

## 五、發明說明 ( | )

### 發明的背景

本發明關於一種方法，其係於哺乳動物受外科手術或者是接受入侵性醫療方法等外傷前，利用血紅素製備物的施與以加速痊癒或復原或降低罹病率及死亡率。

血紅素為一種可攜氧的色素，位於紅血球中，在醫學技藝上已被廣泛使用於治療的用途。血紅素最初被用來當成血液的替代品以運輸或釋放氧。亦被用來治療低血壓，出血，休克，缺血，感染，貧血，血栓形成，中風，低氧症，惡病質，心肌阻塞及其它方面。這都是病患在呈現上述現象後或在病患遭受創傷或傷害，或經歷外科手術後才用來加以治療用。

血紅素亦被施與在接受化學療法或放射性療法以治療癌症的病人之前處理上（美國專利案號 5,428,007; WO92/20368; WO 92/20369），預防或治療系統性低血壓或因內生性一氧化氮產物所引起的敗血性休克上（美國專利案號 5,296,466），在圍手術或外科手術期間以維持患者具有穩定的血紅素濃度上（WO95/03068），也使用於手術前自體血液使用法中，圍手術期血液稀釋方法之一部份（美國專利案號 5,344,393 及 5,451,205）。

為加速接受外科或者是入侵性醫療方法者的痊癒或復原速度，並降低罹病率及死亡率，新的療法有其存在的必要性。

### 發明摘要

在本發明的目的中，值得注意的是提供加速接受外科

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明(2)

手術或者是入侵性醫療方法後復原的血紅素製備物及提供其方法。

本發明提供一種促進接受外科手術或者是入侵性醫療方法後復原的方法，包括施與接受外科手術或者是入侵性醫療方法之患者有效劑量的血紅素製備物。

本發明適用之進一步範疇可自下列之詳述中而明白。然而，必須瞭解到下列詳述及實施例，其指出本發明之較佳具體實施例，僅作為列舉說明，對熟於此技藝人士可自詳述中明白本發明之精神及範疇內之不同變化及修飾。

### 發明詳述

以下的詳述將有助於熟於此技藝人士實行本發明。但此詳述並不可被過分地解釋局限在本發明中，經由一般熟於此技藝人士對此處所描述之具體實施例進行之修飾及改變並不違反本發明的精神及範圍。

本文中所引用之參考文獻的內容將併入此處作為參考。

本發明是供應血紅素的製備物給接受外科手術或是入侵性醫療方法的人類等哺乳動物。其效用是在治療方面，即促進外科手術後的復原，這包括減少外科手術後痊癒及復原所需的時間，並降低外科手術後的罹病率或死亡率之可能性。

暫不考慮結合本發明中其他特別的理論，其主要的效用有一部分是由於因血紅素所引起之預處理作用。當一病患受到外傷（即創傷或傷害），舉例來說，因接受外科手

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(3)

術，入侵性醫療方法或意外時，該外傷會干擾病患的生理平衡。病患的身體自然會生物性的反應在外傷上以恢復生理上的平衡。這種反應是一種自發性的壓力反應。如果此壓力反應不當，或在受外傷後強烈反應，將很容易引起身體的不適。如果能夠在病患遭受外傷前先供應血紅素的製備物，血紅素將會在病患體內先行引起自發性的壓力反應，以伴隨受外傷時可能會引發的生理性壓力。由於該壓力反應是在身體受外傷前就已引發，所以體內已有所準備以面臨生理上的壓力反應。先行給予治療可降低體內的延遲性壓力反應，因此可加速受外傷後的痊癒及復原，並降低罹病率和死亡率。

