

I233359

承辦人代碼：

大類：

I P C 分類：

本案已向：

美 國（地區） 申請專利，申請日期： 案號 ， ☒有 ☐無主張優先權

2001.04.06 60/282,385

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

五、發明說明 (1)

發明背景

本發明係關於具有 3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙酸之雷帕黴素 42-酯 (CCI-779) 與抗代謝物抗瘤劑 (antineoplastic agent) 組合物之使用於瘤 (neoplasms) 之治療。

雷帕黴素 (rapamycin) 是由吸水鏈黴菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 製造的巨環三烯抗生素，已知在活體外及活體內具有抗真菌活性，尤其是對抗白色念珠菌 [C. Vezina et al., J. Antibiot. 28, 721(1975); S.N. Sehgal et al., J. Antibiot. 28, 727(1975); H.A. Baker et al., J. Antibiot. 31, 539(1978); 美國專利號 3,929,992; 以及美國專利號 3,993,749]。此外，雷帕黴素單獨 (美國專利號 4,885,171) 或與溶黴菌素 (picibanil) 組合 (美國專利號 4,401,653) 呈現抗腫瘤活性。

雷帕黴素的免疫抑制功效已揭示於 FASEB 3, 3411(1989)。其他巨環分子，環孢黴素 A (cyclosporin A) 及 FK-506 亦已呈現具有免疫抑制劑效用，因此可用於預防移植排斥 [FASEB 3, 3411(1989); FASEB 3, 5256(1989); R.Y. Calne et al., Lancet 1183(1978); 以及美國專利號 5,100,899]。R. Martel et al. [Can. J. Physiol. Pharmacol. 55, 48(1977)] 揭示雷帕黴素於實驗之過敏性腦脊髓炎模式 (用於多發性硬化之模式)，佐劑關節炎模式 (用於風濕性關節炎之模式) 中具有效用，以及有效抑制類 IgE 抗體 (IgE-like antibodies) 之形成。

五、發明說明（4）

之組合物，用於作為抗瘤之組合化學治療，其中 CCI-779 或抗代謝物抗瘤劑或二者所使用之劑量為治療內有效劑量。

根據本發明所用“治療”一詞意指治療患有瘤症之哺乳動物，經由提供該哺乳動物有效量之 CCI-779 與抗代謝物抗瘤劑組合物，以達於此等哺乳動物抑制瘤生長之目的，消滅瘤或減輕哺乳動物疾病。

根據本發明所用“提供”一詞是關於提供組合物，意指直接投與該組合物或投與該組合物之一或二成分之前藥、衍生物、或類似物，於體內形成有效量之組合物。

CCI-779 之製備敘述於美國專利號 5,362,718，該文於此併入參考。使用 CCI-779 作為抗瘤劑時，每日劑量療程（每日於 5 天期，每 2-3 週）之投與設計為開始靜脈注射液劑量是介於約 0.1 及 100 mg/m² 之間，以及每週一次劑量療程投與時為介於約 0.1 及 1000 mg/m² 之間。口服或靜脈內注射液為較佳投與路徑，靜脈內更佳。

根據本發明所用“抗代謝物”一詞意指一物質其結構類似於生化路徑中導致 DNA 或 RNA 合成之重要的天然中間產物（代謝物），但宿主使用該物質於此路徑時是抑制該路徑（亦即 DNA 或 RNA 之合成）的完整性。詳言之，抗代謝物的典型功能係經由(1)與 DNA 或 RNA 合成中關鍵酵素之催化或調節位置所需之代謝物競爭，或(2)取代用於正常併入 DNA 或 RNA 之代謝物，藉此產生無法維持複製之

五、發明說明 (8)

卡普司塔並 (Capecitabine)(XELODA)	2500 mg/m ²	每日於 2 週，隨後休息 1 週期
片妥司達丁 (Pentostatin)(NIPENT)	4 mg/m ²	藥丸注射物或稀釋為靜脈注射液；每隔週
三甲氧喋呤 (Trimetrexate)(NEUTREXIN)	45 mg/m ²	每日一次靜脈注射液於 21 天
卡拉卓並 (Cladribine)(LEUSTATIN)	0.09 mg/kg/天	連續注射液於維持 7 天

