

(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
1.英國	1999 年 05 月 21 日	9911926.5	☐ 有 ☒ 無主張優先權
2.英國	1999 年 10 月 22 日	9925131.6	☐ 有 ☒ 無主張優先權

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

五、發明說明(1)

本發明係有關一種醫藥組合物及其用途，特定言之，含有雙膦酸鹽之醫藥組合物及雙膦酸鹽之新穎醫療用途。

雙膦酸鹽已廣泛用於多種骨再吸收作用提高之良性及惡性疾病中抑制破骨細胞活性。因此雙膦酸鹽近來已用於長期治療多發性骨髓瘤(MM)患者。此等焦磷酸鹽類似物不僅降低與骨骼相關之病症發生，而且提供患者臨床效益並改善存活性。雙膦酸鹽可在活體內預防骨再吸收；雙膦酸鹽之醫療效力已證實於治療骨之帕哲氏症(Paget's disease)、腫瘤誘發之高血鈣症及最近用於治療骨轉移及多發性骨髓瘤(MM)(其概述可參見H. 弗萊希(Fleisch)，1997，臨床用雙膦酸鹽，述於“用於骨疾病中之雙膦酸鹽。由實驗室至患者”。編輯：紐約/倫敦帕奇農出版公司集團(Bisphosphonates Clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163)。雙膦酸鹽抑制骨再吸收之機轉仍舊了解不多且似乎會根據所探討之雙膦酸鹽改變。雙膦酸鹽已顯示會與骨之氫氧磷灰石晶體強力結合，降低骨之代謝與再吸收，減少血液中羥基脯胺酸或鹼性磷酸鹽含量，並且抑制破骨細胞活化及活性。

MM為漿細胞惡性病，其特徵為骨髓內惡性漿細胞增生及累積。主要臨床後果為與病理性骨折及骨疼痛有關之溶解性骨損傷。此等由過度骨再吸收造成之損傷經常造成高血鈣症。雙膦酸鹽已用於配合習知之化療法，長期治療

五、發明說明(2)

MM。近來顯示，如：克忍卓酸鹽(clodronate)與帕米卓酸鹽(pamidronate)之雙膦酸鹽可減少與骨骼相關之病症發生如：溶解性骨損傷及病理性骨折，且可減輕骨疼痛，改善患者之生活品質。

現已驚人地發現，某些雙膦酸鹽對在與腫瘤生長與入侵有關及與某些其他病理症狀如：發炎、類風濕關節炎及骨關節炎有關之血管生成作用期間形成之新毛細血管具有閉塞效應。此外，已發現，某些雙膦酸鹽在動物模式及組織培養實驗中抑制生長因子所誘發血管生成作用及內皮細胞增殖作用。

因此，本發明提供一種為有需要治療血管生成作用之患者進行這種治療之方法，其包括對該患者投與有效量之雙膦酸鹽。

本發明尚提供以雙膦酸鹽製備供治療血管生成作用之醫藥上之用途。

本發明尚提供以雙膦酸鹽治療哺乳動物與疾病或病理症狀有關之血管生成作用之方法。

血管生成作用係指新血管形成，為許多生理過程之基本現象，如：傷口修補、排卵及胚胎形成。新血管形成作用為許多病理現象之重要因素，如：發炎、心肌絕血、類風濕關節炎、骨關節炎及腫瘤形成，例如：腫瘤生長、入侵或轉移。許多固體腫瘤誘發宿主血管床形成新毛細血管，以供應營養素與氧氣。因此本發明通常適用於治療涉及包括上述疾病或病症之建立或進展期間之血管生成作用之疾

五、發明說明(3)

病與病症。可使用本發明治療之涉及血管生成作用之其他及更明確疾病與病症實例包括：視網膜病，例如：糖尿病性視網膜病、乾癬、血管母細胞瘤、血管瘤、疼痛，與年齡有關之斑變性，且尤指贅生性疾病(固體腫瘤)，如，尤指乳癌、結腸癌、肺癌(尤指小細胞肺癌)或攝護腺癌。

本發明之用途與方法代表改良現有之惡性疾病療法，其中使用雙膦酸鹽預防或抑制骨轉移之發展或過度骨再吸收，並用於治療發炎疾病如：類風濕關節炎與骨關節炎。已發現，使用雙膦酸鹽閉塞新形成之血管時，經過適當治療期後，可抑制腫瘤，例如：固體腫瘤，及轉移，例如：骨轉移，甚至可縮小腫瘤，例如：固體腫瘤，及降低轉移，例如：骨轉移。已使用血管顯影術發現，接受雙膦酸鹽治療後，新形成之血管消失，但正常血管仍保持完整。此外並發現，停止雙膦酸鹽治療後，閉塞之血管不會恢復。亦已發現，骨轉移、類風濕關節炎及骨關節炎患者在接受雙膦酸鹽治療後，疼痛降低。

雖然雙膦酸鹽作為造成新形成血管閉塞之製劑之作用模式尚未知，但新形成血管(毛血管)似乎受到阻斷，部份或完全消除或逆轉了血管生成作用，造成新形成血管(毛血管)部分或完全消失，例如：當使用血管顯影術觀察腫瘤或疾病位置，例如：發炎位置時。為了本發明之目的，“血管生成作用之閉塞治療”或“閉塞效應”即指此等觀察到之現象。

因此本發明另一方面提供：

五、發明說明(4)

- 一種為需要治療血管生成作用之患者進行閉塞治療之方法，其包括對該患者投與有效量之雙膦酸鹽：
- 一種以雙膦酸鹽製備醫藥供閉塞治療血管生成作用之用途，及
- 一種以雙膦酸鹽作為血管生成作用抑制劑之用途。

除了下文實例中說明之雙膦酸鹽外，已發現某些雙膦酸鹽在動物模式中抑制生長因子誘發之血管生成作用，亦於組織培養模式中抑制內皮細胞增殖。這種抑制血管生成作用似乎與活化巨噬細胞無關，反而似乎由雙膦酸鹽作用在內皮細胞活化作用及/或內皮細胞增殖作用階段上。因此，亦可使用適當雙膦酸鹽來預防或保護性處理涉及血管生成作用之疾病與醫學病症，其係抑制血管生成作用發生或發展，包括如上述之疾病與醫學病症。

因此，本發明另一方面提供：

- 一種為有需要預防或保護性處理血管生成作用之患者進行這種處理之方法，其包括對該患者投與有效量之雙膦酸鹽；
- 一種以雙膦酸鹽製備醫藥供預防或保護性處理血管生成作用之用途，及
- 一種以雙膦酸鹽作為血管生成作用保護劑之方法。

