

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

97116863

A61K 31/395 (2006.01)

※ 申請日期：

97.5.7

※IPC 分類：~~A61K~~

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 9/14 (2006.01)

使用含有泰莫佐羅(TEMOZOLOMIDE)之靜脈注射用調配物的治療方法

A61P 35/00 (2006.01)

METHODS OF TREATMENT USING INTRAVENOUS

FORMULATIONS COMPRISING TEMOZOLOMIDE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-0530, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 瑪拉茲 亞布塔瑞夫
ABUTARIF, MALAZ
2. 保羅 史塔克基維契
STATKEVICH, PAUL

國 籍：(中文/英文)

1. 約旦 JORDAN
2. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年05月08日；60/916,622

2. 美國；2007年12月14日；61/013,743

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用含有泰莫佐羅(temozolomide)之靜脈注射用調配物經特定輸注時間治療增生性病徵之方法及藥品。該等方法及藥品尤其適用於不能吞嚥口服調配物之患者。該等方法及藥品亦對已接受其它治療性處理之患者提供額外便利。

【先前技術】

腦腫瘤佔所有惡性疾病之約2%。Stupp等人，J. Clin. Onc., 20(5):1375-1382 (2002)。在美國，每年確診超過17,000個病例，且有約13,000個相關死亡病例。治療惡性神經膠質瘤之標準方案涉及減瘤，其係於可行時，進行外科切除術，接著在使用或不使用輔助化療之情況下，進行放射線療法(RT)。前文所述Stupp等人之文獻。

泰莫佐羅，又稱為TMZ(由美商先靈大藥廠以Temodar®之商標在美國銷售，且以Temodal®之商標在歐洲銷售)為一種核准用於治療腦腫瘤之化療劑。泰莫佐羅之化學名稱為3,4-二氫-3-甲基-4-氧代咪唑[5,1-d]-不對稱-四嗪-8-甲醯胺(參見美國專利第5,260,291號)。在生物條件下，泰莫佐羅藉由pH依賴性水解降解成其活性代謝物MTIC(3-甲基-(三氫烯-1-基)咪唑-4-甲醯胺)。泰莫佐羅或MTIC之細胞毒性被認為主要歸因於DNA之烷基化作用。烷基化(甲基化)作用主要發生在鳥嘌呤之O⁶及N⁷位置處。

Temodar®膠囊目前在美國係指示用於治療新近確診罹

患多形性神經膠質母細胞瘤以及難治性分化不良星狀細胞瘤之成年患者，亦即經使用亞硝基脲及丙卡巴肼 (procarbazine) 之療法治療而疾病惡化首次復發之患者。Temodal® 膠囊目前在歐洲係核准用於治療患有惡性神經膠質瘤，例如經標準療法後復發或惡化之多形性神經膠質母細胞瘤或分化不良星狀細胞瘤。

由於疾病惡化或年齡，接受TMZ治療之患者亞群在吞嚥口服調配物上有困難。吞嚥困難可引起不良之患者順應性，在某些情況下，患者完全不能服用口服調配物，因而造成藥物僅達到低於最佳之治療效果。因此，亟需開發TMZ之靜脈注射用(IV)調配物及施用該等調配物之方法。該調配物將提供吞嚥困難患者一種替代之用藥途徑。此外，該調配物將對已接受其它治療劑之患者提供明顯之便利性。

為取得TMZ之IV調配物之藥品許可證，必需進行大型臨床功效試驗，或進行口服(PO)及IV調配物之生物相等性試驗。為達到生物相等性，TMZ與MTIC在IV投藥後之藥物動力學(PK)分布必須與彼等經PO投藥後之藥物動力學分布相等。詳言之，經IV投藥所獲之TMZ及MTIC之藥物動力學參數最大血漿濃度(Cmax)及血漿濃度-時間曲線下之總面積(AUC)必須與彼等經PO投藥所獲者相等，並具有90%信賴區間(亦即在80-125%之比率之內)。儘管已知TMZ及MTIC用於經口投藥之PK分布(參見例如 Baker, Clinical Cancer Research, 5:309-317 (1999))，但尚未知彼等用於IV

投藥之PK分布。

與建立口服及IV調配物之生物等效性有關之因素為TMZ之生物可用率。一般而言，經口投與之藥物之生物可用率可不同於同一藥物靜脈內投與之生物可用率。此係由於首次通過效應及/或不完全吸收。舉例而言，當經口投與藥物時，其首先得以吸收至胃腸道內。所吸收之藥物穿過胃腸道膜進入心血管靜脈中，該等靜脈又載運其至肝臟且隨後至心臟。心臟隨後分配藥物至全身血液循環中。當藥物通過肝臟時，其可得以代謝且所吸收藥物之較小部分將進入全身循環中，藉此降低藥物之生物可用率。另一方面，IV投藥使藥物直接注入全身循環中且因此避免首次通過效應。

儘管TMZ之經口生物可用率及PK分布為建立生物等效性中之重要因素，但其並不預示IV PK分布。因此，明顯需要測定TMZ及MTIC之靜脈內PK分布。該測定將適用於建立生物等效性且適用於支持TMZ之IV調配物之管理性批准。

【發明內容】

目前已發現TMZ在人類中展示高口服生物可用率(96%；範圍：89-100%；n=13個患者)。亦已發現靜脈內經約0.6小時至約2.9小時輸注含有TMZ之調配物竟然與TMZ及MTIC之經口PK分布相配。

因此，本發明提供使用含有泰莫佐羅之靜脈注射用調配物經特定輸注時間治療增生性病徵之方法。該等方法可用

以治療具有吞嚥困難且/或接受使用一或多種其它治療劑之治療的患者。

在某些實施例中，經約0.6小時至約2.9小時輸注靜脈注射用調配物。在某些實施例中，經約0.8小時至約2.5小時輸注靜脈注射用調配物。在某些實施例中，經約1小時至約2小時輸注靜脈注射用調配物。在某些實施例中，經約1小時至約1.75小時輸注靜脈注射用調配物。在某些實施例中，經約1.25小時至約1.75小時輸注靜脈注射用調配物。在其它實施例中，經約1.35小時至約1.65小時輸注靜脈注射用調配物。在其它實施例中，經約1.45小時至約1.55小時輸注靜脈注射用調配物。在其它實施例中，經約1.5小時輸注靜脈注射用調配物。

在某些實施例中，該等方法係用以治療患有選自以下各病之增生性病征的患者：癌瘤、肉瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、腦癌、腦腫瘤、黑色素瘤、肺癌、甲狀腺濾泡性癌、胰腺癌、分化不良星狀細胞瘤、膀胱癌、骨髓發育不良、前列腺癌、睪丸癌、淋巴瘤、白血病、蕁樣真菌病、頭部及頸部癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌及/或結腸癌或食道癌。在某些實施例中，增生性病征為腦腫瘤。在某些態樣中，腦腫瘤為神經膠質瘤。在某些態樣中，神經膠質瘤為分化不良星狀細胞瘤或多形性神經膠質母細胞瘤。在其它實施例中，增生性病征為黑色素瘤。在某些實施例中，增生性病征為肺癌。在某些態樣中，肺癌為非小細胞肺癌。在某些實施例中，增生性病征為癌瘤。在某些

實施例中，增生性病症為肉瘤。在某些實施例中，增生性病症為腦癌。在某些實施例中，增生性病症為甲狀腺濾泡性癌。在某些實施例中，增生性病症為胰腺癌。在某些實施例中，增生性病症為膀胱癌。在某些實施例中，增生性病症為骨髓發育不良。在某些實施例中，增生性病症為前列腺癌。在某些實施例中，增生性病症為睪丸癌。在某些實施例中，增生性病症為淋巴瘤。在某些實施例中，增生性病症為白血病。在某些實施例中，增生性病症為蕈樣真菌病。在某些實施例中，增生性病症為頭部及頸部癌。在某些實施例中，增生性病症為乳癌。在某些實施例中，增生性病症為卵巢癌。在某些實施例中，增生性病症為結腸直腸癌及/或結腸癌。在某些實施例中，增生性病症為食道癌。

在某些實施例中，靜脈注射用調配物含有水性稀釋劑、溶解增強劑、賦形劑、增積劑、緩衝劑或pH值調節劑中之一或更多者。

在某些實施例中，該等方法進一步包含投與一或多種其它治療劑。在某些實施例中，靜脈內投與該或該等其它治療劑。

在某些實施例中，治療增生性病症之方法含有根據給藥方案投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案係基於待治療之病狀。在某些實施例中，方案係基於獲自患者之試樣中的O⁶-甲基鳥嘌呤-DNA轉移酶(MGMT)基因之甲基化狀態。在其它實施例中，方案係基於獲自患者之

試樣中存在或不存在MGMT蛋白。在其它實施例中，方案係基於獲自患者之試樣中所偵測之MGMT蛋白的含量或酶活性。

在某些實施例中，在包裝有含有泰莫佐羅之醫藥調配物之產品資訊上描述治療增生性病徵之上述方法之一或多者，其中調配物經設計用於經約1小時至約2小時、較佳經約1.25至約1.75小時、較佳經約1.5小時靜脈內輸注投藥。產品資訊亦可描述如上所述之泰莫佐羅給藥方案之任一者。

在一較佳實施例中，本發明含有一種治療患有增生性病徵之患者的方法，其含有向該患者投與含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之調配物的步驟，其中藉由經約1小時至約2小時靜脈內輸注投與調配物且其中投與 150 mg/m^2 之調配物之單次劑量以獲得在約5.5至約10.6 $\mu\text{g/mL}$ 範圍內之泰莫佐羅之算術最大血漿濃度(C_{max})及在約137至約916 ng/mL 範圍內之MTIC之算術最大血漿濃度(C_{max})。在一實施例中，泰莫佐羅之算術平均最大血漿濃度(C_{max})為約7.4 $\mu\text{g/mL}$ 且MTIC之平均最大血漿濃度(C_{max})為約320 ng/mL 。

在另一較佳實施例中，本發明含有一種治療患有增生性病徵之患者的方法，其含有向有此需要之患者藉由經約1小時至約2小時靜脈內輸注投與含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之調配物的步驟，其中繼投與單次劑量為 150 mg/m^2 之調配物後泰莫佐羅之血漿濃度隨時間之曲線

圖得到範圍在約 17.6 至約 37.0 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}$)/mL 內之泰莫佐羅之算術 AUC(自時間零點至無限時點)且 MTIC 之血漿濃度隨時間之曲線圖得到範圍在約 481 至約 2639 ($\text{ng}\cdot\text{hr}$)/mL 內之 MTIC 之算術 AUC(自時間零點至無限時點)。在一實施例中，泰莫佐羅之算術平均 AUC(自時間零點至無限時點)為約 25 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}$)/mL 且 MTIC 之算術平均 AUC(自時間零點至無限時點)為約 1004 ($\text{ng}\cdot\text{hr}$)/mL。

在另一較佳實施例中，本發明含有一種治療患有增生性病徵之患者的方法，其含有向有此需要之患者藉由經約 1 小時至約 2 小時靜脈內輸注投與含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之調配物的步驟，其中投與單次劑量為 150 mg/m^2 之調配物達成：(a)範圍在約 5.5 至約 10.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 內之泰莫佐羅之算術最大血漿濃度(C_{max})及範圍在約 137 至約 916 ng/mL 內之 MTIC 之算術最大血漿濃度(C_{max})；及(b)其中泰莫佐羅之血漿濃度隨時間之曲線圖得到範圍在約 17.6 至約 37.0 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}$)/mL 內之泰莫佐羅之算術 AUC(自時間零點至無限時點)且 MTIC 之血漿濃度隨時間之曲線圖得到範圍在約 481 至約 2639 ($\text{ng}\cdot\text{hr}$)/mL 內之 MTIC 之算術 AUC(自時間零點至無限時點)。在一實施例中，泰莫佐羅之算術平均最大血漿濃度(C_{max})為約 7.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 且 MTIC 之平均最大血漿濃度(C_{max})為約 320 ng/mL ；且其中泰莫佐羅之算術平均 AUC(自時間零點至無限時點)為約 25 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}$)/mL 且 MTIC 之算術平均 AUC(自時間零點至無限時點)為約 1004 ($\text{ng}\cdot\text{hr}$)/mL。

在一較佳實施例中，增生性病症為神經膠質瘤或黑色素瘤且藉由經約1.5小時靜脈內輸注來投與調配物。

在某些實施例中，使用泵靜脈內輸注含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽的調配物。

在某些實施例中，含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之調配物進一步含有：(a)至少一種水性稀釋劑；及(b)至少一種足以大體上溶解泰莫佐羅之溶解增強劑，其中溶解增強劑係選自由尿素、L-組胺酸、L-蘇胺酸、L-天冬醯胺、L-絲胺酸及L-麩胺醯胺組成之群。在某些實施例中，調配物進一步含有：如請求項1-22中任一項之方法，其中調配物進一步含有甘露糖醇、L-蘇胺酸、聚山梨醇酯-80、脫水檸檬酸鈉及鹽酸。

在某些實施例中，含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之調配物進一步含有聚山梨醇酯80、L-蘇胺酸及甘露糖醇。

在某些實施例中，含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之調配物為凍乾粉末。在某些實施例中，於無菌水中再水合凍乾粉末。在某些實施例中，再水合調配物含有2.5 mg/mL泰莫佐羅。

在某些實施例中，以每日75 mg/m²之劑量投與調配物，歷時42個連續日。在其它實施例中，以每日150-200 mg/m²之劑量投與調配物，在28天週期內歷時5個連續日。在其它實施例中，以每日150-200 mg/m²之劑量投與調配物，在14天週期內歷時7個連續日。(所述劑量係基於體表

