

發明專利說明書 200538148

(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：74101047

※ 申請日期：74-1-13

※IPC 分類：A61K 31/02

A61P 9/00

一、發明名稱：(中文/英文)

藉投與降鈣素基因相關之肽治療急性心肌梗塞之方法以及包含降鈣素基因相關之肽之組合物

METHODS FOR TREATING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
BY ADMINISTERING CALCITONIN GENE RELATED PEPTIDE AND
COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商費索根尼克斯製藥公司

VASOGENIX PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

傑夫 索沙

SOUTHARD, JEFF

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國堪薩斯州雷尼克沙市布魯加齊街8527號

8527 BLUEJACKET STREET, LENEXA, KANSAS 66214, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 傑佛瑞 L 索沙

SOUTHARD, JEFFREY L.

2. 喬治 李 索沙

SOUTHARD, GEORGE LEE

國 籍：(中文/英文)

1.2. 均美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年01月13日；60/560,745

2. 美國；2004年01月13日；60/608,945

3. 美國；2004年04月23日；60/565,056

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療心血管疾病之方法及組合物，詳言之，本發明係關於藉投與降鈣素基因相關之肽以治療急性心肌梗塞之方法及組合物。本發明亦係關於降鈣素基因相關之肽在製造用以治療或預防罹患急性心肌梗塞受檢者或治療疑似罹患急性心肌梗塞受檢者之藥物的用途。

【先前技術】

急性心肌梗塞(acute myocardial infarction; AMI)之診斷及醫治儘管在過去數十年中已有所進步，然其仍為一主要的健康問題。舉例而言，在美國每年有近乎百萬人罹患AMI，且甚至更多人被認為是具有診斷考量之疑慮(Braunwald, E等人(編著)In Heart Disease-A Textbook of Cardiovascular Medicine, 第6版，(2001)W.B. Saunders Company, Philadelphia; 第35章; Crawford, MH(編著), In Current Diagnosis and Treatment of Cardiology, 第2版，(2003)Lange Medical Books/McGraw Hill, New York; 第5章)。在此等急性心肌梗塞之發病例中，大約三分之一會導致病患死亡。(參見Brunwald, E等人)。

AMI係一種臨床病況，其係與通常因氧供需間長期不平衡所致之心肌組織壞死有關。AMI之臨床標誌包括症狀(例如胸部疼痛)、特徵心電圖變化及在肌細胞壞死時由其所釋出之細胞內酶的血漿含量增高的組合。通常，AMI係由冠狀脈管阻塞所致(例如自動脈粥樣斑破裂之血栓形成)，然亦

可由各種其它因素(例如血管損傷、感染性心內膜炎、濫用可卡因)導致。總冠狀脈管阻塞超過約3-6小時可導致不可逆轉之組織損傷，但此段時間內之再灌注可挽救該組織且減少罹病率及死亡率。與此相矛盾地，以再灌注療法使冠脈血液復位流回至梗塞區域可導致稱為再灌注損傷的進一步組織損傷。

經美國心臟協會(American Heart Association; AHA)及美國心臟病學院(American College of Cardiology; ACC)聯合推薦的治療AMI之當前藥理學療法包括用以破碎血液凝塊之血栓溶解劑(例如鏈球菌激酶、TNK-組織纖維蛋白溶酶原活化因子)、用以擴張血管從而減少心臟工作負荷及氧氣需求之硝酸鹽、及用以抑制血小板凝集之抗血小板藥物(例如阿司匹林(aspirin)、氯吡格雷(clopidogrel)、糖蛋白IIb/IIIa抑制劑)。其它推薦療法包括用於心律不整之 β -阻斷劑(beta-blocker)、用以降血壓及減少心臟工作負荷之ACE抑制劑、及鈣通道阻斷劑。

其它對急性心肌梗塞之介入包括經皮腔內冠狀脈管形成(PTCA)及冠狀動脈旁路移植(CABG)外科手術。儘管此等程序可恢復血液流回至受侵染之心肌組織，然其暫時性地減少血液流經目標動脈血管。包括年齡、糖尿病、先前存在之心血管疾病、及腎功能不全在內的臨床風險因素顯著增加冠狀脈管形成及CABG手術期間及緊隨其等之後之嚴重缺血事件的潛發性。(Smith SC Jr.等人，(2001). ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention: a Report

of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(經皮腔內冠狀脈管形成術之1993年指南修訂委員會)Journal of The American College of Cardiology 37: 2239i-lxvi)。據估計高達20%經受此等手術之高風險病患將經歷若干術後缺血併發症形態，諸如血管痙攣、無復流現象、或腎功能不全，其可導致組織損傷及具有導致AMI、腎衰竭或死亡之潛發性。[Ryan TJ，等人(1999). ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction: 1999 Update: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(急性心肌梗塞醫治委員會)Journal of the American College of Cardiology 33: 1756-824; Smith SC Jr. 等人，(2001). Smith SC Jr. 等人，(2001). ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(經皮腔內冠狀脈管形成術之1993年指南修訂委員會)。

因此，此等當前療法具有在心肌組織存活中扮演主要角色的副作用，意即缺血再灌注損傷。缺血再灌注損傷致使心肌細胞死亡，其程度與缺血傷害之持續時間成正比例。

因此，需要另外的治療處置以補充及/或補助現有療法。

【發明內容】

本發明大體而言係關於治療受檢者急性心肌梗塞或治療

疑似患有心肌梗塞受檢者，或預防受檢者急性心肌梗塞之方法，其包含將CGRP投與需要此種治療之受檢者，及用於此等方法之組合物。

在一個實施例中，本發明係關於一種治療受檢者急性心肌梗塞之方法，其包含將CGRP以介於約0.8 ng/kg/min至約16 ng/kg/min間之投藥率投與需要CGRP治療之受檢者至高達約24小時。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療受檢者急性心肌梗塞之方法，其包含將CGRP以介於約4 ng/kg/min至約10 ng/kg/min間之投藥率(諸如，舉例而言，約8 ng/kg/min)投與需要需要CGRP治療之受檢者至高達約24小時。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療受檢者急性心肌梗塞之方法，其包含將CGRP以足以達到介於約16 pg/ml至約314 pg/ml間的穩定狀態血漿含量的投藥率投與受檢者至高達約24小時，或投與介於約79 pg/ml至約196 pg/ml之間(諸如，舉例而言，約157 pg/ml)的穩定狀態血漿含量的投藥率至高達約24小時。

