚海藻糖一起提取。Duarte, Maria ER., Cardoso, Marc A., Nosedá, Miguel D., Cerezo, Alberto S., 「Structural studies on fucoidans from the brown seaweed *Sargassum stenophyllum*」, *Carbohydrate Research*: 2001 (333): 281-29。據報道，其他硫酸化經修飾聚海藻糖（包括線性、分支及線性硫酸化經修飾聚海藻糖）具有不同抗凝血活性 (Pereira, M.S., *J. Biol. Chem.* 12: 7656-67 (1999))。

聚海藻糖（諸如海藻糖膠）可自多種褐藻物種獲得，

包括 (但不限於) : 褐藻 (*Adenocystis utricularis*) 、 核藻 (*Ascophyllum nodosum*) 、 繩藻 (*Chorda filum*) 、 岡村枝管藻 (*Cladosiphon okamuramis*) 、 囊鏈藻 (*Cystoseirabies marina*) 、 鵝掌菜 (*Ecklonia kurome*) 、 枯墨角藻 (*Fucus evanescens*) 、 墨角藻 (*Fucus vesiculosus*) 、 等鞭金藻 (*Hizikia fusiforme*) 、 厚葉解曼藻 (*Kjellmaniella crassifolia*) 、 巴西海帶 (*Laminaria brasiliensis*) 、 舌狀花海帶 (*Laminaria cichorioides*) 、 大海帶 (*Laminaria japonica* , 通常稱為昆布 (*Kombu*)) 、 糖海帶 (*Laminaria saccharina*) 、 鹿角藻 (*Pelvetia fastigiata*) 、 馬尾藻 (*Sargassum stenophyllum*) 、 鼠尾藻 (*Sargassum thunbergii*) 及裙帶菜 (*Undaria pinnatifida*) 。 此等物種均來自分類褐藻門 (*Phaeophyceae*) , 且多數此等物種歸於鹿角藻目及海帶科家族。

膜

本文所述之藥劑可調配成適於直接施用於動物 (包括人類) 組織以治療纖維化黏連之膜。膜之所要特性包括薄、可撓性、能夠處理及能夠附著於組織。本文所述之各藥劑亦可併入至聚合物中以形成膜。可藉由添加適合賦形劑來增強聚合膜調配物之特性。在一具體實例中, 藥劑可與玻尿酸聚合物組合製備膜。可添加之賦形劑包括 1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]碳化二亞胺 (EDAC) 及甘油。

本文之一具體實例為併入藥劑以產生負載藥物 (藥劑)

之膜，該膜包含 0.001 % w/w - 99 % w/w 藥物、50 % w/w - 99 % w/w 藥物、0.001 % w/w - 50 % w/w 藥物、10 % w/w - 50 % w/w 藥物、30 % w/w - 40 % w/w 藥物、0.001 % w/w - 10 % w/w 藥物、1 % w/w - 10 % w/w 藥物、0.001 % w/w - 1 % w/w 藥物、1 % w/w - 5 % w/w 藥物、1 % w/w - 2 % w/w 藥物或本文所述之其他濃度。一具體實例包含併入藥劑與玻尿酸，產生負載 5 % w/w 藥物之膜，膜之其餘部分由約 45:19:3 比率之玻尿酸、甘油及 EDAC 構成。

凝膠

本文所述之各藥劑可併入至黏稠溶液中，該溶液在本文中將稱為凝膠。此凝膠可投予至動物（包括人類）之體腔，且有效抑制或預防纖維化黏連形成。

凝膠之所要特性包括足夠黏稠以施用於特定位置且保持附著於彼處，因此其將不會因自身重量而流動；且其可藉由使用注射器或經針注射而投予至較佳位置。在一具體實例中，凝膠包含 5.5 % w/v 玻尿酸溶液，其中併入藥物產生 0.001 % w/v - 1 % w/v 凝膠、1 % w/v - 10 % w/v 凝膠或 10 % w/v - 50 % w/v 凝膠或所要之其他濃度。

滴注物

本文所述之各組成物亦可溶解或懸浮於液體中，其可投予至動物（包括人類）之體腔中，且用於纖維化黏連形成（包括生長加快）的抑制、治療、預防等。此等調配物

在本文中稱為滴注調配物。此等調配物可例如在手術程序後腹內投予至患者體內以預防形成術後黏連，或投予至任何其他所要傷口、疾病等部位中/上。此液體可為溶劑且可隨後製造藥劑之溶液。此外，用於溶解藥劑之溶劑可為基於水之溶劑，且可為電解溶液。

在一些具體實例中，滴注溶液為實質上無黏性之液體，例如黏度實質上與水類似或實質上與生理鹽溶液類似，該溶液能夠實質上到達其所引入之特定體腔的所有區域。所要混合物可將至少一種本文所述之藥劑併入至液體中，產生的溶液（或懸浮液、溶膠等）濃度為約 0.0001 % w/v 至 1 % w/v、1 % w/v 至 2 % w/v、2 % w/v 至 5 % w/v、5 % w/v 至 10 % w/v、10 % w/v 至 25 % w/v、及 25 % w/v 至 50 % w/v，或所需之其他濃度。在一些具體實例中，滴注溶液可首先製備為濃縮溶液（或懸浮液、溶膠等），接著（例如以市售食鹽溶液或乳酸林格注射劑 USP 或其他溶液）進一步稀釋形成實質上無黏性之液體。所製備的濃縮溶液（或懸浮液、溶膠等）濃度可為約 1 % w/v 至 25 % w/v、1 % w/v 至 20 % w/v、1 % w/v 至 15 % w/v、1 % w/v 至 10 % w/v、5 % w/v 至 10 % w/v、及 5 % w/v，或所要之其他濃度。

抗纖維化黏連劑之定量效果之論述：

在一具體實例中，可根據手術纖維化黏連之大鼠盲腸側壁模型中藥物或組合之平均總黏連值（強度 x 面積；「TAV」）相對於既定標準物之降低（例如負載藥物之玻尿酸

酸鈉膜對於偽藥（sham）或單獨之玻尿酸鈉膜之降低）評估既定藥物或藥物組合之功效。其他標準物可包括其他膜、溶液等，且其他模型包括諸如兔子宮角模型或在人類中之效用。在多種具體實例中，藥物之平均 TAV 可小於或等於 0.01%、1%、5%、10%、25%、50% 或 75% 對照值（例如單獨之玻尿酸鹽膜，使用手術纖維化黏連之大鼠盲腸側壁模型）。在其他量測參數中，藥物可實質上抑制患者之所有纖維化黏連形成。

其他例示性具體實例：

在一些具體實例中，醫藥組成物可為溶液、凝膠、溶膠或懸浮液，且可具有以組成物計 0 至 10 % w/v、5 % w/v、0.001 至 1 % w/v、0.05 % w/v、0.03 % w/v 之總 w/v 聚海藻糖濃度。