本發明也包括 CCI-779 及抗代謝物之使用，其中生化調節劑為化學治療療程之一部分。“生化調節劑”一詞已為熟習該技藝者熟知及了解，其為一試劑作為抗代謝物治療之佐劑，以強化抗瘤活性以及消解抗代謝物的副作用。抗瘤劑組合物，以達於此等哺乳動物抑制瘤生長之目的，消滅瘤或減輕哺乳動物疾病。甲醯四氫葉酸(leucovorin)及左旋葉酸鹽(levofolinate)為典型使用於胺甲喋呤及 5-FU 之生化調節劑。

甲醯四氫葉酸(5-甲醯基-5,6,7,8-四氫葉酸)為可獲商品，如含有介於 5-10 mg/mL 或 50-350 mg/瓶之注射液(甲醯四氫葉酸鈣或 WELLCOVORIN)，以及 5-25 mg 口服錠劑(甲醯四氫葉酸鈣)。

五、發明說明 (9)

左旋葉酸鹽(5-甲醯基四氫葉酸之藥理活性異構物)為可獲商品，如含有 25-75 mg 左旋葉酸鹽注射物(ISOVORIN)，或 2.5-7.5 mg 口服錠劑(ISOVORIN)。

本發明之較佳組合物包括 CCI-779 與吉司塔並；CCI-779 與 5-氟尿嘧啶；以及 CCI-779 與 5-氟尿嘧啶與甲醯四氫葉酸。較佳為 CCI-779 與吉司塔並組合物用於治療胰臟癌，以及 CCI-779 與 5-氟尿嘧啶組合物(含或不含甲醯四氫葉酸)用於治療直腸癌。

CCI-779 與抗代謝物組合物之抗瘤活性是經活體外及活體內標準藥理測試程序確認，使用 CCI-779 與吉司塔並、以及 CCI-779 與 5-氟尿嘧啶組合物為本發明組合物之代表。以下簡單說明使用程序及所獲結果。

使用人類橫紋肌肉瘤細胞系 Rh30 及 Rh1 以及人類神經膠質母細胞瘤細胞系 SJ-GBM2 於活體外之 CCI-779 與抗代謝物劑組合物研究。活體內研究是使用人類神經胚母細胞瘤細胞系(NB1643)及人類大腸細胞系 GC3。

測定每一關注藥劑之服藥反應曲線。將細胞系 Rh30，Rh1 及 SJ-G2 分別以 6×10^3 ， 5×10^3 及 2.5×10^4 細胞/井置入六井群集平板。培育 24 小時後，添加藥劑於含 10%FBS+RPMI 1640 之 Rh30 及 Rh1，以及含 15%FBS+DME 之 SJ-G2。接觸含藥劑之培養基 7 天之後，以低張溶液然後清潔劑處理細胞以釋出細胞核。以 Coulter 計數器計數細胞核。將實驗結果作圖並以外插法

五、發明說明 (10)

測定每一藥劑的 IC_{50} (造成生長之 50%抑制作用的藥劑濃度)。由於實驗與實驗之間 IC_{50} s 略有變化，兩數值於各藥劑之 IC_{50} 為相當程度時則用於交互作用之研究。若 isobole 為標準形狀，兩藥劑間之最大交互作用點發生在當他們以 1:1 比例存在時。因此，將三近似 IC_{50} 濃度之各 CCI-779 以 1:1 比例混合三近似 IC_{50} 濃度之各吉司塔並或 5-FU。如此造成九種 1:1 之藥劑組合物於每一實驗，及三種 IC_{50} 濃度之 CCI-779 及其他藥劑。此作法經常造成含有 IC_{50} 值之每一藥劑至少一組合。然後使用 CCI-779 及各治療藥劑 IC_{50} 濃度之 1:1 組合物於計算加成作用，增效作用或拮抗作用，可利用 Berenbaum's 公式： $x/X_{50} + y/Y_{50} = 1, <1, >1$ 計算。若單獨受試 CCI-779 之三濃度未產生 IC 適合於其他單獨受試化合物三 ICs 任一值時，確認全部 1:1 組合物查看是否其 ICs 落在單一受試藥劑之近似 ICs 之間。假若如此，此效果視為具有加成性。

