

85.11.02

公告本

294596

申請日期	84.06.29
案 號	84106704
類 別	A61K 31/505

A4

C4

294596

修正頁(85年11月)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	減緩哺乳動物體肺微血管滲漏之組合物
	英 文	"COMPOSITION FOR ATTENUATION OF LUNG CAPILLARY LEAK IN A MAMMAL"
二、發明 創作人	姓 名	1.蘇里曲·斯·克瓦 2.麥可·姆·威克
	國 籍	均美國
	住、居所	1.美國紐州歐希尼市艾局木路90號 2.美國麻州巧斯特那特市貝里斯佛得路16號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國氦胺公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州章恩市
	代 表 人 姓 名	艾鳳斯·爾·諾伊

294596

(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
美 1994.7.1 08/269,702

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

1. 發明範圍

本發明係關使用有效量的抗葉酸劑—胺基甲基葉酸，而提供減緩哺乳動物體肺微血管滲漏之方法。

2. 發明背景

肺微血管滲漏徵候群是病人因使用限制劑量的細胞介素、淋巴因子、生長因子、重組蛋白質和其類似物發生中毒，並因此引起嚴重發病的情況。肺微血管滲漏肇因於血管滲透性增加，表現出多重器官系統官能障礙和全身液體堆積，尤其液體會堆積在肺部。患有肺微血管滲漏病人在醫護上需要支付額外的呼吸和通氣輔助之費用（見J.P. Siegel 和 R.K. Puri，干擾素-2的毒性，臨床腫瘤學雜誌，第9冊，第694-704頁，1991）。肺微血管滲漏徵候群最麻煩的影響是液體外滲到肺內，因此引起間質性肺水腫，通常需要停止細胞介素、淋巴因子、生長因子或蛋白質的治療和補充氧氣及其它呼吸與通氣輔助方法。

迄今，類皮質脂酮已可用來減緩由淋巴因子干擾素-2（IL-2）所引起的肺微血管滲漏徵候群。不過，該類皮質脂酮對該IL-2抗腫瘤的效力會有不良影響（Vetto, J.T. M.Z. Papa, M.T. Loitze J. Clin. Oncol. 5:496-503 1987; Papa M.Z., J.T. Vetto, S.E. Ettinghausen, J.J. Mule and S.A. Rosenberg. Cancer Res. 46:5618-5623, 1986）。

發明摘要

本發明係提供減緩哺乳動物體肺微血管滲漏之方法，包

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

衣

訂

五、發明說明 (2)

括給與該哺乳動物體可減緩肺微血管滲漏的抗葉酸劑—胺基甲基葉酸的有效量。該抗葉酸劑—胺基甲基葉酸的有效量是約0.025毫克／公斤到約2.0毫克／公斤。以口服、腹膜內注射、皮下注射或靜脈內注射給與該抗葉酸劑—胺基甲基葉酸。

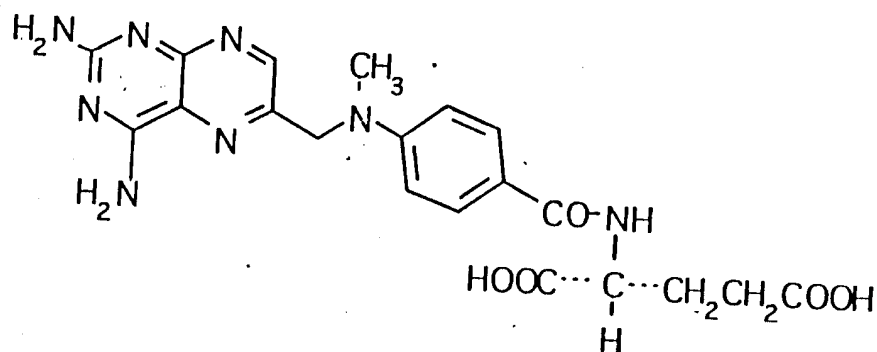
本發明方法對於減緩由淋巴因子干擾素-2引起的肺微血管滲漏特別有效。在使用本發明方法減緩由干擾素-2所引起的肺微血管滲漏時，該抗葉酸劑—胺基甲基葉酸是與干擾素-2一起給藥。該抗葉酸劑—胺基甲基葉酸特別在以腹膜內注射IL-2的同時、之前或之後給藥。