特定言之，本發明提供一種如前文定義之方法與用途，其不依賴或涉及消耗活化之巨噬細胞。

因此，本發明說明文中，“治療”或“處理”一詞係指預防或保護性處理，及治癒性或疾病改質性處理，包括處理有

五、發明說明(5)

罹患疾病危險或懷疑罹患某疾病之患者及已罹患或經診斷罹患某疾病或醫學病症之患者。

本發明使用之雙膦酸鹽為典型地可產生如上述閉塞或抑制血管生成作用效果者。

因此，例如：適用於本發明之雙膦酸鹽包括下列化合物或其醫藥上可接受之鹽，或其任何水合物：3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸(帕米卓酸)，例如：帕米卓酸鹽(APD)；3-(N,N-二甲胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，例如：二甲基-APD；4-胺基-1-羥基丁烷-1,1-二膦酸(亞忍卓酸(alendronic acid))，例如：亞忍卓酸鹽；1-羥基-亞乙基-雙膦酸，例如：伊狄卓酸鹽(etidronate)；1-羥基-3-(甲基戊胺基)-亞丙基-雙膦酸，依本卓酸(ibandronic acid)，例如：依本卓酸鹽；6-胺基-1-羥基己烷-1,1-二膦酸，例如：胺基-己基-BP；3-(N-甲基-N-正戊胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，例如：甲基-戊基-APD(=BM 21.0955)；1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸，例如：索忍卓酸(zoledronic acid)；1-羥基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-二膦酸(李斯卓酸(risedronic acid))，例如：李斯卓酸鹽，包括其N-甲基吡啶鎘鹽，例如：N-甲基吡啶鎘碘，如：NE-10244或NE-10446；1-(4-氯苯硫基)甲烷-1,1-二膦酸(地路卓酸(tiludronic acid))，例如：地路卓酸鹽；3-[N-(2-苯基硫乙基)-N-甲胺基]-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙烷-1,1-二膦酸，例如：EB 1053(李歐藥廠(Leo))；1-(N-苯胺基硫羰基)甲烷-1,1-二膦酸，例如：

五、發明說明(6)

FR 78844 (Fujisawa)；5-苯甲醯基-3,4-二氫-2H-吡唑-3,3-二膦酸四乙酯：例如：U-81581(普強藥廠(Upjohn))：1-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1,1-二膦酸，例如：Y M 529；及1,1-二氯甲烷-1,1-二膦酸(克洛卓酸(clodronic acid))，例如：克洛卓酸鹽。

醫藥上可接受之鹽以與鹼形成之鹽較佳，宜為衍生自元素週期表Ia、Ib、IIa與IIb族之金屬鹽，包括鹼金屬鹽，例如：鉀鹽，尤指鈉鹽，或鹼土金屬鹽，以鈣或鎂鹽較佳，及與氨或有機胺形成之銨鹽。

特別佳之醫藥上可接受之鹽為彼等雙膦酸中一、二、三或四個，特定言之或二個酸性氫被醫藥上可接受之陽離子置換，特定言之鈉、鉀或銨，尤指鈉。

極佳之醫藥上可接受之鹽之特徵為各膦酸基團中具有一個酸性氫及一個醫藥上可接受之陽離子，尤指鈉。

所有上述雙膦酸衍生物係自文獻中已知者。其中包括其製法(參見EP-A-513760, pp. 13-48)。例如：3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸之製法述於例如：美國專利案3,962,432，且二鈉鹽之製法述於美國專利案4,639,338及4,711,880，及1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸之製法述於例如美國專利案4,939,130。

本發明特別具體實施例之代表為使用選自下列之二膦酸衍生物：3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，3-(N,N-二甲胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸；4-胺基-1-羥基丁烷-1,1-二膦酸；6-胺基-1-羥基己烷-1,1-二膦酸；3-(N-甲基-N-正

五、發明說明(7)

戊胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸：1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-二膦酸；及其N-甲基吡啶鎘鹽；1-(4-氯苯硫基)甲烷-1,1-二膦酸；3-[N-(2-苯硫乙基)-N-甲胺基]-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙烷-1,1-二膦酸；1-(N-苯胺硫羰基)甲烷-1,1-二膦酸；5-苯甲醯基-3,4-二氫-2H-吡啶-3,3-二膦酸四乙酯；1-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1,1-二膦酸；或其醫藥上可接受之鹽，及其任何水合。

本發明較佳具體實施例之代表係使用選自下列之雙膦酸衍生物：3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸；3-(N,N-二甲胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸；4-胺基-1-羥基丁烷-1,1-二膦酸；6-胺基-1-羥基己烷-1,1-二膦酸；3-(N-甲基-N-正戊胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-二膦酸；3-[N-(2-苯硫乙基)-N-甲胺基]-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1,1-二膦酸；或其醫藥上可接受之鹽及其任何水合物。

本發明極佳具體實施例之代表係使用選自下列之膦酸衍生物：帕米卓酸、亞忍卓酸、3-(N-甲基-N-正戊胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸；1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸；李斯卓酸及地路卓酸；或其醫藥上可接受之鹽及其任何水合物。

本發明極特別佳具體實施例代表係使用選自下列之雙膦

五、發明說明(8)

酸衍生物：1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸與3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，或其醫藥上可接受之鹽，及其任何水合物。

本發明尚有關3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸或其醫藥上可接受之鹽或其任何水合物，例如：帕米卓酸二鈉或帕米卓酸鹽之用途。

本發明尚有關1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸或其醫藥上可接受之鹽或其任何水合物，例如：索忍卓酸之用途。

根據本發明之動物模式發現，索忍卓酸(1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸)對鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)誘發之血管生成作用之抑制作用優先於對血管內皮生長因子(VEGF)誘發之血管生成作用之抑制作用，其說明於下文實例中。

因此，本發明特別具體實施例提供如上述定義之方法或用途。

- 其中雙膦酸鹽為索忍卓酸或其醫藥上可接受之鹽或其任何水合物，且其中血管生成作用包括bFGF誘發之血管生成作用，或

- 其中雙膦酸鹽為索忍卓酸或其醫藥上可接受之鹽或其任何水合物，且雙膦酸鹽與VEGF抑制劑組合使用。

雙膦酸鹽(下文稱為本發明製劑)可呈異構物或異構物混合物形式使用，若適當時，呈光學異構物如：對映異構物或非對映異構物或幾何異構物，主要呈順-反式異構物。

五、發明說明(9)

該光學異構物可得到純對映體及/或消旋物形式。

本發明製劑亦可呈其水合物形式使用，或包括其他用於其結晶作用之溶劑。

本發明製劑(雙膦酸鹽)最好呈醫藥組合物形式使用，其包含醫療有效量之活性成份，視需要併用或混合無機或有機、固態或液態之醫藥上可接受之適合投藥之載體。

醫藥組合物可為例如：經腸投藥組合物，如：經口、直腸、噴霧吸入或經鼻投藥，非經腸投藥組合物，如：經靜脈內或皮下投藥，或穿皮式投藥組合物(例如：被動式或離子電滲法)。

