

公告本

申請日期	90.3.8
案號	90105449
類別	A61K 36/5393 36/65, 36/25

98年9月22日 修正
補充

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	草藥組成物PHY-906及其在化學治療中之用途
	英文	HERBAL COMPOSITION PHY906 AND ITS USE IN CHEMOTHERAPY
二、發明人	姓名	(1)鄭永齊 (2)劉淑惠
	國籍	美國
三、申請人	住、居所	(1)美國康乃狄格州木橋市伯德溫路961號 (2)美國康乃狄格州馬迪森市·喬修徑92號
	姓名 (名稱)	美國·耶魯大學
	國籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國康乃狄格州新哈芬市大學街451號
	代表人姓名	桃樂斯 K. 羅賓森

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申請專利，申請日期： 案號： ☒ 有 ☐ 無主張優先權
2000.03.09 09/522.055

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明()

1

發明之技術領域

本發明係有關適用於增加藥物(包括該等用於治療疾病—特別是病毒感染與癌症的贅生物者)的治療指標之草藥組成物與草藥萃取物。本發明之方法適用於改善進行化學治療之一個體的生活品質。詳細地，本發明係有關藉由草藥組成物PHY906增加化學治療藥物的治療指標，而治療疾病。更詳細地，本發明係有關藉由草藥組成物PHY906增加癌症化學治療藥物的治療指標，而治療癌症。

發明之詳細說明

所有的文獻與專利申請案在此併入本案以為參考資料，如同各文獻與專利申請案係特定與個別地指明併入作為參考資料。

I. 草藥

亞洲與歐洲人已使用草藥長達數世紀之久。在美國，藥草已在膳食增補劑產業以及整體醫學方面具有商業價值。約三分之一的美國人口，曾嘗試某種形式的代用藥物至少一次(Eisenberg等人於新英格蘭醫學期刊(N. Engl. J. Med.)第328期第246-252頁(1993年)乙文)。植物性藥材已成為開發治療疾病的新活性劑之重心。製藥界持續地對於衍生自植物萃取物之活性化合物具有興趣。例如，發現自西方紫杉的樹皮製得之一種抗贅生物藥物—紫杉醇，適用於治療乳癌(Gomez-Espuch等人於骨髓移植期刊(Bone Marrow Transplant)第25(3)期第231-235頁(2000年)乙文)。

世界上之草藥分為許多支派，諸如印度草醫學、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

結

五、發明說明()

2

Unani、Sida及傳統中醫(TCM)。現代西方醫學典型地係由投予可干涉一特定生化途徑之單一化學個體所構成，反之傳統中醫的各藥方含有來自數種藥草之數百種化學個體，其設計係以協調方式而與多重標的產生交互作用。雖然實務經驗對於該等古代草藥的草藥組成物與處方之貢獻顯著，其等在不同的程度上亦由一套理論所支持，該理論在解剖、藥理、病理、診斷、治療等方面，係與現代西醫截然不同。在不同的草藥醫學領域中，傳統中醫數個世紀以來已發展出一套較完整的理論，其編錄良好及經大中國區域及東亞(包括韓國與日本)之當地的醫師採行以照顧廣大的群眾(超過13億人)。

II. 傳統中醫

西方醫學一般使用經純化的天然或合成化合物，大部分係直接朝向單一的生理標的。然而，傳統中醫所用的組成物，通常包括多種藥草與化合物，及係基於獨特與整體的觀念而瞄準體內的多重標的。傳統中醫主要使用不同組合與配方之經加工處理的生的天然產物，以治療不同的癥狀，進而產生較少的副作用。就世界上大多數的人口而言，傳統中醫的莫大潛力尚待實現。

在疾病管理方面，世界各地已廣泛地使用植物性藥材萃取物之混合物以取代單一化合物，及在西方國家中之接受程度已逐漸增加(Okada, F.於Lancet第348期第5-6頁(1996年)乙文；Xiao PG、Xing ST與Wang LW於Journal of Ethnopharmacol第38期第167-175頁(1993年)乙文)。傳統中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

3

醫之用途，係以一草藥製劑中之多種化學組份同時及協同地作用於多樣的分子標的與細胞機制為基礎。該等組份具有不同的功用；部份係負有達成功效的責任，而其他則減低毒性或增加生物可利用性。中國草藥藥方可能是最有名的植物性藥物，及係衍生自數千年來觀察人類的經驗。在許多情況下，一特定的中藥製劑所聲稱的適應症，係為多重而非單一的。此點並不令人意外，因為一藥方中之許多植物化學成份可在多重標的上產生作用。一中藥藥方可能減輕與癌症化學治療劑相關之一種以上的副作用。

典型的傳統中醫處方中所含之草藥材，係分派作為主要草藥材與次要草藥材(包括作為輔劑、佐劑及藥引之草藥材)。主要草藥材產生治療病因或主要癥狀之首要效應。輔劑草藥材則協助強化主要草藥材之效應，及產生治療附隨癥狀之首要效應。佐劑草藥材可分為三種類型：1)該等增進主要草藥材與輔劑草藥材之治療效應或治療三級癥狀者；2)該等減低或消弭主要草藥材與輔劑草藥材之毒性及其他副作用者；及3)該等作用於未明確地受到主要草藥材的影響之互補標的組織者。作為藥引之草藥材係將其他草藥材之效應引導至患部及/或綜理或協調處方或藥方中之其他草藥材的效應。不同於由單一植物之一或多個部份所組成之大部分的草藥藥物或增補劑，傳統中藥之規劃效應係朝向多重組織。

例如，用於治療哮喘之著名的傳統中藥處方“麻黃煎劑”，係由麻黃、肉桂枝、苦杏仁及甘草所組成。麻黃係作

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明()

4

為主要草藥材，其可驅寒、發汗及促進肺氣之流動，以減輕主要癥狀哮喘。肉桂枝係作為輔劑草藥材，其增進麻黃之發汗作用及溫暖穴道以確保陽氣之流動，以減輕頭痛與全身疼痛。苦杏仁係作為佐劑草藥材，其促進肺氣之流動及強化麻黃紓解哮喘之作用。甘草係作為藥引草藥材，其調節麻黃與肉桂二者之效應，以確保體內元氣之平衡。該四種草藥材中之各者雖然清楚地顯現其個別的活性，當混合時其等彼此互補及輔助。實際上，依病患所呈現之癥狀，藥方中可開予主要草藥材與一或多種次要草藥材(上海傳統中醫大學出版社於1998年出版，由E. Zhang主編之傳統中藥處方第1章第10-16頁)。

氣係指身體的總能量。藥草之使用係為了達到氣之最佳平衡；聚信該平衡可顯現於病患的整體健康與活力(CRC Press公司於1999年出版，K. C. Huang所著之中國草藥藥理第2版第2頁)。

指引以草藥或其他方式(諸如針灸)治療疾病之傳統中醫的主要學說，包括：1)陰陽學說；2)五行學說；3)臟腑學說；4)氣、血與津液學說；及5)經絡學說。

在傳統中醫中，正確診斷的首要部份，係辨別該疾病之陰陽屬性，中國人相信陰陽二種力量控制宇宙之運行。陰代表宇宙女性化的一面，其包括暗、靜、深、冷與濕；而陽代表男性化的一面，其包括光、活力、高度、熱及乾燥(CRC Press公司於1999年出版，K. C. Huang所著之中國草藥藥理第2版第2頁)。陰一般被視作負面的力量，而陽為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

5

正面的力量。該二力量係為互補，及任何一方都不能脫離對方而單獨存在。因此，傳統中醫試圖在陰與陽之間達到平衡。

在以陰陽學說診斷一病患時，該等具有熱、口渴、便秘或脈搏快速之病患，係具有陽之特性。該等具有發冷、不口渴、腹瀉或脈搏緩慢之病患，係具有陰之特性。亦可依據陰陽學說，將藥草的性質、氣味與功能加以分類。例如，寒冷性質的藥草係屬於陰，而溫熱性質的藥草係屬於陽。酸、苦與鹹味的藥草係屬於陰，辛辣、甜與淡味的藥草係屬於陽。具有收斂與沈降功用的藥草係屬於陰，具有分散、上升與浮脹功用的藥草係屬於陽。傳統中醫的治療原理，係以陰陽的盛衰為基礎。藥草係依其等之陰陽性質及用以回復陰陽平衡之功能而開入藥方中。藉此，可達到治療之功效。

依據五行學說，物質世界係由五種基本物質(木、火、土、金與水)所構成。在傳統中醫中，係採用該學說以說明人體之生理與病理，及用以指引臨床之診斷與治療。草藥醫師採用五行相生相剋之法則，而創出許多有效與特定的治療攝生組合，諸如培土生金(強化脾臟之功能將有益於肺臟)、滋水涵木(滋養腎臟之本質將有益於肝臟)、扶土抑木(增補脾臟之功能將能治療肝臟之機能亢進)、壯水制火(增補腎臟之本質將能治療心臟之機能亢進)。詳細地，為利於指引一傳統中藥藥方之開立，部份的藥草係分屬五行之一。

在傳統中醫中，係將人體內臟分為三類：五臟(心、肝、

五、發明說明()

6

脾、肺及腎)；六腑(膽、胃、大腸、小腸、膀胱及三焦)；及奇恒之腑(腦、髓、骨、脈、膽及子宮)。在傳統中醫中，臟腑不僅是人體的構造單位，亦代表不同器官間的相互作用之相關生理與病理觀念。例如，心亦指部份的心智功能，及影響血、髮、舌及皮膚之功能。陰陽五行影響該等內部器官、臟、腑及奇恒之腑之間的交互作用。開予草藥藥方的疾病之病理，係採用該等學說的複雜相互作用而說明之，其論述如下。

在傳統中醫中，草藥藥方之開立係從診斷開始，其包括四個主要項目：問、望、聞與切。在問診階段，需收集眾多的資訊，包括主癥狀之特性。例如，若主癥狀之特徵在於腹部上方微痛，及其可藉由加溫與按壓而減輕，則顯示脾陽之不足。腰與膝之酸痛無力、畏寒係代表腎陽衰弱。在望診期間，係進行望神、望色、望形體及望舌。例如，面色蒼白係於體內對應於秋肺，其氣屬乾。此係發生於陽氣缺乏及氣血循環受阻之際，或發生於經絡中之冷寒造成其等收縮之際。

在傳統中醫中，臟腑、經絡、組織及其他器官進行其等之生理功能所需之能量，係來自氣、血與津液；而氣、血與津液之形成與代謝作用係仰賴該等生理功能。傳統中醫之處方，係考量在治療方面草藥對於氣血之影響。

傳統中醫認為經絡及其等之附屬部份係分布於全身。草藥係經由其等而展現對於病原標的之影響，及達成病況之改善。例如，麻黃係作用於肺經與膀胱經，藉此促成發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

7

汗作用，以減輕哮喘及促進利尿作用。如上所提及者，針灸之臨床應用亦由經絡學說所指引。

總而言之，雖然傳統中藥之各藥草之性質或特性，可分屬陰或陽及屬於五行之一，其等經由經絡而作用及經由氣、血與津液調節，以於標的(諸如臟腑)上產生治療效果。致病因子可偽裝成假標的，經由同一經絡系統而損及臟腑之功能，及因而引發疾病。

III. 草藥組成物於美國申請專利之情況

美國曾將專利授予用於治療各種疾病及其他影響哺乳類(包括人類)的健康相關問題之草藥組成物。例如，發現包含牡丹之草藥組成物適用於治療病毒感染，包括疱疹與小兒麻痺病毒之感染(美國專利第5,411,733號)。

能以含有植物鹼漢防己鹼之一種藥學組成物，治療眼部發炎(美國專利第5,627,195號)。美國專利第5,683,697號揭露一種具有抗發炎、退熱、祛痰或止咳作用之藥學組成物，其中該組成物包括來自棟屬、Angepica、石斛屬、鳳仙花屬、柑橘屬、桑寄生屬、青葙屬、白前屬及珊瑚菜屬物種之植物部份。發現一種包含Alphinia、菝屬、青牛膽屬、蒺藜屬、睡茄屬及薑之根部、地下莖及/或營養體萃取物之植物配方，可減少或減輕與類風濕性關節炎、骨關節炎及反應性關節炎相關之癥狀，及降低助發炎性細胞激素之產生(美國專利第5,683,698號)。含有滑石、蠶的排泄物及12種不同藥草成份之組成物，顯示有效地減輕哺乳類動物之發炎作用、疼痛與發燒(美國專利第5,908,628號)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

8

亦曾將專利授予適用於治療癌症及癌症相關的健康問題之草藥組成物。例如，美國專利第5,437,866號揭露一種包含藥草混合物(包括半支蓮(*Scutellaria barbata*)之物種)及其等的萃取物之組成物，其適用於改善惡性腫瘤對於人體之影響。美國專利第5,665,393號揭露包含光果甘草(*Glycyrrhiza glabra* L.)、貝爾佳黃芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)、冬凌草(*Rabdosia rubescens*)及塞潤欄(*Serenoa repens*)之各種草藥組成物，其可用於治療前列腺癌。更進一步，包含黃耆(*Astragali radix*)、白芍(*Paeonia radix*)、*Cinnamomi cortex*、地黃(*Rhemannia radi*)與 *Glycyrrhiza radix*之抗腫瘤草藥組成物，適用於增加絲裂黴素D與阿黴素之抗腫瘤活性(美國專利第4,613,597號與美國專利第4,618,495號)。

IV.癌症化學治療之不利影響

在過去數十年間，醫學腫瘤學對於行醫方式之改變具有顯著的影響，因為已發現可治癒先前被認為致死的多種惡性腫瘤之治療方法。然而，相較於抗贅生物的藥物而言，一些常用的藥物類型具有較窄的治療指標，及其引發有害副作用之潛能較大(Calabresi與Chabner，1996年)。

如同其他僅具有中等選擇性之強力藥物，抗癌劑可能造成嚴重的毒性。常見的癌症化學治療之不利影響，包括但不限於胃腸併發症(如腹瀉、噁心、嘔吐、厭食與黏膜炎)、疼痛、食慾不振、骨髓/血液併發症(如白血球減少症、嗜中性白血球減少症、貧血症、出血與血小板減小症)、疲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

9

勞與睡眠失調。

本發明之發明者就用於治療與化學治療相關的癥狀之中藥配方，搜尋相關文獻。據報導TJ-14(一種具有7味藥草之植物藥方)有效地預防癌症病患由CPT-11引起之腹瀉(Kase Y.、Hayakawa T.與Aburada M.等人於Jpn. J. Pharmacol.第75期第407-413頁(1997年)乙文；Marita M.、Nagai E.與Hagiwara H.等人於Xenobiotica第23期第5-10頁(1993年)乙文)。據推測腹瀉係因SN-38之蓄積而引起，SN-38係由腸內微生物所產生之一種CPT-11的活性代謝物。本案之發明者認為在TJ-14中減緩CPT-11所引起的腹瀉之活性成份，係為黃芩黃素(一種 β -葡萄糖苷酸酶)(Kase Y.、Hayakawa T.與Aburada M.等人於Jpn. J. Pharmacol.第75期第407-413頁(1997年)乙文；Marita M.、Nagai E.與Hagiwara H.等人於Xenobiotica第23期第5-10頁(1993年)乙文；Takasuna K.、Takehiro H.、Hirohashi M.等人於Cancer Chemother Pharmacol第42期第280-286頁(1998年)乙文；Takasuna K.、Takehiro H.、Hirohashi M.、Kato M.等人於Cancer Res.第56期第3752-3757頁(1996年)乙文)。因此，對於含有貝爾佳黃芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)根部之數種中草藥配方進行評估，而貝爾佳黃芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)係富含黃芩黃素。在實驗室所檢視之數種配方中，本案之發明者選擇PHY906。該特定的配方係制定於1500年以前，及係用於治療腹瀉、腹部痙攣、發熱、頭痛、嘔吐、噁心、極端口渴及亞性心臟膨大(subcardial

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

10

distention)(漢朝之Shang Han Lun;美國加州東方醫療技藝所出版(1980年),由Hong-Yen Hsu與Chau-Shin Hsu所著之”常用之中草藥藥方及圖示”)。PHY906包括貝爾佳黃芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)(片芩)、芍藥(*Paeonia lactiflora* pall)(白芍藥根部)、甘草(*Glycyrrhizae uralensis* Fisch)(甘草)及Fructus ziziphi(棗)之果實等四味藥草,其等係分別以5:1.0:1.0:1.0之乾重混合。應瞭解各藥草具有獨特的藥學特性,包括如第1表所示之抗癌與抗病毒活性、血液與免疫刺激作用、止痛活性、血管舒張作用、保肝作用、抗氧化作用及增進食慾作用。

第1表 PHY906藥方中之各藥草的推斷性生物活性

	抗癌	Immuno-Modulation	抗細菌	抗發炎	神經系統	其他
貝爾佳黃芩 (<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi)	+	↑ ↓ 淋巴細胞與巨噬細胞之活性 雙重功能	+	+	-	抗病毒、抗細菌、抗腹瀉、利尿、血管舒張作用、↓脂質、抗凝血作用、抗氧化劑、止吐劑、保肝作用
芍藥 (<i>Paeonia lactiflora</i> pall)	+	↑ ↓ 巨噬細胞之活性 雙重功能之調節劑	+	+	+	血管舒張作用、保肝作用、利尿、抗凝血作用、↓小腸蠕動
Fructus ziziphi	+	↑ 抗IgE作用	-	-	+	保肝作用、肌肉耐疲勞度、增進食慾
甘草 (<i>Glycyrrhizae uralensis</i> Fisch)	+	↑ 巨噬細胞之活性 ↑ 干擾素與↑ IL-1, ↑ 淋巴細胞 ↑ 干擾素與↑ IL-2 ↑ NK活性 ↓ IgE	+	+	+	抗利尿 ↓ 小腸蠕動 ↓ 脂質(LDL、TC) 抗氧化劑 抗病毒 抗凝血作用 抗捕體劑

↑:增加 ↓:降低 ↑↓:降低或增加 +:有影響 -:無影響

迄今,僅開立PHY906之處方作為單一藥品,而未與合成藥物併用。然而,可想知所記載的PHY906用途之一,可能實際上適用於減輕化學治療所引發的副作用。雖然已確

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

11

認PHY906中之四味藥草的主要化學組份，及已檢視其等的藥學活性(中國植物上海科技出版公司(1999年)；Huang, H-C、Wang, H-R及Hsieh, L-M於Eur J Pharmacol第251期第91-93頁(1994年)乙文；Lin, C-C與Shieh於Am J Chinese Med第1期第31-36頁(1996年)乙文；Tang, W.與Eisenbrand, G.於美國紐約史賓格-弗來格(Springer-Verlag)公司出版(1992年)之“植物來源之中藥：化學、藥理及於傳統與現代藥物中之用途”第919-929頁乙文)，但由所確認之成份可能無法完全地預測PHY906之生物性質。

發明之概要說明

本發明之發明者意外地發現草藥組成物PHY906適用於各種用以增加一或多種化學治療化合物的治療指標與用於調節造血活性之方法。可使用揭露於此之方法，以改善化療病患之生活品質及增加化學治療劑之劑量，因為當與PHY906一併投藥時，可降低該化學治療劑之毒性。

本發明提供草藥組成物PHY906，其與一種藥學上可接受的載劑混合及選擇性地包含一或多種化學治療化合物或抗病毒劑。用於製備PHY906之一特定配方之四種植物物種，係各選自四種不同的藥草群之一：黃芩屬、甘草、白芍藥及棗果。選擇該等草藥材，藉此獲致PHY906之一或多種所欲的特性，其中該等特性包括但不限於增加一或多種化學治療化合物之治療指標、增進一或多種化學治療化合物之抗腫瘤活性或增進一或多種抗病毒劑之抗病毒活性、調節造血活性、調節血液與免疫活性以及改善進行化療或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

12

抗病毒治療之一哺乳類動物之生活品質。

本發明所涵蓋之化學治療化合物或藥劑，包括但不限於該等適用於治療癌症、寄生蟲感染及微生物感染者。

本發明所涵蓋之抗病毒化合物或藥劑，包括但不限於該等適用於治療病毒感染、疾病或病況者。

本發明之組成物與方法係適用於治療任一種哺乳類動物。更詳細地，本發明之方法係適用於治療人類。

本發明進一步提供組成物，其包括一種藥學上可接受的載劑；來自下列藥草屬各者之一植物物種的物質或化學製品形式：黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)；及一或多種化學治療化合物。該組成物較佳包括一種藥學上可接受的載劑；一種包含黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(ziziphi)及芍藥屬(Paeonia)之草藥製劑；及一種包含一或多種化學治療劑或抗病毒劑之化學治療配方。該草藥製劑更佳包括來自黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(ziziphi)及芍藥屬(Paeonia)之物質或化學製品形式。本發明所提供之該組成物最佳包括貝爾佳黃芩(Scutellaria baicalensis)、甘草(Glycyrrhizae uralensis)、紅棗(Ziziphus jujuba)及芍藥(Paeonia lactiflora)。

本發明之草藥組成物特別適用於癌症之化學治療，諸如但不限於以一種irinotecan配方(CPT-11、Camptosar®)、5-氟尿嘧啶(FU或5-FU)、VP-16、 β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(L-OddC)、甲醯四氫葉酸(LV)，及其組合物諸如但不限

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

13

於FU/LV與CPT-11/FU/LV，所進行之治療。

本發明之草藥組成物特別適用於抗病毒療法。該草藥組成物較佳係與適用於治療愛滋病(AIDS)之抗病毒劑共同投藥。該草藥組成物更佳係與選自下列群中的抗病毒劑：AZT、D4T與DDI共同投藥。

本發明提供用於增加癌症治療中所用的癌症治療化合物的治療指標之方法。本發明亦提供用於增加抗病毒疾病治療中所用的抗病毒劑的治療指標之方法。更詳細地，本發明提供之方法，其包括投予一或多種抗癌劑或抗病毒劑以及一治療有效量之一組成物，該組成物包括一種藥學上可接受的載劑及來自下列藥草屬各者之一植物物種的物質、化學製品形式或草藥製劑：黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)。用於本發明之方法的物質、化學製品形式或草藥製劑，其所包括之藥草係為來自濃縮水溶液的粒狀萃取物之形式。該組成物可為可消化之形式，諸如但不限於粉末、膠囊、液體及錠劑。任擇地，用於本發明之方法中之該組成物，可為栓劑之形式。

本發明亦提供用於在需要該項治療之一哺乳類動物中治療疾病之方法，其包括投予一治療有效量之一組成物，該組成物包括一種藥學上可接受的載劑；來自下列藥草屬各者之一植物物種的物質、化學製品形式或草藥製劑：黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)；及一或多種化學治療化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

14

本發明進一步提供用於在需要該項治療之一哺乳類動物中治療疾病之方法，其包括投予一治療有效量之一或多種化學治療化合物或抗病毒劑以及一組成物，該組成物包括一種藥學上可接受的載劑；來自下列藥草屬各者之一植物物種的物質、化學製品形式或草藥製劑：黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)。本發明包括該等方法，其中該組成物之投藥作用係於投予一或多種化學治療化合物之前進行。本發明亦包括該等方法，其中該組成物之投藥作用係於投予一或多種化學治療化合物之後進行。

本發明提供調節造血活性以治療一疾病之方法，其係藉由對於需要該項治療之一哺乳類動物投予一治療有效量之一組成物，該組成物實質包括一種藥學上可接受的載劑以及來自下列藥草屬各者之一植物物種的物質、化學製品形式或草藥製劑：黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)。本發明提供該等方法，其中來自藥草之物質或化學製品形式係以來自濃縮水溶液的粒狀萃取物之形式存在。更詳細地，本發明提供該等方法，其中該組成物係為可消化之形式，諸如但不限於粉末、膠囊、液體及錠劑。任擇地，本發明所提供之該等方法，其中該組成物係為栓劑之形式。

本發明亦提供用於改善進行化療或抗病毒治療之一哺乳類動物的生活品質之方法，其包括投予一治療有效量之一或多種化學治療化合物以及一組成物，該組成物包括：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

i) 一種藥學上可接受的載劑；

ii) 來自下列藥草屬各者之一植物物種的物質或化學製品形式：黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)。

本發明規劃投予一種包括一或多種化學治療劑以及一組成物之化學治療配方，其中該組成物包括一種藥學上可接受的載劑及包含來自下列藥草屬各者之一植物物種之一草藥製劑：黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)。

本發明規劃投予一種包括一或多種抗病毒劑與一組成物之抗病毒配方，其中該組成物包括一種藥學上可接受的載劑及包含來自下列藥草屬各者之一植物物種之一草藥製劑：黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)。

本發明使用所揭露之草藥組成物，以增進化學治療劑之抗腫瘤活性、增進抗病毒劑之抗病毒活性、降低化學治療劑或抗病毒劑之毒性、調節一哺乳類動物之造血與免疫活性及改善進行化療或抗病毒治療之一哺乳類動物的生活品質。

就一方面而言，本發明揭露一種包括一化學治療攝生組合之治療方法，該化學治療攝生組合包括一或多種化學治療化合物與一組成物，該組成物包括一種藥學上可接受的載劑及包含黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)之一草藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

16

製劑。就另一方面而言，本發明揭露一種包括一抗病毒攝生組合之治療方法，該抗病毒攝生組合包括一或多種抗病毒劑與一組成物，該組成物包括一種藥學上可接受的載劑及包含黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)之一草藥製劑。

更進一步，本發明提供一治療攝生組合，其包括一或多種化學治療化合物或抗病毒化合物以及一組成物，該組成物包括一種藥學上可接受的載劑及包含黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)之一草藥製劑。

此外，本發明揭露化學治療攝生組合及包含三種化學治療化合物之組成物(較佳為CPT-11、FU與LV)，以及包含黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)之一草藥製劑，或來自下列藥草屬各者之一植物物種的物質或化學製品形式：黃芩屬(Scutellaria)、甘草屬(Glycyrrhizae)、棗屬(Ziziphus)及芍藥屬(Paeonia)。本發明預期包括一或多種抗病毒劑之抗病毒療法。

圖式之簡要說明

第1圖：不同CPT-11劑量對於無腫瘤的BDF-1小鼠之影響。僅於第0日以腹膜內注射方式(i.p.)投予CPT-11(各組之數目為5)。

第2圖：在經CPT-11治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906對於體重之影響。僅於第0日以腹膜內注射方式投予CPT-11(400毫克/公斤)。自第0日開始，如所示

