

公告本

修正
補充

本84年6月29日

310274

申請日期	83.06.11
案 號	83105327
類 別	A61K37/6

A4 310274
C4
(84年6月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含有用以治療敗血病休克之胸腺素 - α_1 -之醫藥組合物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THYMOSIN- α_1 FOR USE IN TREATING SEPTIC SHOCK
二、發明 創作人	姓 名	1. 亞倫 · L · 高登史丹 2. 米瑞拉 · O · 法加拉珊
	國 籍	1. 美國 2. 羅馬尼亞
	住、居所	1. 美國瑪里蘭州貝莎塔市布拉雷街6407號 2. 美國華盛頓特區北608號公寓西北第25街950號
三、申請人	姓 名 (名稱)	1. 亞倫 · L · 高登史丹 2. 米瑞拉 · O · 法加拉珊
	國 籍	1. 美國 2. 羅馬尼亞
	住、居所 (事務所)	1. 美國瑪里蘭州貝莎塔市布拉雷街6407號 2. 美國華盛頓特區北608號公寓西北第25街950號
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

310274

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：1994.6.10 案號：08/58,177 ☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景相關申請案之交叉參考

本案為1993年10月7日申請之待審美國申請案第08/132,859號之部分延續申請案。

發明領域

本發明係關於哺乳類之敗血病休克之療法。

背景技術之說明

胸腺素 α_1 ($T\alpha_1$)是一種由胸腺衍生得之胜肽，據報導含28個胺基酸。 $T\alpha_1$ 之胺基酸序列資訊揭示於美國第4,079,127號專利案(併述於此以供參考)。

$T\alpha_1$ 是免疫系統調理劑，前此已報導可用於治療肺癌、B型肝炎和C型肝炎等。

敗血病休克是感染廣泛瀰漫身體多區的情況，感染常經血液由一組織散播至另一組織，引起廣泛傷害。敗血病休克見於多種醫事病情，含(1)感染由子宮和輸卵管散播開引起腹膜炎；(2)腸破裂引起的腹膜炎，偶爾因腸病或傷口引起；(3)因單純感染散布引起全身感染；(4)特別由氣性壞疽桿菌造成的全身壞疽感染；(5)感染由腎或尿路散布入血。因其它理由故由臨床觀點知敗血病休克相當重要，此情況常導致死亡。

雖然敗血病休克是路微常見的臨床現象，相關機轉及病理變化仍未充分了解。舉例言之，雖言治療細菌性感染，許多病人仍持續惡化，可能歸咎於系統血管阻力低之低血壓，腎功能不全，成人呼吸窘迫症候群，嚴重凝血病變，

五、發明說明(2)

和嚴重代謝功能不良的臨床後果。如此，業界迫切需敗血病休克的有效療法。

發明概述

根據本發明哺乳類之敗血病休克之療法包含對該等哺乳類投予敗血病休克治療有效量之 $T\alpha_1$ 。

出乎意外地發現胸腺素 α_1 ($T\alpha_1$)可有效治療或預防敗血病休克或敗血病。此種發現出人意料因於初次試驗時預期 $T\alpha_1$ 對敗血病休克並無活性。

"胸腺素 α_1 "及" $T\alpha_1$ "等語意指具美國第4,079,137號專利案(參見上文)揭示之胺基酸序列之胜肽。

哺乳類敗血病休克與哺乳類體發生一系列"敗血病症狀"有關。敗血病症狀典型地始於哺乳類寄主之細菌性感染，結果導致放出細菌性毒素，帶進內毒素，活化寄主防衛系統(即血漿蛋白系統)及細胞防衛系統，含內數細胞、巨噬細胞、單核細胞，和嗜中性細胞；放出發炎前媒介物含細胞動素(cytokines)、脂質代謝產物、蛋白解酶、毒性氧產物、氧化氮和粘著蛋白質。

根據本發明之一態樣，有效量 $T\alpha_1$ 投予一個體降低血中自由基濃度，藉此治療或預防個體之敗血病休克，或妨礙個體之敗血病症狀的進展。發現 $T\alpha_1$ 可降低血中自由基濃度幾乎如SOD(超氧化物變異酶，乃可消除自由基之酵素)般多。當敗血病休克治療或預防有效量之 $T\alpha_1$ 投予哺乳類時，哺乳類體內細菌誘生致命病理媒介物的血中濃度降低。