在此所描述的“外科手術”一詞是指因治療疾病，傷害，和畸形等所需而使用人工或手術的方法。一般所指的外科方法包括，但不侷限於腹部的手術，耳部的手術，離體的手術，心臟的手術，造形截斷術，保守性手術，美容手術，細胞減少術，牙科手術，齒面手術，普通手術，大手術，小手術，Moh氏手術，開心手術，器官移植手術，矯正手術，整形手術，精神病學方面的手術，放射性療法，重建手術，超聲，立體定位的，構造上，胸腔上和獸醫方面所使用的手術。本發明所使用的方法適合病患於其身體任何一部分經歷接受任何型式的外科手術上，諸如上述所舉的例子但亦不局限在上述的範圍內，而且包括任何普通的，大型的，小型的入侵性外科手術。

小型的入侵性外科手術包括皮膚的穿刺或切割，或將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(4)

儀器或外來物質插入體內。非限制性之小型入侵性外科手術的例子包括動脈或靜脈的導管插入法，經由尿道的外科切除術，內腔鏡檢（例如腹腔鏡檢查，枝氣管鏡檢，檢尿法，咽鏡檢法，細胞檢查法，子宮鏡檢，胃鏡檢查，大腸鏡檢，陰道鏡檢，體腔鏡檢，乙狀結腸鏡檢及水層矯光術）及血管形成術（例如氣球血管形成術，雷射血管形成術，及經皮轉移的血管形成術）。

本發明所使用的方法適用於因接受各種型式的入侵性醫療方法而引起外傷的病患。入侵性醫療方法包括，但不侷限於一般的導管插入法（例如將導管插入體腔以抽出或注入液體），和插管法（例如將管子插入體內的管腔或中空的器官中）。插管法舉例而言，包括氣管，鼻腔，鼻與氣管，口，口與氣管的插管）。

本方法所使用的血紅素有效劑量為可縮短外科手術，入侵性醫療方法或外傷後痊癒及復原所需的時間，或降低外科手術或外傷後的罹病率或死亡率之可能性的劑量。

為達到上述效果所使用的血紅素劑量約為每公斤體重 10 毫克至約每公斤體重 5,500 毫克，較佳的劑量約為每公斤體重 25 毫克至約每公斤體重 1,000 毫克，最佳的劑量約為每公斤體重 50 毫克至約每公斤體重 400 毫克。

有效血紅素劑量的施與可以非經腸道的方式進行，就是在術前或病人接受外科手術前或入侵性醫療方法前或遭受其他外傷前例如，以靜脈或動脈注射，輸液或動脈導管插入（在特定的臨床狀況下）等方法供應。血紅素有效

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明(5)

劑量的供應方式可採單一劑量，或連續多次劑量的給與。此單一劑量，或每一回多次劑量的供應是採用慢速而連續性的注射。

可經由單一劑量，或連續多次劑量的方式供應血紅素給接受外科手術或入侵性醫療方法或外傷的病患以縮短痊癒或復原的時間，或降低外科手術後或外傷的罹病率或死亡率之可能性，供應的時間約為外科手術前或受外傷前約 72 小時到約 12 小時內，較佳的時間是約 48 小時到約 18 小時內，而最佳的時間是外科手術前或受外傷前約 36 小時到約 24 小時。

此處所使用的名詞“血紅素”包括所有含有血球素，或類血球多胜肽及血基質的可攜氧蛋白，並且能夠運輸及釋放氧到細胞，組織或器官中，當它被注入哺乳動物的血液中時，為一種與生理上相容的載體。“血紅素”這個名詞包括所有自發及非自發性產生的血紅素。“血紅素製備物”這個名詞包括於生理相容的載體內之血紅素或是與生理相容的載體重組之凍乾血紅素，但並不包括全血，紅血球細胞或群狀紅血球細胞。

自發性的血紅素包括任何與細胞中自然存在的血紅素相同的血紅素。自發性的血紅素為優勢野生型的血紅素，但亦包括自發性突變的血紅素。野生型的血紅素通常位於自然的細胞中。野生型的血紅素包括血紅素 A，正常成人的血紅素具有兩條  $\alpha$ -血球素鏈及兩條  $\beta$ -血球素鏈。突變的血紅素是因為有一胺基酸序列發生至少一個以上胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(6)