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

17

的劑量以口服方式每日投予PHY906二次，共投藥8日(各組之數目為5)。

第3圖：在經CPT-11治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906對於腫瘤生長之影響。僅於第0日以腹膜內注射方式投予CPT-11(400毫克/公斤)。自第0日開始，以口服方式每日投予PHY906(500毫克/公斤)二次，共投藥8日。使用學生之配對t-試驗，計算p值。

第4圖：在經CPT-11治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906對於血液變化之影響(各組之數目為5)。僅於第0日以腹膜內注射方式投予CPT-11(400毫克/公斤)。自第0日開始，以口服方式每日投予PHY906(500毫克/公斤)二次，共投藥4日(各組之數目為5)。

第5圖：在經FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906對於體重之影響。如材料與方法中所述者，僅於第0日於1小時之期間內，以腹膜內注射方式依序投予LV(100毫克/公斤)與FU(100毫克/公斤)。在第0日投予LV的首次劑量30分鐘之後，以口服方式投予500毫克/公斤之PHY906，及連續4日每日投予二次(各組之數目為5)。

第6圖：在經FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906對於腫瘤生長之影響。如材料與方法中所述者，僅於第0日於1小時之期間內，以腹膜內注射方式依序投予LV(100毫克/公斤)與FU(100毫克/公斤)。在第0日投予LV的首次劑量30分鐘之後，以口服方式投予500毫克/公斤之PHY906，及連續4日每日投予二次(各組之數目為5)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

18

第7圖：在經FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906對於血液變化之影響。如材料與方法中所述者，僅於第0日在1小時之期間內，以腹膜內注射方式依序投予LV(100毫克/公斤)與FU(100毫克/公斤)。在第0日投予LV的首次劑量30分鐘之後，以口服方式投予500毫克/公斤之PHY906，及連續4日每日投予二次(各組之數目為5)。

第8圖：在經CPT-11/FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906對於腫瘤生長之影響。如材料與方法中所述者，僅於第0日在1小時之期間內，以腹膜內注射方式依序投予LV(100毫克/公斤)、CPT-11(200毫克/公斤)與FU(100毫克/公斤)。在第0日投予LV的首次劑量30分鐘之後，以口服方式投予500毫克/公斤之PHY906，及連續4日每日投予二次(各組之數目為5)。

第9圖：在經CPT-11/FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906對於腫瘤生長之影響。如材料與方法中所述者，僅於第0日在1小時之期間內，以腹膜內注射方式依序投予LV(100毫克/公斤)、CPT-11(300毫克/公斤)與FU(100毫克/公斤)。在第0日投予LV的首次劑量30分鐘之後，以口服方式投予500毫克/公斤之PHY906，及連續4日每日投予二次(各組之數目為5)。

第10圖：在經CPT-11/FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906對於體重變化之影響。如材料與方法中所述者，僅於第0日在1小時之期間內，以腹膜內注射方式依序投予LV(100毫克/公斤)、CPT-11(300毫克/公斤)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

19

與FU(100毫克/公斤)。在第0日投予LV的首次劑量30分鐘之後，以口服方式投予500毫克/公斤之PHY906，及連續4日每日投予二次(各組之數目為5)。

第11圖：在經CPT-11治療之具有人類HepG2腫瘤的NCr-裸鼠中，PHY906對於腫瘤生長之影響。僅於第0日以腹膜內注射方式投予CPT-11(200毫克/公斤)。在第0日投予CPT-11之30分鐘前，以口服方式投予500毫克/公斤之PHY906，及連續8日每日投予二次(各組之數目為5)。

第12圖：在經CPT-11治療之具有人類HepG2腫瘤的NCr-裸鼠中，PHY906對於體重之影響。僅於第0日以腹膜內注射方式投予CPT-11(200毫克/公斤)。在第0日投予CPT-11之30分鐘前，以口服方式投予500毫克/公斤之PHY906，及連續8日每日投予二次(各組之數目為5)。

第13圖：在具有結腸38腫瘤之BDF-1小鼠中， β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(L-OddC)與PHY906之抗腫瘤效應。將結腸38腫瘤細胞以皮下注射方式注射至5隻雌性BDF-1小鼠(鼠齡為8-10週，平均體重約為20克)。僅於第0日以腹膜內注射方式投予一劑量之 β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(L-OddC)(25毫克/公斤，q.d.X5)。在第0日以口服方式投予PHY906(1克/公斤，b.i.d.)，及每日投予直至實驗結束為止(q.d.為“quaque die”之縮寫，係指每日一次，而q.d.X5係指每日對於5隻小鼠中之各者投予劑量一次；b.i.d.為“bis in die”之縮寫，係指每日二次)。如材料與方法中所述者計算腫瘤之重量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

20

第14圖：在具有結腸38腫瘤之BDF-1小鼠中，VP-16與PHY906之抗腫瘤效應。將結腸38腫瘤細胞以皮下注射方式注射至5隻雌性BDF-1小鼠(鼠齡8-10週，平均體重約為20克)。僅於第0日以腹膜內注射方式投予一劑量之VP-16(etoposide, 25毫克/公斤, q.d.X5)。在第0日以口服方式投予PHY906(1克/公斤, 每日二次), 及每日投予直至實驗結束為止。如材料與方法中所述者計算腫瘤之重量。

第15圖：5-氟尿嘧啶(FU)與PHY906之抗腫瘤效應。將結腸38腫瘤細胞以皮下注射方式注射至5隻雌性BDF-1小鼠(鼠齡8-10週, 平均體重約為20克)。僅於第0日以腹膜內注射方式投予一劑量之FU(250毫克/公斤)。在第0日以口服方式投予PHY906(1克/公斤, 每日二次), 及每日投予直至實驗結束為止。如材料與方法中所述者計算腫瘤之重量。

第16圖：在具有結腸38腫瘤之BDF-1小鼠中，CPT-11與PHY906相對於氯哌苯醯胺之抗腫瘤效應。將結腸38腫瘤細胞以皮下注射方式注射至5隻雌性BDF-1小鼠(鼠齡8-10週, 平均體重約為20克)。小鼠分為未接受治療或者接受PHY906本身、CPT-11本身、CPT-11與PHY906、氯哌苯醯胺本身之治療。CPT-11與PHY906係如第3圖所述之方式投予。僅於第0日以腹膜內注射方式投予一劑量之氯哌苯醯胺(2毫克/公斤, p.o.(口服投藥), 每日二次)。如材料與方法中所述者計算腫瘤之重量。

第18A-C圖：CPT-11/FU/LV於血漿中之藥物動力學。
PHY906-6係為PHY906之臨床配料。SN-38係為CPT-11之活

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

21

性代謝物。FUR+FUMP係為5-氟尿嘧啶(FU)之核酸與核苷酸代謝物。

第19A-C圖：CPT-11/FU/LV於肝中之藥物動力學。PHY906-6係為PHY906之臨床配料。SN-38係為CPT-11之活性代謝物。FUR+FUMP係為5-氟尿嘧啶(FU)之核酸與核苷酸代謝物。

第20A-B圖：CPT-11/FU/LV於腫瘤中之藥物動力學。PHY906-6係為PHY906之臨床配料。SN-38係為CPT-11之活性代謝物。

較佳具體例之詳細說明

癌症化學治療劑常常引發嚴重的不利副作用，其可能影響病患的生活品質，以及干擾該治療攝生組合。本發明係部份基於中草藥與標準抗癌劑之併用，適用於減少癌症化學治療劑的不利副作用及改善進行化療的病患的生活品質之發現。PHY906係由四種不同藥草所組成之一植物性藥材配方，其數百年來在中國用於治療各種的胃腸疾病及其他疾病。本發明係基於在動物模式中進行的實驗結果，該實驗在結腸直腸癌病患中，評估PHY906減輕癌症化學治療劑所引發的副作用之潛在效力。詳細地，本發明係部份基於PHY906降低CPT-11、FU、FU/LV、CPT-11/FU/LV、L-OddC、VP-16或CPT-11/氯苯嘧啶胺治療所引發的各種宿主毒性，以及維持或甚至增強化學治療劑的抗腫瘤活性之發現。更詳細地，PHY906藉由同時增強治療劑之抗腫瘤效應及降低各種宿主毒性，而增進CPT-11與一種三合一組合

五、發明說明()

22

物CPT-11/FU/LV之治療指標。該等發現並不限於一特定的抗癌劑或一特定的腫瘤模式。

本發明係部份基於可與各種抗癌劑併用之一種攝生組合，以降低限制劑量的毒性與增進該抗癌劑的效力之發現。

I. 定義

在此所用的所有技術與科學辭彙，其意涵係與本發明所屬領域之一般技藝者所周知者相同，除非另外界定之。雖然在本發明之實施或試驗中，可使用與此述之任一方法與材料相似或相等者，在此係說明較佳的方法與材料。

如用於此之“化學治療劑”或“癌症化學治療劑”，係指用於治療贅生物疾病或癌症之化學治療劑。

如用於此之“化學治療”，係指藉由化學物質或藥物之方式治療疾病。

如用於此之“化學治療配方”，係指包括一化學治療劑之一組成物。

如用於此之“萃取物”一詞，係指一植物或動物藥物之濃縮製劑，其係藉由一適宜的溶媒(溶劑)，自該植物或動物藥物移出活性物質，蒸發所有或近乎所有的溶劑，及將殘餘物質或粉末調整至所規定之標準而製得。將萃取物製成三種形式：半液態或具有糖漿之稠度、丸劑或固態、乾燥粉末(見<http://www.graylab.ac.uk/cgi-bin/omd?query=extract>)。

在一具體例中，萃取物係為用於多種固態與半固態劑量形式之生藥的濃縮形式(雷明頓(Remington)製藥學第17版(Gennaro編輯)第84章第1516-1517頁，美國賓州伊斯頓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

23

(Easton)之邁克(Mack)出版公司出版(1985年))。例如，丸劑(亦即可塑性物質)萃取物具有適於丸劑之稠度，及可製成丸劑(如純的甘草屬(Glycyrrhizae)粹取物USP)。此外，丸劑物質適用於油膏與栓劑。粉末狀萃取物較適於粉末狀配方，諸如膠囊、粉末及錠劑。此外，半液態或具有糖漿稠度的萃取物，可用於製造藥學製劑(雷明頓(Remington)製藥學，1985年)。

就一相關方面而言，可將萃取物視作藉由將一植物或動物生藥浸泡或浸漬於液體(浸化作用)中，或者藉由將該生藥通過多孔性物質(瀝濾作用)，而製得之活性成份溶液，以作為一藥劑使用。此外，此類型之藥劑可為酏劑或液體萃取物([原文如此])之形式(雷明頓(Remington)製藥學，1985年)。

在一具體例中，萃取物係為酏劑之形式。例如，酏劑可包括但不限於製備自植物物質或化學物質之酒精溶液或水醇溶液。酏劑可藉由瀝濾作用或浸化作用製備，及其強度習知上係由每100毫升酏劑中之一規定的藥物重量(以克為單位)的活性量而訂定之(雷明頓(Remington)製藥學，1985年)。例如甜橙皮酏劑在每100毫升酏劑中，含有50克甜橙皮。

在另一具體例中，萃取物係為液體萃取物([原文如此])之形式。例如，液體萃取物包括但不限於包含醇類作為溶劑或作為防腐劑或作為二者之植物性藥物的液體製劑，其中習知地在每毫升中含有1克之其所代表藥物的活性組成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

24

成份。液體萃取物可藉由以瀝濾作用作為一般方法，而予以製備(雷明頓(Remington)製藥學，1985年)。

如用於此之“血液活性”一詞，係指與血液與造血器官相關之活性。

就技術上而言，“藥草”一詞係指小型、非木質(亦即具有肉質莖)的一年生或多年生之結籽植物，其中所有的地上部份在各生長季節結束時回枯。藥草的價值在於其醫學、香料或芳香品質。鑑於“藥草”一詞係被較廣泛地應用，而用於此之“藥草”一詞係指具有食物增補、醫學、藥物、治療或改善生活的用途之任一植物或植物部份。因此，如用於此，一藥草並不限於一藥草之植物性藥材的定義，而指用於該目的之任一植物性藥材、植物或植物部份，包括後生植物界之任一植物物種或亞種的任一植物或植物部份，包括藥草、灌木、亞灌木及樹木。用於草藥組成物中之植物部份，包括但不限於種籽、葉、莖、嫩枝、枝條、芽、花、球根、穀粒、塊莖、根莖、長匍莖、根、果實、毬果、漿果、新生組織及樹皮。

如用於此之“草藥組成物或配方”一詞，係指任一種包括藥草、草本植物、草本植物部份及/或草本植物萃取物之組成物或配方。因此，如用於此，一草藥組成物或配方包括草藥製劑，其包括草本植物食品增補劑、草本植物藥品、草本植物藥劑及醫療食品。草藥組成物之實例包括但不限於下列組份：單一植物物種之完整的植物或植物部份、數種植物物種之完整的植物或植物部份、自單一植物物種衍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

25

生之數種組份、自數種植物物種衍生之數種組份、草本植物萃取物或該等不同組份之任一組合物。亦預期包括衍生自單一或數種植物物種之一或多種化學製品之草藥組成物。

有關各種草藥組成物之完整評論，請見例如CRC Press公司出版(1993年)，由Kee Chang Huang所著之中國草藥藥理學，其在此完整地併入本案。

如用於此之“免疫活性”一詞，係指與免疫系統、免疫性、誘發性敏感及過敏反應相關之活性。

如用於此之“死亡率”一詞，係指一群體或一特定數目的群體中之死亡比例，其中死亡率係界定為相對於總群體之死亡總數的比例或比值。例如，局部缺血性中風癱瘓發作後之30日死亡率，可自約13.3%(如在組織型纖維蛋白溶酶原活化劑之治療後，見Albers等人於JAMA(2000年)第283(9)期第1145-1150頁乙文)至約65%以上(如出血性中風，見Mahaffey等人於Am Heart J(1999年)第138期(第3冊第1部份)第493-499乙文)。

如用於此之“生活品質(QOL)”一詞，係指一動物(特別是一哺乳類動物及更特別是人類)之整體良好狀態。能以任一參數、二或多種參數或一般性的整體評估或評分為基礎，而評估一個體之生活品質。適用於評估生活品質之指標實例，包括但不限於該等與睡眠模式；飲食模式；飲水模式；靈敏性；能動性；膚色；視力；頭髮保留程度/落髮/頭髮之生長；肌肉健康狀態；肌肉量；強度；重量；鼻竇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

編

五、發明說明()

26

健康狀態；有無發炎及其程度；不適感；完成特定工作之能力；焦慮程度；反應時間；集中精神之能力；記憶之持久程度；口語表達能力；聲音感覺；有無頭痛及其程度；肌肉痙攣；神經損傷；味覺；觸感；嗅覺；有無湊巧生病；及有無寄生蟲之相關指標。

如用於此之“攝生組合”一詞，係指一治療方案。

如用於此之“治療指標”一詞，係指一藥物在產生所欲效果方面之選擇性。治療指標係為 LD_{50} 相對於 ED_{50} 之比值； ED_{50} 係為半數有效劑量，亦即一藥物在50%的群體中產生一特定效應所需之劑量； LD_{50} 係於實驗動物中所測定之半數致死劑量。

II. 特定之具體例

A. 化學治療

一般而言，化學治療係指利用以某種方式作用於受感染器官或腫瘤之化學劑，而治療疾病—特別是贅生物、寄生蟲感染與微生物疾病。

1. 癌症之化學治療

前言

化學治療仍為用於治療病患的癌症之最有效的方式之一。雖然非常有效，但亦已知化學治療劑不利地干擾病患的生活品質。一些常見的副作用包括脊髓抑制作用與免疫抑制作用、腹瀉、周圍神經變性病、噁心與嘔吐、發熱、肝臟功能障礙及毒性等(醫師案頭參考書(Physicians Desk Reference)(1999年)，醫學經濟公司(Medical Economics

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()
27

Company))。在許多情況下，該等不利的副作用讓病患無法接受激增的劑量或附加的療程，藉此損及該等藥劑之效力。在不損及化學治療劑的抗癌活性之下，若能減輕該等副作用中之一部份或全部，不僅將增進癌症病患之生活品質(QOL)，亦容許採用更具攻擊性之療法，而可能增進臨床成果。目前，大部分的支持療法使用單一藥劑，諸如止吐劑、抗黏膜炎劑及直腸生長因子，其係因應單一副作用而非因應與癌症化學治療相關之廣泛種類的副作用(Bleiberg H.與Cvitkovic E.於Eur J Cancer第32期(附刊)第S18-S23頁(1996年)乙文；Wierda D.與Matamoros M.於Toxicol & Applied Pharmacol第75期第25-34頁(1984年)乙文；Goldber R. M.與Erlichman C.於Oncology第12期第59-63頁(1988年)乙文)。

用於治療癌症之藥物，包括習知的天然產物，諸如paclitaxel(紫杉酚)；半合成產物，諸如etoposide；及其他較新與多樣的藥劑，諸如介白素-2與全反視黃酸。適用於治療贅生物疾病之化學治療劑的完整清單，如見Calabresi與Chabner(1996年)第1227-1229頁第X-1表。

與一般所投予的化學治療相關之主要不利效應，示於第2表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

28

第2表

<u>不利於健康 之主要效應</u>	<u>抗贅生物劑</u>
胰炎	VP-16、ara C
禿髮	VP-16、阿黴素、紫杉酚、FU、ara C
心臟毒性	紫杉酚、阿黴素
皮膚	阿黴素
腹瀉	CPT-11
呼吸困難	ara C
臉部潮紅	它莫西芬(Tamoxifen)
發熱/發冷	VP-16、阿黴素
肝毒性	VP-16、紫杉酚、ara C、胺基甲葉酸
腎毒性	順氣胺鉑
耳毒性	順氣胺鉑
骨髓發育不全	幾乎所有的抗癌藥物

5-氟尿嘧啶：氟尿嘧啶之類似物—5-氟尿嘧啶(FU或5-FU)，展現廣泛的臨床活性。在輔助性與進行性疾病環境下之結腸直腸癌及其他胃腸道惡性腫瘤的治療中，其仍為最具活性之藥劑(Pinedo與Peters，1988年)。此外，該藥劑具有對抗乳房、頭部與頸部癌症之活性。

近來在結腸直腸癌治療方面之進展，係使用生化調節作用，以選擇性地活化特定的嘧啶代謝途徑。還原性葉酸鹽—甲醯四氫葉酸(LV)，係為一種有效的生化調節劑，及與FU併用於臨床治療中(Peters與Van Groeningen，1991年；Joulia等人，1999年)。已顯示添加甲醯四氫葉酸形式的外源性葉酸鹽之作用，可增進臨床試驗中對於5-氟尿嘧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

29

啖之反應(Calabresi與Chabner, 第1250頁, 1996年)。甲醯四氫葉酸所表明之交互作用機制, 係增進胸苷酸合成酶之抑制作用。

罹患進行性疾病的病患對於5-氟尿嘧啶之反應率, 係自10%-12%(僅以5-氟尿嘧啶治療)增加至20%-30%(5-氟尿嘧啶/甲醯四氫葉酸治療)。

有關氟嘧啶類似物(包括5-氟尿嘧啶)的治療用途之詳細說明, 如見Chabner等人於1996年乙文。

CPT-11: irinotecan(CPT-11)係一種半合成的喜樹鹼類似物, 其抑制複製細胞中之拓撲異構酶I。在經5-氟尿嘧啶/甲醯四氫葉酸之第一線治療無效的病患中, irinotecan展現抗腫瘤活性(Bleiberg於1999年乙文; Stucky-Marshall於1999年乙文)。

雖然CPT-11經美國藥物管制局(FDA)核可用於進行性直腸結腸癌病患的第二線治療, 所觀察到之反應率僅為10%-15%左右。

與該藥劑相關之主要副作用包括白血球過多症、貧血症、噁心/嘔吐、厭食症及腹瀉。因此, 研發可增進CPT-11抗腫瘤活性之效力及/或減輕與CPT-11治療相關之一些毒性副作用之一調節劑, 係為有利的, 藉此可改善癌症病患之整體生活品質及成效狀況。

CPT-11/5-氟尿嘧啶(FU)及CPT-11/5-氟尿嘧啶(FU)/甲醯四氫葉酸(LV)之組合物: 據報導結腸直腸癌係北美之第二大癌症死因。目前經美國藥物管制局(FDA)核可用於治

訂

五、發明說明 ()

30

療結腸直腸癌之二種藥物，係為irinotecan(CPT-11，Camptosar[®])與5-氟尿嘧啶(FU)。5-氟尿嘧啶係為一種抗代謝藥物，其抑制胸苷酸合成酶(DNA合成作用所需之一酵素)。5-氟尿嘧啶一般與甲醯四氫葉酸(LV)一併投藥，甲醯四氫葉酸係為一種還原性葉酸鹽，其增加5-氟尿嘧啶對於胸苷酸合成酶之親和力。該療法係目前作為轉移型結腸癌之第一線治療(Murakami K、Sakukawa R、Sano M等人於Clin Cancer Res第5期第2304-2310頁(1999年)乙文；van der Wilt C.L.、van Groeningen C.J.、Pinedo H. M.等人於J. Cancer Res. Clin.Oncol.第123期第595-601頁(1997年)乙文)。CPT-11係拓撲異構酶I之強力抑制劑，拓撲異構酶I係於複製期間涉及DNA的解鏈作用之一核酵素。在5-氟尿嘧啶治療無效之後，CPT-11在作為第二線治療方面，具有對抗轉移型結腸癌之抗腫瘤活性(Kase, Y、Hayakawa, T、Yogashi, Y等人於Jpn J Pharmacol第75期第399-405頁(1997年)乙文；Araki E、Ishikawa M、Iigi M等人於Jpn J Cancer Res.第84期第697-702頁(1993年)乙文；Bissery MC、Vrignaud P、Lavelle F等人於Anti-Cancer Drugs第7期第437-460頁(1996年)乙文；Saltz LB、Cox JV、Blanke C等人於New Eng. J. Med.第343期第905-914頁(2000年)乙文)。最近，美國藥物管理局(FDA)核可CPT-11/5-氟尿嘧啶/甲醯四氫葉酸之三合一組合物，作為用於進行性結腸直腸癌之第一線治療。不幸地，在經該組合法治療之病患中，觀察到嚴重的腹瀉為限制劑量的毒性(Saltz LB、Cox JV、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

31

Blanke C 等人於 New Eng. J. Med. 第 343 期 第 905-914 頁 (2000 年) 乙文；Murakami K、Sakukawa R、Sano M 等人於 Clin Cancer Res 第 5 期 第 2304-2310 頁 (1999 年) 乙文；van der Wilt C.L.、van Groeningen C.J.、Pinedo H. M. 等人於 J. Cancer Res. Clin.Oncol. 第 123 期 第 595-601 頁 (1997 年) 乙文)。

VP-16(etoposide)：VP-16 亦稱作 etoposide，顯示具有對抗小型細胞肺癌、睪丸癌、淋巴瘤及白血球過多症 (O'Dwyer, P. 等人於 New Eng. J. Med. 第 312 期 第 692-700 頁 (1985 年) 之“一種活性抗癌藥物 Etoposide(VP-16-213)之現況”乙文) 以及何傑金氏 (Hodgkin) 病中所見的贅生物、乳頭狀瘤病毒及擴散型內網細胞淋巴瘤之顯著臨床活性。

據信 etoposide 藉由安定化一酵素-DNA 複合物 (其中該 DNA 經切開及與該酵素共價連接)，而阻斷 DNA 拓模異構酶 II 之催化活性，見 Chen, G.L.、Yang, L.、Rowe, T.C.、Halligan, B.D.、Tewey, K. 及 Liu, L. 等人於 J. Biol. Chem. 第 259 期 第 13560 頁 (1984 年) 乙文；Ross, W.、Rowe, T.、Tewey, K. 及 Liu, L. 等人於 Cancer Res. 第 44 期 第 5857 頁 (1984 年) 乙文；Rowe, T.、Kuppfer, G. 及 Ross, W. 等人於 Biochem. Pharmacol. 第 34 期 第 2483 頁 (1985 年) 乙文，其等皆特定地在此併入本案以為參考資料。

藉由背景說明得知，拓模異構酶係控制 DNA 拓模狀態之酵素。第 II 類型之拓模異構酶催化 DNA 股通過 DNA 之瞬態雙股分開狀態。所產生之 DNA 連結數目的變化，容許該

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

32

等酵素調節DNA互變作用，諸如超螺旋與超螺旋的鬆解、鏈接作用與解鏈接作用、扭結作用與解扭結作用。見Wang, J.C.於Ann. Rev.Biochem.第54期第665頁(1985年)乙文及Maxwell, A.與Gellert, M.於Adv. Protein Chem.第86期第69頁(1986年)乙文，其等皆特定地在此併入本案以為參考資料。

已顯示第II類型之DNA拓模異構酶酵素涉及數種的細胞生命過程，包括DNA複製作用與轉錄作用以及染色體分離作用。因此，該等酵素係為廣泛種類的抗癌藥物(包括etoposide與鬼臼噻吩甙)之關鍵標的。導致細胞死亡之關鍵步驟，可能在於上述之該等藥物阻斷DNA拓模異構酶II的催化活性之能力。

β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(L-OddC): β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷((-)-OddC)係顯示具有抗癌活性之第一個具有非自然的L構形之核苷類似物(Grove等人於Cancer Res(1996年)第56(18)期第4187-4191頁乙文)。已在人類前列腺與肝細胞異種移植腫瘤模式中，顯示該化合物具有強力的抗腫瘤活性(Grove等人於Cancer Res(1995年)第55期第3008-3011頁乙文)。更進一步，顯示OddC可有效地對抗試管中之人類角質化細胞的高增生活性(Schwartz等人於Skin Pharmacol Appl Skin Physiol(1998年)第11(4-5)期第207-213頁乙文)。

該化合物係同時藉由對均衡敏感與對均衡不敏感的核苷輸送系統而迅速地轉移至細胞中，以產生作用，其中該

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

33

化合物係納入細胞之DNA中。DNA之納入作用導致DNA降解為大型片段，而未產生核體間之縱向脫散。

生活品質(QOL)：用於評估癌症治療成功與否之標準的評估標準，包括但不限於腫瘤量與種類之變化以及腫瘤擴散的速率與量(同時包括所評估腫瘤之局部與遠處)。嫻熟化學治療評估技藝者，亦可測定一特定治療是否增加一病患之預期壽命與生活品質(即使對於對一般治療無反應之病患亦然)。例如，可藉由數項判據標準而判定腸胃道疾病之有效療法，該等判據標準包括但不限於腸炎記分(以臨床徵狀諸如腹痛、痛性痙攣、糞便瘻創木脂與腹瀉之複合記分為基礎)以及相關終點諸如所輸送的化學治療劑量之百分比、住院日數、輸血、靜脈瘤體療法、抗活動劑及進食能力。