本發明也提供了含有能有效減緩哺乳動物體肺微血管滲漏的胺基甲基葉酸與製藥上可接受之載劑的重要組合物。

發明詳述

根據本發明，使用有效量的抗葉酸劑—胺基甲基葉酸能減緩哺乳動物體肺微血管滲漏。

胺基甲基葉酸，已知是一種N-[4-[[2,4-二胺-6-嘧啶基] 甲基] 甲胺] 苄醯基]-L-麩氨酸，具有以下的結構式：



五、發明說明 (3)

下列參考文獻敘述製備胺基甲基葉酸 (見 Seeger 等人., J. Am. Chem. Soc. 71, 1753 (1949) ; 胺基甲基葉酸的代謝作用 (見 Freeman, J. Pharmacol. Exp. Ther. 122, 154 (1958) 和 Henderson 等人., Cancer Res. 25, 1008, 1018 (1965)) ; 胺基甲基葉酸的毒性 ; Condit 等人., Cancer 13, 222-249 (1960), *ibid.* 23, 126 (1966) ; 胺基甲基葉酸的藥物動力學模型 ; Bischoff, 等人., J. Pharm. Sci 59, 149 (1970) ; *eidem*, *ibid.* 60, 1128 (1971) ; 胺基甲基葉酸的新陳代謝和藥物動力學 : W.E. Evans, Appl. Pharmacokinet. 1980, 518-548 ; 胺基甲基葉酸的臨床藥理學 : J.R. Bertino, Cancer Chemother. 3, 359-375 (1981) ; J. Jolivet 等人, N. Engl. J. Med. 309, 1094-1104 (1983) 和胺基甲基葉酸在類風濕性關節炎上的臨床經驗 ; J. Rheumatol. 12, Suppl. 12, 1-44 (1985)。

胺基甲基葉酸會抑制二氫葉酸還原酵素。在去氧核糖核苷酸合成、修補和細胞複製的過程中，葉酸必須被這種酵素還原為四氫葉酸。胺基甲基葉酸因此干擾細胞再生。見胺基甲基葉酸加入物組，Lederle 實驗室，Pearl River, N.Y. 10965 和其中之參考文獻。在此之前尚未有報告顯示胺基甲基葉酸會減緩微血管滲漏。

重量約 0.025 毫克 / 公斤至約 2.0 毫克 / 公斤的抗葉酸劑 — 胺基甲基葉酸能有效地減緩動物肺微血管滲漏。以範圍在 0.025 毫克 / 公斤至 0.5 毫克 / 公斤之間較佳。該抗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

葉酸劑—胺基甲基葉酸是以口服、腹膜內、皮下或靜脈內的方式給藥。以口服給藥的方式較佳。

給與有效劑量的胺基甲基葉酸來減緩微血管滲漏可以減少醫療成本，亦是本發明顯著的優點。病人不需要在加護病房中治療，而且也不需要呼吸器和通氣裝置的輔助。胺基甲基葉酸不像類皮質酯酮，是用來減緩IL-2所引起的肺微血管滲漏，但並不會損害IL-2抑制腫瘤的效力。於是，給與較高劑量的IL-2或其他細胞介素、淋巴因子或蛋白質可能可以增加抗癌的反應速率。

干擾素-2 (IL-2) 是最先被純化出來用於人體的重組淋巴因子之一，而且也是最被廣泛研究用來治療某些人類惡性腫瘤（腎細胞癌和黑色素瘤）的淋巴因子。因癌症使用IL-2治療，以致於因其劑量的限制而中毒引起肺微血管滲漏。

PROLEUKIN[®] 是人類重組干擾素-2的產品，其分子量為15,300道爾頓，是一種高度純化蛋白質。見Chiron公司市售的成品，Emeryville, CA和其中之參考文獻。其化學名稱為去-丙胺酸-1，絲胺酸-125人類干擾素-2。該產品是利用含有人類干擾素-2基因類似物的E. Coli菌株，以基因工程的方法，由重組去氧核糖核苷酸技術而製造出來。PROLEUKIN[®] 在體外人類細胞系進行的研究中顯示具有免疫調節的性質，包括：a)促進淋巴細胞絲狀分裂發生和刺激和人類干擾素-2有關的細胞系長期生長。b)增加淋巴細胞毒性。c)誘導活化淋巴因子的殺手細胞(LAK)和天然殺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

