

申請日期：89.3.27	案號：89105564
類別：A61K 31/00	公告本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	使用泰莫佐羅之癌症改良治療方法
	英文	IMPROVED CANCER TREATMENT WITH TEMOZOLOMIDE
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 摩翰梅 H. 拉賈巴
	姓名 (英文)	1. MOHAMED H. RAGAB
	國籍	1. 美國
	住、居所	1. 美國新澤西州威斯特費爾德市貝頓大道1616號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美國先靈大藥廠
	姓名 (名稱) (英文)	1. SCHERING CORPORATION
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號
	代表人 姓名 (中文)	1. 詹姆斯·阿·尼爾森
	代表人 姓名 (英文)	1. JAMES R. NELSON



本案已向

國(地區)申請專利

美國 US

申請日期

1999/03/30 09/281,348

案號

主張優先權

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

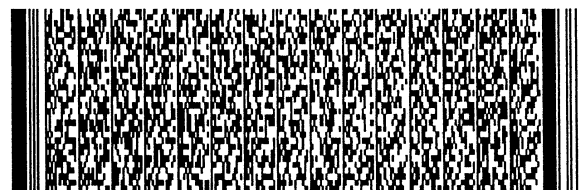
本發明係關癌症的治療，特別是使用泰莫佐羅的癌症治療方法。

本發明之背景

已知泰莫佐羅具有抗腫瘤的效果。舉例而言，一研究發現，17%的發展型黑色素瘤患者達成臨床反應(Newlands 泰莫佐羅，et al. Br. J. Cancer 65(2) 287-291 (1992))。另一研究則發現有21%的發展型黑色素瘤患者達成臨床反應(Journal of Clinical Oncology Vol 13, No.4 (April), 1995, pp 910-913)。目前尚知使用泰莫佐羅治療成人神經膠質瘤的方法(Eur. J. Cancer 1993; 29A:940)。目前並已揭示使用泰莫佐羅治療成人下列癌症的方法：轉移性黑色素瘤、高等級神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤及其他腦瘤；肺癌、乳癌、睪丸癌；結腸及直腸癌；惡瘤；肉瘤；淋巴瘤；白血病；及蕈樣肉芽腫。本發明發現以前，一般接受的泰莫佐羅投與方法為，以為期28天的週期投與該藥物，其中，於該週期的前5天每日一次投與該藥物，接著休息23天，其間不投與該藥物(Newlands 泰莫佐羅et al. Br. J. Cancer 65(2) 287-291 (1992))。亦已執行一臨床試驗，其中連續6至7週每日一次投與泰莫佐羅，其間並結合放射治療。詳見如Brock 泰莫佐羅et al., Cancer Research 58, 4363-4367 (1998)。

本發明概述

提供一種治療罹患癌症病患的方法，其以週期式服藥計



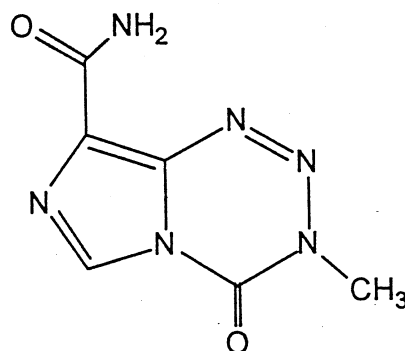
五、發明說明 (2)

劃，對病患投與至少其中兩次週期的泰莫佐羅，其中每次週期的服藥期間為5至25天，其間需每日投與一劑量為40至150毫克/平方公尺/日的泰莫佐羅，接續一為期5至14天的休息期，其間不投與泰莫佐羅。

本發明之進一步觀點為，提供一種投與泰莫佐羅的醫藥套組，其中包含根據先前設定之週期式服藥計劃印上投與泰莫佐羅的用藥指示，其且以單位劑量供給至少一週期份量之泰莫佐羅，其中每單位劑量含有5至250毫克之泰莫佐羅及醫藥上可接受之載體。