五、發明說明(3)

發現 $T\alpha_1$ 會阻礙哺乳類之敗血病症狀。敗血病時血中脂質過氧化反應增加(丙二醯二醛之毫莫耳數)，但投予 $T\alpha_1$ 時返回正常或約略正常。敗血病也降低麩胱甘肽(glutathione)之循環血中濃度。但投予 $T\alpha_1$ 使循環麩胱甘肽濃度返回正常或近乎正常。

如前記，敗血病時投予 $T\alpha_1$ 降低血中過氧化物濃度及血中麩胱甘肽濃度。敗血病時投予 $T\alpha_1$ 也降低細胞 cGMP 濃度，並降低花生四烯酸代謝產物如 $Tx\beta_2$ 和 6-酮基-PGF $_{1\alpha}$ ，PAF 及細胞動素如 IL-1 α 和 TNF- α 血中濃度。

不欲受任何理論所限，咸信降低哺乳類之由細菌誘生的致命性病理媒介物血中濃度可降低哺乳類之感染量，其又有助於阻礙敗血病症狀，及預防與治療敗血病休克。

如此根據本發明提供於哺乳類治療與預防敗血病休克之方法。本發明方法包含對哺乳類投予敗血病休克治療有效量，敗血病休克預防有效量及敗血病症狀進展妨礙有效量之 $T\alpha_1$ 。

根據本發明之較佳具體例，有效量之 $T\alpha_1$ 投予個體而治療或預防個體之敗血病休克，或妨礙個體之敗血病休克之進展。此等具體例中，個體宜為人體。

根據本發明之較佳具體例，含 $T\alpha_1$ 之組合物可以習知方式配方供以任何適當途徑投藥。適當投藥途徑含唯非僅限於經口、直腸、鼻、局部、陰道及腸外(含皮下、肌肉、靜脈和皮內)投藥。特佳具體例採用經口或腸外投藥，而以腸外投藥為更佳具體例。唯須了解較佳途徑可因接受者

五、發明說明(4)

情況、年齡及類別而異。

雖非必要，但於較佳具體例中， $T\alpha_1$ 係呈醫藥配方之部份授予。本發明之配方包括 $T\alpha_1$ 連同一種或多種醫藥可接受性載劑和視需要可連同其它治療成分。載劑為：可接受”意指與配方其它成分相容而對接受者無害。

配方包含適供經口、直腸、鼻、局部(含頰和舌下)、陰道或腸外(含皮下、肌肉、靜脈和皮內)投藥。配方可呈方便的單位劑型，例如錠劑和持續釋放型膠囊，且可藉任何適當醫藥方法製備。

此等方法包含唯非僅限於將 $T\alpha_1$ 與組成一種或多種附屬成分之載劑組合在一起。一般而言，配方係經由將 $T\alpha_1$ 與液體載劑或細分固體載劑或二者均勻、緻密組合，及然後若有所需成形產物而製備。

適供口服之本發明配方可呈分立單位，如各含預定量 $T\alpha_1$ 之膠囊、藥包或錠劑；散劑或粒劑；於水液或非水液之溶液劑或懸浮液劑；或油/水液體乳液劑或水/油液體乳液劑等。

錠劑可藉打錠或模製視需要可連同一種或多種附屬成分製造。在製錠之製法係於適當機器壓縮自由流動型 $T\alpha_1$ 如粉末或顆粒，視需要可混以黏結劑、潤滑劑，惰性稀釋劑、保藏劑、界面活性劑或勻散劑。模製錠之製法係於適當機器模製以惰性稀釋液濕潤的粉狀化合物。錠劑視需要可包衣或刻痕，可配方成緩慢或以控制方式釋放活性成分。

五、發明說明(5)

適供局部投藥配方含口含錠，內含 $T\alpha_1$ 於矯味基劑，通常蔗糖和阿拉伯膠或西黃耆膠；糖衣錠含 $T\alpha_1$ 於惰性基劑，如明膠和甘油，或蔗糖與阿拉伯膠；及漱口水，含 $T\alpha_1$ 於適當液體載劑。