酸的取代，增加或缺失，因此與野生型的血紅素胺基酸序列不同而發生的突變。成人突變血紅素有一胺基酸序列與血紅素 A 的胺基酸序列不同。自發性突變的血紅素具有一未經人類修飾過的胺基酸序列。本發明中所稱的自發性血紅素並不侷限於它所產生的方法。這些代表性的方法包括，例如，紅血球的溶解和純化，重組生產及蛋白質的合成等。

非自發性的血紅素包括與細胞中自然存在的血紅素胺基酸序列有別的突變型血紅素，和經化學方法修飾過的血紅素。這種非自發性的血紅素並不局限在於它的製備方法中，但其典型的製備方法是採用一種或數種習知技術所製造，包括 DNA 的重組技術，DNA 的轉植技術，蛋白質的合成技術和其他誘導突變發生的方法。

經化學修飾的血紅素是指一自發性或非自發性的血紅素與化學物質鍵結或被化學物質包裹起來的血紅素分子。例如一個血紅素分子可與吡哆醛-5'-磷酸鹽或其他親氧性修飾的部份相結合以改變血紅素分子與氧鍵結的特徵，以交聯劑形成交聯或聚合的血紅素，或以接合劑形成接合的血紅素。接合的，聚合的或是交聯的血紅素比未經修飾過的血紅素待在血管內的時間較長。

本發明所採用的許多血紅素修飾技術的例子在科學的文獻上均有描述（由 R. M. Winslow 於 1992 年在 Hemoglobin-Based Red Cell Substitutes 上所評論，由馬里蘭巴爾的摩約翰霍浦金大學出版）。以下將描述本發明中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(7)

一些具代表性的化學修飾的血紅素的製備方法。

血紅素可經由修飾而促進其與氧鍵結的親和力。試劑與血紅素分子上的 2,3-二磷酸甘油鍵結位置相鍵結，會降低血紅素分子與氧的親和力，並延長停留在血管內的時間，這些揭示於美國的專利案號 4,529,719 及 5,380,824 (吡哆醛 5'-磷酸鹽)，美國的專利案號 4,600,531 (含有羧基，磷酸鹽，磷酸鹽，磺酸鹽或硫酸鹽-苯基-酯的化合物，例如單(3,5-二溴水楊基)延胡索酸)，美國的專利案號 5,268,500 (芳基氨基酸化合物)，美國的專利案號 5,382,680 (2[4-(((苯甲基)胺基)羰基)苯氧基]-2-甲基丙酸)，及美國的專利案號 5,290,803 和 5,432,191。一般而言，經由各種方法所製備或修飾過的血紅素，只要該血紅素可以運輸及釋放氧氣的，都適合本方法。較佳地，該血紅素的  $P_{50}$  是介於約 20 到約 45 mmHg 之間。

被包裹的血紅素是一種含有血紅素的物質所組成，它可以允許小分子進入並與血紅素反應，反應產物亦可穿透該物質而出。用來包裹血紅素的物質在以下所列的美國專利中均有描述，美國專利案號 4,343,715 (聚胺基甲酸脂，丙烯酸膠，順丁烯二酸酐聚合物，環氧聚合物，戊二醛聚合物，美國專利案號 5,061,688, 5,217,648 及 5,438,041 (油狀乳膠物)，和美國專利案號 4,322,311, 4,324,683 及 4,390,521(聚合物)。

接合的血紅素至少含有一非血紅素分子與血紅素共價鍵結或離子鍵結。在一些具體實施例中，非血紅素分子亦可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 8 )

