

(21)申請案號：103118945

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/336 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/05/31 美國

61/829,739

(71)申請人：德瑪製藥公司 (加拿大) DEL MAR PHARMACEUTICALS (CA)
加拿大(72)發明人：施 肯特 C SHIH, KENT C. (US)；斯丹諾 安妮 STEINO, ANNE (US)；史瓦茲
理查 SCHWARTZ, RICHARD (US)；卡內卡 莎拉 KANEKAL, SARETH (US)；
布魯斯三世 霍華德 A BURRIS, III, HOWARD A. (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：102 項 圖式數：3 共 276 頁

(54)名稱

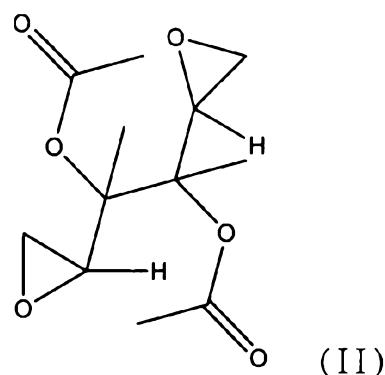
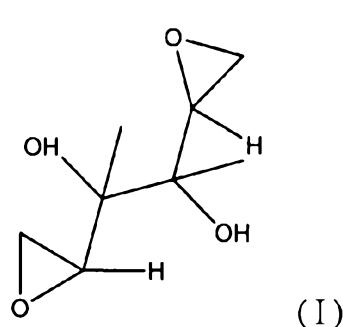
雙脫水半乳糖醇及其類似物與衍生物用於治療復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之用途

USE OF DIANHYDROGALACTITOL AND ANALOGS AND DERIVATIVES THEREOF TO TREAT
RECURRENT MALIGNANT GLIOMA OR PROGRESSIVE SECONDARY BRAIN TUMOR

(57)摘要

所揭露為適合用於治療惡性腫瘤諸如復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤之方法及組成物。這些方法採用己糖醇衍生物諸如雙脫水半乳糖醇、雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物、二乙醯雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物。該組成物可包含該等己糖醇衍生物。

Methods and compositions suitable for the treatment of malignancies such as recurrent glioma and progressive secondary brain tumor are disclosed. These methods employ a hexitol derivative such as dianhydrogalactitol, a derivative or analog of dianhydrogalactitol, diacetyl dianhydrogalactitol, or a derivative or analog of diacetyl dianhydrogalactitol. The compositions can include such hexitol derivatives.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

雙脫水半乳糖醇及其類似物與衍生物用於治療復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之用途

USE OF DIANHYDROGALACTITOL AND ANALOGS
AND DERIVATIVES THEREOF TO TREAT RECURRENT
MALIGNANT GLIOMA OR PROGRESSIVE SECONDARY
BRAIN TUMOR

[對相關申請的引用]

【0001】 本申請案主張 K.C. Shi 等人於 2013 年 5 月 31 日提交的美國臨時專利申請序號 No. 61/829,739 及案名“雙脫水半乳糖醇及其類似物與衍生物用於治療復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之用途”的利益。藉由引用將該申請案全部內容併入本文中。

【技術領域】

【0002】 此發明係針對包括雙脫水半乳糖醇或其類似物或衍生物用於治療惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之使用方法及組成物。

【先前技術】

【0003】 許多苦惱人類之危及生命之疾病的研究及治癒之確認仍停留在經驗及有時偶然得到之過程。雖然從基礎科學研究到實際患者管理之改善已有許多進展，但是仍然在有效療法之合理及成功之發現上留有極大挫折，特

別是用於危及生命之疾病諸如癌症、發炎症狀、感染及其他症狀。

【0004】自從美國國家衛生研究院(NIH)之國家癌症研究所(NCI)於 1970 年代初期開始之“對癌症宣戰”以來，創作並執行了種種策略與計劃用於預防、診斷、治療及治癒癌症。最古老及可以說是最成功的計劃之一為合成及篩選小化學實體(<1500 MW)用為抗癌生物活性。籌劃此計劃以改善並有效率化從化學合成及生物篩選至臨床前研究項目之進展而用於進入人體臨床試驗之合理進展而有希望治癒多種類型之危及生命之神經膠瘤。除了從原核生物、脊椎動物、植物集合及其他世界各地來源而來的天然產物及萃取物之篩選外，從學術界及工業界而來的成千上萬的化學化合物之合成及篩選一直且繼續為確認可能的新有效藥物之新穎先導結構物之主要途徑。除此外有其他計劃包含設計成用疫苗、治療抗體、細胞激素、淋巴激素或腫瘤血管形成(血管生成)抑制劑來刺激人類免疫系統之生物療法或改變癌細胞之基因組成之基因及反義療法，及其他生物反應修飾劑。

【0005】由 NCI、其他國內及國外政府機構學術界或工業界研究及發展實驗室所支持之工作已造成一個生物、化學及臨床資訊之特異體。此外，已創建大規模化學資料庫，以及以在體外及體內為高度特徵且已成功地被使用之生物篩選系統。然而，從過去三十年來花費數百億美元支持這些臨床前及臨床之計劃，只有少量化合物經確認或發



現而導致有效治療產物之成功發展。不過，體外及體內之生物系統及使用於批准進一步動物研究而導致臨床研究之“決策樹”已生效。這些計劃，生物模型、臨床試驗方案及其他由此而發展出之資訊仍為發現及發展任何新治療藥劑之關鍵。

【0006】不幸地，許多成功地符合臨床評估之臨床前試驗及聯邦法規要件之化合物在人體臨床試驗上不是不成功就是令人失望。發現許多化合物在使用於決定最大耐受劑量(MTD)及副作用概況之第一期人體臨床藥物增量研究期間即有難纏或特異質之副作用。在某些情況，臨床前毒理研究未確認或預測這些毒性或毒性之強度。其他情況中，在體外及體內之研究中顯示對特別之腫瘤類型、分子標靶或生物途徑有潛在獨特活性之化學藥劑在第二期人體臨床試驗中未成功，該第二期人體臨床試驗其中特別癌症適應症/類型之特定檢查係經政府認可(如，U.S. FDA)、IRB批准之臨床試驗而評估。此外，有些情況在隨機第三期臨床試驗中評估新藥劑而其中無法證明顯著之臨床效益；此種情況亦為巨大挫折及失望的原因。最後，若干化合物達到商業化但是彼等之最終臨床效力卻由於作為單一藥物療法之不佳效能(<25%反應率)及難纏之劑量限制副作用(第3及4級)(如，骨髓抑制、神經毒性、心臟毒性、消化道毒性或其他顯著之副作用)而有所限制。

【0007】許多情況中，在大量時間及花費用於發展及將研究之化合物移入人體臨床試驗而發生臨床失敗後，

傾向於回到實驗室來創造較好的類似物，尋找不同結構但是有潛在相關作用機制之藥劑，或嘗試藥物之其他修飾。某些情況中，努力於嘗試額外之第一期或第二期臨床試驗而企圖對選定之患者或癌症適應症做副作用概況或治療效用之些改良。在許多這樣的情況下，結果並未獲得顯著充分之改良而保證進一步朝產品註冊之臨床發展。甚至於商業化產品，彼等之最終用途仍因未達最佳標準之性能而受限。

【0008】近期內治癒的機會仍然難以捉摸，因為如此少的治療法批准用於癌症患者及瞭解癌症為眾多病因之疾病彙集以及來自治療干預之患者反應與存活由於在治療之成功或失敗上起作用之許多因素而呈現複雜，此等因素包含疾病適應症、侵入期及轉移性擴散、患者性別、年齡、健康狀態、先前治療法或其他疾病、可促進或可妨礙治療效力之基因標記，及其他因素。再者，癌症發生率繼續攀升，根據美國癌症協會預測 2003 年美國增加約 4%，如此估計超過 130 萬新癌症病例。此外，因診斷之提升諸如乳癌之乳房攝影及前列腺癌之 PSA 試驗，更多患者在年輕時經診斷出癌症。因為癌症之困難治療，患者之治療選項往往很快耗盡而造成另外治療方案之危急需求。甚至於最有限的患者群體，任何外加之治療機會都會是相當的有價值。本發明著重於進步性組成物及方法，用以改善次佳給予化學化合物之治療效益，該化學化合物包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇。

【0009】 相 關 文 獻 包 含 Foye, W.O., "Cancer Chemotherapeutic Agents," 美 國 化 學 學 會 , 1995 , 及 Dorr, R.T., and Von Hoff, D.D., "Cancer Chemotherapy Handbook," Appleton and Lange, 1994 。

【0010】 因 此 , 需 要 改 善 次 佳 純 予 化 學 化 合 物 及 治 療 組 成 物 之 治 療 效 益 的 組 成 物 及 方 法 。 特 別 需 要 組 成 物 及 方 法 用 以 治 療 惡 性 神 經 膠 瘤 諸 如 多 形 性 神 經 膠 母 細 胞 瘤 及 用 以 治 療 進 行 性 繼 發 腦 瘤 諸 如 由 乳 房 腺 癌 、 小 細 胞 肺 癌 或 黑 色 素 瘤 轉 移 而 產 生 者 。

【發明內容】

【0011】 本 發 明 符 合 上 述 說 明 之 需 求 , 該 需 求 為 改 善 次 佳 純 予 化 學 化 合 物 及 治 療 組 成 物 之 治 療 效 益 的 組 成 物 及 方 法 。 具 體 地 , 本 發 明 係 關 於 改 良 用 於 患 者 之 次 佳 性 能 之 化 學 藥 劑 之 利 用 性 的 新 穎 組 成 物 及 方 法 , 而 該 等 患 者 患 有 癌 症 , 特 別 是 惡 性 神 經 膠 瘤 諸 如 多 形 性 神 經 膠 母 細 胞 瘤 及 進 行 性 繼 發 腦 瘤 , 諸 如 由 乳 房 腺 癌 、 小 細 胞 肺 癌 或 黑 色 素 瘤 轉 移 而 產 生 者 。 本 發 明 敘 述 新 穎 之 改 良 、 藥 物 成 分 、 劑 型 、 賦 形 劑 、 溶 劑 、 稀 釋 劑 、 藥 物 遞 送 系 統 、 防 腐 劑 、 更 精 確 之 純 藥 、 改 良 之 劑 量 決 定 及 方 案 、 毒 性 監 測 及 緩 和 、 防 止 或 降 低 毒 性 之 技 術 或 藥 劑 、 透 過 診 斷 套 組 或 藥 物 動 力 學 或 代 謝 監 測 探 討 經 由 使 用 表 現 型 或 基 因 型 測 定 而 識 別 / 預 測 該 等 利 用 治 療 藥 劑 可 能 具 有 較 好 結 果 之 患 者 的 技 術 及 工 具 。 本 發 明 亦 關 於 使 用 藥 物 遞 送 系 統 、 新 穎 前 藥 、 聚 合 物 接 合 物 、 新 穎 純 藥 途 徑 、 加 強 化 合 物 活 性 或 抑 制 次 佳 純

胞效益或次致死損傷之修復或“逼迫”細胞進入更毀滅性之細胞相諸如細胞凋亡之其他藥劑。在某些情況下，使用這些次佳療法配合放射線或其他常用化學治療劑或生物治療劑諸如抗體、疫苗、細胞激素、淋巴激素、基因及反義療法，或其他化學治療藥劑或生物治療藥劑，可提供新穎途徑及顯著改良。

【0012】 本發明之組成物及方法中，術語次佳療法包含因第一期之毒性而排除進一步人體臨床評估之藥劑。亦包含在第二期試驗經確認為受限(<25% 反應率)或無顯著腫瘤反應之藥劑。而且，次佳療法包含彼等藥劑其於第三期臨床試驗對象之結果在醫學上或在統計學上未顯著地保證經政府機構監管提交或批准之商業化或作為單一療法之臨床表現(即，反應率)少於 25%，或其副作用很嚴重以至於限制廣泛利用性之商業化藥劑。有次佳臨床活性之藥劑包含但未限於下列者：經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇及二乙醯雙脫水半乳糖醇及其衍生物與類似物。更具體地，本發明之方法及組成物亦著重於改良經取代己糖醇包含雙脫水半乳糖醇及二乙醯雙脫水半乳糖醇，特別是雙脫水半乳糖醇。

【0013】 本發明之一方面為治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤的方法包括給藥治療有效量之己糖醇衍生物，此己糖醇衍生物係選自雙脫水半乳糖醇、雙脫水半乳糖醇衍生物或類似物、二乙醯雙脫水半乳糖醇及二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物或類似物



所組成群組。

【0014】 發明之另一方面為改良給藥己糖醇衍生物於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤之效力及/或降低副作用之方法，該方法包括步驟：

- (1) 識別至少一種與給藥己糖醇衍生物於治療惡性腫瘤之效力及/或副作用之發生有關之因素或參數；及
- (2) 修改該因素或參數而改良給藥己糖醇衍生物於治療惡性腫瘤之效力及/或降低副作用。

【0015】 此方法中，該因素或參數可選自下列者所組成群組：

- (1) 劑量修改；
- (2) 紿藥途徑；
- (3) 紉藥排程；
- (4) 疾病階段之選擇；
- (5) 患者選擇；
- (6) 患者／疾病表現型；
- (7) 患者／疾病基因型；
- (8) 治療前／後之準備；
- (9) 毒性處理；
- (10) 藥物動力學／藥效動力學監測；
- (11) 藥物組合；
- (12) 化療增敏作用；
- (13) 化療增效作用；

- (14) 治療後之患者處理；
- (15) 替代藥品／療法支援；
- (16) 原料藥產品改良；
- (17) 稀釋劑系；
- (18) 溶劑系；
- (19) 賦形劑；
- (20) 劑型；
- (21) 藥劑套組與包裝；
- (22) 藥物遞送系統；
- (23) 藥物接合型；
- (24) 化合物類似物；
- (25) 前藥；
- (26) 多藥系統；
- (27) 生物療法增強；
- (28) 生物療法抗藥性調變；
- (29) 放射線療法增強；
- (30) 新穎作用機制；
- (31) 選擇性標靶細胞群體療法；及
- (32) 與增強其活性之藥劑合用。

【0016】 可給予藥物療法治療過度增生性疾病，諸如癌症。特別地，可給予藥物療法治療惡性神經膠瘤諸如多形性神經膠母細胞瘤及進行性繼發腦瘤，諸如由乳房腺癌、小細胞肺癌或黑色素瘤轉移而產生者。另外，藥物療法具有對抗癌症幹細胞之細胞毒性活性。

【0017】通常，次佳給予之藥物療法包括給藥經取代己糖醇。可選擇之方案中，較佳地，經取代己糖醇係選自雙脫水半乳糖醇及其衍生物或類似物所組成群組。此可選擇之方案中，更佳地，經取代己糖醇為雙脫水半乳糖醇。另外可選擇之方案中，較佳地，經取代己糖醇係選自二乙醯雙脫水半乳糖醇及其衍生物或類似物所組成群組。此可選擇之方案中，更佳地，經取代己糖醇為二乙醯雙脫水半乳糖醇。

【0018】下列可選擇之方案說明使用雙脫水半乳糖醇、二乙醯雙脫水半乳糖醇或，在某些情況下如以下所列，雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物，與上述修改之因素或參數一起改良藥物療法之效力及／或降低副作用。

【0019】本發明之另一方面為組成物，該組成物用於改良次佳給予之藥物療法之效力及／或降低副作用，如上述採用經取代己糖醇於治療復發性神經膠瘤諸如多形性神經膠母細胞瘤或治療進行性繼發腦瘤諸如由乳房腺癌、小細胞肺癌或黑色素瘤轉移而造成者，該組成物包括選自下列者所組成群組之可選擇方案：

(i) 治療有效量之經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該經修改己糖醇衍生物、或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物

比較具有增加之治療效力或降低之副作用；

(ii) 組成物包括：

(a) 治療有效量之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及

(b) 至少一種另外之治療劑、化療增敏作用治療劑、化療增效作用治療劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑系或藥物遞送系統，其中該組成物對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；

(iii) 經納入劑型之治療有效量之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中經納入劑型之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；

(iv) 經納入藥劑套組及包裝之治療有效量之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中經納入藥劑套組及包裝之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成

群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；及

(v) 進行原料藥產品改良之治療有效量之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中進行原料藥產品改良之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改烷化己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用。

【0020】 通常，該組成物對癌症療法具有增加之效力及／或降低之副作用，特別是用於治療神經膠瘤諸如復發性多形性神經膠母細胞瘤或治療進行性繼發腦瘤，諸如由乳房腺癌、小細胞肺癌或黑色素瘤轉移而產生者。另外，該組成物具有對抗癌症幹細胞之細胞毒性活性。通常，未修改治療劑為雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇。

【0021】 本發明之另一方面為套組，包括個別包裝之兩種或更多種不同劑量如上述用於治療惡性腫瘤之己糖醇衍生物。

【圖式簡單說明】

【0022】 參考下列說明、所附申請專利範圍及附帶圖式，本發明之這些及其他特徵、方面及優點將變得更容易瞭解，其中：

【0023】 第 1 圖顯示雙脫水半乳糖醇(VAL-083)及替

莫唑胺(temozolomide)(TMZ)在 MGMT 陰性小兒人類 GBM 細胞株 SF188(第一框面)、MGMT 陰性人類 GBM 細胞株 U251(第二框面)及 MGMT 陽性人類 GBM 細胞株 T98G(第三框面)之活性；在提供細胞株特性之表格下顯示於個別細胞中展示 MGMT 及肌動蛋白(作為對照組)檢測之免疫印跡。

【0024】 第 2 圖顯示雙脫水半乳糖醇展示劑量依賴全身性暴露之血漿濃度-時間概圖(每群組 3 個受測者之平均值)。

【0025】 第 3 圖顯示兩回雙脫水半乳糖醇治療後，人類對象之 MRI 掃描結果。不正常增強之厚融合區縮減，出現較多異質相(左邊兩個掃描圖， $T=0$ ；右邊兩個掃描圖， $T=64$ 天)。

【實施方式】

【0026】 本發明係關於改良包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之化學藥劑利用性之新穎組成物及方法，而該化學藥劑對癌症患者，特別是神經膠瘤諸如多形性神經膠母細胞瘤或治療進行性繼發腦瘤，諸如由乳房腺癌、小細胞肺癌或黑色素瘤轉移而產生者有次佳性能。

【0027】 本發明說明下列之新穎發展：經改良之藥物成分、劑型、賦形劑、溶劑、稀釋劑、藥物遞送系統、防腐劑、更精確之給藥、改良之劑量測定及方案、毒性監測及緩和、防止或降低毒性之技術或藥劑、透過使用診斷套組或藥物動力學或代謝監測方案經由使用表現型或基因

型測定而確認／預測使用治療藥劑可能具有較好結果之患者的技術及手段，及說明下列者之使用：藥物遞送系統、新穎前藥、聚合物接合物、新穎給藥途徑、加強化合物活性或抑制次佳細胞效益或次致死損傷之修復或“逼迫”細胞進入更毀滅性之細胞相諸如細胞凋亡之其他藥劑。在某些情況下，發明之實例包含使用這些次佳療法配合放射線或其他常用化學治療劑或生物治療劑諸如抗體、疫苗、細胞激素、淋巴激素、基因及反義療法，或其他化學治療劑或生物治療劑。

【0028】根據定義，術語“次佳療法”包含因第一期之毒性而排除進一步人體臨床評估之藥劑。亦包含在第二期試驗受限或無顯著腫瘤反應經確認之藥劑。此外，次佳療法亦包含彼等藥劑其於第三期臨床試驗對象之結果在醫學上或在統計學上未顯著地保證經政府機構監管提交或批准之商業化或作為單一療法之臨床表現少於 25%，或其副作用很嚴重以至於限制廣泛利用性之商業化藥劑。次佳活性藥劑包含但未限於下列者：雙脫水半乳糖醇及二乙醯雙脫水半乳糖醇。

【0029】(I) 次佳療法

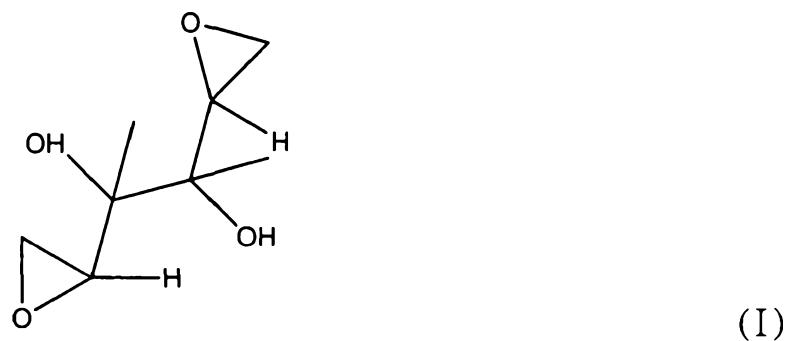
【0030】一般而言，次佳治療活性化合物之實例包含，但不限於，下列種類之化合物：DNA／核酸結合／反應性藥劑、拓樸異構酵素抑制劑、抗-微管蛋白劑、訊號傳遞抑制劑、蛋白質合成抑制劑、DNA 轉錄酵素抑制劑、DNA/RNA 插入劑、DNA 小溝結合劑、阻斷類固醇激素作

用之藥物、光化學活性劑、免疫調節劑、缺氧選擇性細胞毒素、化學輻射敏化劑及保護劑、反義核酸、寡核苷酸及多核苷酸治療劑、免疫調節劑、抗腫瘤抗生素、生物治療劑、生物製劑諸如癌症疫苗、抗體療法、細胞激素、淋巴激素、基因療法、核酸療法及細胞療法。在某些情況下，化合物可落入多於一種之該等類別；該等化合物亦在本發明範疇。

【0031】 在某些情況下，就包含於惡性腫瘤之細胞類型而論或就惡性腫瘤之階段而論，化合物或組成物可使用於現在臨床上之一種或多種適應症，但尙未被認為次佳於另外之適應症，諸如不同類型之惡性腫瘤。該等化合物或組成物在本發明範疇。特別之實例包含雙脫水半乳糖醇、二乙醯雙脫水半乳糖醇及其衍生物與類似物。

【0032】 特別地，本發明係針對半乳糖醇、經取代半乳糖醇，及其衍生物與類似物，包含雙脫水半乳糖醇及二乙醯雙脫水半乳糖醇及其衍生物與類似物。

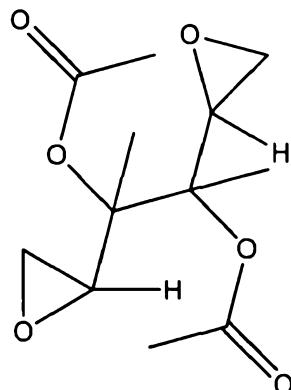
【0033】 雙脫水半乳糖醇之結構示於下述式(I)。



【0034】 亦包含於本發明之範疇者為雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物，例如，其具有用低碳數烷基置換羥

基之氫者、用低碳數烷基置換附於環氧化物環之氫者，或用低碳數烷基置換或用，例如，鹵基取代附於帶有羥基之相同碳原子上之甲基者。

【0035】二乙醯雙脫水半乳糖醇之結構示於下述式(II)。



(II)

【0036】亦包含於本發明範疇者為二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物，例如，其具有用低碳數烷基置換乙醯基團部分之甲基者、用低碳數烷基置換附於環氧化物環之氫者，或用低碳數烷基置換或用，例如，鹵基取代附於帶有乙醯基之相同碳原子上之甲基者。

【0037】雙脫水半乳糖醇之特別適當衍生物或類似物為雙脫水半乳糖醇之衍生物其係選自下列者所組成群組：(i) 雙脫水半乳糖醇之兩個羥基之一個或兩個氫經低碳數烷基置換之雙脫水半乳糖醇衍生物；(ii) 附於兩個環氧化物環之一個或多個氫經低碳數烷基置換之雙脫水半乳糖醇衍生物；(iii) 存在於雙脫水半乳糖醇中之一個或兩個附於帶有羥基之相同碳原子上甲基經 C_2-C_6 低碳數烷基置換之雙脫水半乳糖醇衍生物；及(iv) 存在於雙脫水半乳糖醇中之一個或兩個附於帶有羥基之相同碳原子上之甲基經由

用鹵基置換甲基之氫而經鹵基取代之雙脫水半乳糖醇衍生物。

【0038】 二乙醯雙脫水半乳糖醇之特別適當衍生物或類似物為二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物其係選自下列者所組成群組：(i) 一個或兩個其為乙醯基團部分之甲基經 C₂-C₆ 低碳數烷基置換之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物；(ii) 附於環氧化物環之一個或兩個氫經低碳數烷基置換之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物；(iii) 一個或兩個附於帶有乙醯基之相同碳原子上之甲基經 C₂-C₆ 低碳數烷基置換之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物；及(iv) 一個或兩個附於帶有羥基之相同碳原子上之甲基經由用鹵基置換甲基之氫而經鹵基取代之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物。

【0039】 其他衍生物及類似物為所屬領域所熟知。這些衍生物或類似物可視為需要經一個或多個實質上不影響衍生物或類似物藥理活性之基團取代。這些基團一般為所屬領域所熟知。以下提供若干可用為視為需要之取代基之普通基團的定義；然而，只要視為需要之取代基之化學上及藥理上之要求令人滿意，這些定義中任何遺漏之基團不能意指這樣之基團不能作為視為需要之取代基。

【0040】 如本文所使用，術語“烷基”意指視為需要可經取代之 1 至 12 個碳原子之直鏈、支鏈或環狀飽和烴基殘基，或其組合；烷基殘基未經取代時只含有 C 及 H。通常，直鏈或支鏈飽和烴基殘基為 1 至 6 個碳原子，本文稱為“低碳數烷基”。當烷基殘基為環狀且包含環時，應瞭

解該烴基殘基包含至少 3 個碳原子，其為形成環之最少數目。如本文所使用，術語“烯基”意指具有一個或多個碳-碳雙鍵之直鏈、支鏈或環狀烴基殘基。如本文所使用，術語“炔基”意指具有一個或多個碳-碳三鍵之直鏈、支鏈或環狀烴基殘基；殘基亦可包含一個或多個雙鍵。關於“烯基”或“炔基”之使用，多重雙鍵之存在不能產生芳香環。如本文所使用，術語“羥烷基”、“羥烯基”及“羥炔基”分別指包含一個或多個羥基作為取代基之烷基、烯基或炔基；如以下之詳述，可視為需要包含另外之取代基。如本文所使用，術語“芳基”意指具有熟知之芳香性特徵的單環或稠合雙環部分；其實例包含苯基及萘基，其可視為需要經取代。如本文所使用，術語“羥基芳基”意指含有一個或多個羥基作為取代基之芳基；如以下之進一步詳述，可視為需要包含另外之取代基。如本文所使用，術語“雜芳基”意指具有芳香性特徵及包含一個或多個選自 O、S 及 N 之雜原子的單環或稠合雙環系。雜原子之包含允許 5 頁環以及 6 頁環之芳香性。一般雜芳香系包含單環 C₅-C₆ 雜芳香基諸如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、三嗪基、四唑基、四嗪基及咪唑基，以及由稠合這些單環雜芳香基其中之一者與苯環或與任何雜芳香單環基而形成 C₈-C₁₀ 雙環基之稠合雙環部分諸如吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、異喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡唑基吡啶基、喹唑啉基、喹噁啉基、噃啉基及所屬領域

熟知之其他環系。就遍及環系分布之非定域電子而論，任何具有芳香性特徵之單環或稠合環雙環系均包含於此定義內。此定義亦包含雙環基其中至少直接附著於分子剩餘部分之環具有芳香性特徵，包含其為芳香性特徵之非定域電子分布。通常環系含有 5 至 12 個環成員原子且多達 4 個雜原子，其中雜原子係選自 N、O 及 S 所組成群組。經常地，單環雜芳基含有 5 至 6 個環成員且多達 3 個選自 N、O 及 S 所組成群組的雜原子；經常地，雙環雜芳基含有 8 至 10 個環成員且多達 4 個選自 N、O 及 S 所組成群組的雜原子。雜芳基環結構中雜原子的數目及位置係按照熟知之芳香性及安定性之限制，其中安定性要求雜芳香基在生理溫度暴露於水時要足夠安定而不會快速分解。如本文所使用，術語“羥基雜芳基”意指包含一個或多個羥基作為取代基之雜芳基；如以下之進一步詳述，可視需要包含另外之取代基。如本文所使用，術語“鹵基芳基”及“鹵基雜芳基”意指分別經至少一個鹵基取代之芳基及雜芳基，其中“鹵基”意指選自氟、氯、溴及碘所組成群組之鹵素，通常，該鹵素係選自氯、溴及碘所組成群組；如以下之詳述，可視需要包含另外之取代基。如本文所使用，術語“鹵基烷基”、“鹵基烯基”及“鹵基炔基”意指分別經至少一個鹵基取代之烷基、烯基及炔基，其中“鹵基”意指選自氟、氯、溴及碘所組成群組之鹵素，通常，該鹵素係選自氯、溴及碘所組成群組；如以下之詳述，可視需要包含另外之取代基。



【0041】如本文所使用，術語“視需要經取代”表明稱爲視需要經取代之特別基團或基團等可不具有非氫取代基，或該基團或基團等可具有一個或多個符合所得分子之化學及藥理活性之非氫取代基。如果沒有其他具體說明，可能存在之此種取代基之總數等於存在於所述未經取代形式之基團上的氫原子總數；可存在少於最大數目之此種取代基。當視需要之取代基藉由雙鍵諸如羰基氧($C=O$)而附著時，該基團在視需要之取代基附著之碳原子上占有兩個可用原子價，所以根據可用原子價之數目可包含之取代基總數因而減少。如本文所使用，術語“經取代”，不論是使用爲“視需要經取代”之部分或其他方面，當使用於修改特定基團、部分或自由基時，意指一個或多個氫原子，彼此獨立，各經由相同或不同取代基或取代基群置換。

【0042】適用於取代特定基團、部分(moiety)或自由基中之飽和碳原子的取代基團包含，但不限於， $-Z^a$ 、 $=O$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $=S-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、 $=NZ^b$ 、 $=N-OZ^b$ 、三鹵甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O)_2NZ^b$ 、 $-S(O_2)O^-$ 、 $-S(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)O^-$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)Z^b$ 、 $-NZ^bC(S)Z^b$ 、 $-NZ^bC(O)O^-$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ ，其中 Z^a 爲選自烷基、環

烷基、雜烷基、環雜烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基所組成群組；各 Z^b 獨立為氫或 Z^a ；及各 Z^c 獨立為 Z^b 或，替代地，兩個 Z^c 可和與彼等鍵結之氮原子一起形成 4-、5-、6-或 7-員環雜烷環結構其可視需要包含 1 至 4 個選自 N、O 及 S 所組成群組之相同或不同雜原子。作為具體實例， $-NZ^cZ^c$ 應該包含 $-NH_2$ 、 $-NH$ -烷基、 $-N$ -吡咯啶基及 $-N$ -嗎啉基，但是不限於這些具體替代物且包含其他所屬領域熟知之替代物。同樣地，如另一個具體實例，經取代之烷基應該包含-伸烷基-O-烷基、-伸烷基-雜芳基、-伸烷基-環雜芳基、-伸烷基- $C(O)OZ^b$ 、-伸烷基- $C(O)NZ^bZ^b$ 及 $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ ，但是不限於這些具體替代物且包含其他所屬領域熟知之替代物。一種或多種取代基和彼等所鍵結之原子一起可形成環狀環，包含，但不限於，環烷基及環雜烷基。

【0043】 同樣地，適用於取代特定基團、部分或自由基中之不飽和碳原子的取代基團包含，但不限於， $-Z^a$ 、鹵基、 $-O^-$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、三鹵甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O_2)O^-$ 、 $-S(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)O^-$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 及 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ ，其中 Z^a 、 Z^b 及 Z^c 如上文定義。

【0044】 同樣地，適用於取代雜烷基及環雜烷基中之氮原子的取代基團包含，但不限於，-Z^a、鹵基、-O⁻、-OZ^b、-SZ^b、-S⁻、-NZ^cZ^c、三鹵甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-S(O)₂Z^b、-S(O₂)O⁻、-S(O₂)OZ^b、-OS(O₂)OZ^b、-OS(O₂)O⁻、-P(O)(O⁻)₂、-P(O)(OZ^b)(O⁻)、-P(O)(OZ^b)(OZ^b)、-C(O)Z^b、-C(S)Z^b、-C(NZ^b)Z^b、-C(O)OZ^b、-C(S)OZ^b、-C(O)NZ^cZ^c、-C(NZ^b)NZ^cZ^c、-OC(O)Z^b、-OC(S)Z^b、-OC(O)OZ^b、-OC(S)OZ^b、-NZ^bC(O)Z^b、-NZ^bC(S)Z^b、-NZ^bC(O)OZ^b、-NZ^bC(S)OZ^b、-NZ^bC(O)NZ^cZ^c、-NZ^bC(NZ^b)Z^b 及 -NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c，其中 Z^a、Z^b 及 Z^c 如上文定義。

【0045】 本文中說明之化合物可含有一個或多個手性中心及／或雙鍵且因此可以立體異構物之形態存在，諸如雙鍵異構物(即，幾何異構物諸如 E 與 Z)、鏡像異構物或非鏡像異構物。除非具體地限制本發明為一種或多種立體異構物，否則本發明包含單離之各立體異構形式(諸如鏡像異構上純的異構物、E 與 Z 異構物及其他立體異構物之替代物)以及有不同程度之手性純度或 E 與 Z 之百分比之立體異構物混合物，包含消旋混合物、非鏡像異構物之混合物及 E 與 Z 異構物之混合物。據此，除非具體地限制本發明為一種或多種立體異構物，否則本文中描述之化學結構包含所說明之化合物之所有可能的鏡像異構物及立體異構物包含立體異構上純的形式(如，幾何上純的、鏡像異構上純的或非鏡像異構上純的)及鏡像異構及立體異構混合物。可使用熟練技術人員習知之分離技術或手性合成技術

將鏡像異構及立體異構混合物解析成彼等之組分鏡像異構物或立體異構物。本發明包含單離之各立體異構形式以及不同程度手性純度之立體異構物混合物，包含消旋混合物。亦包含各種非鏡像異構物。可能有其他結構出現以描述特定之異構物，但只是為方便起見，並非意圖限制本發明於所描述之異構物。當化學名稱未具體說明化合物之異構物形式時，其表明為該化合物之任何一種可能之異構物形式或這些異構物形式之混合物。

【0046】 化合物亦可以數種互變異構形式存在，本文中對一個互變異構物之描述只是為方便起見，亦瞭解其包含所示形式之其他互變異構物。據此，除非具體地限制為一種互變異構物，否則本文中描述之化學結構包含所述化合物之所有可能之互變異構形式。術語“互變異構物”如本文所使用意指很容易從一種變成另一種之異構物以使彼等能平衡地一起存在；取決於安定性之考量，該平衡可強力地有利於互變異構物之一。例如，酮及烯醇為一種化合物之兩種互變異構形式。

【0047】 如本文所使用，術語“溶劑合物”意指經由溶劑合作用(溶劑分子與溶質之分子或離子之組合)而形成之化合物，或由溶質離子或分子所組成之聚合體，即，具有一種或多種溶劑分子之本發明化合物。當水為溶劑時，相應之溶劑合物為“水合物”。水合物之實例包含，但不限於，半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、六水合物及其他含水種類。普通所屬領域熟練之技術人員



應瞭解本化合物藥學上可接受之鹽，及／或前藥亦可以溶劑合物形式存在。通常經由本化合物製備之一部分或經由本發明無水化合物之自然吸水之水合作用而形成溶劑合物。

【0048】如本文所使用，術語“酯”意指本化合物之分子中之任何-COOH 功能經-COOR 功能置換之任何酯，其中酯之 R 部分為任何含碳基團其形成安定之酯部分，包含但不限於烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基及其經取代之衍生物。本化合物之可水解酯類為其羧基係以可水解酯基形式存在之化合物。即，這些酯類為藥學上可接受及可在體內水解成相應之羧酸。

【0049】除上述取代基之外，烷基、烯基及炔基可替代地或另外地經 C₁-C₈ 鹼基、C₂-C₈ 雜鹼基、C₆-C₁₀ 芳基、C₃-C₈ 環烷基、C₃-C₈ 雜環基或 C₅-C₁₀ 雜芳基取代，其各可視需要經取代。而且，另外，當兩個能形成具有 5 至 8 個環成員之環的基團存在於相同或鄰接之原子時，該兩基團可視需要與彼等所連接之取代基中的原子或原子等一起形成如此之環。

【0050】“雜烷基”、“雜烯基”及“雜炔基”等與相應之烴基(烷基、烯基及炔基)同樣地定義，但“雜”術語意指在主鏈殘基內含有 1 至 3 個 O、S 或 N 雜原子或其組合之基團；因此相應之烷基、烯基或炔基之至少一個碳原子經特定雜原子之一者置換而分別地形成雜烷基、雜

烯基或雜炔基。由於化學安定性，亦瞭解，除非另外說明，否則除了側氧基存在 N 或 S 如在硝基或礦醯基中之情況外，此種基團不含超過兩個之相鄰雜原子。

【0051】 雖然“烷基”如本文所使用包含環烷基及環烷基烷基，術語“環烷基”可使用於本文中用於說明經由環碳原子連接之碳環非芳香基團，及“環烷基烷基”可使用於說明經由烷基連接子連接之碳環非芳香基團。

【0052】 同樣地，“雜環基”可用於說明含有至少一個雜原子(通常選自 N、O 及 S)作為環成員且經由環原子連接分子之非芳香環基，其可為 C(碳連接)或 N(氮連接)；及“雜環基烷基”可用於說明經由連接子連接於另一個分子之此種基團。雜環基可為完全飽和或部分飽和，但非芳香族。適合於環烷基、環烷基烷基、雜環基及雜環基烷基之大小及取代基與上述用於烷基者相同。雜環基通常含有 1、2 或 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環成員；而 N 或 S 可經雜環系中常見的這些原子之基團取代。如本文所使用，這些術語亦包含含有一個或兩個雙鍵之環，只要連接的環非為芳香族。經取代之環烷基及雜環基亦包含與芳香環或雜芳香環稠合之環烷基或雜環狀環，惟基團之連接點為環烷基或雜環基環而不是芳香／雜芳香環。

【0053】 如本文所使用，“醯基”包含包括連接於羰基碳原子之兩個可用原子價位置之一之烷基、烯基、炔基、芳基或芳基烷基自由基之基團，及雜醯基意指相應基團其中至少一個除羰基碳以外之碳原子經選自 N、O 及 S



之雜原子所置換。

【0054】 鹼基及雜鈿基經由羰基碳原子之開放原子價而與彼等所連接之任何基團或分子鍵結。通常，彼等為 C_1 - C_8 鹼基，包含甲鈿基、乙鈿基、三甲基乙鈿基及苯甲鈿基，及 C_2 - C_8 雜鈿基，包含甲氧乙鈿基、乙氧羰基及 4-吡啶甲鈿基。

【0055】 同樣地，“芳基烷基”及“雜芳基烷基”意指經由連接基團諸如伸烷基而與彼等之連接點鍵結之芳香及雜芳香環系，連接基團包含經取代或未經取代、飽和或不飽和、環狀或非環狀之連接子。通常連接子為 C_1 - C_8 烷基。該等連接子亦可包含羰基，如此使得彼等能提供作為鈿基或雜鈿基部分體之取代基。芳基烷基或雜芳基烷基基團中之芳基或雜芳基環可經上述用於芳基之相同取代基取代。較佳地，芳基烷基包含視需要經以上定義用於芳基之基團取代之苯基及未經取代或經一個或兩個 C_1 - C_4 烷基或雜烷基取代之 C_1 - C_4 伸烷基，其中烷基或雜烷基可視需要環化而形成環諸如環丙烷、二氧雜環戊烷或氧雜環戊烷。同樣地，雜芳基烷基較佳包含視需要經上述通常用為芳基之取代基之基團取代之 C_5 - C_6 單環雜芳基及未經取代或經一個或兩個 C_1 - C_4 烷基或雜烷基取代之 C_1 - C_4 伸烷基，或包含視需要經取代之苯環或 C_5 - C_6 單環雜芳基及未經取代或經一個或兩個 C_1 - C_4 烷基或雜烷基取代之 C_1 - C_4 雜伸烷基，其中烷基或雜烷基可視需要環化而形成環諸如環丙烷、二氧雜環戊烷或氧雜環戊烷。

【0056】 在說明芳基烷基或雜芳基烷基為視需要經取代之情況，取代基可在基團之烷基或雜烷基部分或在芳基或雜芳基部分。視需要存在於烷基或雜烷基部分之取代基與上述一般用於烷基者相同；視需要存在於芳基或雜芳基部分之取代基與上述一般用於芳基者相同。

【0057】 “芳基烷基”基團如本文所使用如果未經取代則為烴基，由環中碳原子之總數及伸烷基或類似的連接子所描述。如此苯甲基為C7-芳基烷基，及苯乙基為C8-芳基烷基。

【0058】 “雜芳基烷基”如上述意指包括經由連接基團而附著之芳基的部分，與“芳基烷基”不同的是至少芳基部分之至少一個環原子或連接基團中之一個原子為選自N、O及S之雜原子。本文中根據環中之總原子數及組合之連接子而描述雜芳基烷基，彼等包含經由雜烷基連接子連接之芳基；經由諸如伸烷基之烴基連接子連接之雜芳基；及經由雜烷基連接子連接之雜芳基。如此，例如，C7-雜芳基烷基將包含吡啶基甲基、苯氧基及N-吡咯基甲氧基。

【0059】 “伸烷基”如本文所使用意指二價烴基；因為是二價，所以可一起連接其他兩個基團。通常其意指 $-(CH_2)_n-$ 其中n為1至8及較佳n為1至4，雖然其中指明，伸烷基亦可經其他基團取代，且可為其他長度，且開放原子價不需要在鏈之兩端。

【0060】 一般而言，包含於取代基之任何烷基、烯

基、炔基、醯基或芳基或芳基烷基可本身視需要經另外的取代基取代。如果取代基沒有其他說明，則這些取代基之性質與其本身原來之取代基所敘述者相似。

【0061】 “胺基”如本文所使用意指-NH₂，但在描述胺基為“經取代”或“視需要經取代”之情況，該術語包含NR'R''其中各R'及R''獨立為H，或為烷基、烯基、炔基、醯基、芳基或芳基烷基，且各烷基、烯基、炔基、醯基、芳基或芳基烷基視需要經本文中所述適合於相應基團之取代基取代；R'及R''基團與彼等所附著之氮原子可視需要形成3-至8-員環，該環可為飽和、不飽和或芳香性及含有1至3個獨立選自N、O及S之雜原子做為環成員，及其視需要經說明為適合於烷基之取代基取代，或，如果NR'R''為芳香基團，其視需要經通常說明用於雜芳基之取代基取代。

【0062】 如本文所使用，術語“碳環”、“碳環基”或“碳環狀”意指環中只含有碳原子之環狀環，而術語“雜環”或“雜環狀”意指包括雜原子之環。碳環基可完全飽和或部分飽和，但不為芳香性。例如，碳環基包含環烷基。碳環狀及雜環狀結構包含具有單環狀、雙環狀或多環系之化合物；該等系可混合芳香、雜環狀及碳環狀環。根據附著於所述化合物之其餘部分之環而描述混合環系。

【0063】 如本文所使用，術語“雜原子”意指非碳或氫之任何原子，諸如氮、氧或硫。當雜原子為鏈或環之主鏈或骨架之一部分時，雜原子必須至少為二價，及通常

選自 N、O、P 及 S。

【0064】如本文所使用，術語“烷醯基”意指共價連接羰基(C=O)之烷基。術語“低碳數烷醯基”意指烷醯基之烷基部分為C₁-C₆之烷醯基。烷醯基之烷基部分如上述可視需要經取代。術語“烷基羰基”可替代地使用。同樣地，術語“烯基羰基”及“炔基羰基”分別意指連接羰基之烯基或炔基。

【0065】如本文所使用，術語“烷氧基”意指共價連接氧原子之烷基；該烷基可視為置換羥基之氫。術語“低碳數烷氧基”意指烷氧基之烷基部分為C₁-C₆之烷氧基。烷氧基之烷基部分如上述可視需要經取代。如本文所使用，術語“鹵基烷氧基”意指其中烷基部分經一個或多個鹵基取代之烷氧基。

【0066】如本文所使用，術語“礦基”意指礦酸(-SO₃H)取代基。

【0067】如本文所使用，術語“胺礦醯基”意指結構為-S(O₂)NH₂之取代基，其中基團NH₂部分之氮如上述可視需要經取代。

【0068】如本文所使用，術語“羧基”意指結構為-C(O₂)H之基團。

【0069】如本文所使用，術語“胺甲醯基”意指結構為-C(O₂)NH₂之基團，其中基團NH₂部分之氮如上述可視需要經取代。

【0070】如本文所使用，術語“單烷基胺基烷基”

及“二烷基胺基烷基”意指結構爲 $-Alk_1-NH-Alk_2$ 及 $-Alk_1-N(Alk_2)(Alk_3)$ 之基團，其中 Alk_1 、 Alk_2 及 Alk_3 意指如上述之烷基。

【0071】如本文所使用，術語“烷基磺醯基”意指結構爲 $-S(O)_2-Alk$ 之基團其中 Alk 意指如上述之烷基。術語“烯基磺醯基”及“炔基磺醯基”類似地意指分別共價結合烯基及炔基之磺醯基。術語“芳基磺醯基”意指結構爲 $-S(O)_2-Ar$ 之基團其中 Ar 意指如上述之芳基。術語“芳氧基烷基磺醯基”意指結構爲 $-S(O)_2-Alk-O-Ar$ 之基團，其中 Alk 爲如上述之烷基及 Ar 爲如上述之芳基。術語“芳基烷基磺醯基”意指結構爲 $-S(O)_2-AlkAr$ 之基團，其中 Alk 爲如上述之烷基及 Ar 爲如上述之芳基。

【0072】如本文所使用，術語“烷氧基羰基”意指包含烷基之酯取代基其中羰基碳爲連接分子之附著點。實例爲乙氧羰基，其爲 $CH_3CH_2OC(O)-$ 。同樣地，術語“烯氧基羰基”、“炔氧基羰基”及“環烷基羰基”同樣地意指分別包含烯基、炔基或環烷基之酯取代基。同樣地，術語“芳氧基羰基”意指包含芳基之酯取代基其中羰基碳爲分子之附著點。同樣地，術語“芳氧基烷基羰基”意指包含烷基之酯取代基其中烷基本身經芳氧基取代。

【0073】其他取代基之組合爲所屬領域所熟知並說明於，例如，Jung等人之美國專利第8,344,162號中，經由引用將其併入本文中。例如，術語“硫羰基”及包含“硫羰基”之取代基之組合包含羰基其中雙鍵硫置換基團中的

正常雙鍵氧。術語“亞烷基”及相似之專門用語，如說明，意指從單一碳原子移除兩個氫原子而使得基團以雙鍵鍵結於結構之其餘部分之烷基、烯基、炔基或環烷基。

【0074】雙脫水半乳糖醇及其他經取代己糖醇在使用於復發性惡性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤以及其他惡性腫瘤上具有許多優點。這些藥劑可抑制癌症幹細胞(CSC)之生長且對因 O^6 -甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)引起之藥物不活性化有抗性。雙脫水半乳糖醇為造成於 N^7 之 DNA 交聯之新穎烷化劑。