在另一實施例中，該方法係關於藉由將CGRP投與需要此治療之受檢者以治療非ST上升急性心肌梗塞。

在另一實施例中，該方法係關於藉由將CGRP投與需要此治療之受檢者以治療ST上升急性心肌梗塞。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療疑似患有急性心肌梗塞之受檢者的方法，其包含將CGRP以介於約0.8 ng/kg/min至約16 ng/kg/min間之投藥率投與需要此治療受

檢者至高達約24小時。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療疑似患有急性心肌梗塞之受檢者的方法，其包含將CGRP以介於約4 ng/kg/min至約10 ng/kg/min間之投藥率(諸如，舉例而言，約8 ng/kg/min)投與需要此治療受檢者至高達約24小時。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療疑似患有急性心肌梗塞之受檢者的方法，其包含將CGRP以足以達到介於約16 pg/ml至約314 pg/ml間的穩定狀態血漿含量的投藥率投與需要此治療受檢者至高達約24小時，或投與介於約79 pg/ml至約196 pg/ml之間(諸如，舉例而言，約157 pg/ml)的穩定狀態血漿含量的投藥率至高達約24小時。

在另一實施例中，本發明係關於一種預防需要此治療之受檢者急性心肌梗塞之方法，其包含將CGRP以介於約0.8 ng/kg/min至約10 ng/kg/min間之投藥率依所需連續性投與需此治療之受檢者。

在另一實施例中，本發明係關於預防需要此治療之受檢者急性心肌梗塞之方法，其包含將CGRP以足以達到介於約16 pg/ml至約196 pg/ml之間的穩定狀態血漿含量的投藥率依需要連續性投與需此CGRP治療之受檢者。

在另一實施例中，本發明提供組合物(諸如，舉例而言，靜脈內調配物及控制釋放調配物)；及包含用於本發明之任一種方法中之CGRP的套組。

本發明亦係關於降鈣素基因相關之肽在製造用於在受檢者中治療或預防急性心肌梗塞或用於治療疑似患有心肌梗

塞之受檢者的藥物中的用途。

本發明亦提供無論是否在本文中用作藥物及/或用於製造藥物的本文中所述之任何用途的所述任一組合物及套組。

本文中所引征之所有參考文獻，包括專利申請案及公開案，以引用的方式全部併入本文中。

【實施方式】

除非另加指明，本發明之實施方法將使用臨床醫學、藥理學及分子生物學(包括重組技術)之習知技術，其均係技術中熟習。此等技術係經充分解釋於文獻中，諸如，舉例而言，Braunwald, E等人(編著)In Heart Disease-A Textbook of Cardiovascular Medicine, 第6版，(2001)W.B. Saunders Company, Philadelphia；第35章；Crawford, MH(編著)，In Current Diagnosis and Treatment of Cardiology, 第2版，(2003)Lange Medical Books/McGraw Hill, New York；第5章；Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第二版(Sambrook等人，2000)Cold Spring Harbor Press；Current Protocols in Molecular Biology(F.M. Ausubel等人，編，1989)，其所有內容以引用的方式全部併入本文中。

如本文中使用的，除非另加指明，單數形態"一"及"該"包括複數引用方式。例如，"一"症狀包括一或多種或多種症狀。

"受檢者"係人類受檢者。

如本文中使用的，"治療"係一種獲得有益或所要之臨床效果的途徑。為達成本發明之目的，有益或所要之臨床效果

包括，但不限於，下列一或多項：改善一或多種與急性心肌梗塞相關之症狀、心臟保護作用、減小梗塞尺寸、減少再灌注損傷、在可接受臨床範圍內之一或多種診斷指標、減少介入治療(例如PCI)之頻率、延緩心血管疾病擴展(諸如，但不限於，充血性心臟衰竭)、及/或改良生存品質。

"預防"係指在處於所比較之急性心肌梗塞之風險中的受檢者中減少及/或延緩急性心肌梗塞的發生或再發生。處於風險中之受檢者包括，但不限於，具有高血壓、心血管疾病或充血性心臟衰竭或其組合之家族史的受檢者。舉例而言，可藉本文中所述之方法將預防性維護治療投與需要本文中所述之急性心肌梗塞治療方法的受檢者。

"改善症狀"包括縮短或減少症狀之持續時間、減弱症狀、中止症狀或延緩症狀之發展或再發生。AMI之症狀可包括，但不限於，缺血症狀，諸如，舉例而言，胸、上腹、臂、腕或頷不適及/或疼痛；噁心；嘔吐；虛弱無力；頭暈；心悸；出冷汗；呼吸困難；昏厥及/或發汗。(參見，例如 Braunwald, E等人(編著)In Heart Disease -A Textbook of Cardiovascular Medicine，第6版，(2001)W.B. Saunders Company，Philadelphia；第35章；Crawford, MH(編著)，In Current Diagnosis and Treatment of Cardiology，第2版，(2003)Lange Medical Books/McGraw Hill，New York；第5章)。

"心臟保護作用"包括，但不限於，預防、抑制或減少由急性心肌梗塞所致之心肌細胞壞死，及/或預防、抑制或減

少心肌細胞損傷。

"診斷指標"包括，但不限於，正在壞死的心肌細胞的指示性生物化學標記物(諸如，舉例而言，但不限於，肌鈣蛋白及心肌肌肉肌酸酐激酶(CK-MB))的升高或下降；心電圖(ECG)上的病理Q波形發展及/或ECG上ST段上升或下凹(參見，例如 Braunwald, E 等人(編著)In Heart Disease -A Textbook of Cardiovascular Medicine，第6版，(2001)W.B. Saunders Company, Philadelphia；第35章；Crawford, MH(編著)，In Current Diagnosis and Treatment of Cardiology，第2版，(2003)Lange Medical Books/McGraw Hill, New York；第5章)。

"有效量"係大體而言足以達成包括，但不限於，下列一或多項的有益或所要之臨床效果的含量：改善一或多種與急性心肌梗塞相關之症狀、心臟保護作用、減小梗塞尺寸、減少再灌注損傷、在可接受臨床範圍內之一或多種診斷指標、及/或改良生存品質。

