

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：

96123387

A61K ³³/₈₆ (2006.01)

※申請日期：

96.6.17

※IPC 分類：

C01B ³³/₂₆ (2006.01)

A61P ¹/₂ (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

鋁矽酸鈣醫藥組合物

CALCIUM ALUMINOSILICATE PHARMACEUTICAL

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德州安德洛索爾班特斯公司 / Texas Enterosorbents Inc.

代表人：(中文/英文) 羅伯特·H·卡本特 / Robert H. Carpenter

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德州巴斯洛普·1867 號信箱·比肯街 1303 號

1303 Pecan Street, P.O.Box 1867, Bastrop, TX 78602 U.S.A.

國 籍：(中文/英文) 美國/U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅伯特·罕特·卡本特 / CARPENTER, ROBERT HUNT

2. 凱文·歐賈斯特·哈恩 / HAHN, KEVIN AUGUST

3. 格倫·肯尼斯·金 / KING, GLEN KENNETH

4. 蒙莉莎·M·安迪考特 / ENDICOTT, MELISSA M.

國 籍：(中文/英文) 1.-4.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：

美國；2006/06/27；60/816,827

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明為一種治療腹瀉症候的組成物及方法，係使用投予有效量之經單離的鋁矽酸鈣抗腹瀉劑(CASAD)，其中，該經單離 CASAD 實質上無 T4-戴奧辛且無毒性重金屬污染，等候一段時期；且重複投予該組成物直至緩解腹瀉症候。該腹瀉症候可相關於慢性或感染性之疾患、炎症蛋白質、於有需要治療的個體使用藥物之治療、或使用化療劑之治療。該經單離 CASAD 能結合炎症蛋白質、藥物代謝物及化療劑。該經單離 CASAD 能以任何合適形式投予，例如錠劑、粉末或懸浮形式，且能以任何合適途徑投予，例如口服。

六、英文發明摘要：

A composition and method of treating symptoms of diarrhea that utilize administering an effective amount of an isolated calcium aluminosilicate anti-diarrheal ("CASAD"), wherein the isolated CASAD is substantially free from T4-dioxin and toxic heavy metal contamination, waiting a period of time; and repeating the administration of the composition until the symptoms of diarrhea are mitigated. The symptoms of diarrhea may be associated with chronic or infectious diseases, inflammatory proteins, treatment using drugs, or treatment using a chemotherapeutic agent in a subject in need of treatment. The isolated CASAD is capable of binding inflammatory proteins, drug metabolites, and chemotherapeutic agents. The isolated CASAD can be administered in any suitable form, such as in tablet, powder, or suspension form, and can be administered by any suitable route, such as orally.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (4) 圖。

(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：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本專利主張於 2006 年 6 月 27 日申請，發明名稱「鋁矽酸鈣醫藥組成物」之美國專利臨時申請案編號 60/816,827 之優先權，其全部內容合併於本文作為參考文獻。

本發明之研究未使用聯邦研究經費或資助。

一般而言，本發明係關於用於預防與治療腹瀉之以黏土為基底之組成物及方法。更具體而言，本發明係關於使用作為治療腹瀉之支持性療法的口服組成物，可能相關於個體之化療劑治療。其他可能的原因為於該個體之放射線、慢性疾患、感染疾患、炎性蛋白質類(例如 TNF- α)及以其他藥物治療所引起之腹瀉。該組成物包括有效量之經單離的鋁矽酸鈣抗腹瀉劑(CASAD)，其中該經單離 CASAD 係實質上無 T4-戴奧辛且無毒性重金屬污染。該經單離 CASAD 能結合化療劑以及炎性蛋白質及藥物代謝物。該組成物及方法可以任何合適形式投予，例如錠劑、粉末或懸浮形式，且可使用於任何合適治療之一部分，包括口服治療。此外，本發明之黏土不會影響使用天然可見於膳食之重要維生素與微營養素的治療系統。本發明之經單離 CASAD 能以高親和性結合化療劑，且能直接於腸胃道中，顯著地減少腸中的暴露。

【先前技術】

腹瀉

成因

腹瀉疾患為世界上死亡原因之前五大之一，且為兒童之主要死亡原因之一。美國的罹患率及死亡率均為顯著而於正常健康個體中咸認為腹瀉為公共衛生疾患(nuisance disease)。腹瀉可定義為每日排便重量超過 200 克。然而，除了臨床研究設定之外，由於收集與秤重排便不僅不實際且不需要，故此定義顯少有臨床價值。好的操作定義為每日損失或排便三次或更多次，或基於個體基線之一致性降低與頻率增加的疾患定義。當腹瀉持續 14 日時，可認定為持續性；一般而言，詞語「慢性腹瀉」意指腹瀉持續至少一個月。第 1 圖顯示評估急性腹瀉的流程圖。

一般通則，腹瀉之主要成因取決於組群的社經狀態。於開發中國家，慢性腹瀉通常由慢性的細菌、分歧桿菌(mycobacteria)及寄生蟲感染所引起，然而功能性失調、吸收不良(malabsorption)、克羅氏症、潰瘍、克羅氏症、潰瘍性大腸炎及炎性腸疾患亦為常見。於已開發國家，一般成因為應激性腸症候(IRS)、炎性腸症候、吸收不良症候、慢性感染(特別是免疫缺乏的患者)、及進行化療或放射療法的患者。

不論是由於腸的不完全水分吸收及/或活性地水分泌，腹瀉代表排便中水含量的增加。於嚴重的感染性腹瀉中，排便次數可接近每日 20 次或更多，而每 20 或 30 分鐘即發生排便。於此狀況中，每日排便總體積可超過 2 公升，導致血液容積減低(volume depletion)與低鉀血症

(hypokalemia)。多數急性腹瀉的患者以少於每日 1 公升之總排便體積有每日 3 至 7 次動作。

美國與其他已開發國家中，急性腹瀉的總障礙尚未完全被研究。因此，腹瀉之經濟損害未完全計算，特別是慮及社會成本時。其他估算建議僅由工作損失，慢性腹瀉造成每年超過 3 億 5 千萬美元的損失((Everhart, JE (Ed). Digestive Disease in the United States: Epidemiology and impact. NIH Publ 94-1447. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1994)。此外，慢性腹瀉已顯示降低生活品質。然而，對於其成因尚未建立精確的估算。一種解釋為尚未開發出良好校正之疾患特定之生活品質儀器。再者，未有研究企圖於大群患者量測生活品質。於 HIV-感染患者，慢性腹瀉為生活品質降低的獨立預測因子。

感染性或非感染性成因皆造成急性腹瀉，且於經選擇的患者中，兩者可同時發生。腹瀉的非感染性成因包括藥物、食物過敏、原發性腸胃疾患(例如炎症性腸疾患)與其他疾患狀態(例如甲狀腺毒病(thyrotoxicosis)與類癌(carcinoid)症候)。多種感染疾患可引起急性腹瀉。第 2 圖顯示通常引起急性腸胃病之藥劑。

一般而言，急性腹瀉的多數病例為自我限制(self-limiting)，其中之成因為感染性(包括病毒)或非感染性。除了由於食物產生疾患之發生於多數病例之急性腹瀉，亦有相關於育樂用水(例如游泳池或公園水池)之水產生疾患所引起其他成因的急性腹瀉。已估算約有半數之該

等疾患涉及腸胃。於經處理之水源中該疾患經常與隱孢子蟲(*Cryptosporidium*)(50%)相關，且於天然水源中經常與產毒性(toxigenic)大腸桿菌(*Escherichia coli*)(25%)及諾羅病毒(norovirus)(25%)相關。最常見之細菌病原物為：彎型菌(*Campylobacter*)-2.33%(單離株之 42%)；沙門氏菌(*Salmonella*)-1.82%(單離株之 32%)；痢疾桿菌(*Shigella*)-1.06%(單離株之 19%)；大腸桿菌 O157:H7(主要腸出血菌株)-全部之 0.39%(單離株之 7%)，而最常見為可目視之血液單離株(7.8%相對於 0.14%之無可見血液的樣品)。耶爾辛氏菌(*Yersinia*)、李斯德氏菌(*Listeria*)及弧菌(*Vibrio*)各為少於 1%的病例。由於只有一小部分患者尋求醫學注意且受到研究，故該等數據之重要限制為可能的選擇偏差(selection bias)。此外，至少有四重病毒物為病毒性腸胃炎之重要成因：諾羅病毒(亦已知為類挪威克病毒(Norwalk-like virus)、輪狀病毒(rotavirus)、腸道腺病毒(enteric adenoviruses)及星狀病毒(astroviruses)。

於已開發國家，寄生蟲病原物亦為腹瀉之病因物。一些寄生蟲病原物包括環孢子蟲(cyclospora)、梨形鞭毛蟲(*giardia lamblia*)、隱孢子蟲及阿米巴原蟲(*entamoeba histolytica*)。於此項技術領域中具有通常知識者會認知所選擇族群為腸病原物感染處於較大風險。例如，腹瀉常見於免疫缺乏宿主，且該頻率於免疫競爭急免疫缺乏患者中可為不同。有免疫缺乏疾病(例如淋巴瘤、骨髓移植或人類免疫不全病毒(HIV)感染)的個體特別有風險。由已開國家

已有報導多至約 60% 的後天免疫不全症候 (AIDS) 患者有風險，且由開發中國家多達約 95% 的 AIDS 患者有腹瀉。在 AIDS 之前，最常見之病原物包括病原性有機體微小隱孢子蟲 (*Cryptosporidium parvum*)、等孢子蟲 (*Isospora belli*)、環孢子蟲 (*Cyclospora*) 及微孢子蟲 (*Microsporidia*)，細菌性病原腸炎沙門氏桿菌 (*Salmonella enteritidis*)、彎形菌 (*Campylobacter*)、痢疾桿菌屬 (*Shigella species*) 及鳥型分歧桿菌 (*Mycobacterium avium complex*)，及病毒性病原、巨細胞病毒 (*cytomegalovirus*)、單純疱疹病毒 (*herpes simplex*) 及腺病毒 (*adenovirus*)。

該等有機體鑑定為 AIDS 患者之腹瀉疾患的成因的頻率已有降低，假設係相關於高活性抗反轉錄病毒性療法 (HAART)，雖然腹瀉疾病仍為該等患者之常見症候。

醫院內腹瀉 (nosocomial diarrhea) 係定義為入院後至少 72 小時新發病之腹瀉。完整的研究有所限制，但醫院內腹瀉顯示於成人平均多出至少一周的住院長度，於老年人則多出 1 個月。發病率及罹患率於年齡超過 70 歲的患者為最大。

困難梭狀芽孢桿菌 (*C. difficile*) 為孢子形成細菌，於年齡 2 歲以下的兒童中多達 50% 為正常腸道生理寄生菌的一部分，而年齡多於 2 歲的個體則較少見。困難梭狀芽孢桿菌為相關於腹瀉之假膜結腸炎 (pseudomembranous colitis) 與抗生素的主要成因。當正常腸道生理寄生菌改變時，發生與困難梭狀芽孢桿菌相關之疾患，使困難梭狀芽孢桿菌於

小腸腸道繁殖且產生引起水狀腹瀉之毒素。反覆灌腸、延長鼻胃管的插入及腸胃道手術增加發展該疾患的個人風險。抗生素(特別是盤尼西林(安匹西林)、克林黴素(clindamycin)及頭孢菌素(cephalosporins)之過度使用亦可改變正常腸道之生理寄生菌且增加發展困難梭狀芽孢桿菌腹瀉的風險。

困難梭狀芽孢桿菌疾患的輕微病例係由頻繁性、腐臭味道、水狀排便加以特徵化。較嚴重症候，假膜結腸炎之指標，包括腹瀉且含有血液與黏膜，以及不正常的痛痙攣。亦會發生心律不整。

每年於數以千計的患者發生因為化療引起的腹瀉(CID)。CID一般係為氟嘧啶類(特別是5-氟尿嘧啶[5-FU])、依利替康(irinotecan)、甲氧蝶呤(methotrexate)及順鉑(cisplatin)。然而，於此項技術領域中具有通常知識者當認知其他化療劑亦可引起腹瀉。腹瀉通常為劑量依存性，且為含有氟嘧啶、依利替康(irinotecan)及/或其他化療劑之治療方針之主要毒性來源。

例如，5-FU及依利替康兩者對於腸黏膜所引起的急性傷害，導致上皮損傷。雖不必侷限於理論，5-FU引起腺窩細胞(crypt cells)之有絲分裂限制，導致未成熟分泌腺窩細胞成為成熟絨毛腸內細胞的比例增加。所增加的體液容積使小腸超越結腸的吸收能力，導致臨床上顯著的腹瀉。

例如依利替康在45至50%的患者中於藥物擴散期間(或數小時內)發生早發病型腹瀉且為膽鹼性調控。此效果咸信

起因於藥物與乙醯膽鹼的結構相似性。相對地，依利替康相關之遲發病型腹瀉則不為膽鹼性調控。遲發病型腹瀉之病理學顯示為源自異常蠕動與分泌因子以及於腸黏膜之直接毒性效果之多因子性。

依利替康產生與細胞凋亡(apoptosis)相關之黏膜變化，例如上皮空泡作用(epithelial vacuolization)、及杯狀細胞增生(goblet cell hyperplasia)、黏蛋白高分泌(mucin hypersecretion)的誘發。另一方面，實驗研究顯示以抗生素抑制腸 β -葡萄糖醛酸酶活性可保護對抗黏膜受傷及減輕腹瀉。

蒽環類(多柔比星(doxorubicin)，註冊商品名為阿德美辛(Adriamycin®))係相關於腸胃問題。常發生急性噁心與嘔吐且為嚴重的。此可經由抗噁心療法予以減輕。投予後 5 至 10 日可能發生黏膜炎(mucositis)(胃炎(stomatitis)及食道炎(esophagitis))。該效果可能為嚴重的，進而導致潰瘍，且表示嚴重感染的原始位置。由連續 3 天投予多柔比星所組成之劑量療法導致較大的發病率及黏膜炎的嚴重性。可能發生結腸之潰瘍與壞死，特別是盲腸，導致可能致死的出血或嚴重感染。已有報導此反應於以多柔比星合併西他拉賓(cytarabine)之 3 日療程治療之急性非淋巴瘤性血癌患者。亦已有報導食慾不振(anorexia)與腹瀉。

順鉑(cisplatin)已使用於頭頸、乳房、胃、食道、子宮頸、前列腺及小細胞肺癌之治療；何杰金氏症(Hodgkin's)及非何杰金氏症之淋巴瘤、神經母細胞瘤、肉瘤、骨髓瘤、黑

色素細胞瘤、間皮瘤、及骨肉瘤。對於順鉑之惡反應包括腸胃作嘔、嘔吐及腹瀉。

CID 可加以減低，但於某些病例中則為威脅生命。於該等患者中之觀察包括血液容積減低、腎功能不全、及電解質異常(例如低鉀血症)、代謝性酸中毒及取決於水攝取之低鈉血症(由於低血容性刺激(hypovolemic stimulus)抗利尿激素的釋放，使所增加的水攝取不能排出)、或高鈉血症(水攝取不足以取代水流失)。CID 亦可導致治療延遲、增加照護成本、降低生活品質及降低治療療程的遵從性。