較佳者，醫藥組合物經口或非經腸式(尤指經靜脈內、動脈內或穿皮式)投藥。以經動脈內及經口投藥，首要為經動脈內投藥特別重要。較佳者，雙膦酸鹽活性成份係呈非經腸式投藥形式，以經動脈內形式最佳。

特定投藥模式與劑量可由參與之醫師考量患者之特定條件而做適當選擇，尤指年齡、體重、生活型態、活動程度、賀爾蒙狀態(例如：停經後)及骨質密度。然而，雙膦酸鹽最好經動脈內投藥至動脈中，進入新形成血管部位。

因此本發明特別佳具體實施例提供：

一種對需要閉塞性治療血管生成作用之患者進行這種治療之方法，其包括對該患者經動脈內投與有效量之雙膦酸鹽；

一種以雙膦酸鹽製備醫藥供經動脈內閉塞性治療血管生成作用之用途；

五、發明說明 (10)

一種以雙膦酸鹽處理或逆轉哺乳動與血管生成作用有關之疾病或病理症狀之經動脈內投藥用途；及
一種以雙膦酸鹽作為血管生成作用逆轉劑之經動脈內投藥用途。

本發明製劑之劑量可依多種因素而定，如，活性成份之有效性及作用持續性、投藥模式、溫血動物品種、及/或性別、年齡、體重及溫血動物個別狀況。

通常其劑量使投與體重約75公斤之溫血動物之雙膦酸鹽活性成分之單一劑量為0.002至3.40毫克/公斤，尤指0.01至2.40毫克/公斤。若需要時，此劑量可分數個，可視需要等份量之小劑量。

“毫克/公斤”指每公斤接受處理之哺乳動物(包括人類)之藥物毫克量。

上述劑量不論呈單一劑量(此係較佳)或分數個小劑量均可，例如：每天一次、每週一次、每月一次、每三個月一次、每六個月一次或每年一次重覆投藥。換言之，醫藥組合物可在連續每日療法至間斷式循環療法之療程範圍內投藥。

較佳者，雙膦酸鹽之投藥劑量程度如同傳統上使用雙膦酸衍生物治療疾病時使用之程度，如：帕哲氏症、腫瘤誘發之高血鈣症或骨疏鬆症。換言之，雙膦酸衍生物之投藥劑量最好同樣可以有效治療帕哲氏症、腫瘤誘發之高血鈣症或骨疏鬆症，亦即其投藥劑量最好同樣可以有效抑制骨再吸收作用。

五、發明說明(11)

呈單一劑量單位形式之調配物最好包含約1%至約90%活性成份，不呈單一劑量單位形式之調配物最好包含約0.1%至約20%活性成份。單一劑量單位形式如：膠囊、錠劑或糖衣錠包含例如：約1毫克至約500毫克活性成份。

供經腸式及非經腸式投藥之醫藥製劑為例如：彼等呈劑量單位形式者，如：糖衣錠、錠劑或膠囊，及安瓶。其係依本身已知方法製備，例如：利用傳統混合法、製粒法、混合調製法、溶解法或冷凍乾燥法。例如：經口投藥之醫藥製劑製法可由活性成份與固體載體組合，其中使所得混合物進行適當製粒法，並且若需要或必要時，在添加合適輔劑後，加工混合物或製粒形成錠劑或糖衣錠核心。

合適載體尤指填料，如：糖類，例如：乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇，纖維素製劑與/或磷酸鈣，例如：磷酸三鈣或磷酸氫鈣，及結合劑，如：澱粉糊，係使用例如：玉米、小麥、稻或馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素及/或聚乙烯吡咯烷酮，及若需要時，使用崩解劑，如：上述澱粉，亦可使用羧甲基澱粉、交鏈聚乙烯吡咯烷酮、洋菜或藻酸或其鹽，如：藻酸鈉。添加物尤指流動調節劑及潤滑劑，例如：矽酸、滑石、硬脂酸或其鹽，如：硬脂酸鎂或鈣，及/或聚乙二醇。糖衣錠核心可具有可對抗胃酸之適當包衣，其中特別使用濃糖溶液，其可視需要包含阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇及/或二氧化鈦，或含於合適有機溶劑或溶劑混合物中之乾

五、發明說明 (12)

漆溶液；或爲了製成可抗拒胃酸之包衣，而使用合適纖維素製劑溶液，如：酞酸乙醯基纖維素或酞酸羥丙基甲基纖維素。錠劑或糖衣錠包衣中可添加著色物質或色素，例如：供鑑別或爲了指示不同活性成份劑量。

其他可經口投與之醫藥製劑爲由明膠製造之填充乾料之膠囊，及由明膠與增塑劑，如：甘油或山梨糖醇製造之軟式密封膠囊。填充乾料之膠囊可包含呈粒劑形式之活性成份，例如：混合填充料，如：乳糖，結合劑如：澱粉，及/或滑動劑如：滑石或硬脂酸鎂，及適當時，使用安定劑。軟式膠囊中，活性成份最好溶解或懸浮於合適液體中，如：脂肪油類、石蠟油或液態聚乙二醇，其中亦可添加安定劑。

非經腸式調配物爲特別適合注射之液體，其可依各種不同方式展現有效性，如：經靜脈內、經肌內、腹膜內、鼻內、皮內、皮下或最好經動脈內。這種液體爲等張性水溶液或水性懸浮液較佳，其可在臨用前，方由例如：只含有活性成份或合併含有醫藥上可接受載體之冷凍乾燥製劑製備。該醫藥製劑可經過殺菌及/或包含添加劑，例如：防腐劑、安定劑、濕化劑及/或乳化劑、溶解劑、調整滲透壓之鹽及/或緩衝劑。

供穿皮式投藥用之合適調配物包括有效量活性成份與載體。合宜載體包括有助於通過宿主皮膚之可吸收性醫藥上可接受之溶劑。其特徵爲，穿皮式裝置呈繃帶形式，包括一個背襯層、含有化合物及視需要含有載體之貯積槽、視

五、發明說明 (13)

