



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202143985 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：110105373

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*A61K33/26 (2006.01)**A61P31/12 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/02/16

澳大利亞

2020900433

2021/01/29

澳大利亞

2021900204

(71)申請人：澳大利亞商科微範國際澳大利亞私人有限公司 (澳大利亞) KOMIPHARM  
INTERNATIONAL AUSTRALIA PTY LTD (AU)

澳大利亞

英屬開曼群島商派納菲克斯公司 (開曼群島) PANAPHIX INC. (KY)

開曼群島

(72)發明人：楊 龍鎮 YANG, YONG-JIN (KR)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：17 共 123 頁

(54)名稱

治療之方法

(57)摘要

本發明係關於一種減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的方法，及一種治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的方法。

The present invention relates to a method of reducing an inflammatory response due to a viral infection in a subject, and to a method of treating or preventing an inflammatory condition due to a viral infection in a subject.

指定代表圖：

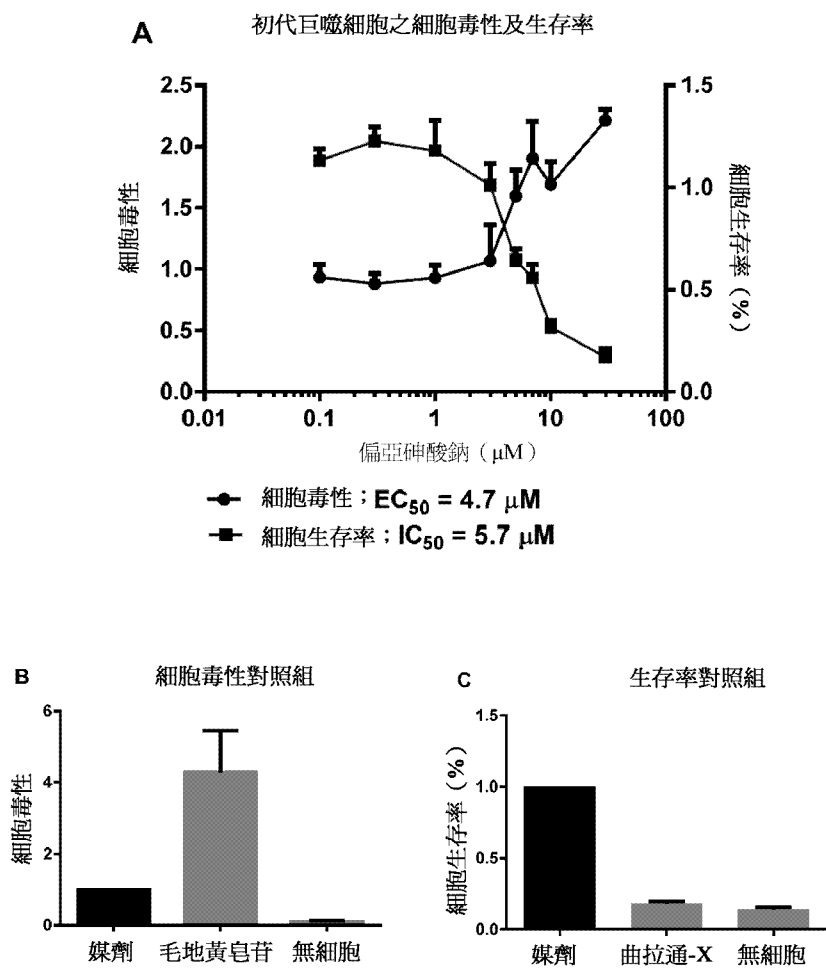


圖 1



202143985

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 治療之方法

【英文發明名稱】 METHOD OF TREATMENT

### 【中文】

本發明係關於一種減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的方法，及一種治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的方法。

### 【英文】

The present invention relates to a method of reducing an inflammatory response due to a viral infection in a subject, and to a method of treating or preventing an inflammatory condition due to a viral infection in a subject.

【指定代表圖】 圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】 治療之方法

【英文發明名稱】 METHOD OF TREATMENT

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的方法，及一種治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的方法。

【0002】 本申請案主張2020年2月16日申請之澳大利亞臨時專利申請案第2020900433號及2021年1月29日申請之澳大利亞臨時專利申請案第2021900204號之優先權。澳大利亞臨時專利申請案第2020900433號及第2021900204號之全部內容以引用之方式併入本文中。

## 【先前技術】

【0003】 發炎反應係由身體回應於損傷、感染及其他傷害而產生。發炎反應涉及促發炎細胞介素及消炎細胞介素兩者之級聯（cascade）。此等細胞介素之間的平衡通常決定感染或損傷後之結果。

【0004】 對於感染或損傷之後的成功結果，促發炎細胞介素之產生使得白血球募集、組織巨噬細胞活化及免疫介體產生。

【0005】 然而，在某些情況下，諸如敗血症，或由感染物，諸如病毒，諸如禽流感或某些冠狀病毒株（例如SARS-CoV及SARS-CoV-2）所致之感染之後，對感染之發炎反應可引起急性發炎病狀，其中存在促發炎細胞介素，諸如腫瘤壞死因子 $\alpha$ （tumour necrosis factor alpha，TNF- $\alpha$ ）、介白素1 $\beta$ （interleukin 1 beta，IL-1 $\beta$ ）及介白素6（interleukin 6，IL-6）之產生失調。此類促發炎細胞介素之產

生失調可引起肺炎及/或多重器官衰竭，且對易感個體可致命。

【0006】 促發炎細胞介素之過量的且在一些情況下失調的分泌及/或產生通常為一些病毒感染中之因素，其可引起疾病症狀之快速惡化。舉例而言，冠狀病毒（coronavirus，CoV）為引起範圍介於普通感冒至更嚴重疾病的疾病之較大病毒家族，且已知會引起促發炎細胞介素之增加的且在一些情況下失調的分泌。冠狀病毒之實例包括MERS-CoV、SARS-CoV及SARS-CoV-2。冠狀病毒感染之常見病徵包括呼吸系統症狀、發熱、咳嗽、呼吸短促及呼吸困難。在更嚴重情況下，感染可引起肺炎、嚴重急性呼吸症候群、腎衰竭及死亡。

【0007】 因此，需要改良之用於治療或預防發炎病狀的醫藥組成物，該等發炎病狀中歸因於病毒感染，促發炎細胞介素之產生失調。

#### 【發明內容】

【0008】 本發明人已發現偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）（sodium meta-arsenite，SMA）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）（potassium meta-arsenite，KMA）能夠減少或抑制促發炎細胞介素 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 及 $\text{IL-6}$ 自巨噬細胞之產生。

【0009】 因此，第一態樣提供一種減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）。

【0010】 另一第一態樣提供偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ），其用於減少個體之由病毒感染所致之發炎反應；或偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）之用途，其用於製造減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的醫藥品。

【0011】 本發明人設想SMA及KMA可用於治療或預防由對病毒感染之發炎反應引起之病狀（由病毒感染所致之發炎病狀）。

【0012】 因此，第二態樣提供一種治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0013】 另一第二態樣提供偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )，其用於治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀；或偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的醫藥品。

【0014】 第三態樣提供一種治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症 (hypercytokinemia) 的方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0015】 另一第三態樣提供偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )，其用於治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症；或偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症的醫藥品。

【0016】 第四態樣提供一種治療個體之病毒感染之方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0017】 另一第四態樣提供偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )，其用於治療個體之病毒感染；或偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造治療個體之病毒感染的醫藥品。

【0018】 第五態樣提供一種治療個體之冠狀病毒感染之方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0019】 另一第五態樣提供偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )，其用於治療個體之冠狀病毒感染；或偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造治療個體之冠狀病毒感染的醫

藥品。

【0020】 第六態樣提供一種減少患有由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量之方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0021】 另一第六態樣提供偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )，其用於減少患有由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6產量；或偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造減少患有由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6產量的醫藥品。

【0022】 第七態樣提供一種治療個體之冠狀病毒SARS-CoV-2感染之方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0023】 另一第七態樣提供偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )，其用於治療個體之冠狀病毒SARS-CoV-2感染；或偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造治療個體之冠狀病毒SARS-CoV-2感染的醫藥品。

【0024】 第八態樣提供一種治療或預防個體之由歸因於病毒感染的較高TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量介導之疾病或病狀的方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0025】 另一第八態樣提供偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )，其用於治療或預防個體之由歸因於病毒感染的較高TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6介導之疾病或病狀；或偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造治療個體之由歸因於病毒感染的較高TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6介導之疾病或病狀的醫藥品。

【0026】 第九態樣提供一種醫藥組成物，當用於減少由病毒感染所致之發炎反應及/或治療或預防由病毒感染所致之發炎病狀時，該組成物包含偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0027】 第十態樣提供一種醫藥組成物，當用於藉由口服投予減少由病毒感染所致之發炎反應及/或治療或預防由病毒感染所致之發炎病狀時，該組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

【0028】 第十一態樣提供一種醫藥組成物，當用於藉由口服投予減少由病毒感染所致之發炎反應及/或治療或預防由病毒感染所致之發炎病狀時，該組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心核：

(i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，

(ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，

(iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，

(iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及

(v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

【0029】 第十二態樣提供一種治療個體之由病毒感染所致之疾病或症狀的方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0030】 另一第十二態樣提供偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )，其用於治療個體之由病毒感染所致之疾病或症狀；或偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造治療個體之由病毒感染所致之疾病或症狀的醫藥品。

【0031】 本發明提供以下各者：

【0032】 1. 一種減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0033】 2. 如第1項之方法，其中該病毒感染為冠狀病毒感染。

【0034】 3. 如第2項之方法，其中該冠狀病毒為SARS-CoV-2。

【0035】 4. 如第1項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 口服投予。

【0036】 5. 如第1項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【0037】 6. 一種治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-$

$\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0038】 7. 如第6項之方法，其中該病毒感染為冠狀病毒感染。

【0039】 8. 如第7項之方法，其中該冠狀病毒感染由SARS-CoV-2引起。

【0040】 9. 如第6項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 口服投予。

【0041】 10. 如第6項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【0042】 11. 一種治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症 (hypercytokinemia) 的方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0043】 12. 如第11項之方法，其中該病毒感染為冠狀病毒所致之感染。

【0044】 13. 如第12項之方法，其中該冠狀病毒為SARS-CoV-2。

【0045】 14. 一種治療個體之病毒感染之方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0046】 15. 如第14項之方法，其中該病毒感染歸因於冠狀病毒所致之感染。

【0047】 16. 如第15項之方法，其中該冠狀病毒為SARS-CoV-2。

【0048】 17. 如第14項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 口服投予。

【0049】 18. 如第14項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【0050】 19. 一種治療個體之冠狀病毒感染之方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0051】 20. 如第19項之方法，其中該冠狀病毒感染由SARS-CoV-2引起。

【0052】 21. 如第19項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 口服投予。

【0053】 22. 如第19項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【0054】 23. 一種減少患有由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量之方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ )。

【0055】 24. 如第23項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 口服投予。

【0056】 25. 如第23項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【0057】 26. 如第1至25項中任一項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 以包含以下之組成物形式投予：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

【0058】 27. 如第1至25項中任一項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 以包含以下之組成物形式投予：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心核：

- (i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，
- (ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，
- (iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，
- (iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及
- (v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

- (b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

**【0059】** 28. 一種醫藥組成物，當用於藉由口服投予減少由病毒感染所致之發炎反應及/或治療或預防由病毒感染所致之發炎病狀時，該組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

- (b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

**【0060】** 29. 一種醫藥組成物，當用於藉由口服投予減少由病毒感染所致之發炎反應及/或治療或預防由病毒感染所致之發炎病狀時，該組成物包含：

- (a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心

核：

- (i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，
- (ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，
- (iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，
- (iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及
- (v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

- (b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

**【0061】** 30. 一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的醫藥品。

**【0062】** 31. 一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的醫藥品。

**【0063】** 32. 一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症的醫藥品。

**【0064】** 33. 一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於治療個體之病毒感染的醫藥品。

**【0065】** 34. 一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ )

之用途，其用於製造用於減少患有由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量的醫藥品。

【0066】 35. 如第30至34項中任一項之用途，其中該病毒感染為冠狀病毒感染。

【0067】 36. 一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於治療個體之冠狀病毒感染的醫藥品。

【0068】 37. 如第35或36項之用途，其中該冠狀病毒感染由SARS-CoV-2引起。

【0069】 38. 如第30至37項中任一項之用途，其中該醫藥品經調配用於口服投予。

【0070】 39. 如第30至38項中任一項之用途，其中該醫藥品包含醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

【0071】 40. 如第30至38項中任一項之用途，其中該醫藥品包含醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心核：

(i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，

- (ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，
- (iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，
- (iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及
- (v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

- (b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

**【0072】** 41. 一種用於口服投予之醫藥組成物，其包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

- (b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%；

該醫藥組成物用於減少個體之由病毒感染所致之發炎反應；

該醫藥組成物用於治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀；

該醫藥組成物用於治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症；

該醫藥組成物用於治療個體之病毒感染；

該醫藥組成物用於減少患有由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、

IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量；或

該醫藥組成物用於治療個體之冠狀病毒感染。

【0073】 42. 一種用於口服投予之醫藥組成物，其包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心核：

(i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，

(ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，

(iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，

(iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及

(v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%；

該醫藥組成物用於減少個體之由病毒感染所致之發炎反應；

該醫藥組成物用於治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀；

該醫藥組成物用於治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症；

該醫藥組成物用於治療個體之病毒感染；

該醫藥組成物用於減少患有由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、

IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量；或

該醫藥組成物用於治療個體之冠狀病毒感染。

# 【圖式簡單說明】

【0074】 [圖1A至圖1C]為展示經培養大鼠初代巨噬細胞之平均值 ( $\pm$ SEM) 細胞毒性及生存率的圖，該等巨噬細胞在含有100 ng/mL之脂多醣 (lipopolysaccharide, LPS) 及偏亞砷酸鈉 (A; 30、10、7、5、3、1、0.3及0.1  $\mu$ M) 或對照 (B及C); n=3之培養基中培育24小時。

【0075】 [圖2A至圖2F]為展示經培養初代大鼠巨噬細胞之平均值 ( $\pm$ SEM) TNF- $\alpha$  (A)、IL-1 $\beta$  (C) 或IL-6 (E) 分泌及生存率的圖，該等巨噬細胞在含有100 ng/mL之LPS及各種濃度之偏亞砷酸鈉 (30、10、7、5、3、1、0.3及0.1  $\mu$ M) 相對於陽性 (塞內昔布 (celecoxib)) 及陰性 (媒劑) 對照 (B, D及F); n=3的培養基中培育24小時; 沒有共同文字的值有顯著的不同 ( $p \leq 0.05$ )。

【0076】 [圖3A]及[圖3B]為: A.展示由RAW264.7細胞在用LPS刺激以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理之後產生一氧化氮之圖 (亦即展示偏亞砷酸鈉對一氧化氮產生之作用 (iNOS分析)); 及B.展示在用LPS及偏亞砷酸鈉 (\*: 與對照 (LPS +) 相比,  $p < 0.01$ ) 處理之後的細胞生存率之圖。

【0077】 [圖4]為展示由RAW264.7細胞在用LPS刺激以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理之後產生前列腺素E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 的圖 (亦即展示偏亞砷酸鈉對PGE2產生之作用 (PGE2分析)); \*: 與對照 (LPS +) 相比,  $p < 0.01$ )。

【0078】 [圖5]為展示用LPS以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理RAW264.7細胞中之iNOS及COX-2蛋白之表現的西方墨點分析 (亦即展示偏亞砷酸鈉對iNOS及COX2蛋白表現之作用)。

【0079】 [圖6]為展示用LPS以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理之RAW264.7細胞中之TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 蛋白之表現的西方墨點分析 (亦即展示偏亞

砷酸鈉對TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 蛋白表現之作用)。

【0080】 [圖7]為展示用LPS以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理之RAW264.7細胞中如藉由iNOS及COX-2之RT-PCR測定之mRNA表現的電泳凝膠影像(亦即展示偏亞砷酸鈉對iNOS及COX-2基因表現之作用)。

【0081】 [圖8]為展示用LPS以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理之RAW264.7細胞中的iNOS mRNA表現的圖(亦即展示偏亞砷酸鈉對iNOS mRNA表現之作用(即時PCR);\*:與對照(LPS+)相比, $p<0.01$ )。

【0082】 [圖9]為RT-PCR產物之膠凝電泳影像其展示用LPS以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理之RAW264.7細胞中之TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IFN- $\beta$  mRNA表現(亦即展示偏亞砷酸鈉對TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IFN- $\beta$ 基因表現之作用)。

【0083】 [圖10]為展示用LPS以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理之RAW264.7細胞中的NF- $\kappa$ B轉錄活性的圖(亦即展示偏亞砷酸鈉對LPS誘導之NF- $\kappa$ B轉錄活性之作用;\*:與對照(LPS+)相比, $p<0.01$ )。

【0084】 [圖11]為展示用LPS以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理之RAW264.7細胞中的NF- $\kappa$ B (p50)及(p65)之蛋白表現的西方墨點分析(亦即展示偏亞砷酸鈉對NF- $\kappa$ B蛋白表現之作用)。

【0085】 [圖12]為展示用LPS以及用與不用各種濃度之偏亞砷酸鈉處理之RAW264.7細胞中之I $\kappa$ B及IKK之蛋白表現的西方墨點分析。

【0086】 [圖13]為展示用PAX-1 (SMA)、地塞米松(dexamethasone)處理之後或未處理之ARDS小鼠模型之支氣管肺泡灌洗液中TNF- $\alpha$ 含量的曲線下面積(area under the curve, AUC)值的圖。數據展現為平均值 $\pm$ 95%信賴區間(\*: $p<0.05$ , \*\*:  $P<0.005$ )

【0087】 [圖14]為展示用PAX-1 (SMA)、地塞米松(dexamethasone)處理之後或未處理之ARDS小鼠模型之支氣管肺泡灌洗液中IL-6含量的曲線下面積

(AUC) 值的圖。數據展現為平均值 $\pm$ 95%信賴區間 (\* :  $p < 0.05$  , \*\* :  $P < 0.005$ )

【0088】 [圖15]為展示用PAX-1 (SMA)、地塞米松 (dexamethasone) 處理之後或未處理之ARDS小鼠模型之支氣管肺泡灌洗液中IL-1 $\beta$ 含量的曲線下面積 (AUC) 值的圖。數據展現為平均值 $\pm$ 95%信賴區間 (\* :  $p < 0.05$  , \*\* :  $P < 0.005$ )

【0089】 [圖16]為展示用PAX-1 (SMA)、地塞米松處理之後或未處理之ARDS小鼠模型中之小鼠存活率的圖 (G1 (陰性對照, 0 mg/kg), G2 (PAX-1, 1.03 mg/kg), G3 (PAX-1, 1.54 mg/kg), G4 (PAX-1, 2.05 mg/kg), G5 (地塞米松, 3 mg/kg); \*\* $p < 0.005$ , 藉由對數秩 (Mantel-Cox) 測試得出與陰性對照 (G1) 之顯著差異; \*\*\* $p < 0.0005$ , 藉由對數秩 (Mantel-Cox) 測試得出與陰性對照 (G1) 之顯著差異; \*\*\*\* $p < 0.0001$ , 藉由對數秩 (Mantel-Cox) 測試得出與陰性對照 (G1) 之顯著差異;  $n=10$ )。

【0090】 [圖17]為展示藉由氯奎 (chloroquine)、瑞德西韋 (remdesivir)、咯匹那韋 (lopinavir)、含PAX-1 (SMA) 之DMSO (「Komipharm (DMSO)」) 及含PAX-1 (SMA) 之PBS (「Komipharm (PBS)」) 對SARS-CoV-2複製之抑制的圖。

## 【實施方式】

【0091】 在下文中僅藉助於實例描述本發明之較佳具體實例。

## 定義

【0092】 除非本文中另外定義, 否則以下術語應理解為具有以下通用含義。除非另外指明, 否則下文所提及之術語具有當單獨使用術語時及當該術語與其他術語組合使用時遵循之一般含義。

【0093】 如本文所用, 「治療 (treating)」意謂影響個體、組織或細胞以獲得所需藥理學及/或生理作用, 且包括抑制病狀, 亦即遏制其發展; 或緩解或改

善病狀之影響，亦即引起病狀影響之逆轉或消退。

【0094】 如本文所用，「預防 (preventing)」意謂預防病狀在處於可能患有該病狀之風險下的細胞、組織或個體中發生，但未必意謂該病狀最終將不發展，或個體將最終不罹患病狀。預防包括延遲細胞、組織或個體中之病狀發作。

【0095】 如本文所用，「減少由病毒感染所致之發炎反應 (reducing an inflammatory response due to a viral infection)」意謂減輕對與未治療發炎反應之嚴重程度相關的病毒感染之發炎反應的嚴重程度。減輕嚴重程度可涉及，例如，相對於在未經治療之反應期間展現之症狀之嚴重程度或數目，減輕所展現症狀之嚴重程度或減少其數目，或相對於未經治療之反應中的一或多種促發炎細胞介素之血清含量，減少一或多種促發炎細胞介素之血清含量。

【0096】 如本文所用，「由病毒感染所致之發炎病狀 (an inflammatory condition due to a viral infection)」係指由對病毒感染之發炎反應產生之病狀。典型地，發炎病狀在病毒感染期間至少部分由增加的且在一些情況下失調的一或多種促發炎細胞介素含量引起。在病毒感染期間，促發炎免疫細胞遷移至感染部位且藉由在受感染區域中分泌大量促發炎細胞介素，諸如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6，且尤其IL-1 $\beta$ 及IL-6來起反應。此類促發炎細胞介素之分泌促進免疫細胞遷移至感染部位。由於免疫細胞之快速流入及促發炎細胞介素之進一步分泌及受感染細胞之損壞，流體在受感染區域中積累並發生組織損傷。舉例而言，冠狀病毒為感染個體肺部的呼吸道病毒。對冠狀病毒的發炎反應致使呼吸道發炎，使得流體在肺泡中積聚，引起呼吸短促及嚴重情況下引起肺炎。隨時間推移，來自發炎之液體硬化，且可引起肺纖維化且在一些情況下引起死亡。即使在個體存活之情況下，發炎可使得肺功能降低。

【0097】 如本文所用，「減少TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量 (reducing TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and/or IL-6 levels)」係指減少自免疫細胞（典型地，巨噬細胞）分泌之

TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6之量。自免疫細胞分泌之TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6之量可藉由例如測定個體中之TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6之血清含量來測定。

【0098】 如本文所使用，術語「個體 (subject)」係指哺乳動物。哺乳動物可為人類或非人類。非人類之實例包括靈長類動物、家畜動物（例如綿羊、牛、馬、驢、豬）、伴侶動物（例如狗、貓）、實驗室測試動物（例如小鼠、兔、大鼠、天竺鼠、倉鼠）、捕獲之野生動物（例如狐、鹿）。哺乳動物典型地為人類或靈長類動物。更典型地，哺乳動物為人類。

【0099】 術語「組成物 (composition)」涵蓋包含活性醫藥成分 (active pharmaceutical ingredient) (「API」) 以及賦形劑或載劑的組成物及調配物，以及具有囊封材料作為載劑以提供由囊封載劑包圍活性醫藥成分（具有或不具有其他載劑）之膠囊的組成物及調配物。在醫藥組成物中，賦形劑或載劑為「醫藥學上可接受 (pharmaceutically acceptable)」的，意謂其在生物學上或在其他方面並非不合需要，亦即，該材料可併入至向患者投予之醫藥組成物中而不會引起任何不合需要之生物效應或以有害方式與其所含之組成物之其他組分中之任一者相互作用。補充活性成份亦可併入組成物中。

【0100】 本文中「醫藥學上可接受」，諸如在「醫藥學上可接受之鹽 (pharmaceutically acceptable salt)」或「醫藥學上可接受之賦形劑或載劑 (pharmaceutically acceptable excipient or carrier)」之敘述中，意謂材料在生物學上或在其他方面並非不合需要，亦即該材料可併入至向患者投予的醫藥組成物中而不會引起任何不合需要之生物效應或以有害方式與其含有之組成物之其他組分中之任一者相互作用。

【0101】 術語「有效量 (effective amount)」或「治療有效量 (therapeutically effective amount)」係指在以本發明之方式使用時，足以產生所需治療反應而不會產生過度不良副作用（諸如毒性、刺激或過敏反應）與合理益處/風險比相稱

的活性醫藥成分之量。此量例如可有效藉由免疫細胞，更典型地巨噬細胞，來減少個體之TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6產量。特定有效量或治療有效量將隨諸如以下因素而變化：所治療之特定病狀、個體之年齡、體重、一般健康狀況、身體狀況、性別及飲食、治療持續時間、並行療法（若存在）之性質及特定病狀之嚴重程度。

【0102】 如本文所用，「載劑（carrier）」包括任何及所有溶劑、分散介質、媒劑、包衣、稀釋劑、抗細菌及抗真菌劑、等張及吸收延遲劑、緩衝劑、載劑溶液、懸浮液、膠體及其類似者。此類介質及試劑用於醫藥學活性物質之用途在所屬技術領域中熟知。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於治療性組成物中。

【0103】 如本文所用，「投予（administration）」或「投予（administer）」或「投予（administering）」係指向個體分配、施加或投用兩種或超過兩種藥劑（例如偏亞砷酸鈉及/或三氧化二砷及順鉑、阿德力黴素（adriamycin）及/或紫杉烷，例如太平洋紫杉醇或多烯紫杉醇）。投予可使用所屬技術領域中已知之多種方法中之任一者進行。舉例而言，如本文所用之「投予」意謂經由輸注（靜脈內投予（intravenous administration, i.v. ）、非經腸及/或口服投予。「非經腸（parenteral）」意謂靜脈內、皮下及肌肉內投予。應瞭解，實際較佳之方法及投予次序將尤其根據正利用之SMA或KMA之特定調配物而變。根據給定病狀集合投予SMA或KMA之方法及次序可由所屬技術領域中具有通常知識者使用習知技術及鑒於本文所闡明之資訊來確定。

【0104】 如本文所用，術語「約（about）」意謂指定值之略微變化，較佳在指定值之10%內。儘管如此，術語「約」可意謂變化之較高容限，其取決於例如所使用之實驗技術。指定值之該等變化為所屬技術領域中具有通常知識者所瞭解且在本發明之上下文內。另外，為了提供更簡明的描述，本文所給出之一些定量表述並不適合於術語「約」限定。應理解，不論是否明確使用術語「約」，

本文給出之每個量意欲指實際給出值，且其亦意欲指基於一般技術者合理推斷之該給出值之近似值，包括由於該給出值之實驗及/或量測條件而獲得的等效值及近似值。

【0105】 除非另外說明，否則所有量在本文中表示為重量百分比（% w/w）。

【0106】 當然，用於製備本文所描述之醫藥組成物的任何材料應為醫藥學上純的且在所用量下實質上無毒。

## 發炎反應

【0107】 一個態樣提供一種減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的方法，其包含向個體投予有效量之偏亞砷酸鈉( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ )或偏亞砷酸鉀( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0108】 由病毒感染所致之發炎反應為對病毒感染之免疫反應，其中促發炎細胞介素係由免疫細胞，典型地巨噬細胞回應於病毒感染而分泌。在一個具體實例中，促發炎細胞介素包含TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6。在一些具體實例中，發炎反應包括高細胞介素血症（亦稱為「細胞介素風暴（cytokine storm）」）。

【0109】 歸因於病毒感染之發炎反應可為急性或慢性的。急性發炎典型地僅持續幾天。相比之下，慢性發炎典型地持續數週、數月或甚至無限期，且可造成組織損傷。

【0110】 一個態樣提供一種治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）。由病毒感染所致之發炎病狀為由對病毒感染之發炎反應產生之病狀。

【0111】 在一個具體實例中，發炎病狀係由病毒感染所致之全身性發炎反

應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。在一個具體實例中，病毒感染歸因於RNA病毒。

【0112】 在一個具體實例中，發炎病狀歸因於流感感染。在一個具體實例中，流感為禽流感。在一個具體實例中，由流感感染所致之發炎病狀為肺炎。

【0113】 在一個具體實例中，發炎病狀歸因於冠狀病毒感染。在一個具體實例中，冠狀病毒係選自由以下組成之群：229E、NL63、OC43、HKU1、MERS-CoV、SARS-CoV及SARS-CoV-2。在一個具體實例中，冠狀病毒為MERS-CoV。在一個具體實例中，冠狀病毒為SARS-CoV。在一個具體實例中，冠狀病毒為SARS-CoV-2（亦稱為「2019新型冠狀病毒（2019 novel coronavirus）」）。

【0114】 在各種具體實例中，發炎病狀係選自中東呼吸道症候群（MERS-由MERS-CoV引起）及重度急性呼吸道症候群（SARS-由SARS-CoV引起）或由2019新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）引起之病狀（例如COVID-19）。

【0115】 在一個具體實例中，發炎病狀為由COVID-19引起之肺炎。

【0116】 本文所描述之方法涉及投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0117】 如實例中所描述，本發明人已發現偏亞砷酸鈉能夠減少或抑制巨噬細胞產量及/或分泌促發炎細胞介素TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6。

【0118】 一個態樣提供一種減少患有由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量，典型地血清含量之方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【0119】 在一個具體實例中，該方法減少個體中之TNF- $\alpha$ 含量。典型地，該方法減少個體中之TNF- $\alpha$ 血清含量。

【0120】 在一個具體實例中，該方法減少個體之IL-1 $\beta$ 含量。典型地，該方法減少個體中之IL-1 $\beta$ 血清含量。

【0121】 在一個具體實例中，該方法減少個體中之TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 含量。典型地，該方法減少個體中之TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 血清含量。

【0122】 在一個具體實例中，該方法減少個體之IL-6含量。典型地，該方法減少個體中之IL-6血清含量。

【0123】 在一個具體實例中，該方法減少個體中之IL-1 $\beta$ 及IL-6含量。典型地，該方法減少個體之IL-1 $\beta$ 及IL-6血清含量。

【0124】 在一個具體實例中，該方法減少個體之TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6含量。典型地，該方法減少個體中之TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6血清含量。

【0125】 一個態樣提供一種治療或預防個體之由歸因於病毒感染的較高TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量介導之疾病或病狀的方法，其包含向個體投予有效量的偏亞砷酸鈉（O=As-O<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>）或偏亞砷酸鉀（O=As-O<sup>-</sup> K<sup>+</sup>）。

【0126】 在一個具體實例中，疾病或病狀為肺炎。在一個具體實例中，病毒感染為冠狀病毒感染。在一個具體實例中，冠狀病毒為SARS-CoV-2。

【0127】 在一個具體實例中，疾病或病狀為MERS或SARS。

【0128】 在一個具體實例中，疾病或病狀為高細胞介素血症。在一個具體實例中，病毒感染為冠狀病毒感染。在一個具體實例中，冠狀病毒為SARS-CoV-2。

【0129】 一個態樣提供一種治療個體之由病毒感染所致之疾病或症狀的方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉（O=As-O<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>）或偏亞砷酸鉀（O=As-O<sup>-</sup> K<sup>+</sup>）。

【0130】 在一個具體實例中，疾病或症狀為疾病，諸如發熱、發冷、流感類症狀、發炎或腦霧或其組合。因此，在一個具體實例中，疾病或症狀為發熱。在另一具體實例中，疾病或症狀為發冷。在另一具體實例中，疾病或症狀為流感類症狀。在另一具體實例中，疾病或症狀為發炎。在另一具體實例中，疾病或症

