



(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 201713362 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：105126559 (22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 19 日

(51)Int. Cl. : *A61K45/06 (2006.01)* *A61K31/12 (2006.01)*
A61K31/352 (2006.01) *A61P1/12 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/08/21 美國 62/208,225

(71)申請人：衛理公會醫院(美國) THE METHODIST HOSPITAL (US)
美國

(72)發明人：孔韜 KONG, REN (CN)；趙虹 ZHAO, HONG (US)；王天賜 WONG, STEPHEN
T.C. (US)

(74)代理人：憚軼群；劉法正

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：2 共 21 頁

(54)名稱

選擇性抑制腸羧酸酯酶 2 酵素活性的組成物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR SELECTIVELY INHIBITING INTESTINAL
CARBOXYLESTERASE 2 ENZYME ACTIVITY

(57)摘要

一種用以治療由化學治療劑引發的腹瀉之方法，其係藉由投與羧酸酯酶 2(CES2)抑制劑，即，柑果苷素、柚配質或 2',4'-二羥基查耳酮進行。本發明亦揭示出一種用以治療癌的方法，其係藉由一起投與一化學治療劑與柑果苷素、柚配質或 2',4'-二羥基查耳酮。再者，本發明提供一種用以治療癌的組成物，該組成物包括一化學治療劑及柑果苷素、柚配質或 2',4'-二羥基查耳酮。

A method for treating diarrhea induced by a chemotherapy agent by administering a carboxylesterase 2 (CES2) inhibitor, i.e., hesperetin, naringenin, or 2',4'-dihydroxychalcone. Also disclosed is a method for treating cancer by administering a chemotherapy agent together with hesperetin, naringenin, or 2',4'-dihydroxychalcone. Furthermore, a composition for treating cancer is provided, the composition containing a chemotherapy agent and hesperetin, naringenin, or 2',4'-dihydroxychalcone.



申請案號: 105126559

申請日: 105.8.19

IPC分類:

A61K 48 (2006.01)
A61K 31/12, 31/352 (2006.01)
A61P 1/2, 35 (2006.01)

201713362

【發明摘要】

【中文發明名稱】

選擇性抑制腸羧酸酯酶2酵素活性的組成物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR SELECTIVELY INHIBITING
INTESTINAL CARBOXYLESTERASE 2 ENZYME ACTIVITY

【中文】

一種用以治療由化學治療劑引發的腹瀉之方法，其係藉由投與羧酸酯酶2(CES2)抑制劑，即，柑果苷素、柚配質或2',4'-二羥基查耳酮進行。本發明亦揭示出一種用以治療癌的方法，其係藉由一起投與一化學治療劑與柑果苷素、柚配質或2',4'-二羥基查耳酮。再者，本發明提供一種用以治療癌的組成物，該組成物包括一化學治療劑及柑果苷素、柚配質或2',4'-二羥基查耳酮。

【英文】

A method for treating diarrhea induced by a chemotherapy agent by administering a carboxylesterase 2 (CES2) inhibitor, i.e., hesperetin, naringenin, or 2',4'-dihydroxychalcone. Also disclosed is a method for treating cancer by administering a chemotherapy agent together with hesperetin, naringenin, or 2',4'-dihydroxychalcone. Furthermore, a composition for treating cancer is provided, the composition containing a chemotherapy agent and hesperetin, naringenin, or 2',4'-dihydroxychalcone.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

選擇性抑制腸羧酸酯酶2酵素活性的組成物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR SELECTIVELY
INHIBITING INTESTINAL CARBOXYLESTERASE 2 ENZYME
ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 相關申請案之參照

此申請案主張2015年8月21日所提出的美國臨時專利申請案序號62/208,225之利益，其內容全文藉此以參考方式併入本文。

【0002】 本發明係有關於選擇性抑制腸羧酸酯酶2酵素活性的組成物及方法。

【先前技術】

【0003】 發明背景

喜樹鹼(CPT)衍生出的藥物，諸如依立替康(irinotecan)(CPT-11)，典型使用來治療實體腦、結腸及肺腫瘤，和使用來治療頑固形式白血病及淋巴瘤。參見Pommier Nat. Rev. Cancer, 6(10): 789-802。

【0004】 CPT-11的抗腫瘤效力受到在投與後約2至4天發生之延遲性腹瀉限制。特別對年長者來說，由CPT-11及其它喜樹鹼衍生出的藥物所引發之嚴重腹瀉具有明顯的負面醫療結果。腹瀉之發病迫使需要減低CPT-11劑量或甚至完全停止治療直到患者的腸功能返回正常。

【0005】 CPT-11引發腹瀉之機制已經是密集研究的標的。CPT-11係一種前藥體，其由在肝中的羧酸酯酶水解成其治療活性形式，7-乙基-10-羥基喜樹鹼(SN-38)。SN-38在肝及腸二者中進行進一步代謝，其於此與葡萄糖醛酸綴合而形成無活性化合物，SN-38G。然後，CPT-11、SN-38及SN-38G係經由胃腸道在膽汁中消除。

【0006】 在腸中高度表現的羧酸酯酶(CES)2係以高於其肝同系物，CES1，100倍之效力將CPT-11有效轉換成SN-38。該轉換造成於腸腔中有高局部濃度之有毒的SN-38，此造成腸上皮細胞損傷及隨後腹瀉。

【0007】 最近已經鑑別出數種，當與CES1比較，對抑制CES2顯示出高選擇性之化合物。參見Stoddard等人，2010，J. Pest. Sci.，35(3)：240-249；Hatfield等人，2011，Expert Opin. Ther. Pat.，21(8)：1159-117)。但是，這些化合物具有低溶解度及差的醫藥性質。

