



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I617305 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：103142524

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 05 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/285 (2006.01)* *A61K38/06 (2006.01)*  
*C07F9/70 (2006.01)* *C07K5/037 (2006.01)*  
*A61P35/02 (2006.01)*

(30)優先權：2013/12/05 美國 61/912044

(71)申請人：蘇愛康制藥有限公司 (日本) SOLASIA PHARMA K.K. (JP)

日本國

(72)發明人：艾美帝 約翰 (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

US 013/0142730A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：40 項 圖式數：2 共 40 頁

(54)名稱

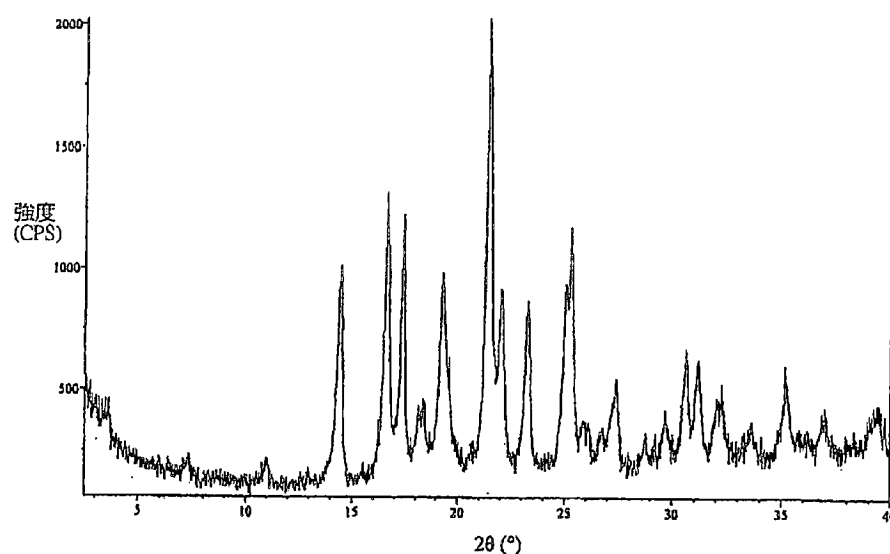
治療癌症的化合物及其應用程序

COMPOUNDS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF CANCER

(57)摘要

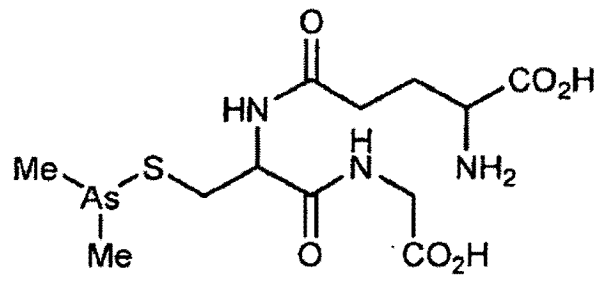
本發明主要係有關於抗癌症治療的領域，更特別地，係提供有機砷化合物的新穎結晶體以及使用這類化合物在癌症例如白血病和實性腫瘤的治療上的方法。

指定代表圖：



圖二

特徵化學式：



(I)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

### 治療癌症的化合物及其應用程序

## 【技術領域】

[0001] 本發明總體而言係有關於抗癌治療 (anti-cancer therapy) 的領域，更詳細地說，本發明提供一個新穎結晶體的有機砷化合物 (organic arsenic compounds) 以及應用這些化合物於治療癌症如白血病 (leukemia) 和實性腫瘤 (solid tumor) 的使用程序。

## 【先前技術】

[0002] 白血病治療儘管已有進展，大多數的白血病成人病人仍死於疾病的惡化進展，一個無機化合物『三氧化二砷 (Arsenic trioxide)』已經被核准應用於復發 (relapsed) 或難治 (refractory) 的急性前骨髓性細胞白血病 (acute promyelocytic leukemia (APL)) 的病人之治療，並且被評估作為其他類型白血病的治療。不過，來自中國的初步數據和最近在美國的經驗，也顯示三氧化二砷在其他血液學癌症的作用。因此，當作一種抗白血病藥物的三氧化二砷的成效最近也在許多類型的白血病方面被人研究，雖然某些類型白血病對三氧化二砷有反應，但也有全身性毒性 (systemic toxicity) 的問題被報告出來《Soignet 等人, 1999; Wiernik 等人, 1999; Geissler 等人, 1999; Rousselot 等人, 1999》。

[0003] 一種製造給人類使用的有機砷（organic arsenical(OA)）『美拉肿醇（melarsoprol）』已被評估其抗白血病活性《WO9924029, EP1002537》，不幸的是，此化合物用於錐蟲病（trypanosomiasis）治療時的濃度對病人而言是過度的毒性；另一個有機砷『達雷納新《或稱二甲砷基谷胱甘肽》（darinaparsin）』已顯示對於白血病和其他過度增生疾病（hyperproliferative disorders）是一個有潛力的新治療。

[0004] 固體狀態的性質是一個藥物分子選擇一個適當鹽類體的重要決定因素，一個選定的鹽類體可能存在著結晶時或製藥過程中發生的不同的固體相（solid phases），這類固體相包括例如多晶型物（polymorphs）；多晶型現象（polymorphism）是一個物質以具有不同晶格（crystal lattices）的二或多種結晶相存在的能力，多晶型物具有不同物理－化學性質，例如結晶堆積（crystal packing）、體積熱力學（bulk thermodynamic）、光譜（spectroscopic）、動力學（kinetic）、表面和機械性質（surface and mechanical properties）；參閱在『藥劑學固體的多晶型現象（Polymorphism in Pharmaceutical Solids）』，H.G. Brittain, Marcel Dekker, New York, 1999中，1-33頁所述D.J.W. Grant『多晶型現象的理論和起源（Theory and origin of polymorphism）』，其全部一併於此列入作為參考。不同固體相可以賦予藥物分子不同的性質和特徵，例如處理性能（processability）、安定性（stability）、熔點（melting point）、溶解度（solubility）、和儲存期（shelf life），這些可能影響生體內（in vivo）藥理學，例如治療效果（therapeutic efficacy）、毒性（toxicity）和生體可用性（bioavailability），由於這些不同的性質，達雷納新《或稱二甲砷基谷胱甘肽》（darinaparsin）的

[0018] 於某些具體模式例中，本發明提供一個化學式(I)之化合物或其一個藥劑學可接受鹽類的組成物，其中在藥劑組成物中，至少 50%重量比的化學式(I)化合物係以此處所描述之結晶體呈現；於有些具體模式例中則至少 70%，在其他具體模式例中則至少 80%，在其他具體模式例中則至少 90%，在其他具體模式例中則至少 95%，在其他具體模式例中則至少 97%，在其他具體模式例中則至少 99%，在其他具體模式例中則至少 99.5%或在其他具體模式例中則至少 99.9%。

[0019] 於某些具體模式例中，包含一個具有化學式(I)結構之化合物或其一個藥劑學可接受鹽類的一個結晶體的凍晶注射劑，係由一個方法製備，該方法包含製備一個具有化學式(I)結構之化合物或其一個藥劑學可接受鹽類的一個結晶體的一個水溶液、並冷凍乾燥該水溶液。於某些具體模式例中，冷凍乾燥的執行係少於 72 小時、少於 60 小時、少於 48 小時、或甚至少於 36 小時。

[0020] 於某些具體模式例中，冷凍乾燥的執行係藉著降低溫度至約-30°C、約-35°C、約-40°C、約-45°C、或約-50°C；有些具體模式例中，冷凍乾燥的執行係藉著降低溫度在一個約-30°C至約-50°C的範圍。於某些具體模式例中，溫度係以每分鐘約 1.0、約 0.7、約 0.5、約 0.3、或約 0.1°C的一個速率降低；有些具體模式例中，溫度係以每分鐘約 1.0 至約 0.1°C的一個速率降低；於某些具體模式例中，該組成物於是就在此處所述的某個溫度保持約 100、約 200、約 250、約 300、約 350、或約 400 分鐘；有些具體模式例中，

該組成物係在此處所述的某個溫度保持約 100 至約 400 分鐘。

[0021] 於某些具體模式例中，該組成物於是承受一個真空 (vacuum) 例如壓力是約 200、約 100、約 50、或約 25 托爾 (Torr)；於某些這類的具體模式例中，溫度增加至約 -10、約 -5、約 0、約 5、或約 10°C；有些具體模式例中，溫度從 -10°C 增加至約 10°C；於某些這類的具體模式例中，溫度係以每分鐘約 0.5、約 0.3、約 0.1、或約 0.05°C 的速率增加。