狀為腦霧。

【0131】 流感類症狀包括頭痛、發熱、咳嗽、呼吸短促（呼吸困難）、呼吸艱難、有痰、胸悶、疲勞、喉嚨痛、流鼻痛、食慾不振及疼痛（包括肌肉疼痛及身體疼痛）。

【0132】 在一個具體實例中，病毒感染為冠狀病毒感染。在一個具體實例中，冠狀病毒為SARS-CoV-2。

【0133】 在一個具體實例中，疾病或症狀藉由偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）經由消炎機制及/或經由遏制病毒複製來治療。在一個具體實例中，疾病或症狀藉由偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）經由消炎機制來治療。在一個具體實例中，疾病或症狀藉由偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）經由遏制病毒複製來治療。在一個具體實例中，疾病或症狀藉由偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）經由消炎機制及遏制病毒複製來治療。

【0134】 典型地，偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）以包含偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物形式投予。

【0135】 在一些具體實例中，載劑為非天然存在之載劑。

## 醫藥組成物

【0136】 如上文所描述，典型地，用於本文所描述之方法及用途中的偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）以包含偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物形式投予。

【0137】 醫藥組成物可含有如上文所描述之其他藥劑或其他活性劑，且可

例如根據諸如醫藥調配物領域中所熟知之彼等技術的技術，藉由採用習知固體或液體媒劑或稀釋劑以及具有適合於所需投予模式之類型的醫藥添加劑（例如，賦形劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、調味劑等）來調配（參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, Lippincott Williams & Wilkins）。

【0138】 醫藥組成物可適合於靜脈內、口服、經鼻、局部（包括經皮、頰內及舌下）或非經腸（包括肌肉內、皮下及靜脈內）投予或呈適用於藉由吸入或吹入投予之形式。

【0139】 本文所描述之化合物以及醫藥學上可接受之載劑因此可置於醫藥組成物及其單位劑量之形式中。醫藥組成物可為固體，諸如錠劑或填充膠囊，或液體，諸如溶液、懸浮液、乳液、酏劑或填充有上述液體之膠囊，以用於口服投予。醫藥組成物可為用於玻璃體內投予之液體，諸如溶液、懸浮液或乳液。

【0140】 此類醫藥組成物及其單位劑型可包含以習知比例之習知成分，有或無額外活性化合物或成分，且此類單位劑型可含有與所預定採用之日劑量範圍相當之任何適合有效量之活性成分。

【0141】 為自本文所描述之化合物製備醫藥組成物，醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括粉劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、口含錠（固體或咀嚼）、栓劑及可施配顆粒。固體載劑可為一或多種物質，其亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料。

【0142】 合適載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃蓍、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。錠劑、粉劑、膠囊、丸劑、扁囊劑及口含錠可以適合於口服之固體形式使用。

【0143】 液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如水或水-丙二醇溶液。舉例而言，非經腸注射液製劑可以於鹽水、水或聚乙二醇水溶液中之溶液形

式調配。

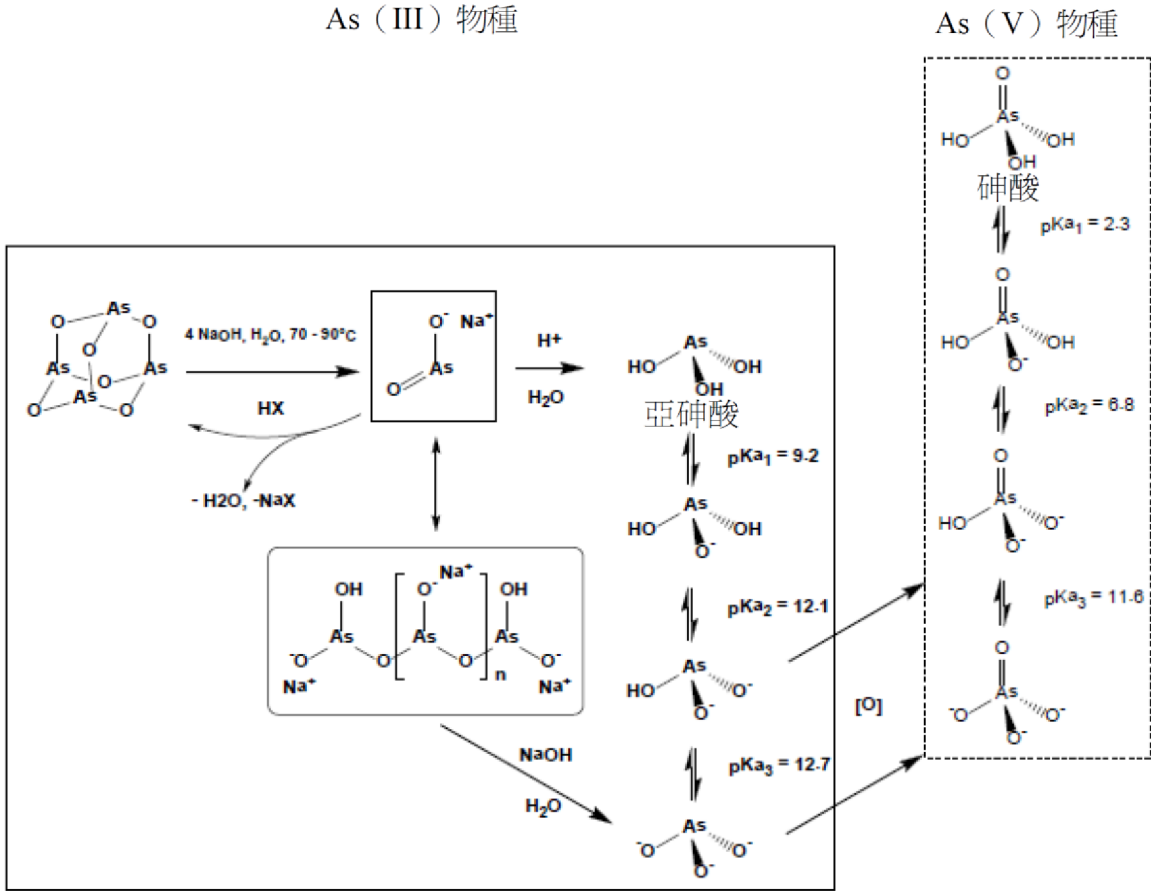
【0144】 無菌液體形式組成物包括無菌溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酞劑。活性成份可溶解或懸浮於醫藥學上可接受之載劑（諸如無菌水、無菌有機溶劑或之混合物）中。

【0145】 在一個具體實例中，偏亞砷酸鈉及偏亞砷酸鉀經調配用於口服投予。用於口服投予之組成物可為固體或液體製劑。

【0146】 在一個具體實例中，用於口服投予之組成物為固體製劑。

【0147】 偏亞砷酸鈉及偏亞砷酸鉀可由三氧化二砷（ $\text{As}_2\text{O}_3$ ）合成。舉例而言，偏亞砷酸鈉可藉由使三氧化二砷（ $\text{As}_2\text{O}_3$ ）與氫氧化鈉水溶液反應以形成三價偏亞砷酸鈉來合成（以下**流程1**之左上方）。冷卻溶液，過濾偏亞砷酸鈉，且蒸發水。隨後用甲醇洗滌所形成偏亞砷酸鈉以移除水，在真空下過濾，且隨後乾燥。可使用氫氧化鉀水溶液而非氫氧化鈉水溶液以類似於偏亞砷酸鈉之方式製備偏亞砷酸鉀。

【0148】 然而，偏亞砷酸鹽（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-$ 之鹽）之主要複合功能為其物種形成化學方法及其轉化為溶液中之多種不同形式，諸如當包含偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）之口服劑型溶解於胃中時的能力。舉例而言，偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）易溶於強酸中、強鹼中以及中性條件中。所存在之形式視溶液之pH及偏亞砷酸鈉對氧化之傾向而定（以下**流程1**）。偏亞砷酸鉀以類似於偏亞砷酸鈉之方式表現。一般而言，中性至鹼性條件易於促成As(III)（亞砷酸鹽）之形成（或滯留），而酸性條件（尤其在氯離子存在下，諸如在胃中）傾向於促成As(V)（砷酸鹽）之形成。



流程1

【0149】 另外，當氯化物、金屬離子或水分（例如在溶解介質內或賦形劑內；賦形劑可催化氧化，例如具有金屬離子（尤其鐵）之賦形劑）或大氣氧存在時，偏亞砷酸鹽（O=As-O<sup>-</sup>）可在儲存期間氧化成偏砷酸鹽。偏亞砷酸鹽之氧化可在較低的pH下相當快速地發生。偏亞砷酸鈉（O=As-O<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>）及偏亞砷酸鉀（O=As-O<sup>-</sup> K<sup>+</sup>）均為吸濕性的。

【0150】 在溶液中，偏亞砷酸鈉之主要降解物為由氧化反應形成之五價偏砷酸鈉（AsO<sub>4</sub><sup>3-</sup>或As（V））物種。假設此可如下文**方框1**中所示進行，然而理論上，可在不吸收氧氣之情況下發生氧化（價數變化）（例如藉由與賦形劑相互作用或與存在於偏亞砷酸鈉或組成物中之金屬離子反應）。

| 還原形式                          | 氧化形式                           |              |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------|
| $\text{As}^{3+}$              | $\text{As}^{5+} + 2\text{e}^-$ | As價數變化（方程式1） |
| $\text{AsO}_2^- + \text{O}_2$ | $\text{AsO}_4^{3-}$            | 吸收氧氣（方程式2）   |

方框1

【0151】 由偏亞砷酸鈉（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ）或偏亞砷酸鉀（ $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ）溶解於胃中引起之另一複合功能為由胃中氯離子形成氯化砷（III）（ $\text{AsCl}_3$ ）。當存在氯化物時，偏亞砷酸鹽之氧化可能更快速地發生。氯化砷（III）對人類具有毒性且引起嚴重不良影響。

【0152】 在其中組成物用於口服投予之一些具體實例中，提供一種腸溶包衣固體醫藥組成物，其包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀，其適用於口服投予，且其穿過胃且在小腸（其中酸度在pH 6.5-7.5之間）中開始溶解。藉由採用適合賦形劑及載劑及適合厚度之適合腸溶包衣來使偏亞砷酸鹽形式氧化成偏砷酸鹽形式（在胃中或在儲存期間）之風險及由胃中氯離子形成有毒氯化砷（III）之風險降至最低。腸溶包衣固體醫藥組成物在小腸中之溶解可快速發生或在延長的時間段內（例如0.5、0.75、1、2、3、4、5或6小時，較佳在2小時內）發生。

【0153】 用於口服投予之醫藥組成物之較佳具體實例描述於下文中。用於口服投予之醫藥組成物可經由如下文所描述之有效方法製造。

用於口服投予之醫藥組成物

【0154】 在一個具體實例中，適用於口服投予之醫藥組成物包含：

（a）包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

**【0155】** 舉例而言，在以上具體實例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑可選自填充劑或稀釋劑、崩解劑、助滑劑、潤滑劑及黏合劑。在一些具體實例中，實心核可包含此等賦形劑中之兩者或多於兩者、此等賦形劑中之三者或多於三者、此等賦形劑中之四者或多於四者或所有此等賦形劑。因此，在一些具體實例中，實心核包含填充劑或稀釋劑、崩解劑、助滑劑、潤滑劑及黏合劑。

**【0156】** 在一個具體實例中，適用於口服投予之醫藥組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心核：

(i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，

(ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，

(iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，

(iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及

(v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

**【0157】** 醫藥組成物可呈腸溶包衣錠劑或腸溶包衣膠囊形式。在一些具體

實例中，醫藥組成物為腸溶包衣錠劑。在一些具體實例中，醫藥組成物為腸溶包衣膠囊。

【0158】 在醫藥組成物中，活性醫藥成分（API）為偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀。

【0159】 偏亞砷酸鈉及偏亞砷酸鉀可以高純度（>98% As（III）及最小As（V）含量）商業上獲得。偏亞砷酸鈉及偏亞砷酸鉀為吸濕性的。

【0160】 相較於典型錠劑賦形劑（典型錠劑賦形劑通常為具有大致1.2至1.6 g/cm<sup>3</sup>之密度的有機物質），為無機化合物之偏亞砷酸鈉及偏亞砷酸鉀各自具有較高粒子（真）密度（例如對於偏亞砷酸鈉，大致2.1至2.3 g/cm<sup>3</sup>，且對於偏亞砷酸鉀，約8.76 g/cm<sup>3</sup>）。

【0161】 當API之粒度及賦形劑之粒度存在差異時，API在組成物中分離之可能性較高。所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，使用API之較佳粒度有利地引起改良之粉末混合及摻合均勻性，最小化或消除粉末在壓縮時之分離，且實現組成物中令人滿意之含量均勻性。

【0162】 在用於口服投予之組成物之一些具體實例中，API之粒度為約50至150微米。在一些具體實例中，API之粒度為約70至120微米。在一些具體實例中，API之粒度為約90至100微米。

【0163】 在一些具體實例中，API為偏亞砷酸鈉。

【0164】 在一些具體實例中，API為偏亞砷酸鉀。

【0165】 在一些具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物之實心核中的API量為約0.1至5.0% w/w實心核，較佳約0.5至3.0% w/w實心核，更佳約1.0至2.5% w/w實心核，甚至更佳約1.5至2.0% w/w實心核，且最佳約1.6至1.8% w/w實心核，例如，實心核之約1.65% w/w、約1.66% w/w、約1.67% w/w、約1.68% w/w、約1.69% w/w、約1.70% w/w、約1.71% w/w、約1.72% w/w、約1.73% w/w、約1.74%

w/w或約1.75% w/w。

【0166】 在一些具體實例中，API之粒度及醫藥學上可接受之賦形劑之粒度類似。有利地，使用具有類似粒度之API及賦形劑可引起改良之粉末混合及摻合均勻性，可最小化或消除粉末在壓縮時之分離，且可實現組成物中令人滿意之含量均勻性。

【0167】 在一些具體實例中，API經微粉化。所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，當API以較低含量存在時，藉由微粉化減小API粒度可改良劑型（諸如錠劑）中之摻合均勻性及含量均勻性。

【0168】 在一些具體實例中，API未經微粉化。所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，使吸濕性API（諸如偏亞砷酸鈉及偏亞砷酸鉀）微粉化可能由於較大表面區域及反應性而引起增加的分解風險。

【0169】 在一個具體實例中，除偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以外，用於口服投予之醫藥組成物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，其經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低。

【0170】 在一些具體實例中，醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得在室溫下儲存至少約1個月、較佳至少約2個月、更佳至少約3個月、甚至更佳至少約4個月且最佳至少約6個月之後，少於約10% w/w、較佳少於約5% w/w、更佳少於約2% w/w、甚至更佳少於約1% w/w且最佳少於約0.5% w/w之偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀氧化成偏砷酸鈉或偏砷酸鉀。

【0171】 在另一具體實例中，除偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以外，用於口服投予之醫藥組成物包含以下醫藥學上可接受之賦形劑：

- (i) 填充劑或稀釋劑，
- (ii) 崩解劑，
- (iii) 助滑劑，

(iv) 潤滑劑，及

(v) 視需要之黏合劑。

**【0172】** 所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，一些賦形劑具有多種功能。當包括於醫藥組成物中之賦形劑具有多種功能時，認為醫藥組成物包括具有彼等功能之賦形劑，例如若賦形劑充當黏合劑及崩解劑兩者，則應理解，醫藥組成物包含黏合劑及崩解劑。

**【0173】** 一般而言，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑與偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀相容。較佳地，醫藥學上可接受之賦形劑具有低水分含量或低水分活性以使偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化可能性降至最低。因此，較佳地，用於口服投予之醫藥組成物不含有具有高水分含量或高水活性之賦形劑（此類賦形劑可催化氧化，例如具有金屬離子、尤其鐵之賦形劑）。然而，所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，對於用於口服投予之醫藥組成物而言存在此可實用性之限制，因為一些可用水分為用於令人滿意的壓縮所必需的。

**【0174】** 在一些具體實例中，API之粒度及醫藥學上可接受之賦形劑之粒度類似。有利地，使用具有類似粒度之API及賦形劑可引起改良之粉末混合及摻合均勻性，可最小化或消除粉末在壓縮時之分離，且可實現實心核中令人滿意之含量均勻性。

**【0175】** 在一些具體實例中，在可能的情況下，選擇較高密度型式之主要賦形劑以努力使偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀之密度匹配（偏亞砷酸鈉之估計真密度為大致 $2.1$ 至 $2.3 \text{ g/cm}^3$ ，且偏亞砷酸鉀之估計真密度為大致 $8.76 \text{ g/cm}^3$ ）；作為有機物質之典型錠劑賦形劑具有大致 $1.2$ 至 $1.6 \text{ g/cm}^3$ 之密度。

**【0176】** 填充劑或稀釋劑可選自例如無水磷酸氫二鈣、部分預膠凝化澱粉、矽化微晶纖維素、微晶纖維素、二水合硫酸鈣、乳糖、磷酸氫鈣、碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸鈉或其混合物。在一些具體實例中，填充劑或稀釋劑為無

水磷酸氫二鈣、部分預膠凝化澱粉或其混合物。在一些具體實例中，填充劑或稀釋劑為無水磷酸氫二鈣。在一些具體實例中，填充劑或稀釋劑為部分預膠凝化澱粉。在一些具體實例中，稀釋劑可為可壓縮稀釋劑，例如矽化微晶纖維素、微晶纖維素或部分預膠凝化澱粉。

【0177】 填充劑或稀釋劑可以約5至95% w/w實心核之量存在於用於口服投予之醫藥組成物之實心核中。在一些具體實例中，填充劑或稀釋劑以約10至90% w/w實心核之量存在於醫藥組成物之實心核中，例如以約10% w/w實心核、約15% w/w實心核、約20% w/w實心核、約25% w/w實心核、約30% w/w實心核、約35% w/w實心核、約40% w/w實心核、約45% w/w實心核、約50% w/w實心核、約55% w/w實心核、約60% w/w實心核、約65% w/w實心核、約70% w/w實心核、約75% w/w實心核、約80% w/w實心核、約85% w/w實心核或約90% w/w實心核之量。

【0178】 崩解劑可例如選自L-羥丙基纖維素、部分預膠凝化澱粉、交聯聚維酮、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、羥基乙酸澱粉鈉及海藻酸。羥基乙酸澱粉鈉及交聯聚維酮為超崩解劑。在一些具體實例中，崩解劑為L-羥丙基纖維素、部分預膠凝化澱粉、羥基乙酸澱粉鈉或其兩者或多於兩者之混合物。在一些具體實例中，崩解劑為L-羥丙基纖維素。在一些具體實例中，崩解劑為部分預膠凝化澱粉。在一些具體實例中，崩解劑為羥基乙酸澱粉鈉。

【0179】 崩解劑可以約10至90% w/w實心核，例如約10至50% w/w實心核之量存在於用於口服投予之醫藥組成物之實心核中。在一些具體實例中，崩解劑以約15至85% w/w實心核之量存在於用於口服投予之醫藥組成物之實心核中，例如以約15% w/w實心核、約20% w/w實心核、約25% w/w實心核、約30% w/w實心核、約35% w/w實心核、約40% w/w實心核、約45% w/w實心核、約50% w/w實心核、約55% w/w實心核、約60% w/w實心核、約65% w/w實心核、約70% w/w

實心核、約75% w/w實心核、約80% w/w實心核或約85% w/w實心核之量。

【0180】 助滑劑可例如選自膠態二氧化矽及滑石。在一些具體實例中，助滑劑係膠態二氧化矽。在一些具體實例中，助滑劑為滑石。

【0181】 助滑劑可以約0.1至5% w/w實心核之量存在於用於口服投予之醫藥組成物之實心核中。在一些具體實例中，助滑劑以約0.3至4% w/w實心核之量存在於用於口服投予之醫藥組成物之實心核中，例如以約0.3% w/w實心核、約0.4% w/w實心核、約0.5% w/w實心核、約0.6% w/w實心核、約0.7% w/w實心核、約0.8% w/w實心核、約0.9% w/w實心核、約1.0% w/w實心核、約1.1% w/w實心核、約1.2% w/w實心核、約1.3% w/w實心核、約1.4% w/w實心核、約1.5% w/w實心核、約1.6% w/w實心核、約1.7% w/w實心核、約1.8% w/w實心核、約1.9% w/w實心核、約2.0% w/w實心核、約2.1% w/w實心核、約2.2% w/w實心核、約2.3% w/w實心核、約2.4% w/w實心核、約2.5% w/w實心核、約2.6% w/w實心核、約2.7% w/w實心核、約2.8% w/w實心核、約2.9% w/w實心核、約3.0% w/w實心核、約3.1% w/w實心核、約3.2% w/w實心核、約3.3% w/w實心核、約3.4% w/w實心核、約3.5% w/w實心核、約3.6% w/w實心核、約3.7% w/w實心核、約3.8% w/w實心核、約3.9% w/w實心核或約4.0% w/w實心核之量。

【0182】 潤滑劑可例如選自硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石及二氧化矽。在一些具體實例中，潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉。在一些具體實例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。在一些具體實例中，潤滑劑為硬脂酸。在一些具體實例中，潤滑劑為滑石。在一些具體實例中，潤滑劑為二氧化矽。

【0183】 潤滑劑可以約0.1至5% w/w實心核之量存在於用於口服投予之醫藥組成物之實心核中。在一些具體實例中，潤滑劑以約0.3至4% w/w實心核之量存在於用於口服投予之醫藥組成物之實心核中，例如以約0.3% w/w實心核、約0.4% w/w實心核、約0.5% w/w實心核、約0.6% w/w實心核、約0.7% w/w實心核、

約0.8% w/w實心核、約0.9% w/w實心核、約1.0% w/w實心核、約1.1% w/w實心核、約1.2% w/w實心核、約1.3% w/w實心核、約1.4% w/w實心核、約1.5% w/w實心核、約1.6% w/w實心核、約1.7% w/w實心核、約1.8% w/w實心核、約1.9% w/w實心核、約2.0% w/w實心核、約2.1% w/w實心核、約2.2% w/w實心核、約2.3% w/w實心核、約2.4% w/w實心核、約2.5% w/w實心核、約2.6% w/w實心核、約2.7% w/w實心核、約2.8% w/w實心核、約2.9% w/w實心核、約3.0% w/w實心核、約3.1% w/w實心核、約3.2% w/w實心核、約3.3% w/w實心核、約3.4% w/w實心核、約3.5% w/w實心核、約3.6% w/w實心核、約3.7% w/w實心核、約3.8% w/w實心核、約3.9% w/w實心核或約4.0% w/w實心核之量。

【0184】 若存在，黏合劑可例如選自矽化微晶纖維素、微晶纖維素、部分預膠凝化澱粉、L-羥丙基纖維素（低取代羥丙基纖維素）、羥丙基纖維素、共聚普維酮（copovidone）（聚乙烯吡咯啉酮）、預膠凝化玉米澱粉、羥基丙基甲基纖維素、澱粉、阿拉伯膠、玉米澱粉及明膠。在一些具體實例中，黏合劑為L-羥丙基纖維素（低取代羥丙基纖維素）。在一些具體實例中，黏合劑為L-羥丙基纖維素（低取代羥丙基纖維素）與羥丙基纖維素之混合物。在一些具體實例中，黏合劑為部分預膠凝化澱粉。

【0185】 黏合劑可以約0至30% w/w實心核之量存在於用於口服投予之醫藥組成物之實心核中。在一些具體實例中，黏合劑以約1至30% w/w實心核，例如以約5至25% w/w實心核之量存在於用於口服投予之醫藥組成物之實心核中。舉例而言，黏合劑可以約5% w/w實心核、約10% w/w實心核、約15% w/w實心核、約20% w/w實心核、約25% w/w實心核、約30% w/w實心核之量存在於醫藥組成物之實心核中。

【0186】 用於口服投予之醫藥組成物可視需要在實心核中包含抗氧化劑。抗氧化劑藉由以下充當還原劑：(a) 降低氧化還原電勢，(b) 清除氧，或 (c)

藉由封端自由基反應（充當自由基抑制劑）。機制（a）及（b）主要與偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀或偏砷酸鈉或偏砷酸鉀之降解相關。有利地，抗氧化劑用以減少或防止組成物中之As（III）氧化成As（V）。

【0187】 可用於實心核之抗氧化劑之實例包括：亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、硫酸鈉、硫代硫酸鈉、半胱胺酸鹽酸鹽、抗壞血酸、沒食子酸丙酯、丁基化羥基甲苯（butylated hydroxytoluene，BHT）及丁基化羥基大茴香醚（butylated hydroxyanisole，BHA）。

【0188】 抗氧化劑可以約0.01至0.2% w/w，例如0.01% w/w、0.02% w/w、0.03% w/w、0.04% w/w、0.05% w/w、0.06% w/w、0.07% w/w、0.08% w/w、0.09% w/w、0.10% w/w、0.11% w/w、0.12% w/w、0.13% w/w、0.14% w/w、0.15% w/w、0.16% w/w、0.17% w/w、0.18% w/w、0.19% w/w或0.20% w/w實心核之量存在於實心核中。

【0189】 應瞭解，所屬技術領域中具有通常知識者應理解，實心核中之API（偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀）、賦形劑及其他成分之量經調整以構成100%實心核。

【0190】 有利地，用於口服投予之醫藥組成物之實心核由於使用如上文所述之適合賦形劑而具有良好摻合均勻性及含量均勻性。

【0191】 在一些具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物之實心核不包含以下中之任何一或多者：矽化微晶纖維素、微晶纖維素、二水合硫酸鈣、共聚普維酮（聚乙烯吡咯啉酮）、交聯普維酮、硬脂酸、滑石及偏亞硫酸氫鈉。

【0192】 用於口服投予之醫藥組成物可包括包含腸溶聚合物之腸溶包衣。可藉由使用所屬技術領域中已知之適合包衣技術來應用腸溶包衣。腸溶包衣材料可分散或溶解於水中或適合之有機溶劑中。

【0193】 作為腸溶包衣聚合物，可例如分開地或組合地使用以下中之一或

多者：丙烯酸及其酯或甲基丙烯酸或其酯之共聚物的溶液或分散液、聚山梨醇酯、鄰苯二甲酸乙酸纖維素聚合物、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素聚合物、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、乙酸纖維素、苯偏三酸酯、羧甲基乙基纖維素、蟲膠或其他適合腸溶包衣聚合物。

【0194】 在一些具體實例中，腸溶包衣係基於甲烷丙烯酸酯之包衣，例如其包含甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯之共聚物。若干有用產品為可商購的。

【0195】 腸溶包衣聚合物產品可以商標EUDRAGIT®購自Rohm GmbH公司, Darmstadt, Germany，包括L100、L100-55及S100。有用的EUDRAGIT®產品之實例包括EUDRAGIT L100-55、EUDRAGIT S100及EUDRAGIT L30D-55。EUDRAGIT L100-55為聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯) (1:1)。EUDRAGIT S100為甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2)。EUDRAGIT L30D-55為在pH 5.5或高於此值下可溶以用於在十二指腸中靶向遞送之pH值依賴性聚合物水性分散液。甲基丙烯酸共聚物EUDRAGIT L30D-55為1:1比率之甲基丙烯酸及丙烯酸乙酯之共聚物且具有式 $(C_5H_2O_2 \cdot C_4H_6O_2)_x$ 。

【0196】 來自Colorcon之Acryl-EZE®為水性丙烯酸腸溶系統，可分散於水中，用於將腸溶膜包衣應用於固體劑型，諸如錠劑、顆粒及珠粒。有用的Acryl-EZE®產品之實例包括Acryl-EZE II白(493Z180022)及Acryl-EZE綠(93O11863)。

【0197】 腸溶包衣可進一步含有醫藥學上可接受之塑化劑以獲得所需機械特性，諸如腸溶包衣之可撓性及硬度。此類塑化劑為例如(但不限於)三醋精、檸檬酸酯、鄰苯二甲酸酯、癸二酸二丁酯、十六醇、聚乙二醇、聚山梨醇酯或其他塑化劑。防黏劑，諸如硬脂酸鎂、二氧化鈦、滑石，及其他添加劑亦可包括於腸溶包衣中。

【0198】 在一些具體實例中，腸溶包衣提供約7至17% w/w實心核之重量增加，例如約8至14% w/w實心核之重量增加。在一些具體實例中，腸溶包衣提

供約8% w/w之重量增加、約8.5% w/w之重量增加、約9% w/w之重量增加、約9.5% w/w之重量增加、約10% w/w之重量增加、約10.5% w/w之重量增加、約11% w/w之重量增加、約11.5% w/w之重量增加、約12% w/w之重量增加、約12.5% w/w之重量增加、約13% w/w之重量增加、約13.5% w/w/w之重量增加或約14% w/w之重量增加。在一些具體實例中，腸溶包衣提供約12% w/w實心核之重量增加。

【0199】 在一些具體實例中，實心核可在用腸溶包衣包覆之前，使用所屬技術領域中已知適用於次包衣之聚合物次包覆。

【0200】 在一個具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物為經腸溶包衣之固體，且適用於口服投予，例如腸溶包衣錠劑或腸溶包衣膠囊。

【0201】 在一些具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物為具有直徑為約5至8 mm之實心核的腸溶包衣錠劑。直徑為實心核之最寬尺寸之直徑。在一些具體實例中，實心核直徑為約5.5至7.5 mm。在一些具體實例中，實心核直徑為約6.0至7 mm，例如約6 mm、約6.5 mm或約7 mm。較佳地，用於口服投予之醫藥組成物為具有直徑6.5 mm之實心核的腸溶包衣錠劑。更佳地，本發明之醫藥組成物為具有直徑為6.5 mm之實心核且包含偏亞砷酸鈉的腸溶包衣錠劑。

【0202】 在一些具體實例中，腸溶包衣錠劑之實心核之厚度可為約2 mm至6 mm，例如約2 mm至5 mm。腸溶包衣錠劑之實心核之厚度為實心核之深度，亦即當實心核停置於平坦表面上時所量測之實心核之高度。在一些具體實例中，腸溶包衣錠劑之實心核之厚度為約3至4.5 mm。在一些具體實例中，腸溶包衣錠劑之實心核之厚度為約3.1至4.2 mm，例如約3.1 mm、約3.2 mm、約3.3 mm、約3.4 mm、約3.5 mm、約3.6 mm、約3.7 mm、約3.8 mm、約3.9 mm、約4.0 mm、約4.1 mm或約4.2 mm。較佳地，腸溶包衣錠劑之實心核之厚度為約3.4 mm、約3.5 mm、約3.6 mm、約3.7 mm、約3.8 mm或約3.9 mm。

【0203】 在一些具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物為具有長度為約

8.0至16 mm之實心核的腸溶包衣膠囊。在一些具體實例中，實心核長度為約8.5至15 mm。在一些具體實例中，實心核長度為約8.5至14.5 mm，例如約8.5 mm、約9.0 mm、約9.5 mm、約10.0 mm、約10.5 mm、約11.0 mm、約11.5 mm、約12.0 mm、約12.5 mm、約13.0 mm、約13.5 mm、約14 mm或約14.5 mm。較佳地，用於口服投予之醫藥組成物為具有長度為約14.3 mm之實心核的腸溶包衣膠囊。更佳地，本發明之醫藥組成物為腸溶包衣膠囊，其具有長度為約14.3 mm之實心核且包含偏亞砷酸鈉。