需要包含之速率控制屏障，供依控制且預定速率，自宿主皮膚長期傳送活性成份，及可保護皮膚上裝置之器具。

下列實例說明上述之本發明，且實例5係與下列附圖有關：

圖1為乳癌患者在接受帕米卓酸二鈉治療前(a)及後(b)之左邊支氣管動脈之血管照像圖：

圖2為同一位乳癌患者在接受帕米卓酸二鈉治療前(a)與後(b)之右邊支氣管動脈之血管照像圖；及

圖3為骨關節炎患者在接受帕米卓酸二鈉治療前(a)與後(b)之右邊膝關節之血管照像圖。

下列實例中，咸了解“活性成份”一詞係指適用於根據本發明之上述任一種雙膦酸衍生物。

實例

實例1：含有活性成份之包衣丸劑之膠囊，例如：以帕米卓酸二鈉五水合物作為活性成份：

丸劑核心：

活性成份(磨粉)	197.3毫克
微晶纖維素(Avicel® PH 105)	<u>52.7毫克</u>
	250.0毫克

+ 內包衣：

纖維素HP-M 603	10.0毫克
聚乙二醇	2.0毫克
滑石	<u>8.0毫克</u>
	270.0毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

+ 胃酸抗性外包衣：

Eudragit® L 30 D(固態)	90.0 毫克
檸檬酸三乙酯	21.0 毫克
消泡劑 Antifoam® AF	2.0 毫克
水	
滑石	<u>7.0 毫克</u>
	390.0 毫克

加水濕潤含帕米卓酸二鈉及 Avicel® PH 105 之混合物並捏拌，擠壓，形成球狀。乾丸粒接著於流化床上使用內包衣(由纖維素 HP-M-603、聚乙二醇(PEG) 8000 及滑石組成)及水性胃酸抗性包衣(由 Eudragit® L 30 D、檸檬酸三乙酯及消泡劑 Antifoam® AF 組成)包覆外衣。包衣丸劑與滑石混合成粉末，利用商業用膠囊填充機，例如：赫飛格(Höfliger)公司與卡格(Karg)公司之機器，填至膠囊內(0 號膠囊)。

實例 2：整體式膠黏性穿皮式系統，其含有例如：1-羥基-2-(咪唑-1-基)-乙烷-1,1-二膦酸作為活性成份：

組成：

聚異丁烯(PIB) 3000 (Oppanol B1, BASF)	5.0 克
PIB 35000 (Oppanol B10, BASF)	3.0 克
PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF)	9.0 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (15)

氫化烴樹脂	43.0 克
(Escorez 5320, Exxon)	
1-十二烷基氮雜環庚-2-酮	20.0 克
(Azone, 加州尼爾森研究公司	
(Nelson Res., Irvine/CA))	
活性成份	<u>20.0 克</u>
總量	100.0 克

製法：

取上述成份共同溶於150克具特定沸點之石油餾份100-125中，於輾轉傳動床上輾轉。利用塗佈機，使用300毫米刮刀片，塗佈該溶液至聚酯膜上(卡列公司(Kalle)之赫斯塔凡產品(Hostaphan)，塗層約75克/米²。乾燥後(60℃下15分鐘)，塗佈一層經矽酮處理過之聚酯膜(厚75毫米，拉芬柏格公司(Laufenberg))，形成可撕除膜。完成之系統經打孔工具打成5至30公分²大小之所需形式。完工後之系統分別密封在鋁箔紙包中。

實例3：小瓶裝，含有1.0毫克冷凍乾燥之乾的1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸(其混合鈉鹽)，加1毫升水稀釋後，得到供靜脈內輸液用之溶液(濃度1毫克/毫升)。

組成：

活性成份(游離二膦酸)	1.0 毫克
甘露糖醇	46.0 毫克
檸檬酸三鈉 x 2 H ₂ O	約 3.0 毫克

五、發明說明 (16)

水	1 毫 升
注射用水	1 毫 升

在 1 毫 升 水 中 ， 以 檸 檬 酸 三 鈉 x 2 H₂O 滴 定 活 性 成 份 至 pH 6.0 。 然 後 添 加 甘 露 糖 醇 ， 溶 液 冷 凍 乾 燥 ， 將 冷 凍 乾 燥 物 填 入 小 瓶 中 。

實例 4： 安 瓶 裝 ， 其 含 有 例 如 ： 作 為 活 性 成 份 之 帕 米 卓 酸 二 鈉 五 水 合 物 溶 於 水 中 。 稀 釋 後 ， 此 溶 液 供 靜 脈 內 輸 液 用 (濃 度 3 毫 克 / 毫 升) 。

組 成：

活 性 成 份	19.73 毫 克
(≅ 5.0 毫 克 無 水 活 性 成 份)	
甘 露 糖 醇	250 毫 克
注 射 用 水	5 毫 升

實例 5 患 者 之 治 療 法

由 多 位 癌 症 患 者 及 與 轉 移 有 關 之 患 者 ， 及 一 位 骨 關 節 炎 患 者 經 動 脈 內 接 受 雙 膦 酸 鹽 輸 液 處 理 ， 經 由 動 脈 送 至 癌 症 、 轉 移 或 骨 關 節 炎 部 位 。 在 雙 膦 酸 鹽 輸 液 之 前 及 之 後 均 採 用 標 準 血 管 顯 影 術 檢 查 癌 症 、 轉 移 或 骨 關 節 炎 部 位 。 所 有 病 例 均 在 病 灶 區 域 觀 察 到 對 新 形 成 之 血 管 及 其 他 血 管 具 有 顯 著 閉 塞 效 果 。 下 文 中 更 詳 細 說 明 其 療 程 。

i) 患 者 編 號 ： 1676
性 別 ： 女

五、發明說明 (17)

年齡： 68 歲 6 個月

診斷： 乳癌，多發性肺部轉移

治療基部： 兩側支氣管動脈

共輸入 75 毫克帕米卓酸二鈉 (Aredia®) 至兩側支氣管動脈中，以消除其腫瘤之赤紅色。圖 1 與 2 出示處理前 (a) 與後 (b) 之左肺 (圖 1) 與右肺 (圖 2) 區域之血管照像圖。

ii) 患者編號： 2022

性別： 女

年齡： 57 歲 1 個月

診斷： 乳癌，骨轉移，多發性肺部轉移

治療基部： 1. 兩側最高肋間動脈至第 12 支肋間動脈

2. 兩側支氣管動脈

3. 胸側內動脈

4. v r. 胸動脈

共使用了 75 毫克帕米卓酸二鈉 (Aredia®)，100 毫克伊普賽 (etoposide)，10 毫克 BLM 及 500 毫克 impr as-liprodol 來消除沿著此等基部出現之腫瘤之赤紅色。(對骨轉移則只使用帕米卓酸鹽)。

iii) 患者編號： 1441

性別： 女

年齡： 63 歲 11 個月

診斷： 乳癌，多發性骨轉移，多發性肝轉移

治療基部： 1. 兩側閉孔動脈

2. 兩側 L 4/5 至 L 1 腰部動脈

五、發明說明 (18)

