



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201114431 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：099130699

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl. : A61K33/36 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/09/18 美國

61/243,648

(71)申請人：柯密納克斯美國公司 (美國) KOMINOX USA, INC. (US)

美國

(72)發明人：趙鎔浚 JO, YONG JOON (KR) ; 楊龍鎮 YANG, JONG-JIN (KR)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：4 共 54 頁

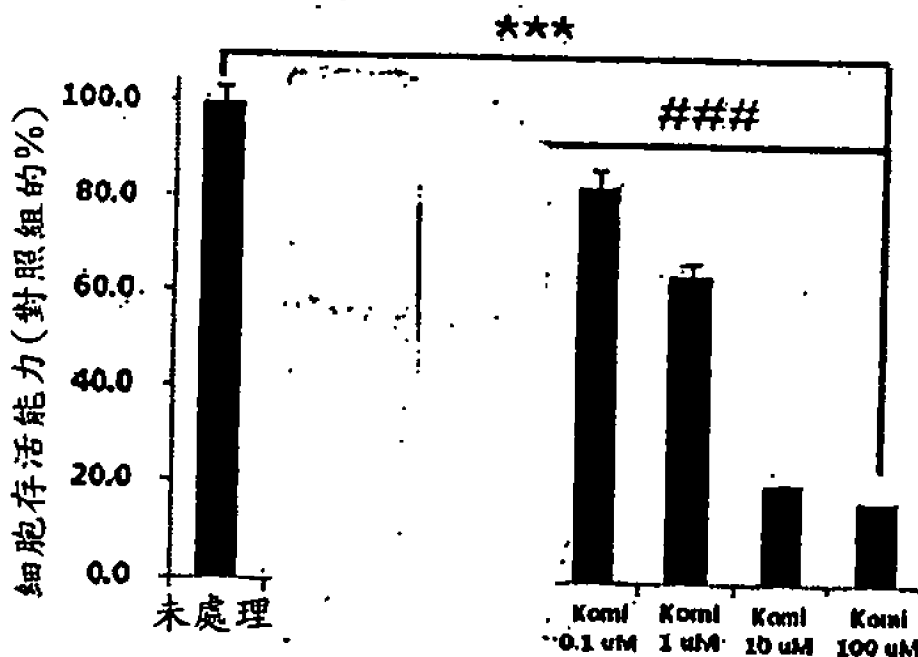
(54)名稱

治療腦腫瘤之方法

METHODS FOR TREATING BRAIN TUMORS

(57)摘要

本發明關於治療腦腫瘤之方法，包含下列步驟：將治療有效量之亞砷酸鈉，單獨或結合其它抗腦腫瘤醫藥品一起給藥至有其需要的對象。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201114431 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：099130699

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl. : *A61K33/36 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/09/18 美國

61/243,648

(71)申請人：柯密納克斯美國公司 (美國) KOMINOX USA, INC. (US)

美國

(72)發明人：趙鎔浚 JO, YONG JOON (KR) ; 楊龍鎮 YANG, JONG-JIN (KR)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：4 共 54 頁

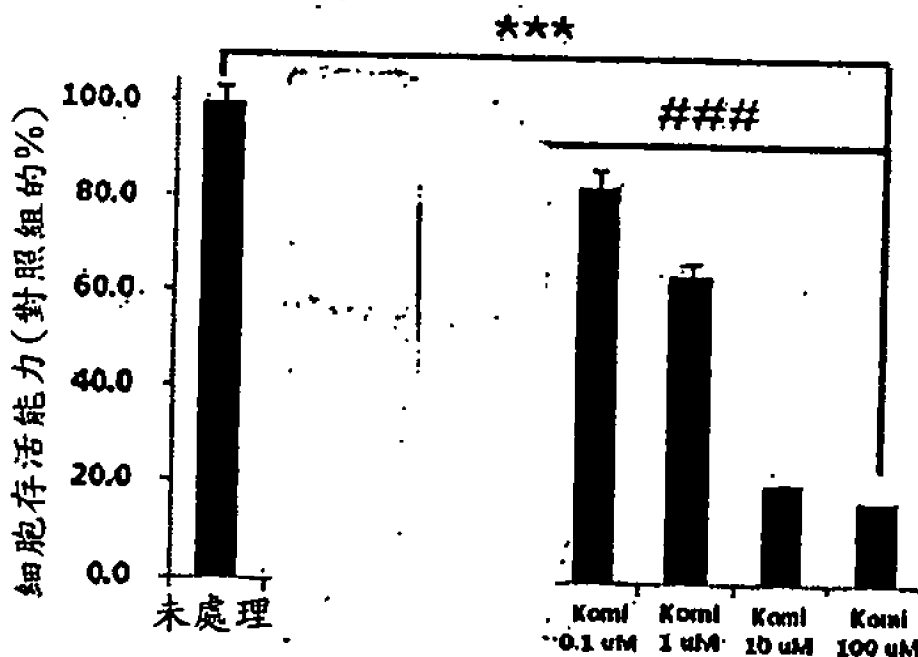
(54)名稱

治療腦腫瘤之方法

METHODS FOR TREATING BRAIN TUMORS

(57)摘要

本發明關於治療腦腫瘤之方法，包含下列步驟：將治療有效量之亞砷酸鈉，單獨或結合其它抗腦腫瘤醫藥品一起給藥至有其需要的對象。



六、發明說明：

本申請案主張於 2009 年 9 月 18 日提申之美國臨時專利申請案第 61/243,648 號的優先權。

【發明所屬之技術領域】

本發明提供治療如神經膠瘤、神經管母細胞瘤或腦脊髓膜瘤等腦腫瘤的方法；詳言之，本發明提供預防上及/或治療有效量或療法(regimen)之亞砷酸鈉(sodium meta arsenite)，以預防、治療、減少或消滅腦腫瘤。

【先前技術】

血腦障壁(blood-brain barrier, BBB)為穿血管滲透性障壁(transvascular permeability barrier)，其嚴密控制物質進入腦內。與供應身體其它區域的微血管不同，佈滿腦部的微血管與缺少窗狀孔(fenestration)的特殊內皮細胞排列在一起，並由內皮緊密接合所密封。此緊密內皮提供了物理上的障壁，被認為與代謝障壁(metabolic barrier)一起構成 BBB 的基礎。

BBB 保護腦部對抗致病源(例如，病毒)以及循環系統的其它危險，包括系統血液供應組成份(例如，電解質水平)的改變。然而，此障壁並不完整，且容許某些物質進入，如小型油溶性(親脂性)分子，其可自由擴散通過該障壁。BBB 也容許必要養分的進入，如維持腦部功能不可或缺的葡萄糖及胺基酸。這些養分通常為水溶性(親水

性)，且需要更複雜的機制以穿越 BBB，如載體仲介運輸 (carrier-mediated transport)、受器仲介穿胞作用 (receptor-mediated transcytosis) 以及吸收性仲介穿胞作用 (absorptive-mediated transcytosis)。

在正常保護狀態下，BBB 防止了藥物以及其它治療分子傳遞進入腦部。已有報導指出 BBB 阻擋了超過 98% 的中樞神經系統 (CNS) 藥物的傳遞 (Pardridge, W J. "Nature Rev.: Drug Discovery 2002 1: 131-139)。由 BBB 所構成對藥物傳遞的挑戰是令人注目的，特別是當老年人口以及神經退化性疾病，如中風、Alzheimer 氏症以及 Parkinson 氏症等的發生率普遍增加時。對無法受益於對治療身體其它部位的腫瘤有療效的抗癌藥物的惡性腦腫瘤患者而言，這個問題特別迫切。因此，於本發明所屬技術領域中顯然需要一種可穿過血腦障壁並有效地治療腦腫瘤之抗癌藥物。

【發明內容】

根據本發明，藉由將治療有效量之亞砷酸鈉 (NaAsO_2)，單獨或結合其它抗癌醫藥品或治療劑一起給藥至有其需要的對象，來達成腦腫瘤的治療。抗癌醫藥品的其它非限制性實例包括烷化劑、抗葉酸劑 (antifolate) 以及拓撲異構酶，且若合適的話，化學致敏劑 (chemosensitizing agent)。

於本發明之一態樣中，本發明關於一種治療腦腫瘤的

方法，包含下列步驟：將治療有效量之亞砷酸鈉給藥至有其需要的對象。於相關於本發明之此態樣的一個具體實施例中，腦腫瘤為神經膠瘤。於另一個相關的具體實施例中，亞砷酸鈉以口服方式或藉由注射給藥。於再一個相關的具體實施例中，亞砷酸鈉以 0.001 mg 至 20 mg/kg 之單位劑量給藥，每天一次或多次，且於某些具體實施例中，以每天 0.5 mg/Kg 的劑量給藥。

【實施方式】

本發明提供預防、治療及/或管控腦腫瘤的方法，該方法包含將可減少或消滅腦腫瘤的治療有效量之亞砷酸鈉 (SMA) 給藥至有其需要的對象。

本發明部分是根據以下發現：以藥物亞砷酸鈉用於前列腺癌的第 I/II 期臨床試驗時，可輕易穿過血腦障壁。也已發現，於活體外 (in-vitro) 以及活體內 (in-vivo) 研究中，亞砷酸鈉可對小鼠以及人類體內的腦腫瘤細胞以及腦腫瘤有負面影響。因此，使用亞砷酸鈉治療腦腫瘤可消除使用滲透性血腦障壁瓦解 (osmotic blood brain barrier disruption) 的必要性，由於對治療腦腫瘤有效的多數藥物無法滲透血腦障壁，滲透性血腦障壁瓦解通常與化學治療劑一起用來治療腦腫瘤。

也發現到，對於對其它醫藥品有抗藥性的腦腫瘤而言，亞砷酸鈉是有效的治療劑。

定義

如本文中所用，術語「腦腫瘤(brain tumor)」指的是所有贅生細胞(neoplastic cell)的生長及增生，無論惡性或良性，以及腦的所有癌前期及癌細胞與組織。

如本文中所用，術語「治療有效量(therapeutically effective amount)」指的是亞砷酸鈉的量，其足以防止腦腫瘤或其症狀的發展、復發或起始；以增進或改良另一腦腫瘤治療的預防效果；以減少腦腫瘤的嚴重程度與持續時間；以改善腦腫瘤的一或多種症狀；以防止腦腫瘤進一步發展；以造成腦腫瘤消退；及/或以增進或改良另一針對腦腫瘤之治療的療效。於本發明之一具體實施例中，一旦將治療有效量的亞砷酸鈉給藥時，其量可有效地達到下列結果中的一、二或三或多者：(1)減少或消滅腦腫瘤；(2)減緩腦腫瘤的生長；(3)破壞腦腫瘤形成；(4)根除、消除或控制原發性、區域性及/或轉移性腦癌；(5)增加罹患腦腫瘤對象之無病(disease-free)、無復發(relapse-free)、無惡化(progression-free)及/或全面的存活；(6)增加反應速率、反應持久性或有反應或處於緩解(remission)之腦腫瘤患者的數量；(7)維持腦腫瘤的大小而不增加，或僅增加少於10%、或少於5%、或少於4%、或少於2%；(8)增加處於緩解之腦腫瘤患者的數量；(9)增加緩解的長度或持續時間；(10)減少腦腫瘤的復發機率；(11)延長腦腫瘤復發所需的時間；以及(12)改善腦腫瘤相關症狀及/或生活品質。