[0022] 有些具體模式例中，溫度係以每分鐘約 0.05 至約 0.5°C 的速率增加。於某些具體模式例中，該組成物係維持在一個此處所述的某溫度和壓力約 500、約 700、約 800、約 1000、約 1200、或約 1400 分鐘；有些具體模式例中，該組成物係維持在一個溫度和壓力約 500 至約 1400 分鐘。

[0023] 於某些具體模式例中，該組成物於是承受一個真空壓力例如與前述真空壓力相關的壓力可增加或降低，且該壓力係約 200、約 100、約 75、約 50、或約 25 托爾；有些具體模式例中，該組成物承受一個真空壓力例如壓力可增加或降低，且該壓力係約 25 至約 200 托爾；於某些這類的具體模式例中，溫度增加至約 15、約 20、約 25、約 30、或約 35°C；有些具體模式例中，溫度係從約 15°C 增加至約 35°C；於某些這類的具體模式例中，溫度係以每分鐘約 0.5、約 0.3、約 0.1、或約 0.05°C 的速率增加；有些具體模式例中，溫度係以每分鐘約 0.05 至約 0.5°C 的速率增加；於某些這類的具體模式例中，該組成物就維持在一個特定溫度和壓力約 600、約 700、約 720、

(chemotherapy)、放射治療 (radiotherapy)、基因治療 (gene therapy)、荷爾蒙治療 (hormone therapy)、和業界所熟知的其他癌症治療可以預見能配合本發明之程序。

[0029] 不同的投與程序是可預期的，包括局部 (regional)、全身 (systemic)、直接投與和藉由注射；這類程序包括注射投與、經口路徑 (oral routes)、靜脈內 (intravenous)、動脈內 (intraarterial)、腫瘤內 (intratumoral)、腫瘤脈管系統投與 (administration to tumoral vasculature)、腹膜內 (intraperitoneal)、氣管內 (intratracheal)、肌肉內 (intramuscular)、內視鏡 (endoscopic)、病灶內 (intralesional)、經由皮膚 (percutaneous)、皮下的 (subcutaneous)、局部、鼻腔、口腔 (buccal)、黏膜 (mucosal)、肛門生殖器 (anogenital)、直腸 (rectal) 等等。

### 名詞定義

[0030] 本處使用的片語『藥劑學可接受的 (pharmaceutically acceptable)』係指一堆鹽類、賦形劑 (excipients)、載體 (carriers)、配位基 (ligands)、原料 (materials)、組成份 (compositions)、及／或劑型 (dosage forms)，在合理醫學判斷的範圍內，前述係適合應用在接觸人類和動物的組織而沒有額外的毒性、刺激性、過敏反應、或其他問題或併發症 (complication)，與一個合理的利弊比率 (benefit/risk ratio) 相當。

[0031] 名詞『防止（preventing）』係本領域公認的，且在應用在相關的情況如一個局部復發《例如疼痛》；一個疾病如癌症；一個徵候群（syndrome complex）如心衰竭或任何其他醫學情況，已在業界廣為熟知；並且包括一個組成物的投與，在一個個體相對於未接受該組成物的個體，會減少一個醫學情況症狀（symptoms）的頻率、或延遲一個醫學情況症狀的發作（onset）。因此，癌症防止包括：例如，經由一個統計學及／或臨床有意義數量，在一個接受預防性治療的病人族群相對於未接受的對照族群，減少其可檢測的癌癥發展（cancerous growths）；及／或在一個有治療族群相對於未治療的對照族群，延遲其可檢測的癌癥發展的出現。一個感染症（infection）的防止包括：例如，在一個有治療族群相對於未治療的對照族群，降低該感染症的診斷數目，及／或在一個有治療族群相對於未治療的對照族群，延遲該感染症症狀的發作。疼痛的防止包括：例如，在一個有治療族群相對於未治療的對照族群，減低或者延遲個體感受的痛覺（pain sensations）強度（magnitude）。

[0032] 名詞『預防性的（prophylactic）』或『治療性的（therapeutic）』處置（treatment）係本領域公認的，且包括投與一個或多個以下組成物給予宿主（host）。如果在不受歡迎情況（unwanted condition）《例如疾病或該宿主動物的其他不受歡迎狀態》的臨床表現（clinical manifestation）之前投與，則處置是預防性的《亦即，保護宿主對抗不受歡迎情況的發展》；另一方面，如果在不受歡迎情況的臨床表現之後投與，則處置是治療性的《亦即，意圖消滅（diminish）、改善（ameliorate）、或穩定（stabilize）已存在的不受歡



迎情況或其副作用（side effects）》。

[0033] 名詞『實質上沒有（substantially free）』，此處使用時，係指少於 5% 重量比，更適宜的是少於 2% 重量比，又更適宜的是少於 1% 重量比。

[0034] 一個化合物或組成物的一個『治療上有效數量（therapeutically effective amount）』係指該化合物或組成物的一個數量，當投與《例如，給一個哺乳類，在有些具體模式例中，給一個人類》該化合物或組成物做為一個被要求的給藥方案（desired dosage regimen）的一部份以防止疾病時，例如，針對被治療的該失調（disorder）或情況，依照臨床上的可接受的標準，以一個應用於任何醫療處置的合理利弊比率，使一個可能較易患病的個人減緩一個症狀、改善一個情況、及／或減慢疾病情況的發作。

[0035] 此處使用時，名詞『處理（treating）』或『處置（treatment）』係包括翻轉（reversing）、減少、或抑制（arresting）一個情況的症狀（symptoms）、臨床表徵（clinical signs）、和潛在的病理原因（underlying pathology），以改善或穩定一個個體的情況。

### 癌症治療

[0036] 本發明之有機砷劑（organic arsenicals；OA）可以應用在治療各種不同的癌症，包括所有的實性腫瘤（solid tumor）以及所有的血液癌症（hematological cancer）如白血病、淋巴瘤（lymphoma）、多發性骨髓瘤（multiple

myeloma)、骨髓發育不良(myelodysplasia)、骨髓增生性疾病(myeloproliferative disease)；有機砷劑也可以應用在治療已變成難治療的其他體的血液癌症。

[0037] 白血病是一種造血組織的惡性贅瘤(malignant neoplasm)，特徵為白血球(leukocytes)的不正常增生(abnormal proliferation)並且是癌症的四種主要類型之一。白血病係依據最顯著相關的白血球類型被分類，急性白血病主要是未分化(undifferentiated)細胞族群而慢性白血病則具有較多成熟的細胞體《WO9924029》。

[0038] 急性白血病(acute leukemias)區分為淋巴細胞性(lymphoblastic)《急性淋巴性白血病(Acute lymphoblastic leukemia；ALL)》和非淋巴細胞性(non-lymphoblastic)《急性非淋巴細胞性白血病(acute nonlymphocytic leukemia；ANLL)》類型，並依照法-美-英分類(French-American-British classification)或依照他們的類型和分化程度、以型態(morphologic)和細胞化學(cytochemical)再進一步細分；特定的B-細胞和T-細胞、以及骨髓細胞(myeloid cell)表面標示劑／抗原(surface markers/antigens)也可以應用在分類上。急性淋巴性白血病主要是一種兒童期疾病(childhood disease)，然而急性非淋巴細胞性白血病，也叫作急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)，則是成人中一種較常見的急性白血病。

[0039] 慢性白血病區分為淋巴細胞(lymphocytic)《慢性淋巴性白血病(Chronic lymphocytic leukemia；CLL)》和骨髓細胞(myeloid)《慢性骨髓性白

血病(Chronic myeloid leukemia ; CML)》類型。慢性淋巴性白血病的特徵是血液、骨髓、和淋巴器官 (lymphoid organs) 中的成熟白血球數目增加，大多數慢性淋巴性白血病病人出現帶有 B 細胞特徵的白血球大量增殖 (clonal expansion)，慢性淋巴性白血病是一種老年人的疾病。在慢性骨髓性白血病，血液和骨髓中的所有分化的階段，顆粒性細胞 (granulocytic cells) 都很顯著，但也可能影響肝臟、脾臟、和其他器官。其它可以使用本發明之有機砷劑治療的惡性血液疾病還包括，但非侷限，骨髓發育不良 (myelodysplasia)、骨髓增生性疾病 (myeloproliferative diseases)、淋巴瘤 (lymphoma)、和多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)。