3. 右側肝 s 6, 7, 8 subergemenal 肝動脈

共使用 45 毫克帕米卓酸二鈉 (Aredia®)，10 毫克 ADM (用於肝) 及 500 毫克 impr as-liprodol 乳液來消除沿著此等基部出現之腫瘤之赤紅色 (用於治療骨轉移時，只使用 45 毫克帕米卓酸鹽，用於治療肝轉移時，則使用 10 毫克 ADM 且另外使用 500 毫克 impr as-liprodol)。

iv) 患者編號： 1840

性別： 男

年齡： 43 歲 11 個月

診斷： 舌癌，colateral vibo，橫隔膜轉移

治療基部： 1. 第 7，8，9，10 肋間動脈

2. 左側 ing. 膈動脈

3. 左側較高肋間動脈

4. 左側肩胛下動脈

在上述動脈中共輸入 60 毫克帕米卓酸二鈉 (Aredia®) 以消除沿著此等基部出現之腫瘤之赤紅色。

v) 患者編號： 1835

性別： 女

年齡： 34 歲 8 個月

診斷： 乳癌，多發性肺部轉移，多發性骨轉移，多發性肝轉移

治療基部： 左迴腸腰部，迴腸髌骨，髌骨側動脈

右迴腸腰部，深部迴腸 orumgles 動脈

兩側 L4，左側 L3，兩側 L2 左胸動脈，

五、發明說明 (19)

右胸肋間動脈，支氣管，右肝動脈

共使用 90 毫克帕米卓酸二鈉 (Aredia®)，100 毫克伊普賽 (etoposide)，10 毫克 ADM，6.0 CE 之 OK-432 及 500 毫克 impr as-liprodol 乳液來消除沿著此等基部出現之腫瘤之赤紅色。

vi) 患者編號： 2013

性別： 女

年齡： 73 歲 7 個月

診斷： 右膝關節骨關節炎
(解譯成絕血性血管生成性骨病變)

治療基部： 1. 右邊下行膝動脈

2. 右邊 sular 動脈

共使用 30 毫克帕米卓酸二鈉 (Aredia®) 來消除沿著此等基部出現之血管生成性赤紅色。右膝關節區域於處理前 (a) 與後 (b) 之血管照像圖示於圖 3。

vii) 患者編號： 2026

性別： 女

年齡： 49 歲

診斷： 乳癌，脊髓胸段，骨轉移

治療基部： 1. 兩側最高肋間動脈

2. 兩側 1-4 腰部動脈

3. 中間骶骨動脈

共輸入 30 毫克帕米卓酸二鈉 (Aredia®) 至腫瘤中以消除其赤紅色。

五、發明說明 (20)

viii) 患者 D : 1985

性別 : 女

年齡 : 49 歲 8 個月

診斷 : 乳癌 , 多發性骨轉移

BCT 之後

治療基部 : 1. 兩側最高肋間至第 12 肋間動脈

2. 兩側腰部動脈 (L1 至 L4)

3. 中間髖骨動脈

共使用 90 毫克帕米卓酸二鈉 (Aredia®) 來消除沿著此等基部出現之腫瘤赤紅色。

ix) 患者 ID : 1063

性別 : 男

年齡 : 80 歲 10 個月

診斷 : 肺癌 , 鱗狀細胞癌

治療基部 : 1. 右邊最高肋間動脈

2. 兩側支氣管動脈總幹

共只輸入 45 毫克帕米卓酸二鈉 (Aredia®) 至腫瘤 , 以消除基部腫瘤之赤紅色。

實例 6 索忍卓酸對經浸泡過生長因子之皮下植入物在小白鼠體內誘發之血管生成作用之影響

方法

動物

採用體重 17 至 20 克之雌性小白鼠 (Tiflbm : MAG)。其係利用耳部記號鑑別 , 在正常條件下分組 (每籠 6 隻) 並每天觀

五、發明說明 (21)

察。每種實驗中每個處理組使用6隻小白鼠。所有實驗均至少進行二次。

實驗箱之製法

以全氟烷氧基-鐵弗龍(Teflon®-PFA, 21毫米 x 8毫米直徑, 體積550微升)製成多孔性組織實驗箱, 具有80個規則間隔之0.8毫米小孔。兩端使用相同材料之可移動式蓋子密封。在一支矽管(直徑12毫米)中嵌入4至6個實驗箱。然後以矽橡膠密封管子兩端, 24小時後, 利用高壓殺菌法為含有實驗箱之管子殺菌(121°C, 15分鐘)。

生長因子

在無菌條件下, 同時仍含在矽管中時, 在實驗箱中填充含20單位/毫升肝素之洋菜0.8% w/v (BBL® Nr. 11849, 法國梅蘭市貝頓狄克森公司(Becton Dickinson, Meylan France)且含或不含生長因子(人類VEGF 2微克/毫升或人類bFGF 0.3微克/毫升)。洋菜溶液先保持在42°C下, 然後才進行填充步驟。

實驗箱植入法

使小白鼠吸入含3%異氟烷(Forene®, 瑞士卡姆市亞伯特公司(Abott AG, Cham))之氧氣而麻醉。在無菌條件下, 經由動物背部一個小切口植入實驗箱。以傷口夾(克雷亞當斯公司(Chay Adams)之自動夾9毫米)封閉皮膚切口。

實驗箱取出法

植入後5天, 麻醉動物(3%異氟烷), 並使用過度劑量之戊巴比妥殺死動物(210毫克/公斤i.p., 瑞士蘇黎士市維特里

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

納亞公司之維特納可產品 (Vetanarcol, Veterinaria AG, Zürich, Switzerland))。自動物體內取出實驗箱，小心分開每個植入物周圍所形成之血管化纖維組織，稱重，利用血紅素濃度之比色測定法定量血液總量。

血管生成作用效應之定量法

添加2毫升蒸餾水後，取組織樣本於24000 rpm下均質化1分鐘 (Ultra Turrax T25)。樣本隨後於7000 rpm下離心1小時。上澄液經0.45微升GHP針筒濾器過濾 (Acrodisc® GF，美國密西根州安亞伯市吉曼科學公司 (Gelman Science, Ann Arbor, Michigan, USA))，以避免脂肪污染。採用卓布金 (Drabkin) 試劑套組 (希格馬血紅素 #525，英國妥斯特郡，卜勒市希格馬化學公司 (Sigma Chemical Co. Ltd., Poole, Dorset, England) 於540 nm下進行分光光度計分析法，測定濾液中血紅素含量。取一份濾液 (100微升) 加至1毫升卓布金溶液中，混合物於室溫下培養15分鐘。540 nm下之吸光度 (Uvikon 810P) 與血紅素濃度成比例。採用由小白鼠供體得到不同體積之全血樣本事先製成之校正曲線，將血紅素測定值換算成血液體積測定值 (微升)。