如本文中所用，術語「治療有效療法(therapeutically effective regimen)」指的是針對亞砷酸鈉給藥的劑量、時間點、頻率以及持續時間的療法，用以治療及/或管控腦腫瘤或其症狀。於一特定的具體實施例中，該療法可達成下列結果中的一、二或三或多者：(1)減少或消滅腦腫瘤；(2)減緩腦腫瘤的生長；(3)破壞腦腫瘤形成；(4)根除、消除或控制原發性、區域性及/或轉移性腦癌；(5)增加罹患腦腫瘤對象之無病、無復發、無惡化及/或全面的存活；(6)增加反應速率、反應持久性或有反應或處於緩解之腦腫瘤患者的數量；(7)維持腦腫瘤的大小而不增加，或僅增加少於 10%、或少於 5%、或少於 4%、或少於 2%；(8)增加處於緩解之腦腫瘤患者的數量；(9)增加緩解的長度或持續時間；(10)減少腦腫瘤的復發機率；(11)延長腦腫瘤復發所需的時間；以及(12)改善腦腫瘤相關症狀及/或生活品質。

如本文中所用，術語「對象(subject)」及「患者(patient)」可交替使用。如本文中所用，術語「對象」指的是動物，較佳地是哺乳類，如非靈長類(例如，牛、豬、馬、貓、狗、大鼠，等等)及靈長類(例如，猴子及人類)，且最佳地是人類。於一些具體實施例中，對象為非人類動物，如農場動物(例如，馬、豬或牛)或寵物(例如，狗或貓)。於一特定的具體實施例中，對象為年長人類，例如，年紀至少七十歲。於另一具體實施例中，對象為成人，即，二十一歲或更大。於另一具體實施例中，對象為人類孩

童。於又一具體實施例中，對象為人類嬰兒。

1. 腦腫瘤

本發明之方法可應用於治療腦腫瘤，如神經膠母細胞瘤(glioblastoma)。一般而言，腦腫瘤治療的目標是盡可能移除多數腫瘤細胞，例如，以手術方式；以放射線及/或化學治療盡可能殺死在手術後仍殘留的多數細胞，並以放射線及化學治療盡可能使殘留腫瘤細胞進入長時間的不分裂、靜止、無侵略性狀態。謹慎的影像監測是醫療護理的關鍵部分，因為腫瘤再生長需要改變目前治療，或，對處於觀察期的患者而言，需要重新開始治療。

根據來自腫瘤可能發源處的細胞類型，來分類腦腫瘤。瀰漫性(diffuse)、纖維性(fibrillary)星狀細胞瘤(astrocytoma)是成人最常見的原發腦腫瘤類型。病理組織學上可將這些腫瘤區分為三個惡性等級：世界衛生組織(World Health Organization, WHO)等級 II 的星狀細胞瘤、WHO 等級 III 的退形性星狀細胞瘤(anaplastic astrocytoma)以及 WHO 等級 IV 的多形性神經膠母細胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)。WHO 等級 II 的星狀細胞瘤是瀰漫性星狀細胞瘤系列中最無痛的。星狀細胞瘤展現出潛入周圍腦部的顯著傾向，因而使意圖進行區域控制的治療受挫。低等級以及高等級腫瘤皆常表現出這樣的侵入能力。

多形性神經膠母細胞瘤是星狀細胞瘤的最惡性階段，

大多數患者的存活時間少於 2 年。在組織學上，此腫瘤的特徵在於密集的細胞結構(cellularity)、高度增生指數、內皮增生以及局部壞死(focal necrosis)。此病灶高度增生的性質似乎是受到多重有絲分裂的影響。GBM 的特點之一為內皮增生。

星狀細胞瘤有生物子集，其可反應在這些腫瘤中觀察到的臨床異質性。這些子集包含腦幹神經膠細胞瘤，其為小兒科瀰漫性、纖維性星狀細胞瘤之一形式，通常跟隨著惡化過程。腦幹 GBM 與那些成人 GBM 具有可侵襲較年輕的患者的共同基因特徵。多形性內黃星狀細胞瘤(Pleomorphic xanthoastrocytoma, PXA)是一種淺表性、低等級的星狀細胞腫瘤，其主要侵襲青少年。由於這些腫瘤具有怪異的組織學外觀，它們通常屬於緩慢生長的腫瘤，可藉由手術治癒。然而，某些 PXA 可能如 GBM 般復發。毛細胞型星狀細胞瘤(Pilocytic astrocytoma)是最常見於孩童的星狀細胞腫瘤，且其臨床上及病理組織學上與侵襲成人的瀰漫性、纖維性星狀細胞瘤不同。毛細胞型星狀細胞瘤不具有與瀰漫性、纖維性星狀細胞瘤相同的基因變異。室管膜下巨細胞星狀細胞瘤(subependymal giant cell astrocytoma, SEGA)為腦室的低等級星狀細胞腫瘤，其通常與結節硬化(tuberous sclerosis, TS)有關，且在組織學上同於所謂的「殘燭(candle-guttering)」，其在 TS 患者的腦室內成排。與 TS 的其它腫瘤性病變相似，這些腫瘤生長緩慢，且可能更

近似缺陷瘤(hamartoma)而非真正的贅生物。嬰兒期促纖維化大腦星狀細胞瘤(desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy, DCAI)以及促纖維化嬰兒神經節神經膠細胞瘤(desmoplastic infantile ganglioglioma, DIGG)為大型、淺表性、通常為囊狀的良性星狀細胞瘤，其侵襲一歲或兩歲的兒童。

寡樹突神經膠細胞瘤(oligodendroglioma)以及寡樹突星狀細胞瘤(oligoastrocytoma) (混合神經膠細胞瘤)為瀰漫性，通常為大腦的腫瘤，其在臨床上及生物學上更接近瀰漫性、纖維性星狀細胞瘤。然而，此腫瘤遠不如星狀細胞瘤常見，且通常較瀰漫性星狀細胞瘤更容易診斷。寡樹突神經膠細胞瘤以及寡樹突星狀細胞瘤可能會進展為，不是 WHO 等級 III 的退形性寡樹突神經膠細胞瘤或退形性寡樹突星狀細胞瘤，就是 WHO 等級 IV 的 GBM。因此，造成寡樹突神經膠細胞腫瘤的基因改變建構了發展為 GBM 的另一個途徑。

室管膜瘤(ependymoma)為神經膠細胞瘤的臨床上多樣化群組，其自兒童的侵略性腦室內腫瘤變化為成人體內的良性脊髓腫瘤。室管膜瘤很少轉變為 GBM。脈絡叢(choroid plexus)腫瘤也是腫瘤的不同群組，其好發於腦室系統中，範圍自兒童的侵略性小腦幕上腦室腫瘤(supratentorial intraventricular tumor)至成人的良性小腦橋腦角腫瘤(cerebellopontine angle tumor)。已有報導指出脈絡叢腫瘤偶爾會與 Li-Fraumeni 症候群以及 von

Hippel-Lindau (VHL)症一起發生於患者體內。

神經管母細胞瘤(medulloblastoma)是高度惡性的早期腫瘤，其發生於後顱窩(posterior fossa)中，主要發生於兒童。腦脊髓膜瘤(meningioma)為常見的顱內腫瘤，其發生於腦膜，且壓迫下方腦部。腦脊髓膜瘤通常為良性，但某些「非典型(atypical)」腦脊髓膜瘤可能局部復發，且某些腦脊髓膜瘤實際上是惡性的，且可能侵入腦部或轉移。非典型且惡性的腦脊髓膜瘤不如良性的腦脊髓膜瘤般常見。許旺氏細胞瘤(schwannoma)為良性腫瘤，其發生於周邊神經。許旺氏細胞瘤可發生於顱神經，特別是第八對顱神經的前庭部(vestibular portion) (前庭許旺氏細胞瘤，聽神經瘤)，它們在該處呈現如小腦橋腦角團塊。血管母細胞瘤(hemangioblastoma)為起源不明的腫瘤，其由內皮細胞、周細胞(pericyte)以及所謂的基質細胞(stromal cell)組成。這些良性腫瘤最常出現在青少年的小腦及脊髓中。多發性血管母細胞瘤的特徵為 von Hippel-Lindau 症 (VHL)。血管外皮細胞瘤(hemangiopericytoma, HPC)為硬腦膜腫瘤(dural tumor)，其展現局部侵略行為且可能轉移。基於硬腦膜的血管外皮細胞瘤(HPC)的組織發生已長期被爭論，某些作者將其歸類為顯著不同的實體，而其他作者則將其歸類為腦脊髓膜瘤的子類型。

[0026] 原發及轉移腦腫瘤兩者的症狀，主要取決於腦中的位置以及腫瘤的大小。既然腦中的每個區域都負責

特定的功能，症狀將有很大的變異。腦額葉中的腫瘤可造成虛弱以及癱瘓、情緒障礙、思考困難、困惑以及無方向感，以及大範圍的情緒波動。頂葉腫瘤可能造成癲癇、麻痺或癱瘓、書寫困難、失去解決簡單數學問題的能力、難以進行某些動作，以及失去觸覺。枕葉中的腫瘤可造成各視野的半邊視力喪失、視覺幻覺以及癲癇。顳葉腫瘤可造成癲癇、感知及空間感混亂以及接受性失語症(receptive aphasia)。若腫瘤發生於小腦，可能會使人有運動失調、失去協調性、頭痛以及嘔吐。下視丘中的腫瘤可能造成情緒變化，以及對熱及冷的感知變化。此外，下視丘腫瘤可能會影響兒童的生長及營養補給。除了小腦以外，在腦部某側的腫瘤會造成身體相對側的症狀及障礙。

2. 亞砷酸鈉於預防上及治療上之使用

本發明提供用以預防、治療及/或管控腦腫瘤的方法，該方法包含將預防上或治療上有效量或療法的亞砷酸鈉給藥至有其需要的對象之步驟，其中該量或療法造成腦腫瘤的大小減少至少將近 5%。於某些具體實施例中，週期性監視腦腫瘤大小的減少。因此，於一特定的具體實施例中，本發明提供一種預防、治療及/或管控對象體內之腦腫瘤的方法，該方法包含下列步驟：(a)將一或多劑有效量之亞砷酸鈉給藥至有其需要的對象；(b)在給予某數量之藥劑之前、期間及/或之後，並在給予後續藥劑之前，監視對象體內的腦腫瘤；以及(c)視需要藉由重複步