面積)。

在某些實施例中，接受含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之調配物的患者進一步接受伴隨的局部放射線療法。在某些實施例中，伴隨的局部放射線療法係由於30個部分中投與60 Gy組成。

本發明亦含有一種治療增生性病症之製造藥品，其含有：(a)含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥調配物，其中調配物呈凍乾粉末形式；及含有藉由經約1.5小時(90分鐘)靜脈內輸注投與醫藥調配物之用法說明的產品資訊。在一實施例中，產品資訊進一步含有藉由以每日75 mg/m²之劑量歷時42個連續日靜脈內輸注來投與調配物之用法說明。在一實施例中，產品資訊進一步含有投與伴隨的局部放射線療法之用法說明。在一實施例中，伴隨的局部放射線療法係由於30個部分中投與60 Gy組成。在另一實施例中，產品資訊進一步包含藉由以每日150-200 mg/m²之劑量在28天週期內歷時5個連續日靜脈內輸注來投與調配物的用法說明。在另一實施例中，產品資訊進一步包含藉由以每日150-200 mg/m²之劑量在14天週期內歷時7個連續日靜脈內輸注來投與調配物的用法說明。

在上述方法之任一者中，本發明可進一步包含經口投與包含泰莫佐羅之調配物。

【實施方式】

為可充分地理解本文中所述之本發明，闡明以下實施方式。

除非另作定義，否則本文中所有技術及科學術語皆具有與一般熟習本發明所屬之技術者通常所瞭解之含義相同的含義。儘管類似或等效於本文所述之方法及材料可用於實施或測試本發明，但適當之方法及材料係描述如下。材料、方法及實例僅為例示性且不意欲作為限制。本文中所提及之所有公開案、專利及其它文獻以引入的方式全部併入本文中。

在整個本說明書中，詞語"含有"應理解為意味包括所述整數或整數組但不排除任何其它整數或整數組。

為進一步定義本發明，本文中提供以下術語及定義。

術語"醫藥學上可接受之載劑或佐劑"係指可向患者連同泰莫佐羅一起投與且不破壞其藥理學活性之無毒載劑或佐劑。

術語"治療"意欲意謂減輕或緩解哺乳動物(諸如人類)之細胞增生性病徵之症狀或改良與細胞增生性病徵相關聯之可確定量測值。

術語"患者"係指動物，包括哺乳動物(例如人類)。

術語"增生性病徵"可為贅瘤。該等贅瘤為良性或惡性的。

術語"贅瘤"係指細胞之新近異常生長或比正常繁殖更快之異常細胞生長。贅瘤產生可呈良性或惡性之非結構化腫塊(腫瘤)。

術語"良性"係指非癌性腫瘤，例如其細胞並不侵入周圍組織或轉移至遠距離部位。

術語"惡性"係指有癌性、轉移性、侵入鄰近組織或不再處於正常細胞生長控制下之腫瘤。

術語"腦腫瘤"包括膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、室管膜瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、少突神經膠質瘤及腦膜瘤。

術語"生物可用率"係指來自藥品之活性成份或活性部分得以吸收且在作用部位上變得可利用之速率及程度。

術語"生物等效性"係指當在經適當設計之試驗中在相似條件下投與相同莫耳劑量時，不存在醫藥等效物或醫藥替代物中之活性成份或活性部分在藥物作用位點變得可利用之速率及程度的顯著差異。

術語"藥物動力學"係指藥物由身體吸收、分配、代謝及排除之過程。藥物動力學參數包括"最大血漿濃度"或"Cmax"及"在血漿濃度時間曲線下之面積"或"AUC"。

術語"血漿濃度"係指所研究患者之血液之血漿組份中的活性成份濃度。

術語"水性稀釋劑"係指適用於注射至患者中之水流體。

為達成本發明之目的，基於調配物之總重量來計算術語"重量百分比"或"wt%"。

術語"試樣"係指獲自或分離自腫瘤組織、腦組織、腦脊髓液、血液、血漿、血清、淋巴、淋巴結、脾臟、肝臟、骨髓或任何含有MGMT蛋白或MGMT基因之核酸之其它生物樣本的樣本。

術語"MGMT"係指O⁶-甲基鳥嘌呤-DNA甲基轉移酶。

MGMT亦稱為O⁶-烷基鳥嘌呤-DNA-烷基轉移酶(AGAT)。

術語"GM-CSF"意謂(a)具有大體上與由Lee等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 82:4360 (1985)所描述之成熟(亦即缺少信號肽)人類GM-CSF之序列一致的胺基酸序列且(b)具有與原生GM-CSF所共有之生物活性的蛋白質。

術語"胺基酸序列之大體一致性"意謂該等序列一致或相差一或多個並未大體上削弱生物活性之胺基酸變化(缺失、添加、取代)。

治療增生性病徵之方法

本發明提供一種藉由向患者經約0.6小時至約2.9小時投與泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽的靜脈注射用調配物來治療患有增生性病徵之患者的方法。

增生性病徵包括(但不限於)癌瘤、肉瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、腦癌、腦腫瘤、黑色素瘤、肺癌、甲狀腺濾泡性癌、胰腺癌、分化不良星狀細胞瘤、膀胱癌、骨髓發育不良、前列腺癌、睪丸癌、淋巴瘤、白血病、蕁樣真菌病、頭部及頸部癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸及癌/或結腸癌或食道癌。

在某些實施例中，該等方法係用以治療腦腫瘤、神經膠質瘤、黑色素瘤、肺癌、淋巴瘤、結腸直腸癌及/或結腸癌、頭部及頸部癌、乳癌、卵巢癌或食道癌。在某些實施例中，該等方法係用以治療腦腫瘤。在某些實施例中，該等方法係用以治療神經膠質瘤。在某些態樣中，神經膠質瘤為分化不良星狀細胞瘤或多形性神經膠質母細胞瘤。在

其它實施例中，該等方法係用以治療黑色素瘤。在某些實施例中，該等方法係用以治療肺癌。在某些態樣中，肺癌為非小細胞肺癌。在某些實施例中，該等方法係用以治療淋巴瘤。在某些實施例中，該等方法係用以治療結腸直腸癌及/或結腸癌。在某些實施例中，該等方法係用以治療頭部及頸部癌。在某些實施例中，該等方法係用以治療乳癌。在某些實施例中，該等方法係用以治療卵巢癌。在某些實施例中，該等方法係用以治療食道癌。

在某些實施例中，本發明之方法係用以藉由經約0.6小時至約2.9小時投與靜脈注射用調配物來治療患有增生性病徵之患者。在其它實施例中，經約0.8小時至約2.5小時輸注靜脈注射用調配物。在某些實施例中，經約0.9小時至約2小時輸注靜脈注射用調配物。在其它實施例中，經約1.25小時至約1.75小時輸注靜脈注射用調配物。在較佳實施例中，經約1.35小時至約1.65小時輸注靜脈注射用調配物。在更佳實施例中，經約1.45小時至約1.55小時輸注靜脈注射用調配物。在更佳實施例中，經約1.5小時投與靜脈注射用調配物。在該等實施例之某些態樣中，增生性病徵係選自癌瘤、肉瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、腦癌、腦腫瘤、黑色素瘤、肺癌、甲狀腺濾泡性癌、胰腺癌、分化不良星狀細胞瘤、膀胱癌、骨髓發育不良、前列腺癌、睪丸癌、淋巴瘤、白血病、蕈樣真菌病、頭部及頸部癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌及/或結腸癌或食道癌。在某些態樣中，增生性病徵為腦腫瘤。在某些態樣

中，增生性病症為神經膠質瘤。在某些態樣中，增生性病症為分化不良星狀細胞瘤或多形性神經膠質母細胞瘤。在其它態樣中，增生性病症為黑色素瘤。在某些態樣中，增生性病症為肺癌。在其它態樣中，肺癌為非小細胞肺癌。在某些態樣中，增生性病症為癌瘤。在某些態樣中，增生性病症為肉瘤。在某些態樣中，增生性病症為腦癌。在某些態樣中，增生性病症為甲狀腺濾泡性癌。在某些態樣中，增生性病症為胰腺癌。在某些態樣中，增生性病症為膀胱癌。在某些態樣中，增生性病症為骨髓發育不良。在某些態樣中，增生性病症為前列腺癌。在某些態樣中，增生性病症為睪丸癌。在某些態樣中，增生性病症為淋巴瘤。在某些態樣中，增生性病症為白血病。在某些態樣中，增生性病症為蕈樣真菌病。在某些態樣中，增生性病症為頭部及頸部癌。在某些態樣中，增生性病症為乳癌。在某些態樣中，增生性病症為卵巢癌。在某些態樣中，增生性病症為結腸直腸癌及/或結腸癌。在某些態樣中，增生性病症為食道癌。

用於該等方法中之靜脈注射用調配物

用於本發明之方法中之靜脈注射用調配物含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽。合適之醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)彼等由以下酸所製備之鹽：諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、順丁烯二酸、檸檬酸、乙酸、酒石酸、丁二酸、草酸、蘋果酸、麩胺酸、雙羥酸以及與列於 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)中之醫藥

學上可接受之鹽相關的其它酸。

在某些實施例中，泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽在調配物中以範圍在約1 wt%至約50 wt%內之量存在。在較佳實施例中，泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽在調配物中以範圍在約2 wt%至約30 wt%內之量存在。在更佳實施例中，泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽在調配物中以範圍在約4 wt%至約16 wt%內之量存在。

在某些實施例中，本發明之靜脈注射用調配物進一步含有至少一種水性稀釋劑及至少一種足以大體上溶解泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽的溶解增強劑。

根據此實施例，溶解於醫藥調配物中之泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之百分數可在約50%至約100%之範圍內。在較佳實施例中，百分數在約75%至約100%之範圍內。在更佳實施例中，百分數為約100%。

合適水性稀釋劑包括(但不限於)水、標準生理食鹽水、5%葡萄糖溶液及其混合物。

合適溶解增強劑包括(但不限於)尿素、L-組胺酸、L-蘇胺酸、L-天冬醯胺、L-絲胺酸、L-麩胺醯胺或其混合物。

溶解增強劑提高泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽溶解於水性稀釋劑中之速率。在至少一種水性稀釋劑中於25 mg小瓶中以溶解劑完全溶解泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽所花費的時間可在約30秒至約90秒之範圍內。在較佳實施例中，溶解時間在約30秒至約60秒之範圍內。在更多實施例中，溶解時間為約30秒。

在某些實施例中，將尿素用作溶解增強劑。根據此實施例，溶解增強劑可在調配物中以範圍在約4 wt%至約60 wt%內之量存在。在較佳實施例中，溶解增強劑可以範圍在約8 wt%至約30 wt%內之量存在。在更佳實施例中，溶解增強劑可以範圍在約12 wt%至約22 wt%內之量存在。

在某些實施例中，溶解增強劑為L-組胺酸、L-蘇胺酸、L-天冬醯胺、L-絲胺酸、L-麩胺醯胺或其混合物。根據此實施例，溶解增強劑可以範圍在約2 wt%至約60 wt%內之量存在。在較佳實施例中，溶解增強劑可以範圍在約4 wt%至約40 wt%內之量存在。在更佳實施例中，溶解增強劑可以範圍在約8 wt%至約20 wt%內之量存在。

在某些實施例中，溶解增強劑僅為L-組胺酸。根據此實施例，溶解增強劑可以範圍在約1 wt%至約30 wt%內之量存在。在較佳實施例中，溶解增強劑可以範圍在約2 wt%至約20 wt%內之量存在。在更佳實施例中，溶解增強劑可以範圍在約4 wt%至約10 wt%內之量存在。

在某些實施例中，本發明之靜脈注射用調配物進一步含有至少一種賦形劑。賦形劑可用以增加泰莫佐羅之溶解度。合適賦形劑包括(但不限於)聚山梨醇酯、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯或其合適之混合物。

在某些實施例中，賦形劑為聚山梨醇酯。合適聚山梨醇酯包括(但不限於)具有範圍在約500公克/莫耳至約1900公克/莫耳內之平均分子量的聚山梨醇酯。在較佳實施例中，聚山梨醇酯具有範圍在約800公克/莫耳至約1600公克/

莫耳內之平均分子量。在更佳實施例中，聚山梨醇酯具有範圍在約1000公克/莫耳至約1400公克/莫耳內之平均分子量。聚山梨醇酯之實例包括(但不限於)聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯21、聚山梨酸酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯61、聚山梨酸酯65、聚山梨醇酯81、聚山梨醇酯85及聚山梨醇酯120。在較佳實施例中，聚山梨醇酯為聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80或其混合物。

在某些實施例中，賦形劑為PEG。合適PEG包括(但不限於)具有範圍在約200公克/莫耳至約600公克/莫耳內之平均分子量的PEG。在較佳實施例中，PEG具有範圍在約200公克/莫耳至約500公克/莫耳內之平均分子量。在更佳實施例中，PEG具有範圍在約200公克/莫耳至約400公克/莫耳內之平均分子量。PEG之實例包括(但不限於)PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 540及PEG 600。

在某些實施例中，賦形劑為丙二醇。丙二醇為具有約76.1公克/莫耳之分子量的小分子。

在某些實施例中，賦形劑在靜脈注射用調配物中以範圍在約1 wt%至約50 wt%內之量存在。在較佳實施例中，賦形劑以範圍在約2 wt%至約30 wt%內之量存在。在更佳實施例中，賦形劑以範圍在約4 wt%至約16 wt%內之量存在。

在某些實施例中，本發明之靜脈注射用調配物進一步含有至少一種增積劑。合適增積劑包括(但不限於)甘露糖醇、乳糖、蔗糖、氯化鈉、海藻糖、右旋糖、澱粉、羥乙

基澱粉(hydroxyethylstarch)(羥乙基澱粉(hetastarch))、纖維素、環糊精、甘胺酸及其混合物。在此實施例之某些態樣中，增積劑為甘露糖醇。