放射療法(RT)為治療婦科、泌尿生殖、胃腸及其他癌症的常見形式。腸毒性，主要為由放射線所引起的腹瀉(RID)，為該等患者之急性毒性的常見形式。放射療法可單獨使用或與化療合併用於胃腸道給予合併療效。放射療法所引起的腹瀉(RID)每萬發生於約 160,000 的患者。不侷限於理論，RID 係經由炎性蛋白質或細胞激素的釋放而引起胃炎症。

第 3 圖顯示由典型排便特徵所分類之慢性腹瀉之主要成因。腹瀉之治療

腹瀉患者之處理始於一般量測例如膳食之水分補充及改變。一般而言，由於該病症為自我限制，一般而言，不需要抗生素療法。然而於某些狀況中，可任為需要經驗性與特定的抗生素。

腹瀉病症中最常見的療法為水分補充，較佳為經由口服途徑給予含有水、鹽及糖之溶液。口服補充水分療法係大

量地充分活用於美國，而美國之照護提供者有過度使用靜脈水分補充的傾向。口服水分補充溶液係經由下列了解而開發，於許多小腸腹瀉病症中，腸葡萄糖的吸收經由鈉-葡萄糖共運子而完整保留。因此，由任何有機體所引起之腹瀉疾患取決於小腸分泌過程，如果葡萄糖與鹽亦存在以助於由腸腔(intestinal lumen)運送水，則腸仍然能吸收水。

世界衛生組織之口服水分補充溶液(WHO-ORS)組成物係由下述所組成(每公升水)：約 3.5 克氯化鈉；約 2.9 克檸檬酸三鈉或 2.5 克碳酸氫鈉；約 1.5 克氯化鉀；及約 20 克葡萄糖或 40 克蔗糖。該 WHO-ORS 可由製造商(Jianas Brothers, St. Louis, MO)取得。再水和物(Rehydralyte)(Ross Laboratories, Columbus, Ohio)亦為不需處方可由市售取得，但由於含有少於 20 百分比的鈉，故需要大體積量以補充水分。類似的溶液可經由將二分之一茶匙的鹽、二分之一茶匙的烘培用蘇打及四茶匙的糖，添加至一公升的水而製得。Cera-lyte 亦為不需處方可由市售取得且其為以米為基底之口服水分補充溶液。

次水楊酸鉍(Bismuth subsalicylate; Pepto-Bismol)，以 8 個劑量為每 30 分鐘 30 毫升或 2 錠劑，可使用於某些患者。於嘔吐為其主要疾病特徵的患者似乎為最有效。次水楊酸鉍具有抗炎及抗菌兩種作用，但未經強力的評估對於 CID 之治療。

醋托芬(Acetorphan)為阻斷上皮環狀 AMP 調控分泌之腦啡肽酶抑制劑。醋托芬對於依利替康所引發腹瀉的患者，

具有中度活性。布地奈德 (Budesonide) 為糖皮素 (glucocorticoid)，其對於糖皮素受體具有高親和性，但由於肝臟中延長的第一回通過代謝而有低的全身性活性。布地奈德對於迴腸或迴腸盲腸的克羅氏症為有效的引起緩解。

益生菌 (Probiotics)，包括有助於具有非病原性生理寄生菌及短時間腹瀉的腸中重新聚落，亦可使用作為替代療法。益生菌已顯示有用於治療 *C. difficile*、旅行者腹瀉疾及兒童的急性非特定腹瀉。

於免疫缺乏患者 (例如早期 HIV 感染) 之腹瀉的治療與此用於非免疫缺乏宿主的治療並無不同。較多免疫缺乏 (絕對 CD4 數值少於 200/ul) 的患者應以經驗的抗微生物療法與氟喹啉同治療細菌性腸炎。

CID 或 RID 的療法包括非藥理性及藥理性的介入以減緩腹瀉，以及謹慎的連續評估以釐清明顯的血液容積減低或同時罹患率 (comorbidity) 而需要設定介入或住院。起使的非藥理性量測包括加重腹瀉的食物的避免，以及以含有水、鹽及糖 (由於葡萄糖促進腸之鈉吸收) 例如牛肉汁或 GATORADE® 之液體的積極口服水分補充。該等準則與使用於感染性腹瀉者類似。

洛派丁胺 (loperamide) 為鴉片製劑，為用於 CID 之支持性療法。洛依派丁胺 (Imodium) 及地芥諾 (diphenoxylate) (Lomotil) 為最常使用且兩者皆為 FDA 所認可使用於此療法。兩者均給予早期效用。洛派丁胺似乎更

有效且已於療法方針中加以推薦。洛派丁胺之標準劑量為起始 4 毫克劑量接著每四小時或每次形成排便後 2 毫克。此療法於 CID 僅為中度有效，通常需要更積極的療法(起始 4 毫克，之後每二小時 2 毫克或每四小時 4 毫克直到無腹瀉 12 小時)，特別是依利替康所引發的腹瀉。

於另一報導中，依利替康係每周給予 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 持續四周後停藥兩周。四酚之三腹瀉的罹患等級由百分比 56 落至 9，嚴謹地依附於高劑量洛派丁胺療法。

奧曲肽(octreotide)為合成之長作用型體抑素(somatostatin)類似物，咸信其經由數種機制作用：降低數種激素的分泌，例如血管活性腸肽(vasoactive intestinal peptide; VIP)；延長腸通過時間；及液體與電解質的分泌降低與吸收增加。奧曲肽為食品及藥物管理局所認可之用於相關於 VIP-分泌腫瘤及類癌症候的腹瀉治療。

奧曲肽亦有利於使用氟嘧啶類與依利替康之 CID 患者，然而最適劑量未經測定。雖然於 41 個 5-FU 處理患者之隨機測試中顯是奧曲肽比標準劑量之洛派丁胺更為有效(第三日之腹瀉緩解為百分比 90 相對於 15)，由於奧曲肽之高成本與洛派丁胺之一般性藥效，一般而言，奧曲肽係保留為對於高劑量洛派丁胺無反應之患者的第二線療法。

奧曲肽之建議起始劑量為每日三次皮下 100 至 150 微克。然而，有數個報導建議較高劑量(500 微克)可更為有效。可取得之數據支持於無反應者之劑量的上調(每日三次達 2500 微克)。一般而言，奧曲肽之副作用為輕微，包括

發脹、抽筋、脹氣及脂肪吸收不良。於高劑量食可能發生類過度敏感反應與低血糖症。

已有其他抗腹瀉劑使用於具有 CID 之患者但不普遍。例如，由於副作用而不常使用之抗膽鹼性藥物(anticholinergic drugs)。然而，該等有助於相關於顯著抽筋的腹瀉。於具有輕微腹瀉的患者吸收劑(例如果膠、氫氧化鋁)及吸附劑(例如高嶺土、活性碳)結合滲透壓性活性物質且可為有效的輔助療法。鴉片之脫臭酞劑(DTO)為廣泛使用之抗腹瀉劑，雖然缺乏文獻支持化療法所引發之腹瀉的效果。DTO 含有相當於 10mg/ml 的嗎啡。建議劑量為每 3 至 4 小時於水中 10 至 15 滴。一種替代者為鎮痛劑(paregoric)，鴉片之樟腦酞劑，為含有相當於 0.4mg/ml 嗎啡之較低濃度製劑。建議劑量為每 3 至 4 小時於水中 5 毫升(一茶匙量)。

雖然已認識到某些化學療法(例如依利替康、5-FU 與高劑量之環原草酸製劑(leucovorin)以每月 5 日份濃注投予)之腹瀉的風險，但少有研究調查預防性抗腹瀉療法的潛在優勢。

活性碳可於預防依利替康引發之腹瀉中扮演要角。於一研究中，於第一治療循環中，28 個患者接受活性碳，但第二循環中則否。3 或 4 腹瀉罹患等級在第 1 及第 2 循環間由百分比 7 增加至 25，且於無預防下更多患者需要 10 或更多洛派丁胺。活性碳可吸收有利的營養分，此舉顯然為其用途之不利處。

目前，對於任何療法，預防性抗腹瀉治療非為標準治療

方向。口服活性碳可考慮用於以依利替康治療的患者。

黏土作為腹瀉之治療

本發明之以黏土為基底之組成物，亦稱為 CASAD 可使用於治療及預防由化學品、病毒共致癌性及細胞激素所引發的炎症，及/或治療或預防腹瀉。然而，於此項技術領域中具有通常知識者應認知有多種黏土的不同型態，以及黏土於人類醫藥歷史中具有非常長的歷史。

黏土為水合矽酸鹽顆粒之凝聚物之統稱。一般而言，黏土由富含矽與鋁之氧化物以及氫氧化物之各種植矽酸鹽 (phyllosilicate) 礦物質所組成。黏土經由其小尺寸、薄片或層形、水的親和性以及高塑性指數而與存在土壤之其他小顆粒 (例如細沙) 加以分別。葉矽酸鹽黏土之主要群組包括高嶺土、蒙脫石-蒙托泥 (montmorillonite-smectite)、依利石 (illite) 及綠泥石 (chlorite)。

蒙脫石黏土主要形成低矽岩石之地質風化產物。蒙脫石為蒙托泥群之成員且為膨潤土 (bentonite) 的主要成分。

紋泥 (Varve) (或紋泥黏土) 為具有可見年層之黏土，由侵蝕與有機內含物之季節性差異所形成。沉積型態常見於前次冰河時期之冰湖。

流態黏土 (Quick clay) 為海洋黏土之獨特型態，為挪威、加拿大及瑞典固有之冰河地型。其為高敏感性黏土，易於液化而已涉及於數個死亡山崩。

黏土之其他名稱包括：HSCAS、阿奇普拉 (音譯；Akipula)、鋁矽酸鹽 (aluminum silicate)、無水鋁矽酸鹽

類、阿斯奇普拉(音譯；askipula)、貝得石(heidellitic)、蒙脫石(montmorillonite)、班得石(benditos)、生電礦物質(bioelectrical minerals)、昔普拉(音譯；cipula)、白堊(chalk)、黏土污泥(clay dirt)、黏土塵(clay dust)、塵泥(clay lozenges)、黏土懸浮產物、黏土錠、膠體礦物質(colloidal minerals)、膠體微量礦物質(colloidal trace minerals)、矽藻土(fossil farina)、頁岩礦床(humic shale)、印第綠泥(Indian healing clay)、高嶺土(kaolin)、奇普拉(kipula)、岩粉(mountain meal)、潘尼托(音譯；panito del senor)、植物衍生之液體礦物質(plant-derived liquid minerals)、赭石(tirra santa)、雜褐鐵埃洛石(Terra sigillata)、白黏土(white clay)、白泥土(white mud)等。

今日，黏土使用於許多工業製程以製造磚、烹調鍋具、藝術品、碗盤、點火體、黏合產物及化學過濾器。根據民俗，攝食黏土有許多醫學目地，但科學文獻指出攝取某些黏土係對攝食者有害。黏土之化學性質可允許其吸收各種潛在性有害物質。例如，含有糖之黏土鍋(Jarritos 商標之 Tamarindo candy)由於衍生自黏土鍋之糖中之高濃度鉛而在美國由食品及藥物管理局加以收回。黏土產物可含有不同量之鋁、砷、鉍、鉛、鎳、鈦及其他微量金屬。此外，於魚池養之鯰魚中及經以包括來自密西西比州礦脈之球狀黏土加以飼養的雞的蛋中，已發現有提升濃度的 2,3,7,8-四氯二苯并-對-戴奧辛。再者，慢性黏土攝取可相關於微量原素缺乏。然而，須指出於陶瓷工業及人類所消耗中主

要使用之黏土群為高嶺土(球狀黏土)。

因此，人類攝取黏土(特別是高嶺土)不應有提升濃度的毒性物質。本發明之黏土為基底之組成物可使用於治療或預防黃麴毒素毒性。雖然數世紀以來，黏土已為非洲、印度及中國、及原使每周族群使用於醫藥，但於此項技術領域中具有通常知識者應了解某些黏土之慢性攝取具有數種潛在性的副作用。如後文所述，科學界及醫學界相信該等副作用可能超過任何潛在的優點。

攝取塵土、黏土或其他非營養性物質的實施可稱為異食癖(pica)或嗜土症(geophagia)，且為常見於兒童早期及身心障礙或精神病患者。有些證據顯示礦物質缺乏(例如鐵缺乏)可導致異食癖。慢性黏土攝取可導致鐵吸收不良且進一步加重此狀況。未有充足的科學證據建議或不建議使用黏土於任何醫學狀況。慢性的經口攝取黏土之副作用的潛在性可能超過任何潛在的優點。

黏土產物可含有不同量之鋁、砷、鋇、鉛、鎳、鈦及其他微量金屬。某些膠體礦物質補充劑亦可含有不安全之放射金屬的污染。當該等黏土之攝取使用於妊娠中或哺乳中之患者時，或使用於兒童時可能為不安全。某些黏土可擁有鉀結合能力，而慢性攝取該等黏土與嚴重的低鉀血症相關，特別是腎功能不全的患者。已有建議習慣性的攝取高嶺土黏土(異食癖或嗜土症)可導致鐵之吸收不良及嚴重缺乏，且可相關於貧血與鉛中毒。

已有下述生理問題報導於「異食癖」或「嗜土症」。

對某些黏土之過敏/高敏感性，可特徵化為水腫的外觀、擴張的心肌、頻尿及死亡。此外，個體之上肢與下肢顯著有皮膚乾燥及皮膚潰瘍。

神經病學性/CNS：已知異食癖與兒童之鉛中毒的發展有關，且可能帶有中樞神經系統損傷的風險。於一病例報導中，6歲的女孩死於鉛中毒與攝取來自結晶黏土磁罐之檸檬汁後之腦病變之併發症。於黑人之病例調控的研究中報導，當以黏土調理用具烹煮草豆時，一種神經退化且不能回復的失調且引起身體之痙攣性麻痺而導致癱瘓的神經山黧豆中毒(neurolathyrism)的風險為四倍。

精神病學性：習慣性異食癖可發生於患有包括精神異常之精神疾病的患者。

肺/呼吸道：於1960年代，已有報導於有異食癖歷史的兒童的體質較正常兒童更常發展且更嚴重的呼吸道感染。已有報導慢性支氣管炎、呼吸困難(dyspnoea)及塵肺相關於重黏土工業之粉塵暴露。

心血管：已有報導異食癖相關於擴大的心肌與死亡。

胃腸：黏土攝食可涉及便秘或腹瀉。亦有報導胃灼熱、腹脹、食慾不良及飯後嘔吐。黏土攝食相關於腸阻塞及壞死性小腸炎，導致腸穿孔。已有報導於有異食癖的2位兒童有結腸性結石。已知嗜土症相關於肝脾腫大(hepatosplenomegaly)。

