



(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 201233802 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：100144333

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl. : C12N7/02 (2006.01)

C12N7/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/02 美國

61/419,032

(71)申請人：腫瘤防治生化科技公司 (加拿大) ONCOLYTICS BIOTECH INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：卡非 麥修 C COFFEY, MATTHEW C. (CA)；瑟爾 莎拉 SERL, SARAH (CA)；

帕弗利夫 里歐 PAVLIV, LEO (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：5 共 58 頁

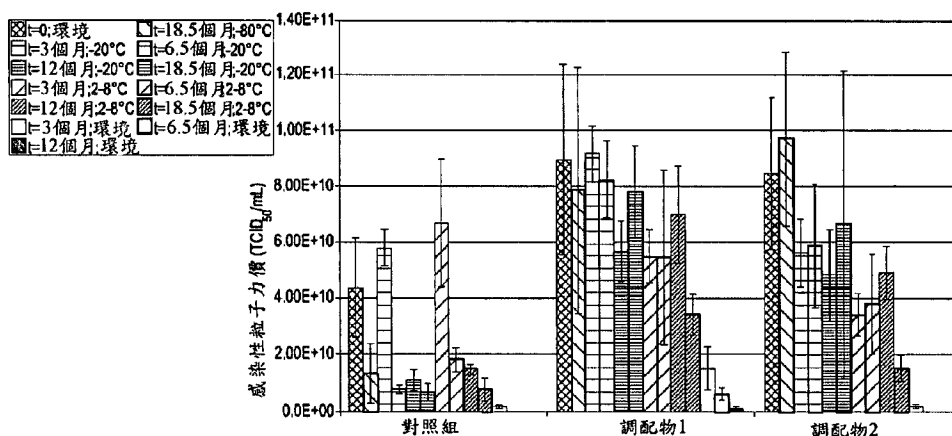
(54)名稱

液體病毒調配物

LIQUID VIRAL FORMULATIONS

(57)摘要

本文提供適用於病毒穩定化及儲存之液體病毒調配物及製備此等調配物之方法。本文所述之液體病毒調配物包括病毒(例如純化病毒)及包括賦形劑及液體載劑之非病毒組成物。該等調配物可用以例如在儲存期間保持病毒之感染力或免疫原性。





(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 201233802 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：100144333

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl. : C12N7/02 (2006.01)

C12N7/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/02 美國

61/419,032

(71)申請人：腫瘤防治生化科技公司 (加拿大) ONCOLYTICS BIOTECH INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：卡非 麥修 C COFFEY, MATTHEW C. (CA)；瑟爾 莎拉 SERL, SARAH (CA)；

帕弗利夫 里歐 PAVLIV, LEO (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：5 共 58 頁

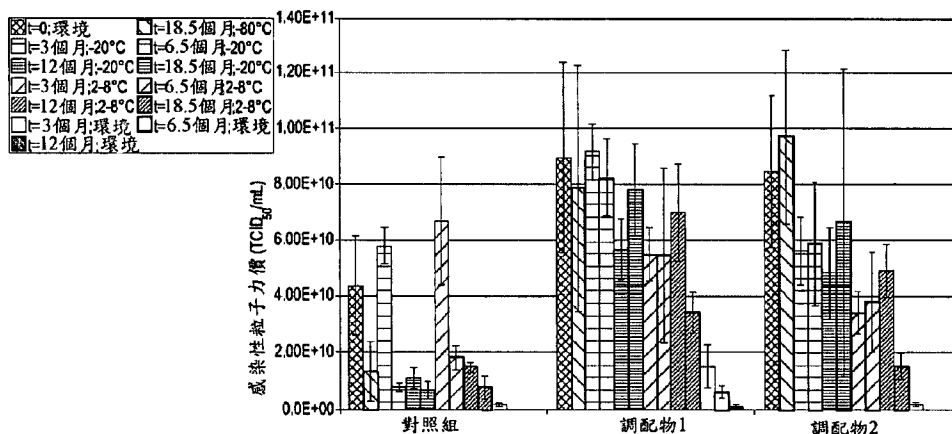
(54)名稱

液體病毒調配物

LIQUID VIRAL FORMULATIONS

(57)摘要

本文提供適用於病毒穩定化及儲存之液體病毒調配物及製備此等調配物之方法。本文所述之液體病毒調配物包括病毒(例如純化病毒)及包括賦形劑及液體載劑之非病毒組成物。該等調配物可用以例如在儲存期間保持病毒之感染力或免疫原性。



## 六、發明說明：

### 【優先權申請案之交叉引用】

本申請案主張 2010 年 12 月 2 日申請之美國臨時申請案第 61/419,032 號之優先權，該案以全文引用的方式併入本文中。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用於病毒穩定化及儲存之液體病毒調配物及製備此等調配物之方法。

### 【先前技術】

病毒在若干治療應用（包括例如病毒療法及疫苗產生）中具有重要性。在此等治療應用中，可能需要病毒保持其感染力或免疫原性。然而，由於達不到最佳調配物或不適合之儲存條件，故在較長時期之後病毒經常損失感染力或免疫原性。

### 【發明內容】

本發明提供適用於病毒穩定化及儲存之液體病毒調配物及製備此等調配物之方法。該等調配物可用以例如在儲存期間保藏病毒（亦即保持病毒感染力或免疫原性）。該等調配物亦可用以例如製備具有較低微粒含量之病毒調配物，且因此適於藉由非經腸輸注或注射來投予。

本文所述之液體病毒調配物包括病毒（例如純化病毒）

及包括賦形劑及液體載劑之非病毒組成物。在一些實例中，病毒調配物包括純化病毒及包含甘露糖醇、山梨糖醇（以非病毒組成物之重量計，濃度小於 3%）、組胺酸、 $Mg^{2+}$ 及液體載劑之非病毒組成物。在此等實例中，除液體載劑外，非病毒組成物可實質上不含單價陽離子鹽。在一些實例中，以非病毒組成物之重量計，甘露糖醇與山梨糖醇之組合濃度可小於 10 重量%。

在一些實例中，病毒調配物包含純化病毒及包含甘露糖醇、山梨糖醇、組胺酸、 $Mg^{2+}$ 及液體載劑之非病毒組成物。在此等實例中，以非病毒組成物之重量計，非病毒組成物中之糖濃度可小於 7.5 重量%。在一些實例中，以非病毒組成物之重量計，甘露糖醇與山梨糖醇之組合濃度可小於 7 重量%。

在一些實例中，病毒調配物實質上不含  $Zn^{2+}$ 及/或海藻糖。視情況，非病毒組成物進一步包括非離子界面活性劑。

本文所述之病毒調配物可包含純化病毒及包含蔗糖（以非病毒組成物之重量計，濃度小於 5%）、 $Mg^{2+}$ 、非離子界面活性劑及液體載劑之非病毒組成物。在此等實例中，除液體載劑外，非病毒組成物可實質上不含單價陽離子鹽、非蔗糖多元醇及羧酸鹽。此外，本文提供之病毒調配物可基本上由純化病毒及包含蔗糖（以非病毒組成物之重量計，濃度小於 5%）、 $Mg^{2+}$ 、非離子界面活性劑及液體載劑之非病毒組成物組成。

視情況， $Mg^{2+}$ 以氯化鎂形式存在。非離子界面活性劑

視情況為聚山梨醇酯 80。液體載劑可為水性載劑，諸如水。本文所述之病毒調配物中包括之病毒可為例如溶瘤病毒及/或非包膜病毒。本文提供一種調配物，其中病毒為理奧病毒（reovirus），諸如哺乳動物理奧病毒。哺乳動物理奧病毒之實例為人類理奧病毒，諸如血清型 3 病毒（例如地而靈病毒株理奧病毒（Dearing strain reovirus））。理奧病毒視情況為重組型理奧病毒、重配型理奧病毒（reassorted reovirus）或 IDAC #190907-01。

視情況，病毒調配物在約環境溫度之溫度下穩定一段時間（例如至少一日）。視情況，病毒調配物在約 4°C 或 4°C 以下之溫度下穩定至少三個月（例如至少六個月、至少十二個月、至少十八個月或大於三個月之任何時段）。視情況，病毒調配物適於在投予之前稀釋。

本文亦提供製造病毒調配物之方法。該等方法包括提供病毒及組合病毒與包括如本文所述之賦形劑及液體載劑的非病毒組成物。方法視情況進一步包含將非離子界面活性劑添加至該組成物中。在一些實例中，方法進一步包含稀釋病毒調配物以便輸注。本文亦描述根據此等方法製備之病毒調配物。

本文進一步描述保藏或穩定化病毒之方法。該等方法包括製備如本文所述之病毒調配物及儲存病毒調配物。在一些實例中，在處於或低於環境溫度之溫度下儲存病毒。舉例而言，溫度可為環境溫度或 2°C 至 8°C（例如 4°C）。在一些實例中，溫度為 -20°C 或 -60°C 至 -80°C。

另外，本文描述製備具有低微粒含量之病毒調配物（例如非聚集性病毒調配物）的方法。視情況，病毒調配物每個容器包含少於 6,000 個粒度為 10 微米或 10 微米以上之粒子（例如每個容器少於 3,000 個粒子、少於 2,000 個粒子、少於 1,000 個粒子、少於 500 個粒子、少於 300 個粒子或少於 100 個粒子（10 微米或 10 微米以上））。視情況，病毒調配物包含少於 600 個粒度為 25 微米或 25 微米以上之粒子（例如每個容器少於 500 個粒子、少於 400 個粒子、少於 300 個粒子、少於 200 個粒子、少於 100 個粒子、少於 50 個粒子或少於 10 個粒子（25 微米或 25 微米以上））。此等病毒調配物可適用於藉由非經腸輸注或注射來投予。

在下文隨附圖式及描述中闡述一或多個態樣之細節。其他特徵、目標及優勢將由描述及圖式且由申請專利範圍顯而易知。

### 【實施方式】

本文描述適用於儲存病毒之病毒調配物及製備此等調配物之方法。該等調配物可用以例如在儲存期間保持病毒之感染力或免疫原性。本文所述之病毒調配物包括病毒及包括賦形劑及液體載劑之非病毒組成物。

適用於本文所述之調配物的病毒包括包膜病毒及非包膜病毒。包膜病毒及非包膜病毒可為 DNA 病毒、RNA 病毒或反轉錄病毒。視情況，適用於本文所述之調配物的病毒為非包膜病毒。非包膜病毒包括例如屬於以下科之病毒：

腺病毒科 (Adenoviridae) (例如腺病毒)、小核糖核酸病毒科 (Picornaviridae) (例如小兒麻痺病毒 (polio virus))、理奧病毒科 (Reoviridae) (例如理奧病毒)、乳頭瘤病毒科 (Papillomaviridae) (例如乳頭狀瘤病毒)、多瘤病毒科 (Polyomaviridae) (例如多瘤病毒)、細小病毒科 (Parvoviridae) (例如克罕大鼠病毒 (Kilham rat virus)) 及虹彩病毒科 (Iridoviridae) (例如大蚊虹彩病毒 (tipula iridescent virus))。

病毒視情況為溶瘤病毒。適用於本文所述之調配物及方法的病毒包括 (但不限於) 肌尾噬菌體科 (myoviridae)、長尾噬菌體科 (siphoviridae)、短尾噬菌體科 (podoviridae)、複層噬菌體科 (tectiviridae)、覆蓋噬菌體科 (corticoviridae)、芽生噬菌體科 (plasmaviridae)、脂毛噬菌體科 (lipothrixviridae)、微小紡錘形噬菌體科 (fuselloviridae)、痘病毒科 (poxviridae)、虹彩病毒科、藻類去氧核糖核酸病毒科 (phycodnaviridae)、桿狀病毒科 (baculoviridae)、疱疹病毒科 (herpesviridae)、腺病毒科、乳多空病毒科 (papovaviridae)、多去氧核糖核酸病毒科 (polydnaviridae)、絲桿噬菌體科 (inoviridae)、微小噬菌體科 (microviridae)、雙生病毒科 (geminiviridae)、環病毒科 (circoviridae)、細小病毒科、嗜肝去氧核糖核酸病毒科 (hepadnaviridae)、逆轉錄病毒科 (retroviridae)、囊狀噬菌科 (cystoviridae)、理奧病毒科、雙核糖核酸病毒科 (birnaviridae)、副黏病毒科 (paramyxoviridae)、

彈狀病毒科 (rhabdoviridae)、絲狀病毒科 (filoviridae)、正黏病毒科 (orthomyxoviridae)、布尼亞病毒科 (bunyaviridae)、沙粒病毒科 (arenaviridae)、輕小噬菌體科 (leviviridae)、小核糖核酸病毒科、隨伴病毒科 (sequiviridae)、豇豆花葉病毒科 (comoviridae)、馬鈴薯 Y 病毒科 (potyviridae)、杯狀病毒科 (caliciviridae)、星狀病毒科 (astroviridae)、野田村病毒科 (nodaviridae)、四病毒科 (tetraviridae)、番茄叢矮病毒科 (tombusviridae)、冠狀病毒科 (coronaviridae)、黃病毒科 (flaviviridae)、披膜病毒科 (togaviridae)、桿菌狀核糖核酸病毒科 (barnaviridae) 及博爾納病毒科 (bornaviridae) 病毒。