在某些實施例中，增積劑在靜脈注射用調配物中以範圍在約20 wt%至約80 wt%內之量存在。在較佳實施例中，增積劑以範圍在約35 wt%至約65 wt%內之量存在。在更佳實施例中，增積劑以範圍在約40 wt%至約56 wt%內之量存在。

在某些實施例中，本發明之靜脈注射用調配物進一步含有至少一種緩衝劑。合適緩衝劑包括(但不限於)檸檬酸鹽緩衝劑、乳酸鋰、乳酸鈉、乳酸鉀、乳酸鈣、磷酸鋰、磷酸鈉、磷酸鉀、磷酸鈣、順丁烯二酸鋰、順丁烯二酸鈉、順丁烯二酸鉀、順丁烯二酸鈣、酒石酸鋰、酒石酸鈉、酒石酸鉀、酒石酸鈣、丁二酸鋰、丁二酸鈉、丁二酸鉀、丁二酸鈣、乙酸鋰、乙酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈣及其混合物。

在某些實施例中，緩衝劑為檸檬酸鹽緩衝劑。合適檸檬酸鹽緩衝劑包括(但不限於)單水合檸檬酸鋰、單水合檸檬酸鈉、單水合檸檬酸鉀、單水合檸檬酸鈣、二水合檸檬酸鋰、二水合檸檬酸鈉、二水合檸檬酸鉀、二水合檸檬酸鈣、三水合檸檬酸鋰、三水合檸檬酸鈉、三水合檸檬酸鉀、三水合檸檬酸鈣、四水合檸檬酸鋰、四水合檸檬酸鈉、四水合檸檬酸鉀、四水合檸檬酸鈣、五水合檸檬酸鋰、五水合檸檬酸鈉、五水合檸檬酸鉀、五水合檸檬酸鈣、六水合檸檬酸鋰、六水合檸檬酸鈉、六水合檸檬酸

鉀、六水合檸檬酸鈣、七水合檸檬酸鋰、七水合檸檬酸鈉、七水合檸檬酸鉀及七水合檸檬酸鈣。

在某些實施例中，緩衝劑在靜脈注射用調配物中以範圍在約 5 wt% 至約 60 wt% 內之量存在。在較佳實施例中，緩衝劑以範圍在約 10 wt% 至約 40 wt% 內之量存在。在更佳實施例中，緩衝劑以範圍在約 15 wt% 至約 28 wt% 內之量存在。

在某些實施例中，本發明之靜脈注射用調配物進一步含有 pH 值調節劑。合適 pH 值調節劑包括(但不限於)鹽酸、氫氧化鈉、檸檬酸、磷酸、乳酸、酒石酸、丁二酸及其混合物。在某些實施例中，pH 值調節劑為鹽酸。

在某些實施例中，pH 值調節劑在靜脈注射用調配物中以範圍在約 1 wt% 至約 20 wt% 內之量存在。在較佳實施例中，pH 調節劑以範圍在約 2 wt% 至約 12 wt% 內之量存在。在更佳實施例中，pH 調節劑以範圍在約 4 wt% 至約 8 wt% 內之量存在。

在某些實施例中，本發明之靜脈注射用調配物之 pH 值在約 2.5 至約 6.0 之範圍內。在較佳實施例中，pH 值在約 3.0 至約 4.5 之範圍內。在更佳實施例中，pH 值在約 3.8 至約 4.2 之範圍內。

在某些實施例中，靜脈注射用調配物含有泰莫佐羅、水性稀釋劑、尿素、鹽酸、至少一種檸檬酸鹽緩衝劑及甘露糖醇。

在某些實施例中，靜脈注射用調配物含有泰莫佐羅、尿

素、鹽酸、檸檬酸鹽緩衝劑、甘露糖醇及選自水、標準生理食鹽水、5%葡萄糖溶液及其混合物之水性稀釋劑。在此實施例之某些態樣中，泰莫佐羅以範圍在約1 wt%至約50 wt%內之量存在，鹽酸以範圍在約1 wt%至約20 wt%內之量存在，檸檬酸鹽緩衝劑以範圍在約5 wt%至約60 wt%內之量存在，尿素以範圍在約4 wt%至約60 wt%內之量存在且甘露糖醇以範圍在約10 wt%至約85 wt%內之量存在。

在某些實施例中，靜脈注射用調配物含有泰莫佐羅、聚山梨醇酯、鹽酸、至少一種檸檬酸鹽緩衝劑、甘露糖醇、水及選自由L-組胺酸、L-蘇胺酸、L-天冬醯胺、L-絲胺酸及L-麩胺醯胺組成之群的溶解增強劑。在此實施例之某些態樣中，泰莫佐羅以範圍在約1 wt%至約50 wt%內之量存在，鹽酸佔以範圍在約1 wt%至約20 wt%內之量存在，檸檬酸鹽緩衝劑以範圍在約5 wt%至約60 wt%內之量存在，聚山梨醇酯以範圍在約1 wt%至約50 wt%內之量存在，溶解增強劑以範圍在約2 wt%至約60 wt%內之量存在且甘露糖醇以範圍在約15 wt%至約85 wt%內之量存在。

在某些實施例中，靜脈注射用調配物含有泰莫佐羅、聚山梨醇酯、鹽酸、至少一種檸檬酸鹽緩衝劑、甘露糖醇、水及L-蘇胺酸。在此實施例之某些態樣中，靜脈注射用調配物含有泰莫佐羅、聚山梨醇酯80、鹽酸、檸檬酸鈉緩衝劑、甘露糖醇、水及L-蘇胺酸。

可根據美國專利6,987,108中所描述之方法製備本發明之靜脈注射用調配物，該專利全文以引入的方式併入本文

中。

給藥方案

根據給藥方案向患者投與本發明之靜脈注射用調配物。應瞭解對於任何特殊患者之特定給藥方案將視多種因素而定，該等因素包括物種、年齡、體重、體表面積、身高、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、排泄速率、藥物組合、所治療之特定疾病、病狀嚴重程度、患者之腎及肝功能、所使用之特定活性成份或其鹽及主治醫師之判斷。

在某些實施例中，根據表1中所呈現之給藥方案之一者投與本發明之靜脈注射用調配物以治療增生性病症。在某些實施例中，給藥方案為每日 $150\text{-}200\text{ mg/m}^2$ ，在28天週期內歷時5天。在其它實施例中，給藥方案為每日 100 mg/m^2 ，在21天週期內歷時14天。在其它實施例中，給藥方案為每日 150 mg/m^2 ，在14天週期內歷時7天。在其它實施例中，給藥方案為每日 75 mg/m^2 ，在56天週期內歷時42天。

在該等實施例之某些態樣中，增生性病症係選自癌瘤、肉瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、腦癌、腦腫瘤、黑色素瘤、肺癌、甲狀腺濾泡性癌、胰腺癌、分化不良星狀細胞瘤、膀胱癌、骨髓發育不良、前列腺癌、睪丸癌、淋巴瘤、白血病、蕈樣真菌病、頭部及頸部癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌及/或結腸癌或食道癌。在某些態樣中，增生性病症為腦腫瘤。在某些態樣中，增生性病症為神經膠質瘤。在某些態樣中，增生性病症為分化不良星狀細胞

瘤或多形性神經膠質母細胞瘤。在其它態樣中，增生性病症為黑色素瘤。在某些態樣中，增生性病症為肺癌。在其它態樣中，肺癌為非小細胞肺癌。在某些態樣中，增生性病症為癌瘤。在某些態樣中，增生性病症為肉瘤。在某些態樣中，增生性病症為腦癌。在某些態樣中，增生性病症為甲狀腺濾泡性癌。在某些態樣中，增生性病症為胰腺癌。在某些態樣中，增生性病症為膀胱癌。在某些態樣中，增生性病症為骨髓發育不良。在某些態樣中，增生性病症為前列腺癌。在某些態樣中，增生性病症為睪丸癌。在某些態樣中，增生性病症為淋巴瘤。在某些態樣中，增生性病症為白血病。在某些態樣中，增生性病症為蕈樣真菌病。在某些態樣中，增生性病症為頭部及頸部癌。在某些態樣中，增生性病症為乳癌。在某些態樣中，增生性病症為卵巢癌。在某些態樣中，增生性病症為結腸直腸癌及/或結腸癌。在某些態樣中，增生性病症為食道癌。

表 1

TMZ給藥方案及劑量強度					
方案編號	給藥方案	給藥時程	總劑量(毫克/平方公尺/4週)	劑量/週(毫克/平方公尺)	劑量強度
1	5/28	150-200 mg/m ² ，5天/28天週期(200 mg)	1000	250	1
2	高劑量250 mg/m ² ，歷時5/28	250 mg/m ² ，5/28，伴隨的w/a生長因子	1250	312	1.2
3	14/28	100 mg/m ² ，14天/28天週期	1400	350	1.4
4	高劑量300 mg/m ² ，歷時5/28	300 mg/m ² ，5/28，伴隨的w/a生長因子	1500	375	1.5
5	21/28	75 mg/m ² ，21天/28天週期	1575	393.75	1.6

6	42/56	75 mg/m ² ，6週/8週週期	3150	393.75	1.6
7	21/28	85 mg/m ² ，21天/28天週期	1785	446.25	1.8
8	高劑量350 mg/m ² ，歷時 5/28	350 mg/m ² ，5/28，伴隨的 w/a生長因子	1750	437.5	1.8
9	14天給藥/7天不 給藥	100 mg/m ² ，14天/21天週期	1400*	467	1.9
10	高劑量400 mg/m ² ，歷時 5/28	400 mg/m ² ，5/28，伴隨的 w/a生長因子	2000	500	2.0
11	7/7	150 mg/m ² ，7天/14天週期	2100	525	2.1
12	21/28	100 mg/m ² ，21天/28天週期	2100	525	2.1
13	14/28	150 mg/m ² ，14天/28天週期	2100	525	2.1
14	連續給藥	75 mg/m ² ，每日	2100	525	2.1
15	高劑量450 mg/m ² ，歷時 5/28	450 mg/m ² ，5/28，伴隨的 w/a生長因子	2250	562.5	2.25
16	14天給藥/7天不 給藥	150 mg/m ² ，14天/21天週期	2100*	700	2.8
17	連續給藥	100 mg/m ² ，每日	2800	700	2.8
18	高劑量250 mg/m ² ，歷時7/7	250 mg/m ² ，7/7，伴隨的 w/a生長因子	3500	875	3.5
19	高劑量300 mg/m ² ，歷時7/7	300 mg/m ² ，7/7，伴隨的 w/a生長因子	4200	1050	4.2

*表示在3週週期內所接受之總劑量

在某些實施例中，本發明之方法係用以治療神經膠質瘤。在某些實施例中，根據表1中所呈現之給藥方案之一者向患有神經膠質瘤之患者投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期內歷時5天。在其它實施例中，給藥方案為每日100 mg/m²，在21天週期內歷時14天。在其它實施例中，給藥方案為每日150 mg/m²，在14天週期內歷時7天。在其它實施例中，給藥方案為每日75 mg/m²，在56天週期內歷時42天。

在某些實施例中，本發明之方法係用以治療黑色素瘤。

在某些實施例中，根據表1中所呈現之給藥方案之一者向患有黑色素瘤之患者投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期內歷時5天。在其它實施例中，給藥方案為每日100 mg/m²，在21天週期內歷時14天。在其它實施例中，給藥方案為每日150 mg/m²，在14天週期內歷時7天。在其它實施例中，給藥方案為每日75 mg/m²，在56天週期內歷時42天。

在某些實施例中，本發明之方法係用以治療肺癌。在此實施例之某些態樣中，肺癌為非小細胞肺癌。在某些實施例中，根據表1中所呈現之給藥方案之一者向患有肺癌之患者投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期內歷時5天。在其它實施例中，給藥方案為每日100 mg/m²，在21天週期內歷時14天。在其它實施例中，給藥方案為每日150 mg/m²，在14天週期內歷時7天。在其它實施例中，給藥方案為每日75 mg/m²，在56天週期內歷時42天。

在某些實施例中，本發明之方法係用以治療淋巴瘤。在某些實施例中，根據表1中所呈現之給藥方案之一者向患有淋巴瘤之患者投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期內歷時5天。在其它實施例中，給藥方案為每日100 mg/m²，在21天週期內歷時14天。在其它實施例中，給藥方案為每日150 mg/m²，在14天週期內歷時7天。在其它實施例中，給藥方案為每日75 mg/m²，在56天週期內歷時42天。

在某些實施例中，本發明之方法係用以治療頭部及頸部癌。在某些實施例中，根據表1中所呈現之給藥方案之一者向患有頭部及頸部癌症之患者投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期內歷時5天。在其它實施例中，給藥方案為每日100 mg/m²，在21天週期內歷時14天。在其它實施例中，給藥方案為每日150 mg/m²，在14天週期內歷時7天。在其它實施例中，給藥方案為每日75 mg/m²，在56天週期內歷時42天。

在某些實施例中，本發明之方法係用以治療卵巢癌。在某些實施例中，根據表1中所呈現之給藥方案之一者向患有卵巢癌之患者投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期內歷時5天。在其它實施例中，給藥方案為每日100 mg/m²，在21天週期內歷時14天。在其它實施例中，給藥方案為每日150 mg/m²，在14天週期內歷時7天。在其它實施例中，給藥方案為每日75 mg/m²，在56天週期內歷時42天。