活體外標準藥理試驗程序所獲結果顯示並無組合物對生長產生少於 50%抑制作用，如此表示組合物至少具加成性以及無證明具有拮抗作用。

四週齡之雌 CBA/CaJ 老鼠 (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) 經由切除胸腺，隨後 3 週以 ^{137}Cs 原照射 (1200 cGy) 全身以免除免疫。老鼠於照射 6-8 小時內接受 3×10^6 有核骨髓細胞。將約 3 mm^3 腫瘤塊植入老鼠背側脇腹空間內以引發腫瘤生長。開始治療前隨機將帶有腫瘤的老鼠分

五、發明說明 (11)

爲 7 組。當腫瘤達約 0.20-1 cm 直徑時，帶有腫瘤的老鼠個別接受藥劑。在每 7 天間隔使用數位 Vernier 測徑器連繫電腦測定腫瘤大小。假定腫瘤爲球形，以公式 $[(\pi/6) \times d^3]$ 計算腫瘤體積，其中 d 代表直徑。CCI-779 的給予是依據時間表：連續 5 天爲期 2 週，每 21 天重複此週期達 3 週期。如此導致 CCI-779 是在第 1-5，8-12(週期 1)；21-25，28-32 (週期 2)；以及 42-46，49-53(週期 3)給予。每一研究之其他化療藥劑時間如下：

吉司塔並僅在週期 1 之第 1，4，8 天

人類大腸(GC3)於老鼠異種移植之試驗程序中評估 CCI-779 與吉司塔並組合物。在此試驗程序，每 21 天中 5 天連續每日給予 CCI-779 達兩星期，如此爲期 3 週期，以及吉司塔並僅在第 1 週期第 1，4，8 天給予。第 1 週期含有吉司塔並治療時，CCI-779 的存在未見增強腫瘤退縮。然而，處以 CCI-779 組別可延緩到達 2-3x 原始處理前之腫瘤體積所需時間(相較於單獨吉司塔並時)，意指至少有一加成性優點衍生自組合物治療。

根據這些標準藥理試驗程序所獲結果，CCI-779 與抗代謝物化療劑之組合物可用於抗瘤治療。更特別爲這些組合物可用於治療腎癌，軟組織癌，乳癌，肺臟之神經內分泌腫瘤，子宮頸癌，子宮癌，頭及頸癌，神經膠瘤，非小細胞肺癌，前列腺癌，胰臟癌，淋巴瘤，黑色素癌，小細胞肺癌，卵巢癌，大腸癌，食道癌，胃癌，白血病，直腸

五、發明說明（12）

癌，以及未知的原發性癌。由於這些組合物含有至少兩種活性抗瘤劑，此等組合物之使用也提供組合物每一試劑之使用，其中一或兩試劑之使用是以次於治療有效劑量，藉此減少個別化療劑之相關毒性。

給與化學治療時，具有不同調節作用之多重試劑通常使用為“雞尾酒”化療部分。本發明之組合物被預期可用為雞尾酒化療部分，視欲治療之瘤本性可含有一或多種額外抗瘤劑。例如本發明也包括使用 CCI-779/抗代謝物組合物與其他化療劑結合，化療劑例如化療劑例如烷化劑（亦即順板素（cisplatin），碳板素（carboplatin），鏈坐林（streptazoin），麥飛倫（melphalan），苯丁酸芥氮（cllorambucil），亞硝基脲芥氮（carmustine），甲克羅乙胺（methclorethamine），羅馬司丁（lomustine），貳硫分（bisulfan），硫天帕（thiotepa），艾佛醯胺（ifofamide），或環琳醯胺（cyclophosphamide），激素劑（亦即雌激素芥氮（estramustine），天莫司分（tamoxifen），妥立密分（toremifene），安司徹坐（anastrozole），或雷徹坐（letrozole），抗生素（亦即比客黴素（picamycin），博萊黴素（bleomycin），絲裂黃素（mitoxantrone），艾達魯比素（idarubicin），放線菌素 D（dactinomycin），絲裂黴素（mitomycin），或都諾魯比素（daunorubicin），免疫調節劑（亦即干擾素，IL-2，或 BCG），抗有絲分裂劑（亦即長春花鹼（vinblastin），長春新鹼（vincristin），天寧波塞