如本文中所使用，"醫藥學上可接受之載劑"包括當與一活性成份組合時可使該成份仍保持生物活性且不會與受檢者之免疫系統反應之任何材料。實例包括，但不限於，任何標準醫藥載劑，諸如磷酸鹽緩衝之生理食鹽水溶液、水、乳液(諸如油/水乳液)、及各種類型的濕潤劑。氣霧劑或非經腸投藥之較佳稀釋劑為磷酸鹽緩衝之生理食鹽水或標準(0.9%)生理食鹽水。包含此等載劑之組合物係藉由熟知之習知方法調配(參見，例如 Remington's Pharmaceutical

Sciences, 第18版, A. Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990; 及 Remington, The Science and Practice of Pharmacy第20版 Mack Publishing, 2000; 其以引用的方式全部併入本文中)。

如本文中所使用, "聯合"投藥包括同時投藥及/或於不同時間投藥。聯合投藥亦包含以共同調配物(例如CGRP及已知對治療急性心肌梗塞有用的另一種化合物)投藥或以個別組合物投藥。如本文中所使用, 聯合投藥意為包含其中將CGRP與另一種化合物(諸如已知對治療急性心肌梗塞有用之化合物)投與受檢者之任何境況, 其可同時及/或個別發生。CGRP及任何其它化合物可藉由相同投藥途徑或不同投藥途徑以不同給藥頻率或間隔時間投藥。此等化合物以達到所欲目的之有效量適當地存在於組合物中。

治療方法

本發明大體而言係關於一種在需要此治療之受檢者中治療急性心肌梗塞的方法。在一實施例中, 該方法係關於治療疑似患有急性心肌梗塞之受檢者, 其包含向需要此治療之受檢者投與有效量之CGRP。診斷及評估急性心肌梗塞(AMI)之標準係技術中已知的。診斷及評估急性心肌梗塞之標準可發現(例如)於 Braunwald, E 等人(編著)In Heart Disease -A Textbook of Cardiovascular Medicine, 第6版, (2001)W.B. Saunders Company, Philadelphia; 第35章; Crawford, MH(編著), In Current Diagnosis and Treatment of Cardiology, 第2版, (2003)Lange Medical Books/McGraw

Hill, New York; 第5章; 如在 Journal of the American College of Cardiology, 36 : 959-969(2000)中所發表之 "Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for redefinition of Myocardial Infarction" ; American Heart Association Guidelines for Acute Myocardial Infarction ; 及 The American College of Cardiology Guidelines for Acute Myocardial Infarction 中 , 其所有內容以引用的方式全部併入本文中。實例性非限制標準提供於下文中。

通常，舉例而言且並非限制，若受檢者呈現一或多種下列症狀則該受檢者係疑似患有AMI：缺血症狀，諸如舉例而言，胸、上腹、臂、腕或頷不適及/或疼痛；噁心；嘔吐；虛弱無力；頭暈；心悸；出冷汗；呼吸困難；昏厥及/或發汗。診斷通常亦包括評價各種診斷指標。診斷指標之實例包括，但不限於，心肌壞死之指示性生物化學標記物(諸如舉例而言，但不限於，肌鈣蛋白及心肌肌肉肌酸酐激酶(CK-MB))的升高或下降；心電圖(ECG)上之病理Q波形發展及/或ECG上ST段上升或下凹。通常，將一或多種症狀及一或多種診斷指標的組合用於病患之評估中。通常，急性心肌梗塞之確診標準包括，但不限於，連續ECG上新病理Q波形之發展，心肌壞死生物化學標記物之正常化，及/或已治癒或治癒中之心肌梗塞的病理發現。

存在疑似急性心肌梗塞之病患的醫治通常視病患之ECG

是否顯示ST上升或ST下凹而變化(參見，例如Ryan等人AAC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction，J. American College of Cardiology. 1999年9月)。通常，具有ECG上ST上升的病患將被投與溶血栓劑，或若於確診該病患處設備可供使用，則送醫PCI。因此，在另一實施例中，該方法係關於一種在受檢者中治療ST上升急性心肌梗塞的方法，其包含向需要此治療的受檢者投與CGRP。

呈現非ST上升ECG之病患可要求另外的診斷指標以確診AMI。此等診斷指標之實例包括，但不限於，心肌壞死及/或心臟成像之指示性生物化學標記物的升高或下降。心臟成像可藉由包括，但不限於，心臟超聲波及核醫掃描在內的此項技術中已知之方法執行。因此，在另一實施例中，該方法係關於一種在受檢者中治療非ST上升急性心肌梗塞的方法，其包含向需要此治療之受檢者投與CGRP。

為了該等治療方法，CGRP投藥可於受檢者之評估及治療初期(例如輔助醫務人員，急診室健康照顧專業人員)開始。可藉由包括，舉例而言，口服、靜脈內、皮下、動脈內(諸如經冠狀動脈)、肌肉內、心臟內、脊髓內、腹膜內、心室內、舌下方式，藉由吸入、注射及經皮在內的此項技術中已知之任何方式投藥。在一些實施例中，係經靜脈內或藉由控制釋放調配物投與CGRP。

舉例而言，可以介於約0.8 ng/kg/min至約16 ng/kg/min之間之投藥率至高達約24小時或以介於約4 ng/kg/min至約10

ng/kg/min之間之投藥率(諸如，舉例而言8 ng/kg/min)至高達約24小時投與CGRP。在一實施例中，於約4小時至約12小時之間或於約6小時至8小時之間投與CGRP。舉例而言，可以約8 ng/kg/min之投藥率投與CGRP約8小時。投藥途徑之實例包括，但不限於，靜脈內投藥及以控制釋放調配物投藥。

在另一實施例中，以足以達到介於約16 pg/ml至約314 pg/ml之間的穩定狀態血漿含量的投藥率至高達約24小時、或介於約79 pg/ml至約196 pg/ml之間(諸如，舉例而言，約157 pg/ml)的穩定狀態血漿含量的投藥率至高達約24小時投與CGRP。在一實施例中，於介於約4至約12小時之間或介於約6小時至約8小時之間投與CGRP。舉例而言，可以足以達到約157 pg/ml之穩定狀態血漿含量的投藥率投與CGRP約8小時。投藥途徑之實例包括，但不限於，靜脈內投藥及以控制釋放調配物投藥。