驟(a)，使偵測到對象體內的腦腫瘤大小至少減少 5%。

於某些具體實施例中，亞砷酸鈉的量或療法造成腦腫瘤的大小至少減少 5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或 99%。舉例而言，於一些具體實施例中，亞砷酸鈉的量或療法造成腦的大小至少減少將近 5%至 99%、5%至 80%、5 至 40%、10%至 99%、10 至 80%、10 至 60%、10%至 40%、20 至 99%、20%至 80%、20%至 60%、20%至 40%、50%至 98%、50%至 80%或 60%至 99%。

於其它具體實施例中，亞砷酸鈉的量或療法造成腦腫瘤的大小至少減少 1.1 倍、1.2 至 1.5 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍、75 倍、100 倍、200 倍或 1000 倍。於一些具體實施例中，腦腫瘤大小的減少發生在療法進行的兩週、一個月、兩個月、三個月、四個月、六個月、九個月、一年、兩年、三年或四年後。

於一些具體實施例中，亞砷酸鈉的量或療法不但造成主體腦腫瘤大小的減少，也造成腦癌細胞的減少。於某些具體實施例中，週期性監視主體腦腫瘤大小的減少以及腦癌細胞的減少。因此，於一具體實施例中，本發明提供了預防、治療及/或管控對象體內之腦腫瘤的方法，該方法包含下列步驟：(a)將一或多劑有效量之亞砷酸鈉給藥至有其需要的對象；(b)在給予某數量之藥劑之前、期間及/或之後，並在給予後續藥劑之前，監視對象體內的腦細胞以及主體腦腫瘤大小；以及(c)視需要藉由重複

步驟(a)，使偵測到對象體內的腦癌細胞及/或主體腦腫瘤大小的量至少減少 5%。

於某些具體實施例中，亞砷酸鈉的量或療法造成腦癌細胞以及主體腦腫瘤大小至少減少將近 5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、98%或 99%。舉例而言，於一些具體實施例中，該療法造成腦癌細胞以及主體腦腫瘤大小減少將近 2%至 98%、5%至 80%、5 至 40%、10%至 99%、10 至 80%、10 至 60%、10%至 40%、20 至 99%、20%至 80%、20%至 60%、20%至 40%、50%至 99%、50%至 80%或 60%至 99%。於其它特定具體實施例中，該療法造成腦癌細胞及/或主體腦腫瘤大小的量至少減少 1.1 倍、1.2 至 1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、20 倍、25 倍、50 倍、75 倍、100 倍、200 倍或 1000 倍。於一些具體實施例中，腦癌細胞以及主體腦腫瘤大小的減少發生在療法進行的兩週、一個月、兩個月、三個月、四個月、六個月、九個月、一年、兩年、三年、四年、五年或十年後。

可使用一些已知的方法來估算腫瘤主體大小。此類方法的非限制實例包含造影方法(例如，電腦斷層掃描(CT)、磁共振造影(MRI)、超音波、X 光造影、PET 掃描、放射性核素掃描、骨骼掃描)、目視方法(例如，透過腦部手術)、血液或活組織切片檢測(例如，EGFRvIII 之偵測，神經膠母細胞瘤細胞常含有此突變)、組織病理學方

法、細胞學方法及流式細胞儀。

於一些具體實施例中，可藉由根據造影方法所測定的腫瘤病灶大小之評估，來測量腫瘤主體大小。於特定具體實施例中，可根據 Therasse 等人於「New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors」(J. of the Nat. Canc. Inst. 92(3), 205-216 (2000))所敘述的固態腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)指南進行評估。舉例來說，於特定的具體實施例中，當使用傳統造影技術時(例如，傳統CT掃描、PET掃描、骨骼掃描、MRI或X光)，選擇在基線的最長直徑至少 ≥ 20 mm (於治療前)的可代表主體腫瘤大小的對象體內病灶，且當使用螺旋CT掃描時，應選擇在基線的最長直徑至少 ≥ 10 mm的病灶。

本發明提供一種預防、減少、治療或消滅腦腫瘤的方法，該方法包含將治療上及/或預防上有效量或療法的亞砷酸鈉給藥至對象的步驟，該方法包含將等於或小於最大耐受劑量(maximum tolerated dose, MTD)，或等於或小於未觀察到有害作用劑量(no observed adverse effect level, NOAEL)之亞砷酸鈉給藥至對象的步驟。亞砷酸鈉的MTD通常根據第1期劑量遞增試驗(Phase I dose escalation trial)的結果而定。

於動物研究中所測定的NOAEL，常用來決定針對人類臨床試驗之最大建議起始劑量。可推測NOAEL，以決定人類等效劑量(human equivalent dosages, HEDs)。典型

地，根據對體表面積進行常規化的劑量(即， mg/m^2)來進行物種之間的此類推測。於特定的具體實施例中，於小鼠、倉鼠、大鼠、白鼬、豚鼠、兔子、狗、靈長類、靈長類(猴子、狢猿、松鼠猴、狒狒)、微型豬(micropig)及迷你豬(minipig)中決定 NOAEL。針對 NOAEL 的使用及其推測以決定人類等效劑量的討論，請參見「於成人健康自願者的治療劑初始臨床試驗中之最大安全起始劑量評估指南(Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers)」，美國健康與人類服務部，食品暨藥物管理局，藥物驗證與研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)，Pharmacology and Toxicology，2005 年 7 月。因此，於某些具體實施例中，本發明之療法包含將少於 HED 之劑量的治療劑給藥之步驟。舉例來說，本發明提供一種預防處於緩解之對象體內的癌症復發之方法，其包含將預防上或治療有效量或療法之亞砷酸鈉給藥至有其需要的對象的步驟，該方法包含將等於或少於 HED 之劑量的亞砷酸鈉給藥至對象的步驟。

3. 標的族群

根據本發明，如上所述，預防上及/或治療上有效量或療法的亞砷酸鈉，係給藥至罹患腦腫瘤或有發展腦腫瘤風險的對象。有風險的對象可能是那些對特定類型的腦腫瘤具有基因易致病性(genetic predisposition)者。於一

具體實施例中，將治療有效量或療法之亞砷酸鈉給藥至正進行或已進行手術以移除腦腫瘤或贅生物的對象。於一特定的具體實施例中，將治療上有效量或療法的亞砷酸鈉給藥至目前或隨後將進行手術移除腦腫瘤或贅生物的對象。於另一具體實施例中，治療上有效量或療法的亞砷酸鈉，在對象進行手術移除腦腫瘤或贅生物之前，且於一些具體實施例中，於手術期間及/或之後，進行給藥。

於一特定的具體實施例中，將治療有效量或療法之亞砷酸鈉給藥至將進行、正在進行或已進行放射線治療的對象。這些對象中有那些已接受化學治療、荷爾蒙治療及/或生物治療(包含免疫治療)的對象，還有那些已經進行手術的對象。或者，可在用非以砷為基礎的藥物進行化學治療，或進行放射線治療之前或同一時期，將亞砷酸鈉的劑量療法施予對象。

於某些具體實施例中，將治療上有效量或療法的亞砷酸鈉給藥至治療失敗或難以被一或多種腦腫瘤治療治癒的對象。於一具體實施例中，腦腫瘤難以被一種治療治癒表示腦癌細胞的至少某些顯著部分沒有被殺死，或它們的細胞分裂沒有被中止。可藉由本發明所屬技術領域內已知的任何測定癌細胞治療效果的方法，於活體內或活體外判斷腦癌細胞是否難以治癒，在這種情況下，使用本發明所屬技術領域可接受的「難以治癒(refractory)」之意思。

4. 亞砷酸鈉的給藥劑量及頻率

於一具體實施例中，給藥至對象以預防、治療、消滅及/或管控對象體內之腦腫瘤的亞砷酸鈉之每日劑量為患者體重的 500 mg/kg 或更少，較佳地為 250 mg/kg 或更少、100 mg/kg 或更少、95 mg/kg 或更少、90 mg/kg 或更少、85 mg/kg 或更少、80 mg/kg 或更少、75 mg/kg 或更少、70 mg/kg 或更少、65 mg/kg 或更少、60 mg/kg 或更少、55 mg/kg 或更少、50 mg/kg 或更少、45 mg/kg 或更少、40 mg/kg 或更少、35 mg/kg 或更少、30 mg/kg 或更少、25 mg/kg 或更少、20 mg/kg 或更少、15 mg/kg 或更少、10 mg/kg 或更少、5 mg/kg 或更少、2.5 mg/kg 或更少、2 mg/kg 或更少、1.5 mg/kg 或更少，或 1 mg/kg 或更少。可以整天給予單一劑量或多重劑量的每日劑量進行給藥。

於另一具體實施例中，給藥至對象以預防、治療、消滅及/或管控對象體內之腦腫瘤的每日劑量為 0.001 mg 至 20 mg、0.01 mg 至 15 mg、0.1 mg 至 12 mg、0.1 mg 至 10 mg、0.1 mg 至 8 mg、0.1 mg 至 7 mg、0.1 mg 至 5 mg、0.1 至 2.5 mg、0.25 mg 至 20 mg、0.25 至 15 mg、0.25 至 12 mg、0.25 至 10 mg、0.25 至 8 mg、0.25 mg 至 7 mg、0.25 mg 至 5 mg、0.5 mg 至 2.5 mg、1 mg 至 20 mg、1 mg 至 15 mg、1 mg 至 12 mg、1 mg 至 10 mg、1 mg 至 8 mg、1 mg 至 7 mg、1 mg 至 5 mg 或 1 mg 至 2.5 mg 的單位劑量。於某些具體實施例中，給藥至患者的亞砷酸

鈉之每日劑量為約 2.5 至 15 mg/天。於治療期間，考慮到患者的整體健康、反應等，可增加或減少每日劑量。

於某些具體實施例中，給藥至對象以預防、治療、消滅及/或管控患者體內之腦腫瘤的亞砷酸鈉之每日劑量介於對象體重的 0.01 至 10 g/m^2 的範圍內，且更典型地，介於對象體重的 0.1 g/m^2 至 7.5 g/m^2 的範圍內。於一具體實施例中，給藥至對象的劑量介於對象身體表面積的 0.5 g/m^2 至 5 g/m^2 或 1 g/m^2 至 5 g/m^2 的範圍內。

於本發明的某些具體實施例中，亞砷酸鈉的每日劑量於連續數天給藥至患者，如連續三天至二十一天，不過患者之間的治療總天數可能相異。於其它具體實施例中，亞砷酸鈉給藥一段時間，例如，三天，接著一段時間不以亞砷酸鈉治療患者，例如，三天。可使用相同或不同的治療模式重複進行治療。於其它具體實施例中，在不給予亞砷酸鈉的期間，可用另一抗癌製劑治療患者，如放射線治療劑或化學治療劑；於這樣的具體實施例中，患者不需要每天接受治療。

可視需要延長以亞砷酸鈉所進行的治療，以減少或消滅腦腫瘤。舉例而言，治療可能短至三天，也可能持續達六個月或更長的時間。舉例而言，亞砷酸鈉治療可進行三天，如連續三天，並達三個月或更長，不過在較長的週期中，患者可能不需要每天接受治療。