調配物視情況包括理奧病毒。如本文所用，理奧病毒係指分類為理奧病毒屬之任何病毒，包括天然存在之理奧病毒及重組型理奧病毒。理奧病毒為具有雙股、分段 RNA 基因組之病毒。病毒粒子經量測直徑為 60-80 nm 且具有兩個二十面體同心衣殼。基因組由 10-12 個個別區段中之雙股 RNA 組成，總基因組大小為 16000-27000 個鹼基對 (kbp)。個別 RNA 區段之尺寸不同。已自許多物種回收三種獨特但相關類型之理奧病毒。所有三種類型共用共同的補體結合抗原。人類理奧病毒由三種血清型組成：1 型 (朗病毒株 (strain Lang) 或 T1L)、2 型 (瓊斯病毒株 (strain Jones)，T2J) 及 3 型 (地而靈病毒株或阿布尼病毒株 (strain Abney)，T3D 或 T3A)。

如上所述，理奧病毒可為重組型理奧病毒，其可為天



然存在或非天然存在的。當理奧病毒可由自然界之來源中分離出來且尚未由人類在實驗室中有意修飾時，將該理奧病毒描述為天然存在。舉例而言，理奧病毒可來自田野來源（亦即來自己感染理奧病毒之人類）。理奧病毒亦可經選擇或突變以使得活性提高（例如溶瘤活性）。特定理奧病毒之實例可見於例如美國專利申請公開案第 2008/0226602 號及第 2008/0292594 號中。

理奧病毒可經修飾，但仍能夠以細胞溶解酶方式感染具有活性 ras 途徑之哺乳動物細胞。理奧病毒在投予增殖細胞之前可經化學或生物化學預處理（例如用諸如胰凝乳蛋白酶或胰蛋白酶之蛋白酶處理）。蛋白酶預處理會移除病毒之外層或衣殼且可提高病毒感染力。理奧病毒可包覆於脂質體或微胞中（Chandran 及 Nibert, *Journal of Virology*, 72(1):467-75 (1998)）。舉例而言，可在微胞形成濃度之烷基硫酸鹽界面活性劑存在下用胰凝乳蛋白酶處理病毒粒子以產生新的感染性次病毒粒子（ISVP）。

理奧病毒可為來自兩種或兩種以上遺傳獨特之理奧病毒的基因組區段之重組/重配所產生的重組型或重配型（reassortant）理奧病毒。理奧病毒基因組區段重組/重配可在自然界中在用至少兩種遺傳獨特之理奧病毒感染宿主生物體之後發生。重組型病毒粒子亦可在細胞培養物中例如藉由以遺傳獨特之理奧病毒共感染容許宿主細胞來產生。因此，適用於本文所述之調配物的重組型理奧病毒可由來自兩種或兩種以上遺傳獨特之理奧病毒的基因組區段之重

配所產生，該等遺傳獨特之理奧病毒包括（但不限於）人類理奧病毒，諸如 1 型（例如朗病毒株）、2 型（例如瓊斯病毒株）及 3 型（例如地而靈病毒株或阿布尼病毒株）；非人類哺乳動物理奧病毒；或禽類理奧病毒。在一些實例中，重組型理奧病毒可由來自兩種或兩種以上遺傳獨特之理奧病毒的基因組區段之重配所產生，其中至少一種親本病毒經遺傳工程改造，包含一或多個化學合成基因組區段，已用化學或物理突變劑處理，或本身為重組事件之結果。重組型理奧病毒可例如在化學突變劑（包括（但不限於）硫酸二甲酯及溴化乙錠）或物理突變劑（包括（但不限於）紫外光及其他輻射形式）存在下經歷重組。

適合之重組型理奧病毒的其他實例包括：在一或多個基因組區段中包含缺失或複製之重組型理奧病毒，其包含作為與宿主細胞基因組重組之結果的其他遺傳資訊，或包含合成基因。理奧病毒亦可藉由將突變型鞘蛋白（諸如  $\sigma 1$ ）併入病毒粒子外衣殼中來修飾。蛋白質可藉由置換、插入或缺失來突變。置換包括插入不同胺基酸以替代原生胺基酸。插入包括在一或多個位置將其他胺基酸殘基插入蛋白質中。缺失包括缺失蛋白質中之一或多個胺基酸殘基。此等突變可藉由此項技術中已知之方法產生。舉例而言，編碼一種鞘蛋白之基因的寡核苷酸定點突發誘變可產生所需突變型鞘蛋白。在一個具體實例中，理奧病毒為 IDAC #190907-01。

適用於本文所述之調配物的病毒可為純化病毒。如本

文所用，純化病毒係指已與天然伴隨其之細胞組分分離的病毒。典型地，當病毒以乾重計為至少 70% (例如至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 99%)，無其天然結合之蛋白質及其他細胞組分時，將病毒視為純化的。可例如根據美國專利申請公開案第 2002/0168764 號；第 2004/0005693 號；第 2005/0095692 號；第 2006/0088869 號；及第 2007/0269856 號 (以全文引用的方式併入本文中) 中所述之方法純化病毒。舉例而言，可使用密度梯度離心、超濾、透濾、離子交換層析、尺寸排阻層析、高效液相層析或其組合之技術使病毒與其他粒子分離。

如上所討論，液體病毒調配物包括包含賦形劑及液體載劑之非病毒組成物。視情況，非病毒組成物包括至少兩種賦形劑 (例如兩種、三種或三種以上賦形劑)。適用於非病毒組成物之賦形劑包括 (但不限於) 糖、胺基酸、二價陽離子及界面活性劑。此等賦形劑可有助於液體載劑中病毒之穩定性。在一些實例中，在非病毒組成物中及因此在液體病毒調配物中使用此等賦形劑允許長期儲存病毒 (例如儲存十二個月或十二個月以上) 而不損失病毒感染力。

適用於本文所述之非病毒組成物中的糖包括例如單醣及二醣。在一些實例中，非病毒組成物包括甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖或其組合。適合糖之其他實例包括乳糖、右旋糖、果糖、葡萄糖及麥芽糖。視情況，非病毒組成物及 /

或病毒調配物實質上不含海藻糖。實質上不含意謂以調配物之重量計，非病毒組成物或病毒調配物可包括小於 0.1%、小於 0.01%、小於 0.001%、小於 0.0001% 或 0% 之海藻糖。在一些實例中，非病毒組成物及/或病毒調配物實質上不含除蔗糖外之糖（亦即非病毒組成物及/或病毒調配物實質上不含非蔗糖多元醇）。

適用於非病毒組成物中之糖可包括一種糖或兩種或兩種以上糖之組合。舉例而言，非病毒組成物可包括蔗糖作為調配物中存在之糖或可包括甘露糖醇與山梨糖醇之組合作為調配物中存在之糖。以非病毒組成物之重量計，非病毒組成物中存在之糖的總濃度可為 10 重量% 或 10 重量% 以下。舉例而言，以非病毒組成物之重量計，總糖濃度可小於 7.5 重量%（以非病毒組成物之重量計，例如小於 7.4 重量%、小於 7.3 重量%、小於 7.2 重量%、小於 7.1 重量%、小於 7 重量%、小於 6 重量%、小於 5 重量%、小於 4 重量%、小於 3 重量%、小於 2 重量% 或 小於 1 重量%）。舉例而言，以調配物之重量計，蔗糖可以在 0.1 重量% 至 5 重量%、1 重量% 至 4.5 重量% 或 2 重量% 至 4 重量% 之範圍內（例如 3 重量%）的濃度存在於非病毒組成物中。視情況，以非病毒組成物之重量計，甘露糖醇與山梨糖醇可以小於 7.5%（例如 7%）之組合濃度包括於非病毒組成物中。舉例而言，以非病毒組成物之重量計，可包括濃度在 0.01% 至 7.4%（例如 0.1% 至 7%、1% 至 6%、2% 至 5% 或 3% 至 4%）之範圍內的甘露糖醇，且包括濃度在 0.01% 至 7.4%（例如 0.1% 至 7%、

1%至 6%、2%至 5%或 3%至 4%) 之範圍內的山梨糖醇，使得糖之組合濃度小於 7.5%。

本文所述之非病毒組成物亦可包括胺基酸。適合胺基酸包括例如組胺酸、精胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、麩胺酸或其混合物。以非病毒組成物之重量計，一或多種胺基酸可以 5%或 5%以下之濃度存在於非病毒組成物中。舉例而言，以非病毒組成物之重量計，胺基酸濃度可為 4.5%或 4.5%以下、4.0%或 4.0%以下、3.5%或 3.5%以下、3.0%或 3.0%以下、2.5%或 2.5%以下、2.0%或 2.0%以下、1.5%或 1.5%以下、1.0%或 1.0%以下、或 0.5%或 0.5%以下。

本文所述之非病毒組成物亦可包括二價陽離子。適用於非病毒組成物中之二價陽離子包括鎂陽離子（亦即  $Mg^{2+}$ ）。 $Mg^{2+}$ 可與陰離子組合成諸如  $MgCl_2$  之鹽引入非病毒組成物中。視情況，非病毒組成物及/或病毒調配物實質上不含  $Zn^{2+}$ 。二價陽離子可以在 0.01 mM 至 5 mM 之範圍內的濃度存在於非病毒組成物中。舉例而言， $Mg^{2+}$ 可以  $MgCl_2$  形式以在 0.1 mM 至 4.5 mM、0.5 mM 至 4 mM，或 1 mM 至 3 mM 之範圍內的濃度（例如 2 mM）存在於病毒調配物中。視情況，非病毒調配物中存在之除液體載劑外之賦形劑可實質上不含單價陽離子鹽，諸如含有鈉（ $Na^+$ ）、鋰（ $Li^+$ ）、鉀（ $K^+$ ）及銨（ $NH_4^+$ ）之鹽。

適用於本文所述之非病毒組成物中的另一賦形劑可包括例如界面活性劑。界面活性劑係指具有組合之親水部分與疏水部分之物質。如本文所用，界面活性劑包括例如清

潔劑。適用於本文所述之非病毒組成物中的界面活性劑包括離子界面活性劑及非離子界面活性劑。在一些實例中，聚山梨醇酯 80 視情況以非離子界面活性劑形式包括於非病毒組成物中。一或多種界面活性劑可存在於非病毒組成物中，以非病毒組成物之重量計，其量視情況小於 1 重量%。舉例而言，界面活性劑可以小於 0.5 重量%、小於 0.1 重量%或小於 0.05 重量%(例如 0.01 重量%)之量存在於非病毒組成物中。

視情況，非病毒組成物及/或病毒調配物實質上不含羧酸鹽。羧酸鹽之實例包括丁二酸鹽及檸檬酸鹽。

本文所述之非病毒組成物進一步包括液體載劑。適合液體載劑可為水性或非水性載劑。適合之非水性載劑之實例包括丙二醇、聚乙二醇及油類，包括石油、動物、植物或合成來源之油，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油、橄欖油及其類似物。諸如油酸乙酯之有機酯亦為適合之非水性載劑。水性載劑包括水、乙醇、丙三醇、醇/水溶液、乳液或懸浮液，包括鹽水及緩衝介質。當靜脈內投予醫藥組成物時，水或水性載劑為較佳。鹽水溶液及右旋糖及丙三醇水溶液亦可用作液體載劑，特別是用於可注射溶液。必要時，該組成物亦可含有濕潤劑或乳化劑、潤滑劑、滑動劑、潤膚劑、保濕劑、增稠劑、調味劑、防腐劑或 pH 值緩衝液。可包括 pH 值緩衝液以控制非病毒組成物及因此病毒調配物之 pH 值。在一些實例中，包括緩衝液以維持病毒調配物之 pH 值在 5 與 8.5 之間。舉例而言，可包括緩衝液

以維持病毒調配物之 pH 值在 6.8 與 8.0 之間或在 7.0 與 7.8 之間（例如 7.4）。適合緩衝液之實例包括磷酸鹽緩衝液，諸如磷酸鹽緩衝鹽水（PBS），例如 0.01-0.1 M 及較佳 0.05 M 磷酸鹽緩衝液、乙酸鹽緩衝液、苯甲酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、乳酸鹽緩衝液、順丁烯二酸鹽緩衝液及酒石酸鹽緩衝液。可使用緩衝載劑，如亨克氏溶液（Hanks's solution）、林格氏溶液（Ringer's solution）、右旋糖溶液、5%人類血清白蛋白、林格氏右旋糖、右旋糖及氯化鈉、乳酸化林格氏及不揮發性油、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮或卵磷脂。單乙醇胺、二乙醇胺、緩血酸胺及甘胺酸溶液亦可用作適合緩衝液。脂質體及非水性媒劑（諸如不揮發性油）亦可用作載劑。適合載劑之其他實例描述於 E. W. Martin 之「Remington's Pharmaceutical Sciences」中。調配物應適應投藥模式。