基於其在與AMI相關之炎症期間調控細胞因子之能力，CGRP可作為心臟保護劑。經CGRP抑制或抑止之細胞因子之實例包括，但不限於，TNF- α 、IL-1 β 、IL-7、IL-12、IL-16及B7-2。由CGRP誘導之抗炎症細胞因子之實例包括，但不限於，IL-10。基於其在AMI期間之心肌細胞壞死或細胞損傷期間調控細胞因子的能力，CGRP亦可作為心臟保護劑。此等細胞因子之實例包括，但不限於，IGF-1。因此，在一實施例中，由於在需要此治療之受檢者中治療急性心肌梗塞之中的心臟保護作用，可以介於約0.8 ng/kg/min至約16

ng/kg/min之間之投藥率至高達約24小時或以介於約4 ng/kg/min至約10 ng/kg/min之間之投藥率(諸如, 舉例而言, 8 ng/kg/min)至高達約24小時投與CGRP。在一實施例中, 於約4小時至約12小時之間、或約6小時至8小時之間投與CGRP。舉例而言, 可以約8 ng/kg/min之投藥率投與CGRP約8小時。投藥途徑之實例包括, 但不限於, 靜脈內投藥及以控制釋放調配物投藥。

在另一實施例中, 為達成在需要此治療之病患中治療急性心肌梗塞中的心臟保護作用, CGRP係以足以達到介於約16 pg/ml至約314 pg/ml之間的穩定狀態血漿含量的投藥率至高達約24小時、或介於約79 pg/ml至約196 pg/ml之間(諸如, 舉例而言, 約157 pg/ml)的穩定狀態血漿含量的投藥率至高達約24小時投藥。在一實施例中, 於介於約4至約12小時之間或介於約6小時至約8小時之間投與CGRP。舉例而言, 可以足以達到約157 pg/ml之穩定狀態血漿含量的投藥率投與CGRP約8小時。投藥途徑之實例包括, 但不限於, 靜脈內投藥及以控制釋放調配物投藥。

治療效率可由醫務人員基於各種標準測試評估。此等技術之實例包括, 但不限於, 量測心肌壞死之指示性生物化學標記物, 諸如舉例而言, 肌鈣蛋白及心肌肌肉肌酸酐激酶(CK-MB); 心電圖(ECG)上之Q波形; ECG上之ST段; 梗塞尺寸之減小, 及/或再灌注損傷之減少。AMI之任一或多種症狀之改善均係治療效率之指示。

在另一實施例中, CGRP係用於製造用於在需要此治療之

受檢者中治療急性心肌梗塞或用於治療需要此治療之疑似患有急性心肌梗塞的受檢者的藥物。可藉由本文中例示之方法及劑量投與該藥物。

舉例而言，可以介於約 0.8 ng/kg/min 至約 16 ng/kg/min 之間之投藥率至高達約 24 小時或以介於約 4 ng/kg/min 至約 10 ng/kg/min 之間之投藥率(諸如，舉例而言，8 ng/kg/min)至高達約 24 小時向受檢者投與該藥物。舉例而言，於約 4 小時至約 12 小時之間、或約 6 小時至 8 小時之間投與該藥物。投藥途徑包括，但不限於，靜脈內投藥及以控制釋放調配物投藥。

亦舉例而言，可以足以達到介於約 16 pg/ml 至約 314 pg/ml 之間的穩定狀態血漿含量的投藥率至高達約 24 小時、或介於約 79 pg/ml 至約 196 pg/ml 之間(諸如，舉例而言，約 157 pg/ml)的穩定狀態血漿含量的投藥率至高達約 24 小時投與該藥物。在一實施例中，於約 4 小時至約 12 小時之間、或約 6 小時至 8 小時之間投與 CGRP。舉例而言，可以足以達到約 157 pg/ml 之穩定狀態血漿含量的投藥率投與 CGRP 約 8 小時。投藥途徑之實例包括，但不限於，靜脈內投藥及以控制釋放調配物投藥。

預防方法

在一實施例中，本發明係關於一種在需要此治療之受檢者中預防急性心肌梗塞的方法，其包含以介於約 0.8 ng/kg/min 至約 10 ng/kg/min 之間之投藥率向需要此治療之受檢者據需要連續投與 CGRP。在另一實施例中，本發明係

關於一種預防急性心肌梗塞的方法，其包含以足以達到介於約16 pg/ml至約196 pg/ml之間的穩定狀態血漿含量的投藥率向需要此治療之受檢者據需要連續投與CGRP。

需要預防性治療之受檢者包括處於患有AMI之風險或處於AMI再發生之風險中的受檢者。處於風險中之受檢者包括，但不限於，已患有一或多種AMI之受檢者，具有高血壓、心血管疾病、充血性心臟衰竭或其組合之家族史的受檢者。舉例而言，需要本文中所述之急性心肌梗塞治療方法的受檢者可在如本文中所述之AMI治療期後投藥作為預防性維護。舉例而言，對需要此治療之受檢者之維護治療可包含以介於約0.8 ng/kg/min至約10 ng/kg/min之間之投藥率據需要連續投與CGRP。亦舉例而言，對需要此治療之受檢者之維護治療可包含以足以達到介於約16 pg/ml至約196 pg/ml之間的穩定狀態血漿含量的投藥率據需要連續投與CGRP。

基於其在與AMI相關之炎症期間調控細胞因子之能力，CGRP可作為心臟保護劑。在一實施例中，作為對需要此治療之受檢者之心臟保護作用的維護治療，CGRP之投藥可包含以介於約0.8 ng/kg/min至約10 ng/kg/min之間之投藥率據需要連續投與CGRP。亦舉例而言，對需要此治療之受檢者之心臟保護作用的維護治療可包含以足以達到介於約16 pg/ml至約196 pg/ml之間的穩定狀態血漿含量的投藥率據需要連續投與CGRP。