【0204】 在一些具體實例中，腸溶包衣膠囊之實心核之厚度可為約3 mm至8 mm，例如約4.0 mm至7.0 mm。腸溶包衣膠囊之實心核的厚度為實心核之深度，亦即當實心核停置於平坦表面上時所量測之實心核之高度。在一些具體實例中，實心核之厚度為約4.5至6.5 mm，例如約4.5 mm、約4.6 mm、約4.7 mm、約4.8 mm、約4.9 mm、約5.0 mm、約5.1 mm、約5.2 mm、約5.3 mm、約5.4 mm、約5.5 mm、約5.6 mm、約5.7 mm、約5.8 mm、約5.9 mm、約6.0 mm、約6.1 mm、約6.2 mm、約6.3 mm、約6.4 mm或約6.5 mm。較佳地，腸溶包衣膠囊之實心核的厚度為約5.31 mm。

【0205】 在一些具體實例中，實心核之硬度為約50 N至約200 N，例如約50至約150 N或約70至約120 N。在一些具體實例中，實心核之硬度為約80 N至約115 N，例如約85 N、約90 N、約95 N、約100 N、約105 N或約110 N。在一些具體實例中，實心核之硬度為至少約50 N、至少約55 N、至少約60 N、至少約65 N、至少約70 N、至少約75 N、至少約80 N、至少約85 N、至少約90 N、至少約95 N、至少約100 N、至少約105 N、至少約110 N、至少約115 N、至少約120 N、至少約125 N、至少約130 N、至少約135 N、至少約140 N、至少約145 N、至少約150 N、至少約155 N、至少約160 N、至少約165 N、至少約170 N、至少約175 N、至少約180 N、至少約185 N、至少約190 N、至少約195 N或約200 N。較佳地，實

心核之硬度為至少約85 N，更佳至少約90 N，甚至更佳至少約100 N，且最佳至少約110 N。典型地，實心核之硬度不超過約210 N。

【0206】 在一些具體實例中，實心核之脆度小於約0.5%，較佳小於約0.45%，更佳小於約0.4%，甚至更佳小於約0.35%，且最佳小於約0.3%。在一些具體實例中，實心核之脆度小於約0.25%。在一些具體實例中，實心核之脆度小於約0.2%。在一些具體實例中，實心核之脆度小於約0.15%。在一些具體實例中，實心核之脆度小於約0.1%，例如約0.08%。

【0207】 在一些具體實例中，實心核之質量為約50 mg至250 mg。在一些具體實例中，實心核之質量為約80 mg至220 mg。在一些具體實例中，實心核之質量為約100 mg至200 mg。在一些具體實例中，實心核之質量為約120 mg至180 mg。在一些具體實例中，實心核之質量為約140 mg至160 mg，例如約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg或約160 mg。較佳地，實心核之質量為150 mg。

【0208】 在一些具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物包含選自以下之實心核：

- 實心核，其包含偏亞砷酸鈉、無水磷酸氫二鈣、L-羥丙基纖維素、羥丙基纖維素、膠態二氧化矽及硬脂醯反丁烯二酸鈉；
- 實心核，其包含偏亞砷酸鈉、無水磷酸氫二鈣粉末、部分預膠凝化澱粉、無水磷酸氫二鈣、羥基乙酸澱粉鈉、膠態二氧化矽及硬脂醯反丁烯二酸鈉；
- 實心核，其包含偏亞砷酸鈉、無水磷酸氫二鈣粉末、無水磷酸氫二鈣、L-羥丙基纖維素、羥基乙酸澱粉鈉、膠態二氧化矽及硬脂醯反丁烯二酸鈉；
- 實心核，其包含偏亞砷酸鈉、無水磷酸氫二鈣、部分預膠凝化澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、膠態二氧化矽及硬脂醯反丁烯二酸鈉；及
- 實心核，其包含偏亞砷酸鈉、無水磷酸氫二鈣、矽化微晶纖維素、羥基乙酸澱粉鈉、膠態二氧化矽及硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0209】 在一些具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物為腸溶包衣錠劑，其包含實心核之1.67% w/w偏亞砷酸鈉，且具有約6.5 mm之實心核直徑、150 mg之實心核質量及添加約12% w/w實心核的腸溶包衣。

【0210】 在一些具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物為腸溶包衣錠劑，其包含實心核之1.67% w/w偏亞砷酸鈉，且具有約6.5 mm之實心核直徑、150 mg之實心核質量及具有約0.2 mm之包衣厚度的腸溶包衣。

【0211】 在一些具體實例中，在投予用於口服投予之醫藥組成物之後，醫藥組成物具有以下溶解特性：在45分鐘內不少於75%，較佳在30分鐘內不少於75%。

【0212】 在一些具體實例中，本發明之醫藥組成物之溶解及API在小腸中之釋放快速發生或在延長之時間段內（例如0.5、0.75、1、2、3、4、5或6小時，較佳在2小時內）發生。

【0213】 在一些具體實例中，在腸溶包衣溶解時，實心核在小於約10分鐘、較佳小於約8分鐘、更佳小於約6分鐘、甚至更佳小於約5分鐘且最佳小於約4分鐘內崩解。

【0214】 用於口服投予之醫藥組成物較佳以單位劑型展現。單位劑型可為封裝製劑，該封裝含有離散量之醫藥組成物，諸如封裝錠劑或膠囊。此外，單位劑型可為錠劑或膠囊本身，或其可為適當數目之呈封裝形式之此等單位劑型中之任一者。舉例而言，封裝形式可包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝，諸如對氧氣為不可滲透或較不可滲透之Alu-Alu泡殼。封裝形式可伴隨有投予說明書。

【0215】 在一些具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物可在環境或室溫下儲存至少三個月，較佳至少六個月，更佳至少一年，且最佳18-24個月。在一些具體實例中，用於口服投予之醫藥組成物可經冷藏（例如在約2-8°C下）。

【0216】 醫藥組成物可藉由WO 2019/178643 A1中所揭示之方法製造。

### 用於非口服投予之組成物

【0217】 在某些情況下，將需要非經腸、靜脈內、肌肉內或甚至腹膜內遞送本文所揭示之醫藥組成物。活性化合物（如游離鹼或藥理學上可接受之鹽）之溶液可於水中適當地與界面活性劑（諸如羥丙基纖維素）混合來製備。亦可在甘油、液態聚乙二醇及其混合物中及在油中製備分散液。在一般儲存及使用條件下，此等製劑含有防腐劑以防止微生物生長。

【0218】 適合於可注射用途之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉劑。在所有情況下，形式必須為無菌的且必須為流體，達到存在可容易注射性之程度。其必須在製造及儲存條件下穩定，且必須保護其免遭微生物（諸如細菌及真菌）之污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇及其類似物）、其適合混合物及/或植物油之溶劑或分散介質。適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。微生物作用之預防可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑（例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物）來促進。在許多情況下，較佳包括等張劑，例如糖或氯化鈉。延長可注射組成物之吸收可藉由在組成物中使用延遲吸收劑（例如單硬脂酸鋁及明膠）來實現。

【0219】 對於以水溶液形式非經腸投予，例如，所述溶液必要時應經適當緩衝且先用足夠鹽水或葡萄糖使液體稀釋劑具有等張性。此等特定水溶液尤其適於靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內投予。就此而論，根據本發明，可採用之無菌水性介質將為所屬技術領域中具有通常知識者已知。舉例而言，可將一劑溶解於1 ml等張NaCl溶液中且添加至1000 ml皮下灌注流體或在所提議之輸注部位注射視所治療個體之病狀而定，將必然產生一些劑量變化。在任何事件中，負責投

予之人員將判定個別個體之適當劑量。此外，對於人類投予，製劑應符合國家或地區生物製劑標準辦公室（national or regional offices of biologics standards）所要求的無菌性、發熱性及一般安全性及純度標準。

【0220】 無菌可注射溶液係如下製備：將所需量之活性化合物視需要與上文列舉之若干其他成分一起併入適當溶劑中，隨後過濾殺菌。一般而言，藉由將各種滅菌活性成分併入含有鹼性分散介質及來自上文列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在無菌粉末用於製備無菌可注射溶液之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及凍乾技術，由其先前無菌過濾溶液產生活性成分加任何額外所需成分之粉末。

【0221】 調配物易於以多種劑型，諸如可注射溶液、藥物釋放膠囊及其類似物投予。

【0222】 治療劑可經調配用於藉由注射，例如藉由推注注射或連續輸注非經腸投予。此類調配物為無菌的。注射用調配物可呈單位劑型（例如安瓿）或添加有防腐劑之多劑量容器。組成物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。替代地，活性成分可呈在使用之前用適合媒劑（例如，無菌無熱原質水）復原之粉末形式。

【0223】 除先前所描述之調配物以外，化合物亦可調配為儲槽式製劑。此類長效調配物可藉由植入（例如皮下或肌肉內）或藉由肌肉內注射投予。因此，舉例而言，化合物可用適合的聚合物或疏水性材料（例如調配成於可接受之油中的乳液）或離子交換樹脂調配，或調配成微溶性衍生物，例如微溶性鹽。脂質體及乳液為用於親水性藥物之遞送媒劑或載劑之熟知實例。

【0224】 待用於本發明之醫藥製劑中的適當醫藥學上可接受之載劑及稀釋劑為熟習將化合物調配成醫藥組成物之技術者所熟知。呈適用於非經腸投予之形式的本發明之醫藥製劑可以所屬技術領域中具有通常知識者熟知之多種方

式用醫藥學上可接受之載劑調配用於靜脈內輸注或注射。在某些具體實例中，此類醫藥製劑呈單位劑型中活性成分之凍乾混合物形式，其藉由習知技術製備，可在投予時用水或其他適合的輸注液體復原。

## 劑量

【0225】 偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀之適合劑量可容易地由所屬技術領域中具有通常知識者確定。

【0226】 向個體投予之偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀之適當劑量濃度一般為每天每公斤個體體重約0.01-0.8 mg，例如每天每公斤個體體重約0.05-0.7 mg、每天每公斤個體體重約0.1-0.6 mg或每天每公斤個體體重約0.2-0.5 mg，其可以每天單次或多次劑量投予。

【0227】 舉例而言，向患者（例如罹患冠狀病毒感染，諸如SARS-CoV-2感染之患者）投予的偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀之適當劑量濃度可為約2.0至30毫克/天/人，例如約2.5至20.0毫克/天/人或約2.5至17.5毫克/天/人。較佳地，所投予偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀之劑量濃度為約5.0至12.5毫克/天/人，更佳為約10.0至12.5毫克/天/人，例如5.0毫克/天/人、5.5毫克/天/人、6.0毫克/天/人、6.5毫克/天/人、7.0毫克/天/人、7.5毫克/天/人、8.0毫克/天/人、8.5毫克/天/人、9.0毫克/天/人、9.5毫克/天/人、10.0毫克/天/人、10.5毫克/天/人、11.0毫克/天/人、11.5毫克/天/人、12.0毫克/天/人或12.5毫克/天/人。在一些具體實例中，向患者投予之偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀之劑量濃度為7.5毫克/天。

【0228】 應理解，任何特定個體之特定劑量濃度及給藥頻率可變化且將視多種因素而定，包括個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投予模式及時間、排泄率、藥物組合及特定病狀之嚴重程度。

【0229】 本發明之醫藥組成物可在用餐之前（例如30分鐘之前）、用餐期

間或用餐之後（例如30分鐘之後）服用。較佳地，緊接在用餐之後服用本發明之醫藥組成物。

【0230】 具有2.5 mg偏亞砷酸鈉（SMA）之本發明錠劑的例示性給藥方案在下文陳述：

- 5.0 mg SMA攝入：早餐之後即1×錠劑，晚餐之後即1×錠劑；
- 7.5 mg SMA攝入：早餐之後即2×錠劑，晚餐之後即1×錠劑；
- 10.0 mg SMA攝入：早餐之後即2×錠劑，晚餐後即2×錠劑。

### 與其他藥劑一起投予

【0231】 在一些具體實例中，醫藥組成物可與一或多種其他藥劑組合使用。

【0232】 舉例而言，本文中所描述之醫藥組成物可與其他治療劑一起投予，該等治療劑諸如鎮痛劑、麻醉劑、抗真菌劑、抗生素、抗組織胺、抗高血壓劑、抗瘧疾劑、抗微生物劑、防腐劑、抗關節炎、抗凝血酶劑、抗結核劑、止咳藥、抗病毒劑、加強心臟功能的藥物、祛痰劑、免疫抑止劑、鎮靜劑、擬交感神經藥、毒素（例如霍亂毒素）、鎮定藥及抗泌尿感染劑。

【0233】 依序或實質上同時投予各治療劑可藉由任何適當途徑實現，包括但不限於口服途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑、經由黏膜組織直接吸收及其組合。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投予。舉例而言，所選擇組合之第一治療劑可藉由靜脈內注射（例如順鉑或三氧化二砷）投予，而另一治療劑（例如偏亞砷酸鈉）可口服投予。替代地，舉例而言，兩種或全部治療劑可藉由靜脈內注射或輸注投予。治療劑所投予之序列並非關鍵的。

### 套組

【0234】 本發明亦提供用於進行本發明之治療方案的套組。此類套組包含於具有治療有效量之呈醫藥學上可接受形式之SMA或KMA的一或多個容器中。本發明之套組之小瓶中的SMA或KMA可呈醫藥學上可接受之溶液形式，例如與無菌鹽水、右旋糖溶液或緩衝溶液或其他醫藥學上可接受之無菌流體組合。替代地，SMA或KMA可經凍乾或乾化；在此情況下，套組視需要進一步在容器中包含醫藥學上可接受之溶液（例如鹽水、右旋糖溶液等），較佳無菌的，以復原複合物從而形成用於注射目的之溶液。套組亦可包括用於以適當量治療疼痛及/或發炎之另一治療劑。此類其他治療劑可與套組中所含有之SMA或KMA調配為組合藥物，或可分開調配。

【0235】 本發明在下文中進一步參考以下非限制性實例進行描述。

## 實施例

### 實施例1-抑制促發炎細胞介素分泌

#### 材料及方法

【0236】 用於製造下文所例示之醫藥組成物的所有材料均購自商業來源。

### 巨噬細胞生長培養基

【0237】 所用巨噬細胞為初代大鼠腹膜巨噬細胞。巨噬細胞在DMEM、高葡萄糖、丙酮酸鹽（Invitrogen目錄#11995）中生長，其補充有最終濃度達10%的熱滅活胎牛血清（Invitrogen目錄號10099-141）、最終濃度達100 U/mL/100 µg/mL的青黴素/鏈黴素（Invitrogen目錄號15140-122）、最終濃度達2 mM的格魯塔瑪（glutamax）（Invitrogen目錄號35050-061）及最終濃度匹配MEM培養基（Invitrogen目錄號11095）的MEM NEAA（Invitrogen Cat. no. 11140-050）。

【0238】 THP-1細胞及THP-1巨噬細胞在RPMI, ATCC修飾（Invitrogen目錄

號A10491-01) 中生長，其補充有最終濃度達10%的熱滅活胎牛血清 (Invitrogen 目錄號10099-141) 及最終濃度達0.05 mM的2-巰基乙醇。

【0239】 所有細胞在37°C、5% CO<sub>2</sub>之潮濕氛圍中培育。

### 細胞毒性及生存率 (基於MTT) 分析

【0240】 在處理後24小時使用CytoTox-GLO套組 (細胞毒性) 及MTT分析 (生存率) 測定與一系列NaAsO<sub>2</sub>濃度一起培育之經培養初代巨噬細胞相對於媒劑對照物的細胞毒性及生存率。

【0241】 在第1天，巨噬細胞藉由將125 μL 1×10<sup>6</sup>個細胞/毫升的生長培養基添加至塗佈有10%聚-L-離胺酸之96孔培養盤之各孔中來接種於96孔培養盤中。3小時後移除非黏附細胞。

【0242】 在第2天，將生長培養基輕緩地用100 μL/孔新鮮無血清DMEM培養基替換3小時。無血清培養基替換為63 μL含有一系列NaAsO<sub>2</sub>濃度 (30、10、7、5、3、1、0.3、0.1及0 μM) 及100 ng/mL LPS或對照之培養基，且培育24小時。

【0243】 在第3天：

1. 細胞毒性係使用CytoTox-GLO套組根據製造商說明書測定。
2. MTT用DMEM復原至5 mg/mL之最終濃度。
3. 在處理後24小時，將6.3 μL復原MTT溶液添加至各孔中且在CO<sub>2</sub>培育箱中培育4小時。
4. 藉由將70 μL MTT溶解溶液添加至各孔中且再吸液10×來溶解所得甲月替晶體。
5. 使用分光光度計在570 nm之波長處量測各孔之吸收率，其中減去在690 nm處之背景吸收率。

## 細胞介素分泌

【0244】 為了研究 $\text{NaAsO}_2$ 對來自大鼠巨噬細胞之初代培養物分泌細胞介素之作用，使用MesoScale Discovery V-PLEX套組分析來自與各種濃度之 $\text{NaAsO}_2$ 及LPS一起培育24小時之巨噬細胞孔的上清液之促發炎細胞介素濃度。

### 第1天

藉由將323  $\mu\text{L}$   $1 \times 10^6$ 個細胞/毫升的生長培養基添加至經10%聚-L-離胺酸塗佈之24孔培養盤之各孔中來將巨噬細胞接種至24孔培養盤中。3小時之後移除非黏附細胞且培養基用500  $\mu\text{L}$ /孔新鮮DMEM培養基替換。

### 第2天

1. 輕緩地用500  $\mu\text{L}$ /孔新鮮無血清DMEM培養基替換生長培養基3小時。
2. 用含有一系列 $\text{NaAsO}_2$ 濃度（30、10、7、5、3、1、0.3、0.1及0  $\mu\text{M}$ ）及100 ng/mL LPS（誘導發炎狀態）或對照的250  $\mu\text{L}$ 生長培養基替換無血清培養基，且培育24小時。

### 第3天

1. 處理後24小時，收集細胞上清液且儲存於 $-80^\circ\text{C}$ 下。
2. 根據製造商操說明書使用MesoScale Discovery V-PLEX套組量測促發炎細胞介素。

## THP-1細胞分化

### 第1天

【0245】 將250  $\mu\text{L}$   $2 \times 10^5$ 個細胞/毫升的含有1  $\mu\text{L}/\text{mL}$ 佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯（phorbol 12-myristate 13-acetate，PMA）之THP-1生長培養基添加至塗佈有10%聚-L-離胺酸之96孔培養盤之各孔中，來將THP-1細胞接種於96孔培養盤中。

## 第2天

【0246】 輕緩地用100  $\mu\text{L}$ /孔新鮮無血清生長培養基替換生長培養基2小時。用含有一系列 $\text{NaAsO}_2$ 濃度（30、10、7、5、3、1、0.3、0.1及0  $\mu\text{M}$ ）及100 ng/mL LPS（誘導發炎狀態）或對照的63  $\mu\text{L}$ 生長培養基替換無血清培養基，且培育24小時。

## 第3天

【0247】 在處理後24小時，如上文所詳述執行MTT分析。

## 數據分析

【0248】 數據展現為平均值（ $\pm\text{SEM}$ ），且使用ANOVA，藉由事後杜凱氏多重比較測試（post-hoc Tukey's Multiple Comparison test）確定初代巨噬細胞細胞介素分泌對照之差異。Prism版本6.05用於所有數據圖、統計分析及 $\text{IC}_{50}$ 計算。統計顯著性標準為 $p \leq 0.05$ 。

## 結果

【0249】 自大鼠收集初代腹膜巨噬細胞，在LPS（100 ng/mL）及濃度範圍（0.1-30  $\mu\text{M}$ ）中之偏亞砷酸鈉中培養24小時，隨後使用CytoTox-GLO及MTT分析套組評定細胞毒性及細胞生存率（圖1A）。相較於CytoTox-GLO套組中之媒劑，對細胞具有細胞毒性之清潔劑毛地黃皂苷（Digitonin）引起較高毒性（圖1B）。另外，曲拉通-X（Triton-X），另一清潔劑，在MTT分析中與媒劑相比引起較低細胞生存率（圖1C）。與偏亞砷酸鈉一起培育時，細胞毒性的濃度依賴性增加且生存率相應的濃度依賴性降低。用於導出 $\text{EC}_{50}$ 及 $\text{IC}_{50}$ 值之細胞毒性及細胞生存率曲線展示類似但相反關係，指示偏亞砷酸鈉培育期間生存率之降低可能係歸因於細胞死亡，而非僅細胞內機制失效。

【0250】 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6分泌濃度依賴性降低，使得IC<sub>50</sub>值分別為2.3、0.8及0.5  $\mu$ M（圖2A、圖2C及圖2E）。重要地，細胞生存率之IC<sub>50</sub>在5.7  $\mu$ M時較高，展示偏亞砷酸鈉以低於細胞生存率IC<sub>50</sub>之濃度抑制相關細胞介素自所培養初代巨噬細胞釋放。此等結果表明偏亞砷酸鈉可以不殺死細胞之濃度抑制來自經培養大鼠巨噬細胞之細胞介素TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6分泌。重要地，塞內昔布（10  $\mu$ M）成功地抑制所有三種促發炎細胞介素之分泌（圖2B、圖2D及圖2E）。

## 概述

【0251】 促發炎細胞介素之分泌存在濃度依賴性降低，使得用偏亞砷酸鈉以3  $\mu$ M培育細胞，引起在不存在顯著細胞死亡之情況下自此等細胞釋放的IL-1 $\beta$ 及IL-6之分泌完全抑制。

【0252】 在偏亞砷酸鈉之各種濃度下自巨噬細胞分泌TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6顯著抑制，其不顯著降低細胞生存率。

【0253】 總之，本文中之試管內數據展示將所培養大鼠初代巨噬細胞與偏亞砷酸鈉一起培育24小時產生促發炎細胞介素分泌之濃度依賴性抑制。

## 實施例2

【0254】 在此研究中，吾等研究偏亞砷酸鈉是否可遏制鼠類巨噬細胞RAW 264.7細胞中之脂多醣（LPS）誘導之發炎反應。由脂多醣活化之巨噬細胞產生許多與急性發炎相關之分子及蛋白，諸如腫瘤壞死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、介白素-6（IL-6）、IL-1 $\beta$ 、誘導型一氧化氮合成酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）、環加氧酶-2（COX-2）及自由基。反應係藉由細胞內級聯NF- $\kappa$ B路徑誘導。因此，此路徑之調控在控制發炎方面極其重要。

## 細胞培養物

【0255】 鼠類巨噬細胞細胞株RAW 264.7（美國典型培養物保藏中心（American Type Culture Collection），ATCC; Manassas, VA, USA）在補充有10%熱滅活之FBS及抗生素抗黴菌素（100 U/ml青黴素G鈉，100 µg/ml鏈黴素硫酸鹽及0.25 mg/ml雙性黴素）之DMEM中生長。經pNF-κB-SEAP-NPT質體（SEAP-RAW細胞）穩定轉染之RAW 264.7細胞由Yeong Shik Kim博士提供（Seoul National University, Korea）。SEAP-RAW細胞維持於含有500 µg/ml G418之DMEM中。所有細胞在37°C下在5% CO<sub>2</sub>下在潮濕氛圍中培育。

## 一氧化氮（nitric oxide，NO）分析

【0256】 RAW 264.7巨噬細胞細胞株與脂多醣（LPS，大腸桿菌內毒素）一起培育，且隨後量測由COX-2及iNOS誘導之NO含量。使用磺醯羅丹明（sulforhodamine）B分析或溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎢（MTT）測定細胞毒性。

## PGE2積聚之量測

【0257】 為了評估測試材料對COX-2之抑制活性，將RAW 264.7細胞與1 µg/ml LPS一起培育。再培育20小時後，移出培養基且藉由PGE2酶聯結免疫吸附分析（PGE2 enzyme-linked immunosorbent assay，PGE2-ELISA）進行分析。在此等分析中，活性定義為在無偏亞砷酸鈉存在下及在偏亞砷酸鈉存在下PGE2積聚之間的差異。

## COX-2酶活性分析

【0258】 為量測過度表現之COX-2酶抑制活性，用LPS（1 µg/ml）處理RAW

264.7細胞20小時且用偏亞砷酸鈉處理細胞30分鐘。隨後，用COX-2受質（二十碳四烯酸，10  $\mu$ M）處理細胞且使用PGE2-ELISA測定PGE2含量。

## RT-PCR分析

【0259】 為在RAW 264.7細胞用偏亞砷酸鈉預處理30分鐘後提取總RNA，用LPS（1  $\mu$ g/ml）處理細胞5小時。偏亞砷酸鈉對於iNOS、COX-2 mRNA及細胞介素之基因表現的作用藉由反轉錄聚合酶鏈反應（reverse transcription polymerase chain reaction，RT-PCR）測定。

## 西方墨點分析

【0260】 RAW 264.7細胞用偏亞砷酸鈉預處理30分鐘且培養16小時，接著用LPS處理（1  $\mu$ g/ml）。使用BSA分析測定獲自破裂細胞之蛋白的濃度。藉由西方墨點分析測定偏亞砷酸鈉對於iNOS、COX-2、細胞介素及NF- $\kappa$ B、Akt之蛋白表現之作用。

## 報導基因分析

【0261】 用偏亞砷酸鈉預處理SEAP-RAW細胞2小時之後，將細胞與LPS（1  $\mu$ g/ml）一起培育18小時。所收集上清液在65 $^{\circ}$ C下加熱5分鐘，在黑暗中以37 $^{\circ}$ C下給予SEAP分析緩衝液（2 M二乙醇胺、1 mM MgCl<sub>2</sub>、500  $\mu$ M 4-甲基香豆素磷酸酯（methyumbelliferylphosphate，MUP）]1小時。使用96孔微量培養盤式螢光計，在360 nm激發及449 nm發射下量測來自SEAP/MUP產物之螢光，且藉由蛋白濃度歸一化。數據表示為無LPS情況下經偏亞砷酸鈉處理與經媒劑處理之對照細胞之比例。

## 結果

### 偏亞砷酸鈉對一氧化氮（NO）產生之作用

【0262】 一氧化氮（NO）為發炎發病機制中熟知之促發炎介體。大部分NO係藉由誘導型一氧化氮合成酶（iNOS）合成。iNOS為與發炎反應及癌症形成密切相關之酶。已描述由iNOS產生之NO對COX-2之活性及表現的作用。為研究偏亞砷酸鈉是否具有NO抑制活性，在LPS誘導之RAW 264.7小鼠巨噬細胞中在0.625~10  $\mu$ M之偏亞砷酸鈉存在下測定NO產量。

【0263】 NO產量藉由偏亞砷酸鈉（在10、5、2.5、1.25及0.625  $\mu$ M之濃度下）分別顯著且濃度依賴性地減少100.2%、77.2%、42.2%、21.5%及12.5%。偏亞砷酸鈉之NO產生之抑制的IC<sub>50</sub>值為約2.87  $\mu$ M（圖3A）。

### 偏亞砷酸鈉對於PGE<sub>2</sub>產生之作用

【0264】 iNOS高度表現於巨噬細胞中，其導致一些發炎及自體免疫性疾病中之器官破壞。COX-2亦為促發炎酶，藉由將二十碳四烯酸轉化為前列腺素產生前列腺素E<sub>2</sub>（PGE<sub>2</sub>）。PGE<sub>2</sub>亦為自二十碳四烯酸代謝物產生的另一重要介體，該等代謝物由COX-2在發炎反應中催化。在基礎條件下，iNOS及COX-2之產物，包括NO及前列腺素，涉及調節細胞功能及體內平衡。

【0265】 為研究偏亞砷酸鈉是否可藉由COX-2調控PGE<sub>2</sub>之產生，在用偏亞砷酸鈉處理後之RAW264.7細胞中量測PGE<sub>2</sub>產量（2.5、5、7.5及10  $\mu$ M）。偏亞砷酸鈉以劑量依賴性方式抑制PGE<sub>2</sub>產生。在偏亞砷酸鈉之最大劑量（10  $\mu$ M）下，PGE<sub>2</sub>產生受到20%抑制（圖4）。

### 對偏亞砷酸鈉在蛋白表現上之評定

### 偏亞砷酸鈉對iNOS及COX-2之蛋白表現之作用

【0266】 為評估偏亞砷酸鈉對iNOS誘導之COX-2產生的抑制作用，藉由西方墨點分析來分析iNOS及COX-2蛋白含量。Raw 264.7細胞用2.5、5、7.5或10  $\mu$ M偏亞砷酸鈉預處理30分鐘且用1  $\mu$ g/ml LPS刺激16小時。如圖5中所示，iNOS表現藉由偏亞砷酸鈉以濃度依賴性方式顯著抑制。COX-2之表現略微受偏亞砷酸鈉抑制。

### 偏亞砷酸鈉對TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 之蛋白表現之作用

【0267】 發炎細胞介素腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 被視為發炎反應中之關鍵介體。回應於LPS，其亦藉由分泌包括IL-1 $\beta$ 及PGE2之各種促發炎介體來介導發炎反應。IL-1 $\beta$ 為具有顯著的廣泛範圍功能之促發炎細胞介素。藉由西方墨點分析來分析偏亞砷酸鈉對TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 蛋白含量之作用。Raw 264.7細胞用2.5、5、7.5或10  $\mu$ M偏亞砷酸鈉預處理30分鐘且用1  $\mu$ g/ml LPS刺激8小時。TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 表現藉由偏亞砷酸鈉以濃度依賴性方式顯著抑制（圖6）。

### 對偏亞砷酸鈉在基因表現上之評定

#### 偏亞砷酸鈉對iNOS及COX-2之mRNA表現之作用

【0268】 藉由RT-PCR研究偏亞砷酸鈉對iNOS及COX-2 mRNA表現之作用。Raw 264.7細胞用2.5、5、7.5或10  $\mu$ M偏亞砷酸鈉預處理30分鐘且用1  $\mu$ g/ml LPS刺激8小時。且隨後將所獲得之1  $\mu$ g總RNA用於RT-PCR。

【0269】 iNOS表現藉由偏亞砷酸鈉以濃度依賴性方式顯著抑制（圖7及圖8）。COX-2之表現不受偏亞砷酸鈉影響（圖7）。

【0270】 此確認偏亞砷酸鈉在iNOS而非COX-2上展示抑制作用，表明偏亞砷酸鈉經由調控iNOS表現而強力抑制發炎反應（圖6）。藉由西方墨點分析來分析iNOS及COX-2基因表現。iNOS之mRNA含量藉由即時PCR量測且藉由偏亞

砷酸鈉以濃度依賴性方式顯著抑制（圖8）。

### 偏亞砷酸鈉對TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 之mRNA表現之作用

【0271】發炎細胞介素TNF- $\alpha$ 被視為發炎反應之關鍵介體。回應於LPS，其亦藉由分泌包括TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及PGE2之各種促發炎介體來介導發炎反應。在促發炎細胞介素之中，IL-1 $\beta$ 或IFN- $\beta$ 具有引起對宿主組織損傷的最高潛力之一，且實際上，各種機制致力於藉由謹慎地控制其轉錄及藉由發炎反應處理而在細胞內限制其活性。因此，偏亞砷酸鈉對TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IFN- $\beta$  mRNA含量之作用藉由RT-PCR分析來分析。