在血紅素分子與血紅素分子之間形成分子內的交聯。有關製備接合血紅素所需的接合物質及方法在 WO 91/07190 (聚烯基乙二醇), 美國專利案號 4,670,417, 5,091,176, 5,219,564, 5,234,903, 5,312,808 和 5,386,014, WO 94/04193, WO 94/09027 及日本專利案號 59-104323 和 61-053223 (聚烯基氧化物), 美國專利案號 5,349,001 和 5,405,877 (以環狀的醯亞胺硫鹽所活化的聚烯基氧化物), 美國專利案號 4,301,144 (聚烯基乙二醇, 烯基乙二醇共聚物, 乙醇聚烯基乙二醇醚聚合物, 羧酸-聚烯基乙二醇醚共聚物, 及胺-聚烯基乙二醇衍生物), 美國專利案號 4,267,234, 4,267,435 和 4,369,226 (聚戊二醛), 加拿大專利申請案號 2,074,852 (二乙烯醚), 美國專利案號 4,412,989 (聚醚), 美國專利案號 4,377,512 (菊粉), 美國專利案號 5,079,337 和 5,110,909 (多醣類, 聚乙烯醇, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚甲基丙烯酸脂, 多胜肽, 聚烯基乙二醇, 羥烷基澱粉, 及葡聚糖), 美國專利案號 4,920,194 (硫酸葡糖胺聚糖片段, 例如肝磷脂), 美國專利案號 4,970,156 (活性蛋白), 美國專利案號 4,336,248 (雙乙醛), 美國專利案號 4,900,780 (羥烷基澱粉或聚醚塊狀聚合物), 及美國專利案號 4,698,387, 4,935,465, 和 5,514,780 中均有描述。

交聯的血紅素是在分子間靠著交聯試劑連接血球素和類血球素蛋白次單位。這種次單位物質是血紅素分子中的血球素或類血球素蛋白。分子內的交聯可以防止當供

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(9)

應血紅素入體內時，血球素或類血球素蛋白的解離。舉例來說，如果二元體之間沒有交聯的話，就會被解離成二個  $\alpha - \beta$  血球素二元體。有關交聯血紅素及其製備方法在美國專利案號 4,529,719 和 4,600,531 (利用二苯基酯的衍生物做  $\alpha - \alpha$  交叉聯結，例如雙(3,5-二溴水楊)延胡索酸)，美國專利案號 4,001,401 和 4,053,590 ( $\alpha - \beta$  血球素的連接是使用鹵化環烷類，二環氧化物，和重氮聯苯胺)，美國專利案號 4,857,636 (由寡多醣所衍生的乙醛)，美國專利案號 5,334,705 (苯三碳酸鹽)，WO 94/21682 ( $\beta - \beta$  血球素的連接是使用二或三多醣)，美國專利案號 5,290,919 和 5,387,672 (二價或三價的化合物)，美國專利案號 5,334,707 ( $\beta - \beta$  或  $\alpha - \alpha$  的連接是使用醯基磷酸酯)，美國專利案號 5,362,885 和 WO 92/09630 (亞胺酸脂，例如二甲基 adipimidate 或 二甲基 suberimidate)，美國專利案號 5,514,780 (聚羧酸)，美國專利案號 5,399,671 和 WO 90/13309 ( $\beta - \beta$  連結)以及美國專利案號 4,473,496 (雙醛)中均有描述。

聚合型的血紅素是指由血紅素和血紅素分子間相互連接而成。聚合作用通常會增加血紅素的分子量，以增加其在血管內的半衰期。製備聚合型血紅素所需的聚合劑在未決的美國專利申請系列號碼 08/149,679, 08/173,882, 08/480,593, 和 08/473,459, 以及美國專利案號 4,777,244 (脂肪族的雙醛)，美國專利案號 5,349,054 (苯五羧酸鹽)，WO 94/14460 (反式麩胺酶)，和 EP 201618(戊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (10)