可藉由包括，舉例而言，口服、靜脈內、皮下、動脈內(諸

如經冠狀脈管)、肌肉內、心臟內、脊髓內、腹膜內、心室內、舌下、藉由吸入、注射及經皮在內的技術中已知之任何方式投藥。在一些實施例中，CGRP係靜脈內或藉由控制釋放調配物投藥。舉例而言，可使用諸如藥物儲槽或控制釋放調配物之皮內投藥方式來據需要連續投藥。在另一實施例中，CGRP係用於製造用於在需要此治療之受檢者中預防急性心肌梗塞的藥物。可藉由本文中所例示之方法及劑量投與該藥物。

舉例而言，可以介於約0.8 ng/kg/min至約10 ng/kg/min之間之投藥率向受檢者據需要連續投與該藥物。亦舉例而言，可以足以達到介於約16 pg/ml至約196 pg/ml之間的穩定狀態血漿含量的投藥率據需要連續投與該藥物。

該藥物可藉由包括，舉例而言，口服、靜脈內、皮下、動脈內(諸如經冠狀脈管)、肌肉內、心臟內、脊髓內、腹膜內、心室內、舌下、藉由吸入、注射及經皮在內的技術中已知之任何方式投藥。在一些實施例中，CGRP係經靜脈內或藉由控制釋放調配物投藥。舉例而言，可使用諸如藥物儲槽或控制釋放調配物之皮內投藥方式連續投藥。

CGRP

用於本發明之CGRP可經合成或重組生產，或藉由技術中已知之方法自天然源中分離。較佳地，將人類CGRP之 α 形態(例如，人類 α -CGRP或人類CGRP-1；MW：約3789 g/mol)用於本文中所述之方法中。人類 α -CGRP或人類CGRP-1之例示性37胺基酸序列提供於下：

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly
 Leu Leu Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val
 Pro Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

(亦可參見，例如 Morris 等人，Nature 308(5961)，746-748
 (1984)；GenBank 編號：1005250A)

本發明亦涵蓋 CGRP 之保守取代。保守取代為熟習此項技術者所已知。保守取代之標準包括，但不限於，類似電荷、極性、疏水性、硬脂確認 (stearic confirmation) 及容積性。可對 CGRP (諸如對 α -CGRP) 做出取代之實例包括，但不限於，彼等表 2 中所示者：

表 2

原始殘基	例示性取代
Ala	Val、Gly、Ser
Arg	Lys
Asn	Gln、His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Val、Ala、Pro
His	Asn、Gln
Ile	Leu、Val
Leu	Ile、Val
Lys	Arg、Gln、Glu

Met	Leu、Ile
Phe	Met、Leu、Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp、Phe
Val	Ile、Leu

使用此項技術中已知之技術(例如根據熟知方法之自動肽合成儀)可獲得合成性CGRP，例如 α -CGRP。一種合成CGRP之方法為熟知之Merrifield方法(參見，Merrifield, R, B., J. Am. Chem. Soc., 85:2149(1963)及Merrifield, R. B., Science, 232:341(1986)，其特定地以引用的方式併入本文中)。經重組生產之人類 α -CGRP亦可藉由此項技術中已知之方法生產。(例如，參見Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第二版(Sambrook等人，2000)Cold Spring Harbor Press; Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel等人，編著，1989))。

或者，人類CGRP亦可獲自商業來源，諸如Peninsula Laboratory(Belmont, CA)、Bachem Biosciences, Inc.(King of Prussia, PA)及Sigma Chemicals(St. Louis, MO)公司。商業級之人類CGRP需要進行純化作用及無菌作用，以使其適於人類使用。

CGRP類似物亦涵蓋於本發明中。舉例而言且不限制，可使用以CGRP受體結構為基礎之CGRP類似物。CGRP類似物

之實例包括(但不限於)，以肽為基礎之類似物、肽擬似物類似物。CGRP類似物較佳仍保留CGRP之活性，可藉由在此項技術中已知之細胞培養模型中量測cAMP含量以評估此活性。此分析之實例可見於Nishikimi T等人，Effect of adrenomedullin on cAMP and cGMP levels in rat cardiac myocytes and nonmyocytes. Eur J Pharmacol. 1998年7月24日；353(2-3)：337-44，其以引用的方式全部併入本文中。

基於CGRP於AMI相關炎症期間調控細胞因子之能力，CGRP可作為心臟保護劑。可被CGRP抑制或抑止之細胞因子實例(參見下文之表1)包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-7、IL-12、IL-16及B7-2(Feng等人，(1997)Life Sci. 61(20):PL281-7；Torii H等人(1997年2月)Leukoc Biol 61(2):216-23；Fernandez S等人(2000)Leukoc Biol 67(5):669-76頁；Dunzendorfer S等人(2002-2003)Neuroimmunomodulation 10(4):217-23；Ashana等人(1995年8月)PNAS(USA) 92：8323-8327頁，其以引用的方式全部併入本文中)。IL-10係一種由CGRP所誘導之抗炎症細胞因子(Torii H等人(1997年2月)Leukoc Biol 61(2)：216-23，其以引用的方式全部併入本文中)。因此，藉由其抑制或抑止TNF- α 、IL-1 β 、IL-7、IL-12、IL-16及B7-2之能力或其誘導IL-10之能力，可於分析中鑑定出CGRP類似物。量測細胞因子之誘導或抑止作用之分析之實例為此項技術中所已知。舉例而言，表1中參考文獻所述之分析可用以評估類似物。

表 1

CGRP活性	益處
被抑制或抑止之細胞因子	
TNF- α	於巨噬細胞中抑制脂多糖誘導之TNF- α Feng等人, (1997)Life Sci. 61(20): 281-7。
IL-1 β	抑制T細胞增殖 Torii H等人(1997年2月)Leukoc Biol 61(2): 216-23
IL-7	抑制前B細胞發育及T細胞發育 Fernandez S等人(2000)Leukoc Biol 67(5): 669-76
IL-12	抑止自然殺手細胞刺激因子(NKSF) Torii H等人(1997年2月)Leukoc Biol 61(2): 216-23
IL-16	抑制巨噬細胞趨化性 Dunzendorfer S等人 (2002-2003)Neuroimmunomodulation 10(4): 217-23
B7-2	抑制粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子 (GM-CSF)之表現 Ashana等人(1995年8月)PNAS(USA) 92: 8323-8327 Torii H等人(1997年2月)Leukoc Biol 61(2): 216-23
經誘導之抗炎症細胞因子	
IL-10	抑制單核細胞炎症 Torii H等人(1997年2月)Leukoc Biol 61(2): 216-23