手細胞(NK)的活性；及d)誘導製造干擾素- γ 。當選擇以老鼠腫瘤模型做臨床體內試驗時，PROLEUKIN[®]會以劑量有關的方式產生多重免疫效應。這些效應包括活化廣泛的淋巴球增多症、嗜伊紅血球增多和血小板減少症的細胞免疫作用，以及製造含有腫瘤壞死因子、IL-1與 γ -干擾素的細胞介質。PROLEUKIN[®]在老鼠腫瘤模型的體內實驗中顯示可以抑制腫瘤生長。

在以IL-2引起老鼠微血管滲漏的模型中顯示，胺基甲基葉酸具有減緩由IL-2所引起的微血管滲漏的效力。(M. Rosenstein, S.E. Ettinghausen和S.A. Rosenberg, 因全身使用重組干擾素-2所引起的血管內液外滲作用，免疫學雜誌，137冊，第1735-1742頁，1986年)。胺基甲基葉酸是和IL-2一起給藥。此種一起給藥包括在使用IL-2之前、之後和同時用藥。至於使用IL-2之前給與胺基甲基葉酸的時間，可以是在使用IL-2約1小時至約5小時之前給藥。以在使用IL-2約1小時前給藥較佳。

使用C57/B16公鼠(Charles River, Wilmington, MA)。人類IL-2，PROLEUKIN[®](特異活性 16.4×10^6 國際單位/毫克)是CA, Emeryville, Cetus市售的腫瘤產品。以腹膜內注射IL-2 9劑量(500,000國際單位/劑量)治療老鼠歷時四天。第一天時給與IL-2兩種劑量，第二天和第三天給與三種劑量，而第四天給與單一劑量。在給與IL-2最後一劑的三小時後，將1.0微居里的碘¹²⁵牛血清白蛋白以靜脈內注射的方式注入老鼠。給與放射性白蛋白

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

一小時後，秤老鼠的體重，將其殺死並收集全部血液以供放射性分析之用。用2毫升磷酸緩衝食鹽水沖洗其肺臟，切除腫瘤，作上碘標記，秤重以供放射性分析之用。用 γ 計數器進行放射性測量，其結果以每分鐘的數目 (cpm) 表示。

為確定胺基甲基葉酸對由IL-2引起的微血管滲漏之效果，在給與每種IL-2劑量的一小時前，口服0.5毫克/公斤或0.25毫克/公斤或0.125毫克/公斤劑量的胺基甲基葉酸 (因此在歷時四天以上的給藥過程中，每次都於使用IL-2前一小時給與每一種胺基甲基葉酸9劑量)。胺基甲基葉酸取自Lederle實驗室的臨床研究部門，Pearl River, NY。本實驗結果敘述於表1。

表 1

組別	體重(公克 ±SE)	肺重量(毫 克±SE)	肺中每分鐘 數目(±SE)	血液中每分鐘 數目(±SE)
磷酸緩衝食鹽水 (PBS)控制組	19 ± 0.2	137 ± 3	13,450 ± 1026	7122 ± 202
僅IL-2**	19 ± 0.2	175 ± 10*	24,205 ± 2744*	6899 ± 357
使用IL-2**後1小時 給與胺基甲基葉酸 (0.5毫克/公斤)	19 ± 0.2	138 ± 5†	15,806 ± 1141†	7069 ± 254
使用IL-2**後1小時 給與胺基甲基葉酸 (0.25毫克/公斤)	19 ± 0.3	140 ± 3†	16,194 ± 1218†	7240 ± 252
使用IL-2**後1小時 給與胺基甲基葉酸 (0.125毫克/公斤)	19 ± 0.2	146 ± 5†	18,099 ± 2248	6527 ± 596

五、發明說明 (7)