【0272】Raw 264.7細胞用2.5、5、7.5或10  $\mu$ M偏亞砷酸鈉預處理30分鐘且用1  $\mu$ g/ml LPS刺激5小時。且隨後將所獲得之1  $\mu$ g總RNA用於RT-PCR。TNF- $\alpha$ 之mRNA含量藉由偏亞砷酸鈉以濃度依賴性方式顯著減少，但偏亞砷酸鈉對RAW 264.7巨噬細胞中之IL-1 $\beta$ 或IFN- $\beta$  mRNA的表現無作用（圖9）。

### 偏亞砷酸鈉對核因子 $\kappa$ B（nuclear factor kappa B，NF- $\kappa$ B）之轉錄活性之作用

【0273】NF- $\kappa$ B轉錄因子已展示在包括iNOS之促發炎介體之LPS誘導表現中起重要作用。編碼iNOS之基因的啟動子區含有NF- $\kappa$ B結合模體，且已展示NF- $\kappa$ B與iNOS啟動子上游之NF- $\kappa$ B位點的結合在LPS誘導之iNOS基因上調中起重要作用。為研究由偏亞砷酸鈉介導之NF- $\kappa$ B轉錄之抑制的分子機制，使用報導基因分析系統研究NF- $\kappa$ B轉錄活性。RAW 264.7細胞經pNF- $\kappa$ B-分泌鹼性磷酸酶（secretory alkaline phosphatase，SEAP）-NPT質體穩定轉染，該質體含有與作為報導子之SEAP融合的 $\kappa$ B序列之四個複本。構建含有新黴素磷酸轉移酶（neomycin phosphotransferase，NPT）基因用於宿主細胞中之遺傳黴素抗性的pNF- $\kappa$ B-SEAP-NPT質體，且轉染至RAW 264.7巨噬細胞中。加熱培養基之等分試

樣且接著與4-甲基香豆素磷酸酯（MUP）反應。SEAP活性經量測為相對螢光單元（relative fluorescence unit，RFU）。LPS處理經轉染細胞18小時相較於無LPS之對照細胞，SEAP表現增加大致3倍。用偏亞砷酸鈉處理細胞以濃度依賴性方式顯著抑制LPS誘導之SEAP表現（圖10）。

【0274】 為檢驗偏亞砷酸鈉是否調控NF-κB信號轉導路徑，在偏亞砷酸鈉（2.5、5、7.5或10 μM）預處理30分鐘情況下，用LPS（1 μg/mL）處理RAW264.7巨噬細胞持續15分鐘，且亦藉由西方墨點分析來分析p65、p50、IκB及IKK之含量。

【0275】 偏亞砷酸鈉以濃度依賴性方式明顯地減少NF-κB蛋白含量（圖11）。偏亞砷酸鈉以濃度依賴性方式明顯地抑制IκB降解（圖12）。

實施例3-製備口服組成物

口服組成物

【0276】 偏亞砷酸鈉（「SMA」）獲自Sigma Aldrich Fine Chemicals。如所供應，SMA藥物物質呈現極高純度（>98% As（III））及最小As（V）含量。下表1提供經供應之SMA藥物物質之特性。

表1：所供應之SMA藥物物質之特性

| 特性            | 值/觀測                                          |
|---------------|-----------------------------------------------|
| 外觀            | 白色至灰白色粉末                                      |
| 熔點            | 615°C                                         |
| 溶解度           | 大致950mg/mL                                    |
| 典型分析（As（III）） | 98 - 99%                                      |
| 典型雜質含量（As（V）） | ≤ 0.2%                                        |
| 典型含水量         | < 1.0%                                        |
| 吸濕性<br>（水分吸收） | 在75% RH時~40%<br>在80% RH時>80%<br>在90% RH時>130% |
| 密度（真/粒子）      | 2.1 - 2.3 g/cm <sup>3</sup>                   |

【0277】 下表2中所列之材料用於製備2.5 mg偏亞砷酸鈉（「SMA」）腸溶

包衣錠劑。可能時，選擇較高密度型式之主要賦形劑以努力匹配SMA之密度（具有大致2.1至2.3 g/cm<sup>3</sup>之估計真密度的無機材料，其與大部分賦形劑相比非常密集）。

表2：材料清單

| 材料                                                   | 功能              | 商標/<br>供應商                                                   |
|------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------|
| 偏亞砷酸鈉（「SMA」）<br>（純度>98%）                             | 活性醫藥成分          | Sigma Aldrich Fine<br>Chemicals （Madison,<br>Wisconsin, USA） |
| 二水合硫酸鈣                                               | 填充劑             | Compactrol/JRS pharma                                        |
| 碳酸鈣                                                  | 填充劑             | PressCAL MD 92.5/JRS                                         |
| 碳酸鈣較細級別                                              | 填充劑             | Not applicable/JRS                                           |
| 無水磷酸氫二鈣                                              | 填充劑             | Fujicalin/Fuji chemicals                                     |
| 無水磷酸氫二鈣粉末                                            | 填充劑             | A Comprenz/JRS pharma                                        |
| 無水磷酸氫二鈣較細級別                                          | 填充劑             | A-Comprenz/JRS<br>pharma                                     |
| 矽化微晶纖維素<br>（microcrystalline cellulose，<br>MCC）高密度級別 | 填充劑、可壓縮稀<br>釋劑  | Prosolv HD 90                                                |
| 微晶纖維素（MCC）高密度級<br>別                                  | 黏合劑             | Avicel PH302/FMC                                             |
| 部分預膠凝化澱粉                                             | 黏合劑、崩解劑、<br>填充劑 | Lycatab C-LM/Roquette                                        |
| 部分預膠凝化澱粉                                             | 黏合劑、崩解劑、<br>填充劑 | Starch 1500/Colorcon                                         |
| 羥丙基纖維素                                               | 黏合劑             | Klucel EXF/Ashland                                           |
| L-羥丙基纖維素                                             | 黏合劑、崩解劑         | LH-B1/Shin-EtSu                                              |
| 膠態二氧化矽                                               | 助滑劑             | Aerosil 200/Evonik                                           |
| 羥基乙酸澱粉鈉                                              | 超崩解劑            | Explotab/JRS Pharma                                          |
| 交聯羧甲基纖維素鈉                                            | 超崩解劑            | Ac-di-Sol/FMC                                                |
| 硬脂醯反丁烯二酸鈉                                            | 潤滑劑             | PRUV/JRS pharma                                              |
| Opadry II（20A280013）                                 | 底衣層             | Colorcon                                                     |

| 材料                        | 功能    | 商標/<br>供應商 |
|---------------------------|-------|------------|
| Acryl-EZE II白（493Z180022） | 包衣聚合物 | Colorcon   |

【0278】 下表3中所列之設備用於製備及分析SMA腸溶包衣組成物。

表3：設備清單

| 設備名稱                        | 製造商               | 用途      |
|-----------------------------|-------------------|---------|
| 天平                          | Sartorius         | 稱重材料及錠劑 |
| Turbula摻合器                  | Turbula           | 摻合      |
| 2 L Turbula廣口瓶              | Turbula           | 摻合      |
| 密度計                         | Copley            | 密度量測    |
| Manesty F3壓機（單衝頭）           | Manesty           | 製錠      |
| 輪轉壓機（7個工位）                  | SCI               | 製錠      |
| 6.5 mm圓形普通雙凹面NCCP工具         | Natoli            | 製錠      |
| 0.25吋工具Key International壓錠機 | Key International | 製錠      |
| 硬度測試儀                       | Copley            | 量測錠劑硬度  |
| 微米                          | Mitsuyi           | 量測錠劑厚度  |
| 脆度測試儀                       | Copley            | 測試脆度    |
| 崩解浴                         | Copley            | 測試崩解度   |
| 15"包衣盤                      | Thai Coater       | 包衣      |

製造實施例1

【0279】 遵循下文所描述之程序製備調配物實施例1.1至1.4之腸溶包衣錠劑，其包含作為活性醫藥成分（API）之偏亞砷酸鈉（「SMA」）。

【0280】 一般而言，且如下文詳細描述，將偏亞砷酸鈉（「SMA」）及賦形劑摻合在一起（在不使用水或溶劑之情況下的三階段摻合製程中）以形成粉末摻合物。隨後壓縮粉末摻合物以形成錠劑之實心核。接著，錠劑之實心核用腸溶包衣包覆。

摻合

【0281】 下文所描述之摻合製程用於摻合成分。

【0282】 分配API及組成物之其他成分且稱重。由於API之濃度極低，因此努力利用三階段摻合製程（利用「API預混物（API premix）」及「主要混合物（main

mix)」) 以改良摻合物均勻性。

【0283】 經由200  $\mu\text{m}$ 篩（手篩）篩分API。篩分時間在5-8分鐘之間。

【0284】 藉由用Turbula摻合器以49 rpm將經篩分之API與數公克（對於500 g批量大小為20 g且對於700 g批量大小為30 g）之填充劑在合適容器（對於500 g批量大小為100 ml容器且對於700 g批量大小為150 ml）中摻合10分鐘，來製備含有API之預混物（「API預混物（API premix）」）。

【0285】 助滑劑（膠態二氧化矽）經由500  $\mu\text{m}$ 篩來篩分以去聚結。隨後將除潤滑劑（硬脂醯反丁烯二酸鈉）外的所有其他分配成分，包括經篩分助滑劑，添加至2 L玻璃Turbula廣口瓶中，其中API預混物包夾在粉末塊中間。

【0286】 使用Turbula摻合器在49 rpm下將所得混合物（「主要混合物」）摻合約10至約20分鐘以形成摻合粉末（「主要摻合物（main blend）」）。

【0287】 潤滑劑（硬脂醯反丁烯二酸鈉）使用500  $\mu\text{m}$ 篩與一小部分主要摻合物一起篩分，且隨後將一起篩分之混合物添加至主要摻合物中。此潤滑步驟分開進行以努力避免過度潤滑所致之可能併發症（例如降低錠劑硬度或溶解問題）。

【0288】 在Turbula摻合器中以49 rpm混合所得混合物2分鐘，從而形成粉末摻合物。針對流動特性界定粉末摻合物特徵。

## 壓縮

【0289】 粉末摻合物以150 mg之目標錠劑重量，使用6.5 mm普通凹面平面（normal concave plain，NCCP）工具，在Manesty F3單衝頭製錠機上壓縮。Manesty F3僅具有用於壓縮力之任意單位（arbitrary unit，AU）且不可能直接量測所施加力。目標硬度水準高於90 N。

腸溶包衣

【0290】 20% w/w 固體含量腸溶包衣分散液藉由將 Acryl-EZE II 白 (493Z180022) 分散於去離子水中來製備。在使用之前及在整個包覆過程中使用漿式攪拌器攪拌分散液45分鐘。在使用之前經由250 μm篩來篩選分散液。

【0291】 使15"包衣盤 (Thai Coater) 平衡至設定點溫度，隨後用錠劑之實心核裝入。歸因於較小批量大小，向API實心核添加『膨脹惰性氣體 (bulking inert)』以滿足包衣盤裝載要求。使錠劑之實心核在包覆之前在乾燥盤中平衡10分鐘。相同溫度及氣流用於加熱、包覆及乾燥階段。包衣錠劑在包衣後在盤中乾燥10分鐘。在8、10及12% w/w重量增加之後收集樣品。

溶解研究

【0292】 使用500 mL介質及USP方法2 (漿葉) 最初以100 rpm之漿葉速度進行溶解研究。檢測單一組六個腸溶包衣錠劑 (n=6)。在酸中2小時後取出溶解介質之樣品，且測定偏亞砷酸鈉含量以評定胃抗性。用pH 6.8磷酸鹽緩衝液替換介質且以15分鐘之時間間隔抽取樣品以產生溶解概況。

【0293】 此方法係基於用於腸溶劑型之藥典方法 (EP.2.9.3及USP <711> )，如以下表4中所示。

表4：溶解研究之條件

| 階段 | 條件           | 描述  | 目的   | 要求                 |
|----|--------------|-----|------|--------------------|
| 1  | 0.01M HCl    | 酸相  | 耐酸性  | 2小時內不超過10%釋放       |
| 2  | pH 6.8磷酸鹽緩衝液 | 緩衝相 | 釋放曲線 | 典型地，30-45分鐘內不少於75% |

調配物

【0294】 使用上文在製造實施例1中所述之方法製備包含作為活性醫藥成分 (API) 之偏亞砷酸鈉 (SMA) 的固體醫藥組成物 (P63)。

【0295】 以700 g標度製造組成物。收集摻合均勻性及含量均勻性樣品以在20分鐘主要摻合時間之後評定均勻性。

【0296】 下表5提供包含2.53 mg偏亞砷酸鈉（在包覆步驟之前）之錠劑之實心核的組成。（下表5.1提供包含2.50 mg偏亞砷酸鈉（在包覆步驟之前）之錠劑之實心核的另一可能組成。）

表5：P63錠劑之實心核之組成

| 材料                       | 功能      | mg/錠劑  | % w/w  |
|--------------------------|---------|--------|--------|
| 偏亞砷酸鈉                    | API     | 2.53   | 1.69   |
| 無水磷酸氫二鈣<br>（A-Comprez細粒） | 填充劑     | 82.22  | 54.81  |
| L-羥丙基纖維素（LH-B1級別）        | 黏合劑、崩解劑 | 60.00  | 40.00  |
| 羥丙基纖維素（Klucel EXF）       | 黏合劑     | 3.00   | 2.00   |
| 膠態二氧化矽（Aerosil 200）      | 助滑劑     | 0.75   | 0.50   |
| 硬脂醯反丁烯二酸鈉（PRUV）          | 潤滑劑     | 1.50   | 1.00   |
| 總計                       |         | 150.00 | 100.00 |

【0297】 在摻合步驟之後，粉末摻合物展現良好流動特性，如由卡爾指數（Carr's Index）（29.3%）所指示。粉末摻合物在壓縮之前具有以下特性：

- 充氣密度：0.64 g/cm<sup>3</sup>
- 振實密度（tapped density）：0.91 g/cm<sup>3</sup>
- 卡爾指數：29.3%
- 豪斯納比值（Hausner ratio）：1.30

【0298】 粉末摻合物極良好地壓縮且在整個操作期間未觀測到重量變化及/或視覺分離。實現較高錠劑硬度（104.8 N）及較低脆度（0.08%），且崩解時間（34秒）相對快速。錠劑之實心核之平均厚度為3.63 mm。

【0299】 摻合均勻性樣品在摻合20分鐘之後採集且在壓縮運作開始、中間及結束時採集含量均勻性樣品。摻合均勻性結果呈現極佳均勻性，其中相對標準差%（relative standard deviation，RSD）值為1.3。整個壓縮運行（開始、中間及結束）中錠劑之實心核的含量均勻性展示出良好均勻性，因為實現<7.4之最大接

受值（acceptance value，AV）值（AV值<15為可接受的）。

【0300】 在壓縮步驟之後，錠劑之實心核包覆有 Acryl-EZE II 白（493Z180022）腸溶包衣聚合物系統，其如製造實施例1中所描述來製備。包衣參數展示於下表6中。

表6：包衣參數

| 參數                  | 結果                      |
|---------------------|-------------------------|
| 包衣盤                 | 15" Thai Coater         |
| 進入溫度                | 90-110°C                |
| 排出溫度                | ~50°C                   |
| 滾筒速度                | 16 rpm                  |
| 噴塗速度                | 10-11 g/min             |
| 床溫度                 | ~35°C                   |
| 進入及排出口關閉            | 兩者均在中間段                 |
| 噴槍至床距離              | 5 cm（擋板不可見）             |
| 流體噴嘴（mm）            | 1.2 mm                  |
| 風機氣壓                | 20 psi                  |
| 噴槍氣壓                | 10 psi                  |
| 膨化惰性氣體重量（g）         | 2500.0 g                |
| 活性錠劑重量（g）           | 473.0 g                 |
| 錠劑床重量（g）            | 2973.0 g                |
| 20個錠劑之初始重量（g）       | 3.017 g                 |
| 12%包衣之目標重量增加（g）     | 3.379 g                 |
| 12%重量增加後20個錠劑之重量（g） | 3.381 g<br>（12.06%重量增加） |

【0301】 腸溶包衣錠劑呈現可接受之溶解概況（500 ml介質，槳葉速度100 rpm）。在120分鐘之後，組成物在酸性介質（pH 1.0）中完整，同時釋放0% API。在pH 6.8下135分鐘後，釋放91% API。在pH 6.8下150分鐘之後，釋放98% API。在pH 6.8下165分鐘之後，釋放100% API。

【0302】 腸溶包衣錠劑展現令人滿意的耐胃性，且滿足所提出的對於腸溶劑型在45分鐘內不少於75%釋放之初步規格。

【0303】 下表5.1提供包含2.50 mg偏亞砷酸鈉（在包覆步驟之前）之錠劑之實心核的另一可能組成。具有表5.1中所描述之組分之實心核可以與上文針對具有表5中所描述之組分之實心核所描述類似的方式製備。

表5.1：P63錠劑之實心核之替代組成

| 材料                       | 功能      | mg/錠劑  | % w/w  |
|--------------------------|---------|--------|--------|
| 偏亞砷酸鈉                    | API     | 2.50   | 1.67   |
| 無水磷酸氫二鈣<br>(A-Comprez細粒) | 填充劑     | 82.25  | 54.83  |
| L-羥丙基纖維素 (LH-B1級別)       | 黏合劑、崩解劑 | 60.00  | 40.00  |
| 羥丙基纖維素 (Klucel EXF)      | 黏合劑     | 3.00   | 2.00   |
| 膠態二氧化矽 (Aerosil 200)     | 助滑劑     | 0.75   | 0.50   |
| 硬脂醯反丁烯二酸鈉 (PRUV)         | 潤滑劑     | 1.50   | 1.00   |
| 總計                       |         | 150.00 | 100.00 |

調配物實施例1.2

【0304】 使用上文在製造實施例1中所述之方法製備包含作為活性醫藥成分 (API) 之偏亞砷酸鈉 (SMA) 的固體醫藥組成物 (P23)。

【0305】 以500 g標度製造組成物。在主要摻合時間之10、15及20分鐘之後收集摻合均勻性樣品。壓縮摻合物以形成錠劑之實心核，且接著錠劑之實心核經包覆。

【0306】 下表7提供包含2.50 mg偏亞砷酸鈉 (在包覆步驟之前) 之錠劑之實心核的組成。

表7：P23錠劑之實心核之組成

| 材料                         | 功能          | mg/錠劑  | % w/w  |
|----------------------------|-------------|--------|--------|
| 偏亞砷酸鈉                      | API         | 2.50   | 1.67   |
| 無水磷酸氫二鈣粉末<br>(A-Comprez粉末) | 填充劑         | 37.50  | 25.00  |
| 部分預膠凝化澱粉 (Starch 1500)     | 黏合劑、崩解劑、填充劑 | 45.00  | 30.00  |
| 無水磷酸氫二鈣顆粒 (Fujicalin)      | 填充劑         | 58.25  | 38.83  |
| 羥基乙酸澱粉鈉 (Explotab)         | 超崩解劑        | 4.50   | 3.00   |
| 膠態二氧化矽 (Aerosil 200)       | 助滑劑         | 0.75   | 0.50   |
| 硬脂醯反丁烯二酸鈉 (PRUV)           | 潤滑劑         | 1.50   | 1.00   |
| 總計                         |             | 150.00 | 100.00 |

【0307】 在摻合步驟之後，粉末摻合物展現良好流動特性，如由卡爾指數 (Carr's Index) (26.37%) 所指示。粉末摻合物在壓縮之前具有以下特性：

- 充氣密度：0.67 g/cm<sup>3</sup>
- 振實密度：0.91 g/cm<sup>3</sup>
- 卡爾指數：26.37%
- 豪斯納比值：1.36
- 靜止角：24.32°

【0308】 摻合均勻性樣品在摻合主要摻合時間之10、15及20分鐘之後收集。組成物在20分鐘摻合時間時呈現良好均勻性。

【0309】 在使用6.5 mm NCCP工具之Manesty F3單衝頭機器上進行壓縮。平均實心核硬度為94.3 N，平均厚度為3.62 mm，脆度為0.33%，且崩解時間為39秒。

【0310】 實心核之重量在整個壓縮運作中一致且產生可接受之實心核。未觀測到視覺分離。在壓縮運作開始、中間及結束時收集樣品（一式兩份之10個實心核）且發送用於內容均勻性測試。

【0311】 在壓縮步驟之後，錠劑之實心核塗佈有Acryl-EZE II白（493Z180022）腸溶包衣聚合物系統，其如製造實施例1中所述製備，且在8、10及12% w/w重量增加之後收集樣品。包衣參數展示於下表8中。

表8：包衣參數

| 參數        | 結果            |
|-----------|---------------|
| 包衣盤       | Thai Coater   |
| 進入溫度      | 81 - 90°C     |
| 排出溫度      | ~50°C         |
| 滾筒速度      | 18rpm減少至16rpm |
| 初始噴塗速度    | 7 g/min       |
| 30分鐘後噴塗速度 | 11 g/min      |
| 床溫度       | ~35°C         |
| 進入及排出口關閉  | 兩者均在中間段       |
| 噴槍至床距離    | 5 cm（擋板不可見）   |
| 泵速        | 05            |
| 流體噴嘴（mm）  | 1.2mm         |
| 噴槍氣壓      | 10psi         |

| 參數                      | 結果      |
|-------------------------|---------|
| 風機氣壓                    | 20psi   |
| 膨化惰性氣體重量 (g)            | 3000 g  |
| 活性錠劑重量 (g)              | 240 g   |
| 錠劑床重量 (g)               | 3240 g  |
| 20個錠劑之初始重量 (g)          | 3.015 g |
| 錠劑包衣之% w/w目標            | 8%      |
| 8%包衣之目標重量增加 (g)         | 3.256 g |
| 經噴灑以實現8%重量增加之分散液的量 (g)  | 1900 g  |
| 8%重量增加後20個錠劑之重量 (g)     | 3.248 g |
| 錠劑包衣之% w/w目標            | 10%     |
| 10%包衣之目標重量增加 (g)        | 3.317 g |
| 經噴灑以實現10%重量增加之分散液的量 (g) | 2400 g  |
| 10%重量增加後20個錠劑之重量 (g)    | 3.328 g |
| 錠劑包衣之% w/w目標            | 12%     |
| 12%包衣之目標重量增加 (g)        | 3.377 g |
| 經噴灑以實現12%重量增加之分散液的量 (g) | 2900 g  |
| 12%重量增加後20個錠劑之重量 (g)    | 3.384 g |

【0312】 重量增加8%、10%及12% w/w之腸溶包衣錠劑經歷溶解測試( 500 ml溶解介質，槳葉速度75 rpm) 以鑑別適合含量之腸溶包衣。溶解結果展現於下表9中。

表9：溶解結果

| 樣本名稱          | 平均值 (藥物釋放%) |        |        |        |        |
|---------------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| 時間 (分鐘)       | 120         | 135    | 150    | 165    | 195    |
| 介質            | pH 1.0      | pH 6.8 | pH 6.8 | pH 6.8 | pH 6.8 |
| 8% w/w腸溶包衣錠劑  | 00          | 67     | 80.5   | 87     | 90     |
| 10% w/w腸溶包衣錠劑 | 00          | 26     | 82     | 89     | 未測定    |
| 12% w/w腸溶包衣錠劑 | 00          | 27     | 83     | 90     | 92     |

【0313】 在120分鐘之後，腸溶包衣錠劑在酸性介質中完整。腸溶包衣錠劑展現令人滿意的耐胃性，且滿足所提出之在45分鐘內在腸溶劑型中不低於75% 釋放之初步規格。

【0314】 基於溶解結果，發現12% w/w為最佳包衣重量增加。

調配物實施例1.3

【0315】 使用上文在製造實施例1中所述之方法製備包含作為活性醫藥成

分（API）之偏亞砷酸鈉（SMA）的固體醫藥組成物（P31）。

【0316】 以500 g標度製造組成物。在主要摻合時間之10、15及20分鐘之後收集摻合均勻性樣品。壓縮摻合物以形成錠劑之實心核，且接著錠劑之實心核經包覆。L-羥丙基纖維素（L-Hydroxypropyl cellulose，L-HPC；低取代羥丙基纖維素LH-B1級別）以其充當黏合劑及崩解劑使用。由於L-HPC不溶於水，吾人預期此將產生硬質錠劑。

【0317】 下表10提供包含2.50 mg偏亞砷酸鈉（在包覆步驟之前）之錠劑之實心核的組成。

表10：P31錠劑之實心核之組成

| 材料                         | 功能      | mg/錠劑  | % w/w  |
|----------------------------|---------|--------|--------|
| 偏亞砷酸鈉                      | API     | 2.50   | 1.67   |
| 無水磷酸氫二鈣粉末<br>（A-Comprez粉末） | 填充劑     | 37.50  | 25.00  |
| 無水磷酸氫二鈣顆粒（Fujicalin）       | 填充劑     | 80.75  | 53.83  |
| L-羥丙基纖維素（LH-B1級別）          | 黏合劑、崩解劑 | 22.50  | 15.00  |
| 羥基乙酸澱粉鈉（Explotab）          | 超崩解劑    | 4.50   | 3.00   |
| 膠態二氧化矽（Aerosil 200）        | 助滑劑     | 0.75   | 0.50   |
| 硬脂醯反丁烯二酸鈉（PRUV）            | 潤滑劑     | 1.50   | 1.00   |
| 總計                         |         | 150.00 | 100.00 |

【0318】 在摻合步驟之後，粉末摻合物展現良好流動特性，如由卡爾指數（Carr's Index）（23.68%）所指示。粉末摻合物在壓縮之前具有以下特性：

- 充氣密度：0.58 g/cm<sup>3</sup>
- 振實密度：0.76 g/cm<sup>3</sup>
- 卡爾指數：23.68%
- 豪斯納比值：1.31
- 靜止角：27.96°

【0319】 摻合均勻性樣品在摻合主要摻合時間之10、15及20分鐘之後收集。組成物在20分鐘摻合時間時呈現良好均勻性。

【0320】 在使用6.5 mm NCCP工具之Manesty F3單衝頭機器上進行壓縮。

平均實心核硬度為104.3 N，平均厚度為3.52 mm，脆度為0.23%，且崩解時間為30秒。

【0321】 實心核之重量在整個壓縮運作中一致且產生可接受之實心核。未觀測到視覺分離。在壓縮運作開始、中間及結束時收集樣品（一式兩份之10個實心核）且發送用於內容均勻性測試。

【0322】 在壓縮步驟之後，錠劑之實心核塗佈有 Acryl-EZE II 白（493Z180022）腸溶包衣聚合物系統，其如製造實施例1中所述製備，且在8、10及12% w/w重量增加之後收集樣品。包衣參數展示於下表11中。

表11：包衣參數

| 包衣盤                    | Thai Coater   |
|------------------------|---------------|
| 進入溫度                   | 81 - 90°C     |
| 排出溫度                   | 50°C          |
| 滾筒速度                   | 18rpm減少至16rpm |
| 初始噴塗速度                 | 7 g/min       |
| 30分鐘後初始噴塗速度            | 11 g/min      |
| 床溫度                    | 35°C          |
| 進入及排出口關閉               | 兩者均在中間段       |
| 噴槍至床距離                 | 5 cm（擋板不可見）   |
| 泵速                     | 05            |
| 流體噴嘴（mm）               | 1.2mm         |
| 噴槍氣壓                   | 10psi         |
| 風機氣壓                   | 20psi         |
| 膨化惰性氣體重量（g）            | 3000 g        |
| 活性錠劑重量（g）              | 260 g         |
| 錠劑床重量（g）               | 3260 g        |
| 20個錠劑之初始重量（g）          | 2.995 g       |
| 錠劑包衣之% w/w目標           | 8%            |
| 8%包衣之目標重量增加（g）         | 3.235 g       |
| 經噴灑以實現8%重量增加之分散液的量（g）  | 1900 g        |
| 8%重量增加後20個錠劑之重量（g）     | 3.231 g       |
| 錠劑包衣之% w/w目標           | 10%           |
| 10%包衣之目標重量增加（g）        | 3.295 g       |
| 經噴灑以實現10%重量增加之分散液的量（g） | 2400 g        |
| 10%重量增加後20個錠劑之重量（g）    | 3.282 g       |
| 錠劑包衣之% w/w目標           | 12%           |
| 12%包衣之目標重量增加（g）        | 3.354 g       |
| 經噴灑以實現12%重量增加之分散液的量（g） | 2900 g        |

| 包衣盤                  | Thai Coater |
|----------------------|-------------|
| 12%重量增加後20個錠劑之重量 (g) | 3.362 g     |

【0323】 重量增加8%、10%及12% w/w之腸溶包衣錠劑經歷溶解測試( 500 ml溶解介質，槳葉速度75 rpm) 以鑑別適合含量之腸溶包衣。溶解結果展現於下表12中。

表12：溶解結果

| 樣本名稱          | 平均值 (藥物釋放%) |        |        |        |        |
|---------------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| 時間 (分鐘)       | 120         | 135    | 150    | 165    | 195    |
| 介質            | pH 1.0      | pH 6.8 | pH 6.8 | pH 6.8 | pH 6.8 |
| 8% w/w腸溶包衣錠劑  | 19.6        | 0*     | 0*     | 0*     | 0*     |
| 10% w/w腸溶包衣錠劑 | 00          | 55     | 74     | 86     | 未測定    |
| 12% w/w腸溶包衣錠劑 | 00          | 67     | 81     | 88     | 91     |

\*所有錠劑均在酸中破裂。0%藥物溶解於pH 6.8介質中，因為破裂的錠劑將導致酸相下降且因此API未在緩衝相中偵測到。

【0324】 8% w/w重量增加腸溶包衣錠劑未通過抗酸性測試。10% w/w重量增加腸溶包衣錠劑及12% w/w重量增加腸溶包衣錠劑展現令人滿意的胃抗性，且滿足所提出的對於腸溶劑型在45分鐘內不少於75%釋放之初步規格。

【0325】 基於溶解結果，發現12% w/w為最佳包衣重量增加。

調配物實施例1.4

【0326】 使用上文在製造實施例1中所述之方法製備包含作為活性醫藥成分 (API) 之偏亞砷酸鈉 (SMA) 的固體醫藥組成物 (P66)。

【0327】 以700 g標度製造組成物。收集摻合均勻性及含量均勻性樣品以在20分鐘主要摻合時間之後評定均勻性。

【0328】 下表13提供包含2.53 mg偏亞砷酸鈉 (在包覆步驟之前) 之錠劑之實心核的組成。

表13：P66錠劑之實心核之組成

| 材料                       | 功能              | mg/錠劑  | % w/w  |
|--------------------------|-----------------|--------|--------|
| 偏亞砷酸鈉                    | API             | 2.53   | 1.69   |
| 無水磷酸氫二鈣<br>(A-Comprez細粒) | 填充劑             | 71.55  | 47.70  |
| 部分預膠凝化澱粉 (Starch 1500)   | 黏合劑、崩解劑、<br>填充劑 | 67.67  | 45.11  |
| 羥基乙酸澱粉鈉 (Explotab)       | 超崩解劑            | 6.00   | 4.00   |
| 膠態二氧化矽 (Aerosil 200)     | 助滑劑             | 0.75   | 0.50   |
| 硬脂鹽反丁烯二酸鈉 (PRUV)         | 潤滑劑             | 1.50   | 1.00   |
| 總計                       |                 | 150.00 | 100.00 |