在特定具體實例中，本文之本發明之組成物、方法等包括使用經修飾聚海藻糖（諸如經修飾聚海藻糖，包括經定製海藻糖膠（經修飾聚海藻糖））治療、抑制等，以包括在加工、製造、運輸及/或投予患者（包括人類、動物、爬蟲類動物及鳥）期間提供增加之功效及/或降低之毒性及/或改良之處理特性。經修飾聚海藻糖包括外觀為白色至灰白色、白色至淡黃色、白色至淡橙色、白色至淡綠色及白色至淡棕色之經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括總碳水化合物含量為約 30 至 100 % w/w、40 至 90 % w/w、50 至 80 % w/w、37 至 75 % w/w 及約 55 至 75 % w/w 的經修

飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括海藻糖含量相對於總碳水化合物含量的百分比為約 20 至 100 % w/w、約 30 至 100 % w/w、31 至 71 % w/w、約 40 至 100 % w/w、約 50 至 100 % w/w、約 60 至 100 % w/w、約 70 至 100 % w/w、約 80 至 100 % w/w、約 90 至 100 % w/w、約 40 至 80 % w/w、約 50 至 70 % w/w 及約 51 至 71 % w/w 之經修飾聚海藻糖。

經修飾聚海藻糖亦包括半乳糖含量相對於總碳水化合物含量的百分比為約 0 至 70 % w/w、9 至 46 % w/w、約 10 至 60 % w/w、約 20 至 50 % w/w、約 25 至 45 % w/w 及約 26 至 46 % w/w 之經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括排除海藻糖及半乳糖的糖含量相對於總碳水化合物含量的百分比為約 0 至 59 % w/w、0 至 40 % w/w、0 至 30 % w/w、0 至 20 % w/w、0 至 15 % w/w、約 0 至 10 % w/w、約 0 至 6 % w/w 及約 0 至 5 % w/w 之經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括排除海藻糖的糖含量相對於總碳水化合物含量的百分比為約 0 至 40%、0 至 30%、約 0 至 20%、約 0 至 15%、約 0 至 10%、約 0 至 6%及約 0 至 5%之經修飾聚海藻糖。

經修飾聚海藻糖亦包括乙醯基含量為約 0 至 100 % w/w、約 0 至 70 % w/w、約 0 至 40 % w/w、0 至 36 % w/w、0 至 30 % w/w、約 0 至 20 % w/w、約 0 至 10 % w/w、約 0 至 5 % w/w 及約 0 至 2 % w/w 的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括分子量分佈使得約 0 至 5,000 g/mol 之部分佔約 0 至 50 % w/w、約 0 至 40 % w/w、約 0 至 30 % w/w、

約 0 至 25 % w/w 及約 0 至 20 % w/w 的經修飾聚海藻糖。

經修飾聚海藻糖亦包括分子量分佈使得約 0 至 5,000 g/mol 之部分佔約 0 至 25% w/w 或 0 至 30% w/w 以下的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括分子量分佈使得約 5,000 至 60,000 g/mol 之部分佔約 0 至 55 % w/w、5 至 38 % w/w、約 10 至 45 % w/w、約 15 至 40 % w/w 及約 17.5 至 37.5 % w/w 的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括分子量分佈使得約 60,000 至 200,000 g/mol 之部分佔約 0 至 60 % w/w、約 0 至 50 % w/w、約 0 至 40 % w/w、約 5 至 35 % w/w 及約 10 至 30 % w/w 的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括分子量分佈使得約 200,000 至 1,600,000 g/mol 之部分佔約 0 至 60 % w/w、約 0 至 50 % w/w、8 至 43 % w/w 及 10 至 40 % w/w 的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括分子量分佈使得約 1,600,000 g/mol 及 1,600,000 g/mol 以上之部分佔約 0 至 60 % w/w、約 0 至 50 % w/w、1 至 33 % w/w 及約 2.5 至 42.5 % w/w 的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括硫酸化含量為約 0 至 60 % w/w、約 10 至 50 % w/w 及約 20 至 40 % w/w 的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括水含量為約 0 至 20 % w/w、約 0 至 15 % w/w、14 至 40 % w/w、或約 0 至 10 % w/w 的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括蛋白質含量為約 0 至 12 % w/w、0 至 10 % w/w、約 0 至 5 % w/w、及約 0 至 2 % w/w 的經修飾聚海藻糖。經修飾聚海藻糖亦包括製備為 0.1 % w/v 溶液時溶液 pH 值為約 4 至 8、約 5.5 至 8、約 6 至 8 及約 6 至

7.5 之經修飾聚海藻糖。

實施例

實施例 1：所選海藻糖膠於溶液調配物中用於在經受剖腹術及空腸空腸吻合術之馬中預防手術黏連之安全性及功效

海藻糖膠

自褐藻裙帶菜（源自澳大利亞）提取海藻糖膠。

用於海藻糖膠分析之方法及材料

使用目測測定海藻糖膠外觀。使用 3%海藻糖膠溶液根據 USP CSA 方法<781>藉由旋光性測定比旋光度。根據 USP CSA 法測定燃燒殘渣（硫酸化）。使用 Ubbelodhe 黏度計測定運動黏度。藉由推導及藉由與使用電子碰撞電離模式之質量選擇性偵測器連接之氣相層析法分析來測定個別糖單體含量及總碳水化合物含量。藉由凝膠滲透層析法測定分子量分佈。藉由感應耦合電漿光譜法測定海藻糖膠之硫酸鹽含量。在約 105°C 下測定乾燥失重。根據 USP CSA 法測定 0.1%海藻糖膠溶液之 pH 值。

用於馬腹部手術期間海藻糖膠功效及安全性之方法及材料

使用因與胃腸道或腹部無關之原因捐贈的十二匹馬。將馬隨機分組且分配至 2 個試驗組中的一組：（1）海藻糖膠溶液及（2）對照 LRS（每組 n=6 匹馬）。藉由將含有 2.5

g 海藻糖膠之 50 mL 海藻糖膠濃縮物或 50 mL LRS 分別混合至 5 L LRS 袋中來製備海藻糖膠溶液及對照 LRS，且在手術之前升溫至約體溫。

使用氟尼辛葡甲胺 (flunixin meglumine) 及抗微生物劑以圍術期方式 (perioperatively 處理馬。經 20 公分腹側中線腹壁切開進行簡單腹部探查。在距離回腸接口 10 及 5 個弓形血管的空腸段，切除 1 公分完全厚度圓周楔形段，且使用 2-0 羥乙酸乳酸共聚物 (polyglactin) 910 以 2 層簡單連續模式執行吻合術。口吻合部位用於機械測試且反口部位用於組織學評估。在白線閉合之前，將 5 L 海藻糖膠溶液或對照 LRS 注入腹部。使用 2 號羥乙酸乳酸共聚物 910 以簡單連續模式將白線並置。在白線閉合之前部，連續模式在 8 公分處中斷且此段用於機械測試。尾部 12 公分用於組織學評估。使用 2-0 羥乙酸乳酸共聚物 910 以簡單連續模式將皮下組織並置。

術後，經 48 小時逐漸再引入飼料。每 12 小時進行一次身體檢查。監測馬之絞痛病徵且每 8 小時檢驗術後回流（定義為一次 1 L 以上回流）。針對水腫、觸診時疼痛、排膿及開裂對切口進行主觀分級。手術前且術後第 1、2、6 及 10 天進行完全血球計數、電漿化學 (plasma chemistry) 及凝血概況檢查。馬在術後第 10 天無痛致死。屍體剖檢及病理學結果納入隨附摘錄中。