【0008】 有需要鑑別出可改善由投與CPT-11來治療癌所引發的腹瀉之經改良的選擇性CES2抑制劑。

【發明內容】

【0009】 發明概要

爲了滿足上述提出的需求，本發明提供一種用以治療由化學治療劑所引發的腹瀉之方法。該方法包括將一治療有效量的羧酸酯酶2(CES2)抑制劑投與至對象。該CES2抑制劑係選自於柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基-查耳酮。

【0010】 亦揭示出一種用以治療癌的方法，其係藉由一起投與一化學治療劑與一選自於柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮的CES2抑制劑進行。

【0011】 再者，本發明提供一種用以治療癌的組成物。該組成物包括一化學治療劑及一選自於由柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮所組成之群的CES2抑制劑。

【0012】 在下列圖式及說明中提出本發明的一或多個具體實例之細節。將從該說明及申請專利範圍明瞭本發明的其它特徵、目的及優點。

【0013】 重要的是，於本文中所引用之全部參考文獻其全文藉此以參考方式併入本文。

【圖式簡單說明】

【0014】 下列提出伴隨圖式的說明，其中：

圖1A係在以所指示出的攝藥法開始治療後，於荷瘤老鼠中之相對腫瘤生長對天數的繪圖。誤差槓代表該平均的標準誤差(SEM)。CPT-11=依立替康、HES=柑果苷素、2,4-CHAL=2',4'-二羥基查耳酮、NARI=柚配質；

圖1B係在以所指示出的攝藥法開始治療後，於荷瘤老鼠中之相對體重對天數的繪圖。誤差槓代表SEM。CPT-11=依立替康、HES=柑果苷素、2,4-CHAL=2',4'-二羥基查耳酮、NARI=柚配質；

圖1C係在以所指示出的攝藥法開始治療後，荷瘤老鼠之存活對天數的繪圖。CPT-11=依立替康、HES=柑果苷素、2,4-CHAL=2',4'-二羥基查耳酮、NARI=柚配質；

圖2A係在以所指示出的攝藥法開始治療後，於荷瘤老鼠中之相對腫瘤生長對天數的繪圖。誤差槓代表SEM。CPT-11=依立替康、HES 100=100毫克/公斤的柑果苷素、HES 20=20毫克/公斤的柑果苷素；

圖2B係在以所指示出的攝藥法開始治療後，於荷瘤老鼠中之體重改變百分比對天數的繪圖。誤差槓代表SEM。CPT-11=依立替康、HES 100=100毫克/公斤的柑果苷素、HES 20=20毫克/公斤的柑果苷素；及

圖2C係在以所指示出的攝藥法開始治療後，荷瘤老鼠之存活對天數的繪圖。CPT-11=依立替康、HES 100=100毫克/公斤的柑果苷素、HES 20=20毫克/公斤的柑果苷素。

【實施方式】

【0015】 較佳實施例之詳細說明

如上述提及，本發明揭示出一種用以治療由化學治療劑引發的腹瀉之方法。

【0016】 該化學治療劑可例如係藉由CES2的酵素活性在腸中提供毒性之任何藥劑。例如，該化學治療劑可係喜樹鹼類似物。

【0017】 更明確的是，該喜樹鹼類似物係依立替康、托普迪肯(topotecan)、7-乙基-10-羥基喜樹鹼(SN-38)、經脂質體囊封的SN-38、經聚乙二醇綴合的SN-38、經PEG-聚麩胺酸微胞囊封的SN-38或經PEG-環糊精囊封的SN-38。

【0018】 任擇地，該化學治療劑可係卡培他濱(capecitabine)；或LY2334737，一種吉西他賓(gemcitabine)的前藥體。

【0019】 該方法需要投與一有效量選自於柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮之CES2抑制劑。

【0020】 在該方法的特別具體實例中，該化學治療劑係依立替康及該CES2抑制劑係柑果苷素。

【0021】 該上述方法可進一步包括投與止吐劑、抗蠕動劑或這些藥劑之組合。

【0022】 可在該方法中投與的止吐劑包括，但不限於，5-羥基色胺-3受體拮抗劑(例如，多拉司瓊(dolasetron)、曲匹司瓊(tropisetron)及康您司瓊(granisetron))、多巴胺拮抗劑(例如，多潘立酮(domperidone)及奧蘭氮平(olanzapine))、神經激肽-1受體拮抗劑(例如，阿瑞匹坦(aprepitant))、抗組織胺類(例如，苯海拉明)、大麻鹼類、苯并二吡啶類、抗副交感神經劑及類固醇。

【0023】 可使用在本發明之方法中的抗蠕動劑可例如有樂必寧(loperamide)、苯乙哌啶、鴉片樟腦酊(paregoric tincture of opium)、可待因(codeine)及嗎啡。

【0024】 在一個實施例中，一起投與CES2抑制劑與樂必寧。在另一個實施例中，一起投與CES2抑制劑與多拉司瓊。

【0025】 上述提出的方法可包括投與二種不同的CES2抑制劑。該二種不同的CES2抑制劑可二者皆選自於柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮。例如，可共投與柑果苷素與2',4'-二羥基查耳酮。

【0026】 任擇地，可一起投與一種選自於柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮的CES2抑制劑與一細菌β-葡萄糖醛酸酶(β-GUS)抑

制劑。不欲由理論界限，咸信抑制 β -GUS在腸道微生物區中的活性可阻礙從SN-38G移除葡萄糖醛酸苷基團，因此防止在腸中形成細胞毒素性SN-38。

【0027】 範例性 β -GUS抑制劑包括阿莫沙平(amoxapine)、甲氟喹(mefloquine)、尼亞拉胺(nialamide)、異唑肼(isocarboxazid)及苯乙肼。參見Ahmad等人的2012, J. Biomol. Screen. 17: 957-965。在特定實施例中，一起投與柑果苷素與阿莫沙平。