* 與注射磷酸緩衝食鹽水(PBS)後的控制組老鼠明顯不同。(學生t試驗, $P < 0.05$)。

† 與IL-2用藥組老鼠明顯不同。(學生t試驗, $P < 0.05$)。

** 每一種IL-2的劑量 = 500,000 國際單位。

每組含有10-15隻老鼠。SE = 平均值的標準誤差。

肺臟重量增加和累積在肺部的放射性都是顯示IL-2引起老鼠微血管滲漏的參數, (M. Rosenstein, S.E. Ettinghausen和S.A. Rosenberg, 因全身使用重組干擾素-2所引起的血管內液外滲作用, 免疫學雜誌, 137冊, 第1735-1742頁, 1986年)由上述的結果顯示, 胺基甲基苯酸對於減緩由IL-2引起的微血管滲漏非常有效。和給與IL-2的老鼠相比, 預先以胺基甲基苯酸治療的老鼠, 其肺臟重量和累積在肺部的放射性明顯較低。如上表1所示, 胺基甲基苯酸的最小有效劑量是於使用IL-2治療前1小時, 口服0.25毫克/公斤。出現在全部組別血液中的放射性皆相似, 意指各治療組別的老鼠皆使用等量的放射性白蛋白。

用上述相同的試驗過程, 在給與第一天劑量的IL-2前一小時, 給與單一每天劑量為0.5毫克/公斤或1毫克/公斤或2毫克/公斤的胺基甲基苯酸, 也能有效地減緩由IL-2所引起的微血管滲漏。

使用C57/B16公鼠(Charles River, Wilmington, MA)。
人類IL-2, PROLEUKIN[®] (特異活性 16.4×10^6 國際單

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (8)

位 / 毫克) 購自 Chiron 公司, Emeryville, CA. 以腹膜內給與 IL-2 9 劑量 (500,000 國際單位 / 劑量) 治療老鼠歷時四天。第一天時給與 2 種劑量的 IL-2, 第二天和第三天給與 3 種劑量, 而第四天給與單一劑量。在口服第一種 IL-2 劑量的一小時後, 每天給與單一劑量的胺基甲基葉酸。因此歷時四天以上使用胺基甲基葉酸 4 種劑量。在使用最後一劑量的 IL-2 三小時後, 將 1.0 微居里的碘 125 牛血清白蛋白注入老鼠的靜脈內。在給與放射性白蛋白一小時後, 秤老鼠的體重, 將其殺死並收集全部血液以供放射性分析之用。用 2 毫升磷酸鹽緩衝食鹽水沖洗其肺臟, 切除腫瘤, 作上碘標記, 秤重以供放射性分析之用。用 γ 計數器進行放射性測量, 其結果以每分鐘的數目 (cpm) 表示。本實驗結果見表 2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9)

表 2

	體重(公克 ±SE)	肺重量(毫 克±SE)	肺中每分鐘 數目(±SE)	血液中每分鐘 數目(±SE)
磷酸緩衝食鹽水 (PBS)控制組	18.5±0.2	127±2	11,904±1239	8046±356
僅IL-2**	19.2±0.3	167±4*	19,371±1755*	6902±348
每天以IL-2治療前 給與單一劑量的胺 基甲基苯酸(2 毫克/公斤)**	18.6±0.3	136±8†	13,103±962†	7698±196
每天以IL-2治療前 給與單一劑量的胺 基甲基苯酸(1 毫克/公斤)**	17.8±0.3	129±3†	13,623±1333†	7850±509
每天以IL-2治療前 給與單一劑量的胺 基甲基苯酸(0.5 毫克/公斤)**	18.3±0.2	142±6†	12,219±1111†	8160±170

* 與注射磷酸緩衝食鹽水(PBS)的控制作比較，學生 t 試驗， $P < 0.05$ 。

† 與 IL-2 組作比較， $P < 0.05$ 。

SE = 平均值的標準誤差。

n = 每組 10 隻。

** 每一種 IL-2 的劑量 = 500,000 國際單位。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

由於胺基甲基苯酸給藥的攝生法可分為兩類 (單一或多重劑量) , 上述兩個指出胺基甲基苯酸對由 IL-2 引起的微血管滲漏有效的實驗並不預期會相關。因此該些熟於使用單一或多重劑量的攝生法之藝者, 能因此說明胺基甲基苯酸的醫療有效劑量。此外, 也可調整胺基甲基苯酸和 IL-2 之間的治療時間, 而達到最能減緩微血管滲漏之效果。於使用 IL-2 1 至 5 小時前, 口服給與 0.025 毫克 / 公斤至 2.0 毫克 / 公斤的胺基甲基苯酸的攝生法較佳。而在使用 IL-2 1 小時前, 口服給與 0.5 毫克 / 公斤的胺基甲基苯酸的攝生法尤其最好。