適供局部投藥於皮膚之配方呈軟膏、乳膏膠漿和糊劑，包括 $T\alpha_1$ 和醫藥可接受性載劑；或可採含成分之經皮貼布。

直腸投藥配方可呈含適當基劑包括例如可可脂或水楊酸酯之栓劑。

適供經鼻投藥之配方其中載劑為固體，含粒經例如於由約20至約500微米範圍之粗粉，其以鼻粉方式投藥，亦即粉末容器靠近鼻子，經鼻道快速吸入。其中載劑為液體的適當配方例如鼻噴霧劑或鼻滴劑，含活性成分之水或油溶液。

適供陰道投藥之配方可呈塞劑、乳膏、膠漿、糊劑、發泡劑或噴霧劑配方內含適當載劑與 $T\alpha_1$ 。

適供腸外投藥之配方包含水和非水無菌注射溶液劑，其視需要可含抗氧化劑，緩衝劑，抑菌劑和使配方與接受者血液等張的溶質；及水及非水無菌懸浮液劑，其含懸浮劑及增稠劑。配方可呈單劑量或多劑量容器包裝，例如密封安瓿及小瓶，且可以凍乾儲存，僅需恰於用前加入無菌液體載劑如注射用水。即席調製的注射溶液劑和懸浮液劑可由前述類別之無菌粉末、顆粒和錠劑製。

唯須了解除以上特別陳述的成分外，本發明配方可含各

五、發明說明(6)

該配方類別相關的其它適當成分，例如適供口服者可含矯味劑。

本發明組合物之投藥劑量為敗血病休克治療或則血病休克預防有效量之 $T\alpha_1$ ，可於由約 0.4 毫克至約 4 毫克 $T\alpha_1$ / 公斤接受者體重 (mg/kg)，較佳由約 1 至約 4 mg/kg。單一劑量可每日投予病人，每日一次或多次，例如每日二或三次，及可每週一或數日，例如二、三、四、五、六或七日 / 週。

本發明適用於天然 $T\alpha_1$ ，及具天然 $T\alpha_1$ 之胺基酸序列的合成 $T\alpha_1$ 和重組 $T\alpha_1$ ，胺基酸序列大體類似者，或其簡縮序列形，及其具大體類似 $T\alpha_1$ 之生體活性且具取代、刪失、延長、替換或以其它方式修改序列的生物活性類似物。

根據本發明之一個具體例， $T\alpha_1$ 可與治療有效量之另一種治療敗血病休克有用的物質併用，後者例如抗生素，或針對內毒素上抗原之抗體（多株或單株）。當然其它物質之可接受性劑量範圍將依其性質而定（亦即可接受的劑量範圍將依是否投予其它物質而定）。

$T\alpha_1$ 與另一種可用於預防或治療敗血病休克之物質“一併”投藥，如此處定義含設計投予 $T\alpha_1$ 及其它物質給個體之計劃（無論其它物質與 $T\alpha_1$ 是分開或一起投藥），故同時個體存在有所需劑量之 $T\alpha_1$ 及其它物質。根據本發明任何適當計劃皆可用以“一併”投予 $T\alpha_1$ 和另一種預防或治療敗血病休克有用的物質。

單獨 $T\alpha_1$ 或 $T\alpha_1$ 併同另一種預防或治療敗血病休克有用

五、發明說明(7)

的物質之適當劑量可每日投予一至三次或以上。精確劑量將依接受者年齡、情況及其它因素而定。

下列實例僅為舉例性而非限制性者。

實例 1

合成 $T\alpha_1$ 係由 Alpha 1 生醫公司 (馬里蘭州 20817 貝色大 Two Democracy Center, 6903 Rockledge Drive, Ste. 1200) 提供。 $T\alpha_1$ 係藉固相胜肽合成製備。

瑞士韋斯特小鼠 (四至六週齡, 20 至 25 克) 分成兩組: 內毒素組小鼠 (急性處理腹內注射內毒素 60mg/kg) 及以三次注射 100 微克 $T\alpha_1$ 處理的內毒素小鼠 (投予內毒素後 5 分鐘, 2 及 4 小時)。

下表 I 和 II 所示結果指示投予內毒素後投予三次 $T\alpha_1$ 可增高接受內毒素處理小鼠的存活率達 100%。

下表 III - VII 所示結果顯示 $T\alpha_1$ 分別對小鼠血中丙二醯二醛濃度、麩胱甘肽濃度、腦 cGMP 濃度、血清 TNF- α 濃度、及血清 TNF- α 和 IL-1 α 濃度之影響。