【0028】 如前述提出，亦提供一種使用化學治療劑與CES2抑制劑來治療癌的方法。

【0029】 在此方法中，所投與之化學治療劑可係喜樹鹼類似物。更明確的是，該喜樹鹼類似物可係依立替康、托普迪肯、SN-38、經脂質體囊封的SN-38、經聚乙二醇綴合的SN-38、經PEG-聚麩胺酸微胞囊封的SN-38及經PEG-環糊精囊封的SN-38。

【0030】 在此方法中，所投與的CES2抑制劑可係柑果苷素、柚配質或2',4'-二羥基查耳酮。

【0031】 該化學治療劑可經由與CES2抑制劑相同的途徑投與。在本發明的範例性方法中，口服投與化學治療劑及CES2抑制劑二者。

【0032】 任擇地，該化學治療劑係經由與CES2抑制劑不同的途徑投與。範例性方法包括藉由輸液投與喜樹鹼類似物及口服投與CES2抑制劑。

【0033】 在該方法的一個具體實施例中，該化學治療劑係依立替康及該CES2抑制劑係柑果苷素。在一個實施例中，依立替康係藉由輸液投與及柑果苷素係口服投與。在另一個實施例中，依立替康及柑果苷素二者係口服投與。

【0034】 該用以治療癌的方法亦可包括一起投與化學治療劑及CES2抑制劑、止吐劑、抗蠕動劑或這些藥劑之組合。可投與上述止吐劑及抗蠕動劑之任一者。

【0035】 在一個實施例中，一起投與化學治療劑及CES2抑制劑與樂必寧。在另一個實施例中，一起投與化學治療劑及CES2抑制劑與多拉司瓊。

【0036】 在某些具體實例中，該方法包括投與二種不同CES2抑制劑。該二種不同CES2抑制劑可二者皆選自於柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮。

【0037】 任擇地，一起投與化學治療劑及一種選自於柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮之CES2抑制劑與一諸如前述描述者之 β -GUS抑制劑。在特定實施例中，一起投與依立替康及柑果苷素與阿莫沙平。

【0038】 本發明亦提供一種用以治療癌的組成物。該組成物包括一化學治療劑及一選自於由柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮所組成之群的CES2抑制劑。

【0039】 該化學治療劑較佳為喜樹鹼類似物。該喜樹鹼類似物可係，但是不限於，依立替康、托普迪肯、SN-38、經脂質體囊封的SN-38、經聚乙二醇綴合的SN-38、經PEG-聚麩胺酸微胞囊封的SN-38及經PEG-環糊精囊封的SN-38。

【0040】 本發明亦包括使用選自於柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮之CES2抑制劑來治療由化學治療引發的腹瀉。

【0041】 再者，在本發明的範圍內亦包括一起使用化學治療劑與柑果苷素、柚配質或2',4'-二羥基查耳酮來治療癌。

【0042】 在沒有進一步詳細闡述下，咸信熟習此技藝者可以於此之揭示為基礎將本揭示使用至其最大程度。下列特定實施例需理解為僅為描述性，且無論如何不以任何方式限制本揭示的其餘部分。

實施例1：用以治療腹瀉的藥物之重新定位

【0043】 開發出包括電腦篩選(*in silico* screening)、以酵素為基礎的檢測及動物測試之整合平台以在已知藥物當中鑑別出特定的CES2抑制劑。

【0044】 根據 CES2 的同源性模擬結構，使用分子嵌合 (molecular docking) 方法讓對數個已知藥物的化學資料庫進行電腦篩選更容易，其中該資料庫包括 Prestwick 資料庫、Johns Hopkins 臨床化合物資料庫、LOPAC1280 及 MicroSource 光譜收集。

【0045】 雖然現在無法獲得 CES2 的蛋白質結構，但已經解析出一組呈 apo 形式或呈具有受質的複體之 CES1 結晶結構。CES1 及 CES2 的胺基酸序列共享 47% 相同殘基及 58% 保守殘基，此指示出可根據該 CES1 結構建立出可信賴的 CES2 結構模型。已建立根據 CES1 的複體結構與 1MX1 之 pdb 碼的 CES2 同源性結構。藉由使用來自 Schrodinger 的 Prime 模數以使用能量最小化來精細化該同源性模型。使用該精細化結構作為受體進行虛擬篩選以化學鑑別出多樣性推定的 CES2 抑制藥物。

【0046】 使用 Glide 軟體的標準精確模式來探索全部藥物與中心在保守性催化殘基 S228 上的 CES2 活性位置之結合。在此方法中，推導出經驗性 Glide 計分以大致估計出結合親和性及排列該等藥物。此外，同樣包括互補式分子力學-廣義包恩表面積 (Molecular Mechanics-Generalized Born Surface Area) 方法 (MMGBSA) 來計分該推定的抑制劑。參見 Hou 等人之 2011, J. Chem. Inf. Model. 51(1): 69-82。

【0047】 對經排列的藥物之前 10% 進行目視檢驗。在藥物選擇上納入數種準則考慮：1) 在 Glide 計分中或在 MMGBSA 計分中高等級者，2) 在或接近活性位置處結合者，及 3) 在所選擇的藥物分子當中之結構多樣性。預計藉由體外 (*in vitro*) 測試來確認所選擇的藥物為有潛力的 CES2 抑制劑。

【0048】 從嵌合結果引出三種化合物，即，柑果苷素、柚配質及 2',4'-二羥基查耳酮，的結合姿態。全部三種化合物皆被預測在 CES2 接近催化殘基 H457 及 S228 的活性位置內結合。