於一些具體實施例中，預防上及/或治療上有效量或療法的亞砷酸鈉結合一或多種附加治療劑，如放射線治療

劑、化學治療劑，及/或結合化學致敏劑進行給藥。較佳地，用於結合治療中的一或多種附加治療劑之劑量，低於那些以被使用或正被使用來預防、治療及/或管控癌症的治療劑之劑量。目前用以預防、治療及/或管控癌症的一或多種附加治療劑之建議劑量可獲得自本發明所屬技術領域中的任何參考文獻，其包含，但不限於，Hardman 等人所編輯的 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics，第 10 版，Mc-Graw-Hill，紐約，2001；Physician's Desk Reference (60.sup.th ed.，2006)，其以全文參照方式併入本文中。可使用於本發明的實施中之典型化學治療劑包含，例如，烷化劑、抗葉酸劑(antifolate)以及拓撲異構酶抑制劑。

附加癌症治療劑的例子包括，但不限於：阿西維辛(acivicin)；阿克拉黴素(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波毒素(ambomycin)；醋酸阿美蔥西昆(ametrantrone acetate)；氨基格魯米特(aminogluthimide)；安吡啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；蔥環素(anthracyclin)；氨茴黴素(anthramycin)；天冬醯胺酶；阿斯匹靈；阿扎胞苷(azacitidine) (Vidaza)；阿扎替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯米(bicalutamide)；鹽酸比生群

(bisantrene hydrochloride); 二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate); 雙膦酸鹽類(例如, 帕米膦酸鹽(pamidronate) (Aredria)、可隆宗酸鈉(sodium clondronate) (Bonefos)、卓列宗酸(zoledronic acid) (Zometa)、阿連宗酸鹽(alendronate) (Fosamax)、乙底宗酸鹽(etidronate)、愛邦宗酸鹽(ibandronate)、西馬宗酸鹽(cimadronate)、利西卓酸鹽(risedronate)及提魯卓酸鹽(tiludronate)); 必皆列辛(bizelesin); 硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate); 布喹那鈉(brequinar sodium); 溴匹立明(bropirimine); 白消安(busulfan); 仙新霉素(cactinomycin); 卡魯畢酮(calusterone); 卡醋胺(caracemide); 卡貝替姆(carbetimer); 卡鉑(carboplatin); 卡莫司汀(carmustine); 鹽酸洋紅黴素 I (carubicin hydrochloride); 卡折來新(carzelesin); 西地芬戈(cedefingol); 苯丁酸氮芥(chlorambucil); 希洛里黴素(cirolemycin); 順氯氮鉑(cisplatin); 克拉君賓(cladribine); 甲磺酸克利諾投(crisnatol mesylate); 環磷醯胺; 阿糖胞苷(cytarabine) (Ara-C); 甲噻咪唑胺(dacarbazine); 更生黴素(dactinomycin); 鹽酸柔紅黴素(daunorubicin hydrochloride); 地西他濱(decitabine) (Dacogen); 去甲基化製劑; 右奧馬鉑(dexormaplatin); 地扎胍寧(dezaguanine); 甲磺酸地扎胍寧(dezaguanine mesylate); 地吡西昆(diaziquone); 多西紫杉醇(docetaxel); 阿黴素(doxorubicin); 鹽酸阿黴素; 卓洛西吩(droloxifene); 檸

檬酸卓洛西吩；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；迪烏偶氮黴素(duazomycin)；伊達催克沙特(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；EphA2 抑制劑；約薩米如辛(elsamitrucin)；恩若胺鉑(enloplatin)；恩普洛美特(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比辛(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比辛(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑(etanidazole)；衣托糖苷(etoposide)；磷酸衣托糖苷；衣托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法扎拉賓(fazarabine)；芬維 A 胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉賓(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(flourouracil)；氟西他賓(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；磷曲辛鈉(fostriecin sodium)；吉西他賓(gemcitabine)；鹽酸吉西他賓；組織蛋白去乙酰酶抑制劑(HDAC-Is)；羥基尿素(hydroxyurea)；鹽酸伊達比辛(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；伊馬替尼甲磺酸鹽(imatinib mesylate) (Gleevec, Glivec)；介白素 II (包含重組之介白素 II 或 rIL2)；干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -I a；干擾素 γ -I b；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來那度胺(lenalidomide)

(Revlimid); 來曲唑(letrozole); 乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate); 鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride); 洛美曲索鈉(lometrexol sodium); 洛莫司汀(lomustine); 鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride); 馬索羅酚(masoprocol); 美登素(maytansine); 鹽酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride); 抗-CD2 抗體(例如, 希普利珠單抗(siplizumab) (MedImmune Inc.; 國際公告號第 WO 02/098370 號, 其以全文參照方式併入本文中)); 乙酸甲地孕酮(megestrol acetate); 乙酸美侖孕酮(melengestrol acetate); 苯丙氨酸氮芥(melphalan); 美諾立爾(menogaril); 巯基嘌呤(mercaptopurine); 甲氨喋呤鈉(methotrexate sodium); 美托普來(metoprine); 美妥替哌(meturedopa); 米丁度胺(mitindomide); 米托卡辛(mitocarcin); 米托可明(mitocromin); 米托格林(mitogillin); 米托馬辛(mitomalcin); 絲裂黴素(mitomycin); 米托司培(mitosper); 米托坦(mitotane); 鹽酸米托蔥西昆(mitoxantrone hydrochloride); 黴酚酸(mycophenolic acid); 諾考達唑(nocodazole); 諾拉黴素(nogalamycin); 奧馬鉑(ormaplatin); 奧沙利鉑(oxaliplatin); 亞磺醯吡啶(oxisuran); 太平洋紫杉醇; 培門冬酶(pegaspargase); 佩裡黴素(peliomycin); 戊氮芥(pentamustine); 硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate); 過磷醯胺(perfosfamide); 哌泊溴烷(pipobroman); 哌泊舒凡(piposulfan); 鹽酸吡羅蔥醌(piroxantrone

hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboaprone)；洛奇特亞胺(roglitimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈佐辛(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啉(tegafur)；鹽酸替洛蔥醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睾內酯(testolactone)；噻咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；塞替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托隆(trestolone acetate)；磷酸曲西立賓(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；烏拉莫司汀(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普

肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸左柔比辛(zorubicin hydrochloride)。

當理解本發明之治療劑組合可循環給藥，如於第一天給予一治療劑，隨後於第二天給予第二治療劑，接著一段時間不給藥，隨後再度於不同的連續天數內給予治療劑。可由患者的醫師考量如患者的整體健康狀況、年紀、體重、對治療的反應及其它相關因素後決定劑量療法。

亞砷酸鈉及一或多種附加治療劑可分開給藥、同步給藥或依序給藥。製劑組合可藉由相同或不同給藥途徑給藥至對象。於可選擇之具體實施例中，兩種或兩種以上的預防性或醫療性製劑以單一組成物(single composition)方式給藥。當理解本發明之治療劑組合也可循環給藥，如於第一天給予一治療劑或治療，隨後於第二天給予第二治療劑或治療，接著一段時間不給藥，隨後再度於不同的連續天數內給予治療劑。

本發明也涉及了套組，其含有針對口服或靜脈內給藥而配製之亞砷酸鈉之劑量單位。該套組可含有亞砷酸鈉

作為唯一抗腦腫瘤劑，或也可含有其它治療腦腫瘤的製劑，如烷化劑、抗葉酸劑或拓撲異構酶，其針對特定製劑的合適傳遞方式而配置，且若合適的話，也可含有化學致敏劑。該套組可含有足量的治療劑，以供一或數回合的治療所用。

在本說明書中提及的所有出版物、專利以及專利申請案以參考方式併入本說明書中，其程度如同明確且個別地指出各個單獨的出版物、專利或專利申請案以參考方式併入本說明書中。本文中對於參考文獻的引用或討論不應被解釋為承認其為本發明的先前技術。

5. 亞砷酸鈉的醫藥組成物及劑型

本發明之醫藥組成物及劑型包含亞砷酸鈉、溶劑化物、水合物、立體異構物、晶籠化合物(clathrate)，或其前驅藥物。本發明之醫藥組成物及劑型可進一步包含一或多種賦形劑(excipient)。

本發明的醫藥組成物及劑型也可包含一或多種附加活性成分。所以，本發明的醫藥組成物及劑型包含亞砷酸鈉以及可選擇地包含第二活性劑(如以前述的結合治療劑方式)。

本發明的單一單位劑型適於口服及腸胃外(例如，皮下、靜脈內、團式注射(bolus injection)、肌肉內或動脈內)、經皮(transdermal)或透皮(transcutaneous)給藥至對象。劑型的實例包括，但不限於：藥片(tablet)；囊片(caplet)；膠囊(capsule)，如軟質彈性明膠膠囊；扁囊劑

(cachet)；含片(troche)；錠劑(lozenge)；分散劑(dispersion)；栓劑(suppository)；藥粉(powder)；氣霧劑(aerosol) (例如，鼻液劑(nasal spray)或吸入器)；凝膠(gel)；適於口服或黏膜給藥至患者的液態劑型，包括懸浮液(例如，水性或非水性液態懸浮液、水中油乳劑(oil-in-water emulsion)或油中水液態乳劑(water-in-oil liquid emulsion))、溶液以及酏劑(elixir)；適於腸胃外給藥至患者的液態劑型；以及可再製以提供適於腸胃外給藥至患者的液態劑型之無菌固體(sterile solid)(例如，結晶或非晶固體)。

本發明之劑型的組成分、外型以及型態一般可根據它們的用途而改變。舉例而言，相較於用來治療較不具侵略性的腦腫瘤之劑型而言，用來治療侵略性腦腫瘤的劑型可含有較大量的亞砷酸鈉，並視情況含有一或多種其它活性成分。類似地，相較於用來治療相同疾病的口服劑型而言，腸胃外劑型可含有較少量亞砷酸鈉，並視情況含有一或多種其它活性成分。對本發明所屬技術領域中的習知技藝人士而言為顯而易見的是，本發明所涵蓋的特定劑型之上述這些以及其他方式彼此各不相同。請參見，例如，Remington 的醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)，第 18 版，Mack Publishing，Easton Pa. (1990)。

典型的亞砷酸鈉的醫藥組成物及劑型包含一或多種賦形劑。合適的賦形劑已為藥劑學領域中的習知技藝者所

熟知，且本文將提供合適的賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適合納入醫藥組成物或劑型中，取決於本發明所屬技術領域中所熟知的多種因素，其包含，但不限於，劑型給藥至患者的方式。舉例而言，口服劑型如藥片可能含有不適用於腸胃外劑型的賦形劑。特定賦形劑的合適性也可能取決於劑型中的特定活性成分。

本發明的組成物可包含已於本發明所屬技術領域中所熟知的賦形劑，其列示於，例如，美國藥典(U.S. Pharmacopeia, USP) 25-NF20 (2002)。一般而言，本發明的組成物包含醫藥上相容且醫藥上可接受之量的一或多種活性成分、結合劑(binder)/填充劑(filler)以及潤滑劑(lubricant)。於某些具體實施例中，劑型包含亞砷酸鈉，並視情況包含一或多種其它活性成分、微結晶纖維素、預膠化澱粉(pre-gelatinized starch)以及硬脂酸鎂。