藥物處理

在植入實驗箱前一天開始投與索忍卓酸，在投與最後一劑後24小時，植入後5天時取出實驗箱。實驗期間，動物分組裝籠。在輪流位置上注射索忍卓酸，劑量為皮下注射1、10及100微克/公斤/天 (劑量體積25毫升/公斤)。化合物先溶於蒸餾水中，然後以含甘露糖醇之蒸餾水稀釋 (終

五、發明說明 (23)

濃度：5%甘露糖醇)。對照組動物只接受載體。各實驗至少進行二次，並收集數據供最後評估。

計算與統計

個別動物之血管生成作用效應(組織重量或血液總量增加)之抑制百分比之計算法如下：

$$(A - B) / (C - D) \times 100$$

A = 裝置含生長因子之實驗箱之藥物處理組小白鼠之組織重量(或血液體積)。

B = 裝置不含生長因子之實驗箱之藥物處理組小白鼠之組織平均重量(或血液體積)。

C = 裝置含生長因子之實驗箱之載劑處理組小白鼠之組織平均重量(或血液體積)。

D = 裝置不含生長因子之實驗箱之載劑處理組小白鼠之組織平均背景重量(或血液體積)。

採用曼-懷特尼(Mann-Whitney)分級總和試驗，由組織重量與血液體積之絕對重量進行組間統計比較(化合物處理組對未處理組)。顯著水準定在 $p < 0.05$ 。

結果

索忍卓酸隨劑量抑制bFGF所誘發之血管生成作用效應，由重量及血液含量測定，其約略 IC_{50} 值分別為2.5及3.1微克/公斤。在最高試驗劑量下(100微克/公斤/天)，VEGF誘發之血液量增加程度受到顯著抑制，但重量則不然。

此等實驗在數種疾病動物模式中，在對骨代謝上展現療效之劑量範圍內證明索忍卓酸抑制bFGF但非VEGF所誘發

五、發明說明 (24)

血管生成作用。在較高劑量下，亦觀察到部份抑制 VEGF 效應。因此索忍卓酸似乎對抑制 bFGF 所調節之效應具有一些選擇性。

實例 7 索忍卓酸鹽於活體內對細胞增殖及移動作用之影響

方法

試驗化合物與溶液

本報告說明之實驗係使用索忍卓酸之水合二鈉鹽進行。索忍卓酸鹽 (10 mM) 與 EDTA (5 mM) 之保存溶液係於 PBS 中製備。然後於適合各細胞株之最適當培養基中稀釋此保存溶液。

細胞及細胞培養條件

自普洛姆細胞 (Promo Cell) (瑞士艾希威市生物觀念公司 (BioConcept AG, Allschwil)) 取得人類臍靜脈內皮細胞 (HUVEC)。本實驗使用之人類腫瘤細胞株，A431 (表皮癌瘤) 得自美國菌種培養物收集處 (美國馬里蘭州洛克菲力市 ATCC (ATCC, Rockville, MD, USA))。所有細胞株均於試管內根據供應商之建議培養。

內皮細胞增殖作用分析法

採用以吸收 BrdU 為主之內皮細胞增殖作用分析法 (英國艾莫珊公司 (Amersham)，拜翠克 (Biotrak) 細胞增殖作用 Elisa 系統 V.2)，測試索忍卓酸鹽抑制對 VEGF 之功能性反應之能力。為了測試反應之專一性，亦試驗索忍卓酸鹽及 EDTA (作為索忍卓酸鹽之離子螯合效應之對照組) 對 bFGF

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (25)

及對血清所誘發HUVEC之增殖作用之影響。在塗佈1.5%明膠之96孔板之各孔中，接種次融合之HUVEC，密度為每孔 5×10^3 個細胞，然後於37°C下及5% CO₂下，在生長培養基(瑞士艾希威市生物觀念公司內皮細胞生長培養基，普洛姆細胞No. C-22110)中培養。24小時後，生長培養基換成基礎培養基(瑞士艾希威市生物觀念公司內皮細胞基礎培養基，普洛姆細胞No. C-22210)，該基礎培養基中含有人類VEGF₁₆₅(10毫微克/毫升)、bFGF(0.5毫微克/毫升)或5% FCS，含或不含試驗化合物。亦包括不含生長因子之對照組四孔。培養24小時後，添加標記BrdU溶液，細胞再培養24小時後，固定、阻斷及添加標記過氧化酶之抗-BrdU抗體。然後採用3,3',5,5'-四甲基聯苯胺受質檢測結合之抗體，其係形成有色反應產物，於450 nm下進行分光光度測定法定量。

腫瘤細胞增殖分析法

為了進一步測試索忍卓酸鹽及EDTA之專一性，測試其對人類腫瘤細胞株(A431，表皮癌瘤)增殖作用之影響。在96孔板中接種細胞， 1.5×10^3 個細胞/孔，並培養一夜。然後添加一系列稀釋之試驗化合物，板子培養3天，之後以3.3% v/v戊二醛固定細胞，以水洗滌，及以0.05% w/v甲基藍染色。洗滌後，以3% v/v HCl溶離染料，採用Dynatech 7000分光光度計，於665 nm下測定光密度。由曝露到化合物之細胞之生長與對照組細胞之細胞生長比較降低百分比，其係利用電腦化系統，使用公式 $(OD_{\text{試驗組}} - OD_{\text{初值}}) /$

五、發明說明 (26)

$(OD_{\text{對照組}} - OD_{\text{初值}}) \times 100$ 決定。IC₅₀之定義為在培養期結束時，使每孔細胞數相較於對照組培養物(100%)減少50%時之藥物濃度。

內皮細胞移動分析法

採用內皮細胞移動分析法測試索忍卓酸鹽抑制對VEGF之功能性反應之能力。在24孔板上塗佈1.5%明膠，裝上環形柵欄作為屏障，防止孔中心細胞生長。在外圍區接種次融合之HUVEC，密度 1×10^5 個細胞/孔，然後於37℃下及5% CO₂下，在生長培養基(瑞士艾希威市生物觀念公司，內皮細胞生長培養基，普洛姆細胞No. C-22110)中培養。24小時後，取出柵欄，生長培養基換成基礎培養基(瑞士艾希威市生物觀念公司，內皮細胞基礎培養基，普洛姆細胞No. C-22210)，其中包含人類VEGF₁₆₅(10毫微克/毫升)或5% FCS，含或不含試驗化合物。添加50微克/毫升氟尿嘧啶(瑞士巴賽爾市洛氏藥廠(Roche, Basel, Switzerland))，抑制細胞增殖。亦包括不含生長因子之凹孔作為對照組。培養60-70小時後，固定細胞，以Diff-Quik(瑞士杜丁根市戴德貝齡藥廠(Dade Behring AG. Nr. 130832, Düringen, Switzerland)染色。將24孔板置於雙眼顯微鏡下，使用KS-400軟體(德國奇納市蔡司公司(Carl Zeiss Jena, Jena, Germany)及特別設計之放大器(migration.mcr.)計算移動細胞之數量。