【0075】可將己糖醇衍生物，諸如雙脫水半乳糖醇、雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物、二乙醯雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物放在醫藥組成物中而給藥，其中醫藥組成物除己糖醇衍生物外包括至少一種賦形劑、溶劑、填充劑、稀釋劑、緩衝劑、防腐劑或添加劑。以下說明適用於根據本發明方法之醫藥組成物的進一步細節。

【0076】通常，惡性腫瘤係選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組。通常，復發性神經膠瘤為多形性神經膠母細胞瘤。通常，多形性神經膠母細胞瘤實質上對替莫唑胺及貝伐單抗(bevacizumab)之至少一者有抗性。通常，進行性繼發腦瘤為選自乳房腺癌、小細胞肺癌及黑色素瘤所組成群組之惡性腫瘤之轉移。

【0077】由於先前之化學療法及放射線療法，繼發腦瘤患者比 GBM 患者更容易骨髓抑制及具有不同 MTD(最

大耐受劑量)。可經由評估免疫系統之功能及監測可能之骨髓抑制而測定。可經由測定紅血球、白血球或血小板之至少一者的濃度而監測骨髓抑制。所屬領域熟知監測或測定骨髓抑制之存在及嚴重性的方法且說明於，例如，J.E. Higgs et al., “Are Patients with Intermediate TPMT Activity at Increased Risk for Myelosuppression When Taking Thiopurine Medications,” *Pharmacogenomics* 11: 177-188 (2010)，經由引用將其併入本文中。

【0078】 (II) 劑量修改

【0079】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換下列者而達到改良：給藥化合物之時間、控制化合物代謝率之劑量修改劑之使用、正常組織保護劑及其他改變。一般實例包含：輸注方案之變動(如，濃注(bolus)相對於連續輸注)、使用淋巴激素(如，G-CSF、GM-CSF、EPO)以增加改善之免疫反應的白血球計數或預防由骨髓抑制劑造成之貧血，或使用救援劑諸如用於 5-FU 之甲醯四氫葉酸(leucovorin)或用於順鉑(cisplatin)治療之硫代硫酸鹽。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：幾小時至幾天之連續靜脈輸注；每兩週給藥；大於 $5 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 之劑量；依患者耐受度從 $1 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 之逐步劑量遞增；使用咖啡因調變代謝；使用異菸肼調變代謝；經選擇及間歇性增加劑量之給藥；經由濃注從 5 mg/m^2

／天遞增之單一及多劑量給藥；低於 30 mg/m^2 之口服劑量；高於 130 mg/m^2 之口服劑量；口服劑量達 40 mg/m^2 經 3 天，然後 18 至 21 天之最低點／恢復期；較低濃度之延長期間用藥(如，21 天)；較高濃度之用藥；最低點／恢復期長於 21 天之用藥；使用烷化己糖醇衍生物作為單一細胞毒性劑；立即釋放用藥；緩慢釋放用藥；控制釋放用藥；降低劑量而控制或限制免疫系統功能之降低；降低劑量而控制或限制骨髓抑制； 1.5 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 9 mg/m^2)； 3.0 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 18 mg/m^2)； 5.0 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 30 mg/m^2)； 10 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 60 mg/m^2)； 15 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 90 mg/m^2)； 20 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 120 mg/m^2)； 25 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 150 mg/m^2)； 30 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 180 mg/m^2)； 40 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 240 mg/m^2)；開始為 1.5 mg/m^2 及增加至 3.0 mg/m^2 之劑量；開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 之劑量；開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 之劑量；開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 15 mg/m^2 之劑量；開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 15 mg/m^2 ，然後增加至 20 mg/m^2 之劑量；開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 。

mg/m²，然後增加至 15 mg/m²，然後增加至 20 mg/m²，然後增加至 25 mg/m² 之劑量；開始為 1.5 mg/m²，增加至 3.0 mg/m²，然後增加至 5.0 mg/m²，然後增加至 10 mg/m²，然後增加至 15 mg/m²，然後增加至 20 mg/m²，然後增加至 25 mg/m²，然後增加至 30 mg/m² 之劑量；及開始為 1.5 mg/m²，增加至 3.0 mg/m²，然後增加至 5.0 mg/m²，然後增加至 10 mg/m²，然後增加至 15 mg/m²，然後增加至 20 mg/m²，然後增加至 25 mg/m²，然後增加至 30 mg/m²，然後增加至 40 mg/m² 之劑量。由於先前之化學療法及放射線療法，繼發腦瘤患者比 GBM 患者更容易骨髓抑制及具有不同 MTD(最大耐受劑量)。可經由評估免疫系統之功能及監測可能之骨髓抑制而測定。然後如需要維持免疫系統功能或預防骨髓抑制可調整劑量。

【0080】 (III) 級藥途徑

【0081】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換給藥化合物之途徑而達到改良。一般之實例包含：將給藥途徑從口服改成靜脈，反之亦然；或使用特定途徑諸如皮下、肌肉內、動脈內、腹膜內、病灶內、淋巴內、腫瘤內、鞘內、囊內、顱內。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：局部給藥；口服給藥；緩慢釋放口服遞送；鞘內給藥；動脈內給藥；經連續輸注給藥；或經間歇性輸注給藥。

【0082】 (IV) 級藥排程

【0083】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換給藥化合物之時間而達到改良。一般實例包含：從每月給藥改成每星期或每天用藥或排程變動。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：每天給藥；每星期給藥經 3 星期，每星期給藥經 2 星期，每兩星期給藥；每兩星期給藥經 3 星期及 1 至 2 星期休息期間；間歇性增加劑量給藥；每天給藥經 1 星期，然後每星期給藥一次經多星期；用藥達 40 mg/m^2 3 天，然後 18 至 21 天之最低點／恢復期；較低濃度之延長期間用藥(如，21 天)；較高濃度之用藥；最低點／恢復期長於 21 天之用藥；或使用烷化己糖醇衍生物作為單一治療藥劑。

【0084】 (V) 疾病階段

【0085】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換給藥化合物之疾病診斷／進展之階段而達到改良。一般實例包含：無法切除局部疾病之化學療法使用、預防轉移擴散或抑制疾病進展或轉化成更惡性階段之預防使用。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之具體發明實例包含：使用於治療復發性惡性神經膠瘤諸如多形性神經膠母細胞瘤或使用於治療進行性繼發腦瘤諸如由乳房腺癌、小細胞肺癌或黑色素瘤轉移而產生者。

【0086】 (VI) 患者選擇

【0087】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換使用化合物有最佳耐受或得益之患者類型而達到改良。一般實例包含：使用兒科劑量於老年患者，改變肥胖患者劑量；利用共病症狀諸如糖尿病、肝硬化或其他可獨特利用化合物特徵之症狀。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：有高濃度之代謝酶、組蛋白去乙醯酶、蛋白激酶、鳥胺酸脫羧酶之疾病症狀之患者；有低濃度之代謝酶、組蛋白去乙醯酶、蛋白激酶、鳥胺酸脫羧酶之疾病症狀之患者；對血小板減少症、嗜中性白血球減少症低或高敏感度之患者；不耐受 GI 毒性之患者；jun、GPCR 及訊息傳遞蛋白、VEGF、前列腺特定基因、蛋白激酶或端粒酶之過度表現或不足表現之患者。

【0088】 (VII) 患者／疾病表現型

【0089】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由對患者使用化合物之耐受、代謝及利用能力之更精確確認而達到改良。一般實例包含：使用診斷工具及套組而更佳特徵化患者處理／代謝化學治療劑之能力或彼等對潛在特殊細胞、代謝、器官系統表現型所造成之毒性之敏感度。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之

具體發明實例包含：診斷工具、技術、確定患者特殊表現型及用於測量代謝酶及代謝物、組蛋白去乙醯酶、蛋白激酶、鳥胺酸脫羧酶、VEGF、前列腺專一性基因、蛋白激酶、端粒酶、jun GPCR 之套組及分析法；代用品化合物用藥或低劑量藥物預先測試酵素狀態。

【0090】 (VIII) 患者／疾病基因型

【0091】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由測試及分析患者基因型之獨特特徵而可有益於預測效能、毒性、代謝或其他影響藥物治療效力之因素而達到改良。一般實例包含：亦可取得並分析腫瘤或正常組織之生檢樣本(如，白血球)而具體地調整或監測對抗基因標靶之特殊藥物使用；獨特腫瘤基因表現型式之研究；或 SNP (單核苷酸多型性)分析，而加強功能或避免特別藥物敏感之正常組織毒性。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：診斷工具、技術、確定患者特別基因型之套組及分析；基因／蛋白質表現晶片及分析；單核苷酸多型性(SNPs)評估；組蛋白去乙醯酶、鳥胺酸脫羧酶、GPCR、蛋白激酶、端粒酶、jun 之 SNP；代謝酶及代謝物之確認及測量。

【0092】 (IX) 治療前／後之準備

【0093】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由使用化學治



療劑之前或之後之患者特殊化準備而達到改良。一般實例包含：代謝酶之誘導或抑制、敏感正常組織或器官系統之具體保護。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用秋水仙素或類似物；使用利尿劑諸如丙磺舒(probenecid)；使用尿酸酶；非口服使用菸鹼醯胺；持續釋放型菸鹼醯胺；使用聚ADP核糖聚合酶抑制劑；使用咖啡因；甲醯四氫葉酸救援；感染控制；抗高血壓藥。

【0094】 (X) 毒性處理

【0095】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由使用另外的藥物或程序而預防或降低可能之副作用或毒性而達到改良。一般實例包含：使用止吐藥、抗噁心藥、限制或預防嗜中性白血球減少症、貧血及血小板減少症之血液支持劑、維他命、抗抑鬱藥、性功能障礙治療及其他支持技術。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用秋水仙素或類似物；使用利尿劑諸如丙磺舒；使用尿酸酶；非口服使用菸鹼醯胺；持續釋放型菸鹼醯胺；使用聚ADP核糖聚合酶抑制劑；使用咖啡因；甲醯四氫葉酸救援；使用持續釋放異嘌呤醇(allopurinol)；非口服使用異嘌呤醇；骨髓移植植物刺激劑，血液、血小板輸注，白血球生成素(Neupogen)，G-CSF；

GM-CSF；疼痛處理；消炎劑；液體；皮質類固醇；胰島素控制藥物；退燒劑；抗噁心治療；止瀉治療；N-乙醯基半胱氨酸，抗組織胺劑。

【0096】 (XI) 藥物動力學／藥效動力學監測

【0097】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由用藥後使用藥物濃度監測而使患者藥物血漿濃度最大化、監測毒性代謝物之產生、監測就藥物-藥物間交互作用而論有利或有害之輔助藥物而達到改良。一般實例包含：監測藥物血漿蛋白結合，及監測其他藥物動力學或藥效動力學變數。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：藥物血漿濃度多重測定；或血中或尿中代謝物多重測定。

【0098】 (XII) 藥物組合

【0099】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由利用可提供在效力或副作用之處理上超過加成或增效改良之獨特藥物組合而達到改良。一般實例包含：烷化劑與抗代謝劑、拓樸異構酵素抑制劑與抗-微管蛋白劑。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：與拓樸異構酵素抑制劑組合；與偽核苷合用；與偽核苷酸合用；與胸苷酸合成酶抑制劑合用；與訊息傳遞



抑制劑合用；與順鉑或鉑類似物合用；與烷化劑諸如亞硝基脲(BCNU、格立得(Gliadel)植入劑、CCNU、尼莫司汀(nimustine)(ACNU)、苯達莫司汀(bendamustine)(苯達莫司汀鹽酸鹽(Treanda))合用；與雙脫水半乳糖醇或其他烷化己糖醇衍生物於不同位置損害DNA之烷化劑合用(TMZ、BCNU、CCNU及其他烷化劑均在鳥嘌呤O⁶位置損害DNA，而雙脫水半乳糖醇則交聯於N⁷)；與單功能烷化劑合用；與雙功能烷化劑合用；與抗-微管蛋白劑合用；與抗代謝劑合用；與小蘖鹼(berberine)合用；與芹菜素(apigenin)合用；與氨基非特(amonafide)合用；與秋水仙素或其類似物合用；與染料木素(genistein)合用；與依托泊甙(etoposide)合用；與阿糖胞苷(cytarabine)合用；與喜樹鹼(camptothecins)合用；與長春花生物鹼合用；與拓樸異構酵素抑制劑合用；與5-氟尿嘧啶合用；與薑黃素合用；與NF-κB抑制劑合用；與迷迭香酸合用；與米托胍腙(Mitoguazone)合用；與漢防己甲素(fetrandrine)合用；與替莫唑胺(TMZ)合用；與生物療法諸如抗體諸如癌思停(Avastin)(VEGF抑制劑)、莫須瘤(Rituxan)、賀癌平(Herceptin)、爾必得舒(Erbitux)組合使用；與癌症疫苗療法組合使用；與表觀遺傳調變劑合用；與轉錄因子抑制劑合用；與紫杉醇合用；與高三尖杉酯鹼合用；與吡哆醛合用；與鍺螺胺(spirogermanium)合用；與咖啡因合用；與菸鹼醯胺合用；與甲基乙二醛雙脒腙合用；與Rho激酶抑制劑合用；與1,2,4-苯并三嗪氧化物合用；與烷基甘油合用；與Mer、Ax1或Tyro-3受體激酶抑制劑

合用；與 ATR 激酶抑制劑合用；與 Fms 激酶、Kit 激酶、MAP4K4 激酶、TrkA 激酶或 TrkB 激酶調變劑合用；與內昔芬(endoxifen)合用；與 mTOR 抑制劑合用；與 Mnkl a 激酶、Mkn1b 激酶、Mnk2a 激酶或 Mnk2b 激酶抑制劑合用；與丙酮酸激酶 M2 調變劑合用；與磷酸肌醇 3 激酶調變劑合用；與半胱胺酸蛋白酶抑制劑合用；與苯乙雙胍(phenformin)合用；與 Sindbis 病毒載體合用；與作為 Smac 擬似物且抑制 IAPs 以促進細胞凋亡之擬肽物合用；與 Raf 激酶抑制劑合用；與核運輸調變劑合用；與酸性神經醯胺酶抑制劑及膽鹼激酶抑制劑合用；與酪胺酸激酶抑制劑合用；與抗 CS1 抗體合用；與蛋白激酶 CK2 抑制劑合用；與抗鳥苷酸環化酶 C(GCC)抗體合用；與組蛋白去乙醯酶抑制劑合用；與大麻素合用；與類升糖素勝肽-1 (GLP-1)受體致效劑合用；與 Bcl-2 或 Bcl-xL 抑制劑合用；與 Stat3 路徑抑制劑合用；與類 polo 激酶 1(P1k1)抑制劑合用；與 GBP1 活化劑合用；與絲氨酸-蘇氨酸蛋白激酶及聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)活性調變劑合用；與紫杉烷合用；與二氫葉酸還原酶抑制劑合用；與芳香酶抑制劑合用；與苯并咪唑系抗腫瘤劑合用；與 O⁶-甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)抑制劑合用；與 CCR9 抑制劑合用；與酸性神經鞘磷脂酶抑制劑合用；與擬肽大環物合用；與膽烷酸醯胺合用；與經取代氧氮磷雜環己烷合用；與抗 TWEAK 受體抗體合用；與 ErbB3 結合蛋白合用；與經麩胱甘肽-S-轉移酶活化之抗腫瘤化合物合用；與經取代磷醯二胺合用；與 MEKK 蛋白



激酶抑制劑合用；與 COX-2 抑制劑合用；與希美替定(cimetidine)及半胱胺酸衍生物合用；與抗 IL-6 受體抗體合用；與抗氧化劑合用；與微管蛋白聚合作用之異噁唑抑制劑合用；與 PARP 抑制劑合用；與 Aurora 蛋白激酶抑制劑合用；與結合前列腺專一性膜抗原之胜肽合用；與 CD19 結合劑合用；與苯并二氮雜環庚三烯合用；與類鐸受體(TLR)致效劑合用；與橋聯雙環硫醯胺合用；與表皮細胞生長因子受體激酶抑制劑合用；與具有肌動蛋白結合活性之 T2 家族核糖核酸酶合用；與萜烯苯酸(myrsinoic acid) A 或其類似物合用；與週期素依賴型激酶抑制劑合用；與 p53 及 MDM2 間交互作用抑制劑合用；與受體酪胺酸激酶 MET 抑制劑合用；與拉戈唑(largazole)或拉戈唑類似物合用；與 AKT 蛋白激酶抑制劑合用；與 2'-氟-5-甲基-β-L-阿拉伯呋喃糖基尿苷或 L-去氧胸苷合用；與 HSP90 調變劑合用；與 JAK 激酶抑制劑合用；與 PDK1 蛋白激酶抑制劑合用；與 PDE4 抑制劑合用；與原致癌基因 c-Met 酪胺酸激酶抑制劑合用；與吲哚胺 2,3-雙加氫酶抑制劑合用；與抑制 ATDC (TRIM29)表現之藥劑合用；與細胞核受體及共活化劑胜肽間交互作用之擬蛋白抑制劑合用；與 XIAP 家族蛋白拮抗劑合用；與腫瘤標靶超級抗原合用；與 Pim 激酶抑制劑合用；與 CHK1 或 CH2 激酶抑制劑合用；與類血管生成素 4 蛋白合用；與 Smo 拮抗劑合用；與菸鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑合用；與法尼基蛋白轉移酶抑制劑合用；與腺苷 A3 受體拮抗劑合用；與癌症疫苗合用；與 JAK2 抑制劑合用；

或與 Src 抑制劑合用。

【0100】 (XIII) 化療增敏作用

【0101】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由利用彼等作為化療增敏劑而達到改良，其中當單獨使用時未觀察到可測得之活性但是與其他療法組合時則觀察到在效力上超過加成或增效之改良。一般實例包含：迷索硝唑(misonidazole)與烷化劑，或替拉扎明(tirapazamine)與順鉑。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：作為與拓樸異構酵素抑制劑組合之化療增敏劑；與偽核苷合用；與偽核苷酸合用；與胸苷酸合成酶抑制劑合用；與訊息傳遞抑制劑合用；與順鉑或鉑類似物合用；與烷化劑諸如 BCNU 格立得植入劑、CCNU、苯達莫司汀(苯達莫司汀鹽酸鹽)或替莫唑胺(帝盟多(Temodar))合用；與抗-微管蛋白劑合用；與抗代謝劑合用；與小藥鹼合用；芹菜素；氨基非特；秋水仙素及類似物；染料木素；依托泊甙；阿糖胞苷；喜樹鹼；長春花生物鹼；拓樸異構酵素抑制劑；5-氟尿嘧啶；薑黃素；NF-κB 抑制劑；迷迭香酸；米托胍腙；或漢防己甲素。

【0102】 (XIV) 化療增效作用

【0103】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由利用彼等作為化療增效劑而達到改良，其中單獨時只觀察到極少之治



療活性但是與其他療法獨特藥物組合時則觀察到在效力上超過加成或增效之改良。一般實例包含：氨萘非特與順鉑或 5-FU。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：作為與拓樸異構酵素抑制劑組合之化療增效劑；與偽核苷合用；與胸苷酸合成酶抑制劑合用；與訊息傳遞抑制劑合用；與順鉑或鉑類似物合用；與烷化劑諸如 BCNU、BCNU 植入劑、格立得、苯達莫司汀(苯達莫司汀鹽酸鹽)合用；與抗-微管蛋白劑合用；與抗代謝劑合用；與小藥鹼合用；芹菜素；氨萘非特；秋水仙素及類似物；染料木素；依托泊甙；阿糖胞苷；喜樹鹼；長春花生物鹼；拓樸異構酵素抑制劑；5-氟尿嘧啶；薑黃素；NF-κB 抑制劑；迷迭香酸；米托胍腙；或漢防己甲素。

【0104】 (XV) 治療後之患者處理

【0105】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由給予用化合物治療之患者最大效益之藥物、治療及診斷而達到改良。一般實例包含：疼痛處理、營養支持、止吐藥、抗噁心療法、抗貧血療法、消炎劑。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：與有關疼痛處理之療法合用；營養支持；止吐藥；抗噁心療法；抗貧血療法；消炎劑；退燒劑；免疫刺激劑。

【0106】 (XVI) 替代藥品／治療支持

【0107】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由使用未經批准／非慣用療法或方法以加強效能或減少副作用而達到改良。一般實例包含：催眠、針灸、靜坐、草藥及萃取物、應用人體運動學、祈禱。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：催眠；針灸；靜坐；包含 NF-κB 抑制劑之合成或經萃取而產生之草藥(諸如小白菊內酯、薑黃素、迷迭香酸)；天然消炎劑(包含大黃酸、小白菊內酯)；免疫刺激劑(諸如紫錐花(Echinacea)中發現者)；抗微生物劑(諸如小蘖鹼)；類黃酮、異黃酮及黃酮(諸如芹菜素、染料木素、染料木苷(genistin)、6''-O-丙二醯基染料木苷、6''-O-乙醯基染料木苷、大豆黃素(daidzein)、大豆苷(daidzin)、6''-O-丙二醯基大豆苷、6''-O-乙醯基染料木苷、黃豆黃素(glycitein)、黃豆黃苷(glycitin)、6''-O-丙二醯基黃豆黃苷及 6-O-乙醯基黃豆黃苷)；應用人體運動學。

【0108】 (XVII) 原料藥產品改良

【0109】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由藥物原料藥之變換而達到改良。一般實例包含：鹽形成、均勻晶體結構、純異構物。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經



膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：鹽形成；均勻晶體結構；純異構物；增加之純度；較低殘留之溶劑及重金屬。

【0110】 (XVIII) 稀釋劑系

【0111】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換使用於溶解及遞送／呈現給藥用化合物之稀釋劑而達到改良。一般實例包含：蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor-EL)、用於水難溶性化合物之環糊精。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用乳狀液；二甲基亞砜(DMSO)；N-甲基甲醯胺(NMF)；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲基乙醯胺(DMA)；乙醇；苯甲醇；含葡萄糖注射用水；蓖麻油聚氧乙烯醚；環糊精；PEG。

【0112】 (XIX) 溶劑系

【0113】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換使用於或需要於溶解給藥用化合物或用於進一步稀釋之溶劑而達到改良。一般實例包含：乙醇、二甲基乙醯胺(DMA)。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用乳狀液；DMSO；NMF；DMF；DMA；乙醇；苯甲醇；含葡萄糖注射用水；蓖麻油聚氧乙烯醚；PEG；鹽系。

【0114】 (XX) 賦形劑

【0115】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換需要用於安定及呈現適當給藥用化學化合物之材料／賦形劑、緩衝劑或防腐劑而達到改良。一般實例包含：甘露醇、白蛋白、EDTA、亞硫酸氫鈉、苯甲醇。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用甘露醇；使用白蛋白；使用 EDTA；使用亞硫酸氫鈉；使用苯甲醇；使用碳酸鹽緩衝劑；使用磷酸鹽緩衝劑；使用聚乙二醇(PEG)；使用維他命 A；使用維他命 D；使用維他命 E；使用酯酶抑制劑；使用細胞色素 P450 抑制劑；使用多藥抗藥性(MDR)抑制劑；使用有機樹脂；使用清潔劑；使用紫蘇醇或其類似物；或使用通道形成受體活化劑。

【0116】 (XXII) 劑型

【0117】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換取決於給藥途徑、功效期限、需要之血漿濃度、暴露於副作用之正常組織及代謝酶之有效力化合物劑型而達到改良。一般實例包含：錠劑、膠囊、局部用凝膠、乳膏、貼片、栓劑。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用錠劑；膠囊；局部用凝

膠；局部用乳膏；貼片；栓劑；冷凍乾燥填充劑型；使用立即釋放配方；使用緩慢釋放配方；使用控制釋放配方；或使用膠囊中之液體。

【0118】 (XXII) 藥劑套組與包裝

【0119】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換劑型、容器／密封系統、混合及劑量製備及呈現之精確度而達到改良。一般實例包含：阻擋光線之琥珀色瓶、有特殊塗層之瓶塞。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用琥珀色瓶阻擋光線；使用有特殊塗層之瓶塞改良貨架期安定性。

【0120】 (XXIII) 藥物遞送系統

【0121】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由使用遞送系統改良醫藥產品之有效力特質諸如方便性、功效期限、減低毒性而達到改良。一般實例包含：奈米晶體、生物可蝕性聚合物、微脂體、緩慢釋放之可注射凝膠、微球粒。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用口服劑型；使用奈米晶體；使用奈米粒子；使用共溶劑；使用漿劑；使用糖漿；使用生物可蝕性聚合物；使用微脂體；使用緩慢釋放之可注射凝膠；使用微球粒；或使用有表皮細胞生長因子受體結合

胜肽之標靶組合物。

【0122】 (XXIV) 藥物接合型

【0123】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換有共價鍵、離子性或氫鍵部分之親體分子而改變效力、毒性、藥物動力學、代謝或給藥途徑而達到改良。一般實例包含：聚合物系諸如聚乙二醇、聚乳酸、聚乙醇酸、胺基酸、胜肽或多價連接子。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用聚合物系諸如聚乙二醇；使用聚乳酸；使用聚乙醇酸；使用胺基酸；使用胜肽；使用多價連接子；使用免疫球蛋白；使用環糊精聚合物；使用改質運鐵蛋白；使用疏水性或疏水性-親水性聚合物；使用與膦甲酸偏酯之接合物；使用與包含帶電交聯子之細胞結合劑之接合物；或使用經由連接子與 β -葡萄糖醛酸昔之接合物。

【0124】 (XXV) 化合物類似物

【0125】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換有附加化學功能之分子的親體結構而達到改良，而該附加化學功能可改變效力或降低毒性，改變藥理性能、給藥途徑或其他治療效力有關因素。一般實例包含：改變側鏈而增加或減少親油性、附加化學功能而改變反應性、電子親和力、結合能力、鹽形式。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或

二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：改變側鏈而增加或減少親油性；附加化學功能而改變反應性；電子親和力；結合能力；鹽形式。

【0126】 (XXVI) 前藥

【0127】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由變換分子而使得活性分子之變異體得到改良之藥物性能而在導入身體後分子之一部分裂解並顯露較佳活性分子而達到改良。一般實例包含：酶敏感酯類、二聚物、希夫鹼。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用酶敏感酯類；使用二聚物；使用希夫鹼；使用吡哆醛複合物；使用咖啡因複合物；使用釋放一氧化氮之前藥；使用有纖維母細胞活化蛋白 α -可裂解寡勝肽之前藥；使用其為與乙醯化劑或胺甲醯化劑反應之產物的前藥；使用己酸酯接合物前藥；使用聚合物-藥劑接合物前藥或使用歷經氧化還原活化作用之前藥。

【0128】 (XXVII) 多藥系統

【0129】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由使用以適當方式給藥時可獲得獨特及有利效用之附加化合物、生物藥劑而達到改良。一般實例包含：多藥抗藥性抑制劑、專一性藥物抗藥性抑制劑、有選擇性酵素之專一性抑制劑、訊

息傳遞抑制劑、修復抑制。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用多藥抗藥性抑制劑；使用特定藥物抗藥性抑制劑；使用有選擇性酵素之特定抑制劑；使用訊息傳遞抑制劑；使用修復抑制；或使用具非重疊副作用之拓樸異構酵素抑制劑。

【0130】 (XXVIII) 生物療法增強

【0131】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由與生物反應修飾劑組合使用而作為增敏劑／增效劑而達到改良。一般實例包含：與生物反應修飾劑、細胞激素、淋巴激素、治療抗體、反義療法、基因療法組合使用而作為增敏劑／增效劑。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：與生物反應修飾劑，細胞激素，淋巴激素，治療抗體，反義療法諸如癌思停、賀癌平、莫須瘤及爾必得舒，基因療法，核糖酵素，RNA干擾，組合使用而作為增敏劑／增效劑。

【0132】 (XXIX) 生物療法抗藥性調變

【0133】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由利用彼等克服對生物療法高效率使用之發展或完全抗性之選擇性使用而達到改良。一般實例包含：對生物反應修飾劑、細胞激



素、淋巴激素、治療抗體、反義療法、基因療法之作用有抗性之腫瘤。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用於對抗對下述者有抗性之腫瘤；生物反應修飾劑之作用，細胞激素，淋巴激素，治療抗體，反義療法，療法諸如癌思停、莫須瘤、賀癌平、爾必得舒，基因療法，核糖酵素，DNA 干擾。

【0134】 (XXX) 放射線療法增強

【0135】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由利用彼等與離子化放射線、光電療法、熱療法或射頻產生療法之組合使用而達到改良。一般實例包含：缺氧細胞增敏劑、放射線增敏劑／保護劑、光敏劑、放射線修復抑制劑。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：與缺氧細胞增敏劑合用；放射線增敏劑／保護劑；光敏劑；放射線修復抑制劑；硫醇耗盡；血管靶向劑合用；與放射性種粒、放射性核種、放射性標記抗體、近程治療法合用。

【0136】 (XXXI) 新穎之作用機制

【0137】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由最佳化彼等之效用而達到改良，係經由測定各種作用之機制、化合物之生物標靶而更瞭解及精確地並較佳地利用該分子之效

用。一般實例包含：用於慢性骨髓細胞白血病(CML)之基利克(Gleevec)、用於急性前骨髓細胞白血病(APL)之三氧化二砷、用於 APL 之網膜酸。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：與聚 ADP 核糖聚合酶抑制劑合用；影響脈管系統之藥劑；血管舒張；致癌性標靶劑；訊息傳遞抑制劑；EGFR 抑制；蛋白激酶 C 抑制；磷脂酶 C 下調；jun 下調；組蛋白基因；VEGF；鳥胺酸脫羧酶；jun D；v-jun；GPCRs；蛋白激酶 A；端粒酶、前列腺專一性基因；蛋白激酶；組蛋白去乙醯酶。

【0138】 (XXXII) 選擇性標靶細胞群體療法

【0139】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由對化合物更精確的確認及將化合物暴露於可最有效利用化合物之選擇細胞群體而達到改良。一般實例包含：用於缺氧細胞之替拉扎明及絲裂黴素 C、用於細胞進入有絲分裂之長春花生物鹼。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：使用於對抗放射線敏感細胞；放射線抗性細胞；能量耗竭細胞；或內皮細胞。

【0140】 (XXXIII) 與增強活性之藥劑合用

【0141】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由使用增強經取代己糖醇活性之藥劑而達到改良。一般實例包含：使用

菸鹼醯胺、咖啡因、漢防己甲素或小蘖鹼。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：與菸鹼醯胺合用；與咖啡因合用；與漢防己甲素合用；或與小蘖鹼合用。

【0142】 (XXXIV) 與對抗骨髓抑制之藥劑合用

● 【0143】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由與對抗骨髓抑制之藥劑合用而達到改良。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含使用二硫代胺甲酸酯對抗骨髓抑制。

【0144】 (XXXV) 與增加經取代己糖醇通過血腦屏障之能力的藥劑合用

● 【0145】 包含經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之次佳化學療法係經由使用增加經取代己糖醇通過血腦屏障之能力的藥劑而達到改良。經取代己糖醇諸如雙脫水半乳糖醇用於治療惡性腫瘤諸如復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之具體發明實例包含：嵌合勝肽；包括鍵結於生物素化之經取代己糖醇衍生物之抗生素素蛋白或抗生素素蛋白融合蛋白之組成物；經聚乙二醇化且合併經取代己糖醇衍生物之中性微脂體，其中聚乙二醇鏈與至少一個可傳輸之勝肽或標靶藥劑接合；經由抗生素素蛋白-生物素鏈結而連接經取代己糖醇衍生物之

結合人胰島素受體之擬人化鼠源抗體；經由抗生素蛋白-生物素鏈結而連接己糖醇之融合蛋白。

【0146】據此，本發明之另一方面為改良給藥烷化己糖醇衍生物用於治療 TKI-抗藥性惡性腫瘤之效力及／或降低副作用之方法，包括步驟：

(1) 識別至少一種與給藥烷化己糖醇衍生物用於治療 TKI-抗藥性惡性腫瘤之效力及／或副作用之發生有關之因素或參數；及

(2) 修改該因素或參數而改良給藥烷化己糖醇衍生物用於治療 TKI-抗藥性惡性腫瘤之效力及／或降低副作用。

【0147】通常，該因素或參數係選自下列者所組成群組：

- (1) 劑量修改；
- (2) 紿藥途徑；
- (3) 紿藥排程；
- (4) 疾病階段之選擇；
- (5) 患者選擇；
- (6) 患者／疾病表現型；
- (7) 患者／疾病基因型；
- (8) 治療前／後之準備；
- (9) 毒性處理；
- (10) 藥物動力學／藥效動力學監測；
- (11) 藥物組合；



- (12) 化療增敏作用；
- (13) 化療增效作用；
- (14) 治療後之患者處理；
- (15) 替代藥品／療法支援；
- (16) 原料藥產品改良；
- (17) 稀釋劑系；
- (18) 溶劑系；
- (19) 賦形劑；
- (20) 劑型；
- (21) 藥劑套組與包裝；
- (22) 藥物遞送系統；
- (23) 藥物接合型；
- (24) 化合物類似物；
- (25) 前藥；
- (26) 多藥系統；
- (27) 生物療法增強；
- (28) 生物療法抗藥性調變；
- (29) 放射線療法增強；
- (30) 新穎作用機制；
- (31) 選擇性標把細胞群體療法；
- (32) 與增強其活性之藥劑合用；
- (33) 與對抗骨髓抑制之藥劑合用；及
- (34) 與增加經取代己糖醇通過血腦屏障之能力的藥劑合用。

【0148】 某些可選擇之方案中，改良給藥烷化己糖醇衍生物之效力或降低副作用之方法發揮對抗癌症幹細胞之細胞毒性作用。

【0149】 經由劑量修改而達到改良時，該劑量修改可為，但不限於，至少一種選自下列者所組成群組之劑量修改：

- (a) 幾小時至幾天之連續靜脈輸注；
- (b) 每兩週給藥；
- (c) 大於 $5 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 之劑量；
- (d) 以患者耐受度為依據從 $1 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 逐步遞增劑量；
- (e) 使用咖啡因調變代謝；
- (f) 使用異菸肼調變代謝；
- (g) 經選擇及間歇性增加劑量之給藥；
- (h) 經由推注從 $5 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 遞增之單次及多劑量給藥；
- (i) 低於 30 mg/m^2 之口服劑量；
- (j) 高於 130 mg/m^2 之口服劑量；
- (k) 口服劑量達 40 mg/m^2 經 3 天，然後 18 至 21 天之最低點／恢復期；
- (l) 較低濃度之延長期間用藥(如，21 天)；
- (m) 較高濃度之用藥；
- (n) 最低點／恢復期長於 21 天之用藥；
- (o) 使用烷化己糖醇衍生物作為單一細胞毒性劑；



- (p) 立即釋放用藥；
- (q) 緩慢釋放用藥；
- (r) 控制釋放用藥；
- (s) 降低劑量而控制或限制免疫系統功能之降低；
- (t) 降低劑量而控制或限制骨髓抑制；
- (u) 1.5 mg/m^2 之劑量 (33 天週期累積劑量 9 mg/m^2)；
- (v) 3.0 mg/m^2 之劑量 (33 天週期累積劑量 18 mg/m^2)；
- (w) 5.0 mg/m^2 之劑量 (33 天週期累積劑量 30 mg/m^2)；
- (x) 10 mg/m^2 之劑量 (33 天週期累積劑量 60 mg/m^2)；
- (y) 15 mg/m^2 之劑量 (33 天週期累積劑量 90 mg/m^2)；
- (z) 20 mg/m^2 之劑量 (33 天週期累積劑量 120 mg/m^2)；
- (aa) 25 mg/m^2 之劑量 (33 天週期累積劑量 150 mg/m^2)；
- (ab) 30 mg/m^2 之劑量 (33 天週期累積劑量 180 mg/m^2)；
- (ac) 40 mg/m^2 之劑量 (33 天週期累積劑量 240 mg/m^2)；
- (ad) 開始為 1.5 mg/m^2 及增加至 3.0 mg/m^2 之劑量；
- (ae) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 之劑量；
- (af) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 之劑量；
- (ag) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 20 mg/m^2 之劑量；
- (ah) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加

至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 20 mg/m^2 ，然後增加至 25 mg/m^2 之劑量；

(ai) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 20 mg/m^2 ，然後增加至 25 mg/m^2 ，然後增加至 30 mg/m^2 之劑量；及

(aj) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 20 mg/m^2 ，然後增加至 25 mg/m^2 ，然後增加至 30 mg/m^2 ，然後增加至 40 mg/m^2 之劑量。

【0150】可採用其他的劑量順序，從上述劑量步驟之一開始經由其他劑量步驟而增加；取決於臨床反應可略過一個或多個步驟。

【0151】Flanner 等人之美國專利第 8,299,052 號中說明立即釋放用藥之使用，經由引用將其併入本文中。Vergnault 等人之美國專利第 8,303,986 號中說明緩慢釋放用藥之使用，經由引用將其併入本文中。Dzierba 等人之美國專利第 8,304,577 號中說明控制釋放用藥之使用，經由引用將其併入本文中。可經由使用生物可分解聚合物諸如，但不限於，聚乳酸、聚 ϵ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及交聯或兩性嵌段共聚物水凝膠而達到控制釋放用藥。

【0152】由於先前之化學療法及放射線療法，繼發腦瘤患者比 GBM 患者更容易骨髓抑制及具有不同 MTD(最大耐受劑量)。可經由評估免疫系統之功能及監測可能之骨

髓抑制而測定。然後如需要維持免疫系統之功能或防止骨髓抑制則調整劑量。免疫功能之臨床評估方法為所屬領域所熟知及說明於 P. Hutchinson 等人之 “*Laboratory Assessment of Immune Function in Renal Transplant Patients*,” *Nephrol. Dial. Transplant.* 18: 983-989 (2003)，經由引用將其併入本文中，及包含淋巴細胞亞群評估、分裂素誘發 T 細胞反應、嗜中性白血球吞噬能力及活性氧物之產生。骨髓抑制之臨床評估方法為所屬領域所熟知及說明於 R. E. Parchment 等人之 “*Predicting Hematological Toxicity (Myelosuppression) of Cytotoxic Drug Therapy from in Vitro Tests*,” *Ann. Oncol.* 9: 357-364(1998) 及 J. W. Winter 等人之 “*Assessment of Thiopurine Methyltransferase Activity Is Superior to Genotype in Predicting Myelosuppression Following Azathioprine Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease*,” *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25: 1069-1077 (2007)，皆經由引用將其併入本文中，及包含偵測 CFU-GM(粒細胞-巨噬細胞群落形成細胞)之群落分析、硫代嘌呤甲基轉移酶基因之基因型分析及硫代嘌呤甲基轉移酶之活性分析。

【0153】 經由給藥途徑而達到改良時，該給藥途徑可為，但不限於，至少一種選自下列者所組成群組之給藥途徑：

- (a) 局部給藥；
- (b) 口服給藥；

- (c) 緩慢釋放口服遞送；
- (d) 鞘內給藥；
- (e) 動脈內給藥；
- (f) 連續輸注；
- (g) 間歇性輸注；
- (h) 靜脈給藥，諸如 30 分鐘靜脈給藥；
- (i) 經較長時間輸注給藥；
- (j) 經 IV 推注給藥；及
- (k) 腹膜內給藥。

【0154】 經由給藥排程而達到改良時，該給藥排程可為，但不限於，至少一種選自下列者所組成群組之給藥排程：

- (a) 每天給藥；
- (b) 每星期給藥；
- (c) 每星期給藥經 3 星期；
- (d) 每兩週給藥；
- (e) 每兩星期給藥經 3 星期及 1 至 2 星期休息期間；
- (f) 間歇性增加劑量給藥；及
- (g) 每天給藥經 1 星期經多星期。

【0155】 經由疾病階段之選擇而達到改良時，該疾病階段之選擇可為，但不限於，至少一種選自下列者所組成群組之疾病階段之選擇：

- (a) 使用於治療復發性惡性神經膠瘤；及
- (b) 使用於治療進行性繼發腦瘤諸如由乳房腺癌、小

細胞肺癌或黑色素瘤轉移而產生者。

【0156】 經由患者選擇而達到改良時，該患者選擇可為，但不限於，經由選自下列者所組成群組之準則而進行之患者選擇：

- (a) 選擇疾病症狀係以高濃度之選自組蛋白去乙醯酶及鳥胺酸脫羧酶所組成群組之代謝酶為特徵之患者；
- (b) 選擇對選自血小板減少症及嗜中性白血球減少症所組成群組之症狀有低或高敏感性之患者；
- (c) 選擇不能耐受 GI 毒性之患者；及
- (d) 選擇以選自 c-Jun、GPCR、訊息傳遞蛋白、VEGF、前列腺專一性基因及蛋白激酶所組成群組之基因過度表現或不足表現為特徵之患者。

【0157】 細胞原致癌基因 c-Jun 編碼蛋白，與 c-Fos 組合，而形成 AP-1 早期反應轉錄因子。此原致癌基因在轉錄上扮演重要角色並與許多影響轉錄及基因表現之蛋白互相作用。其亦包含於形成包含子宮內膜細胞及腺狀上皮細胞之某些組織部分的細胞增生及凋亡。G 蛋白偶聯受體 (GPCRs)為重要的訊號傳遞受體。G 蛋白偶聯受體超家族包含許多受體。這些受體為以含有 7 個疏水性功能域之胺基酸序列為特徵之膜主體蛋白，預計表示蛋白之跨膜區 (transmembrane spanning region)。彼等經發現於範圍廣泛之有機體中並因為與異三聚體 G 蛋白之交互作用而涉及至細胞內部之訊號傳送。彼等回應不同範圍之藥劑包含脂質類似物、胺基酸衍生物、小分子諸如腎上腺素及多巴胺，及

各種感覺刺激物。多種已知 GPCR 之特性歸納於 S. Watson & S. Arkinstall, "The G-Protein Linked Receptor Facts Book" (Academic Press, London, 1994)，經由引用將其併入本文中。GPCR 受體包含，但不限於，乙醯膽鹼受體、 β -腎上腺素受體、 β_3 -腎上腺素受體、血清素(5-羥基色胺)受體、多巴胺受體、腺苷受體、血管收縮素第 II 型受體、緩激肽受體、降鈣素受體、降鈣素基因相關受體、大麻素受體、膽囊收縮素受體、趨化素受體、細胞激素受體、胃泌素受體、內皮素受體、 γ -氨基丁酸(GABA)受體、甘丙胺素受體、升糖素受體、麩胺酸受體、黃體激素受體、絨毛膜促性腺激素受體、滌泡刺激素受體、促甲狀腺激素受體、促性腺激素釋放激素受體、白三烯受體、神經肽 Y 受體、鴉片類受體、副甲狀腺素受體、血小板活化因子受體、前列腺素類(前列腺素)受體、體抑素受體、促甲狀腺激素釋放激素受體、血管加壓素受體及催產素受體。

【0158】 經由患者或疾病表現型之分析而達到改良時，該患者或疾病表現型之分析可為，但不限於，經由選自下列者所組成群組之方法而進行之患者或疾病表現型之分析方法：

(a) 使用診斷工具、診斷技術、診斷套組或診斷檢測來確定患者之特別表現型；

(b) 使用測量選自下列者所組成群組之標記的方法：組蛋白去乙醯酶、鳥胺酸脫羧酶、VEGF、為前列腺專一性基因之基因產物的蛋白、jun 基因產物之蛋白、蛋白



激酶、橋粒芯蛋白 3 及凋亡蛋白酶衍生之新抗原決定基；

(c) 代用品化合物用藥；及

(d) 低劑量藥物預先測試酵素狀態。

【0159】 Gutkind 等人之美國專利申請公開第 2012/0087892 號中說明測量作為淋巴結腫瘤轉移標記之橋粒芯蛋白 3 及基於對象樣本中橋粒芯蛋白 3 之量而選擇適當之療法，經由引用將其併入本文中。

【0160】 Wells 等人之美國專利申請公開第 2012/0028266 號中說明測量凋亡蛋白酶衍生之新抗原決定基作為細胞凋亡之指標，包含抗腫瘤劑誘發之細胞凋亡，經由引用將其併入本文中。

【0161】 經由患者或疾病基因型之分析而達到改良時，該患者或疾病基因型之分析可為，但不限於，經由選自下列者所組成群組之方法而進行之患者或疾病基因型之分析方法：

(a) 使用診斷工具、診斷技術、診斷套組或診斷檢測來確定患者之特別基因型；

(b) 使用基因晶片；

(c) 使用基因表現分析；

(d) 使用單核苷酸多型性(SNP)分析；及

(e) 測量代謝物或代謝酶之濃度。

【0162】 A. J. Lee & S. Ramaswamy, “DNA Microarrays in Biological Discovery and Patient Care” in Essentials of Genomic and Personalized Medicine (G.S.

Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 7, pp. 73-88 中說明基因晶片之使用，經由引用將其併入本文中。

【0163】 使用單核苷酸多型性(SNP)分析之方法時，可在選自組蛋白去乙醯酶、鳥胺酸脫羧酶、VEGF、前列腺專一性基因、c-Jun 及蛋白激酶所組成群組之基因上進行 SNP 分析。S. Levy and Y.-H. Rogers, “DNA Sequencing for the Detection of Human Genome Variation” in *Essentials of Genomic and Personalized Medicine* (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 3, pp. 27-37 中說明 SNP 分析之使用，經由引用將其併入本文中。

【0164】 尚有其他基因技術諸如套數(copy number)變異分析及 DNA 甲基化分析可採用。C. Lee et al., “Copy Number Variation and Human Health” in *Essentials of Genomic and Personalized Medicine* (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 5, pp. 46-59 中說明套數變異分析，經由引用將其併入本文中。S. Cottrell et al., “DNA Methylation Analysis: Providing New Insight into Human Disease” in *Essentials of Genomic and Personalized Medicine* (G.S. Ginsburg & H.F. Willard, eds., Academic Press, Amsterdam, 2010), ch. 6, pp. 60-72 中說明 DNA 甲基化分析，經由引用將其併入本文中。

【0165】 經由治療前／後之準備而達到改良時，該治療前／後之準備可為，但不限於，選自下列者所組成群

組之治療前／後之準備方法：

- (a) 使用秋水仙素或其類似物；
- (b) 使用排尿酸劑；
- (c) 使用尿酸酶；
- (d) 非口服使用菸鹼醯胺；
- (e) 使用持續釋放型菸鹼醯胺；
- (f) 使用聚 ADP 核糖聚合酶抑制劑；
- (g) 使用咖啡因；
- (h) 使用甲醯四氫葉酸救援；
- (i) 感染控制；及
- (j) 使用抗高血壓藥劑。

【0166】 排尿酸劑包含，但不限於，丙礦舒、苯溴香豆酮及苯礦唑酮。特別佳之排尿酸劑為丙礦舒。排尿酸劑，包含丙礦舒，亦可具有利尿活性。

【0167】 G. J. Southan & C. Szabó, "Poly (ADP-Ribose) Inhibitors," *Curr. Med. Chem.* 10: 321-240 (2003) 中說明聚-ADP 核糖聚合酶抑制劑，經由引用將其併入本文中，及包含菸鹼醯胺、3-胺基苯甲醯胺、經取代 3,4-二氫異哩啉-1(2H)-酮及異哩啉-1(2H)-酮、苯并咪唑、吲哚、呔嗪-1(2H)-酮、哩唑啉酮、異吲哚啉酮、菲啶酮及其他化合物。

【0168】 甲醯四氫葉酸救援包括對已給予滅殺除癌 (methotrexate) 之患者給藥亞葉酸 (leucovorin)。甲醯四氫葉酸為葉酸之還原形而省略二氫葉酸還原酶且恢復造血功

能。甲醯四氫葉酸可靜脈或口服給藥。

【0169】可選擇之方案為，其中治療前／後之準備為使用排尿酸劑，而排尿酸劑為丙礦舒或其類似物。

【0170】經由毒性處理而達到改良時，該毒性處理可為，但不限於，選自下列者所組成群組之毒性處理方法：

- (a) 使用秋水仙素或其類似物；
- (b) 使用排尿酸劑；
- (c) 使用尿酸酶；
- (d) 非口服使用菸鹼醯胺；
- (e) 使用持續釋放型菸鹼醯胺；
- (f) 使用聚 ADP 核糖聚合酶抑制劑；
- (g) 使用咖啡因；
- (h) 使用甲醯四氫葉酸救援；
- (i) 使用持續釋放異嘌呤醇；
- (j) 非口服使用異嘌呤醇；
- (k) 使用骨髓移植植物；
- (l) 使用血球刺激劑；
- (m) 使用血液或血小板輸注；
- (n) 選自惠爾血添(filgrastim)(Neupogen®)、G-CSF 及 GM-CSF 所組成群組之藥劑給藥；
- (o) 應用疼痛處理技術；
- (p) 消炎劑給藥；
- (q) 液體給藥；
- (r) 類固醇給藥；

- (s) 胰島素控制藥物治療給藥；
- (t) 退燒劑給藥；
- (u) 抗噁心治療給藥；
- (v) 止瀉治療給藥；
- (w) N-乙醯基半胱氨酸給藥；
- (x) 抗組織胺劑給藥；及
- (y) 減低胃毒性之藥劑給藥。

【0171】 惠爾血添為經由重組 DNA 技術製造之粒細胞群落刺激因子(G-CSF)類似物，其係使用於刺激粒細胞增生及分化及使用於治療嗜中性白血球減少症；G-CSF 可以同樣方式使用。GM-CSF 為粒細胞巨噬細胞群落刺激因子及刺激幹細胞製造粒細胞(嗜酸性細胞、嗜中性細胞及嗜鹼性細胞)及單核細胞；其給藥適用於預防或治療感染。

【0172】 消炎劑為所屬領域所熟知及包含類固醇及非類固醇消炎劑(NSAIDs)。有消炎活性之類固醇包含，但不限於，氫化可體松(hydrocortisone)、可體松(cortisone)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、潑尼松(prednisone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、醋酸氟輕松(fluocinolone acetonide)及氟氫可體松(fludrocortisones)。非類固醇消炎劑包含，但不限於，乙醯水楊酸(阿司匹靈)、水楊酸鈉、三水楊酸膽鹼鎂、雙水楊酸酯(salsalate)、二氟苯水楊酸(diflunisal)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、奧沙拉秦(olsalazine)、乙醯胺酚

(acetaminophen)、因多美沙信(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美汀(tolmetin)、待克菲納(diclofenac)、酮咯酸(ketorolac)、依布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、非諾洛芬(fenoprofin)、奧沙普秦(oxaprozin)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、匹洛西卡(piroxican)、美儂西康(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、羅非昔布(rofecoxib)、塞來昔布(celecoxib)、依託度酸(etodolac)、尼美舒利(nimesulide)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)、阿明洛芬(alminoprofen)、氨芬酸(amfenac)、安吡昔康(ampiroxicam)、阿紮丙宗(apazone)、阿拉洛芬(araprofen)、阿紮丙酮(azapropazone)、苄達酸(bendazac)、苯惡洛芬(benoxaprofen)、苄達明(benzydamine)、柏莫洛芬(bermoprofen)、苄呱立隆(benzpiperylon)、溴芬酸(bromfenac)、布氯酸(bucloxic acid)、布馬地宗(bumadizone)、布替布芬(butibufen)、卡洛芬(carprofen)、西米考昔(cimicoxib)、桂美辛(cinmetacin)、辛諾昔康(cinnoxicam)、環氯茚酸(clidanac)、氯非宗(clofezone)、氯尼辛(clonixin)、氯吡酸(clopirac)、達布飛龍(darbufelone)、德拉昔布(deracoxib)、屈惡昔康(droxicam)、依爾替酸(eltenac)、因法來酸(enfenamic acid)、依匹唑(epirizole)、艾司氟比洛芬(esflurbiprofen)、乙氧基苯醯胺(ethenzamide)、依託芬那酯(etofenamate)、依託昔布

(etoricoxib)、聯苯乙酸(felbinac)、芬布芬(fenbufen)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬克洛辛(fenclozine)、芬多沙(fendosal)、芬替酸(fentiazac)、非普拉宗(feprazone)、非來那朵(filenadol)、氟羅布芬(flobufen)、氟非寧(florifene)、氟舒胺(flosulide)、甲礦酸氟比星(flubichin methanesulfonate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、氟苯沙酸(flufenisal)、氟尼辛(flunixin)、氟諾洛芬(fluoxaprofen)、氟洛芬(fluprofen)、氟丙嗪宗(fluproquazone)、呋羅芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、艾瑞昔布(imrecoxib)、吲哚洛芬(indoprofen)、三苯唑酸(isofezolac)、伊索克酸(isoxepac)、伊索昔康(isoxicam)、利克飛龍(licofelone)、氯布洛芬(lobuprofen)、氯諾昔康(lomoxicam)、氯那唑酸(lonazolac)、洛索洛芬(loxoprofen)、羅美昔布(lumiracoxib)、馬布洛芬(mabuprofen)、米洛芬(miropfen)、莫非布宗(mofebutazone)、莫苯唑酸(mofezolac)、嗎拉宗(morazone)、奈帕芬胺(nepafanac)、尼氟滅酸(niflumic acid)、硝基芬酸(nitrofenac)、硝基氟吡洛芬(nitroflurbiprofen)、硝基萘普生(nitronaproxen)、奧帕諾辛(orpanoxin)、奧沙西羅(oxaceprol)、羥吲達酸(oxindanac)、奧西平酸(oxpinac)、羥保松(oxyphenbutazone)、帕米格雷(pamicogrel)、帕西他沙(paracetasal)、帕瑞昔布(parecoxib)、帕沙米特(parsalmide)、培比洛芬(pelubiprofen)、培美酸(pemedolac)、保泰松(phenylbutazone)、吡拉唑酸(pirazolac)、吡洛芬(pirprofen)、

普拉洛芬(pranoprofen)、水楊苷(salicin)、水楊醯胺(salicylamide)、水楊酸水楊酸酯(salicylsalicylic acid)、沙替格雷(satigrel)、舒多昔康(sudoxicam)、舒洛芬(suprofen)、他美辛(talmetacin)、他尼氟酯(talniflumate)、他唑非隆(tazofelone)、特丁非隆(tebufelone)、替尼達普(tenidap)、替諾昔康(tenoxicam)、替泊沙林(tepoxalin)、泰普菲酸(tiaprofenic acid)、泰拉邁得(tiaramide)、替馬考昔(tilmacoxib)、替諾立定(tinoridine)、硫平酸(tiopinac)、硫惡洛芬(tioxaprofen)、托芬那酸(tolfenamic acid)、三氟柳(triflusal)、托品辛(tropesin)、熊果酸(ursolic acid)、戊地昔布(valdecoxib)、希莫洛芬(ximoprofen)、紮托洛芬(zaltoprofen)、齊多美辛(zidometacin)及佐美酸(zomepirac)，及其鹽、溶劑合物、類似物、同源物、生物電子等排體(bioisosteres)、水解產物、代謝物、前驅物及前藥。

【0173】 B. P. Schimmer & K. L. Parker, "Adrenocorticotropic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones" in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (L.L. Brunton, ed., 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2006), ch. 59, pp. 1587-1612 中說明類固醇之臨床用途，經由引用將其併入本文中。

【0174】抗噁心治療包含，但不限於，昂丹司瓊



(ondansetron)、氯普胺 (metoclopramide)、普魯米近 (promethazine)、賽克利辛 (cyclizine)、東莨菪鹼 (hyoscine)、屈大麻酚 (dronabinol)、茶苯海明 (dimenhydrinate)、二苯胺明 (diphenhydramine)、羥嗪 (hydroxyzine)、敏可靜 (medizine)、朵拉司瓊 (dolasetron)、格拉司瓊 (gransetron)、帕洛諾司瓊 (palonosetron)、雷莫司瓊 (ramosetron)、多潘立酮 (domperidone)、氟呱啶醇 (haloperidol)、氯普麻 (chlorpromazine)、氟奮乃靜 (fluphenazine)、奮乃靜 (perphenazine)、普洛陪拉辛 (prochlorperazine)、倍他米松、地塞米松、樂耐平 (lorazepam) 及硫乙拉嗪 (thiethylperazine)。

【0175】止瀉治療包含，但不限於，地芬諾酯 (diphenoxylate)、地芬諾新 (difenoxin)、洛哌丁胺 (loperamide)、可待因 (codeine)、消旋卡多曲 (racecadotril)、奧曲咁 (octreotide) 及小蘖鹼。

【0176】N-乙醯基半胱氨酸為抗氧化劑及化痰劑亦提供生物可及性之硫。

【0177】減低胃毒性之藥劑包含，但不限於，鐵銹醇 (ferruginol) (C. Areche et al., "Gastroprotective Activity of Ferruginol in Mice and Rats: Effects on Gastric Secretion, Endogenous Prostaglandins and Non-Protein Sulfhydryls," J. Pharm. Pharmacol. 60: 245-251 (2008))，經由引用將其併入本文中。

【0178】經由藥物動力學／藥效動力學監測而達到改良時，該藥物動力學／藥效動力學監測可為，但不限於

選自下列者所組成群組之方法：

- (a) 血漿濃度之多重測定；及
- (b) 血中或尿中至少一種代謝物之多重測定。

【0179】通常，經由免疫檢測進行血漿濃度之測定或血中或尿中至少一種代謝物之測定。實行免疫檢測之方法為所屬領域所熟知，包含放射線免疫檢測法、ELISA(酵素連結免疫吸附分析法)、競爭性免疫檢測法、採用側流測試條之免疫檢測法及其他檢測方法。

【0180】經由藥物組合而達到改良時，該藥物組合可為，但不限於，選自下列者所組成群組之藥物組合：

- (a) 與偽核苷合用；
- (b) 與偽核苷酸合用；
- (c) 與胸苷酸合成酶抑制劑合用；
- (d) 與訊息傳遞抑制劑合用；
- (e) 與順鉑或鉑類似物合用；
- (f) 與烷化劑合用；
- (g) 與抗-微管蛋白劑合用；
- (h) 與抗代謝劑合用；
- (i) 與小蘖鹼合用；
- (j) 與芹菜素合用；
- (k) 與秋水仙素或其類似物合用；
- (l) 與染料木素合用；
- (m) 與依托泊甙合用；
- (n) 與阿糖胞苷合用；



- (o) 與喜樹鹼合用；
- (p) 與長春花生物鹼合用；
- (q) 與拓樸異構酵素抑制劑合用；
- (r) 與 5-氟尿嘧啶合用；
- (s) 與薑黃素合用；
- (t) 與 NF-κB 抑制劑合用；
- (u) 與迷迭香酸合用；
- (v) 與米托胍腙合用；
- (w) 與甲異靛(meisoindigo)合用；
- (x) 與伊馬替尼(imatinib)合用；
- (y) 與達沙替尼(dasatinib)合用；
- (z) 與尼洛替尼(nilotinib)合用；
- (aa) 與表觀遺傳調變劑合用；
- (ab) 與轉錄因子抑制劑合用；
- (ac) 與紫杉醇合用；
- (ad) 與高三尖杉酯鹼合用；
- (ae) 與吡哆醛合用；
- (af) 與鋅螺胺合用；
- (ag) 與咖啡因合用；
- (ah) 與菸鹼醯胺合用；
- (ai) 與甲基乙二醛雙脒腙合用；
- (aj) 與 Rho 激酶抑制劑合用；
- (ak) 與 1,2,4-苯并三嗪氧化物合用；
- (al) 與烷基甘油合用；

- (am) 與 Mer 、 Ax1 或 Tyro-3 受體激酶抑制劑合用 ；
- (an) 與 ATR 激酶抑制劑合用 ；
- (ao) 與 Fms 激酶 、 Kit 激酶 、 MAP4K4 激酶 、 TrkA 激酶或 TrkB 激酶之調變劑合用 ；
- (ap) 與內昔芬(endoxifen)合用 ；
- (aq) 與 mTOR 抑制劑合用 ；
- (ar) 與 Mnk1a 激酶、Mkn1b 激酶、Mnk2a 激酶或 Mnk2b 激酶抑制劑合用 ；
- (as) 與丙酮酸激酶 M2 之調變劑合用 ；
- (at) 與磷酸肌醇 3 激酶之調變劑合用 ；
- (au) 與半胱胺酸蛋白酶抑制劑合用 ；
- (av) 與苯乙雙胍(phenformin)合用 ；
- (aw) 與 Sindbis 病毒載體合用 ；
- (ax) 與作為 Smac 擬似物且抑制 IAPs 以促進細胞凋亡之擬肽物合用 ；
- (ay) 與 Raf 激酶抑制劑合用 ；
- (az) 與核運輸調變劑合用 ；
- (ba) 與酸性神經醯胺酶抑制劑及膽鹼激酶抑制劑合用 ；
- (bb) 與酪胺酸激酶抑制劑合用 ；
- (bc) 與抗 CS1 抗體合用 ；
- (bd) 與蛋白激酶 CK2 抑制劑合用 ；
- (be) 與抗鳥苷酸環化酶 C(GCC)抗體合用 ；
- (bf) 與組蛋白去乙醯酶抑制劑合用 ；



- (bg) 與大麻素合用；
- (bh) 與類升糖素胜肽-1(GLP-1)受體致效劑合用；
- (bi) 與 Bcl-2 或 Bcl-xL 抑制劑合用；
- (bj) 與 Stat3 路徑抑制劑合用；
- (bk) 與類 polo 激酶 1(P1k1)抑制劑合用；
- (bl) 與 GBPAP1 活化劑合用；
- (bm) 與絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶及聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP)活性調變劑合用；
- (bn) 與紫杉烷合用；
- (bo) 與二氫葉酸還原酶抑制劑合用；
- (bp) 與芳香酶抑制劑合用；
- (bq) 與苯并咪唑系抗腫瘤劑合用；
- (br) 與 O^6 -甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)抑制劑合用；
- (bs) 與 CCR9 抑制劑合用；
- (bt) 與酸性神經鞘磷脂酶抑制劑合用；
- (bu) 與擬肽大環物合用；
- (bv) 與膽烷酸醯胺合用；
- (bw) 與經取代氧氮磷雜環己烷合用；
- (bx) 與抗 TWEAK 受體抗體合用；
- (by) 與 ErbB3 結合蛋白合用；
- (bz) 與經麩胱甘肽 S 轉移酶活化之抗腫瘤化合物合用；
- (ca) 與經取代磷醯二胺(phosphorodiamidate)合用；

- (cb) 與 MEKK 蛋白激酶抑制劑合用；
- (cd) 與 COX-2 抑制劑合用；
- (ce) 與希美替定(cimetidine)及半胱胺酸衍生物合用；
- (cf) 與抗 IL-6 受體抗體合用；
- (cg) 與抗氧化劑合用；
- (ch) 與微管蛋白聚合作用之異噁唑抑制劑合用；
- (ci) 與 PARP 抑制劑合用；
- (cj) 與 Aurora 蛋白激酶抑制劑合用；
- (ck) 與結合前列腺專一性膜抗原之胜肽合用；
- (cl) 與 CD19 結合劑合用；
- (cm) 與苯并二氮雜環庚三烯合用；
- (cn) 與類鐸受體(TLR)致效劑合用；
- (co) 與橋聯雙環硫醯胺合用；
- (cp) 與表皮細胞生長因子受體激酶抑制劑合用；
- (cq) 與具有肌動蛋白結合活性之 T2 家族核糖核酸酶合用；
- (cr) 與萜烯苯酸(myrsinoic acid) A 或其類似物合用；
- (cs) 與週期素(cyclin)依賴型激酶抑制劑合用；
- (ct) 與 p53 及 MDM2 間交互作用抑制劑合用；
- (cu) 與受體酪胺酸激酶 MET 抑制劑合用；
- (cv) 與拉戈唑(largazole)或拉戈唑類似物合用；
- (cw) 與 AKT 蛋白激酶抑制劑合用；
- (cx) 與 2'-氟-5-甲基-β-L-阿拉伯呋喃糖基尿苷或 L-去氧胸苷合用；



- (cy) 與 HSP90 調變劑合用；
- (cz) 與 JAK 激酶抑制劑合用；
- (da) 與 PDK1 蛋白激酶抑制劑合用；
- (db) 與 PDE4 抑制劑合用；
- (de) 與原致癌基因 c-Met 酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (df) 與吲哚胺 2,3-雙加氫酶抑制劑合用；
- (dg) 與抑制 ATDC(TRIM29)表現之藥劑合用；
- (dh) 與細胞核受體及共活化劑勝肽間交互作用之擬

● 蛋白抑制劑合用：

- (di) 與 XIAP 家族蛋白拮抗劑合用；
- (dj) 與腫瘤標靶超級抗原合用；
- (dk) 與 Pim 激酶抑制劑合用；
- (dl) 與 CHK1 或 CH2 激酶抑制劑合用；
- (dm) 與類血管生成素 4 蛋白抑制劑合用；
- (dn) 與 Smo 拮抗劑合用；
- (do) 與菸鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑合用；
- (dp) 與法尼基蛋白轉移酶抑制劑合用；
- (dq) 與腺苷 A3 受體拮抗劑合用；
- (dr) 與癌症疫苗合用；
- (ds) 與 JAK2 抑制劑合用；及
- (dt) 與 Src 抑制劑合用。

【0181】 拓樸異構酵素抑制劑包含，但不限於，伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、喜樹鹼、片螺素 D (lamellarin D)、安吖啶(amsacrine)、依托泊甙、依托泊甙

磷酸鹽、替尼泊昔(teniposide)、阿黴素(doxorubicin)及4-[2-(3,5-二側氧基-1-哌嗪基)-1-甲基丙基]哌嗪-2,6-二酮(ICRF-193)。

【0182】 偽核昔包含，但不限於，胸嘧啶阿糖胞昔(cytosine arabinoside)、吉西他濱(gemcitabine)及福達樂(fludarabine)；其他偽核昔為所屬領域所熟知。

【0183】 偽核昔酸包含，但不限於，泰諾福韋(tenofovir disoproxil fumarate)及阿德福韋(adefoviroxipivoxil)；其他偽核昔酸為所屬領域所熟知。

【0184】 胸昔酸合成酶抑制劑包含，但不限於，雷替曲塞(raltitrexed)、培美曲塞(pemetrexed)、洛拉曲克(nolatrexed)、ZD9331、GS7094L、氟尿嘧啶(fluorouracil)及BGC 945。

【0185】 A.V. Lee et al., “New Mechanisms of Signal Transduction Inhibitor Action: Receptor Tyrosine Kinase Down-Regulation and Blockade of Signal Transactivation,” Clin. Cancer Res. 9: 516s (2003)中說明訊息傳遞抑制劑，經由引用將其併入本文中。

【0186】 烷化劑包含，但不限於，Shionogi 254-S、醛磷醯胺類似物(aldo-phosphamide analogues)、六甲基嘧胺(altretamine)、阿那昔酮(anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、苯達莫司汀、貝斯布西(bestramycin)、布度鈦(budotitane)、Wakunaga CA-102、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、Chinoin(乙基苯基嘧啶三酮)-139、



Chinoin-153、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑、環磷醯胺(cyclophosphamide)、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、塞普拉特(cyplatate)、德固賽(Degussa) D-19-384、Sumimoto DACHP(Myr)₂、二苯基螺莫司汀(diphenylspiromustine)、二鉑細胞生長抑制劑(diplatinum cytostatic)、Erba 偏端黴素衍生物(distamycin derivatives)、Chugai DWA-2114R、ITI E09、依莫司汀(temozolamide)、Erbamont FCE-24517、雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)、福莫司汀(fotemustine)、Unimed G-6-M、Chinoim GYKI-17230、亥舒凡(hepsul-fam)、依弗醯胺(ifosfamide)、異丙鉑(iproplatin)、洛莫司汀(lomustine)、馬磷醯胺(mafosfamide)、馬法蘭(melphalan)、二溴衛矛醇(mitolactol)、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、奧克賽鉑(oxaliplatin)、Upjohn PCNU、松龍苯芥(prednimustine)、Proter PTT-119、雷莫司汀(ranimustine)、司莫司汀(semustine)、SmithKline SK&F-101772、Yakult Honsha SN-22、螺莫司汀(spiromustine)、Tanabe Seiyaku TA-077、牛磺莫司汀(tauromustine)、替莫唑胺、替羅昔隆(teroxirone)、四氯環己鉑(tetraplatin)及三甲密醇(trimelamol)，如 Chao 等人之美國專利第 7,446,122 號中所說明，經由引用將其併入本文中。

【0187】抗-微管蛋白劑包含，但不限於，長春花生物鹼、紫杉烷、鬼臼毒素、軟海綿素 B 及高軟海綿素 B。

【0188】 抗代謝劑包含，但不限於：甲胺蝶呤、培美曲塞(pemetrexed)、5-氟尿嘧啶、卡培拉濱(capecitabine)、阿糖胞苷、吉西他濱、6-硫醇嘌呤、噴司他丁(pentostatin)、阿拉諾新(alanosine)、AG2037 (Pfizer)、5-FU 纖維蛋白原、棘葉酸(acanthifolic acid)、胺基噻二唑、布喹那鈉(brequinar sodium)、卡莫氟(carmofur)、Ciba-Geigy CGP-30694、環戊基胞嘧啶、磷酸硬酯酸阿糖胞苷、阿糖胞苷接合物、Lilly DATHF、Merrill-Dow DDFC、去氮鳥嘌呤、雙脫氧胞苷、雙脫氧鳥苷、3,4-二羥基苯並氧肟酸(dodox)、Yoshitomi DMDC、去氧氟尿苷(doxifluridine)、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX-015、法紮拉濱(fazarabine)、5-氟去氧尿苷(floxuridine)、氟阿腺苷磷酸鹽(fludarabine phosphate)、N-(2'-呋喃烷基)-5-氟尿嘧啶、Daiichi Seiyaku FO-152、異丙基吡咯嗪、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、甲苯札普(methobenzaprim)、甲胺蝶呤、Wellcome MZPES、去甲亞精胺(norspermidine)、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、吡曲克辛(piritrexim)、普卡黴素(plicamycin)、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、硫鳥嘌呤、噻唑呋林(tiazofurin)、Erbamont TIF、三甲曲沙(trimetrexate)、酪胺酸激酶抑制劑、酪胺酸蛋白激酶抑制劑、Taiho UFT 及優利西汀(uricytin)。

【0189】 小蘖鹼具有抗生素活性且防止及抑制前發炎性細胞激素及 E-選擇素之表現，以及增加脂聯素之表



現。

【0190】 芹菜素爲可逆轉環孢靈之不良反應及具有化學防治活性之黃酮，無論是單獨或與糖衍生。

【0191】 秋水仙素爲經由結合微管蛋白而發揮活性之三環生物鹼。秋水仙素之類似物包含，但不限於，秋水仙醯胺、N-去乙醯基硫代秋水仙素、秋水仙胺、N-乙醯基碘基秋水仙醇、三甲基秋水仙酸(TMCA)甲基醚、N-乙醯基秋水仙醇、TMCA 乙基醚、異秋水仙素、異秋水仙醯胺、異-TMCA 甲基醚、原秋水仙鹼(colchicine)、TMCA、N-苯甲醯基 TMCA、秋水仙醯氫雜環己烷衍生物(colchicosamide)、秋水仙素昔、秋水仙醇及秋水仙酸(colchinoic acid)(M.H. Zweig & C.F. Chignell, "Interaction of Some Colchicine Analogs, Vinblastine and Podophyllotoxin with Rat Brain Microtubule Protein," Biochem. Pharmacol. 22: 2141- 2150 (1973) 及 B. Yang et al., "Syntheses and Biological Evaluation of Ring C-Modified Colchicine Analogs," Bioorg. Med. Chem. Lett. 20: 3831-3833 (2010))，經由引用將兩者皆併入本文中。

【0192】 染料木素爲異黃酮其系統名稱爲 5,7-二羥基-3-(4-羥基苯基)苯并哌喃-4 酮。染料木素具有一些生物活性，包含活化 PPARs、抑制幾種酪胺酸激酶、抑制拓樸異構酵素、抗氧化活性、活化 Nrf2 之抗氧化反應、活化雌激素受體 β 及抑制哺乳動物己糖轉運子 GLUT2。

【0193】 依託泊甙爲主要作爲拓樸異構酵素 II 抑制

劑之抗癌藥劑。依托泊甙與 DNA 及拓樸異構酵素 II 形成三元複合物，防止 DNA 股之再接合而因此誘發 DNA 股之斷裂且促使癌細胞之凋亡。

【0194】 阿糖胞苷為用阿拉伯糖置換核糖之核苷類似物。可併入 DNA 中且亦抑制 DNA 及 RNA 聚合酶及核苷酸還原酶。特別適用於治療急性骨髓性白血病及急性淋巴性白血病，但可使用於其他惡性腫瘤及與多種藥物組合。

【0195】 喜樹鹼包含喜樹鹼、高喜樹鹼、托泊替康、伊利替康、DB 67、BNP 1350、依喜替康(exatecan)、勒托替康(lurtotecan)、ST 1481 及 CKD 602。這些化合物用作為拓樸異構酵素 I 抑制劑且阻斷癌細胞中之 DNA 合成。

【0196】 長春花生物鹼包含長春花鹼、長春花新鹼、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)。

【0197】 拓樸異構酵素抑制劑包含拓樸異構酵素 I 抑制劑及拓樸異構酵素 II 抑制劑。拓樸異構酵素 I 抑制劑包含喜樹鹼及片螺 D。除氨藜非特及其衍生物與類似物之外，拓樸異構酵素 II 抑制劑包含依託泊甙、替尼泊苷、阿黴素、道諾黴素(daunorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、安吖啶、玫瑰樹鹼(ellipticines)及金精三羧酸(aurintricarboxylic acid)。一些植物源之天然生成酚化合物，諸如染料木素、槲皮素(quercetin)及白藜蘆醇(resveratrol)，展現對拓樸異構酵素 I 及拓樸異構酵素 II 之抑制活性。

【0198】 化合物 5-氟尿嘧啶用作為胸苷酸合成酶抑



制劑之鹼基類似物而因此抑制 DNA 合成。喪失胸腺嘧啶的充分供應時，快速分裂之癌細胞經由稱為缺胸腺嘧啶死亡之過程而死亡。

【0199】 一般認為薑黃素具有抗腫瘤、消炎、抗氧化、抗缺血、抗關節炎及抗類澱粉蛋白之特性且亦具有保肝活性。

【0200】 NF-κB 抑制劑包含，但不限於硼替佐米 (bortezomib)。

【0201】 迷迭香酸為天然生成之酚抗氧化劑亦具有消炎活性。

【0202】 米托胍腙 (mitoguazone) 為經由 S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶之競爭性抑制之多胺生合成抑制劑。

【0203】 甲異靛 (meisoindigo) 透過幾種可能的新穎作用機制而有活性。甲異靛具有細胞週期特定效應，包含 AML 細胞株之 G(O)/G1 停滯及 HT-29 大腸癌細胞株之 G2/M 停滯。甲異靛亦透過一些機制刺激細胞凋亡，包含 p21 及 p27 之上調及初代 AML 細胞中 Bcl-2 之下調，以及 AML 細胞中 Bak 及 Bax (對化學療法不敏感之 DKO) 之上調，及 K562 細胞中之新穎凋亡蛋白酶依賴性路徑。甲異靛對粒腺體亦有作用，但在 Bcl-2、Bax 及 Bid 蛋白表現上沒有變化。甲異靛亦刺激 HL-60 骨髓細胞中之凋亡蛋白酶原 3、8、9 及 PARP 之裂解。甲異靛亦針對多細胞標靶，為可能地增效及補充。例如，促進人骨髓胚細胞白血病細胞之分化，伴隨 c-myb 基因表現之下調。其亦促進 W256 細胞中之 DNA

及 RNA 合成、微管組合、肝醣合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)(5-50 nM)、CDK1／週期素 B 及 CDK5/p25(tau 微管蛋白磷酸化)之抑制。另外，甲異靛降低 β -連環蛋白(catenin)及 c-myc(HL-60 細胞，但不在 K562 中)，經由抑制 GSK-3 β 及下調 β -連環蛋白及 c-myc 蛋白表現而影響 Wnt 路徑。甲異靛亦促進 CD11b 之上調，促進骨髓分化，及上調 Jurkat 細胞之 Ahi-1(誘發 c-Myb 之磷酸化)。再者，甲異靛呈現抗血管形成作用，包含降低之 VEGF 保護、VCAM-1、HUVEC 之微小管形成及 ECV304 細胞凋亡。

【0204】 伊馬替尼(imatinib)為受體酪胺酸激酶 ABL 之抑制劑及用於治療慢性骨髓性白血病、胃腸道基質腫瘤及其他過度增生性疾病。

【0205】 達沙替尼(dasatinib)為 BCR/ABL 及 Src 家族酪胺酸激酶之抑制劑及用於治療慢性骨髓性白血病及急性淋巴母細胞性白血病。

【0206】 尼洛替尼(nilotinib)為另一種經批准用於治療慢性骨髓性白血病之酪胺酸激酶抑制劑；其抑制激酶 BCR/ABL、KIT、LCK、EPHA3 及一些其他激酶。Aloyz 等人之美國專利申請公開第 2011/0028422 號中說明尼洛替尼之使用，經由引用將其併入本文中。

【0207】 表觀遺傳調變劑包含多胺系表觀遺傳調控藥物，諸如 S.K. Sharma et al., “Polyamine-Based Small Molecule Epigenetic Modulators,” Med. Chem. Commun. 3: 14-21 (2012), 及 L.G. Wang & J.W. Chiao, “Prostate Cancer



Chemopreventive Activity of Phenethyl Isothiocyanate Through Epigenetic Regulation (Review), Int. J. Oncol. 37: 533-539 (2010) 中說明之多胺系表觀遺傳調變劑，經由引用將兩者皆併入本文中。

【0208】 轉錄因子抑制劑包含 1-(4-六苯基)-2-丙烷-1-酮、3-氟-4-[[2-羥基-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8,-四氫-2-萘基)乙醯基]胺基]-苯甲酸(BMS 961)、4-[5-[8-(1-甲基乙基)-4-苯基-2-噁唑基]-1H-吡咯并-2-苯甲酸(ER-50891)、7-乙烯基-2-(3-氟-4-羥基苯基)-5-苯并噁唑醇(ERB 041)及其他化合物。T. Berg, “Inhibition of Transcription Factors with Small Organic Molecules,” Curr. Opin. Chem. Biol. 12: 464-471 (2008) 中說明轉錄因子抑制劑，經由引用將其併入本文中。

【0209】 漢防己甲素具有化學結構 6,6',7,12-四甲氨基-2,2'-二甲基-1 β -小檗胺，為鈣離子通道阻斷劑，具有消炎、免疫、抗過敏效用，以及與奎寧定同樣的抗心律不整效用。漢防己甲素係從粉防己(*Stephania tetrandra*)及其他亞洲草藥中分離出來。

【0210】 VEGF 抑制劑包含貝伐單抗(癌思停)，貝伐單抗為抗 VEGF 之單株抗體，伊曲康唑(itraconazole)及蘇拉明(suramin)，以及巴馬司他(batimastat)及馬立馬司他(marimastat)，彼等為基質金屬蛋白酶抑制劑，及大麻素及其衍生物。

【0211】 癌症疫苗正在研發中，通常，癌症疫苗是

基於對發生於癌細胞而不是發生於正常細胞之蛋白或蛋白等之免疫反應。癌症疫苗包含用於轉移性激素難治性前列腺癌之癌症疫苗 Provenge、用於腎癌之癌症疫苗 Oncophage、用於肺癌之癌症疫苗 Cimavax-EGF、MOBILAN、用於 Her2/neu 表現癌症諸如乳癌、大腸癌、膀胱癌及卵巢癌之癌症疫苗 Neuvenge、用於乳癌之癌症疫苗 Stimuvax，及其他。S. Pejawar-Gaddy & O. Finn, "Cancer Vaccines: Accomplishments and Challenges," Crit. Rev. Oncol. Hematol. 67: 93-102 (2008) 中說明癌症疫苗，經由引用將其併入本文中。

【0212】 D. D. Von Hoff, "MGBG: Teaching an Old Drug New Tricks," Ann. Oncol. 5: 487-493 (1994) 中說明甲基乙二醛雙脒腙之使用於癌症療法，經由引用將其併入本文中。

【0213】 使用 Rho 激酶抑制劑，諸如 (R)-(+)-N-(4-吡啶基)-4-(1-胺基乙基)苯甲醯胺、依他尼酸 (ethacrynic acid)、4-[2(2,3,4,5,6-五氟苯基)丙烯醯基]肉桂酸、(+)-反-4-(1-胺基乙基)-1-(4-吡啶基胺甲醯基)環己烷、(+)-10 反-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(1-胺基乙基)環己烷甲醯胺及 (R)-(+)-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-4-(1-胺基乙基)苯甲醯胺，如 Fujii 等人之美國專利第 6,930,115 號中所說明，經由引用將其併入本文中。

【0214】 使用 1,2,4-苯并三嗪氧化物，諸如 3-羥基-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物、3-胺基-7-三氟甲基-1,2,4-



苯并三嗪 1-氧化物、3-胺基-7-胺甲醯基-1,2,4-苯并三嗪 1-氧化物、7-乙醯基-3-胺基-1,2,4-苯并三嗪 1-氧化物肟、3-胺基-6(7)癸基-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物、1,2,4-苯并三嗪二氧化物、7-氯-3-羥基-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物、7-硝基-3-胺基-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物、3-(3-N,N-二乙基胺基丙胺基)-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物、7-硝基-3-(2-N,N-二乙基胺基乙胺基)-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物、7-烯丙基氧基-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物、7-(3-N-乙基乙醯胺基-2-乙醯氧基丙氧基)1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物、7-硝基-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物、3-丙基-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物及 3-(1-羥乙基)-1,2,4-苯并三嗪 1,4-二氧化物，如 Brown 之美國專利第 6,277,835 號中所說明，經由引用將其併入本文中。

【0215】 Firschein 之美國專利第 6,121,245 號中說明烷基甘油之使用，經由引用將其併入本文中。

【0216】 Graham 等人之美國專利申請公開第 2012/0230991 號中說明 Mer-Ax1 或 Tyro-3 受體酪胺酸激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些抑制劑可為抗體，包含單株抗體或融合蛋白。

【0217】 Charrier 等人之美國專利申請公開第 2012/0177748 號中說明 ATR 激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些 ATR 激酶抑制劑為經取代吡啶化合物諸如 2-胺基-N-苯基-5-(3-吡啶基)吡啶-3-甲醯胺、5-(4-(甲基磺醯基)苯基-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺及

5-(1-乙基磺醯基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)-3-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺。

【0218】 Ibrahim 等人之美國專利申請公開第 2012/0165329 號中說明調變一種或多種 Fms 激酶、Kit 激酶、MAP4K4 激酶、TrkA 激酶或 TrkB 激酶活性之化合物之使用，經由引用將其併入本文中。這些化合物包含(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺、(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺及(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺。Wu 等人之美國專利申請公開第 2011/0301133 號中說明抑制 Trk 激酶之化合物，特別是抑制 TrkA，經由引用將其併入本文中。

【0219】 Ahmad 等人之美國專利申請公開第 2012/0164075 號中說明內昔芬之使用，經由引用將其併入本文中。

【0220】 Burke 等人之美國專利申請公開第 2012/0129881 號中說明 mTOR 抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。合適之 mTOR 抑制劑包含，但不限於，40-O-(2-羥乙基)雷帕黴素(rapamycin)。這些 mTOR 抑制劑可與 Raf 激酶抑制劑一起使用，如 Lane 之美國專利申請公開第 2011/0301184 號中所說明，經由引用將其併入本文中。Ibrahim 等人之美國專利申請公開第 2010/0286178 號中亦說明 Raf 激酶抑制劑，經由引用將其併入本文中；這些化

合物包含，但不限於，丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[5-(2-甲基-嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-苯基}-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺、丙烷-1-磺酸[3-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2-氟-苯基]-醯胺、N-[3-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-2,5-二氟-苯磺醯胺、N-[3-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-3-氟-苯磺醯胺、吡咯啶-1-磺酸[3-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺及N,N-二甲基胺基-磺酸[3-(5-氟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟-苯基]-醯胺。這些mTOR抑制劑亦可與提升惡性細胞中pAkt濃度的化合物一起使用，如Bhagwat等人之美國專利申請公開第2009/0274698號中所說明，經由引用將其併入本文中。說明一些提升pAkt濃度的化合物，包含化學治療劑、雷帕黴素之類似物及其他藥劑。Jin等人之美國專利第8,268,819號中亦說明mTOR抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中；這些mTOR抑制劑為六氫噁嗪并蝶呤(hexahydrooxazinopterine)化合物。

【0221】Austen等人之美國專利申請公開第2012/0128686號中說明Mnk1a激酶、Mkn1b激酶、Mnk2a激酶或Mnk2b激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些化合物包含噁吩并嘧啶。Heckel等人之美國專利申請公開第2011/0212103號中及Lehmann-Lintz等人之美國專利申請公開第2011/0212102號中說明一種或多種這些激酶之

另外噁吩并嘧啶抑制劑，兩者皆經由引用將其併入本文中。

【0222】 Salituro 等人之美國專利申請公開第 2012/0122885 號中說明丙酮酸激酶 M2 調變劑之使用，經由引用將其併入本文中。合適之丙酮酸激酶 M2 調變劑包含，但不限於，1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3,5-二甲基苯基)-1H-咪唑-5-磺醯胺；1-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(5-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-磺醯胺；及 N-(4-甲氧基苯基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-H-咪唑-5-磺醯胺。

【0223】 Ren 等人之美國專利申請公開第 2012/0122838 號中說明磷酸肌醇 3-激酶調變劑之使用，經由引用將其併入本文中。Lamb 等人之美國專利申請公開第 2010/0209420 號中亦說明磷酸肌醇酯 3-激酶抑制劑，經由引用將其併入本文中，及 Buhr 等人之美國專利申請公開第 2009/0209340 號中，經由引用將其併入本文中；這些抑制劑包含吡啶并嘧啶酮。Blaquiere 等人之美國專利第 8,242,104 號中亦說明磷酸肌醇 3-激酶抑制劑，經由引用將其併入本文中；這些抑制劑包含苯并氧雜氮雜環庚烯。Ren 等人之美國專利第 8,193,182 號中亦說明磷酸肌醇 3-激酶抑制劑；這些抑制劑包含異喹啉-1(2H)-酮。Do 等人之美國專利第 7,928,428 號中亦說明磷酸肌醇 3-激酶抑制劑，經由引用將其併入本文中；這些抑制劑包含苯并哌喃及苯并氧雜環庚烯。

【0224】 Cao 等人之美國專利申請公開第 2012/0114765 號中說明半胱胺酸蛋白酶抑制劑之使用，經由引



用將其併入本文中。合適之半胱胺酸蛋白酶抑制劑包含，但不限於，1-[5-(2,4-二氯苯基硫基)-4-硝基-2-噁吩基]乙酮、1-[5-(2,4-二氟苯基硫基)-4-硝基-2-噁吩基]乙酮及 1-{4-硝基-5-[2-(三氟甲基)苯基硫基]-2-噁吩基}乙酮。

【0225】 Thompson 等人之美國專利申請公開第 2012/0114676 號中說明苯乙雙胍(phenformin)之使用，經由引用將其併入本文中。

【0226】 Meruelo 等人之美國專利申請公開第 2011/0318430 號中說明 Sindbis 病毒載體(Sindbis-based virus vectors)之使用，經由引用將其併入本文中。這些載體能夠結合表現高濃度之高親和性層黏蛋白(laminin)受體之固態腫瘤。

【0227】 Condon 等人之美國專利申請公開第 2011/0305777 號中說明作為 Smac 擬似物而抑制 IAPs 以促進細胞凋亡之擬肽物之使用，經由引用將其併入本文中。

【0228】 Shacham 等人之美國專利申請公開第 2011/0275607 號中說明核運輸調變劑之使用，特別是 Crm1 抑制劑，經由引用將其併入本文中。這些 Crm1 抑制劑包含，但不限於，(Z)-3-[3-(3-氯苯基)[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸乙酯、(E)-3-[3-(3-氯苯基)[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸乙酯、(Z)-3-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸異丙酯、(E)-3-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸異丙酯、(Z)-3-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸第三丁酯、(Z)-3-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯酸第三丁酯、

(E)-3-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-N-苯基-丙烯醯胺、(E)-N-(2-氯苯基)-3-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯醯胺、(4-{(E)-3-[3-(3-氯苯基)[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯醯基}-苯基)-胺甲酸第三丁酯、(E)-3-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-N-(4-甲氧基苯基)-丙烯醯胺、(E)-3-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-N-甲基-N-苯基-丙烯醯胺及(E)-N-(4-氨基苯基)-3-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4]-三唑-1-基]-丙烯醯胺。

【0229】 Zhang 等人之美國專利申請公開第 2011/0206661 號中說明酪胺酸激酶抑制劑之使用，其係針對酪胺酸激酶之三甲氧基苯基抑制劑，而美國專利申請案公開第 2011/0195066 號中則針對酪胺酸激酶之喹啉抑制劑，兩者皆經由引用將其併入本文中。Zhang 等人之美國專利申請公開第 2011/053968 號中亦說明酪胺酸激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中，其係針對酪胺酸激酶之氨基呑啶抑制劑。美國專利申請公開第 2010/0291025 號中亦說明酪胺酸激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中，其係針對酪胺酸激酶之吲唑抑制劑。Ren 等人之美國專利申請公開第 2010/0190749 號中亦說明酪胺酸激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中；這些酪胺酸激酶抑制劑為苯并噁唑化合物；這類化合物亦可抑制 mTOR 及脂質激酶諸如磷酸肌醇 3-激酶。Lajeunesse 等人之美國專利第 8,242,270 號中亦說明酪胺酸激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中；這些酪胺酸激酶抑制劑為 2-氨基噁唑

-5-芳香族甲醯胺類。

【0230】 Ramirez de Molina 等人之美國專利申請公開第 2011/0256241 號中說明酸性神經醯胺酶抑制劑及膽鹼激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。

【0231】 Afar 之美國專利申請公開第 2011/0165154 號中說明抗-CS1 抗體之使用，經由引用將其併入本文中。

【0232】 Haddach 等人之美國專利申請公開第 2011/0152240 號中說明蛋白激酶 CK2 抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些蛋白激酶 CK2 抑制劑包含吡唑并嘧啶。Haddach 等人之美國專利申請公開第 2011/0071136 號中說明另外的蛋白激酶 CK2 抑制劑，包含三環化合物，經由引用將其併入本文中；這些蛋白激酶 CK2 抑制劑亦可抑制 Pim 激酶活其他激酶。Haddach 等人之美國專利申請公開第 2011/0071115 號中亦說明另外的蛋白激酶 CK2 抑制劑，包含經雜環取代之內醯胺，經由引用將其併入本文中；這些蛋白激酶 CK2 抑制劑亦可抑制 Pim 激酶或其他激酶。

【0233】 Nam 等人之美國專利申請公開第 2011/0110936 號中說明抗-鳥苷酸環化酶 C(GCC)抗體之使用，經由引用將其併入本文中。

【0234】 Thaler 等人之美國專利申請公開第 2011/0105474 號中說明組蛋白去乙醯酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些組蛋白去乙醯酶抑制劑包含，但不限於，(E)-N-羥基-3-{4-[(E)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3-側氨基-丙烯基]-苯基}-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{3-[(E)-3-(4-甲

基-哌嗪-1-基)-3-側氧基-丙烯基]-苯基}-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{3-[(E)-3-側氧基-3-(4-苯基-哌嗪-1-基)-丙烯基]-苯基}-丙烯醯胺；(E)-3-[3-((E)-3-[1,4']聯哌啶基-1'-基-3-側氧基-丙烯基)-苯基]-N-羥基-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{3-[(E)-3-側氧基-3-(順-3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-丙烯基]-苯基}-丙烯醯胺；(E)-3-{3-[(E)-3-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基)-3-側氧基-丙烯基]-苯基}-N-羥基-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{4-[(E)-3-側氧基-3-(4-苯基-哌嗪-1-基)-丙烯基]-苯基}-丙烯醯胺；(E)-3-[4-((E)-3-[1,4']聯哌啶基-1'-基-3-側氧基-丙烯基)-苯基]-N-羥基-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{4-[(E)-3-側氧基-3-(順-3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-丙烯基]-苯基}-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{4-[(E)-3-側氧基-3-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜-雙環[2.2.1]庚-2-基)-丙烯基]-苯基}-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{5-[(E)-3-側氧基-3-(4-苯基-哌嗪-1-基)-丙烯基]-吡啶-2-基}-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{5-[(E)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3-側氧基-丙烯基]-吡啶-2-基}-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{6-[(E)-3-側氧基-3-(4-苯基-哌嗪-1-基)-丙烯基]-吡啶-2-基}-丙烯醯胺；(E)-N-羥基-3-{6-[(E)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3-側氧基-丙烯基]-吡啶-2-基}-丙烯醯胺；(E)-3-(6-{(E)-3-[4-(3-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙烯基}-吡啶-2-基)-N-羥基-丙烯醯胺；(E)-3-{6-[(E)-3-(4-苯甲醯基-哌嗪-1-基)-3-側氧基-丙烯基]-吡啶-2-基}-N-羥基-丙烯醯胺鹽酸鹽；(E)-3-{6-{(E)-3-[4-(2-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙烯基]-吡啶-2-基)-N-羥基