表 I

致命內毒素劑量和 $T\alpha_1$ 後瑞士

韋斯特小鼠之存活率

實驗組別	小鼠存活數			
	0 小時	24 小時	48 小時	72 小時
內毒素 60mg/kg	7	1	1	1
內毒素 60mg/kg	7	7	7	7
+ $T\alpha_1$ 100 μ g 3x				

五、發明說明(8)

表 II

T α_1 對以致命劑量內毒素處理小鼠之存活率之影響

小鼠存活數

實驗組別	0小時	24小時	48小時	72小時	7日	14日
內毒素 60mg/kg	8	0				
內毒素 60mg/kg	8	8	8	8	8	8
+T α_1 100 μ g 3x						

表 III

小鼠以致命劑量內毒素處理後 T α_1 對血中過氧化酶

濃度之影響

實驗組別 丙二醯二醛血中濃度 (nMol MDA)

對照	17.5 $\pm$ 1.2
內毒素 60mg/kg	38.2 $\pm$ 2.9
內毒素 60mg/kg	16.9 $\pm$ 1.36
+T α_1 100	

* 全血樣 (0.5毫升) 係於投予內毒素後 1 小時採尾血而得。

表 IV

於以致命劑量內毒素處理小鼠 T α_1 對麩胱甘肽濃度的影響實驗組別 RBC GSH (μ moles/ml 細胞) *

對照	1.25 $\pm$ 0.09
內毒素 60mg/kg	0.61 $\pm$ 0.05
內毒素 60mg/kg	1.12 $\pm$ 0.12
+T α_1 100 μ g/老鼠	

五、發明說明(9)

* 總紅血球麩胱甘肽(其中98%係呈還原形(GSH))係藉酵素
"環形方法"測定。

表 V

於以致命劑量內毒素處理小鼠 $T\alpha_1$ 對 cGMP 腦濃度之影響

實驗組別	腦皮質環形 GMP (pmol/mg 蛋白質)
對照	10.1 ± 0.2
內毒素 60mg/kg 腹內注射	30.7 ± 4.1
內毒素 60mg/kg 腹內注射 + $T\alpha_1$ 100 μ g	14.6 ± 1.2

表 VI

以致命劑量內毒素處理小鼠之血清 TNF- α 濃度

實驗組別	TNF- α (pg/ml)		
	1小時	3小時	5小時
內毒素 60mg/kg	1098 ± 106	783 ± 38	623 ± 51
內毒素 60mg/kg + $T\alpha_1$	638 ± 57	426 ± 37	297 ± 27

表 VII

藉使用 SOD 和 $T\alpha_1$ 前處理而保護不因內毒素誘生致命
之小鼠之血清 TNF- α 和 IL-1 α 濃度 *

前處理	TNF- α (pg/ml)	IL-1 α (pg/ml)
無	4462 ± 123	1137 ± 123
SOD ($3.3 \times 10^4 \mu$ /kg)	63 ± 5.1	53 ± 3.1
$T\alpha_1$ 100 μ g/小鼠	285 ± 23.6	109 ± 71

* 投予內毒素前30分鐘小鼠以 SOD(超氧化物歧化酶)前處理
投予內毒素後1小時採血測定 TNF- α 和 IL-1 α 濃度。

五、發明說明 (10)

實例 2

使用如實例 1 之相同材料與方法，研究 $T\alpha_1$ 對內毒素致命性之保護效果的時間與劑量關係。結果示於下表 VII。

由表 VII 可見，內毒素處理後即刻，2 及 4 小時給藥或內毒素處理後 2，4 和 6 小時給藥時， $T\alpha_1$ 對內毒素毒性具保護效果。有效保護劑量為 $100 \mu g$ $T\alpha_1$ 投予三次。

表 VII

給予致命內毒素劑量和 $T\alpha_1$ 後瑞士韋斯特小鼠之存活性情形

實驗組別	活小鼠數目					
	0小時	24小時	48小時	72小時	96小時	120小時
內毒素 60 mg/kg	8	4	4	4	4	4
內毒素 60 mg/kg + $T\alpha_1$ 100 μg , 3x	8	8	8	8	8	8
$T\alpha_1$ 係在內毒素後即刻，2 及 4 小時投予						
內毒素 60 mg/kg + $T\alpha_1$ 100 μg , 3x;	8	8	8	8	8	8
$T\alpha_1$ 係在內毒素後 2、4 及 6 小時投予						
內毒素 60 mg/kg + $T\alpha_1$ 10 μg , 3x;	8	8	5	5	5	5
$T\alpha_1$ 係在內毒素後即刻，2 及 4 小時投予						