基於CGRP在AMI期間之心肌細胞壞死或細胞損傷期間調控細胞因子的能力，CGRP亦可作為心臟保護劑。此等細胞因子之實例包括，但不限於，IGF-1。CGRP增加IGF-1(類胰島素生長因子-1)之表現，IGF-1又正調控看來保護心肌細胞及血管平滑肌免受氧化壓力誘導之凋亡的胞外受體激酶1及2(ERK1/2)(R. Zfoncea等人(1997年8月)J. Biol. Chem

273(31):19115-19124)。量測細胞因子之誘導作用之分析之實例為此項技術中所已知。評估細胞壞死或細胞損傷之分析之實例亦為此項技術中所已知。

適用於本發明之方法的其它CGRP形態包括醫藥學上可接受之CGRP前藥。"醫藥學上可接受之前藥"係一種於生理條件下或藉由溶劑分解作用可轉變為特定化合物或此化合物之醫藥學上可接受之鹽的化合物。可使用此項技術中已知之常規技術識別CGRP之前藥。前藥包括其中一個胺基酸殘基或具有兩個或兩個以上(例如兩個、三個或四個)胺基酸殘基之多肽鏈藉由醯胺鍵或酯鍵共價連接至本發明之化合物之游離胺基、羥基或羧酸基團之上的化合物。亦涵蓋另外類型之前藥。舉例而言，可將游離羧基衍生為醯胺或烷基酯。使用包括，但不限於，如Advanced Drug Delivery Reviews 1996，19，115中所略述之半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基胺基乙酸酯、及磷醯基氧甲基氧羰基在內的基團可衍生出游離羥基。羥基及胺基之胺基甲酸酯前藥亦包括在內，例如為碳酸酯前藥、羥基之磺酸酯及硫酸酯。亦涵蓋羥基衍生化為(醯氧基)甲基及(醯氧基)乙基酯，其中醯基可為烷基酯，其視情況經包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能性的基團取代，或其中醯基係如上述之胺基酸酯。此類型之前藥係描述於J. Med. Chem. 1996，39，10中。亦可將游離胺衍生化為醯胺、磺醯胺或膦醯胺。所有此等前藥部分均可併入有包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能性的基團。此等前藥衍生物之其它實例係描述於a) Design of Prodrugs，H.

Bundgaard編著，(Elsevier，1985)及Methods in Enzymology，第42卷，第309-396頁，K. Widder等人編著(Academic Press，1985)；b) A Textbook of Drug Design and Development，Krogsgaard-Larsen 及H. Bundgaard編著，第5章"Design and Application of Prodrugs"，H. Bundgaard所撰，113-191(1991)；c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992)；d) H. Bundgaard等人，J. Pharmaceutical Sciences, 77:285(1988)；及e) N. Kakeya等人，Chem. Pharm. Bull., 32:692(1984)，其特定地均以引用的方式併入本文中。

本發明之CGRP亦可與一或多種化學基團共軛。用於共軛之化學基團較佳無顯著毒性或免疫原性。例示性化學基團包括糖(諸如，舉例而言，彼等天然產生於糖蛋白上之糖類)及非蛋白質聚合物(諸如多元醇)。

舉例而言，可將多元醇共軛至該肽的一或多個胺基酸殘基處。所使用之多元醇可為任何水溶性聚(氧化烯)聚合物且可具有線性或分枝鏈。適當之多元醇之實例包括，但不限於，聚(烷二醇)，諸如聚(乙二醇)或PEG。將多元醇共軛至肽上之過程稱為"聚乙二醇化"。彼等熟習此項技術者瞭解可使用本文中所述用於PEG之共軛技術而採用其它多元醇，諸如，舉例而言，聚(丙二醇)、及聚乙烯-聚丙二醇共聚物。已描述了各種將蛋白質聚乙二醇化的方法。參見，例如美國專利第4,179,337號。可藉由習知方法製得、或者購得用於本文中所述之方法的適當PEGS。可調節本發明之聚乙二醇化程度以提供與相應非聚乙二醇化蛋白質相比的

所需的增加之活體內半衰期。據信聚乙二醇化CGRP之半衰期通常隨聚乙二醇化程度增加而遞增。

若CGRP係合成方式製得，則末端羧基及胺基可包含蛋白合成期間所生成之任何端基(參見，例如Lloyd-Williams等人(編著)(1997)Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and proteins；CRC Press)。

醫藥組合物

本發明中所使用之CGRP組合物可進一步包含凍幹調配物或水溶液形態的醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、或安定劑(Remington: The Science and practice of Pharmacy第20版(2000)Lippincott Williams及Wilkins，K. E. Hoover編著)。可接受之載劑、賦形劑、或安定劑於該等劑量及濃度對受試者係無毒的，且可包含：含諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽及其他有機酸之緩衝劑；包括抗壞血酸及甲硫胺酸在內的抗氧化劑；防腐劑(諸如氯化十八基二甲苄基銨；氯化六甲銨；氯化苯甲烴銨；氯化苯乙烴銨；酚基、丁基或苄基醇；諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯之對羥基苯甲酸烷基酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；諸如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白之蛋白質；諸如聚乙烯吡咯酮之親水聚合物；諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸之胺基酸；包括葡萄糖、甘露糖、或葡聚糖在內的單糖、雙糖及其他糖類；諸如EDTA之螯合劑；諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇之糖類；諸如鈉

或乙酸根之成鹽抗衡離子；金屬錯合物(例如Zn-蛋白錯合物)；及/或諸如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)之非離子界面活性劑。

靜脈內注射

可調配CGRP或其醫藥學上可接受之調配物以用於非經腸方式投藥，例如用於靜脈內、皮下、或肌肉內注射。舉例而言，可用於本文中所述之方法中的靜脈內注射調配物包含生理食鹽水及約0.05%聚山梨醇AB(例如TWEEN-80)。為了例如靜脈內投藥之非經腸方式投藥，一劑CGRP可與較佳與病患之血液等張的無菌水溶液組合。藉由將固體活性成份溶於含有諸如氯化鈉、甘氨酸及其類似物之生理相容性物質且具有與生理條件相容之緩衝pH的水中以產生水溶液，且然後藉此項技術中已知之方法使該溶液除菌，可製備此調配物。該等調配物可存在於諸如密封安瓿或小瓶之單位劑量或多劑量容器中。可藉由任何注射模式傳遞該調配物，包括，但非侷限於，表皮、皮內、肌肉內、血管內、靜脈內、實質(parenchymatous)、皮下、口及鼻製劑(參見，例如美國專利第5,958,877號，其特定地以引用的方式併入本文中。)