實施例2：以酵素為基礎的檢測

【0049】 CES2及CES1酵素檢測用於有潛力的抑制劑之初步篩選及IC₅₀測定。該等檢測已良好地建立且廣泛使用在化合物發現上並導引CES抑制劑之最佳化。參見例如，Wadkins等人之2004，Mol. Pharmacol. 65(6)：1336 1343；Wadkins等人之2005，J. Med. Chem. 48(8)：2906 2915；Hicks等人之2009，J. Med. Chem. 52(12)：3742 3752；Hyatt等人之2007，J. Med. Chem. 50(8)：1876 1885；Hicks等人之2007，Bioorg. Med. Chem. 15(11)：3801 3817；Hyatt等人之2007，J. Med. Chem.，50(23)：5727 5734；Wadkins等人之2007，Mol. Pharmacol. 71(3)：713 723；及Young等人之2010，J. Med. Chem.，53(24)：8709 8715。CES將酯轉換成相應醇及羧酸。使用酯酶受質，4-醋酸硝基苯基酯(4 NPA)，來偵測酵素活性。從Sigma Aldrich購買經重組純化的腸CES2及人類肝CES1酵素及4 NPA(產品ID各別為E0412、E0162及N8130)。全部測試化合物係以10 mM溶解在DMSO中，及在50 mM HEPES中稀釋至不同濃度以用於決定IC₅₀。以總體積300微升在96井微滴定盤中進行該等檢測。反應混合物由下列組成：100微升具有10酵素單位的50 mM HEPES、10微升化合物溶液(不同濃度)、2微升300 mM 4 NPA及188微升50 mM HEPES、pH 7.4。首先，將測試化合物及4 NPA溶液加入至該等井，然後藉由加入酵素溶液開始該反應。在25°C下培養15分鐘後，使用微盤讀出器測量於405奈米處的吸光度。結果顯示在下列表1中。

表1：活性化合物之體外效力及選擇性

化合物	IC ₅₀ CES2 檢測(μM)	IC ₅₀ CES1 檢測(μM)	選擇性 (IC ₅₀ CES1)/(IC ₅₀ CES2)
柑果苷素	2.54	>300	>118
柚配質	9.72	158.70	16.33
2',4'-二羥基-查耳酮	1.66	>300	>180

【0050】 以酵素為基礎的檢測顯示出柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮選擇性抑制CES2活性，其IC₅₀值各別為2.54 μM、

9.72 μM 及1.66 μM 。使用濃度高如300 μM 的柑果苷素及2',4'-二羥基查耳酮這二種藥物並無看見明顯的CES1抑制。此與對CES2的選擇性相較CES1大於100倍相應。柚配質表露較低但是仍然相當大之16.33倍的選擇性。

實施例3：止瀉活性之活體內測試

【0051】 測試柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基-查耳酮在荷瘤老鼠中的止瀉活性，此係藉由口服投與這三種藥物連同每日腹膜內(i.p.)注射CPT-11。

【0052】 CPT-11係從Selleck Chemicals購買。爲了獲得可注射調配物，將CPT-11(20毫克/毫升)溶解在包含D山梨糖醇(45毫克/毫升)及D乳酸(0.9毫克/毫升)的ddH₂O溶液中，及加熱至~70°C至90°C達5至10分鐘。參見Trifan等人之2002，Cancer Res.，62(20)：5778-5784。在無菌過濾前，將該溶液之pH調整至3.5。貯存該溶液使其免受光，直到正要投與前。

【0053】 從MicroSource購買柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮。將這些化合物每種分別溶解在100%的DMSO中，然後稀釋進0.5%羧甲基纖維素溶液中。DMSO的最終濃度係少於1%。

【0054】 從Jackson Laboratories(Bar Harbor, ME USA)獲得6-8週大的健康雌性Balb/cJ老鼠。使用來自鼠科Balb/c結腸腺癌的CT 26腫瘤細胞，藉由將該腫瘤細胞皮下注射進老鼠之中背後部(posterior mid-dorsum)中以形成腫瘤。當腫瘤到達~500立方毫米(在植入後~10天，定義爲第1天)時，開始治療。將老鼠劃分成五組，每組3-4隻動物及治療如下：

(1)媒劑組，老鼠從第1天至第10天腹膜內接收相等體積的CPT-11媒劑，及從第0天至第11天口服相等體積的化合物媒劑；

(2)僅有CPT-11組，老鼠從第1天至第10天腹膜內接收CPT-11(50毫克/公斤)，及從第0天至第11天口服相等體積的化合物媒劑；

(3)CPT-11+柑果苷素組，老鼠從第1天至第10天腹膜內接收

CPT-11(50毫克/公斤)，及從第0天至第11天口服柑果苷素溶液(40毫克/公斤)；

(4)CPT-11+ 柚配質組，老鼠從第1天至第10天腹膜內接收CPT-11(50毫克/公斤)，及從第0天至第11天口服柚配質溶液(40毫克/公斤)；及

(5)CPT-11+2',4'-二羥基查耳酮組，老鼠從第1天至第10天腹膜內接收CPT-11(50毫克/公斤)，及從第0天至第11天口服2',4'-二羥基查耳酮溶液(40毫克/公斤)。

【0055】 在實驗期間，每天各自投與CPT-11及CES2抑制劑一次。

【0056】 CES2抑制劑治療組係與僅有CPT-11組及媒劑對照組比較。檢驗四個主要參數來定量CES2抑制劑效應，亦即，體重改變、腹瀉呈現、存活時間及平均腫瘤尺寸。結果顯示在圖1A、1B及1C中及在下列表2中。