5.1 口服劑型

適用於口服給藥的本發明醫藥組成物可以分立式劑型存在，例如，但不限於，藥片(例如，可嚼藥片)、囊片、膠囊，以及液體(例如，調味糖漿)。這樣的劑型含有預先決定量的活性成分，且可能藉由本發明所屬技術領域中的習知技藝者所熟知的製藥方法進行製備。一般見於，Remington的醫藥科學，第18版，Mack Publishing, Easton Pa. (1990)。

可根據傳統藥劑合成技術，將亞砷酸鈉與至少一種賦形劑結合成緊密混合物，以製備本發明的典型口服劑

型。針對給藥的理想製備形式，可採用多種不同形式的賦形劑。舉例而言，適用於口服液體或氣霧劑型的賦形劑包括，但不限於，水、乙二醇、油、酒精、調味劑(flavoring agent)、防腐劑以及著色劑。適用於固態口服劑型(例如，藥粉、藥片、膠囊以及囊片)的賦形劑之實例包括，但不限於，澱粉、糖、微結晶纖維素、稀釋劑、造粒劑(granulating agent)、潤滑劑、結合劑以及崩解劑(disintegrating agent)。

因為易於給藥，藥片以及膠囊代表最有利的口服藥劑單位形式，在此狀況下可利用固態賦形劑。若有需要，可藉由標準水性或非水性技術塗覆藥片。可藉由任何製藥方法製備這樣的劑型。一般而言，醫藥組成物及劑型可藉由以下方式製備：將活性成分與液態載劑、精確分散的固態載劑或兩者均勻且緊密地混合，並接著，若有需要的話，將產物塑造成期望的外型。

舉例而言，可藉由壓縮或成型(molding)方式來製備藥片。可藉由在合適的機器中壓縮自由流動形式(如粉末或顆粒)的活性成分，並視情況與賦形劑混合，來製備壓縮藥片。可藉由在合適的機器中，將經由惰性液態稀釋劑潤濕的粉末複合物之混合物成型，來製作成型藥片。

可用於本發明的口服劑型之賦形劑實例包括，但不限於，結合劑、填充劑、崩解劑以及潤滑劑。適用於醫藥組成物及劑型中的結合劑包括，但不限於，玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其它澱粉、明膠、天然或合成膠(gum)，如

阿拉伯膠(acacia)、藻酸鈉、藻酸、其它藻酸鹽、粉末化龍膠(tragacanth)、瓜耳樹膠(guar gum)、纖維素及其衍生物(例如，乙基纖維素、醋酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、預膠化澱粉、羥丙基甲基纖維素，(例如，第 2208、2906、2910 號)、微結晶纖維素，及其混合物。

微結晶纖維素的合適形式包括，但不限於，以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 等名稱販售的材料(獲得自 FMC 公司，美國黏膠部門(American Viscose Division)，Avicel Sales，Marcus Hook，PA.)，及其混合物。特定結合劑為微結晶纖維素以及羧甲基纖維素鈉的混合物，其以 AVICEL RC-581 之名稱販售。

適用於本文所揭露之醫藥組成物及劑型的填充物之實例包括，但不限於，滑石、碳酸鈣(例如，顆粒或粉末)、微結晶纖維素、粉末化纖維素、右旋糖化物(dextrate)、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠化澱粉，及其混合物。本發明的醫藥組成物中的結合劑與填充劑典型以自約 50 至約 99 重量百分比存在於醫藥組成物或劑型中。

5.2 腸胃外劑型

腸胃外劑型可藉由多種途徑給藥至患者，包括，但不限於，皮下、靜脈內(包含團注)、肌肉內以及動脈內。因為它們的給藥典型地避開患者對抗污染物的天然防禦

機制，所以腸胃外劑型較佳為無菌的，或能在給藥至病患前進行滅菌。腸胃外劑型的實例包括，但不限於，準備進行注射的溶液、針對注射而準備溶解或懸浮於醫藥可接受載劑中的乾燥產物、準備進行注射的懸浮液，以及乳劑。

可用來提供本發明的腸胃外劑型之合適載劑已為本發明所屬技術領域中熟悉該項技藝之人士所熟知。實例包含，但不限於：供注射 USP 所用的水；水性載劑，例如，但不限於，氯化鈉注射液、Ringer 氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液以及乳酸 Ringer 氏注射液；水溶混載劑(water-miscible vehicle)，例如，但不限於，乙醇、聚乙二醇以及聚丙二醇；以及非水性載劑，例如，但不限於，玉米油、棉花籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯(isopropyl myristate)以及苯甲酸苄酯(benzyl benzoate)。

實施例

以下材料及方法用於本文所描述的實施例中。

載劑：針對 PO 給藥及 IV 給藥，分別於無菌水以及食鹽水中調配測試物，亞砷酸鈉。

劑量配方及分析：在給藥前將進 2 至 3 小時藉由 MDSPS 調配亞砷酸鈉。藉由使測試物溶解/懸浮於無菌水中以達到供口服給藥所用之 1.0 mg/mL 的標稱濃度，並藉由使測試物溶解/懸浮於食鹽水中以達到供 IV 給藥所

用之 0.5 mg/mL 的標稱濃度，來製備藥劑溶液。獲得清澈溶液。亞砷酸鈉配方資訊列示於表 2。

自 Charles River Canada, Inc. 獲得七十三隻(加上十隻備用)雄性 CD-1 (ICR) 白化小鼠(於抵達時將近 4 週大，18 至 27 g)。一收到就對每隻動物進行健康檢查。此檢查包括評估動物皮毛、四肢以及孔洞(orifice)，還有是否有任何不正常的姿態或活動。在成功通過檢查後，藉由體重隨機選擇指定辨認號碼給動物，並將動物分配到治療組別(請參見表 3)。動物在投藥前禁食 2 小時，並於早晨秤給藥前之重量(21 至 29 g)。根據最近的動物體重完成劑量計算。所有動物以 10 mg/kg 之劑量透過 PO 投藥，或以 5 mg/kg 之劑量透過 IV 投藥，而標的劑量容積為 10 mL/kg。於藥物給藥後，還有在後續連續血液收集期間，定期觀察動物。於給藥後 5、15、30、60、120、240、480、1440、1920、2880、3360 以及 4320 分鐘，在異氟醚麻醉下，透過靜脈腔獲得血液樣本(0.2 至 0.3 mL)。緊接著每次血液收集後，將動物犧牲，並於給藥後 5、30、60、120、240、480、1440、2880 以及 4320 分鐘收集腦部樣本。將血液樣本轉移至含有 K2-EDTA 作為抗凝血劑的試管內，並立刻置於冰上等待離心(3200 g 離心 10 分鐘)。將血漿樣本轉移至預先標記好的微量離心管(microfuge tube)內。蓋上微量離心管，並置於乾冰上，直到轉移至冷凍儲存。腦部樣本於收集後轉移至適當標記的 30 mL 管內，並置於冰上等待冷凍儲存。在收集最

後的 PK 樣本之後犧牲並丟棄所有動物。全部 PK 樣本(血漿及腦)皆冷凍儲存，等待以 ICP-MS 進行濃度評估。

實施例 1

小鼠中的亞砷酸鈉之血漿以及腦部藥物動力學特性 (pharmacokinetic profile) 測定

分析：於 105 °C 下的鐵氟龍高壓罐 (Teflon bomb) 中，以濃縮硝酸消化血漿以及全腦樣本。將消化物 (digestate) 稀釋至 40 mL，以供 ICP-MS 分析之用。將消化物抽吸進入感應耦合電漿，並藉由真空介面將產生的離子萃取進入四極質量分析器 (quadrupole mass analyzer)。藉由在質量 75 下與標準溶液比較，來量測樣本中的砷含量。分析作為標準參考材料的 NRCC DOLT-3 以及 DORM-2。

藥物動力學 (PK) 分析：分析藥物濃度對比時間的數據，以藉由非房室分析 (noncompartmental analysis) 產生以下 PK 參數 (表 1)。

表 1

參數	單位	備註
T 最大	小時	達到最大濃度的時間
C 最大	ng/mL	時間框架內的最高濃度
AUC _{全部}	ng*h/mL	曲線下方的面積，藉由對數-線性梯形法差補產生
F	%	口服投藥動物之生物可用性 (bioavailability)

在試驗其間沒有觀察到臨床表徵(clinical sign)。沒有來自理論樣本收集時間點的顯著時間偏差(大於 2 分鐘)。獲得生物基質(biological matrix)樣本中的亞砷酸鈉的濃度(未顯示原始數據)。簡言之，量測藉由 PO (口服)方式以 10 mg/kg 的亞砷酸鈉處理，辨認號碼為 1001 至 1036 的動物的血漿中亞砷酸鈉濃度；量測藉由 IV (注射)方式以 4 mg/kg 的亞砷酸鈉處理，辨認號碼為 2001 至 2037 的動物的血漿中亞砷酸鈉濃度；量測藉由 PO 方式以 10 mg/kg 的亞砷酸鈉處理，辨認號碼為 1001 至 1036 的動物的腦中亞砷酸鈉濃度；以及量測藉由 IV 方式以 5 mg/kg 的亞砷酸鈉處理，辨認號碼為 2001 至 2037 的動物的血漿中亞砷酸鈉濃度。亞砷酸鈉濃度量測數據統整於表 4 至 7。沒有觀察到與亞砷酸鈉之分析相關的異常現象。藥物動力學(PK)分析是在 PO 以及 IV 給藥後完成(請參見表 4 至 7)。

表 2：亞砷酸鈉配方資訊

測試物濃度		總重 (mg)	製備容量 (mL)	配方外觀
亞砷酸鈉 (1 mg/mL)		15.02	15	清澈溶液
亞砷酸鈉 (0.5 mg/mL)		7.38	15	清澈溶液

表 3：治療組別

組別	測試物 (載劑)	途徑	劑量 (mg/kg)	劑量 容量 (mL/kg)	血漿 PK 樣本時間 (min)	腦 PK (min)	動物 編號
1	亞砷酸鈉 (水)	PO	10	10	5 15 30 60 120 240 480 1440 1920 2880 3360 4320	5 30 60 120 240 480 1440 2880 4320	1001 至 1036
2	亞砷酸鈉 (食鹽水)	IV	5	10	0 ¹ 5 15 30 60 120 240 480 1440 1920 2880 3360 4320	0 ¹ 5 30 60 120 240 480 1440 2880 4320	2001 至 2036

1：僅獲取自單一動物的樣本(動物編號 2037)

表 4：血漿 PK 結果－組別 1：亞砷酸鈉 (PO，10 mg/kg)

藥物動力學 (PK) 參數	單位	PK 結果
		(N = 3) ¹
AUC 全部	mg*hr/Kg	6.85
C 最大	mg/Kg	0.52
T 最大	hr	4
F%	%	101%
1：各個使用平均濃度值 (N = 3) 來完成藥物動力學分析		