形成病毒調配物之病毒與非病毒組成物（包括賦形劑及液體載劑）之例示性組合包括純化病毒、甘露糖醇、山梨糖醇、組胺酸、 $Mg^{2+}$ 及液體載劑。以非病毒組成物之重量計，山梨糖醇之存在濃度可小於 3%。舉例而言，山梨糖醇之存在濃度可小於 2.9%、小於 2.8%、小於 2.7%、小於 2.6%、小於 2.5%、小於 2.4%、小於 2.3%、小於 2.2%、小於 2.1%、小於 2%、小於 1.9%、小於 1.8%、小於 1.7%、小於 1.6%、小於 1.5%、小於 1.4%、小於 1.3%、小於 1.2%、小於 1.1%或小於 1%。在一些實例中，以非病毒組成物之重量計，甘露糖醇與山梨糖醇之組合濃度小於 10%。舉例而

言，甘露糖醇濃度可為 3%且組胺酸濃度可為 2%以提供 5%之組合濃度。調配物亦可包括非離子界面活性劑，諸如聚山梨醇酯 80，其量小於非病毒組成物之 0.1 重量%（例如 0.01%）。此外，非病毒組成物及/或病毒調配物可實質上不含單價陽離子鹽、 $\text{Zn}^{2+}$ 及/或海藻糖。

另一適合病毒調配物包括純化病毒、蔗糖（以非病毒組成物之重量計，濃度小於 5%）、 $\text{Mg}^{2+}$ 、非離子界面活性劑及液體載劑。視情況，以非病毒組成物之重量計，蔗糖之存在濃度為 4.5%或 4.5%以下、4%或 4%以下、3.5%或 3.5%以下、3%或 3%以下、2.5%或 2.5%以下、或 2%或 2%以下。此外，非病毒組成物及/或病毒調配物可實質上不含單價陽離子鹽、非蔗糖多元醇及羧酸鹽（例如丁二酸鹽及檸檬酸鹽）。

本文亦描述製造液體病毒調配物之方法。該等方法包括提供病毒（例如純化病毒）及組合病毒與包括賦形劑於液體載劑中之非病毒組成物。在一些實例中，提供適量病毒以製備力價在每毫升  $1 \times 10^5$  至  $4 \times 10^{12}$  個病毒粒子 (VP/mL) 之範圍內的病毒調配物。或者，可將含有賦形劑於液體載劑中之非病毒組成物添加至感染病毒之細胞培養物中。如本文所用，細胞培養物係指見於其培養條件中之所培養細胞之群體（例如感染病毒之細胞及培養基）。此外，感染病毒之細胞的溶液或懸浮液可用含有賦形劑於液體載劑中之非病毒組成物稀釋以產生液體病毒調配物。

另外，本文描述製備具有低微粒含量之病毒調配物（例



如低聚集性或非聚集性病毒調配物)的方法。根據此等方法製備之病毒調配物因此適用於藉由非經腸輸注或注射來投予。在一些實例中，根據 USP <788>(全文併入本文中)，使用光阻粒子計數測試及/或微觀粒子計數測試來測定方法中之微粒含量。視情況，病毒調配物每個容器包含少於 6,000 個粒度為 10 微米或 10 微米以上之粒子。舉例而言，病毒調配物可每個容器包含少於 5,000 個粒子、少於 4,000 個粒子、少於 3,000 個粒子、少於 2,000 個粒子、少於 1,000 個粒子、少於 900 個粒子、少於 800 個粒子、少於 700 個粒子、少於 600 個粒子、少於 500 個粒子、少於 400 個粒子、少於 300 個粒子、少於 200 個粒子或少於 100 個粒子(10 微米或 10 微米以上)。視情況，病毒調配物包含少於 600 個粒度為 25 微米或 25 微米以上之粒子(例如每個容器少於 500 個粒子、少於 400 個粒子、少於 300 個粒子、少於 200 個粒子、少於 100 個粒子、少於 50 個粒子或少於 10 個粒子(25 微米或 25 微米以上))。

本文所述之液體病毒調配物可用以保藏及穩定化病毒一段時間，包括較長儲存時期。舉例而言，根據本文所述之調配物製備的病毒可儲存至多十二個月(例如一日、一週、一個月、三個月、六個月、九個月或十二個月)而不損失病毒感染力。本文所述之液體病毒調配物在約環境溫度下穩定且可在低於約為環境溫度之溫度下顯示提高之穩定性。如本文所用，環境溫度係指在約 10°C 與約 30°C 之間的溫度。病毒可於處於及低於環境溫度之溫度下儲存於病

毒調配物中而不顯著損失感染力。在一些實例中，將液體病毒調配物儲存在約環境溫度下。在其他實例中，將液體病毒調配物儲存在 9°C 及 9°C 以下（例如 8°C 及 8°C 以下、7°C 及 7°C 以下、6°C 及 6°C 以下、5°C 及 5°C 以下、4°C 及 4°C 以下、3°C 及 3°C 以下、2°C 及 2°C 以下、及 1°C 及 1°C 以下）之溫度下。舉例而言，儲存溫度可在 2°C 至 8°C 之範圍內（例如 4°C）。此外，可將液體病毒調配物儲存在 0°C 以下（諸如 -20°C 或 -60°C 至 -80°C）之溫度下，同時維持病毒感染力。

病毒調配物例如在約為環境溫度之溫度下穩定一段時間（例如至少一日）。在一些實例中，病毒調配物在約 4°C 或 4°C 以下之溫度下穩定至少三個月（例如至少四個月、至少五個月、至少六個月、至少七個月、至少八個月、至少九個月、至少十個月、至少十一個月、至少十二個月、至少十三個月、至少十四個月、至少十五個月、至少十六個月、至少十七個月、至少十八個月或大於三個月之任何時段）。

本文進一步提供包括液體病毒調配物之醫藥組成物。本文提供之組成物可在醫藥學上可接受之載劑中試管內或活體內投予。醫藥學上可接受之載劑可為可充當液體病毒調配物之媒劑、載劑或介質之固體、半固體或液體物質。因此，液體病毒調配物可呈軟明膠膠囊或硬明膠膠囊、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠（在液體介質中）及無菌可注射溶液之形式。視情況，液體病毒調配物適用於輸注。舉例而言，如本文所述具有較低微粒含量之非聚集性

液體病毒調配物可適用於藉由非經腸輸注或注射來投予。視情況，根據本文所述之方法製備的液體病毒調配物適當時可經進一步稀釋以便輸注。

醫藥組成物可另外包括（不限於）潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如苯甲酸甲酯及苯甲酸丙基羥酯；甜味劑；及調味劑。醫藥組成物可經調配以在藉由採用此項技術中已知之程序投予後提供液體病毒調配物中包括之病毒的快速、持續或延遲釋放。除下述代表性調配物外，適用於醫藥組成物之其他調配物可見於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第 21 版) David B. Troy 編, Lippincott Williams & Wilkins, 2005 中。

用於經口投予或注射之包括液體病毒調配物的液體調配物一般包括水溶液、適當調味之糖漿、水性或油狀懸浮液及用食用油（諸如玉米油、棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油）調味之乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

視情況用於本發明之方法中的另一種調配包括經皮傳遞裝置（例如貼片）。此經皮傳遞可用以提供如本文所述之液體病毒調配物中包括之病毒的連續輸注或間斷輸注。此項技術中熟知構造及使用經皮貼片來傳遞醫藥劑。參看例如美國專利第 5,023,252 號。此等貼片可經構造用於連續、脈衝式或即需傳遞病毒。

在所提供之方法中，以使病毒可最終接觸目標細胞之方式投予，例如全身性投予液體病毒調配物。投予液體病

毒調配物之途徑視位置以及目標細胞類型而定。可採用多種投藥途徑。對於疫苗，病毒可全身、皮內或皮下投予，以便靶向抗原呈遞細胞，從而引發免疫反應。對於目標為可接近之實體腫瘤之溶瘤病毒，液體病毒調配物可藉由直接注射至腫瘤來投予或靜脈內投予。例如對於造血系統腫瘤，液體病毒調配物可靜脈內或血管內投予。對於體內並非輕易可接近之腫瘤（諸如轉移灶），液體病毒調配物可以使其可經由哺乳動物身體全身性傳送且從而達到腫瘤之方式（例如靜脈內或肌肉內）投予。或者，液體病毒調配物可直接投予單一實體腫瘤，其中該液體病毒調配物經由身體全身性載運至轉移灶。對於疫苗或溶瘤療法，液體病毒調配物亦可皮下、腹膜內、鞘內（例如對於腦瘤）、局部（例如對於黑色素瘤）、經口（例如對於口腔癌或食道癌）、經直腸（例如對於結腸直腸癌）、經陰道（例如對於子宮頸癌或陰道癌）、經鼻投予，藉由吸入噴霧或藉由氣溶膠調配物（例如對於肺癌）投予。

視情況，每日至少一次或高達整日將液體病毒調配物連續多日連續投予個體持續一段時間。對於疫苗投予，典型地必須預致敏投藥及一或多次加強投藥。因此，歷經一段時間或間歇地將液體病毒調配物在任何藥理學上可接受之溶液中（例如藉由靜脈內投予或輸注）投予例如個體。舉例而言，調配物可藉由注射（例如 IM 或皮下）來全身性投予或每日至少一次每日口服，或以使得每日傳遞至個體組織或血流中之方式輸注投予。當歷經一段時間輸注投予

液體病毒調配物時，該段時間為例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12 或 24 小時，或包括 1 小時與包括 24 小時之間的任何時間，或更長時間。視情況，該段時間為 5、15、30、60、90、120、150 或 180 分鐘，或包括 5 分鐘與包括 180 分鐘之間的任何時間，或更長時間。因此，舉例而言，輸注投予液體病毒調配物 60 分鐘。可每日重複投藥持續 2、3、4、5、6、7、8、9、10、14、21、28 日，或包括 2 日與包括 28 日之間的任何天數，或更長時間。

當用以引發免疫反應時，病毒調配物視情況包括佐劑。佐劑包括例如鋁鹽、礦物油、微粒、脂多醣、皂素及其類似物。視情況，調配物適於在投予之前稀釋。

如本文所揭示之液體病毒調配物可以足以治療增殖性病變或引發免疫反應之量（亦即有效量）投予。視情況，調配物適於在投予之前稀釋。當將液體病毒調配物投予增殖細胞實現受影響細胞溶解（例如瘤崩解（oncolysis）），從而使異常增殖細胞之數目減少、贅瘤尺寸減小及/或與增殖性病變相關之症狀（例如疼痛）減少或消除時，增殖性病變得到治療。如本文所用，術語瘤崩解意謂至少 10% 增殖細胞溶解（例如至少約 20%、30%、40%、50% 或 75% 細胞溶解）。可例如藉由量測哺乳動物體內贅瘤尺寸減小或增殖細胞數目減少，或藉由量測試管內細胞（例如來自增殖細胞之活檢體）之溶解量來測定溶解百分比。

將基於個體且可至少部分基於液體病毒調配物中所用之特定病毒；個體之體型、年齡、性別；治療目標（例如

治療增殖性疾病或引發免疫反應)；及異常增殖性目標細胞之尺寸及其他特性來確定液體病毒調配物之有效量。液體病毒調配物中之病毒濃度可藉由在基於斑塊之分析法中測定斑塊形成單位(PFU)之數目來量測。舉例而言，為治療患有增殖性疾病之人類，視存在之增殖細胞或贅瘤之類型、尺寸及數目而定，使用約 $10^3$ 至 $10^{12}$  PFU病毒調配物中所含之病毒。有效量可為例如每公斤體重約1.0 PFU至每公斤體重約 $10^{15}$  PFU(例如每公斤體重約 $10^2$  PFU至每公斤體重約 $10^{13}$  PFU)。舉例而言，每日投予之病毒調配物之有效量可為 $1 \times 10^{10}$  PFU且可投予病毒調配物連續五日以產生 $5 \times 10^{10}$ 之總治療量。視情況，液體病毒調配物中之病毒濃度可藉由測定50%組織培養物感染劑量(TCID<sub>50</sub>)來量測，TCID<sub>50</sub>為在50%感染病毒之細胞中產生細胞病變效應所需之病毒量。在一些實例中，TCID<sub>50</sub>與PFU之間的比率為約3:1。治療患有增殖性疾病之人類的病毒調配物之有效量可為每日約 $1 \times 10^8$ 至約 $1 \times 10^{15}$  TCID<sub>50</sub>。有效量之病毒調配物可投予一段時間，在本文中稱作一個週期。一個週期可表示例如一日、二日、三日、四日、五日、六日、七日、八日、九日或十日，其中可每日投予等量或不同量之病毒調配物。舉例而言，每日 $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>可投予連續五日以產生每週期 $1.5 \times 10^{11}$  TCID<sub>50</sub>之總量。視情況，有效量為每日約 $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>。視情況，液體病毒調配物以一小時靜脈內輸注形式投予。

液體病毒調配物之最佳劑量視多種因素而定。精確需

要量將在個體之間不同，視個體之物種、年齡、體重及一般狀況、所治療疾病之嚴重度、液體調配物中所用之特定病毒及其投藥模式而定。因此，不可能對每一調配物均指定精確量。然而，適當量可由一般技術者僅使用常規實驗，考慮到本文提供之指導來確定。