在某些實施例中，本發明之方法係用以治療結腸直腸癌及/或結腸癌。在某些實施例中，根據表1中所呈現之給藥方案之一者向患有結腸直腸及/或結腸癌之患者投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期內歷時5天。在其它實施例中，給藥方案為每日100 mg/m²，在21天週期內歷時14天。在其它實施例中，給藥方案為每日150 mg/m²，在14天週期內

歷時7天。在其它實施例中，給藥方案為每日75 mg/m²，在56天週期內歷時42天。

在某些實施例中，本發明之方法係用以治療食道癌。在某些實施例中，根據表1中所呈現之給藥方案之一者向患有食道癌之患者投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期內歷時5天。在其它實施例中，給藥方案為每日100 mg/m²，在21天週期內歷時14天。在其它實施例中，給藥方案為每日150 mg/m²，在14天週期內歷時7天。在其它實施例中，給藥方案為每日75 mg/m²，在56天週期內歷時42天。

投與一或多種其它治療劑之方法

在某些實施例中，本發明之方法含有投與泰莫佐羅之靜脈注射用調配物及一或多種其它治療劑。可藉由任何途徑投與該或該等其它治療劑。在某些實施例中，靜脈內投與該或該等其它治療劑。在此實施例之某些態樣中，藉由靜脈內注射投與該或該等其它治療劑。在其它態樣中，藉由靜脈內輸注投與該或該等其它治療劑。

合適之其它治療劑包括(但不限於)生長因子、聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑、O⁶-苄基鳥嘌呤(O⁶BG)、止吐劑、類固醇、法呢基蛋白質轉移酶抑制劑、P-糖蛋白(P-gp)抑制劑、週期素依賴性激酶(CDK)抑制劑、檢查點激酶-1(CHK-1)抑制劑、其它抗贅生劑或抗癌劑及改變泰莫佐羅之分布以實現功效及/或安全性的藥劑。

在某些實施例中，與生長因子組合投與靜脈注射用調配

物。合適生長因子包括(但不限於)GM-CSF、G-CSF、IL-1、IL-3、IL-6或紅血球生成素。非限制性生長因子包括Epogen®(阿法依伯汀(epoetin alfa))、Procrit®(阿法依伯汀)、Neupogen®(非格司亭(filgrastim)，一種人類G-CSF)、Aranesp®(高糖基化重組阿法達貝汀(darbepoetin alfa))、Neulasta®(亦稱為Neupopeg，聚乙二醇化重組非格司亭，乙二醇化非格司亭)、Albupoietin™(長效紅血球生成素)及Albugranin™(白蛋白G-CSF，一種長效G-CSF)。在某些實施例中，生長因子為G-CSF。

在某些實施例中，與聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑組合投與靜脈注射用調配物。可在投與本發明之單位劑型之前、同時或之後投與PARP抑制劑。合適PARP抑制劑包括CEP-6800(Cephalon；描述於Miknyoczki等人，Mol Cancer Ther, 2(4):371-382 (2003)中)；3-胺基苄醯胺(亦稱為3-AB；Inotek；描述於Liaudet等人，Br J Pharmacol, 133(8):1424-1430 (2001)中)；PJ34(Inotek；描述於Abdelkarim等人，Int J Mol Med, 7(3):255-260 (2001)中)；5-碘-6-胺基-1,2-苯并吡喃酮(亦稱為INH(2)BP；Inotek；描述於Mabley等人，Br J Pharmacol, 133(6):909-919 (2001)中)；GPI 15427(描述於Tentori等人，Int J Oncol, 26(2):415-422 (2005)中)；1,5-二羥基異喹啉(亦稱為DIQ；描述於Walisser及Thies，Exp Cell Res, 251(2):401-413 (1999)中)；5-胺基異喹啉酮(亦稱為5-AIQ；描述於Di Paola等人，Eur J Pharmacol, 492(2-3):203-210 (2004))。

中)；AG14361(描述於Bryant及Helleday, Biochem Soc Trans, 32(Pt 6):959-961 (2004)；Veuger等人, Cancer Res, 63(18):6008-6015 (2003)；及Veuger等人, Oncogene, 23(44):7322-7329 (2004)中)；ABT-472(Abbott)；INO-1001(Inotek)；AAI-028(Novartis)；KU-59436(KuDOS；描述於Farmer等人, "Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy", Nature, 434(7035):917-921 (2005)中)；及彼等描述於Jagtap等人, Crit Care Med, 30(5):1071-1082 (2002)；Loh等人, Bioorg Med Chem Lett, 15(9):2235-2238 (2005)；Ferraris等人, J Med Chem, 46(14):3138-3151 (2003)；Ferraris等人, Bioorg Med Chem Lett, 13(15):2513-2518 (2003)；Ferraris等人, Bioorg Med Chem, 11(17):3695-3707 (2003)；Li及Zhang IDrugs, 4(7):804-812 (2001)；Steinhagen等人, Bioorg Med Chem Lett, 12(21):3187-3190 (2002)中之PARP抑制劑；WO 02/06284(Novartis)；及WO 02/06247 (Bayer)。

在某些實施例中，與O⁶-苄基鳥嘌呤(O⁶BG)組合投與靜脈注射用調配物以增強造血毒性。可在投與本發明之靜脈注射用調配物之前、同時或之後投與O⁶BG。

在某些實施例中，與止吐劑組合投與靜脈注射用調配物。合適止吐劑包括(但不限於)帕洛諾司瓊(Palonosetron)、托烷司瓊(Tropisetron)、昂丹司瓊(Ondansetron)、格拉司瓊(Granisetron)、貝美司瓊

(Bemesetron)或其混合物。在某些實施例中，在一劑量單位中活性止吐物質之量為2至10 mg，而在一劑量單位中5至8 mg活性物質之量尤其較佳。日劑量通常含有2至20 mg之活性物質之量，尤其較佳為5至16 mg之活性物質之量。在某些實施例中，可單獨或與類固醇(諸如地塞米松(dexamethasone))組合連同止吐劑一起投與神經激肽-1拮抗劑(NK-1拮抗劑)(諸如阿瑞匹坦(aprepitant))。在其它實施例中，與NK-1拮抗劑單獨組合或連同類固醇一起組合投與靜脈注射用調配物。

在某些實施例中，與法呢基蛋白質轉移酶抑制劑組合投與靜脈注射用調配物。

在某些實施例中，與P-gp抑制劑組合投與靜脈注射用調配物。合適P-gp抑制劑包括放線菌素D(Actinomycin D)、胺碘酮(Amiodarone)、阿托伐他汀(Atorvastatin)、溴麥角環肽(Bromocriptine)、卡維地洛(Carvedilol)、克拉黴素(Clarithromycin)、氯丙嗪(Chlorpromazine)、秋水仙素(Colchines)、環孢黴素(Cyclosporine)、去甲舍曲林(Desmethylsertraline)、雙嘧達莫(Dipyridamole)、阿黴素(Doxorubicin)、吐根素(Emetine)、紅黴素(Erythromycin)、埃索美拉唑(Esomeprazole)、非諾貝特(Fenofibrate)、氟哌噻噸(Flupenthixol)、氟西汀(Fluoxetine)、茚地那韋(Indinavir)、伊曲康唑(Itraconazole)、酮康唑(Ketoconazole)、蘭索拉唑(Lansoprazole)、甲氟喹(Mefloquine)、甲地孕酮(Megestrol acetate)、美沙酮(美沙

酮)、10,11-亞甲基二苯并環庚烷、奈非那韋(Nelfinavir)、尼卡地平(Nicardipine)、奧美拉唑(奧美拉唑)、泮托拉唑(Pantoprazole)、帕羅西汀(Paroxetine)、戊唑星(Pentazocine)、啡噻嗪(phenothiazines)、孕酮(Progesterone)、普羅帕酮(Propafenone)、奎尼丁(Quinidine)、蛇根素鹼(Reserpine)、利托那韋(Ritonavir)、沙奎那韋(Saquinavir)、舍曲林(Sertaline)、西羅莫司(Sirolimus)、螺內酯(Spironolactone)、他克莫司(Tacrolimus)、它莫西芬(Tamoxifen)、伐司朴達(Valspodar)、維拉帕米(Verapamil)、長春花鹼(Vinblastine)、維生素E-TGPS、吡啶衍生物(諸如GF120918、FK506、VX 710、LY335979、PSC-833、GF-102,918及其它類固醇)及揭示於美國專利6,703,400中之P-gp抑制劑(該專利內容以引入的方式全部併入本文中)。

在某些實施例中，與CDK抑制劑組合投與靜脈注射用調配物。合適CDK抑制劑包括黃皮利多(flavopiridol)、奧羅莫新(olomoucine)、羅斯維汀(roscovitine)、於美國專利7,119,200、美國專利7,161,003、美國專利7,166,602、美國專利7,196,078、美國專利6,107,305、K. S. Kim等人，J. Med. Chem. 45(2002) 3905-3927、WO 02/10162、WO 0164653及WO 0164656中所揭示之CDK抑制劑，該等專利所有以引入的方式全部併入本文中。

在某些實施例中，與CHK-1抑制劑組合投與靜脈注射用調配物。合適CHK-1抑制劑包括XL-844、揭示於Sanchez,

Y. 等人 (1997) Science 277 : 1497-1501 及 Flaggs, G. 等人 (1997) Current Biology 7:977-986 ; 美國專利第 6,413,755 號、第 6,383,744 號及第 6,211,164 號 ; 及國際公開案第 WO 01/16306 號、第 WO 01/21771 號、第 WO 00/16781 號及第 WO 02/070494 號中之 CDK-1 抑制劑，該等文獻所有以引入的方式全部併入本文中。

適用於本發明之其它 CDK 及 CHK 抑制劑係描述於 WO 2007/044449、WO 2007/044441、WO 2007/044426、WO 2007/044420、WO 2007/044410、WO 2007/044407、WO 2007/044401 及 WO 2007/041712 中，其所有以引入的方式全部併入本文中。

在其它實施例中，連同另一抗贅生劑一起投與靜脈注射用調配物。合適抗贅生劑包括(但不限於)尿嘧啶氮芥 (Uracil Mustard)、氮芥 (Chlormethine)、環磷醯胺、異環磷醯胺 (Ifosfamide)、美法倫 (Melphalan)、苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)、哌泊溴烷 (Pipobroman)、曲他胺 (Triethylenemelamine)、三伸乙基硫代磷胺、白消安 (Busulfan)、卡莫司汀 (Carmustine)、洛莫司汀 (Lomustine)、鏈脲佐菌素 (Streptozocin)、達卡巴嗪 (Dacarbazine)、甲胺喋呤 (Methotrexate)、5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil)、氟尿苷 (Floxuridine)、阿糖胞苷 (Cytarabine)、6-巯嘌呤 (6-Mercaptopurine)、6-巯基鳥嘌呤、磷酸氟達拉賓 (Fludarabine phosphate)、噴司他丁 (Pentostatine)、吉西他濱 (Gemcitabine)、長春花鹼

(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)、博萊黴素(Bleomycin)、放線菌素(Dactinomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)、阿黴素(Doxorubicin)、表柔比星(Epirubicin)、黃膽素(Idarubicin)、紫杉醇(Paclitaxel)、光輝黴素(Mithramycin)、脫氧助間型黴素(Deoxycoformycin)、絲裂黴素-C(Mitomycin-C)、L-天門冬醯胺酶、干擾素(Interferons)、依託泊苷(Etoposide)、替尼泊甙(Teniposide)、17 α -炔雌醇(17 α -Ethinylestradiol)、己烯雌酚(Diethylstilbestrol)、睪固酮(Testosterone)、潑尼松(Prednisone)、氟甲睪酮(Fluoxymesterone)、屈他雄酮丙酸酯(Dromostanolone propionate)、睪內酯(Testolactone)、醋酸甲地孕酮(Megestrolacetate)、它莫西芬(Tamoxifen)、甲潑尼龍(Methylprednisolone)、甲基睪固酮(Methyltestosterone)、潑尼龍(Prednisolone)、曲安西龍(Triamcinolone)、氯烯雌醚(Chlorotrianisene)、羥孕酮(Hydroxyprogesterone)、胺魯米特(Aminoglutethimide)、雌莫司汀(Estramustine)、醋酸甲羥孕酮(Medroxyprogesteroneacetate)、亮丙瑞林(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)、托瑞米芬(Toremifene)、戈舍瑞林(Goserelin)、順鉑(Cisplatin)、卡波鉑(Carboplatin)、羥基尿素(Hydroxyurea)、安吖啶(Amsacrine)、丙卡巴肼(Procarbazine)、米托坦(Mitotane)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、左旋咪唑(Levamisole)、溫諾平(Navelbene)、安美達錠(Anastrozole)、來曲唑

(Letrozole)、卡西他賓(Capecitabine)、瑞洛昔芬(Reloxafine)、屈洛昔芬(Droloxafine)、六甲嘧胺(Hexamethylmelamine)、奧賽力鉑(Oxaliplatin) (Eloxatin®)、易瑞沙(Iressa)(吉非替尼(gefitinib)，Zd1839)、XELODA®(卡西他賓)、Tarceva® (爾洛替尼(erlotinib))、阿紫胞苷(Azacitidine)(5-氮胞苷；5-AzaC)及其混合物。

在某些實施例中，可連同其它抗癌劑一起投與靜脈注射用調配物，諸如揭示於美國專利5,824,346、5,939,098、5,942,247、6,096,757、6,251,886、6,316,462、6,333,333、6,346,524及6,703,400中之抗癌劑，該等專利所有以引入的方式全部併入本文中。