馬在術後第 10 天無痛致死。進行屍體剖檢以評估癒合及黏連或感染之病徵。白線之前半部及口吻合部位包裹於

無菌食鹽水中且冷凍以供立即機械測試。線之尾半部及反口吻合固定於 10% 中性緩衝福馬林中以供組織學評估。

測試白線張力，記錄損壞時的負載（牛頓（Newtons），N），且接著校正白線長度（N/cm）。記錄吻合迸裂壓力（mmHg）且計算迸裂壁張力（達因/公分（dynes/cm））。吻合及切口以蘇木精（hematoxylin）及曙紅（eosin）染色，且針對發炎分級。使用單因素方差分析來分析連續資料。顯著水準 $p < 0.05$ 。

海藻糖膠分析結果

測得海藻糖膠具有以下特性：外觀為白色至灰白色粉末；比旋光度為 -68.4 度；燃燒殘渣為約 25.9%；運動黏度為約 $2.05 \text{ mm}^2/\text{s}$ ；碳水化合物含量為約 60.5%；海藻糖含量相對於總碳水化合物含量的百分比為約 52%；半乳糖含量相對於總碳水化合物含量的百分比為約 48%；其餘糖單體含量（所有糖單體含量之和減去海藻糖及半乳糖含量）相對於總碳水化合物含量的百分比為約 1% 以下；分子量分佈為約 0 至 5,000 g/mol 佔約 8.4%、約 5,000 至 60,000 g/mol 佔約 13.4%、約 60,000 至 200,000 g/mol 佔約 26.5%、約 200,000 至 1,600,000 g/mol 佔約 38.7%、且約 1,600,000 g/mol 以上佔約 13.2%；硫酸鹽含量為約 30.6%；乾燥失重為約 3.7%；0.1% 溶液之 pH 值為約 6.9。

馬腹部手術期間海藻糖膠功效及安全性之結果

在手術前或 10 天研究期間，各實驗組之間未觀測到心率或直腸溫度的差異。各實驗組之間未觀測到絞痛事件次數之差異。海藻糖膠溶液組中之 2 匹馬及 LRS 對照組中之 3 匹馬具有術後回流。海藻糖膠組中之馬的術後回流體積（1 隻動物中自第 1 天至第 4 天 23 L；且另一隻動物中自第 2 天至第 5 天 139 L）相較於 LRS 對照組中之馬的術後回流體積（1 隻動物在手術的前 24 小時內 9.5 L；第 2 隻動物在術後第 3 天一次 4 L；且第 3 隻動物在手術的前 72 小時內 5 L）較大且所有馬正常恢復。屍體剖檢時無指示術後回流起因之病徵。回流及糞便對沙門氏菌屬（*Salmonella* spp）呈陰性。對照組中 1 匹馬發生切口感染且海藻糖膠組中沒有馬具有切口感染（各處理組之間無統計差異）。任何馬中均無腹膜炎病徵。各實驗組之間的血纖維蛋白原濃度、血小板計數、活化部分凝血活酶時間、 γ 麩胺醯轉移酶、天冬胺酸胺基轉移酶或肌酸酐濃度未觀測到差異。在若干時間點測定各組之間白血球及嗜中性球計數、抗凝血酶 III、凝血酶原時間及血球比容的差異；然而，各值一般在正常範圍內。儘管海藻糖膠為硫酸化多醣（如肝素），但以海藻糖膠處理未負面影響任何凝血參數。

對照 LRS 組中之 1 匹馬在脾臟與體壁之間的切口感染部位具有黏連。無其他黏連（海藻糖膠組的馬不具有任何黏連）。基於總屍體剖檢研究結果，各組之間的吻合或切口癒合無差異。海藻糖膠溶液組之馬相較於 LRS 對照組之馬具有顯著較高吻合迸裂壓力（ 262 ± 52 對於 206 ± 12 mmHg，

$p=0.03$)，表明海藻糖膠可提高吻合部位之癒合。海藻糖膠溶液組中之馬相較於 LRS 對照組中之馬亦具有較高腸逆裂壁張力之趨勢 ($1,104,000 \pm 270,000$ 對於 $941,000 \pm 189,000$ 達因/公分)；然而，此未達到統計顯著性 ($p=0.29$)。各組之間白線損壞時的張力負載無差異 (海藻糖膠溶液及 LRS 分別為 67 ± 15 及 64 ± 21 N/cm, $p=0.81$)。基於分析，吻合或白線切口處的組織發炎程度無差異。

海藻糖膠濃縮物及海藻糖膠溶液可簡單且容易地用於臨床環境。海藻糖膠使黏連動物數目自對照組 LRS 中的約 17% 降低至海藻糖膠組中無動物發生黏連。機械測試顯示海藻糖膠溶液未削弱吻合或切口癒合，即使有什麼不同的話，即第 10 天的吻合及切口強度大於對照組馬的強度。海藻糖膠溶液在馬的剖腹術及吻合術期間安全地腹膜投予；且推測海藻糖膠溶液具有改良之吻合癒合。

實施例 2：海藻糖膠於溶液調配物中用於在經受腸擦傷 (intestinal abrasion) 之小馬仔中預防手術黏連之安全性及功效

海藻糖膠

自褐藻裙帶菜 (源自澳大利亞) 提取海藻糖膠。

用於海藻糖膠分析之方法及材料

使用目測測定海藻糖膠外觀。藉由推導及藉由與使用電子碰撞電離模式之質量選擇性偵測器連接之氣相層析法

分析來測定個別糖單體含量及總碳水化合物含量。藉由凝膠滲透層析法測定分子量分佈。藉由感應耦合電漿光譜法測定海藻糖膠之硫酸鹽含量。藉由 ^1H NMR 測定乙醯基含量（提供乙醯基之定量測定，積分 1.6 及 2.5 ppm 處之峰值且比率報導為乙醯化程度）。

用於小馬駒腹部手術期間海藻糖膠功效及安全性的方法及材料

使用漿膜擦傷法 + 在空腸的 4 個位置處腸線縫合對新生小馬駒進行手術以誘發腹部黏連。在閉合手術部位之前，腹膜內投予 600 mL 處理溶液且縫合閉合手術部位及切口。處理組由對照乳酸林格注射劑 USP (LRS) ($n = 6$) 及溶解於 LRS 中之 0.03% 海藻糖膠 ($n = 6$) 組成。10 天後，進行腹腔鏡二次檢查，且評估每匹小馬駒之黏連數目及各黏連之特性（簡單與複雜）。對黏連賦予嚴重程度評分且確定各處理組的總嚴重程度評分。藉由比較兩個處理組之間的動物體重及血液學參數（包括白血球分化、凝血及血纖維蛋白原之完全血球計數）；且藉由觀測毒性病徵（姿勢、食慾、直腸溫度、心率等）來研究處理之毒性。