實例 3

使用如實例 1 和 2 之相同材料與方法，研究 $T\alpha_1$ 對 $IL-1\alpha$ ， $TNF-\alpha$ ， PAG ， $Tx\beta_2$ 和 6-酮基- $PGF_1\alpha$ 等內毒素誘使致命之病理媒質的影響。結果示於下表 III - VII。

五、發明說明 (11)

由表 IX - XIV 可見 $T\alpha_1$ 可降低投予致命劑量內毒素後之 $IL-1\alpha$, $TNF-\alpha$ 血清濃度及 PAF , $Tx\beta_2$ 和 6-酮基-PGF $_{1\alpha}$ 血漿濃度。

表 IX

實驗組別	$IL-1\alpha$ (pg/ml) (血清濃度)	
	1小時	3小時
內毒素 60mg/kg	492 ± 45.2	550 ± 37.1
內毒素 60mg/kg + 隨後即刻投予 $T\alpha_1$ 100 μ g	83 ± 7.1	165 ± 13.7

表 X

實驗組別	PAF (pg/ml) (血漿濃度)			
	0.5小時	1小時	2小時	3小時
內毒素 60mg/kg	78 ± 6	279 ± 17	127 ± 13	55 ± 3
內毒素 60mg/kg + 隨後即刻投予 $T\alpha_1$ 100 μ g	48 ± 3	136 ± 9	68 ± 4	32 ± 2

表 XI

實驗組別	$Tx\beta_2$ (pg/ml) (血漿濃度)			
	0.5小時	1小時	2小時	3小時
內毒素 60mg/kg	1442 ± 103	2937 ± 258	912 ± 105	695 ± 65
內毒素 60mg/kg + 隨後即刻投予 $T\alpha_1$ 100 μ g	910 ± 85	1921 ± 185	530 ± 47	391 ± 260

五、發明說明 (12)

表 XII

實驗組別	6-酮基-PGF ₁ α (pg/ml) (血漿濃度)			
	0.5小時	1小時	2小時	3小時
內毒素 60mg/kg	341±31	1141±112	897±75	811±7
內毒素 60mg/kg+	224±19	745±62	341±33	205±19
隨後即刻投予				
Tα ₁ 100μg				

表 XIII

實驗組別	PAF (pg/ml) (血清濃度)		
	1小時	3小時	5小時
內毒素 60mg/kg	938	662	567
內毒素 60mg/kg+	783	508	429
隨後即刻投予			
Tα ₁ 100μg			

表 XIV

實驗組別	TNF-α (pg/ml) (血清濃度)		
	1小時	3小時	5小時
內毒素 60mg/kg	938	662	567
內毒素 60mg/kg+	783	508	429
隨後即刻投予			
Tα ₁ 100μg			

實例 4

使用大鼠 (史伯格-拉利, 雄性, 各 200-225 克) 之敗血病休克模式, 研究單獨胸腺素 α₁ 和併同抗生素之影響。以

五、發明說明 (13)

下述方式對大鼠誘發腹膜炎。腹膜作1公分切開，暴露出盲腸。以4-0縫線於小腸嵌合處遠端，於盲腸周圍緊緊結紮，生成無生活力組織區同時仍保持腸子的連續。以16號針頭在盲腸的腸系膜對側表面刺穿一口，擠出少量糞便。盲腸重新置回腹腔，前側腹壁及皮膚以手術縫線關閉。各頭動物給予大劑量生理鹽水(15ml/kg)供水化且任其恢復隔夜。

表XV結果顯示 $T\alpha_1$ 可提高大鼠存活率。

表XV

敗血病休克、抗生素，和胸腺素 α_1 後史伯格-拉利

大鼠之存活率

實驗組別	0小時	24小時	48小時	72小時
腹膜炎+抗生素*大鼠	10	1	1	0
腹膜炎+抗生素*	10	8	6	6

+胸腺素 α_1 1mg/大鼠

x 3**

* gentamicin sulfate, 1mg/大鼠

x x 誘發腹膜炎後0小時，2小時及4小時

下表XVI至XIX所示結果顯示 $T\alpha_1$ 分別對大鼠細胞動素濃度，血中丙二醯二醛濃度，麩胱甘肽濃度及花生四烯酸代謝產物濃度之影響。

五、發明說明 (14)