腎：黏土擁有鉀結合能力，且已知慢性黏土攝取相關於低鉀血症，特別是腎功能不全的患者，但未接受血液透析

者。

內分泌：已有報導於大量黏土攝取的病例中，因嚴重低鉀血症導致肌病變。

泌尿生殖：已有報導慢性黏土攝食相關於頻尿與及急尿失禁，以及性腺機能減退。

血液：異食癖可導致鐵之吸收不良及嚴重缺乏，且相關於貧血。

肌肉骨骼：已知肌炎相關於慢性黏土攝取。已有報導因大量的黏土攝取之低鉀血症導致肌病變。

感染疾病：已知鉤蟲感染相關於黏土攝取。已有報導食用黏土之嬰兒以及臍帶以黏土包裹之新生兒，有相關於黏土之破傷風。

鐵、鈣或鎂：某些黏土可作為陽離子交換樹脂。於該等黏土中之鈣及鎂，可與鐵交換，而由於不溶性鐵錯合物的形成而使鐵無法使用。可導致鐵缺乏，而可增加鈣及鎂的濃度。

鉀：某些黏土擁有鉀結合能力，且相關於低鉀血症。

於此項技術領域中具有通常知識者應了解於文獻中未有充足的科學及臨床證據建議或對抗某些黏土之醫藥用途，然而，目前於醫藥之說明傾向於避免使用黏土以作為安全療法於具有黃麴毒素中毒的患者，或於包括人類全身之全身性體質易患肝癌之患者。本發明之方法及組成物使用典型為人類所消耗或於攝食及飲用之陶瓷調理用具之製造使用之經單離黏土組成物。本發明之經處理黏土具有特

殊化學組成，當口服投予時，不賦予不良的健康效果(基於人類與動物之大規模科學研究)。

【發明內容】

本發明之第一態樣為一種使用作為治療腹瀉之支持性療法的組成物。該腹瀉可相關於慢性或感染性疾患、於個體使用化療劑或放射療法之治療、或涉及可引起腹瀉之任何藥物之治療。該組成物包括有效量之經單離的低鈉鋁矽酸鈣抗腹瀉劑(CASAD)黏土，其中，該經單離的CASAD具有低鈉含量，實質上無T4-戴奧辛且無毒性重金屬污染，且能治療腹瀉。該黏土可使用於任何適合形式，較佳為錠劑、粉末、膠囊或懸浮物之形式，且可以任何適合投予方式投予，包括口服。該經單離低鈉鋁矽酸鈣具有下述化學組成，包括：CaO高約3.2%；MgO約4.0至約5.4%；Fe₂O₃約5.4至約6.5；K₂O約0.50至約0.90%；Na₂O約0.10至約0.30%；MnO約0.01至約0.03%；Al₂O₃約14.8至約18.2%；及SiO₂約62.4至約73.5%；其中，該化學組成係以x-射線繞射測定為重量百分比。較佳之經單離鋁矽酸鈣黏土具有平均粒度為介於約5及100微米，較佳為小於約80微米，及更較佳為小於約50微米，以及於懸浮物或溶液之pH範圍約5至9。該CASAD能結合例如多柔比星(doxorubicin)之化療劑、炎性蛋白質及藥物代謝物。該鋁矽酸鈣黏土可為任何合適的鋁矽酸鈣黏土，包括，例如鈣蒙脫石黏土及水合鈉鋁矽酸鈣黏土(HSCAS)。

本發明之第二態樣為治療腹瀉之方法。該腹瀉可相關於

慢性或感染性疾病、引起炎症之任何疾患或症狀、或該個體之治療以藥物或化療劑或放射療法。該方法包括投予有效量之經單離的低鈉鋁矽酸鈣抗腹瀉劑(CASAD)黏土，其中，該經單離的CASAD具有低鈉含量，實質上無T4-戴奧辛且無毒性重金屬污染，且能治療腹瀉及/或結合化療劑及/或其代謝物。該CASAD可以任何合適形式，特別是錠劑、粉末、膠囊或懸浮物之形式，且能以口服投予或以任何常見已知之投予方法投予。於特定例中，本發明屬於動物及人類(包括兒童)治療腹瀉之方法。

本發明之另一態樣為一種製造CASAD黏土配方物之方法，包括量測該經單離CASAD顆粒之粒度的步驟，以使其粒度為介於約5及約100微米，較佳為小於80微米，及更較佳為小於50微米。本發明之又一態樣為一種製造CASAD黏土配方物之方法，包括其他成分，亦即其他藥物或醫藥可接受劑，或例如醫藥可接受載劑之情性成分。該方法包括混合該CASAD黏土與一種或多種其他成分的步驟。

本發明之第四態樣為一種於易患有全身性炎症及急性反應(例如各種自體免疫失調、類風濕性關節炎、克羅氏症、或硬皮症)之患者緩解細胞激素(例如TNF- α)之效應的方法。該方法包括：(a)投予口服有效量之經單離鋁矽酸鈣(CAS)，其中，該經單離CAS係實質上無T4-戴奧辛且無毒性重金屬污染，以及能結合該環境毒素(例如黃麴毒素)；(b)等候一段時期(例如少於約24小時)；及(c)重複步驟(a)至(b)直到該細胞激素效應緩解。該較佳之經單離CAS具有下述

化學組成物，包括 CaO 高約 3.2%；MgO 約 4.0 至約 5.4%；Fe₂O₃ 約 5.4 至約 6.5；K₂O 約 0.50 至約 0.90%；Na₂O 約 0.10 至約 0.30%；MnO 約 0.01 至約 0.03%；Al₂O₃ 約 14.8 至約 18.2%；及 SiO₂ 約 62.4 至約 73.5%；其中，該化學組成係以 x-射線繞射測定為重量百分比。較佳之經單離 CAS 具有平均粒度介於約 5 及 100 微米，較佳為小於約 80 微米，及最佳為小於約 50 微米，且於懸浮物或溶液之 pH 範圍約 5 至 9。

【實施方式】

在詳細說明本發明之前，應了解本發明不侷限於特定之組成物或組成物傳遞系統，其等可加以變化。亦應了解使用於本文之詞語僅係用於敘述特定具體例之目的，且不意味任何限制。此外，在詳細說明本發明之具體例之前，先行設定用於敘述本發明之定義為有用的。該先行設定之定義僅應用於使用於本專利之詞語且相同詞語不一定可應用於他處，例如於科學文獻中或其他專利或申請案包括由該等發明人或讓度予共同專利權人所提出之其他申請案。再者，當給予實施例時，其僅作為示例而不為限制性。

應注意，除非內容清楚指明，使用於本說明書及後文所附之申請專利範圍中之單數形式用語「一」(英文之「a」及「an」)及「該」包括複數參照物。因此，例如，參照物之「藥理活性劑」包括兩種或多種該等化合物之混合物，參照物之「鹼」包括兩種或多種鹼之混合物等。

於敘述及主張本發明時，下述詞語係根據下文所述定義

加以使用。

「活性劑」、「藥理活性劑」、「醫藥劑」、「組成物」及「藥物」於本文中係交換使用於指稱有用於預防及治療化學病毒共致癌性、黃麴毒素引發之肝癌、細胞激素引發之炎症或腹瀉之組成物及藥物。該等詞語亦涵括該等藥物之醫藥可接受及藥理可接受之衍生物及類似物，包括但不限於鹽類、酯類、醯胺類、前藥、活性代謝物、不溶性凝聚物(inclusion complexes)、類似物等。因此，當使用詞語「活性劑」、「藥理活性劑」或「藥物」時，應了解申請人意圖包括活性組成物本身以及醫藥考可接受與藥理活性之鹽類、酯類、醯胺類、前藥、活性代謝物、不溶性凝聚物、類似物等，該等可總結於本文稱為「醫藥可接受衍生物」。

本發明係關於使用有效量之黏土為基底之組成物(亦已知為 CASAD)預防或治療腹瀉之組成物與方法。腹瀉為細胞毒性化療與放射線療法兩者之毒性之共通徵兆。腹瀉之標準照護為水分補充及抗生素、可動性改善與抗分泌劑之投予。雖然該等治療有用於急性狀況，但某些人類及馴養動物無法改善或需要長期治療。於急性與慢性兩種狀況中，該等醫藥之副作用可對於人類患者或對馴養動物、擁有者及臨床人員成為問題。

本發明之黏土為基底之組成物可經由任何合適途徑投予，例如經由口服、局部、頰側、吸入、舌下、直腸、陰道、經尿道、鼻、局部、經皮膚的(亦即穿皮的)、或非經腸式(包括靜脈內、肌肉內、皮下的及冠狀動脈內)投予。

非經腸式投予可伴隨使用針或注射針，或與例如 5%右旋糖或生理鹽水之 IV(靜脈內)液體一起輸注。

可與黏土為基底之組成物一起使用之其他醫藥劑包括：作用於神經突與神經效應器(neuroeffector)連接部之藥物、作用於中樞神經系統之藥物、自泌素(autacoid)、治療炎症之藥物、心血管藥物、影響腎功能與電解質代謝之藥物、影響子宮動作性之藥物、局部作用藥物、用於胰臟疾患之藥物、用於微生物疾患之藥物、用於新生腫瘤性疾患之藥物、作用於血液及形成血液之器官之藥物、激素、激素拮抗劑或維生素。醫藥劑之實例包括但不限於抗生素、化療劑、抗腹瀉劑、類固醇、鴉片製劑及胃制酸劑。

雖然不欲限制於理論，沒有絕對的方法可用於完全排除腹瀉；然而，黏土為基底之方針提供降低腹瀉日常症候之經濟性及實用性的解決之道。再者，膳食日常腸吸收劑與非特異性結合劑的使用於預防與治療腹瀉症候係敘述於下述實施例。

實施例

提供下述實施例以進一步說明本發明及其實施方式。然而，應了解於實施例之特定詳細說明僅係選擇作為說明的目的且不應作為限制本發明。

實施例 1

於活體內使用黏土之 GRAS 狀態與安全性研究

於此項技術領域中具有通常知識者應明白科學文獻支持於動物餵食中使用鈣蒙脫石黏土的使用。例如，根據良

好製造或餵食規範，一般認為水合鈉鈣蒙脫石(HSCAS)以濃度未超過 2.0%(w/w)使用於餵食係安全的。

於鈣蒙脫石黏土之動物研究中，已有報導於膳食中多達 2.0%(w/w)的濃度，沒有來自黏土治療的副作用。最近於啮齒動物的研究中，在懷孕 Sprague-Dawley 大鼠於妊娠期間以高濃度暴露於膳食(2.0% w/w)進行評估鈣蒙脫石黏土之潛在毒性與微量金屬之生體可用率(bioavailability)。黏土於妊娠期間以 2.0%(w/w)的濃度補充於 Sprague-Dawley 大鼠之平衡膳食。毒性評估係於妊娠 16 日且除了胚胎再吸收之外還包括母體重量、母體餵食攝取、同產兒重量。收集與秤重肝臟及腎臟、脛骨、腦、子宮、蓄積胎盤及蓄積胚胎質量。將組織冷凍乾燥且進行中子活化分析(neutron activation analysis; NAA)。經由 NAA 所考慮之元素包括：Al、Br、Ca、Ce、Co、Cr、Cs、Cu、Dy、Eu、Fe、Hf、K、La、Lu、Mg、Mn、Na、Nd、Ni、Rb、S、Sb、Sc、Se、Sm、Sr、Ta、Th、Te、Th、Ti、Tl、U、V、Yb、Zn 及 Zr。誘發偶合電將質譜儀進一步確認 Al 於腦中低於偵測限度(0.5ppm)，顯示 GI 道中無顯著來自黏土交互作用之此金屬之生體可用率。對於毒性評估與金屬分析，以任一黏土補充之動物皆類似於對照組，惟黏土補充後之例外為腦之 Rb 降低。總而言之，此研究之結果建議於妊娠大鼠中，無任何黏土於高濃度導致明顯的毒性或影響礦物質之攝取或利用。於某些具體例中，黏土係由於其 GRAS 狀態及其純度優先為量金屬及戴奧辛程度加以測試而選擇(參照第 7

圖)。例如，HSCAS 黏土之衍生劑量中之重金屬污染量係少於聯合 FAO/WHO 專家會議之食品添加物(JECFA)準則。更具體而言，CAS 之每日衍生劑量 3g 對於 Co、Cr、Zn、Mo、Se、Ni、Hg、Pb、Cd、As 及戴奧辛類(TCDD 及 OCDD)係低於 JECFA 準則。

於啮齒動物及人類之其他研究已證實鈣蒙脫石應用於人類膳食之安全性。於啮齒動物之研究中，大鼠以含有鈣蒙脫石濃度約 0、0.25、0.5、1.0 及 2.0%之含有量餵食。於研究終日將體重、增加體重、器官重量、組織病理學、血漿生化學、血清維生素 A、E 及微營養素(Fe 及 Zn)加以量測、標準化及比較以測定毒性以及黏土與重要營養素之任何交互作用。經暴露於黏土 6 個月後，於試驗組中未觀察到死亡率或罹患率。於主要器官、血清生化學或微營養素程度未有改變。器官重量對於最終體重之比例，試驗組中之肝、腎、肺、心、腦、脾及脛骨於各性別中無顯著差異。肝及腎之組織病理學分析顯示於對照組與黏土試驗組之間無差異。該等結果建議膳食中包含黏土之濃度少於 2.0%(w/w)不應導致明顯毒性且可安全的使用以降低胃腸道中暴露於黃麴毒素。於人類研究中，鈣蒙脫石黏土起始用於測試為量金屬及戴奧辛之含量以確定組成物狀態且確保低成度污染。

鈣蒙脫石黏土經加熱殺菌且包裝為膠囊以使用於特定實施例。該研究係基於 2 組試驗組而設計：1) 低劑量-3 × 500mg 膠囊 × 3 次/日持續 2 周，以及 2) 高劑量-3 ×

1,000mg 膠囊 × 3 次/日持續 2 周。此 2 周試驗係由起始生理測試、生物體液之實驗室分析及問卷所選擇之年齡 22 至 40 之 50 個健康成人所組成。於此項技術領域中具有通常知識者應可由上述說明進行膠囊之修改，參照雷明頓醫藥科學第 17 版(Remington's Pharmaceutical Sciences 17th Edition)變化劑量。參加者於餐前給予膠囊與瓶裝礦泉水。醫學人員就定位偵測任何併發症或副作用。於 2 周期間結束時採取血液與尿液，再次進行實驗室分析與生理測試。根據 NIH 指導方針報告任何不良事件。於兩周研究期間劑量方法之依從度達到 100%。對於副作用偵測之臨床與生化數據之分析、肝功能及腎功能之血液及尿液參數皆未顯示任何特定副作用。

成分敘述及分布曲線

鈣蒙脫石黏土(CAS)具有不同於具有深黃褐色之水合鈉鋁矽酸鈣(HSCAS)黏土之組成。CAS 具有灰白色至灰綠色且無流動粉末之外觀。CAS 為無臭且具有比重約 2.4。經單離之 CAS 為少許溶於水且於懸浮物中具有 pH 約 5 至 9 之範圍。由於矽與矽酸鋁成分，如果吸入乾燥粉末，經單離之 CAS 可具有某些副作用，但攝取則無不良於健康效果之疑慮。典型數值如下述：

典型物理性質：

自由含水率(Free Moisture (LOD))	9%		
乾鬆容積密度(Loose Bulk Density)	0.64	g/cc	40
			lbs/ft ³

堆積容積密度(Packed Bulk Density) 0.80 g/cc 50
lbs/ft³

粒度分布: 5% +100 網眼
18% +200 網眼
60% +325 網眼

典型化學性質:

經由 X-射線繞射(XRF)

光譜之化學分析(重量%): %CaO 3.2 至 4.8

%MgO 4.0 至 5.4

%Fe₂O₃ 5.4 至 6.5

%K₂O 0.50 至 0.90

%Na₂O 0.10 至 0.30

%MnO 0.01 至 0.03

%Al₂O₃ 14.8 至 18.2

%SiO₂ 62.4 至 73.5

此外，測試來自 Engelhard's(現今之 BASF)，Jackson 之經處理黏土產物，MS 設備已於 CAS 確認有 2,3,7,8-四氯二苯并-對-戴奧辛(TCDD) (<0.33 一兆分之一，ppt)。TCDD 於 Engelhard(BASF)說明書中指定作為食物成分中戴奧辛存在之指標。