### 藥劑組成物

[0040] 藥劑組成物的製備可應用任何適當的方法，典型的方法有：用液體或細碎的固體載體、或二者皆用，將活性化合物以所想要的比例均勻地混合，然後依照所需地將結果混合物作成所想要形狀。

[0041] 依照本說明，本領域的專業人員將可瞭解含有至少一個有機砷劑或其他活性成分的藥劑組成物之製備，如同例示之『Remington' s Pharmaceutical Sciences，第 18 版，Mack Printing Company，1990』，於此處併入作為參考；再者，用於動物《例如人類》投與，專業人員亦應瞭解製劑必須符合美國食品藥物管理局指引 (FDA guidelines) 所要求的無菌 (sterility)、熱源性 (pyrogenicity)、總體安全與純度標準 (general safety and purity standards)。

[0042] 此處使用『藥劑學可接受的載體 (pharmaceutically acceptable carrier)』包括任何和全部溶劑 (solvents)、懸浮介質 (dispersion media)、裹覆劑 (coatings)、表面活性劑 (surfactants)、抗氧化劑 (antioxidants)、防腐劑 (preservatives) 《例如，抗菌劑 (antibacterial agents)、抗黴菌劑 (antifungal agents)》、等滲劑 (isotonic agents)、吸收延遲劑 (absorption delaying agents)、鹽類、藥物、藥物安定劑 (drug stabilizers)、凝膠 (gels)、黏合劑 (binders)、賦形劑 (excipients)、崩散劑 (disintegration agents)、潤滑劑 (lubricants)、甜味劑 (sweetening agents)、矯味劑 (flavoring agents)、著色劑 (dyes)、如同本領域之一般專業者所理解的其同類原料和組合 《例如，參照 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Printing Company, 1990, 頁 1289-1329, 此處併入本說明書作為參考》；除了任何傳統常用的載體與活性成分不相容的範圍之外，其使用於治療的或藥劑的組成物是可以預期的。

[0043] 有機砷劑可以和不同類型的載體併用，端視有機砷劑是否以固體、液體、或噴霧體投與；及是否需要滅菌用於投與路徑如注射劑。本發明之投與，有靜脈內、皮內 (intradermally)、動脈內、腹膜內 (intraperitoneally)、病灶內 (intralesionally)、顱內 (intracranially)、關節腔內 (intraarticularly)、攝護腺內 (intraprostatically)、胸腔內 (intrapleurally)、氣管內 (intratracheally)、鼻腔內 (intranasally)、玻璃體內 (intravitreally)、陰道內 (intravaginally)、直腸內 (intrarectally)、局部的 (topically)、腫瘤內 (intratumorally)、肌肉內 (intramuscularly)、皮下 (subcutaneously)、結膜下 (subconjunctivally)、膀胱

內 (intravesicularly)、黏膜 (mucosally)、心包內 (intrapericardially)、前腹壁 (intraumbilically)、眼內 (intraocularly)、口服 (orally)、局部性 (locally)、注射、輸注、連續輸注 (continuous infusion)、經由一個導管 (catheter) 或經由一個灌洗 (lavage) 之直接侷限範圍灌注浸浴鰲靶細胞 (localized perfusion bathing target cells directly)、脂質組成物 (lipid compositions) 《例如，微脂粒 (liposomes)》內、或其他程序或前述之任何程序併用，此係本領域之一般專業者所認知的內容《參照，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，Mack Printing Company，1990，此處併入本說明書作為參考》。

[0044] 本發明之組成物投與給一個病人的實際劑量係由醫師和生理因素如體重、病況嚴重度、治療之疾病的類型、先前或現行之治療介入、病人的特異體質 (idiopathy) 和給藥途徑來決定。無論如何，負責給藥的執行者必須決定一個組成物物理活性成分的濃度以及個別個體的適當劑量。

[0045] 在某些具體模式例中，藥劑組成物可以包含例如至少 10% 重量比的有機砷劑化合物；在其他具體模式例中，有機砷劑化合物含量為該組成物的約 2% 至約 75% 重量比，或約 25% 至約 60% 重量比，和由此衍生的任何範圍；在其他未侷限實例中，一個劑量每次投與也包含從約 0.1 毫克/公斤/體重 (mg/kg/body weight)、約 0.5 毫克/公斤/體重、約 1 毫克/公斤/體重、約 5 毫克/公斤/體重、約 10 毫克/公斤/體重、約 20 毫克/公斤/體重、約 30 毫克/公斤/體重、約 40 毫克/公斤/體重、約 50 毫克/公斤/體重、約 75 毫克/公斤/體重、約 100 毫克/公斤/體重、約 200 毫克/公斤/體重、約 350 毫克/公斤/體

重、約 500 毫克/公斤/體重、約 750 毫克/公斤/體重、至約 1000 毫克/公斤/體重或更多、和由此衍生的任何範圍；從此處所列數目的一個衍生範圍的未侷限實例中，用前述數目為基礎，投與的範圍從約 10 毫克/公斤/體重至約 100 毫克/公斤/體重等等。

[0046] 所預期的劑量可以用一個單一劑量或以適當間隔分次給藥。

[0047] 在任何情況下，有些具體模式例中，組成物包含一個或多個抗氧化劑來阻止一個或多個組成份的氧化；另外，有些具體模式例中，抑制微生物的作用係藉由防腐劑例如各種抗菌劑和抗黴菌劑，包括《但非侷限》：對羥基苯甲酸酯 (Para-hydroxybenzoic acid; parabens) 《例如，對羥基苯甲酸甲酯(methylparabens)、對羥基苯甲酸丙酯(propylparabens)》、氯丁醇 (chlorobutanol)、苯酚 (phenol)、山梨酸 (sorbic acid)、硫柳汞 (thimerosal) 或其併用。

[0048] 有機砷劑可以用一個游離鹼、中性或鹽類體調配到一個組成物的配方中，藥劑學可接受的鹽類包括從無機鹼類或有機鹼類衍生而來的游離羧基所作成的鹽類，無機鹼類例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣或氫氧化鐵；有機鹼類例如異丙胺 (isopropylamine)、三甲基胺 (trimethylamine)、組氨酸 (histidine) 或普魯卡因 (procaine)。

[0049] 具體模式例中的該組成物是一個液體形式時，一個載體可以是一個

溶劑或懸浮介質，包括但非侷限：水、乙醇、多元醇《例如，甘油(glycerol)、丙二醇(propylene glycol)、液態聚乙二醇等等》、脂質(lipids)《例如，三酸甘油酯(triglycerides)、植物油、微脂粒》及其合併應用。有些具體模式例中，要維持適當的流動性(proper fluidity)，舉例來說，藉由使用一個裹覆劑如卵磷脂(lecithin)；藉由保持所要求的粒子大小；藉由懸浮在載體如液體多元醇或脂質中；藉由使用表面活性劑如羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)；或以上程序的併用。在許多案例中，該組成物包括等張劑(isotonic agents)如糖、氯化鈉或其併用。

[0050] 無菌注射溶液的製備係將活性化合物及依照需要的各種其他前述例示成分加入必需數量的適當溶劑中，然後過濾殺菌(filtered sterilization)。通常，懸浮劑(dispersions)的製備係將各種已滅菌的活性成分放到一個包含基礎分散介質及／或其他成分的滅菌載具(vehicle)中。如果是用來製備滅菌注射溶液、懸浮液或乳劑的滅菌粉末，理想的製備方法是真空乾燥(vacuum-drying)或冷凍乾燥(freeze-drying)技術，這種技術係從一個含活性成分加上任何其他所需成份的已預先過濾滅菌的液體介質製作出其粉末之技術；該液體介質依照需要應合適地加以緩衝，且在注射前液體稀釋劑須先行以足夠的食鹽水(saline)或葡萄糖(glucose)作成等張性(isotonic)。用於直接注射的高濃度組成物製劑也有人考慮，其中使用二甲基亞砷(Dimethyl sulfoxide; DMSO)作為溶劑可預見結果，會產生極快速滲透(penetration)，將高濃度活性成分遞送到一個小區域。