-丙烯醯胺鹽酸鹽；(E)-N-羥基-3-{6-[(E)-3-側氧基-3-(4-苯基-哌啶-1-基)-丙烯基]-吡啶-2-基}-丙烯醯胺鹽酸鹽；(E)-N-羥基-3-{6-[(E)-3-側氧基-3-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-丙烯基]-吡啶-2-基}-丙烯醯胺鹽酸鹽；(E)-3-{(E)-3-[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-3-側氧基-丙烯基}-吡啶-2-基)-N-羥基-丙烯醯胺鹽酸鹽；及(E)-3-{6-[(E)-3-(4-苯甲基-哌嗪-1-基)-3-側氧基-丙烯基]-吡啶-2-基}-N-羥基-丙烯醯胺鹽酸鹽。Varasi 等人之美國專利申請公開第 2011/039840 號中說明另外的組蛋白去乙醯酶抑制劑，包含螺環衍生物，經由引用將其併入本文中。Miller 等人之美國專利第 8,227,636 號中說明組蛋白去乙醯酶抑制劑之前藥，經由引用將其併入本文中。Kozikowski 等人之美國專利第 8,222,451 號中說明組蛋白去乙醯酶抑制劑，經由引用將其併入本文中。Heidebrecht 等人之美國專利第 8,119,685 號中亦說明組蛋白去乙醯酶抑制劑，包含二取代苯胺化合物，經由引用將其併入本文中。Hamblett 等人之美國專利第 8,119,852 號中亦說明組蛋白去乙醯酶抑制劑，包含芳基稠合螺環化合物，經由引用將其併入本文中。

【0235】 Velasco Diez 等人之美國專利申請公開第 2011/0086113 號中揭露大麻素之使用，經由引用將其併入本文中。合適之大麻素包含，但不限於，四氫大麻酚及大麻二醇。

【0236】 Karasik 等人之美國專利申請公開第 2011/0046071 號中說明類升糖素胜肽-1(GLP-1)受體致效劑之使

用，經由引用將其併入本文中。合適之 GLP-1 受體致效劑為艾塞那肽(exendin-4)。

【0237】 Martin 等人之美國專利申請公開第 2011/0021440 號中說明抗凋亡蛋白 Bcl-2 或 Bcl-xL 抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。

【0238】 Li 等人之美國專利申請公開第 2010/0310503 號中說明 Stat3 路徑抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些 Stat3 路徑抑制劑包含，但不限於，2-(1-羥乙基)-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氯-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基-7-氟-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙醯基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮及 2-乙基-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。

【0239】 Stengel 等人之美國專利申請公開第 2010/0278833 號中說明類 polo 激酶 1(P1k1)抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些抑制劑包含，但不限於，噻吩咪唑并吡啶，包含，但不限於，5-(6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-3-{[2-(三氟甲基)苯甲基]氧基}噻吩-2-甲醯胺、5-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-3-{[2-(三氟甲基)苯甲基]氧基}噻吩-2-甲醯胺、1-(5-胺甲醯基-4-{[2-(三氟甲基)苯甲基]氧基}-2-噻吩基)-N-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺、1-(5-胺甲醯基-4-{[2-(三氟甲基)苯甲基]氧基}-2-噻吩基)-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺、5-{6-[二乙基胺基)}



甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基}-3- {[2-(三氟甲基)苯甲基]氧基} 嘧吩-2-甲醯胺、5- {[6-[(環丙基胺基)甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基}-3- {[2-(三氟甲基)苯甲基]氧基} 嘙吩-2-甲醯胺、5- {[6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基}-3- {[2-(三氟甲基)苯甲基]氧基} 嘙吩-2-甲醯胺及5- {[6-(羥甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-3- {[2-(三氟甲基)苯甲基]氧基} 嘙吩-2-甲醯胺。

【0240】 Arista 等人之美國專利申請公開第 2010/0261758 號中說明 GBPAR1 活化劑之使用，經由引用而併入。這些 GBPAR1 活化劑包含，但不限於，雜環醯胺。這些化合物包含，但不限於，N-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-N-萘-2-基甲基-異菸鹼醯胺、(3,5-二氯苯基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-3-甲基-異菸鹼醯胺、3-甲基-N-苯基-N-吡啶-3-基甲基-異菸鹼醯胺、N-萘-2-基甲基-1-氧基-N-苯基-異菸鹼醯胺、N-(3,5-二氯苯基)-3-甲基-N-(2-三氟甲氧基苯甲基)-異菸鹼醯胺、4-甲基-噁唑-5-羧酸苯甲基-苯基醯胺、N-苯甲基-N-苯基異菸鹼醯胺、N-苯甲基-N-對甲苯基異菸鹼醯胺、N-苯甲基-2-氟-N-苯基異菸鹼醯胺、N-苯甲基-3,5-二氯-N-苯基-異菸鹼醯胺、N-苯甲基-2-氯-N-苯基-異菸鹼醯胺、N-苯甲基-3-甲基-N-苯基-異菸鹼醯胺、N-苯甲基-3-氯-N-苯基-異菸鹼醯胺、N-苯甲基-2,5-二氯-N-苯基-異菸鹼醯胺、N-苯甲基-2-甲基-N-苯基-異菸鹼醯胺、N-苯甲基-2-氯基-N-苯基-異菸鹼醯胺、N-苯甲基-N-苯乙基-異菸鹼醯胺、N-苯甲基-N-(2-

氟甲氧基-苯基)-異菸鹼醯胺及 N-苯甲基-N-(4-氯苯基)-異菸鹼醯胺。Arista 之美國專利申請公開第 2010/0048579 號中說明另外之 GBPARI 活化劑，經由引用將其併入本文中，包含嗒嗪、吡啶及哌喃衍生物。

【0241】 Chua 等人之美國專利申請公開第 2009/0105233 號中及 Drygin 等人之美國專利申請公開第 2010/0173013 號中說明絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶及聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)活性調變劑之使用，兩者皆經由引用併入本文中。絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶可為，但不限於，CK2、CK2 α 2、Pim-1、CDK1／週期素 B、c-RAF、Mer、MELK、DYRK2、Flt3、Flt3(D835Y)、Flt4、HIPK3、HIPK2 及 ZIPK。

【0242】 Singh 等人之美國專利申請公開第 2010/0166872 號中說明紫杉烷之使用，經由引用將其併入本文中。紫杉烷可為，但不限於，太平洋紫杉醇或多昔紫杉醇(docetaxel)。

【0243】 Gant 等人之美國專利申請公開第 2010/0150896 號中說明二氫葉酸還原酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些二氫葉酸還原酶抑制劑包含，但不限於，二胺基喹唑啉。

【0244】 Gant 等人之美國專利申請公開第 2010/0111901 號中說明芳香酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些芳香酶抑制劑包含，但不限於，三唑類。

【0245】 Goh 等人之美國專利申請公開第 2010/0098691 號中說明苯并咪唑系抗腫瘤劑之使用，經由引用



將其併入本文中。苯并咪唑系抗腫瘤劑可為，但不限於，
 (E)-3-[1-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基-丙基)-2-異丙基-1H-苯
 并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[2-丁基-1-(3-二甲基
 胺基-2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯
 胺、(E)-3-[1-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基-丙基)-2-(2-甲基硫
 基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(3-二
 甲基胺基-2,2-二甲基-丙基)-2-乙氧基甲基-1H-苯
 并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(3-二甲基胺基
 -2,2-二甲基-丙基)-2-異丁基-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙
 烯醯胺、(E)-3-[1-(2-二乙基胺基-乙基)-2-異丁基-1H-苯并
 咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[2-丁基-1-(2-二乙基胺
 基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[2-
 丁-3-炔基-1-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪
 咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[2-丁-3-烯基-1-(3-二甲
 基胺基-2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯
 胺、(E)-3-[2-丁-3-烯基-1-(2-二乙基胺基-乙基)-1H-苯并咪
 咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[2-丁-3-炔基-1-(2-二乙
 基胺基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
 (E)-3-[1-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基-丙基)-2-(3,3,3-三氟-丙
 基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-二乙
 基胺基-乙基)-2-(3,3,3-三氟-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-
 羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-二乙基胺基-乙基)-2-乙氧基甲
 基-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(3-二甲
 基胺基-2,2-二甲基-丙基)-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥

基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-二乙基胺基-乙基)-2-(2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-N-羥基-3-[1-(3-異丙基胺基-丙基)-2-(3,3,3-三氟-丙基)-1-H-苯并咪唑-5-基]-丙烯醯胺、(E)-3-[2-(2,2-二甲基-丙基)-1-(2-異丙基胺基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-二異丙基胺基-乙基)-2-(2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-二異丙基胺基-乙基)-2-異丁基-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基-丙基)-2-己-3-烯基-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基-丙基)-2-(2,4,4-三甲基-戊基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[2-環己基-1-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[2-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基-1-(3-二甲基胺基-2,2-二甲基-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-二乙基胺基-乙基)-2-己-3-烯基-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-二異丙基胺基-乙基)-2-己-3-烯基-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[2-己-3-烯基-1-(2-異丙基胺基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[2-己-3-烯基-1-(3-異丙基胺基-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-乙基胺基-乙基)-2-己-3-烯基-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-二乙基胺基-乙基)-2-己基-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-N-羥基-3-[1-(3-異丙基胺基-



丙基)-2-(2,4,4-三甲基-戊基)-1H-苯并咪唑-5-基]-丙烯醯胺、(E)-3-[2-(2,2-二甲基-丙基)-1-(3-異丙基胺基-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺、(E)-3-[1-(2-異丙基胺基-乙基)-2-(3,3,3-三氟-丙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-羥基-丙烯醯胺及(E)-N-羥基-3-[2-異丁基-1-(2-異丙基胺基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-丙烯醯胺。

【0246】 Liu 等人之美國專利申請公開第 2010/0093647 號中說明 O^6 -甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。合適之 MGMT 抑制劑包含，但不限於， O^6 -苯甲基鳥嘌呤、 O^6 -2-氟呡啶基甲基鳥嘌呤、 O^6 -3-碘苯甲基鳥嘌呤、 O^6 -4-溴苯基鳥嘌呤、 O^6 -5-碘苯基鳥嘌呤、 O^6 -苯甲基-8-側氧基鳥嘌呤、 O^6 -(對氯苯甲基)鳥嘌呤、 O^6 -(對甲基苯甲基)鳥嘌呤、 O^6 -(對溴苯甲基)鳥嘌呤、 O^6 -(對異丙基苯甲基)鳥嘌呤、 O^6 -(3,5-二甲基苯甲基)鳥嘌呤、 O^6 -(對正丁基苯甲基)鳥嘌呤、 O^6 -(對羥甲基苯甲基)鳥嘌呤、 O^6 -苯甲基次黃嘌呤、 N^2 -乙醯基- O^6 -苯甲基鳥嘌呤、 N^2 -乙醯基- O^6 -苯甲基-8-側氧基-鳥嘌呤、2-胺基-6-(對甲基-苯甲基-硫基)嘌呤、2-胺基-6-(苯甲基氨基)-9-[(乙氧基羰基)甲基]嘌呤、2-胺基-6-(苯甲基氨基)-9-(三甲基乙醯基氨基甲基)嘌呤、2-胺基-6-(苯甲基-硫基)嘌呤、 O^6 -苯甲基-7,8-二氫-8-側氧基鳥嘌呤、2,4,5-三胺基-6-苯甲基氨基呡啶、 O^6 -苯甲基-9-[(3-側氧基-5 α -雄固烷-17 β -基氧基羰基)甲基]鳥嘌呤、 O^6 -苯甲基-9-[(3-側氧基-4-雄固烯-17 β -基氧基羰基)甲基]鳥嘌呤、8-胺基- O^6 -苯甲

基鳥嘌呤(8-胺基-BG)、2,4-二胺基-6-苯甲基氨基-5-亞硝基嘧啶、2,4-二胺基-6-苯甲基氨基-5-硝基嘧啶及2-胺基-4-苯甲基氨基-5-硝基嘧啶。

【0247】 Lehr 等人之美國專利申請公開第 2010/0075963 號中說明 CCR9 抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些 CCR9 抑制劑包含，但不限於，苯甲基磺醯基吲哚。

【0248】 Baumann 等人之美國專利申請公開第 2010/0022482 號中說明酸性神經鞘磷脂酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。通常，這些化合物為聯苯衍生物。

【0249】 Nash 等人之美國專利申請公開第 2009/0275519 號中說明擬肽大環物之使用，經由引用將其併入本文中。

【0250】 Schreiner 等人之美國專利申請公開第 2009/0258847 號中說明膽烷酸醯胺之使用，經由引用將其併入本文中。這些膽烷酸醯胺包含，但不限於，經取代之 4-(3-羥基-10,13-羥基甲基-十六氫-環戊烷并(a)-菲-17-基)戊酸醯胺。

【0251】 美國專利申請公開第 2009/0202540 號中說明經取代氧氮磷雜環己烷之使用，經由引用將其併入本文中。氧氮磷雜環己烷可為，但不限於，異環磷醯胺(ifosfamide)及環磷醯胺。

【0252】 Culp 之美國專利申請公開第 2009/0074762 號中說明抗-TWEAK 受體抗體之使用，經由引用將其併入



本文中。TWEAK 受體為腫瘤壞死受體超家族之成員及表現在一些固態腫瘤之癌細胞表面。

【0253】 Zhang 等人之美國專利申請公開第 2009/0202540 號中說明 ErbB3 結合蛋白之使用，經由引用將其併入本文中。

【0254】 Brown 等人之美國專利申請公開第 2008/0166428 號中說明經麩胱甘肽 S-轉移酶-活化(GST-活化)之抗腫瘤化合物之使用，經由引用將其併入本文中。較佳之 GST-活化抗腫瘤化合物為坎磷醯胺(canfosfamide)。

【0255】 Ma 等人之美國專利申請公開第 2008/0125398 號中說明經取代磷醯二胺之使用，經由引用將其併入本文中，其係說明 2-{{2-(經取代胺基)乙基}礦醯基}乙基 N,N,N',N'-四(2-氯乙基)-磷醯二胺，及 Lui 等人之美國專利申請公開第 2008/0125397 號中亦說明經取代磷醯二胺之使用，經由引用將其併入本文中，其係說明 2-({2-側氧基-2-[(吡啶-3-基甲基)胺基]乙基}礦醯基)乙基 N,N,N',N'-四(2-氯乙基)磷醯二胺。Allen 等人之美國專利申請公開第 2008/0039429 號中亦說明經取代磷醯二胺之使用，經由引用將其併入本文中，其係說明礦醯基乙基及硫代乙基磷醯二胺。

【0256】 Sikorski 等人之美國專利申請公開第 2006/0100226 號中說明 MEKK 蛋白激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些抑制劑包含，但不限於，2-硫基嘧啶酮，諸如 2-[3-(3,4-二氯-苯甲基胺基)-苯甲基硫基]-4-

(3-甲氧基-苯基)-6-側氧基-1,6-二氫-嘧啶-5-甲腈、2-[3-(3,4-二氯-苯甲基胺基)-苯甲基硫基]-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-6-側氧基-1,6-二氫-嘧啶-5-甲腈及2-[3-(3,4-二氯-苯甲基胺基)-苯甲基硫基]-4-(4-甲氧基-3-噁吩-2-基-苯基)-6-側氧基-1,6-二氫-嘧啶-5-甲腈。

【0257】 Masferrer 等人之美國專利申請公開第 2004/0072889 號中說明 COX-2 抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。合適之 COX-2 抑制劑包含，但不限於，塞來昔布、帕瑞昔布、德拉昔布、羅非昔布、依託昔布、戊地昔布及美儂西康。

【0258】 Weidner 之美國專利申請公開第 2003/0158118 號中說明希美替定及 N-乙醯基半胱胺酸之使用，經由引用將其併入本文中。亦可使用希美替定或 N-乙醯基半胱胺酸之衍生物。

【0259】 Nakamura 等人之美國專利申請公開第 2002/0131967 號中說明抗 IL-6 受體抗體之使用，經由引用將其併入本文中。抗體可為擬人化抗體。

【0260】 Chinery 等人之美國專利申請公開第 2001/0049349 號中說明抗氧化劑之使用，經由引用將其併入本文中。合適之抗氧化劑包含，但不限於，吡咯啶二硫代胺甲酸鹽、普羅布考(probucol)(4,4'-(亞異丙基二硫基)雙(2,6-二-第三丁基酚)、維他命 C、維他命 E 及 6-羥基-2,5,7,8-四甲基克烷-2-羧酸。

【0261】 Sun 等人之美國專利第 8,269,017 號中說明



微管蛋白聚合作用之異噁唑抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。合適之微管蛋白聚合作用之異噁唑抑制劑包含，但不限於，2-胺基-N-(2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基)-苯基)乙醯胺鹽酸鹽；2-胺基-3-羥基-N-(2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)異噁唑-4-基)-苯基)丙醯胺鹽酸鹽；2-胺基-N-(2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)異噁唑-4-基)-苯基)丙醯胺；2-胺基-N-(2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基)-苯基)-4-(甲硫基)丁醯胺鹽酸鹽；2-胺基-N-(2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基)-苯基)丁醯胺；2-胺基-N-(2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基)-苯基)-3-苯基丙醯胺鹽酸鹽；2-胺基-N-(2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基)-苯基)-4-甲基戊醯胺鹽酸鹽；2-胺基-N-(2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基)-苯基)-3-(4-甲氧基苯基)丙醯胺鹽酸鹽；1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基}甲醯基}-2-甲基-丙基-氯化銨；1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基}甲醯基}-2-甲基-丁基-氯化銨；2-羥基-1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基}甲醯基}-丙基-氯化銨；2-(4-羥基-苯基)-1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基}甲醯基}-乙基-氯化銨；C-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基}甲醯基}-C-苯基-甲基-氯化銨；2-(1H-吲哚-2-基)-1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-

異噁唑-4-基]-苯基胺甲醯基}-乙基-氯化銨；2-苯并呋喃-2-基-1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基胺甲醯基}-乙基-氯化銨；2-羧基-1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基胺甲醯基}-乙基-氯化銨；3-羧基-1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基胺甲醯基}-丙基-氯化銨；3-胺甲醯基-1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基胺甲醯基}-丙基-氯化銨；2-胺甲醯基-1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基胺甲醯基}-乙基-氯化銨；及2-(3H-咪唑-4-基)-1-{2-甲氧基-5-[5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-異噁唑-4-基]-苯基胺甲醯基}-乙基-氯化銨。

【0262】 Branca 等人之美國專利第 8,268,827 號中說明鄰二氮雜苯酮(pyridazinone)PARP 抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。鄰二氮雜苯酮 PARP 抑制劑包含，但不限於，6-{4-氟-3-[(3-側氧基-4-苯基哌嗪-1-基)羰基]苯甲基}-4,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫嗒嗪-1-鎰三氟乙酸鹽；6-{3-[(4-環己基-3-側氧基哌嗪-1-基)羰基]-4-氟苯甲基}-4,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫嗒嗪-1-鎰三氟乙酸鹽；6-{3-[(4-環戊基-3-側氧基哌嗪-1-基)羰基]-4-氟苯甲基}-4,5-二甲基嗒嗪-3(2H)-酮；6-{4-氟-3-[(3-側氧基-4-苯基哌嗪-1-基)羰基]苯甲基}-4,5-二甲基嗒嗪-3(2H)-酮鹽酸鹽；4-乙基-6-{4-氟-3-[(3-側氧基-4-苯基哌嗪-1-基)羰基]苯甲基}嗒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸鹽；6-{3-[(4-環己基-3-側氧基

哌嗪-1-基)羰基]-4-氟苯甲基}-4-乙基嗒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸鹽；3-{4-氟-3-[(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)羰基]苯甲基}-4,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-1-鎰三氟乙酸鹽；3-(4-氟-3-{[4-(4-氟苯甲基)-3-側氧基哌嗪-1-基]羰基}苯甲基)-4,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒嗪-1-鎰三氟乙酸鹽；6-(3-{[4-(2-氯苯基)-3-側氧基哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苯甲基)-4,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫嗒嗪-1-鎰三氟乙酸鹽；及6-(3-{[4-(3,4-二氟苯基)-3-側氧基哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苯甲基)-4,5-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫嗒嗪-1-鎰三氟乙酸鹽。Moore 等人之美國專利第 8,143,447 號中說明其他 PARP 抑制劑，經由引用將其併入本文中；這些化合物包含硝基苯甲醯胺衍生物。

【0263】 Mortimore 等人之美國專利第 8,268,811 號中說明 Aurora 蛋白激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。Aurora 蛋白激酶抑制劑包含，但不限於，噻唑及吡唑。Binch 等人之美國專利第 8,129,399 號中亦說明 Aurora 蛋白激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中；這些 Aurora 蛋白激酶抑制劑包含，但不限於，胺基吡啶。

【0264】 Denmeade 等人之美國專利第 8,258,256 號中說明結合前列腺專一性膜抗原(PSMA)之胜肽的使用，經由引用將其併入本文中。

【0265】 McDonagh 等人之美國專利第 8,242,252 號中

說明 CD19 結合劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些 CD19 結合劑包含，但不限於，抗 CD19 抗體。

【0266】 Glick 之美國專利第 8,242,109 號中說明苯并二氮雜環庚烯之使用，經由引用將其併入本文中。

【0267】 Howbert 等人之美國專利第 8,242,106 號中說明類鐸受體(TLR)致效劑之使用，經由引用將其併入本文中。合適之 TLR 致效劑包含，但不限於，(1E, 4E)-2-胺基-N,N-二丙基-8-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮雜環庚烯-4-甲醯胺。

【0268】 Lewis 等人之美國專利第 8,242,103 號中說明橋聯雙環硫醯胺之使用，經由引用將其併入本文中。

【0269】 Kuriyan 等人之美國專利第 8,242,080 號中說明表皮生長因子受體(EGFR)激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。通常，這些 EGFR 激酶抑制劑之目標為不對稱活化二聚物介面。

【0270】 Roiz 等人之美國專利第 8,236,543 號中說明具有肌動蛋白結合活性之 T2 家族核糖核酸酶之使用，經由引用將其併入本文中。通常，核糖核酸酶以活性或不活性之形式結合肌動蛋白。

【0271】 Lee 等人之美國專利第 8,232,318 號中說明萜烯苯酸(myrsinoic acid) A 或其類似物之使用，經由引用將其併入本文中。

【0272】 Shipps 等人之美國專利第 8,227,605 號中說明週期素依賴型激酶抑制劑之使用；這些抑制劑包含，但



不限於，2-胺基噁唑-4-羧酸醯胺。Mallams 等人之美國專利第 7,700,773 號中亦說明週期素依賴型激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中；這些抑制劑包含，但不限於，吡唑并[1,5-a]吡啶、吡唑并[1,5-c]嘧啶及 2H-𫫇唑化合物之 4-氟基、4-氨基及 4-氨基甲基衍生物及咪唑并[1,2-a]吡啶及咪唑并[1,5-a]吡嗪化合物之 5-氟基、5-氨基及 5-氨基甲基衍生物。

【0273】 Wang 等人之美國專利第 8,222,288 號中說明 p53 及 MDM2 間交互作用抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。

【0274】 Dinsmore 等人之美國專利第 8,222,269 號中說明受體酪胺酸激酶 MET 抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些受體酪胺酸激酶 MET 抑制劑包含，但不限於，5H-苯并[4,5]環庚烷并[1,2-b]吡啶衍生物。Jewell 等人之美國專利第 8,207,186 號中亦說明受體酪胺酸激酶 MET 抑制劑，經由引用將其併入本文中。這些化合物包含，但不限於，苯并環庚烷并吡啶，包含 5H-苯并[4,5]環庚烷并[1,2-b]吡啶衍生物。

【0275】 Williams 等人之美國專利第 8,217,076 號中說明拉戈唑或拉戈唑類似物之使用，經由引用將其併入本文中。

【0276】 Furuyama 等人之美國專利第 8,207,169 號中說明蛋白激酶 AKT 抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中；這些抑制劑包含，但不限於，三唑并吡啶并吡啶，包

含經取代之[1,2,4]三唑并[4',3' : 1,6]吡啶并[2,3-b]吡嗪。

【0277】 Cheng 之美國專利第 8,207,143 號中說明 2'-氟-5-甲基-β-L-阿拉伯呋喃糖基尿苷或 L-去氧胸苷之使用，經由引用將其併入本文中。

【0278】 Ying 等人之美國專利第 8,188,075 號中說明調變 HSP90 活性之化合物的使用，經由引用將其併入本文中。這些化合物包含，但不限於，經取代之三唑，包含 3-(2-羥基苯基)-4-(萘-1-基)-5-氫硫基三唑；3-(2,4-二羥基苯基)-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)-萘-1-基]-5-氫硫基三唑；3-(2,4-二羥基苯基)-4-(2-甲基-4-溴苯基)-5-氫硫基三唑；3-(3,4-二羥基苯基)-4-(6-甲氧基-萘-1-基)-5-氫硫基三唑；3-(3,4-二羥基苯基)-4-(6-乙氧基-萘-1-基)-5-氫硫基三唑；3-(3,4-二羥基苯基)-4-(6-丙氧基-萘-1-基)-5-氫硫基三唑；3-(2,4-二羥基苯基)-5-乙基-苯基)-4-(5-甲氧基-萘-1-基)-5-氫硫基三唑；3-(3,4-二羥基苯基)-4-(6-異丙氧基-萘-1-基)-5-氫硫基三唑；3-(2,4-二羥基苯基)-4-(2,6-二乙基苯基)-5-氫硫基三唑；3-(2,4-二羥基苯基)-4-(2-甲基-6-乙基苯基)-5-氫硫基三唑；3-(2,4-二羥基苯基)-4-(2,6-二異丙基苯基)-5-氫硫基三唑；3-(2,4-二羥基苯基)-4-(1-乙基-吲哚-4-基)-5-氫硫基三唑；及 3-(2,4-二羥基苯基)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氫雜環己烯-5-基)-5-氫硫基三唑。

【0279】 Guerin 等人之美國專利第 8,183,245 號中說明 JAK 激酶或 PDK 激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。JAK 激酶包含 JAK1、JAK2、JAK3 及 TYK2。這些

類型之激酶的合適抑制劑包含，但不限於，5-(1-甲基-1H-呪唑-4-基)-3-(6-哌嗪-1-基呪唑-2-基)-1H-呪咯并[2,3-b]呪啶；5-(1-甲基-1H-呪唑-4-基)-3-[6-(哌啶-4-基氧基)呪唑-2-基]-1H-呪咯并[2,3-b]呪啶；3-[6-(環己氧基)呪唑-2-基]-5-(1-甲基-1H-呪唑-4-基)-1H-呪咯并[2,3-b]呪啶；N-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-呪唑-4-基)-1H-呪咯并[2,3-b]呪啶-3-基]-N-哌啶-4-基呪唑-2-胺；3-[6-(哌啶-4-基氧基)呪唑-2-基]-5-(1H-呪唑-4-基)-1H-呪咯并[2,3-b]呪啶；3-{6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]呪唑-2-基}-5-(1H-呪唑-4-基)-1H-呪咯并[2,3-b]呪啶；及3-{6-[(3S)-哌啶-3-基氧基]呪唑-2-基}-5-(1H-呪唑-4-基)-1H-呪咯并[2,3-b]呪啶。

【0280】 Muller 等人之美國專利第 8,158,672 號中說明磷酸二酯酶第 4 型(PDE4)抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。PDE4 抑制劑包含經氟烷氧基取代之 1,3-二氫異呪哚基化合物。

【0281】 Zhuo 等人之美國專利第 8,143,251 號中說明 c-Met 原致癌基因受體酪胺酸激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些抑制劑包含，但不限於，三唑并三嗪，包含[1,2,4]三唑并[4,3-b][1,2,4]三嗪。Cui 等人之美國專利第 8,106,197 號中亦說明 c-Met 原致癌基因受體酪胺酸激酶抑制劑，經由引用將其併入本文中；這些抑制劑包含胺基雜芳基化合物。

【0282】 Combs 等人之美國專利第 8,088,803 號中說明呪哚胺 2,3-雙加氧酶抑制劑之使用，經由引用將其併入

本文中；這些抑制劑包含，但不限於，1,2,5-噁二唑衍生物。

【0283】 Simeone 等人之美國專利第 8,088,749 號中說明抑制 ATDC(TRIM29)表現之藥劑的使用，經由引用將其併入本文中。這些藥劑包含經由 RNA 干擾而起作用之寡核苷酸。

【0284】 Hamilton 等人之美國專利第 8,084,471 號中說明細胞核受體及其活化劑胜肽間交互作用之擬蛋白抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些抑制劑包含，但不限於，2,3',3''-三取代聯三苯。

【0285】 Chen 等人之美國專利第 7,910,621 號中說明 XIAP 家族蛋白拮抗劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些拮抗劑包含，但不限於，恩貝酸(embelin)。

【0286】 Hedlund 等人之美國專利第 7,763,253 號中說明腫瘤標靶超級抗原之使用，經由引用將其併入本文中。

【0287】 Bearss 等人之美國專利第 7,750,007 號中說明 Pim 激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些抑制劑包含，但不限於，咪唑并[1,2-b]嗒嗪及吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物。

【0288】 Tepe 之美國專利第 7,732,436 號中說明 CHK1 或 CH2 激酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些抑制劑包含，但不限於，吲哚并氮雜環庚烯及其酸胺鹽。

【0289】 Gerber 等人之美國專利第 7,740,846 號中說明類血管生成素 4 蛋白抑制劑之使用，經由引用將其併入

本文中。這些抑制劑包含，但不限於，抗體，包含單株抗體。

【0290】 Balkovec 等人之美國專利第 7,691,997 號中說明 Smo 抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。Smo 或 Smoothened 為藉由刺蝟蛋白之訊息介體。合適之抑制劑包含，但不限於，5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑；5-(3,3-二氟環丁基)-3-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑；5-(1-氟-1-甲基乙基)-3-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑；2-(1,1-二氟乙基)-5-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑；2-(3,3-二氟環丁基)-5-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑；及 2-(1-氟-1-甲基乙基)-5-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑。

【0291】 Cooke 等人之美國專利第 7,652,038 號中說明菸鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑之使用，經由引用將其併入本文中。菸鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑包含，但不限於，美加明(mecamylamine)、六烴季銨(hexamethonium)、二氫- β -刺桐定(dihydro- β -erythroidine)、d-筒箭毒鹼、五甲哌啶(pempidine)、氯異吲哚銨(chlorisondamine)、刺桐定

(erysodine)、樟礦咪芬(trimethaphan camsylate)、戊雙毗銨、銀環蛇毒素、琥珀醯膽鹼、四乙銨、咪芬(trimethaphan)、氯異吲哚銨及環噳季銨(trimethidinium)。

【0292】 Zhu 等人之美國專利第 7,557,107 號中說明法尼基蛋白轉移酶抑制劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些法尼基蛋白轉移酶抑制劑包含三環化合物。

【0293】 Leung 等人之美國專利第 6,326,390 號中說明腺苷 A3 受體拮抗劑之使用，經由引用將其併入本文中。這些腺苷 A3 受體拮抗劑包含三環非黃嘌呤拮抗劑及三唑并噠唑啉。

【0294】 經由引用將其併入本文中之 Atadja 等人的美國專利申請公開第 2010/0069458 號中揭露以下另外治療藥劑之使用，可如上述與烷化己糖醇衍生物一起使用：

(1) ACE 抑制劑，包含，但不限於，貝那普利(benazepril)、依那普利(enazepril)、卡托普利(captopril)、伊那拉普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫昔普利(moexipril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、培哚普利(perindopril)及泉多普利(trandolapril)；

(2) 腺苷激酶抑制劑，包含，但不限於，5-碘殺結核菌素；

(3) 腎上腺皮質拮抗劑，包含，但不限於，米托坦(mitotane)；

(4) AKT 路徑抑制劑(蛋白激酶 B 抑制劑)包含，但不



限於，魚藤素及 1,5-二氫-5-甲基-1- β -D-呋喃核糖基-1,4,5,6,8-五氮雜茂-3-胺；

(5) 血管生成抑制劑，包含，但不限於，煙曲黴素(fumagillin)、紫草素(Shikonin)、曲尼司特(Tranilast)、熊果酸(ursolic acid)；蘇拉明(suramis)；沙利竇邁(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)；呔嗪，包含，但不限於，1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(4-甲基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(3-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-苯胺基-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-苯甲基胺基-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(4-甲氧基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(3-苯甲氧基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(3-甲氧基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(2-甲氧基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(4-三氟甲基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(4-氟苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(3-羥基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(4-羥基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(3-胺基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(3,4-二氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(4-溴苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(3-氯-4-甲氧基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(4-氟基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(3-氯-4-氟苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪、1-(3-甲基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔嗪，及揭露於 Bold 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 98/035958 號中之其他呔嗪，經由引用將其全部內容併入本文中，揭露於 Altmann 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 00/09495 號中之異喹啉，經由引用將其

全部內容併入本文中，包含 1-(3,5-二甲基苯胺基)-4-(吡啶-4-基甲基)-異唑啉；揭露於 Bold 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 00/59509 號中之呔嗪，經由引用將其全部內容併入本文中，包含 *E*-1-(3-甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基)呔嗪、*Z*-1-(3-甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基)呔嗪、1-(3-甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基)呔嗪、1-(3-甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-4-基)乙基)呔嗪、1-(4-氯-3-三氟甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基)呔嗪、1-(4-氯苯胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基)呔嗪、1-(3-氯苯甲基胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基)呔嗪、1-(4-氯-3-三氟甲基苯胺基)-4-[(3-(吡啶-3-基)丙基)呔嗪、1-(4-氯苯胺基)-4-[(3-(吡啶-3-基)丙基)呔嗪、1-(3-氯-5-三氟甲基苯胺基)-4-[(3-(吡啶-3-基)丙基)呔嗪及 1-(4-第三丁基苯胺基)-4-[(3-(吡啶-3-基)丙基)呔嗪；及單株抗體：

(6) 抑制血管生成類固醇，包含，但不限於，阿奈可他(anecortave)、曲安西龍、氫化皮質酮、 11α -表氫化皮質醇、11-去氧皮甾醇(cortexolone)、 17α -羥基助孕酮、皮質固酮、去氧皮質固酮、睪固酮、雌酮及地塞米松；

(7) 抗雄性素，包含，但不限於，尼魯米特(nilutamide)及比卡魯胺(bicalutamide)；

(8) 抗雌性素，包含，但不限於，托瑞米芬(toremifene)、來曲唑(letrozole)、睪丸內脂(testolactone)、阿那曲唑(anastrozole)、比卡魯胺、氟他胺(flutamide)、依西美坦(exemestane)、泰莫西芬(tamoxifen)、氟維司群



(fulvestrant)及雷洛西芬(raloxifene)；

(9) 抗高血鈣藥劑，包含，但不限於，硝酸鎵(III)水合物及帕米膦酸二鈉(pamidronate disodium)；

(10) 細胞凋亡誘導劑，包含，但不限於，2-[[3-(2,3-二氯苯氧基)丙基]胺基]-乙醇、藤黃酸(gambogic acid)、信筒子醣(embellin)及三氧化二砷；

(11) ATI 受體拮抗劑，包含，但不限於，維沙坦(valsartan)；

(12) aurora 激酶抑制劑，包含，但不限於，必紐因(binucleine) 2；

(13) 芳香酶抑制劑，包含，但不限於：(a) 類固醇，包含，但不限於，阿他美坦(atamestane)、依西美坦及福美司坦(formestane)；及(b) 非類固醇，包含，但不限於，胺魯米特(aminoglutethimide)、洛太米特(roglethimide)、吡啶并格魯米特(pyridoglutethimide)、曲龍斯坦(trilostane)、睪丸內脂、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑(vorozole)、法曲唑(fadroazole)、阿那曲唑及來曲唑；

(14) 雙磷酸鹽，包含，但不限於，艾提壯酸(etidronic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)；

(15) Bruton 酪胺酸激酶抑制劑，包含，但不限於，土曲黴酸(terreic acid)；

(16) 鈣調磷酸酶抑制劑，包含，但不限於，氯氟菊

酯(cypermethrin)、 δ -溴氢菊酯(deltamethrin)、氟戊菊酯(fenvalerate)及酪胺酸磷酸化抑制劑(typhostin) 8；

(17) CaM 激酶 II 抑制劑，包含，但不限於，5-異噁啉礦酸 4-[(2S)-2-[(5-異噁啉基礦醯基)甲基胺基]-3-側氨基-3-(4-苯基-1-哌嗪基)丙基]苯基酯及 N-[2-[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]胺基]甲基]苯基]-N-(2-羥乙基)-4-甲氨基-苯礦醯胺；

(18) CD45 酪胺酸磷酸酶抑制劑，包含，但不限於，[[2-(4-溴苯氧基)-5-硝基苯基]羥甲基]-磷酸；

(19) CDC25 磷酸酶抑制劑，包含，但不限於，2,3-雙[(2-羥乙基)硫基]-1,4-萘二酮；

(20) CHK 激酶抑制劑，包含，但不限於，debromohymenialdisine(脫溴含吡咯七員環內醯胺化合物)；

(21) 靶向／減少蛋白或脂質激酶活性，或蛋白或脂質磷酸酶活性之化合物；或另外抗血管形成化合物，包含，但不限於，蛋白酪胺酸激酶及／或絲胺酸及／或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，包含，但不限於：

(a) 靶向、減少或抑制血管內皮生長因子受體(VEGFR)之活性或血管內皮生長因子(VEGF)之活性的化合物，包含，但不限於，7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物，包含：[6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶嘧啶-4-基]-(R)-1-苯基-乙基)-胺(稱為 AEE788)、BAY 43-9006；及揭露於 PCT 專利申請公開第 WO 00/09495 號之異噁啉化合物，諸如(4-第三丁基-苯基)-94-吡啶-4-基甲基-



異 嘴 嘴 -1- 基)- 胺 ；

(b) 靶向、減少或抑制血小板衍生生長因子受體 (PDGFR) 之活性的化合物，包含，但不限於：N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，如，伊馬替尼、SU101、SU6668 及 GFB-111；

(c) 靶向、減少或抑制纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 之活性的化合物；

(d) 靶向、減少或抑制類胰島素生長因子受體 1 (IGF-1R) 之活性的化合物，包含，但不限於：WO 02/092599 揭露之化合物及其衍生物 4-氨基-5-苯基-7-環丁基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶衍生物；

(e) 靶向、減少或抑制 Trk 受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物；

(f) 靶向、減少或抑制 Axl 受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物；

(g) 靶向、減少或抑制 c-Met 受體之活性的化合物；

(h) 靶向、減少或抑制 Ret 受體酪胺酸激酶之活性的化合物；

(i) 靶向、減少或抑制 Kit/SCFR 受體酪胺酸激酶之活性的化合物；

(j) 靶向、減少或抑制 C-kit 受體酪胺酸激酶之活性的化合物，包含，但不限於，伊馬替尼；

(k) 靶向、減少或抑制 c-Abl 家族之成員及彼等之基因融合產物之活性的化合物，如，BCR-Abl 激酶，諸

如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，包含，但不限於：伊馬替尼、6-(2,6-二氯苯基)-2-[(4-氟-3-甲基苯基)胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PD180970)、甲基-4-[N-(2',5'-二羥基苯甲基)胺基]苯甲酸酯(Tyrphostin AG957)、4-[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基]苯甲酸三環[3.3.1.13,7]癸-1-基酯(adaphostin或NSC 680410)、6-(2,6-二氯苯基)-8-甲基-2-(3-甲基硫基苯胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(PD173955)及達沙替尼(desatinib)；

(1) 靶向、減少或抑制下列者之活性的化合物：
 絲胺酸／蘇胺酸激酶之蛋白激酶C(PKC)及Raf家族成員，MEK、SRC、JAK、FAK、PDK及Ras/MAPK家族成員，或PI(3)激酶家族成員，或PI(3)-激酶-相關激酶家族成員，及／或週期素依賴型激酶(CDK)家族成員，以及特別是美國專利第5,093,330號中所揭露之星孢菌素(staurosporine)衍生物，諸如，但不限於，米哚妥林(midostaurin)；另外化合物之實例包含，如，UCN-01；沙芬戈(safingol)、蕾莎瓦(sorafenib)、苔蘚抑素(Bryostatin 1)；哌立福新(Perifosin)；伊莫福新(Imofosine)；3-[3-[2,5-二氫-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-2,5-二側氧基-1H-吡咯-3-基]-1H-吲哚-1-基]丙基異硫脲(carbamimidothioic acid)酯(RO 318220)、3-[(8S)-8-[(二甲基胺基)甲基]-6,7,8,9-四氫吡啶并[1,2-a]吲哚-10-基]-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮(RO 320432)、12-(2-氯基乙基)-6,7,12,13-四氫-13-甲基-5-側氧基-5H-吲哚并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]咔唑(GO 6976)；Isis 3521；(S)-13-[(二

甲基胺基)甲基]-10,11,14,15-四氫-4,9:16, 21-二亞甲橋(dimetheno)-1H, 13H-二苯并[e,k]吡咯并[3,4-h][1,4,13]氧雜二氮雜環十六烯-1,3(2H)-二酮 (LY333531)、LY379196；異喹啉化合物，諸如 PCT 專利申請案第 WO 00/09495 號中揭露者；法尼基轉移酶抑制劑，包含，但不限於，替吡法尼 (tipifarnib) 及洛那法尼 (lonafarnib)；2-(2-氯-4-碘-苯基胺基)-N-環丙基甲氧基-3,4-二氟-苯甲醯胺 (PD184352)；及 QAN697，一種 PI3K 抑制劑；

(m) 靶向、減少或抑制蛋白酪胺酸激酶之活性的化合物，諸如，但不限於，甲磺酸伊馬替尼、酪胺酸磷酸化抑制劑 (tyrphostin)、嘧啶胺基苯甲醯胺及其衍生物；tyrphostin 較佳為低分子量 ($Mr < 1500$) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，特別是選自苯亞甲基丙二腈類或 S-芳基苯丙二腈或雙基質喹啉類之化合物，更特別的是任何選自下列者所組成群組之化合物：Tyrphostin A23/RG-50810、Tyrphostin AG 99、Tyrphostin AG 213、Tyrphostin AG 1748、Tyrphostin AG 490、Tyrphostin B44、Tyrphostin B44 (+) 鏡像異構物、Tyrphostin AG 555、AG 494、Tyrphostin AG 556、Tyrphostin AG 957 及 adaphostin (4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷酯或 NSC 680410)；

(n) 靶向、減少或抑制受體酪胺酸激酶 (呈同形二聚物或異形二聚物之 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4) 之表皮細胞生長因子家族之活性的化合物，諸如，但不限於，一般及具體地由下列者所揭露之化合物、蛋白或單株抗體：

Traxler 等人之 PCT 專利申請案第 WO 97/02266 號，諸如 (R)-6-(4-羥基苯基)-4-[(1-苯基乙基)-胺基]-7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶，或 Zimmermann 之歐洲專利申請公開第 EP 0564409 號，Zimmermann 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 99/03854 號，Barker 等人之歐洲專利申請公開第 EP 0520722 號，Barker 等人之歐洲專利申請公開第 EP 0566226 號，Wissner 等人之歐洲專利申請公開第 EP 0787722 號，Arnold 等人之歐洲專利申請公開第 EP 0837063 號，Schnur 等人之美國專利第 5,747,498 號、McMahon 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 98/10767 號，Barker 之 PCT 專利申請公開第 WO 97/30034 號，Schnur 之 PCT 專利申請公開第 WO 97/49688 號，Bridges 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 97/38983 號，Schnur 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 96/30347 號，包含，但不限於，N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺(CP 358774 或埃羅替尼(erlotinib))，Gibson 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 96/33980 號，包含，但不限於，N-(3-氯-4-氟-苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib))；及 Barker 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 95/03283 號，包含，但不限於，化合物 6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹唑啉(ZM105180)；單株抗體，包含，但不限於曲妥珠單抗(trastuzumab)及西妥昔單抗(cetuximab)；及 Bold 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 03/013541 號中揭露之其他小分子抑制劑，包含，但不限於：卡那替尼(canertinib)、培利替尼(pelitinib)、拉帕替尼



(lapatinib)及 7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；

(22) 靶向、減少或抑制蛋白或脂質磷酸酶之活性的化合物，包含，但不限於，磷酸酶 1、磷酸酶 2A、PTEN 或 CDC25 之抑制劑，諸如，但不限於岡田酸(Okadaic acid)或其衍生物；

(23) 誘導細胞分化過程之化合物，包含，但不限於，網膜酸、 α -生育酚、 γ -生育酚、 δ -生育酚、 α -生育三烯酚、 γ -生育三烯酚及 δ -生育三烯酚；

(24) cRAF 激酶抑制劑，包含，但不限於，3-(3,5-二溴-4-羥基苯亞甲基)-5-碘-1,3-二氫吲哚-2-酮及 3-(二甲基胺基)-N-[3-[(4-羥基苯甲醯基)胺基]-4-甲基苯基]-苯甲醯胺；

(25) 週期素依賴型激酶抑制劑，包含，但不限於，N9-異丙基-奧羅莫星(olomoucine)；奧羅莫星；普瓦蘭諾(purvalanol) B、洛斯可維汀(roascovitine)、肯保隆(kenpaullone)及普瓦蘭諾 A；

(26) 半胱胺酸蛋白酶抑制劑，包含，但不限於，N-[(1S)-3-氟-2-側氧基-1-(2-苯基)乙基]丙基]胺基]-2-側氧基-1-(苯基甲基)乙基]-4-嗎啉甲醯胺；

(27) DNA 嵌入劑，包含，但不限於，普卡黴素(plicamycin)及更生黴素(dactinomycin)；

(28) DNA 鏈斷裂劑，包含，但不限於，博來黴素(bleomycin)；

(29) E3 結合酶抑制劑，包含，但不限於，N-((3,3,3-

三氟-2-三氟甲基)丙醯基)胺苯磺醯胺；

(30) EDG 結合劑，包含，但不限於，FTY720；

(31) 內分泌激素，包含，但不限於，利普安(leuprolide)及醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)；

(32) 法尼基轉移酶抑制劑，包含，但不限於， α -羥基法尼基磷酸、2-[(2S)-2-[(2S,3S)-2-[(2R)-2-胺基-3-氫硫基丙基]胺基]-3-甲基戊基]氨基]-1-側氨基-3-苯基丙基]胺基]-4-(甲基磺醯基)-1-甲基乙基丁酸酯(2S)及手黴素 A (manumycin A)；

(33) Flk-1 激酶抑制劑，包含，但不限於，2-氟基-3-[4-羥基-3,5-雙(1-甲基乙基)苯基]-N-(3-苯基丙基)-(2-E)-2-丙烯醯胺；

(34) Flt-3 抑制劑，包含，但不限於，N-苯甲醯基-星孢菌素、米哚妥林及 N-(2-二乙基胺基乙基)-5-[(Z)-(5-氟-2-側氨基-1H-吲哚-3-亞基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺(舒尼替尼(sunitinib))；

(35) 高納瑞林(gonadorelin)致效劑，包含，但不限於，阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及戈舍瑞林乙酸鹽；

(36) 乙醯肝素酶抑制劑，包含，但不限於，磷酸甘露戊糖硫酸脂(PI-88)；

(37) 組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑，包含，但不限於，Bair 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 02/22577 號中揭露之化合物，包含，但不限於，N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基)



[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺、噙二醯基苯胺羥胺酸、4-(2-胺基-苯基胺甲醯基)-苯甲基]-胺甲酸吡啶-3-基甲基酯及其衍生物、丁酸、N-羥基-N'-3-吡啶基噙二醯胺(pyroxamide)、曲古抑菌素 A(trichostatin A)、奧沙福拉汀(oxamflatin)、亞比西汀(apicidin)、縮酚酸肽(depsipeptide)、地普地欣(depudecin)、川波欣(trapoxin)、HC 毒素及苯基丁酸鈉；