詳細說明

「泰莫佐羅」此術語意指一種具有下列化式的化合物：



泰莫佐羅的化學名稱之一為3,4-二氫-3-甲基-4-氧基咪唑基-[5,1-d]1,2,3,4-四吡-8-醯亞胺。已熟知泰莫佐羅之合成法。舉例而言，其見於Stevens et al., J. Med. Chem, 1984, 27, 196-201及Wang et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1994, pp 1687-1688。

如文中之使用方式，「毫克/平方公尺/日」此術語意指



五、發明說明 (3)

一種以病患每平方公尺的體表面積來計量之每日劑量。

如文中之使用方式，「病患」此術語意指一種哺乳類動物，尤其特指人類。

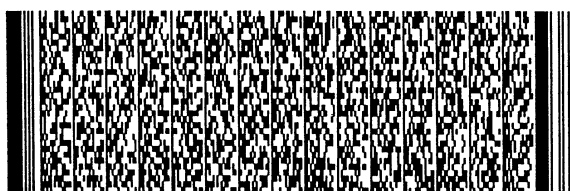
可以本發明治療之癌症實例包括一但不局限於一黑色素瘤、高級次神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤及其他腦瘤；肺癌、乳癌、睪丸癌；腸胃部位之癌症包括結腸、直腸、胰臟及胃癌；肝細胞癌；頭頸部癌症；前列腺癌、腎細胞惡瘤；腎上腺惡瘤；肉瘤；淋巴瘤；白血病；及蕈樣肉芽腫。本發明周詳地考慮到治療自癌症發現到發展期之間上述及其他癌症的各個階段。本發明含括原發性癌症及其轉移的治療方式。

罹患癌症之病患將可能表現下列徵象及徵候：

- (a) 如惡瘤般腫瘤之出現，
- (b) 疲倦，
- (c) 疼痛，
- (d) 對腫瘤負擔能力的狀態降低，及
- (e) 與每種具體癌症有關之已知徵候。

根據本發明之休息期（在服藥週期中不投與泰莫佐羅的部分期間）介於5至14天一較佳者為5至10天，更佳者為一星期。根據本發明之服藥週期為5至25天較佳者為1，2，或3週，較佳者為1或3星期。可繼續此週期至需要程度，以引致治癒、緩解或根除治療中的癌症。

本發明中服藥期間的每日劑量介於40至150毫克/平方公尺/日，較佳者為40至125毫克/平方公尺/日，較佳者為75



五、發明說明 (4)

至125毫克/平方公尺/日。每日劑量可以單一劑量投與，或多劑量投與一其劑量合等於該單一劑量。舉例而言，100毫克/平方公尺的每日劑量可以兩次50毫克/平方公尺的劑量，或四次25毫克/平方公尺的劑量投與。惟若遇無忍受之副作用或血液毒性時，前文選出之劑量可予以降低。

泰莫佐羅的一種常見但可容忍之副作用為噁心與嘔吐。此副作用可於投與泰莫佐羅時合併投與止吐劑來緩和。較佳之止吐劑為歐丹西挫(Ondansetron)，以約8毫克之劑量，在泰莫佐羅投與前30分鐘口服服藥。亦可於需要時使用其他止吐劑如哈沙杜(Hasaldol)、鹽酸二苯胺明(Benadryl)、安定文(Ativan)。

泰莫佐羅的較佳投與劑型為口服膠囊，其中混合傳統的醫藥載體。較佳之泰莫佐羅膠囊調配物為：

原 料	毫克/每膠囊			
泰莫佐羅	5	20	100	250
無水乳糖NF	132.8	182.2	175.7	154.3
澱粉糖酸鈉NF	7.5	11.0	15.0	22.5
膠狀二氧化矽NF	0.2	0.2	0.3	0.7
酒石酸NF	1.5	2.2	3.0	9.0
硬脂酸NF	3.0	4.4	6.0	13.5
膠囊尺寸*	3	2	1	0

* 白色不透明、無保存劑、二件式的硬式明膠囊體。

泰莫佐羅其他可考慮之投與劑型有一若該種劑型可在市



五、發明說明 (5)