[0051] 本組成物在製造和儲藏的情形下必須保持穩定，且保持不受微生物如細菌和黴菌的污染，因此，理想的組成物具有一個大於約 5 的酸鹼值，較理想的是從約 5 至約 8，更理想的是從約 5 至約 7；吾人應可理解內毒素（endotoxin）污染應維持最低在一個安全水準，例如每毫克蛋白質中低於 0.5 毫微克（0.5 ng/mg protein）。

[0052] 在特定具體模式例中，要達到使一個注射劑型組成物的吸收被延長，可藉由在組成物中使用藥劑如單硬脂酸鋁（aluminum monostearate）、凝膠（gelatin）或其併用來延遲吸收。

### 合併治療

[0053] 本發明的一個面向是達雷納新（darinaparsin）的使用可以結合其他藥劑或治療程序—最好是另一個癌症處置；達雷納新可先於或後於其他藥劑治療，其間隔範圍從分鐘到數週。在其他藥劑和表達構建（expression construct）係分別用於細胞的具體模式例中，吾人通常會確定在每一次投與時間之間沒有流逝一個重要時段，使藥劑和表達構建仍能在細胞上發揮一個有利的合併效果。舉例來說，在這種例子中，預期吾人可以用二、三、四或更多模式實質地同時《亦即，約比 1 分鐘還少的時間內》和達雷納新一起接觸細胞、組織或生物體。在其他面向，一個或多個藥劑的投與可能先於及／或後於有機砷劑的投與，在約 1 分鐘內、約 5 分鐘內、約 10 分鐘內、約 20 分鐘內、約 30 分鐘內、約 45 分鐘內、約 60 分鐘內、約 2 小時內、約 3 小時內、約 4 小時內、約 5 小時內、約 6 小時內、約 7 小時內、約 8



小時內、約 9 小時內、約 10 小時內、約 11 小時內、約 12 小時內、約 13 小時內、約 14 小時內、約 15 小時內、約 16 小時內、約 17 小時內、約 18 小時內、約 19 小時內、約 20 小時內、約 21 小時內、約 22 小時內、約 23 小時內、約 24 小時內、約 25 小時內、約 26 小時內、約 27 小時內、約 28 小時內、約 29 小時內、約 30 小時內、約 31 小時內、約 32 小時內、約 33 小時內、約 34 小時內、約 35 小時內、約 36 小時內、約 37 小時內、約 38 小時內、約 39 小時內、約 40 小時內、約 41 小時內、約 42 小時內、約 43 小時內、約 44 小時內、約 45 小時內、約 46 小時內、約 47 小時內、到約 48 小時內或更多。在有些情勢下，吾人則希望相當程度地拉長治療的時間週期，例如在反覆給藥之間的數星期《例如，約 1 星期、約 2 星期、約 3 星期、約 4 星期、約 5 星期、約 6 星期、約 7 星期或曰 8 星期或更多》間隔。

[0054] 有些具體模式例中，使用不同的併用組合，有機砷劑係『A』而第二個藥劑—可能是一個或多個其他治療藥劑—係『B』：

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B  
B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A  
B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0055] 本發明之具療效組成物的病人投與方式將遵循化學治療投與方式的一般通則，如果有的話，要將毒性計算進來。吾人預期處置週期（treatment cycles）會依照需要而反覆實施；有些具體模式例中，吾人亦預期不同標準的治療或輔助性癌症治療（adjunct cancer therapies），連同外科手術侵襲性治

療，與所述之砷劑藥劑併用於病人；這些治療包括但未侷限化學治療、放射治療、免疫治療（immunotherapy）、基因治療（gene therapy）和手術。以下章節將描述某些輔助性癌症治療。

### 化學治療

[0056] 癌症治療也包括各種各樣以處置為基礎的化學和放射線的合併治療。合併化學治療包括例如順鉑《或稱順式-二氯二氨合鉑(II)》（cisplatin；cis-diammine dichloride platinum(II)；(CDDP)）、卡鉑《或稱順二氨環丁烷羧酸鉑》（carboplatin；cis-1,1-cyclobutanedicarboxylatodiammineplatinum(II)）、普魯卡巴肼（procarbazine）、氮芥《或稱二氯甲基二乙胺》（mechlorethamine）、賽克羅邁得《或稱環磷醯胺》（cyclophosphamide）、喜樹鹼（camptothecin）、異環磷醯胺（ifosfamide）、梅爾法蘭《或稱苯丙氨酸氮芥》（melphalan）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、白消安《或稱二甲磺酸丁酯》（busulfan）、亞硝基脲（nitrosurea）、放線菌素（dactinomycin）、道諾黴素（daunorubicin）、阿黴素（doxorubicin）、博來黴素（bleomycin）、光輝黴素（plicomycin）、絲裂黴素《或稱氟尿嘧啶》（mitomycin）、依托泊苷《或稱鬼臼乙叉苷》（etoposide；(VP16)）、泰莫西芬《或稱三苯氧胺》（tamoxifen）、雷洛昔芬（raloxifene）、雌激素受體結合劑（estrogen receptor binding agents）、紫杉醇（paclitaxel；taxol）、吉西他汀《或稱 2,2-二氟脫氧胞嘧啶核苷》（gemcitabine）、諾維本（Vinorelbine；navelbine）、法尼蛋白質轉移酶抑制劑（farnesyl-protein transferase inhibitors）、反鉑（transplatinum）、5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil）、長春花新鹼（vincristine）、長春花鹼（vinblastine）和甲氨蝶呤片（methotrexate）；

或任何前述藥物的類比物 (analog) 或衍生變異物 (derivative variant)。

[0057] 某些具體模式例中，達雷納新可以和一個或多個其他治療藥劑合併投與，這些藥劑係選自硼替佐米 (bortezomib)、梅爾法蘭《或稱苯丙氨酸氮芥》(melphalan)、德沙美松 (dexamethasone)、伊立替康 (irinotecan)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、阿黴素 (doxorubicin)、和索拉非尼 (sorafenib)。某些具體模式例中，其他治療藥劑係選自硼替佐米 (bortezomib)、德沙美松 (dexamethasone)、伊立替康 (irinotecan)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、和索拉非尼 (sorafenib)，最好是硼替佐米 (bortezomib)。某些具體模式例中，該其他治療藥劑係選自硼替佐米 (bortezomib)、德沙美松 (dexamethasone)、伊立替康 (irinotecan)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、索拉非尼 (sorafenib)、全反式視黃酸 (all-trans retinoic acid)、9-順式視黃酸 (9-cis retinoic acid)、他米巴羅汀 (Am-80; Tamibarotene) 和抗壞血酸 (ascorbic acid)。某些具體模式例中，該其他治療藥劑係選自順鉑 (cisplatin (CDDP))、卡鉑 (carboplatin)、普魯卡巴肼 (procarbazine)、氮芥 (mechlorethamine)、賽克羅邁得 (cyclophosphamide)、喜樹鹼 (camptothecin)、異環磷醯胺 (ifosfamide)、梅爾法蘭 (melphalan)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、白消安 (busulfan)、亞硝基脲 (nitrosourea)、放線菌素 (dactinomycin)、道諾黴素 (daunorubicin)、阿黴素 (doxorubicin)、博來黴素 (bleomycin)、光輝黴素 (plicomycin)、絲裂黴素或稱氟尿嘧啶 (mitomycin)、依托泊苷 (etoposide; (VP16))、泰莫西芬 (tamoxifen)、雷洛昔芬 (raloxifene)、雌激素受體結合劑 (estrogen receptor binding agents)、歐洲紫杉醇 (docetaxel)、紫

杉醇 (Paclitaxel)、吉西他汀 (gemcitabine)、諾維本 (navelbine)、法尼蛋白質轉移酶抑制劑 (farnesyl-protein transferase inhibitors)、反鉑 (transplatinum)、5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、長春花新鹼 (vincristine)、長春花鹼 (vinblastine) 和甲氨蝶呤片 (methotrexate)，或任何其類比物 (analog) 或衍生變異物 (derivative variant)。某些這類具體模式例中，合併使用是互相促進的 (synergistic)；另一些具體模式例中，合併使用是加成的 (additive)。

[0058] 某些具體模式例中，達雷納新可以和一個或多個其他治療藥劑合併投與，而使合併使用是互相促進的；某些具體模式例中，其他治療藥劑是硼替佐米 (bortezomib) 及／或奧沙利鉑 (oxaliplatin)。

[0059] 某些具體模式例中，達雷納新可以和一個或多個其他治療藥劑合併投與，而使合併使用是加成的，其他治療藥劑是德沙美松 (dexamethasone)、伊立替康 (irinotecan) 及／或索拉非尼 (sorafenib)。