(38) HSP90 抑制劑，包含，但不限於：17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素(17-demethoxygeldanamycin)(17AAG)；格爾德黴素衍生物；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)；及 5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-異噁唑-3-羧酸乙醯胺；

(39) I κ B α 抑制劑(IKKs)，包含，但不限於，3-[(4-甲基苯基)礦醯基]-(2E)-2-丙烯腈；

(40) 胰島素受體酪胺酸激酶抑制劑，包含，但不限於，羥基-2-萘基甲基磷酸；

(41) c-Jun N 端激酶抑制劑，包含，但不限於，吡唑蔥酮及表沒食子兒茶素沒食子酸酯；

(42) 微管結合劑，包含，但不限於：硫酸長春花鹼；硫酸長春花新鹼；長春地辛；長春瑞濱；多昔紫杉；太平洋紫杉醇；海綿多羥基內酯(discodermolides)；秋水仙素；及埃坡黴素(epothilones)及其衍生物，諸如埃坡黴素 B 或其衍生物；

(43) 促分裂原活化蛋白(MAP)激酶抑制劑，包含，但

不 限 於， N-[2-[[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]胺基]甲基]苯基]-N-(2-羥乙基)-4-甲氧基-苯礦醯胺；

(44) MDM2 抑制劑，包含，但不 限 於， 反-4-碘・4'-硼烷基-查耳酮；

(45) MEK 抑制劑，包含，但不 限 於， 雙[胺基[2-胺基苯基]硫基]亞甲基]-丁二腈；

(46) 甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑，包含，但不 限 於， 比格麥德(bengamide)及其衍生物；

(47) MMP 抑制劑，包含，但不 限 於： 放線醯胺素(actinonin)；表沒食子兒茶素沒食子酸酯；膠原蛋白擬肽物及非擬肽物抑制劑；四環黴素衍生物諸如 氧肟酸鹽(hydroxamate)、巴馬司他、馬立馬司他、普馬司他(primomastat)、TAA211、N-羥基-2(R)-[(4-甲氧基苯基)礦醯基](3-甲基吡啶)胺基]-3-甲基丁醯銨鹽酸鹽(MMI270B)及AAJ996；

(48) NGFR 酪胺酸激酶抑制劑，包含，但不 限 於， Tyrphostin AG 879；

(49) p38 MAP 激酶抑制劑，包含，但不 限 於， 3-(二甲基胺基)-N-[3-[(4-羥基苯甲醯基)胺基]-4-甲基苯基]-苯甲醯胺；

(50) p56 酪胺酸激酶抑制劑，包含，但不 限 於， 9,10-二氫-3-羥基-1-甲氧基-9,10-二側氧基-2-蔥甲醛及Tyrphostin 46；

(51) PDGFR 酪胺酸激酶抑制劑，包含，但不 限 於，



Tyrphostin AG 1296；Tyrphostin 9、2-胺基-4-(1H-吲哚-5-基)-1,3-丁二烯-1,1,3-三甲腈及伊馬替尼；

(52) 磷脂肌醇 3-激酶抑制劑，包含，但不限於，渥曼青黴素(wortmannin)及槲皮素二水合物；

(53) 磷酸酶抑制劑，包含，但不限於，斑蝥酸(cantharidic acid)、斑蝥素(cantharidin)及(*E*)-N-[4-(2-羧基乙烯基)苯甲醯基]甘胺醯基-L- α -麩胺醯基-L-白胺酸醯胺；

(54) 鉑劑，包含，但不限於，卡鉑、順鉑、奧克賽鉑、沙鉑(satraplatin)及 ZD0473；

(55) 蛋白磷酸酶抑制劑，包含，但不限於：

(a) PP1 及 PP2A 抑制劑，包含，但不限於，斑蝥酸及斑蝥素；

(b) 酪胺酸磷酸酶抑制劑，包含，但不限於，L-對溴四咪唑草酸鹽(L-P-bromotetramisole oxalate)、苯甲基膦酸及(5R)-4-羥基-5-(羥甲基)-3-(1-側氧基十六基)-2(5H)-呋喃酮；

(56) PKC 抑制劑，包含，但不限於，3-[1-[3-(二甲基胺基)丙基]-1H-吲哚-3-基]-4-(1H-吲哚-3-基)-1H-吡咯并-2,5-二酮、神經鞘胺醇(sphingosine)、星孢菌素、Tyrphostin 51 及金絲桃素；

(57) PKC δ 激酶抑制劑，包含，但不限於，呂宋揪夾粉素(rottlerin)；

(58) 多胺合成抑制劑，包含，但不限於，(RS)-2,5-二胺基-2-(二氟甲基)戊酸(DMFO)；

(59) 蛋白酶體抑制劑，包含，但不限於，阿克拉黴素 A(aclacinomycin A)、黴膠毒素(gliotoxin)及硼替佐米(bortezomib)；

(60) PTP1B 抑制劑，包含，但不限於，(E)-N-[4-(2-羧基乙烯基)苯甲醯基]甘胺醯基-L- α -麩胺醯基-L-白胺酸醯胺；

(61) 蛋白酪胺酸激酶抑制劑，包含，但不限於：Tyrphostin AG 126；Tyrphostin AG 1288；Tyrphostin AG 1295；格爾德黴素；及染料木素；

(62) SRC 家族酪胺酸激酶抑制劑，包含，但不限於，1-(1,1-二甲基乙基)-3-(1-萘基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺及 3-(4-氯苯基)-1-(1,1-二甲基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(63) Syk 酪胺酸激酶抑制劑包含，但不限於，白皮杉醇(piceatannol)；

(64) Janus(JAK-2 及／或 JAK-3)酪胺酸激酶抑制劑，包含，但不限於，Tyrphostin AG 490 及 2-萘基乙烯基酮；

(65) Ras 致癌性異型體抑制劑，包含，但不限於，(2S)-2-[(2S)-2-[(2S,3S)-2-[(2R)-2-胺基-3-氫硫基丙基]胺基]-3-甲基戊基]氧基]-1-側氧基-3-苯基丙基]胺基]-4-(甲基磺醯基)-丁酸 1-甲基乙基酯(L-744832)、DK8G557 及替吡法尼(fipifarnib)；

(66) 類視色素，包含，但不限於，異維 A 酸(isotretinoin)及維 A 酸(tretinoin)；

(67) 核苷酸還原酶抑制劑，包含，但不限於，羥基尿素及 2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮；

(68) RNA 聚合酶 II 延長抑制劑，包含，但不限於，5,6-二氯-1- β -D-呋喃核糖基苯并咪唑；

(69) S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑，包含，但不限於，Stanek 等人之美國專利第 5,461,076 號中揭露之 5-甲脒基-1-四氫萘酮-2'-甲脒基腙及其他化合物，經由引用將其併入本文中；

(70) 絲胺酸／蘇胺酸激酶抑制劑，包含，但不限於，索拉非尼(sorafenib)及 2-胺基嘌呤；

(71) 靶向、減少或抑制絲胺酸／蘇胺酸 mTOR 激酶之活性或功能的化合物，包含，但不限於，依維莫司(everolimus)、替西羅莫司(temsirolimus)、唑他莫司(zotarolimus)、雷帕黴素、雷帕黴素之衍生物及類似物、42-(二甲基亞膦醯)雷帕黴素(deforolimus)、AP23841、西羅莫司(sirolimus)及依維莫司；

(72) 體抑素受體拮抗劑，包含，但不限於，奧曲咁(octreotide)及帕瑞肽(pasireotide)(SOM230)；

(73) 固醇生合成抑制劑，包含，但不限於，特比萘芬(terbinadine)；

(74) 端粒酶抑制劑，包含，但不限於，端粒酶素(telomestatin)；及

(75) 拓樸異構酵素抑制劑，包含，但不限於：

(a) 拓樸異構酵素 I 抑制劑，包含，但不限於，

托泊替康 (topotecan)、吉馬替康 (gimatecan)、依立替康 (irinotecan)、喜樹鹼及其類似物、9-硝基喜樹鹼及高分子喜樹鹼共軛 PNU-16614、Angelucci 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 99/17804 號中說明之高分子喜樹鹼共軛物、10-羥基喜樹鹼乙酸鹽、依托泊甙艾達黴素 (idarubicin) 鹽酸鹽、替尼泊苷、阿黴素、表阿黴素 (epirubicin) 鹽酸鹽、米托蒽醌鹽酸鹽及道諾黴素鹽酸鹽；及

(b) 拓樸異構酵素 II 抑制劑，包含，但不限於，蒽環抗生素，諸如阿黴素，包含其微脂體劑型，道諾黴素，包含其微脂體劑型，表阿黴素、艾達黴素、奈莫柔比星 (nemorubicin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、洛索蒽醌 (losoxantrone)、依托泊甙及京尼平苷 (eniposide)；

(76) VEGFR 酪胺酸激酶抑制劑，包含，但不限於，3-(4-二甲基胺基苯亞甲基)-2-吲哚酮；及

(77) RANKL 抑制劑，包含，但不限於，狄諾塞麥 (denosumab)。

【0295】 經由化療增敏作用而達到改良時，該化療增敏作用可包括，但不限於，使用烷化己糖醇衍生物與選自下列者所組成群組之藥劑組合作為化療增敏劑：

- (a) 拓樸異構酵素抑制劑；
- (b) 偽核苷；
- (c) 偽核苷酸；
- (d) 胸苷酸合成酶抑制劑；
- (e) 訊息傳遞抑制劑；



- (f) 順鉑或鉑類似物；
- (g) 烷化劑；
- (h) 抗-微管蛋白劑；
- (i) 抗代謝劑；
- (j) 小蘖鹼；
- (k) 芹菜素；
- (l) 秋水仙素或秋水仙素之類似物；
- (m) 染料木素；
- (n) 依托泊甙；
- (o) 阿糖胞昔；
- (p) 喜樹鹼；
- (q) 長春花生物鹼；
- (r) 5-氟尿嘧啶；
- (s) 薑黃素；
- (t) NF-κB 抑制劑；
- (u) 迷迭香酸；及
- (v) 米托胍腙(mitoguazone)。

【0296】 經由化療增效作用而達到改良時，該化療增效作用可包括，但不限於，使用烷化己糖醇衍生物與選自下列者所組成群組之藥劑組合作為化療增效劑：

- (a) 偽核昔；
- (b) 偽核昔酸；
- (c) 胸昔酸合成酶抑制劑；
- (d) 訊息傳遞抑制劑；

- (e) 順鉑或鉑類似物；
- (f) 烷化劑；
- (g) 抗-微管蛋白劑；
- (h) 抗代謝劑；
- (i) 小蘖鹼；
- (j) 芹菜素；
- (k) 秋水仙素或秋水仙素之類似物；
- (l) 染料木素；
- (m) 依託泊甙；
- (n) 阿糖胞苷；
- (o) 喜樹鹼；
- (p) 長春花生物鹼；
- (q) 拓樸異構酵素抑制劑；
- (r) 5-氟尿嘧啶；
- (s) 薑黃素；
- (t) NF-κB 抑制劑；
- (u) 迷迭香酸；
- (v) 米托胍腙；及
- (w) 生物治療劑。

【0297】 可選擇之方案中，當化療增效作用涉及由於烷化己糖醇衍生物活性之烷化劑化療增效作用，該烷化劑可選自 BCNU、BCNU 植入劑(格立得)、CCNU、苯達莫司汀(苯達莫司汀鹽酸鹽)、洛莫司汀、ACNU 及替莫唑胺(帝盟多)所組成群組。



【0298】 當進行化療增效作用之藥劑為生物治療劑時，該生物治療劑可為，但不限於，選自癌思停、賀癌平、莫須瘤及爾必得舒所組成群組之生物治療劑。

【0299】 經由治療後之處理而達到改良時，該治療後之處理可為，但不限於，選自下列者所組成群組之方法：

- (a) 與疼痛處理相關之療法；
- (b) 營養支持；
- (c) 止吐藥給藥；
- (d) 抗噁心療法；
- (e) 消炎劑給藥；
- (f) 退燒劑給藥；及
- (g) 免疫刺激劑給藥。

【0300】 經由替代藥品／治療後之支援而達到改良時，替代藥品／治療後之支援可為，但不限於，選自下列者所組成群組之方法：

- (a) 催眠；
- (b) 針灸；
- (c) 靜坐；
- (d) 合成或經萃取而產生之草藥；及
- (e) 應用人體運動學。

【0301】 可選擇之方案中，當方法為合成或經萃取而產生之草藥用藥時，合成或經萃取而產生之草藥可選自下列者所組成群組：

- (a) NF-κB 抑制劑；

- (b) 天然消炎劑；
- (c) 免疫刺激劑；
- (d) 抗微生物劑；及
- (e) 類黃酮、異黃酮或黃酮。

【0302】 當合成或經萃取而產生之草藥為 NF-κB 抑制劑時，該 NF-κB 抑制劑可選自小白菊內酯、薑黃素及迷迭香酸所組成群組。當合成或經萃取而產生之草藥為天然消炎劑時，該天然消炎劑可選自大黃酸及小白菊內酯所組成群組。當合成或經萃取而產生之草藥為免疫刺激劑時，該免疫刺激劑可為在紫錐花(Echinacea)中找到或分離出的產物。當合成或經萃取而產生之草藥為抗微生物劑時，該抗微生物劑可為小蘖鹼。當合成或經萃取而產生之草藥為類黃酮或黃酮時，該類黃酮、異黃酮或黃酮可選自芹菜素、染料木素、芹菜苷(apigenenin)、染料木素、染料木苷、6''-O-丙二醯基染料木苷、6''-O-乙醯基染料木苷、大豆黃素、大豆苷、6''-O-丙二醯基大豆苷、6''-O-乙醯基染料木苷、黃豆黃素、黃豆黃苷、6''-O-丙二醯基黃豆黃苷及 6-O-乙醯基黃豆黃苷所組成群組。

【0303】 經由原料藥產品改良而達到改良時，該原料藥產品改良可為，但不限於，選自下列者所組成群組之原料藥產品改良：

- (a) 鹽形成；
- (b) 製備成均勻晶體結構；
- (c) 製備成純異構物；



- (d) 增加純度；
- (e) 較低殘留溶劑含量的製備；及
- (f) 較低殘留重金屬含量的製備。

【0304】 經由使用稀釋劑而達到改良時，該稀釋劑可為，但不限於，選自下列者所組成群組之稀釋劑：

- (a) 乳狀液；
- (b) 二甲基亞礦(DMSO)；
- (c) N-甲基甲醯胺(NMF)；
- (d) 二甲基甲醯胺(DMF)；
- (e) 二甲基乙醯胺(DMA)；
- (f) 乙醇；
- (g) 苯甲醇；
- (h) 含葡萄糖注射用水；
- (i) 蘿蔔油聚氧乙烯醚；
- (j) 環糊精；及
- (k) PEG。

【0305】 經由使用溶劑系而達到改良時，該溶劑系可為，但不限於，選自下列者所組成群組之溶劑系：

- (a) 乳狀液；
- (b) DMSO；
- (c) NMF；
- (d) DMF；
- (e) DMA；
- (f) 乙醇；

- (g) 莎甲醇；
- (h) 含葡萄糖注射用水；
- (i) 蘿麻油聚氯乙烯醚；
- (j) PEG；及
- (k) 鹽系。

【0306】 經由使用賦形劑而達到改良時，該賦形劑可為，但不限於，選自下列者所組成群組之賦形劑：

- (a) 甘露醇；
- (b) 白蛋白；
- (c) EDTA；
- (d) 亞硫酸氫鈉；
- (e) 莎甲醇；
- (f) 碳酸鹽緩衝劑；
- (g) 磷酸鹽緩衝劑；
- (h) PEG；
- (i) 維他命 A；
- (j) 維他命 D；
- (k) 維他命 E；
- (l) 酯酶抑制劑；
- (m) 細胞色素 P450 抑制劑；
- (n) 多藥抗藥性(MDR)抑制劑；
- (o) 有機樹脂；
- (p) 清潔劑；
- (q) 紫蘇醇或其類似物；及

(r) 通道形成受體活化劑。

【0307】合適之酯酶抑制劑包含，但不限於，厄比內酯 A(ebelactone A)及厄比內酯 B(ebelactone B)。

【0308】合適之細胞色素 P450 抑制劑包含，但不限於，1-胺基苯并三唑、N-羥基-N’-(4-丁基-2-甲基苯基)甲脒、克多可那挫(ketoconazole)、甲氯沙林(methoxsalen)、甲吡酮(metyrapone)、異煙棒麴黴素 C(roquefortine C)、普羅地芬(proadifen)、2,3',4,5'-四甲基二苯乙烯及醋竹桃黴素(troleandomycin)。

【0309】合適之 MDR 抑制劑包含，但不限於，5'-甲氧基次大風子素(hydnocarpin)、INF 240、INF 271、INF 277、INF 392、INF 55、利血平(reserpine)及 GG918。M. Zloh & S. Gibbons, “Molecular Similarity of MDR9 Inhibitors,” Int. J. Mol. Sci. 5: 37-47 (2004) 中說明 MDR 抑制劑，經由引用將其併入本文中。

【0310】合適之有機樹脂包含，但不限於，部分中和之聚丙烯酸，如 Rodgers 等人之美國專利第 8,158,616 號中所說明，經由引用將其併入本文中。

【0311】合適之清潔劑包含，但不限於，非離子性清潔劑諸如聚山梨醇酯或泊洛沙姆(poloxamer)，說明於 Bjørn 等人之 PCT 專利申請公開第 WO/1997/039768 號中，經由引用將其併入本文中。

【0312】Chen 等人之美國專利申請案第 2012/0219541 號中說明使用紫蘇醇或其類似物改良抗腫瘤劑之

輸送，經由引用將其併入本文中。

【0313】 Bean 等人之美國專利申請案第 2010/0311678 號中說明通道形成受體活化劑之使用，經由引用將其併入本文中。此種通道形成受體活化劑包含，但不限於，辣椒素(capsaicin)、利多卡因(lidocaine)、丁香酚、arvanil (N-花生四烯醯香草胺(N-arachidonoylvanillamine))、大麻素(anandamide)、2-胺基乙氧基二苯基硼酸鹽、樹膠脂毒素(resiniferatoxin)、佛波醇 12-苯乙酸酯 13-乙酸酯 20-高香草酸酯(PPAHV)、奧伐尼(olvanil)、N-油醯基多巴胺、N-花生四烯基多巴胺(arachidonyldopamine)、6'-碘樹膠脂毒素(6'-IRTX)、C₁₈ N-醯基乙醇胺、脂肪加氧酶衍生物諸如 12-氫過氧化二十碳四烯酸、抑制劑半胱胺酸結(ICK)肽(vanillotoxins)、胡椒鹼、N-[2-(3,4-二甲基苯甲基)-3-(三甲基乙醯氧基)丙基]-2-[4-(2-胺基乙氧基)-3-甲氧基苯基]乙醯胺、N-[2-(3,4-二甲基苯甲基)-3-(三甲基乙醯氧基)丙基]-N'-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)硫脲、SU200 N-(4-第三丁基苯甲基)-N'-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)硫脲)、妥塞敏(transacin)、桂皮醛、異硫氰酸烯丙酯、二烯丙基二硫化物、依色林(icilin)、桂皮油、冬青油、丁香油、丙烯醛、芥子油、ATP、2-甲硫基-ATP、2'及 3'-O-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-ATP、ATP-5'-O-(3-硫代三磷酸鹽)、薄荷醇、桉油醇、沈香醇、香葉醇及羥香茅醛。

【0314】 經由使用劑型而達到改良時，該劑型可為，但不限於，選自下列者所組成群組之劑型：



- (a) 錠劑；
- (b) 膠囊；
- (c) 局部用凝膠；
- (d) 局部用乳膏；
- (e) 貼片；
- (f) 栓劑；
- (g) 冷凍乾燥填充劑型；
- (h) 立即釋放配方；
- (i) 緩慢釋放配方；
- (j) 控制釋放配方；及
- (k) 膠囊中之液體。

【0315】 錠劑、膠囊及局部用凝膠、局部用乳膏或栓劑之醫藥組成物配方為所屬領域所熟知且經說明於，例如，Griffin 等人之美國專利申請公開第 2004/0023290 號中，經由引用將其併入本文中。

【0316】 醫藥組成物配方做成貼片諸如經皮貼片為所屬領域所熟知且經說明於，例如，Eros 等人之美國專利第 7,728,042 號中，經由引用將其併入本文中。

【0317】 冷凍乾燥填充劑型為所屬領域所熟知。一種製備此種冷凍乾燥填充劑型之一般方法，適用於二溴衛矛醇(dibromodulcitol)及其衍生物，包括下列步驟：

- (1) 將藥物溶於預冷至 10°C 以下之注射用水中。用注射用冷水稀釋到最終容積而得到 40 mg/mL 溶液。
- (2) 在無菌條件下通過 0.2 μm 過濾器將整體溶液過

濾至接收容器中。配製及過濾須在 1 小時內完成。

(3) 在無菌條件下將標稱 1.0 mL 之過濾溶液在控制目標範圍內充填入滅菌玻璃小瓶中。

(4) 充填後，將所有小瓶插在橡皮塞放置於“冷凍乾燥位置”並裝載到預冷卻之冷凍乾燥機中。冷凍乾燥機之擋板溫度設在 +5°C 並維持 1 小時；然後將擋板溫度調至 -5°C 並維持 1 小時，將冷凝器設在 -60°C，打開。

(5) 然後將小瓶冷凍至 -30°C 或較低並維持不少於 3 小時，通常 4 小時。

(6) 然後打開真空，將擋板溫度調至 -5°C，初步乾燥進行 8 小時；再將擋板溫度調至 -5°C 及進行至少 5 小時乾燥。

(7) 在打開冷凝器(設在 -60°C)及真空後開始第二次乾燥。第二次乾燥時，將擋板溫度控制於 +5°C 經 1 至 3 小時，通常 1.5 小時，然後於 25°C 經 1 至 3 小時，通常 1.5 小時，最後於 35 至 40°C 經至少 5 小時，通常 9 小時，或直到產物完全乾燥。

(8) 用過濾鈍氣(如，氮氣)中斷真空。將冷凍乾燥機中之小瓶加蓋。

(9) 將小瓶從冷凍乾燥機腔中移出並用塑膠層鋁蓋密封。所有小瓶均經驗視並貼上註冊商標。

【0318】 van Dalen 等人之美國專利第 8,148,393 號中說明立即釋放配方，經由引用將其併入本文中。立即釋放配方可包含，例如，常用之膜衣錠。

【0319】 Wen 等人之美國專利第 8,178,125 號中說明緩慢釋放配方，經由引用將其併入本文中。緩慢釋放配方可包含，例如，微滴乳狀液或液態晶體。

【0320】 Oshlack 等人之美國專利第 8,231,898 號中說明控制釋放配方，經由引用將其併入本文中。控制釋放配方可包含，例如，包含控制釋放物質之基體。此種控制釋放物質可包含親水性及／或疏水性物質，諸如膠類、纖維素醚、丙烯酸樹脂、蛋白衍生物質、蠟、蟲膠，及油類諸如氫化蓖麻油或氫化植物油。然而，可依照本發明使用任何藥學上可接受之疏水性或親水性能給予芥子系烷化劑控制釋放之控制釋放物質。較佳控制釋放聚合物包含烷基纖維素諸如乙基纖維素、丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物，及纖維素醚，特別是羥烷基纖維素(如，羥丙基甲基纖維素)及羧烷基纖維素。較佳之丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物包含甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氯乙酯、甲基丙烯酸胺烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酐)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物。

【0321】 經由使用藥劑套組與包裝而達到改良時，該藥劑套組與包裝可為，但不限於，選自使用琥珀色瓶阻擋光線及使用有特殊塗層之瓶塞而改良貨架期安定性所組成群組之藥劑套組與包裝。

【0322】 經由藥物遞送系統而達到改良時，該藥物遞送系統可為，但不限於，選自下列者所組成群組之藥物遞送系統：

- (a) 口服劑型；
- (b) 奈米晶體；
- (c) 奈米粒子；
- (d) 共溶劑；
- (e) 漿劑；
- (f) 糖漿；
- (g) 生物可蝕性聚合物；
- (h) 微脂體；
- (i) 緩慢釋放之可注射凝膠；
- (j) 微球粒；及
- (k) 有表皮細胞生長因子受體結合勝肽之標靶組合物。

【0323】 Hovey 等人之美國專利第 7,101,576 號中說明奈米晶體，經由引用將其併入本文中。

【0324】 Bosch 等人之美國專利第 8,258,132 號中說明藥物遞送用之奈米粒子，經由引用將其併入本文中。通常，此種奈米粒子具有小於約 1000 nm 之活性成分平均粒徑，更佳地，小於約 400 nm，及最佳地，小於約 250 nm。可將奈米粒子塗布表面安定劑，諸如，但不限於，明膠、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、聚葡萄糖、阿拉伯膠、膽固醇、黃蓍膠、硬脂酸、苯扎氯銨(benzalkonium chloride)、硬脂

酸鈣、單硬脂酸甘油酯、鯨蠟硬脂醇、聚西托醇(cetomacrogol)乳化蠟、去水山梨糖醇酯、聚氧伸乙基烷基醚(如，聚乙二醇醚諸如聚西托醇 1000)、聚氧伸乙基蓖麻油衍生物、聚氧伸乙基去水山梨糖醇脂肪酸酯類(如，可購自市售之 Tweens®諸如，如，Tween 20®及 Tween 80®(ICI Speciality Chemicals))；聚乙二醇(如，Carbowaxes 3550®及 934®(Union Carbide))、聚氧伸乙基硬脂酸酯、膠體二氧化矽、磷酸鹽、十二烷基硫酸鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-酚與氧化乙烯及甲醛的聚合物(亦稱為泰洛沙泊(tyloxapol)、士貝亮(superione)及曲拉通(triton))、泊洛沙明(poloxamers)(如，Pluronics F68®及 F108®，其為乙烯氧化物與丙烯氧化物之嵌段共聚物)；泊洛沙胺(poloxamines)(如，Tetronic 908®，亦稱為Poloxamine 908®，其為順序添加丙烯氧化物及乙烯氧化物至乙二胺而衍生之四官能基嵌段共聚物(BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.))；Tetronic 1508®(T-1508)(BASF Wyandotte Corporation)、礦基琥珀酸鈉之二烷基酯(如，Aerosol OT®，其為礦基琥珀酸鈉之二辛酯(American Cyanamid))、礦基琥珀酸鈉二辛酯(DOSS)、多庫酯鈉(docusate sodium)(Ashland Chem. Co., Columbus, Ohio)；Duponol P®，其為月桂基硫酸鈉(DuPont)；Triton X-200®，

其為烷基芳基聚醚磺酸酯 (Rohm and Haas)；Crodestas F-110®，其為蔗糖硬脂酸酯與蔗糖二硬脂酸酯之混合物 (Croda Inc.)；對異壬基苯氧基-聚(縮水甘油)，亦稱為 Olin-IOG® 或 Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.)；Crodestas SL-40® (Croda, Inc.)；及 SA9OHCO，其為 $C_{18}H_{37}CH_2(COON(CH_3))_2OCH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.)；癸醯基-N-甲基葡萄醯胺；正癸基 β -D-吡喃葡萄糖苷；正癸基 β -D-吡喃麥芽糖苷；正十二基 β -D-吡喃葡萄糖苷；正十二基 β -D-麥芽糖苷；庚醯基-N-甲基葡萄醯胺；正庚基 β -D-吡喃葡萄糖苷；正庚基 β -D-硫代葡萄糖苷；正己基 β -D-吡喃葡萄糖苷；壬醯基-N-甲基葡萄醯胺；正壬基 β -D-吡喃葡萄糖苷；辛醯基-N-甲基葡萄醯胺；正辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷；及辛基 β -D-吡喃硫代葡萄糖苷。Carroll 等人之美國專利申請公開第 2010/209479 號中亦說明用於藥物遞送之奈米粒子，經由引用將其併入本文中。這些奈米粒子包含碳奈米粒子諸如奈米碳管。

【0325】 Navratil 等人之美國專利第 8,207,195 號中說明藥學上可接受之共溶劑，經由引用將其併入本文中，包含，但不限於，水、甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇、1-丁醇、異丁醇、第三丁醇、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、乙酸乙酯、苯、甲苯、二甲苯、乙二醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N-甲基甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基乙醯胺、吡啶、二氫雜環己烷及二乙醚。

【0326】 Laxminarayan 之美國專利申請公開第 2006/



0229277 號中說明使用於藥物配方之漿劑，經由引用將其併入本文中。

【0327】 Stoit 等人之美國專利第 8,252,930 號中說明使用於藥物配方之糖漿，經由引用將其併入本文中。此種糖漿可包含活性成分及形成糖漿組分諸如糖或糖醇及乙醇、水、甘油、丙二醇及聚乙二醇之混合物。如需要，此種液體製劑可含有著色劑、調味劑、防腐劑、糖精及羧甲基纖維素或其他增稠劑。

【0328】 Okumu 等人之美國專利第 7,318,931 號中說明生物可蝕性聚合物，經由引用將其併入本文中。經由隨著時間而下降之聚合物分子量測量，置於生物體內時生物可蝕性聚合物會分解。可由包含粒徑排阻層析法(SEC)之多種方法測定聚合物分子量，且一般以重量平均值或數目平均值表示。如果在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中及溫度 37°C 下，經 SEC 測量其重量平均分子量經 6 個月而降低至少 25%，則聚合物為生物可蝕性。適用之生物可蝕性聚合物包含聚酯，諸如聚(己內酯)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸)及聚(羥基丁酸酯)；聚酐，諸如聚(己二酸酐)及聚(順丁烯二酸酐)；聚二氫雜環己烷酮；聚胺；聚醯胺；聚氨酯；聚酯醯胺；聚原酯；聚縮醛；聚縮酮；聚碳酸酯；聚原碳酸酯；聚磷腈(polyphosphazenes)；聚(蘋果酸)；聚(胺基酸)；聚乙烯吡咯烷酮；聚(甲基乙烯基醚)；聚(草酸伸烷基酯)；聚(琥珀酸伸烷基酯)；聚羥基纖維素；幾丁質；幾丁聚醣；及其共聚物及混合物。

【0329】 微脂體熟知為藥物遞送載體。Weng 等人之歐洲專利申請公開第 EP 1332755 號中說明微脂體製劑，經由引用將其併入本文中。微脂體可合併能靶向 EGFR 受體之短寡勝肽序列，如 Huang 等人之美國專利申請公開第 2012/0213844 號中所說明，經由引用將其併入本文中。或者，微脂體可包含核定位訊號／基因融合肽共軛物並形成標靶微脂體複合物，如 Boulikas 之美國專利申請公開第 2012/0183596 號中所說明，經由引用將其併入本文中。

【0330】 緩慢釋放之可注射凝膠為所屬領域所熟知及經說明於，例如，B. Jeong et al., “Drug Release from Biodegradable Injectable Thermosensitive Hydrogel of PEG-PLGA-PEG Triblock Copolymers,” *J. Controlled Release* 63: 155-163 (2000)，經由引用將其併入本文中。

【0331】 使用微球粒於藥物遞送為所屬領域所熟知及經說明於，例如，H. Okada & H. Taguchi, “Biodegradable Microspheres in Drug Delivery,” *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.* 12: 1-99 (1995)，經由引用將其併入本文中。

【0332】 Trikha 等人之美國專利申請公開第 2010/0151003 號中說明有表皮細胞生長因子受體結合勝肽之標靶組成物之使用，經由引用將其併入本文中。

【0333】 經由藥物接合型而達到改良時，該藥物接合型可為，但不限於，選自下列者所組成群組之藥物接合型：

(a) 聚合物系；



- (b) 聚乳酸；
- (c) 聚乙醇酸；
- (d) 肽基酸；
- (e) 肽；
- (f) 多價連接子；
- (g) 免疫球蛋白；
- (h) 環糊精聚合物；
- (i) 改質運鐵蛋白；
- (j) 疏水性或疏水性-親水性聚合物；
- (k) 與膦甲酸偏酯之接合物；
- (l) 與包含帶電交聯子之細胞結合劑之接合物；及
- (m) 經由連接子與 β -葡萄糖醛酸苷之接合物。

【0334】聚乳酸接合物為所屬領域所熟知及經說明於，例如，R. Tong & C. Cheng, “Controlled Synthesis of Camptothecin-Polylactide Conjugates and Nanoconjugates,” Bioconjugate Chem. 21: 111-121 (2010)，經由引用而併入。

【0335】聚乙醇酸接合物亦為所屬領域所熟知及經說明於，例如，Elmaleh 等人之 PCT 專利申請公開第 WO 2003/070823 號中，經由引用將其併入本文中。

【0336】多價連接子為所屬領域所熟知及經說明於，例如，Silva 等人之美國專利申請公開第 2007/0207952 號中，經由引用將其併入本文中。例如，多價連接子可含有親硫基團與反應性半胱胺酸反應，及多親核基團(諸如 NH 或 OH)或親電子基團(諸如活化酯類)而容許多數個生物

活性部分附著於連接子。

【0337】 Oguchi 等人之美國專利第 4,925,662 號中說明與免疫球蛋白之接合物，經由引用將其併入本文中。使用交聯劑諸如碳化二亞胺、戊二醛或丙二醯亞胺二乙酯製備接合物。

【0338】 Fetzer 之美國專利申請公開序列第 2012/0213854 號中說明環糊精聚合物，彼等與治療活性劑之接合物，及與粒子一起給藥，經由引用將其併入本文中。

【0339】 Kamei 等人之美國專利申請公開序列第 2011/0288023 號中說明與改質運鐵蛋白之接合物，經由引用將其併入本文中。

【0340】 Crawford 等人之美國專利申請公開序列第 2011/0268658 號中說明與疏水性或疏水性-親水性聚合物之接合物，經由引用將其併入本文中。這些聚合物可包含單、二或三肽。這些聚合物亦可包含聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚(乳酸乙醇酸共聚物)(PLGA)、聚己內酯(PCL)、聚二氫雜環己烷酮(PDO)、聚酐、聚原酯或幾丁聚醣。

【0341】 Saha 等人之美國專利申請公開第 2010/227831 號中說明與膦甲酸偏酯之接合物，經由引用將其併入本文中。

【0342】 Chari 等人之美國專利第 8,236,319 號中說明與包含帶電交聯子之細胞結合劑之接合物，經由引用將其併入本文中。

【0343】 Jeffrey 之美國專利第 8,039,273 號中說明經



由連接子與 β -葡萄糖醛酸苷之接合物，經由引用將其併入本文中。

【0344】 用於交聯許多官能基組合之合適試劑為所屬領域所熟知。例如，親電子基團可與許多官能基反應，包含存在於蛋白或多肽者。可使用所屬領域熟知之各種不同之反應性胺基酸與親電試劑之組合。例如，N-端半胱胺酸，含有硫基，可與鹵素或順丁烯二醯亞胺反應。已知硫基具有與多數偶合劑之反應性，諸如烷基鹵化物、鹵乙醯基衍生物、順丁烯二醯亞胺、氮丙啶、丙烯醯基衍生物、芳基化劑諸如芳基鹵化物，及其他。這些經說明於 G. T. Hermanson, “Bioconjugate Techniques” (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 146-150，經由引用將其併入本文中。半胱胺酸殘基之反應性可經由適當地選擇鄰接之胺基酸殘基而優化。例如，鄰接半胱胺酸殘基之組胺酸殘基可增加半胱胺酸殘基之反應性。其他反應性胺基酸與親電子試劑之組合為所屬領域所熟知。例如，順丁烯二醯亞胺可與胺基反應，諸如離胺酸側鏈之 ϵ -胺基，特別是在較高 pH 範圍。芳基鹵化物亦可與此種胺基反應。鹵乙醯基衍生物可與組胺酸之側鏈咪唑基氮、甲硫胺酸側鏈之硫醚基及離胺酸側鏈之 ϵ -胺基反應。已知很多其他親電子試劑與離胺酸側鏈之 ϵ -胺基反應，包含，但不限於，異硫氰酸酯、異氰酸酯、醯基疊氮、N-羥基琥珀醯亞胺酯類、磺醯氯、環氧化物、環氧乙烷、碳酸酯、亞胺酸酯、碳二亞胺及酐類。這些經說明於 G. T. Hermanson, “Bioconjugate

Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 137-146, 經由引用將其併入本文中。此外, 已知親電子試劑與羧酸酯之側鏈反應, 諸如天冬胺酸酯及麩胺酸酯之側鏈, 諸如重氮烷及重氮乙醯基化合物、羥基二咪唑及碳二亞胺。這些經說明於 G. T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 152-154, 經由引用將其併入本文中。再者, 已知親電子試劑與羥基反應諸如在絲胺酸及蘇胺酸之側鏈者, 包含反應性鹵烷衍生物。這些經說明於 G. T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996), pp. 154-158, 經由引用將其併入本文中。另一個可選擇之具體例中, 親電試劑與親核試劑(即, 與親電試劑有反應性之分子)之相對位置是相反的以使蛋白具有親電子基團之胺基酸殘基而該親電子基團與親核試劑有反應性而其中標靶分子包含親核基團。此包含上述醛(親電試劑)與羥胺(親核試劑)之反應, 但比該反應更普通; 可使用其他基團作為親電試劑及親核試劑。合適之基團為有機化學領域所熟知不須再作詳細說明。

【0345】 所屬領域熟知另外之交聯反應性基團組合。例如, 胺基可與異硫氰酸酯、異氰酸酯、醯基疊氮、N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)酯類、礦醯氯、醛、乙二醛、環氧化物、環氧乙烷、碳酸酯、烷化劑、亞胺酸酯、碳二亞胺及酐類反應。硫基可與鹵乙醯基或烷基鹵化物衍生物、順丁烯二醯亞胺、氮丙啶、丙烯醯基衍生物、醯化劑反應,



或經由氧化作用及混合二硫化物之形成而與其他硫基反應。羧基可與重氮烷、重氮乙醯基化合物、羰基二咪唑、碳二亞胺反應。羥基可與環氧化物、氯乙烷、羰基二咪唑、N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯，N-羥基琥珀醯亞胺基甲酸酯、過碘酸鹽(氧化用)、烷基鹵素或異氰酸酯反應。醛及酮基可與聯胺、形成希夫鹼之試劑及其他基團在還原胺化反應或 Mannich 縮合反應中反應。還有其他適合交聯反應之反應為所屬領域所熟知。此種交聯劑及反應經說明於 G. T. Hermanson, "Bioconjugate Techniques" (Academic Press, San Diego, 1996)，經由引用將其併入本文中。

【0346】 經由使用化合物類似物而達到改良時，該化合物類似物可為，但不限於，選自下列者所組成群組之化合物類似物：

- (a) 改變側鏈而增加或減少親油性；
- (b) 添加附加化學功能而改變選自反應性、電子親和力及結合能力所組成群組之特性；及
- (c) 改變鹽形式。

【0347】 經由使用前藥系而達到改良時，該前藥系可為，但不限於，選自下列者所組成群組之前藥系：

- (a) 使用酶敏感酯類；
- (b) 使用二聚物；
- (c) 使用希夫鹼；
- (d) 使用吡哆醛複合物；
- (e) 使用咖啡因複合物；

- (f) 使用釋放一氧化氮前藥；
- (g) 使用有纖維母細胞活化蛋白 α -可裂解寡肽之前藥；
- (h) 使用其為與乙醯化或胺甲醯化劑反應之產物之前藥；
- (i) 使用己酸酯接合物前藥；
- (j) 使用聚合物-藥劑接合物前藥；及
- (k) 使用進行氧化還原活化作用之前藥。

【0348】如本文所使用，術語“前藥”意指在體內轉換而產生本發明揭露之化合物或該化合物之藥學上可接受之形式之化合物。在一些具體例中，前藥為可在生理條件下或經溶劑分解作用而轉化成如本文所述之生物活性化合物之化合物。如此，術語“前藥”意指藥學上可接受之生物活性化合物之前驅物。前藥於給藥予對象時可為不活性，然後在體內轉化成活性化合物，例如，經由水解(如，血中或組織中之水解)。在某些情況下，前藥比衍生該前藥之親體化合物具有改良之物理及／或遞送特性。前藥常提供溶解度、組織相容性或在哺乳動物生物體中延遲釋放之優點(H. Bundgard, Design of prodrugs(Elsevier, Amsterdam, 1988), pp. 7-9, 21-24)，經由引用將其併入本文中。T. Higuchi et al., “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems,” ACS Symposium Series, Vol. 14 and in E.B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design (American Pharmaceutical Association & Pergamon Press, 1987)提供前

藥之論述，兩者均經由引用併入本文中。示例之前藥優點可包含，但不限於，其物理特性，諸如與親體化合物相比在生理 pH 下之腸外給藥有加強之水溶解性、加強之消化道吸收或加強之藥物長期貯存安定性。

【0349】術語“前藥”亦意指包含給予對象前藥時在體內釋放活性化合物之任何共價鍵載體。如本文所述，可經由修飾存在於活性化合物之一個或多個官能基而製備治療活性化合物之前藥，而以在普通操作下或在體內裂解修飾之方式產生親體治療活性化合物。前藥包含化合物其中羥基、胺基或氫硫基係共價鍵結於任何基團，將活性化合物之前藥給予對象時，則裂解而分別形成游離羥基、游離胺基或游離氫硫基。前藥之實例包含，但不限於，醇或乙醯胺之甲酸酯或苯甲酸酯衍生物、具有可供反應之胺基官能基之治療活性劑之甲醯胺或苯甲醯胺衍生物等。

【0350】例如，如果治療活性劑或治療活性劑之藥學上可接受之形式含有羧酸官能基，則前藥可包括用諸如下列者之基團置換羧酸基之氫原子而形成之酯： C_{1-8} 烷基、 C_{2-12} 烷醯氧基甲基、具有 4 至 9 個碳原子之 1-(烷醯氧基)乙基、具有 5 至 10 個碳原子之 1-甲基-1-(烷醯氧基)乙基、具有 3 至 6 個碳原子之烷氧羰基氧基甲基、具有 4 至 7 個碳原子之 1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有 5 至 8 個碳原子之 1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有 3 至 9 個碳原子之 N-(烷氧羰基)胺基甲基、具有 4 至 10 個碳原子之 1-(N-(烷氧羰基)胺基)乙基、3-苯並呋喃酮基(phthalidyl)、4-巴豆內

酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(諸如(3-二甲基氨基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基及N-哌啶基-、N-吡咯啶基-或N-嗎啉基(C₂-C₃)烷基。

【0351】同樣地，如果所揭露之化合物或該化合物之藥學上可接受之形式含有醇官能基，則可用諸如下列者之基團置換醇基之氫原子而形成前藥：(C₁-C₆)烷醯氧基甲基、1-((C₁-C₆))烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基(C₁-C₆)烷氧羰基氧基甲基、N(C₁-C₆)烷氧羰基氨基甲基、琥珀醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -氨基(C₁-C₄)烷醯基、芳醯基及 α -胺醯基，或 α -胺醯基- α -胺醯基，其中各 α -胺醯基係獨立選自天然產生之L-氨基酸、P(O)(OH)₂、P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖苷基(移除碳水化合物半縮醛形式之羥基而產生之自由基)。

【0352】如果所揭露之化合物或該化合物之藥學上可接受之形式包含胺基官能基，則可用諸如下列者之基團置換胺基之氫原子而形成前藥：R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基其中R及R'各獨立為(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苯甲基，或R-羰基為天然 α -胺醯基或天然 α -胺醯基-天然 α -胺醯基；C(OH)C(O)OY¹其中Y¹為H、(C₁-C₆)烷基或苯甲基；C(OY²)Y³其中Y²為(C₁-C₄)烷基及Y³為(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₄)烷基或單-N或二-N,N(C₁-C₆)烷基氨基烷基；C(Y⁴)Y⁵其中Y⁴為H或甲基及Y⁵為單-N或二-N,N(C₁-C₆)烷基氨基、N-嗎啉基、哌啶-1-基或吡咯啶-1-基。



【0353】 T. Järvinen et al., “Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs” in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch. 17, pp. 733-796 中說明前藥系之使用，經由引用將其併入本文中。此出版物說明使用酶敏感酯類作為前藥。Allegretti 等人之美國專利第 7,879,896 號中說明使用二聚物作為前藥，經由引用將其併入本文中。S. Prasad et al., “Delivering Multiple Anticancer Peptides as a Single Prodrug Using Lysyl-Lysine as a Facile Linker,” *J. Peptide Sci.* 13: 458-467 (2007) 說明前藥中使用肽，經由引用將其併入本文中。Epstein 等人之美國專利第 7,619,005 號中說明使用希夫鹼作為前藥，經由引用將其併入本文中。Unger 等人之美國專利第 6,443,898 號中說明使用咖啡因複合物作為前藥，經由引用將其併入本文中。N. Nath et al., “JS-K, a Nitric Oxide-Releasing Prodrug, Modulates β -Catenin/TCF Signaling in Leukemic Jurkat Cells: Evidence of an S-nitrosylated Mechanism,” *Biochem. Pharmacol.* 80: 1641-1649(2010) 說明釋放一氧化氮前藥之使用，經由引用將其併入本文中。Garin-Chesa 等人之美國專利申請公開第 2002/0155565 號中說明有纖維母細胞活化蛋白 α -可裂解寡肽之前藥之使用，經由引用將其併入本文中。J. H. Lin & J. Y. H. Lu, “Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development,” *Pharmacol. Rev.* 4: 403-449(1997) 說明與乙醯化或胺甲醯化劑反應之產物的前藥

之使用，經由引用將其併入本文中。Mickle 之美國專利第 8,101,661 號中說明己酸酯接合物之使用，經由引用將其併入本文中。R. Satchi et al., “PDEPT: Polymer-Directed Enzyme Prodrug Therapy,” Br. J. Cancer 85: 1070-1076 (2001) 說明聚合物-藥劑接合物之使用，經由引用將其併入本文中。S. H. van Rijt & P. J. Sadler, “Current Applications and Future Potential for Bioinorganic Chemistry in the Development of Anticancer Drugs,” Drug Discov. Today 14: 1089-1097(2009) 說明進行氧化還原活化作用之前藥之使用，經由引用將其併入本文中。

【0354】 經由使用多藥系統而達到改良時，該多藥系統可為，但不限於，選自下列者所組成群組之多藥系統：

- (a) 多藥抗藥性抑制劑；
- (b) 專一性藥物抗藥性抑制劑；
- (c) 有選擇性酵素之專一性抑制劑；
- (d) 訊息傳遞抑制劑；
- (e) 甲異靛(meisoindigo)；
- (f) 伊馬替尼(imatinib)；
- (g) 羅基尿素；
- (h) 達沙替尼(dasatinib)；
- (i) 卡培拉濱(capecitabine)；
- (j) 尼洛替尼(nilotinib)；
- (k) 修復抑制劑；及
- (l) 具非重疊副作用之拓樸異構酵素抑制劑。

【0355】 Inomata 等人之美國專利第 6,011,069 號中說明多藥抗藥性抑制劑，經由引用將其併入本文中。

【0356】 T. Hideshima et al., "The Proteasome Inhibitors PS-341 Inhibits Growth, Induces Apoptosis, and Overcomes Drug Resistance in Human Multiple Myeloma Cells," *Cancer Res.* 61: 3071-3076 (2001) 說明專一性藥物抗藥性抑制劑，經由引用將其併入本文中。