在一實施例中，用於非經腸方式投藥之調配物係經設計以在投藥時達到介於約16 pg/ml至約314 pg/ml之間的穩定狀態血漿含量至高達約24小時，或介於約79 pg/ml至約196 pg/ml之間(諸如，舉例而言，約157 pg/ml)的穩定狀態血漿含量至高達約24小時。在另一實施例中，用於非經腸方式

投藥之調配物係經設計以介於約 0.8 ng/kg/min 至約 16 ng/kg/min 之間至高達約 24 小時，或介於約 4 ng/kg/min 至約 10 ng/kg/min 之間(諸如，舉例而言，約 8 ng/kg/min)至高達約 24 小時投藥。

控制釋放

在另一實施例中，本發明係關於 CGRP 之控制釋放調配物。舉例而言且非限制於，CGRP 控制釋放調配物可包含如美國專利第 5,702,716 號(Dunn 等人)；第 5,324,519 號(Dunn 等人)或第 6,143,314 號(Chandrashekar)中所陳述之聚合物控制釋放調配物。在一實施例中，用於控制釋放之調配物係經設計以在投藥時達到介於約 15.7 pg/ml 至約 314 pg/ml 之間的穩定狀態血漿含量至高達約 24 小時，或介於約 78.5 pg/ml 至約 196 pg/ml 之間(諸如，舉例而言，約 157 pg/ml)的穩定狀態血漿含量至高達約 24 小時。

組合療法

本發明之 CGRP 組合物亦可與已知對治療 AMI 有用之其它化合物聯合投藥。CGRP 可用於增強及/或補助此等化合物之效力。因此本文中所述之組合物可與已知對治療 AMI 有用之一或多種另外的化合物聯合投藥，該等一或多種另外的化合物包括，但不限於： β -阻斷劑、抗血栓溶解劑、血管收縮素轉換酶(ACE)抑制劑、鈣通道阻斷劑、硝酸鹽、阿司匹林(aspirin)、類鴉片(例如嗎啡鹼)、及非類固醇消炎藥。此等化合物適當地可以對所欲之目的有效之量存在。

β -阻斷劑之實例包括，但不限於，2-[對[2-羥基-3-(異丙

基胺基)丙氧基]苯基]乙醯胺(例如阿替洛爾(Atenolol))、(S)-1-[(1,1-二甲基乙基)胺基]-3-[[4-(4-嗎啉基)-1,2,5-噻二唑基-3-基]氧]-2-丙醇、(Z)-2-丁烯二酸(1:1)鹽(例如噻嗎洛爾(Timolol))、1-[(1-甲基乙基)胺基]-3-[2-(2-丙烯氧基)苯氧基]-2-丙醇(例如阿普洛爾(Alprenolol))、1-(異丙基胺基)-3-(1-萘氧基)-2-丙醇(例如普萘洛爾(Propranolol))、1-(異丙基胺基)-3-[對-(2-甲氧基乙基)苯氧基]-2-丙醇酒石酸酯(例如美托洛爾(Metoprolol))、及甲基-4-[2-羥基-3-[(1-甲基乙基)胺基]-丙氧基]苯丙酸甲酯(例如艾司洛爾(Esmolol))。

抗血栓溶解劑之實例包括，但不限於，2-乙醯氧基苯甲酸(例如阿司匹林)、5-(鄰-氯苄基)-4,5,6,7-四氫噻吩並-[3.2-c]吡啶(例如，泰多吡啶(Ticlopidine))、甲基(+)-(S)-a-(鄰-氯苄基)-6,7-二氫噻吩並-[3.2-c]吡啶-5(4H)-乙酸(例如，氯吡格雷)、肝素(未經分級肝素及低分子量肝素，諸如那屈肝素(nadroparin)、達肝素(法安明(fragmin))、依諾肝素)、鏈激酶(streptokinase)、阿尼鏈酶(anistreplase)、阿替普酶(alteplase)、瑞替普酶(reteplase)、組織纖維蛋白溶酶原激活劑(t-PA)、TNK-組織纖維蛋白溶酶原激活劑(TNK-tPA)、藍替普酶(lanoteplase)、阿昔單抗(abciximab)、及水蛭素。血管收縮素轉換酶(ACE)抑制劑之實例包括，但不限於，1-[(2S)-3-巰基-2-甲基丙醯基]-L-脯胺酸(例如，卡托普利(Captopril))、(2S,3aS,6aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-羧基-3-苯丙基]丙胺醯基]八氫環戊烷[b]-吡咯-2-羧酸(例如，雷米

普利(Ramipril))、N-[(S)-1-羧基-3-苯丙基]-L-丙胺鹽基-L-脯胺酸(例如，佐芬普利(Zofenopril))、1-[N-[(S)-1-羧基-3-苯丙基]-L-丙胺鹽基-L-脯胺酸 1'-乙酯(例如，依那普利(Enalapril))、及(S)-2-[(S)-N-[(S)-1-羧基-3-苯丙基]丙胺鹽基]-1,2,3,4-四氫-3-異喹啉羧酸 1-乙酯(例如，喹那普利(Quinapril))。

鈣通道阻斷劑之實例包括，但不限於，5-[(3,4-二甲氧基苯乙基)甲胺基]-2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-異丙基戊腈(例如，維拉帕米(Verapamil))、及(+)-5-[2-(二甲胺基)乙基]-順-2,3-二氫-3-羥-2-(對-甲氧基苯基)-1,5-苯并硫氮雜卓基-4(5H)-一乙酸(酯)(例如，地爾硫卓(Diltiazem))。硝酸鹽之實例包括，但不限於，1,2,3-丙三醇三硝酸酯(例如，硝酸甘油)、二硝酸異山梨酯(ISDN)、及5-單硝酸異山梨酯(ISMN)。套組