海藻糖膠分析結果

測得海藻糖膠總碳水化合物含量為海藻糖膠的 $51.1 \pm 5.6\%$ w/w。測得海藻糖膠個別糖基含量，如下表所述：

糖單體	平均量 (總碳水化合物百分比)	標準差 (總碳水化合物百分比)
海藻糖	48.9	2.2
半乳糖	47.1	2.3
葡萄糖	1.4	0.4
甘露糖	1.1	0.3
木糖	0.8	0.2
鼠李糖 (Rhamnose)	0.6	0.1

測得海藻糖膠之分子量分佈，如下表所述：

分子量 分段 (g/mol)	平均值 (%)
>1,600k	7.8
200k-1,600k	34.7
60k-200k	29.8
5k-60k	18.9
<5k	8.7

海藻糖膠硫酸鹽含量為約 $32.9 \pm 0.9\%$ w/w。測得海藻糖膠乙醯基含量為使得乙醯基與海藻糖之比率經測定介於 0 至 0.3%。

小馬駒腹部手術期間海藻糖膠功效及安全性之結果

海藻糖膠溶液可簡單且容易地用於臨床環境。經歷手術且以 600 mL 0.03 % w/v 海藻糖膠溶液處理之小馬駒的平均黏連數及總嚴重程度評分分別為 2.2 ± 1.2 及 3.5 ± 1.5 ，其相較於對照組 LRS (分別 6.2 ± 2.5 及 14.5 ± 3.8) 皆顯著降低。海藻糖膠溶液處理組中觀測到的 13 個黏連均不複雜，且對照處理組中 37 個黏連中的 20 個為複雜的。未發現動物死亡或最終無痛致死。任何動物中均未觀測到毒性

病徵。各處理組之間無血液學參數差異，只是存在認為在臨床不相關的正常範圍內之若干小統計顯著差異。1 匹以海藻糖膠溶液處理之小馬駒在第 4、6、8 及 10 天具有高於正常範圍的分段嗜中性球計數。儘管未獲得此動物之第 0 天的分段嗜中性球值，但此初始時間點的帶狀嗜中性球計數高於正常值，且因此不視為處理之結果。海藻糖膠溶液易於投予且安全地預防手術黏連之小馬駒腹部漿膜擦傷模型中的黏連形成。

實施例 3：海藻糖膠於溶液調配物中用於在經受子宮角手術之兔中預防手術黏連之安全性及功效

海藻糖膠

自褐藻裙帶菜（源自澳大利亞）製備若干海藻糖膠提取物。

用於海藻糖膠分析之方法及材料

使用目測測定海藻糖膠外觀。藉由凝膠滲透層析法測定分子量分佈。藉由感應耦合電漿光譜法測定海藻糖膠之硫酸鹽含量。藉由 ^1H NMR 測定乙醯基含量（提供乙醯基之定量測定，積分 1.6 及 2.5 ppm 處之峰值且比率報導為乙醯化程度）。

用於兔腹部手術期間海藻糖膠功效及安全性的方法及材料

兔以 55 mg/kg 氯胺酮鹽酸鹽與 5 mg/kg 隆朋 (Rompum)

之混合物肌肉內麻醉。在準備好進行無菌手術後，進行中線剖腹術。將子宮角（uterine horn）從腹中取出且藉由擦傷漿膜表面直至產生點狀出血使其受傷。藉由移除側面血液供應來誘發兩個子宮角局部缺血。子宮角的其餘血液供應為子宮肌層之子宮陰道動脈供應的向上分支。接著使角回到其正常解剖學位置且中線以 3-0 薇喬縫線（Vicryl）縫合。隨著切口閉合，在置於切口中之導管周圍進行荷包縫合術。不通過導管投予任何藥物（手術對照組）（ $n = 5$ ）或通過導管將 45 mL 對照乳酸林格注射劑 USP（對照 LRS）（ $n = 5$ ）或乳酸林格注射劑 USP 中之 0.03 % w/v 海藻糖膠（海藻糖膠溶液）（ $n = 5$ ）置於腹部。接著，閉合最終縫線。

7 天後，處死兔且測定與各種器官黏連之角面積百分比。此外，使用以下系統對黏連強度進行評分：

0 = 無黏連

1 = 易於剖開的輕度黏連

2 = 中度黏連；不可剖開，未撕裂器官

3 = 緻密黏連；不可剖開，移除時撕裂器官

此外，考慮上述所有資料對各兔進行整體評分。使用以下評分系統：

黏連評分	描述
0	無黏連
0.5	輕度，僅涉及一個器官之膜狀骨盆黏連，典型地僅 1 或 2 個小黏連
1.0	輕度，膜狀黏連，儘管比 0.5 規模略大，但並非大規模
1.5	黏連略微較堅韌且比 1 等級規模大
2.0	較堅韌之黏連，規模較大，子宮角一般黏連至腸及膀胱
2.5	與 2 相同，但黏連一般在任何部位都不為膜狀且規模更大
3.0	黏連比 2 堅韌，規模更大，兩角皆連接至腸及膀胱，子宮可能有一些移動
3.5	與 3 相同，但黏連略微更大規模且更堅韌
4.0	嚴重黏連，兩角皆連接至腸及膀胱，不能在不撕裂黏連的情形下移動子宮

由兩個對動物的先前處理不知情的獨立觀測者對兔進行評分。若賦予個別動物的評分不一致，則給出較高的評分。

藉由等級次序分析及等級方差分析來分析整體評分。藉由學生 *t* 檢定或單因素方差分析比較連累多個器官之角面積百分比。

海藻糖膠分析結果

下表包括海藻糖膠外觀、硫酸鹽含量及乙醯基含量分析之結果。

處理	用於製備處理物的海藻糖膠粉末之外觀	乙醯基（乙醯基與海藻糖基之比率，以百分比表示）	硫酸鹽（由硫酸鹽組成之材料的百分比）
海藻糖膠提取物#AA	棕色粉末	35.9	27.1
海藻糖膠提取物#B	淡棕色，幾乎無晶體	1.0	29.6
海藻糖膠提取物#C	淡棕色粉末與薄片之混合物	2.0	29.6
海藻糖膠提取物#D	暗棕色粉末與薄片之混合物	1.9	29.4
海藻糖膠提取物#E	淡綠色粉末與一些較大顆粒	1.3	30.2
海藻糖膠提取物#F	淡灰綠色粉末與一些較大顆粒	0.3	29.3
海藻糖膠提取物#G	淡黃色粉末與一些較大顆粒	0.7	29.2
海藻糖膠提取物#H	淡黃色粉末與一些較大顆粒	0.7	29.3
海藻糖膠提取物#I	灰白色粉末	1.6	29.9