有關治療效果，病患的主觀症狀並非百分之百與醫師所進行測試的結果相符。例如，即使在獲致不利的測試結果之情況下，當減少尿失禁之發生與排泄物時，病患仍認為該項治療已產生功效，及改善生活品質(QOL)。在化學治療期間，對於病患生活所造成之負面副作用，諸如落髮、體重減輕、食慾不振、疲倦、腹瀉、噁心、嘔吐等，可能持續發生及造成日夜的長期折磨，而成為病患生理與心理上所無法承受的。因此，本發明的方法之治療有效性，不僅指部份或完全地紓解疼痛或者造成腫瘤生長之減少或癌症之退化，亦指因減輕或消除習知上之治療相關副作用而產生的紓解作用，而具有改善生活品質之整體結果。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

34

可將基線評估納入作為治療程序之一部份，藉此可測定各種判據標準及其與生活品質之相關性。更進一步，病患可在病患日誌上記載諸如感覺“尚可”或感受到“中度”疼痛等事件。在治療期間或治療之後，可使用該等衡量標準以評估該病患是否感受到生活品質之改善。

2. 對於寄生蟲感染之化學治療

寄生性原生動物係造成人類與動物之廣泛種類的感染之原因，而由寄生性原生動物所引起的多種疾病，亦對宿主構成生命威脅。例如，儘管國際間在根除瘧疾方面之重大努力，該疾病仍造成嚴重的健康威脅；錐蟲病諸如由克魯斯(Cruiz)氏錐蟲引起的恰加斯(Chagas)病與由布魯斯(Bruce)氏錐蟲引起的非洲昏睡病，仍常見於非洲與南美洲；在開發國家中，免疫受損的宿主因卡氏肺囊蟲、甘氏弓形蟲、似隱孢菌屬之菌種所引起的伺機型感染，亦日趨嚴重。

對於一些原生動物疾病諸如恰加斯(Chagas)病，並無令人滿意的療法；而在其他疾病中，可能演變出原生動物的抗藥性物種。因此，需要持續地開發新的與有效的抗原生動物藥劑。然而，就大體上而言，抗寄生蟲藥劑之發現係一種隨機與費力的過程，其經由生物篩檢而找出對抗一組寄生蟲之天然產物與合成化合物。

儘管在疫苗發展方面具有令人振奮之進展，化學治療仍為控制大部分寄生蟲感染之最有效、有效率及不昂貴之單一方式(古德曼與吉爾曼(Goodman & Gilman)之治療的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

35

藥學基礎第9版第955-985頁(1996年), Tracy與Webster所著之“寄生蟲感染之化學治療”乙文)。目前可取得之藥物, 在治療由蛭與小腸寄生蟲所引起的人類感染方面特別有效。但急迫地需要新的與較佳的藥物, 以對抗該等系統感染如囊蟲病、絲蟲病、利什曼原蟲病、旋毛蟲病及錐蟲病, 以及抵抗特別由瘧疾與原生動物寄生蟲所顯現之抗藥性。原生動物寄生蟲遠比蛔蟲容易對藥物產生抗藥性, 此與其等在宿主中較快速之增生作用有關。

對病患而言, 抗寄生蟲藥物必須是安全與有效的。抗寄生蟲藥物的治療效力係複雜的, 及依宿主、寄生蟲及環境因子而定。因此, 通常藉由嘗試錯誤方式, 決定最好的藥物與最佳的劑量攝生組合, 而非仔細進行罹患感染的病患之藥物動力學與藥效研究。就適當的評估而言, 僅在適宜的流行病學研究揭發傳染模式以及特定年齡發病率與對疾病的感染強度之關係之後, 方能開始以群體為基礎之化學治療。為達到最佳的結果, 化學治療應與適於特定的感染、環境與宿主群體之其他公共衛生措施併用。用於大規模化學治療之理想藥劑, 將具有對抗所有發育階段的傳染性寄生蟲之廣泛活性。當僅口服一日時, 該藥劑之高治療劑量亦應為安全的; 該藥劑在使用條件下應具化學安定性; 該藥劑應為有效的抗藥性誘發劑; 及該藥劑並不昂貴。目前, 在可取得的抗寄生蟲藥物中, 僅少數符合該等標準。

能有效對抗無性的紅血球瘧原蟲之化學治療劑包括氯化喹啉、奎寧、奎尼丁、甲氟喹及halofantrine。相較於上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

36

述藥劑，諸如乙嘧啶、硫醯胺、硃及四環素之其他藥物之作用緩慢及效力較差，因此通常與其他的化學治療劑併用。諸如 atovaquone、氯化喹啉、diloxanide 糠酸鹽、eflornithine、吐根鹼、去氫吐根鹼、8-羥基喹啉、硫腫蜜胺、metronidazole、硝呋噻氧、戊雙肼、奎納克林(quinacrine)、葡萄糖酸銻鈉及蘇拉明(suramin)之藥劑，能有效地治療包括錐蟲病、利什曼原蟲病、阿米巴病、賈第鞭毛蟲病及毛滴蟲病之寄生蟲感染。最後，寄生性蟲之感染、蠕蟲病通常以驅蠕蟲藥加以治療，諸如苯並咪唑、二乙基乙胺嗪、ivermectin、metrifonate、氯硝柳胺、羥胺嗪、哌嗪、吡喹酮及雙羥萘酸噻嘧啶。有關用於寄生蟲感染之化學治療藥物的綜合評論，請見如前述之 Tracy 與 Webster 乙文。

3. 對於微生物引起的疾病之化學治療

Colebrook、Kenny、Buttle 與其同僚於 1936 年報導磺胺用於治療產後膿毒病與腦膜炎球菌感染之有利臨床結果，使醫學從業人員覺醒到抗細菌化學治療之新領域。在 1941 年，大量生產盤尼西林，及首度提供有限的臨床試驗使用。目前，至少 30% 的住病患接受一或多種的抗生素療程，及治癒了數百萬之具致命可能性的感染。

抗生素係各種不同的微生物物種(細菌、真菌、放線菌)所生產之物質，其抑制其他微生物之生長及最終可將其等殺滅。然而，該辭彙之使用，一般係延伸至包括合成的細菌製劑諸如硫醯胺與喹諾酮，其等並非微生物之產物。各

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

37

抗生素具有不同的物理、化學及藥理性質；不同的抗細菌範圍；及不同的作用機制。

抗微生物劑之最常見的分類方式，係基於化學結構與所擬議的作用機制如下：(1)抑制細菌的細胞壁合成作用之藥劑，例如結構類似之盤尼西林與先鋒黴素，結構不相似之藥劑諸如環絲胺酸、萬古黴素、枯草桿菌肽，及咪唑抗真菌劑諸如雙氯苯咪唑、ketoconazole及氯三苯甲咪唑；(2)直接作用於微生物的細胞膜而影響滲透性與導致細胞內化合物之滲漏之藥劑，該等藥劑包括清潔劑、多黏桿菌素與黏菌素甲磺酸鹽，及與細胞壁固醇結合之聚烯抗真菌劑；(3)影響30S或50S核糖體亞單位而造成蛋白質合成之可逆性抑制作用之藥劑，該等抑菌藥物包括氯黴素、四環素、紅黴素及氯潔黴素；(4)與30S核糖體亞單位結合及改變蛋白質合成作用之藥劑，其最終導致細胞死亡，該等藥劑包括胺基糖苷類；(5)影響核酸代謝作用之藥劑，諸如抑制依賴DNA的RNA聚合酶之利福黴素(如利福平(rifampin))，及抑制促旋酶之喹諾酮；(6)抗代謝物，包括甲氧苄胺嘧啶與硫醯胺，其阻斷微生物不可或缺之特定的代謝步驟；(7)核酸類似物，諸如zidovudine、ganciclovir、阿糖腺甙及愛西克菲(acyclovir)，其抑制DNA合成作用不可或缺之病毒酵素，因而終止病毒複製作用。(見古德曼與吉爾曼(Goodman & Gilman)之治療的藥學基礎第9版第1029頁(1996年)，Chambers與Sande所著之“第IX部份對於微生物引起的疾病之化學治療：抗微生物劑”乙文)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

38

一 抗生素是否能有效地治療一感染，係取決於數個因子。一 抗生素若要有效，必須在感染位址投予足量的抗生素濃度，以抑制微生物生長。然而，藥物的濃度必須低於對人類細胞具有毒性之濃度。若抑制或殺滅微生物所需之抗生素濃度高於可安全投予之濃度，則視為該微生物對於該抗生素具有抗藥性。細菌對於一種抗微生物劑可具有抗藥性，因為該藥劑無法達到標的、該藥劑被去活化或該標產生變化。一些細菌製造留駐於細胞表面上或細胞表面內之酵素，及將藥物予以去活化。其他方法則使細胞膜變成無法滲透，而阻止該藥物流入。一些細菌缺少供親水性藥劑橫越細菌細胞膜之由porins所組成的水道，而其他細菌則缺少藥物進入細菌細胞中所需之輸送系統。具抗生素抗藥性的病原體之出現，使得對於治療微生物引起的疾病之新藥物與新方法之需求更形迫切。

B. 抗病毒療法

1. 病毒與病毒所引起的疾病

病毒係一種無法自我增殖之微生物。然而，當感染一宿主細胞時，病毒使用宿主細胞的代謝機器而製造更多的病毒物質。不論宿主係一種動物或植物，病毒之感染及於宿主細胞中的複製作用，通常引發疾病。由病毒感染所造成之人類疾病，例如包括後天免疫缺乏症候群(AIDS)與肝炎。有關該技術領域之一般性討論，係示於基礎病毒學第二版(美國紐約州紐約市雷文出版公司(Raven Press)於1991年出版，由B. N. Fields、D. M. Knipe、R. M. Chanock、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

39

M. S. Hirsh、J. L. Melnick、T. P. Monath及B. Roizman編輯)。如下論及一些病毒及其所引發的疾病實例。

逆轉錄病毒：逆轉錄病毒包括主要感染脊椎動物之一個大規模的病毒家族。許多疾病，包括一些腫瘤之誘發作用，係與逆轉錄病毒的感染有關(見前文所提及之基礎病毒學第645-708頁)。逆轉錄病毒含有一RNA基因組，其經由一DNA中間物而複製。在逆轉錄病毒的生命週期之早期階段，RNA基因組係藉由病毒編碼的逆轉錄酶(RT)而複製進入DNA中。該酵素可使用RNA與DNA模板，藉此自該感染性RNA基因組製造第一股(負性股)DNA，及使用該第一股DNA作為模板而製造互補的第二股(正性股)DNA。為合成該等DNA股，逆轉錄酶使用稱作去氧核苷三磷酸(dNTP)之細胞受質。

人類的逆轉錄病毒可分類為白血病病毒(HTLV型病毒)與後天免疫缺乏症病毒(HIV型病毒)。HTLV之感染可能導致併發某一形式的白血病。HIV之感染引發後天免疫缺乏症候群(AIDS)。存在二種相關的人類免疫缺乏症病毒—HIV-1與HIV-2。HIV-1之致命性高於HIV-2。HTLV與HIV二者主要感染周圍血液淋巴細胞(PBL)。

其他動物的逆轉錄病毒包括貓科白血病病毒(FeLV)與慢病毒(lentivirus)。致命性FeLV之感染，通常造成貓之致死的再生障礙性貧血。慢病毒(lentivirus)造成多種的神經與免疫疾病，諸如羊之髓鞘脫落病與馬之感染性貧血。

其他感染人類、動物與植物之數種病毒，亦仰賴逆轉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

40

錄酶以進行複製。該等病毒包括逆轉錄病毒，諸如已知存在於數種物種之白血病毒(包括人類之HIV-1)，以及依賴逆轉錄酶的DNA病毒，諸如花椰菜花葉病毒(一種植物病毒)。

病毒性肝炎：肝炎係人類肝臟的疾病。其表現在肝臟發炎，及通常係由病毒感染所引起，有時係由毒性劑所引起。肝炎可能進展為肝硬化、肝癌及最終造成死亡。已知數種病毒造成不同類型的病毒性肝炎，諸如A、B、C、D、E與G型肝炎。其中以HBV與HCV最為嚴重。

B型肝炎係由一種DNA病毒所引起。其具有長達50-160日之潛伏期。其通常經由注射受到感染的血液或血液衍生物，或者經由使用受到污染的注射針、刺血針或其他器具，而傳染之。B型肝炎病毒之感染，導致廣泛種類的肝臟損傷。更進一步，已發現長期的B型肝炎感染與後續肝癌之發生有關，而肝癌為造成死亡的主因。

C型肝炎係由一種RNA病毒所引起。其潛伏期為6至8週，約75%的感染為係為症狀不顯著的，而引起長期的持續感染。其中之高比例發生慢性肝臟疾病，導致硬化與可能導致肝癌。C型肝炎係難以治療，估計全球有5億人受到感染(約為受到HIV感染的人數之15倍)。

疱疹病毒：自人類分離出之疱疹病毒包括但不限於第1型單純疱疹病毒("HSV-1")、第2型單純疱疹病毒("HSV-2")、人類細胞巨化病毒("HCMV")、水痘-帶狀疱疹病毒("VZV")、愛普斯坦-巴爾(Epstein-Barr)病毒("EBV")、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

41

第6型人類疱疹病毒(“HHV6”)、第7型單純疱疹病毒(“HSV-7”)、第8型單純疱疹病毒(“HSV-8”)。亦自馬、牛、豬(假性狂犬病病毒(“PSV”)與豬的細胞巨化病毒)、雞(感染性喉氣管炎)、猩猩、鳥類(第1與2型馬克(Marck)疾病疱疹病毒)、火雞與魚類(見由B. N. Fields編輯之病毒學第二版(1990年)第64章第1787頁之“Herpesviridae: 簡要之介紹”乙文)中分離出疱疹病毒。

單純疱疹病毒(“HSV”)之感染一般為再發性病毒感染，其特徵在於在皮膚或黏膜之輕度發炎的底部上，出現一或多群小水疱疹，其中充滿透明液體。

單純疱疹病毒係體型較大的病毒。HSV-2一般造成疱疹labialis。一般可自生殖器損傷部位取得HSV-2，雖然並非總是如此。一般而言，HSV-2係因性行為而傳染。

由水痘-帶狀疱疹病毒(第3型人類疱疹病毒)所引起的疾病包括水痘與帶狀疱疹(帶狀匍行疹)。細胞巨化病毒(第5型人類疱疹病毒)造成嬰兒之巨細胞性包涵體病。愛普斯坦-巴爾(Epstein-Barr)病毒(第4型人類疱疹病毒)係為造成感染性單核細胞增多症之肇因，及與伯克特(Burkett)淋巴瘤及鼻咽癌有關。可能對人類造成問題之動物疱疹病毒包括B病毒(舊世界猿之疱疹病毒)與絹猴疱疹病毒(新世界猿之疱疹病毒)。

2. 抗病毒劑

抗病毒劑包括治療生殖器疱疹之藥物諸如愛西克菲(acyclovir)(ACV)至治療愛滋病之藥物如齊多夫定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

42

(zidovudine, AZT)與雙脫氧肌苷(DDI)。如下論及一些抗病毒劑之實例。

數年來，已開發出用以治療愛滋病之抗逆轉錄病毒藥物。抗逆轉錄病毒藥物例如包括阿巴卡菲(Abacavir, ABC)、阿迪弗菲(Adefovir, ADV)、安普那菲(Amprenavir, APV)、齊多夫定(zidovudine, AZT)、雙丹諾辛(Didanosine, ddI)、紮西它賓(Zalcitabine, ddC)、斯它夫定(Stavudine, d4T)、愛法維藍茲(Efavirenz, EFV)、拉米夫定(Lamivudine, 3TC)、沙奎那菲(Saquinavir, SQV)、英迪那菲(Indinavir, IDV)、裏托那菲(Ritonavir, RTV)、達拉維定(Delavirdine, DLV)、拿菲那菲(Nelfinavir, NFV)、拿維拉平(Nevirapine, NVP)。然而，以抗病毒劑治療愛滋病之嘗試，尚未達到所欲程度之成效。儘管一些抗病毒劑具有高效力，最初的試管/活體試驗之特徵，在於迅速出現對於該等藥物具有抗藥性之HIV-1變種。此外，抗病毒藥物之使用，可能產生毒性。因此需要用於治療愛滋病之一種有效與安全之方式。

除了在用於治療表面型疱疹性角膜炎之局部性碘苷(IDU)之可能例外之外，尚無局部或系統性化學治療劑在治療單純疱疹病毒方面具有效力。有關該化合物在皮膚疱疹方面之報導，係互相矛盾的。其他曾用於治療單純疱疹病毒之藥物包括三氟胸苷、阿糖腺甙(腺嘌呤阿糖甙，ara-A)、愛西克菲(acyclovir)及病毒DNA合成作用之其他抑制劑，可有效地用於治療疱疹性角膜炎。該等藥物抑制

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

43

單純疱疹病毒之複製作用，及可遏止臨床癥狀。然而，單純疱疹病毒仍潛伏於感覺神經節，而經藥物治療的個體與未經治療的個體之復發率相近。更進一步，已出現一些具有抗藥性之單純疱疹病毒株。因此，亦需要研發更有效之方式，以治療與單純疱疹病毒相關之疾病。

目前預防B型肝炎病毒(HBV)感染之方式，係接種安全與有效的B型肝炎疫苗。然而，接種疫苗無法有效地治療該等已受感染者(如帶原者與病患)。已使用多種藥物治療慢性B型肝炎，但除了干擾素之外，尚未發現有效的藥物。

對於C型肝炎而言，目前尚無有效的免疫作用，而C型肝炎僅可藉由其他的預防措施諸如改善個人與環境衛生條件及阻斷傳染途徑，而加以控制。目前，慢性C型肝炎之唯一可接受的療法係為干擾素，其需要至少6個月之治療；及三氮唑核甙，其可抑制病毒於受感染細胞中之複製作用及亦增進一些個體之肝功能。然而，在具有或不具有三氮唑核甙之情況下，干擾素的治療作用之長期效力有限，而反應率約為25%。

C. PHY906

前言：PHY906係一種傳統的中草藥配方，其包括各選自四種藥草中之一者之四味藥草。該四種藥草一般稱作黃芩(有時稱作片芩)、甘草、白芍藥與棗果(第3表)。因此，自示於第3表之四種藥草中之各者選擇一植物物種，以製備本發明所欲之草藥組成物。雖然提供所列植物物種之特定組合，以作為較佳的PHY906配方之實例，本發明之組成物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

44

與方法涵蓋四種植物物種之任一組合，其中一植物物種係選自第3表之四種植物中之各者。本發明涵蓋該等藥草之任一組合，其具有述於此之PHY906的至少一種生物活性或所欲效果。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

45

第3表：適用於製備PHY906之四植物屬之特定物種實例

傳統中藥藥草之常用英文名稱			
黃芩	甘草	白芍藥	棗果
虎掌草(<i>Anemone rivularis</i> Buch.-Ham. ex DC.)	<i>Abrus mollis</i> Hance	<i>Paeonia delavayi</i> Franch. Var. <i>lutea</i> (Delavay ex Franch.) Finet et Gagnep	紅棗 (<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.)
峨眉唐松草(<i>Thalictrum omelense</i> W. T. Wang et S.H. Wang)	<i>Glycyrrhiza aspera</i> Pall.	芍藥(<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.)	紅棗 (<i>Ziziphus jujuba</i> Mill. 無棘變種)
闊葉大功勞(<i>Mahonia bealei</i> (Fort.) Carr.)	<i>Glycyrrhiza eurycarpa</i> P. C. Li	<i>Paeonia mairei</i> Levi.	
南日竹(<i>Nandina domestica</i> Thunb.)	光果甘草 (<i>Glycyrrhiza eurycarpa</i> L.)	草芍藥(<i>Paeonia obovata</i> Maxim. Var. <i>willmottiac</i> (Stapi) Stern)	
西南黃芩(<i>Scutellaria amoena</i> C.H. Wright)	脹果甘草 (<i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat.)	紙用瑞香(<i>Daphne papyracea</i> Wall. Ex Steud)	
西南黃芩(<i>Scutellaria amoena</i> C.H. Wright 灰質變種 Hand.-Mazz.)	<i>Glycyrrhiza squamulosa</i> Franch.)	青洋參(<i>Cynanchum otophyllum</i> Schneid.)	
黃芩	甘草	白芍藥	棗果
貝爾佳黃芩(<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi)	甘草 (<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.)	四葉參(<i>Conodopsis lanceolata</i> Sieb. et Zucc. Trautv.)	
貝爾佳黃芩(<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi var. <i>albiflora</i> K. Onuma)	假秦艽 (<i>Phlomis betonicoides</i> Diels)		
<i>Scutellaria chungtienensis</i> C.Y. Wu			
草化黃芩(<i>Scutellaria hypericifolia</i> Levl)			
麗江黃芩(<i>Scutellaria likiangensis</i> Diels)			
<i>Scutellaria obtusifolia</i> Hemsl. 三脈變種 (Vant.) C.Y. Wu et H.W. Li)			
<i>Scutellaria regeliana</i> Nakai			
<i>Scutellaria regeliana</i> Nakai var. <i>ikonnikovii</i> (Juz.) C.Y. Wu et H.W. Li)			
黃芩	甘草	白芍藥	棗果
甘肅黃芩(<i>Scutellaria rehderiana</i> Diels)			
<i>Scutellaria tenax</i> W.W. Smith var. <i>patentipilosa</i> (Hand.-Marz.) C.Y. Wu			
黃花黃芩(<i>Scutellaria vixcidula</i> Bunge)			

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

46

在亞洲，長久以來即使用該草藥治療各種疾病，諸如心臟膨大(cardiac distention)、腹部痙攣、發熱、頭痛、嘔吐、噁心、口渴及黏液性糞便(Hani Oka與Taki No於1998年乙文)。

於第4表提供PHY906之較佳配方。

第4表：傳統中藥配方PHY906之草藥成份

學名	百分比	常用名稱	傳統用途
貝爾佳黃芩 (<i>Scutellaria baicalensis</i>)	33.3	片芩 並頭 草根	用以降低微血管的滲透性；減少發炎作用；治療腸炎與痢疾；增加增加膽汁分泌作用以治療黃疸症；紓解肌肉痙攣以治療咳嗽；驅除寄生蟲
甘草 (<i>Glycyrrhiza uralensis</i>)	22.2	甘草 根	用以潤肺止咳；紓解痙攣及止痛；調和藥草的作用；降火解毒
紅棗(<i>Ziziphus jujuba</i>)	22.2	棗	具有利尿與強身之效果
芍藥(<i>Paeonia lactiflora</i>)	22.2	白芍	用以抑制與紓解疼痛；解痙與清血

PHY906之另一配方具有分別以4/14：3/14：4/14：3/14之相對比例存在之黃芩屬(*Scutellaria*)、甘草屬(*Glycyrrhizae*)、棗屬(*Ziziphus*)及芍藥屬(*Paeonia*)。

雖然提供PHY906之藥草的特定比例之實例，本發明之組成物與方法涵蓋具有此述所欲的生物活性之四味草藥組份的任一比例。

目前，美國加州爾灣(Irvine)之Sun Ten Laboratoies公司(其為台灣Sun Ten製藥公司之姊妹公司)使用第4表所示之配方，生產PHY906之明膠膠囊與袋裝顆粒。自1983年以來，Brion Hems公司(美國加州夏威夷花園(90716)山崔麗路12020B)銷售該PHY906配方作為膳食增補劑。

製造：在此簡述一種製造PHY906之方法。首先，將適

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

47

當比例的草藥生藥組成成份置於一個加套的反應器中，在恆定的高溫與攪拌下，以水萃取之。在複製自原配方記錄之製造說明中，訂定該比例。然後以120網孔篩分離固體物質與液體。收集濾液，然後在減壓下藉由蒸發除去水分而加以濃縮。在高溫中將經濃縮之該液體噴霧乾燥，以製得乾燥粉末，然後加工處理以得顆粒狀粉末。然後將散裝物質配製成所欲的劑型。

採用程序控制，以確保產品之一致性與完整性。該程序控制包括但不限於檢查加工液體之體積；以HPLC建立化學物質之指紋圖譜，以確認原料之本體；及檢視與試驗中間物與終產物。針對所進行之各分析以及製造與製造控制之各步驟，建立合格品質(AQL)限值。

在製造說明記錄中，用於製造方法中之所有組份皆有一特定的批號。在釋出一批料之前，將檢視品管記錄。

使用經純化的標記物質，以進行原料以及草藥物質之確認與品管。第5表列出用於PHY906草藥物質的製備作用中之各原料的標記物質。

第5表：PHY906的草藥成份之標記物質

藥草	藥草之原始生產地	標記物質
貝爾佳黃芩(<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi.)	中國山西省	黃芩黃素
甘草(<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.)	中國內蒙古	甘草甜素
紅棗(<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.)	中國河北/山東省	白屈菜酸
芍藥(<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.)	中國安徽省	芍藥甙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

48

D. 藥學配方

本發明之組成物可經由非經腸、皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、經皮或口頰腔路徑而投藥。任擇地或同時地，可藉由口服路徑投藥。所投予之劑量將依服藥者之年齡、健康狀況及體重；同時進行的治療之類型(若有的情況)；治療之頻率；及所欲效果之性質而定。

如本發明之用於系統投藥之藥學配方，可配製成用於經腸、非經腸或局部投藥者。誠然，可同時使用三種配方，以達成活性成份之系統投藥作用。

本發明進一步提供含有一或多種藥劑之組成物，該藥劑治療不同種類的癌症及/或調節造血活性，諸如肺結核(T.B.)、自然殺手細胞(NK)、單核白血球及樹狀細胞之immunodulation。

雖然各個體之需求不同，嫺熟技藝者仍可判定各組份有效量之最佳範圍。

除了藥學活性劑之外，本發明之組成物可包含藥學上可接受之適宜載劑(包括賦形劑與輔藥)，其有助於將活性化合物加工製成製劑，以在藥學上用於輸送至作用位址。

PHY906能以一醫藥製劑之形式使用，例如含有PHY906之固態、半固態或液態形式；或以一活性成份之形式，與適於外部、經腸、非經腸施用之一有機或無機載劑或賦形劑摻合。該活性成份可與例如適用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳化液、懸浮液及其他適用的任一形式之通常不具毒性之藥學上可接受的載劑複合。本發明之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