本發明亦提供用於本方法之套組。本發明之套組包括一或多種包含CGRP之容器及根據本文中所述之任一種方法的使用說明書、及較佳一用於CGRP的傳遞裝置(例如微型泵或其它控制釋放調配物)。該等說明書亦可包含基於識別(舉例而言)受檢者是疑似患有AMI抑或患有AMI而選擇治療受檢者的描述。在一些實施例中，該等說明書包含將CGRP投與需要治療AMI之受檢者或疑似患有AMI之受檢者的描述。

本發明之套組係在適當包裝之中。適當包裝包括，但不限於，小瓶、瓶子、廣口瓶、可撓性包裝(例如密封聚脂薄

膜(Mylar)或塑料袋)及其類似物。亦涵蓋與諸如吸入器、鼻投藥裝置(例如霧化器)或灌注裝置(諸如微型泵)之特殊裝置或其它控制釋放調配物組合使用之封裝。套組可具有一無菌接取口(例如該容器可為靜脈內溶液袋或具有藉由皮下注射針頭可刺穿的塞子的小瓶)。

關於使用 CGRP 之說明書通常包括關於用於所欲之治療的劑量、給藥排程、及投藥途徑的咨訊。容器可為單位劑量、批量封包(例如多劑量封包)或子單位劑量。本發明之套組中所供之說明書通常係標籤或封包插入物(例如包括於套組中之紙片)上之書面說明書,但機器可讀之說明書(例如於磁性或光儲存碟片所載之說明書)亦係可接受的。

在一些實施例中,該套組包含一容器及一(或多個)於該容器上或與該容器相關的標籤或封包插入物。該容器保存對本文中所述之任何方法有效的 CGRP 組合物。舉例而言,一或多個容器可包含凍幹之 CGRP,且一或多個容器可包含用於重新懸浮該 CGRP 的適宜之載劑。亦舉例而言,但非侷限於,一或多個容器可包含呈溶液形態或於控制釋放調配物中之 CGRP。該容器可進一步包含已知對治療 AMI 有用之另一種醫藥活性藥劑。套組可視情況提供諸如緩衝劑及解釋性資訊之另外組件。

儘管為達到清晰瞭解本發明之目的,已以說明及實例之方式詳細描述了上述發明,然熟習此項技術者將易於瞭解可實施某些改變及修。因此,不應將該等描述及實例理解為本發明範疇之限制。

五、中文發明摘要：

本發明係關於藉投與降鈣素基因相關之肽(calcitonin gene related peptide；CGRP)以治療急性心肌梗塞之方法；本發明亦係關於藉投與降鈣素基因相關之肽(CGRP)以預防急性心肌梗塞；本發明進一步係關於用於此等方法中之CGRP組合物；本發明亦係關於降鈣素基因相關之肽在製造用以治療或預防罹患急性心肌梗塞受檢者或用以治療疑似罹患急性心肌梗塞受檢者之藥物的用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種 CGRP 之用途，其係用於製造用以治療受檢者急性心肌梗塞之藥物。
2. 如請求項 1 之用途，其中該藥物係以介於約 0.8 奈克/公斤/分鐘至約 16 奈克/公斤/分鐘之間之投藥率投與該受檢者至高達約 24 小時。
3. 如請求項 1 之用途，其中該藥物係以介於約 4 奈克/公斤/分鐘至約 10 奈克/公斤/分鐘之間之投藥率投與該受者至高達約 24 小時。
4. 如請求項 1 之用途，其中該藥物係以介於約 8 奈克/公斤/分鐘至約 10 奈克/公斤/分鐘之間之投藥率投與該受檢者至高達約 24 小時。
5. 如請求項 1 之用途，其中該藥物係以足以達到介於約 16 皮克/毫升至約 314 皮克/毫升之間之穩定狀態血漿含量的投藥率投與該受檢者至高達約 24 小時。
6. 如請求項 5 之用途，其中該藥物係以足以達到介於約 79 皮克/毫升至約 196 皮克/毫升之間之穩定狀態血漿含量的投藥率投與該受檢者至高達約 24 小時。
7. 如請求項 5 之用途，其中該藥物係以足以達到約 196 皮克/毫升之穩定狀態血漿含量的投藥率投與該受檢者至高達約 24 小時。
8. 一種 CGRP 之用途，其係用於製造用以治療非 ST 上升急性心肌梗塞之藥物。
9. 一種 CGRP 之用途，其係用於製造用以治療 ST 上升急性心

肌梗塞之藥物。

10. 一種CGRP之用途，其係用於製造用以治療疑似患有急性心肌梗塞受檢者之藥物。
11. 如請求項10之用途，其中該藥物係以介於約0.8奈克/公斤/分鐘至約16奈克/公斤/分鐘之間之投藥率投與該受檢者至高達約24小時。
12. 如請求項10之用途，其中該藥物係以介於約4奈克/公斤/分鐘至約10奈克/公斤/分鐘之間之投藥率投與該受檢者至高達約24小時。
13. 如請求項10之用途，其中該藥物係以介於約8奈克/公斤/分鐘至約10奈克/公斤/分鐘之間之投藥率投與該受檢者至高達約24小時。
14. 如請求項10之用途，其中該藥物係以足以達到介於約16皮克/毫升至約314皮克/毫升之間之穩定狀態血漿含量的投藥率投與該受檢者至高達約24小時。
15. 如請求項10之用途，其中該藥物係以足以達到介於約79皮克/毫升至約196皮克/毫升之間之穩定狀態血漿含量的投藥率投與該受檢者至高達約24小時。
16. 如請求項10之用途，其中該藥物係以足以達到約157皮克/毫升之穩定狀態血漿含量的投藥率投與該受檢者至高達約24小時。
17. 一種CGRP之用途，其係用於製造用以預防受檢者急性心肌梗塞之藥物。
18. 如請求項17之用途，其中該藥物係以介於約0.8奈克/公斤

/分鐘至約10奈克/公斤/分鐘之間之投藥率依需要連續投與該受檢者。

19. 如請求項17之用途，其中該藥物係以足以達到介於約16皮克/毫升至約196皮克/毫升之間之穩定狀態血漿含量之投藥率依需要連續投與該受檢者。

20. 如請求項1至19中任一項之用途，其中該藥物調配成經控制釋放調配物。

21. 如請求項1至19中任一項之用途，其中該藥物調配成靜脈內調配物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)