表 5：血漿 PK 結果－組別 2：亞砷酸鈉 (IV，5 mg/kg)

藥物動力學 (PK) 參數	單位	PK 結果
		(N = 3) ¹
AUC 全部	mg*hr/Kg	3.38
C 最大	mg/Kg	0.41
T 最大	hr	0.25
F%	%	N/A ²
1：於各收集時間點，使用平均濃度值 (N = 3) 來完成藥物動力學分析		
2：N/A = 不適用		

表 6：腦 PK 結果－組別 1：亞砷酸鈉 (PO，10 mg/kg)

藥物動力學 (PK) 參數	單位	PK 結果
		(N = 3) ¹
AUC _{全部}	mg*hr/Kg	6.73
C _{最大}	mg/Kg	0.33
T _{最大}	hr	8
F%	%	87%
1：各個使用平均濃度值 (N = 3) 來完成藥物動力學分析		

表 7：腦 PK 結果－組別 2：亞砷酸鈉 (IV，5 mg/kg)

藥物動力學 (PK) 參數	單位	PK 結果
		(N = 3) ¹
AUC _{全部}	mg*hr/Kg	3.86
C _{最大}	mg/Kg	0.32
T _{最大}	hr	4
F%	%	N/A ²
1：於各收集時間點，使用平均濃度值 (N = 3) 來完成藥物動力學分析		
2：N/A = 不適用		

結論：在亞砷酸鈉的口服以及 IV 給藥後，沒有觀察到不利影響。沒有發生來自標稱樣本 (nominal sample) 收集出血時間的顯著偏差。沒有觀察到與研究樣本之分析有關的異常現象。針對所有受測濃度皆完成藥物動力學 (PK) 分析。

實施例 2

亞砷酸鈉對細胞存活能力(survivability)的影響

本研究的目的是在於研究亞砷酸鈉濃度對細胞存活能力的影響。

藉由將 5 mM 的亞砷酸鈉溶解於 1 N 的 NaOH (多於×1000)中來製備亞砷酸鈉的備品溶液。藉由補充有 10 % 的 FBS 之 DMEM 來製備培養基。藉由補充有 2 % 的 FBS 之 DPBS 來製備洗滌培養基。受試細胞類型為人類癌細胞株 MDA-MB-231 (乳癌); u87MG (腦癌)。其它使用的反應試劑為 Hoechst 33342 (貳苯醯亞胺(bixbenzimidide))、PI (碘丙啡啶(propidium iodide))以及胰蛋白-EDTA。

冷凍細胞於 37 °C 解凍，並以 DPBS 以及 DMEM 洗滌每個藥瓶(vial)中的 2×10^6 個細胞。將細胞播種於含有 5 ml 的 DMEM 之 25T 平底瓶(flask)中，並培養三天。三天後，以胰蛋白-EDTA 處理細胞，以回收附著的細胞。將 2×10^4 個細胞播種於 24 孔盤中。二至三天後，當細胞顯現 70 至 80 % 的融匯率(confluency)時，以亞砷酸鈉處理細胞，亞砷酸鈉之濃度分別為 0.005、0.01、0.03、0.05、0.075、0.1 uM，每種濃度分配至 3 個孔。剩餘的 6 個孔為對照組。以亞砷酸鈉處理細胞 24 小時。請參見表 8。處理 24 小時後，以胰蛋白-EDTA 對細胞進行胰酶消化，洗滌細胞，並接著以 10 ug/ml 的 Hoechst 33342 (貳苯醯亞胺)以 10 ug/ml 的碘丙啡啶染色，以在螢光顯微鏡下檢

驗存活能力。在螢光顯微鏡下，經 Hoechst 33342 染色的藍色細胞代表活細胞，而經碘丙啡啶染色的紅色細胞代表死細胞。存活能力的計算方式如下，並藉由計算重複數(repeated number)來計算平均 $\pm$ SD。

存活能力 = Hoechst 染色細胞(藍色) / Hoechst + 碘丙啡啶染色細胞(紅色)

*Hoechst 可滲透進入活細胞以及死細胞的細胞核，但碘丙啡啶僅能滲透進入死細胞的細胞核。

表 8：24 孔盤細胞處理

0.005 uM	0.01	0.03	0.05	0.075	0.1
0.005	0.01	0.03	0.05	0.075	0.1
0.005	0.01	0.03	0.05	0.075	0.1
對照組	對照組	對照組	對照組	對照組	對照組

表 9：人類 MDA-MB-231 以及 u87MG 細胞之細胞存活能力(%)

亞砷酸鈉濃度	乳癌(MDA-MB-231)	腦腫瘤(u98MG)
0.1 uM	15 $\pm$ 3	5 $\pm$ 2
0.075 uM	20 $\pm$ 5	10 $\pm$ 3
0.05 uM	30 $\pm$ 4	20 $\pm$ 5
0.03 uM	70 $\pm$ 4	50 $\pm$ 6
0.01 uM	75 $\pm$ 5	60 $\pm$ 7
0.005 uM	85 $\pm$ 5	70 $\pm$ 7

*6 重複

結論：活體外研究顯示亞砷酸鈉在乳癌細胞(MDA-MB-231)及腦腫瘤細胞(u98MG)中展現了接受性(receptivity)。處於 0.03 至 0.05 μM 之亞砷酸鈉的乳癌細胞以及處於 0.03 μM 之亞砷酸鈉的腦腫瘤細胞顯現 LD50。處於上述亞砷酸鈉濃度範圍內的兩個細胞株之存活能力並沒有顯著不同，但腦腫瘤細胞展現了較高的接受性。參見表 9。

實施例 3

關於亞砷酸鈉對腦腫瘤之效果的人類患者報告總結

以下資訊收集自以口服劑型的亞砷酸鈉治療之腦腫瘤患者，口服劑型中的亞砷酸鈉配方為 2.5 mg 之亞砷酸鈉/藥丸。

表 10

	個人 資訊	症狀	亞砷酸鈉 給藥劑量	亞砷酸鈉 效果
1	Pt#1 年紀：57 性別：女	1. 自 2003 年起，Pt#1 頭痛惡化，且於 2005 年 8 月，Pt#1 經診斷罹患第 III 期腦腫瘤，具 3 公分的腫瘤大小。腫瘤位於腦部的中央頂	餐前 30 分鐘服用一顆藥丸。	Pt#1 未發現任何特定副作用，且在五天內，她的頭痛減輕、頭髮開始長回來、氣色變得更健康、頭部感覺更清爽，且疼痛終於消失。

		部，且不可能進行手術。 2. 由於不可能進行手術的緣故，Pt#1 開始進行由醫院建議的傳統藥物治療。其後，Pt#1 嚴重頭痛及眼睛痛；她在晚上無法入睡，且因為頭部覺得冷而需要戴帽子。 Pt#1 也注意到她大量掉髮。		根據主治醫師的描述，在服用亞砷酸鈉 15 天後，Pt#1 的掃描看起來好多了，且在以亞砷酸鈉治療 75 天後，MRI 顯示她的腦腫瘤完全不見。 於亞砷酸鈉治療期間，Pt#1 並未以其它藥物治療。
2	Pt#2 年紀：67 性別：男	1. Pt#2 經診斷罹患第 IV 期肺癌，且腫瘤轉移至腦的左額葉。 2. 在左顳區域中，Pt#2 具有鈣化塊，且在右顳葉中有可能鈣化的腦脊髓膜瘤。 3. Pt#2 經過腦部手術。	Pt#2 在腦部手術後開始服用亞砷酸鈉，且每天服用四(4)顆藥丸；兩顆於早上服用，且兩顆於晚上服用。	在服用亞砷酸鈉後，腦部的腫瘤消失了，至於肺癌的情況則變的穩定。

以上軼事性資訊(anecdotal information)提供了亞砷酸鈉可有效治療原發及續發腦腫瘤的進一步證據。

實施例 4

神經膠母細胞瘤細胞株中的亞砷酸鈉活體外細胞毒性效果

以顱內注射將 U-87 MG 細胞、U373 細胞、T98G (人類神經膠母細胞瘤細胞)或 U373 神經母細胞瘤細胞注射進入測試小鼠的腦內，小鼠接著以多種不同量的亞砷酸鈉治療。藉由使用商業上可獲得的細胞計數套組-8 (Cell Counting Kit-8 (CCK-8；Dojindo，日本))，或藉由 MTT 細胞增生測定(Sigma，美國)，或藉由 ELISA 讀取器系統，來評估治療的細胞毒性效果。

表 11：治療組別(1)

組別			治療	N
I (對照組)	U-87MG 細胞 I.C.注射 ($2\times 10^5/5\mu\text{l}$)	1 天 以後	對照組(5%的 DDW 果糖，P.O.)、 正常食鹽水(I.P.)	7
II (2.5 mg/kg 之亞砷酸鈉)			2.5 mg/kg 之亞砷酸鈉，P.O.	7
III (5 mg/kg 之亞砷酸鈉)			5 mg/kg 之亞砷酸鈉，P.O.	7
IV (10 mg/kg 之亞砷酸鈉)			10 mg/kg 之亞砷酸鈉，P.O.	7

表 12：治療組別 (2)

組別			治療	N
I (對照組)	U-87MG 細胞 I.C.注射 ($2 \times 10^5/5\mu\text{l}$)	1 週 以後	對照組 (5% 的 DDW 果糖，P.O.)、 正常食鹽水 (I.P.)	7
II (1.25 mg/kg 之亞砷酸鈉)			1.25 mg/kg 之亞砷酸鈉，P.O.	7
III (2.5 mg/kg 之亞砷酸鈉)			2.5 mg/kg 之亞砷酸鈉，P.O.	7
IV (5 mg/kg 之亞砷酸鈉)			5 mg/kg 之亞砷酸鈉，P.O.	7

表 13：MRI 影像檢驗組別

組別	治療	N
對照組	對照組 (5% 的 DDW 果糖，P.O.)、 正常食鹽水 (I.P.)	3
5 mg/kg 之亞砷酸鈉	5 mg/kg 之亞砷酸鈉，P.O.	3

2) 腫瘤塊量測 (蘇木素 (hematoxylin) 以及曙紅染色 (Eosin staining))

腫瘤塊 (mm^3) = 腫瘤長度 (mm) $\times$ 腫瘤寬度 (mm) $^2 \times 0.5$

3) 血液生化檢測

天門冬胺酸轉氨酶 (Aspartate transaminase, AST)、丙氨酸轉氨酶 (ALT), Sigma Diagnostics Kit UVIKON, Kontron Inc.。

結果：神經膠母細胞瘤細胞株中之亞砷酸鈉的活體外細胞毒性效果

亞砷酸鈉在所有四種類型的神经母細胞瘤細胞株(U-87MG、U373、T98G、U373)中，皆展現出顯著的抗癌效果(***)相較於對照組別， $p < 0.001$) (第 1A 至 1D 圖)。