【0329】 在摻合步驟之後，粉末摻合物展現良好流動特性，如由卡爾指數 (Carr's Index) (25.74%) 所指示。粉末摻合物在壓縮之前具有以下特性：

- 充氣密度：0.75 g/cm<sup>3</sup>
- 振實密度：1.01 g/cm<sup>3</sup>
- 卡爾指數：25.74%
- 豪斯納比值：1.35

【0330】 粉末摻合物極良好地壓縮且在整個操作期間未觀測到重量變化及/或視覺分離。實現較高實心核硬度 (87.4 N) 及較低脆度 (0.11%)，且崩解時間 (2分鐘52秒) 相對快速。實心核之平均厚度為3.66 mm。

【0331】 摻合均勻性樣品在摻合20分鐘之後採集且在壓縮運作開始、中間及結束時採集含量均勻性樣品。摻合均勻性結果呈現極佳均勻性，其中相對標準差% (RSD) 值為2.1。整個壓縮運作 (開始、中間及結束) 中實心核之含量均勻性展示出良好均勻性，因為實現<6.3之最大接受值 (AV) 值 (AV值<15為可接受的)。

【0332】 在壓縮步驟之後，錠劑之實心核包覆有 Acryl-EZE II 白 (493Z180022) 腸溶包衣聚合物系統，其如製造實施例1中所描述來製備。包衣參數展示於下表14中。

表14：包衣參數

| 參數                   | 結果                     |
|----------------------|------------------------|
| 包衣盤                  | 15" Thai Coater        |
| 進入溫度                 | 90-110°C               |
| 排出溫度                 | ~50°C                  |
| 滾筒速度                 | 16 rpm                 |
| 噴塗速度                 | 10-11 g/min            |
| 床溫度                  | ~35°C                  |
| 進入及排出口關閉             | 兩者均在中間段                |
| 噴槍至床距離               | 5 cm (擋板不可見)           |
| 流體噴嘴 (mm)            | 1.2 mm                 |
| 風機氣壓                 | 20 psi                 |
| 噴槍氣壓                 | 10 psi                 |
| 膨化惰性氣體重量 (g)         | 2600.0 g               |
| 活性錠劑重量 (g)           | 350.0 g                |
| 錠劑床重量 (g)            | 2950.0 g               |
| 20個錠劑之初始重量 (g)       | 3.010 g                |
| 12%包衣之目標重量增加 (g)     | 3.371 g                |
| 12%重量增加後20個錠劑之重量 (g) | 3.380 g<br>(12.2%重量增加) |

【0333】 腸溶包衣錠劑呈現可接受之溶解概況(500 ml介質，槳葉速度100 rpm)。在120分鐘之後，組成物在酸性介質(pH 1.0)中完整，同時釋放0% API。在pH 6.8下135分鐘後，釋放21% API。在pH 6.8下150分鐘之後，釋放86% API。在pH 6.8下165分鐘之後，釋放96% API。在pH 6.8下195分鐘之後，釋放98% API。

【0334】 腸溶包衣錠劑展現令人滿意的耐胃性，且滿足所提出的對於腸溶劑型在45分鐘內不少於75%釋放之初步規格。

製造實施例2

【0335】 下表15提供包含2.5 mg偏亞砷酸鈉作為活性醫藥成分(API)之腸溶包衣錠劑的組成。腸溶包衣錠劑使用下文所述之方法製備。

表15：製造實施例2之腸溶包衣錠劑的組成

| 材料                          | 功能         | mg/錠劑  | % w/w |
|-----------------------------|------------|--------|-------|
| 偏亞砷酸鈉（SMA）                  | API        | 2.50   | 1.67  |
| 無水磷酸氫二鈣，USP（粉末狀級別）          | 稀釋劑、填充劑    | 37.50  | 25.00 |
| 矽化微晶纖維素（Prosolv HD90）       | 填充劑、可壓縮稀釋劑 | 107.00 | 71.33 |
| 羥基乙酸澱粉鈉（Explotab）           | 超崩解劑       | 1.50   | 1.00  |
| 膠態二氧化矽（Cab-o-sil）           | 助滑劑        | 0.75   | 0.50  |
| 硬脂醯反丁烯二酸鈉（PRUV）             | 潤滑劑        | 0.75   | 0.50  |
| 總計-核：                       |            | 150.00 | 100   |
| Acryl-EZE綠（93O11863）腸溶聚合物包衣 | 腸溶包衣       | 16.50  |       |
| 總計-呈包衣錠劑形式：                 |            | 166.50 |       |

【0336】 一般而言，且如下文詳細地描述，將偏亞砷酸鈉（「SMA」）及賦形劑摻合在一起（不使用水或溶劑的二階段摻合製程）以形成粉末摻合物。隨後壓縮粉末摻合物以形成錠劑之實心核。接著，錠劑之實心核用腸溶包衣包覆。

摻合

【0337】 下文所描述之摻合製程用於摻合成分。

【0338】 分配API及組成物之其他成分且稱重。由於API之濃度極低，因此努力利用二階段摻合製程（利用「API預混物」及「主要混合物」）以改良摻合物均勻性。

【0339】 API經由106 μm篩來篩選（篩分時間為約5至8分鐘）。

【0340】 向經篩分之API中添加一部分磷酸氫鈣，且將所得混合物摻合30分鐘以得到「API預混物」。

【0341】 API預混物隨後與剩餘磷酸氫鈣及其他賦形劑（矽化微晶纖維素、羥基乙酸澱粉鈉、膠態二氧化矽及硬脂醯反丁烯二酸鈉）摻合，得到「主要

混合物」。主要混合物用加強桿摻合4分鐘，得到粉末摻合物。

## 壓縮

【0342】 粉末摻合物在Key International壓錠機上使用0.25吋工具壓縮至150 mg+5%之目標錠劑重量（範圍142.5-157.5 mg）。將實心核脫粉。

【0343】 最終實心核展現無顯著脆度（0.00%）且硬度為156.9 N（16 kp）。

## 腸溶包衣

【0344】 藉由將Acryl-EZE綠粉末分散於去離子水中來製備25% w/w固體含量腸溶包衣分散液。攪拌分散液約30分鐘（直至均勻）。

【0345】 用重量增加約10至12% w/w之分散液對經脫粉之實心核進行噴塗（350 g/min）。盤速度為約6-8 rpm。包衣後乾燥包衣錠劑。

## 實施例4-單次劑量之SMA在BALB/c小鼠中LPS誘導之ARDS模型中之抑制性作用

【0346】 此研究藉由在口服投予SMA、測試物質及地塞米松（陽性對照物質）之後量測細胞介素在支氣管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）中之含量，來評估物質控制ARDS模型中急性呼吸窘迫症候群（acute respiratory distress syndrome，ARDS）之能力，該物質控制藉由向小家鼠（BALB/c）氣管內投予LPS來誘導。

【0347】 有五組小鼠G1至G5：（G1）陰性對照；（G2） 1.03 mg/kg劑量之SMA；（G3） 1.54 mg/kg劑量之SMA；（G4） 2.05 mg/kg劑量之SMA；及（G5） 3 mg/kg劑量之陽性對照物質地塞米松。各組中存在10隻小鼠。

【0348】 在誘導ARDS之前2小時口服投予SMA測試物質一次，且在誘導

ARDS之前1小時口服投予陽性對照物質地塞米松。

【0349】 在隔離環境適應時間段結束之後一天一次觀測大體症狀。在獲取動物之前兩次量測動物之重量且開始測試。直至測試結束，在所有組中未觀測到因投予物質所致的異常。

【0350】 在群組分配時，量測所有動物之體重，將動物隨機分配至各組，且所有組中之動物之體重無統計顯著性。

【0351】 存活率分析展示，存活率藉由投予測試物質而延長，具有統計顯著性（G3： $p<0.005$ （LPS處理後48小時）；G4： $p<0.0005$ （LPS處理後48小時）；G5： $p<0.0001$ （LPS處理後48小時）。

【0352】 TNF- $\alpha$ 分析展示，量測在所有時間點均高於定量限制（limit of quantitation，LoQ），且目標表現以統計學上顯著之方式受投予之測試物質遏制（G4： $p<0.005$ （LPS投予之後1小時、2小時、6小時及12小時）；G5： $p<0.0005$ （LPS投予之後4小時）及 $p<0.0001$ （LPS投予之後1小時、2小時、6小時及12小時）），除LPS預投予（0小時）及24小時以外。

【0353】 IL-6分析發現量測在所有時間點高於LoQ且目標表現以統計學上顯著之方式受到所投予測試物質遏制（G4： $p<0.05$ （LPS投予之後2小時及4小時）及 $p<0.005$ （LPS投予之後6小時及12小時）；G5： $p<0.05$ （LPS投予之後1小時、2小時、4小時及24小時）及 $p<0.0005$ （LPS投予之後6小時）及 $p<0.0001$ 小時（LPS投予之後12小時），除LPS預投予（0小時）以外。

【0354】 IL-1 $\beta$ 分析發現在4小時及6小時時IL-1 $\beta$ 量測高於LoQ，且發現目標表現以統計顯著方式受所投予測試物質遏制（G4： $p<0.005$ （LPS投予之後4小時及6h）；G5： $p<0.0005$ （LPS投予之後4小時及6小時）），除LPS預投予（0小時）、1小時、2小時、12小時及24小時以外。發現表現在LPS投予之後12小時為統計顯著的（G4： $p<0.005$ ；G5： $p<0.0005$ ），但被排除在外，此係因為量測結果不高於

LoQ。

【0355】 IFN- $\gamma$ 數據由於所有量測點未能超過LoQ而自分析排除。

【0356】 作為GM-CSF分析之結果，所有量測值均自分析排除，因為除了量測在LPS投予之後6小時進行之G1組外，其並未超過LoQ。LPS投予之後4小時的表現分析為統計顯著的（G2： $p < 0.05$ ，G3： $p < 0.05$ ，G4： $p < 0.05$ ，G5： $p < 0.05$ ），但被排除在外，此係因為量測值不高於LoQ。

【0357】 藉由在ARDS模型中投予測試物質SMA來進行此研究，以檢驗測試物質SMA對LPS刺激之促發炎介體的抑制能力，該等LPS刺激之促發炎介體藉由重複氣管內投予LPS至小家鼠（BALB/c）來誘導。在此研究中，在與測試物質或陽性對照物質一起投予之組中評估測試物質及陽性對照物質對LPS刺激之促發炎介體之作用。發現，當使用BALF分析時，投予測試物質之組中及投予陽性對照物質之組中顯著抑制被稱為ARDS之主要介體的細胞介素（TNF- $\alpha$ 、IL-6及IL-1 $\beta$ ）含量。

【0358】 據確認，測試物質SMA在特定量測點處以劑量依賴性方式抑制LPS刺激之TNF- $\alpha$ 及IL-6之產量，證明SMA作為治療劑預防ARDS之功效。

【0359】 在IFN- $\gamma$ 、GM-CSF及IL-1 $\beta$ 之情況下，在一些量測點處自藉由LoQ分析之範圍排除分析值，但在一些量測點發現測試物質SMA以劑量依賴性方式抑制IL-1 $\beta$ 之產量。

【0360】 總之，SMA對諸如TNF- $\alpha$ 、IL-6及IL-1 $\beta$ 之促發炎介體之產生發揮快速抑制作用，且因此可用於藉由緩解急性呼吸症候群來延長存活。

【0361】 在實施例4之圖及表中，SMA被稱為「PAX-1」。

## 4.1 實驗綜述

【0362】 進行此研究以評估控制急性呼吸窘迫症候群（ARDS）之能力，

其藉由向小家鼠（BALB/c）經由氣管內投予而在LPS誘導之ARDS模型中口服投予SMA、測試物質及地塞米松之後，量測支氣管肺泡灌洗液中之細胞介素釋放量。

4.2. 研究材料及程序

4.2.1 測試物質

|        |            |
|--------|------------|
| 物質名詞   | SMA        |
| 物理特性   | 白色粉末       |
| 儲存條件   | 在室溫下儲存     |
| 處置預防措施 | 儲存在室溫下直至處理 |
| 特別注意   | 避免光照       |

4.2.2 陽性對照物質

|        |                                       |
|--------|---------------------------------------|
| 物質名稱   | 地塞米松（目錄D2915；購自Sigma-Aldrich Korea公司） |
| 物理特性   | 白色粉末                                  |
| 儲存條件   | 保持冷藏（4℃）                              |
| 處置預防措施 | 儲存在室溫下直至處理                            |
| 特別注意   | 保持冷藏直至處理為止；在處理當天製備及使用                 |

4.2.3 媒劑

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| 物質名稱 | 無菌注射用水（序號C4V1AF3，購自韓國Dai Han Pharm公司） |
| 儲存條件 | 室溫                                    |

4.2.4 製備測試物質及調配物分析

【0363】 測試物質（SMA）藉由將成分稱重至1.03、1.54及2.05 mg/kg之劑量濃度來製備。

4.2.5 急性呼吸窘迫症候群之產生（ARDS）模型

4.2.5.1 誘導物質

|     |                                                                                             |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 名稱  | 脂多醣；來自大腸桿菌( <i>Escherichia coli</i> )之LPS( O111:B4 )<br>( 目錄L4130；購自Sigma-Aldrich Korea公司 ) |
| 溶解度 | 5mg/mL                                                                                      |

4.2.5.2 製備及處理方法

製備 (BALF)

【0364】 在LPS處理當天，基於動物體重之所需體積係以100 µg LPS稱量與500 µL所添加之注射用水的比率製備。含有混合物之管使用渦流混合器充分混合且在處理前保持在冰上。

|      |      |
|------|------|
| 名稱   | 組成   |
| LPS  | 1 mg |
| 注射用水 | 5 mL |
| 總體積  | 5 mL |

製備 (存活率)

【0365】 在LPS處理當天，藉由對48 mg LPS稱重且添加12 mL注射用水來製備基於動物體重之所需體積。含有混合物之管使用渦流混合器充分混合且在投予前保持在冰上。

|      |       |
|------|-------|
| 名稱   | 組成    |
| LPS  | 48 mg |
| 注射用水 | 12 mL |
| 總體積  | 12 mL |

4.2.6 測試動物

|        |                        |
|--------|------------------------|
| 物種及品種  | BALB/cAnNTac           |
| 製造商    | 韓國DaehanBiolink公司      |
| 年齡     | 8週齡                    |
| D.O.B. | 2020.02.10 ~ 12 (BALF) |
| D.O.B. | 2020.04.01 ~ 03 (存活率)  |

性別 雄性 (BALF), 雌雄 (存活率)

購買地 韓國DaehanBiolink公司

在入選時之性別、動物數目、年齡及體重範圍 (BALF)

雄性360隻小鼠，8週齡，19.2 g~25.0 g

在入選時之性別、動物數目及體重範圍（存活率）

雌性，60隻小鼠，6週齡，18.2 g~21.3 g

## ARDS誘導

## BALF

【0366】 在隔離環境適應週期結束之後一天量測小鼠體重之後，使用拋棄式吸液管尖部裝載50  $\mu$ L LPS混合物，且經由氣管內向已麻醉小鼠進行強制投予每頭10  $\mu$ g/50  $\mu$ L。檢查小鼠，同時其在投予之後自麻醉恢復。小鼠用LPS處理兩次，且在第1天及第5天進行處理。每天一次觀測經處理小鼠之一般症狀。

## 存活率

【0367】 在完成隔離環境適應週期之後一天量測體重之後，LPS混合物使用拋棄式注射器（1 mL，26G）以20 mg/kg之濃度注射至腹膜中。對於一般症狀每小時觀測經處理小鼠，且檢查死亡小鼠。

## 群組分配

## BALF

【0368】 在初級經LPS處理之小鼠中，在第二次投予（加打）之前無健康問題者按各組之體重儘可能均勻地分為總共5組，每組70隻小鼠。

## 存活率

【0369】在隔離適應週期之後，將無異常之動物按各組之體重儘可能均勻

地分為總共5組，每組10隻小鼠。

4.2.7 處理

處理途徑

研究物質： 口服（強制投予至胃中）

LPS（BALF）： 強制投予至支氣管中  
（氣管內注射）

LPS（存活率）： 腹膜內

處理方法及頻率

【0370】 處理使用拋棄式注射器（BD 1ml注射器，目錄：REF301321，批  
次：9326990 BD，U.S.A.）進行一次，且各研究物質基於誘導急性呼吸窘迫症候  
群（LPS處理）所花費的時間進行處理。

SMA（測試物質） 在2小時之前

地塞米松（陽性對照物質） 在1小時之前

4.2.8 群組組成及處理劑量

4.2.8.1 群組組成（BALF）

| 組  |        | BALF取樣時間<br>點                | 處理劑量<br>(mg/kg) | 處理體積<br>(mL/kg) | 動物數目*（實體編<br>號）    |
|----|--------|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| G1 | 陰性對照   | LPS之前                        | 0               | 10              | 70（2101 ~<br>2170） |
| G2 | SMA（低） | 處理（0h）                       | 1.03            | 10              | 70（2201 ~<br>2270） |
| G3 | SMA（中） | 1小時、2小<br>時、4小時、6<br>小時、12小時 | 1.54            | 10              | 70（2301 ~<br>2370） |
| G4 | SMA（高） | 及24小時                        | 2.05            | 10              | 70（2401 ~<br>2470） |
| G5 | 地塞米松   | （總共7次）                       | 3               | 10              | 70（2501 ~<br>2570） |

\* BALF取樣由每組10隻小鼠構成，且其對總共70隻小鼠進行7次。

4.2.8.2 群組組成（存活率）

| 組  |        | LPS<br>(mg/kg) | 處理劑量<br>(mg/kg) | 處理體積<br>(mL/kg) | 動物數目（實體編號）      |
|----|--------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| G1 | 陰性對照   | 20             | 0               | 10              | 10（2101 ~ 2110） |
| G2 | SMA（低） | 20             | 1.03            | 10              | 10（2201 ~ 2210） |
| G3 | SMA（中） | 20             | 1.54            | 10              | 10（2301 ~ 2310） |
| G4 | SMA（高） | 20             | 2.05            | 10              | 10（2401 ~ 2410） |
| G5 | 地塞米松   | 20             | 3               | 10              | 10（2501 ~ 2510） |

4.2.8.3 處理劑量之設定

【0371】 測試物質（SMA）之處理劑量計劃為5、7.5及10 mg，其將在臨床環境下應用於60 kg健康成人體重。人類等效劑量(human equivalent dose, HED)由FDA指南\*之計算方法使用身體表面積計算，且藉由取代以調整測試動物（小鼠）之身體表面積，其設定為1.03、1.54及2.05 mg/kg。

\*根據行業指導提取，估計成年健康志願者之治療劑在初始臨床試驗中之最大安全起始劑量

| 基於身體表面積由動物劑量轉化至人類等效劑量（HED） |                                                               |                                     |           |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| 物種                         | 為將以mg/kg為單位之動物劑量轉化為以mg/m <sup>2</sup> 為單位之劑量，乘以k <sub>m</sub> | 抑或將以mg/kg為單位之動物劑量轉化為以mg/kg為單位之HED*： |           |
|                            |                                                               | 由以下除以動物劑量                           | 由以下乘以動物劑量 |
| 人類                         | 37                                                            | -                                   | -         |
| 小鼠                         | 3                                                             | 12.3                                | 0.08      |

\*基於成年重量，60 kg

4.2.9 觀測及體重量測

一般症狀之觀測結果

【0372】 在觀察期間，檢查一般症狀，諸如每日一次外觀、行為及糞便，及死亡動物。

死亡動物之安置

【0373】 在觀測期期間，發生總共8隻死亡案例，且彼等案例自分析排除。

體重量測

【0374】 在細胞系移植當天、一週一次及在處死當天量測體重。若在處理當天量測體重，則在投予之前量測體重。

4.2.10 BALF取樣及細胞介素分析

支氣管肺泡灌洗液之取樣；BALF

【0375】 切開使用麻醉劑之經麻醉實體的呼吸道，暴露支氣管，且將拋棄式22G導管（BD，目錄：REF382423，U.S.A.）插入至支氣管中。將插入導管及支氣管縫合（AILEE,目錄號：SK521，批次：7908772U，KOREA）以固定，從而防止輸注滲漏，經由導管用裝載於拋棄式注射器（BD 1ml注射器，BD，目錄：REF301321，批次：9326990，U.S.A.）中的600  $\mu$ L的PBS（welgene，目錄：ML008-01，批次：ML08200201，KOREA）緩慢洗滌肺內部兩次，且灌洗轉移至微管（SPL，目錄：60015，批次：LAOC16A60015，KOREA）。經轉移BALF（肺灌洗）立即離心（Hanil, HI\_SM-13/A2.0, KOREA）以分離細胞及上清液，且上清液轉移至新試管，且在細胞介素分析之前在使用液氮在深度冰箱中快速冷凍後儲存。

細胞介素分析

| 用於分析之樣品 | 目標                                                     | 分析方法      |
|---------|--------------------------------------------------------|-----------|
| BALF    | IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF、IFN- $\gamma$ | Multiplex |
|         | iNOS、COX-2、NF-kB                                       | ELISA*    |

\*提供分析套組

4.2.11 存活率分析

【0376】 每小時檢查死亡動物直至LPS處理之後24小時及48小時。

#### 4.2.12 對數據之統計分析

【0377】 使用Prism (Graphpad, 第7版) 進行獲自研究的支氣管肺泡灌洗液 (BALF) 的細胞介素的分析結果。

【0378】 使用 D'Agostino-pearson 多用常態性測試進行等方差性測試 (equal variance test)。由於樣品之分析結果 (除體重數據以外) 缺乏樣品數量，因此拒絕等方差性測試。對於體重分析，若進行等效單因子變異數分析 (one-way analysis of variance, ANOVA；顯著性水準：0.05) 且若觀測到顯著性，則進行 Dunnett t 測試之多個測試，以確認各測試組 (G2~G5) 相對於陰性對照組 (G1) 之間的顯著性 (顯著性水準：單側0.05及0.01)。當對於若干體重量測時間點及細胞介素分析結果排斥測試時，進行克拉斯卡-瓦立斯測試 (Kruskal-Wallis test) (顯著性水準：0.05)，且若觀測到顯著性，則進行Dunn測試之多個測試，以確認各測試組 (G2~G5) 相對於陰性對照組 (G1) 之間的顯著性 (顯著性水準：單側0.05及雙側0.1)。

【0379】 關於存活率分析之結果，進行對數秩 (Mantel-Cox) 測試以確認各測試組 (G2~G5) 相對於陰性對照組 (G1) 之間的顯著性 (顯著性水準：單側0.05及雙側0.1)。

### 4.3. 結果與討論

#### 4.3.1 對細胞介素產生及抑制的評估

##### 4.3.1.1. 對細胞介素產生之分析 (圖13~15, 表16-19)

【0380】 Multiplex (Luminex, Austin, TX, USA) 用於分析TNF- $\alpha$ 、IL6、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 及GM-CSF，其量測中值螢光強度 (median fluorescent intensity, MFI)。

藉由按群組及BALF獲取時間點對各樣品進行分揀，總共7個集合用於分析且其經設計以分配每個集合來自各組之一個樣品。

【0381】 所有分析藉由用由四次多項式計算之各集合之標準曲線公式取代量測之MFI值來運算。在所有分析中，標準值之 $R^2$ 值經確認為1，且量測數據經確認為高度可信度的。

【0382】 使用來自研究方案之試劑稀釋由於定量限制而排除在分析中的彼等樣品。

【0383】 因為稀釋比率應用於分析LPS刺激之高含量級細胞介素釋放，所以確認具有低值之彼等係在低於定量限值下量測且作為不準確的量測結果包括在內。儘管此等根據稀釋比率由於擴增而自分析排除，但已產生表及圖，包括所有數據。

*對TNF- $\alpha$ 之分析（圖13，表16）*

【0384】 在預LPS處理（0小時）及24小時分析中量測所有組中TNF- $\alpha$ 之表現為2 pg/mL及11~12 pg/mL。然而，其自數據分析排除，因為其低於MFI之定量界限。在LPS處理後1小時、2小時、6小時及12小時進行分析。

表16：BALF中之平均TNF-α含量之概述

| 組/劑量 (mg/kg) |      | 含TNF-α之BALF (pg/mL) |       |       |       |      |      |    |
|--------------|------|---------------------|-------|-------|-------|------|------|----|
|              |      | 投予之後的時間 (小時)        |       |       |       |      |      |    |
|              |      | 0                   | 1     | 2     | 4     | 6    | 12   | 24 |
| G1<br>0      | 平均值  | 2                   | 1,997 | 1,417 | 1,036 | 735  | 249  | 11 |
|              | S.D. | 0                   | 578   | 315   | 454   | 188  | 23   | 2  |
|              | N    | 7                   | 7     | 7     | 7     | 7    | 7    | 7  |
| G2<br>1.03   | 平均值  | 2                   | 1,303 | 1,004 | 794   | 502  | 174  | 12 |
|              | S.D. | 0                   | 225   | 377   | 187   | 188  | 21   | 2  |
|              | N    | 7                   | 7     | 7     | 7     | 7    | 7    | 7  |
| G3<br>1.54   | 平均值  | 2                   | 1,062 | 707   | 611   | 407  | 120  | 12 |
|              | S.D. | 0                   | 445   | 227   | 297   | 49   | 17   | 2  |
|              | N    | 7                   | 7     | 7     | 7     | 7    | 7    | 7  |
| G4<br>2.05   | 平均值  | 2                   | 729   | 559   | 539   | 303  | 38   | 12 |
|              | S.D. | 0                   | 139   | 60    | 137   | 111  | 5    | 2  |
|              | N    | 7                   | 7     | 7     | 7     | 7    | 7    | 7  |
|              |      |                     | ##    | ##    |       | ##   | ##   |    |
| G5<br>3      | 平均值  | 2                   | 508   | 394   | 338   | 204  | 23   | 11 |
|              | S.D. | 0                   | 140   | 87    | 48    | 24   | 5    | 2  |
|              | N    | 7                   | 7     | 7     | 7     | 7    | 7    | 7  |
|              |      |                     | ####  | ####  | ###   | #### | #### |    |

G1( 陰性對照, 0 mg/kg )、G2( PAX-1, 1.03 mg/kg )、G3( PAX-1, 1.54 mg/kg )、

G4 ( PAX-1, 2.05 mg/kg )、G5 ( 地塞米松, 3 mg/kg )

各點表示平均值+S.D. ( n=7 )

## p<0.005, 藉由Dunn測試與陰性對照 ( G1 ) 顯著差異

### p<0.0005, 藉由Dunn測試與陰性對照 ( G1 ) 顯著差異

#### p<0.0001, 藉由Dunn測試與陰性對照 ( G1 ) 顯著差異

0小時及24小時之結果由於定量限制而排除。

N：動物數目

【0385】 陰性對照組 ( G1 ) 中TNF-α產量之變化始於1,997 pg/mL, 且隨後1,417 pg/mL、1,036 pg/mL、735 pg/mL及249 pg/mL；觀測到LPS誘導之TNF-α產量增加且隨後以時間依賴性方式減少。

【0386】 用1.03 mg/kg SMA ( G2 ) 處理之組中TNF-α產量之變化為1,303 pg/mL、1,004 pg/mL、794 mg/mL、502 pg/mL及174 pg/mL。觀測到LPS誘導之

TNF- $\alpha$ 產量增加且隨後以時間依賴性方式減少；然而，當其時間依賴性TNF- $\alpha$ 產量與陰性對照組（G1）之時間依賴性TNF- $\alpha$ 產量相比時，不存在統計顯著性（ $p < 0.05$ ）。

【0387】 用1.54 mg/kg SMA（G3）處理之組中TNF- $\alpha$ 產量的變化為1,062 pg/mL、707 pg/mL、611 pg/mL、407 pg/mL及120 pg/mL。觀測到LPS誘導之TNF- $\alpha$ 產量增加且隨後以時間依賴性方式減少；然而，當其時間依賴性TNF- $\alpha$ 產量與陰性對照組（G1）之時間依賴性TNF- $\alpha$ 產量相比時，不存在統計顯著性（ $p < 0.05$ ）。

【0388】 用2.05 mg/kg SMA（G4）處理之組中TNF- $\alpha$ 產量的變化為729 pg/mL、559 pg/mL、539 pg/mL、303 pg/mL及38 pg/mL。觀測到LPS誘導之TNF- $\alpha$ 產量增加且隨後以時間依賴性方式減少，且在一些時間點處，當相比於陰性對照組（G1）時，其TNF- $\alpha$ 值在統計學上顯著（ $p < 0.005$ ：1小時、2小時、6小時及12小時）。

【0389】 用3 mg/kg陽性對照物質、地塞米松（G5）處理之組中TNF- $\alpha$ 產量之變化為508 pg/mL、394 pg/mL、338 pg/mL、204 pg/mL及23 pg/mL。觀測到當相比於陰性對照組（G1）時，LPS誘導之TNF- $\alpha$ 產量以時間依賴性方式增加且隨後減少，且在一些時間點，其TNF- $\alpha$ 值在統計學上顯著（ $p < 0.0005$ ：4小時， $p < 0.0001$ ：1小時、2小時、6小時、12小時）。

【0390】 所有組（G1-G5）中TNF- $\alpha$ 產量之變化標繪於隨時間推移之圖上（數據未示出），藉由計算各組之曲線下面積（AUC）值來獲取TNF- $\alpha$ 之總體減少量（圖13）。相比於陰性對照組（G1），在用SMA或地塞米松處理之所有組中，TNF- $\alpha$ 產量之統計學上顯著減少顯而易見（ $p < 0.005$ ：G2-G5）。以下表19提供各組藥物處理之AUC值的數值及統計分析。

對IL-6之分析（圖14，表17）

【0391】 在LPS處理之前的分析（0小時）中，所有組中IL-6之表現經量測為12~13 pg/mL。然而，由於此等值低於MFI之定量極限，故其自數據分析排除，且LPS處理後1小時、2小時、4小時、6小時、12小時及24小時之數據用於分析。

表17：BALF中之平均IL-6含量之概述

| 組/劑量（mg/kg） |      | 含IL-6之BALF（pg/mL） |       |        |        |        |       |       |
|-------------|------|-------------------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|
|             |      | 投予之後的時間（小時）       |       |        |        |        |       |       |
|             |      | 0                 | 1     | 2      | 4      | 6      | 12    | 24    |
| G1<br>0     | 平均值  | 13                | 3,663 | 10,238 | 13,015 | 10,298 | 8,169 | 3,513 |
|             | S.D. | 3                 | 1,062 | 2,529  | 2,255  | 1,692  | 1,021 | 1,496 |
|             | N    | 7                 | 7     | 7      | 7      | 7      | 7     | 7     |
| G2<br>1.03  | 平均值  | 13                | 2,984 | 10,188 | 12,871 | 8,954  | 7,276 | 3,402 |
|             | S.D. | 3                 | 332   | 3,985  | 3,450  | 1,714  | 2,255 | 1,249 |
|             | N    | 7                 | 7     | 7      | 7      | 7      | 7     | 7     |
| G3<br>1.54  | 平均值  | 13                | 3,152 | 7,107  | 9,842  | 6,814  | 5,094 | 3,623 |
|             | S.D. | 3                 | 610   | 2,473  | 2,427  | 1,075  | 1,541 | 936   |
|             | N    | 7                 | 7     | 7      | 7      | 7      | 7     | 7     |
| G4<br>2.05  | 平均值  | 13                | 2,193 | 4,701  | 8,209  | 4,341  | 2,629 | 2,096 |
|             | S.D. | 3                 | 764   | 2,376  | 2,321  | 798    | 652   | 335   |
|             | N    | 7                 | 7     | 7      | 7      | 7      | 7     | 7     |
|             |      |                   |       | #      | #      | ##     | ##    |       |
| G5<br>3     | 平均值  | 12                | 2,172 | 4,411  | 7,727  | 2,064  | 1,294 | 1,804 |
|             | S.D. | 2                 | 416   | 770    | 2,308  | 274    | 467   | 550   |
|             | N    | 7                 | 7     | 7      | 7      | 7      | 7     | 7     |
|             |      |                   | #     | #      | #      | ###    | ####  | #     |