二醛) 中均有描述。

血紅素亦可結合下列所述的方法加以改造，例如日本專利案號 59-089629, 59-103322, 和 59-104323(經吡哆醛-5'-磷酸修飾和聚乙烯乙二醇結合的血紅素), 美國專利案號 5,248,766 (以環氧乙烷相連接而形成交聯和聚合的四元體血紅素), 美國專利案號 4,650,786, 4,710,488 和 4,900,816 (以肌醛磷酸醇修飾和多醣接合的血紅素), 美國專利案號 5,189,146 和 5,364,932(以二或多醛類作為分子內或分子間的交叉連接), EP 361719 (吡哆醛化, 二羧酸鹵-酯交聯, 和聚合化), WO 90/13309 (以吡哆醛-5-磷酸的衍生物作為分子內的交聯, 以戊二醛進行聚合作用), 美國專利案號 5,439,882 (高碘酸鹽-氧化 ATP 分子內的交聯和高碘酸鹽-氧化腺苷鹽聚合作用), 美國專利案號 4,826,811 和 5,194,590 (吡哆醛化和戊二醛聚合作用), 以及美國專利案號 4,529,719(以二乙醯水楊酸酯和吡哆醛化做為分子間的交聯)。

經重組而產生的血紅素是利用 DNA 的重組技巧而製造出來的。例如, 可以使用點突變技巧, 基因融合技巧, 或將以基因工程改造過的質體轉植入細菌或酵母菌等微生物中, 或轉植入昆蟲或哺乳動物或植物等的細胞中, 或者是轉植入基因工程改造的植物或動物或任何其他宿主細胞或器官中, 這些含有核酸多元體 (例如 cDNA) 的質體可以編碼成血球素蛋白, 融合蛋白, 或類似與氧可逆鍵結的血球素的蛋白。重組的突變物與人造的血紅素以及細胞培養

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(1/)

和體液的產物在美國專利案號 5,449,759 和 5,028,588, 和 WO 88/09179, AU614525, GB 2234749 B, 和 EP 358708 B1 中均有描述。由細菌和酵母菌中所產生的雙- $\alpha$ 和雙- $\beta$ 類多胜肽血紅素以及其他血紅素的變體, 還有其他的融合血紅素在 WO 90/13645, WO 91/16349, EP 561245 A1, 和 AU 614525 中均有描述。在 WO 93/09143 中有關於非自發性的多型類血紅素蛋白的描述。在 WO 92/22646, WO 93/25071, 和 WO 95/04744 中有來自轉植豬所取得的人類血紅素生產和回收的描述。在 WO 92/22646, WO93/25071, WO 95/04744, WO 95/14038, 和 WO 96/15151 中有描述衍生自紅血球及非紅血球細胞中之血紅素製備和純化的方法。

本發明中所使用的有關血紅素的方法並不會產生熱原, 毒性或其他污染物。所謂不會產熱的血紅素是指絕對不會產生發熱的污染物之血紅素或者是那些雖然在受血紅素供應的病患體內會發熱但其發熱產物是在生理可接受範圍之血紅素。具有細菌性內毒素污染的血紅素主要衍生自紅血球。當紅血球被分解以獲取血紅素時, 會釋放出內毒素。重組的血紅素是由非紅血球宿主細胞所製造, 例如細菌會污染細胞內的組成物, 如蛋白質, 毒性物質或多醣類等, 當其進入哺乳動物體內時會釋放出毒性物質或產熱反應 (Rietschel et al. (1992) Scientific American 267:54-61; Suffredini et al.(1989) New Eng. J. Med. 321:280-287)。

本發明中所採用的血紅素是無基質的。基質是一種不

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( (2) )