下表中包括海藻糖膠分子量分佈分析之結果。

處理物	<5k (g/mol)	5k-20k (g/mol)	20k-60k (g/mol)	60k-200k (g/mol)	200k-1,100k (g/mol)	1,100k-1,600k (g/mol)	>1,600k (g/mol)
海藻糖膠 提取物 #AA	14.7	5.1	13.9	23.2	24.6	3.8	14.7
海藻糖膠 提取物 #B	11.1	10.7	18.7	22.7	23.5	3.1	10.2
海藻糖膠 提取物#C	11.0	11.2	18.3	21.5	23.3	3.4	11.3
海藻糖膠 提取物#D	12.4	12.2	18.1	19.8	21.9	3.5	12.1
海藻糖膠 提取物#E	16.7	9.0	15.3	18.6	20.3	3.2	17.1
海藻糖膠 提取物#F	17.5	17.1	20.1	19.4	16.7	2.1	7.1
海藻糖膠 提取物#G	16.7	16.6	17.6	18.5	18.1	2.6	9.8
海藻糖膠 提取物#H	14.3	9.0	17.1	21.5	22.8	3.3	12.1
海藻糖膠 提取物#I	14.4	12.4	19.8	21.5	20.8	2.8	8.3

在兔腹部手術期間海藻糖膠功效、安全性及使用簡易性之結果

海藻糖膠溶液為簡單的且可在手術期間容易使用。下表概述多種海藻糖膠提取物相較於手術對照組及對照 LRS 溶液之功效。

處理	整體黏連評分	無黏連之部位 (%)
手術對照組	3.1 ± 0.4	5.0
對照 LRS	2.8 ± 0.3	10.0
海藻糖膠提取物#AA	2.2 ± 0.6	20.0
海藻糖膠提取物#B	1.5 ± 0.4	32.5
海藻糖膠提取物#C	1.4 ± 0.8	40.0
海藻糖膠提取物#D	1.6 ± 0.4	25.0
海藻糖膠提取物#E	1.2 ± 0.3	42.5
海藻糖膠提取物#F	2.0 ± 0.6	17.5
海藻糖膠提取物#G	1.3 ± 0.4	37.5
海藻糖膠提取物#H	1.8 ± 0.4	22.5
海藻糖膠提取物#I	1.7 ± 0.6	15.0

海藻糖膠溶液處理之任何動物中均未觀測到毒性病徵。

實施例 4：多種海藻糖膠：分析；於兔中之安全性；於經歷手術之兔中的功效及安全性；相較於羧甲基纖維素鈉於經歷手術之兔中的功效及安全性

海藻糖膠

自褐藻大海帶（源自中國）、極北海帶（*Laminaria hyperborean*）（源自歐洲）及裙帶菜（源自韓國）製備海藻糖膠提取物。如下文中詳細描述，分析所有 3 種海藻糖膠；所有 3 種海藻糖膠製備為溶液且以每公斤體重 16.7 及 50 mg 在兔中測試安全性；所有 3 種海藻糖膠製備為溶液且以每公斤體重 5 mg 在兔中測試功效及安全性；及將 1 種海藻糖膠（極北海帶）製備為溶液（每公斤體重 5 mg）且與製備為凝膠之羧甲基纖維素鈉比較於兔中之功效及安全性。

海藻糖膠分析-方法及材料

使用目測測定海藻糖膠外觀。藉由感應耦合電漿測定硫酸鹽含量。藉由紫外線-可見光 (UV-VIS) 偵測測定蛋白質含量。藉由超高效液相層析法以及 UV-VIS 偵測測定海藻糖、半乳糖、及其他糖單體含量、及總碳水化合物含量。藉由凝膠滲透層析法以及折射率偵測測定分子量分佈。

海藻糖膠分析-結果

下表包括海藻糖膠外觀、硫酸鹽含量及蛋白質含量分析之結果。

提取海藻糖膠的物種	海藻糖膠粉末之外觀	硫酸鹽 (由硫酸鹽組成之材料的百分比)	蛋白質含量 (% w/w)
大海帶	白色至灰白色	14.1	約 10
極北海帶	白色至灰白色	約 35	<2
裙帶菜	灰白色	35.4	<2

下表中包括海藻糖膠總碳水化合物、海藻糖單體及半乳糖單體含量分析之結果。

提取海藻糖膠的物種	總碳水化合物含量 (% w/w)	海藻糖含量 (相對於總碳水化合物含量的 % w/w)	半乳糖含量 (相對於總碳水化合物含量的 % w/w)
大海帶	38.8	31.2	9.5
極北海帶	37.3	68.7	28.2
裙帶菜	42.2	44.1	49.3

下表中包括海藻糖膠分子量分佈分析之結果。

提取海藻糖膠的物種	<5k g/mol (% w/w)	5k-60k g/mol (% w/w)	60k-200k g/mol (% w/w)	200k-1,600k g/mol (% w/w)	>1,600k g/mol (% w/w)
大海帶	24.9	52.6	12.9	8.2	1.4
極北海帶	13.8	11.3	11.8	36.6	26.5
裙帶菜	11.4	5.7	12.0	42.9	28.0

兔中之海藻糖膠安全性-方法及材料

在單次腹膜內注射至紐西蘭白兔，隨後 14 天觀測期後，特性化乳酸林格注射劑 USP (LRS) 中之多種海藻糖膠的毒性。

下表中概述用於研究之兔的組分配。

組編號	組命名	劑量水平 (mg/kg)	劑量濃度 (mg/mL)	劑量體積 (mL/kg)	動物數目	
					雄性	雌性
1	對照組：乳酸林格注射劑 (LRS)	0	0	16.7	3	2
2	LRS 中之來自大海帶之海藻糖膠 - 低劑量	16.7	1	16.7	2	3
3	LRS 中之來自大海帶之海藻糖膠 - 高劑量	50.0	3	16.7	3	2
4	來自極北海帶之海藻糖膠 - 低劑量	16.7	1	16.7	2	2
5	來自極北海帶之海藻糖膠 - 高劑量	50.0	3	16.7	0*	1*
6	來自裙帶菜之海藻糖膠 - 低劑量	16.7	1	16.7	2	2
7	來自裙帶菜之海藻糖膠 ARC - 高劑量	50.0	3	16.7	2	2

*應注意，第 5 組最初分配有 2 隻雄性兔及 2 隻雌性兔。然而，由於邏輯原因 (logistical reason)，將 2 隻雄性再分配至第 1 組及第 3 組，且將 1 隻雌性再分配至第 2 組。

在研究期間，監測動物之可能死亡及臨床病徵。記錄體重及食物消耗。收集血液樣品用於臨床病理學評估（血液學、臨床化學及凝血）。儲存用於毒理動態學評估所收集到之血液樣品以供可能分析。在觀測期後進行屍體剖檢且記錄總觀測事實。

兔中之海藻糖膠安全性-結果

此研究中無死亡。研究期間未記錄到認為與投予 3 種不同海藻糖膠測試物品（16.7 或 50 mg/kg）有關的不利臨床病徵，且處理組與對照組之間的體重增加無顯著差異。在開始處理之前，所有動物中均記錄到食慾偶然降低且因此與劑量無關。

投予 3 種不同海藻糖膠測試物品（16.7 或 50.0 mg/kg）後，對食物消耗沒有與測試物品相關之作用。

認為指示海藻糖膠測試物品作用之血液學參數中無變化，且細胞形態學檢驗未揭示任何具有毒理學顯著性之研究結果。認為指示測試物品作用的凝血參數無變化，且血清化學參數中記錄之變化未表明 16.7 或 50.0 mg/kg 下的 3 種不同海藻糖膠測試物品之處理效果。