表2：具有腹瀉的老鼠百分比

在治療後之天數	僅有CPT-11	CPT-11+HES	CPT-11+2,4-CHAL	CPT-11+NARI	媒劑
9	50	0	0	25	0
10	50	0	0	50	0
11	75	0	0	75	0
12	75	25	0	75	0
13	75	66	25	75	0
14	75	66	0	75	0

【0057】 當將柑果苷素或2',4'-二羥基查耳酮與CPT-11組合投與至荷瘤老鼠時，觀察到腹瀉顯露明顯延遲3-4天。更明確的是，CPT-11組第9天發生腹瀉，同時以CPT-11加上柑果苷素或2',4'-二羥基查耳酮治療的組各別不發展出腹瀉直到第12天及第13天。參見表2。

【0058】 當與單獨CPT-11比較，在以CPT-11與CES2抑制劑治療的動物中，發展出腹瀉之老鼠百分比減少。在第12天時波峰效力明

顯，於其時來自僅有CPT-11組之老鼠有75%發展出腹瀉染色，而在柑果苷素組中僅有25%的老鼠發展出腹瀉且在2',4'-二羥基查耳酮組中無老鼠發展出腹瀉。參見表2。

【0059】 當藉由腫瘤生長評估，在僅有CPT-11組及CPT-11+柑果苷素、2',4'-二羥基查耳酮及柚配質組間發現抗腫瘤效力無明顯改變。參見圖1A。

【0060】 由CPT-11治療引發的體重減低在以CPT-11和柑果苷素或以CPT-11和2',4'-二羥基查耳酮治療之組中被反轉。參見圖1B，在治療14-16天處。

【0061】 當與單獨CPT-11比較，藉由一起投與柑果苷素或2',4'-二羥基查耳酮與CPT-11亦改善經治療的動物之存活率比例。參見圖1C。

實施例4：CPT-11加柑果苷素的活體內效力

【0062】 使用與在前述實施例3中所描述者相同的實驗方法來測試不同劑量之柑果苷素在CPT-11引發的腹瀉之發展上的效應。CPT-11係與20毫克/公斤或100毫克/公斤的柑果苷素一起投與。結果顯示在圖2A、2B及2C中及在下列表3中。

表3：具有腹瀉的老鼠百分比

在治療後 之天數	CPT-11	CPT-11+Hes 100 毫克/公斤	CPT-11+Hes 20 毫克/公斤
8	10	0	0
9	20	0	0
10	40	0	10
11	70	0	20
12	70	20	20

【0063】 當與較低之20毫克/公斤劑量比較，劑量100毫克/公斤的柑果苷素將腹瀉開始從第10天延遲至第12天。參見表3。重要的是，當與單獨CPT-11比較，二者柑果苷素劑量皆明顯延遲腹瀉開始和減少顯示出腹瀉的動物數目，。參見Id。

【0064】 CPT-11若與任一劑量的柑果苷素一起共投與時會改

善抗腫瘤效力。參見圖1A。

【0065】 類似地，藉由共投與所測試的二者劑量之柑果苷素會減低由投與CPT-11所引發的體重減低。參見圖2B。

【0066】 最後，當與單獨CPT-11比較，藉由共投與二者柑果苷素劑量之柑果苷素與CPT-11可改善動物存活。參見圖2C。

其它具體實例

【0067】 在本專利說明書中所揭示出的全部特徵可以任何組合結合。在本專利說明書中所揭示出的每種特徵可由提供相同、同等或類似目的之可替代特徵置換。因此，除非另有明確地描述，否則所揭示出的每種特徵僅係相等或類似特徵之一般系列的實施例。

【0068】 熟習此技藝者可從上述說明容易地查明本發明之基本特徵，及可沒有離開其精神及範圍製得本發明的多種改變及改質以讓其適應多種用途及狀態。因此，其它具體實例亦在下列申請專利範圍的範圍內。

【發明申請專利範圍】

- 【第1項】 一種用以治療由化學治療劑引發的腹瀉之方法，該方法包括鑑別出需要治療的對象及將一治療有效量之選自於由柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮所組成之群的第一羧酸酯酶2(carboxylesterase 2, CES2)抑制劑投與至該對象。
- 【第2項】 如請求項1之方法，其中該化學治療劑係喜樹鹼類似物。
- 【第3項】 如請求項2之方法，其中該喜樹鹼類似物係依立替康(irinotecan)、托普迪肯(topotecan)、7-乙基-10羥基喜樹鹼(SN-38)、經脂質體囊封的SN-38、經聚乙二醇綴合的SN-38、經PEG-聚麩胺酸微胞囊封的SN-38或經PEG-環糊精囊封的SN-38。
- 【第4項】 如請求項3之方法，更包含投與止吐劑、抗蠕動劑或其等之組合。
- 【第5項】 如請求項1之方法，其中該第一CES2抑制劑係柑果苷素。
- 【第6項】 如請求項5之方法，其中該化學治療劑係喜樹鹼類似物。
- 【第7項】 如請求項6之方法，其中該喜樹鹼類似物係依立替康、托普迪肯、SN-38、經脂質體囊封的SN-38、經聚乙二醇綴合的SN-38、經PEG-聚麩胺酸微胞囊封的SN-38或經PEG-環糊精囊封的SN-38。
- 【第8項】 如請求項7之方法，其中該喜樹鹼類似物係依立替康。
- 【第9項】 如請求項8之方法，更包含投與止吐劑、抗蠕動劑或其等之組合。
- 【第10項】 如請求項1之方法，更包含投與和該第一CES2抑制劑不同之第二CES2抑制劑。
- 【第11項】 一種用以治療癌的方法，該方法包含鑑別出需要治療的對象及將一治療有效量之化學治療劑及一選自於由柑果苷