49

配方涵蓋該等包括滑石、水、葡萄糖、乳糖、阿拉伯膠、明膠、甘露糖醇、澱粉糊、三矽酸鎂、玉米澱粉、角質蛋白、膠體氧化矽、馬鈴薯澱粉、尿素及適用於製造固態、半固態或液態形式的製劑之其他載劑者，此外可使用輔藥、安定劑、增稠劑、著色劑及香料。

為製備諸如錠劑或膠囊之固態組成物，將PHY906與一藥學載劑(如習知的錠劑成份諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠類)及其他的藥學稀釋劑(如水)混合，以形成一種固態的處方設計組成物，其含有實質均一的PHY906混合物或藥學上可接受的無毒性鹽類。當提及實質均一的處方設計組成物時，其係指該活性成份均勻地分布於該組成物中，藉此該組成物即可細分為同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑與膠囊。然後將固態的處方設計組成物細分為上述類型之單位劑型，其較佳於膠囊中含有有效量之本發明組成物。

可將含有PHY906之錠劑或丸劑加以塗覆或以其他方式複合，以提供具有延長作用的優點之一劑型。例如，該錠劑或丸劑可包括一內劑量組份與一外劑量組份，後者係為一個包裹前者之封套形式。該二組份可由一腸溶衣層分開，其作用係避免在胃中崩解，及容許內組份完整地通過十二指腸或延遲其釋出。可使用多種物質作為該腸溶衣層或膜衣，該等物質包括數種多元酸及多元酸與諸如蟲膠、十六烷醇與纖維素醋酸酯的物質之混合物。

其中可納入PHY906以供口服或注射投藥之液態形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明()

50

式，包括水溶液、適宜地加以調味之糖漿、水懸浮液或油懸浮液及以食用油諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油以及酳劑與類似的藥學載劑加以調味之乳化液。適用於水懸浮液之分散劑或懸浮劑，包括合成或天然膠類，諸如西黃耆膠、阿拉伯膠、褐藻酸鹽、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉鹽、甲基纖維素、聚乙烯吡咯酮及明膠。

用於口服投藥之液態製劑，可為例如溶液、糖漿或懸浮液之形式；或者其等能以一乾燥產物呈現，及於使用前再以水或其他適宜的載劑重組之。可藉由習知方式，以藥學上可接受的添加劑諸如懸浮劑(如山梨糖醇糖漿、甲基纖維素或經氫化的可食性脂肪)、乳化劑(如卵磷脂或阿拉伯膠)、非水載劑(如杏仁油、油性酯或乙醇)、防腐劑(如對-羥基苯甲酸甲酯或對-羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)及人工或天然染料及/或增甜劑，製備該等液態製劑。

就口頰腔投藥而言，本發明之組成物可為以習知方式配製成之錠劑或糖錠形式。

PHY906亦可配製用於經由注射之非經腸投藥作用，其包括使用習知之導管插入技術或輸血。供注射用之配方，能存在於單位劑型(如針藥管筒)或多重劑量容器中，及添加一防腐劑。該組成物可具有諸如懸浮液、溶液、或位於油性或水性載劑中的乳化液之形式，及可含有配製劑諸如懸浮劑、安定劑及/或分散劑。任擇地，該活性成份可為乾燥粉末之形式，及於使用前一適宜的載劑(如不含有致熱原之無菌水)重組之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

適用於非經腸投藥之配方，包括以水溶性形式(如水溶性鹽類)存在的活性化合物之水溶液。此外，可將活性化合物之懸浮液以適宜的油性注射懸浮液之形式投予。適宜的親脂性溶劑或載劑包括脂肪油類，例如芝麻油；或合成脂肪酸酯，如油酸乙酯或三酸甘油酯。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，例如包括羧甲基纖維素鈉鹽、山梨糖醇及/或葡聚糖。選擇性地，該懸浮液亦可含有安定劑。亦可使用脂質體封裝該藥劑，以供輸送至細胞中。

在實施本發明之方法時，可單獨使用PHY906或與其他治療劑或診斷劑併用。在一些較佳的具體例中，本發明之化合物可與依據一般接受的醫學慣例所典型地指定用於癌症化學治療的其他化合物一起投藥。本發明之化合物可用於活體中，一般為諸如人、羊、馬、牛、豬、狗、貓、大鼠與小鼠之哺乳類動物；或用於試管中。

用於製備可投藥的組成物之實際方法以及投藥至個體所需之調整，係嫺熟技藝者所知與顯而易見者，及更詳細地述於例如美國賓州伊斯頓(Easton)之邁克(Mack)出版公司出版(1985年)之雷明頓(Remington)製藥學第17版，其在此併入本案以為參考資料。

“治療指標”係在比較一治療效應與一不合宜的效應時，有關一藥物的選擇性之定性敘述。例如，若將該不合宜的效應設為T(代表毒性)，及該治療效應設為E時，治療指標可界定為 TD_{50}/ED_{50} 或為在其他任意反應程度之類似比例。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

52

E. 使用 PHY906 之方法

本發明提供併用 PHY906 與治療法之方法，以治療各種疾病、病況或機能失調。

更詳細地，本發明提供併用 PHY906 與化學治療劑之方法，以治療疾病、病況或機能失調。本發明較佳提供一種治療癌症之方法，其包括對一病患投予一或多種化學治療劑與 PHY906 之組合。本發明更佳提供一種治療結腸直腸癌之方法，其包括投予 CPT-11/FU/LV 與 PHY906 之組合。

本發明規劃併用 PHY906 與治療法之方法，以治療疾病、病況或機能失調。本發明較佳提供與病毒感染相關的疾病之治療方法，其包括對一病患投予一或多種抗病毒劑與 PHY906 之組合。本發明更佳提供一種愛滋病之治療方法，其包括投予一或多種抗逆轉錄病毒劑與 PHY906 之組合。甚至更佳地，該抗逆轉錄病毒藥物係選自下列群中：AZT、D4T、DDC、3TC 與 DDI。最佳，係對一病患投予包含三種抗病毒劑與 PHY906 之一組合。三種抗病毒劑之較佳組合包括但不限於：1) D4T、3TC 與蛋白酶抑制劑；2) AZT、3TC 與蛋白酶抑制劑；及 3) AZT、DDI 與蛋白酶抑制劑。用於治療 HIV 之較佳的蛋白酶抑制劑，包括但不限於拿非那菲 (nelfinavir)、英迪那菲 (indinavir)、沙奎那菲 (saquinavir) 與裏托那菲 (ritonavir)。

在本發明中之一部份，係將 PHY906 投藥至細胞系，例如腫瘤或癌細胞系以及 HIV 細胞系，以評估 PHY906 對於不同細胞系之毒性。較佳的腫瘤或癌細胞系包括但不限於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

53

KB、HepG2、T-細胞淋巴瘤(CEM)、結腸38及HCT116而HIV細胞系包括但不限於H9細胞與MT-2細胞。

在本發明中之另一部份，係將PHY906與一或多種化學治療劑或抗病毒劑之組合投藥至一動物，以測定PHY906是否有效地增加該藥劑之治療指標及改善進行化療或抗病毒治療之該動物的生活品質。該動物較佳為一種哺乳類動物。該哺乳類動物更佳為人類。

該動物可為用於一特定癌症或由病毒引起的疾病之一動物模式。同時，該動物可具有不全的免疫系統。一直以來係使用日生具有免疫缺乏症的小鼠，以研究免疫系統、癌症及感染性疾病，包括後天免疫缺乏症候群或愛滋病(AIDS)。例如，裸鼠(NU)不具有胸腺，因此無法發生T細胞分化作用與突變作用。多年來一直以裸鼠作為異種移植—特別是人類腫瘤及抗癌藥物試驗之宿主。嚴重複合型免疫缺乏症候群(SCID)小鼠，係以具缺陷之方式重組T細胞受體(TCR)與免疫球蛋白基因，而展現嚴重的免疫缺乏症。原色(BG)小鼠在官能性自然殺手細胞方面具有缺陷，而X連結型免疫缺乏(XID)小鼠在B細胞製造方面具有缺陷。此外，在不同的品系之間產生雜交種，以產生具有更廣範圍的免疫缺乏表型之品系(如BG/NU與BG/NU/XID)。

本身具有極少或全無免疫系統之實驗動物；或經藥物或輻射處理者；或經由習知的基因發展或基因工程而具有被抑制的免疫系統、弱化的免疫系統或經改質的免疫系統或全無免疫系統者，諸如嚴重複合型免疫缺乏症候群

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

備

五、發明說明 ()

54

(SCID)馬或其他SCID動物及甚至受到愛滋病感染之動物(其中在該動物的免疫系統經摧毀或去活化之後，愛滋病已受到遏制)；皆可視作用於本發明之實驗動物的選擇對象(Perryman, L. E.、McGuire, T. C.、Torbeck, R. L.與Magnuson, N. S.於Clin. Immunol. Immunopath.第23(1)期第1-9頁(1982年)乙文)。

已知研究經胎盤型與出生前後型抗逆轉錄病毒療法之鼠類模式(Sharpe等人(1987年)於Science第236期第1671-1674頁乙文；Sharpe等人(1988年)於Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)第85期第9792-9796頁乙文；Sharpe等人(1989年)於J. Virol.第63期第1049-1053頁乙文)。此外，已建立使用恆河猴之哺乳類動物模式，以研究由猿猴細胞巨化病毒、委內瑞拉與西部馬腦炎病毒、流行性腮腺炎病毒所引起的非逆轉錄病毒型胎兒感染之過程(London等人(1986年)於Tetratology第33期第323-331頁乙文；London等人(1977年)於Tetratology第16期第285-296頁乙文；London等人(1982年)於Tetratology第25期第71-79頁乙文London等人(1979年)於J. Inf. Diseases第139期第324-328頁乙文)。以猿猴免疫缺乏病毒(SIV)感染恆河猴(Macaca mulatta)之作用，非常近似人類之HIV-1感染作用。HIV-1與SIV皆為慢病毒(lentivirus)及具有類似的分子構造(Chakrabarti等人(1987年)於Nature第328期第543-547頁乙文)，及二者皆造成免疫缺乏症，進而導致伺機型感染以及中樞神經系統的損傷(Letvin等人(1985年)於Science第230期第71-73頁乙文)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

55

曾報導用以研究愛滋病與骨髓細胞分化作用之一動物模式，其中在共同移植人類胎兒肝臟、胸腺與淋巴結至 SCID 小鼠中之際，暫時性增生人類淋巴細胞，以形成一 SCID/nu 小鼠 (McCune 等人 (1988 年) 於 Science 第 241 期第 1632-1686 頁乙文)。在該等小鼠中之人類免疫組織，易受到人類免疫缺乏病毒 (HIV) 之感染 (Namikawa 等人 (1988 年) 於 Science 第 242 期第 1684-1686 頁乙文)，及該模式最近曾被用於測試 AZT 在延遲愛滋病病毒的複製作用方面之效用。

美國專利第 6,184,436 號揭露一種作為愛滋病的小型動物模式之轉植基因小鼠。該小鼠包括一轉植基因，其含有與人類 CD4 啟動子呈可運作性連接之編碼 HIV-1 的 DNA 序列，該啟動子與小鼠 CD4 基因的強化子毗連。該小鼠併發嚴重的愛滋病，及導致早死。

在一個較佳具體例中，對於經一或多種化學治療劑或抗病毒劑與 PHY906 之組合治療之動物，評估其減少的體重與存活率，及與僅投予一或多種化學治療劑或抗病毒劑之對照組動物相比較。亦評估 PHY906 對於抗腫瘤或抗病毒活性之影響，以判定 PHY906 之效力。

更詳細地，就作為抗病毒療法 (諸如愛滋病) 之一調節劑方面，評估 PHY906 之效力。第一步驟涉及藉由評估動物減少的體重，而測定投予健康動物之抗病毒劑或抗病毒劑的組合物之最大耐受劑量。第二步驟涉及對經診斷患有愛滋病之動物，投予一或多種抗病毒劑與 PHY906 之組合。在整個治療期間，評估動物之體重，及與未領受 PHY906 之對

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

56

照組動物相比較。同時，藉由測定紅血球數目與血小板數目，而評估PHY906與一或多種抗病毒劑的組合之血液毒性。亦評估動物的白血球數目，以判定PHY906與一或多種抗病毒劑的組合在治療患有愛滋病的動物方面之效力。各項分析之結果與未投予PHY906之對照組動物相比較。

鑑於前述的一般性論述，如下所提供之特定實例係僅作為說明之用，而非意圖限制本發明之範疇。對於嫺熟技藝者而言，其他的一般性或特定配置係顯而易見的。

實例材料與方法

CPT-11(irinotecan, Camptosar®)係購自Pharmacia & Upjohn公司(美國密西根州卡拉馬祖(Kalamazoo))。5-氟尿嘧啶(FU或5-FU)、亞葉酸(甲醯四氫葉酸, LV)、氯苯嘧啶胺、大腸桿菌 β -葡萄糖苷酸酶、次甲基藍及酚酞葡萄糖醛酸鹽，係購自Sigma公司(美國密蘇里州聖路易(St. Louis))。MEME培養基係於耶魯大學癌症中心依據標準方法製備。RPMI1640培養基係購自JRH公司。卡那黴素、胰酶及錐蟲藍係購自Cibco公司(美國紐約州格蘭島(Grand Island))。PHY906、PHY-915、PHY-14ST與PHY-15ST草藥製劑係由Sun Ten製藥公司(臺灣臺北)提供。先前稱作TJ-14ST之PHY-14ST，係由7種藥草組成：半夏(Pinelliae ternata Breit)、貝爾佳黃芩(Scutellaria baicalensis Georgi)、黃連(Coptis chinensis Franch)、甘草(Glycyrrhizae uralensis Fisch)、Fructus ziziphi、人蔘(Panax ginseng C.A.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

57

Mey)及薑(*Zingiber officinale* Rose)。先前稱作TJ-15ST之PHY-15ST，係由葛(*Pueraria locata* Ohwi)、黃連(*Coptis chinensis* Franch)、貝爾佳黃芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)及甘草(*Glycyrrhizae uralensis* Fisch)所組成。PHY-915係由5種藥草組成：人蔘(*Panax ginseng* C.A. Mey)、薑(*Zingiber officinale* Rose)、白朮(*Atractylodes macrocephala* Koidz)、防風(*Saposhnikovia divaricata* Schischk.)及Citrus reticulata Blanco。

自乾燥粉末製備草藥萃取物之作用：在10毫升之80°C的水中，添加(A) PHY906乾燥粉末(含有50%澱粉賦形劑(研究用配料)或10%澱粉賦形劑(臨床用配料))，或添加(B) PHY-915、PHY-14ST或PHY-15ST草藥配方(其含有未知量的賦形劑)，及於80°C放置30分鐘。藉由離心(2060 g，15分鐘)而將上清液與碎屑分離，及立即使用。經計算PHY906上清液的濃度為50毫克/毫升(來自研究用配料)或90毫克/毫升(來自臨床用配料)，以生藥的水萃取物之乾重為基礎。其他草藥配方的濃度係視作100毫克/毫升，以粉末之乾重為基礎。以0.45微米的無菌阿克羅盤狀(Acrodisc)過濾器(來自Gelman Sciences公司)進行上清液之滅菌作用，以供用於組織培養中之生長抑制研究。

小鼠：自查爾斯河實驗公司(Charles River Laboratories)(美國麻州威爾明頓(Wilmington))購得雌性BDF-1小鼠(鼠齡為4至6週)。自Taconic Farms公司(美國紐約州噶曼鎮(Garmantown))購得雄性無胸腺NCr裸鼠(鼠齡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

58

為4週)。在本研究中使用重量介於16克至20克之該二種小鼠。

抗腫瘤研究：在BDF-1小鼠與NCr無胸腺裸鼠中，以皮下方式分別植入鼠結腸38(於0.1毫升PBS中之 $1-2 \times 10^6$ 個細胞)與人類HepG2細胞(於0.1毫升PBS中之 $1-2 \times 10^6$ 個細胞)。每日以滑動卡尺測量腫瘤之長度與寬度。依據下列公式估算腫瘤之重量(Pizzorno G、Wiegand R、Lentz S等人於Cancer Res.第52期第1660-1665頁(1992年)乙文)：

$$\text{腫瘤重量(毫克)} = \text{長度(毫米)} \times \text{寬度(毫米)}^2 / 2$$

在10至14日後，選擇腫瘤重量介於150至200毫克之小鼠(每組5隻動物)用於藥物研究(Guo X、Lerner-Tung M、Chen HX等人於Biochem Pharmacol第49期第1111-1116頁(1995年)乙文)。當腫瘤尺寸達到體重的10%時，犧牲小鼠。PHY906係以口服方式單獨投予，或與抗癌化學治療劑一併投予。評估PHY906在抗腫瘤效力及降低該藥劑之毒性方面之效應。在PHY906投藥作用之30分鐘後，以腹膜內注射(i.p.)方式投予所選定劑量之CPT-11。FU/LV組合療法之攝生組合如下：

(A)單獨使用FU/LV之治療：首先投予LV之第一劑量(50毫克/公斤，腹膜內注射)，1小時後投予LV之第二劑量(50毫克/公斤，腹膜內注射)，然後立即投予FU(100毫克/公斤，腹膜內注射)。

(B)使用FU/LV與PHY906之治療：首先投予LV之第一劑量(50毫克/公斤，腹膜內注射)，30分鐘後投予

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

59

PHY906(500毫克/公斤，口服)，30分鐘後投予LV之第二劑量(50毫克/公斤，腹膜內注射)，然後立即投予FU(100毫克/公斤，腹膜內注射)。

CPT-11/FU/LV之三合一藥物組合的投藥方式如下：

(A)組單獨使用CPT-11/FU/LV：首先對小鼠投予LV之第一劑量(50毫克/公斤，腹膜內注射)，1小時後投予CPT-11，然後立即投予LV(50毫克/公斤，腹膜內注射)與FU(100毫克/公斤，腹膜內注射)。

(B)組使用CPT-11/FU/LV與PHY906：首先對小鼠投予LV之第一劑量(50毫克/公斤，腹膜內注射)，30分鐘後投予PHY906(500毫克/公斤，口服)。在PHY906投藥作用之30分鐘後，以CPT-11治療小鼠，然後在第0日立即投予LV(50毫克/公斤，腹膜內注射)與FU(100毫克/公斤，腹膜內注射)。

治療之第一日係定義為第0日。自第0日開始之4或8日，每日以口服方式投予PHY906二次(早上10點鐘與下午3點鐘)。就對照組而言，係對小鼠投予一載劑，以腹膜內注射方式投予PBS或以口服方式投予水。每日監測動物之死亡率、體重之減少與腫瘤尺寸。

血球數目：在第0、3、6、9與12日，以微細管自小鼠取血樣(20微升)。然後以生理鹽水(0.85%氯化鈉)，將血液稀釋為200微升。以貝克系統(BAKER STSTEM) 9100™血液分析儀(美國賓州(18103-9562)亞倫鎮(Allentown)之Biochem ImmuniSystems公司)，計數白血球數目、紅血球數目與血小板數目。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

60

細胞系與培養條件：自 American Type Culture Collection公司(美國馬里蘭州羅克威爾(Rockville))購得人類HepG2(肝細胞癌)、HCT 116(結腸癌)、CEM(白血病)與KB(口腔表皮樣癌)細胞系以及鼠結腸38細胞系。HepG2細胞系一般生長於添加10%牛胎兒血清(FBS)與100微克/毫升卡那黴素之MEME培養基中。結腸38、HCT 116、KB與CEM係生長於添加10%牛胎兒血清(FBS)與100微克/毫升卡那黴素之RPMI 1640培養基中。於具有5%二氧化碳與95%空氣之37°C的增濕環境中，培養該等細胞。

在人類或小鼠癌症細胞系中之細胞毒性：使用次甲基藍攝入分析，而量測細胞生長之抑制作用。在第0日，將癌細胞接種於具有24凹槽的培養皿中，其中各含有經添加10%牛胎兒血清(FBS)與100微克/毫升卡那黴素之1毫升的MEME培養基或RPMI 1640培養基。在第1日，在細胞中添加不同濃度之新製備與無菌的PHY906萃取物，於37°C培養3日。然後移除培養基，細胞層以0.3毫升的0.5%(重量/體積)次甲基藍溶液(於50%乙醇中)染色30分鐘。以自來水清洗培養皿3次，予以乾燥，及以1毫升的1%薩寇西爾(Sarkosyl)溶液(於PBS中)溶解該細胞層。於Elx800動力微血讀數器(Bio-Tek儀器公司)上，於595毫微米讀取該溶胞產物溶液。

第1例：評估PHY906對於不同細胞系之毒性

簡言之，在1克之各PHY906配料中，添加10毫升的水(1毫克/毫升)。配料之性質請見第6表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

61

第6表 PHY906配料之性質

性質	配料A	配料B
來源	臺灣之Sun Ten 公司	臺灣之Sun Ten 公司
製備方法	標準方法	標準方法

在離心之後，收集上清液及過濾通過一個0.22微米之過濾器。使用四種細胞類型，以測試各PHY906配料之生物效應：a) KB細胞(ATCC型錄第CCL-17號)；b) HepG2細胞(ATCC型錄第HB-8065號)；c) T-細胞淋巴瘤細胞系(CEM細胞)；d) 結腸38及e) HCT116(ATCC型錄第CCL-247號)。

在第0日，將癌細胞(1×10^4)接種於具有24凹槽的培養皿中，其中各含有經添加10%牛胎兒血清(FBS)與100微克/毫升卡那黴素之1毫升的MEME培養基或RPMI 1640培養基。在24小時之後，在細胞中添加不同濃度的PHY906萃取物，於37°C培養3日。然後移除培養基，細胞層以0.3毫升的0.5%(重量/體積)次甲基藍溶液(於50%乙醇中)染色30分鐘。以自來水清洗培養皿3次，予以乾燥，及以1毫升的1%薩寇西爾(Sarkosyl)溶液(於PBS中)溶解該細胞層。於Elx800動力微血讀數器(Bio-Tek儀器公司)上，於595毫微米讀取該溶胞產物溶液。

以人類T-細胞淋巴瘤細胞系(CEM)進行細胞毒性試驗。CEM細胞係於含有20%經再生的牛胎兒血清之1毫升的RPMI 1640培養基中生長。在第0日添加PHY906萃取物。在添加PHY906之3日後，測量細胞之生長。使用血球計數器估算細胞數目。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

62

該二配料之分析結果，示於第7表。基於該等數據，PHY906之A與B來源對於KB、CEM與HCT116細胞具有相當輕微的毒性，而對於結腸38與HepG2細胞則具有顯著較大的毒性效應(見第7表)。類似的結果示於第11例之第10表。

第7表 傳統的草藥配方對於不同細胞系之細胞毒性

草藥配方 ^b	IC ₅₀ (毫克/毫升) ^a				
	KB	HepG2	CEM	結腸38	HCT116
PHY906A	1.35 ±0.52	0.28 ±0.17	1.45 ±0.45	0.08	1.3
PHY906B	1.80 ±0.99	0.17 ±0.12	1.28 ±0.02	0.08	1.2

a 以草藥配方之乾重為基礎

b 含有50%賦形劑之不同的PHY906研究配料

第2例：測定BDF-1與裸鼠之CPT-11劑量

監測動物之體重減輕情形，以作為抗癌化學治療劑所引起的毒性之指標。在無腫瘤BDF-1小鼠中，以6種不同劑量：100、200、300、400、600或800毫克/公斤體重，研究CPT-11在體重減輕方面之效應，以測定小鼠之最大耐受劑量。在試驗開始之際，以腹膜內(i.p.)方式投予CPT-11之單一大丸劑量，及監測體重減輕情形共12日。

在試驗開始之際，對於各小鼠以腹膜內(i.p.)方式投予一CPT-11劑量，然後監測體重減輕情形共12日。

低於200毫克/公斤之劑量，對於體重之影響極微(與未接受CPT-11治療之對照組小鼠相比較)。相反地，大於或等於600毫克/公斤之劑量，在CPT-11投藥後之第二日造成動物之死亡。一般而言，小鼠可耐受之劑量至多為400毫克/

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

63

公斤。

存活小鼠之體重減輕情形示於第1圖。經300毫克/公斤的CPT-11治療之小鼠的平均體重，顯著地低於該等未接受CPT-11治療之小鼠，直至治療後之第5日(第1圖)。自治療後之第5日至試驗結束為止，該二組小鼠之平均體重並無顯著的差異。體重減輕之期間與程度，受到投予該動物之CPT-11劑量之影響。在注射400毫克/公斤的CPT-11之小鼠中，在CPT-11治療之後，立即監測體重減輕之情形，及持續監測6日。在第12日，該等動物回復至其原有的體重。基於該等結果，在BDF-1小鼠中使用400毫克/公斤或300毫克/公斤的CPT-11。然而，接種人類腫瘤細胞之裸鼠對於CPT-11治療之敏感度，係高於正常的BDF-1小鼠。具有人類HepG2異種移植之裸鼠對於CPT-11之最大耐受劑量，係為200毫克/公斤(未顯示數據)。

第3例：在具有腫瘤之BDF-1小鼠中PHY906對於CPT-11所引發的體重減輕情形之影響

就接種結腸38腫瘤細胞的小鼠中，就作為CPT-11治療的有害副作用之調節劑方面，評估PHY906之效用。基於先前之發現(第2例)，選用400毫克/公斤之CPT-11單一大丸劑量，以研究PHY906對於與CPT-11毒性相關的體重減輕情形之影響。為評估PHY906是否損及CPT-11之抗腫瘤效力，在小鼠中以皮下方式植入結腸38腫瘤細胞。在接種10至14日後，在PHY906不存在或存在(以不同的劑量(125毫克/公斤、250毫克/公斤與500毫克/公斤)每日口服投藥二次)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

64

下，以CPT-11治療小鼠(400毫克/公斤，腹膜內注射)。以所示的劑量持續進行PHY906之治療共8日。

第2圖顯示PHY906對於經CPT-11治療的小鼠之體重減輕情形之影響，係具有劑量依賴性。經CPT-11治療的小鼠，若接受500毫克/公斤/每日二次的PHY906輔助治療，則在維持體重方面顯示顯著的改善，及較快速地回復至其原有的體重($p < 0.01$)。該等統計結果摘要示於第8表中。然而，接受250毫克/公斤/每日二次的PHY906之小鼠，在體重減輕方面與對照組並無不同。