五、發明說明（14）

任合治療之有關毒性，年齡，健康狀況，以及其他伴隨之疾病或治療。

根據 CCI-779 與抗代謝物組合物所得結果，推論 CCI-779 之開始靜脈注射液劑量是介於約 0.1 與 100 mg/m² 之間，以介於約 2.5 與 70 mg/m² 之間為佳。較佳為 CCI-779 也以靜脈注射投與，典型達 30 分鐘，且每週約投與一次。抗代謝物成分之開始劑量視所用成分而定，開始是根據醫師經驗及選擇之試劑。

根據 CCI-779 與抗代謝物組合物所得結果，推論 CCI-779 與吉司塔並組合物之 CCI-779 開始靜脈注射液劑量介於約 0.1 與 100 mg/m² 之間，以介於約 2.5 與 70 mg/m² 之間為佳，吉司塔並開始靜脈注射液劑量介於約 400 與 1500 mg/m² 之間，以介於約 800 與 1000 mg/m² 之間為佳。開始計畫為病人接受 CCI-779 靜脈注射液達 30 分鐘，隨後立即或優先在 21 天治療週期之第 1 及 8 天接受吉司塔靜脈注射液 30 分鐘。一或多次治療週期之後，可視所得結果及觀察到之副作用向上或向下調整劑量。

根據所得結果，當使用 CCI-779 與 5-FU 及甲醯四氫葉酸組合物時，推論 CCI-779 開始靜脈注射液劑量介於約 0.1 與 100 mg/m² 之間，以介於約 2.5 與 70 mg/m² 之間為佳，甲醯四氫葉酸開始靜脈注射液劑量介於約 50 與 500 mg/m² 之間，以介於約 200 mg/m² 之間為佳，以及 5-FU 開始靜脈注射液劑量介於約 500 與 7500 mg/m² 之間，以介

五、發明說明 (15)

於約 1000 與 5000 mg/m² 之間為佳。開始計畫為根據下列療程投與組合物：病人在每 6 週治療週期期間，每週接受一次甲醯四氫葉酸靜脈注射液 1 小時，每劑甲醯四氫葉酸之後立即以 24 小時連續靜脈注射液投與 5-FU。在週期 1 之第 8 天開始投與 CCI-779，並以每週一次 30 分鐘靜脈注射液給與。每 6 週治療週期後在下一批 6 週治療週期開始前休息一週。一或多次治療週期之後，可視所得結果及觀察到之副作用向上或向下調整劑量。

抗代謝物可獲商品可使用現有之劑量形，以及視所需分割劑量。另外，此等試劑或抗代謝物為非可獲商品時，可根據標準藥學操作配方。含有本發明活性化合物之口服配方可包括任何慣用口服形式，包括錠劑，膠囊，頰式，糖錠，錠片及口服液，懸浮液或溶液。膠囊可含有活性化合物與惰性填充劑及/或稀釋劑之混合物，例如醫藥可接受澱粉(例如玉米，馬鈴薯或樹薯澱粉)，糖，人工甜味劑，粉末纖維素如結晶及微晶纖維素，香料，明膠，樹膠等等。實用錠劑配方之製造可以慣用壓縮，濕顆粒化或乾顆粒化等方法，並運用醫藥可接受稀釋劑，結合劑，潤滑劑，崩散劑，界面修飾劑(包括界面活性劑)，懸浮劑或穩定劑，包括但不限制為硬脂酸鎂，硬脂酸，滑石，月桂基硫酸鈉，微晶纖維素，羧甲基纖維素鈣，聚乙烯吡咯酮，明膠，藻酸，阿拉伯樹膠，黃原膠，檸檬酸鈉，錯合矽酸鹽，碳酸鈣，甘胺酸，糊精，蔗糖，山梨糖醇，磷酸二

五、發明說明 (16)

鈣，硫酸鈣，乳糖，高林(kaolin)，甘露醇，氯化鈉，滑石，乾澱粉以及粉狀糖。較佳界面修飾劑包括非離子及陰離子界面修飾劑。界面修飾劑的代表性實例包括但不限制為普羅賽瑪 188(poloxamer 188)，殺藻胺(benzalkonium chloride)，硬脂酸鈣，十八醇十六醇混合物(cetostearyl alcohol)，聚乙二醇單醋酸酯乳化蠟，山梨糖酯，二氧化矽膠體，磷酸鹽，十二烷基硫酸鈉，矽酸鎂鋁，以及三乙醇胺。文中口服配方可運用標準徐放或定時釋放配方以改變活性化合物吸收。口服配方亦可由投與活性成分於水或果汁構成，若需要可含有適當的助溶劑或乳化劑。