投予調配物之劑量範圍應足夠大以產生所需作用（其中疾病症狀受影響）或應足夠大以引發免疫反應。劑量不應大得引起不良副作用，諸如不期望之交叉反應及過敏反應。在任何禁忌之情況下，劑量均可由個別醫師調整。

劑量會變化且每日分一或多次劑量投藥來投予持續一日或幾日。所提供之液體病毒調配物可分單次劑量或多次劑量（例如兩劑、三劑、四劑、六劑或六劑以上）投予。舉例而言，當輸注投予時，輸注可為單次持續劑量或可藉由多次輸注來傳遞。治療可持續幾日至幾個月或直至實現疾病消滅為止。

液體病毒調配物之組合可伴隨投予（例如以混合物形式）、分別但同時投予（例如經由個別靜脈內管線進入同一個體）或依次投予（例如首先給予一種調配物，接著給予第二者）。因此，術語組合係用以指伴隨、同時或連續投予兩種或兩種以上藥劑。

預期所提供之病毒調配物可與其他腫瘤療法（諸如化學療法、放射線療法、手術、激素療法及/或免疫療法）組合。因此，液體病毒調配物可與手術或贅瘤之移除聯合投予。因此，本文提供治療實體贅瘤之方法，其包含手術移

除贅瘤及在贅瘤部位或其附近投予液體病毒調配物。

進一步預期所提供之方法中之液體病毒調配物視情況與已知抗癌化合物或化學治療劑組合投予，或附加於抗癌化合物或化學治療劑來投予。化學治療劑為可抑制腫瘤生長之化合物。此等藥劑包括（但不限於）抗贅生劑，諸如阿西維辛（Acivicin）；阿柔比星（Aclarubicin）；鹽酸阿考達唑（Acodazole Hydrochloride）；AcrQnine；阿多來新（Adozelesin）；阿地介白素（Aldesleukin）；六甲蜜胺（Altretamine）；安波黴素（Ambomycin）；乙酸阿美蔥醌（Ametantrone Acetate）；胺魯米特（Aminoglutethimide）；安吖啶（Amsacrine）；阿那曲唑（Anastrozole）；胺茴黴素（Anthramycin）；天門冬醯胺酶（Asparaginase）；曲林菌素（Asperlin）；阿紫胞苷（Azacitidine）；阿紫替派（Azetepa）；阿佐黴素（Azotomycin）；巴馬司他（Batimastat）；苯佐替派（Benzodepa）；比卡魯胺（Bicalutamide）；鹽酸比生群（Bisantrene Hydrochloride）；二甲磺酸雙奈法德（Bisnafide Dimesylate）；比折來新（Bizelesin）；硫酸博萊黴素（Bleomycin Sulfate）；布喹那鈉（Brequinar Sodium）；溴匹立明（Bropirimine）；白消安（Busulfan）；放線菌素 C（Cactinomycin）；卡普皁酮（Calusterone）；卡醋胺（Caracemide）；卡貝替姆（Carbetimer）；卡鉑（Carboplatin）；卡莫司汀（Carmustine）；鹽酸卡柔比星（Carubicin Hydrochloride）；卡折來新（Carzelesin）；西地芬戈（Cedefingol）；苯丁酸



氮芥 (Chlorambucil) ; 西羅黴素 (Cirolemycin) ; 順鉑  
 (Cisplatin) ; 克拉屈濱 (Cladribine) ; 甲磺酸克里斯奈  
 托 (Crisnatol Mesylate) ; 環磷醯胺 (Cyclophosphamide) ;  
 阿糖胞苷 (Cytarabine) ; 達卡巴嗪 (Dacarbazine) ; 更生  
 黴素 (Dactinomycin) ; 鹽酸道諾黴素 (Daunorubicin  
 Hydrochloride) ; 地西他濱 (Decitabine) ; 右奧馬鉑  
 (Dexormaplatin) ; 地紮胍寧 (Dezaguanine) ; 甲磺酸地  
 紮胍寧 ; 地吡醌 (Diaziquone) ; 多西他賽 (Docetaxel) ;  
 小紅莓 (Doxorubicin) ; 鹽酸小紅莓 ; 屈洛昔芬  
 (Droloxifene) ; 檸檬酸屈洛昔芬 ; 丙酸屈他雄酮  
 (Dromostanolone Propionate) ; 達佐黴素 (Duazomycin) ;  
 依達曲沙 (Edatrexate) ; 鹽酸依氟鳥胺酸  
 (EflomithineHydrochloride) ; 依沙蘆星 (Elsamitrucin) ;  
 恩洛鉑 (Enloplatin) ; 恩普胺酯 (Enpromate) ; 依匹哌啉  
 (Epipropidine) ; 表柔比星 (Epirubicin) ; 鹽酸表柔比星 ;  
 厄布洛唑 (Erbulozole) ; 鹽酸依索比星 (Esorubicin  
 Hydrochloride) ; 雌莫司汀 (Estramustine) ; 雌莫司汀磷  
 酸鈉 (Estramustine Phosphate Sodium) ; 依他硝唑  
 (Etanidazole) ; 乙碘油 I 131 ; 依託泊苷 (Etoposide) ;  
 磷酸依託泊苷 ; 埃托寧 (Etoprine) ; 鹽酸法屈唑 (Fadrozole  
 Hydrochloride) ; 法紮拉濱 (Fazarabine) ; 芬維 A 胺  
 (Fenretinide) ; 氟尿苷 (Floxuridine) ; 磷酸氟達拉濱  
 (Fludarabine Phosphate) ; 5- 氟尿嘧啶 ; 氟西他濱  
 (Flurocitabine) ; 磷喹酮 (Fosquidone) ; 福司曲星鈉

(Fostriecin Sodium) ; 吉西他濱 (Gemcitabine) ; 鹽酸吉西他濱 ; 金 Au 198 (Gold Au 198) ; 羥基脲 ; 鹽酸伊達比星 (Idarubicin Hydrochloride) ; 異環磷醯胺 (Ifosfamide) ; 伊莫福新 (Ilmofoesine) ; 干擾素  $\alpha$ -2a ; 干擾素  $\alpha$ -2b ; 干擾素  $\alpha$ -n1 ; 干擾素  $\alpha$ -n3 ; 干擾素  $\beta$ -I a ; 干擾素  $\gamma$ -I b ; 異丙鉑 (Iproplatin) ; 鹽酸伊立替康 (Irinotecan Hydrochloride) ; 乙酸蘭瑞肽 (Lanreotide Acetate) ; 來曲唑 (Letrozole) ; 乙酸亮丙立德 (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 (Masoprocot) ; 香美登素 (Maytansine) ; 鹽酸甲二氯二乙胺 (Mechlorethamine Hydrochloride) ; 乙酸甲地孕酮 (Megestrol Acetate) ; 乙酸美侖孕酮 (Melengestrol Acetate) ; 美法侖 (Melfalan) ; 美諾立爾 (Menogaril) ; 巯基嘌呤 (Mercaptopurine) ; 甲胺喋呤 (Methotrexate) ; 甲胺喋呤鈉 ; 蔓托寧 (Metoprime) ; 美妥替哌 (Meturedopa) ; 米丁度胺 (Mitindomide) ; 米托卡西 (Mitocarcin) ; 米托羅米 (Mitocromin) ; 米托潔林 (Mitogillin) ; 米托馬星 (Mitomalcin) ; 絲裂黴素 C (Mitomycin C) ; 米托司培 (Mitosper) ; 米托坦 (Mitotane) ; 米托蔥醌 (Mitoxantrone) ; 鹽酸米托蔥醌 ; 黴酚酸 (Mycophenolic Acid) ; 諾考達唑 (Nocodazole) ; 諾加黴素 (Nogalamycin) ; 奧馬鉑 (Ormaplatin) ; 奧昔舒侖 (Oxisuran) ; 太平洋紫杉醇 (Paclitaxel) ; 培門冬酶

( Pegaspargase ) ； 培 利 黴 素 ( Peliomycin ) ； 奈 莫 司 汀 ( Pentamustine ) ； 硫 酸 培 洛 黴 素 ( Peplomycin Sulfate ) ； 培 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 甲 基 苳 胍 ( Procarbazine Hydrochloride ) ； 嘌 呤 黴 素 ( Puromycin ) ； 鹽 酸 嘌 呤 黴 素 ； 吡 唑 呋 喃 菌 素 ( Pyrazofurin ) ； 利 波 腺 苷 ( Riboprime ) ； 羅 穀 亞 胺 ( Rogletimide ) ； 沙 芬 戈 ( Safmgol ) ； 鹽 酸 沙 芬 戈 ( Safingol Hydrochloride ) ； 司 莫 司 汀 ( Semustine ) ； 辛 曲 素 ( 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 菌 素 ( Streptonigrin ) ； 鏈 脲 黴 素 ( Streptozocin ) ； 氯化鋇 Sr 89 ； 磺 氯 苯 脲 ( Sulofenur ) ； 他 利 黴 素 ( Talisomycin ) ； 紫 杉 烷 ( Taxane ) ； 紫 杉 烷 ( Taxoid ) ； 替 康 蘭 鈉 ( Tecogalan Sodium ) ； 喃 氟 啶 ( Tegafur ) ； 鹽 酸 替 洛 蔥 醌 ( Teloxantrone Hydrochloride ) ； 替 莫 泊 芬 ( Temoporfin ) ； 替 尼 泊 甙 ( Teniposide ) ； 替 羅 昔 隆 ( Teroxirone ) ； 辜 內 酯 ( Testolactone ) ； 硫 咪 嘌 呤 ( Thiamiprine ) ； 硫 烏 嘌 呤 ( Thioguanine ) ； 噻 替 派 ( thiotepa ) ； 噻 唑 呋 啉 ( Tiazofurin ) ； 替 拉 紫 明

( Tirapazamine ) ； 鹽 酸 拓 朴 替 康 ( Topotecan Hydrochloride ) ； 檸 檬 酸 托 瑞 米 芬 ( Toremifene Citrate ) ； 乙 酸 曲 托 龍 ( Trestolone Acetate ) ； 磷 酸 曲 西 立 濱 ( Triciribine Phosphate ) ； 三 甲 曲 沙 ( Trimetrexate ) ； 葡 萄 糖 醛 酸 三 甲 曲 沙 ； 曲 普 瑞 林 ( Triptorelin ) ； 鹽 酸 妥 布 氯 唑 ( Tubulozole Hydrochloride ) ； 尿 嘧 啶 芥 ( 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 星 ( Zorubicin Hydrochloride ) 。

抗 贅 生 化 合 物 之 其 他 實 例 包 括 20-表-1,25 二 羥 基 維 生 素 D3 ； 5-乙 炔 尿 嘧 啶 ； 阿 比 特 龍 ( abiraterone ) ； 阿 柔 比 星 ( aclarubicin ) ； 醯 基 富 烯 ( acylfulvene ) ； 阿 的 培 諾 ( adecypenol ) ； 阿 多 來 新 ( adozelesin ) ； 阿 地 介 白 素 ( aldesleukin ) ； ALL-TK 拮 抗 劑 ； 六 甲 蜜 胺 ( altretamine ) ； 胺 莫 司 汀 ( ambamustine ) ； 艾 美 多 ( amidox ) ； 胺 磷 汀 ( amifostine ) ； 胺 基 乙 醯 丙 酸 ； 胺 柔 比 星 ( amrubicin ) ； atrsacrine ； 阿 那 格 雷 ( anagrelide ) ； 阿 那 曲 唑 ( anastrozole ) ；

穿心蓮內酯 (andrographolide) ; 血管生成抑制劑 ; 拮抗劑 D ; 拮抗劑 G ; 安他利 (antarelix) ; 蒽環黴素 (anthracycline) ; 抗背部化形態發生蛋白-1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1) ; 抗雄激素 (antiandrogen) (前列腺癌) ; 抗雌激素 (antiestrogen) ; 抗新普拉通 (antineoplaston) ; 反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotide) ; 甘胺酸阿非迪黴素 (aphidicolin glycinate) ; 細胞凋亡基因調節劑 ; 細胞凋亡調節劑 ; 無嘌呤核酸 ; ara-CDP-DL-PTBA ; 精胺酸去胺酶 (arginine deaminase) ; 芳香酶抑制劑 ; 奧沙那寧 (asulacrine) ; 阿他美坦 (atamestane) ; 阿莫司汀 (atrimustine) ; 阿新司坦汀 1 (axinastatin 1) ; 阿新司坦汀 2 ; 阿新司坦汀 3 ; 阿紫司瓊 (azasetron) ; 阿紫托新 (azatoxin) ; 重氮酪胺酸 (azatyrosine) ; 巴卡亭 III 衍生物 (baccatin III derivative) ; 班蘭諾 (balanol) ; 巴馬司他 (batimastat) ; BCR/ABL 拮抗劑 ; 苯并二氫吡吩 (benzochlorin) ; 苯甲醯基星形孢菌素 (benzoylstauroporine) ;  $\beta$  內醯胺衍生物 ;  $\beta$ -阿立辛 (beta-alethine) ;  $\beta$  可來黴素 B (betaclamycin B) ; 樺木酸 (betulinic acid) ; bFGF 抑制劑 ; 比卡魯胺 (bicalutamide) ; 比生群 (bisantrene) ; 雙氮丙啶基精胺 (bisaziridinylspermine) ; 雙奈法德 (bisnafide) ; 雙崔特 A (bistratene A) ; 比折來新 ; 比銳來特 (breflate) ; 溴匹立明 ; 布度鈦 (budotitane) ; 丁硫胺酸磺醯亞胺 (buthionine sulfoximine) ; 卡泊三醇 (calcipotriol) ; 鈣磷酸蛋白 C