認為指示與治療相關的器官重量無變化。

經處理動物中不存在認為指示任一種海藻糖膠測試物品處理效果的總病理學研究結果。

總之，在 16.7 及 50.0 mg/kg 劑量水平下以提取自大海帶、極北海帶及裙帶菜的 3 種不同海藻糖膠測試物品處理

兔組未導致死亡或處理相關變化，且動物中不存在認為指示任一種測試物品之作用的總病理學研究結果。

經歷腹部手術之兔中的海藻糖膠功效及安全性-方法及材料

對紐西蘭白兔進行手術以在子宮角與腹部側壁之間誘發黏連形成。在閉合手術部位之前，每公斤體重腹膜內投予 16.7 mL 處理溶液且縫合閉合手術部位及切口。處理組由由每公斤體重乳酸林格注射劑 (LRS) 中之 0.03 % w/v 提取自大海帶、極北海帶及裙帶菜之海藻糖膠 (5 mg 海藻糖膠) 及單獨之 LRS (對照組) 組成 (每組 $n=4$ 隻)。14 天後，動物無痛致死，且根據標準評分法評估子宮角與側壁之間形成的任何黏連 (稱為子宮黏連評分) 或腹部中形成的黏連 (稱為腹部黏連值)。藉由比較各組之間的動物體重及切口厚度；比較各組之手術前及手術後第 24 小時及第 7 天的血液學、血液生物化學及凝血參數值；及觀測明顯毒性病徵來研究處理之毒性。

經歷腹部手術之兔中的海藻糖膠功效及安全性 - 結果

在大海帶、極北海帶及裙帶菜海藻糖膠溶液組中記錄到子宮黏連值相較於對照 LRS 降低 (分別為 18.4 ± 7.8 對於 3.1 ± 1.7 、 1.3 ± 1.0 及 2.3 ± 0.5)。在大海帶、極北海帶及裙帶菜海藻糖膠溶液組中記錄到腹部黏連值相較於對照 LRS 顯著降低 (分別為 2.5 ± 1.0 對於 0.9 ± 0.3 、 0.8 ± 0.3 及 0.3 ± 0.3)。未發現動物死亡或最終無痛致死。海藻糖膠

溶液與 LRS 之間未觀測到動物體重或切口厚度之差異，任何動物中亦未觀測到任何明顯毒性病徵。各組之間在任何時間點未觀測到完全血球計數、血液分化或凝血參數之差異。對照 LRS 與裙帶菜之間的丙胺酸轉胺酶 (ALT) 含量差異 (分別為 23.0 ± 1.8 對於 16.8 ± 1.0 IU/L)。ALT 含量之差異可能無臨床相關性。各組之間在任何時間點未觀測到任何其他血液化學形式參數之其他差異。總之，自大海帶、極北海帶及裙帶菜製備之每公斤體重 16.7 mL 0.03 % w/v 海藻糖膠溶液 (5 mg 海藻糖膠) 有效預防手術黏連之兔子宮角模型中的黏連形成且不顯示毒性病徵。

經歷腹部手術之兔中海藻糖膠相較於羧甲基纖維素鈉之功效及安全性-方法及材料

羧甲基纖維素鈉 (SCMC) 溶液為黏性凝膠，且一些獸醫在馬腹部手術期間在即將閉合腹壁之前腹膜內 (IP) 滴注 SCMC 溶液，或在手術期間使用一部分 SCMC 溶液「灌腸 (run the intestine)」且在即將閉合之前 IP 滴注剩餘 SCMC 溶液，以嘗試減少手術後黏連形成。此研究之目的為使用手術黏連之活體內模型，在即將閉合之前 IP 投予測試物品後或在手術期間以一部分測試物品「灌子宮角」且在即將閉合之前 IP 投予剩餘測試物品後，或組合投予兩種測試物品後，比較 SCMC 溶液與海藻糖膠溶液之功效及安全性。SCMC 型 7H35F PH 獲自 Hercules 公司。對紐西蘭白兔進行手術以在子宮角與腹部側壁之間誘發黏連形成。各動物每公斤體

重接受總計 16.7 mL 測試物品。(接受測試物品組合之動物每公斤體重總計接受 16.7 mL 各測試物品。)此研究中使用三種不同測試物品：單獨之乳酸林格注射劑 USP(LRS)(對照溶液)；注射用水 USP 中之 1 % w/v SCMC，等效於每公斤體重 167 mg SCMC(SCMC 溶液)；及 LRS 中之 0.03 % w/v 海藻糖膠(來自極北海帶)，等效於每公斤體重 5 mg 海藻糖膠(海藻糖膠溶液)。此研究中涉及 6 個處理組(每組 n=6 隻)。由 LRS、海藻糖膠或 SCMC 組成之三個組在閉合腹壁之前腹膜內滴注。在兩個組中，劃分海藻糖膠溶液或 SCMC 溶液，從而可向子宮角施用 5 mL 測試物品且剩餘部分在閉合之前滴注。在一組中，投予 SCMC 及海藻糖膠兩者，其中 5 mL SCMC 溶液施用至子宮角且剩餘部分與海藻糖膠一起在閉合之前滴注。14 天後，動物無痛致死，且根據標準評分法評估子宮角與側壁之間形成的任何黏連(稱為子宮黏連值)或腹部中形成的黏連(稱為腹部黏連值)。藉由比較各組之間的動物體重及切口厚度；比較各組之手術前及手術後第 24 小時及第 7 天的血液學、血液生物化學及凝血參數；及觀測明顯毒性臨床病徵來研究處理之毒性。

經歷腹部手術之兔中海藻糖膠相較於羧甲基纖維素鈉之功效及安全性-結果

對照 LRS 與兩個 SCMC 溶液處理組之間未觀測到子宮黏連評分差異(分別為 20.0 ± 2.8 、 19.3 ± 4.1 及 17.3 ± 5.0)。SCMC 溶液加上海藻糖膠溶液組合處理導致子宮黏連

評分 (6.1 ± 5.2) 相較於對照 LRS 及兩個 SCMC 溶液處理組顯著降低。兩種海藻糖膠溶液處理導致子宮黏連評分 (2.4 ± 1.1 及 3.0 ± 1.8) 相較於所有其他處理組顯著降低。對照 LRS、兩個 SCMC 溶液處理組及 SCMC 溶液加上海藻糖膠溶液組合處理組之間未觀測到腹部黏連評分差異 (分別為 2.6 ± 2.4 、 2.4 ± 1.4 、 2.3 ± 1.3 及 2.1 ± 1.1)。兩種海藻糖膠溶液處理導致腹部黏連評分 (0.3 ± 0.5 及 0.2 ± 0.4) 相較於所有其他處理組顯著降低。兩個海藻糖膠溶液處理組之間無子宮或腹部黏連評分差異。任一處理組與對照 LRS 組之間未觀測到動物體重或切口厚度差異，任何動物中亦未觀測到任何明顯毒性病徵。對照 LRS 與處理組之間在任何時間點未觀測到完全血球計數、分化或血液化學參數之差異。