【0357】 D. Leung et al., "Discovering Potent and Selective Reversible Inhibitors of Enzymes in Complex Proteomes," *Nature Biotechnol.* 21: 687-691 (2003) 說明專一性酵素選擇性抑制劑，經由引用將其併入本文中。

【0358】 N. M. Martin, "DNA Repair Inhibition and Cancer Therapy," *J. Photochem. Photobiol. B* 63: 162-170 (2001) 說明修復抑制，經由引用將其併入本文中。

【0359】 經由生物療法增強而達到改良時，可與治療藥劑或技術組合使用作為增敏劑／增效劑而進行生物療法增強，治療藥劑或技術可為，但不限於，選自下列者所組成群組之治療藥劑或技術：

- (a) 生物反應修飾劑；
- (b) 細胞激素；
- (c) 淋巴激素；
- (d) 治療抗體；
- (e) 反義療法；
- (f) 基因療法；

(g) 核糖酵素；及

(h) RNA 干擾。

【0360】 T. E. G. K. Murthy et al., “Biological Response Modifiers,” Int. J. Pharmtech Res. 2: 2152-2160 (2010) 說明生物反應修飾劑，經由引用將其併入本文中。

【0361】 反義療法經說明於，例如，B. Weiss et al., “Antisense RNA Gene Therapy for Studying and Modulating Biological Processes,” Cell. Mol. Life Sci. 55: 334-358 (1999)，經由引用將其併入本文中。

【0362】 核糖酵素經說明於，例如，S. Pascolo, “RNA-Based Therapies” in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.27, pp. 1273-1278，經由引用將其併入本文中。

【0363】 RNA 干擾經說明於，例如，S. Pascolo, “RNA-Based Therapies” in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch.27, pp. 1278-1283，經由引用將其併入本文中。

【0364】 當生物療法增強與治療抗體組合使用而作為增敏劑／增效劑時，治療抗體可為，但不限於，選自貝伐單抗(癌思停)、利妥昔單抗(rituximab)(莫須瘤)、曲妥珠單抗(賀癌平)及西妥昔單抗(爾必得舒)所組成群組之治療抗體。

【0365】 經由使用生物療法抗藥性調變而達到改良時，該生物療法抗藥性調變可為，但不限於，使用於對抗



對選自下列者所組成群組之治療藥劑或技術有抗性之惡性腫瘤：

- (a) 生物反應修飾劑；
- (b) 細胞激素；
- (c) 淋巴激素；
- (d) 治療抗體；
- (e) 反義療法；
- (f) 基因療法；
- (g) 核糖酵素；及
- (h) RNA 干擾。

【0366】另一個可選擇之方案中，經由使用生物療法抗藥性調變而達到改良時，該生物療法抗藥性調變可為，但不限於，使用於對抗與 *AH11* 基因突變或調節異常有關亦對選自下列者所組成群組之治療藥劑或技術有抗性之惡性腫瘤：

- (a) 生物反應修飾劑；
- (b) 細胞激素；
- (c) 淋巴激素；
- (d) 治療抗體；
- (e) 反義療法；
- (f) 基因療法；
- (g) 核糖酵素；及
- (h) RNA 干擾。

【0367】使用生物療法抗藥性調變對抗對治療抗體

有抗性之腫瘤時，治療抗體可為，但不限於，選自貝伐單抗(癌思停)、利妥昔單抗(莫須瘤)、曲妥珠單抗(賀癌平)及西妥昔單抗(爾必得舒)所組成群組之治療抗體。

【0368】 經由放射線療法增強而達到改良時，該放射線療法增強可為，但不限於，選自下列者所組成群組之放射線療法增強藥劑或技術：

- (a) 與缺氧細胞增敏劑合用；
- (b) 與放射線增敏劑／保護劑合用；
- (c) 與光敏劑合用；
- (d) 與放射線修復抑制劑合用；
- (e) 與硫醇耗盡劑合用；
- (f) 與血管靶向劑合用；
- (g) 與DNA修復抑制劑合用；
- (h) 與放射性種粒合用；
- (i) 與放射性核種合用；
- (j) 與放射性標記抗體合用；及
- (k) 與近程治療法合用。

【0369】 可將烷化己糖醇衍生物與放射線組合使用於治療 TKI 耐藥惡性腫瘤。

【0370】 C. C. Ling et al., “The Effect of Hypoxic Cell Sensitizers at Different Irradiation Dose Rates,” *Radiation Res.* 109: 396-406 (1987) 說明缺氧細胞增敏劑，經由引用將其併入本文中。T.S. Lawrence, “Radiation Sensitizers and Targeted Therapies,” *Oncology* 17 (Suppl. 13) 23-28(2003) 說



明放射線增敏劑，經由引用將其併入本文中。S.B. Vuyyuri et al., “Evaluation of D-Methionine as a Novel Oral Radiation Protector for Prevention of Mucositis,” *Clin. Cancer Res.* 14: 2161-2170 (2008)說明放射線防護劑，經由引用將其併入本文中。R.R. Allison & C.H. Sibata, “Oncologic Photodynamic Therapy Photosensitizers: A Clinical Review,” *Photodiagnosis Photodynamic Ther.* 7: 61-75 (2010)說明光敏劑，經由引用將其併入本文中。M. Hingorani et al., “Evaluation of Repair of Radiation-Induced DNA Damage Enhances Expression from Replication-Defective Adenoviral Vectors,” *Cancer Res.* 68: 9771-9778 (2008)說明放射線修復抑制劑及 DNA 修復抑制劑，經由引用將其併入本文中。K. D. Held et al., “Postirradiation Sensitization of Mammalian Cells by the Thiol-Depleting Agent Dimethyl Fumarate,” *Radiation Res.* 127: 75-80 (1991)說明硫醇耗盡劑，經由引用將其併入本文中。A.L. Seynhaeve et al., “Tumor Necrosis Factor α Mediates Homogeneous Distribution of Liposomes in Murine Melanoma that Contributes to a Better Tumor Response,” *Cancer Res.* 67: 9455-9462 (2007)說明血管靶向劑。

【0371】 經由使用新穎之作用機制而達到改良時，該新穎之作用機制可為，但不限於，選自下列者所組成群組之標靶或機制之治療交互作用：

(a) 聚-ADP核糖聚合酶抑制劑；

- (b) 影響脈管系統之藥劑；
- (c) 促進血管舒張之藥劑；
- (d) 致癌性標靶劑；
- (e) 訊息傳遞抑制劑；
- (f) 誘導 EGFR 抑制之藥劑；
- (g) 誘導蛋白激酶 C 抑制之藥劑；
- (h) 誘導磷脂酶 C 下調之藥劑；
- (i) 誘導 jun 下調之藥劑；
- (j) 調變組蛋白基因表現之藥劑；
- (k) 調變 VEGF 表現之藥劑；
- (l) 調變鳥胺酸脫羧酶表現之藥劑；
- (m) 調變 jun D 表現之藥劑；
- (n) 調變 v-jun 表現之藥劑；
- (o) 調變 GPCRs 表現之藥劑；
- (p) 調變蛋白激酶 A 表現之藥劑；
- (q) 調變蛋白激酶 A 以外之蛋白激酶表現之藥劑；
- (r) 調變端粒酶表現之藥劑；
- (s) 調變前列腺專一性基因表現之藥劑；及
- (t) 調變組蛋白去乙醯酶表現之藥劑。

【0372】 聚-ADP 核糖聚合酶抑制劑包含維利帕尼 (veliparib)(ABT-888) 、 AGO14699 、 依尼帕尼 (iniparib) (BSI-201) 、 卡鉑 、 吉西他濱 、 INO-1001 、 MK4827 、 菸鹼醯胺 、 奧拉帕尼 (olaparib) 、 太平洋紫杉醇 、 替莫唑胺及癌康定，說明於 E. A. Comen & M. Robson, "Inhibition of



Poly(ADP)-Ribose Polymerase as a Therapeutic Strategy for Breast Cancer," Oncology 24: 55-62 (2010), 經由引用將其併入本文中。促進血管舒張之藥劑包含左西孟旦 (levosimendan)，說明於 W. G. Toller et al., "Levosimendan, a New Inotropic and Vasodilator Agent," Anesthesiology 104: 556-569 (2006)，經由引用將其併入本文中。G. Giaccone & J. A. Rodriguez, "EGFR Inhibitors: What Have We Learned from the Treatment of Lung Cancer," Nat. Clin. Pract. Oncol. 11: 554-561 (2005) 說明 EGFR 抑制，經由引用將其併入本文中。H. C. Swannie & S. B. Kaye, "Protein kinase C Inhibitors," Curr. Oncol. Rep. 4: 37-46 (2002) 說明蛋白激酶 C 抑制，經由引用將其併入本文中。A. M. Martelli et al., "Phosphoinositide Signaling in Nuclei of Friend Cells: Phospholipase C β Downregulation Is Related to Cell Differentiation," Cancer Res. 54: 2536-2540 (1994) 說明磷脂酶 C 調降，經由引用將其併入本文中。A. A. P. Zada et al., "Downregulation of c-Jun Expression and Cell Cycle Regulatory Molecules in Acute Myeloid Leukemia Cells Upon CD44 Ligation," Oncogene 22: 2296-2308 (2003) 說明 Jun 下調(具體地，c-Jun)，經由引用將其併入本文中。B. Calabretta et al., "Altered Expression of G1-Specific Genes in Human Malignant Myeloid Cells," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 1495-1498 (1986) 說明組蛋白基因作為治療干預之標靶角色，經由引用將其併入本文中。A. Zielke et al.,

“VEGF-Mediated Angiogenesis of Human Pheochromocytomas Is Associated to Malignancy and Inhibited by anti-VEGF Antibodies in Experimental Tumors,” Surgery 132: 1056-1063 (2002) 說明 VEGF 作為治療干預之標靶角色，經由引用將其併入本文中。J. A. Nilsson et al., “Targeting Ornithine Decarboxylase in Myc-Induced Lymphomagenesis Prevents Tumor Formation,” Cancer Cell 7: 433-444 (2005) 說明鳥胺酸脫羧酶作為治療干預之標靶角色，經由引用將其併入本文中。C. Aghajanian et al., “A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies,” Clin. Cancer Res. 8: 2505-2511 (2002) 說明泛素 C 作為治療干預之標靶角色，經由引用將其併入本文中。M.M. Caffarel et al., “JunD Is Involved in the Antiproliferative Effect of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Human Breast Cancer Cells,” Oncogene 27: 5033-5044 (2008) 說明 Jun D 作為治療干預之標靶角色，經由引用將其併入本文中。M. Gao et al., “Differential and Antagonistic Effects of v-Jun and c-Jun,” Cancer Res. 56: 4229-4235 (1996) 說明 v-Jun 作為治療干預之標靶角色，經由引用將其併入本文中。P. C. Gordge et al., “Elevation of Protein Kinase A and Protein Kinase C in Malignant as Compared With Normal Breast Tissue,” Eur. J. Cancer 12: 2120-2126 (1996) 說明蛋白激酶 A 作為治療干預之標靶角色，經由引用將其併入本文中。E. K. Parkinson



et al., "Telomerase as a Novel and Potentially Selective Target for Cancer Chemotherapy," Ann. Med. 35: 466-475 (2003) 說明端粒酶作為治療干預之標靶角色，經由引用將其併入本文中。A. Melnick & J.D. Licht, "Histone Deacetylases as Therapeutic Targets in Hematologic Malignancies," Curr. Opin. Hematol. 9: 322-332 (2002) 說明組蛋白去乙醯酶作為治療干預之標靶角色，經由引用將其併入本文中。

【0373】 經由使用選擇性標靶細胞群體療法而達到改良時，該使用選擇性標靶細胞群體療法可為，但不限於，選自下列者所組成群組之使用：

- (a) 使用於對抗放射線敏感細胞；
- (b) 使用於對抗放射線抗性細胞；及
- (c) 使用於對抗能量耗竭細胞。

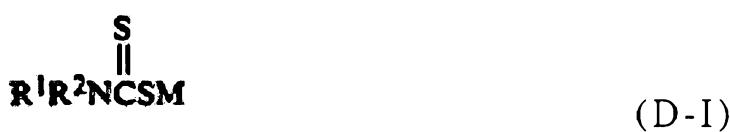
【0374】 亦可經由使用烷化劑與離子化放射線之組合而達到改良。

【0375】 經由與加強烷化己糖醇衍生物活性之藥劑合用而達到改良時，該加強烷化己糖醇衍生物活性之藥劑可為，但不限於，選自下列者所組成群組之藥劑：

- (a) 菸鹼醯胺；
- (b) 咖啡因；
- (c) 漢防己甲素；及
- (d) 小蘖鹼。

【0376】 經由與對抗骨髓抑制之藥劑合用而達到改

良時，該對抗骨髓抑制之藥劑可為，但不限於，二硫代胺甲酸鹽。Borch 等人之美國專利第 5,035,878 號，經由引用將其併入本文中，其揭露用於治療骨髓抑制之二硫代胺甲酸鹽；二硫代胺甲酸鹽為化學式 $R^1R^2NCS(S)M$ 或 $R^1R^2NCSS-SC(S)NR^3R^4$ 之化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為相同或不同，及 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為未經取代或經羥基取代之脂族、環脂族或雜環脂族基團；其中 R^1 及 R^2 之一及 R^3 及 R^4 之一可為氫；或其中與氮原子一起之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之 R 基團對經取代，而可為 5-員或 6-員 N-雜環其為脂族或經環中氧或第二環中氮中斷之脂族， M 為氫或同等物或藥學上可接受之陽離子，在此情況下其餘之分子帶負電荷。Borch 等人之美國專利第 5,294,430 號，經由引用將其併入本文中，揭露用於治療骨髓抑制之另外二硫代胺甲酸鹽。一般，這些為式(D-I)之化合物：

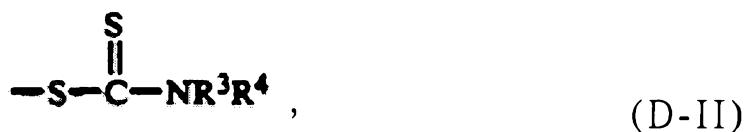


其中：

- (i) R^1 及 R^2 為相同或不同之 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基或 C_5-C_6 雜環烷基；或
- (ii) R^1 及 R^2 之一，但不為兩者，可為氫；或
- (iii) 與氮原子一起之 R^1 及 R^2 可為 5-員或 6-員 N-雜環其為脂族或經環中氧或第二環中氮中斷之脂族；及
- (iv) M 為氫或藥學上可接受之陽離子同等物，在該情況下其餘之分子帶負電荷；或



(v) M 為式(D-II)之部分：

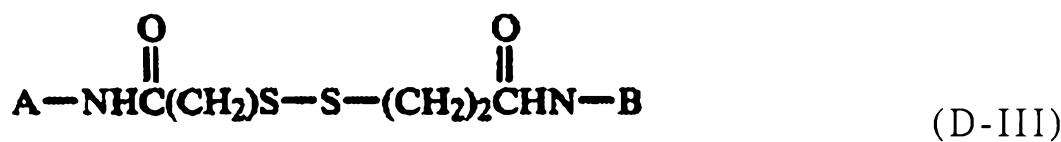


其中 R^3 及 R^4 如 R^1 及 R^2 之相同方式定義。式(D-I)定義之基團為陰離子時，陽離子可為銨陽離子或可衍生自單價或二價金屬諸如鹼金屬或鹼土金屬，諸如 Na^+ 、 K^+ 或 Zn^{+2} 。至於二硫代胺甲酸，式(D-I)定義之基團與可離子化氫原子連接；通常，氫原子在 pH 高於約 5.0 時解離。可使用之二硫代胺甲酸鹽為：N-甲基、N-乙基二硫代胺甲酸鹽，六亞甲基二硫代胺甲酸，二(β -羥乙基)二硫代胺甲酸鈉，各種二丙基、二丁基及二戊基二硫代胺甲酸鹽，N-甲基、N-環丁基甲基二硫代胺甲酸鈉，N-烯丙基-N-環丙基甲基二硫代胺甲酸鈉，環己基戊基二硫代胺甲酸鹽，二苯甲基-二硫代胺甲酸鹽，二亞甲基-二硫代胺甲酸鈉，各種五亞甲基二硫代胺甲酸鹽，吡咯啶-N-二硫代甲酸鈉，哌啶-N-二硫代甲酸鈉，嗎啉-N-二硫代甲酸鈉， α -糠基二硫代胺甲酸鹽，及咪唑啉二硫代胺甲酸鹽。另一個可選擇之化合物為其中式(D-I)之 R^1 為經羥基取代或，較佳地，經(雙至五)聚羥基取代具有達 6 個碳原子之低碳數烷基者。例如， R^1 可為 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 。此種化合物中， R^2 可為 H 或低碳數烷基(未經取代或經一個或多個羥基取代)。當 R^2 為 H、甲基或乙基時，可使立體問題減到最低。據此，此類型特別佳之化合物為 N-甲基-還原葡萄胺二硫代胺甲酸鹽，這些鹽之最佳陽離子為鈉或鉀。其他較佳之

二硫代胺甲酸鹽包含鹼金屬或鹼土金屬鹽其中陰離子為二正丁基二硫代胺甲酸鹽、二正丙基二硫代胺甲酸鹽、五亞甲基二硫代胺甲酸鹽或四亞甲基二硫代胺甲酸鹽。

【0377】 經由與增加經取代己糖醇通過血腦屏障之能力的藥劑合用而達到改良時，該增加經取代己糖醇通過血腦屏障之能力的藥劑可為，但不限於：

(a) 結構式(D-III)之嵌合勝肽：



其中：(A) A 為體抑素、促甲狀腺激素釋放激素(TRH)、血管加壓素、 α 干擾素、內啡肽、胞壁醯二肽或 ACTH 4-9 類似物；及(B) B 為胰島素、IGF-I、IGF-II、運鐵蛋白、陽離子化(鹼性)白蛋白或泌乳素；或結構式(D-III)之嵌合勝肽中 A 與 B 之間之二硫化物共軛鍵橋經亞式(D-III(a))之鍵橋置換者：



其中使用半胱胺及 EDAC 作為鍵橋試劑而形成該鍵橋；或結構式(D-III)之嵌合勝肽中 A 與 B 之間之二硫化物共軛鍵橋經亞式(D-III(b))之鍵橋置換者：



其中使用戊二醛作為鍵橋試劑而形成該鍵橋；

(b) 包括抗生素蛋白或抗生素蛋白融合蛋白之組成物，該抗生素蛋白或抗生素蛋白融合蛋白係鍵結於生物素化之經取代己糖醇衍生物而形成抗生素蛋白-

生物素-藥劑複合物，該複合物中包含選自胰島素、運鐵蛋白、抗-受體單株抗體、陽離子化蛋白及凝集蛋白所組成群組之蛋白質；

(c) 聚乙二醇化且包含經取代己糖醇衍生物之中性微脂體，其中聚乙二醇鏈與至少一個可傳輸胜肽或標靶藥劑接合；

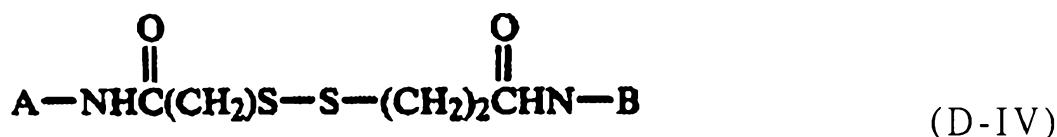
(d) 結合人胰島素受體之擬人化鼠源抗體而此人胰島素受體經由抗生物素蛋白-生物素鏈結而連接經取代己糖醇衍生物；及

(e) 包括第一節段及第二節段之融合蛋白：第一節段包括可識別與之結合後進行抗體受體介導的胞吞作用之細胞表面抗原之抗體可變區，及，視需要，進一步包括抗體恆定區之至少一個功能域；第二節段包括選自抗生物素蛋白、抗生物素蛋白突變蛋白、化學改質抗生物素蛋白衍生物、鏈黴抗生物素蛋白、鏈黴抗生物素蛋白突變蛋白及化學改質鏈黴抗生物素蛋白衍生物所組成群組之蛋白質功能域，其中融合蛋白經由與生物素之共價連接而連接經取代己糖醇。

【0378】 W. M. Pardridge, “The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development,” NeuroRx 2: 3-14 (2005) 揭露增加經取代己糖醇通過血腦屏障之能力之藥劑，經由引用將其併入本文中。

【0379】 Pardridge 之美國專利第 4,801,575 號中揭露這些藥劑之一種類型，經由引用將其併入本文中，其揭露

用於遞送通過血腦屏障之藥劑的嵌合勝肽。這些嵌合勝肽包含結構通式(D-IV)之肽：



其中：

(i) A 為體抑素、促甲狀腺激素釋放激素(TRH)、血管加壓素、 α 干擾素、內啡肽、胞壁醯二肽或 ACTH 4-9 類似物；及

(ii) B 為胰島素、IGF-I、IGF-II、運鐵蛋白、陽離子化(鹼性)白蛋白或泌乳素。另一個可選擇之方案中，A 與 B 之間之二硫化物共軛鍵橋經亞式(D-IV(a))之鍵橋置換：



採用半胱胺及 EDAC 作為鍵橋試劑時形成亞式(D-III(a))之鍵橋。再另一個可選擇之方案中，A 與 B 之間之二硫化物共軛鍵橋經亞式(D-IV(b))之鍵橋置換：



(D-IV(b))；

採用戊二醛作為鍵橋試劑時形成亞式(D-III(b))之鍵橋。

【0380】 Pardridge 等人之美國專利第 6,287,792 號，經由引用將其併入本文中，其揭露遞送通過血腦屏障之藥劑的方法與組成物，包括鍵結於生物素化之藥劑之抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白，該鍵結形成抗生物素蛋白-生物素-藥劑複合物。抗生物素蛋白融合蛋白可包含蛋白胺基酸序列諸如胰島素或運鐵蛋白、抗-受體單株抗體、

陽離子化蛋白或凝集蛋白。

【0381】 Pardridge 之美國專利第 6,372,250 號，經由引用將其併入本文中，揭露採用微脂體遞送通過血腦屏障之藥劑的方法與組成物。微脂體為中性微脂體。中性微脂體表面聚乙二醇化。聚乙二醇鏈與可傳輸勝肽或其他標靶藥劑接合。合適之標靶藥劑包含胰島素、運鐵蛋白、類胰島素生長因素或瘦體素。或者，微脂體表面可與 2 個不同可傳輸勝肽接合，一個勝肽靶向內生 BBB 受體及另一個靶向內生 BCM(腦細胞質膜)勝肽。後者對腦內之特別細胞可為專一性，諸如神經元、神經膠細胞、周細胞、平滑肌細胞或小神經膠質細胞。標靶勝肽可為受體之內生勝肽配體、內生配體之類似物或結合內生配體之相同受體之擬肽物 Mabs。可使用運鐵蛋白受體特異擬肽物單株抗體作為可傳輸勝肽。可使用人胰島素受體之單株抗體作為可傳輸勝肽。使用於結合血液屏障標靶藥劑與微脂體表面之共軛劑可為任何習知之聚合共軛劑諸如神經鞘磷脂、聚乙二醇(PEG)或其他有機聚合物，以 PEG 為較佳。微脂體較佳具有小於 200 奈米之直徑。具有 50 及 150 奈米間直徑之微脂體為較佳。特別佳者為具有約 80 奈米外徑之微脂體或其他奈米容器。合適之微脂體類型係用中性磷脂做成諸如 1-棕櫚醯基-2-油醯基-*sn*-甘油-3-磷膽鹼(POPC)、二磷脂醯磷膽鹼、二硬脂醯磷脂醯乙醇胺(DSPE)或膽固醇。可傳輸勝肽如下述連接微脂體：可傳輸勝肽諸如胰島素或 HIRMAb 經硫醇化並與 PEG 鏈小部分前端之順丁烯二醯亞胺基團接

合；或，可傳輸胜肽諸如運鐵蛋白或 TfRMAb 上之表面羧基用羧基活化基團諸如 N-甲基-N'-3(二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(EDAC)與 PEG 鏈前端之醯肼(Hz)部分接合；硫醇化可傳輸胜肽並經由二硫化物連接子與已和 N-琥珀醯亞胺基 3-(2-吡啶基硫基)丙酸酯(SPDP)反應之微脂體接合；或用抗生物素蛋白-生物素技術將可傳輸胜肽接合於微脂體表面，如，將可傳輸胜肽單生物素化並與抗生物素蛋白或鏈黴抗生物素蛋白(SA)連結，其係附於 PEG 鏈表面。

【0382】 Pardridge 等人之美國專利第 7,388,079 號，經由引用將其併入本文中，其揭露使用結合人胰島素受體之擬人化鼠源抗體；擬人化鼠源抗體可透過抗生物素蛋白-生物素鏈結而連接遞送之藥劑。

【0383】 Pardridge 等人之美國專利第 8,124,095 號，經由引用將其併入本文中，其揭露能夠結合內生血腦屏障受體介導傳輸系統之單株抗體且因此能夠作為傳輸治療藥劑通過 BBB 之載體。單株抗體可為，例如，特異結合人 BBB 之人胰島素受體的抗體。

【0384】 Morrison 等人之美國專利申請公開第 2005/0085419 號，經由引用將其併入本文中，其揭露經由抗體受體介導的胞吞作用而遞送多種藥劑至細胞之融合蛋白其包括第一節段及第二節段：第一節段包括可識別與之結合後進行抗體受體介導的胞吞作用之細胞表面抗原之抗體可變區，及，視需要，進一步包括抗體恆定區之至少一個功能域；第二節段包括選自抗生物素蛋白、抗生物素蛋白突



變蛋白、化學改質抗生物素蛋白衍生物、鏈黴抗生物素蛋白、鏈黴抗生物素蛋白突變蛋白及化學改質鏈黴抗生物素蛋白衍生物所組成群組之蛋白質功能域。通常，抗原為蛋白質。通常，細胞表面之蛋白抗原為受體諸如運鐵蛋白受體或胰島素受體。本發明亦包含合併融合蛋白之抗體建構體其為重鏈或輕鏈與互補之重鏈或輕鏈形成完整抗體分子。治療藥劑可為非蛋白分子及可共價連接於生物素。

【0385】 本發明之另一方面為改良次佳給予藥物療法之效力及／或減低副作用的組成物，而該次佳給予藥物療法採用如上述經取代己糖醇治療復發性神經膠瘤諸如多形性神經膠母細胞瘤或治療進行性繼發腦瘤諸如由乳房腺癌、小細胞肺癌或黑色素瘤轉移而產生者，該組成物包括選自下列者所組成之群組之替代物：

(i) 治療有效量之經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該經修改己糖醇衍生物、或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；

(ii) 包括下列者之組成物：

(a) 治療有效量之己糖醇衍生物；經修改己糖醇衍生物；或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及

(b) 至少一種另外之治療藥劑、化療增敏作用

治療藥劑、化療增效作用治療藥劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑系、藥物遞送系統、對抗骨髓抑制之藥劑，或使己糖醇衍生物；經修改己糖醇衍生物；或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥增加通過血腦屏障能力的藥劑，其中該組成物於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤上與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；

(iii) 經納入劑型之治療有效量之己糖醇衍生物；經修改己糖醇衍生物；或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中經納入劑型之己糖醇衍生物；經修改己糖醇衍生物；或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；

(iv) 經納入藥劑套組及包裝之治療有效量之己糖醇衍生物；經修改己糖醇衍生物；或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中經納入藥劑套組及包裝之己糖醇衍生物；經修改己糖醇衍生物；或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；及

(v) 歷經原料藥產品改良之治療有效量之己糖醇衍



生物；經修改己糖醇衍生物；或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該歷經原料藥產品改良之己糖醇衍生物；經修改己糖醇衍生物；或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改之烷化己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用。

【0386】如上述，烷化己糖醇衍生物可為，但不限於，雙脫水半乳糖醇、雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物、二乙醯雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物。

【0387】可選擇之方案中，將醫藥組成物配製成發揮細胞毒素效用而對抗癌症幹細胞。

【0388】可選擇之方案中，組成物包括包含下列者之藥物組合：

(i) 焙化己糖醇衍生物、經修改焙化己糖醇衍生物或焙化己糖醇衍生物或經修改焙化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及

(ii) 選自下列者所組成群組之另外治療藥劑：

- (a) 拓樸異構酵素抑制劑；
- (b) 偽核苷；
- (c) 偽核苷酸；
- (d) 胸苷酸合成酶抑制劑；
- (e) 訊息傳遞抑制劑；

- (f) 順鉑或鉑類似物；
- (g) 烷化劑；
- (h) 抗-微管蛋白劑；
- (i) 抗代謝劑；
- (j) 小蘖鹼；
- (k) 芹菜素；
- (l) 氨萘非特；
- (m) 長春花生物鹼；
- (n) 5-氟尿嘧啶；
- (o) 薑黃素；
- (p) NF-κB 抑制劑；
- (q) 迷迭香酸；
- (r) 米托胍腙；及
- (s) 漢防己甲素(tetrandrine)。

【0389】這些可選擇之方案中，另外之治療藥劑為烷化劑時，該烷化劑可為，但不限於，選自 BCNU、BCNU 植入劑(wafer)、CCNU、苯達莫司汀(苯達莫司汀鹽酸鹽)及替莫唑胺(帝盟多)所組成群組之烷化劑。

【0390】另一個可選擇之方案中，該組成物包括：

- (i) 烷化己糖醇衍生物；經修改烷化己糖醇衍生物；或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及
- (ii) 選自下列者所組成群組之歷經化療增敏作用治療藥劑：

- (a) 拓樸異構酵素抑制劑；
- (b) 偽核昔；
- (c) 偽核昔酸；
- (d) 胸昔酸合成酶抑制劑；
- (e) 訊息傳遞抑制劑；
- (f) 順鉑或鉑類似物；
- (g) 烷化劑；
- (h) 抗-微管蛋白劑；
- (i) 抗代謝劑；
- (j) 小蘖鹼；
- (k) 芹菜素；
- (l) 秋水仙素或秋水仙素之類似物；
- (m) 染料木素；
- (n) 依託泊甙；
- (o) 阿糖胞昔；
- (p) 喜樹鹼；
- (q) 長春花生物鹼；
- (r) 5-氟尿嘧啶；
- (s) 薑黃素；
- (t) NF-κB 抑制劑；
- (u) 迷迭香酸；及
- (v) 米托胍腙；

其中烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類

似物或前藥作為化療增敏劑。

【0391】再另一個可選擇之方案中，該組成物包括：

(i) 烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及

(ii) 選自下列者所組成群組之歷經化療增效作用治療藥劑：

- (a) 偽核苷；
- (b) 偽核苷酸；
- (c) 胸苷酸合成酶抑制劑；
- (d) 訊息傳遞抑制劑；
- (e) 順鉑或鉑類似物；
- (f) 烷化劑；
- (g) 抗-微管蛋白劑；
- (h) 抗代謝劑；
- (i) 小蘖鹼；
- (j) 芹菜素；
- (k) 秋水仙素或秋水仙素之類似物；
- (l) 染料木素；
- (m) 依託泊甙；
- (n) 阿糖胞苷；
- (o) 喜樹鹼；
- (p) 長春花生物鹼；
- (q) 拓樸異構酵素抑制劑；



- (r) 5-氟尿嘧啶；
- (s) 薑黃素；
- (t) NF-κB 抑制劑；
- (u) 迷迭香酸；
- (v) 米托胍腙；及
- (w) 生物治療劑。

其中烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥作為化療增效劑。

【0392】這些可選擇之方案中，其中另外之治療藥劑為生物治療劑，則該生物治療劑可為，但不限於，選自癌思停、賀癌平、莫須瘤及爾必得舒所組成群組之生物治療劑。

【0393】再另一個可選擇之方案中，烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥歷經原料藥產品改良，其中該原料藥產品改良係選自下列者所組成群組：

- (a) 鹽形成；
- (b) 製備成均勻晶體結構；
- (c) 製備成純異構物；
- (d) 增加純度；
- (e) 較低殘留溶劑含量之製備；及
- (f) 較低殘留重金屬含量之製備。

【0394】再另一個可選擇之方案中，組成物包括烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥及稀釋劑，其中該稀釋劑係選自下列者所組成群組：

- (a) 乳狀液；
- (b) 二甲基亞礦(DMSO)；
- (c) N-甲基甲醯胺(NMF)；
- (d) 二甲基甲醯胺(DMF)；
- (e) 二甲基乙醯胺(DMA)；
- (f) 乙醇；
- (g) 苯甲醇；
- (h) 含葡萄糖注射用水；
- (i) 蓖麻油聚氧乙烯醚；
- (j) 環糊精；及
- (k) PEG。

【0395】再另一個可選擇之方案中，組成物包括烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥及溶劑系，其中該溶劑系係選自下列者所組成群組：

- (a) 乳狀液；
- (b) DMSO；
- (c) NMF；
- (d) DMF；
- (e) DMA；

- (f) 乙 醇 ；
- (g) 莎 甲 醇 ；
- (h) 含 葡 萄 糖 注 射 用 水 ；
- (i) 蘿 麻 油 聚 氧 乙 烯 醚 ；
- (j) PEG ； 及
- (k) 鹽 系 。

【0396】 再另一個可選擇之方案中，組成物包括烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥及賦形劑，其中該賦形劑係選自下列者所組成群組：

- (a) 甘 露 醇 ；
- (b) 白 蛋 白 ；
- (c) EDTA ；
- (d) 亞 硫 酸 氢 鈉 ；
- (e) 莎 甲 醇 ；
- (f) 碳 酸 鹽 緩 衡 劑 ；
- (g) 磷 酸 鹽 緩 衡 劑 ；
- (h) PEG ；
- (i) 維 他 命 A ；
- (j) 維 他 命 D ；
- (k) 維 他 命 E ；
- (l) 酯 酶 抑 制 劑 ；
- (m) 細 胞 色 素 P450 抑 制 劑 ；
- (n) 多 藥 抗 藥 性 (MDR) 抑 制 劑 ；

- (o) 有機樹脂；
- (p) 清潔劑；
- (q) 紫蘇醇 (perillyl alcohol) 或其類似物；及
- (r) 通道形成受體之活化劑。

【0397】再另一個可選擇之方案中，烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥併入選自下列者所組成群組的劑型：

- (a) 錠劑；
- (b) 膠囊；
- (c) 局部用凝膠；
- (d) 局部用乳膏；
- (e) 貼片；
- (f) 栓劑；
- (g) 冷凍乾燥填充劑型；
- (h) 立即釋放配方；
- (i) 緩慢釋放配方；
- (j) 控制釋放配方；及
- (k) 膠囊中之液體。

【0398】再另一個可選擇之方案中，烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥併入藥劑套組及選自阻擋光線之琥珀色瓶及有特殊塗層之瓶塞所組成群組之包裝以改良貨架期安定性。

【0399】再另一個可選擇之方案中，組成物包括：(i) 烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及(ii)藥物遞送系統，其中該藥物遞送系統係選自下列者所組成群組：

- (a) 口服劑型；
- (b) 奈米晶體；
- (c) 奈米粒子；
- (d) 共溶劑；
- (e) 漿劑；
- (f) 糖漿；
- (g) 生物可蝕性聚合物；
- (h) 微脂體；
- (i) 緩慢釋放之可注射凝膠；
- (j) 微球粒；及
- (k) 有表皮細胞生長因子受體結合勝肽之標靶組合物。

【0400】再另一個根據本發明組成物之可選擇方案中，治療藥劑為經修改烷化己糖醇衍生物，而該修改係選自下列者所組成群組：

- (a) 改變側鏈而增加或減少親油性；
- (b) 添加附加化學功能而改變選自反應性、電子親和力及結合能力所組成群組之特性；及
- (c) 改變鹽形式。

【0401】再另一個根據本發明組成物之可選擇方案中，治療藥劑為烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物或類似物及治療藥劑係以藥物接合型存在於組成物中，其中該藥物接合型為選自下列者所組成群組之藥物接合型：

- (a) 聚合物系；
- (b) 聚乳酸；
- (c) 聚乙醇酸；
- (d) 肽基酸；
- (e) 肽；
- (f) 多價連接子；
- (g) 免疫球蛋白；
- (h) 環糊精聚合物；
- (i) 改質運鐵蛋白；
- (j) 疏水性或疏水性-親水性聚合物；
- (k) 與膦甲酸偏酯之接合物；
- (l) 與包含帶電交聯子之細胞結合劑之接合物；及
- (m) 經由連接子與 β -葡萄糖醛酸苷之接合物。

【0402】再另一個根據本發明組成物之可選擇方案中，治療藥劑為烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物或類似物及治療藥劑為前藥系之形式，其中該前藥系係選自下列者所組成群組：

- (a) 酶敏感酯類；
- (b) 二聚物；
- (c) 希夫鹼；
- (d) 吡哆醛(pyridoxal)複合物；
- (e) 咖啡因複合物；
- (f) 釋放一氧化氮前藥；
- (g) 有纖維母細胞活化蛋白 α - 可裂解寡肽之前藥；
- (h) 與醯化或胺甲醯化劑反應之產物；
- (i) 己酸酯接合物；
- (j) 聚合物-藥劑接合物；及
- (k) 歷經氧化還原活化作用之前藥。

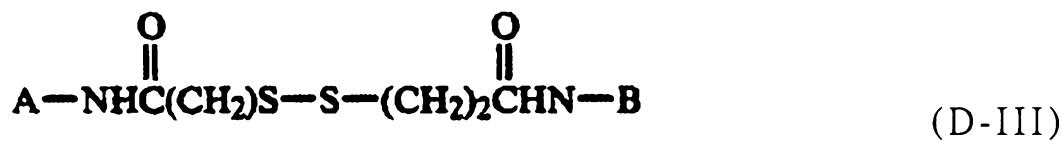
【0403】再另一個根據本發明組成物之可選擇之方案中，治療藥劑為烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥及組成物進一步包括至少一種另外之治療藥劑而形成多藥系統，其中該至少一種另外之治療藥劑係選自下列者所組成群組：

- (a) 多藥抗藥性抑制劑；
- (b) 專一性藥物抗藥性抑制劑；
- (c) 選擇酶之特定抑制劑；
- (d) 訊息傳遞抑制劑；
- (e) 修復酶抑制劑；及
- (f) 非重疊副作用之拓樸異構酵素抑制劑。

【0404】再另一個根據本發明組成物之可選擇方案中，治療藥劑為烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥及組成物另外包括對抗骨髓抑制之藥劑。通常，對抗骨髓抑制之藥劑為二硫代胺甲酸鹽。

【0405】再另一個根據本發明組成物之可選擇之方案中，治療藥劑為烷化己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或烷化己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥及組成物另外包括增加經取代己糖醇通過血腦屏障之能力之藥劑，其中增加經取代己糖醇通過血腦屏障之能力的藥劑係選自下列者所組成群組：

(a) 結構式(D-III)之嵌合勝肽：



其中：(A) A 為體抑素、促甲狀腺激素釋放激素(TRH)、血管加壓素、 α 干擾素、內啡肽、胞壁醯二肽或 ACTH 4-9 類似物；及(B) B 為胰島素、IGF-I、IGF-II、運鐵蛋白、陽離子化(鹼性)白蛋白或泌乳素；或結構式(D-III)之嵌合勝肽中 A 與 B 之間之二硫化物共軛鍵橋經亞式(D-III(a))之鍵橋置換者：

A-NH(CH₂)₂S-S-B (可裂解鏈結) (D-III(a))，

其中使用半胱胺及 EDAC 作為鍵橋試劑而形成鍵橋；或結構式(D-III)之嵌合勝肽中 A 與 B 之間之二硫化物共軛鍵橋經亞式(D-III(b))之鍵橋置換者：

A-NH=CH(CH₂)₃CH=NH-B (不可裂解鏈結) (D-III(b))，

其中使用戊二醛作為鍵橋試劑而形成鍵橋；

(b) 包括抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白之組成物，該抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白係鍵結於生物素化之經取代己糖醇衍生物而形成抗生物素蛋白-生物素-藥劑複合物，複合物中包含選自胰島素、運鐵蛋白、抗-受體單株抗體、陽離子化蛋白及凝集蛋白所組成群組之蛋白質；

(c) 聚乙二醇化且包含經取代己糖醇衍生物之中性微脂體，其中聚乙二醇鏈與至少一個可傳輸勝肽或標靶藥劑接合；

(d) 結合人胰島素受體之擬人化鼠源抗體而此人胰島素受體經由抗生物素蛋白-生物素鏈結而連接經取代己糖醇衍生物；及

(e) 包括第一節段及第二節段之融合蛋白：第一節段包括可識別與之結合後進行抗體受體介導的胞吞作用後之細胞表面抗原之抗體可變區，及，視需要，進一步包括抗體恆定區之至少一個功能域；第二節段包括選自抗生物素蛋白、抗生物素蛋白突變蛋白、化學改質抗生物素蛋白衍生物、鏈黴抗生物素蛋白、鏈黴抗生物素蛋白突變蛋白及化學改質鏈黴抗生物素蛋白衍生物所組成群組之蛋白質功能域，其中融合蛋白經由與生物素之共價連接而連接經取代己糖醇。

【0406】根據本發明之醫藥組成物包含前藥時，可

使用所屬領域習知之一般技術確認化合物之前藥及活性代謝物。請參見，如，Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997)；Shan et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767；Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995)；Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984)；Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985)；Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krosgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)；Dear et al., J. Chromatogr. B, 748, 281-293 (2000)；Spraul et al., J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 10, 601-605 (1992)；及 Prox et al., Xenobiol., 3, 103-112 (1992)。

【0407】根據本發明之醫藥組成物中之藥理活性化合物具有充足酸性、充足鹼性或充足酸性及充足鹼性皆有之官能基團時，這些基團或基團等可因此與一些無機或有機鹼及無機或有機酸之任何一個反應，而形成藥學上可接受之鹽。示例之藥學上可接受之鹽包含藥理活性化合物與無機或有機酸或無機鹼反應而製備之鹽，諸如鹽包含硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、

二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 β -羥丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽及苯乙醇酸鹽。如果藥理活性化合物具有一個或多個鹼性官能基，則所需之藥學上可接受之鹽可經由任何所屬領域可用之合適方法製備，例如，用下列之酸處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，或有機酸，諸如乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、苯乙醇酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸，吡喃糖苷酸，諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸， α -羥酸，諸如檸檬酸或酒石酸，胺基酸，諸如天門冬胺酸或麩胺酸，芳香酸，諸如苯甲酸或肉桂酸，磺酸，諸如對甲苯磺酸或乙烷磺酸等。如果藥理活性化合物具有一個或多個酸性官能基，則所需之藥學上可接受之鹽可經由任何所屬領域可用之合適方法製備，例如，用無機或有機鹼，諸如胺(一級胺、二級胺或三級胺)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物等處理游離酸。合適之鹽之說明用實例包含衍生自胺基酸，諸如甘胺酸及精胺酸、氨、一級胺、二級胺及三級胺，及環胺，諸如哌啶、嗎啉及哌嗪之有機鹽，以及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰之無機鹽。

【0408】 在藥劑為固體之情況，所屬領域熟練之技術人員瞭解發明之化合物及鹽可以不同之晶體或多形態之形式存在，所有這些均在本發明及所指明公式之範疇內。

【0409】 包含於根據本發明之醫藥組成物之單位劑量中之特定藥理活性劑，諸如上述之雙脫水半乳糖醇或雙脫水半乳糖醇之類似物或衍生物之用量取決於諸如特別之化合物、疾病症狀及其嚴重性、需要治療之對象之確認(如，體重)之因素，但仍然可由所屬領域熟練之技術人員按常規測定。通常，醫藥組成物包含治療有效量之藥理活性劑及惰性之藥學上可接受之載體或稀釋劑。通常，這些組成物經製備成適合於所選擇給藥途徑，諸如口服給藥或腸外給藥之單位劑型。可根據慣用製程將治療有效量之上述藥理活性劑作為活性成分與適當之藥物載體組合而製備常用之劑型而給予此種藥理活性劑。這些製程可包含適合於所需製劑之混合、製粒及壓縮或溶解成分。所採用之藥物載體可為固體或液體。固體載體之示例為乳糖、蔗糖、滑石、明膠、洋菜、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸等。液體載體之示例為糖漿、花生油、橄欖油、水等。同樣地，載體或稀釋劑可包含所屬領域熟知之時間延遲或延時釋放物質，諸如單獨之單硬脂酸甘油酯或甘油二硬脂酸酯或與蠟、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯等一起。

【0410】 可採用多種藥物形式。如此，如果使用固體載體，可將製劑做成錠劑、以粉末或小粒之形態置於明膠硬膠囊內或做成口含錠或含片之形式。固體載體之量可變化，但一般為約 25 mg 至約 1 g。如果使用液體載體，製劑可為糖漿、乳狀液、明膠軟膠囊、裝在安瓿或小玻璃瓶

中之滅菌注射溶液或懸浮液或非水性液體懸浮液之形式。

【0411】 為了得到穩定之水溶性劑型，將上述藥理活性劑之藥學上可接受之鹽溶於有機或無機酸之水溶液中，諸如 0.3 M 之琥珀酸溶液或檸檬酸溶液。如果沒有可溶性之鹽形式，可將藥劑溶於合適之共溶劑或組合之共溶劑中。合適之共溶劑之實例包含，但不限於，濃度在總容積之 0 至 60%範圍之酒精、丙二醇、聚乙二醇 300、聚山梨醇酯 80、甘油等。在示例具體例中，將式 I 化合物溶於 DMSO 並用水稀釋。組成物亦可為活性成分之鹽形式在適當之水性載體諸如水或等張鹽水或葡萄糖溶液中之溶液形式。

【0412】 應瞭解使用於本發明組成物之藥劑之實際劑量根據所使用之特殊複合物、調配之特殊組成物、給藥之模式及治療之特殊部位、主體及疾病及／或症狀而變化。可改變本發明醫藥組成物活性成分的實際劑量濃度而使能得到有效達到所需之特殊對象治療反應、組成物及給藥模式之活性成分量，而不會對對象有毒害。所選擇之劑量濃度取決於多種藥物動力學因素包含特殊治療藥劑之活性、給藥途徑、給藥時間、所採用特殊化合物之排泄率、症狀之嚴重性、其他影響對象之健康考量及對象肝臟及腎臟之功能狀態。亦取決於治療期間、與所採用之特殊治療藥劑組合使用之其他藥物、化合物及／或物質，以及所治療之個體之年齡、體重、症狀、一般健康狀態及既往病史，及類似之因素。所屬領域說明決定最理想劑量之方法，如，

Remington : The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000。可經由所屬領域熟練之技術人員基於藥劑之實驗數據使用慣用之劑量測定試驗而確定指定之一組症狀之最理想劑量。用於口服給藥，一般採用之示例每日劑量為約 0.001 至約 3000 mg/每公斤體重，在適當間隔時間重複治療流程。一些具體例中，每日劑量為約 1 至 3000 mg/每公斤體重。

【0413】患者之一般每日劑量可在約 500 mg 至約 3000 mg 之間，每日給予一次或兩次，如，總劑量 6000 mg 可每日分 2 次 3000 mg 純予。具體例中，劑量在約 1000 至約 3000 mg 之間。另一個具體例中，劑量在約 1500 至約 2800 mg 之間。其他具體例中，劑量在約 2000 至約 3000 mg 之間。