### 放射治療

[0060] 其他會造成去氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid; DNA) 損害且被廣泛應用的因素包括為人熟知的  $\gamma$  射線、X射線、及／或直接將放射性同位素 (radioisotopes) 遞送至腫瘤細胞；去氧核糖核酸損害因素的其他形式也被預測如微波 (microwaves) 和紫外線照射 (UV-irradiation)。這些因素極有可能在去氧核糖核酸上、在去氧核糖核酸的前驅細胞 (precursors) 上、在去氧核糖核酸的複製和修復上、及在同原染色體 (chromosomes) 的彙組

(assembly) 和維護 (maintenance) 上造成一個廣範圍的損害。X射線的劑量範圍從長週期時間《3 至 4 星期》的每日劑量 50 至 200 倫琴 (roentgens)、到單一劑量的 2000 至 6000 倫琴；放射性同位素的劑量範圍差異很大，並且視該同位素的半衰期 (half-life)、發射的放射性的強度和類型、和腫瘤細胞 (neoplastic cells) 的攝入量 (uptake) 而定。此處使用的名詞『接觸 (contacted)』和『遭受 (exposed)』，在應用於細胞時，係描述一個處置過程，其中一個治療藥物和一個化學治療或放射治療的藥劑被遞送至一個標靶細胞或被放置在與標靶細胞直接比鄰的地方，爲了達到細胞殺死或停滯 (stasis)，此二者係以合併起來有效殺死細胞或防止細胞分裂的數量被遞送至細胞處。

### 免疫治療

[0061] 免疫治療劑，一般而言，係藉由使用免疫效應細胞 (immune effector cells) 和分子到標靶並摧毀癌細胞，免疫效應子 (immune effector) 可以是例如一個特定於在一個腫瘤細胞表面的一些基因標記 (marker) 的抗體，該抗體單獨可以作爲一個治療效應子，或者它可以招使其他細胞實際產生細胞殺死作用，該抗體也可以和一個藥物或毒素 (toxin) 《例如：化學治療劑、放射性核苷酸 (radionucleotide)、蓖麻毒蛋白 A 鏈 (ricin A chain)、霍亂菌毒素 (cholera toxin)、百日咳毒素 (pertussis toxin) 等等》結合共軛並僅僅作爲一個導向標靶藥劑 (targeting agent)；另一方面，該效應子可以是一個淋巴細胞 (lymphocyte)，攜帶一個直接或間接與一個腫瘤細胞標靶交互作用的表面分子。各種效應子細胞包括細胞毒性 T 細胞 (cytotoxic T cells) 和自然殺手細胞 (natural killer cell ; NK cells)。

[0062] 因此，免疫治療與基因治療結合，可以作為合併治療的一部份，合併治療的通則將討論於後。一般而言，腫瘤細胞應該帶有一些適合做為標靶，亦即不會出現在屬於大多數的其他細胞上的標記物（marker），許多腫瘤標記物存在於本發明的文脈中，且它們任何一者都適合做為標靶。常見的腫瘤標記物包括癌胚抗原（carcinoembryonic antigen）、攝護腺特定抗原（prostate specific antigen）、尿道腫瘤相關抗原（urinary tumor associated antigen）、胎兒抗原（fetal antigen）、酪氨酸酶（tyrosinase (p97)）、基因蛋白質 68《或稱質膜膜泡相關蛋白質 68》（gp68(or plasmalemma vesicle associated protein)）、腫瘤相關糖蛋白 72（Tumor-associated Glycoprotein 72；TAG-72）、人乳脂肪球（human milk fat globule；HMFG）、唾液路易斯抗原（Sialyl Lewis Antigen）、黏液性癌相關抗原 A（mucinous carcinoma associated antigen；MucA）、黏液性癌相關抗原 B（MucB）、人類胎盤鹼性磷酸酶（Placental Alkaline Phosphatase；PLAP）、雌激素受體（estrogen receptor）、層黏連蛋白受體（laminin receptor）、人類表皮生長因子受體（human epidermal growth factor receptor or *erb B*）和 p155。

### 基因治療

[0063] 在另一個具體模式例中，該次級治療是（secondary treatment）一個次級基因治療，其中一個治療用多核苷酸（polynucleotide）的投與是在初級治療藥劑投與之前、之後或同時。治療性藥劑與一個載體編碼的基因產物

(vector encoding a gene product) 結合起來遞送將在標靶組織上具有一個合併的抗過度增生 (anti-hyperproliferative) 效果。

## 手術

[0064] 大約 60% 的罹癌病人會進行一些類型的手術，其中包括預防性的 (preventative)、診斷性的 (diagnostic) 或分期的 (staging)、治癒性的 (curative) 和姑息性的 (palliative) 手術。治癒性手術是一種癌症治療，可以結合其他治療來使用，例如本發明之治療、化學治療、放射治療、荷爾蒙治療、基因治療、免疫治療、及／或替代治療 (alternative therapies)；治癒性手術包括切除術 (resection)，其中全部或部份癌症組織被物理性移除 (removed)、切除 (excised)、及／或摧毀 (destroyed)，腫瘤切除術係指物理性移除至少一部份腫瘤。除了腫瘤切除術以外，手術治療包括雷射手術 (laser surgery)、冷凍手術 (cryosurgery)、電外科手術 (electrosurgery) 和微創手術 (microscopically controlled surgery) 《莫氏手術 (Mohs' surgery)》。本發明之應用將可進一步被預期結合於移除表淺癌症 (superficial cancers)、初癌 (precancers)、或正常組織的非主要數量 (incidental amounts of normal tissue)。

## 實施例

[0065] 以下實施例係說明本發明之具體模式例，本領域之專業者應瞭解實施例所揭示之技術呈現發明人團隊所發現之技術可以良好運作於實施本發明，然而，本領域之專業者應瞭解，依據本發明所揭示之特定具體模式例

可以做出許多改變，並且仍可得到一個相似或相同的結果而不背離本發明之精神和範圍。

### 實施例 1

#### 達雷納新的製備

[0066] 在一個反應燒瓶中，放入滅菌水《15.5 公升》和乙醇《200 酒精純度(proof)，15.5 公升》，然後加入左旋穀胱甘肽(L-glutathione)《3.10 公斤》，在攪拌時，將反應混合物冷卻至 0~5°C，再加入三乙胺(triethylamine)《1.71 公升》，繼續攪拌至大多數固體溶解，然後過濾該溶液；過濾後，反應混合物冷卻至 0~5°C，然後維持溫度在 0~5°C、以 115 分鐘加入氯二甲基砷(chlorodimethylarsine)《1.89 公斤》，在 0~5°C 繼續攪拌 4 小時，然後以 54 分鐘加入丙酮《30.6 公升》並維持溫度在 0~5°C；將此懸浮液貯存在 0~5°C 過夜，然後過濾。用一個過濾漏斗收集固體，再用乙醇《200 酒精純度，13.5 公升》和丙酮《13.5 公升》連續沖洗，在抽氣機(suction)中 23 分鐘使其乾燥。進行相同的第二次過程，將二次過程所收集到的固體合併一起，將乙醇《200 酒精純度，124 公升》和該合併的固體《11.08 公斤》放在一個容器中，在環境溫度(ambient temperature)攪拌該泥漿狀物 2 小時，然後過濾，用乙醇《200 酒精純度，27 公升》和丙酮《27 公升》連續沖洗，在抽氣機中 66 分鐘使其乾燥。將所產生的固體移至乾燥皿，並在真空烤箱中、於環境溫度 66 小時，以產生達雷納新的固體，具有如圖一的微差掃描量熱法溫度記錄圖(differential scanning calorimetry (DSC) thermogram)，推斷其起始溫度在約 191.36°C 而尖峰溫度在約 195.65°C。



### 相等物

[0067] 本領域之專業者即可瞭解，或僅僅運用常規實驗就能夠查明此處描述之化合物的許多相等物及其應用程序，這類相等物也是包含在本發明的範圍內並涵蓋在下述申請專利範圍內。本領域之專業者也可瞭解此處描述之具體模式例的併用亦在本發明的範圍內。

#### 【符號說明】

#### 【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

#### 【序列表】(請換頁單獨記載)



## 發明摘要

※ 申請案號: 103142524

※ 申請日: 103/12/5

※IPC 分類:

A61K31/585 (2006.01)

A61K38/06 (2006.01)