面上獲得一例如靜脈注射或輸注、使用緩釋劑型之脊內注射、糖漿、栓劑、經皮製劑、噴鼻劑等等。任例投與劑型要能傳送正確劑量且不破壞泰莫佐羅者皆可行。

在某些實例中為較佳之做法為，於本發明中週期服藥療法開始前，投與約100至500毫克/平方公尺之初始大的口服巨丸劑量。

根據本發明之醫藥套組，其中可使用任何適於提供至少一週期之泰莫佐羅的形式，並需具備一根據週期服藥計劃之投與方法的指示文字。實例含括，但不侷限於各樣容器（如瓶裝、紙盒、泡型塑料罩、袋裝及安瓿），其中若非附有說明週期式服藥計劃之指示性包裝仿單，即其中週期式服藥計劃之指示印於或固著於容器上。

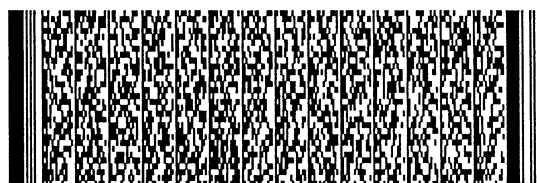
下式實例說明前述發明，然而此實例不應被理解為本發明觀點之侷限。

實例1

對於罹患神經膠細胞癌之病患以12次週期投與泰莫佐羅，每週期為期14天，每次週期均包括為期一星期之服藥期，其間以100毫克/平方公尺/日之速率投與泰莫佐羅，接續為期一星期之休息期，其間不投與泰莫佐羅。

實例2

對於罹患神經膠細胞癌之病患以6次週期投與泰莫佐羅，每週期為期28天，每次週期均包括為期三星期之服藥期，其間以100毫克/平方公尺/日之速率投與泰莫佐羅，接續為期一週之休息期，其間不投與泰莫佐羅。



五、發明說明 (6)

實例 3

對於罹患發展型黑色素癌之病患以12次週期投與泰莫佐羅，每週期為期14天，每次週期均包括為期一星期之治療，其間以100毫克/平方公尺/日之速率投與泰莫佐羅，接續為期一星期之休息期，其間不投與泰莫佐羅。

實例 4

對於罹患發展型黑色素癌之病患以6次週期投與泰莫佐羅，每週期為期28天，每次週期均包括為期三星期之治療，其間以100毫克/平方公尺/日之速率投與泰莫佐羅，接續為期一星期之休息期，其間不投與泰莫佐羅。

當吾人結合上述確立之具體實施方法以說明本發明時，許多相關之替代選擇、修正、變異對技藝中普通技巧而言為顯而易見。所有這些替代選擇、修正、變異亦將屬於本發明之精神及觀點範圍之內。



四、中文發明摘要 (發明之名稱：使用泰莫佐羅之癌症改良治療方法)

提供一種治療罹患癌症病患之方法，其中將泰莫佐羅 (temozolomide) 以至少兩週期之循環投藥計劃投與病患，其中每一週期的服藥期為5至25天，其間需每日投與泰莫佐羅，次劑量為40至150毫克/平方公尺/日，接著為其間不予投藥泰莫佐羅為期5至14天的休息期。

尚提供一種投與泰莫佐羅之醫藥組套，其印刷有根據先前設定之週期式服藥計劃之泰莫佐羅的用藥指示，以及以單位劑量供給至少一次週期份量的泰莫佐羅，其中每單位劑量含有5至250毫克之泰莫佐羅及醫藥上可接受之載體。

英文發明摘要 (發明之名稱：IMPROVED CANCER TREATMENT WITH TEMOZOLOMIDE)

A method for treating a patient afflicted with cancer is provided, in which temozolomide is administered to the patient for at least two cycles of a cyclical dosing schedule, wherein each cycle has a dosing period of 5 to 25 days, in which temozolomide is administered daily, at a dose of 40 to 150 mg/m²/day, followed by a rest period of 5 to 14 days in which temozolomide is not administered.