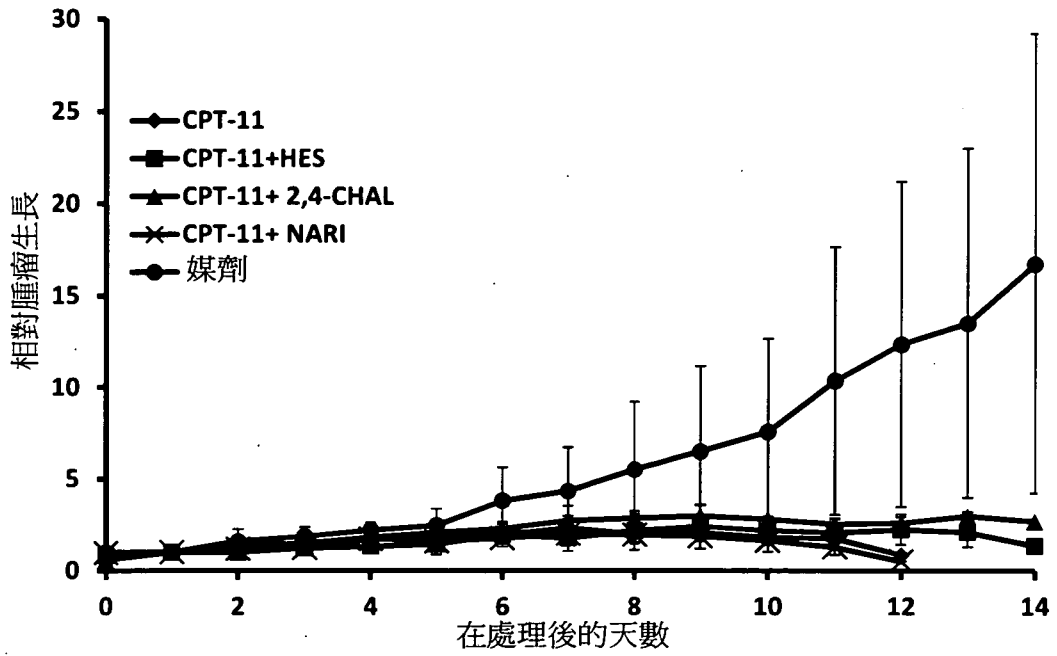
素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮所組成之群的羧酸酯酶2(CES2)抑制劑投與至該對象。

- 【第12項】如請求項11之方法，其中該化學治療劑係喜樹鹼類似物。
- 【第13項】如請求項12之方法，其中該喜樹鹼類似物係依立替康、托普迪肯、7-乙基-10羥基喜樹鹼(SN-38)、經脂質體囊封的SN-38、經聚乙二醇綴合的SN-38、經PEG-聚麩胺酸微粒囊封的SN-38或經PEG-環糊精囊封的SN-38。
- 【第14項】如請求項13之方法，其中該喜樹鹼類似物係藉由輸液投與及該CES2抑制劑係口服投與。
- 【第15項】如請求項14之方法，更包含投與一細菌 β 葡萄糖醛酸酶抑制劑。
- 【第16項】如請求項12之方法，其中該CES2抑制劑係柑果苷素。
- 【第17項】如請求項16之方法，其中該喜樹鹼類似物係依立替康。
- 【第18項】如請求項17之方法，其中依立替康係口服或藉由輸液投與及柑果苷素係口服投與。
- 【第19項】如請求項18之方法，更包含投與一細菌 β 葡萄糖醛酸酶抑制劑。
- 【第20項】如請求項14之方法，其中該CES2抑制劑係2',4'-二羥基查耳酮。
- 【第21項】一種羧酸酯酶2(CES2)抑制劑的用途，用來治療由化學治療劑引發的腹瀉，其中該CES2抑制劑係選自於由柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮所組成之群。
- 【第22項】如請求項21之用途，其中該化學治療劑係喜樹鹼類似物。
- 【第23項】如請求項22之用途，其中該喜樹鹼類似物係依立替康、托普迪肯、7-乙基-10羥基喜樹鹼(SN-38)、經脂質體囊封的SN-38、經聚乙二醇綴合的SN-38、經PEG-聚麩胺酸微