(calphostin C); 喜樹鹼衍生物 (camptothecin derivative); 絲雀痘病毒 IL-2 (canarypox IL-2); 卡培他濱 (capecitabine); 甲醯胺-胺基-三唑; 羧基醯胺基三唑; CaRest M3; CARN 700; 軟骨來源抑制劑; 卡折來新; 酪蛋白激酶抑制劑 (ICOS); 栗樹精胺 (castanospermine); 殺菌肽 B (cecropin B); 西曲瑞克 (cetorelix); 二氫卟吩 (chlorin); 氯喹啉磺醯胺; 西卡前列素 (cicaprost); 順式卟吩 (cis-porphyrin); 克拉屈濱; 氯米芬類似物 (clomifene analogue); 克黴唑 (clotrimazole); 克立黴素 A (collismycin A); 克立黴素 B; 康柏斯達汀 A4 (combretastatin A4); 康柏斯達汀類似物; 康納京尼 (conagenin); 卡那貝西汀 816 (crambescidin 816); 克里斯奈托 (crisnatol); 念珠藻環肽 8 (cryptophycin 8); 念珠藻環肽 A 衍生物; 卡拉新 A (curacin A); 環戊萘醌; 環普蘭姆 (cycloplatan); 西匹黴素 (cypemycin); 十八烷基磷酸阿糖胞苷 (cytarabine ocfosphate); 溶細胞因子; 細胞抑素; 達昔單抗 (dacliximab); 地西他濱; 去氫膜海鞘素 B (dehydrodidemnin B); 地洛瑞林 (deslorelin); 右異環磷醯胺 (dexifosfamide); 右雷佐生 (dexrazoxane); 右維拉帕米 (dexverapamil); 地吡醌 (diaziquone); 膜海鞘素 B (didemnin B); 地多西 (didox); 二乙基降精胺 (diethylnorspermine); 二氫-5-氮雜胞嘧啶核苷; 9-二氫紫杉醇 (dihydrotaxol, 9-); 二噁黴素 (dioxamycin); 二苯基螺莫司汀 (diphenyl spiromustine); 多可沙諾

( docosanol ) ； 多 拉 司 瓊 ( dolasetron ) ； 去 氧 氟 尿 苷 ( doxifluridine ) ； 屈 洛 昔 芬 ； 屈 大 麻 酚 ( dronabinol ) ； duocannycin SA ； 依 布 硒 啉 ( ebselen ) ； 依 考 莫 司 汀 ( ecomustine ) ； 依 地 福 新 ( edelfosine ) ； 依 決 洛 單 抗 ( edrecolomab ) ； 依 氟 烏 胺 酸 ； 欖 香 烯 ( elemene ) ； 乙 噻 替 氟 ( emitefur ) ； 表 柔 比 星 ； 愛 普 列 特 ( epristeride ) ； 雌 莫 司 汀 類 似 物 ； 雌 激 素 促 效 劑 ； 雌 激 素 拮 抗 劑 ； 依 他 硝 唑 ； 磷 酸 依 託 泊 苷 ； 依 西 美 坦 ( exemestane ) ； 法 屈 唑 ( fadrozole ) ； 法 紫 拉 濱 ； 芬 維 A 胺 ； 非 格 司 亭 ( filgrastim ) ； 非 那 雄 安 ( fmasteride ) ； 夫 拉 平 度 ( flavopiridol ) ； 夫 來 折 司 汀 ( flezelastine ) ； 夫 斯 特 隆 ( fluasterone ) ； 氟 達 拉 濱 ( fludarabine ) ； 鹽 酸 氟 道 諾 黴 素 ( fluorodaunorunicin hydrochloride ) ； 福 酚 美 克 ( forfenimex ) ； 福 美 司 坦 ( formestane ) ； 福 司 曲 星 ( fostriecin ) ； 福 莫 司 汀 ( fotemustine ) ； 釷 德 卟 啉 ( gadolinium texaphyrin ) ； 硝 酸 鎂 ； 加 洛 他 濱 ( galocitabine ) ； 加 尼 瑞 克 ( ganirelix ) ； 明 膠 酶 抑 制 劑 ； 吉 西 他 濱 ； 麩 胱 甘 肽 抑 制 劑 ； 和 普 蘇 姆 ( hepsulfam ) ； 和 瑞 古 林 ( heregulin ) ； 六 亞 甲 基 雙 乙 醯 胺 ； 激 素 療 法 ； 金 絲 桃 毒 ( hypericin ) ； 伊 班 膦 酸 ( ibandronic acid ) ； 伊 達 比 星 ( idarubicin ) ； 艾 多 昔 芬 ( idoxifene ) ； 伊 決 孟 酮 ( idramantone ) ； 伊 莫 福 新 ( ilmofosine ) ； 伊 洛 馬 司 他 ( ilomastat ) ； 咪 唑 吡 啶 酮 ； 咪 喹 莫 特 ( imiquimod ) ； 免 疫 刺 激 劑 肽 ； 類 胰 島 素 生 長 因 子 -1 受 體 抑 制 劑 ； 干 擾 素 促 效 劑 ； 干 擾 素 ； 介 白 素 ； 碘 苳 胍 ( iobenguane ) ； 碘 多 柔

比星 (iododoxorubicin) ; 4-甘薯醇 (ipomeanol, 4-) ; 伊立替康 (irinotecan) ; 伊羅普拉 (iroplact) ; 伊索拉定 (irsogladine) ; 異苯胍唑 (isobengazole) ; 異質哈立康定 B (isohomohalicondrin B) ; 伊他司瓊 (itasetron) ; 傑斯普拉克立德 (jasplakinolide) ; 卡哈拉立得 F (kahalalide F) ; 三乙酸層狀素-N (lamellarin-N triacetate) ; 蘭瑞肽 (lanreotide) ; 雷那黴素 (leinamycin) ; 來格司亭 (lenograstim) ; 硫酸香菇多糖 (lentinan sulfate) ; 立托斯坦汀 (leptolstatin) ; 來曲唑 ; 白血病抑制因子 ; 白血球  $\alpha$  干擾素 ; 亮丙立德+雌激素+孕酮 ; 亮丙瑞林 (leuprorelin) ; 左旋咪唑 (levamisole) ; LHRH 類似物 ; 利阿唑 (liarozole) ; 直鏈多元胺類似物 ; 親脂性二糖肽 ; 親脂性鉑化合物 ; 立索克林醯胺 7 (lissoclinamide 7) ; 洛鉑 (lobaplatin) ; 蚯蚓磷脂 (lombricine) ; 洛美曲索 (lometrexol) ; 氯尼達明 (lonidamine) ; 洛索蔥醌 (losoxantrone) ; 洛伐他汀 (lovastatin) ; 洛索立賓 (loxoribine) ; 勒托替康 (lurtotecan) ; 鑷德卟啉 (lutetium texaphyrin) ; 立索茶鹼 (lysofylline) ; 溶解肽 ; 美坦新 (maitansine) ; 麥洛坦汀 A (mannostatin A) ; 馬立馬斯他 (marimastat) ; 馬索羅酚 (masoprocol) ; 馬司非 (maspin) ; 基質溶素抑制劑 (matrilysin inhibitor) ; 基質金屬蛋白酶抑制劑 ; 美諾立爾 (menogaril) ; 麥爾巴隆 (merbarone) ; 美替瑞林 (meterelin) ; 甲硫胺酸酶 (methioninase) ; 甲氧氯普胺 (metoclopramide) ; MIF 抑制劑 ; 美服培酮 (mifepristone) ;



米替福新 (miltefosine) ; 米立司亭 (mirimostim) ; 錯配  
 雙股 RNA ; 米托胍脲 (mitoguazone) ; 二溴衛矛醇  
 (mitolactol) ; 絲裂黴素類似物 ; 米托萘胺 (mitonafide) ;  
 刺尾魚毒素纖維母細胞生長因子-皂草素 (mitotoxin  
 fibroblast growth factor-saporin) ; 米托蔥醌 ; 莫法羅汀  
 (mofarotene) ; 莫拉司亭 (molgramostim) ; 單株抗體、  
 人類絨毛膜促性腺激素 ; 單磷醯基脂質 A+分枝桿菌細胞壁  
 sk (monophosphoryl lipid A + myobacterium cell wall sk) ;  
 莫哌達醇 (mopidamol) ; 多重抗藥性基因抑制劑 ; 基於多  
 重腫瘤抑制因子 1 之療法 ; 芥菜抗癌劑 ; 美卡普羅 B  
 (mycaperoxide B) ; 分枝桿菌細胞壁提取物 ; 美瑞泡仁  
 (myriaporone) ; N-乙醯基地那林 (N-acetyldinaline) ;  
 N-取代之苯甲醯胺 ; 那法瑞林 (nafarelin) ; 納格瑞替  
 (nagrestip) ; 納洛酮 (naloxone) + 戊唑星 (pentazocine) ;  
 納普維 (napavin) ; 萘特非 (naphterpin) ; 那托司亭  
 (nartograstim) ; 奈達鉑 (nedaplatin) ; 奈莫柔比星  
 (nemorubicin) ; 奈立膦酸 (neridronic acid) ; 中性內肽  
 酶 ; 尼魯米特 (nilutamide) ; 麗沙黴素 (nisamycin) ; 氧  
 化氮調節劑 ; 氮氧化物抗氧化劑 ; 里挫林 (nitrullyn) ; O6-  
 苯甲基鳥嘌呤 ; 奧曲肽 (octreotide) ; 奧克恩 (okicenone) ;  
 寡核苷酸 ; 奧那司酮 (onapristone) ; 昂丹司瓊  
 (ondansetron) ; 昂丹司瓊 ; 奧拉新 (oracin) ; 經口細胞  
 激素誘導劑 ; 奧馬鉑 (ormaplatin) ; 奧沙特隆 (osaterone) ;  
 奧賽力鉑 (oxaliplatin) ; 厄諾黴素 (oxaunomycin) ; 太

平洋紫杉醇類似物；太平洋紫杉醇衍生物；帕諾明  
 (palauamine)；十六醯基根黴素(palmitoylrhizoxin)；  
 帕米膦酸(pamidronic acid)；人參三醇(panaxytriol)；  
 帕諾米芬(panomifene)；帕拉貝新(parabactin)；帕折  
 普汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；皮地新  
 (peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate  
 sodium)；噴司他汀(pentostatin)；噴唑(pentrozole)；  
 全氟溴烷；培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇子醇(perillyl  
 alcohol)；吩吡黴素(phenazinomycin)；苯乙酸酯；磷酸  
 酶抑制劑；皮西板尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼  
 (pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；  
 吡曲克辛(piritrexim)；普來司汀A(placetin A)；普來  
 司汀B；血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑；鉑錯合物；鉑化  
 合物；鉑-三胺錯合物；吡吩姆鈉；泊非黴素(porfiromycin)；  
 潑尼松(prednisone)；促孕劑(progestational agent)；  
 丙基雙吡啶酮；前列腺素J2(prostaglandin J2)；蛋白酶  
 體抑制劑；基於蛋白質A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制  
 劑；蛋白激酶C抑制劑、微藻(microalgal)；蛋白質酪胺  
 酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素  
 (purpurin)；吡唑并吡啶；吡哆醛化血色素聚氧乙烯結合  
 物；raf拮抗劑；雷替曲賽(raltitrexed)；雷莫司瓊  
 (ramosetron)；ras法呢基蛋白質轉移酶抑制劑(ras farnesyl  
 protein transferase inhibitor)；ras抑制劑；ras-GAP抑制  
 劑；去甲基化瑞替立汀(retelliptine demethylated)；依替