當以 1、10、50、100 μM 之濃度治療時，於神經母細胞瘤細胞株 U-87MG、U373、T98G 及 U373 中，亞砷酸鈉展現出劑量依賴性抗癌效果。

U-87MG 原位神經膠母細胞瘤模型中的亞砷酸鈉療效研究

(1) 原發原位腦腫瘤模型 I 中的亞砷酸鈉療效

就肝臟酵素水平、體重以及致命性而言，治療沒有造成任何副作用。對照組別的腫瘤塊為 $55.4 \pm 13.5 \text{ mm}^3$ 。1.25 mg/kg、2.5 mg/kg 以及 5 mg/kg 之亞砷酸鈉的給藥，分別抑制了 28 % ($40.2 \pm 12.3 \text{ mm}^3$)、35 % ($36.2 \pm 9.2 \text{ mm}^3$) 以及 60 % ($21.9 \pm 7.7 \text{ mm}^3$) 的腫瘤生長(第 3A 圖)。在以 5 mg/kg 之亞砷酸鈉治療的組別中，MRI 影像顯示腫瘤塊的縮小(第 3B 圖)。各組別之間的體重並沒有顯著差異(第 3C 圖)。

(2) 原發原位腦腫瘤模型 II 中的亞砷酸鈉療效

對照組別的腫瘤塊為 $30.0 \pm 3.6 \text{ mm}^3$ 。2.5 mg/kg 以及 5 mg/kg 之亞砷酸鈉的給藥，分別抑制了 45 % ($16.7 \pm 7.9 \text{ mm}^3$) 以及 46 % ($16.3 \pm 3.0 \text{ mm}^3$) 的腫瘤生長。10 mg/kg 的亞砷酸鈉給藥並未顯現出抗癌效果(第 4A 圖)。各組別之

間的血清 ALT 以及 AST 並沒有顯著差異(第 4B 圖)。

【圖式簡單說明】

第 1A 至 1D 圖顯示於活體內亞砷酸鈉對神經膠母細胞瘤細胞生存能力的影響。(A) U-87MG 細胞、(B) U373 細胞、(C) T98G 細胞、(D) U138 細胞。數值表示為平均 $\pm$ S.D.。

第 2A 至 2D 圖顯示亞砷酸鈉對神經膠母細胞瘤細胞生存能力的影響。(A) U-87MG、(B) U373、(C) T98G、(D) U138。數值表示為平均 $\pm$ S.D.。

第 3 圖。對照組與亞砷酸鈉治療組之間的腫瘤質量體積比較。(A) MRI 影像、(B) 腫瘤質量體積(數值表示為平均 $\pm$ S.D.)，以及 (C) 體重。

第 4 圖。對照組與亞砷酸鈉治療組之間的腫瘤質量體積比較。(A) 腫瘤質量體積(數值表示為平均 $\pm$ S.D.)，(B) AST、ALT 活性。

【主要元件符號說明】

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※申請案號：99130699

※申請日期：2010年9月10日

※IPC分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

治療腦腫瘤之方法

METHODS FOR TREATING BRAIN TUMORS

A61k³³/₃₆ 2006.01

A61p³⁵/₃₈ 2006.01

二、中文發明摘要：

本發明關於治療腦腫瘤之方法，包含下列步驟：將治療有效量之亞砷酸鈉，單獨或結合其它抗腦腫瘤醫藥品一起給藥至有其需要的對象。

三、英文發明摘要：

the present invention relates to methods treating brain tumors comprising administering a subject in need thereof a therapeutically effective amount of sodium meta arsenite, alone or in combination with another anti-brain tumor medicament.

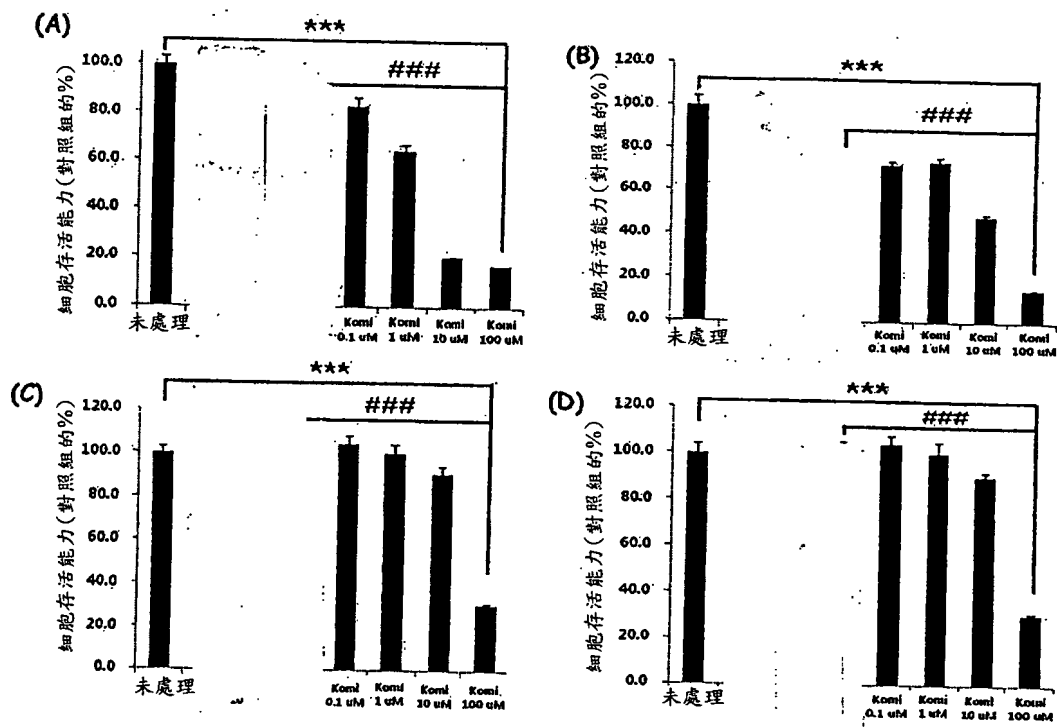
七、申請專利範圍：

1. 一種亞砷酸鈉(sodium meta arsenite)用於製備治療人類患者體內腦腫瘤之醫藥組成物之用途，其中該亞砷酸鈉穿過人類血腦障壁。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該醫藥組成物係經調配用於口服投與。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該醫藥組成物經調配以傳遞自 2.5 mg 至 20 mg 之量的亞砷酸鈉。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該腦腫瘤難以用至少一種化學治療劑治癒。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該腦腫瘤係一寡樹突神經膠細胞瘤(oligodendroglioma)、寡樹突星狀細胞瘤(oligoastrocytoma)、星狀細胞瘤、神經管母細胞瘤(medullablastoma)、腦脊髓膜瘤、許旺氏細胞瘤(Schwannoma)、血管母細胞瘤(hemangioblastoma)或血管細胞瘤(hemangiocyoma)。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該醫藥組成物係經調配用於靜脈內傳遞。

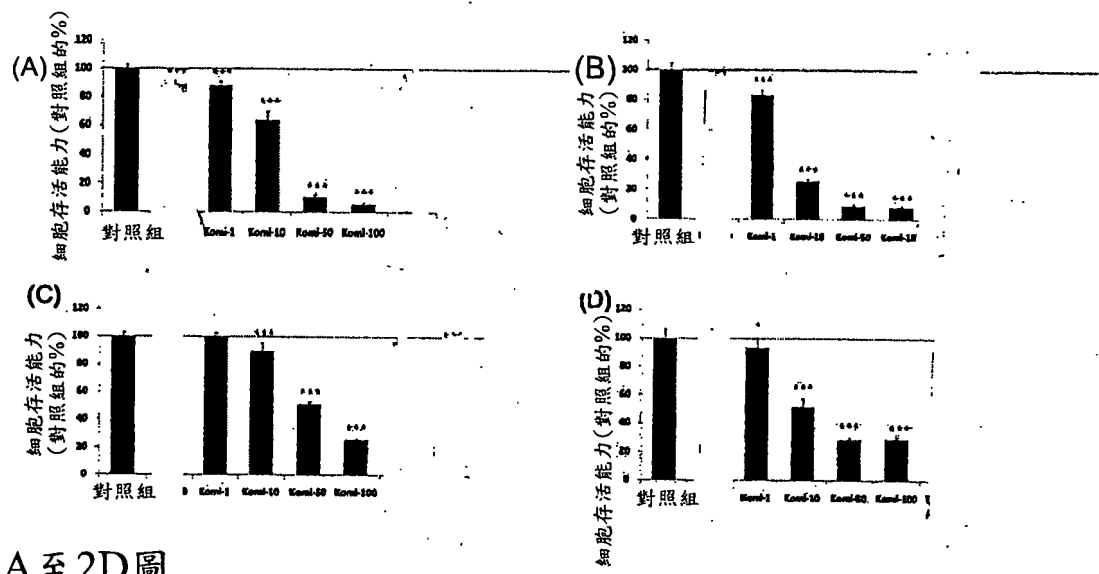
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該腦腫瘤之整體或部分已藉由手術移除。

9. 一種套組，包含：一或多種劑量單位之亞砷酸鈉，其經調配用於口服或靜脈內傳遞；以及一或多種劑量單位之一抗腦腫瘤化學治療劑，其異於亞砷酸鈉經調配用於口服或靜脈內投與。

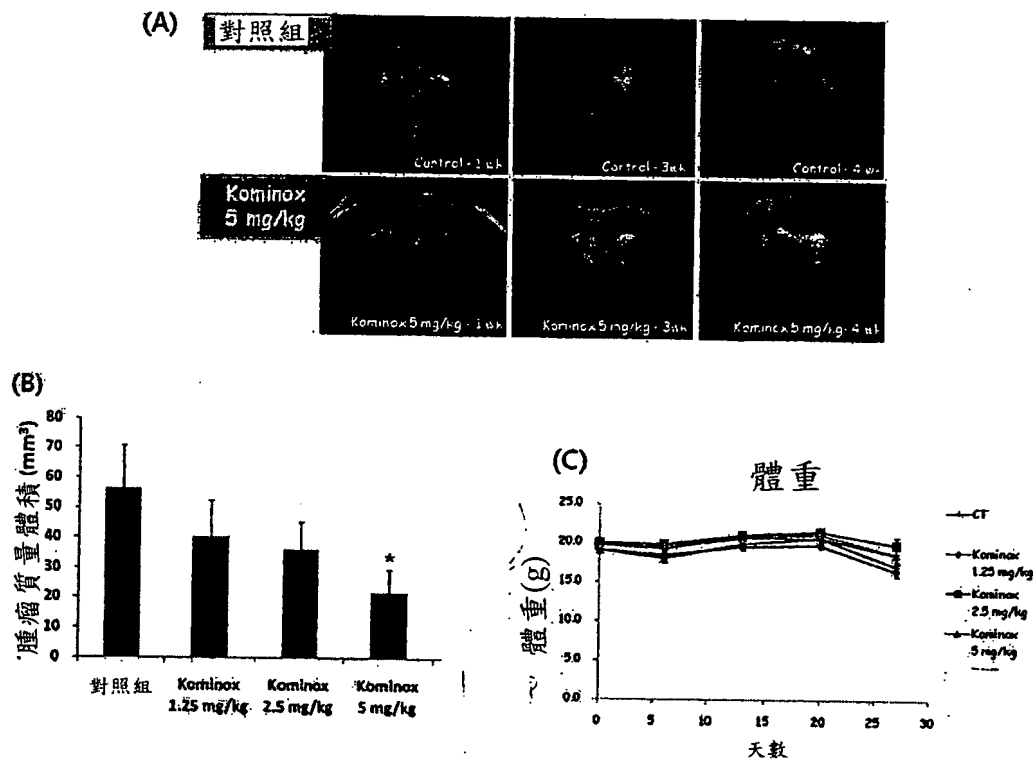
10. 如申請專利範圍第 8 項所述之套組，其中該抗腦腫瘤化學治療劑係選自烷化劑、抗葉酸劑(antifolate)以及拓撲異構酶。