COLE 指數之方法

擴張性質之量測，線性伸張係數(coefficient of linear extensibility; COLE)指數為土壤吸濕後容積相對於土壤吸濕前容積之比例減去 1。COLE = (土壤吸濕後容積/土壤吸

濕前容積)-1。COLE 指數值大於 0.03 顯示樣品中存在顯著的蒙托泥(濕潤黏土)。一般步驟可總結如下述：

1. 將 5 mL (5 cm^3)乾黏土加至 25 mL 量筒中。
2. 添加蒸餾水至該黏土使總積達 25 mL。
3. 激烈地震盪或攪拌懸浮物以確使黏土完全吸濕。
4. 使懸浮物於室溫靜置 24 小時。
5. 量測經放置之黏土之擴張容積。

漲縮勢能(shrink-swell potential)相關於黏土之種類與量。最大之漲縮勢能發生於具有高 2:1 晶格量之黏土(例如蒙托泥)的土壤。依利石黏土為中等程度，以及高嶺土黏土為最少受到因內含物濕度改變而使容積改變的影響。等溫線分析示於第 8 圖。吸收曲線特徵示於圖 H 或 L，其中，24 小時後， $r^2 \geq 0.90$; $Q_{\max} \geq 0.25 \text{ mol/kg}$; $K_d \geq 1 \times 10^5$; -20 kJ/mol 之 ΔH_{ads} 最小值及 COLE 指數值: ≤ 0.8 。此外，於 25°C 之正常相對於崩散之 HSCAS 之等溫線示於第 9 圖。

實施例 2

原發性肝細胞癌(HCC)每年導致全球 250,000 至百萬人死亡。HCC 具有獨特的地理性、性別及年齡之分布而似乎由特定之病因學因子所決定(亦即肝炎與環境毒素暴露)。HCC 之發病率根據地理位置有大幅變化。於相同國家之病因學群中及於相同國家區域間，HCC 的分布亦有所不同。

高發病率區域(每年每 10 萬人超過 15 個病例)包括次撒哈拉非洲、中國、香港及台灣。HCC 的所有病例超過 40 百分比發生於中國，每年有 137,000 例發病率。相對於此，

北美洲及南美洲、歐洲大部分、澳洲及部分中東地區為低發病率，每年每 10 萬人少於 3 個病例的報告。然而，於過去二十年期間美國的發病率增加，可能起因於具有長時期慢性肝炎之民眾的大集聚。

男性比女性似乎更容易發展 HCC，且於高發病率區域此種差異更為顯著，其中男性更常受到的影響為女性之 2.1 至 5.7 倍(平均為 3.7:1)。於中等發病率區域，該比例降至平均 2.4:1，而於低發病率區域為更低。雖然未完全了解，該等於性別分布的差異咸信起因於肝炎帶原狀態的變化、暴露於環境毒素及雄性激素之營養效果。

HCC 主要發生於具有慢性肝疾患或肝硬化之患者。因此，具有長時期肝疾患之較年長患者更容易發展 HCC。於亞洲及西歐兩地進行的數個大規模研究以顯示代表性平均年齡介於 50 及 60 歲。然而，於次撒哈拉非洲，HCC 之代表性平均年齡降低中，且代表性平均年齡為 33 歲。

努力以了解 HCC 的獨特分布已擴增吾等對於該疾患發展之風險因子的了解。因此，已鑑定出各種 HCC 發展之重要風險因子。該等包括 B 型肝炎帶原狀態、環境毒素、慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染、遺傳性血色素沉積症 (hereditary hemochromatosis) 及任何成因之肝硬化。然而，HCC 亦可發生於未知風險因子之患者。該等異常中之監督角色分別於下文中討論。

B 型肝炎帶原狀態

B 型肝炎帶原狀態與肝細胞癌之間的相關性已於數個大

族群為基礎之研究中闡明。於一報告中，例如，於 1975 年及 1978 年之間追蹤台灣之 22,707 個男性政府人員中，15 百分比為 HBV 帶原者(B 型肝炎表面抗原為陽性)。於該等 HBsAg 帶原者之 HCC 相關風險為未帶原者之 223 倍。於另一連串實驗中，於 917 個具有肝硬化或慢性肝炎之日本患者中，HBsAg 之相關風險為 6.9。

環境毒素

至少有兩個環境毒素，黃麴毒素與受污染之飲用水，可能相關於 HCC 之病原性。黃麴毒素為微生物毒素，常污染玉米、大豆及花生。已知膳食黃麴毒素攝取之高程度與 HCC 相關。舉例而言，台灣之澎湖島有 HCC 的極高發病率，其係完全歸因於 HBV 帶原狀態。於一研究中，將此區域之 20 個 HCC 患者與 86 個年齡配對之對照組相比較，該等患者更具有黃麴毒素 B1-白蛋白加成物(百分比 65 相對於 37；調整確率比例 5.5)；該等患者之 94 百分比為 HBsAg 帶原者。另一於上海的研究中，於具有 HBV 個體發展 HCC 及暴露於黃麴毒素的確率為正常族群發病率的 59.4 倍。

於慢性暴露於黃麴毒素肝細胞癌患者中已顯示腫瘤抑制基因 p53 的突變。亦已於肝癌促成(heptocarcinogenesis)之動物模式有類似發現，其中於暴露於 HBV 及黃麴毒素之實驗室動物已觀察到 p53 突變。該等風險因子之潛在效應亦已於表現 B 型肝炎表面抗原之轉殖小鼠中證實；於一研究中，某些該等小鼠培育為缺乏 p53 對偶基因(alleles)之一及/或暴露於黃麴毒素。於 13 月齡，具有該三風險因子之

一者使高程度之 HCC 發展於所有 7 隻小鼠，相較於具有 p53 兩對偶基因且即便使其暴露於黃麴毒素之小鼠之 62 百分比，以及缺乏一 p53 對偶基因但不暴露於黃麴毒素之小鼠之 25 百分比。

此外，受污染之飲用水連結於 HCC。例如，於中國鄉村進行的數個研究中注意到於飲用水池-溝渠水之群眾相較於飲用良好水者有較高的 HCC 死亡率(每年每 10 萬人中為 100 相對於少於 20 的死亡)。通常為藍綠藻毒素之微囊藻毒素(Microcystin)污染該等水池且咸信微囊藻毒素為 HCC 之強促進子。

已知攝食及飲用已建立為 HCC 原因物質之環境毒素係危險的。然而，世界上許多居民具有低的社經性，意謂通常需於攝取受污染食物或完全不食用之間做抉擇。給予該抉擇，HCC 可能性的風險超過飢餓與某些死亡。

於易患 HCC 群眾之環境毒素的效應，可經由每日至少一次(較佳為於各用餐前、用餐中或用餐後)，口服投予有效量之經單離之鋁矽酸鈣黏土粉末形成之膠囊加以緩解。該經單離之鋁矽酸鈣黏土係實質上無 T4-戴奧辛且無毒性重金屬污染，且能結合該等環境毒素(例如黃麴毒素或微囊藻毒素)。於較佳具體例中，該經單離之鋁矽酸鈣黏土 CaO 高約 3.2%；MgO 約 4.0 至約 5.4%；Fe₂O₃ 約 5.4 至約 6.5；K₂O 約 0.50 至約 0.90%；Na₂O 範圍約 0.10 至約 0.30%；MnO 約 0.01 至約 0.03%；Al₂O₃ 約 14.8 至約 18.2%；及 SiO₂ 約 62.4 至約 73.5%；其中，該化學組成物係以 x-射線繞射測

定為重量百分比。此外，該經單離之鋁矽酸鈣黏土具有平均粒度為小於約 100 微米，較佳為約 80 微米。

實施例 3

於醫學中，腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor α ; TNF- α ，惡病質 (cachexin) 或惡液質 (cachectin)) 為涉及全身性炎症與急性反應 (acute phase response) 的重要細胞激素。TNF- α 係於 1975 年由 Carswell 等人所單離之由宿主細胞所釋出可溶性因子，其引發移植腫瘤之壞死，「肉瘤 Meth A」。雖然 TNF- α 不引發某些腫瘤的壞死，但其可刺激其他腫瘤的生長。就該意義而言，該命名某方面為錯誤命名。

TNF- α 為所有刺激急性反應之其他細胞激素群之成員。其為 185 個胺基酸之糖蛋白肽激素，於巨噬細胞表面由 212 個胺基酸長的前肽裂解而成。某些細胞分泌較短或較長之同功型 (isoforms)。一般而言，其基因圖譜位於人類染色體 6p21.3。

於損傷 (例如感染) 過程中，TNF- α 由白血球、內皮及數種其他組織釋放。其釋放係由數種其他調控子 (例如介白素 1 與細菌內毒素) 所刺激。TNF- α 對於多種器官系統具有多種作用，例如：經由刺激皮質類固醇釋放激素 (CRH) 之釋放之下視丘-垂體-腎上腺軸之刺激；抑制食慾 (因此稱為「惡病質」-惡液質為於疾病中嚴重的體重損失)；於肝臟：刺激急性反應、引致 C-反應性蛋白質及其他數種調控子的增加；其非常強力吸引中性球，且協助該等中性球黏附於內皮細胞進行移轉；於巨噬細胞：TNF- α 刺激吞噬作用

(phagocytosis)，以及 IL-1、氧化物及炎性脂質、前列腺素 E2(PGE2)的產生。TNF- α 濃度的局部增加將引起炎症之主要徵候而發生：發熱、腫脹、變紅及疼痛。

利用單株抗體或循環受體(例如英扶利西單抗(infliximab; Remicade®)、依那西普(etanercept; Enbrel®)或阿達木單抗(adalimumab; Humira®)之 TNF- α 的抑制目前係使用於多種自體免疫異常(例如類風濕性關節炎、克羅氏症及硬化症)之治療。關於該等藥物對於化膿性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)有效性的臨床試驗目前正進行中。

該等藥物可升高封閉性肺結核或使潛在性感染成為活性的風險。英扶利西單抗及阿達木單抗(HUMIRA®)均標示警告語敘述患者於該等醫藥療法開始之前，應由評估潛在性 TB 感染及治療開始。TNF- α 或 TNF- α 的效果亦為多種天然化合物所抑制，包括薑黃素(鬱金之成分)及兒茶素(綠茶)。

此外，TNF- α 主要由單核球與巨噬細胞所產生。其已發現於滑液細胞及組織中之巨噬細胞。其與另一細胞激素(介白素 1)共享許多性質。TNF- α 發生於許多炎性疾患，且例如亦作為反應於細菌之內毒素。一般而言，TNF- α 引起 IL-1 與 GM-CSF 的刺激；增加 IL-1 之組織損傷；經由纖維母細胞與軟骨細胞之膠原酶的誘發；於調控 HLA(人類白細胞抗原；human leucocyte antigen)class 2 表現扮演要角，以及黏合分子。

TNF- α 的受體位於數種單核細胞，於滑膜以及周邊血液與滑液。亦有可溶性之受體-受體游離於溶液中。可溶性 TNF- α 受體可經由掃除與阻斷 TNF- α 濃度而阻斷 TNF- α ，而使 TNF- α 較少去活化單核細胞。因此其作用為天然抑制劑。可溶性受體濃度之發生與存在係相關於疾患活性。

可溶性受體之治療性使用係因該分子之半衰期短而受限制，且因此已企圖嘗試可溶性受體與免疫球蛋白或其他分子之併用以及增長半衰期以使治療性應用為可行。其為由 Immunex 公司(Thousand Oaks, CA)製造之已知為依那西普或 ENBREL®之人類 p75TNFR 對於 IGG 之 Fc 片段之重組可溶性形式之併用。

克羅氏症中，TNF- α 亦於黏膜炎症之病理學上扮演中央角色。利用對於 TNF 之嵌合性單株抗體(英扶利西單抗)療法對於克羅氏症不應期的管腔及瘻的管理有重大改變。考慮其對於克羅氏症不應期管腔及瘻之皮質類固醇-分享藥效，於超過三分之二之克羅氏症患者以英扶利西單抗(REMICADE®)治療可達成緩解與維持的療法已獲准。

於克羅氏症之藥效提供具有潰瘍性結腸炎(TNF 亦為重要角色之疾患)患者之英扶利西單抗(及其他抗 TNF 劑)臨床試驗之合理性。TNF- α 於具有潰瘍性結腸炎(UC)患者之結腸黏膜中表現為高濃度。亦有經由結腸板狀固有單核細胞之增加的 TNF- α 產生以及於 UC 患者之排便、直腸透析物與尿液中高濃度之 TNF- α 。

於 UC 之抗-TNF 療法的可能角色首先於棉冠獠獠

(cotton-top tamarins)(一種於圈養中發展自發性擴散非顆粒性結腸炎之動物)的研究所支持。利用對於 TNF- α 之人源化單株抗體(CDP571)的療法，導致顯著的臨床上與血液組織上的改善。然而，製造用於慢性療法之單株抗體為昂貴且持續尋求其他抗 TNF- α 劑。例如，於一試驗性研究中，15 個患有溫和至中等活性潰瘍性結腸炎之患者開放式地接受 CDP571(Humicade，人源化 IgG4 抗體)之靜脈輸注治療且偵測 8 週。治療為耐受良好且 CDP571 之血漿半衰期接近 7 日。輸注後 1 週，臨床活性上有顯著降低，但於 2 周僅觀察到稍微(且非為統計上顯著)降低。混合的結果亦顯示於以此藥物用於克羅氏症疾患之治療。

本發明之黏土有效地結合至 TNF- α 。本發明中，經由 CAS 之 TNF- α 之吸收係使用 ELISA 分析加以測定。所使用之材料係如下述：重組 TNF- α (50 mg/ml 母液於 100% H_2O)；TNF- α ELISA 套組(R&D System 公司)；CAS；磷酸緩衝生理鹽水(PBS)。於實驗開始前，使 ELISA 套組成份溫熱至室溫而製備樣品。

CAS 樣品係將 6 個不同濃度之 CAS 懸浮於 PBS。此實驗所選擇之 CAS 濃度為 0.5mg/ml、1mg/ml、5mg/ml、10mg/ml、50mg/ml 及 100mg/ml。重組 TNF- α 分別添加至上述樣品使最終濃度為 1000pg/ml TNF- α 。於相同時間，製備 100pg/ml TNF- α 於 100%PBS 的樣品(無 CAS)。樣品使用震盪激混合氣混合 30 秒且於室溫培養 30 分鐘。於此培養間，每 10 分鐘以震盪混合器混合樣品 5 秒。之後將樣品以

10,000rpm 離心 5 分鐘且單離上清液。根據 ELISA 之標準操作程序使用該等上清液與樣品。

如第 6A 圖所示，於暴露於所有濃度之 CAS 後，溶液中 TNF- α 的濃度顯著降低。第 6B 圖顯示 TNF- α 的降低為未含 CAS 之對照組樣品之百分比。