統計

依鄧尼氏試驗(Dunnetts' test)之單向變方分析法分析數

五、發明說明 (27)

據，分析索忍卓酸鹽或EDTA處理組與對照組之間之差異顯著性。採用邦費洛尼試驗(Bonferroni test)分析每一對索忍卓酸鹽及EDTA處理組之間在特定濃度下之差異顯著性。所有分析法均使用Instat®軟體(美國聖地牙哥市葛拉弗派德公司(GraphPad Inc., San Diego, USA))進行。

結果

索忍卓酸鹽隨劑量之變化抑制血清誘發之HUVCEC增殖作用， IC_{50} 值為 $4.1 \pm 0.6 \mu M$ 。其對VEGF所誘發之增殖作用(IC_{50} ： $6.9 \pm 0.4 \mu M$)及對bFGF所誘發之增殖作用(IC_{50} ： $4.2 \pm 0.4 \mu M$)亦有類似影響。索忍卓酸鹽在較高濃度下，對增殖作用之抑制效應亦與對照組有顯著差異。在所有刺激下，索忍卓酸鹽之最高試驗濃度($30 \mu M$)下觀察到細胞外形有變化。

在平行實驗中，對照組採用EDTA作為雙膦酸鹽螯合劑二價陽離子。EDTA在 $30 \mu M$ 下對FCS、VEGF及bFGF所誘發HUVCEC增殖作用之抑制作用分別為23.7%、55.6%及49.5%。在所有刺激下，EDTA之影響小於索忍卓酸鹽之影響，在試驗濃度範圍內，對血清誘發之增殖作用未達到統計上顯著水準，但在 $3 \mu M$ 及以上之EDTA濃度的確對VEGF及bFGF刺激作用有影響。在血清或bFGF之刺激下，在 $3 \mu M$ 及以上濃度之索忍卓酸鹽之抑制效應顯著高於EDTA，但對VEGF之刺激作用則只有 $30 \mu M$ 數值方有顯著差異。

人類腫瘤細胞株A431之增殖作用受到索忍卓酸鹽抑制，

五、發明說明 (28)

IC₅₀ 為 1.35 μ M。EDTA 在試驗劑量範圍中，對 A431 增殖作用沒有顯著影響，但在 30 μ M 下出現輕微抑制作用 (8.8%)。

索忍卓酸鹽在至高 10 μ M 下，在基礎培養基中及含血清或 VEGF 之培養基中刺激 HUVEC 移動。在 30 μ M 下之移動作用則完全受抑制，且觀察到細胞外形有變化。EDTA 對移動作用則沒有一致的效應。

此等試驗證明索忍卓酸鹽抑制血清、VEGF 及 bFGF 誘發之人類內皮細胞之增殖作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

89 109 9 18

a)

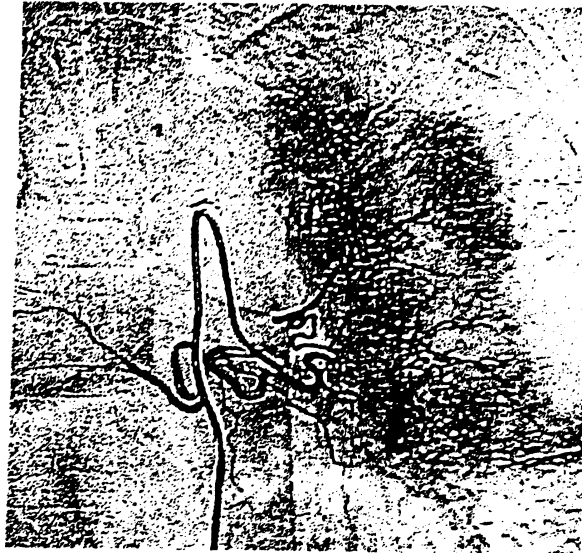


圖 1

b)

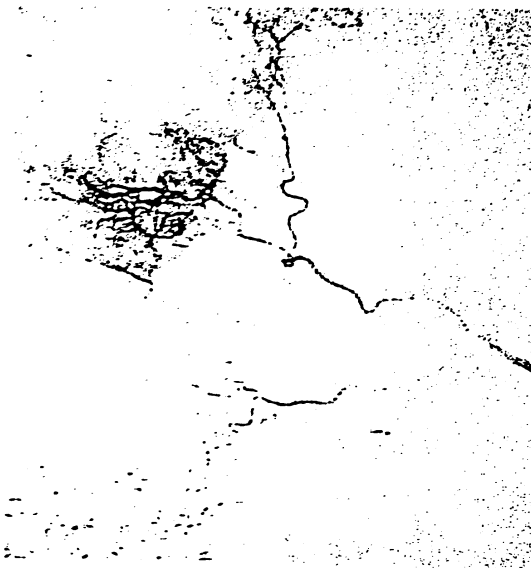


a)



圖 2

b)



a)

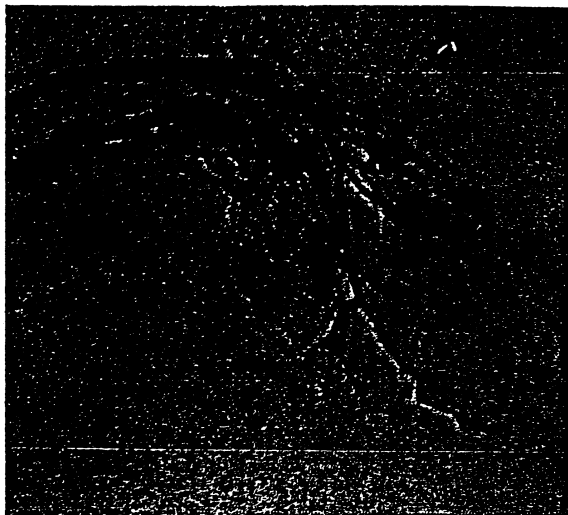
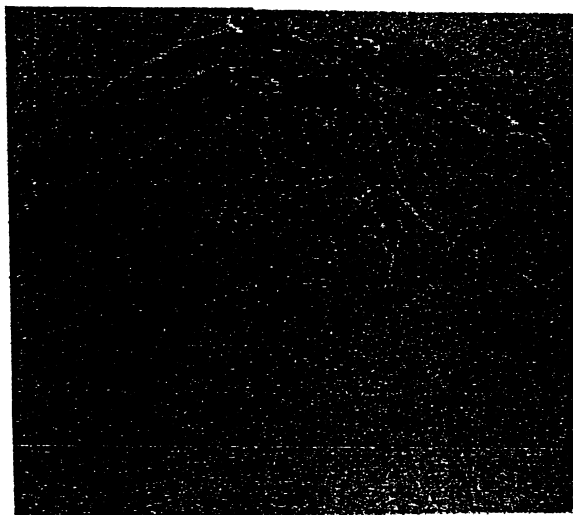