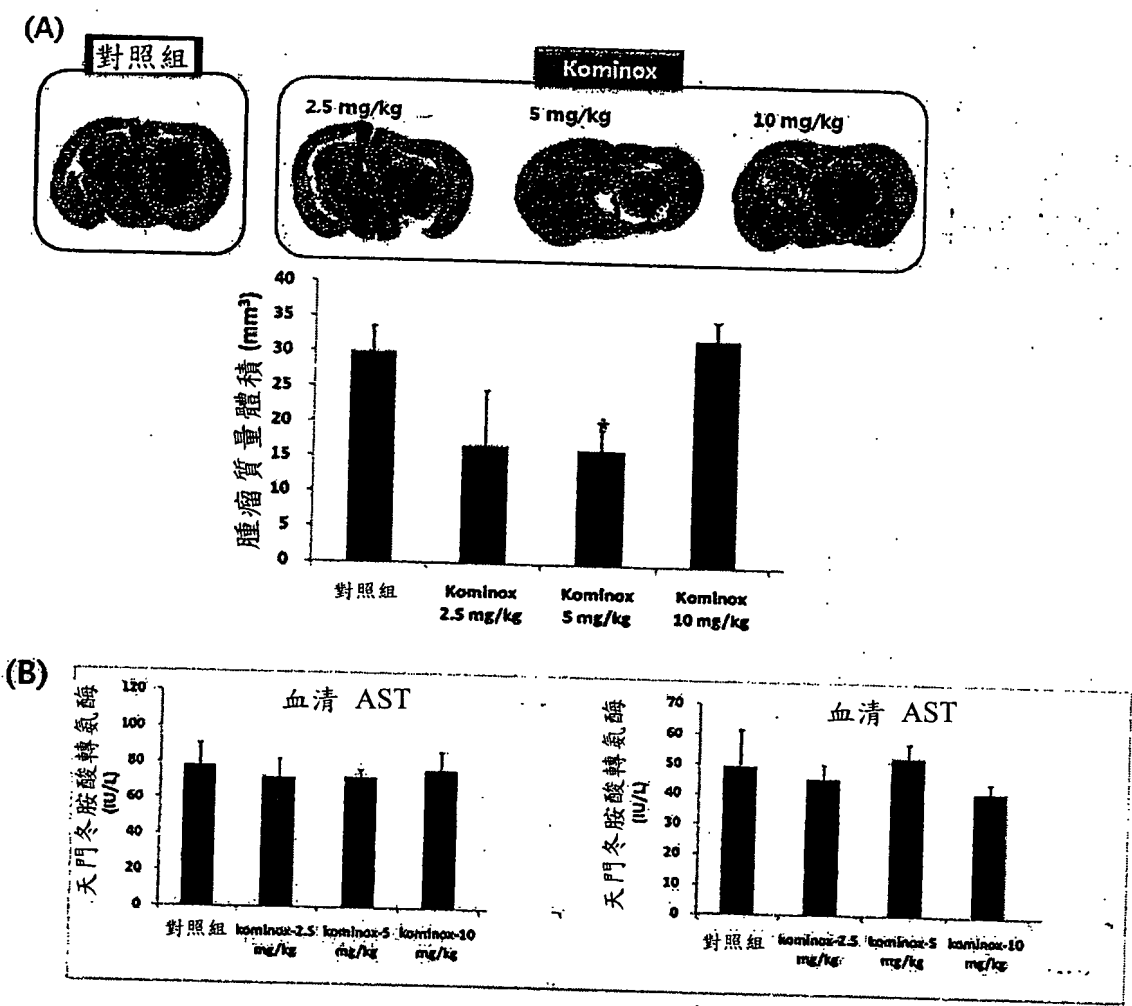
第1A至1D圖



第2A至2D圖



第3A至3C圖



第4A至4B圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1A ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：
無

驟(a)，使偵測到對象體內的腦腫瘤大小至少減少 5%。

於某些具體實施例中，亞砷酸鈉的量或療法造成腦腫瘤的大小至少減少 5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或 99%。舉例而言，於一些具體實施例中，亞砷酸鈉的量或療法造成腦腫瘤的大小至少減少將近 5%至 99%、5%至 80%、5 至 40%、10%至 99%、10 至 80%、10 至 60%、10%至 40%、20 至 99%、20%至 80%、20%至 60%、20%至 40%、50%至 98%、50%至 80%或 60%至 99%。

於其它具體實施例中，亞砷酸鈉的量或療法造成腦腫瘤的大小至少減少 1.1 倍、1.2 至 1.5 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍、75 倍、100 倍、200 倍或 1000 倍。於一些具體實施例中，腦腫瘤大小的減少發生在療法進行的兩週、一個月、兩個月、三個月、四個月、六個月、九個月、一年、兩年、三年或四年後。

於一些具體實施例中，亞砷酸鈉的量或療法不但造成主體腦腫瘤大小的減少，也造成腦癌細胞的減少。於某些具體實施例中，週期性監視主體腦腫瘤大小的減少以及腦癌細胞的減少。因此，於一具體實施例中，本發明提供了預防、治療及/或管控對象體內之腦腫瘤的方法，該方法包含下列步驟：(a)將一或多劑有效量之亞砷酸鈉給藥至有其需要的對象；(b)在給予某數量之藥劑之前、期間及/或之後，並在給予後續藥劑之前，監視對象體內的腦細胞以及主體腦腫瘤大小；以及(c)視需要藉由重複

鈉之每日劑量為約 2.5 至 15 mg/天。於治療期間，考慮到患者的整體健康、反應等，可增加或減少每日劑量。

於某些具體實施例中，給藥至對象以預防、治療、消滅及/或管控患者體內之腦腫瘤的亞砷酸鈉之每日劑量介於對象身體表面積的 0.01 至 10 g/m² 的範圍內，且更典型地，介於對象身體表面積的 0.1 g/m² 至 7.5 g/m² 的範圍內。於一具體實施例中，給藥至對象的劑量介於對象身體表面積的 0.5 g/m² 至 5 g/m² 或 1 g/m² 至 5 g/m² 的範圍內。

於本發明的某些具體實施例中，亞砷酸鈉的每日劑量於連續數天給藥至患者，如連續三天至二十一天，不過患者之間的治療總天數可能相異。於其它具體實施例中，亞砷酸鈉給藥一段時間，例如，三天，接著一段時間不以亞砷酸鈉治療患者，例如，三天。可使用相同或不同的治療模式重複進行治療。於其它具體實施例中，在不給予亞砷酸鈉的期間，可用另一抗癌製劑治療患者，如放射線治療劑或化學治療劑；於這樣的具體實施例中，患者不需要每天接受治療。

可視需要延長以亞砷酸鈉所進行的治療，以減少或消滅腦腫瘤。舉例而言，治療可能短至三天，也可能持續達六個月或更長的時間。舉例而言，亞砷酸鈉治療可進行三天，如連續三天，並達三個月或更長，不過在較長的週期中，患者可能不需要每天接受治療。

於一些具體實施例中，預防上及/或治療上有效量或療

實施例 2

亞砷酸鈉對細胞存活能力(survivability)的影響

本研究的目的是在於研究亞砷酸鈉濃度對細胞存活能力的影響。

藉由將 5 mM 的亞砷酸鈉溶解於 1 N 的 NaOH (多於 $\times 1000$) 中來製備亞砷酸鈉的備品溶液。藉由補充有 10 % 的 FBS 之 DMEM 來製備培養基。藉由補充有 2 % 的 FBS 之 DPBS 來製備洗滌培養基。受試細胞類型為人類癌細胞株 MDA-MB-231 (乳癌); u87MG (腦癌)。其它使用的反應試劑為 Hoechst 33342 (貳苯醯亞胺(bisbenzimidazole))、PI (碘丙啡啶(propidium iodide))以及胰蛋白-EDTA。

冷凍細胞於 37 °C 解凍，並以 DPBS 以及 DMEM 洗滌每個藥瓶(vial)中的 2×10^6 個細胞。將細胞播種於含有 5 ml 的 DMEM 之 25T 平底瓶(flask)中，並培養三天。三天後，以胰蛋白-EDTA 處理細胞，以回收附著的細胞。將 2×10^4 個細胞播種於 24 孔盤中。二至三天後，當細胞顯現 70 至 80 % 的融匯率(confluency)時，以亞砷酸鈉處理細胞，亞砷酸鈉之濃度分別為 0.005、0.01、0.03、0.05、0.075、0.1 uM，每種濃度分配至 3 個孔。剩餘的 6 個孔為對照組。以亞砷酸鈉處理細胞 24 小時。請參見表 8。處理 24 小時後，以胰蛋白-EDTA 對細胞進行胰酶消化，洗滌細胞，並接著以 10 ug/ml 的 Hoechst 33342 (貳苯醯亞胺)以 10 ug/ml 的碘丙啡啶染色，以在螢光顯微鏡下檢

七、申請專利範圍：

1. 一種亞砷酸鈉(sodium meta arsenite)用於製備治療人類患者體內腦腫瘤之醫藥組成物之用途，其中該亞砷酸鈉穿過人類血腦障壁。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該醫藥組成物係經調配用於口服投與。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該醫藥組成物經調配以傳遞自 2.5 mg 至 20 mg 之量的亞砷酸鈉。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該腦腫瘤難以用至少一種化學治療劑治癒。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該腦腫瘤係一寡樹突神經膠細胞瘤(oligodendroglioma)、寡樹突星狀細胞瘤(oligoastrocytoma)、星狀細胞瘤、神經管母細胞瘤(medulloblastoma)、腦脊髓膜瘤、許旺氏細胞瘤(Schwannoma)、血管母細胞瘤(hemangioblastoma)或血管細胞瘤(hemangiocyoma)。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該醫藥組成物係經調配用於靜脈內傳遞。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該腦腫瘤之整體或部分已藉由手術移除。

8. 一種套組，包含：一或多種劑量單位之亞砷酸鈉，其經調配用於口服或靜脈內傳遞；以及一或多種劑量單位之一抗腦腫瘤化學治療劑，其異於亞砷酸鈉經調配用於口服或靜脈內投與。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之套組，其中該抗腦腫瘤化學治療劑係選自烷化劑、抗葉酸劑(antifolate)以及拓撲異構酶。