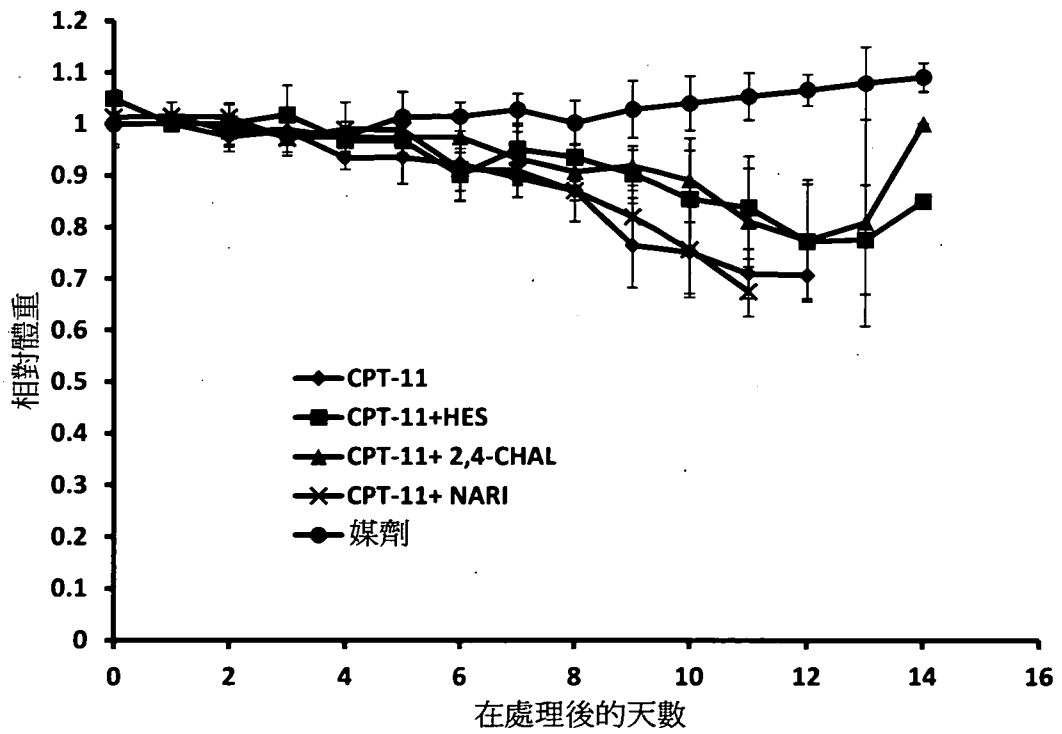
胞囊封的SN-38或經PEG-環糊精囊封的SN-38。

- 【第24項】如請求項23之用途，其中該喜樹鹼類似物係依立替康及該CES2抑制劑係柑果苷素。
- 【第25項】一種化學治療劑及羧酸酯酶2(CES2)抑制劑之用途，用來治療癌，其中該CES2抑制劑係選自於由柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮所組成之群。
- 【第26項】如請求項25之用途，其中該化學治療劑係喜樹鹼類似物。
- 【第27項】如請求項26之用途，其中該喜樹鹼類似物係依立替康、托普迪肯、7-乙基-10羥基喜樹鹼(SN-38)、經脂質體囊封的SN-38、經聚乙二醇綴合的SN-38、經PEG-聚麩胺酸微粒囊封的SN-38或經PEG-環糊精囊封的SN-38。
- 【第28項】如請求項27之用途，其中該喜樹鹼類似物係依立替康及該CES2抑制劑係柑果苷素。
- 【第29項】一種用以治療癌的組成物，其包含一化學治療劑及一選自於由柑果苷素、柚配質及2',4'-二羥基查耳酮所組成之群的羧酸酯酶2(CES2)抑制劑。
- 【第30項】如請求項29之組成物，其中該化學治療劑係喜樹鹼類似物。
- 【第31項】如請求項30之組成物，其中該CES2抑制劑係柑果苷素。