G1（陰性對照，0 mg/kg）、G2（PAX-1，1.03 mg/kg）、G3（PAX-1，1.54 mg/kg）、G4（PAX-1，2.05 mg/kg）、G5（地塞米松，3 mg/kg）

各點表示平均值+S.D.（n=7）

# p<0.05，藉由Dunn測試與陰性對照（G1）顯著差異

## p<0.005，藉由Dunn測試與陰性對照（G1）相比之顯著差異

### p<0.0005，藉由Dunn測試與陰性對照（G1）顯著差異

#### p<0.0001，藉由Dunn測試與陰性對照（G1）顯著差異

0小時之結果由於定量限制而被排除。

N：動物數目

【0392】 陰性對照組（G1）中IL-6產量之變化始於3,663 pg/mL，且隨後

10,238 pg/mL、13,015 pg/mL、10,298 pg/mL、8,169 pg/mL及3,513 pg/mL；觀測到LPS誘導之IL-6產量增加且隨後以時間依賴性方式減少。

【0393】 經1.03 mg/kg SMA (G2) 處理之組中IL-6產量之變化為2,984 pg/mL、10,188 pg/mL、12,871 pg/mL、8,954 pg/mL、7,276 pg/mL及3,402 pg/mL。觀測到LPS誘導之IL-6產量增加且隨後以時間依賴性方式減少；然而，當其時間依賴性IL-6產量與陰性對照組 (G1) 相比時，不存在統計顯著性 ( $p < 0.05$ )。

【0394】 經1.54 mg/kg SMA (G3) 處理之組中IL-6產量之變化為3,152 pg/mL、7,107 pg/mL、9,842 pg/mL、6,814 pg/mL、5,094 pg/mL及3,623 pg/mL。觀測到LPS誘導之IL-6產量增加且隨後以時間依賴性方式減少；然而，當其時間依賴性IL-6產量與陰性對照組 (G1) 相比時，不存在統計顯著性 ( $p < 0.05$ )。

【0395】 經2.05 mg/kg SMA (G4) 處理之組中IL-6產量之變化為2,193 pg/mL、4,701 pg/mL、8,209 pg/mL、4,341 pg/mL、2,629 pg/mL及2,096 pg/mL。觀測到LPS誘導之IL-6產量以時間相依方式增加且接著減少，且在一些時間點處，當與陰性對照組 (G1) 之IL-6值相比時，其IL-6值在統計學上顯著 ( $p < 0.05$ ：2小時及4小時， $p < 0.005$ ：6小時及12小時)。

【0396】 用3 mg/kg陽性對照物質地塞米松 (G5) 處理之組中IL-6產量之變化為2,172 pg/mL、4,411 pg/mL、7,727 pg/mL、2,064 pg/mL、1,294 pg/mL及1,804 pg/mL。觀測到當相比於陰性對照組 (G1) 時，LPS誘導之IL-6產量以時間依賴性方式增加且隨後減少，且在一些時間點，其IL-6值在統計學上顯著 ( $p < 0.05$ ：1小時、2小時、4小時及24小時， $p < 0.0005$ ：6小時， $p < 0.0001$ ：12小時)。

【0397】 所有組 (G1-G5) 中IL-6產量之變化標繪於隨時間推移之圖上 (數據未示出)，藉由計算各組之曲線下面積 (AUC) 值來獲取IL-6之總體減少 (圖14)。相比於陰性對照組 (G1)，在用SMA或地塞米松處理之一些組中，IL-6產量之統計學上顯著減少為明顯的 ( $p < 0.005$ ：G3、G5)。以下表19提供各組藥物處

理之AUC值的數值及統計分析。

對IL-1β之分析（圖15，表18）

【0398】 在LPS處理前（0小時）及1小時、2小時及24小時之分析中，所有群組中IL-1β之表現量測為203～295 pg/mL。然而，由於此等值低於MFI之定量極限，故其已自數據分析排除，且來自4小時、6小時及12小時後LPS處理之數據用於分析。

| 組/劑量（mg/kg） |      | 含IL-1β之BALF（pg/mL） |     |     |     |     |     |     |
|-------------|------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|             |      | 投予之後的時間（小時）        |     |     |     |     |     |     |
|             |      | 0                  | 1   | 2   | 4   | 6   | 12  | 24  |
| G1<br>0     | 平均值  | 212                | 210 | 246 | 510 | 686 | 414 | 295 |
|             | S.D. | 16                 | 15  | 24  | 46  | 77  | 17  | 28  |
|             | N    | 7                  | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   |
| G2<br>1.03  | 平均值  | 215                | 210 | 249 | 468 | 600 | 405 | 294 |
|             | S.D. | 13                 | 15  | 29  | 49  | 37  | 34  | 25  |
|             | N    | 7                  | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   |
| G3<br>1.54  | 平均值  | 209                | 205 | 256 | 413 | 517 | 382 | 285 |
|             | S.D. | 14                 | 14  | 25  | 48  | 18  | 16  | 32  |
|             | N    | 7                  | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   |
| G4<br>2.05  | 平均值  | 212                | 203 | 251 | 374 | 483 | 335 | 288 |
|             | S.D. | 14                 | 9   | 24  | 31  | 36  | 15  | 26  |
|             | N    | 7                  | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   |
| G5<br>3     | 平均值  | 208                | 210 | 241 | 350 | 458 | 318 | 258 |
|             | S.D. | 12                 | 19  | 23  | 30  | 37  | 28  | 25  |
|             | N    | 7                  | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   | 7   |
|             |      |                    |     |     | ##  | ##  | ##  |     |
|             |      |                    |     |     | ### | ### | ### |     |

G1（陰性對照，0 mg/kg）、G2（PAX-1，1.03 mg/kg）、G3（PAX-1，1.54 mg/kg）、G4（PAX-1，2.05 mg/kg）、G5（地塞米松，3 mg/kg）

各點表示平均值+S.D.（n=7）。

<sup>##</sup> p<0.005，藉由Dunn測試與陰性對照（G1）相比之顯著差異

<sup>###</sup> p<0.0005，藉由Dunn測試與陰性對照（G1）相比之顯著差異

0小時、1小時、2小時及24小時之結果由於定量限制而被排除。

N：動物數目

【0399】 陰性對照組（G1）中之IL-1 $\beta$ 產量之變化始於510 pg/mL，且隨後686 pg/mL及414 pg/mL。觀測到LPS誘導之IL-1 $\beta$ 產量增加且接著以時間相依方式減小。

【0400】 用1.03 mg/kg SMA（G2）處理之組中的IL-1 $\beta$ 產量之變化為468 pg/mL、600 pg/mL及405 pg/mL。觀測到LPS誘導之IL-1 $\beta$ 產量增加且隨後以時間依賴性方式減少；然而，當其時間依賴性IL-1 $\beta$ 產量與陰性對照組（G1）相比時，不存在統計顯著性（ $p < 0.05$ ）。

【0401】 用1.54 mg/kg SMA（G3）處理之組中的IL-1 $\beta$ 產量之變化為413 pg/mL、517 pg/mL及382 pg/mL。觀測到LPS誘導之IL-1 $\beta$ 產量增加且隨後以時間依賴性方式減少；然而，當其時間依賴性IL-1 $\beta$ 產量與陰性對照組（G1）相比時，不存在統計顯著性（ $p < 0.05$ ）。

【0402】 用2.05 mg/kg SMA（G4）處理之組中IL-1 $\beta$ 產量之變化為374 pg/mL、483 pg/mL及335 pg/mL。觀測到LPS誘導之IL-1 $\beta$ 產量增加且隨後以時間依賴性方式減少，且在一些時間點處，當相比於陰性對照組（G1）時，其IL-1 $\beta$ 值在統計學上顯著（ $p < 0.005$ ：4小時、6小時及12小時）。

【0403】 用3 mg/kg陽性對照物質地塞米松（G5）處理之組中IL-1 $\beta$ 產量之變化為350 pg/mL、458 pg/mL及318 pg/mL。觀測到LPS誘導之IL-1 $\beta$ 產量增加且隨後以時間依賴性方式減少，且在一些時間點處，當相比於陰性對照組（G1）時，其IL-1 $\beta$ 值在統計學上顯著（ $p < 0.0005$ ：4小時、6小時及12小時）。

【0404】 所有組（G1-G5）中IL-1 $\beta$ 產量之變化標繪於隨時間推移之圖上（數據未示出），藉由計算各組之曲線下面積（AUC）值來獲取IL-1 $\beta$ 之總體降低（圖15）。相比於陰性對照組（G1），在用SMA或地塞米松處理之一些組中，IL-1 $\beta$ 產量之統計學上顯著減少為明顯的（ $p < 0.005$ ：G3、G5）。以下表19提供各組藥物

處理之AUC值的數值及統計分析。

表19：細胞介素參數之概述

| 細胞介素           | 組  | 處理                     | 平均AUC+<br>(h* pg/mL) | p值*           |
|----------------|----|------------------------|----------------------|---------------|
| TNF-α<br>(圖13) | G1 | 陰性對照 (n=7)             | 11390.1              |               |
|                | G2 | PAX-1 1.03 mg/kg (n=7) | 7984.4               | 0.0073        |
|                | G3 | PAX-1 1.54 mg/kg (n=7) | 6064.8               | <b>0.0022</b> |
|                | G4 | PAX-1 2.05 mg/kg (n=7) | 4215.8               | <b>0.0022</b> |
|                | G5 | 地塞米松3 mg/kg (n=7)      | 2815.4               | <b>0.0022</b> |
| IL-6<br>(圖14)  | G1 | 陰性對照 (n=7)             | 180548.1             |               |
|                | G2 | PAX-1 1.03 mg/kg (n=7) | 165404.0             | 0.6093        |
|                | G3 | PAX-1 1.54 mg/kg (n=7) | 128034.8             | <b>0.0022</b> |
|                | G4 | PAX-1 2.05 mg/kg (n=7) | 78963.1              | <b>0.0022</b> |
|                | G5 | 地塞米松3 mg/kg (n=7)      | 54684.9              | <b>0.0022</b> |
| IL-1β<br>(圖15) | G1 | 陰性對照 (n=7)             | 4866.3               |               |
|                | G2 | PAX-1 1.03 mg/kg (n=6) | 4272.9               | 0.1004        |
|                | G3 | PAX-1 1.54 mg/kg (n=7) | 3738.3               | <b>0.0049</b> |
|                | G4 | PAX-1 2.05 mg/kg (n=7) | 3045.8               | <b>0.0022</b> |
|                | G5 | 地塞米松3 mg/kg (n=7)      | 2637.5               | <b>0.0022</b> |

+基線調整

\*相較於陰性對照，威爾卡森等級和檢定 (Wilcoxon rank sum test)

對IFN-γ之分析

【0405】 對IFN-γ之分析自數據分析排除，因為其MFI在所有時間點低於定量限制。

對GM-CSF之分析

【0406】 對GM-CSF之分析自數據分析排除，因為其MFI在所有時間點低於定量限制。

4.3.1.2 對產生率之分析

【0407】 將陰性對照組標準化為100%，計算用測試物質及陽性對照物質

處理之組的細胞介素產生的抑制率。

#### 對TNF- $\alpha$ 之分析

【0408】 用1小時、2小時、4小時、6小時及12小時之數據進行對TNF- $\alpha$ 之產生率分析，且排除0小時及24小時之數據。

【0409】 TNF- $\alpha$ 產生之抑制率在經1.03 mg/kg SMA (G2) 處理之組中為65%、71%、77%、68%及70%，且自所有統計分析未觀測到顯著差異 ( $p < 0.05$ )。

【0410】 在用1.54 mg/kg SMA (G3) 處理之組中，TNF- $\alpha$ 產生之抑制率為53%、50%、59%、55%及48%，且自所有統計分析未觀測到顯著差異 ( $p < 0.05$ )。

【0411】 在用2.05 mg/kg SMA (G4) 處理之組中，TNF- $\alpha$ 產生之抑制率為37%、39%、52%、41%及15%。在一些時間點，觀測到SMA之還原作用在統計學上顯著 ( $p < 0.005$ ：1小時、2小時、6小時及12小時)。

【0412】 在用3 mg/kg地塞米松陽性對照物質 (G5) 處理之組中，TNF- $\alpha$ 產生之抑制率為25%、28%、33%、28%及9%。在一些時間點，觀測到地塞米松之還原作用在統計學上顯著 ( $p < 0.0005$ ：4小時， $p < 0.0001$ ：1小時、2小時、6小時及12小時)。

#### 對IL-6之分析

【0413】 由1小時、2小時、4小時、6小時、12小時及24小時之數據進行對IL-6之產生率分析，且排除彼等0小時之數據。

【0414】 IL-6產生之抑制率在用1.03 mg/kg SMA (G2) 處理之組中為81%、100%、99%、87%、89%及97%，且自所有統計分析未觀測到顯著差異 ( $p < 0.05$ )。

【0415】 IL-6產生之抑制率在用1.54 mg/kg SMA (G3) 處理之組中為86%、69%、76%、66%、62%及103%，且自所有統計分析未觀測到顯著差異 ( $p < 0.05$ )。

【0416】 在用2.05 mg/kg SMA (G4)處理之組中IL-6產生之抑制率為60%、46%、63%、42%、32%及60%。在一些時間點處，觀測到SMA之還原作用在統計學上顯著 ( $p < 0.05$ ：2小時及4小時， $p < 0.005$ ：6小時及12小時)。

【0417】 在用3 mg/kg地塞米松陽性對照物質 (G5)處理之組中，IL-6產生之抑制率為59%、43%、59%、20%、16%及51%。在一些時間點，觀測到地塞米松之還原作用在統計學上顯著 ( $p < 0.05$ ：1小時、2小時、4小時及24小時， $p < 0.0001$ ：6小時及12小時)。

#### 對IL-1 $\beta$ 之分析

【0418】 用4小時、6小時及12小時之數據進行對IL-1 $\beta$ 之產生率分析，且排除0小時、1小時、2小時及24小時之數據。

【0419】 在用1.03 mg/kg SMA (G2)處理之組中，IL-1 $\beta$ 產生之抑制率為92%、87%及98%，且自所有統計分析未觀測到顯著差異 ( $p < 0.05$ )。

【0420】 在用1.54 mg/kg SMA (G3)處理之組中，IL-1 $\beta$ 產生之抑制速率為81%、75%及92%，且自所有統計分析未觀測到顯著差異 ( $p < 0.05$ )。

【0421】 在用2.05 mg/kg SMA (G4)處理之組中，IL-1 $\beta$ 產生之抑制速率為73%、70%及81%。在一些時間點，觀測到SMA之還原作用在統計學上顯著 ( $p < 0.05$ ：4小時、6小時及12小時)。

【0422】 在用3 mg/kg地塞米松陽性對照物質 (G5)處理之組中，IL-1 $\beta$ 產生之抑制率為69%、67%及77%。在一些時間點，觀測到地塞米松之還原作用在統計學上顯著 ( $p < 0.0001$ ：4小時、6小時及24小時)。

#### 對IFN- $\gamma$ 之分析

【0423】 IFN- $\gamma$ 之分析自產生率分析排除，因為其MFI在所有時間點低於

定量界限。

### 對GM-CSF之分析

【0424】 GM-CSF之分析自產生率分析排除，因為其MFI在所有時間點低於定量界限。

## 4.3.2 存活率分析

### 4.3.2.1 存活率分析（圖16）

【0425】 在處理20 mg/kg LPS之後每小時檢測死小鼠。當與具有統計顯著性之陰性對照組（G1）（G3： $p<0.005$ ，G4： $p<0.0005$ ，G5： $p<0.0001$ ）相比時，存活率經確認為延長的。

## 4.3.3 體重及一般症狀

### 體重

【0426】 在入選時所有小鼠之平均體重為22.3 g且在分組時為24.1 g。在隔離環境適應期期間觀測到正常體重增加。

【0427】 進行分組，使得所有組均具有平均體重。相比於陰性對照組（G1），不存在統計顯著性（ $p<0.05$ ）。

### 一般症狀

【0428】 在隔離環境適應期期間，其中每日進行一般症狀之觀察結果，未觀察到異常。

【0429】 在研究期期間，由於經由氣管內方法的肺液輸注用於LPS處理，發生總共8例死亡。在氣管內投予結束之後的實體中出現呼吸窘迫症狀。儘管在

用LPS處理之所有小鼠中均觀測到暫時呼吸窘迫，但似乎暫時呼吸窘迫係歸因於來自LPS投予之液體體積而非LPS誘導之呼吸窘迫症候群。然而，8隻小鼠似乎未自症狀恢復。對於患有重度呼吸窘迫之8隻小鼠，進行諸如心肺復蘇及體溫維持之操作；然而，其死亡且未獲得用於分析之樣品。

#### 4.4. 結論

【0430】 進行此研究以確認測試物質SMA對小家鼠（BALB/c）之急性呼吸窘迫症候群（ARDS）模型中的LPS誘導之促發炎介體的抑制作用，該等LPS誘導之促發炎介體藉由經由氣管內投予之重複LPS處理誘導。此研究之結果確認測試物質及陽性對照物質對LPS誘導之促發炎介體之抑制作用，且展示已知為急性呼吸窘迫症候群之主要介體（TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ ）之細胞介素在支氣管肺泡灌洗液（BALF）中之表現得到顯著遏制。

【0431】 此研究確認測試物質SMA在特定時間點抑制TNF- $\alpha$ 及IL-6之產生，且測試物質SMA作為急性呼吸症候群之預防性治療為有效的。

【0432】 儘管IFN- $\gamma$ 、GM-CSF及IL-1 $\beta$ 之分析值在一些時間點處低於定量界限，且因此自分析排除，測試物質SMA在一些時間點以劑量依賴性方式抑制IL-1 $\beta$ 之產生。

【0433】 總之，SMA對諸如TNF- $\alpha$ 、IL-6及IL-1 $\beta$ 之促發炎介體之產生發揮快速抑制作用，且因此，可用於藉由緩解急性呼吸症候群來延長存活。

#### 實施例5-展示SMA呈現出針對SARS-CoV-2之病毒遏制作用的試管內實驗

【0434】 以上實施例4中所述之活體內實驗確認，PAX-1（SMA）在抑制發炎細胞介素方面有效，類似於地塞米松之抑制作用，一種歐洲批准用作治療SARS-CoV-2相關肺炎之藥物。

【0435】 實施例5描述一種試管內研究，其亦揭示，PAX-1呈現出與抗病毒藥物瑞德西韋類似的病毒遏制作用。PAX-1具有抗病毒及消炎特性且有效治療諸如病毒感染誘導之肺炎之疾病。預期用PAX-1治療使恢復時段顯著減少至短至一週。若在感染早期階段期間使用PAX-1，則可預防COVID-19相關疾病之進展。

### 5.1 病毒遏制/死亡及發炎細胞介素之抑制的機制

【0436】 PAX-1之作用機制涉及PAX-1與實體人類腫瘤細胞株之端粒的特異性結合，引起端粒相關DNA損傷、端粒腐蝕及細胞死亡（Phatak P, Dai F, Butler M等人（2008） KML001 Cytotoxic Activity Is Associated with Its Binding to Telomeric Sequences and Telomere Erosion in Prostate Cancer Cells. *Cancer Therapy: Preclinical* 14（14）：4593-4603）。PAX-1亦展示藉由減少參與端粒酶mRNA轉錄之轉錄因子的表現來遏制癌細胞增殖。此外，PAX-1與端粒序列以每三個TTAGGG重複序列一個分子之比率結合引起被稱為端粒酶逆轉錄酶（hTERT）之端粒酶催化次單元易位至細胞質中，從而抑制端粒酶活性且最終殺死癌細胞。近來的研究已發現，hTERT結構域藉由具有由右手側架構（手指、拇指及掌型結構域）組成的保守逆轉錄酶模體而與病毒RNA依賴性RNA聚合酶（RNA-dependent RNA polymerase，RdRP）具有結構及功能類似性（Machitani M, Yasukawa M, Nakashima J, Furuichi Y, Masutomi K. RNA-dependent RNA polymerase, RdRP, a promising therapeutic target for cancer and potentially COVID-19. *Cancer Sci.* 2020年8月17日;111（11）：3976-84. doi: 10.1111/cas.14618）。病毒RdRP在病毒基因體轉錄及複製中發揮重要功能，且RdRP之遏制被視為抗病毒藥物之主要目標之一。鑒於PAX-1對hTERT之已證實抑制作用及病毒RdRP及hTERT RdRP結構域之結構類似性，似乎合理的是提出可將藉由PAX-1抑制hTERT之RdRP活性應用於抑制冠狀病毒之RdRP活性。此外，PAX-1之抗病毒特性不限於冠狀病毒，而亦可適

用於更寬範圍之病毒，指示PAX-1用於抗癌及抗病毒治療的多樣化治療特性（Machitani M, Yasukawa M, Nakashima J, Furuichi Y, Masutomi K. RNA-dependent RNA polymerase, RdRP, a promising therapeutic target for cancer and potentially COVID-19. Cancer Sci. 2020年8月17日;111(11):3976-84. doi: 10.1111/cas.14618）。

【0437】 偏亞砷酸鈉已展示為人類端粒酶之強力抑制劑。

【0438】 回應於病毒感染之細胞介素過量產生已廣泛接受為COVID-19誘導之肺炎（發炎）之主要原因。

【0439】 病毒感染之後為基因表現之異常細胞活化，其引起細胞介素之過量釋放，此轉而誘導發炎（肺炎）。PAX-1展示於實施例4中，抑制或減少促發炎細胞介素TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6之產生/分泌。

## 5.2 對PAX-1針對SARS-CoV-2感染細胞之抗病毒作用的試管內評估

### 5.2.1. 綜述

【0440】 此研究之目標為驗證PAX-1針對SARS-CoV-2之抗病毒功效。化合物之抗病毒功效藉由SARS-CoV-2細胞感染模型中之劑量反應曲線（dose response curve，DRC）實驗來測定。經由免疫螢光使用針對病毒核衣殼（N）蛋白之特異性抗體來使經感染細胞成像，且使用Columbus軟體（Perkin Elmer）分析所獲取之影像。

【0441】 根據由巴斯德研究所（Pasteur Institute）進行之實驗，PAX-1之抗病毒作用（IC<sub>50</sub>=4.25  $\mu$ M）稍微高於瑞德西韋（IC<sub>50</sub>=5.27  $\mu$ M），指示PAX-1具有與瑞德西韋相當之抗病毒特性。

### 5.2.2. 材料及方法

#### 5.2.2.1 病毒及細胞株

【0442】 SARS-CoV-2係由韓國疾病控制與預防中心（ Korea Centers for Disease Control and Prevention，KCDC），且Vero細胞係獲自ATCC（ATCC-CCL81）。

#### 5.2.2.2 反應劑

【0443】 氯奎、咯匹那韋及瑞德西韋用作參考化合物且分別購自Sigma-Aldrich、SelleckChem及MedChemExpress。對抗SARS-CoV-2 N蛋白具有特異性之一級抗體係購自Sino Biological，且二級抗體Alexa Fluor 488山羊抗兔IgG及Hoechst 33342係購自Molecular Probes。

#### 5.2.2.3 藉由免疫螢光法之劑量反應曲線分析

【0444】 384組織培養盤每孔接種有 $1.2 \times 10^4$ 個Vero細胞。在接種24小時之後，藉由在DMSO及PBS中連續稀釋製備10種不同濃度之化合物，且處理細胞，其中最高濃度為50  $\mu$ M。在藥物處理後一小時，細胞用SARS-CoV-2 (0.0125 MOI) 在BSL3設施中感染且在37°C下培育24小時。其後，細胞用4%多聚甲醛（PFA）固定，接著滲透。接著，細胞用抗SARS-CoV-2核衣殼（N）一級抗體、Alexa Fluor 488結合之山羊抗兔IgG二級抗體及Hoechst 33342染色。使用影像分析裝置Operetta（Perkin Elmer）獲取受感染細胞之螢光影像。

#### 5.2.2.4 圖像分析

【0445】 使用Columbus軟體分析所獲取之影像。對每孔用Hoechst染色之細胞的總數進行計數且視為細胞之總數。表現病毒N蛋白之細胞數被視為經感染細胞之總數。感染比率計算為表現N蛋白之細胞數/細胞總數。

【0446】 將每孔感染程度歸一化至相同培養盤中之未感染細胞（模擬物）

之孔的平均感染性及用0.5% DMSO (v/v) 處理之經感染細胞之孔的平均感染性。

【0447】 藉由將各孔中之細胞數目歸一化至模擬組孔中之細胞之平均數目來歸一化化合物之細胞毒性，且在圖中表現為「相對於模擬組歸一化之細胞數目 (cell number to mock)」。

【0448】 自各藥物濃度及IC<sub>50</sub>及CC<sub>50</sub>值導出之反應曲線使用XLFit 4 (IDBS) 軟體之等式 $Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{希爾斜率}})$  得出。所有IC<sub>50</sub>及CC<sub>50</sub>值均自由獨立實驗之兩個複本獲得之擬合劑量反應曲線計算，且選擇性指數 (SI) 值計算為CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>。

5.2.3. 結果-化合物之劑量反應曲線 (DRC) 分析

【0449】 此研究探索PAX-1相較於瑞德西韋 (亦即在COVID-19流行性疾病期間待授權使用之第一抗病毒藥) 及咯匹那韋 (亦即當前正在評估中作為與利托那韋 (ritonavir) 組合對COVID-19進行抗病毒治療的藥物) 對Vero細胞中SARS-CoV-2 (COVID-19病毒) 之複製的抗病毒作用以及其可能的細胞毒性作用。

【0450】 Vero細胞為廣泛使用及認可的用於複製及分離SARS-CoV-2的細胞模型。簡言之，在不同濃度之測試藥物或DMSO/PBS (對照) 存在下，Vero細胞 (ATCC-CCL81) 以0.0125之感染倍率 (multiplicity of infection, MOI) 用SARS-CoV-2 (獲自韓國疾病控制及預防機構 (Korea Disease Control and Prevention Agency)) 感染。感染後24小時固定所感染細胞且使用免疫螢光染色方法用抗SARS-CoV-2核衣殼抗體及Hoechst 33342染色，以鑑別總感染細胞數。使用Operetta (Perkin Elmer) 進行圖像分析。使用擬合之劑量反應曲線測定各藥物之半最大抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) 及半最大細胞毒性濃度 (CC<sub>50</sub>) 值。

【0451】 結果展示於圖17中。藍點指示SARS-CoV-2抑制化合物感染，且紅方塊指示化合物之細胞毒性。

【0452】 如圖17中所示，由PAX-1（圖17中之『Komipharm（PBS）』）以與瑞德西韋相當且比咯匹那韋更有效之方式抑制SARS-CoV-2複製。SARS-CoV-2感染之PAX-1抑制的 $IC_{50}$ 值為 $4.25\ \mu M$ ，即與瑞德西韋（ $IC_{50}=5.27\ \mu M$ ）具有相同數量級及低於咯匹那韋（ $IC_{50}=13.11\ \mu M$ ）之數量級。與瑞德西韋及咯匹那韋兩者之該值相比較，其大於 $50\ \mu M$ ，PAX-1之 $CC_{50}$ 值為 $21.05\ \mu M$ 。儘管PAX-1展示相比於其他兩種化合物略微更大的細胞細胞生存率之抑制，但其抗病毒活性相對於細胞毒性之SI（根據 $CC_{50}/IC_{50}$ 運算）與咯匹那韋之SI相當。因此，PAX-1試管內有效抑制SARS-CoV-2複製。

#### 5.2.4. 討論

【0453】 正常細胞上PAX-1之細胞毒性濃度（ $CC_{50}$ ）係 $21.05\ \mu M$ ，其比其抗病毒活性指數（ $IC_{50}$ ， $4.25\ \mu M$ ）高4.96倍，指示藥物安全性。不需要採用高於 $IC_{50}$ 值5倍的PAX-1濃度以實現抗病毒作用。

【0454】 對PAX-1毒性之近期研究涉及對瑞德西韋及咯匹那韋之同時測試以用於比較。實驗結果展示，咯匹那韋之以下指數： $IC_{50}=13.11\ \mu M$ ， $CC_{50}>50\ \mu M$ ，且SI值為3.81，與PAX-1相比，報導較高細胞毒性。咯匹那韋目前經歷由美國FDA領導的作為COVID-19之治療的臨床試驗。

【0455】 考慮到以上因素，PAX-1亦可用作抗病毒劑而不會在治療期間引起副作用或嚴重不良作用。

【0456】 PAX-1結合至端粒序列，一種連接於末端染色體之增殖潛力。用於抑制發炎細胞介素之PAX-1濃度對正常免疫細胞無細胞毒性作用。此外，PAX-1在使用之後72小時完全代謝且自身體排出。

【0457】 PAX-1臨床試驗中之一部分患者（迄今為止472名患者參與臨床試驗）給與每天至多20毫克（一天服用8顆錠劑）。未報導由於藥物之毒性所致之

死亡，表明PAX-1為非常安全的物質。

【0458】 生長跡象指示冠狀病毒抗體快速地減弱且來自動物物種之冠狀病毒可突變且跨越傳至人類，從而產生再感染之風險。毫無疑問，非常需要快速研發針對COVID-19之抗病毒藥物。