評估MGMT基因之甲基化狀態的方法

作為烷化劑之泰莫佐羅藉由與DNA結合而在結構上使DNA螺旋結構變形以防止DNA轉錄及轉譯來造成細胞死亡。在正常細胞中，烷化劑之損害作用可由細胞DNA修復酶(詳言之，MGMT)來修復。MGMT之含量在腫瘤細胞中有所不同，甚至在同一類型之腫瘤中亦不同。編碼MGMT之基因通常不突變或缺失。相反地，MGMT在腫瘤細胞中之低含量係歸因於基因外修飾(epigenetic modification)；MGMT啟動子區得以甲基化，藉此抑制MGMT基因轉錄且防止MGMT表現。

美國公開案20060100188(其全文以引入的方式併入本文中)揭示治療患者之癌症之方法，其包含根據基於患者之

MGMT含量改良之給藥方案及/或時程投與泰莫佐羅。

在某些實施例中，給藥方案係基於獲自患者之試樣中之MGMT基因的甲基化狀態。在某些實施例中，藉由測定MGMT基因是否甲基化來評估甲基化狀態。在其它實施例中，藉由定量測定MGMT基因之甲基化水平來評估甲基化狀態。在其它實施例中，藉由測定MGMT蛋白質是否表現來評估甲基化狀態。在其它實施例中，藉由測定在患者試樣中所表現之MGMT蛋白質含量或量測MGMT之酶活性來評估甲基化狀態。

可使用任何熟習此項技術者已知之方法進行MGMT基因是否甲基化的評估。適用於偵測基因或核酸之甲基化之技術包括(但不限於)彼等由Ahrendt等人，J. Natl. Cancer Inst., 91:332-339 (1999)；Belsinky等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 95:11891-11896 (1998)；Clark等人，Nucleic Acids Res., 22:2990-2997 (1994)；Herman等人，Proc Natl Acad Sci U.S.A., 93:9821-9826 (1996)；Xiong及Laird, Nucleic Acids Res., 25:2532-2534 (1997)；Eads等人，Nuc. Acids. Res., 28:e32 (2002)；Cottrell等人，Nucleic Acids Res., 32:1-8 (2004)所描述之技術。

甲基化特異性PCR(MSP)可不依賴於使用甲基化敏感性限制酶而迅速評估實際上CpG島內任一組CpG位點之甲基化狀態。參見MSP；Herman等人，Proc. Natl. Acad Sci. USA, 93(18):9821-9826 (1996)；Esteller等人，Cancer Res., 59:793-797 (1999)；亦參見1998年7月28日發布之美

國專利第5,786,146號；2000年1月25日發布之美國專利第6,017,704號；2001年3月13日發布之美國專利第6,200,756號；及2001年7月24日發布之美國專利第6,265,171號；2004年8月10日發布之美國專利第6,773,897號；其每一者之全文以引入的方式併入本文中。MSP檢定需要使用亞硫酸氫鈉初步修飾DNA，使所有未甲基化但不甲基化之胞嘧啶轉化成尿嘧啶且隨後使用相對於未甲基化DNA之對甲基化有特異性之引子進行擴增。MSP僅需要少量DNA，對給定CpG島基因座之0.1%甲基化等位基因敏感且可於自經石蠟包埋之試樣中所提取之DNA上進行。MSP排除先前基於PCR之方法所固有之假陽性結果，該等基於PCR之方法依靠差異限制酶分解來區分甲基化與未甲基化DNA。此方法極為簡單且可用於少量組織或少量細胞上。如熟習此項技術者將瞭解，若編碼MGMT之基因並未甲基化，則MGMT蛋白得以表現且可如本文中以下所詳述般加以偵測(例如藉由西方墨點法、免疫組織化學技術或針對MGMT活性之酶促檢定等)。

適用於本發明之此實施例以量測MGMT蛋白在患者試樣中之含量的西方墨點檢定之一例示性實例係呈現於Li等人之美國專利第5,817,514號中，該專利全文以引入的方式併入本文中。Li等人描述能夠特異性結合於原生人類MGMT蛋白或具有經烷基化之活性位點之人類MGMT蛋白的單株抗體。

適用於本發明之此實施例以量測MGMT蛋白在患者試樣

中之含量的免疫組織化學技術之一例示性實例係呈現於美國專利第5,407,804號中，該專利全文以引入的方式併入本文中。揭示能夠特異性結合於單細胞製劑(免疫組織化學染色檢定)中及細胞萃取液(免疫檢定)中之MGMT蛋白的單株抗體。描述與細胞圖像之數字化聯繫之螢光讀出裝置的使用且此舉允許定量量測在患者及對照試樣(包括(但不限於)腫瘤生檢試樣)中之MGMT含量。

適用於量測MGMT蛋白之酶活性之技術包括(但不限於)由以下文獻所描述之方法：Myrnes等人，*Carcinogenesis*, 5:1061-1064 (1984)；Futscher等人，*Cancer Comm.*, 1: 65-73 (1989)；Kreklaw等人，*J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 297(2):524-530 (2001)；及Nagel等人，*Anal. Biochem.*, 321(1):38-43 (2003)，該等文獻全文全部併入本文中。

可藉由量測MGMT蛋白評估表現於獲自患者之試樣中之MGMT蛋白的含量，例如藉由使用對MGMT有特異性之抗體進行西方墨點法，參看，例如美國專利第5,817,514號。亦可藉由對限定數目之患者細胞使用免疫組織化學技術量測MGMT蛋白來評估表現於試樣中之MGMT之含量，例如使用對MGMT有特異性之經標記抗體且比較由相同限定數目之已知表現MGMT之正常淋巴細胞所表現之MGMT含量(參見，例如描述適用定量免疫組織化學檢定的Yarosh之美國專利第5,407,804號)。或者，可藉由酶促檢定(亦即甲基化DNA之O⁶或N⁷鳥嘌呤位置之能力)評估MGMT之含量。在該等方法之每一者中，將所表現之MGMT蛋白之量測含

量與由已知表現MGMT之正常淋巴細胞所表現之MGMT蛋白含量相比。將患者MGMT蛋白含量分類如下：低=0-30%由正常淋巴細胞所表現之MGMT；中等=31-70%由正常淋巴細胞所表現之MGMT；及高=71-300%或更高由正常淋巴細胞所表現之MGMT。將患者MGMT含量分類如下：低=0-30%正常淋巴細胞之MGMT酶活性；中等=31-70%正常淋巴細胞之MGMT酶活性；及高=71-300%或更高正常淋巴細胞之MGMT酶活性。

可評估MGMT之比活性且其係基於與已知表現MGMT之細胞株的比較而分類如下：低=小於20 fmol/mg；中等=20-60 fmol/mg；或高=大於60 fmol/mg；其中MGMT在LOX細胞中之比活性為6-9 fmol/mg，在DAOY細胞中之比活性為60-100 fmol/mg且在A375細胞中之比活性為80-150 fmol/mg。

可藉由定量測定編碼MGMT之基因之甲基化來評估甲基化水平。稱為COBRA之定量技術(Xiong等人，Nuc. Acids Res., 25:2532-2534 (1997))可用於此測定。亦可使用Eads等人，Nuc. Acids Res., 28(8):e32 (2000)；美國專利第6,331,393號之"甲基化螢光檢定(methyl light)"技術。將編碼MGMT之基因在患者細胞中之甲基化水平與相等數目之已知表現MGMT之正常淋巴細胞之甲基化水平相比。如熟習此項技術者將瞭解，表現MGMT之正常淋巴細胞具有低水平甲基化之MGMT基因；相反地，具有高水平甲基化之MGMT基因之細胞表現低含量之MGMT蛋白(參看，例如

Costello 等人，J. Biol. Chem., 269(25):17228-17237 (1994)；Qian等人，Carcinogen, 16(6):1385-1390 (1995))。

將患者甲基化MGMT基因水平分類如下：低=MGMT基因之啟動子區中之0-20%CpGs得以甲基化；中等=MGMT基因之啟動子區中之21-50%CpGs得以甲基化；及高=MGMT基因之啟動子區中之51-100%CpGs得以甲基化；

COBRA可用以在少量染色體組DNA中定量測定特定基因座上之DNA甲基化水平。使用限制酶消化作用來展現經亞硫酸氫鈉處理之DNA之PCR產物中的甲基化依賴性序列差異。(Tano等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:686-690 (1990)描述人類MGMT基因之分離及序列)。在DNA甲基化水平之寬譜上以線性定量方式由消化與未消化PCR產物之相對量表示初始DNA試樣中之甲基化水平。此技術可可靠地應用於獲自微分離石蠟包埋型組織試樣之DNA。COBRA因此組合使用便利性、精確定量及與石蠟切片兼容之有效特徵。

適用於評估MGMT mRNA之含量的RT-PCR檢定之一例示性實例係描述於Watts等人，Mol. Cell. Biol., 17 (9):5612-5619 (1997)中。簡言之，藉由異硫氰酸胍細胞溶解，接著經由5.7 M CsCl梯度在205,000×g下離心2.5小時來分離總細胞RNA。在Beckman TL-100分光光度計中藉由量測在260 nm下之吸光率來量化RNA。藉由將40 µl包含200 ng RNA；1 × PCR緩衝液(10 mM Tris [pH 8.3]、50 mM KCl、1.5 mM MgCl₂)；各1 mM dATP、dCTP、dGTP及dTTP；

200 pmol無規六聚物、40 U RNasin及24 U禽成髓細胞瘤病毒逆轉錄酶(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Ind.)之反應混合物在42°C下培育60分鐘來使總細胞RNA逆轉錄。隨後藉由在99°C下培育10分鐘停止反應。藉由將80 µl擴增反應緩衝液(1 × PCR緩衝液、25 pmol MGMT特異性引子及/或控制序列及2 U Taq DNA聚合酶)添加至20 µl逆轉錄反應混合物中，接著在94°C下培育5分鐘；94°C下歷時1分鐘、60°C下歷時15秒且72°C下歷時1分鐘，循環30次；在72°C下最後延長5分鐘；且迅速冷卻至4°C來進行MGMT特異性PCR。舉例而言，可使用來自MGMT基因之外顯子4(nt 665至684)之上游引子序列。核苷酸位置可衍生自cDNA序列(Tano等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:686-690 (1990))。可將控制引子序列用於同一cDNA反應(例如組蛋白3.3基因之引子)。為便於分析，將10%個別PCR產物經由3%瓊脂糖凝膠分離且藉由溴化乙錠染色進行目測。

基於MGMT基因之甲基化狀態治療患有增生性病徵之患者的方法

本發明提供一種使用泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽的靜脈注射用調配物治療患有增生性病徵之患者的方法。在某些實施例中，使用靜脈注射用調配物治療患有選自以下各病之增生性病徵的患者：癌瘤、肉瘤、神經膠質瘤、腦癌、腦腫瘤、黑色素瘤、肺癌、甲狀腺濾泡性癌、胰腺癌、膀胱癌、骨髓發育不良、前列腺癌、睪丸癌、淋巴瘤、白血病、蕁樣真菌病、頭部及頸部癌、乳癌、卵巢

癌、結腸直腸癌及/或結腸癌或食道癌。在某些實施例中，增生性病變為腦腫瘤。在某些態樣中，腦腫瘤為神經膠質瘤。在某些態樣中，神經膠質瘤為分化不良星狀細胞瘤或多形性神經膠質母細胞瘤。在其它實施例中，增生性病變為黑色素瘤。在某些實施例中，增生性病變為肺癌。在某些態樣中，肺癌為非小細胞肺癌。在某些實施例中，增生性病變為癌瘤。在某些實施例中，增生性病變為肉瘤。在某些實施例中，增生性病變為腦癌。在某些實施例中，增生性病變為甲狀腺濾泡性癌。在某些實施例中，增生性病變為胰腺癌。在某些實施例中，增生性病變為膀胱癌。在某些實施例中，增生性病變為骨髓發育不良。在某些實施例中，增生性病變為前列腺癌。在某些實施例中，增生性病變為睪丸癌。在某些實施例中，增生性病變為淋巴瘤。在某些實施例中，增生性病變為白血病。在某些實施例中，增生性病變為蕈樣真菌病。在某些實施例中，增生性病變為頭部及頸部癌。在某些實施例中，增生性病變為乳癌。在某些實施例中，增生性病變為卵巢癌。在某些實施例中，增生性病變為結腸直腸癌及/或結腸癌。在某些實施例中，增生性病變為食道癌。

根據給藥方案投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案係基於偵測試樣中之甲基化MGMT基因。當在獲自患有增生性病變之患者之試樣中偵測到MGMT基因之甲基化時，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期中歷時5天。當並未偵測到甲基化時，給藥方案為(i)每

日 100 mg/m^2 ，在 21 天週期中歷時 14 天；(ii) 每日 150 mg/m^2 ，在 14 天週期中歷時 7 天；或 (iii) 每日 100 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 21 天。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。在某些實施例中，使用 MSP 偵測 MGMT 基因。

在某些實施例中，給藥方案係基於試樣中所偵測之 MGMT 基因之甲基化程度或水平。當甲基化程度或水平較低時，給藥方案為 (i) 每日 85 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 21 天；(ii) 每日 350 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(iii) 每日 100 mg/m^2 ，在 21 天週期中歷時 14 天；(iv) 每日 400 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(v) 每日 150 mg/m^2 ，在 14 天週期中歷時 7 天；(vi) 每日 100 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 21 天；(vii) 每日 150 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 14 天；(viii) 每日 75 mg/m^2 ；(ix) 每日 450 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(x) 每日 150 mg/m^2 ，在 21 天週期中歷時 14 天；(xi) 每日 100 mg/m^2 ；(xii) 每日 250 mg/m^2 ，在 14 天週期中歷時 7 天，且與生長因子組合；或 (xiii) 每日 300 mg/m^2 ，在 14 天週期中歷時 7 天，且與生長因子組合。在某些態樣中，給藥方案為 (i) 每日 100 mg/m^2 ，在 21 天週期中歷時 14 天；(ii) 每日 400 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(iii) 每日 150 mg/m^2 ，在 14 天週期中歷時 7 天。當甲基化程度或水平為中等時，給藥方案為 (i) 每日 100 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 14 天；(ii) 每日 300 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(iii)