實施例 4

腹瀉為癌症與其治療之常見病發症。狗患者中，腹瀉可為膳食不慎、疾患相關或治療相關(起因於化療或放射線療法)的結果。雖腹瀉之多數病例為自我限制(self limiting)或回應於最低治療，於癌患者中，額外的治療可為適合的。進行治療的許多動物將重複暴露於細胞毒素化療或放射療法。利用例如洛派丁胺之抗分泌劑或例如甲硝唑(metronidazole)之抗體的持續治療非無嚴重併發症之潛在風險。洛派丁胺可導致嘴巴乾燥及嘔吐，且長時間使用可造成依賴性。當長時期給予甲硝唑時，使用者增加神經併發症之風險。例如 CASAD 之藥劑，其於胃腸道不吸收，可提供週期性投予之安全選擇。

於狗患者之腹瀉不僅影響該患者，亦影響家族單位。腹瀉導致增加照護者的壓力，經由需要額外的的工作例如額外的腸運動之戶外旅行、排便事件的清理、醫藥的投予、水分溶液補充及食物製備。於幼兒模式之蒙托泥黏土已顯示降低水性排便之歷程；因此，降低家庭單位之工作負荷及壓力。降低家庭單位之壓力，因此促進更大的依從度及治療意願。患者之生活品質亦經由降低治療後腹瀉發病的歷

程而獲得改善。

化療的劑量係為毒性所限制。給予化療之患者係基於最大耐受劑量。常見的劑量限制毒性為腹瀉(大腸與小腸兩者)。具有高發病率之化療誘發結腸炎之化療為多柔比星。經由降低腹瀉之發病率與歷程，可增加最大耐受劑量以獲得改善的反應與存活率。

用於化療或放射治療誘發之腹瀉之最常建議療法為甲硝唑。甲硝唑為具有抗菌、抗原蟲與抗炎性質之合成的硝基咪唑。由於其係經由肝臟代謝，應謹慎地使用於具有受損之肝功能的人類與動物。已知神經毒性相關於較高劑量與慢性投予。

或者，已有建議柳氮磺吡啶(sulfasalazine)用於化療誘發之腹瀉之治療。柳氮磺吡啶為具有抗菌與抗炎性質之抗生素。前在的不良反應包括角膜結膜炎(keratoconjunctivitis sicca; KCS)、e0 肝毒性、溶血性貧血與白細胞減少。動物，特別是黑褐浣獵犬種(black and tan)，增加不良反應之風險。

雙八面體鎂蒙托泥(Dioctahedral magnesium smectite)為由鋁鎂矽酸鹽之薄層所組成之天然產生的黏土。此組成物不僅於許多其他國家使用於兒童急性感染腹瀉之治療；且亦經報導使用於例如炎性腸疾患、克羅氏症與食物過敏之慢性腹瀉狀況之處置。最常報導之蒙托泥黏土之作用機制為腔之毒素、抗原與細菌之吸收。其他提案之作用機制包括胃腸黏膜之流動性質的修改、黏膜多醣 2(MUC2)之分泌

增加與腔完整性之回復。

由 Gonzalez 等人之最近研究顯示於大鼠模式中，蒙托泥黏土向下調控炎症反應；以及降低髓過氧化酶 (myeloperoxidases) 與 IL-1 β 之濃度，其顯示於腸組之樣品中之中性球與單核球之降低的浸潤與活性。蒙托泥黏土亦增加結腸中 MUC2 之分泌，從而對腔內含物提供改善的保護。再者，蒙托泥黏土以劑量依賴型式抑制激比外側分泌 IL-8。該結果建議於慢性結腸炎之試驗模式中，蒙托泥黏土為與柳氮磺吡啶同樣有效。

用於試驗感染性腹瀉之兔子模式中，蒙托泥黏土顯示降低細菌之黏液溶解 (mucolysis) 以及降低由病原性細菌所致之腔表面膜之破壞。大腸桿菌 0128B12 使用於製造侵入性與產毒性狀況，用以量測蒙托泥黏土之作用機制。蒙托泥黏土顯示較佳毒素吸收然而亦有腔中電解質的吸收。此外，雙醣酶與鹼性磷酸梅之膜酵素的濃度，於蒙托泥黏土模式中皆為提升，其係與侵入性、產毒性細菌存在下於腔表面之保護效果一致。

於幼兒模式中，已使用蒙托泥黏土治療急性感染性腹瀉。於拉脫尼亞之開放、隨機、多中心之臨床試驗中，當蒙托泥與口服水分補充溶液合併使用後單獨以口服水分補充溶液治療時，腹瀉之歷程顯著縮短 (42.3 ± 24.7 小時相對於 61.8 ± 33.9 小時)。於埃及之類似的雙盲安慰劑對照研究中發現，雖然蒙托泥黏土不涉及排便之起始總容積；但當其與口服水分補充合併使用時，其減低腹瀉歷程由 73 小時

減低至 53 小時。

雙八面體蒙托泥之多數來源含有污染物，例如毒性重金屬與戴奧辛類，為禁止長時期或高劑量使用。多數該等蒙托泥黏土含有鈉或鎂作為結晶結構中主要的層間陽離子。該等離子對於重要疾病患者之電解質平衡可具有負面效果。此外，多數之上述黏土未經良好的特徵化或為多種的粒度與濕含量。於重要疾病患者中，由於不佳的消化道可動性，金屬粒子傾向沉降且保留於胃腸道而導致物質滯留。

使用於本發明之經單離黏土為獨特無菌之具有平均粒度約 100 微米或更小、低鈉含量之鋁矽酸鈣及鋁矽酸鈣抗腹瀉黏土，簡稱為 CASAD。該經單離黏土具有高 Ca/Mg 含量且實質上無 T4 戴奧辛、毒性重金屬且不含黏合劑或填充物。當相較於其他該為基底之黏土時，該經單離黏土亦為低鈉含量，且不具有於上文中已詳細敘述之相關於黏土之缺點。當單毒包裝於曾和鋁箔時，該經單離黏土形成 500 毫克(mg)錠劑。使用壓力打錠機(Stokes Pennwalt Tablet Press, Warminster, PA)形成具有直徑約 1 公分之丸劑。

歷史上，曾有相關於多柔比星投予致患有惡性腫瘤之狗之急性與短時期中毒症之死亡報告。例如，於一例中，歷史確認有可量測惡性腫瘤之 185 隻狗，使用於研究以體表面積之 30 mg/m^2 的速率投與一次或兩次(於 21 日的間隔)，測定蒽環抗腫瘤抗生素(多柔比星)之毒性。於此研究中，7 隻狗死亡係為多柔比星誘發之中毒症之直接結果，以及 16 隻狗死亡為惡性新生腫瘤疾病的直接結果。每隻狗在最後

劑量投予後 3 週(15 隻狗接受 1 劑量, 170 隻狗接受 2 劑量)或直到狗死亡(任一者為先), 評估中毒性徵候。中毒症最常見之徵候為嘔吐、腹瀉、結腸炎、食慾不振及搔癢症。多柔比星誘發中毒症之可能性相對於體重為顯著降低(P 小於 0.0001)的相反關係。於第 1 次多柔比星投予後之 21-日間隔期間具有中毒症徵候之狗為第二次多柔比星投予後之 21-日間隔期間發展中毒症徵候之狗的 17.2 倍(P 小於 0.01; 95%信賴區間; 5.5, 54.2)。每隻狗的表現狀態使用經修改之卡諾夫斯基(Karnofsky)表現圖進行評估; 由第 2 劑量起, 表現狀態受到經由多柔比星誘發中毒症之顯著程度之不良影響的僅有時間為於 21-日期間(P 小於 0.0001)。(Ogilvie GK, et al., "Acute and Short-term Toxicoses Associated with the Administration of Doxorubicin to Dogs with Malignant Tumors." Am Vet Med Assoc. 1989 Dec 1;195(11):1584-7)。

於罹患癌症之狗的不受控制腹瀉係定義為雖然使用標準治療處置, 例如甲硝唑、柳氮磺吡啶或膳食方法, 不少於 48 小時, 但仍持續失去排便且無消散。於另一例中, 總數 19 隻罹患癌症之狗以 CASAD 治療。19 隻狗中, 16 隻有足夠的數據進行分析, 有 3 隻動物具不完整數據。六隻有腹瀉之患者不認定與治療相關。於此群中, 6 患者中的 5 患者已消解其臨床徵候, 有一患者具不完整數據組。於此群之腹瀉成因包括: 膳食疏忽、壓力結腸炎, 且為新生腫瘤程序之結果。該等患者於開始 CASAD 前具有平均 4.2 日

的腹瀉。於開始 CASAD 之前，該等患者之一具有 14 日歷史的腹瀉，其於開始 CASAD 的 3 日內消解。於該臨床試驗之前，多數患者接受至少一個甲硝唑的療程。當合宜時，以 ZnSO_4 進行糞便浮游與培養。然後將患者置於 CASAD 臨床試驗且每 6 小時接受 500mg 口服直到形成 2 個連續排便。腹瀉之消解係定義為形成 2 個連續排便 (2 consecutive formed stools)。紀錄的數據包括最近期使用化療劑之數目與形式、開始 CASAD 之前之腹瀉歷程以及腹瀉之消解時間。具有已知反應之患者的 ID 消解之平均時間為 3.2 日。

進一步實例中，於 13 位化療為腹瀉誘發成因的患者，本發明亦與最常報導的成因之多柔比星一起利用。已有報導之其他多種化療劑包括：長春新鹼(vincristine)(2)、環磷醯胺(cyclophosphamide)(2)、氯乙環己亞硝脲(lomustine)(2)、長春鹼(vinblastine)(1)及卡鉑(carboplatin)(1)。於化療投予及腹瀉(其具有與細胞毒性化療一致性之 GI 毒性)發病間平均為 5.2 日。於 CASAD 開始前，患者具有平均 4.4 日之腹瀉。多數擁有者報告於 48 小時內有改善且於 2.9 日有徵兆的完全消解。如示於第 4 圖，經由 CASAD 之多柔比星的吸收係使用質量光譜分析測定。第 5 圖顯示當藥物濃度為 100ng/ml 或更低時，1mg/ml CASAD 由溶液吸收多於 99%之多柔比星。即使於 1000ng/ml(1mg/ml)之相對高藥物濃度，藥物之 95%經由 CASAD 由溶液移除。

CASAD 為良好耐受的且僅有報告一不良反應。一患者

經歷便秘之 CASAD 治療的結果。於研究期間無其他不良反應報告。

總而言之，發現 CASAD 為良好耐受的且於治療期間僅有一不良反應報告。該患者經歷便秘之治療結果。此狀況因 CASAD 的中斷而很快消解。

基於該等實施例的結果，CASAD 可使用作為放射療法及化療有發之腹瀉的預防劑。於人類患者，蒙托泥黏土可延後放射療法誘發之結腸炎的發病。CASAD 可為有效的預防性或甚至是降低治療有發之腹瀉之歷程，放射線或化療之最大耐受劑量可增加，以及；從而，可有利的改善回應速率與存活時間。

實施例 5

一位 56 歲白人女性，經診斷為患有應激性腸症候超過 40 年且持續經歷過度水狀腹瀉的發症，特別是攝取含有某些複合澱粉的食物時。該腹瀉發症由持續數小時之腹部痙攣與疼痛為起始。

於腹瀉發症後，立即對該患者提供 500mg 之 CASAD 錠劑。該患者報告為腹部疼痛與痙攣於攝取 CASAD 之 30 分鐘內消失。於疼痛減弱後，該患者就寢且報告非常有用的 8 小時睡眠。於早晨，該患者報告有形成排便。該患者於兩週期間未經歷腹瀉的發症且其報告為「不尋常」。

接著，該患者有機會開始經經歷其報告為腹瀉發症會於 1 小時內發生的指標的腹部經痙攣與疼痛。該患者接受其容易攝取之另一 500mg 之 CASAD 錠劑。該患者報告痙攣

與疼痛於約 30 分鐘減弱且無發生腹瀉。因此此時，若該患者有痙攣及/或疼痛且以至少 100ml 的水攝取 500mg 之 CASAD 錠劑，該患者為腹瀉發症。該患者於 60 日期間攝取 5 的 500mg 錠劑而無不良事件且無報告腹瀉之發症。

使用某些粒度之具有低濃度之重金屬類與戴奧辛之黏土的優勢包括(a)較低毒性；(b)吸收用之表面積增加；(c)包覆用之表面積增加；(d)顆粒數目增加以與環境中之戴奧辛顆粒或分子黏合或結合。該錠劑亦容易溶解於消化道。

使用小粒度之低毒性重金屬與戴奧辛之 CAS 之治療優勢為相較於黏土該組成物之毒性為降低的。有實施例顯示某些濃度之重金屬與戴奧辛係存在於黏土，但經由粒度篩選，可以顯著地降低毒素濃度，因此降低毒性且使產物較安全。較小粒度具有增加表面積及使胃腸道(GIT)中引起腹瀉之毒素有更多吸收之附加的益處。有用於包覆 GIT 之表面積增加。此外，有更多 CAS 顆粒結合致 GIT 環境中之毒性顆粒或分子。

錠劑劑量形式具有之治療優勢為該等錠劑可吞服且於胃中快速地溶解。期望錠劑之溶解於胃所允許的情況下越快越佳。CASAD 係充分地與 GIT 內含物混合。此劑量位置與混合作用給予 CASAD 最大的機會去吸收 GIT 中的毒性物質。尤有甚者，該錠劑可以合適劑量投予。

實施例 6

患有肝疾患之狗具有降低肝之去甲基化能力。多柔比星為常見使用於治療患有惡性新生腫瘤之狗的化療劑。此實

施例之目標係用於評估多柔比星之單一投予劑量對於肝之去甲基化能力的效果。

於多柔比星治療惡性新生腫瘤之前予之後於 16 隻狗進行 ^{13}C -胺基嘌呤取甲基化血液測試。取樣 1ml 基線血液樣品，接著靜脈內注射 2mg/kg ^{13}C -胺基嘌呤且於 ^{13}C -胺基嘌呤投予後 45 分鐘收及另一 1ml 血液樣品。血液樣品立即置放於含有 2ml 之 6M 鹽酸隻真空採血管以及根據化分質譜術測定以 ^{13}C -胺基嘌呤投予之 ^{13}C 的存在劑量。於多柔比星治療兩週後，以相同方式製備 ^{13}C -胺基嘌呤去甲基化血液樣品且該結果以配對 *t*-test 與化療前所得結果相比較。認定 *p*-值 < 0.05 為統計上顯著。

該結果示於第 10 圖。於 45 隻健康的狗所建立之參考範圍為 0.08 至 0.200。於多柔比星投予之前或之後，由 ^{13}C -胺基嘌呤去甲基化血液測試，16 隻狗中未顯示任何臨床上明顯的副作用。於利用多柔比星治療後，於所有狗之 ^{13}C -胺基嘌呤投予後 45 分鐘的廓清(clearance)增加。於第一次多柔比星投予之前， ^{13}C -胺基嘌呤投予後 45 分鐘的廓清之平均值 $\pm$ 標準差(mean $\pm$ SD)為 0.0767 ± 0.0253 以及 14 日稍後(於第二次多柔比星投予之前)顯著地增加至 0.09562 ± 0.0074 (*p*-value = 0.0073)。

此結果顯示於狗之多柔比星治療導致顯著的肝之去甲基化能力降低。未清楚此損傷是否於藥物投予期間發生於肝細胞的直接效應或發生於暴露於經由肝腸再循環之活性與非活性多柔比星代謝物的肝細胞之間接效應。CASAD 的