表 XVI

於大鼠敗血病休克模式中 $T\alpha_1$ 對細胞動素濃度之影響

實驗組別	TNF α (pg/ml)	IL 1α (pg/ml)
對照	無法檢測	無法檢測
敗血病休克大鼠	2658 $\pm$ 197	1387 $\pm$ 123
敗血病休克大鼠	1231 $\pm$ 129	689 $\pm$ 53
+如前述 $T\alpha_1$ 1mg/大鼠 $\times$ 3		

表 XVII

於大鼠敗血病休克模式中 $T\alpha_1$ 對脂質過氧化反應之影響

實驗組別	(nMol MDA)	
對照	15.3 $\pm$ 1.3	18.6 $\pm$ 1.1
敗血病休克大鼠	49.1 $\pm$ 3.5	46.3 $\pm$ 3.8
敗血病休克大鼠	17.1 $\pm$ 1.6	21.9 $\pm$ 2.3
+如前述 $T\alpha_1$ 1mg/大鼠 $\times$ 3		

表 XVIII

於大鼠敗血病休克模式中 $T\alpha_1$ 對麩胱甘肽濃度之影響

實驗組別	RBC GSH (μ moles/ml細胞)	
對照	1.38 $\pm$ 0.1	1.46 $\pm$ 0.13
敗血病休克大鼠	0.43 $\pm$ 0.05	0.28 $\pm$ 0.04
敗血病休克大鼠	1.29 $\pm$ 0.07	1.20 $\pm$ 0.085
+如前述 $T\alpha_1$ 1mg/大鼠 $\times$ 3		

五、發明說明 (15)

表 XIX

於大鼠敗血病休克模式中 $T\alpha_1$ 對花生四烯酸代謝產物之影響

實驗組別	6-keto-PGF ₁ (pg/ml)	Txβ ₂ (pg/ml)
對照	58 ± 3.5	89 ± 7.6
敗血病休克大鼠	1828 ± 145.3	3622 ± 295
敗血病休克大鼠	1132 ± 96	2353 ± 197

+ 如前述 $T\alpha_1$ 1mg/大鼠 × 3

下表 XX 和 XXI 所示結果驗證 $T\alpha_1$ 可提高敗血病休克大鼠存活率。

表 XX

實驗組別	存活大鼠數目			
	0小時	24小時	48小時	72小時
敗血病休克大鼠	10	2	2	0
敗血病休克大鼠	10	9	9	5

+ 如前述 $T\alpha_1$
1mg/大鼠 × 3

表 XXI

實驗組別	存活大鼠數目			
	0小時	24小時	48小時	72小時
敗血病休克大鼠	10	1	0	0
敗血病休克大鼠	10	8	7	3

+ 如前述 $T\alpha_1$
1mg/大鼠 × 3

雖已參照某些較佳具體例詳細示例說明本發明，熟悉本技藝者在不悖離本發明之範圍內當可作各種修改、變化、省略與代換。

四、中文發明摘要(發明之名稱：含有用以治療敗血病休克之
胸腺素- α_1 之醫藥組合物)

一種治療哺乳動物敗血病休克之方法，包含對哺乳類投
予敗血病休克治療有效量之 $T\alpha_1$ 。

英文發明摘要(發明之名稱："PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING THYMOSIN- α_1 FOR
USE IN TREATING SEPTIC SHOCK")

A pharmaceutical composition for use in treating
septic shock in a mammal comprising a septic shock-
treating effective amount of $T\alpha_1$.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

修正

補充

本84年6月27日

1. 一種用於阻礙發生敗血病症狀的哺乳類敗血病症狀進展之醫藥組合物，包括敗血病症狀進展阻礙量之胸腺素(thymosin) α_1 ($T\alpha_1$)。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，係為腸外投藥用醫藥組合物。
3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，係為靜脈投藥用醫藥組合物。
4. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 $T\alpha_1$ 為合成 $T\alpha_1$ 。
5. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該胸腺素 α_1 的量為每公斤受藥者體重0.4-4毫克胸腺素 α_1 的範圍間，係可降低哺乳類之腦cGMP濃度、血中丙二醯二醛濃度和血中麩胱甘肽(glutathione)濃度中之組群選出至少一者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線