在對照 LRS 組、兩個 SCMC 溶液處理組及 SCMC 溶液加上海藻糖膠溶液組合處理組內在手術前與第 24 小時值之間觀測到活化部分凝血活酶時間 (APTT) 增加，但兩個海藻糖膠組中未觀測到。總之，在兔子宮角側壁手術黏連模型中，SCMC 溶液處理對黏連無作用；SCMC 溶液加上海藻糖膠 (來自極北海帶) 溶液組合處理導致子宮黏連值降低約 70%，但對腹部黏連值無作用；及海藻糖膠 (來自極北海帶) 溶液處理導致黏連形成降低約 90%。在即將閉合之前 IP 滴注海藻糖膠溶液或使用一部分海藻糖膠溶液「灌子宮角」且在即將閉合之前 IP 投予剩餘部分之間未觀測到功效差異。單獨或與 SCMC 組合之海藻糖膠溶液未顯示毒性

病徵。

實施例 5：所選海藻糖膠溶液調配物針對患有腹膜炎之馬的 功效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k-1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k- 1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖比率 (%)	小於 2%
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由將 5 g 海藻糖膠溶解於 50 mL 乳酸林格注射劑 USP 中，藉由高壓釜滅菌，且使溶液冷卻至環境溫度，製備海藻糖膠溶液。患有腹膜炎（包括腹膜炎症狀，諸如腹部疼痛、腹部壓痛及腹部緊張）之馬經 30 分鐘靜脈點滴而靜脈內注射海藻糖膠溶液。在以海藻糖膠溶液處理之後，馬的腹膜炎及腹膜炎症狀減輕。

實施例 6：海藻糖膠溶液調配物針對患有腹膜炎之馬的功效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物之分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k-1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k-1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖比率 (%)	小於 2%
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由將 5 g 海藻糖膠溶解於 50 mL 乳酸林格注射劑 USP 中，藉由高壓釜滅菌，且使溶液冷卻至環境溫度，製備海藻糖膠溶液。經腹內注射對患有腹膜炎（包括腹膜炎症狀，諸如腹部疼痛、腹部壓痛及腹部緊張）之馬投予 50 mL 海藻糖膠溶液。在以海藻糖膠溶液處理之後，馬的腹膜炎及腹膜炎症狀減輕。

實施例 7：海藻糖膠溶液調配物針對患有局部缺血之馬的功

效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物之分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k-1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k-1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖比率 (%)	小於 2%
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由將 5 g 海藻糖膠溶解於 50 mL 乳酸林格注射劑 USP 中，藉由高壓釜滅菌，且使溶液冷卻至環境溫度，製備海藻糖膠溶液。患有局部缺血之馬經 30 分鐘靜脈點滴而靜脈內注射 50 mL 海藻糖膠溶液。在以海藻糖膠溶液處理之後，馬局部缺血減輕。

實施例 8：海藻糖膠溶液調配物針對患有再灌注損傷之馬的
功效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述

之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物之分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k- 1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k-1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖比率 (%)	小於 2%
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由將 5 g 海藻糖膠溶解於 50 mL 乳酸林格注射劑 USP 中，藉由高壓釜滅菌，且使溶液冷卻至環境溫度，製備海藻糖膠溶液。在即將再灌注處理之前，待要經歷再灌注處理之患有局部缺血之馬各經 30 分鐘靜脈點滴而靜脈內注射 50 mL 海藻糖膠溶液或對照乳酸林格注射劑 USP。接受海藻糖膠溶液之馬的再灌注損傷相較於接受對照乳酸林格注射劑 USP 之馬得以減輕。

實施例 9：海藻糖膠溶液調配物針對患有內毒血症之馬的功效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述

之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物之分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k-1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k-1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖比率 (%)	小於 2%
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由將 5 g 海藻糖膠溶解於 50 mL 乳酸林格注射劑 USP 中，藉由高壓釜滅菌，且使溶液冷卻至環境溫度，製備海藻糖膠溶液。患有內毒血症（包括內毒血症症狀，諸如敗血性休克）之馬經 30 分鐘靜脈點滴而靜脈內注射 50 mL 海藻糖膠溶液。在以海藻糖膠溶液處理之後，馬的內毒血症及內毒血症症狀減輕。

實施例 10：海藻糖膠溶液調配物針對具有癰疽特徵之人員的功效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物之分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k-1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k-1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖比率 (百分比)	小於 2%
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由將 5 g 海藻糖膠溶解於 50 mL 乳酸林格注射劑 USP 中，藉由高壓釜滅菌，且使溶液冷卻至環境溫度，製備海藻糖膠溶液。具有癭痕瘤特徵（包括癭痕瘤特徵症狀，諸如凸起癭痕）之人員在凸起癭痕部位局部皮下注射海藻糖膠溶液，每次皮下注射 0.5 mL 海藻糖膠溶液。在以海藻糖膠溶液處理之後，凸起癭痕之嚴重程度減輕。

實施例 11：海藻糖膠溶液調配物針對患有癭痕瘤（癭痕瘤癭痕）之人員的功效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物之分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k-1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k-1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖比率 (%)	小於 2 %
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由將 5 g 海藻糖膠溶解於 50 mL 乳酸林格注射劑 USP 中，藉由高壓釜滅菌，且使溶液冷卻至環境溫度，製備海藻糖膠溶液。患有癭痕瘤（癭痕瘤癭痕）之人員在癭痕瘤癭痕部位局部皮下注射海藻糖膠溶液，每次皮下注射 0.5 mL 海藻糖膠溶液。在以海藻糖膠溶液處理之後，癭痕瘤癭痕之嚴重程度減輕。

實施例 12：海藻糖膠溶液調配物針對患有脂溢性皮炎（頭皮屑）之人員的功效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物之分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k-1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k-1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖之比率 (%)	小於 2%
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由將 5 g 海藻糖膠溶解於 50 mL 乳酸林格注射劑 USP 中，藉由高壓釜滅菌，且使溶液冷卻至環境溫度，製備海藻糖膠溶液。向患有脂溢性皮炎（頭皮屑）之人員在脂溢性皮炎部位每天局部施用 5 mL 海藻糖膠溶液，持續 5 天。在以海藻糖膠溶液處理後，脂溢性皮炎減輕。

實施例 13：海藻糖膠溶液調配物針對患有接觸性皮炎之人員的功效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物之分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k-1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k-1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖之比率 (%)	小於 2%
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由在 50 mL Dermabase 乳霜中充分混合 5 g 海藻糖膠來製備海藻糖膠乳霜。向患有接觸性皮炎及皮膚發紅、發癢症狀的人員在接觸性皮炎部位每天局部施用 5 mL 海藻糖膠乳霜，持續 5 天。在以海藻糖膠乳霜處理後，接觸性皮炎（包括其症狀）減輕。