Also provided is a medical kit for administering



四、中文發明摘要 (發明之名稱：使用泰莫佐羅之癌症改良治療方法)

英文發明摘要 (發明之名稱：IMPROVED CANCER TREATMENT WITH TEMOZOLOMIDE)

temozolomide, having printed instructions for administering temozolomide according to the cyclical dosing schedule set forth above, and a supply of temozolomide in dosage units for at least one cycle, wherein each dosage unit contains 5 to 250 mg of temozolomide and a pharmaceutically acceptable carrier.



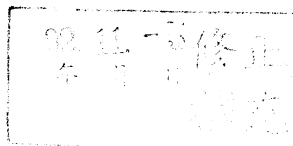
I276434

案號 89105564

P> 年 11 月 日

修正

圖式簡單說明



六、申請專利範圍

1. 一種治療癌症之醫藥組合物，其包含有效量之泰莫佐羅(temozolomide)及藥學上可接受之賦形劑，其中泰莫佐羅係以至少兩週期之循環服藥計劃投與病患，其中每一週期的服藥期為5至25天，且每日投與劑量為40至150毫克/平方公尺/日，接著為其間不予投藥泰莫佐羅為期5至14天的休息期。

2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中休息期為5至10日。

3. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中每日劑量為75至125毫克/平方公尺/日。

4. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中休息期為一星期。

5. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其中每日劑量為75至125毫克/平方公尺/日。

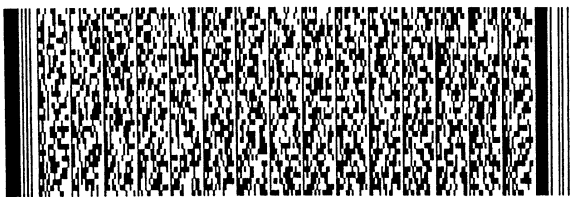
6. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中服藥期為一、二或三星期。

7. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中休息期為一星期。

8. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中服藥期為一星期。

9. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其中每日劑量為75至125毫克/平方公尺/日。

10. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中服藥期為三星期。



六、申請專利範圍

11. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中每日劑量為75至125毫克/平方公尺/日。

12. 一種用於以至少兩週期之循環服藥計劃對癌症病患施用泰莫佐羅的醫藥套組，其中每次週期的服藥期為5至25天，其間需每日投與一次劑量為40至150毫克/平方公尺/日的泰莫佐羅，接續一為期5至14天的休息期，其間不投與泰莫佐羅，該醫藥套組包含至少一次週期份量之泰莫佐羅，其中每單位劑量含5至250毫克之泰莫佐羅及醫藥上可接受之載劑。

13. 根據申請專利範圍第12項之醫藥套組，其中所指示之休息期為5至10天。

14. 根據申請專利範圍第13項之醫藥套組，其中所指示之每日劑量為75至125毫克/平方公尺/日。

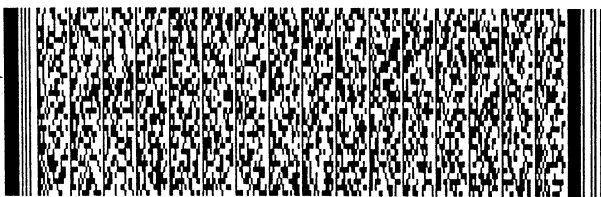
15. 根據申請專利範圍第12項之醫藥套組，其中所指示之休息期為一星期。

16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥套組，其中所指示之每日劑量為75至125毫克/平方公尺/日。

17. 根據申請專利範圍第15項之醫藥套組，其中所指示之服藥期為一、二或三星期。

18. 根據申請專利範圍第15項之醫藥套組，其中所指示之服藥期為一星期，且其中指示之每日劑量為75至125毫克/平方公尺/日。

19. 根據申請專利範圍第15項之醫藥套組，其中所指示之服藥期為三星期，且其中指示之每日劑量為75至125毫



六、申請專利範圍

克 / 平方公尺 / 日。