實施例6-COVID-19患者日記（用SMA治療）

【0459】 實施例6描述對感染SARS-CoV-2且用SMA治療之59歲女性（無預先存在之病狀）的每日記錄。此實施例展示SMA有效緩解或治療SARS-CoV-2感染之症狀，例如胸悶、呼吸艱難、呼吸短促（呼吸困難）、發熱、食慾不振、流鼻涕、咳嗽、有痰及疼痛。

| 天 | 時間     | 觀測                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |        | 症狀急劇發作（尚未能適當進食持續3天）。                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 4 |        | 脫水症狀（包括口乾）。                                                                                                                                                                                                                                                           |
|   | 3pm    | 送至急診室，經由i.v.接收電解質溶液                                                                                                                                                                                                                                                   |
|   |        | 唯一症狀為輕度發熱，因此出院。                                                                                                                                                                                                                                                       |
|   |        | 自服口服電解質。                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 6 | 3am    | 由於呼吸短促至醫療中心就診。                                                                                                                                                                                                                                                        |
|   |        | 呼叫應急服務，藉由救護車（藉由氧氣療法）載至主要醫院。                                                                                                                                                                                                                                           |
|   | 3.30am | SARS-CoV-2診斷測試開始，開處醫藥。                                                                                                                                                                                                                                                |
|   | 4am    | 出院。                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 7 | 2am    | 由於具有脫水症狀之呼吸困難至醫療中心就診。                                                                                                                                                                                                                                                 |
|   |        | 呼叫應急服務，藉由救護車（無氧氣療法）載至主要醫院。                                                                                                                                                                                                                                            |
|   | 3am    | 除SARS-CoV-2確認之處方以外無特殊治療。                                                                                                                                                                                                                                              |
|   |        | [處方（5天）] <ul style="list-style-type: none"><li>● Meiacet片 100 mg/1片，一天3次（頭孢托命酯（cefditoren pivoxil））</li><li>● Rulide片 150 mg/1片，一天兩次</li><li>● Gaster D片 20 mg/1片，一天兩次（法莫替丁（famotidine））</li><li>● 咳嗽糖漿 20 ml/一天三次</li><li>● 紮托洛芬（Zaltoprofen） 80mg/1片，一天三次</li></ul> |
|   | 4am    | 出院。                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|   | 9am    | SARS-CoV-2診斷得到確認。                                                                                                                                                                                                                                                     |
|   | 10am   | 第二請求以被准入至公共衛生中心（無床可供使用，等待家庭治療之指令）。                                                                                                                                                                                                                                    |
|   |        | * 患者服用處方醫藥但無改善。<br>* 出現發熱。<br>* 逐漸進食汁、粥、湯。                                                                                                                                                                                                                            |

| 天  | 時間      | 觀測                                                                                                                                                                                       |
|----|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 3pm     | 用餐之後服用SMA。                                                                                                                                                                               |
|    | 4pm     | 胸悶及輕度疼痛。                                                                                                                                                                                 |
|    | 7.30pm  | 用餐之後服用SMA。                                                                                                                                                                               |
|    | 8pm     | 胸悶及疼痛緩解。                                                                                                                                                                                 |
| 8  | 2am     | 由於胸悶及呼吸困難之復發而服用SMA。                                                                                                                                                                      |
|    |         | 暫時症狀緩解。                                                                                                                                                                                  |
|    | 11am    | 用餐之後服用SMA。                                                                                                                                                                               |
|    |         | 暫時症狀緩解。                                                                                                                                                                                  |
|    |         | * 罹患睡眠剝奪。<br>* 由於住院延遲而焦慮。                                                                                                                                                                |
|    | 5.30pm  | 用餐之後服用SMA。                                                                                                                                                                               |
|    |         | 自公共衛生中心遞送經確認之COVID-19患者之處方。                                                                                                                                                              |
|    |         | [處方（5天）]<br>● Tamitra半片/1片，一天3次（乙醯胺苯酚/曲馬多（tramadol））左羥丙哌啡（Levodropropizine）60 mg片/1片，一天3次<br>● Nucomyt Cap. 200 mg/1蓋，一天3次（乙醯半胱胺酸）<br>● 鏈激酶片 10 mg/1片，一天3次<br>● Mucosil片/1片 一天3次（乙醯半胱胺酸） |
|    | 6pm     | 開始用於確認COVID-19患者之處方醫藥。                                                                                                                                                                   |
|    | 6pm     | 接收來自公共衛生中心之呼叫。                                                                                                                                                                           |
|    |         | （接收建議，保持活躍、進食及睡覺良好以維持健康），得知鎮靜劑必要時可與處方醫藥一起服用。<br>* 病患具有自己使用之P.R.N.鎮靜劑，一週使用2-3次（前3個月開始）。                                                                                                   |
|    | 7pm     | 當服用SMA時，胸悶緩解。當服用來自公共衛生局之處方醫藥時，胸悶及發炎感覺在30分鐘內加劇。                                                                                                                                           |
|    | 12pm    | 用餐之後服用SMA。在30分鐘後服用公共衛生局醫藥及鎮靜劑。                                                                                                                                                           |
| 9  | 10am    | 能夠由於鎮靜劑而入睡。然而，感覺有點昏睡的副作用。                                                                                                                                                                |
|    | 11:30am | 用餐之後服用SMA。                                                                                                                                                                               |
|    | 12中午    | 服用公共衛生局醫藥。                                                                                                                                                                               |
|    |         | 無呼吸困難症狀。小睡一會（由於延長之鎮靜劑副作用）。                                                                                                                                                               |
|    | 5:20pm  | 在用餐之後服用公共衛生局醫藥。                                                                                                                                                                          |
|    | 5:40pm  | 用餐之後服用SMA。                                                                                                                                                                               |
|    |         | * 自早晨起無胸悶及呼吸困難。                                                                                                                                                                          |
|    |         | * 由於額外睡眠而病狀恢復。<br>* 開始一日一次抗壞血酸（維生素C）3000 mg。<br>* 亦可再次食用常規食物。                                                                                                                            |
|    | 6pm     | 來自公共衛生中心之回應-治療中心可提供入院。                                                                                                                                                                   |
|    | 8pm     | 發熱，口乾。                                                                                                                                                                                   |
|    |         | 服用抗發熱及胃保護性醫藥。                                                                                                                                                                            |
|    |         | * 無呼吸艱難，但有一些痰。<br>（總體上感覺比初始症狀要好）。                                                                                                                                                        |
|    | 11:40pm | 用餐之後服用SMA。                                                                                                                                                                               |
| 10 | 8am     | 在用餐之後服用SMA及公共衛生局醫藥。                                                                                                                                                                      |

| 天  | 時間      | 觀測                           |
|----|---------|------------------------------|
|    |         | 自第9天起不能入睡。存在發熱及口乾。           |
|    |         | 胸悶、有痰及輕微咳嗽（無呼吸短促）。           |
|    |         | * 缺少睡眠對病狀具有顯著影響。             |
|    | 4pm     | 在用餐之後服用SMA及公共衛生局醫藥。          |
|    |         | 持續性口乾。                       |
|    | 8pm     | 胸悶消退。                        |
|    |         | 口乾、支氣管炎咳嗽、頭痛。                |
|    |         | 服用咳嗽糖漿/鎮靜劑。                  |
|    | 10:30pm | 由於鎮靜而昏睡。                     |
|    | 11:50pm | 在用餐之後服用SMA及公共衛生局醫藥。          |
| 11 |         | 由於鎮靜劑而入睡。                    |
|    | 8am     | 在用餐之後服用SMA及公共衛生局醫藥。          |
|    |         | 由於鎮靜劑而入睡。                    |
|    | 11am    | 由於睡眠而病狀得以改良。                 |
|    |         | 持續支氣管炎咳嗽；口乾及胸悶消退。            |
|    | 4pm     | 在用餐之後服用SMA及公共衛生局醫藥。          |
|    |         | 持續性支氣管炎咳嗽。                   |
|    | 6pm     | 藉由救護車轉移至治療中心（容許）。            |
| 12 | 10pm    | 服用SMA及公共衛生局醫藥。               |
|    | 9am     | 在用餐之後服用SMA及公共衛生局醫藥。          |
|    |         | 良好狀況，輕微咳嗽/有痰，但輕度。            |
|    |         | 無其他症狀，體溫36.8℃（正常範圍）。         |
|    | 11am    | 無其他SARS-CoV-2相關症狀。           |
|    |         | * 治療中心未開處其他醫藥。               |
|    | 2:30pm  | 用餐之後服用SMA。                   |
|    |         | 輕微流鼻涕，停用公共衛生局醫藥（將在晚餐後開始新醫藥）。 |
|    | 8pm     | 正常體溫（38℃）。輕度咳嗽及胃腸症狀。         |
|    | 8:40pm  | 用餐之後服用SMA。                   |
| 13 | 9pm     | 服用抗發熱及胃保護性醫藥。                |
|    | 9:30am  | 用餐之後服用SMA。                   |
|    |         | 食慾改善且總體狀況極佳（恢復正常的日常功能）。      |
|    |         | 輕度有痰。正常體溫（36.4℃）。            |

【0460】 應理解，若在本文中引用任何先前技術公開案，則此引用並不構成對該公開案在澳大利亞或任何其他國家中形成本技藝中之公共常識之部分的承認。

【0461】 在以下申請專利範圍中及在本發明之前述描述內容中，除上下文由於明確語言或必要暗示以其他方式需要外，詞「包含（comprise）」或其諸如「包含（comprises/comprising）」之變形以包括性含義使用，亦即，指定所陳述

特徵之存在但並不排除本發明之各種具體實例中其他特徵的存在或添加。

【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【請求項2】如請求項1之方法，其中該病毒感染為冠狀病毒感染。

【請求項3】如請求項2之方法，其中該冠狀病毒為SARS-CoV-2。

【請求項4】如請求項1之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 口服投予。

【請求項5】如請求項1之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【請求項6】一種治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【請求項7】如請求項6之方法，其中該病毒感染為冠狀病毒感染。

【請求項8】如請求項7之方法，其中該冠狀病毒感染由SARS-CoV-2引起。

【請求項9】如請求項6之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 口服投予。

【請求項10】如請求項6之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【請求項11】一種治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症 (hypercytokinemia) 的方法，其包含向該個體投予有效量的偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【請求項12】如請求項11之方法，其中該病毒感染為冠狀病毒所致之感染。

【請求項13】如請求項12之方法，其中該冠狀病毒為SARS-CoV-2。

【請求項14】一種治療個體之病毒感染之方法，其包含向該個體投予有效量

之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【請求項15】如請求項14之方法，其中該病毒感染歸因於冠狀病毒所致之感染。

【請求項16】如請求項15之方法，其中該冠狀病毒為SARS-CoV-2。

【請求項17】如請求項14之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 口服投予。

【請求項18】如請求項14之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【請求項19】一種治療個體之冠狀病毒感染之方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【請求項20】如請求項19之方法，其中該冠狀病毒感染由SARS-CoV-2引起。

【請求項21】如請求項19之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 口服投予。

【請求項22】如請求項19之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【請求項23】一種減少罹患由病毒感染所致之發炎病狀之個體中之TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量之方法，其包含向該個體投予有效量之偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ )。

【請求項24】如請求項23之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 口服投予。

【請求項25】如請求項23之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 以在每天2 mg至每天20 mg範圍內之劑量投予。

【請求項26】如請求項1至25中任一項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^- \text{K}^+$ ) 以包含以下之組成物形式投予：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

【請求項27】如請求項1至25中任一項之方法，其中該偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 以包含以下之組成物形式投予：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心核：

(i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，

(ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，

(iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，

(iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及

(v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

【請求項28】一種醫藥組成物，當用於藉由口服投予減少由病毒感染所致之

發炎反應及/或治療或預防由病毒感染所致之發炎病狀時，該組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

**【請求項29】**一種醫藥組成物，當用於藉由口服投予減少由病毒感染所致之發炎反應及/或治療或預防由病毒感染所致之發炎病狀時，該組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心核：

(i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，

(ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，

(iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，

(iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及

(v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

【請求項30】一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於減少個體之由病毒感染所致之發炎反應的醫藥品。

【請求項31】一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀的醫藥品。

【請求項32】一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症的醫藥品。

【請求項33】一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於治療個體之病毒感染的醫藥品。

【請求項34】一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於減少罹患由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$  及/或  $\text{IL-6}$  含量的醫藥品。

【請求項35】如請求項30至34中任一項之用途，其中該病毒感染為冠狀病毒感染。

【請求項36】一種偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 之用途，其用於製造用於治療個體之冠狀病毒感染的醫藥品。

【請求項37】如請求項35或36之用途，其中該冠狀病毒感染由  $\text{SARS-CoV-2}$  引起。

【請求項38】如請求項30至37中任一項之用途，其中該醫藥品經調配用於口服投予。

【請求項39】如請求項30至38中任一項之用途，其中該醫藥品包含醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 及一或

多種醫藥學上可接受之賦形劑的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

**【請求項40】**如請求項30至38中任一項之用途，其中該醫藥品包含醫藥組成物，該醫藥組成物包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{Na}^+$ ) 或偏亞砷酸鉀 ( $\text{O}=\text{As}-\text{O}^-\text{K}^+$ ) 及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心核：

(i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，

(ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，

(iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，

(iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及

(v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%。

**【請求項41】**一種用於口服投予之醫藥組成物，其包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑

的實心核，其中該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之氧化作用降至最低；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，且其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%；

該醫藥組成物用於減少個體之由病毒感染所致之發炎反應；

該醫藥組成物用於治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀；

該醫藥組成物用於治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症；

該醫藥組成物用於治療個體之病毒感染；

該醫藥組成物用於減少罹患由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量；或

該醫藥組成物用於治療個體之冠狀病毒感染。

【請求項42】一種用於口服投予之醫藥組成物，其包含：

(a) 包含偏亞砷酸鈉或偏亞砷酸鉀及以下醫藥學上可接受之賦形劑的實心核：

(i) 在約5至95% w/w範圍內之填充劑或稀釋劑，

(ii) 在約10至90% w/w範圍內之崩解劑，

(iii) 在約0.1至5% w/w範圍內之助滑劑，

(iv) 在約0.1至5% w/w範圍內之潤滑劑，及

(v) 視需要之在0至約30% w/w範圍內的黏合劑；

及

(b) 包含腸溶聚合物之腸溶包衣；

其中該等醫藥學上可接受之賦形劑經選擇以使得偏亞砷酸鹽至偏砷酸鹽之

氧化作用降至最低，

其中該腸溶包衣之重量百分比相對於該醫藥組成物之總重量為約6% w/w至約20% w/w，及

其中該包衣厚度為該醫藥組成物之厚度的約6.5%至約15%；

該醫藥組成物用於減少個體之由病毒感染所致之發炎反應；

該醫藥組成物用於治療或預防個體之由病毒感染所致之發炎病狀；

該醫藥組成物用於治療或預防個體之由病毒感染所致之高細胞介素血症；

該醫藥組成物用於治療個體之病毒感染；

該醫藥組成物用於減少罹患由病毒感染所致之發炎病狀之個體中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及/或IL-6含量；或