於某些情況可能需以氣溶膠形式直接以投與化合物至空氣中。

本發明化合物亦可經由非經腸或腹膜內投與。這些活性化合物的溶液或懸浮液為自由鹼或醫藥可接受鹽，可製備於水中適當混與界面活性劑如羥基-丙基纖維素。分散液也能製備於甘油，液體聚乙二醇及其油混合物。於一般條件保存及使用下，這些製備物含有防腐劑防止微生物生長。

適合注射使用之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液，以及用於臨時製備無菌注射液或分散液之無菌粉末。全部形式必需無菌且需能輕易擴展為液體存在於針筒中。在製造及保存狀況下必需穩定，且必需維持對抗微生物污染，例如細菌及真菌。載劑可為溶劑分散培養液，包括例如

五、發明說明 (17)

水、乙醇、聚醇(例如甘油，聚乙二醇以及液體聚乙二醇)、其適當混合物、以及植物油。

至於本揭示目的，需知經皮投與包括所有越過身體表面及身體通道內襯，包括上皮及黏膜組織。此等投與之進行可使用本化合物或其醫藥可接受鹽於洗劑、乳霜、泡沫、貼布、懸浮液、溶液、及及栓劑(直腸及陰道)。

經皮投與可透過使用含有活性化合物及對化合物不活性載劑之經皮貼布達成，對皮膚無毒性，且能由全身性吸收透過皮膚輸送試劑至血流內。載劑可為任何形式，例如乳霜及軟膏，糊劑，凝膠，以及閉合裝置。乳霜及軟膏可為黏液或半固體乳液之水包油或油包水形式。糊劑含有吸收性粉末分散於石油或親水性石油(含有活性成分亦適合)。各種閉合裝置可用於釋放活性成分至血流中，例如覆蓋貯器(含有活性成分及含/不含載劑)之半滲透膜，或含有活性成分之基質。其他閉合裝置為文獻已知。

栓劑配方可製自傳統材料，包括可可醬，含或不含加成臘以改變栓劑熔點，以及甘油。水溶性栓劑鹽類，例如各種分子量的聚乙二醇亦可使用。

公告本

申請日期	91. 3 20
案 號	9110 5280
類 別	A61K45/06, 31/036, 31/513 A61P35/00

(以上各欄由本局填註)

94. 1. 04	修正
年 月 日	補充

發明專利說明書 (94年1月修正)

一、發明 名稱	中 文	治療瘤之醫藥組合物
	英 文	PHARMACETICAL COMPOSITION FOR TREATING NEOPLASM
二、發明 創作人	姓 名	1. 吉伯森詹姆士約瑟二世(GIBBONS, James Joseph, Jr.) 2. 杜凱特蓋瑞(DUKART, Gary) 3. 夫里舒猶根赫曼恩斯特(FRISCH, Jürgen Hermann Ernst)
	國 籍	1. 美國 2. 美國 3. 德國
	住、居所	1. 美國新澤西州 07675 西伍特雷司道 33 號 2. 美國賓州 19002 安柏班傑明道 1714 號 3. 德國馬堡 35041 約翰尼斯 - 艾克街 15 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	惠氏公司 (Wyeth)
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡 E. 貝格 (Egon E. Berg)

五、發明說明（2）

雷帕黴素亦可用於預防或治療全身紅斑性狼瘡[美國專利號 5,078,999]，肺炎[美國專利號 5,078,999]，胰島素依賴型糖尿病[美國專利號 5,321,009]，皮膚病例如牛皮癬[美國專利號 5,286,730]，腸病[美國專利號 5,286,731]，平滑肌細胞增殖及血管受傷後之血管內膜增厚[美國專利號 5,288,711 及 5,516,781]，成人 T-細胞白血病/淋巴瘤[歐洲申請案號 525,960 A1]，眼炎[美國專利號 5,387,589]，惡性癌[美國專利號 5,206,018]，心臟發炎性疾病[美國專利號 5,496,832]，以及貧血[美國專利號 5,561,138]。