【0414】對象之血漿濃度可在約 $100 \mu M$ 至約 $1000 \mu M$ 之間。一些具體例中，血漿濃度可在約 $200 \mu M$ 至約 $800 \mu M$ 之間。其他具體例中，濃度可在約 $300 \mu M$ 至約 $600 \mu M$ 之間。再其他具體例中，血漿濃度可在約 $400 \mu M$ 至約 $800 \mu M$ 之間。前藥之給藥通常以重量級別配分劑量，其與完全活性形式之重量級別為化學上等值。

【0415】可使用一般習知用於製備醫藥組成物之技術製造本發明之組成物，如，經由常用之技術諸如混合、溶解、製粒、糖衣錠製造、懸浮、乳化、囊封、包埋或冷凍乾燥。可用常用之方式使用一種或多種生理上可接受之載體配製醫藥組成物，生理上可接受之載體可選自有助於



活性化合物製成製劑之製程而可使用於藥物上之賦形劑及輔助劑。

【0416】 適當之配方取決於所選擇之給藥途徑。用於注射時，可將本發明之藥劑配製成水性溶液，較佳為生理上相容之緩衝液諸如 Hanks 氏溶液、Ringer 氏溶液或生理食鹽緩衝液。用於黏膜給藥時，配方中使用適合於被滲透之屏障之滲透劑。此種滲透劑為一般所屬領域所熟知。

【0417】 用於口服給藥時，可容易地將活性化合物與所屬領域習知之藥學上可接受之載體組合而配製化合物。此種載體可使本發明之化合物能配製成錠劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿劑、溶液、懸浮液等，使接受治療之患者經口服攝取。可使用固體賦形劑與活性成分(藥劑)摻合而得到口服用之藥物製劑，視需要研磨所得混合物，如需要，並於添加合適之輔助劑後處理顆粒混合物而得到錠劑或糖衣錠芯。合適之賦形劑包含：填料諸如糖類，包含乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；及纖維素製劑，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如需要，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯烷酮、洋菜或海藻酸或其鹽諸如海藻酸鈉。

【0418】 提供有合適塗層之糖衣錠芯。為此，可使用濃縮糖溶液，其可視需要含有阿拉伯膠、聚乙烯吡咯烷酮、Carbopol 凝膠、聚乙二醇，及／或二氧化鈦、漆溶液，

及合適之有機溶劑或溶劑混合物。錠劑或糖衣錠塗層可添加染料或色素而用於辨識或表示活性藥劑之不同組合。

【0419】可口服使用之藥物製劑包含明膠製成的推入適配膠囊，以及由明膠和塑化劑，諸如甘油和山梨醇製成的軟密封膠囊。推入適配膠囊可含有與填料諸如乳糖，結合劑諸如澱粉，及／或潤滑劑諸如滑石或硬脂酸鎂，及視需要之安定劑，摻合之活性成分。軟膠囊中，可將活性藥劑溶於或懸浮於合適之液體中，諸如脂肪酸、液態石蠟或液態聚乙二醇。此外，可添加安定劑。所有用於口服給藥之配方應為適合於此種給藥之劑型。用於口腔錠給藥時，組成物可採取以常用方式配製之錠劑或含片形式。

【0420】腸外給藥之藥物配方可包含水性溶液或懸浮液。合適之親脂性溶劑或載體包含脂肪油諸如芝麻油或合成脂肪酸酯類，諸如油酸乙酯或三酸甘油脂。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏稠性之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或聚葡萄糖。視需要地，懸浮液亦可含有合適之安定劑或調變劑其可增加組成物之可溶性或可分散性而得以製備高濃縮溶液，或可含有懸浮或分散劑。可將藥理活性劑與固體賦形劑組合而得到使用於口服藥物製劑，視需要研磨所得混合物，如需要，並於添加合適之輔助劑後處理顆粒混合物而得到錠劑或糖衣錠芯。合適之賦形劑為，特別地，填料諸如糖類，包含乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑諸如，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙

基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及／或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如需要，可添加崩解調變劑，諸如交聯聚乙烯吡咯烷酮、洋菜或海藻酸或其鹽諸如海藻酸鈉。

【0421】可使用其他成分諸如安定劑，例如，抗氧化劑諸如檸檬酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、沒食子酸丙酯、還原劑、抗壞血酸、維他命 E、亞硫酸氫鈉、丁基化羥基甲苯、BHA、乙醯基半胱氨酸、單硫代甘油、苯基- α -萘胺或卵磷脂。而且，可使用螯合劑諸如 EDTA。可使用醫藥組成物及配方之領域中常用之其他成分，諸如錠劑或丸劑中之潤滑劑、著色劑或調味劑。而且，可使用常用之藥物賦形劑或載體。藥物賦形劑可包含，但不一定限制於，碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖或澱粉類型、纖維素衍生物、明膠、植物油、聚乙二醇及生理上相容之溶劑。其他藥物賦形劑為所屬領域所熟知。示例之藥學上可接受之載體包含，但不限於，任何及／或全部之溶劑，包含水性及非水性溶劑、分散介質、塗層、抗細菌及／或抗真菌劑、等張及／或吸收延遲劑，及／或類似物。使用此種介質及／或藥劑於藥理活性物質為所屬領域所熟知。任何慣用之介質、載體或藥劑除了與活性成分或成分等不相容之外，可考量使用於根據本發明之組成物中。亦可將補充之活性成分併入組成物中，特別如上述。給藥任何使用於本發明之化合物時，製劑必須符合如 FDA Office of Biologics Standards 或其他管理藥物之管理組織所要求之無菌性、發熱性、一般安全性及純度標準。

【0422】 鼻腔給藥或經由吸入給藥時，可方便地將所使用之根據本發明之化合物從加壓包裝或霧化器以氣溶膠噴霧形式提供而遞送，使用合適之推進劑，如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適之氣體。於加壓噴霧之情況，可裝置閥門遞送計量之用量而決定單位劑量。使用於吸入器或吹藥器等之明膠膠囊及藥匣可配製成含有化合物與合適之粉基料諸如乳糖或澱粉之粉末混合物。

【0423】 可將化合物配製成經由注射之腸外給藥，如，推注注射或連續輸注。可以單位劑型形式提供注射配方，如，在安瓿或多次計量容器中，並添加防腐劑。組成物可採取如在油性或水性載體中之懸浮液、溶液或乳狀液形式，及可含有調配劑諸如懸浮、安定及／或分散劑。

【0424】 腸外給藥之藥物配方包含水溶性形式之活性化合物水溶液。此外，可將活性藥劑懸浮液製備成合適之油性注射懸浮液。合適之親油性溶劑或載體包含脂肪油諸如芝麻油，或合成脂肪酸酯類，諸如油酸乙酯或三酸甘油脂，或微脂體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或聚葡萄糖。視需要，懸浮液亦可含有合適之安定劑或藥劑，其可增加化合物之溶解性而得以製備高濃縮溶液。

【0425】 或者，活性成分為粉末形式而可在使用前與合適之載體，如，無菌的無熱原水，配成溶液。亦可將化合物配製成直腸組成物諸如栓劑或保留灌腸劑，如，含

有慣用的栓劑基質諸如可可脂或其他甘油酯類。

【0426】 除了上述之配方外，可將化合物配製成長效製劑。此種長效配方可經植入(例如，皮下或肌肉內)或經肌肉內注射而給藥。如此，例如，可將化合物與合適之聚合性或疏水性物質(例如，可接受油中之乳狀液)或離子交換樹脂一起配製，或作為微溶性衍生物，例如，作為微溶鹽。

【0427】 疏水性化合物之示例藥物載體為共溶劑系包括苯甲醇、非極性表面活性劑、水互溶有機聚合物及水相。共溶劑系可為 VPD 共溶劑系。VPD 為 3% w/v 苯甲醇溶液、8% w/v 非極性表面活性劑聚山梨醇酯 80 及 65% w/v 聚乙二醇 300，以無水乙醇加至所需容積。VPD 共溶劑系 (VPD : 5W) 含有用 5% 葡萄糖之水溶液稀釋 1 : 1 之 VPD。此共溶劑系容易溶解疏水性化合物，且其本身對全身給藥產生低毒性。當然，可不破壞其溶解力及毒性特徵而對共溶劑系比例做相當的改變。再者，可改變共溶劑成分之本體：例如，可使用其他低毒性非極性表面活性劑替代聚山梨醇酯 80；可改變聚乙二醇之部分量；可用其他生物可容性聚合物置換聚乙二醇，如聚乙烯吡咯烷酮；及用其他糖類或多醣類取代葡萄糖。

【0428】 或者，可採用疏水性醫藥化合物之其他遞送系統。微脂體及乳狀液為疏水性藥物之習知遞送賦形劑或載體。亦可採用一些有機溶劑諸如二甲基亞碸，然而通常有較大毒性。此外，可使用持續釋放系統來遞送化合物，

諸如含有治療藥劑之固體疏水性聚合物半透性基質。已建立各種不同持續釋放物質且為所屬領域熟練之技術人員所熟知。取決於其化學性質，持續釋放膠囊可以經數星期多達超過 100 天而釋放化合物。取決於治療試劑之化學性質及生物安定性，可採用另外之蛋白質穩定化對策。

【0429】 醫藥組成物亦可包括合適之固體或凝膠相載體或賦形劑。此種載體或賦形劑之實例包含碳酸鈣、磷酸鈣、糖類、澱粉、纖維素衍生物、明膠及聚合物諸如聚乙二醇。

【0430】 可經由所屬領域熟知之多種方法給藥醫藥組成物。給藥之途徑及／或模式取決於所需之結果而變化。取決於給藥途徑，可將藥理活性劑塗布物質而保護標靶組合物或其他治療藥劑免於受到使藥劑失去活性之酸或其他化合物之作用。可採用常用之藥學操作而提供合適之配方或組成物將此種醫藥組成物給藥予對象。可採用任何適當之給藥途徑，例如，但不限於，靜脈、腸外、腹膜內、靜脈、經皮、皮下、肌肉內、尿道內或口服給藥。取決於預治療之惡性腫瘤或其他疾病、障礙或症狀之嚴重性，以及影響預治療對象之其他症狀，可在療程中使用全身或局部之醫藥組成物遞送。可將上述之醫藥組成物與另外治療藥劑一起給藥，該另外治療藥劑旨在治療特別之疾病或症狀，而該疾病或症狀可與醫藥組成物旨在治療之疾病或症狀相同，可為相關之疾病或症狀，或甚至不相關之疾病或症狀。



【0431】 可按照所屬領域熟知且慣行之方法製備根據本發明之醫藥組成物。參見，如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000；及 Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。較佳在 GMP 條件下製造醫藥組成物。腸外給藥配方可，例如，含有賦形劑、無菌水或鹽水、聚伸烷基二醇類諸如聚乙二醇、植物源油或氫化菸。可使用生物可容、生物可分解之乳酸交酯聚合物、乳酸交酯／乙醇酸交酯共聚物或聚氧伸乙基-聚氧伸丙基共聚物來控制化合物之釋放。其他潛在有用的本發明分子之腸外遞送系統包含乙烯／乙酸乙烯酯共聚物粒子、滲透幫浦及可植人輸注系統。吸入配方可含有賦形劑，例如，乳糖，或可為含有，如，聚氧伸乙基-9-月桂基醚、甘膽酸鹽及去氧膽酸鹽之水溶液，或可為給藥用之油性溶液或凝膠。

【0432】 通常可將根據本發明之醫藥組成物多次給藥予對象。單一劑量間之間隔可為每星期、每月或每年。由治療反應或其他所屬領域熟知之參數指明，間隔亦可為不規則。或者，可將醫藥組成物以持續釋放配方給藥，在此情況下只需較少給藥次數。劑量及次數取決於包含在醫藥組成物中之藥理活性劑在對象體內之半衰期而變化。給藥之劑量及次數可取決於治療是否為預防性或治療性而變化。預防性上之應用，以相對低次數間隔經長時間給予相對低劑量。有些對象可在有生之年持續接受治療。治療性

上之應用，有時需要以相對高劑量於相對短間隔直至疾病之進展降低或終止，較佳直至對象表現部分或完全之疾病癥狀改善。之後，可給予對象預防性方案。

【0433】 為了本應用之目的，如上述，可經由觀察一種或多種與預治療之疾病、障礙或症狀有關之改善徵狀，或觀察一種或多種與預治療之疾病、障礙或症狀有關之改善臨床參數而監測治療情形。

【0434】 所屬領域熟知持續釋放配方或控制釋放配方。例如，持續釋放或控制釋放配方可為(1)口服基質持續釋放或控制釋放配方；(2)口服多層持續釋放或控制釋放錠劑配方；(3)口服多粒子持續釋放或控制釋放配方；(4)口服滲透持續釋放或控制釋放配方；(5)口服可嚼持續釋放或控制釋放配方；或(6)皮膚持續釋放或控制釋放貼片配方。

【0435】 調控藥物遞送之藥物動力學原理說明於，例如，B. M. Silber et al., "Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Basis of Controlled Drug Delivery" in Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (J.R. Robinson & V.H.L. Lee, eds, 2d ed., Marcel Dekker, New York, 1987), ch. 5, pp. 213-251，經由引用將其併入本文中。

【0436】 普通所屬領域熟練之技術人員可簡單地經由修改上述配方而製備包括根據本發明之藥理活性劑之控制釋放或持續釋放配方，諸如根據 V. H. K. Li et al, "Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled



Release Systems" in Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications (J.R. Robinson & V. H. L. Lee, eds, 2d ed., Marcel Dekker, New York, 1987), ch. 1, pp. 3-94 揭露之原理，經由引用將其併入本文中。此製備製程通常考慮藥理活性劑之物理化學性質，諸如水溶性、分配係數、分子大小、安定性及與蛋白質或其他生物大分子之非特異結合。此製備製程亦考慮藥理活性劑之生物因素，諸如吸收、分布、代謝、作用期間、可能存在之副作用及安全界限。據此，普通所屬領域熟練之技術人員可將配方修改成具有上述所需特性之配方而用於特殊之應用。

【0437】 Nardella 之美國專利第 6,573,292 號、Nardella 之美國專利第 6,921,722 號、Chao 等人之美國專利第 7,314,886 號及 Chao 等人之美國專利第 7,446,122 號，此等專利揭露使用各種不同藥理活性劑及醫藥組成物治療一些疾病及症狀，包含癌症，之方法，及測定此種藥理活性劑及醫藥組成物之治療效益的方法，全部經由引用將其併入本文中。

【0438】 通常，雙脫水半乳糖醇之治療有效量為約 40 mg/m^2 。考慮分子量之差異，二乙醯雙脫水半乳糖醇之治療有效量相似。

【0439】 通常，雙脫水半乳糖醇之給藥經由選自靜脈及口服所組成群組之途徑。較佳地，雙脫水半乳糖醇為靜脈給藥。二乙醯雙脫水半乳糖醇可使用同樣之途徑。

【0440】 本方法可另外包括給予治療有效劑量之離

子化放射線之步驟。

【0441】 本發明之另一方面為包括如上述用於治療惡性腫瘤之分離包裝的 2 種或更多種不同劑量之己糖醇衍生物套組。通常，己糖醇衍生物為雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇。烷化己糖醇衍生物為雙脫水半乳糖醇時，套組可包括，但不限於，下列之劑量組合：(i) $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 及 $3.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；(ii) $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $3.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 及 $5.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；(iii) $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $3.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $5.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 及 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；(iv) $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $3.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $5.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 及 $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；(v) $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；(iv) $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $3.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $5.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ 及 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；(vi) $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $3.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $5.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 及 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；(vii) $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $3.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $5.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 及 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ ；及(viii) $1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $3.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $5.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 及 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。其他包含 2 種或更多種這些可選擇之劑量的劑量組合亦可行。己糖醇衍生物可為醫藥組成物之形式。可將劑量如慣用之藥物劑型包裝裝配於泡罩包裝中。套組可另外包括使用說明。

【0442】 藉由下列實施例說明本發明。所包含之實施例僅用於說明之目的，而非意圖限制本發明。

[實施例]

使用雙脫水半乳糖醇治療復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤患者



【0443】 腦腫瘤為最具治療挑戰性之惡性腫瘤之一。多形性神經膠母細胞瘤(GBM)之復發性疾病患者之中位存活期為< 6 個月。基於全身性治療之改良無法達到擴散至腦部之腫瘤，中樞神經系統(CNS)轉移已發展成癌症死亡率之主要促成因素。

【0444】 第一線之全身性治療為替莫唑胺(temozolomide)但由於 O⁶-甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)活性之抗性而牽連成不良結果。此種抗性大大地降低存活率。

【0445】 雙脫水半乳糖醇為易於通過血腦屏障並累積於腦組織中之新型雙功能 N⁷ DNA-烷化劑。雙脫水半乳糖醇造成 DNA 股間交聯於 N⁷-鳥嘌呤(E. Institutóris et al., “Absence of Cross-Resistance Between Two Alkylating Agents: BCNU vs. Bifunctional Galactitol,” *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24: 311-313 (1989)，經由引用將其併入本文中)，與其他使用於 GBM 之烷化劑機制不同。L. Németh et al., “Pharmacologic and Antitumor Effects of 1,2:5,6-Dianhydrogalactitol(NSC-132313),” *Cancer Chemother. Rep.* 56: 593-602 (1972)中已說明使用雙脫水半乳糖醇作為抗腫瘤劑，經由引用將其併入本文中。歷史臨床數據進一步顯示與 TMZ 及 BCNU 相比有可比較的或加強之存活率及安全性之改良並報告雙脫水半乳糖醇與 TMZ 及 BCNU 兩者間無交互抗性，而支持雙脫水半乳糖醇用於治療其他藥劑治療失敗之 GBM 患者之潛在效益。雙脫水半乳糖醇已經由

FDA 及 EMA 授予治療神經膠瘤之罕見藥物地位。先前臨床研究顯示雙脫水半乳糖醇具有對抗許多癌症包含 GBM 之抗腫瘤活性。

【0446】 體外研究中，雙脫水半乳糖醇證實在兒童及成人 GBM 細胞株，以及 GBM 癌症幹細胞中之活性。特別地，在體外雙脫水半乳糖醇可克服歸因於 MGMT 活性之抗性。

【0447】 根據臨床試驗之廣泛安全性數據及中樞神經系統(CNS)腫瘤之有希望效益，我們已開始新的臨床研究來建立最大耐受劑量(MTD)及確定用於將來 GBM 效能試驗之劑量及給藥方案。

【0448】 劑量限制性毒性預期為骨髓抑制，此方面之管理近年來已改良。

【0449】 在發展雙脫水半乳糖醇之早期，對腦癌之治療，於 35 天週期遞送之累積 IV 劑量 125 mg/m^2 與放射線之組合顯示優於單獨放射線 (R. T. Eagan et al., "Dianhydrogalactitol and Radiation Therapy. Treatment of Supratentorial Glioma," JAMA 241: 2046-2050 (1979)，經由引用將其併入本文中)。

【0450】 如上文說明， O^6 -甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)之表現關聯到用替莫唑胺(TMZ)治療之 GBM 患者之不良結果。在體外雙脫水半乳糖醇之細胞毒素活性不受 MGMT 有關之化學療法抗性影響(第 1 圖)而因此具有對 TMZ-抗性 GBM 有效之潛力。



【0451】 本研究中，33 天週期累積劑量在 9 mg/m^2 (群組 1)至 240 mg/m^2 (群組 7)之間。5 種劑量群組，最高 33 天週期累積劑量 120 mg/m^2 ，完成試驗而沒有與藥物相關之不良嚴重事件：尚未達到 MTD。開始登錄群組 6(33 天累積劑量： 180 mg/m^2)。此研究之最後群組，群組 7(33 天累積劑量： 240 mg/m^2)，有待群組 6 無劑量限制性毒性(DLT)而開始；此結果將決定安全性及效益之查驗登錄試驗之設計。

【0452】 此實例報告之研究法如下：在患者身上進行設計用於評估雙脫水半乳糖醇之安全性、耐受性、藥物動力學及抗腫瘤活性之開放性、單臂第 I/II 期劑量遞增研究，而該患者為：(i) 組織學上確認初次診斷為原發 WHO 4 級惡性 GBM，現在又復發，或(ii) 進行性繼發腦瘤，標準腦放射線治療失敗，及在至少一線全身性治療後之腦瘤進展。該研究使用 3+3 劑量遞增設計，直到達 MTD 或最大指定劑量。患者在每個 21 天治療週期之第 1、2 及 3 天由靜脈接受指定劑量之雙脫水半乳糖醇。第 II 期中，用 MTD(或其他選擇之最適宜第 II 期劑量)治療另外之患者來測量腫瘤反應。所有登錄之患者均會接受手術及／或放射線治療，可以的話，除非顯示不當治療，否則必須貝伐單抗及 TMZ 皆治療失敗。下列者為這些研究之納入標準概要：(1) 患者必須大於或等於 18 歲。(2) 有組織學上確認為原發 WHO 4 級惡性神經膠瘤(膠質母細胞瘤)之初次診斷，現在又復發，或進行性繼發腦瘤，該患者為標準腦放射線治療失敗，及患者在至少一線全身性治療後具有腦瘤進展。(3)

如為 GBM，患者先前曾接受手術及／或放射線治療 GBM，可以的話，除非其一或兩者顯示不當治療，否則患者必須為貝伐單抗 (Avastin®) 及替莫唑胺 (Temozolamide) 皆治療失敗。(4) 患者必須具有至少 12 星期之預期壽命。下列者為排除標準概要：(1) 除了早期診斷，有腫瘤之現在病歷。可考慮先前之癌症經局部療法單獨治療並治癒之患者。(2) 有軟腦膜擴散跡象之疾病。(3) 患者在首次治療(0 天)前之 60 天內曾接受 prolelfeprospan 20 與卡莫司汀植入劑 (Gliadel® 植入劑) 之先前治療。(4) 患者曾接受大腦內藥劑之先前治療。(5) 患者在腦 MRI 基線顯示新近出血跡象。(6) 從週期 1 第 1 天前達 14 天患者正在經給予細胞色素 P450 及 CYP3A 之強力抑制劑之合併藥物治療(匹莫齊特 (pimozide)、地爾硫卓 (diltiazem)、紅黴素、甲紅黴素 (clarithromycin) 及奎尼定 (quinidine)，及胺碘酮 (amiodarone) 達 90 天前)。

【0453】 結果如下：未檢測到藥物有關嚴重不良事件，劑量達 30 mg/m^2 尚未達到最大耐受劑量 (MTD)。群組 7 (40 mg/m^2) 之登錄及評估正進行中。有待群組 6 (30 mg/m^2) 之強制安全性觀察期之完成可登錄較高劑量。登錄之患者呈現難治之進展性 GBM 及可怕的預後。至今所有登錄之 GBM 患者之替莫唑胺第一線治療失敗及除了一名之外的所有患者第二線貝伐單抗治療失敗。此研究部分之主要終點為測定適合現代需要之給藥方案而用於登錄導向臨床試驗之提升。每個第二週期後測量腫瘤之體積及研究期間任



何時間患者呈現持續進展之跡象即終止，但得到週期 1 毒性用於 MTD 測定。此設計中，由於緩慢之腫瘤生長，不可能對患者利益進行嚴密之評估。研究中以 RANO 標準為依據評定腫瘤體積。報告早期群組之兩名患者呈現反應(穩定之病情或部分反應)而在由於與研究不相關之不良事件而終止前以 28 週期(84 星期)之最大反應而改良臨床病徵。至今，群組 6(30 mg/m^2)之兩名患者之一在治療 1 週期後呈現穩定病情。正進行群組 6 之結果分析。這些初步數據支持高劑量群組之繼續探討。

【0454】 第 1 圖顯示雙脫水半乳糖醇(VAL-083)及替莫唑胺(TMZ)在 MGMT 陰性人類兒童 GBM 細胞株 SF188(第一框面)、MGMT 陰性人類 GBM 細胞株 U251(第二框面)及 MGMT 陽性人類 GBM 細胞株 T98G(第三框面)中之活性；顯示個別細胞株中 MGMT 及肌動蛋白(作為對照)之檢測之免疫印跡示於表格下以提供細胞株之特性。

【0455】 對於抑制 GBM 細胞株 SF188、U251 及 T98G 之腫瘤生長，雙脫水半乳糖醇比 TMZ 較好，其活性不受 MGMT(第 1 圖)之影響。此外在神經球生長分析中雙脫水半乳糖醇抑制 80 至 100% 之癌症幹細胞(BT74、GBM4 及 GBM8)生長，而對正常人神經幹細胞影響很小(K. Hu et al., “VAL083, a Novel N7 Alkylating Agent, Surpasses Temozolomide Activity and Inhibits Cancer Stem Cells Providing a New Potential Treatment Option for Glioblastoma Multiforme,” *Cancer Res.* 72(8) Suppl. 1: 1538 (2012)，經由

引用將其併入本文中)。

【0456】 藥物動力學分析顯示 1 至 2 小時短血漿半衰期之劑量依賴性全身性暴露； 20 mg/m^2 之平均 C_{max} 為 266 ng/mL ($0.18 \mu \text{ g/mL}$ 或 $\sim 1.8 \mu \text{ M}$)。群組 6 (30 mg/m^2) 之藥物動力學分析正進行中。先前臨床試驗使用比當今 LC-MS-MS 方法為不敏感之生物分析法 (R. T. Eagan et al., "Clinical and Pharmacologic Evaluation of Split-Dose Intermittent Therapy with Dianhydrogalactitol," *Cancer Treat. Rep.* 66: 283-287 (1982)，經由引用將其併入本文中)，約 3 至 4 次之高劑量 (60 至 72 mg/m^2) iv 輸注造成 C_{max} 在 1.9 至 $5.6 \mu \text{ g/mL}$ 之間，濃度-時間曲線為雙指數函數，與現今試驗中所得結果相似。藥物動力學與先前公告之數據成線性且一致意味在現今試驗中較高劑量可達到較高濃度。體外研究表明 $\mu \text{ M}$ 濃度之雙脫水半乳糖醇，如群組 4、5 及 6 所得，對各種不同神經膠瘤細胞株有效 (如第 1 圖所示)。第 2 圖顯示表現劑量依賴性全身性暴露之雙脫水半乳糖醇之血漿濃度-時間概圖 (每群組 3 個受測者之平均值)。



[表 1]

先前療法、嚴重不良事件(SAE)、劑量限制性毒性(DLT)及
經評估之患者腫瘤反應

腫瘤類型	n	先前療法	DLT	SAE	腫瘤反應
GBM	8	手術 / XRT/TMZ/BEV	無	無 (n=6) 與研究之藥物無關 (n=2)*	整體 = 25% PR(1); SD(1)
	6**	標準治療 ***	無	無 (n=5)	整體 = 17% SD(1)

* 2名患者3件事件；**乳房腺癌(2)；小細胞肺癌(3)；黑色素瘤(1)；***適當時，全腦放射線治療及立體定位放射手術，加上至少一線全身性治療。

【0457】表 2 顯示雙脫水半乳糖醇與其他療法之歷史臨床數據比較。

[表 2]

在治療 GBM 上雙脫水半乳糖醇之歷史臨床數據支持其相似於標準化學療法之可比較或加強之存活率且有改良之安全性概況之潛力

GBM 化學療法	雙脫水半乳糖醇 (Eagan (1979))	替莫唑胺 (Stupp (2005))	卡莫司汀 (BCNU)
中位數 O.S. (XRT + 化療)	67 星期	58 星期	40-50 星期
DLT	血液	血液	血液
最低點	18 至 21 天	21 至 28 天	21 至 35 天
復原	7 至 8 天內	14 天內	42 至 56 天
所報告之其他 嚴重毒性 (>2%)	無	噁心、嘔吐、 疲勞、無力、 神經病變	肺病、噁心、 嘔吐、腦病、 腎病

【0458】 表 2 之參考文獻如下：“Eagan (1979)” is R.T. Eagan et al., “Dianhydrogalactitol and Radiation Therapy. Treatment of Supratentorial Glioma,” JAMA 241: 2046-2050 (1979) ; “Stupp (2005)” is R. Stupp et al., “Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma,” New. Engl. J. Med. 352: 987-996 (2005) , 兩者皆經由引用將其併入本文中。

【0459】 表 3 為總結報告於此實施例之試驗的給藥方案表格。

雙脫水半乳糖醇亦顯示對抗進行性繼發腦瘤，包含由乳房腺癌、小細胞肺癌或黑色素瘤轉移而產生之腫瘤之活性。雙脫水半乳糖醇因此提供新治療模式用於治療這些中樞神經系統之惡性腫瘤，特別是在惡性腫瘤已證實對治療藥劑諸如替莫唑胺或貝伐單抗有抗性之情況。

【0462】 特別地，在過去 NCI 贊助的臨床試驗中已證實雙脫水半乳糖醇對新診斷及復發性 GBM 之有希望臨床活性。雙脫水半乳糖醇在體外對 GBM 細胞株具有強力的 MGMT 非依賴性細胞毒素活性。藥物動力學分析顯示 1 至 2 小時短血漿半衰期之劑量依賴性暴露增加及 20 mg/m^2 之 C_{\max} 為 $<265 \text{ ng/mL}$ ($1.8 \mu \text{M}$)(參見第 2 圖)。藥物動力學數據與先前試驗之數據一致，表明雙脫水半乳糖醇在腦瘤中的活性； 20 mg/m^2 群組達到之血漿濃度足夠抑制體外之神經膠瘤細胞生長。至今雙脫水半乳糖醇療法耐受性良好；未檢測到與藥物有關之嚴重不良事件。完成群組 6(30 mg/m^2)之後尚未達最大耐受劑量(MTD)；群組 7(40 mg/m^2)之登錄及分析正進行中。

【0463】 由於先前之化學療法及放射線療法，繼發腦瘤患者比 GBM 患者更容易骨髓抑制及具有不同 MTD(最大耐受劑量)。可經由評估免疫系統之功能及監測可能之骨髓抑制而測定。

發明之優點

【0464】 本發明提供有效方法及組成物用於治療復發性惡性神經膠瘤，特別是多形性神經膠母細胞瘤，及治



療進行性繼發腦瘤，特別是由乳房腺癌、小細胞肺癌或黑色素瘤轉移而產生者。這些方法及組成物有良好耐受性且不會造成顯著之副作用。彼等可與放射線、手術或其他化學治療劑一起使用。

【0465】根據本發明之方法具有工業應用性用於製備治療對象之些疾病及症狀之藥劑，包含中樞神經系統惡性腫瘤。根據本發明之組成物具有作為醫藥組成物之工業應用性。

【0466】本發明之方法要求提供比自然法則之一般應用更多之特定方法步驟並要求實行該方法步驟者除了在申請專利範圍中列舉或說明之自然法則特定應用外，採取不同於所屬領域熟知慣用之方法步驟，而因此將申請專利範圍之範圍限制於其中列舉之特定應用。在某些情況下，這些申請專利範圍係關於使用現有藥物之新方向。

【0467】可在缺少本文未具體揭露之任何元素或元素等，限制或限制等之下適當地實踐說明性地描述於本文之發明。如此，例如，應該擴大且無限制地讀取術語“包括 (comprising)”、“包含 (including)”、“含有 (containing)”等。此外，本文採用之術語及表達為使用作為說明之術語而非用於限制，而且並非意於使用此種術語及表達排除任何顯示及說明之特點的等同物或其部分，及承認各種不同之修改皆可能在發明之權利要求範圍內。如此，應瞭解雖然本發明已經由較佳具體例及可任選特點而具體地揭露，所屬領域熟練之技術人員可訴諸本文所揭露

之發明的修改或變化，而此種修改或變化被認為在本文所揭露之發明範圍內。本文已對本發明做了廣泛及一般地說明。各個落入一般性公開範圍內的較狹窄種類和亞屬分組也構成這些發明的一部分。此包含帶有限制條款或否定限制之各發明的一般性說明，從所述屬中去除任何主題內容，不論經刪除之材料是否具體存在其中。

【0468】 此外，當發明之特點或方面以 Markush 群組之方式說明時，所屬領域熟練之技術人員會意識到本發明因此亦可以任何 Markush 群組之個別成員或成員之亞組之方式說明。亦應瞭解以上說明意在說明性而非限制性。檢閱以上說明後，許多具體例對所屬領域之技術人員將是顯而易見的。因此本發明之範圍不應當是參考以上說明而確定，而是應當參考所附之權利要求，連同此種權利要求所享有之等同物之全部範圍而確定。所有文章及參考之揭露，包含專利公開，均經由引用併入本文中。

【符號說明】

無。



201536278

201536278

發明摘要

※ 申請案號：103118945

※ 申請日：103.5.20

※ I P C 分類：A61K31/336 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

雙脫水半乳糖醇及其類似物與衍生物用於治療復發性惡性神經膠瘤或進行性繼發腦瘤之用途

USE OF DIANHYDROGALACTITOL AND ANALOGS
AND DERIVATIVES THEREOF TO TREAT RECURRENT
MALIGNANT GLIOMA OR PROGRESSIVE SECONDARY
BRAIN TUMOR

【中文】

所揭露為適合用於治療惡性腫瘤諸如復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤之方法及組成物。這些方法採用己糖醇衍生物諸如雙脫水半乳糖醇、雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物、二乙醯雙脫水半乳糖醇或二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物。該組成物可包含該等己糖醇衍生物。

【英文】

Methods and compositions suitable for the treatment of malignancies such as recurrent glioma and progressive secondary brain tumor are disclosed. These methods employ a hexitol derivative such as dianhydrogalactitol, a derivative or analog of dianhydrogalactitol, diacetyl dianhydrogalactitol, or a derivative or analog of diacetyl dianhydrogalactitol. The compositions can include such hexitol derivatives.

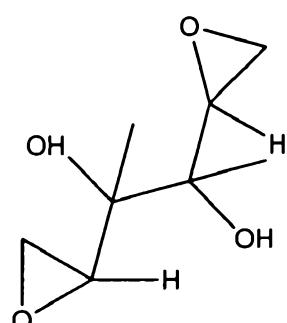
【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無指定代表圖。

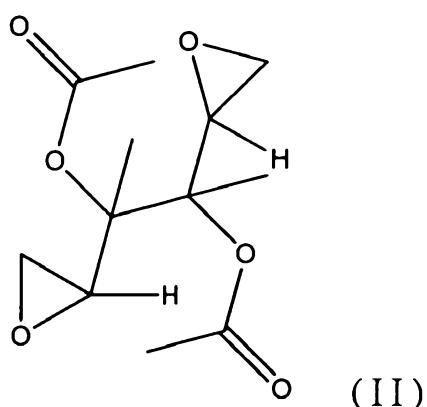
【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為試驗化合物的結果數據，並非本案的代表圖。故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)



(II)

申請專利範圍

1. 一種治療惡性腫瘤之方法，該惡性腫瘤選自由復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組，該方法包括給藥治療有效量之己糖醇衍生物，該己糖醇衍生物係選自雙脫水半乳糖醇、雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物、二乙醯雙脫水半乳糖醇及二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物所組成群組。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該惡性腫瘤為復發性神經膠瘤。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該復發性神經膠瘤為多形性神經膠母細胞瘤。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之方法，其中該多形性神經膠母細胞瘤實質上對替莫唑胺及貝伐單抗之至少一者有抗性。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該惡性腫瘤為進行性繼發腦瘤。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之方法，其中該進行性繼發腦瘤為選自乳房腺癌、小細胞肺癌及黑色素瘤所組成群組之惡性腫瘤轉移之腦瘤。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該己糖醇衍生物係選自雙脫水半乳糖醇及雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物所組成群組。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中該己糖醇衍生物為雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之方法，其中該雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物為選自下列者所組成群組之雙脫水半乳糖醇衍生物：(i) 雙脫水半乳糖醇之兩個羥基之一個或兩個氫經低碳數烷基置換之雙脫水半乳糖醇衍生物；(ii) 附於兩個環氧化物環之一個或多個氫經低碳數烷基置換之雙脫水半乳糖醇衍生物；(iii) 存在於雙脫水半乳糖醇中之附於帶有羥基之相同碳原子上之一個或兩個甲基經 C₂-C₆ 低碳數烷基置換之雙脫水半乳糖醇衍生物；及(iv) 存在於雙脫水半乳糖醇中之附於帶有羥基之相同碳原子上之一個或兩個甲基經由用鹵基置換該甲基之氫而經鹵基取代之雙脫水半乳糖醇衍生物。
10. 如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中該己糖醇衍生物為雙脫水半乳糖醇。
11. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該己糖醇衍生物係選自二乙醯雙脫水半乳糖醇及二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物所組成群組。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該己糖醇衍生物為二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中該二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物為選自下列者所組成群組之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物：(i) 其為乙醯基團部分之一個或兩個甲基經 C₂-C₆ 低碳數烷基置換之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物；(ii) 附於環氧化物環



之一個或兩個氫經低碳數烷基置換之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物；(iii) 附於帶有乙醯基之相同碳原子上之一個或兩個甲基經 C₂-C₆ 低碳數烷基置換之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物；及(iv) 附於帶有羥基之相同碳原子上之一個或兩個甲基經由用鹵基置換該甲基之氫而經鹵基取代之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物。

14. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該己糖醇衍生物為二乙醯雙脫水半乳糖醇。
15. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該己糖醇衍生物包含在醫藥組成物中給藥，其中該醫藥組成物除己糖醇衍生物外尚包括至少一種賦形劑、溶劑、填充劑、稀釋劑、緩衝劑、防腐劑或添加劑。
16. 一種改良給藥己糖醇衍生物於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤之效力及/或降低副作用之方法，該方法包括步驟：
 - (a) 識別至少一種與給藥己糖醇衍生物於治療惡性腫瘤之效力及/或副作用之發生有關之因素或參數；及
 - (b) 修改該因素或參數而改良給藥己糖醇衍生物於治療惡性腫瘤之效力及/或降低副作用。
17. 如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該惡性腫瘤為復發性神經膠瘤。
18. 如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中該復發性神經膠瘤為多形性神經膠母細胞瘤。

19. 如申請專利範圍第 18 項所述之方法，其中該多形性神經膠母細胞瘤實質上對替莫唑胺及貝伐單抗之至少一者有抗性。
20. 如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該惡性腫瘤為進行性繼發腦瘤。
21. 如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中該進行性繼發腦瘤為選自乳房腺癌、小細胞肺癌及黑色素瘤所組成群組之惡性腫瘤轉移之腦瘤。
22. 如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該因素或參數為選自下列者所組成群組：
- (1) 劑量修改；
 - (2) 紿藥途徑；
 - (3) 紉藥排程；
 - (4) 疾病階段之選擇；
 - (5) 患者選擇；
 - (6) 患者/疾病表現型；
 - (7) 患者/疾病基因型；
 - (8) 治療前/後之準備；
 - (9) 毒性處理；
 - (10) 藥物動力學/藥效動力學監測；
 - (11) 藥物組合；
 - (12) 化療增敏作用；
 - (13) 化療增效作用；
 - (14) 治療後之患者處理；



- (15) 替代藥品/療法支援；
- (16) 原料藥產品改良；
- (17) 稀釋劑系；
- (18) 溶劑系；
- (19) 賦形劑；
- (20) 劑型；
- (21) 藥劑套組與包裝；
- (22) 藥物遞送系統；
- (23) 藥物接合型；
- (24) 化合物類似物；
- (25) 前藥；
- (26) 多藥系統；
- (27) 生物療法增強；
- (28) 生物療法抗藥性調變；
- (29) 放射線療法增強；
- (30) 新穎作用機制；
- (31) 選擇性標靶細胞群體療法；及
- (32) 與增強其活性之藥劑合用。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由劑量修改而達到該改良，而該劑量修改為至少一種選自下列者所組成群組之劑量修改：

- (a) 幾小時至幾天之連續靜脈輸注；
- (b) 每兩週給藥；
- (c) 大於 $5 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 之劑量；

- (d) 以患者耐受度為依據從 1 mg/m^2 /天逐步遞增劑量；
- (e) 使用咖啡因調變代謝；
- (f) 使用異菸肼調變代謝；
- (g) 經選擇及間歇性增加劑量之給藥；
- (h) 經由濃注從 5 mg/m^2 /天遞增之單次及多劑量給藥；
- (i) 低於 30 mg/m^2 之口服劑量；
- (j) 高於 130 mg/m^2 之口服劑量；
- (k) 口服劑量達 40 mg/m^2 經 3 天，然後 18 至 21 天之最低點/恢復期；
- (l) 較低濃度之延長期間用藥(如，21 天)；
- (m) 較高濃度之用藥；
- (n) 最低點/恢復期長於 21 天之用藥；
- (o) 使用烷化己糖醇衍生物作為單一細胞毒性劑；
- (p) 立即釋放用藥；
- (q) 緩慢釋放用藥；
- (r) 控制釋放用藥；
- (s) 降低劑量而控制或限制免疫系統功能之降低；
- (t) 降低劑量而控制或限制骨髓抑制；
- (u) 1.5 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 9 mg/m^2)；



- (v) 3.0 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 18 mg/m^2)；
- (w) 5.0 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 30 mg/m^2)；
- (x) 10 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 60 mg/m^2)；
- (y) 15 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 90 mg/m^2)；
- (z) 20 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 120 mg/m^2)；
- (aa) 25 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 150 mg/m^2)；
- (ab) 30 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 180 mg/m^2)；
- (ac) 40 mg/m^2 之劑量(33 天週期累積劑量 240 mg/m^2)；
- (ad) 開始為 1.5 mg/m^2 及增加至 3.0 mg/m^2 之劑量；
- (ae) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 之劑量；
- (af) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 之劑量；
- (ag) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 15 mg/m^2 之劑量；

(ah) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 15 mg/m^2 ，然後增加至 20 mg/m^2 之劑量；

(ai) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 15 mg/m^2 ，然後增加至 20 mg/m^2 ，然後增加至 25 mg/m^2 之劑量；

(aj) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 15 mg/m^2 ，然後增加至 20 mg/m^2 ，然後增加至 25 mg/m^2 ，然後增加至 30 mg/m^2 之劑量；及

(ak) 開始為 1.5 mg/m^2 ，增加至 3.0 mg/m^2 ，然後增加至 5.0 mg/m^2 ，然後增加至 10 mg/m^2 ，然後增加至 15 mg/m^2 ，然後增加至 20 mg/m^2 ，然後增加至 25 mg/m^2 ，然後增加至 30 mg/m^2 ，然後增加至 40 mg/m^2 之劑量。

24. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由給藥途徑而達到該改良，而該給藥途徑為至少一種選自下列者所組成群組之給藥途徑：

- (a) 局部給藥；
- (b) 口服給藥；
- (c) 緩慢釋放口服遞送；
- (d) 鞘內給藥；
- (e) 動脈內給藥；



- (f) 連續輸注；
- (g) 間歇性輸注；
- (h) 靜脈給藥，諸如 30 分鐘靜脈給藥；
- (i) 經較長時間輸注給藥；
- (j) 經 IV 推注給藥；及
- (k) 腹膜內給藥。

25. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由給藥排程而達到該改良，而該給藥排程為至少一種選自下列者所組成群組之給藥排程：

- (a) 每天給藥；
- (b) 每星期給藥；
- (c) 每星期給藥經 3 星期；
- (d) 每兩週給藥；
- (e) 每兩星期給藥經 3 星期及 1 至 2 星期休息期間；
- (f) 間歇性增加劑量給藥；及
- (g) 每天給藥經 1 星期經多星期。

26. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由疾病階段之選擇而達到該改良，而該疾病階段之選擇為至少一種選自下列者所組成群組之疾病階段選擇：

- (a) 使用於治療復發性惡性神經膠瘤；及
- (b) 使用於治療進行性繼發腦瘤。

27. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由患者選擇而達到該改良，而該患者選擇為經由選自下列者

所組成群組之準則而進行之患者選擇：

- (a) 選擇疾病症狀以高濃度之選自組蛋白去乙醯酶及鳥胺酸脫羧酶所組成群組之代謝酶為特徵之患者；
- (b) 選擇對選自血小板減少症及嗜中性白血球減少症所組成群組之症狀有低或高敏感性之患者；
- (c) 選擇不能耐受 GI 毒性之患者；及
- (d) 選擇以選自 c-Jun、GPCR、訊息傳遞蛋白、VEGF、前列腺專一性基因及蛋白激酶所組成群組之基因過度表現或不足表現為特徵之患者。

28. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由患者或疾病表現型分析而達到該改良，而該患者或疾病表現型分析經由選自下列者所組成群組之方法而進行：

- (a) 使用診斷工具、診斷技術、診斷套組或診斷檢測來確定患者之特別表現型；
- (b) 使用測量選自下列者所組成群組之標記的方法：組蛋白去乙醯酶、鳥胺酸脫羧酶、VEGF、前列腺專一性基因之基因產物之蛋白、jun 之基因產物之蛋白、蛋白激酶、橋粒芯蛋白 3(desmoglein-3)及凋亡蛋白酶(caspase)衍生之新抗原決定基；
- (c) 代用品化合物用藥；及
- (d) 低劑量藥物預先測試酵素狀態。

29. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由患者或疾病基因型分析而達到該改良，而該患者或疾病基



因型分析經由選自下列者所組成群組之方法而進行：

- (a) 使用診斷工具、診斷技術、診斷套組或診斷檢測來確定患者之特別基因型；
- (b) 使用基因晶片；
- (c) 使用基因表現分析；
- (d) 使用單核苷酸多型性(SNP)分析；及
- (e) 測量代謝物或代謝酶之濃度。

30. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中經由治療前/後之準備而達到該改良，而該治療前/後之準備為選自下列者所組成群組之治療前/後之準備：

- (a) 使用秋水仙素或其類似物；
- (b) 使用排尿酸劑；
- (c) 使用尿酸酶；
- (d) 非口服使用菸鹼醯胺；
- (e) 使用持續釋放型菸鹼醯胺；
- (f) 使用聚 ADP 核糖聚合酶抑制劑；
- (g) 使用咖啡因；
- (h) 使用甲醯四氫葉酸救援；
- (i) 感染控制；及
- (j) 使用抗高血壓藥劑。

31. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由毒性處理而達到該改良，而該毒性處理為選自下列者所組成群組之毒性處理之方法：

- (a) 使用秋水仙素或其類似物；

- (b) 使用排尿酸劑；
- (c) 使用尿酸酶；
- (d) 非口服使用菸鹼醯胺；
- (e) 使用持續釋放型菸鹼醯胺；
- (f) 使用聚 ADP 核糖聚合酶抑制劑；
- (g) 使用咖啡因；
- (h) 使用甲醯四氫葉酸救援；
- (i) 使用持續釋放異嘌呤醇；
- (j) 非口服使用異嘌呤醇；
- (k) 使用骨髓移植植物；
- (l) 使用血球刺激劑；
- (m) 使用血液或血小板輸注；
- (n) 選自惠爾血添 (Neupogen®) 、 G-CSF 及 GM-CSF 所組成群組之藥劑給藥；
- (o) 應用疼痛處理技術；
- (p) 消炎劑給藥；
- (q) 液體給藥；
- (r) 皮質類固醇給藥；
- (s) 胰島素控制藥物治療；
- (t) 退燒劑給藥；
- (u) 抗噁心治療給藥；
- (v) 止瀉治療給藥；
- (w) N-乙醯基半胱氨酸給藥；
- (x) 抗組織胺劑給藥；及