迄今仍用類皮質酯酮在此老鼠模型中治療微血管滲漏, 然而, 此種藥劑會損害 IL-2 抗腫瘤的效果 (M.Z. Pappa, J.T. Vetto, S.E. Ettinghausen, J.J. Mule 和 S.A. Rosenberg 在老鼠中類皮質酯酮對淋巴因子活化殺手細胞和干擾素-2 的抗腫瘤活性之效果, 癌症研究, 46 冊, 第 5618-5623 頁, 1986 年) 。

由以下記錄的結果顯示, 胺基甲基苯酸和類皮質酯酮不同, 並不會干擾 IL-2 的效果。

將 1×10^4 個取自 MCA-205 腫瘤的細胞注射入 C57/B16 公鼠的靜脈內。較早的研究已顯示, 這些由甲基 1,2-二氫苯 [J] 并 芴 引起的惡性瘤所衍生之腫瘤細胞 (例如, MCA-105 或 MCA-205) 對 IL-2 治療有反應 (M.Z. Pappa, J.T. Vetto, S.E. Ettinghausen, J.J. Mule 和 S.A. Rosenberg 在老鼠體內類皮質酯酮對淋巴因子活化殺手細

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

胞和干擾素-2的抗腫瘤活性的效果，癌症研究，46冊，第5618-5623頁，1986年）。在24小時後，將以MCA-205治療的老鼠分為兩組（ $n=5$ / 組）。一組老鼠以磷酸緩衝食鹽水（PBS 控制組）治療。第二組老鼠以500,000國際單位的IL-2每天治療3次。其它組的老鼠仍然是在以IL-2治療1小時後，每天口服劑量為0.50毫克 / 公斤或0.25毫克 / 公斤的胺基甲基葉酸3次。在歷時五天的期間，給與總共15劑量的IL-2或IL-2加胺基甲基葉酸。在給與IL-2每種劑量的一小時前口服胺基甲基葉酸。治療五天後，將老鼠殺死，其肺臟以印度墨水染色（為了看出腫瘤），並且以Fekettes溶液去除染色。然後記錄下該肺臟所出現的腫瘤小結的數目。這個決定IL-2效力的記錄是摘自Fraker等人（D.L. Fraker, J. Langstein, J.A. Norton, 抗腫瘤壞死因子的被動免疫部份去除干擾素-2毒性，實驗醫學雜誌，170冊，第1015-1020頁，1989年）所用的記錄。該實驗之結果見表3。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (12)

表 3

組別	老鼠數目	腫瘤小結的數目 ／肺 (±SE)
控制組 (PBS)	5	68 ± 19
IL-2**	5	9 ± 4*
以 IL-2** 治療後 1 小時 給與胺基甲基苯酸 (0.5 毫克／公斤)	5	6 ± 1*
以 IL-2** 治療後 1 小時 給與胺基甲基苯酸 (0.25 毫克／公斤)	5	15 ± 6*
僅給與胺基甲基苯酸 0.5 毫克／公斤)	5	34 ± 14†
僅給與胺基甲基苯酸 0.25 毫克／公斤)	5	27 ± 9†

* 明顯與控制組不同， $P < 0.05$ ，學生 t 試驗。

SE = 平均值的標準誤差。

† 與控制組相同，學生 t 試驗。

** 每一種 IL-2 的劑量 = 500,000 國際單位。

以上的實驗指出，胺基甲基苯酸在對 IL-2 有反應的老鼠腫瘤模型中不會干擾 IL-2 的效力。因此，預期病人在接受 IL-2 治療後，應不會損傷 IL-2 的效力，反而會減緩由 IL-2 所引起的微血管滲漏。此外，以上的結果也指出，於該動物模型中胺基甲基苯酸在無 IL-2 劑量時仍具有抗腫瘤的特性。

以上的實驗中，並未建立胺基甲基苯酸減緩肺微血管滲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (13)

漏的作用機制。然而，已知胺基甲基葉酸具有二氫葉酸還原酶的酵素活性 (M. Fleisher, 抗葉酸類似物，作用機制，方法和臨床效力。治療藥物觀察，第15冊，第521-526頁，1993年)。