每日 75 mg/m²，在 28 天週期中歷時 21 天；或 (iv) 每日 75 mg/m²，在 56 天週期中歷時 42 天。當甲基化程度或水平為高時，給藥方案為 (i) 每日 150-200 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天；或 (ii) 每日 250 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。在某些實施例中，使用 MSP 偵測 MGMT 基因。

在其它實施例中，給藥方案係基於 MGMT 蛋白之存在或不存在。當在獲自患有增生性病徵之患者之試樣中並未偵測到 MGMT 蛋白時，給藥方案為每日 150-200 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天。當偵測到 MGMT 蛋白時，給藥方案係選自 (i) 每日 100 mg/m²，在 21 天週期中歷時 14 天；(ii) 每日 150 mg/m²，在 14 天週期中歷時 7 天；或 (iii) 每日 100 mg/m²，在 28 天週期中歷時 21 天。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。在某些實施例中，使用西方墨點法免疫檢定、免疫組織化學技術或針對 MGMT 蛋白之酶促檢定偵測 MGMT 蛋白。

在其它實施例中，給藥方案係基於試樣中所偵測之 MGMT 蛋白的含量或活性。與正常淋巴細胞之含量或酶活性相比，當獲自患者之試樣中所偵測之 MGMT 蛋白的含量或酶活性為低時，給藥方案為 (i) 每日 150-200 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天；或 (ii) 每日 250 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合。當 MGMT 蛋白之含量或酶活性為中等時，給藥方案為 (i) 每日 100 mg/m²，在 28 天週期中歷時 14 天；(ii) 每日 300 mg/m²，在 28 天週期中歷時

5天，且與生長因子組合；(iii)每日 75 mg/m²，在 28天週期中歷時 21天；或(iv)每日 75 mg/m²，在 56天週期中歷時 42天。當獲自患者之試樣中所偵測之MGMT蛋白的含量或酶活性為高時，給藥方案係選自(i)每日 100 mg/m²，在 21天週期中歷時 14天；(ii)每日 150 mg/m²，在 14天週期中歷時 7天；或(iii)每日 100 mg/m²，在 28天週期中歷時 21天。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。

基於MGMT基因之甲基化狀態治療患有神經膠質瘤之患者的方法

本發明亦提供一種使用泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽的靜脈注射用調配物治療患有神經膠質瘤之患者的方法。根據給藥方案投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案係基於偵測試樣中之甲基化MGMT基因。當在獲自患有神經膠質瘤之患者之試樣中偵測到MGMT基因之甲基化時，給藥方案為每日 150-200 mg/m²，在 28天週期中歷時 5天。當並未偵測到甲基化時，給藥方案為(i)每日 100 mg/m²，在 21天週期中歷時 14天；(ii)每日 150 mg/m²，在 14天週期中歷時 7天；或(iii)每日 100 mg/m²，在 28天週期中歷時 21天。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。在某些實施例中，使用MSP偵測MGMT基因。

在某些實施例中，給藥方案係基於試樣中所偵測之MGMT基因之甲基化程度或水平。當甲基化程度或水平較低時，給藥方案為(i)每日 85 mg/m²，在 28天週期中歷時 21天；(ii)每日 350 mg/m²，在 28天週期中歷時 5天，且與生

長因子組合；(iii)每日 100 mg/m²，在 21 天週期中歷時 14 天；(iv)每日 400 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(v)每日 150 mg/m²，在 14 天週期中歷時 7 天；(vi)每日 100 mg/m²，在 28 天週期中歷時 21 天；(vii)每日 150 mg/m²，在 28 天週期中歷時 14 天；(viii)每日 75 mg/m²；(ix)每日 450 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(x)每日 150 mg/m²，在 21 天週期中歷時 14 天；(xi)每日 100 mg/m²；(xii)每日 250 mg/m²，在 14 天週期中歷時 7 天，且與生長因子組合；或 (xiii)每日 300 mg/m²，在 14 天週期中歷時 7 天，且與生長因子組合。在某些態樣中，給藥方案為 (i) 每日 100 mg/m²，在 21 天週期中歷時 14 天；(ii) 每日 400 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(iii) 每日 150 mg/m²，在 14 天週期中歷時 7 天。當甲基化程度或水平為中等時，給藥方案為 (i) 每日 100 mg/m²，在 28 天週期中歷時 14 天；(ii) 每日 300 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(iii) 每日 75 mg/m²，在 28 天週期中歷時 21 天；或 (iv) 每日 75 mg/m²，在 56 天週期中歷時 42 天。當甲基化程度或水平為高時，給藥方案為 (i) 每日 150-200 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天；或 (ii) 每日 250 mg/m²，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。在某些實施例中，使用 MSP 偵測 MGMT 基因。

在其它實施例中，給藥方案係基於 MGMT 蛋白之存在或不存在。當在獲自患有神經膠質瘤之患者之試樣中並未偵

測到MGMT蛋白時，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期中歷時5天。當偵測到MGMT蛋白時，給藥方案係選自(i)每日100 mg/m²，在21天週期中歷時14天；(ii)每日150 mg/m²，在14天週期中歷時7天；或(iii)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時21天。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。在某些實施例中，使用西方墨點免疫檢定、免疫組織化學技術或針對MGMT蛋白之酶促檢定偵測MGMT蛋白。

在其它實施例中，給藥方案係基於試樣中所偵測之MGMT蛋白的含量或活性。與正常淋巴細胞之含量或酶活性相比，當獲自患者之試樣中所偵測之MGMT蛋白的含量或酶活性為低時，給藥方案為(i)每日150-200 mg/m²，在28天週期中歷時5天；或(ii)每日250 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合。當MGMT蛋白之含量或酶活性為中等時，給藥方案為(i)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時14天；(ii)每日300 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合；(iii)每日75 mg/m²，在28天週期中歷時21天；或(iv)每日75 mg/m²，在56天週期中歷時42天。當獲自患者之試樣中所偵測之MGMT蛋白的含量或酶活性為高時，給藥方案係選自(i)每日100 mg/m²，在21天週期中歷時14天；(ii)每日150 mg/m²，在14天週期中歷時7天；或(iii)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時21天。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。

基於MGMT基因之甲基化狀態治療患有黑色素瘤之患者的

方法

本發明亦提供一種使用泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽的靜脈注射用調配物治療患有黑色素瘤之患者的方法。根據給藥方案投與靜脈注射用調配物。在某些實施例中，給藥方案係基於偵測試樣中之甲基化MGMT基因。當在獲自患有黑色素瘤之患者之試樣中偵測到MGMT基因之甲基化時，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期中歷時5天。當並未偵測到甲基化時，給藥方案為(i)每日100 mg/m²，在21天週期中歷時14天；(ii)每日150 mg/m²，在14天週期中歷時7天；或(iii)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時21天。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。在某些實施例中，使用MSP偵測MGMT基因。

在某些實施例中，給藥方案係基於試樣中所偵測之MGMT基因之甲基化程度或水平。當甲基化程度或水平較低時，給藥方案為(i)每日85 mg/m²，在28天週期中歷時21天；(ii)每日350 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合；(iii)每日100 mg/m²，在21天週期中歷時14天；(iv)每日400 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合；(v)每日150 mg/m²，在14天週期中歷時7天；(vi)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時21天；(vii)每日150 mg/m²，在28天週期中歷時14天；(viii)每日75 mg/m²；(ix)每日450 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合；(x)每日150 mg/m²，在21天週期中歷時14天；(xi)每日100 mg/m²；(xii)每日250 mg/m²，在14天週

期中歷時7天，且與生長因子組合；或(xiii)每日300 mg/m²，在14天週期中歷時7天，且與生長因子組合。在某些態樣中，給藥方案為(i)每日100 mg/m²，在21天週期中歷時14天；(ii)每日400 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合；(iii)每日150 mg/m²，在14天週期中歷時7天。當甲基化程度或水平為中等時，給藥方案為(i)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時14天；(ii)每日300 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合；(iii)每日75 mg/m²，在28天週期中歷時21天；或(iv)每日75 mg/m²，在56天週期中歷時42天。當甲基化程度或水平為高時，給藥方案為(i)每日150-200 mg/m²，在28天週期中歷時5天；或(ii)每日250 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。在某些實施例中，使用MSP偵測MGMT基因。

在其它實施例中，給藥方案係基於MGMT蛋白之存在或不存在。當在獲自患有黑色素瘤之患者之試樣中並未偵測到MGMT蛋白時，給藥方案為每日150-200 mg/m²，在28天週期中歷時5天。當偵測到MGMT蛋白時，給藥方案係選自(i)每日100 mg/m²，在21天週期中歷時14天；(ii)每日150 mg/m²，在14天週期中歷時7天；或(iii)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時21天。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。在某些實施例中，使用西方墨點免疫檢定、免疫組織化學技術或針對MGMT蛋白之酶促檢定偵測MGMT蛋白。

在其它實施例中，給藥方案係基於試樣中所偵測之MGMT蛋白的含量或活性。與正常淋巴細胞之含量或酶活性相比，當獲自患者之試樣中所偵測之MGMT蛋白的含量或酶活性為低時，給藥方案為(i)每日150-200 mg/m²，在28天週期中歷時5天；或(ii)每日250 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合。當MGMT蛋白之含量或酶活性為中等時，給藥方案為(i)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時14天；(ii)每日300 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合；(iii)每日75 mg/m²，在28天週期中歷時21天；或(iv)每日75 mg/m²，在56天週期中歷時42天。當獲自患者之試樣中所偵測之MGMT蛋白的含量或酶活性為高時，給藥方案係選自(i)每日100 mg/m²，在21天週期中歷時14天；(ii)每日150 mg/m²，在14天週期中歷時7天；或(iii)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時21天。在某些實施例中，試樣為腫瘤生檢試樣。

在其它實施例中，本發明中所述之泰莫佐羅靜脈注射用調配物之任一者可含有用於治療增生性病徵之製造藥品。藥品亦包含含有藉由經約0.6小時至約2.9小時或根據本文中所述之給藥方案之任一者靜脈內輸注投與調配物之用法說明的產品資訊，該等給藥方案包括(但不限於)(a)每日150-200 mg/m²，在28天週期中歷時5天；(b)每日250 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合；(c)每日100 mg/m²，在28天週期中歷時14天；(d)每日300 mg/m²，在28天週期中歷時5天，且與生長因子組合；(e)

每日 75 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 21 天；(f) 每日 75 mg/m^2 ，在 56 天週期中歷時 42 天；(g) 每日 85 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 21 天；(h) 每日 350 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(i) 每日 100 mg/m^2 ，在 21 天週期中歷時 14 天；(j) 每日 400 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(k) 每日 150 mg/m^2 ，在 14 天週期中歷時 7 天；(l) 每日 100 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 21 天；(m) 每日 150 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 14 天；(n) 每日 75 mg/m^2 ；(o) 每日 450 mg/m^2 ，在 28 天週期中歷時 5 天，且與生長因子組合；(p) 每日 150 mg/m^2 ，在 21 天週期中歷時 14 天；(q) 每日 100 mg/m^2 ；(r) 每日 250 mg/m^2 ，在 14 天週期中歷時 7 天，且與生長因子組合；及 (s) 每日 300 mg/m^2 ，在 14 天週期中歷時 7 天，且與生長因子組合。

可藉由將所需泰莫佐羅靜脈注射用調配物及產品資訊組合於一包裝中來製造本發明之藥品，該產品資訊包含藉由經約 0.6 小時至約 2.9 小時或根據本文中所述之給藥方案之任一者靜脈內輸注來投與調配物的用法說明。

為更充分地理解本發明，列舉以下實例。該等實例僅為達成說明之目的且不應以任何方式將其解釋為限制本發明之範疇。

實例

實例 1

開發群體藥物動力學模型以表徵 TMZ 與 MTIC 繼 PO 投與後之分布。使用獲自研究 (參見 Middleton, Journal of

Clinical Oncology, 15 (1):158-166 (2000))之經口數據估算描述TMZ及MTIC之吸收、分布、代謝及排泄的藥物動力學參數。使用具有一級吸收、TMZ之單室分布、TMZ之一級消除、MTIC之單室分布及MTIC之一級消除的PK模型。Drugs and Pharmaceutical Sciences, 第15卷: Pharmacokinetics, Gibaldi及Perrier, 第二版, 1982。描述模型之數學方程式展示於圖1中。

在展示於圖中之方程式中, k_a 為吸收速率常數, F 為經口投與藥物後TMZ之生物可用率, k_t 為描述TMZ轉化成MTIC之速率常數, V_1 為TMZ於人體中之分布體積, V_2 為MTIC於人體中之分布體積, k_m 為MTIC之消除速率常數, $MW_{t_{ratio}}$ 為TMZ之分子量與MTIC之分子量的比率, A_1 為胃腸道(GIT)中TMZ之量, C_2 為TMZ之血漿濃度且 C_3 為MTIC之血漿濃度。

由後檢查技術證實經口PK模型。藉由使用第二研究[參見Beale等人, Cancer Chemother. Pharmacol., 44:389-394 (1999)]模擬數據且比較模擬結果與實際結果來執行此技術。表2展示此比較之結果。

表 2

模擬結果對比實際研究結果			
n=12, 劑量= 150 mg/m ²			
TMZ	模擬 n=14	實際 n=12	模擬 n=1400
平均C _{max}	8.9	8.8	8.8
標準差	1.64	4.28	1.87
最小C _{max}	6.4	2.6	4.2
最大C _{max}	11.6	16.8	15.6