投予將降低多柔比星與代謝物之肝腸循環，而因此降低肝毒性與患者罹患率。

實施例 7

糞便 $\alpha(1)$ -蛋白酶抑制劑(α -1PI)廓清為動物與狗之蛋白質損失腸病變(protein-losing enteropathy)之可信賴、非侵入性標記。再者，狗腸為人腸之優良模式，因此於狗測試的結果可認為相關於人類。於此實施例中，以一群狗作測試。於阿德美辛投予後收集每日糞便樣品收集 3 日。使用 ELISA 量測糞便抽取物中 α -1PI 濃度。

於兩化療治療後有來自 13 隻狗之糞便樣品可使用。結果示於下文表 1。表現為 mg/g 糞便之糞便 α -1PI 濃度，於兩治療後並無顯著差異。然而，於具有腸胃症候之狗之糞便 α -1PI 濃度(平均值、中間值、最小-最大值)顯著較高於無該等症候之狗(加陰影之格子表示症候發症)。

表 1

狗之編號	m α -1PI - pd. 1	m α -1PI - pd. 2
1	4.2	0.53
2	0	0
3	6.85	14.26
4	0.47	4.57
5	13.23	1.83
6	0	1.3
7	0	21.29
8	0	0
9	0	0
10	9.38	3.76
11	1.38	1.34
12	2.83	1.7
13	0.7	0.85

CASAD 的使用將撤廢發炎、降低糞便中糞便 α -1PI 濃度，且因而降低患者罹患率。ELISA 結果確認經由顯示降低 α -1PI 生物標記之 CASAD 有效性。

實施例 8

狗之炎性腸疾患(UBD)之臨床症狀係由自發性惡化(exacerbation)與減輕(remission)加以特徵化，其使疾患障

礙的評估為困難。於 58 隻狗的先前研究提供評估狗之 IBD 以及治療反應的

對象評分系統(objective scoring system)的實證。

於 14 隻具有充足就醫紀錄以及擁有者交流資訊的狗中，狗炎性腸疾患活性指數(canine inflammatory bowel disease activity index; CIBDAI)顯示與患者罹患率有良好相關性。CIBDAI 為狗腸炎症之炎性活性的可信賴性測量，且 CIBDAI 可使用於量測 CASAD 治療或預防狗炎性腸疾患之能力。表 2 顯示該研究之結果。使用於該表之分數準則可見於表格底部。於此研究中之狗係指名為「姑息劑」(palliative)阿德美辛狗(30 mg/m²，每 14 日 IV)。相關於腸炎症之症候係期望少於 10%之受治療狗。

表 2

狗之編號	第一次阿 德美辛之 前	第一次阿 德美辛之 後	第二次阿 德美辛之 前	第二次阿 德美辛之 後
狗 1	A.0	A.0	A.0	A.2
	B.0	B.0	B.0	B.0
	C.0	C.0	C.0	C.0
	D.1	D.0	D.0	D.0
	E.0	E.0	E.0	E.0
	F.0	F.0	F.0	F.0

21 日 - 擁有者報告第二次阿德美辛之後 3 日放棄

狗 2	A.0	A.0	A.0	A.0
	B.0	B.0	B.0	B.0
	C.0	C.1	C.0	C.0
	D.0	D.0	D.0	D.2
	E.0	E.0	E.0	E.2
	F.0	F.0	F.0	F.0

21 日 - 開始腹瀉，以弗拉吉 (Flagyl) 治療，於 2 日消解

狗 3	A.0	A.0	A.0	A.0
	B.0	B.0	B.0	B.2
	C.0	C.0	C.0	C.0
	D.0	D.0	D.0	D.0
	E.0	E.0	E.0	E.0
	F.0	F.0	F.0	F.0

狗 4	A.0	A.0	A.0	A.0
	B.0	B.0	B.0	B.0
	C.0	C.0	C.0	C.0
	D.0	D.0	D.0	D.0
	E.0	E.0	E.0	E.0
	F.0	F.2	F.0	F.0

狗 5	A.2	NA	NA	NA
	B.0	NA	NA	NA

C.0	NA	NA	NA
D.0	NA	NA	NA
E.0	NA	NA	NA
F.0	NA	NA	NA

由於化療誘發之病發症，於起使治療後 5 日使患者安樂死。

狗 6	A.0	A.0	A.0	A.3
	B.1	B.0	B.0	B.3
	C.0	C.0	C.0	C.0
	D.0	D.0	D.0	D.0
	E.0	E.0	E.0	E.0
	F.0	F.0	F.0	F.0

因腹血於 5 日使患者安樂死。

狗 7	A.0	A.0	A.0	A.0
	B.0	B.0	B.0	B.0
	C.0	C.0	C.0	C.0
	D.0	D.0	D.0	D.0
	E.0	E.0	E.0	E.0
	F.0	F.0	F.0	F.0

狗 8	A.0	A.1	A.0	A.0
	B.0	B.2	B.1	B.2
	C.0	C.2	C.0	C.1

D.0	D.3	D.0	D.3
E.0	E.2	E.0	E.2
F.0	F.0	F.0	F.0

7 日 - 腹瀉，未進食，嘔吐一次 21 日 - 腹瀉 3 日，未
進食 3 日

狗 9	A.0	A.0	A.0	A.0
	B.0	B.0	B.0	B.0
	C.0	C.0	C.0	C.0
	D.0	D.1	D.1	D.0
	E.0	E.0	E.0	E.0
	F.0	F.0	F.0	F.0

患者有持續性軟便-即便於治療前亦如此

狗 10	A.0	A.0	A.0	A.0
	B.0	B.0	B.0	B.0
	C.0	C.0	C.0	C.0
	D.0	D.0	D.0	D.0
	E.0	E.0	E.0	E.0
	F.0	F.0	F.0	F.0

狗 11	A.0	A.1	A.0	A.0
	B.1	B.2	B.0	B.0
	C.0	C.2	C.0	C.0

D.0	D.2	D.0	D.0
E.0	E.1	E.0	E.0
F.0	F.0	F.0	F.0

由於嘔吐、腹瀉、食慾降低與血小板減少症，第二次阿德美辛延後。

狗 12	A.0	A.0	A.0	A.0
	B.0	B.0	B.0	B.0
	C.0	C.1	C.0	C.1
	D.0	D.0	D.0	D.0
	E.0	E.0	E.0	E.0
	F.0	F.0	F.0	F.1

狗 13	A.1	A.0	A.0	A.0
	B.0	B.0	B.0	B.0
	C.0	C.0	C.0	C.0
	D.0	D.0	D.0	D.0
	E.0	E.0	E.0	E.0
	F.0	F.0	F.0	F.1

狗 14	A.0	A.0	A.0	A.1
	B.0	B.0	B.0	B.1
	C.0	C.0	C.0	C.0
	D.1	D.0	D.0	D.0

E.0

E.0

E.0

E.0

F.0

F.0

F.0

F.0

21 日 - 第二次阿德美辛後昏睡 1 週，食慾降低。

狗炎症腸疾患活性指數(CIBDAI)之評估準則：

A. 態勢/活性

0 = 正常

1 = 些微降低

2 = 中度降低

3 = 嚴重降低

D. 排便持續性

0 = 正常

1 = 些微軟便或便血、黏液
或兩者皆有

2 = 非常軟便

3 = 水狀腹瀉

B. 食慾

0 = 正常

1 = 些微降低

2 = 中度降低

3 = 嚴重降低

E. 排便頻率

0 = 正常

1 = 些微增加(2 至 3 次/日)

2 = 中度增加(4 至 5 次/日)

3 = 嚴重增加 (>5 次/日)

C. 嘔吐

0 = 無

1 = 輕微(1 發症/週)

2 = 中度 (2 至 3 發症/週)

3 = 嚴重 (>3 發症/週)

F. 體重損失

0 = 無

1 = 輕微(<5% 損失)

2 = 中度(5 至 10% 損失)

3 = 嚴重(>10% 損失)

CIBDAI 分數：

0 至 3 = 臨床上無顯著疾患

4 至 5 = 輕微 IBD

6 至 8 = 中度 IBD

9 或更大 = 嚴重 IBD

實施例 9

有腹瀉之 32 隻狗接著投予化療劑例如多柔比星、西托桑(cytosan)、長春新鹼、氯乙環己亞硝脲及其他，持續至少 48 小時期間。對癌治療狗每日四次(*q.i.d.*)口服給予 CASAD 500mg 錠劑。如下文所示，其他醫藥劑或醫藥亦根據最佳臨床實施(Best Clinical Practices)，使用常用習知之劑量對某些狗投予。根據排程所允許程度，CASAD 及其他醫藥同時給予。於利用 CASAD 治療後，25 隻狗之腹瀉之臨床症候於 24 至 72 小時消解。於 32 隻狗之任一者皆無與其他要物有顯著負性交互作用(神經性厭食症(anorexia)、嘔吐、噁心、昏睡、過敏性反應)。強力黴素(Doxycycline)為四環素抗生素；克拉維莫斯(Clavamox)為盤尼西林抗生素；氟拉吉(flagyl)為甲硝唑，一種結腸抗癌性抗生素；易蒙停(Imodium®)為弱鴉片劑；潑尼松(prednisone)為類固醇。結果顯示於下述表 3。

表 3

狗 之 編 號	CAS AD	強 力 徵 素	克拉維 莫斯	氟 拉 吉	Imodium®	潑尼松	1=消解 0=未消解	1= 交 互 作 用 0= 無 交 互 作用
1	1			1		1	1	0
2	1			1			1	0
3	1			1		1	1	0
4	1					1	1	0
5	1					1	1	0
6	1			1			1	0
7	1			1		1	1	0
8	1		1			1	1	0
9	1			1			1	0
10	1			1			1	0
11	1	1		1		1	1	0
12	1					1	1	0
13	1			1		1	1	0
14	1			1			1	0
15	1			1		1	1	0
16	1	1				1	1	0
17	1	1		1			1	0
18	1					1	1	0
19	1						1	0
20	1			1			1	0
21	1			1	1		1	0

22	1			1		1	1	0
23	1					1	1	0
24	1			1			1	0
25	1			1		1	1	0
26	1	1				1	0	0
27	1			1			0	0
28	1			1		1	0	0
29	1	1		1		1	0	0
30	1					1	0	0
31	1					1	0	0
32	1					1	0	0
	32	5	2	20	1	21	25	0

實施例 10

含有多種顆粒粒度知 CASAD 黏土中存在之戴奧辛量以及經粒度篩選僅含有少於 80 微米粒度之顆粒的黏土中存在之戴奧辛量使用 GC 及質譜術量測。粒度篩選之前，CASAD 黏土所含有之戴奧辛量示於下文表 4。

表 4

分析物	觀察濃度 (pg/L)	偵測限度 (pg/L)
2,3,7,8-TCDD	--	0.024
1,2,3,7,8-PeCDD	--	0.025
1,2,3,4,7,8-HxCDD	--	0.039
1,2,3,6,7,8-HxCDD	--	0.044
1,2,3,7,8,9-HxCDD	--	0.042
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.121	0.043
OCDD	1.243	0.108
總和四-戴奧辛類	1.284	0.024
總和五-戴奧辛類	1.820	0.025
總和六-戴奧辛類	1.994	0.039
總和七-戴奧辛類	--	0.043

如表 4 所示，CASAD 黏土於粒度篩選之前含有 0.121 pg/L 之七-氯化戴奧辛 (1,2,3,4,6,7,8-HpCDD) 及 1.243 pg/L 之八-氯化戴奧辛 (OCDD)。此外，總和四-戴奧辛類 (total tetra-dioxins) 測定為 1.284 pg/L，總和五-戴奧辛類測定為 1.820 及總和六-戴奧辛類測定為 1.994。其他戴奧辛類測試為不存在或低於測示裝置之偵測限度的濃度。然後 CASAD 黏土粒度篩選以使其僅含有粒度小於 80 微米之顆粒。進行戴奧辛含量的相同分析。結果示於下文表 5。

表 5

分析物	觀察濃度 (pg/L)	偵測限度 (pg/L)
2,3,7,8-TCDD	--	0.024
1,2,3,7,8-PeCDD	--	0.025
1,2,3,4,7,8-HxCDD	--	0.039
1,2,3,6,7,8-HxCDD	--	0.044
1,2,3,7,8,9-HxCDD	--	0.042
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	--	0.043
OCDD	0.362	0.108
總和四-戴奧辛類	--	0.024
總和五-戴奧辛類	--	0.025
總和六-戴奧辛類	--	0.039
總和七-戴奧辛類	--	0.043

結果顯示於具有顆粒粒度小於 80 微米的 CASAD 黏土之戴奧辛含量大大地降低。殘餘僅偵測的戴奧辛為八-氯化戴奧辛(OCDD)，降低量為 0.362 pg/L。因此，本發明之黏土較其他黏土為較低毒性。

於此項技術領域中具有通常知識者，經由敘述於本文其中之實施態樣及所獲得結果及優勢，可容易地稱讚本發明。因此，應明白 CASAD 之組成物之膠囊形式與錠劑形式不同，且該等口服劑量之不同形式與任何其他劑量形式，可使用作為預防或治療環境毒素中毒、相關肝癌或腹瀉症

狀。此外，各種組成物及方法皆包含於本發明。舉例而言，組成物之大量製造所需之技術(例如工業規模之組成物製造)可有所改變，應了解係於本發明精神內者。本文所敘述之物質、方法、步驟與技術為較佳具體例之代表性者且係為例示者而不意謂範疇之限制。可能有許多醫藥參考書籍之於醫藥科學技術領域中具有通常知識者應了解，例如雷明醫藥科學第 17 版(Remington's Pharmaceutical Sciences 17th Edition, Alfonso Gennaro 編輯, Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania 18042)可允許修改及改變用於本發明之組成物與方法之配方物。因而，將發生於此項技術領域終具有重技術者之其中之改變與其他用途將涵括於本發明之範疇內或申請專利範為所定義之範疇內。

【圖式簡單說明】

下述圖式為本發明說明書之一部分且包括進一步說明本發明之某些態樣。本發明可經由參考該等圖式之一者或多者與本文中所示之特定具體例之詳細說明合併而更加以了解。

第 1 圖為如何評估急性腹瀉之流程圖。

第 2 圖為引起急性胃腸疾病之常見起因之示意圖。

第 3 圖為由典型排便特徵所分類之慢性腹瀉之主要成因之示意圖。

第 4 圖為衍生自 CASAD 對癌化療劑多柔比星(亦已知為阿德美辛(Adriamycin))之吸收能分析數據之質譜數據圖。

底部兩質譜表示多柔比星(1000 ng/ml)之分析而上方兩色層列(chromatograms)及鄰近為於 1mg/mlCASAD 添加後(上方兩色層列)之溶液無藥物。

第 5 圖為顯示可為 CASAD 所結合之毒性化合物之表列圖。

第 6 圖為 CASAD 可結合 TNF- α 之兩示意圖。

第 7 圖為黏土如何因其 GRAS 狀態與其純度包括主要微量金屬及毒素程度而加以選擇之示意圖。

第 8 圖為由於外型之等溫線分類圖。

第 9 圖為正常相對於崩散之 HSCAS 之等溫線圖。

第 10 圖為於 16 隻狗於進行多柔比星化療之前與之後之¹³C-胺基嘌呤去甲基化血液測試結果圖。

第 11 圖為於阿德美辛(adriamycin)投予之前與之後之糞便 $\alpha(1)$ 蛋白酶抑制劑(α -1PI)之量測圖。

參考文獻

下列參考文獻於本文中特別提供作為示例過程或其他詳細補充之全部內容，均合併於此作為參考文獻。

美國專利文獻

United States Patent 5,178,832, issued to Phillips, et al., on January 12, 1993, and titled "Selective Immobilization and Detection of Mycotoxins in Solution."