當給與動物胺基甲基葉酸時，胺基甲基葉酸會轉化為胺基甲基葉酸多氫胺酸，而且也已知該胺基甲基葉酸多氫胺酸會抑制其他的酵素，例如5-胺咪唑-4-羧胺核糖核苷酸變性酶需要四氫葉酸當作輔因子。因此其他的二氫葉酸還原酶抑制劑，像是 (例如 Trimetrexate[®]，Edatrexate[®]) 或5-胺咪唑-4-羧胺核糖核苷酸變性酶的抑制劑也可以用來減緩肺微血管滲漏。

由其他細胞介素，淋巴因子，生長因子和其他重組蛋白質 (K.S. Antman, J.D. Griffin, A. Elias 等人，重組人類顆粒性巨噬細胞叢刺激因子對化學治療引起骨髓抑制作用的效果，新英格蘭醫學雜誌，第319冊：593-598頁，1988年；S.J. Brandt, W.P. Peters, S.K. Atwater 等人，人類顆粒性巨噬細胞叢刺激因子對高劑量化學治療後的重新造血以及自體骨髓移植作用的效果，新英格蘭醫學雜誌，第318冊：869-876頁，1988年。) 所引起的微血管滲漏，也可以藉由給與抗葉酸胺基甲基葉酸而減緩。

胺基甲基葉酸可以和例如水性稀釋液或能同化食用的載劑一起口服使用，或也可以包在硬或軟殼膠囊內，或壓縮成藥片，或可以直接加入餐飲食物中。關於口服給藥治療

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

，胺基甲基葉酸可以和以可食藥片、類藥片、錠劑、膠囊、醃劑、懸浮液、糖漿、糯米，和其它相似形態的賦形劑一起使用。這種組合物和製劑應含有至少0.05%的胺基甲基葉酸。該組合物和製劑的百分比當然可以改變，而且以介於該單位重量的2至60%之間最方便。對於治療上有用的該組合物，其胺基甲基葉酸量為適量。根據本發明而製備的組合物或製劑較佳，口服劑量單位形態含有0.025至2.0毫克的胺基甲基葉酸。

藥片、錠劑、藥丸、膠囊和其類似物也含有下列：黏合劑，如西麻薯膠、亞拉伯樹膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，如二磷酸鈣；分解劑，如玉米澱粉、藻酸及其類似物；潤滑劑，如硬脂酸鎂；而且也可加入增甜劑，如蔗糖、乳糖或糖精或香劑，如薄荷、冬綠樹油或櫻桃香料。當劑量單位形態是膠囊時，除上述形式的物質之外，可以含有液體載劑。許多其他物質可以以糖衣出現或是修飾該劑量單位物理形態。舉例來說，藥片、藥丸、或膠囊可以塗被蟲膠、糖或兩者一起塗被。糖漿或醃劑可含有胺基甲基葉酸、蔗糖當做甜味添加劑，甲基和丙基派拉并 (propylparabens) 當做防腐劑，及像是櫻桃或橘子香味的染料和香料。當然，使用用於製備任何劑量單位形態的任意物質的量，在製藥純度上應該高，而且本質上不具毒性的。此外，可以加入胺基甲基葉酸於不斷釋出製備法和形式內。

胺基甲基葉酸也可以以非經腸或腹膜內注射的方式給藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

。胺基甲基葉酸溶液可以在甘油、液態聚乙二醇甘油，和其混合物及油中製備。在正常儲存和使用情況下，該等製備物含有防腐劑可防止微生物的滋長。

適合注射用的製藥形態，包括無菌水溶液或分散液和可供臨時製備無菌注射液或分散液之無菌粉末。不論何種情況，該形態必須是無菌，而且必須是能容易裝入注射筒內的液體。在製造和儲存的情況下，該形態必須很穩定，且必須留意微生物，例如細菌和真菌的污染作用。載劑可以是含有，例如水、乙醇、聚醇（例如甘油、丙烯乙二醇和液態聚乙二醇及其類似物），適合彼等的混合物，和植物油之溶劑或分散介質。例如使用像卵磷脂的塗被，以及在分散和使用界面活性劑時保持所需之顆粒大小，可以維持適當的流動性。可以用各種抗細菌和抗真菌的試劑來預防微生物作用，例如派拉并（parabens）、氯丁醇、酚、山梨酸、乙汞硫柳酸鈉及其類似物。在許多例子中，以含有等張試劑，例如糖或氯化鈉者較佳。使用延緩吸收試劑的組合物，例如單硬脂酸鋁和明膠時會造成延長注射組合物的吸收。