第8表 PHY906對於經CPT-11治療的具有腫瘤的小鼠
之體重減輕情形之統計分析

N=5	無治療	CPT-11	CPT-11/ PHY906 500毫克/ 公斤	CPT-11/ PHY906 250毫克/ 公斤	CPT-11/ PHY906 125毫克/ 公斤
無治療	----	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.01$
CPT-11	$p < 0.01$	----	$p < 0.01$	$p > 0.1$	$p > 0.1$
CPT-11/ PHY906 500毫克/ 公斤	$p < 0.05$	$p < 0.01$	----	$p < 0.01$	$p < 0.01$
CPT-11/ PHY906 250毫克/ 公斤	$p < 0.01$	$p > 0.1$	$p < 0.01$	----	$p > 0.1$
CPT-11/ PHY906 125毫克/ 公斤	$p < 0.01$	$p > 0.1$	$p < 0.01$	$p > 0.1$	----

第4例：以CPT-11與PHY906治療之經接種結腸38的小鼠中之腫瘤重量

如第3例所述地治療小鼠，及於為期9日之期間測定腫瘤重量。

結果顯示：PHY906之治療並未阻礙或損及CPT-11之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

65

抗腫瘤效力(第3圖)。事實上，數據顯示該草藥可能實際上增進CPT-11之抗腫瘤效力。

該等初步結果顯示：草藥組成物PHY906可作為CPT-11化學治療之調節劑，以顯著地改善或減輕CPT-11之有害副作用，同時不損及CPT-11之抗腫瘤效力。

第5例：在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於CPT-11的抗腫瘤活性與血液毒性之影響

基於上述研究中所得之結果，對於由400毫克/公斤的CPT-11最大耐受劑量所引起的抗宿主毒性，500毫克/公斤/每日二次的PHY906提供最佳保護作用。於後續試驗中使用該組劑量。在經一劑量的CPT-11(400毫克/公斤，腹膜內注射)治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，以口服方式投予500毫克/公斤/每日二次的PHY906共4日或8日。在各組中使用5隻小鼠，及重複該實驗8次。第3圖呈現所有實驗之典型結果。在動物模式中，以腫瘤尺寸作為衡量標準之CPT-11的抗腫瘤活性，並未受損於相伴的PHY906療法。事實上，發生輕度的腫瘤尺寸減小之作用，其顯示PHY906可能增強CPT-11之抗腫瘤活性。

在經CPT-11治療的病患中，骨髓抑制作用是一常見的副作用(Bleiberg H與Cvitkovic E於Eur J Cancer第32A期(第3附刊)第S18-S23頁(1996年)乙文)。在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中檢視血液活性，以評估PHY906是否有利地逆轉由CPT-11所引發的骨髓毒性。如第4圖所示，發現在所有攝生組合中，PHY906對於紅血球數或血小板數並無影

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

66

響，及顯示對於CPT-11所引發的骨髓抑制作用並無保護作用。就抗腫瘤活性與血液活性而言，在同時以PHY906與CPT-11治療4日或8日之組別間，並無顯著的差異。

第6例：在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於CPT-11的致死性之影響

將小鼠分成四組，各接受不同的治療攝生組合：(A)組係以載劑治療之；(B)組係以腹膜內注射400毫克/公斤的單一CPT-11劑量而治療之；(C)組係單獨以PHY906(500毫克/公斤/每日二次)治療之；(D)組係以400毫克/公斤的單一CPT-11劑量及500毫克/公斤/每日二次的PHY906而治療之，共治療4日或8日。各治療攝生組合之順序如示於材料與方法中。如第9表中所示，(A)組35隻具有腫瘤的小鼠中之35隻(100%)及(C)組15隻小鼠中之15隻(100%)，在以載劑或PHY906本身治療4日或8日後皆存活下來之事實，顯示PHY906並無毒性或毒性極低。相反地，僅以CPT-11之治療((B)組)，造成40隻具有腫瘤的小鼠中僅33隻(82.5%)活過8日。然而在接受4日或8日之PHY906的治療與CPT-11之組合((D)組)，存活率顯著地增加至95%(20隻小鼠中之19隻)或100%(24隻小鼠中之24隻)。其顯示PHY906之治療可保護小鼠免於400毫克/公斤的單一CPT-11劑量所引起的致死性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

67

第9表 PHY906對於經CPT-11治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠的存活率之影響

藥物 攝生組合	治療				小鼠總數		
	CPT-11		PHY906		經治療 之數目	存活之 數目	存活 ^a %
	劑量 (毫克/ 公斤)	日數	劑量 (毫克/ 公斤)	日數			
A	0	0	0	0	35	35	100
B ^b	400	1	0	0	40	33	82.5
C	0	0	500	4	35	35	100
	0	0	500	8	15	15	100
D ^c	400	1	500	4	20	19	95
	400	1	500	8	24	24	100

a 觀察所有的小鼠14日。

b 經CPT-11治療的40隻小鼠中之7隻，分別於第5日(N=1)、第6日(N=3)、第7日(N=1)與第8日(N=2)死亡。

c 在CPT-11治療與PHY906治療之組合下，1隻小鼠於第6日死亡。

第7例：在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於FU/LV的抗腫瘤活性之影響

FU/LV之組合展現強力的抗腫瘤活性，及被用作結腸直腸癌病患之第一線治療(Goldber R.M.與Erlichman C.於Oncology第12期第59-63頁(1988年)乙文；Saltz L.B.、Cox J.V.、Blanke C.等人於New Eng. J. Med.第343期第905-914頁(2000年)乙文)。因此，在動物中以FU/LV進行類似於上述CPT-11治療之實驗。將具有結腸38腫瘤的小鼠分成四組：(A)組係以載劑治療之；(B)組係單獨以PHY906治療之；(C)組係單獨以FU/LV治療之；及(D)組係以FU/LV以及PHY906治療之。各攝生組合之順序如示於材料與方法中。在該組實驗中，僅於第0日對小鼠投予FU/LV一次，及連續4日

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

68

每日投予PHY906二次。

每日監測體重之變化與腫瘤尺寸，及分別示於第5圖與第6圖。如第5圖所示，在該四組中之體重變化極微。該觀察結果係與CPT-11的治療所得者相反。因為未進行FU/LV對於體重減輕情形之劑量-反應研究，故可能是本實驗所投予之FU/LV劑量，尚未高至足以引發毒性與相關的體重減輕。雖然體重減輕情形並不足以顯示PHY906對於FU/LV之保護效應，第6圖顯示，在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906之相伴治療並未損及FU/LV之抗腫瘤活性。鑑於D組動物之腫瘤生長狀況比C組遲緩，顯示在該動物模式中PHY906可能增進FU/LV之抗腫瘤活性。此外，在第4日、第8日與第12日，在相伴投予PHY906之經治療的小鼠中，監測FU/LV之血液毒性。並未觀察到PHY906逆轉白血球減少症或血小板減小症(第7圖)，已知其等係為FU/LV所引發的副作用(van der Wilt C.L.、van Groeningen C.J.、Pinedo H. M.等人於J. Cancer Res. Clin.Oncol.第123期第595-601頁(1997年)乙文)。

第8例：在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於CPT-11/FU/LV的抗腫瘤活性之影響

美國藥物管理局(FDA)最近核可以CPT-11加上FU/LV之新的三合一組合療法，作為進行性直腸結腸癌的第一線治療(Goldber R. M.與Erlichman C.於Oncology第12期第59-63頁(1988年)乙文；Saltz LB、Cox JV、Blanke C等人於New Eng. J. Med.第343期第905-914頁(2000年)乙文)。已證

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

69

實該攝生組合可減緩腫瘤生長之進展以及降低死亡率。然而，在接受該三合一治療攝生組合的病患中，常觀察到嚴重的遲發作型腹瀉。先前的實驗顯示，在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中，PHY906可能增加CPT-11之治療指標。因此，以類似於第7例之方法，評估PHY906在減輕三合一化學治療之限制劑量的毒性方面之效力。將具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠分成二組：(A)組係單獨以CPT-11/FU/LV治療之；及(B)組係以CPT-11/FU/LV以及PHY906治療之。用於該二組之FU與LV的劑量各為100毫克/公斤，因為在先前的研究中觀察到該等劑量之毒性極低。在該三合一化學治療攝生組合中並未進行CPT-11之劑量依賴性研究，而使用200毫克/公斤或300毫克/公斤的CPT-11。各攝生組合之順序如示於材料與方法中。在化學治療後，連續4日每日投予PHY906二次。

分別如第8圖與第9圖所示，PHY906並未損及具有200毫克/公斤或300毫克/公斤的CPT-11之三合一治療法之抗腫瘤活性。如第8圖所示，在使用200毫克/公斤的CPT-11之三合一療法中，PHY906在第14日僅輕度地增進腫瘤抑制作用($p = 0.045$)。相較於未接受PHY906治療之組別，在使用300毫克/公斤的CPT-11之組別中，PHY906對於腫瘤抑制作用之增進在第14日並不顯著($p = 0.05$)，但在第21日則為顯著($p = 0.014$)。該結果顯示需要較長的期間，方能觀察到PHY906對於CPT-11/FU/LV的腫瘤抑制作用之增進。就所試驗之劑量而言，PHY906顯示對於三合一療法與CPT-11治療之類似的有利影響。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

70

在三合一治療中所用的劑量，動物顯現體重減輕之現象。然而，如第10圖所示，在治療期間PHY906並未減緩重量減輕之情況。此外，PHY906在所減少的體重之回復方面並無影響。

第9例：在有或無PHY906之存在下CPT-11/FU/LV在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中之藥物動力學

在有或無PHY906之存在下，CPT-11/FU/LV在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中之藥物動力學數據，係示於第18至20圖。PHY906-6係PHY906之一臨床配料，其含有10%之賦形劑(澱粉)。

在共同投予PHY906與CPT-11/FU/LV的三合一組合之後，血漿中CPT-11之曲線下的面積(AUC)增加。在共同投予PHY906之後，腫瘤或肝組織中之CPT-11並無顯著的變化。

血漿、肝臟或腫瘤中之SN-38(一種CPT-11之活性代謝物)仍維持不變。

在共同投予PHY906與CPT-11/FU/LV的三合一組合之後，血漿中之FU與其核苷/核苷酸代謝物(FU+FUR+FUMP)之曲線下的面積(AUC)改變。

第10例：在具有人類HepG2腫瘤的裸鼠中PHY906對於CPT-11的抗腫瘤活性與毒性之影響

來自上述實例(特別是第5、7與8例)之結果，顯示PHY906與化學治療劑之組合，可增強化學治療劑之抗腫瘤效果及進一步阻遏腫瘤之生長。基於PHY906中所含的藥草

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

71

之已知藥理，預測該增強效應係經由正常小鼠中之免疫及/或血液系統而產生作用。因此，設計實驗以在缺乏免疫與血液系統的裸鼠中測試該假說。

在NCr裸鼠中植入人類HepG2腫瘤細胞，以測試PHY906對於CPT-11的抗腫瘤活性之影響。先前的實驗顯示：裸鼠對於CPT-11的最大耐受劑量為200毫克/公斤，故在本試驗中使用該劑量。在第0日投予CPT-11(200毫克/公斤，腹膜內注射)。自第0日開始，每日投予500毫克/公斤的PHY906二次。如第11圖所示，PHY906並未損及CPT-11對於裸鼠中的人類HepG2異種移植物之抗腫瘤效果。然而，不同於BDF-1小鼠中之觀察所得情形，PHY906在防止由CPT-11引起的體重減輕(第12圖)或動物死亡(未顯示數據)方面，並無有利的影響。PHY906並未如同保護正常小鼠一般地保護裸鼠免於體重減輕之事實，顯示PHY906係經由免疫與血液系統產生其效應，而免疫與血液系統係裸鼠所缺乏者。

第11例：在小鼠中不同的中草藥配方對於CPT-11的抗腫瘤效果、體重之減輕及與存活率之影響

在接受化學治療劑治療之病患中，腹瀉係限制劑量的毒性之一。除了PHY906之外，檢視其他的抗腹瀉藥物。該等藥物包括中藥，諸如PHY-14ST、PHY-15ST與PHY-915以及氯苯哌噻啶，氯苯哌噻啶係目前建議作為CPT-11所引發的遲發作型腹瀉之抗腹瀉藥物。

除了腫瘤生長之抑制作用與體重的減輕之外，吾等亦

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

結

五、發明說明 ()

72

檢視接受不同的中草藥配方與單一大丸投藥的CPT-11之組合之小鼠的存活率。在所檢視之數種配方中，僅觀察到PHY906增進CPT-11之抗腫瘤活性(第9表)，即使PHY906所含之一些藥草亦存在於其他的草藥配方中。在死亡率之研究中，顯示PHY906對於動物死亡率並無統計上之影響($p = 0.044$)。依據觀察所得，所測試之其他抗腹瀉藥物，諸如PHY-14ST、PHY-15ST及氯苯哌嗪胺，在保護小鼠免於體重減輕及增進CPT-11之抗腫瘤活性方面完全無效。意外地，觀察到PHY-915降低CPT-11之抗腫瘤活性(第10表)。

第10表 不同的草藥配方對於經CPT-11治療
之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠之影響

草藥配方(1克 /公斤，每日二 次，共8日)	免於體重減輕 之保護作用	P 值 ^{b, d}	抗腫瘤 效果	P 值 ^{b, e}	動物之死 亡(死亡 數/總數)
無					7/40
PHY906	顯著	0.0004	增進	0.0027	0/24
PHY-14ST	無變化	0.1072	無變化	0.2742	1 ^f /10
PHY-15ST	無變化	0.3259	無變化	0.6535	0/3
PHY-915	顯著	0.0306	降低	0.0885	0/5
氯苯哌嗪胺	無變化	0.9706	無變化	0.1595	3 ^g /10

a 觀察所有的動物共14日。

b P值係由學生之配對t-試驗計算而得。

c 以含有賦形劑之配方乾重為基礎。

d 在經CPT-11治療的小鼠之體重減輕程度達到最大之日，計算得之。

e 在首次藥物治療之6天後，以腫瘤尺寸計算得之。

f 一隻小鼠於第6日死亡。

g 小鼠於第3日(N = 1)、第4日(N = 1)與第5日(N = 1)死亡。

第12例：PHY906於不同細胞系中之細胞毒性

研究二種不同的PHY906製劑(PHY906A與PHY906B)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

73

對於不同的人類腫瘤細胞系與小鼠結腸38腫瘤細胞系之生長抑制效應，以評估試管內細胞模式在作為品保衡量標準方面之適用性。如第11表所示，在該等細胞系中，PHY906A與PHY906B抑制生長之活性並無顯著的差異。注意到HepG2細胞系對於PHY906之敏感度，係高於其他的人類細胞系。

第11表 PHY906於不同細胞系中
之細胞毒性IC₅₀(毫克/公斤)^a

草藥配方 ^b	KB	HepG2	CEM	HCT116	結腸38
PHY906A	0.67±0.26	0.14±0.08	0.73±0.17	0.5	0.08±0.02
PHY906B	0.90±0.5	0.09±0.06	0.64±0.01	0.6	0.07±0.02

a.以生藥草的水萃取物之乾重為基礎。

b.PHY906之不同研究配料。

上述實驗的結果顯示：PHY906降低由CPT-11、FU/LV之治療或由CPT-11/FU/LV三合一療法所引起的宿主毒性之一部份。草藥PHY906不僅維持亦同時增強所測試的化學治療劑之抗腫瘤活性。誠然，PHY906藉由增加在具有結腸38腫瘤的小鼠及具有人類HepG2異種移植物的裸鼠中之整體抗腫瘤活性，而增進CPT-11、FU/LV及CPT-11/FU/LV之治療指標。在二種不同的腫瘤模式中，以數種抗癌劑測試該等觀察結果(第3、6、8、9與11圖)。

第13例：PHY906對於經L-OddC治療之接種結腸38的小鼠之腫瘤生長情形之影響

就接種結腸38腫瘤細胞的小鼠之腫瘤生長方面，評估PHY906作為β-L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(L-OddC)療法的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

74

調節劑之效用。在小鼠中，以皮下注射方式植入鼠類結腸38腫瘤細胞。接種癌細胞7日之後，以腹膜內注射L-OddC(25毫克/公斤)及口服投予PHY906(500毫克/公斤/每日二次)之方式，治療小鼠。然後在剩餘的實驗期間，僅持續地對該等動物投予相同劑量的PHY906。

如第13圖所示，L-OddC之治療顯示：PHY906並未阻礙或損及L-OddC之抗腫瘤效力。事實上，數據顯示該草藥可能實際上增進L-OddC之抗腫瘤活性。

因此，該等結果顯示：草藥組成物PHY906可作為L-OddC化學治療之調節劑，以顯著地改善或減輕L-OddC之有害副作用，同時不損及L-OddC之抗腫瘤效力。

第14例：PHY906對於經VP-16治療之接種結腸38的小鼠之腫瘤生長情形之影響

就接種結腸38腫瘤細胞的小鼠之腫瘤生長方面，評估PHY906作為VP-16(etoposide，一種拓撲異構酶II之抑制劑)療法的調節劑之效用。在小鼠中，以皮下注射方式植入鼠類結腸38腫瘤細胞。接種癌細胞7日之後，以腹膜內注射VP-16(25毫克/公斤)及口服投予PHY906(500毫克/公斤/每日二次)之方式，治療小鼠。然後在剩餘的實驗期間，僅持續地對該等動物投予相同劑量的PHY906。

如第14圖所示，VP-16之治療顯示：PHY906並未阻礙或損及VP-16之抗腫瘤效力。事實上，數據顯示該草藥可能實際上增進VP-16之抗腫瘤活性。

因此，該等結果顯示：草藥組成物PHY906可作為VP-16

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

75

化學治療之調節劑，以顯著地改善或減輕VP-16之有害副作用，同時不損及VP-16之抗腫瘤效力。

第15例：PHY906對於經5-氟尿嘧啶治療之接種結腸38的小鼠之腫瘤生長情形之影響

就接種結腸38腫瘤細胞的小鼠之腫瘤生長方面，評估PHY906作為5-氟尿嘧啶(FU)療法的調節劑之效用。在小鼠中，以皮下注射方式植入鼠類結腸38腫瘤細胞。接種癌細胞7日之後，以腹膜內注射二種劑量(於第0日投予250毫克/公斤之一劑量，或自第0至4日投予30毫克/公斤之每日劑量)之5-氟尿嘧啶以及口服投予PHY906(500毫克/公斤/每日二次)之方式，治療小鼠。然後在剩餘的實驗期間，僅持續地對該等動物投予相同劑量的PHY906。

如第15與16圖所示，5-氟尿嘧啶之治療顯示：PHY906並未阻礙或損及5-氟尿嘧啶之抗腫瘤效力。事實上，數據顯示該草藥可能實際上增進5-氟尿嘧啶之抗腫瘤活性。

因此，該等結果顯示：草藥組成物PHY906可作為5-氟尿嘧啶化學治療之調節劑，以顯著地改善或減輕5-氟尿嘧啶之有害副作用，同時不損及5-氟尿嘧啶之抗腫瘤效力。

第16例：PHY906對於經CPT-11與氯苯噻嗪胺治療之接種結腸38腫瘤細胞的小鼠中之腫瘤生長情形之影響

在抗腹瀉藥物氯苯噻嗪胺之存在下，就接種結腸38腫瘤細胞的小鼠之腫瘤生長方面，評估PHY906作為CPT-11療法的調節劑之效用。在小鼠中，以皮下注射方式植入鼠類結腸38腫瘤細胞。接種癌細胞7日之後，在口服投予的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

給

五、發明說明 ()

76

PHY906(500毫克/公斤/每日二次)之存在下，或在氯苯噻嗪胺(2毫克/公斤，口服投藥，每日二次)之存在下，單獨以CPT-11(400毫克/公斤，腹膜內注射)治療小鼠。

第17圖比較PHY906與氯苯噻嗪胺之抗腫瘤效應。如第17圖所示，相較於氯苯噻嗪胺，CPT-11在PHY906之存在下更有效地降低腫瘤之生長(以最初腫瘤重量之百分比測定之)。

該等初步的結果顯示：在延遲CPT-11所引發的腹瀉方面，草藥組成物PHY906比一般所投予之氯苯噻嗪胺更有效。

第17例：測定當與irinotecan共同投藥時之PHY906的最低有效劑量(MED)與最佳持續時間

前言：數項研究顯示：由7味藥草所組成之Kampo藥物，可在動物中有效地預防因CPT-11引起的腹瀉，及在活體內降低CPT-11所引起的腹瀉之嚴重程度(Mori於1998年乙文)。

亦曾於活體的動物模式中評估PHY906，及顯示降低irinotecan所引發的毒性之嚴重程度。因此，以長期的歷史經驗(1500年)顯示對於人體之安全性、該化合物於一動物模式中之具有希望的臨床前活性以及一相關藥草在該環境下之已知潛在活性為基礎，進行一試驗，以評估PHY906對於化學治療所引發的毒性(諸如體重減輕、腹瀉、整體的機能狀態及生活品質)之嚴重程度之影響，以及對於在治療無效的進行性結腸直腸癌病患中之irinotecan或其他藥物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (77)

的抗腫瘤活性之影響。

該試驗所包括之病患，係具有經組織方式確認之經5-氟尿嘧啶治療無效的進行性結腸直腸癌。並不須具有可量測或可評估之疾病。具有中樞神經系統(CNS)轉移之病患亦可參加，前提在於該中樞神經系統疾病在完成手術、化學治療及/或放射治療之後，可維持穩定至少4週。

該試驗之參與者的年齡為 ≥ 18 歲，及不具有明顯的醫學疾病。所有的病人具有ECOG 0-2之機能狀況，至少3個月之預期壽命，及簽有書面同意書。(ECOG係為“東方腫瘤學合作小組”之縮寫，ECOG 0係指病患之機能運作正常，ECOG 1係指病患具有輕度癱瘓，ECOG 2係指病患臥病在床的時間少於50%，ECOG 3係指病患臥病在床的時間長於50%，ECOG 4係指病患終日臥病在床。)病患必須已經自先前的任一項手術中恢復，及在進入本項試驗前之4週內未接受廣泛面積的輻射或任一種化學治療(對於亞硝基脲或絲裂黴素C則為6週)。絕對嗜中性細胞數目(ANC)須大於或等於1500/微升，血小板數目須大於或等於40毫升/分鐘，及總膽紅素須小於或等於2.0毫克/分升，方能參與本試驗。

治療前之評估：在治療開始之前，所有的病患將備有完整的病歷記錄、身體檢查及測定其等之機能狀態。實驗室之研究將包括差示型完整血液細胞計數(CBC)、血清蛋白、電解質、葡萄糖、血液尿氮(BUN)、肌酸內醯胺、血清中之鈣與鎂、肝功能測試、凝血酶原與促凝血酶原激酶時間及尿液分析。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

78

治療：將一冷凍乾燥粉末置於2毫升無菌水中，而重組 irinotecan，稀釋於100毫升的D5W(於水中之5%右旋糖)中，及以90分鐘之時間投予125毫克/平方公尺之一劑量。按週投予irinotecan化學治療，共投予4週，及於參與醫院之門診病患診所休息2週。

在各餐前30分鐘，空腹服用PHY906。在進行化學治療之日期，第一劑量將於投予irinotecan之前服用。

以0.60克之首次劑量開始，每日在各餐前口服投予PHY906共三次(每日總計量為1.80克/日)。東方國家之病患目前所用的PHY906劑量為7.2克/日，且未曾觀察到不利的作用。因此，在本試驗中建議使用之劑量，係以該草藥藥物一般劑量的1/4開始。在irinotecan之整個為期4週的化學治療期間，將服用PHY906，及具有為期2週之休息期間。在該PHY906的首次劑量，將至少有3名病患接受治療。一旦該3名病患完成整個為期6週之週期後，若3名病患中並無任一者經歷限制劑量的毒性(DLT)，則在由3名病患所組成之後續組別中，使用下一個較高之劑量。在所有的病患中，在第一個化學治療週期後之24小時，將進行藥物動力學研究。

若3名病患中之一者經歷限制劑量的毒性(DLT)，則將以相同的劑量治療另外3名病患。若第二批的3名病患中之一名以下的病患(亦即總共6名病患中之一或二者)經歷限制劑量的毒性(DLT)，則將劑量增加至下一劑量級，除非該等事件係發生於加倍劑量期間，屆時則將劑量增加至改

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

79

良型費班納塞(Fibonacci)方案之 $n + 1$ 級(第12表)。

第12表 PHY906之劑量增加程序

劑量級	增加	總劑量(克/日)
1	首次劑量	1.8
2	2 x 第1級	3.6
3	2 x 第2級	7.2
一旦達到7.2克/日之劑量級及在該“n”級未觀察到大於或等於第2級之毒性，則將依如下所示之改良型費班納塞(Fibonacci)增加劑量。		
N + 1	1.5 x 第n級	
N + 2	1.33 x 第n + 1級	
N + 3	1.25 x 第n + 2級	
所有的後續劑量級：增加25%直至達到最大耐受劑量。		

PHY906之劑量增加程序：若臨床觀察顯示及主要研究者認為需要，則可使用上述劑量級之外之較低的劑量級。

病患進入一劑量級及升高至下一劑量攝生組合之速度，將依病患進入各劑量級之安全度評估而定。依據NCI臨床試驗指南(CTG)擴展的一般毒性判據標準，而將毒性加以評估與分級。

用於該方法之止吐療程，將包括摻合於生理鹽水中之1至2毫克granisetron，及於各化學治療日在化療前1/2小時投藥。視需要將每8小時再投予止吐劑一次(經由靜脈注射或口服投藥)，以控制噁心及/或嘔吐。連續4週每週治療一次，接著休息2週。此係為一治療週期。

以靜脈注射顛茄鹼(0.5至1毫克)之方式，治療在irinotecan注射期間或注射之後發生之腹瀉。就irinotecan

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

80

投藥後12小時以上所發生之腹瀉，將在腹瀉癥狀首次出現時口服投予4毫克的氯苯哌噻啶，接著每2小時口服投予2毫克的氯苯哌噻啶(夜間則每4小時口服投予4毫克)，直到至少12小時內不再腹瀉為止之方式，而治療病患。若腹瀉係出血性，同時發燒至 101.6°F 或以上及持續發燒不退12小時以上，則該病患將住院進行進一步的檢查與治療。