具有 3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙酸之雷帕黴素 42-酯(CCI-779)為雷帕黴素酯，已於活體外及活體內模式中證明該雷帕黴素酯對腫瘤生長具有顯著的抑制功效。雷帕黴素羥酯(包括 CCI-779)之製備及使用揭示於美國專利號 5,362,718。

CCI-779 展現細胞靜止，對抗細胞毒性之特性，並可延遲腫瘤發展的時間或腫瘤復發的時間。CCI-779 被視為具有類似賽羅力馬司(sirrolimus)之作用機制。CCI-779 結合到細胞質性蛋白質 FKBP 並形成複合物，可抑制酵素 mTOR(mammalian target of rapamycin，雷帕黴素之哺乳動物標的，亦知為 FKBP12-雷帕黴素相關連蛋白質[FRAP])。抑制 mTOR 的激酶活性可抑制各種訊息傳導路徑，包括細胞激素刺激之細胞增殖作用，調節細胞週期之

五、發明說明（3）

G1 週期之數種關鍵蛋白質的 mRNAs 轉譯。以及 IL-2 誘發之轉錄，因而抑制細胞週期中 G1 至 S 之發展。CCI-779 的作用機制造成 G1 至 S 週期被阻斷，是一新穎的抗癌藥劑。

在活體外已顯示 CCI-779 可抑制一些組織多樣性腫瘤細胞的生長。其中中樞神經系統(CNS)癌、白血病(T 細胞)、乳癌、前列腺癌以及黑色素癌細胞系對 CCI-779 最敏感。此化合物將細胞停止在細胞週期的 G1 週期。

於裸鼠的活體內研究已證實 CCI-779 具有活性對抗不同組織型之異種移植的人類腫瘤。神經膠瘤對 CCI-779 特別敏感且該化合物在裸鼠正位神經膠瘤模式具有活性。在活體外，可經由 CCI-779 顯著地壓抑人類神經膠瘤細胞系因生長因子(衍生自血小板)誘發之刺激作用。亦可經由 CCI-779 抑制數種人類胰臟腫瘤於裸鼠之生長以及兩乳癌細胞系之一活體內研究。

發明之說明

本發明提供 CCI-779 與抗代謝物抗癌劑組合物之使用，作為抗癌之組合化學治療。特別是這些組合物可用於治療腎癌，軟組織癌，乳癌，肺臟之神經內分泌腫瘤，子宮頸癌，子宮癌，頭及頸癌，神經膠瘤，非小細胞肺癌，前列腺癌，胰臟癌，淋巴瘤，黑色素癌，小細胞肺癌，卵巢癌，大腸癌，食道癌，胃癌，白血病，結腸直腸癌，以及未知的原發性癌。本發明也提供 CCI-779 與抗代謝物抗癌劑

五、發明說明(5)

DNA 或 RNA。抗代謝物的主要種類包括(1)葉酸類似物，其為二氫葉酸還原酶(DHFR)抑制劑；(2)嘌呤類似物，其極相似於天然嘌呤(腺嘌呤或鳥嘌呤)但結構不同以至於競爭或不可逆地抑制 DNA 或 RNA 的核合成；以及(3)嘧啶類似物，其極相似於天然嘧啶(胞嘧啶，胸腺嘧啶及尿嘧啶)但結構不同以至於競爭或不可逆地抑制 DNA 或 RNA 的核合成。

下列為本發明之抗代謝物的代表性實例。

5-氟尿嘧啶(5-FU；5-氟-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮)為可獲商品，如局部乳霜(FLUOROPLEX 或 EFUDEX)，局部溶液(FLUOROPLEX 或 EFUDEX)，以及含有 50 mg/mL 5-氟尿嘧啶之注射劑(ADRUCIL 或 氟尿嘧啶)。

5-氟去氧尿苷(Floxuridine)(2'-去氧-5-氟尿苷)為可獲商品，如含有 500 mg/瓶 5-氟去氧尿苷之注射劑(FUDR 或 5-氟去氧尿苷)。

巯基鳥嘌呤(Thioguanine)(2-胺基-1,7-二氫-6-H-嘌呤-6-硫酮)為 40 mg 口服錠劑之可獲商品(巯基鳥嘌呤)。

胞阿拉並(Cytarabine)(4-胺基-1-(β)-D-阿拉伯呋喃糖基-2(1H)-嘧啶二酮)為可獲商品，如含有 10 mg/瓶 胞阿拉並之微脂粒注射劑(DEPOCYT)或含有 1mg-1g/瓶或 20 mg/mL 胞阿拉並之微脂粒注射劑(胞阿拉並或 CYTOSAR-U)。