可溶的細胞膜片段，會汙染紅血球解離後所產生的血紅素，具有毒性，根據報告指出會引起呼吸困難，支氣管痙攣，低血壓，心律不整，散佈性血管內的凝集，補體的活化，以及腎臟方面，心臟方面和肝臟方面相關的缺血和急性發炎 (Feola (1988) Surgery, Gynecology & Obstetrics 166:211-222; MacDonald et al. (1988) F.A.S.E.B. J. 2(6) Abstr. 8217; Stone et al. (1979) Surgery, Gynecology & Obstetrics 149:874-876; Rabiner et al. (1967) J. Exp. Med. 126:1127-1142)。本發明在此處所提的 "無基質的血紅素" 是指完全不具基質的血紅素或是病患生理上可接受範圍內的基質濃度之血紅素 (即不會引起不良副作用的情形下)。完全不具基質的血紅素包括由非紅血球所生產的重組血紅素。而含有生理上可接受基質濃度的無基質血紅素包括，例如，由紅血球純化而得的血紅素等。以半透膜滲析或交換法將血紅素超微濾法過濾為生理上可接受的溶液，較佳的範圍是約介於 1 至約 20 g/dl 間的血紅素。此溶液一般而言包括與全血等張的，並且為生理上可接受的電解液載體，具有可逆式攜氧及運輸氧氣等血紅素的特質。所謂生理上可接受的溶液，例如生理食鹽水，食鹽和葡萄糖的混合物，林格氏液，含乳糖的林格氏液，洛克-林格氏液 (Locke-Ringer's solution)，克伯-林格氏液 (Krebs-Ringer's solution)，哈特曼平衡食鹽水 (Hartmann's balanced saline)，肝磷脂鈉檸檬酸鹽-檸檬酸-葡萄糖溶液 (heparinized sodium citrate-citric acid-dextrose

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(13)

solution), 以及聚合血漿的替代品, 例如聚乙烯氧化物 (polyethylene oxide), 聚乙烯吡咯烷酮, 聚乙烯醇和乙烯氧化物-丙二醇濃縮物。這些溶液可以非經腸道的方式提供, 例如由靜脈或動脈血管注入或輸入, 而不會有不良副作用產生。血紅素可以被冷凍乾燥以利儲存, 也可以在使用前解凍。製備這溶液或製備成冷凍乾燥粉末的方法在文獻上均有記載。

本方法所採用的血紅素較佳是與雙(3,5-二溴柳)-延胡索酸以加速延胡索酸在二個  $\alpha$  次單位 (DCLHb<sup>TM</sup>, 由 Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois 所製造) 間之交聯。這種交聯的血紅素及其製備方法在美國專利案號 4,598,064, 4,600,531, 和 RE 34,271 中有詳盡的描述, 但省略了色層分離的步驟。這種血紅素較佳是在美國專利案號 4,831,012, 4,861,867, 5,128,452 和 5,281,579 以及美國專利申請系列案號 07/207,346 中所描述的條件下製造。

實際上, 較佳的及適用於本發明的 DCLHb<sup>TM</sup> 溶液是由 Baxter Healthcare 股份有限公司所生產, 在平衡的電解液中含有經修飾過的 10 g/dl 之四元體血紅素。該產物來自志願贈與者的紅血球細胞, 該志願者必須是經檢驗為 HbsAg, HIV-1 和 2 以及 HCV 為陰性者。在製造生產的過程中, 紅血球細胞會經由滲透作用被解離而釋放出血紅素。經超微過濾後, 無基質的血紅素會與二乙鹽水楊酸交聯試劑反應而產生穩定的四元體血紅素, 該四元體血紅素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(14)

具有反-丁烯乙酸的一部分以連接二個  $\alpha$  次單位。在交聯後，將該反應混合物加熱使病毒去活化並使外來的蛋白質沈澱。經由過濾將沈澱物移除。然後將 DCLHb™ 濃縮並經由滲濾作用置入生理電解質載體。最後產生的溶液與全血為等張，膠體滲透壓（將近 40 陶爾），其組成如表一所示。