實施例 30：海藻糖膠溶液調配物針對患有紅斑痤瘡之人員的功效

海藻糖膠提取自褐藻裙帶菜且使用先前實施例中所述之分析技術測得海藻糖膠具有下表中給出之特性：

測試	結果
外觀	白色至灰白色粉末
總碳水化合物含量	61 % w/w
海藻糖含量	52 % w/w 總碳水化合物
半乳糖含量	48 % w/w 總碳水化合物
其他糖單體	小於 1 % w/w 總碳水化合物
碳水化合物之分子量	
< 5k g/mol	8 % w/w
5k-20k g/mol	2 % w/w
20k-60k g/mol	11 % w/w
60k-200k g/mol	27 % w/w
200k-1,100k g/mol	35 % w/w
1,000k-1,600 g/mol	4 % w/w
> 1,600k g/mol	13 % w/w
硫酸鹽含量	31 % w/w
乙醯基:海藻糖之比率 (百分比)	小於 2%
水含量	小於 10 % w/w
0.1 % w/v 溶液之 pH 值	7

藉由在 50 mL Dermabase 乳霜中充分混合 5 g 海藻糖膠來製備海藻糖膠乳霜。向患有早期紅斑痤瘡及皮膚發紅、發癢症狀之人員在紅斑痤瘡部位向禿頭上每天局部施用 5 mL 海藻糖膠乳霜，持續 5 天。在以海藻糖膠乳霜處理後，紅斑痤瘡（包括其症狀）減輕。

除非另外確切說明或自上下文顯而易見，所有具體實例、方面、特徵等可以任何所要方式混合及匹配、組合及排列。除非另外指出，否則使用「或」包括「及」且反之亦然，但在申請專利範圍中除外。除非確切說明，或上文明確指出，否則非限制性術語不應解釋為限制。（舉例而言，「包括」、「具有」及「包含」典型地表示「包括（但不

限於)」。)除非確切說明或上下文明確指出，否則諸如「一」及「該」之單數形式包括複數（包括在申請專利範圍中）。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1.一種醫學組成物，其包含治療有效量之聚海藻糖以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、填充劑、載劑或稀釋劑，其中該聚海藻糖具有 14 至 40 % w/w 之硫酸鹽含量；37 至 75 % w/w 之總碳水化合物含量；使得 0 至 5,000 g/mol 之部分佔 0 至 25 % w/w、5,000 至 60,000 g/mol 之部分佔 5 至 38 % w/w、60,000 至 200,000 g/mol 之部分佔 10 至 30 % w/w、200,000 至 1,600,000 g/mol 之部分佔 8 至 43 % w/w、且 1,600,000 g/mol 以上之部分佔 1 至 33 % w/w 的分子量分佈。

2.如申請專利範圍第 1 項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之海藻糖含量相對於總碳水化合物含量的百分比為 31 至 71 % w/w。

3.如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖的半乳糖含量相對於總碳水化合物含量的百分比為 9 至 46 % w/w。

4 如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖的除海藻糖及半乳糖之外的糖含量相對於總碳水化合物含量的百分比為 0 至 59 % w/w。

5.如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖的乙醯基含量以乙醯基:海藻糖之比率表示為 0 至 36 % w/w。

6.如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖在製備為 0.1 % w/v 溶液時具有 4 至 8 的 pH

值。

7.如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之蛋白質含量為 0 至 12 % w/w。

8.如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之外觀為白色、灰白色、淡黃色、淡橙色或淡綠色。

9.如申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之醫學組成物，其中該組成物為聚海藻糖濃度 0.001 至 10 % w/v 之溶液、凝膠、溶膠或懸浮液。

10.如申請專利範圍第 9 項之醫學組成物，其中該聚海藻糖濃度為 5 % w/v。

11.如申請專利範圍第 9 項之醫學組成物，其中該聚海藻糖濃度為 0.001 至 1 % w/v。

12.如申請專利範圍第 11 項之醫學組成物，其中該聚海藻糖濃度為 0.05 % w/v。

13.如申請專利範圍第 11 項之醫學組成物，其中該聚海藻糖濃度為 0.03 % w/v。

14.一種經分離且經純化之如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之醫學組成物，其用於製造用以抑制、預防、或治療人類患者中之增生性或發炎性疾病的醫藥品。

15.如申請專利範圍第 14 項之醫學組成物，其中該疾病為纖維化黏連、腹膜炎、局部缺血、再灌注損傷、內毒血症、癰疽特徵之結核、癰疽、皮炎、及紅斑瘡癤之至少一者。

16.如申請專利範圍第 14 項之醫學組成物，其中該組成物為溶液、凝膠、溶膠、懸浮液、噴霧劑、慕思 (mousse)、洗劑、乳霜、軟膏、糊劑、漿劑、粒狀物、微粒、微球、膜、厚片、包覆物、障礙物、或植入物。

17.如申請專利範圍第 14 至 16 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之蛋白質含量為 0 至 12% w/w。

18.如申請專利範圍第 1、2 和 14 至 16 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之蛋白質含量為 0 至 5% w/w。

19.如申請專利範圍第 1、2 和 14 至 16 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之蛋白質含量為 0 至 10% w/w。

20.如申請專利範圍第 1、2 和 14 至 16 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之蛋白質含量為 0 至 2% w/w。

21.如申請專利範圍第 1、2 和 14 至 16 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之乙醯基含量少於 20% w/w。

22.如申請專利範圍第 1、2 和 14 至 16 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之乙醯基含量少於 10% w/w。

23.如申請專利範圍第 1、2 和 14 至 16 項中任一項之醫學組成物，其中該聚海藻糖之乙醯基含量少於 2% w/w。

24.一種如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之組成物之用途，其係用於製造用於抑制動物體內纖維化黏連之醫藥品，其中該醫藥品被投予至懷疑罹患纖維化黏連之部位。

25.一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之用途，其係用於製造用以抑制動物體內腹膜炎之醫藥品，其中該醫藥品被投予至懷疑罹患腹膜炎之部位。

26.一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之用途，其係用於製造用以抑制動物體內局部缺血之醫藥品，其中該醫藥品被投予至懷疑罹患局部缺血之部位。

27.一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之用途，其係用於製造用以抑制動物體內再灌注損傷之醫藥品，其中該醫藥品被投予至懷疑罹患再灌注損傷之部位。

28.一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之用途，其係用於製造用以抑制動物體內內毒血症之醫藥品，其中該醫藥品被投予至懷疑罹患內毒血症之部位。

29.一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之用途，其係用於製造用以抑制動物體內瘢痕瘤特徵之結癥之醫藥品，其中該醫藥品被投予至懷疑罹患瘢痕瘤特徵之結癥之部位。

30.一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之用途，其係用於製造用以抑制動物體內瘢痕瘤之醫藥品，其中該醫藥品被投予至懷疑罹患瘢痕瘤之部位。

31.一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之用途，其係用於製造用以抑制動物體內皮炎之醫藥品，其中該醫藥品被投予至懷疑罹患皮炎之部位。

32.一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之用途，其係用於製造用以抑制動物體內紅斑痤瘡之醫藥品，其中該醫藥品被投予至懷疑罹患紅斑痤瘡之部位。

33.一種套組，其包含在經裝配以向動物投予至少一劑如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之容器中的

治療有效量之該組成物，該套組進一步包含至少一個包含投藥說明之標籤。

34.如申請專利範圍第 33 項之套組，其中該說明指導纖維化黏連、腹膜炎、局部缺血、再灌注損傷、內毒血症、瘢痕瘤特徵之結癥、瘢痕瘤、皮炎、及紅斑痤瘡之至少一者的治療。

八、圖式：

無