C07F9/00 (2006.01)

C01K5/37 (2006.01)

A61P35/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

治療癌症的化合物及其應用程序

(Compounds and Methods for the Treatment of Cancer)

【中文】

本發明主要係有關於抗癌症治療的領域，更特別地，係提供有機砷化合物的新穎結晶體以及使用這類化合物在癌症例如白血病和實性腫瘤的治療上的方法。

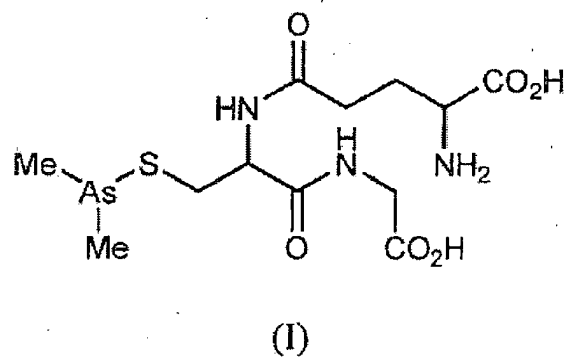
【英文】

## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 二 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

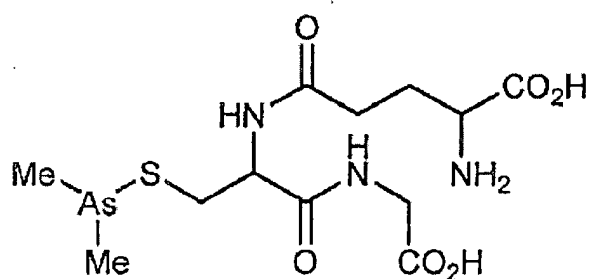


新結晶體將在製備藥劑處方具有潛在用途。

## 【發明內容】

### 發明之摘要說明

[0005] 本發明提供具有抗癌性質之新穎結晶體的有機砷化合物；在某些具體模式例中，本發明提供一個具有化學式(I)『達雷納新』《或稱二甲砷基谷胱甘肽(darinaparsin)》的結構的化合物的結晶體。



(I)

[0006] 其中該結晶體具有一個熔點，其範圍約 190-200°C。於其他具體模式例中，本發明提供一個具有化學式(I)『達雷納新』《或稱二甲砷基谷胱甘肽(darinaparsin)》結構的化合物的結晶體，其中該結晶體具有一個 X 射線粉末繞射圖樣 (X-ray-powder diffraction pattern) 包含以  $2\theta$  來描述表示的一個或多個以下角度之特徵峰 (characteristic peaks)，在：約 16.6°、約 17.4°、約 21.4° 和約 25.2°。

[0007] 在某些具體模式例中，一個具有化學式(I)《達雷納新(二甲砷基谷胱甘肽)(darinaparsin)》的結構的化合物的結晶體的 X 射線粉末繞射圖樣也具有

以  $2\theta$  來描述表示的一個或多個以下角度之特徵峰，在：約  $14.4^\circ$ 、約  $19.3^\circ$ 、約  $22.0^\circ$ 、約  $23.3^\circ$  和約  $25.0^\circ$ 。在另一些具體模式例中，一個具有化學式(I)『達雷納新(darinaparsin)』的結構的化合物的結晶體的 X 射線粉末繞射圖樣也具有實質上如圖二所示之特徵峰；在另一些具體模式例中，一個具有化學式(I)『達雷納新(darinaparsin)』的結構的化合物的結晶體的 X 射線粉末繞射圖樣也具有一個實質上如圖一所示之微差掃描量熱法 (differential scanning calorimetry (DSC)) 跡線 (trace)。

[0008] 在某些具體模式例中，本發明提供一個具有化學式(I)『達雷納新(darinaparsin)』的結構的化合物的一個結晶體，其中結晶體具有(a)一個熔點，範圍在約  $190-200^\circ\text{C}$ 、及(b)一個 X 射線粉末繞射圖樣 (X-ray-powder diffraction pattern) 包含以  $2\theta$  來描述表示的一個或多個以下角度之特徵峰，在：約  $16.6^\circ$ 、約  $17.4^\circ$ 、約  $21.4^\circ$  和約  $25.2^\circ$ 。

[0009] 在某些具體模式例中，本發明提供一個方法，用來製備一個藥劑學組成物 (pharmaceutical composition)，例如一個具有範圍在 4 至 7 酸鹼值 (pH) 的水溶液，包含溶解一個此處描述之一個具有化學式(I)『達雷納新(darinaparsin)』結構的化合物的結晶製劑於水中《亦即，注射用水》的水溶液；並且可選擇地調整其酸鹼值。

[0010] 在某些具體模式例中，本發明提供一個方法，用來製備一個凍晶注射劑 (lyophilisate)，該凍晶注射劑包含一個具有化學式(I)『達雷納新

(darinaparsin)』結構的化合物的水溶液並且冷凍乾燥該水溶液。

[0011] 從以下更詳細的說明，將使本發明其他的目標、特點、和優勢更清楚顯現，但是應該理解，詳細說明和特定實例僅是用來描述，因為在本發明精神和範圍內的各種變化和修改，對熟知本領域技術之專業者而言，是顯而易見的。

### 【圖式簡單說明】

[0012] 圖一描繪依據實施例 1 內容的一個化學式(I)的化合物的結晶製劑的一個微差掃描量熱法 (differential scanning calorimetry (DSC)) 溫度記錄圖 (thermogram)；係使用一個 TA Instrument 2920 微差掃描熱卡計 (TA Instrument 2920 differential scanning calorimeter)，以每分鐘 $^{\circ}\text{C}$  ( $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) 掃描  $25\text{-}250^{\circ}\text{C}$ 。

[0013] 圖二描繪依據實施例 1 內容的一個化學式(I)的化合物的結晶製劑的一個粉末 X 射線繞射 (powder X-ray diffraction (PXRD)) 圖樣；係以  $2\theta$  幾何形狀轉動，掃描角度  $2.5^{\circ}\text{-}40^{\circ} 2\theta$ ，使用 Shimadzu XRD-6000 X 射線繞射儀 (X-ray powder diffractometer) 所記錄者。

### 【實施方式】

[0014] 於本發明的某些具體模式例中，達雷納新 (darinaparsin) 或其一個

藥劑學可接受鹽類的一個結晶體具有一個熔點，範圍在 190-200°C，亦即，在 190-198 °C 的範圍或甚至在 191-196 °C 的範圍。

[0015] 本發明更進一步提供藥劑組成物包括使用一個具有化學式(I)的結構的化合物或其一個藥劑學可接受鹽類的一個結晶體，以及一個藥劑學可接受的稀釋劑 (diluent) 或載體 (carrier)。於某些具體模式例中，藥劑組成物是一個水溶液，具有一個約大於 4 或甚至約大於 5 的酸鹼值，在有些具體模式例中則在約 4 至約 8 的範圍內；在其他具體模式例中則從約 5 至約 8，有些具體模式例則在約 4 至約 7、或者有些具體模式例則在約 5 至約 7。

[0016] 於某些具體模式例中，係提供一個製備一個藥劑組成物的方法，其中該組成物是一個具有一個如前述酸鹼值之水溶液，藥劑組成物包含一個具有化學式(I)的結構的化合物或其一個藥劑學可接受鹽類；這樣的一個方法包含將結晶體溶解於注射用水並可選擇地調整其酸鹼值，該酸鹼值可用藥劑學可接受的鹼或酸例如氫氧化鈉或鹽酸加以調整。

[0017] 於某些具體模式例中，本發明係有關於包含一個具有化學式(I)結構之化合物或其一個藥劑學可接受鹽類的一個結晶體的藥劑組成物，其中該組成物的水分含量 (moisture content) 係低於約 10%、低於約 7%、低於約 5%、低於約 3%、或甚至低於約 2%。在某些這類的具體模式例中，該藥劑組成物係一個凍晶注射劑 (lyophilisate)。

約 740、約 760、約 780、約 800、或約 900 分鐘；有些具體模式例中，該組成物維持在一個某溫度和壓力約 600 至約 900 分鐘。

[0024] 本發明的另一個面向係提供一個治療癌症的程序，包含投與一個治療上有效數量 (therapeutically effective amount) 的一個結晶體的一個化合物，該化合物具有一個化學式(I)的結構或其一個藥劑學可接受鹽類。