圖 3

b)



公告本

12 年 月 日 修正
補充

A4

C4

申請日期	89. 5. 23
案 號	89109918
類 別	Abik 31/00

(以上各欄由本局填註)

中文說明書修正頁(90年12月)

發 明 專 利 說 明 書		I224504
一、發明 新 型 名 稱	中 文	用於治療血管生成作用之含雙膦酸鹽之醫藥組合物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING BISPHOSPHONATE FOR THE TREATMENT OF ANGIOGENESIS
二、發明 創 作 人	姓 名	1.鐵儲紀 歐庫諾 2.強納生 格林 3.珍妮特 瑪哲利 伍德
	國 籍	1.日本 2.英國 3.紐西蘭
	住、居所	1.日本埼玉縣熊谷市上奈良區1259-1號 2.瑞士阿列先姆市瓦德司特路12號 3.瑞士拜爾班肯市茵登克林瑪騰路18號
三、申請人	姓 名 (名 稱)	瑞士商諾華公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士巴塞爾市史克瓦司伍德利路215號
	代 表 人 姓 名	1.漢斯 魯道夫 豪斯 2.亨里特 布魯諾

90.12.18

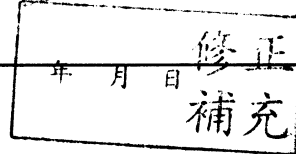
A5
B5修正
補充

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 用於治療血管生成作用之含雙膦酸鹽之醫藥組合物)

本發明係有關為有需要治療血管生成作用之患者，例如：腫瘤患者或罹患炎症之患者進行這種治療之方法，其包括最好經由動脈內途徑對患者投與有效量之雙膦酸鹽，例如：帕米卓酸 (pamidronic acid) 或索忍卓酸 (zoledronic acid) 或其鹽或水合物。

英文發明摘要 (發明之名稱： PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS)
COMPRISING BISPHOSPHONATE FOR THE
TREATMENT OF ANGIOGENESIS

A method for the treatment of angiogenesis in a patient in need of such treatment, e.g. a tumour patient or a patient suffering from an inflammatory disease, which comprises administering, preferably via an intra-arterial route, an effective amount of a bisphosphonate, e.g. pamidronic acid or zoledronic acid or salts or hydrates thereof, to the patient



六、申請專利範圍

1. 一種用於治療血管生成作用之醫藥組合物，其包括有效量之雙膦酸鹽。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中雙膦酸鹽係用於製備治療血管生成作用之藥物。
3. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中雙膦酸鹽係用於治療哺乳動物與疾病或病理症狀有關之血管生成作用。
4. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其係用於治療發炎、心肌絕血、類風濕關節炎、骨關節炎及腫瘤形成。
5. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中腫瘤形成係腫瘤生長、入侵或轉移。
6. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中雙膦酸鹽係選自下列化合物或其醫藥上可接受之鹽，或其任何水合物：3-胺基-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸(帕米卓酸(pamidronic acid))，3-(N,N-二甲胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，4-胺基-1-羥基丁烷-1,1-二膦酸(亞忍卓酸(alendronic acid))，1-羥基-亞乙基-雙膦酸，1-羥基-3-(甲基戊胺基)-亞丙基-雙膦酸，依本卓酸(ibandronic acid)，6-胺基-1-羥基己烷-1,1-二膦酸，3-(N-甲基-N-正戊胺基)-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，1-羥基-2-(咪唑-1-基)乙烷-1,1-二膦酸，1-羥基-2-(3-吡啶基)乙烷-1,1-二膦酸(李斯卓酸(risedronic acid))，1-(4-氯苯硫基)甲烷-1,1-二膦酸(地路卓酸(tiludronic acid))，3-[N-(2-苯基硫

六、申請專利範圍

乙基)-N-甲胺基]-1-羥基丙烷-1,1-二膦酸，1-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙烷-1,1-二膦酸，1-(N-苯胺基硫羰基)甲烷-1,1-二膦酸，5-苯甲醯基-3,4-二氫-2H-吡唑-3,3-二膦酸四乙酯，1-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)乙烷-1,1-二膦酸，及1,1-二氯甲烷-1,1-二膦酸(克洛卓酸(clodronic acid))。

7. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中雙膦酸鹽係選自下列化合物或其醫藥上可接受之鹽，或其任何水合物：帕米卓酸鹽(APD)，二甲基-APD，亞忍卓酸鹽，伊狄卓酸鹽(etidronate)，依本卓酸鹽，胺基-己基-BP，甲基-戊基-APD (=BM 21.0955)，李斯卓酸鹽，包括其N-甲基吡啶鎢鹽，地路卓酸鹽，EB 1053(1-羥基-3-(吡咯啉-1-基)丙烷-1,1-二膦酸)，Y M 529(1-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)乙烷-1,1-二膦酸)及克洛卓酸鹽。
8. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中李斯卓酸鹽係N-甲基吡啶鎢碘。
9. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其中N-甲基吡啶鎢碘係NE-10244或NE-10446。
10. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中雙膦酸鹽為帕米卓酸或索忍卓酸(zoledronic acid)，或其醫藥上可接受之鹽，或其任何水合物。
11. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其係用於閉塞性治療血管生成作用，其包括有效量雙膦酸鹽；其中雙膦酸鹽係用於製備供閉塞性治療血管生成作用之醫藥；

六、申請專利範圍

或

雙膦酸鹽係作為血管生成作用逆轉劑。

12. 根據申請專利範圍第11之醫藥組合物，其係經動脈內投藥；其中雙膦酸鹽係用於製備供經動脈內閉塞性治療血管生成作用之醫藥；

雙膦酸鹽係用於動脈內為哺乳動物治療或逆轉與疾病或病理症狀有關之血管生成作用；及

雙膦酸鹽作為動脈內血管生成作用逆轉劑。

13. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其係用於預防或保護性治療血管生成作用，其包括有效量雙膦酸鹽；其中雙膦酸鹽係用於製備供預防或保護性治療血管生成作用之醫藥；或

雙膦酸鹽係作為血管生成作用抑制劑。