麟酸銻 Re186 ( rhenium Re 186 etidronate ) ; 根黴素  
 ( rhizoxin ) ; 核糖核酸酶 ; RII 視黃醯胺 ( RII retinamide ) ;  
 羅穀亞胺 ( rogletimide ) ; 羅希吐鹼 ( rohitukine ) ; 羅莫  
 肽 ( romurtide ) ; 羅喹美克 ( roquinimex ) ; 魯濱吉隆 B1  
 ( rubiginone B1 ) ; 魯泊塞 ( ruboxyl ) ; 沙芬戈 ; 聖特平  
 ( saintopin ) ; SarCNU ; 沙卡弗托 A ( sarcophytol A ) ; 沙  
 格司亭 ( sargramostim ) ; Sdi 1 模擬劑 ; 司莫司汀 ; 衰老  
 來源抑制劑 1 ; 有義寡核苷酸 ; 信號轉導抑制劑 ; 信號轉導  
 調節劑 ; 單鏈抗原結合蛋白 ; 西佐糖 ( sizofiran ) ; 索布佐  
 生 ( sobuzoxane ) ; 硼卡鈉 ( sodium borocaptate ) ; 苯基乙  
 酸鈉 ; 索佛羅 ( solverol ) ; 促生長因子結合蛋白 ; 索納明  
 ( sonermin ) ; 斯帕福斯酸 ( sparfosic acid ) ; 斯皮卡黴素  
 D ( spicamycin D ) ; 螺莫司汀 ; 斯蘭羅皮汀 ( splenopentin ) ;  
 海綿抑制素 1 ( spongistatin 1 ) ; 角鯊胺 ( squalamine ) ;  
 幹細胞抑制劑 ; 幹細胞細胞分裂抑制劑 ; 斯替皮米德  
 ( stipiamide ) ; 基質溶素抑制劑 ; 索非羅新 ( sulfmosine ) ;  
 超活性激脈腸肽拮抗劑 ( superactive vasoactive intestinal  
 peptide antagonist ) ; 磺化偏端黴素 ( suradista ) ; 蘇拉明  
 ( suramin ) ; 苦馬豆素 ( swainsonine ) ; 合成葡糖胺聚糖 ;  
 他莫司汀 ( tallimustine ) ; 他莫昔芬 ( tamoxifen ) ; 甲碘  
 化他莫昔芬 ; 牛磺莫司汀 ( tauromustine ) ; 他紫羅汀  
 ( tazarotene ) ; 替康蘭鈉 ; 喃氣啖 ; 碲吡喃鎢  
 ( tellurapyrylium ) ; 端粒酶抑制劑 ( telomerase inhibitor ) ;  
 替莫泊芬 ; 替莫唑胺 ( temozolomide ) ; 替尼泊甙 ; 四氯十

氧化物；替唑明 (tetrazomine)；噻立拉斯汀 (thaliblastine)；沙力度胺 (thalidomide)；噻考瑞林 (thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬劑；胸腺法新 (thymalfasin)；促胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南 (thymotrinan)；促甲狀腺素；錫乙基初吡啉 (tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明；二氯化二茂鈦 (titanocene dichloride)；拓朴替康 (topotecan)；托普升替 (topsentin)；托瑞米芬 (toremifene)；全能幹細胞因子 (totipotent stem cell factor)；轉譯抑制劑；維甲酸 (tretinoin)；三乙醯基尿苷；曲西立濱 (tricitiribine)；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司瓊 (tropisetron)；妥羅雄脲 (turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑；UBC 抑制劑；烏苯美司 (ubenimex)；尿殖竇來源生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；凡瑞林 B (variolin B)；載體系統、紅血球基因療法；維拉雷瑣 (velaresol)；凡拉明 (veramine)；凡啖 (verdins)；維替泊芬；長春瑞賓 (vinorelbine)；維薩汀 (vinxaltine)；維他欣 (vitaxin)；伏羅唑；紫諾特隆 (zanoterone)；折尼鉬；亞苳維 C (zilascorb)；淨司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer)。

適用於本文所述之病毒調配物中的化學治療劑之其他實例包括抗癌輔助增效劑，包括三環抗抑鬱藥物（例如丙咪吡啉 (imipramine)、地昔帕明 (desipramine)、阿米替林 (amitriptyline)、氯米帕明 (clomipramine)、曲米帕明 (trimipramine)、多塞平 (doxepin)、去甲替林

( nortriptyline ) 、 普 羅 替 林 ( protriptyline ) 、 阿 莫 沙 平 ( amoxapine ) 及 麥 普 替 林 ( maprotiline ) ) ； 非 三 環 抗 抑 鬱 藥 ( 例 如 舍 曲 林 ( sertraline ) 、 曲 唑 酮 ( trazodone ) 及 西 酞 普 蘭 ( citalopram ) ) ； 識 別 或 阻 斷 VEGF 之 藥 劑 ( 例 如 阿 瓦 斯 汀 ( Avastin ) ) ；  $\text{Ca}^{2+}$  拮 抗 劑 ( 例 如 維 拉 帕 米 ( verapamil ) 、 硝 苯 地 平 ( nifedipine ) 、 尼 群 地 平 ( nitrendipine ) 及 卡 羅 維 林 ( caroverine ) ) ； 鈣 調 蛋 白 抑 制 劑 ( 例 如 普 尼 拉 明 ( prenylamine ) 、 三 氟 培 拉 吡 井 ( trifluoroperazine ) 及 氯 米 帕 明 ) ； 兩 性 黴 素 B ( Amphotericin B ) ； 曲 帕 拉 醇 ( Triparanol ) 類 似 物 ( 例 如 他 莫 昔 芬 ) ； 抗 心 律 不 整 藥 物 ( 例 如 奎 尼 丁 ( quinidine ) ) ； 抗 高 血 壓 藥 物 ( 例 如 利 血 平 ( reserpine ) ) ； 受 體 之 抗 體 ， 諸 如 賀 癌 平 ( herceptin ) ； 硫 醇 消 耗 劑 ( thiol depleter ) ( 例 如 丁 硫 胺 酸 ( buthionine ) 及 磺 醯 亞 胺 ) ； 及 多 重 抗 藥 性 還 原 劑 ， 諸 如 聚 氧 乙 烯 蓖 麻 油 ( Cremaphor EL ) 。 本 文 所 述 之 病 毒 調 配 物 亦 可 與 諸 如 粒 細 胞 群 落 刺 激 因 子 之 細 胞 激 素 一 起 投 予 。

如 本 文 所 用 ， 術 語 增 殖 性 病 症 係 指 細 胞 增 殖 比 正 常 組 織 生 長 更 快 之 任 何 細 胞 病 症 。 增 殖 性 病 症 包 括 ( 但 不 限 於 ) 贅 瘤 ， 其 亦 稱 作 腫 瘤 。 贅 瘤 可 包 括 ( 但 不 限 於 ) 胰 腺 癌 、 乳 癌 、 腦 癌 ( 例 如 神 經 膠 母 細 胞 瘤 ) 、 肺 癌 、 前 列 腺 癌 、 結 腸 直 腸 癌 、 甲 狀 腺 癌 、 腎 癌 、 腎 上 腺 癌 、 肝 癌 、 神 經 纖 維 瘤 1 及 白 血 病 。 贅 瘤 可 為 實 體 贅 瘤 ( 例 如 肉 瘤 或 癌 ) 或 影 響 造 血 系 統 之 癌 性 生 長 ( 例 如 淋 巴 瘤 或 白 血 病 ) 。 其 他 增 殖

性病包括（但不限於）神經纖維瘤。

如本文所用，術語治療或改善係指減小疾病或病狀或疾病或病狀之症狀的影響之方法。因此，在所揭示之方法中，治療可指已確定疾病或病狀或疾病或病狀之症狀的嚴重度減小或改善 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。舉例而言，若與對照組相比，個體疾病之一或多種症狀減少 10%，則將治療癌症之方法視為治療。因此，如與原生或對照程度相比，可減少 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100%，或 10 與 100 之間的任何減少百分比。應瞭解，治療不一定指治癒或完全消除疾病、病狀、或疾病或病狀之症狀。

如本文所用，術語個體可為脊椎動物，更特定言之為哺乳動物（例如人類、馬、豬、兔、狗、綿羊、山羊、非人類靈長類動物、奶牛、貓、天竺鼠或齧齒動物）、魚、鳥禽或爬行動物或兩棲動物。該術語不指示特定年齡或性別。因此，意欲涵蓋成年個體及新生個體，而不論雄性或雌性。如本文所用，患者或個體可互換使用且可指患有疾病或病症之個體。術語患者或個體包括人類個體及家畜個體。

在本申請案通篇中，參考各種公開案。此等公開案之揭示內容係以全文引用的方式併入本申請案中。

已描述許多態樣。然而，應瞭解，可進行各種修改。此外，當描述一個特性或步驟時，其可與本文中任何其他特性或步驟組合，即使該組合未得到明確陳述。因此，其

他態樣屬於申請專利範圍之範疇內。

實施例

實施例 1：非病毒組成物製備

組成物 1 及 2 係藉由混合表 1 中所示之組分來製備。

表 1：

|       | 組成物 1                    |          | 組成物 2             |          |
|-------|--------------------------|----------|-------------------|----------|
|       | 組分                       | 量        | 組分                | 量        |
| 糖     | 甘露糖醇                     | 30 mg/mL | 蔗糖                | 40 mg/mL |
|       | 山梨糖醇                     | 20 mg/mL |                   |          |
| 胺基酸   | 組胺酸                      | 20 mg/mL | N/A               | N/A      |
| 二價陽離子 | MgCl <sub>2</sub> (2 mM) | 2 mM     | MgCl <sub>2</sub> | 2 mM     |
| 界面活性劑 | 聚山梨醇酯 80                 | 0.01%    | 聚山梨醇酯 80          | 0.05%    |
| 載劑    | 磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS)            |          | 磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS)     |          |

所用 PBS 含有 0.20 mg/mL 氯化鉀、8.00 mg/mL 氯化鈉、0.24 mg/mL 磷酸二氫鉀及 2.71 mg/mL 七水合磷酸氫二鈉。

實施例 2：液體病毒調配物製備

如下製備對照理奧病毒調配物（對照調配物）：在磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）中提供理奧病毒，及用其他 PBS 進一步稀釋混合物以獲得  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mL 之目標總病毒粒子力價。如下製備調配物 1：在 PBS 中提供理奧病毒，及用組成物 1 稀釋混合物以獲得  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mL 之目標總病毒粒子力價。如下製備調配物 2：在 PBS 中提供理奧病毒，及

用組成物 2 稀釋混合物以獲得  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mL 之目標總病毒粒子力價。各調配物之稀釋比係藉由分析性 HPLC 測定。

### 實施例 3：液體病毒調配物儲存

在環境溫度下測定如實施例 2 中製備之對照調配物、調配物 1 及調配物 2 之感染性粒子力價 (TCID<sub>50</sub>/mL)。在不同溫度 (包括 37°C、環境溫度、在 2°C 至 8°C 之範圍內的溫度、-20°C 及 -80°C) 下儲存調配物 0、3、6.5、12 及 18.5 個月。在儲存期之後，一式三份地測定在不同溫度下各調配物之 TCID<sub>50</sub> 數據。將對照調配物、調配物 1 及調配物 2 之平均數據展示於圖 1 中。將對照調配物、調配物 1 及調配物 2 之感染性粒子力價之回收率展示於圖 2 中。校正病毒力價以解決對照力價之組間分析偏差 (interassay variation)。將校正之總病毒力價 (藉由 HPLC 量測) 展示於圖 3 (對照調配物)、圖 4 (調配物 1) 及圖 5 (調配物 2) 中。

在 6.5、12 及 18.5 個月之後，與對照調配物相比，儲存在 2-8°C 下之調配物 1 及 2 顯示一致較小之感染力損失。在 -20°C 下，在 6.5、12 及 18.5 個月之後，與對照調配物相比，儲存在 -20°C 下之調配物 1 及 2 亦顯示一致較小之感染力損失。在 -80°C 下，在 18.5 個月之後，對照調配物顯示顯著之感染性力價損失，而調配物 1 及 2 保持穩定，在 18.5 個月之後基本上無損失。



實施例 4：非聚集性

病毒調配物

使用 USP <788>光阻粒子計數測試來測試如上所述之對照調配物及組成物 1 之樣本的微粒物質。表 2 中所示之結果表明用組成物 1 製備之病毒調配物的粒子比使用對照調配物之病毒調配物少得多。

表 2：

| 編號 | 最終填充批號    | 主體批號      | 調配物   | 平均粒徑 (nm) | ≥ 10 微米之微粒物質數目/容器 | ≥ 25 微米之微粒物質數目/容器 |
|----|-----------|-----------|-------|-----------|-------------------|-------------------|
| 1  | 122-08002 | 160-08001 | 對照組   | 122.3     | 2349              | 32                |
| 2  | 122-08003 | 160-08001 | 對照組   | 114.3     | 2490              | 53                |
| 3  | 160-10006 | 160-10004 | 組成物 1 | 121.8     | 50                | 4                 |
| 4  | 160-10011 | 160-10008 | 組成物 1 | 124.9     | 20                | 1                 |

【圖式簡單說明】

圖 1 為條形圖，其展示液體理奧病毒調配物在環境溫度下在儲存之前 (t = 0) 及在環境溫度、2-8℃、-20℃ 及 -80℃ 下儲存 3 個月 (t = 3 個月)、6.5 個月 (t = 6.5 個月)、12 個月 (t = 12 個月) 及 18.5 個月 (t = 18.5 個月) 之後的中位數組織培養感染劑量，其以每毫升之 TCID<sub>50</sub> 表示。對於各調配物，自左向右為：t = 0，在環境溫度下；t = 18.5 個月，在 -80℃ 下；t = 3 個月，在 -20℃ 下；t = 6.5 個月，在 -20℃ 下；t = 12 個月，在 -20℃ 下；t = 18.5 個月，在 -20℃ 下；t = 3 個月，在 2-8℃ 下；t = 6.5 個月，在 2-8℃ 下；t = 12 個月，在 2-8℃ 下；t = 18.5 個月，在 2-8℃ 下；t = 3