[0025] 本發明也有關於一個化合物的一個結晶體的應用，該化合物具有一個化學式(I)的結構或其一個藥劑學可接受鹽類，應用於一個癌症治療藥品的製造。

[0026] 於某些具體模式例中，癌症係選自一個實性腫瘤 (solid tumor) 例如腦、肺、肝臟、脾臟、腎臟、淋巴節 (lymph node)、小腸、胰臟、血液細胞 (blood cells)、骨骼、大腸、胃、乳房、子宮內膜 (endometrium)、前列腺、睪丸、卵巢、中樞神經系統、皮膚、頭頸部、食道、或骨髓之癌症；或一個血液癌症 (hematological cancer) 例如白血病 (leukemia)、急性前骨髓性細胞白血病 (acute promyelocytic leukemia)、淋巴瘤 (lymphoma)、多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)、骨髓發育不良 (myelodysplasia)、骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disease)、或難治性白血病 (refractory leukemia)。於某些這類的具體模式例中，癌症係一個選自急性和慢性白血病的白血病。

[0027] 於某些具體模式例中，癌症係一個淋巴瘤 (lymphoma)，選自非何



杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin' s lymphoma) 和何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin' s lymphoma)；於某些具體模式例中，非何杰金氏淋巴瘤係選自周邊 T 細胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma (PTCL))、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma)、和邊緣區淋巴瘤 (marginal zone lymphoma)；於某些具體模式例中，何杰金氏淋巴瘤係結節硬化性何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin' s nodular sclerosis)。

[0028] 因而，在另一個面向，本發明包含一個治療一個有癌症病人的程序，該程序包括投與該病人一個組成物，組成物包含一個具有化學式(I)結構之化合物或其一個藥劑學可接受鹽類或一個前述之藥劑組成物。於某些具體模式例中，一個化合物的治療上有效數量可能是每公斤 0.1-1000 毫克 (mg/kg)、每公斤 1-500 毫克、或每公斤 10-100 毫克；於特定具體模式例中，該程序包括投與該組成物每週 (weekly)、每週二次 (twice weekly)、或甚至每日 (daily)；有些具體模式例中，更進一步預期該治療程序包括每日多次投與；有些具體模式例中，該程序包含以腸道外給藥 (parenterally) 投與該組成物；於某些具體模式例中，該程序包含每日投與該化合物例如經由注射 (injection) 或灌注 (infusion)。本說明書所描述之可供選擇的投與路徑和程序也可以使用，且投與模式主要是依照癌症的類型和位置而定。於某些具體模式例中，本程序更進一步包含投與一個或多個其他藥劑 (additional agents) 給病人，例示的其他藥劑包括全反式視黃酸 (all-trans-retinoic acid)、9-順式視黃酸 (9-cis retinoic acid)、他米巴羅汀 (Tamibarotene Am-80)、或抗壞血酸 (ascorbic acid)。其他輔助癌症治療的應用例如化學療法

## 申請專利範圍

- 1、一種達雷納新 (darinaparsin) 的結晶體，其中所述之結晶體具有 190-200 °C 之範圍的熔點以及包含下列以  $2\theta$  表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖樣 (X-ray powder diffraction pattern)：約 16.6°、約 17.4°、約 21.4° 和約 25.2°。
- 2、如申請專利範圍第 1 項所述之結晶體，其中所述之熔點係在 190-198°C 之範圍。
- 3、如申請專利範圍第 1 項所述之結晶體，其中所述之熔點係在 191-196°C 之範圍。
- 4、如申請專利範圍第 1 項所述之結晶體，其中所述 X 射線粉末繞射圖樣進一步包含下列以  $2\theta$  表示的峰：約 14.4°、約 19.3°、約 22.0°、約 23.3° 和約 25.0°。
- 5、一種如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項的達雷納新的結晶體之用途，其係用於製造用於治療癌症的醫藥品。
- 6、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中該醫藥品係經口服投與。
- 7、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中該醫藥品進一步包含一個或

多個藥劑或治療。

- 8、如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中所述之一個或多個藥劑或治療係化學治療劑或治療。
- 9、如申請專利範圍第 8 項所述之用途，其中所述之化學治療劑係選自順鉑（cisplatin，CDDP）、卡鉑（carboplatin）、普魯卡巴肼（procarbazine）、氮芥（mechlorethamine）、賽克羅邁得（cyclophosphamide）、喜樹鹼（camptothecin）、異環磷醯胺（ifosfamide）、梅爾法蘭（melphalan）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、白消安（busulfan）、亞硝基脲（nitrosourea）、放線菌素（dactinomycin）、道諾黴素（daunorubicin）、阿黴素（doxorubicin）、博來黴素（bleomycin）、光輝黴素（plicomycin）、絲裂黴素（mitomycin）、依托泊苷（etoposide，VP16）、泰莫西芬（tamoxifen）、雷洛昔芬（raloxifene）、雌激素受體結合劑（estrogen receptor binding agents）、歐洲紫杉醇（docetaxel）、紫杉醇（paclitaxel）、吉西他汀（gemcitabine）、諾維本（navelbine）、法尼蛋白質轉移酶抑制劑（farnesyl-protein transferase inhibitors）、反鉑（transplatinum）、5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil）、長春花新鹼（vincristine）、長春花鹼（vinblastine）和甲氨蝶呤片（methotrexate）。
- 10、如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中所述之一個或多個藥劑或治療係放射線治療，選自  $\gamma$  射線、X 射線、及放射性同位素。

- 11、如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中所述之一個或多個藥劑或治療係免疫治療劑或治療。
- 12、如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中所述之免疫治療劑或治療係抗體。
- 13、如申請專利範圍第 12 項所述之用途，其中所述之抗體係與藥物或毒素（toxin）結合。
- 14、如申請專利範圍第 13 項所述之用途，其中所述之藥物或毒素係選自全反式視黃酸（all-trans retinoic acid）、9-順式視黃酸（9-cis retinoic acid）、他米巴羅汀（Am-80）和抗壞血酸（ascorbic acid）。
- 15、如申請專利範圍第 13 項所述之用途，其中所述之藥物或毒素係選自化學治療劑、放射性核苷酸（radionucleotide）、蓖麻毒蛋白 A 鏈（ricin A chain）、霍亂菌毒素（cholera toxin）和百日咳毒素（pertussis toxin）。
- 16、如申請專利範圍第 15 項所述之用途，其中所述之藥物或毒素係化學治療劑，選自順鉑（CDDP）、卡鉑、普魯卡巴、氮芥、賽克羅邁得、喜樹鹼、異環磷醯胺、梅爾法蘭、苯丁酸氮芥、白消安、亞硝基脲、放線菌素、道諾黴素、阿黴素、博來黴素、光輝黴素、絲裂黴素、依托

泊昔 (VP16)、泰莫西芬、雷洛昔芬、雌激素受體結合劑、歐洲紫杉醇、紫杉醇、吉西他汀、諾維本、法尼蛋白質轉移酶抑制劑、反鉑、5-氟尿嘧啶、長春花新鹼、長春花鹼和甲氨蝶呤片。

17、如申請專利範圍第 12 項所述之用途，其中所述之抗體標靶選自以下之腫瘤標記物：癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen)、攝護腺特定抗原 (prostate specific antigen)、尿道腫瘤相關抗原 (urinary tumor associated antigen)、胎兒抗原 (fetal antigen)、酪氨酸酶 (p97) (tyrosinase (p97))、基因蛋白質 68 (gp68)、腫瘤相關糖蛋白 72 (TAG-72)、人乳脂肪球 (HMFG)、唾液路易斯抗原 (Sialyl Lewis Antigen)、黏液性癌相關抗原 A (MucA)、黏液性癌相關抗原 B (MucB)、人類胎盤鹼性磷酸酶 (PLAP)、雌激素受體 (estrogen receptor)、層黏連蛋白受體 (laminin receptor)、人類表皮生長因子受體 (*erb B*) 和 p155。