該醫藥組成物用於治療個體之冠狀病毒感染。

【發明圖式】

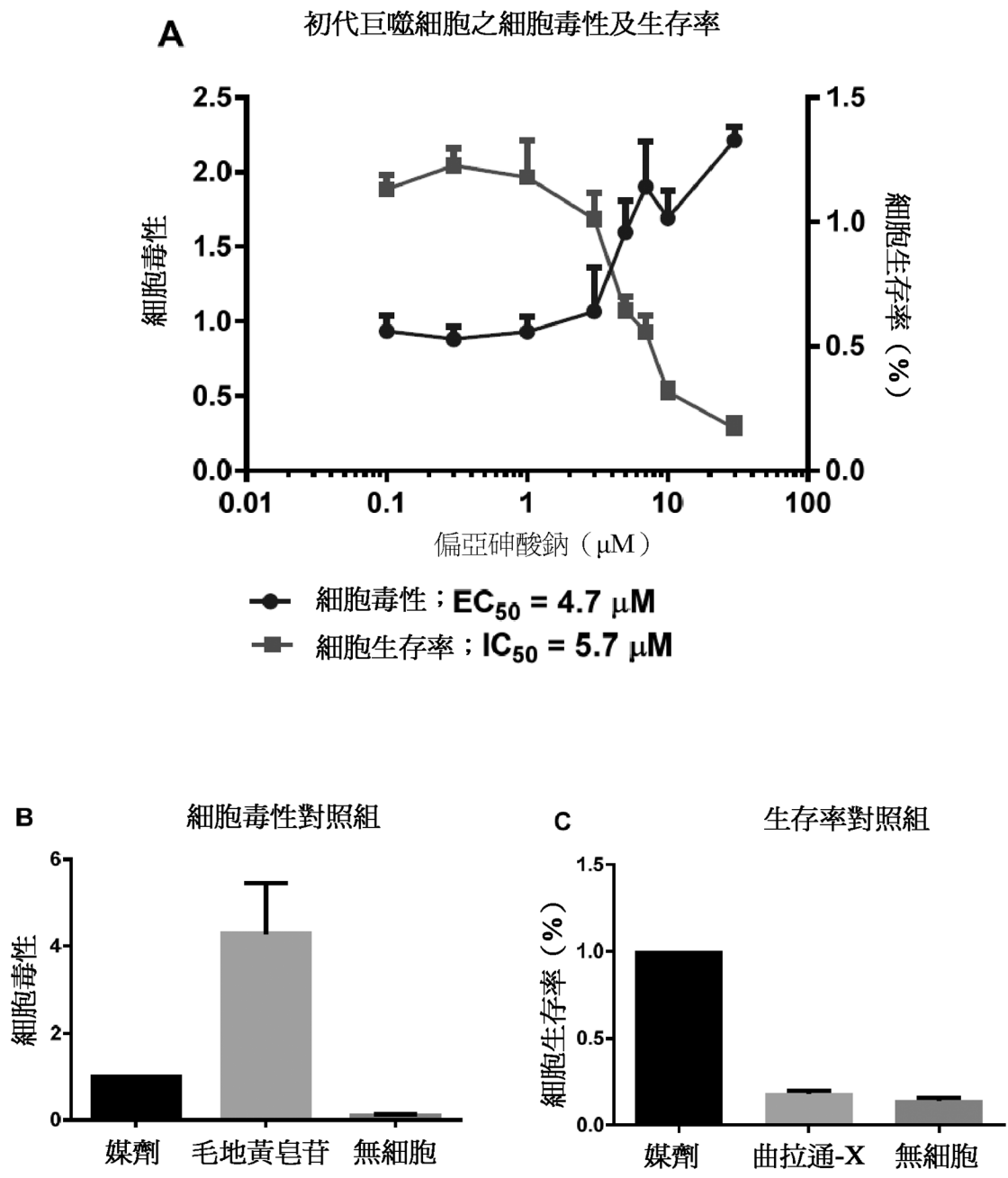


圖 1

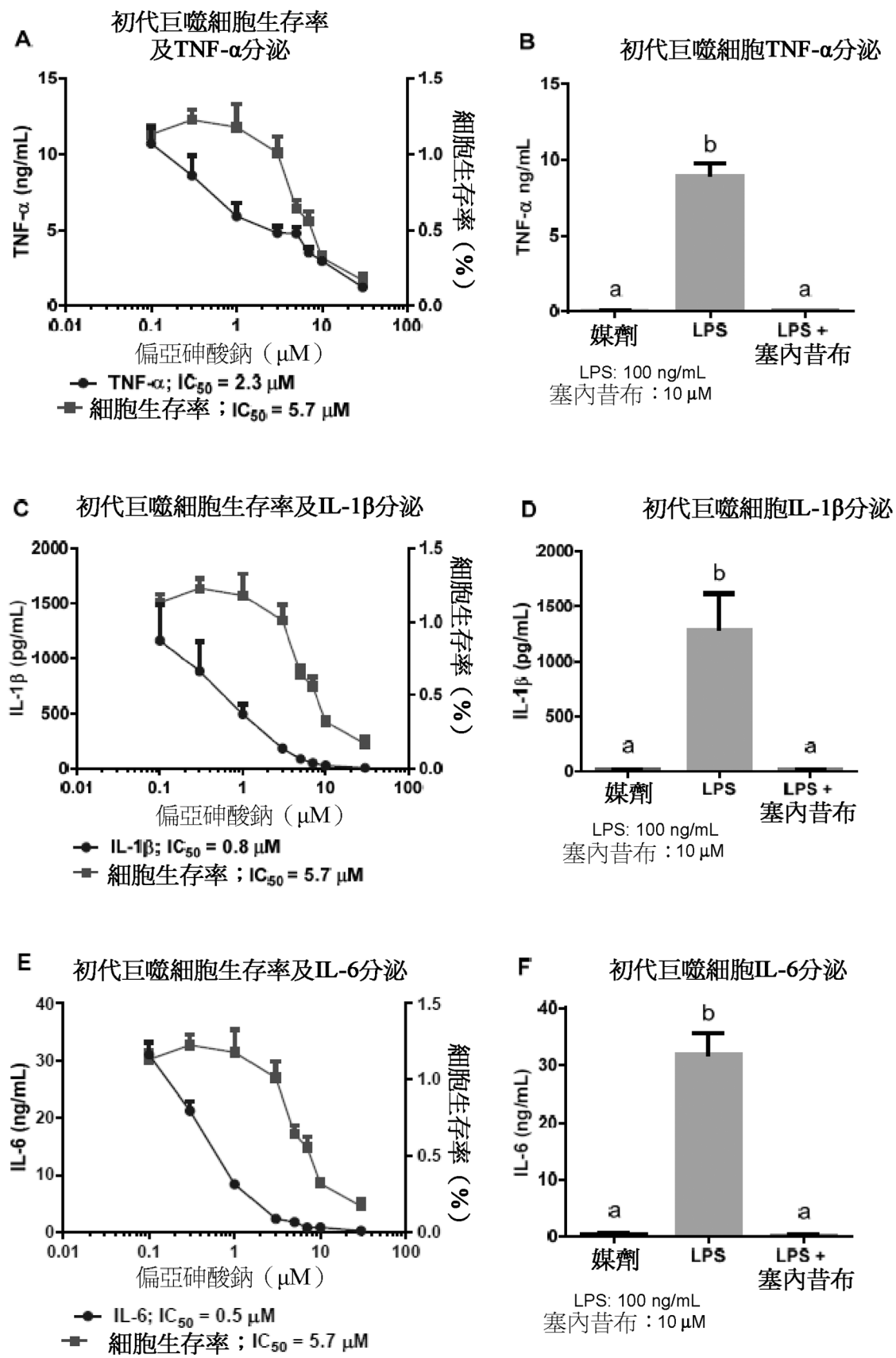


圖2

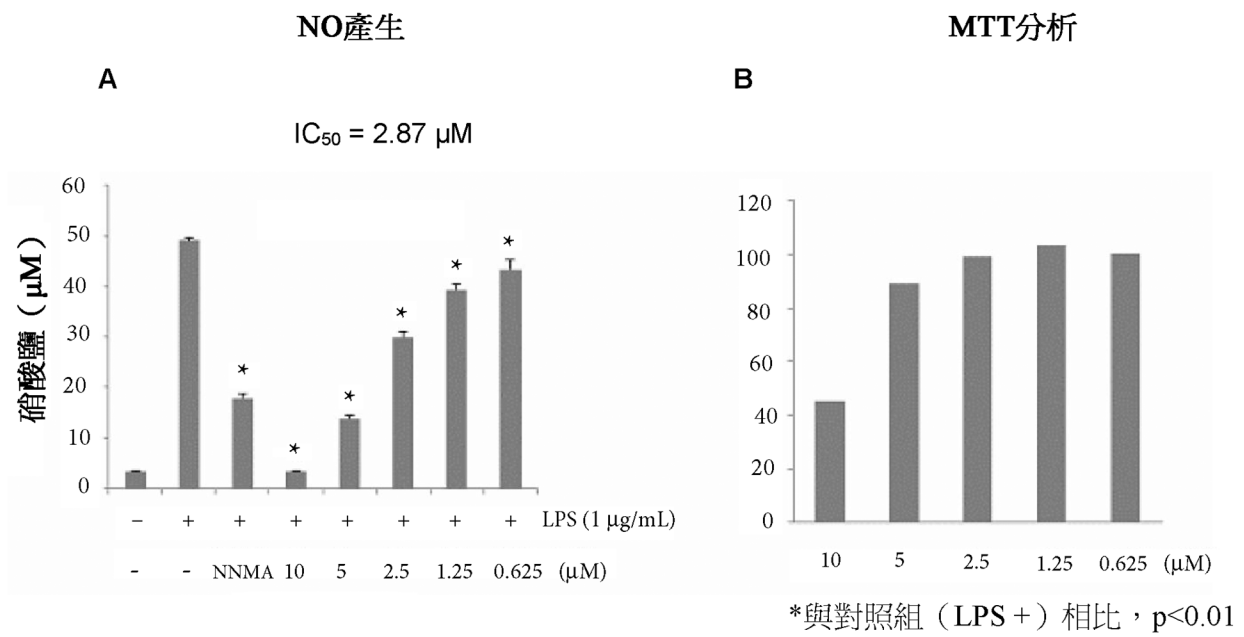


圖3

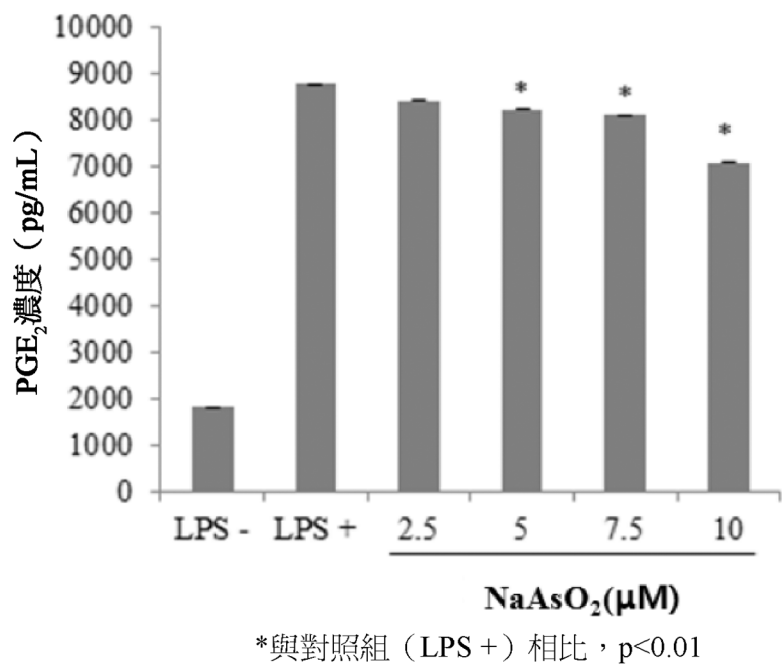


圖4

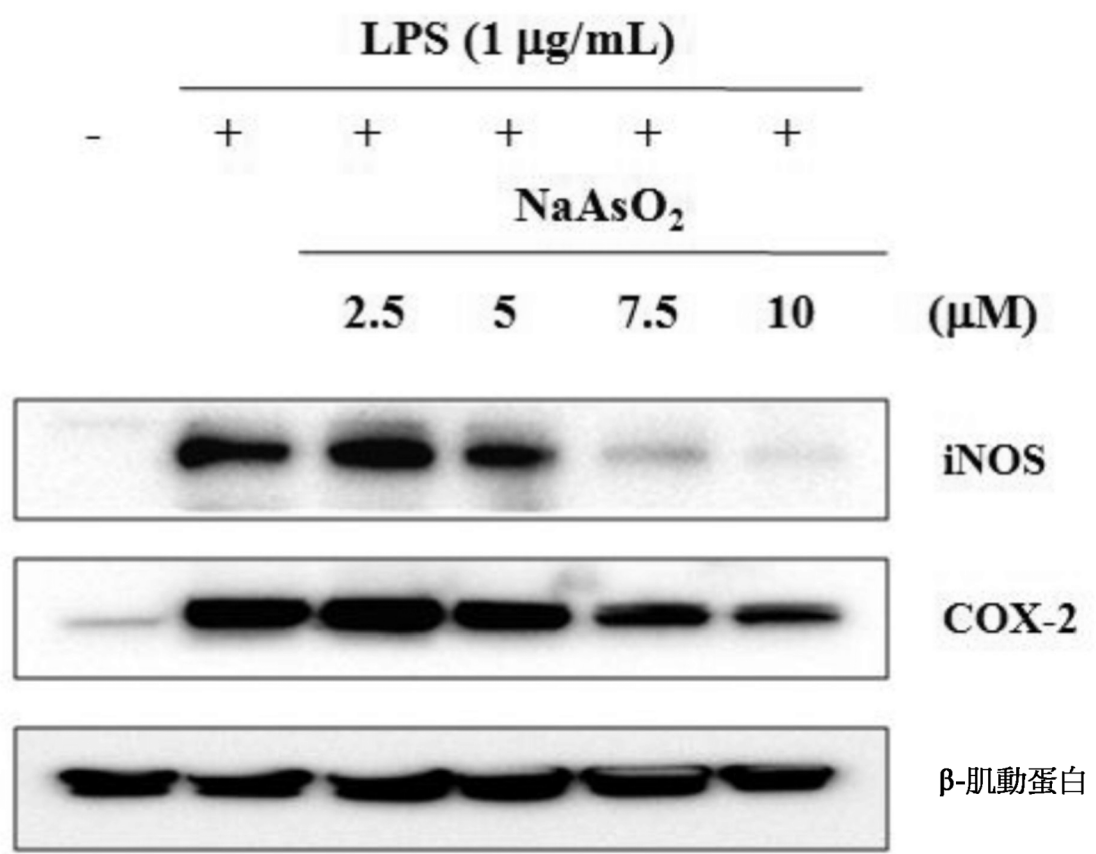


圖5

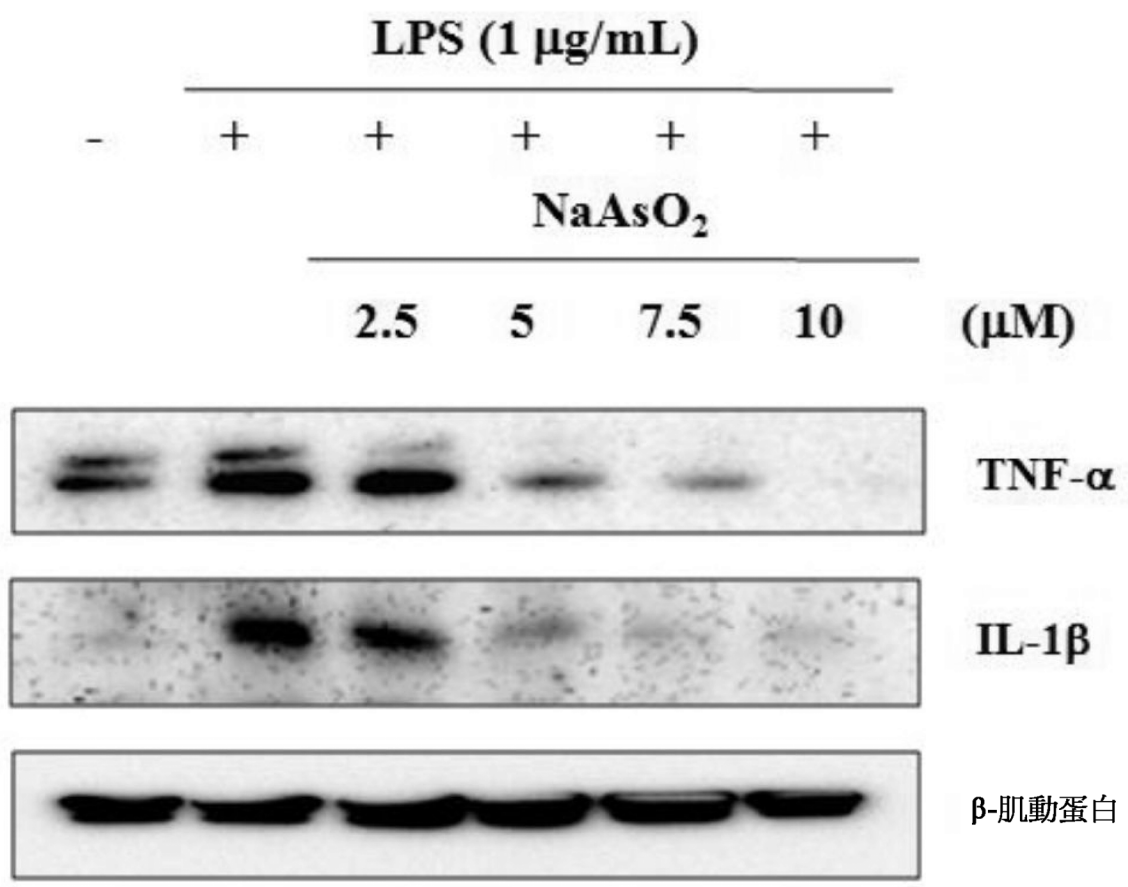


圖6

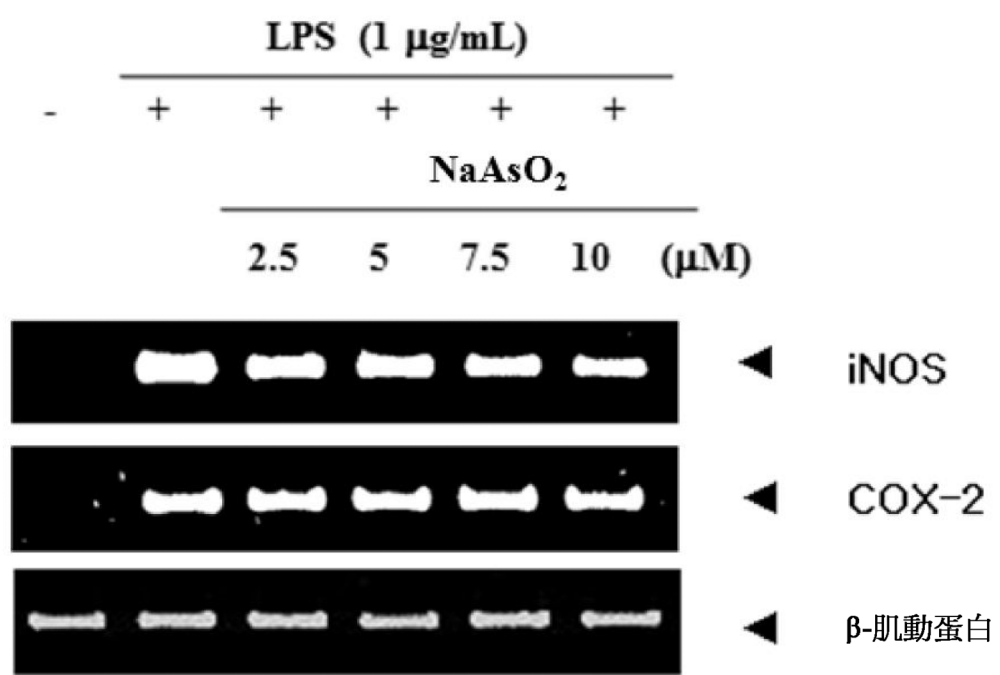
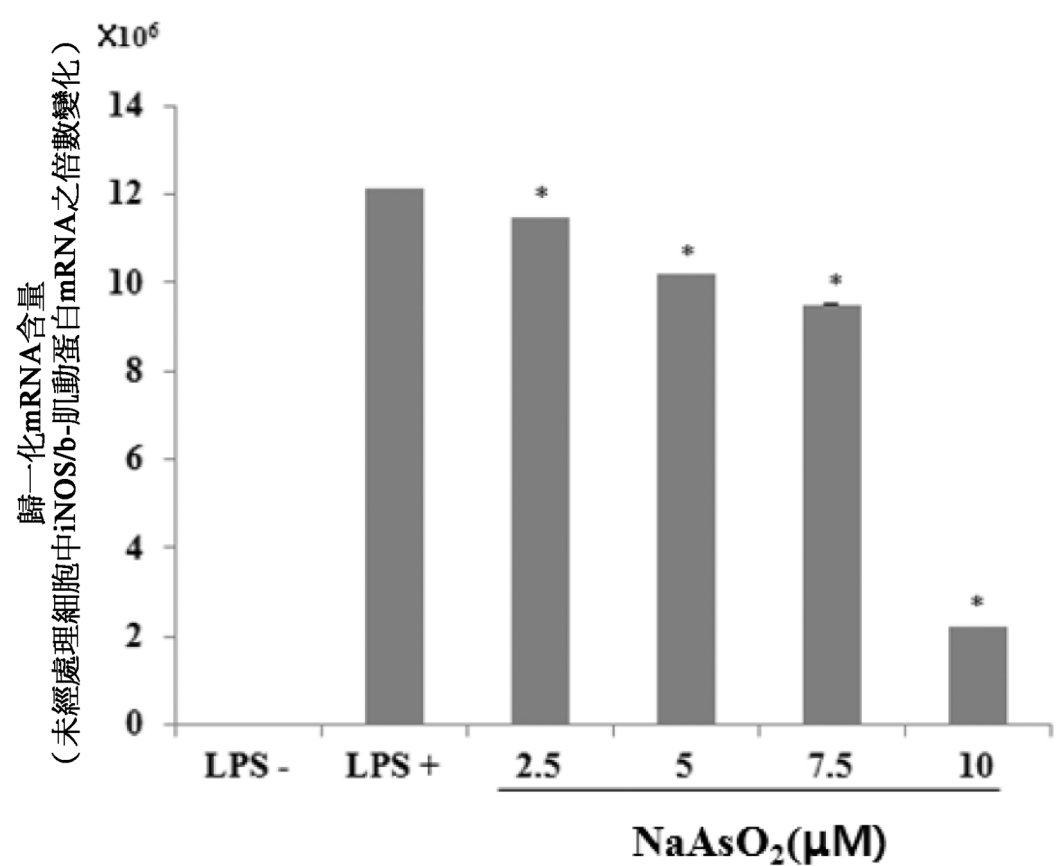


圖7



\*與對照組（LPS +）相比，p<0.01

圖8

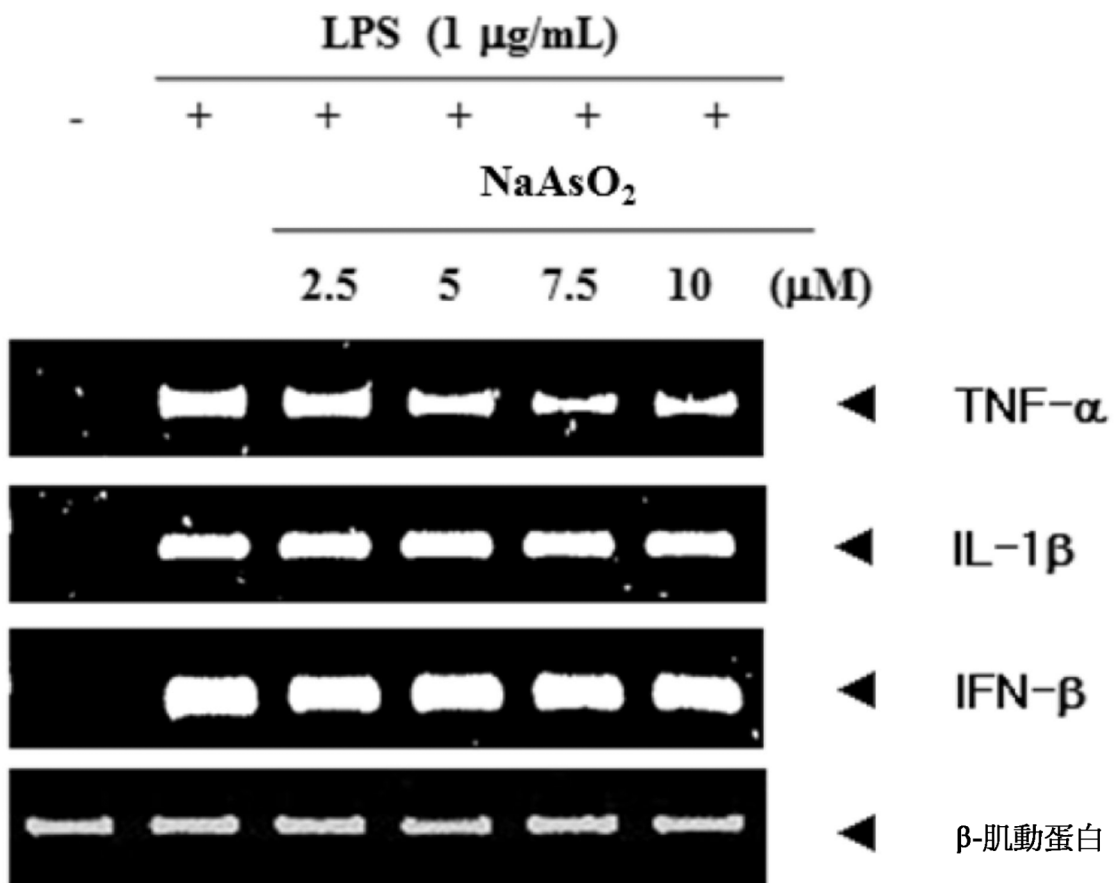
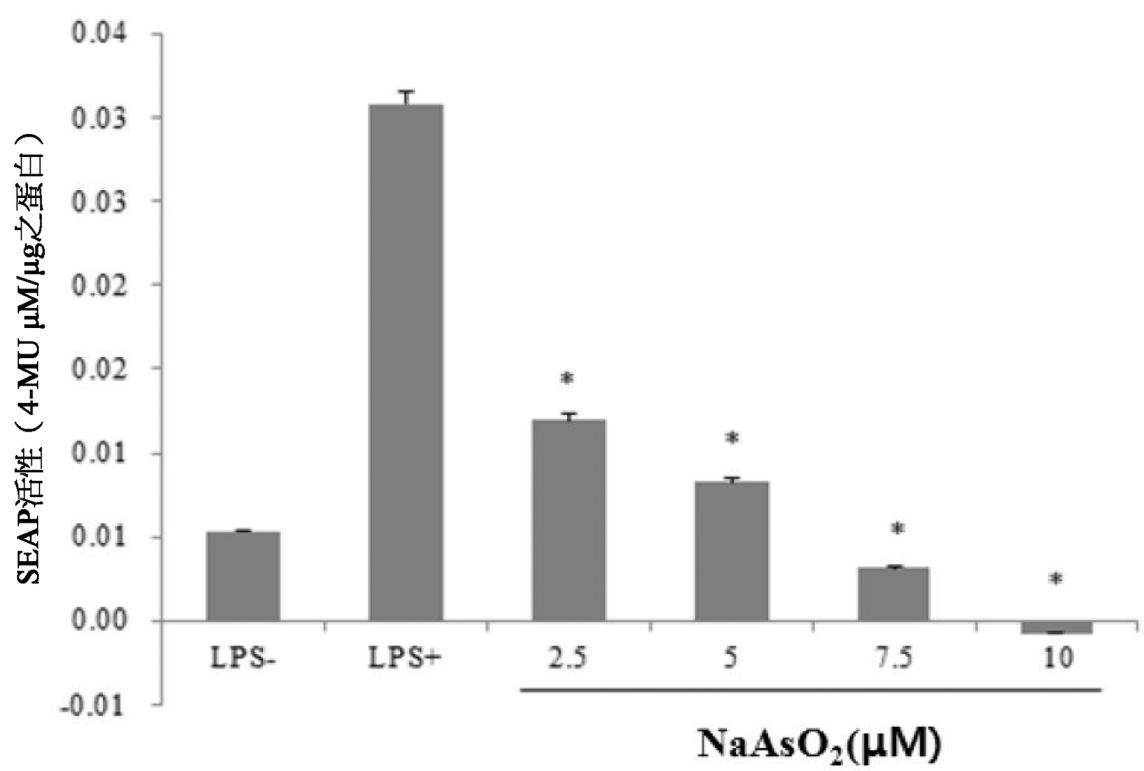


圖9



\*與對照組 (LPS +) 相比， $p < 0.01$

圖10

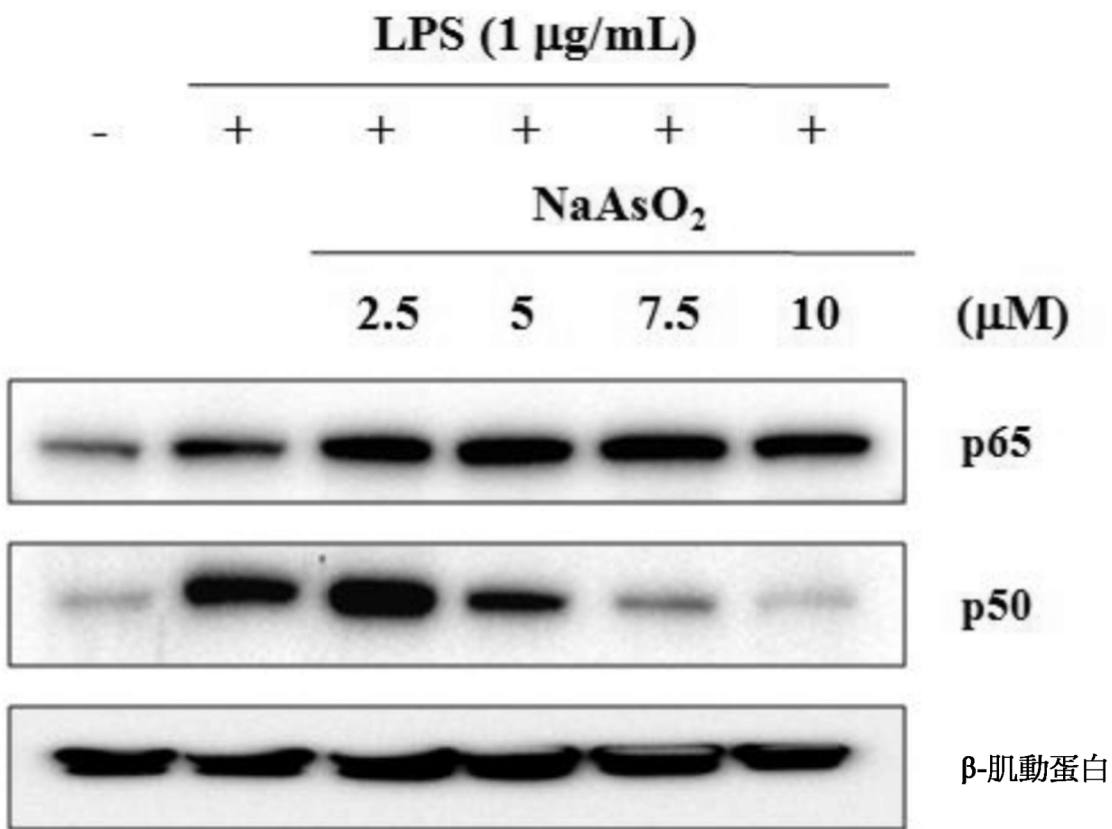


圖11

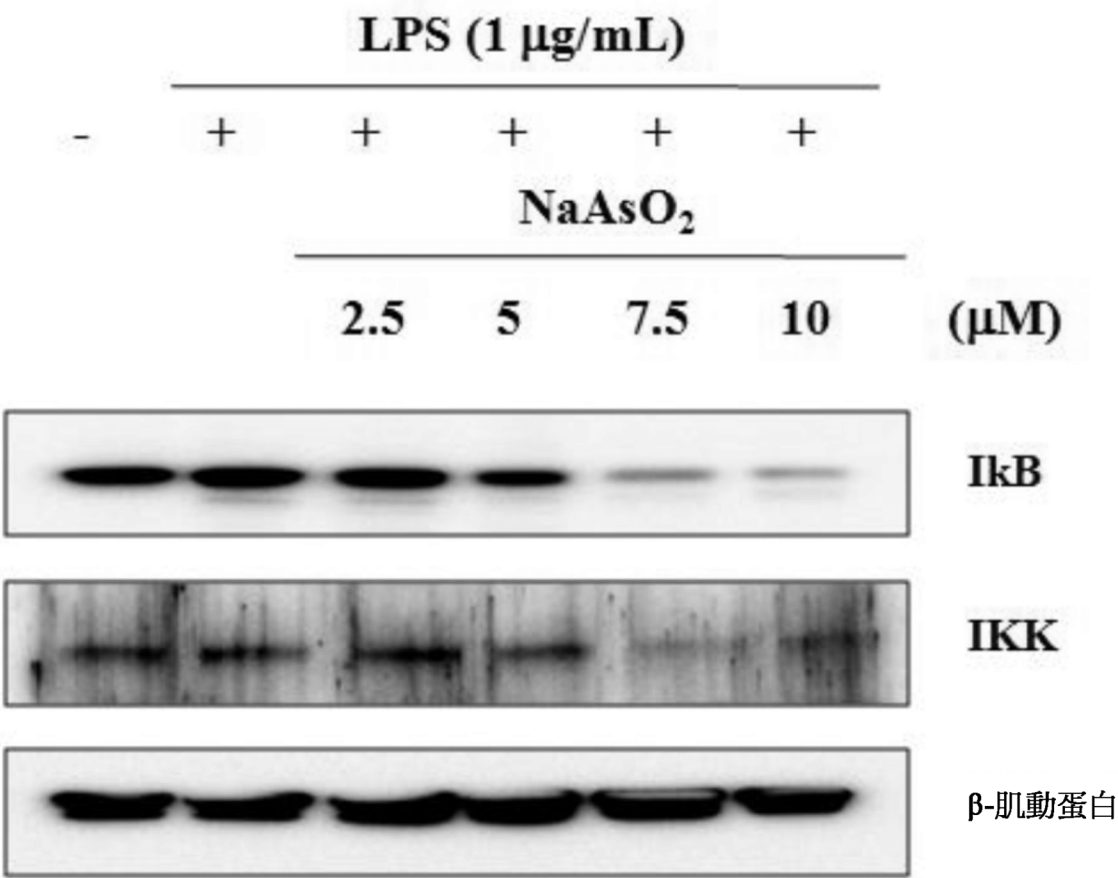
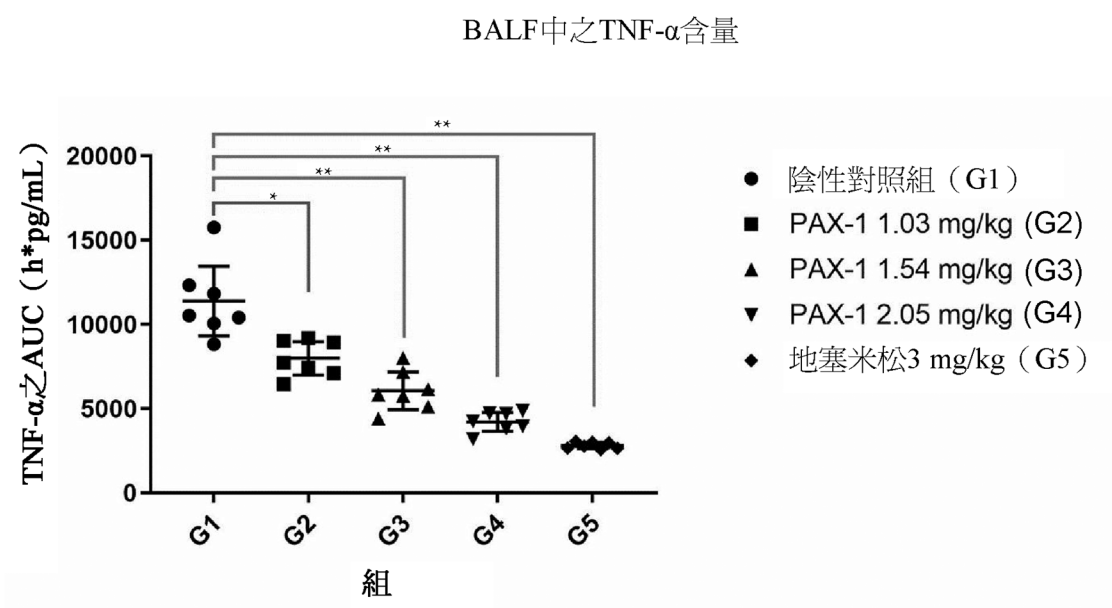
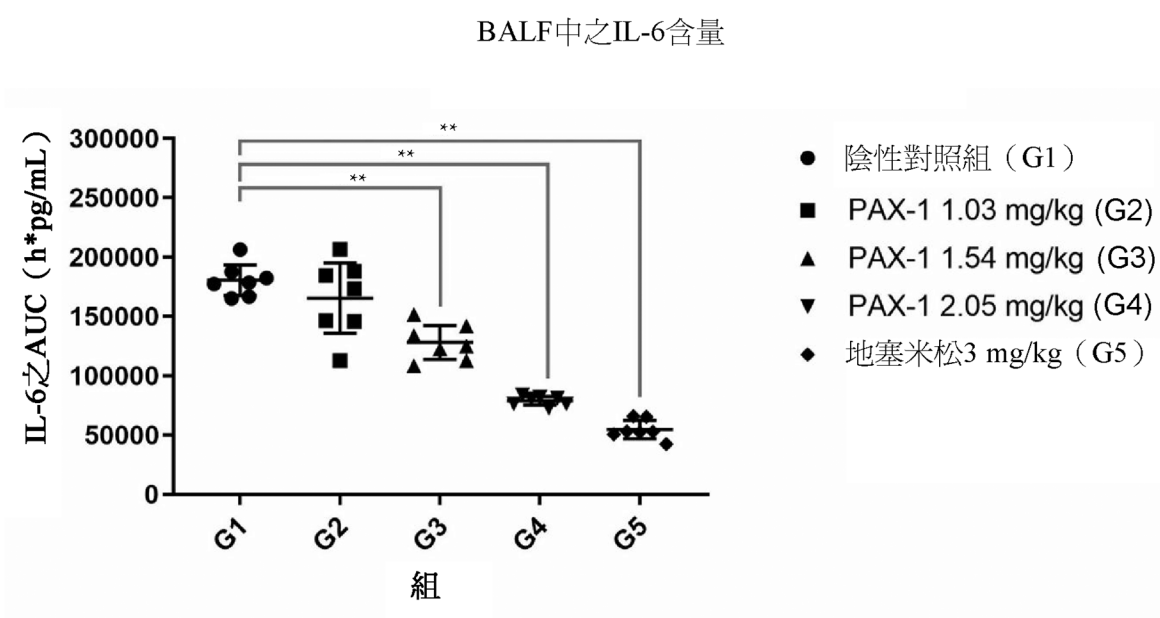


圖12



(\*:  $p<0.05$ , \*\*:  $P<0.005$ )

圖13



(\*:  $p<0.05$ , \*\*:  $P<0.005$ )

圖14

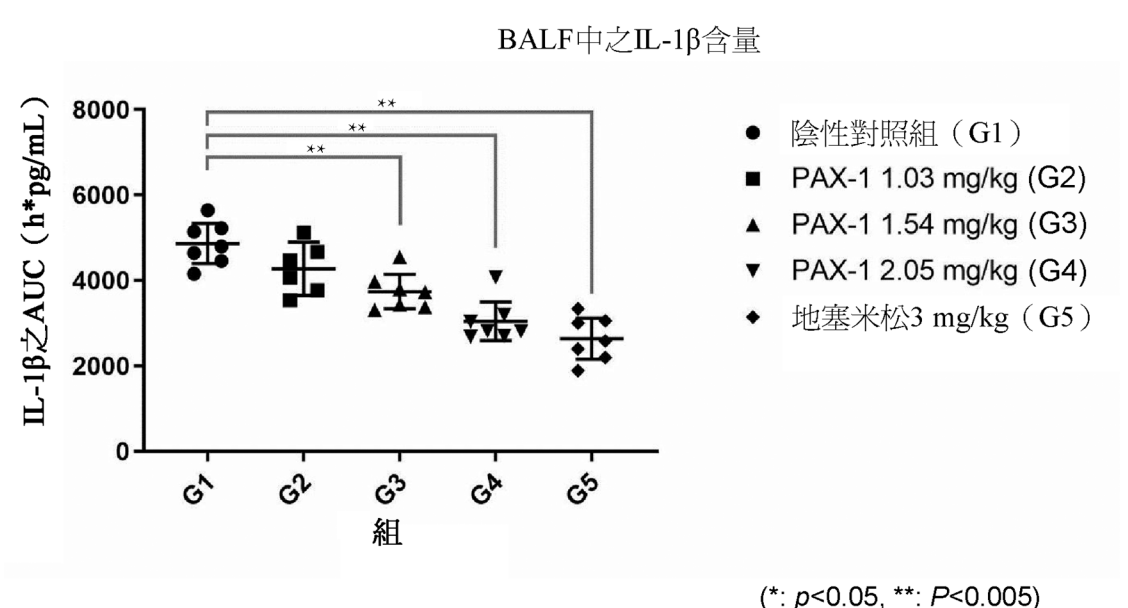


圖15

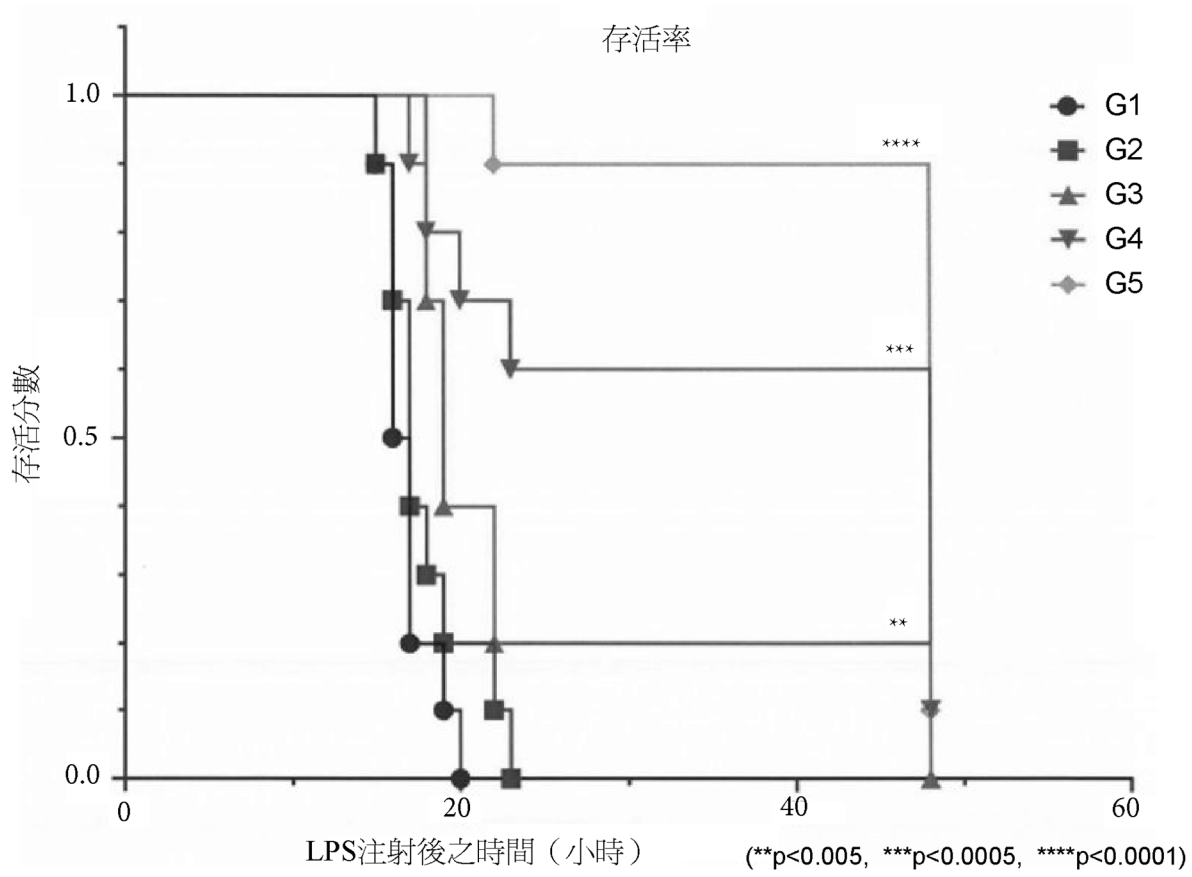


圖16

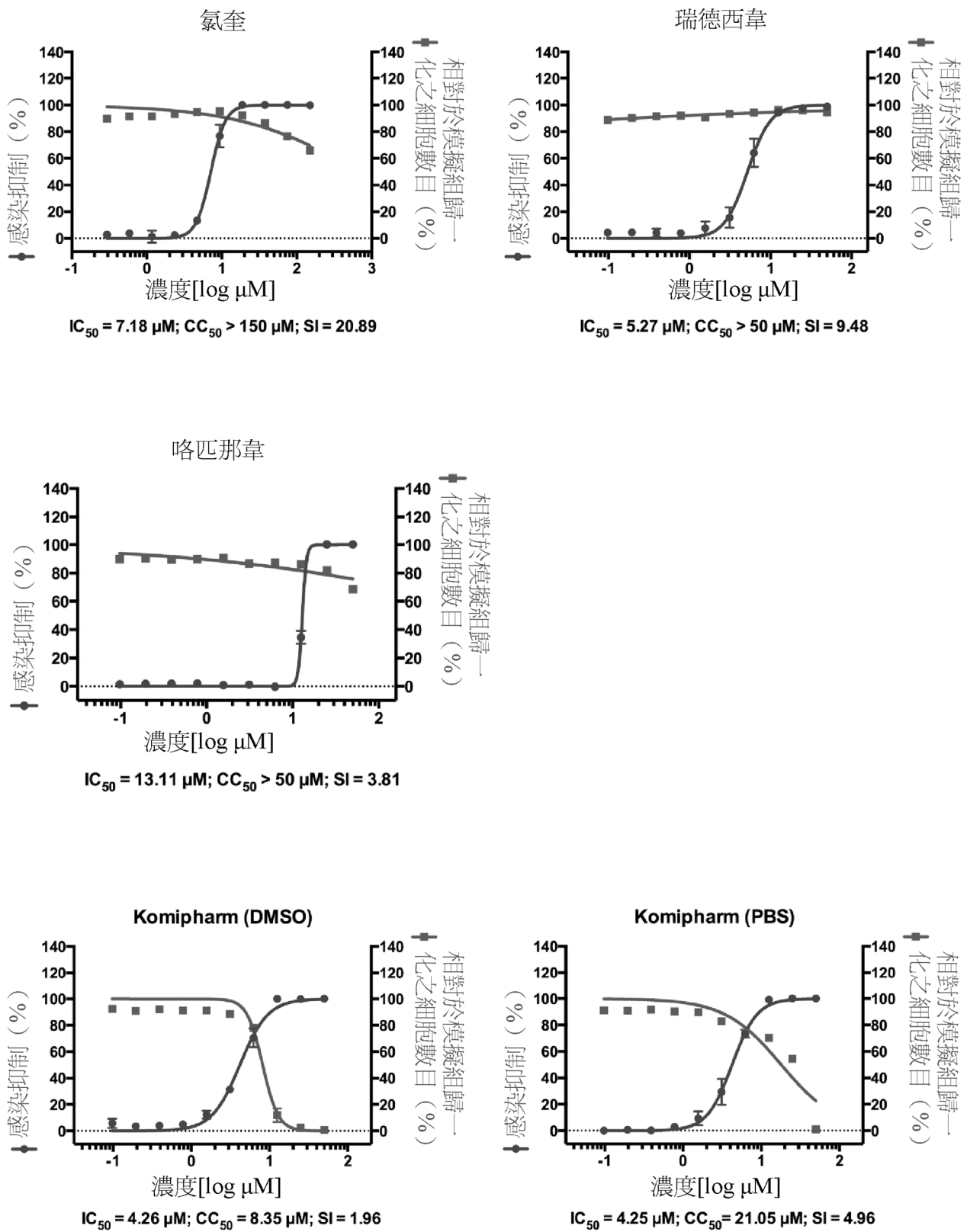


圖17