表一

10%二乙醯水楊酸交聯的血紅素溶液之化學成份分析

血紅素的含量	10 g/dl
膠體滲透壓	43 mmHg
體積滲摩爾濃度	290
	mOsm/L
酸鹼值 (pH)	7.4 @ 37
	°C
鈉離子 (Na <sup>+</sup> )	145
	mEq/L
鉀離子 (K <sup>+</sup> )	4 mEq/L
鈣離子 (Ca <sup>+</sup> )	2.3
	mEq/L
鎂離子 (Mg <sup>++</sup> )	0.9
	mEq/L
氯離子 (Cl <sup>-</sup> )	115
	mEq/L
乳酸鹽 (Lactate)	34 mEq/L

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明(15)

如上所述，本發明將可在許多方面獲得証實。該變化並未背離現有發明的精神和範疇，而且所有的修飾及替代物對習於此技藝人士顯而易見並且將包含於下列申請專利範圍的範疇內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: )

一種促進病患於外科手術或入侵性醫療方法後復原之醫藥組成物

提供一種促進病患於外科手術或入侵性醫療方法後復原之醫藥組成物，其包括一有效量之血紅素製劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱: A pharmaceutical composition for )  
improving recovery of a patient  
after surgery or an invasive medical  
procedure

A pharmaceutical composition for improving recovery of a patient after surgery or an invasive procedure is provided, comprising an effective amount of a hemoglobin preparation.

訂

線

## 六、申請專利範圍

9.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該血紅素製劑的有效劑量是包含自約每公斤體重 50 毫克到約每公斤體重 400 毫克。

10.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係在該外科手術前或該入侵性醫療方法前約 72 小時到約 12 小時之時間內被施予。

11.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係在該外科手術前或該入侵性醫療方法前約 48 小時到約 18 小時之時間內被施予。

12.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係在該外科手術前或該入侵性醫療方法前約 36 小時到約 24 小時之時間內被施予。

13.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該有效量之血紅素製劑為單一劑量或連續多次劑量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

# 公告本

修正  
補充  
中華民國 86 年 11 月 5 日

申請日期	86.11.11
案 號	86116944
類 別	A61B19/00, A61M31/00

A4  
C4

522002

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

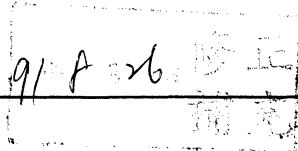
一、發明 名稱	中 文	一種促進病患於外科手術或入侵性醫療方法後復原之醫藥組成物
	英 文	A pharmaceutical composition for improving recovery of a patient after surgery or an invasive medical procedure
二、發明 創作人	姓 名	肯尼士 E · 柏哈普
	國 籍	美 國
	住、居所	美國,伊利諾州 60060,曼得林皇家路 1230 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	巴克斯特國際公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國,伊利諾州 60015,鹿場,巴克斯特公園路 1 號
	代 表 人 姓 名	D · C · 麥克基

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 六、申請專利範圍

1. 一種促進病患於外科手術或入侵性醫療方法後復原的醫藥組成物，其包括有效量之血紅素製劑，其中該血紅素製劑係包含於非經腸施藥之生理上可接受溶液中之自約 1g/dl 至約 20 g/dl 的無基質血紅素且該無基質血紅素是選擇自交聯血紅素，共軛血紅素，被包裹 (encapsulated) 血紅素及聚合血紅素之族群中。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該入侵性醫療方法為導管插入或喉管插入法。

3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該病患為人類。

4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該血紅素製劑為含經由化學方法修飾過的血紅素溶液，以防止分子內的解離或增加在血管內的持續性。

5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中該血紅素顯示  $P_{50}$  值的範圍是於約 20 至約 45 mmHg 之間之氧結合親和力。

6. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該交聯血紅素是指與雙阿司匹靈交聯的血紅素。

7. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該血紅素製劑的有效劑量是包含自約每公斤體重 10 毫克到約每公斤體重 5,500 毫克。

8. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該血紅素製劑的有效劑量是包含自約每公斤體重 25 毫克到約每公斤體重 1,000 毫克。