個月，在環境溫度下； $t = 6.5$  個月，在環境溫度下； $t = 12$  個月，在環境溫度下。對於對照組，將磷酸鹽緩衝鹽水洗提之理奧病毒在磷酸鹽緩衝鹽水中稀釋至  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mL 之病毒力價。對於調配物 1，將磷酸鹽緩衝鹽水洗提之理奧病毒在 30 mg/mL 甘露糖醇、20 mg/mL 組胺酸、0.01% v/v 聚山梨醇酯 80、20 mg/mL 山梨糖醇及 2 mM MgCl<sub>2</sub> 中稀釋至  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mL 之病毒力價。對於調配物 2，將磷酸鹽緩衝鹽水洗提之理奧病毒在 40 mg/mL 蔗糖、0.05% v/v 聚山梨醇酯 80 及 2 mM MgCl<sub>2</sub> 中稀釋至  $3 \times 10^{10}$  TCID<sub>50</sub>/mL 之病毒力價。

圖 2 為條形圖，其展示液體理奧病毒調配物在環境溫度下在儲存之前 ( $t = 0$ ) 及在環境溫度、2-8°C、-20°C 及 -80°C 下儲存 3 個月 ( $t = 3$  個月)、6.5 個月 ( $t = 6.5$  個月)、12 個月 ( $t = 12$  個月) 及 18.5 個月 ( $t = 18.5$  個月) 之後的基於中位數組織培養感染劑量百分比 (以每毫升之 TCID<sub>50</sub> 表示) 之感染性粒子的回收率。對於各調配物，自左向右為： $t = 0$ ，在環境溫度下； $t = 18.5$  個月，在 -80°C 下； $t = 3$  個月，在 -20°C 下； $t = 6.5$  個月，在 -20°C 下； $t = 12$  個月，在 -20°C 下； $t = 18.5$  個月，在 -20°C 下； $t = 3$  個月，在 2-8°C 下； $t = 6.5$  個月，在 2-8°C 下； $t = 12$  個月，在 2-8°C 下； $t = 18.5$  個月，在 2-8°C 下； $t = 3$  個月，在環境溫度下； $t = 6.5$  個月，在環境溫度下； $t = 12$  個月，在環境溫度下。

圖 3 為條形圖，其展示液體理奧病毒對照調配物在環境溫度下在儲存之前 ( $t = 0$ ) 及在 37°C、環境溫度、2-8°C、

-20°C 及 -80°C 下儲存 2 週（時間 = 2 週）、1 個月（時間 = 1 個月）、2 個月（時間 = 2 個月）、3 個月（時間 = 3 個月）、6.5 個月（時間 = 6.5 個月）、12 個月（時間 = 12 個月）及 18.5 個月（時間 = 18.5 個月）之後藉由 HPLC 量測之經校正總病毒力價（以每毫升之病毒粒子表示）的發展。對於各溫度，自左向右為：時間 = 0、時間 = 2 週、時間 = 1 個月、時間 = 2 個月、時間 = 3 個月、時間 = 6.5 個月、時間 = 12 個月及時間 = 18.5 個月。

圖 4 為條形圖，其展示液體理奧病毒調配物 1 在環境溫度下在儲存之前（ $t = 0$ ）及在 37°C、環境溫度、2-8°C、-20°C 及 -80°C 下儲存 2 週（時間 = 2 週）、1 個月（時間 = 1 個月）、2 個月（時間 = 2 個月）、3 個月（時間 = 3 個月）、6.5 個月（時間 = 6.5 個月）、12 個月（時間 = 12 個月）及 18.5 個月（時間 = 18.5 個月）之後藉由 HPLC 量測之經校正總病毒力價（以每毫升之病毒粒子表示）的發展。對於各溫度，自左向右為：時間 = 0、時間 = 2 週、時間 = 1 個月、時間 = 2 個月、時間 = 3 個月、時間 = 6.5 個月、時間 = 12 個月及時間 = 18.5 個月。

圖 5 為條形圖，其展示液體理奧病毒調配物 2 在環境溫度下在儲存之前（ $t = 0$ ）及在 37°C、環境溫度、2-8°C、-20°C 及 -80°C 下儲存 2 週（時間 = 2 週）、1 個月（時間 = 1 個月）、2 個月（時間 = 2 個月）、3 個月（時間 = 3 個月）、6.5 個月（時間 = 6.5 個月）、12 個月（時間 = 12 個月）及 18.5 個月（時間 = 18.5 個月）之後藉由 HPLC 量測之經校正

總病毒力價（以每毫升之病毒粒子表示）的發展。對於各溫度，自左向右為：時間 = 0、時間 = 2 週、時間 = 1 個月、時間 = 2 個月、時間 = 3 個月、時間 = 6.5 個月、時間 = 12 個月及時間 = 18.5 個月。

【主要元件符號說明】

無

# 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)

※申請案號：100144333

※申請日：100.12.2

※IPC 分類：C12N 7/02(2006.01)

C12N 7/00(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

液體病毒調配物

LIQUID VIRAL FORMULATIONS

## 二、中文發明摘要：

本文提供適用於病毒穩定化及儲存之液體病毒調配物及製備此等調配物之方法。本文所述之液體病毒調配物包括病毒（例如純化病毒）及包括賦形劑及液體載劑之非病毒組成物。該等調配物可用以例如在儲存期間保持病毒之感染力或免疫原性。

## 三、英文發明摘要：

Provided herein are liquid viral formulations useful for the stabilization and storage of viruses and methods of preparing these formulations. The liquid viral formulations described herein include a virus (e.g., a purified virus) and a non-viral composition including excipients and a liquid carrier. The formulations can be used, for example, to retain the infectivity or immunogenicity of viruses during periods of storage.

## 七、申請專利範圍：

1.一種病毒調配物，其包含：

(a) 純化病毒；及

(b) 非病毒組成物，其包含：

(i) 甘露糖醇；

(ii) 以該非病毒組成物之重量計，濃度小於 3% 之山梨糖醇；

(iii) 組胺酸；

(iv)  $Mg^{2+}$ ；及

(v) 液體載劑，

其中該非病毒組成物除該液體載劑外實質上不含單價陽離子鹽。

2.如申請專利範圍第 1 項之調配物，其中以該非病毒組成物之重量計，甘露糖醇與山梨糖醇之組合濃度小於 10 重量%。

3.一種病毒調配物，其包含：

(a) 純化病毒；及

(b) 非病毒組成物，其包含：

(i) 甘露糖醇；

(ii) 山梨糖醇；

(iii) 組胺酸；

(iv)  $Mg^{2+}$ ；及

(v) 液體載劑，

其中以該非病毒組成物之重量計，該非病毒組成物中

之糖濃度小於 7.5 重量%。

4.如申請專利範圍第 3 項之調配物，其中以該非病毒組成物之重量計，甘露糖醇與山梨糖醇之組合濃度小於 7 重量%。

5.如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之調配物，其中該非病毒組成物進一步包含非離子界面活性劑。

6.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之調配物，其中該病毒調配物實質上不含  $\text{Zn}^{2+}$ 。

7.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之調配物，其中該病毒調配物實質上不含海藻糖。

8.一種病毒調配物，其包含：

(a) 純化病毒；及

(b) 非病毒組成物，其包含：

(i) 以該非病毒組成物之重量計，濃度小於 5% 之蔗糖；

(ii)  $\text{Mg}^{2+}$ ；

(iii) 非離子界面活性劑；及

(iv) 液體載劑，

其中該非病毒組成物除該液體載劑外實質上不含單價陽離子鹽、非蔗糖多元醇、及羧酸鹽。

9.一種病毒調配物，其基本上由以下者所組成：

(a) 純化病毒；及

(b) 非病毒組成物，其包含：

(i) 以該非病毒組成物之重量計，濃度小於 5% 之蔗糖；

(ii)  $\text{Mg}^{2+}$ ；

(iii) 非離子界面活性劑；及

(iv) 液體載劑。

10.如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之調配物，其中該病毒為溶瘤病毒。

11.如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之調配物，其中該病毒為非包膜病毒。

12.如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之調配物，其中該病毒為理奧病毒 (reovirus)。

13.如申請專利範圍第 12 項之調配物，其中該理奧病毒為哺乳動物理奧病毒。

14.如申請專利範圍第 13 項之調配物，其中該哺乳動物理奧病毒為人類理奧病毒。

15.如申請專利範圍第 14 項之調配物，其中該人類理奧病毒為血清型 3 病毒。

16.如申請專利範圍第 15 項之調配物，其中該血清型 3 病毒為地而靈病毒株 (Dearing strain)。

17.如申請專利範圍第 12 項之調配物，其中該理奧病毒為重組型理奧病毒或重配型理奧病毒。

18.如申請專利範圍第 12 項之調配物，其中該理奧病毒為 IDAC #190907-01。

19.如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之調配物，其中  $Mg^{2+}$  以氯化鎂形式存在。

20.如申請專利範圍第 5、8 或 9 項中任一項之調配物，其中該非離子界面活性劑為聚山梨醇酯 80。



21.如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之調配物，其中該液體載劑為水性載劑。

22.如申請專利範圍第 21 項之調配物，其中該水性載劑為水。

23.如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之調配物，其中該病毒調配物在約為環境溫度之溫度下穩定。

24.如申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之調配物，其中該病毒調配物在約為環境溫度之溫度下穩定至少一日。

25.如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之調配物，其中該病毒調配物在約 4°C 或 4°C 以下之溫度下穩定至少三個月。

26.如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之調配物，其中該病毒調配物在約 4°C 或 4°C 以下之溫度下穩定至少六個月。

27.如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之調配物，其中該病毒調配物在約 4°C 或 4°C 以下之溫度下穩定至少十二個月。

28.如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之調配物，其中該病毒調配物在約 4°C 或 4°C 以下之溫度下穩定至少十八個月。