Irinotecan之劑量校正作用：在該試驗中，將不進行Irinotecan劑量之增高程序。將依據廠商於包裝內附說明書所建議者，就毒性進行劑量校正作用(第13表)。

在顆粒性白血球數目回復至 $\geq 1500/\text{立方毫米}$ 、血小板數目回復至 $\geq 100,000/\text{立方毫米}$ 及與治療相關之腹瀉完全停止之前，不應進行新的療法。應將治療延遲1至2週，以自與治療相關的毒性中恢復過來。若病患在延遲2週之後仍未恢復，則應考慮停用坎普妥沙(Camptosar)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

81

第13表 就每週療程與每三週一次

的療程所建議之劑量校正作用

每週毒性 NCI分級 ^b 數值	在下一治療期間開始之際(在充分的恢復之後), 與先前療程之開始劑量相比較 ^a	
	每週	每三週一次
無毒性	維持劑量級	↑25 mg/m ² 至150 mg/m ² 之最大劑量
嗜中性白血球減少症		
1 (1500至1999/mm ³)	維持劑量級	維持劑量級
2 (1000至1499/mm ³)	↓25 mg/m ²	維持劑量級
3 (550 至999/mm ³)	省略劑量, 待恢復至第2級時投予 ↓25 mg/m ²	↓25 mg/m ²
4 (<500/mm ³)	省略劑量, 待恢復至第2級時投予 ↓50 mg/m ²	↓50 mg/m ²
嗜中性白血球減少性發熱(第4級嗜中性白血球減少症與第2級發熱)	省略劑量, 待恢復時投予↓50 mg/m ²	↓50 mg/m ²
其他血液毒性	就白血球減少症、血小板減少症及NCI毒性判據準進行劑量校正作用; 在後續療程開始之際係與上述嗜中性白血球減少症情況下所建議者相同。	
腹瀉		
1(排便比治療前多2-3次/日)	維持劑量級	維持劑量級
2(排便比治療前多4-6次/日)	↓25 mg/m ²	維持劑量級
3(排便比治療前多7-9次/日)	省略劑量, 待恢復至第2級時投予 ↓25 mg/m ²	↓50 mg/m ²
4(排便比治療前多10次/日)	省略劑量, 待恢復至第2級時投予 ↓50 mg/m ²	↓50 mg/m ²
其他非血液毒性		
1		維持劑量級
2		維持劑量級
3		↓25 mg/m ²
4		↓50 mg/m ²

a 所有的劑量校正作用應以先前之最嚴重毒性為基礎。

b 國家癌症研究所之一般毒性判據標準。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

82

反應與毒性評估：藉由每週之身體檢查及血液計數而測定毒性，及依據國家癌症研究所之一般毒性判據標準加以分級。在各治療前，將重複進行該等評估與完整的化學狀態分析。

病患將於日誌上每日記錄其等之排便習性與抗活動劑之使用。該日誌將包括服用PHY906之時間，記錄其等排便之頻率與稠度(成形的、鬆散的或水狀的)，及病患用以控制該症狀之抗活動性治療。

在第1週期之探訪之間，參與研究之護士每週將與病患接觸至少一次，以加強有關控制腹瀉與完成日誌記錄之說明。亦將使用既定之FAST方法，以評估涵蓋虛弱、噁心、嘔吐與食慾不振之整體生活品質。

在每次治療的臨床探訪時，一藥劑師將計數藥丸之數目，以評估PHY906之服藥服從性。反應係依據ECOG標準加以界定，及於患有可量測與評估的疾病之所有病患中評估之，但不構成本研究之終點。

Irinotecan之藥物動力學：將於所選擇的病患中進行藥物動力學研究，以評估PHY906是否影響Irinotecan之代謝與排除。對該等病患單獨投予Irinotecan之第一劑量(第1週期之第1日)，而PHY906之投藥將於第2天開始。

在Irinotecan之投藥前；在Irinotecan注射期間之第30、60與90分鐘；及於第1週期之第1日與第1週期之第8日的注射作用結束後0.5、1.5、3.5與6小時，在經肝素化的試管中收集血液試樣。將2.50微升的血漿添加至位於聚苯乙烯試

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

83

管中之500微升的內部標準溶液，而立即處理該試樣。內部標準溶液係每100毫升包括位於乙腈中的50微升/毫升之喜樹鹼，及以4毫升的冰醋酸加以酸化。將試樣渦旋30秒，置於40℃的水浴中15分鐘，冷卻至室溫，然後與900微升之25 mM三乙基胺緩衝液(pH 4.2)混合。將上清液移至1.5毫升的愛潘朵夫(Eppendorf)試管中，於微離心機中以13,000 x g離心4分鐘，以高性能液態層析法(HPLC)分析澄清的上清液之一部份。

色層分析係於一麥克羅梭(Microsorb) C18(4.5 x 250 毫米，粒子尺寸為5微米)逆相HPLC管柱中進行，其係以1 毫升/分鐘之72:28(體積/體積)的25 mM三乙基胺/乙腈緩衝液加以洗提，及使用具有 λ EX 372 nm與 λ EX 535 nm之螢光偵測器(Pharmacia & Upjohn公司，SOP #UPJ-120-5)。使用PC-NONLIN軟體(美國紐約州萊辛頓(Lexington)之Scientific Consulting公司)，藉由數據之非分格分析而測定最大血漿濃度、極限半生期及曲線下的面積(AUC)。藥物動力學研究將於第1週期之第1日與第1週期之第8日進行，以測定長期暴露於PHY906是否對於血漿中的Irinotecan肅清作用具有累積性的影響。

應瞭解前述的討論與實例，係僅用於詳細說明一些較佳的具體例。因此，該等具有一般技藝者應明瞭可獲致不同的改良與相等物，而不偏離本發明之精神與範疇。在本專利申請案中所指出之所有的期刊文章、其他的參考文獻、專利及專利申請案，係在此完整地併入本案以為參考

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

84

資料。

前述的詳細說明係僅為了增進清楚的理解，而不應視作不必要之限制，因改良之處將為嫺熟技藝者所顯而易見的。

雖本發明係以其特定的具體例加以說明，應瞭解其能進一步地加以改良，及本申請案意欲涵蓋大體上遵循本發明的原理所獲致之本發明的任一種變化、用途與修正，及包括在本發明所屬技藝之已知或慣用操造領域內之該等偏離本揭露內容者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

85

在說明書之正文中未提供完整引述之參考文獻

所有在此所引述之參考文獻，係在此完整地併入本案。

Bienvenu JA, Monneret G, Gutowski MC. et al. Cytokine assays in human sera and tissues Toxicology 129: 55-61(1998).

Bleiberg, H.: CPT-11 in Gastrointestinal Cancer. European Journal of Cancer, Vol. 35, No. 3, 371-379, 1999.

Bleiberg, H., Cvitkovic, E.: Characterization and clinical management of CPT-11 (irinotecan)-induced adverse events: The European perspective. Eur. J. Cancer 32A(Suppl 3):S18-S23, 1996.

Calabresi P. and Chabner BA: Chemotherapy of Neoplastic Diseases, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, Section X:1225-1232, 1996.

Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P.: Antineoplastic Agents, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, Chapter 51:1233-1287.

Chen J. J.W, Wu R, Yang PC, et al. Profiling expression patterns and isolating differentially expressed genes by cDNA microarray system with colorimetry detection. Genomics 51:313-324 (1998).

Chu, X-Y, Kato, Y, Ueda, K. et al. Biliary Excretion Mechanism of CPT-11 and Its Metabolites in Humans: Involvement of Primary Active Transporters. Cancer Res. 58:5137-5143, 1998.

Douillard J., Cunningham D., Roth A., Germa J., James R., Karasek P., Jandik P., Iveson T., Carmichael J., Gruia G., Dembak M., Silbaud D., Rougier P.: A randomized phase III trial comparing Irinotecan + 5FU/Follic Acid (FA) to the same schedule of 5FU/FA in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) as front line chemotherapy (CT), Proc. ASCO, Vol. 18, 233a, 1999.

Gilman, M. 1993. Ribonuclease protection assay. In Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1. (Ausubel, F.M., R. Brent, R.E. Kingston, D.D. Moore, J.G. Seidman, J.A. Smith and K. Stuhl, eds.), pp 4.7.1-4.7.8, John Wiley and Sons, Inc., New York.

Guo X, Lerner-Tung M, Chen HX, Chang CN, Zhu JL, Chang CP, Pizzorno G, Lin, TS, Cheng YC. 5-Fluoro-2 pyrimidinone, A liver aldehyde oxidase-activated prodrug of 5-fluorouracil. Biochem Pharm, 49, 1111-1116 (1995)

Gupta E, Mick R, Ramirez J, Wang X, Lestingi TM, Vokes EE, Ratain MJ: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. J Clin Oncol 15:1502-1510, 1997.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

86

Haaz M.C., Rivory, L., Riche, C., et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer Res* 58:468-472 (1998).

Hani Oka Hiroshi, Taki No Ko Suke: Application of 212 formula of Kampo Medicine. Kabusiki Kaishya, Tokyo, Japan, 1998.

Hsu H. and Hsu C., Commonly used Chinese herbal formulas; Companion Handbook, Ohai Press.

Joulia, J., Pinguet, F., Ychou, M., Duffour, J., Astre, C. and Bressolle, F.: Plasma and Salivary Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil (FU) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving FU Bolus Plus Continuous Infusion with High-dose Folinic Acid. *European Journal of Cancer*, Vol. 35, No. 2, 26-301, 1999.

Kaneda N., Nagata H., Furuta T., Yokokura T.: Metabolism and pharmacokinetics of the camptothecin analogue CPT-11 in the mouse. *Cancer Res* 50:1715-1720, 1990.

Kivisto K.T., Kroemer H.K. and Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J. Clin Pharmacol* 40:523-530 (1995).

Koima K., et. al. Long-term administration of Asho-saiko-to@increase cytochrome P-450 mRNA level in mouse liver. *Biol. Pharm. Bull.* 21:426-428, 1998.

Lombardi V.R.M, Garcia M and Cacabelos L.R.R. Characterization of cytokine production, screening of lymphocyte subset patterns and in vitro apoptosis in healthy and Alzheimer's Disease (AD) individuals. *Journal of Neuroimmunol* 97:163-171(1999).

Miller CL and Eaves CJ. Expansion in vitro of adult murine hematopoietic stem cells with transplantable lympho-myeloid reconstituting ability. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:13648-13653 (1997).

Mori K., Hirose T., Machida S., Tominaga K.: Kampo medicines for the prevention of irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 25:1159-63, 1998.

Marita M., Nagai E., Hagiwara H., Aburada M., Yokoi T., Kamataki T.: Inhibition of beta-glucuronidase by natural glucuronides of kampo medicines using glucuronide of SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) as a substrate. *Xenobiotica* 23:5-10, 1993.

Peters, G. and van Groeninger, C.: Clinical relevance of biochemical modulation of 5-fluorouracil. *Annals of Oncology* 2: 469-480, 1991.

Pinedo, H. and Peters, G.: Fluorouracil: Biochemistry and Pharmacology. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 6, No. 10 (October), 1633-1664, 1988.

Pizzorno G., Wiegand R., Lentz S. and Handschumacher R., Brequinar Potentiates 5-Fluorouracil antitumor activity in a Murine model colon 38 tumor by tissue-specific modulation of uridine nucleotide pools. *Cancer Res.*, 52: 1660-1665, 1992

Roby C.A., Anderson GD and Dryer DA et al. St John's Wort: Effect on CYP3A4 activity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 67, 451-457 (2000).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (87)

Saliba F, Hagipantelli R, Misset J-L, Bastian G, vassal G, Bonnay M, Herait P, Cote C, Mahjoubi M, Mignard D, Cvitkovic E: Pathophysiology and therapy in irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: A prospective assessment. *J Clin Oncol* 16:2745-2751, 1998.

Saltz LB, Locker PK, Plotta N, Elfring GL, Miller LL: Weekly Irinotecan (CPT-11), Leucovorin (LV), and Fluorouracil (FU) is superior to daily x5 LV/FU in patients (PTS) with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC), *Proc. ASCO*, Vol.18, 233a, 1999.

Stucky-Marshall, L.: New Agents in Gastrointestinal Malignancies: Part 1: Irinotecan in Clinical Practice, *Cancer Nursing*, 22(3): 212-219, 1999.

Takasuna K, Takehiro H, Hirohashi M, Kato M, et al. Involvement of b-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Res.* 56:3752-3757 (1996).

Takasuna K, Takehiro H, Hirohashi M, et al. Inhibition of intestinal microflora - glucuronidase modifies the distribution of the active metabolite of the antitumor agent, irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 42:280-286 (1998).

Wasserman E., Myara A., Lokiec F., Goldwasser F., Trivin F., Mahjoubi M., Misset J., Cvitkovic E.: Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: Two case reports. *Ann Oncol* 8:1049-1051, 1997.

Wierda D. and Matamoros M. Partial characterization of bone marrow hemopoiesis in mice after cisplatin administration. *Toxicol & Applied Pharmacol* 75:25-34(1984).

Xu Guo-Jun, Introduction to the Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical Science Publication Inc., Beijing, China, 1996, p.398.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

四、中文發明摘要(發明之名稱：草藥組成物PHY-906及其在化學治療中之用途)

本發明提供適用於增加藥物(包括該等用於治療疾病—特別是病毒感染與癌症的贅生物者)的治療指標之草藥組成物。本發明提供適用於改善進行化學治療之一個體的生活品質之方法。更進一步，本發明藉由對進行該化學治療之一個體投予草藥組成物PHY-906，而增加該化學治療藥物的治療指標，進而增進疾病之治療。

英文發明摘要(發明之名稱：HERBAL COMPOSITION PHY906 AND ITS USE IN CHEMOTHERAPY)

This invention provides herbal compositions useful for increasing the therapeutic index of drugs, including those used in the treatment of disease, especially viral infections and neoplasms of cancer. This invention provides methods useful for improving the quality of life of an individual undergoing chemotherapy. Furthermore, this invention improves the treatment of disease by increasing the therapeutic index of chemotherapy drugs by administering the herbal composition PHY906 to a person undergoing such chemotherapy.

六、申請專利範圍

第 090105449 號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：98 年 9 月

1. 一種用於化學治療、或用於減輕一化學治療化合物的副作用、或用於增進一化學治療配方的治療效力、或用於增進一化學治療化合物的抗腫瘤活性的組成物，其包括：

- i) 一種藥學上可接受的載劑；

- ii) 一種草藥製劑，其基本上由黃芩類 (*Scutellaria*)、甘草類 (*Glycyrrhiza*)、棗類 (*Ziziphus*) 及芍藥類 (*Paeonia*) 組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草 (*Anemone rivularis*)、峨嵋唐松草 (*Thalictrum omelense*)、闊葉大功勞 (*Mahonia bealei*)、南日竹 (*Nandina domestica*)、西南黃芩 (*Scutellaria amoena*)、貝爾佳黃芩 (*Scutellaria baicalensis*)、中甸黃芩 (*Scutellaria chungtienensis*)、草化黃芩 (*Scutellaria hypericifolia*)、麗江黃芩 (*Scutellaria likiangensis*)、鈍葉黃芩 (*Scutellaria obtusifolia*)、喜蔭黃芩 (*Scutellaria regelian*)、甘肅黃芩 (*Scutellaria rehderiana*)、大黃芩 (*Scutellaria tenax*) 以及黃花黃芩 (*Scutellaria viscidula*)；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草 (*Abrus mollis*)、粗毛甘草 (*Glycyrrhiza aspera*)、黃甘草 (*Glycyrrhiza eurycarp*)、光果甘草 (*Glycyrrhiza glabra*)、脹果甘草 (*Glycyrrhiza inflata*)、圓果甘草 (*Glycyrrhiza squamulosa*)、甘草 (*Glycyrrhiza uralensis*) 以及假秦艽 (*Phlomis*

六、申請專利範圍

betonicoides)；棗類係紅棗(*Ziziphus jujuba*)；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹(*Paeonia delavayi*)、芍藥(*Paeonia lactiflora*)、美麗芍藥(*Paeonia maire*)、草芍藥(*Paeonia obovata*)、紙用瑞香(*Daphne papyracea*)、青洋蓐(*Cynanchum otophyllum*)以及四葉蓐(*Codonopsis lanceolaria*)；及

iii)一或多種化學治療化合物，其中該化學治療化合物選自於由下列所組成之群中：一種irinotecan配方(CPT-11)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、etoposide(VP-16)、甲醯四氫葉酸(LV)及 β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(Oddc)。

2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。
3. 一種用於於需要治療癌症之哺乳類動物中增加癌症治療化合物的治療指標之藥學組成物，其包括一種藥學上可接受的載劑及一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓐以及

六、申請專利範圍

四葉蓼。

4. 如申請專利範圍第3項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。
5. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中來自該藥草之物質形式，係為來自一濃縮水溶液的粒狀萃取物之形式。
6. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該組成物係為一種可食入的形式。
7. 如申請專利範圍第6項之藥學組成物，其中該可食入之形式係選自於由下列所組成之群中：粉末、膠囊、液體及錠劑。
8. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該組成物係為一栓劑形式。
9. 如申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該哺乳類動物係為一人類。
10. 一種用於在一需要治療癌症的哺乳類動物中治療癌症的藥學組成物，其包括：

i) 一種藥學上可接受的載劑；

ii) 一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物

六、申請專利範圍

種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓐以及四葉蓐；及

iii) 一或多種化學治療化合物，其中該化學治療化合物選自於由下列所組成之群中：一種irinotecan配方(CPT-11)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、etoposide(VP-16)、甲醯四氫葉酸(LV)及 β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(Oddc)。

11. 如申請專利範圍第10項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。

12. 如申請專利範圍第10項之藥學組成物，其中該哺乳類動物係為一人類。

13. 一種用於在一需要治療癌症的哺乳類動物中治療癌症的藥學組成物，其與一或多種化學治療化合物共同投藥，其中該化學治療化合物選自於由下列所組成之群中：一種irinotecan配方(CPT-11)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、etoposide(VP-16)、甲醯四氫葉酸(LV)及 β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(Oddc)，該藥學組成物包括：

i) 一種藥學上可接受的載劑；

ii) 一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、

六、申請專利範圍

麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓐以及四葉蓐。

14. 如申請專利範圍第13項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。
15. 如申請專利範圍第13項之藥學組成物，其中該組成物係於投予一或多種化學治療化合物之前投藥。
16. 如申請專利範圍第13項之藥學組成物，其中該組成物係於投予一或多種化學治療化合物之後投藥。
17. 如申請專利範圍第13項之藥學組成物，其中該哺乳類動物係為一人類。
18. 一種用於調節血液或免疫活性之藥學組成物，其藉由投予至需要該藥學組成物的一哺乳類動物來治療一疾病，該藥學組成物基本上由一種藥學上可接受的載劑及一種草藥製劑組成，該草藥製劑基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘

六、申請專利範圍

草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓐以及四葉蓐。

19. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。
20. 如申請專利範圍第18項之藥學組成物，其中來自該藥草之物質形式，係為來自一濃縮水溶液的粒狀萃取物之形式。
21. 如申請專利範圍第18項之藥學組成物，其中該組成物係為一種可食入的形式。
22. 如申請專利範圍第21項之藥學組成物，其中該可食入的形式係選自於由下列所組成之群中：粉末、膠囊、液體及錠劑。
23. 如申請專利範圍第18項之藥學組成物，其中該組成物係為一栓劑形式。
24. 如申請專利範圍第18項之藥學組成物，其中該哺乳類動物係為一人類。
25. 一種用於改善正進行化療之一哺乳類動物的生活品質之藥學組成物，其係與一或多種化學治療化合物共同投藥，其中該化學治療化合物選自於由下列所組成之群中：一種irinotecan配方(CPT-11)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、etoposide(VP-16)、甲醯四氫葉酸(LV)及 β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(Oddc)，該藥學組成物包括：

i) 一種藥學上可接受的載劑；

六、申請專利範圍

ii) 一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓐以及四葉蓐。

26. 如申請專利範圍第25項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。

27. 如申請專利範圍第25項之藥學組成物，其中該哺乳類動物係為一人類。

28. 一種用於治療癌症的藥學組成物，其包括一化學治療攝生組合，該化學治療攝生組合包括一化學治療化合物及一組成物，其中該化學治療化合物選自於由下列所組成之群中：一種 irinotecan 配方 (CPT-11)、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、etoposide (VP-16)、甲醯四氫葉酸 (LV) 及 β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷 (Oddc)；而該組成物包括：

i) 一種藥學上可接受的載劑；及

ii) 一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南

六、申請專利範圍

日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓐以及四葉蓐。

29.如申請專利範圍第28項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。

30.一種用於治療癌症的治療攝生組合，其包括一化學治療化合物及一組成物，其中該化學治療化合物選自於由下列所組成之群中：一種irinotecan配方(CPT-11)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、etoposide(VP-16)、甲鹽四氫葉酸(LV)及 β -L-二噁茂烷-胞嘧啶核苷(Oddc)，而該組成物包括：

i)一種藥學上可接受的載劑；及

ii)一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍

六、申請專利範圍

藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓼以及四葉蓼。

31.如申請專利範圍第30項之攝生組合，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。

32.如申請專利範圍第1項之組成物，其中該組成物包括三種化學治療化合物。

33.如申請專利範圍第32項之組成物，其中該化學治療化合物係為CPT-11、FU及LV。

34.如申請專利範圍第10、13或25項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物係與三種化學治療化合物共同投藥。

35.如申請專利範圍第34項之藥學組成物，其中該三種化學治療化合物係為CPT-11、FU及LV。

36.如申請專利範圍第28項之藥學組成物，其中該組成物包含一種包括有三種化學治療化合物之化學治療配方。

37.如申請專利範圍第36項之藥學組成物，其中該三種化學治療化合物係為CPT-11、FU及LV。

38.一種用於抗病毒治療的組成物，其包括：

i)一種藥學上可接受的載劑；

ii)一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物

六、申請專利範圍

種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓼以及四葉蓼；及

iii) 一或多種抗病毒劑。

39. 如申請專利範圍第38項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。

40. 如申請專利範圍第38項之組成物，其中該一或多種之抗病毒劑係為抗逆轉錄病毒劑。

41. 如申請專利範圍第38項之組成物，其中該抗病毒劑係選自於由下列組成之群中：AZT、DDI、3TC及D4T。

42. 如申請專利範圍第38項之組成物，其中該組成物包括三種抗病毒劑。

43. 如申請專利範圍第42項之組成物，其中該三種抗病毒劑係選自下列群中：1) d4T、3TC與蛋白酶抑制劑；2) AZT、3TC與蛋白酶抑制劑；及3) AZT、DDI與蛋白酶抑制劑。

44. 如申請專利範圍第43項之組成物，其中該蛋白酶抑制劑係選自於由下列組成之群中：拿菲那菲(nelfinavir)、英迪那菲(indinavir)、沙奎那菲(saquinavir)與裏托那菲(ritonavir)。