氟阿拉並(Fludarabine)(9-H-嘌呤-6-胺基-2-氟-9-(5-O-

五、發明說明 (6)

磷-(β)-D-阿拉伯呋喃糖基)爲可獲商品，如含有 50 mg/瓶之液體注射劑(FLUDARA)。

6-巯基嘌呤(6-Mercaptopurine)(1,7-二氫-6-H-嘌呤-6-硫酮)爲含有 50 mg 口服錠劑之可獲商品(PURINETHOL)。

胺甲喋呤(Methotrexate)(MTX；N-[4-[(2,4-二胺基-6-喋啶基)甲基]甲胺基]苯甲醯基]-L-麩胺酸)爲可獲商品，如含有介於 2.5-25 mg/mL 及 20 mg-1g/瓶之液體注射劑(胺甲喋呤鈉或 FOLEX)以及 2.5 mg 口服錠劑(胺甲喋呤鈉)。

吉司塔並(Gemcitabine)(2'-去氧-2',2'-二氟胞嘧啶核苷單鹽酸鹽 ((β)-異構物))爲可獲商品，如含有 200 mg-1 g/瓶之液體注射劑(GEMZAR)。

卡普司塔並(Capecitabine)(5'-去氧-5-氟-N-[(戊氧基)羰基]-胞嘧啶核苷)爲含有 150 mg 或 500 mg 口服錠劑之可獲商品(XELODA)。

片妥司達丁(Pentostatin)((R)-3-(2-去氧-(β)-D-赤-戊呋喃糖基)-3,6,7,8-四氫咪唑并[4,5-d][1,3]二吡庚因-8-醇)爲含有 10 mg/瓶液體注射劑之可獲商品(NIPENT)。

三甲氧喋呤(Trimetrexate)(2,4-二胺基-5-甲基-6-[(3,4,5-三甲氧基苯胺基)甲基]喹啉單-D-葡萄糖醛酸)爲含有介於 25-200 mg/瓶液體注射劑之可獲商品(NEUTREXIN)。

卡拉卓並(Cladribine)(2-氯-6-胺基-9-(2-去氧-(β)-D-赤-戊呋喃糖基)-嘌呤)爲含有 1 mg/mL 液體注射劑之可獲商品

五、發明說明(7)

(LEUSTATIN)。

下表簡單概述上述所列抗代謝物之部分建議劑量。

藥 劑	劑 量	療 程
5-氟尿嘧啶	12 mg/kg 口服	每日於 4 天期
	6 mg/kg 口服	第 6, 8, 10, 12 天 第 5, 7, 9, 及 11 天無藥劑; 若觀察到毒性則劑數減半
	370-600 mg/m ² 靜脈注射	每日於 5 天期, 每 3-4 週
5-氟去氧尿苷 (Floxuridine)(FUDR)	0.1-0.6 mg/kg	每日經由動脈之注射液
胞阿拉並 (Cytarabine)(DEPOCYT) 胞阿拉並(注射液)	50 mg	誘發期期間每 14 天 5 劑; 隨後 每 28 天維持
	100 mg/m ²	每日於 7 天期
	2-3 g/m ²	每日兩次於 2-6 天
氟阿拉並 (Fludarabine)(FLUDARA)	25 mg/m ²	30 分鐘注射液於連續 5 天; 每 28 天
6-巯基嘌呤(6- Mercaptopurine)(PURINETHOL)	2.5-5 mg/kg	每日於誘發期
	1.5-2.5 mg/kg	每日於維持
胺甲喋呤(Methotrexate)	15-30 mg 口服	每日於 5 天療程; 重複 3-5 次
吉司塔並 (Gemcitabine)(GEMZAR)	1000 mg/m ² /30 分鐘	單一試劑: 每週一次於 7 週, 隨後休息 1 週, 然後每週一次 於每 4 週中 3 週
	1000-1250 mg/m ² /30 分鐘	組合治療; 每 28 週期第 1, 8, 15 天; 或每 21 週期之第 1 及 8 天