29.如申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之調配物，其適於在投予之前稀釋。

30.一種製造病毒調配物之方法，其包含以下步驟：

(a) 提供病毒；及

(b) 組合該病毒與非病毒組成物，該非病毒組成物包含：

(i) 甘露糖醇；

(ii) 以該非病毒組成物之重量計，濃度小於 3% 之山梨糖醇；

(iii) 組胺酸；

(iv)  $Mg^{2+}$ ；及

(v) 液體載劑，

其中該非病毒組成物除該液體載劑外實質上不含單價陽離子鹽，

以形成病毒調配物。

31. 如申請專利範圍第 30 項之方法，其中以該非病毒組成物之重量計，該非病毒組成物中甘露糖醇與山梨糖醇之組合濃度小於 10 重量%。

32. 一種製造病毒調配物之方法，其包含以下步驟：

(a) 提供病毒；及

(b) 組合該病毒與非病毒組成物，該非病毒組成物包含：

(i) 甘露糖醇；

(ii) 山梨糖醇；

(iii) 組胺酸；

(iv)  $Mg^{2+}$ ；及

(v) 液體載劑，

其中以該非病毒組成物之重量計，該非病毒組成物中

之糖濃度小於 7.5 重量%，

以形成病毒調配物。

33.如申請專利範圍第 32 項之方法，其中以該非病毒組成物之重量計，該非病毒組成物中甘露糖醇與山梨糖醇之組合濃度小於 7 重量%。

34.如申請專利範圍第 30 至 33 項中任一項之方法，其進一步包含將非離子界面活性劑添加至該非病毒組成物。

35.如申請專利範圍第 30 至 34 項中任一項之方法，其中該病毒調配物實質上不含  $\text{Zn}^{2+}$ 。

36.如申請專利範圍第 30 至 35 項中任一項之方法，其中該病毒調配物實質上不含海藻糖。

37.一種製造病毒調配物之方法，其包含以下步驟：

(a) 提供病毒；及

(b) 組合該病毒與非病毒組成物，該非病毒組成物包含：

(i) 以該非病毒組成物之重量計，濃度小於 5% 之蔗糖；

(ii)  $\text{Mg}^{2+}$ ；

(iii) 非離子界面活性劑；及

(iv) 液體載劑，

其中該非病毒組成物除該液體載劑外實質上不含單價陽離子鹽、非蔗糖多元醇及羧酸鹽，

以形成病毒調配物。

38.一種製造病毒調配物之方法，其包含以下步驟：

(a) 提供病毒；及

(b) 組合該病毒與非病毒組成物，該非病毒組成物基本上由以下組成：

(i) 以該非病毒組成物之重量計，濃度小於 5% 之蔗糖；

(ii)  $Mg^{2+}$ ；

(iii) 非離子界面活性劑；及

(iv) 液體載劑，

以形成病毒調配物。

39. 如申請專利範圍第 30 至 38 項中任一項之方法，其進一步包含稀釋該病毒調配物以便輸注。

40. 如申請專利範圍第 30 至 39 項中任一項之方法，其中該病毒為溶瘤病毒。

41. 如申請專利範圍第 30 至 39 項中任一項之方法，其中該病毒為非包膜病毒。

42. 如申請專利範圍第 30 至 41 項中任一項之方法，其中該病毒為理奧病毒。

43. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中該理奧病毒為哺乳動物理奧病毒。

44. 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該哺乳動物理奧病毒為人類理奧病毒。

45. 如申請專利範圍第 44 項之方法，其中該人類理奧病毒為血清型 3 病毒。

46. 如申請專利範圍第 45 項之方法，其中該血清型 3 病毒為該地而靈病毒株。

47. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中該理奧病毒為

重組型理奧病毒或重配型理奧病毒。

48.如申請專利範圍第 42 項之方法，其中該理奧病毒為 IDAC #190907-01。

49.如申請專利範圍第 30 至 48 項中任一項之方法，其中  $Mg^{2+}$  以氯化鎂形式存在。

50.如申請專利範圍第 34、37 或 38 項中任一項之方法，其中該非離子界面活性劑為聚山梨醇酯 80。

51.如申請專利範圍第 30 至 50 項中任一項之方法，其中該液體載劑為水性載劑。

52.如申請專利範圍第 51 項之方法，其中該水性載劑為水。

53.一種病毒調配物，其根據如申請專利範圍第 30 至 52 項中任一項之方法製備。

54.一種保藏或穩定化病毒之方法，其包含：

製備如申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之病毒調配物；及

儲存該病毒調配物。

55.如申請專利範圍第 54 項之方法，其中將該病毒儲存在處於或低於環境溫度之溫度下。

56.如申請專利範圍第 54 或 55 項之方法，其中該溫度為環境溫度。

57.如申請專利範圍第 54 或 55 項之方法，其中該溫度為  $2^{\circ}\text{C}$  至  $8^{\circ}\text{C}$ 。

58.如申請專利範圍第 57 項之方法，其中該溫度為  $4^{\circ}\text{C}$ 。

59.如申請專利範圍第 54 或 55 項之方法，其中該溫度為  $-20^{\circ}\text{C}$ 。

60.如申請專利範圍第 54 或 55 項之方法，其中該溫度為  $-60^{\circ}\text{C}$  至  $-80^{\circ}\text{C}$ 。

61.一種製備非聚集性病毒調配物之方法，其包含製備如申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之病毒調配物。

62.如申請專利範圍第 61 項之方法，其中該調配物適於藉由非經腸輸注或注射來投予。

八、圖式：

(如次頁)

59.如申請專利範圍第 54 或 55 項之方法，其中該溫度為  $-20^{\circ}\text{C}$ 。

60.如申請專利範圍第 54 或 55 項之方法，其中該溫度為  $-60^{\circ}\text{C}$  至  $-80^{\circ}\text{C}$ 。

61.一種製備非聚集性病毒調配物之方法，其包含製備如申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之病毒調配物。

62.如申請專利範圍第 61 項之方法，其中該調配物適於藉由非經腸輸注或注射來投予。

八、圖式：

(如次頁)

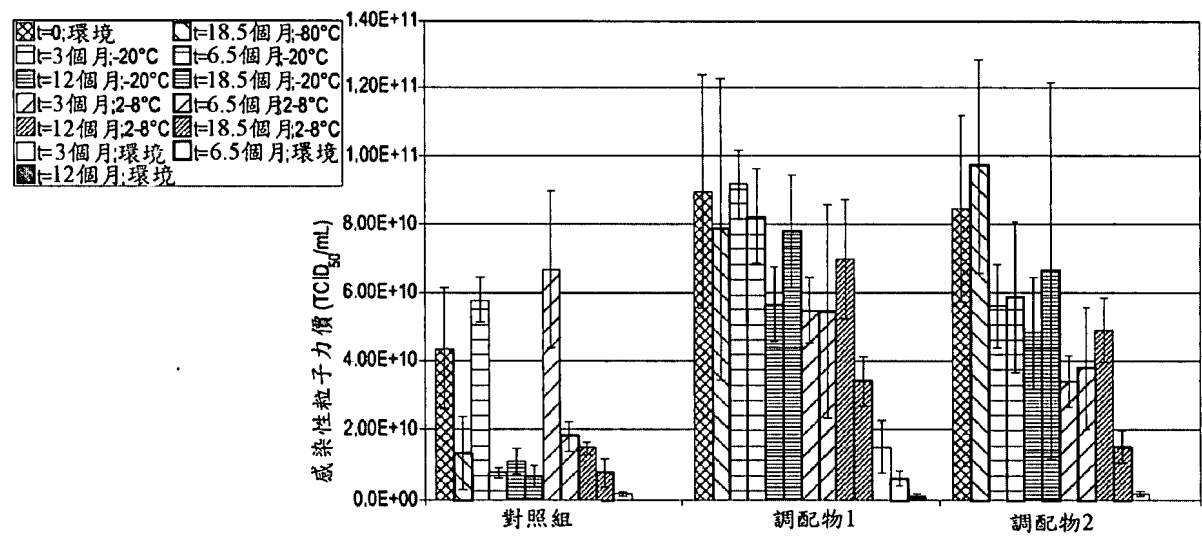


圖1

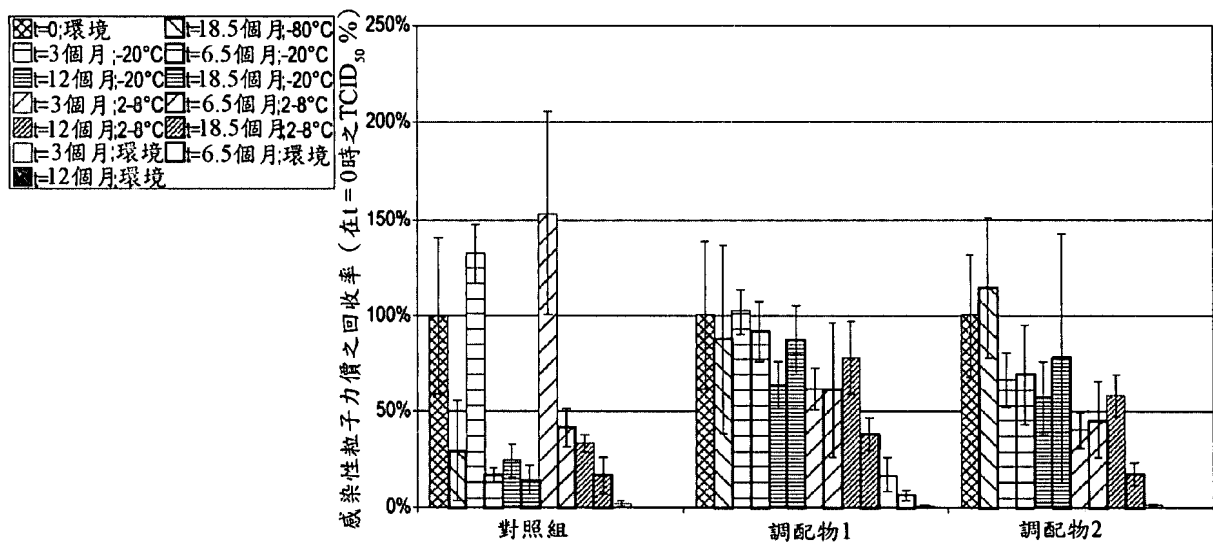


圖2



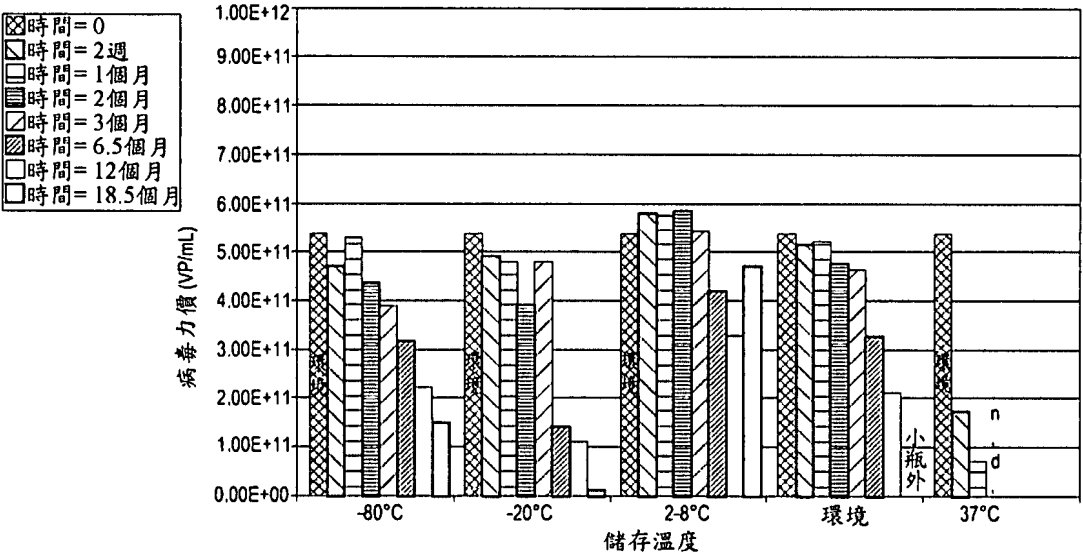


圖3

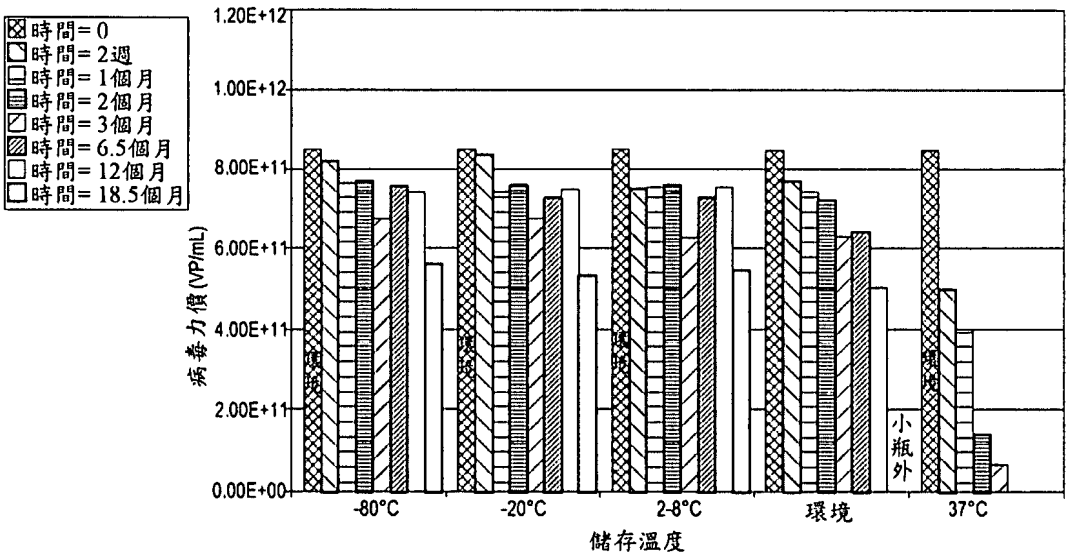


圖4

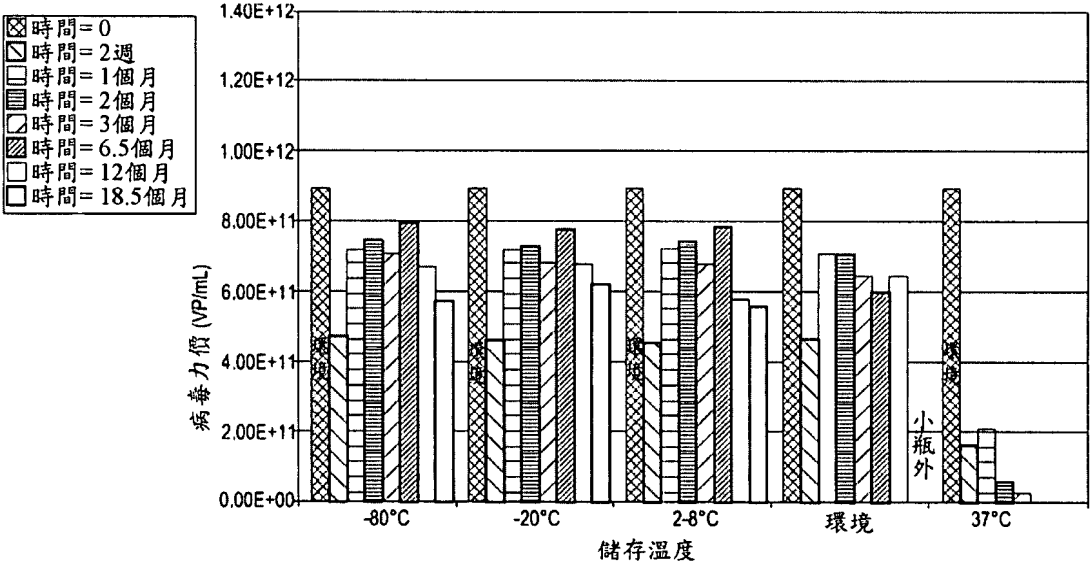


圖5

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 1。

(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