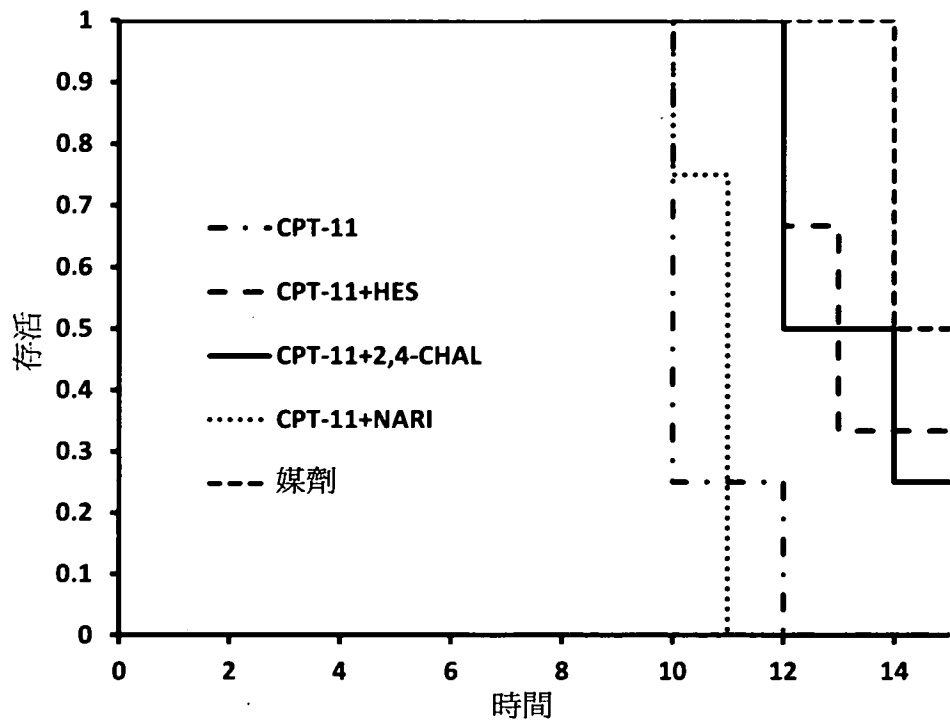
【發明圖式】



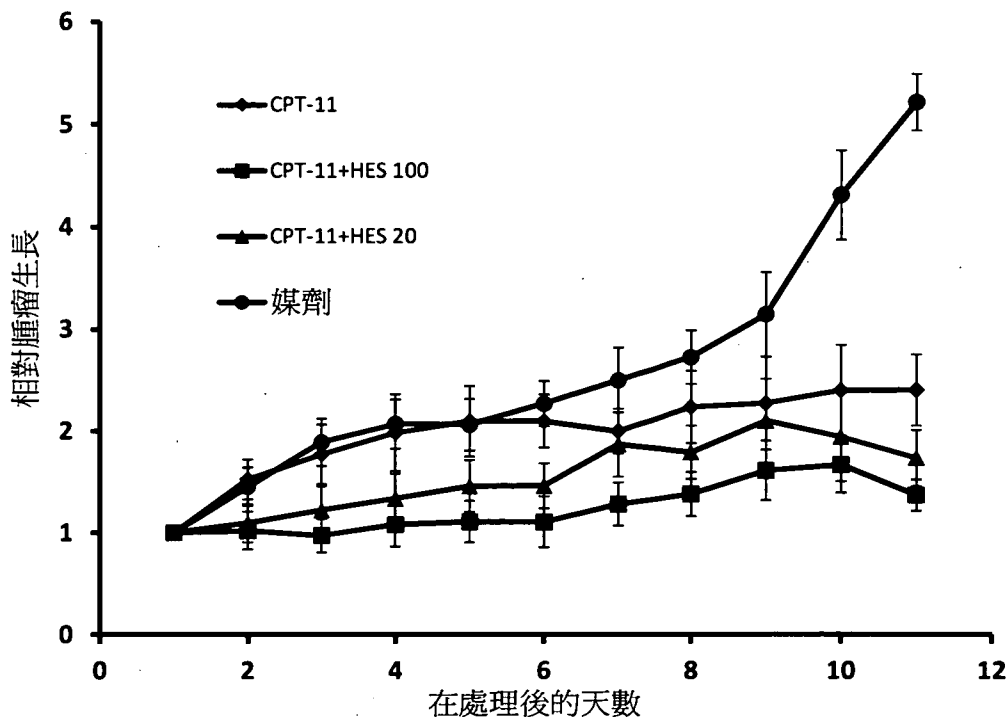
【圖1A】



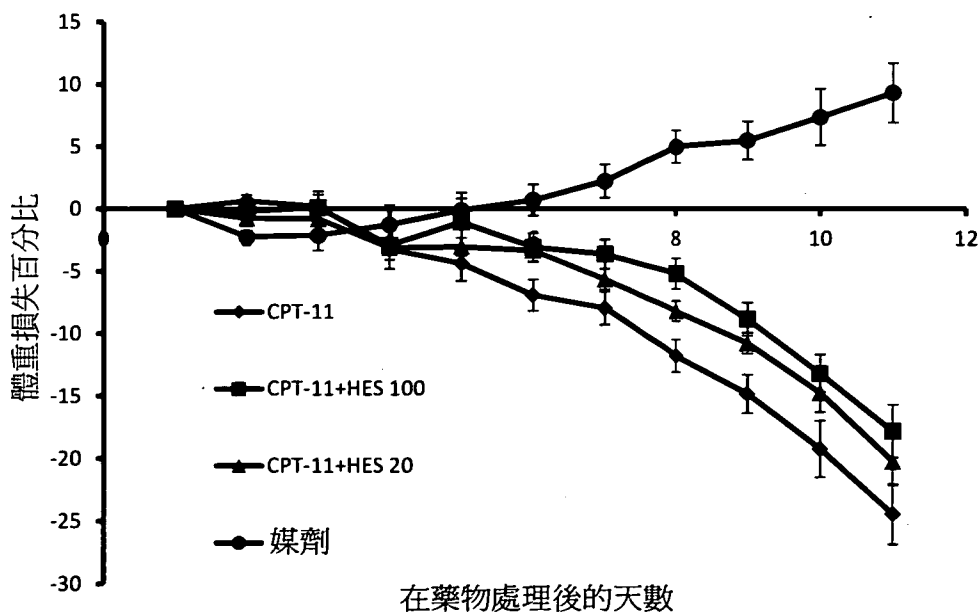
【圖1B】



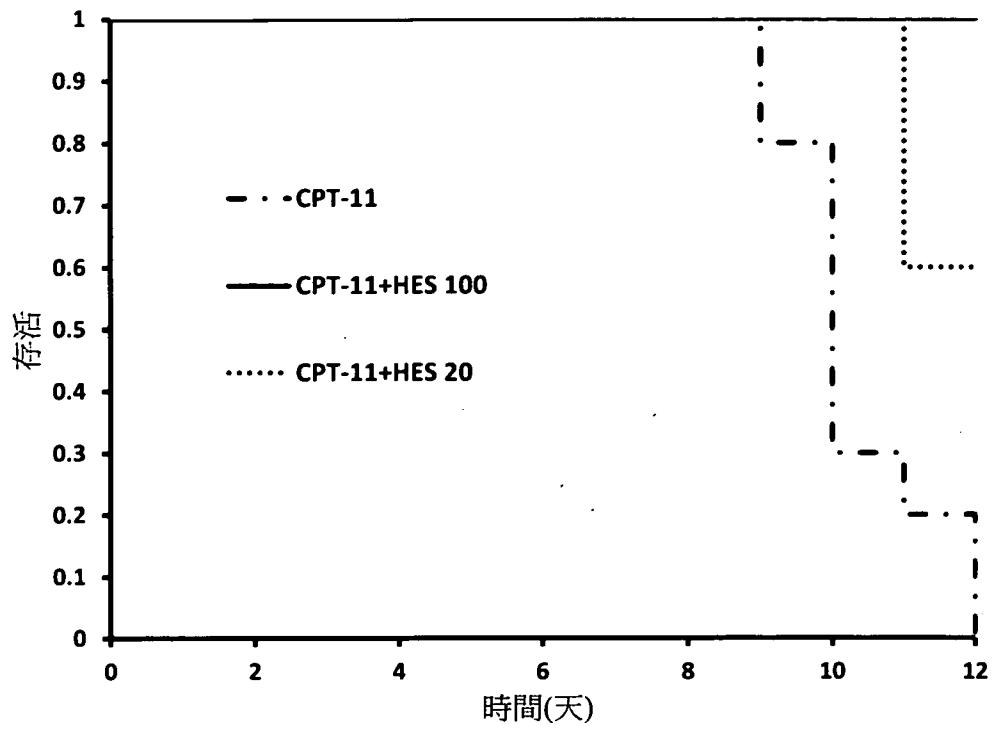
【圖1C】



【圖2A】



【圖2B】



【圖2C】