(y) 減低胃毒性之藥劑給藥。

32. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由藥物動力學/藥效動力學監測而達到該改良，而該藥物動力學/藥效動力學監測為選自下列者所組成群組之方法：
- (a) 血漿濃度之多重測定；及
 - (b) 血中或尿中至少一種代謝物之多重測定。

33. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由藥物組合而達到該改良，而該藥物組合為選自下列者所組成群組之藥物組合：

- (c) 與胸苷酸合成酶抑制劑合用；
- (d) 與訊息傳遞抑制劑合用；
- (e) 與順鉑或鉑類似物合用；
- (f) 與烷化劑合用；
- (g) 與抗-微管蛋白劑合用；
- (h) 與抗代謝劑合用；
- (i) 與小藥鹼合用；
- (j) 與芹菜素合用；
- (k) 與秋水仙素或其類似物合用；
- (l) 與染料木素合用；
- (m) 與依托泊甙合用；
- (n) 與阿糖胞苷合用；
- (o) 與喜樹鹼合用；
- (p) 與長春花生物鹼合用；
- (q) 與拓樸異構酵素抑制劑合用；

- (r) 與 5-氟尿嘧啶合用；
- (s) 與薑黃素合用；
- (t) 與 NF-κB 抑制劑合用；
- (u) 與迷迭香酸合用；
- (v) 與米托胍腙(mitoguazone)合用；
- (w) 與甲異靛(meisoindigo)合用；
- (x) 與伊馬替尼(imatinib)合用；
- (y) 與達沙替尼(dasatinib)合用；
- (z) 與尼洛替尼(nilotinib)合用；
- (aa) 與表觀遺傳調變劑合用；
- (ab) 與轉錄因子抑制劑合用；
- (ac) 與紫杉醇合用；
- (ad) 與高三尖杉酯鹼合用；
- (ae) 與吡哆醛合用；
- (af) 與鎘螺胺合用；
- (ag) 與咖啡因合用；
- (ah) 與菸鹼醯胺合用；
- (ai) 與甲基乙二醛雙脒腙合用；
- (aj) 與 Rho 激酶抑制劑合用；
- (ak) 與 1,2,4-苯并三嗪氧化物合用；
- (al) 與烷基甘油合用；
- (am) 與 Mer、Ax1 或 Tyro-3 受體激酶抑制劑合用；
- (an) 與 ATR 激酶抑制劑合用；
- (ao) 與 Fms 激酶、Kit 激酶、MAP4K4 激酶、TrkA



- 激酶或 TrkB 激酶之調變劑合用；
- (ap) 與 內昔芬 (endozifen) 合用；
 - (aq) 與 mTOR 抑制劑合用；
 - (ar) 與 Mnkl1a 激酶、Mkn1b 激酶、Mnk2a 激酶或 Mnk2b 激酶抑制劑合用；
 - (as) 與 丙酮酸激酶 M2 之調變劑合用；
 - (at) 與 磷酸肌醇 3 激酶之調變劑合用；
 - (au) 與 半胱胺酸蛋白酶抑制劑合用；
 - (av) 與 莎乙雙胍合用；
 - (aw) 與 Sindbis 病毒載體合用；
 - (ax) 與 作爲 Smac 擬似物且抑制 IAPs 以促進細胞凋亡之擬肽物合用；
 - (ay) 與 Raf 激酶抑制劑合用；
 - (az) 與 核運輸調變劑合用；
 - (ba) 與 酸性神經醯胺酶抑制劑及 膽鹼 激酶 抑制劑合用；
 - (bb) 與 酪胺酸激酶抑制劑合用；
 - (bc) 與 抗 CS1 抗體合用；
 - (bd) 與 蛋白激酶 CK2 抑制劑合用；
 - (be) 與 抗鳥苷酸環化酶 C(GCC) 抗體合用；
 - (bf) 與 組蛋白去乙醯酶 抑制劑合用；
 - (bg) 與 大麻素合用；
 - (bh) 與 類升糖素胜肽-1(GLP-1)受體致效劑合用；
 - (bi) 與 Bcl-2 或 Bcl-xL 抑制劑合用；

- (bj) 與 Stat3 路徑抑制劑合用；
- (bk) 與類 polo 激酶 1(Plk1)抑制劑合用；
- (bl) 與 GBPAP1 活化劑合用；
- (bm) 與絲氨酸-蘇氨酸蛋白激酶及聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)活性調變劑合用；
- (bn) 與紫杉烷合用；
- (bo) 與二氫葉酸還原酶抑制劑合用；
- (bp) 與芳香酶抑制劑合用；
- (bq) 與苯并咪唑系抗腫瘤劑合用；
- (br) 與 O^6 -甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶(MGMT)抑制劑合用；
- (bs) 與 CCR9 抑制劑合用；
- (bt) 與酸性神經鞘磷脂酶抑制劑合用；
- (bu) 與擬肽大環物合用；
- (bv) 與膽烷酸醯胺合用；
- (bw) 與經取代氨基磷雜環己烷合用；
- (bx) 與抗 TWEAK 受體抗體合用；
- (by) 與 ErbB3 結合蛋白合用；
- (bz) 與經麴胱甘肽-S-轉移酶活化之抗腫瘤化合物合用；
- (ca) 與經取代磷醯二胺(phosphorodiamidate)合用；
- (cb) 與 MEKK 蛋白激酶抑制劑合用；
- (cd) 與 COX-2 抑制劑合用；



(ce) 與希美替定(cimetidine)及半胱胺酸衍生物合用；

(cf) 與抗 IL-6 受體抗體合用；

(cg) 與抗氧化劑合用；

(ch) 與微管蛋白聚合作用之異噁唑抑制劑合用；

(ci) 與 PARP 抑制劑合用；

(cj) 與 Aurora 蛋白激酶抑制劑合用；

(ck) 與結合前列腺專一性膜抗原之胜肽合用；

(cl) 與 CD19 結合劑合用；

(cm) 與苯并二氮雜環庚三烯合用；

(cn) 與類鐸受體(TLR)致效劑合用；

(co) 與橋聯雙環硫醯胺合用；

(cp) 與表皮細胞生長因子受體激酶抑制劑合用；

(cq) 與具有肌動蛋白結合活性之 T2 家族核醯核酸酶合用；

(cr) 與萜烯苯酸(myrsinoic acid) A 或其類似物合用；

(cs) 與週期素依賴型激酶抑制劑合用；

(ct) 與 p53 及 MDM2 間交互作用抑制劑合用；

(cu) 與受體酪胺酸激酶 MET 抑制劑合用；

(cv) 與拉戈唑(largazole)或拉戈唑類似物合用；

(cw) 與 AKT 蛋白激酶抑制劑合用；

(cx) 與 2'-氟-5-甲基- β -L-阿拉伯呋喃糖基尿苷或 L-去氧胸苷合用；

- (cy) 與 HSP90 調變劑合用；
- (cz) 與 JAK 激酶抑制劑合用；
- (da) 與 PDK1 蛋白激酶抑制劑合用；
- (db) 與 PDE4 抑制劑合用；
- (de) 與原致癌基因 c-Met 酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (df) 與吲哚胺 2,3-雙加氫酶抑制劑合用；
- (dg) 與抑制 ATDC(TRIM29)表現之藥劑合用；
- (dh) 與細胞核受體及共活化劑胜肽間交互作用之擬蛋白抑制劑合用；
- (di) 與 XIAP 家族蛋白拮抗劑合用；
- (dj) 與腫瘤標靶超級抗原合用；
- (dk) 與 Pim 激酶抑制劑合用；
- (dl) 與 CHK1 或 CH2 激酶抑制劑合用；
- (dm) 與類血管生成素 4 蛋白抑制劑合用；
- (dn) 與 Smo 拮抗劑合用；
- (do) 與菸鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑合用；
- (dp) 與法尼基蛋白轉移酶抑制劑合用；
- (dq) 與腺苷 A3 受體拮抗劑合用；
- (dr) 與癌症疫苗合用；
- (ds) 與 JAK2 抑制劑合用；及
- (dt) 與 Src 抑制劑合用。

34. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由藥物組合而達到該改良，而該藥物組合為選自下列者所組



成群組之藥物組合：

- (i) 與 ACE 抑制劑合用；
- (ii) 與腺昔激酶抑制劑合用；
- (iii) 與腎上腺皮質拮抗劑合用；
- (iv) 與 AKT 路徑抑制劑合用；
- (v) 與血管生成抑制劑合用；
- (vi) 與抑制血管生成類固醇合用；
- (vii) 與抗雄性素合用；
- (viii) 與抗雌性素合用；
- (ix) 與抗高血鈣藥劑合用；
- (x) 與細胞凋亡抑制劑合用；
- (xi) 與 ATI 受體拮抗劑合用；
- (xii) 與 aurora 激酶抑制劑合用；
- (xiii) 與芳香酶抑制劑合用；
- (xiv) 與雙磷酸鹽合用；
- (xv) 與 Bruton's 酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (xvi) 與鈣調磷酸酶抑制劑合用；
- (xvii) 與 CaM 激酶 II 抑制劑合用；
- (xviii) 與 CD45 酪胺酸磷酸酶抑制劑合用；
- (xix) 與 CDC25 磷酸酶抑制劑合用；
- (xx) 與 CHK 激酶抑制劑合用；
- (xxi) 與靶向 / 減少蛋白或脂質激酶活性之化合物合用；
- (xxii) 與靶向、減少或抑制蛋白或脂質磷酸酶

活性之化合物合用：

- (xxiii) 與誘導細胞分化過程之化合物合用；
- (xxiv) 與 cRaf 激酶抑制劑合用；
- (xxv) 與週期素依賴型激酶抑制劑合用；
- (xxvi) 與半胱胺酸蛋白酶抑制劑合用；
- (xxvii) 與 DNA 嵌入劑合用；
- (xxviii) 與 DNA 股斷裂劑合用；
- (xxix) 與 E3 結合酶抑制劑合用；
- (xxx) 與 EDG 結合劑合用；
- (xxxi) 與內分泌激素合用；
- (xxxii) 與法尼基轉移酶抑制劑合用；
- (xxxiii) 與 Flk-1 激酶抑制劑合用；
- (xxxiv) 使用 Flt-3 抑制劑；
- (xxxv) 與高納瑞林(gonadorelin)致效劑合用；
- (xxxvi) 乙醯肝素酶抑制劑；
- (xxxvii) 與組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑合用；
- (xxxviii) 與 HSP90 抑制劑合用；
- (xxxix) 與 I κ B α 抑制劑合用；
- (xl) 與胰島素受體酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (xli) 與 c-Jun N 端激酶抑制劑合用；
- (xlii) 與微管結合劑合用；
- (xliii) 與促分裂原活化蛋白(MAP)激酶抑制劑合用；
- (xliv) 與 MDM2 抑制劑合用；



- (xlv) 與 MEK 抑制劑合用；
- (xlvii) 與 甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑合用；
- (xlviii) 與 MMP 抑制劑合用；
- (xlix) 與 NGFR 酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (l) 與 p38 MAP 激酶抑制劑合用；
- (li) 與 PDGFR 酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (lii) 與 磷脂肌醇 3- 激酶抑制劑合用；
- (liii) 與 磷酸酶抑制劑合用；
- (liv) 與 鉑劑合用；
- (lv) 與 蛋白磷酸酶抑制劑合用；
- (lvi) 與 PKC 抑制劑合用；
- (lvii) 與 PKC δ 激酶抑制劑合用；
- (lviii) 與 多胺合成抑制劑合用；
- (lix) 與 蛋白酶體抑制劑合用；
- (lx) 與 PTP1B 抑制劑合用；
- (xi) 與 蛋白酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (xii) 與 SRC 家族酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (xiii) 與 Syk 酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (xiv) 與 Janus(JAK-2 及 / 或 JAK-3)酪胺酸激酶抑制劑合用；
- (xv) 與 Ras 致癌性異型體抑制劑合用；
- (xvi) 與 類視色素合用；
- (xvii) 與 核苷酸還原酶抑制劑合用；

- (lxviii) 與 RNA 聚合酶 II 延長抑制劑合用；
- (lxix) 與 S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑合用；
- (lx) 與絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑合用；
- (lxi) 與靶向、減少或抑制絲胺酸/蘇胺酸 mTOR 激酶之活性或功能的化合物合用；
- (lxii) 與體抑素受體拮抗劑合用；
- (lxiii) 與端粒酶抑制劑合用；
- (lxiv) 與拓樸異構酵素抑制劑合用；
- (lxv) 與 VEGFR 酪胺酸激酶抑制劑合用；及
- (lxvi) 與 RANKL 抑制劑合用。

35. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由化療增敏作用而達到該改良，而該化療增敏作用包括使用己糖醇衍生物與選自下列者所組成群組之藥劑組合而作為化療增敏劑：

- (a) 拓樸異構酵素抑制劑；
- (b) 偽核苷；
- (c) 偽核苷酸；
- (d) 胸苷酸合成酶抑制劑；
- (e) 訊息傳遞抑制劑；
- (f) 順鉑或鉑類似物；
- (g) 烷化劑；
- (h) 抗-微管蛋白劑；
- (i) 抗代謝劑；
- (j) 小蘖鹼；



- (k) 芹菜素；
- (l) 秋水仙素或秋水仙素之類似物；
- (m) 染料木素；
- (n) 依托泊甙；
- (o) 阿糖胞苷；
- (p) 喜樹鹼；
- (q) 長春花生物鹼；
- (r) 5-氟尿嘧啶；
- (s) 薑黃素；
- (t) NF-κB 抑制劑；
- (u) 迷迭香酸；及
- (v) 米托胍腙。

36. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由化療增效作用而達到該改良，而該化療增效作用包括使用己糖醇衍生物與選自下列者所組成群組之藥劑組合而作為化療增效劑：

- (a) 偽核苷；
- (b) 偽核苷酸；
- (c) 胸苷酸合成酶抑制劑；
- (d) 訊息傳遞抑制劑；
- (e) 順鉑或鉑類似物；
- (f) 烷化劑；
- (g) 抗-微管蛋白劑；
- (h) 抗代謝劑；

- (i) 小蘖鹼；
- (j) 芹菜素；
- (k) 秋水仙素或秋水仙素之類似物；
- (l) 染料木素；
- (m) 依託泊甙；
- (n) 阿糖胞苷；
- (o) 喜樹鹼；
- (p) 長春花生物鹼；
- (q) 拓樸異構酵素抑制劑；
- (r) 5-氟尿嘧啶；
- (s) 薑黃素；
- (t) NF-κB 抑制劑；
- (u) 迷迭香酸；
- (v) 米托胍腙；及
- (w) 生物治療劑。

37. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由治療後之處理而達到該改良，而該治療後之處理為選自下列者所組成群組之方法：

- (a) 與疼痛處理相關之療法；
- (b) 營養支持；
- (c) 止吐藥給藥；
- (d) 抗噁心療法；
- (e) 消炎劑給藥；
- (f) 退燒劑給藥；及

(g) 免疫刺激劑給藥。

38. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由替代藥品/治療後之支援而達到該改良，而該替代藥品/治療後之支援為選自下列者所組成群組之方法：

- (a) 催眠；
- (b) 針灸；
- (c) 靜坐；
- (d) 合成或經萃取而產生之草藥；及
- (e) 應用人體運動學。

39. 如申請專利範圍第 38 項所述之方法，其中替代藥品/治療後之支援為合成或經萃取而產生之草藥，而該合成或經萃取而產生之草藥為選自下列者所組成群組：

- (a) NF-κB 抑制劑；
- (b) 天然消炎劑；
- (c) 免疫刺激劑；
- (d) 抗微生物劑；及
- (e) 類黃酮、異黃酮或黃酮。

40. 如申請專利範圍第 39 項所述之方法，其中該合成或經萃取而產生之草藥為 NF-κB 抑制劑，且該 NF-κB 抑制劑為選自小白菊內酯(parthenolide)、薑黃素及迷迭香酸所組成群組。

41. 如申請專利範圍第 39 項所述之方法，其中該合成或經萃取而產生之草藥為天然消炎劑，且該天然消炎劑為選自大黃酸(rhein)及小白菊內酯所組成群組。

42. 如申請專利範圍第 39 項所述之方法，其中該合成或經萃取而產生之草藥為免疫刺激劑，且該免疫刺激劑為從紫錐花(Echinacea)中發現或單離出的產物。
43. 如申請專利範圍第 39 項所述之方法，其中該合成或經萃取而產生之草藥為抗微生物劑，且該抗微生物劑為小蘖鹼。
44. 如申請專利範圍第 39 項所述之方法，其中該合成或經萃取而產生之草藥為類黃酮、異黃酮或黃酮，且該類黃酮或黃酮為選自芹菜素、染料木素、染料木苷、6''-O-丙二醯基染料木苷、6''-O-乙醯基染料木苷、大豆黃素、大豆苷、6''-O-丙二醯基大豆苷、6''-O-乙醯基染料木苷、黃豆黃素、黃豆黃苷、6''-O-丙二醯基黃豆黃苷及 6-O-乙醯基黃豆黃苷所組成群組。
45. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由原料藥產品改良而達到該改良，而該原料藥產品改良為選自下列者所組成群組之原料藥產品改良：
- (a) 鹽形成；
 - (b) 製備成均勻晶體結構；
 - (c) 製備成純異構物；
 - (d) 增加純度；
 - (e) 較低殘留溶劑含量之製備；及
 - (f) 較低殘留重金屬含量之製備。
46. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用稀釋劑而達到該改良，而該稀釋劑為選自下列者所組



成群組之稀釋劑：

- (a) 乳狀液；
- (b) 二甲基亞礦(DMSO)；
- (c) N-甲基甲醯胺(NMF)；
- (d) 二甲基甲醯胺(DMF)；
- (e) 二甲基乙醯胺(DMA)；
- (f) 乙醇；
- (g) 苯甲醇；
- (h) 含葡萄糖注射用水；
- (i) 蘿麻油聚氧乙烯醚；
- (j) 環糊精；及
- (k) PEG。

47. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用溶劑系而達到該改良，而該溶劑系為選自下列者所組成群組之溶劑系：

- (a) 乳狀液；
- (b) DMSO；
- (c) NMF；
- (d) DMF；
- (e) DMA；
- (f) 乙醇；
- (g) 苯甲醇；
- (h) 含葡萄糖注射用水；
- (i) 蘿麻油聚氧乙烯醚；

(j) PEG；及

(k) 鹽系。

48. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用賦形劑而達到該改良，而該賦形劑為選自下列者所組成群組之賦形劑：

(a) 甘露醇；

(b) 白蛋白；

(c) EDTA；

(d) 亞硫酸氫鈉；

(e) 苯甲醇；

(f) 碳酸鹽緩衝劑；

(g) 磷酸鹽緩衝劑；

(h) PEG；

(i) 維他命 A；

(j) 維他命 D；

(k) 維他命 E；

(l) 酯酶抑制劑；

(m) 細胞色素 P450 抑制劑；

(n) 多藥抗藥性 (MDR) 抑制劑；

(o) 有機樹脂；

(p) 清潔劑；

(q) 紫蘇醇或其類似物。

49. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用劑型而達到該改良，而該劑型為選自下列者所組成群

組之劑型：

- (a) 錠劑；
- (b) 膠囊；
- (c) 局部用凝膠；
- (d) 局部用乳膏；
- (e) 貼片；
- (f) 栓劑；
- (g) 冷凍乾燥填充劑型；
- (h) 立即釋放配方；
- (i) 緩慢釋放配方；
- (j) 控制釋放配方；及
- (k) 膠囊中之液體。

50. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用藥劑套組與包裝而達到該改良，該藥劑套組與包裝為選自使用琥珀色瓶阻擋光線及使用有特殊塗層之瓶塞改良貨架期安定性所組成群組之藥劑套組與包裝。

51. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用藥物遞送系統而達到該改良，而該藥物遞送系統為選自下列者所組成群組之藥物遞送系統：

- (a) 口服劑型；
- (b) 奈米晶體；
- (c) 奈米粒子；
- (d) 共溶劑；
- (e) 漿劑；

- (f) 糖漿；
- (g) 生物可蝕性聚合物；
- (h) 微脂體；
- (i) 緩慢釋放之可注射凝膠；
- (j) 微球粒；及
- (k) 有表皮細胞生長因子受體結合勝肽之標靶組成物。

52. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用藥物接合型而達到該改良，而該藥物接合型為選自下列者所組成群組之藥物接合型：

- (a) 聚合物系；
- (b) 聚乳酸；
- (c) 聚乙醇酸；
- (d) 肽基酸；
- (e) 肽；
- (f) 多價連接子；
- (g) 免疫球蛋白；
- (h) 環糊精聚合物；
- (i) 改質運鐵蛋白；
- (j) 疏水性或疏水性-親水性聚合物；
- (k) 與膦甲酸偏酯之接合物；
- (l) 與包含帶電交聯子之細胞結合劑之接合物；及
- (m) 經由連接子與 β -葡萄糖醛酸苷之接合物。

53. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用化合物類似物而達到該改良，而該化合物類似物為選自下列者所組成群組之化合物類似物：

- (a) 改變側鏈以增加或減少親油性；
- (b) 添加附加化學功能以改變選自反應性、電子親和力及結合能力所組成群組之特性；及
- (c) 改變鹽形式。

54. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用前藥系而達到該改良，而該前藥系為選自下列者所組成群組之前藥系：

- (a) 使用酶敏感酯類；
- (b) 使用二聚物；
- (c) 使用希夫鹼；
- (d) 使用吡哆醛複合物；
- (e) 使用咖啡因複合物；
- (f) 使用釋放一氧化氮前藥；
- (g) 使用有纖維母細胞活化蛋白 α - 可裂解寡肽之前藥；
- (h) 使用其為與乙醯化或胺甲醯化劑反應之產物的前藥；
- (i) 使用己酸酯接合物前藥；
- (j) 使用聚合物-藥劑接合物前藥；及
- (k) 使用歷經氧化還原活化作用之前藥。

55. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用

多藥系統而達到該改良，而該多藥系統為選自下列者所組成群組之多藥系統：

- (a) 多藥抗藥性抑制劑；
- (b) 專一性藥物抗藥性抑制劑；
- (c) 有選擇性酵素之專一性抑制劑；
- (d) 訊息傳遞抑制劑；
- (e) 甲異鯧；
- (f) 伊馬替尼；
- (g) 羅基尿素；
- (h) 達沙替尼；
- (i) 卡培拉濱(capecitabine)；
- (j) 尼洛替尼；
- (k) 修復抑制劑；及
- (l) 具非重疊副作用之拓樸異構酵素抑制劑。

56. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由生物療法增強而達到該改良，且係經由與治療藥劑或技術組合使用作為增敏劑/增效劑而進行該生物療法增強，而該治療藥劑或技術為選自下列者所組成群組之治療藥劑或技術：

- (a) 生物反應修飾劑；
- (b) 細胞激素；
- (c) 淋巴激素；
- (d) 治療抗體；
- (e) 反義療法；

- (f) 基因療法；
- (g) 核糖酵素；及
- (h) RNA 干擾。

57. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用生物療法抗藥性調變而達到該改良，而該生物療法抗藥性調變係使用於對抗對選自下列者所組成群組之治療藥劑或技術有抗藥性之惡性腫瘤：

- (a) 生物反應修飾劑；
- (b) 細胞激素；
- (c) 淋巴激素；
- (d) 治療抗體；
- (e) 反義療法；
- (f) 基因療法；
- (g) 核糖酵素；及
- (h) RNA 干擾。

58. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用生物療法抗藥性調變而達到該改良，而該生物療法抗藥性調變係使用於對抗與 *AHI1* 基因突變或調節異常有關亦對選自下列者所組成群組之治療藥劑或技術有抗藥性之惡性腫瘤：

- (a) 生物反應修飾劑；
- (b) 細胞激素；
- (c) 淋巴激素；
- (d) 治療抗體；

- (e) 反義療法；
- (f) 基因療法；
- (g) 核糖酵素；及
- (h) RNA 干擾。

59. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由放射線療法增強而達到該改良，而該放射線療法增強為選自下列者所組成群組之放射線療法增強藥劑或技術：

- (a) 與缺氧細胞增敏劑合用；
- (b) 與放射線增敏劑/保護劑合用；
- (c) 與光敏劑合用；
- (d) 與放射線修復抑制劑合用；
- (e) 與硫醇耗盡劑合用；
- (f) 與血管靶向劑合用；
- (g) 與 DNA 修復抑制劑合用；
- (h) 與放射性種粒合用；
- (i) 與放射性核種合用；
- (j) 與放射性標記抗體合用；及
- (k) 與近程治療法合用。

60. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用新穎作用機制而達到該改良，而該新穎作用機制為選自下列者所組成群組之標靶或機制之治療交互作用之新穎作用機制：

- (a) 聚-ADP 核糖聚合酶抑制劑；
- (b) 影響脈管系統之藥劑；

- (c) 促進血管舒張之藥劑；
- (d) 致癌性標靶劑；
- (e) 訊息傳遞抑制劑；
- (f) 誘導 EGFR 抑制之藥劑；
- (g) 誘導蛋白激酶 C 抑制之藥劑；
- (h) 誘導磷脂酶 C 下調之藥劑；
- (i) 誘導 jun 下調之藥劑；
- (j) 調變組蛋白基因表現之藥劑；
- (k) 調變 VEGF 表現之藥劑；
- (l) 調變鳥胺酸脫羧酶表現之藥劑；
- (m) 調變 jun D 表現之藥劑；
- (n) 調變 v-jun 表現之藥劑；
- (o) 調變 GPCRs 表現之藥劑；
- (p) 調變蛋白激酶 A 表現之藥劑；
- (q) 調變蛋白激酶 A 以外之蛋白激酶表現之藥劑；
- (r) 調變端粒酶表現之藥劑；
- (s) 調變前列腺專一性基因表現之藥劑；及
- (t) 調變組蛋白去乙醯酶表現之藥劑。

61. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由使用選擇性標靶細胞群體療法而達到該改良，而該選擇性標靶細胞群體療法之用途為選自下列者所組成群組之用途：

- (a) 使用於對抗放射線敏感細胞；

- (b) 使用於對抗放射線抗性細胞；及
- (c) 使用於對抗能量耗竭細胞。

62. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由與增強己糖醇衍生物活性之藥劑合用而達到該改良，而該增強己糖醇衍生物活性之藥劑係選自下列者所組成群組：

- (a) 菸鹼醯胺；
- (b) 咖啡因；
- (c) 漢防己甲素；及
- (d) 小蘖鹼。

63. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由與對抗骨髓抑制之藥劑合用而達到該改良，而該對抗骨髓抑制之藥劑為二硫代胺甲酸酯。

64. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中係經由與增加經取代己糖醇通過血腦屏障能力的藥劑合用而達到該改良，而該增加經取代己糖醇通過血腦屏障能力的藥劑係選自下列者所組成群組：

- (a) 結構式(D-III)之嵌合勝肽：



其中：(A) A 為體抑素、促甲狀腺激素釋放激素(TRH)、血管加壓素、 α 干擾素、內啡肽、胞壁醯二肽或 ACTH 4-9 類似物；及 (B) B 為胰島素、IGF-I、IGF-II、運鐵蛋白、陽離子化(鹼性)白蛋白或泌乳素；或結構式



(D-III)之嵌合胜肽中 A 與 B 之間之二硫化物共軛鍵橋經亞式(D-III(a))之鍵橋置換者：

A-NH(CH₂)₂S-S-B (可裂解鏈結) (D-III(a))

其中使用半胱胺及 EDAC 作為鍵橋試劑而形成該鍵橋；或結構式(D-III)之嵌合胜肽其 A 與 B 之間之二硫化物共軛鍵橋經亞式(D-III(b))之鍵橋置換：

A-NH=CH(CH₂)₃CH=NH-B (不可裂解鏈結)(D-III(b))

其中使用戊二醛作為鍵橋試劑而形成該鍵橋：

(b) 包括抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白之組成物，該抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白係鍵結於生物素化之經取代己糖醇衍生物而形成抗生物素蛋白-生物素-藥劑複合物，該複合物中包含選自胰島素、運鐵蛋白、抗-受體單株抗體、陽離子化蛋白及凝集蛋白所組成群組之蛋白質；

(c) 聚乙二醇化且包含經取代己糖醇衍生物之中性微脂體，其中聚乙二醇鏈與至少一個可傳輸胜肽或標靶藥劑接合；

(d) 結合人胰島素受體之擬人化鼠源抗體而此人胰島素受體經由抗生物素蛋白-生物素鏈結而連接經取代己糖醇衍生物；及

(e) 包括第一節段及第二節段之融合蛋白：該第一節段包括抗體可變區，該抗體可變區可識別與該抗體可變區結合後進行抗體受體介導的胞吞作用之細胞的表面抗原，及，該第一節段視需要，進一步包括抗

體恆定區之至少一個功能域；及第二節段包括選自抗生素蛋白、抗生素蛋白突變蛋白、化學改質抗生素蛋白衍生物、鏈黴抗生素蛋白、鏈黴抗生素蛋白突變蛋白及化學改性鏈黴抗生素蛋白衍生物所組成群組之蛋白質功能域，其中融合蛋白經由與生物素之共價連接而連接經取代己糖醇。

65. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中該改良給藥烷化己糖醇衍生物之效力或降低副作用之方法發揮對癌症幹細胞之細胞毒性作用。
66. 一種改良次佳給予藥物療法之效力及/或減低副作用之組成物，其中該次佳給予藥物療法採用己糖醇衍生物治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤，該組成物包括選自下列者所組成之群組之替代物：
 - (a) 治療有效量之經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該經修改己糖醇衍生物、或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；
 - (b) 包括下列者之組成物：
 - (i) 治療有效量之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物



之衍生物、類似物或前藥；及

(ii) 至少一種另外之治療藥劑、化療增敏作用治療藥劑、化療增效作用治療藥劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑系、藥物遞送系統、對抗骨髓抑制之藥劑，或使該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥增加通過血腦屏障能力的藥劑，其中該組成物於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤上與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；

(c) 經納入劑型之治療有效量之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該經納入劑型之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；

(d) 經納入藥劑套組及包裝之治療有效量之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該經納入藥劑套組及包裝之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經

膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用；及

(e) 歷經原料藥產品改良之治療有效量之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，其中該歷經原料藥產品改良之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥對於治療選自復發性神經膠瘤及進行性繼發腦瘤所組成群組之惡性腫瘤與未經修改烷化己糖醇衍生物比較具有增加之治療效力或降低之副作用。

67. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物對於治療復發性神經膠瘤具有增加之治療效力或降低之副作用。
68. 如申請專利範圍第 67 項所述之組成物，其中該復發性神經膠瘤為多形性神經膠母細胞瘤。
69. 如申請專利範圍第 68 項所述之組成物，其中該多形性神經膠母細胞瘤實質上對替莫唑胺及貝伐單抗之至少一者有抗性。
70. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該惡性腫瘤為進行性繼發腦瘤。
71. 如申請專利範圍第 70 項所述之醫藥組成物，其中該進行性繼發腦瘤為選自乳房腺癌、小細胞肺癌及黑色素

瘤所組成群組之惡性腫瘤轉移之腦瘤。

72. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括包含下列者之藥物組合：

(i) 己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及

(ii) 選自下列者所組成群組之另外治療藥劑：

- (a) 拓樸異構酵素抑制劑；
- (b) 偽核昔；
- (c) 偽核昔酸；
- (d) 胸昔酸合成酶抑制劑；
- (e) 訊息傳遞抑制劑；
- (f) 順鉑或鉑類似物；
- (g) 烷化劑；
- (h) 抗-微管蛋白劑；
- (i) 抗代謝劑；
- (j) 小蘖鹼；
- (k) 芹菜素；
- (l) 氨萘非特(amonafide)；
- (m) 長春花生物鹼；
- (n) 5-氟尿嘧啶；
- (o) 薑黃素；
- (p) NF-κB 抑制劑；
- (q) 迷迭香酸；

(r) 米托胍腙；及

(s) 漢防己甲素。

73. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括：

(a) 己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及

(b) 選自下列者所組成群組之歷經化療增敏作用之治療藥劑：

(i) 拓樸異構酵素抑制劑；

(ii) 偽核昔；

(iii) 偽核昔酸；

(iv) 胸昔酸合成酶抑制劑；

(v) 訊息傳遞抑制劑；

(vi) 順鉑或鉑類似物；

(vii) 烷化劑；

(viii) 抗-微管蛋白劑；

(ix) 抗代謝劑；

(x) 小蘖鹼；

(xi) 芹菜素；

(xii) 秋水仙素或秋水仙素之類似物；

(xiii) 染料木素；

(xiv) 依託泊甙；

(xv) 阿糖胞昔；

- (xvi) 喜樹鹼；
- (xvii) 長春花生物鹼；
- (xviii) 5-氟尿嘧啶；
- (xix) 薑黃素；
- (xx) NF-κB 抑制劑；
- (xxi) 迷迭香酸；及
- (xxii) 米托胍腙；

其中該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥作為化療增敏劑。

74. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括：

- (a) 己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及
- (b) 選自下列者所組成群組之歷經化療增效作用之治療藥劑：

- (i) 拓樸異構酵素抑制劑；
- (ii) 偽核苷；
- (iii) 偽核苷酸；
- (iv) 胸苷酸合成酶抑制劑；
- (v) 訊息傳遞抑制劑；
- (vi) 順鉑或鉑類似物；
- (vii) 烷化劑；

- (viii) 抗-微管蛋白劑；
- (ix) 抗代謝劑；
- (x) 小蘖鹼；
- (xi) 芹菜素；
- (xii) 秋水仙素或秋水仙素之類似物；
- (xiii) 染料木素；
- (xiv) 依託泊甙；
- (xv) 阿糖胞苷；
- (xvi) 喜樹鹼；
- (xvii) 長春花生物鹼；
- (xviii) 5-氟尿嘧啶；
- (xix) 薑黃素；
- (xx) NF-κB 抑制劑；
- (xxi) 迷迭香酸；
- (xxii) 米托胍腙；及
- (xxiii) 漢防己甲素；

其中該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥作為化療增效劑。

75. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥歷經原料藥產品改良，其中該原料藥產品改良係選自下列者所組成群組：



- (i) 鹽形成；
- (ii) 製備成均勻晶體結構；
- (iii) 製備成純異構物；
- (iv) 增加純度；
- (v) 較低殘留溶劑含量之製備；及
- (vi) 較低殘留重金屬含量之製備。

76. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥及稀釋劑，其中該稀釋劑係選自下列者所組成群組：

- (i) 乳狀液；
- (ii) 二甲基亞礦(DMSO)；
- (iii) N-甲基甲醯胺(NMF)；
- (iv) 二甲基甲醯胺(DMF)；
- (v) 二甲基乙醯胺(DMA)；
- (vi) 乙醇；
- (vii) 苯甲醇；
- (viii) 含葡萄糖注射用水；
- (ix) 蘿蔔油聚氧乙烯醚；
- (x) 環糊精；及
- (xi) PEG。

77. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或

己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥及溶劑系，其中該溶劑系係選自下列者所組成群組：

- (i) 乳狀液；
- (ii) DMSO；
- (iii) NMF；
- (iv) DMF；
- (v) DMA；
- (vi) 乙醇；
- (vii) 苯甲醇；
- (viii) 含葡萄糖注射用水；
- (ix) 蘿麻油聚氧乙烯醚；
- (x) PEG；及
- (xi) 鹽系。

78. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥及賦形劑，其中該賦形劑係選自下列者所組成群組：

- (i) 甘露醇；
- (ii) 白蛋白；
- (iii) EDTA；
- (iv) 亞硫酸氫鈉；
- (v) 苯甲醇；

- (vi) 碳酸鹽緩衝劑；
- (vii) 磷酸鹽緩衝劑；
- (viii) PEG；
- (ix) 維他命 A；
- (x) 維他命 D；
- (xi) 維他命 E；
- (xii) 酯酶抑制劑；
- (xiii) 細胞色素 P450 抑制劑；
- (xiv) 多藥抗藥性(MDR)抑制劑；
- (xv) 有機樹脂；
- (xvi) 清潔劑；
- (xvii) 紫蘇醇或其類似物；及
- (xviii) 通道形成受體之活化劑。

79. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥納入選自下列者所組成群組的劑型：

- (i) 錠劑；
- (ii) 膠囊；
- (iii) 局部用凝膠；
- (iv) 局部用乳膏；
- (v) 貼片；
- (vi) 栓劑；
- (vii) 冷凍乾燥填充劑型；

- (viii) 立即釋放配方；
- (ix) 緩慢釋放配方；
- (x) 控制釋放配方；及
- (xi) 膠囊中之液體。

80. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥納入選自阻擋光線之琥珀色瓶及有特殊塗層之瓶塞而改良貨架期安定性所組成群組之藥劑套組與包裝。

81. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括：

(a) 該己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥；及

(b) 藥物遞送系統，其中該藥物遞送系統係選自下列者所組成群組：

- (i) 口服劑型；
- (ii) 奈米晶體；
- (iii) 奈米粒子；
- (iv) 共溶劑；
- (v) 醬劑；
- (vi) 糖漿；
- (vii) 生物可蝕性聚合物；
- (viii) 微脂體；

- (ix) 緩慢釋放之可注射凝膠；
 - (x) 微球粒；及
 - (xi) 有表皮細胞生長因子受體結合胜肽之標靶組合物。
82. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括經修改己糖醇衍生物，而該修改係選自下列者所組成群組：
- (a) 改變側鏈以增加或減少親油性；
 - (b) 添加附加化學功能以改變選自反應性、電子親和力及結合能力所組成群組之特性；及
 - (c) 改變鹽形式。
83. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，而其等係以選自下列者所組成群組之藥物接合型存在於組成物中：
- (i) 聚合物系；
 - (ii) 聚乳酸；
 - (iii) 聚乙醇酸；
 - (iv) 肽；
 - (v) 多價連接子；
 - (vi) 免疫球蛋白；
 - (vii) 環糊精聚合物；

- (ix) 改質運鐵蛋白；
- (x) 疏水性或疏水性-親水性聚合物；
- (xi) 與膦甲酸偏酯之接合物；
- (xii) 與包含帶電交聯子之細胞結合劑之接合物；及
- (xiii) 經由連接子與 β -葡萄糖醛酸苷之接合物。

84. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該組成物包括前藥系形式之己糖醇衍生物、經修改己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改己糖醇衍生物之衍生物或類似物，其中該前藥系係選自下列者所組成群組：

- (i) 酶敏感酯類；
- (ii) 二聚物；
- (iii) 希夫鹼；
- (iv) 吡哆醛複合物；
- (v) 咖啡因複合物；
- (vi) 釋放一氧化氮前藥；
- (vii) 有纖維母細胞活化蛋白 α -可裂解寡勝肽之前藥；
- (viii) 與乙醯化或胺甲醯化劑反應之產物；
- (ix) 己酸酯接合物；
- (x) 聚合物-藥劑接合物；及
- (xi) 歷經氧化還原活化作用之前藥。

85. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中治療

藥劑為己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，及該組成物進一步包括至少一種另外之治療藥劑而形成多藥系統，其中該至少一種另外治療藥劑選自下列者所組成群組：

- (i) 多藥抗藥性抑制劑；
- (ii) 專一性藥物抗藥性抑制劑；
- (iii) 有選擇性酵素之專一性抑制劑；
- (iv) 訊息傳遞抑制劑；
- (v) 修復酶抑制劑；及
- (vi) 具非重疊副作用之拓樸異構酵素抑制劑。

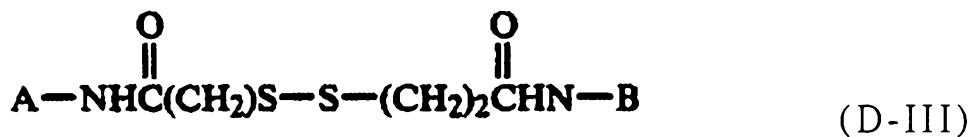
86. 如申請專利範圍第 63 項所述之醫藥組成物，其中該己糖醇衍生物係選自雙脫水半乳糖醇、雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物、二乙醯雙脫水半乳糖醇及二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物所組成群組。

87. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該治療藥劑為該己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生物、類似物或前藥，且該組成物另外包括對抗骨髓抑制之藥劑，其中該對抗骨髓抑制之藥劑為二硫代胺甲酸酯。

88. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該治療藥劑為己糖醇衍生物、經修改烷化己糖醇衍生物、或己糖醇衍生物或經修改烷化己糖醇衍生物之衍生

物、類似物或前藥，且該組成物另外包括增加該經取代己糖醇通過血腦屏障能力的藥劑，其中該增加經取代己糖醇通過血腦屏障能力的藥劑係選自下列者所組成群組：

(a) 結構式(D-III)之嵌合勝肽：



其中：(A) A 為體抑素、促甲狀腺激素釋放激素(TRH)、血管加壓素、 α 干擾素、內啡肽、胞壁醯二肽或ACTH 4-9 類似物；及 (B) B 為胰島素、IGF-I、IGF-II、運鐵蛋白、陽離子化(鹼性)白蛋白或泌乳素；或結構式(D-III)之嵌合勝肽中 A 與 B 之間之二硫化物接合鍵橋經亞式(D-III(a))之鍵橋置換者：

A-NH(CH₂)₂S-S-B (可裂解鏈結) (D-III(a))

其中使用半胱胺及 EDAC 作為鍵橋試劑而形成該鍵橋；或結構式(D-III)之嵌合勝肽中 A 與 B 之間之二硫化物接合鍵橋經亞式(D-III(b))之鍵橋置換者：

A-NH=CH(CH₂)₃CH=NH-B (不可裂解鏈結) (D-III(b))

其中使用戊二醛作為鍵橋試劑而形成該鍵橋；

(b) 包括抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白之組成物，該抗生物素蛋白或抗生物素蛋白融合蛋白係鍵結於生物素化之經取代己糖醇衍生物而形成抗生物素蛋白-生物素-藥劑複合物該複合物中包含選自胰島素、運鐵蛋白、抗-受體單株抗體、陽離子化蛋白



及凝集蛋白所組成群組之蛋白質；

(c) 聚乙二醇化且包含經取代己糖醇衍生物之中性微脂體，其中聚乙二醇鏈與至少一個可傳輸胜肽或標靶藥劑接合；

(d) 結合人胰島素受體之擬人化鼠源抗體而此人胰島素受體經由抗生物素蛋白-生物素鏈結而連接經取代己糖醇衍生物；及

(e) 包括第一節段及第二節段之融合蛋白：該第一節段包括抗體可變區，該抗體可變區可識別與該抗體可變區結合後進行抗體受體介導的胞吞作用之細胞的表面抗原，及，該第一節段視需要，進一步包括抗體恆定區之至少一個功能域；第二節段包括選自抗生物素蛋白、抗生物素蛋白突變蛋白、化學改質抗生物素蛋白衍生物、鏈黴抗生物素蛋白、鏈黴抗生物素蛋白突變蛋白及化學改質鏈黴抗生物素蛋白衍生物所組成群組之蛋白質功能域，其中融合蛋白經由與生物素之共價連接而連接經取代己糖醇。

89. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該烷化己糖醇衍生物為雙脫水半乳糖醇。
90. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該烷化己糖醇衍生物為雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物。
91. 如申請專利範圍第 90 項所述之醫藥組成物，其中該雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物為選自下列者所組成

群組之雙脫水半乳糖醇衍生物：(i) 雙脫水半乳糖醇之兩個羥基之一個或兩個氫經低碳數烷基置換之雙脫水半乳糖醇衍生物；(ii) 附於兩個環氧化物環之一個或多個氫經低碳數烷基置換之雙脫水半乳糖醇衍生物；(iii) 存在於雙脫水半乳糖醇中之附於帶有羥基之相同碳原子上之一個或兩個甲基經 C₂-C₆ 低碳數烷基置換之雙脫水半乳糖醇衍生物；及(iv) 存在於雙脫水半乳糖醇中之附於帶有羥基之相同碳原子上之一個或兩個甲基經由用鹵基置換甲基之氫而經鹵基取代之雙脫水半乳糖醇衍生物。

92. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該烷化己糖醇衍生物為二乙醯雙脫水半乳糖醇。
93. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該烷化己糖醇衍生物為二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物。
94. 如申請專利範圍第 93 項所述之醫藥組成物，其中該二乙醯雙脫水半乳糖醇之衍生物或類似物為選自下列者所組成群組之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物：(i) 乙醯基團部分之一個或兩個甲基經 C₂-C₆ 低碳數烷基置換之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物；(ii) 附於環氧化物環之一個或兩個氫經低碳數烷基置換之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物；(iii) 附於帶有乙醯基之相同碳原子上之一個或兩個甲基經 C₂-C₆ 低碳數烷基置換之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物；及(iv) 附於帶有羥基之相

同碳原子上之一個或兩個甲基經由用鹵基置換甲基之氫而經鹵基取代之二乙醯雙脫水半乳糖醇衍生物。

95. 如申請專利範圍第 66 項所述之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經配製而發揮對抗癌症幹細胞之細胞毒性作用。
96. 一種套組，包括分離包裝之包括用於治療惡性腫瘤之 2 種或更多種不同劑量之己糖醇衍生物。
97. 如申請專利範圍第 96 項所述之套組，其中該己糖醇衍生物為選自雙脫水半乳糖醇及二乙醯雙脫水半乳糖醇所組成群組。
98. 如申請專利範圍第 96 項所述之套組，其中該己糖醇衍生物為雙脫水半乳糖醇。
99. 如申請專利範圍第 98 項所述之套組，其中該 2 種或更多種不同劑量為：
- (a) 1.5 mg/m^2 及 3.0 mg/m^2 ；
 - (b) 1.5 mg/m^2 、 3.0 mg/m^2 及 5.0 mg/m^2 ；
 - (c) 1.5 mg/m^2 、 3.0 mg/m^2 、 5.0 mg/m^2 及 10 mg/m^2 ；
 - (d) 1.5 mg/m^2 、 3.0 mg/m^2 、 5.0 mg/m^2 、 10 mg/m^2 及 15 mg/m^2 ；
 - (e) 10 mg/m^2 ；(iv) 1.5 mg/m^2 、 3.0 mg/m^2 、 5.0 mg/m^2 、 10 mg/m^2 、 15 mg/m^2 、 15 mg/m^2 及 20 mg/m^2 ；
 - (f) 1.5 mg/m^2 、 3.0 mg/m^2 、 5.0 mg/m^2 、 10 mg/m^2 、 15 mg/m^2 、 20 mg/m^2 及 25 mg/m^2 ；
 - (g) 1.5 mg/m^2 、 3.0 mg/m^2 、 5.0 mg/m^2 、 10 mg/m^2 、 15 mg/m^2 、 20 mg/m^2 及 25 mg/m^2 ；

15 mg/m²、20 mg/m²、25 mg/m²及 30 mg/m²；及

(h) 1.5 mg/m²、3.0 mg/m²、5.0 mg/m²、10 mg/m²、
15 mg/m²、20 mg/m²、25 mg/m²、30 mg/m²及 40 mg/m²。

100. 如申請專利範圍第 96 項所述之套組，其中該己糖醇衍
生物為醫藥組成物之形式。

101. 如申請專利範圍第 96 項所述之套組，其中該劑量裝配
於泡罩包裝中。

102. 如申請專利範圍第 96 項所述之套組，其中該套組另外
包括使用說明。