45. 一種用於治療一癌症病患的藥學組成物，其包括：

i) 一種藥學上可接受的載劑；

六、申請專利範圍

ii) 一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓐以及四葉蓐；及

iii) 一或多種抗病毒劑。

46. 如申請專利範圍第45項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。

47. 一種用於增進一抗病毒療法的治療效用之藥學組成物，其包括：

i) 一種藥學上可接受的載劑；

ii) 一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘

六、申請專利範圍

草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓼以及四葉蓼；及

iii)一或多種抗病毒劑。

48. 如申請專利範圍第47項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。

49. 一種用於增進一抗病毒療法的抗病毒活性之藥學組成物，其包括：

i)一種藥學上可接受的載劑；

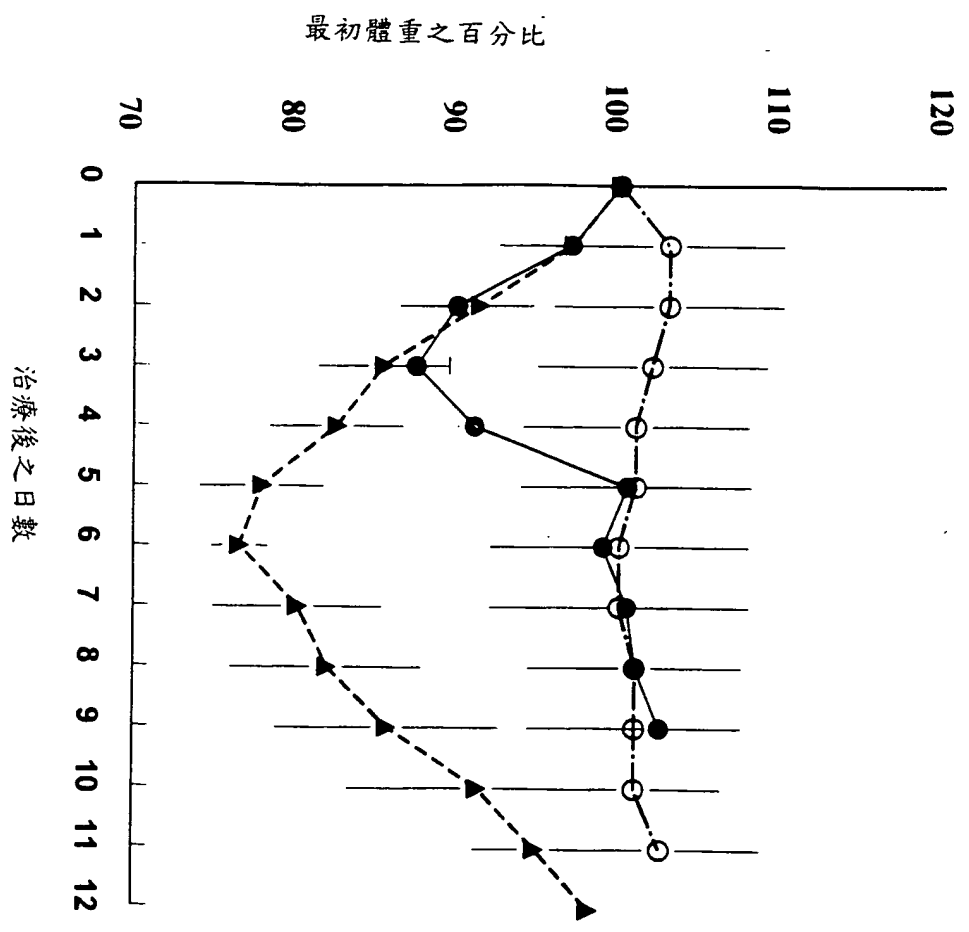
ii)一種草藥製劑，其基本上由黃芩類、甘草類、棗類及芍藥類組成，其中黃芩類係選自以下所構成之植物類群之物種：虎掌草、峨嵋唐松草、闊葉大功勞、南日竹、西南黃芩、貝爾佳黃芩、中甸黃芩、草化黃芩、麗江黃芩、鈍葉黃芩、喜蔭黃芩、甘肅黃芩、大黃芩以及黃花黃芩；甘草類係選自以下所構成之植物類群之物種：毛雞骨草、粗毛甘草、黃甘草、光果甘草、脹果甘草、圓果甘草、甘草以及假秦艽；棗類係紅棗；且芍藥類係選自以下所構成之植物類群之物種：滇牡丹、芍藥、美麗芍藥、草芍藥、紙用瑞香、青洋蓼以及四葉蓼；及

iii)一或多種抗病毒劑。

50. 如申請專利範圍第49項之組成物，其中該草藥製劑係基本上由貝爾佳黃芩、甘草、紅棗及芍藥組成。

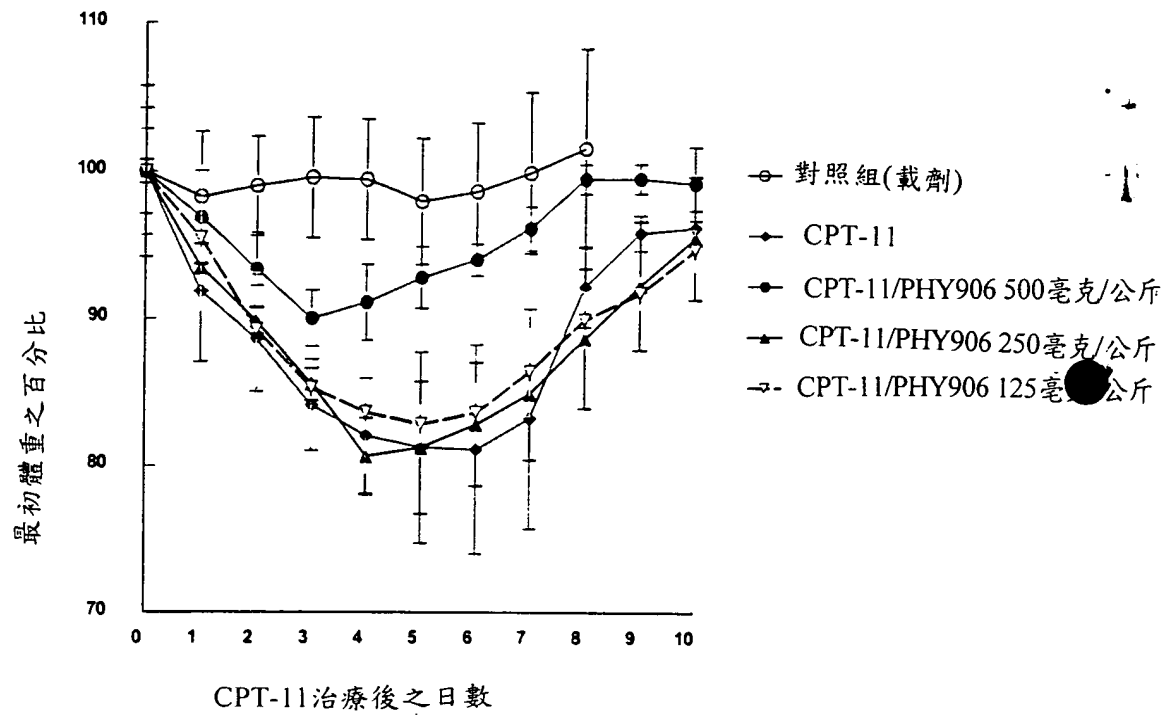
90105449

CPT-11對於正常小鼠的體重變化之影響

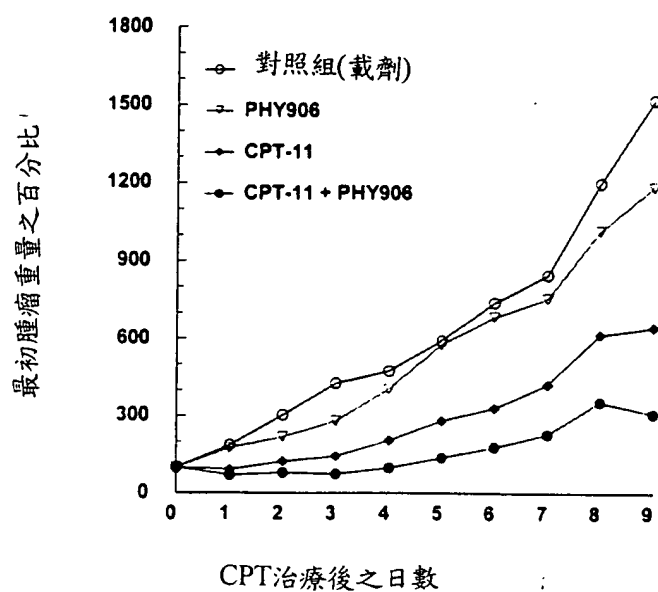


N=4	無治療 (第3日)	CPT-11 300毫克/公斤 (第3日)	CPT-11 400毫克/公斤 (第6日)
		P < 0.01	P < 0.01
		P < 0.01	P < 0.05
		P < 0.01	

● CPT-11 300毫克/公斤
▲ CPT-11 400毫克/公斤
○ 無治療

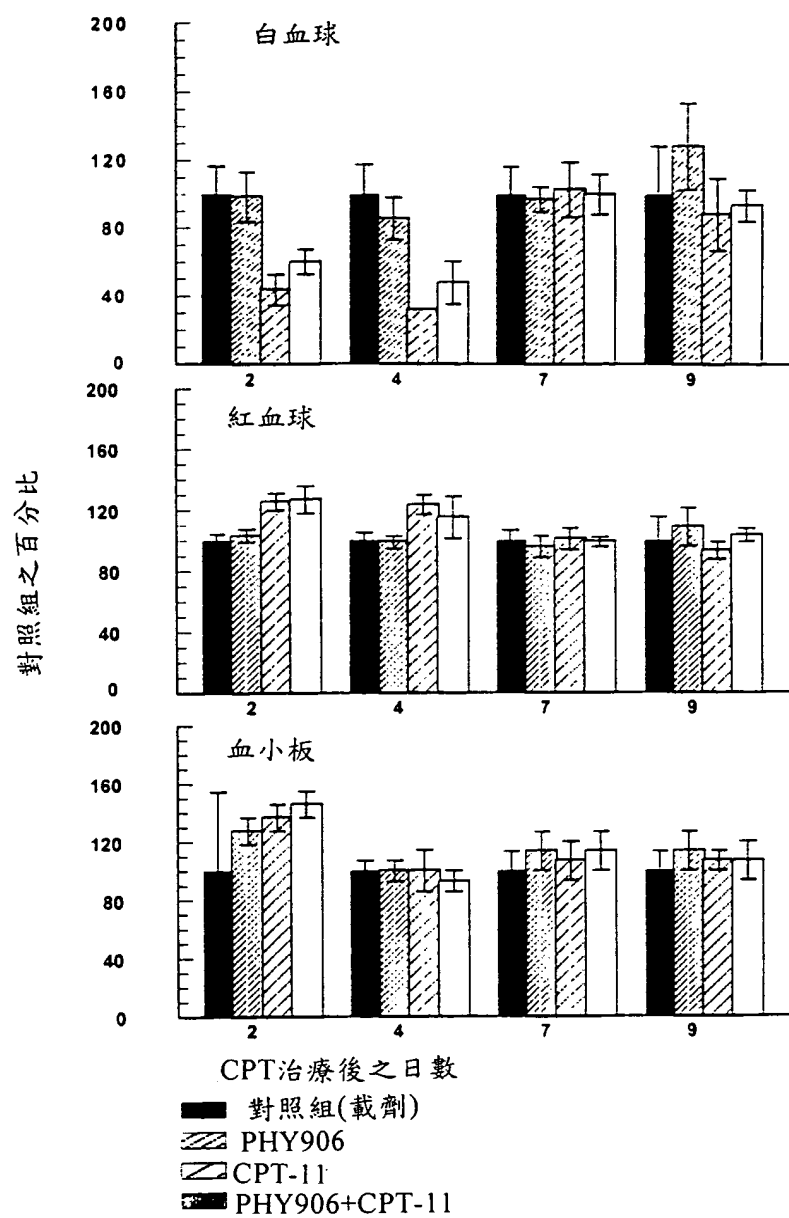


第 2 圖 在經CPT-11治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於體重之影響

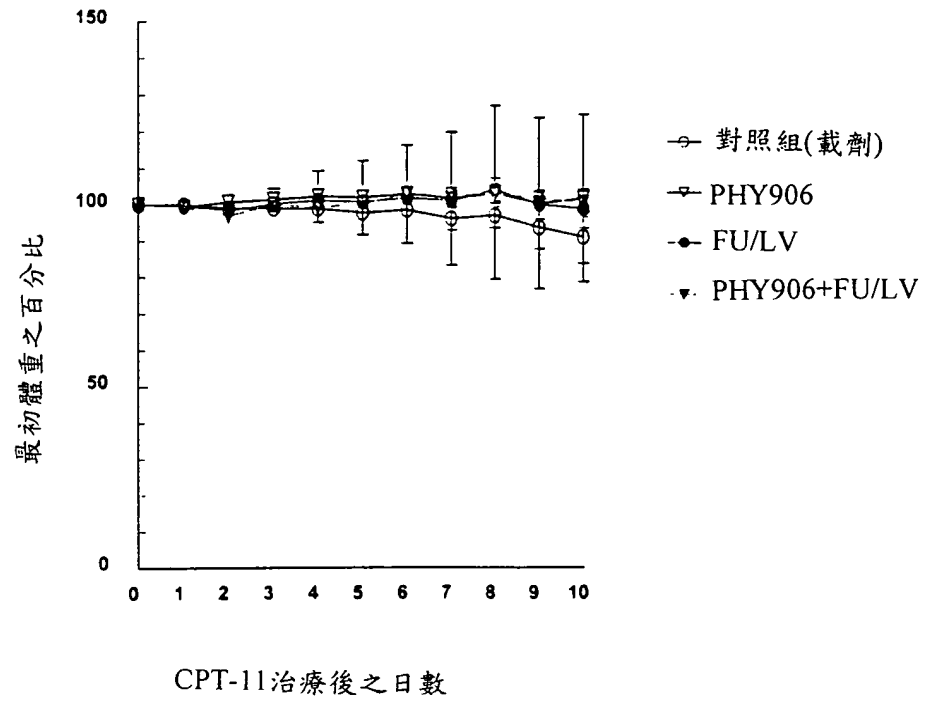


第6日之t- 測試P值	對照組 (載劑)	PHY906	CPT-11	CPT-11與 PHY906
PHY906	0.5950	—	0.0027	0.0001
CPT-11	0.0004	0.0027	—	0.0007
CPT-11與 PHY906	0.0001	0.0001	0.0007	—

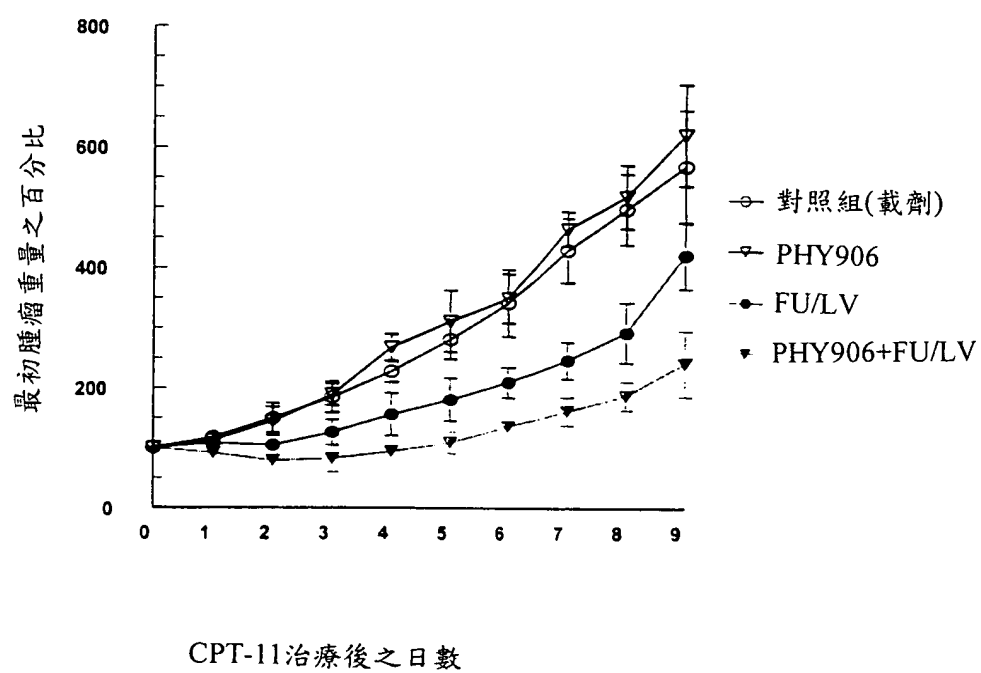
第 3 圖 在經CPT-11治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中
PHY906對於腫瘤生長之影響



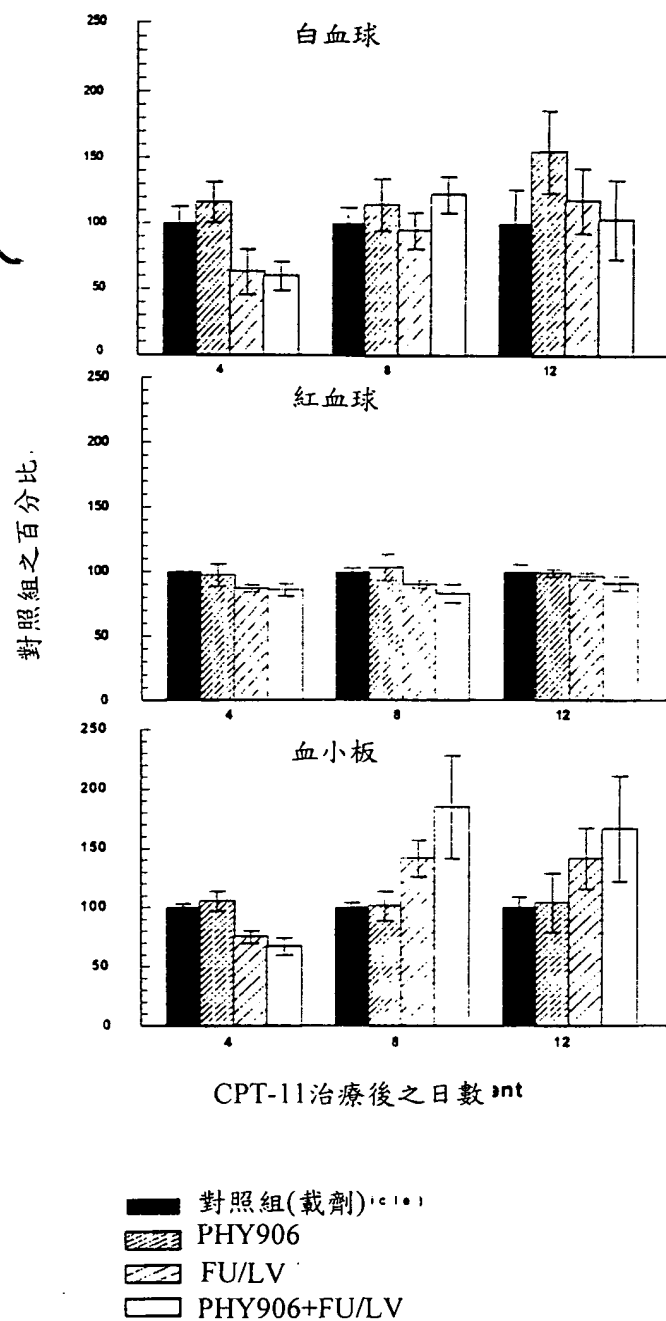
第 4 圖 在經CPT-11治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中
PHY906對於血液變化之影響



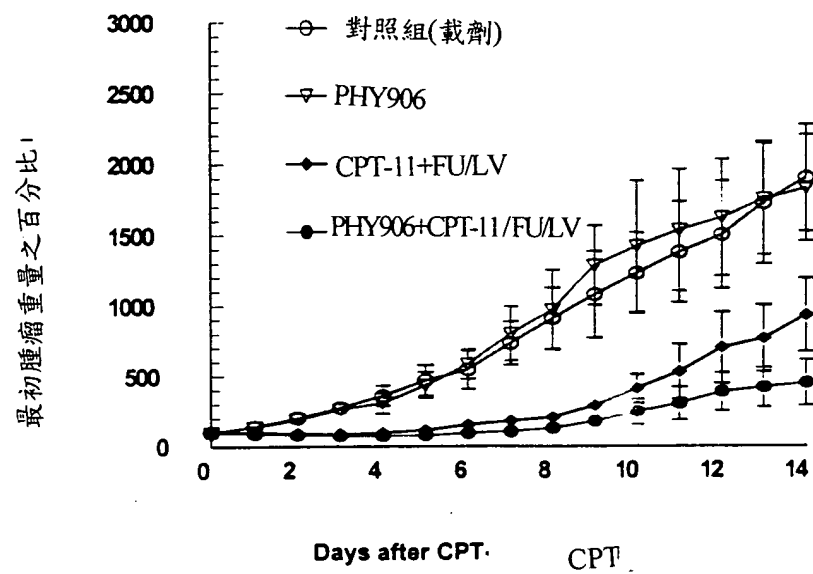
第 5 圖 在經FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中
PHY906對於體重之影響



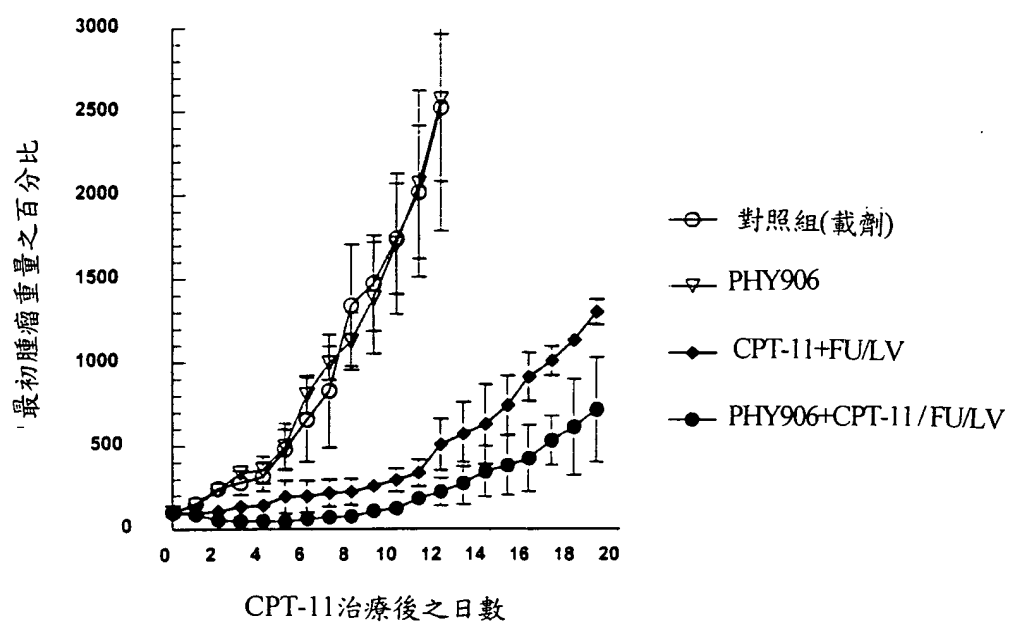
第 6 圖 在經FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中
PHY906對於腫瘤生長之影響



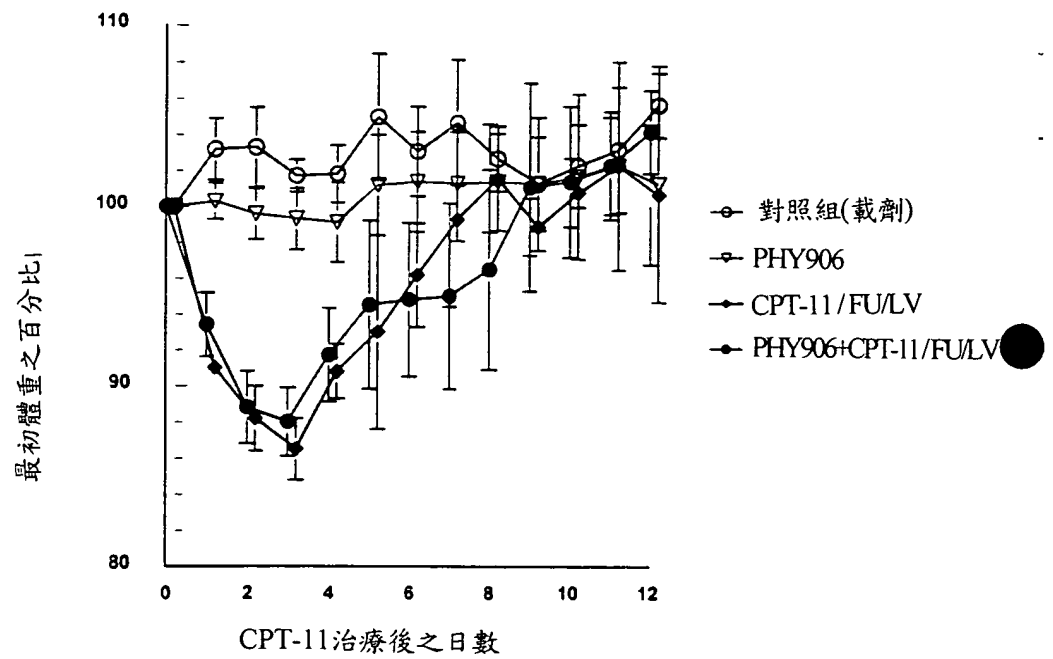
第 7 圖 在經FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中U/LV Treated PHY906對於血液變化之影響



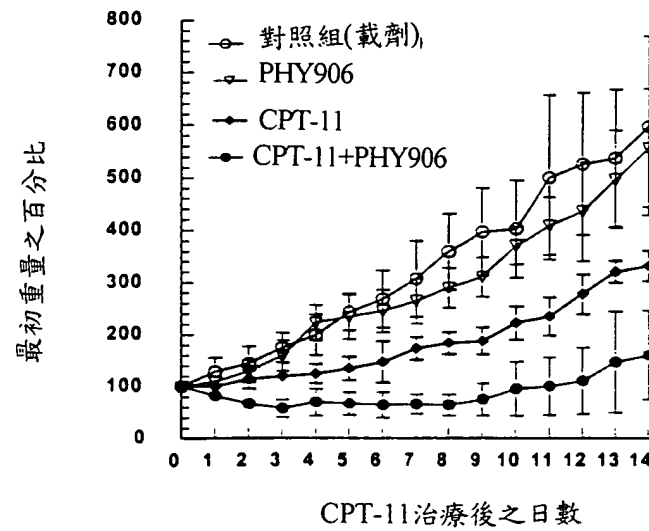
第 8 圖 在經CPT-11 / FU/LV (200/100/100毫克/公斤)治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於腫瘤生長之影響



第 9 圖 在經CPT-11 / FU/LV治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中
PHY906對於腫瘤生長之影響

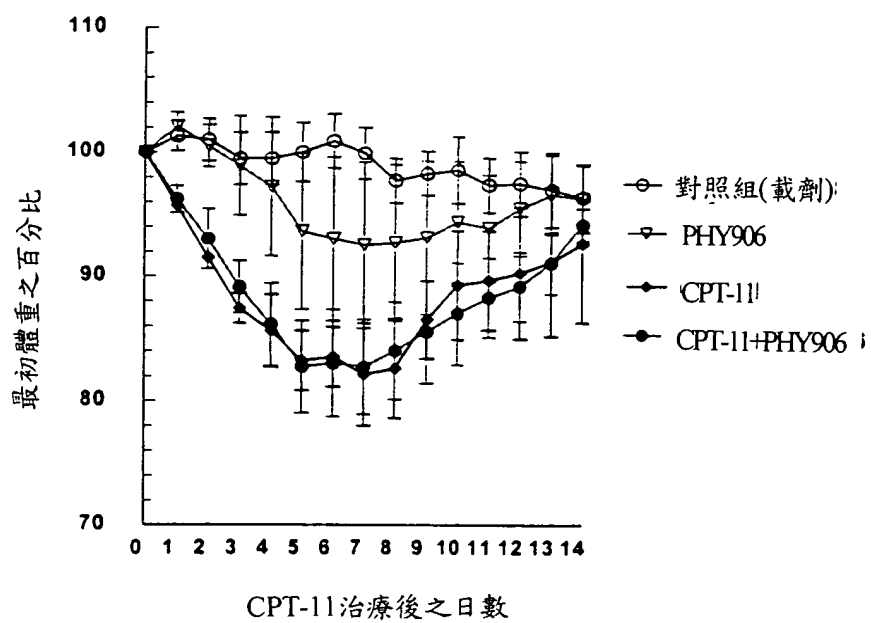


第 10 圖 在經CPT-11/FU/LV(300/100/100毫克/公斤)治療之具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於體重之影響