United States Patent 5,165,946 issued to Taylor, et al., on November 24, 1992, titled "Animal Feed Additive and Method for Inactivating Mycotoxins Present in Animal Feeds."

其他文獻

Remington's Pharmaceutical Sciences 17th Edition. Alfonso Gennaro editor, Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania 18042, Entire Book, pages 1-1983.

Remington's Pharmaceutical Sciences 17th Edition. Alfonso Gennaro editor, Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania 18042, Chapter 68, pages 1278-1321.

Remington's Pharmaceutical Sciences 17th Edition. Alfonso Gennaro editor, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042, Chapter 84, pages 1492-1517.

Yao-Zong Y, Shi-Rong L, Delvaux. Comparative efficacy of diactahedral smectite (Smecta) and a probiotic preparation in chronic functional diarrhea. Dig Liver Dis.

2004;36(12);824-848.

Gonzalez R, de Medina FS, Martinez-Augustin O, et al. Anti-inflammatory effect of diosmectite in hapten-induced colitis in the rat. *British Journal of Pharmacology* 2004;141:951-960.

Rateau JG, Morgant G, Droy-Proit MT, et al. A histological, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit. *Current Medical Research and Opinions*. 1982;8(4):233-241.

Narkeviciute I, Rudzeviciene O, Leviniene G, et al. Management of Lithuanian Children's Acute Diarrhoea with Gastrolit Solution and Dioctahedral Smectite. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2000;4:419-424.

Madkour AA, Madina EM, El-Azzouni, et al. Smectite in Acute Infectious Diarrhea in Children: A double blinded Placebo Controlled Clinical Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1993;17:176-181.

Samuel MJ. Paediatric Forum: Acute Diarrhea. *African Health* 1995;17(2):27, 29-30.

Szajeska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Meta-Analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(2):217-227.

Yen ZS, Lai MS. Best Evidence Topic Report. Smectite for Acute Diarrhoea in Children. Emerg Med Journal. 2006;23(1):65-66.

Desjeux JF, Mary JY, Flori YA. Agents for diarrhoea in children. The Lancet 1991;337:924-925.

Weber W. A new suspension form of smectite (Liquid 'Diasob') for the treatment of acute diarrhea: a randomized comparative study. Pharmatherapeutica. 1988;5(2):256-260.

Hombrink J, Frohlich D, Glatzel M, et al. Prevention of radiation-induced diarrhea by smectite. Results of a double blinded randomized, placebo-controlled multicenter study. Strahlenther Onkol. 2000;176(4):173-179.

Ogilvie GK, et al., "Acute and Short-term Toxicoses Associated with the Administration of Doxorubicin to Dogs with Malignant Tumors." Am Vet Med Assoc. 1989 Dec 1;195(11):1584-7.

Wang J-S, Luo H, Billam M, Wang Z, Guan H, Tang L, Goldston T, Afriyie-Gyawu E, Lovett C, Griswold J, et al. 2005. Short-term safety evaluation of processed calcium montmorillonite clay (NovaSil) in humans. Food Additives and Contaminants 22:270-279.

十、申請專利範圍：

1. 一種於個體使用作為治療腹瀉之支持性療法的口服醫藥組成物，包括有效量之經單離的低鈉鋁矽酸鈣抗腹瀉劑(CASAD)，其中，該經單離的 CASAD 係實質上無戴奧辛類且無毒性重金屬污染，且該經單離 CASAD 具有平均粒度為介於約 5-100 微米。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該腹瀉係相關於該個體之感染或慢性疾患。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該腹瀉係相關於該個體之經由炎性蛋白質作用所引起之疾患或症狀，且該經單離之 CASAD 能結合該炎性蛋白質。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該腹瀉係相關於該個體使用代謝為藥物代謝物之藥物的治療，且該經單離 CASAD 能結合該藥物代謝物。
5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該腹瀉係相關於該個體使用化療劑的治療，且該經單離 CASAD 能結合該化療劑。
6. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中，該化療劑為多柔比星(doxorubicin)。
7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該腹瀉係相關於該個體使用放射線的治療。
8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該經單離 CASAD 具有下述化學組成，包括：CaO 高約 3.2%；MgO

範圍由約 4.0 至約 5.4%； Fe_2O_3 範圍由約 5.4 至約 6.5； K_2O 範圍由約 0.50 至約 0.90%； Na_2O 範圍由約 0.10 至約 0.30%； MnO 範圍由約 0.01 至約 0.03%； Al_2O_3 範圍由約 14.8 至約 18.2%；及 SiO_2 範圍由約 62.4 至組成百分比和為 100%的餘量；其中，該化學組成係為重量百分比。

9. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該經單離 CASAD 具有平均粒度為介於約 5 與約 50 微米。
10. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該經單離 CASAD 於懸浮物中具有 pH 約 5 至約 9 的範圍。
11. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該經單離 CASAD 為錠劑、粉末、膠囊或懸浮物之形式。
12. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，進一步包括一種或多種醫藥劑或醫藥可接受載劑。
13. 如申請專利範圍第 12 項之組成物，其中，該一種或多種醫藥劑包括一種或多種抗生素類、化療劑類、抗腹瀉劑類、類固醇類、鴉片類或消化道制酸劑類。
14. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項的組成物於製備一種用於治療個體腹瀉症候之藥物的用途，其中：
有效量之該組成物以口服方式被施用。
15. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項的組成物於製備一種用於治療個體腹瀉症候之藥物的用途，該腹瀉症候係相關於使用化療劑的治療，其中：

一有效量之該組成物以口服方式被施用。

16. 一種製造經單離鋁矽酸鈣抗腹瀉劑(CASAD)黏土配方物之方法，該方法包括：

- (a) 量測鋁矽酸鈣黏土顆粒的粒度以獲得經單離CASAD顆粒且保留該等具有粒度介於約 5 及約 100 微米且係實質上無戴奧辛類且無毒性重金屬污染之顆粒；及
- (b) 使用該經保留之CASAD顆粒以製備一CASAD黏土配方物。

17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中，進一步包括下述步驟：保留該等具有粒度介於約 5 及約 50 微米之顆粒且於該經單離CASAD黏土配方物中使用該經保留之CASAD顆粒。

18. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中，進一步包括下述步驟：混合該經保留之CASAD顆粒與一種或多種醫藥劑或醫藥可接受之載劑。

19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中，該一種或多種醫藥劑包括一種或多種抗生素類、化療劑類、抗腹瀉劑類、類固醇類、鴉片類或消化道制酸劑類。

20. 一種於易患全身性炎症及急性反應(acute phase respomses)之人類中降低細胞激素效應的醫藥組成物，包括：

一有效量之經單離低鈉鋁矽酸鈣(CAS)，其中，該經單離CAS係實質上無戴奧辛且無毒性重金屬污染，以及具

有介於約 5-100 微米的平均粒度。

21. 如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中，該經單離 CAS 為錠劑、粉末、膠囊或懸浮物之形式。

22. 如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中，該經單離 CAS 具有下述化學組成，包括：CaO 高約 3.2%；MgO 範圍由約 4.0 至約 5.4%；Fe₂O₃ 範圍由約 5.4 至約 6.5；K₂O 範圍由約 0.50 至約 0.90%；Na₂O 範圍由約 0.10 至約 0.30%；MnO 範圍由約 0.01 至約 0.03%；Al₂O₃ 範圍由約 14.8 至約 18.2%；及 SiO₂ 範圍由約 62.4 至組成成分百分比和為 100%的餘量；其中，該化學組成係為重量百分比。

23. 如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中，該經單離 CAS 具有平均粒度為介於約 5 與約 50 微米。

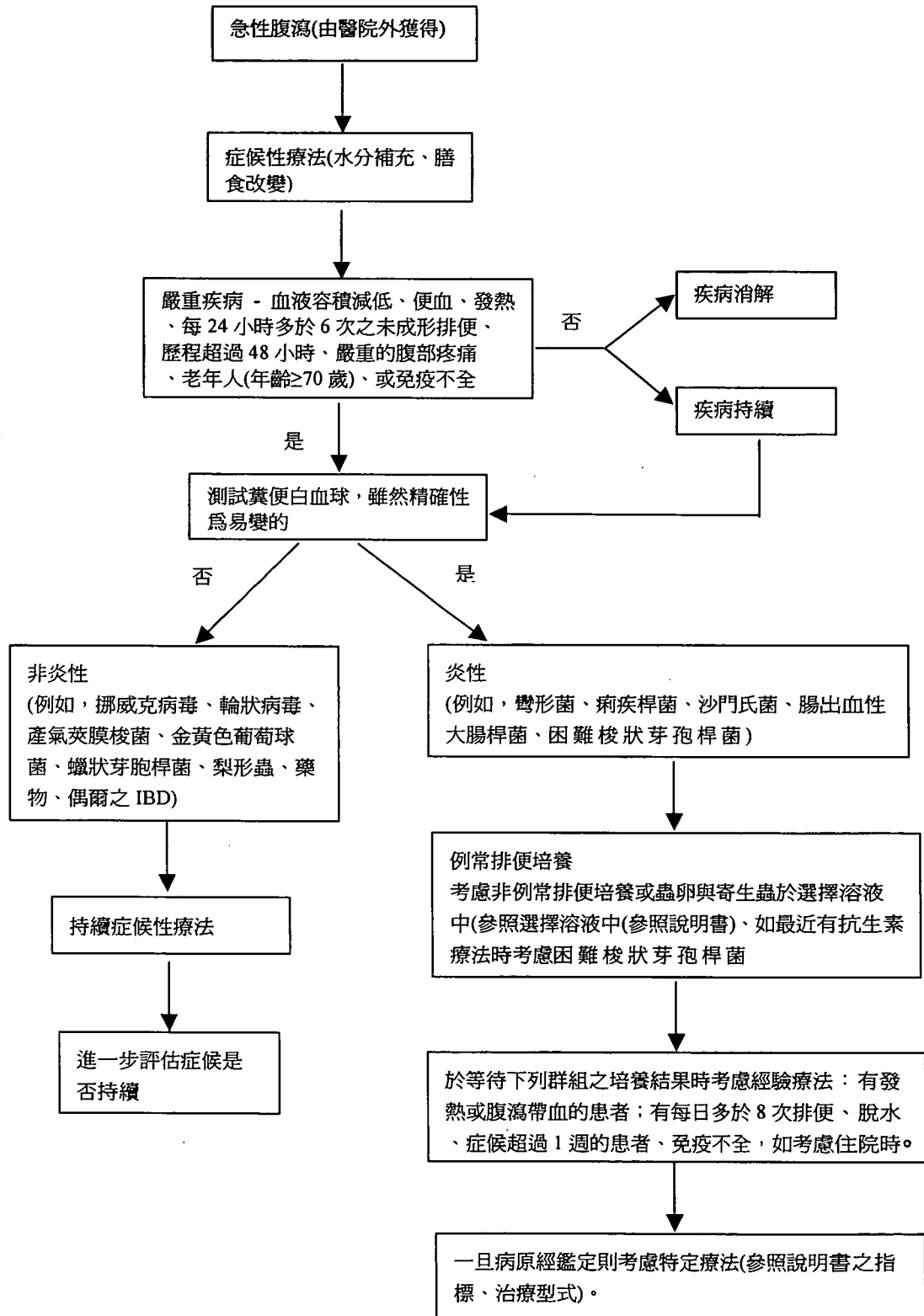
24. 如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中，該經單離 CAS 於懸浮物中具有 pH 約 5 至約 9 的範圍。

25. 如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中，該易患全身性炎症及急性反應之人類為具有各種自體免疫失調、類風濕性關節炎、克羅氏症或硬皮症之人類。

26. 如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中，該細胞激素為 TNF- α 。

第 1 圖

急性腹瀉之評估



第 2 圖

引起急性胃腸疾病之常見起因*[†]

細菌

沙門氏菌

痢疾桿菌

彎形菌

大腸桿菌 0157:H7

困難梭狀芽孢桿菌

病毒

卡利西病毒(類挪威克及相關病毒)

輪狀病毒*

腺病毒 40 及 41 型

星狀病毒

原蟲

梨形蟲

微小隱孢子蟲

阿米巴原蟲

* 該等有機體於已開發國家常於健康的兒童與成人中引起急性胃腸感染。感染頻率於該等國家中為類似 - 例如，美國、英國、法國及阿根廷。

* 症候性疾患通常僅發生於嬰兒或非常年輕的兒童。

[†] 由下述獲得允許而引用：Musher, DM, Musher, BL. Contagious acute gastrointestinal infections. N Engl J Med 2004; 351: 2417.

Copyright© 2004 Massachusetts Medical Society

第 3 圖

由典型排便特徵所分類之慢性腹瀉之主要成因

滲透性腹瀉

Mg、PO₄、SO₄ 攝取
碳水化合物吸收不良

脂肪腹瀉

吸收不良徵候群
黏膜疾患
短腸症
預後腹瀉
小腸細菌過度生長
腸繫膜缺血
消化不良
胰的外分泌不足
不充足的腔膽酸

炎性腹瀉

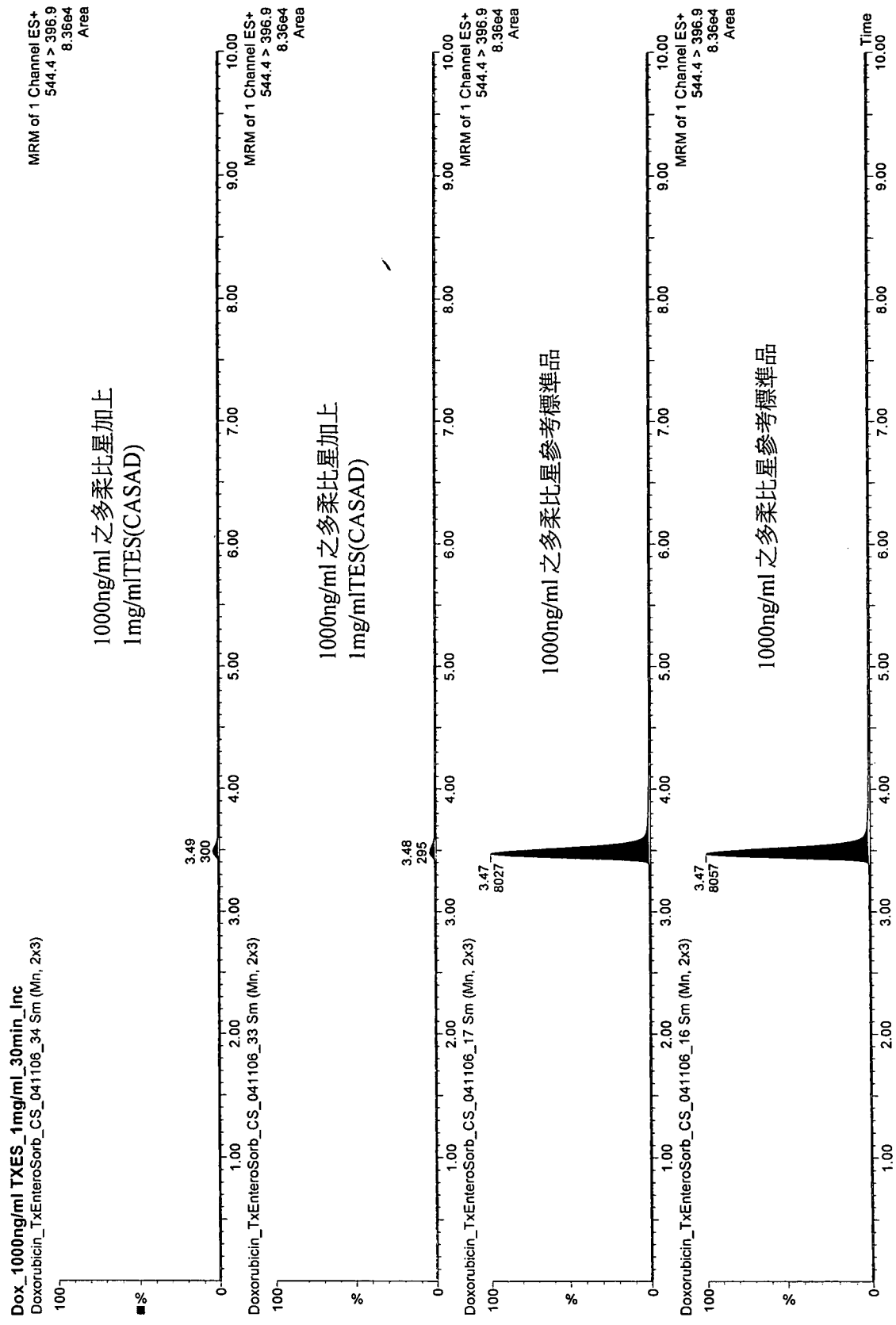
炎性腸疾患
潰瘍性結腸炎
克羅氏症
憩室炎
潰瘍性空腸炎及迴腸炎
感染性疾患
假膜式結腸炎
侵入性細菌感染
肺結核菌、耶爾辛氏菌、其他
潰瘍性病毒感染
巨細胞病毒
單純疱疹病毒
阿米巴病/其他侵入性病原
缺血性結腸炎
放射性結腸炎
腫瘤新生
大腸癌
淋巴癌