五、發明說明（13）

(teniposide)，或威諾瑞並(vinorelbine))，拓樸異構酶抑制劑(亦即拓樸坦肯(topotecan)，艾林諾坦肯(irinotecan)，耶託波塞(etoposide)，或大客梭魯並(doxorubin))，及其他試劑(亦即羥基脲，翠司滋瑪(trastuzumab)，阿翠胺(altretamine)，瑞坦克司瑪(retuximab)，派樂塔司爾(paclitaxel)，都斯塔司爾(docetaxel)，L-天冬醯胺酶，或詹滋瑪歐坐葛麥素(gemtuzumab ozogamicin))。

使用本發明時，組合療程可同時給與或以交錯療程給與，除抗代謝物之外，在療程不同時間期給與 CCI-779。時間差異範圍可在兩試劑投與之間從數分鐘，小時，天，週或更長。因此，組合一詞不必然意指在相同時間或以單一劑投與，但每一成分是在所欲之治療期間投與。試劑亦可經由不同路徑投與代表。例如與抗代謝物組合物，被預期可口服或非經腸道投與 CCI-779，以非經腸道為佳，而抗代謝物可非經腸道、口服或他可接受之方法投與。於 CCI-779 與吉司塔並組合物，吉司塔並以非經腸道為佳。於 CCI-779 與 5-FU 及甲醯四氫葉酸組合物，5-FU 及甲醯四氫葉酸以非經腸道為佳。這些組合物可每日，每週或甚至每月一次投與。如典型化學治療般，化療過程可隨後重複數週，且可遵照相同之時間架構投與兩試劑，或根據病人反應改善。

如典型化學治療般，劑量療程經由治療之醫師根據各種因子精密偵控，包括病人的疾病嚴重度，對疾病反應，

四、中文發明摘要（發明之名稱： 治療瘤之醫藥組合物）

本發明提供 CCI-779 與抗代謝物抗瘤劑 (antineoplastic agent) 組合物之使用於瘤 (neoplasms) 之治療。

英文發明摘要（發明之名稱： PHARMACETICAL COMPOSITION FOR TREATING NEOPLASM ）

This invention provides the use of a combination of CCI-779 and an antimetabolite antineoplastic in the treatment of neoplasms.

六、申請專利範圍

第 91105290 號「治療瘤之醫藥組合物」專利案

(94 年 1 月修正)

六、申請專利範圍

1. 一種用於有其需要之哺乳動物治療瘤(neoplasm)之醫藥組合物，其包括有效量之含有 CCI-779 與抗代謝物抗瘤劑(antimetabolite antineoplastic agent)之組合物為活性成分；其中瘤係選自腎癌，軟組織癌，乳癌，肺臟之神經內分泌腫瘤，子宮頸癌，子宮癌，頭及頸癌，神經膠瘤，非小細胞肺癌，前列腺癌，胰臟癌，淋巴瘤，黑色素癌，小細胞肺癌，卵巢癌，大腸癌，食道癌，胃癌，白血病，結腸直腸癌，未知的原發性癌；以及其中抗代謝物抗瘤劑係選自 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)，吉司塔並(gemcitabine)。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其包括有效量之含有 CCI-779 與吉司塔並(gemcitabine)之組合物為活性成分用於治療瘤。
3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物，其中瘤為胰臟癌。
4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其包括有效量之含有 CCI-779 與 5-氟尿嘧啶之組合物為活性成分用於治療瘤。
5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中瘤為結腸直腸癌。
6. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 CCI-779，

六、申請專利範圍

抗代謝物抗癌劑或二者以次於治療有效劑量提供。

- 7.如申請專利範圍第 6 項之醫藥組合物，其中 CCI-779 以次於治療有效劑量提供。
- 8.如申請專利範圍第 6 項之醫藥組合物，其中抗代謝物抗癌劑以次於治療有效劑量提供。
- 9.如申請專利範圍第 6 項之醫藥組合物，其中 CCI-779 及抗代謝物抗癌劑二者以次於治療有效劑量提供。
- 10.一種用於有其需要之哺乳動物治療瘤(neoplasm)之醫藥組合物，其包括有效量之含有 CCI-779，5-氟尿嘧啶以及甲醯四氫葉酸(leucovorin)之組合物為活性成分。
- 11.如申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中瘤為結腸直腸癌。