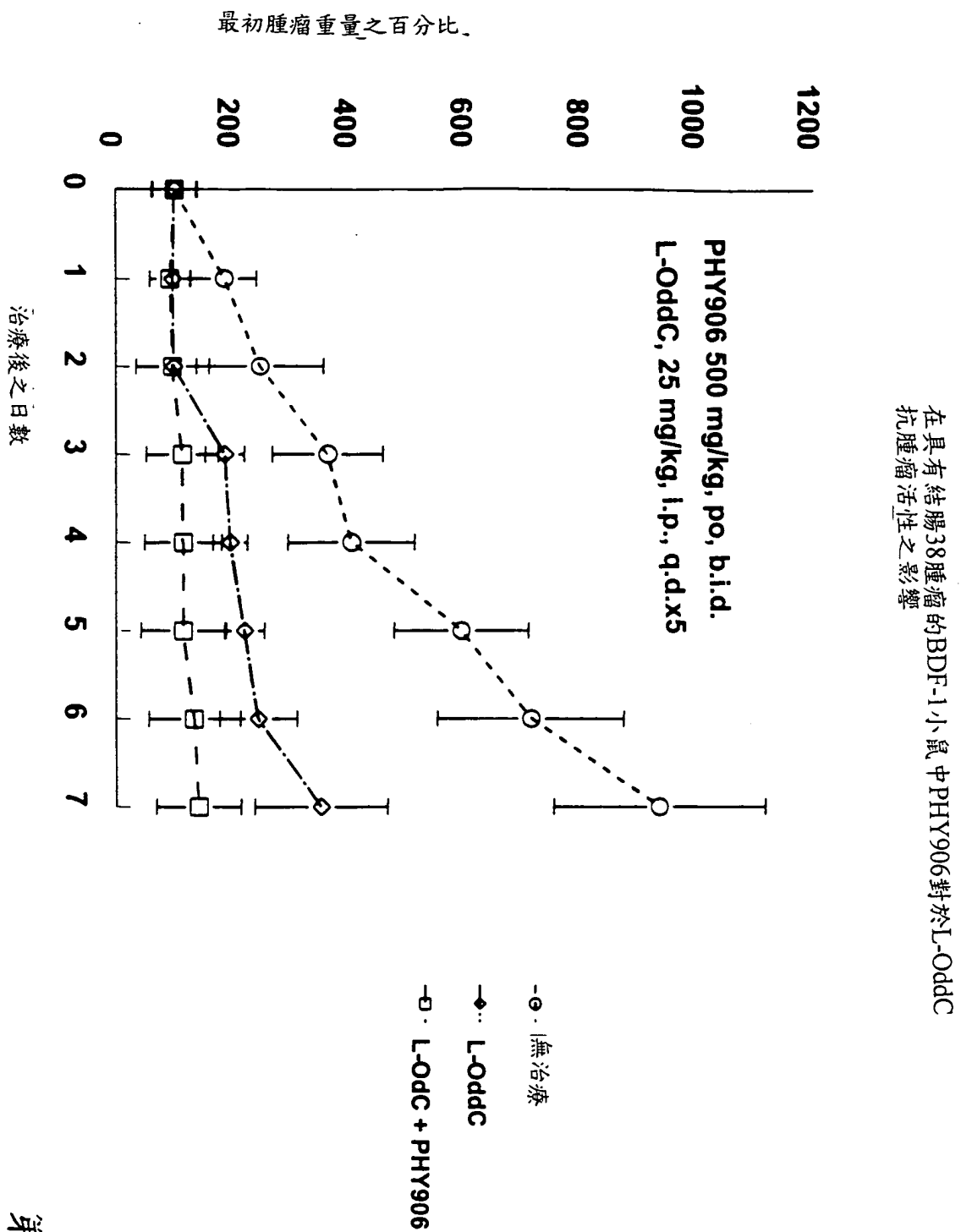


於第14日之 t-測試(P值)	對照組(載劑)	CPT-11	PHY906
CPT011	0.02	----	0.02
PHY906	0.6	0.02	----
CPT-11 + PHY906	0.002	0.01	0.003

第 11 圖 在經CPT-11治療之具有人類HepG2腫瘤的NCr小鼠中
PHY906對於腫瘤生長之影響

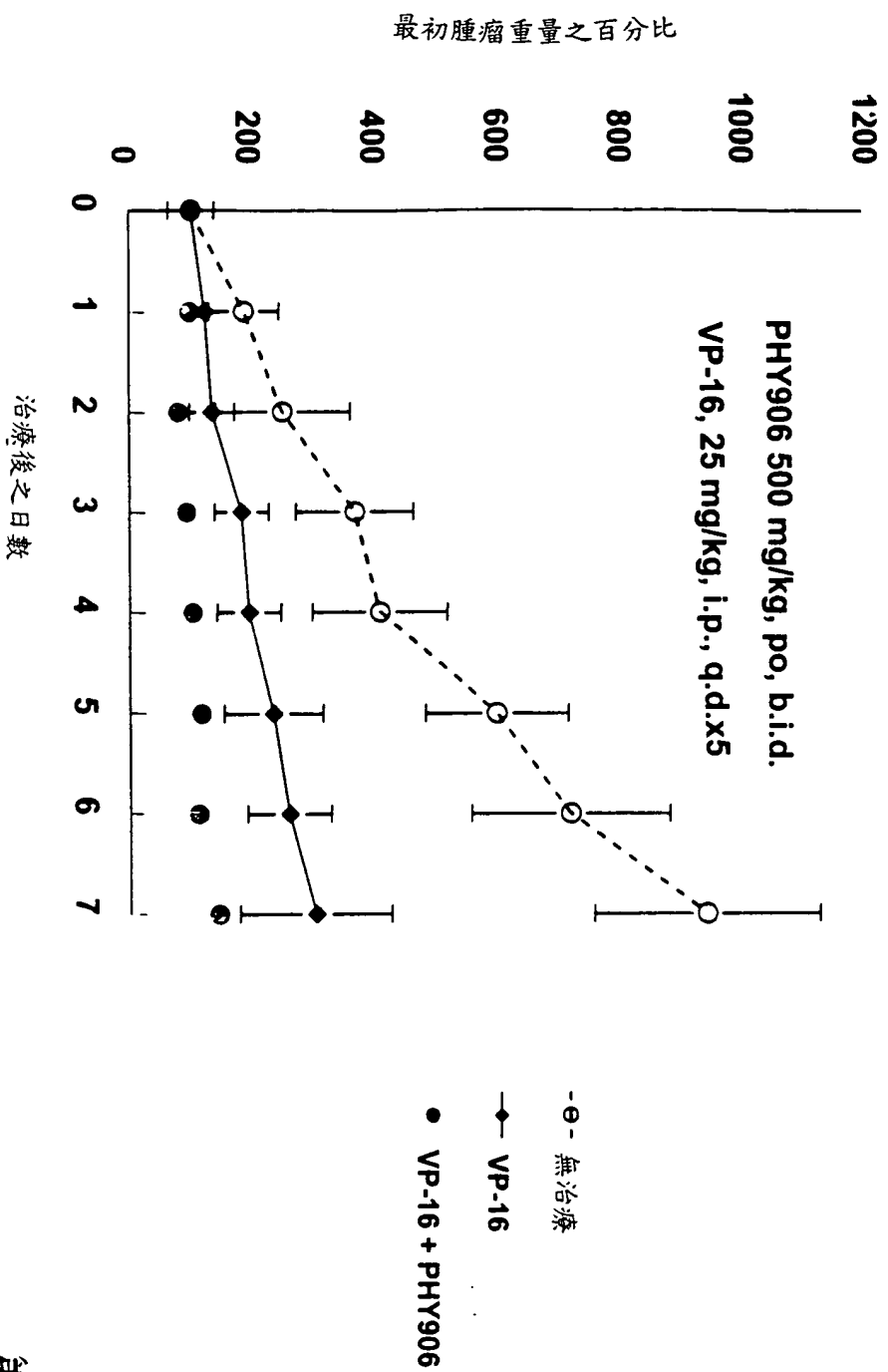


第 12 圖 在經CPT-11治療之具有人類HepG2腫瘤的NCr小鼠中
PHY906對於體重之影響



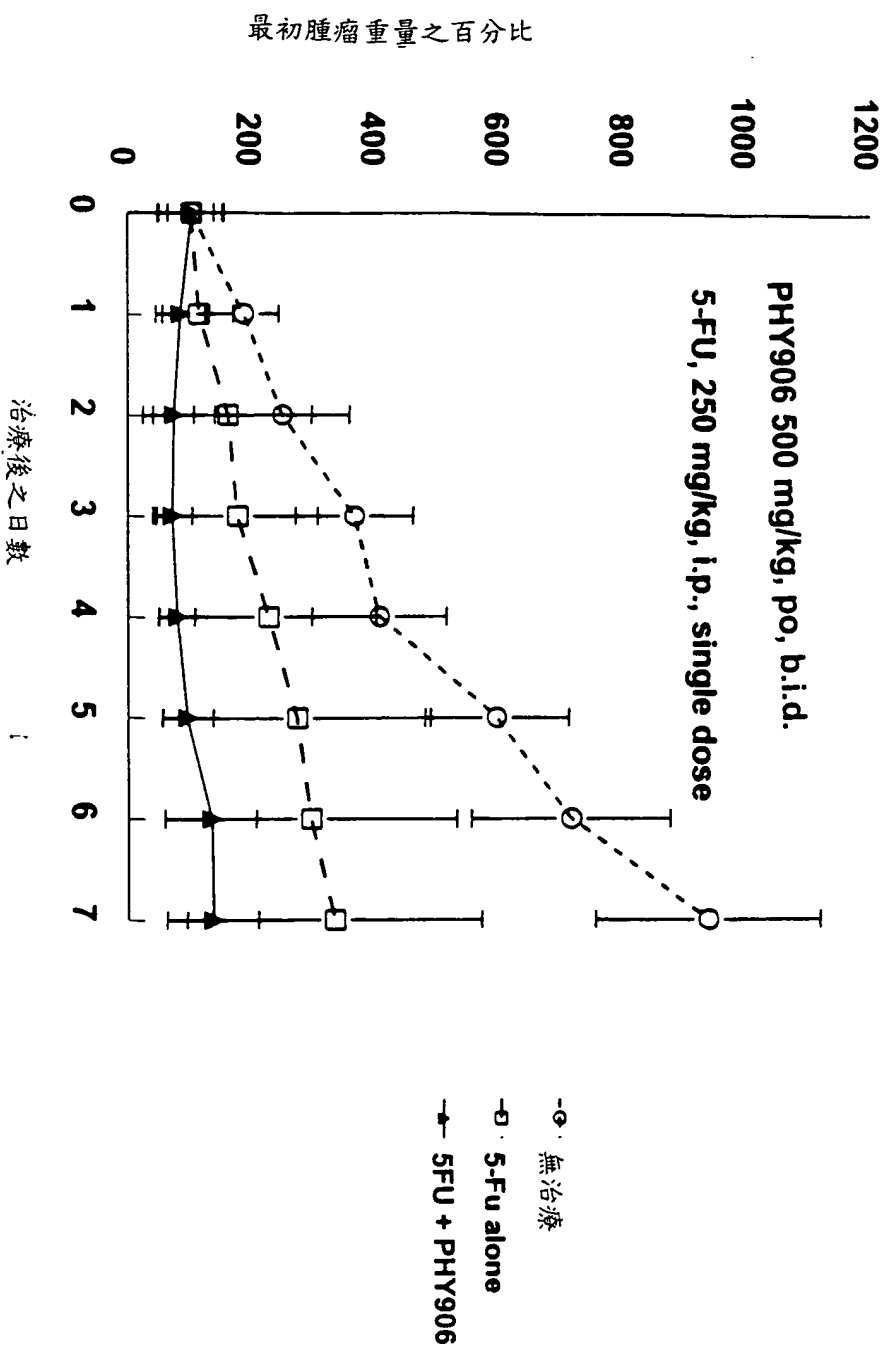
第 13 圖

在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於VP-16
的抗腫瘤活性之影響

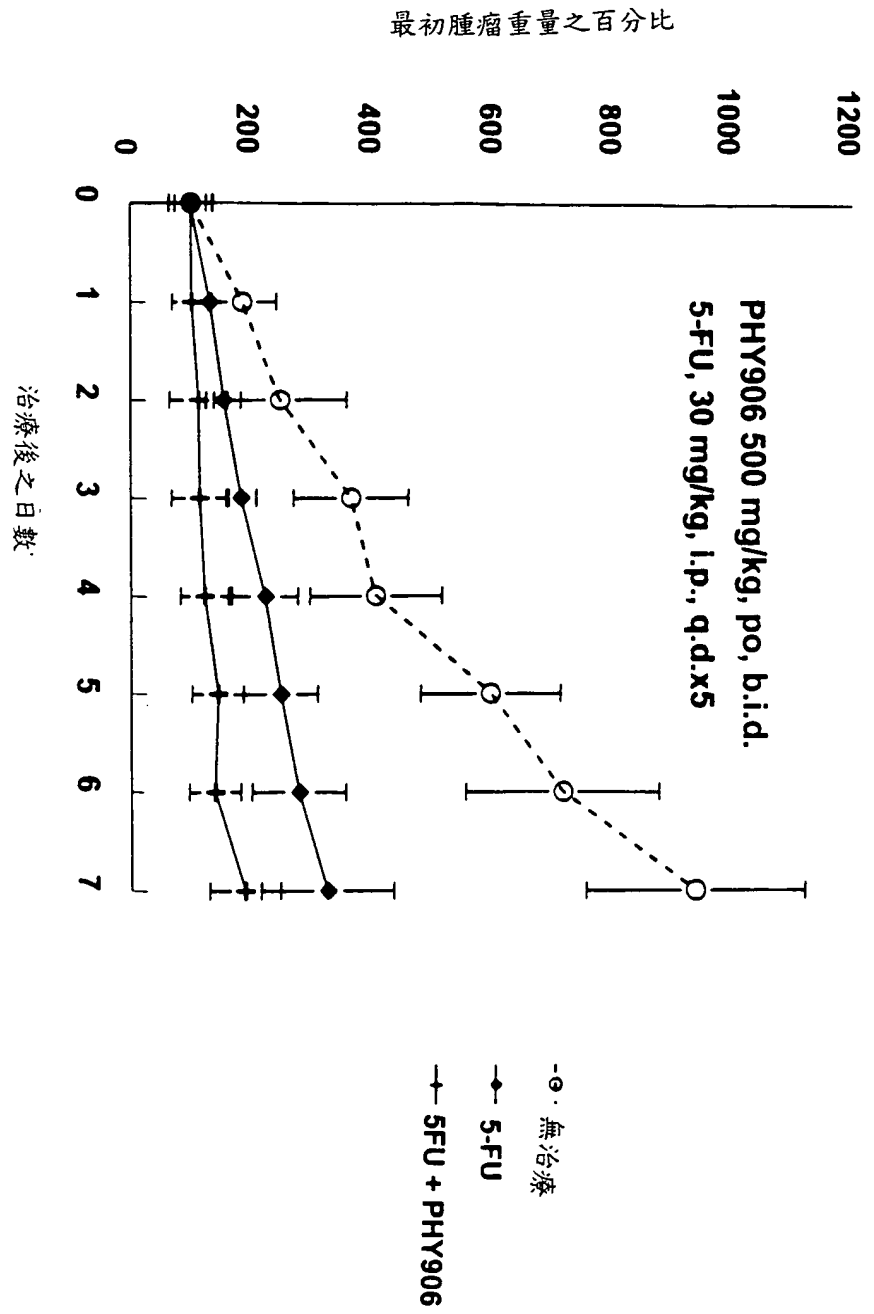


第 14 圖

在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於5-Fu
的抗腫瘤活性之影響

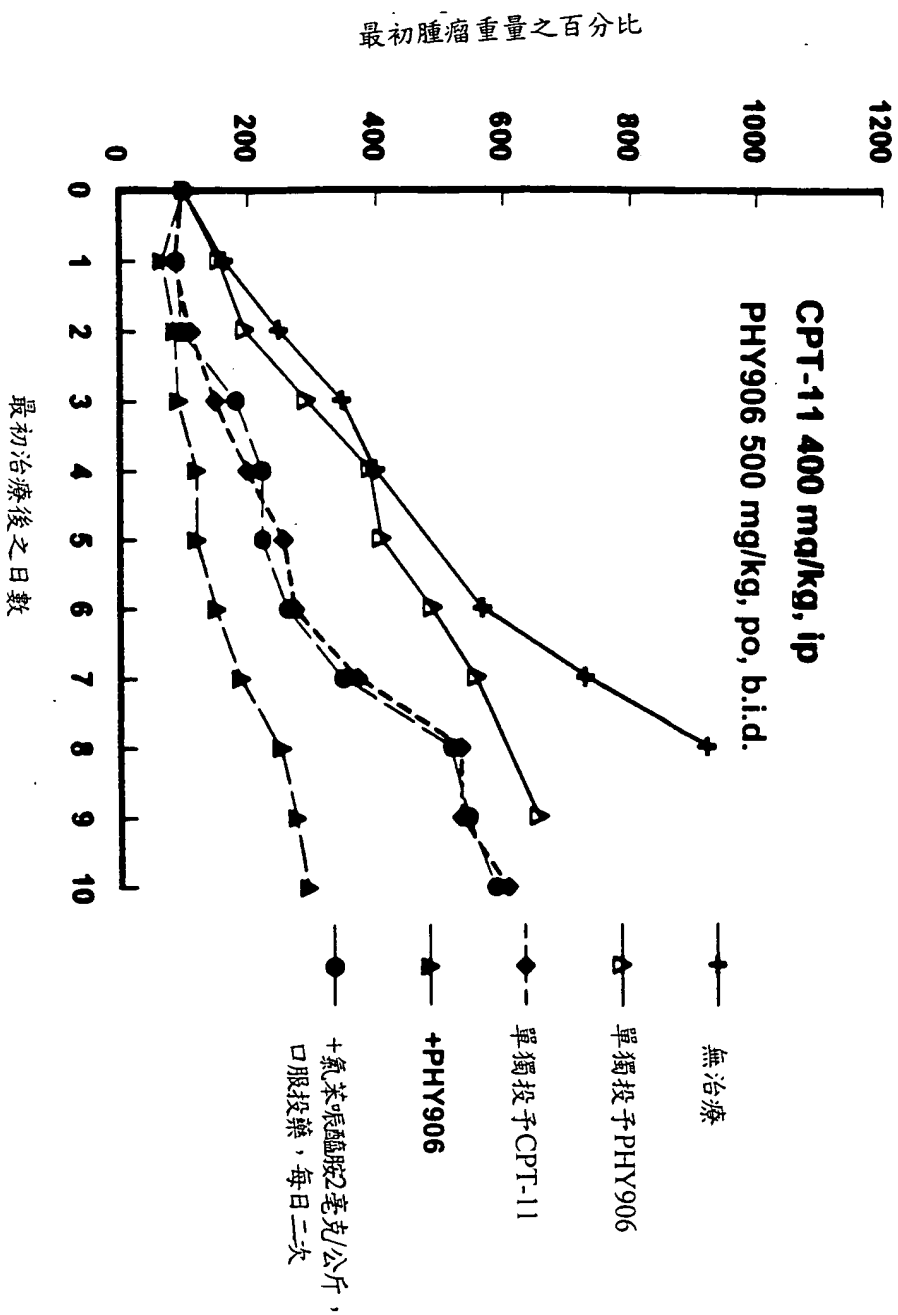


在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中PHY906對於5-Fu
的抗腫瘤活性之影響



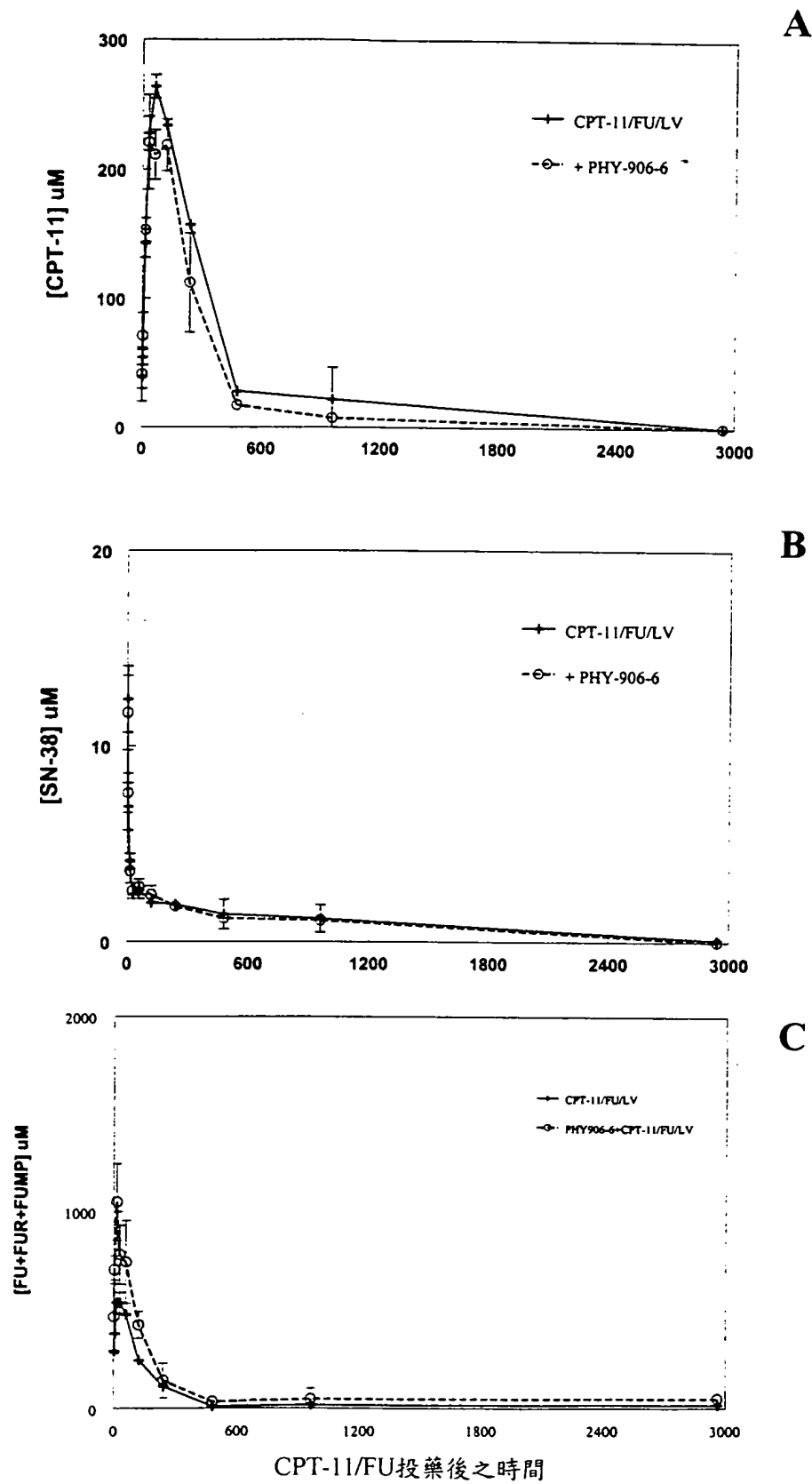
第 16 圖

在具有結腸38腫瘤的BDF-1小鼠中CPT-11與PHY906
相對於氣苯噻嗪胺之抗腫瘤效應

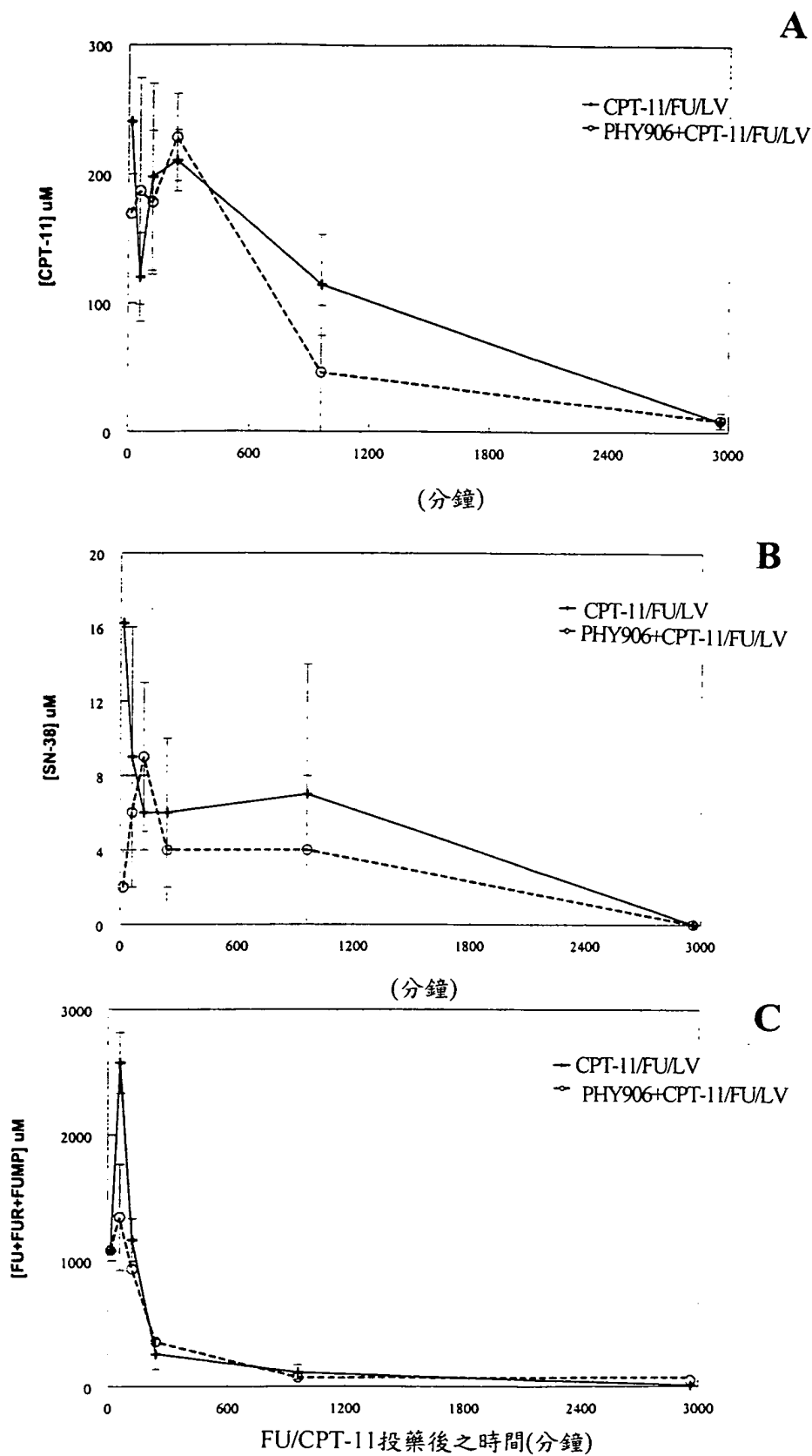


第 17 圖

CPT-11/FU/LV於血漿中之藥物動力學



CPT-11/FU/LV於肝臟中之藥物動力學



CPT-11/FU/LV於腫瘤中之藥物動力學