分泌性腹瀉

瀉藥濫用(非滲透性瀉藥)
先天性症候群(氫性腹瀉)
細菌毒素
迴腸膽酸吸收不良
炎性腸疾患
潰瘍性結腸炎
克羅氏症
顯微鏡性(淋巴球)結腸炎
膠原性結腸炎
憩室炎
血管炎
藥物及中毒
異常運動性
迷走神經切除術後腹瀉
交感神經切除術後腹瀉
糖尿病自主神經病變
甲狀腺功能亢進
應激性腸徵候群
神經內分泌腫瘤
胃泌素瘤
舒血管腸肽瘤
生長抑素瘤
肥大細胞增生病
類癌徵候群
甲狀腺之髓質性腺癌
腫瘤新生
大腸癌
淋巴癌
絨毛狀腺瘤
愛迪森氏症
流行性分泌(布萊納)腹瀉
原發性分泌腹瀉

[†]取材自：Fine, KD, Schiller, LR, AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea, Gastroenterology 1999; 116:1464.

第 4 圖

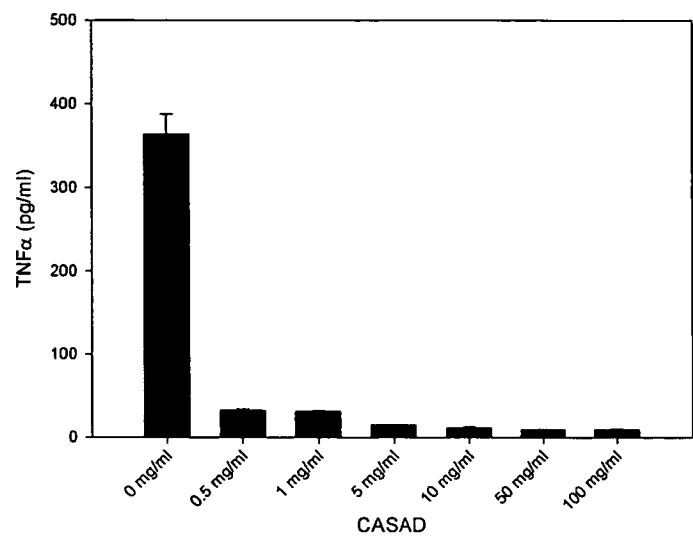


第 5 圖

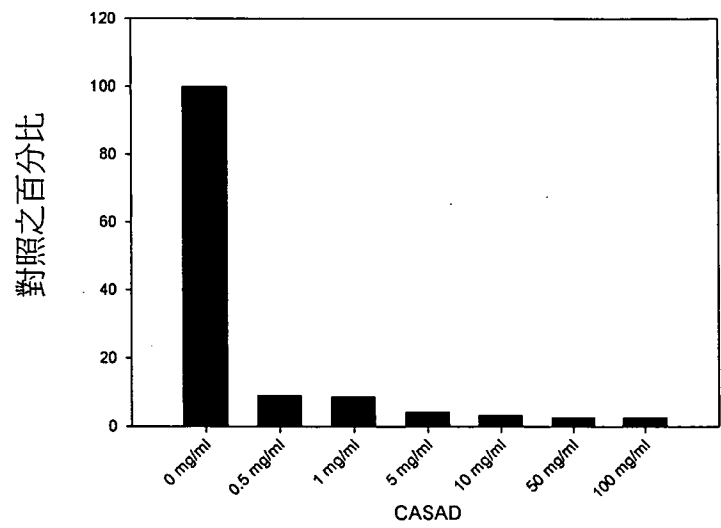
培養前多柔 比星濃度	培養後多柔 比星濃度	與 CASAD 培養 之多柔比星含量 的降低
(ng/ml)	(ng/ml)	(%)
5	0	100
10	0	100
50	BLQ	>99
100	BLQ	>99
500	17.5	96.5
1000	55	94.5

第 6 圖

A. 暴露於不同濃度之 CASAD 後之重組 TNF α 表現



B. 暴露於不同濃度之 CASAD 後之重組 TNF α 殘留百分比



第 7 圖

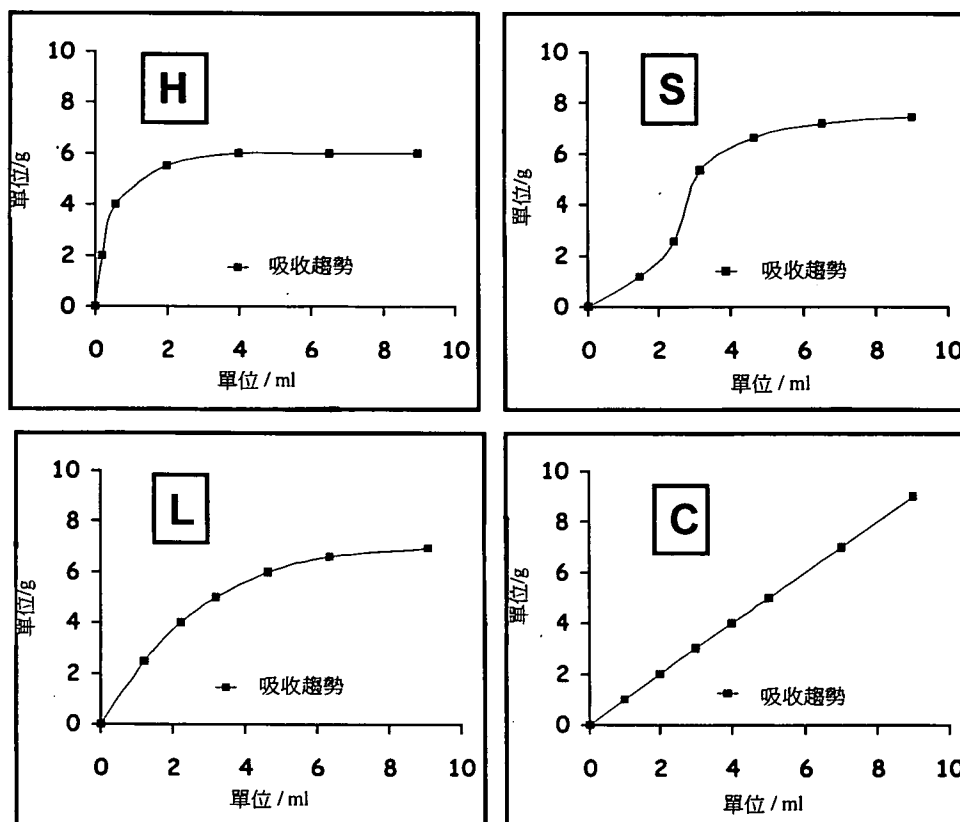
CAS 之主要金屬與戴奧辛類

污染物 (金屬與戴奧辛類)	於 CAS 濃度 ug/g (ppm) ^b	3g CAS 劑量中 的量 (mg) ^c	JECFA-1998 (mg/day) ^d
Co	1.86	0.0056	0.016
Cr	9.70	0.0291	0.250
Zn	119.26	0.3578	10.000
Mo	<2.00	<0.006	0.110
Se	0.08	0.0002	0.057
Ni	4.00	0.012	0.300
Hg	<0.10	<0.0003	0.043
Pb	13.90	0.0417	0.210
Cd	0.20	0.0006	0.060
As	2.90	0.0087	0.310
戴奧辛(沉澱)	ng/Kg (ppt)	Pg/Kg BW-day	Pg/Kg BW-day
TCDD, etc.	ND	----	2.300
OCDD	2.34	0.1003	?

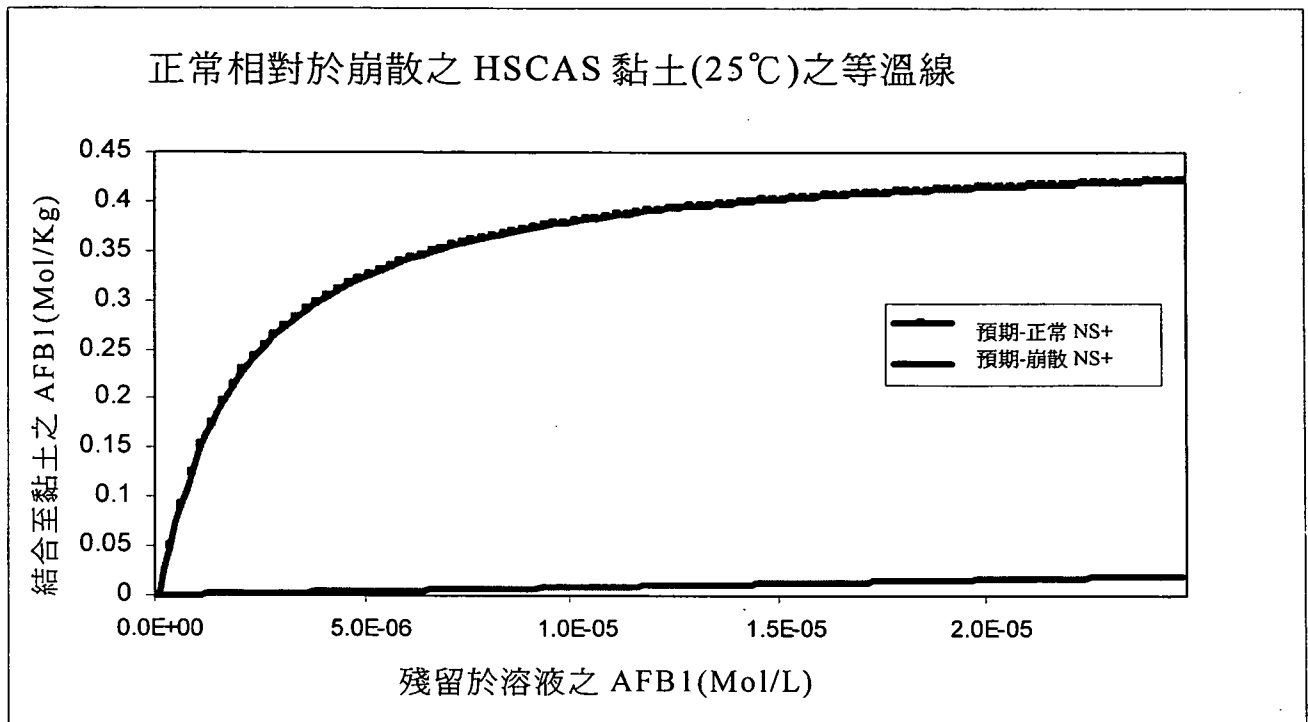
^a根據 EPA(Superfund)與食品添加物之聯合 FAO/WHO 專家委員會準則之主要毒性金屬；^b於 NS 之濃度經由中子活化分析與原子吸收光譜測定；^c每日 3g CAS 中金屬之衍生劑量(假設總濃度之生體可利用濃)；^d根據 JECFA 之來自食物之人類可耐受金屬攝取。ND = 未測定。CAS = 鋁矽酸鈣鹽。

第 8 圖

由於外型之等溫線之分類

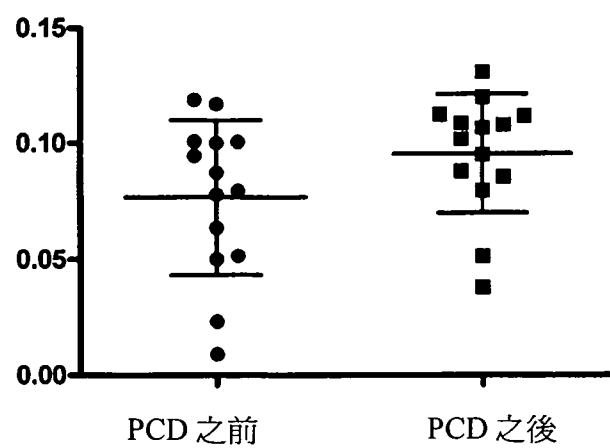


第 9 圖



第 10 圖

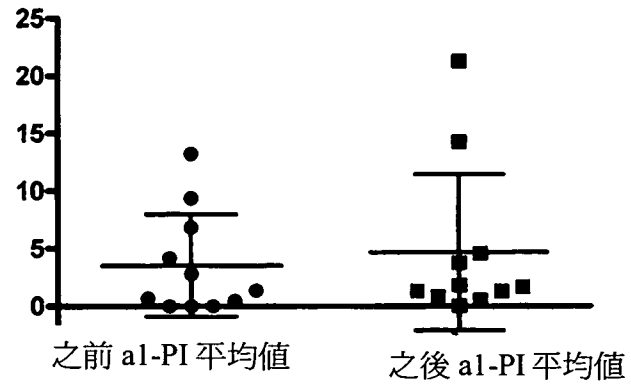
胺基嘌呤廓清分析



PCD 之前之平均值：0.0767；PCD 之後之平均值：0.09562；
p-值：0.0073

第 11 圖

$\alpha 1$ -蛋白酶抑制劑分析



糞便 $\alpha 1$ -蛋白酶抑制劑平均值(每時期 $n = 3$)。
 多柔比星第 1 次治療前之中間值: 1.4。
 多柔比星第 1 次治療後之中間值: 1.7。
 p-值: 1.0。