在適當溶劑，或者有需要時於上述所舉例的其他各種成分中，加入必需量的胺基甲基葉酸製備無菌注射溶液，接著濾過消毒。通常將胺基甲基葉酸加入含有基本分散介質和上述舉例所需之其他成分的無菌媒液中製備分散液。在無菌粉末的情況下，製備無菌注射溶液較佳的方法是生成胺基甲基葉酸粉末，以及任何由先前消毒過濾的溶液，及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (16)

使用真空乾燥和冷凍乾燥技術生成其另外所需成分。

如本文中所用之“製藥上可接受的載劑”，包括任何和全部溶劑、分散介質、塗被、抗菌和抗真菌劑、等張和吸收遲緩劑及其類似物。在本藝中使用該等製藥活化物質的介質和試劑眾所皆知。除了在任何傳統介質或試劑無法與該活化物質相容之下，其使用於製藥組合物中是可期的。補充的活化成分也能加入該組合物中。

對形成劑量單位形態的非經腸組合物，以容易給藥和統一劑量特別有利。本文所使用的劑量單位形態是指物質上不連續的單位，適合待治療動物的單一劑量；每單位含有已計算並已先定量的活化物質與所需要的載劑聯合以生成所要的治療效果。本發明之新劑量單位形態的專利說明書由口述而成，並且直接和(a)胺基甲基葉酸的獨特特性及其達到的特殊治療效果（減緩肺微血管滲漏徵候群）和(b)如詳述於本文，在身體健康受損而害病的活體上，治療肺微血管滲漏徵候群之化合的胺基甲基葉酸在此藝中的限制有關。

在說明前，為了方便和有效給藥，胺基甲基葉酸以有效量與一種合適的製藥上可接受的載劑，以本文的劑量單位形態化合。單位劑量形態能，例如含有範圍從約0.1至400毫克內的胺基甲基葉酸，以從約1至20毫克內較佳。按比例表示，胺基甲基葉酸通常存在於從0.1至約40毫克／毫升載劑中。在組合物含有補充的活化成分的情況下，參考普通劑量和該成分給藥的方式決定該劑量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

緩慢定量從靜脈注入單一劑量或重覆劑量每天給藥。每天的劑量往往足夠使用約1至10天。也有可能配一天劑量或多天劑量或其中一種劑量或天數減少。從該劑量的攝生法中可見，給與胺基甲基葉酸的量足以減緩干擾素-2所引起的肺微血管滲漏徵候群。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

85.11.02

中文說明書修正頁(85年11月)

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：

減緩哺乳動物體肺微血管滲漏之組合物

本發明係使用有效量的抗葉酸劑—胺基甲基葉酸，而提供減緩哺乳動物體肺微血管滲漏之方法。

英文發明摘要(發明之名稱：

"COMPOSITION FOR ATTENUATION OF
LUNG CAPILLARY LEAK IN A MAMMAL"

The invention provides a method of attenuating lung capillary leak in a mammal by administering an effective amount of an antifolate, methotrexate.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

修正 中文申請專利範圍修正本 (85年10月)

六、申請專利範圍

1. 一種以劑量單位形態減緩哺乳動物肺微血管滲漏之組合物，其包括0.025毫克／公斤至2.0毫克／公斤的有效量胺基甲基葉酸和製藥上可接受的載劑。
2. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其係口服、腹膜內、皮下或靜脈內施用。
3. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其係口服施用。
4. 根據申請專利範圍第1項之組合物，其中該哺乳動物肺微血管滲漏是施用干擾素-2所引起。
5. 根據申請專利範圍第4項之組合物，其係伴隨干擾素-2之施用而施用。
6. 根據申請專利範圍第5項之組合物，其係與干擾素-2同時施用。
7. 根據申請專利範圍第5項之組合物，其係在干擾素-2之前施用。
8. 根據申請專利範圍第7項之組合物，其係在施用干擾素-2前1至5小時施用。
9. 根據申請專利範圍第8項之組合物，其係在施用干擾素-2前1小時施用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