平均AUC	29.0	24.8	29.8
標準差	5.31	5.09	5.00
最小AUC	20.7	17.7	17.1
最大AUC	40.5	35.4	48.2
MTIC	模擬 n=14	實際 n=12	模擬 n=1400
平均Cmax	0.27	0.20	0.35
標準差	0.109	0.091	0.176
最小Cmax	0.12	0.06	0.06
最大Cmax	0.52	0.38	1.41
平均AUC	0.91	0.59	1.09
標準差	0.318	0.138	0.495
最小AUC	0.50	0.36	0.27
最大AUC	1.40	0.80	3.85

圖 2 展示繼經口投與 TMZ 後所預測及觀測到之 TMZ (圖 2A) 及 MTIC (圖 2B) 的血漿濃度圖。

此比較展示所用經口 PK 模型較佳描述獲自第二研究之實際經口 PK 數據。

一旦檢驗經口 PK 模型後，將其改良以得到 IV PK 模型。詳言之，將描述 TMZ 之吸收組份的來自經口 PK 模型之方程式替換為描述 TMZ 之輸注速率的方程式。具體言之，移除圖 1 中所描述之第一方程式且將第二方程式替換為以下方程式：

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{K_0}{V_1} - k_1 \times C_2,$$

其中 K_0 為 IV 輸注速率。在得到 IV PK 模型時，作出兩個假設。第一，模型假定不存在首次通過效應。亦即一旦 TMZ 得以吸收後，其即在全身循環中變得可利用。第二，模型假定因為 TMZ 直接輸注入全身循環中，所以生物可用率 F 等於 1。然而，TMZ 之經口生物可用率 (F) 未知。

為驗證IV PK模型，在二向交叉試驗性生物可用率研究中測定首次通過效應及經口生物可用率。其為經設計以比較IV與PO泰莫佐羅在患有在組織學上經確認為原發性CNS惡性疾病之成年患者中之相對生物可用率的第1階段隨機化開放標記型試驗性研究。研究遵照藥物臨床試驗質量管理規範(Good Clinical Practice)來進行。在1或2個中心計劃招收多達18個患者(以獲得12個可評估患者)。在2個中心招收13個患者(7個在中心1，6個在中心2)。所有13個患者係包括於藥物動力學及安全分析中。在用於安全評估之治療結束後跟蹤患者23天。

在滿足所有研究資格要求之後，使該等患者在4週治療週期期間接受泰莫佐羅5天(第1天至第5天)。在第1、2及5天時，使患者以PO給藥形式接受泰莫佐羅(200毫克/平方公尺/天)。在第3及4天時，使患者以一天PO給藥且另一天IV給藥之方式接受泰莫佐羅(150毫克/平方公尺/天)。藉由根據隨機碼在第3天或第4天時輸注1小時(使用輸液泵)進行IV給藥。在第3及第4天進行藥物動力學評估以測定泰莫佐羅及MTIC在血漿中之濃度。將經對數轉換之C_{max}及AUC之藥物動力學數據及統計分析概括於表3中。

表 3：來自試驗性研究之 TMZ 及 MTIC 之 PK 的統計分析

	個體數	參數	投藥模式 ^a		個體內 % CV	治療比較	比率估計(%) ^e	90% C.I.
			IV 平均值 ^b	PO 平均值 ^b				
MTIC	n=12 ^d	AUC (ng.hr/mL) ^c	607	580	8	IV/PO	104	99-111
		Cmax (ng/mL)	214	179	18	IV/PO	119	105-136
TMZ	n=13	AUC (ng.hr/mL)	21.5	20.7	10	IV/PO	104	97-112
		Cmax (ng/mL) ^c	7.1	6.2	20	IV/PO	114	100-131

a：在 PK 取樣日時所投與之 TMZ 劑量 (PO 與 IV) 為 150 毫克 / 平方公尺 / 天。

b：基於模型 (最小平方) 之平均值

c：IV 與 PO 投藥之平均值比率

d：由於在研究點不當取樣，故自分析中排除來自個體編號 007 之經口與 IV 治療之 MTIC 的 PK 數據

e：AUC=用於個體分布且 $r^2 \geq 0.9$ 之 AUC(I) 且等於用於個體分布且 $r^2 < 0.9$ 之 AUC(tf)

此試驗性研究展示在人類中 TMZ 之經口生物可用率為 96% (範圍：89-100%，n=13)。

實例 2

使用 IV PK 模型及 Pharsight 試驗模擬器進行臨床試驗模擬。進行多個模擬方案以評估不同經口生物可用率及 TMZ 將需要輸注入全身血液循環中之總時間以匹配繼經口投與後所獲得之 Cmax 及 AUC。重複各模擬 100 次且將成功概率定義為研究通過四種生物等效性標準 (Cmax TMZ、Cmax MTIC、AUC TMZ 及 AUC MTIC) 的次數。IV 投藥之 Cmax 及

AUC之信賴區間係在彼等用於經口投藥之80-125%內。表4展示該等模擬之結果。

表 4

	總把握度(Overall Study Power)：滿足所有4種標準*			
	成功概率			
	1小時輸注時間		1.5小時輸注時間	
	F=0.9	F=1.0	F=0.9	F=1.0
n=20	5	52	52	93
n=24	4	73	43	99
n=28	13	82	66	100
n=32	10	88	73	99
n=36	13	89	62	97
n=40	10	93	64	100
n=50	15	96	80	98

* 四種標準為：Cmax TMZ、Cmax MTIC、AUC TMZ及AUC MTIC。

使用IV PK模型之模擬結果展示若總經口TMZ生物可用率(F)大於或等於90%(亦即F=0.9-1.0)，則將不需要調節IV劑量。模擬結果亦展示匹配TMZ及MTIC之經口PK分布之最適IV輸注時間為1.5小時。

實例3

表5中提供根據本發明之靜脈注射用調配物。根據美國專利6,987,108之方法製備調配物且pH值為約4。

表 5

組份	量(mg/mL)	功能
泰莫佐羅	2.5	活性成份
聚山梨醇酯80	3.0	賦形劑
L-蘇胺酸USP	4.0	溶解增強劑
甘露糖醇USP	15.0	增積劑
二水合檸檬酸鈉USP	5.88	緩衝劑
鹽酸NF	1.48	pH值調節劑
水	添足1 mL	水性稀釋劑

實例 4

將 22 個患有原發性 CNS 惡性疾病之患者招募至臨床生物等效性研究中且根據本發明之方法進行治療。認為 19 個患者為藥物動力學可評估的。此研究為經口及 IV TMZ 之 PK 之隨機化開放標記型 2 向交叉研究。以 150-200 mg/m² 之劑量藉由經約 1.5 小時靜脈內輸注來投與實例 3 之 IV 調配物。

將患者分成兩組，使一組接受治療 A 且另一組接受治療 B。使治療 A 患者在 28 天週期之第 1、2 及 5 天時接受經口 TMZ(200 mg/m²)，在第 3 天時接受 IV TMZ(150 mg/m²) 且在第 4 天時接受經口 TMZ(150 mg/m²)。使治療 B 患者在 28 天週期之第 1、2 及 5 天時接受經口 TMZ(200 mg/m²)，在第 3 天時接受經口 TMZ(150 mg/m²) 且在第 4 天時接受 IV TMZ(150 mg/m²)。在第 3 及第 4 天根據熟習此項技術者已知之方法測定 TMZ 及 MTIC 之 C_{max} 及 AUC。

在 IV 及經口投與泰莫佐羅及其代謝物 MTIC 後之平均血漿濃度-時間數據分別呈現於表 6 及 7 中。

表 6 平均(CV%)泰莫佐羅濃度-時間數據

時間(小時)	IV ^a (n=19)		PO ^a (n=19)	
	平均值(μg/mL)	CV(%)	平均值(μg/mL)	CV(%)
0	0	0	0	0
0.25	2.38 ^b	39	2.11	129
0.5	3.67	30	5.32	51
1	5.49	23	6.05	34
1.25	6.59 ^b	23	6.12 ^b	25
1.5	7.08	22	5.77	24
1.75	6.10	23	5.36 ^b	25
2	5.60	22	4.89	18
2.5	4.59	21	4.00	19

3	3.86 ^b	18	3.44	18
4	2.81	23	2.41	19
6	1.20	22	1.17	23
8	0.59	26	0.56	29

IV=靜脈內投藥；PO=經口投藥。
a：在藥物動力學取樣日時所投與之TMZ劑量(PO與IV)為150毫克/平方公尺/天。
b：n=18

表 7 平均 (CV%)MTIC 濃度 - 時間 數據

時間(小時)	IV ^a (n=19)		PO ^a (n=19)	
	平均值(ng/mL)	CV(%)	平均值(ng/mL)	CV(%)
0	0	0	0	0
0.25	77.0 ^b	73	108	187
0.5	144	63	234	94
1	234	62	247	60
1.25	287 ^b	64	246 ^b	53
1.5	309	62	227	48
1.75	254	59	240 ^b	61
2	226	48	211	60
2.5	173	50	171	58
3	155 ^b	47	144	60
4	105	54	114	64
6	49.7	54	47.4	62
8	23.0	69	22.6	69

IV=靜脈內投藥；PO=經口投藥。
a：在藥物動力學取樣日時所投與之TMZ劑量(PO與IV)為150毫克/平方公尺/天。
b：n=18

繼 IV 及 經 口 投 與 泰 莫 佐 羅 後 之 泰 莫 佐 羅 及 MTIC 之 平 均
血 漿 藥 物 動 力 學 參 數 係 概 括 於 表 8 中 。

表 8 繼向患有原發性 CNS 惡性疾病之個體靜脈內及經口投與泰莫佐羅後之泰莫佐羅及其代謝物 MTIC 的平均 (CV%) 藥物動力學參數

分析物	TMZ 給藥 ^a	t _{1/2} (小時)	Tmax ^b (小時)	Cmax (用於TMZ 為µg/mL) (用於MTIC 為ng/mL)	tf (小時)	AUC(tf) (用於TMZ為 µg-hr/mL) (用於MTIC 為ng-hr/mL)	AUC(I) (用於TMZ 為µg-hr/mL) (用於MTIC 為ng-hr/mL)
TMZ (n=19)	IV	1.82 (11)	1.50 (0.92-2.00)	7.44 (21)	8.00 (0)	23.4 (18)	25.0 (18)
	PO	1.91 (14)	1.00 (0.25-2.00)	7.68 (19)	8.00 (0)	22.0 (14)	23.6 (14)
MTIC (n=19)	IV	1.82 (11)	1.50 (1.25-1.75)	320 (61)	8.00 (0)	941 (53)	1004 (54)
	PO	1.80 (10)	1.00 (0.25-2.00)	333 (62)	8.00 (0)	944 (60)	1004 (60)

TMZ=泰莫佐羅；MTIC=單乙基三氮烯基咪唑甲醯胺；PO=經口投藥；IV=靜脈內投藥；t_{1/2}=末相半衰期；Cmax=最大觀測血漿濃度；Tmax=到達Cmax之時間；tf=試樣最終可計量之時間；AUC(tf)=在濃度-時間曲線下自0小時至試樣最終可計量之時間的面積；AUC(I)=在濃度-時間曲線下自0小時至無限時點之面積。

a：在藥物動力學取樣日時所投與之TMZ劑量(PO與IV)為150毫克/平方公尺/天。

b：中值(範圍)

泰莫佐羅及其代謝物 MTIC 之 Cmax、AUC(tf) 及 AUC(I) 參數之治療配量估算值 (IV/PO) 及 90% CI 係呈現於表 9 中。基於在向藥物動力學可評估個體 (n=19) IV (1.5 小時注射) 及經口投與泰莫佐羅之後統計比較泰莫佐羅及 MTIC 之 Cmax、AUC(tf) 及 AUC(I) 值，發現兩種調配物具有生物等效性。泰莫佐羅及 MTIC 之 Cmax、AUC(tf) 及 AUC(I) 之 90% CI 係在 80 至 125% 之公認生物等效性準則內。

表 9 繼向患有原發性 CNS 惡性疾病之個體 (群體=PE) 靜脈內及經口投與泰莫佐羅之後泰莫佐羅及其代謝物 MTIC 之相對生物可用率

檢定	參數	投藥模式 ^a		比率估計 ^c (%)	90%信賴區間
		IV 平均值 ^b	PO 平均值 ^b		
MTIC (n=19)	Cmax (ng/mL)	276	282	98	91-105
	AUC(tf) (ng·hr/mL)	837	815	103	98-108
	AUC(I) (ng·hr/mL)	891	864	103	98-108
TMZ (n=19)	Cmax (µg/mL)	7.29	7.54	97	91-102
	AUC(tf) (µg·hr/mL)	23.1	21.8	106	103-109
	AUC(I) (µg·hr/mL)	24.6	23.4	105	102-108

TMZ=泰莫佐羅；MTIC=單乙基三氮烯基咪唑甲醯胺；AUC(I)=在濃度-時間曲線下自0小時至無限時點之面積；Cmax=最大觀測血漿濃度；PO=經口投藥；IV=靜脈內投藥。

PE：藥物動力學可評估個體。排除個體107、121及122。

a：在藥物動力學取樣日時所投與之TMZ劑量(PO與IV)為150毫克/平方公尺/天。

b：基於模型(最小平方)之平均值

c：IV與PO投藥之平均值比率。

【圖式簡單說明】

圖 1 展示描述 PK 模型之數學方程式。

圖 2 展示 TMZ(圖 2A)及 MTIC(圖 2B)之血漿濃度圖。IPRE 為個別預測值。CONC 為濃度。線表示統一線。

五、中文發明摘要：

本發明係關於使用含有泰莫佐羅(temozolomide)之靜脈注射用調配物經特定輸注時間治療增生性病徵之方法及藥品。該等方法及藥品尤其適用於不能吞嚥口服調配物之患者。該等方法及藥品亦對已接受其它治療性處理之患者提供額外便利。

六、英文發明摘要：

This invention relates to methods and drug products for treating proliferative disorders using intravenous formulations comprising temozolomide over a specific infusion time. These methods and drug products are particularly well-suited for patients who cannot swallow oral formulations. These methods and drug products also afford an added convenience to patients who are already receiving other therapeutic treatments.