18、如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中所述之一個或多個藥劑或治療係基因治療。

19、如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中所述之一個或多個藥劑或治療係手術。

20、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中所述之癌症包含實性腫瘤。

- 21、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中所述之癌症係腦、肺臟、肝臟、脾臟、腎臟、淋巴節 (lymph node)、小腸、胰臟、血液細胞 (blood cells)、骨骼、大腸、胃、乳房、子宮內膜 (endometrium)、前列腺、睪丸、卵巢、中樞神經系統、皮膚、頭頸部、食道或骨髓之癌症。
- 22、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中所述之癌症係血液癌症。
- 23、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中所述之癌症係白血病 (leukemia)、淋巴瘤 (lymphoma)、多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)、骨髓發育不良 (myelodysplasia) 或難治性白血病 (refractory leukemia)。
- 24、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中所述之癌症係急性前骨髓性細胞白血病 (acute promyelocytic leukemia)。
- 25、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中所述之癌症係非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)。
- 26、如申請專利範圍第 25 項所述的用途，其中非何杰金氏淋巴瘤係周邊 T 細胞淋巴癌 (peripheral T-cell lymphoma (PTCL))、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma) 或邊緣區淋巴瘤 (marginal zone lymphoma)。

- 27、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中所述之癌症係何杰金氏淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）。
- 28、如申請專利範圍第 27 項所述之用途，其中所述之何杰金氏淋巴瘤係結節硬化性何杰金氏淋巴瘤（Hodgkin's nodular sclerosis）。
- 29、如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中所述達雷納新的結晶體之劑量是每公斤 0.1-1000 毫克（0.1-1000 mg/kg）。
- 30、如申請專利範圍第 29 項所述之用途，其中達雷納新的結晶體之劑量是每公斤 1-500 毫克（1-500 mg/kg）。
- 31、如申請專利範圍第 29 項所述之用途，其中所述達雷納新的結晶體之劑量是每公斤 10-100 毫克（10-100 mg/kg）。
- 32、如申請專利範圍第 29 項所述之用途，其中所述劑量係每日投與。
- 33、如申請專利範圍第 29 項所述之用途，其中所述劑量係以注射方式投與。
- 34、如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中所述之一個或多個藥劑或治療係選自硼替佐米（bortezomib）、德沙美松（dexamethasone）、伊立替康（irinotecan）、奧沙利鉑（oxaliplatin）、5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil）、

索拉非尼 (sorafenib)、全反式視黃酸、9-順式視黃酸、他米巴羅汀 (Am-80) 和抗壞血酸。

35、一種藥劑組成物，包含如申請專利範圍第 1 項至第 4 項之任一項所述之結晶體以及藥劑學可接受之載體或稀釋劑。

36、一種製備一種藥劑組成物的方法，其中該組成物是具有 4 至 7 的 pH 值範圍之水溶液，該方法包含溶解如申請專利範圍第 1 項至第 4 項之任一項所述之結晶體於注射用水中；並選擇性調整其 pH 值。

37、如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中所述之調整 pH 值包含使用氫氧化鈉或鹽酸。

38、一種藥劑組成物，其包含如申請專利範圍第 33 項所述之劑量，其中該水分含量 (moisture content) 係低於 5%。

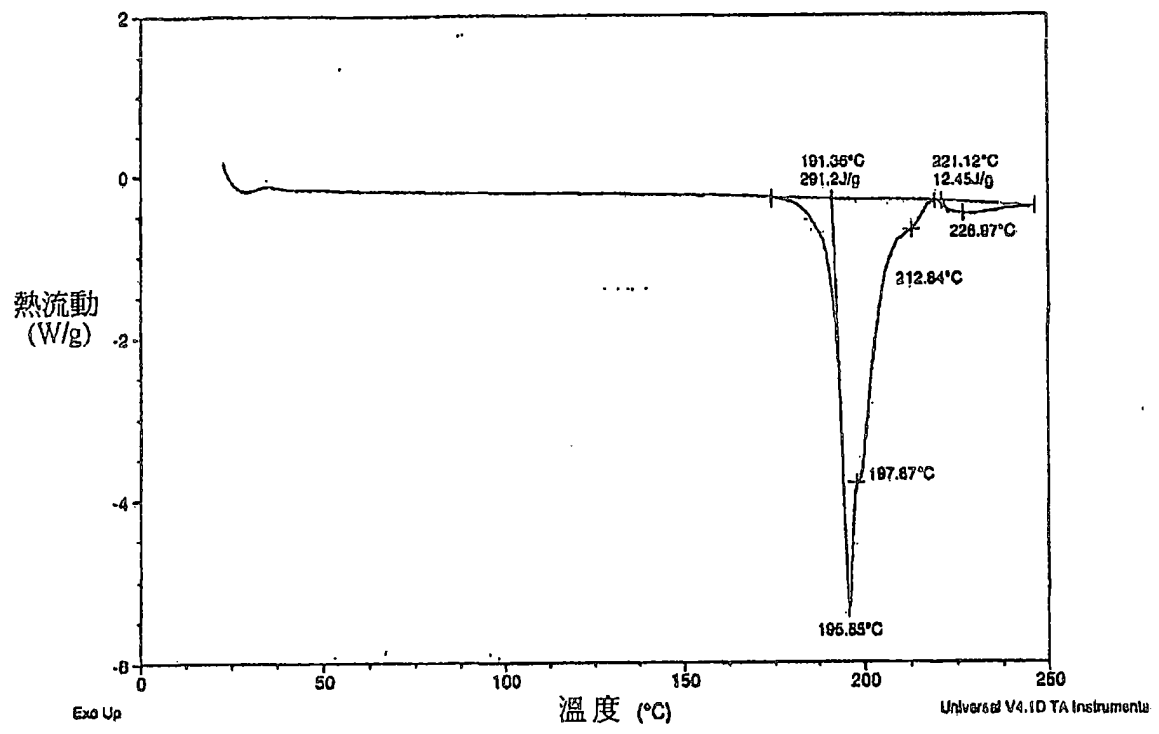
39、一種藥劑組成物，其包含如申請專利範圍第 33 項所述之劑量，其中該水分含量係低於 2%。

40、一種製備凍晶注射劑 (lyophilisate) 的方法，包含製備如申請專利範圍第 1 項至第 4 項之任一項所述之結晶體的水溶液；並且冷凍乾燥該水溶液。



105 9.12.3 修正  
年月日

圖式



圖一

105. 9. 23 修正  
 年 月 日  
 姓名

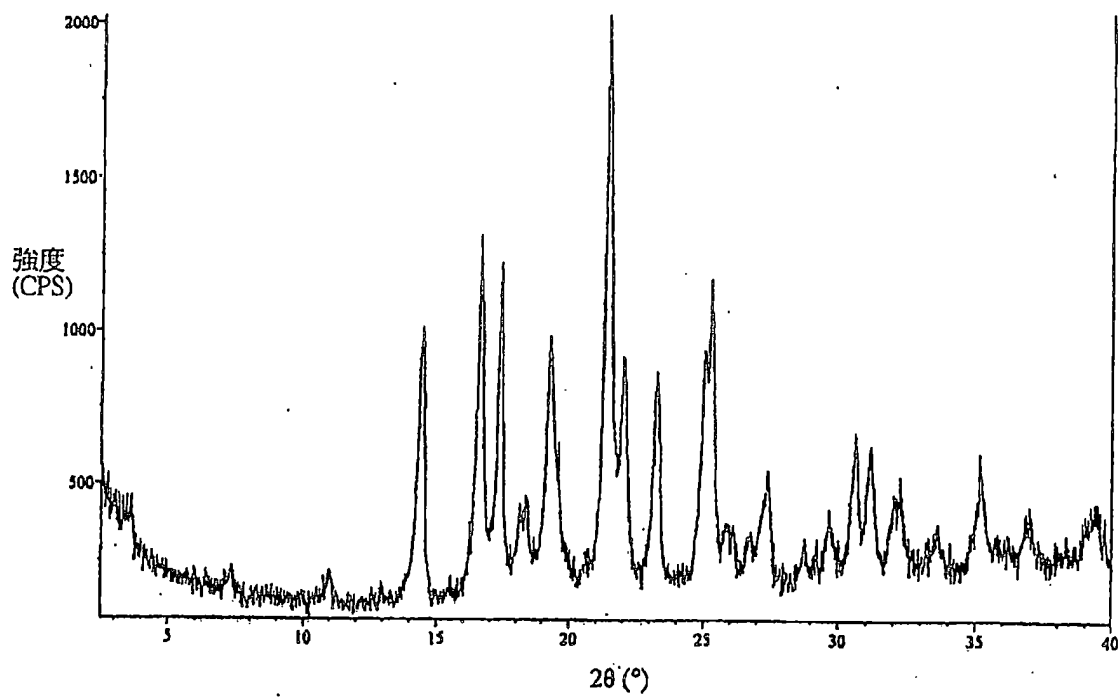


圖 二