十、申請專利範圍：

1. 一種泰莫佐羅 (temozolomide) 或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備藉由經約1小時至約2小時靜脈內輸注以治療增生性病證患者的藥物。
2. 一種泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備藉由經約1小時至約2小時靜脈內輸注以治療增生性病證患者的藥物，其中單次劑量為 150 mg/m^2 之藥物達到約5.5至約10.6 $\mu\text{g/mL}$ 之泰莫佐羅之算術最大血漿濃度 (C_{max}) 及約137至約916 ng/mL 之 MTIC 之算術最大血漿濃度 (C_{max})。
3. 如請求項2之用途，其中泰莫佐羅之算術平均最大血漿濃度 (C_{max}) 為約7.4 $\mu\text{g/mL}$ ，且 MTIC 之平均最大血漿濃度 (C_{max}) 為約320 ng/mL 。
4. 一種泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備藉由經約1小時至約2小時靜脈內輸注以治療增生性病證患者的藥物，其中單次劑量為 150 mg/m^2 之藥物之泰莫佐羅血漿濃度隨時間作圖顯示約17.6至約37.0 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}$)/mL 之泰莫佐羅算術 AUC (自時間零點至無限時點)，且 MTIC 之血漿濃度隨時間作圖顯示約481至約2639 ($\text{ng}\cdot\text{hr}$)/mL 之 MTIC 算術 AUC (自時間零點至無限時點)。
5. 如請求項4之用途，其中泰莫佐羅之算術平均 AUC (自時間零點至無限時點) 為約25 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}$)/mL，且 MTIC 之算術平均 AUC (自時間零點至無限時點) 為約1004 ($\text{ng}\cdot\text{hr}$)/mL。

6. 一種泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備藉由經約1小時至約2小時靜脈內輸注以治療增生性病徵患者的藥物，其中單次劑量為 150 mg/m^2 之該藥物達到：

約5.5至約10.6 $\mu\text{g/mL}$ 之泰莫佐羅算術最大血漿濃度(C_{max})，及約137至約916 ng/mL 之MTIC算術最大血漿濃度(C_{max})；且

其中泰莫佐羅之血漿濃度隨時間作圖顯示約17.6至約37.0 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}$)/ mL 之泰莫佐羅算術AUC(自時間零點至無限時點)，且MTIC之血漿濃度隨時間作圖顯示約481至約2639 ($\text{ng}\cdot\text{hr}$)/ mL 之MTIC算術AUC(自時間零點至無限時點)。

7. 如請求項6之用途，其中泰莫佐羅之算術平均最大血漿濃度(C_{max})為約7.4 $\mu\text{g/mL}$ ，而MTIC之平均最大血漿濃度(C_{max})為約320 ng/mL ；且其中泰莫佐羅之算術平均AUC(自時間零點至無限時點)為約25 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}$)/ mL ，而MTIC之算術平均AUC(自時間零點至無限時點)為約1004 ($\text{ng}\cdot\text{hr}$)/ mL 。

8. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該增生性病徵係選自由以下各病組成之群：癌瘤、肉瘤、神經膠質瘤、黑色素瘤、肺癌、甲狀腺濾泡性癌、胰腺癌、分化不良星狀細胞瘤、胰腺癌、膀胱癌、骨髓發育不良、前列腺癌、睪丸癌、淋巴瘤、白血病、蕁樣真菌病、頭部及頸部癌、乳癌、卵巢癌、結腸直腸癌及/或結腸癌及食道

癌。

9. 如請求項8之用途，其中該增生性病症為神經膠質瘤。
10. 如請求項8之用途，其中該增生性病症為黑色素瘤。
11. 如請求項8之用途，其中該增生性病症為肺癌。
12. 如請求項8之用途，其中該增生性病症為非小細胞肺癌。
13. 如請求項8之用途，其中該增生性病症為淋巴瘤。
14. 如請求項8之用途，其中該增生性病症為頭部及頸部癌。
15. 如請求項8之用途，其中該增生性病症為卵巢癌。
16. 如請求項8之用途，其中該增生性病症為結腸直腸癌及/
或結腸癌。
17. 如請求項8之用途，其中該增生性病症為食道癌。
18. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係用於經約
1.25小時至約1.75小時之靜脈內輸注。
19. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係用於經約
1.35小時至約1.65小時之靜脈內輸注。
20. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係用於經約
1.45小時至約1.55小時之靜脈內輸注。
21. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係用於經約
1.5小時(90分鐘)之靜脈內輸注。
22. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係使用泵靜
脈內輸注。
23. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物進一步含

有：(a)至少一種水性稀釋劑；及(b)至少一種足以大體上溶解該泰莫佐羅之溶解增強劑，其中該溶解增強劑係選自由尿素、L-組胺酸、L-蘇胺酸、L-天冬醯胺、L-絲胺酸及L-麩胺醯胺組成之群。

24. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物進一步含有甘露糖醇、L-蘇胺酸、聚山梨醇酯-80、脫水檸檬酸鈉及鹽酸。
25. 如請求項23之用途，其中該藥物為凍乾粉末。
26. 如請求項25之用途，其中將該凍乾粉末於無菌水中再水合。
27. 如請求項26之用途，其中於無菌水中再水合之該藥物含有2.5 mg/mL之泰莫佐羅。
28. 如請求項25之用途，其中該凍乾粉末包含於含有100 mg泰莫佐羅之小瓶內且其中該凍乾粉末於41 mL無菌水中再水合。
29. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係以每日75 mg/m²之劑量投與，歷時42個連續日。
30. 如請求項29之用途，其中該藥物係與伴隨的局部放射線療法併用。
31. 如請求項30之用途，其中該伴隨的局部放射線療法係由於30個部分中投與60 Gy組成。
32. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係以每日150-200 mg/m²之劑量投與，在28天週期中歷時5個連續日。

33. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係以每日150-200 mg/m²之劑量投與，在14天週期中歷時7個連續日。
34. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係與一或多種其它治療劑併用。
35. 如請求項34之用途，其中該一或多種其它治療劑係用於靜脈內投藥。
36. 一種用於治療增生性病徵之藥品，其包含：
- (a)含有泰莫佐羅或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥調配物，其中該調配物呈凍乾粉末形式；及
 - (b)產品資訊，其包含藉由經約1.5小時(90分鐘)靜脈內輸注投與該醫藥調配物之用法說明。
37. 如請求項36之藥品，其中該產品資訊進一步包含藉由以每日75 mg/m²之劑量歷時42個連續日靜脈內輸注投與該調配物的用法說明。
38. 如請求項37之藥品，其中該產品資訊進一步包含投與伴隨的局部放射線療法之用法說明。
39. 如請求項38之藥品，其中該伴隨的局部放射線療法係由於30個部分中投與60 Gy組成。
40. 如請求項36之藥品，其中該產品資訊進一步包含藉由以每日150-200 mg/m²之劑量在28天週期中歷時5個連續日靜脈內輸注投與該調配物的用法說明。
41. 如請求項36之藥品，其中該產品資訊進一步包含藉由以每日150-200 mg/m²之劑量在14天週期中歷時7個連續日

靜脈內輸注投與該調配物的用法說明。

42. 如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥物係用於口服。

十一、圖式：

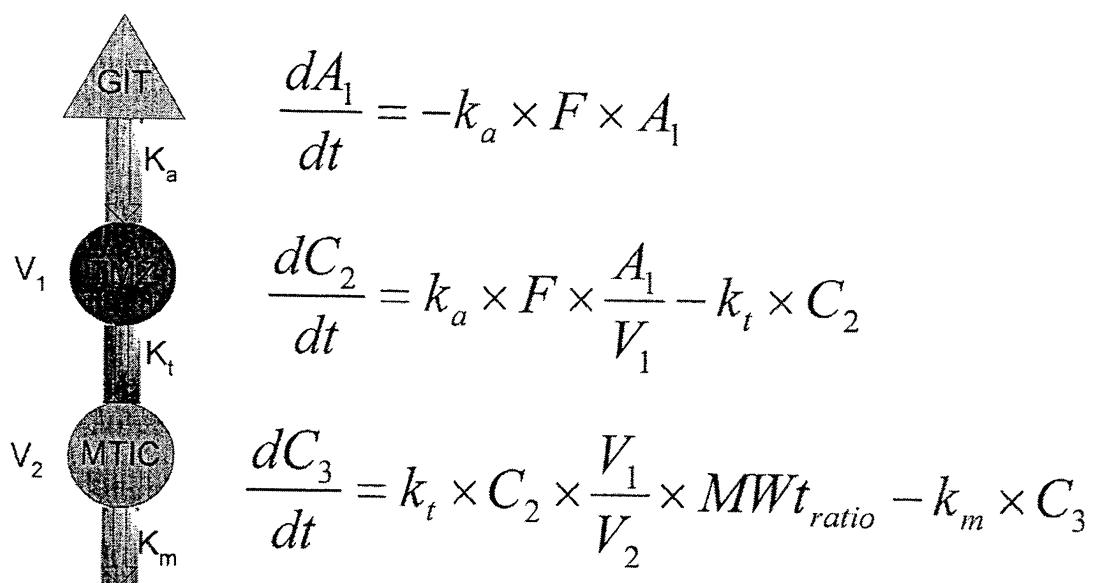


圖 1

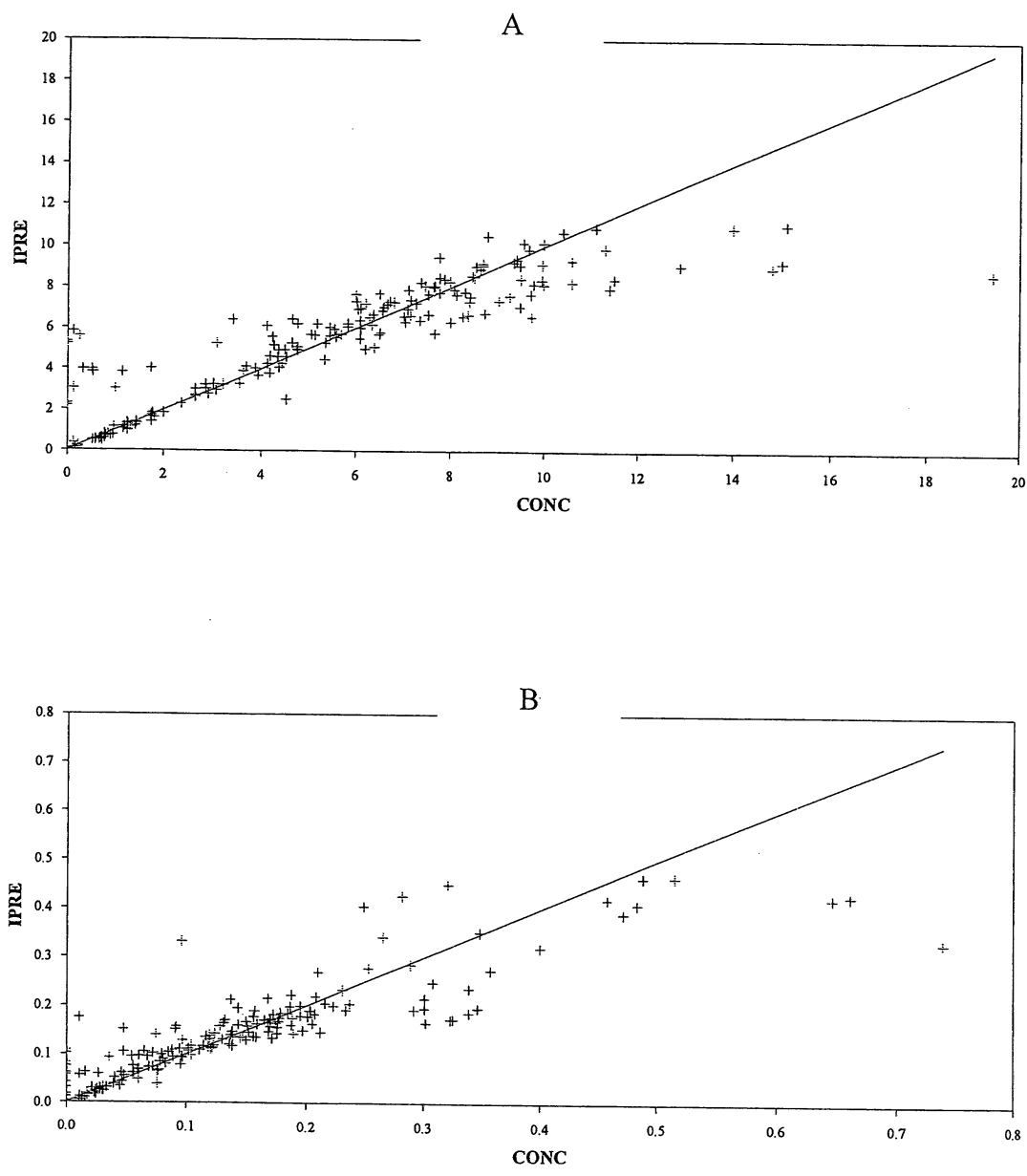


圖2

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)